

(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
2017 年 7 月 6 日 (06.07.2017)



(10) 国际公布号
WO 2017/114512 A1

- (51) 国际专利分类号:
C07D 471/04 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
- (21) 国际申请号: PCT/CN2016/113887
- (22) 国际申请日: 2016 年 12 月 30 日 (30.12.2016)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (30) 优先权:
201511028799.6 2015 年 12 月 31 日 (31.12.2015) CN
201610516637.5 2016 年 7 月 1 日 (01.07.2016) CN
201610877404.8 2016 年 9 月 30 日 (30.09.2016) CN
- (71) 申请人: 上海医药集团股份有限公司 (SHANGHAI PHARMACEUTICALS HOLDING CO., LTD.)
[CN/CN]; 中国上海市浦东新区张江路 92 号, Shanghai 201203 (CN)。
- (72) 发明人: 夏广新 (XIA, Guangxin); 中国上海市浦东新区张江路 92 号, Shanghai 201203 (CN)。 王倩 (WANG, Qian); 中国上海市浦东新区张江路 92 号, Shanghai 201203 (CN)。 石辰 (SHI, Chen); 中国上海

市浦东新区张江路 92 号, Shanghai 201203 (CN)。
翟雄 (ZHAI, Xiong); 中国上海市浦东新区张江路 92 号, Shanghai 201203 (CN)。 葛辉 (GE, Hui); 中国上海市浦东新区张江路 92 号, Shanghai 201203 (CN)。 廖雪梅 (LIAO, Xuemei); 中国上海市浦东新区张江路 92 号, Shanghai 201203 (CN)。 毛煜 (MAO, Yu); 中国上海市浦东新区张江路 92 号, Shanghai 201203 (CN)。 向志雄 (XIANG, Zhixiong); 中国上海市浦东新区张江路 92 号, Shanghai 201203 (CN)。 韩雅男 (HAN, Yanan); 中国上海市浦东新区张江路 92 号, Shanghai 201203 (CN)。 霍国永 (HUO, Guoyong); 中国上海市浦东新区张江路 92 号, Shanghai 201203 (CN)。 刘彦君 (LIU, Yanjun); 中国上海市浦东新区张江路 92 号, Shanghai 201203 (CN)。

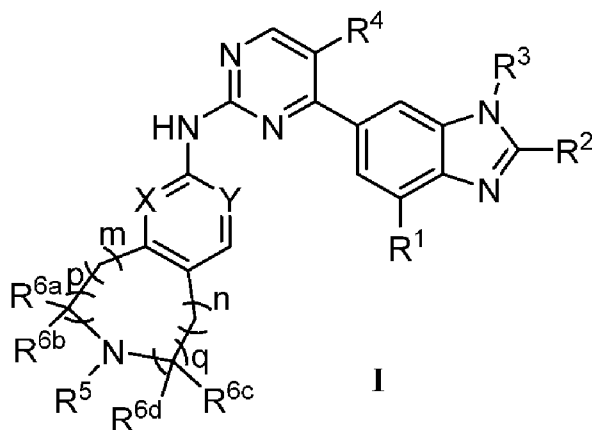
(74) 代理人: 上海弼兴律师事务所 (SHANGHAI BE-SHINING LAW OFFICE); 中国上海市小木桥路 681 号外经大厦 21 楼, Shanghai 200032 (CN)。

(81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR,

[见续页]

(54) Title: NITROGEN-CONTAINING FUSED HETEROCYCLIC COMPOUND, AS WELL AS PREPARATION METHOD, INTERMEDIATE, COMPOSITION AND APPLICATION THEREOF

(54) 发明名称: 含氮稠杂环化合物、制备方法、中间体、组合物和应用



(57) Abstract: The present invention discloses a nitrogen-containing fused heterocyclic compound, as well as a preparation method, intermediate, composition and application thereof. The nitrogen-containing fused heterocyclic compound of the present invention as represented by formula (I), as well as the pharmaceutically acceptable salt, enantiomer, diastereomer, tautomer, solvate, metabolite or drug precursor thereof, exhibit a high selectivity and a high inhibitory activity with respect to CDK4 and CDK6 at a molecular level, an excellent inhibitory activity with respect to breast cancer cells at a cellular level, and significant inhibition of tumor cell proliferation associated with cyclin-dependent kinase activity at an animal level. The invention also exhibits a good stability with respect to human or mouse liver microsomes without significant inhibition of metabolic enzymes, good in vivo absorption in mice and rats, a high bioavailability and good druggability.

(57) 摘要:

[见续页]

WO 2017/114512 A1



CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

- (84) **指定国** (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR,

HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

根据细则 4.17 的声明:

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

本国际公布:

- 包括国际检索报告(条约第 21 条(3))。

本发明公开了含氮稠杂环化合物、制备方法、中间体、组合物和应用。本发明的如式 I 所示的含氮稠杂环化合物、其药学上可接受的盐、其对映异构体、其非对映异构体、其互变异构体、其溶剂化物、其代谢产物或其药物前体, 在分子水平对 CDK4 和 CDK6 的选择性高, 且对其的抑制活性高, 其在细胞水平对乳腺癌细胞的抑制活性较佳, 其在动物水平对与周期蛋白依赖性激酶活性相关的肿瘤细胞也具有显著的抑制增殖作用, 而且其对于人、鼠的肝微粒体稳定性良好, 代谢酶无明显抑制, 大小鼠体内吸收性质好, 生物利用度高, 具有较好的成药性。

含氮稠杂环化合物、制备方法、中间体、组合物和应用

本申请要求申请日为 2015 年 12 月 31 日的中国专利申请 CN201511028799.6 的优先权。本申请要求申请日为 2016 年 7 月 1 日的中国专利申请 CN201610516637.5 的优先权。本申请要求申请日为 2016 年 9 月 30 日的中国专利申请 CN201610877404.8 的优先权。本申请引用上述中国专利申请的全文。

技术领域

本发明涉及一种含氮稠杂环化合物、制备方法、中间体、组合物和应用。

背景技术

肿瘤是一类细胞周期性疾病(Cell Cycle Disease, CCD)，调节或阻断细胞周期是治疗肿瘤的途径之一。目前，已发现的与细胞周期调控有关的分子很多，其中细胞周期蛋白依赖性激酶（Cyclin-Dependent-Kinases, CDKs）是细胞周期调控网络的核心分子。CDKs 为催化亚单位，是一类丝氨酸（Ser）/苏氨酸（Thr）激酶，作为细胞内重要的信号转导分子，和周期素（cyclin）形成的 CDK-cyclin 复合物，参与细胞的生长、增殖、休眠或者进入凋亡。细胞周期调节蛋白在细胞增殖调控中发挥重要作用，在肿瘤细胞中，G1 期周期素和 CDK 失常是最频繁的，可能有多种机制参与这些变化。这些变化常常通过肿瘤基因的活化和肿瘤抑制基因的沉默引起肿瘤发生。恶性细胞通过遗传和渐生机制影响细胞周期调控蛋白的表达，引起周期素的过表达和 CDK 抑制剂表达的丢失，随之而来的是 CDK 活性的失控。

细胞周期检测点（cell cycle checkpoint）是指控制细胞增殖周期中的限速位点，在 DNA 复制和有丝分裂前，负责确定 DNA 合成的完整性、监控 DNA 复制、DNA 损伤修复和阻断细胞进入有丝分裂期，精确调节细胞周期的进行，以防止增殖周期中发生错误。细胞应答 DNA 损伤，使细胞周期检测点被激活，导致细胞周期阻断，以修复损伤的 DNA，或者通过细胞凋亡或终止生长的方式诱导细胞死亡。细胞周期阻断经常发生在 G1/S 或 G2/M 交界处，细胞周期检测点调控分子也是抗肿瘤药物的新靶点。

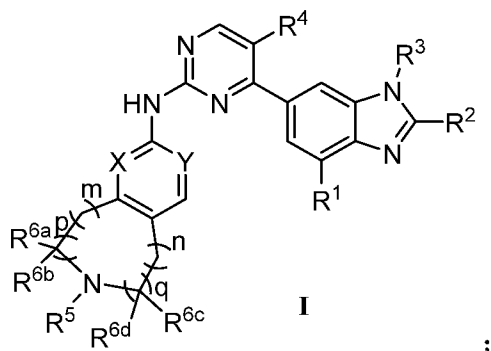
在研发药物中，以 flavopiridol、UCN-01 等为代表的第一代 CDK 抑制剂为"pan-CDK"抑制剂，它们以等效的方式阻断 CDK 家族所有亚型，在临床试验中表现出了比较高的毒性，有的不能达到有效的治疗剂量，因此激发人们开始研发选择性 CDK 抑制剂，期望能

提高治疗的选择性以及防止正常细胞受到一些副作用的损害。近年来,选择性 CDK 抑制剂等相继报导并进入临床实验。因此,寻找和发现高效、低毒的特异性细胞周期调节剂是抗肿瘤药物研究的一个热门领域。

发明内容

本发明所要解决的问题是现有的细胞周期调节剂由于特异性不高、选择性差等原因而显示出较大的临床副作用的缺陷,或者虽然选择性高但是活性不好的缺陷,而提供了一种含氮稠杂环化合物、制备方法、中间体、组合物和应用,该化合物在分子水平对 CDK4 和 CDK6 的选择性高,且对其的抑制活性高,其在细胞水平对乳腺癌细胞的抑制活性较佳,其在动物水平对与周期蛋白依赖性激酶活性相关的肿瘤细胞也具有显著的抑制增殖作用,而且其对于人、鼠等的肝微粒体稳定性良好,代谢酶无明显抑制,大小鼠体内吸收性质好,生物利用度高,具有较好的成药性。

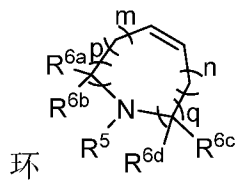
本发明提供了一种如式 I 所示的含氮稠杂环化合物、其药学上可接受的盐、其对映异构体、其非对映异构体、其互变异构体、其溶剂化物、其代谢产物或其药物前体;



其中, p 和 q 独立地为 0 或 1;

m 和 n 独立地为 0、1 或 2;

X 和 Y 独立地为 CH 或 N;



中的 N 原子为氧化态或非氧化态;

较佳地,所述的 p 和所述的 q 中至少一个为 1 (例如,当 p 和 q 均为 1 时, m 为 0、1 或 2, n 为 0; 或者,当 p 和 q 均为 1 时, n 为 0、1 或 2, m 为 0; 或者,当 p 为 0 时, q 为 1, m 和 n 独立地为 0、1 或 2; 或者,当 p 为 1 时, q 为 0, m 和 n 独立地为 0、1

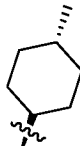
或 2);

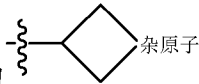
R^1 为氢、羟基、氰基、巯基、取代或未取代的 $C_2\sim C_{20}$ 烯基、取代或未取代的 $C_2\sim C_{20}$ 炔基、卤素 (例如氟)、取代或未取代的 $C_1\sim C_{20}$ 烷基 (例如甲基、三氟甲基)、 $C_1\sim C_{20}$ 烷硫基、取代或未取代的 $C_1\sim C_{20}$ 烷氧基 (例如甲氧基)、取代或未取代的 $C_3\sim C_{12}$ 环烷基 (例如环丙基)、取代或未取代的 $C_1\sim C_9$ 杂环烷基、或“ $C_1\sim C_{20}$ 烷基单取代、双取代或未取代的氨基”; 其中, 所述的“ $C_1\sim C_{20}$ 烷基双取代的氨基”中的两个取代基相同或不同;

R^2 为氢、羟基、取代或未取代的 $C_2\sim C_{20}$ 烯基、取代或未取代的 $C_2\sim C_{20}$ 炔基、卤素、取代或未取代的 $C_1\sim C_{20}$ 烷基 (例如甲基)、取代或未取代的 $C_1\sim C_{20}$ 烷氧基 (例如甲氧基)、取代或未取代的 $C_1\sim C_{20}$ 烷硫基 (例如甲硫基)、取代或未取代的 $C_3\sim C_{12}$ 环烷基 (例如环

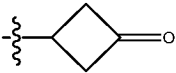
丙基)、氰基、“ $C_1\sim C_{20}$ 烷基单取代、双取代或未取代的氨基”或 ; 其中, 所述的“ $C_1\sim C_{20}$ 烷基双取代的氨基”中的两个取代基相同或不同;

R^3 为氢、取代的或未取代的 $C_1\sim C_{20}$ 烷基 (例如甲基、乙基、异丙基、叔丁基、1-乙基丙基、1-环丙基乙基、2-氟乙基、2,2-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基、1-甲基-2,2,2-三氟乙基或环丙基甲基)、取代或未取代的 $C_2\sim C_{20}$ 烯基、取代或未取代的 $C_2\sim C_{20}$ 炔基、取代的或未取代的 $C_3\sim C_{12}$ 环烷基 (例如 1-甲基环丙基、环丙基、3-氧代环丁基、3-羟基环丁基、

3-氟环丁基、3,3-二氟环丁基、环丁基、环戊基、环己基或 )、或取代或未取代的 $C_1\sim C_9$ 杂环烷基 (例如 $C_3\sim C_5$ 杂环烷基, 进一步优选 C_3 杂环烷基; 又例如 3-氧杂环丁基、3-甲基-3-氮杂环丁基); 其中, 所述的“杂环烷基”经其中的碳原子和其他基团进行连接, 杂环烷基的杂原子为 O、N 和 S 中的一种或多种, 杂原子的个数为 1~3 个, 杂原子为 N 时, 可进一步被 $C_1\sim C_3$ 烷基所取代, 杂原子的位置可在连接其他基团的碳原子的对位 (如

R^3 为 );

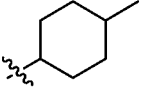
所述 R^1 、 R^2 和 R^3 的“取代的或未取代的 $C_1\sim C_{20}$ 烷基”、“取代或未取代的 $C_2\sim C_{20}$ 烯基”、“取代或未取代的 $C_2\sim C_{20}$ 炔基”、“取代或未取代的 $C_1\sim C_{20}$ 烷氧基”、“取代或未取代的 $C_1\sim C_9$ 杂环烷基”、“取代的或未取代的 $C_3\sim C_{12}$ 环烷基”和“取代或未取代的 $C_1\sim C_{20}$ 烷硫基”中所述的“取代”独立地为被一个或多个以下基团所取代, 当存在多个取代基时, 所述的取代

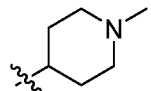
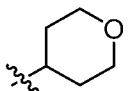
基相同或不同：卤素（例如氟，可为 1、2 或 3 个）、羟基、氧代（如 C₃、C₄ 或 C₅ 环烷基上连一个氧代基团，如 ）、巯基、氰基、氨基、硝基、C₁~C₂₀ 烷基（例如甲基）、C₂~C₂₀ 烯基、C₂~C₂₀ 炔基、C₁~C₂₀ 烷氧基、C₁~C₂₀ 烷巯基、C₃~C₁₂ 环烷基（例如环丙基）和“C₁~C₂₀ 烷基单取代、双取代或未取代的氨基”；其中，所述的“C₁~C₂₀ 烷基双取代的氨基”中的两个取代基相同或不同；

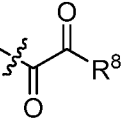
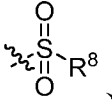
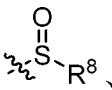
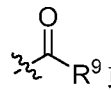
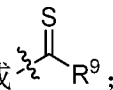
R⁴ 为氢、卤素（例如氟）、C₁~C₆ 烷基、C₁~C₃ 烷氧基（例如甲氧基）、氰基或 ；

所述的 R² 和 R⁴ 中的 R⁷ 独立地为氢、羟基、C₁~C₆ 烷基（例如甲基或乙基）、取代或未取代的 C₃~C₈ 环烷基（例如环丁基、环丙基或 4-甲基环己基）、C₁~C₆ 烷氧基或“C₁~C₆ 烷基单取代、双取代或未取代的氨基”；其中，所述的“取代或未取代的 C₃~C₈ 环烷基”中所述的“取代”为被 C₁~C₆ 烷基所取代；所述的“C₁~C₆ 烷基双取代的氨基”中的两个取代基相同或不同；

所述的 R¹ 和所述的 R⁴ 中至少一个为卤素；

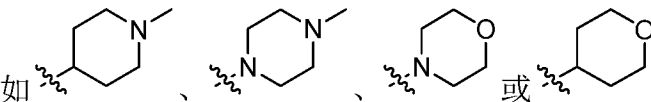
R⁵ 为氢、取代或未取代的 C₁~C₂₀ 烷基（例如，取代或未取代的 C₁~C₆ 烷基，优选取代或未取代的甲基、乙基或丙基；又例如，取代或未取代的正丙基或异丙基；又例如，取代或未取代的 2-甲基丙基；又例如，取代或未取代的 1,2-二甲基丙基；例如，2-甲氧基乙基、2-羟基乙基、2-氟乙基、2,2,2-三氟乙基、二甲基氨基甲基或 2-二甲基氨基-乙基）、取代或未取代的 C₂~C₂₀ 烯基（例如乙烯基）、取代或未取代的 C₂~C₂₀ 炔基（例如乙炔基、2-丁炔基或 2-丙炔基）、取代或未取代的 C₃~C₁₂ 环烷基（例如 ）、取代或未取

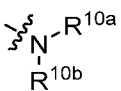
代的 C₁~C₉ 杂环烷基（例如四氢吡咯基、 或 ）、取代或未取代的 C₁~C₉

杂芳基、取代或未取代的 C₃~C₁₂ 芳基、、、、 或 ；所述的“C₁~C₉ 杂环烷基”经其中的碳原子和其他基团进行连接；

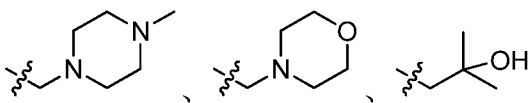
所述的 R⁵ 中，每个 R⁸ 独立地为羟基、取代或未取代的 C₁~C₂₀ 烷基（所述的“取代或未取代的 C₁~C₂₀ 烷基”优选“取代或未取代的 C₁~C₆ 烷基”，进一步优选“取代或未取代的

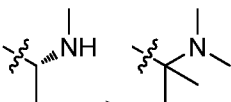
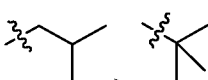
甲基或乙基”；例如二甲基氨基甲基）、取代或未取代的 $C_2\sim C_{20}$ 烯基（例如乙烯基）、取代或未取代的 $C_2\sim C_{20}$ 炔基（例如乙炔基）、取代或未取代的 $C_3\sim C_{12}$ 环烷基、取代或未取代的 $C_1\sim C_9$ 杂芳基、取代或未取代的 $C_3\sim C_{12}$ 芳基、取代或未取代的 $C_1\sim C_9$ 杂环烷基（例

如 ）、取代或未取代的 $C_1\sim C_{20}$ 烷氧基（例如

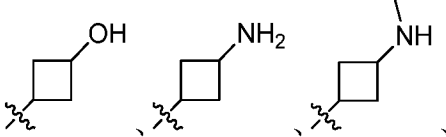
甲氧基或乙氧基）或 ；其中，所述的“ $C_1\sim C_9$ 杂环烷基”经其中的碳原子或者杂原子和其他基团进行连接；

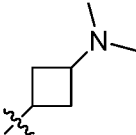
所述的 R^5 中，每个 R^9 独立地为氢、羟基、取代或未取代的 $C_1\sim C_{20}$ 烷基（例如甲基、乙基、异丙基、氨基甲基、羟基甲基、羟基乙基、甲基氨基甲基、二甲基氨基甲基、2-

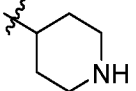
二甲基氨基-乙基、、

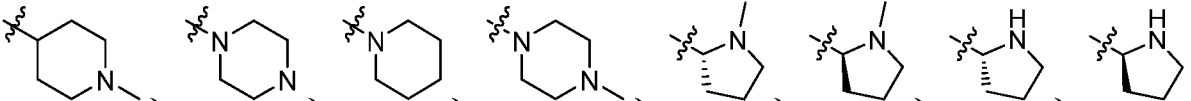
或甲氧基甲基；所述的“ $C_1\sim C_{20}$ 烷基”可为甲基、乙基、、

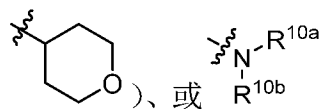
或 ）、取代或未取代的 $C_2\sim C_{20}$ 烯基（例如乙烯基）、取代或未取代的 $C_2\sim C_{20}$ 炔基（例

如乙炔基）、取代或未取代的 $C_3\sim C_{12}$ 环烷基（例如环丁基、、

或 4-甲基环己基）、取代或未取代的 $C_1\sim C_{20}$ 烷氧基（例如 2-二甲基氨基-乙氧基；所述的“ $C_1\sim C_{20}$ 烷氧基”可为甲氧基或乙氧基）、取代或未取代的 $C_3\sim C_{12}$ 芳基、取

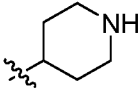
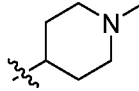
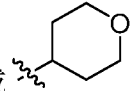
代或未取代的 $C_1\sim C_9$ 杂芳基、或取代或未取代的 $C_1\sim C_9$ 杂环烷基（例如 、

或



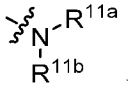
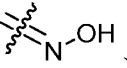
); 或 $\begin{matrix} \text{N} \\ \text{R}^{10a} \\ \text{R}^{10b} \end{matrix}$; 其中, 所述的“C₁~C₉ 杂环烷基”经其中的碳原子或者杂原子和其他基团进行连接;

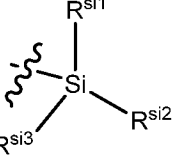
所述的 R⁸ 和 R⁹ 中的每个 R^{10a} 和 R^{10b} 独立地为氢、卤素、取代或未取代的 C₁~C₂₀ 烷基 (例如 2-二甲基氨基-乙基或 2-羟基乙基; 其中, 所述的“C₁~C₂₀ 烷基”可为乙基)、取代或未取代的 C₂~C₂₀ 烯基、取代或未取代的 C₂~C₂₀ 炔基、取代或未取代的 C₃~C₁₂ 环烷基、取代或未取代的 C₁~C₉ 杂芳基、取代或未取代的 C₃~C₁₂ 芳基、取代或未取代的 C₁~C₉

杂环烷基 (例如 ,  或 ); 其中, 所述的“C₁~C₉ 杂环烷基”

经其中的碳原子或者杂原子和其他基团进行连接;

所述的 R⁵、R⁸、R⁹、R^{10a} 和 R^{10b} 中所述的每个“取代或未取代的 C₁~C₂₀ 烷基”、“取代或未取代的 C₂~C₂₀ 烯基”、“取代或未取代的 C₂~C₂₀ 炔基”、“取代或未取代的 C₃~C₁₂ 环烷基”、“取代或未取代的 C₁~C₉ 杂环烷基”、“取代或未取代的 C₃~C₁₂ 芳基”、“取代或未取代的 C₁~C₉ 杂芳基”、“取代或未取代的 C₁~C₂₀ 烷硫基”和“取代或未取代的 C₁~C₂₀ 烷氧基”中所述的“取代”独立地为被一个或多个以下基团所取代, 当存在多个取代基时, 所述

的取代基相同或不同: , 、C₁~C₂₀ 烷基 (例如甲基、异丙基)、C₂~C₂₀ 烯基 (例如乙烯基)、C₂~C₂₀ 炔基 (例如 2-丙炔基)、羟基、硝基、羧基、醛基、巯基、

三氟甲基、C₁~C₂₀ 硅烷基 (如 , 其中, R^{si1}、R^{si2}、R^{si3} 各自独立地为 C₁~C₃ 烷基, 如甲基)、卤素 (例如氟, 可为 1、2 或 3 个)、氰基、C₁~C₂₀ 烷氧基 (例如甲氧基)、C₃~C₁₂ 环烷基、取代或未取代的 C₁~C₉ 饱和或不饱和杂环烷基 (所述的“取代”为被一个或多个以下基团所取代, 当存在多个取代基时, 所述的取代基相同或不同: 亚甲基、氧代、硫代、卤素、三氟甲基、羟基、-PO(OH)₂、-PO(OR^{ps})₂、丙炔基取代或未取代的 C₁~C₂₀ 烷基、乙炔基取代或未取代的 C₁~C₂₀ 烷基、C₁~C₆ 烯基、C₁~C₂₀ 炔基、-B(OH)₂ 和 -B(OR^{bs})₂, 其中 R^{ps} 和 R^{bs} 独立地为 C₁~C₆ 烷基, 如甲基、乙基或丙基, 所述 C₁~C₂₀

烷基可为 C₁~C₆ 烷基, 如甲基、乙基或丙基; 不饱和杂环烷基例如  或 .

饱和杂环烷基例如

Chemical structures of various cyclic amine derivatives, including pyrrolidines, piperidines, and morpholines, with various substituents and functional groups.


 或 ,
 
 、硫脲基、C₃~C₁₂ 芳基、C₁~C₉ 杂芳基、
 
 R¹²

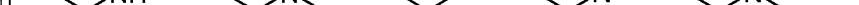
$$\begin{array}{c} \text{R}^{18a} \\ | \\ \sim \text{B} - \text{R}^{18b} \\ | \\ \sim \end{array}, \quad \begin{array}{c} \text{R}^{18a} \\ | \\ \sim \text{O} - \text{P} - \text{R}^{18b} \\ || \\ \text{O} \end{array}, \quad \begin{array}{c} \text{R}^{18a} \\ | \\ \sim \text{P} - \text{R}^{18b} \\ || \\ \text{O} \end{array}, \quad \begin{array}{c} \text{R}^{18a} \\ | \\ \sim \text{P} - \text{R}^{18b} \end{array}, \quad -\text{SeR}^{19} \text{ 和 } -\text{SF}_5; \text{ 其中, 杂原子可以被氧化,}$$

N 原子可以季铵化；其中，所述的“杂环烷基”经其中的碳原子或者杂原子和其他基团进

行连接： 中的 N 原子为氧化态或非氧化态；

其中， R^{11a} 和 R^{11b} 独立地为氢、卤素、取代或未取代的 $C_1\sim C_{20}$ 烷基（如取代或未取代的 $C_1\sim C_6$ 烷基，优选取代或未取代的 C_1 、 C_2 或 C_3 烷基；又例如 $-CF_3$ ；又例如羟乙基、2-二甲氨基乙基）、取代或未取代的 $C_2\sim C_{20}$ 烯基（例如 2-丙烯基）、取代或未取代的 $C_2\sim C_{20}$ 炔基（例如 2-丙炔基）、取代或未取代的 $C_3\sim C_{12}$ 环烷基、取代或未取代的 $C_1\sim C_9$ 杂环烷

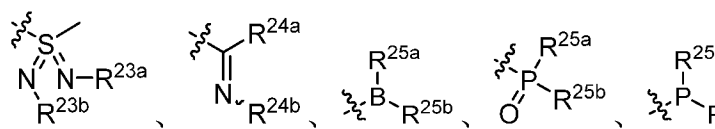
基 (例如

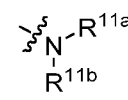


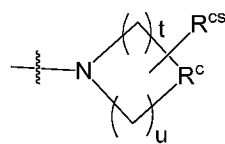
或

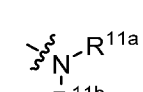
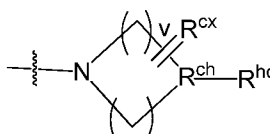
所述的取代基例如“C₁~C₂₀烷基”)、胍基、硫脲基、取代或未取代的 C₃~C₁₂ 芳基、取代

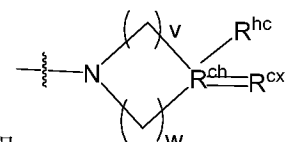
或未取代的 C₁~C₉ 杂芳基、

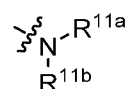
、 -SeR^{26} 或 -SF_5 ；其中，杂原子可以被氧化，N 原子可以季铵化；其中，所述的“杂环烷基”经其中的碳原子或者杂原子与

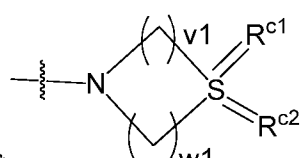
其他基团进行连接；或者， 中 R^{11a} 、 R^{11b} 及与它们相连接的 N 成共同形成

，其中 t 和 u 独立地为 1、2 或 3， R^c 为 $\text{C}(\text{R}^{cs})_2$ 、 NR^{cs} 、O、S、 $\text{Si}(\text{R}^{cs})_2$ 或 Se，每个 R^{cs} 独立地为 H、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 烷基（如甲基、乙基、丙基或异丙基）、或者 $\text{B}(\text{OH})_2$ ；

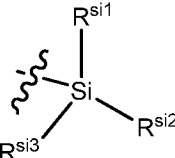
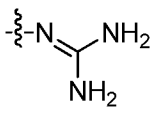
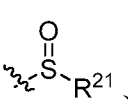
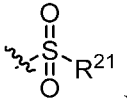
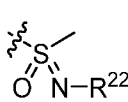
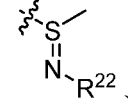
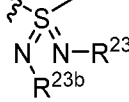
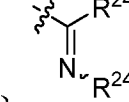
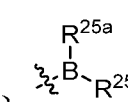
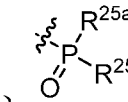
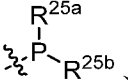
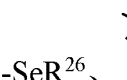
或者， 中 R^{11a} 、 R^{11b} 及与它们相连接的 N 成共同形成 ，其中 v 和 w 独立地为 1、2 或 3， R^{ch} 为 CH 或 PH_2 ， R^{cx} 为 CH_2 、O、S 或 =N-OH ， R^{cx} 较佳的

与 R^{ch} 连接（例如 ）， R^{hc} 为 H 或 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 烷基（如甲基、乙基或丙基），

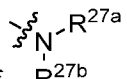
较佳的当 R^{ch} 为 P 时， R^{hc} 为 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 烷基；或者， 中 R^{11a} 、 R^{11b} 及与它们相连接的

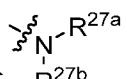
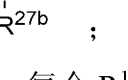
N 成共同形成 ，其中 v1 和 w1 独立地为 1、2 或 3， R^{c1} 和 R^{c2} 独立地为 O、NH 或 N-CN ；

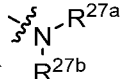
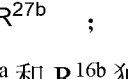
其中，所述的 R^{11a} 和 R^{11b} 中所述的“取代或未取代的 $\text{C}_1\sim\text{C}_{20}$ 烷基”、“取代或未取代的 $\text{C}_2\sim\text{C}_{20}$ 烯基”、“取代或未取代的 $\text{C}_2\sim\text{C}_{20}$ 炔基”、“取代或未取代的 $\text{C}_3\sim\text{C}_{12}$ 环烷基”、“取代或未取代的 $\text{C}_1\sim\text{C}_9$ 杂环烷基”、“取代或未取代的 $\text{C}_3\sim\text{C}_{12}$ 芳基”和“取代或未取代的 $\text{C}_1\sim\text{C}_9$ 杂芳基”中所述的“取代”独立地为被一个或多个以下基团所取代，当存在多个取代基时，所述的取代基相同或不同： $\text{C}_1\sim\text{C}_{20}$ 烷基、 $\text{C}_2\sim\text{C}_{20}$ 烯基（如乙烯基）、 $\text{C}_2\sim\text{C}_{20}$ 炔基（如乙炔

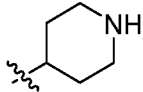
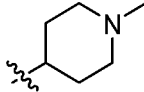
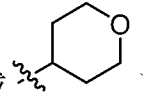
基)、羟基、硝基、羧基、醛基、巯基、C₁~C₂₀ 硅烷基 (如 , 其中, R^{si1}、R^{si2}、R^{si3} 各自独立地为 C₁~C₃ 烷基, 如甲基)、、三氟甲基、氰基、C₁~C₂₀ 烷氧基、C₃~C₁₂ 环烷基、C₁~C₉ 杂环烷基、C₃~C₁₂ 芳基、C₁~C₉ 杂芳基、R²⁰、R²⁰、R²¹、R²¹、R²²、R²²、R^{23a}、R^{24a}、R^{25a}、R^{25b}、R^{25a}、-SeR²⁶、R^{27a} 和-SF₅; 其中, 杂原子可以被氧化, N 原子可以季铵化; 其

中, 所述的“杂环烷基”经其中的碳原子或者杂原子与其他基团进行连接;

其中, 每个 R¹² 独立地为氢、卤素、C₁~C₂₀ 烷基 (例如甲基)、C₂~C₂₀ 烯基、C₂~C₂₀ 炔基、羟基、-CF₃、-SF₅、C₁~C₂₀ 烷氧基 (例如甲氧基或乙氧基) 或 R^{27a} ;

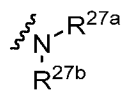
其中, R¹³ 为氢、C₁~C₂₀ 烷基 (例如甲基)、C₂~C₂₀ 烯基、C₂~C₂₀ 炔基、羟基、-CF₃、R^{27a} -SF₅ 或 R^{27b} ;

其中, 每个 R¹⁴ 独立地为卤素、C₁~C₂₀ 烷基、C₂~C₂₀ 烯基、C₂~C₂₀ 炔基、羟基、-CF₃、R^{27a} -SF₅、C₁~C₂₀ 烷氧基或 R^{27b} ;

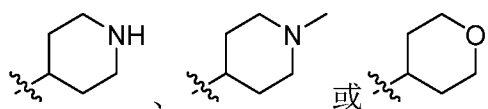
其中, 每个 R¹⁵、R^{16a} 和 R^{16b} 独立地为氢、卤素、羟基、氰基、硝基、氨基、醛基、C₁~C₂₀ 烷氧基、C₁~C₂₀ 烷巯基、C₁~C₂₀ 烷基 (例如甲基)、C₂~C₂₀ 烯基、C₂~C₂₀ 炔基、R²⁰、-CF₃、-SF₅、C₃~C₁₂ 环烷基、或、“C₁~C₂₀ 烷基取代或未取代的 C₁~C₉ 杂环烷基” (例如 、 或 ); 其中, 所述的“C₁~C₉ 杂环烷基”经其中的碳原子或者杂原子和其他基团进行连接;

其中, R^{17a} 独立地为氢、卤素、羟基、氰基、硝基、氨基、醛基、C₁~C₂₀ 烷氧基、

C₁~C₂₀ 烷硫基、C₁~C₂₀ 烷基（例如甲基）、C₂~C₂₀ 烯基、C₂~C₂₀ 炔基、-CF₃、-SF₅、-SeR²⁶、

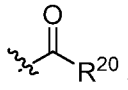
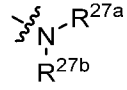


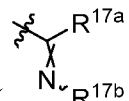
、C₃~C₁₂ 环烷基或“C₁~C₂₀ 烷基取代或未取代的 C₁~C₉ 杂环烷基”（例如

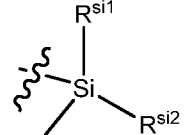


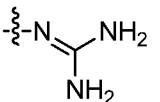
); 其中, 所述的“C₁~C₉ 杂环烷基”经其中的碳原子或者杂原子和其他基团进行连接;

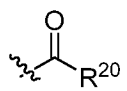
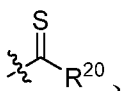
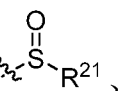
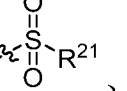
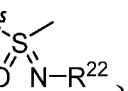
其中, R^{17b} 独立地为氢、卤素、羟基、氰基、硝基、氨基、醛基、C₁~C₂₀ 烷氧基、

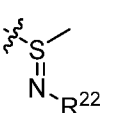
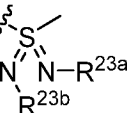
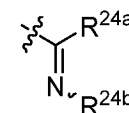
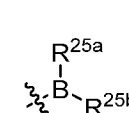
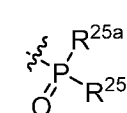
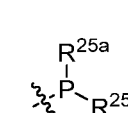
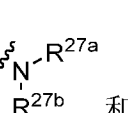
C₁~C₂₀ 烷基、C₂~C₂₀ 烯基、C₂~C₂₀ 炔基、-CF₃、-SF₅、 R²⁰、、-OR²⁸、C₃~C₁₂ 环烷基或“C₁~C₂₀ 烷基取代或未取代的 C₁~C₉ 杂环烷基”; 其中, 所述的“C₁~C₉ 杂环烷基”经其中的碳原子或者杂原子和其他基团进行连接;

或者, R^{17a} 和 R^{17b} 与它们相连的碳原子、氮原子 () 共同形成取代或未取代的 C₁~C₉ 杂环烷基; 其中, “取代或未取代的 C₁~C₉ 杂环烷基”中所述的“取代”独立地为被一个或多个以下基团所取代, 当存在多个取代基时, 所述的取代基相同或不同: C₁~C₂₀ 烷基、C₂~C₂₀ 烯基 (如乙烯基)、C₂~C₂₀ 炔基 (如乙炔基)、羟基、硝基、羧基、醛基、

硫基、C₁~C₂₀ 硅烷基 (如 , 其中, R^{si1}、R^{si2}、R^{si3} 各自独立地为 C₁~C₃ 烷基,

如甲基)、卤素、、三氟甲基、氰基、C₁~C₂₀ 烷氧基、C₃~C₁₂ 环烷基、C₁~C₉

杂环烷基、C₃~C₁₂ 芳基、C₁~C₉ 杂芳基、 R²⁰、 R²⁰、 R²¹、 R²¹、 R²²、

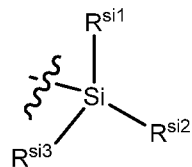
 R²²、 R^{23a}、 R^{24a}、 R^{25a}、 R^{25a}、 R^{25a}、-SeR²⁶、 R^{27a} 和 -SF₅;

其中, 所述的“取代或未取代的 C₁~C₉ 杂环烷基”经其中的碳原子或者杂原子和其他基团进行连接;

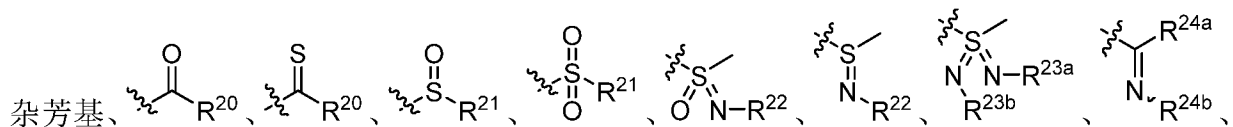
其中, R^{18a} 和 R^{18b} 独立地为氢、卤素、羟基、氰基、C₁~C₂₀ 烷氧基、C₁~C₂₀ 烷基、C₂~C₂₀ 烯基、C₂~C₂₀ 炔基、-CF₃、-SF₅、C₃~C₁₂ 环烷基或“C₁~C₂₀ 烷基取代或未取代的 C₁~C₉

杂环烷基”；其中，所述的“C₁~C₉ 杂环烷基”经其中的碳原子或者杂原子和其他基团进行连接；

或者，R^{18a}、R^{18b}与它们相连的杂原子共同形成取代或未取代的 C₁~C₉ 杂环烷基；其中，“取代或未取代的 C₁~C₉ 杂环烷基”中所述的“取代”独立地为被一个或多个以下基团所取代，当存在多个取代基时，所述的取代基相同或不同：C₁~C₂₀ 烷基、C₂~C₂₀ 烯基（如乙烯基）、C₂~C₂₀ 炔基（如乙炔基）、羟基、硝基、羧基、醛基、巯基、C₁~C₂₀ 硅烷基（如

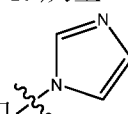


其中，R^{si1}、R^{si2}、R^{si3}各自独立地为 C₁~C₃ 烷基，如甲基）、卤素、三氟甲基、氰基、C₁~C₂₀ 烷氧基、C₃~C₁₂ 环烷基、C₁~C₉ 杂环烷基、C₃~C₁₂ 芳基、C₁~C₉



杂芳基、 $\text{C}(=\text{O})\text{R}^{20}$ 、 $\text{C}(=\text{S})\text{R}^{20}$ 、 SO_2R^{21} 、 $\text{SO}_2\text{NHR}^{21}$ 、 SR^{22} 、 $\text{S}=\text{NR}^{22}$ 、 $\text{S}(\text{NR}^{23a})(\text{NR}^{23b})$ 、 $\text{C}(\text{NR}^{24a})(\text{NR}^{24b})$ 、 $\text{B}(\text{R}^{25a})_2\text{R}^{25b}$ 、 $\text{P}(\text{R}^{25a})_2\text{OR}^{25b}$ 、 $\text{P}(\text{R}^{25a})_3$ 、 SeR^{26} 、 $\text{NR}^{27a}\text{R}^{27b}$ 和 SF_5 ；其中，所述的“C₁~C₉ 杂环烷基”经其中的碳原子或者杂原子和其他基团进行连接；

其中，R¹⁹为 C₁~C₂₀ 烷基、C₂~C₂₀ 烯基、C₂~C₂₀ 炔基、C₃~C₁₂ 环烷基、C₁~C₉ 杂环烷基、C₃~C₁₂ 芳基、C₁~C₉ 杂芳基；

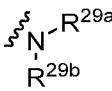
其中，所述的 R²⁰ 独立地为氢、卤素、C₁~C₂₀ 烷基、C₂~C₂₀ 烯基、C₂~C₂₀ 炔基、羟基、 CF_3 、 SF_5 、C₃~C₅ 杂芳基（其中杂原子数为 1~3 个，杂原子为 O、N 或 S，例如 ）、

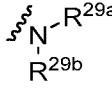
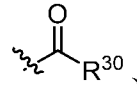
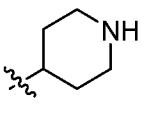
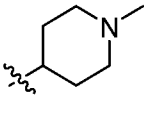
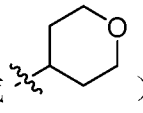
C₁~C₂₀ 烷氧基或 $\text{NR}^{29a}\text{R}^{29b}$ ；

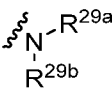
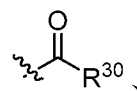
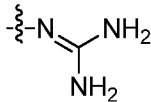
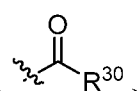
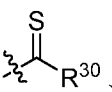
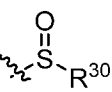
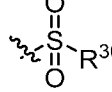
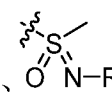
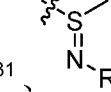
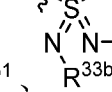
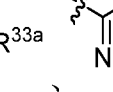
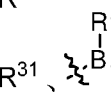
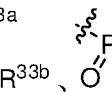
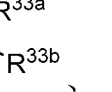
其中，所述的 R^{11a} 和 R^{11b} 中的 R²¹ 独立地为卤素、C₁~C₂₀ 烷基、C₂~C₂₀ 烯基、C₂~C₂₀ 炔基、羟基、 CF_3 、 SF_5 、C₁~C₂₀ 烷氧基或 $\text{NR}^{29a}\text{R}^{29b}$ ；

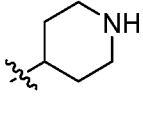
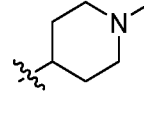
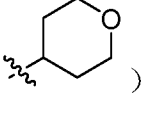
其中，所述的 R²²、R^{23a} 和 R^{23b} 独立地为氢、卤素、羟基、氰基、硝基、氨基、醛基、C₁~C₂₀ 烷氧基、C₁~C₂₀ 烷巯基、C₁~C₂₀ 烷基、C₂~C₂₀ 烯基、C₂~C₂₀ 炔基、 $\text{C}(=\text{O})\text{R}^{30}$ 、 CF_3 、 SF_5 、C₃~C₁₂ 环烷基、或、“C₁~C₂₀ 烷基取代或未取代的 C₁~C₉ 杂环烷基”；其中，所述的“C₁~C₉ 杂环烷基”经其中的碳原子或者杂原子和其他基团进行连接；

其中，所述的 R^{24a} 独立地为氢、卤素、羟基、氰基、硝基、氨基、醛基、C₁~C₂₀ 烷

氧基、C₁~C₂₀ 烷基硫基、C₁~C₂₀ 烷基（例如甲基）、C₂~C₂₀ 烯基、C₂~C₂₀ 炔基、-CF₃、-SF₅、、-SeR³¹，C₃~C₁₂ 环烷基或“C₁~C₂₀ 烷基取代或未取代的 C₁~C₉ 杂环烷基”；其中，所述的“C₁~C₉ 杂环烷基”经其中的碳原子或者杂原子和其他基团进行连接；

其中，所述的 R^{24b} 独立地为氢、卤素、羟基、氰基、硝基、氨基、醛基、C₁~C₂₀ 烷基硫基、C₁~C₂₀ 烷基（例如甲基）、C₂~C₂₀ 烯基、C₂~C₂₀ 炔基、-CF₃、-SF₅、、、-OR³²、C₃~C₁₂ 环烷基或“C₁~C₂₀ 烷基取代或未取代的 C₁~C₉ 杂环烷基”（例如 、 或 ）；其中，所述的“C₁~C₉ 杂环烷基”经其中的碳原子或者杂原子和其他基团进行连接；

或者，R^{24a} 和 R^{24b} 与它们相连的碳原子、氮原子共同形成取代或未取代的 C₁~C₉ 杂环烷基；其中，“取代或未取代的 C₁~C₉ 杂环烷基”中所述的“取代”独立地为被一个或多个以下基团所取代，当存在多个取代基时，所述的取代基相同或不同：卤素、羟基、氰基、硝基、氨基、醛基、羧基、巯基、C₁~C₂₀ 硅烷基、C₁~C₂₀ 烷氧基、C₁~C₂₀ 烷基（例如甲基）、C₂~C₂₀ 烯基（如乙烯基）、C₂~C₂₀ 炔基（如乙炔基）、-CF₃、-SF₅、、、-OR³²、、C₃~C₁₂ 环烷基、C₁~C₉ 杂环烷基、C₃~C₁₂ 芳基、C₁~C₉ 杂芳基、、、、、、、、、、、、-SeR³¹、“C₁~C₂₀ 烷基单取代，双取代或未取代的氨基”和-SF₅；其中，所述的“取代或未取代的 C₁~C₉ 杂环烷基”经其中的碳原子或者杂原子和其他基团进行连接；

其中，所述的 R^{25a} 和 R^{25b} 独立地为氢、卤素、羟基、氰基、C₁~C₂₀ 烷氧基（例如乙氧基）、C₁~C₂₀ 烷基（例如甲基）、C₂~C₂₀ 烯基、C₂~C₂₀ 炔基、-CF₃、-SF₅、C₃~C₁₂ 环烷基或“C₁~C₂₀ 烷基取代或未取代的 C₁~C₉ 杂环烷基”（例如 、 或 ）；其中，所述的“C₁~C₉ 杂环烷基”经其中的碳原子或者杂原子和其他基团进行

连接;

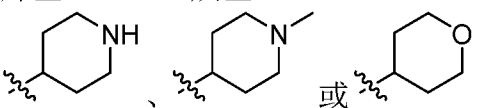
或者, R^{25a} 和 R^{25b} 与它们相连的杂原子共同形成取代或未取代的 $C_1\sim C_9$ 杂环烷基; 其中, “取代或未取代的 $C_1\sim C_9$ 杂环烷基”中所述的“取代”独立地为被一个或多个以下基团所取代, 当存在多个取代基时, 所述的取代基相同或不同: 卤素、羟基、氰基、硝基、氨基、醛基、羧基、巯基、 $C_1\sim C_{20}$ 硅烷基、 $C_1\sim C_{20}$ 烷氧基、 $C_1\sim C_{20}$ 烷基 (例如甲基)、

$C_2\sim C_{20}$ 烯基 (如乙烯基)、 $C_2\sim C_{20}$ 炔基 (如乙炔基)、 $-CF_3$ 、 $-SF_5$ 、 $\begin{smallmatrix} \text{---}N-R^{29a} \\ | \\ R^{29b} \end{smallmatrix}$ 、 $\begin{smallmatrix} O \\ || \\ \text{---}C-R^{30} \end{smallmatrix}$ 、 $\begin{smallmatrix} \text{---}N=CH_2 \\ | \\ NH_2 \end{smallmatrix}$ 、 $-OR^{32}$ 、 $C_3\sim C_{12}$ 环烷基、 $C_1\sim C_9$ 杂环烷基、 $C_3\sim C_{12}$ 芳基、 $C_1\sim C_9$ 杂芳基、 $\begin{smallmatrix} O \\ || \\ \text{---}C-R^{30} \end{smallmatrix}$ 、 $\begin{smallmatrix} S \\ || \\ \text{---}C-R^{30} \end{smallmatrix}$ 、 $\begin{smallmatrix} O \\ || \\ \text{---}S-R^{30} \end{smallmatrix}$ 、 $\begin{smallmatrix} O \\ || \\ \text{---}S-R^{31} \end{smallmatrix}$ 、 $\begin{smallmatrix} S \\ || \\ \text{---}N-R^{31} \end{smallmatrix}$ 、 $\begin{smallmatrix} S \\ || \\ \text{---}N-R^{33a} \\ | \\ R^{33b} \end{smallmatrix}$ 、 $\begin{smallmatrix} R^{30} \\ | \\ \text{---}N-R^{31} \end{smallmatrix}$ 、 $\begin{smallmatrix} R^{33a} \\ | \\ \text{---}B-R^{33b} \end{smallmatrix}$ 、 $\begin{smallmatrix} R^{33a} \\ | \\ \text{---}P-R^{33b} \end{smallmatrix}$ 、 $-SeR^{31}$ 、“ $C_1\sim C_{20}$ 烷基单取代, 双取代或未取代的氨基”和 $-SF_5$; 其中, 所述的

“ $C_1\sim C_9$ 杂环烷基”经其中的碳原子或者杂原子和其他基团进行连接;

其中, 所述的 R^{26} 独立地为 $C_1\sim C_{20}$ 烷基、 $C_2\sim C_{20}$ 烯基、 $C_2\sim C_{20}$ 炔基、 $C_3\sim C_{12}$ 环烷基、 $C_1\sim C_9$ 杂环烷基、 $C_3\sim C_{12}$ 芳基或 $C_1\sim C_9$ 杂芳基;

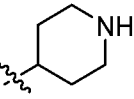
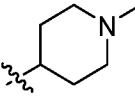
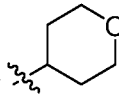
其中, 所述的 R^{27a} 和 R^{27b} 独立地为氢、卤素、羟基、氰基、醛基、 $C_1\sim C_{20}$ 烷氧基、 $C_2\sim C_{20}$ 烯基、 $C_2\sim C_{20}$ 炔基、 $-CF_3$ 、 $-SF_5$ 、 $C_3\sim C_{12}$ 环烷基、取代或未取代的 $C_1\sim C_9$ 杂环烷基

(例如 )、 $\begin{smallmatrix} NH \\ || \\ \text{---}C \end{smallmatrix}$ 或者取代或未取代的 $C_1\sim C_{20}$ 烷基 (例

如 $C_1\sim C_6$ 烷基, 优选甲基、乙基或丙基); 其中, 所述的“取代或未取代的 $C_1\sim C_{20}$ 烷基”和“取代或未取代的 $C_1\sim C_9$ 杂环烷基”中所述的“取代”独立地为被一个或多个以下基团所取代, 当存在多个取代基时, 所述的取代基相同或不同: 卤素、 $C_1\sim C_{20}$ 烷氧基、 $C_1\sim C_{20}$ 烷巯基和 $C_1\sim C_{20}$ 硅烷基; 其中, 所述的“ $C_1\sim C_9$ 杂环烷基”经其中的碳原子或者杂原子和其他基团进行连接;

其中, 所述的 R^{28} 独立地为 $C_1\sim C_{20}$ 烷基、 $C_2\sim C_{20}$ 烯基、 $C_2\sim C_{20}$ 炔基、或者、取代或未取代的 $C_1\sim C_{20}$ 硅烷基; 其中, 所述的“取代或未取代的 $C_1\sim C_{20}$ 硅烷基”中取代基为 $C_2\sim C_{20}$ 烯基或 $C_2\sim C_{20}$ 炔基;

其中, 所述的 R^{29a} 和 R^{29b} 独立地为为氢、卤素、羟基、氰基、醛基、 $C_1\sim C_{20}$ 烷氧基、 $C_2\sim C_{20}$ 烯基、 $C_2\sim C_{20}$ 炔基、 $-CF_3$ 、 $-SF_5$ 、 $C_3\sim C_{12}$ 环烷基、取代或未取代的 $C_1\sim C_9$ 杂环烷基

(例如 、 或 )、或者、取代或未取代的 C₁~C₂₀ 烷基；其中，所述的“取代或未取代的 C₁~C₂₀ 烷基”和“取代或未取代的 C₁~C₉ 杂环烷基”中所述的“取代”独立地为被一个或多个以下基团所取代，当存在多个取代基时，所述的取代基相同或不同：卤素、C₁~C₂₀ 烷氧基、C₁~C₂₀ 烷硫基和 C₁~C₂₀ 硅烷基；其中，所述的“C₁~C₉ 杂环烷基”经其中的碳原子和其他基团进行连接；

其中，所述的 R³⁰ 独立地为氢、羟基、卤素取代或未取代的 C₁~C₂₀ 烷基、或者、C₁~C₂₀ 烷基单取代、双取代或未取代的氨基；

其中，所述的 R³¹ 独立地为氢、氰基、硝基、羟基、C₁~C₂₀ 烷基、C₂~C₂₀ 烯基、C₂~C₂₀ 炔基、C₃~C₁₂ 环烷基、C₁~C₉ 杂环烷基、C₆~C₁₂ 芳基、或者、C₁~C₉ 杂芳基；

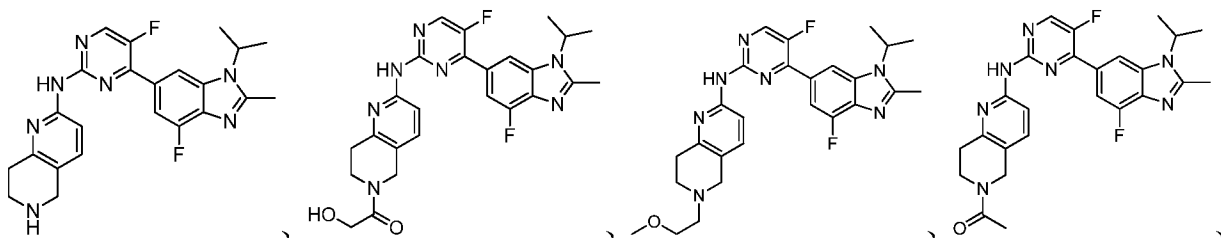
其中，所述的 R³² 独立地为 C₁~C₂₀ 烷基、C₂~C₂₀ 烯基、C₂~C₂₀ 炔基、或者、取代或未取代的 C₁~C₂₀ 硅烷基；其中，所述的“取代或未取代的 C₁~C₂₀ 硅烷基”中取代基为 C₂~C₂₀ 烯基或 C₂~C₂₀ 炔基；

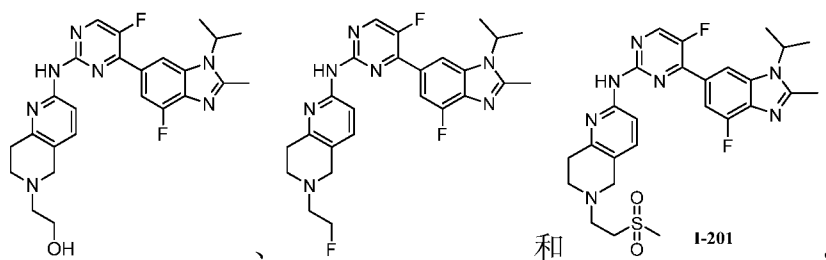
其中，所述的每个 R^{33a} 和 R^{33b} 独立地为氢、羟基、氰基、硝基、卤素、C₁~C₂₀ 烷基、C₂~C₂₀ 烯基、C₂~C₂₀ 炔基、C₁~C₂₀ 烷氧基、C₃~C₁₂ 环烷基、C₁~C₉ 杂环烷基、C₆~C₁₂ 芳基、或者、C₁~C₉ 杂芳基；

R^{6a}、R^{6b}、R^{6c} 和 R^{6d} 独立地为氢、羟基、C₁~C₂₀ 烷基、C₃~C₁₂ 环烷基或 C₃~C₁₂ 杂环烷基，但所述的 R^{6a} 和所述的 R^{6b} 不同时为羟基，所述的 R^{6c} 和所述的 R^{6d} 不同时为羟基；或者，R^{6a}、R^{6b} 与它们相连的碳形成羰基；或者，R^{6c}、R^{6d} 与它们相连的碳形成羰基；

所述的“杂环烷基”、“杂芳基”中的杂原子为 1~7 个并选自氧、氮、磷、硫、硒、硼和硅中的一种或多种；

且，所述的化合物 I 不为如下任一化合物：





较佳地，上述的“取代或未取代的 $C_2\sim C_{20}$ 烯基”和“ $C_2\sim C_{20}$ 烯基”中的 $C_2\sim C_{20}$ 烯基独立地为 $C_2\sim C_{12}$ 烯基；更佳地，上述的“取代或未取代的 $C_2\sim C_{20}$ 烯基”中的 $C_2\sim C_{20}$ 烯基独立地为 $C_2\sim C_6$ 烯基。

较佳地，上述的“取代或未取代的 $C_2\sim C_{20}$ 炔基”和“ $C_2\sim C_{20}$ 炔基”中的 $C_2\sim C_{20}$ 炔基独立地为 $C_2\sim C_{12}$ 炔基；更佳地，上述的“取代或未取代的 $C_2\sim C_{20}$ 炔基”中的 $C_2\sim C_{20}$ 炔基独立地为 $C_2\sim C_6$ 炔基。

较佳地，上述的“取代或未取代的 $C_1\sim C_{20}$ 烷基”、“ $C_1\sim C_{20}$ 烷基”和“ $C_1\sim C_{20}$ 烷基单取代、双取代或未取代的氨基”中的 $C_1\sim C_{20}$ 烷基独立地为 $C_1\sim C_{12}$ 烷基；更佳地，上述的“取代或未取代的 $C_1\sim C_{20}$ 烷基”中的 $C_2\sim C_{20}$ 烷基独立地为 $C_1\sim C_6$ 烷基；最佳地，上述的“取代或未取代的 $C_1\sim C_{20}$ 烷基”中的 $C_2\sim C_{20}$ 烷基独立地为 $C_1\sim C_3$ 烷基。

较佳地，上述的“取代或未取代的 $C_1\sim C_{20}$ 烷硫基”和“ $C_1\sim C_{20}$ 烷硫基”中的 $C_1\sim C_{20}$ 烷硫基独立地为 $C_1\sim C_{12}$ 烷硫基；更佳地，上述的“取代或未取代的 $C_1\sim C_{20}$ 烷硫基”中的 $C_2\sim C_{20}$ 烷硫基独立地为 $C_1\sim C_6$ 烷硫基；最佳地，上述的“取代或未取代的 $C_1\sim C_{20}$ 烷硫基”中的 $C_2\sim C_{20}$ 烷硫基独立地为 $C_1\sim C_3$ 烷硫基。

较佳地，上述的“取代或未取代的 $C_1\sim C_{20}$ 烷氧基”和“ $C_1\sim C_{20}$ 烷氧基”中的 $C_1\sim C_{20}$ 烷氧基独立地为 $C_1\sim C_{12}$ 烷氧基；更佳地，上述的“取代或未取代的 $C_1\sim C_{20}$ 烷氧基”中的 $C_1\sim C_{20}$ 烷氧基独立地为 $C_1\sim C_6$ 烷氧基；最佳地，上述的“取代或未取代的 $C_1\sim C_{20}$ 烷氧基”中的 $C_1\sim C_{20}$ 烷氧基独立地为 $C_1\sim C_3$ 烷氧基。

较佳地，上述的“ $C_1\sim C_{20}$ 硅烷基”独立地为“ $C_1\sim C_{12}$ 硅烷基”；更佳地，上述的“ $C_1\sim C_{20}$ 硅烷基”独立地为“ $C_1\sim C_6$ 硅烷基”；最佳地，上述的“ $C_1\sim C_{20}$ 硅烷基”独立地为“ $C_1\sim C_3$ 硅烷基”。

较佳地，上述的“取代或未取代的 $C_3\sim C_{12}$ 环烷基”中的 $C_3\sim C_{12}$ 环烷基独立地为 $C_3\sim C_8$ 环烷基；更佳地，上述的“取代或未取代的 $C_3\sim C_{12}$ 环烷基”中的 $C_3\sim C_{12}$ 环烷基独立地为 $C_3\sim C_6$ 环烷基。

较佳地，上述的“取代或未取代的 $C_1\sim C_9$ 杂环烷基”中的 $C_1\sim C_9$ 杂环烷基独立地为“杂

原子为硼、硅、氧、硫、硒、氮和磷中的一种或多种，杂原子数为 1-4 个（又例如 1~3 个）” C₃~C₈ 杂环烷基；较佳地，上述的“取代或未取代的 C₁~C₉ 杂环烷基”中的 C₁~C₉ 杂环烷基独立地为“杂原子为硼、硅、氧、硫、硒、氮和磷中的一种或多种，杂原子数为 1-4 个（又例如 1~3 个）” C₃~C₅ 杂环烷基。

较佳地，上述的“取代或未取代的 C₁~C₉ 杂芳基”中的 C₁~C₉ 杂芳基独立地为 C₁~C₆ 杂芳基；更佳地，上述的“取代或未取代的 C₁~C₉ 杂芳基”中的 C₁~C₉ 杂芳基独立地为“杂原子为硼、硅、氧、硫、硒、氮和磷中的一种或多种，杂原子数为 1-4 个” C₁~C₆ 杂芳基。

较佳地，上述的“取代或未取代的 C₃~C₁₂ 芳基”中的 C₃~C₁₂ 芳基独立地为 C₆~C₁₀ 芳基。

在某些实施例中，上述的定义优选如下：

在所述的化合物 **I** 中，较佳地，p 为 1，q 为 1，m 为 0 或 1，n 为 0。

在所述的化合物 **I** 中，较佳地，所述的 X 为 N。

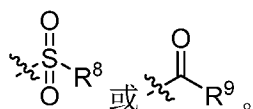
在所述的化合物 **I** 中，较佳地，所述的 R¹ 为卤素或三氟甲基。

在所述的化合物 **I** 中，较佳地，所述的 R² 为 C₁~C₆ 烷基。

在所述的化合物 **I** 中，较佳地，所述的 R³ 为取代的或未取代的 C₁~C₆ 烷基、或、取代的或未取代的 C₃~C₈ 环烷基。

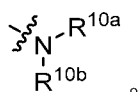
在所述的化合物 **I** 中，较佳地，所述的 R⁴ 为卤素。

在所述的化合物 **I** 中，较佳地，所述的 R⁵ 为氢、取代或未取代的 C₁~C₆ 烷基、



在所述的化合物 **I** 中，较佳地，所述的 R⁸ 独立地为取代或未取代的 C₁~C₆ 烷基、或、C₁~C₆ 烷氧基。

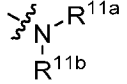
在所述的化合物 **I** 中，较佳地，所述的 R⁹ 为乙烯基、取代或未取代的 C₁~C₆ 烷基、取代或未取代的 C₃~C₈ 环烷基、取代或未取代的“杂原子为氧、硫和氮中的一种或多种，杂原子数为 1-4 个，含有 3-8 个碳原子的杂环烷基”、取代或未取代的 C₁~C₆ 烷氧基或

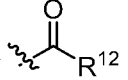


在所述的化合物 **I** 中，较佳地，所述的 R^{10a} 和 R^{10b} 独立地为氢、或、取代或未取代

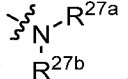
的 C₁~C₆ 烷基。

在所述的化合物 **I** 中, 较佳地, 所述的 R⁵、R⁸、R⁹、R^{10a} 和 R^{10b} 中所述的“取代或未取代的 C₁~C₂₀ 烷基”、“取代或未取代的 C₃~C₁₂ 环烷基”、“取代或未取代的 C₁~C₉ 杂环烷基”和“取代或未取代的 C₁~C₂₀ 烷氧基”中所述的“取代”独立地为被一个或多个

以下基团所取代, 当存在多个取代基时, 所述的取代基相同或不同: 、羟基、

卤素、C₁~C₃ 烷氧基、“取代或未取代的 C₁~C₉ 饱和或不饱和杂环烷基”和 。

在所述的化合物 **I** 中, 较佳地, 所述的 R^{11a} 和 R^{11b} 独立地为氢、或、C₁~C₆ 烷基。

在所述的化合物 **I** 中, 较佳地, 所述的 R¹² 为羟基、C₁~C₆ 烷氧基或 。

在所述的化合物 **I** 中, 较佳地, 所述的 R^{27a} 和 R^{27b} 独立地为 C₁~C₆ 烷基。

在所述的化合物 **I** 中, 较佳地, 所述的 R^{6a}、R^{6b}、R^{6c} 和 R^{6d} 独立地为氢; 或者, R^{6c} 和 R^{6d} 及与它们相连的碳形成羰基。

在某些实施例中, 上述的定义优选如下:

p 较佳地为 1。

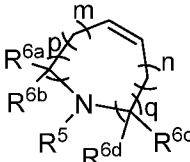
q 较佳地为 1。

n 较佳地为 0。

m 较佳地为 1。

X 较佳地为 N。

Y 较佳地为 CH。

 环中的 N 原子较佳地为氧化态或非氧化态;

R^{6a}、R^{6b}、R^{6c} 和 R^{6d} 较佳地为氢。

R¹ 较佳地为卤素 (例如氟)。

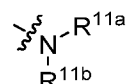
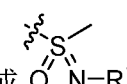
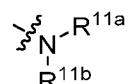
R² 较佳地为 C₁~C₆ 烷基。

R³ 较佳地为取代的或未取代的 C₁~C₂₀ 烷基 (例如异丙基或叔丁基)、或者、取代的或未取代的 C₃~C₁₂ 环烷基 (例如 1-甲基环丙基或环丙基)。

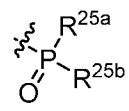
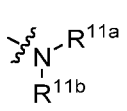
R^4 较佳地为卤素（例如氟）。

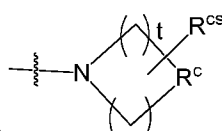
R^5 较佳地为取代的 $C_1\sim C_{20}$ 烷基（例如，取代的乙基；又例如，取代的异丙基）。

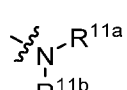
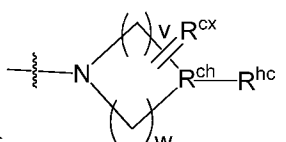
所述的 R^5 中所述的“取代的 $C_1\sim C_{20}$ 烷基”中所述的“取代”较佳地为被一个或多个以下基团所取代，当存在多个取代基时，所述的取代基相同或不同：取代或未取代的 $C_1\sim C_9$

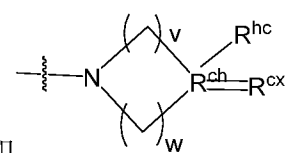
饱和或不饱和杂环烷基、 或 ;  中的 N 原子为氧化态或非氧化态。

较佳地， R^{11a} 和 R^{11b} 独立地为氢、取代或未取代的 $C_1\sim C_{20}$ 烷基（如取代或未取代的 $C_1\sim C_6$ 烷基，优选取代或未取代的 C_1 、 C_2 或 C_3 烷基；又例如 $-\text{CF}_3$ ；又例如羟乙基、2-二

甲氨基乙基）、或者、；或者， 中 R^{11a} 、 R^{11b} 及与它们相连接的 N 成共

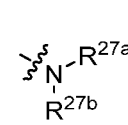
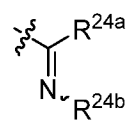
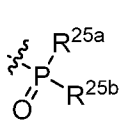
同形成 ，其中 t 和 u 独立地为 1、2 或 3， R^c 为 $C(R^{Cs})_2$ 、 NR^{Cs} 、O、S、 $Si(R^{Cs})_2$ 或 Se，每个 R^{Cs} 独立地为 H、 $C_1\sim C_6$ 烷基（如甲基、乙基、丙基或异丙基）、或者 $B(OH)_2$ ；

或者， 中 R^{11a} 、 R^{11b} 及与它们相连接的 N 成共同形成 ，其中 v 和 w 独立地为 1、2 或 3， R^{ch} 为 CH 或 PH_2 ， R^{cx} 为 CH_2 、O、S 或 $=N-OH$ ， R^{cx} 较佳的

与 R^{ch} 连接（例如 ）， R^{hc} 为 H 或 $C_1\sim C_6$ 烷基（如甲基、乙基或丙基），较佳的当 R^{ch} 为 P 时， R^{hc} 为 $C_1\sim C_6$ 烷基。

较佳地， R^{15} 为 $C_1\sim C_6$ 烷基。

较佳地， R^{11a} 和 R^{11b} 中所述的“取代或未取代的 $C_1\sim C_{20}$ 烷基”中所述的“取代”独立地为被一个或多个以下基团所取代，当存在多个取代基时，所述的取代基相同或不同：羟

基、 $C_1\sim C_6$ 硅烷基、、、。

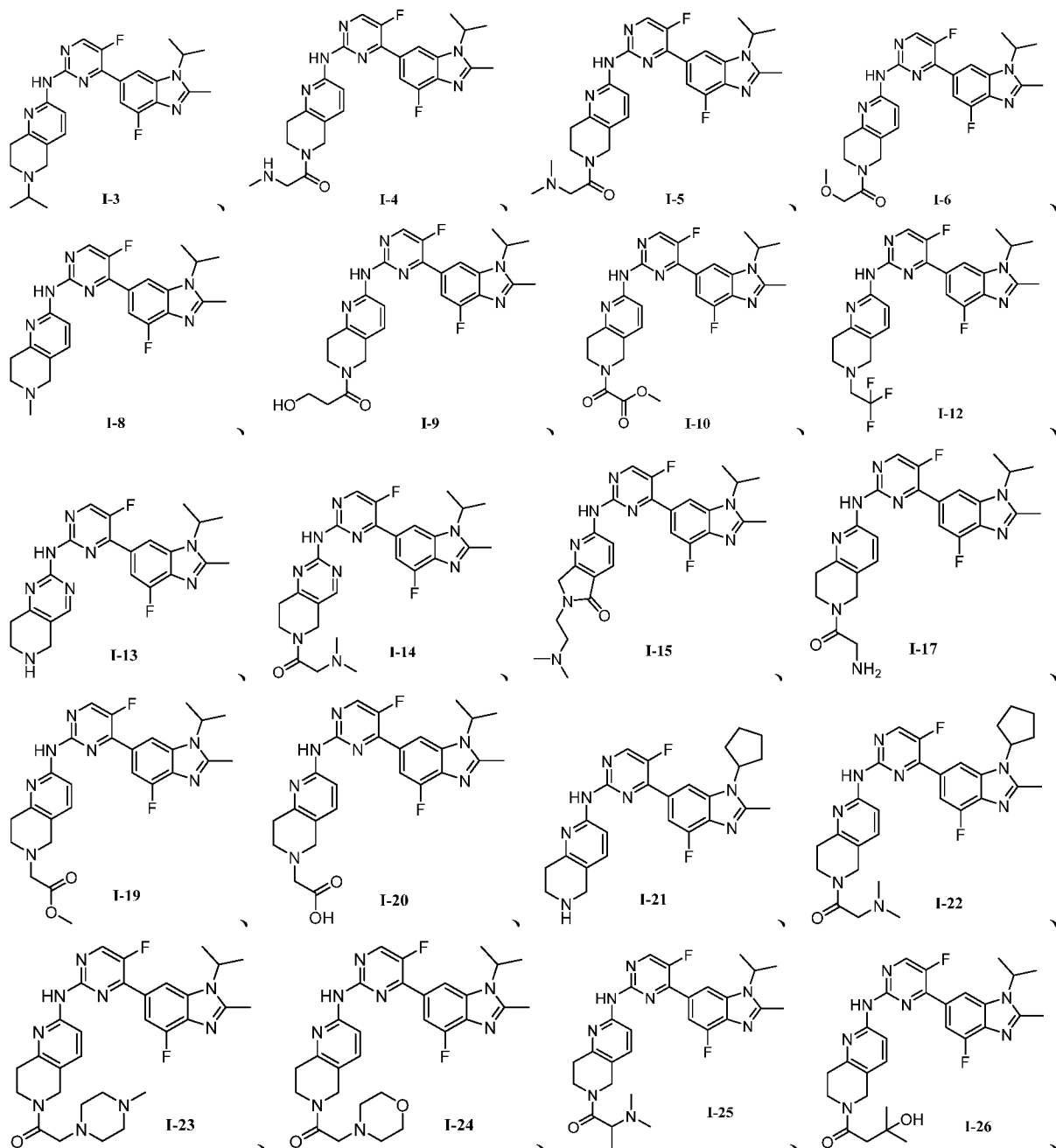
R^{24a} 较佳地为氢。

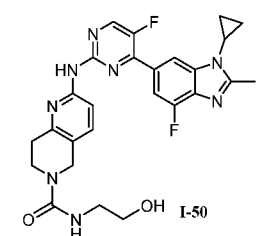
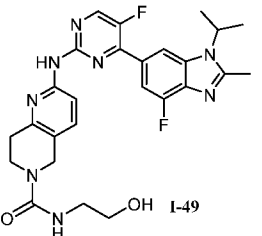
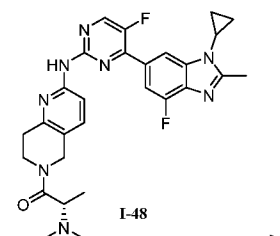
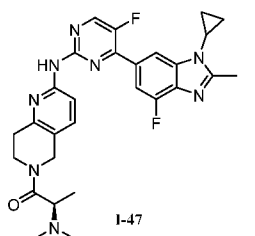
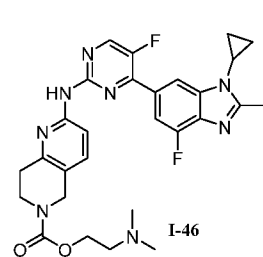
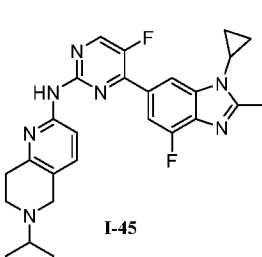
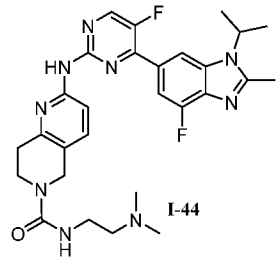
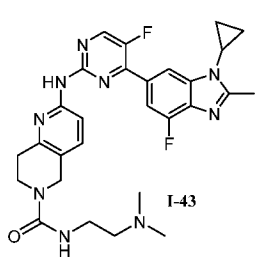
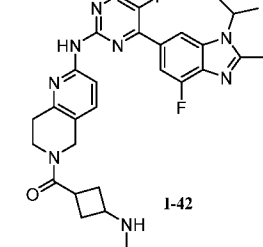
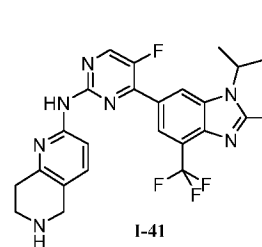
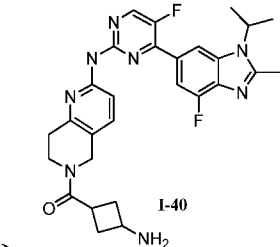
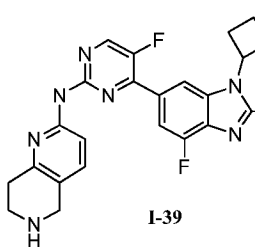
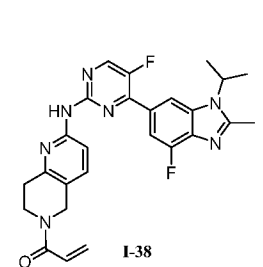
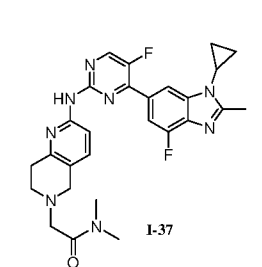
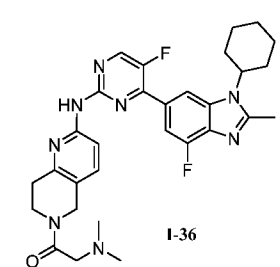
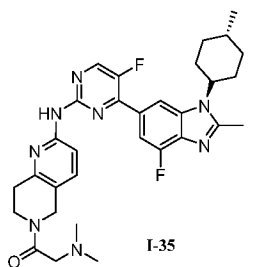
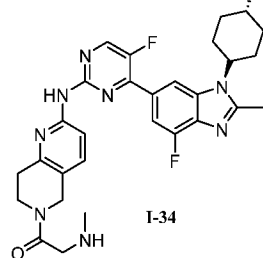
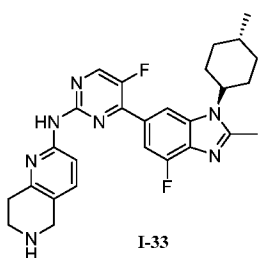
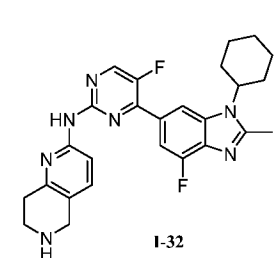
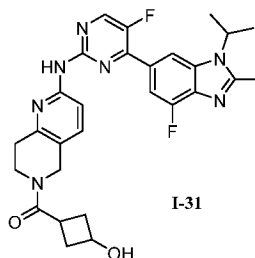
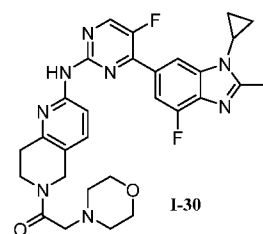
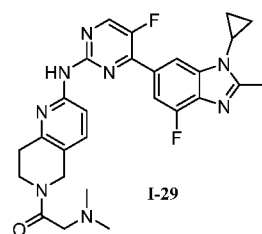
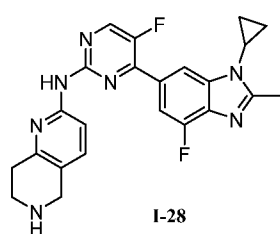
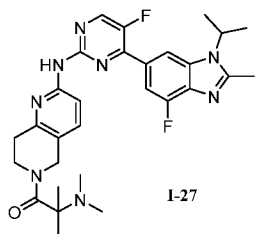
R^{24b} 较佳地为 $C_1 \sim C_6$ 烷基。

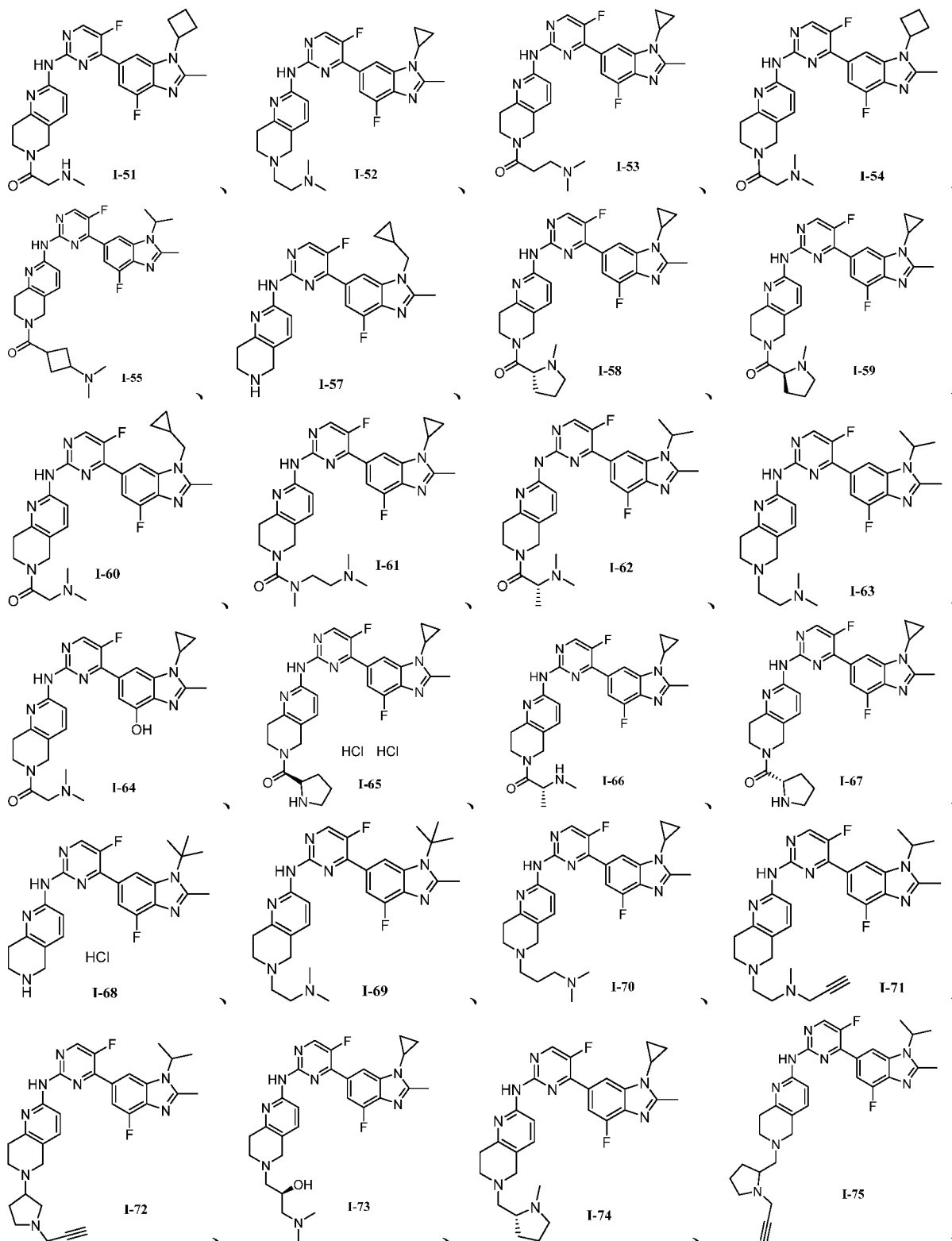
较佳地, R^{25a} 和 R^{25b} 独立地为羟基或 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基 (例如乙氧基)。

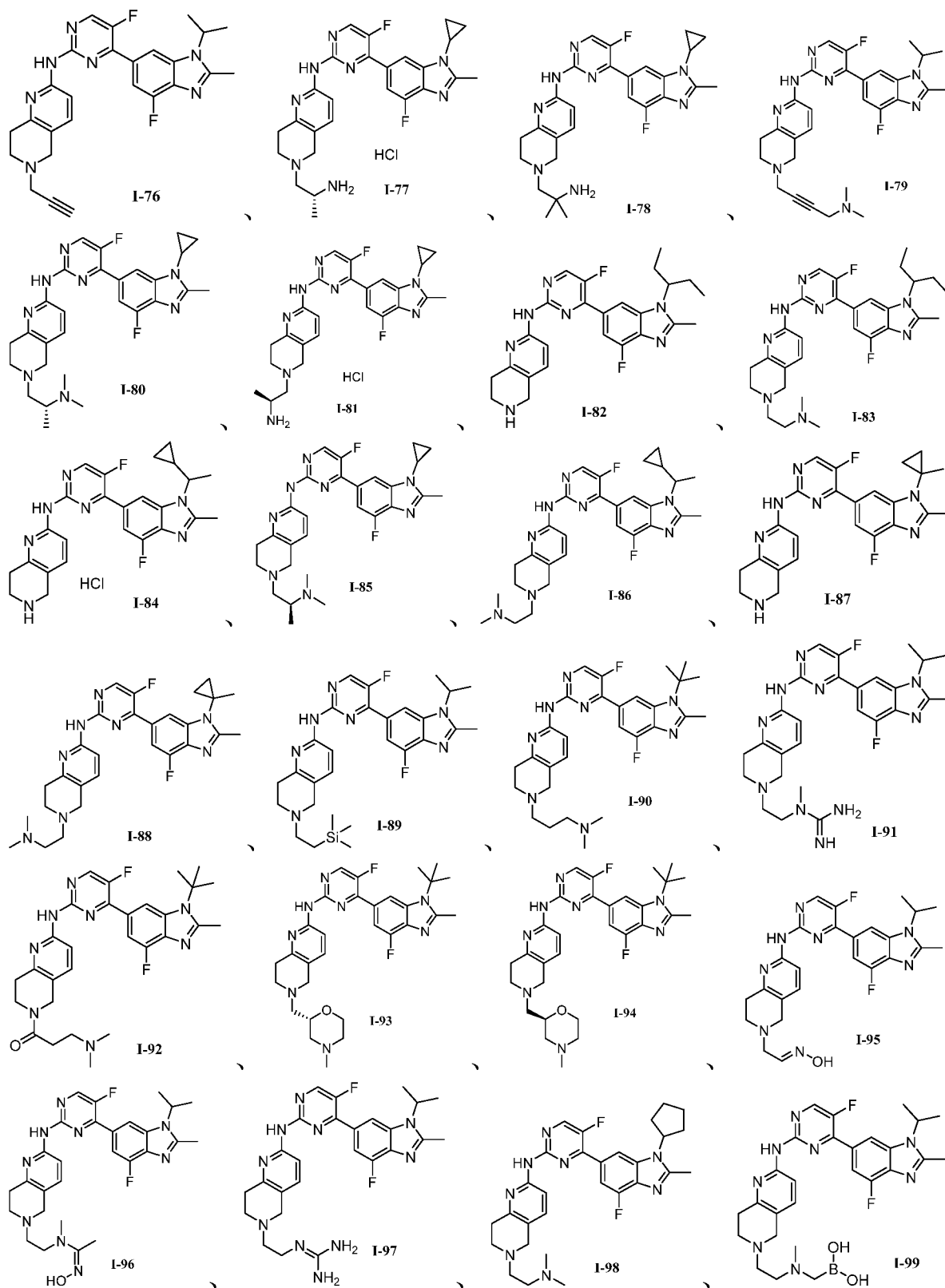
较佳地, R^{27a} 和 R^{27b} 独立地为 $C_1 \sim C_6$ 烷基。

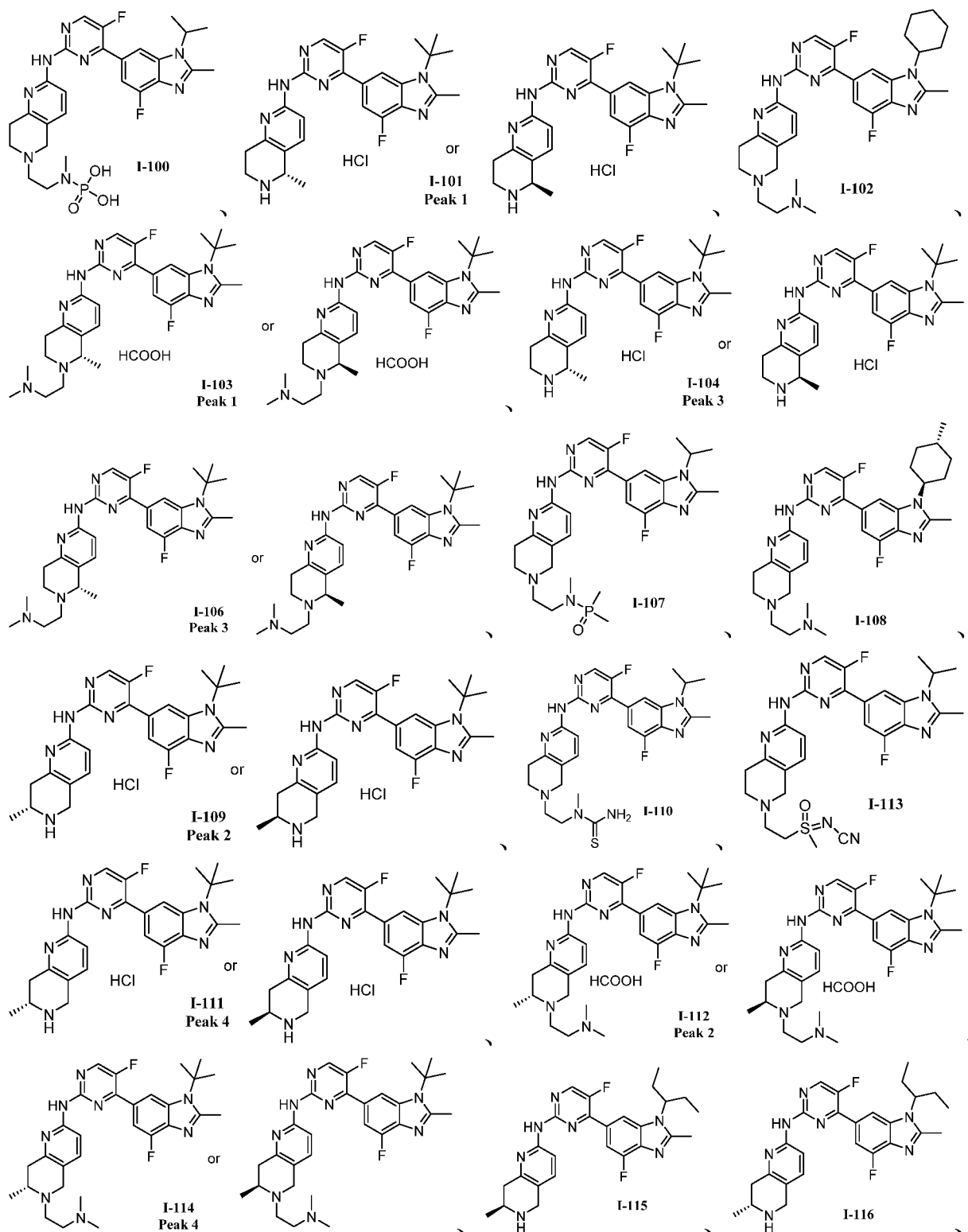
较佳地, 本发明中所述的化合物 **I** 为如下任一化合物:

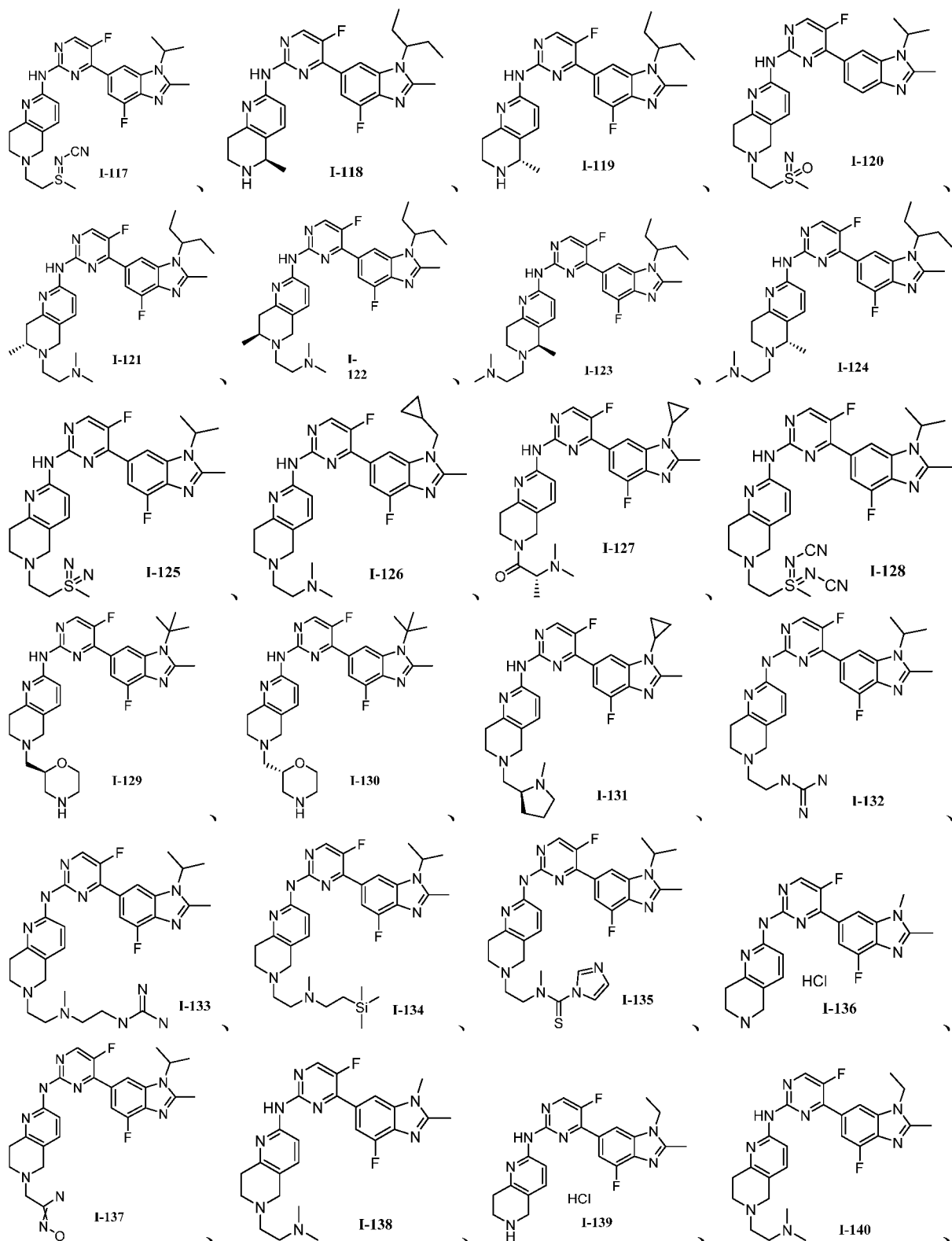


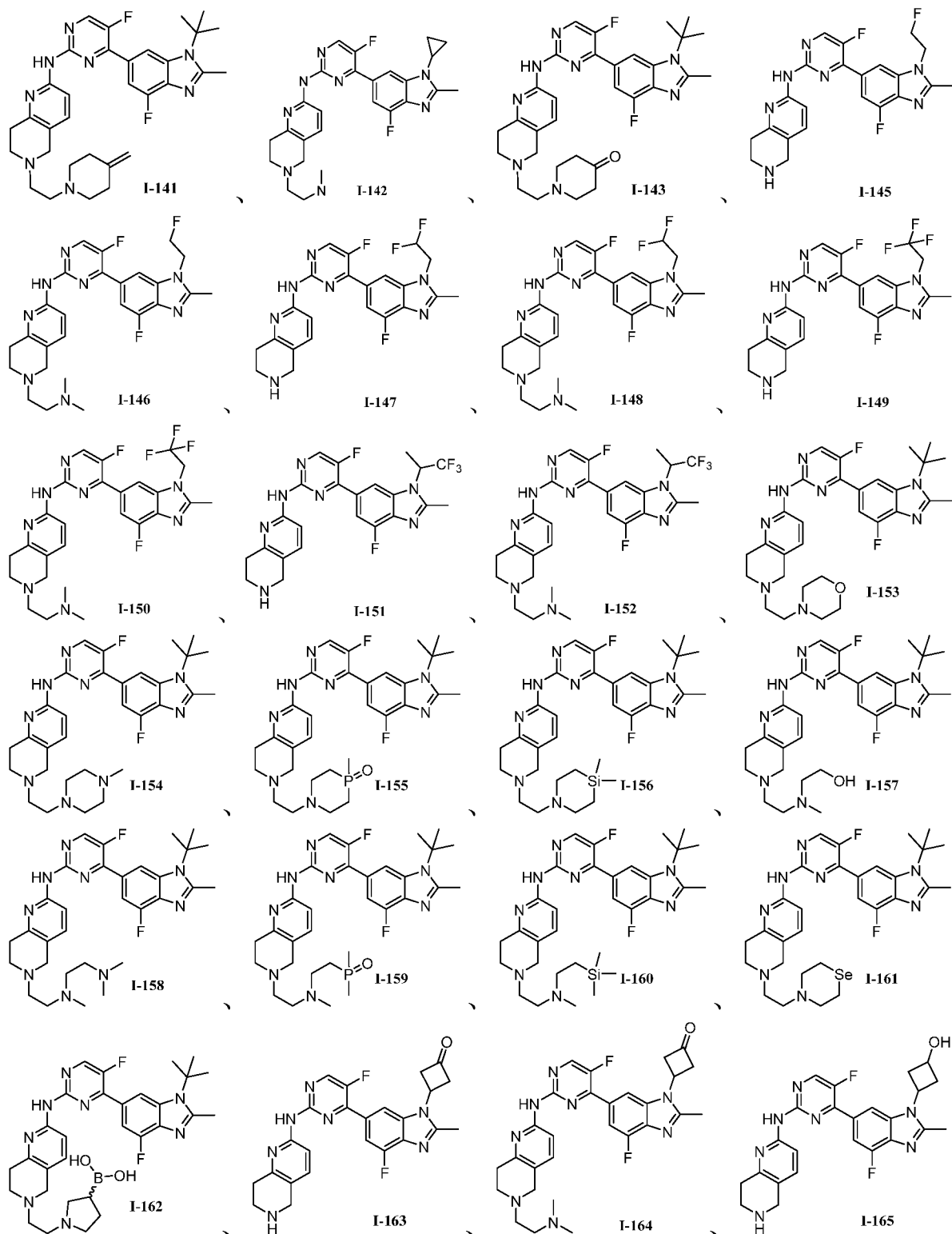


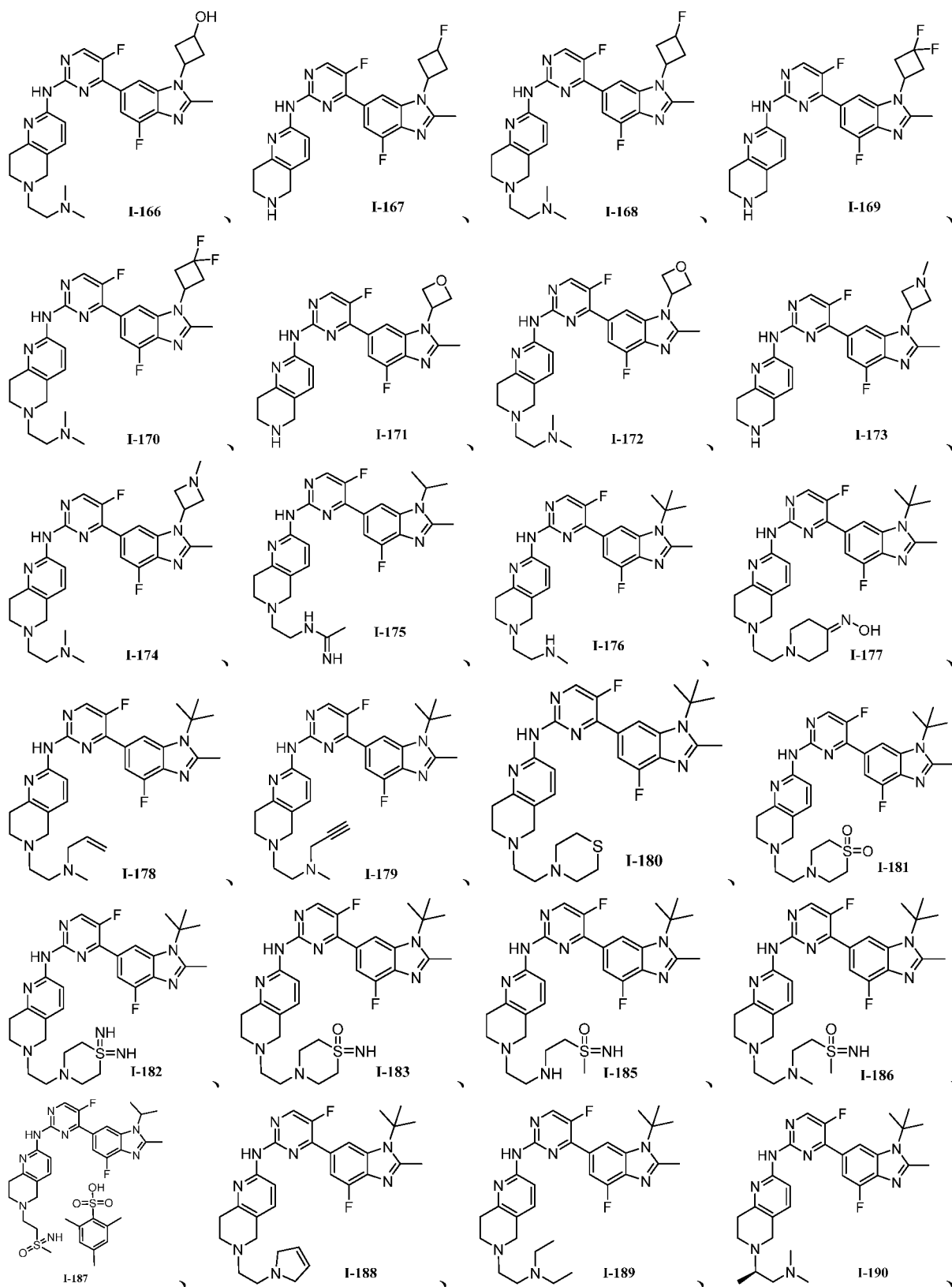


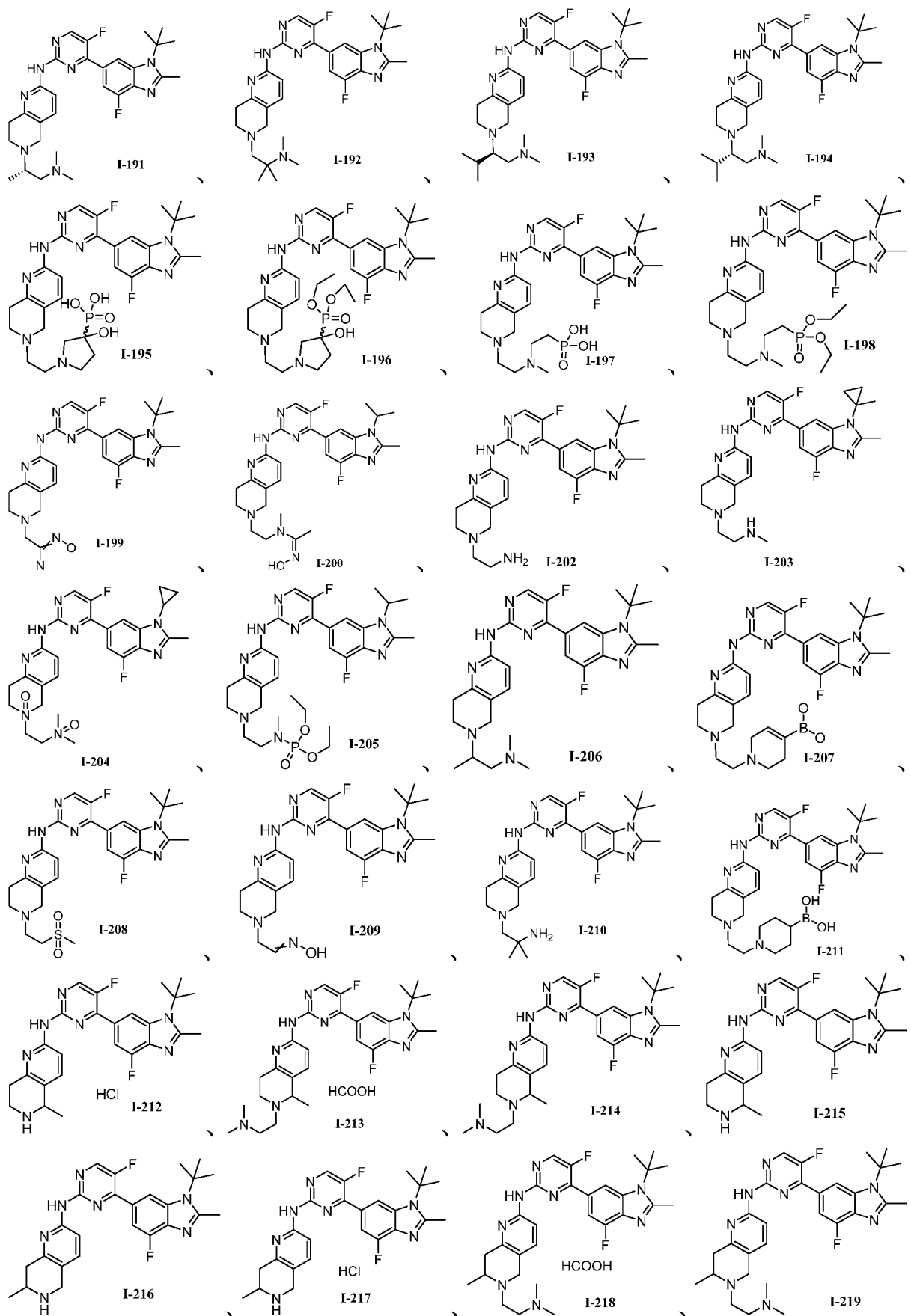












本发明涉及的含氮稠杂环化合物可以表现出互变异构、结构异构和立体异构现象。本发明包括其任意互变或结构或立体异构形式及其混合物，它们对 CDK4 和 CDK6 的选择性高，且对其的抑制活性高，同时，其对乳腺癌细胞的抑制活性较佳，并且此效果并不限于任何一种异构或其混合物的形式。

对于本发明所述的含氮稠杂环化合物，可以用有机合成和药物化学领域及技术人员熟知的多种方法制备，也可以使用下文中所描述的方法，与有机化学领域已知的合成方法一起或本领域技术人员所理解的在其上的变化来的方法合成。

本发明所述的含氮稠杂环化合物的制备方法可以从易于获得的起始原料使用以下的一般性方法和过程来制备本发明的化合物。将理解的是，当给出典型的或优选的工艺操作条件（即，反应温度、时间、反应物的摩尔比、溶剂、压力，等等）时；还可以使用其他工艺操作条件，除非另有说明。最佳反应条件可以随所用的具体反应物或溶剂而变化，但这些条件可以由本领域技术人员通过常规最佳化过程加以确定。

在此所描述的本发明所述的含氮稠杂环化合物的制备方法可以根据本领域已知的任何适宜的方法加以监控。例如，通过核磁共振、红外光谱、分光光度或质谱分析、HPLC 或薄层色谱来监控产物的生成。

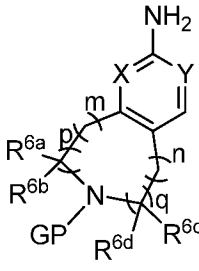
所述的含氮稠杂环化合物的制备方法可以涉及多个化学基团的保护和脱保护。对于保护和脱保护的需要，以及对适当的保护基的选择可以由本领域技术人员容易的加以确定，保护基的化学过程在例如 Greene 等人，Protective Groups in Organic Synthesis, 第二版, Wiley & Sons, 1991 中找到，其在此以整体的形式引入作为参考。

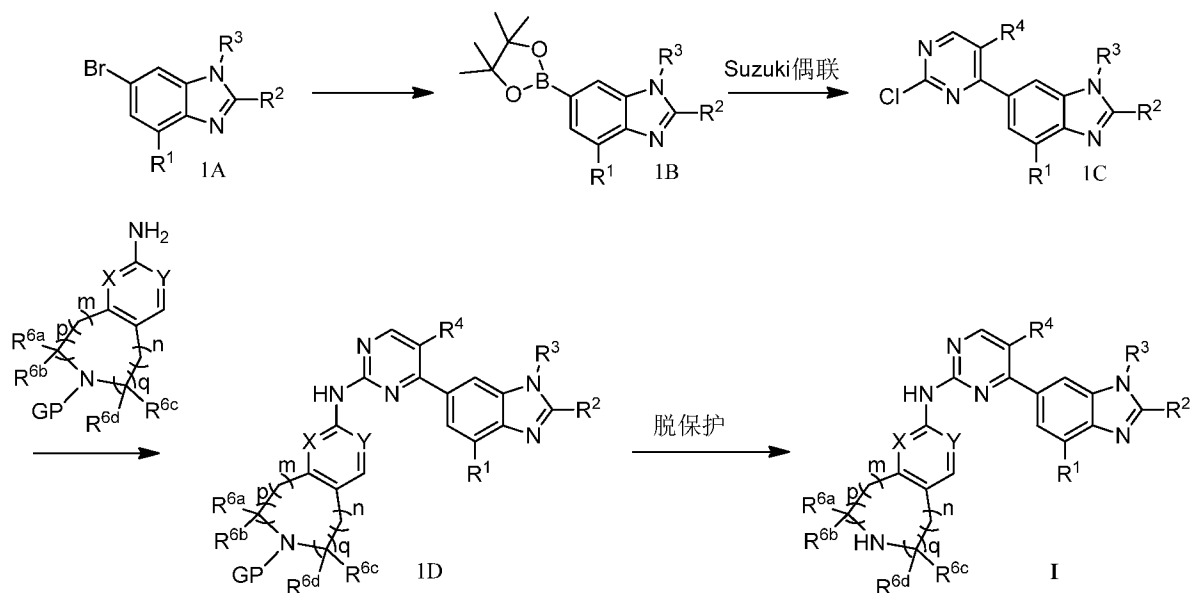
可以在适宜的溶剂中进行在此所描述的制备方法，有机合成领域技术人员容易地选择该溶剂。适宜的溶剂基本不与原料、中间体或产物在所描述的反应进行的温度下发生副反应，所述的反应进行的温度可以在从溶剂的冰点到溶剂的沸点温度范围内变化，所给定的反应可以在一种溶剂或多种溶剂的混合物中进行。根据具体的反应步骤，可以选择适宜于具体反应步骤的溶剂。

在此基础上，经特别优选（但并不限于反应条件中的试剂和溶剂），本发明还提供了上述的含氮稠杂环化合物的制备方法，为如下任一方法：

方法一：

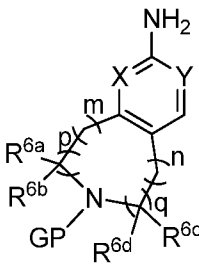
当 R^5 为氢时，式 I 所示的化合物的制备方法包括如下步骤：通过 Suzuki 偶联反应得

到 1C，再将式 1C 所示的化合物与  进行 Buchwald 偶联，脱除保护基得到式 I 所示的化合物；式 1D 所示的化合物上的 PG 为保护基；



其中，所述的 X、Y、m、n、p、q、R¹、R²、R³、R⁴、R^{6a}、R^{6b}、R^{6c} 和 R^{6d} 均同前所述；

所述的式 1D 所示的化合物中的 PG 可为本领域各种常规的氨基保护基，优选 Boc，

其目的是在  与化合物 1C 进行反应时，使其上的某些活泼基团（例如氨基）不参与反应；

所述的脱除保护基的反应的条件可为本领域各种保护基的常规脱除条件，如水解反应的条件、胺解反应的条件、氢化反应的条件等；

所述的脱除保护基的反应在结束后，较佳地，还可进一步包含后处理的操作；所述的后处理的方法和条件可为本领域此类反应后处理常规的方法和条件，较佳地为：将反

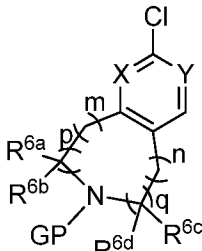
应体系进行洗涤、干燥、过滤、蒸干溶剂，然后柱层析，即可；或者，将反应体系蒸除溶剂、洗涤、过滤，即可；或者，将反应体系蒸除溶剂、薄层层析，即可；

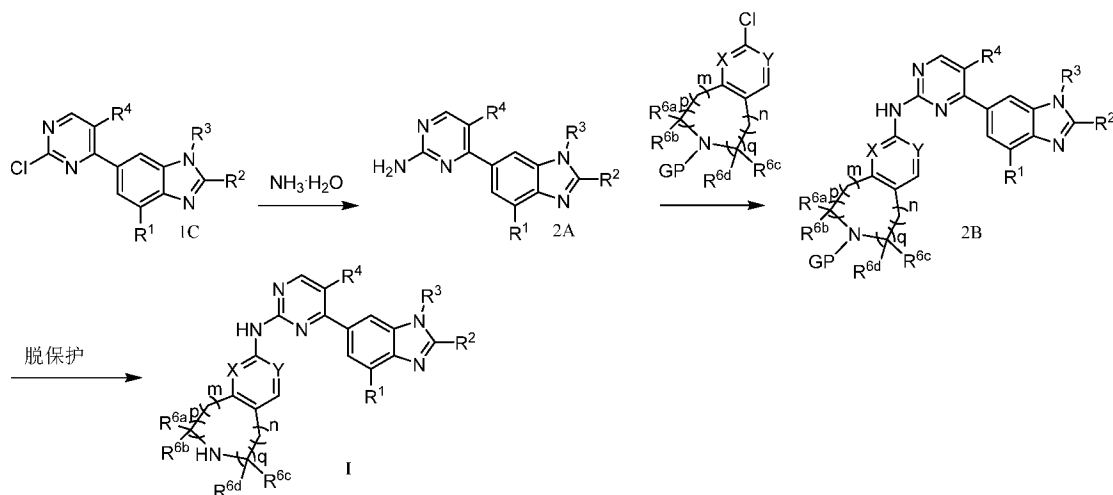
所述的取代反应或所述的过渡金属催化的偶联反应的条件可以为本领域此类反应的各种常规条件；所述的取代反应可以通过加热或者加压或者酸碱催化等条件下进行；

其中，反应路线中的各步骤反应的方法的条件均可以按照本领域这些反应的方法的常规条件进行；

方法二：

当 R^5 为氢时，所述的式 **I** 所示的化合物的制备方法包括如下步骤：上述的方法一中

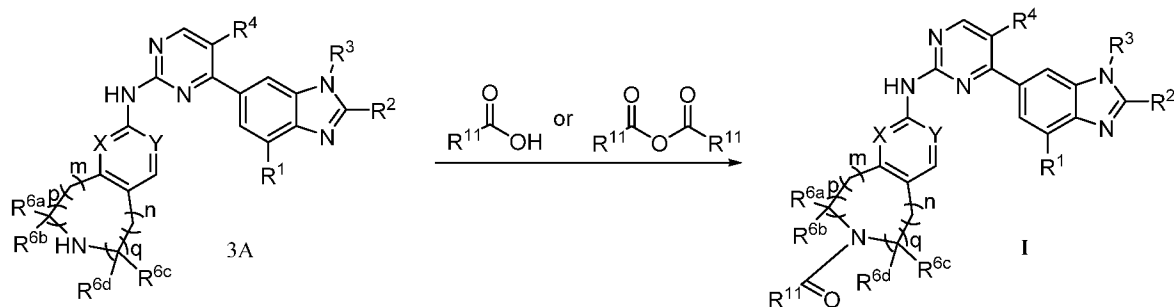
的 **1C** 经氨解后与  进行反应得到 **2A**，脱除保护基得到式 **I** 所示的化合物；



所述的 X 、 Y 、 m 、 n 、 p 、 q 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{6c} 和 R^{6d} 均同前所述；

方法三：

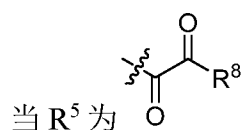
当 R^5 为 ，且 R^{11} 为取代或未取代的 $C_1\sim C_6$ 烷基、或、取代或未取代的 $C_3\sim C_8$ 环烷基时，所述的式 **I** 所示的化合物的制备方法包括下述步骤：在有机溶剂（例如 1,4-二氧六环、二氯甲烷和 DMF 中的一种或多种）中，在缩合剂（例如 HOBt 和 EDCI）的存在下，将化合物 **3A**，与 $R^{11}\text{COOH}$ 或 $R^{11}\text{COO}R^{11}$ 进行缩合反应，得到化合物 **I** 即可；所述的缩合反应的条件可为本领域该类反应常规的条件；

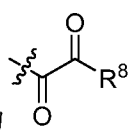


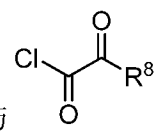
;

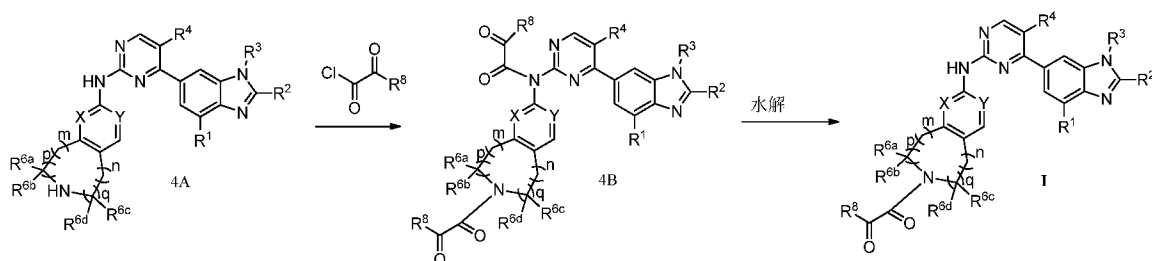
所述的 X、Y、m、n、p、q、R¹、R²、R³、R⁴、R¹¹、R^{6a}、R^{6b}、R^{6c} 和 R^{6d} 均同前所述；

方法四：



当 R⁵ 为  时，所述的式 I 所示的化合物的制备方法包括下述步骤：在有机溶

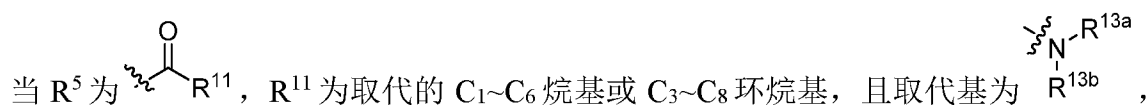
剂（例如四氢呋喃），在碱（例如吡啶）的存在下，将化合物 4A 与  进行反应，得到化合物 4B，然后将所述的化合物 4B 进行水解反应，得到化合物 I 即可；所述的酰胺反应和水解反应的条件可为本领域该类反应常规的条件；



;

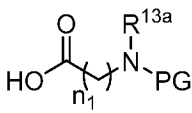
所述的 X、Y、m、n、p、q、R¹、R²、R³、R⁴、R^{6a}、R^{6b}、R^{6c}、R^{6d} 和 R⁸ 均同前所述；

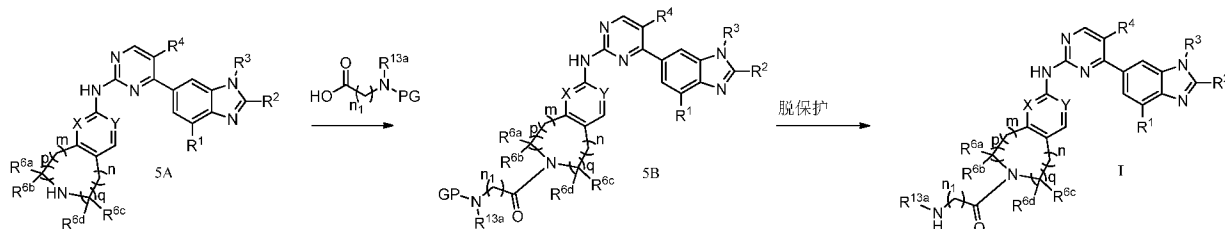
方法五：



R^{13b} 为 H 时，所述的式 I 所示的化合物的制备方法包括下述步骤：在有机溶剂（例如 1,4-

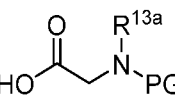
二氧六环、二氯甲烷和 DMF 中的一种或多种)，在缩合剂（例如 HOBt 和 EDCI）的存

在下，将化合物 5A 与  进行反应，得到化合物 5B，再脱除氨基上的保护基得到化合物 **I** 即可；所述的酰胺反应和脱保护基反应的条件可为本领域该类反应常规的条件；所述的 $R^{13a}NH-(CH_2)_{n1}-C(=O)-$ 即所述的 R^5 ；所述的 $-(CH_2)_{n1}-$ 即所述的被取代的 $C_1\sim C_6$ 烷基或 $C_3\sim C_8$ 环烷基；

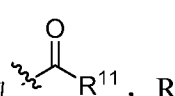
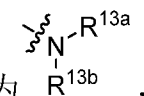


所述的 X、Y、m、n、p、q、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 n_1 、 R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{6c} 、 R^{6d} 和 R^{13a} 均同前所述；

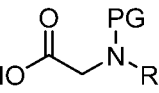
所述的式 5B 所示的化合物中的 PG 可为本领域各种常规的氨基保护基，优选 Boc，

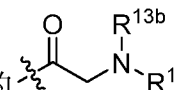
其目的是在  与化合物 5A 进行反应时，使其上的某些活泼基团（例如氨基）不参与反应；

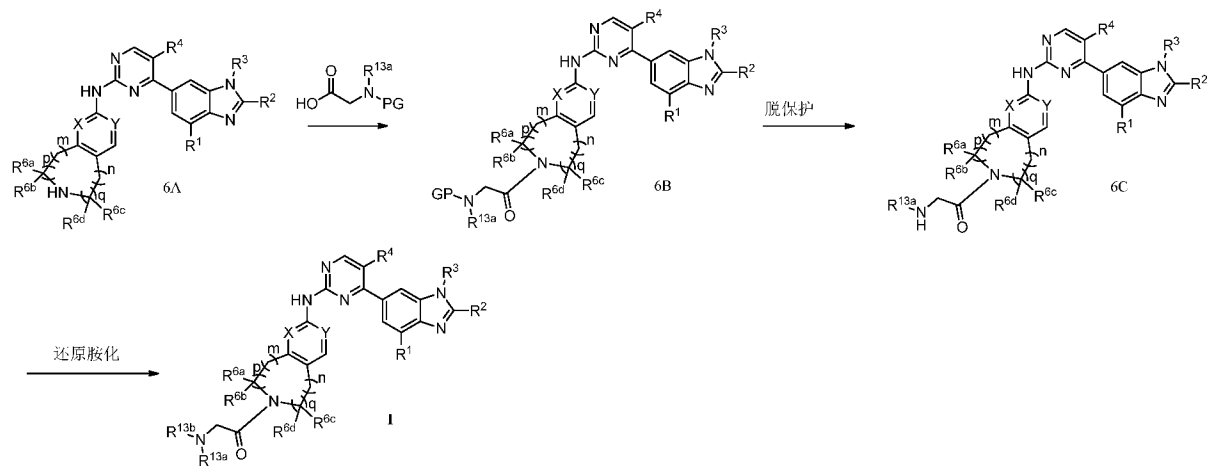
方法六：

当 R^5 为 ， R^{11} 为取代的 $C_1\sim C_6$ 烷基或 $C_3\sim C_8$ 环烷基，且取代基为 ，

R^{13a} 和 R^{13b} 都不为 H 时，所述的式 **I** 所示的化合物的制备方法包括下述步骤：在有机溶剂（例如 1,4-二氧六环、二氯甲烷和 DMF 中的一种或多种），在缩合剂（例如 HOBt 和

EDCI）的存在下，将化合物 6A 与  进行反应，得到化合物 6B，脱除氨基上的保护基后再进行还原氨化得到化合物 **I** 即可；所述的酰胺反应、脱保护基反应和还

原氨化的条件可为本领域该类反应常规的条件；所述的  即所述的 R^5 ；



所述的 X、Y、m、n、p、q、R¹、R²、R³、R⁴、R^{6a}、R^{6b}、R^{6c}、R^{6d}、R^{13a} 和 R^{13b} 均同前所述；

所述的式 6B 所示的化合物中的 PG 可为本领域各种常规的氨基保护基，优选 Boc，

其目的是在 $\text{HO}-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{R}^{13a}-\text{PG}$ 与化合物 6A 进行反应时，使其上的某些活泼基团（例如氨基）不参与反应；

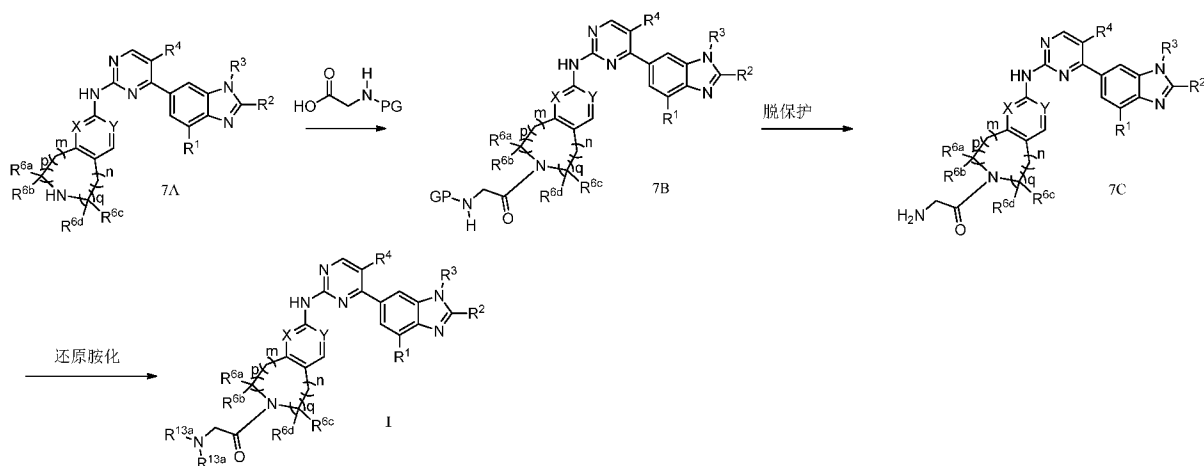
方法七：

当 R⁵ 为 $\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^{11}$ ，R¹¹ 为取代的 C₁~C₆ 烷基或 C₃~C₈ 环烷基，且取代基为 $\text{N}(\text{R}^{13a})(\text{R}^{13b})$ ，

R^{13a} 和 R^{13b} 相同时，所述的式 I 所示的化合物还可通过以下方法制备：在有机溶剂（例如 1,4-二氧六环、二氯甲烷和 DMF 中的一种或多种），在缩合剂（例如 HOBt 和 EDCI）

的存在下，将化合物 7A 与 $\text{HO}-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{R}^{13a}-\text{PG}$ 进行反应，得到化合物 7B，脱除氨基上的保护基后再进行还原胺化得到化合物 I 即可；所述的酰胺反应、脱保护基反应和还原胺化的

条件可为本领域该类反应常规的条件；所述的 $\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{R}^{13a})(\text{R}^{13b})$ 即所述的 R⁵；

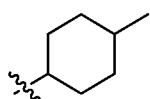


所述的 X、Y、m、n、p、q、R¹、R²、R³、R⁴、R^{6a}、R^{6b}、R^{6c}、R^{6d} 和 R^{13a} 均同前所述；

所述的式 **7B** 所示的化合物中的 PG 可为本领域各种常规的氨基保护基，优选 Boc，其目的是在 HO-CH₂-CH(NH-PG)-COOH 与化合物 **I** 进行反应时，使其上的某些活泼基团（例如氨基）不参与反应；

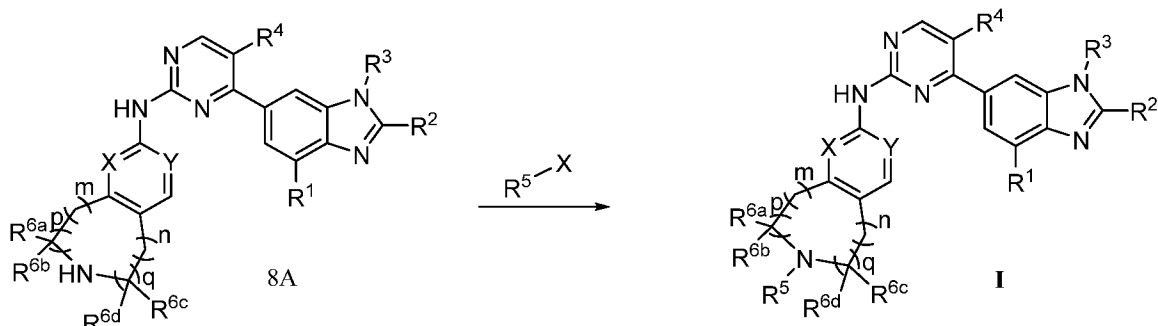
方法八：

当 R⁵ 为取代或未取代的 C₁~C₆ 烷基，取代或未取代的 C₃~C₈ 环烷基（例如



）、取代或未取代的 C₃~C₈ 杂环烷基时，所述的式 **I** 所示的化合物的制备方法

包括下述步骤：在有机溶剂（例如 DMF 和/或 1,4-二氧六环）中，在碱（例如 N,N-二异丙基乙胺）的存在下，将化合物 **8A** 与 R⁵-X 进行取代反应，得到化合物 **I** 即可；所述的取代反应的条件可为本领域该类反应常规的条件；所述的 X 为卤素（例如溴）或 CH₃SO₃-；



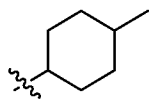
；

所述的 X、Y、m、n、p、q、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R^{6a}、R^{6b}、R^{6c} 和 R^{6d} 均同前所

述；

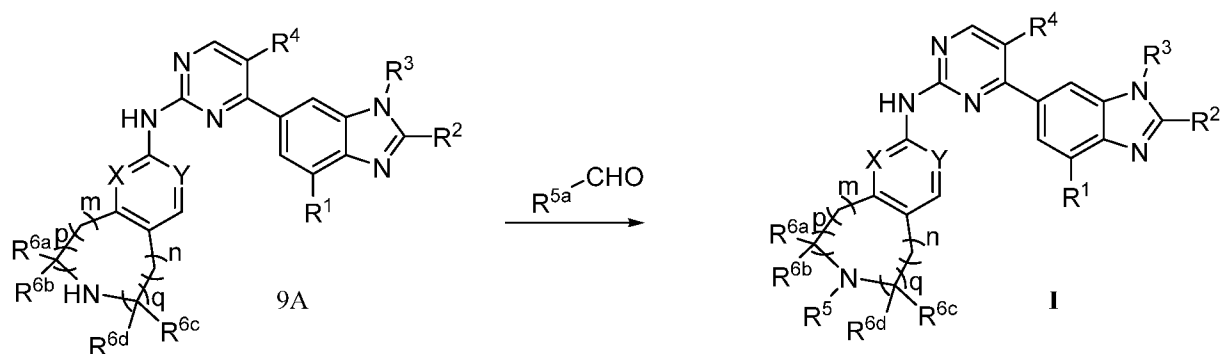
方法九：

当 R^5 为取代或未取代的 $C_1\sim C_6$ 烷基、取代或未取代的 $C_3\sim C_8$ 环烷基（例如



）、或、取代或未取代的 $C_3\sim C_8$ 杂环烷基时，所述的式 **I** 所示的化合物的制备方法

方法包括下述步骤：在有机溶剂（例如 1,2-二氯乙烷、甲醇和二氧六环中的一种或多种）中，在还原剂（例如三乙酰氧基硼氢化钠和/或氰基硼氢化钠）的存在下，将化合物 **9A** 与 $R^{5a}\text{-CHO}$ 进行还原胺化反应，得到化合物 **I** 即可；所述的还原胺化反应的条件可为本领域该类反应常规的条件；所述的 $R^{5a}\text{CH}_2$ -即所述的 R^5 ；

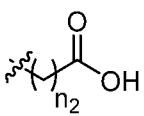


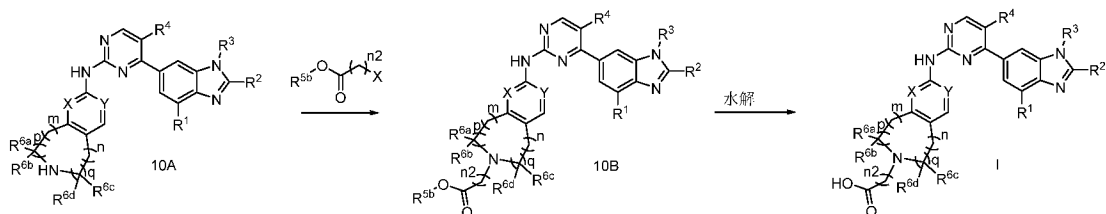
所述的 X 、 Y 、 m 、 n 、 p 、 q 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{6c} 和 R^{6d} 均同前所述；

方法十：

当 R^5 为取代的 $C_1\sim C_6$ 烷基、取代的 $C_3\sim C_8$ 环烷基、或、取代的 $C_3\sim C_8$ 杂环烷基，

且取代基为  R^{16} ， R^{16} 为羟基时，所述的式 **I** 所示的化合物的制备方法包括下述步骤：在有机溶剂（例如 DMF、二氯甲烷和 1,4-二氧六环中的一种或多种）中，在碱（例如 N,N -二异丙基乙胺）的存在下，将化合物 **10A** 与 $R^{5b}\text{-OC(=O)-(CH}_2\text{)}_n\text{-X}$ 进行取代反应，然后水解得到化合物 **I** 即可；所述的取代反应和水解反应的条件可为本领域该类反应常规的条件；所述的 X 为卤素（例如溴）或 CH_3SO_3^- ；所述的 R^{5b} 为 $C_1\sim C_6$ 烷基（例如甲基）；所述的 $\text{-(CH}_2\text{)}_n$ -即所述的 R^5 中被取代的 $C_1\sim C_6$ 烷基（可为支链烷基或直链烷基）、被取代

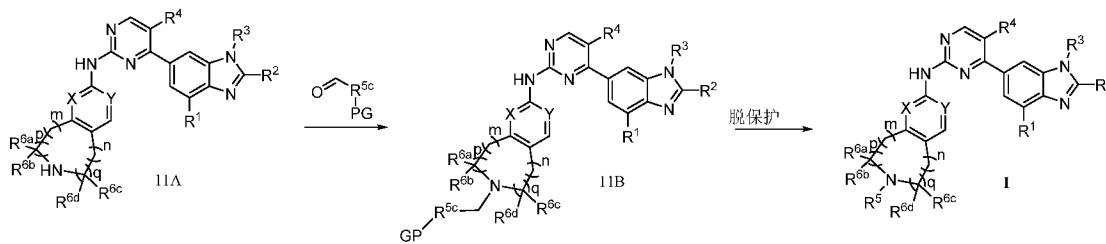
的 $C_3\sim C_8$ 环烷基、或、被取代的 $C_3\sim C_8$ 杂环烷基；所述的  即所述的 R^5 ；



所述的 X、Y、Z、m、n、p、q、R¹、R²、R³、R⁴、n₂、R^{6a}、R^{6b}、R^{6c} 和 R^{6d} 均同前所述；

方法十一：

当 R⁵ 为取代的 C₁~C₆ 烷基，取代的 C₃~C₈ 环烷基，且取代基为 $\begin{matrix} \text{---} \text{N}^{\text{---}} \text{R}^{13a} \\ | \\ \text{R}^{13b} \end{matrix}$ （其中，R^{13a} 和 R^{13b} 至少有一个为氢）或羟基、或、未取代的 C₃~C₈ 杂环烷基时，所述的式 I 所示的化合物的制备方法包括下述步骤：在有机溶剂（例如 1, 2-二氯乙烷、甲醇和/或二氧六环中的一种或多种）中，在还原剂（例如三乙酰氧基硼氢化钠和/或氰基硼氢化钠）的存在下，将化合物 11A 与 PG-R^{5c}-CHO 进行还原胺化反应，再脱除保护基得到化合物 I 即可；所述的还原胺化反应的条件和脱保护的条件可为本领域该类反应常规的条件；所述的 R^{5c}CH₂-即所述的 R⁵；



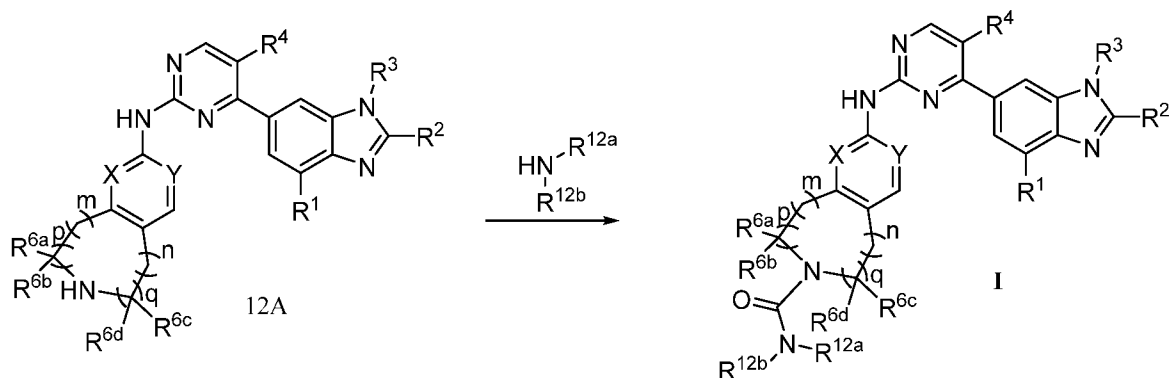
所述的 X、Y、Z、m、n、p、q、R¹、R²、R³、R⁴、n₂、R^{6a}、R^{6b}、R^{6c} 和 R^{6d} 均同前所述；

所述的式 11B 所示的化合物中的 PG 可为本领域各种常规的氨基保护基，优选 Boc，其目的是在 PG-R^{5c}-CHO 与化合物 11A 进行反应时，使其上的某些活泼基团（例如氨基）不参与反应；

方法十二：

当 R⁵ 为 $\begin{matrix} \text{O} \\ || \\ \text{---} \text{C} \end{matrix}$ R¹¹，R¹¹ 为 $\begin{matrix} \text{---} \text{N}^{\text{---}} \text{R}^{12a} \\ | \\ \text{R}^{12b} \end{matrix}$ ，且 R^{12a} 和 R^{12b} 独立的为取代或未取代的 C₁~C₂₀ 烷基时，所述的式 I 所示的化合物的制备方法包括下述步骤：在有机溶剂中，在三光气的存在下，将化合物 11A 与取代或未取代的氨基进行缩合反应，得到化合物 I 即可；所

述的 $R^{12a}NR^{12b}-C(=O)-$ 即所述的 R^5 ;

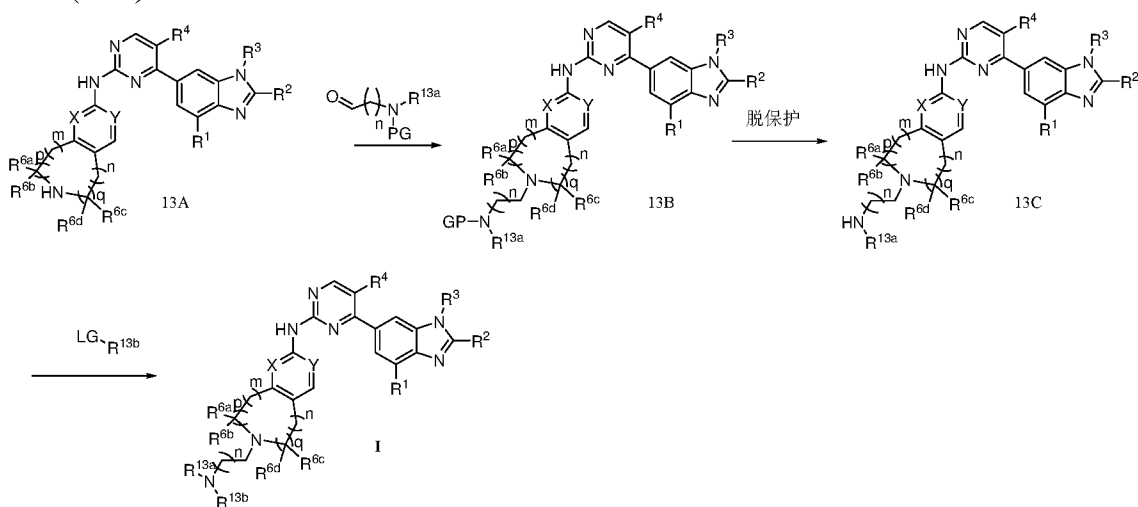


所述的 X、Y、Z、m、n、p、q、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{6c} 和 R^{6d} 均同前所述;

方法十三:

当 R^5 为取代的 $C_1\sim C_{20}$ 烷基、或、取代的 $C_1\sim C_9$ 杂环烷基, 取代基为 $\begin{matrix} R^{13a} \\ | \\ R^{13b} \end{matrix}$ 、 $C_1\sim C_{20}$ 烷基、 $C_2\sim C_{20}$ 烯基、 $C_2\sim C_{20}$ 炔基、取代的 $C_1\sim C_9$ 杂环烷基、或、 $C_3\sim C_{12}$ 环烷基, 且 R^{13a} 和 R^{13b} 独立的为氢、 $C_1\sim C_{20}$ 烷基、 $C_2\sim C_{20}$ 烯基、 $C_2\sim C_{20}$ 炔基、 $C_3\sim C_{12}$ 环烷基、硼酸基、

磷酸基、胍基、硫脲基、 $\begin{matrix} \diagup \\ \text{P} \\ \diagdown \end{matrix}$ 、 $\begin{matrix} \diagup \\ \text{S} \\ \diagdown \end{matrix}$ 时, 所述的式 I 所示的化合物的制备方法包括下述步骤: 在有机溶剂中, 在还原剂的存在下, 将化合物 13A 与 $PG-NR^{13a}-(CH_2)_n-CHO$ 进行还原胺化反应, 再脱除保护基, 经过取代反应得到化合物 I 即可; 所述的 $R^{13a}NR^{13b}-(CH_2)_n$ 即所述的 R^5 ; 式中所示的化合物上的 LG 为离去基团。

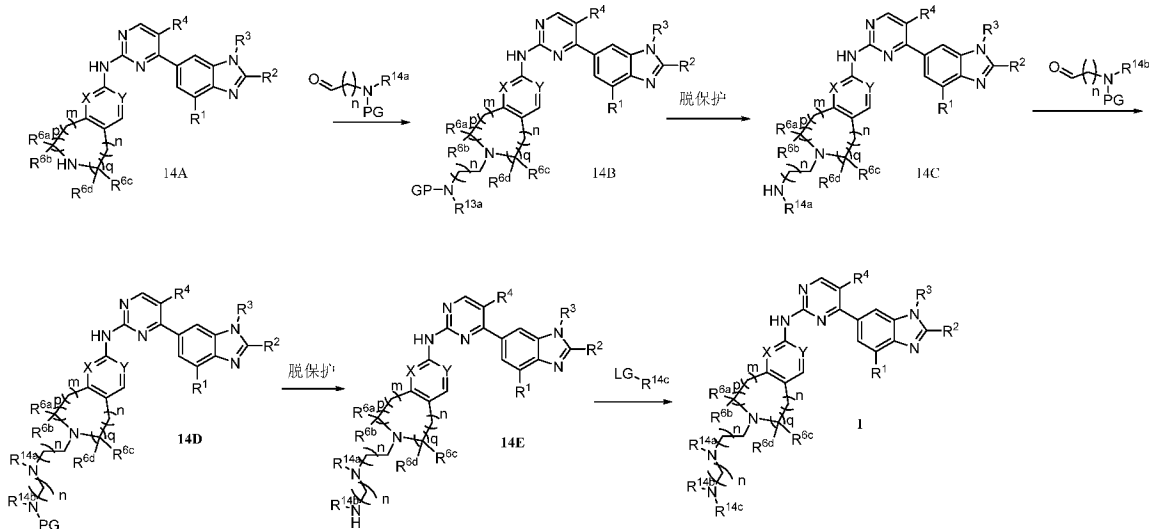


所述的 X、Y、m、n、p、q、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{6c} 和 R^{6d} 均同前所述;

方法十四：

当 R^5 为取代的 $C_1\sim C_{20}$ 烷基、或、取代的 $C_1\sim C_9$ 杂环烷基，取代基为 $\begin{matrix} \text{R}^{14a} & \text{R}^{14b} \\ | & | \\ \text{N} & \text{N} \\ | & | \\ \text{R}^{14c} & \end{matrix}$ 、 $C_1\sim C_{20}$ 烷基、 $C_2\sim C_{20}$ 烯基、 $C_2\sim C_{20}$ 炔基、取代的 $C_1\sim C_9$ 杂环烷基、或、 $C_3\sim C_{12}$ 环烷基，且 R^{14a} 、 R^{14b} 和 R^{14c} 独立的为氢、 $C_1\sim C_{20}$ 烷基、 $C_2\sim C_{20}$ 烯基、 $C_2\sim C_{20}$ 炔基、 $C_3\sim C_{12}$ 环烷

基、硼酸基、磷酸基、胍基、硫脲基、 $\begin{matrix} \text{O} \\ | \\ \text{P} \\ | \\ \text{O} \end{matrix}$ 、 $\begin{matrix} \text{S} \\ | \\ \text{N} \\ | \\ \text{S} \end{matrix}$ 时，所述的式 I 所示的化合物的制备方法包括下述步骤：在有机溶剂中，在还原剂的存在下，将化合物 14A 与 $\text{PG-NR}^{14a}-(\text{CH}_2)_n\text{-CHO}$ 进行还原胺化反应，脱除保护基，在与 $\text{PG-NR}^{14b}-(\text{CH}_2)_n\text{-CHO}$ 进行还原胺化反应，脱除保护基，经过取代反应得到化合物 I 即可；所述的 $\text{R}^{14b}\text{NR}^{14c}-(\text{CH}_2)_n\text{-R}^{14a}$ 即所述的 R^5 ；式中所示的化合物上的 LG 为离去基团。



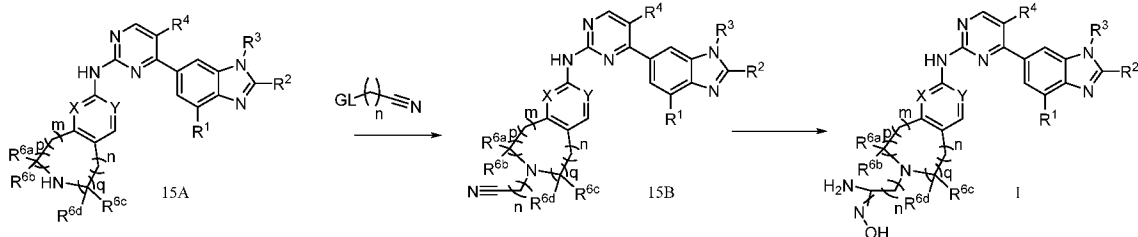
所述的 X、Y、m、n、p、q、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{6c} 和 R^{6d} 均同前所述；

方法十五：

当 R^5 为取代的 $C_1\sim C_{20}$ 烷基、或、取代的 $C_1\sim C_9$ 杂环烷基，取代基为 $\begin{matrix} \text{R}^{13a} \\ | \\ \text{N} \\ | \\ \text{R}^{13b} \end{matrix}$ 、 $C_1\sim C_{20}$ 烷基、 $C_2\sim C_{20}$ 烯基、 $C_2\sim C_{20}$ 炔基、取代的 $C_1\sim C_9$ 杂环烷基、或、 $C_3\sim C_{12}$ 环烷基，且 R^{13a} 和 R^{13b} 独立的为氢、 $C_1\sim C_{20}$ 烷基、 $C_2\sim C_{20}$ 烯基、 $C_2\sim C_{20}$ 炔基、 $C_3\sim C_{12}$ 环烷基、硼酸基、

磷酸基、胍基、硫脲基、 $\begin{matrix} \text{O} \\ | \\ \text{P} \\ | \\ \text{O} \end{matrix}$ 、 $\begin{matrix} \text{S} \\ | \\ \text{N} \\ | \\ \text{S} \end{matrix}$ 时，所述的式 I 所示的化合物的制备方法包括

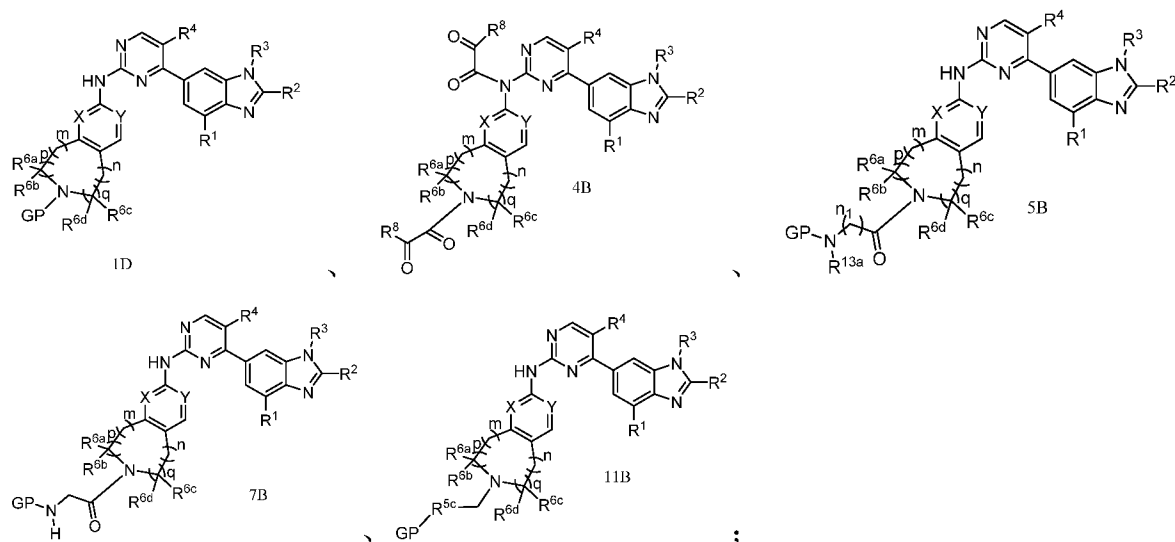
下述步骤：在有机溶剂中，在还原剂的存在下，将化合物 15A 与 $\text{LG}-(\text{CH}_2)_n-\text{CN}$ 进行取代反应再经过加成反应得到化合物 **I** 即可；式中所示的化合物上的 LG 为离去基团。



所述的 X、Y、m、n、p、q、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{6c} 和 R^{6d} 均同前所述；

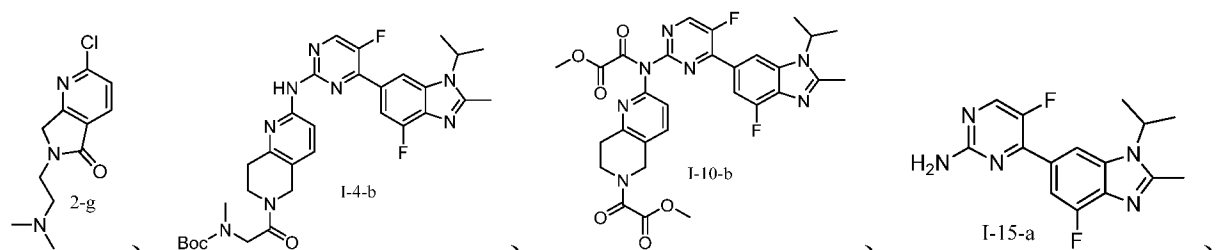
上述的含氮稠杂环化合物的制备方法结束后，较佳地，还可进一步包含后处理的操作；所述的后处理的方法和条件可为本领域此类反应后处理常规的方法和条件，较佳地为：将反应体系进行洗涤、干燥、过滤、蒸干溶剂，然后柱层析，即可；或者，将反应体系蒸除溶剂、洗涤、过滤，即可；或者，将反应体系蒸除溶剂、薄层层析，即可。

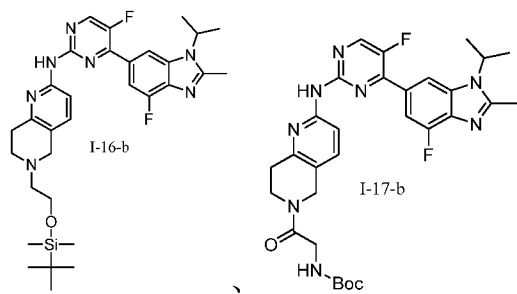
本发明还提供了一种化合物 **II**，其为如下任一化合物：



其中，m、n、p、q、X、Y、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5c} 、 R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{6c} 、 R^{6d} 、 R^8 、 R^{13a} 和 PG 均同前所述。

较佳地，所述的化合物 **II** 为如下任一化合物：





本发明还提供了上述的含氮稠杂环化合物、其药学上可接受的盐、其对映异构体、其非对映异构体、其互变异构体、其溶剂化物、其代谢产物或其药物前体，在制备药物中的应用，所述的药物用于预防或治疗与细胞周期调控异常相关的疾病；所述的“与细胞周期调控异常相关的疾病”较佳地为“与周期蛋白依赖性激酶(优选 CDK4 和/或 CDK6)异常相关的疾病”，更佳地为肿瘤，最佳地为恶性肿瘤（例如乳腺癌）。

本发明还提供了上述的含氮稠环化合物、其药学上可接受的盐、其对映异构体、其非对映异构体、其互变异构体、其溶剂化物、其代谢产物或其药物前体，在制备周期蛋白依赖性激酶（优选 CDK4 和/或 CDK6）抑制剂中的应用。

本发明还提供了上述的含氮稠环化合物、其药学上可接受的盐、其对映异构体、其非对映异构体、其互变异构体、其溶剂化物、其代谢产物或其药物前体，在制备具有肿瘤细胞抑制活性的药物中的应用；所述的肿瘤细胞优选癌细胞；所述的癌细胞优选乳腺癌细胞；所述的乳腺癌细胞优选乳腺癌细胞 MCF-7、T-47D 和 ZR-75-1 中的一种或多种。

本发明还提供了一种药物组合物，其包含上述的含氮稠杂环化合物、其药学上可接受的盐、其对映异构体、其非对映异构体、其互变异构体、其溶剂化物、其代谢产物或其药物前体，和至少一种药用辅料；

所述的含氮稠杂环化合物、其药学上可接受的盐、其对映异构体、其非对映异构体、其互变异构体、其溶剂化物、其代谢产物或其药物前体的剂量，可为治疗有效量。

所述的药用辅料的选择因施用途和作用特点而异，通常可为本领域常规的填充剂、稀释剂、粘合剂、润湿剂、崩解剂、润滑剂、乳化剂、助悬剂等。

所述的药物组合物可以通过口服、注射（静脉、肌肉、皮下和冠状动脉内）、舌下、经颊、经直肠、经尿道、经阴道、经鼻、吸入或局部途径施用，优选途径是口服。

本发明中，除非另有说明，在本发明说明书和权利要求书中出现的以下术语具有下述含义：

术语“卤素”优选氟、氯、溴、碘，更优选氟。

术语“C₁~C₂₀烷基”表示包括1~20个碳原子的支链和直链的饱和脂族烃基，烷基可

以独立任选地被一个或多个本发明所描述的取代基所取代。其具体实例包括但不限于：甲基(Me, -CH₃), 乙基(Et, -CH₂CH₃), 正丙基(n-Pr, -CH₂CH₂CH₃), 异丙基(i-Pr, -CH(CH₃)₂), 正丁基(n-Bu, -CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-甲基丙基或异丁基(i-Bu, -CH₂CH(CH₃)₂), 1-甲基丙基或仲丁基(s-Bu, -CH(CH₃)CH₂CH₃), 叔丁基(t-Bu, -C(CH₃)₃), 正戊基(-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-戊基(-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃), 3-戊基(-CH(CH₂CH₃)₂), 2-甲基-2-丁基(-C(CH₃)₂CH₂CH₃), 3-甲基-2-丁基(-CH(CH₃)CH(CH₃)₂), 3-甲基-1-丁基(-CH₂CH₂CH(CH₃)₂), 2-甲基-1-丁基(-CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃), 正己基(-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 4-甲基戊基(-CH₂CH₂CH₂CH(CH₃)CH₃), 3-甲基戊基(-CH₂CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃), 2-甲基戊基(-CH₂CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃), 2-己基(-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₃), 3-己基(-CH(CH₂CH₃)(CH₂CH₂CH₃), 3,3-二甲基丁基(-CH₂CH₂CH₂(CH₃)₂CH₃), 2,2-二甲基丁基(-CH₂C(CH₃)₂CH₂CH₃), 2-甲基-2-戊基(-C(CH₃)₂CH₂CH₂CH₃), 3-甲基-2-戊基(-CH(CH₃)CH(CH₃)CH₂CH₃), 4-甲基-2-戊基(-CH(CH₃)CH₂CH(CH₃)₂), 3-甲基-3-戊基(-C(CH₃)(CH₂CH₃)₂), 2-甲基-3-戊基(-CH(CH₂CH₃)CH(CH₃)₂), 2,3-二甲基-2-丁基(-C(CH₃)₂CH(CH₃)₂), 3,3-二甲基-2-丁基(-CH(CH₃)C(CH₃)₃), 正庚基, 正辛基, 等等。

本发明中, 所用的术语“烯基”指含有指定数目碳原子和至少一个碳碳双键的直链、支链或者环状非芳香烃基。优选存在一个碳碳双键, 并且可以存在高达四个非芳香碳碳双键。由此, “C₂₋₁₂ 烯基”是指具有 2-12 个碳原子的烯基。“C₂₋₆ 烯基”是指具有 2-6 个碳原子的烯基, 包括乙烯基、丙烯基、丁烯基、2-甲基丁烯基和环己烯基。烯基的直链、支链或者环部分可以含有双键, 并且如果表明为取代烯基, 那么可以被取代。

术语“炔基”指含有指定数目碳原子和至少一个碳碳三键的直链、支链或者环状烃基。其中可以存在高达三个碳碳三键。由此, “C₂₋₁₂ 炔基”是指具有 2-12 个碳原子的炔基。“C₂₋₆ 炔基”是指具有 2-6 个碳原子的炔基, 包括但不限于乙炔基、丙炔基、丁炔基和 3-甲基丁炔基。

术语“C₁~C₂₀ 烷氧基”表示通过氧桥连接的 C₁~C₂₀ 烷基; 所述的 C₁~C₂₀ 烷基的定义同上。

术语“C₁~C₂₀ 烷硫基”表示通过硫桥连接的 C₁~C₂₀ 烷基; 所述的 C₁~C₂₀ 烷基的定义同上。

术语“C₁~C₂₀ 硅烷基”表示通过硅桥连接的 C₁~C₂₀ 烷基; 所述的 C₁~C₂₀ 烷基的定义同上。

术语“C₃~C₁₂环烷基”表示包含3-12个可形成环的碳原子的环状碳氢基团，其可饱和或部分不饱和（包含1或2个双键，但没有一个环具有完全共轭的 π 电子体系），且不包含杂原子；包括3-12个碳原子的单环或7-12个碳原子的二环或三环（包含螺环体系、桥环体系和稠环体系）；其中，环上一个或多个环上的氢原子独立任选地被一个或多个本发明所描述的取代基所取代，且碳原子可以被氧化。具有7-12个原子的双碳环可以是二环[4,5]，[5,5]，[5,6]或[6,6]体系，同时具有9或10个原子的双碳环可以是二环[5,6]或[6,6]体系。合适的环烷基基团包括，但并不限于，环烷基，环烯基和环炔基，例如：环丙基、环丁基、环戊基、环己基。1-环戊基-1-烯基，1-环戊基-2-烯基，1-环戊基-3-烯基，环己基，1-环己基-1-烯基，1-环己基-2-烯基，1-环己基-3-烯基，环己二烯基，环庚基，环辛基，环壬基，环癸基，环十一烷基，环十二烷基，金刚烷基等等。视结构而定，环烷基可为单价基团或二价基团，即亚环烷基。

术语“杂环烷基”表示包含1-6个杂原子（选自N、S、B、P、Si、O或Se中的一种或多种）的3-10元单环或多环基团（包含螺环，桥环和稠环），其中每个环可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的 π 电子体系；杂原子上可以取代也可以不取代，N原子可以季铵化。杂环体系可以在任何杂原子或者碳原子上连接到主结构上从而形成稳定的化合物。环上一个或多个氢原子独立任选地被一个或多个本发明所描述的取代基所取代。例如是3-7元环的单环(1-6个碳原子和选自N，O，P，B，Si，S，Se的1-3个杂原子，在此N，S、B、P或Se任选地被一个或多个氧原子所取代得到像NO，NO₂，BOH，SO，SO₂，PO，PO₂，SeO的基团，同时，-CH₂-基团可以任选地被-C(=O)-、-C(=S)-或-C(=N)-替代；-SH₂-基团可以任选地被-S(=O)-、-S(=O)₂-、-S(=N)-或-S(=N)₂-替代；当所述的环为三元环时，其中只有一个杂原子)，或7-10个原子组成的二环(4-9个碳原子和选自N，O，P，B，Si，S的1-3个杂原子，在此N，S、B或P任选地被一个或多个氧原子所取代得到像NO，NO₂，BOH，SO，SO₂，PO，PO₂，SeO的基团，同时，-CH₂-基团可以任选地被-C(=O)-替代)。视结构而定，杂环基可为单价基团或二价基团，即亚杂环基。一些实施例中，含氮的杂环中的N原子被氧化，形成氮氧化物。

术语“杂芳基”表示包含1-6个杂原子(选自N、S、B、P、Si、O或Se中的一种或多种)的3-10元单环或多环芳香体系，其中，双环杂芳环，三环杂芳环或者四环杂芳环体系以稠合的形式成环，N、S、B、P或Se任选地被一个或多个氧原子所取代得到像NO、SO、SO₂、BOH、PO、PO₂、SeO的基团，N原子可以季铵化，环上一个或多个氢原子独立任选地被一个或多个本发明所描述的取代基所取代。杂芳基可以在任何杂原子或者碳原子上

连接到主结构上从而形成稳定的化合物。杂芳基包括但不限于是3-7个原子组成的单环，或7-10个原子组成的双环，或10-15个原子组成的三环。具有7-10个原子的双环可以是二环[4,5]，[5,5]，[5,6]或[6,6]体系，具有10-15个原子的三环可以是三环[5,5,6]，[5,7,6]或[6,5,6]体系。视结构而定，杂芳基可为单价基团或二价基团，即亚杂芳基。杂芳基包括但不限于：2-呋喃基，3-呋喃基，N-咪唑基，2-咪唑基，4-咪唑基，5-咪唑基，3-异噁唑基，4-异噁唑基，5-异噁唑基，2-噁唑基，4-噁唑基，5-噁唑基，4-甲基异噁唑-5-基，N-吡咯基，2-吡咯基，3-吡咯基，2-吡啶基，3-吡啶基，4-吡啶基，2-嘧啶基，4-嘧啶基，嘧啶-5-基，哒嗪基(如3-哒嗪基)基，2-噻唑基，4-噻唑基，5-噻唑基，四唑基(如5-四唑基)，三唑基(如2-三唑基和5-三唑基)，2-噻吩基，3-噻吩基，吡唑基(如2-吡唑基)，异噻唑基，1,2,3-噁二唑基，1,2,5-噁二唑基，1,2,4-噁二唑基，1,2,3-三唑基，1,2,3-硫代二唑基，1,3,4-硫代二唑基，1,2,5-硫代二唑基，1,3,4-噻二唑-2-基，吡嗪基，吡嗪-2-基，1,3,5-三嗪基，苯并[d]噻唑-2-基，咪唑并[1,5-a]吡啶-6-基，苯并咪唑基，苯并恶唑基，喹喔啉基，1,8-二氮杂萘基，苯并呋喃基，苯并噻吩基，苯并噻唑基，吡啶(如2-吡啶基)基，嘌呤基，喹啉基(如2-喹啉基，3-喹啉基，4-喹啉)，异喹啉基(如1-异喹啉基，3-异喹啉基或4-异喹啉基)，四氢萘基，苯并吡唑基，吡啶基，苯并咪唑基，苯并吡啶基，苯并异噁唑基，苯并[4,6]咪唑并[1,2-a]吡啶基，苯并[d]咪唑[2,1-b]噻唑基，苯并呋喃基，苯并萘并呋喃基，苯并噻二唑基，苯并噻唑基，苯并硫代苯基，苯并三唑基，苯并硫代吡喃基，苯并噁唑基，苯并噻唑基， β -咔啉基，咔唑基，邻二氮杂萘基，二苯并呋喃基，咪唑并吡啶基，咪唑并噻唑基，吡唑基，吡啶基，吡啶基，异苯并噻唑基，异二氢吡啶基，异喹啉基，异噻唑烷基，异噻唑基，萘啶基，十氢吡啶基，十氢异吡啶基，噻唑烷二酮基，噻唑烷基，噻唑并吡啶基，噻唑基，环氧乙烷基，茶嵌二氮苯基，菲啶基，菲绕啉基，吩吡嗪基，吩嗪基，吩噻嗪基，吩噁嗪基，酞嗪基，蝶啶基，吡啶并吡啶基，喹啉基，喹噁啉基，硫代苯基，三嗪基，2H-吡咯并[3,4-c]吡啶基，吡唑并[2',1':2,3]恶唑并[4,5-c]吡啶基，咪唑并[2',1':2,3]噻唑并[4,5-c]吡啶基，咪唑并[2',1':2,3]噻唑并[4,5-b]吡啶基，咪唑并[2',1':2,3]噻唑并[5,4-b]吡啶基，吡唑并[2',1':2,3]噻唑并[4,5-b]吡啶基，1H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]咪唑基，1-甲基-1H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]咪唑基，咪唑并[2',1':2,3]噻唑并[4,5-b]吡啶基，咪唑并[2',1':2,3]噻唑并[5,4-b]吡啶基，咪唑并[2',1':2,3]噻唑并[4,5-c]吡啶基，1H-苯并[f]咪唑并[4,5-b][1,4]硫氮杂卓基等。

术语“芳基”表示单环，双环，和三环的碳环体系，其中，至少一个环体系是芳香族的，每一个环体系包含3-7个原子，环上一个或多个氢原子独立任选地被一个或多个本

发明所描述的取代基所取代。术语“芳基”可以和术语“芳香环”交换使用，例如但不限于苯基，萘基和蒽。视结构而定，芳基可为单价基团或二价基团，即亚芳基。

术语“药学上可接受的盐”表示由适宜的非毒性有机酸、无机酸、有机碱或无机碱与化合物 **I** 形成的盐，其保留化合物 **I** 的生物活性。所述的有机酸可为本领域常规的能成盐的各种有机酸，优选甲磺酸、对甲苯磺酸、马来酸、富马酸、柠檬酸、酒石酸、苹果酸、乳酸、甲酸、乙酸、丙酸、三氟乙酸、草酸、丁二酸、苯甲酸、羟乙基磺酸、萘磺酸和水杨酸中的一种或多种。所述的无机酸可为本领域常规的能成盐的各种无机酸，优选盐酸、硫酸和磷酸中的一种或多种。所述的有机碱可为本领域常规的能成盐的各种有机碱，优选吡啶类、咪唑类、吡嗪类、吡咯类、嘌呤类、叔胺类和苯胺类中的一种或多种。所述的叔胺类有机碱优选三乙胺和/或 N,N-二异丙基乙胺。所述的苯胺类有机碱优选 N,N-二甲基苯胺。所述的吡啶类有机碱优选吡啶、甲基吡啶、4-二甲氨基吡啶和 2-甲基-5-乙基吡啶中的一种或多种。所述的无机碱可为本领域常规的能成盐的各种无机碱，优选碱金属氢化物、碱金属的氢氧化物、碱金属的烷氧化物、碳酸钾、碳酸钠、碳酸锂、碳酸铯、碳酸氢钾和碳酸氢钠中的一种或多种。所述的碱金属氢化物优选氢化钠和/或氢化钾。所述的碱金属的氢氧化物优选氢氧化钠、氢氧化钾和氢氧化锂中的一种或多种。所述的碱金属的烷氧化物优选甲醇钠、乙醇钠、叔丁醇钾和叔丁醇钠中的一种或多种。

本发明中，所述“溶剂化物”表示化合物 **I** 与适宜的溶剂形成的物质。所述的溶剂较佳地为水或有机溶剂。

在不违背本领域常识的基础上，上述各优选条件，可任意组合，即得本发明各较佳实例。

本发明所用试剂和原料均市售可得。

本发明的积极进步效果在于：本发明的化合物在分子水平对 CDK4 和 CDK6 的选择性高，且对其的抑制活性高，其在细胞水平对乳腺癌细胞的抑制活性较佳，其在动物水平对与周期蛋白依赖性激酶活性相关的肿瘤细胞也具有显著的抑制增殖作用，而且其对于人、鼠等的肝微粒体稳定性良好，代谢酶无明显抑制，大小鼠体内吸收性质好，生物利用度高，具有较好的成药性。

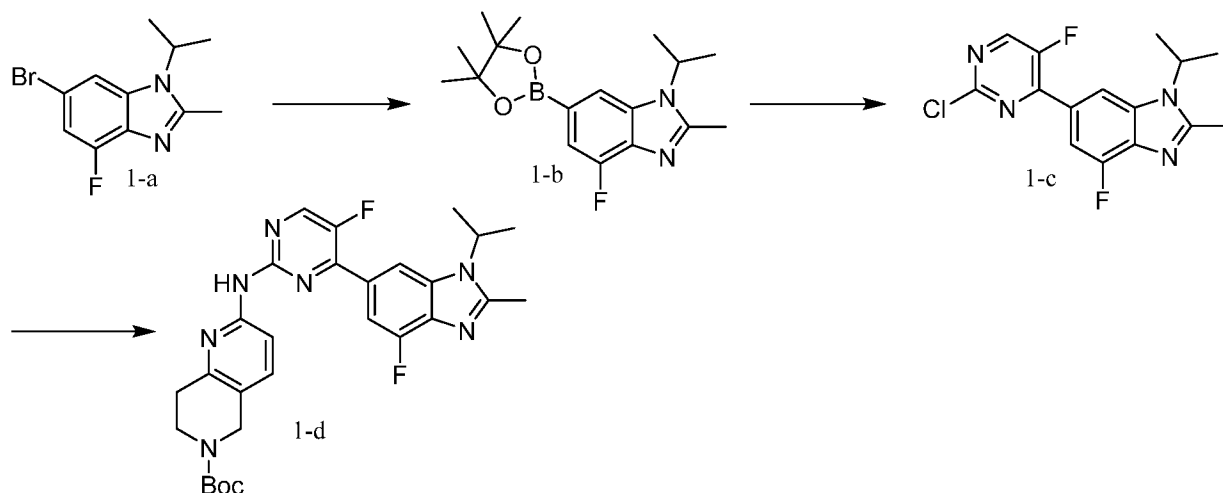
具体实施方式

本发明所有化合物的结构可通过核磁共振 (^1H NMR) 和/或质谱检测 (MS) 鉴定。 ^1H NMR 化学位移 (δ) 以 PPM 记录 (10^{-6})。NMR 通过 Bruker AVANCE-400 光谱仪进行。

LC-MS 由 Agilent 1200HPLC/6120 质谱仪测定.

薄层硅胶板是烟台黄海 HSGF254 或青岛 GF254 硅胶板。柱层析一般使用烟台黄海 200-300 目硅胶作为载体。

制备例 1



第一步:

将 6-溴-4-氟-1-异丙基-2-甲基-苯并咪唑(200 mg, 0.73765 mmol) (如式 1-a 所示的化合物), 联硼酸频那醇酯(280mg, 1.1 mmol), 三环己基磷(37 mg, 0.1320 mmol), 醋酸钾(218 mg, 2.221 mmol)和醋酸钯(19 mg, 0.1148 mmol)加入到二甲基亚砜(2 mL)中, 氮气保护下升温到 90°C 反应 2 小时。冷却至室温后, 反应液用 10mL 乙酸乙酯稀释, 过滤, 滤液用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 有机相浓缩后经硅胶柱层析(乙酸乙酯/正己烷 0~50%)得如式 1-b 所示的化合物 4-氟-1-异丙基-2-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-苯并咪唑(180 mg, 0.5657 mmol)。LC-MS: m/z : $(M+H)^+=319.2$ 。

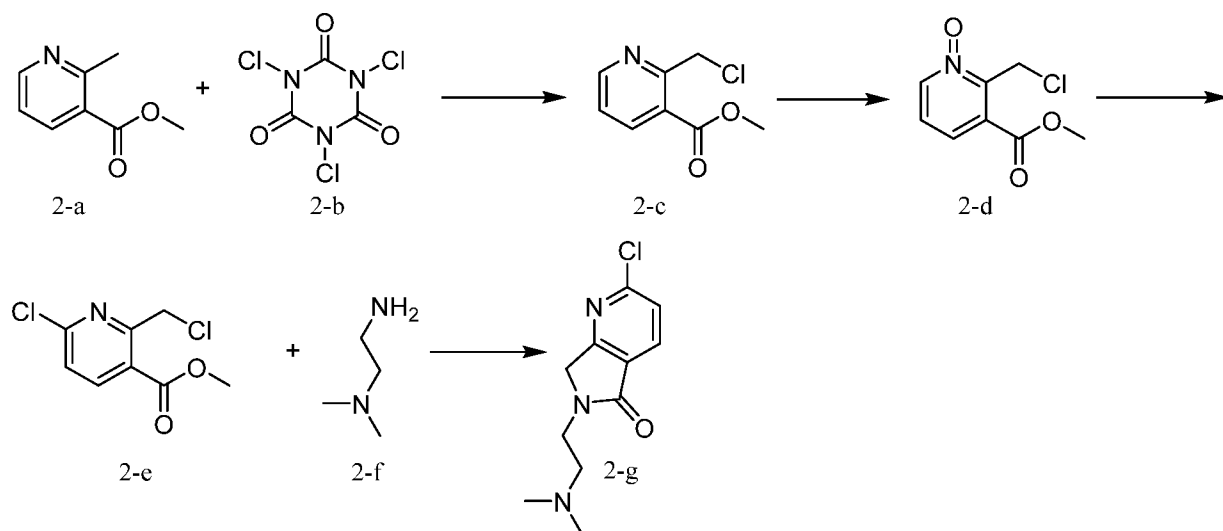
第二步:

将 2,4-二氯-5-氟嘧啶(110 mg, 0.65880 mmol) (如式 1-b 所示的化合物), 4-氟-1-异丙基-2-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-苯并咪唑(180 mg, 0.5657 mmol), (二(三苯基膦))二氯化钯(30 mg)加入到 2M 碳酸钠溶液(1 mL) 和乙二醇二甲基醚(3 mL)中, 氮气保护下升温到 85°C 反应 2 小时。冷却至室温后, 反应液用 10mL 乙酸乙酯稀释, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 有机相浓缩后用乙腈重结晶, 过滤得如式 1-c 所示的化合物 6-(2-氯-5-氟-嘧啶-4-基)-4-氟-1-异丙基-2-甲基-苯并咪唑(135 mg, 0.4183 mmol)。LC-MS: m/z : $(M+H)^+=323.2$ 。

第三步:

将6-(2-氯-5-氟-嘧啶-4-基)-4-氟-1-异丙基-2-甲基-苯并咪唑(110 mg, 0.3409 mmol) (如式1-c所示的化合物), 叔丁基 2-氨基-7,8-二氢-1,6-萘啶-6-羧酸酯(85 mg, 0.3410 mmol), 碳酸铯(222 mg, 1.1507 mmol), 4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽(17 mg, 0.02938 mmol), 三(二亚苄基丙酮)二钯(13 mg)加入到1,4-二氧六环(3 ml)中, 氮气保护下升温到110°C反应12小时。冷却至室温后, 反应液用10mL乙酸乙酯稀释, 过滤, 滤液浓缩后经硅胶柱层析(二氯甲烷/甲醇 0~10%)得如式1-d所示的化合物叔丁基 2-[[5-氟-4-(7-氟-3-异丙基-2-甲基-苯并咪唑-5-基)嘧啶-2-基]氨基]-7,8-二氢-5H-1,6-萘啶-6-羧酸酯(110 mg, 0.2054 mmol)。

LC-MS: m/z : $(M+H)^+ = 536.2$ 。

制备例 2**第一步:**

将 2-甲基烟酸甲酯(1.9g, 13.0mmol) (如式 2-a 所示的化合物)和三氯异氰尿酸(3.7g, 16.0mmol) (如式 2-b 所示的化合物)溶解到二氯甲烷(50 mL) 中, 室温下搅拌 18 小时。然后在反应液中加入饱和碳酸氢钠水溶液, 二氯甲烷萃取(30 ml x 2), 合并二氯甲烷层, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液经柱层析(硅胶, 石油醚/乙酸乙酯=100%-75%)纯化得如式 2-c 所示的化合物 2-(氯甲基)烟酸甲酯(1.9 g, 10.3 mmol), 淡黄色固体。LC-MS: m/z : $(M+H)^+ = 186$ 。

第二步:

将2-(氯甲基)烟酸甲酯(1.9 g, 10 mmol) (如式2-c所示的化合物)和间氯过氧苯甲酸(2 g,

11.6 mmol)溶解到二氯甲烷(50 mL) 中, 室温搅拌16小时, 然后在反应液中加入饱和碳酸氢钠水溶液, 二氯甲烷萃取(60 ml x 2), 合并二氯甲烷层, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液用柱层析(硅胶, 石油醚/乙酸乙酯=100% to 0%)纯化得如式2-d所示的化合物2-(氯甲基)烟酸甲酯1-氧化物(15 g, 7.4 mmol), 淡黄色固体。LC-MS: m/z : $(M+H)^+ = 202.2$ 。

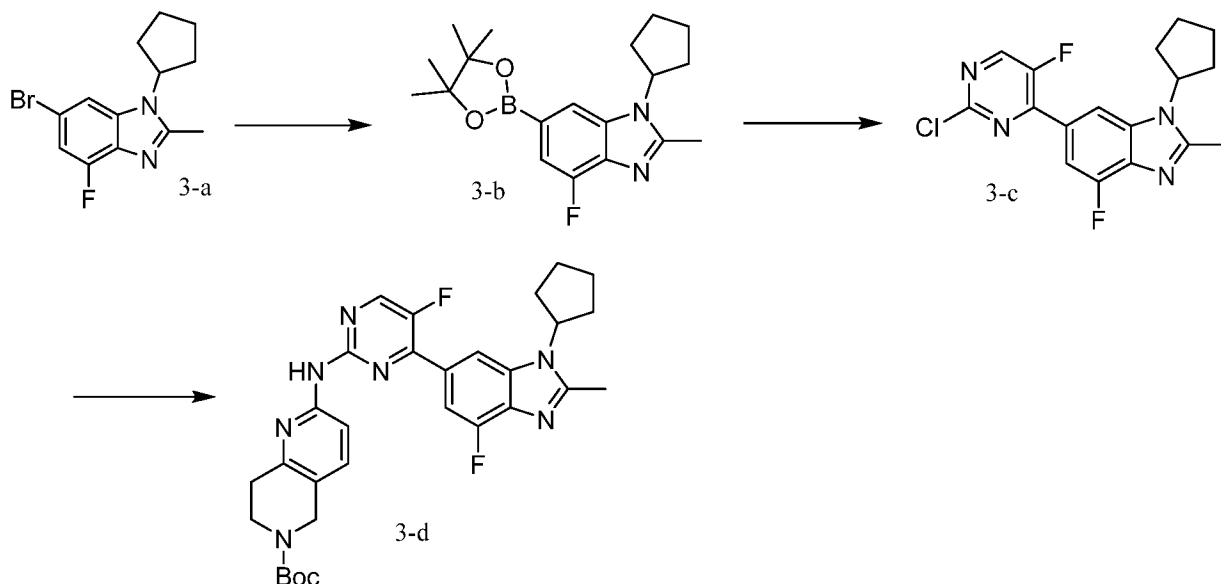
第三步:

将2-(氯甲基)烟酸甲酯1-氧化物(1.9 g, 9.4 mmol) (如式2-d所示的化合物)溶解到氧氯化磷(9 mL), 加热到回流并搅拌5小时, 冷却后倒如冰水, 然后加入饱和碳酸氢钠水溶液, 二氯甲烷萃取(60 ml x 2), 合并二氯甲烷层, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液用柱层析(硅胶, 石油醚/乙酸乙酯=100%-0%)纯化得如式2-e所示的化合物6-氯-2-(氯甲基)烟酸甲酯(0.88 g, 4.0 mmol), 淡黄色固体。LC-MS m/z : $(M+H)^+ = 240.2$ 。

第四步:

将6-氯-2-(氯甲基)烟酸甲酯(70 mg, 0.32 mmol) (如式2-e所示的化合物)和N',N'-二甲基乙二胺 (50 mg, 0.57 mmol) (如式2-f所示的化合物)溶解到四氢呋喃(10 mL)中, 室温下搅拌16小时, 然后浓缩, 用薄层色谱板(硅胶, 二氯甲烷/甲醇=10/1) 纯化得如式2-g所示的化合物2-氯-6-(2-(二甲胺基)乙基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮(40 mg, 0.17 mmol), 淡黄色固体。LC-MS: m/z : $(M+H)^+ = 240.2$ 。

制备例 3



第一步:

将 6-溴-4-氟-1-环戊基-2-甲基-苯并咪唑(200 mg, 0.6729 mmol) (如式 3-a 所示的化合

物), 联硼酸频那醇酯(260mg, 1.1 mmol), 三环己基磷(37 mg, 0.1320 mmol), 醋酸钾(218 mg, 2.221 mmol)和醋酸钡(19 mg, 0.1148 mmol)加入到二甲基亚砜(2 mL)中, 氮气保护下升温到 90°C 反应 2 小时。冷却至室温后, 反应液用 10mL 乙酸乙酯稀释, 过滤, 滤液用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 有机相浓缩后经硅胶柱层析(乙酸乙酯/正己烷 0~50%)得如式 3-b 所示的化合物 4-氟-1-环戊基-2-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-苯并咪唑(180 mg, 0.523 mmol)。LC-MS: m/z : $(M+H)^+=345.2$ 。

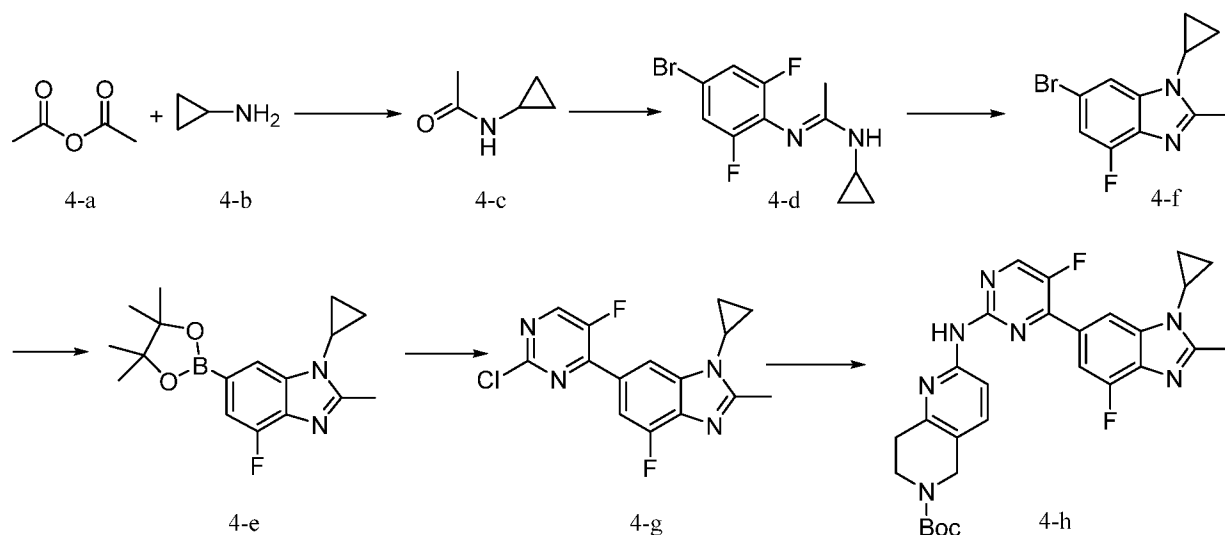
第二步:

将 2,4-二氯-5-氟嘧啶(110 mg, 0.65880 mmol), 4-氟-1-环戊基-2-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-苯并咪唑(180 mg, 0.523 mmol) (如式 3-b 所示的化合物), (二(三苯基磷)二氯化钡(30 mg)加入到 2M 碳酸钠溶液(1 mL) 和乙二醇二甲基醚(3 mL) 中, 氮气保护下升温到 85°C 反应 2 小时。冷却至室温后, 反应液用 10mL 乙酸乙酯稀释, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 有机相浓缩后用乙腈重结晶, 过滤得如式 3-c 所示的化合物 6-(2-氯-5-氟-嘧啶-4-基)-4-氟-1-环戊基-2-甲基-苯并咪唑(135 mg, 0.37 mmol)。LC-MS: m/z : $(M+H)^+=349.8$ 。

第三步:

将 5-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-1-环戊基-7-氟-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑 (360 mg, 1.03 mmol) (如式 3-c 所示的化合物)溶于 5 mL 二氧六环中, 加入 2-氨基-7,8-二氢-1,6-萘啶-6 (5H) - 甲酸叔丁酯 (257 mg, 1.03 mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钯 (94 mg, 0.10 mmol)、4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽 (119 mg, 0.21 mmol)、碳酸铯 (504 mg, 1.55 mmol), 氩气保护, 于 110°C 下搅拌 18 小时。过滤, 减压蒸干溶剂。残留物用硅胶柱层析纯化得如式 3-d 所示的化合物黄色固体 340 mg, 收率 82 %。LC-MS: m/z : $(M+H)^+=548.2$ 。

制备例 4



第一步:

环丙胺 (30 g, 525.5 mmol) 和二异丙基乙酰胺 (80 g, 790.6 mmol) 溶解到二氯甲烷 (200 ml) 中, 冷却到 0°C, 缓慢滴加醋酸酐 (115 g, 1126 mmol), 滴加完毕, 升至室温并在室温下搅拌 16 小时, 减压蒸干溶剂, 加入乙酸乙酯, 碳酸钾 (144 g, 1050 mmol), 室温搅拌 16 小时, 过滤, 减压蒸干溶剂得如式 4-c 化合物 N-环丙基乙酰胺 55g。

第二步:

N-环丙基乙酰胺 (54 g, 544.7 mmol), 4-溴-2,6-二氟苯胺 (54.6g, 263 mmol) 和 N,N-二异丙基乙胺 (50.8 g, 393 mmol) 溶解到甲苯 (250 ml) 中, 缓慢滴加氧氯化磷 (40.3 g, 263 mmol), 加热到 100°C 并搅拌 16 小时。减压蒸干溶剂, 冷却至室温, 加热二氯甲烷, 用碳酸氢钠饱和溶液洗, 有机层用无水硫酸钠干燥, 浓缩, 乙酸乙酯打浆, 过滤, 固体干燥得如式 4-d 化合物 N'-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-N-环丙基-乙脒 43.6g。LC-MS m/z : $(M+H)^+ = 289.1, 291.1$ 。

第三步:

N'-(4-溴-2,6-二氟-苯基)-N-环丙基-乙脒 (43.6 g, 151 mmol) 溶解到 N,N-二甲基甲酰胺 (300 ml) 中, 缓慢加入叔丁醇钾 (28 g, 249.5 mmol), 升温至 100°C 并搅拌 3 小时, 冷却到室温, 加入 1.5L 水, 过滤, 水洗, 固体减压蒸馏除水, 用二氯甲烷/石油醚 =1/2 混合溶剂打浆, 过滤得如式 4-f 化合物 6-溴-1-环丙基-4-氟-2-甲基-苯并咪唑 35g。LC-MS m/z : $(M+H)^+ = 269.1, 271.1$ 。

第四步:

6-溴-1-环丙基-4-氟-2-甲基-苯并咪唑 (15g, 55.7mmol), 双联频哪醇硼酸酯 (16g, 63 mmol), 醋酸钾 (10g, 102 mmol), 三环己基磷 (1.5g, 5.3mmol) 和醋酸钯 (1g, 4.45 mmol) 溶解到 DMSO (60 ml) 中, 氩气保护下升温至 80°C 并搅拌 16 小时。反应液冷却至室温, 过滤, 用水稀释, 二氯甲烷萃取, 有机层用无水硫酸钠干燥, 浓缩得粗产物, 用乙酸乙酯打浆, 过滤得部分产物, 滤液浓缩, 经柱层析纯化 (石油醚/二氯甲烷=100% 到 25%) 得部分产物, 合并得如式 4-e 化合物 1-环丙基-4-氟-2-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基) 苯并咪唑 5g。LC-MS m/z : $(M+H)^+=317.2$ 。

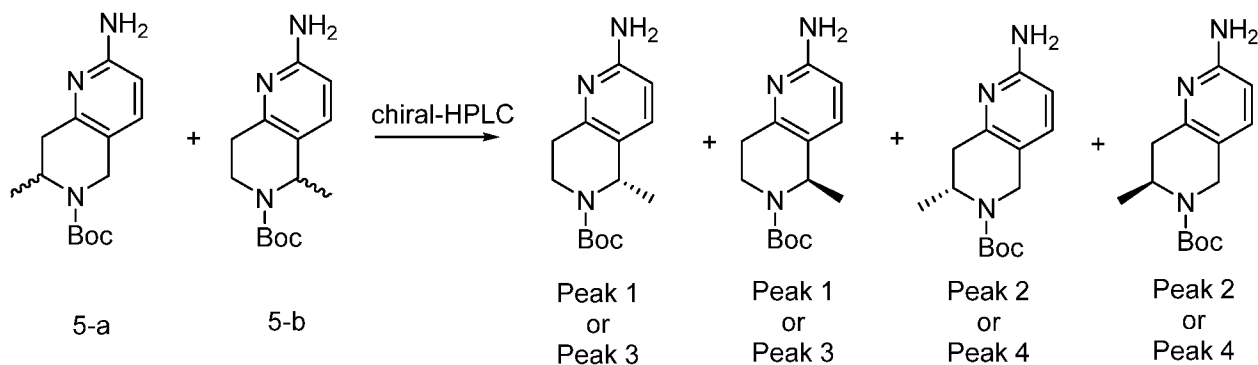
第五步:

1-环丙基-4-氟-2-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基) 苯并咪唑 (5g, 15.8 mmol), 2,4-二氯-5-氟-嘧啶 (3g, 18.0 mmol), 碳酸钠 (3g, 28.3 mmol) 和二氯二苯基膦钯 (550 mg, 0.83 mmol) 溶解到乙二醇二甲醚 (70 ml) 和水 (10 ml) 的混合溶液中, 氩气保护下升温至 80°C 并搅拌 16 小时。反应液冷却至室温, 过滤, 减压蒸馏除去乙二醇二甲醚, 用水稀释, 二氯甲烷萃取, 有机层用无水硫酸钠干燥, 浓缩得粗产物, 用乙腈打浆, 过滤干燥得如式 4-g 化合物 6-(2-氯-5-氟-嘧啶-4-基)-1-环丙基-4-氟-2-甲基-苯并咪唑 4.5g。LC-MS m/z : $(M+H)^+=321.2$ 。

第六步:

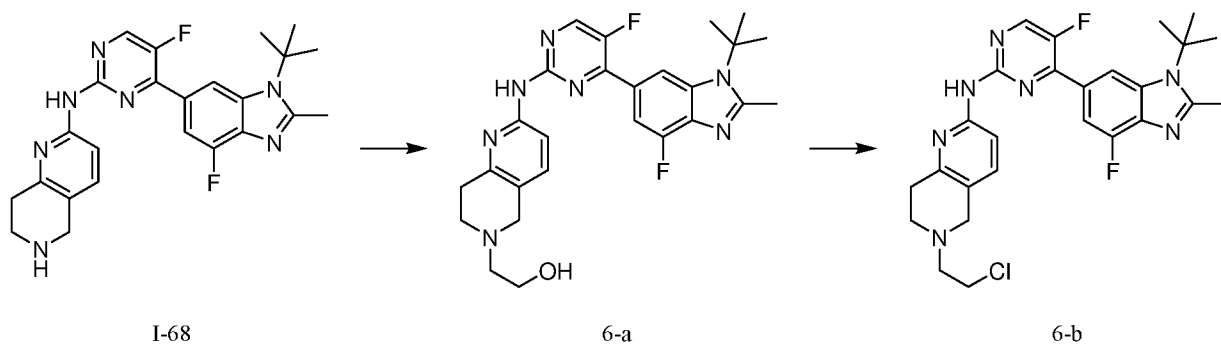
6-(2-氯-5-氟-嘧啶-4-基)-1-环丙基-4-氟-2-甲基-苯并咪唑 (4.5g, 14mmol), 叔丁基 2-氨基-7,8-二氢-5H-1,6-萘啶-6-羧酸酯 (3.8g, 15mmol), 碳酸铯 (9g, 27.6mmol), 三(二亚苄基丙酮) 二钯 (900mg, 0.98mmol) 和 4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽 (500 mg, 0.86 mmol) 溶解到二氧六环 (100ml) 中, 氩气保护下升温到 90°C 并搅拌 16 小时。减压蒸馏除去溶剂, 用二氯甲烷和甲醇的混合溶剂稀释, 过滤, 滤液用无水硫酸钠干燥, 浓缩, 经柱层析 (二氯甲烷/甲醇=100%到 90%) 纯化得如式 4-h 化合物叔丁基 2-((5-氟-4-(7-氟-3-环丙基-2-甲基-苯并咪唑-5-基) 嘧啶-2-基) 氨基)-7,8-二氢-5 氢-1,6-萘啶-6-羧酸酯 7g。LC-MS m/z : $(M+H)^+=534.2$ 。

制备例 5



叔丁基 2-氨基-7-甲基-7,8-二氢-5H-1,6-萘啶-6-羧酸酯和叔丁基 2-氨基-5-甲基-7,8-二氢-5H-1,6-萘啶-6-羧酸酯(如式 5-a 和 5-b 所示的化合物, 购自 KERMANDA)的混合物 (3.0g, 11.4mmol), 经手性液相制备得四个异构体, 分别为: 叔丁基 2-氨基-5-甲基-7,8-二氢-5H-1,6-萘啶-6-羧酸酯(Peak 1, 0.5658g), 叔丁基 2-氨基-5-甲基-7,8-二氢-5H-1,6-萘啶-6-羧酸酯(Peak 3, 0.6884g), 叔丁基 2-氨基-7-甲基-7,8-二氢-5H-1,6-萘啶-6-羧酸酯(Peak 2, 0.4281g), 叔丁基 2-氨基-7-甲基-7,8-二氢-5H-1,6-萘啶-6-羧酸酯(Peak 4, 0.6460g)。LC-MS m/z : $(M+H)^+=264.2$ 。

制备例 6



第一步:

在室温和氩气保护下, 将 DIPEA (1.757 g, 13.59 mmol) 和 2-溴乙醇 (1.446 g, 11.57 mmol) 投入到 N-[4-(3-叔丁基-7-氟-2-甲基-苯并咪唑-5-基)-5-氟-嘧啶-2-基]-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-2-胺 (1.3 g, 2.892 mmol) (如式 2-a 所示的化合物) 在无水 DMF (22 mL) 的悬浊液中。得到的反应混合物升温至 85 °C 并搅拌 12 小时。TLC 显示大部分原料已经反应完毕。反应混合物冷却到室温并用 20 mL 的水稀释。过滤析出的固体, 然后用水洗涤(10 mL x 3)滤饼, 在真空中干燥得到如式 3-b 所示的黄色固体化合物 2-[2-[[4-(3-叔丁基-7-氟-2-甲基-苯

并咪唑-5-基)-5-氟-嘧啶-2-基]氨基]-7,8-二氢-5H-1,6-萘啶-6-基]乙醇(1.1 g, 2.229 mmol), 淡黄色固体。

^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.40 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 8.39 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 8.23 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.75 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 3.78 – 3.72 (m, 2H), 3.70 (s, 2H), 2.95 (dd, $J = 10.7, 4.6$ Hz, 4H), 2.88 (s, 3H), 2.80 – 2.75 (m, 2H), 1.91 (s, 9H)。

LC-MS m/z : $(\text{M}+\text{H})^+ = 494.2$ 。

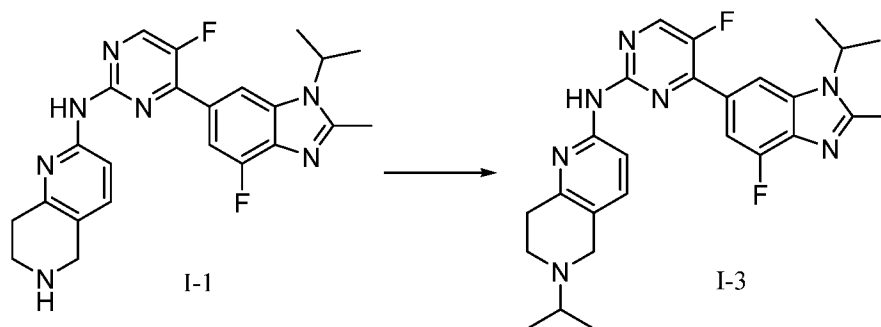
第二步:

在室温及氩气保护下, 将氯化亚砷(7.954 g, 66.86 mmol)加入到 2-[2-[[4-(3-叔丁基-7-氟-2-甲基-苯并咪唑-5-基)-5-氟-嘧啶-2-基]氨基]-7,8-二氢-5H-1,6-萘啶-6-基]乙醇(1.1 g, 2.229 mmol) (如式 3-b 所示化合物)在二氯甲烷 (40 mL)的悬浊液中。得到的混合物在室温下搅拌 16 小时。LCMS 显示反应完毕。溶剂用减压蒸馏除去。固体残留物用 100 mL 的二氯甲烷和甲醇的混合溶剂(10:1, v/v)溶解。用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤有机相至中性, 再用饱和食盐水洗涤(50 mL x 2)。分离出的有机相, 用旋转蒸发仪蒸干, 残留物用 biotage 制备液相色谱纯化(甲醇/二氯甲烷 = 1% ~ 5%, v/v, 10 g 硅胶柱), 得到如式 3-c 所示的黄色固体化合物 N-[4-(3-叔丁基-7-氟-2-甲基-苯并咪唑-5-基)-5-氟-嘧啶-2-基]-6-(2-氯乙基)-7,8-二氢-5H-1,6-萘啶-2-胺 (600 mg, 1.172 mmol), 淡黄色固体。

^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.41 – 8.36 (m, 2H), 8.22 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.75 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.72 – 3.67 (m, 4H), 3.00 – 2.90 (m, 6H), 2.87 (s, 3H), 1.91 (s, 9H)。

LC-MS m/z : $(\text{M}+\text{H})^+ = 512.2$ 。

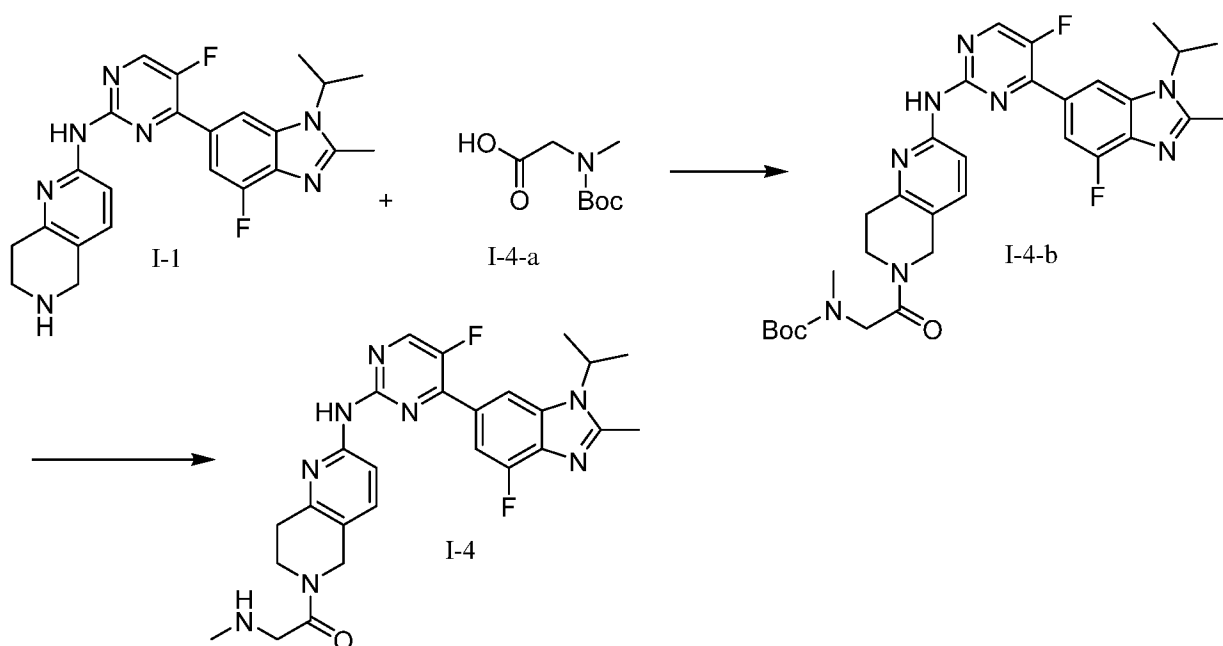
实施例 3:



N-[5-氟-4-(7-氟-3-异丙基-2-甲基-苯并咪唑-5-基)嘧啶-2-基]-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-2-

氨 (70 mg, 0.1607 mmol) (如式 I-1 所示的化合物), 2-溴丙烷 (40 mg, 0.32523 mmol), N,N-二异丙基乙胺(50 mg) 加入到 1 mL DMF 中, 升温到 90°C 反应 12 小时。反应液浓缩后经硅胶柱层析(二氯甲烷/甲醇 0~10%)得 I-3 所示的化合物 N-[5-氟-4-(7-氟-3-异丙基-2-甲基-苯并咪唑-5-基)嘧啶-2-基]-6-异丙基-7,8-二氢-5 氢-1,6-萘啶-2-胺(30 mg, 0.06281 mmol)。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ=9.90(s, 1H), 8.68(d, 1H, *J*=3.6Hz), 8.32(d, 1H, *J*=1.2Hz), 8.06(d, 1H, *J*=8.4Hz), 7.69(d, 1H, *J*=12.4Hz), 7.48(d, 1H, *J*=1.2Hz), 4.82-4.89(m, 1H), 3.63(s, 2H), 2.81(br, 4H), 1.97-2.04(m, 1H), 1.64(d, 6H, *J*=6.8Hz), 1.08(d, 6H, *J*=6.0Hz). LC-MS: *m/z*: (M+H)⁺ = 478.2。

实施例 4:



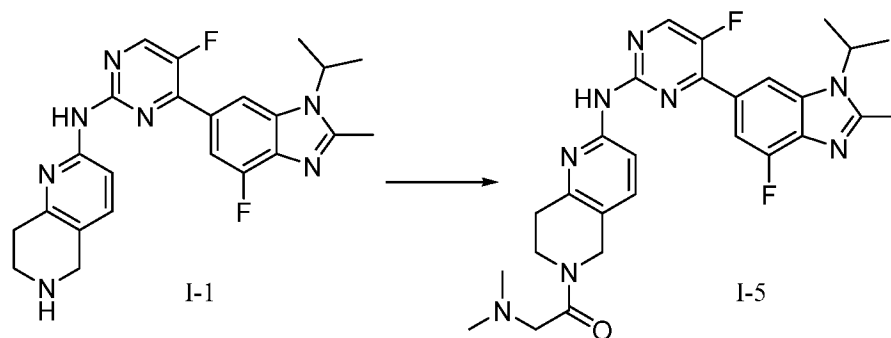
第一步:

N-[5-氟-4-(7-氟-3-异丙基-2-甲基-苯并咪唑-5-基)嘧啶-2-基]-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-2-氨(80 mg, 0.1837 mmol) (如式 I-1 所示的化合物), N-Boc-肌氨酸(46 mg, 0.24312 mmol) (如式 I-3-a 所示的化合物), HOBt(25 mg, 0.18502 mmol), EDCI(36 mg, 0.18779 mmol)加入到 1 mL DMF 中, 室温搅拌 12 小时。反应液浓缩后经硅胶柱层析(二氯甲烷/甲醇 0~10%)得如式 I-4-b 所示的化合物叔丁基 N-[2-{2-[5-氟-4-(7-氟-3-异丙基-2-甲基-苯并咪唑-5-基)嘧啶-2-基]氨基]-7,8-二氢-5 氢-1,6-萘啶-6-基]-2-氧乙基]-N-甲基-氨基甲酸酯(50 mg, 0.08241 mmol)。LC-MS: *m/z*: (M+H)⁺ = 607.2。

第二步:

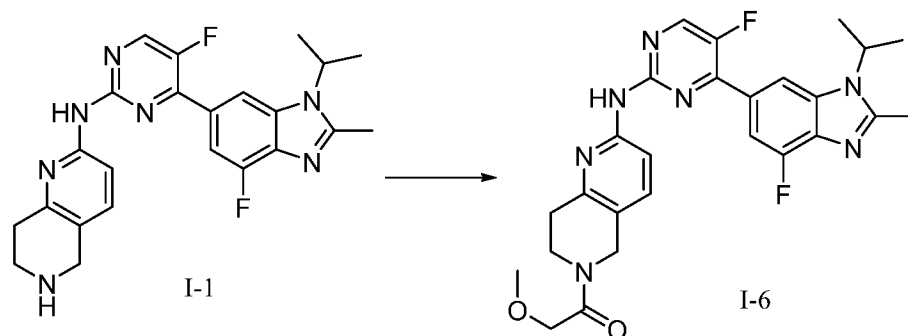
叔丁基 N-[2-[2-[[5-氟-4-(7-氟-3-异丙基-2-甲基-苯并咪唑-5-基)嘧啶-2-基]氨基]-7,8-二氢-5-氢-1,6-萘啶-6-基]-2-氧乙基]-N-甲基-氨基甲酸酯(50 mg, 0.08241 mmol) (如式I-4-b所示的化合物)加入到 2M HCl/MeOH溶液中(2 ml), 室温搅拌1小时。浓缩后得到如式I-4所示的化合物1-[2-[[5-氟-4-(7-氟-3-异丙基-2-甲基-苯并咪唑-5-基)嘧啶-2-基]氨基]-7,8-二氢-5-氢-1,6-萘啶-6-基]-2-(甲氨基)乙酮(30 mg, 0.05922 mmol)。¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ =8.96-8.97(m, 1H), 8.62(s, 1H), 8.22-8.26(m, 2H), 7.56 (dd, 1H, J =8.8, 2.8Hz), 5.16-5.23(m, 1H), 4.87(s, 1H), 4.78(s, 1H), 4.32(s, 1H), 4.27(s, 1H), 4.08(t, 1H, J =6.0Hz), 3.92(t, 1H, J =6.0Hz), 3.37-3.38(m, 2H), 3.24-3.27(m, 2H), 3.02(s, 3H), 2.82(d, 3H, J =2.8Hz), 1.84(d, 6H, J =6.8Hz). LC-MS: m / z: (M+H)⁺ = 507.2。

实施例 5:



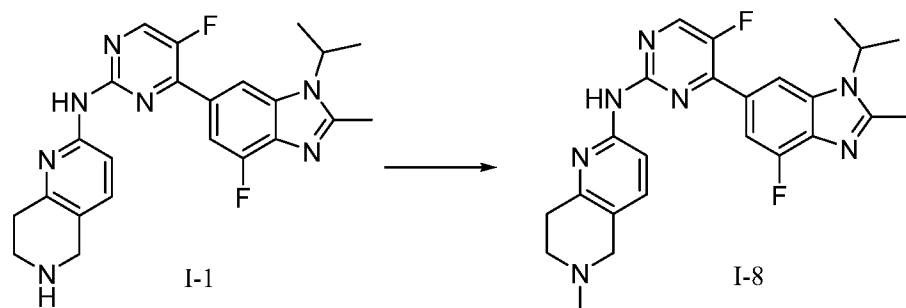
N-[5-氟-4-(7-氟-3-异丙基-2-甲基-苯并咪唑-5-基)嘧啶-2-基]-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-2-基氨基(80 mg, 0.1837 mmol) (如式 I-1 所示的化合物), N,N-二甲基甘氨酸(20.5 mg, 0.199 mmol), HOBt(25 mg, 0.18502 mmol), EDCI(36 mg, 0.18779 mmol)分别加入到 1 mL DMF 中, 室温搅拌 12 小时。反应液浓缩后经硅胶柱层析(二氯甲烷/甲醇 0~10%)得如式 I-5 所示的化合物 2-(二甲氨基)-1-[2-[[5-氟-4-(7-氟-3-异丙基-2-甲基-苯并咪唑-5-基)嘧啶-2-基]氨基]-7,8-二氢-5-氢-1,6-萘啶-6-基]乙酮(10 mg, 0.01921 mmol)。¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ = 8.50(d, 1H, J =3.6Hz), 8.26-8.30(m, 2H), 7.78(d, 1H, J =12Hz), 7.56(d, 1H, J =8.4Hz), 4.86-4.90(m, 2H), 4.86(s, 2H), 4.71(s, 1H), 3.92(t, 2H, J =5.6Hz), 3.00(t, 1H, J =5.6Hz), 2.92(t, 1H, J =5.6Hz), 2.69(s, 3H), 2.35(s, 3H), 2.34(s, 3H), 1.74(d, 6H, J =7.2Hz). LC-MS: m / z: (M+H)⁺ = 521.2。

实施例 6:



N-[5-氟-4-(7-氟-3-异丙基-2-甲基-苯并咪唑-5-基)嘧啶-2-基]-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-2-氨(80 mg, 0.1837 mmol) (如式I-1所示的化合物), 2-甲氧基乙酸(18 mg, 0.1998 mmol), HOBt(25 mg, 0.18502 mmol), EDCI(36 mg, 0.18779 mmol)加入到1 mL DMF中, 室温搅拌12小时。反应液浓缩后经硅胶柱层析(二氯甲烷/甲醇 0~10%)得如式I-6所示的化合物1-[2-[[5-氟-4-(7-氟-3-异丙基-2-甲基-苯并咪唑-5-基)嘧啶-2-基]氨基]-7,8-二氢-5氢-1,6-萘啶-6-基]-2-甲氧基乙酮(60 mg, 0.1182 mmol)。¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ = 8.54(d, 1H, J =3.6 Hz), 8.33(s, 1H), 8.23-8.27(m, 1H), 7.76(d, 1H, J =11.6 Hz), 7.57(d, 1H, J =8.4 Hz), 4.87-4.96(m, 1H), 4.70(s, 1H), 4.67(s, 1H), 4.30(s, 1H), 4.28(s, 1H), 3.92(t, 1H, J =5.6Hz), 3.82(t, 1H, J =5.6Hz), 3.46(s, 1.8H), 3.44(s, 1.2H), 2.98(t, 1H, J =5.6Hz), 2.93(t, 1H, J =5.6Hz), 2.71(s, 3H), 1.73(d, 6H, J =7.6Hz). LC-MS: m/z : (M+H)⁺ = 508.2。

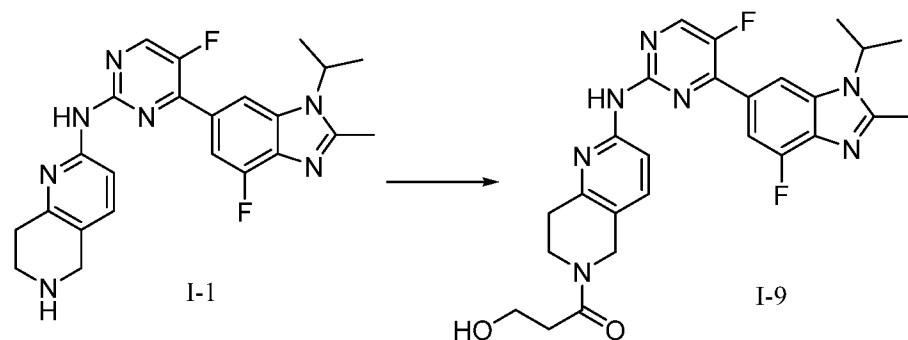
实施例8:



N-[5-氟-4-(7-氟-3-异丙基-2-甲基-苯并咪唑-5-基)嘧啶-2-基]-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-2-氨(80 mg, 0.1837 mmol) (如式I-1所示的化合物), 甲醛水溶液20mg, 三乙氧基硼氢化钠128 mg 加入到3 mL二氧六环中, 室温下搅拌12小时。反应液浓缩后经硅胶柱层析(二氯甲烷/甲醇 0~10%)得如式I-8所示的化合物N-[5-氟-4-(7-氟-3-异丙基-2-甲基-苯并咪唑-5-基)嘧啶-2-基]-6-甲基-7,8-二氢-5氢-1,6-萘啶-2-胺(40 mg, 0.08899 mmol)。¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ = 8.54(d, 1H, J =4 Hz), 8.33(d, 1H, J =1.2 Hz), 8.22(d, 1H, J =8.4Hz), 7.52(d, 1H, J =8.4 Hz), 4.85-4.96(m, 1H), 3.75(s, 2H), 2.98-3.03(m, 4H), 2.71(s, 3H), 2.59(s, 3H),

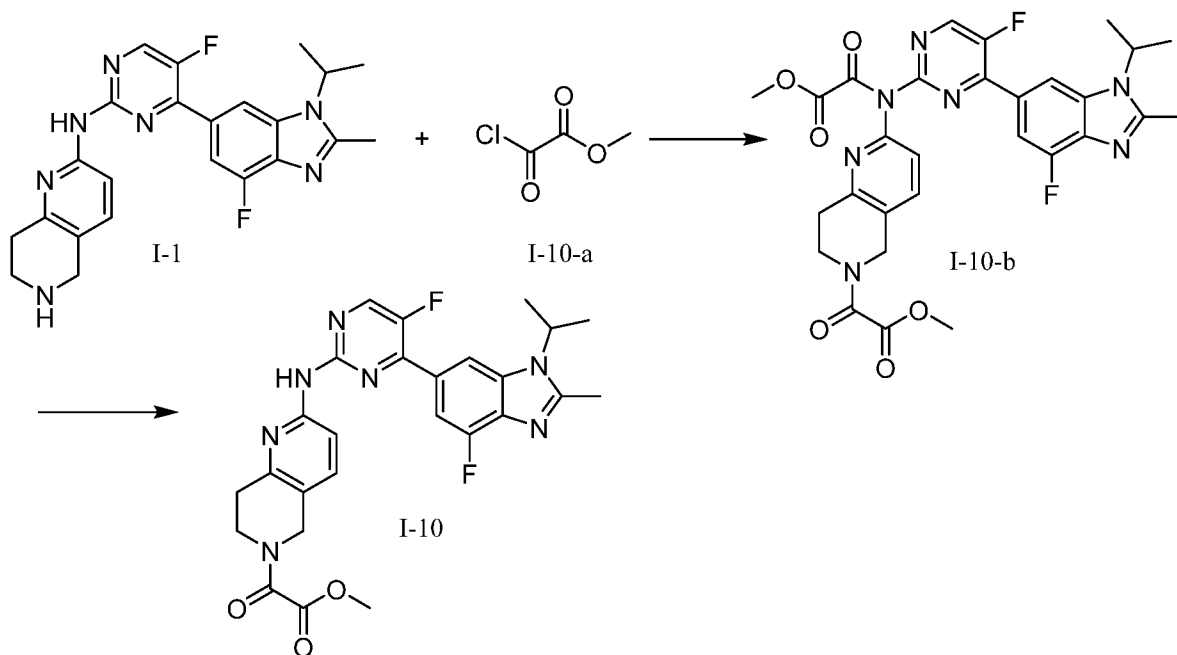
1.33(d, 6H, $J=7.2\text{Hz}$). LC-MS: m/z : $(M+H)^+ = 450.2$ 。

实施例9:



N-[5-氟-4-(7-氟-3-异丙基-2-甲基-苯并咪唑-5-基)嘧啶-2-基]-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-2-氨(80 mg, 0.1837 mmol) (如式I-1所示的化合物), 3-羟基丙酸(18 mg, 0.1998 mmol), HOBT(25 mg, 0.18502 mmol), EDCI(36 mg, 0.18779 mmol)加入到1 mL DMF中, 室温下搅拌12小时。反应液浓缩后经硅胶柱层析(二氯甲烷/甲醇 0~10%)得如式I-9所示的化合物1-[2-[[5-氟-4-(7-氟-3-异丙基-2-甲基-苯并咪唑-5-基)嘧啶-2-基]氨基]-7,8-二氢-5氢-1,6-萘啶-6-基]-3-羟基丙酮(8 mg, 0.01576 mmol)。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) $\delta=10.05(\text{d}, 1\text{H}, J=10\text{ Hz})$, $8.70(\text{d}, 1\text{H}, J=4\text{ Hz})$, $8.32(\text{s}, 1\text{H})$, $8.13(\text{m}, 1\text{H})$, $7.71(\text{d}, 1\text{H}, J=12.4\text{ Hz})$, $7.60\text{--}7.63(\text{m}, 1\text{H})$, $4.83\text{--}4.89(\text{m}, 1\text{H})$, $4.69(\text{s}, 1\text{H})$, $4.62(\text{s}, 1\text{H})$, $3.81\text{--}3.83(\text{m}, 2\text{H})$, $3.68\text{--}3.69(\text{m}, 2\text{H})$, $2.91(\text{t}, 1\text{H}, J=5.6\text{Hz})$, $2.80(\text{t}, 1\text{H}, J=5.6\text{Hz})$, $2.66(\text{s}, 3\text{H})$, $2.60\text{--}2.63(\text{m}, 2\text{H})$. LC-MS: m/z : $(M+H)^+ = 508.2$ 。

实施例10:

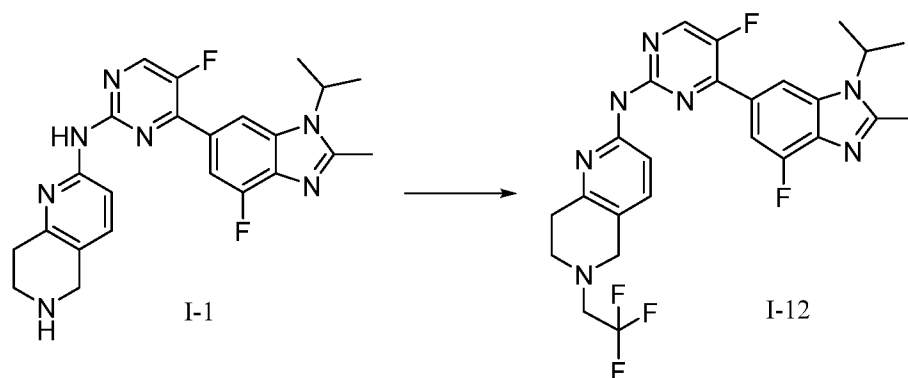


第一步:

N-[5-氟-4-(7-氟-3-异丙基-2-甲基-苯并咪唑-5-基)嘧啶-2-基]-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-2-氨(80 mg, 0.1837 mmol) (如式 I-1 所示的化合物), 吡啶(120 mg, 1.517 mmol), 甲基草酰氯(50 mg, 0.40813 mmol) (如式 I-10-a 所示的化合物) 加入到 10 mL THF 中, 室温下搅拌 12 小时。反应液浓缩后经硅胶柱层析(二氯甲烷/甲醇 0~10%)得如式 I-10-b 所示的化合物 2-[2-[[5-氟-4-(7-氟-3-异丙基-2-甲基-苯并咪唑-5-基)嘧啶-2-基]-(2-甲氧基-2-氧乙酰基)氨基]-7,8-二氢-5 氢-1,6-萘啶-6-基]-2-乙醛酸甲酯(100 mg, 0.1646 mmol)。LC-MS: m/z : $(M+H)^+ = 608.2$ 。

第二步:

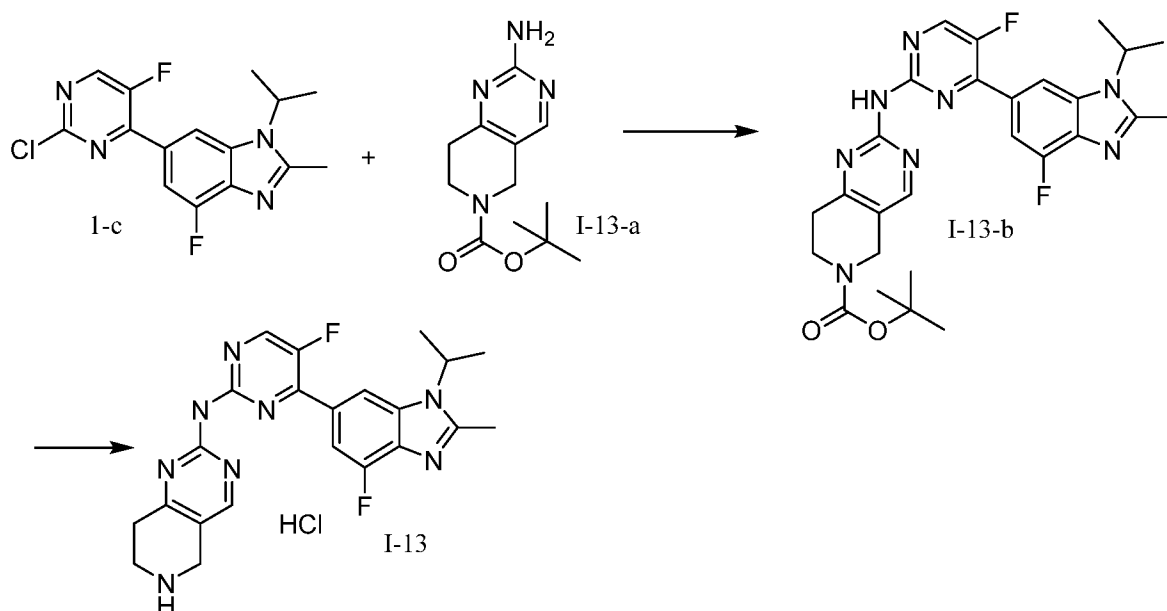
2-[2-[[5-氟-4-(7-氟-3-异丙基-2-甲基-苯并咪唑-5-基)嘧啶-2-基]-(2-甲氧基-2-氧乙酰基)氨基]-7,8-二氢-5 氢-1,6-萘啶-6-基]-2-乙醛酸甲酯(100 mg, 0.1646 mmol) (如式 I-10-b 所示的化合物), 氢氧化锂(40 mg), 水 (0.5 mL) 分别加入到 3 mL 甲醇中, 室温下搅拌 12 小时。反应液浓缩后经硅胶柱层析(二氯甲烷/甲醇 0~10%)得如式 I-10 所示的化合物 2-[2-[[5-氟-4-(7-氟-3-异丙基-2-甲基-苯并咪唑-5-基)嘧啶-2-基]氨基]-7,8-二氢-5 氢-1,6-萘啶-6-基]-2-乙醛酸甲酯(70 mg, 0.1342 mmol)。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) $\delta = 10.10(\text{d}, 1\text{H}, J=7.2 \text{ Hz})$, $8.69(\text{d}, 1\text{H}, J=4 \text{ Hz})$, $8.32(\text{d}, 1\text{H}, J=1.2 \text{ Hz})$, $8.14\text{--}8.18(\text{m}, 1\text{H})$, $7.61\text{--}7.72(\text{m}, 2\text{H})$, $4.82\text{--}4.89(\text{m}, 1\text{H})$, $4.68(\text{s}, 1\text{H})$, $4.60(\text{s}, 1\text{H})$, $3.87\text{--}3.88(\text{m}, 4\text{H})$, $3.75(\text{t}, 1\text{H}, J=5.6 \text{ Hz})$, $2.88\text{--}2.92(\text{m}, 2\text{H})$, $2.65(\text{s}, 3\text{H})$, $1.64(\text{d}, 6\text{H}, J=6.8 \text{ Hz})$ 。LC-MS: m/z : $(M+H)^+ = 522.2$ 。

实施例 12:

将 N-(5-氟-4-(4-氟-1-异丙基-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)嘧啶-2-基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-2-胺 (80 mg, 0.18 mmol) (如式 I-1 所示的化合物), 2,2,2-三氟乙基甲磺酸酯(60 mg, 0.26 mmol) 和二异丙基乙基胺 (60 mg, 0.46 mmol) 溶解到 N,N-二甲基甲酰胺 (3 mL) 中, 90°C 搅拌 16 个小时。冷却到室温, 过滤, 滤渣用二氯甲烷溶解, 超声波中超声 30 分钟, 过滤,

用二氯甲烷淋洗, 滤渣再用甲醇溶解, 超声 30 分钟, 过滤得如式 I-12 所示的化合物 N-(5-氟-4-(4-氟-1-异丙基-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)嘧啶-2-基)-6-(2,2,2-三氟乙基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-2-胺 (45 mg), 浅黄色固体。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ =9.97(s, 1H), 8.68 (d, 1H, *J*=4.0 Hz), 8.31 (d, 1H, *J*=1.2 Hz), 8.08 (d, 1H, *J*=8.4 Hz), 7.71 (d, 1H, *J*=12.4 Hz), 7.48 (d, 1H, *J*=8.4 Hz), 4.83-4.88 (m, 1H), 3.82 (s, 2H), 3.40 (q, 2H, *J*=10.4 Hz), 3.04(t, 2H, *J*=6.0 Hz), 2.86 (t, 2H, *J*=6.0 Hz), 2.66 (s, 3H), 1.64 (d, 6H, *J*=6.8 Hz). LC-MS: *m/z*: (M+H)⁺ = 518.2。

实施例 13:



第一步:

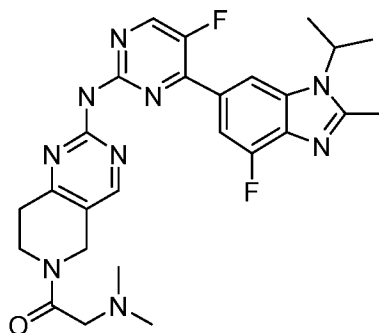
将 6-(2-氯-5-氟-嘧啶-4-基)-4-氟-1-异丙基-2-甲基-1-氢-苯并[d]咪唑 (100 mg, 0.31 mmol) (如式 1-c 所示的化合物), 2-氨基-7,8-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-6(5 氢)-碳酸叔丁酯 (100 mg, 0.4 mmol) (如式 I-13-a 所示的化合物), 三(二亚苄基丙酮)二钯(50 mg, 0.05 mmol), 4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽(30 mg, 0.05 mmol)和碳酸铯(326 mg, 1 mmol)溶解到 1,4-二氧六环 (6 mL) 中, 然后在氩气保护下升温到 100°C 并搅拌 18 小时, 浓缩经柱层析 (二氯甲烷/甲醇: 0% 到 10%) 得如式 I-13-b 所示的化合物 2-((5-氟-4-(4-氟-1-异丙基-2-甲基-1-氢-苯并[d]咪唑-6-基)嘧啶-2-基)氨基)-7,8-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-6(5 氢)-碳酸叔丁酯(45 mg), 浅黄色固体。LC-MS: *m/z*: (M+H)⁺ = 537.2。

第二步:

将 2-((5-氟-4-(4-氟-1-异丙基-2-甲基-1-氢-苯并[d]咪唑-6-基)嘧啶-2-基)氨基)-7,8-二氢

吡啶并[4,3-d]嘧啶-6(5H)-碳酸叔丁酯(45 mg, 0.08 mmol) (如式I-13-b所示的化合物)溶解到四氢呋喃(2 mL)中, 然后加入盐酸的四氢呋喃溶液(4M), 室温搅拌1小时, 浓缩得如式I-13所示的化合物氮-(5-氟-4-(4-氟-1-异丙基-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基) 嘧啶-2-基)-5,6,7,8- 四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-胺基盐酸盐(40 mg), 浅黄色固体。¹H-NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ=10.67(s, 1H), 9.59 (s, 1H), 8.78 (d, 1H, *J*=3.6 Hz), 8.53 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.92 (d, 1H, *J*=11.6 Hz), 4.90-4.94 (m, 1H), 4.29 (t, 2H, *J*=4.8 Hz), 3.51 (q, 2H, *J*=6.0 Hz), 3.06 (t, 2H, *J*=6.4 Hz), 2.75 (s, 3H), 1.65 (d, 6H, *J*=6.8 Hz). LC-MS *m/z*: (M+H)⁺=437.2。

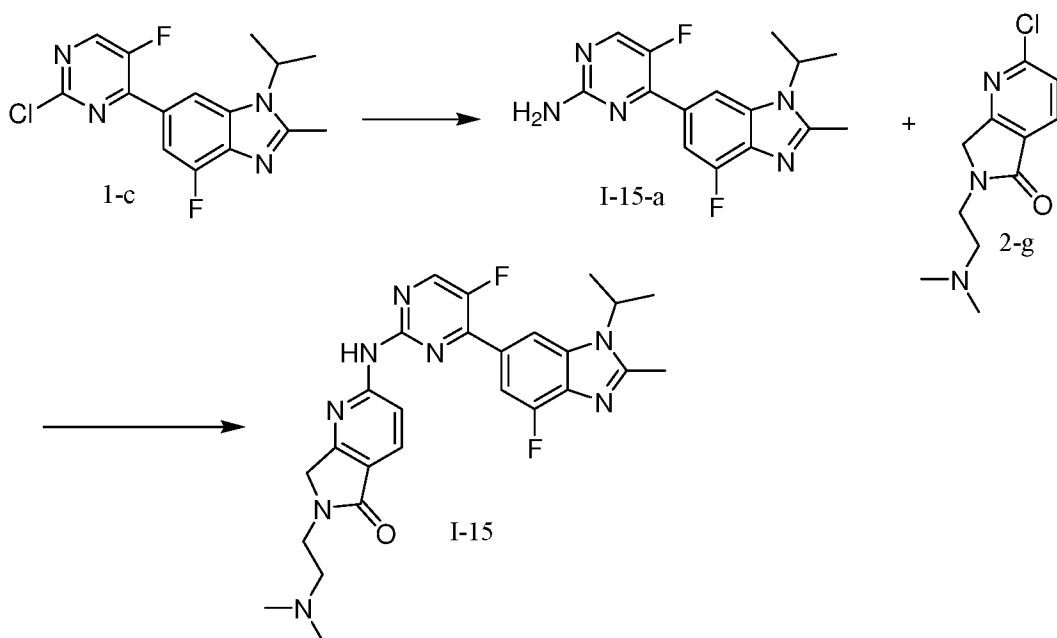
实施例 14:



I-14

将氮-(5-氟-4-(4-氟-1-异丙基-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基) 嘧啶-2-基)-5,6,7,8- 四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-胺基盐酸盐(30 mg, 0.06 mmol) (如式I-13所示的化合物), N,N-二甲基甘氨酸(8 mg, 0.08 mmol), 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(30 mg, 0.16 mmol), 1-羟基苯并三唑 (30 mg, 0.22 mmol) 和二异丙基乙酰胺 (100 mg, 0.78 mmol) 溶解到1, 4- 二氧六环 (4 mL) 中并在室温下搅拌16小时。然后浓缩, 用薄层色谱板 (DCM/CH₃OH=10/1), 经柱层析(C18, H₂O/CH₃OH=100% to 5%) 纯化得如式I-14所示的化合物2-二甲氨基-1- (2-((5-氟-4-(4-氟-1-异丙基-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)嘧啶-2-基)胺基)-7,8-二氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-6(5H)-基)乙酰胺(9mg), 浅黄色固体。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.54-8.55(m, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.22-8.25 (m, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.90-7.95 (m, 1H), 4.73-4.85 (m, 3H), 3.97 (t, 2H, *J*=6.0 Hz), 3.24-3.26 (m, 2H), 2.98-3.08 (m, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.30-2.33 (m, 6H), 1.73 (d, 6H, *J*=6.8 Hz). LC-MS: *m/z*: (M+H)⁺ = 522.3。

实施例 15:



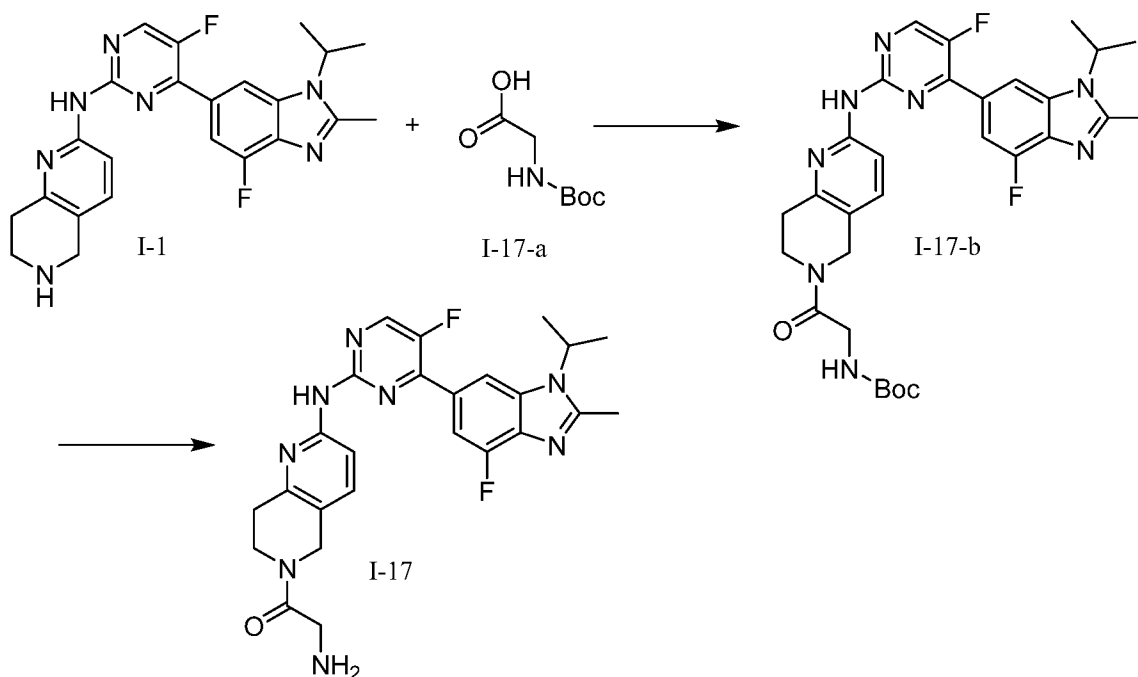
第一步:

将 6-(2-氯-5-氟-嘧啶-4-基)-4-氟-1-异丙基-2-甲基-苯并咪唑(500 mg, 1.55 mmol) (如式 1-c 所示的化合物), 氨水 (5 ml, 35%) 和 1, 4-二氧六环 (5 mL) 加入封管, 100°C 搅拌 16 小时. 然后浓缩, 用二氯甲烷 (30ml) 稀释, 超声波超 30 分钟, 过滤, 滤渣用二氯甲烷淋洗, 干燥得如式 I-15-a 所示的化合物 5-氟-4-(4-氟-1-异丙基-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑 6-基)嘧啶-2-胺 (280 mg, 0.92 mmol, 淡黄色固体. LC-MS m/z : $(M+H)^+ = 304.2$).

第二步:

将 2-氯-6-(2-(二甲氨基)乙基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮(40 mg, 0.17 mmol) (如式 2-g 所示的化合物), 5-氟-4-(4-氟-1-异丙基-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑 6-基)嘧啶-2-胺(60 mg, 0.19 mmol) (如式 I-15-a 所示的化合物), 三(二亚苄基丙酮)二钯(30 mg, 0.03 mmol), 4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽(20 mg, 0.04 mmol) and 碳酸铯 (120 mg, 0.37 mmol) 溶解到 1, 4-二氧六环 (6 mL) 中, 在氩气保护下加热到 100°C 并且搅拌 18 小时, 浓缩经柱层析(二氯甲烷/甲醇: 0% 到 10%) 得如式 I-15 所示的化合物 6-(2-(2-(二甲氨基)乙基)-2-((5-氟-4-(4-氟-1-异丙基-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑 6-基)嘧啶-2-基)胺基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-5-酮 (45 mg, 0.09 mmol), 淡黄色固体. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 8.62(\text{d}, 1\text{H}, J=8.8 \text{ Hz})$, $8.44(\text{s}, 1\text{H})$, $8.50(\text{d}, 1\text{H}, J=3.6 \text{ Hz})$, $8.40(\text{s}, 1\text{H})$, $8.24(\text{d}, 1\text{H}, J=1.2 \text{ Hz})$, $8.09(\text{d}, 1\text{H}, J=11.6 \text{ Hz})$, $7.80(\text{d}, 1\text{H}, J=11.6 \text{ Hz})$, $4.74\text{--}4.79(\text{m}, 1\text{H})$, $4.53(\text{s}, 2\text{H})$, $3.89(\text{t}, 2\text{H}, J=7.8 \text{ Hz})$, $2.86(\text{t}, 2\text{H}, J=6.4 \text{ Hz})$, $2.72(\text{s}, 3\text{H})$, $2.51(\text{s}, 6\text{H})$, $1.75(\text{d}, 6\text{H}, J=6.8 \text{ Hz})$. LC-MS m/z : $(M+H)^+ = 507.9$.

实施例 17:



第一步:

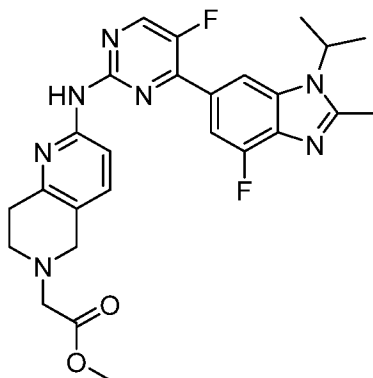
将 N-(5-氟-4-(7-氟-1-异丙基-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)吡啶-2-基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-2-胺(80 mg, 0.18 mmol) (如式 I-1 所示的化合物), N-Boc-甘氨酸(39 mg, 0.22 mmol) (如式 I-17-a 所示的化合物), HOBt (30 mg, 0.22 mmol), EDCI (42 mg, 0.22 mmol) 加入到 1 mL DMF 中, 室温搅拌 12 小时。反应液浓缩后经硅胶柱层析(二氯甲烷/甲醇 0~10%)得如式 I-17-b 所示的化合物, 黄色固体 43 mg。收率 39%。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.45 (d, 1H, J = 3.6 Hz), 8.34 (dd, 1H, J = 8.5, 3.3 Hz), 8.17-8.21 (m, 2H), 7.79 (d, 1H, J = 11.7 Hz), 7.48 (d, 0.66H, J = 8.6 Hz), 7.43 (d, 0.44H, J = 8.6 Hz), 5.57 (s, 1H), 4.76 (s, 1H), 4.71-4.79 (m, 1H), 4.56 (s, 1H), 4.10 (t, 2H, J = 3.2 Hz), 3.98 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 3.75 (t, 1H, J = 5.9 Hz), 3.00 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 2.96 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 2.71 (s, 3H), 1.73 (d, J = 6.9 Hz, 6H), 1.48 (s, 9H)。LC-MS: m/z : (M+H)⁺ = 593.2。

第二步:

将(2-(2-((5-氟-4-(7-氟-1-异丙基-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)吡啶-2-基)胺)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-基)-2-氧代乙基)氨基甲酸叔丁酯(43 mg, 0.23 mmol) (如式 I-17-b 所示的化合物)溶于 5 mL 二氧六环中, 滴加 4N HCl 的二氧六环溶液(1 mL), 于室温下搅拌 4 小时。减压蒸干溶剂, 加入饱和碳酸氢钠溶液, 用二氯甲烷萃取, 减压蒸干溶剂得到如式 I-17 所示的化合物, 黄色固体 21mg, 收率 59%。¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ = 8.94 (s,

1H), 8.58 (s, 1H), 8.20 (t, 2H, $J = 9.3$ Hz), 7.56 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz), 5.14-5.15 (m, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.17(s, 1H), 4.14(s, 1H), 4.08(s, 1H), 3.92(s, 1H), 3.24 (s, 2H), 2.97 (s, 3H), 1.83 (d, 6H, $J = 6.9$ Hz). LC-MS: m/z : $(M+H)^+ = 493.2$ 。

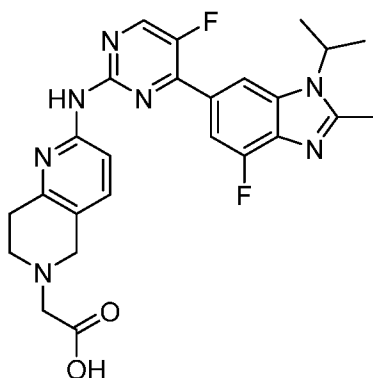
实施例 19:



I-19

N-[5-氟-4-(7-氟-3-异丙基-2-甲基-苯并咪唑-5-基)嘧啶-2-基]-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-2-氨(200 mg, 0.46 mmol) (如式 I-1 所示的化合物), 溴乙酸甲酯(281 mg, 1.837 mmol) (如式 I-18-a 所示的化合物), N,N-二异丙基乙胺(178 mg)加入到 10 mL 1, 4-二氧六环中, 升温到 90°C 反应 12 小时。反应液浓缩后经硅胶柱层析(二氯甲烷/甲醇 0~10%)得如式 I-19 所示的化合物 N-[5-氟-4-(7-氟-3-异丙基-2-甲基-苯并咪唑-5-基)嘧啶-2-基]-6-乙酸甲酯-7,8-二氢-5 氢-1,6-萘啶-2-胺(130 mg, 0.256 mmol)。¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ = 8.53 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.16 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.89-4.95(m, 1H), 3.77-3.81(m, 2H), 3.78(s, 3H), 3.62(s, 0.5H), 3.51(s, 1.5H), 2.97-3.02(m, 4H), 2.70(s, 3H), 1.73 (d, 6H, $J=6.9$ Hz). LC-MS m/z : $(M+H)^+ = 508.2$ 。

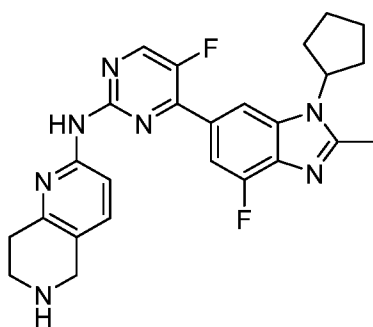
实施例 20:



I-20

N-[5-氟-4-(7-氟-3-异丙基-2-甲基-苯并咪唑-5-基)嘧啶-2-基]-6-2-乙酸甲酯-7,8-二氢-5-氢-1,6-萘啶-2-胺(100 mg, 0.197 mmol) (如式 I-19 所示的化合物), LiOH (42 mg), H₂O (10 mL) 加入到 MeOH (10 mL) 中, 升温到 75°C 反应 1 小时。反应液过滤, 洗涤, 得如式 I-20 所示的化合物 N-[5-氟-4-(7-氟-3-异丙基-2-甲基-苯并咪唑-5-基)嘧啶-2-基]-6-2-乙酸-7,8-二氢-5-氢-1,6-萘啶-2-胺(70 mg, 0.14 mmol)。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10.00 (s, 1H), 8.69 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.09 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.83-4.88 (m, 1H), 3.87 (s, 2H), 3.04 (s, 2H), 2.90 (s, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.00-2.04 (m, 2H), 1.64 (s, 6H, 6.8Hz). LC-MS: *m/z*: (M+H)⁺ = 495.2。

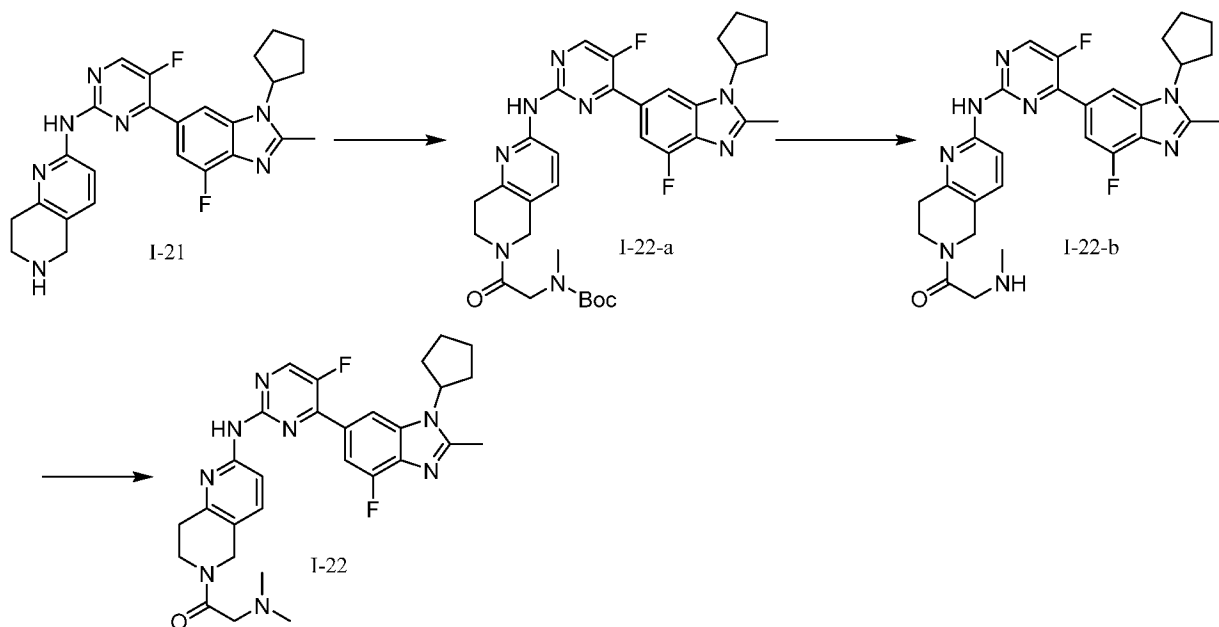
实施例 21:



I-21

将 2-((4-(1-环戊基-7-氟-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)氨基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-羧酸叔丁酯(340 mg, 0.61 mmol) (如式 3-d 所示的化合物)溶于 5 mL 二氧六环中, 滴加 4N HCl 的二氧六环溶液(1 mL), 于室温下搅拌 4 小时。减压蒸干溶剂, 加入饱和碳酸氢钠溶液, 用二氯甲烷萃取, 减压蒸干溶剂得到如式 I-21 所示的化合物, 黄色固体 230mg, 收率 82%。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 9.83 (s, 1H), 8.67 (d, 1H, *J* = 3.8 Hz), 8.12 (s, 1H), 8.02 (d, 1H, *J* = 7.6 Hz), 7.73 (d, 1H, *J* = 12.1 Hz), 7.39-7.45 (m, 1H), 5.06 – 4.90 (m, 1H), 4.41 (s, 1H), 3.82 (s, 1H), 3.58 (s, 1H), 3.18 (s, 2H), 3.03 (s, 1H), 2.66 (s, 3H), 2.11-2.20 (m, 4H), 1.96-2.01 (m, 2H), 1.83 – 1.69 (m, 2H). LC-MS: *m/z*: (M+H)⁺ = 461.9。

实施例 22:



第一步:

N-[5-氟-4-(7-氟-3-环戊基-2-甲基-苯并咪唑-5-基)嘧啶-2-基]-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-2-氨(90 mg, 0.195 mmol) (如式 I-21 所示的化合物), N-Boc-肌氨酸(46 mg, 0.24312 mmol), HOBt(25 mg, 0.18502 mmol), EDCI(36 mg, 0.18779 mmol)加入到 1 mL DMF 中, 室温搅拌 12 小时。反应液浓缩后经硅胶柱层析(二氯甲烷/甲醇 0~10%)得如式 I-22-a 所示的化合物 N-[2-[2-[[5-氟-4-(7-氟-3-环戊基-2-甲基-苯并咪唑-5-基)嘧啶-2-基]氨基]-7,8-二氢-5 氢-1,6-萘啶-6-基]-2-氧乙基]-N-甲基-氨基甲酸叔丁酯(100 mg, 0.158 mmol)。

第二步:

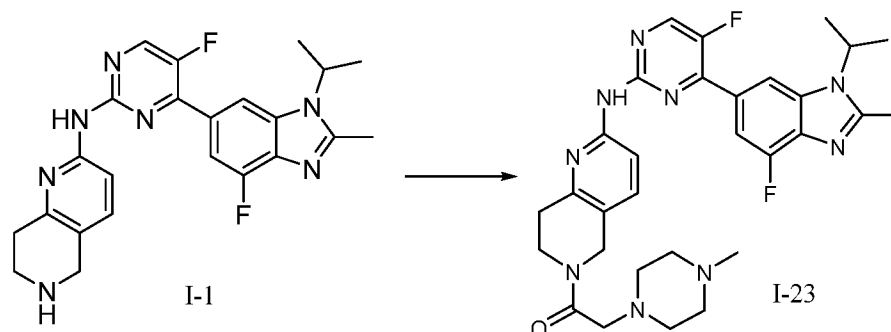
N-[2-[2-[[5-氟-4-(7-氟-3-环戊基-2-甲基-苯并咪唑-5-基)嘧啶-2-基]氨基]-7,8-二氢-5 氢-1,6-萘啶-6-基]-2-氧乙基]-N-甲基-氨基甲酸叔丁酯(100 mg, 0.158 mmol) (如式 I-22-a 所示的化合物)加入到 2M HCl/MeOH 溶液中(2 ml), 室温搅拌 1 小时。浓缩后得到如式 I-22-b 所示的化合物 1-[2-[[5-氟-4-(7-氟-3-环戊基-2-甲基-苯并咪唑-5-基)嘧啶-2-基]氨基]-7,8-二氢-5 氢-1,6-萘啶-6-基]-2-(甲氨基)乙酮(70 mg, 0.1314 mmol)。

第三步:

1-[2-[[5-氟-4-(7-氟-3-环戊基-2-甲基-苯并咪唑-5-基)嘧啶-2-基]氨基]-7,8-二氢-5 氢-1,6-萘啶-6-基]-2-(甲氨基)乙酮(70 mg, 0.1314 mmol) (如式 I-22-b 所示的化合物), 甲醛水溶液 30mg, 三乙酰氧基硼氢化钠 128 mg 加入到 3 mL 二氧六环中, 室温下搅拌 12 小时。反应液浓缩后经硅胶柱层析(二氯甲烷/甲醇 0~10%)得如式 I-22 所示的化合物 2-(二甲氨基)-1-[2-[[5-氟-4-(7-氟-3-环戊基-2-甲基-苯并咪唑-5-基)嘧啶-2-基]氨基]-7,8-二氢-5 氢

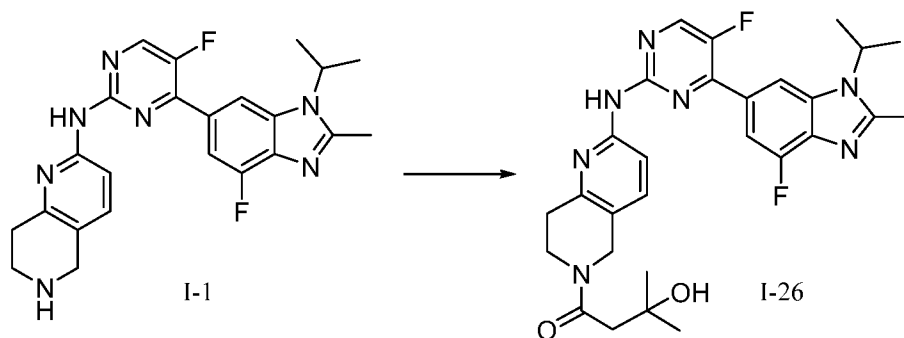
-1,6-萘啶-6-基]乙酮(40 mg, 0.08899 mmol)。 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ = 8.50 (d, 1H, J = 3.6 Hz), 8.23-8.27 (m, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.77-7.80 (m, 1H), 7.55 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 4.96-5.02 (m, 2H), 4.77 (s, 1H), 4.70 (s, 1H), 3.90-3.94 (m, 2H), 2.90-3.01 (m, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.35 (s, 4H), 2.33 (s, 2H), 2.27 (s, 4H), 2.06-2.09 (m, 2H), 1.87-1.90 (s, 2H)。LC-MS: $m/z(\text{M}+\text{H})^+ = 547.2$ 。

实施例 23:



N-[5-氟-4-(7-氟-3-异丙基-2-甲基-苯并咪唑-5-基)嘧啶-2-基]-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-2-基]氨基(80 mg, 0.1837 mmol) (如式 I-1 所示的化合物), 4-甲基-1-哌嗪乙酸(32mg, 0.20 mmol), HOBt(25 mg, 0.18502 mmol), EDCI(36 mg, 0.18779 mmol)加入到 1 mLDMF 中, 室温下搅拌 12 小时。反应液浓缩后经硅胶柱层析(二氯甲烷/甲醇 0~10%)得如式 I-23 所示的化合物 1-[2-[[5-氟-4-(7-氟-3-异丙基-2-甲基-苯并咪唑-5-基)嘧啶-2-基]氨基]-7,8-二氢-5 氢-1,6-萘啶-6-基]-2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙酮(60 mg, 0.104 mmol)。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ = 9.99-10.02 (m, 1H), 8.69 (d, 1H, J = 4Hz), 8.30 (s, 1H), 8.11-8.16 (m, 1H), 7.70 (d, 1H, J = 12Hz), 7.55-7.72 (m, 1H), 4.81-4.89 (m, 1H), 4.75 (s, 1H), 4.60 (s, 1H), 3.77-3.88 (m, 2H), 3.23-3.25 (m, 2H), 2.90-2.95 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.33-2.43 (m, 6H), 2.16 (s, 2H), 2.09 (s, 1H), 1.64 (d, 6H, J = 6.8 Hz)。LC-MS: $m/z(\text{M}+\text{H})^+=576.2$ 。

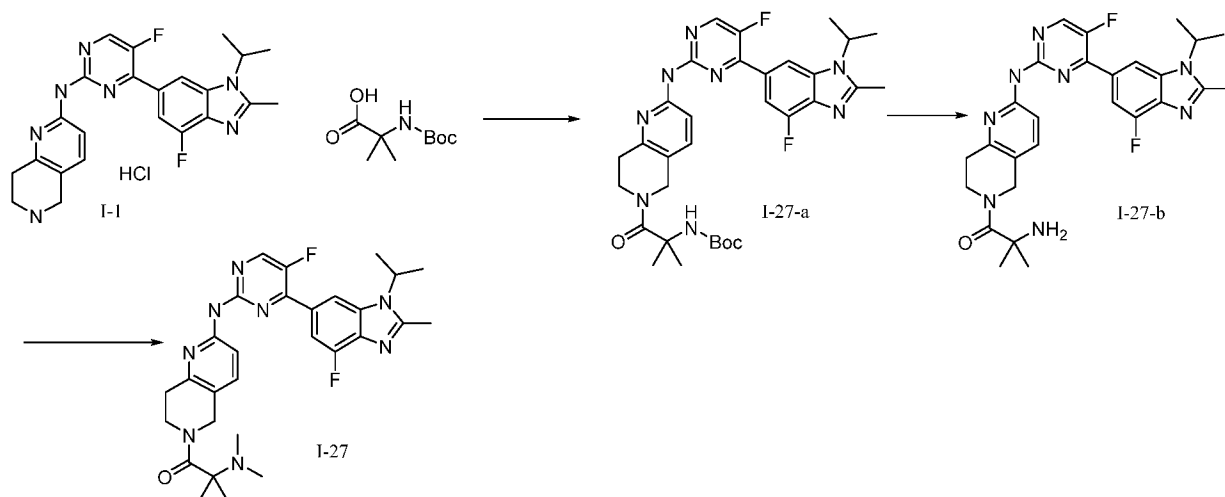
实施例 26:



N-[5-氟-4-(7-氟-3-异丙基-2-甲基-苯并咪唑-5-基)嘧啶-2-基]-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-2-基]氨基

氨(如式 I-1 所示的化合物) (80 mg, 0.1837 mmol), 3-羟基-3-甲基丁酸(28mg, 0.237 mmol), HOBt(25 mg, 0.18502 mmol), EDCI(36 mg, 0.18779 mmol)加入到 1 mLDMF 中, 室温下搅拌 12 小时。反应液浓缩后经硅胶柱层析(二氯甲烷/甲醇 0~10%)得如式 I-26 所示的化合物 1-[2-[[5-氟-4-(7-氟-3-异丙基-2-甲基-苯并咪唑-5-基)嘧啶-2-基]氨基]-7,8-二氢-5 氢-1,6-萘啶-6-基]-3-羟基-3-甲基-丁酮(10 mg, 0.019 mmol)。¹H-NMR(DMSO-*d*₆) δ = 10.06 (d, 1H, *J* = 11.2 Hz), 8.70 (d, 1H, *J* = 4 Hz), 8.32 (s, 1H), 8.12– 8.15 (m, 1H), 7.70 (d, 1H, *J* = 12 Hz), 7.57– 7.63 (m, 1H), 4.81– 4.87 (m, 2H), 4.73 (s, 1H), 4.65 (s, 1H), 3.82– 3.88 (m, 2H), 2.89– 2.92 (m, 1H), 2.79–2.82 (m, 1H), 2.66 2.57– 2.59 (m, 3H), 1.64 (d, 6H, *J* = 6.8 Hz), 1.21 (s, 3H), 1.19 (s, 3H)。LC-MS: *m/z* (M+H)⁺ = 536.2。

实施例 27:



第一步:

N-(5-氟-4-(7-氟-3-异丙基-2-甲基-苯并咪唑-5-基)嘧啶-2-基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-2-胺(110 mg, 0.25 mmol)(如式 I-1 所示的化合物), N-叔丁氧羰基-2-甲基丙氨酸(100 mg, 0.49 mmol), EDCI(60 mg, 0.31 mmol), HOBt (40 mg, 0.29 mmol) 和二异丙基乙酰胺(500 mg, 3.87 mmol)溶解到 DMF (4 mL) 中并在室温下搅拌 16 小时。反应液浓缩后经硅胶柱层析(DCM/CH₃OH 0~10%), 纯化得如式 I-27-a 所示的化合物叔丁基(1-(2-((5-氟-4-(4-氟-1-异丙基-2-甲基-1 氢-苯并[d]咪唑-6-基)嘧啶-2-基)胺基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5 氢)-基)2-甲基-1-丙羧-2-基)酰胺(70 mg), 浅黄色固体。LC-MS *m/z*: (M+H)⁺=621.1。

第二步:

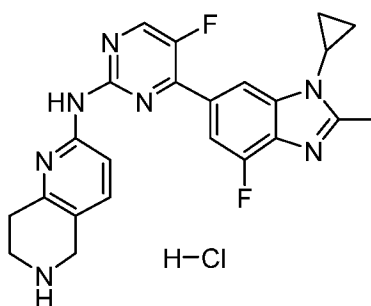
叔丁基(1-(2-((5-氟-4-(4-氟-1-异丙基-2-甲基-1 氢-苯并[d]咪唑-6-基)嘧啶-2-基)胺

基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5 氢)-基)-2-甲基-1-丙基-2-基)酰胺 (70 mg, 0.11 mmol) (如式 I-27-a 所示的化合物)溶解到 1,4-二氧六环 (4 mL)中,加入盐酸的 1,2-二氧六环溶液(4M), 室温搅拌 16 小时, 过滤, 溶于水, 加碳酸氢钠水溶液调 PH 值到 7, 用二氯甲烷和甲醇的混合溶液萃取, 有机层浓缩得如式 I-27-b 所示的化合物 2-氨基-1-(2-((5-氟-4-(4-氟-1-异丙基-2-甲基-1 氢-苯并[d]咪唑-6-基) 嘧啶-2-基) 氨基) - 7,8- 二氢-1,6-萘啶-6(5 氢)-基) -2-甲基丙基-1-酮(40 mg)。LC-MS m/z : $(M+H)^+ = 521.2$ 。

第三步:

2-氨基-1-(2-((5-氟-4-(4-氟-1-异丙基-2-甲基-1 氢-苯并[d]咪唑-6-基) 嘧啶-2-基) 氨基) - 7,8- 二氢-1,6-萘啶-6(5 氢)-基) -2-甲基丙基-1-酮 (40 mg, 0.077 mmol) (如式 I-27-b 所示的化合物)溶解到二氧六环(4 mL)中,缓慢滴加甲醛水溶液(10 mg, 0.33 mmol) 并室温搅拌 1 小时, 然后加入醋酸硼氢化钠 (60 mg, 0.28 mmol) 并搅拌 16 小时。用水淬灭, 然后加碳酸氢钠水溶液调 PH 值到 7, 二氯甲烷萃取, 有机层用无水硫酸钠干燥, 经薄层色谱纯化 (DCM/CH₃OH=10/1) 得粗产物, 然后粗产物用二甲基亚砜溶解, 过滤, 滤渣用甲醇淋洗, 干燥得如式 I-27 所示的化合物 2-(甲基氨基)-1-(2-((5-氟-4-(4-氟-1-异丙基-2-甲基-1 氢-苯并[d]咪唑-6-基) 嘧啶-2-基) 氨基) - 7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5 氢)-基) -2-甲基丙基-1 酮 (15 mg), 黄色固体。¹H-NMR(CDCl₃) δ 8.44 (d, 1H, $J=4.0$ Hz), 8.29 (d, 1H, $J=6.8$ Hz), 8.22 (s, 1H), 7.92-8.01(m, 1H), 7.81 (d, 1H, $J=11.6$ Hz), 7.42-7.50 (m, 1H), 5.40-5.44 (m, 1H), 4.73-4.81 (m, 2H), 4.51-4.54 (m, 1H), 3.96-3.98 (m, 1H), 2.96 (t, 2H, $J=4.4$ Hz), 2.72 (s, 3H), 2.18-2.26 (m, 6H), 1.74 (d, 6H, $J=7.2$ Hz), 1.28-1.32 (m, 6H). LC-MS m/z : $(M+H)^+ = 548.9$ 。

实施例 28:

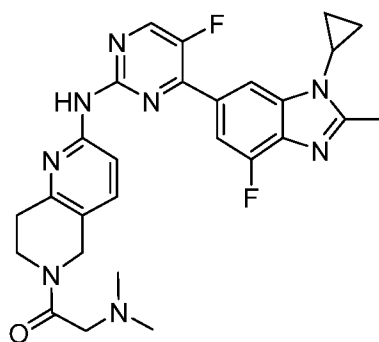


I-28

叔丁基 2-((5-氟-4-(7-氟-3-环丙基-2-甲基-苯并咪唑-5-基) 嘧啶-2-基) 氨基) -7,8-二氢-5 氢-1,6-萘啶-6-羧酸酯 (7g, 13.1mmol) 溶解到二氧六环 (40 ml) 中, 加入盐酸的

二氧六环溶液 (2M, 30 ml), 室温搅拌 16 小时, 浓缩, 用二氯甲烷打浆得如式 I-28 化合物 N-(5-氟-4-(7-氟-3-环丙基-2-甲基-苯并咪唑-5-基) 嘧啶-2-基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-2-氨基盐酸盐 5.5g。¹H-NMR(DMSO-*d*₆) δ 11.0 (s, 1H), 10.0 (s, 2H), 8.87 (d, 1H, *J*=3.2 Hz), 8.29(s, 1H), 8.08 (d, 1H, *J*=8.8 Hz), 7.92-7.95 (m, 2H), 4.29 (s, 2H), 3.55-3.60 (m, 1H), 3.46-3.49 (m, 2H), 3.19 (t, 2H, *J*=6.0 Hz), 2.82 (s, 3H), 1.31-1.36 (m, 2H), 1.20-1.22 (m, 2H)。LC-MS *m/z*: (M+H)⁺= 434.2。

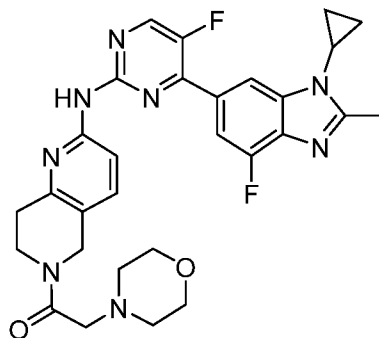
实施例 29:



I-29

N-(5-氟-4-(7-氟-3-环丙基-2-甲基-苯并咪唑-5-基) 嘧啶-2-基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-2-胺(100 mg, 0.25 mmol) (如式 I-28 所示的化合物), N,N-二甲基甘氨酸(100 mg, 0.49 mmol), EDCI (60 mg, 0.31 mmol), HOBt (40 mg, 0.29 mmol) 和二异丙基乙酰胺 (500 mg, 3.87 mmol) 溶解到 DMF (4 mL) 和二氯甲烷 (4mL) 的混合溶液中并升温至 60°C 搅拌 16 小时。反应液浓缩后经硅胶柱层析 (DCM/CH₃OH/NH₃.CH₃OH=100/10/1), 纯化得如式 I-29 所示的化合物叔 (1-(2-((4-(3-环丙基-7-氟-2-甲基-苯并咪唑-5-基)-5-氟-嘧啶-2-基) 氨基-7,8-二氢-5H-1,6-萘啶-6-基)-2-(二甲氨基)-乙酮 (70 mg), 浅黄色固体。¹H-NMR(CDCl₃+CD₃OD) δ 8.37 (s, 1H), 8.23 (d, 1H, *J*=8.0 Hz), 8.11 (s, 1H), 7.72(d, 1H, *J*=11.2 Hz), 7.44-7.46 (m, 1H), 4.64-4.67 (m, 2H), 3.82-3.85 (m, 2H), 3.25-3.31 (m, 4H), 2.86-2.92 (m, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.31 (s, 6H), 1.28-1.35 (m, 2H), 1.08-1.10 (m, 2H)。LC-MS *m/z*: (M+H)⁺= 519.2。

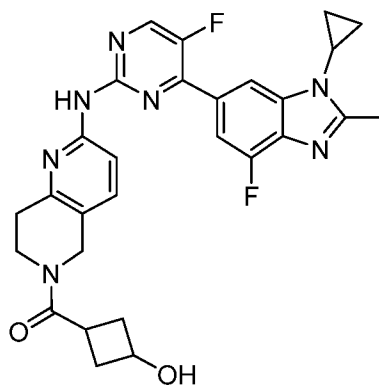
实施例 30:



I-30

N-(5-氟-4-(7-氟-3-环丙基-2-甲基-苯并咪唑-5-基)嘧啶-2-基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-2-胺(100 mg, 0.25 mmol) (如式 I-28 所示的化合物), N,N-吗啉-4-基乙酸(100 mg, 0.49 mmol), EDCI (60 mg, 0.31 mmol), HOBt (40 mg, 0.29 mmol) 和二异丙基乙酰胺 (500 mg, 3.87 mmol) 溶解到 DMF (4 mL) 中并室温搅拌 16 小时. 反应液浓缩后经硅胶柱层析 (DCM/CH₃OH=100% 到 90%) 纯化得如式 I-30 所示的化合物 (1-(2-((4-(3-环丙基-7-氟-2-甲基-苯并咪唑-5-基)-5-氟-嘧啶-2-基)氨基-7,8-二氢-5H-1,6-萘啶-6-基)-2-吗啉-乙酮 (20 mg), 浅黄色固体。¹H-NMR(CDCl₃) δ 8.44-8.46 (m, 1H), 8.30-8.33 (m, 1H), 8.16-8.18 (m, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.78-7.82(m, 1H), 7.50-7.52 (m, 1H), 4.74-4.79 (m, 2H), 3.92-3.95 (m, 2H), 3.75-3.77 (m, 2H), 3.67-3.72 (m, 1H), 3.31-3.35 (m, 3H), 2.94-3.05 (m, 2H), 2.76 (s, 3H), 2.55-2.57 (m, 4H), 1.33-1.38 (m, 2H), 1.13-1.17 (m, 2H). LC-MS m/z: (M+H)⁺=561.2。

实施例 31:



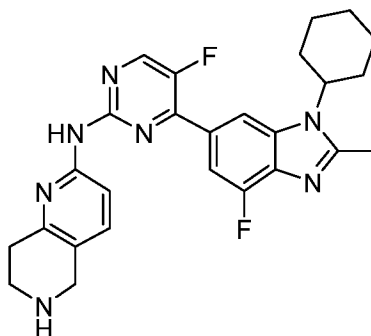
I-31

3-羟基环丁基甲酸(26 mg, 0.22391 mmol), N-[5-氟-4-(7-氟-3-异丙基-2-甲基-苯并咪唑-5-基)嘧啶-2-基]-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-2-氨(80 mg, 0.1837 mmol) (如式 I-28 所示的化合物), 1-羟基苯并三唑(25 mg, 0.185 mmol), 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(36

mg, 0.18779 mmol) 加入到 1 mL DMF 中, 室温搅拌 12 小时。反应液浓缩后经硅胶柱层析(二氯甲烷/甲醇 0~10%)得化合物[2-[[5-氟-4-(7-氟-3-异丙基-2-甲基-苯并咪唑-5-基)嘧啶-2-基]氨基]-7,8-二氢-5 氢-1,6-萘啶-6-基]-(3-羟基环丁基)甲酮(50 mg, 0.09370 mmol)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 10.05 (d, 1H, $J=12$ Hz), 8.69 (d, 1H, $J=3.6$ Hz), 8.32 (s, 1H), 8.13 (d, 1H, $J=8.4$ Hz), 7.71 (d, 1H, $J=12.4$ Hz), 7.60 (d, 1H, $J=16.4$ Hz), 5.07 (s, 1H), 4.84-4.88 (m, 1H), 4.57-4.61 (m, 2H), 3.99 (s, 1H), 3.71-3.81 (m, 2H), 2.83-2.90 (m, 3H), 2.68 (s, 3H), 2.38-2.42 (m, 2H), 1.93-2.03 (m, 2H), 1.64 (d, 6H, $J=6.8$ Hz). LC-MS: m/z : $(\text{M}+\text{H})^+=534.2$ 。

实施例 32:

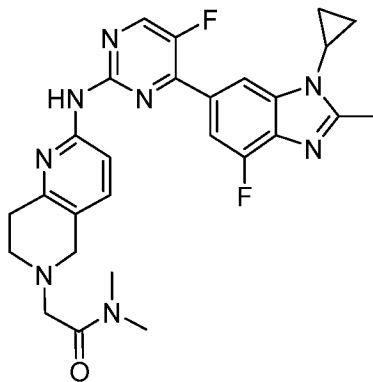


I-32

3-羟基环丁基甲酸(26 mg, 0.22391 mmol), N-[5-氟-4-(7-氟-3-异丙基-2-甲基-苯并咪唑-5-基)嘧啶-2-基]-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-2-氨(80 mg, 0.1837 mmol) (如式 I-28 所示的化合物), 1-羟基苯并三唑(25 mg, 0.185 mmol), 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(36 mg, 0.18779 mmol) 加入到 1 mL DMF 中, 室温搅拌 12 小时。反应液浓缩后经硅胶柱层析(二氯甲烷/甲醇 0~10%)得化合物[2-[[5-氟-4-(7-氟-3-异丙基-2-甲基-苯并咪唑-5-基)嘧啶-2-基]氨基]-7,8-二氢-5 氢-1,6-萘啶-6-基]-(3-羟基环丁基)甲酮(50 mg, 0.09370 mmol)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 10.05 (d, 1H, $J=12$ Hz), 8.69 (d, 1H, $J=3.6$ Hz), 8.32 (s, 1H), 8.13 (d, 1H, $J=8.4$ Hz), 7.71 (d, 1H, $J=12.4$ Hz), 7.60 (d, 1H, $J=16.4$ Hz), 5.07 (s, 1H), 4.84-4.88 (m, 1H), 4.57-4.61 (m, 2H), 3.99 (s, 1H), 3.71-3.81 (m, 2H), 2.83-2.90 (m, 3H), 2.68 (s, 3H), 2.38-2.42 (m, 2H), 1.93-2.03 (m, 2H), 1.64 (d, 6H, $J=6.8$ Hz). LC-MS: m/z : $(\text{M}+\text{H})^+=534.2$ 。

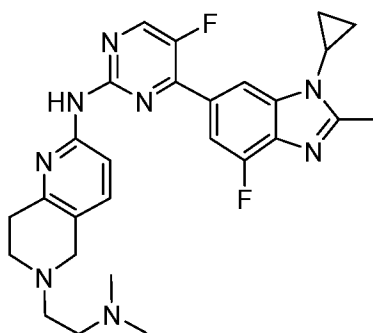
实施例 37:



I-37

N-（5-氟-4-（7-氟-3-环丙基-2-甲基-苯并咪唑-5-基）嘧啶-2-基）-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-2-胺（100 mg, 0.23 mmol）（如式 I-28 所示的化合物），2-溴-N,N-二甲基乙酰胺（50 mg, 0.30 mmol）和二异丙基乙酰胺（200 mg, 1.55 mmol）溶解到 DMF（2 mL）中升温至 90°C 并搅拌 16 小时。反应液冷却并用水稀释，乙酸乙酯萃取，有机层浓缩后经硅胶波层色谱板（DCM/CH₃OH=10/1）纯化，然后粗产品用乙酸乙酯打浆得如式 I-37 所示的化合物（2-（（4-（3-环丙基-7-氟-2-甲基-苯并咪唑-5-基）-5-氟-嘧啶-2-基）氨基）-7,8-二氢-5H-1,6-萘啶-6-基）-乙酰胺（5 mg），浅黄色固体。¹H-NMR(CDCl₃) δ 8.43 (d, 1H, *J*=3.6 Hz), 8.23 (d, 1H, *J*=8.4 Hz), 8.19 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.80(d, 1H, *J*=12.0 Hz), 7.40(d, 1H, *J*=8.0 Hz), 3.75 (s, 2H), 3.43 (s, 2H), 3.32-3.33 (m, 1H), 3.15 (s, 3H), 2.96-3.01 (m, 6H), 2.76 (s, 3H), 1.33-1.38 (m, 2H), 1.13-1.17 (m, 2H). LC-MS *m/z*: (M+H)⁺= 519.2。

实施例 52:

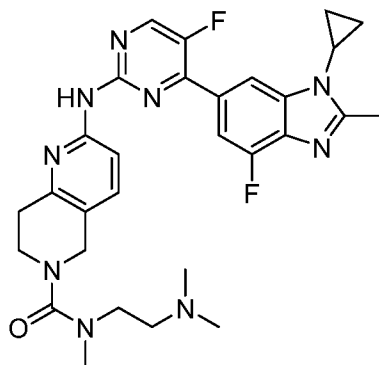


I-52

N-（5-氟-4-（7-氟-3-环丙基-2-甲基-苯并咪唑-5-基）嘧啶-2-基）-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-2-胺（1 g, 2.3 mmol）（如式 I-28 所示的化合物），2-（二甲氨基）乙醛（600 mg, 6.9 mmol）溶解到二氯甲烷中，缓慢加入醋酸硼氢化钠（1.5g, 7.1 mmol），加热回流并搅拌 16 小时。反应液浓缩后经硅胶柱层析（DCM/CH₃OH/NH₃.CH₃OH =100/10/2）纯化得如式 I-52 所示

的化合物 N-(4-(3-环丙基-7-氟-2-甲基-苯并咪唑-5-基)-5-氟-嘧啶-2-基)-6-(2-二甲氨基乙基)-7,8-二氢-5H-1,6-萘啶-2-胺 (1.1 g), 浅黄色固体。¹H-NMR(CDCl₃) δ 8.43 (d, 1H, *J*=3.6 Hz), 8.26 (d, 1H, *J*=8.8 Hz), 8.19 (s, 1H), 7.80(d, 1H, *J*=11.6 Hz), 7.42(d, 1H, *J*=8.4 Hz), 3.72 (s, 2H), 3.31-3.34 (m, 1H), 3.10(t, 2H, *J*=6.4 Hz), 2.92-2.98 (m, 6H), 2.76 (s, 3H), 2.74 (s, 6H), 1.33-1.38 (m, 2H), 1.13-1.17 (m, 2H). LC-MS *m/z*: (M+H)⁺= 505.2。

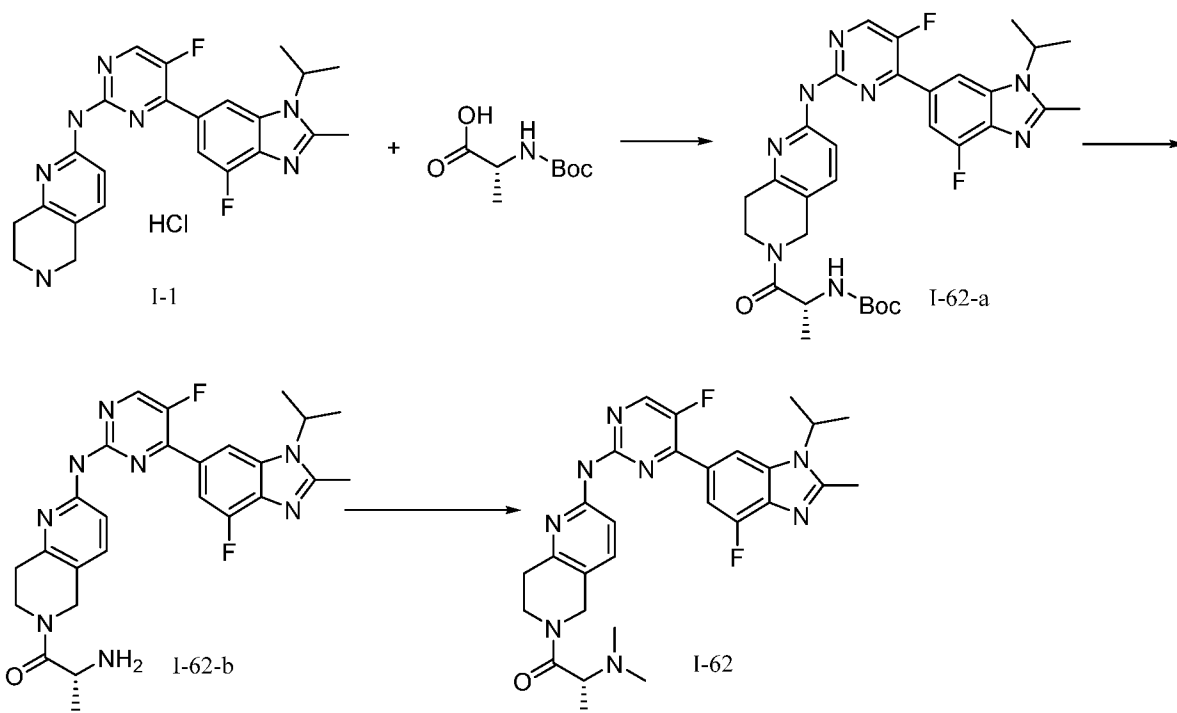
实施例 61:



I-61

N-(5-氟-4-(7-氟-3-环丙基-2-甲基-苯并咪唑-5-基)嘧啶-2-基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-2-胺 (100 mg, 0.23 mmol) (如式 I-28 所示的化合物), 二(三氯甲基)碳酸酯 (40 mg, 0.13 mmol) 和 DIPEA (120 mg, 0.93 mmol) 溶解到二氯甲烷中, 室温搅拌 1 小时, 然后加入 N,N,N'-三甲基乙二胺 (50 mg, 0.49 mmol), 室温搅拌 16 小时。反应液浓缩后用二氯甲烷和水稀释, 分液, 水层浓缩, 经柱层析 (C18, H₂O/CH₃OH =100% to 90%) 纯化, 然后经薄层色谱纯化 (DCM/CH₃OH=10/1) 得如式 I-61 所示的化合物 2-((4-(3-环丙基-7-氟-2-甲基-苯并咪唑-5-基)-5-氟-嘧啶-2-基)氨基)-N-(2-二甲氨基乙基)-N-甲基-7,8-二氢-5H-1,6-萘啶-6-甲酰胺 (10 mg), 浅黄色固体。¹H-NMR(400M Hz, CD₃OD) δ 8.45 (d, 1H, *J*=4.4 Hz), 7.93 (d, 1H, *J*=8.0 Hz), 7.79 (s, 1H), 7.43(d, 1H, *J*=12.0 Hz), 7.27(d, 1H, *J*=8.0 Hz), 4.28 (s, 2H), 3.52-3.55 (m, 4H), 3.24-3.27(m, 1H), 3.04-3.07 (m, 5H), 2.80-8.83 (m, 2H), 2.72 (s, 6H), 2.58 (s, 3H), 1.22-1.24 (m, 2H), 0.95-0.98 (m, 2H). LC-MS *m/z*: (M+H)⁺= 562.3。

实施例 62:



第一步:

N-((5-氟-4-(7-氟-3-环丙基-2-甲基-苯并咪唑-5-基)嘧啶-2-基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-2-基)-N-甲基-D-丙氨酸(110 mg, 0.23 mmol) (如式 I-28 所示的化合物), BOC-N-甲基-D-丙氨酸(60 mg, 0.29 mmol), EDCI(60 mg, 0.31 mmol), HOBt(50 mg, 0.37 mmol)和二异丙基乙酰胺(100 mg, 0.77 mmol)溶解到 DMF(4 mL)中并在室温下搅拌 16 小时。反应液浓缩后经硅胶柱层析(DCM/CH₃OH 0~10%),纯化得如式 I-62-a 所示的化合物 N-((1R)-(2-(2-((5-氟-4-(7-氟-3-异丙基-2-甲基-苯并咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)-7,8-二氢-5H-1,6-萘啶-6-基)-1-甲基-2-氧代-乙基)-N-甲基氨基甲酸叔丁酯(130 mg), 浅黄色固体。LC-MS m/z : $(M+H)^+=607.2$ 。

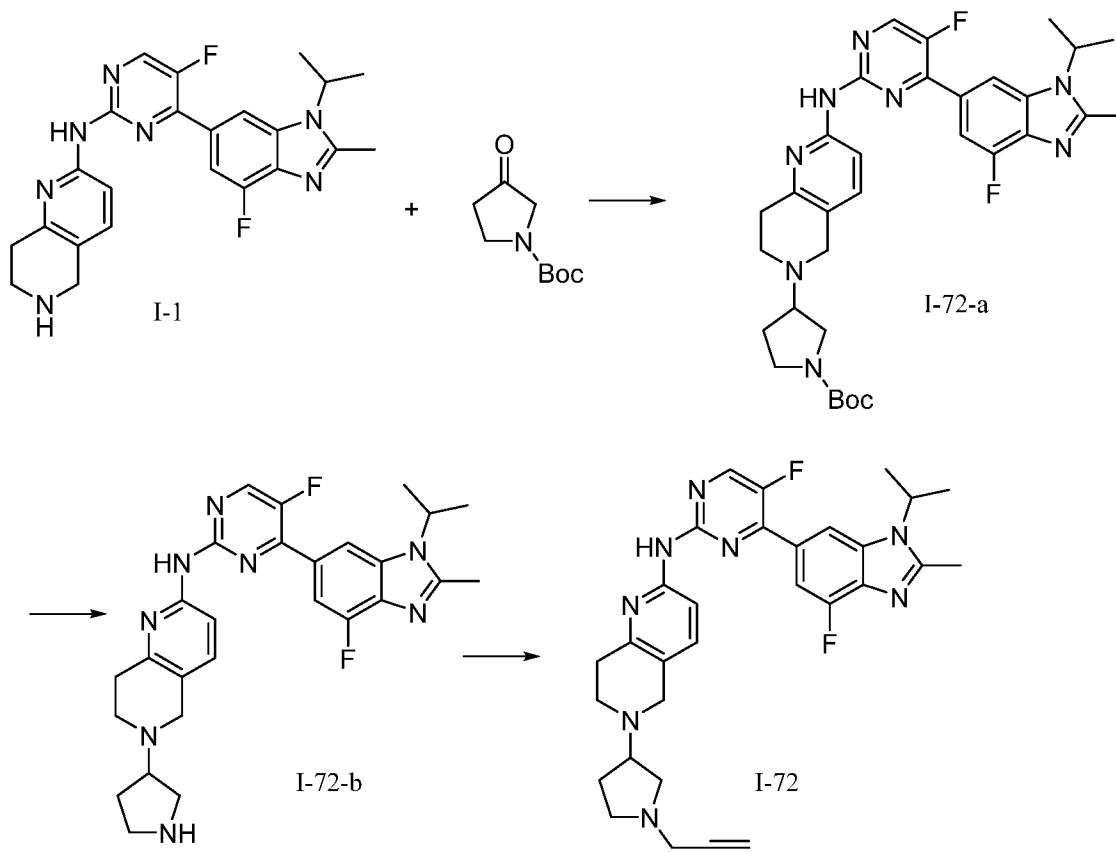
第二步:

N-((1R)-(2-(2-((5-氟-4-(7-氟-3-异丙基-2-甲基-苯并咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)-7,8-二氢-5H-1,6-萘啶-6-基)-1-甲基-2-氧代-乙基)-N-甲基氨基甲酸叔丁酯(120 mg, 0.19 mmol) (如式 I-62-a 所示的化合物)溶解到 1,4-二氧六环(4 mL)中,加入盐酸的 1,2-二氧六环溶液(4M), 室温搅拌 16 小时, 过滤, 溶于水, 加碳酸氢钠水溶液调 PH 值到 7, 用二氯甲烷和甲醇的混合溶液萃取, 有机溶剂浓缩得如式 I-62-b 所示的化合物 (2R)-1-(2-((5-氟-4-(7-氟-3-异丙基-2-甲基-苯并咪唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6-基)-2-(甲基氨基)丙基-1-酮(110 mg)。LC-MS m/z : $(M+H)^+=507.2$ 。

第三步:

(2R) -1- (2- ((5-氟-4- (7-氟-3-异丙基-2-甲基-苯并咪唑-5-基) 嘧啶-2-基) 氨基) -7,8- 二氢-1,6-萘啶-6-基) -2- (甲基氨基) 丙基-1-酮 (110 mg, 0.21 mmol) (如式 I-62-b 所示的化合物) 溶解到甲醇 (4 mL) 中, 缓慢滴加甲醛水溶液 (10 mg, 0.33 mmol) 并室温搅拌 1 小时, 然后加入氰基硼氢化钠 (50 mg, 0.44 mmol) 并搅拌 16 小时. 浓缩经柱层析纯化 (DCM/CH₃OH/NH₃.CH₃OH=10/1/0.2) 得粗产物, 然后粗产物经制备液相纯化得如式 I-62 所示的化合物 (2R) -2- (甲氨基) -1- (2- ((5-氟-4- (7-氟-3-异丙基-2-甲基-苯并咪唑-5-基) 嘧啶-2-基) 氨基) -7, 8-二氢-5H-1,6-萘啶-6-基) 丙基-1 酮(30 mg), 黄色固体。¹H-NMR(400M Hz, CD₃OD) δ 8.55 (d, 1H, $J=3.6$ Hz), 8.33 (d, 1H, $J=1.2$ Hz), 8.28 (t, 1H, $J=7.2$ Hz), 7.80(d, 1H, $J=12.0$ Hz), 7.61-7.64 (m, 1H), 4.88-4.96 (m, 2H), 4.66-4.75 (m, 1H), 4.45-4.49 (m, 1H), 3.85-4.11 (m, 2H), 3.03-3.11 (m, 1H), 2.95-2.98 (m, 1H), 2.84 (d, 6H, $J=3.6$ Hz), 2.71 (s, 3H), 1.74 (d, 6H, $J=6.8$ Hz), 1.50-1.56 (m, 3H). LC-MS m/z : (M+H)⁺=535.2。

实施例 72:



第一步:

将 N-(5-氟-4-(7-氟-1-异丙基-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)嘧啶-2-基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-2-胺 (200 mg, 0.46 mmol) (如式 I-1 所示的化合物) 溶于 5 mL 甲醇中, 加入 1-叔丁氧羰基-3-吡咯烷酮 (170 mg, 0.92 mmol) 和三乙酰氧基硼氢化钠 (146 mg, 0.92 mmol), 于室温下搅拌 16 小时。减压蒸干溶剂, 加入饱和碳酸氢钠溶液, 用二氯甲烷萃取, 减压蒸干溶剂。残留物用硅胶柱层析纯化得, 如式 I-72-a 所示的化合物黄色固体 170 mg, 收率 61%。LC-MS: 604.9[M+H]⁺。

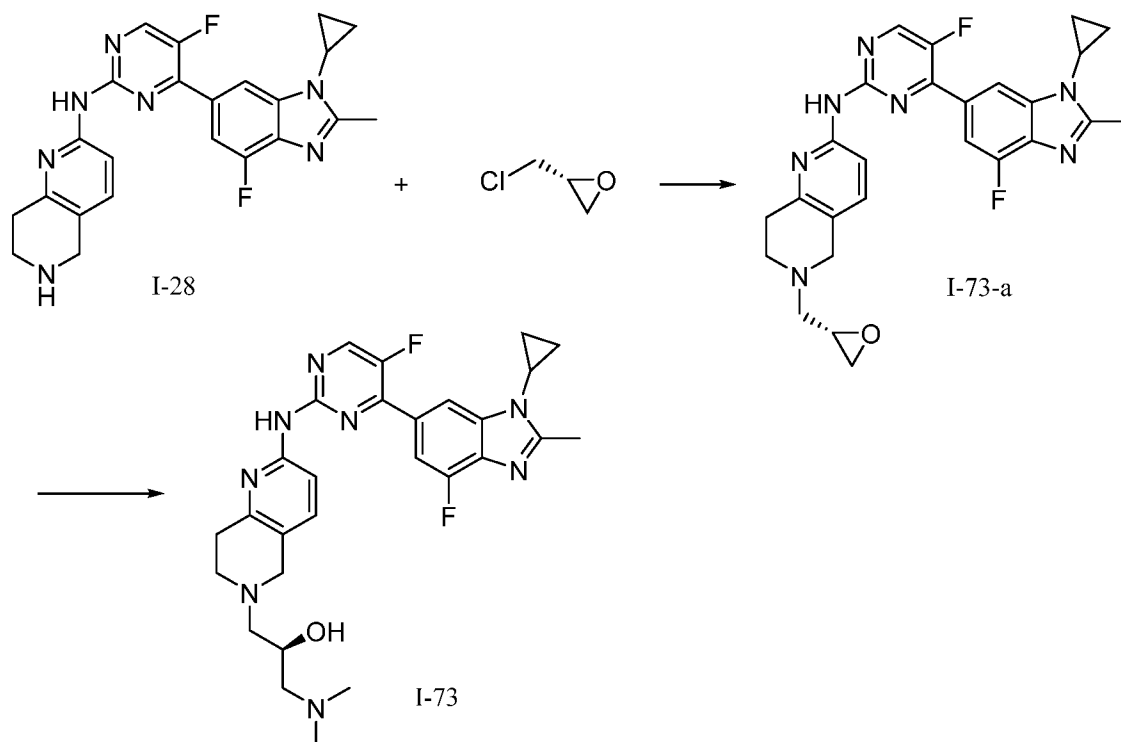
第二步:

将 3-(2-((5-氟-4-(4-氟-1-异丙基-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)嘧啶-2-基)胺基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯 (如式 I-72-a 所示的化合物) (170mg, 0.28 mmol) 溶于 5 mL 二氧六环中, 滴加 4N HCl 的二氧六环溶液 (1 mL), 于室温下搅拌 4 小时。减压蒸干溶剂, 加入饱和碳酸氢钠溶液, 用二氯甲烷萃取, 减压蒸干溶剂得到得如式 I-72-b 所示的化合物黄色固体 138 mg, 收率 97%。LC-MS: 504.9[M+H]⁺。

第三步:

将 N-(5-氟-4-(4-氟-1-异丙基-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)嘧啶-2-基)-6-(吡咯烷-3-基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-2-胺 (如式 I-72-b 所示的化合物) (138 mg, 0.27 mmol) 溶于 5 mL 二氧六环中, 加入氢氧化钠 (55 mg, 1.37 mmol) 和溴丙炔 (32 mg, 0.27 mmol), 于室温下搅拌 2 小时。减压蒸干溶剂, 残留物用硅胶柱层析纯化得如式 I-72 所示的化合物, 黄色固体 55 mg, 收率 38%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.43 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 8.23 (dd, *J* = 9.2, 4.8 Hz, 2H), 7.99 (s, 1H), 7.80 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.75 (dt, *J* = 14.0, 7.0 Hz, 1H), 3.69 (s, 2H), 3.49 (d, *J* = 2.2 Hz, 2H), 3.27 – 3.05 (m, 2H), 3.00 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 2.97 – 2.75 (m, 4H), 2.74 – 2.68 (m, 3H), 2.28 (t, *J* = 2.3 Hz, 1H), 2.20 (dd, *J* = 13.0, 6.3 Hz, 1H), 1.92 (dd, *J* = 12.9, 6.4 Hz, 2H), 1.73 (d, *J* = 7.0 Hz, 6H)。LC-MS: *m/z*: (M+H)⁺ = 542.9。

实施例 73:



第一步:

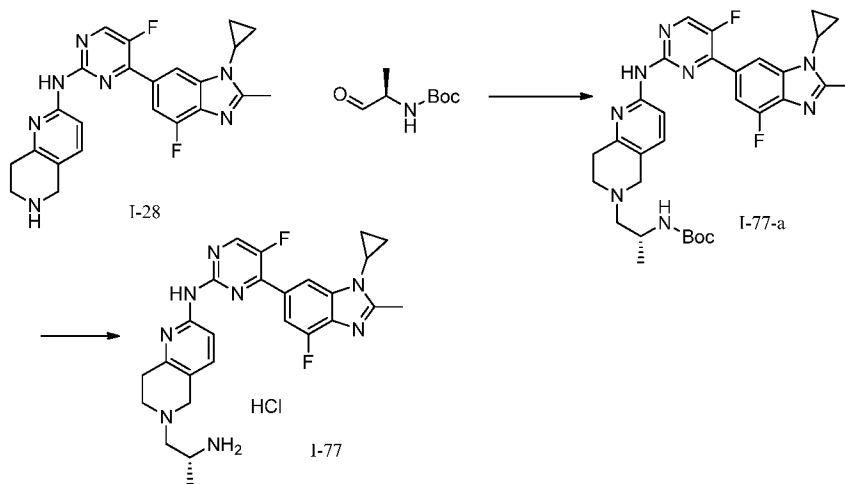
N-(5-氟-4-(7-氟-3-环丙基-2-甲基-苯并咪唑-5-基)嘧啶-2-基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-2-胺 (100 mg, 0.23 mmol) (如式 I-28 所示的化合物), 2 (R)-2-氯甲基环氧乙烷 (30 mg, 0.32 mmol) 和 DIPEA (100 mg, 0.77 mmol) 溶解到 N,N-二甲基甲酰胺 (4 ml) 中, 加热至 80°C 并搅拌 16 小时。反应液浓缩后经硅胶柱层析 (DCM/CH₃OH = 10/1) 纯化得如式 I-73-a 所示的化合物 (S)-N-(4-(1-环丙基-4-氟-2-甲基-1H-苯并咪唑-6-基)-5-氟嘧啶-2-基)-6-(环氧-2-基甲基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-2-胺 (30 mg), 浅黄色固体。LC-MS m/z : $(M+H)^+ = 490.2$ 。

第二步:

(S)-N-(4-(1-环丙基-4-氟-2-甲基-1H-苯并咪唑-6-基)-5-氟嘧啶-2-基)-6-(环氧-2-基甲基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-2-胺 (30 mg, 0.06 mmol) (如式 I-73-a 所示的化合物), 二甲胺 (10 mg, 0.22 mmol) 溶解到乙醇 (5 ml) 中, 加热至 60°C 并搅拌 4 小时。反应液浓缩后经硅胶柱层析 (DCM/CH₃OH = 10/1) 纯化得如式 I-73 所示的化合物 (S)-1-(2-((4-(1-环丙基-4-氟-2-甲基-1H-苯并咪唑-6-基)-5-氟嘧啶-2-基)氨基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-基)-3-(二甲基氨基)丙基-2-醇 (10 mg), 浅黄色固体。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.37 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 8.19 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.77-7.70 (m, 1H), 7.40 (d, $J = 8.6$ Hz,

1H), 4.35 (m, 1H), 3.77 (s, 2H), 3.23 (d, $J = 15.2$ Hz, 2H), 3.06-2.91 (m, 5H), 2.87 (s, 6H), 2.72-2.62 (m, 5H), 1.34-1.29 (m, 2H), 1.10 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H). LC-MS m/z : $(M+H)^+ = 534.9$.

实施例 77:



第一步:

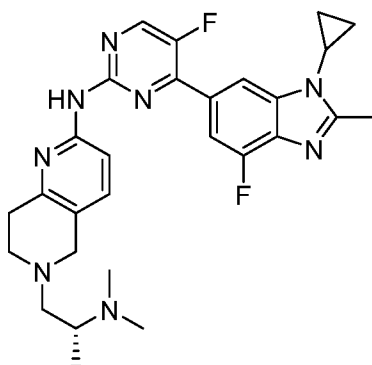
N-(5-氟-4-(7-氟-3-环丙基-2-甲基-苯并咪唑-5-基)嘧啶-2-基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-2-胺 (100 mg, 0.23 mmol) (如式 I-28 所示的化合物), N-Boc-D-丙氨酸 (100 mg, 0.58 mmol) 溶解到二氯甲烷中, 缓慢加入醋酸硼氢化钠 (200 mg, 0.94 mmol), 加热回流并搅拌 16 小时。反应液浓缩后经硅胶柱层析 (DCM/CH₃OH/NH₃.CH₃OH = 100/10/2) 纯化得如式 I-77-a 所示的化合物 N-(4-(3-叔丁基-N-((1R)-2-(2-((4-(3-环丙基-7-氟-2-甲基-苯并咪唑-5-基)-5-氟-嘧啶-2-基)氨基)-7,8-二氢-5H-1,6-萘啶-6-基)-1-甲基-乙基)碳酸酯 (60 mg), 浅黄色固体。LC-MS m/z : $(M+H)^+ = 591.2$ 。

第二步

叔丁基-N-((1R)-2-(2-((4-(3-环丙基-7-氟-2-甲基-苯并咪唑-5-基)-5-氟-嘧啶-2-基)氨基)-7,8-二氢-5H-1,6-萘啶-6-基)-1-甲基-乙基)碳酸酯 (60 mg, 0.2 mmol) (如式 I-77-a 所示的化合物) 溶解到二氯甲烷 (4 mL) 中, 加入盐酸的 1,2-二氧六环溶液 (4M, 1ml), 室温搅拌 4 小时, 浓缩后溶于二氯甲烷中, 室温搅拌 30 mins, 过滤然后干燥得如式 I-77 所示化合物 6-((2R)-氨基丙基)-N-(4-(3-环丙基-7-氟-2-甲基-苯并咪唑-5-基)-5-氟-嘧啶-2-基)-7,8-二氢-5H-1,6-萘啶-2-氨基盐酸盐 (60 mg), 淡黄色固体。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.98 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.27 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 8.22 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 4.75-4.44 (m, 2H), 4.08 (M, 1H), 3.95-3.82 (m, 1H), 3.80-3.73 (m, 2H), 3.67-3.48 (m, 4H), 3.04 (s, 3H), 1.54 (M, 5H), 1.42 - 1.34 (m, 2H).

LC-MS: m/z : $(M+H)^+ = 490.9$ 。

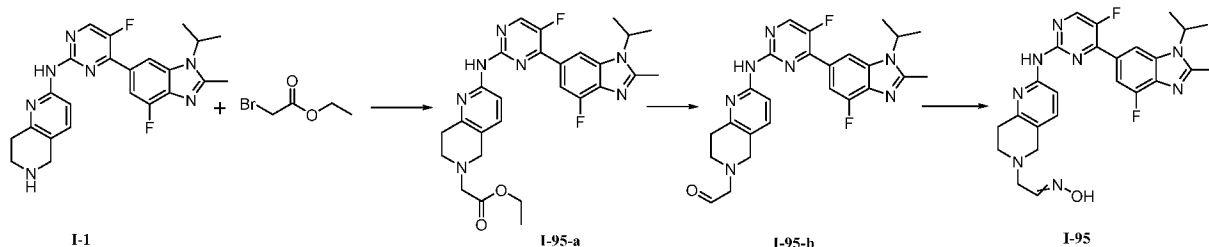
实施例 80:



I-80

6-((2R)-氨基丙基)-N-(4-(3-环丙基-7-氟-2-甲基-苯并咪唑-5-基)-5-氟-嘧啶-2-基)-7,8-二氢-5H-1,6-萘啶-2-胺 (50 mg, 0.21 mmol) (如式 I-77 所示的化合物) 溶解到甲醇 (6 mL) 中, 缓慢滴加甲醛水溶液 (20 mg, 0.67 mmol), 然后加入醋酸硼氢化钠 (50 mg, 0.24 mmol), 升温至 60°C 并搅拌 16 小时。浓缩经柱层析纯化 (DCM/CH₃OH/NH₃·CH₃OH=10/1/0.2) 得粗产物, 然后粗产物经制备液相纯化得如式 I-80 所示的化合物 N-(4-(3-环丙基-7-氟-2-甲基-苯并咪唑-5-基)-5-氟-嘧啶-2-基)-6-((2R)-2-(二甲基氨基丙基)-7,8-二氢-5H-1,6-萘啶-2-胺 (25 mg), 淡黄色固体。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.52 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.18 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 3.87 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H), 3.78-3.65 (m, 2H), 3.46 (m, 1H), 3.14-3.04 (m, 1H), 3.02-2.88 (m, 4H), 2.80 (s, 6H), 2.75 (s, 3H), 2.68 (m, 1H), 1.36 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.31 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.21-1.14 (m, 2H). LC-MS: m/z : $(M+H)^+ = 519.0$ 。

实施例 95:



第一步:

将碳酸钾 (75 mg, 0.55 mmol) 和 N-(5-氟-4-(4-氟-1-异丙基-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)嘧啶-2-基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-2-胺 (120 mg, 0.275 mmol) 加入到 15 mL N,N-二甲基甲酰胺中, 然后加入溴乙酸乙酯 (75 mg, 0.45 mmol), 所形成的混合物在室温下搅

拌过夜。将反应液减压蒸干,然后经硅胶柱层析纯化得如式 I-95-a 所示化合物 2-(2-((5-氟-4-(4-氟-1-异丙基-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)嘧啶-2-基)氨基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-基)乙酸乙酯(100mg),浅黄色固体。LC-MS: m/z : $(M+H)^+ = 522$

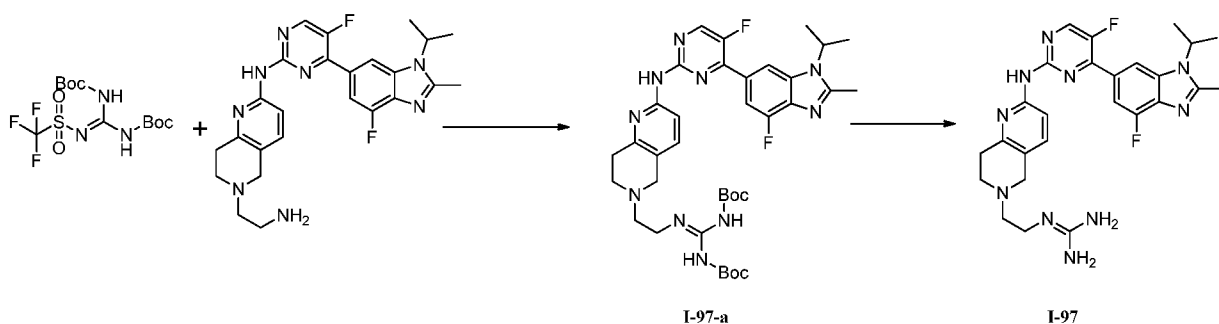
第二步:

将 2-(2-((5-氟-4-(4-氟-1-异丙基-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)嘧啶-2-基)氨基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-基)乙酸乙酯溶解在 15ml 干燥的二氯甲烷中,在-78 度下加入 2ml 的 DIBAL-H(1mol/L 在甲苯中的溶液),在这个温度下搅拌 3h。然后用甲醇淬灭,再加入 2ml 饱和氯化铵,室温搅拌 10 分钟,有机层用硫酸钠干燥,然后浓缩得如式 I-95-b 所示化合物 2-(2-((5-氟-4-(4-氟-1-异丙基-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)嘧啶-2-基)氨基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-基)乙醛,粗产物未经纯化直接用于下一步。LC-MS: m/z : $(M+H)^+ = 478$

第三步:

将 2-(2-((5-氟-4-(4-氟-1-异丙基-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)嘧啶-2-基)氨基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-基)乙醛(80mg,0.167mmol),乙酸钠(100mg,0.73mmol)和盐酸羟胺(70mg,1mmol)加入到 15ml 乙醇中加热到 80 度搅拌 2h。将反应液减压蒸干,然后经硅胶柱层析纯化得如式 I-95 所示化合物 2-(2-((5-氟-4-(4-氟-1-异丙基-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)嘧啶-2-基)氨基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-基)乙醛肟(28mg),浅黄色固体。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.48 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 8.28 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 8.22 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 7.55 – 7.42 (m, 1.44H), 6.90 (t, $J = 4.5$ Hz, 0.3H), 4.89 – 4.83 (m, 1H), 3.71 (d, $J = 10.8$ Hz, 2H), 3.58 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 3.36 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 3.06 – 2.89 (m, 4H), 2.69 (s, 3H), 1.74 (t, $J = 6.5$ Hz, 6H).LC-MS: m/z : $(M+H)^+ = 493$

实施例 97:



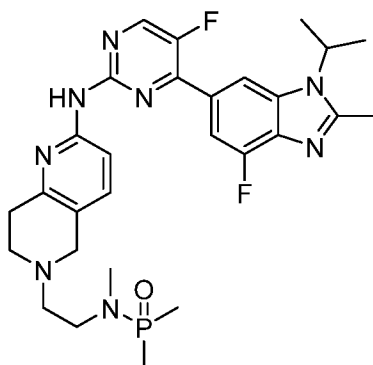
第一步:

将叔丁基-N- [N-叔丁氧羰基-N' - (三氟甲基磺酰基) 甲脒基]氨基甲酸(80mg, 0.21mmol), 6- (2-氨基乙基) -N- (5-氟-4- (4-氟-1-异丙基-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基) 嘧啶-2-基) -5, 6,7,8-四氢-1,6-二氮杂萘-2-胺盐酸盐(100mg,0.21mol)和三乙胺(0.5ml)加入到 15ml N, N-二甲基甲酰胺中, 室温搅拌过夜。将反应液减压蒸干, 然后经硅胶柱层析纯化得如式 I-97-a 所示化合物叔丁基-N- [N-叔丁氧羰基-N' - [2- [2 - [[5-氟-4- (7-氟-3-异丙基-2-甲基苯并咪唑-5-基) 嘧啶-2-基]氨基] -7,8-二氢-5H-1,6-萘啶-6-基]乙基]甲脒基]氨基甲酸 (130mg), 浅黄色固体。LC-MS: m / z: (M+H)⁺= 721

第二步:

将叔丁基-N- [N-叔丁氧羰基-N' - [2- [2 - [[5-氟-4- (7-氟-3-异丙基-2-甲基苯并咪唑-5-基) 嘧啶-2-基]氨基] -7,8-二氢-5H-1,6-萘啶-6-基]乙基]甲脒基]氨基甲酸(120mg,0.166mmol) 加入到 5ml 的二氯甲烷中,在冰浴下加入 5ml 三氟醋酸。室温搅拌 3h。减压蒸干溶剂, 然后经制备高效液相分离纯化, 得如式 I-97 所示化合物 2- (2- (2 - ((5-氟-4- (4-氟-1-异丙基-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基) 嘧啶-2-基) 氨基) - 7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H) - 基) 乙基) 胍 (50mg), 浅黄色固体。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.53 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 8.32 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.16 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 4.93 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 3.73 (s, 2H), 3.48 – 3.41 (m, 2H), 2.97 (s, 4H), 2.84 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 2.71 (s, 3H), 1.73 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H)。LC-MS: m / z: (M+H)⁺= 521

实施例 107:

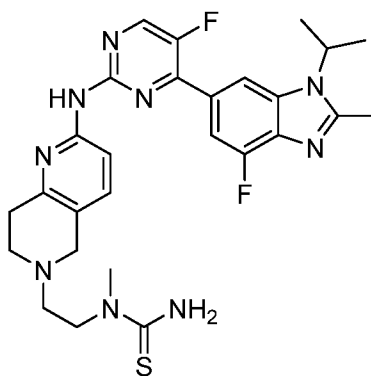


I-107

将三乙胺 (0.5ml)和 N- (5-氟-4- (4-氟-1-异丙基-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基) 嘧啶-2-基) -6- (2- (甲基氨基) 乙基基) -5,6,7,8-四氢-1,6-二氮杂萘-2-胺盐酸盐 (100mg, 0.203mmol) 加入到 15ml 干燥的二氯甲烷中, 然后加入二甲基氯化膦 30mg, 0.2667 mmol), 所形成的混合物在室温下搅拌 3h。将反应液减压蒸干, 经硅胶柱层析

(DCM/CH₃OH/NH₃·CH₃OH=10/1/0.2) 纯化得如式 I-107 所示的化合物 N-(2-(2-(5-氟-4-(4-氟-1-异丙基-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)嘧啶-2-基)氨基)-6-(2-(甲基氨基)乙基)-5,6,7,8-四氢-1,6-二氮杂萘-2-胺)乙基)-N, P, P-二甲基膦酰胺 (40mg), 浅黄色固体。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.44 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 8.22 (dd, *J* = 17.5, 9.9 Hz, 3H), 7.78 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.83-4.67 (m, 1H), 3.77 (s, 2H), 3.29 (dd, *J* = 15.9, 7.0 Hz, 2H), 3.00 (s, 4H), 2.83-2.77 (m, 2H), 2.72 (d, *J* = 11.8 Hz, 6H), 1.74 (t, *J* = 9.7 Hz, 6H), 1.50 (d, *J* = 13.2 Hz, 6H). LC-MS: *m/z*: (M+H)⁺ = 569。

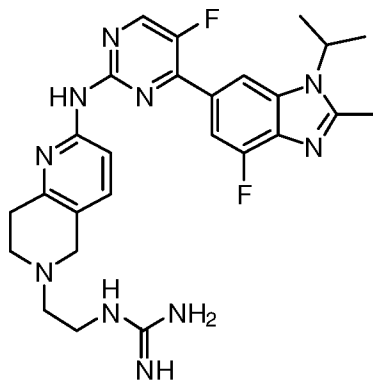
实施例 110:



I-110

将 N-(5-氟-4-(4-氟-1-异丙基-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)嘧啶-2-基)-6-(2-(甲基氨基)乙基)-5,6,7,8-四氢-1,6-二氮杂萘-2-胺盐酸盐(100mg, 0.2mmol), 二异丙基乙胺(0.5ml)和硫羰基二咪唑(74mg, 0.41mmol)加入到 15ml N, N-二甲基甲酰胺中, 在 50 度搅拌 3h。将反应混合物冷却到室温, 10ml 氨水加入到上述反应物, 室温搅拌过夜。将反应液减压蒸干, 然后经硅胶柱层析纯化得如式 I-110 所示化合物 1-(2-(2-(5-氟-4-(4-氟-1-异丙基-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)嘧啶-2-基)氨基)-6-(2-(甲基氨基)乙基)-5,6,7,8-四氢-1,6-二氮杂萘-2-胺)乙基)-1-甲基硫脲 (24mg), 浅黄色固体。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.95 (s, 1H), 8.68 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.07 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 4.85 (dt, *J* = 13.9, 7.0 Hz, 1H), 3.64 (s, 2H), 3.11 (d, *J* = 19.9 Hz, 2H), 2.86 (d, *J* = 11.9 Hz, 4H), 2.72 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.65 (s, 3H), 1.64 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H). LC-MS: *m/z*: (M+H)⁺ = 552

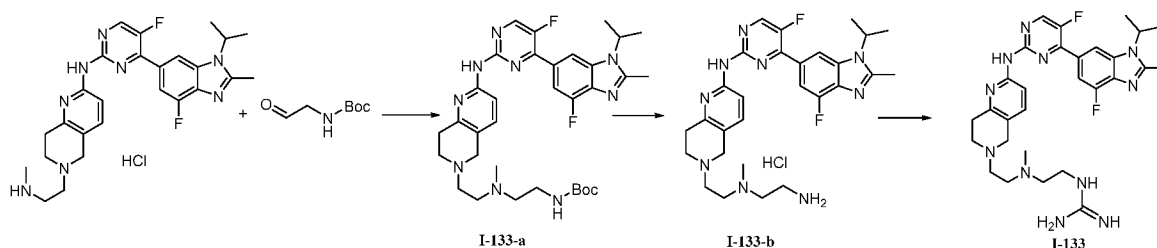
实施例 132:



I-132

将 6-(2-氨基乙基)-N-(5-氟-4-(4-氟-1-异丙基-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)嘧啶-2-基)-5,6,7,8-四氢-1,6-二氮杂萘-2-胺盐酸盐(120mg,0.25mol)和 1H-吡唑-1-甲脒盐酸盐(73mg, 0.5mmol)溶解在 N,N-二甲基甲酰胺(5ml)中,然后加入二异丙基乙胺(350 mg, 2.7mmol),所形成的混合物在室温下搅拌过夜。减压蒸干溶剂,然后经制备高效液相分离纯化得到如式 I-132 所示化合物 1-(2-(2-(5-氟-4-(4-氟-1-异丙基-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)嘧啶-2-基)氨基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-基)乙基)胍(28mg),浅黄色固体。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.51 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.38 (s, 2H), 8.29 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.93 (d, J = 7.0 Hz, 0H), 3.69 (s, 0H), 3.45 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.93 (s, 4H), 2.82 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.69 (s, 3H), 1.72 (d, J = 6.9 Hz, 6H).LC-MS: m/z : (M+H)⁺=521.

实施例 133:



第一步:

将N-(5-氟-4-(4-氟-1-异丙基-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)嘧啶-2-基)-6-(2-(甲基氨基)乙基)-5,6,7,8-四氢-1,6-二氮杂萘-2-胺盐酸盐(90mg,0.15mmol),叔丁基(2-氧代乙基)氨基甲酸(50mg,0.31mmol)和三乙胺(1ml)加入到25ml的二氯甲烷中,然后加入醋酸硼氢化钠(65mg, 0.3mmol).所形成的反应混合物在室温下搅拌过夜.将反应液减压蒸干,残留物用硅胶柱层析纯化得如式I-133-a所示化合物(2-(2-(2-(5-氟-4-(4-氟-1-异丙基-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)嘧啶-2-基)氨基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-基)乙基)胍

乙基) (甲基) 氨基) 乙基) 氨基甲酸叔丁酯 (80mg), 浅黄色固体。LC-MS: m/z : $(M+H)^+=636$.

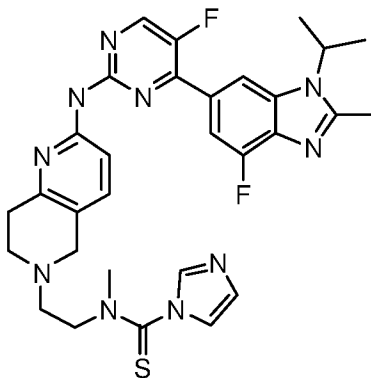
第二步:

将 2 - ((2 - ((5-氟-4-(4-氟-1-异丙基-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基) 嘧啶-2-基) 氨基) -7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H) - 基) 乙基) (甲基) 氨基) 乙基) 氨基甲酸叔丁酯 (90mg, 0.14mmol) 溶解在甲醇(3ml)中, 加入 4ml 4mol/L 盐酸 1,4-二氧六环, 所形成的溶液在室温反应 2h。上述反应混合物减压蒸干得如式 I-133-b 所示化合物 N1-((2 - ((5-氟-4-(4-氟-1-异丙基-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基) 嘧啶-2-基) 氨基) -7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H) - 基) 乙基) -N1 二甲基乙烷-1,2-二胺盐酸盐 (80mg), 白色固体。LC-MS: m/z : $(M+H)^+=536$

第三步:

将 N1-((2 - ((5-氟-4-(4-氟-1-异丙基-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基) 嘧啶-2-基) 氨基) -7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H) - 基) 乙基) -N1 二甲基乙烷-1,2-二胺盐酸盐 (80mg, 0.15mmol) 和 1H-吡唑-1-甲脒盐酸盐 (45mg, 0.3mmol) 溶解在 N,N-二甲基甲酰胺 (5ml), 然后加入二异丙基乙胺 (350 mg, 2.7mmol), 所形成的混合物在室温下搅拌过夜。减压蒸干溶剂, 然后经过制备高效液相分离纯化, 得如式 I-133 所示化合物 1-((2 - ((2 - ((5-氟-4-(4-氟-1-异丙基-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基) 嘧啶-2-基) 氨基) -7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H) - 基) 乙基) (甲基) 氨基) 乙基) 胍 (29mg), 浅黄色固体。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.54 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.31 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 8.22 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 4.93 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.37 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H), 3.21 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.07 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H), 3.02 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 2.86 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 2.77 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 1.73 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H). LC-MS: m/z : $(M+H)^+=578$

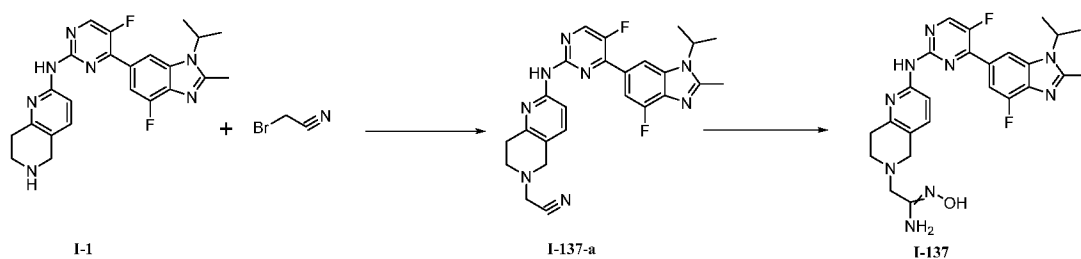
实施例 135:



I-135

将N-(5-氟-4-(4-氟-1-异丙基-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)嘧啶-2-基)-6-(2-(甲基氨基)乙基)-5,6,7,8-四氢-1,6-二氮杂萘-2-胺盐酸盐(100mg,0.2mmol), 二异丙基乙胺(0.5ml)和硫羰基二咪唑(74mg,0.41mmol)加入到15ml N, N-二甲基甲酰胺中, 在50摄氏度搅拌3h.将反应混合物冷却到室温, 30ml甲醇加入到上述反应物,室温搅拌过夜.将反应液减压蒸干, 经硅胶柱层析纯化得如式I-135所示化合物N-(2-(2-((5-氟-4-(4-氟-1-异丙基-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)嘧啶-2-基)氨基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-基)乙基)-N-甲基-1H-咪唑-1-硫代甲酰胺(21mg), 浅黄色固体。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.09 (s, 1H), 8.71 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.16 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.70 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 5.37 (s, 2H), 4.90 – 4.76 (m, 1H), 3.89 – 3.75 (m, 2H), 3.55 (d, *J* = 3.7 Hz, 4H), 3.05 – 2.95 (m, 5H), 2.65 (s, 3H), 1.60 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H).LC-MS: *m/z*: (M+H)⁺ = 603

实施例 137:



第一步:

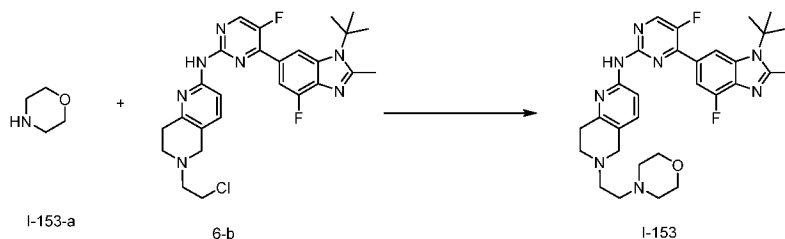
将二异丙基乙胺 (0.5ml)和N-(5-氟-4-(4-氟-1-异丙基-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)嘧啶-2-基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-2-胺 (132 mg, 0.3mmol) 加入到15ml N, N-二甲基甲酰胺中, 然后加入溴乙腈 (72mg, 0.6mmol), 所形成的混合物在室温下搅拌2h。将反应液减压蒸干, 然后经硅胶柱层析纯化得如式I-137-a所示化合物2-(2-((5-氟-4-(4-

氟-1-异丙基-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基) 嘧啶-2-基) 氨基) -7,8-二氢-1,6-萘啶-6 (5H) - 基) 乙腈 (120mg), 浅黄色固体。LC-MS: m/z : $(M+H)^+ = 475$

第二步:

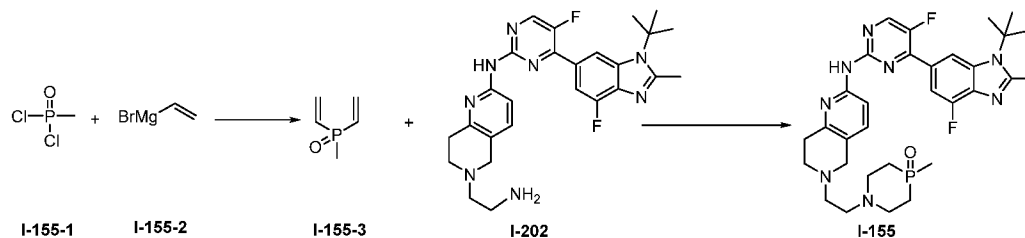
将2-(2-(5-氟-4-(4-氟-1-异丙基-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基) 嘧啶-2-基) 氨基) -7,8-二氢-1,6-萘啶-6 (5H) - 基) 乙腈(120mg, 0.253mmol)加入到20ml乙醇和20ml四氢呋喃组成的混合溶剂,然后加入0.5ml的50%的羟胺水溶液,在80度搅拌过夜。将反应液减压蒸干,然后经硅胶柱层析纯化得如式I-137所示化合物2-(2-(5-氟-4-(4-氟-1-异丙基-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基) 嘧啶-2-基) 氨基) -7,8-二氢-1,6-萘啶-6 (5H) - 基) -N'-羟基乙脒 (85mg), 浅黄色固体。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.47 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H), 8.27 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 8.19 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.87 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.64 (s, 2H), 3.20 (s, 2H), 2.96 (d, $J = 5.2$ Hz, 2H), 2.88 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.69 (s, 3H), 1.73 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H).LC-MS: m/z : $(M+H)^+ = 508$

实施例: 153



在室温及氩气保护下,在干燥的烧瓶中依次加入N-[4-(3-叔丁基-7-氟-2-甲基-苯并咪唑-5-基)-5-氟-嘧啶-2-yl]-6-(2-氯乙基)-7,8-二氢-5H-1,6-萘啶-2-胺 (50 mg, 0.09766 mmol)(如式3-c所示化合物),无水乙腈(1 mL)和吗啉(85mg, 0.9766 mmol)。将反应混合物加热到80 °C并搅拌12小时。LCMS显示反应完毕。反应混合物冷却到室温并用旋转蒸发仪浓缩。得到的残留物用制备TLC (硅胶, 二氯甲烷/甲醇 = 10: 1, v/v)纯化得到如I-153所示的黄色固体化合物 N-[4-(3-叔丁基-7-氟-2-甲基-苯并咪唑-5-基)-5-氟-嘧啶-2-基]-6-(2-二乙基氨基乙基)-7,8-二氢-5H-1,6-萘啶-2-胺 (12.8 mg, 0.0227 mmol),淡黄色固体。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.41 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 8.38 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 8.32 (br.s, 1H), 8.24 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 3.84 – 3.68 (m, 6H), 3.02 – 2.93 (m, 4H), 2.87 (s, 3H), 2.85 – 2.79 (m, 2H), 2.75 – 2.69 (m, 2H), 2.66 – 2.59 (m, 4H), 1.90 (s, 9H)。LC-MS m/z : $(M+H)^+ = 563.40$ 。

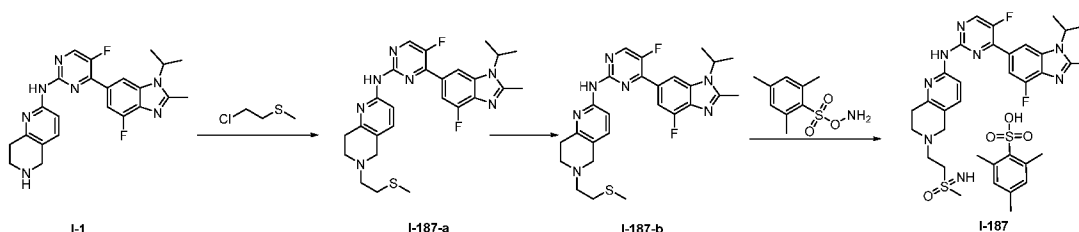
实施例: 155

**第一步:**

将乙烯基溴化镁(25ml,0.7mmol/L)在-78 度的条件下多于半小时的时间加入到甲基膦酰二氯(1g,7.52mmol)在四氢呋喃的溶液中。所形成的混合溶液在此温度下搅拌 3.5 小时。然后升温至 0 度,继续搅拌 1 小时。用 20ml 饱和的氯化铵溶液淬灭该反应。所得混合物通过一段硅胶柱过滤,并用 10% 7M 氨甲醇在二氯甲烷中的溶液进行洗脱。所得滤液浓缩得粗品,无色粘稠状液体。0.1g, 收率 10%。直接用于下一步。LC-MS m/z: (M+H)⁺=117

第二步:

将甲基二乙烯基氧化膦(20mg, 0.17mmol)和 6-(2-氨基乙基)-N-(4-(1-(叔丁基)-4-氟-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-5-氟嘧啶-2-基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-2-胺(50mg, 0.1mmol)加入到四氢呋喃(6ml)和水(2ml)的混合溶剂中,然后加入 0.5ml 三乙胺,加热回流过夜。上述反应混合物减压蒸干,过柱(甲醇: 二氯甲烷=0—20%),所得粗产物通过制备高效液相分离纯化,得到 1-(2-(2-(4-(1-(叔丁基)-4-氟-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-5-氟嘧啶-2-基)氨基)-7,8-二氢-1,6-二氮杂萘-6(5H)-基)乙基)-4-甲基-1,4-氮杂磷杂环己烷 4-氧化物(8mg)黄色固体,收率 12%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.43 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 8.26 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.74 (s, 2H), 2.98 (s, 6H), 2.83 (m, 9H), 1.95 (t, 13H), 1.57 (d, J = 12.9 Hz, 3H)。LC-MS m/z: (M+H)⁺=609

实施例: 187**第一步:**

将N-(5-氟-4-(4-氟-1-异丙基-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)嘧啶-2-基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-2-胺(400mg, 0.918mmol)和二异丙基乙胺(1ml)加入到10ml N, N-二甲基甲酰胺

胺和20ml 乙腈组成的混合溶剂中，然后加入2-氯乙基甲基硫醚(0.6ml)，70度搅拌过夜。再加入2-氯乙基甲基硫醚(0.6ml)，70度搅拌过夜。将上述混合物减压浓缩，经硅胶柱层析纯化得如式所示化合物N-(5-氟-4-(4-氟-1-异丙基-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)嘧啶-2-基)-6-(2-(甲硫基)乙基)-5,6,7,8-四氢-1,6-二氮杂萘-2-胺(210mg)，黄色固体。

LC-MS: m/z : $(M+H)^+ = 510$

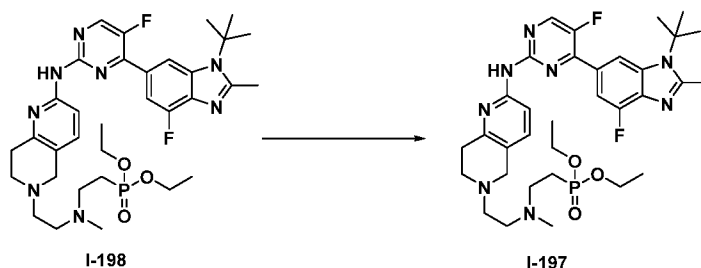
第二步:

将N-(5-氟-4-(4-氟-1-异丙基-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)嘧啶-2-基)-6-(2-(甲硫基)乙基)-5,6,7,8-四氢-1,6-二氮杂萘-2-胺(100 mg, 0.1962 mmol)加入到10ml二氯甲烷中，然后加入间氯过氧苯甲酸(42 mg, 0.188 mmol)，室温搅拌过夜。将上述混合物减压浓缩，经硅胶柱层析纯化得如式I-187-b所示化合物N-(5-氟-4-(4-氟-1-异丙基-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)嘧啶-2-基)-6-(2-(甲基磺酰基)乙基)-5,6,7,8-四氢-1,6-二氮杂萘-2-胺(80mg)浅黄色固体。LC-MS: m/z : $(M+H)^+ = 526$

第三步:

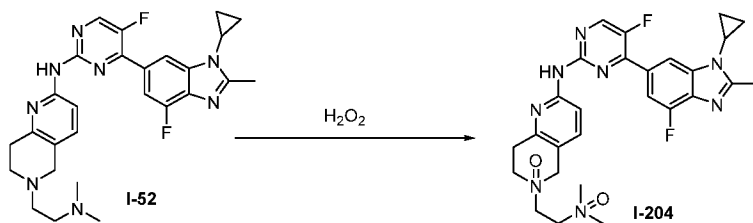
将N-(5-氟-4-(4-氟-1-异丙基-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)嘧啶-2-基)-6-(2-(甲基磺酰基)乙基)-5,6,7,8-四氢-1,6-二氮杂萘-2-胺(90mg, 0.17mmol)和2-[(氨基氧基)磺酰]-1,3,5-三甲基苯(60mg, 0.28mmol)加入到10ml二氯甲烷和10ml 乙腈组成的混合物溶剂中，室温搅拌过夜。减压蒸干溶剂，所得粗产物通过制备高效液相分离纯化，得如式I-187所示化合物N-[5-氟-4-(7-氟-3-异丙基-2-甲基苯并咪唑-5-基)嘧啶-2-基]-6-[2-(甲基磺酰亚胺)乙基]-7,8-二氢-5H-1,6-萘啶-2-胺; 2,4,6-三甲基苯磺酸盐(30mg)，浅黄色固体。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.56 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 8.40 – 8.29 (m, 2H), 7.79 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.88 (s, 2H), 4.92 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 4.78 (s, 1H), 4.07 (s, 4H), 3.76 – 3.61 (m, 1H), 3.52 – 3.39 (m, 2H), 3.28 (dd, $J = 14.5, 9.5$ Hz, 1H), 2.82 (d, $J = 3.3$ Hz, 3H), 2.71 (s, 3H), 2.63 (s, 6H), 2.24 (s, 3H), 1.73 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H). LC-MS: m/z : $(M+H)^+ = 541$

实施例: 197



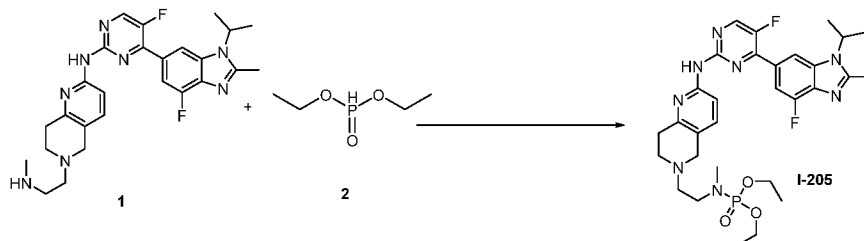
将(2-((2-(2-(4-(1-(叔丁基)-4-氟-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-5-氟嘧啶-2(5H)-基)乙基)(甲基氨基)乙基)膦酸二乙酯(100mg, 0.15mmol)加入到10ml二氯甲烷中, 然后加入三甲基碘硅烷(0.2 mL), 所形成的混合物室温搅拌过夜。上述反应混合物减压蒸干, 所得粗产物通过制备高效液相分离纯化, 得到(2-((2-(2-(4-(1-(叔丁基)-4-氟-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)-5-氟嘧啶-2(5H)-基)氨基)-7,8-二氢-1,6-萘啶-6(5H)-基)乙基)(甲基氨基)乙基)膦酸(50mg)浅黄色固体, 收率54%。¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.47 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.75 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.87 (s, 2H), 3.24 (m, 4H), 3.13 – 3.00 (m, 6H), 2.85 (s, 3H), 2.80 (s, 3H), 2.04 – 1.82 (m, 12H). LC-MS: m/z : (M+H)⁺=615

实施例: 204



将N-(4-(3-环丙基-7-氟-2-甲基-苯并咪唑-5-基)-5-氟-嘧啶-2-基) 6-(2-二甲氨基乙基)-7,8-二氢-5H-1,6-萘啶-2-胺(100 mg, 0.198mmol)溶解到双氧水(5ml)中, 室温搅拌约1小时, 加入亚硫酸钠水溶液淬灭反应, 减压蒸馏除水, 固体用二氯甲烷和甲醇的混合溶剂溶解, 过滤, 滤液经高效液相制备得如图I-205所示化合物2-(2-((4-(3-环丙基-7-氟-2-甲基-苯并咪唑-5-基) 5-氟-嘧啶-2-基)氨基) 6-氧代-7,8-二氢-5H-1,6-萘啶-6-基) N,N-二甲基-乙氨基氧(30mg), 淡黄色固体。¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.61-8.47 (br, 2H), 8.02 (s, 1H), 7.52-7.30 (br, 2H), 4.60-4.40 (br, 4H), 4.14-3.85 (m, 2H), 3.56-3.70 (br, 4H), 3.48-3.35 (m, 2H), 3.02-2.85 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 1.30-1.15 (m, 2H), 1.05-0.84 (m, 2H). LC-MS: m/z : (M+H)⁺= 537

实施例: 205

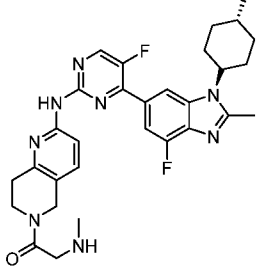
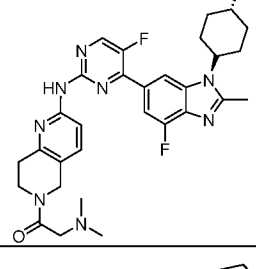
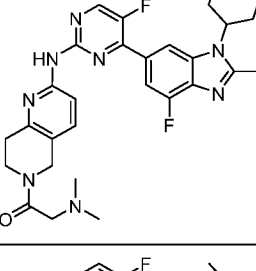
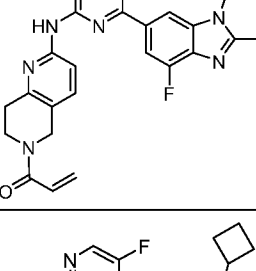
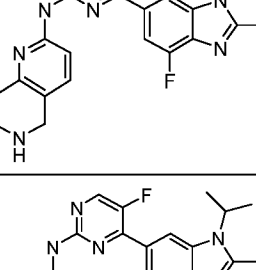
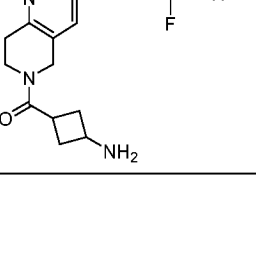


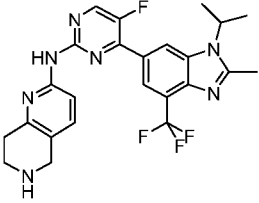
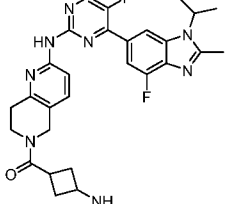
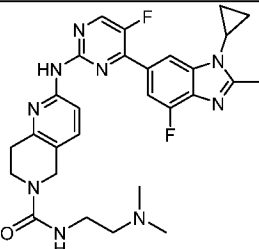
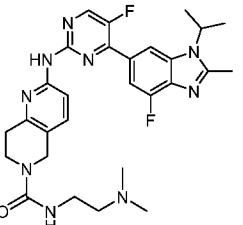
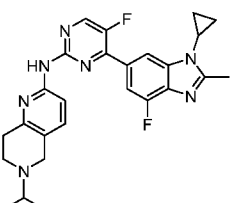
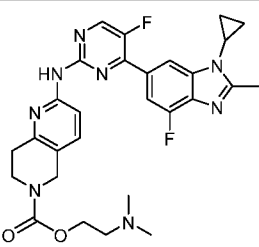
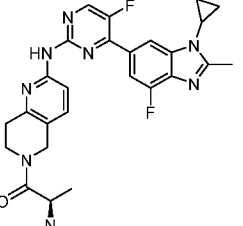
将磷酸二乙酯(50mg,0.36mmol), 三乙胺(0.5ml)和 N-(5-氟-4-(4-氟-1-异丙基-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)嘧啶-2-基)-6-(2-(甲基氨基)乙基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-2-胺(120mg,0.24mmol) 加入到有 10ml 乙腈,10ml 四氯化碳和 5ml 二氯甲烷组成的混合溶剂中,室温搅拌过夜.上述反应混合物过滤,滤液减压蒸干,所得粗产物通过制备高效液相分离纯化,得到 (2-(2-(5-氟-4-(4-氟-1-异丙基-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)嘧啶-2-基)氨基)-7,8-二氢-1,6-二氮杂萘-6(5H)-基)乙基)(甲基)氨基磷酸酯(90mg),浅黄色固体,收率 58%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.44 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 8.28 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.23 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 4.76 (dd, *J* = 13.9, 6.9 Hz, 1H), 4.10 – 3.99 (m, 4H), 3.94 (dt, *J* = 14.2, 6.8 Hz, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.38 (m, 2H), 3.05 (s, 3H), 2.86 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.76 – 2.69 (m, 5H), 1.74 (d, *J* = 7.1 Hz, 6H), 1.37 – 1.27 (t, 6H).

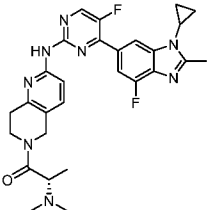
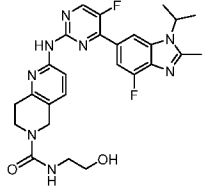
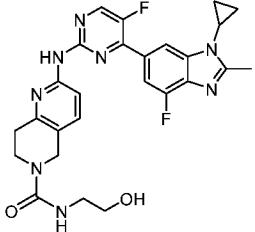
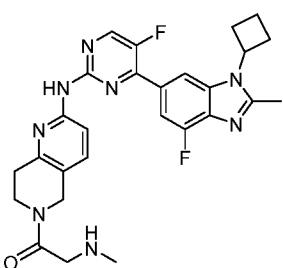
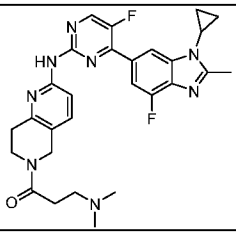
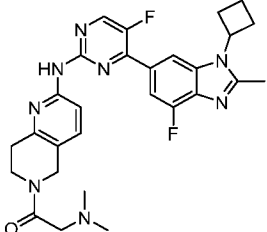
LC-MS *m/z*: (M+H)⁺ = 607。

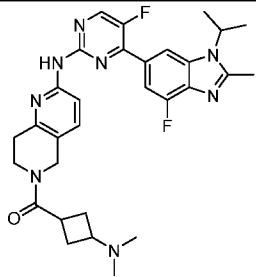
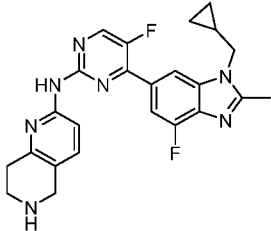
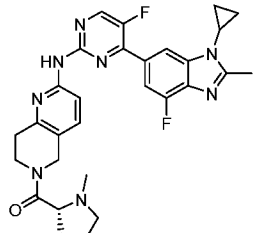
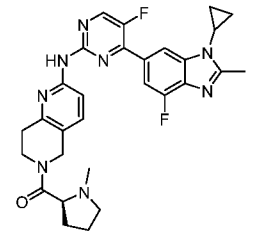
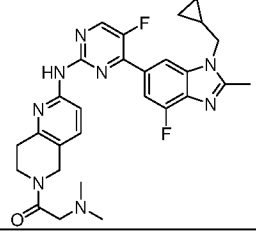
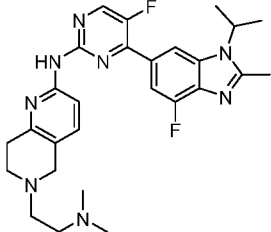
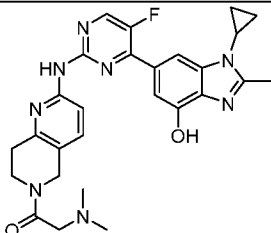
表 1, 实施例列表

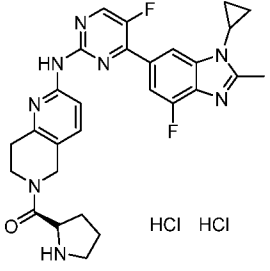
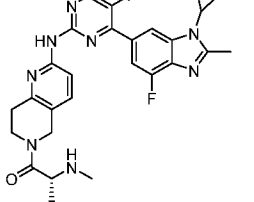
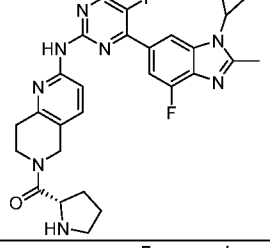
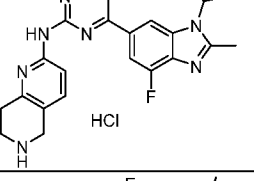
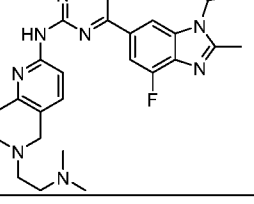
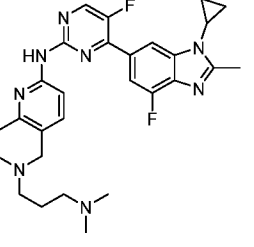
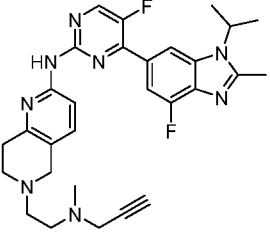
实施例	结构	表征数据	方法
24		白色粉末 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.05 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.14 (t, <i>J</i> = 11.4 Hz, 1H), 7.71 (d, <i>J</i> = 11.9 Hz, 1H), 7.65 – 7.56 (m, 1H), 4.86 (t, <i>J</i> = 5.4 Hz, 1H), 4.68 (d, <i>J</i> = 40.6 Hz, 2H), 3.90 – 3.80 (m, 2H), 3.62 (d, <i>J</i> = 18.6 Hz, 4H), 3.42 (d, <i>J</i> = 40.8 Hz, 4H), 2.88 (d, <i>J</i> = 55.2 Hz, 3H), 2.66 (s, 4H), 1.65 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 7H). LC-MS: <i>m/z</i> : (M+H) ⁺ = 563.2。	I-5
25		黄色粉末 ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.47 (d, <i>J</i> = 51.2 Hz, 2H), 8.27 (s, 1H), 7.81 (d, <i>J</i> = 12.6 Hz, 1H), 7.64 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 4.80 – 4.58 (m, 1H), 4.42 (s, 1H), 4.15 – 3.80 (m, 2H), 3.41 (d, <i>J</i> = 25.8 Hz, 2H), 3.00 (d, <i>J</i> = 31.7 Hz, 2H), 2.82 (s, 6H), 2.75 (s, 3H), 1.53 (s, 2H), 1.33 (d, <i>J</i> = 20.5 Hz, 3H), 1.19 (s, 2H). LC-MS: <i>m/z</i> : (M+H) ⁺ = 533.2。	I-22
33		黄色固体, 收率 98%。 ¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.78 (d, <i>J</i> = 3.3 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.06 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.89 (d, <i>J</i> = 11.5 Hz, 1H), 7.74 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 4.50 (s, 1H), 4.28 (s, 2H), 3.50 (t, <i>J</i> = 6.1 Hz, 2H), 3.11 (t, <i>J</i> = 6.3 Hz, 2H), 2.79 (s, 3H), 2.22 (d, <i>J</i> = 10.4 Hz, 2H), 2.07 – 1.95 (m, 2H), 1.86 (d, <i>J</i> = 12.2 Hz, 2H), 1.52 (d, <i>J</i> = 22.4 Hz, 1H), 1.27 (d, <i>J</i> = 12.2 Hz, 2H), 0.96 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H). LC-MS: <i>m/z</i> : (M+H) ⁺ = 489.9.	制备例 4

34		黄色固体, 收率 94%。 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.01 (br, 2H), 8.70 (d, <i>J</i> = 3.8 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.17 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 7.78 – 7.51 (m, 2H), 4.64 (d, <i>J</i> = 32.0 Hz, 2H), 4.39 (s, 1H), 4.17 (d, <i>J</i> = 19.2 Hz, 2H), 3.80 (dt, <i>J</i> = 56.6, 5.8 Hz, 2H), 2.91 (d, <i>J</i> = 44.2 Hz, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.58 (d, <i>J</i> = 3.1 Hz, 3H), 2.24 (d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 2H), 1.92 (dd, <i>J</i> = 28.7, 12.4 Hz, 3H), 1.52 (s, 1H), 1.34 – 1.21 (m, 2H), 1.04 – 0.90 (m, 3H). LC-MS: <i>m/z</i> : (M+H) ⁺ = 560.9.	I-4
35		固体, ¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ=10.08-10.10 (m, 1H), 8.70 (d, 1H, <i>J</i> = 4 Hz), 8.29 (s, 1H), 8.13-8.17 (m, 1H), 7.68 (d, 1H, <i>J</i> = 12.4 Hz), 7.54-7.59 (m, 1H), 4.73 (s, 1H), 4.61 (s, 1H), 4.35-4.38 (m, 1H), 3.79-3.87 (m, 2H), 2.90-2.94 (m, 1H), 2.79-2.82 (m, 1H), 2.66 (s, 4H), 2.22-2.29 (m, 8H), 1.86-1.97 (m, 4H), 1.21-1.29 (m, 3H), 0.95-0.99 (m, 3H). LC-MS: <i>m/z</i> : (M+H) ⁺ = 575.2。	I-5
36		固体, ¹ H-NMR(400 MHz, CDCl ₃) δ=8.44 (d, 1H, <i>J</i> = 3.6 Hz), 8.31 (d, 1H, <i>J</i> = 8.4 Hz), 8.20-8.22 (m, 1H), 7.98-8.03 (m, 1H), 7.76-7.81 (m, 1H), 7.46-7.50 (m, 1H), 4.74-4.80 (m, 2H), 4.22-4.29 (m, 1H), 3.92-3.98 (m, 2H), 3.29 (s, 2H), 2.94-3.02 (m, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.37 (s, 6H), 2.22-2.33 (m, 2H), 2.02-2.08 (m, 4H), 1.86-1.92 (m, 1H), 1.53-1.59 (m, 2H). LC-MS: <i>m/z</i> : (M+H) ⁺ = 561.2.	I-5
38		固体, ¹ H-NMR(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ=10.12-10.14 (m, 1H), 8.70 (d, 1H, <i>J</i> = 4 Hz), 8.32 (s, 1H), 8.14 (d, 1H, <i>J</i> = 8 Hz), 7.58-7.72 (m, 2H), 6.90-6.98 (m, 1H), 6.18 (dd, 1H, <i>J</i> = 16.8 Hz, 2 Hz), 5.75 (dd, 1H, <i>J</i> = 10.4 Hz, 2.4 Hz), 4.82-4.88 (m, 1H), 4.68-4.79 (m, 2H), 3.87-3.92 (m, 2H), 2.84-2.92(m, 2H), 2.66(s, 3H), 1.64 (d, 6H, <i>J</i> = 7.2 Hz), 1.24 (s, 3H). LC-MS: <i>m/z</i> : (M+H) ⁺ = 490.2.	I-10
39		黄色固体 760mg, 收率 98%。 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.82 (s, 2H), 8.83 (d, <i>J</i> = 3.4 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.12 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.92 (d, <i>J</i> = 11.6 Hz, 1H), 7.80 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 5.27 – 5.12 (m, 1H), 4.27 (s, 2H), 3.48 (s, 2H), 3.14 (d, <i>J</i> = 5.9 Hz, 2H), 2.93 – 2.82 (m, 2H), 2.76 (s, 3H), 2.71 – 2.61 (m, 2H), 2.07 – 1.89 (m, 3H). LC-MS: <i>m/z</i> : (M+H) ⁺ = 447.9.	I-28
40		固体, ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.05 (d, <i>J</i> = 11.9 Hz, 1H), 8.69 (d, <i>J</i> = 3.4 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.13 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.81 – 7.51 (m, 2H), 5.00 – 4.78 (m, 1H), 4.59 (d, <i>J</i> = 25.3 Hz, 2H), 3.76 (d, <i>J</i> = 39.2 Hz, 2H), 3.65 – 3.46 (m, 2H), 2.83 (d, <i>J</i> = 25.6 Hz, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.46 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 2.25 (dd, <i>J</i> = 22.7, 9.9 Hz, 2H), 1.64 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 6H). LC-MS: <i>m/z</i> : (M+H) ⁺ = 532.9.	I-4

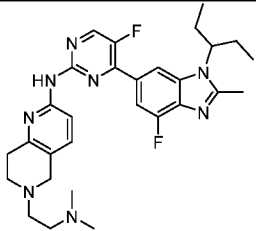
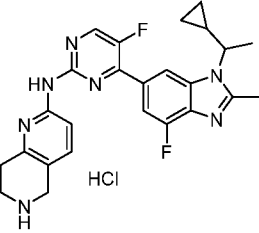
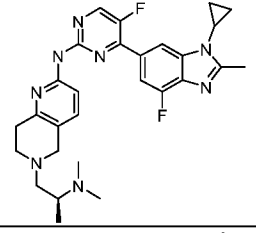
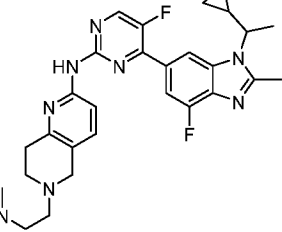
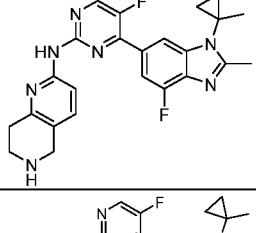
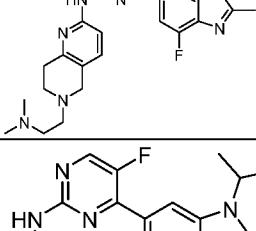
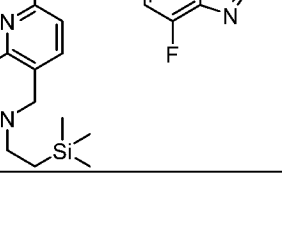
41		固体。 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.90 (s, 1H), 9.88 (br, 1H), 8.93 – 8.72 (m, 2H), 8.31 (s, 1H), 8.11 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.83 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 5.00 (s, 1H), 4.28 (s, 2H), 3.47 (s, 2H), 3.14 (s, 2H), 2.79 (s, 3H), 1.68 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 6H). LC-MS: <i>m/z</i> : (M+H) ⁺ = 485.9.	I-28
42		黄色固体 5 mg, 收率 11%。 ¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.93 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.26 – 8.15 (m, 2H), 7.55 (s, 1H), 5.14 (s, 2H), 3.99 (d, <i>J</i> = 31.3 Hz, 2H), 3.74 (d, <i>J</i> = 26.0 Hz, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.73 (s, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.44 (s, 2H), 2.21 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 2.04 (s, 1H), 1.83 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 6H), 1.61 (s, 1H). LC-MS: <i>m/z</i> : (M+H) ⁺ = 547.3.	I-4
43		黄色固体。 ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.55 (d, <i>J</i> = 3.9 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.33 – 8.20 (m, 2H), 7.84 (d, <i>J</i> = 12.2 Hz, 1H), 7.61 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.61 (s, 2H), 3.79 (t, <i>J</i> = 5.9 Hz, 2H), 3.55 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 2H), 3.44-3.48 (m, 1H), 3.21 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 2H), 2.95 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 2H), 2.90 (s, 6H), 2.76 (s, 3H), 1.37 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 2H), 1.20 (s, 2H). LC-MS: <i>m/z</i> : (M+H) ⁺ = 548.	I-61
44		黄色固体。 ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.55 (d, <i>J</i> = 3.9 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.26 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.81 (d, <i>J</i> = 11.9 Hz, 1H), 7.58 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 5.02 – 4.88 (m, 1H), 4.60 (s, 2H), 3.79 (t, <i>J</i> = 5.9 Hz, 2H), 3.57 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 3.23 (t, <i>J</i> = 6 Hz, 3H), 2.95 (t, <i>J</i> = 5.9 Hz, 3H), 2.92 (s, 6H), 2.71 (s, 3H), 1.74 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 6H). LC-MS: <i>m/z</i> : (M+H) ⁺ = 550.	I-61
45		浅黄色固体。 ¹ H-NMR(400 MHz,CDCl ₃) δ 8.44 (d, 1H, <i>J</i> =3.6 Hz), 8.19-8.35 (m, 3H), 7.81(d, 1H, <i>J</i> =12.0 Hz), 7.46(d, 1H, <i>J</i> =8.4 Hz), 3.95 (s, 2H), 3.32-3.39 (m, 1H), 3.21-3.31 (m, 1H), 3.12 (s, 4H), 2.76 (s, 3H), 1.35-1.37 (m, 2H), 1.30(d, 6H, <i>J</i> =6.4 Hz), 1.13-1.17 (m, 2H). LC-MS <i>m/z</i> : (M+H) ⁺ = 476.2	I-3
46		固体。 ¹ H-NMR(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ=9.99 (s, 1H), 8.70 (d, 1H, <i>J</i> = 4 Hz), 8.22 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.12 (d, 1H, <i>J</i> = 8.4 Hz), 4.56 (s, 2H), 4.15 (t, 2H, <i>J</i> = 11.6Hz), 3.71-3.75 (m, 2H), 3.41-3.49 (m, 2H), 2.82-2.86 (m, 2H), 2.67 (s, 4H), 2.53-2.56 (m, 3H), 2.22 (s, 6H), 1.24-1.28 (m, 3H), 1.12-1.15 (m, 2H). LC-MS: <i>m/z</i> : (M+H) ⁺ = 549.2.	I-61
47		固体。 ¹ H-NMR(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ =9.97 (d, 1H, <i>J</i> = 7.2 Hz), 8.69 (d, 1H, <i>J</i> = 4 Hz), 8.21 (s, 1H), 8.10 (d, 1H, <i>J</i> = 8.8 Hz), 7.75 (d, 1H, <i>J</i> = 12Hz), 7.61-7.66 (m, 1H), 4.56-4.86 (m, 2H), 3.66-3.94 (m, 3H), 3.44-3.48 (m, 1H), 2.79-2.91 (m, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.17 (d, 1H, <i>J</i> = 14.4 Hz), 1.26-1.30 (m, 2H), 1.13 (s, 2H), 1.05 (d, 3H, <i>J</i> = 6.4 Hz). LC-MS: <i>m/z</i> : (M+H) ⁺ = 533.2.	I-22

48		黄色粉末。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.97 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.25 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 5.04 – 4.94 (m, 2H), 4.64 (s, 2H), 4.07 (d, J = 31.7 Hz, 1H), 3.68 (d, J = 47.0 Hz, 2H), 3.04 (s, 3H), 2.73 (d, J = 17.8 Hz, 4H), 1.56 (dd, J = 18.3, 6.7 Hz, 7H). LC-MS: m/z : $(\text{M}+\text{H})^+$ = 519.2.	I-22
49		固体。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.55 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.24 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.36 (s, 1H), 3.77 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.64 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.18 – 2.88 (m, 4H), 2.71 (s, 3H), 2.14 (d, J = 62.1 Hz, 4H), 1.74 (d, J = 6.9 Hz, 6H). LC-MS: m/z : $(\text{M}+\text{H})^+$ = 522.9.	I-61
50		固体。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.96 (s, 1H), 8.69 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.11 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 5.33 (s, 1H), 4.56 (d, J = 54.3 Hz, 4H), 3.67 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.14 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 2.81 (s, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.14 – 1.79 (m, 4H). LC-MS: m/z : $(\text{M}+\text{H})^+$ = 520.9.	I-61
51		固体。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.07 (s, 2H), 8.88 (t, J = 3.2 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.09 (dd, J = 8.8, 3.4 Hz, 1H), 7.94 (dd, J = 45.3, 10.2 Hz, 2H), 5.22 – 5.13 (m, 1H), 4.69 (d, J = 25.5 Hz, 2H), 4.20 (dd, J = 17.8, 12.4 Hz, 2H), 3.83 (dt, J = 52.4, 5.7 Hz, 2H), 3.04 (d, J = 51.3 Hz, 2H), 2.82 (dd, J = 20.4, 10.6 Hz, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.65 (dd, J = 16.9, 7.9 Hz, 2H), 2.58 (d, J = 5.3 Hz, 3H), 1.99 (dd, J = 23.4, 10.6 Hz, 2H). LC-MS: m/z : $(\text{M}+\text{H})^+$ = 518.9.	I-4
53		固体。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.00 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.18 (d, J = 29.5 Hz, 2H), 7.87 – 7.57 (m, 2H), 4.67 (d, J = 23.5 Hz, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.47 (s, 2H), 3.33 (s, 5H), 2.88 (d, J = 49.8 Hz, 6H), 2.67 (s, 3H), 1.27 (s, 2H), 1.13 (s, 2H). LC-MS: m/z : $(\text{M}+\text{H})^+$ = 532.9.	I-6
54		固体。 ^1H -NMR(400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 10.02-10.04 (m, 1H), 8.70 (d, 1H, J = 3.6 Hz), 8.35 (s, 1H), 8.11-8.15 (m, 1H), 7.73 (d, 1H, J = 12 Hz), 7.58-7.61 (m, 1H), 5.32-5.35 (m, 1H), 5.07-5.12 (m, 1H), 4.61-4.72 (m, 2H), 3.80-3.86 (m, 2H), 2.81-2.93 (m, 4H), 2.30 (s, 6H), 1.95-2.04 (m, 6H), 1.44-1.48 (m, 2H), 0.84-0.88 (m, 2H). LC-MS: m/z : $(\text{M}+\text{H})^+$ = 533.2.	I-5

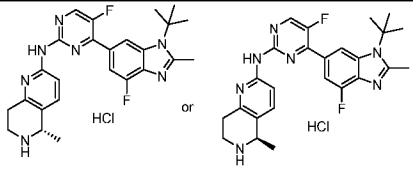
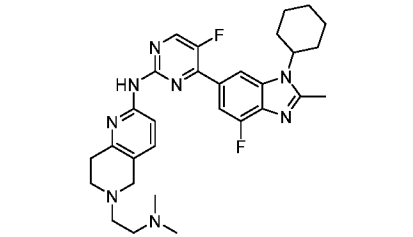
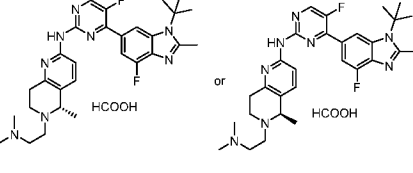
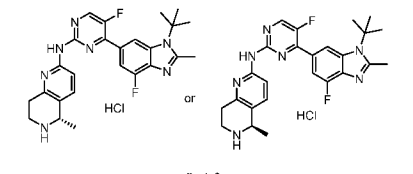
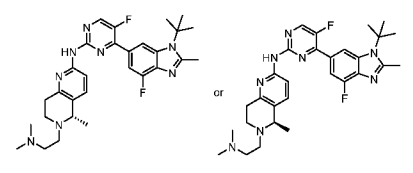
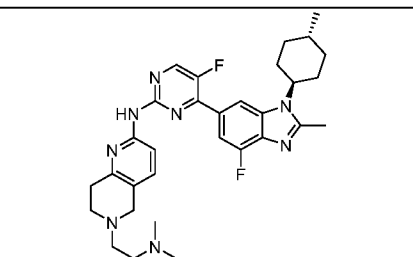
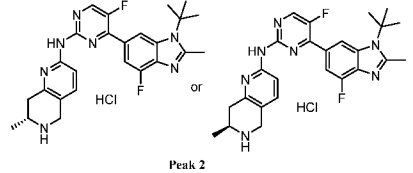
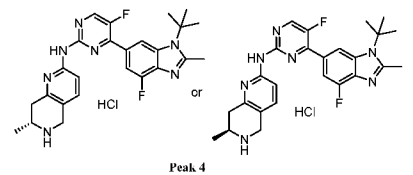
55		固体。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.06 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 8.70 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.19 – 8.05 (m, 1H), 7.86 – 7.52 (m, 2H), 4.96 – 4.76 (m, 1H), 4.62 (dd, $J = 20.8, 13.4$ Hz, 2H), 3.77 (d, $J = 33.9$ Hz, 2H), 3.20 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 2.84 (d, $J = 32.0$ Hz, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.56 (s, 6H), 2.46 – 2.18 (m, 4H), 1.64 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H). LC-MS: m/z : $(\text{M}+\text{H})^+ = 560.9$.	I-22
57		黄色粉末。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.97 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.25 (dd, $J = 21.3, 10.1$ Hz, 2H), 7.63 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 4.59 – 4.46 (m, 4H), 3.75 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 3.53 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.03 (s, 3H), 1.51 – 1.42 (m, 1H), 0.83 – 0.73 (m, 2H), 0.67 (q, $J = 5.1$ Hz, 2H). LC-MS: m/z : $(\text{M}+\text{H})^+ = 448.2$.	I-28
58		黄色固体 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.53 (s, 1H), 8.42 (d, $J = 16.9$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J = 30.5$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 27.6$ Hz, 1H), 7.51 – 7.08 (m, 2H), 4.62 (s, 2H), 3.90 (d, $J = 32.8$ Hz, 1H), 3.77 (d, $J = 39.8$ Hz, 2H), 3.17 (d, $J = 22.1$ Hz, 2H), 2.91 (d, $J = 12.1$ Hz, 3H), 2.73 (s, 2H), 2.55 (d, $J = 36.5$ Hz, 3H), 2.16 (d, $J = 72.2$ Hz, 4H), 1.19 (s, 2H), 1.05 – 0.69 (m, 2H). LC-MS: m/z : $(\text{M}+\text{H})^+ = 544.9$.	I-22
59		固体。 ^1H -NMR(400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.98-10.00 (m, 1H), 8.69 (d, 1H, $J = 4$ Hz), 8.20-8.21 (m, 2H), 8.12 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz), 7.75 (d, 1H, $J = 12.4$ Hz), 7.62-7.67 (m, 1H), 4.55-4.82 (m, 2H), 3.80-4.04 (m, 2H), 3.33-3.48 (m, 3H), 3.02-3.06 (m, 1H), 2.80-2.90 (m, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.28-2.33 (m, 4H), 1.79 (s, 2H), 1.24-1.30 (m, 3H), 1.12-1.14 (m, 2H). LC-MS: m/z : $(\text{M}+\text{H})^+ = 545.2$.	I-22
60		黄色粉末。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.49 (d, $J = 33.2$ Hz, 1H), 8.19 (d, $J = 29.6$ Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 4.92 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 4.70 (d, $J = 33.6$ Hz, 2H), 4.18 (d, $J = 41.1$ Hz, 4H), 3.88 (d, $J = 63.1$ Hz, 2H), 2.98 (d, $J = 36.9$ Hz, 2H), 2.85 (s, 6H), 2.71 (s, 3H), 0.74 – 0.42 (m, 4H). LC-MS: m/z : $(\text{M}+\text{H})^+ = 533.2$.	I-5
63		固体。 ^1H -NMR($\text{DMSO}-d_6$) δ 9.92 (s, 1H), 8.68 (d, 1H, $J = 4$ Hz), 8.31 (d, 1H, $J = 1.2$ Hz), 8.06 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 7.70 (d, 1H, $J = 12$ Hz), 7.45 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 4.82-4.87 (m, 1H), 3.58 (s, 2H), 2.80-2.84 (m, 4H), 2.65 (s, 3H), 2.58-2.63 (m, 3H), 2.22 (s, 6H), 1.64 (d, 6H, $J = 6.8$ Hz). LC-MS: m/z : $(\text{M}+\text{H})^+ = 507.9$.	I-52
64		浅黄色固体。 ^1H -NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 8.44-8.45 (m, 1H), 8.35-8.39 (m, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.59-7.62 (m, 1H), 7.52 (s, 1H), 4.65-4.74 (m, 2H), 3.80-3.98 (m, 4H), 3.37-3.38 (m, 1H), 2.94-3.03 (m, 2H), 2.75 (s, 6H), 2.71 (s, 3H), 1.30-1.34 (m, 2H), 1.15-1.17 (m, 2H). LC-MS: m/z : $(\text{M}+\text{H})^+ = 517.2$.	I-5

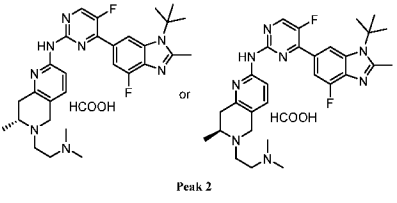
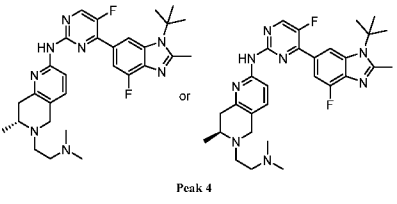
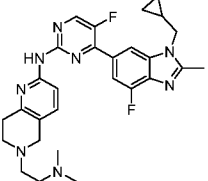
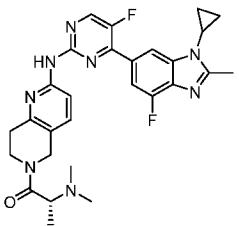
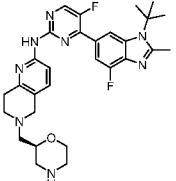
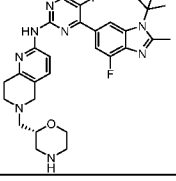
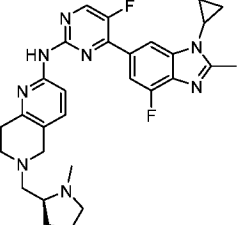
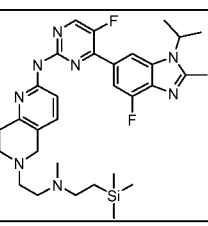
65		固体。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.97 (t, $J = 3.2$ Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.25 (dd, $J = 12.0, 9.0$ Hz, 2H), 7.57 (dd, $J = 8.7, 4.8$ Hz, 1H), 4.97 (dd, $J = 17.2, 6.6$ Hz, 2H), 4.81 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H), 4.18 (dd, $J = 108.9, 17.0$ Hz, 2H), 3.86 (dd, $J = 30.6, 26.8$ Hz, 2H), 3.57 – 3.40 (m, 2H), 3.28 (s, 1H), 3.05 (s, 3H), 2.76 – 1.90 (m, 4H), 1.67 – 1.48 (m, 2H), 1.35 (d, $J = 30.5$ Hz, 2H). LC-MS: m/z : $(\text{M}+\text{H})^+ = 530.9$.	I-4
66		白色粉末。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.97 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.25 (t, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.57 (d, $J = 14.1$ Hz, 1H), 5.04 – 4.94 (m, 2H), 4.64 (s, 2H), 4.07 (d, $J = 31.7$ Hz, 1H), 3.68 (d, $J = 47.0$ Hz, 2H), 3.04 (s, 3H), 2.73 (d, $J = 17.8$ Hz, 4H), 1.56 (dd, $J = 18.3, 6.7$ Hz, 7H). LC-MS: m/z : $(\text{M}+\text{H})^+ = 519.2$.	I-4
67		固体。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.54 (dd, $J = 9.3, 7.7$ Hz, 2H), 8.29 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 7.65 (dd, $J = 8.7, 4.6$ Hz, 1H), 4.74 (dd, $J = 33.1, 18.6$ Hz, 4H), 4.00 – 3.82 (m, 2H), 3.51 – 3.43 (m, 2H), 3.04 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 2.96 (s, 1H), 2.75 (s, 3H), 2.16 – 1.91 (m, 4H), 1.41 – 1.30 (m, 4H). LC-MS: m/z : $(\text{M}+\text{H})^+ = 530.9$.	I-4
68		淡黄色固体。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.96 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.22 (dd, $J = 9.6, 7.2$ Hz, 2H), 7.65 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 3.75 (s, 2H), 3.53 (s, 2H), 3.16 (s, 3H), 2.07 (s, 9H). LC-MS: m/z : $(\text{M}+\text{H})^+ = 449.9$.	I-28
69		淡黄色固体。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.45-8.39 (m, 2H), 8.24 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.77 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 3.70 (s, 2H), 2.99 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 2.94-2.88 (m, 5H), 2.82 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.77-2.69 (m, 2H), 2.46 (s, 6H), 1.94 (s, 9H). LC-MS: m/z : $(\text{M}+\text{H})^+ = 521.0$.	I-52
70		黄色粉末。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.40 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 8.23 – 8.15 (m, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.79 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 3.62 (s, 2H), 3.35 – 3.26 (m, 1H), 2.95 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H), 2.84 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.62 (dd, $J = 12.8, 6.0$ Hz, 4H), 2.43 (s, 6H), 1.91 (dd, $J = 14.9, 7.4$ Hz, 2H), 1.36 – 1.31 (m, 2H), 1.14 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H). LC-MS: m/z : $(\text{M}+\text{H})^+ = 519.3$.	I-3
71		固体。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.43 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 8.23 (t, $J = 5.1$ Hz, 2H), 7.99 (s, 1H), 7.80 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.75 (dt, $J = 14.0, 7.0$ Hz, 1H), 3.75 (d, $J = 15.3$ Hz, 2H), 3.53 – 3.46 (m, 2H), 3.00 (d, $J = 5.2$ Hz, 2H), 2.96 (d, $J = 5.1$ Hz, 2H), 2.77 (s, 4H), 2.71 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.28 (t, $J = 2.3$ Hz, 1H), 1.73 (d, $J = 7.0$ Hz, 6H). LC-MS: m/z : $(\text{M}+\text{H})^+ = 530.9$.	I-52

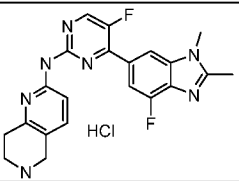
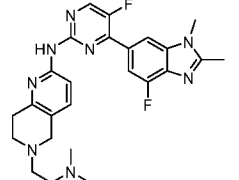
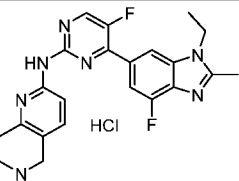
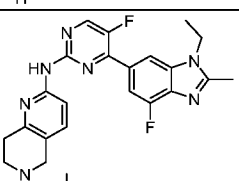
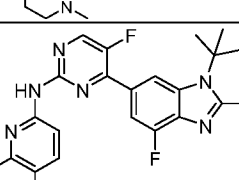
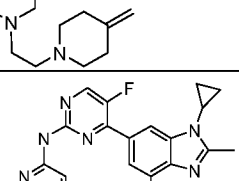
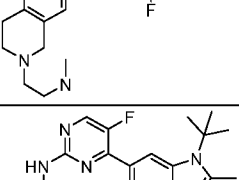
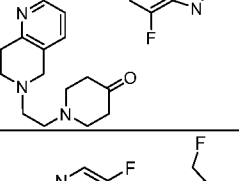
74		黄色固体。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.53 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.18 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.76 (dd, J = 35.1, 14.8 Hz, 4H), 3.62 – 3.56 (m, 1H), 3.46 (m, 1H), 3.15-3.06 (m, 2H), 3.02-2.93 (m, 5H), 2.93-2.85 (m, 2H), 2.81-2.73 (m, 3H), 2.35 (m, 1H), 2.22-2.00 (m, 2H), 1.88- 1.75 (m, 1H), 1.37 (m, 2H), 1.22-1.16 (m, 2H). LC-MS m/z : $(\text{M}+\text{H})^+ = 530.9$.	I-3
75		黄色粉末。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.39 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.78 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.71 (m, 1H), 3.65 (s, 4H), 2.93 (d, J = 3.7 Hz, 2H), 2.86 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.61 (s, 2H), 2.21 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 2.00 (s, 1H), 1.71 (d, J = 6.9 Hz, 6H), 1.30 (d, J = 11.4 Hz, 6H). LC-MS: m/z : $(\text{M}+\text{H})^+ = 557.3$.	I-72
76		黄色粉末。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.93 (s, 1H), 8.68 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.07 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.96 – 4.78 (m, 1H), 3.65 (d, J = 3.5 Hz, 2H), 3.51 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 3.23 (s, 1H), 2.85 (dd, J = 10.4, 4.3 Hz, 4H), 2.65 (s, 3H), 1.64 (d, J = 6.9 Hz, 6H). LC-MS: m/z : $(\text{M}+\text{H})^+ = 473.9$.	I-3
78		黄色固体。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.97 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 4.10 (s, 2H), 3.64 (dt, J = 9.4, 4.4 Hz, 4H), 3.37 (s, 2H), 3.02 (d, J = 24.1 Hz, 4H), 1.50 (d, J = 35.2 Hz, 4H), 1.42 – 1.27 (m, 6H). LC-MS: m/z : $(\text{M}+\text{H})^+ = 504.9$.	I-77
79		黄色固体。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.52 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.15 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.91 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 3.75 (s, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.40 (s, 2H), 2.97 (s, 4H), 2.69 (s, 3H), 2.38 (s, 6H), 1.72 (d, J = 6.9 Hz, 6H). LC-MS: m/z : $(\text{M}+\text{H})^+ = 530.9$.	I-3
81		黄色粉末。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.95 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.23 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 8.18 – 8.13 (m, 1H), 7.55 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.29 (s, 2H), 3.90 (s, 1H), 3.72 (s, 2H), 3.51 (s, 4H), 3.02 (s, 3H), 1.52 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 1.45 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 1.35 (s, 3H), 1.29 (s, 1H). LC-MS: m/z : $(\text{M}+\text{H})^+ = 491.2$.	I-52
82		固体。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.95 (s, 1H), 8.67 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.05 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.35 (s, 1H), 3.88 (s, 2H), 3.09 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.76 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.64 (s, 4H), 2.20 – 2.07 (m, 2H), 2.06 – 1.93 (m, 2H), 0.74 (t, J = 7.3 Hz, 7H). LC-MS: m/z : $(\text{M}+\text{H})^+ = 464.9$.	I-39

83		淡黄色固体。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.95 (s, 1H), 8.67 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.05 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.39 – 4.28 (m, 1H), 3.58 (s, 2H), 2.82 (dd, J = 9.4, 4.2 Hz, 5H), 2.66 – 2.57 (m, 7H), 2.22 (s, 7H), 2.13 (dd, J = 16.9, 7.2 Hz, 3H), 2.06 – 1.95 (m, 3H), 0.74 (t, J = 7.3 Hz, 7H). LC-MS: m/z : ($M+H$) $^+$ = 535.0。	I-52
84		白色固体。 ^1H NMR (400 MHz, CD $_3$ OD) δ 8.88 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.20 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.38-4.25 (m, 1H), 3.71 (dd, J = 10.9, 4.8 Hz, 2H), 3.44 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.95 (s, 3H), 1.84 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.78 (dd, J = 11.8, 5.4 Hz, 1H), 0.93 (m, 1H), 0.82-0.74 (m, 1H), 0.69-0.60 (m, 1H), 0.50-0.38 (m, 1H). LC-MS: m/z : ($M+H$) $^+$ = 462.0。	I-28
85		黄色粉末。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl $_3$) δ 8.53 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.24 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.80 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.70 (s, 2H), 3.40 (dt, J = 10.5, 8.3 Hz, 2H), 2.99 – 2.95 (m, 4H), 2.76 (s, 3H), 2.69 (s, 6H), 2.60 – 2.50 (m, 1H), 1.40 – 1.35 (m, 2H), 1.32 (s, 3H), 1.27 (s, 1H), 1.15 (s, 2H). LC-MS: m/z : ($M+H$) $^+$ = 519.3。	I-80
86		淡黄色固体。 ^1H NMR (400 MHz, CD $_3$ OD) δ 8.54 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.00 (dq, J = 14.0, 7.0 Hz, 1H), 3.74 (s, 2H), 3.03-2.95 (m, 6H), 2.85 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.62 (s, 6H), 1.77 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.75-1.67 (m, 1H), 0.86 (m, 1H), 0.65 (m, 1H), 0.61-0.53 (m, 1H), 0.37-0.28 (m, 1H). LC-MS: m/z : ($M+H$) $^+$ = 533.3。	I-52
87		黄色固体。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.88 (s, 1H), 8.68 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.06 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.04 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.73 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.69 (s, 3H), 1.56 (s, 3H), 1.38 – 1.13 (m, 4H). LC-MS: m/z : ($M+H$) $^+$ = 447.9。	I-28
88		淡黄色固体。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.93 (s, 1H), 8.69 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.08 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.59 (s, 2H), 2.92 – 2.77 (m, 4H), 2.69 (s, 3H), 2.61 (dd, J = 15.2, 5.8 Hz, 4H), 2.28 (s, 6H), 1.56 (s, 3H), 1.23 (d, J = 11.8 Hz, 4H). LC-MS: m/z : ($M+H$) $^+$ = 518.9。	I-52
89		黄色固体。 ^1H NMR (400 MHz, CD $_3$ OD+CDCl $_3$) δ 8.52 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.89 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 4.25 (s, 2H), 3.49 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.20 (dd, J = 10.9, 5.4 Hz, 4H), 2.70 (s, 3H), 1.73 (d, J = 6.9 Hz, 6H), 1.18 – 1.04 (m, 2H), 0.14 (d, J = 3.3 Hz, 9H). LC-MS: m/z : ($M+H$) $^+$ = 536.0。	I-3

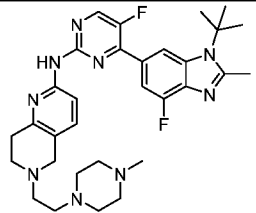
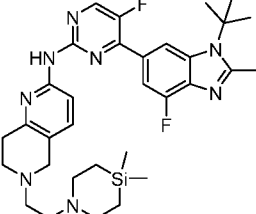
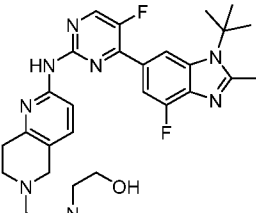
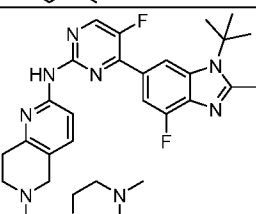
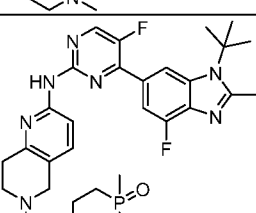
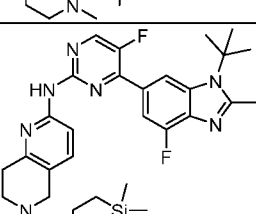
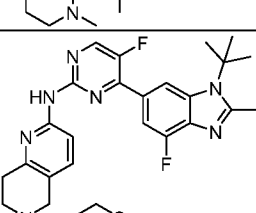
90		茶色固体。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.57 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.21 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.03 (s, 2H), 3.25-3.29 (m, 4H), 3.10-3.12 (m, 2H), 3.04 – 2.97 (m, 2H), 2.95 (s, 6H), 2.89 (s, 3H), 2.23-2.11 (m, 2H), 1.96 (s, 9H). LC-MS m/z : $(\text{M}+\text{H})^+ = 534.9$.	I-3
91		黄色固体。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD} + \text{CDCl}_3$) δ 8.52 (s, 1H), 8.50 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H), 8.28 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 8.18 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 4.90 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 3.74 (s, 2H), 3.60 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.10 (s, 3H), 2.97 (s, 4H), 2.85 (t, $J = 5.3$ Hz, 2H), 2.70 (s, 3H), 1.73 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H). LC-MS: m/z : $(\text{M}+\text{H})^+ = 535.0$.	I-72
92		淡黄色固体。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.56 – 8.52 (m, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.25 (dd, $J = 12.0, 8.6$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 7.63-7.54 (m, 1H), 4.72 (d, $J = 10.2$ Hz, 2H), 3.95-3.86 (m, 2H), 2.98 m, 3H), 2.91-2.80 (m, 6H), 2.52 (d, $J = 7.3$ Hz, 6H), 1.96 (d, $J = 3.3$ Hz, 9H). LC-MS m/z : $(\text{M}+\text{H})^+ = 548.9$.	I-5
93		淡黄色固体 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.54 (m, 2H), 8.21 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 3.98-3.83 (m, 2H), 3.77 (d, $J = 1.5$ Hz, 2H), 3.70 (td, $J = 11.7, 2.2$ Hz, 2H), 3.04-2.98 (m, 5H), 2.2-2.89 (m, 4H), 2.84-2.71 (m, 2H), 2.66 (dd, $J = 13.3, 4.1$ Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.25 (td, $J = 11.8, 3.3$ Hz, 1H), 1.97 (s, 9H). LC-MS m/z : $(\text{M}+\text{H})^+ = 563.3$	I-22
94		淡黄色固体。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.53 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 8.51 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 8.20 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 4.01 (dd, $J = 12.5, 2.7$ Hz, 1H), 3.96-3.90 (m, 1H), 3.86 (s, 2H), 3.75 (td, $J = 11.9, 2.2$ Hz, 1H), 3.10-3.07 (m, 3H), 3.04-3.0 (m, 3H), 2.95 (d, $J = 12.7$ Hz, 1H), 2.89 (s, 3H), 2.87 – 2.82 (m, 1H), 2.79-2.76 (m, 1H), 2.54-2.35 (m, 4H), 1.96 (s, 9H). LC-MS m/z : $(\text{M}+\text{H})^+ = 563.3$	I-22
96		淡黄色固体。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.47 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 8.27 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 8.21 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.81 – 7.74 (m, 1H), 7.45 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 4.85 (p, $J = 6.9$ Hz, 1H), 3.69 (s, 2H), 3.42 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.98 – 2.89 (m, 4H), 2.83 (s, 3H), 2.73 – 2.68 (m, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.73 (s, 3H), 1.71 (s, 3H). LC-MS m/z : $(\text{M}+\text{H})^+ = 550.3$	I-95
98		淡黄色固体 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.52 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.16 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 5.05 (dd, $J = 17.6, 8.8$ Hz, 1H), 3.70 (s, 2H), 2.95 (dd, $J = 10.0, 4.4$ Hz, 4H), 2.78 (s, 4H), 2.70 (s, 3H), 2.44 (s, 6H), 2.31 – 2.22 (m, 4H), 2.08 (td, $J = 12.9, 6.7$ Hz, 2H), 1.90 (dt, $J = 9.6, 3.4$ Hz, 2H). LC-MS m/z : $(\text{M}+\text{H})^+ = 533.3$.	I-52

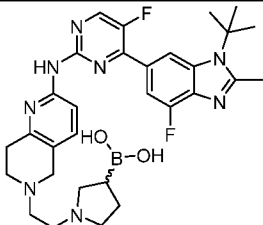
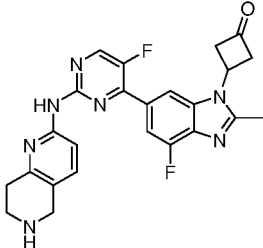
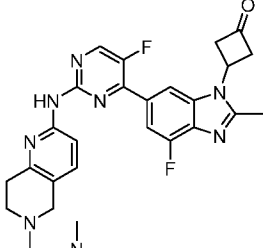
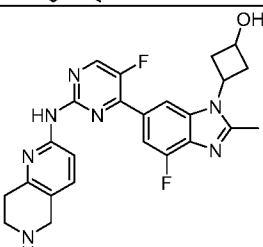
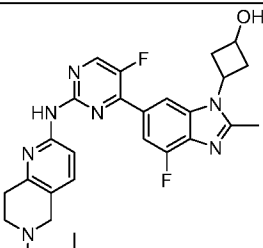
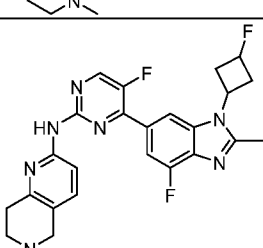
101	 Peak 1	白色固体 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.98 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.34 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.84 – 4.79 (m, 1H), 3.83 (dt, J = 11.0, 5.7 Hz, 1H), 3.74 – 3.66 (m, 1H), 3.62 – 3.49 (m, 2H), 3.17 (s, 3H), 2.07 (s, 9H), 1.81 (d, J = 6.8 Hz, 3H). LC-MS m/z: (M+H)⁺=464.3.	I-28
102	 Peak 1	黄色固体 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.52 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.15 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.42 (t, J = 12.6 Hz, 1H), 3.66 (s, 2H), 2.92 (dd, J = 13.7, 4.3 Hz, 4H), 2.78-2.68 (m, 7H), 2.40 (s, 6H), 2.31-2.22 (m, 2H), 2.02 (d, J = 11.2 Hz, 4H), 1.84 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 1.67-1.57 (m, 2H), 1.42-1.27 (m, 2H). LC-MS m/z: (M+H)⁺=547.3。	I-52
103	 Peak 1	白色固体 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.54 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.20 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.84-4.79 (m, 1H), 4.04 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 3.39-3.35 (m, 1H), 3.30-3.23 (m, 1H), 3.12-2.95 (m, 5H), 2.93 (s, 6H), 2.89 (s, 3H), 2.84-2.76 (m, 1H), 1.96 (s, 9H), 1.43 (d, J = 6.7 Hz, 3H). LC-MS m/z: (M+H)⁺=535.3.	I-52
104	 Peak 3	黄色固体 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.98 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.34 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.84-4.79 (m, 1H), 3.83 (dt, J = 11.0, 5.7 Hz, 1H), 3.74-3.66 (m, 1H), 3.62-3.49 (m, 2H), 3.17 (s, 3H), 2.07 (s, 9H), 1.81 (d, J = 6.8 Hz, 3H). LC-MS m/z: (M+H)⁺=464.3.	I-28
106	 Peak 3	黄色固体 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.53 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.02 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 3.29-3.22 (m, 1H), 3.17 (dd, J = 9.6, 5.9 Hz, 2H), 3.00 (m, 4H), 2.89 (s, 3H), 2.85-2.81 (m, 1H), 2.78 (s, 6H), 1.96 (s, 9H), 1.42 (d, J = 6.7 Hz, 3H). LC-MS m/z: (M+H)⁺=535.3.	I-52
108	 Peak 1	黄色固体 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.54 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.21 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.43 (t, J = 13.2 Hz, 1H), 3.74 (s, 2H), 3.03-2.95 (m, 6H), 2.86 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.63 (s, 6H), 2.38 (dd, J = 24.7, 10.6 Hz, 2H), 2.09-1.94 (m, 4H), 1.67 – 1.50 (m, 1H), 1.44-1.27 (m, 2H), 1.05 (d, J = 6.4 Hz, 3H). LC-MS m/z: (M+H)⁺=561.3。	I-52
109	 Peak 2	白色固体 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.96 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.23 (d, J = 10.1 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.94 (s, 1H), 4.64-4.48 (m, 2H), 3.93 (s, 1H), 3.62-3.59 (m, 1H), 3.16 (s, 3H), 2.07 (s, 9H), 1.63 (d, J = 2.1 Hz, 3H). LC-MS m/z: (M+H)⁺=464.3.	I-28
111	 Peak 4	黄色固体 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.97 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.23 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.63-4.50 (m, 2H), 3.99-3.88 (m, 1H), 3.64-3.60 (m, 1H), 3.41-3.35 (m, 1H), 3.17 (s, 3H), 2.07 (s, 9H), 1.64 (d, J = 6.4 Hz, 3H). LC-MS m/z: (M+H)⁺=464.2.	I-28

112	 Peak 2	白色固体 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.55 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.22 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.88 (s, 2H), 3.41-3.37 (m, 2H), 3.28 (dd, J = 8.2, 4.8 Hz, 1H), 3.01-2.97 (m, 2H), 2.91 (m, 10H), 2.69 (dd, J = 17.2, 4.9 Hz, 1H), 1.97 (s, 9H), 1.21 (d, J = 6.6 Hz, 3H). LC-MS m/z: $(\text{M}+\text{H})^+ = 535.3$.	I-52
114	 Peak 4	黄色固体 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.55 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.89 (s, 2H), 3.42-3.35 (m, 3H), 3.17 (dd, J = 17.2, 5.3 Hz, 1H), 3.00 (td, J = 5.2, 1.4 Hz, 2H), 2.93 (s, 6H), 2.90 (s, 3H), 2.69 (dd, J = 17.2, 4.7 Hz, 1H), 1.97 (s, 9H), 1.21 (d, J = 6.6 Hz, 3H). LC-MS m/z: $(\text{M}+\text{H})^+ = 535.3$.	I-52
126		黄色粉末。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.52 (s, 1H), 8.15 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.80 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.23 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 3.70 (s, 2H), 2.94 (d, J = 9.3 Hz, 4H), 2.79 (s, 3H), 2.69 (s, 4H), 2.47 (s, 6H), 0.89 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 0.66 (d, J = 3.0 Hz, 2H), 0.51 (d, J = 10.7 Hz, 2H). LC-MS: m/z: $(\text{M}+\text{H})^+ = 519.3$.	I-52
127		黄色粉末。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.47 (d, J = 51.2 Hz, 2H), 8.27 (s, 1H), 7.81 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.80 – 4.58 (m, 1H), 4.42 (s, 1H), 4.15 – 3.80 (m, 2H), 3.41 (d, J = 25.8 Hz, 2H), 3.00 (d, J = 31.7 Hz, 2H), 2.82 (s, 6H), 2.75 (s, 3H), 1.53 (s, 2H), 1.33 (d, J = 20.5 Hz, 3H), 1.19 (s, 2H). LC-MS: m/z: $(\text{M}+\text{H})^+ = 533.2$。	I-22
129		黄色固体。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.56-8.47 (m, 2H), 8.17 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.94 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 3.84 (m, 1H), 3.76-3.63 (m, 3H), 3.07-2.85 (m, 10H), 2.65 (m, 3H), 1.95 (s, 9H). LC-MS m/z: $(\text{M}+\text{H})^+ = 549.3$。	I-77
130		黄色固体。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.56-8.47 (m, 2H), 8.17 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.94 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 3.84 (m, 1H), 3.76-3.63 (m, 3H), 3.07-2.85 (m, 10H), 2.65 (m, 3H), 1.95 (s, 9H). LC-MS m/z: $(\text{M}+\text{H})^+ = 549.3$。	I-77
131		黄色固体 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.40 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 8.26 – 8.10 (m, 2H), 7.99 (s, 1H), 7.78 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.69 (q, J = 14.6 Hz, 2H), 3.61 – 3.52 (m, 1H), 3.30 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 3.12 (dd, J = 13.2, 7.4 Hz, 1H), 2.94 (s, 3H), 2.86 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 2.74 (d, J = 4.0 Hz, 5H), 2.62 (ddd, J = 33.3, 13.4, 7.3 Hz, 2H), 1.97 – 1.76 (m, 3H), 1.39 – 1.29 (m, 3H), 1.25 (s, 2H), 1.13 (t, J = 8.0 Hz, 2H). LC-MS: m/z: $(\text{M}+\text{H})^+ = 531.3$。	I-3
134		浅黄色固体 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.54 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.19 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.94 (s, 1H), 3.76 (s, 2H), 3.38 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 3.30-3.23 (m, 2H), 3.02-2.93 (m, 6H), 2.90 (s, 3H), 2.71 (s, 3H), 1.74 (d, J = 6.9 Hz, 6H), 1.11-0.99 (m, 2H), 0.11 (s, 9H).	I-3

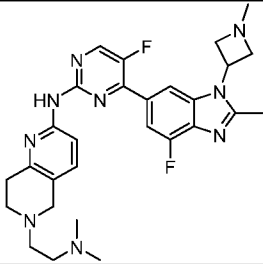
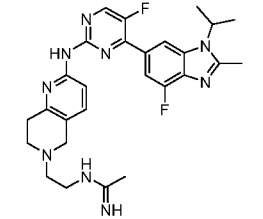
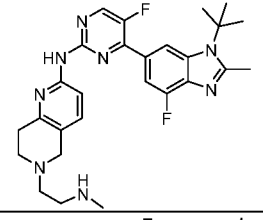
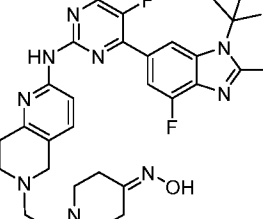
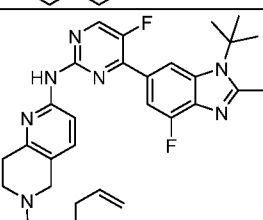
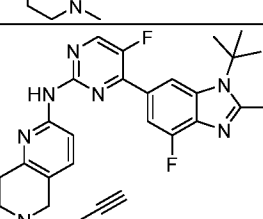
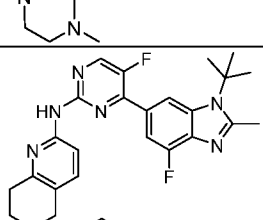
		LC-MS m / z: (M+H) ⁺ =593	
136		淡黄色固体 1H NMR (400 MHz, D ₂ O) δ 8.34 (s, 1H), 7.81 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 7.12 (s, 2H), 6.90 (s, 1H), 6.77 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 4.82 (s, 3H), 4.12 (s, 2H), 3.45 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.85 (s, 2H), 2.20 (s, 3H). LC-MS m / z: (M+H) ⁺ =408.2。	I-21
138		黄色固体 1H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.49 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.75 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.71 (s, 2H), 3.01 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.94 (s, 4H), 2.85 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.64 (s, 9H). LC-MS m / z: (M+H) ⁺ =479.3.	I-52
139		黄色固体 1H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.97 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.23 (dd, J = 16.0, 10.1 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.67 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 4.52 (s, 2H), 3.75 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.53 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.00 (s, 3H), 1.61 (t, J = 7.3 Hz, 3H). LC-MS m / z: (M+H) ⁺ =422.2。	I-21
140		淡黄色固体 1H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.52 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.78 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.37 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.44-3.39 (m, 2H), 2.97 (m, 12H), 2.69 (s, 3H), 1.48 (t, J = 7.3 Hz, 3H). LC-MS m / z: (M+H) ⁺ =493.3.	I-52
141		淡黄色固体 LC-MS m / z: (M+H) ⁺ =573.2.	I-52
142		淡黄色固体 1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.91 (s, 1H), 8.68 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.06 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.52 (d, J = 40.3 Hz, 4H), 3.33 (s, 17H), 2.75 (dt, J = 70.0, 16.4 Hz, 14H), 2.59 – 2.35 (m, 20H), 2.35 (s, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.28 (s, 2H), 1.20 (d, J = 53.8 Hz, 3H). LC-MS m / z: (M+H) ⁺ =491.2.	I-77
143		淡黄色固体 LC-MS m / z: (M+H) ⁺ =575.2.	I-52
145		淡黄色固体 LC-MS m / z: (M+H) ⁺ =440.2.	制备例 4

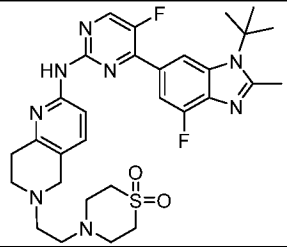
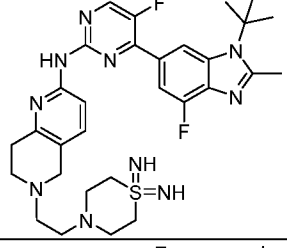
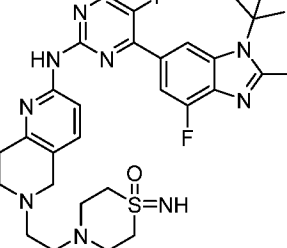
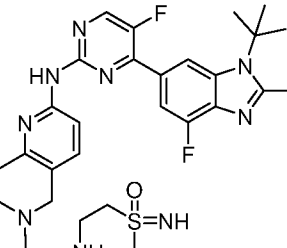
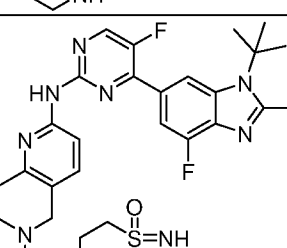
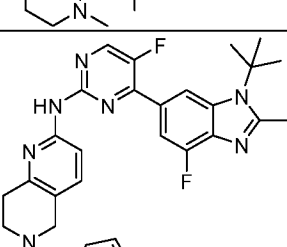
146		淡黄色固体 LC-MS m / z: (M+H) ⁺ =511.3.	I-52
147		淡黄色固体 LC-MS m / z: (M+H) ⁺ =458.2.	制备例 4
148		淡黄色固体 LC-MS m / z: (M+H) ⁺ =529.3.	I-52
149		淡黄色固体 LC-MS m / z: (M+H) ⁺ =476.2.	制备例 4
150		淡黄色固体 LC-MS m / z: (M+H) ⁺ =547.2.	I-52
151		淡黄色固体 LC-MS m / z: (M+H) ⁺ =490.3.	制备例 4
152		淡黄色固体 LC-MS m / z: (M+H) ⁺ =561.3.	I-52

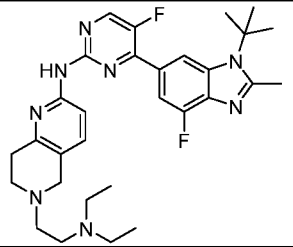
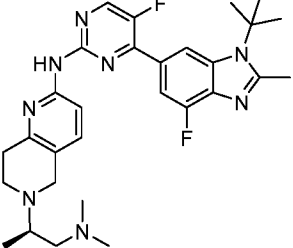
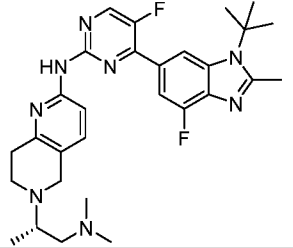
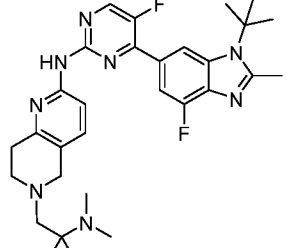
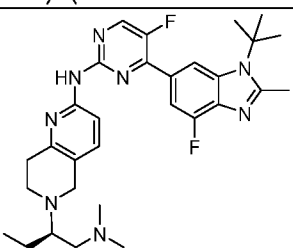
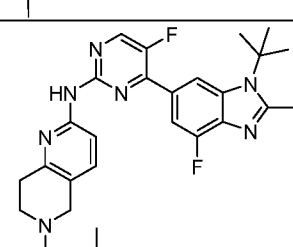
154		淡黄色固体 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.53 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 8.48 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.20 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 3.93 (s, 2H), 3.15 (dd, $J = 17.9, 12.0$ Hz, 6H), 3.07 – 2.97 (m, 5H), 2.94 – 2.84 (m, 8H), 2.72 (s, 3H), 1.95 (s, 9H). LC-MS m/z : $(\text{M}+\text{H})^+ = 576.3$.	I-52
156		淡黄色固体 LC-MS m/z : $(\text{M}+\text{H})^+ = 490.3$.	I-52
157		淡黄色固体 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.51 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 8.48 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 8.17 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 7.47 (dd, $J = 8.5, 4.5$ Hz, 1H), 3.84 (t, $J = 5.3$ Hz, 2H), 3.79 (s, 1H), 3.71 (dd, $J = 10.1, 5.3$ Hz, 1H), 3.35 (s, 2H), 3.19 – 3.14 (m, 2H), 3.04 – 2.92 (m, 6H), 2.86 (s, 3H), 2.82 (s, 3H), 1.93 (s, 9H). LC-MS: m/z : $(\text{M}+\text{H})^+ = 551.30$.	I-72
158		淡黄色固体 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.41 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 8.39 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 8.20 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.73 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 3.66 (s, 2H), 2.95 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.89 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.86 (s, 3H), 2.77 – 2.67 (m, 6H), 2.67 – 2.61 (m, 2H), 2.40 (s, 6H), 2.36 (s, 3H), 1.90 (s, 9H). LC-MS m/z : $(\text{M}+\text{H})^+ = 578.40$.	I-153
159		淡黄色固体 LC-MS m/z : $(\text{M}+\text{H})^+ = 611.2$.	I-3
160		淡黄色固体 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.51 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 8.48 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.16 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 3.74 (s, 2H), 3.39 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.31 – 3.23 (m, 2H), 2.96 (m, 6H), 2.91 (s, 3H), 2.88 (s, 3H), 1.95 (s, 9H), 1.10 – 1.02 (m, 2H), 0.11 (s, 9H). LC-MS m/z : $(\text{M}+\text{H})^+ = 607.3$.	I-72
161		淡黄色固体 LC-MS m/z : $(\text{M}+\text{H})^+ = 627.2$.	I-52

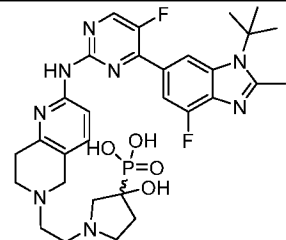
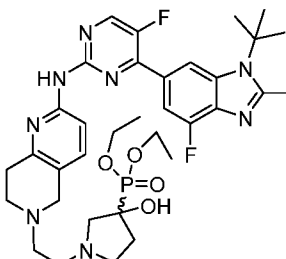
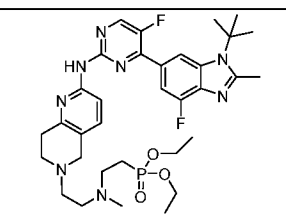
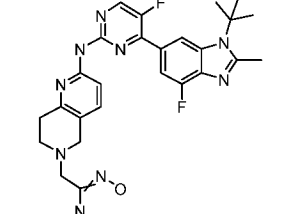
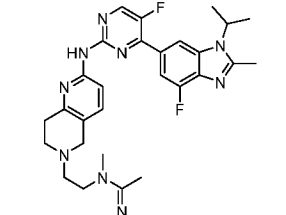
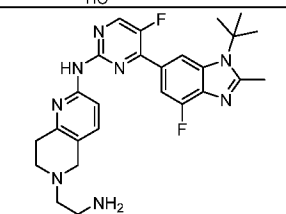
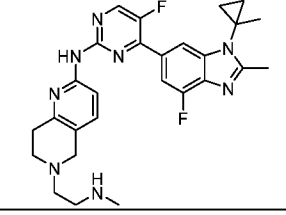
162		淡黄色固体 LC-MS m/z: (M+H) ⁺ =591.3.	I-52
163		淡黄色固体 LC-MS m/z: (M+H) ⁺ =462.3.	制备例 4
164		淡黄色固体 LC-MS m/z: (M+H) ⁺ =533.3.	I-52
165		淡黄色固体 LC-MS m/z: (M+H) ⁺ =464.2.	制备例 4
166		淡黄色固体 LC-MS m/z: (M+H) ⁺ =535.2.	I-52
167		淡黄色固体 LC-MS m/z: (M+H) ⁺ =466.2.	制备例 4

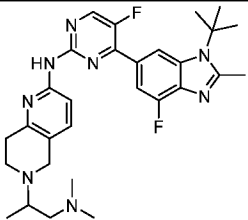
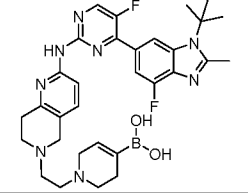
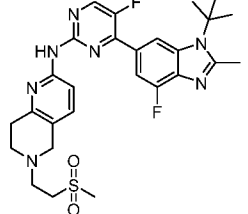
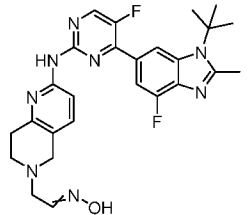
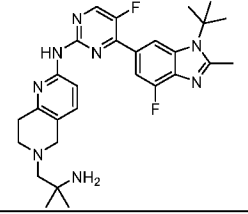
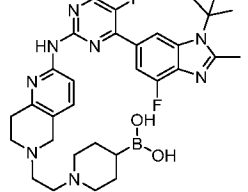
168		淡黄色固体 LC-MS m/z: (M+H) ⁺ =537.2.	I-52
169		淡黄色固体 LC-MS m/z: (M+H) ⁺ =484.2.	制备 例 4
170		淡黄色固体 LC-MS m/z: (M+H) ⁺ =555.2.	I-52
171		淡黄色固体 LC-MS m/z: (M+H) ⁺ =450.2.	制备 例 4
172		淡黄色固体 LC-MS m/z: (M+H) ⁺ =521.2.	I-52
173		淡黄色固体 LC-MS m/z: (M+H) ⁺ =463.2.	制备 例 4

174		淡黄色固体 LC-MS m/z: (M+H) ⁺ =534.2.	I-52
175		黄色固体 ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.51 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.94 – 4.87 (m, 1H), 3.66 (s, 2H), 3.44 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.93 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 2.90 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 2.70 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.68 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 1.72 (s, 3H), 1.70 (s, 3H). LC-MS m/z: (M+H) ⁺ =520.3.	I-3
176		淡黄色固体 ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.47 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.01 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 7.29 – 7.21 (m, 1H), 3.52 (s, 2H), 2.80 (d, J = 12.8 Hz, 9H), 2.66 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.87 (s, 9H). LC-MS m/z: (M+H) ⁺ =507.3.	I-77
177		淡黄色固体 LC-MS m/z: (M+H) ⁺ =590.3.	I-95
178		淡黄色固体 LC-MS m/z: (M+H) ⁺ =547.3.	I-72
179		淡黄色固体 LC-MS m/z: (M+H) ⁺ =545.3.	I-72
180		淡黄色固体 LC-MS m/z: (M+H) ⁺ =579.3.	I-52

181		淡黄色固体 LC-MS m / z: (M+H) ⁺ =611.2.	I-187
182		淡黄色固体 LC-MS m / z: (M+H) ⁺ =609.3.	I-187
183		淡黄色固体 LC-MS m / z: (M+H) ⁺ =610.3.	I-187
185		淡黄色固体 LC-MS m / z: (M+H) ⁺ =598.3.	I-187
186		淡黄色固体 LC-MS m / z: (M+H) ⁺ =612.3.	I-187
188		淡黄色固体 LC-MS m / z: (M+H) ⁺ =545.3.	I-52

189		淡黄色固体 LC-MS m/z: (M+H) ⁺ =549.3.	I-52
190		淡黄色固体 LC-MS m/z: (M+H) ⁺ =535.3.	I-52
191		淡黄色固体 LC-MS m/z: (M+H) ⁺ =535.3.	I-52
192		淡黄色固体 LC-MS m/z: (M+H) ⁺ =549.3.	I-52
193		淡黄色固体 LC-MS m/z: (M+H) ⁺ =563.3.	I-52
194		淡黄色固体 LC-MS m/z: (M+H) ⁺ =563.3.	I-52

195		淡黄色固体 LC-MS m/z: (M+H) ⁺ =643.3.	I-3
196		淡黄色固体 ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.46 (br.s, 1H), 8.41 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.19 (pd, J = 7.2, 3.4 Hz, 4H), 3.65 (s, 2H), 3.24 (q, J = 7.6 Hz, 1H), 3.17 - 3.11 (m, 1H), 3.07 (q, J = 7.3 Hz, 1H), 3.01 (dd, J = 11.0, 8.3 Hz, 1H), 2.97 - 2.86 (m, 6H), 2.84 (s, 3H), 2.79 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.66 (q, J = 8.2 Hz, 1H), 2.51 - 2.39 (m, 1H), 2.09 - 1.99 (m, 1H), 1.88 (s, 9H), 1.32 (t, J = 7.1 Hz, 6H). LC-MS m/z: (M+H) ⁺ = 699.35.	I-153
198		淡黄色固体 ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.53 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.05 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.21 - 4.05 (m, 4H), 3.54 (s, 2H), 2.90 - 2.73 (m, 9H), 2.66 (s, 4H), 2.33 (s, 3H), 2.13 - 2.02 (m, 2H), 1.90 (s, 9H), 1.34 (t, J = 7.1 Hz, 6H). LC-MS m/z: (M+H) ⁺ =671.3.	I-72
199		淡黄色固体 LC-MS m/z: (M+H) ⁺ = 522.3	I-137
200		淡黄色固体 LC-MS m/z: (M+H) ⁺ = 550.3	I-137
202		淡黄色固体 ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.50 - 8.40 (m, 3H), 8.22 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.71 (s, 2H), 3.14 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.01 - 2.91 (m, 4H), 2.86 (d, J = 6.7 Hz, 5H), 1.94 (s, 9H). LC-MS m/z: (M+H) ⁺ = 536	I-71
203		淡黄色固体 ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.50 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.01 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.54 (s, 2H), 2.81 (dd, J = 16.5, 5.2 Hz, 6H), 2.72 - 2.64 (m, 5H), 2.45 (s, 3H), 1.57 (s, 3H), 1.25 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 1.20 (t, J = 5.6 Hz, 2H). LC-MS m/z: (M+H) ⁺ = 505	I-71

206		淡黄色固体 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.43 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.86 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 3.52 – 3.34 (m, 3H), 2.79 (s, 3H), 2.74 – 2.61 (m, 11H), 2.46 – 2.39 (m, 1H), 1.81 (s, 9H), 1.21 (d, J = 6.5 Hz, 3H)。 LC-MS m/z : $(\text{M}+\text{H})^+ = 535.40$ 。	I-3
207		^1H -NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 8.53 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.19 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.12 (s, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.40 - 3.32 (m, 4H), 3.02 - 3.00 (m, 6H), 2.89 (s, 3H), 2.47 - 2.53 (m, 2H), 1.96 (s, 9H)。 LC-MS: m/z : $(\text{M}+\text{H})^+ = 603.4$ 。	I-153
208		淡黄色固体 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.95 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.08 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.64 (s, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.03 (s, 3H), 2.84 (d, J = 6.7 Hz, 8H), 1.88 (s, 9H)。 LC-MS m/z : $(\text{M}+\text{H})^+ = 556.2$	I-3
209		淡黄色固体 ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.80 (s, 1H), 9.98 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.67 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.13 – 7.97 (m, 1H), 7.67 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 7.52 – 7.35 (m, 2H), 3.58 (d, J = 15.6 Hz, 2H), 3.41 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 3.24 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 2.87 – 2.77 (m, 7H), 1.86 (s, 9H)。 LC-MS: 507.2($\text{M}+\text{H})^+$	I-95
210		淡黄色固体 LC-MS m/z : $(\text{M}+\text{H})^+ = 521.2$	I-77
211		淡黄色固体 LC-MS m/z : $(\text{M}+\text{H})^+ = 605.2$	I-207

效果实施例 1

测试方法:

CDK 激酶抑制活性实验采用 LANCE® Ultra 技术, 在 ATP 浓度为 K_m 情况下, 分别在 CDK4/CycD3, CDK6/CycD3 和 CDK2/CycA2 激酶上对受试化合物进行筛选。测试过程中, 受试化合物初始浓度均选择为 3333nM, 各受试化合物均选择 10 个梯度稀释浓度, 梯度稀释倍数为 3 倍, 每浓度 2 个复孔进行检测。

CDK4/CycD3, CDK6/CycD3 和 CDK2/CycA2, 购自 Carna Biosciences, Inc.; 二甲基亚砜, ATP、DTT 溶液购自 Sigma-Aldrich; EDTA 溶液, 购自 GIBCO; LANCE® Detection

Buffer, 10×和 LANCE®Ultra Europium-anti-phospho-eIF4E-binding protein 1 (Thr37/46)和 LANCE® Ultra ULight™-eIF4E-bindingprotein 1 (Thr37/46) Peptide, 购自 Perkinelmer。

测试步骤:

1、取 10mM 的受试化合物储存液, 在 96 孔化合物板中, 用 DMSO 将为初始浓度 100×的化合物, 之后再以此浓度化合物为第一个浓度, 采用 DMSO 进行 3 倍梯度稀释, 共稀释 10 个浓度; 之后分别取 1μl 的梯度稀释液加入 19μl 的 1×反应缓冲液中, 配制成 5×化合物备用; 从 96 孔板中转移 2μl 的 5×化合物进入 384 孔板中; 无化合物对照孔中加入 2μl 的如下液体: 1μl 的 DMSO 加入 19μl 的 1×反应缓冲液; Min 对照孔中加入 2μl 的 250mM 的 EDTA。

2、采用 1×反应缓冲液将激酶、底物、ATP 分别配制成 2.5×的酶/底物混合液和 2.5×的 ATP 溶液。实验中, CDK4/CycD3 激酶的终浓度为: 0.76ng/μl, ATP 终浓度为: 80μM; CDK6/CycD3 激酶的终浓度为: 0.5ng/μl, ATP 终浓度为: 50μM; CDK2/CycA2 激酶的终浓度为: 0.86 ng/μl, ATP 终浓度为: 15μM; CDK2/CycE1 激酶的终浓度为: 1.016 ng/μl, ATP 终浓度为: 20μM; 向 384 孔板中加入 2.5×的酶/底物混合液, 室温孵育 5 分钟; 再加入 2.5×ATP 溶液, 室温反应 30 分钟。

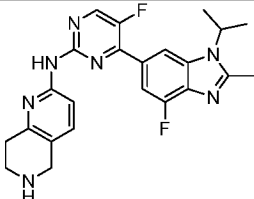
3、用 LANCE® Detection Buffer, 1×配制 2×的 LANCE® Ultra Europium-anti-phospho-eIF4E-binding protein 1 (Thr37/46)备用。酶反应进行 30 分钟后, 向 384 孔板中加入 10mM 的 EDTA, 室温反应 5 分钟。再加入 LANCE® Ultra Europium-anti-phospho- eIF4E-binding protein 1 (Thr37/46), 室温反应 1 小时。

4、将 384 孔板放于 HERAEUS Multifuge X1R 离心机中 2000rpm 离心 2 分钟; 于 EnVision™ 上进行数据测定, 选用 337nm 波长的激光作为激发光, 测定 RFU665nm 以及 RFU615nm, 并以 RFU665nm/RFU615nm×10000 作为最终数据进行分析。

5、采用 Graphpad Prism 5.0 对数据进行 Log(inhibitor) vs. response- Variable slope (four parameters)曲线拟合, 计算相应的 IC50 (half maximal inhibitory concentration)。

测试结果见表 3。

表 2-对照例 A~F 以及 LY2835219 结构

对照例 A	
-------	--

对照例 B	
对照例 C	
对照例 D	
对照例 E	
对照例 F	
LY2835219	

表 3 激酶水平的活性测试结果

化合物编号	CDK4 IC ₅₀ ,nM	CDK6 IC ₅₀ ,nM	CDK2 IC ₅₀ ,nM
LY2835219	2.51	11.7	52.2
I-3	2.08	10.4	35.0
I-4	1.72	3.49	29.6

I-5	1.64	4.14	33.7
I-6	1.72	7.57	28.7
I-8	2.05	7.07	15.5
I-9	1.74	7.09	13.4
I-10	2.21	7.81	10.4
I-12	3.55	14.2	60.4
I-13	42.3	327	558
I-14	14	140	1090
I-15	20.1	113	306
I-17	2.54	4.88	37.2
I-19	2.34	12.4	38.2
I-20	4.49	22.3	7.34
I-21	4.84	25.0	128
I-22	3.49	10.6	193
I-23	2.88	4.17	14.8
I-24	3.90	6.44	31.1
I-25	3.08	5.78	57.9
I-26	2.23	8.12	37.2
I-27	5.23	14.1	151
I-28	4.11	18.9	143
I-29	1.81	4.98	304
I-30	2.23	3.38	154
I-31	2.35	4.84	20.4

I-32	3.54	13.2	146
I-33	1.65	6.23	65.5
I-34	2.07	2.56	89.7
I-35	1.97	4.53	87.6
I-36	2.75	7.41	281
I-37	4.68	16.1	413
I-38	2.34	4.37	32.3
I-39	2.18	7.43	72.1
I-40	2.53	3.59	40.6
I-41	74.9	272	>3330
I-42	7.05	13.4	84.3
I-43	2.94	3.57	122
I-44	3.21	2.82	54.1
I-45	7.14	22.7	710
I-46	2.52	3.42	346
I-47	2.36	4.16	559
I-48	1.65	4.88	91.0
I-49	3.36	5.17	28.2
I-50	2.71	3.94	334
I-51	1.83	2.88	129
I-52	3.88	3.81	700
I-53	1.70	5.46	314
I-54	4.27	7.50	294

I-55	2.47	3.56	58.9
I-57	3.55	6.14	109
I-58	3.20	6.14	93.7
I-59	3.14	4.78	93.4
I-60	1.47	3.47	79.4
I-61	1.12	2.55	364
I-62	1.44	4.51	28.3
I-63	1.12	2.0	47.7
I-64	3.26	8.47	>1020
I-65	1.35	3.75	>3470
I-66	1.06	6.36	661
I-67	1.53	6.24	212
I-68	1.09	2.97	18.5
I-69	1.13	1.57	54.9
I-70	1.68	5.51	1490
I-71	1.34	3.47	167
I-72	1.12	2.58	110
I-73	3.14	6.91	371
I-74	2.08	3.15	317
I-75	3.37	5.16	74.9
I-76	2.45	4.58	33.9
I-77	2.07	3.15	249

I-78	4.41	5.60	567
I-79	1.92	2.69	35.5
I-80	2.22	3.67	647
I-81	1.68	3.34	207
I-82	0.86	3.16	16.5
I-83	1.08	1.55	17.4
I-84	1.54	3.21	15.0
I-85	0.94	2.54	135
I-86	0.96	1.49	16.3
I-87	0.92	2.21	10.3
I-88	0.91	1.41	16.3
I-89	3.74	17.9	62.4
I-90	1.16	1.56	28.5
I-91	0.99	1.70	16.3
I-92	0.99	1.39	14.3
I-93	0.96	1.33	16.3
I-94	1.16	1.37	10.3
I-95	1.18	2.02	6.02
I-97	1.73	2.11	15.0
I-98	1.04	5.01	670
I-101	1.79	2.90	14.5
I-102	1.02	2.41	19.2

I-103	1.02	0.97	23.8
I-104	4.21	9.25	31.1
I-106	1.33	2.67	83.3
I-107	1.56	4.59	135
I-108	1.61	2.23	116
I-109	1.59	3.86	30.7
I-110	2.00	5.89	14.5
I-111	1.09	2.98	11.2
I-112	1.37	1.70	44.9
I-114	1.74	1.77	23.6
I-126	2.21	6.26	232
I-127	1.65	4.88	444
I-129	0.70	1.13	62.4
I-130	1.02	1.48	14.3
I-131	0.91	1.41	28.5
I-132	0.99	0.77	19.4
I-133	1.52	1.82	78.2
I-134	1.35	1.59	25.1
I-135	17.7	111	147
I-136	14.1	84.2	486
I-137	1.55	4.78	8.43
I-138	4.26	33.0	>3330

I-139	8.12	29.3	126
I-140	2.35	5.67	358
I-142	1.96	3.25	301
I-153	2.26	1.87	42.8
I-154	1.9	1.97	39.6
I-155	1.45	2.08	67.0
I-157	2.06	2.03	48.4
I-158	1.27	1.60	73.1
I-160	3.77	2.46	34.6
I-175	1.86	3.86	21.0
I-176	1.49	1.51	6.68
I-192	1.54	1.53	29.0
I-196	3.06	2.99	60.2
I-197	15.9	12.9	27.6
I-198	1.91	2.03	59.3
I-199	1.53	2.31	27.0
I-200	2.15	5.89	40.2
I-202	1.14	1.11	20.8
I-203	1.51	1.28	20.0
I-204	12.1	25.7	1250
I-205	4.83	14.7	117
I-206	1.56	1.76	50.3

I-207	2.27	1.73	32.0
I-208	1.39	2.58	13.1
I-209	1.48	2.39	14.0
I-210	2.11	1.80	18.0
I-211	1.45	1.36	18.5
对照例 A	3.80	13.2	17.0
对照例 B	2.93	7.58	13.5
对照例 C	2.37	7.26	21.5
对照例 D	2.06	7.22	31.9
对照例 E	2.06	9.17	19.9
对照例 F	1.72	2.67	22.5

效果实施例 2

MCF-7, T-47D, ZR-75-1, COLO 205 和 A549 细胞增殖抑制实验采用 CellTiter-Glo[®] Luminescent Cell Viability Assay 方法测定。实验在人乳腺癌 MCF-7, T-47D 和 ZR-75-1 细胞上, 人结肠癌 COLO 205 细胞上, 在人非小细胞癌 A549 细胞上, 通过 CellTiter 的方法检测化合物对五株细胞的增殖抑制作用, 检测过程中, 受试化合物初始浓度选择为 10 μ M, 各实施例化合物均选择 10 个梯度稀释浓度, 梯度稀释倍数为 3 倍, 每浓度 2 个复孔进行检测。

Mcf-7 细胞, 购自 ATCC, 货号 HTB-22;

T-47D 购自 ATCC, 货号 HTB-133;

ZR-75-1 购自上海细胞库, 货号 TCHu126;

COLO 205 人结肠癌细胞, 购自中国科学院典型培养物保藏委员会细胞库/中国科学院上海生命科学研究院细胞资源中心, 目录号 TCHu102;

A549 人非小细胞癌细胞, 购自 ATCC, 目录号: CCL-185TM;

CellTiter-Glo[®] 发光法细胞活力检测试剂盒, 购自 Promega, 货号: G7573;

RPMI-1640 购自 Life technologies, 货号 A1049101;

F-12K Nutrient Mixture 购自 Life technologies, 货号 21127-002;

FBS 购自 Life technologies, 货号 10099-141;

抗生素购自 Life technologies, 货号 10378-016;

PBS 购自 Life technologies, 货号 10010-023;

二甲基亚砜, 购自 Sigma-Aldrich, 货号: D8418;

384 孔细胞培养板, Corning, 货号: 3570。

测试步骤:

1. 分别取正常培养人乳腺癌细胞, 正常培养的第 12 代 COLO 205 人结肠癌细胞, 正常培养的第 7 代 A549 细胞, 按一定细胞密度种板于 384 孔板; MCF-7 和 T-47D 细胞种板密度为 500cells/well, ZR-75-1, COLO 205 细胞和 A549 细胞种板密度为 250cells/well, 细胞培养板放置于 37 摄氏度, 5%CO₂ 的条件下培养 24 小时。

2. 人乳腺癌细胞种板 1 天后, 一块板用来测本底 Celltiter 值, 记为 Control D1。其余板加药: 设置细胞对照组。受试化合物起始浓度为 10 μ M, 依次 10 个梯度稀释浓度, 梯度稀释倍数为 3 倍, 每浓度 2 个复孔进行检测。

2'. COLO 205 细胞和 A549 细胞种板 24 小时后, 将配置好的浓度梯度药物分别加入相应的细胞孔中。对照组 Control 为不含药物、含有 0.2%DMSO 的相应培养基溶液。取未经药物处理的细胞孔测本底值, 记为 Blank。细胞培养板放置于 37 摄氏度, COLO 205 细胞在 5%的 CO₂ 的条件下培养 6 天, A549 细胞在 5%的 CO₂ 的条件下培养 4 天。

3. 人乳腺癌细胞: 受试化合物处理 6 天后每孔加入 50 μ l CellTiter 检测液, 振荡 2 min 充分混匀, 离心, 静置平衡 10 分钟后检测, 记录荧光信号, 药物组记为 Drug D7, 细胞对照组记为 Control D7。

3'. COLO 205 细胞和 A549 细胞: 将微孔板从培养箱中取出, 室温平衡 30 分钟。于每孔中加入 50 μ l 室温平衡后的 CellTiter-Glo[®] Luminescent Cell Viability Assay 反应液, 700rpm 室温震荡 2 分钟, 之后将微孔板放置于 HERAEUS Multifuge X1R 离心机中 2000rpm 离心 1 分钟; 室温平衡 10 分钟后, 于 EnVision[™] 上测定荧光信号值。

4. 采用 Graphpad Prism 5.0 对数据进行 Log(inhibitor) vs. response- Variable slope (four parameters) 曲线拟合, 计算相应的 IC₅₀ (half maximal inhibitory concentration)。

测试结果见表 4。其中对照例 A~F 的结构参照效果实施例 1 中记载。

表 4 细胞水平的活性测试结果

化合物编号	MCF-7 IC50,nM	T-47D IC50,nM	ZR-75-1 IC50,nM	COLO 205 IC50,nM	A549 IC50,nM
LY2835219	116.	38.4	108	411	436
I-3	82.1	79.3	110	213	
I-4	185	267	85.2	103	
I-5	69.4	9.02	78.4	121	
I-6	119	322	253		
I-8	154	110	63.2	267	
I-9	241	418	176		
I-10	895	8680	838		
I-12	138	141	1390		
I-13	3520	2880	4940		
I-14	1590	1370	2230		
I-15	>33300	>33300	4760		
I-17	176	330	314		
I-19	533	198	426		
I-20	2090	985	3390		
I-21	684	809	335		
I-22	245	116	324		
I-23	108	20.7	187	120	

I-24	93.5	464	235		
I-25	96.3	39.4	139	235	
I-26	145	637	301		
I-27	275	122	1260		
I-28	525	212	381		
I-29	28.0	16.9	50.0	352	
I-30	188	229	1010		
I-31	218	660	369		
I-32	457	4930	605		
I-33	648	1320	269		
I-34	116	131	141		
I-35	92.3	66.0	73.9	1150	
I-36	140	32.9	72.5	542	
I-37	666	243	409	1150	
I-38	94.1	137	219	161	
I-39	2490	137	146	816	
I-40	1090	484	369	303	
I-41	1320	1430	1500	786	
I-42	1050	1200	354	575	
I-43	1590	26.1	60.5	598	
I-44	771	410	126	367	

I-45	2810	283	352	1340	
I-46	15.8	47.0	160	522	
I-47	35.0	58.8	62.1	637	
I-48	27.9	32.5	119	1210	
I-49	1590	396	220	195	
I-50	88.0	34.6	68.8	614	
I-51	314	42.0	83.4	461	
I-52	23.3	19.8	25.5	563	49.3
I-53	73.2	23.4	57.0	468	317
I-54	94.1	30.3	56.2	573	
I-55	377	16.4	82.5	360	
I-57	214	1120	210	478	
I-58	431	56.0	88.9	485	
I-59	62.3	44.0	35.8	533	
I-60	36.2	24.3	61.4	521	
I-61	41.5	13.1	68.6	361	
I-62	22.6	21.9	49.9	194	
I-63	7.03	8.62	21.5	94.5	75.3
I-64	443	72.7	244	3600	
I-65	139	33.0	109	72.9	
I-66	165	48.1	142	1340	
I-67	182	43.8	74.3	607	465

I-68	73.8	131	75.3	96.1	
I-69	18.7	5.05	14.1	56.0	58.7
I-70	102	56.7	139	1420	125
I-71	609	2000	692	871	
I-72	247	797	130	219	
I-73	344	21.3	184	1270	
I-74	21.0	8.05	36.1	302	44.1
I-75	308	64.6	272	463	
I-76	461	197	232	375	
I-77	163	26.9	61.4	541	
I-78	136	87.9	164	803	
I-79	39.4	14.8	53.6	202	
I-80	32.7	42.0	69.6	431	30.8
I-81	145	29.9	60.0	449	
I-82	27.4	130	65.7	150	
I-83	12.6	8.26	13.6	68.0	179
I-84	22.2	73.9	52.0	93.2	
I-85	69.1	16.3	174	250	69.0
I-86	19.9	7.81	29.3	84.0	93.1
I-87	98.4	189	97.0	130	72.6
I-88	21.0	6.29	16.8	70.8	93.3
I-89	522	738	492	770	573

I-90	27.9	8.99	14.5	105	140
I-91	1940	336	1300	3530	3130
I-92	115	18.5	80.0	78.3	69.9
I-93	44.6	14.0	141	189	441
I-94	48.9	25.1	114	335	376
I-95	56.4	179	85.7	114	226
I-97	1380	375	1610	2690	6830
I-98	49.3	47.7	191	578	612
I-101	31.0	61.9	50.7	89.8	54.4
I-102	54.0	62.8	141	1130	1510
I-103	6.99	5.21	16.3	50.4	139
I-104	71.6	237	162	199	148
I-106	23.4	34.7	123	170	337
I-107	551	29.0	110	387	934
I-108	239	118	674	1730	2190
I-109	28.1	94.3	76.7	157	74.7
I-110	152	344	353	350	451
I-111	19.4	77.9	46.4	89.4	70.0
I-112	21.1	4.69	15.0	44.2	195
I-114	7.73	3.24	9.65	40.7	259
I-126	21.2	26.2	61.8	284	68.5
I-127	27.9	32.5	118	1210	

I-129	33.1	9.18	133	299	353
I-130	47.14	9.04	45.10	572.50	454
I-131	44.5	30.5	77.2	762	1360
I-132	39.6	405	731	>10000	>10000
I-133	882	810	1360	6210	2690
I-134	86.2	750	479	189	352
I-135	963	1680	1260	1310	1290
I-136	1080	1670	1420	1870	1550
I-137	185.90	140.40	268.40	386.20	482
I-138	224	188	608	2290	3570
I-139	756	808	452	929	1180
I-140	23.2	15.2	80.5	384	2900
I-142	224	15.0	57.9	265	816
I-153	14.8	333.6	41.5	80.6	169
I-154	72.9	9.89	31.3	68.3	
I-155	157	106	40.2		425
I-157	296	7.20	19.4	42.2	113
I-158	76.0	45.0	82.5		546
I-160	118	70.5	438	240	424
I-175	612	74.4	261	117	305
I-176	238	5.91	40.4	11.4	37.2
I-187	454	340	574	660	1100

I-192	17.4	10.6	17.7		
I-196	51.7	1500	149	425	
I-197	957	1240	>10000	7620	>10000
I-198	95.6	26.6	114	96.0	213
I-199	135	169	92.0		
I-200	399	76.6	132	125	422
I-202	158	36.0	122	59.4	52.0
I-203	29.8	4.25	14.9	26.1	205
I-204	568	555	1930	5830	>10000
I-205	150	140	452		1060
I-206	20.5	17.8	35.2		
I-207	67.2	484	74.8		
I-208	66.8	182	56.0		
I-209	86.2	127	76.5		
I-210	54.6	28.2	72.8		
I-211	88.7	229	56.1		
对照例 A	79.1	129	108	114	
对照例 B	134	229	309	114	
对照例 C	148	119	75.1	371	
对照例 D	152	406	367		
对照例 E	176	134	59.3	132	
对照例 F	291	740	178		

效果实施例 3

U87、MGU251、K562、THP1、HepG2、SK-HEP-1、SNU-5、N87、H1975、H1993、CFPAC1、PANC-1、LNCap 和 PC-3 细胞株体外增殖抑制实验采用 CellTiter-Glo[®] Luminescent Cell Viability Assay 方法测定。实验在 U87、MGU251、K562、THP1、HepG2、SK-HEP-1、SNU-5、N87、H1975、H1993、CFPAC1、PANC-1、LNCap 和 PC-3 细胞上, 通过 CellTiter 的方法检测化合物对细胞的增殖抑制作用, 检测过程中, 受试化合物初始浓度选择为 10 μ M, 各实施例化合物均选择 10 个梯度稀释浓度, 梯度稀释倍数为 3 倍, 每浓度 2 个复孔进行检测。

U87MG 人脑星形胶质母细胞瘤细胞株购自 ATCC, 货号 HTB-14;

K-562 细胞, 购自中国科学院典型培养物保藏委员会细胞库, 货号 TCHu191;

PANC-1 细胞, 购自中国科学院典型培养物保藏委员会细胞库, 货号 TCHu98;

THP1 细胞, 购自 ATCC, 货号 TIB-202;

HepG2 人肝癌细胞株购自 ATCC, 货号 HB-8065;

SK-HEP-1 细胞, 购自中国科学院典型培养物保藏委员会细胞库, 货号 TCHu109;

SNU-5 细胞购自 ATCC, 货号 CRL-5973;

N87 细胞购自 ATCC, 货号 CRL-5822;

H1975 人非小细胞肺癌细胞购自 ATCC, 货号 CRL-5908;

H1993 细胞, 购自 ATCC, 货号 CRL-5909;

CFPAC1 细胞, 购自 ATCC, 货号 CRL-1918

MGU251 细胞, 购自中国科学院典型培养物保藏委员会细胞库, 货号 TCHu58;

LNCap 购自 ATCC, 货号 CRL-1740;

PC-3 细胞, 购自上海细胞库, 货号 TCHu158;

RPMI-1640 培养基购自 Life technologies, 货号 A1049101;

IMDM 培养基购自 Life technologies, 货号 12440;

DMEM 培养基购自 Life technologies, 货号 11995;

MEM 培养基购自 Life technologies, 货号 51200;

FBS 购自 Life technologies, 货号 10099;

抗生素, 购自 Life technologies, 货号 10378;

PBS 购自 Life technologies, 货号 10010;

β -巯基乙醇购自 Life technologies, 货号 1150809;

F-12K 购自 Life technologies, 货号 21127022;

HepG2 购自 ATCC, 货号 HB-8065; U87MG 购自 ATCC, 货号 HTB-14; PC-3 购自上海细胞库, 货号 TCHu158; CellTiter-Glo® 发光法细胞活力检测试剂盒, 购自 Promega, 货号: G7573; 384 孔细胞培养板, 购自 Corning, 货号: 3570; 96 孔化合物板, 购自 Nunc, 货号: 267245。

测试步骤:

1. 分别取 U87MG(用 DMED 培养基, 第 11 代, 第 12 代和第 13 代)、MGU251 (第 4 代)、K562 (第 10 代, 细胞板密度 125cells/well), THP1 (第 6 代, 第 8 代和第 10 代)、HepG2(用 DMED 培养基, 第 7 代, 第 10 代和第 13 代)、SK-HEP-1 (第 7 代), SNU-5(第 5 代)、N87(用 1640 培养基, Assay1 第 11 代, Assay2 第 12 代, Assay3 第 13 代)、H1975(用 RPMI 培养基, 第 6 代, 第 9 代, 第 11 代), H1993 (第 8 代)、CFPAC1 (用 IMDM 培养基, Assay1 第 9 代, Assay2 第 10 代, Assay3 第 12 代), PANC-1(第 5 代), LNCap (第 7 代, 第 10 代和第 12 代, 细胞板密度 625cells/well)、PC-3 (第 8 代), 按 250cells/well 的细胞密度种板于 384 孔板。

2. 种板 1d 后, 一块板用来测本底 Celltiter 值, 记为 Control D1。其余板加药: 设置细胞对照组。受试化合物起始浓度为 10 μ M, 依次 10 个梯度稀释浓度, 梯度稀释倍数为 3 倍, 每浓度 2 个复孔进行检测。

3. 受试化合物处理数天(U87MG 细胞 4 天, MGU251 细胞 6 天, K562 细胞 4 天, THP1 细胞 4 天, HepG2 细胞 4 天, SK-HEP-1 细胞 4 天, SNU-5 细胞 6 天, N87 细胞 4 天, H1975 细胞 4 天, H1993 细胞 6 天, CFPAC1 细胞 4 天, PANC-1 细胞 4 天, LNCap 细胞 6 天, PC-3 细胞 6 天)后每孔加入 50 μ l CellTiter 检测液, 振荡 2 min 充分混匀, 离心, 静置平衡 10 分钟后检测, 记录荧光信号, 药物组记为 Drug D7, 细胞对照组记为 Control D7。

4. 采用 Graphpad Prism 5.0 对数据进行 Log(inhibitor) vs. response- Variable slope (four parameters) 曲线拟合, 计算相应的 IC₅₀ (half maximal inhibitory concentration)。

测试结果见表 5 和表 6。

表 5 I-52 不同肿瘤细胞的活性数据

细胞株名	LY283521 (IC ₅₀ , nM)	I-52 (IC ₅₀ , nM)
------	----------------------------------	------------------------------

称	Assay1	Assay2	Assay3	Assay1	Assay2	Assay3
HepG2	246	204	198	35.5	22.6	21.8
U87MG	711	792	614	37.9	35.5	22.2
LNCap	73.2	81.0	97.8	35.6	67.0	37.5
PC-3	5850	11800	>10000	4190	8760	37500
THP1	251	123	187	36.8	34.1	36.6

表 6 I-63 不同肿瘤细胞的活性数据

细胞株名称	LY283521 (IC ₅₀ , nM)			I-63 (IC ₅₀ , nM)		
	Assay1	Assay2	Assay3	Assay1	Assay2	Assay3
U87	711	792	614	198	154	267
MGU251	232	403	246	111	181	114
K562	974	1110	1190	211	334	352
THP1	251	123	187	61.5	40.9	44.8
HepG2	246	204	198	33.3	24.7	21.8
SK-HEP-1	430	401	402	147	108	153
SNU-5	422	460	685	226	206	340
N87	573	592	391	392	530	346
H1975	603	1040	677	346	367	268

H1993	1120	1240	1100	1000	619	663
CFPAC1	508	378	228	2670	178	272
PANC-1	664	658	782	288	373	297
LNCap	73.2	80.9	97.8	16.1	31.7	20.1
PC-3	5850	11800	8310	541	535	1480

效果实施例 4（化合物对人乳腺癌 **MCF-7** 细胞皮下异种移植瘤 **BALB/c** 裸小鼠模型的体内药效研究）

实验目的：

评估受试药对人乳腺癌 **MCF-7** 细胞皮下异种移植瘤 **BALB/c** 裸小鼠模型的体内药效。

实验设计：

64 只 **BALB/c** 裸小鼠，6-8 周龄，体重 18-22 克，雌性，由上海西普尔-必凯实验动物有限公司提供，按表 7 进行实验。

表 7. 体内药效实验动物分组及给药方案

组别	N ¹	化合物治疗	剂量	给药容积	给药途径	给药频次
1	8	溶媒	-	10 ml/kg	PO	QD × 19 days
2	8	受试物 I-52	25 mg/kg	10 ml/kg	PO	QD × 19 days
3	8	受试物 I-52	50 mg/kg	10 ml/kg	PO	QD × 19 days
4	8	受试物 I-52	100 mg/kg	10 ml/kg	PO	QD × 19

						days
5	8	受试物 I-63	10 mg/kg	10 ml/kg	PO	QD ×19 days
6	8	受试物 I-63	25 mg/kg	10 ml/kg	PO	QD ×19 days
7	8	受试物 I-63	50 mg/kg	10 ml/kg	PO	QD ×19 days
8	8	受试物 LY2835219	50 mg/kg	10 ml/kg	PO	QD ×19 days

注：N¹：每组小鼠数目

给药容积：根据小鼠体重 10 μl/g。如果体重下降超过 15%，给药方案应做出相应调整。

实验方法

1，细胞培养：人乳腺癌细胞株 MCF-7 体外单层培养，培养条件参照供应商技术说明或参考文献。一周两次用胰酶-EDTA 进行常规消化处理传代。当细胞饱和度为 80% - 90%，数量到达要求时，收取细胞，计数，接种。

2，雌激素片接种与排尿：细胞接种前 2 天，将 β-雌二醇缓释药片接种于每只小鼠的左后背。接种后 1 周，每周 3 次对动物进行排尿，必要时每天对动物进行排尿。

3，肿瘤细胞接种：将 0.2 ml 10×10⁶ 个 MCF-7 细胞皮下接种于每只裸小鼠的右后背（PBS:Matrigel=1:1）。肿瘤平均体积达到 195 mm³ 时开始分组给药(见表 7)。

4，受试物的配制，见表 8。

表 8. 受试物配制方法

化合物	配制方法	浓度	储存条件
溶媒	1，甲液：取磷酸16.6 ml，加水至1000 ml，摇匀； 2，乙液：取磷酸氢二钠7.163 g，加水使溶解成100ml； 3，取上述甲液145 ml与乙液55 ml混合，摇匀；加350ml 纯水混合，摇匀，酸度计测定pH，即得磷酸缓冲液(20 mM, pH 2.0)； 4，称取羟乙基纤维素 5g，取磷酸缓冲液(20 mM, pH	1%	4°C, 避光

	2.0)500 ml, 磁力搅拌均匀, 4℃避光保存待用。		
I-52	称取 18 mg 化合物 I-52 加入 7.2 ml 1% HEC 的磷酸缓冲液, 混匀至均一溶液。	2.5 mg/ml	4℃, 避光
I-52	称取 36 mg 化合物 I-52 加入 7.2 ml 1% HEC 的磷酸缓冲液, 混匀至均一溶液。	5 mg/ml	4℃, 避光
I-52	称取 72 mg 化合物 I-52 加入 7.2 ml 1% HEC 的磷酸缓冲液, 混匀至均一溶液。	10 mg/ml	4℃, 避光
I-63	称取 7.2 mg 化合物 I-52 加入 7.2 ml 1% HEC 的磷酸缓冲液, 混匀至均一溶液。	1 mg/ml	4℃, 避光
I-63	称取 18 mg 化合物 I-52 加入 7.2 ml 1% HEC 的磷酸缓冲液, 混匀至均一溶液。	2. 5 mg/ml	4℃, 避光
I-63	称取 36 mg 化合物 I-52 加入 7.2 ml 1% HEC 的磷酸缓冲液, 混匀至均一溶液。	5 mg/ml	4℃, 避光
LY2835219	称取 36 mg 化合物 LY2835219 加入 7.2 ml 1% HEC 的磷酸缓冲液, 混匀至均一溶液。	5 mg/ml	4℃, 避光

注：在给动物给药前需要轻轻将药物充分混匀。

5, 肿瘤测量和实验指标：实验指标是考察肿瘤生长是否被抑制、延缓或治愈。每周两次用游标卡尺测量肿瘤直径。肿瘤体积的计算公式为： $V = 0.5a \times b^2$, a 和 b 分别表示肿瘤的长径和短径。化合物的抑瘤疗效用TGI(%)或相对肿瘤增殖率T/C(%)评价。TGI(%), 反映肿瘤生长抑制率。TGI(%)的计算： $TGI(\%) = \frac{(1 - (\text{某治疗组给药结束时平均瘤体积} - \text{该处理组开始给药时平均瘤体积}))}{(\text{溶剂对照组治疗结束时平均瘤体积} - \text{溶剂对照组开始治疗时平均瘤体积})} \times 100\%$ 。相对肿瘤增殖率T/C(%)：计算公式如下： $T/C\% = \frac{T_{RTV}}{C_{RTV}} \times 100\%$ (T_{RTV} : 治疗组RTV; C_{RTV} : 溶剂对照组RTV)。根据肿瘤测量的结果计算出相对肿瘤体积 (relative tumor volume, RTV), 计算公式为 $RTV = V_t / V_0$, 其中 V_0 是分组给药时 (即 d_0) 测量所得平均肿瘤体积, V_t 为某一次测量时的平均肿瘤体积, T_{RTV} 与 C_{RTV} 取同一天数据。实验结束时, 测肿瘤重量并计算瘤重抑制率IR(%)；其计算公式为： $IR(\%) = (1 - T_w / V_w) \times 100$, T_w : 治疗组平均瘤重, V_w : 溶剂对照组平均瘤重。

6, 数据总结及统计分析：治疗组在试验结束时给药后第19天表现出最好的治疗效果, 因此基于此数据进行统计学分析评估组间差异。两组间比较用T-test 进行分析, 三组或多

组间比较用one-way ANOVA进行分析, 如果方差不齐, 应用Games-Howell法进行检验。如果方差齐性, 应用Dunnet (2-sided)法进行分析。用SPSS 19.0进行所有数据分析。 $p < 0.05$ 认为有显著性差异。

实验结果

1,各治疗组相对于对照组的两组间比较, 见表 9。

表 9 化合物对 MCF-8 异种移植瘤生长的抑制作用药效评价

组别	Day 6			Day 13			Day 19		
	T/C ^a (%)	TGI ^a (%)	T-test <i>p</i> 值 ^b	T/C (%)	TGI (%)	T-test <i>p</i> 值	T/C (%)	TGI (%)	T-test <i>p</i> 值
Vehicle	-	-	-	-	-	-	-	-	-
LY2835219 50mg/kg	68.96	111.13	0.044	46.02	94.99	0.023	36.58	82.66	0.032
I-52 25mg/kg	69.27	110.04	0.047	38.21	108.73	0.013	33.66	86.41	0.028
I-52 50mg/kg	66.78	118.92	0.040	35.49	113.46	0.011	23.09	100.18	0.016
I-52 100mg/kg	63.65	130.17	0.028	29.9	123.36	0.007	19.44	104.95	0.013
I-63 10mg/kg	66.45	120.15	0.036	45.53	95.84	0.022	39.49	78.82	0.038
I-63 25mg/kg	68.73	111.98	0.047	31.43	120.67	0.008	19.49	104.88	0.014

I-63 50mg/kg	34.11	235.8	0.001	14.48	150.43	0.003	9.82	117.45	0.009
-----------------	-------	-------	-------	-------	--------	-------	------	--------	-------

注：a. 肿瘤生长抑制由 T/C 和 TGI ($\text{TGI}(\%) = [1 - (T_{6/13/19} - T_0) / (V_{6/13/19} - V_0)] \times 100$) 计算；

b. p 值根据肿瘤体积运用 T-test 将各给药组与 vehicle 组进行两两比较。

各治疗组在给药后第 6, 13 和 19 天与对照组相比均表现出对肿瘤生长的抑制作用。在给药后 19 天, 溶剂对照组荷瘤鼠的平均瘤体积达到 840 mm^3 , 与其相比受试物 I-52, I-63 和 LY2835219 不同剂量给药条件下表现出的药效在 T-test 检验下均具有统计显著性。化合物 I-52 在 25, 50 和 100 mg/kg 的肿瘤生长抑制率 (TGI) 分别达到 86.41 %、100.18% 和 104.95 %, 瘤重抑制率 (IR) 分别为 72.92 %、81.93 % 和 86.35 %; 化合物 I-63 在 10, 25 和 50 mg/kg 的肿瘤生长抑制率 (TGI) 分别达到 78.82 %、104.88% 和 117.45 %, 瘤重抑制率 (IR) 分别为 60.42 %、83.38 % 和 92.26 %; LY2835219 在 50 mg/kg 的肿瘤生长抑制率 (TGI) 达到 82.66 %, 瘤重抑制率 (IR) 为 56.18 %。各给药组与 vehicle 组运用 T-test 比较差异均有统计学意义 ($p < 0.05$)。

2. 药物 I-52 和 I-63 在 50 mg/kg 剂量上的比较分析, 见表 10。

表 10 对 MCF-7 异种移植瘤模型在 50 mg/kg 剂量上的抑瘤药效比较

(基于给药后第 19 天肿瘤体积计算得出)

组别	肿瘤体积(mm^3) ^a (第 19 天)	T/C ^b (%)	TGI ^b (%)	p 值	p 值
LY2835219 50 mg/kg	306 ± 30	36.58	82.66	0.008 ^d	-
I-52 50 mg/kg	193 ± 26	23.09	100.18	-	0.008 ^e
I-63 50 mg/kg	82 ± 7	9.82	117.45	0.015 ^d	0.000 ^e

注：a. 平均值 $\pm$ SEM;

b. 肿瘤生长抑制由 T/C 和 TGI ($\text{TGI}(\%) = [1 - (T_{19} - T_0) / (V_{19} - V_0)] \times 100$) 计算；

c. p 值根据肿瘤体积计算；

d. 以 I-52, 50 mg/kg 组为对照进行比较；

e. 以 LY2835219, 50 mg/kg 组为对照进行比较。

两种化合物 50 mg/kg 组进行 one-way ANOVA 或 T-test 分析比较时, 结果显示在同剂量下, 三个化合物在本模型上的抑瘤作用具有显著性差异 ($p < 0.05$) (表 10)

3. 药物 I-52 和 I-63 的量效分析, 见表 11。

表 11 I-52 和 I-63 各剂量对 MCF-7 异种移植瘤模型的抑瘤药效比较

(基于给药后第 19 天肿瘤体积计算得出)

组别	肿瘤体积(mm ³) ^a (第 19 天)	T/C ^b (%)	TGI ^b (%)	<i>p</i> 值	<i>p</i> 值
I-52 25mg/kg	283±23	33.66	86.41	-	0.004 ^e
I-52 50mg/kg	193±26	23.09	100.18	0.031 ^d	0.570 ^e
I-52 100mg/kg	163±22	19.44	104.95	0.004 ^d	-
I-63 10mg/kg	332±32	39.49	78.82	-	0.000 ^g
I-63 25mg/kg	164±16	19.49	104.88	0.002 ^f	0.003 ^g
I-63 50mg/kg	82±7	9.82	117.45	0.000 ^f	-

注: a. 平均值 ± SEM;

b. 肿瘤生长抑制由 T/C 和 TGI ($TGI(\%) = [1 - (T_{19} - T_0) / (V_{19} - V_0)] \times 100$) 计算;

c. *p* 值根据肿瘤体积计算;

d. 以 I-52, 25 mg/kg 组为对照进行比较;

e. 以 I-52, 100 mg/kg 组为对照进行比较;

f. 以 I-63, 10 mg/kg 组为对照进行比较;

g. 以 I-63, 50 mg/kg 组为对照进行比较。

在对化合物 I-52 的三个剂量组分别进行 one-way ANOVA 分析比较时。结果显示在不同剂量下, 化合物 I-52 的低剂量与中、高剂量组的抑瘤作用有显著性差异 ($p < 0.05$), 但中、高剂量组之间未见显著性差异 (表 10)。

在对化合物 I-63 的三个剂量组分别进行 one-way ANOVA 分析比较时。结果显示在

不同剂量下，化合物 I-63 的抑瘤作用有显著性差异 ($p < 0.05$) (表 11)。

效果实施例 5

测试方法：

CDK 激酶抑制活性实验采用 LANCE® Ultra 技术，在 ATP 浓度为 K_m 情况下，分别在 CDK1/CycB, CDK5/p25, CDK7/CycH/MAT1 和 CDK9/CycT1 激酶上对受试化合物进行筛选。测试过程中，受试化合物初始浓度均选择为 3333nM，各受试化合物均选择 10 个梯度稀释浓度，梯度稀释倍数为 3 倍，每浓度 2 个复孔进行检测。

CDK1/CycB, CDK5/p25 和 CDK7/CycH/MAT1，购自 Carna Biosciences, Inc.，CDK9/CycT1 购自 Lifetech；二甲基亚砷，ATP、DTT 溶液购自 Sigma-Aldrich；EDTA 溶液，购自 GIBCO；LANCE® Detection Buffer, 10× 和 LANCE® Ultra Europium-anti-phospho-eIF4E-binding protein 1 (Thr37/46) 和 LANCE® Ultra ULight™-eIF4E-binding protein 1 (Thr37/46) Peptide，购自 Perkinelmer。

测试步骤：

1、取 10mM 的受试化合物储存液，在 96 孔化合物板中，用 DMSO 将为初始浓度 100×的化合物，之后再以此浓度化合物为第一个浓度，采用 DMSO 进行 3 倍梯度稀释，共稀释 10 个浓度；之后分别取 1μl 的梯度稀释液加入 19μl 的 1×反应缓冲液中，配制成 5×化合物备用；从 96 孔板中转移 2μl 的 5×化合物进入 384 孔板中；无化合物对照孔中加入 2μl 的如下液体：1μl 的 DMSO 加入 19μl 的 1×反应缓冲液；Min 对照孔中加入 2μl 的 250mM 的 EDTA。

2、采用 1×反应缓冲液将激酶、底物、ATP 分别配制成 2.5×的酶/底物混合液和 2.5×的 ATP 溶液。实验中，CDK1/CycB 激酶的终浓度为：3.20ng/μl，ATP 终浓度为：12μM；CDK5/p25 激酶的终浓度为：0.0334ng/μl，ATP 终浓度为：4μM；CDK7/CycH/MAT1 激酶的终浓度为：1.93 ng/μl，ATP 终浓度为：20μM；CDK9/CycT1 激酶的终浓度为：0.60 ng/μl，ATP 终浓度为：12μM；向 384 孔板中加入 2.5×的酶/底物混合液，室温孵育 5 分钟；再加入 2.5×ATP 溶液，室温反应 30 分钟。

3、用 LANCE® Detection Buffer, 1×配制 2×的 LANCE® Ultra Europium-anti-phospho-eIF4E-binding protein 1 (Thr37/46) 备用。酶反应进行 30 分钟后，向 384 孔板中加入 10mM 的 EDTA，室温反应 5 分钟。再加入 LANCE® Ultra Europium-anti-phospho-eIF4E-binding protein 1 (Thr37/46)，室温反应 1 小时。

4、将 384 孔板放于 HERAEUS Multifuge X1R 离心机中 2000rpm 离心 2 分钟；于 EnVision™ 上进行数据测定，选用 337nm 波长的激光作为激发光，测定 RFU665nm 以及 RFU615nm，并以 RFU665nm/RFU615nm×10000 作为最终数据进行分析。

5、采用 Graphpad Prism 5.0 对数据进行 Log(inhibitor) vs. response- Variable slope (four parameters) 曲线拟合，计算相应的 IC₅₀ (half maximal inhibitory concentration)。

测试结果见表 12。

表 12 激酶水平的活性测试结果

化合物编号	CDK1 IC ₅₀ ,nM	CDK5 IC ₅₀ ,nM	CDK7 IC ₅₀ ,nM	CDK9 IC ₅₀ ,nM
LY2835219	263.2/557.90	81.80/51.80	667.10/225.90	34.55/49.28
I-5	97.25		913.41	13.04
I-8	73.16		393.28	11.43
I-9	62.25		13156.54	7.52
I-22	183.44		1044.56	36.09
I-23	44.80		801.32	8.21
I-24	61.16		2892.62	8.51
I-25	86.66		978.09	10.54
I-29	222.26		573.79	48.04
I-38	26.21		>30000	0.92
I-46	177.50		1280.02	82.04
I-47	491.11		563.30	104.66
I-50	726.02		718.19	89.84
I-51	119.19		1153.10	65.83

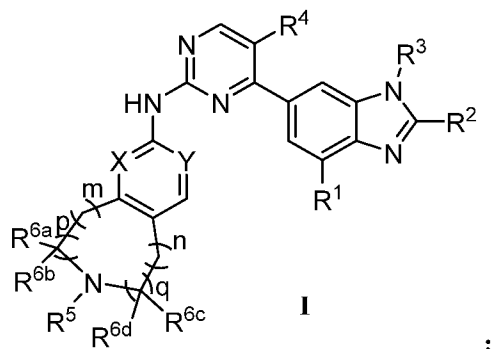
I-52	368.21	91.52	223.30	332.39
I-54	357.21		1817.51	80.43
I-59	583.83		650.34	152.40
I-60	306.33		1194.59	82.12
I-61	347.63		710.25	61.45
I-62	69.04		2818.63	2.44
I-63	143.40	33.57	261.10	30.28
I-65	360.01		1076.14	88.95
I-67	232.37		555.53	26.64
I-68	87.81	41.00	20.47	6.94
I-69	138.80	11.44	129.20	16.22
I-70	3614.00	620.20	196.40	316.20
I-74	911.90	36.99	104.00	211.50
I-79	209.00	82.39	279.80	47.45
I-80	1096.00	91.22	146.60	223.30
I-82	125.5	22.56	11.40	4.97
I-83	171.9	28.99	38.13	12.51
I-84	107.8	42.32	16.70	6.58
I-86	101.9	15.35	60.97	10.68
I-88	283.5	33.29	95.93	27.99
I-90	218.2	40.30	36.48	22.75
I-92	87.39	27.99	50.13	7.47

I-93	199.4	139.60	147.00	13.98
I-94	264.1	67.33	66.25	13.53
I-98	1702.0	288.30	669.70	126.9
I-101	78.94	3.90	56.98	6.74
I-109	164.7	47.24	99.42	7.03
I-111	55.07	15.92	104.8	5.44
I-114	161.2	14.61	195.3	15.32
I-126	291.56		1181.63	47.08
I-127	997.52		779.46	145.43
I-129	132.9	55.27	53.40	10.99
I-130	207.9	85.75	109.10	20.79
I-131	1054	238.60	124.10	163.70
I-142	1233	29.33	314.7	133.1
I-154	442.6	15.57	180.8	20.72
I-157	273.1	21.36	214.6	23.56
I-176	134.6	8.37	148.7	10.54
I-202	141.3	7.17	159.5	8.42
I-203	546.6	28.46	250.1	42.29
对照例 A	50.78		325.62	9.21
对照例 B	41.12		5366.87	9.18
对照例 C	131.93		1094.50	14.77
对照例 E	83.36		799.36	10.80

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

权利要求

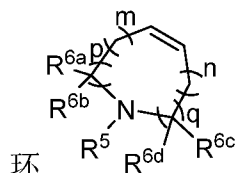
1、一种如式 I 所示的含氮稠杂环化合物、其药学上可接受的盐、其对映异构体、其非对映异构体、其互变异构体、其溶剂化物、其代谢产物或其药物前体；



其中，p 和 q 独立地为 0 或 1；

m 和 n 独立地为 0、1 或 2；

X 和 Y 独立地为 CH 或 N；



环中的 N 原子为氧化态或非氧化态；

R^1 为氢、羟基、氰基、巯基、取代或未取代的 $C_2\sim C_{20}$ 烯基、取代或未取代的 $C_2\sim C_{20}$ 炔基、卤素、取代或未取代的 $C_1\sim C_{20}$ 烷基、 $C_1\sim C_{20}$ 烷硫基、取代或未取代的 $C_1\sim C_{20}$ 烷氧基、取代或未取代的 $C_3\sim C_{12}$ 环烷基、取代或未取代的 $C_1\sim C_9$ 杂环烷基、或“ $C_1\sim C_{20}$ 烷基单取代、双取代或未取代的氨基”；其中，所述的“ $C_1\sim C_{20}$ 烷基双取代的氨基”中的两个取代基相同或不同；

R^2 为氢、羟基、取代或未取代的 $C_2\sim C_{20}$ 烯基、取代或未取代的 $C_2\sim C_{20}$ 炔基、卤素、取代或未取代的 $C_1\sim C_{20}$ 烷基、取代或未取代的 $C_1\sim C_{20}$ 烷氧基、取代或未取代的 $C_1\sim C_{20}$ 烷硫基、取代或未取代的 $C_3\sim C_{12}$ 环烷基、氰基、“ $C_1\sim C_{20}$ 烷基单取代、双取代或未取代

的氨基”或 ；其中，所述的“ $C_1\sim C_{20}$ 烷基双取代的氨基”中的两个取代基相同或不同；

R^3 为氢、取代的或未取代的 $C_1\sim C_{20}$ 烷基、取代或未取代的 $C_2\sim C_{20}$ 烯基、取代或未取代的 $C_2\sim C_{20}$ 炔基、取代的或未取代的 $C_3\sim C_{12}$ 环烷基、或取代或未取代的 $C_1\sim C_9$ 杂环烷基；其中，所述的“杂环烷基”经其中的碳原子和其他基团进行连接，杂环烷基的杂原子

为 O、N 和 S 中的一种或多种，杂原子的个数为 1~3 个；

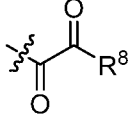
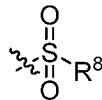
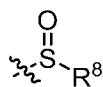
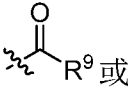
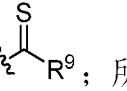
所述 R^1 、 R^2 和 R^3 的“取代的或未取代的 $C_1\sim C_{20}$ 烷基”、“取代或未取代的 $C_2\sim C_{20}$ 烯基”、“取代或未取代的 $C_2\sim C_{20}$ 炔基”、“取代或未取代的 $C_1\sim C_{20}$ 烷氧基”、“取代或未取代的 $C_1\sim C_9$ 杂环烷基”、“取代的或未取代的 $C_3\sim C_{12}$ 环烷基”和“取代或未取代的 $C_1\sim C_{20}$ 烷硫基”中所述的“取代”独立地为被一个或多个以下基团所取代，当存在多个取代基时，所述的取代基相同或不同：卤素、羟基、氧代、巯基、氰基、氨基、硝基、 $C_1\sim C_{20}$ 烷基、 $C_2\sim C_{20}$ 烯基、 $C_2\sim C_{20}$ 炔基、 $C_1\sim C_{20}$ 烷氧基、 $C_1\sim C_{20}$ 烷硫基、 $C_3\sim C_{12}$ 环烷基和“ $C_1\sim C_{20}$ 烷基单取代、双取代或未取代的氨基”；其中，所述的“ $C_1\sim C_{20}$ 烷基双取代的氨基”中的两个取代基相同或不同；

R^4 为氢、卤素、 $C_1\sim C_6$ 烷基、 $C_1\sim C_3$ 烷氧基、氰基或  ；

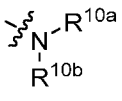
所述的 R^2 和 R^4 中的 R^7 独立地为氢、羟基、 $C_1\sim C_6$ 烷基、取代或未取代的 $C_3\sim C_8$ 环烷基、 $C_1\sim C_6$ 烷氧基或“ $C_1\sim C_6$ 烷基单取代、双取代或未取代的氨基”；其中，所述的“取代或未取代的 $C_3\sim C_8$ 环烷基”中所述的“取代”为被 $C_1\sim C_6$ 烷基所取代；所述的“ $C_1\sim C_6$ 烷基双取代的氨基”中的两个取代基相同或不同；

所述的 R^1 和所述的 R^4 中至少一个为卤素；

R^5 为氢、取代或未取代的 $C_1\sim C_{20}$ 烷基、取代或未取代的 $C_2\sim C_{20}$ 烯基、取代或未取代的 $C_2\sim C_{20}$ 炔基、取代或未取代的 $C_3\sim C_{12}$ 环烷基、取代或未取代的 $C_1\sim C_9$ 杂环烷基、取

代或未取代的 $C_1\sim C_9$ 杂芳基、取代或未取代的 $C_3\sim C_{12}$ 芳基、、、、或；所述的“ $C_1\sim C_9$ 杂环烷基”经其中的碳原子和其他基团进行连接；

所述的 R^5 中，每个 R^8 独立地为羟基、取代或未取代的 $C_1\sim C_{20}$ 烷基、取代或未取代的 $C_2\sim C_{20}$ 烯基、取代或未取代的 $C_2\sim C_{20}$ 炔基、取代或未取代的 $C_3\sim C_{12}$ 环烷基、取代或未取代的 $C_1\sim C_9$ 杂芳基、取代或未取代的 $C_3\sim C_{12}$ 芳基、取代或未取代的 $C_1\sim C_9$ 杂环烷基、

取代或未取代的 $C_1\sim C_{20}$ 烷氧基或 ；其中，所述的“ $C_1\sim C_9$ 杂环烷基”经其中的碳原子或者杂原子和其他基团进行连接；

所述的 R^5 中, 每个 R^9 独立地为氢、羟基、取代或未取代的 $C_1\sim C_{20}$ 烷基、取代或未取代的 $C_2\sim C_{20}$ 烯基、取代或未取代的 $C_2\sim C_{20}$ 炔基、取代或未取代的 $C_3\sim C_{12}$ 环烷基、取代或未取代的 $C_1\sim C_{20}$ 烷氧基、取代或未取代的 $C_3\sim C_{12}$ 芳基、取代或未取代的 $C_1\sim C_9$ 杂芳

基、或取代或未取代的 $C_1\sim C_9$ 杂环烷基、或 $\begin{array}{c} \text{---} \text{N} \text{---} R^{10a} \\ | \\ R^{10b} \end{array}$; 其中, 所述的“ $C_1\sim C_9$ 杂环烷基”经其中的碳原子或者杂原子和其他基团进行连接;

所述的 R^8 和 R^9 中的每个 R^{10a} 和 R^{10b} 独立地为氢、卤素、取代或未取代的 $C_1\sim C_{20}$ 烷基、取代或未取代的 $C_2\sim C_{20}$ 烯基、取代或未取代的 $C_2\sim C_{20}$ 炔基、取代或未取代的 $C_3\sim C_{12}$ 环烷基、取代或未取代的 $C_1\sim C_9$ 杂芳基、取代或未取代的 $C_3\sim C_{12}$ 芳基、取代或未取代的 $C_1\sim C_9$ 杂环烷基; 其中, 所述的“ $C_1\sim C_9$ 杂环烷基”经其中的碳原子或者杂原子和其他基团进行连接;

所述的 R^5 、 R^8 、 R^9 、 R^{10a} 和 R^{10b} 中所述的每个“取代或未取代的 $C_1\sim C_{20}$ 烷基”、“取代或未取代的 $C_2\sim C_{20}$ 烯基”、“取代或未取代的 $C_2\sim C_{20}$ 炔基”、“取代或未取代的 $C_3\sim C_{12}$ 环烷基”、“取代或未取代的 $C_1\sim C_9$ 杂环烷基”、“取代或未取代的 $C_3\sim C_{12}$ 芳基”、“取代或未取代的 $C_1\sim C_9$ 杂芳基”、“取代或未取代的 $C_1\sim C_{20}$ 烷硫基”和“取代或未取代的 $C_1\sim C_{20}$ 烷氧基”中所述的“取代”独立地为被一个或多个以下基团所取代, 当存在多个取代基时, 所述

的取代基相同或不同: $\begin{array}{c} \text{---} \text{N} \text{---} R^{11a} \\ | \\ R^{11b} \end{array}$ 、 $\begin{array}{c} \text{---} \text{N} \text{---} \text{OH} \\ \diagup \end{array}$ 、 $C_1\sim C_{20}$ 烷基、 $C_2\sim C_{20}$ 烯基、 $C_2\sim C_{20}$ 炔基、羟基、硝基、羧基、醛基、巯基、三氟甲基、 $C_1\sim C_{20}$ 硅烷基、卤素、氰基、 $C_1\sim C_{20}$ 烷氧

基、 $C_3\sim C_{12}$ 环烷基、取代或未取代的 $C_1\sim C_9$ 饱和或不饱和杂环烷基、 $\begin{array}{c} \text{---} \text{N} \text{---} \text{NH}_2 \\ | \\ \text{NH}_2 \end{array}$ 、硫脲

基、 $C_3\sim C_{12}$ 芳基、 $C_1\sim C_9$ 杂芳基、 $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{---} \text{C} \text{---} R^{12} \end{array}$ 、 $\begin{array}{c} \text{S} \\ || \\ \text{---} \text{C} \text{---} R^{12} \end{array}$ 、 $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{---} \text{O} \text{---} \text{C} \text{---} R^{13} \end{array}$ 、 $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{---} \text{S} \text{---} R^{14} \end{array}$ 、 $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{---} \text{S} \text{---} R^{14} \end{array}$ 、

$\begin{array}{c} \text{---} \text{S} \text{---} \text{N} \text{---} R^{15} \\ || \\ \text{O} \end{array}$ 、 $\begin{array}{c} \text{---} \text{S} \text{---} \text{N} \text{---} R^{15} \\ || \\ \text{O} \end{array}$ 、 $\begin{array}{c} \text{---} \text{S} \text{---} \text{N} \text{---} R^{16b} \\ || \\ \text{N} \text{---} R^{16a} \end{array}$ 、 $\begin{array}{c} \text{---} \text{N} \text{---} R^{17a} \\ | \\ \text{---} \text{N} \text{---} R^{17b} \end{array}$ 、 $\begin{array}{c} R^{18a} \\ | \\ \text{---} \text{B} \text{---} R^{18b} \end{array}$ 、 $\begin{array}{c} \text{---} \text{O} \text{---} \text{P} \text{---} R^{18a} \\ || \\ \text{O} \end{array}$ 、 $\begin{array}{c} \text{---} \text{O} \text{---} \text{P} \text{---} R^{18a} \\ || \\ \text{O} \end{array}$ 、 $\begin{array}{c} R^{18a} \\ | \\ \text{---} \text{P} \text{---} R^{18b} \end{array}$ 、

$-\text{SeR}^{19}$ 和 $-\text{SF}_5$; 其中, “取代或未取代的 $C_1\sim C_9$ 饱和或不饱和杂环烷基”中所述的“取代”为被一个或多个以下基团所取代, 当存在多个取代基时, 所述的取代基相同或不同: 亚

甲基、氧代、硫代、卤素、三氟甲基、羟基、-PO(OH)₂、-PO(OR^{ps})₂、丙炔基取代或未取代的 C₁~C₂₀ 烷基、乙炔基取代或未取代的 C₁~C₂₀ 烷基、C₁~C₆ 烯基、C₁~C₂₀ 炔基、-B(OH)₂ 和-B(OR^{bs})₂，其中 R^{ps} 和 R^{bs} 独立地为 C₁~C₆ 烷基；所述的“杂环烷基”经其中的碳原子或

者杂原子和其他基团进行连接； 中的 N 原子为氧化态或非氧化态；

其中, R^{11a} 和 R^{11b} 独立地为氢、卤素、取代或未取代的 $C_1\sim C_{20}$ 烷基、取代或未取代的 $C_2\sim C_{20}$ 烯基、取代或未取代的 $C_2\sim C_{20}$ 炔基、取代或未取代的 $C_3\sim C_{12}$ 环烷基、取代或未取代的 $C_1\sim C_9$ 杂环烷基、胍基、硫脲基、取代或未取代的 $C_3\sim C_{12}$ 芳基、取代或未取代

的 C₁~C₉ 杂芳基、、、、、、、、、、、

中的碳原子或者杂原子与其他基团进行连接；或者， 中 R^{11a} 、 R^{11b} 及与它们相连


 接的 N 成共同形成 $\begin{matrix} \text{R}^{\text{CS}} \\ \text{R}^{\text{C}} \end{matrix}$ ，其中 t 和 u 独立地为 1、2 或 3， R^{C} 为 $\text{C}(\text{R}^{\text{CS}})_2$ 、 NR^{CS} 、

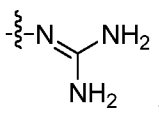
O、S、Si(R^{CS})₂ 或 Se, 每个 R^{CS} 独立地为 H、C₁~C₆ 烷基、或者 B(OH)₂; 或者,  中

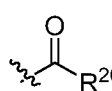
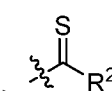
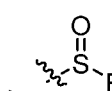
R^{11a} 、 R^{11b} 及与它们相连接的 N 成共同形成 ，其中 v 和 w 独立地为 1、2 或 3， R^{ch} 为 CH 或 PH_2 ， R^{cx} 为 CH_2 、O、S 或 $=N-OH$ ， R^{hc} 为 H 或 $C_1\sim C_6$ 烷基；或者，

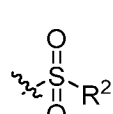
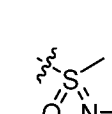
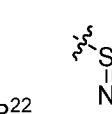
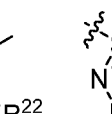
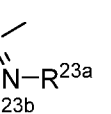
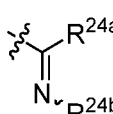
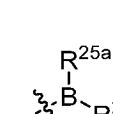
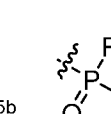
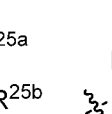
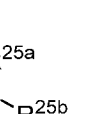

 中 R^{11a} 、 R^{11b} 及与它们相连接的 N 成共同形成
 
 , 其中 v1 和

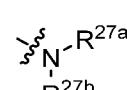
w1 独立地为 1、2 或 3, R^{c1} 和 R^{c2} 独立地为 O、NH 或 N-CN;

其中, 所述的 R^{11a} 和 R^{11b} 中所述的“取代或未取代的 $C_1\sim C_{20}$ 烷基”、“取代或未取代的 $C_2\sim C_{20}$ 烯基”、“取代或未取代的 $C_2\sim C_{20}$ 炔基”、“取代或未取代的 $C_3\sim C_{12}$ 环烷基”、“取代或未取代的 $C_1\sim C_9$ 杂环烷基”、“取代或未取代的 $C_3\sim C_{12}$ 芳基”和“取代或未取代的 $C_1\sim C_9$ 杂芳基”中所述的“取代”独立地为被一个或多个以下基团所取代, 当存在多个取代基时, 所述的取代基相同或不同: $C_1\sim C_{20}$ 烷基、 $C_2\sim C_{20}$ 烯基、 $C_2\sim C_{20}$ 炔基、羟基、硝基、羧基、

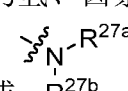
醛基、巯基、 $C_1\sim C_{20}$ 硅烷基、卤素、、三氟甲基、氰基、 $C_1\sim C_{20}$ 烷氧基、 $C_3\sim$

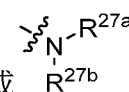
C_{12} 环烷基、 $C_1\sim C_9$ 杂环烷基、 $C_3\sim C_{12}$ 芳基、 $C_1\sim C_9$ 杂芳基、、、、

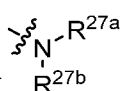
、、、、、、、、、、

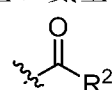
$-\text{SeR}^{26}$ 、 和 $-\text{SF}_5$; 其中, 所述的“杂环烷基”经其中的碳原子或者杂原子与其他基团进行连接;

其中, 每个 R^{12} 独立地为氢、卤素、 $C_1\sim C_{20}$ 烷基、 $C_2\sim C_{20}$ 烯基、 $C_2\sim C_{20}$ 炔基、羟基、

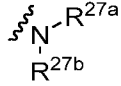
$-\text{CF}_3$ 、 $-\text{SF}_5$ 、 $C_1\sim C_{20}$ 烷氧基或  ;

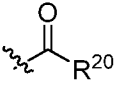
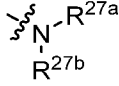
其中, R^{13} 为氢、 $C_1\sim C_{20}$ 烷基、 $C_2\sim C_{20}$ 烯基、 $C_2\sim C_{20}$ 炔基、羟基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{SF}_5$ 或  ;

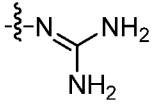
其中, 每个 R^{14} 独立地为卤素、 $C_1\sim C_{20}$ 烷基、 $C_2\sim C_{20}$ 烯基、 $C_2\sim C_{20}$ 炔基、羟基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{SF}_5$ 、 $C_1\sim C_{20}$ 烷氧基或  ;

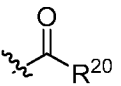
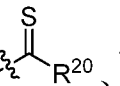
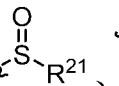
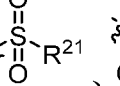
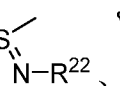
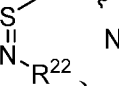
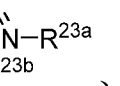
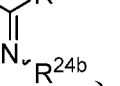
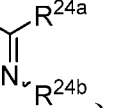
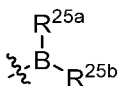
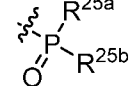
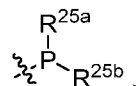
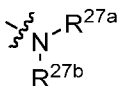
其中, 每个 R^{15} 、 R^{16a} 和 R^{16b} 独立地为氢、卤素、羟基、氰基、硝基、氨基、醛基、 $C_1\sim C_{20}$ 烷氧基、 $C_1\sim C_{20}$ 烷巯基、 $C_1\sim C_{20}$ 烷基、 $C_2\sim C_{20}$ 烯基、 $C_2\sim C_{20}$ 炔基、、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{SF}_5$ 、 $C_3\sim C_{12}$ 环烷基、或、“ $C_1\sim C_{20}$ 烷基取代或未取代的 $C_1\sim C_9$ 杂环烷基”; 其中, 所述的“ $C_1\sim C_9$ 杂环烷基”经其中的碳原子或者杂原子和其他基团进行连接;

其中, R^{17a} 独立地为氢、卤素、羟基、氰基、硝基、氨基、醛基、 $C_1\sim C_{20}$ 烷氧基、

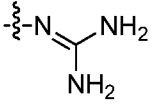
C₁~C₂₀ 烷硫基、C₁~C₂₀ 烷基、C₂~C₂₀ 烯基、C₂~C₂₀ 炔基、-CF₃、-SF₅、-SeR²⁶、、C₃~C₁₂ 环烷基或“C₁~C₂₀ 烷基取代或未取代的 C₁~C₉ 杂环烷基”；其中，所述的“C₁~C₉ 杂环烷基”经其中的碳原子或者杂原子和其他基团进行连接；

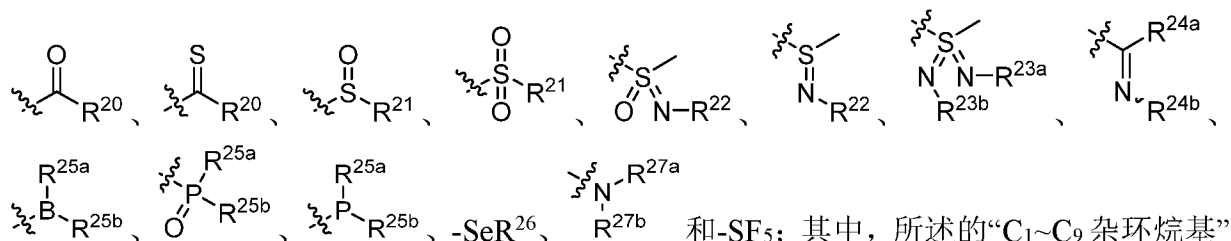
其中，R^{17b} 独立地为氢、卤素、羟基、氰基、硝基、氨基、醛基、C₁~C₂₀ 烷氧基、C₁~C₂₀ 烷基、C₂~C₂₀ 烯基、C₂~C₂₀ 炔基、-CF₃、-SF₅、、、-OR²⁸、C₃~C₁₂ 环烷基或“C₁~C₂₀ 烷基取代或未取代的 C₁~C₉ 杂环烷基”；其中，所述的“C₁~C₉ 杂环烷基”经其中的碳原子或者杂原子和其他基团进行连接；

或者，R^{17a} 和 R^{17b} 与它们相连的碳原子、氮原子共同形成取代或未取代的 C₁~C₉ 杂环烷基；其中，“取代或未取代的 C₁~C₉ 杂环烷基”中所述的“取代”独立地为被一个或多个以下基团所取代，当存在多个取代基时，所述的取代基相同或不同：C₁~C₂₀ 烷基、C₂~C₂₀ 烯基、C₂~C₂₀ 炔基、羟基、硝基、羧基、醛基、硫基、C₁~C₂₀ 硅烷基、卤素、、三氟甲基、氰基、C₁~C₂₀ 烷氧基、C₃~C₁₂ 环烷基、C₁~C₉ 杂环烷基、C₃~C₁₂ 芳基、C₁~C₉

杂芳基、、、、、、、、、、、、、-SeR²⁶、 和 -SF₅；其中，所述的“取代或未取代的 C₁~C₉ 杂环烷基”经其中的碳原子或者杂原子和其他基团进行连接；

其中，R^{18a} 和 R^{18b} 独立地为氢、卤素、羟基、氰基、C₁~C₂₀ 烷氧基、C₁~C₂₀ 烷基、C₂~C₂₀ 烯基、C₂~C₂₀ 炔基、-CF₃、-SF₅、C₃~C₁₂ 环烷基或“C₁~C₂₀ 烷基取代或未取代的 C₁~C₉ 杂环烷基”；其中，所述的“C₁~C₉ 杂环烷基”经其中的碳原子或者杂原子和其他基团进行连接；

或者，R^{18a}、R^{18b} 与它们相连的杂原子共同形成取代或未取代的 C₁~C₉ 杂环烷基；其中，“取代或未取代的 C₁~C₉ 杂环烷基”中所述的“取代”独立地为被一个或多个以下基团所取代，当存在多个取代基时，所述的取代基相同或不同：C₁~C₂₀ 烷基、C₂~C₂₀ 烯基、C₂~C₂₀ 炔基、羟基、硝基、羧基、醛基、硫基、C₁~C₂₀ 硅烷基、卤素、、三氟甲基、氰基、C₁~C₂₀ 烷氧基、C₃~C₁₂ 环烷基、C₁~C₉ 杂环烷基、C₃~C₁₂ 芳基、C₁~C₉ 杂芳基、



经其中的碳原子或者杂原子和其他基团进行连接；

其中， R^{19} 为 $\text{C}_1\sim\text{C}_{20}$ 烷基、 $\text{C}_2\sim\text{C}_{20}$ 烯基、 $\text{C}_2\sim\text{C}_{20}$ 炔基、 $\text{C}_3\sim\text{C}_{12}$ 环烷基、 $\text{C}_1\sim\text{C}_9$ 杂环烷基、 $\text{C}_3\sim\text{C}_{12}$ 芳基、 $\text{C}_1\sim\text{C}_9$ 杂芳基；

其中，所述的 R^{20} 独立地为氢、卤素、 $\text{C}_1\sim\text{C}_{20}$ 烷基、 $\text{C}_2\sim\text{C}_{20}$ 烯基、 $\text{C}_2\sim\text{C}_{20}$ 炔基、羟基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{SF}_5$ 、 $\text{C}_3\sim\text{C}_5$ 杂芳基、 $\text{C}_1\sim\text{C}_{20}$ 烷氧基或 R^{29a} ；

其中，所述的 R^{21} 独立地为卤素、 $\text{C}_1\sim\text{C}_{20}$ 烷基、 $\text{C}_2\sim\text{C}_{20}$ 烯基、 $\text{C}_2\sim\text{C}_{20}$ 炔基、羟基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{SF}_5$ 、 $\text{C}_1\sim\text{C}_{20}$ 烷氧基或 R^{29b} ；

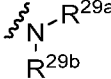
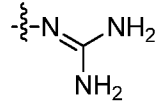
其中，所述的 R^{22} 、 R^{23a} 和 R^{23b} 独立地为氢、卤素、羟基、氰基、硝基、氨基、醛基、 $\text{C}_1\sim\text{C}_{20}$ 烷氧基、 $\text{C}_1\sim\text{C}_{20}$ 烷硫基、 $\text{C}_1\sim\text{C}_{20}$ 烷基、 $\text{C}_2\sim\text{C}_{20}$ 烯基、 $\text{C}_2\sim\text{C}_{20}$ 炔基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{SF}_5$ 、 $\text{C}_3\sim\text{C}_{12}$ 环烷基、或、“ $\text{C}_1\sim\text{C}_{20}$ 烷基取代或未取代的 $\text{C}_1\sim\text{C}_9$ 杂环烷基”；其中，所述的“ $\text{C}_1\sim\text{C}_9$ 杂环烷基”经其中的碳原子或者杂原子和其他基团进行连接；

其中，所述的 R^{24a} 独立地为氢、卤素、羟基、氰基、硝基、氨基、醛基、 $\text{C}_1\sim\text{C}_{20}$ 烷氧基、 $\text{C}_1\sim\text{C}_{20}$ 烷硫基、 $\text{C}_1\sim\text{C}_{20}$ 烷基、 $\text{C}_2\sim\text{C}_{20}$ 烯基、 $\text{C}_2\sim\text{C}_{20}$ 炔基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{SF}_5$ 、 $-\text{SeR}^{31}$ 、 $\text{C}_3\sim\text{C}_{12}$ 环烷基或“ $\text{C}_1\sim\text{C}_{20}$ 烷基取代或未取代的 $\text{C}_1\sim\text{C}_9$ 杂环烷基”；其中，所述的“ $\text{C}_1\sim\text{C}_9$ 杂环烷基”经其中的碳原子或者杂原子和其他基团进行连接；

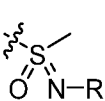
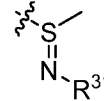
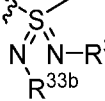
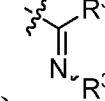
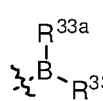
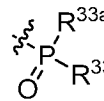
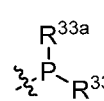
其中，所述的 R^{24b} 独立地为氢、卤素、羟基、氰基、硝基、氨基、醛基、 $\text{C}_1\sim\text{C}_{20}$ 烷氧基、 $\text{C}_1\sim\text{C}_{20}$ 烷硫基、 $\text{C}_1\sim\text{C}_{20}$ 烷基、 $\text{C}_2\sim\text{C}_{20}$ 烯基、 $\text{C}_2\sim\text{C}_{20}$ 炔基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{SF}_5$ 、 R^{29b} 、 R^{30} 、 $-\text{OR}^{32}$ 、 $\text{C}_3\sim\text{C}_{12}$ 环烷基或“ $\text{C}_1\sim\text{C}_{20}$ 烷基取代或未取代的 $\text{C}_1\sim\text{C}_9$ 杂环烷基”；其中，所述的“ $\text{C}_1\sim\text{C}_9$ 杂环烷基”经其中的碳原子或者杂原子和其他基团进行连接；

或者， R^{24a} 和 R^{24b} 与它们相连的碳原子、氮原子共同形成取代或未取代的 $\text{C}_1\sim\text{C}_9$ 杂环烷基；其中，“取代或未取代的 $\text{C}_1\sim\text{C}_9$ 杂环烷基”中所述的“取代”独立地为被一个或多个以下基团所取代，当存在多个取代基时，所述的取代基相同或不同：卤素、羟基、氰基、

硝基、氨基、醛基、羧基、巯基、C₁~C₂₀ 硅烷基、C₁~C₂₀ 烷氧基、C₁~C₂₀ 烷基、C₂~C₂₀

烯基、C₂~C₂₀ 炔基、-CF₃、-SF₅、、、-OR³²、、C₃~C₁₂ 环

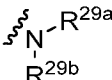
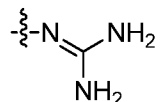
烷基、C₁~C₉ 杂环烷基、C₃~C₁₂ 芳基、C₁~C₉ 杂芳基、、、、、

、、、、、、、-SeR³¹、“C₁~C₂₀

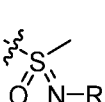
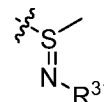
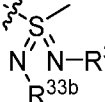
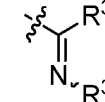
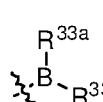
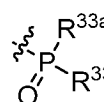
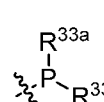
烷基单取代，双取代或未取代的氨基”和-SF₅；其中，所述的“取代或未取代的 C₁~C₉ 杂环烷基”经其中的碳原子或者杂原子和其他基团进行连接；

其中，所述的 R^{25a} 和 R^{25b} 独立地为氢、卤素、羟基、氰基、C₁~C₂₀ 烷氧基、C₁~C₂₀ 烷基、C₂~C₂₀ 烯基、C₂~C₂₀ 炔基、-CF₃、-SF₅、C₃~C₁₂ 环烷基或“C₁~C₂₀ 烷基取代或未取代的 C₁~C₉ 杂环烷基”；其中，所述的“C₁~C₉ 杂环烷基”经其中的碳原子或者杂原子和其他基团进行连接；

或者，R^{25a} 和 R^{25b} 与它们相连的杂原子共同形成取代或未取代的 C₁~C₉ 杂环烷基；其中，“取代或未取代的 C₁~C₉ 杂环烷基”中所述的“取代”独立地为被一个或多个以下基团所取代，当存在多个取代基时，所述的取代基相同或不同：卤素、羟基、氰基、硝基、氨基、醛基、羧基、巯基、C₁~C₂₀ 硅烷基、C₁~C₂₀ 烷氧基、C₁~C₂₀ 烷基、C₂~C₂₀ 烯基、

C₂~C₂₀ 炔基、-CF₃、-SF₅、、、-OR³²、、C₃~C₁₂ 环烷基、

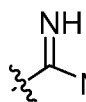
C₁~C₉ 杂环烷基、C₃~C₁₂ 芳基、C₁~C₉ 杂芳基、、、、、

、、、、、、、-SeR³¹、“C₁~C₂₀

烷基单取代，双取代或未取代的氨基”和-SF₅；其中，所述的“C₁~C₉ 杂环烷基”经其中的碳原子或者杂原子和其他基团进行连接；

其中，所述的 R²⁶ 独立地为 C₁~C₂₀ 烷基、C₂~C₂₀ 烯基、C₂~C₂₀ 炔基、C₃~C₁₂ 环烷基、C₁~C₉ 杂环烷基、C₃~C₁₂ 芳基或 C₁~C₉ 杂芳基；

其中，所述的 R^{27a} 和 R^{27b} 独立地为氢、卤素、羟基、氰基、醛基、C₁~C₂₀ 烷氧基、C₂~C₂₀ 烯基、C₂~C₂₀ 炔基、-CF₃、-SF₅、C₃~C₁₂ 环烷基、取代或未取代的 C₁~C₉ 杂环烷基、



或者取代或未取代的 $C_1\sim C_{20}$ 烷基；其中，所述的“取代或未取代的 $C_1\sim C_{20}$ 烷基”和“取代或未取代的 $C_1\sim C_9$ 杂环烷基”中所述的“取代”独立地为被一个或多个以下基团所取代，当存在多个取代基时，所述的取代基相同或不同：卤素、 $C_1\sim C_{20}$ 烷氧基、 $C_1\sim C_{20}$ 烷硫基和 $C_1\sim C_{20}$ 硅烷基；其中，所述的“ $C_1\sim C_9$ 杂环烷基”经其中的碳原子或者杂原子和其他基团进行连接；

其中，所述的 R^{28} 独立地为 $C_1\sim C_{20}$ 烷基、 $C_2\sim C_{20}$ 烯基、 $C_2\sim C_{20}$ 炔基、或者、取代或未取代的 $C_1\sim C_{20}$ 硅烷基；其中，所述的“取代或未取代的 $C_1\sim C_{20}$ 硅烷基”中取代基为 $C_2\sim C_{20}$ 烯基或 $C_2\sim C_{20}$ 炔基；

其中，所述的 R^{29a} 和 R^{29b} 独立地为为氢、卤素、羟基、氰基、醛基、 $C_1\sim C_{20}$ 烷氧基、 $C_2\sim C_{20}$ 烯基、 $C_2\sim C_{20}$ 炔基、 $-CF_3$ 、 $-SF_5$ 、 $C_3\sim C_{12}$ 环烷基、取代或未取代的 $C_1\sim C_9$ 杂环烷基、或者、取代或未取代的 $C_1\sim C_{20}$ 烷基；其中，所述的“取代或未取代的 $C_1\sim C_{20}$ 烷基”和“取代或未取代的 $C_1\sim C_9$ 杂环烷基”中所述的“取代”独立地为被一个或多个以下基团所取代，当存在多个取代基时，所述的取代基相同或不同：卤素、 $C_1\sim C_{20}$ 烷氧基、 $C_1\sim C_{20}$ 烷硫基和 $C_1\sim C_{20}$ 硅烷基；其中，所述的“ $C_1\sim C_9$ 杂环烷基”经其中的碳原子和其他基团进行连接；

其中，所述的 R^{30} 独立地为氢、羟基、卤素取代或未取代的 $C_1\sim C_{20}$ 烷基、或者、 $C_1\sim C_{20}$ 烷基单取代、双取代或未取代的氨基；

其中，所述的 R^{31} 独立地为氢、氰基、硝基、羟基、 $C_1\sim C_{20}$ 烷基、 $C_2\sim C_{20}$ 烯基、 $C_2\sim C_{20}$ 炔基、 $C_3\sim C_{12}$ 环烷基、 $C_1\sim C_9$ 杂环烷基、 $C_6\sim C_{12}$ 芳基、或者、 $C_1\sim C_9$ 杂芳基；

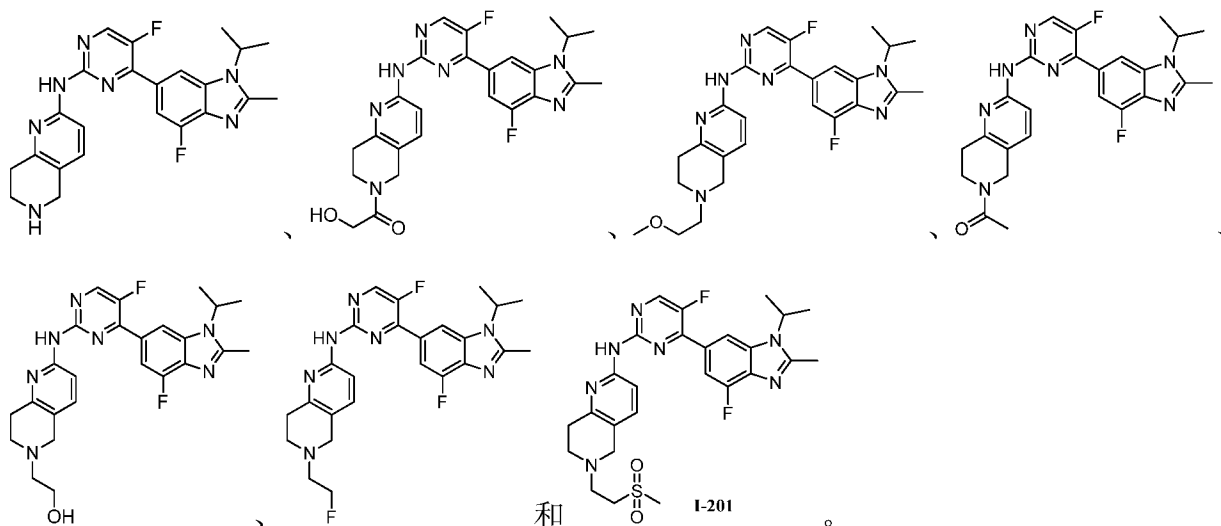
其中，所述的 R^{32} 独立地为 $C_1\sim C_{20}$ 烷基、 $C_2\sim C_{20}$ 烯基、 $C_2\sim C_{20}$ 炔基、或者、取代或未取代的 $C_1\sim C_{20}$ 硅烷基；其中，所述的“取代或未取代的 $C_1\sim C_{20}$ 硅烷基”中取代基为 $C_2\sim C_{20}$ 烯基或 $C_2\sim C_{20}$ 炔基；

其中，所述的每个 R^{33a} 和 R^{33b} 独立地为氢、羟基、氰基、硝基、卤素、 $C_1\sim C_{20}$ 烷基、 $C_2\sim C_{20}$ 烯基、 $C_2\sim C_{20}$ 炔基、 $C_1\sim C_{20}$ 烷氧基、 $C_3\sim C_{12}$ 环烷基、 $C_1\sim C_9$ 杂环烷基、 $C_6\sim C_{12}$ 芳基、或者、 $C_1\sim C_9$ 杂芳基；

R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{6c} 和 R^{6d} 独立地为氢、羟基、 $C_1\sim C_{20}$ 烷基、 $C_3\sim C_{12}$ 环烷基或 $C_3\sim C_{12}$ 杂环烷基，但所述的 R^{6a} 和所述的 R^{6b} 不同时为羟基，所述的 R^{6c} 和所述的 R^{6d} 不同时为羟基；或者， R^{6a} 、 R^{6b} 与它们相连的碳形成羰基；或者， R^{6c} 、 R^{6d} 与它们相连的碳形成羰基；

所述的“杂环烷基”、“杂芳基”中的杂原子为 1~7 个并选自氧、氮、磷、硫、硒、硼和硅中的一种或多种；

且, 所述的化合物 I 不为如下任一化合物:



2、如权利要求 1 所述的含氮稠杂环化合物、其药学上可接受的盐、其对映异构体、其非对映异构体、其互变异构体、其溶剂化物、其代谢产物或其药物前体, 其特征在于, 所述的每个“取代或未取代的 $C_2\sim C_{20}$ 烯基”和“ $C_2\sim C_{20}$ 烯基”中的 $C_2\sim C_{20}$ 烯基独立地为 $C_2\sim C_{12}$ 烯基;

和/或, 所述的每个“取代或未取代的 $C_2\sim C_{20}$ 炔基”和“ $C_2\sim C_{20}$ 炔基”中的 $C_2\sim C_{20}$ 炔基独立地为 $C_2\sim C_{12}$ 炔基;

和/或, 所述的每个“取代或未取代的 $C_1\sim C_{20}$ 烷基”、“ $C_1\sim C_{20}$ 烷基”和“ $C_1\sim C_{20}$ 烷基单取代、双取代或未取代的氨基”中的 $C_1\sim C_{20}$ 烷基独立地为 $C_1\sim C_{12}$ 烷基;

和/或, 所述的每个“取代或未取代的 $C_1\sim C_{20}$ 烷硫基”和“ $C_1\sim C_{20}$ 烷硫基”中的 $C_1\sim C_{20}$ 烷硫基独立地为 $C_1\sim C_{12}$ 烷硫基;

和/或, 所述的每个“取代或未取代的 $C_1\sim C_{20}$ 烷氧基”和“ $C_1\sim C_{20}$ 烷氧基”中的 $C_1\sim C_{20}$ 烷氧基独立地为 $C_1\sim C_{12}$ 烷氧基;

和/或, 所述的每个“ $C_1\sim C_{20}$ 硅烷基”独立地为“ $C_1\sim C_{12}$ 硅烷基”;

和/或, 所述的每个“取代或未取代的 $C_3\sim C_{12}$ 环烷基”中的 $C_3\sim C_{12}$ 环烷基独立地为 $C_3\sim C_8$ 环烷基;

和/或, 所述的每个“取代或未取代的 $C_1\sim C_9$ 杂环烷基”中的 $C_1\sim C_9$ 杂环烷基独立地为“杂原子为硼、硅、氧、硫、硒、氮和磷中的一种或多种, 杂原子数为 1-4 个” $C_3\sim C_8$ 杂环烷基;

和/或, 所述的每个“取代或未取代的 $C_1\sim C_9$ 杂芳基”中的 $C_1\sim C_9$ 杂芳基独立地为 $C_1\sim C_6$

杂芳基；

和/或，所述的每个“取代或未取代的 C₃~C₁₂ 芳基”中的 C₃~C₁₂ 芳基独立地为 C₆~C₁₀ 芳基。

3、如权利要求 1 所述的含氮稠杂环化合物、其药学上可接受的盐、其对映异构体、其非对映异构体、其互变异构体、其溶剂化物、其代谢产物或其药物前体，其特征在于，所述的每个“取代或未取代的 C₂~C₂₀ 烯基”和“C₂~C₂₀ 烯基”中的 C₂~C₂₀ 烯基独立地为 C₂~C₆ 烯基；

和/或，所述的每个“取代或未取代的 C₂~C₂₀ 炔基”和“C₂~C₂₀ 炔基”中的 C₂~C₂₀ 炔基独立地为 C₂~C₆ 炔基；

和/或，所述的每个“取代或未取代的 C₁~C₂₀ 烷基”、“C₁~C₂₀ 烷基”和“C₁~C₂₀ 烷基单取代、双取代或未取代的氨基”中的 C₁~C₂₀ 烷基独立地为 C₁~C₆ 烷基；

和/或，所述的每个“取代或未取代的 C₁~C₂₀ 烷硫基”和“C₁~C₂₀ 烷硫基”中的 C₁~C₂₀ 烷硫基独立地为 C₁~C₆ 烷硫基；

和/或，所述的每个“取代或未取代的 C₁~C₂₀ 烷氧基”和“C₁~C₂₀ 烷氧基”中的 C₁~C₂₀ 烷氧基独立地为 C₁~C₆ 烷氧基；

和/或，所述的每个“C₁~C₂₀ 硅烷基”独立地为“C₁~C₆ 硅烷基”；

和/或，所述的每个“取代或未取代的 C₃~C₁₂ 环烷基”中的 C₃~C₁₂ 环烷基独立地为 C₃~C₆ 环烷基；

和/或，所述的每个“取代或未取代的 C₁~C₉ 杂环烷基”中的 C₁~C₉ 杂环烷基独立地为“杂原子为硼、硅、氧、硫、硒、氮和磷中的一种或多种，杂原子数为 1-4 个” C₃~C₅ 杂环烷基；

和/或，所述的每个“取代或未取代的 C₁~C₉ 杂芳基”中的 C₁~C₉ 杂芳基独立地为“杂原子为硼、硅、氧、硫、硒、氮和磷中的一种或多种，杂原子数为 1-4 个” C₁~C₆ 杂芳基。

4、如权利要求 1 所述的含氮稠杂环化合物、其药学上可接受的盐、其对映异构体、其非对映异构体、其互变异构体、其溶剂化物、其代谢产物或其药物前体，其特征在于，所述的 p 和所述的 q 中至少一个为 1；较佳地，当 p 和 q 均为 1 时，m 为 0、1 或 2，n 为 0；或者，当 p 和 q 均为 1 时，n 为 0、1 或 2，m 为 0；或者，当 p 为 0 时，q 为 1，m 和 n 独立地为 0、1 或 2；或者，当 p 为 1 时，q 为 0，m 和 n 独立地为 0、1 或 2；

和/或，R¹ 中的卤素为氟；

和/或，R¹ 中的取代或未取代的 C₁~C₂₀ 烷基为甲基或三氟甲基；

和/或, R^1 中的取代或未取代的 $C_1\sim C_{20}$ 烷基为甲氧基;

和/或, R^1 中的取代或未取代的 $C_3\sim C_{12}$ 环烷基为环丙基;

和/或, R^2 中的取代或未取代的 $C_1\sim C_{20}$ 烷基为甲基;

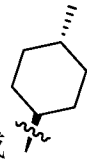
和/或, R^2 中的取代或未取代的 $C_1\sim C_{20}$ 烷氧基为甲氧基;

和/或, R^2 中的取代或未取代的 $C_1\sim C_{20}$ 烷硫基为甲硫基;

和/或, R^2 中的取代或未取代的 $C_3\sim C_{12}$ 环烷基为环丙基;

和/或, R^3 中的取代的或未取代的 $C_1\sim C_{20}$ 烷基为甲基、乙基、异丙基、叔丁基、1-乙基丙基、1-环丙基乙基、2-氟乙基、2,2-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基、1-甲基-2,2,2-三氟乙基或环丙基甲基;

和/或, R^3 中的取代的或未取代的 $C_3\sim C_{12}$ 环烷基为 1-甲基环丙基、环丙基、3-氧代

环丁基、3-羟基环丁基、3-氟环丁基、3,3-二氟环丁基、环丁基、环戊基、环己基或  ;

和/或, R^3 中的取代或未取代的 $C_1\sim C_9$ 杂环烷基为 3-氧杂环丁基或 3-甲基-3-氮杂环丁基;

和/或, 当所述的 R^3 为取代或未取代的 $C_1\sim C_9$ 杂环烷基、且杂原子为 N 时, 所述的 N 被 $C_1\sim C_3$ 烷基所取代;

和/或, 当所述 R^1 、 R^2 和 R^3 的“取代的或未取代的 $C_1\sim C_{20}$ 烷基”、“取代或未取代的 $C_2\sim C_{20}$ 烯基”、“取代或未取代的 $C_2\sim C_{20}$ 炔基”、“取代或未取代的 $C_1\sim C_{20}$ 烷氧基”、“取代或未取代的 $C_1\sim C_9$ 杂环烷基”、“取代的或未取代的 $C_3\sim C_{12}$ 环烷基”和“取代或未取代的 $C_1\sim C_{20}$ 烷硫基”中所述的“取代”独立地为被卤素取代时, 所述的卤素为氟;

和/或, 当所述 R^1 、 R^2 和 R^3 的“取代的或未取代的 $C_1\sim C_{20}$ 烷基”、“取代或未取代的 $C_2\sim C_{20}$ 烯基”、“取代或未取代的 $C_2\sim C_{20}$ 炔基”、“取代或未取代的 $C_1\sim C_{20}$ 烷氧基”、“取代或未取代的 $C_1\sim C_9$ 杂环烷基”、“取代的或未取代的 $C_3\sim C_{12}$ 环烷基”和“取代或未取代的 $C_1\sim C_{20}$ 烷硫基”中所述的“取代”独立地为被 $C_1\sim C_{20}$ 烷基取代时, 所述的 $C_1\sim C_{20}$ 烷基为甲基;

和/或, 当所述 R^1 、 R^2 和 R^3 的“取代的或未取代的 $C_1\sim C_{20}$ 烷基”、“取代或未取代的 $C_2\sim C_{20}$ 烯基”、“取代或未取代的 $C_2\sim C_{20}$ 炔基”、“取代或未取代的 $C_1\sim C_{20}$ 烷氧基”、“取代或未取代的 $C_1\sim C_9$ 杂环烷基”、“取代的或未取代的 $C_3\sim C_{12}$ 环烷基”和“取代或未取代的 $C_1\sim C_{20}$ 烷硫基”中所述的“取代”独立地为被 $C_3\sim C_{12}$ 环烷基取代时, 所述的 $C_3\sim C_{12}$ 环烷基

为环丙基；

和/或， R^4 中的卤素为氟；

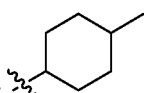
和/或， R^4 中的 $C_1\sim C_3$ 烷基为甲氧基；

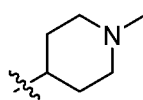
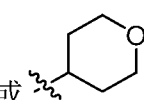
和/或， R^7 中的 $C_1\sim C_6$ 烷基为甲基或乙基；

和/或， R^7 中的取代或未取代的 $C_3\sim C_8$ 环烷基为环丁基、环丙基或 4-甲基环己基；

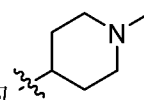
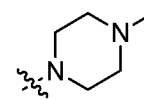
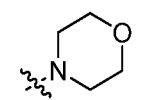
和/或， R^5 中的取代或未取代的 $C_1\sim C_{20}$ 烷基为 2-甲氧基乙基、2-羟基乙基、2-氟乙基、2,2,2-三氟乙基、二甲基氨基甲基或 2-二甲基氨基-乙基；

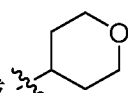
和/或， R^5 中的取代或未取代的 $C_2\sim C_{20}$ 炔基为乙炔基、2-丁炔基或 2-丙炔基；

和/或， R^5 中的取代或未取代的 $C_3\sim C_{12}$ 环烷基为 ；

和/或， R^5 中的取代或未取代的 $C_1\sim C_9$ 杂环烷基为四氢吡咯基、 或 ；

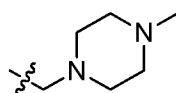
和/或， R^8 中的取代或未取代的 $C_1\sim C_{20}$ 烷基为二甲基氨基甲基；

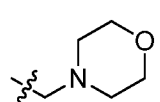
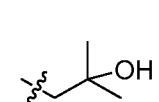
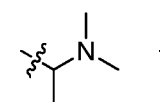
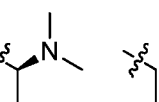
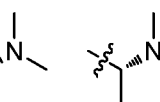
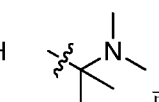
和/或， R^8 中的取代或未取代的 $C_1\sim C_9$ 杂环烷基为 、、、

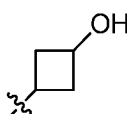
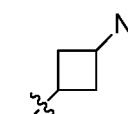
或 ；

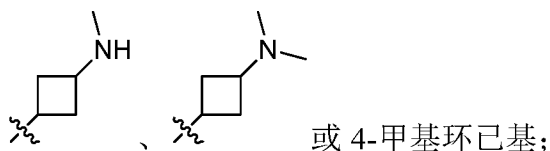
和/或， R^8 中的取代或未取代的 $C_1\sim C_{20}$ 烷基为甲氧基或乙氧基；

和/或， R^9 中的取代或未取代的 $C_1\sim C_{20}$ 烷基为甲基、乙基、异丙基、氨基甲基、羟基

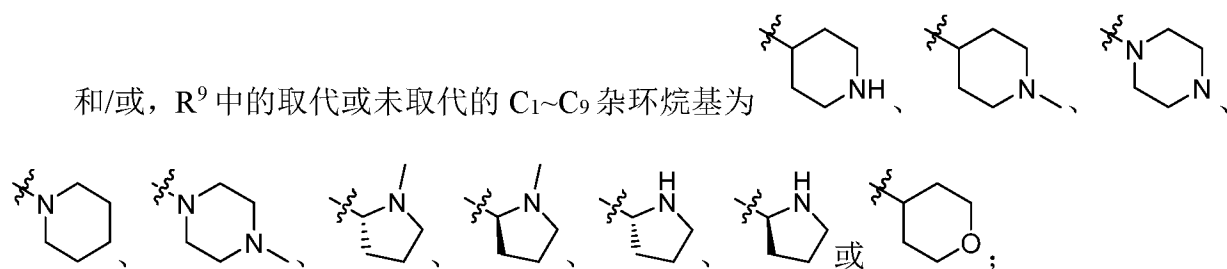
甲基、羟基乙基、氨基氨基甲基、二甲基氨基甲基、2-二甲基氨基-乙基、、

、、、、、或甲氧基甲基；

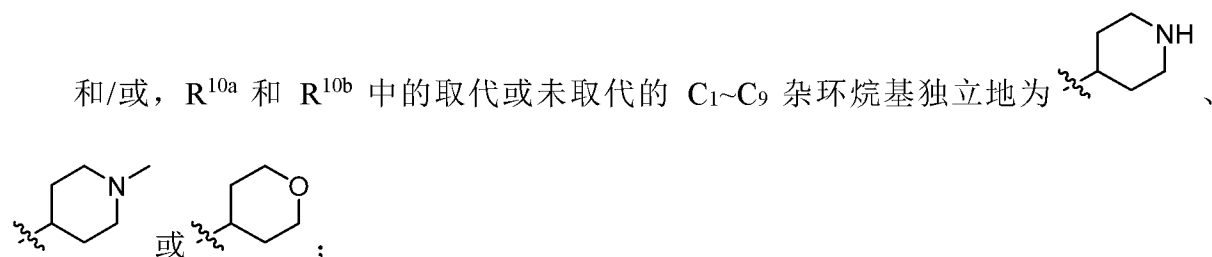
和/或， R^9 中的取代或未取代的 $C_3\sim C_{12}$ 环烷基为环丁基、、、



和/或, R^9 中的取代或未取代的 $C_1\sim C_{20}$ 烷氧基为 2-二甲基氨基-乙氧基;



和/或, R^{10a} 和 R^{10b} 中的取代或未取代的 $C_1\sim C_{20}$ 烷基独立地为 2-二甲基氨基-乙基或 2-羟基乙基;



和/或, 当所述的 R^5 、 R^8 、 R^9 、 R^{10a} 和 R^{10b} 中所述的每个“取代或未取代的 $C_1\sim C_{20}$ 烷基”、“取代或未取代的 $C_2\sim C_{20}$ 烯基”、“取代或未取代的 $C_2\sim C_{20}$ 炔基”、“取代或未取代的 $C_3\sim C_{12}$ 环烷基”、“取代或未取代的 $C_1\sim C_9$ 杂环烷基”、“取代或未取代的 $C_3\sim C_{12}$ 芳基”、“取代或未取代的 $C_1\sim C_9$ 杂芳基”、“取代或未取代的 $C_1\sim C_{20}$ 烷硫基”和“取代或未取代的 $C_1\sim C_{20}$ 烷氧基”中所述的“取代”独立地为被 $C_1\sim C_{20}$ 烷基取代时, 所述的 $C_1\sim C_{20}$ 烷基为甲基或异丙基;

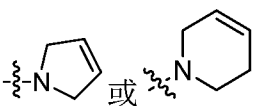
和/或, 当所述的 R^5 、 R^8 、 R^9 、 R^{10a} 和 R^{10b} 中所述的每个“取代或未取代的 $C_1\sim C_{20}$ 烷基”、“取代或未取代的 $C_2\sim C_{20}$ 烯基”、“取代或未取代的 $C_2\sim C_{20}$ 炔基”、“取代或未取代的 $C_3\sim C_{12}$ 环烷基”、“取代或未取代的 $C_1\sim C_9$ 杂环烷基”、“取代或未取代的 $C_3\sim C_{12}$ 芳基”、“取代或未取代的 $C_1\sim C_9$ 杂芳基”、“取代或未取代的 $C_1\sim C_{20}$ 烷硫基”和“取代或未取代的 $C_1\sim C_{20}$ 烷氧基”中所述的“取代”独立地为被 $C_2\sim C_{20}$ 炔基取代时, 所述的 $C_2\sim C_{20}$ 炔基为 2-丙炔基;

和/或, 当所述的 R^5 、 R^8 、 R^9 、 R^{10a} 和 R^{10b} 中所述的每个“取代或未取代的 $C_1\sim C_{20}$ 烷基”、“取代或未取代的 $C_2\sim C_{20}$ 烯基”、“取代或未取代的 $C_2\sim C_{20}$ 炔基”、“取代或未取代的 $C_3\sim C_{12}$ 环烷基”、“取代或未取代的 $C_1\sim C_9$ 杂环烷基”、“取代或未取代的 $C_3\sim C_{12}$ 芳基”、“取

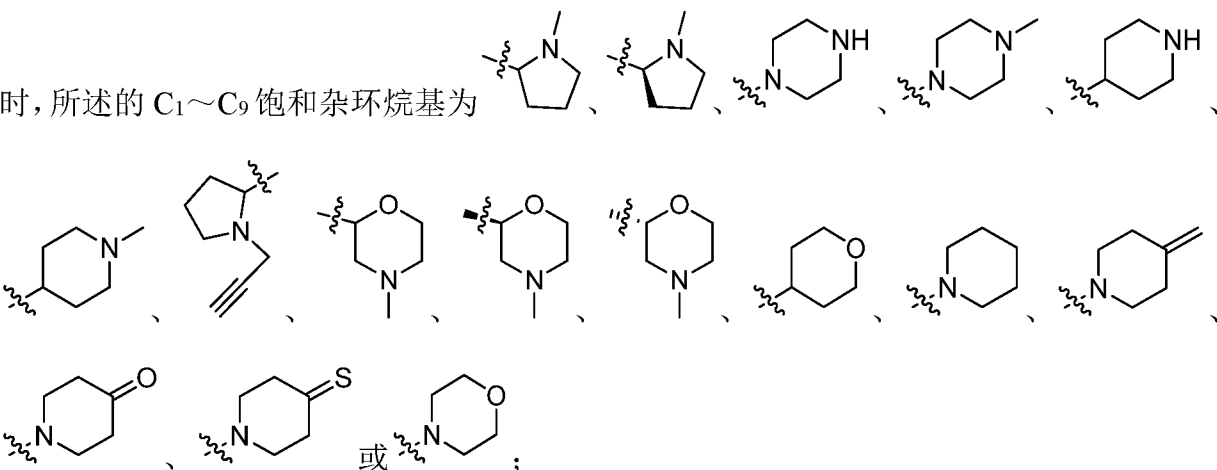
代或未取代的 $C_1\sim C_9$ 杂芳基”、“取代或未取代的 $C_1\sim C_{20}$ 烷硫基”和“取代或未取代的 $C_1\sim C_{20}$ 烷氧基”中所述的“取代”独立地为被卤素取代时，所述的卤素为氟；

和/或，当所述的 R^5 、 R^8 、 R^9 、 R^{10a} 和 R^{10b} 中所述的每个“取代或未取代的 $C_1\sim C_{20}$ 烷基”、“取代或未取代的 $C_2\sim C_{20}$ 烯基”、“取代或未取代的 $C_2\sim C_{20}$ 炔基”、“取代或未取代的 $C_3\sim C_{12}$ 环烷基”、“取代或未取代的 $C_1\sim C_9$ 杂环烷基”、“取代或未取代的 $C_3\sim C_{12}$ 芳基”、“取代或未取代的 $C_1\sim C_9$ 杂芳基”、“取代或未取代的 $C_1\sim C_{20}$ 烷硫基”和“取代或未取代的 $C_1\sim C_{20}$ 烷氧基”中所述的“取代”独立地为被 $C_1\sim C_{20}$ 硅烷基取代时，所述的 $C_1\sim C_{20}$ 硅烷基为三甲基硅基；

和/或，当所述的 R^5 、 R^8 、 R^9 、 R^{10a} 和 R^{10b} 中所述的每个“取代或未取代的 $C_1\sim C_{20}$ 烷基”、“取代或未取代的 $C_2\sim C_{20}$ 烯基”、“取代或未取代的 $C_2\sim C_{20}$ 炔基”、“取代或未取代的 $C_3\sim C_{12}$ 环烷基”、“取代或未取代的 $C_1\sim C_9$ 杂环烷基”、“取代或未取代的 $C_3\sim C_{12}$ 芳基”、“取代或未取代的 $C_1\sim C_9$ 杂芳基”、“取代或未取代的 $C_1\sim C_{20}$ 烷硫基”和“取代或未取代的 $C_1\sim C_{20}$ 烷氧基”中所述的“取代”独立地为被取代或未取代的 $C_1\sim C_9$ 饱和或不饱和杂环烷基

时，所述的 $C_1\sim C_9$ 不饱和杂环烷基为 ；

和/或，当所述的 R^5 、 R^8 、 R^9 、 R^{10a} 和 R^{10b} 中所述的每个“取代或未取代的 $C_1\sim C_{20}$ 烷基”、“取代或未取代的 $C_2\sim C_{20}$ 烯基”、“取代或未取代的 $C_2\sim C_{20}$ 炔基”、“取代或未取代的 $C_3\sim C_{12}$ 环烷基”、“取代或未取代的 $C_1\sim C_9$ 杂环烷基”、“取代或未取代的 $C_3\sim C_{12}$ 芳基”、“取代或未取代的 $C_1\sim C_9$ 杂芳基”、“取代或未取代的 $C_1\sim C_{20}$ 烷硫基”和“取代或未取代的 $C_1\sim C_{20}$ 烷氧基”中所述的“取代”独立地为被取代或未取代的 $C_1\sim C_9$ 饱和或不饱和杂环烷基

时，所述的 $C_1\sim C_9$ 饱和杂环烷基为 ；

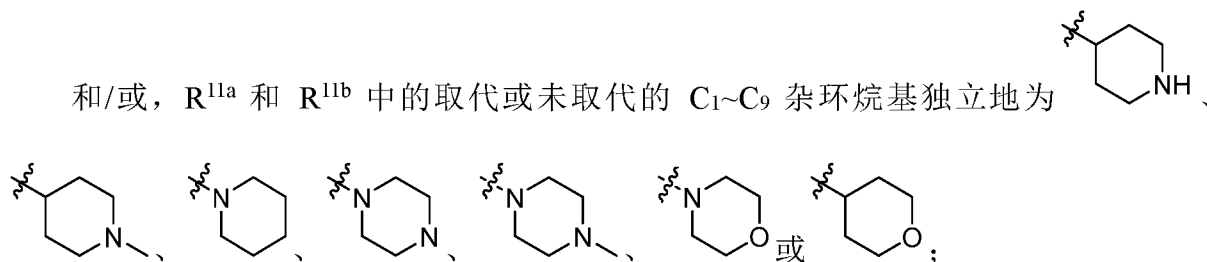
和/或， R^{11a} 和 R^{11b} 中的取代或未取代的 $C_1\sim C_{20}$ 烷基独立地为 $-CF_3$ 、羟乙基或 2-二甲

氨基乙基;

和/或, R^{11a} 和 R^{11b} 中的取代或未取代的 $C_2\sim C_{20}$ 烯基独立地为 2-丙烯基;

和/或, R^{11a} 和 R^{11b} 中的取代或未取代的 $C_2\sim C_{20}$ 炔基独立地为 2-丙炔基;

和/或, R^{11a} 和 R^{11b} 中的取代或未取代的 $C_1\sim C_9$ 杂环烷基独立地为



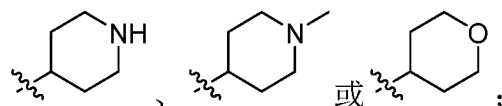
和/或, R^{cs} 中的 $C_1\sim C_6$ 烷基为甲基、乙基、丙基或异丙基;

和/或, R^{hc} 中的 $C_1\sim C_6$ 烷基为甲基、乙基或丙基;

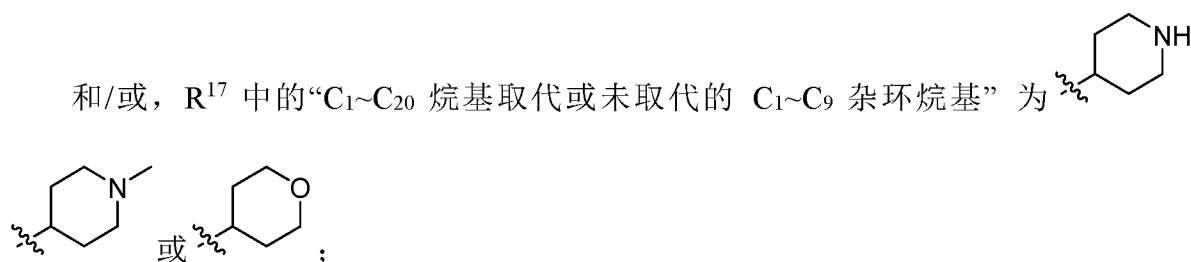
和/或, 当 R^{11a} 和 R^{11b} 中所述的“取代或未取代的 $C_1\sim C_{20}$ 烷基”、“取代或未取代的 $C_2\sim C_{20}$ 烯基”、“取代或未取代的 $C_2\sim C_{20}$ 炔基”、“取代或未取代的 $C_3\sim C_{12}$ 环烷基”、“取代或未取代的 $C_1\sim C_9$ 杂环烷基”、“取代或未取代的 $C_3\sim C_{12}$ 芳基”和“取代或未取代的 $C_1\sim C_9$ 杂芳基”中所述的“取代”独立地为被取代时, 所述的 $C_1\sim C_{20}$ 硅烷基为三甲基硅基;

和/或, R^{12} 中的 $C_1\sim C_{20}$ 烷氧基为甲氧基或乙氧基;

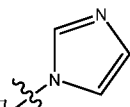
和/或, R^{15} 、 R^{16a} 和 R^{16b} 中的“ $C_1\sim C_{20}$ 烷基取代或未取代的 $C_1\sim C_9$ 杂环烷基”为



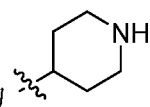
和/或, R^{17} 中的“ $C_1\sim C_{20}$ 烷基取代或未取代的 $C_1\sim C_9$ 杂环烷基”为

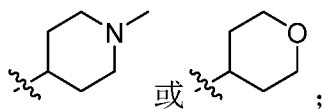


和/或, R^{20} 中的 $C_3\sim C_5$ 杂芳基为



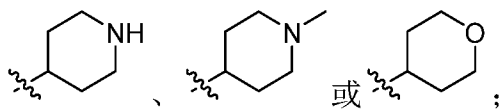
和/或, R^{24} 中的“ $C_1\sim C_{20}$ 烷基取代或未取代的 $C_1\sim C_9$ 杂环烷基”为



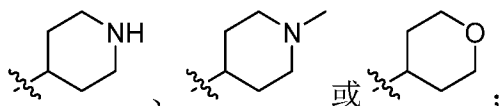


和/或, R^{25a} 和 R^{25b} 中的 $C_1\sim C_{20}$ 烷氧基独立地为乙氧基;

和/或, R^{25a} 和 R^{25b} 中的“ $C_1\sim C_{20}$ 烷基取代或未取代的 $C_1\sim C_9$ 杂环烷基”独立地为

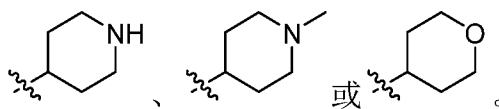


和/或, R^{27a} 和 R^{27b} 中的“ $C_1\sim C_{20}$ 烷基取代或未取代的 $C_1\sim C_9$ 杂环烷基”独立地为

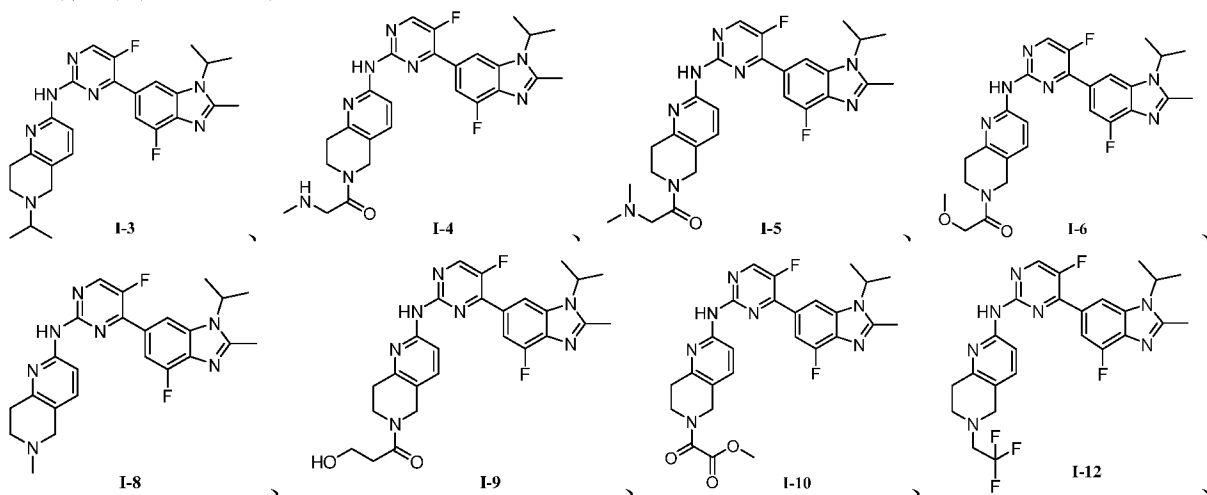


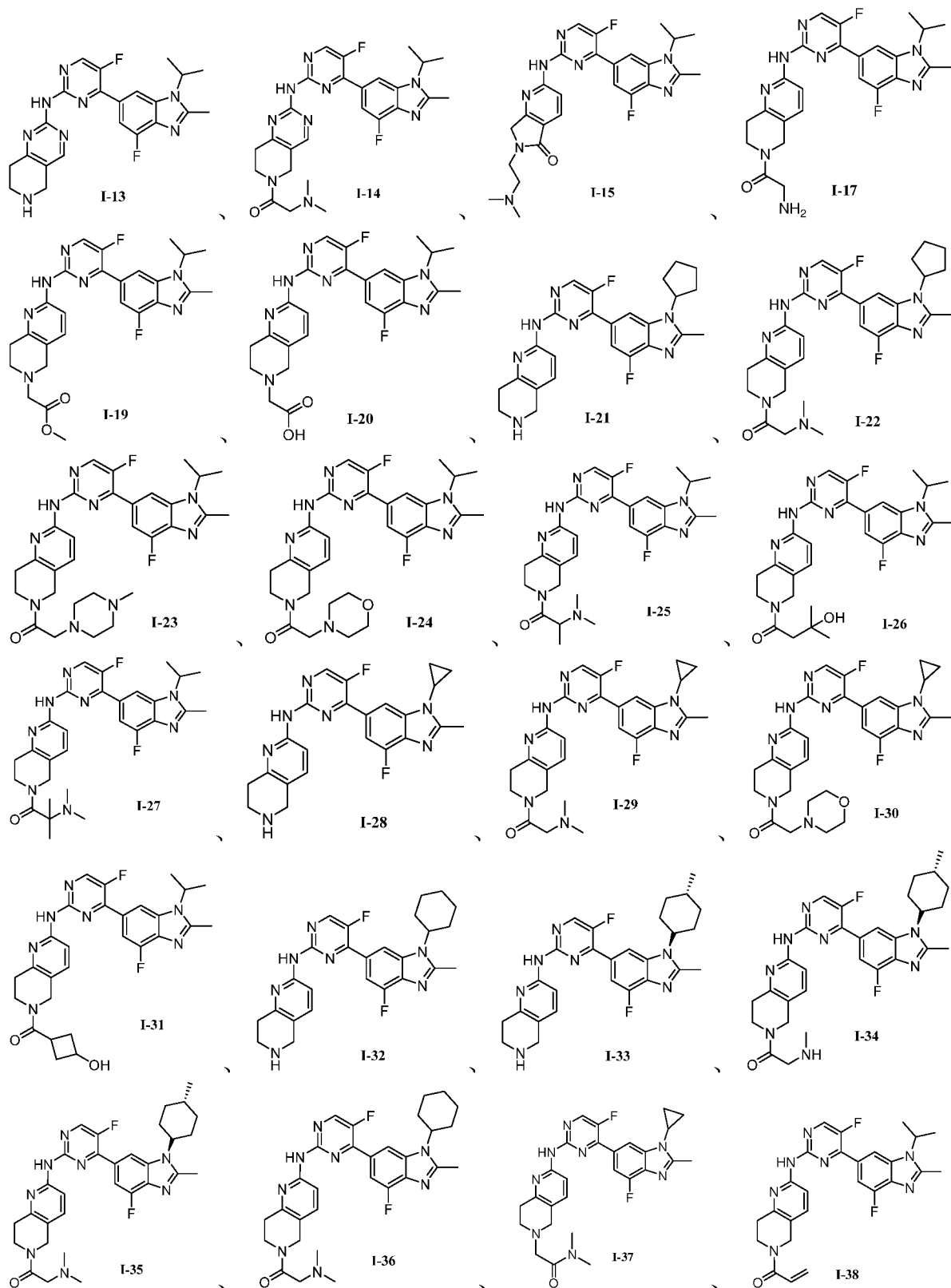
和/或, R^{27a} 和 R^{27b} 中的取代或未取代的 $C_1\sim C_{20}$ 烷基为甲基、乙基或丙基;

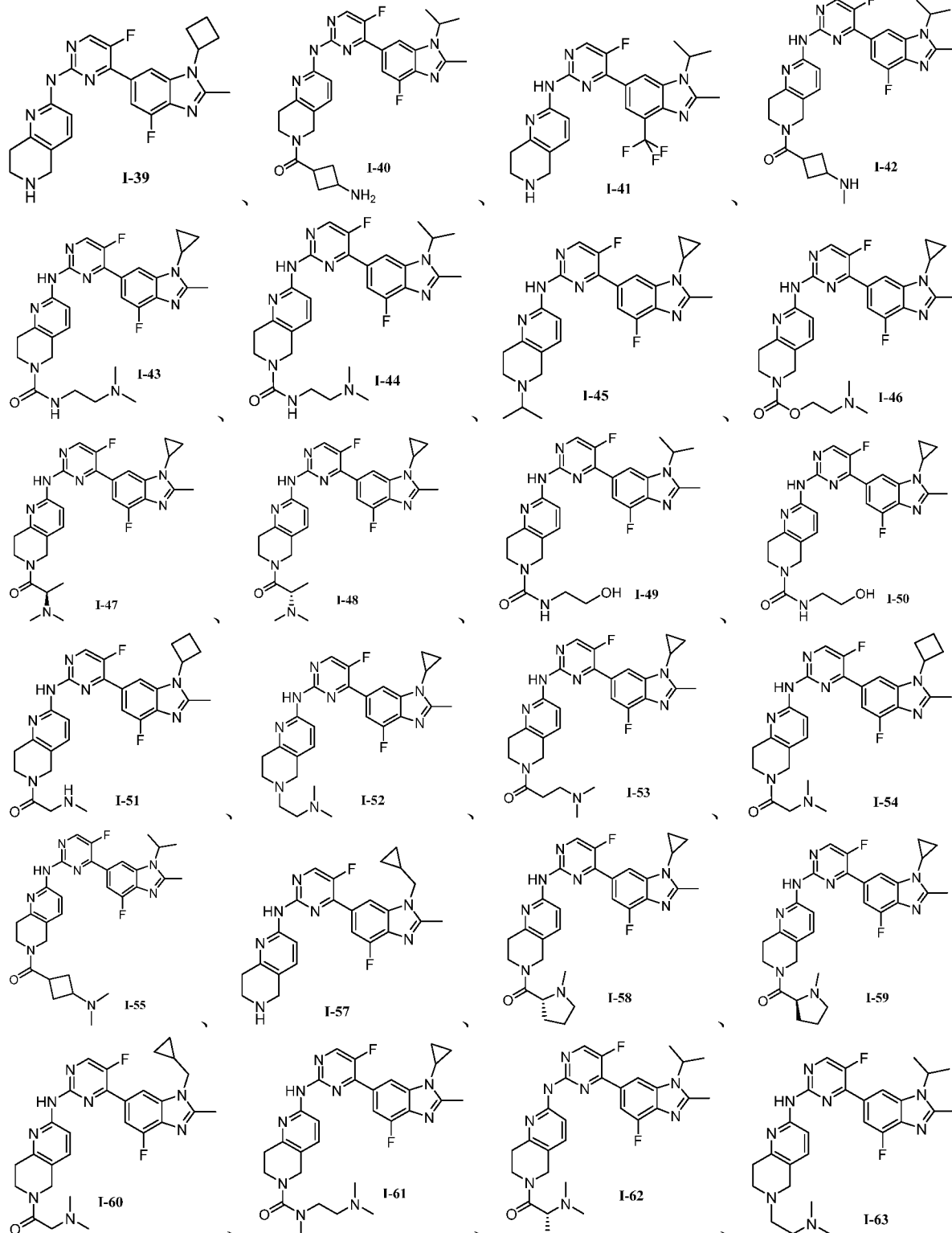
和/或, R^{29a} 和 R^{29b} 中的“ $C_1\sim C_{20}$ 烷基取代或未取代的 $C_1\sim C_9$ 杂环烷基”独立地为

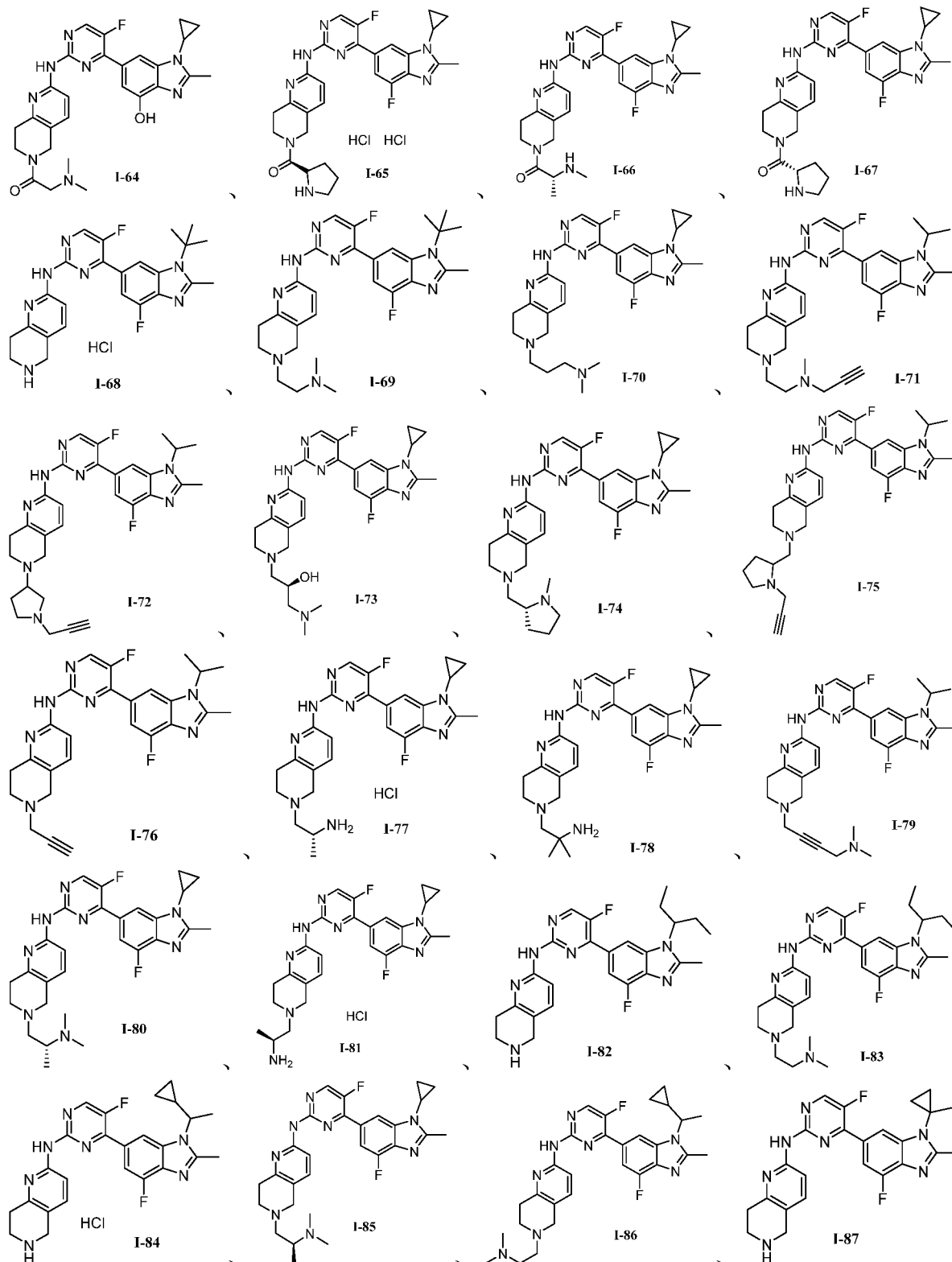


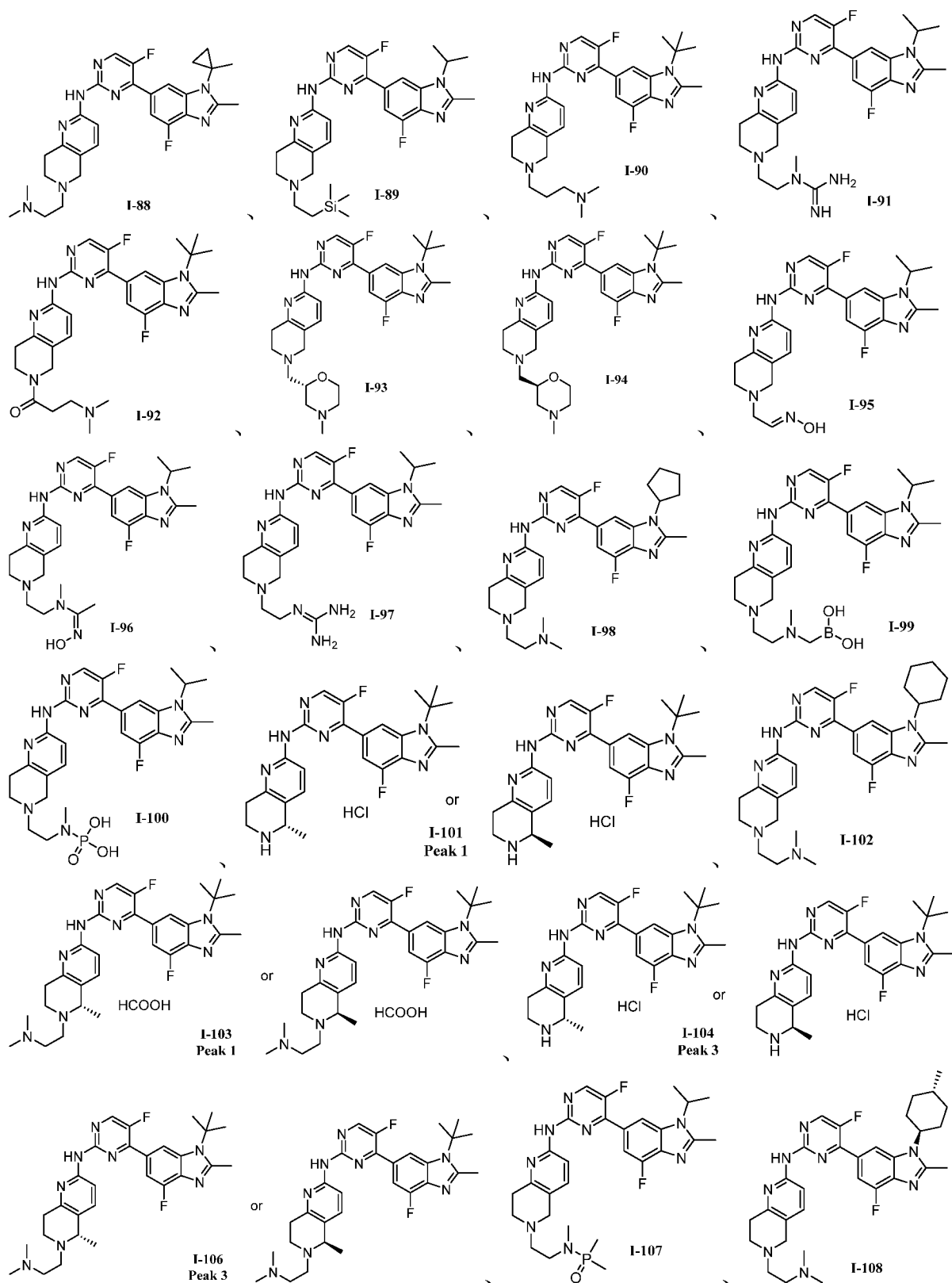
5、如权利要求 1 所述的含氮稠杂环化合物、其药学上可接受的盐、其对映异构体、其非对映异构体、其互变异构体、其溶剂化物、其代谢产物或其药物前体,其特征在于,其为如下任一化合物:

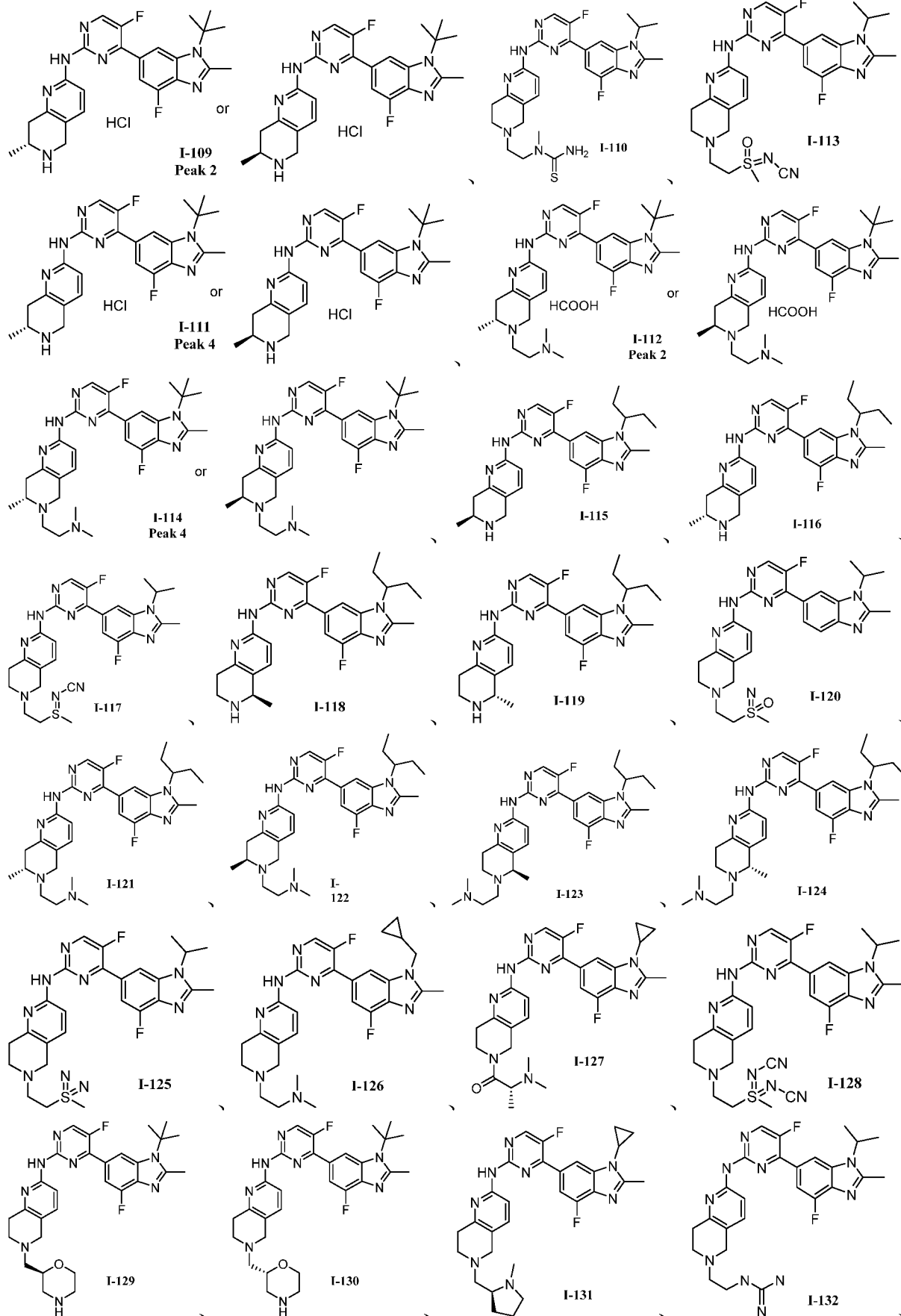


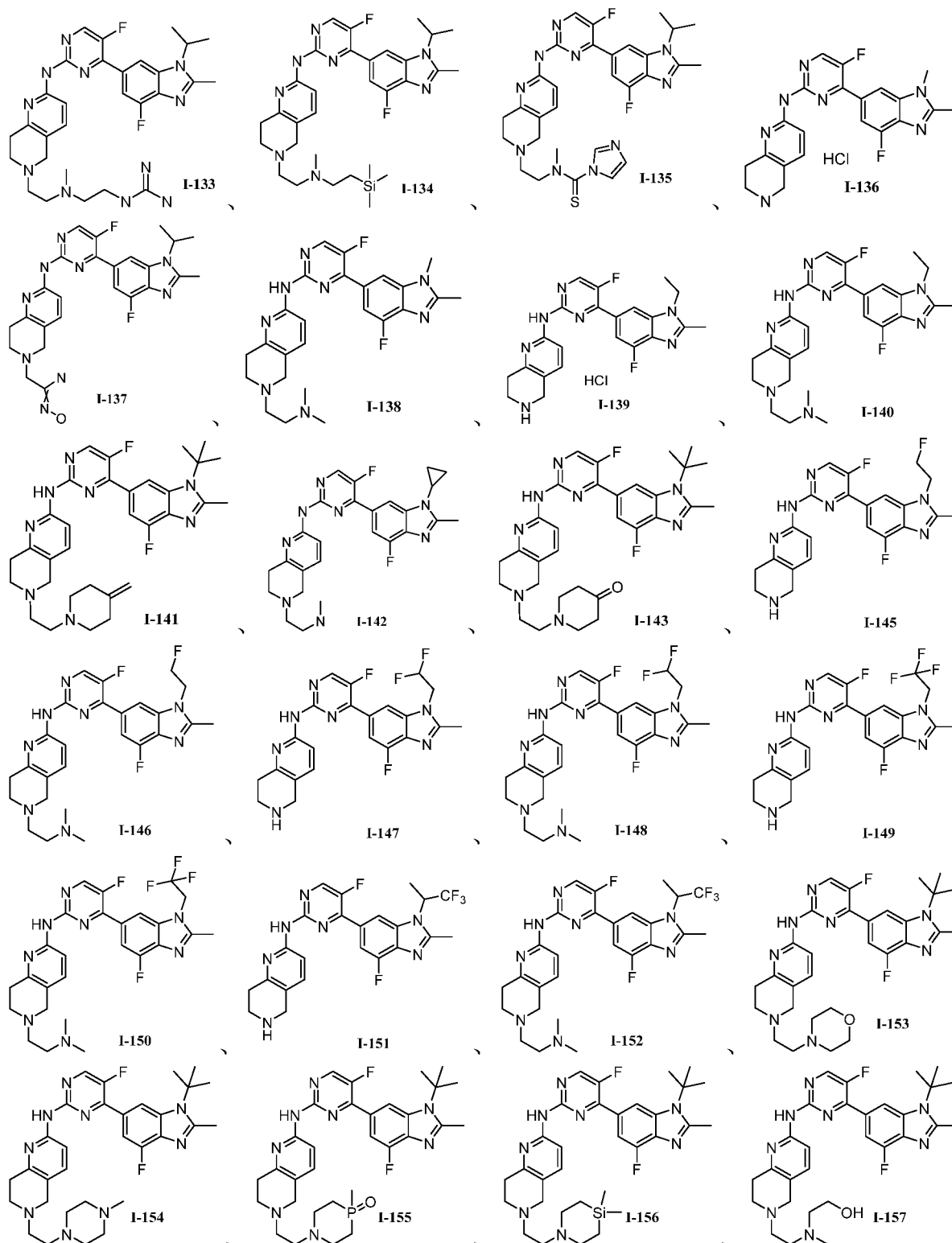




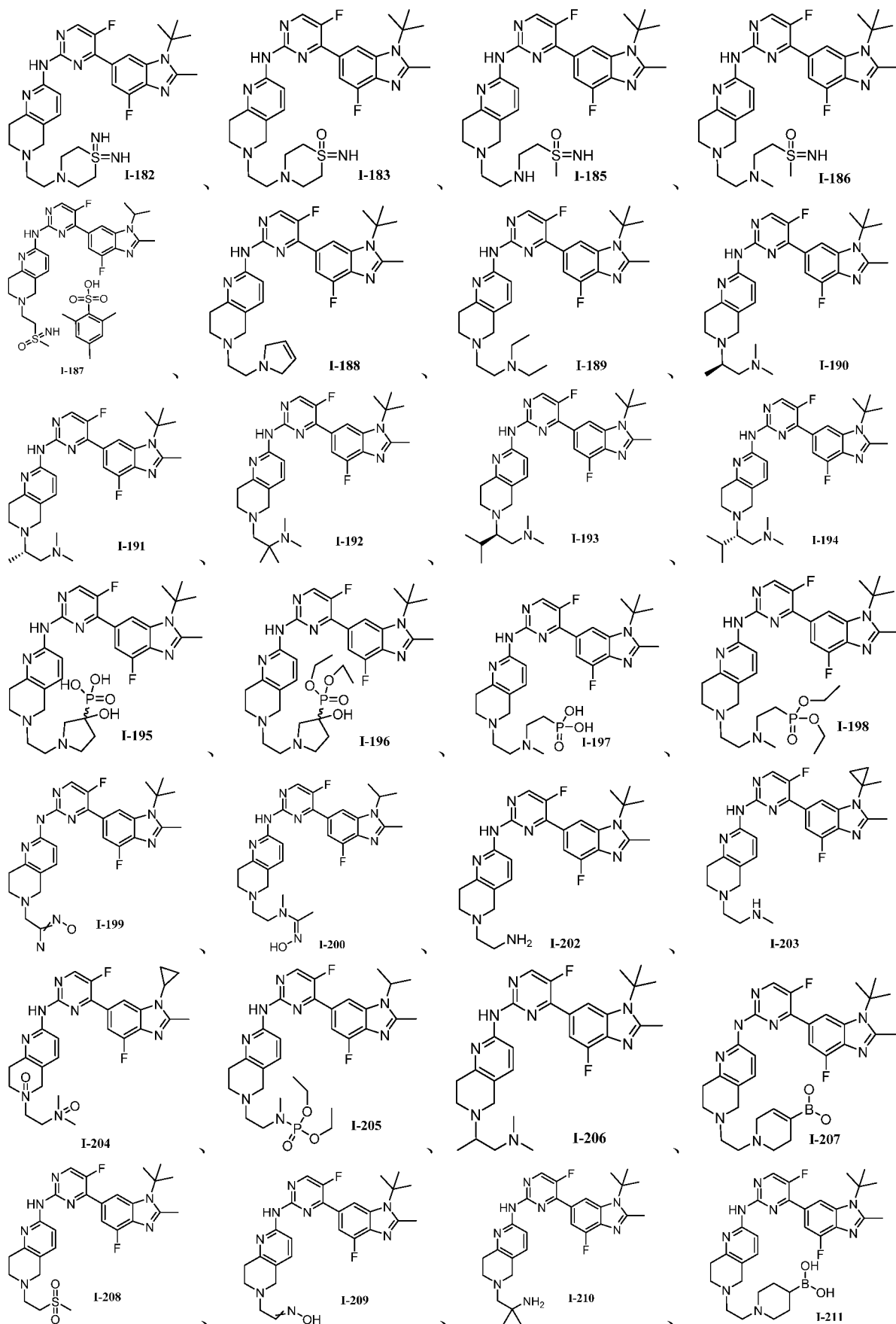


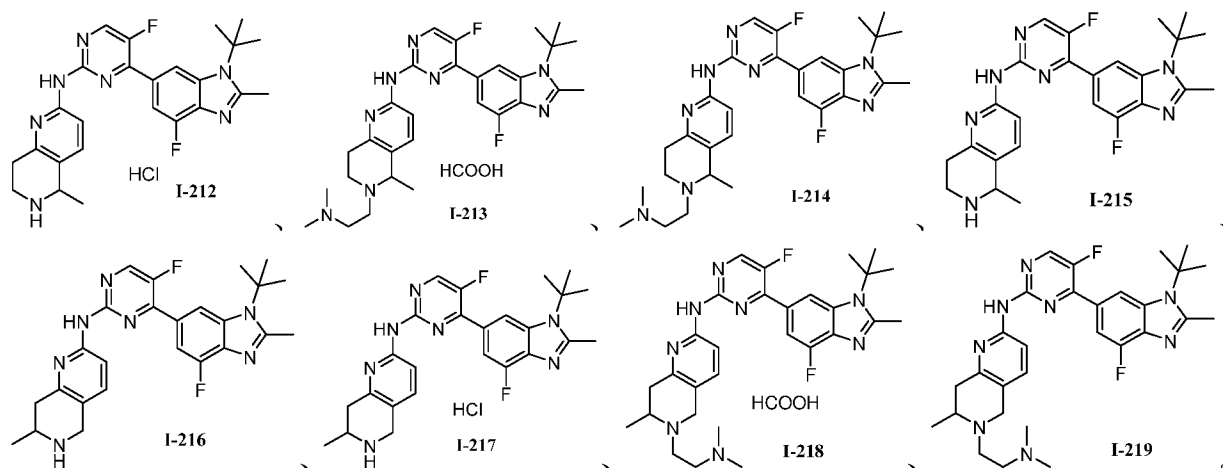










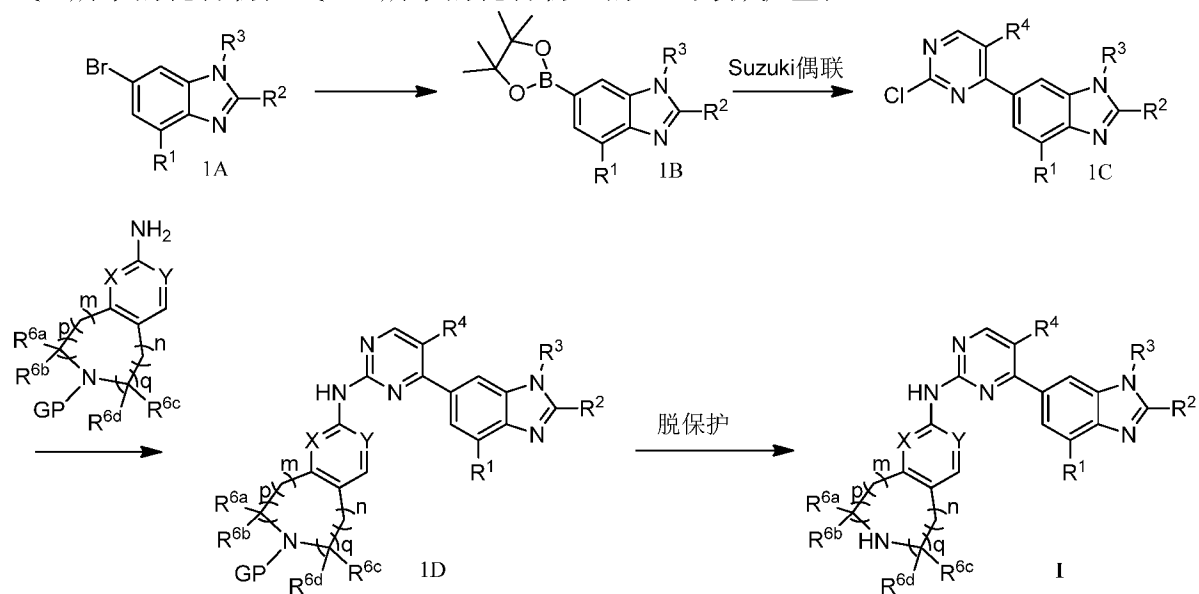


6、如权利要求 1~5 至少一项所述的含氮稠杂环化合物的制备方法，其特征在于，其为如下任一方法：

方法一：

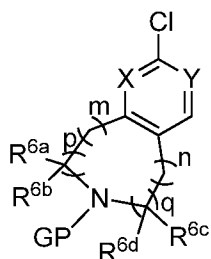
当 R^5 为氢时，式 **I** 所示的化合物的制备方法包括如下步骤：通过 Suzuki 偶联反应得

到 **1C**，再将式 **1C** 所示的化合物与 进行 Buchwald 偶联，脱除保护基得到式 **I** 所示的化合物；式 **1D** 所示的化合物上的 PG 为保护基；

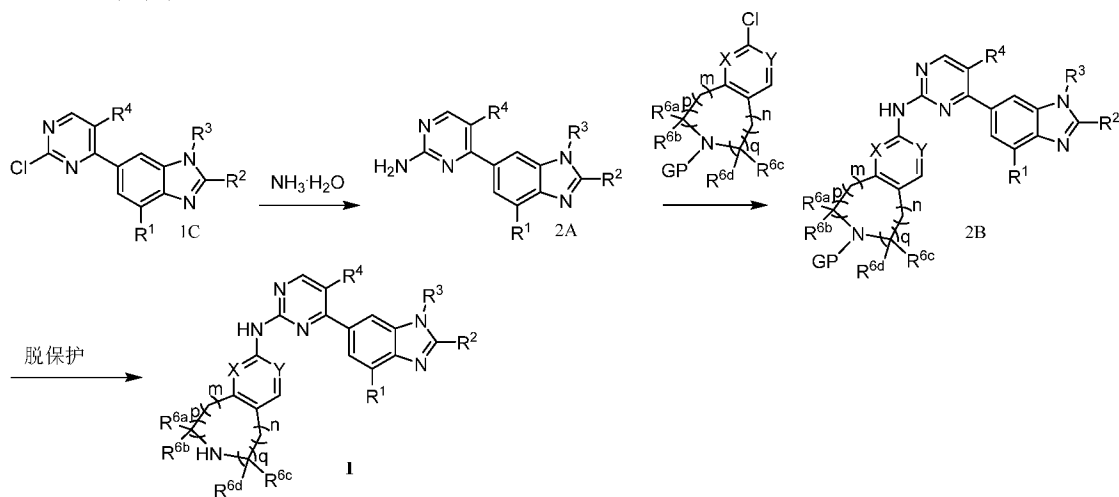


方法二：

当 R^5 为氢时，所述的式 **I** 所示的化合物的制备方法包括如下步骤：1C 经氨解后与

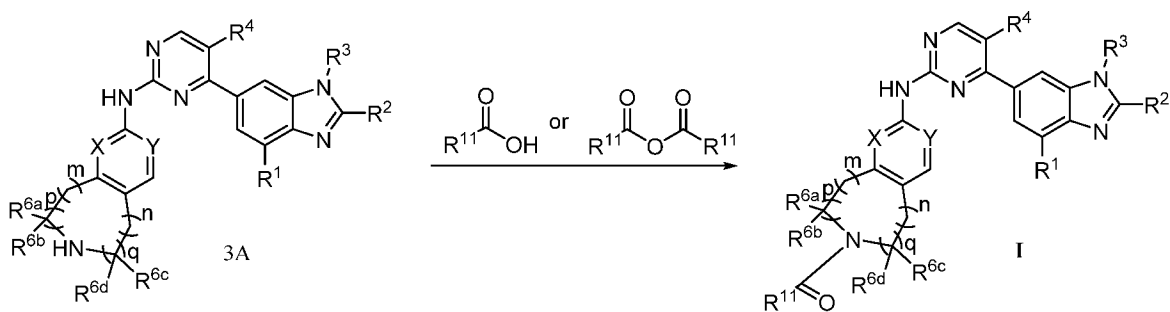


进行反应得到 2A, 脱除保护基得到式 **I** 所示的化合物; 式 2B 所示的化合物上的 PG 为保护基;



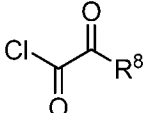
方法三:

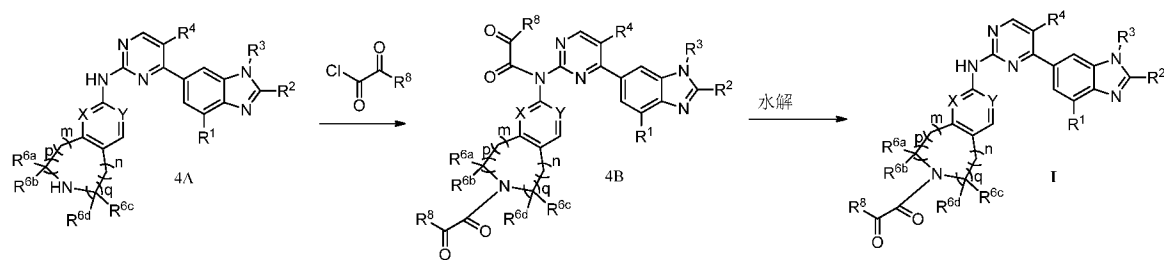
当 R^5 为 ---C(=O)R^{11} , 且 R^{11} 为取代或未取代的 $C_1\sim C_6$ 烷基、或、取代或未取代的 $C_3\sim C_8$ 环烷基时, 所述的式 **I** 所示的化合物的制备方法包括下述步骤: 在有机溶剂中, 在缩合剂的存在下, 将化合物 3A, 与 $R^{11}\text{---C(=O)OH}$ 或 $R^{11}\text{---C(=O)O---C(=O)R}^{11}$ 进行缩合反应, 得到化合物 **I** 即可;



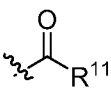
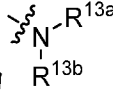
方法四:

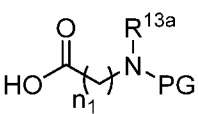
当 R^5 为 ---C(=O)C(=O)R^8 时, 所述的式 **I** 所示的化合物的制备方法包括下述步骤: 在有机溶

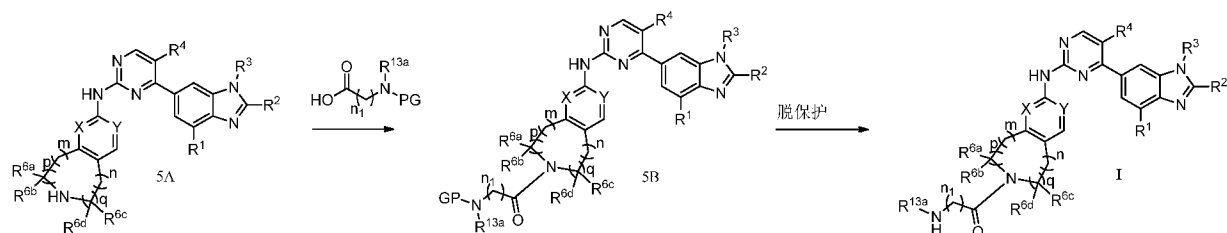
剂, 在碱的存在下, 将化合物 4A 与  进行反应, 得到化合物 4B, 然后将所述的化合物 4B 进行水解反应, 得到化合物 I 即可;



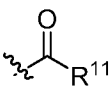
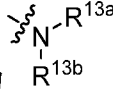
方法五:

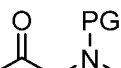
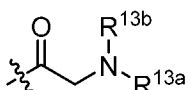
当 R^5 为 , R^{11} 为取代的 $C_1\sim C_6$ 烷基或 $C_3\sim C_8$ 环烷基, 且取代基为 , R^{13b} 为 H 时, 所述的式 I 所示的化合物的制备方法包括下述步骤: 在有机溶剂, 在缩合

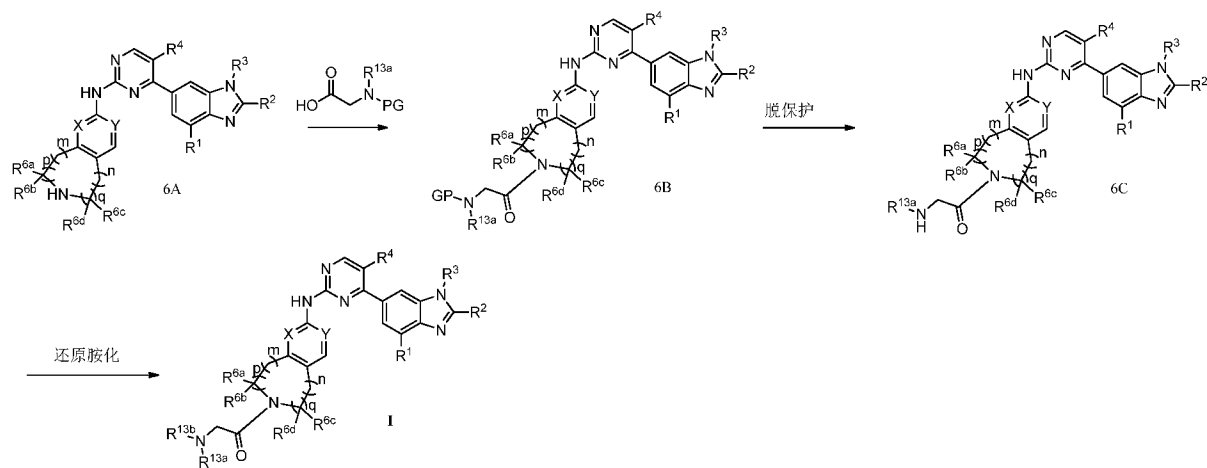
剂的存在下, 将化合物 5A 与  进行反应, 得到化合物 5B, 再脱除氨基上的保护基得到化合物 I 即可; 所述的 $R^{13a}NH-(CH_2)_{n1}-C(=O)-$ 即所述的 R^5 ; 所述的 $-(CH_2)_{n1}-$ 即所述的被取代的 $C_1\sim C_6$ 烷基或 $C_3\sim C_8$ 环烷基; 式 5B 所示的化合物上的 PG 为保护基;



方法六:

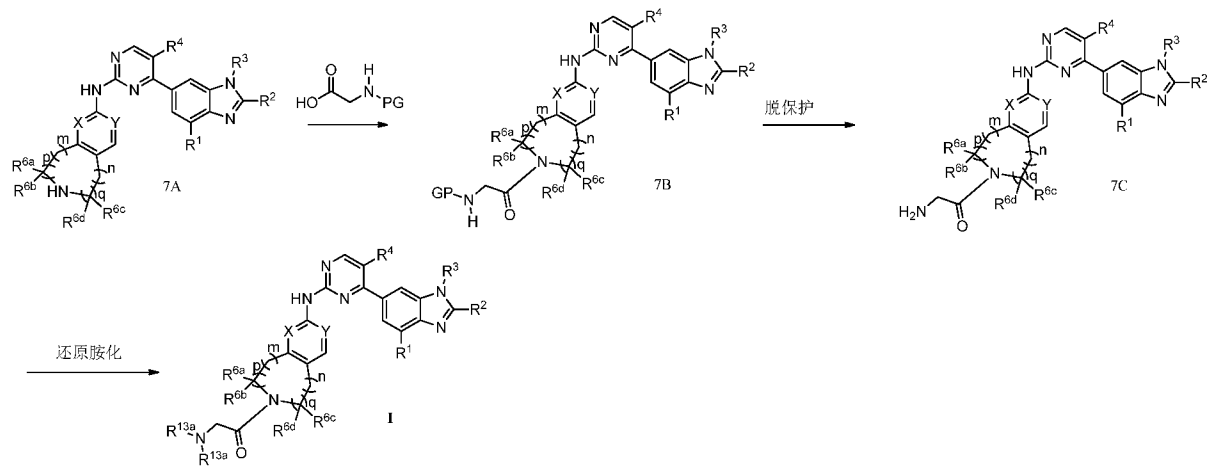
当 R^5 为 , R^{11} 为取代的 $C_1\sim C_6$ 烷基或 $C_3\sim C_8$ 环烷基, 且取代基为 , R^{13a} 和 R^{13b} 都不为 H 时, 所述的式 I 所示的化合物的制备方法包括下述步骤: 在有机溶

剂, 在缩合剂的存在下, 将化合物 6A 与  进行反应, 得到化合物 6B, 脱除氨基上的保护基后再进行还原氨化得到化合物 I 即可; 所述的  即所述的 R^5 ; 式 6B 所示的化合物上的 PG 为保护基;



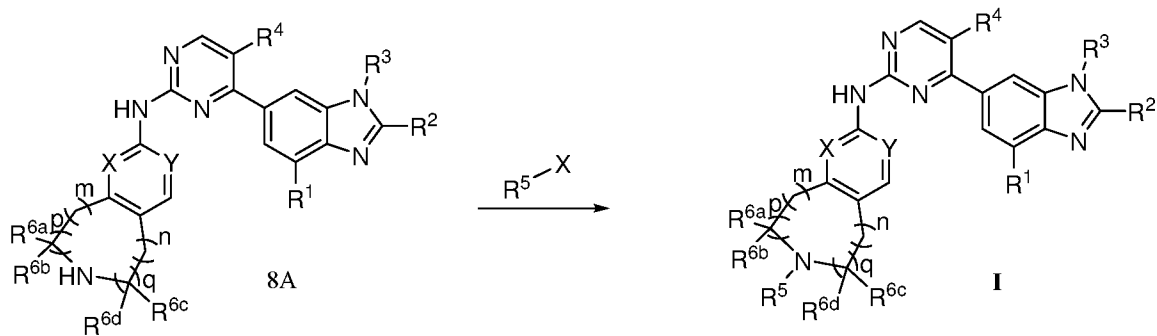
方法七:

当 R^5 为 R^{11} , R^{11} 为取代的 $C_1\sim C_6$ 烷基或 $C_3\sim C_8$ 环烷基, 且取代基为 R^{13a} 和 R^{13b} 相同时, 所述的式 **I** 所示的化合物的制备方法包括下述步骤: 在有机溶剂, 在缩合剂的存在下, 将化合物 **7A** 与 $\text{HO}-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{PG}$ 进行反应, 得到化合物 **7B**, 脱除氨基上的保护基后再进行还原氨化得到化合物 **I** 即可; 所述的 R^{13a} 即所述的 R^5 ; 式 **7B** 所示的化合物上的 **PG** 为保护基;



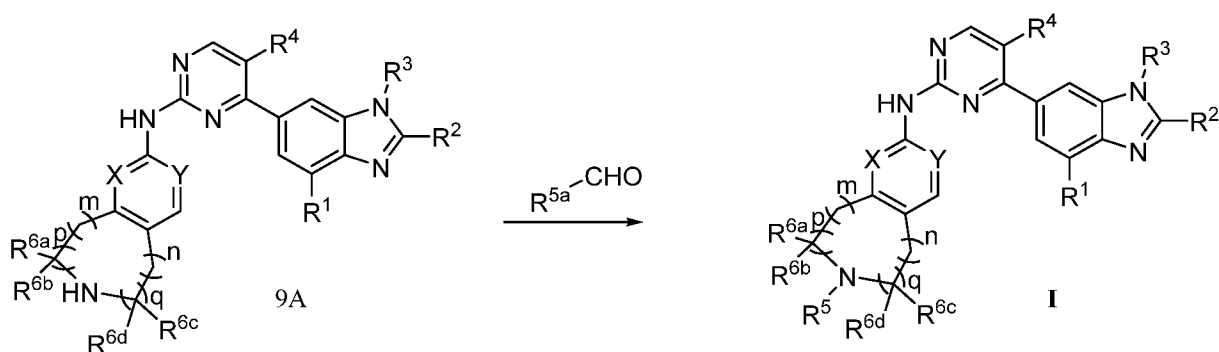
方法八:

当 R^5 为取代或未取代的 $C_1\sim C_6$ 烷基, 取代或未取代的 $C_3\sim C_8$ 环烷基、取代或未取代的 $C_3\sim C_8$ 杂环烷基时, 所述的式 **I** 所示的化合物的制备方法包括下述步骤: 在有机溶剂中, 在碱的存在下, 将化合物 **8A** 与 R^5-X 进行取代反应, 得到化合物 **I** 即可; 所述的 X 为卤素或 CH_3SO_3^- ;



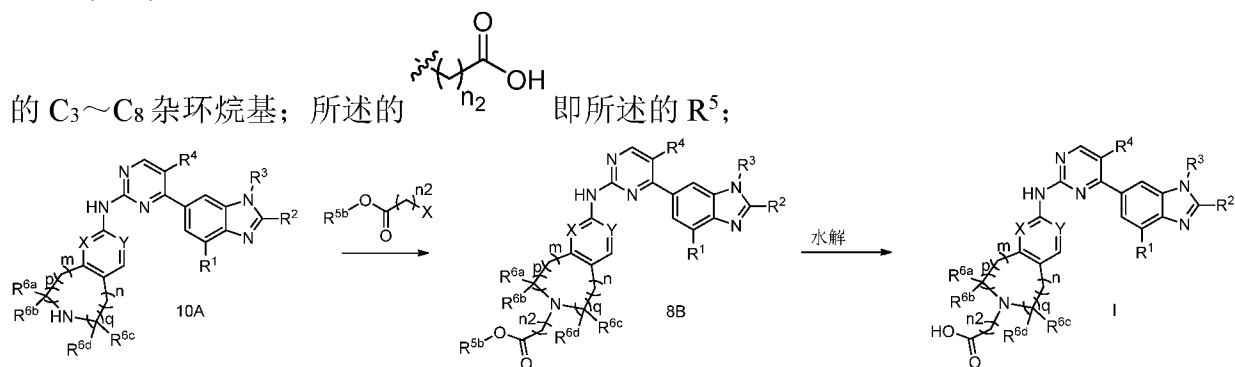
方法九:

当 R^5 为取代或未取代的 $C_1\sim C_6$ 烷基、取代或未取代的 $C_3\sim C_8$ 环烷基、或、取代或未取代的 $C_3\sim C_8$ 杂环烷基时, 所述的式 I 所示的化合物的制备方法包括下述步骤: 在有机溶剂中, 在还原剂的存在下, 将化合物 9A 与 $R^{5a}\text{-CHO}$ 进行还原胺化反应, 得到化合物 I 即可; 所述的 $R^{5a}\text{CH}_2\text{-}$ 即所述的 R^5 ;



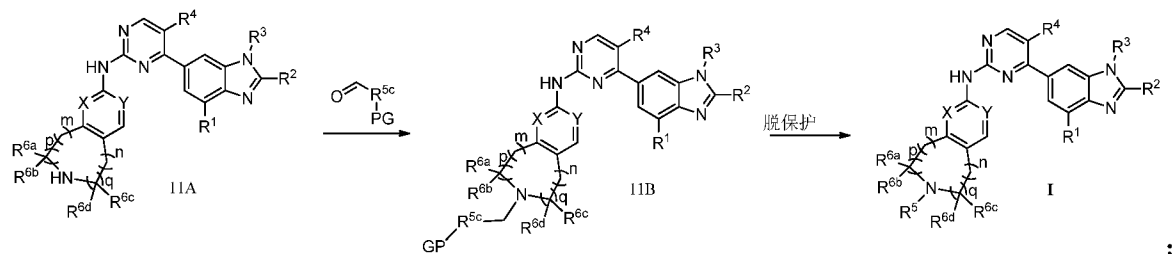
方法十:

当 R^5 为取代的 $C_1\sim C_6$ 烷基、取代的 $C_3\sim C_8$ 环烷基、或、取代的 $C_3\sim C_8$ 杂环烷基, 且取代基为 $\text{---}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{16}$, R^{16} 为羟基时, 所述的式 I 所示的化合物的制备方法包括下述步骤: 在有机溶剂中, 在碱的存在下, 将化合物 10A 与 $R^{5b}\text{-OC(=O)-(CH}_2\text{)}_{n2}\text{-X}$ 进行取代反应, 然后水解得到化合物 I 即可; 所述的 X 为卤素或 $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{-}$; 所述的 R^{5b} 为 $C_1\sim C_6$ 烷基; 所述的 $\text{-(CH}_2\text{)}_{n2}\text{-}$ 即所述的 R^5 中被取代的 $C_1\sim C_6$ 烷基、被取代的 $C_3\sim C_8$ 环烷基、或、被取代



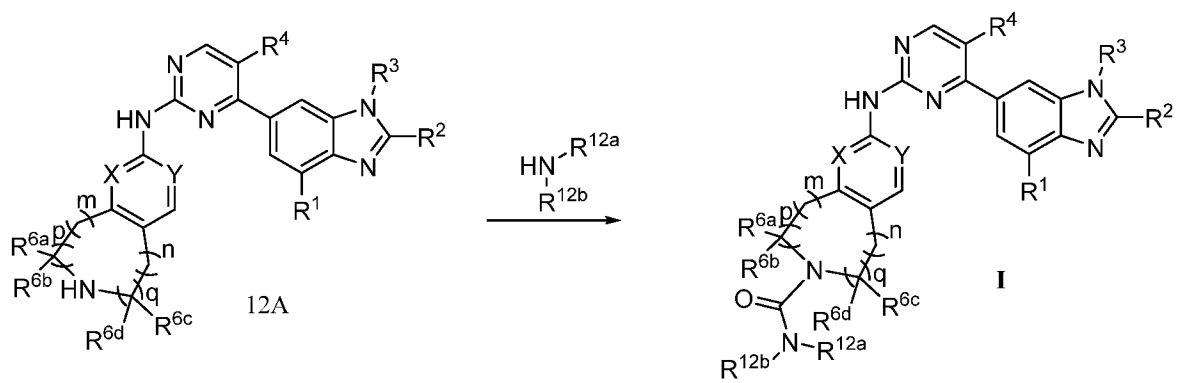
方法十一：

当 R^5 为取代的 $C_1\sim C_6$ 烷基，取代的 $C_3\sim C_8$ 环烷基，且取代基为 $\begin{matrix} \text{---}N-R^{13a} \\ | \\ R^{13b} \end{matrix}$ 或羟基、或、未取代的 $C_3\sim C_8$ 杂环烷基时，所述的式 **I** 所示的化合物的制备方法包括下述步骤：在有机溶剂中，在还原剂的存在下，将化合物 11A 与 $PG-R^{5c}-CHO$ 进行还原胺化反应，再脱除保护基得到化合物 **I** 即可；所述的 $R^{5c}CH_2$ -即所述的 R^5 ；式 11B 所示的化合物上的 PG 为保护基；



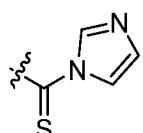
方法十二：

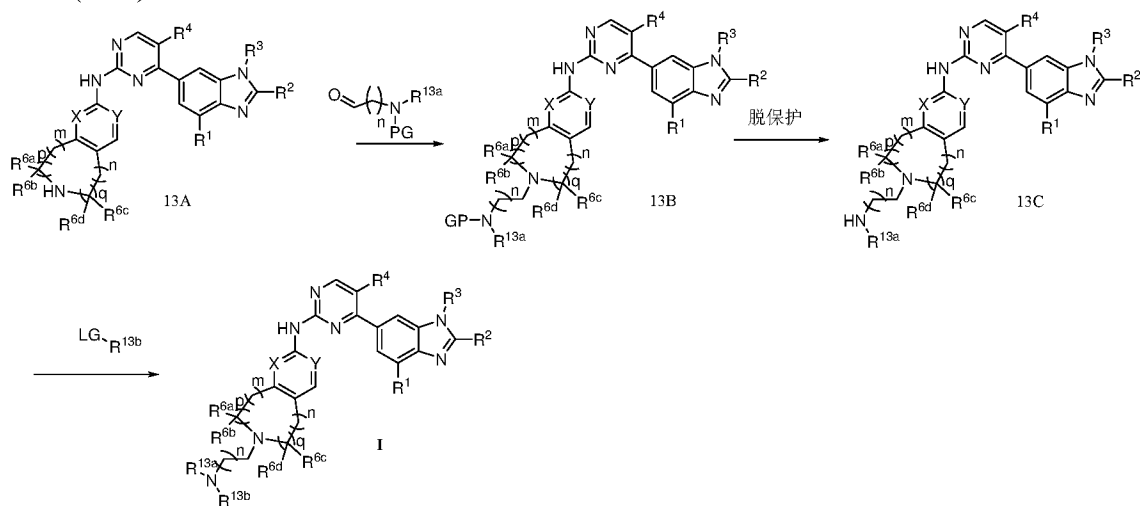
当 R^5 为 $\begin{matrix} O \\ || \\ \text{---}C-R^{11} \end{matrix}$ ， R^{11} 为 $\begin{matrix} \text{---}N-R^{12a} \\ | \\ R^{12b} \end{matrix}$ ，且 R^{12a} 和 R^{12b} 独立的为取代或未取代的 $C_1\sim C_{20}$ 烷基时，所述的式 **I** 所示的化合物的制备方法包括下述步骤：在有机溶剂中，在三光气的存在下，将化合物 11A 与取代或未取代的氨基进行缩合反应，得到化合物 **I** 即可；所述的 $R^{12a}NR^{12b}-C(=O)$ -即所述的 R^5 ；



方法十三：

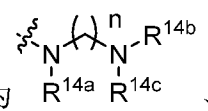
当 R^5 为取代的 $C_1\sim C_{20}$ 烷基、或、取代的 $C_1\sim C_9$ 杂环烷基，取代基为 $\begin{matrix} \text{---}N-R^{13a} \\ | \\ R^{13b} \end{matrix}$ 、 $C_1\sim C_{20}$ 烷基、 $C_2\sim C_{20}$ 烯基、 $C_2\sim C_{20}$ 炔基、取代的 $C_1\sim C_9$ 杂环烷基、或、 $C_3\sim C_{12}$ 环烷基，且 R^{13a} 和 R^{13b} 独立的为氢、 $C_1\sim C_{20}$ 烷基、 $C_2\sim C_{20}$ 烯基、 $C_2\sim C_{20}$ 炔基、 $C_3\sim C_{12}$ 环烷基、硼酸基、

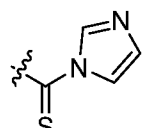
磷酸基、胍基、硫脲基、、 时，所述的式 I 所示的化合物的制备方法包括下述步骤：在有机溶剂中，在还原剂的存在下，将化合物 13A 与 $\text{PG-NR}^{13a}-(\text{CH}_2)_n\text{-CHO}$ 进行还原胺化反应，再脱除保护基，经过取代反应得到化合物 I 即可；所述的 $\text{R}^{13a}\text{NR}^{13b}-(\text{CH}_2)_n$ 即所述的 R^5 ；式中所示的化合物上的 LG 为离去基团；

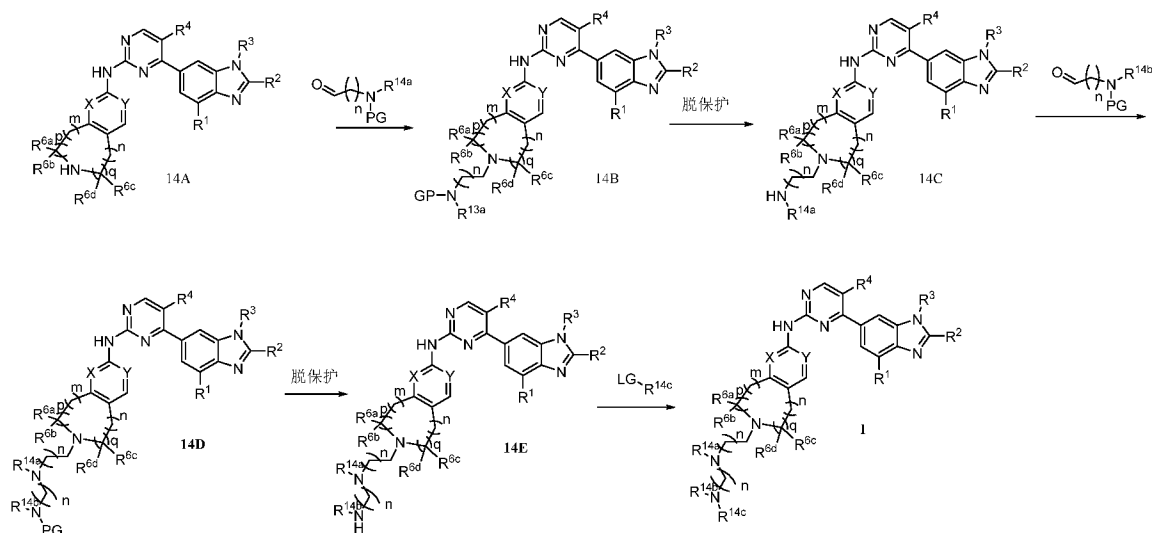


所述的 X、Y、m、n、p、q、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{6c} 和 R^{6d} 均同前所述；

方法十四：

当 R^5 为取代的 $\text{C}_1\sim\text{C}_{20}$ 烷基、或、取代的 $\text{C}_1\sim\text{C}_9$ 杂环烷基，取代基为 、 $\text{C}_1\sim\text{C}_{20}$ 烷基、 $\text{C}_2\sim\text{C}_{20}$ 烯基、 $\text{C}_2\sim\text{C}_{20}$ 炔基、取代的 $\text{C}_1\sim\text{C}_9$ 杂环烷基、或、 $\text{C}_3\sim\text{C}_{12}$ 环烷基，且 R^{14a} 、 R^{14b} 和 R^{14c} 独立的为氢、 $\text{C}_1\sim\text{C}_{20}$ 烷基、 $\text{C}_2\sim\text{C}_{20}$ 烯基、 $\text{C}_2\sim\text{C}_{20}$ 炔基、 $\text{C}_3\sim\text{C}_{12}$ 环烷

基、硼酸基、磷酸基、胍基、硫脲基、、 时，所述的式 I 所示的化合物的制备方法包括下述步骤：在有机溶剂中，在还原剂的存在下，将化合物 14A 与 $\text{PG-NR}^{14a}-(\text{CH}_2)_n\text{-CHO}$ 进行还原胺化反应，脱除保护基，在与 $\text{PG-NR}^{14b}-(\text{CH}_2)_n\text{-CHO}$ 进行还原胺化反应，脱除保护基，经过取代反应得到化合物 I 即可；所述的 $\text{R}^{14b}\text{NR}^{14c}-(\text{CH}_2)_n\text{-R}^{14a}$ 即所述的 R^5 ；式中所示的化合物上的 LG 为离去基团；

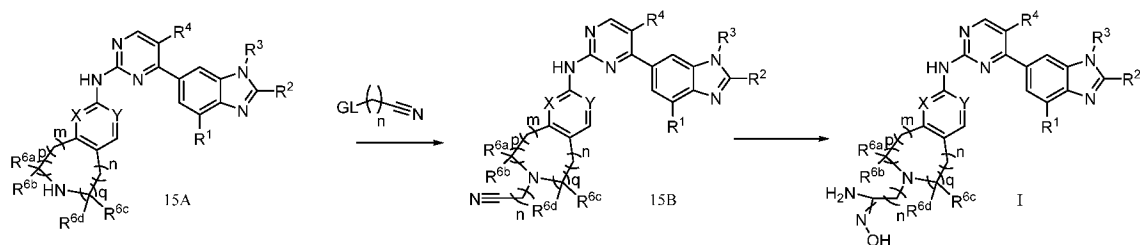


所述的 X、Y、m、n、p、q、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R^{6a}、R^{6b}、R^{6c} 和 R^{6d} 均同前所述；

方法十五：

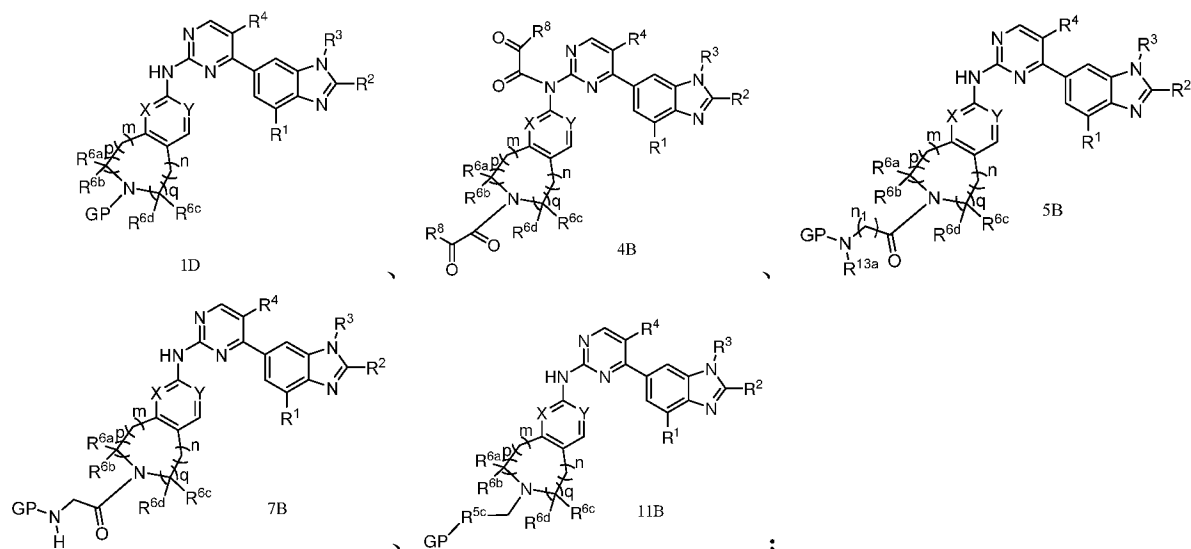
当 R⁵ 为取代的 C₁~C₂₀ 烷基、或、取代的 C₁~C₉ 杂环烷基，取代基为 $\begin{matrix} \text{R}^{13a} \\ | \\ \text{N} \\ | \\ \text{R}^{13b} \end{matrix}$ 、C₁~C₂₀ 烷基、C₂~C₂₀ 烯基、C₂~C₂₀ 炔基、取代的 C₁~C₉ 杂环烷基、或、C₃~C₁₂ 环烷基，且 R^{13a} 和 R^{13b} 独立的为氢、C₁~C₂₀ 烷基、C₂~C₂₀ 烯基、C₂~C₂₀ 炔基、C₃~C₁₂ 环烷基、硼酸基、

磷酸基、胍基、硫脲基、 $\begin{matrix} \text{O} \\ || \\ \text{P} \\ | \\ \text{O} \end{matrix}$ 、 $\begin{matrix} \text{S} \\ || \\ \text{N} \\ | \\ \text{C} \end{matrix}$ 时，所述的式 I 所示的化合物的制备方法包括下述步骤：在有机溶剂中，在还原剂的存在下，将化合物 15A 与 LG-(CH₂)_n-CN 进行取代反应再经过加成反应得到化合物 I 即可；式中所示的化合物上的 LG 为离去基团；



所述的 X、Y、m、n、p、q、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R^{6a}、R^{6b}、R^{6c} 和 R^{6d} 均同前所述。

7、一种化合物 II，其特征在于，其为如下任一化合物：



其中, m 、 n 、 p 、 q 、 X 、 Y 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5c} 、 R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{6c} 、 R^{6d} 、 R^8 、 R^{13a} 和 PG 均如权利要求 5 所述。

8、如权利要求 1~5 至少一项所述的含氮稠杂环化合物、其药学上可接受的盐、其对映异构体、其非对映异构体、其互变异构体、其溶剂化物、其代谢产物或其药物前体, 在制备药物中的应用, 所述的药物用于预防或治疗与细胞周期调控异常相关的疾病、或者、所述的药物用于抑制肿瘤细胞。

9、如权利要求 1~5 至少一项所述的含氮稠杂环化合物、其药学上可接受的盐、其对映异构体、其非对映异构体、其互变异构体、其溶剂化物、其代谢产物或其药物前体, 在制备周期蛋白依赖性激酶抑制剂中的应用。

10、一种药物组合物, 其包含权利要求 1~5 至少一项所述的含氮稠杂环化合物、其药学上可接受的盐、其对映异构体、其非对映异构体、其互变异构体、其溶剂化物、其代谢产物或其药物前体, 和至少一种药用辅料。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2016/113887

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 471/04 (2006.01) i; A61K 31/519 (2006.01) i; A61P 35/00 (2006.01) i

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D 471/-; A61K 31/519; A61P 35/-

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

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

DWPI, SIPOABS, CNABS, CPRSABS, CNKI, STN (CAPLUS, REGISTRY); CDK, Cyclin-dependent kinase, structural search is performed according to formula 1

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	CN 105294683 A (GUANGDONG HEC PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 03 February 2016 (03.02.2016) claims 1-17, and description, pages 59-61, part of synthesis scheme, embodiments 1-41, examples 1-3	1-10
PX	CN 106188038 A (SHANGHAI INSTITUTE OF MATERIA MEDICA, CHINESE ACADEMY OF SCIENCES et al.) 07 December 2016 (07.12.2016) claims 1-10, intermediates 1-27, embodiments 1-107, and test examples 1-3	1-10
A	CN 102264725 A (LILLY CO., ELI) 30 November 2011 (30.11.2011) claims 1-20, and description, pages 7-10, flow charts 1-6, and embodiments 1-33	1-10

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"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
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"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
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"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
"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)	"&" document member of the same patent family
"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	

Date of the actual completion of the international search 03 March 2017	Date of mailing of the international search report 17 March 2017
Name and mailing address of the ISA State Intellectual Property Office of the P. R. China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing 100088, China Facsimile No. (86-10) 62019451	Authorized officer LI, Manyu Telephone No. (86-10) 62086351

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2016/113887

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 105294683 A	03 February 2016	WO 2016015604 A1	04 February 2016
		CN 105294655 A	03 February 2016
CN 106188038 A	07 December 2016	WO 2016015605 A1	04 February 2016
		WO 2016192630 A1	08 December 2016
CN 102264725 A	30 November 2011	EA 018808 B1	30 October 2013
		TN 2011000293 A1	17 December 2012
		PE 01072012 A1	20 February 2012
		IL 213350 A	31 August 2014
		WO 2010075074 A1	01 July 2010
		CN 102264725 B	16 April 2014
		MA 32903 B1	01 December 2011
		DO P2011000204 A	30 September 2011
		PA 8852901 A1	27 July 2010
		PT 2379528 E	25 November 2013
		US 7855211 B2	21 December 2010
		IL 213350 D0	31 July 2011
		JO 2885 B	15 March 2015
		CO 6382125 A2	15 February 2012
		SG 172331 A1	28 July 2011
		EP 2379528 A1	26 October 2011
		TW I429635 B	11 March 2014
		ES 2435798 T3	23 December 2013
		CA 2747055 C	14 January 2014
		JP 2012513396 A	14 June 2012
		KR 101297497 B1	20 August 2013
		NZ 593114 A	30 November 2012
		UA 104603 C2	25 February 2014
		TW 201031653 A	01 September 2010

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2016/113887

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
		AU 2009330365 B2	12 July 2012
		RS 53061 B	30 April 2014
		CA 2747055 A1	01 July 2010
		SI 2379528 T1	29 November 2013
		EA 201170872 A1	30 December 2011
		HK 1159630 A1	14 March 2014
		EP 2379528 B1	18 September 2013
		DK 2379528 T3	14 October 2013
		ZA 201104505 B	28 November 2012
		MY 150547 A	30 January 2014
		US 2010160340 A1	24 June 2010
		JP 5417453 B2	12 February 2014
		AU 2009330365 A1	01 July 2010
		AR 074575 A1	26 January 2011
		HR P20131051 T1	06 December 2013
		GT 201100181 A	08 April 2014
		HN 2011001701 A	22 July 2013
		CR 20110343 A	14 September 2011
		BR PI 0924183 A2	05 July 2016
		MX 2011006757 A	20 July 2011
		KR 20110091551 A	11 August 2011
		EC SP 11011157 A	29 July 2011

A. 主题的分类		
C07D 471/04(2006.01)i; A61K 31/519(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i		
按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类		
B. 检索领域		
检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)		
C07D471/-;A61K31/519;A61P35/-		
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))		
数据库: DWPI, SIPOABS, CNABS, CPRSABS, CNKI, STN (CAPLUS, REGISTRY) 关键词: CDK, 细胞周期蛋白依赖性激酶, Cyclin-dependent kinase, 根据式I进行了结构检索		
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
PX	CN 105294683 A (广东东阳光药业有限公司) 2016年 2月 3日 (2016 - 02 - 03) 权利要求1-17, 说明书第59-61页合成方案部分, 实施例1-41, 示例1-3	1-10
PX	CN 106188038 A (中国科学院上海药物研究所等) 2016年 12月 7日 (2016 - 12 - 07) 权利要求1-10, 中间体1-27, 实施例1-107, 测试例1-3	1-10
A	CN 102264725 A (伊莱利公司) 2011年 11月 30日 (2011 - 11 - 30) 权利要求1-20, 说明书第7-10页流程图1-6, 实施例1-33	1-10
☐ 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 “E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利 “L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的) “O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件 “P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件 “T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件 “X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性 “Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性 “&” 同族专利的文件		
国际检索实际完成的日期		国际检索报告邮寄日期
2017年 3月 3日		2017年 3月 17日
ISA/CN的名称和邮寄地址		受权官员
中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088		李满宇
传真号 (86-10)62019451		电话号码 (86-10)62086351

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2016/113887

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	105294683	A	2016年 2月 3日	WO	2016015604	A1	2016年 2月 4日
				CN	105294655	A	2016年 2月 3日
				WO	2016015605	A1	2016年 2月 4日
CN	106188038	A	2016年 12月 7日	WO	2016192630	A1	2016年 12月 8日
CN	102264725	A	2011年 11月 30日	EA	018808	B1	2013年 10月 30日
				TN	2011000293	A1	2012年 12月 17日
				PE	01072012	A1	2012年 2月 20日
				IL	213350	A	2014年 8月 31日
				WO	2010075074	A1	2010年 7月 1日
				CN	102264725	B	2014年 4月 16日
				MA	32903	B1	2011年 12月 1日
				DO	P2011000204	A	2011年 9月 30日
				PA	8852901	A1	2010年 7月 27日
				PT	2379528	E	2013年 11月 25日
				US	7855211	B2	2010年 12月 21日
				IL	213350	D0	2011年 7月 31日
				JO	2885	B	2015年 3月 15日
				CO	6382125	A2	2012年 2月 15日
				SG	172331	A1	2011年 7月 28日
				EP	2379528	A1	2011年 10月 26日
				TW	I429635	B	2014年 3月 11日
				ES	2435798	T3	2013年 12月 23日
				CA	2747055	C	2014年 1月 14日
				JP	2012513396	A	2012年 6月 14日
				KR	101297497	B1	2013年 8月 20日
				NZ	593114	A	2012年 11月 30日
				UA	104603	C2	2014年 2月 25日
				TW	201031653	A	2010年 9月 1日
				AU	2009330365	B2	2012年 7月 12日
				RS	53061	B	2014年 4月 30日
				CA	2747055	A1	2010年 7月 1日
				SI	2379528	T1	2013年 11月 29日
				EA	201170872	A1	2011年 12月 30日
				HK	1159630	A1	2014年 3月 14日
				EP	2379528	B1	2013年 9月 18日
				DK	2379528	T3	2013年 10月 14日
				ZA	201104505	B	2012年 11月 28日
				MY	150547	A	2014年 1月 30日
				US	2010160340	A1	2010年 6月 24日
				JP	5417453	B2	2014年 2月 12日
				AU	2009330365	A1	2010年 7月 1日
				AR	074575	A1	2011年 1月 26日
				HR	P20131051	T1	2013年 12月 6日
				GT	201100181	A	2014年 4月 8日
				HN	2011001701	A	2013年 7月 22日
				CR	20110343	A	2011年 9月 14日
				BR	PI0924183	A2	2016年 7月 5日
				MX	2011006757	A	2011年 7月 20日
				KR	20110091551	A	2011年 8月 11日
				EC	SP11011157	A	2011年 7月 29日

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2009年7月)