

(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
2025 年 3 月 13 日 (13.03.2025)



(10) 国际公布号
WO 2025/051148 A1

(51) 国际专利分类号:

C07D 403/14 (2006.01) C07D 471/18 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01) C07D 403/04 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01) A61P 35/04 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2024/116822

(22) 国际申请日: 2024 年 9 月 4 日 (04.09.2024)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:

202311137601.2 2023年9月5日 (05.09.2023) CN

(71) 申请人: 北京 鞍石 生物 科技 股份 有 限 公 司 (BEIJING AVISTONE BIOTECHNOLOGY CO., LTD.) [CN/CN]; 中国北京市朝阳区利泽中二路2号望京科技园B座5层502, Beijing 100102 (CN)。

(72) 发明人: 薛海 (XUE, Hai); 中国北京市朝阳区利泽中二路2号望京科技园B座5层502, Beijing 100102 (CN)。石和鹏 (SHI, Hepeng); 中国北京市朝阳区利泽中二路2号望京科技园B座5层502, Beijing 100102 (CN)。张培龙 (ZHANG, Peilong); 中国北京市朝阳区利泽中二路2号望京科技园B座5层502, Beijing 100102 (CN)。李祥秋 (LI, Xiangqiu); 中国北京市朝阳区利泽中二路2号望京科技园B座5层502, Beijing 100102 (CN)。兰文丽 (LAN, Wenli); 中国北京市朝阳区利泽中二路2号望京科技园B座5层502, Beijing 100102 (CN)。

(74) 代理人: 北京瑞恒信达知识产权代理事务所 (普通合伙) (LEADING INTELLECTUAL PROPERTY

FIRM); 中国北京市西城区平安里大街28号中海国际中心1802室, Beijing 100034 (CN)。

(81) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MU, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW。

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

根据细则4.17的声明:

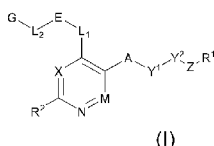
— 关于申请人有权要求在先申请的优先权(细则4.17(iii))

本国际公布:

— 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

(54) Title: NITROGEN-CONTAINING HETEROARYL COMPOUND, AND PREPARATION METHOD THEREFOR AND USE THEREOF

(54) 发明名称: 含氮杂芳基化合物及其制备方法和应用



(I)

(57) Abstract: The present invention relates to a nitrogen-containing heteroaromatic ring compound, and a preparation method therefor and the use thereof. The nitrogen-containing heteroaromatic ring compound has a structure as shown in formula I, wherein the definitions of M, X, A, E, G, Z, L₁, L₂, Y¹, Y², R¹ and R² are as described in the description. The nitrogen-containing heteroaromatic ring compound has an effective and highly selective inhibitory effect on epidermal growth factor receptor 2 (HER2), and thus can be used in the treatment of related diseases induced by HER2 abnormalities, especially in the treatment of cancer diseases.

(57) 摘要: 本发明涉及一种含氮杂芳环化合物及其制备方法和应用, 其中, 含氮杂芳环化合物的结构如式I所示: 其中M、X、A、E、G、Z、L₁、L₂、Y¹、Y²、R¹和R²的定义如说明书所述。该含氮杂芳环化合物对表皮生长因子受体2(HER2)具有高效的和高选择性的抑制作用, 可以用于HER2异常诱导的相关疾病治疗, 尤其是癌症疾病方面的治疗。

WO 2025/051148 A1

含氮杂芳基化合物及其制备方法和应用

技术领域

本发明属于药物技术领域，具体涉及含氮杂芳基化合物及其制备方法和应用。

背景技术

表皮生长因子受体 2(HER2, ErbB2)基因位于 17 号染色体长臂(17q21)，是 ErbB 家族四个成员(EGFR/HER1/ErbB1、HER2/ErbB2、HER3/ErbB3 和 HER4/ErbB4)之一，具有酪氨酸激酶活性。目前尚未发现能与 HER2 直接作用的配体，HER2 可通过与 ErbB 家族的其他成员组成异源二聚体，激活下游 MEK/ERK/MAPK 通路和 PI3K/AKT 旁路进行信号传导，最终促进细胞生长、增殖和分裂等。

HER2 的过度表达(上调)或过度活动(扩增或突变)已证实与许多癌症相关，包括乳腺癌、结肠直肠癌、胃癌、非小细胞肺癌、头颈部癌、卵巢癌、宫颈癌、膀胱癌、食道癌、子宫内膜癌和胶质母细胞瘤。HER2 过表达在肺癌、乳腺癌、胃癌、胆管癌、卵巢癌和子宫内膜癌中的检出率分别约为 2.5%，15%~25%，20%，20%，27%，18%~80%。

HER2 突变在非小细胞肺癌中检出率大约为 2%-4%，其中 20 号外显子插入突变占 HER2 突变的 71%，包括 A772_G775dup(55.0%)、G776delinsVC(8.3%)、G778_P780dup(5.6%)和 G776delinsLC(2.1%)等常见亚型。其他 HER2 突变包括 19 号外显子突变 L755P(1.9%)、21 号外显子突变 V842I(0.7%)、跨膜结构域突变 V659E(4.1%)和 G660D(0.9%)以及胞外区域突变 D277Y(1.9%)、S310F(7.7%)、S310Y(1.9%)和 A466V(1.4%)。此外，研究显示携带 HER2 异常癌症患者在疾病过程中更易发生中枢神经系统转移，大约有 47% HER2 突变的非小细胞肺癌患者发生脑转移，且与不良预后有关。

目前临床上批准用于治疗 HER2 异常的药物包括单克隆抗体(mAbs)(曲妥珠单抗、帕妥珠单抗等)、小分子酪氨酸激酶抑制剂(TKIs)(拉帕替尼、图卡替尼、那来替尼、吡咯替尼等)和抗体偶联药物(ADCs)(恩美曲妥珠单抗、德曲妥珠单抗)。

单克隆抗体和抗体偶联药物对野生型 EGFR 选择性差，且单克隆抗体和抗体偶联药物为大分子药物，不易透过血脑屏障，而且一部分患者使用单克隆抗体(mAbs)一段时间后会产耐药或复发。目前批准的 TKIs 有选择性 TKI(图卡替尼)和非选择性

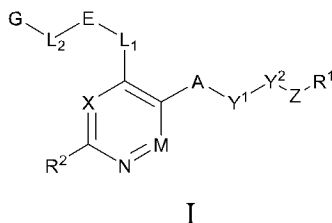
TKIs (拉帕替尼、那来替尼和吡咯替尼), 它们对野生型 HER2 显示出中等的抗肿瘤活性, 但对最常见的 HER2 外显子 20 插入突变效果较差。另外, 非选择性 TKIs 对野生型 EGFR 选择性差, 易发生皮疹、腹泻等不良反应。因此, 开发具有选择性、能透过血脑屏障且对 HER2 外显子 20 插入突变有潜在抑制作用的 HER2 抑制剂的具有重要意义。

发明内容

为了解决现有技术的缺陷, 本发明旨在提供一种含氮杂芳基化合物及其制备方法和应用, 该含氮杂芳基化合物具有良好的抑制 HER2 20 号外显子插入突变活性, 且对野生型 EGFR 选择性较高。

本发明是通过以下技术方案来实现的。

第一方面, 本发明提供具有如下式 I 所示结构的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、消旋体、互变异构体、同位素标记物、氘代物、N-氧化物、前药分子、水合物或溶剂化物:



其中, 在式 I 中,

M 为 N 或 CR³;

X 为 N 或 CR⁴;

A 为 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、3-12 元环烷基、3-12 元杂环基、6-10 元芳基、5-10 元杂芳基、C₁₋₆ 烷氧基、3-12 元环烷基氧基、3-12 元杂环基氧基、3-12 元环烷基-C₁₋₆ 亚烷基-氧基、3-12 元杂环基-C₁₋₆ 亚烷基-氧基、C₁₋₆ 烷基巯基、3-12 元环烷基巯基、3-12 元杂环基巯基、3-12 元环烷基-C₁₋₆ 亚烷基-巯基或 3-12 元杂环基-C₁₋₆ 亚烷基-巯基, 所述 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、3-12 元环烷基、3-12 元杂环基、6-10 元芳基、5-10 元杂芳基、C₁₋₆ 烷氧基、3-12 元环烷基氧基、3-12 元杂环基氧基、3-12 元环烷基-C₁₋₆ 亚烷基-氧基、3-12 元杂环基-C₁₋₆ 亚烷基-氧基、C₁₋₆ 烷基巯基、3-12 元环烷基巯基、3-12 元杂环基巯基、3-12 元环烷基-C₁₋₆ 亚烷基-巯基和 3-12 元杂环基-C₁₋₆ 亚烷基-巯基任选地被一个或者多个 R' 取代;

Y^1 为化学键、 CR^5R^6 、3-12 元环烷基或 3-12 元杂环基，所述 3-12 元环烷基和 3-12 元杂环基任选地被一个或者多个 R' 取代；

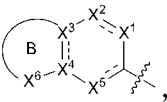
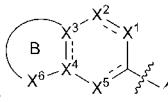
Y^2 为化学键、3-12 元杂环基或 NR^7 ，所述 3-12 元杂环基任选地被一个或者多个 R' 取代；

Z 为 $C(=O)$ 或 $S(O)_2$ ；

L_1 为 NR^8 、 O 、 CR^5R^6 、 S 、 $S(O)$ 或 $S(O)_2$ ；

L_2 为化学键、 O 、 NR^8 、 CR^5R^6 、 $C(=O)$ 、 S 、 $S(O)$ 或 $S(O)_2$ ；

E 为 6-10 元芳基或 5-10 元杂芳基，所述 6-10 元芳基和 5-10 元杂芳基任选地被一个或者多个 R^c 取代；

G 为 , 所述  任选地被一个或多个 R' 取代；

--为无或单键；

B 环为 5-6 元杂芳基、5-7 元杂环基或 5-7 元环烷基；

X^1 为化学键、 N 、 CH 、 CH_2 、 O 、 S 、 $S(O)$ 或 $S(O)_2$ ；

X^2 为 N 、 CH 、 CH_2 、 O 、 S 、 $S(O)$ 或 $S(O)_2$ ；

X^3 和 X^4 各自独立地为 N 或 C ，且 X^3 和 X^4 不同时为 N ， X^1 、 X^2 和 X^3 不同时为 N ；

X^5 为化学键、 N 、 CH 、 CH_2 、 O 、 S 、 $S(O)$ 或 $S(O)_2$ ；

X^6 为 N 、 O 、 S 、 $C(=O)$ 、 $S(O)$ 、 $S(O)_2$ 、 $N(=O)$ 、 $N(O)_2$ 、 N^+-O^- 或 CH ；

R^1 为卤代甲基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、环氧丙烷基或 C_{4-6} 环烯基，所述 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、环氧丙烷基和 C_{4-6} 环烯基任选地被一个或者多个卤素、氰基、 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基、3-12 元环烷基、氘原子、3-12 元杂环基、5-12 元杂芳基、6-12 元芳基、 C_{1-3} 烷氧基- C_{1-3} 烷基-或 NR^aR^b 取代，所述 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基、3-12 元环烷基、3-12 元杂环基、5-12 元杂芳基、6-12 元芳基和 C_{1-3} 烷氧基- C_{1-3} 烷基-任选被一个或者多个 R' 取代；

R^2 为氢原子、氘原子、卤素、氰基、羟基、氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、3-12 元环烷基或 3-12 元杂环基，所述羟基、氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、3-12 元环烷基和 3-12 元杂环基任选被一个或者多个 R' 取代；

R^3 为氢原子、氘原子、卤素、氰基、羟基、氨基、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、3-12 元环烷基、3-12 元杂环基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、3-12 元环烷基氧基、3-12 元杂环基氧基、 R^cR^dN - C_{1-6} 亚烷基-氧基、3-12 元环烷基- C_{1-6} 亚烷基-氧基、3-12 元杂环基- C_{1-6} 亚烷基-氧基、 C_{1-6} 烷基巯基、 C_{1-6} 烷基氨基、二(C_{1-6} 烷基)氨基、

$C(=O)NR^c$ 、 $NR^cC(=O)R^d$ 或 $NR^cC(=O)NR^d$ ，所述羟基、氨基、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、3-12 元环烷基、3-12 元杂环基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、3-12 元环烷基氧基、3-12 元杂环基氧基、 $R^cR^dN-C_{1-6}$ 亚烷基-氧基、3-12 元环烷基- C_{1-6} 亚烷基-氧基、3-12 元杂环基- C_{1-6} 亚烷基-氧基、 C_{1-6} 烷基巯基、 C_{1-6} 烷基氨基和二(C_{1-6} 烷基)氨基任选被一个或者多个 R' 取代；

R^4 为氢原子、卤素、氰基、氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、3-12 元环烷基、3-12 元杂环基、 C_{1-6} 烷氧基、3-12 元环烷基氧基、3-12 元杂环基氧基、 C_{1-6} 烷基巯基、 C_{1-6} 烷基氨基或二(C_{1-6} 烷基)氨基，所述氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、3-12 元环烷基、3-12 元杂环基、 C_{1-6} 烷氧基、3-12 元环烷基氧基、3-12 元杂环基氧基、 C_{1-6} 烷基巯基、 C_{1-6} 烷基氨基和二(C_{1-6} 烷基)氨基任选地被一个或者多个 R' 取代；

R^5 和 R^6 各自独立地为氢原子、卤素、氰基、羟基、氨基、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、3-12 元环烷基、3-12 元杂环基、5-12 元杂芳基、6-10 元芳基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、3-12 元环烷基氧基、3-12 元杂环基氧基、 C_{1-6} 烷基巯基、 C_{1-6} 烷基氨基、二(C_{1-6} 烷基)氨基、氰基- C_{1-6} 烷基-、 C_{1-6} 烷氧基- C_{1-6} 烷基-、3-12 元环烷基- C_{1-6} 烷基-或 3-12 元杂环基- C_{1-6} 烷基-，所述羟基、氨基、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、3-12 元环烷基、3-12 元杂环基、5-12 元杂芳基、6-10 元芳基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、3-12 元环烷基氧基、3-12 元杂环基氧基、 C_{1-6} 烷基巯基、 C_{1-6} 烷基氨基、二(C_{1-6} 烷基)氨基、氰基- C_{1-6} 烷基-、 C_{1-6} 烷氧基- C_{1-6} 烷基-、3-12 元环烷基- C_{1-6} 烷基-和 3-12 元杂环基- C_{1-6} 烷基-任选地被一个或者多个 R' 取代；

或 R^5 与 R^6 和所连接的 C 原子一起形成 3-12 元环烷基或 3-12 元杂环基，所述 3-12 元环烷基和 3-12 元杂环基任选地被一个或者多个 R' 取代；

R^7 为氢原子、 C_{1-6} 烷基、3-12 元环烷基、3-12 元杂环基、 C_{1-6} 卤代烷基、5-12 元杂芳基或 6-12 元芳基，所述 C_{1-6} 烷基、3-12 元环烷基、3-12 元杂环基、 C_{1-6} 卤代烷基、5-12 元杂芳基和 6-12 元芳基任选地被一个或者多个 R' 取代；

R^8 为氢原子、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、氰基- C_{1-6} 烷基-或羟基 C_{1-6} 烷基；

R^a 和 R^b 各自独立地为氢原子、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、3-12 元环烷基、3-12 元杂环基、3-12 元环烷基- C_{1-4} 烷基-、3-12 元杂环基- C_{1-4} 烷基-、 C_{1-4} 烷氧基- C_{1-4} 烷基-或卤代 C_{1-4} 烷基，所述 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、3-12 元环烷基、3-12 元杂环基、3-12 元环烷基- C_{1-4} 烷基-、3-12 元杂环基- C_{1-4} 烷基-、 C_{1-4} 烷氧基- C_{1-4} 烷基-和卤代 C_{1-4} 烷基任选地被一个或者多个 R' 取代；

或 R^a 与 R^b 和所连接的 N 原子一起形成 3-12 元杂环基, 所述 3-12 元杂环基任选地被一个或者多个 R' 取代;

R^c 和 R^d 各自独立地为氢原子、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、3-12 元环烷基、3-12 元杂环基、3-12 元环烷基- C_{1-6} 烷基-或 3-12 元杂环基- C_{1-6} 烷基-, 所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、3-12 元环烷基、3-12 元杂环基、3-12 元环烷基- C_{1-6} 烷基-和 3-12 元杂环基- C_{1-6} 烷基-任选被一个或者多个 R' 取代;

R^c 为氘原子、卤素、氰基、硝基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{2-6} 杂烯基、3-12 元饱和或不饱和环烷基、3-12 元饱和或不饱和杂环基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、 OR^{e1} 、 SR^{e1} 、 SOR^{e1} 、 SO_2R^{e1} 、 $C(=O)R^{e1}$ 、 $C(=O)NR^{e1}$ 、 $C(=O)OR^{e1}$ 、 $NR^{e1}R^{e2}$ 、 $NR^{e1}C(=O)R^{e2}$ 、 $OC(=O)R^{e1}$ 、 $SONR^{e1}$ 、 SO_2NR^{e1} 、 $NHS(O)_2R^{e1}$ 、 $NHS(O)R^{e1}$ 、 $NR^{e1}C(=O)OR^{e2}$ 、 $NR^{e1}C(=O)NR^{e2}$ 、 $-(O)(OR^{e1})_2$ 或 $P(O)(R^{e1})_2$, 所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{2-6} 杂烯基、 C_{2-6} 杂炔基、3-12 元饱和或不饱和环烷基、3-12 元饱和或不饱和杂环基、 C_{1-6} 卤代烷基和 C_{1-6} 卤代烷氧基任选地被一个或者多个 R' 取代;

R^{e1} 和 R^{e2} 各自独立地为氢原子、氘原子、 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基、3-12 元环烷基、3-12 元杂环基或 R^{e1} 和 R^{e2} 与连接的 N 原子一起形成 3-12 元杂环基;

R' 各自独立地为氘原子、卤素、氰基、羟基、氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、卤代 C_{1-4} 烷基、氘代 C_{1-6} 烷基、3-12 元环烷基、3-12 元杂环基、 C_{1-4} 烷基氨基、二(C_{1-4} 烷基)氨基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基- C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基或氧代(=O)。

在某些实施方式中, 在式 I 中, M 为 N 或 CR^3 ;

R^3 为氢原子、氘原子、F、Cl、Br、氰基、羟基、氨基、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、3-12 元环烷基、3-12 元杂环基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、3-12 元环烷基氧基、3-12 元杂环基氧基、 $R^cR^dN-C_{1-6}$ 亚烷基-氧基、3-12 元环烷基- C_{1-6} 亚烷基-氧基、3-12 元杂环基- C_{1-6} 亚烷基-氧基、 C_{1-6} 烷基巯基、 C_{1-6} 烷基氨基、二(C_{1-6} 烷基)氨基、 $C(=O)NR^c$ 、 $NR^cC(=O)R^d$ 或 $NR^cC(=O)NR^d$, 所述羟基、氨基、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、3-12 元环烷基、3-12 元杂环基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、3-12 元环烷基氧基、3-12 元杂环基氧基、 $R^cR^dN-C_{1-6}$ 亚烷基-氧基、3-12 元环烷基- C_{1-6} 亚烷基-氧基、3-12 元杂环基- C_{1-6} 亚烷基-氧基、 C_{1-6} 烷基巯基、 C_{1-6} 烷基氨基和二(C_{1-6} 烷基)氨基任选被一个或者多个 R' 取代;

R^c 和 R^d 各自独立地为氢原子、甲基、乙基、异丙基或环丙基任选被一个或者多个 R' 取代；

R' 为氘原子、F、Cl、氟基、羟基、氨基、甲基、乙基、二氟甲基、三氟甲基、甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基或氧代(=O)；

优选地，在式 I 中，M 为 N 或 CR^3 ；

R^3 为氢原子、氘原子、F、Cl、Br、氟基、羟基、氨基、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、3-12 元杂环基氧基、 $R^cR^dN-C_{1-6}$ 亚烷基-氧基、3-12 元杂环基- C_{1-6} 亚烷基-氧基、 C_{1-6} 烷基巯基、 C_{1-6} 烷基氨基或 $NR^cC(=O)R^d$ ，所述羟基、氨基、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、3-12 元杂环基氧基、 $R^cR^dN-C_{1-6}$ 亚烷基-氧基、3-12 元杂环基- C_{1-6} 亚烷基-氧基、 C_{1-6} 烷基巯基、 C_{1-6} 烷基氨基和 $NR^cC(=O)R^d$ 任选被一个或者多个氘原子、F、Cl、羟基、甲基、甲氧基或氧代取代。

更优选地，在式 I 中，M 为 N 或 CR^3 ；

R^3 为氢原子、氘原子、F、Cl、Br、氟基、羟基、氨基、甲基、乙基、正丙基、异丙基、二氟甲基、三氟甲基、甲氧基、乙氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、二氟乙氧基、三氟乙氧基、羟基乙氧基、 N',N' -二甲氨基乙氧基、 N' -甲基氨基乙氧基、吗啡啉基-乙氧基、羟基丙氧基、 N',N' -二甲氨基丙氧基、 N' -甲基氨基丙氧基、吗啡啉基-丙氧基、哌嗪-1-基-乙氧基、4-甲基哌嗪-1-基-乙氧基、4-甲基哌嗪-1-基-丙氧基、哌嗪-1-基-丙氧基、吡咯烷-1-基-乙氧基、吡咯烷-1-基-丙氧基、四氢呋喃-3-氧基、甲硫基、甲氨基、乙胺基、乙酰胺基、丙酰胺基、甲氧基乙基、甲氧基乙胺基或甲氧基乙氧基。

在某些实施方式中，在式 I 中，X 为 N 或 CR^4 ；

R^4 为氢原子、卤素、氟基、氨基、甲基、乙基、异丙基、环丙基、甲氧基或环丙氧基，所述氨基、甲基、异丙基、乙基、环丙基、甲氧基和环丙氧基任选地被一个或者多个 R' 取代；

R' 为氘原子、F、Cl、氟基、甲基、乙基、异丙基、环丙基或甲氧基；

优选地，在式 I 中，X 为 N 或 CR^4 ；

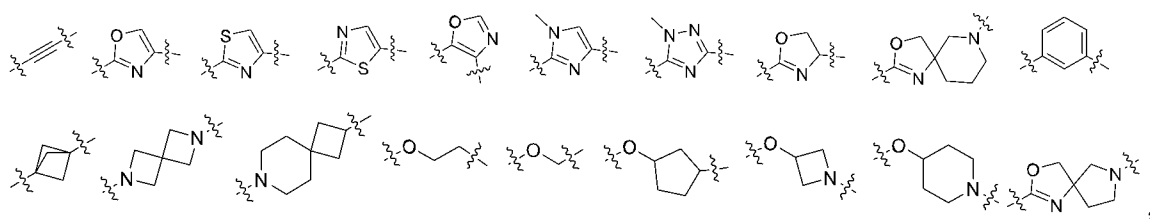
R^4 为氢原子、卤素、氟基、氨基、甲基、乙基、环丙基、甲氧基或环丙氧基，所述氨基、甲基、乙基、环丙基、甲氧基和环丙氧基任选地被一个或者多个 R' 取代；

R' 为氘原子、F、Cl、氟基、甲基、乙基、异丙基、环丙基或甲氧基。

在某些实施方式中，在式 I 中，A 为 C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、3-12 元环烷基、3-12 元杂环基、苯基、5-6 元杂芳基、C₁₋₆ 烷氧基、3-12 元环烷基氧基、3-12 元杂环基氧基、3-12 元环烷基-C₁₋₆ 亚烷基-氧基或 3-12 元杂环基-C₁₋₆ 亚烷基-氧基，所述 C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、3-12 元环烷基、3-12 元杂环基、苯基、5-6 元杂芳基、C₁₋₆ 烷氧基、3-12 元环烷基氧基、3-12 元杂环基氧基、3-12 元环烷基-C₁₋₆ 亚烷基-氧基和 3-12 元杂环基-C₁₋₆ 亚烷基-氧基任选地被一个或者多个 R' 取代；

优选地，A 为乙炔基、丙炔基、2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷、7-氮杂螺[3.5]壬烷、苯基、噁唑基、噁二唑基、噻唑基、异噁唑基、异噻唑基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、吡嗪基、3-氧杂-1,7-二氮杂螺[4.5]癸-1-烯、3-氧杂-1,7-二氮杂螺[4.5]壬-1-烯、4,5-二氢噁唑、乙氧基、丙氧基、哌啶氧基、四氢吡咯氧基、吡啶氧基、环丙氧基、环丁氧基、环戊氧基、环己氧基、哌啶亚甲基氧基或四氢吡咯亚甲基氧基，所述乙炔基、丙炔基、2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷、7-氮杂螺[3.5]壬烷、苯基、噁唑基、噁二唑基、噻唑基、异噁唑基、异噻唑基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、吡嗪基、3-氧杂-1,7-二氮杂螺[4.5]癸-1-烯、3-氧杂-1,7-二氮杂螺[4.5]壬-1-烯、4,5-二氢噁唑、乙氧基、丙氧基、哌啶氧基、四氢吡咯氧基、吡啶氧基、环丙氧基、环丁氧基、环戊氧基、环己氧基、哌啶亚甲基氧基和四氢吡咯亚甲基氧基任选地被一个或者多个 F、Cl、甲基、乙基、异丙基、环丙基、吡啶基、二氟甲基、三氟甲基、二氟乙基、三氟乙基、乙炔基、氰基、二氟甲氧基、三氟甲氧基或甲氧基取代。

更优选地，A 选自以下基团：



任选地被一个或者多个 F、Cl、甲基、乙基、异丙基、环丙基、吡啶基、二氟甲基、三氟甲基、二氟乙基、三氟乙基、乙炔基、氰基、二氟甲氧基、三氟甲氧基或甲氧基取代。

在某些实施方式中，在式 I 中，Y¹ 为化学键、CR⁵R⁶、3-12 元环烷基或 3-12 元杂环基，所述 3-12 元环烷基和 3-12 元杂环基任选地被一个或者多个氟原子、F、Cl、氰基、羟基、氨基、甲基、乙基、异丙基、二氟甲基、三氟甲基、二氟乙基、三氟乙基、甲氧基、甲氨基或二甲氨基取代；

R^5 和 R^6 各自独立地为氢原子、卤素、氰基、羟基、氨基、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、3-12 元环烷基、3-12 元杂环基、5-12 元杂芳基、6-10 元芳基、氰基- C_{1-6} 烷基-、 C_{1-6} 烷氧基- C_{1-6} 烷基-、 C_{1-6} 烷基氨基或 3-12 元环烷基- C_{1-6} 烷基-，所述羟基、氨基、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、3-12 元环烷基、3-12 元杂环基、5-12 元杂芳基、6-10 元芳基、氰基- C_{1-6} 烷基-、 C_{1-6} 烷氧基- C_{1-6} 烷基-、 C_{1-6} 烷基氨基和 3-12 元环烷基- C_{1-6} 烷基-任选地被一个或者多个 F、Cl、甲基、乙基、异丙基、环丙基或甲氧基取代；

或 R^5 和 R^6 与所连接的 C 原子一起形成 3-6 元环烷基或 3-6 元杂环基，所述 3-12 元环烷基和 3-12 元杂环基任选地被一个或者多个 F、Cl、甲基、乙基、异丙基、环丙基或甲氧基取代；

优选地，在式 I 中， Y^1 为化学键、 CR^5R^6 、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、吡啶基、四氢吡咯基、哌啶基或吗啉基，所述环丙基、环丁基、环戊基、环己基、吡啶基、四氢吡咯基、哌啶基和吗啉基任选地被一个或者多个氢原子、F、Cl、氰基、羟基、氨基、甲基、乙基、异丙基、二氟甲基、三氟甲基、二氟乙基、三氟乙基、甲氧基、甲氨基或二甲氨基取代；

R^5 和 R^6 各自独立地为氢原子、F、Cl、氰基、羟基、氨基、甲基、乙基、异丙基、二氟甲基、三氟甲基、一氟乙基、二氟乙基、三氟乙基、环丙基、甲氧基甲基、甲氧基乙基、乙腈基、甲氨基、环丙基甲基、苯基或吡啶基，所述羟基、氨基、甲基、乙基、异丙基、二氟甲基、三氟甲基、一氟乙基、二氟乙基、三氟乙基、环丙基、甲氧基甲基、甲氧基乙基、乙腈基、甲氨基、环丙基甲基、苯基和吡啶基任选地被一个或者多个 F、Cl、甲基、乙基、异丙基、环丙基或甲氧基取代；

或 R^5 和 R^6 与所连接的 C 原子一起形成环丙基、环丁基、环戊基、环己基、吡啶基、四氢吡咯基、氧杂环丁基、氧杂环戊基或氧杂环己基，所述环丙基、环丁基、环戊基、环己基、吡啶基、四氢吡咯基、氧杂环丁基、氧杂环戊基和氧杂环己基任选地被一个或者多个 F、Cl、甲基、乙基、异丙基、环丙基或甲氧基取代。

在某些实施方式中，在式 I 中， Y^2 为化学键、3-12 元杂环基或 NR^7 ，所述 3-12 元杂环基任选地被一个或者多个氢原子、F、Cl、氰基、羟基、氨基、甲基、乙基、异丙基、二氟甲基、三氟甲基、二氟乙基、三氟乙基、甲氧基、甲氨基或二甲氨基取代；

R^7 为甲基、乙基、异丙基、环丙基、二氟甲基、三氟甲基、二氟乙基或三氟乙基；

优选地, 在式 I 中, Y^2 为化学键、吡啶基、四氢吡咯基、哌啶基、吗啉基或 NR^7 , 所述吡啶基、四氢吡咯基、哌啶基和吗啉基任选地被一个或者多个氟原子、F、Cl、氰基、羟基、氨基、甲基、乙基、异丙基、二氟甲基、三氟甲基、三氟乙基、甲氧基、甲氨基或二甲氨基取代; R^7 为甲基、乙基、异丙基、环丙基、二氟甲基、三氟甲基、二氟乙基或三氟乙基。

在某些实施方式中, 在式 I 中, Z 为 $C(=O)$ 或 $S(O)_2$ 。

在某些实施方式中, 在式 I 中, L_1 为 NR^8 或 O;

R^8 为氢原子、甲基、乙基、二氟甲基、三氟甲基、二氟乙基、三氟乙基、乙腈基或羟基 C_{1-6} 乙基;

优选地, 在式 I 中, L_1 为 NR^8 ;

R^8 为氢原子、甲基、乙基、二氟甲基、三氟甲基、三氟乙基或乙腈基。

在某些实施方式中, 在式 I 中, L_2 为化学键、O、CH 或 $C(=O)$ 。

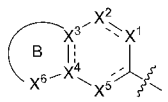
在某些实施方式中, 在式 I 中, E 为苯基或 5-6 元杂芳基, 所述苯基和 5-6 元杂芳基任选地被一个或者多个 R^e 取代;

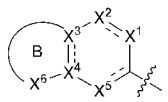
R^e 为氟原子、F、Cl、氰基、硝基、甲基、乙基、异丙基、乙烯、乙炔、环丙基、环丁基、二氟甲基、三氟甲基、二氟乙基、三氟乙基、羟基、甲氧基、乙氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、甲氨基、乙胺基、 $SOCH_3$ 、 SO_2CH_3 、 $C(=O)CH_3$ 、 $C(=O)NCH_3$ 、 $NHC(=O)CH_3$ 、 SO_2NCH_3 、 $P(O)(CH_3)_2$ 或 $P(O)(CH_2CH_3)_2$, 所述甲基、乙基、异丙基、乙烯、乙炔、环丙基、环丁基、二氟乙基、三氟乙基、羟基、甲氧基、乙氧基、甲氨基、乙胺基、 $SOCH_3$ 、 SO_2CH_3 、 $C(=O)CH_3$ 、 $C(=O)NCH_3$ 、 $NHC(=O)CH_3$ 、 SO_2NCH_3 、 $P(O)(CH_3)_2$ 和 $P(O)(CH_2CH_3)_2$ 任选地被一个或者多个 F、Cl、羟基、甲基、乙基、异丙基或环丙基取代;

优选地, 在式 I 中, E 为苯基、吡啶基、嘧啶、哒嗪、吡嗪、噻吩或吡唑, 所述苯基、吡啶基、嘧啶、哒嗪、吡嗪、噻吩和吡唑任选地被一个或者多个 R^e 取代;

R^e 为氟原子、F、Cl、氰基、硝基、甲基、乙基、异丙基、乙烯、乙炔、环丙基、环丁基、二氟甲基、三氟甲基、二氟乙基、三氟乙基、羟基、甲氧基、乙氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、甲氨基、乙胺基、 $SOCH_3$ 、 SO_2CH_3 、 $C(=O)CH_3$ 、 $C(=O)NCH_3$ 、 $NHC(=O)CH_3$ 、

SO₂NCH₃、P(O)(CH₃)₂ 或 P(O)(CH₂CH₃)₂，所述甲基、乙基、异丙基、乙烯、乙炔、环丙基、环丁基、二氟乙基、三氟乙基、羟基、甲氧基、乙氧基、甲氨基、乙胺基、SOCH₃、SO₂CH₃、C(=O)CH₃、C(=O)NCH₃、NHC(=O)CH₃、SO₂NCH₃、P(O)(CH₃)₂ 和 P(O)(CH₂CH₃)₂ 任选地被一个或者多个 F、Cl、羟基、甲基、乙基、异丙基或环丙基取代。



在某些实施方式中，在式 I 中，G 为 ，任选地被一个或多个氘原子、F、Cl、氟基、羟基、氨基、甲基、乙基、氘代甲基、二氟甲基、三氟甲基、二氟乙基、三氟乙基、环丙基、甲氨基、二甲氨基、甲氧基、乙氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、二氟乙氧基或三氟乙氧基取代；

--为无或单键；

B 环为吡咯、咪唑、吡唑、噻唑、噁唑、三氮唑、四氮唑、吡啶、嘧啶、哒嗪、吡嗪或三嗪；

X¹ 为化学键、N、CH、CH₂、S、O、S(O)或 S(O)₂；

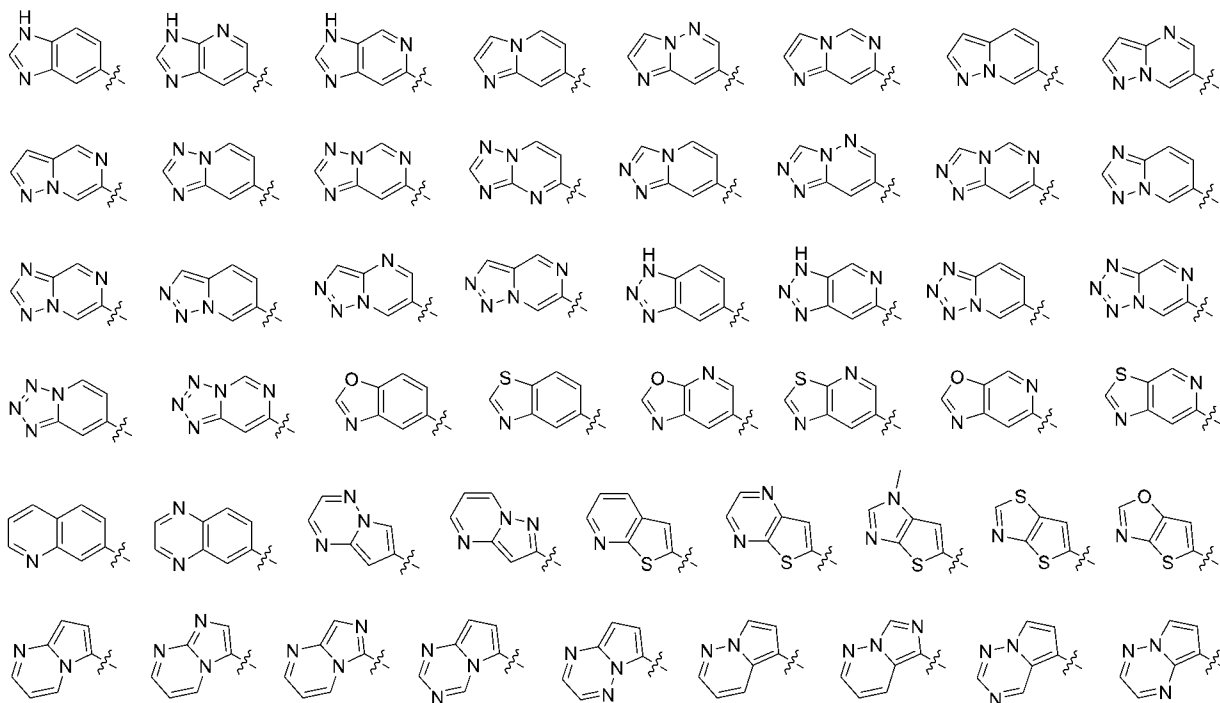
X² 为 N、CH、CH₂、O、S、S(O)或 S(O)₂；

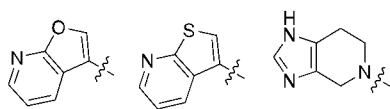
X³ 和 X⁴ 各自独立地为 N 或 C，且 X³ 和 X⁴ 不同时为 N，X¹、X² 和 X³ 不同时为 N；

X⁵ 为化学键、N、CH、CH₂、O 或 S；

X⁶ 为 N、O、S 或 CH；

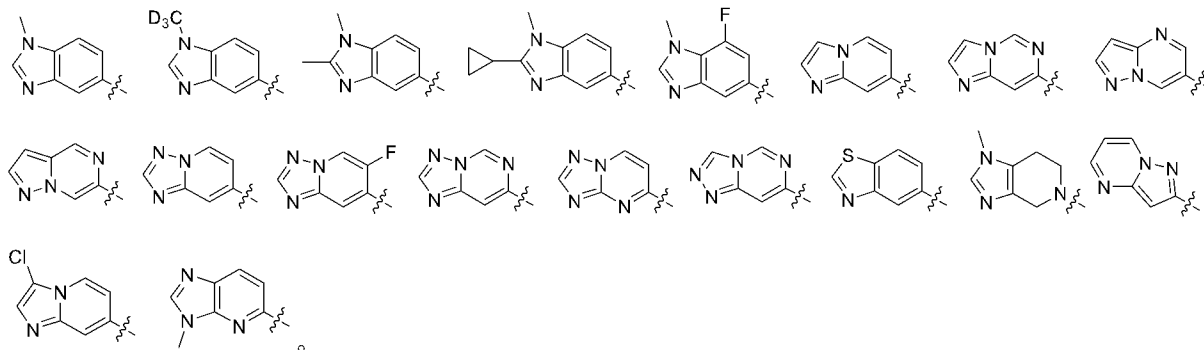
优选地，在式 I 中，G 选自以下基团：





, 任选地被一个或多个氘原子、F、Cl、氟基、羟基、氨基、甲基、氘代甲基、乙基、氘代乙基、二氟甲基、三氟甲基、二氟乙基、三氟乙基、环丙基、甲氨基、二甲氨基、甲氧基、乙氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、二氟乙氧基或三氟乙氧基取代。

更优选地, 在式 I 中, G 选自以下基团:



在某些实施方式中, 在式 I 中, R^1 为卤代甲基、乙烯基、丙烯基、乙炔基、丙炔基、丁炔基、环氧丙烷基、环丁烯基、环戊烯基或环己烯基, 所述卤代甲基、乙烯基、丙烯基、乙炔基、丙炔基、丁炔基、环氧丙烷基、环丁烯基、环戊烯基和环己烯基任选地被一个或者多个 F、Cl、甲基、乙基、环丙基、吡啶基、吡咯烷基、哌啶基、环氧丙烷基、环氧丁烷基、氘原子、苯基、吡啶基或 NR^aR^b 取代, 所述甲基、乙基、环丙基、吡啶基、吡咯烷基、哌啶基、环氧丙烷基、环氧丁烷基、苯基和吡啶基任选地被一个或者多个 R' 取代;

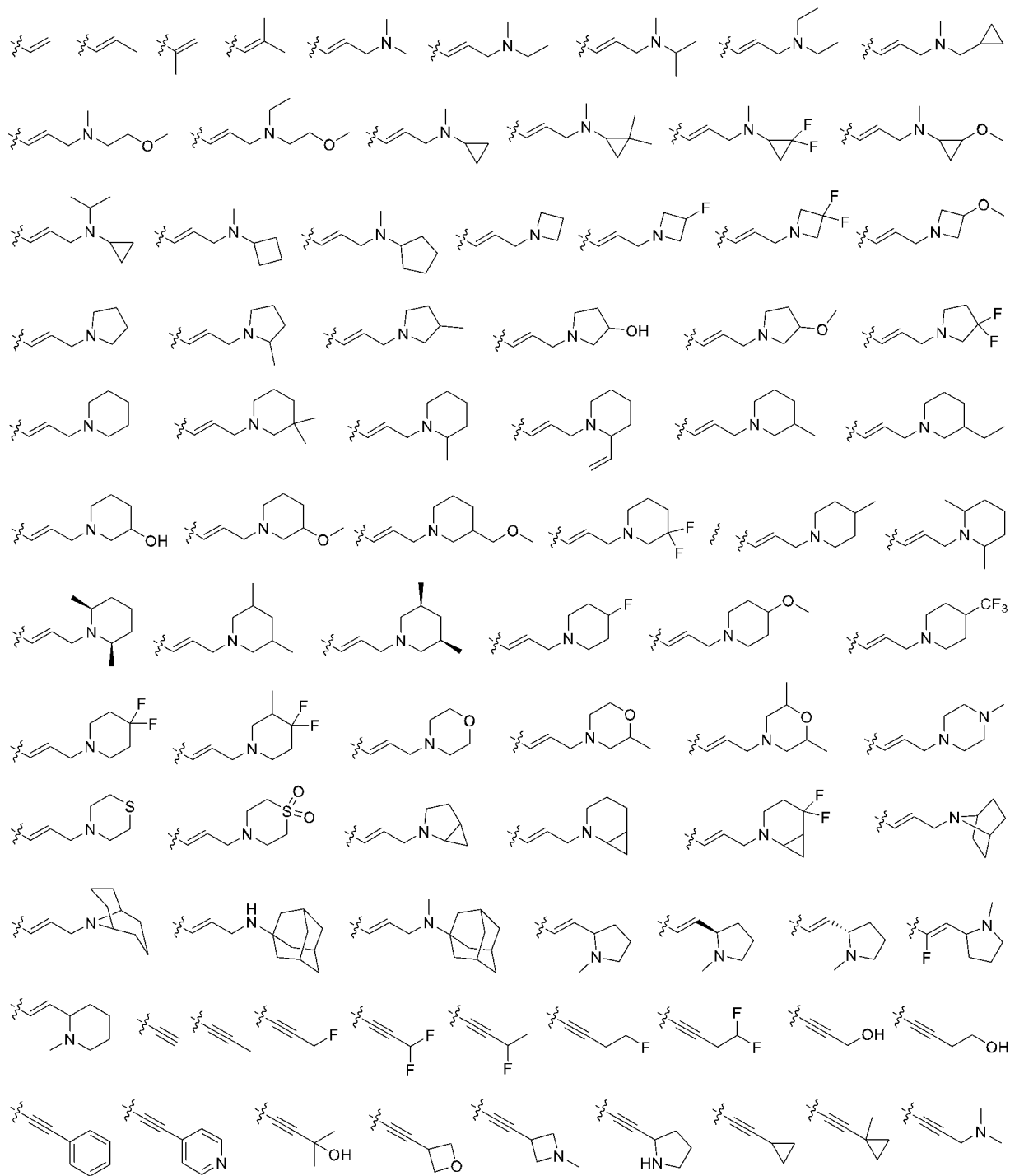
R^a 和 R^b 各自独立地为氢原子、甲基、乙基、异丙基、环丙基、环丁基、环戊基、金刚烷基、甲氧基乙基、环丙基甲基、环丁基甲基、环丙基乙基、环丁基乙基、吡啶基甲基或吡啶基乙基, 所述甲基、乙基、异丙基、环丙基、环丁基、环戊基、金刚烷基、甲氧基乙基、环丙基甲基、环丁基甲基、环丙基乙基、环丁基乙基、吡啶基甲基和吡啶基乙基任选地被一个或者多个 R' 取代;

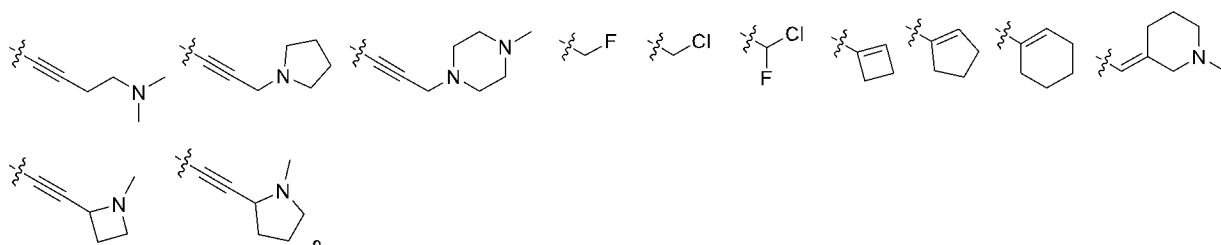
或 R^a 与 R^b 和所连接的 N 原子一起形成吡啶基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、二氧化硫代吗啉基、7-氮杂双环[2.2.1]庚烷基、9-氮杂双环[3.3.1]壬烷基、2-氮杂双环[4.1.0]庚烷基或 2-氮杂双环[3.1.0]己烷基, 所述吡啶基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、二氧化硫代吗啉基、7-氮杂双环[2.2.1]庚烷基、9-氮

杂双环[3.3.1]壬烷基、2-氮杂双环[4.1.0]庚烷基和 2-氮杂双环[3.1.0]己烷基任选地被一个或者多个 R' 取代；

R' 为氕原子、F、Cl、氰基、羟基、氨基、甲基、乙基、乙烯基、乙炔基、氕代甲基、二氟甲基、三氟甲基、二氟乙基、三氟乙基、环丙基、甲氨基、二甲氨基、甲氧基、乙氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、二氟乙氧基、三氟乙氧基或氧代(=O)；

优选地，在式 I 中， R^1 选自以下基团：





在某些实施方式中，在式 I 中， R^2 为氢原子、氘原子、F、Cl、氰基、氨基、 C_{1-4} 烷基或 3-6 元环烷基；

优选地，在式 I 中， R^2 为氢原子、氘原子、F、Cl、氰基、氨基、甲基、乙基、异丙基或环丙基。

在某些具体实施方式中，式 I 中：

M 为 N 或 CR^3 ；

R^3 为氢原子、氘原子、F、Cl、Br、氰基、羟基、氨基、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、3-12 元环烷基、3-12 元杂环基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、3-12 元环烷基氧基、3-12 元杂环基氧基、 $R^c R^d N-C_{1-6}$ 亚烷基-氧基、3-12 元环烷基- C_{1-6} 亚烷基-氧基、3-12 元杂环基- C_{1-6} 亚烷基-氧基、 C_{1-6} 烷基巯基、 C_{1-6} 烷基氨基、二(C_{1-6} 烷基)氨基、 $C(=O)NR^c$ 、 $NR^c C(=O)R^d$ 或 $NR^c C(=O)NR^d$ ，所述羟基、氨基、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、3-12 元环烷基、3-12 元杂环基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、3-12 元环烷基氧基、3-12 元杂环基氧基、 $R^c R^d N-C_{1-6}$ 亚烷基-氧基、3-12 元环烷基- C_{1-6} 亚烷基-氧基、3-12 元杂环基- C_{1-6} 亚烷基-氧基、 C_{1-6} 烷基巯基、 C_{1-6} 烷基氨基和二(C_{1-6} 烷基)氨基任选被一个或者多个 R' 取代；

R^c 和 R^d 各自独立地为氢原子、甲基、乙基、异丙基或环丙基任选被一个或者多个 R' 取代；

X 为 N 或 CR^4 ；

R^4 为氢原子、卤素、氰基、氨基、甲基、乙基、异丙基、环丙基、甲氧基或环丙氧基，所述氨基、甲基、异丙基、乙基、环丙基、甲氧基和环丙氧基任选地被一个或者多个 R' 取代；

A 为 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、3-12 元环烷基、3-12 元杂环基、苯基、5-6 元杂芳基、 C_{1-6} 烷氧基、3-12 元环烷基氧基、3-12 元杂环基氧基、3-12 元环烷基- C_{1-6} 亚烷基-氧基或 3-12 元杂环基- C_{1-6} 亚烷基-氧基，所述 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、3-12 元环烷基、3-12 元杂环基、

苯基、5-6 元杂芳基、C₁₋₆ 烷氧基、3-12 元环烷基氧基、3-12 元杂环基氧基、3-12 元环烷基-C₁₋₆ 亚烷基-氧基和 3-12 元杂环基-C₁₋₆ 亚烷基-氧基任选地被一个或者多个 R' 取代；

Y¹ 为化学键、CR⁵R⁶、3-12 元环烷基或 3-12 元杂环基，所述 3-12 元环烷基和 3-12 元杂环基任选地被一个或者多个氟原子、F、Cl、氟基、羟基、氨基、甲基、乙基、异丙基、二氟甲基、三氟甲基、二氟乙基、三氟乙基、甲氧基、甲氨基或二甲氨基取代；

R⁵ 和 R⁶ 各自独立地为氢原子、卤素、氟基、羟基、氨基、C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷基、3-12 元环烷基、3-12 元杂环基、5-12 元杂芳基、6-10 元芳基、氟基-C₁₋₆ 烷基-、C₁₋₆ 烷氧基-C₁₋₆ 烷基-、C₁₋₆ 烷基氨基或 3-12 元环烷基-C₁₋₆ 烷基-，所述羟基、氨基、C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷基、3-12 元环烷基、3-12 元杂环基、5-12 元杂芳基、6-10 元芳基、氟基-C₁₋₆ 烷基-、C₁₋₆ 烷氧基-C₁₋₆ 烷基-、C₁₋₆ 烷基氨基和 3-12 元环烷基-C₁₋₆ 烷基-任选地被一个或者多个 F、Cl、甲基、乙基、异丙基、环丙基或甲氧基取代；

Y² 为化学键、3-12 元杂环基或 NR⁷，所述 3-12 元杂环基任选地被一个或者多个氟原子、F、Cl、氟基、羟基、氨基、甲基、乙基、异丙基、二氟甲基、三氟甲基、二氟乙基、三氟乙基、甲氧基、甲氨基或二甲氨基取代；

R⁷ 为甲基、乙基、异丙基、环丙基、二氟甲基、三氟甲基、二氟乙基或三氟乙基；

Z 为 C(=O) 或 S(O)₂；

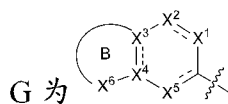
L₁ 为 NR⁸ 或 O；

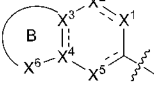
R⁸ 为氢原子、甲基、乙基、二氟甲基、三氟甲基、二氟乙基、三氟乙基、乙腈基或羟基 C₁₋₆ 乙基；

L₂ 为化学键、O、CH 或 C(=O)；

E 为苯基或 5-6 元杂芳基，所述苯基和 5-6 元杂芳基任选地被一个或者多个 R^e 取代；

R^e 为氟原子、F、Cl、氟基、硝基、甲基、乙基、异丙基、乙烯、乙炔、环丙基、环丁基、二氟甲基、三氟甲基、二氟乙基、三氟乙基、羟基、甲氧基、乙氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、甲氨基、乙胺基、SOCH₃、SO₂CH₃、C(=O)CH₃、C(=O)NCH₃、NHC(=O)CH₃、SO₂NCH₃、P(O)(CH₃)₂ 或 P(O)(CH₂CH₃)₂，所述甲基、乙基、异丙基、乙烯、乙炔、环丙基、环丁基、二氟乙基、三氟乙基、羟基、甲氧基、乙氧基、甲氨基、乙胺基、SOCH₃、SO₂CH₃、C(=O)CH₃、C(=O)NCH₃、NHC(=O)CH₃、SO₂NCH₃、P(O)(CH₃)₂ 和 P(O)(CH₂CH₃)₂ 任选地被一个或者多个 F、Cl、羟基、甲基、乙基、异丙基或环丙基取代；



G 为 , 任选地被一个或多个氟原子、F、Cl、氰基、羟基、氨基、甲基、乙基、氟代甲基、二氟甲基、三氟甲基、二氟乙基、三氟乙基、环丙基、甲氨基、二甲氨基、甲氧基、乙氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、二氟乙氧基或三氟乙氧基取代；

--为无或单键；

B 环为吡咯、咪唑、吡唑、噻唑、噁唑、三氮唑、四氮唑、吡啶、嘧啶、哒嗪、吡嗪或三嗪；

X^1 为化学键、N、CH、CH₂、S、O、S(O)或 S(O)₂；

X^2 为 N、CH、CH₂、O、S、S(O)或 S(O)₂；

X^3 和 X^4 各自独立地为 N 或 C，且 X^3 和 X^4 不同时为 N， X^1 、 X^2 和 X^3 不同时为 N；

X^5 为化学键、N、CH、CH₂、O 或 S；

X^6 为 N、O、S 或 CH；或

R^1 为卤代甲基、乙烯基、丙烯基、乙炔基、丙炔基、丁炔基、环氧丙烷基、环丁烯基、环戊烯基或环己烯基，所述卤代甲基、乙烯基、丙烯基、乙炔基、丙炔基、丁炔基、环氧丙烷基、环丁烯基、环戊烯基和环己烯基任选地被一个或者多个 F、Cl、甲基、乙基、环丙基、吡啶基、吡咯烷基、哌啶基、环氧丙烷基、环氧丁烷基、氟原子、苯基、吡啶基或 NR^aR^b 取代，所述甲基、乙基、环丙基、吡啶基、吡咯烷基、哌啶基、环氧丙烷基、环氧丁烷基、苯基和吡啶基任选地被一个或者多个 R' 取代；

R^a 和 R^b 各自独立地为氢原子、甲基、乙基、异丙基、环丙基、环丁基、环戊基、金刚烷基、甲氧基乙基、环丙基甲基、环丁基甲基、环丙基乙基、环丁基乙基、吡啶基甲基或吡啶基乙基，所述甲基、乙基、异丙基、环丙基、环丁基、环戊基、金刚烷基、甲氧基乙基、环丙基甲基、环丁基甲基、环丙基乙基、环丁基乙基、吡啶基甲基和吡啶基乙基任选地被一个或者多个 R' 取代；

或 R^a 与 R^b 和所连接的 N 原子一起形成吡啶基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、二氧化硫代吗啉基、7-氮杂双环[2.2.1]庚烷基、9-氮杂双环[3.3.1]壬烷基、2-氮杂双环[4.1.0]庚烷基或 2-氮杂双环[3.1.0]己烷基，所述吡啶基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、二氧化硫代吗啉基、7-氮杂双环[2.2.1]庚烷基、9-氮杂双环[3.3.1]壬烷基、2-氮杂双环[4.1.0]庚烷基和 2-氮杂双环[3.1.0]己烷基任选地被一个或者多个 R' 取代；

R' 为氘原子、F、Cl、氰基、羟基、氨基、甲基、乙基、异丙基、乙烯基、乙炔基、氘代甲基、二氟甲基、三氟甲基、二氟乙基、三氟乙基、环丙基、甲氨基、二甲氨基、甲氧基、乙氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、二氟乙氧基、三氟乙氧基或氧代(=O)；

R^2 为氢原子、氘原子、F、Cl、氰基、氨基、 C_{1-4} 烷基或 3-6 元环烷基。

在另一些具体实施方式中，在式 I 中：

M 为 N 或 CR^3 ；

R^3 为氢原子、氘原子、F、Cl、Br、氰基、羟基、氨基、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、3-12 元杂环基氧基、 $R^cR^dN-C_{1-6}$ 亚烷基-氧基、3-12 元杂环基- C_{1-6} 亚烷基-氧基、 C_{1-6} 烷基巯基、 C_{1-6} 烷基氨基或 $NR^cC(=O)R^d$ ，所述羟基、氨基、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、3-12 元杂环基氧基、 $R^cR^dN-C_{1-6}$ 亚烷基-氧基、3-12 元杂环基- C_{1-6} 亚烷基-氧基、 C_{1-6} 烷基巯基、 C_{1-6} 烷基氨基和 $NR^cC(=O)R^d$ 任选被一个或者多个氘原子、F、Cl、羟基、甲基、甲氧基或氧代取代；

X 为 N 或 CR^4 ；

R^4 为氢原子、卤素、氰基、氨基、甲基、乙基、环丙基、甲氧基或环丙氧基，所述氨基、甲基、乙基、环丙基、甲氧基和环丙氧基任选地被一个或者多个 R' 取代；

R' 为氘原子、F、Cl、氰基、甲基、乙基、异丙基、环丙基或甲氧基；

A 为乙炔基、丙炔基、2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷、7-氮杂螺[3.5]壬烷、苯基、噁唑基、噁二唑基、噻唑基、异噁唑基、异噻唑基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、吡嗪基、3-氧杂-1,7-二氮杂螺[4.5]癸-1-烯、3-氧杂-1,7-二氮杂螺[4.5]壬-1-烯、4,5-二氢噁唑、乙氧基、丙氧基、哌啶氧基、四氢吡咯氧基、吡啶氧基、环丙氧基、环丁氧基、环戊氧基、环己氧基、哌啶亚甲基氧基或四氢吡咯亚甲基氧基，所述乙炔基、丙炔基、2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷、7-氮杂螺[3.5]壬烷、苯基、噁唑基、噁二唑基、噻唑基、异噁唑基、异噻唑基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、吡嗪基、3-氧杂-1,7-二氮杂螺[4.5]癸-1-烯、3-氧杂-1,7-二氮杂螺[4.5]壬-1-烯、4,5-二氢噁唑、乙氧基、丙氧基、哌啶氧基、四氢吡咯氧基、吡啶氧基、环丙氧基、环丁氧基、环戊氧基、环己氧基、哌啶亚甲基氧基和四氢吡咯亚甲基氧基任选地被一个或者多个 F、Cl、甲基、乙基、异丙基、环丙基、吡啶基、二氟甲基、三氟甲基、二氟乙基、三氟乙基、乙炔基、氰基、二氟甲氧基、三氟甲氧基或甲氧基取代；

Y^1 为化学键、 CR^5R^6 、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、吡啶基、四氢吡咯基、哌啶基或吗啉基，所述环丙基、环丁基、环戊基、环己基、吡啶基、四氢吡咯基、哌啶基和吗啉基任选地被一个或者多个氟原子、F、Cl、氰基、羟基、氨基、甲基、乙基、异丙基、二氟甲基、三氟甲基、二氟乙基、三氟乙基、甲氧基、甲氨基或二甲氨基取代；

R^5 和 R^6 各自独立地为氢原子、F、Cl、氰基、羟基、氨基、甲基、乙基、异丙基、二氟甲基、三氟甲基、一氟乙基、二氟乙基、三氟乙基、环丙基、甲氧基甲基、甲氧基乙基、乙腈基、甲氨基、环丙基甲基、苯基或吡唑基，所述羟基、氨基、甲基、乙基、异丙基、二氟甲基、三氟甲基、一氟乙基、二氟乙基、三氟乙基、环丙基、甲氧基甲基、甲氧基乙基、乙腈基、甲氨基、环丙基甲基、苯基和吡唑基任选地被一个或者多个 F、Cl、甲基、乙基、异丙基、环丙基或甲氧基取代；

或 R^5 和 R^6 与所连接的 C 原子一起形成环丙基、环丁基、环戊基、环己基、吡啶基、四氢吡咯基、氧杂环丁基、氧杂环戊基或氧杂环己基，所述环丙基、环丁基、环戊基、环己基、吡啶基、四氢吡咯基、氧杂环丁基、氧杂环戊基和氧杂环己基任选地被一个或者多个 F、Cl、甲基、乙基、异丙基、环丙基或甲氧基取代；

Y^2 为化学键、吡啶基、四氢吡咯基、哌啶基、吗啉基或 NR^7 ，所述吡啶基、四氢吡咯基、哌啶基和吗啉基任选地被一个或者多个氟原子、F、Cl、氰基、羟基、氨基、甲基、乙基、异丙基、二氟甲基、三氟甲基、三氟乙基、甲氧基、甲氨基或二甲氨基取代；

R^7 为甲基、乙基、异丙基、环丙基、二氟甲基、三氟甲基、二氟乙基或三氟乙基；

Z 为 $C(=O)$ 或 $S(O)_2$ ；

L_1 为 NR^8 ；

R^8 为氢原子、甲基、乙基、二氟甲基、三氟甲基、三氟乙基或乙腈基；

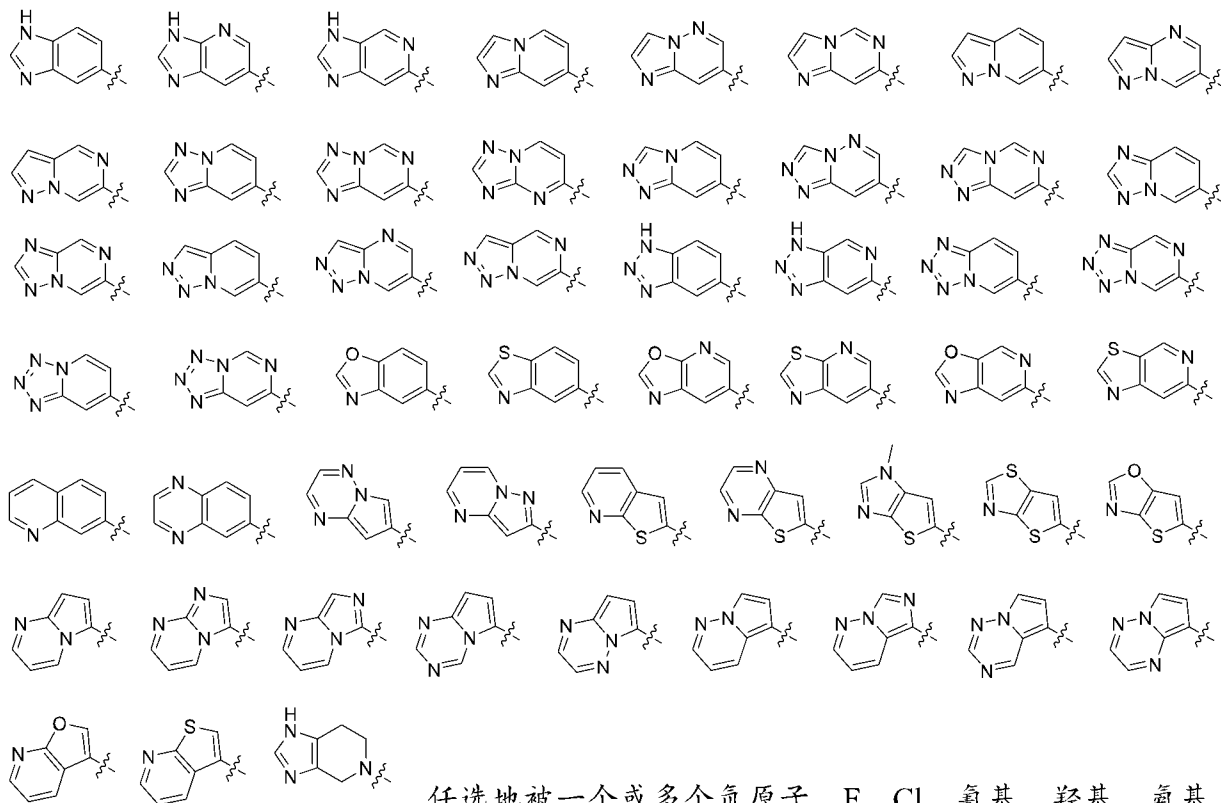
L_2 为化学键、O、CH 或 $C(=O)$ ；

E 为苯基、吡啶基、嘧啶、哒嗪、吡嗪、噻吩或吡唑，所述苯基、吡啶基、嘧啶、哒嗪、吡嗪、噻吩和吡唑任选地被一个或者多个 R^e 取代；

R^e 为氟原子、F、Cl、氰基、硝基、甲基、乙基、异丙基、乙烯、乙炔、环丙基、环丁基、二氟甲基、三氟甲基、二氟乙基、三氟乙基、羟基、甲氧基、乙氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、甲氨基、乙胺基、 $SOCH_3$ 、 SO_2CH_3 、 $C(=O)CH_3$ 、 $C(=O)NCH_3$ 、 $NHC(=O)CH_3$ 、 SO_2NCH_3 、 $P(O)(CH_3)_2$ 或 $P(O)(CH_2CH_3)_2$ ，所述甲基、乙基、异丙基、乙烯、乙炔、环丙基、环丁基、二氟乙基、三氟乙基、羟基、甲氧基、乙氧基、甲氨基、乙胺基、 $SOCH_3$ 、

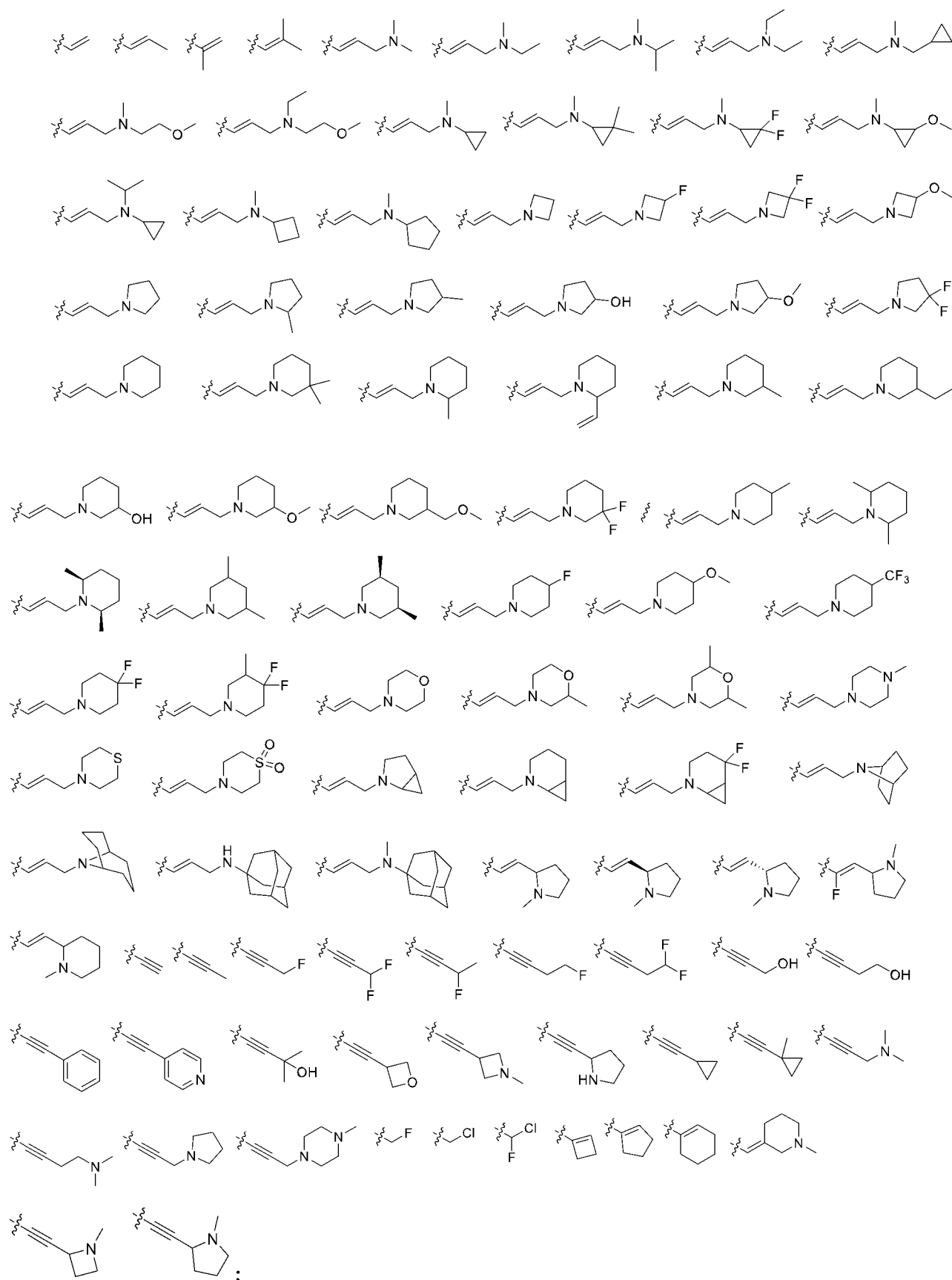
SO_2CH_3 、 $\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NCH}_3$ 、 $\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}_3$ 、 SO_2NCH_3 、 $\text{P}(\text{O})(\text{CH}_3)_2$ 和 $\text{P}(\text{O})(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 任选地被一个或者多个 F、Cl、羟基、甲基、乙基、异丙基或环丙基取代；

G 选自以下基团：



，任选地被一个或多个氘原子、F、Cl、氰基、羟基、氨基、甲基、氘代甲基、乙基、氘代乙基、二氟甲基、三氟甲基、二氟乙基、三氟乙基、环丙基、甲氨基、二甲氨基、甲氧基、乙氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、二氟乙氧基或三氟乙氧基取代；

R^1 选自以下基团：



在又一些具体实施方式中，在式 I 中：

M 为 N 或 CR³；

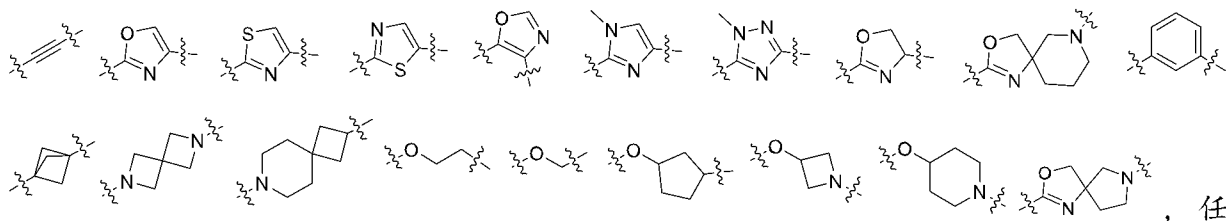
R³ 为氢原子、氟原子、F、Cl、Br、氰基、羟基、氨基、甲基、乙基、正丙基、异丙基、二氟甲基、三氟甲基、甲氧基、乙氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、二氟乙氧基、三氟乙氧基、羟基乙氧基、N',N'-二甲氨基乙氧基、N'-甲基氨基乙氧基、吗啡啉基-乙氧基、羟基丙氧基、N',N'-二甲氨基丙氧基、N'-甲基氨基丙氧基、吗啡啉基-丙氧基、哌嗪-1-基-乙氧基、4-甲基哌嗪-1-基-乙氧基、4-甲基哌嗪-1-基-丙氧基、哌嗪-1-基-丙氧基、吡咯烷-1-基-乙氧基、吡咯烷-1-基-丙氧基、四氢呋喃-3-氧基、甲硫基、甲氨基、乙胺基、乙酰胺基、丙酰胺基、甲氧基乙基、甲氧基乙胺基或甲氧基乙氧基；

X 为 N 或 CR⁴；

R⁴ 为氢原子、卤素、氰基、氨基、甲基、乙基、环丙基、甲氧基或环丙氧基，所述氨基、甲基、乙基、环丙基、甲氧基和环丙氧基任选地被一个或者多个 R' 取代；

R' 为氟原子、F、Cl、氰基、甲基、乙基、异丙基、环丙基或甲氧基；

A 选自以下基团：



任选地被一个或者多个 F、Cl、甲基、乙基、异丙基、环丙基、吡啶基、二氟甲基、三氟甲基、二氟乙基、三氟乙基、乙炔基、氰基、二氟甲氧基、三氟甲氧基或甲氧基取代；

Y¹ 为化学键、CR⁵R⁶、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、吡啶基、四氢吡咯基、哌啶基或吗啡基，所述环丙基、环丁基、环戊基、环己基、吡啶基、四氢吡咯基、哌啶基和吗啡基任选地被一个或者多个氟原子、F、Cl、氰基、羟基、氨基、甲基、乙基、异丙基、二氟甲基、三氟甲基、二氟乙基、三氟乙基、甲氧基、甲氨基或二甲氨基取代；

R⁵ 和 R⁶ 各自独立地为氢原子、F、Cl、氰基、羟基、氨基、甲基、乙基、异丙基、二氟甲基、三氟甲基、一氟乙基、二氟乙基、三氟乙基、环丙基、甲氧基甲基、甲氧基乙基、乙腈基、甲氨基、环丙基甲基、苯基或吡唑基，所述羟基、氨基、甲基、乙基、异丙基、二氟甲基、三氟甲基、一氟乙基、二氟乙基、三氟乙基、环丙基、甲氧基甲基、甲氧基乙基、乙腈基、甲氨基、环丙基甲基、苯基和吡唑基任选地被一个或者多个 F、Cl、甲基、乙基、异丙基、环丙基或甲氧基取代；

或 R⁵ 和 R⁶ 与所连接的 C 原子一起形成环丙基、环丁基、环戊基、环己基、吡啶基、四氢吡咯基、氧杂环丁基、氧杂环戊基或氧杂环己基，所述环丙基、环丁基、环戊基、环己基、吡啶基、四氢吡咯基、氧杂环丁基、氧杂环戊基和氧杂环己基任选地被一个或者多个 F、Cl、甲基、乙基、异丙基、环丙基或甲氧基取代；

Y²为化学键、吡啶基、四氢吡咯基、哌啶基、吗啉基或NR⁷，所述吡啶基、四氢吡咯基、哌啶基和吗啉基任选地被一个或者多个氟原子、F、Cl、氰基、羟基、氨基、甲基、乙基、异丙基、二氟甲基、三氟甲基、三氟乙基、甲氧基、甲氨基或二甲氨基取代；

R^7 为甲基、乙基、异丙基、环丙基、二氟甲基、三氟甲基、二氟乙基或三氟乙基;

Z 为 C(=O);

 L_1 为 $\mathbb{NR}^8$;

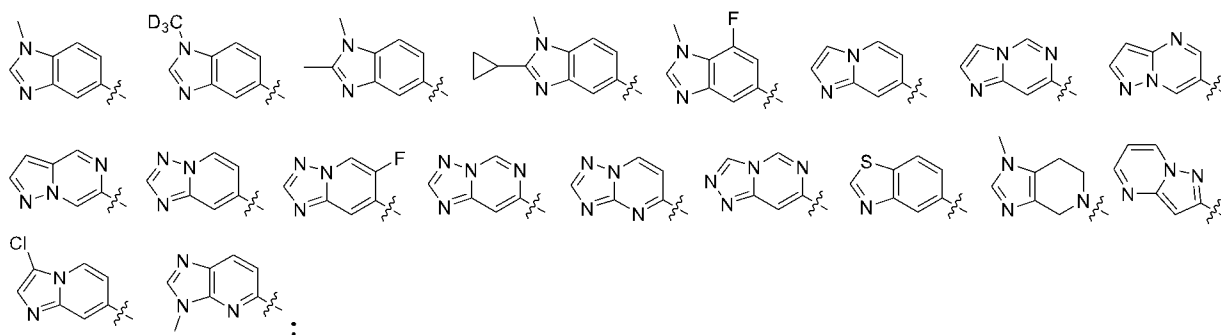
R⁸为氢原子、甲基、乙基、二氟甲基、三氟甲基、三氟乙基或乙腈基；

L_2 为化学键、O、CH 或 C(=O);

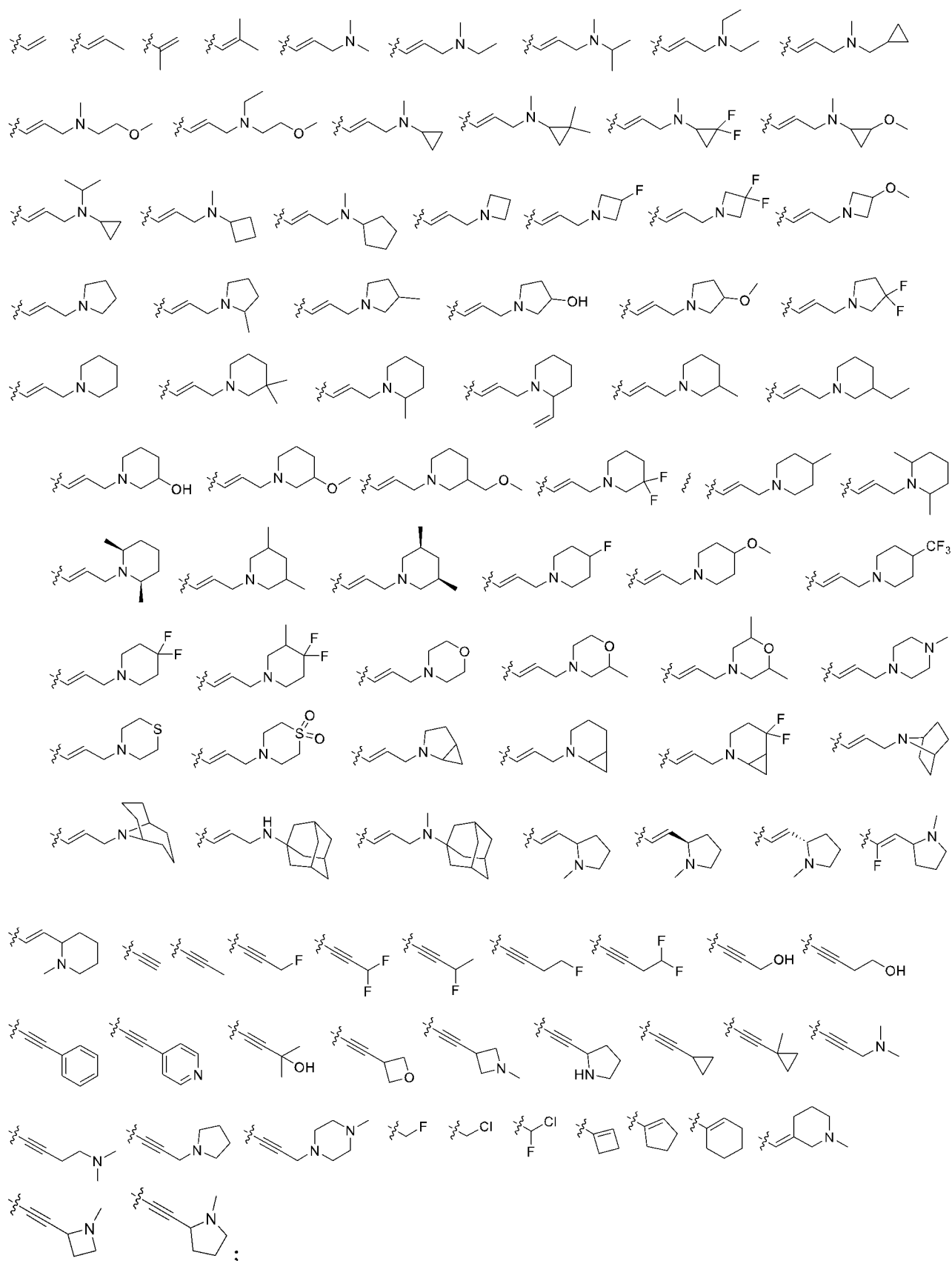
E 为苯基、吡啶基、嘧啶、哒嗪、吡嗪、噻吩或吡唑，所述苯基、吡啶基、嘧啶、哒嗪、吡嗪、噻吩和吡唑任选地被一个或者多个 R^e 取代；

R^o为氟原子、F、Cl、氟基、硝基、甲基、乙基、异丙基、乙烯、乙炔、环丙基、环丁基、二氟甲基、三氟甲基、二氟乙基、三氟乙基、羟基、甲氧基、乙氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、甲氨基、乙胺基、SOCH₃、SO₂CH₃、C(=O)CH₃、C(=O)NCH₃、NHC(=O)CH₃、SO₂NCH₃、P(O)(CH₃)₂或P(O)(CH₂CH₃)₂，所述甲基、乙基、异丙基、乙烯、乙炔、环丙基、环丁基、二氟乙基、三氟乙基、羟基、甲氧基、乙氧基、甲氨基、乙胺基、SOCH₃、SO₂CH₃、C(=O)CH₃、C(=O)NCH₃、NHC(=O)CH₃、SO₂NCH₃、P(O)(CH₃)₂和P(O)(CH₂CH₃)₂任选地被一个或者多个F、Cl、羟基、甲基、乙基、异丙基或环丙基取代；

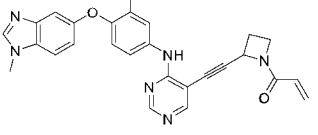
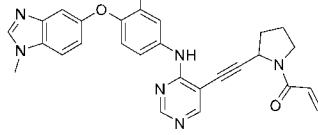
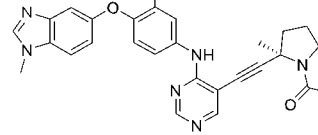
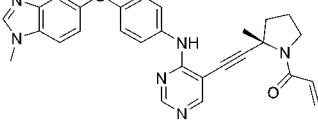
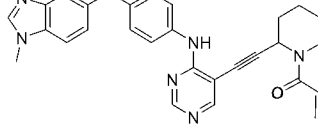
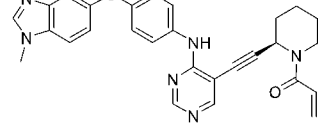
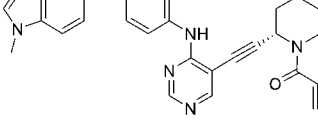
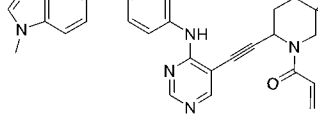
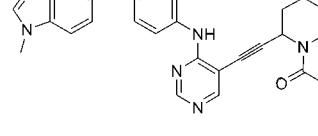
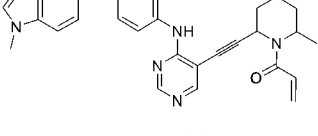
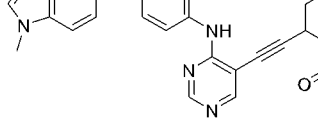
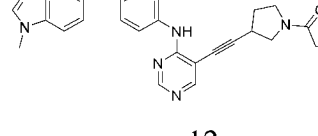
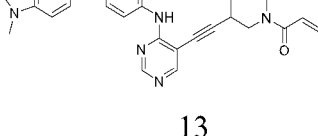
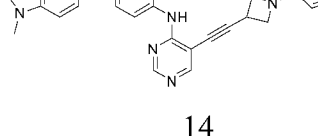
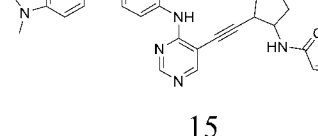
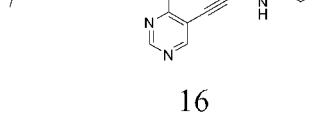
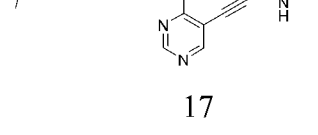
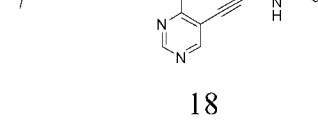
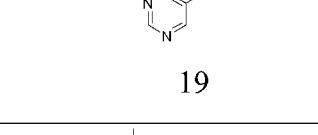
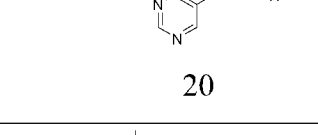
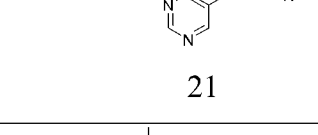
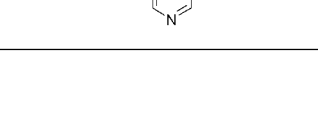
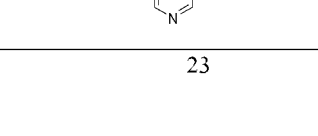
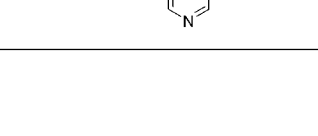
G选自以下基团:

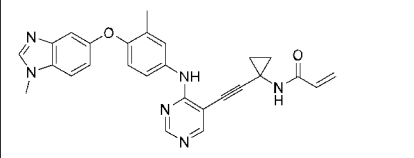
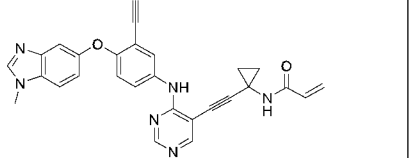
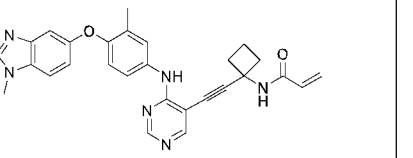
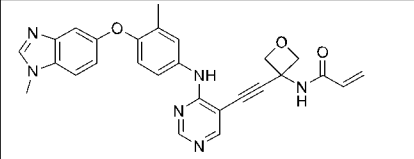
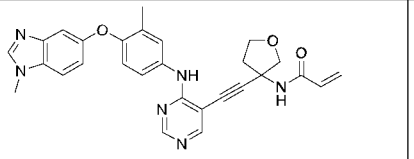
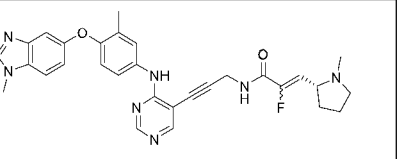
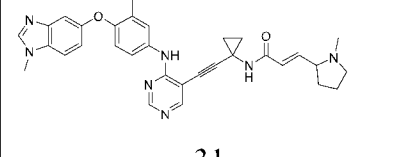
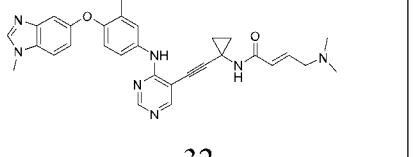
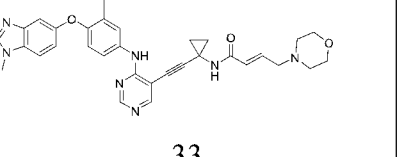
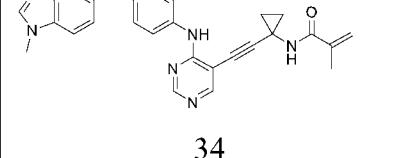
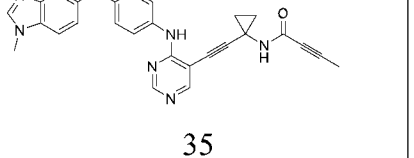
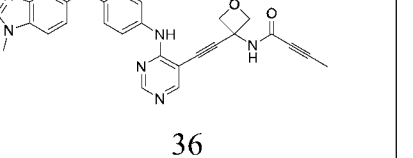
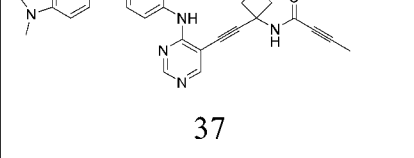
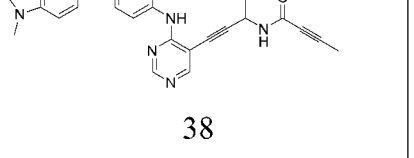
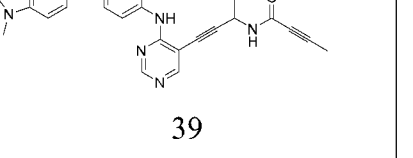
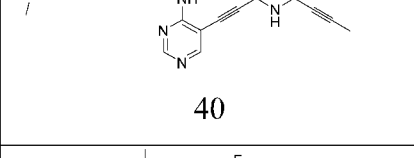
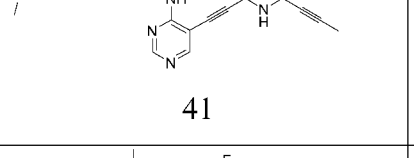
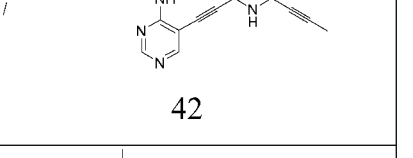
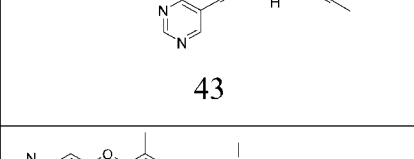
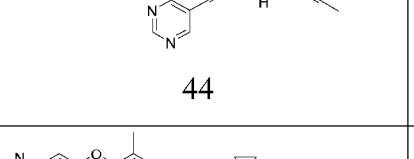
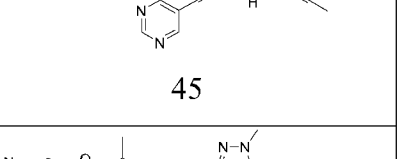
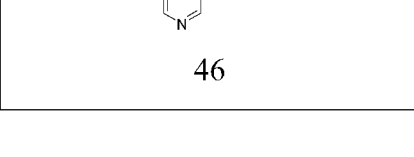
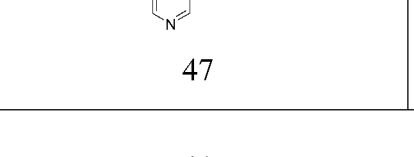
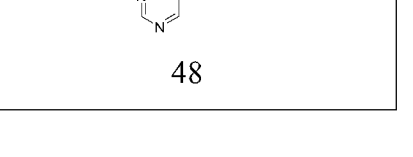


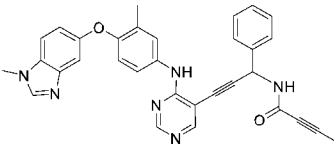
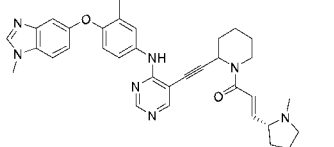
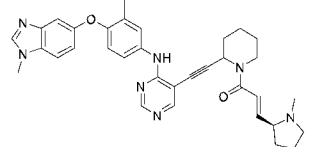
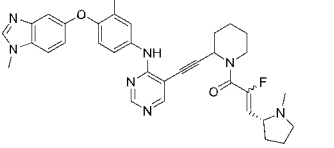
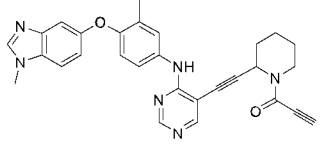
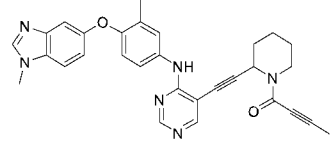
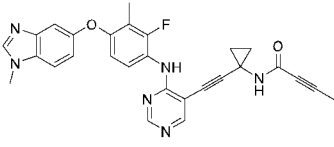
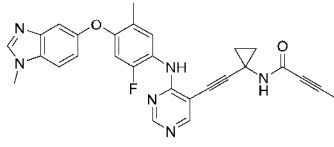
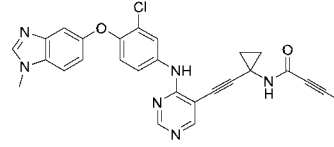
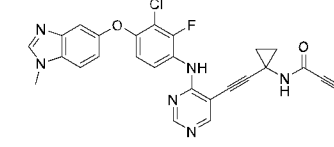
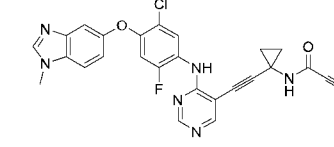
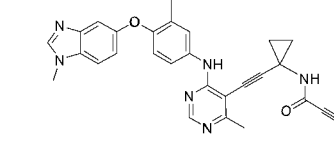
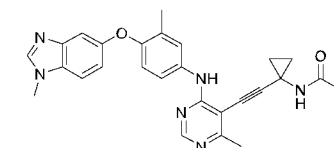
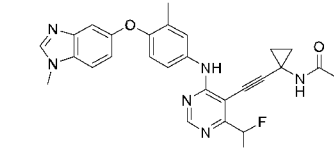
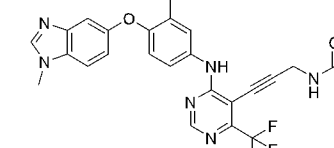
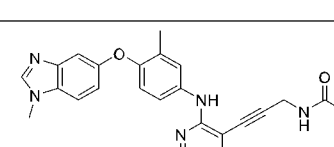
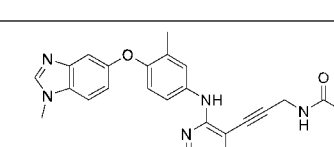
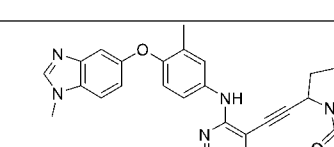
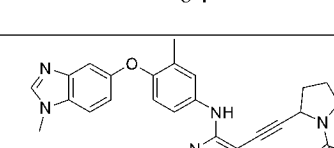
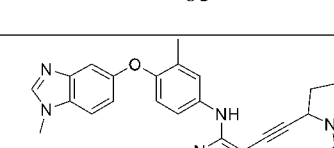
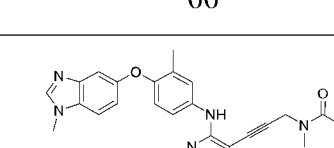
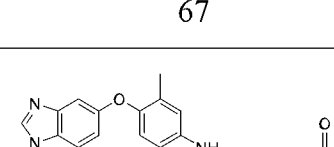
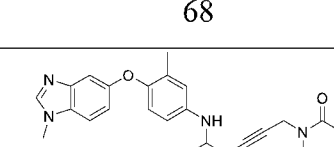
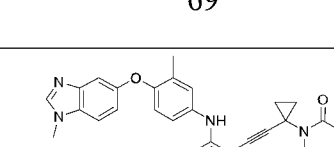
R¹选自以下基团:

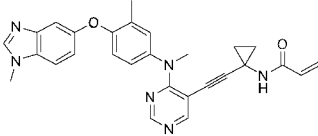
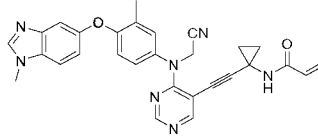
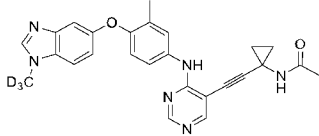
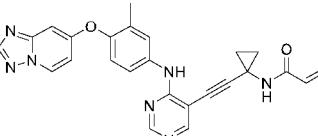
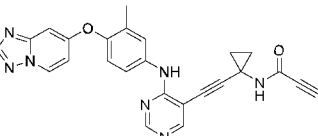
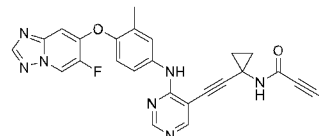
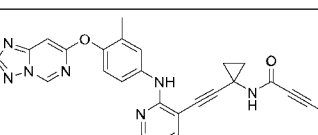
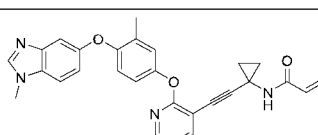
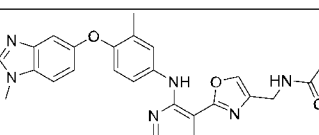
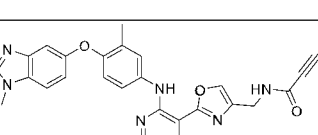
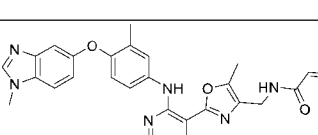
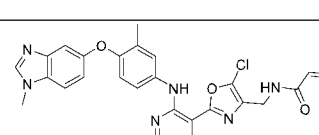
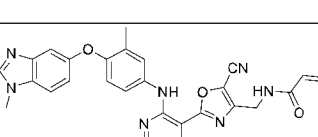
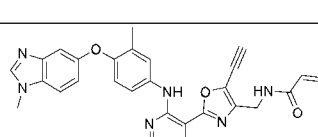
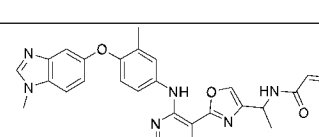
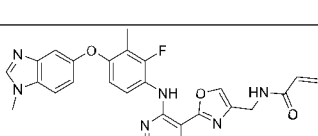
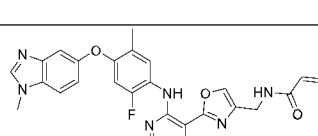
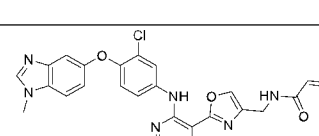
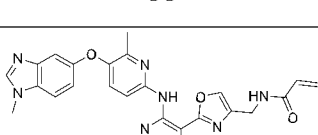
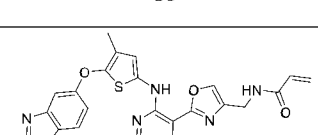
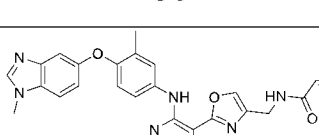
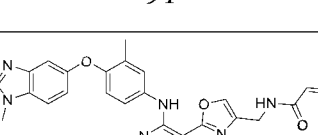
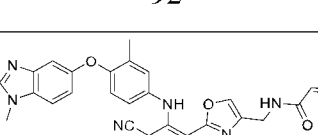
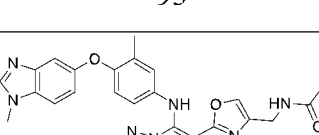


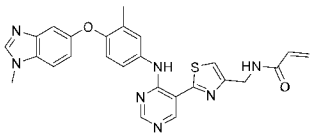
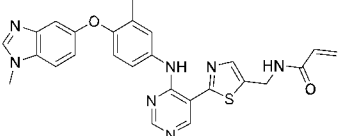
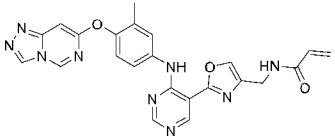
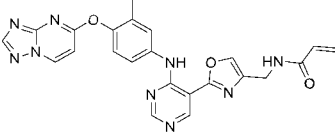
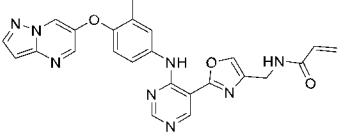
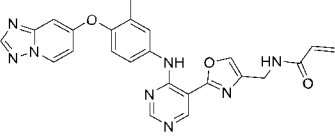
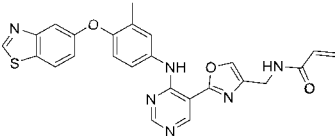
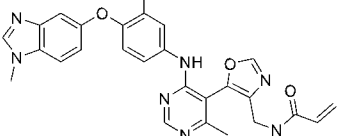
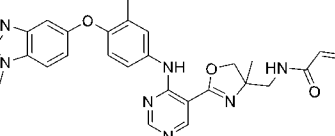
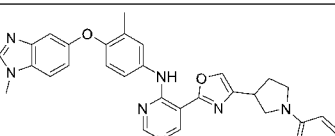
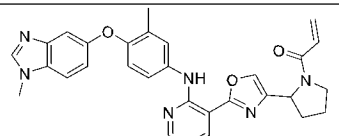
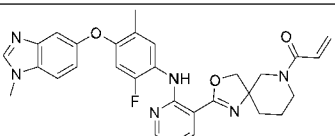
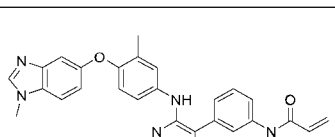
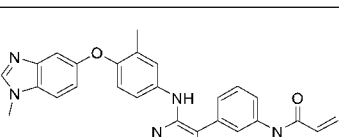
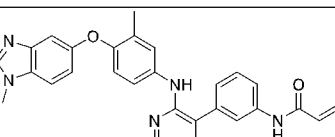
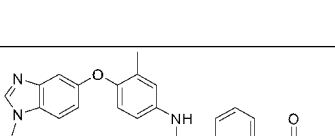
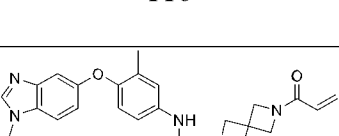
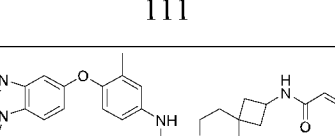
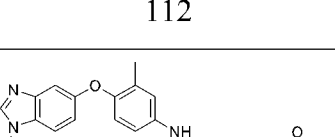
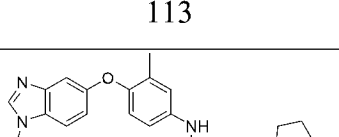
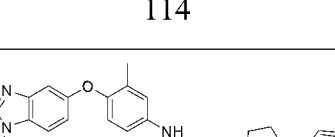
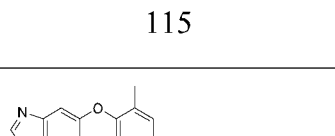
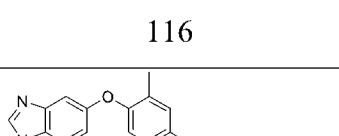
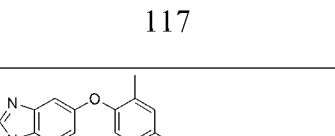
在一个更具体的实施方式中，式 I 所示的化合物选自下列的化合物：

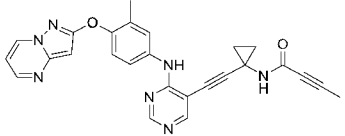
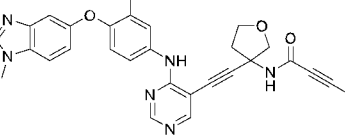
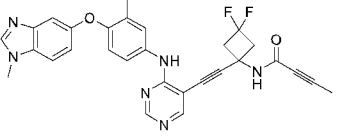
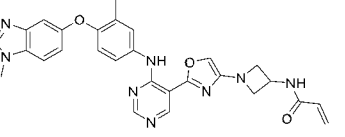
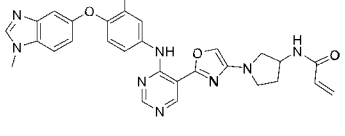
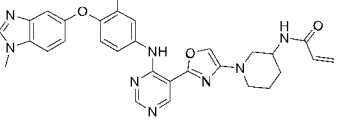
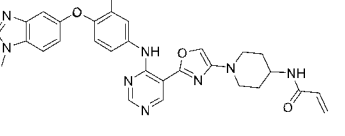
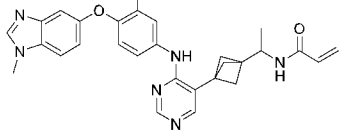
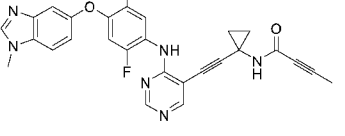
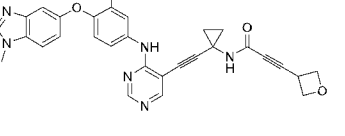
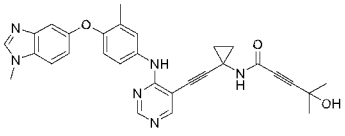
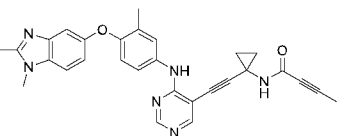
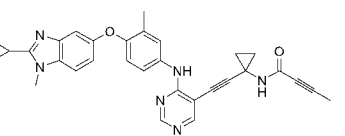
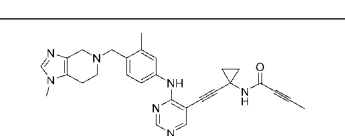
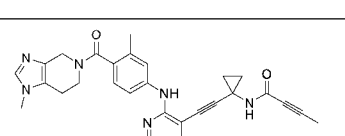
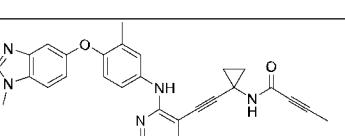
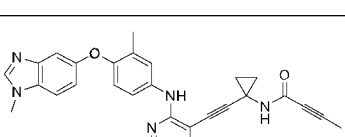
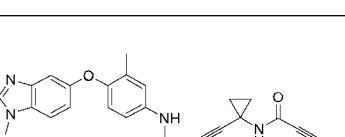
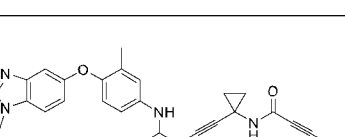
 1	 2	 3
 4	 5	 6
 7	 8	 9
 10	 11	 12
 13	 14	 15
 16	 17	 18
 19	 20	 21
 22	 23	 24

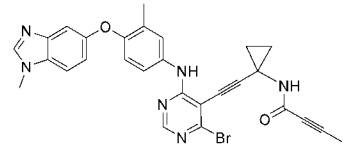
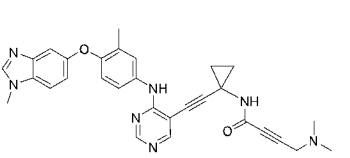
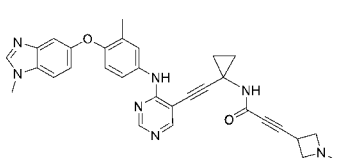
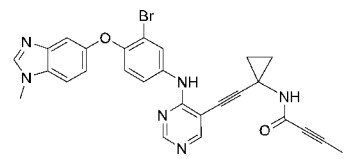
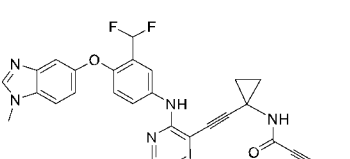
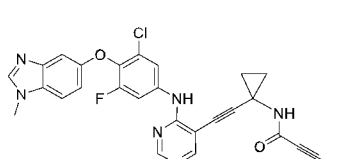
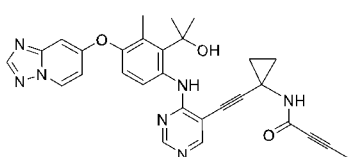
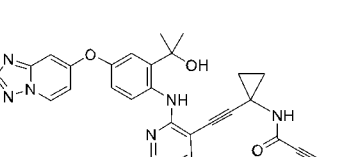
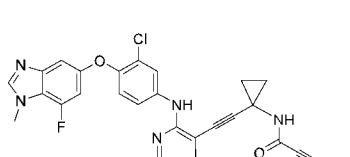
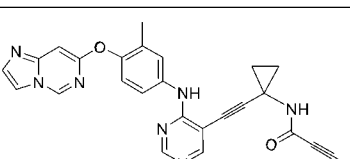
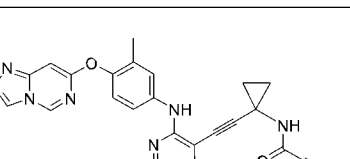
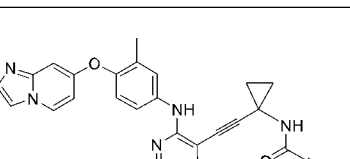
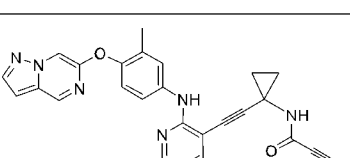
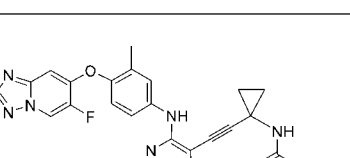
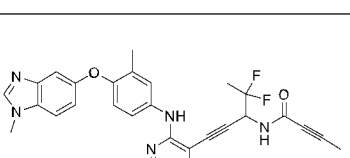
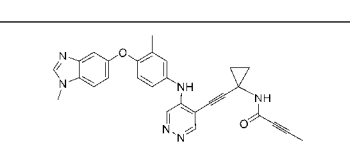
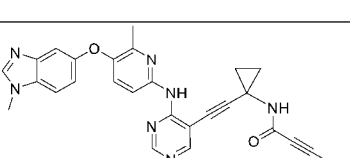
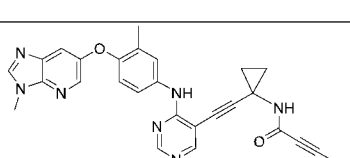
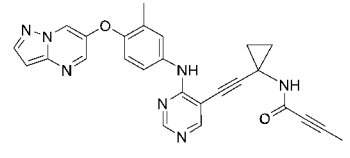
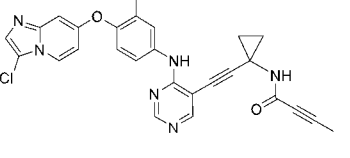
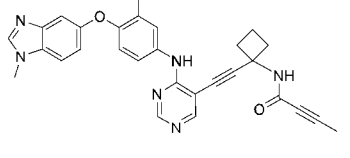
22  25	23  26	24  27
 28	 29	 30
 31	 32	 33
 34	 35	 36
 37	 38	 39
 40	 41	 42
 43	 44	 45
 46	 47	 48

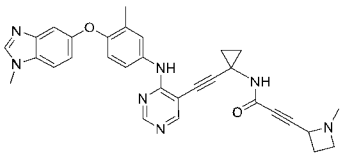
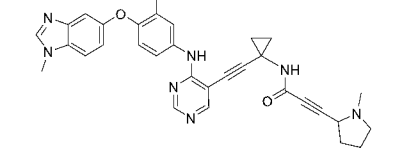
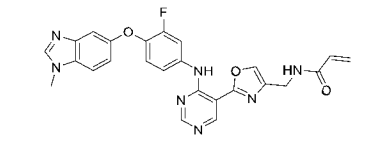
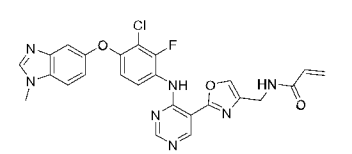
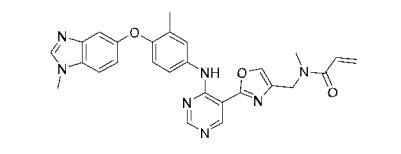
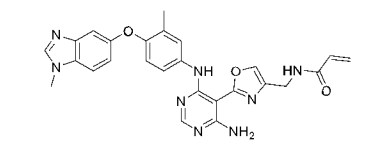
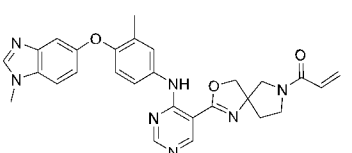
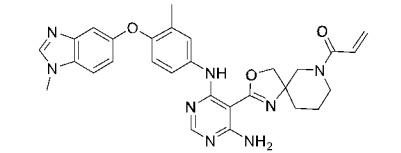
 49	 50	 51
 52	 53	 54
 55	 56	 57
 58	 59	 60
 61	 62	 63
 64	 65	 66
 67	 68	 69
 70	 71	 72

70		
		
73	74	75
		
76	77	78
		
79	80	81
		
82	83	84
		
85	86	87
		
88	89	90
		
91	92	93
		
94	95	96

 97	 98	 99
 100	 101	 102
 103	 104	 105
 106	 107	 108
 109	 110	 111
 112	 113	 114
 115	 116	 117
 118	 119	 120

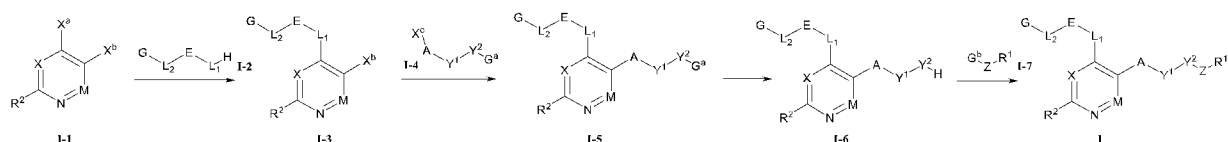
118  121	119  125	120  126
124 	125 	126 
127 	128 	129 
130 	131 	132 
133 	134 	135 
136 	137 	138 
139 	140 	141 

 142	 143	 144
 145	 146	 147
 148	 149	 150
 151	 152	 153
 154	 155	 156
 157	 158	 159
 160	 161	 162

 163	 164	 165
 166	 167	 168
 169	 170	o

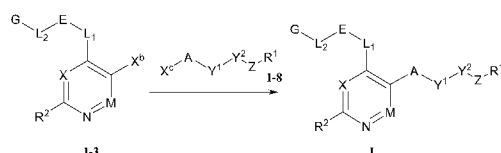
第二方面，在某些实施例中，本发明提供一种制备式 I 化合物的方法，该方法包括如下反应步骤：

- (1) 化合物 I-1 与化合物 I-2 发生偶联或取代反应形成化合物 I-3;
- (2) 化合物 I-3 与化合物 I-4 发生偶联或取代反应形成化合物 I-5;
- (3) 化合物 I-5 脱保护形成化合物 I-6;
- (4) 化合物 I-6 与化合物 I-7 发生缩合反应形成式 I 所示化合物;



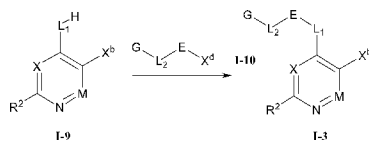
在某些实施例中，本发明提供另一种制备式 I 化合物的方法，该方法包括如下反应步骤：

化合物 I-3 与化合物 I-8 发生偶联或取代反应形成式 I 所示化合物;



在某些实施例中，本发明提供另一种制备化合物 I-3 的方法，该方法包括如下反应步骤：

化合物 I-9 与化合物 I-10 发生偶联或取代反应形成化合物 I-3;



其中 M、X、A、E、G、Z、L₁、L₂、Y¹、Y²、R¹ 和 R² 的定义如上所述; H 为氢原子; X^a 为氯原子; X^b 为溴原子、碘原子或羟基; X^c 为氢、卤素、OMs、-B(OH)₂ 或 ; X^d 为溴原子或碘原子; G^a 为 Boc, G^b 为 Cl、OH 或 -O-Z-R¹。

第三方面, 本发明提供包含上述化合物或或其药学上可接受的盐、立体异构体、消旋体、互变异构体、同位素标记物、氘代物、N-氧化物、前药分子、水合物或溶剂合物以及药学上可接受的载体或赋形剂的药物组合物;

优选地, 所述药物组合物为片剂、胶囊剂、丸剂、颗粒剂、散剂、栓剂、注射剂、溶液剂、混悬剂、膏剂、贴剂、洗剂、滴剂、擦剂、喷雾剂。

第四方面, 本发明提供上述化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、消旋体、互变异构体、同位素标记物、氘代物、N-氧化物、前药分子、水合物或溶剂合物或包含上述化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、消旋体、互变异构体、同位素标记物、氘代物、N-氧化物、前药分子、水合物或溶剂合物以及药学上可接受的载体或赋形剂的药物组合物在治疗 HER2 异常介导的疾病中的应用;

优选地, 所述疾病为肿瘤性疾病;

更优选地, 所述肿瘤性疾病包括: 头颈部癌、鼻咽癌、黑色素瘤、膀胱癌、食道癌、肾癌、乳腺癌、结肠直肠癌、卵巢癌、宫颈癌、胰腺癌、胶质瘤、前列腺癌、白血病、淋巴瘤、胃癌、肺癌、肝癌、胃肠道基质瘤、甲状腺癌、鳞状细胞癌、胆管癌、子宫内膜癌、多发性骨髓瘤或者间皮瘤、动脉粥样硬化或者肺纤维化。

第五方面, 本发明提供一种治疗有需要的患者中肿瘤的方法, 该方法包括向所述患者给予治疗有效量的上述化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、消旋体、互变异构体、同位素标记物、氘代物、N-氧化物、前药分子、水合物或溶剂化物或药物组合物。

所述的患者优选哺乳动物, 所述哺乳动物优选为人。

在某些实施方式中，给药方式包括：口腔、粘膜、舌下、眼部、局部、肠道外、直肠、脑池、阴道、腹膜、膀胱、鼻部给药。

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

本发明涉及的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、消旋体、互变异构体、同位素标记物、氘代物、N-氧化物、前药分子、水合物或溶剂化物或药物组合物可通过任何合适的途径进入生物体内，比如通过口服、静脉注射、鼻内、外用、肌注、真皮内注射、经皮给药或皮下途径。

在某些实施方式中，本发明中提供的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、消旋体、互变异构体、同位素标记物、氘代物、N-氧化物、前药分子、水合物或溶剂化物或药物组合物可以被制成适于药物释放的剂型，通过注射途径给药（如皮下、静脉、肌肉、动脉、鞘膜、囊内、框内、心脏内、真皮内、腹膜内、经气管、表皮、关节内、囊下、蛛网膜下、脊柱内、胸骨内、和/或输液）和非注射途径给药（如口服、肠道、口腔、鼻、鼻内、粘膜、表皮、贴膏剂、真皮、眼药、肺部、舌下、直肠、阴道或表皮局部给药）。

合适的剂型包括（但不限于）注射用途的剂型比如乳状液、溶液和混悬液，口服用途的剂型如片剂、胶囊、丸剂、糖衣丸、粉末和颗粒，局部用药或经皮肤吸收的剂型如喷剂、软膏、糊剂、乳霜、洗剂、凝胶、溶液、药物贴片和吸入剂，阴道或直肠给药的剂型如栓剂。这些剂型可根据化合物以及合适的赋形剂在合适条件下制备，制备方法及工艺众所周知，比如由 Remington：在 The Science and Practice of Pharmacy (Gennaro ed. 20th edition, Williams & Wilkins PA, USA) (2000) 提供。

在某些实施方式中，HER2 异常指 HER2 基因突变、HER2 扩增或 HER2 过表达；

优选地，HER2 基因突变包括 18-21 号外显子突变、跨膜结构域突变和胞外区域突变；所述突变包括点突变、缺失突变和插入突变；

更优选地，20 号外显子插入突变包括 Y772_A775dup、G776delinsVC、G778_P780dup、G776delinsLC、E770delinsEAYVM、E770_A771insAYVM、M774delinsWLV、A775delinsAYVMA、A775_G776insVVMA、A775_G776insSVMA、A775_G776insTVMA、G776delinsAVGC、G776delinsVV、G776delinsVG、G776_V777delGinsCVC、

G776_V777delGinsVC 、 V777delinsAPL 、 V777_G778insC 、 G778insGSP 、 G778_S779insCPG；外显子 20 点突变包括 G776C、G776D、G776S、G776V、V777L、D778H、V782I、T791A、L806P、R811L、N813T、R816C、Q820K、Q828H。

在某些实施方式中，本发明涉及的化合物或药物组合物可以与一种或多种具有另外药理活性物质同时进行施用，这样能在生物体内达到叠加甚至协同的作用。例如，本发明涉及的化合物可以和具有另外药理活性物质组合成一个药物组合物，或者以单独的组合物同时施用，或者以单独的组合物依次施用。能与本发明化合物同时施用、用于治疗癌症的具有另外药理活性物质包括但不限于：1) EGFR 家族抑制剂、单/双抗体或 ADC 等，如：奥希替尼、阿美替尼、伏美替尼、贝福替尼、olmutinib、Lazertinib、PLB1004、阿法替尼、达可替尼、厄洛替尼、吉非替尼、埃克替尼、西妥昔单抗、帕尼单抗、Amivantamab、拉帕替尼、来那替尼、图卡替尼、曲妥珠单抗、帕妥珠单抗、margetuximab、恩美曲妥珠单抗、德曲妥珠单抗等；2) 下游通路或其他通路靶点抑制剂单/双抗体或 ADC 等，所述的靶点包括但不限于 MEK、RET、PI3K、mTOR、c-Met、PARP 或有丝分裂激酶抑制剂(如 CDK4/6)等。如：曲美替尼、比美替尼、司美替尼、帕拉西替尼、艾德拉尼、Copanlisib、Duvelisib、Alpelisib、umbralisib、Parsaclisib，雷帕霉素、替西罗莫司、依维莫司、卡马替尼、特泊替尼、赛沃替尼、谷美替尼、伯瑞替尼、卡博替尼、Emibetuzumab、Telisotuzumab、尼拉帕尼、帕博西尼、瑞博西尼、abemaciclib 等；3) 抗血管生成药物，如贝伐单抗、阿柏西普、雷莫芦单抗、尼达尼布等；4) 细胞凋亡诱导剂(如 Bcl-2)，如：obatoclax、维奈克拉等；5) 化疗药物，如：氟尿嘧啶、阿霉素、柔红霉素、它莫西芬、亮丙瑞林、戈舍瑞林、氟他米特、尼鲁米特、非那雄胺、地塞米松、氨鲁米特、安吡啶、阿那曲唑、天冬酰胺酶、卡介苗、比卡鲁胺、博来霉素、白消安、喜树碱、卡培他滨、卡铂、顺铂、卡莫司汀、苯丁酸氮芥、克拉屈滨、秋水仙碱、环磷酰胺、环丙孕酮、阿糖胞苷、达卡巴嗪、正定霉素、双烯雌酚、己烯雌酚、多西紫杉醇、阿霉素、亚德里亚霉素、表柔比星、雌二醇、雌氮芥、依托泊苷、依西美坦、非格司亭、氟达拉滨、氟氢可的松、氟甲睾酮、氟他米特、吉西他滨、戈舍瑞林、替尼泊苷、睾酮、二氯化二茂钛、拓普泰康、维甲酸、长春花碱、羟基脲、伊达比星、异环磷酰胺、伊立替康、来曲唑、甲酰四氢叶酸、喷司他丁、光神霉素、甲基苄肼、雷替曲塞、吡非尔钠、利妥昔、链脲菌素、苏拉明、亮丙瑞林、左旋咪唑、环己亚硝脲、氮芥、甲羟孕酮、甲地孕酮、美法仑、巯嘌呤、巯乙磺酸钠、甲氨蝶呤、丝裂霉素、米托坦、米托蒽醌、尼鲁米特、诺考

达唑、奥曲肽、紫杉醇、帕米磷酸、硫鸟嘌呤、三胺硫磷、氯甲烷、拓扑替康二茂钛、维甲酸、长春花碱、长春新碱、长春地辛、长春瑞斌、培美曲塞。

在某些实施方式中，本发明提供的化合物可与免疫治疗剂同时使用。合适的免疫治疗剂包括：PD-1 抑制剂、PD-L1 抑制剂、CTLA-4 抑制剂，如杜瓦鲁单抗；肿瘤细胞多药耐药性逆转剂（比如维拉帕米）、霉酚酸酯、沙利度胺、环孢霉素和单克隆抗体类。

在某些实施方式中，本发明提供的化合物可与非化学方法同时使用进行癌症治疗。在某些实施方式中，本发明提供的化合物可与放射疗法同时进行。在某些实施方式中，本发明提供的化合物可与外科手术，肿瘤热治疗，超声聚焦疗法，冷冻疗法或以上几种疗法结合使用。

下面将结合本发明实施例对本发明的技术方案进行清楚、完整地描述，显然，所描述的实施例是本发明一部分实施例，而不是全部的实施例。基于本发明中的实施例，本领域技术人员在没有做出创造性劳动前提下所获得的所有其他实施例，都属于本发明保护的范围。

特别需要指出的是，针对本发明所做出的类似的替换和改动对本领域技术人员来说是显而易见的，它们都被视为包括在本发明。相关人员明显能在不脱离本发明内容、精神和范围内对本文所述的方法和应用进行改动或适当变更与组合，来实现和应用本发明技术。显然，所描述的实施例仅仅是本发明一部分实施例，而不是全部的实施例。

本发明如未注明具体条件者，均按照常规条件或制造商建议的条件进行，所用原料药或辅料，以及所用试剂或仪器未注明生产厂商者，均为可以通过市购获得的常规产品。

除非另外指出，阐明下列定义以举例说明和定义用于描述本发明的各种术语的含义和范围。

“”表示连接位点。

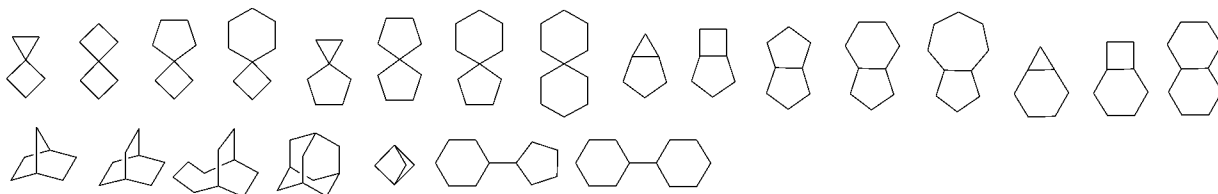
碳氢基团中碳原子含量的最小值和最大值通过前缀表示，例如，前缀(C_{a-b})烷基表示任何含“a”至“b”个碳原子的烷基。因此，例如，(C₁₋₆)烷基是指包含 1 至 6 个碳原子的烷基。所述的烷基是支链的或直链的。

本发明化合物中所述的原子包括其同位素，例如，氢可以是氘或氚。

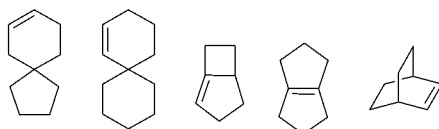
“烷基”是指直链或带有支链的，单价的，饱和烃基，包括但不限于如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、新戊基、正己基以及其它类似基团。优选 C₁₋₈ 烷基。更优选 C₁₋₆ 烷基。更优选 C₁₋₄ 烷基。

烷基任选取代的或未取代的, 取代的取代基优先为一个或多个以下基团: 氘原子、卤素、氰基、硝基、叠氮基、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{2-6} 杂烯基、3-12 元饱和或不饱和环烷基、3-12 元饱和或不饱和杂环基、卤代 C_{1-10} 烷基、卤代 C_{1-10} 烷氧基、氘代 C_{1-10} 烷基、氘代 C_{1-10} 烷氧基、6-10 元芳基、5-10 元杂芳基、氧代(=O)、 $-C_{0-6}$ 烷基- OR^{c1} 、 $-C_{0-6}$ 烷基- SR^{c1} 、 $-C_{0-6}$ 烷基- SOR^{c1} 、 $-C_{0-6}$ 烷基- SO_2R^{c1} 、 $-C_{0-6}$ 烷基- $C(=O)R^{c1}$ 、 $-C_{0-6}$ 烷基- $C(=O)NR^{c1}$ 、 $-C_{0-6}$ 烷基- $C(=O)OR^{c1}$ 、 $-C_{0-6}$ 烷基- $NR^{c1}R^{c2}$ 、 $-C_{0-6}$ 烷基- $NR^{c1}C(=O)R^{c2}$ 、 $-C_{0-6}$ 烷基- $OC(=O)R^{c1}$ 、 $-C_{0-6}$ 烷基- $SONR^{c1}$ 、 $-C_{0-6}$ 烷基- SO_2NR^{c1} 、 $-C_{0-6}$ 烷基- $NHS(O)_2R^{c1}$ 、 $-C_{0-6}$ 烷基- $NHS(O)R^{c1}$ 、 $-C_{0-6}$ 烷基- $NR^{c1}C(=O)OR^{c2}$ 、 $-C_{0-6}$ 烷基- $NR^{c1}C(=O)NR^{c2}$ 、 $-C_{0-6}$ 烷基- $(O)(OR^{c1})_2$ 和 $-C_{0-6}$ 烷基- $P(O)(R^{c1})_2$ 。

“环烷基”是指饱和的单环或多环环状烃基, 能与其它基团组合。单环环状烃基包括但不限于如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基。优选 3-8 元环烷基。更优选 3-6 元环烷基。更优选 3-4 元环烷基。多环环状烃基包括联环、螺环、稠环或桥环环状脂肪烃基, 包括但不限于以下基团:



“环烯基”是指部分不饱和的具有至少一个碳-碳双键的单环或多环环烯基, 但是不形成完全共轭的 Π 电子系统, 能与其它基团组合。单环环烯基包括但不限于如环丙烯基、环丁烯基、环戊烯基、环己烯基、环己二烯基、环庚烯基、环庚三烯基、环辛烯基等。优选 3-8 元环烯基。更优选 3-6 元环烯基。更优选 5-6 元环烯基。多环环烯基包括联环、螺环、稠环或桥环环烯基。包括但不限于以下基团:



所述的环烷基或环烯基可以稠和芳基、杂芳基或杂环基, 包括但不限于四氢萘基等。

“烯基”指直链、带有支链或环状的含有一个或多个碳-碳双键的烃基, 包括但不限于乙烯基、丙烯基、(E)-2-甲基乙烯基、(Z)-2-甲基乙烯基、(E)-丁-2-烯基、(Z)-丁-2-烯基、(E)-丁-1-烯基、(Z)-丁-1-烯基。优选 C_{2-6} 烯基。更优选 C_{2-4} 烯基。

“炔基”指直链、带有支链或环状的含有一个或多个碳-碳三键的烃基，包括但不限于乙炔基、丙-1-炔基、丙-2-炔基、丁-1-炔基、丁-2-炔基、丁-3-炔基。优选 C₂₋₆ 炔基。更优选 C₂₋₄ 炔基。

“卤素”是指氟，氯，溴或碘，优选氟，氯和溴。

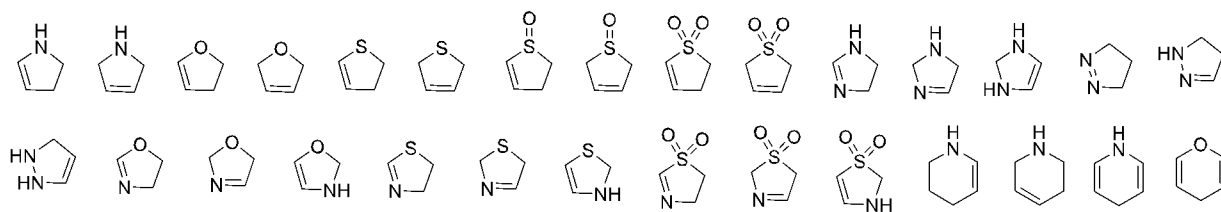
“卤代烷基”是指本文定义的烷基，其中一个或多个氢已经被相同或不同卤素取代。包括但不限于如-CH₂Cl，-CHF₂，-CH₂CF₃，-CH₂CCl₃，全氟烷基(例如，-CF₃)等。

“烷基氨基”是指经烷基取代的 NH₃。包括但不限于如甲氨基、乙氨基、丙氨基、异丙氨基等。

“二烷基氨基”是指具有结构 N(C₁₋₆ 烷基)₂ 的基团。包括但不限于如二甲氨基、二乙氨基、甲基(乙基)氨基、二丙基氨基、二异丙基氨基等。

“芳基”是指具有一个或多个稠合或非稠合芳香族环的单环或多环碳环体系，包括但不限于如苯基、萘基、茚基。优选 6-10 元单环或双环芳香基团。更优选苯基或萘基。最优选苯基。

“杂环基”是指具有环碳原子和 1-4 个环杂原子的 4-12 元非芳香族单环或多环体系的基团，包括只有单键的饱和环和至少有一个双键(C=C、C=N 或 N=N)的不饱和环，但是不形成完全共轭的 Π 电子系统。其中杂原子独立地选自 N、O、S、氧化氮(NO)、亚砷、S(O)(=NH)和砷基。多环体系包括稠环、桥环或螺环体系。单环杂环基部分的实例包括但不限于：氮杂环丙基、氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、吡咯烷基，哌啶基，哌嗪基，高哌嗪基，氧代哌啶基、氧代哌嗪基、氧代高哌嗪基、四氢呋喃基、咪唑啉基，吗啡啉基，噁唑烷基，异噁唑烷基，噻唑烷基，异噻唑烷基，奎宁环基，噻二唑烷基，二氢呋喃基，四氢呋喃基，二氢吡喃基，四氢吡喃基，硫代吗啉基，硫代吗啉基亚砷，硫代吗啉基砷等。优选 4-7 元杂环基。更优选 4-6 元杂环基。多环杂环基部分的实例包括但不限于：2-氮杂双环[2.2.1]庚基、2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚基、2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚基、1-氮杂双环[2.2.2]辛基、3-氮杂双环[3.2.1]辛基、3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛基、6-氧杂-2-氮杂双环[3.2.1]辛基、6-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛基、8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛基、3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛基、8-氮杂双环[3.2.1]辛基、8-氮杂双环[5.1.0]辛基、六氢-1H-呋喃[3,4-b]吡咯基、六氢-1H-呋喃[3,4-c]吡咯基、2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚基、5-氧杂-2-氮杂螺[3.4]辛基、6-氧杂-2-氮杂螺[3.4]辛基、1-氧杂-7-氮杂螺[3.5]壬-7-基、1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基和 1,4-二氧杂-9-氮杂螺[5.5]十一-9-基等。不饱和杂环基部分的实例包括但不限于：



杂环基任选取代的或未取代的, 取代的取代基优先为一个或多个以下基团: 氘原子、卤素、氰基、硝基、叠氮基、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{2-6} 杂烯基、3-12 元饱和或不饱和环烷基、3-12 元饱和或不饱和杂环基、卤代 C_{1-10} 烷基、卤代 C_{1-10} 烷氧基、氘代 C_{1-10} 烷基、氘代 C_{1-10} 烷氧基、6-10 元芳基、5-10 元杂芳基、氧代(=O)、 $-C_{0-6}$ 烷基- OR^{e1} 、 $-C_{0-6}$ 烷基- SR^{e1} 、 $-C_{0-6}$ 烷基- SOR^{e1} 、 $-C_{0-6}$ 烷基- SO_2R^{e1} 、 $-C_{0-6}$ 烷基- $C(=O)R^{e1}$ 、 $-C_{0-6}$ 烷基- $C(=O)NR^{e1}$ 、 $-C_{0-6}$ 烷基- $C(=O)OR^{e1}$ 、 $-C_{0-6}$ 烷基- $NR^{e1}R^{e2}$ 、 $-C_{0-6}$ 烷基- $NR^{e1}C(=O)R^{e2}$ 、 $-C_{0-6}$ 烷基- $OC(=O)R^{e1}$ 、 $-C_{0-6}$ 烷基- $SONR^{e1}$ 、 $-C_{0-6}$ 烷基- SO_2NR^{e1} 、 $-C_{0-6}$ 烷基- $NHS(O)_2R^{e1}$ 、 $-C_{0-6}$ 烷基- $NHS(O)R^{e1}$ 、 $-C_{0-6}$ 烷基- $NR^{e1}C(=O)OR^{e2}$ 、 $-C_{0-6}$ 烷基- $NR^{e1}C(=O)NR^{e2}$ 、 $-C_{0-6}$ 烷基- $(O)(OR^{e1})_2$ 和 $-C_{0-6}$ 烷基- $P(O)(R^{e1})_2$ 。

“杂芳基”是指取代或未取代的 5 元或 6 元单杂芳环系, 或取代或未取代的 9 元或 10 元稠合或双杂芳环系, 其中包含 1-4 个独立选自 N, O, 或 S 杂原子, 其余环原子是碳原子。杂芳基部分的实例包括但不限于: 噻吩基, 呋喃基, 咪唑基, 异噻唑基, 噻唑基, 吡唑基, 吡咯基, 噻二唑基, 噻二唑基, 三唑基, 吡啶基, 吡嗪基、哒嗪基, 嘧啶基, 喹啉基, 吲唑基, 喹啉基, 异喹啉基, 苯并咪唑基或苯并噻唑基。

杂芳基任选取代的或未取代的, 取代的取代基优先为一个或多个以下基团: 氘原子、卤素、氰基、硝基、叠氮基、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{2-6} 杂烯基、3-12 元饱和或不饱和环烷基、3-12 元饱和或不饱和杂环基、卤代 C_{1-10} 烷基、卤代 C_{1-10} 烷氧基、氘代 C_{1-10} 烷基、氘代 C_{1-10} 烷氧基、6-10 元芳基、5-10 元杂芳基、氧代(=O)、 $-C_{0-6}$ 烷基- OR^{e1} 、 $-C_{0-6}$ 烷基- SR^{e1} 、 $-C_{0-6}$ 烷基- SOR^{e1} 、 $-C_{0-6}$ 烷基- SO_2R^{e1} 、 $-C_{0-6}$ 烷基- $C(=O)R^{e1}$ 、 $-C_{0-6}$ 烷基- $C(=O)NR^{e1}$ 、 $-C_{0-6}$ 烷基- $C(=O)OR^{e1}$ 、 $-C_{0-6}$ 烷基- $NR^{e1}R^{e2}$ 、 $-C_{0-6}$ 烷基- $NR^{e1}C(=O)R^{e2}$ 、 $-C_{0-6}$ 烷基- $OC(=O)R^{e1}$ 、 $-C_{0-6}$ 烷基- $SONR^{e1}$ 、 $-C_{0-6}$ 烷基- SO_2NR^{e1} 、 $-C_{0-6}$ 烷基- $NHS(O)_2R^{e1}$ 、 $-C_{0-6}$ 烷基- $NHS(O)R^{e1}$ 、 $-C_{0-6}$ 烷基- $NR^{e1}C(=O)OR^{e2}$ 、 $-C_{0-6}$ 烷基- $NR^{e1}C(=O)NR^{e2}$ 、 $-C_{0-6}$ 烷基- $(O)(OR^{e1})_2$ 和 $-C_{0-6}$ 烷基- $P(O)(R^{e1})_2$ 。

“桥环”是指任意两个环共用两个不直接连接的原子或多环基团, 可以含有一个或多个双键, 但是没有有一个环具有完全共轭的 π 电子体系, 环原子可以是全碳原子也可以其中一个或多个环原子选自 N, O, S, SO 或 SO_2 。优选为 7-10 环。

“螺环”是指任意两个环共用一个碳原子的多环基团，可以含有一个或多个双键，但是没有一个是具有完全共轭的 π 电子体系，环原子可以是全碳原子也可以其中一个或多个环原子选自 N, O, S, SO 或 SO₂。优选为 5-10 环。

稠环：指每个环与体系中的其他环共用两个毗邻原子的多环基团。

根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环基团，优选为双环、三环或四环，更优选为双环或三环。

一个环状基团可通过多种方式与另一基团键合。如果未明确键合方式，则表示包括所有可能的方式。例如，“吡啶基”包括 2-、3-、或 4-吡啶基，而“噻吩基”包括 2-或 3-噻吩基。

“烷氧基”是指与一氧原子键合的直链或带有支链的，单价的，饱和烷基，包括但不限于如甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、异丁氧基、叔丁氧基以及其它类似基团。优选 C₁₋₈ 烷氧基。更优选 C₁₋₆ 烷氧基。更优选 C₁₋₄ 烷氧基。

“环烷氧基”是指-O-环烷基，其中环烷基如上所述。优选 C₃₋₈ 环烷氧基。包括但不限于环丙氧基、环丁氧基、环戊氧基、环己氧基以及其他类似基团。

“杂环氧基”是指-O-杂环基，其中杂环基如上所述。包括但不限于氮杂环丁基氧基、氧杂环丁基氧基、吡咯烷基氧基、氧杂环己基氧基、哌啶基氧基及其他类似基团。

“药学上可接受的盐”指常规的酸加成盐或碱加成盐，其保留式 I 化合物的生物有效性和性质，其由适宜的非毒性有机或无机酸或有机或无机碱形成。酸加成盐的例子包括衍生自无机酸和衍生自有机酸的那些盐，所述无机酸例如盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸、氨基磺酸、磷酸和硝酸。所述有机酸例如乙酸、丙酸、乙醇酸、草酸、硬脂酸、抗坏血酸、对甲苯磺酸、水杨酸、甲磺酸、乙磺酸、草酸、琥珀酸、柠檬酸、马来酸、羟基马来酸、乳酸、富马酸、酒石酸、苹果酸、羟乙基磺酸、苯磺酸、三氟乙酸、扁桃酸等。碱加成盐的例子包括衍生自无机酸和衍生自有机酸的那些盐，所述无机碱例如铵盐、钙盐、铁盐、铝盐、钠盐、钾盐、锌盐、镁盐。所述有机碱包括伯胺、仲胺和叔胺的盐，例如三甲胺、三乙胺、三丙胺、二乙醇胺、乙二胺、乙醇胺、等。将药用化合物(即药物)化学改性成盐是药剂师公知的技术，用以获得化合物的改善的物理和化学稳定性、吸湿性、流动性和溶解性。

“前药分子”指可以在体内转化为本发明所涉及的化合物及其药学可接受的盐的结构的前药。

“N-氧化物”是指当化合物中含有胺官能团或含 N 原子的杂芳基化合物时，可将 1 个或大于 1 个的 N 原子氧化形成含有 N^+ 的化合物，优选为叔胺的 N-氧化物或含有 N 的杂芳基的 N-氧化物。

“水合物”是指与一定量的水形成的缔合物。

“溶剂化物”是指一个或多个溶剂分子与本发明的化合物所形成的缔合物。形成溶剂化物的溶剂包括，但不限于甲醇、乙醇、异丙醇、乙酸乙酯、乙酸等。

“药物组合物”是指将本发明中的化合物中的一个或多个或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药与其他的化学成分，例如药学上可接受的载体、赋形剂或稀释剂混合。药物组合物的目的是促进给药给动物的过程。药物组合物可能包括药学上可接受的辅料，以模拟生理条件，比如 pH 调节和缓冲剂、毒性调节剂等等，如乙酸钠、氯化钠、氯化钾、氯化钙、乳酸钠等。

“药学上可接受的载体”是指一种药学上可接受的物质，成分或者介质，比如液体或固体填充剂、稀释剂、赋形剂、溶剂或灌封材料，其参与将本发明涉及的化合物从某一位置，体液、组织、器官（内部或外部）、或身体部分装载或传递到另一位置，体液、器官（内部或外部）、或身体部分。药学上可接受的载体可以是介质、稀释剂、赋形剂或者其它没有过度毒性或者副作用并能用于接触动物组织的材料。

一些药学上可接受的载体的物质包括：（1）糖类，比如乳糖、葡萄糖和蔗糖；（2）淀粉，比如玉米淀粉和马铃薯淀粉；（3）纤维素和其衍生物，比如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素、醋酸纤维素；（4）西黄蓍胶粉；（5）麦芽糖；（6）明胶；（7）滑石粉；（8）赋形剂，比如可可脂和栓剂蜡；（9）油类，比如花生油、棉籽油、红花油、芝麻油、橄榄油、玉米油和大豆油；（10）二醇类，比如丙二醇；（11）多元醇类，比如甘油、山梨醇、甘露醇和聚乙二醇；（12）脂类，比如油酸乙酯、月桂酸乙酯；（13）琼脂胶；（14）缓冲剂，比如氢氧化镁和氢氧化铝；（15）海藻酸；（16）灭菌无热原水；（17）生理盐水；（18）林格氏溶液；（19）醇类，比如乙醇和丙醇；（20）磷酸缓冲液；（21）其它在药物剂型中无毒性可相容的物质，比如丙酮。

每种药学上可接受的载体应该与其它组成成分相容，例如与本发明中提供的化合物形成制剂，对生物活体组织或者器官没有过度毒性、刺激、过敏性反应、免疫原性或其它问题或并发症，且有较合理的效益风险比。

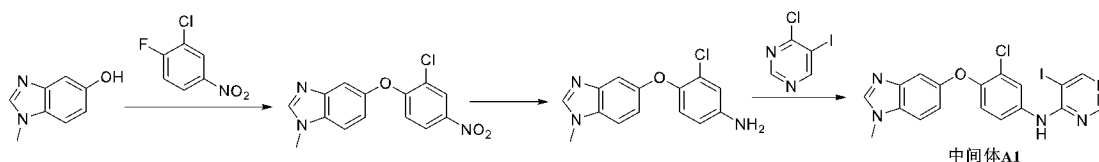
药物成分可制成任何合适的剂型，如固体剂型（例如片剂、胶囊、粉末、颗粒等）和液体剂型（例如水溶液、乳浊液、酞剂、糖浆等）。药物组合物的制备方法工艺已众

所周知, 可根据常规工艺进行制备, 比如在 Remington, The Science and Practice of Pharmacy (Gennaro ed. 20th edition, Williams & Wilkins PA, USA) (2000) 中提供。

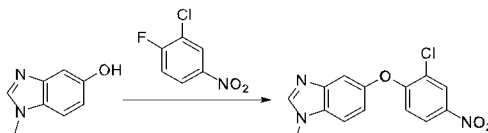
具体实施方式

第一组制备例: 制备中间体 A1-A28

中间体 A1. 5-((4-((5-碘嘧啶-4-基)氨基)-2-氯苯基)氧基)-1-甲基-1H-苯并咪唑的制备

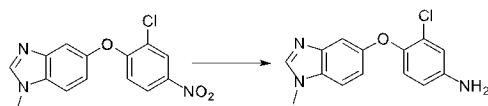


第一步: 5-(2-氯-4-硝基苯氧基)-1-甲基-1H-苯并咪唑



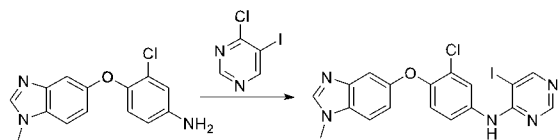
将 1-甲基-1H-苯并咪唑-5-醇(1.0 mg, 6.75 mmol)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(10 mL), 依次加入碳酸钾(1.9 g, 13.4 mmol)和 2-氯-1-氟-4-硝基苯(1.18 g, 6.75 mmol), 室温搅拌 1 h。加入水(20 mL)淬灭反应, 用乙酸乙酯(20 mL × 3)萃取, 合并有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得到粗产品。粗产品经硅胶层析柱以乙酸乙酯/石油醚=0-76%为洗脱剂梯度洗脱分离纯化得到 5-(2-氯-4-硝基苯氧基)-1-甲基-1H-苯并咪唑(黄色固体, 1.8 g, 87.8%)。MS(ESI⁺)m/z = 304.1 [M+H]⁺。此步骤碳酸钾也可以使用碳酸铯或碳酸钠替换。

第二步: 3-氯-4-((1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧基)苯胺



将 5-(2-氯-4-硝基苯氧基)-1-甲基-1H-苯并咪唑(1.8 g, 5.9 mmol)溶于甲醇(10 mL)和水(2 mL)的混合溶液, 依次加入铁粉(1.6 g, 29.5 mmol)和氯化铵(3.2 g, 59.0 mmol), 置换氮气, 升温至 60 °C 搅拌 1 h。将反应液降至室温。过滤, 滤液减压浓缩, 剩余物加入水(20 mL), 用二氯甲烷(20 mL × 3)萃取, 合并有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得到 3-氯-4-((1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧基)苯胺(黄色固体, 1.5 g, 92.5%, 粗产品)。MS(ESI⁺)m/z = 274.2 [M+H]⁺。

第三步. 5-((4-((5-碘嘧啶-4-基)氨基)-2-氯苯基)氧基)-1-甲基-1H-苯并咪唑的制备



将 3-氯-4-((1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧基)苯胺(500 mg, 1.8 mmol)溶于异丙醇(5 mL), 加入 5-碘-4-氯嘧啶(439 mg, 1.8mmol), 升温至 80 °C 搅拌 1 h。冷却至室温, 减压浓缩。剩余物经硅胶层析柱以甲醇/二氯甲烷(0-10%)为洗脱剂梯度洗脱分离纯化得到 5-((4-((5-碘嘧啶-4-基)氨基)-2-氯苯基)氧基)-1-甲基-1H-苯并咪唑(黄色固体, 400 mg, 45.8%)。MS(ESI⁺)m/z = 478.9 [M+H]⁺。

中间体 A2-A8、A19-A26 制备

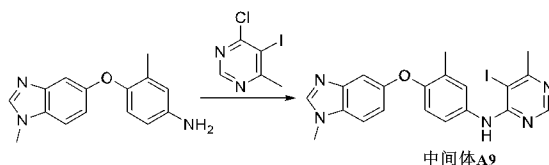
以市售芳基/杂芳基酚和卤代芳基/杂芳基硝基化合物或卤代杂芳基和芳基/杂芳基硝基酚化合物为原料, 采用中间体 A1 合成方法 (或以 1,4-二氧六环为溶剂, N,N-二异丙基乙胺或三乙胺为催化剂, 60-90 °C 反应条件) 制备中间体 A2-A8、A19-A26。如表 1 所示。

表 1 中间体 A2-A8、A19-A26

中间体	结构	MS(ESI ⁺)m/z [M+H] ⁺
中间体 A2		458.0
中间体 A3		410.2
中间体 A4		424.3
中间体 A5		492.1
中间体 A6		444.1
中间体 A7		492.0
中间体 A8		445.1

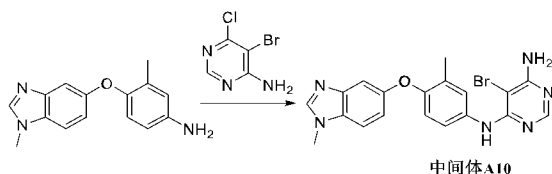
中间体 A19		444.0
中间体 A20		459.1
中间体 A21		446.1
中间体 A22		446.1
中间体 A23		445.1
中间体 A24		459.0
中间体 A25		410.2
中间体 A26		376.1

中间体 A9. 5-碘-6-甲基-N-(3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧基)苯基)嘧啶-4-胺的制备



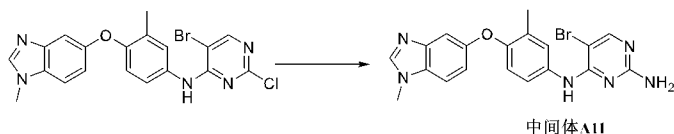
将 3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧基)苯胺(298.6 mg, 1.2 mmol)溶于无水乙醇(5 mL)中, 加入 4-氯-5-碘-6-甲基嘧啶(300 mg, 1.2 mmol)和甲基磺酸(11.3 mg, 0.12 mmol), 升温至 70 °C 搅拌 1 h。反应混合液冷却至室温, 加入水(5 mL)淬灭反应, 用碳酸氢钠调至碱性, 用乙酸乙酯(20 mL × 3)萃取, 合并有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得到粗产品。粗产品经硅胶层析柱以甲醇/二氯甲烷=0-10%为洗脱剂梯度洗脱分离纯化得到 5-碘-6-甲基-N-(3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧基)苯基)嘧啶-4-胺(棕色油状物, 523 mg, 94.1%)。MS(ESI⁺)m/z = 472.1 [M+H]⁺。

中间体 A10 5-溴-6-((3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧基)苯基)氨基)嘧啶-4-胺的制备



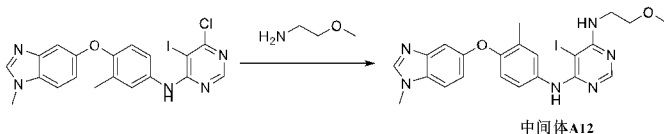
在 0 °C 下, 将 5-溴-6-氯嘧啶-4-胺(500 mg, 2.4 mmol)溶于叔丁醇(8 mL)中, 置换氮气, 加入 3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧基)苯胺(607.6 mg, 2.4 mmol)和三氟乙酸(273.5 mg, 2.4 mmol), 升温至 100 °C 搅拌 1 h。反应结束后冷却至室温, 减压浓缩得到粗产品。粗产品经层析柱以甲醇/二氯甲烷=0-10%为洗脱剂梯度洗脱分离纯化得到 5-溴-6-((3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧基)苯基)氨基)嘧啶-4-胺(黄色固体, 950 mg, 93.1%)。MS(ESI⁺)m/z = 425.0 [M+H]⁺。

中间体 A11. 5-溴-N⁴-(3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧基)苯基)嘧啶-2,4-二胺的制备



在 40 mL 的微波管中, 将 5-溴-2-氯-N-(3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧基)苯基)嘧啶-4-胺(中间体 A6, 500 mg, 1.1 mmol)加入氨水(2 mL)和 1,4-二氧六环(1 mL)的混合溶液中, 搅拌均匀, 微波加热升温至 100 °C 搅拌 2 h。冷却至室温, 减压浓缩得到 5-溴-N⁴-(3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧基)苯基)嘧啶-2,4-二胺(绿色固体, 400 mg, 粗产品)。MS(ESI⁺)m/z = 425.2 [M+H]⁺。

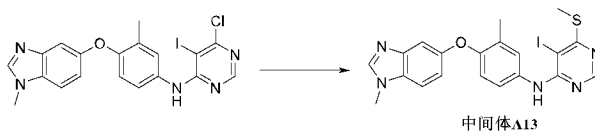
中间体 A12. 5-碘-N⁴-(2-甲氧基乙基)-N⁶-(3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧基)苯基)嘧啶-4,6-二胺的制备



将 6-氯-5-碘-N-(3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧基)苯基)嘧啶-4-胺(中间体 A5, 300 mg, 0.7 mmol)溶于异丙醇(5 mL)中, 加入 2-甲氧基乙胺(137.5 mg, 1.8 mmol)和三乙胺(185.2 mg, 1.8 mmol), 置换氮气, 升温至 100 °C 搅拌 1 h。冷却至室温, 加入水(5 mL)淬灭反应, 用乙酸乙酯(50 mL × 3)萃取, 合并有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 剩余物经硅胶层析柱以甲醇/二氯甲烷=0-15%为洗脱剂分离纯化得到 5-碘-N⁴-(2-

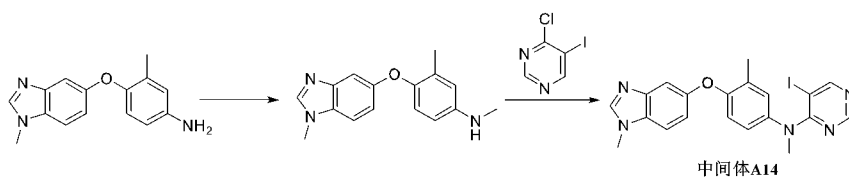
甲氧基乙基)-N⁶-(3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧基)苯基)嘧啶-4,6-二胺(棕黄色固体, 125 mg, 38.6%)。MS(ESI⁺)m/z = 531.1 [M+H]⁺。

中间体 A13. 5-碘-N-(3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧基)苯基)-6-甲硫基嘧啶-4-胺的制备

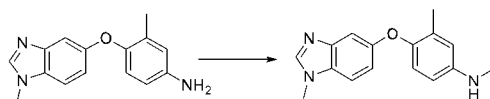


将 6-氯-5-碘-N-(3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧基)苯基)嘧啶-4-胺(中间体 A5, 500 mg, 1.0 mmol)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(20 mL)中, 加入甲硫醇钠(213.7 mg, 3.0 mmol), 升温至 110 °C 搅拌 5 h。冷却至室温, 减压蒸馏除去溶剂, 剩余物经硅胶层析柱以甲醇/二氯甲烷=10%为洗脱剂分离纯化得到 5-碘-N-(3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧基)苯基)-6-甲硫基嘧啶-4-胺(淡黄色固体, 450 mg, 87.9%)。MS(ESI⁺)m/z = 504.0 [M+H]⁺。

中间体 A14. 5-碘-N-甲基-N-(3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧基)苯基)嘧啶-4-胺的制备

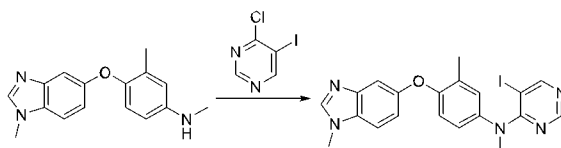


第一步: N,3-二甲基-4-((1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧基)苯胺



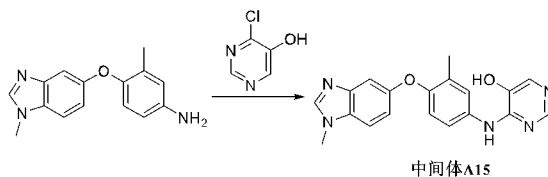
将 3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧基)苯胺(2 g, 7.9 mmol)溶于甲苯(40 mL)中, 加入多聚甲醛(0.28 g, 9.48 mmol)和钨碳(0.84 g, 7.9 mmol), 置换氮气, 升温至 60 °C 搅拌 2 h。加水(50 mL)淬灭反应, 用乙酸乙酯(50 mL × 3)萃取, 合并机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。剩余物经硅胶层析柱以甲醇/二氯甲烷=0-10%为洗脱剂分离纯化得到 N,3-二甲基-4-((1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧基)苯胺(类白色固体, 900 mg, 38.4%)。MS(ESI⁺)m/z = 268.2 [M+H]⁺。

第二步: 5-碘-N-甲基-N-(3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧基)苯基)嘧啶-4-胺



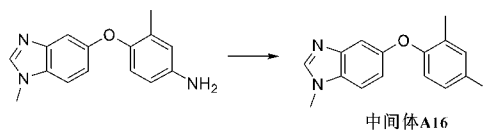
以 N,3-二甲基-4-((1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧基)苯胺为原料, 按照合成中间体 A9 的方法制备 5-碘-N-甲基-N-(3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧基)苯基)嘧啶-4-胺。MS(ESI⁺)m/z = 472.1 [M+H]⁺。

中间体 A15. 4-((3-甲基-4-((1-甲基苯并咪唑-5-基)氧基)苯基)氨基)嘧啶-5-醇的制备



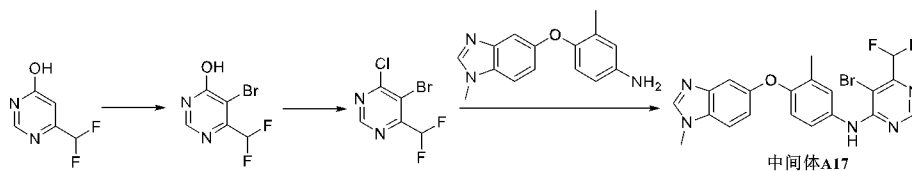
将 3-甲基-4-((1-甲基苯并咪唑-5-基)氧基)苯胺(1.7 g, 6.9 mmol)溶于醋酸(20 mL)中, 加入 4-氯嘧啶-5-醇(1.5 g, 11.5 mmol), 升温至 60 °C 搅拌 2 h。冷却至室温, 加入水(20 mL)淬灭反应, 用乙酸乙酯(50 mL × 3)萃取, 合并有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得到粗产品。粗产品经硅胶层析柱分离纯化(甲醇/二氯甲烷 = 0 - 35%), 得到 4-((3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧基)苯基)氨基)嘧啶-5-醇(黄色固体, 800 mg, 20.0%)。MS(ESI⁺)m/z = 348.2 [M+H]⁺。

中间体 A16. 5-(4-碘-2-甲基苯氧基)-1-甲基-1H-苯并咪唑的制备

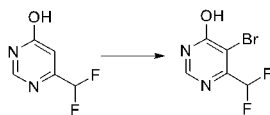


将 3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧基)苯胺(2 g, 7.9 mmol)溶于乙腈(20 mL)中, 加入碘化亚铜(3.0 g, 15.8 mmol), 在 0 °C 下, 加入亚硝酸叔丁酯(1.2 g, 11.9 mmol), 升温至室温搅拌 1 h。加入水(20 mL)淬灭反应, 用乙酸乙酯(20 mL × 3)萃取, 合并有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得到粗产品。粗产品经硅胶层析柱分离纯化(甲醇/二氯甲烷=0-50%), 得到 5-(4-碘-2-甲基苯氧基)-1-甲基-1H-苯并咪唑(黄色固体, 600 mg, 20.9%)。MS(ESI⁺)m/z = 365.1 [M+H]⁺。

中间体 A17. 5-溴-6-二氟甲基-N-(3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧基)苯基)嘧啶-4-胺的制备

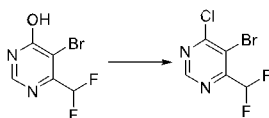


第一步: 5-溴-6-(二氟甲基)嘧啶-4-醇



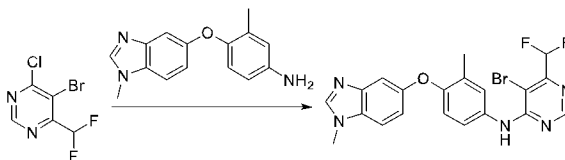
40 mL 单口瓶中将 6-(二氟甲基)嘧啶-4-醇(800 mg, 5.5 mmol)溶于乙腈(10 mL), 冰浴下加入 N-溴代丁二酰亚胺(1.95 mg, 11.0 mmol)。置换氮气, 升温至 70 °C 搅拌 1 h。将反应液降至室温, 减压浓缩。剩余物经硅胶层析柱以乙酸乙酯/石油醚=0-80%为洗脱剂分离纯化得 5-溴-6-(二氟甲基)嘧啶-4-醇(黄色固体, 1.2 g, 97.40%)。MS(ESI⁺)m/z = 224.9 [M+H]⁺。

第二步: 5-溴-4-氯-6-(二氟甲基)嘧啶



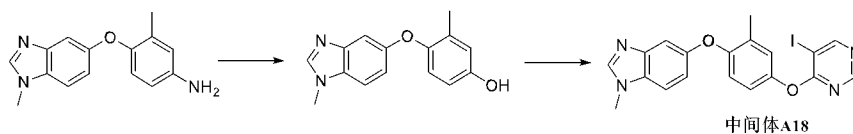
往 40 mL 单口瓶中加入 5-溴-6-(二氟甲基)嘧啶-4-醇(1.2 g, 5.3 mmol), 冰浴下缓慢滴加三氯氧磷(10 mL), 置换氮气, 升温至 90 °C 搅拌 1 h。将反应液降至室温, 减压浓缩得 5-溴-4-氯-6-(二氟甲基)嘧啶(黄色油状物, 1.2 g, 92.42%, 粗产品)。

第三步: 5-溴-6-二氟甲基-N-(3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧基)苯基)嘧啶-4-胺

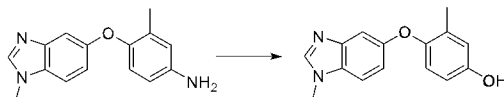


以 5-溴-4-氯-6-(二氟甲基)嘧啶和 3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧基)苯胺为原料, 按照中间体 A1 第三步合成方法制备 5-溴-6-(二氟甲基)-N-(3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯基)嘧啶-4-胺(黄色固体)。MS(ESI⁺)m/z = 460.2 [M+H]⁺。

中间体 A18. 5-(4-((5-碘嘧啶-4-基)氧基)-2-甲基苯氧基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑



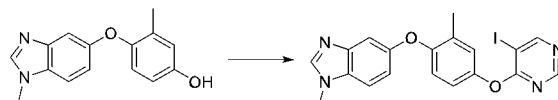
第一步: 3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯酚



0 °C 下, 在 100 mL 的茄形瓶中将 3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯胺(1 g, 3.9 mmol)溶解到 30%浓硫酸(10 mL)中, 冰盐浴下加入亚硝酸钠(409 mg, 5.9 mmol)

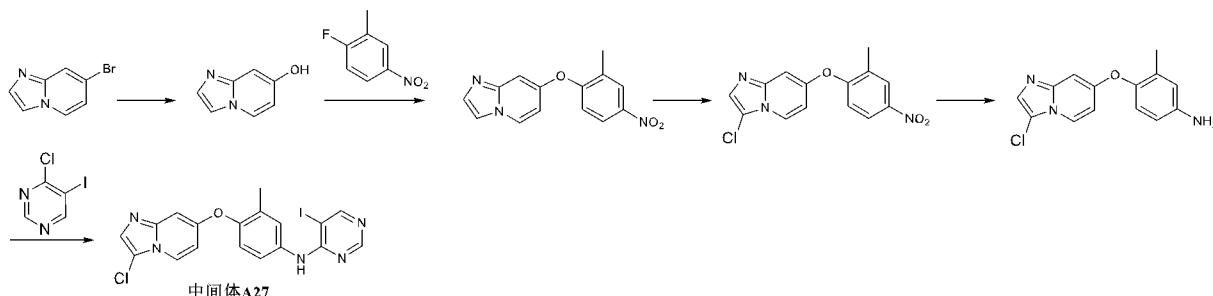
水溶液, 0 ℃ 下搅拌 20 min, 再缓慢滴加 10% 浓硫酸(0.5~1 mL), 升温至 100 ℃ 搅拌 1 h。反应混合液降至室温, 用碳酸氢钠将混合溶液中和至 pH = 7~8, 用乙酸乙酯(50 mL × 3)萃取, 合并有机相并用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 剩余物经硅胶柱层析以乙酸乙酯/石油醚=0~50%为洗脱剂分离纯化得 3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯酚(棕黄色固体, 974 mg, 97.0%)。MS(ESI⁺)m/z = 255.2 [M+H]⁺。

第二步: 5-(4-((5-碘嘧啶-4-基)氧基)-2-甲基苯氧基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑



室温下, 往 40 mL 的反应瓶中依次加入 3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯酚(220 mg, 0.87 mmol), N,N-二甲基甲酰胺(8 mL), 碳酸铯(564 mg, 1.730 mmol)和 4-氯-5-碘嘧啶(208 mg, 0.87 mmol), 升温至 90 ℃ 搅拌 1 h。加入水(15 mL)淬灭, 用乙酸乙酯(40 mL × 3)萃取, 合并有机相并用水(40 mL × 3)洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 剩余物经过硅胶柱层析以甲醇/二氯甲烷=0~10%为洗脱剂分离纯化得 5-(4-((5-碘嘧啶-4-基)氧基)-2-甲基苯氧基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑(棕黄色油状物, 360 mg, 90.8%)。MS(ESI⁺)m/z = 459.2 [M+H]⁺。

中间体 A27. N-(4-((3-氯咪唑[1,2-a]吡啶-7-基)氧基)-3-甲基苯基)-5-碘嘧啶-4-胺的制备



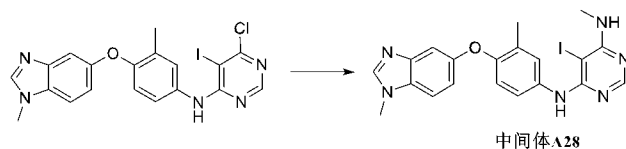
第一步: 氮气保护下, 将 7-溴咪唑[1,2-a]吡啶(2 g, 10.2 mmol)溶于二甲基亚砜/水的混合溶液(30 mL, 4/1 v/v), 依次加入一水合氢氧化锂(899.6 mg, 21.4 mmol), N,N'-双(4-羟基-2,6-二甲基苯基)草酰胺(BHMPO, 66.9 mg, 0.2 mmol)和乙酰丙酮酸铜(53.2 mg, 0.2 mmol), 升温至 80 ℃ 下搅拌 2 h。反应完全后, 降至室温, 加入水(10 mL)淬灭反应, 混合液用二氯甲烷/甲醇(3/1 v/v, 30 mL × 3)萃取, 合并有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得到粗产品, 粗产品经硅胶柱层析以甲醇/二氯甲烷(15%)为洗脱剂分离纯化得到咪唑[1,2-a]吡啶-7-醇(黄色油状物, 1.0 g, 73.2%)。MS(ESI⁺)m/z = 157.1 [M+Na+H]⁺。

第二步：将咪唑[1,2-a]吡啶-7-醇(1.0 g, 7.45 mmol)溶于N,N-二甲基甲酰胺(20 mL)，依次加入碳酸铯(4.9 g, 14.91 mmol)和1-氯-2-甲基-4-硝基苯(1.2 g, 7.45 mmol)。升温至80 °C搅拌3 h。反应完全后冷却至室温，往反应液中加入水(30 mL)，混合液用乙酸乙酯(30 mL × 3)萃取，合并有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，所得残余物经硅胶柱层析以甲醇/二氯甲烷(15%)为洗脱剂洗脱分离得到7-(2-甲基-4-硝基苯氧基)咪唑[1,2-a]吡啶(淡黄色固体, 1.1 g, 55.0%)。MS(ESI⁺)m/z = 270.0 [M+H]⁺。

第三步：将7-(2-甲基-4-硝基苯氧基)咪唑[1,2-a]吡啶(1.0 g, 3.71 mmol)溶于乙腈(15 mL)，加入N-氯代丁二酰亚胺(595.1 mg, 4.46 mmol)。室温搅拌16 h。反应完全后，往反应液中加入水(30 mL)，混合液用乙酸乙酯(40 mL × 3)萃取，合并有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，所得残余物经硅胶柱层析以乙酸乙酯/石油醚(35%)为洗脱剂洗脱分离得到3-氯-7-(2-甲基-4-硝基苯氧基)咪唑[1,2-a]吡啶(黄色固体, 360 mg, 31.9%)。MS(ESI⁺)m/z = 304.1 [M+H]⁺。

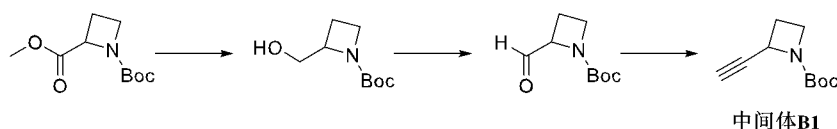
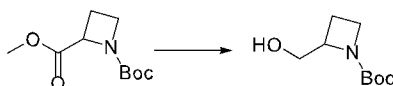
第四步和第五步：以3-氯-7-(2-甲基-4-硝基苯氧基)咪唑[1,2-a]吡啶为原料，按照中间体A1第二步和第三步的方法制备N-(4-((3-氯咪唑[1,2-a]吡啶-7-基)氧基)-3-甲基苯基)-5-碘嘧啶-4-胺(黄色油状物, 250 mg, 55.2%)。MS(ESI⁺)m/z = 478.0 [M+H]⁺。

中间体 A28. 5-碘-N⁴-甲基-N⁶-(3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯基)嘧啶-4,6-二胺的制备

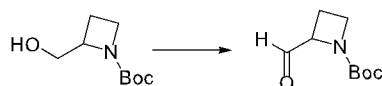


氮气保护下，往100 mL反应瓶中依次加入6-氯-5-碘-N-(3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯基)嘧啶-4-胺(中间体A5, 1 g, 2.03 mmol)，正丁醇(10 mL)，甲胺盐酸盐(94.7 mg, 3.05 mmol)和N,N-二异丙基乙胺(788.5 mg, 6.10 mmol)，升温至120 °C搅拌2 h，反应完全后，降温至室温，将反应液缓慢倒入水中(50 mL)，过滤，滤液用乙酸乙酯(50 mL × 3)萃取，合并有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩得到粗产品。粗产品经硅胶层析柱以二氯甲烷/甲醇(0-10%)为洗脱剂梯度洗脱分离纯化得到5-碘-N⁴-甲基-N⁶-(3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯基)嘧啶-4,6-二胺(类黄色固体, 600 mg, 58.8%)。MS(ESI⁺)m/z = 487.0 [M+H]⁺。

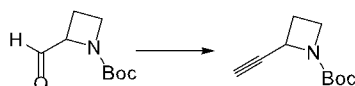
第二组制备例：制备中间体 B1-B22

中间体 B1. 2-乙炔基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯的制备**第一步： 2-(羟甲基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯**

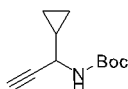
在 100 mL 单口瓶中将 1-叔丁氧羰基-氮杂环丁烷-2-甲酸甲酯(1.0 g, 4.7 mmol)溶于甲醇(15 mL)，冰浴下加入硼氢化钠(351.5 mg, 9.4 mmol)，升温至室温搅拌 1 h。冰浴下加水(10 mL)淬灭反应，减压浓缩，剩余物用二氯甲烷(20 mL × 3)萃取，合并有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩得到 2-(羟甲基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(白色固体, 700 mg, 粗产品)。

第二步： 2-甲酰基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

将 2-(羟甲基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(3.0 g, 16.0 mmol)溶于二氯甲烷(100 mL)中，加入戴斯-马丁氧化剂(13.6 g, 32.0 mmol)，室温搅拌 1 h。加入碳酸氢钠水溶液(50 mL)淬灭反应，过滤，滤液用二氯甲烷(200 mL × 3)萃取，合并有机相用饱和碳酸氢钠(50 mL)洗涤，然后用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，得到 2-甲酰基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(白色固体, 2.4 g, 80.9%)。

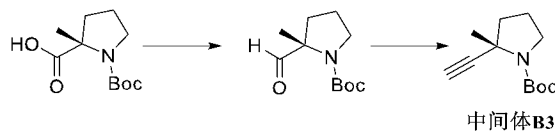
第三步： 2-乙炔基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

在 250 mL 单口瓶中依次加入 2-甲酰基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(2.4 g, 13.0 mmol)，甲醇(10.5 mL)和碳酸钾(3.6 g, 26.0 mmol)，置换氮气，冰浴下加入(1-重氮-2-氧代-丙醇)-膦酸二甲酯(3.7 g, 19.5 mmol)，室温搅拌 1 h。加入水(20 mL)淬灭反应，过滤，滤液减压浓缩，剩余物用二氯甲烷(20 mL × 3)萃取，合并有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，得到 2-乙炔基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(红色油状物, 3.0 g, 粗产品)。

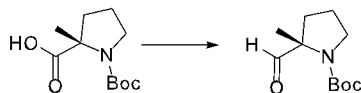
中间体 B2. (1-环丙基丙基-2-炔-1-基)氨基甲酸叔丁酯的制备

以市售 2-((叔丁氧羰基)氨基)-2-环丙基乙酸甲酯为原料, 采用中间体 B1 合成方法制备中间体 B2。

中间体 B3. (2S)-2-乙炔基-2-甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的制备

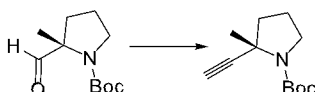


第一步: (2S)-2-甲酰基-2-甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯



将(2S)-2-甲基-1-叔丁氧羰基吡咯烷-2-甲酸(500 mg, 2.2 mmol)溶于二氯甲烷(10 mL)中, 依次加入 4-(哌啶-1-基)吡啶(566 mg, 3.5 mmol)和 4-(哌啶-1-基)-1-三氟甲磺酰基吡啶-1-鎓(1.1 g, 3.7 mmol), 室温下快速加入 4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷(307.0 mg, 2.4 mmol), 氮气置换, 室温搅拌 10 min。TLC 监测反应完全后, 加水(5 mL)淬灭反应, 混合液用二氯甲烷(10 mL × 3)萃取, 合并有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得到粗产品。粗产品经硅胶层析柱以乙酸乙酯/石油醚(0-50%)为洗脱剂梯度洗脱分离纯化得到(2S)-2-甲酰基-2-甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(无色透明液体, 312 mg, 67.1%)。MS(ESI⁺)m/z = 158.2 [M-56]⁺。

第二步: (2S)-2-乙炔基-2-甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯



以(2S)-2-甲酰基-2-甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯为原料, 按照中间体 B1 第二步的合成方法制备(2S)-2-乙炔基-2-甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(黄色油状物, 140 mg, 47.2%)。

中间体 B4-B16 的制备

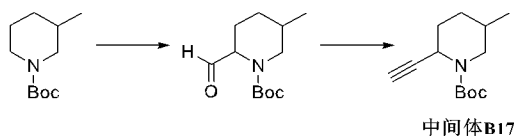
以市售酸或醛化合物为原料, 采用中间体 B3 合成方法制备中间体 B4-B16。如表 2 所示。

表 2 中间体 B4-B16

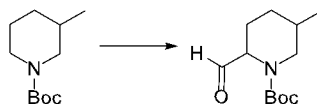
中间体	结构	MS [M+H] ⁺	中间体	结构	MS [M+H] ⁺
中间体 B4			中间体 B5		

中间体 B6		190.1 [M-56] ⁺	中间体 B7		
中间体 B8			中间体 B9		
中间体 B10			中间体 B11		
中间体 B12			中间体 B13		
中间体 B14			中间体 B15		
中间体 B16					

中间体 B17. 2-乙炔基-5-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备

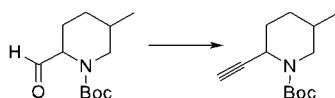


第一步： 2-甲酰基-5-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯



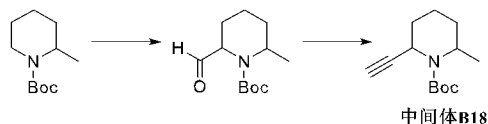
将 3-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.0 g, 5.0 mmol)溶于四氢呋喃(10 mL)中, 置换氮气, 在 -78 °C 下, 加入 N,N,N',N'-四甲基乙二胺(874.7 mg, 7.5 mmol), 缓慢滴加仲丁基锂(353.6 mg, 5.5 mmol), 保持 -78 °C 搅拌 30 min, 然后滴加 N,N-二甲基甲酰胺(1.0 g, 15.1 mmol), -78 °C 搅拌 1 h, 加氯化铵水溶液(10 mL)淬灭反应, 混合液用乙酸乙酯(40 mL × 3)萃取, 合并有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得到粗产品。粗产品经硅胶层析柱以乙酸乙酯/石油醚=0-50%为洗脱剂梯度洗脱分离纯化得到 2-甲酰基-5-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯 (无色透明液体, 445 mg, 39.0%)。MS(ESI⁺)m/z = 172.2 [M-56]⁺。

第二步： 2-乙炔基-5-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯



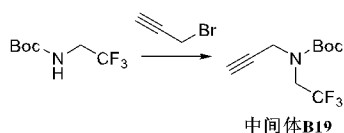
以 2-甲酰基-5-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯为原料, 按照中间体 B1 第二步的合成方法制备 2-乙炔基-5-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯(黄色油状物, 280 mg, 64.0%)。

中间体 B18. 2-乙炔基-6-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯的制备



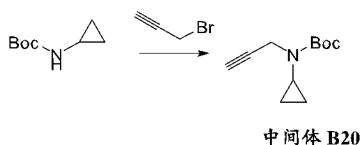
以 2-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯为原料, 按照中间体 B17 的合成方法制备 2-乙炔基-6-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯(无色透明液体, 398 mg, 81.0%)。

中间体 B19. 丙基-2-炔-1-基(2,2,2-三氟乙基)氨基甲酸叔丁酯的制备



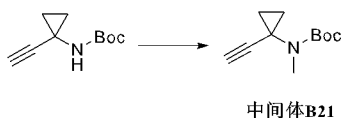
将(2,2,2-三氟乙基)氨基甲酸叔丁酯(300 mg, 1.5 mmol)溶于四氢呋喃(5 mL)中, 置换氮气, 在 0 °C 下, 加入氢化钠(90.4 mg, 3.8 mL), 室温搅拌 30 min, 再滴加炔丙基溴(215 mg, 1.8 mmol), 室温搅拌 3 h。TLC 监测反应结束后, 加入水(5 mL)淬灭反应, 混合液用乙酸乙酯(20 mL × 3)萃取, 合并有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得到丙基-2-炔-1-基(2,2,2-三氟乙基)氨基甲酸叔丁酯(无色油状物, 280 mg)。

中间体 B20. 环丙基(丙基-2-炔基-1-基)氨基甲酸叔丁酯的制备



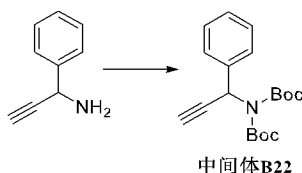
以环丙基氨基甲酸叔丁酯为原料, 按照中间体 B19 的合成方法制备环丙基(丙基-2-炔基-1-基)氨基甲酸叔丁酯(无色油状物, 578 mg, 93.1%)。MS(ESI⁺)m/z = 196.2 [M+H]⁺。

中间体 B21. (1-乙炔基环丙基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯



以(1-乙炔基环丙基)氨基甲酸叔丁酯为原料, 按照中间体 B19 的合成方法制备(1-乙炔基环丙基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯(无色油状物)。

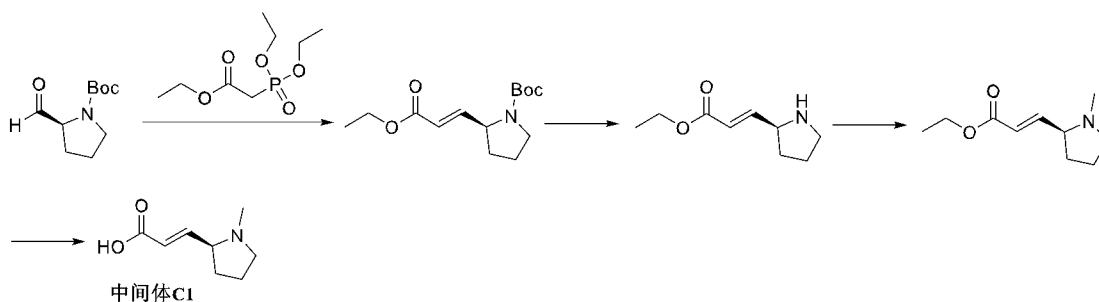
中间体 B22. (1-苯基丙基-2-炔基-1-基)氨基甲酸叔丁酯的制备



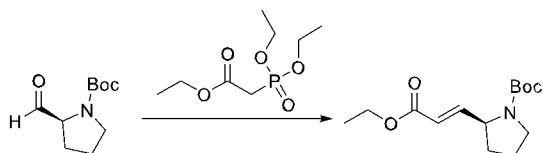
将 1-苯基丙-2-炔-1-胺(105 mg, 0.8 mmol)溶于二氯甲烷(5 mL)中, 加入三乙胺(161.9 mg, 1.6 mmol)和二碳酸二叔丁酯(349.2 mg, 1.6 mmol), 室温搅拌 1 h。加入水(1 mL)淬灭反应, 用二氯甲烷(6 mL $\times$ 3)萃取, 合并有机相用无水硫酸钠干燥过滤, 滤液减压浓缩。剩余物经硅胶层析柱以乙酸乙酯/石油醚=0-50%为洗脱剂梯度洗脱分离纯化得到(1-苯基丙基-2-炔基-1-基)氨基甲酸叔丁酯(浅黄色油状物, 135.1 mg, 73.7%)。MS(ESI^+) m/z = 331.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

第三组制备例：制备中间体 C1-C6

中间体 C1. 3-((2S)-1-甲基吡咯烷-2-基)丙-2-烯酸的制备

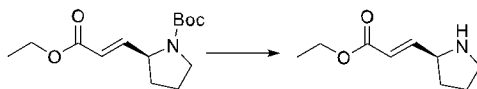


第一步： (2S)-2-(3-乙氧基-3-氧代丙-1-烯-1-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯



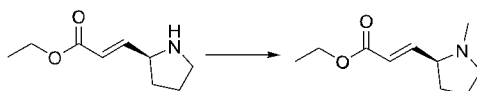
往 40 mL 反应瓶中依次加入将膦酰基乙酸三乙酯(2.3 g, 10.0 mmol), 四氢呋喃(20 mL), 叔丁醇钾(3.4 g, 30.1 mmol)和(2S)-2-甲酰基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(2 g, 10.0 mmol), 置换氮气, 室温搅拌 6 h。TLC 监测反应完全后, 加入水(50 mL)淬灭反应, 用乙酸乙酯(50 mL $\times$ 3)萃取, 合并有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得到粗产品。粗产品经硅胶层析柱以乙酸乙酯/石油醚=0-50%为洗脱剂梯度洗脱分离纯化得到(2S)-2-(3-乙氧基-3-氧代丙-1-烯-1-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(黄色油状物, 2.6 g, 93.3%)。MS(ESI^+) m/z = 270.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

第二步： 3-((2S)-吡咯烷-2-基)丙-2-烯酸乙酯



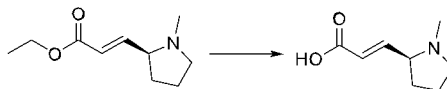
往 50 mL 反应瓶中加入(2S)-2-(3-乙氧基-3-氧代丙-1-烯-1-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(2.6 g, 9.7 mmol)和氯化氢的 1,4-二氧六环溶液(20 mL), 室温搅拌 1 h。TLC 监测反应完全后减压浓缩, 得到 3-((2S)-吡咯烷-2-基)丙-2-烯酸乙酯(黄色油状物, 2.0 g, 91.8%, 粗产品)。MS(ESI⁺)m/z = 170.1 [M+H]⁺。

第三步: 3-((2S)-1-甲基吡咯烷-2-基)丙-2-烯酸乙酯



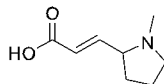
将 3-((2S)-吡咯烷-2-基)丙-2-烯酸乙酯(1.0 g, 5.9 mmol)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(10 mL)中, 冰浴下加入氢化钠(70.9 mg, 3.0 mmol), 搅拌 30 min, 然后加入碘甲烷(838.8 mg, 5.9 mmol), 置换氮气, 室温搅拌 1 h。TLC 监测反应完全后, 加入水(50 mL)淬灭反应, 用乙酸乙酯(50 mL × 3)萃取, 合并有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得到粗产品。粗产品经硅胶层析柱以乙酸乙酯/石油醚=0-50%为洗脱剂分离纯化得到 3-((2S)-1-甲基吡咯烷-2-基)丙-2-烯酸乙酯(黄色油状物, 279.0 mg, 25.0%)。

第四步: 3-((2S)-1-甲基吡咯烷-2-基)丙-2-烯酸



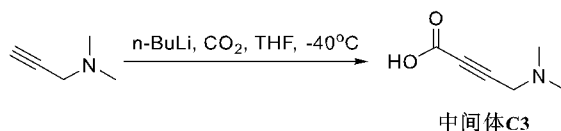
往 40 mL 反应瓶中依次加入 3-((2S)-1-甲基吡咯烷-2-基)丙-2-烯酸乙酯(270 mg, 1.5 mmol), 四氢呋喃/甲醇/水的混合溶液(9 mL, 1/1/1)和氢氧化锂(35.3 mg, 1.5 mmol), 置换氮气, 室温搅拌 4 h。减压浓缩, 剩余物加入水(50 mL), 用 HCl 溶液调节 pH=2, 混合物用乙酸乙酯(50 mL × 3)萃取, 合并有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得到粗产品。粗产品经硅胶层析柱以乙酸乙酯/石油醚=0-50%为洗脱剂分离纯化得到 3-((2S)-1-甲基吡咯烷-2-基)丙-2-烯酸(黄色油状物, 170 mg, 59.5%)。MS(ESI⁺)m/z = 156.1 [M+H]⁺。

中间体 C2. 3-(1-甲基吡咯烷-2-基)丙-2-烯酸的制备



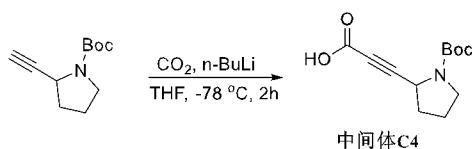
以 2-甲酰基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯为原料, 按照中间体 C1 合成方法制备 3-(1-甲基吡咯烷-2-基)丙-2-烯酸(黄色油状物)。MS(ESI⁺)m/z = 156.1 [M+H]⁺。

中间体 C3. 4-(二甲基氨基)丁-2-炔酸的制备



将二甲基(丙-2-炔-1-基)胺(400 mg, 4.81 mmol)溶于四氢呋喃(5 mL), 降温至-40 °C, 加入正丁基锂(770.6 mg, 12.0 mmol), 搅拌 0.5 h, 在此温度下加入干冰(2.0 g)。缓慢升至室温, 继续搅拌 0.5 h。低温减压浓缩, 然后冻干, 所得粗产品经高效液相色谱分离纯化(柱型: XBridge Prep Amide OBD, 19 mm × 150 mm, 5 μm; 流动相: 水(10 mmol/L 碳酸氢铵)/乙腈; 流速: 25 mL/min; 梯度: 95%-50%乙腈 8 min; 波长: 254/220 nm)得到 4-(二甲基氨基)丁-2-炔酸(黄色油状物, 100 mg, 16.4%)。MS(ESI⁺)m/z = 128.3 [M+H]⁺。

中间体 C4. 3-(1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-2-基)丙酸的制备



将 2-乙炔基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(500 mg, 2.56 mmol)溶于四氢呋喃(20 mL), 降温至-78 °C, 缓慢加入正丁基锂(196.8 mg, 3.07 mmol), 在-78 °C搅拌 1 h, 然后加入干冰, 继续搅拌 2 h。加入水(10 mL)淬灭反应, 减压浓缩得到 3-(1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-2-基)丙酸(白色固体, 650 mg, 粗品)。MS(ESI⁺)m/z = 240.2 [M+H]⁺。

中间体 C5-C6 的制备

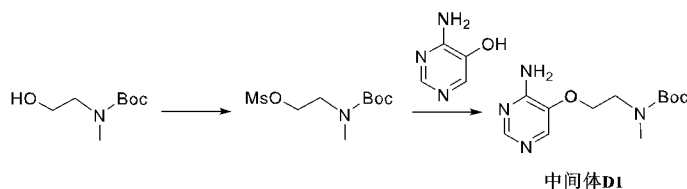
以市售炔基化合物为原料, 采用中间体 C4 合成方法制备中间体 C5-C6。如表 3 所示。

表 3 中间体 C5-C6

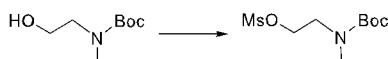
中间体	结构	MS(ESI ⁺)m/z [M+H] ⁺
中间体 C5		170.1 [M+1-56] ⁺
中间体 C6		226.1

第四组制备例: 制备中间体 D1-D3

中间体 D1. (2-((4-氨基嘧啶-5-基)氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯的制备

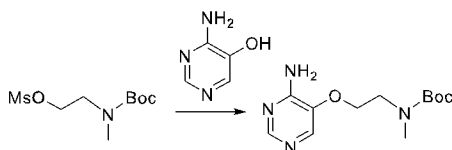


第一步： 2-((叔丁氧羰基)(甲基)氨基)乙基甲磺酸酯



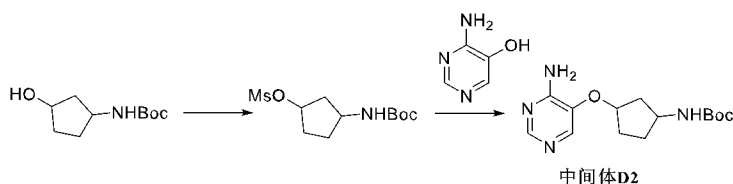
在 0 °C 氮气保护下, 将 N-(2-羟乙基)-N-甲基氨基甲酸叔丁酯(1.0 g, 5.7 mmol)溶于二氯甲烷(10 mL), 加入三乙胺(1.7 g, 17.1 mmol), 然后滴加甲基磺酰氯(1.3 g, 11.4 mmol), 0 °C 搅拌 2 h。加水(10 mL)淬灭反应, 用二氯甲烷(50 mL × 3)萃取, 合并有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得到粗产品。粗产品经硅胶层析柱以石油醚/乙酸乙酯=50%为洗脱剂分离纯化得到 2-((叔丁氧羰基)(甲基)氨基)乙基甲磺酸酯(黄色油状物, 1.0 g, 69.2%)。MS(ESI⁺)m/z = 254.1 [M+H]⁺。

第二步： (2-((4-氨基嘧啶-5-基)氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯



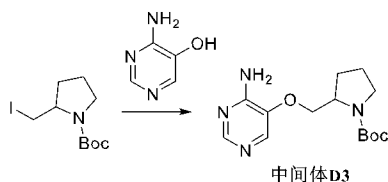
氮气保护下, 将 2-((叔丁氧羰基)(甲基)氨基)乙基甲磺酸酯(1.0 g, 3.9 mmol)溶于 N,N-二甲基甲酰胺溶液(10 mL)中, 依次加入碳酸铯(2.6 g, 7.8 mmol)和 4-氨基嘧啶-5-醇(439.0 mg, 3.9 mmol), 升温至 60 °C 搅拌过夜。冷却至室温, 加入冰水(20 mL)淬灭反应, 用乙酸乙酯(50 mL × 3)萃取, 合并有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。剩余物经硅胶层析柱以石油醚/乙酸乙酯=50%为洗脱剂分离纯化得到(2-((4-氨基嘧啶-5-基)氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯(黄色油状液体, 500 mg, 47.2%)。MS(ESI⁺)m/z = 269.1 [M+H]⁺。

中间体 D2. (3-(4-氨基嘧啶-5-基)氧基)环戊基)氨基甲酸叔丁酯的制备



以(3-羟基环戊基)氨基甲酸叔丁酯为原料, 按照中间体 D1 合成方法制备(3-(4-氨基嘧啶-5-基)氧基)环戊基)氨基甲酸叔丁酯(黄色固体, 21.2 g, 94.9%)。MS(ESI⁺)m/z = 295.1 [M+H]⁺。

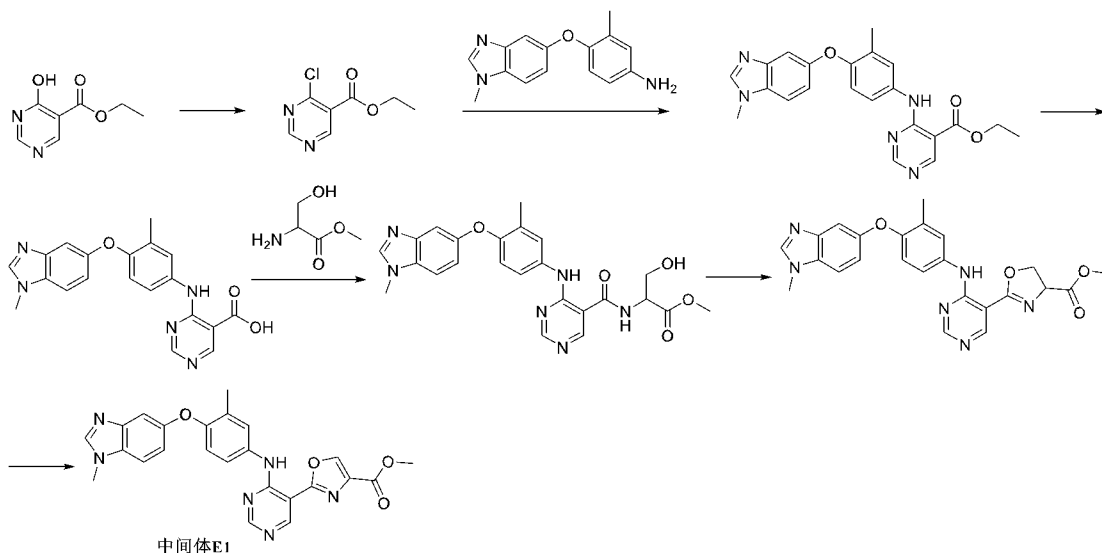
中间体 D3. 3-(((4-氨基嘧啶-5-基)氧基)甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的制备



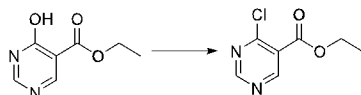
将 3-(碘甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(1 g, 3.4 mmol)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(10 mL)中, 加入碳酸钾(1.3 g, 10.2 mmol)和 4-氨基嘧啶-5-醇(541.0 mg, 3.4 mmol), 升温至 100 °C 搅拌 1 h。冷却至室温, 加入水(20 mL)淬灭反应, 用乙酸乙酯(20 mL × 3)萃取, 合并有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得到粗产品。粗产品经硅胶层析柱以石油醚/乙酸乙酯=0-76%为洗脱剂分离纯化得到 3-(((4-氨基嘧啶-5-基)氧基)甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(黄色固体, 0.9 g, 81.9%)。MS(ESI⁺)m/z = 295.1 [M+H]⁺。

第五组制备例：制备中间体 E1-E11

中间体 E1. 2-(4-((3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧基)苯基)氨基)嘧啶-5-基)噁唑-4-甲酸甲酯的制备

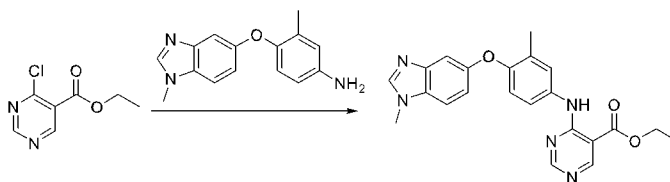


第一步： 4-氯嘧啶-5-甲酸乙酯



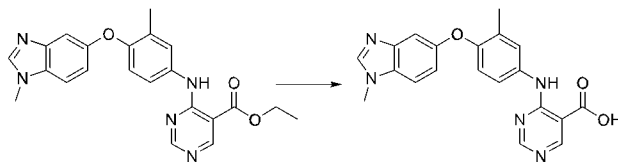
缓慢滴加氯化亚砷(20 mL)到 4-羟基嘧啶-5-甲酸乙酯(5.0 g, 29.7 mmol)的四氢呋喃(50 mL)溶液, 升温至 65 °C 搅拌 16 h。冷却至室温, 减压浓缩得到 4-氯嘧啶-5-甲酸乙酯(浅黄色固体, 6.0 g, 91.9%)。MS(ESI⁺)m/z = 187.0 [M+H]⁺。

第二步： 4-((3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧基)苯基)氨基)嘧啶-5-甲酸乙酯



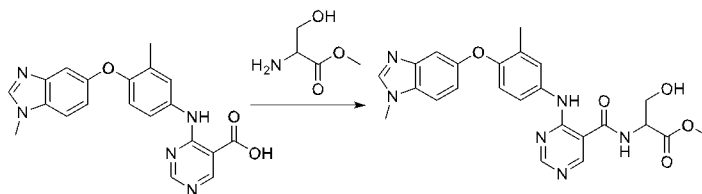
将 3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧基)苯胺(500 mg, 2.0 mmol)溶于甲苯(10 mL)中,依次加入 2-二环己膦基-2'-(N,N-二甲胺)-联苯(155.3 mg, 0.4 mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (180.8 mg, 0.2 mmol), 无水磷酸钾(1.3 g, 6.0 mmol)和 4-氯嘧啶-5-甲酸乙酯(552.5 mg, 3.0 mmol), 置换氮气, 升温至 100 °C 搅拌 2 h。混合液冷却至室温, 过滤, 滤饼用乙酸乙酯(100 mL $\times$ 3)洗涤, 滤液减压浓缩。剩余物经硅胶层析柱以甲醇/二氯甲烷=0-10%为洗脱剂分离纯化, 得到 4-((3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧基)苯基)氨基)嘧啶-5-甲酸乙酯(黄色固体, 450 mg, 50.9%)。MS(ESI^+) m/z = 404.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

第三步: 4-((3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧基)苯基)氨基)嘧啶-5-甲酸



0 °C 下, 将 4-((3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧基)苯基)氨基)嘧啶-5-甲酸乙酯(400 mg, 1.0 mmol)溶于四氢呋喃(5 mL)和甲醇(5 mL)中, 加入氢氧化锂(119 mg, 5.0 mmol)的水(5 mL)溶液, 室温搅拌 2 h。加入 1 N 盐酸调节 pH=2~4, 混合液用二氯甲烷/甲醇=10/1(50 mL $\times$ 3)萃取, 合并有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。剩余物经反相柱层析纯化(柱型: C18 层析柱, 流动相: 水和乙腈, 20%-30% 10 min, 波长: 254 nm)得到 4-((3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧基)苯基)氨基)嘧啶-5-甲酸(黄色固体, 270 mg, 65.3%)。MS(ESI^+) m/z = 376.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

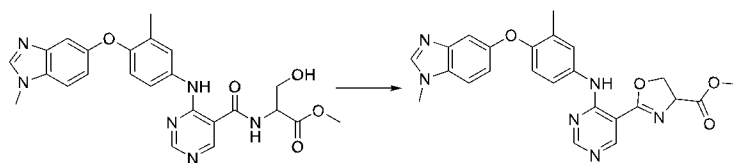
第四步: (4-((3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧基)苯基)氨基)嘧啶-5-羧基)丝氨酸甲酯



0 °C 下, 将 4-((3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧基)苯基)氨基)嘧啶-5-甲酸(550 mg, 1.5 mmol)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(8 mL)中, 依次加入 N,N-二异丙基乙胺(946.9 mg, 7.5 mmol), 2-氨基-3-羟基丙酸甲酯盐酸盐(683.8 mg, 4.5 mmol)和苯并三氮唑-N,N,N',N'-

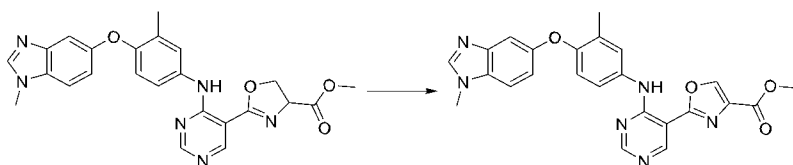
四甲基脒六氟磷酸盐(HBTU, 1.1 g, 3.0 mmol), 室温搅拌 2 h。用二氯甲烷/甲醇=10/1(30 mL ×3)萃取, 合并有机相用氯化钠饱和溶液(30 mL ×3)洗涤, 合并有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。剩余物经硅胶层析柱以甲醇/二氯甲烷=10%为洗脱剂分离纯化得到 (4-((3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧基)苯基)氨基)嘧啶-5-羧基)丝氨酸甲酯(黄色固体, 470 mg, 60.6%)。MS(ESI⁺)m/z = 477.2 [M+H]⁺。

第五步: 2-(4-((3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧基)苯基)氨基)嘧啶-5-基)-4,5-二氢噁唑-4-甲酸甲酯



氮气保护下, 将(4-((3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧基)苯基)氨基)嘧啶-5-羧基)丝氨酸甲酯(100 mg, 0.2 mmol)溶于二氯甲烷(5 mL)中, 在-78 °C下, 加入二乙胺基三氟化硫(DAST, 101.5 mg, 0.6 mmol), 室温搅拌 2 h。反应结束后, 在 0 °C下, 加入水(30 mL)淬灭反应, 混合液用二氯甲烷/甲醇=10/1(30 mL ×3)萃取, 合并有机相用氯化钠饱和溶液(30 mL ×3)洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。剩余物经硅胶层析柱以甲醇/二氯甲烷=10%为洗脱剂分离纯化, 得到 2-(4-((3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧基)苯基)氨基)嘧啶-5-基)-4,5-二氢噁唑-4-甲酸甲酯(黄色固体, 70 mg, 65.5%)。MS(ESI⁺)m/z = 459.2 [M+H]⁺。

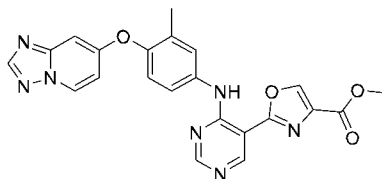
第六步: 2-(4-((3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧基)苯基)氨基)嘧啶-5-基)噁唑-4-甲酸甲酯



氮气保护下, 将 2-(4-((3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧基)苯基)氨基)嘧啶-5-基)-4,5-二氢噁唑-4-甲酸甲酯(110 mg, 0.2 mmol)溶于二氯甲烷(4 mL)中, 在-78 °C下, 加入 1, 8-二偶氮杂双螺环[5.4.0]十一-7-烯(DBU, 73.1 mg, 0.4 mmol)和三氯溴甲烷(95.1 mg, 0.4 mmol), 升温至室温搅拌 2 h。加入水(20 mL)淬灭反应, 用二氯甲烷/甲醇=10/1(30 mL ×3)萃取, 合并有机相用氯化钠饱和溶液(30 mL ×3)洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。剩余物经硅胶层析柱以甲醇/二氯甲烷=10%为洗脱剂分离纯化, 得到

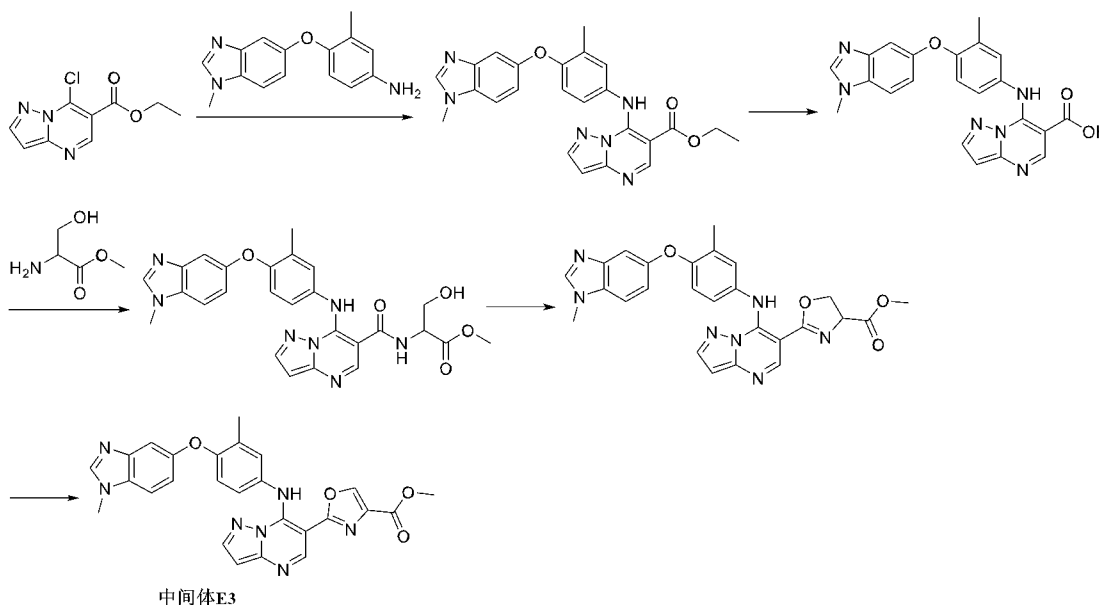
2-(4-((3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧基)苯基)氨基)嘧啶-5-基)噁唑-4-甲酸甲酯(黄色固体, 70 mg, 57.5%)。MS(ESI^+) $m/z = 457.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

中间体 E2. 2-(4-((3-甲基-4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)氧基)苯基)氨基)嘧啶-5-基)噁唑-4-甲酸甲酯的制备

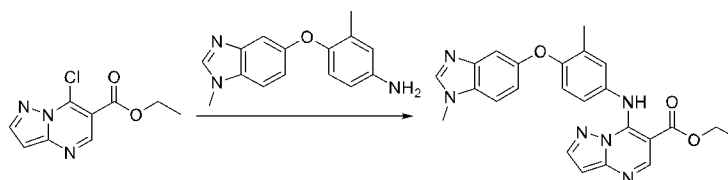


以 3-甲基-4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)氧基)苯胺和 4-氯嘧啶-5-甲酸乙酯为原料, 按照中间体 E1 的制备方法, 制备 2-(4-((3-甲基-4-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)氧基)苯基)氨基)嘧啶-5-基)噁唑-4-甲酸甲酯(黄色固体)。MS(ESI^+) $m/z = 444.6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

中间体 E3. 2-(7-((3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧基)苯基)氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-基)噁唑-4-甲酸甲酯的制备



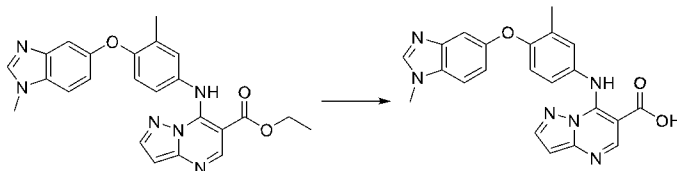
第一步: 7-((3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧基)苯基)氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-甲酸乙酯



氮气保护下, 将 3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧基)苯胺(5.1 g, 19.9 mmol)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(60 mL)中, 加入 N,N-二异丙基乙胺(5.2 g, 40 mmol)和 7-氯吡唑并

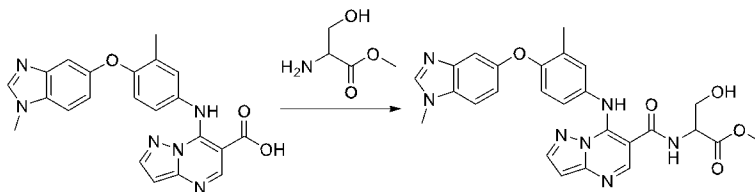
[1,5-a]嘧啶-6-甲酸乙酯(3 g, 13.3 mmol), 升温至 80 °C 搅拌 2 h。冷却至室温, 减压浓缩。剩余物经硅胶层析柱以甲醇/二氯甲烷=20%为洗脱剂分离纯化得到 7-((3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧基)苯基)氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-甲酸乙酯(灰白色固体, 5 g)。MS(ESI⁺)m/z = 443.1 [M+H]⁺。

第二步: 7-((3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧基)苯基)氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-甲酸



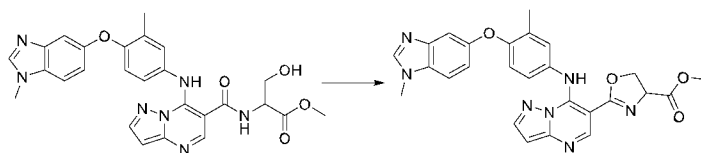
将 7-((3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧基)苯基)氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-甲酸乙酯(2 g, 4.5 mmol)溶于乙醇(20 mL)和水(20 mL)中, 加入氢氧化钠(542 mg, 13.6 mmol), 升温至 50 °C 搅拌 8 h。冷却至室温, 加入 1N 盐酸调节 pH=2~4, 减压浓缩除去大部分溶剂, 有白色固体析出, 过滤, 滤渣用冰水洗涤, 干燥得到 7-((3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧基)苯基)氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-甲酸(白色固体, 1.6 g)。MS(ESI⁺)m/z = 415.1 [M+H]⁺。

第三步: (7-((3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧基)苯基)氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-羧基)丝氨酸甲酯



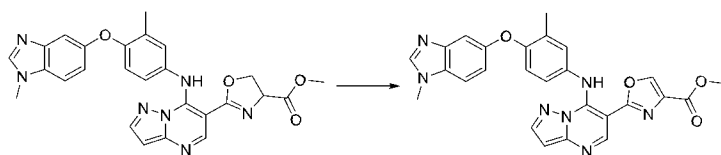
将 7-((3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧基)苯基)氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-甲酸(1.2 g, 2.9 mmol)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(60 mL)中, 加入 L-苏氨酸甲酯盐酸盐(1 g, 8.7 mmol)和 N,N-二异丙基乙胺(1.1 g, 8.7 mmol), 混合液冷却至 0 °C, 加入 N,N,N',N'-四甲基-O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)六氟磷酸脒(HATU, 3.3 g, 8.7 mmol), 升至室温搅拌 2 h。减压浓缩。剩余物经硅胶层析柱分离纯化得到(7-((3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧基)苯基)氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-羧基)丝氨酸甲酯(黄色固体, 1.8 g)。MS(ESI⁺)m/z = 516.2 [M+H]⁺。

第四步: 2-(7-((3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧基)苯基)氨基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-基)-4,5-二氢噁唑-4-甲酸甲酯



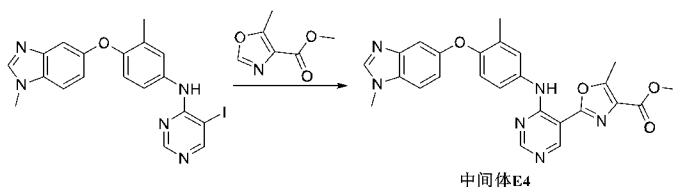
将(7-((3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧基)苯基)氨基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-6-羧基)丝氨酸甲酯(300 mg, 0.6 mmol)溶于二氯甲烷(1 mL)中, 加入4-二甲基氨基吡啶(DMAP, 213 mg, 1.8 mmol), 搅拌下滴加全氟丁基磺酰氟(351 mg, 1.2 mmol), 室温搅拌 24 h。加入二氯甲烷(50 mL)稀释, 分别用碳酸氢钠水溶液(10 mL)和水(10 mL)洗涤, 有机相用无水硫酸镁干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 剩余物经硅胶层析柱以甲醇/二氯甲烷=20%为洗脱剂分离纯化得到 2-(7-((3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧基)苯基)氨基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-6-基)-4,5-二氢噁唑-4-甲酸甲酯(黄色油状物, 190 mg)。MS(ESI^+) $m/z = 498.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

第五步: 2-(7-((3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧基)苯基)氨基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-6-基)噁唑-4-甲酸甲酯



以 2-(7-((3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧基)苯基)氨基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-6-基)-4,5-二氢噁唑-4-甲酸甲酯为原料, 按照合成中间体 E1 第六步方法合成 2-(7-((3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧基)苯基)氨基)吡啶并[1,5-a]嘧啶-6-基)噁唑-4-甲酸甲酯(淡黄色固体, 476 mg)。MS(ESI^+) $m/z = 496.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

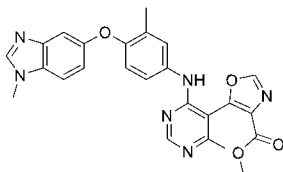
中间体 E4. 5-甲基-2-(4-((3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧基)苯基)氨基)嘧啶-5-基)噁唑-4-甲酸甲酯的制备



氮气保护下, 将 5-((4-((5-碘嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基苯基)氧基)-1-甲基-1H-苯并咪唑(中间体 A2, 1 g, 2.2 mmol)溶于 1,4-二氧六环(20 mL)中, 依次加入 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (49.1 mg, 0.22 mmol), 特戊酸钾(306.6 mg, 2.2 mmol), 无水碳酸钾(604.4 mg, 4.4 mmol)和 5-甲基噁唑-4-甲酸甲酯(617.2 mg, 4.4 mmol), 升温至 110 °C 搅拌 36 h。冷却至室温, 减压浓缩。剩余物经硅胶层析柱以甲醇/二氯甲烷=10%为洗脱剂分离纯化得到 5-甲基-2-(4-((3-甲基-4-((1-

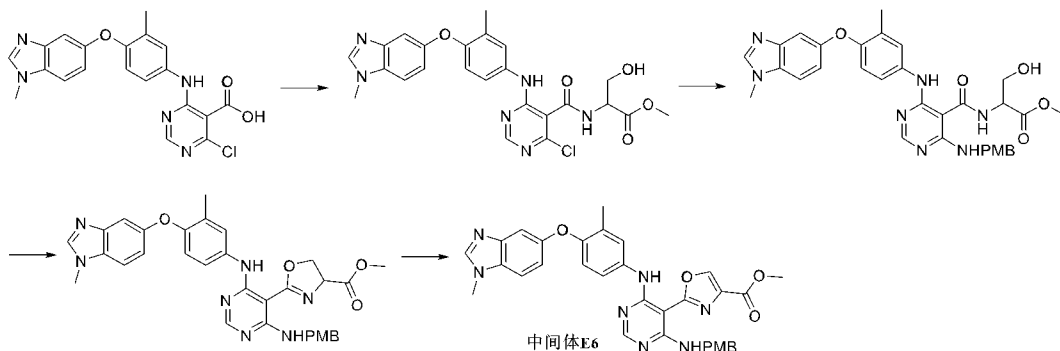
甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧基)苯基)氨基)嘧啶-5-基)噁唑-4-甲酸甲酯(淡黄色固体, 200 mg, 19.0%)。MS(ESI⁺)m/z = 471.0 [M+H]⁺。

中间体 E5. 2-(4-甲基-6-((3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧基)苯基)氨基)嘧啶-5-基)噁唑-4-甲酸乙酯的制备



以中间体 A9 和噁唑-4-甲酸乙酯为原料, 按照中间体 E4 的合成方法制备 2-(4-甲基-6-((3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧基)苯基)氨基)嘧啶-5-基)噁唑-4-甲酸乙酯(淡黄色固体, 239 mg, 23%)。MS(ESI⁺)m/z = 485.2 [M+H]⁺。

中间体 E6. 2-(4-((4-甲氧基苄基)氨基)-6-((3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯基)氨基)嘧啶-5-基)噁唑-4-甲酸甲酯的制备



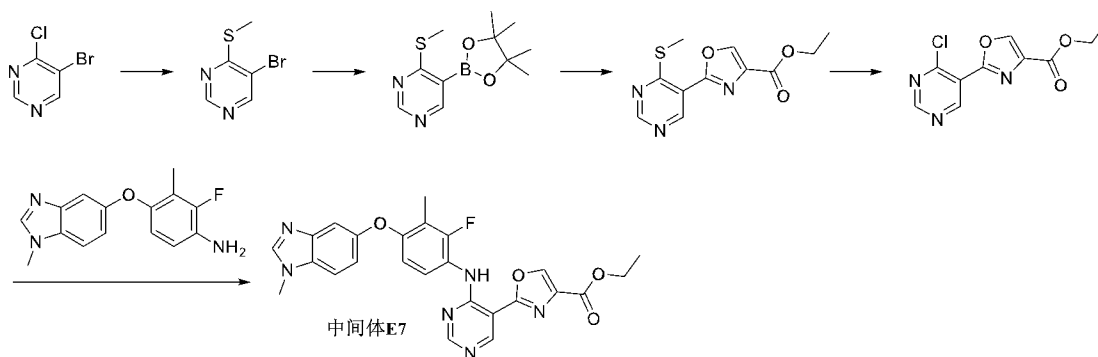
第一步: 将中间体 A25(1.4 g, 3.42 mmol)溶于 DMF(30 mL), 依次加入 DIEA(1.3 g, 10.25 mmol)和 2-氨基-3-羟基丙酸甲酯(610.4 mg, 5.12 mmol), 降温至 0 °C, 缓慢加入 HATU (2.6 g, 6.8 mmol)的 DMF 溶液(5 mL)。升温至室温搅拌 1 h。反应完全后, 往反应液中加水(50 mL), 混合液用二氯甲烷/甲醇(10/1 v/v, 60 mL × 3)萃取, 合并有机相用饱和氯化钠溶液(60 mL × 3)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 所得残余物经硅胶柱层析以甲醇/二氯甲烷(1/10)为洗脱剂洗脱分离得到(4-氯-6-((3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯基)氨基)嘧啶-5-羧基)丝氨酸甲酯(黄色固体, 1.3 g, 75.0%)。MS(ESI⁺)m/z = 511.3 [M+H]⁺。

第二步: 将(4-氯-6-((3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯基)氨基)嘧啶-5-羧基)丝氨酸甲酯(1.4 g, 2.74 mmol)溶于异丙醇(50 mL), 加入对甲氧基苄胺(563.8 mg, 4.11 mmol)。升温至 60 °C 搅拌 2 h。反应完全后冷却至室温, 反应液减压浓缩, 所得残余物经硅胶柱层析以甲醇/二氯甲烷(1/10)为洗脱剂洗脱分离得到(4-((4-甲氧基苄基)氨基)-6-((3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯基)氨基)嘧啶-5-基)噁唑-4-甲酸甲酯(淡黄色固体, 200 mg, 19.0%)。MS(ESI⁺)m/z = 471.0 [M+H]⁺。

(淡黄色固体, 1.3 g, 81.0%)。MS(ESI⁺)m/z = 612.4 [M+H]⁺。

第三步和第四步：以(4-((4-甲氧基苄基)氨基)-6-((3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苄基)氨基)嘧啶-5-羧基)丝氨酸甲酯为原料，按照合成中间体 E1 第五步和第六步方法制备 2-(4-((4-甲氧基苄基)氨基)-6-((3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苄基)氨基)嘧啶-5-基)噁唑-4-甲酸甲酯(淡黄色固体, 620 mg, 57.0%)。MS(ESI⁺)m/z = 592.3 [M+H]⁺。

中间体 E7. 2-(4-((2-氟-3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯基)氧基)苯基)噻唑-5-基)噻唑-4-甲酸乙酯的制备



第一步：将 5-溴-4-氯嘧啶(10.0 g, 51.70 mmol)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(100 mL)，加入甲硫醇钠(4.3 g, 62.04 mmol)。室温搅拌 12 h。反应完全后，往反应液中加水(100 mL)，混合液用乙酸乙酯(200 mL × 3)萃取，合并有机相用氯化钠饱和溶液(200 mL × 3)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，所得残余物经硅胶柱层析以乙酸乙酯/石油醚(40%)为洗脱剂洗脱分离得到 5-溴-4-(甲硫基)嘧啶(淡黄色油状物，6 g, 56.6%)。MS(ESI⁺)m/z = 207.0 [M+H]⁺。

第二步: 氮气保护下, 将 5-溴-4-(甲硫基)嘧啶(5.0 g, 24.38 mmol)溶于 1,4-二氧六环(70 mL), 依次加入 Pd(dppf)Cl₂ (5.4 g, 7.31 mmol), 双联频哪醇硼酸酯(18.6 g, 73.15 mmol)和乙酸钾(12.0 g, 121.91 mmol)。升温至 90 °C 搅拌过夜。反应完全后冷却至室温, 往反应液中加水(100 mL), 混合液用乙酸乙酯(100 mL × 3)萃取, 合并有机相用氯化钠饱和溶液(100 mL × 3)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得到 4-甲硫基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)嘧啶(棕色固体, 6 g, 粗品)。MS(ESI⁺)m/z = 253.3 [M+H]⁺。

第三步：氮气保护下，将 4-甲硫基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)嘧啶(6.0 g, 23.80 mmol)溶于 1,4-二氧六环和水混合液(4/1 v/v, 62.5 mL)，依次加入 Xphos Pd

G3(2.0 g, 2.38 mmol), Xphos(1.1 g, 2.38 mmol), 碳酸钾(8.2 g, 59.49 mmol)和 2-溴-1,3-噁唑-4-甲酸乙酯(5.2 g, 23.80 mmol)。升温至 80 °C 搅拌 3 h。反应完全后冷却至室温, 往反应液中加水(100 mL), 混合液用乙酸乙酯(100 mL × 3)萃取, 合并有机相用氯化钠饱和溶液(100 mL × 3)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 所得残余物经硅胶柱层析以乙酸乙酯/石油醚(50%)为洗脱剂洗脱分离得到 2-(4-(甲硫基)嘧啶-5-基)噁唑-4-甲酸乙酯(淡黄色固体, 2 g, 31.7%)。MS(ESI⁺)m/z = 266.0 [M+H]⁺。

第四步: 将 2-(4-(甲硫基)嘧啶-5-基)噁唑-4-甲酸乙酯(1.1 g, 4.15 mmol)溶于二氯甲烷(15 mL), 降温至 0 °C, 加入磺酰氯(1.1 g, 8.29 mmol)。0 °C 搅拌 0.5 h。反应完全后升温至室温, 减压浓缩, 所得残余物经硅胶柱层析以石油醚(100%)为洗脱剂洗脱分离得到 2-(4-氯嘧啶-5-基)噁唑-4-甲酸乙酯(粉色固体, 1.2 g, 粗品)。MS(ESI⁺)m/z = 254.0 [M+H]⁺。

第五步: 将 2-(4-氯嘧啶-5-基)噁唑-4-甲酸乙酯(473.4 mg, 1.87 mmol)溶于异丙醇(20 mL), 加入中间体 F4(359.5 mg, 1.33 mmol)。升温至 90 °C 搅拌 1 h。反应完全后冷却至室温, 反应液减压浓缩, 所得残余物经硅胶柱层析以甲醇/二氯甲烷(1/10)为洗脱剂洗脱分离得到 2-(4-((2-氟-3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯基)氨基)嘧啶-5-基)噁唑-4-甲酸乙酯(黄色固体, 625 mg, 68.5%)。MS(ESI⁺)m/z = 489.3 [M+H]⁺。

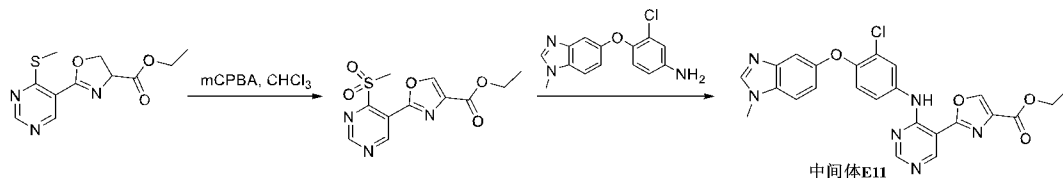
中间体 E8-E10 的制备.

以 2-(4-氯嘧啶-5-基)噁唑-4-甲酸乙酯或 2-(4-氯嘧啶-5-基)噁唑-4-甲酸甲酯和中间体 F1-F9 为原料, 按照合成中间体 E7 的方法制备中间体 E8-E10。如表 4 所示。

表 4 中间体 E8-E10

中间体	中间体原料	结构	MS(ESI ⁺)m/z [M+H] ⁺
中间体 E8	中间体 F5		489.2
中间体 E9	中间体 F7		461.2
中间体 E10	中间体 F2		508.9

中间体 E11. 2-(4-((3-氯-4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯基)氨基)嘧啶-5-基)噁唑-4-羧酸乙酯的制备



第一步：在 100 mL 反应瓶中，将化合物 2-(4-(甲磺基)嘧啶-5-基)-4,5-二氢噁唑-4-羧酸乙酯(384.0 mg, 1.45 mmol)溶于二氯甲烷(40 mL)，加入间氯过氧苯甲酸(mCPBA, 3.40 mmol)，室温下搅拌 1.5 h，反应完全后加入硫代硫酸钠溶液(10 mL)和饱和碳酸氢钠溶液(5 mL)，混合液用乙酸乙酯(100 mL × 3)萃取，合并有机相用无水硫酸镁干燥，过滤，滤液减压浓缩，得到 2-(4-(甲基磺酰基)嘧啶-5-基)噁唑-4-羧酸乙酯(浅黄色固体, 228.0 mg, 63.0%)。MS(ESI⁺)m/z = 298.1 [M+H]⁺。

第二步：以 2-(4-(甲基磺酰基)嘧啶-5-基)噁唑-4-羧酸乙酯(200 mg, 2.24 mmol)和 3-氯-4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯胺(中间体 F6)为原料，按照合成中间体 E7 第五步方法制备 2-(4-((3-氯-4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯基)氨基)嘧啶-5-基)噁唑-4-羧酸酯(中间体 E11, 黄色固体, 180 mg, 12.0%)。MS(ESI⁺)m/z = 491.2 [M+H]⁺。

第六组制备例：制备中间体 F1-F9

中间体 F1-F7 的制备.

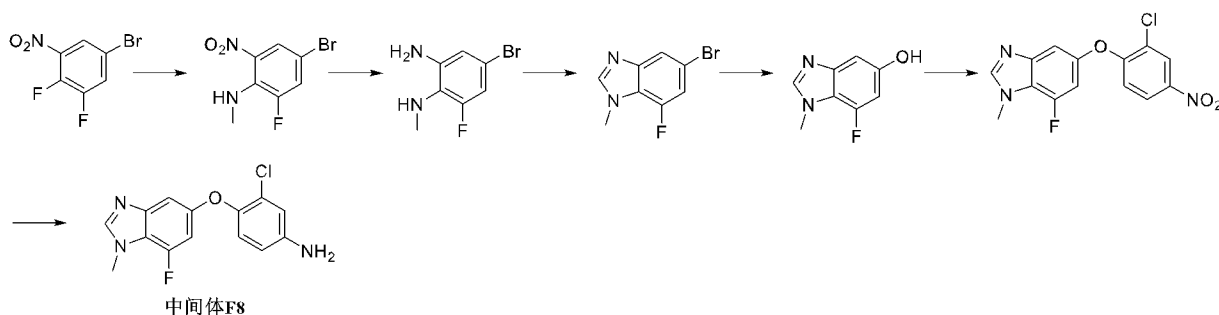
以市售 1-甲基-1H-苯并咪唑-5-醇和取代的硝基苯化合物为原料，采用中间体 A1 第一步和第二步方法制备中间体 F1-F7。如表 5 所示。

表 5 中间体 F1-F7

中间体	结构	MS(ESI ⁺)m/z [M+H] ⁺
中间体 F1		254.2
中间体 F2		292.1
中间体 F3		319.0

中间体 F4		272.1
中间体 F5		272.1
中间体 F6		274.0
中间体 F7		258.1

中间体 F8. 3-氯-4-((7-氟-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯胺的制备



第一步：氮气保护下，将 5-溴-1,2-二氟-3-硝基苯(2.0 g, 8.40 mmol)溶于四氢呋喃(20 mL)，依次加入 N,N-二异丙基乙胺(4.3 g, 33.61 mmol)和甲胺盐酸盐(2.8 g, 42.02 mmol)。升温至 60 °C 搅拌 16 h。反应完全后冷却至室温，往反应液中加水(50 mL)，混合液用乙酸乙酯(70 mL × 3)萃取，合并有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，所得残余物经硅胶柱层析以乙酸乙酯/石油醚(0-50%)为洗脱剂梯度洗脱分离得到 4-溴-2-氟-N-甲基-6-硝基苯胺(黄色固体, 2.0 g, 95.6%)。MS(ESI⁺)m/z = 249.0 [M+H]⁺。

第二步：将 4-溴-2-氟-N-甲基-6-硝基苯胺((1.8 g, 7.23 mmol)溶于四氢呋喃和水混合液(5/1 v/v, 24 mL)，依次加入铁粉(4.0 g, 72.28 mmol)和氯化铵(3.9 g, 72.28 mmol)，升温至 60 °C 搅拌 1 h。反应完全后冷却至室温，往反应液中加水(50 mL)，混合液用乙酸乙酯(50 mL × 3)萃取，合并有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，所得残余物经硅胶柱层析以乙酸乙酯/石油醚(0-100%)为洗脱剂梯度洗脱分离得到 4-溴-6-氟-N¹-甲基-1,2-苯二胺(棕色油状物, 1.1 g, 69.5%)。MS(ESI⁺)m/z = 219.0 [M+H]⁺。

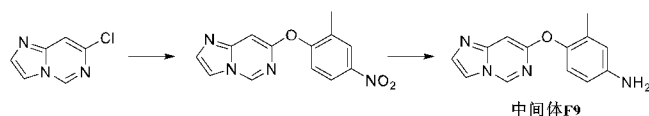
第三步：氮气保护下，将 4-溴-6-氟-N¹-甲基-1,2-苯二胺(1.1 g, 5.02 mmol)溶于甲苯(20 mL)，降温至 0 °C，依次加入对甲苯磺酰胺(86.0 mg, 0.50 mmol)和原甲酸三乙酯(1.5 g, 10.04 mmol)。升温至 120 °C 搅拌 16 h。反应完全后冷却至室温，往反应液中加水(50 mL)，

混合液用乙酸乙酯(50 mL × 3)萃取, 合并有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 所得残余物经硅胶柱层析以乙酸乙酯/石油醚(0-10%)为洗脱剂梯度洗脱分离得到 5-溴-7-氟-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑(棕色固体, 1.1 g, 95.6%)。MS(ESI⁺)m/z = 228.9 [M+H]⁺。

第四步: 氮气保护下, 将 5-溴-7-氟-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑(1.0 g, 4.37 mmol)溶于二甲基亚砜和水混合液(4/1 v/v, 10 mL), 依次加入 Cu(acac)₂(114.3 mg, 0.44 mmol)和 BHMPO(143.4 mg, 0.44 mmol), 再缓慢加入一水合氢氧化锂(769.4 mg, 18.34 mmol)。升温至 80 °C 搅拌 2 h。反应完全后冷却至室温, 往反应液中加水(50 mL), 混合液用乙酸乙酯(50 mL × 3)萃取, 合并有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 所得残余物经硅胶柱层析以甲醇/二氯甲烷(0-20%)为洗脱剂梯度洗脱分离得到 7-氟-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-醇(浅棕色固体, 650 mg, 89.7%)。MS(ESI⁺)m/z = 167.1 [M+H]⁺。

第五步和第六步: 以 7-氟-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-醇和 2-氯-1-氟-4-硝基苯为原料, 按照中间体 A1 第一步和第二步方法制备 3-氯-4-((7-氟-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯胺(黄色固体, 450 mg, 90.2%)。MS(ESI⁺)m/z = 291.9 [M+H]⁺。

中间体 F9. 4-(咪唑并[1,2-c]嘧啶-7-基氧基)-3-甲基苯胺的制备

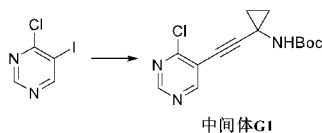


第一步: 氮气保护下, 将 7-氯咪唑并[1,2-c]嘧啶(500.0 mg, 3.26 mmol)溶于乙腈(8 mL), 加入碳酸钾(900.0 mg, 6.51 mmol)和 2-甲基-4-硝基苯酚(598.3 mg, 3.91 mmol)。升温至 80 °C 搅拌 2 h。反应完全后冷却至室温, 往反应液中加水(20 mL), 混合液用乙酸乙酯(20 mL × 3)萃取, 合并有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 所得残余物经硅胶柱层析以乙酸乙酯/石油醚(0-33%)为洗脱剂梯度洗脱分离得到 7-(2-甲基-4-硝基苯氧基)咪唑并[1,2-c]嘧啶(黄色固体, 180 mg, 20.4%)。MS(ESI⁺)m/z = 271.1 [M+H]⁺。

第二步: 将 7-(2-甲基-4-硝基苯氧基)咪唑并[1,2-c]嘧啶(170.0 mg, 0.63 mmol)溶于甲醇和水混合液(3/1 v/v, 4 mL), 依次加入铁粉(281.1 mg, 5.03 mmol)和氯化铵(269.2 mg, 5.03 mmol)。升温至 80 °C 搅拌 2 h。反应完全后冷却至室温, 反应液减压浓缩, 所得残余物经硅胶柱层析以甲醇/二氯甲烷(0-18%)为洗脱剂梯度洗脱分离得到 4-(咪唑并[1,2-c]嘧啶-7-基氧基)-3-甲基苯胺(黄色固体, 120 mg, 79.4%)。MS(ESI⁺)m/z = 241.0 [M+H]⁺。

第七组制备例: 制备中间体 G1

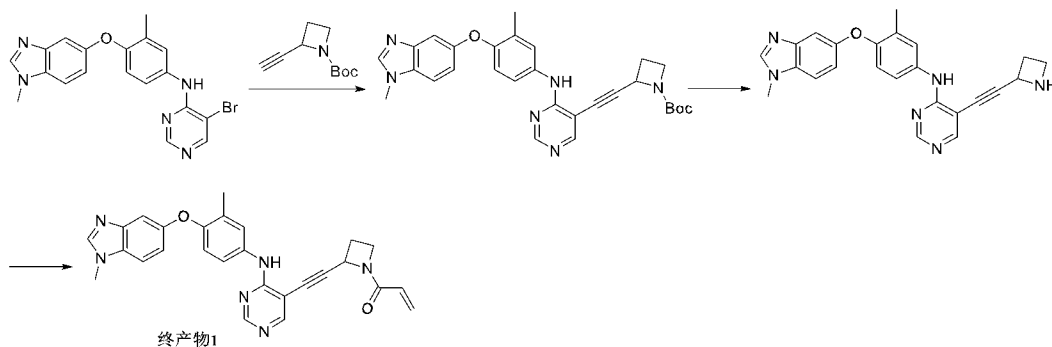
中间体 G1 (1-((4-氯嘧啶-5-基)乙炔基)环丙基)氨基甲酸叔丁酯的制备



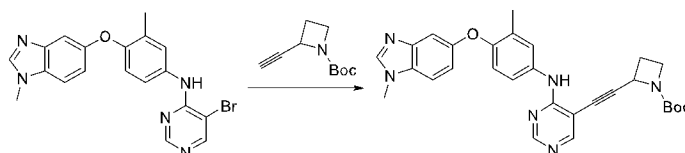
将 4-氯-5-碘嘧啶(1.0 g, 4.16 mmol)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(10 mL), 依次加入 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (291.9 mg, 0.42 mmol), 碘化亚铜(79.2 mg, 0.42 mmol), 三乙胺(4.2 g, 41.59 mmol)和 N-(1-乙炔基环丙基)氨基甲酸叔丁酯(753.8 mg, 4.16 mmol)。升温至 60 °C 搅拌 1 h。反应完全后冷却至室温, 往反应液中加水(60 mL), 混合液用乙酸乙酯(40 mL $\times$ 3)萃取, 合并有机相用水(30 mL $\times$ 3)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 所得残余物经硅胶柱层析以乙酸乙酯/石油醚(0-50%)为洗脱剂梯度洗脱分离得到(黄色固体, 1.2 g, 98.2%)。MS(ESI^+) m/z = 294.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

第八组制备例：终产物制备

实施例 1. 1-(2-((4-((3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧基)苯基)氨基)嘧啶-5-基)乙炔基)氮杂环丁烷-1-基)丙-2-烯-1-酮的制备 (终产物 1)



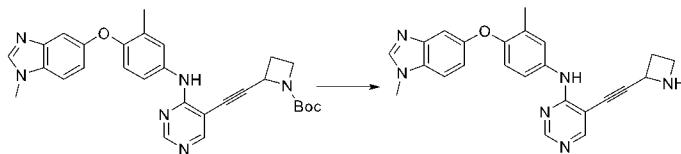
第一步： 2-((4-((3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧基)苯基)氨基)嘧啶-5-基)乙炔基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯



氮气保护下, 将 5-((4-((5-溴嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基苯基)氧基)-1-甲基-1H-苯并咪唑(中间体 A3, 200 mg, 0.5 mmol)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(10 mL)中, 依次加入 2-乙炔基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(中间体 B1, 457.4 mg, 2.5 mmol), 碘化亚铜(1.0 mg, 0.005 mmol), 双三苯基磷二氯化钯(35.4 mg, 0.05 mmol)和三乙胺(1.15 g, 1.5 mmol), 升温至 100 °C 搅拌 1 h。冷却至室温, 加水(20 mL)淬灭反应, 混合液用乙酸乙酯(20 mL $\times$ 3)萃取, 合并有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得到粗产品。粗产品经硅胶层析柱以乙酸乙酯/

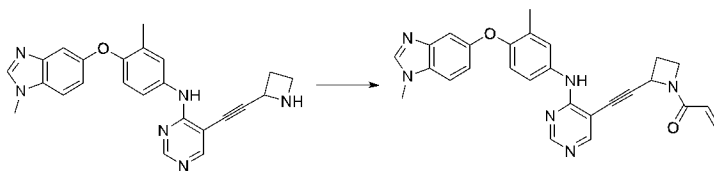
石油醚=0-50%为洗脱剂分离纯化,得到 2-((4-((3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧基)苯基)氨基)嘧啶-5-基)乙炔基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(黄色液体, 180 mg, 35.8%)。MS(ESI⁺)m/z = 511.4 [M+H]⁺。

第二步: 5-(氮杂环丁-2-基乙炔基)-N-(3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧基)苯基)嘧啶-4-胺



将 2-((4-((3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧基)苯基)氨基)嘧啶-5-基)乙炔基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(200 mg, 0.5 mmol)溶于二氯甲烷(5 mL)中, 加入三氟乙酸(5 mL), 室温搅拌 1 h。加水(20 mL)淬灭反应, 混合液用乙酸乙酯(20 mL × 3)萃取, 合并有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得到 5-(氮杂环丁-2-基乙炔基)-N-(3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧基)苯基)嘧啶-4-胺(黄色液体, 80 mg, 39.9%, 粗产品)。MS(ESI⁺)m/z = 411.2 [M+H]⁺。

第三步: 1-(2-((4-((3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧基)苯基)氨基)嘧啶-5-基)乙炔基)氮杂环丁烷-1-基)丙-2-烯-1-酮



将 5-(氮杂环丁-2-基乙炔基)-N-(3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧基)苯基)嘧啶-4-胺(80 mg, 0.2 mmol)溶于四氢呋喃(15 mL)中, 加入三乙胺(59.2 mg, 0.6 mmol), 混合液降至 0 °C, 滴加丙烯酸酐(22.1 mg, 0.2 mmol), 升温至室温搅拌 1 h。反应结束后, 加水(20 mL)淬灭反应, 用乙酸乙酯(20 mL × 3)萃取, 合并有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得到粗产品。粗产品经高压反向制备色谱分离纯化(柱型: XSelect CSH Fluoro Phenyl, 19 mm × 250 mm, 5 μm; 流动相: 水(10 mmol/L 碳酸氢铵)/乙腈; 流速: 60 mL/min; 梯度: 50%-75%乙腈 7 min; 波长: 254 nm), 得到 1-(2-((4-((3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧基)苯基)氨基)嘧啶-5-基)乙炔基)氮杂环丁烷-1-基)丙-2-烯-1-酮。

白色固体, MS(ESI⁺)m/z = 465.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.62 (s, 1H), 8.31 (s, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.71 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.40-7.29 (m, 2H), 7.08 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.39 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 6.27-6.16 (m, 1H), 5.81-5.73

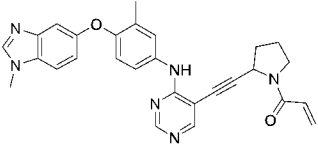
(m, 1H), 5.31-5.23 (m, 1H), 4.44-4.25 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.82-2.73 (m, 1H), 2.63-2.50 (m, 1H), 2.29 (s, 3H).

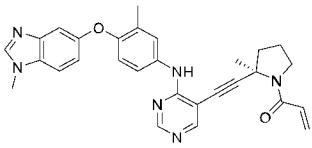
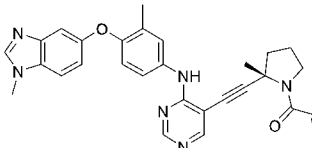
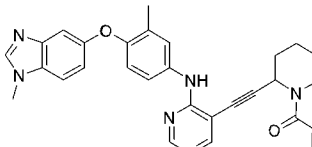
该步骤缩合方法还包括：1) 以市售烯/炔酸化合物或中间体 C1-C6 为原料，EDCI 为催化剂，吡啶为溶剂，室温条件下反应；2) 以烯/炔酰氯化合物为原料，三乙胺为催化剂，THF 为溶剂，室温条件下反应。

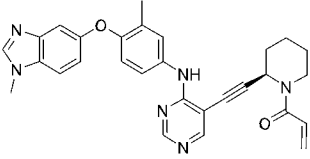
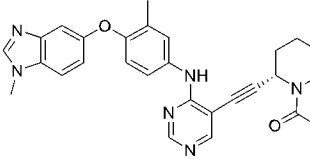
实施例 2-75 终产物 2-25, 27-29, 31-32, 34-36, 38-41, 43, 47, 49-51, 54, 57, 60-61, 63-66, 68-73, 76-77, 79-80, 124-125、133、138-139、143-144、152-153、158-163 的制备

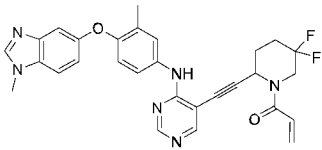
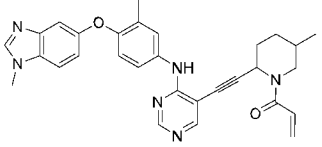
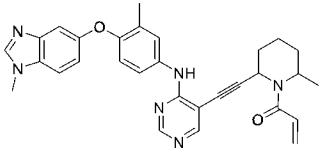
采用终产物 1 的制备方法，以中间体 A1-A28、中间体 B1-B22、中间体 C1-C6 或市售炔基化合物和市售其他化合物为原料制备终产物 2-25, 27-29, 31-32, 34-36, 38-41, 43, 47, 49-51, 54, 57, 60-61, 63-66, 68-73, 76-77, 79-80, 124-125、133、138-139、143-144、152-153、158-163，如表 6 所示。

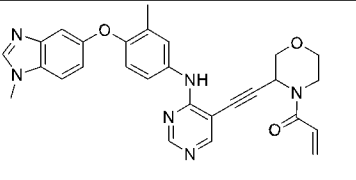
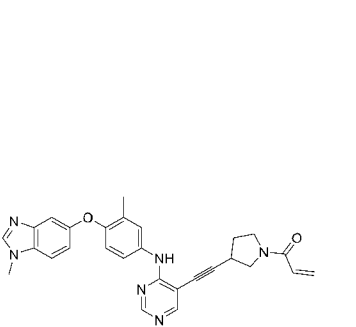
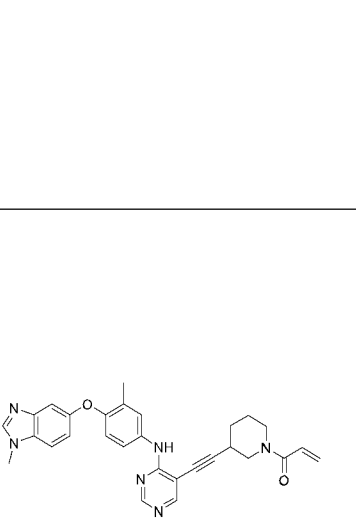
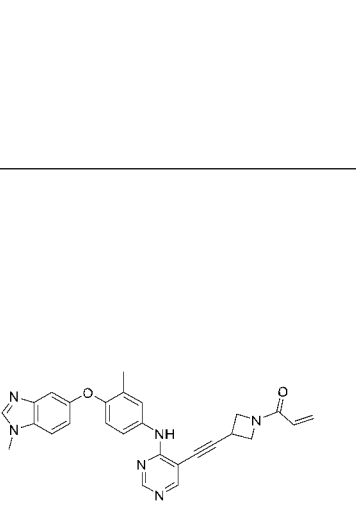
表 6 终产物 2-25, 27-29, 31-32, 34-36, 38-41, 43, 47, 49-51, 54, 57, 60-61, 63-66, 68-73, 76-77, 79-80, 124-125、133、138-139、143-144、152-153、158-163

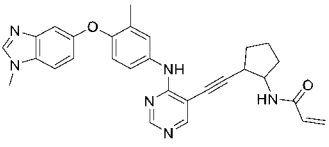
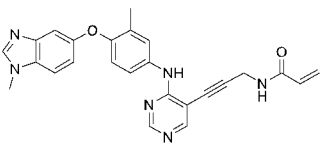
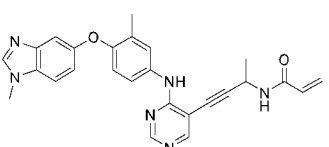
终产物	中间体	终产物结构	NMR 或 MS
终产物 2	A3		MS(ESI ⁺)m/z = 479.2 [M+H] ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.64 (s, 1H), 8.54 (d, <i>J</i> = 17.4 Hz, 1H), 8.37 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.81-7.67 (m, 2H), 7.66-7.45 (m, 1H), 7.09 (t, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 7.04-6.81 (m, 2H), 6.66 (dd, <i>J</i> = 16.7, 10.2 Hz, 1H), 6.31-6.14 (m, 1H), 5.83-5.68 (m, 1H), 4.92 (dd, <i>J</i> = 7.7, 4.4 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.8-3.49 (m, 2H), 2.35-2.25 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.14-1.94 (m, 3H).

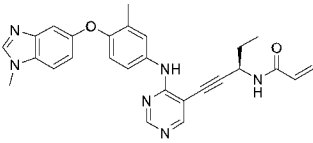
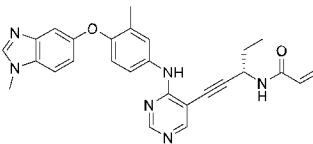
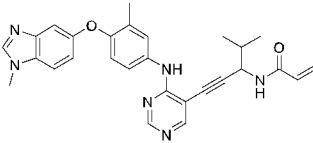
终产物 3	A2		MS(ESI⁺)m/z = 493.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.87 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.88-7.75 (m, 2H), 7.55 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.07 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 7.01-6.95 (m, 1H), 6.86 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 6.72-6.59 (m, 1H), 6.30-6.19 (m, 1H), 5.82-5.71 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.75 (t, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2H), 2.39-2.25 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.21-2.09 (m, 1H), 2.07-1.96 (m, 2H), 1.70 (s, 3H).
终产物 4	A2 B3		MS(ESI⁺)m/z = 493.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.88 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.88-7.75 (m, 2H), 7.56 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.08 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 7.01-6.94 (m, 1H), 6.87 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 6.72-6.59 (m, 1H), 6.30-6.20 (m, 1H), 5.82-5.71 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.76 (t, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2H), 2.40-2.26 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.21-2.10 (m, 1H), 2.08-1.96 (m, 2H), 1.70 (s, 3H).
终产物 5	A3		MS(ESI⁺)m/z = 493.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.64 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.47 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.43-7.29 (m, 3H), 7.16-7.07 (m, 1H), 6.88 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 6.70-6.55 (m, 1H), 6.42-6.30 (m, 1H), 5.91 (s, 1H), 5.82-5.72 (m, 1H), 4.18-3.92 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.41 (s, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.02 (d, <i>J</i> = 11.4 Hz, 1H), 2.00-1.80 (m, 4H), 1.65-1.46 (m, 1H).

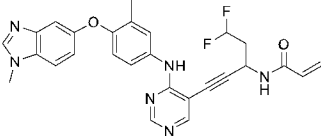
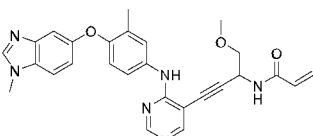
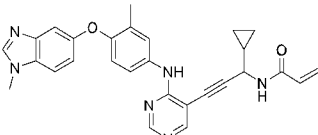
终产物 6	A2 B4		MS(ESI⁺)m/z = 493.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.67 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.57 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.40 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.09 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.03-6.95 (m, 1H), 6.84 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 6.21-6.10 (m, 1H), 5.80-5.69 (m, 1H), 4.04 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.42 (s, 1H), 3.31 (s, 1H), 2.23 (s, 3H), 1.98 (d, <i>J</i> = 12.4 Hz, 1H), 1.85 (d, <i>J</i> = 13.0 Hz, 1H), 1.72 (d, <i>J</i> = 12.2 Hz, 3H), 1.39 (s, 1H).
终产物 7	A2 B5		MS(ESI⁺)m/z = 493.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.68 (s, 1H), 8.48 (d, <i>J</i> = 19.8 Hz, 2H), 8.17 (s, 1H), 7.57 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.50 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 7.40 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.08 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 7.02-6.95 (m, 1H), 6.84 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 6.21-6.11 (m, 1H), 5.97-5.42 (m, 2H), 4.37 (s, 1H), 4.00 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.98 (d, <i>J</i> = 12.7 Hz, 1H), 1.85 (d, <i>J</i> = 13.3 Hz, 1H), 1.72 (d, <i>J</i> = 12.1 Hz, 3H), 1.34 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H).

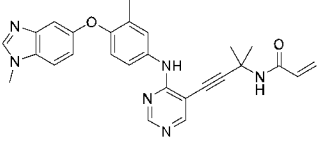
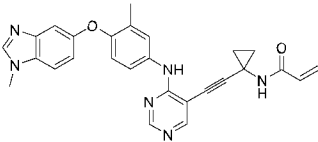
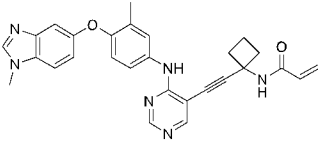
终产物 8	A2 B6		MS(ESI ⁺)m/z = 529.2 [M+H] ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.79 (s, 1H), 8.52 (s, 2H), 8.18 (s, 1H), 7.57 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.37 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.09 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.02-6.88 (m, 2H), 6.88-6.75 (m, 1H), 6.35-6.19 (m, 1H), 6.09-5.51 (m, 2H), 4.44 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.30-2.06 (m, 6H), 2.00-1.80 (m, 1H), 1.24 (s, 1H). ¹⁹ F NMR (376 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ -99.068, -99.695, -105.338, -105.965.
终产物 9	A2 B17		MS(ESI ⁺)m/z = 507.3 [M+H] ⁺ . ¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.68 (d, <i>J</i> = 15.1 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.57 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.41 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 7.09 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 7.01-6.96 (m, 1H), 6.86 (t, <i>J</i> = 10.7 Hz, 2H), 6.21-6.10 (m, 1H), 5.87 (s, 1H), 5.79-5.69 (m, 1H), 3.96 (d, <i>J</i> = 13.4 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.00 (s, 2H), 1.72 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 1.51 (s, 2H), 0.93 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 3H).
终产物 10	A2 B18		MS(ESI ⁺)m/z = 507.3 [M+H] ⁺ . ¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.52 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 2H), 8.36 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.61-7.51 (m, 2H), 7.45 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.09 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 7.04-6.80 (m, 3H), 6.25-6.12 (m, 1H), 5.79-5.70 (m, 1H), 5.61 (s, 1H), 4.54 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.08 (d, <i>J</i> = 13.1 Hz, 1H), 1.99 (s, 1H), 1.68 (s, 4H), 1.40 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H).

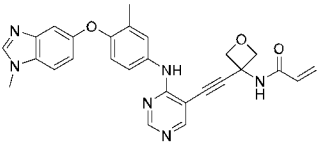
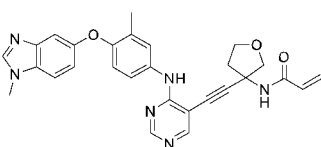
终产物 11	A2		MS(ESI ⁺)m/z = 495.4 [M+H] ⁺ .
终产物 12	A3		MS(ESI ⁺)m/z = 479.1 [M+H] ⁺ . ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 8.68-8.61 (m, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.51-7.45 (m, 1H), 7.45-7.35 (m, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.17-7.05 (m, 2H), 6.90 (d, <i>J</i> = 8.4, 1H), 6.57-6.36 (m, 2H), 5.85-5.70 (m, 1H), 4.06-3.94 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.90-3.79 (m, 1H), 3.84-3.58 (m, 2H), 3.54-3.31 (m, 1H), 2.53-2.36 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.33-2.07 (m, 1H).
终产物 13	A2		MS(ESI ⁺)m/z = 493.1 [M+H] ⁺ . ¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.50 (s, 2H), 8.31 (d, <i>J</i> = 13.8 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.63-7.37 (m, 3H), 7.08 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 7.04-6.78 (m, 3H), 6.06 (t, <i>J</i> = 17.6 Hz, 1H), 5.66 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 1H), 3.84 (s, 5H), 3.60 (s, 1H), 3.53 (s, 1H), 2.98 (s, 1H), 2.23 (s, 3H), 1.85 (s, 2H), 1.74 (s, 1H), 1.52 (s, 1H).
终产物 14	A2		MS(ESI ⁺)m/z = 465.1 [M+H] ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.04 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.65 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.30 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.20 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.14-7.07 (m, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.87 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 6.34-6.25 (m, 1H), 6.11 (d, <i>J</i> = 15.0 Hz, 1H), 5.71-5.62 (m, 1H), 4.44-4.36 (m, 2H), 4.13-4.05 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.33 (d, <i>J</i> = 17.3 Hz, 4H).

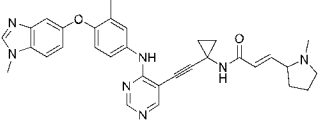
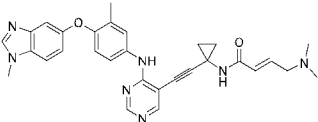
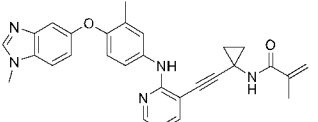
终产物 15	A2 B7		MS(ESI⁺)m/z = 493.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.62 (s, 1H), 8.45-8.53 (m, 2H), 8.31 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.63 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 7.48-7.58 (m, 2H), 7.06 (s, 1H), 6.96 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 6.83 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 6.17-6.32 (m, 1H), 6.00 (dd, <i>J</i> = 17.0, 2.2 Hz, 1H), 5.59 (dd, <i>J</i> = 10.1, 2.2 Hz, 1H), 4.31-4.48 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.69-2.84 (m, 1H), 2.10-2.26 (m, 4H), 1.91-2.07 (m, 1H), 1.67-1.83 (m, 3H), 1.49-1.63 (m, 1H).
终产物 16	A3		MS(ESI⁺)m/z = 439.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.61 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.63 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 7.60-7.52 (m, 1H), 7.38 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.19-7.10 (m, 1H), 6.89 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.45-6.31 (m, 1H), 6.26-6.09 (m, 1H), 5.79-5.69 (m, 1H), 4.37 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.28 (s, 3H).
终产物 17	A2 B8		MS(ESI⁺)m/z = 453.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.79 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.56 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 7.04 (s, 1H), 6.98 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 6.85 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 6.36-6.11 (m, 2H), 5.72-5.63 (m, 1H), 4.98-4.83 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.48 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 3H).

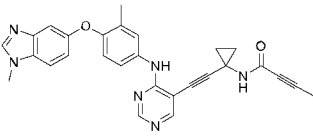
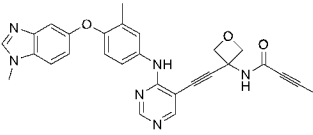
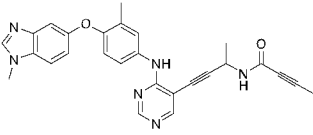
终产物 18	A2 B11		MS(ESI ⁺)m/z = 467.3 [M+H] ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.75 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.60-7.51 (m, 2H), 7.08 (s, 1H), 7.01-6.95 (m, 1H), 6.85 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 6.37-6.26 (m, 1H), 6.22-6.12 (m, 1H), 5.71-5.63 (m, 1H), 4.78 (q, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.97-1.65 (m, 2H), 1.02 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 3H).
终产物 19	A2 B10		MS(ESI ⁺)m/z = 467.3 [M+H] ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.74 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.60-7.51 (m, 2H), 7.08 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 7.01-6.95 (m, 1H), 6.85 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 6.38-6.27 (m, 1H), 6.23-6.12m, 1H), 5.73-5.65 (m, 1H), 4.78 (q, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.89-1.75 (m, 2H), 1.03 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H).
终产物 20	A2 B12		MS(ESI ⁺)m/z = 481.3 [M+H] ⁺ . ¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.70 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.75-7.41 (m, 3H), 7.08 (s, 1H), 7.02-6.93 (m, 1H), 7.01-6.95 (m, 1H), 6.41-6.29 (m, 1H), 6.22-6.12 (m, 1H), 5.73-5.61 (m, 1H), 4.74 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.12-2.07 (m, 1H), 1.11-0.96 (m, 6H).

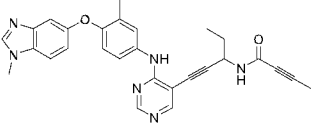
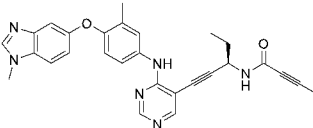
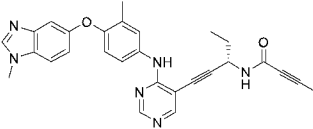
终产物 21	A2 B13		MS(ESI ⁺)m/z = 503.3 [M+H] ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.91 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.60-7.52 (m, 2H), 7.50-7.45 m, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.01-6.95 (m, 1H), 6.85 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 6.39-6.08 (m, 3H), 5.74-5.66 (m, 1H), 5.09 (q, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.47-2.36 (m, 2H), 2.23 (s, 3H).
终产物 22	A2 B14		MS(ESI ⁺)m/z = 483.3 [M+H] ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.84 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.63-7.48 (m, 3H), 7.09 (s, 1H), 7.04-6.95 (m, 1H), 6.86 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 6.38-6.28 (m, 1H), 6.24-6.13 (m, 1H), 5.73-5.66 (m, 1H), 5.14-5.05 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.71-3.59 (m, 2H), 3.36 (s, 3H), 2.24 (s, 3H).
终产物 23	A2 B2		MS(ESI ⁺)m/z = 479.3 [M+H] ⁺ . ¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.93 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.60-7.50 (m, 2H), 7.08 (s, 1H), 7.03-6.95 (m, 1H), 6.85 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 6.40-6.27 (m, 1H), 6.22-6.11 (m, 1H), 5.74-5.65 (m, 1H), 4.54 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.41-1.29 (m, 1H), 0.63-0.51 (m, 2H), 0.64-0.39 (m, 2H).

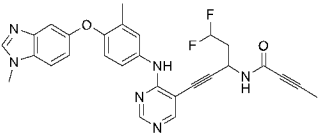
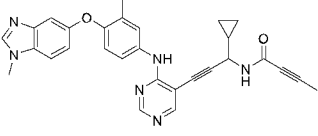
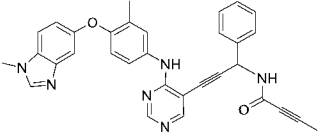
终产物 24	A2		MS(ESI⁺)m/z = 467.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.91 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.89-7.76 (m, 2H), 7.55 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.07 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 7.01-6.95 (m, 1H), 6.87 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 6.41-6.29 (m, 1H), 6.28-6.15 (m, 1H), 5.76-5.65 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.63 (s, 6H).
终产物 25	A2		MS(ESI⁺)m/z = 465.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9.04 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.80-7.67 (m, 2H), 7.56 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.08 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 7.03-6.94 (m, 1H), 6.87 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 6.26-6.17 (m, 2H), 5.75-5.65 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.44-1.34 (m, 2H), 1.27-1.13 (m, 2H).
终产物 27	A2 B15		MS(ESI⁺)m/z = 479.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9.19 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.90-7.69 (m, 2H), 7.56 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.07 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 7.02-6.93 (m, 1H), 6.87 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 6.40-6.15 (m, 2H), 5.77-5.68 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.63-2.53 (m, 2H), 2.47-2.35 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.11-1.95 (m, 2H).

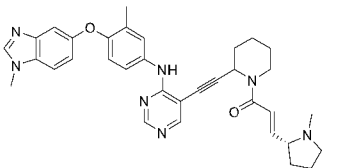
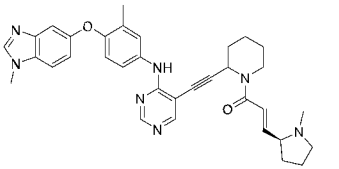
终产物 28	A2		MS(ESI⁺)m/z = 481.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9.59 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.74-7.60 (m, 2H), 7.57 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.02-6.94 (m, 1H), 6.87 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 6.40-6.29 (m, 1H), 6.28-6.19 (m, 1H), 5.82-5.73 (m, 1H), 4.96 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 2H), 4.74 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.23 (s, 3H).
终产物 29	A2 B16		MS(ESI⁺)m/z = 495.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9.09 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.81 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 7.76 (dd, <i>J</i> = 8.7, 2.7 Hz, 1H), 7.56 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.09 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 6.99 (dd, <i>J</i> = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 6.88 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 6.36 (dd, <i>J</i> = 17.0, 10.0 Hz, 1H), 6.23 (dd, <i>J</i> = 17.0, 2.2 Hz, 1H), 5.74 (dd, <i>J</i> = 9.9, 2.3 Hz, 1H), 4.08 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 4.02-3.88 (m, 3H), 3.84 (s, 3H), 2.47 (dd, <i>J</i> = 7.1, 2.9 Hz, 2H), 2.24 (s, 3H).

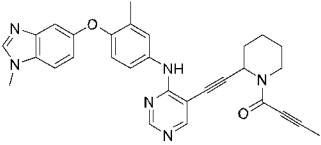
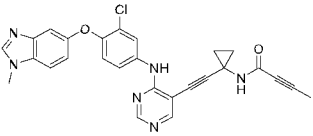
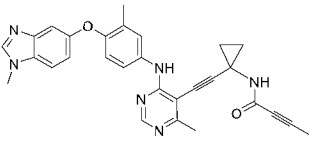
终产物 31	A2 C2		MS(ESI ⁺)m/z = 548.3 [M+H] ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.98 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.80 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 7.71-7.63 (m, 1H), 7.60-7.53 (m, 1H), 7.12-7.07 (m, 1H), 7.02-6.95 (m, 1H), 6.88-6.81 (m, 1H), 6.63-6.53 (m, 1H), 6.00 (d, <i>J</i> = 11.7 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.97-2.89 (m, 1H), 2.70-2.60 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.15-2.04 (m, 1H), 1.96-1.83 (m, 1H), 1.69-1.57 (m, 2H), 1.49-1.30 (m, 3H), 1.24-1.10 (m, 2H).
终产物 32	A2		MS(ESI ⁺)m/z = 566.3 [M+H+HCOOH] ⁺ . ¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.95 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.76-7.66 (m, 1H), 7.56 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.08 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 7.03-6.94 (m, 1H), 6.85 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 6.75-6.63 (m, 1H), 6.03 (d, <i>J</i> = 15.4 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.06-2.94 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.08 (s, 6H), 1.42-1.31 (m, 2H), 1.27-1.12 (m, 2H).
终产物 34	A2		MS(ESI ⁺)m/z = 479.3 [M+H] ⁺ . ¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.83 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.80-7.69 (m, 2H), 7.56 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.02-6.93 (m, 1H), 6.86 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 5.75 (s, 1H), 5.45 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.88 (s, 3H), 1.35 (s, 2H), 1.23 (s, 2H).

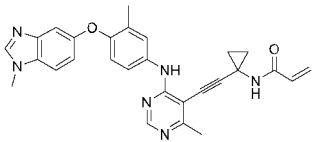
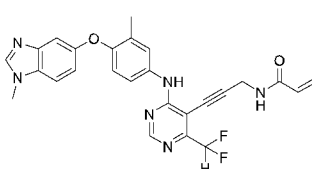
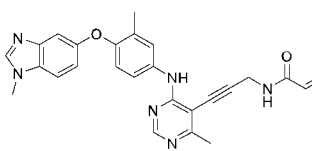
终产物 35	A2		MS(ESI⁺)m/z = 477.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9.37 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.68 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 7.63-7.48 (m, 2H), 7.09 (s, 1H), 6.98 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 6.86 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.96 (s, 3H), 1.42-1.32 (m, 2H), 1.21-1.11 (m, 2H).
终产物 36	A2		MS(ESI⁺)m/z = 493.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9.94 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.43 (d, <i>J</i> = 14.0 Hz, 2H), 8.18 (s, 1H), 7.67-7.49 (m, 3H), 7.09 (s, 1H), 6.98 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 6.85 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 4.92 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 2H), 4.71 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.01 (s, 3H).
终产物 38	A2 B8		MS(ESI⁺)m/z = 465.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9.17 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 8.59-8.51 (m, 2H), 8.36 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.61-7.52 (m, 2H), 7.50-7.43 (m, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.02-6.95 (m, 1H), 6.85 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 4.86 (p, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.43 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 3H).

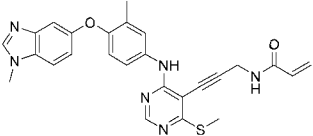
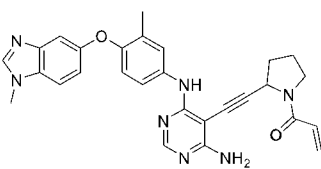
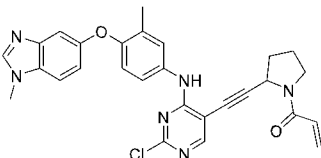
终产物 39	A2 B9		MS(ESI ⁺)m/z = 479.3 [M+H] ⁺ . ¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.13 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 8.53 (s, 2H), 8.37 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.61-7.53 (m, 2H), 7.50-7.41 (m, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.02-6.92 (m, 1H), 6.85 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 4.74 (q, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.81-1.69 (m, 2H), 0.99 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H).
终产物 40	A2 B11		MS(ESI ⁺)m/z = 479.3 [M+H] ⁺ . ¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.13 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 8.54 (s, 2H), 8.37 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.64-7.55 (m, 2H), 7.51-7.43 (m, 1H), 7.09 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 7.04-6.96 (m, 2.3 Hz, 1H), 6.87 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 4.75 (q, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.82-1.70 (m, 2H), 0.99 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H).
终产物 41	A2 B10		MS(ESI ⁺)m/z = 479.3 [M+H] ⁺ . ¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.13 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 8.54 (s, 2H), 8.38 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.65-7.55 (m, 2H), 7.51-7.41 (m, 1H), 7.09 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 7.07-6.98 (m, 1H), 6.87 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 4.75 (q, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.82-1.69 (m, 2H), 0.99 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H).

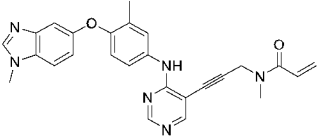
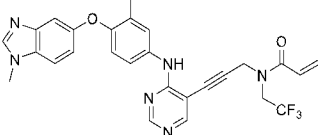
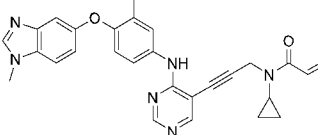
终产物 43	A2 B13		MS(ESI ⁺)m/z = 515.3 [M+H] ⁺ . ¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.28 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 8.56 (d, <i>J</i> = 15.7 Hz, 2H), 8.39 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.62-7.50 (m, 2H), 7.48-7.37 (m, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.02-6.95 (m, 1H), 6.85 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 6.43-5.97 (m, 1H), 5.05 (q, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.46-2.30 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.00 (s, 3H).
终产物 47	A2 B2		MS(ESI ⁺)m/z = 491.3 [M+H] ⁺ . ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 8.62 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.72-7.59 (m, 2H), 7.51 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.07 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 6.88 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 6.38-6.21 (m, 1H), 4.71-4.57 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.96 (s, 3H), 1.36-1.20 (m, 1H), 0.74-0.62 (m, 2H), 0.62-0.50 (m, 2H).
终产物 49	A2 B22		MS(ESI ⁺)m/z = 527.2 [M+H] ⁺ . ¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ 8.50 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.65-7.52 (m, 4H), 7.52-7.28 (m, 4H), 7.18-7.10 (m, 1H), 7.10-7.02 (m, 1H), 6.87 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 6.11 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.97 (s, 3H).

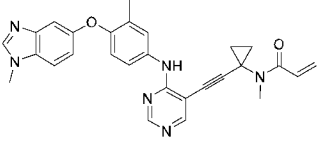
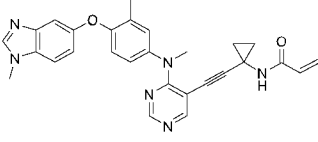
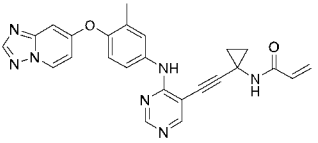
终产物 50	A3		MS(ESI⁺)m/z = 576.4 [M+H]⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.64 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.61-7.49 (m, 2H), 7.44-7.36 (m, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.02-6.93 (m, 1H), 6.83 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 6.70-6.43 (m, 2H), 5.84 (s, 1H), 4.00 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.52-3.34 (m, 1H), 3.02-2.92 (m, 1H), 2.74 (q, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.13-2.05 (m, 1H), 2.03-1.79 (m, 3H), 1.79-1.69 (m, 5H), 1.59-1.47 (m, 1H), 1.42-1.30 (m, 1H).
终产物 51	A3 C1		MS(ESI⁺)m/z = 576.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.63 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.57 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.46-7.38 (m, 1H), 7.08 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 7.01-6.92 (m, 1H), 6.83 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 6.71-6.43 (m, 2H), 5.84 (s, 1H), 4.01 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.52-3.34 (m, 1H), 3.04-2.93 (m, 1H), 2.81-2.67 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.12-2.06 (m, 1H), 2.01-1.81 (m, 3H), 1.80-1.61 (m, 5H), 1.59-1.47 (m, 1H), 1.42-1.30 (m, 1H).

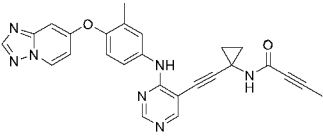
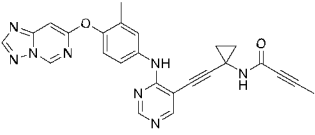
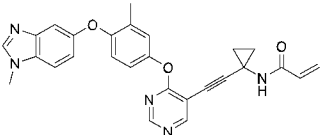
终产物 54	A3		MS(ESI⁺)m/z = 505.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.70 (s, 1H), 8.52 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 2H), 8.17 (s, 1H), 7.57 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.44-7.34 (m, 1H), 7.09 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.02-6.96 (m, 1H), 6.88-6.79 (m, 1H), 5.72 (d, <i>J</i> = 11.7 Hz, 1H), 4.25 (t, <i>J</i> = 14.5 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.51-3.38 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.06 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 3H), 2.01-1.90 (m, 1H), 1.90-1.56 (m, 4H), 1.49-1.22 (m, 1H).
终产物 57	A1		MS(ESI⁺)m/z = 497.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9.29 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.18 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.95 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 7.90-7.80 (m, 1H), 7.41-7.18 (m, 3H), 4.03 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.43-1.23 (m, 2H), 1.26-1.14 (m, 2H).
终产物 60	A9		MS(ESI⁺)m/z = 491.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9.38 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.67 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 7.63-7.52 (m, 2H), 7.07 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.01-6.93 (m, 1H), 6.85 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.96 (s, 3H), 1.42-1.32 (m, 2H), 1.20-1.12 (m, 2H).

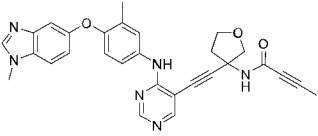
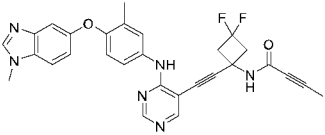
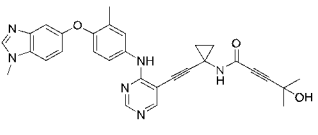
终产物 61	A4		MS(ESI⁺)m/z = 479.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9.04 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.77 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 7.75-7.68 (m, 1H), 7.56 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.07 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.01-6.94 (m, 1H), 6.86 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 6.24-6.18 (m, 2H), 5.72-5.67 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.41-1.36 (m, 2H), 1.21-1.14 (m, 2H).
终产物 63	A17		MS(ESI⁺)m/z = 489.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.66 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.73-7.65 (m, 1H), 7.63-7.53 (m, 1H), 7.38-7.23 (m, 2H), 7.11-7.02 (m, 1H), 6.92-6.83 (m, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.42-6.28 (m, 2H), 6.23-6.10 (m, 1H), 5.79-5.70 (m, 1H), 4.36 (d, <i>J</i> = 5.4 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.32 (s, 3H). ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ -118.899, -118.950.
终产物 64	A9		MS(ESI⁺)m/z = 453.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.78 (t, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.62 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 7.60-7.50 (m, 2H), 7.07 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.03-6.93 (m, 1H), 6.84 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 6.38-6.23 (m, 1H), 6.22-6.12 (m, 1H), 5.73-5.61 (m, 1H), 4.31 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.22 (s, 3H).

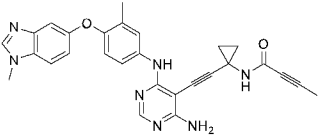
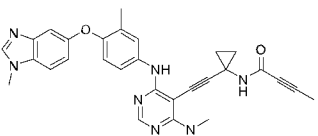
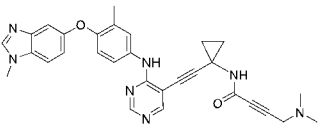
终产物 65	A13		MS(ESI⁺)m/z = 485.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (300 MHz, CD₃CN) δ 8.36 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.64 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.59-7.50 (m, 1H), 7.46 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.23-7.11 (m, 2H), 7.05-6.94 (m, 1H), 6.83 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.24 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 5.67 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 4.30 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.26 (s, 3H).
终产物 66	A10		MS(ESI⁺)m/z = 494.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.13 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.68-7.47 (m, 2H), 7.05-6.90 (m, 2H), 6.81 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 6.67-6.58 (m, 1H), 6.28-6.12 (m, 1H), 5.81-5.64 (m, 1H), 4.90-4.81 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.64-3.50 (m, 2H), 2.21-2.15 (m, 3H), 2.21-1.93 (m, 8H).
终产物 68	A7		MS(ESI⁺)m/z = 513.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.91 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.69-7.53 (m, 2H), 7.12 (s, 1H), 7.05-6.96 (m, 1H), 6.91-6.80 (m, 1H), 6.73-6.57 (m, 1H), 6.29-6.14 (m, 1H), 5.83-5.68 (m, 1H), 5.17-4.87 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.78-3.51 (m, 3H), 2.25 (s, 4H), 2.13-1.93 (m, 3H).

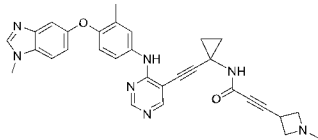
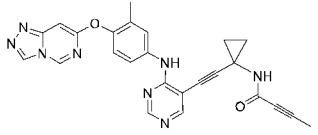
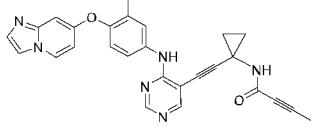
终产物 69	A3		MS(ESI ⁺)m/z = 453.1 [M+H] ⁺ . ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 8.62 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.69 (d, <i>J</i> = 16.2 Hz, 2H), 7.58 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.41-7.30 (m, 2H), 7.14-7.05 (m, 1H), 6.90 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 6.72-6.56 (m, 1H), 6.49-6.36 (m, 1H), 5.85-5.75 (m, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 2.30 (s, 3H).
终产物 70	A2 B19		MS(ESI ⁺)m/z = 521.2 [M+H] ⁺ . ¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.72-8.50 (m, 2H), 8.38 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.64-7.47 (m, 3H), 7.08 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 7.06-6.80 (m, 3H), 6.39-6.25 (m, 1H), 5.94-5.81 (m, 1H), 4.82-4.53 (m, 3H), 4.47-4.29 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.23 (s, 3H).
终产物 71	A2 B20		MS(ESI ⁺)m/z = 479.2 [M+H] ⁺ . ¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.62 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.65-7.48 (m, 3H), 7.12-6.94 (m, 3H), 6.85 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 6.29-6.18 (m, 1H), 5.83-5.74 (m, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.05-2.93 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 1.01-0.91 (m, 2H), 0.91-0.83 (m, 2H).

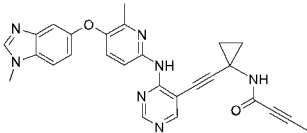
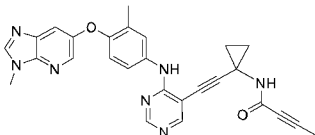
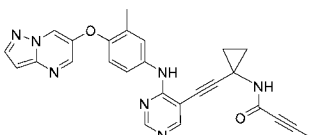
终产物 72	A2 B21		MS(ESI ⁺)m/z = 479.3 [M+H] ⁺ . ¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.59 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.57 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.38-7.29 (m, 1H), 7.21-7.06 (m, 2H), 7.04-6.05 (m, 1H), 6.84 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 6.29-6.15 (m, 1H), 5.84-5.73 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.64 (s, 2H), 1.42 (s, 2H).
终产物 73	A14		MS(ESI ⁺)m/z = 479.3 [M+H] ⁺ . ¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.80 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.20 (d, <i>J</i> = 17.7 Hz, 2H), 7.63 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.17 (s, 2H), 7.12-7.04 (m, 1H), 7.00-6.91 (m, 1H), 6.70 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 6.16-6.03 (m, 2H), 5.64-6.58 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.02-0.92 (m, 2H), 0.78-0.68 (m, 2H).
终产物 76	A8		MS(ESI ⁺)m/z = 452.3 [M+H] ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.07 (s, 1H), 8.93 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.37 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 2H), 7.97-7.89 (m, 2H), 7.26-7.19 (m, 1H), 7.07-6.99 (m, 1H), 6.78 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 6.22 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 2H), 5.76-5.67 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.44-1.32 (m, 2H), 1.27-1.16 (m, 2H).

终产物 77	A8		MS(ESI ⁺)m/z = 464.3 [M+H] ⁺ . ¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.42 (s, 1H), 8.94 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 8.58 (d, <i>J</i> = 14.1 Hz, 2H), 8.38 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 2H), 7.86-7.74 (m, 2H), 7.22 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.08-6.99 (m, 1H), 6.80 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.43-1.33 (m, 2H), 1.22-1.16 (m, 2H).
终产物 79	A21		MS(ESI ⁺)m/z = 465.2 [M+H] ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.67 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.64-8.56 (m, 2H), 8.53 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.76 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 7.71 (dd, <i>J</i> = 8.7, 2.7 Hz, 1H), 7.19 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.42-1.34 (m, 2H), 1.22-1.14 (m, 2H).
终产物 80	A18		MS(ESI ⁺)m/z = 466.2 [M+H] ⁺ . ¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.87 (s, 1H), 8.70 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 8.18 (s, 1H), 7.59 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.24-7.11 (m, 2H), 7.08-6.97 (m, 2H), 6.82 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 6.18-6.09 (m, 2H), 5.68-5.59 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.38-1.28 (m, 2H), 1.20-1.11 (m, 2H).

终产物 124	A2 B16		MS(ESI ⁺)m/z = 507.2 [M+H] ⁺ . ¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.51 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.74 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 7.69-7.61 (m, 1H), 7.56 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.09 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.02-6.94 (m, 1H), 6.87 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 4.06 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 3.98-3.88 (m, 3H), 3.83 (s, 3H), 2.48-2.36 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.99 (s, 3H).
终产物 125	A2		MS(ESI ⁺)m/z = 527.3 [M+H] ⁺ . ¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.79 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.40 (d, <i>J</i> = 13.5 Hz, 2H), 8.17 (s, 1H), 7.66 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 7.01-6.93 (m, 2H), 7.09 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 6.99 (dd, <i>J</i> = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 6.87 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.42-3.37 (m, 1H), 3.32-3.26 (m, 1H), 3.24-3.05 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.00 (s, 3H). ¹⁹ F NMR (282 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ -86.751, -87.444, -87.870, -88.564.
终产物 133	A2		MS (ESI ⁺)m/z = 521.1 [M+H] ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.44 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.66 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.56-7.55 (m, 2H), 7.08 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 6.99-6.96 (m, 1H), 6.85 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 5.63 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.41-1.35 (m, 8H), 1.21-1.13 (m, 2H).

终产物 138	A10		MS(ESI⁺)m/z = 492.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9.36 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.02 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2H), 7.64 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 7.57-7.52 (m, 2H), 7.04 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 6.95 (dd, <i>J</i> = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 6.82 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 6.65 (brs, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.37-1.32 (m, 2H), 1.14-1.09 (m, 2H).
终产物 139	A28		MS(ESI⁺)m/z = 506.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9.38 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.67 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 7.62-7.50 (m, 2H), 7.04 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 6.96 (dd, <i>J</i> = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 6.83 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 6.65 (d, <i>J</i> = 4.9 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.88 (d, <i>J</i> = 4.6 Hz, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.40-1.30 (m, 2H), 1.20-1.09 (m, 2H).
终产物 143	A2 C3		MS(ESI⁺)m/z = 520.4 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9.49 (s, 1H), 8.67-8.39 (m, 2H), 8.33 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.69 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 7.62-7.50 (m, 2H), 7.08 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 7.05-6.94 (m, 1H), 6.84 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.38 (s, 2H), 2.27-2.12 (m, 9H), 1.49-1.31 (m, 2H), 1.31-1.11 (m, 2H).

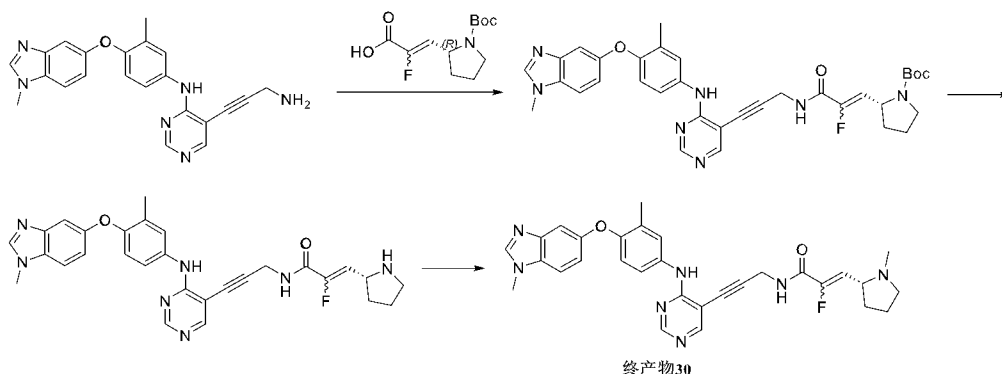
终产物 144	A2 C5		MS(ESI ⁺)m/z = 532.4 [M+H] ⁺ . ¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.45 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.68 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 7.61-7.52 (m, 2H), 7.09 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 6.99 (dd, <i>J</i> = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 6.86 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.51-3.40 (m, 2H), 3.31-3.24 (m, 1H), 3.03-2.92 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.43-1.36 (m, 2H), 1.22-1.12 (m, 2H).
终产物 152	A22		MS(ESI ⁺)m/z = 465.1 [M+H] ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.67 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.64-8.57 (m, 2H), 8.53 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.76 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 7.70 (dd, <i>J</i> = 8.7, 2.7 Hz, 1H), 7.19 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 2.17 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.41-1.34 (m, 2H), 1.21-1.14 (m, 2H).
终产物 153	A19		MS(ESI ⁺)m/z = 463.2 [M+H] ⁺ . ¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.41 (s, 1H), 8.62-8.50 (m, 3H), 8.35 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.82-7.68 (m, 2H), 7.44 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 7.15 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 6.80 (dd, <i>J</i> = 7.4, 2.5 Hz, 1H), 6.53 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.43-1.33 (m, 2H), 1.27-1.12 (m, 2H).

终产物 158	A24		MS(ESI ⁺)m/z = 478.3 [M+H] ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.29 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.02 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.60 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.37 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.17 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 7.02 (dd, <i>J</i> = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.42-1.31 (m, 2H), 1.26-1.14 (m, 2H).
终产物 159	A20		MS(ESI ⁺)m/z = 478.2 [M+H] ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.38 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.22 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 7.71 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 7.63-7.55 (m, 2H), 6.87 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.41-1.33 (m, 2H), 1.20-1.13 (m, 2H).
终产物 160	A23		MS(ESI ⁺)m/z = 464.2 [M+H] ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.39 (s, 1H), 8.90 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 8.62-8.53 (m, 2H), 8.49 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.20 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.76 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 7.63 (dd, <i>J</i> = 8.8, 2.7 Hz, 1H), 7.06 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 6.79 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.40-1.27 (m, 2H), 1.21-1.13 (m, 2H).

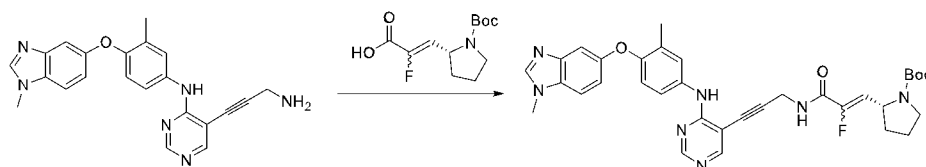
终产物 161	A27		MS(ESI ⁺)m/z = 497.2 [M+H] ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.41 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.42-8.33 (m, 2H), 7.81 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 7.75 (dd, <i>J</i> = 8.7, 2.7 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.17 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 6.97 (dd, <i>J</i> = 7.5, 2.5 Hz, 1H), 6.64 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.42-1.34 (m, 2H), 1.21-1.14 (m, 2H).
终产物 162	A2 B15		MS(ESI ⁺)m/z = 491.3 [M+H] ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.59 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.75 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 7.65 (dd, <i>J</i> = 8.7, 2.7 Hz, 1H), 7.56 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.09 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 6.99 (dd, <i>J</i> = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 6.87 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.50 (s, 2H), 2.48-2.37 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.04-1.91 (m, 5H).
终产物 163	A2 C6		MS(ESI ⁺)m/z = 532.4 [M+H] ⁺ . ¹ H NMR(300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.53 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.67 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 7.61-7.51 (m, 2H), 7.09 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 6.99 (dd, <i>J</i> = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 6.85 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.79 (t, <i>J</i> = 10.6 Hz, 1H), 3.23-3.13 (m, 1H), 2.91-2.77 (m, 1H), 2.28-2.17 (m, 7H), 2.17-2.00 (m, 1H), 1.44-1.33 (m, 2H), 1.22-1.13 (m, 2H).

实施例 76. (R,Z)-2-氟-N-(3-(4-((3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧基)苯基)氨基)嘧啶-5-基)丙基-2-炔-1-基)-3-(1-甲基吡咯烷-2-基)丙烯酸酰胺和(R,E)-2-氟-N-(3-(4-((3-甲

基-4-((1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧基)苯基)氨基)嘧啶-5-基)丙基-2-炔基-1-基)-3-(1-甲基吡咯烷-2-基)丙烯酰胺的制备 (终产物 30)

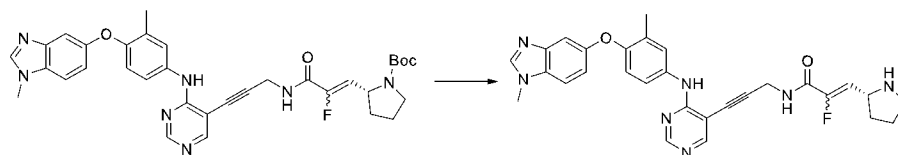


第一步: (R,Z/E)-2-(2-氟-3-((3-(4-((3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧基)苯基)氨基)嘧啶-5-基)丙基-2-炔基-1-基)氨基)-3-氧代丙基-1-烯-1-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯



将 5-(3-氨基丙基-1-炔基)-N-(3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧基)苯基)嘧啶-4-胺(以中间体 A3 为原料,按照实施例 1 中第一步和第二步的方法制备)(120 mg, 0.3 mmol)溶于吡啶(14 mL)中,加入(R)-3-(1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-2-基)-2-氟丙-2-烯酸(121.4 mg, 0.45 mmol),混合液降温至 0 °C,滴加三氯氧磷(95.7 mg, 0.6 mmol),保持 0 °C 搅拌 1 h。加入碳酸氢钠水溶液(10 mL)淬灭反应,用二氯甲烷(50 mL × 3)萃取,合并有机相用无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩。剩余物经硅胶层析柱以甲醇/二氯甲烷=0-20%为洗脱剂分离纯化得到(R,Z/E)-2-(2-氟-3-((3-(4-((3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧基)苯基)氨基)嘧啶-5-基)丙基-2-炔基-1-基)氨基)-3-氧代丙基-1-烯-1-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(黄色油状物, 70 mg, 35.0%)。MS(ESI⁺)m/z = 626.5 [M+H]⁺。

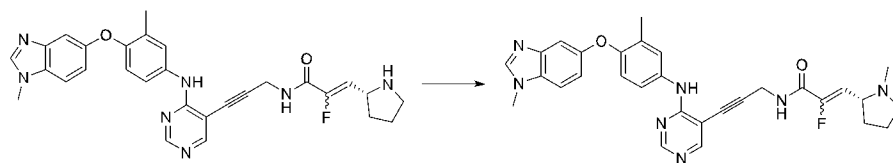
第二步: (R,Z/E)-2-氟-N-(3-(4-((3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧基)苯基)氨基)嘧啶-5-基)丙基-2-炔基-1-基)-3-(吡咯烷-2-基)丙烯酰胺



将(R,Z/E)-2-(2-氟-3-((3-(4-((3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧基)苯基)氨基)嘧啶-5-基)丙基-2-炔基-1-基)氨基)-3-氧代丙基-1-烯-1-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(60 mg, 0.09 mmol)溶于二氯甲烷(6 mL)中,加入三氟乙酸(1.2 mL),室温搅拌 1 h。减压浓缩得到

(R,Z/E)-2-氟-N-(3-(4-((3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧基)苯基)氨基)嘧啶-5-基)丙基-2-炔基-1-基)-3-(吡咯烷-2-基)丙烯酰胺(黄色油状物, 66 mg, 粗产品)。MS(ESI⁺)m/z = 526.4 [M+H]⁺。

第三步: (R,Z)-2-氟-N-(3-(4-((3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧基)苯基)氨基)嘧啶-5-基)丙基-2-炔基-1-基)-3-(1-甲基吡咯烷-2-基)丙烯酰胺和(R,E)-2-氟-N-(3-(4-((3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧基)苯基)氨基)嘧啶-5-基)丙基-2-炔基-1-基)-3-(1-甲基吡咯烷-2-基)丙烯酰胺



将(R,Z/E)-2-氟-N-(3-(4-((3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧基)苯基)氨基)嘧啶-5-基)丙基-2-炔基-1-基)-3-(吡咯烷-2-基)丙烯酰胺(60 mg, 0.1 mmol)溶于甲醇(5 mL)中, 加入甲醛水溶液(37 wt%, 90 mg, 1.14 mmol), 室温搅拌 1 h, 分批加入三乙酰氧基硼氢化钠(120.9 mg, 0.5 mmol), 室温搅拌 4 h。加碳酸氢钠溶液(20 mL)淬灭反应, 用二氯甲烷(50 mL × 3)萃取, 合并有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。剩余物经高压制备柱分离纯化(柱型: Xselect CSH C18 OBD Column, 30 mm × 150 mm, 5 μm; 流动相: 水(0.1%甲酸)/乙腈; 流速: 60 mL/min; 梯度: 5%-20% 乙腈 10 min; 波长: 254/220 nm), 得到(R,Z)-2-氟-N-(3-(4-((3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧基)苯基)氨基)嘧啶-5-基)丙基-2-炔基-1-基)-3-(1-甲基吡咯烷-2-基)丙烯酰胺(终产物 30A)和(R,E)-2-氟-N-(3-(4-((3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧基)苯基)氨基)嘧啶-5-基)丙基-2-炔基-1-基)-3-(1-甲基吡咯烷-2-基)丙烯酰胺(终产物 30B)。未确定终产物 30A 和终产物 30B 具体对应顺式(Z)构型或反式构型(E)。

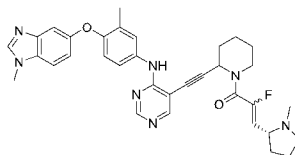
终产物 30A

灰白色固体, MS(ESI⁺)m/z = 540.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8.49 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.56 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.16-7.01 (m, 2H), 6.89 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.18-6.01 (m, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.80-3.75 (m, 1H), 3.41-3.34 (m, 1H), 2.80-2.71 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.28-2.20 (m, 1H), 2.09-1.95 (m, 2H), 1.85-1.72 (m, 1H).

终产物 30B

灰白色固体, MS(ESI⁺)m/z = 540.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8.55 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.14 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.63 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.24-7.11 (m, 2H), 6.95 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 5.91-5.83 (m, 1H), 4.78-4.60 (m, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.56-3.43 (m, 1H), 2.82-2.69 (m, 1H), 2.69-2.57 (m, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.30 (s, 1H), 2.01 (d, *J* = 32.8 Hz, 2H), 1.81 (s, 1H).

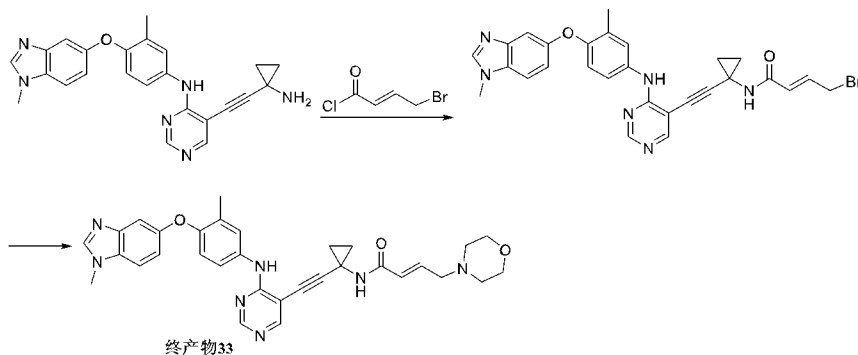
实施例 77. (R,Z/E)-2-氟-1-(2-((4-((3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧基)苯基)氨基)嘧啶-5-基)乙炔基)哌啶-1-基)-3-(吡咯烷-2-基)丙-2-烯-1-酮的制备 (终产物 52)



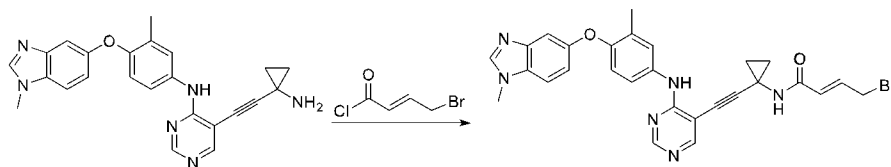
以 N-(3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并咪唑-5-氧基)苯基)-5-(哌啶-2-基乙炔基)嘧啶-4-胺为原料, 按照合成终产物 30 的方法制备(R,Z/E)-2-氟-1-(2-((4-((3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧基)苯基)氨基)嘧啶-5-基)乙炔基)哌啶-1-基)-3-(吡咯烷-2-基)丙-2-烯-1-酮。

白色固体, MS(ESI⁺)m/z = 594.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.68 (s, 1H), 8.42 (s, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.63-7.22 (m, 4H), 7.11-7.03 (m, 1H), 6.88 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 5.91-5.54 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.55-3.17 (m, 3H), 3.17-3.00 (m, 1H), 2.59-2.39 (m, 3H), 2.34 (s, 4H), 2.27-1.99 (m, 5H), 1.98-1.65 (m, 3H), 1.61-1.51 (m, 1H), 1.38-1.30 (m, 1H).

实施例 78. (2E)-N-(1-((4-((3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧基)苯基)氨基)嘧啶-5-基)乙炔基)环丙基)-4-吗啉基丁-2-烯酰胺的制备 (终产物 33)

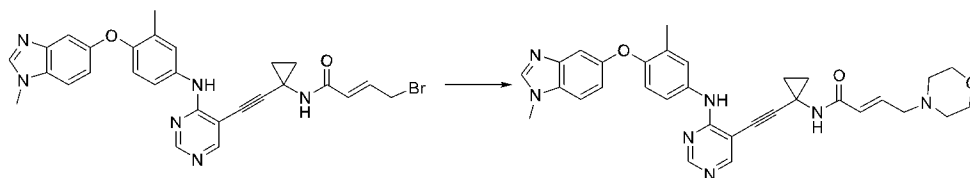


第一步: (2E)-4-溴-N-(1-((4-((3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧基)苯基)氨基)嘧啶-5-基)乙炔基)环丙基)丁-2-烯酰胺



将 5-((1-氨基环丙基)乙炔基)-N-(3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧基)苯基)嘧啶-4-胺(以中间体 A2 为原料,按照实施例 1 中第一步和第二步的方法制备)(164.2 mg, 0.4 mmol)溶于四氢呋喃(3 mL)中,加入(2E)-4-溴丁-2-烯酰氯(145.1 mg, 0.8 mmol),室温搅拌 1 h。减压浓缩得到(2E)-4-溴-N-(1-((4-((3-甲基-4-(1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧基)苯基)氨基)嘧啶-5-基)乙炔基)环丙基)丁-2-烯酰胺(棕色油状物, 400 mg, 粗产品)。MS(ESI⁺)m/z = 557.3 [M+H]⁺。

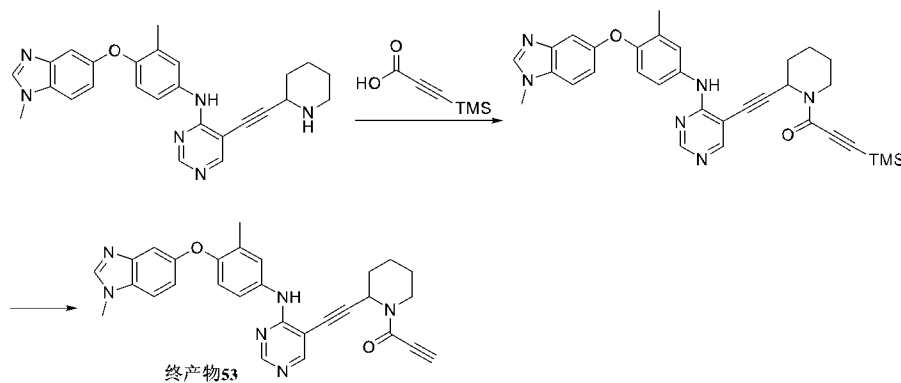
第二步: (2E)-N-(1-((4-((3-甲基-4-(1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧基)苯基)氨基)嘧啶-5-基)乙炔基)环丙基)-4-吗啉基丁-2-烯酰胺



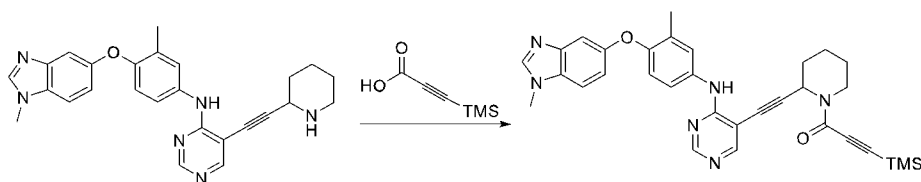
将(2E)-4-溴-N-(1-((4-((3-甲基-4-(1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧基)苯基)氨基)嘧啶-5-基)乙炔基)环丙基)丁-2-烯酰胺(446 mg, 0.8 mmol)溶于乙腈(4 mL)中,依次加入吗啉(104.5 mg, 1.2 mmol),碳酸钾(331.7 mg, 2.4 mmol),置换氮气,升温至 60 °C 搅拌 3 h。冷却至室温,减压浓缩得到粗产品。粗产品经高压制备色谱柱分离纯化(柱型: YMC-Actus Triart C18 ExRS, 30 × 150 mm; 流动相: 水(10 mmol/L 碳酸氢铵)/乙腈; 流速: 60 mL/min; 梯度: 26%-46% 乙腈 10min; 波长: 254/220 nm),得到(2E)-N-(1-((4-((3-甲基-4-(1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧基)苯基)氨基)嘧啶-5-基)乙炔基)环丙基)-4-吗啉基丁-2-烯酰胺。

白色固体, MS(ESI⁺)m/z = 564.4 [M+H]⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.96 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.72-7.64 (m, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.03-6.95 (m, 1H), 6.84 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.75-6.62 (m, 1H), 6.05 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.49 (t, *J* = 4.6 Hz, 4H), 3.09-3.00 (m, 2H), 2.33-2.21 (m, 7H), 1.41-1.26 (m, 2H), 1.26-1.11 (m, 2H)。

实施例 79. 1-(2-((4-((3-甲基-4-(1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧基)苯基)氨基)嘧啶-5-基)乙炔基)哌啶-1-基)丙-2-炔-1-酮的制备 (终产物 53)

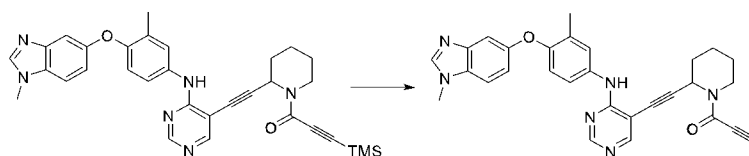


第一步：1-(2-((4-((3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧基)苯基)氨基)嘧啶-5-基)乙炔基)哌啶-1-基)-3-(三甲基硅基)丙-2-炔-1-酮



氮气保护下,将N-(3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧基)苯基)-5-(哌啶-2-基乙炔基)嘧啶-4-胺(150 mg, 0.3 mmol)溶于吡啶(3 mL)中,加入3-(三甲基甲硅烷基)丙-2-炔酸(43.8 mg, 0.3 mmol)和1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺(EDCI, 131.1 mg, 0.6 mmol),室温搅拌1 h。加水(5 mL)淬灭反应,用乙酸乙酯(30 mL × 3)萃取,合并有机相用无水硫酸钠干燥,过滤,滤液低温下减压浓缩,得到1-(2-((4-((3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧基)苯基)氨基)嘧啶-5-基)乙炔基)哌啶-1-基)-3-(三甲基硅基)丙-2-炔-1-酮(棕色油状物, 200 mg, 粗产品)。MS(ESI⁺)m/z = 563.4 [M+H]⁺。

第二步：1-(2-((4-((3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧基)苯基)氨基)嘧啶-5-基)乙炔基)哌啶-1-基)丙-2-炔-1-酮

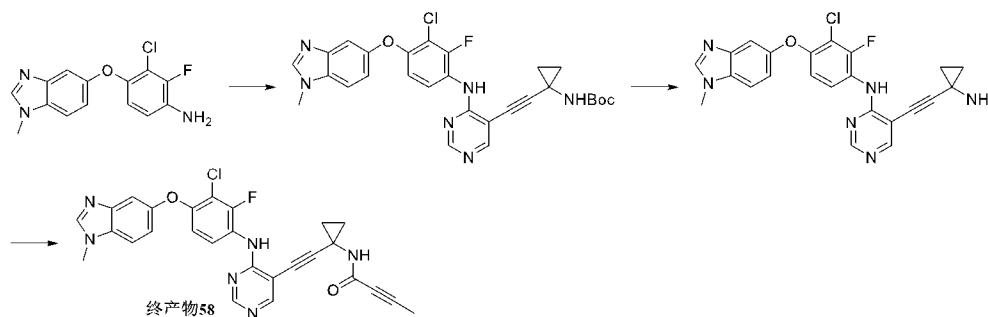


将1-(2-((4-((3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧基)苯基)氨基)嘧啶-5-基)乙炔基)哌啶-1-基)-3-(三甲基硅基)丙-2-炔-1-酮(100 mg, 0.2 mmol)溶于四氢呋喃(3 mL)中,加入三氟化氢三乙胺(171.9 mg, 1.2 mmol),室温搅拌1 h。反应结束后,加水(5 mL)淬灭反应,用乙酸乙酯(30 mL × 3)萃取,合并有机相用无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩。剩余物经高压制备色谱柱分离纯化(柱型: XBridge Prep OBD C18 Column, 30 mm × 150 mm, 5 μm; 流动相 A: 水(10 mmol/L 碳酸氢铵), 流动相 B: 乙腈; 流速: 60 mL/min; 梯度:

33%-47% 乙腈 10 min; 波长: 254/220 nm), 得到 1-(2-((4-((3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧基)苯基)氨基)嘧啶-5-基)乙炔基)哌啶-1-基)丙-2-炔-1-酮。

淡黄色固体, MS(ESI⁺)m/z = 491.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.74 (s, 1H), 8.49 (d, *J* = 13.8 Hz, 2H), 8.17 (s, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.41-7.32 (m, 1H), 7.08 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.02-6.96 (m, 1H), 6.88-6.79 (m, 1H), 5.79-5.66 (m, 1H), 4.35-4.16 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.08-2.93 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.12-1.89 (m, 2H), 1.86-1.66 (m, 4H).

实施例 80. N-(1-((4-((3-氯-2-氟-4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯基)氨基)嘧啶-5-基)乙炔基)环丙基)丁-2-炔酰胺的制备(终产物 58)



第一步: 将 3-氯-2-氟-4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯胺(中间体 F2, 200.0 mg, 0.69 mmol)溶于叔丁醇(5 mL), 依次加入(1-((4-氯嘧啶-5-基)乙炔基)环丙基)氨基甲酸叔丁酯(中间体 G1, 201.4 mg, 0.69 mmol), 盐酸和 1,4-二氧六环混合液(25.0 mg, 0.69 mmol)。升温至 70 °C 搅拌 1 h。反应完全后冷却至室温, 反应液减压浓缩, 用碳酸氢钠溶液调 pH 至碱性, 混合液用乙酸乙酯(30 mL × 3)萃取, 合并有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 所得残余物经硅胶柱层析以甲醇/二氯甲烷(0-15%)为洗脱剂洗脱分离得到(1-((4-((3-氯-2-氟-4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯基)氨基)嘧啶-5-基)乙炔基)环丙基)氨基甲酸叔丁酯(淡黄色固体, 150 mg, 39.9%)。MS(ESI⁺)m/z = 549.1 [M+H]⁺。

第二步: 将(1-((4-((3-氯-2-氟-4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯基)氨基)嘧啶-5-基)乙炔基)环丙基)氨基甲酸叔丁酯(150.0 mg, 0.27 mmol)溶于二氯甲烷和三氟乙酸混合液(3/1 v/v, 4 mL), 室温搅拌 1 h。反应完全后, 反应液中减压浓缩, 用碳酸氢钠调 pH 至碱性, 混合液用乙酸乙酯(30 mL × 3)萃取, 合并有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得到 5-((1-氨基环丙基)乙炔基)-N-(3-氯-2-氟-4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯基)嘧啶-4-胺(淡黄色固体, 200 mg, 粗品)。MS(ESI⁺)m/z = 449.2 [M+H]⁺。

第三步: 将 5-((1-氨基环丙基)乙炔基)-N-(3-氯-2-氟-4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯基)嘧啶-4-胺(207.0 mg, 0.46 mmol)溶于吡啶(5 mL), 依次加入 EDCI (176.8 mg,

0.92 mmol)和 2-丁炔酸(19.4 mg, 0.23 mmol)。室温搅拌 0.5 h。反应完全后, 往反应液中加水(30 mL), 分离有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 所得残余物经高压制备液相色谱分离纯化(柱型: Kinetex EVO C18 Column, 21.2×250 mm, 5 μm; 流动相: 乙腈/水(10 mmol/L 碳酸氢铵); 流速: 60 mL/min; 梯度: 28-53-11min; 波长: 254/220 nm)得到 N-(1-((4-((3-氯-2-氟-4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯基)氨基)嘧啶-5-基)乙炔基)环丙基)丁-2-炔酰胺。

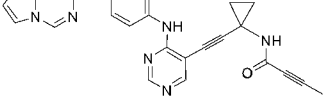
白色固体, MS(ESI⁺)m/z = 515.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.25 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.66 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.46 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.11 (dd, *J* = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 6.75 (dd, *J* = 9.0, 1.8 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 1.96 (s, 3H), 1.44-1.34 (m, 2H), 1.19-1.08 (m, 2H).

实施例 81-83. 终产物 145, 150, 151 的制备

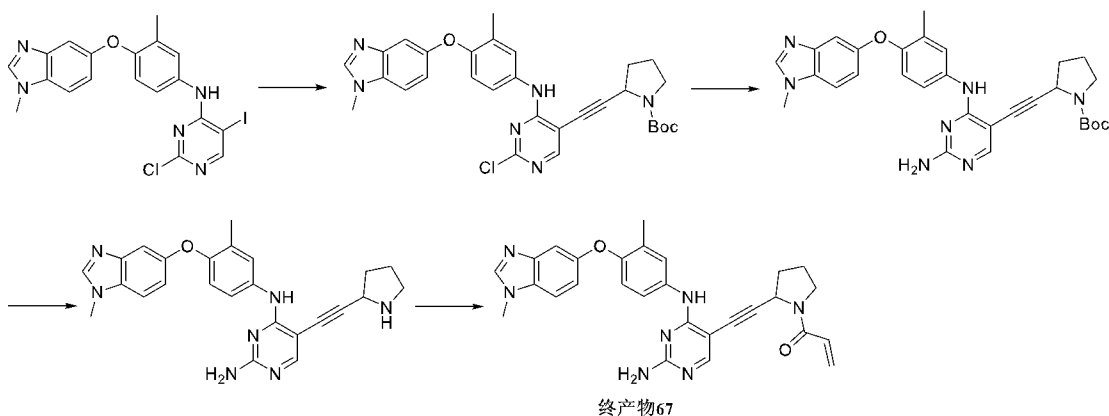
采用终产物 58 的制备方法, 以中间体 F1-F9、中间体 G1 或市售化合物为原料制备终产物 145, 150, 151。如表 7 所示。

表 7 终产物 145, 150, 151

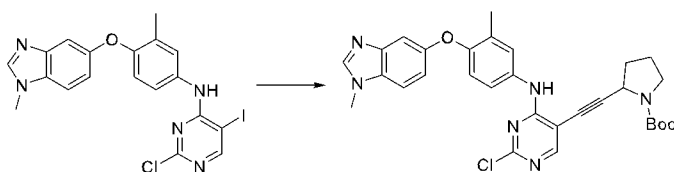
终产物	中间体	终产物结构	NMR 或 MS
终产物 145	F3 G1		MS (ESI ⁺)m/z = 541.2 [M+H] ⁺ . ¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.41 (s, 1H), 8.61 (d, <i>J</i> = 4.3 Hz, 2H), 8.36 (s, 1H), 8.27-8.18 (m, 2H), 7.78 (dd, <i>J</i> = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 7.59 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.17 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 7.07-6.95 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.42-1.27 (m, 2H), 1.27-1.12 (m, 2H).
终产物 150	F8 G1		MS (ESI ⁺)m/z = 515.2 [M+H] ⁺ . ¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.42 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.14 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 7.79 (dd, <i>J</i> = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 7.18 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 6.99-6.88 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.43-1.32 (m, 2H), 1.20-1.13 (m, 2H).

终产物 151	F9 G1		MS (ESI⁺)m/z = 464.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9.39 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.59-8.46 (m, 2H), 8.33 (s, 1H), 7.99-7.89 (m, 1H), 7.74-7.63 (m, 2H), 7.55 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 7.11 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 2.17 (s, 3H), 1.96 (s, 3H), 1.41-1.31 (m, 2H), 1.25-1.10 (m, 2H).
------------	----------	---	--

实施例 84. 1-(2-((2-氨基-4-((3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧基)苯基)氨基)嘧啶-5-基)乙炔基)吡咯烷-1-基)丙-2-烯-1-酮的制备 (终产物 67)

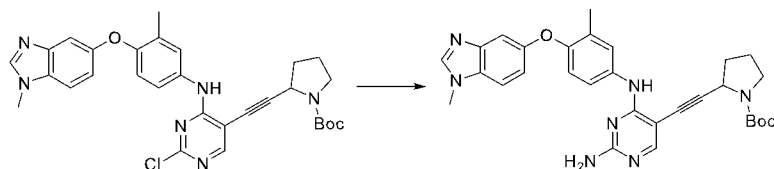


第一步： 2-((2-氯-4-((3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧基)苯基)氨基)嘧啶-5-基)乙炔基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯



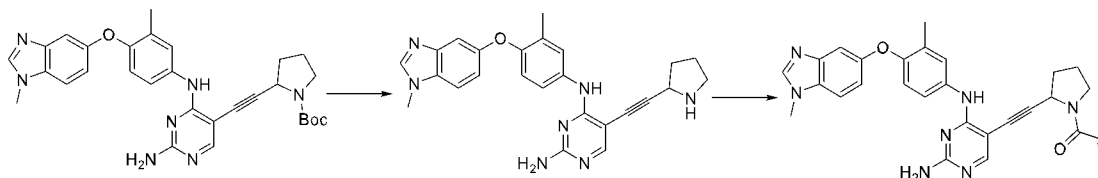
以中间体 A7 和炔化合物为原料, 按照实施例 1 第一步合成方法制备 2-((2-氯-4-((3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧基)苯基)氨基)嘧啶-5-基)乙炔基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(浅绿色固体, 350 mg, 96.2%)。MS(ESI⁺)m/z = 559.4 [M+H]⁺。

第二步: 2-((2-氨基-4-((3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧基)苯基)氨基)嘧啶-5-基)乙炔基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯



氮气保护下, 将 2-((2-氯-4-((3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧基)苯基)氨基)嘧啶-5-基)乙炔基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(100 mg, 0.18 mmol)溶于乙醇/水混合溶液(4/1, 5 mL)中, 加入 N,N'-二甲基-1,2-环己烷二胺(15.3 mg, 0.11 mmol), 叠氮化钠(58.1 mg, 0.9 mmol), 抗坏血酸钠(71.2 mg, 0.36 mmol)和五水硫酸铜(44.7 mg, 0.18 mmol), 升温至 80 °C 搅拌 1 h。冷却至室温, 加入水(5 mL)淬灭反应, 用乙酸乙酯(20 mL × 3)萃取, 合并有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。剩余物经硅胶层析柱以甲醇/二氯甲烷=0-20%为洗脱剂分离纯化, 得到 2-((2-氨基-4-((3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧基)苯基)氨基)嘧啶-5-基)乙炔基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(白色固体, 96 mg, 99.5%)。MS(ESI⁺)m/z = 540.3 [M+H]⁺。

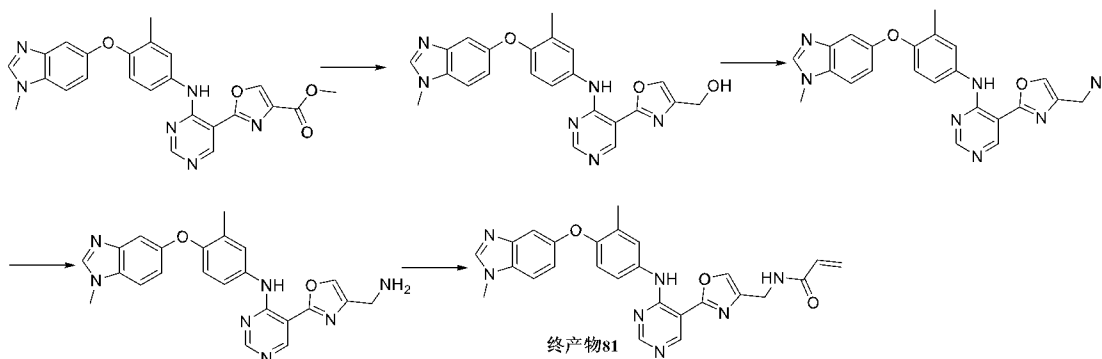
第三步和第四步. 1-(2-((2-氨基-4-((3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧基)苯基)氨基)嘧啶-5-基)乙炔基)吡咯烷-1-基)丙-2-烯-1-酮的制备



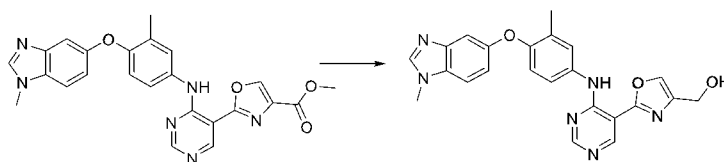
以 2-((2-氨基-4-((3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧基)苯基)氨基)嘧啶-5-基)乙炔基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯为原料, 按照实施例 1 第二步和第三步合成方法制备 1-(2-((2-氨基-4-((3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧基)苯基)氨基)嘧啶-5-基)乙炔基)吡咯烷-1-基)丙-2-烯-1-酮。

白色固体, MS(ESI⁺)m/z = 494.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.42 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H), 8.23 (s, 2H), 7.65 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.31-7.22 (m, 1H), 7.10 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 6.89-6.81 (m, 2H), 6.25 (s, 1H), 6.18-6.08 (m, 2H), 5.76 (s, 1H), 5.00-4.94 (m, 1H), 3.87 (s, 2H), 3.17 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 2.39-2.30 (m, 1H), 1.80 (s, 1H), 1.24 (s, 5H), 0.91-0.80 (m, 2H).

实施例 85. N-((2-(4-((3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧基)苯基)氨基)嘧啶-5-基)噁唑-4-基)甲基)丙烯酰胺的制备 (终产物 81)

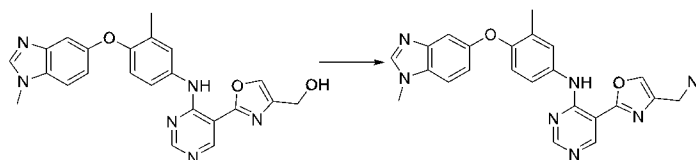


第一步： (2-(4-((3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧基)苯基)氨基)嘧啶-5-基)噁唑-4-基)甲醇



氮气保护下，将 2-(4-((3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧基)苯基)氨基)嘧啶-5-基)噁唑-4-甲酸甲酯(60 mg, 0.1 mmol)溶于四氢呋喃(5 mL)中，降温至-78 °C，加入氢化铝锂(10.0 mg, 0.2 mmol)，升温至室温搅拌 3 h。0 °C下加入水(10 mL)淬灭反应，混合液用二氯甲烷/甲醇(10/1, 30 mL × 3)萃取，合并的有机相用氯化钠饱和溶液(30 mL × 3)洗涤，合并有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩得到(2-(4-((3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧基)苯基)氨基)嘧啶-5-基)噁唑-4-基)甲醇(黄色固体，60 mg, 95.9%)。MS(ESI⁺)m/z = 429.1 [M+H]⁺。

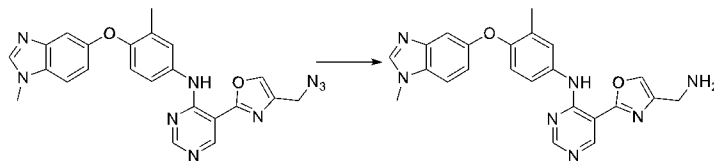
第二步： 5-(4-(叠氮甲基))噁唑-2-基)-N-(3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧基)苯基)嘧啶-4-胺



氮气保护下，40 mL 单口瓶中依次加入(2-(4-((3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧基)苯基)氨基)嘧啶-5-基)噁唑-4-基)甲醇(60 mg, 0.1 mmol)，N,N-二甲基甲酰胺(4 mL)，四氯化碳(1 mL)，三苯基磷(183.7 mg, 0.5 mmol)和叠氮化钠(45.5 mg, 0.5 mmol)，升温至 90 °C 搅拌 24 h。冷却至室温，0 °C 加入水(20 mL)淬灭反应，用二氯甲烷/甲醇(10/1; 30 mL × 3)萃取，合并的有机相用氯化钠饱和溶液(30 mL × 3)，合并有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩。剩余物经硅胶层析柱以甲醇/二氯甲烷=10%为洗脱剂分离纯化得到

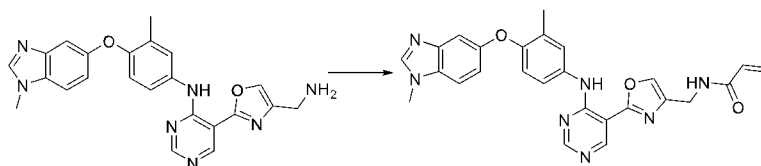
5-(4-(叠氮甲基))噁唑-2-基)-N-(3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧基)苯基)嘧啶-4-胺(黄色固体, 30 mg, 63.5%)。MS(ESI^+) $m/z = 454.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

第三步： 5-(4-(氨基甲基)噁唑-2-基)-N-(3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧基)苯基)嘧啶-4-胺



将 5-(4-(叠氮甲基))噁唑-2-基)-N-(3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧基)苯基)嘧啶-4-胺(30 mg, 0.07 mmol)溶于四氢呋喃(1 mL)中, 加入三苯基膦(34.7 mg, 0.14 mmol)和水(0.1 mg, 0.007 mmol), 升温至 60 °C 搅拌 2 h。冷却至室温, 滤液减压浓缩。剩余物经薄层层析以甲醇/二氯甲烷=10%为洗脱剂分离纯化得到 5-(4-(氨基甲基)噁唑-2-基)-N-(3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧基)苯基)嘧啶-4-胺(黄色油状物, 23 mg, 81.3%)。MS(ESI^+) $m/z = 428.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

第四步： N-((2-(4-((3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧基)苯基)氨基)嘧啶-5-基)噁唑-4-基)甲基)丙烯酸胺



以 5-(4-(氨基甲基)噁唑-2-基)-N-(3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧基)苯基)嘧啶-4-胺和丙烯酸酐为原料, 按照实施例 1 第三步方法制备 N-((2-(4-((3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧基)苯基)氨基)嘧啶-5-基)噁唑-4-基)甲基)丙烯酸胺。

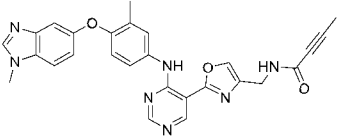
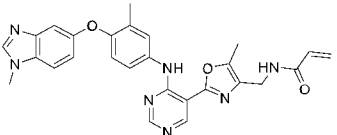
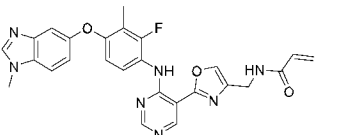
白色固体, MS(ESI^+) $m/z = 482.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.86 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.19 (d, $J = 13.2$ Hz, 2H), 7.71-7.62 (m, 2H), 7.57 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.02-6.96 (m, 1H), 6.92-6.86 (m, 1H), 6.39-6.22 (m, 1H), 6.21-6.10 (m, 1H), 5.69-5.60 (m, 1H), 4.43 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.26 (s, 3H).

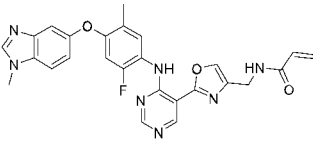
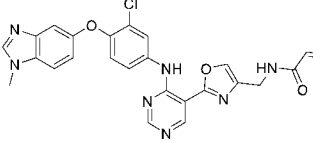
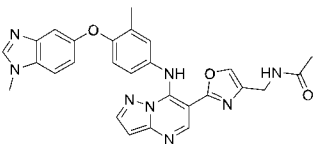
实施例 86-95 终产物 82, 83, 88-90, 96, 102, 104, 165-166 的制备

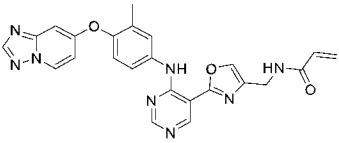
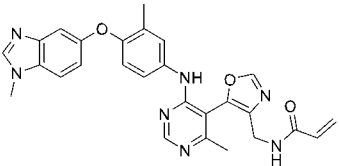
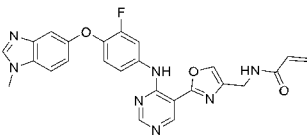
采用终产物 81 的制备方法, 以中间体 E1-E11 为原料制备终产物 82, 83, 88-90, 96, 102, 104, 165-166, 如表 8 所示。

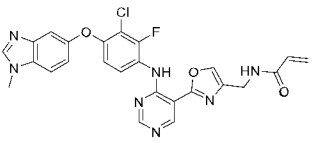
表 8 终产物 82, 83, 88-90, 96, 102, 104, 165-166

终产物	中间体	终产物结构	NMR 或 MS
-----	-----	-------	----------

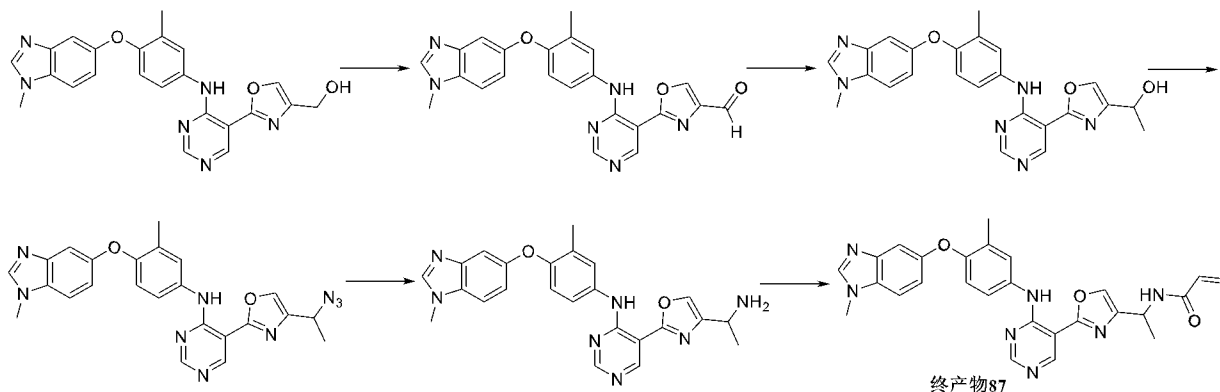
终产物 82	E1		MS(ESI ⁺)m/z = 494.2 [M+H] ⁺ . ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.87 (s, 1H), 9.12-9.06 (m, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.71-7.62 (m, 2H), 7.57 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.02-6.98 (m, 1H), 6.92-6.87 (m, 1H), 4.35 (d, <i>J</i> = 5.9 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.94 (s, 3H).
终产物 83	E4		MS(ESI ⁺)m/z = 496.3 [M+H] ⁺ . ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.90 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.68-8.61 (m, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.71-7.64 (m, 2H), 7.57 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.03-6.97 (m, 1H), 6.94-6.83 (m, 1H), 6.32-6.22 (m, 1H), 6.21-6.11 (m, 1H), 5.69-6.58 (m, 1H), 4.36 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.25 (s, 3H).
终产物 88	E7		MS(ESI ⁺)m/z = 500.3 [M+H] ⁺ . ¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.67 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.67-8.59 (m, 1H), 8.20 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H), 7.96 (t, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 7.59 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.19 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.02 (dd, <i>J</i> = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 6.78-6.61 (m, 1H), 6.28 (dd, <i>J</i> = 17.1, 10.0 Hz, 1H), 6.13 (dd, <i>J</i> = 17.1, 2.4 Hz, 1H), 5.62 (dd, <i>J</i> = 9.9, 2.4 Hz, 1H), 4.39 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.21 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 3H).

终产物 89	E8		MS(ESI⁺)m/z = 500.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 10.53 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.69-8.57 (m, 1H), 8.20 (s, 2H), 8.02 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.60 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.21 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 7.03 (dd, <i>J</i> = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 6.73 (d, <i>J</i> = 11.6 Hz, 1H), 6.25 (dd, <i>J</i> = 17.1, 10.0 Hz, 1H), 6.10 (dd, <i>J</i> = 17.1, 2.4 Hz, 1H), 5.60 (dd, <i>J</i> = 10.0, 2.4 Hz, 1H), 4.35 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.25 (s, 3H).
终产物 90	E11		MS(ESI⁺)m/z = 502.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 11.01 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.69 (t, <i>J</i> = 5.9 Hz, 1H), 8.27-8.14 (m, 3H), 7.78-7.69 (m, 1H), 7.60 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.19 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.09 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.08-7.01 (m, 1H), 6.30 (dd, <i>J</i> = 17.1, 10.1 Hz, 1H), 6.19 (dd, <i>J</i> = 17.1, 2.3 Hz, 1H), 5.64 (dd, <i>J</i> = 10.0, 2.3 Hz, 1H), 4.43 (d, <i>J</i> = 5.9 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H).
终产物 96	E3		MS(ESI⁺)m/z = 521.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 10.60 (s, 1H), 8.89 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.31-8.20 (m, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.64-7.53 (m, 1H), 7.02-6.99 (m, 3H), 6.97-6.91 (m, 1H), 6.77-6.61 (m, 2H), 6.36-6.08 (m, 2H), 5.67-5.59 (m, 1H), 4.23 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.08 (s, 3H).

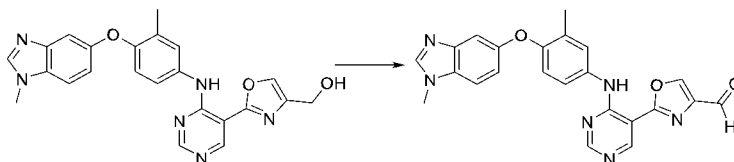
终产物 102	E2		MS(ESI ⁺)m/z = 469.3 [M+H] ⁺ . ¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.01 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.93 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.70 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.89-7.81 (m, 1H), 7.79 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 7.24 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 7.03 (dd, <i>J</i> = 7.5, 2.6 Hz, 1H), 6.80 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 6.39-6.23 (m, 1H), 6.24-6.13 (m, 1H), 5.70-5.61 (m, 1H), 4.45 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2H), 2.21 (s, 3H).
终产物 104	E5		MS(ESI ⁺)m/z = 496.3 [M+H] ⁺ . ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.00 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.61-7.55 (m, 2H), 7.55-7.48 (m, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.09 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 7.02-6.95 (m, 1H), 6.85 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 6.31-6.21 (m, 1H), 6.20-6.11 (m, 1H), 5.71-5.61 (m, 1H), 4.57 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 2.24 (s, 3H).
终产物 165	E9		MS(ESI ⁺)m/z = 486.2 [M+H] ⁺ . ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.09 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.70 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.06 (dd, <i>J</i> = 13.0, 2.6 Hz, 1H), 7.62-7.55 (m, 2H), 7.24-7.13 (m, 2H), 7.10-7.01 (m, 1H), 6.30 (dd, <i>J</i> = 17.1, 10.1 Hz, 1H), 6.21-6.13 (m, 1H), 5.69-5.57 (m, 1H), 4.43 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H).

终产物 166	E10		MS(ESI⁺)m/z = 520.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 10.69 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.70-8.61 (m, 1H), 8.24 (d, <i>J</i> = 4.6 Hz, 2H), 8.04 (t, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.64 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.32 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 7.10 (dd, <i>J</i> = 8.7, 2.2 Hz, 1H), 6.85 (dd, <i>J</i> = 9.3, 1.8 Hz, 1H), 6.30 (dd, <i>J</i> = 17.1, 10.1 Hz, 1H), 6.15 (dd, <i>J</i> = 17.1, 2.3 Hz, 1H), 5.64 (dd, <i>J</i> = 10.1, 2.2 Hz, 1H), 4.40 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H).
---------	-----	---	--

实施例 96. N-(1-(2-(4-(3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯基)氨基)嘧啶-5-基)噁唑-4-基)乙基)丙烯酰胺的制备 (终产物 87)



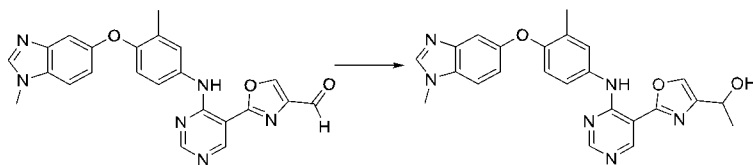
第一步: (2-(4-((3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧基)苯基)氨基)嘧啶-5-基)噁唑-4-基)甲醛



将(2-(4-((3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧基)苯基)氨基)嘧啶-5-基)噁唑-4-基)甲醇(500.0 mg, 1.16 mmol)溶于二氯甲烷(50 mL)中, 冷却至 0 °C, 加入戴斯-马丁氧化剂(DMP, 959.9 mg, 2.33 mmol)。反应混合物在室温搅拌 4 h, 加入饱和碳酸氢钠水溶液(20 mL)猝灭反应。分出有机相, 水相用二氯甲烷(50 mL × 3)萃取, 合并有机相并用水(100 mL × 3)洗涤, 用无水硫酸镁干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 无需纯化, 直接用于下一步。

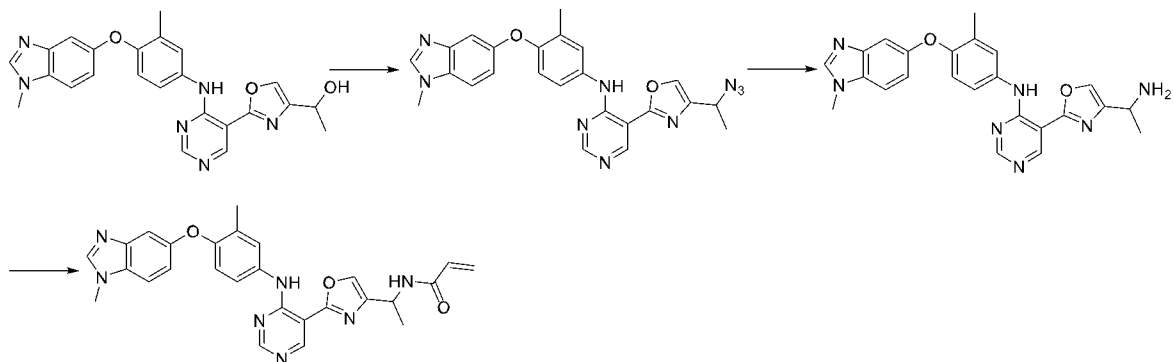
MS(ESI⁺)m/z = 427 [M+H]⁺。

第二步：(2-(4-((3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧基)苯基)氨基)嘧啶-5-基)噁唑-4-基)乙醇



氮气保护下，往 40 mL 反应瓶中加入(2-(4-((3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧基)苯基)氨基)嘧啶-5-基)噁唑-4-基)甲醛(374.0 mg, 0.87 mmol)和干燥四氢呋喃(20 mL)，冷却至 0 °C，滴加双甲基溴化镁(2 M, 209.0 mg, 1.75 mmol)的四氢呋喃溶液。升温至室温搅拌 2 h，加入甲醇(1 mL)淬灭反应，混合液减压浓缩，剩余物经过硅胶柱纯化以甲醇/二氯甲烷=0%-20%为洗脱剂分离纯化得到(2-(4-((3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧基)苯基)氨基)嘧啶-5-基)噁唑-4-基)乙醇(淡黄色固体，284.0 mg, 73%)。MS(ESI⁺)m/z = 443 [M+H]⁺。

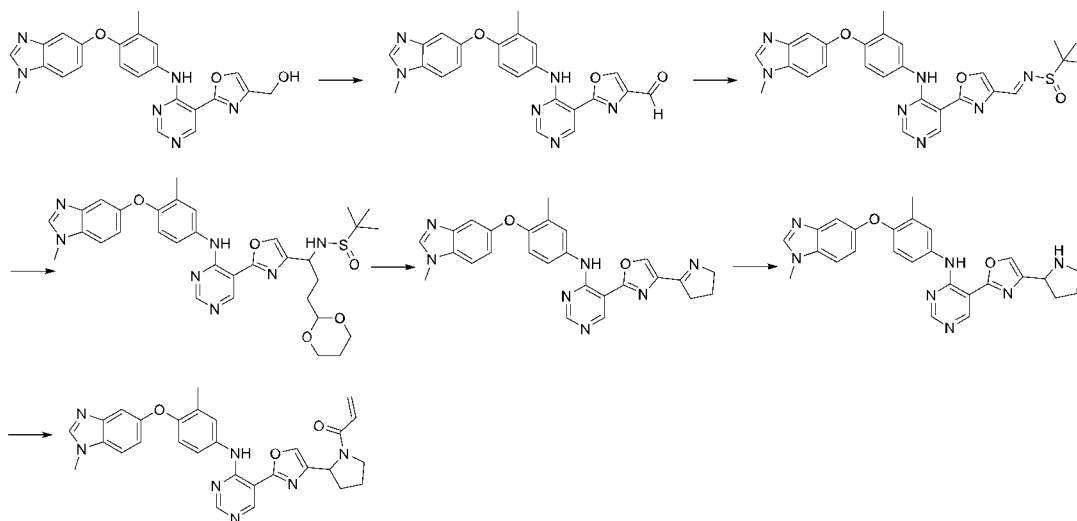
第三步、第四步和第五步：N-(1-(2-(4-(3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯基)氨基)嘧啶-5-基)噁唑-4-基)乙基)丙烯酰胺



以(2-(4-((3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧基)苯基)氨基)嘧啶-5-基)噁唑-4-基)乙醇为原料，按照终产物 81 第二步、第三步和第四步方法制备 N-(1-(2-(4-(3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯基)氨基)嘧啶-5-基)噁唑-4-基)乙基)丙烯酰胺。

白色固体，MS(ESI⁺)m/z = 496.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.91 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.59 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.70-7.60 (m, 2H), 7.57 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.03-6.95 (m, 1H), 6.90 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.38-6.24 (m, 1H), 6.22-6.10 (m, 1H), 5.69-5.57 (m, 1H), 5.16 (p, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.51 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H).

实施例 97. 1-(2-(2-(4-((3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯基)氨基)嘧啶-5-基)噁唑-4-基)吡咯烷-1-基)丙-2-烯-1-酮的制备(终产物 107)



终产物 107

第一步：将2-(4-((3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯基)氨基)嘧啶-5-基)噁唑-4-基)甲醇(380.0 mg, 0.89 mmol)溶于二氯甲烷(5 mL), 降温至 0 °C, 加入 Dess-Martin 试剂(1.1 g, 2.66 mmol), 0 °C 搅拌 1 h。反应完全后, 0 °C 下往反应液中加饱和碳酸氢钠溶液(20 mL), 混合液用二氯甲烷/甲醇(10/1 v/v, 20 mL × 3)萃取, 合并有机相并用氯化钠饱和溶液(20 mL × 3)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 所得残余物经硅胶柱层析以甲醇/二氯甲烷(10%)为洗脱剂分离得到 2-(4-((3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯基)氨基)嘧啶-5-基)噁唑-4-基)甲醛(黄色油状物, 250 mg, 66.1%)。MS(ESI⁺)m/z = 427.1 [M+H]⁺。

第二步：氮气保护下, 将 2-(4-((3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯基)氨基)嘧啶-5-基)噁唑-4-基)甲醛(250.0 mg, 0.59 mmol)溶于四氢呋喃(3 mL), 降温至 0 °C, 依次加入叔丁基亚磺酰胺(85.3 mg, 0.70 mmol)和钛酸四乙酯(267.5 mg, 1.17 mmol), 室温下搅拌过夜。反应完全后, 往反应液中加入饱和氯化钠溶液(10 mL), 过滤, 滤饼用甲醇(20 mL × 3)洗涤, 滤液减压浓缩, 所得残余物经硅胶柱层析以甲醇/二氯甲烷(10%)为洗脱剂洗脱分离得到 2-甲基-N-((2-(4-((3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯基)氨基)嘧啶-5-基)噁唑-4-基)亚甲基)丙烷-2-亚磺酰胺(黄色油状物, 150 mg, 48.3%)。MS(ESI⁺)m/z = 530.3 [M+H]⁺。

第三步：氮气保护下, 将 2-甲基-N-((2-(4-((3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯基)氨基)嘧啶-5-基)噁唑-4-基)亚甲基)丙烷-2-亚磺酰胺(150.0 mg, 0.28 mmol)溶于四氢呋喃(2 mL), 降温至 -78 °C, 滴加(1,3-二氧六环-2-乙基)溴化镁(621.3 mg, 2.83 mmol), -78 °C 搅拌 1 h。反应完全后, 在 -78 °C 下往反应液中加饱和氯化铵水溶液(10 mL), 升温

至室温, 混合液用乙酸乙酯(10 mL × 3)萃取, 合并有机相用饱和氯化钠水溶液(10 mL × 3)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 所得残余物经反相 C18 层析柱以乙腈/水(10%-50%-20min)为洗脱剂梯度洗脱分离得到 N-(3-(1,3-二氧六环-2-基)-1-(2-(4-((3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯基)氨基)嘧啶-5-基)噁唑-4-基)丙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(白色固体, 20 mg, 10.9%)。MS(ESI⁺)m/z = 646.3 [M+H]⁺。

第四步: 在 0 °C 下, 将 N-(3-(1,3-二氧六环-2-基)-1-(2-(4-((3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯基)氨基)嘧啶-5-基)噁唑-4-基)丙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(20.0 mg, 0.031 mmol)溶于三氟乙酸和水混合液(1/1 v/v, 1 mL), 室温搅拌 1 h。反应完全后, 减压浓缩, 得到 5-(4-(3,4-二氢-2H-吡咯-5-基)噁唑-2-基)-N-(3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯基)嘧啶-4-胺(黄色油状物, 15 mg, 粗品)。MS(ESI⁺)m/z = 466.3 [M+H]⁺。

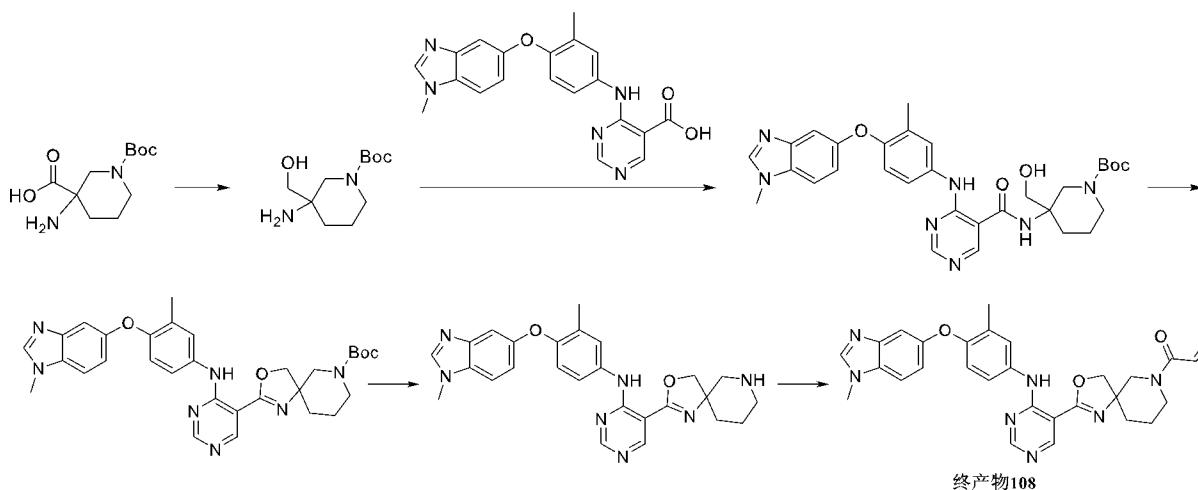
第五步: 将 5-(4-(3,4-二氢-2H-吡咯-5-基)噁唑-2-基)-N-(3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯基)嘧啶-4-胺(15.0 mg, 0.032 mmol)溶于三氟乙酸和水混合液(1/1 v/v, 1 mL), 降温至 -20 °C, 加入三乙酰氧基硼氢化钠(13.7 mg, 0.064 mmol)。恢复至室温搅拌 1 h。反应完全后, 往反应液中加饱和碳酸氢钠水溶液调 pH 至 8, 混合液用乙酸乙酯(10 mL × 3)萃取, 合并有机相用氯化钠饱和溶液(10 mL × 3)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得到 N-(3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯基)-5-(4-(吡咯烷-2-基)噁唑-2-基)嘧啶-4-胺(黄色油状物, 15 mg, 粗品)。MS(ESI⁺)m/z = 468.3 [M+H]⁺。

第六步: 将 N-(3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯基)-5-(4-(吡咯烷-2-基)噁唑-2-基)嘧啶-4-胺(15.0 mg, 0.032 mmol)溶于四氢呋喃(1 mL), 加入三乙胺(9.7 mg, 0.10 mmol), 降温至 0 °C, 滴加丙烯酰氯(2.3 mg, 0.026 mmol), 室温下搅拌 15 min。反应完全后, 往反应液中加水(10 mL), 混合液用乙酸乙酯(10 mL × 3)萃取, 合并有机相用饱和氯化钠水溶液(10 mL × 3)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 所得残余物经高压制备液相色谱分离纯化(柱型: XBridge BEH Shield RP18 Column, 19 × 250 mm, 5 μm; 流动相: 乙腈/水(10 mmol/L 碳酸氢铵); 流速: 25 mL/min; 梯度: 35-56-10 min; 波长: 254/220 nm)得到 1-(2-(2-(4-((3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯基)氨基)嘧啶-5-基)噁唑-4-基)吡咯烷-1-基)丙-2-烯-1-酮(4 mg, 25.1%)。

白色固体, MS(ESI⁺)m/z = 522.3 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.76 (s, 0.5H), 10.60 (s, 0.5H), 8.94 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.37-8.10 (m, 2H), 7.78-7.47 (m, 3H), 7.16-7.09 (m, 1H), 7.00 (dd, *J* = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 6.89 (dd, *J* = 8.7, 2.0 Hz, 1H), 6.72-6.61

(m, 1H), 6.24-6.12 (m, 1H), 5.74-5.56 (m, 1H), 5.10-5.47 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.82-3.46 (m, 2H), 2.34-2.22 (m, 4H), 2.21-2.14 (m, 1H), 2.13-2.05 (m, 1H), 1.99-1.89 (m, 1H).

实施例 98. 1-(2-(4-((3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯基)氨基)嘧啶-5-基)-3-氧杂-1,7-二氮杂螺[4.5]癸-1-烯-7-基)丙-2-烯-1-酮的制备(终产物 108)



第一步：氮气保护下，在 40mL 的瓶中，加入 3-氨基-1-(叔丁氧羰基)哌啶-3-羧酸(500 mg, 2.05mmol)，降温至-15℃，缓慢滴加 $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (1M, 5 mL)，升温至室温搅拌 3 h，反应完全后，缓慢滴加甲醇(10 mL)至没有气泡产生，混合液减压浓缩，加入少量的乙酸乙酯，然后缓慢滴加盐酸的乙酸乙酯溶液调 pH 至 5~6，减压浓缩，将所得的残余物溶于二氯甲烷/甲醇(5 mL, 10/1)，加入碳酸氢钠溶液(5 mL)，分离有机相，水相用二氯甲烷/甲醇(10/1 v/v, 5 mL $\times$ 3)萃取，合并有机相并用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩得 3-氨基-3-(羟甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(棕色油状物，490 mg, 粗品)。MS(ESI^+) m/z = 231.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

第二步：将 4-((3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯基)氨基)嘧啶-5-甲酸(中间体 A26, 815.0 mg, 2.17 mmol)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(5 mL)，依次加入 DIEA (420.9 mg, 3.26 mmol)和 HATU (1.2 g, 3.26 mmol)，室温搅拌 5 min。再加入(3-氨基-1-Boc-3-哌啶基)甲醇(500.0 mg, 2.17 mmol)，室温搅拌 3 h。反应完全后，往反应液中加水(5 mL)，混合液用乙酸乙酯(10 mL $\times$ 3)萃取，合并有机相用氯化钠饱和溶液(5 mL $\times$ 3)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，所得残余物经硅胶柱层析以甲醇/二氯甲烷(0-15%)为洗脱剂梯度洗脱分离得到 3-羟甲基-3-(4-((3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(黄色油状物，500 mg, 39.2%)。MS(ESI^+) m/z = 588.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

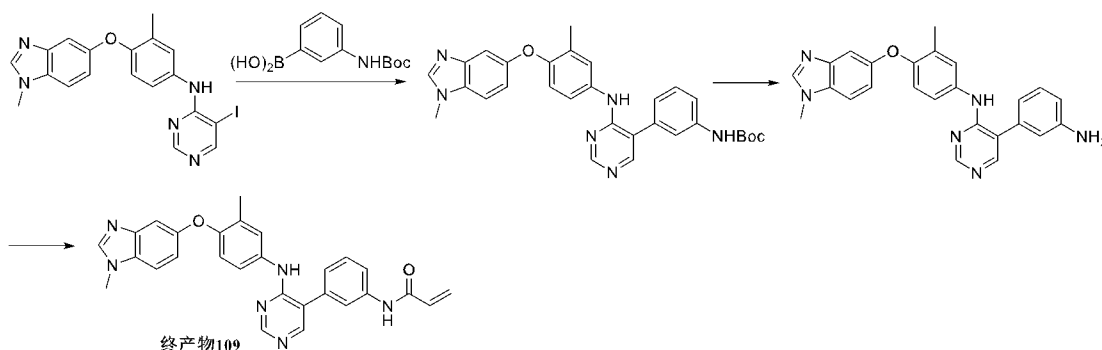
第三步：氮气保护下，将 3-羟甲基-3-(4-((3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(470.0 mg, 0.80 mmol)溶于二氯甲烷(6 mL)，降温至-78 °C，缓慢滴加 DAST(386.7 mg, 2.40 mmol)。升温至室温，搅拌 1 h。反应完全后，往反应液中加碳酸氢钠水溶液(10 mL)，混合液用二氯甲烷(10 mL × 3)萃取，合并有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，所得残余物经碱性硅胶柱层析以甲醇/二氯甲烷(0-8%)为洗脱剂梯度洗脱分离得到 2-(4-((3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯基)氨基)嘧啶-5-基)-3-氧杂-1,7-二氮杂螺[4.5]癸-1-烯-7-甲酸叔丁酯(白色固体, 200 mg, 43.9%)。MS(ESI⁺)m/z = 570.4 [M+H]⁺。

第四步：将 2-(4-((3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯基)氨基)嘧啶-5-基)-3-氧杂-1,7-二氮杂螺[4.5]癸-1-烯-7-甲酸叔丁酯(200.0 mg, 0.35 mmol)溶于二氯甲烷(1 mL)，降温至 0 °C，加入三氟乙酸(1 mL)，室温搅拌 0.5 h。反应完全后，反应液减压浓缩，得到 1-(2-(4-((3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯基)氨基)嘧啶-5-基)-3-氧杂-1,7-二氮杂螺[4.5]癸-1-烯-7-基)丙-2-烯-1-酮(棕色油状物, 200 mg, 粗品)。MS(ESI⁺)m/z = 470.4 [M+H]⁺。

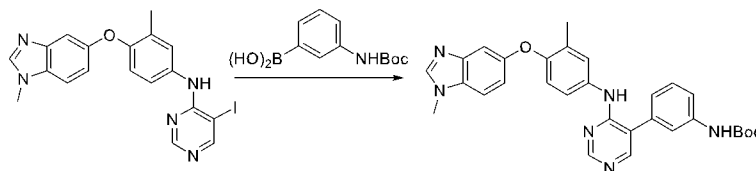
第五步：将 1-(2-(4-((3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯基)氨基)嘧啶-5-基)-3-氧杂-1,7-二氮杂螺[4.5]癸-1-烯-7-基)丙-2-烯-1-酮(180.0 mg, 0.38 mmol)溶于四氢呋喃(3 mL)，加入三乙胺(116.4 mg, 1.15 mmol)，再缓慢滴加丙烯酸酐(24.2 mg, 0.19 mmol)，室温下搅拌 0.5 h。反应完全后，减压浓缩，所得残余物经高压制备液相色谱分离纯化(柱型: XBridge Prep OBD C18 Column, 30×150 mm, 5μm; 流动相: 乙腈/水(10 mmol/L 碳酸氢铵); 流速: 60 mL/min; 梯度: 28-58-7min; 波长: 254/220 nm)得到 1-(2-(4-((3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯基)氨基)嘧啶-5-基)-3-氧杂-1,7-二氮杂螺[4.5]癸-1-烯-7-基)丙-2-烯-1-酮(17 mg, 8.5%)。

白色固体, MS(ESI⁺)m/z = 524.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.27 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 8.73 (s, 2H), 8.17 (s, 1H), 7.67-7.47 (m, 3H), 7.08 (s, 1H), 7.02-6.74 (m, 3H), 6.13-5.97 (m, 1H), 5.73-5.47 (m, 1H), 4.31-4.15 (m, 3H), 4.04-3.88 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.59-3.48 (m, 1H), 3.09 (t, *J* = 11.1 Hz, 1H), 2.24 (d, *J* = 16.3 Hz, 3H), 1.96-1.76 (m, 3H), 1.67-1.51 (m, 1H).

实施例 99. N-(3-(4-((3-甲基-4-((1-甲基苯并咪唑-5-基)氧基)苯基)氨基)嘧啶-5-基)苯基)丙烯酰胺的制备 (终产物 109)

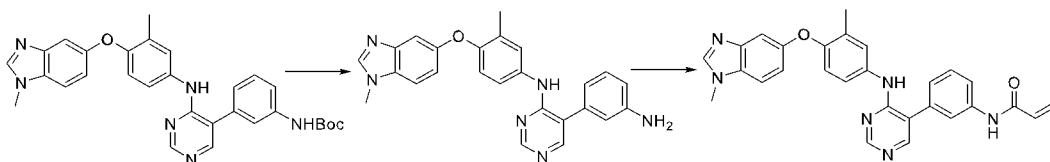


第一步： (3-(4-((3-甲基-4-((1-甲基苯并咪唑-5-基)氧基)苯基)氨基)嘧啶-5-基)苯基)氨基甲酸叔丁酯



25 mL 反应瓶中依次加入 5-((4-((5-碘嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基苯基)氧基)-1-甲基苯并咪唑(中间体 A2, 300 mg, 0.7 mmol), 1,4-二氧六环/水混合液(5/1, 3 mL), 3-((叔丁氧基羰基)氨基)苯基硼酸(233.3 mg, 1 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (75.8 mg, 0.07 mmol)和碳酸钾(272 mg, 2.0 mmol), 置换氮气, 升温至 90 °C 搅拌 1 h。冷却至室温, 加入水(10 mL)淬灭反应, 用乙酸乙酯(10 mL $\times$ 3)萃取, 合并有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得到粗产品。粗产品经硅胶层析柱以甲醇/二氯甲烷=10%-15%为洗脱剂分离纯化, 得到(3-(4-((3-甲基-4-((1-甲基苯并咪唑-5-基)氧基)苯基)氨基)嘧啶-5-基)苯基)氨基甲酸叔丁酯(黄色油状物, 340 mg, 99.2%)。MS(ESI^+) m/z = 523.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

第二步和第三步： N-(3-(4-((3-甲基-4-((1-甲基苯并咪唑-5-基)氧基)苯基)氨基)嘧啶-5-基)苯基)丙酰胺的制备

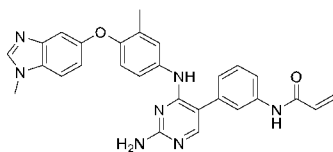


以(3-(4-((3-甲基-4-((1-甲基苯并咪唑-5-基)氧基)苯基)氨基)嘧啶-5-基)苯基)氨基甲酸叔丁酯为原料, 按照实施例 1 第二步和第三步的合成方法制备 N-(3-(4-((3-甲基-4-((1-甲基苯并咪唑-5-基)氧基)苯基)氨基)嘧啶-5-基)苯基)丙酰胺。

白色固体, MS(ESI^+) m/z = 477.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.31 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.16 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 7.86-7.73 (m, 2H), 7.57-7.33 (m, 4H),

7.20 (dt, $J=7.6, 1.4\text{Hz}$, 1H), 7.04 (d, $J=2.3\text{ Hz}$, 1H), 7.00-6.91 (m, 1H), 6.78 (d, $J=8.7\text{ Hz}$, 1H), 6.52-6.39 (m, 1H), 6.34-6.21 (m, 1H), 5.82-5.71 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.08 (s, 3H).

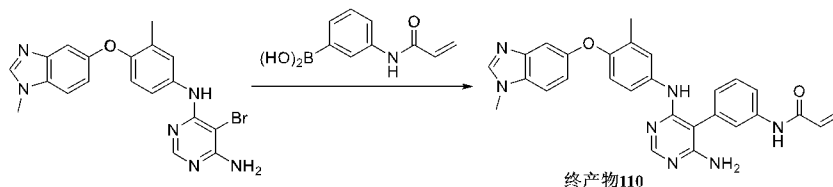
实施例 100: N-(3-(2-氨基-4-((3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧基)苯基)氨基)嘧啶-5-基)苯基)丙烯酰胺 (终产物 112)



以中间体 A11 和 3-((叔丁氧基羰基)氨基)苯基硼酸为原料, 按照制备终产物 109 的方法制备 N-(3-(2-氨基-4-((3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧基)苯基)氨基)嘧啶-5-基)苯基)丙烯酰胺。

白色固体, MS(ESI⁺) $m/z = 492.1$ $[M+H]^+$. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.15 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.71-7.63 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.55-7.41 (m, 3H), 7.33 (t, $J=7.9\text{ Hz}$, 1H), 7.04 (d, $J=2.3\text{ Hz}$, 1H), 6.94 (d, $J=2.3\text{ Hz}$, 1H), 6.89 (d, $J=2.3\text{ Hz}$, 1H), 6.68 (d, $J=8.7\text{ Hz}$, 1H), 6.47-6.31 (m, 1H), 6.23 (s, 3H), 5.73-5.64 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.09 (s, 3H).

实施例 101. N-(3-(4-氨基-6-((3-甲基-4-((1-甲基苯并咪唑-5-基)氧基)苯基)氨基)嘧啶-5-基)苯基)丙烯酰胺的制备 (终产物 110)

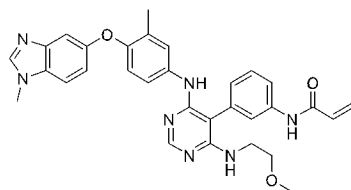


氮气保护下, 往 25 mL 单口瓶中依次加入 5-溴-6-((3-甲基-4-((1-甲基苯并咪唑-5-基)氧基)苯基)氨基)嘧啶-4-胺(中间体 A10, 200 mg, 0.5 mmol), 1,4-二氧六环/水混合液(10/1, 5.5 mL), 3-(丙-2-烯胺基)苯基硼酸(134.7 mg, 0.7 mmol), Pd(dppf)Cl₂(34.4 mg, 0.05 mmol)和碳酸铯(459.7 mg, 1.4 mmol), 升温至 90 °C 搅拌 3 h。冷却至室温, 混合液用乙酸乙酯(5 mL × 3)萃取, 合并有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。剩余物经高压制备色谱柱分离纯化(柱型: XBridge Prep OBD C18 Column, 30 mm × 150 mm, 5 μm ; 流动相: 水(10 mmol/L 碳酸氢铵)/乙腈; 流速: 60mL/min; 梯度: 24%-54% 乙腈 7 min; 波长: 254/220 nm), 得到 N-(3-(4-氨基-6-((3-甲基-4-((1-甲基苯并咪唑-5-基)氧基)苯基)氨基)嘧啶-5-基)苯基)丙烯酰胺。

白色固体, MS(ESI⁺) $m/z = 492.2$ $[M+H]^+$. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.25 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.89-7.79 (m, 1H), 7.61-7.43 (m, 3H), 7.37-7.26 (m, 2H), 7.20

(s, 1H), 7.08-6.97 (m, 2H), 6.96-6.89 (m, 1H), 6.78-6.69 (m, 1H), 6.52-6.40 (m, 1H), 6.31-6.22 (m, 1H), 5.81-5.70 (m, 3H), 3.82 (s, 3H), 2.11 (s, 3H).

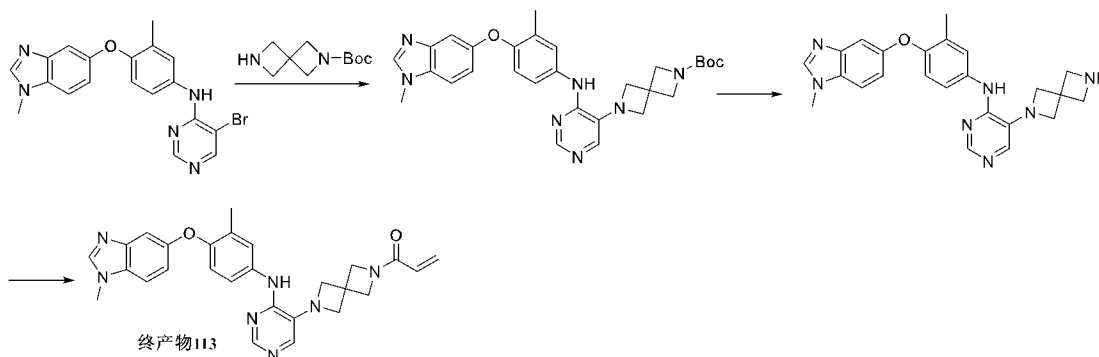
实施例 102: N-(3-(4-((2-甲氧基乙基)氨基)-6-((3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧基)苯基)氨基)嘧啶-5-基)苯基)丙烯酰胺的制备 (终产物 111)



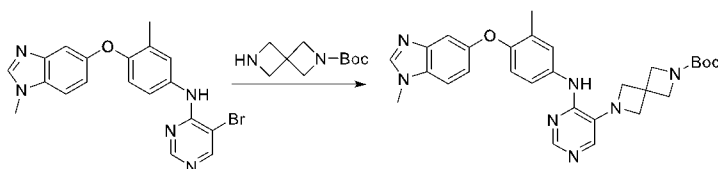
以中间体 A12 和 3-((叔丁氧基羰基)氨基)苯基硼酸为原料, 按照制备终产物 110 的方法制备 N-(3-(4-((2-甲氧基乙基)氨基)-6-((3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧基)苯基)氨基)嘧啶-5-基)苯基)丙烯酰胺。

白色固体, MS(ESI⁺)m/z = 550.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.29 (s, 1H), 8.16 (d, *J* = 10.0 Hz, 2H), 7.92-7.85 (m, 1H), 7.57-7.47 (m, 3H), 7.33-7.25 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 7.04-6.96 (m, 2H), 6.95-6.89 (m, 1H), 6.73 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.51-6.40 (m, 1H), 6.33-6.21 (m, 1H), 5.82-5.71 (m, 1H), 5.50-5.41 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.51-3.36 (m, 4H), 3.21 (s, 3H), 2.11 (s, 3H).

实施例 103. 1-(6-(4-((3-甲基-4-(1-甲基苯并咪唑-5-基)氧基)苯基)氨基)嘧啶-5-基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-基)丙-2-烯-1-酮的制备 (终产物 113)



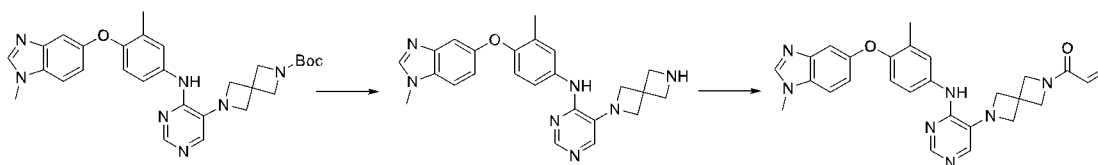
第一步: 6-(4-((3-甲基-4-(1-甲基苯并咪唑-5-基)氧基)苯基)氨基)嘧啶-5-基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-基)丙-2-烯-1-酮的制备



氮气保护下, 将 5-((4-((5-溴嘧啶-4-基)氨基)-2-甲基苯基)氧基)-1-甲基苯并咪唑(中间体 A3, 340 mg, 0.8 mmol)溶于 1,4-二氧六环(10 mL)中, 依次加入 2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2

甲酸叔丁酯(378 mg, 2.0 mmol), 甲烷磺酸(2-二环己基膦基-2',4',6'-三-异丙基-1,1'-联苯基)(2'-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(II)(RuphosPdG4, 74 mg, 0.09 mmol), 2-二环己基膦-2',4',6'-三异丙基联苯氯化金(I)(XPhosAuCl, 84 mg, 0.16 mmol), 升温至 90 °C 搅拌 1 h。冷却至室温, 加入水(20 mL)淬灭反应, 用乙酸乙酯(50 mL × 3)萃取, 合并有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得到粗产品。粗产品经硅胶层析柱以乙酸乙酯/石油醚(0-50%)为洗脱剂梯度洗脱分离纯化得到 6-(4-((3-甲基-4-((1-甲基苯并咪唑-5-基)氧基)苯基)氨基)嘧啶-5-基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯(黄色固体, 320 mg, 68.7%)。MS(ESI⁺)m/z = 528.1 [M+H]⁺。

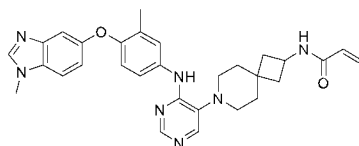
第二步和第三步: 1-(6-(4-((3-甲基-4-((1-甲基苯并咪唑-5-基)氧基)苯基)氨基)嘧啶-5-基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-基)丙-2-烯-1-酮



以 6-(4-((3-甲基-4-((1-甲基苯并咪唑-5-基)氧基)苯基)氨基)嘧啶-5-基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯为原料, 按照实施例 1 第二步和第三步的合成方法制备 1-(6-(4-((3-甲基-4-((1-甲基苯并咪唑-5-基)氧基)苯基)氨基)嘧啶-5-基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-基)丙-2-烯-1-酮。

白色固体, MS(ESI⁺)m/z = 482.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.18 (d, *J* = 16.5 Hz, 2H), 8.05 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.62-7.45 (m, 3H), 7.03 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.00-6.92 (m, 1H), 6.82 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.39-6.27 (m, 1H), 6.18-6.05 (m, 1H), 5.71-5.63 (m, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.13 (s, 2H), 4.05 (s, 4H), 3.83 (s, 3H), 2.18 (s, 3H).

实施例 104. N-(7-(4-((3-甲基-4-((1-甲基苯并咪唑-5-基)氧基)苯基)氨基)嘧啶-5-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-2-基)丙烯酰胺的制备 (终产物 114)

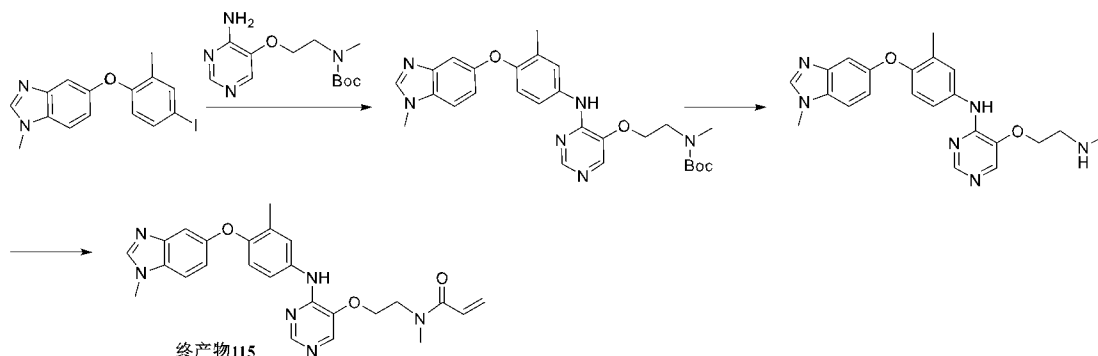


以中间体 A3 和 N-(7-氮杂螺[3.5]壬-2-基)氨基甲酸叔丁酯为原料, Pd-PEPPSI-IHept-Cl 为催化剂, 按照终产物 113 的合成方法制备 N-(7-(4-((3-甲基-4-((1-甲基苯并咪唑-5-基)氧基)苯基)氨基)嘧啶-5-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-2-基)丙烯酰胺。

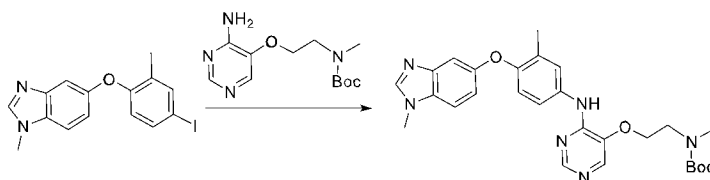
白色固体, MS(ESI⁺)m/z = 524.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.40-8.30 (m, 2H), 8.20-7.99 (m, 3H), 7.60-7.41 (m, 3H), 6.98 (s, 1H), 6.91 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 6.88 (d,

$J = 1.8 \text{ Hz}$, 1H), 6.20-5.93 (m, 2H), 5.58-5.42 (m, 1H), 4.30-4.27 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.86-2.61 (m, 4H), 2.22-2.08 (m, 5H), 1.79-1.55 (m, 6H).

实施例 105. N-甲基-N-(2-(4-(3-甲基-4-(1-甲基苯并咪唑-5-基)氧基)苯基)氨基)嘧啶-5-基)氧基)乙基丙酰胺的制备 (终产物 115)

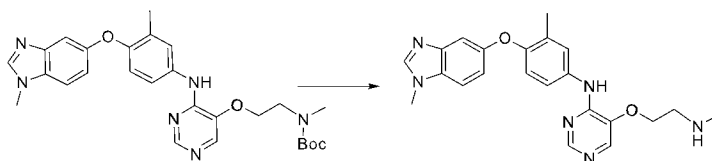


第一步： 甲基(2-((4-((3-甲基-4-(1-甲基苯并咪唑-5-基)氧基)苯基)氨基)嘧啶-5-基)氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯



氮气保护下, 将 5-(4-碘-2-甲基苯氧基)-1-甲基-1H-苯并咪唑(中间体 A16, 271.5 mg, 0.8 mmol)溶于 1,4-二氧六环(2 mL)中, 依次加入(2-((4-氨基嘧啶-5-基)氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯(中间体 D1, 100 mg, 0.4 mmol), 碘化亚铜(7.1 mg, 0.04 mmol), N,N-二甲基乙二胺(3.3 mg, 0.04 mmol)和 Cs_2CO_3 (531 mg, 1.6 mmol), 升温至 90°C 搅拌过夜。加入冰水(5 mL)淬灭反应, 用乙酸乙酯(10 mL $\times$ 3)萃取, 合并有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得到粗产品。粗产品经硅胶层析柱以石油醚/乙酸乙酯=50%为洗脱剂分离纯化, 得到甲基(2-((4-((3-甲基-4-(1-甲基苯并咪唑-5-基)氧基)苯基)氨基)嘧啶-5-基)氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(黄色油状物, 100 mg, 53.2%)。MS(ESI^+) $m/z = 505.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

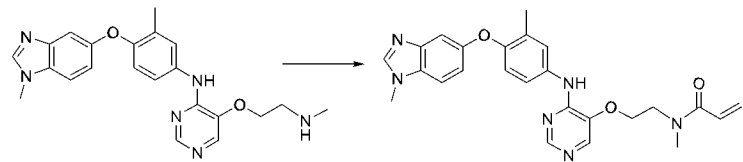
第二步： N-(3-甲基-4-(1-甲基苯并咪唑-5-基)氧基)苯基)-5-(2-甲氨基乙氧基)嘧啶-4-胺



氮气保护下, 将甲基(2-((4-((3-甲基-4-(1-甲基苯并咪唑-5-基)氧基)苯基)氨基)嘧啶-5-基)氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(100 mg, 0.2 mmol)溶于 1,4-二氧六环(2 mL)中, 滴加 4M 盐

酸的 1,4-二氧六环溶液(0.2 mL), 室温搅拌 2 h。反应结束后, 加入碳酸氢钠溶液(5 mL)淬灭反应, 用乙酸乙酯(10 mL × 3)萃取, 合并有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得到粗产品。粗产品经硅胶层析柱以石油醚/乙酸乙酯=50%为洗脱剂分离纯化, 得到 N-(3-甲基-4-((1-甲基苯并咪唑-5-基)氧基)苯基)-5-(2-甲氨基乙氧基)嘧啶-4-胺(黄色固体, 100 mg)。MS(ESI⁺)m/z = 405.2 [M+H]⁺。

第三步: N-甲基-N-(2-(4-(3-甲基-4-(1-甲基苯并咪唑-5-氧基)苯基)氨基)嘧啶-5-基)氧基)乙基丙烯酰胺



以 N-(3-甲基-4-((1-甲基苯并咪唑-5-基)氧基)苯基)-5-(2-甲氨基乙氧基)嘧啶-4-胺为和丙烯酸酐为原料, 按照实施例 1 第三步合成方法制备 N-甲基-N-(2-(4-(3-甲基-4-(1-甲基苯并咪唑-5-氧基)苯基)氨基)嘧啶-5-基)氧基)乙基丙烯酰胺。

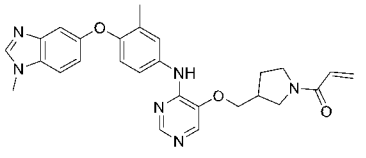
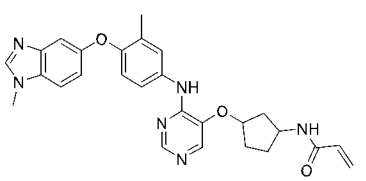
白色固体, MS(ESI⁺)m/z = 459.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.52-8.03 (m, 4H), 7.75 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.71-7.62 (m, 1H), 7.60-7.50 (m, 1H), 7.14-6.78 (m, 4H), 6.23-6.10 (m, 1H), 5.75-5.65 (m, 1H), 4.37-4.26 (m, 2H), 3.97-3.79 (m, 5H), 3.21-2.97 (m, 3H), 2.21 (d, *J* = 2.8 Hz, 3H).

实施例 106-107. 终产物 117 和终产物 118 的制备

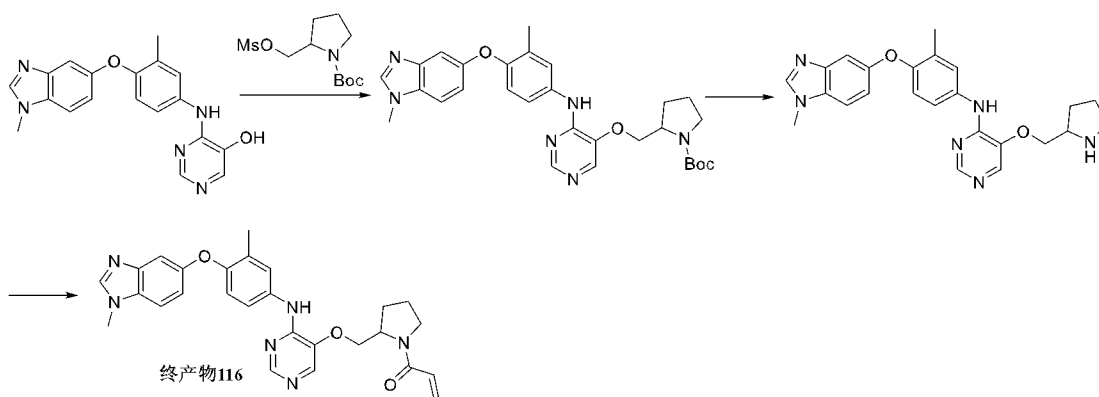
采用终产物 115 的制备方法, 以中间体 A16 和中间体 D2-D3 为原料制备终产物 117 和 118, 如表 9 所示。

表 9 终产物 117 和 118

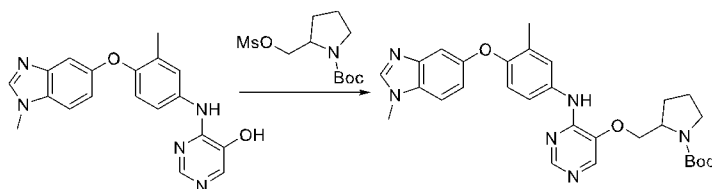
终产物	中间体	终产物结构	NMR 或 MS
-----	-----	-------	----------

终产物 117	A16 D3		MS(ESI ⁺)m/z = 485.1 [M+H] ⁺ . ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 8.40 (s, 1H), 7.95-7.81 (m, 2H), 7.60-7.42 (m, 1H), 7.48 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.39-7.29 (m, 2H), 7.12-6.96 (m, 2H), 6.96-6.86 (m, 1H), 6.51-6.37 (m, 2H), 5.79-5.69 (m, 1H), 4.22-4.07 (m, 2H), 4.00-3.89 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.82-3.47 (m, 3H), 3.00-2.77 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.30-2.17 (m, 1H), 2.06-1.82 (m, 1H).
终产物 118	A16 D2		MS(ESI ⁺)m/z = 485.1 [M+H] ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.37 (d, <i>J</i> = 9.5 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.59-7.51 (m, 1H), 7.50-7.43 (m, 1H), 7.37-7.30 (m, 2H), 7.19-7.00 (m, 2H), 6.88 (d, <i>J</i> = 11.0 Hz, 1H), 6.38-6.25 (m, 1H), 6.12-6.00 (m, 1H), 5.84-5.53 (m, 2H), 5.01-4.88 (m, 1H), 4.69-4.40 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.66-2.43 (m, 1H), 2.42-2.31 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.22-2.07 (m, 1H), 2.07-1.89 (m, 2H), 1.65-1.59 (m, 1H).

实施例 108. 1-(2-(((4-((3-甲基-4-((1-甲基苯并咪唑-5-基)氧基)苯基)氨基)嘧啶-5-基)氧基)甲基)吡咯烷-1-基)丙-2-烯-1-酮的制备 (终产物 116)

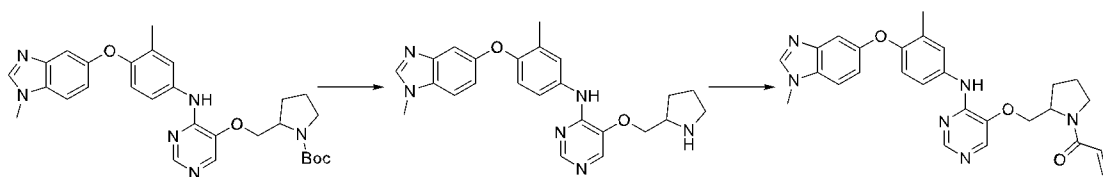


第一步: 2-(((4-((3-甲基-4-((1-甲基苯并咪唑-5-基)氧基)苯基)氨基)嘧啶-5-基)氧基)甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯



将 4-((3-甲基-4-((1-甲基苯并咪唑-5-基)氧基)苯基)氨基)嘧啶-5-醇(中间体 A15, 160 mg, 0.5 mmol)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(5 mL)中, 加入 2-((甲磺酰氧基)甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(93.0 mg, 0.75 mmol)、碳酸铯(451.6 mg, 1.5 mmol), 室温搅拌 1 h。反应结束, 加入水(10 mL)淬灭反应, 用乙酸乙酯(30 mL × 3)萃取, 合并的有机相用水(10 mL)反洗三次, 合并有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得到粗产品。粗产品经硅胶层析柱分离纯化(乙酸乙酯/石油醚 = 50%), 得到 2-(((4-((3-甲基-4-((1-甲基苯并咪唑-5-基)氧基)苯基)氨基)嘧啶-5-基)氧基)甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(黄色油状液体, 90 mg, 36.8%)。

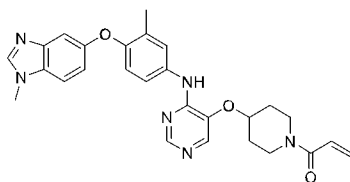
第二步和第三步: 1-(2-(((4-((3-甲基-4-((1-甲基苯并咪唑-5-基)氧基)苯基)氨基)嘧啶-5-基)氧基)甲基)吡咯烷-1-基)丙-2-烯-1-酮的制备



以 2-(((4-((3-甲基-4-((1-甲基苯并咪唑-5-基)氧基)苯基)氨基)嘧啶-5-基)氧基)甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯为原料, 按照实施例 1 第二步和第三步的合成方法制备 1-(2-(((4-((3-甲基-4-((1-甲基苯并咪唑-5-基)氧基)苯基)氨基)嘧啶-5-基)氧基)甲基)吡咯烷-1-基)丙-2-烯-1-酮。

白色固体, MS(ESI⁺)m/z = 493.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 8.22 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.76-7.71 (m, 1H), 7.69-7.63 (m, 1H), 7.61-7.46 (m, 1H), 7.13-7.05 (m, 2H), 6.88 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.75-6.63 (m, 1H), 6.42-6.32 (m, 1H), 5.86-5.75 (m, 1H), 4.81-4.69 (m, 1H), 4.33-4.11 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.84-3.60 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.21-2.00 (m, 5H).

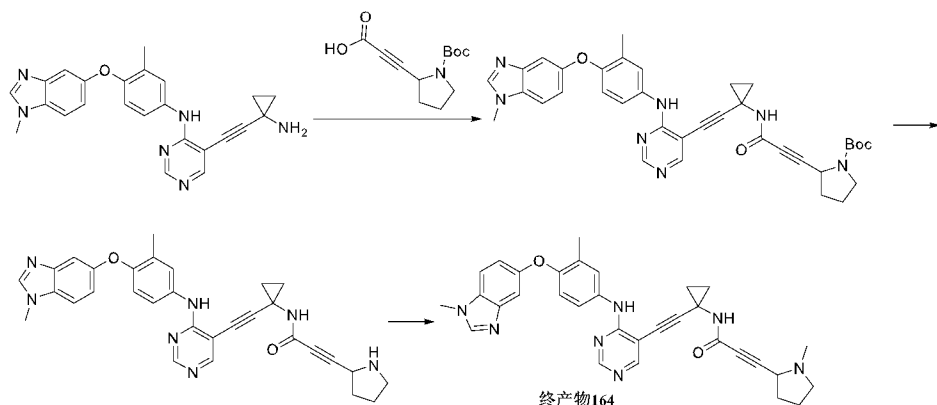
实施例 109. 1-(4-(((4-((3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧基)苯基)氨基)嘧啶-5-基)氧基)吡啶-1-基)丙-2-烯-1-酮的制备 (终产物 120)



以中间体 A15 和 4-碘哌啶-1-甲酸叔丁酯为原料, 按照终产物 116 的制备方法制备 1-(4-((4-((3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧基)苯基)氨基)嘧啶-5-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮。

白色固体, MS(ESI⁺)m/z = 485.4 [M+H]⁺. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.42 (s, 1H), 8.01-7.90 (m, 2H), 7.55 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.52-7.43 (m, 2H), 7.40-7.26 (m, 1H), 7.14-7.04 (m, 2H), 6.96-6.87 (m, 1H), 6.71-6.58 (m, 1H), 6.41-6.31 (m, 1H), 5.81-5.71 (m, 1H), 4.77-4.64 (m, 1H), 4.25-4.06 (m, 1H), 3.88 (s, 4H), 3.70-3.52 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.13-2.10 (m, 2H), 1.99-1.87 (m, 2H).

实施例 110. N-(1-((4-((3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯基)氨基)嘧啶-5-基)乙炔基)环丙基)-3-(1-甲基吡咯烷-2-基)丙炔酰胺的制备(终产物 164)



第一步: 以 5-((1-氨基环丙基)乙炔基)-N-(3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧基)苯基)嘧啶-4-胺和 3-(1-(叔丁氧羰基)吡咯烷-2-基)丙炔酸(中间体 C4)为原料, 按照合成终产物 58 第三步的方法制备 2-(3-((1-((4-((3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯基)氨基)嘧啶-5-基)乙炔基)环丙基)氨基)-3-氧代丙基-1-炔-1-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯。MS(ESI⁺)m/z = 632.3 [M+H]⁺。

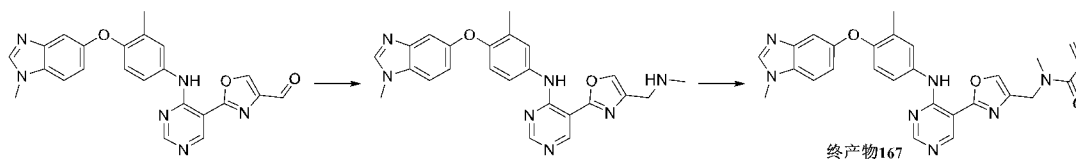
第二步: 以 2-(3-((1-((4-((3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯基)氨基)嘧啶-5-基)乙炔基)环丙基)氨基)-3-氧代丙基-1-炔-1-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯为原料, 按照合成终产物 1 第二步的方法制备 N-(1-((4-((3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯基)氨基)嘧啶-5-基)乙炔基)环丙基)-3-(吡咯烷-2-基)丙炔酰胺(黄色固体, 150 mg, 粗品)。MS(ESI⁺)m/z = 532.3 [M+H]⁺。

第三步: 氮气保护下, 将 N-(1-((4-((3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯基)氨基)嘧啶-5-基)乙炔基)环丙基)-3-(吡咯烷-2-基)丙炔酰胺(140.0 mg, 0.26 mmol)溶于甲醇(3 mL), 降温至 0 °C, 缓慢滴加甲醛水溶液(11.9 mg, 0.40 mmol), 再加入氰基硼氢化

钠(82.7 mg, 1.32 mmol)。升温至室温搅拌 1 h。反应完全后, 往反应液中加水(30 mL), 混合液用乙酸乙酯(30 mL × 3)萃取, 合并有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 所得残余物经高压制备液相色谱分离纯化(柱型: XBridge Prep OBD C18 Column, 19 × 250 mm, 5 μm; 流动相: 乙腈/水(10 mmol/L 碳酸氢铵); 流速: 25 mL/min; 梯度: 34-64-7min; 波长: 254/220 nm)得到 N-(1-((4-((3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯基)氨基)嘧啶-5-基)乙炔基)环丙基)-3-(1-甲基吡咯烷-2-基)丙炔酰胺。

白色固体, MS (ESI⁺)m/z = 546.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.48 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.69 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.57 (dd, *J* = 8.7, 2.7 Hz, 2H), 7.08 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.99 (dd, *J* = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 6.85 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.32-3.26 (m, 1H), 2.75-2.64 (m, 1H), 2.40-2.29 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.17-1.99 (m, 1H), 1.86-1.63 (m, 3H), 1.45-1.31 (m, 2H), 1.23-1.14 (m, 2H).

实施例 111. N-甲基-N-((2-(4-((3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯基)氨基)嘧啶-5-基)噁唑-4-基)甲基)丙烯酸酰胺的制备(终产物 167)

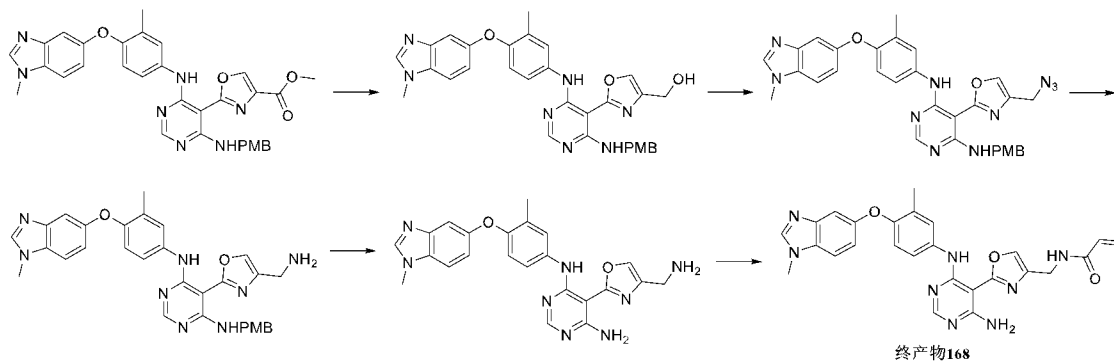


第一步: 将 2-(4-((3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯基)氨基)嘧啶-5-基)噁唑-4-甲醛(91.0 mg, 0.21 mmol)溶于甲醇(10 mL), 加入甲胺(13.3 mg, 0.43 mmol), 室温搅拌 0.5 h。再加入 NaBH₃CN (67.0 mg, 1.07 mmol), 室温搅拌 0.5 h。反应完全后, 往反应液中加二氯甲烷(30 mL), 混合液用水(30 mL × 3)洗涤, 分离有机相并用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得到 N-(3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯基)-5-(4-((甲基氨基)甲基)噁唑-2-基)嘧啶-4-胺(黄色固体, 57 mg, 60.5%)。MS(ESI⁺)m/z = 442.0 [M+H]⁺。

第二步: 以 N-(3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯基)-5-(4-((甲基氨基)甲基)噁唑-2-基)嘧啶-4-胺为原料, 按照实施例 1 第三步方法制备 N-甲基-N-((2-(4-((3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯基)氨基)嘧啶-5-基)噁唑-4-基)甲基)丙烯酸酰胺(2 mg, 3.1%)。

白色固体, MS(ESI⁺)m/z = 496.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.96 (s, 0.5H), 10.65 (s, 0.5H), 8.95 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.35 (s, 0.5H), 8.28 (s, 0.5H), 8.17 (s, 1H), 7.70-7.50 (m, 3H), 7.18-6.77 (m, 4H), 6.28-6.17 (m, 1H), 5.79-5.68 (m, 1H), 4.72 (s, 1H), 4.64 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.13 (s, 1.5H), 2.94 (s, 1.5H), 2.24 (d, *J* = 2.8 Hz, 3H).

实施例 112 N-((2-(4-氨基-6-((3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯基)氨基)嘧啶-5-基)噁唑-4-基)甲基)丙烯酰胺的制备(终产物 168)



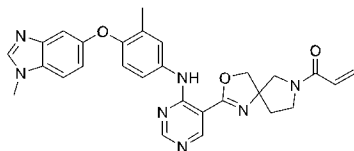
第一步、第二步、第三步：以 2-(4-((4-甲氧基苄基)氨基)-6-((3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯基)氨基)嘧啶-5-基)噁唑-4-甲酸甲酯(中间体 E6)为原料，按照终产物 81 第一步、第二步、第三步方法制备 5-(4-(氨基甲基)噁唑-2-基)-N⁴-(4-甲氧基苄基)-N⁶-(3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯基)嘧啶-4,6-二胺(黄色固体, 95 mg, 77.2%)。MS(ESI⁺)m/z = 564.3 [M+H]⁺。

第四步：将 5-(4-(氨基甲基)噁唑-2-基)-N⁴-(4-甲氧基苄基)-N⁶-(3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯基)嘧啶-4,6-二胺(95.0 mg, 0.17 mmol)溶于三氟乙酸/水的混合液(9/1 v/v, 3 mL)，室温搅拌 1 h。反应完全后，减压浓缩，加入甲醇/二氯甲烷(1/10 v/v, 20 mL)，用碳酸氢钠调 pH 至 7，分离有机相并用水(20 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，得到 5-(4-(氨基甲基)噁唑-2-基)-N⁴-(3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯基)嘧啶-4,6-二胺(黄色固体, 62 mg, 83.0%)。MS(ESI⁺)m/z = 443.3 [M+H]⁺。

第五步：以 5-(4-(氨基甲基)噁唑-2-基)-N⁴-(3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯基)嘧啶-4,6-二胺为原料，按照终产物 81 第四步方法制备 N-((2-(4-氨基-6-((3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯基)氨基)嘧啶-5-基)噁唑-4-基)甲基)丙烯酰胺。

白色固体，MS(ESI⁺)m/z = 497.1 [M+H]⁺。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.92 (s, 1H), 8.65 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.62-7.52 (m, 3H), 7.40 (s, 2H), 7.05 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 6.97 (dd, *J* = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 6.87-6.82 (m, 1H), 6.30 (dd, *J* = 17.1, 9.9 Hz, 1H), 6.19-6.12 (m, 1H), 5.63 (dd, *J* = 10.0, 2.4 Hz, 1H), 4.40 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.21 (s, 3H)。

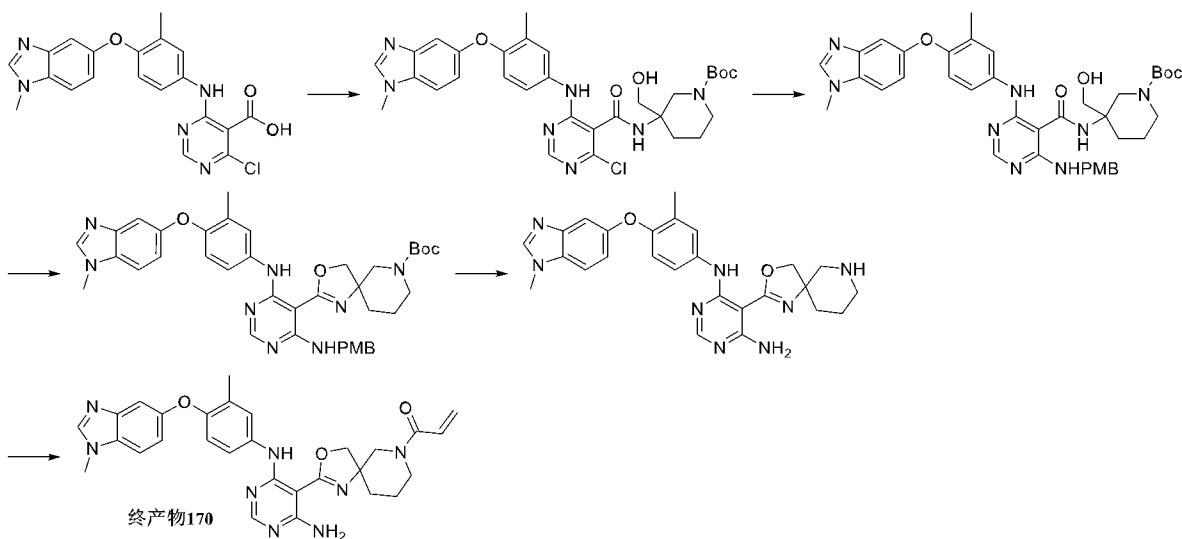
实施例 113. 1-(2-(4-((3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧基)苯基)氨基)嘧啶-5-基)-3-氧杂-1,7-二氮杂螺[4.4]壬-1-烯-7-基)丙-2-烯-1-酮(终产物 169)



以 4-((3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯基)氨基)嘧啶-5-甲酸为原料, 按照合成终产物 108 的方法制备 1-(4-((4-((3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并咪唑-5-基)氧基)苯基)氨基)嘧啶-5-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮。

白色固体, MS (ESI⁺)m/z = 510.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.21 (s, 1H), 8.73 (d, *J* = 4.9 Hz, 2H), 8.23-8.16 (m, 1H), 7.60-7.49 (m, 3H), 7.08 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.01-6.93 (m, 1H), 6.90-6.82 (m, 1H), 6.76-6.47 (m, 1H), 6.22-6.10 (m, 1H), 5.76-5.62 (m, 1H), 4.52-4.45 (m, 2H), 3.91-3.52 (m, 7H), 2.32-2.13 (m, 5H).

实施例 114. 1-(2-(4-氨基-6-((3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯基)氨基)嘧啶-5-基)-3-氧杂-1,7-二氮杂螺[4.5]癸-1-烯-7-基)丙-2-烯-1-酮的制备(终产物 170)



第一步: 以中间体 A25 和(3-氨基-1-Boc-3-哌啶基)甲醇为原料, 按照合成终产物 108 第二步方法制备 3-(4-氯-6-((3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺基)-3-(羟甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(淡黄色固体, 446 mg, 42.0%)。MS (ESI⁺)m/z = 622.4 [M+H]⁺。

第二步: 以 3-(4-氯-6-((3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺基)-3-(羟甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯和对甲氧基苄胺为原料, 按照合成中间体 E6 第二步方法制备 3-(羟甲基)-3-(4-((4-甲氧基苄基)氨基)-6-((3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苯基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(淡黄色油状物, 370 mg, 71.4%)。MS (ESI⁺)m/z = 723.5 [M+H]⁺。

第三步: 3-(羟甲基)-3-(4-((4-甲氧基苄基)氨基)-6-((3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苄基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺基)哌啶-1-羧酸叔丁酯为原料, 按照合成终产物 108 第三步的方法制备 2-(4-((4-甲氧基苄基)氨基)-6-((3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苄基)氨基)嘧啶-5-基)-3-氧杂-1,7-二氮杂螺[4.5]癸-1-烯-7-甲酸叔丁酯(淡黄色油状物, 180 mg, 49.9%)。MS(ESI⁺)m/z = 705.5 [M+H]⁺。

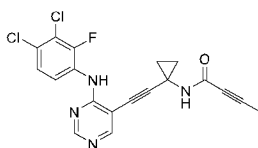
第四步: 在 40mL 的样品瓶中, 将 2-(4-((4-甲氧基苄基)氨基)-6-((3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苄基)氨基)嘧啶-5-基)-3-氧杂-1,7-二氮杂螺[4.5]癸-1-烯-7-甲酸叔丁酯(180 mg, 0.26 mmol)溶于三氟乙酸和水的混合液(4.4 mL, 1/10 v/v), 升温至 80 ℃ 搅拌 1 h。反应完全后, 减压浓缩得到 2-(4-((4-甲氧基苄基)氨基)-6-((3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苄基)氨基)嘧啶-5-基)-3-氧杂-1,7-二氮杂螺[4.5]癸-1-烯-7-甲酸叔丁酯(淡黄色油状, 250 mg, 粗品)。MS(ESI⁺)m/z = 485.3 [M+H]⁺。

第五步: 以 2-(4-((4-甲氧基苄基)氨基)-6-((3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苄基)氨基)嘧啶-5-基)-3-氧杂-1,7-二氮杂螺[4.5]癸-1-烯-7-甲酸叔丁酯为原料, 按照合成终产物 1 第三步的方法制备 1-(2-(4-氨基-6-((3-甲基-4-((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)苄基)氨基)嘧啶-5-基)-3-氧杂-1,7-二氮杂螺[4.5]癸-1-烯-7-基)丙-2-烯-1-酮。

白色固体, MS(ESI⁺)m/z = 539.4 [M+H]⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.48 (d, *J* = 47.1 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.48-7.37 (m, 1H), 7.37-7.09 (m, 2H), 7.04 (s, 1H), 7.01-6.87 (m, 1H), 6.87-6.79 (m, 2H), 6.05 (t, *J* = 15.6 Hz, 1H), 5.70-5.48 (m, 1H), 4.27-4.04 (m, 3H), 3.84 (s, 4H), 3.53 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 3.14 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 2.20 (d, *J* = 9.0 Hz, 3H), 1.94-1.71 (m, 3H), 1.66-1.50 (m, 1H)。

对比化合物 A

以 3,4-二氯-2-氟苯胺和 4-氯-5-碘嘧啶为原料, 按照终产物 1 的方法制备对比化合物 A。



MS(ESI⁺)m/z = 403.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.26 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.75-7.66 (m, 1H), 7.61-7.53 (m, 1H), 1.96 (s, 3H), 1.43-1.31 (m, 2H), 1.19-1.09 (m, 2H). ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -115.570, -116.095.

实验例 1 细胞增殖抑制实验

CellTiter-Glo™活细胞检测试剂盒采用萤光素酶作检测物，发光过程中萤光素酶需要ATP 的参与。向细胞培养基中加入 CellTiter-Glo™试剂，测量发光值，光信号和体系中ATP 量成正比，而 ATP 又和活细胞数正相关。因此通过使用 CellTiter-Glo 试剂盒检测ATP 含量，可以检测出细胞的增殖情况。

本实验采用 Celltiter-Glo(CTG)法测量前述制备的化合物在肿瘤细胞株 HER2 775-776insYVMA Ba/F3 细胞株和 SK-BR-3 细胞株中增殖抑制作用，并计算 50%抑制浓度 IC₅₀。

1. 实验设计

在所选细胞上测定化合物，并设定溶媒对照，共检测 9 个浓度，每个浓度 2 个复孔。

2. 试剂和耗材

试剂	供应商	Cat#
RPMI1640	VivaCell	C3010-0500
HER2 775_776insYVMA Ba/F3 细胞株	Precedo	/
SK-BR-3 细胞株	Precedo	/
McCoy's 5a	Gibco	16600-082
DMEM	Corning	10-013-CV
FBS	VivaCell/Excell Bio	C04001-500/FND500
CTG	Promega	G7573
DMSO	Solarbio	D8371
仪器和耗材	供应商	Cat# or Model
96 孔透明平底板	Biosahrp	BS-MP-96W
加药槽	Corning	4870
恒温箱	Thermo	HERA cell vios 160i
计数器	Count star	IC1000
超净工作台	AIRTECH	VS-1300L-U
倒置显微镜	OPTEC	BDS400
多标记微孔板检测仪	Molecular Devices	SpectraMax Paradigm

3. 实验过程

3.1 细胞培养

a) 所有细胞按照 ATCC 推荐方法进行培养。培养收获处于对数生长期的细胞。检测细胞活力，确保细胞活力在 90% 以上。

b) 细胞培养基：RPMI1640，10%FBS，1% P/S。调整细胞浓度，分别添加 95 μL 或 90 μL 细胞悬液至 96 孔板中。

c) 细胞培养环境：37 $^{\circ}\text{C}$ 、5% CO_2 、95%湿度条件下培养。

3.2 药物稀释

a) 药物储存液：药物用 DMSO 溶解配制成 10 mM DMSO 储存液。

b) 药物存储：药物 DMSO 储存液均在室温干燥器中进行短期储存(最多 3 个月)。剩余的药物在 -20 $^{\circ}\text{C}$ 保存较长时间。

c) 配置 20X 或 10X 药物溶液：加入 2 μL 药物储存液到 98 μL 或 198 μL 细胞培养基中。

3.3 加药

a) 所有药物从 1 μM 浓度开始 3 倍稀释，9 个浓度梯度或 4 倍稀释，8 个浓度梯度。

b) 配制阳性对照药，DMSO 空白对照。

c) 在接种有细胞的 96 孔板中每孔加入 5 μL 20X 药物溶液或 10 μL 10X 药物，每个药物浓度设置 2 个复孔。

d) 将已加药的 96 孔板中的细胞置于 37 $^{\circ}\text{C}$ 、5% CO_2 、95%湿度条件下继续培养 72 小时，之后进行 CTG 分析。

3.4 终点读板

a) 融化 CTG 试剂，每孔加入 50 μL 的 CTG 溶液，摇匀。

b) 将细胞板放置在室温下条件下 10 min 稳定发光信号。

c) 通过酶标仪读取荧光值。

4. 数据处理

使用 GraphPad Prism 7.0 软件分析数据，利用非线性 S 曲线回归来拟合数据得出剂量-效应曲线，并由此计算 IC_{50} 值。

$$\text{抑制率(Inh\%)} = 100 - (\text{RLU}_{\text{化合物}} - \text{RLU}_{\text{空白}}) / (\text{RLU}_{\text{对照}} - \text{RLU}_{\text{空白}}) * 100\%.$$

5. 实验结果

化合物对 HER2 775_776insYVMA Ba/F3 细胞株和 SK-BR-3 细胞株增殖抑制活性如表 10 所示。

表 10. 化合物对 HER2 775_776insYVMA Ba/F3 细胞株和 SK-BR-3 细胞株增殖抑制活性
(IC₅₀, nM)

终产物 编号	Ba/F3 HER2 YVMA	终产物 编号	Ba/F3 HER2 YVMA	终产物 编号	Ba/F3 HER2 YVMA	终产物 编号	Ba/F3 HER2 YVMA
1	112	31	45	76	46.8	143	17.5
2	47.5	32	29.9	77	23.5	144	47.9
4	66.6	33	122.8	79	76.9	145	3.9
5	42.6	35	6.1	80	100.5	150	5.4
6	29.2	36	10.4	81	10	151	11.1
7	39.3	38	30.8	82	32.4	152	40.6
9	57.9	39	39.3	83	36	153	4.3
10	64.1	40	20.6	87	10.7	159	13.5
11	104	41	10.2	88	15.8	160	30.6
12	42.9	43	21.5	89	8.1	161	8.0
13	67	47	54	90	9.8	162	37.1
16	23	50	16.5	102	40.1	163	40.8
17	21	51	20.2	104	103	164	13.8
18	13.1	54	148	107	15.1	165	21.9
19	12.9	57	12.8	108	8.9	166	13.9
20	31	58	3.5	109	25.4	167	18.1
21	22.4	59	8.4	110	20.1	168	15.7
22	12	60	9.4	112	177.3	169	27.2
23	21	61	23.3	115	128	170	11.9
24	94	63	85.8	116	74	30A	65
25	13.6	64	17.5	124	31.9	30B	71
27	36.5	66	71.3	125	20.2	对比化 合物 A	257
28	19.9	69	63	133	33.3	/	/
29	31.5	72	71.9	138	4.8	/	/
终产物 编号	SK-BR-3	终产物 编号	SK-BR-3	/	/	/	/

16	7.2	81	1.3	/	/	/	/
----	-----	----	-----	---	---	---	---

从表中可以看出,本发明化合物对 HER2 775-776insYVMA Ba/F3 细胞株(表达 HER2 20 号外显子插入突变)和 SK-BR-3 细胞株(HER2 过表达)具有良好的抑制增殖活性,抑制 IC₅₀ 达到纳摩尔浓度。

实施例 2: A431 磷酸化实验

细胞培养

a) 所有细胞按照 ATCC 推荐方法进行培养。培养收获处于对数生长期的细胞。检测细胞活力,确保细胞活力在 90%以上。

b) 细胞培养基: DMEM, 10%FBS, 1%Glutamax 和 1%P/S。调整细胞浓度,分别添加 40 μ L 细胞悬液至 384 孔板中, 1000 rpm 离心 30s, 孵育 4 小时。

c) 取出培养基,在 384 孔板中加入 25 μ L HBSS,放置一夜。

3.2 药物稀释

a) 药物储存液: 药物用 DMSO 溶解配制成 10 mM DMSO 储存液。

b) 药物存储: 药物 DMSO 储存液均在室温干燥器中进行短期储存(最多 3 个月)。剩余的药物在 -20 $^{\circ}$ C 保存较长时间。

3.3 加药

a) 所有药物从 10 mM 浓度开始 3 倍稀释, 10 个浓度梯度。

b) 将已加药的 384 孔板中的细胞置于 37 $^{\circ}$ C、5% CO₂、95%湿度条件下继续培养 30 min。

3.4 检测

a) 加入 EGF 作为激活剂,刺激 15min。

b) 根据制造商的协议制备细胞裂解物并进行检测。

c) 由 Envision 读取 AlphaScreen。

4. 数据处理

使用 GraphPad Prism 8.0 软件分析数据,利用非线性 S 曲线回归来拟合数据得出剂量-效应曲线,并由此计算 IC₅₀ 值。

$$\text{抑制率(Inh\%)} = 100 - (\text{Signal}_{\text{化合物}} - \text{Signal}_{\text{Ave_PC}}) / (\text{Signal}_{\text{Ave_VC}} - \text{Signal}_{\text{Ave_PC}}) * 100\%.$$

Signal_{Ave_PC}: 整个平板上阳性对照的信号平均值

Signal_{Ave_VC}: 整个平板阴性对照的信号平均值

表 11. 化合物抑制 A431 细胞株 EGFR 磷酸化 pEGFR (IC₅₀ nM)

终产物编号	A431 pEGFR
25	1216

从表中可以看出，本发明化合物对 A431 细胞株 EGFR 磷酸化抑制 IC₅₀ 值>1 μM，表明本发明化合物对野生型 EGFR 抑制较弱，对野生型 EGFR 具有良好的选择性。

实施例 3：P-gp 底物评价实验

1.试验设计

细胞培养

- 1) 使用含L-谷氨酰胺的高糖DMEM培养基，添加10%胎牛血清、0.1 mg/mL 链霉素和0.6 μg/mL青霉素。
- 2) MDCKII-MDR1培养于T-75细胞培养瓶。培养箱设置为37 °C、5% CO₂、保证相对湿度95%。细胞汇合度达到70-90%时可用于接种Transwell。
- 3) 细胞接种前，向Transwell上室每孔中加入50 μL细胞培养基，下层培养板内加入25 mL细胞培养基。将培养板置于37 °C，5% CO₂培养箱内孵育1小时后可用于接种细胞。
- 4) 使用5 mL PBS轻轻清洗细胞。弃掉PBS，加入1.5 mL含EDTA的胰酶，于37 °C孵育5到10分钟至细胞完全脱落。加入含血清的培养基终止消化。
- 5) 吸取细胞混悬液转移至圆底离心管，于120×g离心10分钟。
- 6) 使用培养基重悬细胞，终浓度为1.56 ×10⁶ cells/mL。

MDCKII-MDR1 细胞接种

- 1) 将细胞悬液以 50 μL 每孔加入到 96 孔 Transwell 培养板上室中，最终接种密度为 1.45 ×10⁵ cells/cm²。
- 2) 接种后24小时开始换液，培养4-8天，隔一天换一次培养基。

细胞单层膜完整性的评价

- 1) MDCKII-MDR1 和 MDCKII 经过 4-8 天培养后，应完全汇合并完成分化。此时，可应用于穿透试验。
- 2) 用电阻仪（Millipore，USA）测量单层膜电阻，记录每孔电阻。
- 3) 测定结束后，将Transwell培养板放回培养箱。
- 4) 电阻值的计算：

测定电阻值(ohms) x 膜面积 (cm²) = TEER值 (ohm·cm²)

若TEER值< 42 ohms·cm², 则该孔不能用于穿透试验。

药物穿透试验

- 1) 从培养箱中取出MDCKII-MDR1 Transwell培养板。使用HBSS (10 mM HEPES, pH 7.4) 缓冲液润洗细胞单层膜两次, 37 °C条件下孵育30分钟。
- 2) 测定化合物由顶端到基底端的转运速率。向上层小室(顶端) 每孔加入125 μL测试药物或对照药的HBSS (10 mM HEPES, pH 7.4) 缓冲液, 下层小室(基底端) 每孔加入235 μL HBSS (10 mM HEPES, pH 7.4) 缓冲液。
- 3) 测定化合物由基底端到顶端的转运速率。向上层小室(顶端) 每孔加入285 μL HBSS (10 mM HEPES, pH 7.4) 缓冲液, 下层小室(基底端) 每孔加入75 μL测试药物或对照药的HBSS (10 mM HEPES, pH 7.4) 缓冲液。
- 4) 将上下的转运装置合并后, 37 °C条件下孵育2小时。
- 5) 孵育完成后, 分别从Transwell培养板上室和下室每孔取样50 μL加入到新的样品管中。向样品管内加入4倍体积含内标的乙腈 (200 nM 阿普唑仑, 200 nM 拉贝洛尔, 200 nM 双氯芬酸, 100 nM 甲苯磺丁脲), 涡旋5分钟后, 于3,220 g离心15分钟。吸取上清液100 μL, 与等体积水稀释之后进行LC-MS/MS分析。所有样品进行三平行制备。
- 6) 用荧光黄的渗漏评价孵育2小时后细胞单层膜的完整性, 使用HBSS (10 mM HEPES, pH 7.4) 稀释荧光黄储备液至最终浓度100 μM。在上侧的Transwell插板的每个孔中加入荧光黄溶液100 μL, 下侧接收板的每个孔中加300 μL HBSS(10 mM HEPES, pH 7.4)。37 °C下孵育30分钟后, 分别从每孔上下层吸出80 μL溶液至一个新的96孔板中。使用酶标仪, 激发波长485 nm和发射波长530 nm条件下进行荧光测定。

2.数据处理

数据计算均使用 Excel 进行, 化合物的表观渗透系数 (P_{app} , 单位: cm/s) 用以下公式计算得出:

$$\text{表观渗透系数} = \frac{\text{接收端溶液的体积}}{\text{膜面积} \times \text{孵育时间}} \times \frac{\text{接收端药物浓度}}{\text{给药端初始药物浓度}}$$

公式中膜面积为Transwell- 96孔板膜面积 (0.143 cm²) ; 孵育时间单位为秒 (s) 。

外排率使用以下的公式计算得出:

外排率 = $\frac{\text{基底端到顶端的表观渗透系数}}{\text{顶端到基底端的表观渗透系数}}$

表 12. 待测化合物的外排率

终产物编号	ER（外排率，Efflux Ratio）
5	1.6

实施例 4：化合物在小鼠体内 cassette 药代动力学测试

实验目的：以 ICR 小鼠为受试物，应用 LC/MS/MS 法测定灌胃（PO）给予化合物，检测 0.25 h、0.5 h、1 h、2 h、4 h、6 h、8 h、24 h 时刻血浆中化合物的药物浓度，研究本发明的化合物在小鼠体内的药代动力学行为，评价其药代动力学特征。

药物配置：化合物均以 10% DMSO+10% Solutol HS 15+5% Cremophor EL+20% PEG400+55% (20% Captisol 水溶液)为溶媒配成澄清溶液，用于 PO 给药，给药方法为盒式给药法（cassette dosing），化合物的给药剂量为：剂量为 10 mg/kg，药代动力学参数结果见表 13。

表 13. 小鼠体内 cassette 药代动力学测试结果

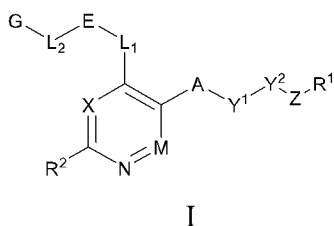
化合物编号	剂量 mg/kg	半衰期 T _{1/2} (h)	达峰浓度 C _{max} (ng/mL)	曲线下面积 AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)
23	10	1.0	1637	3211
25	10	1.0	1880	2991
64	10	3.3	1133	3440

从表 13 可以看出，本发明的化合物具有良好的暴露量。

以上实施例的说明只是用于帮助理解本发明的方法及其核心思想。应当指出，对于本技术领域的普通技术人员来说，在不脱离本发明原理的前提下，还可以对本发明进行若干改进和修饰，这些改进和修饰也落入本发明权利要求的保护范围内。

权利要求

1. 一种式 I 所示的含氮杂芳环化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、消旋体、互变异构体、同位素标记物、氘代物、N-氧化物、前药分子、水合物或溶剂化物：



其中，在式 I 中，

M 为 N 或 CR³；

X 为 N 或 CR⁴；

A 为 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、3-12 元环烷基、3-12 元杂环基、6-10 元芳基、5-10 元杂芳基、C₁₋₆ 烷氧基、3-12 元环烷基氧基、3-12 元杂环基氧基、3-12 元环烷基-C₁₋₆ 亚烷基-氧基、3-12 元杂环基-C₁₋₆ 亚烷基-氧基、C₁₋₆ 烷基巯基、3-12 元环烷基巯基、3-12 元杂环基巯基、3-12 元环烷基-C₁₋₆ 亚烷基-巯基或 3-12 元杂环基-C₁₋₆ 亚烷基-巯基，所述 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、3-12 元环烷基、3-12 元杂环基、6-10 元芳基、5-10 元杂芳基、C₁₋₆ 烷氧基、3-12 元环烷基氧基、3-12 元杂环基氧基、3-12 元环烷基-C₁₋₆ 亚烷基-氧基、3-12 元杂环基-C₁₋₆ 亚烷基-氧基、C₁₋₆ 烷基巯基、3-12 元环烷基巯基、3-12 元杂环基巯基、3-12 元环烷基-C₁₋₆ 亚烷基-巯基和 3-12 元杂环基-C₁₋₆ 亚烷基-巯基任选地被一个或者多个 R' 取代；

Y¹ 为化学键、CR⁵R⁶、3-12 元环烷基或 3-12 元杂环基，所述 3-12 元环烷基和 3-12 元杂环基任选地被一个或者多个 R' 取代；

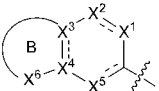
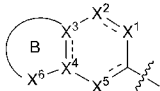
Y² 为化学键、3-12 元杂环基或 NR⁷，所述 3-12 元杂环基任选地被一个或者多个 R' 取代；

Z 为 C(=O) 或 S(O)₂；

L₁ 为 NR⁸、O、CR⁵R⁶、S、S(O) 或 S(O)₂；

L₂ 为化学键、O、NR⁸、CR⁵R⁶、C(=O)、S、S(O) 或 S(O)₂；

E 为 6-10 元芳基或 5-10 元杂芳基，所述 6-10 元芳基和 5-10 元杂芳基任选地被一个或者多个 R^c 取代；

G 为 , 所述  任选地被一个或多个 R' 取代;

--为无或单键;

B 环为 5-6 元杂芳基、5-7 元杂环基或 5-7 元环烷基;

X¹ 为化学键、N、CH、CH₂、O、S、S(O)或 S(O)₂;

X² 为 N、CH、CH₂、O、S、S(O)或 S(O)₂;

X³ 和 X⁴ 各自独立地为 N 或 C, 且 X³ 和 X⁴ 不同时为 N, X¹、X² 和 X³ 不同时为 N;

X⁵ 为化学键、N、CH、CH₂、O、S、S(O)或 S(O)₂;

X⁶ 为 N、O、S、C(=O)、S(O)、S(O)₂、N(=O)、N(O)₂、N⁺-O⁻或 CH;

R¹ 为卤代甲基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、环氧丙烷基或 C₄₋₆ 环烯基, 所述 C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、环氧丙烷基和 C₄₋₆ 环烯基任选地被一个或者多个卤素、氰基、C₁₋₄ 烷基、卤代 C₁₋₄ 烷基、3-12 元环烷基、氘原子、3-12 元杂环基、5-12 元杂芳基、6-12 元芳基、C₁₋₃ 烷氧基-C₁₋₃ 烷基-或 NR^aR^b 取代, 所述 C₁₋₄ 烷基、卤代 C₁₋₄ 烷基、3-12 元环烷基、3-12 元杂环基、5-12 元杂芳基、6-12 元芳基和 C₁₋₃ 烷氧基-C₁₋₃ 烷基-任选被一个或者多个 R' 取代;

R² 为氢原子、氘原子、卤素、氰基、羟基、氨基、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、3-12 元环烷基或 3-12 元杂环基, 所述羟基、氨基、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、3-12 元环烷基和 3-12 元杂环基任选被一个或者多个 R' 取代;

R³ 为氢原子、氘原子、卤素、氰基、羟基、氨基、C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、3-12 元环烷基、3-12 元杂环基、C₁₋₆ 烷氧基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基、3-12 元环烷基氧基、3-12 元杂环基氧基、R^cR^dN-C₁₋₆ 亚烷基-氧基、3-12 元环烷基-C₁₋₆ 亚烷基-氧基、3-12 元杂环基-C₁₋₆ 亚烷基-氧基、C₁₋₆ 烷基巯基、C₁₋₆ 烷基氨基、二(C₁₋₆ 烷基)氨基、C(=O)NR^c、NR^cC(=O)R^d 或 NR^cC(=O)NR^d, 所述羟基、氨基、C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、3-12 元环烷基、3-12 元杂环基、C₁₋₆ 烷氧基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基、3-12 元环烷基氧基、3-12 元杂环基氧基、R^cR^dN-C₁₋₆ 亚烷基-氧基、3-12 元环烷基-C₁₋₆ 亚烷基-氧基、3-12 元杂环基-C₁₋₆ 亚烷基-氧基、C₁₋₆ 烷基巯基、C₁₋₆ 烷基氨基和二(C₁₋₆ 烷基)氨基任选被一个或者多个 R' 取代;

R⁴ 为氢原子、卤素、氰基、氨基、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、3-12 元环烷基、3-12 元杂环基、C₁₋₆ 烷氧基、3-12 元环烷基氧基、3-12 元杂环基氧基、C₁₋₆ 烷基巯基、C₁₋₆ 烷基氨基或二(C₁₋₆ 烷基)氨基, 所述氨基、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、3-12 元环

烷基、3-12 元杂环基、C₁₋₆ 烷氧基、3-12 元环烷基氧基、3-12 元杂环基氧基、C₁₋₆ 烷基硫基、C₁₋₆ 烷基氨基和二(C₁₋₆ 烷基)氨基任选地被一个或者多个 R' 取代；

R⁵ 和 R⁶ 各自独立地为氢原子、卤素、氰基、羟基、氨基、C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、3-12 元环烷基、3-12 元杂环基、5-12 元杂芳基、6-10 元芳基、C₁₋₆ 烷氧基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基、3-12 元环烷基氧基、3-12 元杂环基氧基、C₁₋₆ 烷基硫基、C₁₋₆ 烷基氨基、二(C₁₋₆ 烷基)氨基、氰基-C₁₋₆ 烷基-、C₁₋₆ 烷氧基-C₁₋₆ 烷基-、3-12 元环烷基-C₁₋₆ 烷基-或 3-12 元杂环基-C₁₋₆ 烷基-，所述羟基、氨基、C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、3-12 元环烷基、3-12 元杂环基、5-12 元杂芳基、6-10 元芳基、C₁₋₆ 烷氧基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基、3-12 元环烷基氧基、3-12 元杂环基氧基、C₁₋₆ 烷基硫基、C₁₋₆ 烷基氨基、二(C₁₋₆ 烷基)氨基、氰基-C₁₋₆ 烷基-、C₁₋₆ 烷氧基-C₁₋₆ 烷基-、3-12 元环烷基-C₁₋₆ 烷基-和 3-12 元杂环基-C₁₋₆ 烷基-任选地被一个或者多个 R' 取代；

或 R⁵ 与 R⁶ 和所连接的 C 原子一起形成 3-12 元环烷基或 3-12 元杂环基，所述 3-12 元环烷基和 3-12 元杂环基任选地被一个或者多个 R' 取代；

R⁷ 为氢原子、C₁₋₆ 烷基、3-12 元环烷基、3-12 元杂环基、C₁₋₆ 卤代烷基、5-12 元杂芳基或 6-12 元芳基，所述 C₁₋₆ 烷基、3-12 元环烷基、3-12 元杂环基、C₁₋₆ 卤代烷基、5-12 元杂芳基和 6-12 元芳基任选地被一个或者多个 R' 取代；

R⁸ 为氢原子、C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷基、氰基-C₁₋₆ 烷基-或羟基 C₁₋₆ 烷基；

R^a 和 R^b 各自独立地为氢原子、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 卤代烷基、3-12 元环烷基、3-12 元杂环基、3-12 元环烷基-C₁₋₄ 烷基-、3-12 元杂环基-C₁₋₄ 烷基-、C₁₋₄ 烷氧基-C₁₋₄ 烷基-或氰代 C₁₋₄ 烷基，所述 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 卤代烷基、3-12 元环烷基、3-12 元杂环基、3-12 元环烷基-C₁₋₄ 烷基-、3-12 元杂环基-C₁₋₄ 烷基-、C₁₋₄ 烷氧基-C₁₋₄ 烷基-和氰代 C₁₋₄ 烷基任选地被一个或者多个 R' 取代；

或 R^a 与 R^b 和所连接的 N 原子一起形成 3-12 元杂环基，所述 3-12 元杂环基任选地被一个或者多个 R' 取代；

R^c 和 R^d 各自独立地为氢原子、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、3-12 元环烷基、3-12 元杂环基、3-12 元环烷基-C₁₋₆ 烷基-或 3-12 元杂环基-C₁₋₆ 烷基-，所述 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、3-12 元环烷基、3-12 元杂环基、3-12 元环烷基-C₁₋₆ 烷基-和 3-12 元杂环基-C₁₋₆ 烷基-任选被一个或者多个 R' 取代；

R^e 为氟原子、卤素、氰基、硝基、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₂₋₆ 杂烯基、3-12 元饱和或不饱和环烷基、3-12 元饱和或不饱和杂环基、卤代 C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基、

OR^{e1}、SR^{e1}、SOR^{e1}、SO₂R^{e1}、C(=O)R^{e1}、C(=O)NR^{e1}、C(=O)OR^{e1}、NR^{e1}R^{e2}、NR^{e1}C(=O)R^{e2}、OC(=O)R^{e1}、SONR^{e1}、SO₂NR^{e1}、NHS(O)₂R^{e1}、NHS(O)R^{e1}、NR^{e1}C(=O)OR^{e2}、NR^{e1}C(=O)NR^{e2}、-(O)(OR^{e1})₂或P(O)(R^{e1})₂，所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₂₋₆杂烯基、C₂₋₆杂炔基、3-12元饱和或不饱和环烷基、3-12元饱和或不饱和杂环基、C₁₋₆卤代烷基和C₁₋₆卤代烷氧基任选地被一个或者多个R'取代；

R^{e1}和R^{e2}各自独立地为氢原子、氟原子、C₁₋₄烷基、卤代C₁₋₄烷基、3-12元环烷基、3-12元杂环基或R^{e1}和R^{e2}与连接的N原子一起形成3-12元杂环基；

R'各自独立地为氟原子、卤素、氰基、羟基、氨基、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、卤代C₁₋₄烷基、氟代C₁₋₆烷基、3-12元环烷基、3-12元杂环基、C₁₋₄烷基氨基、二(C₁₋₄烷基)氨基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷氧基-C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷氧基或氧代(=O)。

2. 根据权利要求1所述的含氮杂芳环化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、消旋体、互变异构体、同位素标记物、氟代物、N-氧化物、前药分子、水合物或溶剂化物，其中，在式I中，M为N或CR³；

R³为氢原子、氟原子、F、Cl、Br、氰基、羟基、氨基、C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₄烷基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基、3-12元环烷基、3-12元杂环基、C₁₋₆烷氧基、卤代C₁₋₆烷氧基、3-12元环烷基氧基、3-12元杂环基氧基、R^cR^dN-C₁₋₆亚烷基-氧基、3-12元环烷基-C₁₋₆亚烷基-氧基、3-12元杂环基-C₁₋₆亚烷基-氧基、C₁₋₆烷基巯基、C₁₋₆烷基氨基、二(C₁₋₆烷基)氨基、C(=O)NR^c、NR^cC(=O)R^d或NR^cC(=O)NR^d，所述羟基、氨基、C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基、3-12元环烷基、3-12元杂环基、C₁₋₆烷氧基、卤代C₁₋₆烷氧基、3-12元环烷基氧基、3-12元杂环基氧基、R^cR^dN-C₁₋₆亚烷基-氧基、3-12元环烷基-C₁₋₆亚烷基-氧基、3-12元杂环基-C₁₋₆亚烷基-氧基、C₁₋₆烷基巯基、C₁₋₆烷基氨基和二(C₁₋₆烷基)氨基任选被一个或者多个R'取代；

R^c和R^d各自独立地为氢原子、甲基、乙基、异丙基或环丙基任选被一个或者多个R'取代；

R'为氟原子、F、Cl、氰基、羟基、氨基、甲基、乙基、二氟甲基、三氟甲基、甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基或氧代(=O)；

优选地，在式I中，M为N或CR³；

R³为氢原子、氟原子、F、Cl、Br、氰基、羟基、氨基、C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₄烷基、C₁₋₆烷氧基、卤代C₁₋₆烷氧基、3-12元杂环基氧基、R^cR^dN-C₁₋₆亚烷基-氧基、3-12元杂环基-C₁₋₆亚烷基-氧基、C₁₋₆烷基巯基、C₁₋₆烷基氨基或NR^cC(=O)R^d，所述羟基、氨基、

C₁₋₆烷基、卤代 C₁₋₄烷基、C₁₋₆烷氧基、卤代 C₁₋₆烷氧基、3-12 元杂环基氧基、R^cR^dN-C₁₋₆亚烷基-氧基、3-12 元杂环基-C₁₋₆亚烷基-氧基、C₁₋₆烷基巯基、C₁₋₆烷基氨基和 NR^cC(=O)R^d任选被一个或者多个氘原子、F、Cl、羟基、甲基、甲氧基或氧取代；

更优选地，在式 I 中，M 为 N 或 CR³；

R³ 为氢原子、氘原子、F、Cl、Br、氟基、羟基、氨基、甲基、乙基、正丙基、异丙基、二氟甲基、三氟甲基、甲氧基、乙氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、二氟乙氧基、三氟乙氧基、羟基乙氧基、N',N'-二甲氨基乙氧基、N'-甲基氨基乙氧基、吗啡啉基-乙氧基、羟基丙氧基、N',N'-二甲氨基丙氧基、N'-甲基氨基丙氧基、吗啡啉基-丙氧基、哌嗪-1-基-乙氧基、4-甲基哌嗪-1-基-乙氧基、4-甲基哌嗪-1-基-丙氧基、哌嗪-1-基-丙氧基、吡咯烷-1-基-乙氧基、吡咯烷-1-基-丙氧基、四氢呋喃-3-氧基、甲硫基、甲氨基、乙胺基、乙酰胺基、丙酰胺基、甲氧基乙基、甲氧基乙胺基或甲氧基乙氧基。

3. 根据权利要求 1 或 2 所述的含氮杂芳环化合物或者药学上可接受的盐、立体异构体、消旋体、互变异构体、同位素标记物、氘代物、N-氧化物、前药分子、水合物或溶剂化物，其中，在式 I 中，X 为 N 或 CR⁴；

R⁴ 为氢原子、卤素、氟基、氨基、甲基、乙基、异丙基、环丙基、甲氧基或环丙氧基，所述氨基、甲基、异丙基、乙基、环丙基、甲氧基和环丙氧基任选地被一个或者多个 R' 取代；

R' 为氘原子、F、Cl、氟基、甲基、乙基、异丙基、环丙基或甲氧基；

优选地，在式 I 中，X 为 N 或 CR⁴；

R⁴ 为氢原子、卤素、氟基、氨基、甲基、乙基、环丙基、甲氧基或环丙氧基，所述氨基、甲基、乙基、环丙基、甲氧基和环丙氧基任选地被一个或者多个 R' 取代；

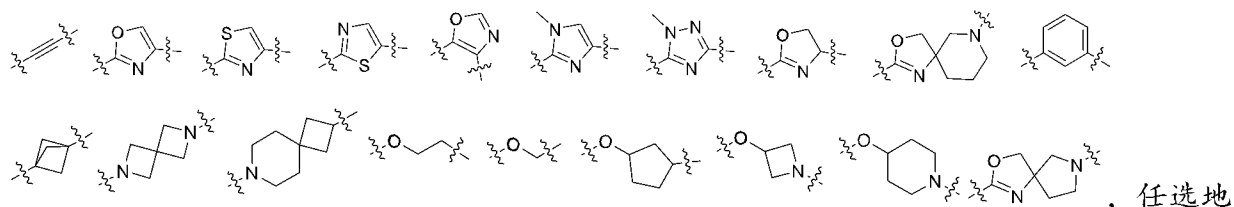
R' 为氘原子、F、Cl、氟基、甲基、乙基、异丙基、环丙基或甲氧基；

优选地，在式 I 中：A 为 C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基、3-12 元环烷基、3-12 元杂环基、苯基、5-6 元杂芳基、C₁₋₆烷氧基、3-12 元环烷基氧基、3-12 元杂环基氧基、3-12 元环烷基-C₁₋₆亚烷基-氧基或 3-12 元杂环基-C₁₋₆亚烷基-氧基，所述 C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基、3-12 元环烷基、3-12 元杂环基、苯基、5-6 元杂芳基、C₁₋₆烷氧基、3-12 元环烷基氧基、3-12 元杂环基氧基、3-12 元环烷基-C₁₋₆亚烷基-氧基和 3-12 元杂环基-C₁₋₆亚烷基-氧基任选地被一个或者多个 R' 取代；

优选地，A 为乙炔基、丙炔基、2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷、7-氮杂螺[3.5]壬烷、苯基、噁唑基、噁二唑基、噻唑基、异噁唑基、异噻唑基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、

哒嗪基、吡嗪基、3-氧杂-1,7-二氮杂螺[4.5]癸-1-烯、3-氧杂-1,7-二氮杂螺[4.5]壬-1-烯、4,5-二氢噁唑、乙氧基、丙氧基、哌啶氧基、四氢吡咯氧基、吡啶氧基、环丙氧基、环丁氧基、环戊氧基、环己氧基、哌啶亚甲基氧基或四氢吡咯亚甲基氧基，所述乙炔基、丙炔基、2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷、7-氮杂螺[3.5]壬烷、苯基、噁唑基、噁二唑基、噻唑基、异噻唑基、异噻唑基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、吡嗪基、3-氧杂-1,7-二氮杂螺[4.5]癸-1-烯、3-氧杂-1,7-二氮杂螺[4.5]壬-1-烯、4,5-二氢噁唑、乙氧基、丙氧基、哌啶氧基、四氢吡咯氧基、吡啶氧基、环丙氧基、环丁氧基、环戊氧基、环己氧基、哌啶亚甲基氧基和四氢吡咯亚甲基氧基任选地被一个或者多个F、Cl、甲基、乙基、异丙基、环丙基、吡啶基、二氟甲基、三氟甲基、二氟乙基、三氟乙基、乙炔基、氰基、二氟甲氧基、三氟甲氧基或甲氧基取代；

更优选地，A选自以下基团：



被一个或者多个F、Cl、甲基、乙基、异丙基、环丙基、吡啶基、二氟甲基、三氟甲基、二氟乙基、三氟乙基、乙炔基、氰基、二氟甲氧基、三氟甲氧基或甲氧基取代。

4. 根据权利要求1至3中任一项所述的含氮杂芳环化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、消旋体、互变异构体、同位素标记物、氘代物、N-氧化物、前药分子或溶剂合物，其中，在式I中： Y^1 为化学键、 CR^5R^6 、3-12元环烷基或3-12元杂环基，所述3-12元环烷基和3-12元杂环基任选地被一个或者多个氟原子、F、Cl、氰基、羟基、氨基、甲基、乙基、异丙基、二氟甲基、三氟甲基、二氟乙基、三氟乙基、甲氧基、甲氨基或二甲氨基取代；

R^5 和 R^6 各自独立地为氢原子、卤素、氰基、羟基、氨基、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、3-12元环烷基、3-12元杂环基、5-12元杂芳基、6-10元芳基、氰基- C_{1-6} 烷基-、 C_{1-6} 烷氧基- C_{1-6} 烷基-、 C_{1-6} 烷基氨基或3-12元环烷基- C_{1-6} 烷基-，所述羟基、氨基、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、3-12元环烷基、3-12元杂环基、5-12元杂芳基、6-10元芳基、氰基- C_{1-6} 烷基-、 C_{1-6} 烷氧基- C_{1-6} 烷基-、 C_{1-6} 烷基氨基和3-12元环烷基- C_{1-6} 烷基-任选地被一个或者多个F、Cl、甲基、乙基、异丙基、环丙基或甲氧基取代；

或 R^5 和 R^6 与所连接的 C 原子一起形成 3-6 元环烷基或 3-6 元杂环基, 所述 3-12 元环烷基和 3-12 元杂环基任选地被一个或者多个 F、Cl、甲基、乙基、异丙基、环丙基或甲氧基取代;

优选地, 在式 I 中, Y^1 为化学键、 CR^5R^6 、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、吡啶基、四氢吡咯基、哌啶基或吗啉基, 所述环丙基、环丁基、环戊基、环己基、吡啶基、四氢吡咯基、哌啶基和吗啉基任选地被一个或者多个氟原子、F、Cl、氟基、羟基、氨基、甲基、乙基、异丙基、二氟甲基、三氟甲基、二氟乙基、三氟乙基、甲氧基、甲氨基或二甲氨基取代;

R^5 和 R^6 各自独立地为氢原子、F、Cl、氟基、羟基、氨基、甲基、乙基、异丙基、二氟甲基、三氟甲基、一氟乙基、二氟乙基、三氟乙基、环丙基、甲氧基甲基、甲氧基乙基、乙腈基、甲氨基、环丙基甲基、苯基或吡唑基, 所述羟基、氨基、甲基、乙基、异丙基、二氟甲基、三氟甲基、一氟乙基、二氟乙基、三氟乙基、环丙基、甲氧基甲基、甲氧基乙基、乙腈基、甲氨基、环丙基甲基、苯基和吡唑基任选地被一个或者多个 F、Cl、甲基、乙基、异丙基、环丙基或甲氧基取代;

或 R^5 和 R^6 与所连接的 C 原子一起形成环丙基、环丁基、环戊基、环己基、吡啶基、四氢吡咯基、氧杂环丁基、氧杂环戊基或氧杂环己基, 所述环丙基、环丁基、环戊基、环己基、吡啶基、四氢吡咯基、氧杂环丁基、氧杂环戊基和氧杂环己基任选地被一个或者多个 F、Cl、甲基、乙基、异丙基、环丙基或甲氧基取代。

5. 根据权利要求 1 至 4 中任一项所述的含氮杂芳环化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、消旋体、互变异构体、同位素标记物、氘代物、N-氧化物、前药分子或溶剂合物, 其中, 在式 I 中: Y^2 为化学键、3-12 元杂环基或 NR^7 , 所述 3-12 元杂环基任选地被一个或者多个氟原子、F、Cl、氟基、羟基、氨基、甲基、乙基、异丙基、二氟甲基、三氟甲基、二氟乙基、三氟乙基、甲氧基、甲氨基或二甲氨基取代;

R^7 为甲基、乙基、异丙基、环丙基、二氟甲基、三氟甲基、二氟乙基或三氟乙基;

优选地, 在式 I 中, Y^2 为化学键、吡啶基、四氢吡咯基、哌啶基、吗啉基或 NR^7 , 所述吡啶基、四氢吡咯基、哌啶基和吗啉基任选地被一个或者多个氟原子、F、Cl、氟基、羟基、氨基、甲基、乙基、异丙基、二氟甲基、三氟甲基、三氟乙基、甲氧基、甲氨基或二甲氨基取代;

R^7 为甲基、乙基、异丙基、环丙基、二氟甲基、三氟甲基、二氟乙基或三氟乙基;

优选地, 在式 I 中: Z 为 $C(=O)$ 或 $S(O)_2$;

优选地, 在式 I 中, L_1 为 NR^8 或 O;

R^8 为氢原子、甲基、乙基、二氟甲基、三氟甲基、二氟乙基、三氟乙基、乙腈基或羟基 C_{1-6} 乙基;

优选地, 在式 I 中, L_1 为 NR^8 ;

R^8 为氢原子、甲基、乙基、二氟甲基、三氟甲基、三氟乙基或乙腈基;

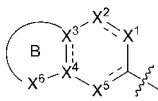
优选地, 在式 I 中, L_2 为化学键、O、CH 或 $C(=O)$ 。

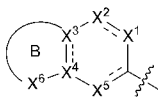
6. 根据权利要求 1 至 5 中任一项所述的含氮杂芳环化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、消旋体、互变异构体、同位素标记物、氘代物、N-氧化物、前药分子或溶剂合物, 其中, 在式 I 中: E 为苯基或 5-6 元杂芳基, 所述苯基和 5-6 元杂芳基任选地被一个或者多个 R^e 取代;

R^e 为氘原子、F、Cl、氟基、硝基、甲基、乙基、异丙基、乙烯、乙炔、环丙基、环丁基、二氟甲基、三氟甲基、二氟乙基、三氟乙基、羟基、甲氧基、乙氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、甲氨基、乙胺基、 $SOCH_3$ 、 SO_2CH_3 、 $C(=O)CH_3$ 、 $C(=O)NCH_3$ 、 $NHC(=O)CH_3$ 、 SO_2NCH_3 、 $P(O)(CH_3)_2$ 或 $P(O)(CH_2CH_3)_2$, 所述甲基、乙基、异丙基、乙烯、乙炔、环丙基、环丁基、二氟乙基、三氟乙基、羟基、甲氧基、乙氧基、甲氨基、乙胺基、 $SOCH_3$ 、 SO_2CH_3 、 $C(=O)CH_3$ 、 $C(=O)NCH_3$ 、 $NHC(=O)CH_3$ 、 SO_2NCH_3 、 $P(O)(CH_3)_2$ 和 $P(O)(CH_2CH_3)_2$ 任选地被一个或者多个 F、Cl、羟基、甲基、乙基、异丙基或环丙基取代;

优选地, 在式 I 中, E 为苯基、吡啶基、嘧啶、哒嗪、吡嗪、噻吩或吡唑, 所述苯基、吡啶基、嘧啶、哒嗪、吡嗪、噻吩和吡唑任选地被一个或者多个 R^e 取代;

R^e 为氘原子、F、Cl、氟基、硝基、甲基、乙基、异丙基、乙烯、乙炔、环丙基、环丁基、二氟甲基、三氟甲基、二氟乙基、三氟乙基、羟基、甲氧基、乙氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、甲氨基、乙胺基、 $SOCH_3$ 、 SO_2CH_3 、 $C(=O)CH_3$ 、 $C(=O)NCH_3$ 、 $NHC(=O)CH_3$ 、 SO_2NCH_3 、 $P(O)(CH_3)_2$ 或 $P(O)(CH_2CH_3)_2$, 所述甲基、乙基、异丙基、乙烯、乙炔、环丙基、环丁基、二氟乙基、三氟乙基、羟基、甲氧基、乙氧基、甲氨基、乙胺基、 $SOCH_3$ 、 SO_2CH_3 、 $C(=O)CH_3$ 、 $C(=O)NCH_3$ 、 $NHC(=O)CH_3$ 、 SO_2NCH_3 、 $P(O)(CH_3)_2$ 和 $P(O)(CH_2CH_3)_2$ 任选地被一个或者多个 F、Cl、羟基、甲基、乙基、异丙基或环丙基取代;



优选地, 在式 I 中: G 为 , 任选地被一个或多个氘原子、F、Cl、氟基、羟基、氨基、甲基、乙基、氘代甲基、二氟甲基、三氟甲基、二氟乙基、三氟乙基、环

丙基、甲氨基、二甲氨基、甲氧基、乙氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、二氟乙氧基或三氟乙氧基取代；

--为无或单键；

B 环为吡咯、咪唑、吡唑、噻唑、噁唑、三氮唑、四氮唑、吡啶、嘧啶、哒嗪、吡嗪或三嗪；

X^1 为化学键、N、CH、CH₂、S、O、S(O)或 S(O)₂；

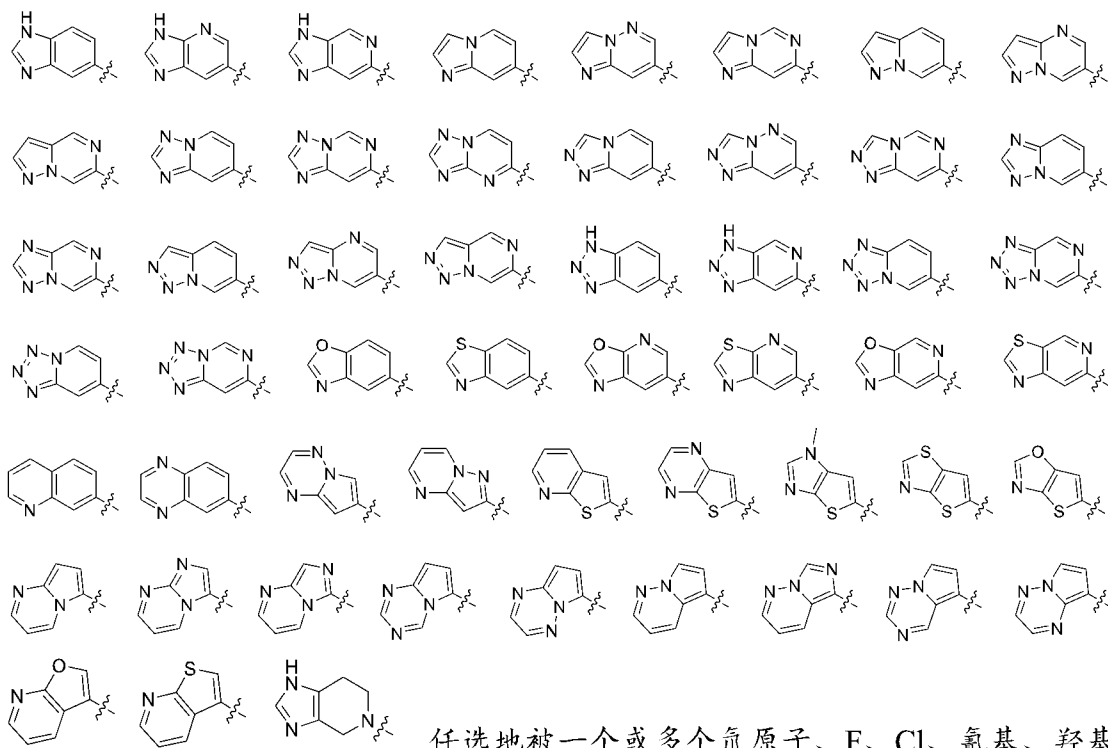
X^2 为 N、CH、CH₂、O、S、S(O)或 S(O)₂；

X^3 和 X^4 各自独立地为 N 或 C，且 X^3 和 X^4 不同时为 N， X^1 、 X^2 和 X^3 不同时为 N；

X^5 为化学键、N、CH、CH₂、O 或 S；

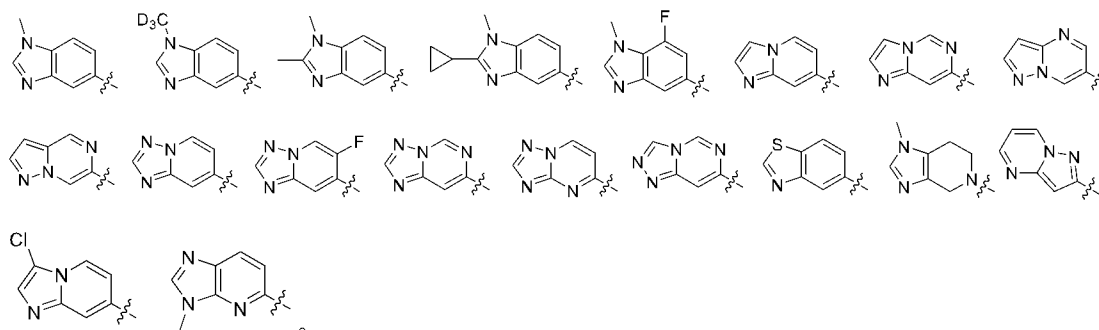
X^6 为 N、O、S 或 CH；

优选地，在式 I 中，G 选自以下基团：



，任选地被一个或多个氘原子、F、Cl、氰基、羟基、氨基、甲基、氘代甲基、乙基、氘代乙基、二氟甲基、三氟甲基、二氟乙基、三氟乙基、环丙基、甲氨基、二甲氨基、甲氧基、乙氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、二氟乙氧基或三氟乙氧基取代；

更优选地，在式 I 中，G 选自以下基团：



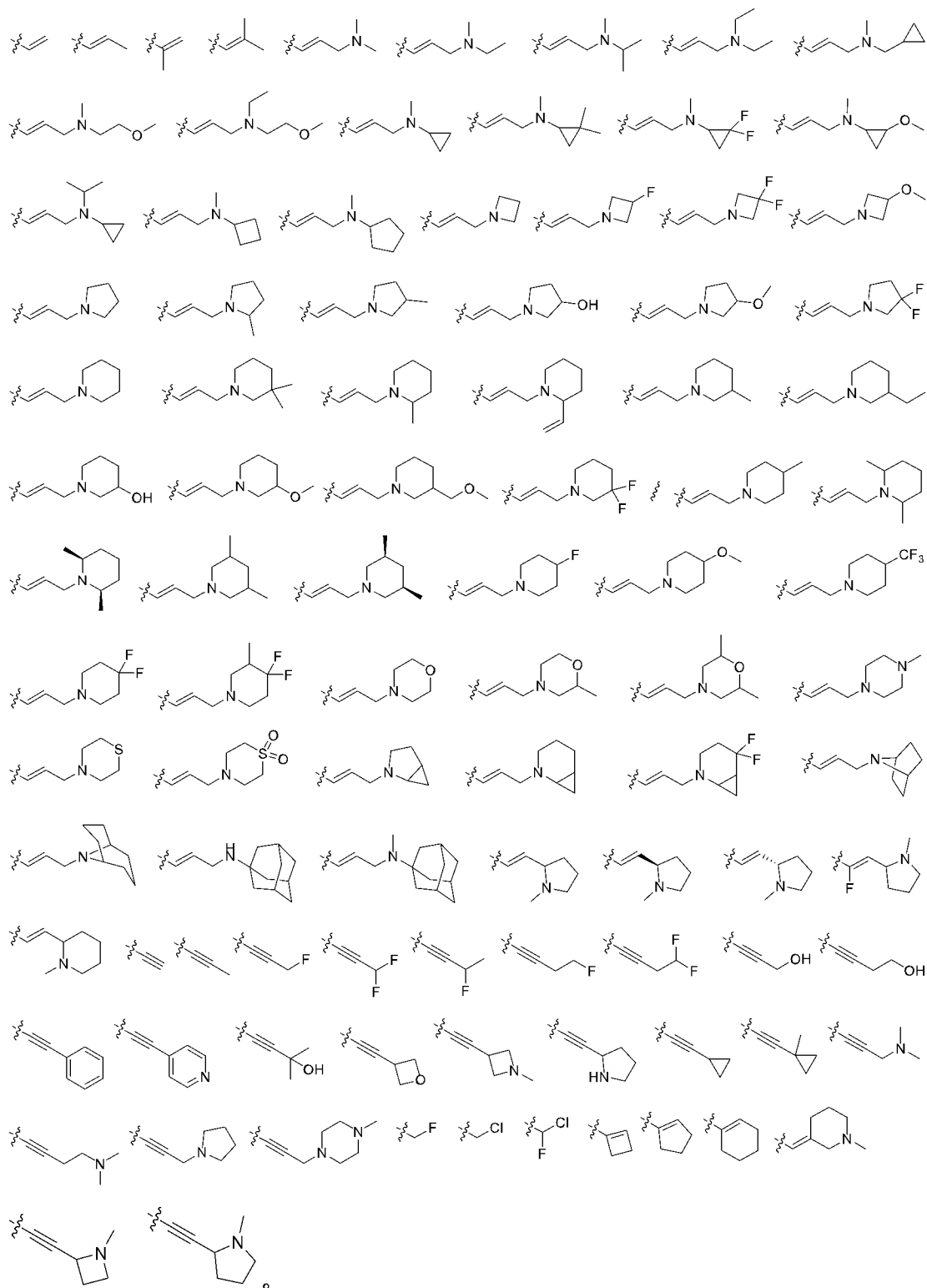
7. 根据权利要求1至6中任一项所述的含氮杂芳环化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、消旋体、互变异构体、同位素标记物、氘代物、N-氧化物、前药分子或溶剂合物，其中，在式I中： R^1 为卤代甲基、乙烯基、丙烯基、乙炔基、丙炔基、丁炔基、环氧丙烷基、环丁烯基、环戊烯基或环己烯基，所述卤代甲基、乙烯基、丙烯基、乙炔基、丙炔基、丁炔基、环氧丙烷基、环丁烯基、环戊烯基和环己烯基任选地被一个或者多个F、Cl、甲基、乙基、环丙基、吡啶基、吡咯烷基、哌啶基、环氧丙烷基、环氧丁烷基、氘原子、苯基、吡啶基或 NR^aR^b 取代，所述甲基、乙基、环丙基、吡啶基、吡咯烷基、哌啶基、环氧丙烷基、环氧丁烷基、苯基和吡啶基任选地被一个或者多个 R' 取代；

R^a 和 R^b 各自独立地为氢原子、甲基、乙基、异丙基、环丙基、环丁基、环戊基、金刚烷基、甲氧基乙基、环丙基甲基、环丁基甲基、环丙基乙基、环丁基乙基、吡啶基甲基或吡啶基乙基，所述甲基、乙基、异丙基、环丙基、环丁基、环戊基、金刚烷基、甲氧基乙基、环丙基甲基、环丁基甲基、环丙基乙基、环丁基乙基、吡啶基甲基和吡啶基乙基任选地被一个或者多个 R' 取代；

或 R^a 与 R^b 和所连接的N原子一起形成吡啶基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、二氧化硫代吗啉基、7-氮杂双环[2.2.1]庚烷基、9-氮杂双环[3.3.1]壬烷基、2-氮杂双环[4.1.0]庚烷基或2-氮杂双环[3.1.0]己烷基，所述吡啶基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、二氧化硫代吗啉基、7-氮杂双环[2.2.1]庚烷基、9-氮杂双环[3.3.1]壬烷基、2-氮杂双环[4.1.0]庚烷基和2-氮杂双环[3.1.0]己烷基任选地被一个或者多个 R' 取代；

R' 为氘原子、F、Cl、氟基、羟基、氨基、甲基、乙基、乙烯基、乙炔基、氘代甲基、二氟甲基、三氟甲基、二氟乙基、三氟乙基、环丙基、甲氨基、二甲氨基、甲氧基、乙氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、二氟乙氧基、三氟乙氧基或氧代(=O)

优选地，在式I中， R^1 选自以下基团：



8. 根据权利要求 1 至 7 中任一项所述的含氮杂芳环化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、消旋体、互变异构体、同位素标记物、氘代物、N-氧化物、前药分子或溶剂合物, 其中, 在式 I 中: R^2 为氢原子、氘原子、F、Cl、氟基、氨基、 C_{1-4} 烷基或 3-6 元环烷基;

优选地, 在式 I 中, R^2 为氢原子、氘原子、F、Cl、氟基、氨基、甲基、乙基、异丙基或环丙基;

优选地, 在式 I 中,

M 为 N 或 CR^3 ;

R^3 为氢原子、氘原子、F、Cl、Br、氟基、羟基、氨基、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、3-12 元环烷基、3-12 元杂环基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、3-12 元环烷基氧基、3-12 元杂环基氧基、 $R^cR^dN-C_{1-6}$ 亚烷基-氧基、3-12 元环烷基- C_{1-6} 亚烷基-氧基、3-12 元杂环基- C_{1-6} 亚烷基-氧基、 C_{1-6} 烷基巯基、 C_{1-6} 烷基氨基、二(C_{1-6} 烷基)氨基、 $C(=O)NR^c$ 、 $NR^cC(=O)R^d$ 或 $NR^cC(=O)NR^d$, 所述羟基、氨基、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、3-12 元环烷基、3-12 元杂环基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、3-12 元环烷基氧基、3-12 元杂环基氧基、 $R^cR^dN-C_{1-6}$ 亚烷基-氧基、3-12 元环烷基- C_{1-6} 亚烷基-氧基、3-12 元杂环基- C_{1-6} 亚烷基-氧基、 C_{1-6} 烷基巯基、 C_{1-6} 烷基氨基和二(C_{1-6} 烷基)氨基任选被一个或者多个 R' 取代;

R^c 和 R^d 各自独立地为氢原子、甲基、乙基、异丙基或环丙基任选被一个或者多个 R' 取代;

X 为 N 或 CR^4 ;

R^4 为氢原子、卤素、氟基、氨基、甲基、乙基、异丙基、环丙基、甲氧基或环丙氧基, 所述氨基、甲基、异丙基、乙基、环丙基、甲氧基和环丙氧基任选地被一个或者多个 R' 取代;

A 为 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、3-12 元环烷基、3-12 元杂环基、苯基、5-6 元杂芳基、 C_{1-6} 烷氧基、3-12 元环烷基氧基、3-12 元杂环基氧基、3-12 元环烷基- C_{1-6} 亚烷基-氧基或 3-12 元杂环基- C_{1-6} 亚烷基-氧基, 所述 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、3-12 元环烷基、3-12 元杂环基、苯基、5-6 元杂芳基、 C_{1-6} 烷氧基、3-12 元环烷基氧基、3-12 元杂环基氧基、3-12 元环烷基- C_{1-6} 亚烷基-氧基和 3-12 元杂环基- C_{1-6} 亚烷基-氧基任选地被一个或者多个 R' 取代;

Y^1 为化学键、 CR^5R^6 、3-12 元环烷基或 3-12 元杂环基, 所述 3-12 元环烷基和 3-12 元杂环基任选地被一个或者多个氘原子、F、Cl、氟基、羟基、氨基、甲基、乙基、异丙基、二氟甲基、三氟甲基、二氟乙基、三氟乙基、甲氧基、甲氨基或二甲氨基取代;

R^5 和 R^6 各自独立地为氢原子、卤素、氟基、羟基、氨基、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、3-12 元环烷基、3-12 元杂环基、5-12 元杂芳基、6-10 元芳基、氟基- C_{1-6} 烷基-、 C_{1-6} 烷氧基- C_{1-6} 烷基-、 C_{1-6} 烷基氨基或 3-12 元环烷基- C_{1-6} 烷基-, 所述羟基、氨基、 C_{1-6} 烷基、卤

代 C_{1-6} 烷基、3-12 元环烷基、3-12 元杂环基、5-12 元杂芳基、6-10 元芳基、氰基- C_{1-6} 烷基-、 C_{1-6} 烷氧基- C_{1-6} 烷基-、 C_{1-6} 烷基氨基和 3-12 元环烷基- C_{1-6} 烷基-任选地被一个或者多个 F、Cl、甲基、乙基、异丙基、环丙基或甲氧基取代；

Y^2 为化学键、3-12 元杂环基或 NR^7 ，所述 3-12 元杂环基任选地被一个或者多个氟原子、F、Cl、氰基、羟基、氨基、甲基、乙基、异丙基、二氟甲基、三氟甲基、二氟乙基、三氟乙基、甲氧基、甲氨基或二甲氨基取代；

R^7 为甲基、乙基、异丙基、环丙基、二氟甲基、三氟甲基、二氟乙基或三氟乙基；

Z 为 $C(=O)$ 或 $S(O)_2$ ；

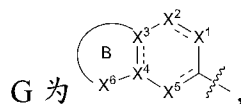
L_1 为 NR^8 或 O；

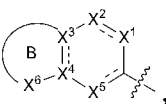
R^8 为氢原子、甲基、乙基、二氟甲基、三氟甲基、二氟乙基、三氟乙基、乙腈基或羟基 C_{1-6} 乙基；

L_2 为化学键、O、CH 或 $C(=O)$ ；

E 为苯基或 5-6 元杂芳基，所述苯基和 5-6 元杂芳基任选地被一个或者多个 R^e 取代；

R^e 为氟原子、F、Cl、氰基、硝基、甲基、乙基、异丙基、乙烯、乙炔、环丙基、环丁基、二氟甲基、三氟甲基、二氟乙基、三氟乙基、羟基、甲氧基、乙氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、甲氨基、乙胺基、 $SOCH_3$ 、 SO_2CH_3 、 $C(=O)CH_3$ 、 $C(=O)NCH_3$ 、 $NHC(=O)CH_3$ 、 SO_2NCH_3 、 $P(O)(CH_3)_2$ 或 $P(O)(CH_2CH_3)_2$ ，所述甲基、乙基、异丙基、乙烯、乙炔、环丙基、环丁基、二氟乙基、三氟乙基、羟基、甲氧基、乙氧基、甲氨基、乙胺基、 $SOCH_3$ 、 SO_2CH_3 、 $C(=O)CH_3$ 、 $C(=O)NCH_3$ 、 $NHC(=O)CH_3$ 、 SO_2NCH_3 、 $P(O)(CH_3)_2$ 和 $P(O)(CH_2CH_3)_2$ 任选地被一个或者多个 F、Cl、羟基、甲基、乙基、异丙基或环丙基取代；



G 为 ，任选地被一个或多个氟原子、F、Cl、氰基、羟基、氨基、甲基、乙基、氟代甲基、二氟甲基、三氟甲基、二氟乙基、三氟乙基、环丙基、甲氨基、二甲氨基、甲氧基、乙氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、二氟乙氧基或三氟乙氧基取代；

--为无或单键；

B 环为吡咯、咪唑、吡唑、噻唑、噁唑、三氮唑、四氮唑、吡啶、嘧啶、哒嗪、吡嗪或三嗪；

X^1 为化学键、N、CH、 CH_2 、S、O、 $S(O)$ 或 $S(O)_2$ ；

X^2 为 N、CH、 CH_2 、O、S、 $S(O)$ 或 $S(O)_2$ ；

X^3 和 X^4 各自独立地为 N 或 C，且 X^3 和 X^4 不同时为 N， X^1 、 X^2 和 X^3 不同时为 N；

X^5 为化学键、N、CH、CH₂、O 或 S；

X^6 为 N、O、S 或 CH；或

R^1 为卤代甲基、乙烯基、丙烯基、乙炔基、丙炔基、丁炔基、环氧丙烷基、环丁烯基、环戊烯基或环己烯基，所述卤代甲基、乙烯基、丙烯基、乙炔基、丙炔基、丁炔基、环氧丙烷基、环丁烯基、环戊烯基和环己烯基任选地被一个或者多个 F、Cl、甲基、乙基、环丙基、吡啶基、吡咯烷基、哌啶基、环氧丙烷基、环氧丁烷基、氟原子、苯基、吡啶基或 NR^aR^b 取代，所述甲基、乙基、环丙基、吡啶基、吡咯烷基、哌啶基、环氧丙烷基、环氧丁烷基、苯基和吡啶基任选地被一个或者多个 R' 取代；

R^a 和 R^b 各自独立地为氢原子、甲基、乙基、异丙基、环丙基、环丁基、环戊基、金刚烷基、甲氧基乙基、环丙基甲基、环丁基甲基、环丙基乙基、环丁基乙基、吡啶基甲基或吡啶基乙基，所述甲基、乙基、异丙基、环丙基、环丁基、环戊基、金刚烷基、甲氧基乙基、环丙基甲基、环丁基甲基、环丙基乙基、环丁基乙基、吡啶基甲基和吡啶基乙基任选地被一个或者多个 R' 取代；

或 R^a 与 R^b 和所连接的 N 原子一起形成吡啶基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、二氧化硫代吗啉基、7-氮杂双环[2.2.1]庚烷基、9-氮杂双环[3.3.1]壬烷基、2-氮杂双环[4.1.0]庚烷基或 2-氮杂双环[3.1.0]己烷基，所述吡啶基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、二氧化硫代吗啉基、7-氮杂双环[2.2.1]庚烷基、9-氮杂双环[3.3.1]壬烷基、2-氮杂双环[4.1.0]庚烷基和 2-氮杂双环[3.1.0]己烷基任选地被一个或者多个 R' 取代；

R' 为氟原子、F、Cl、氰基、羟基、氨基、甲基、乙基、异丙基、乙烯基、乙炔基、氟代甲基、二氟甲基、三氟甲基、二氟乙基、三氟乙基、环丙基、甲氨基、二甲氨基、甲氧基、乙氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、二氟乙氧基、三氟乙氧基或氧代(=O)；

R^2 为氢原子、氟原子、F、Cl、氰基、氨基、C₁₋₄ 烷基或 3-6 元环烷基；

优选地，在式 I 中：

M 为 N 或 CR³；

R^3 为氢原子、氟原子、F、Cl、Br、氰基、羟基、氨基、C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基、3-12 元杂环基氧基、 R^cR^dN -C₁₋₆ 亚烷基-氧基、3-12 元杂环基-C₁₋₆ 亚烷基-氧基、C₁₋₆ 烷基巯基、C₁₋₆ 烷基氨基或 $NR^cC(=O)R^d$ ，所述羟基、氨基、C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基、3-12 元杂环基氧基、 R^cR^dN -C₁₋₆

亚烷基-氧基、3-12 元杂环基- C_{1-6} 亚烷基-氧基、 C_{1-6} 烷基巯基、 C_{1-6} 烷基氨基和 $NR^cC(=O)R^d$ 任选被一个或者多个氘原子、F、Cl、羟基、甲基、甲氧基或氧取代；

X 为 N 或 CR^4 ；

R^4 为氢原子、卤素、氰基、氨基、甲基、乙基、环丙基、甲氧基或环丙氧基，所述氨基、甲基、乙基、环丙基、甲氧基和环丙氧基任选地被一个或者多个 R' 取代；

R' 为氘原子、F、Cl、氰基、甲基、乙基、异丙基、环丙基或甲氧基；

A 为乙炔基、丙炔基、2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷、7-氮杂螺[3.5]壬烷、苯基、噁唑基、噁二唑基、噻唑基、异噁唑基、异噻唑基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、吡嗪基、3-氧杂-1,7-二氮杂螺[4.5]癸-1-烯、3-氧杂-1,7-二氮杂螺[4.5]壬-1-烯、4,5-二氢噁唑、乙氧基、丙氧基、哌啶氧基、四氢吡咯氧基、吡啶氧基、环丙氧基、环丁氧基、环戊氧基、环己氧基、哌啶亚甲基氧基或四氢吡咯亚甲基氧基，所述乙炔基、丙炔基、2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷、7-氮杂螺[3.5]壬烷、苯基、噁唑基、噁二唑基、噻唑基、异噁唑基、异噻唑基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、吡嗪基、3-氧杂-1,7-二氮杂螺[4.5]癸-1-烯、3-氧杂-1,7-二氮杂螺[4.5]壬-1-烯、4,5-二氢噁唑、乙氧基、丙氧基、哌啶氧基、四氢吡咯氧基、吡啶氧基、环丙氧基、环丁氧基、环戊氧基、环己氧基、哌啶亚甲基氧基和四氢吡咯亚甲基氧基任选地被一个或者多个 F、Cl、甲基、乙基、异丙基、环丙基、吡啶基、二氟甲基、三氟甲基、二氟乙基、三氟乙基、乙炔基、氰基、二氟甲氧基、三氟甲氧基或甲氧基取代；

Y^1 为化学键、 CR^5R^6 、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、吡啶基、四氢吡咯基、哌啶基或吗啉基，所述环丙基、环丁基、环戊基、环己基、吡啶基、四氢吡咯基、哌啶基和吗啉基任选地被一个或者多个氘原子、F、Cl、氰基、羟基、氨基、甲基、乙基、异丙基、二氟甲基、三氟甲基、二氟乙基、三氟乙基、甲氧基、甲氨基或二甲氨基取代；

R^5 和 R^6 各自独立地为氢原子、F、Cl、氰基、羟基、氨基、甲基、乙基、异丙基、二氟甲基、三氟甲基、一氟乙基、二氟乙基、三氟乙基、环丙基、甲氧基甲基、甲氧基乙基、乙腈基、甲氨基、环丙基甲基、苯基或吡唑基，所述羟基、氨基、甲基、乙基、异丙基、二氟甲基、三氟甲基、一氟乙基、二氟乙基、三氟乙基、环丙基、甲氧基甲基、甲氧基乙基、乙腈基、甲氨基、环丙基甲基、苯基和吡唑基任选地被一个或者多个 F、Cl、甲基、乙基、异丙基、环丙基或甲氧基取代；

或 R^5 和 R^6 与所连接的 C 原子一起形成环丙基、环丁基、环戊基、环己基、吡啶基、四氢吡咯基、氧杂环丁基、氧杂环戊基或氧杂环己基，所述环丙基、环丁基、环戊基、

环己基、吡啶基、四氢吡咯基、氧杂环丁基、氧杂环戊基和氧杂环己基任选地被一个或者多个F、Cl、甲基、乙基、异丙基、环丙基或甲氧基取代；

Y^2 为化学键、吡啶基、四氢吡咯基、哌啶基、吗啉基或 NR^7 ，所述吡啶基、四氢吡咯基、哌啶基和吗啉基任选地被一个或者多个氟原子、F、Cl、氟基、羟基、氨基、甲基、乙基、异丙基、二氟甲基、三氟甲基、三氟乙基、甲氧基、甲氨基或二甲氨基取代；

R^7 为甲基、乙基、异丙基、环丙基、二氟甲基、三氟甲基、二氟乙基或三氟乙基；

Z 为 $C(=O)$ 或 $S(O)_2$ ；

L_1 为 NR^8 ；

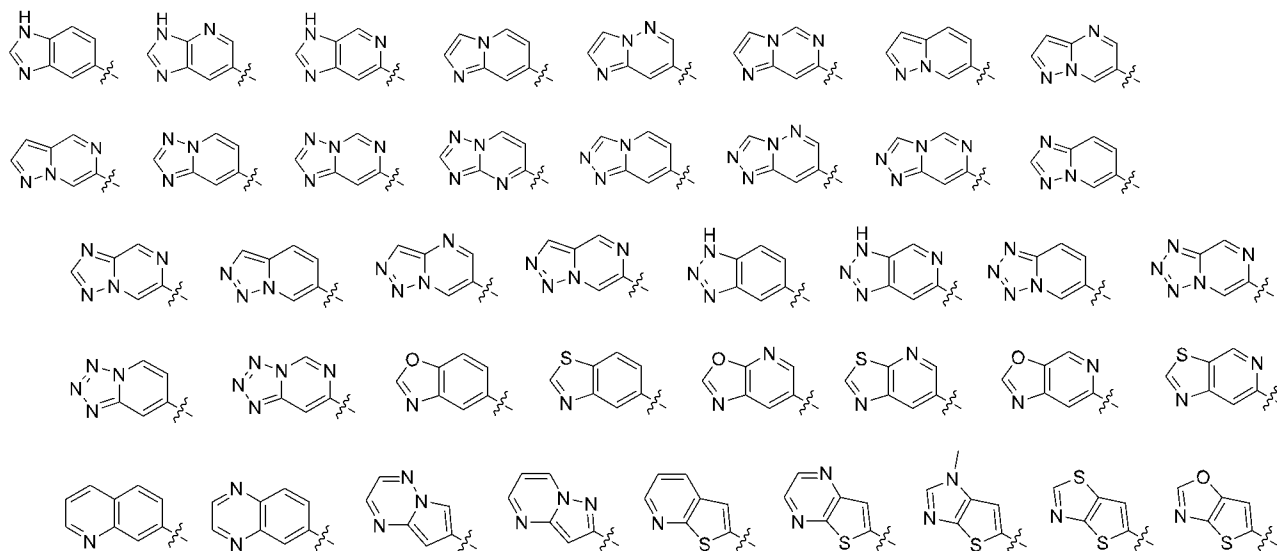
R^8 为氢原子、甲基、乙基、二氟甲基、三氟甲基、三氟乙基或乙腈基；

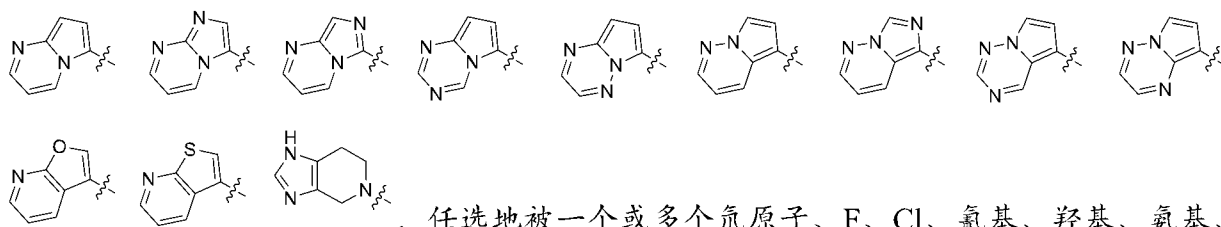
L_2 为化学键、O、CH 或 $C(=O)$ ；

E 为苯基、吡啶基、嘧啶、哒嗪、吡嗪、噻吩或吡唑，所述苯基、吡啶基、嘧啶、哒嗪、吡嗪、噻吩和吡唑任选地被一个或者多个 R^e 取代；

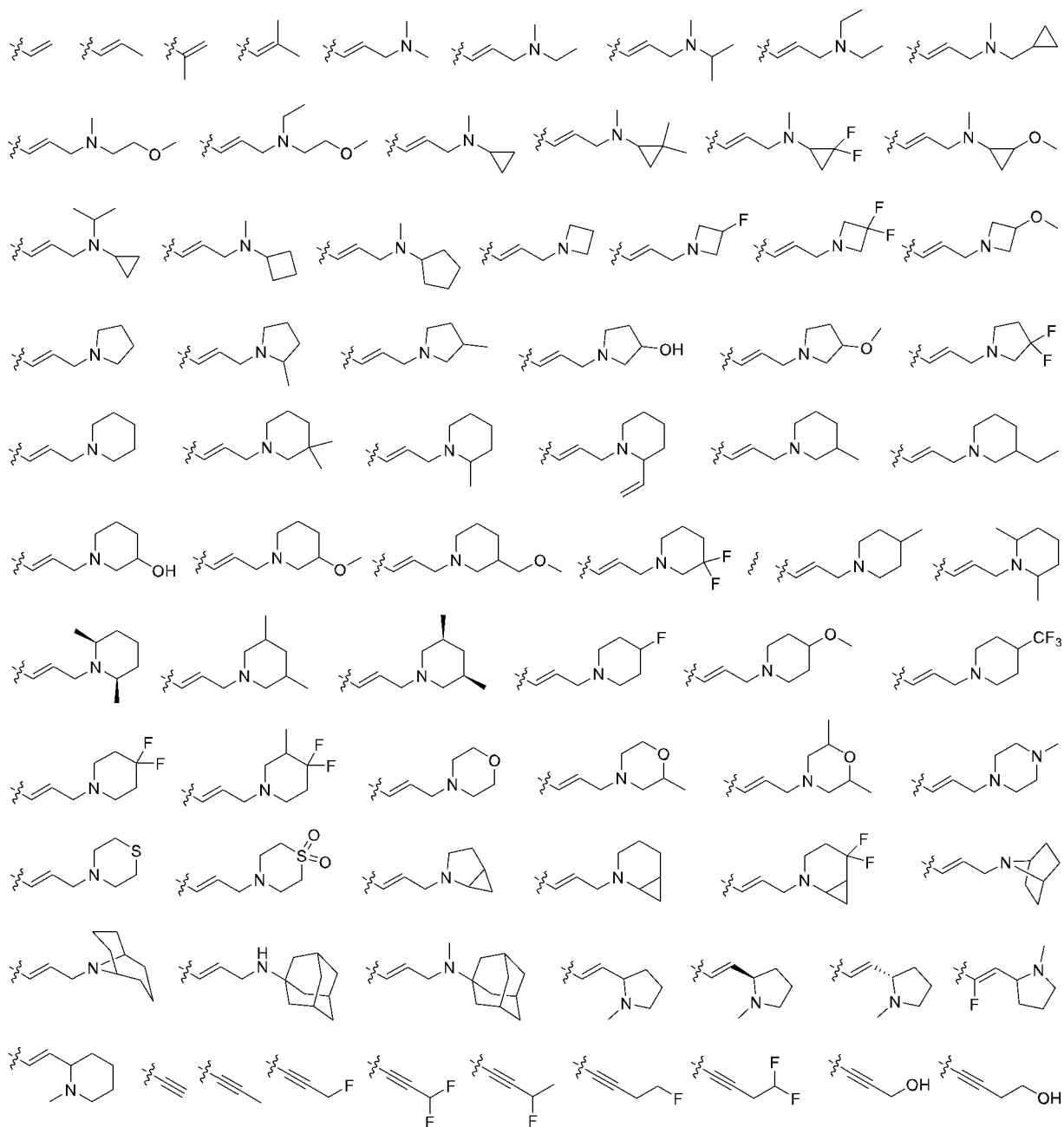
R^e 为氟原子、F、Cl、氟基、硝基、甲基、乙基、异丙基、乙烯、乙炔、环丙基、环丁基、二氟甲基、三氟甲基、二氟乙基、三氟乙基、羟基、甲氧基、乙氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、甲氨基、乙胺基、 $SOCH_3$ 、 SO_2CH_3 、 $C(=O)CH_3$ 、 $C(=O)NCH_3$ 、 $NHC(=O)CH_3$ 、 SO_2NCH_3 、 $P(O)(CH_3)_2$ 或 $P(O)(CH_2CH_3)_2$ ，所述甲基、乙基、异丙基、乙烯、乙炔、环丙基、环丁基、二氟乙基、三氟乙基、羟基、甲氧基、乙氧基、甲氨基、乙胺基、 $SOCH_3$ 、 SO_2CH_3 、 $C(=O)CH_3$ 、 $C(=O)NCH_3$ 、 $NHC(=O)CH_3$ 、 SO_2NCH_3 、 $P(O)(CH_3)_2$ 和 $P(O)(CH_2CH_3)_2$ 任选地被一个或者多个F、Cl、羟基、甲基、乙基、异丙基或环丙基取代；

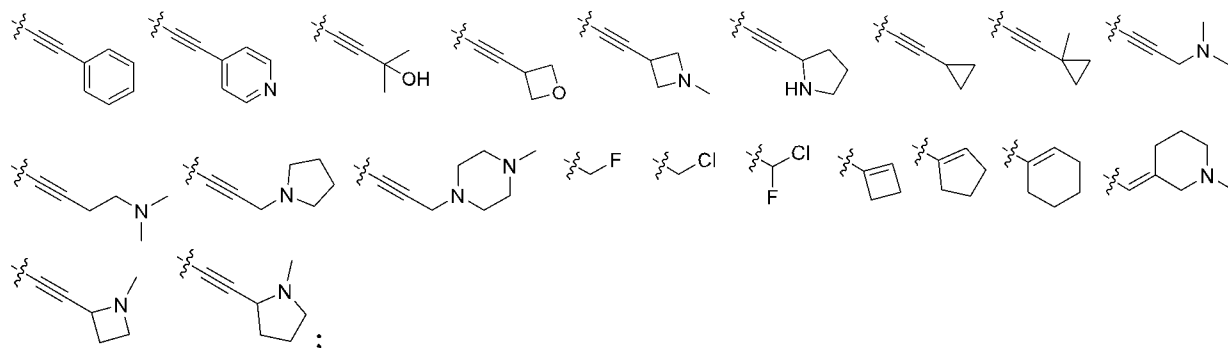
G 选自以下基团：





R¹ 选自以下基团：





R^2 为氢原子、氟原子、F、Cl、氰基、氨基、甲基、乙基、异丙基或环丙基；

更优选地, 在式 I 中:

M 为 N 或 $\mathbb{C}R^3$:

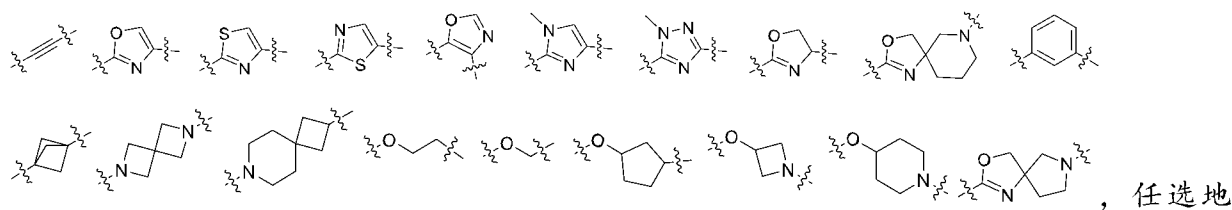
R^3 为氢原子、氟原子、F、Cl、Br、氟基、羟基、氨基、甲基、乙基、正丙基、异丙基、二氟甲基、三氟甲基、甲氧基、乙氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、二氟乙氧基、三氟乙氧基、羟基乙氧基、N',N'-二甲氨基乙氧基、N'-甲基氨基乙氧基、吗啡啉基-乙氧基、羟基丙氧基、N',N'-二甲氨基丙氧基、N'-甲基氨基丙氧基、吗啡啉基-丙氧基、哌嗪-1-基-乙氧基、4-甲基哌嗪-1-基-乙氧基、4-甲基哌嗪-1-基-丙氧基、哌嗪-1-基-丙氧基、吡咯烷-1-基-乙氧基、吡咯烷-1-基-丙氧基、四氢呋喃-3-氧基、甲硫基、甲氨基、乙胺基、乙酰胺基、丙酰胺基、甲氧基乙基、甲氧基乙胺基或甲氧基乙氧基；

X 为 N 或 CR^4 :

R^4 为氢原子、卤素、氰基、氨基、甲基、乙基、环丙基、甲氧基或环丙氧基, 所述氨基、甲基、乙基、环丙基、甲氧基和环丙氧基任选地被一个或者多个 R' 取代;

R' 为氟原子、F、Cl、氟基、甲基、乙基、异丙基、环丙基或甲氧基；

A 选自以下基团:



被一个或者多个 F、Cl、甲基、乙基、异丙基、环丙基、吡啶基、二氟甲基、三氟甲基、二氟乙基、三氟乙基、乙炔基、氰基、二氟甲氧基、三氟甲氧基或甲氧基取代；

Y¹ 为化学键、CR⁵R⁶、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、吡啶基、四氢吡咯基、哌啶基或吗啉基，所述环丙基、环丁基、环戊基、环己基、吡啶基、四氢吡咯基、哌啶

基和吗啉基任选地被一个或者多个氘原子、F、Cl、氟基、羟基、氨基、甲基、乙基、异丙基、二氟甲基、三氟甲基、二氟乙基、三氟乙基、甲氧基、甲氨基或二甲氨基取代；

R^5 和 R^6 各自独立地为氢原子、F、Cl、氟基、羟基、氨基、甲基、乙基、异丙基、二氟甲基、三氟甲基、一氟乙基、二氟乙基、三氟乙基、环丙基、甲氧基甲基、甲氧基乙基、乙腈基、甲氨基、环丙基甲基、苯基或吡唑基，所述羟基、氨基、甲基、乙基、异丙基、二氟甲基、三氟甲基、一氟乙基、二氟乙基、三氟乙基、环丙基、甲氧基甲基、甲氧基乙基、乙腈基、甲氨基、环丙基甲基、苯基和吡唑基任选地被一个或者多个 F、Cl、甲基、乙基、异丙基、环丙基或甲氧基取代；

或 R^5 和 R^6 与所连接的 C 原子一起形成环丙基、环丁基、环戊基、环己基、吡啶基、四氢吡咯基、氧杂环丁基、氧杂环戊基或氧杂环己基，所述环丙基、环丁基、环戊基、环己基、吡啶基、四氢吡咯基、氧杂环丁基、氧杂环戊基和氧杂环己基任选地被一个或者多个 F、Cl、甲基、乙基、异丙基、环丙基或甲氧基取代；

Y^2 为化学键、吡啶基、四氢吡咯基、哌啶基、吗啉基或 NR^7 ，所述吡啶基、四氢吡咯基、哌啶基和吗啉基任选地被一个或者多个氘原子、F、Cl、氟基、羟基、氨基、甲基、乙基、异丙基、二氟甲基、三氟甲基、三氟乙基、甲氧基、甲氨基或二甲氨基取代；

R^7 为甲基、乙基、异丙基、环丙基、二氟甲基、三氟甲基、二氟乙基或三氟乙基；

Z 为 $C(=O)$ ；

L_1 为 NR^8 ；

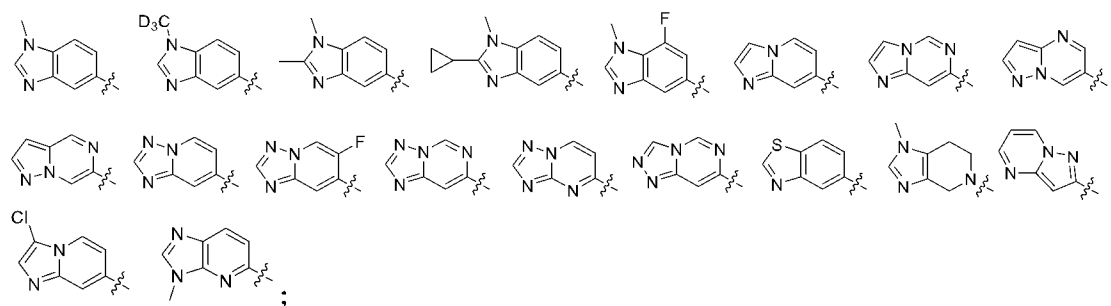
R^8 为氢原子、甲基、乙基、二氟甲基、三氟甲基、三氟乙基或乙腈基；

L_2 为化学键、O、CH 或 $C(=O)$ ；

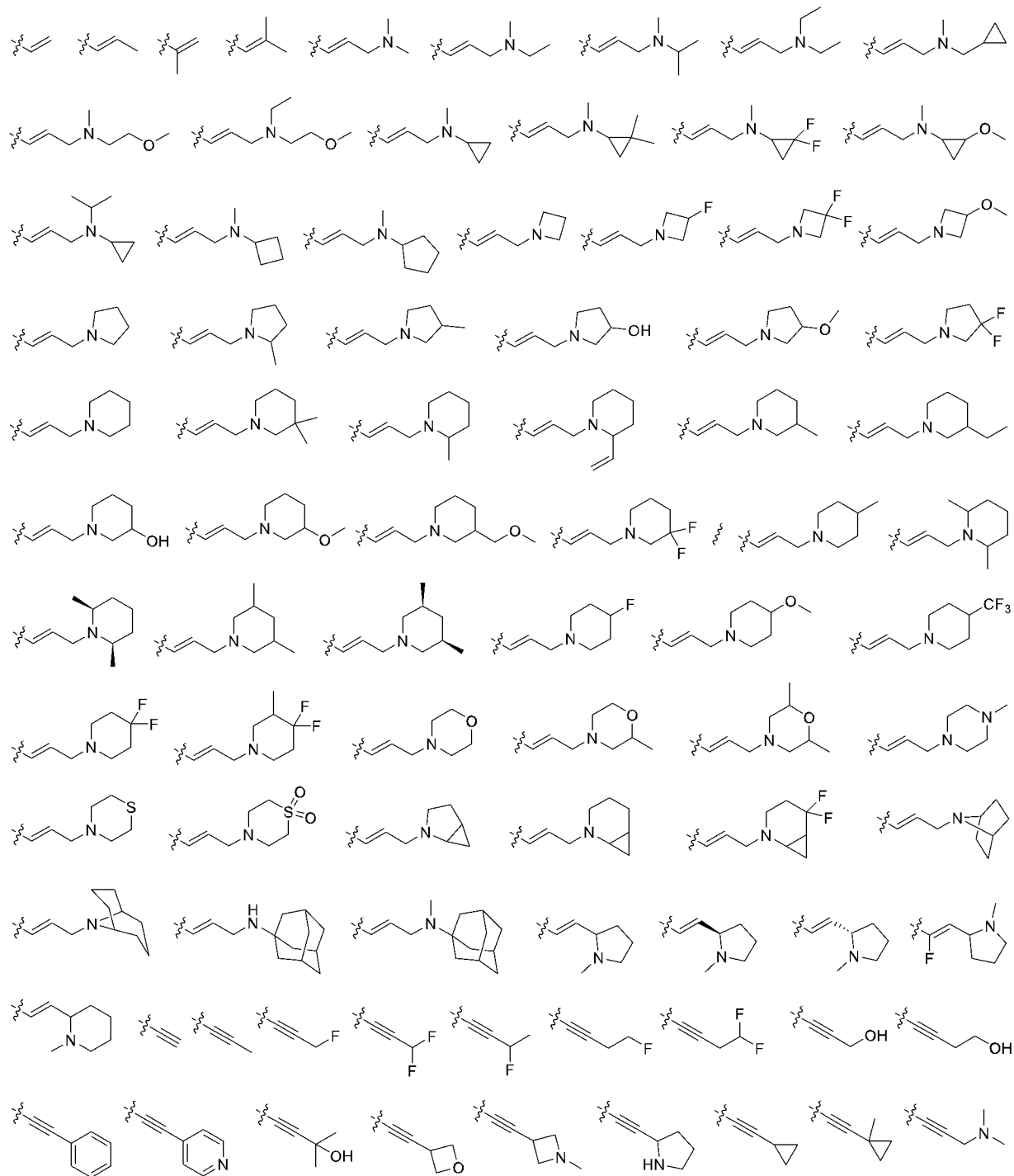
E 为苯基、吡啶基、嘧啶、哒嗪、吡嗪、噻吩或吡唑，所述苯基、吡啶基、嘧啶、哒嗪、吡嗪、噻吩和吡唑任选地被一个或者多个 R^e 取代；

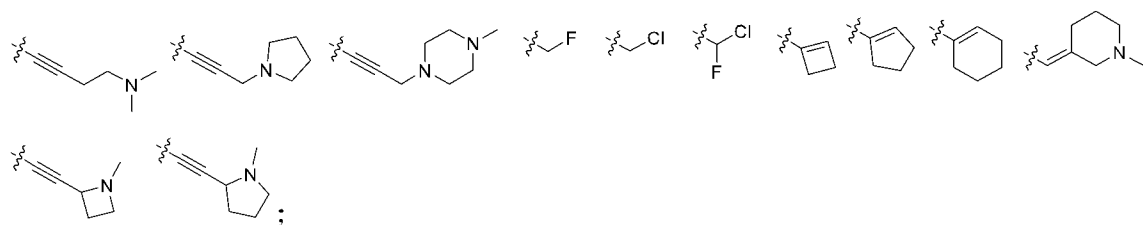
R^e 为氘原子、F、Cl、氟基、硝基、甲基、乙基、异丙基、乙烯、乙炔、环丙基、环丁基、二氟甲基、三氟甲基、二氟乙基、三氟乙基、羟基、甲氧基、乙氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、甲氨基、乙胺基、 $SOCH_3$ 、 SO_2CH_3 、 $C(=O)CH_3$ 、 $C(=O)NCH_3$ 、 $NHC(=O)CH_3$ 、 SO_2NCH_3 、 $P(O)(CH_3)_2$ 或 $P(O)(CH_2CH_3)_2$ ，所述甲基、乙基、异丙基、乙烯、乙炔、环丙基、环丁基、二氟乙基、三氟乙基、羟基、甲氧基、乙氧基、甲氨基、乙胺基、 $SOCH_3$ 、 SO_2CH_3 、 $C(=O)CH_3$ 、 $C(=O)NCH_3$ 、 $NHC(=O)CH_3$ 、 SO_2NCH_3 、 $P(O)(CH_3)_2$ 和 $P(O)(CH_2CH_3)_2$ 任选地被一个或者多个 F、Cl、羟基、甲基、乙基、异丙基或环丙基取代；

G 选自以下基团：



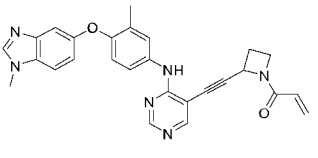
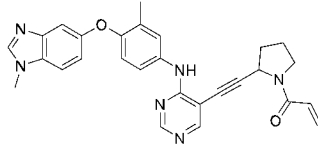
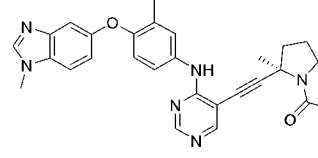
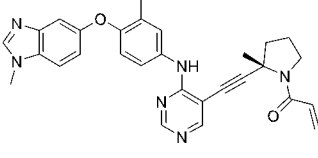
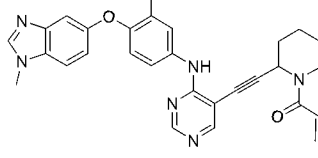
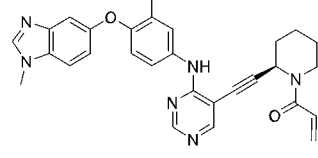
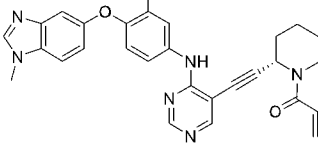
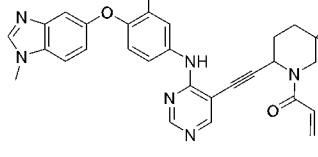
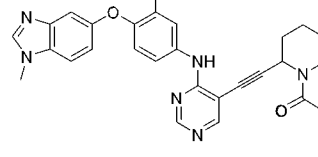
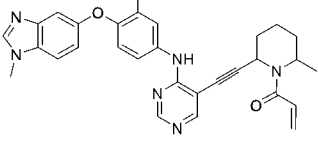
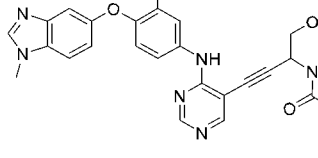
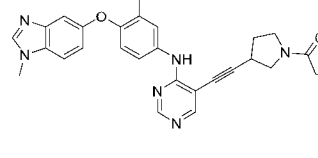
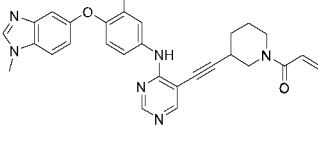
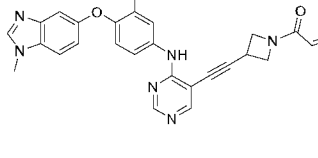
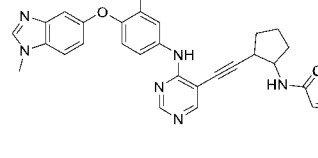
R^1 选自以下基团:

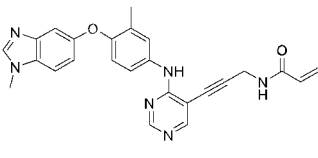
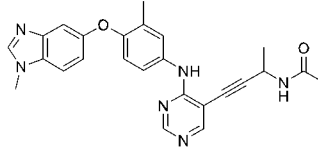
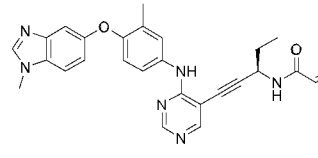
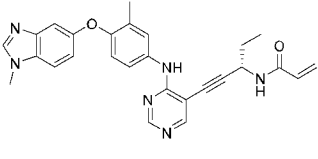
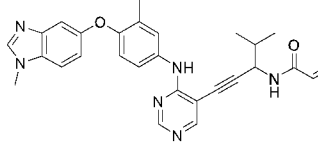
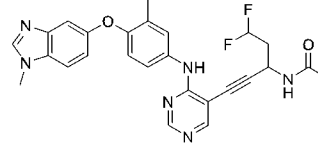
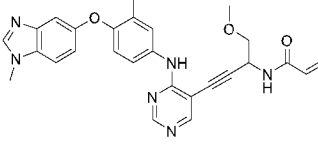
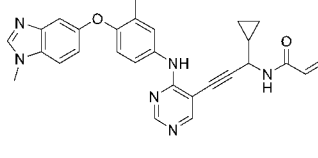
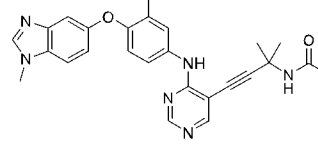
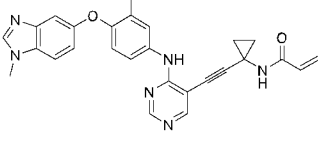
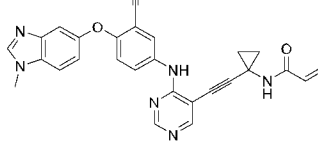
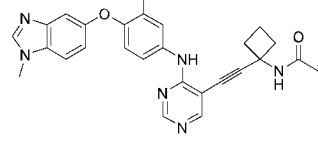
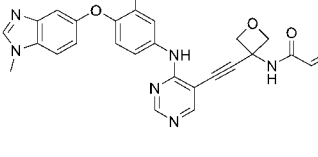
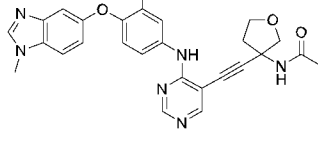
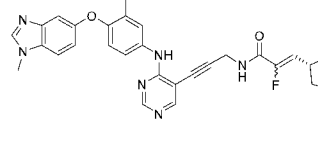
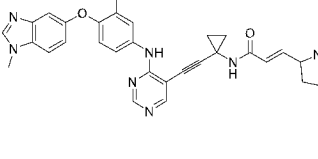
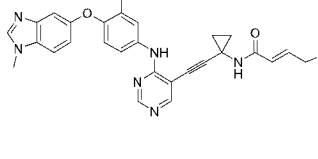
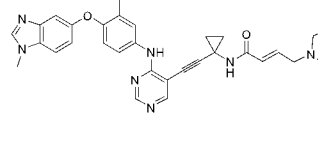
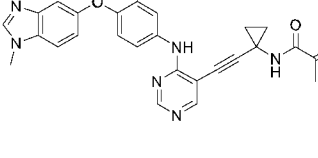
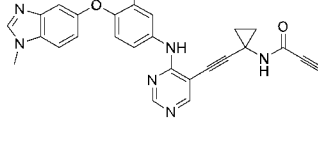
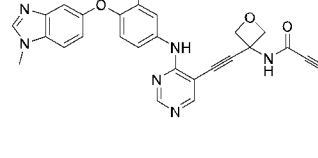


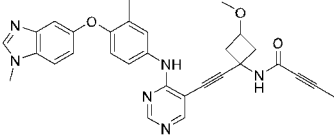
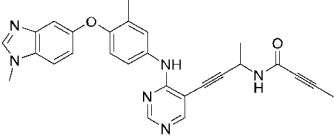
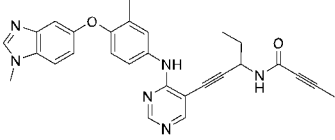
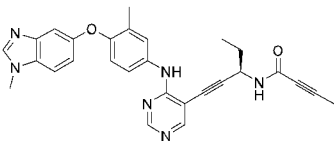
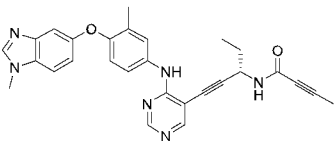
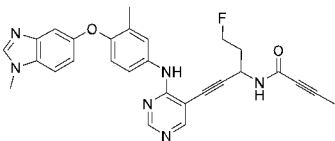
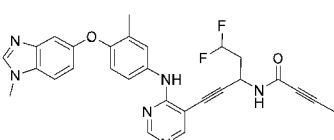
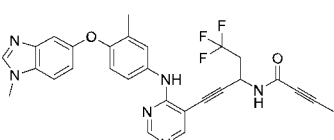
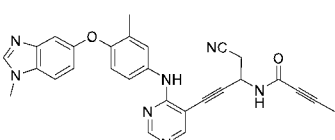
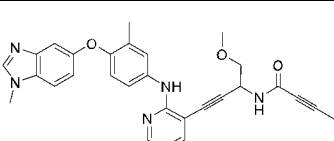
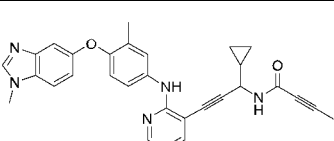
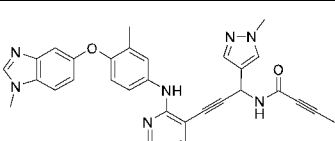
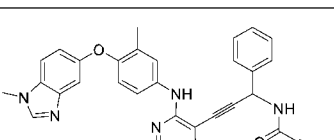
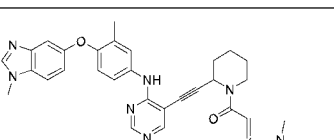
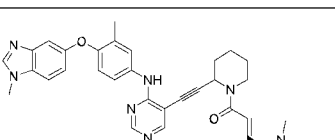
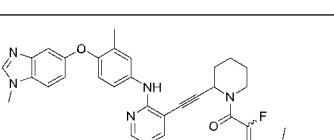
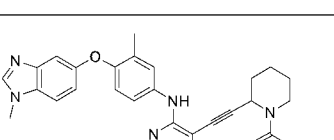
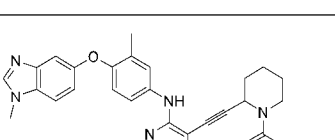
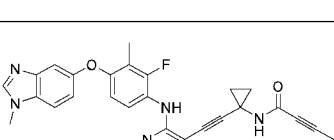
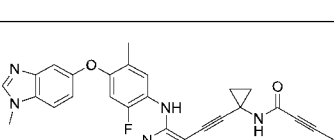
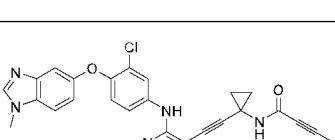


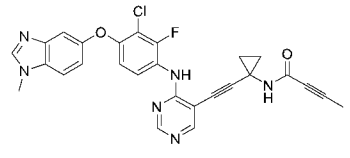
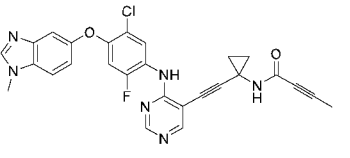
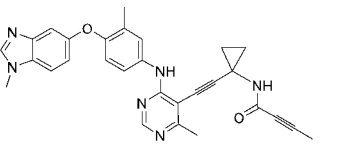
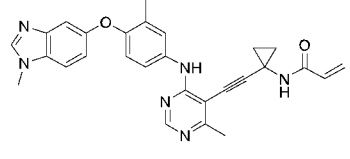
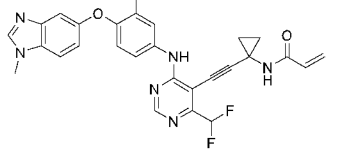
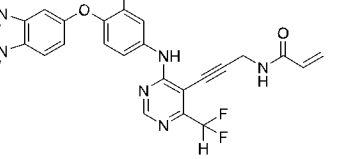
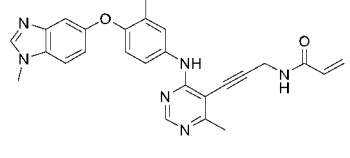
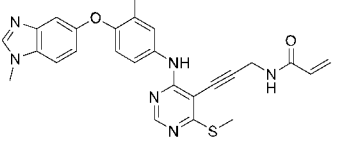
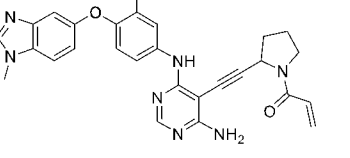
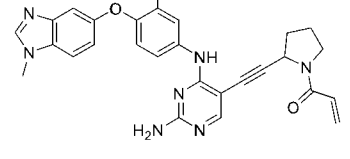
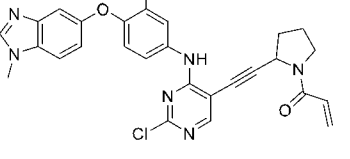
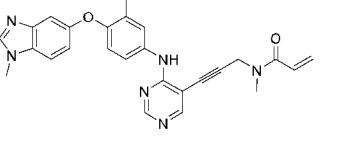
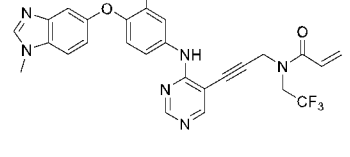
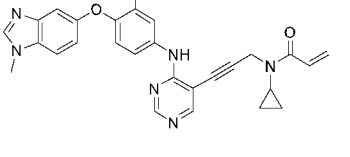
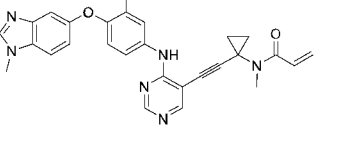
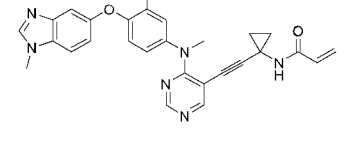
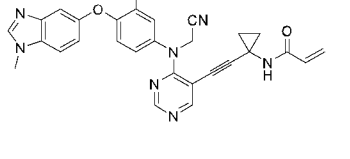
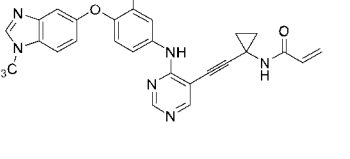
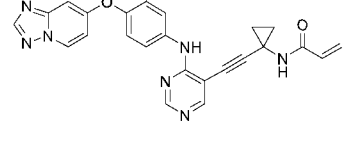
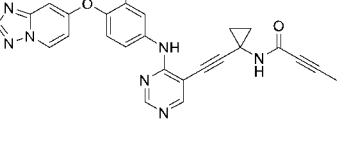
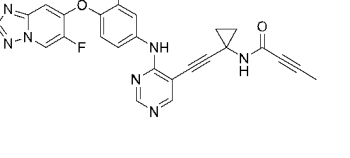
R^2 为氢原子、氟原子、F、Cl、氰基、氨基、甲基、乙基、异丙基或环丙基；

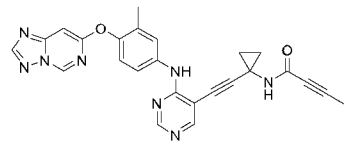
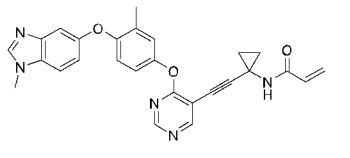
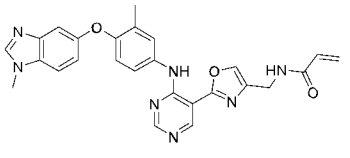
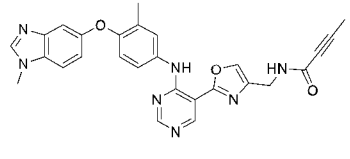
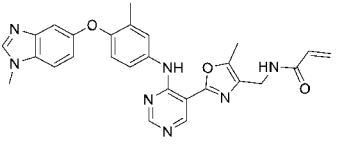
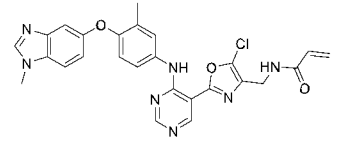
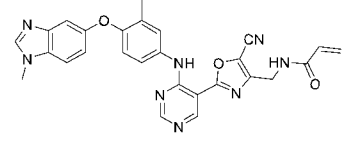
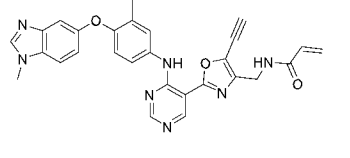
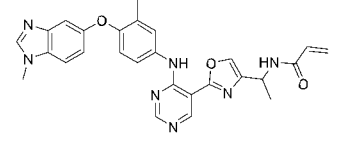
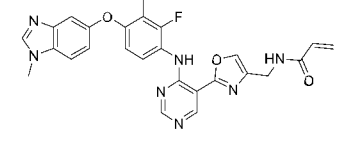
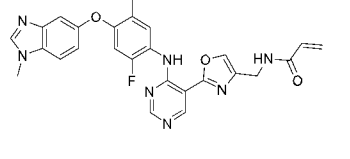
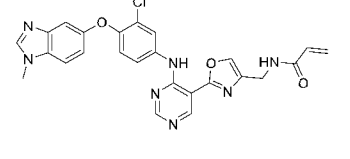
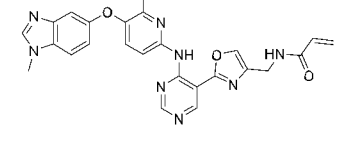
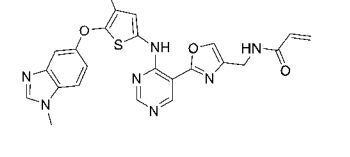
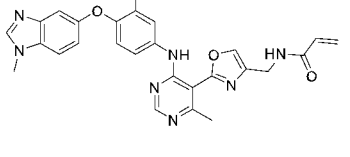
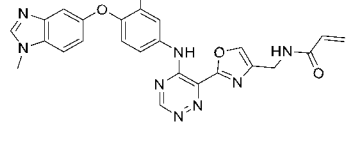
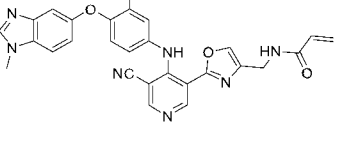
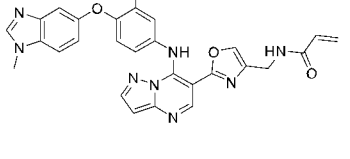
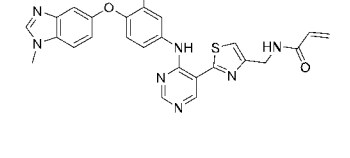
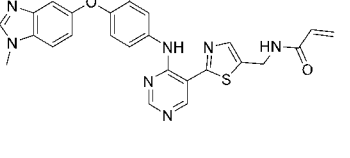
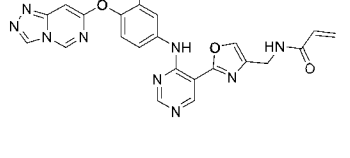
最优选地，式 I 所示的化合物选自下列的化合物：

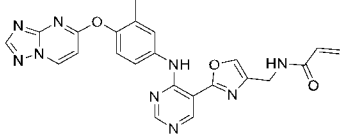
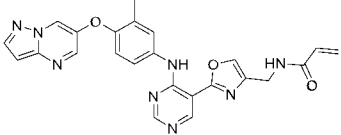
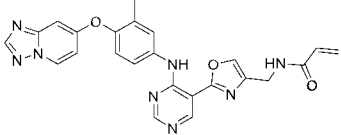
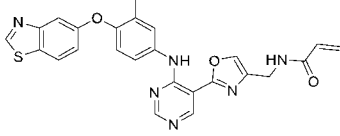
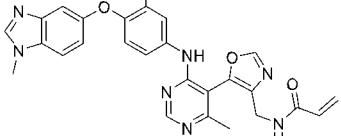
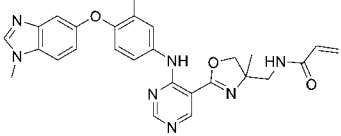
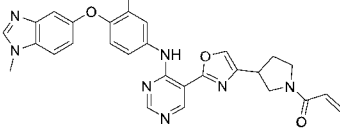
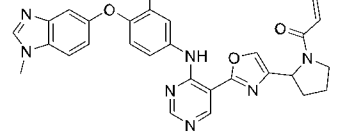
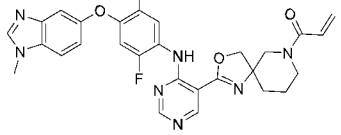
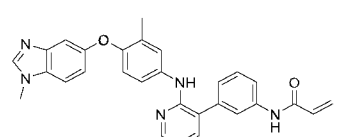
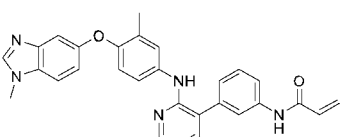
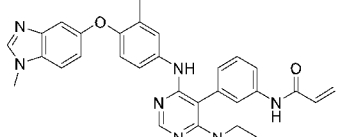
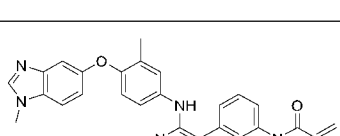
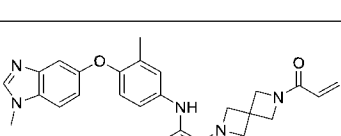
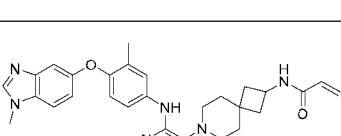
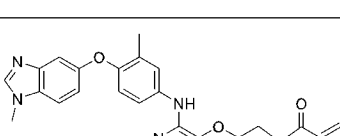
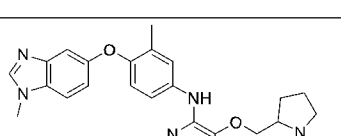
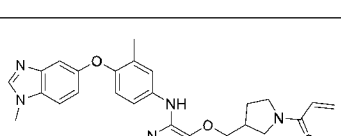
		
		
		
		
		

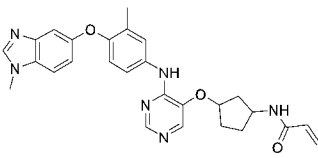
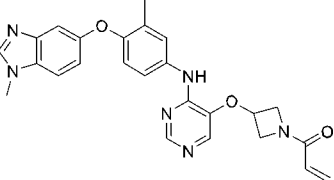
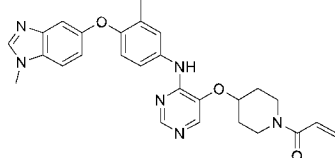
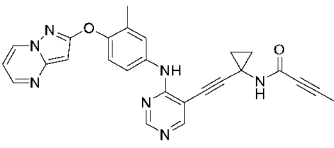
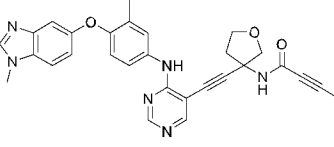
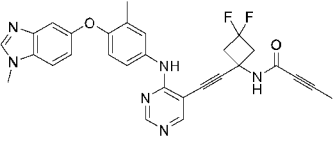
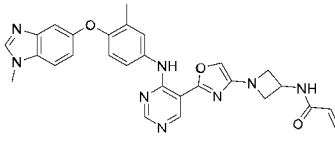
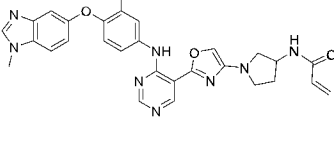
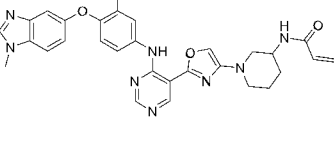
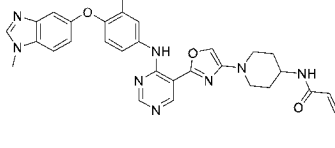
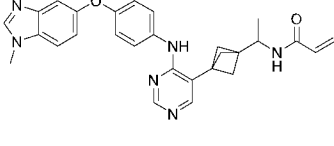
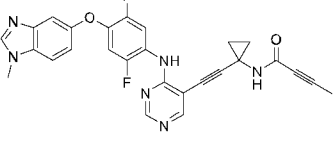
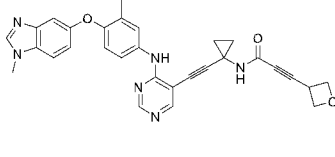
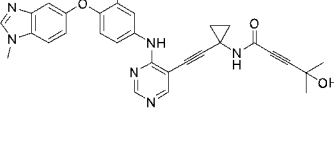
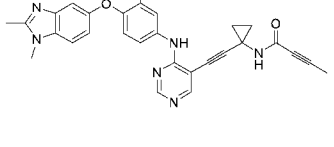
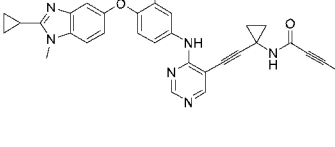
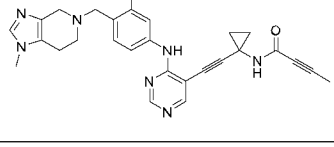
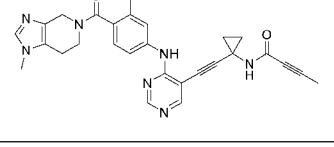
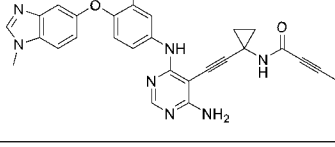
 16	 17	 18
 19	 20	 21
 22	 23	 24
 25	 26	 27
 28	 29	 30
 31	 32	 33
 34	 35	 36

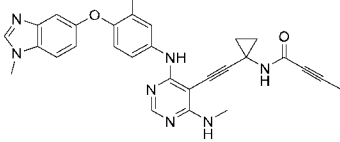
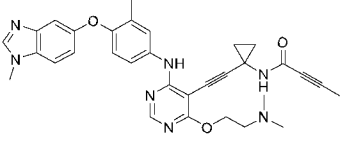
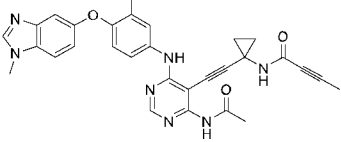
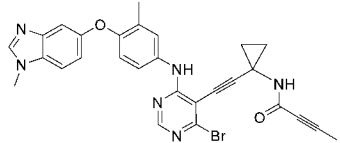
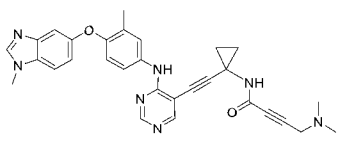
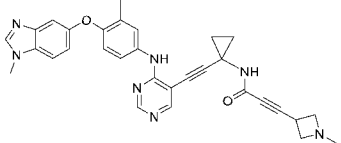
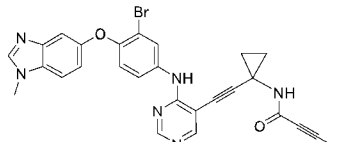
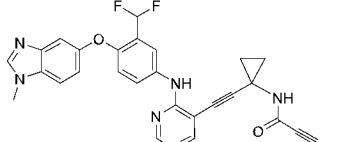
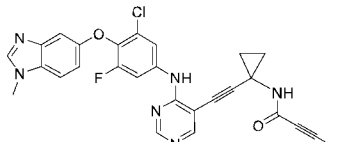
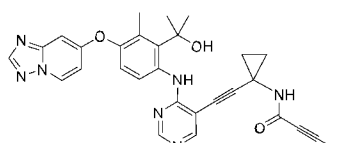
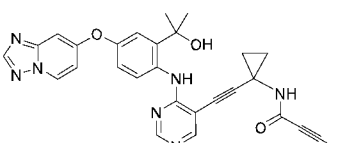
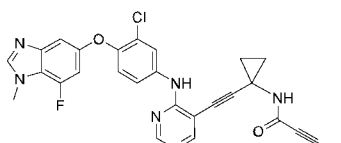
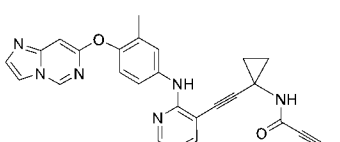
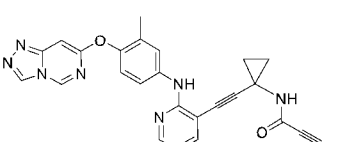
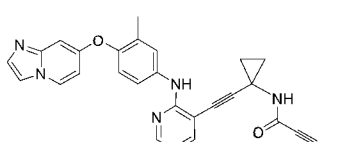
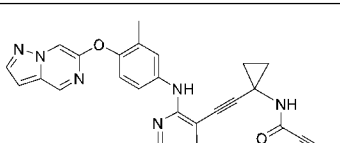
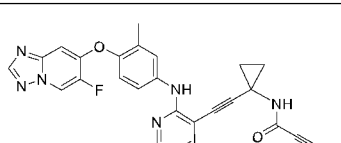
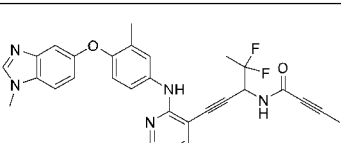
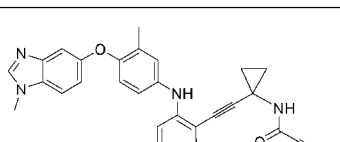
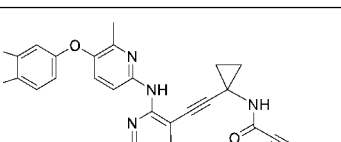
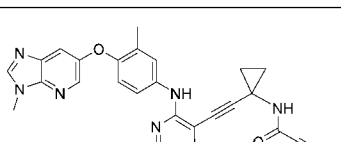
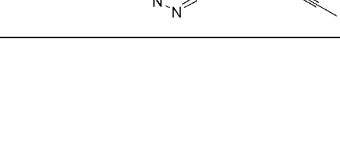
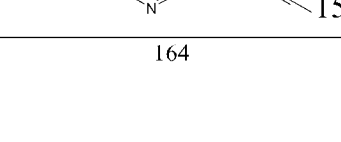
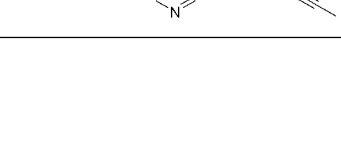
 37	 38	 39
 40	 41	 42
 43	 44	 45
 46	 47	 48
 49	 50	 51
 52	 53	 54
 55	 56	 57

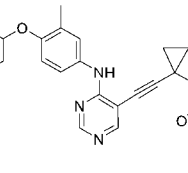
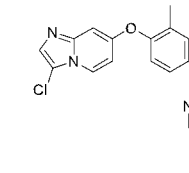
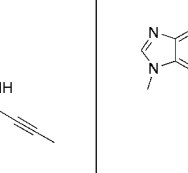
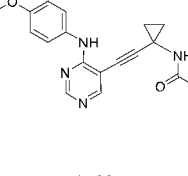
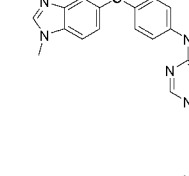
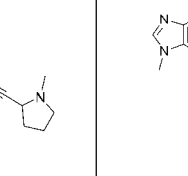
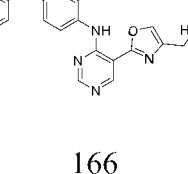
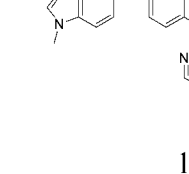
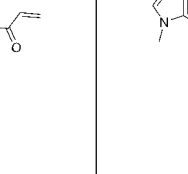
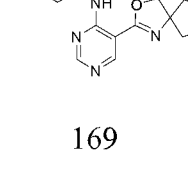
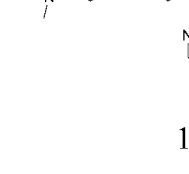
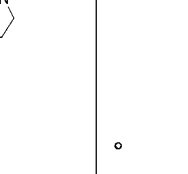
 58	 59	 60
 61	 62	 63
 64	 65	 66
 67	 68	 69
 70	 71	 72
 73	 74	 75
 76	 77	 78

 79	 80	 81
 82	 83	 84
 85	 86	 87
 88	 89	 90
 91	 92	 93
 94	 95	 96
 97	 98	 99

 100	 101	 102
 103	 104	 105
 106	 107	 108
 109	 110	 111
 112	 113	 114
 115	 116	 117

 118	 119	 120
 121		
 124	 125	 126
 127	 128	 129
 130	 131	 132
 133	 134	 135
 163	 163	 163

136	137	138
		
139	140	141
		
142	143	144
		
145	146	147
		
148	149	150
		
151	152	153
		
154	155	156
		
		

157		159
		
160	161	162
		
163	164	165
		
166	167	168
		
169	170	o

9. 包含如权利要求 1-8 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、消旋体、互变异构体、同位素标记物、氘代物、N-氧化物、前药分子、水合物或溶剂合物以及药学上可接受的载体或赋形剂的药物组合物；

优选地，所述药物组合物为片剂、胶囊剂、丸剂、颗粒剂、散剂、栓剂、注射剂、溶液剂、混悬剂、膏剂、贴剂、洗剂、滴剂、擦剂、喷雾剂。

10. 根据权利要求 1-9 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、消旋体、互变异构体、同位素标记物、氘代物、N-氧化物、前药分子、水合物或溶剂合物和/或权利要求 9 所述的药物组合物在治疗 HER2 异常介导的疾病中的应用；

优选地, 所述疾病为肿瘤性疾病;

更优选地，所述肿瘤性疾病包括：头颈部癌、鼻咽癌、黑色素瘤、膀胱癌、食道癌、

肾癌、乳腺癌、结肠直肠癌、卵巢癌、宫颈癌、胰腺癌、胶质瘤、前列腺癌、白血病、淋巴瘤、胃癌、肺癌、肝癌、胃肠道基质瘤、甲状腺癌、鳞状细胞癌、胆管癌、子宫内膜癌、多发性骨髓瘤或者间皮瘤、动脉粥样硬化或者肺纤维化。

11、一种治疗 HER2 异常介导的疾病的方法，该方法包括向有需要的患者施用权利要求 1-8 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、消旋体、互变异构体、同位素标记物、氘代物、N-氧化物、前药分子、水合物或溶剂合物和/或权利要求 9 所述的药物组合物；

优选地，所述疾病为肿瘤性疾病；

更优选地，所述肿瘤性疾病包括：头颈部癌、鼻咽癌、黑色素瘤、膀胱癌、食道癌、肾癌、乳腺癌、结肠直肠癌、卵巢癌、宫颈癌、胰腺癌、胶质瘤、前列腺癌、白血病、淋巴瘤、胃癌、肺癌、肝癌、胃肠道基质瘤、甲状腺癌、鳞状细胞癌、胆管癌、子宫内膜癌、多发性骨髓瘤或者间皮瘤、动脉粥样硬化或者肺纤维化。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2024/116822

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D403/14(2006.01)i; C07D487/04(2006.01)i; C07D471/04(2006.01)i; C07D519/00(2006.01)i; C07D471/18(2006.01)i; C07D403/04(2006.01)i; A61P35/00(2006.01)i; A61P35/04(2006.01)i

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC: C07D A61P

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

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

CNXTX, ENTXT, ENTXTC, VEN, ISI Web of Science, CNKI, 万方, WANFANG, 超星读秀, CHAOXING DUXIU, STN, 含氮, 杂环, her2, 肿瘤, 癌, Nitrogen, Heterocycle, Tumor, Carc+, 权利要求1的通式结构, structure of general formula of claim 1.

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN 115052878 A (BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH) 13 September 2022 (2022-09-13) claims 1-16	1-11
A	CN 106103446 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG) 09 November 2016 (2016-11-09) claims 1-26	1-11
A	CN 112266384 A (DIZAL (JIANGSU) PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 26 January 2021 (2021-01-26) claims 1-26	1-11
A	CN 116003406 A (BEIJING AVISTONE BIOTECHNOLOGY LIMITED COMPANY) 25 April 2023 (2023-04-25) claims 1-10	1-11
A	WO 2022221227 A1 (NUVALENT INC.) 20 October 2022 (2022-10-20) claims 1-91	1-11
A	WO 2022269531 A1 (ARRAY BIOPHARMA, INC.) 29 December 2022 (2022-12-29) claims 1-20	1-11



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
“D” document cited by the applicant in the international application
“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date
“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

“&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

24 November 2024

Date of mailing of the international search report

15 December 2024

Name and mailing address of the ISA/CN

**China National Intellectual Property Administration (ISA/
CN)
China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District,
Beijing 100088**

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2024/116822

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2023081637 A1 (ENLIVEN THERAPEUTICS INC.) 11 May 2023 (2023-05-11) claims 1-58	1-11
A	WO 2023154124 A1 (ENLIVEN THERAPEUTICS INC.) 17 August 2023 (2023-08-17) claims 1-59	1-11

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.: **10 and 11**
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:

The technical subject matter of claims 10 and 11 relates to the diagnosis and treatment of diseases, and belongs to subject matter for which no international search is required as defined in PCT Rule 39.1(iv). The search is performed on the basis that the method is reasonably expected to be subject matter of a pharmaceutical use claim. That is, claims 10 and 11 relate to the use of the compound according to any one of claims 1-9 or a pharmaceutically acceptable salt, stereoisomer, racemate, tautomer, isotope marker, deuterated substance, N-oxide, prodrug molecule, hydrate or solvate thereof and/or the pharmaceutical composition of claim 9 in the preparation of a drug for treating diseases mediated by HER2 abnormalities.

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/CN2024/116822

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	115052878	A	13 September 2022	US	2023126204	A1	27 April 2023
				JP	2023512174	A	24 March 2023
				WO	2021156178	A1	12 August 2021
				EP	4100409	A1	14 December 2022
				EP	4100409	B1	28 August 2024
CN	106103446	A	09 November 2016	SI	3122750	T1	31 December 2019
				IL	246708	A0	31 August 2016
				IL	246708	B	28 November 2019
				NZ	722157	A	27 August 2021
				AU	2019257457	A1	21 November 2019
				AU	2019257457	B2	27 May 2021
				CL	2016002310	A1	24 February 2017
				LT	3122750	T	11 November 2019
				KR	20160128345	A	07 November 2016
				JP	2019189640	A	31 October 2019
				PH	12016501632	A1	06 February 2017
				EP	3590939	A1	08 January 2020
				AU	2015238537	A1	28 July 2016
				AU	2015238537	B2	01 August 2019
				ES	2753549	T3	13 April 2020
				EP	3122750	A1	01 February 2017
				EP	3122750	B1	04 September 2019
				MX	2016012550	A	14 December 2016
				MX	370659	B	19 December 2019
				JP	2017508774	A	30 March 2017
				JP	6553637	B2	31 July 2019
				MA	39792	B1	31 December 2019
				PE	20161134	A1	29 October 2016
				PH	12019501842	A1	14 September 2020
				RS	59477	B1	31 December 2019
				US	2019144457	A1	16 May 2019
				US	10654857	B2	19 May 2020
				HUE	046820	T2	30 March 2020
				PL	3122750	T3	31 March 2020
				DK	3122750	T3	04 November 2019
				EA	201691799	A1	30 January 2017
				EA	037928	B1	08 June 2021
				UA	118582	C2	11 February 2019
				US	2018111941	A1	26 April 2018
				WO	2015144605	A1	01 October 2015
				US	2020216457	A1	09 July 2020
				US	11098048	B2	24 August 2021
				PT	3122750	T	30 October 2019
				HRP	20191936	T1	10 January 2020
				US	2017008900	A1	12 January 2017
				US	9802944	B2	31 October 2017
				CA	2937616	A1	01 October 2015
				MA	50635	A	12 August 2020
				CR	20160419	A	07 November 2016
				SG	11201607839	UA	28 October 2016

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2024/116822

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)		Publication date (day/month/year)
CN	112266384	A	26 January 2021	AR	099824 A1	24 August 2016
				TW	201625624 A	16 July 2016
				TWI	708774 B	01 November 2020
CN	112266384	A	26 January 2021	US	2020317669 A1	08 October 2020
				US	10822334 B2	03 November 2020
				DK	3814341 T3	22 April 2024
				AU	2019267959 A1	26 November 2020
				AU	2019267959 B2	06 June 2024
				TW	202015690 A	01 May 2020
				TWI	811358 B	11 August 2023
				US	2021009587 A1	14 January 2021
				US	11447492 B2	20 September 2022
				AR	117424 A1	04 August 2021
				KR	20210013071 A	03 February 2021
				MX	2023008954 A	18 August 2023
				CA	3099315 A1	14 November 2019
				BR	112020022829 A2	02 February 2021
				TW	202344253 A	16 November 2023
				PT	3814341 T	11 April 2024
				JP	2021523159 A	02 September 2021
				JP	7540953 B2	27 August 2024
				JP	2024050653 A	10 April 2024
				WO	2019214634 A1	14 November 2019
				ES	2977196 T3	20 August 2024
				MX	2020011868 A	26 February 2021
				EP	3814341 A1	05 May 2021
				EP	3814341 A4	05 January 2022
				EP	3814341 B1	20 March 2024
				EP	4410291 A2	07 August 2024
				EP	4410291 A3	14 August 2024
CN	116003406	A	25 April 2023	EP	4458818 A1	06 November 2024
				AU	2022424157 A1	18 July 2024
				KR	20240128969 A	27 August 2024
				WO	2023125803 A1	06 July 2023
WO	2022221227	A1	20 October 2022	US	2024327435 A1	03 October 2024
				CA	3213079 A1	20 October 2022
				IL	306100 A	01 November 2023
				BR	112023021111 A2	19 December 2023
				JP	2024516371 A	15 April 2024
				US	2022363696 A1	17 November 2022
				US	12037346 B2	16 July 2024
				TW	202309022 A	01 March 2023
				KR	20230170039 A	18 December 2023
				MX	2023012060 A	22 January 2024
				PE	20240327 A1	22 February 2024
				CL	2023003020 A1	22 March 2024
				AU	2022257621 A1	23 November 2023
				WO	2022221227 A9	30 November 2023
				EP	4323356 A1	21 February 2024
				IL	309252 A	01 February 2024

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2024/116822

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)		Publication date (day/month/year)
				JP	7511097 B1	04 July 2024
				JP	2024526170 A	17 July 2024
				CO	2023017970 A2	29 December 2023
				TW	202309055 A	01 March 2023
				TWI	850685 B	01 August 2024
				DOP	2023000281 A	15 February 2024
				ZA	202311377 B	28 August 2024
				CR	20230604 A	19 February 2024
				KR	20240027048 A	29 February 2024
				EP	4359082 A1	01 May 2024
				MX	2023015139 A	22 January 2024
				CL	2023003774 A1	12 July 2024
				AU	2022297733 A1	04 January 2024
				US	2023041385 A1	09 February 2023
				JP	2024123089 A	10 September 2024
				CA	3225045 A1	29 December 2022
				UY	39830 A	31 January 2023

WO	2023081637	A1	11 May 2023	AU	2022381075 A1	23 May 2024
				MX	2024005343 A	20 May 2024
				KR	20240095329 A	25 June 2024
				EP	4426697 A1	11 September 2024
				CA	3235504 A1	11 May 2023
				US	2023159557 A1	25 May 2023
				US	11807649 B2	07 November 2023
				WO	2023081637 A8	29 February 2024
				US	2023382923 A1	30 November 2023
				IL	312438 A	01 June 2024
				TW	202334167 A	01 September 2023

WO	2023154124	A1	17 August 2023	None		

A. 主题的分类

C07D403/14(2006.01)i; C07D487/04(2006.01)i; C07D471/04(2006.01)i; C07D519/00(2006.01)i; C07D471/18(2006.01)i; C07D403/04(2006.01)i; A61P35/00(2006.01)i; A61P35/04(2006.01)i

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

IPC: C07D A61P

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))

CNTEXT, ENTXT, ENTXTC, VEN, ISI Web of Science, CNKI, 万方, 超星读秀, STN, 含氮, 杂环, her2, 肿瘤, Nitrogen, Heterocycle, Tumor, Carc+, 权利要求1的通式结构。

C. 相关文件

类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
A	CN 115052878 A (勃林格殷格翰国际有限公司) 2022年9月13日 (2022 - 09 - 13) 权利要求1-16	1-11
A	CN 106103446 A (豪夫迈·罗氏有限公司) 2016年11月9日 (2016 - 11 - 09) 权利要求1-26	1-11
A	CN 112266384 A (迪哲(江苏)医药股份有限公司) 2021年1月26日 (2021 - 01 - 26) 权利要求1-26	1-11
A	CN 116003406 A (北京鞍石生物科技有限责任公司) 2023年4月25日 (2023 - 04 - 25) 权利要求1-10	1-11
A	WO 2022221227 A1 (NUVALENT INC) 2022年10月20日 (2022 - 10 - 20) 权利要求1-91	1-11
A	WO 2022269531 A1 (ARRAY BIOPHARMA INC) 2022年12月29日 (2022 - 12 - 29) 权利要求1-20	1-11
A	WO 2023081637 A1 (ENLIVEN THERAPEUTICS INC) 2023年5月11日 (2023 - 05 - 11) 权利要求1-58	1-11

☒ 其余文件在C栏的续页中列出。☒ 见同族专利附件。

★ 引用文件的具体类型:

“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

“D” 申请人在国际申请中引证的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

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

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

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

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

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

“&” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期

2024年11月24日

国际检索报告邮寄日期

2024年12月15日

ISA/CN的名称和邮寄地址

中国国家知识产权局
中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088

授权官员

吴志威

电话号码 (+86) 027-59371677

PCT/ISA/210 表(第2页) (2022年7月)

C. 相关文件		
类 型*	引用文件，必要时，指明相关段落	相关的权利要求
A	WO 2023154124 A1 (ENLIVEN THERAPEUTICS INC) 2023年8月17日 (2023 - 08 - 17) 权利要求1-59	1-11

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： 10和11
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：
权利要求10和11的技术主题涉及疾病的诊断与治疗，属于细则39.1 (iv) 定义的不要求进行国际检索的主题。检索是基于将该方法合理预期为制药用途权利要求的主题进行的。即权利要求10和11是基于根据权利要求1-9中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、消旋体、互变异构体、同位素标记物、氘代物、N-氧化物、前药分子、水合物或溶剂合物和/或权利要求9所述的药物组合物在制备治疗HER2异常介导的疾病的药物中的应用。
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/CN2024/116822

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	115052878	A	2022年9月13日	US	2023126204	A1	2023年4月27日
				JP	2023512174	A	2023年3月24日
				WO	2021156178	A1	2021年8月12日
				EP	4100409	A1	2022年12月14日
				EP	4100409	B1	2024年8月28日
CN	106103446	A	2016年11月9日	SI	3122750	T1	2019年12月31日
				IL	246708	A0	2016年8月31日
				IL	246708	B	2019年11月28日
				NZ	722157	A	2021年8月27日
				AU	2019257457	A1	2019年11月21日
				AU	2019257457	B2	2021年5月27日
				CL	2016002310	A1	2017年2月24日
				LT	3122750	T	2019年11月11日
				KR	20160128345	A	2016年11月7日
				JP	2019189640	A	2019年10月31日
				PH	12016501632	A1	2017年2月6日
				EP	3590939	A1	2020年1月8日
				AU	2015238537	A1	2016年7月28日
				AU	2015238537	B2	2019年8月1日
				ES	2753549	T3	2020年4月13日
				EP	3122750	A1	2017年2月1日
				EP	3122750	B1	2019年9月4日
				MX	2016012550	A	2016年12月14日
				MX	370659	B	2019年12月19日
				JP	2017508774	A	2017年3月30日
				JP	6553637	B2	2019年7月31日
				MA	39792	B1	2019年12月31日
				PE	20161134	A1	2016年10月29日
				PH	12019501842	A1	2020年9月14日
				RS	59477	B1	2019年12月31日
				US	2019144457	A1	2019年5月16日
				US	10654857	B2	2020年5月19日
				HUE	046820	T2	2020年3月30日
				PL	3122750	T3	2020年3月31日
				DK	3122750	T3	2019年11月4日
				EA	201691799	A1	2017年1月30日
				EA	037928	B1	2021年6月8日
				UA	118582	C2	2019年2月11日
				US	2018111941	A1	2018年4月26日
				WO	2015144605	A1	2015年10月1日
				US	2020216457	A1	2020年7月9日
				US	11098048	B2	2021年8月24日
				PT	3122750	T	2019年10月30日
				HRP	20191936	T1	2020年1月10日
				US	2017008900	A1	2017年1月12日
				US	9802944	B2	2017年10月31日
				CA	2937616	A1	2015年10月1日
				MA	50635	A	2020年8月12日
				CR	20160419	A	2016年11月7日
				SG	11201607839	UA	2016年10月28日

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2024/116822

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	112266384	A	2021年1月26日	AR	099824	A1		2016年8月24日	
				TW	201625624	A		2016年7月16日	
				TWI	708774	B		2020年11月1日	
CN	112266384	A	2021年1月26日	US	2020317669	A1		2020年10月8日	
				US	10822334	B2		2020年11月3日	
				DK	3814341	T3		2024年4月22日	
				AU	2019267959	A1		2020年11月26日	
				AU	2019267959	B2		2024年6月6日	
				TW	202015690	A		2020年5月1日	
				TWI	811358	B		2023年8月11日	
				US	2021009587	A1		2021年1月14日	
				US	11447492	B2		2022年9月20日	
				AR	117424	A1		2021年8月4日	
				KR	20210013071	A		2021年2月3日	
				MX	2023008954	A		2023年8月18日	
				CA	3099315	A1		2019年11月14日	
				BR	112020022829	A2		2021年2月2日	
				TW	202344253	A		2023年11月16日	
				PT	3814341	T		2024年4月11日	
				JP	2021523159	A		2021年9月2日	
				JP	7540953	B2		2024年8月27日	
				JP	2024050653	A		2024年4月10日	
				WO	2019214634	A1		2019年11月14日	
				ES	2977196	T3		2024年8月20日	
				MX	2020011868	A		2021年2月26日	
				EP	3814341	A1		2021年5月5日	
				EP	3814341	A4		2022年1月5日	
				EP	3814341	B1		2024年3月20日	
				EP	4410291	A2		2024年8月7日	
				EP	4410291	A3		2024年8月14日	
CN	116003406	A	2023年4月25日	EP	4458818	A1		2024年11月6日	
				AU	2022424157	A1		2024年7月18日	
				KR	20240128969	A		2024年8月27日	
				WO	2023125803	A1		2023年7月6日	
WO	202221227	A1	2022年10月20日	US	2024327435	A1		2024年10月3日	
				CA	3213079	A1		2022年10月20日	
				IL	306100	A		2023年11月1日	
				BR	112023021111	A2		2023年12月19日	
				JP	2024516371	A		2024年4月15日	
				US	2022363696	A1		2022年11月17日	
				US	12037346	B2		2024年7月16日	
				TW	202309022	A		2023年3月1日	
				KR	20230170039	A		2023年12月18日	
				MX	2023012060	A		2024年1月22日	
				PE	20240327	A1		2024年2月22日	
				CL	2023003020	A1		2024年3月22日	
				AU	2022257621	A1		2023年11月23日	
				WO	202221227	A9		2023年11月30日	
				EP	4323356	A1		2024年2月21日	

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2024/116822

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
WO	2022269531	A1	2022年12月29日	IL	309252	A	2024年2月1日
				JP	7511097	B1	2024年7月4日
				JP	2024526170	A	2024年7月17日
				CO	2023017970	A2	2023年12月29日
				TW	202309055	A	2023年3月1日
				TWI	850685	B	2024年8月1日
				DOP	2023000281	A	2024年2月15日
				ZA	202311377	B	2024年8月28日
				CR	20230604	A	2024年2月19日
				KR	20240027048	A	2024年2月29日
				EP	4359082	A1	2024年5月1日
				MX	2023015139	A	2024年1月22日
				CL	2023003774	A1	2024年7月12日
				AU	2022297733	A1	2024年1月4日
				US	2023041385	A1	2023年2月9日
				JP	2024123089	A	2024年9月10日
				CA	3225045	A1	2022年12月29日
				UY	39830	A	2023年1月31日
WO	2023081637	A1	2023年5月11日	AU	2022381075	A1	2024年5月23日
				MX	2024005343	A	2024年5月20日
				KR	20240095329	A	2024年6月25日
				EP	4426697	A1	2024年9月11日
				CA	3235504	A1	2023年5月11日
				US	2023159557	A1	2023年5月25日
				US	11807649	B2	2023年11月7日
				WO	2023081637	A8	2024年2月29日
				US	2023382923	A1	2023年11月30日
				IL	312438	A	2024年6月1日
WO	2023154124	A1	2023年8月17日	TW	202334167	A	2023年9月1日
				无			