

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2023 年 6 月 29 日 (29.06.2023)



(10) 国际公布号
WO 2023/116527 A1

(51) 国际专利分类号:
C07D 403/12 (2006.01) **A61P 35/00** (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2022/138955

(22) 国际申请日: 2022 年 12 月 14 日 (14.12.2022)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
202111574916.4 2021 年 12 月 21 日 (21.12.2021) CN
202210377379.2 2022 年 4 月 11 日 (11.04.2022) CN

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

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

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

(81) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN,

MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW。

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

根据细则 4.17 的声明:

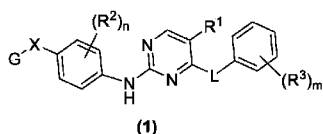
- 关于申请人有权申请并被授予专利(细则 4.17(ii))
- 发明人资格(细则 4.17(iv))

本国际公布:

- 包括国际检索报告(条约第 21 条(3))。

(54) Title: COMPOUND AS FAK INHIBITOR AND USE THEREOF

(54) 发明名称: 作为 FAK 抑制剂的化合物及其用途



(57) Abstract: Disclosed are a class of compounds as FAK inhibitors and uses thereof. Specifically, the present invention relates to a compound represented by general formula (1), a preparation method therefor, and a use of the compound represented by general formula (1) as an FAK inhibitor. The compound represented by general formula (1) can be used in the preparation of drugs for treating or preventing FAK-mediated related diseases.

(57) 摘要: 公开了一类作为 FAK 抑制剂的化合物及其用途。具体地, 涉及一种通式(1)所示的化合物及其制备方法, 及通式(1)所示的化合物作为 FAK 抑制剂的用途。通式(1)所示的化合物可用于制备治疗或者预防由 FAK 介导的相关疾病的药物。

WO 2023/116527 A1

作为 FAK 抑制剂的化合物及其用途

本申请要求申请日为 2021 年 12 月 21 日的中国专利申请 202111574916.4 和申请日为 2022 年 4 月 11 日的中国专利申请 202210377379.2 的优先权。本申请引用上述中国专利申请的全文。

技术领域

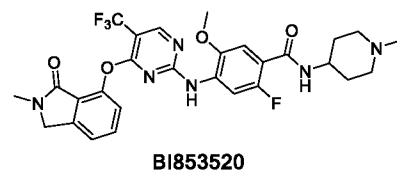
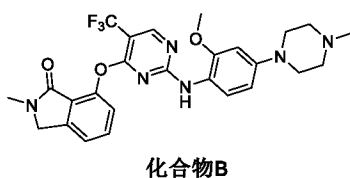
本发明属于药物化学领域，更具体而言，涉及一类具有黏着斑激酶（FAK 激酶）抑制作用的化合物、其药学上可接受的盐及其药物组合物，以及所述化合物、其药学上可接受的盐及其药物组合物在治疗或者预防由 FAK 介导的相关疾病中的用途。

背景技术

黏着斑激酶（FAK）是非受体酪氨酸激酶家族成员，位于细胞和细胞之间的连接处。当细胞外基质（extracellular matrix，ECM）与细胞膜表面的整合素受体结合后，激活 FAK，进而上调整合素受体下游信号通路。FAK Tyr397 的自磷酸化是 FAK 激酶活性的生物标志物。已有研究表明 FAK 在细胞存活、生长、粘附、迁移和入侵中起到重要作用（McLean 等，2005，Nat Rev cancer，5：505-515）。癌症细胞上调 FAK 的表达和活性，促进癌细胞增殖、侵袭、增加体内肿瘤转移。

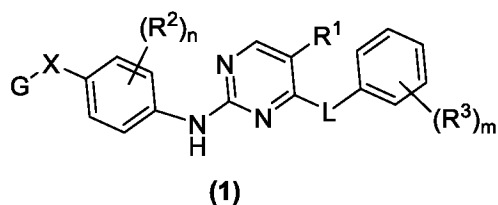
FAK 的 mRNA 水平在约 37% 的卵巢癌细胞和 26% 的乳腺癌细胞中高表达。FAK 抑制剂抑制肿瘤细胞的增殖和侵袭。当 FAK 激酶的功能受阻，乳腺癌的转移性大大下降。除了促进癌细胞的功能外，FAK 还介导了血管生成因子下游多种信号传导的激活，参与血管内皮细胞的增殖、迁移和分化。血管内皮细胞中 FAK 的特异性缺失显示 FAK 维持了发育过程中的血管稳定性。因此，FAK 抑制剂可用于拮抗病理性血管发生。由此可见，FAK 抑制剂可通过抑制肿瘤细胞功能和抗血管生成直接和间接拮抗肿瘤的发生和发展，用于治疗肿瘤。除了癌症以外，FAK 抑制剂也可被用于视网膜疾病等与病理性血管增生相关的非肿瘤适应症。

目前尚未有 FAK 抑制剂药物上市，专利 WO2010058032A2 报道了一系列作为 FAK 抑制剂的嘧啶类化合物，其中 BI853520 作为高度选择性的 FAK 抑制剂，目前处于临床一期。



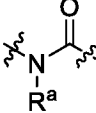
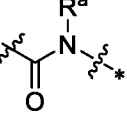
发明内容

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



通式(1)中：

L 选自 -CH₂-、-O-或-S-；

X 选自化学键、、 或 ，*表示与苯环相连；

G 选自(9-18 元)杂环烷基、(C9-C18)环烷基或(9-18 元)杂芳基，其中所述(9-18 元)杂环烷基、(C9-C18)环烷基或(9-18 元)杂芳基可各自独立任选被 1, 2, 3 或 4 个 R^c 取代；

R¹ 选自-H、-D、卤素、羟基、氨基、氰基、硝基、-OR^a、-NR^aR^b、-C(O)R^a、-CO₂R^a、-CONR^aR^b、(C1-C8)烷基、(C1-C8)烷氧基、(C1-C8)卤代烷基、(C2-C8)烯基、(C2-C8)炔基、(C3-C14)环烷基、(3-14 元)杂环烷基、(C6-C14)芳基或(5-14 元)杂芳基，其中所述(C1-C8)烷基、(C1-C8)烷氧基、(C1-C8)卤代烷基、(C2-C8)烯基、(C2-C8)炔基、(C3-C14)环烷基、(3-14 元)杂环烷基、(C6-C14)芳基或(5-14 元)杂芳基可各自独立任选被 1, 2, 3 或 4 个 R^c 取代；

R² 选自-H、-D、卤素、羟基、氨基、氰基、硝基、-OR^a、-NR^aR^b、(C1-C8)烷基、(C1-C8)烷氧基、(C1-C8)卤代烷基、(C2-C8)烯基、(C2-C8)炔基、(C3-C14)环烷基、(3-14 元)杂环烷基、(C6-C14)芳基或(5-14 元)杂芳基，其中所述(C1-C8)烷基、(C1-C8)烷氧基、(C1-C8)卤代烷基、(C2-C8)烯基、(C2-C8)炔基、(C3-C14)环烷基、(3-14 元)杂环烷基、(C6-C14)芳基或(5-14 元)杂芳基可各自独立任选被 1, 2, 3 或 4 个 R^c 取代；

R³ 选自-H、-D、卤素、羟基、氨基、氰基、硝基、-OR^{3a}、-NR^{3a}R^{3b}、-C(O)R^{3a}、-CO₂R^{3a}、-S(O)_pR^{3a}、-S(O)_pNR^{3a}R^{3b}、-CONR^{3a}R^{3b}、-C(=NR^{3a})-NR^{3b}R^{3c}、-NR^{3a}COR^{3b}、-NR^{3a}CONR^{3b}R^{3c}、-NR^{3a}CO₂R^{3b}、-NR^{3a}S(O)_pNR^{3b}R^{3c}、-NR^{3a}S(O)_pR^{3b}、(C1-C8)烷基、(C1-C8)烷氧基、(C1-C8)

卤代烷基、(C2-C8)烯基, (C2-C8)炔基, (C3-C14)环烷基、(3-14 元)杂环烷基、(C6-C14)芳基、(5-14 元)杂芳基、-(C1-C8)亚烷基-(C1-C8)烷氧基、-(C1-C8)亚烷基-(C3-C14)环烷基、-(C1-C8)亚烷基-(3-14 元)杂环烷基、-(C1-C8)亚烷基-(C6-C14)芳基、-(C1-C8)亚烷基-(5-14 元)杂芳基; 或连接在二个相邻碳原子上的两个 R^3 与其相连的二个相邻碳原子共同组成一个(C4-C7)的部分不饱和环烷基或(4-7 元)部分不饱和杂环烷基, 其中所述(C4-C7)的部分不饱和环烷基或(4-7 元)部分不饱和杂环烷基可各自独立任选被 1, 2, 3, 4 或 5 个 R^c 取代;

R^a 和 R^b 各自独立为-H、-D、卤素、羟基、氨基、氰基、硝基、(C1-C8)烷基、(C1-C8)烷氧基、(C1-C8)卤代烷基、(C2-C8)烯基, (C2-C8)炔基, (C3-C14)环烷基、(3-14 元)杂环烷基、(C6-C14)芳基、(5-14 元)杂芳基、-(C1-C8)亚烷基-(C3-C14)环烷基、-(C1-C8)亚烷基-(3-14 元)杂环烷基、-(C1-C8)亚烷基-(C6-C14)芳基、-(C1-C8)亚烷基-(5-14 元)杂芳基, 其中所述(C1-C8)烷基、(C1-C8)烷氧基、(C1-C8)卤代烷基、(C2-C8)烯基, (C2-C8)炔基, (C3-C14)环烷基、(3-14 元)杂环烷基、(C6-C14)芳基、(5-14 元)杂芳基、-(C1-C8)亚烷基-(C3-C14)环烷基、-(C1-C8)亚烷基-(3-14 元)杂环烷基、-(C1-C8)亚烷基-(C6-C14)芳基、-(C1-C8)亚烷基-(5-14 元)杂芳基可各自独立任选被 1, 2, 3 或 4 个 R^c 取代;

R^c 为-H、-D、卤素、羟基、氨基、氰基、硝基、-OR^{xa}、-NR^{xa}R^{xb}、-(CH₂)_mOR^{xa}、-(CH₂)_mNR^{xa}R^{xb}、-C(O)R^{xa}、-CO₂R^{xa}、-S(O)_pR^{xa}、-S(O)_pNR^{xa}R^{xb}、-CONR^{xa}R^{xb}、-C(=NR^{xa})-NR^{xb}R^{xc}、-NR^{xa}COR^{xb}、-NR^{xa}CONR^{xb}R^{xc}、-NR^{xa}CO₂R^{xb}、-NR^{xa}S(O)_pNR^{xb}R^{xc}、-NR^{xa}S(O)_pR^{xb}、(C1-C8)烷基、(C1-C8)烷氧基、(C1-C8)卤代烷基、(C2-C8)烯基, (C2-C8)炔基, (C3-C14)环烷基、(3-14 元)杂环烷基、(C6-C14)芳基、(5-14 元)杂芳基、-(C1-C8)亚烷基-(C1-C8)烷氧基、-(C1-C8)亚烷基-(C3-C14)环烷基、-(C1-C8)亚烷基-(3-14 元)杂环烷基、-(C1-C8)亚烷基-(C6-C14)芳基、-(C1-C8)亚烷基-(5-14 元)杂芳基; 或当 2 个 R^c 连接在同一个原子上时, 2 个 R^c 可以形成一个氧代基;

R^{xa} 、 R^{xb} 和 R^{xc} 各自独立为-H、(C1-C8)烷基、(C1-C8)烷氧基、(C1-C8)卤代烷基、(C2-C8)烯基, (C2-C8)炔基, (C3-C14)环烷基、(3-14 元)杂环烷基、(C6-C14)芳基、(5-14 元)杂芳基、-(C1-C8)亚烷基-(C3-C14)环烷基、-(C1-C8)亚烷基-(3-14 元)杂环烷基、-(C1-C8)亚烷基-(C6-C14)芳基、-(C1-C8)亚烷基-(5-14 元)杂芳基;

R^{3a} 、 R^{3b} 和 R^{3c} 各自独立地为-H、(C1-C8)烷基、(C1-C8)烷氧基、(C1-C8)卤代烷基、(C2-C8)烯基, (C2-C8)炔基, (C3-C14)环烷基、(3-14 元)杂环烷基、(C6-C14)芳基、(5-14 元)杂芳基、-(C1-C8)亚烷基-(C3-C14)环烷基、-(C1-C8)亚烷基-(3-14 元)杂环烷基、-(C1-C8)亚烷基-(C6-C14)芳基、-(C1-C8)亚烷基-(5-14 元)杂芳基;

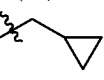
p 为 0、1 或 2 的整数;

m 为 0、1、2 或 3 的整数；

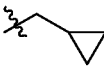
n 为 0、1、2 或 3 的整数。

在本发明的另一实施例中，其中所述通式(1)中，L 为-CH₂-或-O-；L 优选为-O-。

5

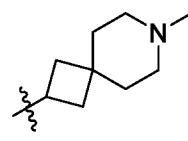
在本发明的另一实施例中，其中所述通式(1)中，G 为(9-15 元)杂环烷基，其中所述(9-15 元)杂环烷基可任选被 1, 2, 3 或 4 个以下基团取代：-H、-D、-F、-Cl、-Br、-I、-OH、-NH₂、-CN、-NO₂、-OCH₃、-NHCH₃、-N(CH₃)₂、-C(O)NH₂、-OCH₂CH₃、-OCF₃、-CH₃、-CD₃、-CH₂CH₃、-CH₂F、-CHF₂、、、或-CF₃；或连接在同一个原子上的两个取代基可以形成一个氧代基。

10

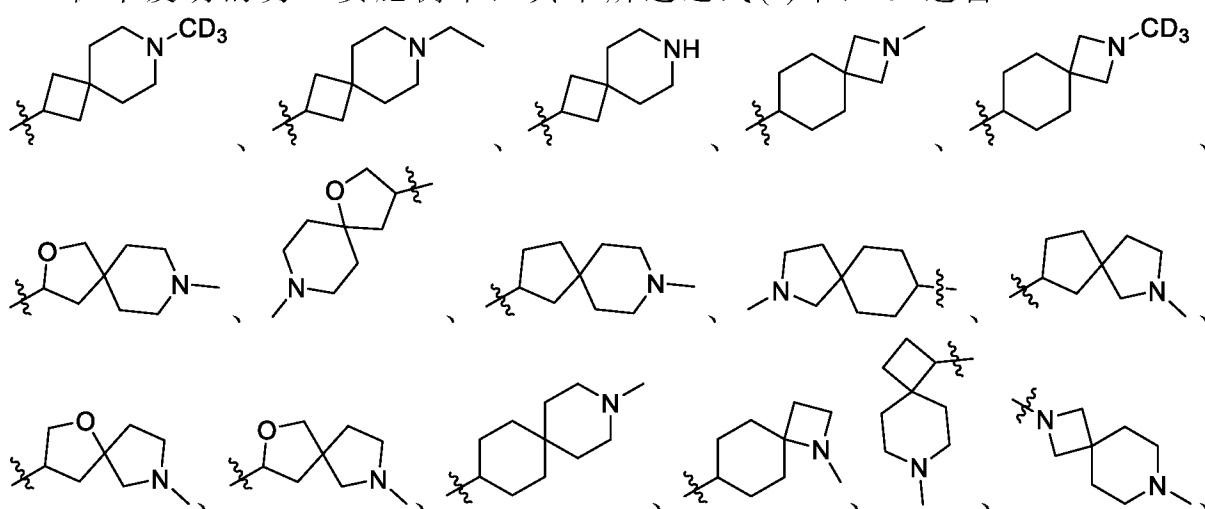
在本发明的另一实施例中，其中所述通式(1)中，G 为(9-12 元)杂环烷基，其中所述(9-12 元)杂环烷基可任选被 1, 2, 3 或 4 个以下基团取代：-H、-D、-CH₃、-CD₃、-CH₂CH₃、-OCH₃、、或；优选为-H 或-CH₃ 取代；或连接在同一个原子上的两个取代基可以形成一个氧代基；优选，G 为(9-11 元)杂环螺环烷基，其中所述(9-11 元)杂环螺环烷基可任选被 1, 2, 3 或 4 个以下基团取代：-H、-D、-CH₃、-CD₃、-CH₂CH₃、、或。

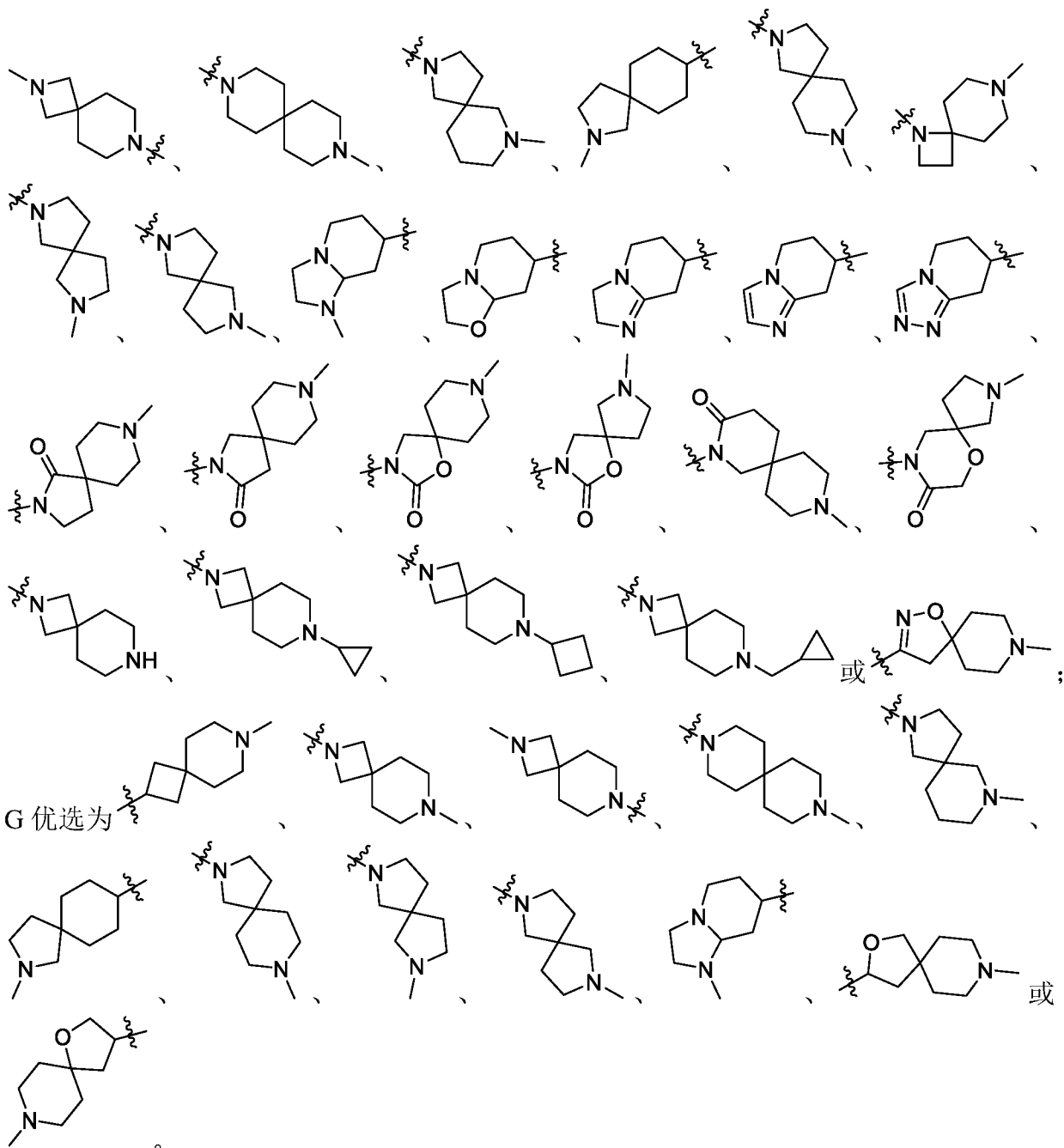
15

在本发明的另一实施例中，其中所述通式(1)中，G 选自

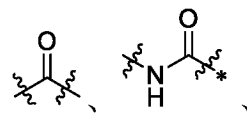


20





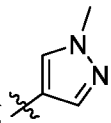
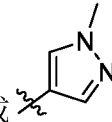
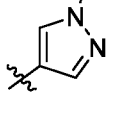
在本发明的另一实施例中，其中所述通式(I)中，X 选自化学键、



10 ；X 优选自化学键、 或 ；X 更优选自化学键、 或 ；X 更优选为 ；X 更优选为 ；X 更优选为化学键；其中*表示与苯环相连。

在本发明的另一实施例中, 其中所述通式(1)中, R^1 选自-H、-D、-F、-Cl、-Br、-I、-OH、-NH₂、-CN、-NO₂、-OCH₃、-NHCH₃、-N(CH₃)₂、-C(O)NH₂、-OCH₂CH₃、-OCF₃、-CH₃、-CD₃、-CH₂CH₃、-CH₂F、-CHF₂或-CF₃; R^1 优选为-F、-Cl、-Br、-CN、-NO₂、-CF₃或-C(O)NH₂; R^1 优选为-F、-Cl、-Br、-CN、-NO₂或-CF₃; R^1 更优选为-CF₃; R^1 更优选为-Cl、-Br、-CN或-NO₂。

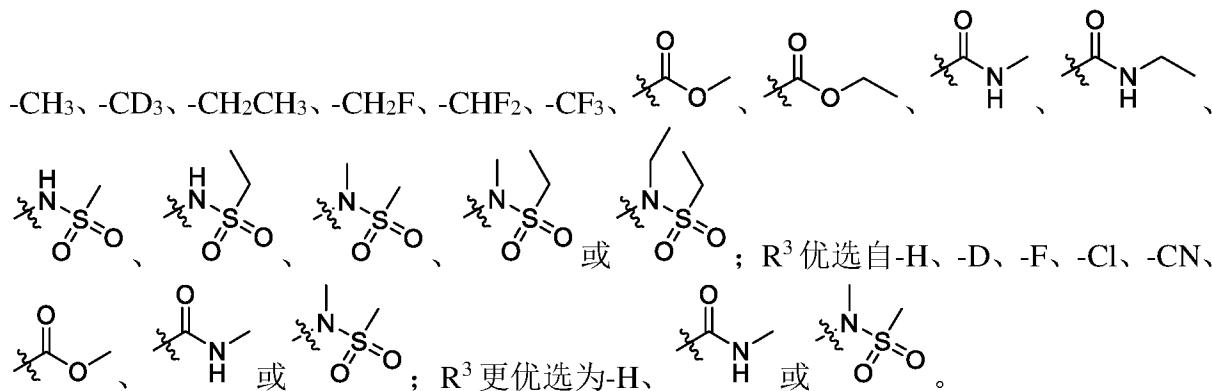
在本发明的另一实施例中, 其中所述通式(1)中, R^2 为-H、-D、-F、-Cl、-Br、-I、-OH、-NH₂、-CN、-NO₂、-OCF₃、-NHCH₃、-N(CH₃)₂、-NHCH₂CH₃、-N(CH₂CH₃)₂、(C1-C3)烷基、(C1-C3)烷氧基、(C1-C3)卤代烷基、(C2-C4)烯基、(C2-C4)炔基、(C3-C6)环烷基、(3-6元)杂环烷基、(C6-C10)芳基或(5-10元)杂芳基, 其中所述(C1-C3)烷基、(C1-C3)烷氧基、(C1-C3)卤代烷基、(C2-C4)烯基、(C2-C4)炔基、(C3-C6)环烷基、(3-6元)杂环烷基、(C6-C10)芳基或(5-10元)杂芳基可各自独立任选被1, 2, 3或4个以下基团取代: -H、-D、-F、-Cl、-Br、-I、-OH、-NH₂、-CN、-NO₂、-OCH₃、-NHCH₃、-N(CH₃)₂、-C(O)NH₂、-OCH₂CH₃、-OCF₃、-CH₃、-CD₃、-CH₂CH₃、-CH₂F、-CHF₂或-CF₃。

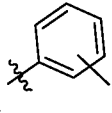
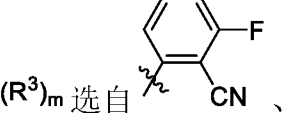
在本发明的另一实施例中, 其中所述通式(1)中, R^2 选自-H、-D、-F、-Cl、-Br、-I、-OH、-NH₂、-CN、-NO₂、-OCH₃、-NHCH₃、-N(CH₃)₂、-C(O)NH₂、-OCH₂CH₃、-OCF₃、-CH₃、-CD₃、-CH₂CH₃、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、、或; R^2 优选为-D、-F、-Cl、-OCH₃、-OCF₃、-CH₃、-CD₃、-CH₂CH₃、-CF₃、、或和n为1或2; R^2 更优选为-F、-Cl、-OCH₃、-OCF₃、-CH₂CH₃、或和n为1或2; R^2 更优选为-F、-Cl或-OCH₃和n为1或2; R^2 更优选为-F或-OCH₃和n为1或2。

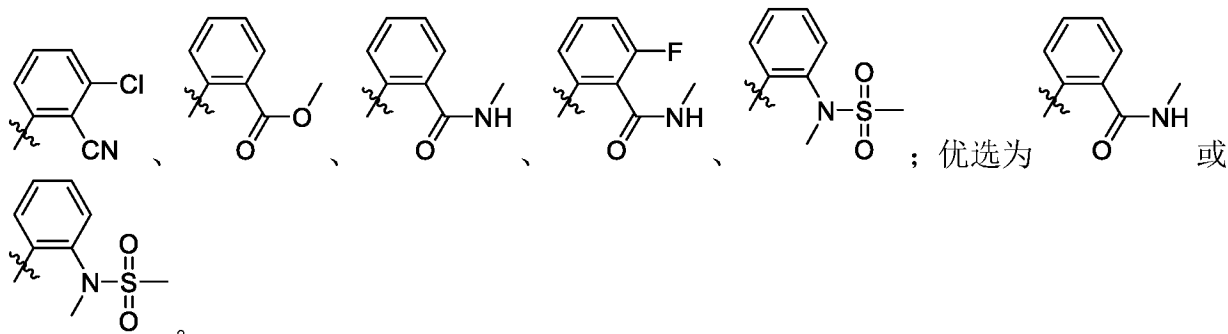
在本发明的另一实施例中, 其中所述通式(1)中, R^3 选自-H、-D、卤素、羟基、氨基、氰基、硝基、-OR^{3a}、-NR^{3a}R^{3b}、-C(O)R^{3a}、-CO₂R^{3a}、-S(O)_pR^{3a}、-S(O)_pNR^{3a}R^{3b}、-CONR^{3a}R^{3b}、-C(=NR^{3a})-NR^{3b}R^{3c}、-NR^{3a}COR^{3b}、-NR^{3a}CONR^{3b}R^{3c}、-NR^{3a}CO₂R^{3b}、-NR^{3a}S(O)_pNR^{3b}R^{3c}、-NR^{3a}S(O)_pR^{3b}、(C1-C6)烷基、(C1-C6)烷氧基、(C1-C6)卤代烷基、(C2-C6)烯基、(C2-C6)炔基、(C3-C10)环烷基、(3-10元)杂环烷基、(C6-C10)芳基、(5-10元)杂芳基、-(C1-C3)亚

烷基-(C1-C6)烷氧基、-(C1-C3)亚烷基-(C3-C10)环烷基、-(C1-C3)亚烷基-(3-10 元)杂环烷基、-(C1-C3)亚烷基-(C6-C10)芳基或-(C1-C3)亚烷基-(5-10 元)杂芳基。

在本发明的另一实施例中，其中所述通式(1)中， R^3 选自 -H、-D、-F、-Cl、-Br、-I、
5 -OH、-NH₂、-CN、-NO₂、-OCH₃、-NHCH₃、-N(CH₃)₂、-C(O)NH₂、-OCH₂CH₃、-OCF₃、

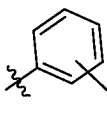


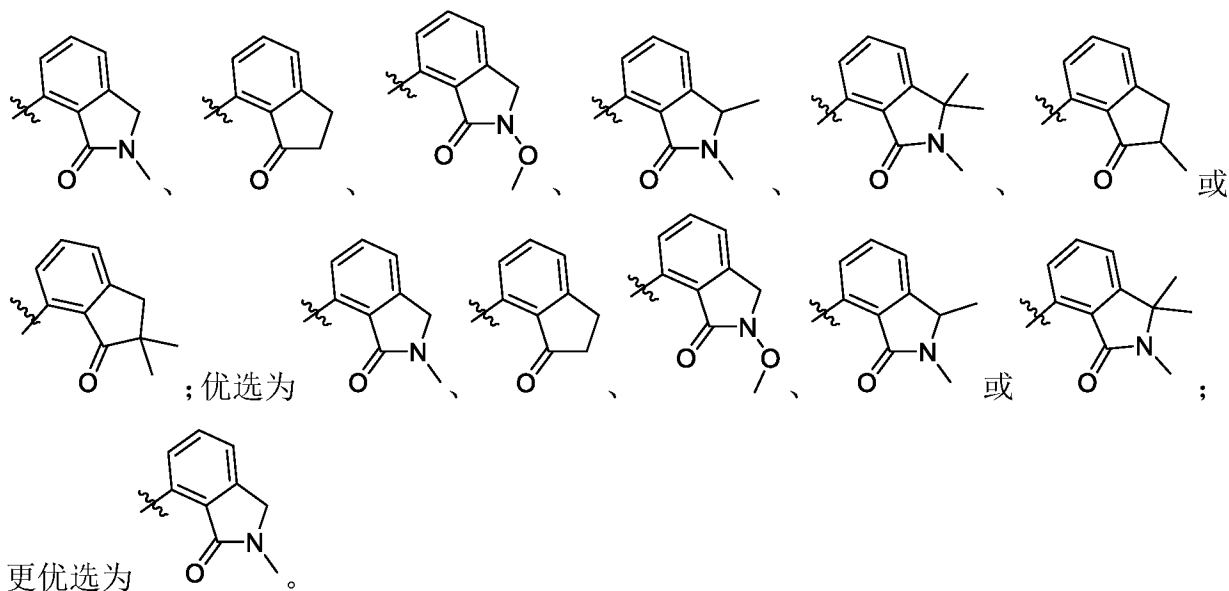
10 在本发明的另一实施例中，其中所述通式(1)中，结构单元 (R^3)_m 选自、



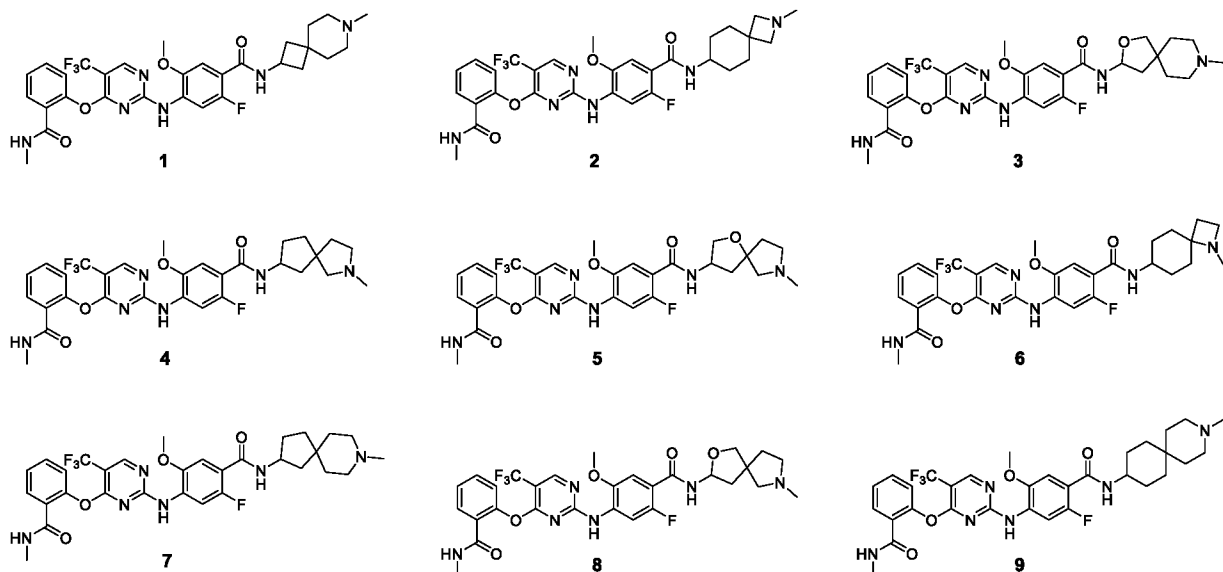
在本发明的另一实施例中，其中所述通式(1)中，连接在二个相邻碳原子上的两个 R^3
15 与其相连的二个相邻碳原子共同组成一个(C4-C7)的部分不饱和环烷基或(4-7 元)部分不
饱和杂环烷基，其中所述的(C4-C7)的部分不饱和环烷基或(4-7 元)部分不饱和杂环烷基可
各自独立任选被 1, 2, 3, 4 或 5 个 -H、-D、-CH₃、-CD₃、-CH₂CH₃ 或 -OCH₃ 取代，优选
被 -H、-CH₃ 或 -OCH₃ 取代；或连接在同一个原子上的两个取代基可以形成一个氧代基；
优选，连接在二个相邻碳原子上的两个 R^3 与其相连的二个相邻碳原子共同组成一个(C5)
20 的部分不饱和环烷基或(5 元)部分不饱和杂环烷基，其中所述的(C5)的部分不饱和环烷基
或(5 元)部分不饱和杂环烷基可各自独立任选被 1, 2 或 3 个 -D、-CH₃、-CD₃、-CH₂CH₃
或 -OCH₃ 取代，取代基优选为 1, 2 或 3 个 -CH₃ 或 -OCH₃；更优选，连接在二个相邻碳原
子上的两个 R^3 与其相连的二个相邻碳原子共同组成一个有 1 个氧代基取代的(C5)的部分

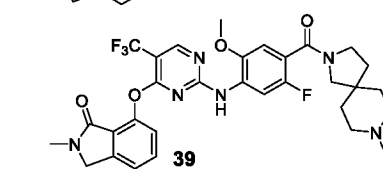
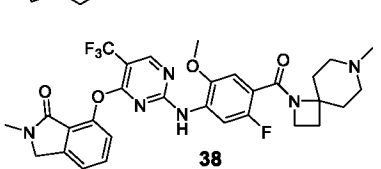
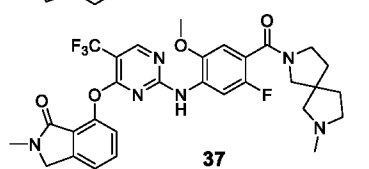
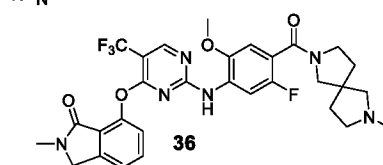
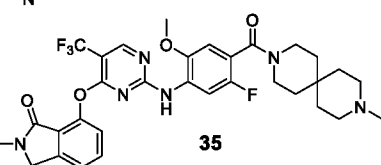
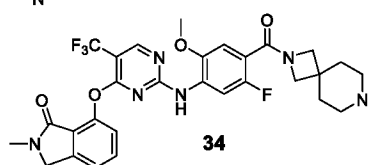
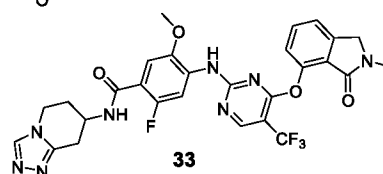
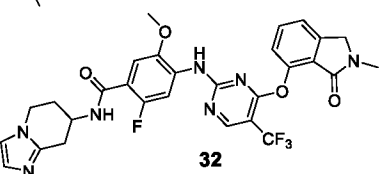
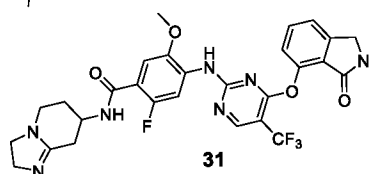
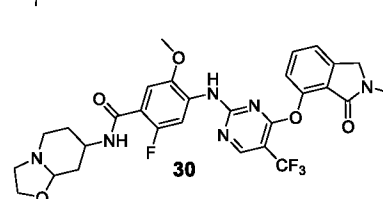
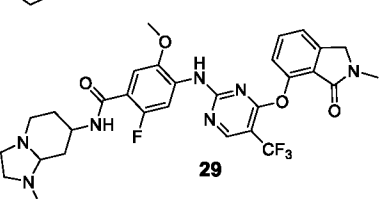
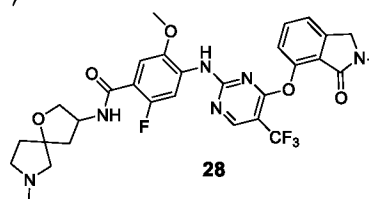
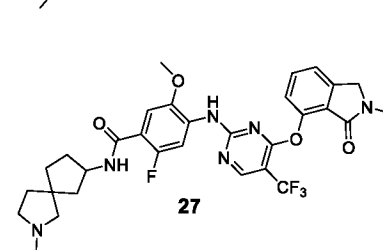
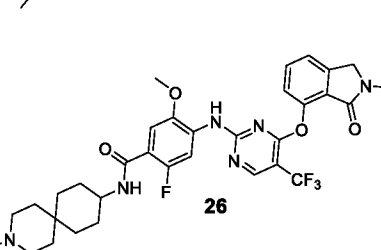
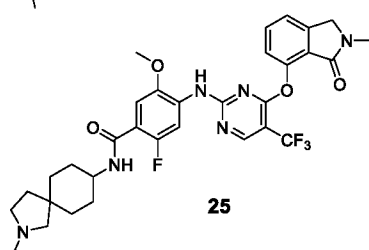
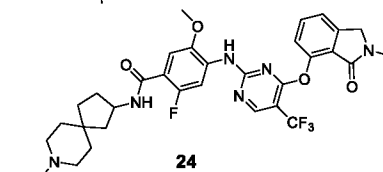
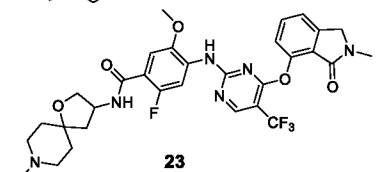
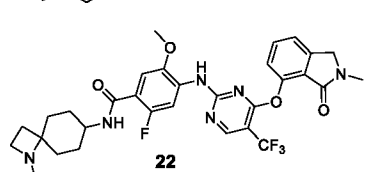
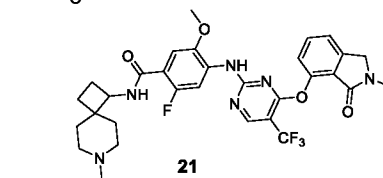
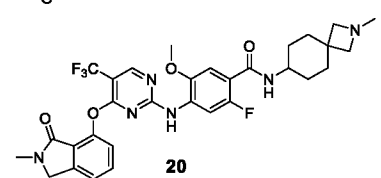
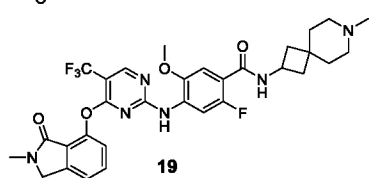
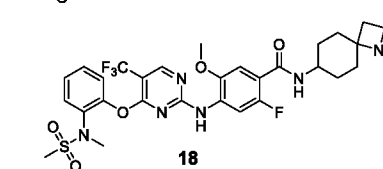
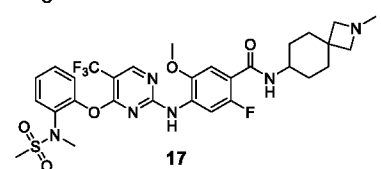
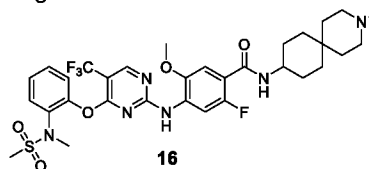
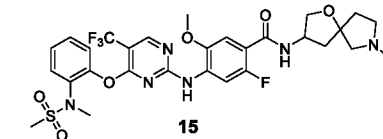
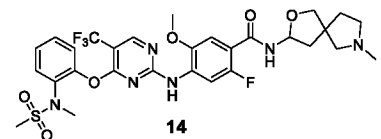
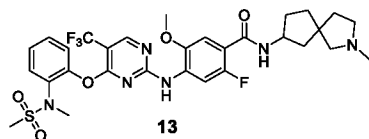
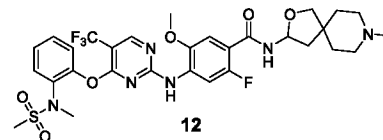
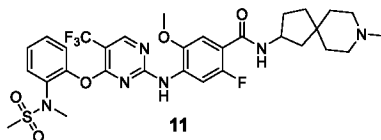
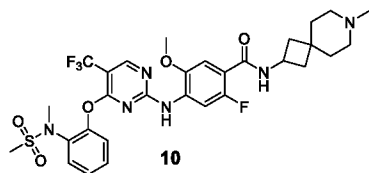
不饱和环烷基或 1 个氧代基取代的(5 元)部分不饱和杂环烷基, 其中所述的 1 个氧代基取代的(C5)的部分不饱和环烷基或 1 个氧代基取代的(5 元)部分不饱和杂环烷基可各自独立任选被 1, 2 或 3 个-CH₃ 或-OCH₃ 取代。

5 在本发明的另一实施例中, 其中所述通式(1)中, 结构单元  选自



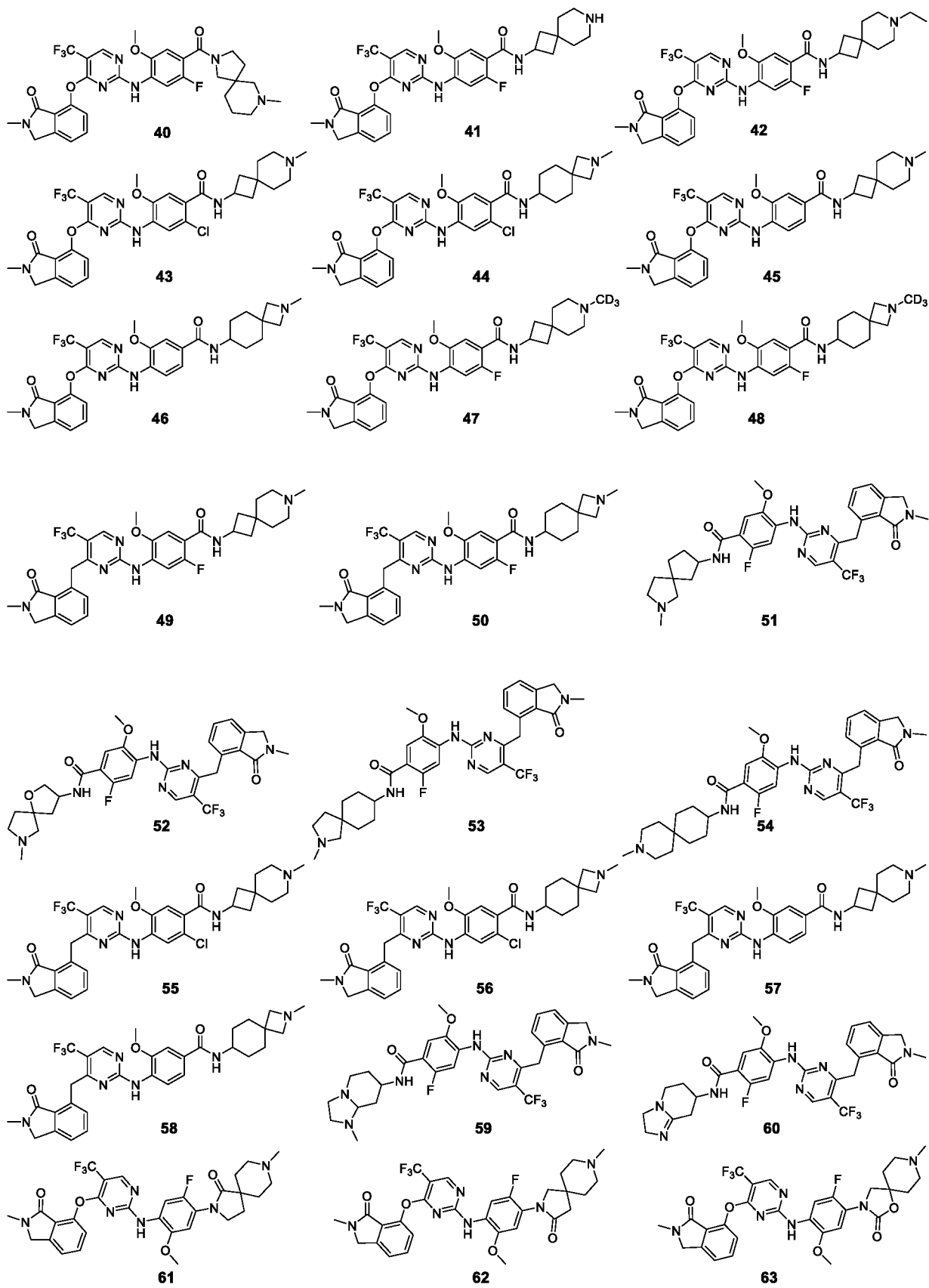
10 在本发明的另一具体实施方式中, 通式(1)所示的化合物具有以下结构之一:

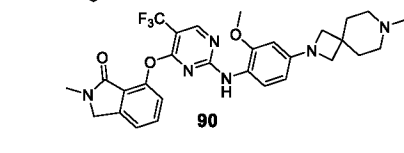
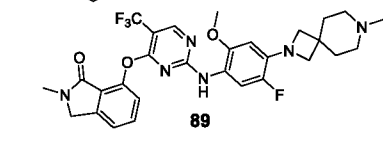
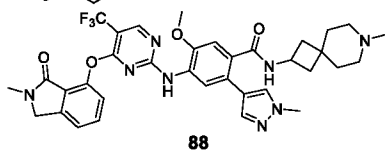
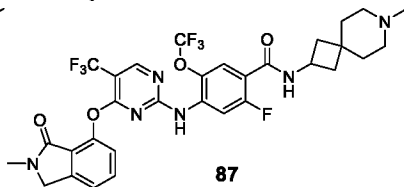
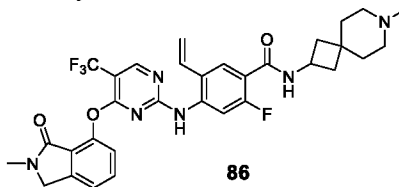
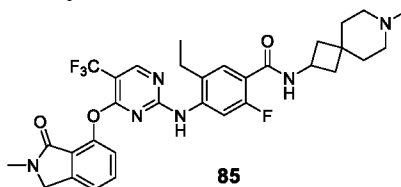
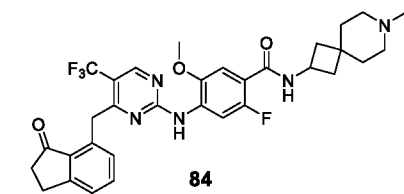
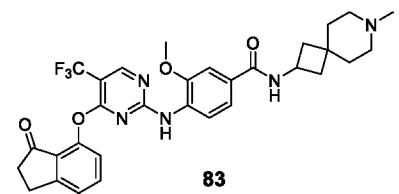
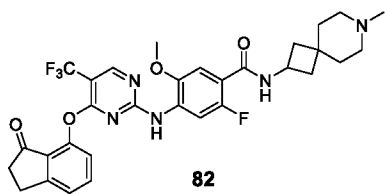
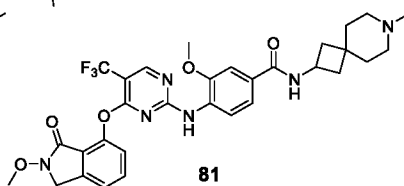
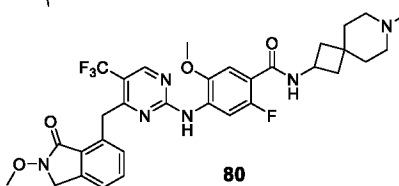
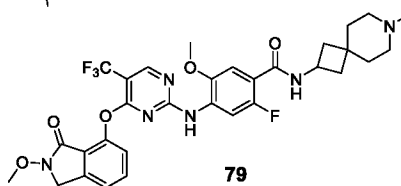
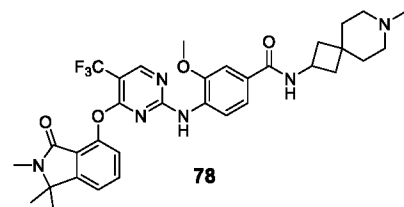
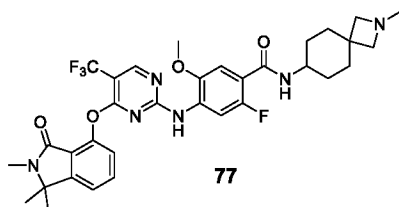
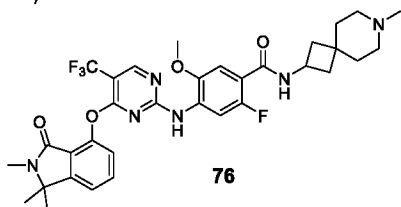
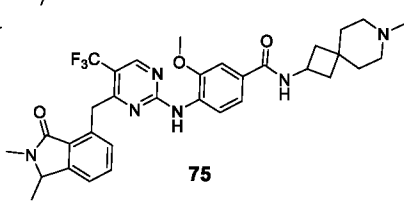
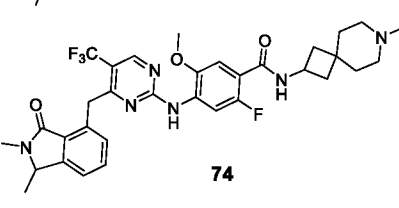
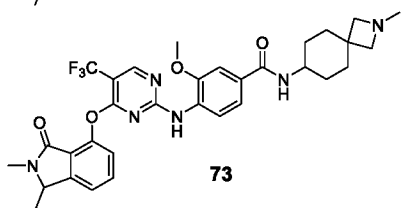
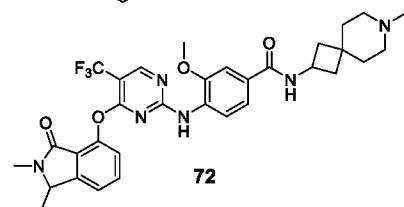
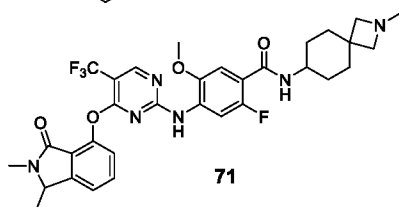
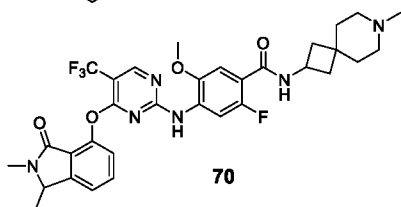
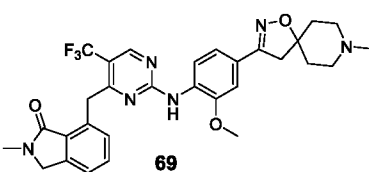
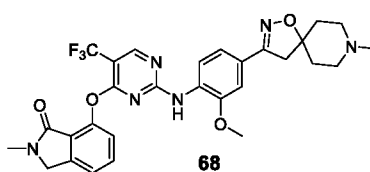
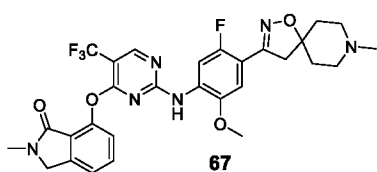
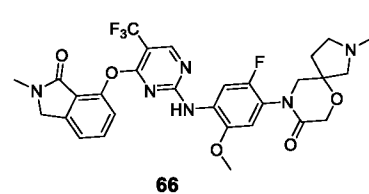
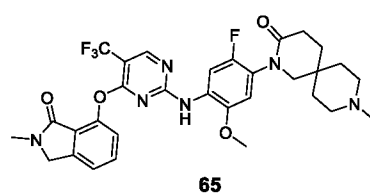
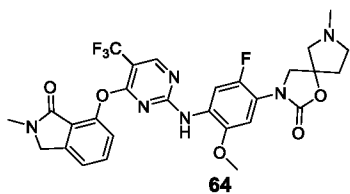




5

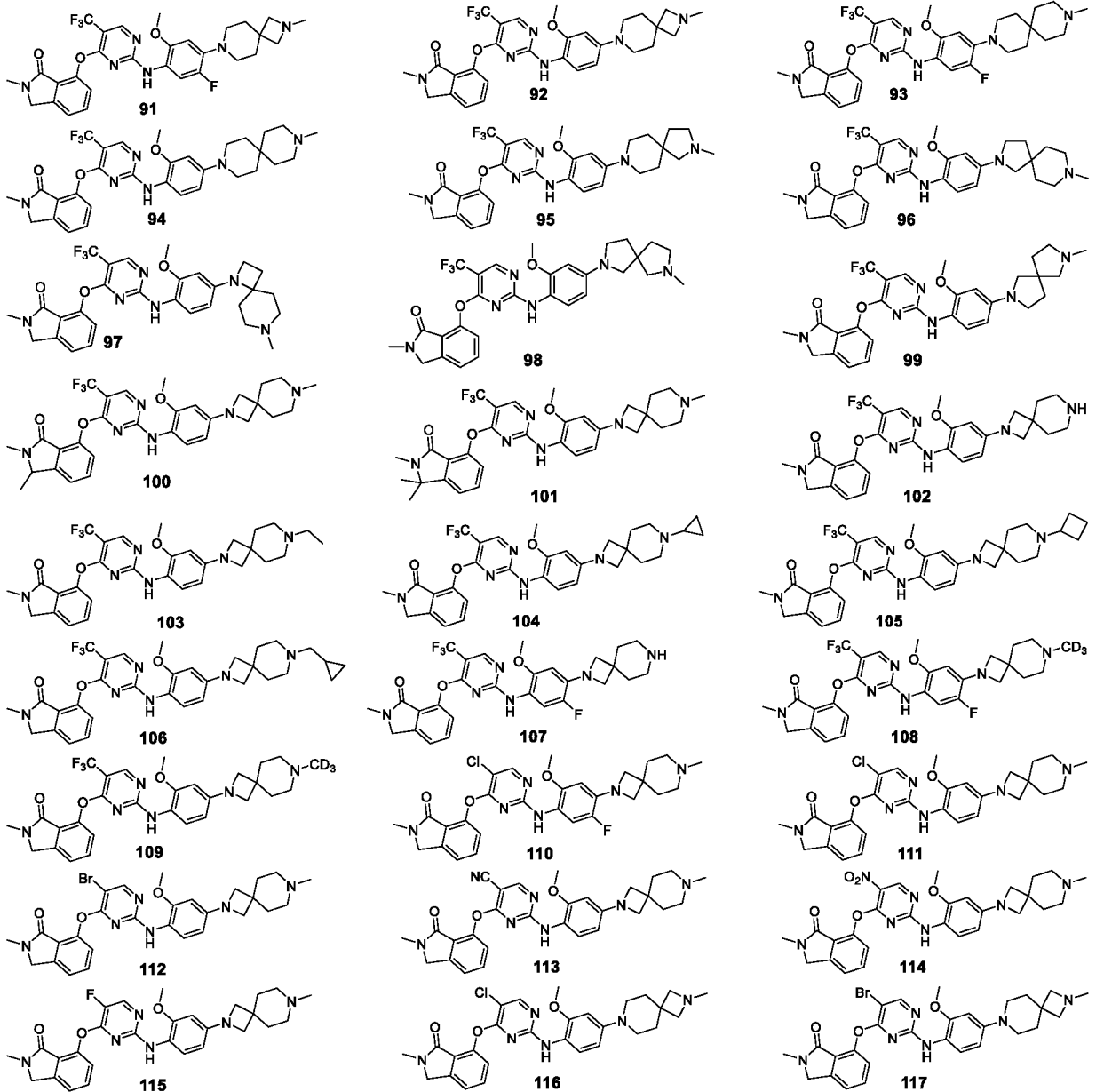
10





5

10



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

15 本发明的再一个目的提供了本发明的通式(1)所示的化合物、或其各异构体、各晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物或上述药物组合物用于制备治疗、调节或预防与 FAK 蛋白激酶相关疾病的药物中的用途。其中，所述的疾病优选癌症，所述癌症为血液癌和实体瘤。

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

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

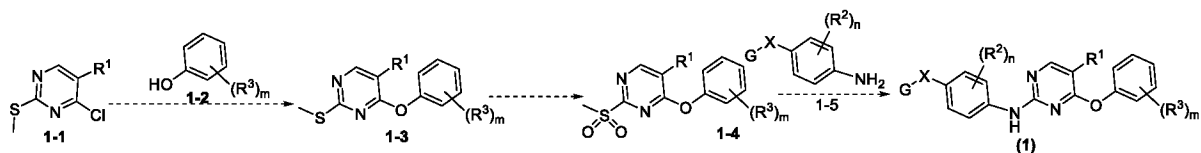
化合物的合成

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

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

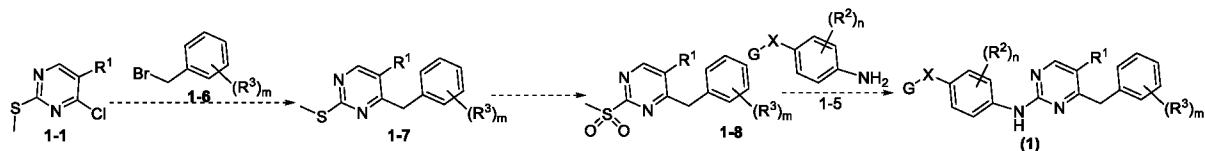
一方面，本文所述的化合物根据工艺中公知的方法。然而方法的条件，例如反应物、溶剂、碱、所用化合物的量、反应温度、反应所需时间等不限于下面的解释。本发明化合物还可以任选将在本说明书中描述的或本领域已知的各种合成方法组合起来而方便的制得，这样的组合可由本发明所属领域的技术人员容易的进行。一方面，本发明还提供了一种所述的通式(1)所示化合物的制备方法，其中通式(1)所示的化合物可采用下列一般反应流程 1-3 制备：

一般反应流程 1



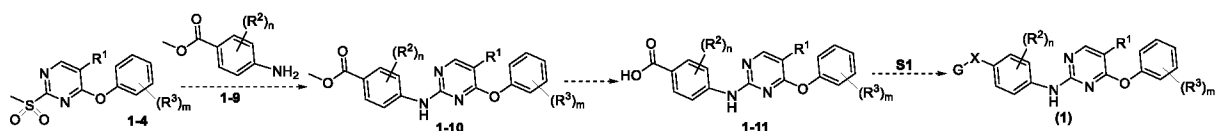
通式(1)所示的化合物可根据一般反应流程 1 制备，其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、X、G、m、n 如上述文中定义。如一般反应流程 1 所示，化合物 1-1 在碱性条件下与化合物 1-2 反应得到化合物 1-3，化合物 1-3 再经氧化得到化合物 1-4，化合物 1-4 与化合物 1-5 经适当条件反应得到目标化合物(1)。

一般反应流程 2



通式(1)所示的化合物可根据一般反应流程 2 制备，其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、X、G、m、n 如上述文中定义。如一般反应流程 2 所示，化合物 1-1 与化合物 1-6 经偶联反应得到化合物 1-7，化合物 1-7 再经氧化得到化合物 1-8，化合物 1-8 与化合物 1-5 经适当条件反应得到目标化合物(1)。

一般反应流程 3



通式(1)所示的化合物可根据一般反应流程 3 制备，其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、X、G、m、n 如上述文中定义。如一般反应流程 2 所示，化合物 1-4 在适当条件下与化合物 1-9 反应得到化合物 1-10，化合物 1-10 再经水解得到化合物 1-11，化合物 1-11 与片段 S1 经缩合反应得到目标化合物(1)。

化合物的进一步形式

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

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

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

合物能够以非溶剂化和溶剂化形式存在。总之，对于在此提供的化合物和方法为目的，溶剂化形式被认为相当于非溶剂化形式。

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

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

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

术语

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

除非另有规定，“烷基”指饱和的脂肪烃基团，包括 1 至 6 个碳原子的直链和支链基团。优选含有 1 至 4 个碳原子的低级烷基，例如甲基、乙基、丙基、2-丙基、正丁基、异丁基、叔丁基。如本文所用，“烷基”包括未取代和取代的烷基，尤其是被一个或多个卤素所取代的烷基。优选的烷基选自 CH_3 、 CH_3CH_2 、 CF_3 、 CHF_2 、 CF_3CH_2 、 $\text{CF}_3(\text{CH}_3)\text{CH}$ 、 ^iPr 、 ^{ii}Pr 、 ^iBu 、 ^{ii}Bu 或 ^tBu 。

除非另有规定，“亚烷基”指二价的如上所定义的烷基。亚烷基的例子包括但不限于，亚甲基和亚乙基。

除非另有规定，“烯基”指含有碳-碳双键的不饱和脂肪烃基团，包括 1 至 14 个碳原子

的直链或支链基团。优选含有 1 至 4 个碳原子的低级烯基，例如乙烯基、1-丙烯基、1-丁烯基或 2-甲基丙烯基。

除非另有规定，“亚烯基”指二价的如上所定义的烯基。

除非另有规定，“炔基”指含有碳-碳叁键的不饱和脂肪烃基团，包括 1 至 14 个碳原子的直链和支链基团。优选含有 1 至 4 个碳原子的低级炔基，例如乙炔基、1-丙炔基或 1-丁炔基。

除非另有规定，“亚炔基”指二价的如上所定义的炔基。

除非另有规定，“环烷基”是指非芳香族烃环系统(单环、双环或多环)，如果碳环含有至少一个双键，那么部分不饱和环烷基可被称为“环烯基”，或如果碳环含有至少一个三键，那么部分不饱和环烷基可被称为“环炔基”。环烷基可以包括单环或多环(例如具有 2、3 或 4 个稠合环)基团和螺环。在一些实施方案中，环烷基为单环的。在一些实施方案中，环烷基为单环的或双环的。环烷基的成环碳原子可以任选地被氧化以形成氧代或硫代基。环烷基还包括亚环烷基。在一些实施方案中，环烷基含有 0、1 或 2 个双键。在一些实施方案中，环烷基含有 1 或 2 个双键(部分不饱和环烷基)。在一些实施方案中，环烷基可以与芳基、杂芳基、环烷基和杂环烷基稠合。在一些实施方案中，环烷基可以与芳基、环烷基和杂环烷基稠合。在一些实施方案中，环烷基可以与芳基和杂环烷基稠合。一些实施方案中，环烷基可以与芳基和环烷基稠合。环烷基的实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环戊烯基、环己烯基、环己二烯基、环庚三烯基、降茛基、降蒎基、降薅基、双环[1.1.1]戊烷基、双环[2.1.1]己烷基等等。

除非另有规定，“亚环烷基”指二价的如上所定义的环境基。

除非另有规定，“烷氧基”指通过醚氧原子键合到分子其余部分的烷基。代表性的烷氧基为具有 1-6 个碳原子的烷氧基，如甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基和叔丁氧基。如本文所用，“烷氧基”包括未取代和取代的烷氧基，尤其是被一个或多个卤素所取代的烷氧基。优选的烷氧基选自 OCH_3 、 OCF_3 、 CHF_2O 、 $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{O}$ 、 ^iPrO 、 ^nPrO 、 ^iBuO 、 ^nBuO 或 ^tBuO 。

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

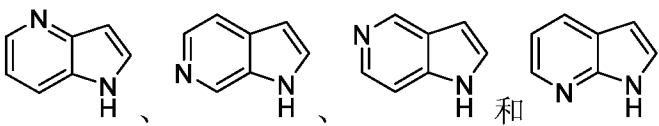
除非另有规定，“芳氧基”指通过醚氧原子键合到分子其余部分的芳基。芳氧基的例子包括但不限于苯氧基和萘氧基。

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

除非另有规定，“杂芳基”指含有一个或多个杂原子(O、S 或 N)的芳香基团，杂芳基

是单环或多环的。例如单环杂芳基环与一个或多个碳环芳香基团或其它单环杂环烷基基团稠和。杂芳基的例子包括但不限于，吡啶基、哒嗪基、咪唑基、嘧啶基、吡唑基、三唑基、吡嗪基、喹啉基、异喹啉基、呋喃基、噻吩基、异噻唑基、噻唑基、噁唑基、异噻唑基、吡咯基、吡啶基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并噻唑基、苯并噻吩基、苯并噁唑基、

5 苯并吡啶基、吡咯并嘧啶基、1H-吡咯[3,2-b]吡啶基、1H-吡咯[2,3-c] 吡啶基、1H-吡咯[3,2-

c] 吡啶基、1H-吡咯[2,3-b]吡啶基、和。

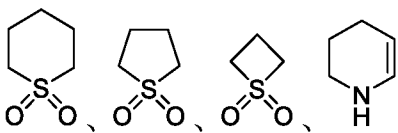
除非另有规定，“杂环烷基”指非芳香族环或环系统，其可以任选地含有一个或多个亚烯基作为环结构的一部分，其具有至少一个独立地选自硼、磷、氮、硫、氧和磷的杂原子环成员。如果杂环烷基含有至少一个双键，那么部分不饱和杂环烷基可被称为“杂环烯基”，

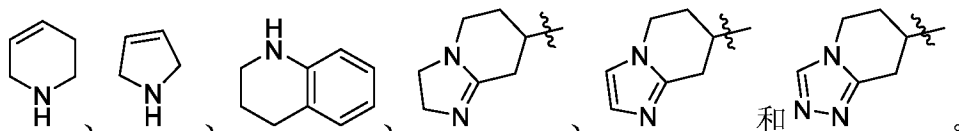
10 或如果杂环烷基含有至少一个三键，那么部分不饱和杂环烷基可被称为“杂环炔基”。杂环烷基可以包括单环、双环、螺环或多环(例如具有两个稠合或桥接环)环系统。在一些实施例中，杂环烷基为具有 1、2 或 3 个独立地选自氮、硫和氧的杂原子的单环基团。杂环烷基的成环碳原子和杂原子可以任选地氧化以形成氧代或硫代基或其他氧化键(例如 C(O)、S(O)、C(S)或 S(O)₂、N-氧化物等)，或氮原子可以季铵化。杂环烷基可以经由成环碳原子

15 或成环杂原子而连接。在一些实施例中，杂环烷基含有 0 至 3 个双键。在一些实施例中，杂环烷基含有 0 至 2 个双键。杂环烷基的定义中还包括具有一个或多个与杂环烷基环稠合(即，与其共用键)的芳香族环的部分(也称为部分不饱和杂环)，例如吡啶、吗啉、氮杂环庚三烯或噻吩基等的苯并衍生物。含有稠合芳香族环的杂环烷基可以经由任何成环原子，包括稠合芳香族环的成环原子而连接。杂环烷基的实例包括但不限于氮杂环丁基、

20 氮杂环庚基、二氢苯并呋喃基、二氢呋喃基、二氢吡喃基、N-吗啉基、3-氧杂-9-氮杂螺[5.5]十一烷基、1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷基、吡啶基、吡嗪基、氧代吡嗪基、吡喃基、吡咯烷基、奎宁基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、1,2,3,4-四氢喹啉基、莨菪烷基、4,5,6,7-四氢噻唑并[5,4-c]吡啶基、4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶、N-甲基吡啶基、四氢咪唑基、吡唑烷基、丁内酰胺基、戊内酰胺基、咪唑啉酮基、乙内酰脲基、二氧戊环基、邻苯二甲酰亚胺基、嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮基、1,4-二氧六环基、吗啉基、硫代吗啉基、硫代吗啉-S-氧化物基、硫代吗啉-S,S-氧化物基、吡嗪基、吡喃基、吡啶酮基、3-吡咯啉基、噻喃基、

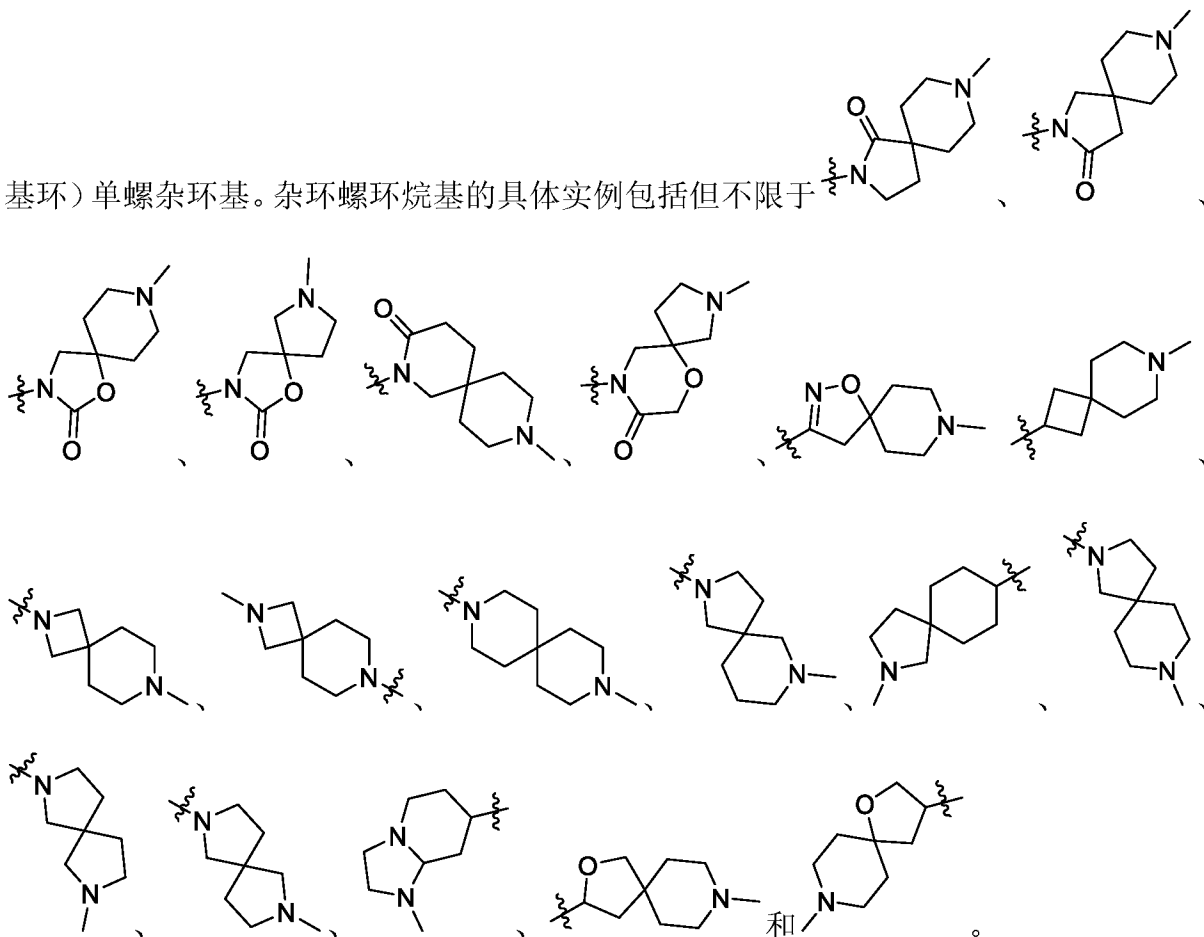
25 吡喃酮基、四氢噻吩基、2-氮杂螺[3.3]庚烷基、吡啶基、

、



除非另有规定,“杂环螺环烷基”指两个或两个以上的饱和或部分不饱和单环之间共用一个碳原子(称螺原子)形成的多环环状烃基,其中一个或多个(如 1、2 或 3 个)环原子为选自氮、氧或 $S(O)_p$ (其中 p 是整数 0 至 2)的杂原子,其余环原子为碳。当杂原子为氮原子时,氮原子可以是被取代的或未取代的(即 N 或 NR, R 为氢或本文已经定义过的其他取代基)。每个单环中可以含有一个或多个双键,但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统。根据环与环之间共用螺原子的数目将螺杂环基分为单螺杂环基、双螺杂环基或多螺杂环基。术语“(5-15 元)杂环螺环烷基”指具有 5 到 15 个环原子的杂环螺环烷基,其中共用螺原子的单环为 3 到 8 元单环,并且至少有 1 个单环为杂环烷基环。优选为具有 9 到 18 个环原子,其中 1-3 个环原子为杂原子的(6-18 元)杂环螺环烷基,更优选为具有 9 到 15 个环原子,其中 1-3 个环原子为杂原子的(7-15 元)杂环螺环烷基。最优选为 9 元(4 元单环(杂环)基环/6 元单环(杂环)基环,5 元单环(杂环)基环/5 元单环(杂环)基环)、10 元(5 元单环(杂环)基环/6 元单环(杂环)基环)或 11 元(6 元单环(杂环)基环/6 元单环(杂环)

基环)单螺杂环基。杂环螺环烷基的具体实例包括但不限于



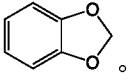
除非另有规定,“氧代基”指=O;例如,碳经一个氧代基取代形成的基团为“羰基

()”；硫经一个氧代基取代形成的基团为“亚硫酰基 ()”，硫经二个氧代基取代形成的基团为“磺酰基 ()”。

除非另有规定，“卤素”(或卤代基)是指氟、氯、溴或碘。在基团名前面出现的术语“卤代”(或“卤素取代”)表示该基团是部分或全部卤代，也就是说，以任意组合的方式被 F，

5 Cl, Br 或 I 取代，优选被 F 或 Cl 取代。

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

取代基“-O-CH₂-O-”指该取代基中二个氧原子和杂环烷基、芳基或杂芳基二个相邻的碳原子连接，比如：.

10 当一个连接基团的数量为 0 时，比如-(CH₂)₀，表示该连接基团为单键。

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

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

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

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

20 除非另有说明，用==表示单键或双键。

特定药学及医学术语

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

25 术语“治疗”、“治疗过程”或“疗法”如本文所用，包括缓和、抑制或改善疾病的症状或状况；抑制并发症的产生；改善或预防潜在代谢综合症；抑制疾病或症状的产生，如控制疾病或情况的发展；减轻疾病或症状；使疾病或症状减退；减轻由疾病或症状引起的并发症，或预防或治疗由疾病或症状引起的征兆。如本文所用，某一化合物或药物组合物，给药后，可以使某一疾病、症状或情况得到改善，尤指其严重度得到改善，延迟发病，减

缓病情进展,或减少病情持续时间。无论固定给药或临时给药、持续给药或间歇给药,可以归因于或与给药有关的情况。

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

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

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

虽然用以界定本发明较广范围的数值范围与参数皆是约略的数值,此处已尽可能精确地呈现具体实施例中的相关数值。然而,任何数值本质上不可避免地含有因个别测试方法所致的标准偏差。在此处,“约”通常是指实际数值在一特定数值或范围的正负 10%、5%、1%或 0.5%之内。或者是,“约”一词代表实际数值落在平均值的可接受标准误差之内,视本领域技术人员的考虑而定。除了实验例之外,或除非另有明确的说明,当可理解此处所用的所有范围、数量、数值与百分比(例如用以描述材料用量、时间长短、温度、操作条件、数量比例及其它相似者)均经过“约”的修饰。因此,除非另有相反的说明,本说明书与附随权利要求书所揭示的数值参数皆为约略的数值,且可视需求而更动。至少应将这些数值参数理解为所指出的有效位数与采用一般进位法所得到的数值。

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

治疗用途

本发明提供了使用本发明通式(1)所示的化合物或药物组合物治疗疾病的方法,包括但不限于涉及 FAK 激酶相关的病况(例如癌症)。

在一些实施例中,提供了用于癌症治疗的方法,该方法包括给予有需要的个体有效

量的任何前述的包括结构通式(1)所示的化合物的药物组合物。在一些实施例中，癌症与FAK 激酶相关。在其它实施例中，该癌症是血液癌和实体瘤，包括但不限于白血病、乳腺癌、肺癌、胰腺癌、结肠癌、膀胱癌、脑癌、尿路上皮癌、前列腺癌、肝癌、卵巢癌、头颈癌、胃癌、间皮瘤或所有癌症转移。

5

给药途径

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

10

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

15

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

20

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

25

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

30

式。

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

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

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

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

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

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

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

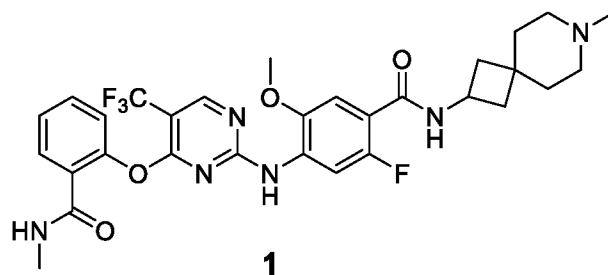
具体实施方式

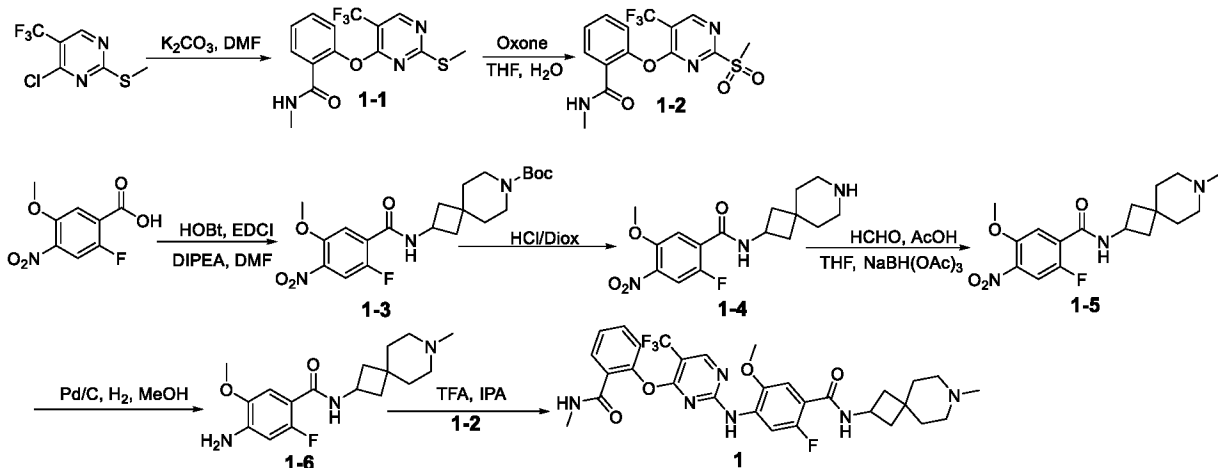
在下面的说明中将会详细阐述上述化合物、方法、药物组合物的各个具体方面、特性和优势，使本发明的内容变得十分明了。在此应理解，下述的详细说明及实例描述了具体的实施例，仅用于参考。在阅读了本发明的说明内容后，本领域的技术人员可对本发明作各种改动或修改，这些等价形势同样落于本申请所限定的范围。

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

本发明采用下述缩略词：ACN 代表乙腈；AcOH 代表冰乙酸；(Boc)₂O 代表二碳酸二叔丁酯；BPO 代表过氧二苯甲酰；CCl₄ 代表四氯化碳；CDCl₃ 代表氘代氯仿；CD₃I 代表氘代碘甲烷；CuBr₂ 代表溴化铜；Cs₂CO₃ 代表无水碳酸铯；DCM 代表二氯甲烷；DIPEA 代表二异丙基乙基胺；Dioxane 代表 1,4-二氧六环；DMF 代表 N,N-二甲基甲酰胺；DMAP 代表 4-(二甲氨基)吡啶；DMSO 代表二甲亚砜；EA 代表乙酸乙酯；EDCI 代表 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐；Flash 代表快速中压制备纯化；H₂ 代表氢气；HCHO 代表甲醛；Hexane 代表正己烷；HOBt 代表 1-羟基苯并三氮唑；HPLC 代表高效液相色谱；hr 代表小时；HCl/Diox 代表氯化氢的 1, 4-二氧六环溶液；IPA 代表异丙醇；IV 代表静脉注射给药；K₂CO₃ 代表碳酸钾；KOAc 代表醋酸钾；K₃PO₄ 代表磷酸钾；LiOH 代表氢氧化锂；min 代表分钟；MeOH 代表甲醇；mL 代表毫升；MS 代表质谱；MsOH 代表甲磺酸；m-CPCA 代表间氯过氧苯甲酸；NaBH(OAc)₃ 代表三乙酰基硼氢化钠；NaNO₂ 代表亚硝酸钠；NBS 代表 N-溴代丁二酰亚胺；*n*-BuLi 代表正丁基锂；NaBH₄ 代表硼氢化钠；*n*-BuOH 代表正丁醇；NH₃/THF 代表氨的四氢呋喃溶液；NMP 代表 N-甲基吡咯烷酮；NMR 代表核磁共振；Oxone 代表过氧单磺酸钾；Pd/C 代表钯碳；Pd(PPh₃)₄ 代表四三苯基膦钯；Pd₂(dba)₃ 代表三(二亚苄基丙酮)二钯(0)；PE 代表石油醚；PPTS 代表对甲苯磺酸吡啶盐；PO 代表口服给药；QD 代表每天一次给药；QW 代表每周一次给药；SOCl₂ 代表二氯亚砷；TFA 代表三氟乙酸；THF 代表四氢呋喃；TLC 代表薄层色谱；Toluene 代表甲苯；T₃P 代表 1-丙基磷酸酐；XantPhos 代表 4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽；XPhos 代表 2-二环己基磷-2',4',6'-三异丙基联苯；Zn 代表锌粉。

实施例 1 2-氟-5-甲氧基-N-(7-甲基-7-氮杂螺[3.5]壬烷-2-基)-4-((4-(2-(甲基氨基甲酰基)苯氧基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)苯甲酰胺 (化合物 1) 的合成





1-1 的合成:

将 **2-羟基-N-甲基苯甲酰胺** (250 mg, 1.65 mmol) 和无水碳酸钾 (456 mg, 3.3 mmol) 加入到 DMF (11 mL) 中, 混合液氩气置换保护, 室温下滴加 **4-氯-2-(甲硫基)-5-(三氟甲基)嘧啶** (378 mg, 1.65 mmol) 的 DMF (5 mL) 溶液。滴毕, 混合液室温搅拌反应 3 h。LC-MS 检测反应完全后, 体系加水 (30 mL) 淬灭, 室温搅拌 30 min 后过滤得不纯物。该不纯物 Flash 纯化得白色固体产物 (299 mg, 收率: 53%)。

ESI-MS m/z : 344.0 $[M+H]^+$ 。

1-2 的合成:

将化合物 **1-1** (200 mg, 0.583 mmol) 加入到 THF (10 mL)/水 (2 mL) 的混合液中, 加入 Oxone (1.8 g, 2.93 mmol), 室温搅拌反应 20 h。LC-MS 检测反应完全后, 体系加水 (20 mL), 再用 EA (20 mL) 萃取, 有机相用饱和氯化钠溶液 (20 mL) 洗涤两次, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩至干, 得淡棕色固体粗品 (248 mg, 收率: >100%)。

ESI-MS m/z : 376.0 $[M+H]^+$ 。

1-3 的合成:

将 **2-氟-5-甲氧基-4-硝基苯甲酸** (610 mg, 2.08 mmol), **2-氨基-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-羧酸叔丁酯** (500 mg, 2.08 mol), HOBt (420 mg, 3.1 mmol), EDCI (598 mg, 3.1 mg) 和 DIPEA (1.1 mL) 加入到 DMF (10 mL) 中, 混合物氩气置换保护, 后室温下搅拌反应 20 h。LC-MS 检测反应完成后, 混合液中加入水 (20 mL), 室温搅拌 30 min 后过滤, 滤饼水洗, 真空干燥, 得产物 (930 mg, 收率: >100%)。

ESI-MS m/z : 438.2 $[M+H]^+$ 。

1-4 的合成:

将上述 **1-3** (930 mg, 粗品, 2.08 mmol) 加入到 EA (10 mL) 中, 溶清后再加入 4 M 的 HCl/Diox (10 mL, 40 mmol), 混合物室温搅拌反应 3 h。LC-MS 检测反应完全后,

混合物浓缩至干，残留物中加入 EA (20 mL)，饱和碳酸氢钠溶液 (20 mL)，搅拌，分液，水相再用 EA (20 mL* 2) 萃取两次，合并有机相用饱和氯化钠溶液洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩至干，得棕黄色油状物 (508 mg，收率：72.4%)。

ESI-MS m/z : 338.1 $[M+H]^+$ 。

5 1-5 的合成：

将上述化合物 **1-4** (508 mg, 1.51 mmol) 加入到 THF (10 mL) 中，室温下加入冰乙酸 (136 mg, 2.265 mmol) 和甲醛水溶液 (147 mg, 37%, 1.8 mmol)，混合液室温搅拌反应 30 min。后加入 $NaBH(OAc)_3$ (479 mg, 2.26 mmol)，混合液继续室温搅拌反应 20 h。LC-MS 检测反应完成后，混合液中加入 EA (20 mL)、饱和碳酸氢钠溶液 (20 mL)，搅拌 20 min 后分液，水相再用 EA (20 mL* 2) 萃取两次，合并有机相用饱和氯化钠溶液洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩至干得棕色油状粗品 (630 mg，收率：>100%)。

ESI-MS m/z : 352.1 $[M+H]^+$ 。

1-6 的合成：

将上述 **1-5** (630 mg，粗品，1.51 mmol)、10% 湿 Pd/C (100 mg，含 50%~55% 的水分) 加入到 MeOH (20 mL) 中，氢气置换三次后，混合液在常温常压下剧烈搅拌反应 20h。LC-MS 检测反应完成后，混合液经硅藻土过滤，滤饼 MeOH 淋洗，滤液浓缩至干，得白色固体产物 (433 mg，收率：89%)。

ESI-MS m/z : 322.1 $[M+H]^+$ 。

化合物 1 的合成：

将上述化合物 **1-6** (50 mg, 0.156 mmol)、**1-2** (70 mg, 0.187 mmol) 加入到异丙醇 (5 mL) 中，室温下加入 TFA (35.6 mg, 0.312 mmol)，混合液氩气置换保护下升温至 80°C 搅拌反应 3 h。LC-MS 检测反应基本完成后，混合物浓缩，残留物 Flash 纯化，冻干，得类白色固体产物 (18 mg，收率：18.7%)。

ESI-MS m/z : 617.2 $[M+H]^+$ 。

实施例 2-18 化合物 2-18 的合成

采用不同的原料，参考实施例 1 中类似的合成方法，得到表 1 中的目标化合物 2-18。

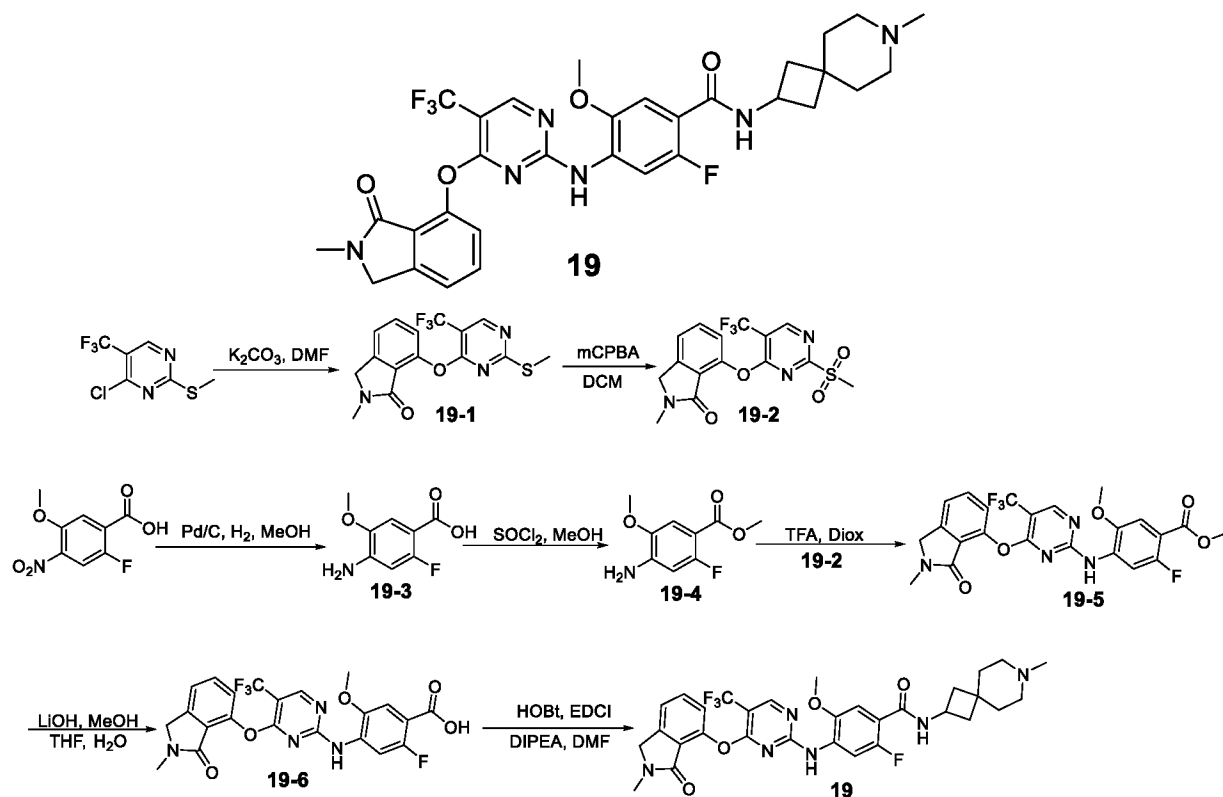
表 1

化合物	结构式	MS: $[M+H]^+$	化合物	结构式	MS: $[M+H]^+$
-----	-----	------------------	-----	-----	------------------

2		617.2	3		633.2
4		617.2	5		619.2
6		617.2	7		631.2
8		619.2	9		645.2
10		667.2	11		681.2
12		683.2	13		667.2
14		669.2	15		669.2

16		695.2	17		667.2
18		667.2			

实施例 19 2-氟-5-甲氧基-4-((4-((2-甲基-3-氧代异吲哚啉-4-基)氧基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)-N-(7-甲基-7-氮杂螺[3.5]壬烷-2-基)苯甲酰胺 (化合物 19) 的合成



19-1 的合成:

将 **7-羟基-2-甲基异吲哚啉-1-酮** (1.7 g, 10.44 mmol) 和无水碳酸钾 (2.42 g, 17.5 mmol) 加入到 DMF (60 mL) 中, 混合液氩气置换保护, 室温下滴加 **4-氯-2-(甲硫基)-5-(三氟甲基)嘧啶** (2 g, 8.7 mmol) 的 DMF (10 mL) 溶液。滴毕, 混合液室温搅拌反应 20h。LC-MS 检测反应完全后, 体系加水 (30 mL) 淬灭, 室温搅拌 30 min 后过滤, 滤饼用水淋洗, 真空干燥, 得类白色固体产物 (3.048 g, 收率: 98%)。

ESI-MS m/z : 356.0 $[M+H]^+$ 。

19-2 的合成:

将化合物 **19-1** (3.048 g, 8.6 mmol) 加入到 DCM (50 mL) 中, 冰浴下分批加入 mCPBA (6.1 g, 30.1 mmol)。混合液室温搅拌反应 20 h。LC-MS 检测反应完成后, 混合液
5 加入饱和硫代硫酸钠 (50 mL)、饱和碳酸氢钠溶液 (50 mL) 淬灭, 室温搅拌 15 min 后分液, 水相再用 DCM (50 mL) 萃取, 合并有机相用饱和氯化钠溶液 (50 mL*2) 洗涤两次, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩至干, 得白色固体粗品 (3.38 g, 收率: >100%)。

ESI-MS m/z : 388.0 $[M+H]^+$ 。

19-3 的合成:

10 将 2-氟-5-甲氧基-4-硝基苯甲酸 (32 g, 0.149 mol)、10%湿 Pd/C (3 g, 含 50%~55% 的水分) 加入到 MeOH (300 mL) 中, 氢气置换三次后, 混合液在常温常压下剧烈搅拌反应 20h。LC-MS 检测反应完成后, 混合液经硅藻土过滤, 滤饼 MeOH 淋洗, 滤液浓缩至干, 得浅灰色产物 (29 g, 收率: >100%)。

ESI-MS m/z : 186.0 $[M+H]^+$ 。

15 19-4 的合成:

将上述化合物 **19-3** (29 g, 0.149 mol) 加入到 MeOH (300 mL) 中, 冰浴下缓慢滴加 SOCl₂ (35.7 g, 0.3 mol), 滴毕, 混合液保温在 40°C 搅拌反应 20h。LC-MS 检测反应完成后, 混合液浓缩, 残留物加入 EA (300 mL), 后小心加入饱和碳酸氢钠溶液 (300 mL), 调节 pH 至 7~8。室温搅拌 10 min 后分液, 水相再用 EA (100 mL) 萃取, 合并有机相用饱和氯化钠溶液 (200 mL*2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩至干, 得棕色固体产物
20 (27 g, 收率: 91%)。

ESI-MS m/z : 200.0 $[M+H]^+$ 。

19-5 的合成:

将上述化合物 **19-4** (1.028 g, 5.2 mmol)、**19-2** (2 g, 粗品, 5.2 mmol) 加入到 Diox
25 (20 mL) 中, 室温下加入 TFA (593 mg, 5.2 mmol), 混合液氩气置换保护下升温至 95°C 搅拌反应 3 h。LC-MS 检测反应基本完成后, 混合物浓缩, 残留物 Flash 纯化, 冻干, 得类白色固体产物 (1.432 g, 收率: 43%)。

ESI-MS m/z : 507.1 $[M+H]^+$ 。

19-6 的合成:

30 将上述化合物 **19-5** (1.4 g, 2.76 mmol) 加入到 THF (20 mL) / MeOH (10 mL) / 水 (10 mL) 中, 室温下加入一水合氢氧化锂 (464 mg, 11.06 mmol), 混合液室温搅拌反应 6 h。LC-MS 检测反应完成后, 混合液浓缩至剩余少量, 后加入水 (10 mL), 用 2N HCl

aq 调 pH 至 2~3, EA(30 mL* 3)萃取三次, 合并有机相用饱和氯化钠溶液 (20 mL* 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩至干, 得淡棕色固体产物 (1.029 g, 收率: 71%)。

ESI-MS m/z : 493.0 $[M+H]^+$ 。

化合物 19 的合成:

- 5 将上述化合物 **19-6** (100 mg, 0.203 mmol), **7-甲基-7-氮杂螺[3.5]壬烷-2-胺** (32 mg, 0.208 mmol), HOBt (42 mg, 0.31 mmol), EDCI (60 mg, 0.31 mmol) 和 DIPEA (0.11 mL) 加入到 DMF (5 mL) 中, 混合物氩气置换保护, 后室温下搅拌反应 20 h。LC-MS 检测反应完成后, 混合液 Flash 纯化, 冻干, 得白色固体产物 (56 mg, 收率: 44%)。

ESI-MS m/z : 629.2 $[M+H]^+$ 。

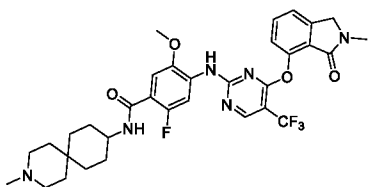
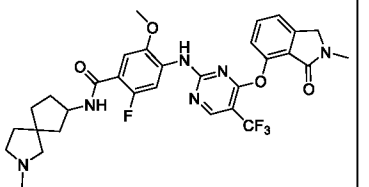
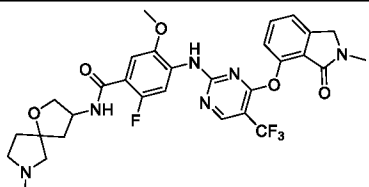
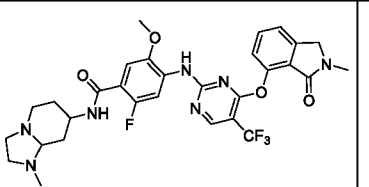
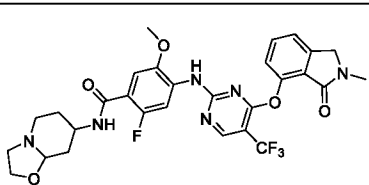
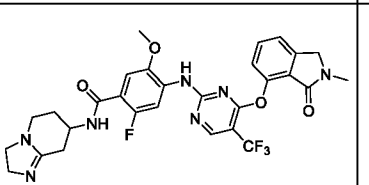
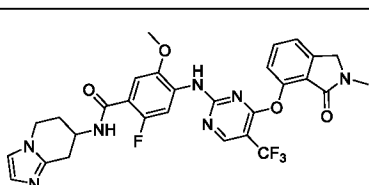
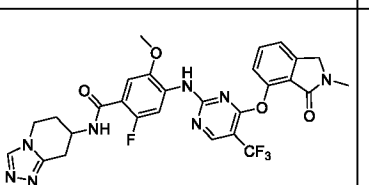
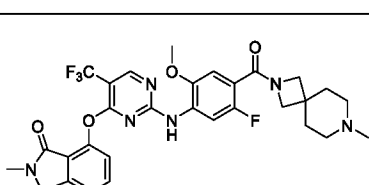
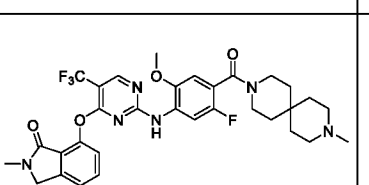
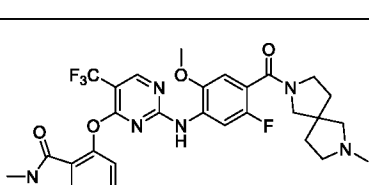
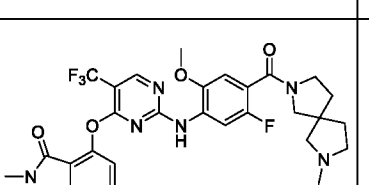
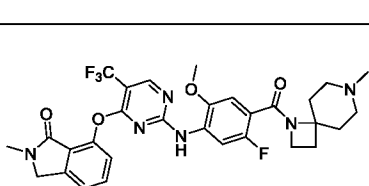
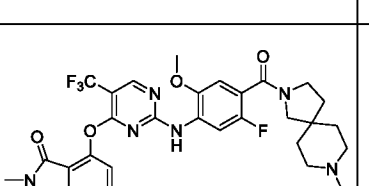
10

实施例 20-48 化合物 20-48 的合成

采用不同的原料, 参考实施例 2 中类似的合成方法, 得到表 2 中的目标化合物 20-48。

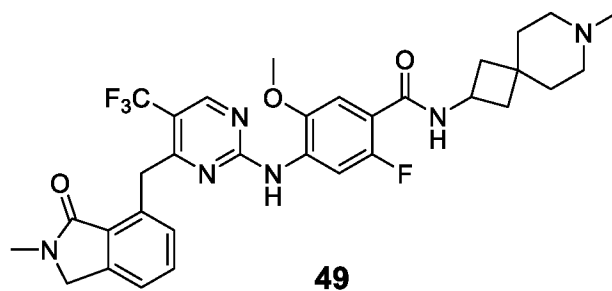
表 2

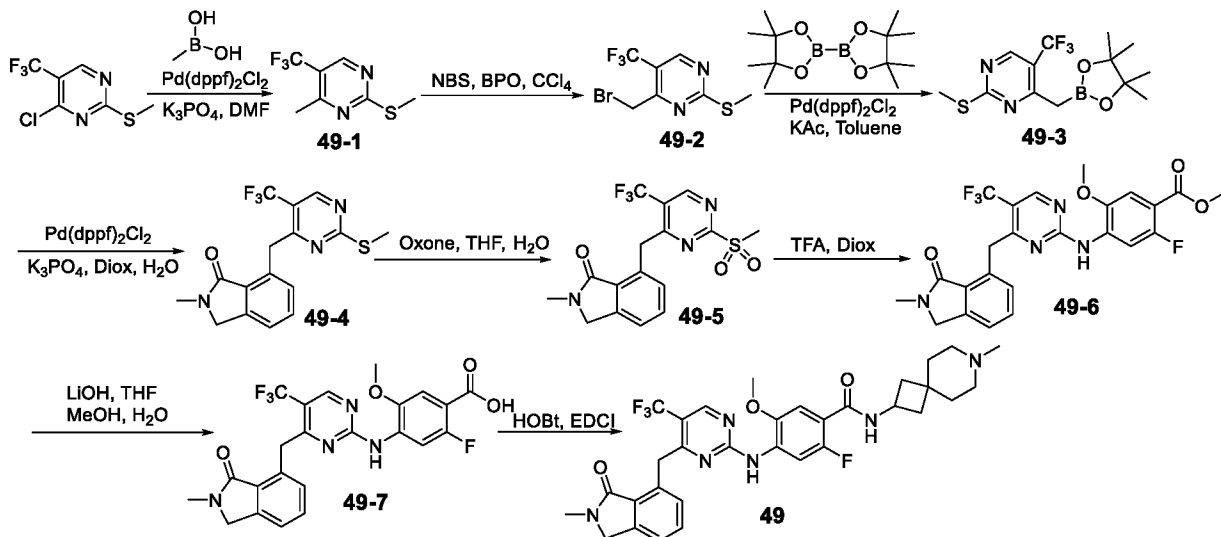
化合物	结构式	MS: $[M+H]^+$	化合物	结构式	MS: $[M+H]^+$
20		629.2	21		629.2
22		629.2	23		645.2
24		643.2	25		643.2

26		657.2	27		629.2
28		631.2	29		630.2
30		617.2	31		614.2
32		612.1	33		613.1
34		615.2	35		643.2
36		615.2	37		615.2
38		615.2	39		629.2

40		629.2	41		614.2
42		643.2	43		645.1
44		645.1	45		611.2
46		611.2	47		632.2
48		632.2			

实施例 49 2-氟-5-甲氧基-4-(((4-((2-甲基-3-氧代异吲哚啉-4-基)甲基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)-N-(7-甲基-7-氮杂螺[3.5]壬烷-2-基)苯甲酰胺(化合物 49)的合成





49-1 的合成:

将 4-氯-2-(甲硫基)-5-(三氟甲基)嘧啶 (5 g, 21.93 mmol)、无水磷酸钾 (13.9 g, 65.8 mmol) 和甲基硼酸 (4 g, 65.8 mmol) 加入到 DMF (100 mL) 中, 氩气置换后加入 Pd (dppf)₂Cl₂ (1.61 g, 2.2 mmol), 混合液氩气保护下升至 100°C 搅拌反应 20h。LC-MS 检测反应完成后, 混合液冷至室温, 经硅藻土过滤, 滤饼用 EA(50 mL) 洗涤。滤液浓缩, 残留物柱层析纯化得产物 (3.28 g, 收率: 72%)。

ESI-MS m/z: 209.0 [M+H]⁺。

49-2 的合成:

将上述化合物 49-1 (3.2 g, 15.38 mmol) 和 BPO (372 mg, 1.538 mmol) 加入到四氯化碳 (100 mL) 中, 氩气置换后分批加入 NBS (3.29 g, 18.456 mmol)。混合液氩气保护下升至 80°C 搅拌反应 20h。LC-MS 检测反应完成后, 混合液浓缩至干, 残留物 Flash 纯化得产物 (1.62 g, 收率: 36.8%)。

ESI-MS m/z: 287.0/289.0 [M+H]⁺。

49-3 的合成:

将上述化合物 49-2 (1.62 g, 5.644 mmol)、联硼酸频那醇酯 (2.15 g, 8.467 mmol) 和乙酸钾 (1.66 g, 16.932 mmol) 加入到甲苯 (50 mL) 中, 氩气置换后加入 Pd (dppf)₂Cl₂ (402 mg, 0.55 mmol)。混合液氩气保护下升至 50°C 搅拌反应 20h。LC-MS 检测反应完成后, 混合液柱层析纯化得产物 (1.31 g, 收率: 69.5%)。

ESI-MS m/z: 335.1 [M+H]⁺。

49-4 的合成:

将上述化合物 49-3 (1.22 g, 3.653 mmol)、7-溴-2-甲基异吲哚啉-1-酮 (0.991 g, 4.383

mmol) 和磷酸钾 (2.323 g, 10.96mmol) 加入到 Diox (50 mL) /水 (10 mL) 中, 氩气置换后加入 Pd (dppf)₂Cl₂ (270 mg, 0.37 mmol)。混合液氩气保护下升至 100°C 搅拌反应 20h。LC-MS 检测反应完成后, 混合液浓缩, 残留物 Flash 纯化得产物 (735 mg, 收率: 57%)。

5 ESI-MS m/z: 354.1 [M+H]⁺。

49-5 的合成:

将上述化合物 49-4 (700 mg, 1.983 mmol) 加入到 THF(10 mL)/水 (2 mL) 的混合液中, 加入 Oxone (4.9 g, 7.93 mmol), 室温搅拌反应 6 h。LC-MS 检测反应完全后, 体系加水 (20 mL), 再用 EA (20 mL) 萃取, 有机相用饱和氯化钠溶液 (20 mL) 洗涤两次, 10 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩至干, 得淡棕色固体粗品 (760 mg, 收率: >100%)。

ESI-MS m/z: 386.0 [M+H]⁺。

49-6 的合成:

将上述化合物 49-5 (500 mg, 1.3 mmol)、19-4 (259 mg, 1.3 mmol) 加入到 Diox (10 mL) 中, 室温下加入 TFA (296 mg, 2.6 mmol), 混合液氩气置换保护下升温至 95°C 搅拌 15 反应 5 h。LC-MS 检测反应完成后, 混合物浓缩, 残留物 Flash 纯化, 冻干, 得类白色固体产物 (472 mg, 收率: 72%)。

ESI-MS m/z: 505.1 [M+H]⁺。

49-7 的合成:

将上述化合物 49-6 (450 mg, 0.893 mmol) 加入到 THF (10 mL) / MeOH (5 mL) / 20 水 (5 mL) 中, 室温下加入一水合氢氧化锂 (188 mg, 4.465 mmol), 混合液室温搅拌反应 6 h。LC-MS 检测反应完成后, 混合液浓缩至剩余少量, 后加入水 (10 mL), 用 2N HCl aq 调 pH 至 2~3, EA(20 mL*3) 萃取三次, 合并有机相用饱和氯化钠溶液 (20 mL*2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩至干, 得淡棕色固体产物 (271 mg, 收率: 62%)。

ESI-MS m/z: 491.0 [M+H]⁺。

25 化合物 49 的合成:

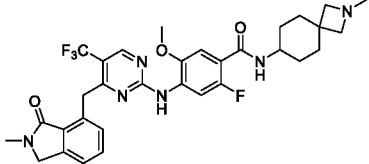
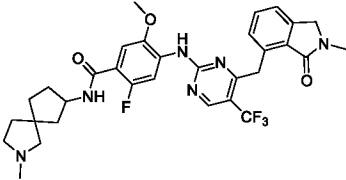
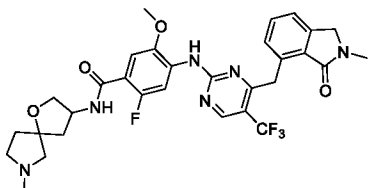
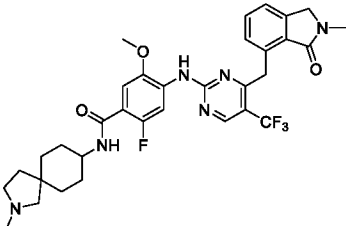
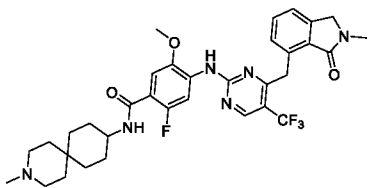
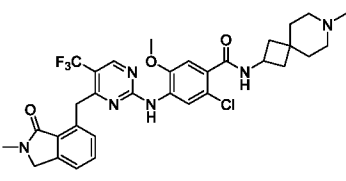
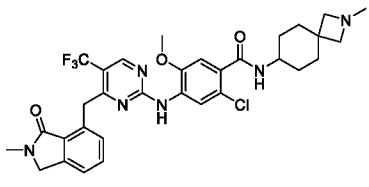
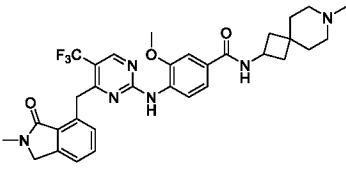
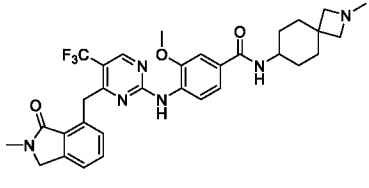
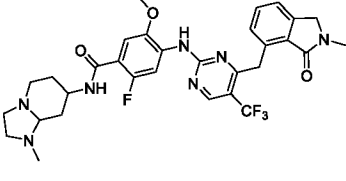
将上述化合物 49-7 (50 mg, 0.102 mmol), 7-甲基-7-氮杂螺[3.5]壬烷-2-胺 (16 mg, 0.104 mol), HOBt (21 mg, 0.155 mmol), EDCI (30 mg, 0.155 mg) 和 DIPEA (39 mg, 0.302 mmol) 加入到 DMF (5 mL) 中, 混合物氩气置换保护, 后室温下搅拌反应 20 h。LC-MS 检测反应完成后, 混合液 pre-TLC (DCM: MeOH=20:1) 纯化得白色固体产物 (12 mg, 收 30 率: 18.8%)。

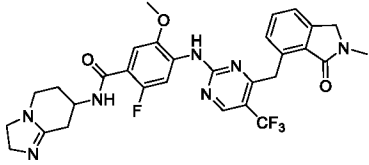
ESI-MS m/z: 627.2 [M+H]⁺。

实施例 50-60 化合物 50-60 的合成

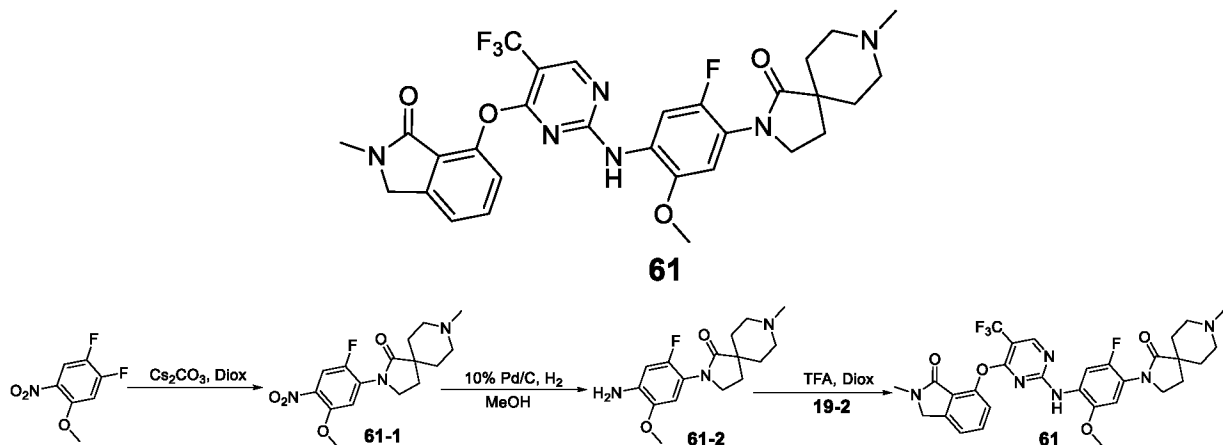
采用不同的原料，参考实施例 49 中类似的合成方法，得到表 3 中的目标化合物 50-60。

表 3

化合物	结构式	MS: [M+H] ⁺	化合物	结构式	MS: [M+H] ⁺
50		627.2	51		627.2
52		629.2	53		641.2
54		655.2	55		643.2
56		643.2	57		609.2
58		609.2	59		628.2

60		612.2			
----	---	-------	--	--	--

实施例 61 2-(2-氟-5-甲氧基-4-((4-((2-甲基-3-氧代异吲哚-4-基)氧基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)-8-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮 (化合物 61) 的合成



61-1 的合成:

将 **1,2-二氟-4-甲氧基-5-硝基苯** (250 mg, 1.323 mmol) 和无水碳酸铯 (864 mg, 2.65 mmol) 加入到 Diox (10 mL) 中, 混合液氩气置换保护, 后升温至 50°C 搅拌反应 4h。LC-MS 检测反应完全后, 体系加水 (20 mL) 淬灭, 室温搅拌 30 min 后过滤, 滤饼水洗, 真空干燥, 得棕色固体产物 (321 mg, 收率: 72%)。

ESI-MS m/z : 338.1 $[M+H]^+$ 。

61-2 的合成:

将上述化合物 **61-1** (321 mg, 0.953 mmol)、10%湿 Pd/C (50 mg, 含 50%~55%的水分) 加入到 MeOH (10 mL) 中, 氢气置换三次后, 混合液在常温常压下剧烈搅拌反应 20h。LC-MS 检测反应完成后, 混合液经硅藻土过滤, 滤饼 MeOH 淋洗, 滤液浓缩至干, 得棕色固体产物 (320 mg, 收率: >100%)。

ESI-MS m/z : 308.1 $[M+H]^+$ 。

化合物 61 的合成:

将上述化合物 **61-2** (50 mg, 0.163 mmol)、**19-2** (50 mg, 0.129 mmol) 加入到 Diox (5 mL) 中, 室温下加入 TFA (18.6 mg, 0.163 mmol), 混合液氩气置换保护下升温至 80°C 搅拌反应 3 h。LC-MS 检测反应基本完成后, 混合物浓缩, 残留物 Pre-TLC 纯化 (DCM: MeOH=20:1) 得类白色固体产物 (9 mg, 收率: 11.4%)。

ESI-MS m/z : 615.2 $[M+H]^+$ 。

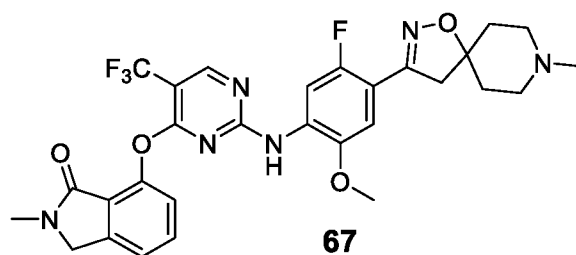
实施例 62-66 化合物 62-66 的合成

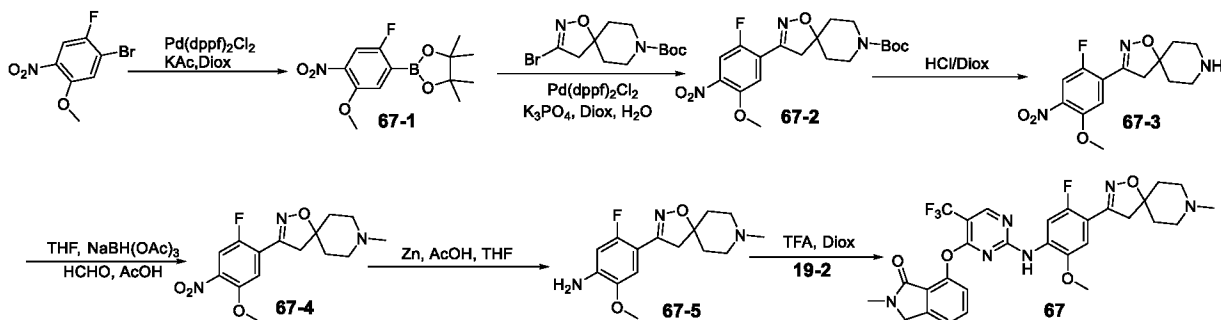
采用不同的原料，参考实施例 61 中类似的合成方法，得到表 4 中的目标化合物 62-66。

表 4

化合物	结构式	MS: $[M+H]^+$	化合物	结构式	MS: $[M+H]^+$
62		614.2	63		617.2
64		603.1	65		629.2
66		617.2			

实施例 67 2-(2-氟-5-甲氧基-4-((4-((2-甲基-3-氧代异吲哚-4-基)氧基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)-8-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-1-酮 (化合物 67) 的合成





67-1 的合成:

将上述化合物 **1-溴-2-氟-5-甲氧基-4-硝基苯** (1.0 g, 4.016 mmol)、联硼酸频那醇酯 (2.04 g, 8.032 mmol) 和乙酸钾 (1.41 g, 16 mmol) 加入到 Diox (20 mL) 中, 氩气置换后加入 $\text{Pd(dppf)}_2\text{Cl}_2$ (293 mg, 0.4 mmol)。混合液氩气保护下升至 100°C 搅拌反应 20h。LC-MS 检测反应完成后, 混合液柱层析纯化得产物 (620 mg, 收率: 52%)。

ESI-MS m/z : 298.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

67-2 的合成:

将上述化合物 **67-1** (280 mg, 0.943 mmol)、**3-溴-1-氧杂-2,8-二氮杂螺[4.5]dec-2-烯-8-羧酸叔丁酯** (200 mg, 0.629 mmol) 和磷酸钾 (400 mg, 1.887 mmol) 加入到 Diox (10 mL) / 水 (2 mL) 中, 氩气置换后加入 $\text{Pd(dppf)}_2\text{Cl}_2$ (73 mg, 0.1 mmol)。混合液氩气保护下升至 100°C 搅拌反应 5h。LC-MS 检测反应完成后, 混合液浓缩, 残留物 Flash 纯化得产物 (122 mg, 收率: 47.4%)。

ESI-MS m/z : 410.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

67-3 的合成:

将上述 **67-2** (122 mg, 0.298 mmol) 加入到 EA (5 mL) 中, 溶清后再加入 4 M 的 HCl/Diox (2 mL, 8 mmol), 混合物室温搅拌反应 2 h。LC-MS 检测反应完全后, 混合物浓缩至干, 残留物中加入 EA (20 mL), 饱和碳酸氢钠溶液 (10 mL), 搅拌, 分液, 水相再用 EA (20 mL*2) 萃取两次, 合并有机相用饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩至干, 得棕黄色油状物 (95 mg, 收率: >100%)。

ESI-MS m/z : 310.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

67-4 的合成:

将上述化合物 **67-3** (95 mg, 0.298 mmol) 加入到 THF (10 mL) 中, 室温下加入冰乙酸 (30 mg, 0.5 mmol) 和甲醛水溶液 (122 mg, 37%, 1.5 mmol), 混合液室温搅拌反应 30 min。后加入 NaBH(OAc)_3 (318 mg, 1.5 mmol), 混合液继续室温搅拌反应 2 h。LC-MS 检测反应完成后, 混合液中加入 EA (20 mL)、饱和碳酸氢钠溶液 (10 mL), 搅拌 20 min 后分液, 水相再用 EA (20 mL*2) 萃取两次, 合并有机相用饱和氯化钠溶液洗涤, 无

水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩至干得棕色油状粗品（110 mg，收率：>100%）。

ESI-MS m/z : 324.1 $[M+H]^+$ 。

67-5 的合成:

将上述化合物 **67-4**（110 mg，0.298 mmol）和锌粉（192 mg，3.0 mmol）加入到 THF（10 mL）中，室温下滴加冰乙酸（180 mg，3 mmol）的 THF（3 mL）溶液，滴毕，混合物室温搅拌反应 5 h。LC-MS 检测反应完成后，混合液过滤，滤液浓缩，残留物 Flash 纯化，冻干，得浅棕色固体产物（47 mg，收率：53.8%）。

ESI-MS m/z : 294.1 $[M+H]^+$ 。

化合物 67 的合成:

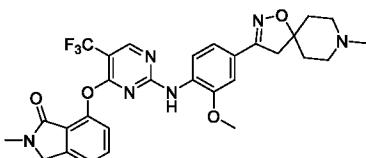
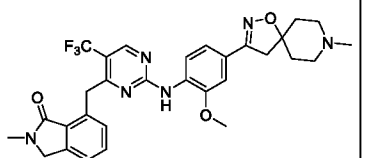
将上述化合物 **67-5**（47 mg，0.160 mmol）、**19-2**（50 mg，0.129 mmol）加入到 Diox（5 mL）中，室温下加入 TFA（18.6 mg，0.163 mmol），混合液氩气置换保护下升温至 80℃ 搅拌反应 3 h。LC-MS 检测反应基本完成后，混合物浓缩，残留物 Pre-TLC 纯化（DCM: MeOH=20:1）得类白色固体产物（13 mg，收率：16.8%）。

ESI-MS m/z : 601.2 $[M+H]^+$ 。

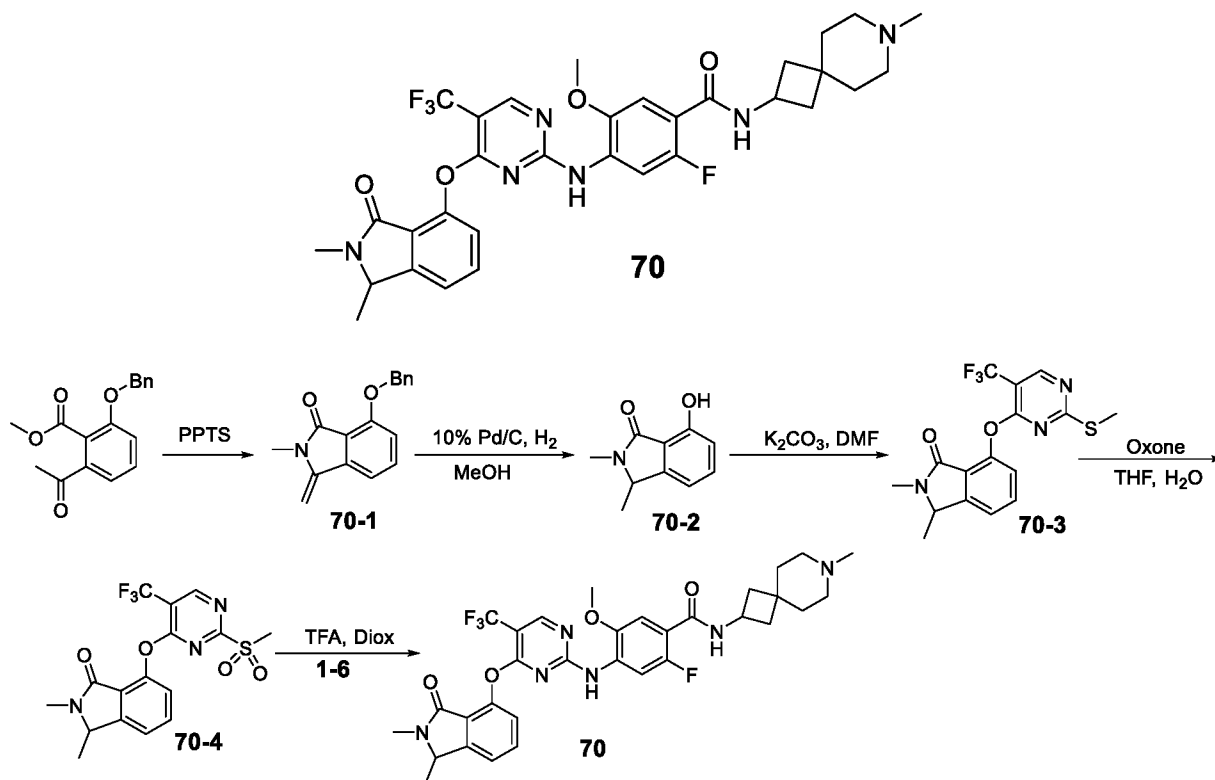
实施例 68-69 化合物 68-69 的合成

采用不同的原料，参考实施例 67 中类似的合成方法，得到表 5 中的目标化合物 68-69。

表 5

化合物	结构式	MS: $[M+H]^+$	化合物	结构式	MS: $[M+H]^+$
68		583.2	69		581.2

实施例 70 4-((4-((1,2-二甲基-3-氧代异吲哚-4-基)氧基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)-2-氟-5-甲氧基-N-(7-甲基-7-氮杂螺[3.5]壬烷-2-基)苯甲酰胺（化合物 70）的合成



70-1 的合成:

将 **2-乙酰基-6-(苄氧基)苯甲酸甲酯** (1.0 g, 3.52 mmol)、甲胺/乙醇溶液 (2 mL) 和 PPTS (250 mg, 1.0 mmol) 加入到甲苯 (50 mL) 中, 混合液氩气保护下升温至 100°C 搅拌反应 20h。LC-MS 检测反应完成后, 混合液中加入饱和碳酸氢钠溶液 (20 mL), 搅拌, 分液, 水相再用 EA (20 mL) 萃取, 合并有机相用饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩至干得粗品 (1.1 g, 收率: >100%)。

ESI-MS m/z : 266.1 $[M+H]^+$ 。

70-2 的合成:

将上述 **70-1** (1.1 g, 粗品, 3.52 mmol)、10% 湿 Pd/C (100 mg, 含 50%~55% 的水分) 加入到 MeOH (20 mL) 中, 氢气置换三次后, 混合液在常温常压下剧烈搅拌反应 20h。LC-MS 检测反应完成后, 混合液经硅藻土过滤, 滤饼 MeOH 淋洗, 滤液浓缩, 残留物柱层析纯化得白色固体产物 (442 mg, 收率: 71%)。

ESI-MS m/z : 178.0 $[M+H]^+$ 。

70-3 的合成:

将上述化合物 **70-2** (400 mg, 2.26 mmol) 和无水碳酸钾 (624 mg, 4.52 mmol) 加入到 DMF (10 mL) 中, 混合液氩气置换保护, 室温下滴加 **4-氯-2-(甲硫基)-5-(三氟甲基)嘧啶** (518 mg, 2.26 mmol) 的 DMF (5 mL) 溶液。滴毕, 混合液室温搅拌反应 3h。LC-MS 检测反应完全后, 体系加水 (30 mL) 淬灭, 室温搅拌 30 min 后过滤得不纯物。该不纯物 Flash

纯化得白色固体产物 (509 mg, 收率: 61%)。

ESI-MS m/z : 370.1 $[M+H]^+$ 。

70-4 的合成:

将上述化合物 **70-3** (455 mg, 1.232 mmol) 加入到 THF(10 mL)/水 (2 mL) 的混合液中, 加入 Oxone (3.78 g, 6.16 mmol), 室温搅拌反应 20 h。LC-MS 检测反应完全后, 体系加水 (20 mL), 再用 EA (20 mL) 萃取, 有机相用饱和氯化钠溶液 (20 mL) 洗涤两次, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩至干, 得淡棕色固体粗品 (480 mg, 收率: >100%)。

ESI-MS m/z : 376.0 $[M+H]^+$ 。

化合物 70 的合成:

将上述化合物 **70-4** (100 mg, 粗品)、**1-6** (50 mg, 0.156 mmol)、加入到 Diox (5 mL) 中, 室温下加入 TFA (35.6 mg, 0.312 mmol), 混合液氩气置换保护下升温至 80°C 搅拌反应 3 h。LC-MS 检测反应基本完成后, 混合物浓缩, 残留物 Flash 纯化, 冻干, 得类白色固体产物 (12 mg, 收率: 12%)。

ESI-MS m/z : 643.2 $[M+H]^+$ 。

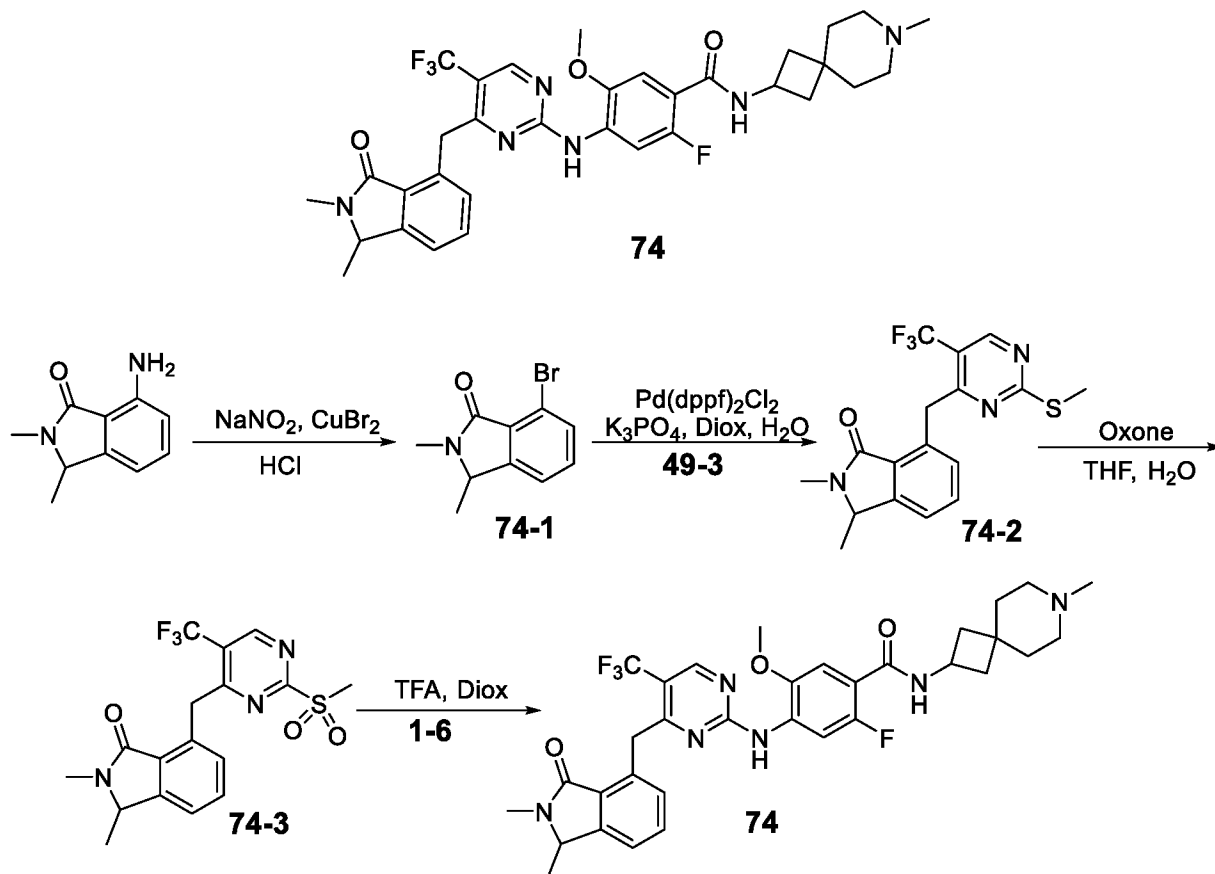
实施例 71-73 化合物 71-73 的合成

采用不同的原料, 参考实施例 70 中类似的合成方法, 得到表 6 中的目标化合物 71-73。

表 6

化合物	结构式	MS: $[M+H]^+$	化合物	结构式	MS: $[M+H]^+$
71		643.2	72		625.2
73		625.2			

实施例 74 4-((4-((1,2-二甲基-3-氧代异吲哚-4-基)甲基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)-2-氟-5-甲氧基-N-(7-甲基-7-氮杂螺[3.5]壬烷-2-基)苯甲酰胺 (化合物 74) 的合成

**74-1 的合成:**

将 **7-氨基-2,3-二甲基异吲哚啉-1-酮** (250 mg, 1.42 mmol)、加入到 THF (10 mL)、
 5 1 N HCl (3 mL) 中, 后室温滴加 NaNO₂ (196 mg, 2.84 mmol) 的水溶液。滴毕, 混合物
 室温搅拌 10 min, 后加入 CuBr₂ (636 mg, 2.84 mmol), 混合物升至回流反应 8h。LC-
 MS 检测反应完成后, 混合液浓缩, 残留物 Flash 纯化得产物 (162 mg, 收率: 47.5%)。

ESI-MS m/z: 240.0/242.0 [M+H]⁺。

74-2 的合成:

10 将上述化合物 **74-1** (162 mg, 0.675 mmol)、**49-3** (225 mg, 0.675 mmol) 和磷酸钾
 (430 mg, 2.025 mmol) 加入到 Diox (10 mL)/水 (2 mL) 中, 氩气置换后加入 Pd(dppf)
₂Cl₂ (73 mg, 0.1 mmol)。混合液氩气保护下升至 100°C 搅拌反应 20h。LC-MS 检测反
 应完成后, 混合液浓缩, 残留物 Flash 纯化得产物 (86 mg, 收率: 34.7%)。

ESI-MS m/z: 368.1 [M+H]⁺。

74-3 的合成:

15 将上述化合物 **74-2** (86 mg, 0.234 mmol) 加入到 THF(10 mL)/水 (2 mL) 的混合液
 中, 加入 Oxone (723 mg, 1.17 mmol), 室温搅拌反应 6 h。LC-MS 检测反应完全后,
 体系加水 (10 mL), 再用 EA (10 mL) 萃取, 有机相用饱和氯化钠溶液 (10 mL) 洗涤两

次，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩至干，得淡棕色固体粗品（110 mg，收率： >100%）。

ESI-MS m/z : 400.1 $[M+H]^+$ 。

化合物 74 的合成：

将上述化合物 **74-3**（50 mg，粗品）、**1-6**（40 mg，0.125 mmol）加入到 Diox（5 mL）中，室温下加入 TFA（28 mg，0.25 mmol），混合液氩气置换保护下升温至 80°C 搅拌反应 3 h。LC-MS 检测反应基本完成后，混合物浓缩，残留物 pre-TLC 纯化得类白色固体产物（8 mg，收率：10%）。

ESI-MS m/z : 641.2 $[M+H]^+$ 。

10 实施例 75-84 化合物 75-84 的合成

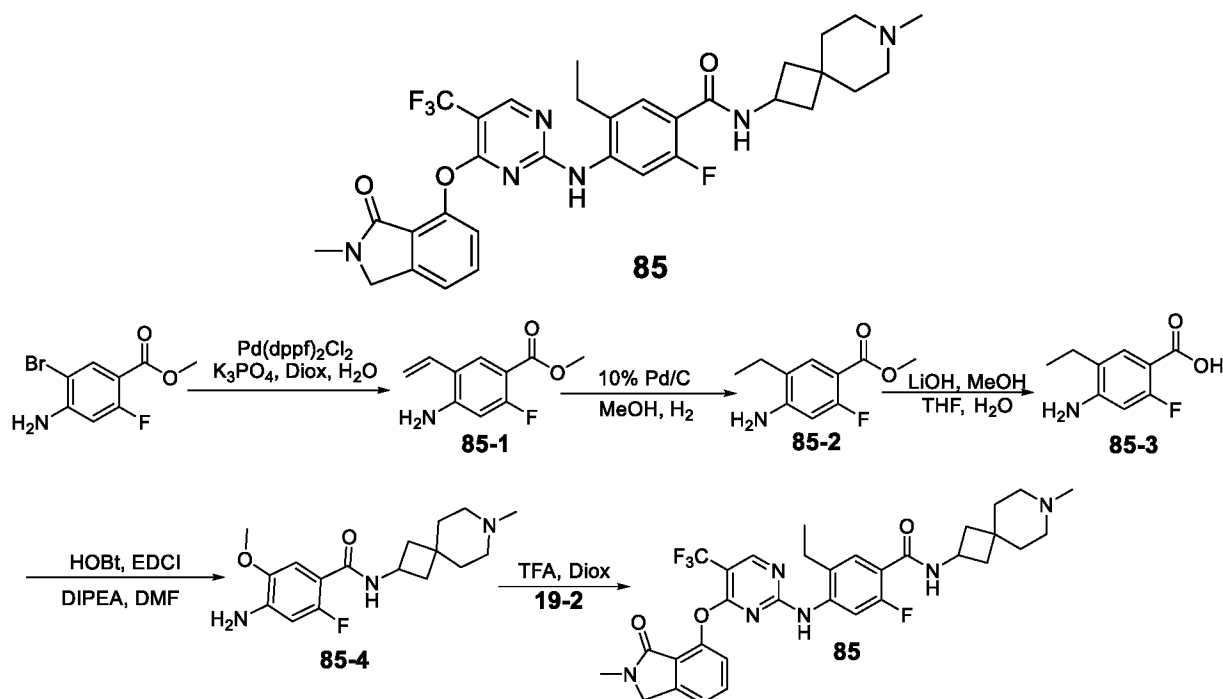
采用不同的原料，参考实施例 70-74 中类似的合成方法，得到表 7 中的目标化合物 75-84。

表 7

化合物	结构式	MS: $[M+H]^+$	化合物	结构式	MS: $[M+H]^+$
75		623.2	76		657.2
77		657.2	78		639.2
79		645.2	80		643.2
81		627.2	82		614.2

83		596.2	84		612.2

实施例 85 2-氟-4-((4-((2-甲基-3-氧代异吲哚-4-基)氧基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)-N-(7-甲基-7-氮杂螺[3.5]壬烷-2-基)-5-乙基苯甲酰胺（化合物 85）的合成



85-1 的合成:

将 4-氨基-5-溴-2-氟苯甲酸甲酯 (1.0 g, 4.032 mmol)、乙烯三氟硼酸钾 (1.08 g, 8.06 mmol) 和磷酸钾 (2.54 g, 12 mmol) 加入到 Diox (50 mL) / 水 (10 mL) 中, 氩气置换后加入 Pd (dppf)₂Cl₂ (293 mg, 0.4 mmol)。混合液氩气保护下升至 100°C 搅拌反应 20h。LC-MS 检测反应完成后, 混合液浓缩, 残留物 Flash 纯化得产物 (512 mg, 收率: 65%)。

ESI-MS m/z: 196.0 [M+H]⁺。

85-2 的合成:

将上述 85-1 (200 mg, 1.026 mmol)、10%湿 Pd/C (30 mg, 含 50%~55%的水分) 加入到 MeOH (10 mL) 中, 氢气置换三次后, 混合液在常温常压下剧烈搅拌反应 20h。LC-MS 检测反应完成后, 混合液经硅藻土过滤, 滤饼 MeOH 淋洗, 滤液浓缩得白色固体产

物 (212 mg, 收率: >100%)。

ESI-MS m/z : 198.0 $[M+H]^+$ 。

85-3 的合成:

将上述化合物 **85-2** (212 mg, 1.026 mmol) 加入到 THF (10 mL) / MeOH (5 mL) / 水 (5 mL) 中, 室温下加入一水合氢氧化锂 (188 mg, 4.465 mmol), 混合液室温搅拌反应 6 h。LC-MS 检测反应完成后, 混合液浓缩至剩余少量, 后加入水 (10 mL), 用 2N HCl aq 调 pH 至 2~3, EA(20 mL*3)萃取三次, 合并有机相用饱和氯化钠溶液 (20 mL*2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩至干, 得类白色固体产物 (135 mg, 收率: 72%)。

ESI-MS m/z : 184.0 $[M+H]^+$ 。

85-4 的合成:

将上述化合物 **85-3** (65 mg, 0.355 mmol), **7-甲基-7-氮杂螺[3.5]壬烷-2-胺** (55 mg, 0.355 mol), HOBt (68 mg, 0.5 mmol), EDCI (97 mg, 0.5 mg) 和 DIPEA (129 mg, 1.0 mmol) 加入到 DMF (10 mL) 中, 混合物氩气置换保护, 后室温下搅拌反应 20 h。LC-MS 检测反应完成后, 混合液 Flash 纯化得白色固体产物 (55 mg, 收率: 48.2%)。

ESI-MS m/z : 322.1 $[M+H]^+$ 。

化合物 85 的合成:

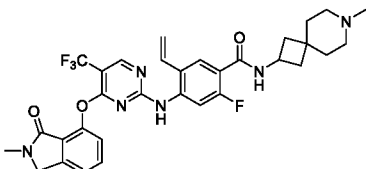
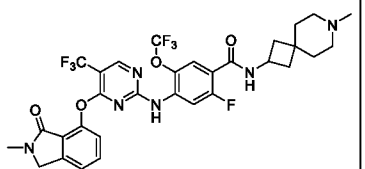
将上述化合物 **85-4** (55 mg, 0.171 mmol)、**19-2** (50 mg, 0.129 mmol) 加入到 Diox (5 mL) 中, 室温下加入 TFA (28 mg, 0.25 mmol), 混合液氩气置换保护下升温至 80°C 搅拌反应 3 h。LC-MS 检测反应基本完成后, 混合物浓缩, 残留物 pre-TLC 纯化得类白色固体产物 (16 mg, 收率: 19.8%)。

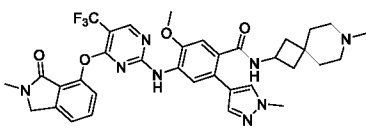
ESI-MS m/z : 627.2 $[M+H]^+$ 。

实施例 86-88 化合物 86-88 的合成

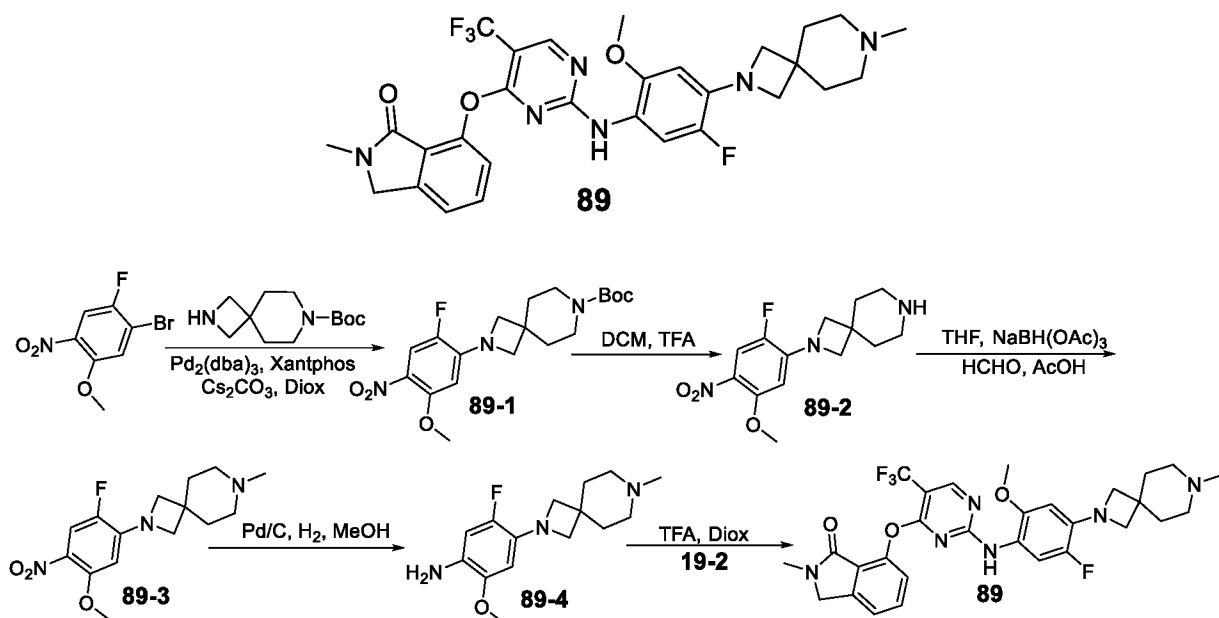
采用不同的原料, 参考实施例 85 中类似的合成方法, 得到表 8 中的目标化合物 86-88。

表 8

化合物	结构式	MS: $[M+H]^+$	化合物	结构式	MS: $[M+H]^+$
86		625.2	87		683.2

88		691.2			

实施例 89 7-((2-((5-氟-2-甲氧基-4-(7-甲基-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氧基)-2-甲基异吲哚啉-1-酮 (化合物 89) 的合成



89-1 的合成:

将上述化合物 **1-溴-2-氟-5-甲氧基-4-硝基苯** (770 mg, 3.079 mmol)、**2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-羧酸叔丁酯** (697 mg, 3.079 mmol)、**Xantphos** (178 mg, 0.308 mmol) 和碳酸铯 (2.0 g, 6.158 mmol) 加入到 **Diox** (10 mL) 中, 氩气置换后加入 **Pd₂(dba)₃** (141 mg, 0.154 mmol)。混合液氩气保护下升至 100°C 搅拌反应 20h。LC-MS 检测反应完成后, 混合液过滤。滤饼用 **EA** (40 ml) 洗涤, 滤液加入水 (20 ml), 搅拌, 分液, 水相再用 **EA** (20 ml) 萃取, 合并有机相用饱和氯化钠溶液洗涤, 浓缩。残留物柱层析纯化得产物 (890 mg, 收率: 73.1%)。

ESI-MS *m/z*: 396.2 [*M*+*H*]⁺。

89-2 的合成:

将上述化合物 **89-1** (450 mg, 1.138 mmol) 和 **TFA** (1 mL) 加入到 **DCM** (2 mL) 中, 氩气置换室温搅拌反应 2h。LC-MS 检测反应完成后, 混合液浓缩得粗产物 (737 mg, 收率: >100%)。

ESI-MS m/z : 296.1 $[M+H]^+$ 。

89-3 的合成:

将上述化合物 **89-2** (737 mg, 粗品, 1.138 mmol) 和 DIPEA (455 mg, 3.527 mmol) 加入到 THF (10 mL)/MeOH (2 mL) 中, 室温下搅拌 10 min。后加入冰乙酸 (137 mg, 2.276 mmol) 和甲醛水溶液 (111 mg, 37% 的水溶液, 1.366 mmol), 混合液室温搅拌反应 20 min。后加入 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (482 mg, 2.276 mmol), 混合液继续室温搅拌反应 1 h。LC-MS 检测反应完成后, 混合液浓缩, 残留物 Flash 纯化得黄色固体产物 (335 mg, 收率: 95%)。

ESI-MS m/z : 310.1 $[M+H]^+$ 。

89-4 的合成:

将上述化合物 **89-3** (335 mg, 1.083 mmol) 和 10% Pd/C (34 mg) 加入到 MeOH (10 mL) 中, H_2 置换 3 次后室温常压下搅拌反应 2 h。LC-MS 检测反应完成后, 混合液过滤, 滤液浓缩至干, 得紫黑色油状产物 (303 mg, 收率: 100%)。

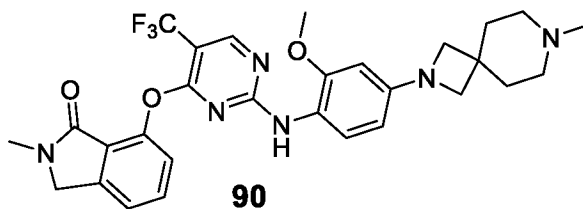
ESI-MS m/z : 280.1 $[M+H]^+$ 。

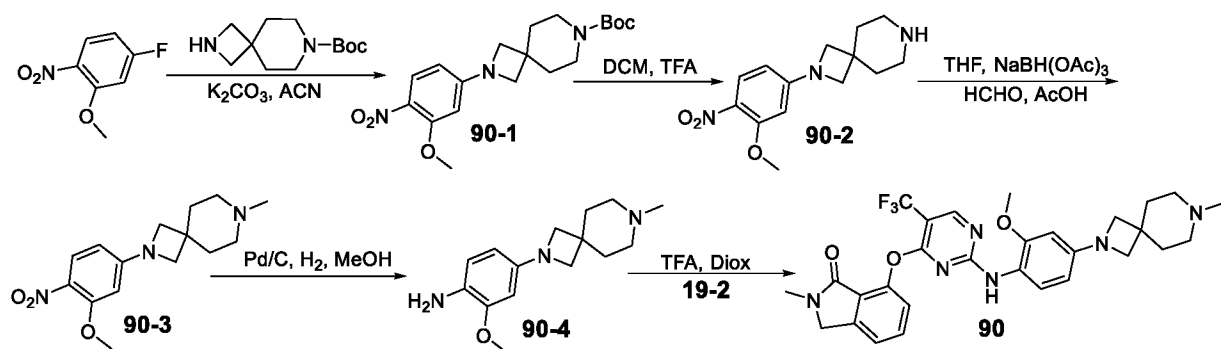
化合物 89 的合成:

将上述化合物 **89-4** (270 mg, 0.966 mmol)、**19-2** (374 mg, 0.966 mmol) 加入到 Diox (10 mL) 中, 室温下加入 TFA (110 mg, 0.966 mmol), 混合液氩气置换保护下升温至 90°C 搅拌反应 3 h。LC-MS 检测反应基本完成后, 混合物浓缩, 残留物 Flash 纯化, 冻干, 得灰白色固体产物 (195 mg, 收率: 34.4%)。

ESI-MS m/z : 587.2 $[M+H]^+$ 。

实施例 90 7-((2-((2-甲氧基-4-(7-甲基-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氧基)-2-甲基异吲哚啉-1-酮 (化合物 90) 的合成





90-1 的合成:

将上述化合物 **4-氟-2-甲氧基-1-硝基苯** (794 mg, 4.64 mmol)、2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-羧酸叔丁酯 (1 g, 4.42 mmol) 和无水碳酸钾 (1.3 g, 9.28 mmol) 加入到乙腈 (10 mL) 中, 氩气置换后升至 85°C 搅拌反应 40h。LC-MS 检测反应基本完成后, 混合液浓缩。残留物加入 EA (20 ml), 水 (20 ml), 搅拌, 分液, 水相再用 EA (20 ml) 萃取, 合并有机相用饱和氯化钠溶液洗涤, 浓缩。残留物柱层析纯化得产物 (1.5 g, 收率: 90%)。

ESI-MS m/z : 378.2 $[M+H]^+$ 。

90-2 的合成:

将上述化合物 **90-1** (680 mg, 1.8 mmol) 和 TFA (2 mL) 加入到 DCM (4 mL) 中, 氩气置换室温搅拌反应 2h。LC-MS 检测反应完成后, 混合液浓缩, 残留物加入 EA (5 ml)、PE (5 ml) 室温搅拌 30 min 后过滤, 滤饼真空干燥, 得黄色固体产物 (730 mg, 收率: >100%)。

ESI-MS m/z : 278.1 $[M+H]^+$ 。

90-3 的合成:

将上述化合物 **90-2** (730 mg, 1.8 mmol) 和 DIPEA (233 mg, 1.8 mmol) 加入到 THF (20 mL)/MeOH (4 mL) 中, 室温下搅拌 10 min。后加入冰乙酸 (216 mg, 3.6 mmol) 和甲醛水溶液 (175 mg, 37% 的水溶液, 2.16 mmol), 混合液室温搅拌反应 20 min。后加入 $NaBH(OAc)_3$ (763 mg, 3.6 mmol), 混合液继续室温搅拌反应 1 h。LC-MS 检测反应完成后, 混合液浓缩, 残留物 Flash 纯化得黄色泡沫状固体产物 (516 mg, 收率: 98%)。

ESI-MS m/z : 292.1 $[M+H]^+$ 。

90-4 的合成:

将上述化合物 **90-3** (512 mg, 1.757 mmol) 和 10% Pd/C (50 mg) 加入到 MeOH (10 mL) 中, H_2 置换 3 次后室温常压下搅拌反应 20 h。LC-MS 检测反应完成后, 混合液过滤, 滤液浓缩至干, 得紫黑色油状产物 (460 mg, 收率: 100%)。

ESI-MS m/z : 262.1 $[M+H]^+$ 。

化合物 90 的合成:

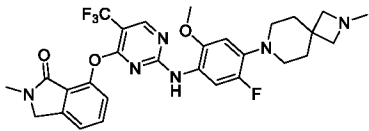
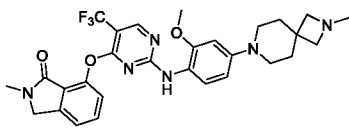
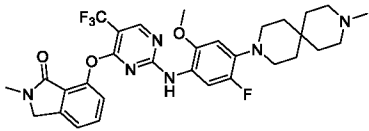
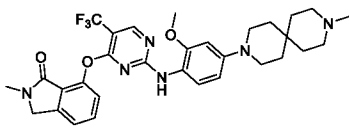
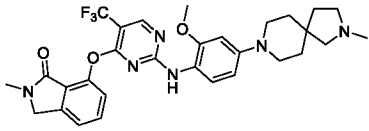
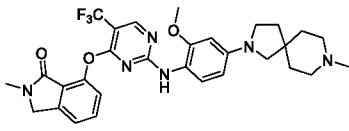
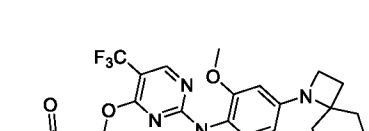
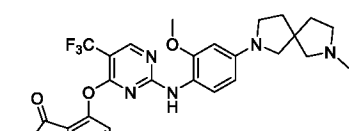
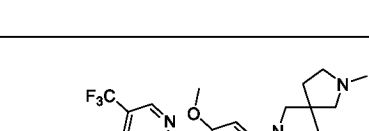
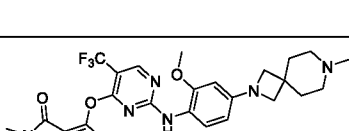
将上述化合物 **90-4** (220 mg, 0.843 mmol)、**19-2** (327 mg, 0.843 mmol) 加入到 Diox (10 mL) 中, 室温下加入 TFA (96 mg, 0.843 mmol), 混合液氩气置换保护下升温至 90°C 搅拌反应 3 h。LC-MS 检测反应基本完成后, 混合物浓缩, 残留物 Flash 纯化, 冻干, 得灰白色不纯物 (210 mg)。该不纯物再用 pre-TLC 纯化 (DCM: MeOH=10: 1), 得类白色固体产物 (127 mg, 收率: 26.5%)。

ESI-MS m/z : 569.2 $[M+H]^+$ 。

实施例 91-106 化合物 91-106 的合成

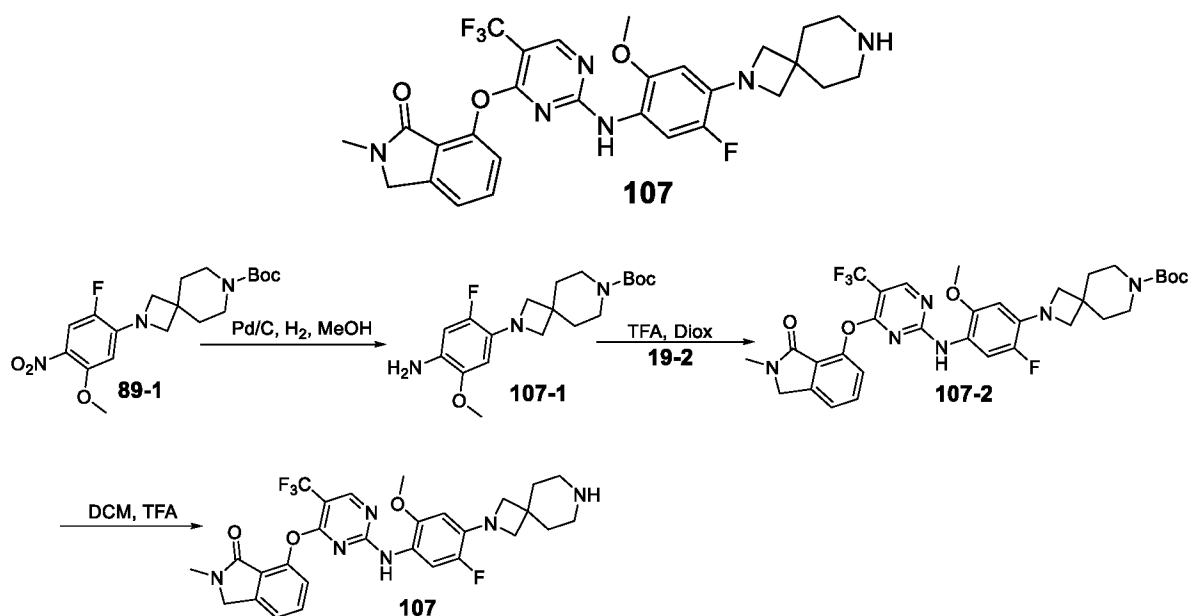
采用不同的原料, 参考实施例 89 和实施例 90 中类似的合成方法, 得到表 9 中的目标化合物 **91-106**。

表 9

化合物	结构式	MS: $[M+H]^+$	化合物	结构式	MS: $[M+H]^+$
91		587.2	92		569.2
93		615.2	94		597.2
95		583.2	96		583.2
97		569.2	98		569.2
99		569.2	100		583.2

101		597.2	102		555.2
103		583.2	104		595.2
105		609.2	106		609.2

实施例 107 7-((2-((5-氟-2-甲氧基-4-(2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氧基)-2-甲基异吲哚啉-1-酮（化合物 107）的合成



5

107-1 的合成:

将上述化合物 **89-1** (150 mg, 0.38 mmol) 和 10% Pd/C (30 mg) 加入到 MeOH (10 mL) 中, H₂ 置换 3 次后室温常压下搅拌反应 2 h。LC-MS 检测反应完成后, 混合液过滤, 滤液浓缩至干, 得紫色油状产物 (142 mg, 收率: 100%)。

10

107-2 的合成:

将上述化合物 **107-1** (142 mg, 0.38 mmol)、**19-2** (147 mg, 0.38 mmol) 加入到 Diox (5 mL) 中, 室温下加入 TFA (43 mg, 0.38 mmol), 混合液氩气置换保护下升温至

90°C搅拌反应 3 h。LC-MS 检测反应基本完成后，混合物浓缩，得棕黑色固体产物，该粗品投下一步。

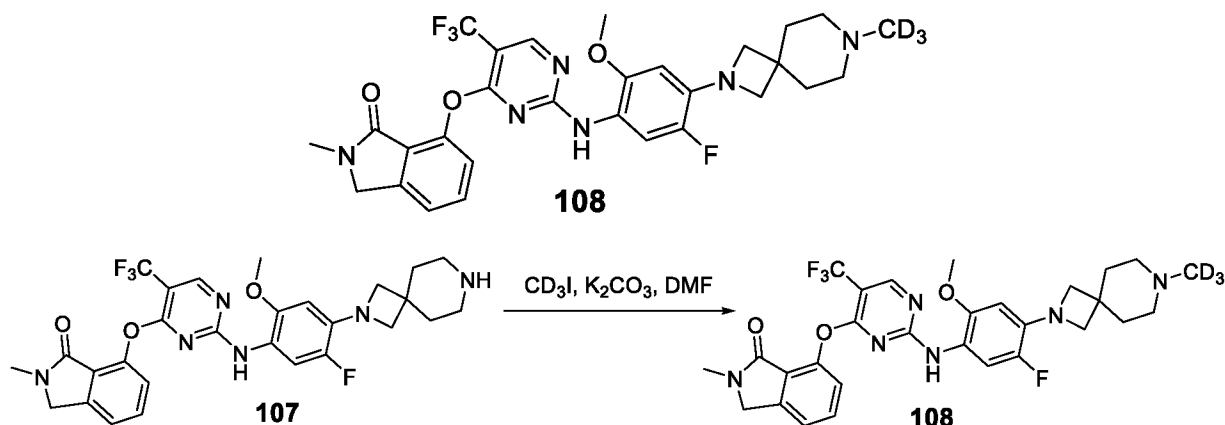
ESI-MS m/z : 673.2 $[M+H]^+$ 。

化合物 107 的合成：

- 5 将上述化合物 **107-2** (450 mg, 0.38 mmol) 和 TFA (2 mL) 加入到 DCM (5 mL) 中，氩气置换室温搅拌反应 2h。LC-MS 检测反应完成后，混合液浓缩，残留物 Flash 纯化，冻干，得灰白色固体产物 (78 mg, 收率：35.8%)。

ESI-MS m/z : 573.2 $[M+H]^+$ 。

- 10 **实施例 108 7-((5-氯-2-((5-氟-2-甲氧基-4-(7-(甲基-d3)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)氧基)-2-甲基异吲哚啉-1-酮 (化合物 108) 的合成**



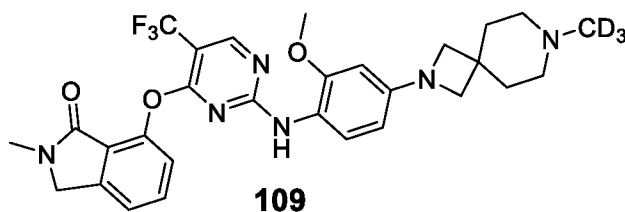
化合物 108 的合成：

- 15 将上述化合物 **107** (65 mg, 0.114 mmol)、 K_2CO_3 (47 mg, 0.34 mmol) 加入到 DMF (3 mL) 中，室温下加入 CD_3I (18 mg, 0.125 mmol)，混合液室温搅拌反应 3 h。LC-MS 检测反应基本完成后，混合物直接上样 Flash 纯化，冻干，得类白色固体产物 (23 mg, 收率：34%)。

ESI-MS m/z : 590.2 $[M+H]^+$ 。

20

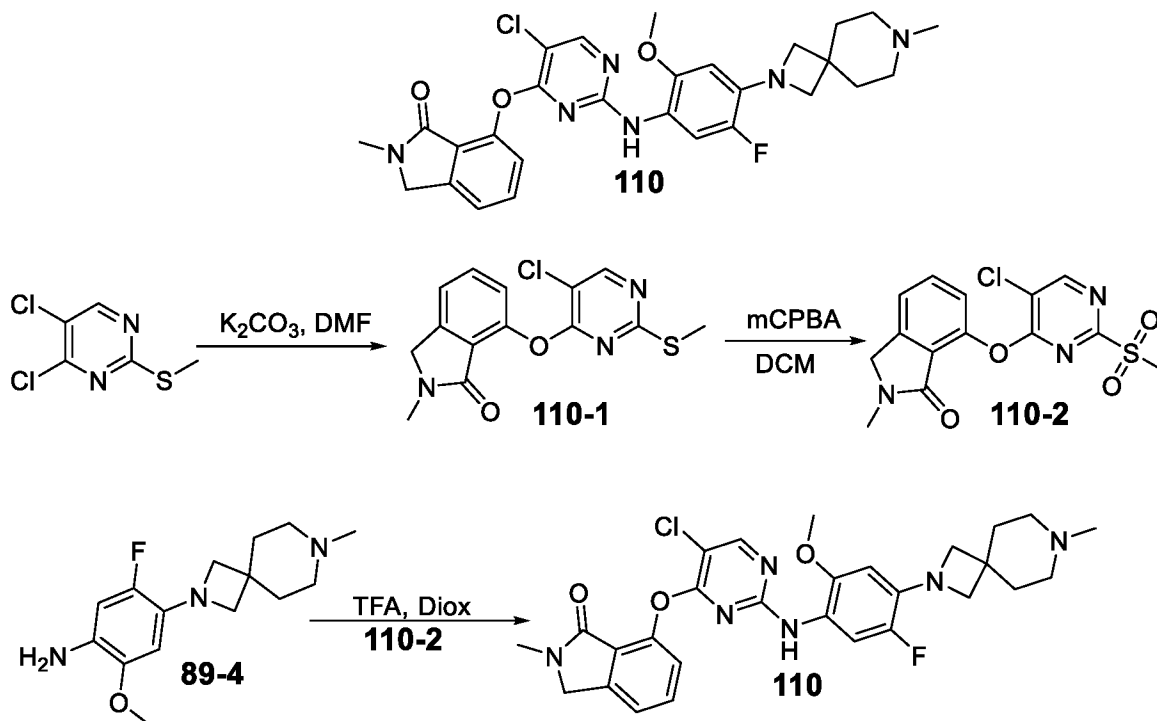
- 实施例 109 7-((2-((2-甲氧基-4-(7-(甲基-d3)-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)苯基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氧基)-2-甲基异吲哚啉-1-酮 (化合物 109) 的合成**



采用不同的原料, 参考实施例 107 和 108 中类似的合成方法, 得到目标化合物 109。

ESI-MS m/z : 572.3 $[M+H]^+$ 。

5 实施例 110 7-((5-氯-2-((5-氟-2-甲氧基-4-(7-甲基-2,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)氧基)-2-甲基异吲哚啉-1-酮 (化合物 110) 的合成



110-1 的合成:

10 将 7-羟基-2-甲基异吲哚啉-1-酮 (0.85 g, 5.22 mmol) 和无水碳酸钾 (1.44 g, 10.44 mmol) 加入到 DMF (10 mL) 中, 混合液氩气置换保护, 室温下滴加 4, 5-二氯-2-(甲硫基)嘧啶 (1.02 g, 5.22 mmol) 的 DMF (5 mL) 溶液。滴毕, 混合液室温搅拌反应 20h。LC-MS 检测反应完全后, 体系加水 (30 mL) 淬灭, 室温搅拌 30 min 后过滤, 滤饼用水淋洗, 真空干燥, 得类白色固体产物 (1.42 g, 收率: 84.5%)。

ESI-MS m/z : 322.0 $[M+H]^+$ 。

15 110-2 的合成:

20 将化合物 110-1 (1.40 g, 4.35 mmol) 加入到 DCM (30 mL) 中, 冰浴下分批加入 mCPBA (3.5 g, 17.4 mmol)。混合液室温搅拌反应 20 h。LC-MS 检测反应完成后, 混合液加入饱和硫代硫酸钠 (30 mL)、饱和碳酸氢钠溶液 (30 mL) 淬灭, 室温搅拌 15 min 后分液, 水相再用 DCM (50 mL) 萃取, 合并有机相用饱和氯化钠溶液 (50 mL*2) 洗涤两次, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩至干, 得白色固体粗品 (1.56 g, 收率: >100%)。

ESI-MS m/z : 354.0 $[M+H]^+$ 。

化合物 110 的合成:

将上述化合物 **110-2** (100 mg, 0.283 mmol)、**89-4** (79 mg, 0.283 mmol) 加入到 Diox (5 mL) 中, 室温下加入 TFA (97 mg, 0.85 mmol), 混合液氩气置换保护下升温至 90°C 搅拌反应 20 h。LC-MS 检测剩余少量原料, 混合物浓缩, 残留物 Flash 纯化, 冻干, 得

5 类白色固体产物 (32 mg, 收率: 20.4%)。

ESI-MS m/z : 553.2 $[M+H]^+$ 。

实施例 111-117 化合物 111-117 的合成

采用不同的原料, 参考实施例 110 中类似的合成方法, 得到表 10 中的目标化合物

10 **111-117**。

表 10

化合物	结构式	MS: $[M+H]^+$	化合物	结构式	MS: $[M+H]^+$
111		535.2	112		579.1
113		526.2	114		546.2
115		519.2	116		535.2
117		579.1			

本发明部分化合物的核磁氢谱如下表 11 所示:

表 11

化合物	NMR(H 谱)
1	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.60 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.68 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.44 (dd, $J = 15.8, 7.3$ Hz, 2H), 7.26 (m, 2H), 6.72 (dd, $J = 14.2, 7.0$ Hz, 1H), 4.47 (q, $J = 7.9$ Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.73 (s, 3H), 2.41 – 2.29 (m, 4H), 2.25 (s, 3H), 1.78 – 1.60 (m, 8H)

19	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.60 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.68 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.47 (dd, <i>J</i> = 15.8, 7.3 Hz, 2H), 7.26 (d, <i>J</i> = 5.9 Hz, 1H), 6.70 (dd, <i>J</i> = 14.2, 7.0 Hz, 1H), 4.50 (q, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.06 (s, 3H), 2.43 – 2.28 (m, 4H), 2.26 (s, 3H), 1.78 – 1.57 (m, 8H)
20	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.59 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.67 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.46 (dd, <i>J</i> = 11.9, 7.3 Hz, 2H), 7.24 (m, 2H), 6.43 (dd, <i>J</i> = 14.1, 7.5 Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.87 (s, 4H), 3.22 – 3.07 (m, 4H), 3.05 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 1.96 (d, <i>J</i> = 11.2 Hz, 4H), 1.60 (t, <i>J</i> = 11.8 Hz, 2H), 1.27 (d, <i>J</i> = 13.0 Hz, 2H)
49	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.58 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.67 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.45 (dd, <i>J</i> = 15.8, 7.3 Hz, 2H), 7.26 (m, 2H), 6.73 (dd, <i>J</i> = 14.2, 7.0 Hz, 1H), 4.50 (q, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.03 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.05 (s, 3H), 2.41 – 2.30 (m, 4H), 2.24 (s, 3H), 1.78 – 1.61 (m, 8H)
70	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.62 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.66 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.46 (dd, <i>J</i> = 15.8, 7.3 Hz, 2H), 7.26 (d, <i>J</i> = 5.9 Hz, 1H), 6.71 (dd, <i>J</i> = 14.2, 7.0 Hz, 1H), 4.86 (m, 1H), 4.50 (q, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.11 (s, 3H), 2.43 – 2.28 (m, 4H), 2.25 (s, 3H), 1.78 – 1.61 (m, 8H), 1.51 (d, <i>J</i> = 4.9 Hz, 3H)
89	¹ H NMR (400 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 8.47 (s, 1H), 7.61 (t, <i>J</i> = 7.9 Hz, 2H), 7.41 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.20 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 5.90 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.61 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 4H), 3.05 (s, 3H), 2.35 (m, 4H), 2.27 (s, 3H), 1.84 (m, 4H).
90	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.57 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.60 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.47 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.91 (s, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.51 (s, 4H), 2.95 (s, 3H), 2.63 (m, 4H), 2.39 (s, 3H), 1.81 (m, 4H)
92	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.49 (s, 1H), 7.64 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.45 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.26 – 7.20 (m, 3H), 6.39 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 5.97 (s, 1H), 4.39 (s, 2H), 3.84 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.48 (m, 2H), 3.05 (s, 3H), 2.97 (m, 4H), 2.86 (s, 3H), 2.09 (m, 4H)
108	¹ H NMR (400 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 8.47 (s, 1H), 7.61 (t, <i>J</i> = 7.9 Hz, 2H), 7.41 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.20 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 5.90 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.61 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 4H), 3.05 (s, 3H), 2.35 (m, 4H), 1.84 (m, 4H).
109	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.57 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.60 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.47 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.91 (s, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.51 (s, 4H), 2.95 (s, 3H), 2.63 (m, 4H), 1.81 (m, 4H)

111	¹ H NMR (400 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 8.23 (s, 1H), 7.61 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.39 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.23 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 2H), 5.92 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 5.60 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 4.37 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.52 (s, 4H), 3.05 (s, 3H), 2.37 (s, 4H), 2.28 (s, 3H), 1.84 (t, <i>J</i> = 5.5 Hz, 4H).
113	¹ H NMR (400 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 8.49 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.62 (t, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.41 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.22 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 5.90 (s, 1H), 4.38 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.53 (s, 4H), 3.05 (s, 3H), 2.41 (s, 4H), 2.31 (s, 3H), 1.86 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 4H).

实施例 118 本发明化合物对 FAK 酶抑制活性测定

用 DMSO 梯度稀释的化合物和 FAK 重组蛋白混合，室温放置 10 分钟后，加入 biotin 标记的 TK 底物（TK）和 ATP。室温反应 40 分钟后，加入 Sa-XL 665 和 Cryptate 标记的 TK 抗体，室温孵育 1 小时后检测 615 和 665 nm 处荧光强度。计算 665nm 和 615 nm 荧光强度的比值。与 DMSO 对照组相比，计算化合物抑制百分比和 IC₅₀。结果见下列表 12。

表 12 本发明化合物对 FAK 酶抑制活性(IC₅₀, nM)

化合物	IC ₅₀	化合物	IC ₅₀	化合物	IC ₅₀	化合物	IC ₅₀	化合物	IC ₅₀
1	A	25	A	49	A	73	A	97	A
2	A	26	A	50	A	74	A	98	A
3	A	27	A	51	B	75	A	99	A
4	A	28	A	52	A	76	A	100	A
5	A	29	A	53	A	77	A	101	A
6	A	30	A	54	B	78	A	102	A
7	A	31	A	55	A	79	A	103	A
8	A	32	A	56	A	80	A	104	A
9	B	33	A	57	A	81	A	105	A
10	A	34	A	58	A	82	A	106	A
11	A	35	C	59	A	83	A	107	A
12	A	36	A	60	C	84	A	108	A
13	A	37	A	61	A	85	B	109	A
14	A	38	B	62	A	86	A	110	A
15	A	39	A	63	B	87	A	111	A

16	B	40	A	64	A	88	B	112	A
17	A	41	B	65	C	89	A	113	A
18	A	42	A	66	A	90	A	114	A
19	A	43	A	67	B	91	A	115	A
20	A	44	A	68	B	92	A	116	A
21	B	45	A	69	B	93	A	117	A
22	A	46	A	70	A	94	A	BI853520	A
23	A	47	A	71	A	95	A	化合物 A	A
24	A	48	A	72	A	96	A	化合物 B	A

A 表示 $IC_{50} < 10 \text{ nM}$

B 表示 $10 \text{ nM} \leq IC_{50} \leq 50 \text{ nM}$

C 表示 $IC_{50} > 50 \text{ nM}$

5 实施例 119 本发明化合物对 PC3 细胞增殖抑制活性实验

2D 活性检测：1200 个 PC3 细胞种植于 96 孔板，过夜贴壁后，加入梯度稀释的化合物，加入化合物 72h 后，加入 Cell Titer-Lumi (碧云天 C0068XL) 测量细胞中 ATP 的含量，评价细胞生长的情况，计算化合物抑制细胞生长的 IC_{50} 。

3D 活性检测：1200 个每孔的 PC3 细胞种植于 96 孔板，进行 3D 培养，加入梯度稀释的化合物 14 天后，测定细胞生长，与 DMSO 对照组相比，计算抑制百分率和 IC_{50} 。

本发明化合物对 PC3 细胞 2D/3D 抑制活性结果见下表 13。

表 13 本发明化合物对 PC3 细胞 2D/3D 抑制活性(IC_{50} , nM)

化合物	2D IC_{50}	3D IC_{50}	化合物	2D IC_{50}	3D IC_{50}	化合物	2D IC_{50}	3D IC_{50}
1	+	B	41	+	B	81	+	A
2	+	B	42	+	A	82	+	B
3	+	B	43	+	A	83	+	B
4	+	B	44	+	B	84	+	B
5	+	B	45	+	A	85	+	B
6	+	B	46	+	B	86	+	B
7	+	B	47	+	A	87	+	
8	+	B	48	+	B	88	+	B
9	+	B	49	+	A	89	>10000	0.84

10	+	A	50	+	B	90	>10000	0.80(4)*
11	+	B	51	+	B	91	+	A
12	+	A	52	+	A	92	>10000	0.83
13	+	B	53	+	B	93	+	A
14	+	A	54	+	B	94	+	A
15	+	A	55	+	A	95	+	A
16	+	B	56	+	B	96	+	A
17	+	B	57	+	A	97	+	A
18	+	B	58	+	B	98	+	A
19	>10000	1.88 (3)*	59	+	B	99	+	A
20	>10000	4.23	60	+	C	100	+	2.22
21	>10000	1.32 (2)*	61	+	B	101	+	4.86
22	+	A	62	+	A	102	+	A
23	+	3.71	63	+	B	103	+	A
24	+	B	64	+	B	104	+	A
25	+	A	65	+	C	105	+	A
26	+	B	66	+	C	106	+	A
27	+	B	67	+	B	107	+	A
28	+	3.34(2)*	68	+	B	108	+	A
29	+	B	69	+	B	109	+	A
30	+	B	70	+	A	110	+	A
31	+	B	71	+	B	111	+	1.78(2)*
32	+	B	72	+	A	112	+	0.66
33	+	B	73	+	B	113	+	1.58
34	+	41.3	74	+	B	114	+	A
35	+	C	75	+	B	115	+	67
36	+	B	76	+	B	116	+	A
37	+	B	77	+	B	117	+	A
38	+	B	78	+	B	BI853520	>10000	6.49(5)*
39	+	B	79	+	A	化合物 A	>10000	10.45
40	+	B	80	+	B	化合物 B	>10000	6.85

A 表示 $IC_{50} < 5 \text{ nM}$

B 表示 $5 \text{ nM} \leq IC_{50} \leq 50 \text{ nM}$

C 表示 $IC_{50} > 50 \text{ nM}$

+表示 $IC_{50} > 2000 \text{ nM}$

5 *标注的数值中，括号代表检测次数， IC_{50} 值为平均值。

从上表数据可知，本发明化合物对 PC3 2D 细胞基本无抑制活性，但对 PC3 3D 细胞具有很强的抑制活性，且部分化合物明显强于对照化合物 BI853520。

实施例 120 本发明化合物对 PC3 细胞贴壁抑制试验

10 8000/孔 PC3 细胞，加入化合物处理 4 小时后，计数贴壁细胞数。与 DMSO 组相比，计算化合物抑制百分比和 IC_{50} 。结果见下表 14。

表 14 本发明化合物对 PC-3 细胞贴壁抑制活性(IC_{50} , nM)

化合物	IC_{50}	化合物	IC_{50}	化合物	IC_{50}	化合物	IC_{50}	化合物	IC_{50}
BI853520	10.78	21	8.50	66	7.01	94	2.58	111	1.62
化合物 A	16.84	34	86	89	0.73	100	1.33	112	0.93
化合物 B	12.50	62	2.88	90	1.86	101	2.26	113	3.56
19	4.23	64	3.33	92	3.05	102	3.01	114	2.63

从上表数据可知，本发明部分化合物对 PC3 细胞贴壁抑制活性明显优于对照化合物 BI853520。

15

实施例 121 本发明化合物抑制 FAK Y397 磷酸化试验

8000/孔 PC3 细胞，加入化合物处理 3 小时后，运用特异性识别 FAK Y397 位点磷酸化的抗体，酶联免疫试验法（ELISA）检测细胞内 FAK Y397 位磷酸化的水平。与 DMSO 组相比，计算化合物抑制百分比和 IC_{50} 。

20

实施例 122 本发明化合物的体内药代动力学实验

选取 7 至 10 周龄的 CD-1 雌性小鼠，静脉和口服给药的剂量分别为 2 mg/kg 和 10 mg/kg。小鼠在给药前禁食至少 12 小时，给药 4 小时后恢复供食，整个实验期间自由饮水。

25

实验当天静脉组动物通过尾静脉单次注射给予相应化合物，给药体积为 10 mL/kg；口服组动物通过灌胃单次注射给予相应化合物，给药体积为 10mL/kg。在给药前称量动

物体重,根据体重计算给药体积。样品采集时间为:0.083、0.167、0.5、1、2、4、8 和 24h。每个时间点通过眼眶静脉丛采集大约 200uL 全血以及用于制备血浆,供高效液相色谱-串联质谱(LC-MS/MS)进行浓度测定。采用 Winnolin 药动学软件的非房室模型处理血浆浓度,使用线性对数梯形法计算药动学参数。小鼠体内 PK 性质评价结果见表 15。

表 15 本发明部分化合物的体内药代动力学评价结果

给药途径	药代动力学参数	化合物 19	化合物 20	化合物 89*	化合物 90*	BI853520
注射 (2 mg/kg)	V _{dss} (L/Kg)	3.95	4.99	5.58	5.34	5.03
	T _{1/2} (h)	2.50	3.46	4.41	3.08	3.62
	Cl (mL/min/Kg)	23.79	26.79	16.95	20.53	22.53
	AUC _{0-last} (h*ng/mL)	1400.88	622.19	983.39	811.61	1479.26
口服 (10 mg/kg)	C _{max} (ng/mL)	648	189.67	754.33	634.67	635.67
	T _{max} (h)	4	2	2	4	4
	T _{1/2} (h)	2.98	1.97	5.81	2.82	3.10
	AUC _{0-last} (h*ng/mL)	6689.72	933.77	9400.85	7459.78	7449.81
	F%	95.51	30.02	95.6	91.95	100.72

*备注：化合物 89 和 90 的注射组剂量为 1mg/kg

由上表数据可知化合物 19、化合物 89 和化合物 90 具有良好的口服生物利用度，口服吸收性质良好。在提高药物的药效、减少用药剂量和节省用药成本等方面都具有重要的意义。

实施例 123 本发明化合物在 MiaPaCa-2 模型的体内药效试验

雌性 BALB/c 裸鼠(6周, 18-22 g)由中国维通利华公司提供,并在检疫和适应一周后使用。所有动物饲养在 $23\pm2^{\circ}\text{C}$, 相对湿度 $50\pm5\%$ 的房间里,每天 08:00-20:00 人工照明,每小时换气 13-18 次。他们可以自由地获得标准的实验室饮食和水。

人胰腺癌 Mia PaCa-2 细胞用含 10%胎牛血清的 1640 于 37℃、5%CO₂ 培养箱中常规培养，传代后，待细胞达到所需量时，收集细胞。将 1×10⁷ 个 Mia PaCa-2 细胞注射入每只裸小鼠左侧背部，待肿瘤生长至 100-200mm³ 后，将动物随机分组开始给药。溶剂对照组每天两次灌胃 0.5% MC-Tween-80；化合物组每天一次灌胃化合物 0.5% MC-Tween-80 悬浮液。每周二、四测定肿瘤体积，测量小鼠体重，于给药第 21 天处死裸小鼠。

按照肿瘤生长抑制率 (TGI) = 1 - (给药组第 28 天肿瘤体积 - 给药组第一天肿瘤体积) / (对照组第 28 天给药体积 - 对照组第一天肿瘤体积), 评价化合物抑制肿瘤生长能力。根

据小鼠体重评价化合物的毒性。

分组如下：

- 1) 溶剂对照组；2) 对照化合物 BI853520 组；3) 对照化合物 B 组；4) 化合物 19 组；5) 化合物 89 组；6) 化合物 90 组；7) 化合物 111 组。

5 结果如下表 16 所示。

表 16 本发明部分化合物在 MiaPaCa-2 模型的体内药效

组别	化合物	剂量	给药周期	给药途径	TGI(%)	体重变化
1	溶剂对照组	--	QD(21 天)	PO	--	+18.9%
2	BI853520	25mg/kg	QD(21 天)	PO	73.51%	+6.48%
3	化合物 B	25mg/kg	QD(21 天)	PO	75.24%	+5.05%
4	化合物 19	25mg/kg	QD(21 天)	PO	80.54%	+1.86%
5	化合物 89	25mg/kg	QD(21 天)	PO	91.42%	+1.26%
6	化合物 90	25mg/kg	QD(21 天)	PO	83.72%	+3.67%
7	化合物 111	25mg/kg	QD(21 天)	PO	82.32%	+6.08%

由上述体内实验结果可知，本发明的化合物对人胰腺癌 MiaPaCa-2 模型的肿瘤生长具有明显的抑制作用，与对照化合物比较也有明显的优势。且所有化合物都表现出良好的毒性耐受性。

10

实施例 124 本发明化合物在 PC-3 模型的体内药效试验

雌性 BALB/c 裸鼠(6 周，18-22 g)由中国维通利华公司提供，并在检疫和适应一周后使用。所有动物饲养在 23±2℃，相对湿度 50±5% 的房间里，每天 08:00 - 20:00 人工照明，每小时换气 13-18 次。他们可以自由地获得标准的实验室饮食和水。

15

人前列腺癌 PC3 细胞用含 10%胎牛血清的 1640 于 37℃、5%CO2 培养箱中常规培养，传代后，待细胞达到所需量时，收集细胞。 将 1×10⁷ 个 PC3 细胞注射入每只裸小鼠左侧背部，待肿瘤生长至 100-200mm³ 后，将动物随机分组开始给药。溶剂对照组每天两次灌胃 0.5% MC-Tween-80；化合物组每天一次灌胃化合物 0.5% MC-Tween-80 悬浮液。每周二、四测定肿瘤体积，测量小鼠体重，于给药第 21 天处死裸小鼠。

20

按照肿瘤生长抑制率 (TGI) = 1 - (给药组第 28 天肿瘤体积 - 给药组第一天肿瘤体积) / (对照组第 28 天给药体积 - 对照组第一天肿瘤体积)，评价化合物抑制肿瘤生长能力。根据小鼠体重评价化合物的毒性。

分组如下：

1) 溶剂对照组; 2) 对照化合物 BI853520 组; 3) 化合物 89 组; 4) 化合物 90 组; 5) 化合物 111 组。

结果如下表 17 所示。

表 17 本发明部分化合物在 PC-3 模型的体内药效

组别	化合物	剂量	给药周期	给药途径	TGI(%)	体重变化
1	溶剂对照组	--	QD(21 天)	PO	--	-0.2%
2	BI853520	25mg/kg	QD(21 天)	PO	74.48%	-2.3%
3	化合物 89	25mg/kg	QD(21 天)	PO	88.52%	-1.2%
4	化合物 90	25mg/kg	QD(21 天)	PO	81.65%	-0.5%
5	化合物 111	25mg/kg	QD(21 天)	PO	87.4%	-1.4%

由上述体内实验结果可知, 本发明的化合物对人前列腺癌 PC-3 模型的肿瘤生长具有明显的抑制作用, 与对照化合物比较也有明显的优势。且所有化合物都表现出良好的毒性耐受性。

实施例 125 本发明化合物在 MC38 模型的体内药效实验

雌性 BALB/c 裸鼠(6 周, 18-22 g)由中国维通利华公司提供, 并在检疫和适应一周后使用。所有动物饲养在 23±2℃, 相对湿度 50±5% 的房间里, 每天 08:00 - 20:00 人工照明, 每小时换气 13-18 次。他们可以自由地获得标准的实验室饮食和水。

小鼠结肠癌 MC38 细胞用含 10%胎牛血清的 1640 于 37℃、5%CO2 培养箱中常规培养, 传代后, 待细胞达到所需量时, 收集细胞。在 BALB/c 小鼠右侧皮下注射 1×10⁶ 个 MC38 细胞成瘤, 待肿瘤生长至 100mm³ 左右后, 将动物随机分为溶剂对照组、受试化合物单药组、受试化合物+PD-1 联用组、PD-1 单药 (购自 Bio xCELL) 组后开始给药。在给药后第 3, 7, 10, 14, 17 和 21 天用卡尺测量肿瘤体积。

按照肿瘤生长抑制率 (TGI) = 1 - (给药组第 28 天肿瘤体积 - 给药组第一天肿瘤体积) / (对照组第 28 天给药体积 - 对照组第一天肿瘤体积), 评价化合物抑制肿瘤生长能力。根据小鼠体重和状态评价化合物的毒性。

分组如下:

1) 溶剂对照组; 2) 对照化合物 BI853520 组; 3) PD-1 单抗组; 4) 化合物 89 组; 5) 化合物 90 组; 6) 化合物 111 组; 7) 对照化合物 BI853520+PD-1 单抗组; 8) 化合物 89 组+PD-1 单抗组; 9) 化合物 90 组+PD-1 单抗组; 10) 化合物 111 组+PD-1 单抗组。

结果如下表 18 所示。

表 18 本发明部分化合物在 MC38 模型的体内药效

组别	化合物	剂量	给药周期	给药途径	TGI(%)	体重变化
1	溶剂对照组	--	QD(21 天)	PO	--	+30.81%
2	BI853520	50mg/kg	QD(21 天)	PO	52.64%	+18.74%
3	PD-1 单抗	1.5mg/kg	QW(21 天)	IV	65.49%	+20.53%
4	化合物 89	50mg/kg	QD(21 天)	PO	42.58%	+18.47%
5	化合物 90	50mg/kg	QD(21 天)	PO	59.02%	+13.54%
6	化合物 111	50mg/kg	QD(21 天)	PO	47.67%	+21.07%
7	BI853520 +PD-1 单抗	50mg/kg +1.5mg/kg	QD(21 天) +QW(21 天)	PO +IV	70.50%	+18.66%
8	化合物 89 +PD-1 单抗	50mg/kg +1.5mg/kg	QD(21 天) +QW(21 天)	PO +IV	77.94%	+17.34%
9	化合物 90 +PD-1 单抗	50mg/kg +1.5mg/kg	QD(21 天) +QW(21 天)	PO +IV	83.43%	+9.50%
10	化合物 111 +PD-1 单抗	50mg/kg +1.5mg/kg	QD(21 天) +QW(21 天)	PO +IV	78.59%	+16.78%

由上述体内实验结果可知，本发明的化合物与 PD-1 单抗联用对小鼠结肠癌 MC-38 模型的肿瘤生长具有较好的抑制作用，而对照化合物在该模型上联用效果不明显。且所有化合物都表现出良好的毒性耐受性。

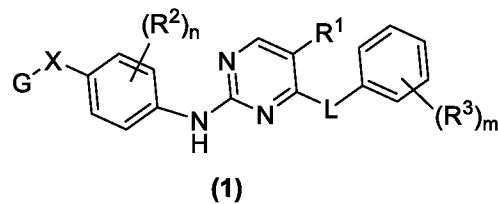
5

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。

10

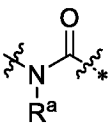
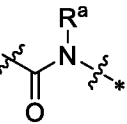
权利要求

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



通式(1)中:

L 选自-CH₂-、-O-或-S-;

X 选自化学键、、 或 , *表示与苯环相连;

G 选自(9-18 元)杂环烷基、(C9-C18)环烷基或(9-18 元)杂芳基, 其中所述(9-18 元)杂环烷基、(C9-C18)环烷基或(9-18 元)杂芳基可各自独立任选被 1, 2, 3 或 4 个 R^c 取代;

R¹ 选自-H、-D、卤素、羟基、氨基、氰基、硝基、-OR^a、-NR^aR^b、-C(O)R^a、-CO₂R^a、-CONR^aR^b、(C1-C8)烷基、(C1-C8)烷氧基、(C1-C8)卤代烷基、(C2-C8)烯基、(C2-C8)炔基、(C3-C14)环烷基、(3-14 元)杂环烷基、(C6-C14)芳基或(5-14 元)杂芳基, 其中所述(C1-C8)烷基、(C1-C8)烷氧基、(C1-C8)卤代烷基、(C2-C8)烯基、(C2-C8)炔基、(C3-C14)环烷基、(3-14 元)杂环烷基、(C6-C14)芳基或(5-14 元)杂芳基可各自独立任选被 1, 2, 3 或 4 个 R^c 取代;

R² 选自-H、-D、卤素、羟基、氨基、氰基、硝基、-OR^a、-NR^aR^b、(C1-C8)烷基、(C1-C8)烷氧基、(C1-C8)卤代烷基、(C2-C8)烯基、(C2-C8)炔基、(C3-C14)环烷基、(3-14 元)杂环烷基、(C6-C14)芳基或(5-14 元)杂芳基, 其中所述(C1-C8)烷基、(C1-C8)烷氧基、(C1-C8)卤代烷基、(C2-C8)烯基、(C2-C8)炔基、(C3-C14)环烷基、(3-14 元)杂环烷基、(C6-C14)芳基或(5-14 元)杂芳基可各自独立任选被 1, 2, 3 或 4 个 R^c 取代;

R³ 选自-H、-D、卤素、羟基、氨基、氰基、硝基、-OR^{3a}、-NR^{3a}R^{3b}、-C(O)R^{3a}、-CO₂R^{3a}、-S(O)_pR^{3a}、-S(O)_pNR^{3a}R^{3b}、-CONR^{3a}R^{3b}、-C(=NR^{3a})-NR^{3b}R^{3c}、-NR^{3a}COR^{3b}、-NR^{3a}CONR^{3b}R^{3c}、-NR^{3a}CO₂R^{3b}、-NR^{3a}S(O)_pNR^{3b}R^{3c}、-NR^{3a}S(O)_pR^{3b}、(C1-C8)烷基、(C1-C8)烷氧基、(C1-C8)卤代烷基、(C2-C8)烯基、(C2-C8)炔基、(C3-C14)环烷基、(3-14 元)杂环烷基、(C6-C14)芳基、(5-14 元)杂芳基、-(C1-C8)亚烷基-(C1-C8)烷氧基、-(C1-C8)亚烷基-(C3-C14)环烷基、-(C1-C8)亚烷基-(3-14 元)杂环烷基、-(C1-C8)亚烷基-(C6-C14)芳基、-(C1-C8)亚烷基-(5-14 元)杂芳基; 或连接在二个相邻碳原子上的两个 R³ 与其相连的二个相邻碳原子共同

组成一个(C4-C7)的部分不饱和环烷基或(4-7 元)部分不饱和杂环烷基, 其中所述(C4-C7)的部分不饱和环烷基或(4-7 元)部分不饱和杂环烷基可各自独立任选被 1, 2, 3, 4 或 5 个 R^c 取代;

- R^a 和 R^b 各自独立为-H、-D、卤素、羟基、氨基、氰基、硝基、(C1-C8)烷基、(C1-C8)烷氧基、(C1-C8)卤代烷基、(C2-C8)烯基、(C2-C8)炔基、(C3-C14)环烷基、(3-14 元)杂环烷基、(C6-C14)芳基、(5-14 元)杂芳基、-(C1-C8)亚烷基-(C3-C14)环烷基、-(C1-C8)亚烷基-(3-14 元)杂环烷基、-(C1-C8)亚烷基-(C6-C14)芳基、-(C1-C8)亚烷基-(5-14 元)杂芳基, 其中所述(C1-C8)烷基、(C1-C8)烷氧基、(C1-C8)卤代烷基、(C2-C8)烯基、(C2-C8)炔基、(C3-C14)环烷基、(3-14 元)杂环烷基、(C6-C14)芳基、(5-14 元)杂芳基、-(C1-C8)亚烷基-(C3-C14)环烷基、-(C1-C8)亚烷基-(3-14 元)杂环烷基、-(C1-C8)亚烷基-(C6-C14)芳基、-(C1-C8)亚烷基-(5-14 元)杂芳基可各自独立任选被 1, 2, 3 或 4 个 R^c 取代;

- R^c 为-H、-D、卤素、羟基、氨基、氰基、硝基、 $-OR^{xa}$ 、 $-NR^{xa}R^{xb}$ 、 $-(CH_2)_mOR^{xa}$ 、 $-(CH_2)_mNR^{xa}R^{xb}$ 、 $-C(O)R^{xa}$ 、 $-CO_2R^{xa}$ 、 $-S(O)_pR^{xa}$ 、 $-S(O)_pNR^{xa}R^{xb}$ 、 $-CONR^{xa}R^{xb}$ 、 $-C(=NR^{xa})-NR^{xb}R^{xc}$ 、 $-NR^{xa}COR^{xb}$ 、 $-NR^{xa}CONR^{xb}R^{xc}$ 、 $-NR^{xa}CO_2R^{xb}$ 、 $-NR^{xa}S(O)_pNR^{xb}R^{xc}$ 、 $-NR^{xa}S(O)_pR^{xb}$ 、(C1-C8)烷基、(C1-C8)烷氧基、(C1-C8)卤代烷基、(C2-C8)烯基、(C2-C8)炔基、(C3-C14)环烷基、(3-14 元)杂环烷基、(C6-C14)芳基、(5-14 元)杂芳基、-(C1-C8)亚烷基-(C1-C8)烷氧基、-(C1-C8)亚烷基-(C3-C14)环烷基、-(C1-C8)亚烷基-(3-14 元)杂环烷基、-(C1-C8)亚烷基-(C6-C14)芳基、-(C1-C8)亚烷基-(5-14 元)杂芳基; 或当 2 个 R^c 连接在同一个原子上时, 2 个 R^c 可以形成一个氧代基;

- R^{xa} 、 R^{xb} 和 R^{xc} 各自独立为-H、(C1-C8)烷基、(C1-C8)烷氧基、(C1-C8)卤代烷基、(C2-C8)烯基、(C2-C8)炔基、(C3-C14)环烷基、(3-14 元)杂环烷基、(C6-C14)芳基、(5-14 元)杂芳基、-(C1-C8)亚烷基-(C3-C14)环烷基、-(C1-C8)亚烷基-(3-14 元)杂环烷基、-(C1-C8)亚烷基-(C6-C14)芳基、-(C1-C8)亚烷基-(5-14 元)杂芳基;

- R^{3a} 、 R^{3b} 和 R^{3c} 各自独立地为-H、(C1-C8)烷基、(C1-C8)烷氧基、(C1-C8)卤代烷基、(C2-C8)烯基、(C2-C8)炔基、(C3-C14)环烷基、(3-14 元)杂环烷基、(C6-C14)芳基、(5-14 元)杂芳基、-(C1-C8)亚烷基-(C3-C14)环烷基、-(C1-C8)亚烷基-(3-14 元)杂环烷基、-(C1-C8)亚烷基-(C6-C14)芳基、-(C1-C8)亚烷基-(5-14 元)杂芳基;

p 为 0、1 或 2 的整数;

m 为 0、1、2 或 3 的整数;

- n 为 0、1、2 或 3 的整数。

2. 如权利要求 1 所述的通式(1)所示的化合物、其各异构体、各晶型、药学上可接受的盐、

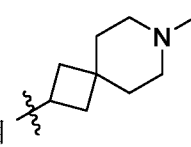
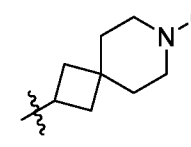
水合物或溶剂合物，其中所述通式(1)中，L 为-CH₂-或-O-；L 优选为-O-。

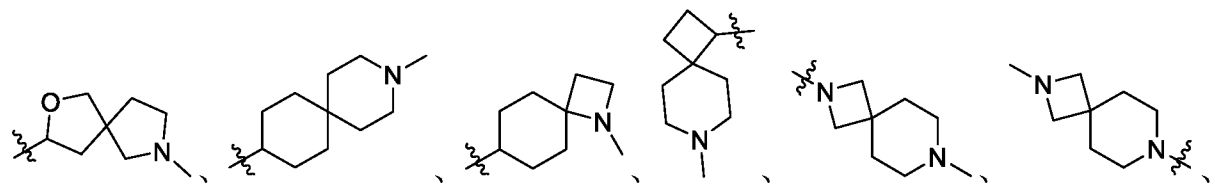
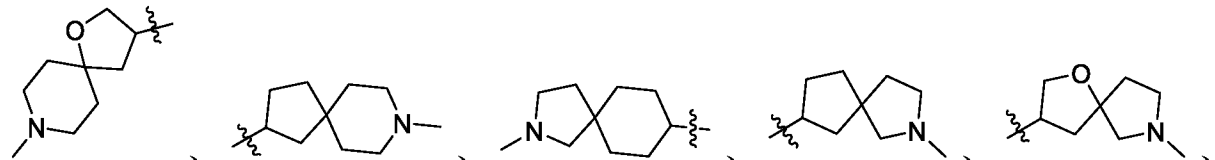
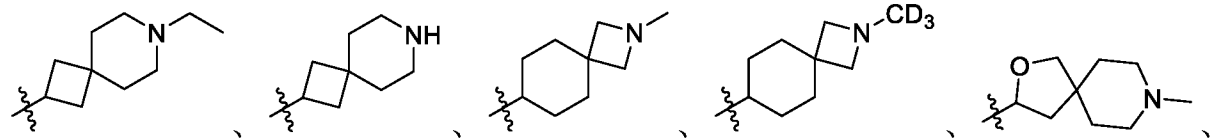
3. 如权利要求 1 或 2 所述的通式(1)所示的化合物、其各异构体、各晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物，其中所述通式(1)中，G 为(9-15 元)杂环烷基，其中所述(9-15 元)杂环烷基可任选被 1, 2, 3 或 4 个以下基团取代：-H、-D、-F、-Cl、-Br、-I、-OH、-NH₂、-CN、-NO₂、-OCH₃、-NHCH₃、-N(CH₃)₂、-C(O)NH₂、-OCH₂CH₃、-OCF₃、-CH₃、-CD₃、-CH₂CH₃、-CH₂F、-CHF₂、、、或-CF₃；或连接在同一个原子上的两个取代基可以形成一个氧代基。

4. 如权利要求 3 所述的通式(1)所示的化合物、其各异构体、各晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物，其中所述通式(1)中，G 为(9-12 元)杂环烷基，其中所述(9-12 元)杂环烷基可任选被 1, 2, 3 或 4 个以下基团取代：-H、-D、-CH₃、-CD₃、-CH₂CH₃、、、或-OCH₃；优选为-H 或-CH₃ 取代；或连接在同一个原子上的两个取代基可以形成一个氧代基；优选，G 为(9-11 元)杂环螺环烷基。

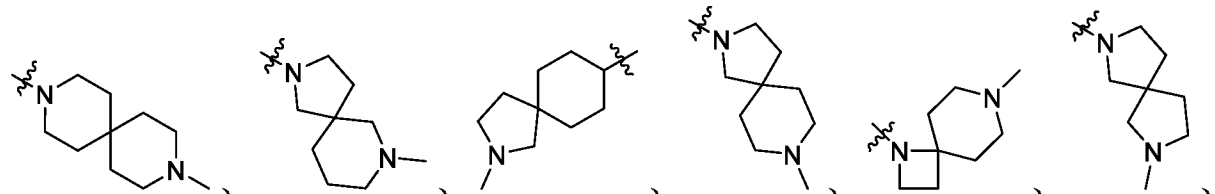
15

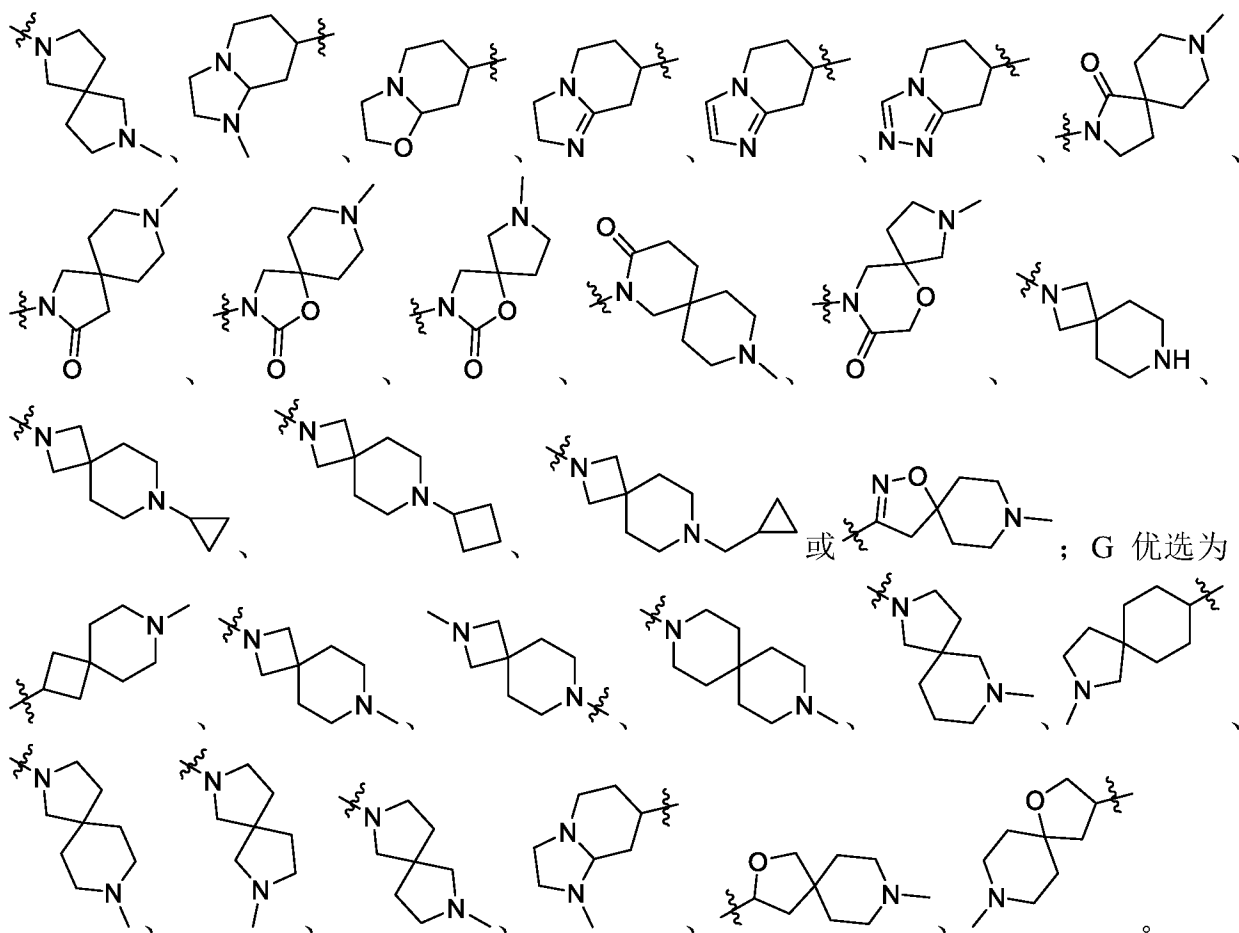
5. 如权利要求 4 所述的通式(1)所示的化合物、其各异构体、各晶型、药学上可接受的盐、

水合物或溶剂合物，其中所述通式(1)中，G 选自 、、

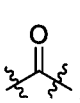
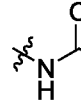
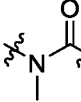
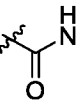
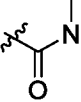
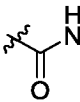
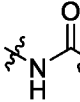


20





6. 如权利要求 1-5 中任一项所述的通式(1)所示的化合物、其各异构体、各晶型、药学上

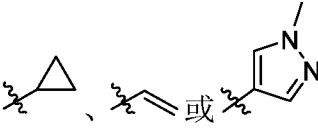
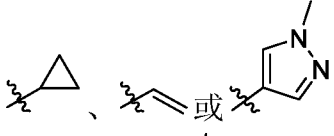
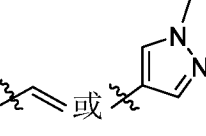
可接受的盐、水合物或溶剂合物，其中所述通式(1)中，X 选自化学键、、、、 或 ；X 优选自化学键、、 或 ；X

10 更优选自化学键、 或 ；X 更优选为 ；X 更优选为 ；X 更优选为化学键；其中*表示与苯环相连。

7. 如权利要求 1-6 中任一项所述的通式(1)所示的化合物、其各异构体、各晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物，其中所述通式(1)中，R¹ 选自-H、-D、-F、-Cl、-Br、-

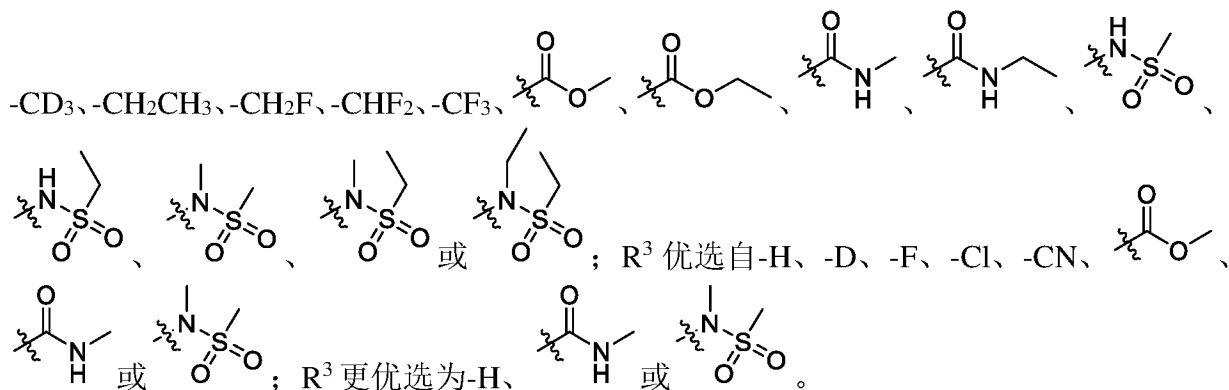
15 I、-OH、-NH₂、-CN、-NO₂、-OCH₃、-NHCH₃、-N(CH₃)₂、-C(O)NH₂、-OCH₂CH₃、-OCF₃、-CH₃、-CD₃、-CH₂CH₃、-CH₂F、-CHF₂或-CF₃；R¹ 优选为-F、-Cl、-Br、-CN、-NO₂、-CF₃或-C(O)NH₂；R¹ 更优选为-CF₃；R¹ 更优选为-Cl、-Br、-CN 或-NO₂。

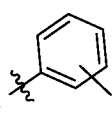
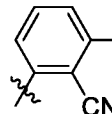
8. 如权利要求 1-7 中任一项所述的通式(1)所示的化合物、其各异构体、各晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其中所述通式(1)中, R^2 为-H、-D、-F、-Cl、-Br、-I、-OH、-NH₂、-CN、-NO₂、-OCF₃、-NHCH₃、-N(CH₃)₂、-NHCH₂CH₃、-N(CH₂CH₃)₂、(C1-C3)烷基、(C1-C3)烷氧基、(C1-C3)卤代烷基、(C2-C4)烯基、(C2-C4)炔基、(C3-C6)环烷基、(3-6 元)杂环烷基、(C6-C10)芳基或(5-10 元)杂芳基, 其中所述(C1-C3)烷基、(C1-C3)烷氧基、(C1-C3)卤代烷基、(C2-C4)烯基、(C2-C4)炔基、(C3-C6)环烷基、(3-6 元)杂环烷基、(C6-C10)芳基或(5-10 元)杂芳基可各自独立任选被 1, 2, 3 或 4 个以下基团取代: -H、-D、-F、-Cl、-Br、-I、-OH、-NH₂、-CN、-NO₂、-OCH₃、-NHCH₃、-N(CH₃)₂、-C(O)NH₂、-OCH₂CH₃、-OCF₃、-CH₃、-CD₃、-CH₂CH₃、-CH₂F、-CHF₂ 或-CF₃。

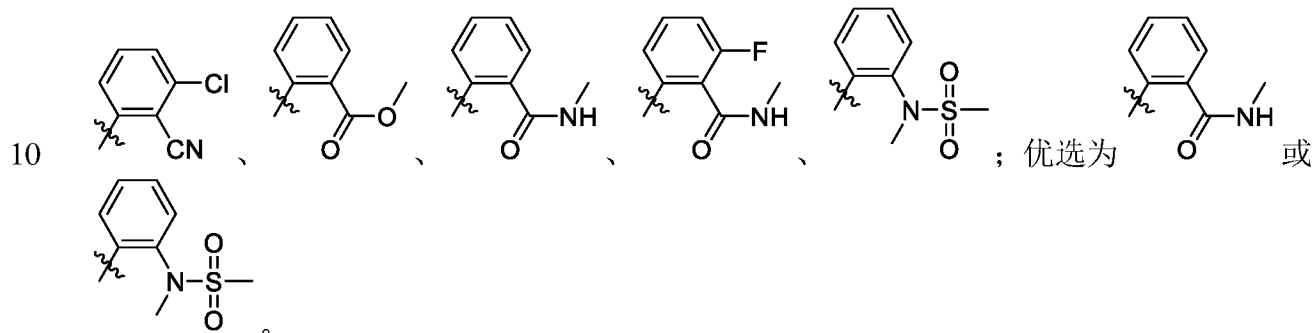
9. 如权利要求 8 所述的通式(1)所示的化合物、其各异构体、各晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其中所述通式(1)中, R^2 选自-H、-D、-F、-Cl、-Br、-I、-OH、-NH₂、-CN、-NO₂、-OCH₃、-NHCH₃、-N(CH₃)₂、-C(O)NH₂、-OCH₂CH₃、-OCF₃、-CH₃、-CD₃、-CH₂CH₃、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、; R^2 优选为-D、-F、-Cl、-OCH₃、-OCF₃、-CH₃、-CD₃、-CH₂CH₃、-CF₃、和 n 为 1 或 2; R^2 更优选为-F、-Cl、-OCH₃、-OCF₃、-CH₂CH₃、和 n 为 1 或 2; R^2 更优选为-F、-Cl 或-OCH₃ 和 n 为 1 或 2; R^2 更优选为-F 或-OCH₃ 和 n 为 1 或 2。

10. 如权利要求 1-9 中任一项所述的通式(1)所示的化合物、其各异构体、各晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其中所述通式(1)中, R^3 选自-H、-D、卤素、羟基、氨基、氰基、硝基、-OR^{3a}、-NR^{3a}R^{3b}、-C(O)R^{3a}、-CO₂R^{3a}、-S(O)_pR^{3a}、-S(O)_pNR^{3a}R^{3b}、-CONR^{3a}R^{3b}、-C(=NR^{3a})-NR^{3b}R^{3c}、-NR^{3a}COR^{3b}、-NR^{3a}CONR^{3b}R^{3c}、-NR^{3a}CO₂R^{3b}、-NR^{3a}S(O)_pNR^{3b}R^{3c}、-NR^{3a}S(O)_pR^{3b}、(C1-C6)烷基、(C1-C6)烷氧基、(C1-C6)卤代烷基、(C2-C6)烯基、(C2-C6)炔基、(C3-C10)环烷基、(3-10 元)杂环烷基、(C6-C10)芳基、(5-10 元)杂芳基、-(C1-C3)亚烷基-(C1-C6)烷氧基、-(C1-C3)亚烷基-(C3-C10)环烷基、-(C1-C3)亚烷基-(3-10 元)杂环烷基、-(C1-C3)亚烷基-(C6-C10)芳基或-(C1-C3)亚烷基-(5-10 元)杂芳基。

11. 如权利要求 10 所述的通式(1)所示的化合物、其各异构体、各晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其中所述通式(1)中, R^3 选自-H、-D、-F、-Cl、-Br、-I、-OH、-NH₂、-CN、-NO₂、-OCH₃、-NHCH₃、-N(CH₃)₂、-C(O)NH₂、-OCH₂CH₃、-OCF₃、-CH₃、



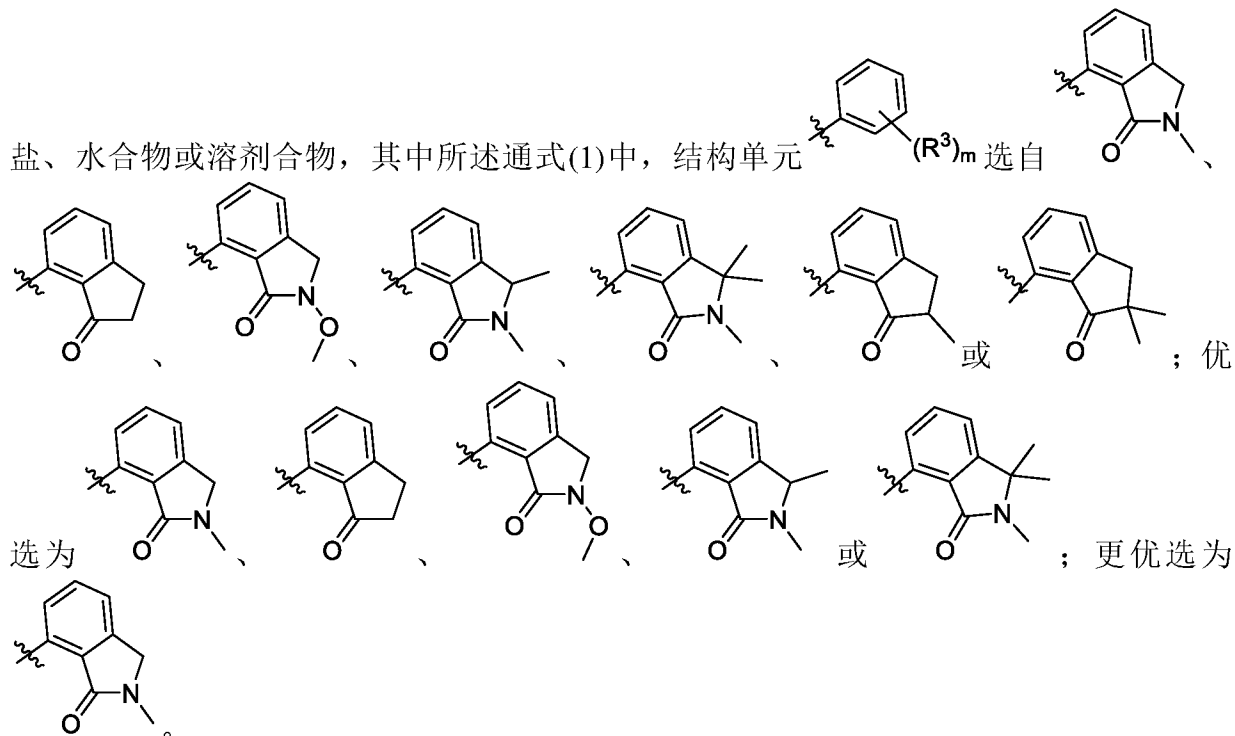
12. 如权利要求 11 所述的通式(1)所示的化合物、其各异构体、各晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其中所述通式(1)中, 结构单元选自、



13. 如权利要求 1-9 中任一项所述的通式(1)所示的化合物、其各异构体、各晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其中所述通式(1)中, 连接在二个相邻碳原子上的两个 R^3 与其相连的二个相邻碳原子共同组成一个(C4-C7)的部分不饱和环烷基或(4-7 元)部分不饱和杂环烷基, 其中所述的(C4-C7)的部分不饱和环烷基或(4-7 元)部分不饱和杂环烷基可各自独立任选被 1, 2, 3, 4 或 5 个-H、-D、-CH₃、-CD₃、-CH₂CH₃或-OCH₃取代, 优选被-H、-CH₃或-OCH₃取代; 或连接在同一个原子上的两个取代基可以形成一个氧代基; 优选, 连接在二个相邻碳原子上的两个 R^3 与其相连的二个相邻碳原子共同组成一个(C5)的部分不饱和环烷基或(5 元)部分不饱和杂环烷基, 其中所述的(C5)的部分不饱和环烷基或(5 元)部分不饱和杂环烷基可各自独立任选被 1, 2 或 3 个-D、-CH₃、-CD₃、-CH₂CH₃或-OCH₃取代, 取代基优选为 1, 2 或 3 个-CH₃或-OCH₃; 更优选, 连接在二个相邻碳原子上的两个 R^3 与其相连的二个相邻碳原子共同组成一个有 1 个氧代基取代的(C5)的部分

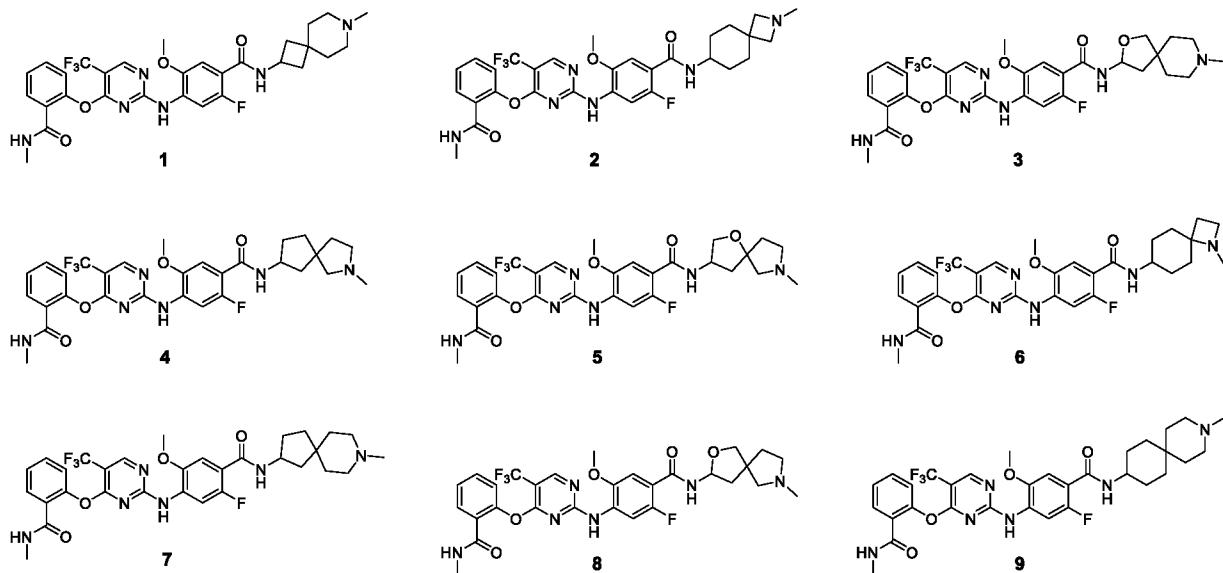
不饱和环烷基或 1 个氧代基取代的(5 元)部分不饱和杂环烷基, 其中所述的 1 个氧代基取代的(C5)的部分不饱和环烷基或 1 个氧代基取代的(5 元)部分不饱和杂环烷基可各自独立任选被 1, 2 或 3 个-CH₃ 或-OCH₃ 取代。

- 5 14. 如权利要求 13 所述的通式(1)所示的化合物、其各异构体、各晶型、药学上可接受的

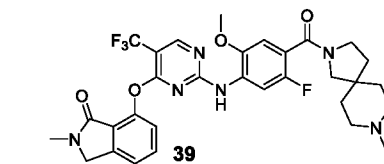
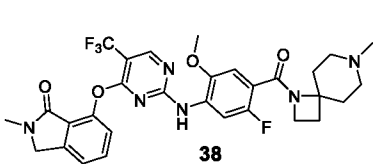
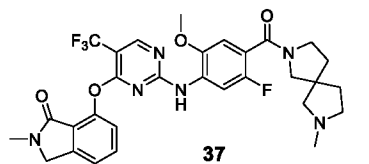
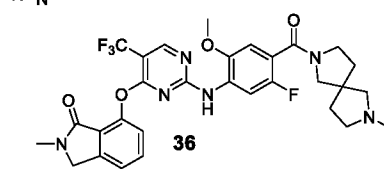
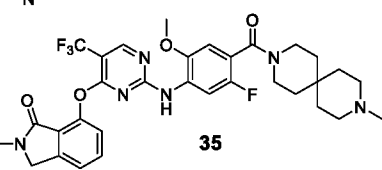
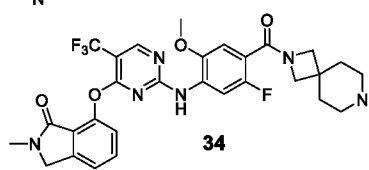
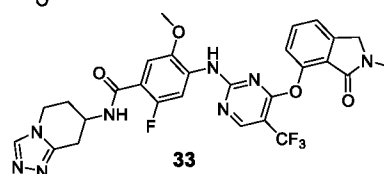
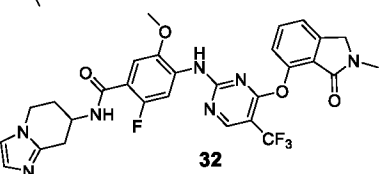
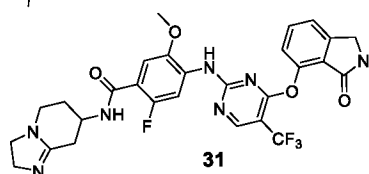
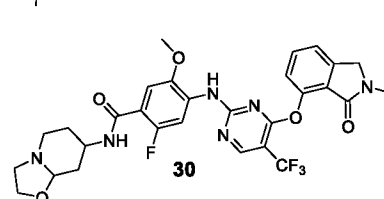
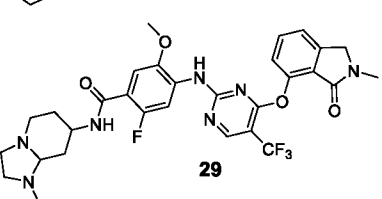
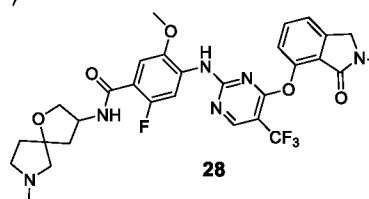
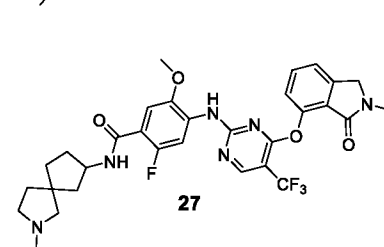
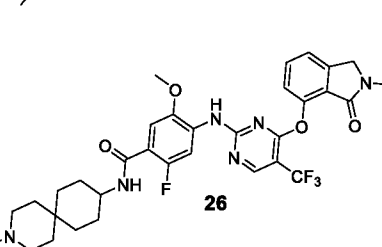
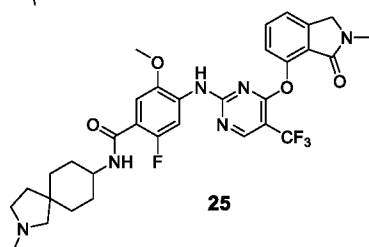
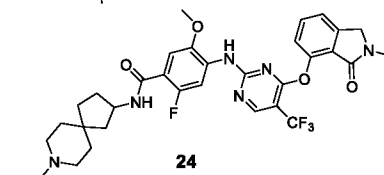
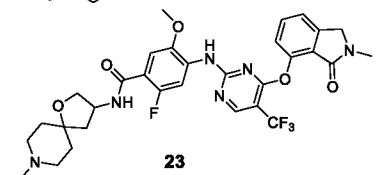
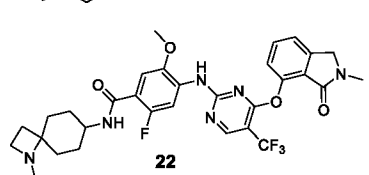
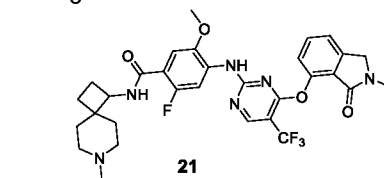
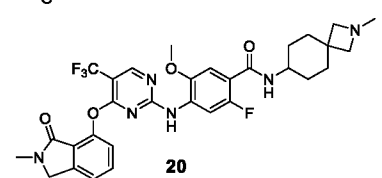
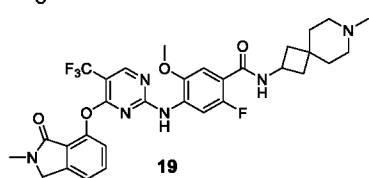
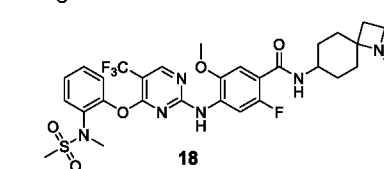
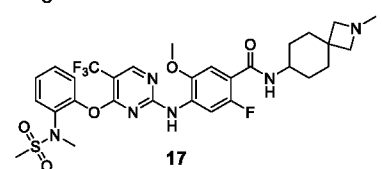
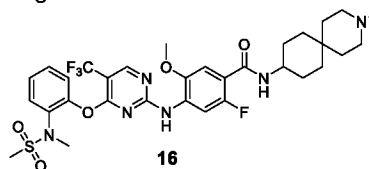
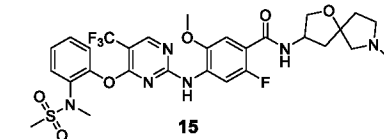
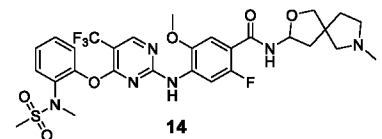
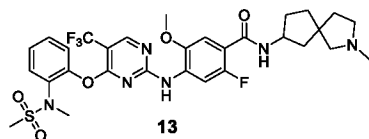
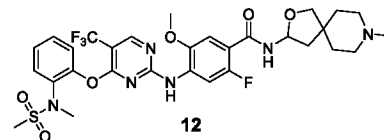
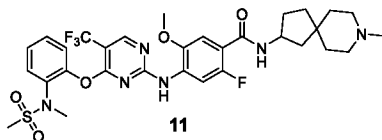
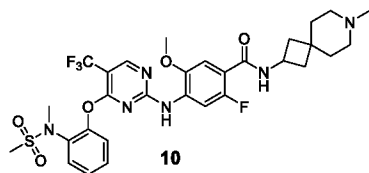


10

15. 权利要求 1-14 中任一项所述的通式(1)所示的化合物、其各异构体、各晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其中所述化合物具有以下结构之一:

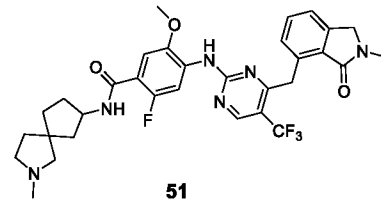
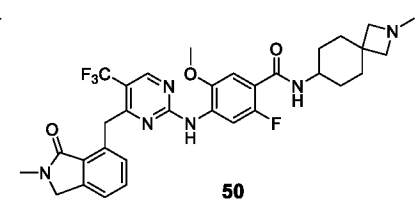
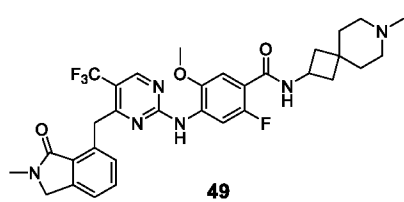
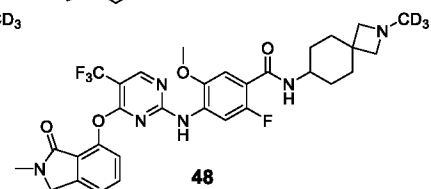
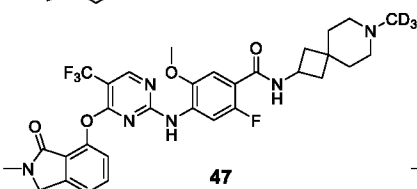
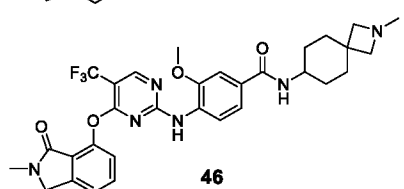
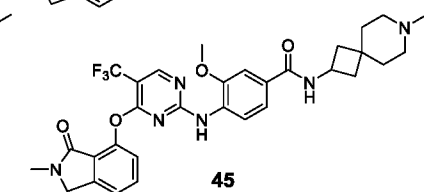
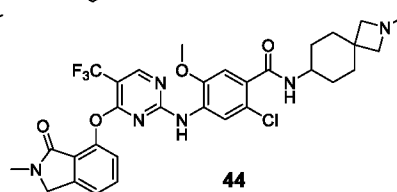
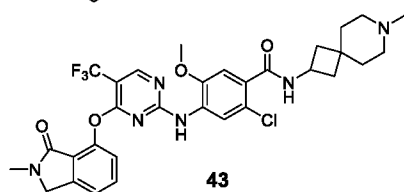
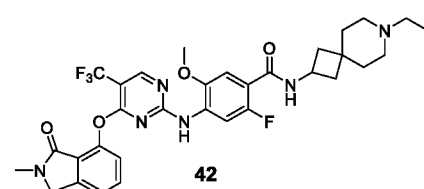
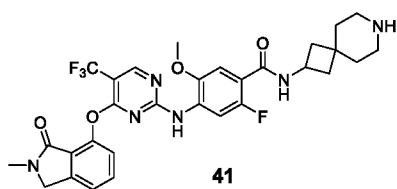
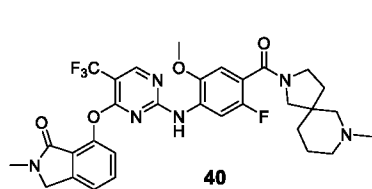


15

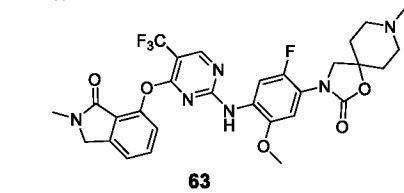
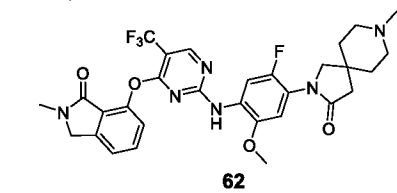
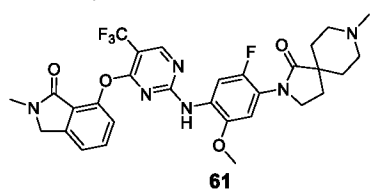
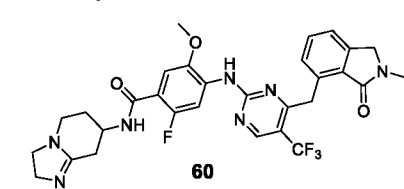
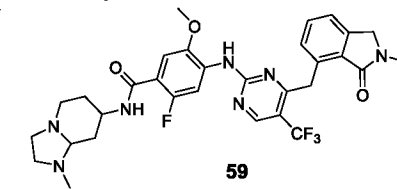
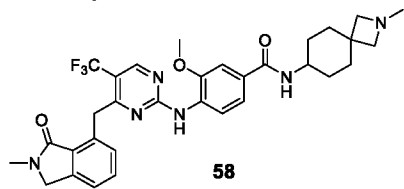
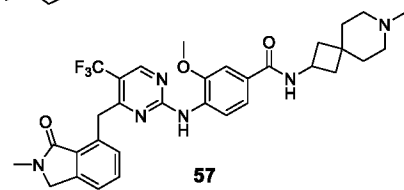
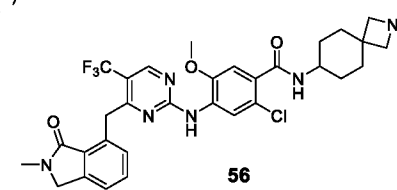
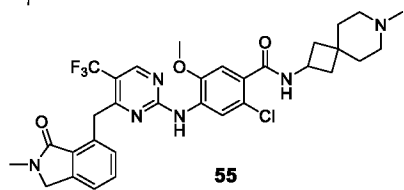
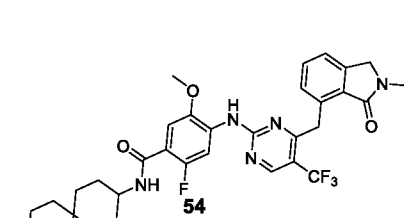
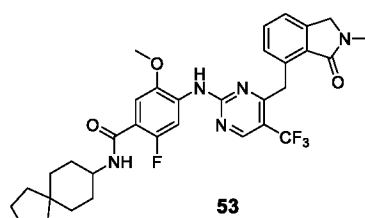
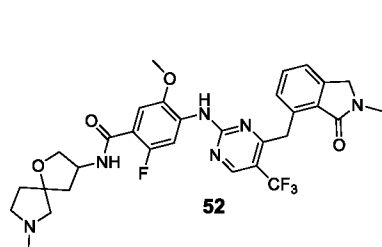


5

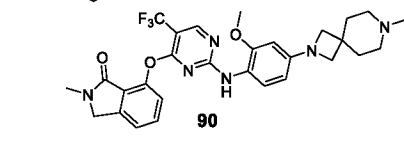
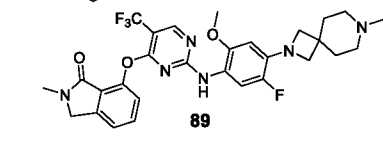
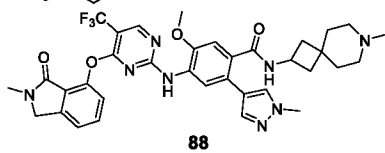
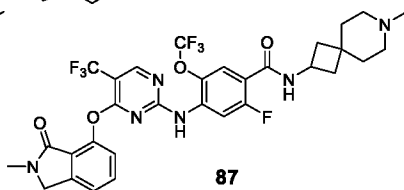
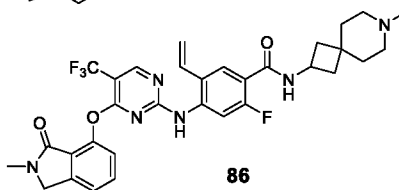
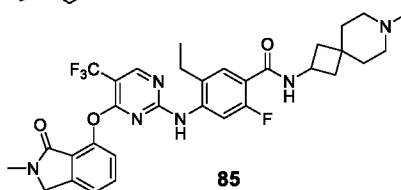
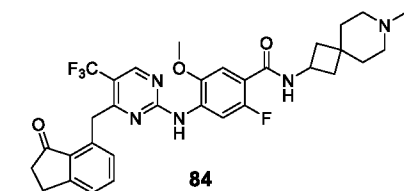
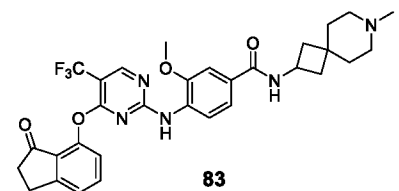
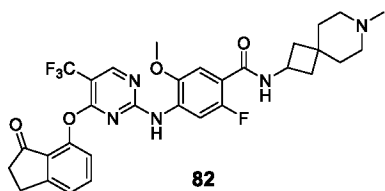
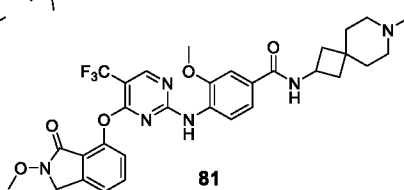
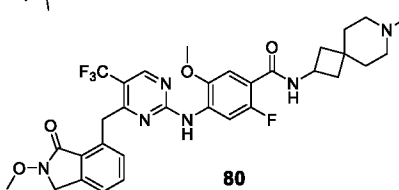
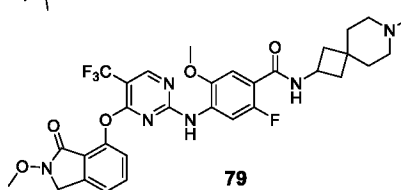
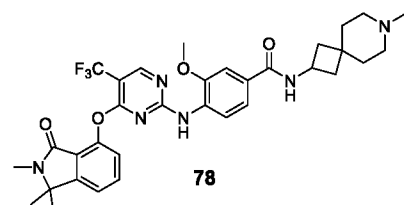
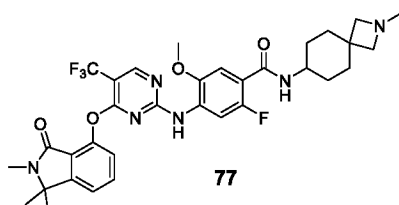
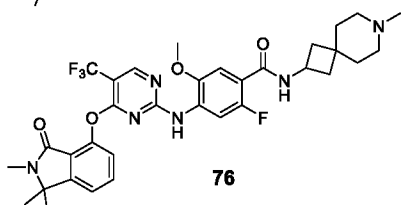
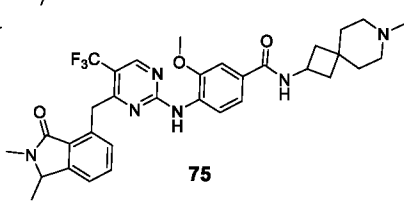
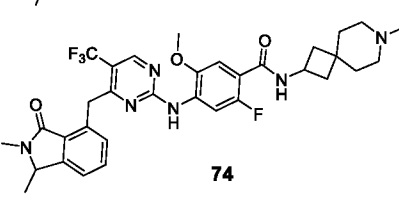
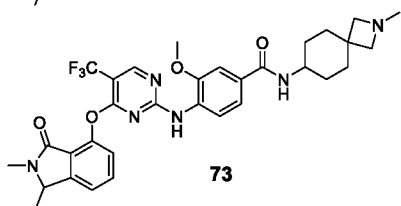
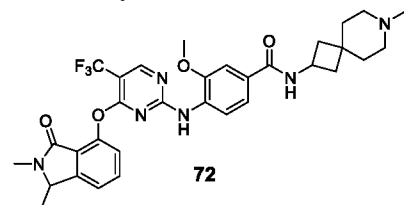
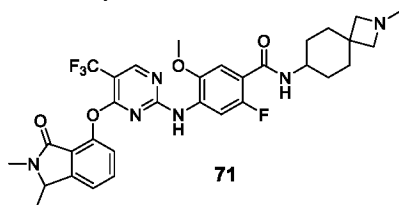
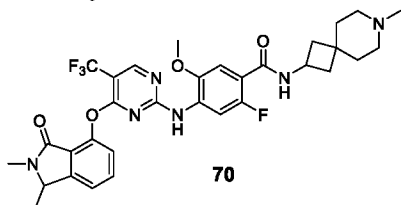
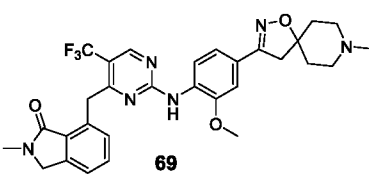
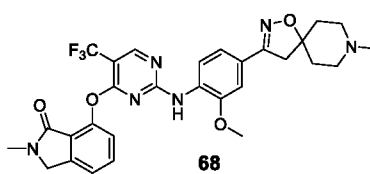
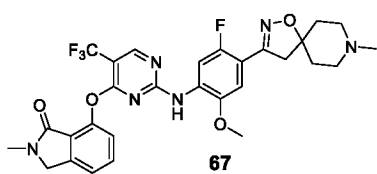
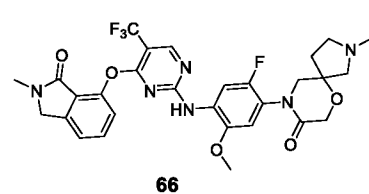
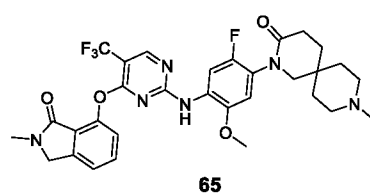
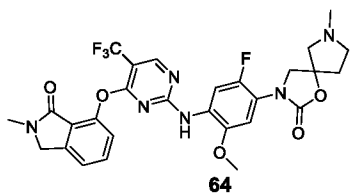
10



5

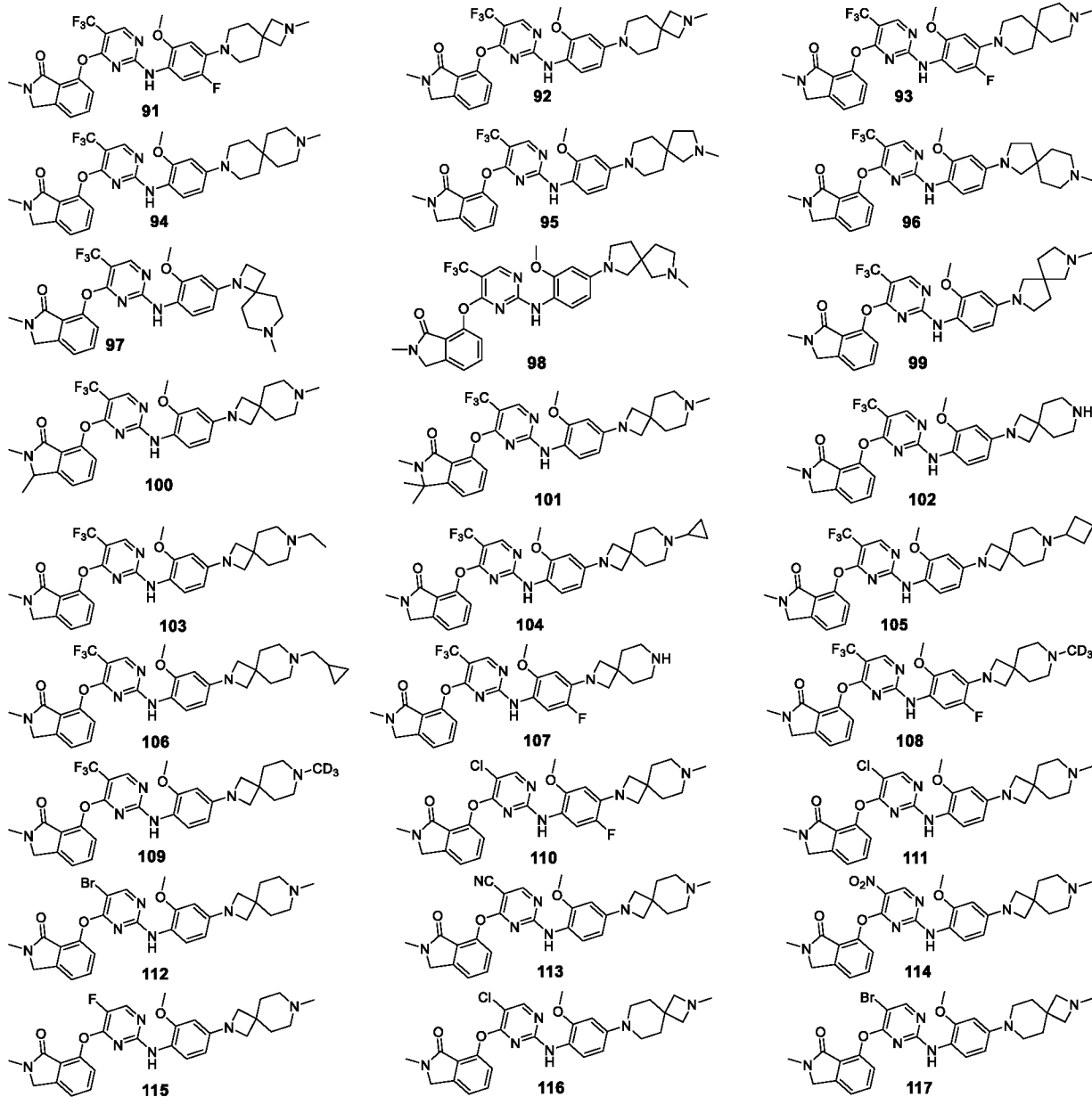


10



5

10



16. 一种药物组合物, 其特征在于, 其含有药学上可接受的赋形剂或载体, 以及如权利要求 1-15 中任一项所述的通式(1)所示的化合物、其各异构体、各晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物作为活性成分。

17. 一种如权利要求 1-15 中任一项所述的通式(1)所示的化合物、其各异构体、各晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物或如权利要求 16 所述的药物组合物在制备治疗 FAK 激酶相关疾病药物中的用途。

18. 如权利要求 17 所述的用途, 其中所述的 FAK 激酶相关疾病是癌症, 所述癌症是血液

癌和实体瘤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2022/138955

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D403/12(2006.01);A61K31/506(2006.01);A61P35/00(2006.01);

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,A61K,A61P

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

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

CNPAT, WPI, CNKI, STN: 癌症, 肿瘤, 粘着斑激酶, 嘧啶, 螺, FAK, PTK2, pyrimidine, spiro, kinase, cancer, tumor, 微境生物, 结构检索, structural search

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 102292322 A (BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH) 21 December 2011 (2011-12-21) claims 1-14, and description, paragraphs 5-9 and 58-67	1-18
X	WO 2009017838 A2 (EXELIXIS, INC. et al.) 05 February 2009 (2009-02-05) claims 1 and 18-19, and description, paragraph 102	1-18
X	WO 2008092199 A1 (CYTOPIA RESEARCH PTY LTD. et al.) 07 August 2008 (2008-08-07) claims 1 and 13-20, and description, table 1	1-18
A	CN 110772638 A (SUZHOU ASCENTAGE PHARMA CO., LTD.) 11 February 2020 (2020-02-11) entire description	1-18
A	CN 105916851 A (ACEA BIOSCIENCES INC.) 31 August 2016 (2016-08-31) entire description	1-18
A	CN 105330698 A (南京明德新药研发股份有限公司 NANJING MINGDE NEW DRUG DEVELOPMENT CO., LTD. et al.) 17 February 2016 (2016-02-17) entire description	1-18



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

“D” document cited by the applicant in the international application

“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date

“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

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

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

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

“&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

28 February 2023

Date of mailing of the international search report

08 March 2023

Name and mailing address of the ISA/CN

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

Facsimile No. (86-10)62019451

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2022/138955

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN 105601631 A (BEIJING AILEYING PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY CO., LTD.) 25 May 2016 (2016-05-25) entire description	1-18

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2022/138955

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	102292322	A	21 December 2011	AR	074210	A1	29 December 2010
				MX	2011005420	A	16 June 2011
				MX	337116	B	12 February 2016
				AU	2009317170	A1	27 May 2010
				AU	2009317170	B2	28 May 2015
				AP	201105706	A0	30 June 2011
				AP	2011005706	A0	31 August 2014
				ES	2664499	T3	19 April 2018
				ES	2664499	T9	03 January 2022
				HK	1160841	A1	17 August 2012
				AP	201105706	D0	30 June 2011
				ECSP	11011079	A	30 June 2011
				CO	6511283	A2	31 August 2012
				NZ	592925	A	26 April 2013
				CL	2011001215	A1	30 September 2011
				EA	201100794	A1	30 January 2012
				EA	021997	B1	30 October 2015
				PE	20120034	A1	19 February 2012
				WO	2010058032	A2	27 May 2010
				WO	2010058032	A3	15 July 2010
				IL	212814	A0	31 July 2011
				IL	212814	B	31 May 2018
				US	2016362404	A1	15 December 2016
				US	9676762	B2	13 June 2017
				US	2011288071	A1	24 November 2011
				US	8846689	B2	30 September 2014
				MA	32811	B1	01 November 2011
				US	2015376141	A1	31 December 2015
				KR	20110084551	A	25 July 2011
				KR	101710058	B1	24 February 2017
				UY	32259	A	30 June 2010
				TW	201026682	A	16 July 2010
				TWI	491605	B	11 July 2015
				GEP	20146072	B	10 April 2014
				BRPI	0922801	A2	04 August 2020
				TN	2011000259	A1	17 December 2012
				EP	2367800	A2	28 September 2011
				EP	2367800	B1	28 February 2018
				EP	2367800	B9	20 October 2021
				MY	176944	A	27 August 2020
				CA	2744351	A1	27 May 2010
				CA	2744351	C	04 July 2017
				JP	2012509864	A	26 April 2012
				JP	5622740	B2	12 November 2014
				US	2014371205	A1	18 December 2014
WO	2009017838	A2	05 February 2009	WO	2009017838	A3	02 July 2009
WO	2008092199	A1	07 August 2008	US	2014051703	A1	20 February 2014
				US	9040549	B2	26 May 2015
				AU	2008210266	A1	07 August 2008
				AU	2008210266	B2	05 September 2013

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2022/138955

Patent document cited in search report				Publication date (day/month/year)		Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
				PT	2114900	T	17 January 2019
				JP	2010516788	A	20 May 2010
				JP	5539734	B2	02 July 2014
				US	2014045848	A1	13 February 2014
				US	2010239631	A1	23 September 2010
				US	8846704	B2	30 September 2014
				ES	2702362	T3	28 February 2019
				EP	2114900	A1	11 November 2009
				EP	2114900	A4	29 February 2012
				EP	2114900	B1	10 October 2018
				CA	2702647	A1	07 August 2008
				CA	2702647	C	22 March 2016
CN	110772638	A	11 February 2020	EP	4011376	A2	15 June 2022
				EP	4011376	A3	14 September 2022
				AU	2019314625	A1	25 February 2021
				AU	2019314625	B2	12 May 2022
				US	2021330669	A1	28 October 2021
				US	11478477	B2	25 October 2022
				WO	2020024825	A1	06 February 2020
				EP	3758705	A1	06 January 2021
				EP	3758705	A4	04 August 2021
				TW	202007397	A	16 February 2020
				TWI	726363	B	01 May 2021
CN	105916851	A	31 August 2016	US	2018251475	A1	06 September 2018
				US	10562918	B2	18 February 2020
				JP	2016528209	A	15 September 2016
				JP	6564771	B2	21 August 2019
				KR	20160037929	A	06 April 2016
				KR	102173433	B1	04 November 2020
				SG	11201600062	RA	26 February 2016
				ES	2761572	T3	20 May 2020
				WO	2015006754	A2	15 January 2015
				WO	2015006754	A3	12 March 2015
				HK	1223351	A1	28 July 2017
				EP	3019496	A2	18 May 2016
				EP	3019496	B1	11 September 2019
				RU	2016104388	A	16 August 2017
				RU	2016104388	A3	27 April 2018
				RU	2677653	C2	18 January 2019
				MX	2016000261	A	09 December 2016
				MX	368491	B	04 October 2019
				NZ	715687	A	26 April 2019
				AU	2014287016	A1	04 February 2016
				AU	2014287016	B2	01 November 2018
				DK	3019496	T3	09 December 2019
				CA	2917364	A1	15 January 2015
				CA	2917364	C	29 September 2020
				IL	243420	A0	29 February 2016
				BR	112016000195	A8	31 December 2019
				CN	105330698	A	17 February 2016
				None			

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2022/138955

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
CN	105601631	A	25 May 2016	None	

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2022/138955

A. 主题的分类

C07D403/12 (2006. 01) i; A61K31/506 (2006. 01) i; A61P35/00 (2006. 01) i

按照国际专利分类 (IPC) 或者同时按照国家分类和 IPC 两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献 (标明分类系统和分类号)

C07D, A61K, A61P

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库 (数据库的名称, 和使用的检索词 (如使用))

CNPAT, WPI, CNKI, STN, 癌症, 肿瘤, 粘着斑激酶, 嘧啶, 螺, FAK, PTK2, pyrimidine, spiro, kinase, cancer, tumor, 微境生物, 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
X	CN 102292322 A (贝林格尔. 英格海姆国际有限公司) 2011年12月21日 (2011 - 12 - 21) 权利要求1-14, 说明书第5-9, 58-67段	1-18
X	WO 2009017838 A2 (EXELIXIS, INC. 等) 2009年2月5日 (2009 - 02 - 05) 权利要求1, 18-19, 说明书第102段	1-18
X	WO 2008092199 A1 (CYTOPIA RESEARCH PTY LTD. 等) 2008年8月7日 (2008 - 08 - 07) 权利要求1, 13-20, 说明书中表1	1-18
A	CN 110772638 A (苏州亚盛药业有限公司) 2020年2月11日 (2020 - 02 - 11) 说明书全文	1-18
A	CN 105916851 A (艾森生物科学公司) 2016年8月31日 (2016 - 08 - 31) 说明书全文	1-18
A	CN 105330698 A (南京明德新药研发股份有限公司等) 2016年2月17日 (2016 - 02 - 17) 说明书全文	1-18
A	CN 105601631 A (北京艾莱英医药科技有限公司) 2016年5月25日 (2016 - 05 - 25) 说明书全文	1-18

☐ 其余文件在C栏的续页中列出。☒ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型:

“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

“D” 申请人在国际申请中引证的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

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

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

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

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

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

“&” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期

2023年2月28日

国际检索报告邮寄日期

2023年3月8日

ISA/CN的名称和邮寄地址

中国国家知识产权局

中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088

传真号 (86-10)62019451

授权官员

刘长娥

电话号码 (+86) 010-53962152

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2022/138955

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	102292322	A	2011年12月21日	AR	074210	A1	2010年12月29日
				MX	2011005420	A	2011年6月16日
				MX	337116	B	2016年2月12日
				AU	2009317170	A1	2010年5月27日
				AU	2009317170	B2	2015年5月28日
				AP	201105706	A0	2011年6月30日
				AP	2011005706	A0	2014年8月31日
				ES	2664499	T3	2018年4月19日
				ES	2664499	T9	2022年1月3日
				HK	1160841	A1	2012年8月17日
				AP	201105706	D0	2011年6月30日
				ECSP	11011079	A	2011年6月30日
				CO	6511283	A2	2012年8月31日
				NZ	592925	A	2013年4月26日
				CL	2011001215	A1	2011年9月30日
				EA	201100794	A1	2012年1月30日
				EA	021997	B1	2015年10月30日
				PE	20120034	A1	2012年2月19日
				WO	2010058032	A2	2010年5月27日
				WO	2010058032	A3	2010年7月15日
				IL	212814	A0	2011年7月31日
				IL	212814	B	2018年5月31日
				US	2016362404	A1	2016年12月15日
				US	9676762	B2	2017年6月13日
				US	2011288071	A1	2011年11月24日
				US	8846689	B2	2014年9月30日
				MA	32811	B1	2011年11月1日
				US	2015376141	A1	2015年12月31日
				KR	20110084551	A	2011年7月25日
				KR	101710058	B1	2017年2月24日
				UY	32259	A	2010年6月30日
				TW	201026682	A	2010年7月16日
				TWI	491605	B	2015年7月11日
				GEP	20146072	B	2014年4月10日
				BR-PI	0922801	A2	2020年8月4日
				TN	2011000259	A1	2012年12月17日
				EP	2367800	A2	2011年9月28日
				EP	2367800	B1	2018年2月28日
				EP	2367800	B9	2021年10月20日
				MY	176944	A	2020年8月27日
				CA	2744351	A1	2010年5月27日
				CA	2744351	C	2017年7月4日
				JP	2012509864	A	2012年4月26日
				JP	5622740	B2	2014年11月12日
				US	2014371205	A1	2014年12月18日
WO	2009017838	A2	2009年2月5日	WO	2009017838	A3	2009年7月2日
WO	2008092199	A1	2008年8月7日	US	2014051703	A1	2014年2月20日
				US	9040549	B2	2015年5月26日
				AU	2008210266	A1	2008年8月7日

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2022/138955

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)
				AU	2008210266	B2	2013年9月5日
				PT	2114900	T	2019年1月17日
				JP	2010516788	A	2010年5月20日
				JP	5539734	B2	2014年7月2日
				US	2014045848	A1	2014年2月13日
				US	2010239631	A1	2010年9月23日
				US	8846704	B2	2014年9月30日
				ES	2702362	T3	2019年2月28日
				EP	2114900	A1	2009年11月11日
				EP	2114900	A4	2012年2月29日
				EP	2114900	B1	2018年10月10日
				CA	2702647	A1	2008年8月7日
				CA	2702647	C	2016年3月22日
CN	110772638	A	2020年2月11日	EP	4011376	A2	2022年6月15日
				EP	4011376	A3	2022年9月14日
				AU	2019314625	A1	2021年2月25日
				AU	2019314625	B2	2022年5月12日
				US	2021330669	A1	2021年10月28日
				US	11478477	B2	2022年10月25日
				WO	2020024825	A1	2020年2月6日
				EP	3758705	A1	2021年1月6日
				EP	3758705	A4	2021年8月4日
				TW	202007397	A	2020年2月16日
				TWI	726363	B	2021年5月1日
				US	2018251475	A1	2018年9月6日
				US	10562918	B2	2020年2月18日
				JP	2016528209	A	2016年9月15日
				JP	6564771	B2	2019年8月21日
				KR	20160037929	A	2016年4月6日
				KR	102173433	B1	2020年11月4日
				SG	11201600062	RA	2016年2月26日
				ES	2761572	T3	2020年5月20日
				WO	2015006754	A2	2015年1月15日
				WO	2015006754	A3	2015年3月12日
				HK	1223351	A1	2017年7月28日
				EP	3019496	A2	2016年5月18日
				EP	3019496	B1	2019年9月11日
				RU	2016104388	A	2017年8月16日
				RU	2016104388	A3	2018年4月27日
				RU	2677653	C2	2019年1月18日
				MX	2016000261	A	2016年12月9日
				MX	368491	B	2019年10月4日
				NZ	715687	A	2019年4月26日
				AU	2014287016	A1	2016年2月4日
				AU	2014287016	B2	2018年11月1日
				DK	3019496	T3	2019年12月9日
				CA	2917364	A1	2015年1月15日
				CA	2917364	C	2020年9月29日
				IL	243420	A0	2016年2月29日
				BR	112016000195	A8	2019年12月31日

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2022/138955

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	105330698	A	2016年2月17日	无	
CN	105601631	A	2016年5月25日	无	