

# (12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织  
国际局

(43) 国际公布日  
2019年5月16日 (16.05.2019)



(10) 国际公布号  
**WO 2019/091277 A1**

(51) 国际专利分类号:  
*C07D 231/12* (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)  
*A61K 31/415* (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2018/111154

(22) 国际申请日: 2018年10月22日 (22.10.2018)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:  
201711091268.0 2017年11月8日 (08.11.2017) CN

(71) 申请人: 北京嘉林药业股份有限公司  
(**BEIJING JIALIN PHARMACEUTICAL INC.**) [CN/  
CN]; 中国北京市朝阳区双桥东路东  
区, Beijing 100121 (CN)。

(72) 发明人: 何伟 (**HE, Wei**); 中国北京市朝阳区  
双桥东路东区, Beijing 100121 (CN)。 侯晓清  
(**HOU, Xiaoqing**); 中国北京市朝阳区双桥东路  
东区, Beijing 100121 (CN)。 梁锸 (**LIANG, E**); 中  
国北京市朝阳区双桥东路东区, Beijing 100121  
(CN)。 李宏博 (**LI, Hongbo**); 中国北京市朝阳区  
双桥东路东区, Beijing 100121 (CN)。 李彬  
(**LI, Bin**); 中国北京市朝阳区双桥东路东区,  
Beijing 100121 (CN)。 郭乐 (**GUO, Le**); 中国北京  
市朝阳区双桥东路东区, Beijing 100121 (CN)。  
杨爽 (**YANG, Shuang**); 中国北京市朝阳区双桥  
东路东区, Beijing 100121 (CN)。

(74) 代理人: 北京领科知识产权代理事务所 (特  
殊普通合伙) (**BEIJING LINKTEC IP LAW FIRM**  
(**SPECIAL GENERAL PARTNERSHIP**)); 中国北京  
市海淀区清华东路16号宝源大厦1705  
室, Beijing 100083 (CN)。

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

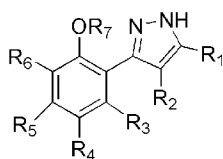
CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB,  
GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS,  
JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK,  
LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX,  
MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL,  
PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD,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

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

本国际公布:  
— 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

(54) Title: 2-(1H-PYRAZOL-3-YL) PHENOL COMPOUND AND USE THEREOF

(54) 发明名称: 2-(1H-吡唑-3-基)苯酚类化合物及其应用



(I)

(57) Abstract: Provided are a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt, stereoisomer, ether, ester, prodrug and solvate thereof. The compound can be used for preventing and/or treating cancers.

(57) 摘要: 本发明提供了式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、醚、酯、前药和溶剂化物, 所述的化合物能够用于预防和/或治疗癌症,



WO 2019/091277 A1

## 2-(1H-吡唑-3-基)苯酚类化合物及其应用

## 技术领域

本发明属于医药领域，涉及一种预防和/或治疗癌症的化合物及其制备方法。

## 背景技术

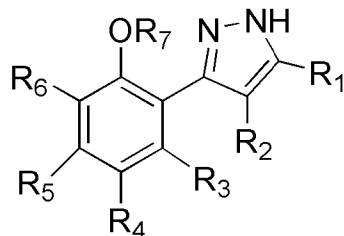
BRG1 和 BRM 是哺乳动物染色质重构复合物 SWI/SNF 的核心 ATP 酶亚单位，两者结构相似、功能互补。BRG1 的 ATP 水解酶结构域可以结合并水解 ATP 提供能量，使染色质重构复合物结合到染色质上介导 DNA 从核小体上解离从而调节基因的转录。BRG1 的 C-末端是一个组蛋白密码的 reader 结构域，它可以特异性的识别乙酰化修饰的赖氨酸，该过程对于染色质重构复合物结合到正确的染色质位点至关重要。

已有研究认为，BRG1 参与调控一些和肿瘤发生发展转录突变，如 CD44、c-fos 等，而且在肺癌、膀胱癌、乳腺癌、前列腺癌、胃癌等癌症中，BRG1 是发病重要的抑癌基因。另外，Takahiro Oike 等人也报道 BRM 蛋白可以作为 BRG1 缺乏型肺癌治疗的候选靶点。通过免疫组化分析方法显示，约 10% 的非小细胞肺癌(NSCLCs)患者中存在 BRG1-缺乏和 BRM 过表达的现象，因此证明针对 BRM 靶点的疗法具有可行性，并且 BRG1 的缺失也发生在其他癌症中，包括胰腺，皮肤和脑癌，例如 BRG1 最近被确定为在成神经管细胞瘤中经常突变的基因，由此针对 BRM 蛋白的靶向治疗可适用于治疗各种癌症。

CN105523955A 公开了一系列用于癌症治疗的化合物，特别是对于 BRG1 基因缺失的非小细胞肺癌具有治疗作用，然而其中披露的化合物仍然存在活性不足以及成药性差的缺陷，特别是对于 2-(1H-吡唑-3-基)苯酚类型的化合物而言，吡唑环上的取代基仅能够适用于烷基取代基团，极大的限制了应用范围。

## 发明内容

本发明的一个方面提供式(I)的化合物，及其药学上可接受的盐、立体异构体、醚、酯、前药和溶剂化物，



(I)


其中，

R<sub>1</sub> 选自 H、C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>2-10</sub> 烯基、C<sub>2-10</sub> 炔基、C<sub>3-10</sub> 环烷基时，R<sub>2</sub> 选自 C<sub>2-10</sub> 烯基、C<sub>2-10</sub>

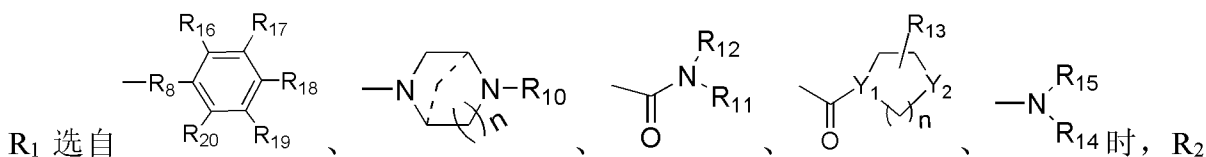
炔基，其中所述烷基、烯基或炔基上的任意碳原子可被一个或两个以上的以下基团取代：  
 卤素、-CN、-OC<sub>0-10</sub> 烷基、-S(O)<sub>m</sub>C<sub>0-10</sub> 烷基、-SO<sub>2</sub>N(C<sub>0-10</sub> 烷基) (C<sub>0-10</sub> 烷基)、-N(C<sub>0-10</sub> 烷基) (C<sub>0-10</sub> 烷基)、-N(C<sub>0-10</sub> 烷基)C(=O) (C<sub>0-10</sub> 烷基)、-N(C<sub>0-10</sub> 烷基)C(=O)O(C<sub>0-10</sub> 烷基)、-N(C<sub>0-10</sub> 烷基)C(=O)N(C<sub>0-10</sub> 烷基)、-C(=O)C<sub>0-10</sub> 烷基、-C(=O)OC<sub>0-10</sub> 烷基、-C(=O)N(C<sub>0-10</sub> 烷基) (C<sub>0-10</sub> 烷基)、-杂环烷基、-N(C<sub>0-10</sub> 烷基)杂环烷基、-N(C<sub>0-10</sub> 烷基)芳香基、-N(C<sub>0-10</sub> 烷基)杂环芳香基、芳基、-N 杂环芳香基、-S 杂环芳香基或-O 杂环芳香基，m 为 0、1 或 2，

优选的，R<sub>1</sub> 选自 H、C<sub>1-6</sub> 烷基时，R<sub>2</sub> 选自 C<sub>2-6</sub> 烯基、C<sub>2-6</sub> 炔基，其中所述烯基或炔基上的任意碳原子可被一个或两个以上的以下基团取代：卤素、苯基，

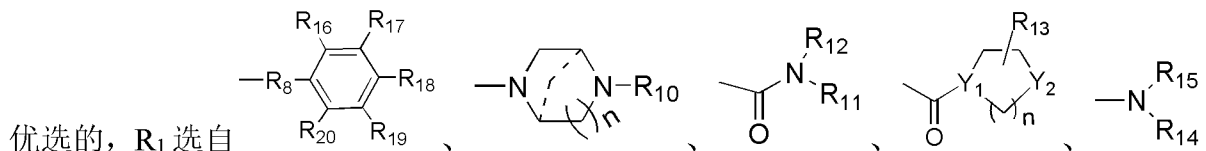
更优选的，R<sub>1</sub> 选自 H、C<sub>1-3</sub> 烷基时，R<sub>2</sub> 选自 C<sub>2-6</sub> 烯基，其中所述烯基或炔基上的一个碳原子可被以下基团取代：卤素、苯基，

最优的，R<sub>1</sub> 选自甲基、乙基或丙基时，R<sub>2</sub> 选自 -CH=CH<sub>2</sub>、-CH=CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、  
 -CH=CH-,

或者，



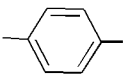
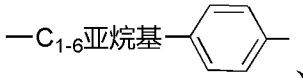
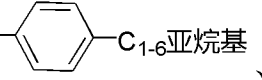
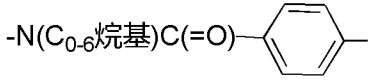
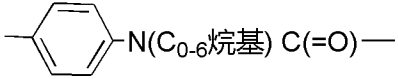
选自 H、C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>2-10</sub> 烯基、C<sub>2-10</sub> 炔基、C<sub>3-10</sub> 环烷基，其中所述烷基、烯基或炔基上的任意碳原子可被一个或两个以上的以下基团取代：卤素、-CN、-OC<sub>0-10</sub> 烷基、-S(O)<sub>m</sub>C<sub>0-10</sub> 烷基、-SO<sub>2</sub>N(C<sub>0-10</sub> 烷基) (C<sub>0-10</sub> 烷基)、-N(C<sub>0-10</sub> 烷基) (C<sub>0-10</sub> 烷基)、-N(C<sub>0-10</sub> 烷基)C(=O)(C<sub>0-10</sub> 烷基)、-N(C<sub>0-10</sub> 烷基)C(=O)O(C<sub>0-10</sub> 烷基)、-N(C<sub>0-10</sub> 烷基)C(=O)N(C<sub>0-10</sub> 烷基)、-C(=O)C<sub>0-10</sub> 烷基、-C(=O)OC<sub>0-10</sub> 烷基、-C(=O)N(C<sub>0-10</sub> 烷基) (C<sub>0-10</sub> 烷基)、-杂环烷基、-N(C<sub>0-10</sub> 烷基)杂环烷基、-N(C<sub>0-10</sub> 烷基)芳香基、-N(C<sub>0-10</sub> 烷基)杂环芳香基、芳基、-N 杂环芳香基、-S 杂环芳香基或-O 杂环芳香基，m 为 0、1 或 2，

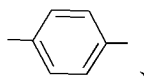
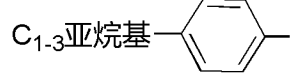
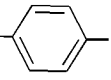
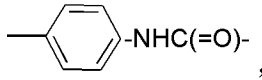


选自 H、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>2-6</sub> 烯基，其中所述烷基或烯基或炔基上的任意碳原子可被一个或两个以上的以下基团取代：卤素、-OC<sub>0-6</sub> 烷基、-S(O)<sub>m</sub>C<sub>0-6</sub> 烷基、苯基，m 为 0、1 或 2，

其中，R<sub>8</sub> 选自单键、C<sub>1-10</sub> 亚烷基、C<sub>1-10</sub> 亚烷基芳基、C(=O)N(C<sub>0-10</sub> 烷基)(C<sub>1-10</sub> 亚烷基)、-C(=O)N(C<sub>0-10</sub> 烷基)(芳基)-、-芳基 C(=O)N(C<sub>0-10</sub> 烷基)-、-C<sub>1-10</sub> 亚烷基 C(=O)N(C<sub>0-10</sub> 烷基)-、

其中所述亚烷基、烷基、芳基上的任意碳原子可被一个或两个以上的以下基团取代：卤素、-CN、-OC<sub>0-10</sub> 烷基、-S(O)<sub>m</sub>C<sub>0-10</sub> 烷基、-SO<sub>2</sub>N(C<sub>0-10</sub> 烷基) (C<sub>0-10</sub> 烷基)、-N(C<sub>0-10</sub> 烷基) (C<sub>0-10</sub> 烷基)、-N(C<sub>0-10</sub> 烷基)C(=O) (C<sub>0-10</sub> 烷基)、-N(C<sub>0-10</sub> 烷基)C(=O)O(C<sub>0-10</sub> 烷基)、-N(C<sub>0-10</sub> 烷基)C(=O)N(C<sub>0-10</sub> 烷基)、-C(=O)C<sub>0-10</sub> 烷基、-C(=O)OC<sub>0-10</sub> 烷基、-C(=O)N(C<sub>0-10</sub> 烷基) (C<sub>0-10</sub> 烷基)、-杂环烷基、-N(C<sub>0-10</sub> 烷基)杂环烷基、-N(C<sub>0-10</sub> 烷基)芳香基、-N(C<sub>0-10</sub> 烷基)杂环芳香基、芳基、-C<sub>1-10</sub> 烷基芳基、-C<sub>1-10</sub> 烷基杂环芳香基、-N 杂环芳香基、-S 杂环芳香基或-O 杂环芳香基，m 为 0、1 或 2，

优选的，R<sub>8</sub> 选自单键、C<sub>1-6</sub> 亚烷基、、、、  
-N(C<sub>0-6</sub> 烷基)C(=O)-、-N(C<sub>0-6</sub> 烷基)C(=O)(C<sub>1-6</sub> 亚烷基)、、-N(C<sub>0-6</sub> 烷基)C(=O)-、C<sub>1-6</sub> 亚烷基 N(C<sub>0-6</sub> 烷基) C(=O)-、，其中所述亚烷基、烷基、苯基上的任意碳原子可被一个或两个以上的以下基团取代：卤素、-OC<sub>0-6</sub> 烷基，

更优选的，R<sub>8</sub> 选自单键、-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、、、  
-NHC(=O)-、-NHC(=O)-、，

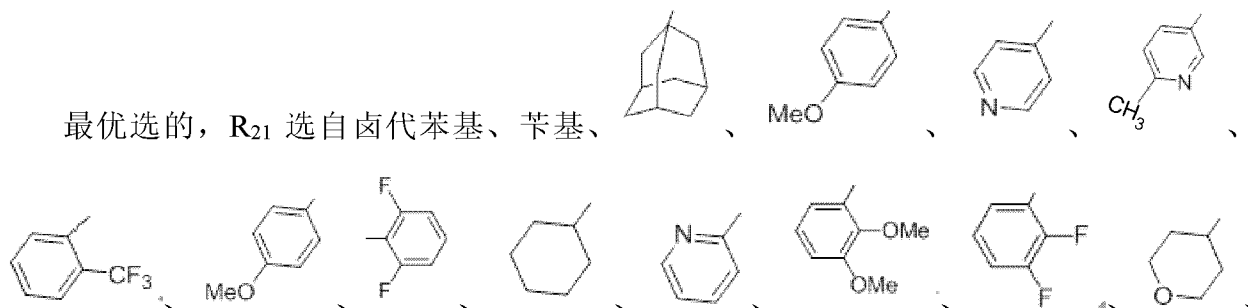
R<sub>16</sub>、R<sub>17</sub>、R<sub>18</sub>、R<sub>19</sub> 和 R<sub>20</sub> 独立的选自 H、C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>2-10</sub> 烯基、C<sub>2-10</sub> 炔基、C<sub>3-10</sub> 环烷基、卤素、-CN、-OC<sub>0-10</sub> 烷基、-S(O)<sub>m</sub>C<sub>0-10</sub> 烷基、-SO<sub>2</sub>N(C<sub>0-10</sub> 烷基) (C<sub>0-10</sub> 烷基)、-N(C<sub>0-10</sub> 烷基)(C<sub>0-10</sub> 烷基)、-N(C<sub>0-10</sub> 烷基)C(=O)R<sub>21</sub>、-N(C<sub>0-10</sub> 烷基)C(=O)O(C<sub>0-10</sub> 烷基)、-N(C<sub>0-10</sub> 烷基)C(=O)N(C<sub>0-10</sub> 烷基)、-C(=O)C<sub>0-10</sub> 烷基、-C(=O)OC<sub>0-10</sub> 烷基、-C(=O)N(C<sub>0-10</sub> 烷基) (C<sub>0-10</sub> 烷基)、-杂环烷基、-N(C<sub>0-10</sub> 烷基)杂环烷基、-N(C<sub>0-10</sub> 烷基)杂环芳香基、-N(C<sub>0-10</sub> 烷基)芳香基、杂环烷基、芳香基、-N 杂环芳香基、-S 杂环芳香基或-O 杂环芳香基、硅烷基，其中所述烷基、芳基、杂环烷基、杂环芳香基、烯基或炔基上的任意碳原子可被一个或两个以上的以下基团任意取代：卤素、-CN、-OC<sub>0-10</sub> 烷基、-S(O)<sub>m</sub>C<sub>0-10</sub> 烷基、-SO<sub>2</sub>N(C<sub>0-10</sub> 烷基) (C<sub>0-10</sub> 烷基)、-N(C<sub>0-10</sub> 烷基) (C<sub>0-10</sub> 烷基)、-N(C<sub>0-10</sub> 烷基)C(=O) (C<sub>0-10</sub> 烷基)、-N(C<sub>0-10</sub> 烷基)C(=O)O(C<sub>0-10</sub> 烷基)、-N(C<sub>0-10</sub> 烷基)C(=O)N(C<sub>0-10</sub> 烷基)、-C(=O)C<sub>0-10</sub> 烷基、-C(=O)OC<sub>0-10</sub> 烷基、-C(=O)N(C<sub>0-10</sub> 烷基) (C<sub>0-10</sub> 烷基)、-杂环烷基、-N(C<sub>0-10</sub> 烷基)杂环烷基、-N(C<sub>0-10</sub> 烷基)杂环芳香基、杂环烷基、芳基、-C<sub>1-10</sub> 烷基芳基、-C<sub>1-10</sub> 烷基杂环芳香基、-N 杂环芳香基、-S 杂环芳香基或-O 杂环芳香基

基, m 为 0、1 或 2,

其中,  $R_{21}$  选自 H、 $C_{1-10}$  烷基、 $C_{2-10}$  烯基、 $C_{2-10}$  炔基、 $C_{3-10}$  环烷基, 卤素、 $-CN$ 、 $-OC_{0-10}$  烷基、 $-S(O)_mC_{0-10}$  烷基、 $-SO_2N(C_{0-10}$  烷基) ( $C_{0-10}$  烷基)、 $-N(C_{0-10}$  烷基) ( $C_{0-10}$  烷基)、 $-N(C_{0-10}$  烷基) $C(=O)O(C_{0-10}$  烷基)、 $-N(C_{0-10}$  烷基) $C(=O)N(C_{0-10}$  烷基)、 $-C(=O)C_{0-10}$  烷基、 $-C(=O)OC_{0-10}$  烷基、 $-C(=O)N(C_{0-10}$  烷基) ( $C_{0-10}$  烷基)、 $-杂环烷基$ 、 $-N(C_{0-10}$  烷基)杂环烷基、 $-N(C_{0-10}$  烷基)杂环芳香基、 $-N(C_{0-10}$  烷基)芳香基、杂环烷基、芳香基、 $-N$  杂环芳香基、 $-S$  杂环芳香基或  $-O$  杂环芳香基、硅烷基, 其中所述烷基、芳基、杂环烷基、杂环芳香基、烯基或炔基上的任意碳原子可被一个或两个以上的以下基团任意取代: 卤素、 $-CN$ 、 $-OC_{0-10}$  烷基、 $-S(O)_mC_{0-10}$  烷基、 $-SO_2N(C_{0-10}$  烷基) ( $C_{0-10}$  烷基)、 $-N(C_{0-10}$  烷基) ( $C_{0-10}$  烷基)、 $-N(C_{0-10}$  烷基) $C(=O)$  ( $C_{0-10}$  烷基)、 $-N(C_{0-10}$  烷基) $C(=O)O(C_{0-10}$  烷基)、 $-N(C_{0-10}$  烷基) $C(=O)N(C_{0-10}$  烷基)、 $-C(=O)C_{0-10}$  烷基、 $-C(=O)OC_{0-10}$  烷基、 $-C(=O)N(C_{0-10}$  烷基) ( $C_{0-10}$  烷基)、 $-杂环烷基$ 、 $-N(C_{0-10}$  烷基)杂环烷基、 $-N(C_{0-10}$  烷基)杂环芳香基、杂环烷基、芳基、 $-C_{1-10}$  烷基芳基、 $-C_{1-10}$  烷基杂环芳香基、 $-N$  杂环芳香基、 $-S$  杂环芳香基或  $-O$  杂环芳香基, m 为 0、1 或 2,

优选的,  $R_{16}$ 、 $R_{17}$ 、 $R_{18}$ 、 $R_{19}$  和  $R_{20}$  独立的选自 H、 $C_{1-6}$  烷基、卤素、苯基、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-S(O)_2C_{0-3}$  烷基、 $-C(=O)C_{0-3}$  烷基、 $-N(C_{0-3}$  烷基) $C(=O)$  ( $C_{0-3}$  烷基)、三甲基硅烷、三乙基硅烷、 $N$  杂环丁烷基, 吡啶基、吡唑基、吡咯烷基、吡喃基、四氢吡喃基、噻吩、四氢呋喃基、吡嗪基、咪唑基、哌啶基, 哌嗪基, 吲哚基、吗啉基、高哌嗪基、噻吩基、呋喃基、噁唑基、 $-NHC(=O)R_{21}$ , 其中  $N$  原子上的  $H$  可任意的被  $C_{1-10}$  烷基、 $C_{3-10}$  环烷基、 $-CF_3$ 、叔丁氧羰基取代,

更优选的,  $R_{21}$  选自  $C_{1-6}$  直链或支链烷基、 $C_{3-10}$  环烷基, 卤素、 $-OC_{0-6}$  烷基、苯基、 $N$  杂环丁烷基, 吡啶基、吡唑基、吡咯烷基、吡喃基、四氢吡喃基、噻吩、四氢呋喃基、吡嗪基、咪唑基、哌啶基, 哌嗪基, 吲哚基、吗啉基、高哌嗪基、噻吩基、呋喃基、噁唑基, 其中  $N$  原子上的  $H$  可任意的被  $C_{1-10}$  烷基、 $C_{3-10}$  环烷基、 $-CF_3$ 、叔丁氧羰基取代,

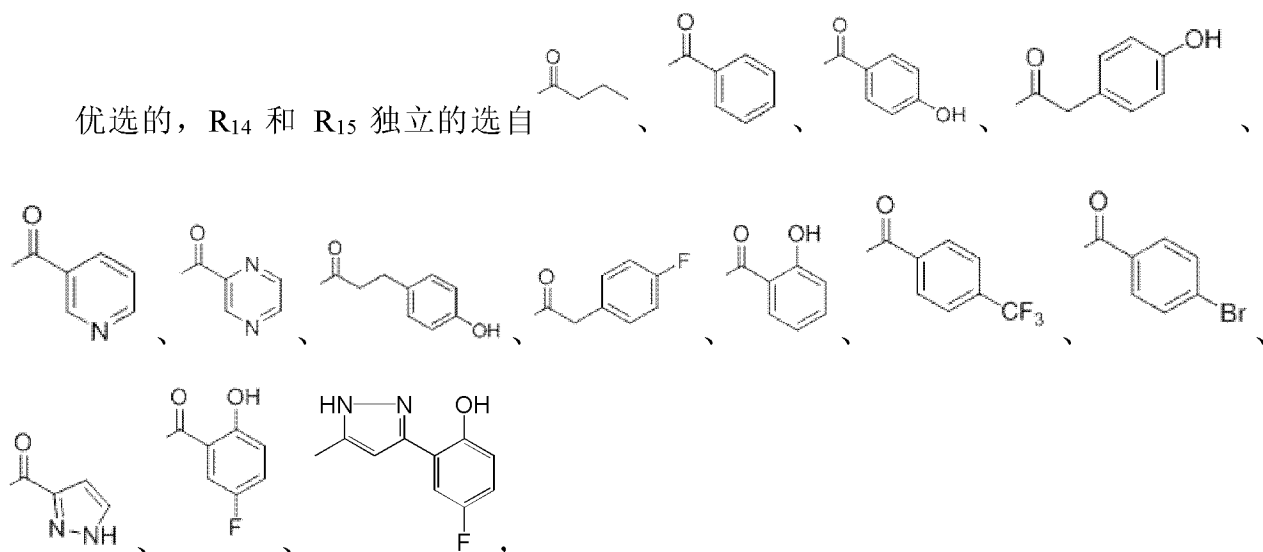






烷基)、-N(C<sub>0-10</sub> 烷基)(C<sub>0-10</sub> 烷基)、-N(C<sub>0-10</sub> 烷基)C(=O)(C<sub>0-10</sub> 烷基)、-N(C<sub>0-10</sub> 烷基)C(=O)O(C<sub>0-10</sub> 烷基)、-N(C<sub>0-10</sub> 烷基)C(=O)N(C<sub>0-10</sub> 烷基)、-C(=O)C<sub>0-10</sub> 烷基、-C(=O) 杂环烷基、-C(=O)OC<sub>0-10</sub> 烷基、-C(=O)N(C<sub>0-10</sub> 烷基)(C<sub>0-10</sub> 烷基)、-杂环烷基、-N(C<sub>0-10</sub> 烷基)杂环烷基、-N(C<sub>0-10</sub> 烷基)杂环芳香基、杂环烷基、芳基、-C<sub>1-10</sub> 烷基芳基、-C<sub>1-10</sub> 烷基杂环芳香基、-N 杂环芳香基、-S 杂环芳香基或-O 杂环芳香基, m 为 0、1 或 2,

优选的, R<sub>14</sub> 和 R<sub>15</sub> 独立的选自 H、C<sub>1-6</sub> 烷基、-C(=O)C<sub>0-6</sub> 烷基、-C(=O)C<sub>0-6</sub> 亚烷基苯基、-C(=O)吡啶基、-C(=O)吡嗪基、-C(=O)咪唑基、-C(=O)吡唑基、-C(=O)苯基, 其中所述烷基、苯基、杂环芳香基上的任意碳原子可被一个或两个以上的以下基团任意取代: 卤素、-OC<sub>0-6</sub> 烷基、CF<sub>3</sub>,



R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub> 和 R<sub>6</sub> 独立的选自 H、C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>2-10</sub> 烯基、C<sub>2-10</sub> 炔基、C<sub>3-10</sub> 环烷基, 卤素、-CN、-OC<sub>0-10</sub> 烷基、-S(O)<sub>m</sub>C<sub>0-10</sub> 烷基、-SO<sub>2</sub>N(C<sub>0-10</sub> 烷基)(C<sub>0-10</sub> 烷基)、-N(C<sub>0-10</sub> 烷基)(C<sub>0-10</sub> 烷基)、-N(C<sub>0-10</sub> 烷基)C(=O)R<sub>21</sub>、-N(C<sub>0-10</sub> 烷基)C(=O)O(C<sub>0-10</sub> 烷基)、-N(C<sub>0-10</sub> 烷基)C(=O)N(C<sub>0-10</sub> 烷基)、-C(=O)C<sub>0-10</sub> 烷基、-C(=O)OC<sub>0-10</sub> 烷基、-C(=O)N(C<sub>0-10</sub> 烷基)(C<sub>0-10</sub> 烷基)、-杂环烷基、-N(C<sub>0-10</sub> 烷基)杂环烷基、-N(C<sub>0-10</sub> 烷基)杂环芳香基、-N(C<sub>0-10</sub> 烷基)芳香基、杂环烷基、芳香基、-N 杂环芳香基、-S 杂环芳香基或-O 杂环芳香基、硅烷基, 其中所述烷基、芳基、杂环烷基、杂环芳香基、烯基或炔基上的任意碳原子可被一个或两个以上的以下基团任意取代: 卤素、-CN、-OC<sub>0-10</sub> 烷基、-S(O)<sub>m</sub>C<sub>0-10</sub> 烷基、-SO<sub>2</sub>N(C<sub>0-10</sub> 烷基)(C<sub>0-10</sub> 烷基)、-N(C<sub>0-10</sub> 烷基)(C<sub>0-10</sub> 烷基)、-N(C<sub>0-10</sub> 烷基)C(=O)(C<sub>0-10</sub> 烷基)、-N(C<sub>0-10</sub> 烷基)C(=O)O(C<sub>0-10</sub> 烷基)、-N(C<sub>0-10</sub> 烷基)C(=O)N(C<sub>0-10</sub> 烷基)、-C(=O)C<sub>0-10</sub> 烷基、-C(=O)OC<sub>0-10</sub> 烷基、-C(=O)N(C<sub>0-10</sub> 烷基)(C<sub>0-10</sub> 烷基)、-杂环烷基、-N(C<sub>0-10</sub> 烷基)杂环烷基、-N(C<sub>0-10</sub> 烷基)杂环芳香基、杂环烷基、芳基、-C<sub>1-10</sub> 烷基芳基、-C<sub>1-10</sub> 烷基杂环芳香基、-N 杂环芳香基、-S 杂环芳香基或-O 杂环芳香基, m 为

0、1 或 2，

优选的， $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$  和  $R_6$  独立的选自 H、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{3-10}$  环烷基，卤素、 $-OC_{0-6}$  烷基、 $-N(C_{0-6} \text{ 烷基})(C_{0-6} \text{ 烷基})$ 、 $-N(C_{0-6} \text{ 烷基})C(=O) (C_{0-6} \text{ 烷基})$ 、 $-N(C_{0-6} \text{ 烷基})C(=O)O(C_{0-6} \text{ 烷基})$ 、 $-N(C_{0-6} \text{ 烷基})C(=O)N(C_{0-6} \text{ 烷基})$ 、 $-C(=O)C_{0-6} \text{ 烷基}$ 、 $-C(=O)OC_{0-6} \text{ 烷基}$ 、 $-C(=O)N(C_{0-6} \text{ 烷基}) (C_{0-6} \text{ 烷基})$ 、苯基，

更优选的， $R_3$  选自  $-NH_2$ ，

更优选的， $R_4$  选自卤素，

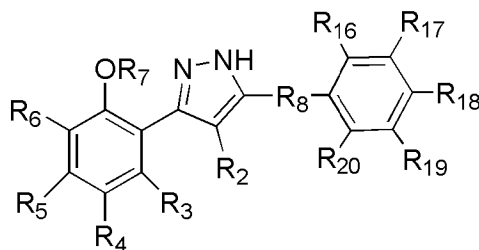
更优选的， $R_5$  和  $R_6$  独立的选自 H、 $C_{1-6}$  烷基，

$R_7$  选自 H、 $C_{1-10}$  烷基、 $C_{3-10}$  环烷基、 $-OC_{0-10}$  烷基、 $C(=O)C_{0-10}$  烷基，其中所述烷基上的任意碳原子可被一个或两个以上的以下基团任意取代：卤素、 $-CN$ 、 $-OC_{0-10}$  烷基、 $-S(O)_m C_{0-10}$  烷基、 $-SO_2N(C_{0-10} \text{ 烷基}) (C_{0-10} \text{ 烷基})$ 、 $-N(C_{0-10} \text{ 烷基}) (C_{0-10} \text{ 烷基})$ 、 $-N(C_{0-10} \text{ 烷基})C(=O) (C_{0-10} \text{ 烷基})$ 、 $-N(C_{0-10} \text{ 烷基})C(=O)O(C_{0-10} \text{ 烷基})$ 、 $-N(C_{0-10} \text{ 烷基})C(=O)N(C_{0-10} \text{ 烷基})$ 、 $-C(=O)C_{0-10}$  烷基、 $-C(=O)OC_{0-10}$  烷基、 $-C(=O)N(C_{0-10} \text{ 烷基}) (C_{0-10} \text{ 烷基})$ 、杂环烷基、 $-N(C_{0-10} \text{ 烷基})$ 杂环烷基、 $-N(C_{0-10} \text{ 烷基})$ 杂环芳香基、杂环烷基、芳基、 $-C_{1-10}$  烷基芳基、 $-C_{1-10}$  烷基杂环芳香基、 $-N$  杂环芳香基、 $-S$  杂环芳香基或  $-O$  杂环芳香基， $m$  为 0、1 或 2，

优选的， $R_7$  选自 H、 $C_{1-6}$  烷基，

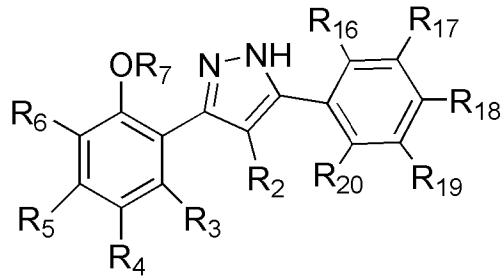
更优选的， $R_7$  选自 H。

在本发明的具体实施方式中提供式(II)的化合物，及其药学上可接受的盐、立体异构体、醚、酯、前药和溶剂化物，



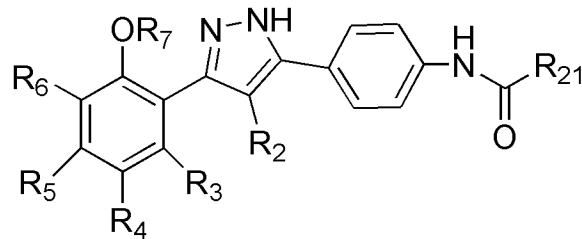
式(II)

优选的，在本发明的具体实施方式中提供式(II-1)的化合物，及其药学上可接受的盐、立体异构体、醚、酯、前药和溶剂化物，



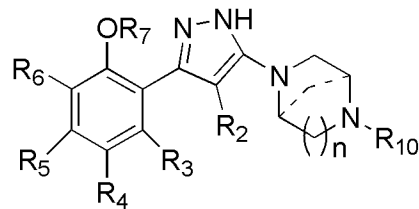
式(II-1)

优选的, 在本发明的具体实施方式中提供式(II-2)的化合物, 及其药学上可接受的盐、立体异构体、醚、酯、前药和溶剂化物,



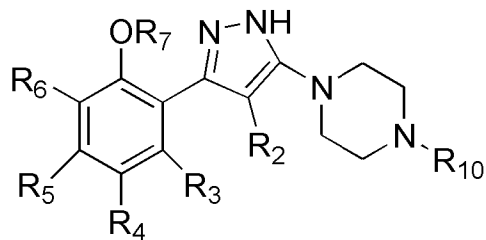
式(II-2)

在本发明的具体实施方式中提供式(III)的化合物, 及其药学上可接受的盐、立体异构体、醚、酯、前药和溶剂化物,



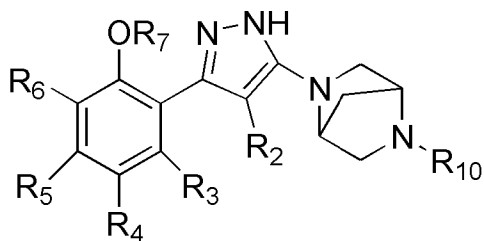
式(III)

优选的, 在本发明的具体实施方式中提供式(III-1)的化合物, 及其药学上可接受的盐、立体异构体、醚、酯、前药和溶剂化物,



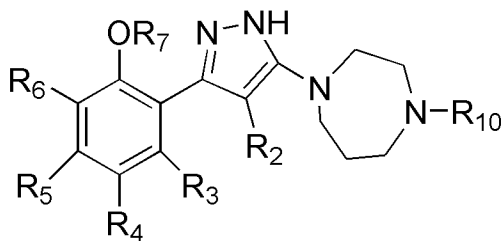
式(III-1)

优选的, 在本发明的具体实施方式中提供式(III-2)的化合物, 及其药学上可接受的盐、立体异构体、醚、酯、前药和溶剂化物,



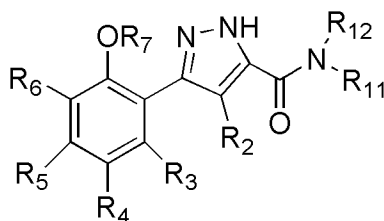
式(III-2)

优选的, 在本发明的具体实施方式中提供式(III-3)的化合物, 及其药学上可接受的盐、立体异构体、醚、酯、前药和溶剂化物,



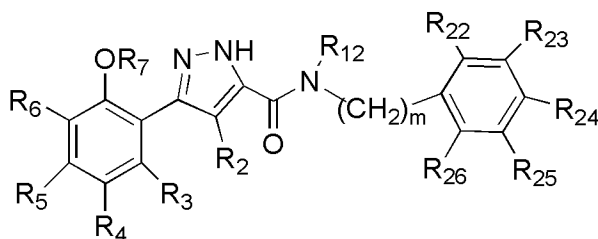
式(III-3)

在本发明的具体实施方式中提供式(IV)的化合物, 及其药学上可接受的盐、立体异构体、酯、前药和溶剂化物,



式(IV)

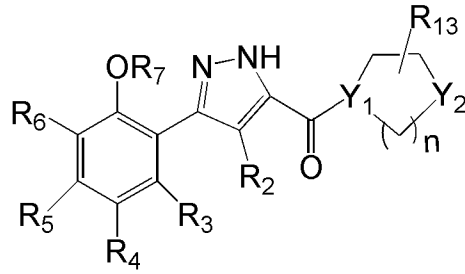
优选的, 在本发明的具体实施方式中提供式(IV-1)的化合物, 及其药学上可接受的盐、立体异构体、醚、酯、前药和溶剂化物,



式(IV-1)

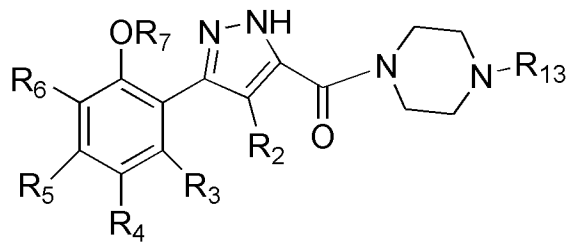
其中,  $R_{22}$ 、 $R_{23}$ 、 $R_{24}$ 、 $R_{25}$  和  $R_{26}$  独立的选自卤素、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $C_{1-10}$  烷基、 $-CF_3$ ,  $m$  为 0、1、2。

在本发明的具体实施方式中提供式(V)的化合物, 及其药学上可接受的盐、立体异构体、醚、酯、前药和溶剂化物,



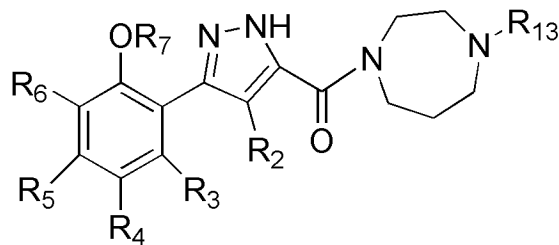
式(V)

优选的，在本发明的具体实施方式中提供式(V-1)的化合物，及其药学上可接受的盐、立体异构体、醚、酯、前药和溶剂化物，



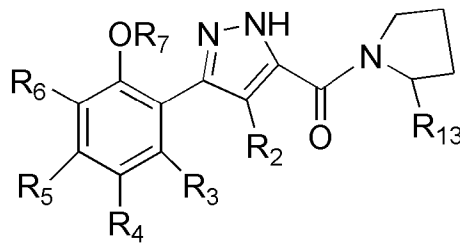
式(V-1)

优选的，在本发明的具体实施方式中提供式(V-2)的化合物，及其药学上可接受的盐、立体异构体、醚、酯、前药和溶剂化物，



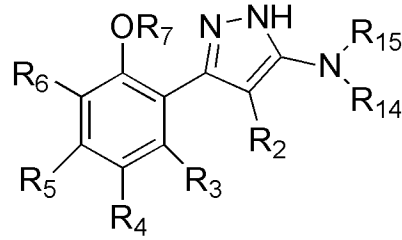
式(V-2)

优选的，在本发明的具体实施方式中提供式(V-3)的化合物，及其药学上可接受的盐、立体异构体、醚、酯、前药和溶剂化物，



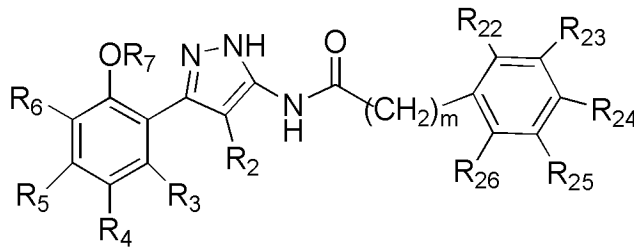
式(V-3)

在本发明的具体实施方式中提供式(VI)的化合物，及其药学上可接受的盐、立体异构体、醚、酯、前药和溶剂化物，



式(VI)

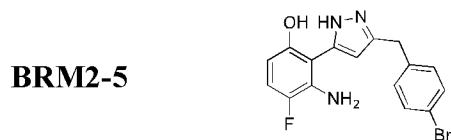
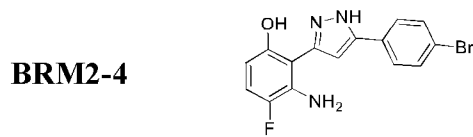
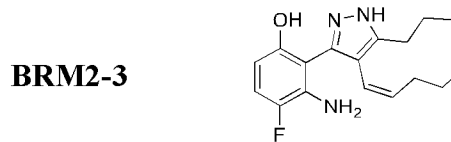
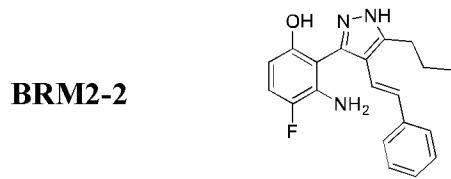
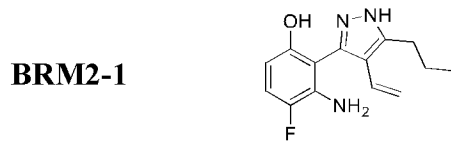
优选的, 在本发明的具体实施方式中提供式(VI-1)的化合物, 及其药学上可接受的盐、立体异构体、醚、酯、前药和溶剂化物,



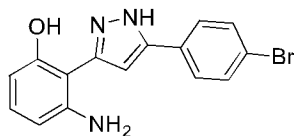
式(VI-1)

其中,  $R_{22}$ 、 $R_{23}$ 、 $R_{24}$ 、 $R_{25}$  和  $R_{26}$  独立的选自卤素、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $C_{1-10}$  烷基、 $-CF_3$ ,  $m$  为 0、1、2。

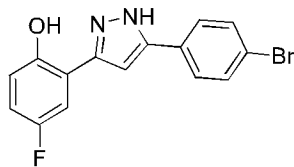
在本发明更具体实施方式中, 提供如下的具体化合物:



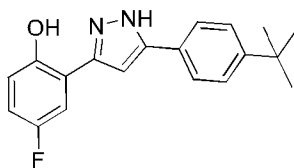
**BRM2-6**



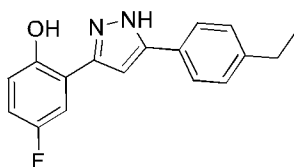
**BRM2-7**



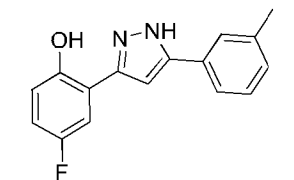
**BRM2-8**



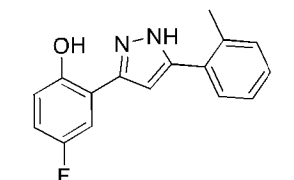
**BRM2-9**



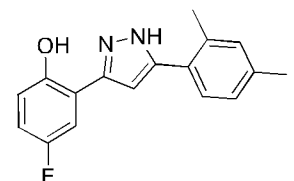
**BRM2-10**



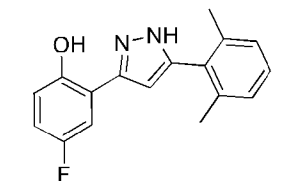
**BRM2-11**



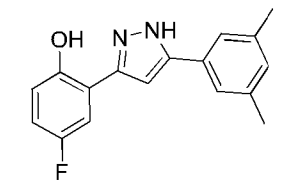
**BRM2-12**



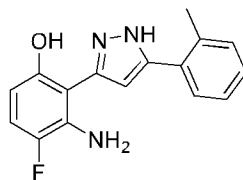
**BRM2-13**



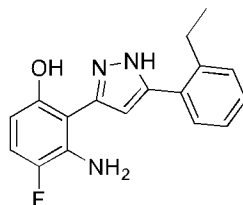
**BRM2-14**



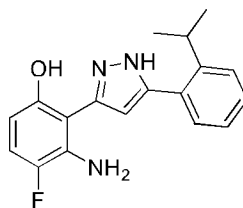
BRM2-15



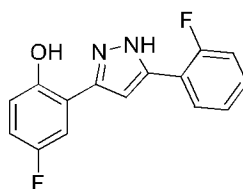
BRM2-16



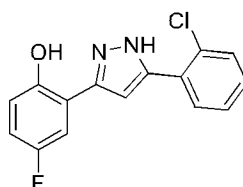
BRM2-17



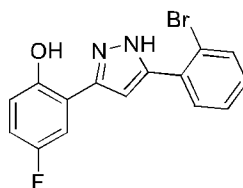
BRM2-18



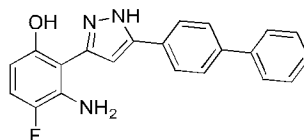
BRM2-19



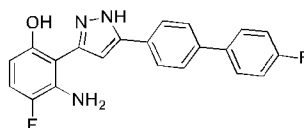
BRM2-20



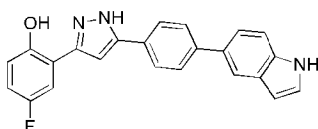
BRM2-21

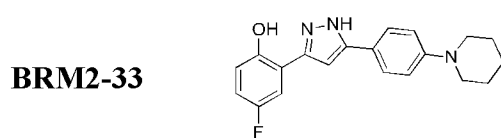
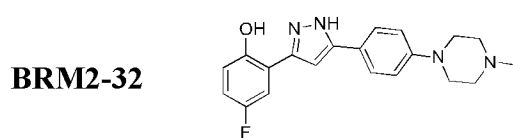
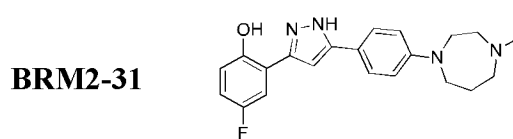
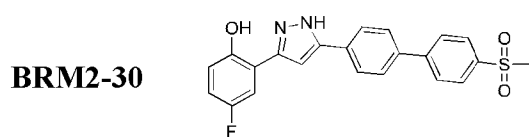
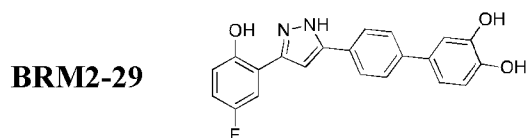
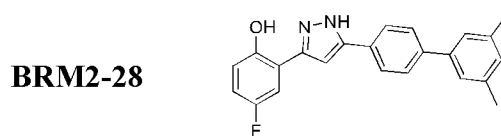
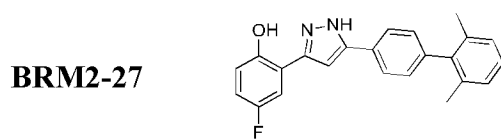
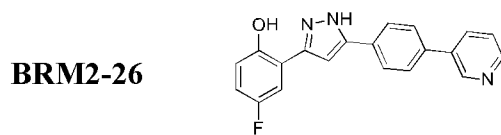
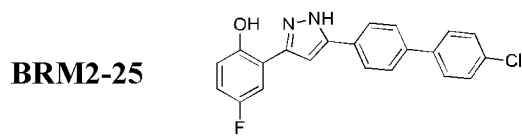
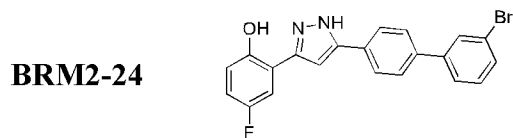


BRM2-22

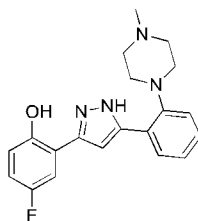


BRM2-23

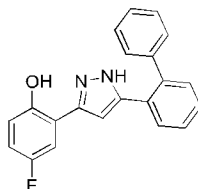




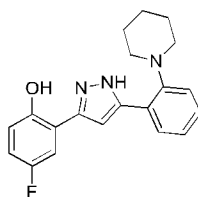
BRM2-34



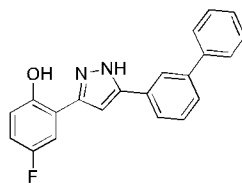
BRM2-35



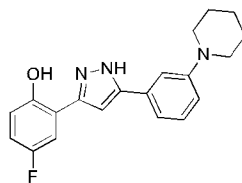
BRM2-36



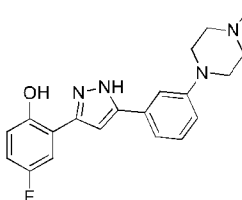
BRM2-37



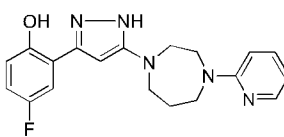
BRM2-38



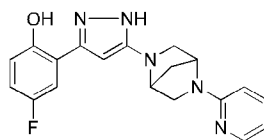
BRM2-39



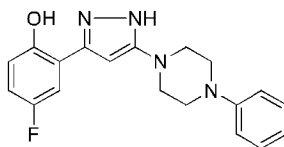
BRM2-40



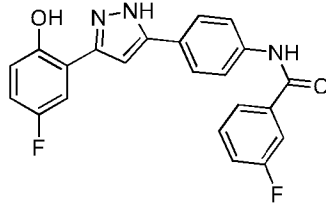
BRM2-41



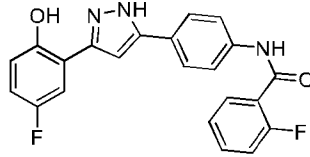
BRM2-42



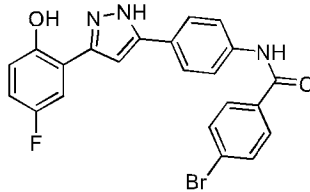
**BRM2-96**



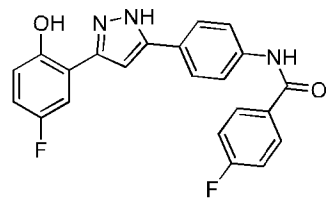
**BRM2-97**



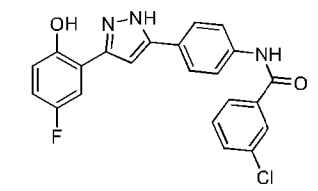
**BRM2-98**



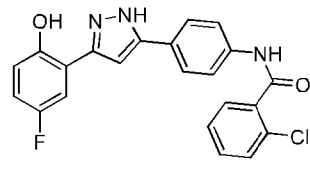
**BRM2-99**



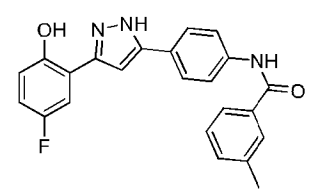
**BRM2-100**



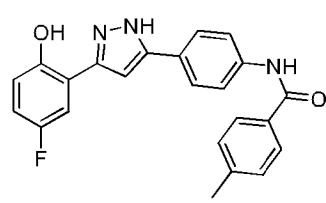
**BRM2-101**



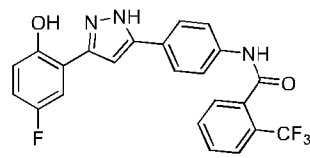
**BRM2-102**



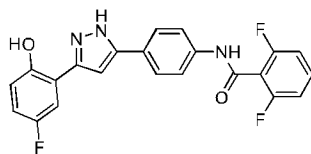
**BRM2-103**



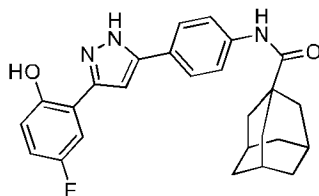
**BRM2-104**



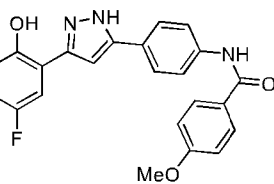
**BRM2-105**



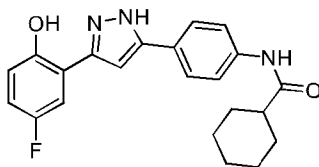
**BRM2-106**



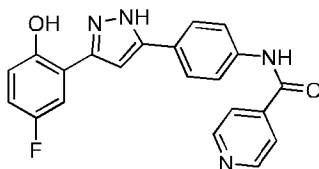
**BRM2-107**



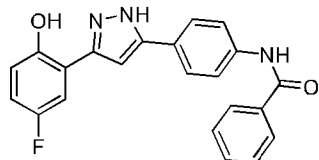
**BRM2-108**



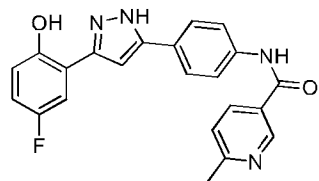
**BRM2-109**



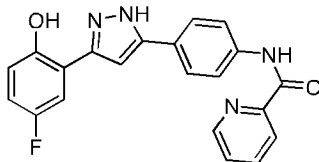
**BRM2-110**



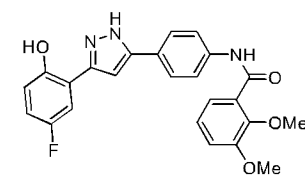
**BRM2-111**

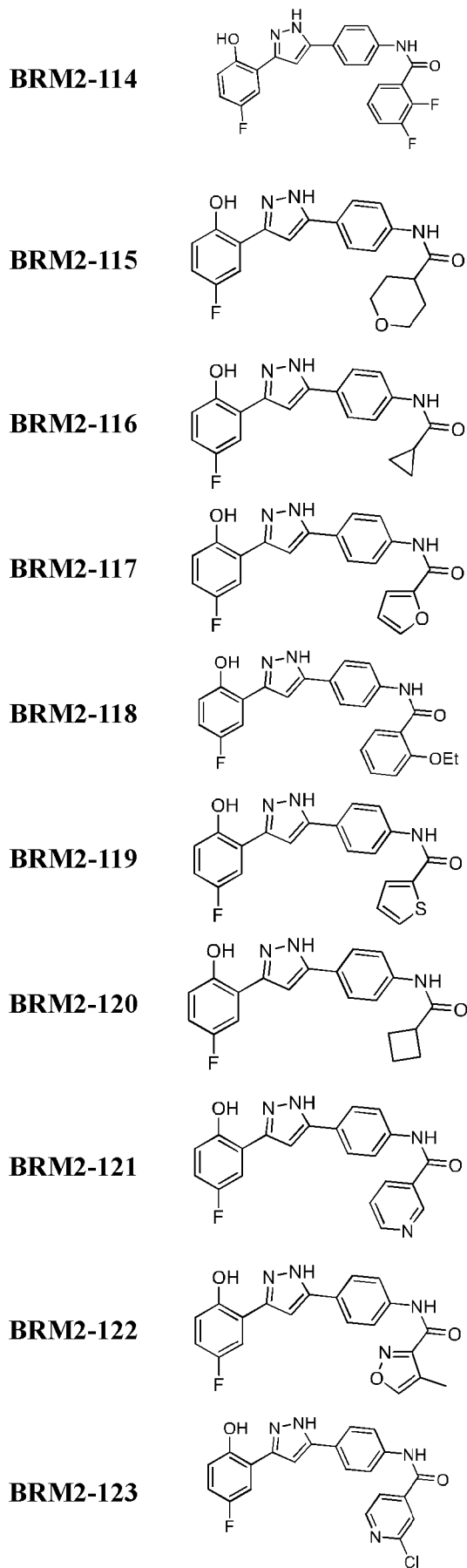


**BRM2-112**

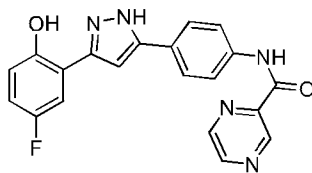


**BRM2-113**

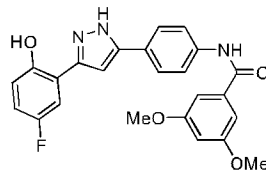




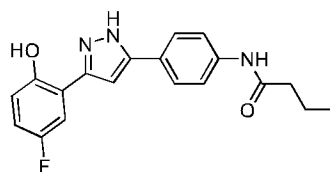
**BRM2-124**



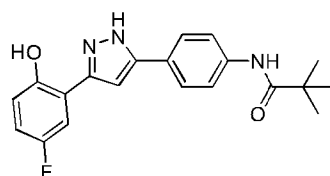
**BRM2-125**



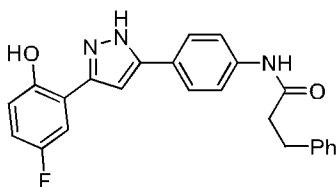
**BRM2-126**



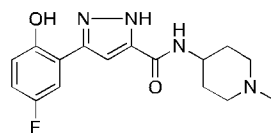
**BRM2-127**



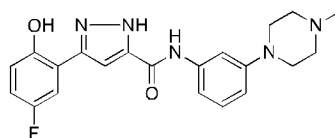
**BRM2-128**



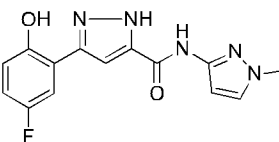
**BRM2-129**



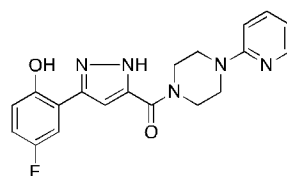
**BRM2-130**



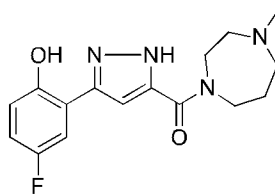
**BRM2-131**



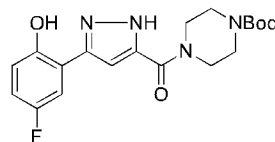
**BRM2-132**



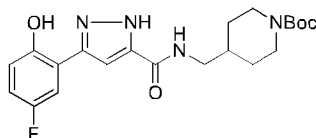
BRM2-133



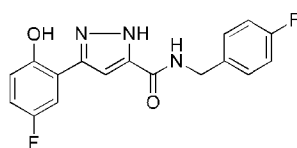
BRM2-134



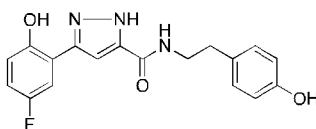
BRM2-135



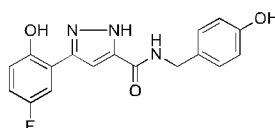
BRM2-136



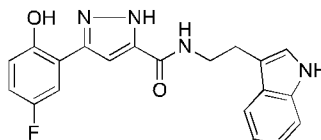
BRM2-137



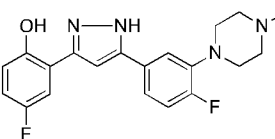
BRM2-138



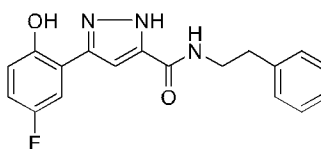
BRM2-139



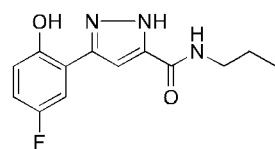
BRM2-140



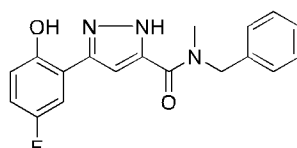
BRM2-141



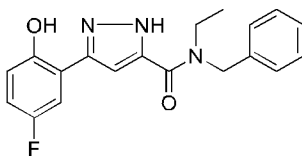
BRM2-142



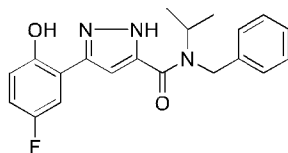
BRM2-143



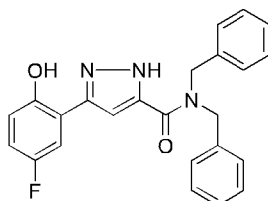
BRM2-144



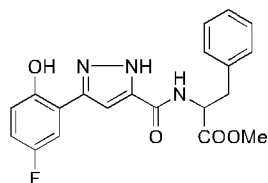
BRM2-145



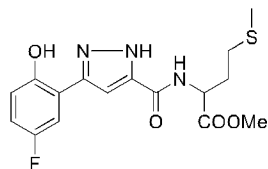
BRM2-146



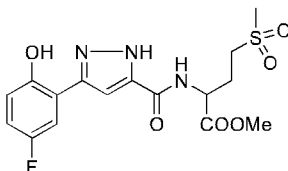
BRM2-147



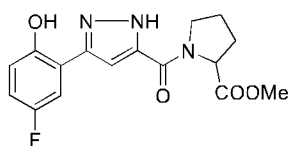
BRM2-148



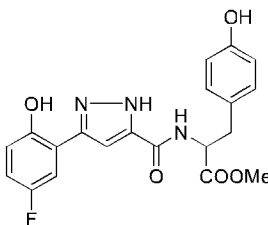
BRM2-149



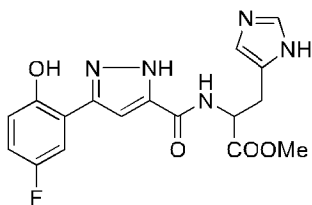
BRM2-150



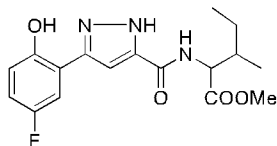
BRM2-151



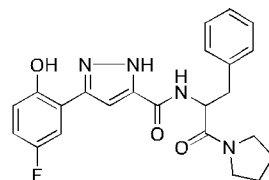
BRM2-152



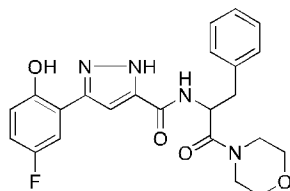
**BRM2-153**



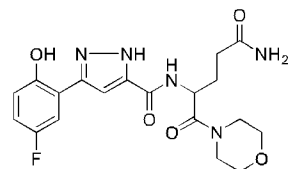
**BRM2-154**



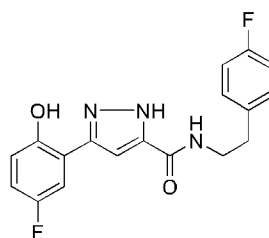
**BRM2-155**



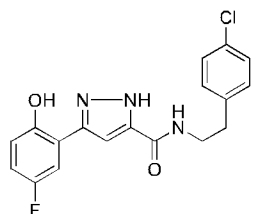
**BRM2-156**



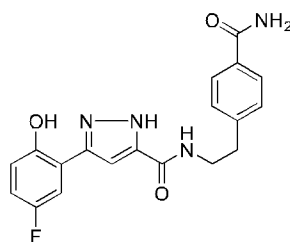
**BRM2-157**



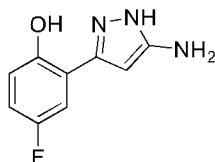
**BRM2-158**



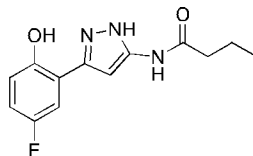
**BRM2-159**



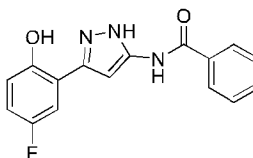
**BRM2-160**



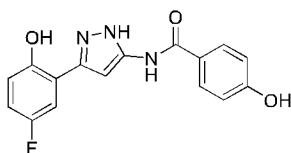
BRM2-161



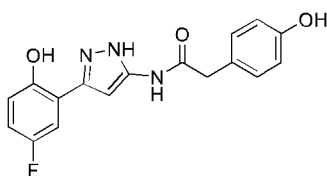
BRM2-162



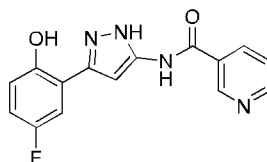
BRM2-163



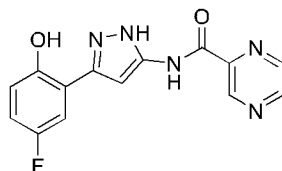
BRM2-164



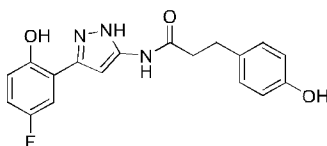
BRM2-165



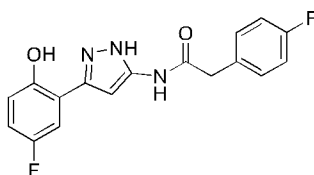
BRM2-166



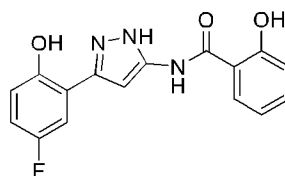
BRM2-167



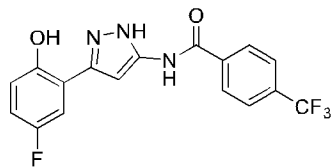
BRM2-168



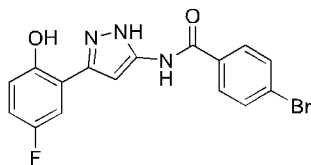
BRM2-169



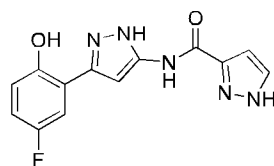
BRM2-170



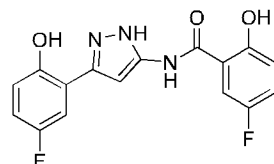
BRM2-171



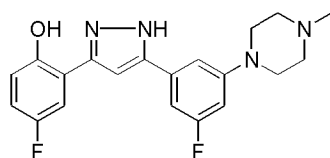
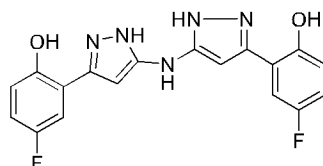
BRM2-172



BRM2-173

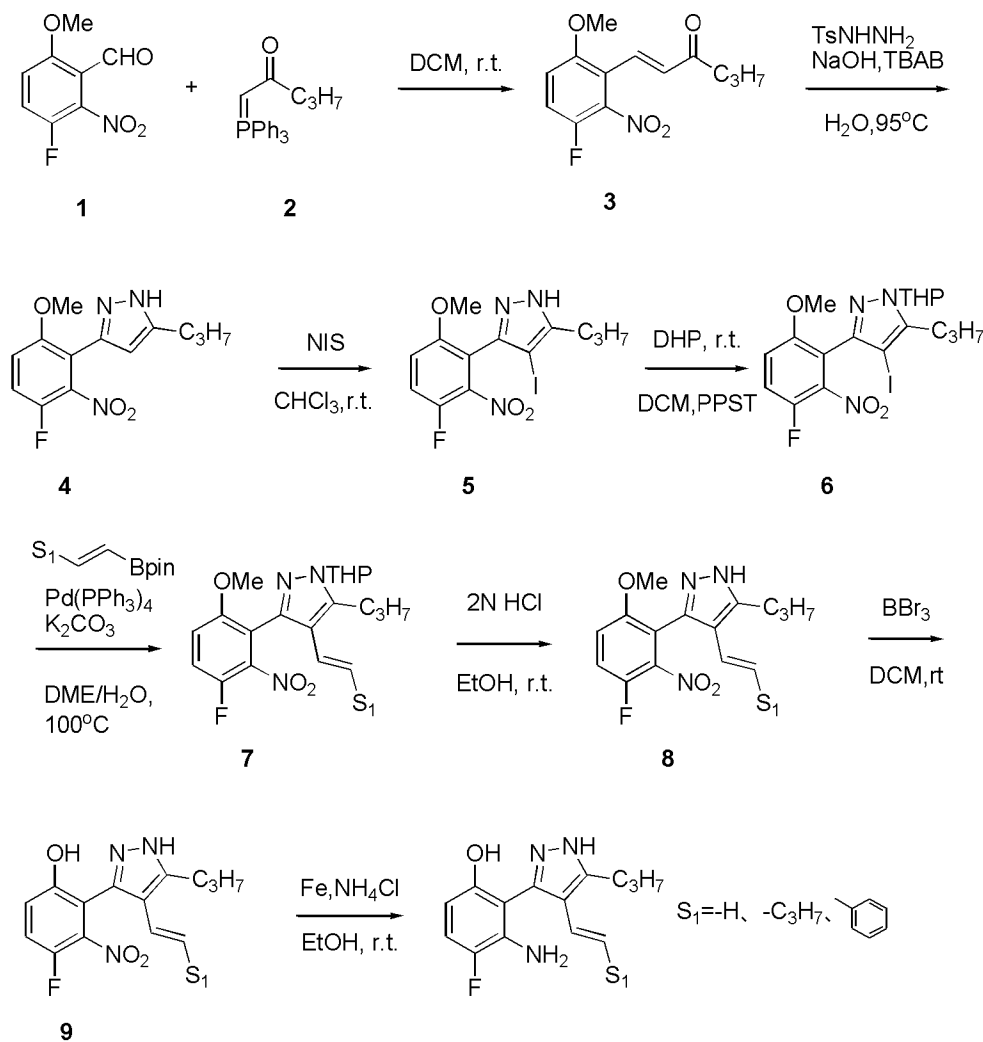


BRM2-174



本发明所述的式(I)的化合物可以采用如下的反应路线进行：

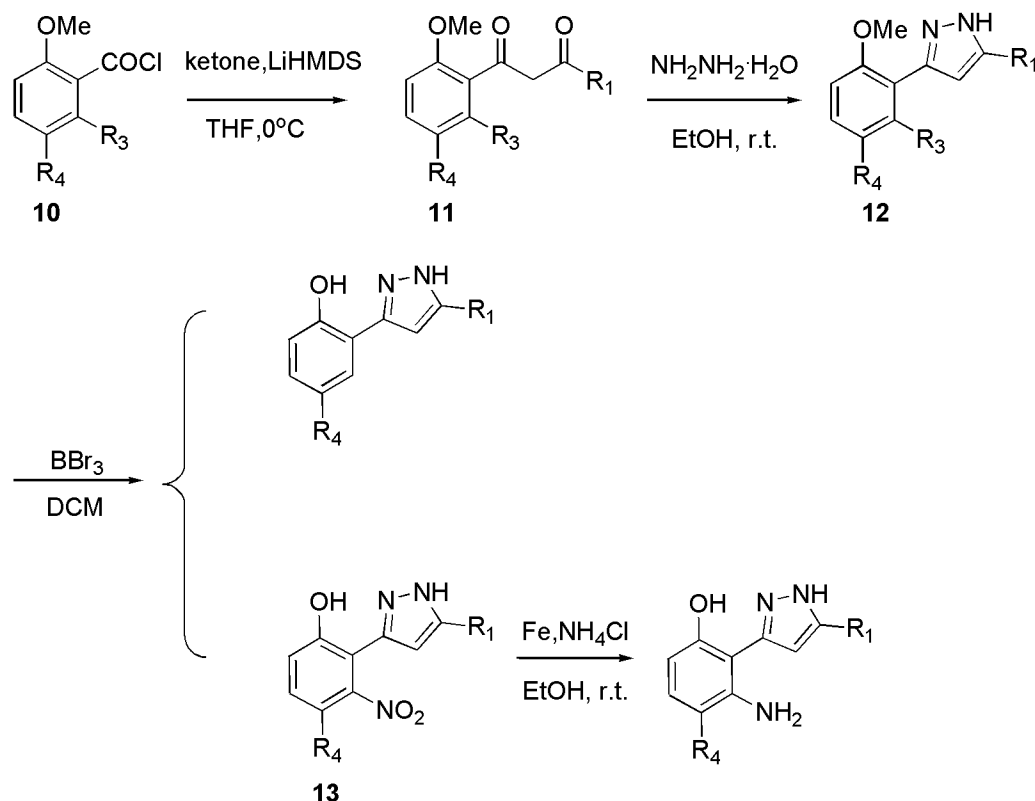
(路线 1) 4-取代吡唑类化合物的合成：



化合物 **1** (1eq.) 加入反应溶剂二氯甲烷中, 化合物 **2** (1.2 eq.) 分批加至溶液中。所得反应液在 r.t. 下反应 8 h 后, 二氯甲烷 DCM 萃取后使用硅胶柱层析分离, 得到中间体 **3**。中间体 **3** (1 eq.), 对甲苯磺酰肼 (TsNHNH<sub>2</sub>, 2 eq.) 和四丁基溴化铵 (TBAB, 1 eq.) 分批缓慢加入 NaOH (3 eq.) 的水溶液中, 边加边搅拌。所得的混合液在 95°C 下搅拌 12 h。反应液降至室温, 并使用 2 N 的盐酸调 pH 至 4~5。所得混合液使用等体积乙酸乙酯萃取三次。有机相使用水和盐水洗之后, 使用无水硫酸钠进行干燥。过滤出去硫酸钠后, 有机相使用旋转蒸发仪去除。所得粗品使用硅胶柱层析的方法进行分离纯化, 得到中间体 **4**。中间体 **4** (1eq.), N-碘代丁二酰亚胺 NIS (1.1eq.) 溶解于二氯甲烷在 r.t. 下反应 12h, 得到中间体 **5**。中间体 **5** (1.0eq.), 邻苯二甲酸二庚酯 DHP (2.0eq.) 及 PPST (0.2eq.) 溶解于二氯甲烷, 在 r.t. 下反应 12h 后, 中性氧化铝层析柱分离得到中间体 **6**。中间体 **6** (1.0eq.), 烯基频那硼酸酯 (1.2eq.), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.05eq.) 以及 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2.0eq.) 溶解于二甲醚 DME 和水的混合溶剂, 在 100°C 反应 12h 后, 中性氧化铝层析柱分离得到中间体 **7**。中间体 **7** 溶解于乙醇, 并加入 2N HCl 的乙醇溶液, 乙酸乙酯萃取并加入饱和碳酸氢钠, 有机相旋干得到中

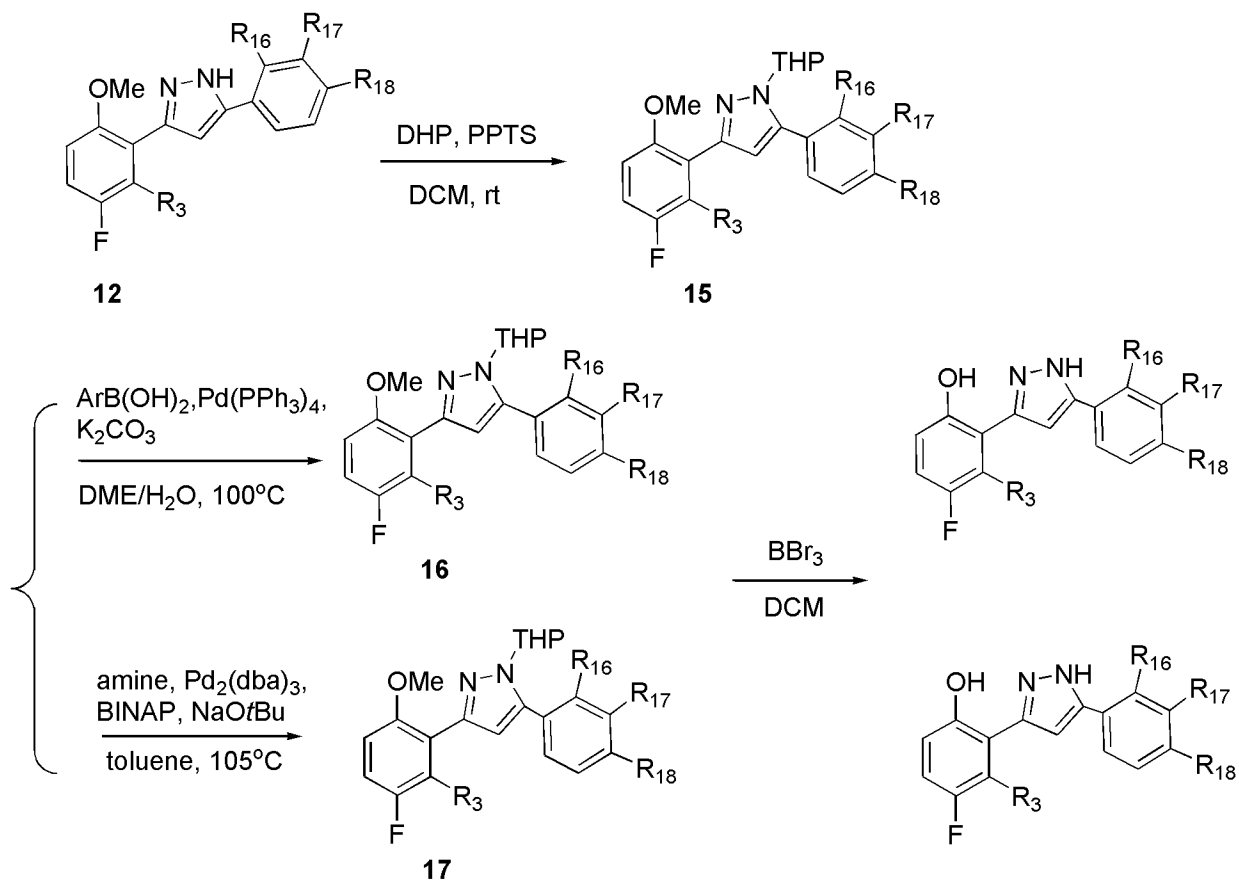
中间体 **8** 直接用于下一步的反应。中间体 **8** 溶解于二氯甲烷， $-78^{\circ}\text{C}$  加入  $\text{BBr}_3$  (10 eq.)，然后将反应升温至室温，反应 24 h，反应结束后，减压旋走溶剂，粗品用乙酸乙酯溶解后，水洗一次，盐水洗一次，有机相干燥后硅胶柱层析纯化得到中间体 **9**。中间体 **9** 溶解于乙醇，并加入还原 Fe 粉以及氯化铵的水溶液，在 r.t. 下反应 12h 后硅胶柱层析分离得到取代吡唑类化合物。

(路线 2) 5-取代吡唑类化合物的合成:



中间体 **10** 使用干燥的四氢呋喃 THF 溶解，然后在冰浴下滴入酮(1.1eq.)和 LiHMDS (1.5eq.) 的反应溶液中。所得反应液在 r.t. 下搅拌 1 h 后，加水淬灭。使用二氯甲烷萃取，有机相使用无水硫酸镁干燥。干燥剂被过滤后，有机相拌硅胶，使用硅胶层析柱分离纯化，得到中间体 **11**。中间体 **11** 溶解于甲醇， $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (3.0eq.) 滴加到反应液中，在 r.t. 下反应 12h 后，旋干得到粗产品中间体 **12** 直接用于下一步反应。中间体 **12** 溶解于二氯甲烷， $-78^{\circ}\text{C}$  加入  $\text{BBr}_3$  (10 eq.)，然后将反应升温至室温，反应 24 h，反应结束后，旋干得到粗产品用乙酸乙酯溶解后，水洗一次，盐水洗一次，有机相干燥后硅胶柱层析纯化得到中间体 **13**。中间体 **13** 溶解于乙醇，并加入还原 Fe 粉以及氯化铵的水溶液，在 r.t. 下反应 12h 后硅胶柱层析分离得到 5-取代吡唑类化合物。

(路线 3) 5-芳基取代吡唑类化合物衍生物的合成:

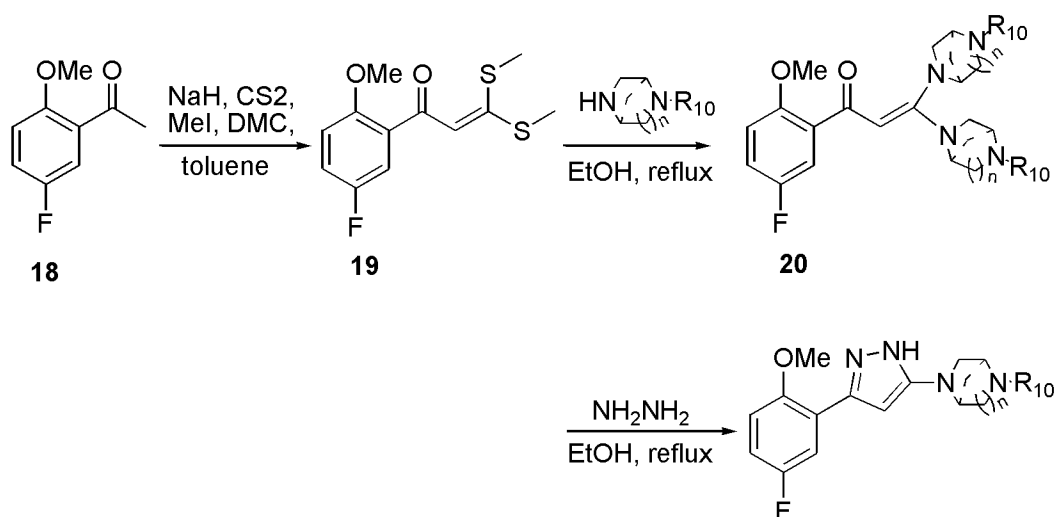


将中间体 **12** (1eq), 4-甲基苯磺酸吡啶 (PPTS, 0.1eq) 溶于二氯甲烷, 再加入 3,4-二氢-2H-吡喃 (DHP, 3eq), 室温反应 24h, 反应结束后减压旋走有机相, 粗产物用中性三氧化二铝进行柱层析分离得到中间体 **15**。

将中间体 **15** (1 eq) 溶于乙二醇二甲醚和水的混合液 ( $\text{DME}:\text{H}_2\text{O}=4:1$ ) 中, 加入  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (2.5eq),  $\text{Pd(PPh}_3)_4$  (0.1eq), 芳基硼酸化合物 (1.2eq)。氮气保护后加热至  $100^\circ\text{C}$  反应 24h, 反应结束后减压旋走有机溶剂, 然后用乙酸乙酯萃取两次, 有机相干燥后用硅胶柱层析纯化得到中间体 **16**。将中间体 **16** 溶解于二氯甲烷,  $-78^\circ\text{C}$  加入  $\text{BBr}_3$  (10 eq.), 然后将反应升温至室温, 反应 24 h, 反应结束后, 旋干有机相, 粗产品用乙酸乙酯溶解后, 水洗一次, 盐水洗一次, 有机相干燥后硅胶柱层析纯化得到吡啶环类化合物的芳香环衍生物。

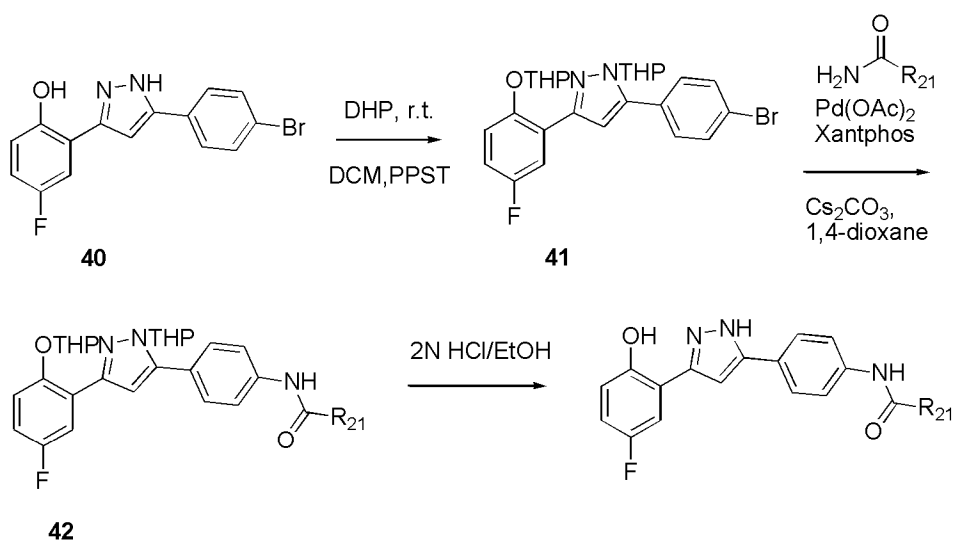
将中间体 **15** (1eq), 胺基化合物 (2eq) 溶于甲苯, 再加入  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (0.05eq), 1,1'-联萘-2,2'-双二苯膦 (BINAP, 0.1eq),  $\text{NaOtBu}$  (2.5eq)。反应瓶用氮气置换保护后, 加热至  $105^\circ\text{C}$  反应 24h。反应结束后用乙酸乙酯萃取, 有机相分别用水和盐水洗一次, 干燥后用硅胶柱层析纯化得到中间体 **17**。将中间体 **17** 溶解于二氯甲烷,  $-78^\circ\text{C}$  加入  $\text{BBr}_3$  (10 eq.), 然后将反应升温至室温, 反应 24 h, 反应结束后, 旋干有机相, 粗产品用乙酸乙酯溶解后, 水洗一次, 盐水洗一次, 有机相干燥后硅胶柱层析纯化得到吡啶环类化合物的胺基衍生物。

(路线 4) 双 N 杂环取代吡唑类化合物的合成:



将化合物 **18** (1eq) 溶于无水甲苯, 加入二硫化碳 (1.6eq), 碘甲烷 (3.5eq), 将反应器冰浴, 慢慢加入 NaH (2.2eq), 加完后再慢慢滴入 N,N-二甲基乙酰胺 (2.2eq), 加完后将反应器提升至室温反应两天, 反应结束后, 加水淬灭反应, 有机相分别用水和盐水各洗一次, 干燥后硅胶柱层析纯化得到化合物 **19**。将化合物 **19** 溶于乙醇, 加入胺类化合物 R1 (2.2eq), 搅拌下加热回流 24h, 反应结束后, 直接用硅胶柱层析纯化得到化合物 **20**。将化合物 **20** 溶解于无水乙醇中, 加入 98%水合肼 (2eq), 加热回流 12h, 反应结束后, 直接用硅胶柱层析纯化得到胺基取代吡唑类化合物。

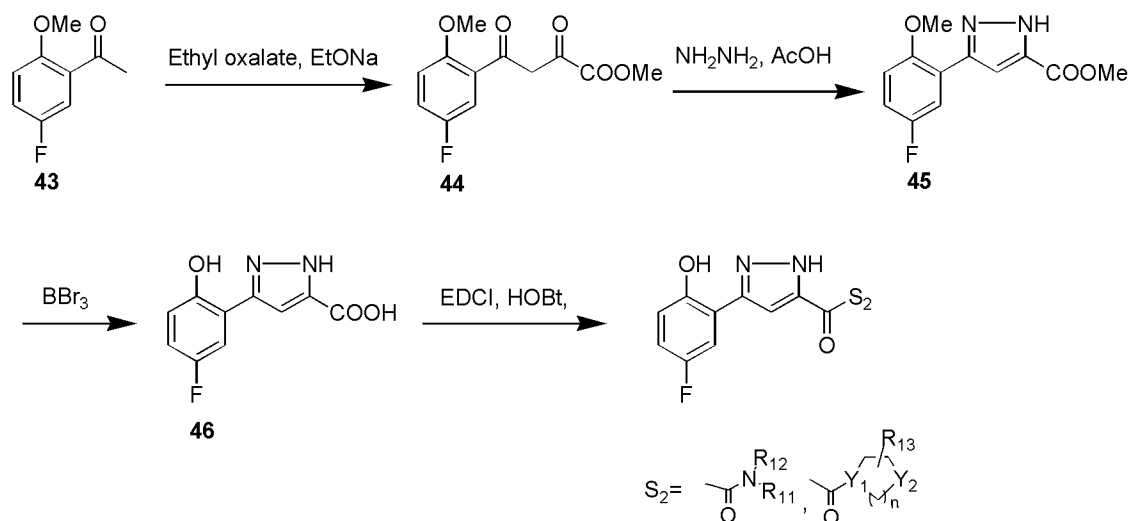
(路线 5) 对酰胺芳基取代吡唑骨架类化合物的合成



中间体 **40** (1.0eq.), DHP (3.0eq.) 及 PPST (0.2eq.) 溶解于二氯甲烷, 在 r.t. 下反应 12h 后, 中性氧化铝层析柱分离得到中间体 **41**。中间体 **41** (1.0eq.), 酰胺 (1.2eq.), Pd(OAc)<sub>2</sub> (0.02 eq), Xantphos (0.03eq.) 以及 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.4 eq.) 溶解于 1,4-二氧六环, 在 100°C 反应

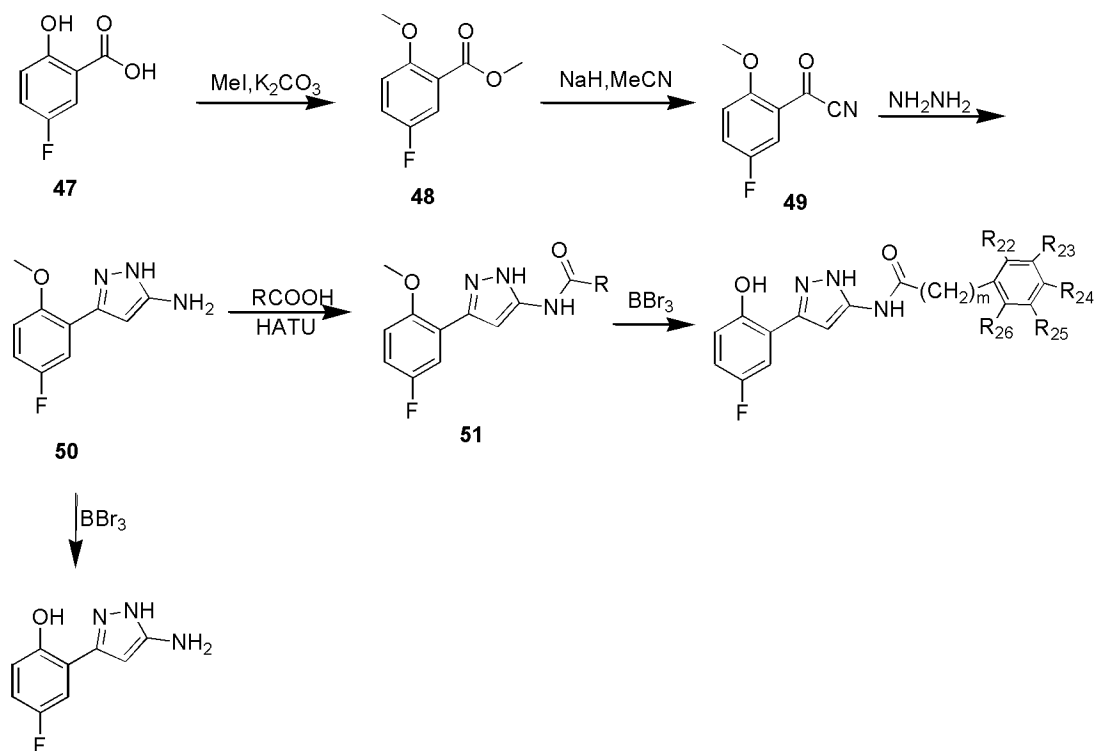
12h 后，中性氧化铝层析柱分离得到中间体 **42**。中间体 **42** 溶解于乙醇，并加入 2N HCl 的乙醇溶液，乙酸乙酯萃取并加入饱和碳酸氢钠，粗品干燥后，硅胶柱层析纯化得到对酰胺芳基取代吡唑骨架类化合物。

(路线 6) 吡唑酰胺类化合物的合成



将化合物 **43** (1 eq) 滴加到 EtONa (2.3 eq) 室温搅拌 1h，然后慢慢滴入草酸二乙酯，加热回流 4h，反应结束后冷却到室温，然后加入冰醋酸 (4eq)，产生大量白色固体，将产物过滤，然后分别用少量水，乙醇，乙醚冲洗得到产物 **44**。将中间体 **44** 溶解到到乙酸中，然后冰浴下慢慢滴入水合肼 (1.2 eq)，室温下反应过夜，反应结束后将产物过滤，将反应产物在乙醇里进行重结晶，得到中间体 **45**。将中间体 **45** 溶解于无水二氯甲烷中，-78°C 加入 BBr<sub>3</sub> (6 eq)，1h 后将反应升至室温，反应过夜，反应结束后，慢慢加水淬灭反应，有机相用旋转蒸发仪除去，将反应液 pH 值调至 5，用乙酸乙酯将产物萃取出来，干燥后减压旋走有机溶剂即得到中间体 **46**。将中间体 **46**，EDCI (1.2 eq)，HOBt (1.2 eq) 加入到无水 DMF 中，搅拌半小时后再加入相应的胺类化合物 R，反应 12h，反应结束后加入乙酸乙酯，有机相用饱和氯化铵溶液洗三次，饱和氯化钠溶液洗一次，无水硫酸镁干燥后用硅胶柱层析纯化，得到最后产物吡唑酰胺类化合物。

(路线 7) 5-取代氨基吡唑类化合物的合成



将化合物 **47**(1.0eq.)，碘甲烷 (3.0eq.)，碳酸钾 (3.0eq.) 溶于一定量丙酮溶液，40°C 下搅拌反应 12h，旋干溶剂，乙酸乙酯萃取并加入饱和碳酸氢钠，粗品干燥后，硅胶柱层析纯化得到中间体 **48**。**48**(1.0eq.)溶于超干甲苯中，加入乙腈(3.0eq.)，然后加入氢化钠(3.0eq.)，加缓冲气球，加热到 90°C 反应 3h。旋干溶剂，乙酸乙酯萃取并加入饱和碳酸氢钠，粗品干燥后，硅胶柱层析纯化得到中间体 **49**。**49**(1.0eq.)和一水合肼(1.2eq.)一起溶于乙醇，再加入冰醋酸(6.0eq.)，50°C 加热反应 3h 时后，旋干溶剂，乙酸乙酯萃取并加入饱和碳酸氢钠，粗品干燥后，硅胶柱层析纯化得到中间体 **50**。**50** 与不同类型羧酸按照一比一当量加入 DMF 溶剂，加入 HATU (1.5eq.) 和 DIPEA (1.5eq.)，70°C 下反应 12h，乙酸乙酯萃取粗品干燥后，硅胶柱层析纯化得到中间体 **51**。**51** 或 **50** (1eq.) 溶于超干 DCM 中，0°C 下加入三溴化硼 (8eq.)，常温下搅拌反应 12h，旋干溶剂，乙酸乙酯萃取并加入饱和碳酸氢钠，粗品干燥后，硅胶柱层析纯化得到终产物 5-取代氨基吡唑类化合物。

本发明所述的药学上可接受的盐中包括酸加成盐和碱加成盐。

所述的酸加成盐包括但不限于来自无机酸诸如盐酸、硝酸、磷酸、硫酸、氢溴酸、氢碘酸和磷酸的盐，以及来自有机酸如脂肪族单羧酸和二羧酸、苯基取代的链烷酸、羟基链烷酸、链烷二酸、芳香酸和脂肪族和芳香族磺酸的盐。因此，这些盐包括但不限于硫酸盐，焦硫酸盐，硫酸氢盐，亚硫酸盐，亚硫酸氢盐，硝酸盐，磷酸，磷酸一氢盐，磷酸二氢盐，偏磷酸盐，焦磷酸盐，盐酸盐，氢溴酸盐，碘酸盐，乙酸盐，丙酸盐，辛酸盐，

异丁酸盐, 乙二酸盐, 丙二酸盐, 琥珀酸盐, 辛二酸, 癸二酸盐, 富马酸盐, 马来酸盐, 苦杏仁酸盐, 苯甲酸盐, 氯代苯甲酸盐, 甲基苯甲酸盐, 二硝基苯甲酸盐, 酞酸盐, 苯磺酸盐, 甲苯磺酸盐, 苯基乙酸盐, 柠檬酸盐, 乳酸盐, 马来酸盐, 酒石酸和甲磺酸盐, 还包含氨基酸的盐如精氨酸盐, 葡糖酸盐, 半乳糖醛酸盐等。酸加成盐可以通过以常规方式使游离碱与足够量的所需酸接触形成盐的方式制备。可通过使盐与碱接触重新生成游离碱形式, 并且以常规方式分离该游离碱。

所述的碱加成盐与金属或者胺形成, 诸如碱金属和碱土金属的氢氧化物, 或者与有机胺形成。用作阳离子的金属的例子包括但是不限于钠、钾、镁、和钙。适当的胺的例子包括但是不限于 N, N'-二苄基乙二胺, 氯普鲁卡因, 胆碱, 二乙醇胺, 乙二胺(乙烷-1, 2-二胺), N-甲基葡糖胺和普鲁卡因。碱加成盐可通过以常规方式使游离酸与足够量的所需碱接触形成盐的方式制备。可通过使盐与酸接触重新生成游离酸形式, 并且以常规方式分离游离酸。

本发明所述的立体异构体包括对映体、非对映体和几何异构体的形式存在。本发明的一些化合物具有环烷基, 其可在超过一个碳原子上被取代, 在这种情况下, 其所有的几何形式, 包括顺式和反式, 及其混合物, 都处在本发明的范围内。

本发明所述的溶剂化物是指本发明的化合物与一种或多种溶剂分子的物理结合。该物理结合包括各种程度的离子和共价键合, 包括氢键合。在某些情况下, 溶剂化物可被分离出来, 例如当一个或多个溶剂分子掺入到结晶固体的晶格中。“溶剂化物”包括溶液相的和可分离的溶剂化物。代表性的溶剂化物包括乙醇化物、甲醇化物等。“水合物”是其中一个或多个溶剂分子为 H<sub>2</sub>O 的溶剂化物。

本发明所述的前药指适于对患者给药的无过分毒性、刺激性和变态反应等的并且对其应用目的有效的式 I 化合物形式, 包括缩醛、酯和两性离子形式。前药在体内转化(例如通过在血液中水解)得到上式的母体化合物。

本发明另外提供了药物组合物, 其包含本发明的化合物(例如式 I 化合物及其药学上可接受的盐、立体异构体、酯、前药和溶剂化物), 以及可药用的载体、稀释剂或赋形剂。优选地, 药物组合物包含治疗有效量的本发明的化合物。

本发明的化合物可以配制为以下形式的药物组合物: 糖浆剂, 酏剂, 悬浮剂, 粉剂, 颗粒剂, 片剂, 胶囊, 锭剂, 水溶液, 霜剂, 膏剂, 洗液剂, 凝胶剂, 乳剂等。

药物制剂优选为单位剂型。在这种形式中, 该制剂被再分成包含适当的量的活性组分的单位剂量。单位剂型可以是包装好的制剂, 该包装含有离散的量的制剂, 诸如包装在小

瓶或者安瓿中的片剂、胶囊和粉剂。另外，单位剂型可以是胶囊，片剂或者其可以是在包装形式中的适当数目的任何这些剂型。

单位剂量制剂中活性组分的量可从 0.001 毫克到 1000 毫克之间改变或调整，根据活性组分的具体应用和效力而定。如果需要，组合物还可包含其它适合的治疗剂。

可药用载体部分地根据给用的具体组合物而定，并根据组合物的具体给药方法而定。因此，本发明的药物组合物存在各种适当的制剂。

本发明的化合物，单独或与其它适当的组分结合，被制成气雾剂(即，它们可被“雾化”)以经由吸入被给药。气雾剂可被置于可接受的被加压的发射剂诸如二氯二氟己烷、丙烷、氮气等中。

适于非肠胃给药诸如例如通过静脉内、肌内、皮内和皮下途径给药的制剂包括含水和非水的等渗无菌注射液，其可包含抗氧化剂，缓冲剂，抑菌剂，和使制剂与接受者的血液等渗的溶质，以及含水和非水的无菌悬浮剂，其可包含助悬剂，增溶剂，增稠剂，稳定剂和防腐剂。在本发明的实践中，组合物可通过例如静脉内输注，经口，局部，腹膜内，膀胱内和鞘内给药。化合物的制剂可存在于单位剂量或者多剂量密封容器诸如安瓿和小瓶中。注射用溶液液和悬浮液可从先前所述类型的无菌粉剂、颗粒和片剂制备。

在本发明的环境下，对对象剂量给用应当足够随着时间在对象体内产生有益的治疗学应答。剂量通过所用的具体化合物的效力和对象的病况、以及待治疗对象的体重或者体表面积而定。剂量的大小将根据在具体对象中伴随具体化合物给药产生的任何不利副作用的存在、性质和程度而定。在正被治疗的病症的治疗或者预防中确定待给药的化合物的有效量中，医师可以评价诸如化合物的循环血浆水平、化合物毒性和/或疾病进程等因素而定。

本发明还提供了式(I)的化合物及其药学上可接受的盐、立体异构体、酯、前药和溶剂化物在预防和/或治疗癌症中的应用。

本发明还提供了式(I)的化合物及其药学上可接受的盐、立体异构体、酯、前药和溶剂化物在癌症免疫疗法中的应用。

本发明还提供了式(I)的化合物及其药学上可接受的盐、立体异构体、酯、前药和溶剂化物在制备预防和/或治疗癌症的药物中的应用。

本发明所述的癌症包括淋巴瘤，母细胞瘤，髓母细胞瘤，视网膜母细胞瘤，肉瘤，脂肪肉瘤，滑膜细胞肉瘤，神经内分泌肿瘤，类癌肿瘤，胃泌素瘤，胰岛细胞癌，间皮瘤，神经鞘瘤，听神经瘤，脑膜瘤，腺癌，黑素瘤，白血病或淋巴样恶性肿瘤，鳞状细胞癌，上皮鳞状细胞癌，肺癌，小细胞肺癌，非小细胞肺癌，腺癌肺癌，肺鳞癌，腹膜癌，肝细

胞癌，胃癌，肠癌，胰腺癌，成胶质细胞瘤，子宫颈癌，卵巢癌，肝癌，膀胱癌，肺癌，乳腺癌，转移性乳腺癌，结肠癌，直肠癌，结肠直肠癌，子宫癌，唾液腺癌，肾癌，前列腺癌，外阴癌，甲状腺癌，肝癌，肛门癌，阴茎癌，梅克尔细胞癌，食管癌，胆道肿瘤，头颈部癌和血液恶性肿瘤。

本发明中所述的术语 C<sub>0-10</sub> 烷基，C<sub>0</sub> 烷基是指 H，因此，C<sub>0-10</sub> 烷基包括 H、C<sub>1</sub> 烷基、C<sub>2</sub> 烷基、C<sub>3</sub> 烷基、C<sub>4</sub> 烷基、C<sub>5</sub> 烷基、C<sub>6</sub> 烷基、C<sub>7</sub> 烷基、C<sub>8</sub> 烷基、C<sub>9</sub> 烷基、C<sub>10</sub> 烷基。

本发明中所述的术语 C<sub>1-10</sub> 亚烷基，包括 C<sub>1</sub> 亚烷基、C<sub>2</sub> 亚烷基、C<sub>3</sub> 亚烷基、C<sub>4</sub> 亚烷基、C<sub>5</sub> 亚烷基、C<sub>6</sub> 亚烷基、C<sub>7</sub> 亚烷基、C<sub>8</sub> 亚烷基、C<sub>9</sub> 亚烷基、C<sub>10</sub> 亚烷基。

本发明中所述的术语 C<sub>3-10</sub> 环烷基，包括 C<sub>3</sub> 环烷基、C<sub>4</sub> 环烷基、C<sub>5</sub> 环烷基、C<sub>6</sub> 环烷基、C<sub>7</sub> 环烷基、C<sub>8</sub> 环烷基、C<sub>9</sub> 环烷基、C<sub>10</sub> 环烷基。

本发明中所述的术语 C<sub>1-6</sub> 烷基，包括 HC<sub>1</sub> 烷基、C<sub>2</sub> 烷基、C<sub>3</sub> 烷基、C<sub>4</sub> 烷基、C<sub>5</sub> 烷基、C<sub>6</sub> 烷基。

本发明中所述的术语 C<sub>1-6</sub> 直链烷基，包括甲基、乙基、C<sub>3</sub> 直链烷基、C<sub>4</sub> 直链烷基、C<sub>5</sub> 直链烷基、C<sub>6</sub> 直链烷基。

本发明中所述的术语 C<sub>3-6</sub> 环烷基，包括 C<sub>3</sub> 环烷基、C<sub>4</sub> 环烷基、C<sub>5</sub> 环烷基、C<sub>6</sub> 环烷基。

本发明所述的术语卤素，包括氟、氯、溴、碘。

本发明所述的术语杂环烷基是指含 3-10 个环原子，优选 5-10 个环原子的非芳香的饱和单环或多环环系，其中的一个或多个环原子不是碳原子，而是例如氮、氧或硫原子。优选的杂环烷基含有 5-6 个环原子。杂环烷基前的前缀氮杂、氧杂或硫杂分别是指至少有一个氮、氧或硫原子作为环原子。代表性的单环杂环烷基包括哌啶基、吡咯烷基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、噻唑烷基、1,3-二氧戊环基、1,4-二氧杂环己烷基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、四氢噻喃基等。

本发明所述的术语杂环芳香基是指含 5-14 个环原子，优选 5-10 个环原子的芳香单环或多环环系，其中的一个或多个环原子不是碳原子，而是例如氮、氧或硫原子。优选的杂环芳香基含有 5-6 个环原子。代表性的杂环芳香基包括吡嗪基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、嘧啶基、异噻唑基、异噻唑基、噻唑基、噻唑基、吡唑基、呋咱基、吡咯基、吡唑基、三唑基、1,2,4-硫杂二唑基、吡嗪基、哒嗪基、喹啉基、2,3-二氮杂萘基、咪唑并[1,2-a]吡啶、咪唑并[2,1-b]噻唑基、苯并呋喃基、吲哚基、氮杂吲哚基、苯并咪唑基、苯并噻吩基、喹啉基、咪唑基、噻吩并吡啶基、喹啉基、噻吩并嘧啶基、吡咯并吡啶基、咪唑并吡啶基、异喹啉基、苯并氮杂吲哚基、1,2,4-三嗪基、苯并噻唑基等。

本发明所述的术语 Me 代表甲基的缩写。

本发明所述的术语 Ph 代表苯基的缩写。

本发明所述的术语 Boc 代表叔丁氧羰基的缩写。

本发明所述的术语“单位剂型”指适合作为人受试者和其它哺乳动物的单一剂量的物理上离散的单位，每个单位包含与需要的药物载体结合的经计算可在治疗期间的过程中产生期望的预防或治疗效果的预定量的活性物质。

本发明所述的术语“辅料”含义是该成分没有生物活性或其他不良活性的杂质，例如该成分可以纳入公开的药物制剂并给与患者，但不引起显著的不良生物效果或以有害的方式和该制剂中包含的其他成分产生相互作用。

本发明所述的术语“治疗”包括抑制、延迟、缓和、减弱、限制、减轻或消退疾病、障碍、病症或状态，其发生和/或进程，和/或其症状。

本发明所述的术语“预防”包括减小以下风险：患有、感染或经历疾病、障碍、病症或状态，其发生和/或进程，和/或其症状。

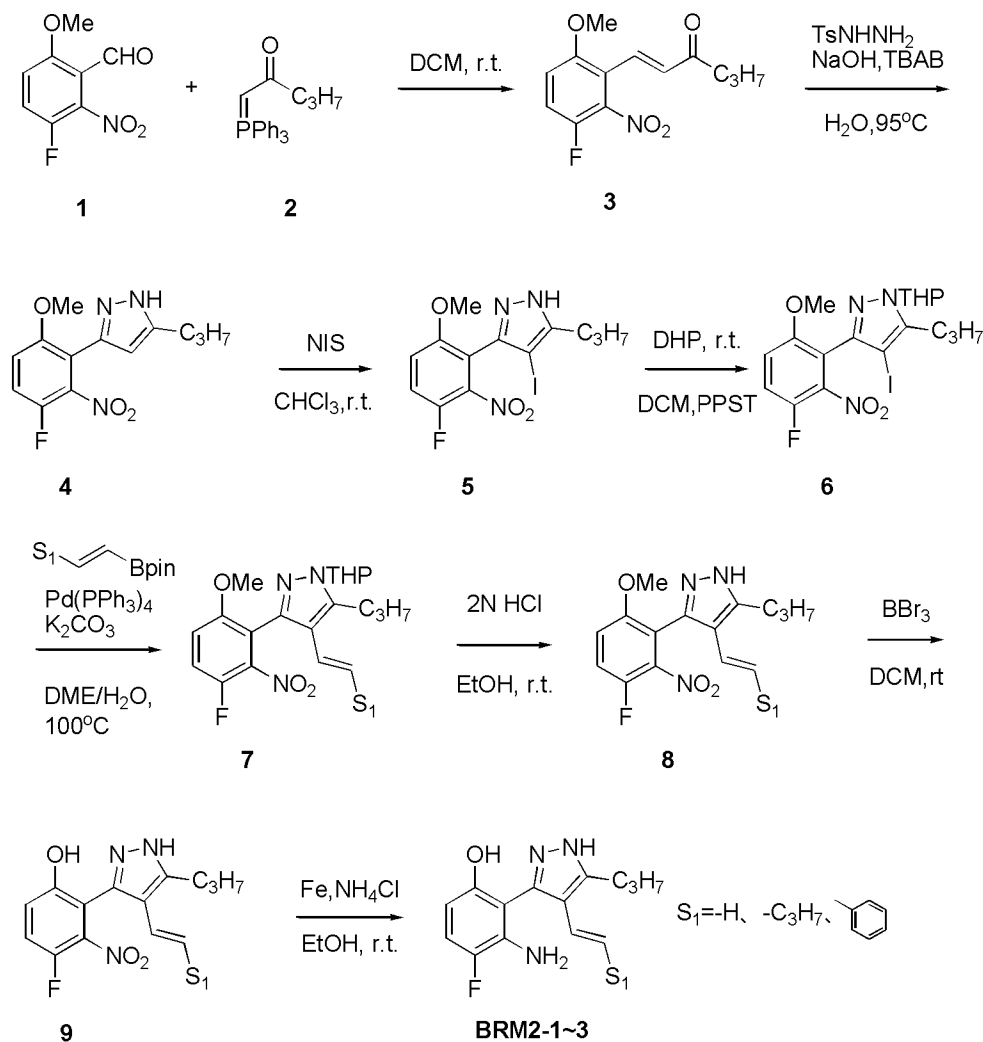
本发明所述的术语“包含”表示“开放”或“包含性”用语，使得它们包括列举的要素，而且还允许包括额外的、未提及的要素。

本发明所述的术语“约”通常意指所述值的 $\pm 5\%$ ，更通常指所述值的 $\pm 4\%$ ，更通常指所述值的 $\pm 3\%$ ，更通常指所述值的 $\pm 2\%$ ，更通常指所述值的 $\pm 1\%$ ，更通常指所述值的 $\pm 0.5\%$ 。

### 具体实施方式

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

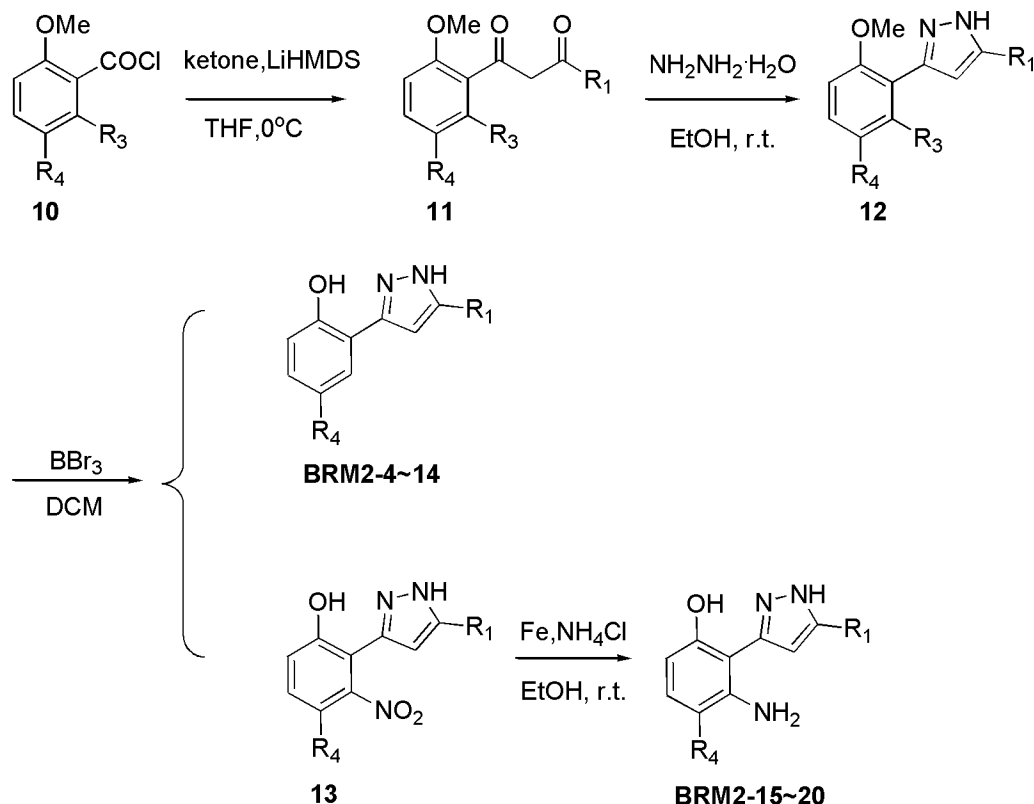
**实施例 1** 4-取代吡唑类化合物（BRM2-1~3）的合成：



化合物 **1** (1eq.) 加入反应溶剂二氯甲烷中, 化合物 **2** (1.2 eq.) 分批加至溶液中。所得反应液在 r.t. 下反应 8 h 后, 二氯甲烷萃取后使用硅胶柱层析分离, 得到中间体 **3**。中间体 **3** (1 eq.), 对甲苯磺酰肼 (2 eq.) 和四丁基溴化铵 (TBAB, 1 eq.) 分批缓慢加入 NaOH (3 eq.) 的水溶液中, 边加边搅拌。所得的混合液在 95°C 下搅拌 12 h。反应液降至室温, 并使用 2 N 的盐酸调 pH 至 4~5。所得混合液使用等体积乙酸乙酯萃取三次。有机相使用水和盐水洗之后, 使用无水硫酸钠进行干燥。过滤出去硫酸钠后, 有机相使用旋转蒸发仪去除。所得粗品使用硅胶柱层析的方法进行分离纯化, 得到中间体 **4**。中间体 **4** (1eq.), NIS (1.1eq.) 溶解于二氯甲烷在 r.t. 下反应 12h, 得到中间体 **5**。中间体 **5** (1.0eq.), DHP (2.0eq.) 及 PPST (0.2eq.) 溶解于二氯甲烷, 在 r.t. 下反应 12h 后, 中性氧化铝层析柱分离得到中间体 **6**。中间体 **6** (1.0eq.), 烯基频那硼酸酯 (1.2eq.), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.05eq.) 以及 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2.0eq.) 溶解于 DME 和水的混合溶剂, 在 100°C 反应 12h 后, 中性氧化铝层析柱分离得到中间体 **7**。中间体 **7** 溶解于乙醇, 并加入 2N HCl 的乙醇溶液, 乙酸乙酯萃取并加入饱和碳酸氢钠, 有机相旋干得到中间体 **8** 直接用于下一步的反应。中间体 **8** 溶解于二氯甲烷, -78°C 加入 BBr<sub>3</sub>

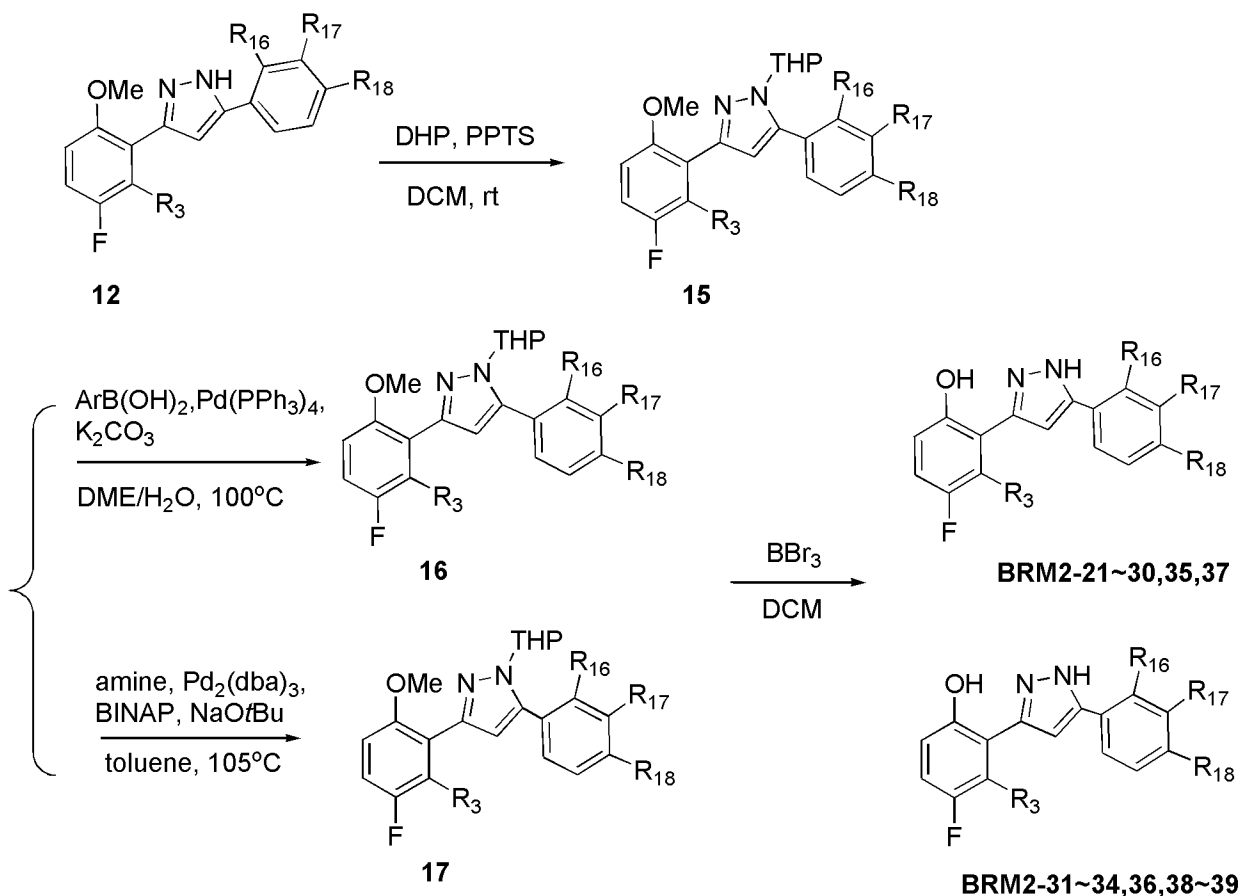
(10 eq.)，然后将反应升温至室温，反应 24 h，反应结束后，减压旋走溶剂，粗品用乙酸乙酯溶解后，水洗一次，盐水洗一次，有机相干燥后硅胶柱层析纯化得到中间体 **9**。中间体 **9** 溶解于乙醇，并加入还原 Fe 粉以及氯化铵的水溶液，在 r.t. 下反应 12h 后硅胶柱层析分离得到取代吡唑类化合物 **BRM2-1~3**。

### 实施例 2 5-取代吡唑类化合物 (BRM2-4~20) 的合成:



中间体 **10** 使用干燥的四氢呋喃溶解，然后在冰浴下滴入酮(1.1eq.)和 LiHMDS (1.5eq.) 的反应溶液中。所得反应液在 r.t. 下搅拌 1 h 后，加水淬灭。使用二氯甲烷萃取，有机相使用无水硫酸镁干燥。干燥剂被过滤后，有机相拌硅胶，使用硅胶层析柱分离纯化，得到中间体 **11**。中间体 **11** 溶解于甲醇，NH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O (3.0eq.) 滴加到反应液中，在 r.t. 下反应 12h 后，旋干得到粗产品中间体 **12** 直接用于下一步反应。中间体 **12** 溶解于二氯甲烷，-78°C 加入 BBr<sub>3</sub> (10 eq.)，然后将反应升温至室温，反应 24 h，反应结束后，旋干得到粗产品用乙酸乙酯溶解后，水洗一次，盐水洗一次，有机相干燥后硅胶柱层析纯化得到中间体 **13**。中间体 **13** 溶解于乙醇，并加入还原 Fe 粉以及氯化铵的水溶液，在 r.t. 下反应 12h 后硅胶柱层析分离得到化合物 **BRM2-4~20**。

### 实施例 3 5-芳基取代吡唑类化合物衍生物 (BRM2-21~39) 的合成



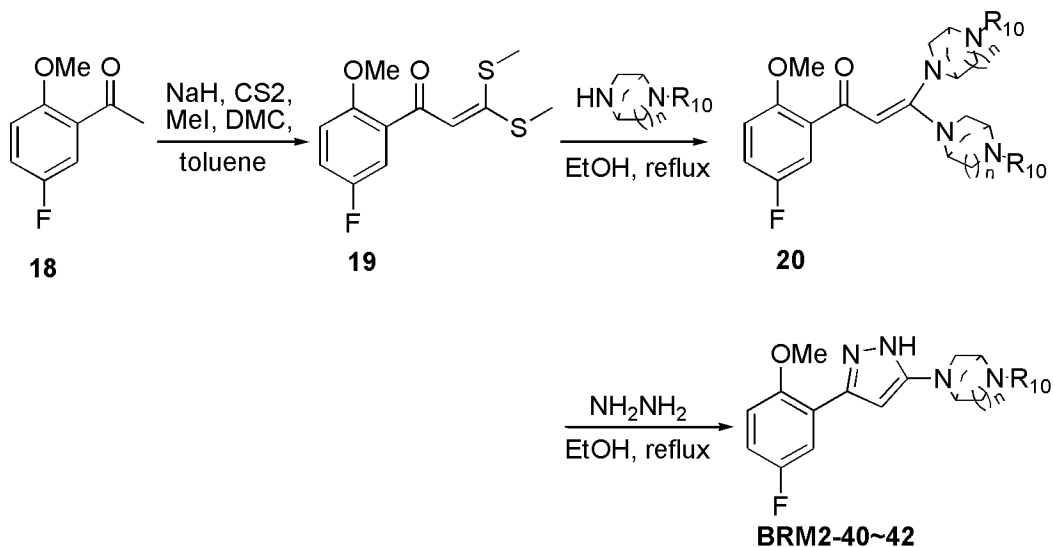
将中间体 **12** (1eq), 4-甲基苯磺酸吡啶 (PPTS, 0.1eq) 溶于二氯甲烷, 再加入 3,4-二氢-2H-吡喃 (DHP, 3eq), 室温反应 24h, 反应结束后减压旋走有机相, 粗产物用中性三氧化二铝进行柱层析分离得到中间体 **15**。

吡唑环类化合物的芳香环衍生物合成方法: 将中间体 **15** (1 eq) 溶于乙二醇二甲醚和水的混合液 (DME: H<sub>2</sub>O=4:1) 中, 加入 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2.5eq), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.1eq), 芳基硼酸化合物 (1.2eq)。氮气保护后加热至 100°C 反应 24h, 反应结束后减压旋走有机溶剂, 然后用乙酸乙酯萃取两次, 有机相干燥后用硅胶柱层析纯化得到中间体 **16**。将中间体 **16** 溶解于二氯甲烷, -78°C 加入 BBr<sub>3</sub> (10 eq.), 然后将反应升温至室温, 反应 24 h, 反应结束后, 旋干有机相, 粗产品用乙酸乙酯溶解后, 水洗一次, 盐水洗一次, 有机相干燥后硅胶柱层析纯化得到化合物 **BRM2-21~30,35,37**。

吡唑环类化合物的胺基衍生物合成方法: 将中间体 **15** (1eq), 胺基化合物 (2eq) 溶于甲苯, 再加入 Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0.05eq), 1,1'-联萘-2,2'-双二苯膦 (BINAP, 0.1eq), NaOtBu (2.5eq)。反应瓶用氮气置换保护后, 加热至 105°C 反应 24h。反应结束后用乙酸乙酯萃取, 有机相分别用水和盐水洗一次, 干燥后用硅胶柱层析纯化得到中间体 **17**。将中间体 **17** 溶解于二氯甲烷, -78°C 加入 BBr<sub>3</sub> (10 eq.), 然后将反应升温至室温, 反应 24 h, 反应结束后, 旋干有机

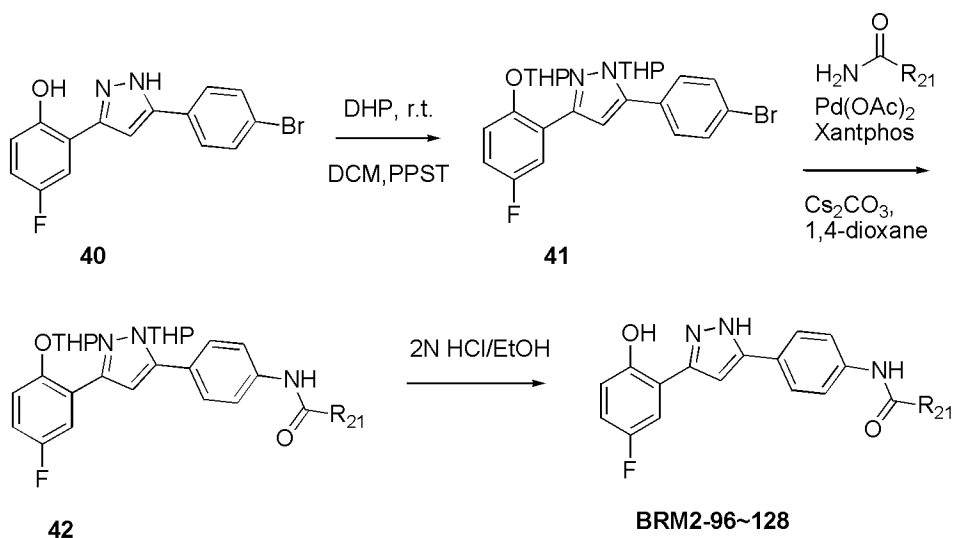
相，粗产品用乙酸乙酯溶解后，水洗一次，盐水洗一次，有机相干燥后硅胶柱层析纯化得到化合物 **BRM2-31~34,36,38~39**。

#### 实施例 4 双 N 杂环取代吡唑类化合物 (BRM2-40~42) 的合成



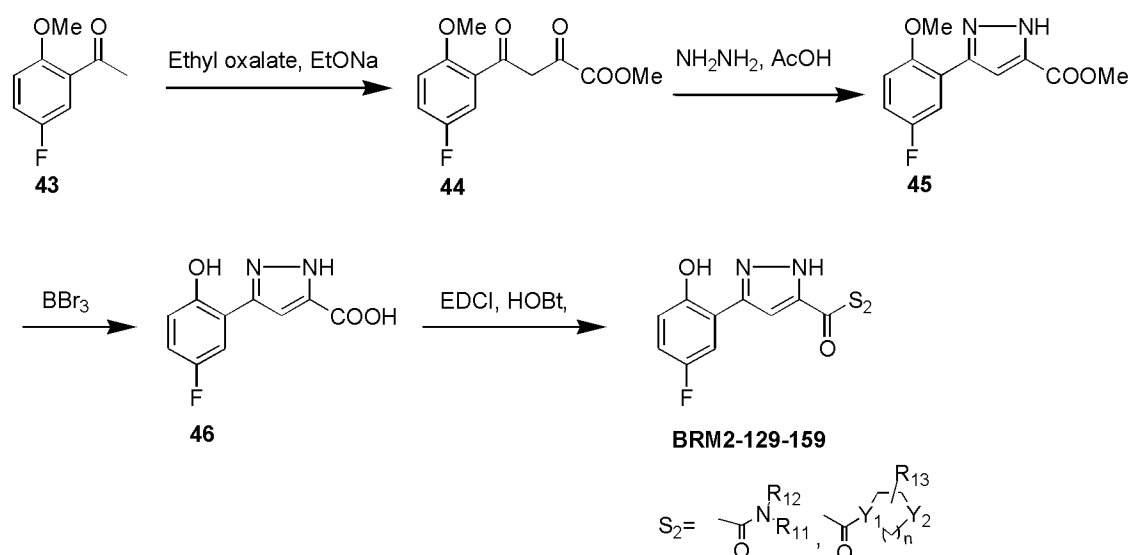
将化合物 **18** (1eq) 溶于无水甲苯，加入二硫化碳 (1.6eq)，碘甲烷 (3.5eq)，将反应器冰浴，慢慢加入 NaH (2.2eq)，加完后再慢慢滴入 N,N-二甲基乙酰胺 (2.2eq)，加完后将反应器提升至室温反应两天，反应结束后，加水淬灭反应，有机相分别用水和盐水各洗一次，干燥后硅胶柱层析纯化得到化合物 **19**。将化合物 **19** 溶于乙醇，加入胺类化合物 R1 (2.2eq)，搅拌下加热回流 24h，反应结束后，直接用硅胶柱层析纯化得到化合物 **20**。将化合物 **20** 溶解于无水乙醇中，加入 98%水合肼 (2eq)，加热回流 12h，反应结束后，直接用硅胶柱层析纯化得到胺基取代吡唑类化合物 **BRM2-40~42**。

#### 实施例 5 对酰胺芳基取代吡唑骨架类化合物(BRM2-96~128)的合成



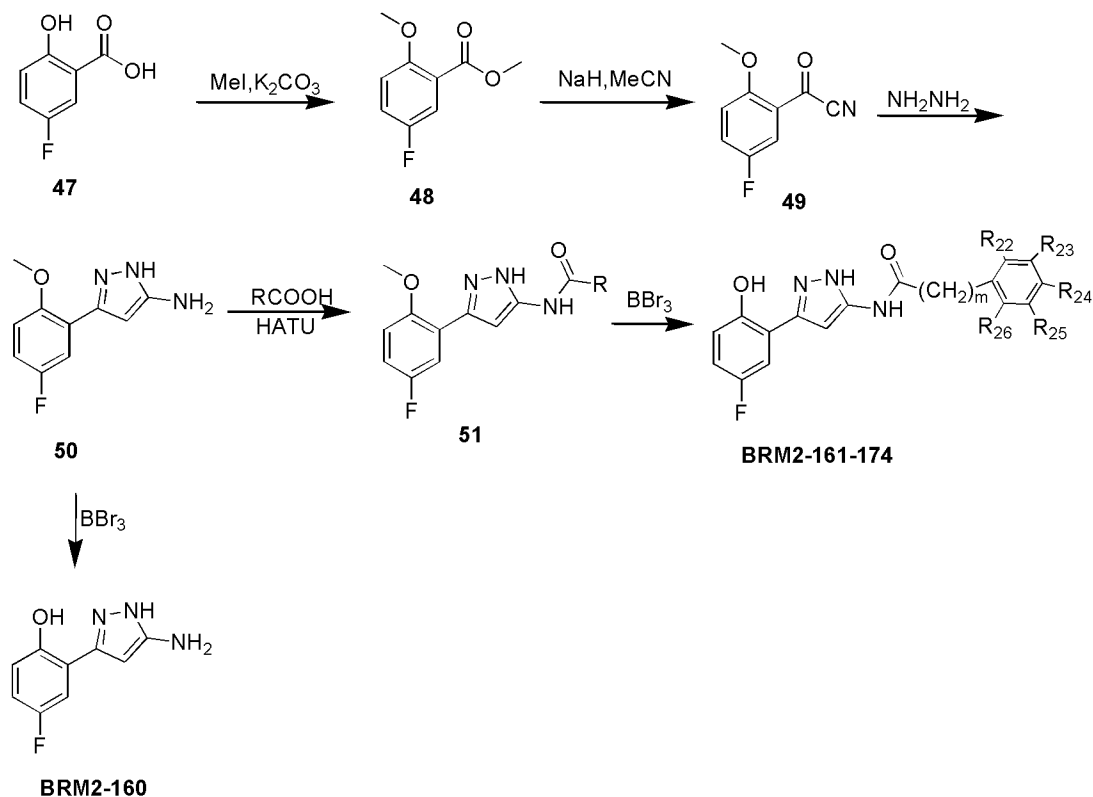
中间体 **40** (1.0eq.)，DHP (3.0eq.) 及 PPST (0.2eq.) 溶解于二氯甲烷，在 r.t. 下反应 12h 后，中性氧化铝层析柱分离得到中间体 **41**。中间体 **41** (1.0eq.)，酰胺 (1.2eq.)，Pd(OAc)<sub>2</sub> (0.02 eq)，Xantphos (0.03eq.) 以及 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.4 eq.) 溶解于 1,4-二氧六环，在 100°C 反应 12h 后，中性氧化铝层析柱分离得到中间体 **42**。中间体 **42** 溶解于乙醇，并加入 2N HCl 的乙醇溶液，乙酸乙酯萃取并加入饱和碳酸氢钠，粗品干燥后，硅胶柱层析纯化得到化合物 BRM2-96~128。

### 实施例 6 吡唑酰胺类化合物 (BRM2-129~159) 的合成



将化合物 **43** (1 eq) 滴加到 EtONa (2.3 eq) 室温搅拌 1h，然后慢慢滴入草酸二乙酯，加热回流 4h，反应结束后冷却到室温，然后加入冰醋酸 (4eq)，产生大量白色固体，将产物过滤，然后分别用少量水，乙醇，乙醚冲洗得到产物 **44**。将中间体 **44** 溶解到到乙酸中，然后冰浴下慢慢滴入水合肼 (1.2 eq)，室温下反应过夜，反应结束后将产物过滤，将反应产物在乙醇里进行重结晶，得到中间体 **45**。将中间体 **45** 溶解于无水二氯甲烷中，-78°C 加入 BBr<sub>3</sub> (6 eq)，1h 后将反应升至室温，反应过夜，反应结束后，慢慢加水淬灭反应，有机相用旋转蒸发仪除去，将反应液 pH 值调至 5，用乙酸乙酯将产物萃取出来，干燥后减压旋走有机溶剂即得到中间体 **46**。将中间体 **46**，EDCI (1.2 eq)，HOBt (1.2 eq) 加入到无水 DMF 中，搅拌半小时后再加入相应的胺类化合物 R，反应 12h，反应结束后加入乙酸乙酯，有机相用饱和氯化铵溶液洗三次，饱和氯化钠溶液洗一次，无水硫酸镁干燥后用硅胶柱层析纯化，得到最后产物 BRM2-129~159。

### 实施例 7 5-取代氨基吡唑类化合物 (BRM2-160~174) 的合成



将化合物 **47**(1.0eq.)，碘甲烷 (3.0eq.)，碳酸钾 (3.0eq.) 溶于一定量丙酮溶液，40°C 下搅拌反应 12h，旋干溶剂，乙酸乙酯萃取并加入饱和碳酸氢钠，粗品干燥后，硅胶柱层析纯化得到中间体 **48**。**48**(1.0eq.)溶于超干甲苯中，加入乙腈(3.0eq.)，然后加入氢化钠(3.0eq.)，加缓冲气球，加热到 90°C 反应 3h。旋干溶剂，乙酸乙酯萃取并加入饱和碳酸氢钠，粗品干燥后，硅胶柱层析纯化得到中间体 **49**。**49**(1.0eq.)和一水合肼(1.2eq.)一起溶于乙醇，再加入冰醋酸(6.0eq.)，50°C 加热反应 3h 时后，旋干溶剂，乙酸乙酯萃取并加入饱和碳酸氢钠，粗品干燥后，硅胶柱层析纯化得到中间体 **50**。**50** 与不同类型羧酸按照一比一当量加入 DMF 溶剂，加入 HATU (1.5eq.) 和 DIPEA (1.5eq.)，70°C 下反应 12h，乙酸乙酯萃取粗品干燥后，硅胶柱层析纯化得到中间体 **51**。**51** 或 **50** (1eq.) 溶于超干 DCM 中，0°C 下加入三溴化硼 (8eq.)，常温下搅拌反应 12h，旋干溶剂，乙酸乙酯萃取并加入饱和碳酸氢钠，粗品干燥后，硅胶柱层析纯化得到终产物 **BRM2-160-174**。

### 实施例 8 实施例 1-7 制备得到化合物的谱图数据

在本实施例中，按照前面所描述的一般合成方法制备得到的化合物，相应的合成鉴定谱图数据如下：

**BRM2-1**:  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.97 – 6.82 (m, 1H), 6.48 (dd,  $J = 17.9, 11.6$  Hz, 1H), 6.31 (dd,  $J = 8.6, 4.0$  Hz, 1H), 5.22 (dd,  $J = 38.2, 14.7$  Hz, 2H), 2.74 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 1.73 (dd,  $J = 15.1, 7.5$  Hz, 2H), 1.03 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H). 质谱 (ESI,  $m/z$ ):  $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{FN}_3\text{O}$ ,

[M+H]<sup>+</sup>:262.13.

**BRM2-2:** <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.34 (dt, *J* = 15.2, 7.6 Hz, 4H), 7.25 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 6.96 (t, *J* = 9.7 Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H), 6.65 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H), 6.34 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 2.88 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.88-1.80 (m, 2H), 1.08 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H). 质谱 (ESI, *m/z*): C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>FN<sub>3</sub>O, [M+H]<sup>+</sup>:338.16.

**BRM2-3:** <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.97 – 6.82 (m, 1H), 6.27 (dd, *J* = 8.8, 4.1 Hz, 1H), 6.07 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 5.78 – 5.62 (m, 1H), 2.68 – 2.48 (m, 2H), 2.06 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.70 – 1.51 (m, 2H), 1.37 (dd, *J* = 14.6, 7.3 Hz, 2H), 0.93 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 0.87 (t, *J* = 7.3 Hz, 4H). 质谱 (ESI, *m/z*): C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>FN<sub>3</sub>O, [M+H]<sup>+</sup>:304.17.

**BRM2-4:** <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.71 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 7.59 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 7.01 (s, 1H), 6.82 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 6.20 (s, 1H). 质谱 (ESI, *m/z*): C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>BrFN<sub>2</sub>O, [M+H]<sup>+</sup>:333.00.

**BRM2-5:** <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.69 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.56 – 7.41 (m, 3H), 7.05 (s, 1H), 6.97 – 6.85 (m, 2H), 1.35 (s, 9H). 质谱 (ESI, *m/z*): C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>FN<sub>2</sub>O, [M+H]<sup>+</sup>:311.15.

**BRM2-6:** <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.67 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.50 – 7.39 (m, 1H), 7.28 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.02 (s, 1H), 7.00 – 6.77 (m, 2H), 2.67 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.25 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H). 质谱 (ESI, *m/z*): C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>FN<sub>2</sub>O, [M+H]<sup>+</sup>:283.12.

**BRM2-7:** <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.43 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.30 (s, 3H), 6.90 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 6.83 (s, 1H), 2.42 (s, 3H). 质谱 (ESI, *m/z*): C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>FN<sub>2</sub>O, [M+H]<sup>+</sup>:269.10.

**BRM2-8:** <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.66 – 7.48 (m, 2H), 7.48 – 7.38 (m, 1H), 7.32 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.89 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H), 2.39 (s, 3H). 质谱 (ESI, *m/z*): C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>FN<sub>2</sub>O, [M+H]<sup>+</sup>:269.10.

**BRM2-9:** <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.42 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.15 (dd, *J* = 26.4, 7.6 Hz, 2H), 6.90 (d, *J* = 5.3 Hz, 2H), 6.82 (s, 1H), 2.35 (d, *J* = 14.3 Hz, 6H). 质谱 (ESI, *m/z*): C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>FN<sub>2</sub>O, [M+H]<sup>+</sup>:283.12.

**BRM2-10:** <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.44 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 7.38 (s, 2H), 7.03 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 6.89 (d, *J* = 4.1 Hz, 2H), 2.36 (s, 6H). 质谱 (ESI, *m/z*): C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>FN<sub>2</sub>O, [M+H]<sup>+</sup>:283.12.

**BRM2-11:** <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.35 – 7.30 (m, 1H), 7.26 (s, 2H), 7.10 (s, 1H), 7.05 – 6.93 (m, 2H), 6.87 (s, 1H), 2.42 (s, 6H). 质谱 (ESI, *m/z*): C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>FN<sub>2</sub>O, [M+H]<sup>+</sup>:283.12.

**BRM2-12:**  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta$  13.44 (d,  $J = 188.0$  Hz, 1H), 10.52 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.38 (d,  $J = 36.3$  Hz, 4H), 7.04 (t,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 6.97 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1H). 质谱 (ESI,  $m/z$ ):  $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}$ ,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ :273.08.

**BRM2-13:**  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.46 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 7.07 (d,  $J = 7.9$  Hz, 2H), 6.93 – 6.85 (m, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.37 (d,  $J = 4.5$  Hz, 1H), 3.12-3.04 (m, 2H), 3.02-2.94(m, 2H). 质谱 (ESI,  $m/z$ ):  $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{ClFN}_2\text{O}$ ,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ :289.05.

**BRM2-14:**  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, MeOD)  $\delta$  12.62(s, 1H), 7.68-7.66(m, 2H), 7.45(m, 1H), 7.35-7.30(m, 2H),7.05-6.95(m, 2H), 6.81(m, 1H). 质谱 (ESI,  $m/z$ ):  $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{BrFN}_2\text{O}$ ,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ :333.00.

**BRM2-15:**  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, MeOD)  $\delta$  7.47 (d,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 7.35 – 7.19 (m, 3H), 6.90 – 6.74 (m, 2H), 6.24 (dd,  $J = 8.8, 4.2$  Hz, 1H), 2.44 (s, 3H). 质谱 (ESI,  $m/z$ ):  $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{BrFN}_3\text{O}$ ,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ :348.01.

**BRM2-16:**  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, MeOD)  $\delta$  7.42 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.34 (d,  $J = 4.0$  Hz, 2H), 7.29 – 7.19 (m, 1H), 6.95-6.81 (m, 2H), 6.22 (dd,  $J = 8.8, 4.2$  Hz, 1H), 2.80 (q,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 1.17 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H). 质谱 (ESI,  $m/z$ ):  $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{BrFN}_3\text{O}$ ,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ :362.02.

**BRM2-17:**  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.50-7.42 (m, 2H), 7.35 – 7.24 (m, 2H), 6.93-6.86 (m, 2H), 6.36 (s, 1H), 3.32 – 3.02 (m, 1H), 1.23 (d,  $J = 6.5$  Hz, 6H). 质谱 (ESI,  $m/z$ ):  $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{BrN}_3\text{O}$ ,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ :330.02.

**BRM2-18:**  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta$  13.44 (d,  $J = 188.0$  Hz, 1H), 10.52 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.38 (d,  $J = 36.3$  Hz, 4H), 7.04 (t,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 6.97 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1H). 质谱 (ESI,  $m/z$ ):  $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{FN}_3\text{O}$ ,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ :284.11.

**BRM2-19:**  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, Acetone)  $\delta$  12.90 (s, 1H), 10.72 (s, 1H), 7.78 (dd,  $J = 5.9, 3.4$  Hz, 1H), 7.62 (ddd,  $J = 12.6, 7.4, 2.8$  Hz, 2H), 7.55 – 7.47 (m, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.06 – 6.93 (m, 2H). 质谱 (ESI,  $m/z$ ):  $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{FN}_3\text{O}$ ,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ :298.13.

**BRM2-20:**  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.85 (s, 1H), 7.61 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.48 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.29 (dd,  $J = 13.4, 6.5$  Hz, 2H), 6.90 (d,  $J = 5.6$  Hz, 2H), 6.83 (s, 1H). 质谱 (ESI,  $m/z$ ):  $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{FN}_3\text{O}$ ,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ :312.14.

**BRM2-21:**  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, MeOD)  $\delta$  7.86 (d,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 7.68 (dd,  $J = 19.1, 7.3$  Hz, 4H), 7.45 (t,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 7.35 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.82 (t,  $J = 9.5$  Hz, 1H), 6.22 (d,  $J = 4.9$  Hz, 1H). 质谱 (ESI,  $m/z$ ):  $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{FN}_3\text{O}$ ,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ :346.13.

**BRM2-22:**  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, MeOD)  $\delta$  7.85 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.67 (dd,  $J = 7.9, 4.4$  Hz, 4H), 7.18 (t,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 7.06 (s, 1H), 6.93 – 6.70 (m, 1H), 6.21 (dd,  $J = 8.8, 4.1$  Hz, 1H). 质谱 (ESI,  $m/z$ ): C<sub>21</sub>H<sub>15</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O, [M+H]<sup>+</sup>:364.12.

**BRM2-23:**  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  12.62(s,1H), 10.10(br, 1H), 8.30(dd, 2H), 7.85-7.70(m, 5H), 7.35-7.27(m, 2H), 7.03-6.99(m, 2H), 6.45 (d, 1H). 质谱 (ESI,  $m/z$ ): C<sub>23</sub>H<sub>16</sub>FN<sub>3</sub>O, [M+H]<sup>+</sup>:370.13.

**BRM2-24:**  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.82 – 7.46 (m, 7H), 7.40-7.20(m, 2H), 6.97-6.84 (m, 3H). 质谱 (ESI,  $m/z$ ): C<sub>21</sub>H<sub>14</sub>BrFN<sub>2</sub>O, [M+H]<sup>+</sup>:409.03.

**BRM2-25:**  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, MeOD)  $\delta$  7.87 (d,  $J = 7.9$  Hz, 2H), 7.73 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.67 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 7.47 (d,  $J = 8.2$  Hz, 3H), 7.16 (s, 1H), 6.93 (d,  $J = 4.2$  Hz, 2H). 质谱 (ESI,  $m/z$ ): C<sub>21</sub>H<sub>14</sub>ClFN<sub>2</sub>O, [M+H]<sup>+</sup>:365.08.

**BRM2-26:**  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta$  13.81 (s, 1H), 10.68 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.15 (d,  $J = 6.4$  Hz, 1H), 7.95 (t,  $J = 15.6$  Hz, 4H), 7.64 (s, 1H), 7.60 – 7.36 (m, 2H), 7.10 – 6.88 (m, 2H). 质谱 (ESI,  $m/z$ ): C<sub>20</sub>H<sub>14</sub>FN<sub>3</sub>O, [M+H]<sup>+</sup>:332.11.

**BRM2-27:**  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, MeOD)  $\delta$  7.84 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 7.47 (d,  $J = 9.9$  Hz, 1H), 7.20 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 7.15 – 7.04 (m, 4H), 6.92 (d,  $J = 5.7$  Hz, 2H), 2.02 (s, 6H). 质谱 (ESI,  $m/z$ ): C<sub>23</sub>H<sub>19</sub>FN<sub>2</sub>O, [M+H]<sup>+</sup>:359.15.

**BRM2-28:**  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, MeOD)  $\delta$  7.81 (d,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 7.66 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 7.46 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 7.24 (s, 2H), 7.09 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.92 (d,  $J = 5.2$  Hz, 2H), 2.36 (s, 6H). 质谱 (ESI,  $m/z$ ): C<sub>23</sub>H<sub>19</sub>FN<sub>2</sub>O, [M+H]<sup>+</sup>:359.15.

**BRM2-29:**  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, MeOD)  $\delta$  7.80 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.64 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.52 – 7.42 (m, 1H), 7.16 – 7.07 (m, 2H), 7.04 (dd,  $J = 8.2, 2.0$  Hz, 1H), 6.96 – 6.90 (m, 2H), 6.88 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H). 质谱 (ESI,  $m/z$ ): C<sub>21</sub>H<sub>15</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, [M+H]<sup>+</sup>:363.11.

**BRM2-30:**  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta$  8.10 – 7.95 (m, 6H), 7.90 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.61 (dd,  $J = 9.8, 2.5$  Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.02 (td,  $J = 8.5, 2.6$  Hz, 1H), 6.95 (dd,  $J = 8.8, 5.0$  Hz, 1H), 3.28 (s, 3H). 质谱 (ESI,  $m/z$ ): C<sub>22</sub>H<sub>17</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S, [M+H]<sup>+</sup>:409.09.

**BRM2-31:**  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, Acetone)  $\delta$  13.08 (s, 1H), 10.80 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.89 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 7.75 (dd,  $J = 19.1, 7.7$  Hz, 3H), 7.61 (t,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.55 – 7.36 (m, 4H), 7.00 (dd,  $J = 13.2, 4.0$  Hz, 2H). 质谱 (ESI,  $m/z$ ): C<sub>21</sub>H<sub>15</sub>FN<sub>2</sub>O, [M+H]<sup>+</sup>:331.12

**BRM2-32:**  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, Acetone)  $\delta$  13.05 (s, 1H), 10.80 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.90 (d,

$J = 7.7$  Hz, 1H), 7.77 (dd,  $J = 15.3, 7.6$  Hz, 3H), 7.67 – 7.56 (m, 2H), 7.53 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.43 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 7.05 – 6.91 (m, 2H). 质谱 (ESI,  $m/z$ ): C<sub>21</sub>H<sub>15</sub>FN<sub>2</sub>O, [M+H]<sup>+</sup>:331.12.

**BRM2-33:** <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Acetone)  $\delta$  12.91 (s, 1H), 10.84 (s, 1H), 7.57 (d,  $J = 9.5$  Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.33 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.27 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 7.07 – 6.87 (m, 3H), 3.26 (d,  $J = 4.7$  Hz, 4H), 1.65 (dd,  $J = 34.6, 4.1$  Hz, 6H). 质谱 (ESI,  $m/z$ ): C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>FN<sub>3</sub>O, [M+H]<sup>+</sup>:338.16.

**BRM2-34:** <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD)  $\delta$  7.50 – 7.43 (m, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.31 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.26 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.09 (d,  $J = 5.1$  Hz, 1H), 6.98 – 6.89 (m, 3H), 3.33 – 3.25 (m, 4H), 2.81 – 2.70 (m, 4H), 2.45 (s, 3H). 质谱 (ESI,  $m/z$ ): C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>FN<sub>4</sub>O, [M+H]<sup>+</sup>:353.17.

**BRM2-35:** <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Acetone)  $\delta$  12.91 (s, 1H), 10.86 (s, 1H), 7.57 (dd,  $J = 9.6, 2.9$  Hz, 1H), 7.49 – 7.44 (m, 1H), 7.36 – 7.29 (m, 2H), 7.28 – 7.23 (m, 1H), 7.04 – 6.92 (m, 3H), 3.31 – 3.21 (m, 4H), 1.75 – 1.64 (m, 4H), 1.60 (ddd,  $J = 11.5, 4.7, 2.2$  Hz, 2H). 质谱 (ESI,  $m/z$ ): C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>FN<sub>3</sub>O, [M+H]<sup>+</sup>:338.16.

**BRM2-36:** <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD)  $\delta$  7.51 – 7.45 (m, 1H), 7.36 (dd,  $J = 15.8, 7.9$  Hz, 2H), 7.27 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.01 (dd,  $J = 8.2, 1.7$  Hz, 1H), 6.95 – 6.90 (m, 2H), 3.32 – 3.26 (m, 4H), 2.72 – 2.64 (m, 4H), 2.39 (s, 3H). 质谱 (ESI,  $m/z$ ): C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>FN<sub>4</sub>O, [M+H]<sup>+</sup>:353.17.

**BRM2-37:** <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD)  $\delta$  7.60 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.49 – 7.38 (m, 1H), 6.91 (t,  $J = 5.0$  Hz, 3H), 6.81 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 3.70 – 3.58 (m, 2H), 3.53 (t,  $J = 6.2$  Hz, 2H), 2.99 – 2.86 (m, 2H), 2.84 – 2.73 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.15 – 2.01 (m, 2H). 质谱 (ESI,  $m/z$ ): C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>4</sub>O, [M+H]<sup>+</sup>:367.19.

**BRM2-38:** <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Acetone)  $\delta$  12.76 (s, 1H), 10.92 (s, 1H), 7.74 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 7.54 (d,  $J = 9.6$  Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.08 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 6.96 (dt,  $J = 13.5, 8.5$  Hz, 2H), 3.31 (s, 4H), 2.56 (s, 4H), 2.31 (s, 3H). 质谱 (ESI,  $m/z$ ): C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>FN<sub>4</sub>O, [M+H]<sup>+</sup>:353.17.

**BRM2-39:** <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Acetone)  $\delta$  12.72 (s, 1H), 10.93 (s, 1H), 7.72 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 7.54 (dd,  $J = 9.6, 2.7$  Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.07 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 7.02 – 6.89 (m, 2H), 3.39 – 3.21 (m, 4H), 1.66 (dd,  $J = 25.3, 4.2$  Hz, 6H). 质谱 (ESI,  $m/z$ ): C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>FN<sub>3</sub>O, [M+H]<sup>+</sup>:338.16.

**BRM2-40:** <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta$  12.25 (s, 1H), 11.30 (s, 1H), 8.06 (d,  $J = 3.5$  Hz,

1H), 7.55 – 7.35 (m, 2H), 6.96 (td,  $J = 8.5, 3.0$  Hz, 1H), 6.90-6.83 (m, 1H), 6.66 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 6.57 – 6.43 (m, 1H), 6.09 (s, 1H), 3.86-3.80 (m, 2H), 3.55 (d,  $J = 4.8$  Hz, 4H), 3.38 – 3.32 (m, 2H), 2.06 – 1.88 (m, 2H). 质谱 (ESI,  $m/z$ ): C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>FN<sub>5</sub>O, [M+H]<sup>+</sup>:353.17.

**BRM2-41:** <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Acetone)  $\delta$  11.62 (s, 1H), 11.10 (s, 1H), 8.06 (d,  $J = 4.0$  Hz, 1H), 7.55 – 7.38 (m, 1H), 7.34 (dd,  $J = 9.7, 3.0$  Hz, 1H), 6.99 – 6.78 (m, 2H), 6.54 (dd,  $J = 6.8, 5.2$  Hz, 1H), 6.46 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 6.01 (s, 1H), 4.98 (s, 1H), 4.58 (s, 1H), 3.70 (dd,  $J = 8.7, 1.6$  Hz, 1H), 3.63 – 3.48 (m, 2H), 3.31 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 2.13 (q,  $J = 9.6$  Hz, 2H). 质谱 (ESI,  $m/z$ ): C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>FN<sub>5</sub>O, [M+H]<sup>+</sup>:352.15.

**BRM2-42:** <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Acetone)  $\delta$  11.89 (s, 1H), 11.07 (s, 1H), 7.41 (dd,  $J = 9.7, 3.0$  Hz, 1H), 7.32 – 7.21 (m, 2H), 7.05 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 6.99 – 6.80 (m, 3H), 6.27 (s, 1H), 3.50 – 3.40 (m, 4H), 3.40 – 3.30 (m, 4H). 质谱 (ESI,  $m/z$ ): C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>FN<sub>4</sub>O, [M+H]<sup>+</sup>:339.15.

**BRM2-96:** <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.97 (s, 1H), 7.91 – 7.76 (m, 4H), 7.76 – 7.45 (m, 3H), 7.46 – 7.30 (m, 2H), 7.21 – 7.06 (m, 2H), 6.95 (dd,  $J = 15.0, 10.1$  Hz, 1H), 4.94 (s, 1H). 质谱 (ESI,  $m/z$ ): C<sub>22</sub>H<sub>15</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>, [M+H]<sup>+</sup>:392.11。

**BRM2-97:** <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  9.04 (s, 1H), 8.28 – 8.02 (m, 1H), 8.00 – 7.70 (m, 4H), 7.51 (tdd,  $J = 14.9, 10.0, 3.1$  Hz, 1H), 7.42 – 7.25 (m, 2H), 7.21 – 6.99 (m, 3H), 6.95 (dd,  $J = 15.0, 10.1$  Hz, 1H), 4.89 (s, 1H). 质谱 (ESI,  $m/z$ ): C<sub>22</sub>H<sub>15</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>, [M+H]<sup>+</sup>:392.11。

**BRM2-98:** <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  9.17 (s, 1H), 8.01 – 7.76 (m, 6H), 7.76 – 7.53 (m, 2H), 7.35 (dd,  $J = 16.0, 3.0$  Hz, 1H), 7.31 – 7.04 (m, 2H), 6.95 (dd,  $J = 15.0, 10.0$  Hz, 1H), 4.97 (s, 1H). 质谱 (ESI,  $m/z$ ): C<sub>22</sub>H<sub>15</sub>BrFN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>, [M+H]<sup>+</sup>:452.03。

**BRM2-99:** <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  9.19 (s, 1H), 8.25 – 8.04 (m, 2H), 7.98 – 7.66 (m, 4H), 7.52 – 7.27 (m, 3H), 7.22 – 7.06 (m, 2H), 6.95 (dd,  $J = 15.0, 10.0$  Hz, 1H), 4.97 (s, 1H). 质谱 (ESI,  $m/z$ ): C<sub>22</sub>H<sub>15</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>, [M+H]<sup>+</sup>:392.11。

**BRM2-100:** <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.95 (s, 1H), 8.02 – 7.73 (m, 6H), 7.76 – 7.52 (m, 2H), 7.35 (dd,  $J = 16.0, 2.9$  Hz, 1H), 7.24 – 7.07 (m, 2H), 6.95 (dd,  $J = 15.0, 10.1$  Hz, 1H), 4.92 (s, 1H). 质谱 (ESI,  $m/z$ ): C<sub>22</sub>H<sub>15</sub>FCIN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>, [M+H]<sup>+</sup>:408.08。

**BRM2-101:** <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  9.17 (s, 1H), 8.01 – 7.59 (m, 4H), 7.43 (s, 4H), 7.35 (dd,  $J = 16.0, 2.9$  Hz, 1H), 7.25 – 7.04 (m, 2H), 6.95 (dd,  $J = 15.0, 10.1$  Hz, 1H), 4.93 (s, 1H). 质谱 (ESI,  $m/z$ ): C<sub>22</sub>H<sub>15</sub>FCIN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>, [M+H]<sup>+</sup>:408.08。

**BRM2-102:**  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.95 (s, 1H), 8.01 – 7.59 (m, 6H), 7.50 – 7.21 (m, 3H), 7.22 – 7.03 (m, 2H), 6.95 (dd,  $J = 15.0, 10.1$  Hz, 1H), 4.94 (s, 1H), 2.42 (s, 3H). 质谱 (ESI,  $m/z$ ):  $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{FN}_3\text{O}_2$ ,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ :388.14。

**BRM2-103:**  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.20 (s, 1H), 8.04 – 7.61 (m, 6H), 7.48 – 7.22 (m, 3H), 7.24 – 7.03 (m, 2H), 6.95 (dd,  $J = 15.0, 10.0$  Hz, 1H), 4.98 (s, 1H), 2.41 (s, 3H). 质谱 (ESI,  $m/z$ ):  $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{FN}_3\text{O}_2$ ,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ :388.14。

**BRM2-104:**  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.10 (s, 1H), 7.98 – 7.58 (m, 6H), 7.55 – 7.26 (m, 2H), 7.31 – 7.02 (m, 3H), 6.95 (dd,  $J = 15.0, 10.0$  Hz, 1H), 4.96 (s, 1H). 质谱 (ESI,  $m/z$ ):  $\text{C}_{23}\text{H}_{15}\text{F}_4\text{N}_3\text{O}_2$ ,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ :442.12。

**BRM2-105:**  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.58 (s, 1H), 8.07 – 7.67 (m, 4H), 7.59 – 7.41 (m, 1H), 7.38 – 7.22 (m, 2H), 7.18 – 7.04 (m, 3H), 6.95 (dd,  $J = 15.0, 10.1$  Hz, 1H). 质谱 (ESI,  $m/z$ ):  $\text{C}_{22}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$ ,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ :410.10。

**BRM2-106:**  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.00 (s, 1H), 8.10 – 7.58 (m, 4H), 7.35 (dd,  $J = 16.0, 2.9$  Hz, 1H), 7.20 – 7.00 (m, 2H), 6.95 (dd,  $J = 15.0, 10.1$  Hz, 1H), 4.43 (s, 1H), 2.10 – 1.96 (m, 3H), 1.97 – 1.78 (m, 6H), 1.81 – 1.52 (m, 6H). 质谱 (ESI,  $m/z$ ):  $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{FN}_3\text{O}_2$ ,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ :432.20。

**BRM2-107:**  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.93 (s, 1H), 8.08 – 7.65 (m, 6H), 7.35 (dd,  $J = 16.0, 2.9$  Hz, 1H), 7.25 – 7.04 (m, 4H), 6.95 (dd,  $J = 15.0, 10.1$  Hz, 1H), 4.94 (s, 1H), 3.79 (s, 3H). 质谱 (ESI,  $m/z$ ):  $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{FN}_3\text{O}_2$ ,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ :404.13。

**BRM2-108:**  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.94 (s, 1H), 8.08 – 7.59 (m, 4H), 7.35 (dd,  $J = 16.0, 2.9$  Hz, 1H), 7.25 – 7.03 (m, 2H), 6.95 (dd,  $J = 15.0, 10.1$  Hz, 1H), 4.95 (s, 1H), 4.54 – 3.86 (m, 2H), 2.96 – 2.59 (m, 2H), 2.37 (p,  $J = 15.6$  Hz, 1H), 1.90 – 1.69 (m, 2H), 1.67 – 1.40 (m, 1H), 1.37 – 0.89 (m, 3H). 质谱 (ESI,  $m/z$ ):  $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{FN}_3\text{O}_2$ ,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ :380.17。

**BRM2-109:**  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.92 (s, 1H), 8.82 (d,  $J = 15.0$  Hz, 2H), 8.07 – 7.62 (m, 6H), 7.35 (dd,  $J = 16.0, 2.9$  Hz, 1H), 7.35 (dd,  $J = 16.0, 2.9$  Hz, 1H), 7.17 – 7.00 (m, 2H), 6.95 (dd,  $J = 15.0, 10.1$  Hz, 1H), 4.57 (s, 1H). 质谱 (ESI,  $m/z$ ):  $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{FN}_4\text{O}_2$ ,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ :375.12。

**BRM2-110:**  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.93 (s, 1H), 8.03 – 7.72 (m, 6H), 7.68 – 7.46 (m, 3H), 7.35 (dd,  $J = 16.0, 2.9$  Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.22 – 7.05 (m, 1H), 6.95 (dd,  $J = 15.0, 10.1$  Hz, 1H). 质谱 (ESI,  $m/z$ ):  $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{FN}_3\text{O}_2$ ,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ :374.12。

**BRM2-111:**  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.15 – 8.80 (m, 2H), 8.09 (dd,  $J = 15.0, 3.0$  Hz, 1H), 7.97 – 7.65 (m, 4H), 7.55 – 7.27 (m, 2H), 7.28 – 7.06 (m, 2H), 6.95 (dd,  $J = 15.0, 10.1$  Hz, 1H), 4.94 (s, 1H), 2.55 (s, 3H) 质谱 (ESI,  $m/z$ ):  $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{FN}_4\text{O}_2$ ,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ :389.13。

**BRM2-112:**  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.97 – 8.61 (m, 2H), 8.53 – 8.28 (m, 1H), 8.14 – 7.66 (m, 6H), 7.35 (dd,  $J = 16.0, 2.9$  Hz, 1H), 7.22 – 7.04 (m, 2H), 6.95 (dd,  $J = 15.0, 10.1$  Hz, 1H), 4.92 (s, 1H). 质谱 (ESI,  $m/z$ ):  $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{FN}_4\text{O}_2$ ,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ :375.12。

**BRM2-113:**  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.79 (s, 1H), 7.79 (ddd,  $J = 18.3, 9.0, 4.5$  Hz, 5H), 7.50 – 7.27 (m, 2H), 7.25 – 7.01 (m, 3H), 6.95 (dd,  $J = 7.4, 5.0$  Hz, 1H), 4.96 (s, 1H), 3.87 (d,  $J = 16.0$  Hz, 6H). 质谱 (ESI,  $m/z$ ):  $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{FN}_3\text{O}_4$ ,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ :434.14。

**BRM2-114:**  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.00 (s, 1H), 8.00 – 7.62 (m, 5H), 7.49 – 7.20 (m, 3H), 7.17 – 7.04 (m, 2H), 6.95 (dd,  $J = 15.0, 10.1$  Hz, 1H), 4.93 (s, 1H). 质谱 (ESI,  $m/z$ ):  $\text{C}_{22}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$ ,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ :410.10。

**BRM2-115:**  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.31 (s, 1H), 7.98 – 7.59 (m, 4H), 7.35 (dd,  $J = 16.0, 2.9$  Hz, 1H), 7.27 – 7.07 (m, 2H), 6.95 (dd,  $J = 15.0, 10.1$  Hz, 1H), 4.98 (s, 1H), 3.98 – 3.38 (m, 4H), 3.00 (tt,  $J = 17.7, 15.8$  Hz, 1H), 2.30 – 1.65 (m, 4H). 质谱 (ESI,  $m/z$ ):  $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{FN}_3\text{O}_3$ ,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ :382.15。

**BRM2-116:**  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.79 (s, 1H), 8.24 – 7.65 (m, 4H), 7.49 – 7.21 (m, 2H), 7.20 – 7.07 (m, 1H), 6.95 (dd,  $J = 15.0, 10.1$  Hz, 1H), 2.48 – 1.88 (m, 1H), 1.21 – 0.30 (m, 4H). 质谱 (ESI,  $m/z$ ):  $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{FN}_3\text{O}_2$ ,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ :338.12。

**BRM2-117:**  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.67 (s, 1H), 8.15 – 7.69 (m, 5H), 7.55 – 7.22 (m, 2H), 7.21 – 7.01 (m, 2H), 6.95 (dd,  $J = 15.0, 10.1$  Hz, 1H), 6.71 (t,  $J = 15.0$  Hz, 1H), 4.99 (s, 1H). 质谱 (ESI,  $m/z$ ):  $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{FN}_3\text{O}_3$ ,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ :364.10。

**BRM2-118:**  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.98 (s, 1H), 8.02 – 7.74 (m, 5H), 7.67 – 7.44 (m, 1H), 7.35 (dd,  $J = 16.0, 2.9$  Hz, 1H), 7.33 (d,  $J = 2.9$  Hz, 1H), 7.24 – 6.69 (m, 5H), 4.94 (s, 1H), 4.05 (q,  $J = 11.8$  Hz, 2H), 1.34 (t,  $J = 11.8$  Hz, 3H). 质谱 (ESI,  $m/z$ ):  $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{FN}_3\text{O}_3$ ,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ :418.15。

**BRM2-119:**  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.82 (s, 1H), 8.30 (dd,  $J = 15.0, 3.0$  Hz, 1H), 8.08 – 7.65 (m, 5H), 7.35 (dd,  $J = 16.0, 2.9$  Hz, 1H), 7.27 – 7.07 (m, 3H), 6.95 (dd,  $J = 15.0, 10.1$  Hz, 1H), 4.95 (s, 1H). 质谱 (ESI,  $m/z$ ):  $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{FN}_3\text{O}_2\text{S}$ ,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ :380.08。

**BRM2-120:**  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.95 – 7.48 (m, 4H), 7.34 (dd,  $J = 16.0, 2.9$  Hz, 1H), 7.20 – 7.00 (m, 1H), 7.07 – 6.73 (m, 1H), 2.68 – 2.13 (m, 4H), 2.10 – 1.67 (m, 3H). 质谱 (ESI,  $m/z$ ):  $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{FN}_3\text{O}_2$ ,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ :352.14。

**BRM2-121:**  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.14 (dd,  $J = 3.0, 0.5$  Hz, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.85 – 8.61 (m, 1H), 8.21 (dt,  $J = 15.0, 3.0$  Hz, 1H), 8.02 – 7.63 (m, 4H), 7.58 – 7.30 (m, 2H), 7.22 – 7.09 (m, 2H), 6.95 (dd,  $J = 15.0, 10.1$  Hz, 1H), 4.93 (s, 1H). 质谱 (ESI,  $m/z$ ):  $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{FN}_4\text{O}_2$ ,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ :375.12。

**BRM2-122:**  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.78 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.93 – 7.65 (m, 4H), 7.35 (dd,  $J = 16.0, 2.9$  Hz, 1H), 7.28 – 7.01 (m, 2H), 6.95 (dd,  $J = 15.0, 10.1$  Hz, 1H), 4.94 (s, 1H), 2.43 (s, 3H). 质谱 (ESI,  $m/z$ ):  $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{FN}_4\text{O}_3$ ,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ :379.11。

**BRM2-123:**  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.95 (s, 1H), 8.43 (d,  $J = 15.0$  Hz, 1H), 8.08 – 7.72 (m, 5H), 7.62 (d,  $J = 2.9$  Hz, 1H), 7.35 (dd,  $J = 16.0, 2.9$  Hz, 1H), 7.27 – 7.03 (m, 2H), 6.95 (dd,  $J = 15.0, 10.1$  Hz, 1H), 4.93 (s, 1H). 质谱 (ESI,  $m/z$ ):  $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{ClFN}_4\text{O}_2$ ,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ :409.08。

**BRM2-124:**  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.96 (s, 1H), 9.10 (d,  $J = 15.0$  Hz, 1H), 8.89 (d,  $J = 15.0$  Hz, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.07 – 7.58 (m, 4H), 7.35 (dd,  $J = 16.0, 2.9$  Hz, 1H), 7.22 – 7.06 (m, 2H), 6.97 – 6.69 (m, 1H), 4.90 (s, 1H). 质谱 (ESI,  $m/z$ ):  $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{FN}_5\text{O}_2$ ,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ :376.11。

**BRM2-125:**  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.96 (s, 1H), 7.97 – 7.66 (m, 4H), 7.35 (dd,  $J = 16.0, 2.9$  Hz, 1H), 7.20 – 7.01 (m, 2H), 6.95 (dd,  $J = 15.0, 10.1$  Hz, 1H), 6.46 (dt,  $J = 6.9, 2.5$  Hz, 3H), 4.93 (s, 1H), 3.77 (s, 6H). 质谱 (ESI,  $m/z$ ):  $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{FN}_3\text{O}_4$ ,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ :434.14。

**BRM2-126:**  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.23 (s, 1H), 8.05 – 7.58 (m, 4H), 7.44 – 7.15 (m, 1H), 7.31 – 6.82 (m, 3H), 4.31 (s, 1H), 2.32 (td,  $J = 15.0, 0.8$  Hz, 2H), 2.00 – 1.50 (m, 2H), 0.98 (t,  $J = 13.1$  Hz, 3H). 质谱 (ESI,  $m/z$ ):  $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{FN}_3\text{O}_2$ ,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ :340.14。

**BRM2-127:**  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.19 (s, 1H), 7.93 – 7.59 (m, 4H), 7.35 (dd,  $J = 16.0, 2.9$  Hz, 1H), 7.18 – 7.06 (m, 2H), 6.95 (dd,  $J = 15.0, 10.1$  Hz, 1H), 4.93 (s, 1H), 1.23 (s, 9H). 质谱 (ESI,  $m/z$ ):  $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{FN}_3\text{O}_2$ ,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ :354.15。

**BRM2-128:**  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.99 (s, 1H), 8.07 – 7.69 (m, 4H), 7.46 – 7.03 (m, 8H), 6.95 (dd,  $J = 15.0, 10.1$  Hz, 1H), 4.95 (s, 1H), 3.23 – 2.68 (m, 4H). 质谱 (ESI,  $m/z$ ):  $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{FN}_3\text{O}_2$ ,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ :402.15。

**BRM2-129:**  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.32 (dd,  $J = 16.0, 2.9$  Hz, 1H), 7.21 – 7.01 (m, 2H), 6.92 (dd,  $J = 14.9, 10.0$  Hz, 1H), 5.93 (s, 1H), 4.88 (s, 1H), 3.55 (p,  $J = 15.2$  Hz, 1H), 2.80 –

2.24 (m, 4H), 2.17 (s, 3H), 1.83 (dddt,  $J = 62.2, 24.8, 15.3, 11.1$  Hz, 4H). 质谱 (ESI,  $m/z$ ): C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>, [M+H]<sup>+</sup>:319.15。

**BRM2-130:** <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.09 (s, 1H), 7.61 – 7.03 (m, 4H), 7.03 – 6.58 (m, 4H), 4.91 (s, 1H), 3.44 (t,  $J = 10.3$  Hz, 4H), 2.35 (t,  $J = 10.3$  Hz, 4H), 2.21 (s, 3H). 质谱 (ESI,  $m/z$ ): C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>, [M+H]<sup>+</sup>:396.18。

**BRM2-131:** <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.80 (d,  $J = 15.0$  Hz, 1H), 7.35 (dd,  $J = 16.0, 2.9$  Hz, 1H), 7.25 – 6.99 (m, 2H), 7.04 – 6.72 (m, 2H), 4.45 (s, 1H), 3.94 (s, 3H). 质谱 (ESI,  $m/z$ ): C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>, [M+H]<sup>+</sup>:302.10。

**BRM2-132:** <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.04 (dd,  $J = 15.0, 2.9$  Hz, 1H), 7.55 (td,  $J = 15.0, 3.0$  Hz, 1H), 7.35 (dd,  $J = 16.0, 2.9$  Hz, 1H), 7.27 – 6.87 (m, 4H), 6.73 (td,  $J = 15.0, 3.0$  Hz, 1H), 4.87 (s, 1H), 3.99 (t,  $J = 10.0$  Hz, 4H), 3.36 (t,  $J = 10.0$  Hz, 4H). 质谱 (ESI,  $m/z$ ): C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>, [M+H]<sup>+</sup>:368.14。

**BRM2-133:** <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.33 (dd,  $J = 16.0, 2.9$  Hz, 1H), 7.22 – 7.00 (m, 2H), 6.93 (dd,  $J = 15.0, 10.1$  Hz, 1H), 4.87 (s, 1H), 3.42 – 2.96 (m, 6H), 2.81 (t,  $J = 10.1$  Hz, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.02 – 1.55 (m, 2H). 质谱 (ESI,  $m/z$ ): C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>, [M+H]<sup>+</sup>:319.15。

**BRM2-134:** <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.35 (dd,  $J = 16.0, 3.0$  Hz, 1H), 7.15 – 7.04 (m, 2H), 6.94 (dd,  $J = 15.0, 10.1$  Hz, 1H), 4.91 (s, 1H), 3.52 – 2.97 (m, 8H), 1.42 (s, 9H). 质谱 (ESI,  $m/z$ ): C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>, [M+H]<sup>+</sup>:391.17。

**BRM2-135:** <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.35 (dd,  $J = 16.0, 2.9$  Hz, 1H), 7.24 – 7.02 (m, 2H), 6.95 (dd,  $J = 15.0, 10.1$  Hz, 1H), 6.29 (s, 1H), 4.92 (s, 1H), 3.75 – 3.32 (m, 4H), 3.11 – 2.88 (m, 2H), 2.21 – 1.78 (m, 3H), 1.55 (ddt,  $J = 24.8, 15.3, 11.1$  Hz, 2H), 1.42 (s, 9H). 质谱 (ESI,  $m/z$ ): C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>, [M+H]<sup>+</sup>:419.20。

**BRM2-136:** <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.53 – 7.20 (m, 3H), 7.27 – 6.89 (m, 5H), 6.82 (s, 1H), 4.83 (s, 1H), 4.11 (s, 2H). 质谱 (ESI,  $m/z$ ): C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>, [M+H]<sup>+</sup>:330.10。

**BRM2-137:** <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.35 (dd,  $J = 16.0, 2.9$  Hz, 1H), 7.21 – 6.82 (m, 5H), 6.78 – 6.55 (m, 2H), 6.35 (s, 1H), 4.65 (d,  $J = 50.8$  Hz, 2H), 3.37 (td,  $J = 15.4, 0.8$  Hz, 2H), 2.79 (td,  $J = 15.4, 0.8$  Hz, 2H) 质谱 (ESI,  $m/z$ ): C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>, [M+H]<sup>+</sup>:342.12。

**BRM2-138:** <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.35 (dd,  $J = 16.0, 2.9$  Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.14 (dd,  $J = 15.1, 2.9$  Hz, 1H), 7.10 – 7.02 (m, 1H), 6.99 – 6.89 (m, 3H), 6.82 – 6.66 (m, 2H), 4.64 (s, 1H), 4.11 (s, 2H). 质谱 (ESI,  $m/z$ ): C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>, [M+H]<sup>+</sup>:328.10。

**BRM2-139:**  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 6d-DMSO)  $\delta$  8.98 (s, 1H), 7.62 – 7.22 (m, 3H), 7.27 – 6.80 (m, 7H), 3.31 (t,  $J = 10.4$  Hz, 2H), 2.90 (t,  $J = 10.4$  Hz, 2H). 质谱 (ESI,  $m/z$ ):  $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{FN}_4\text{O}_2$ ,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ :365.13。

**BRM2-140:**  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 6d-DMSO)  $\delta$  8.98 (s, 1H), 7.46 – 7.27 (m, 3H), 7.18 – 6.83 (m, 6H), 3.37 (td,  $J = 15.4, 0.8$  Hz, 2H), 2.79 (td,  $J = 15.4, 0.8$  Hz, 2H). 质谱 (ESI,  $m/z$ ):  $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{ClFN}_3\text{O}_2$ ,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ :360.08。

**BRM2-141:**  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 6d-DMSO)  $\delta$  8.98 (s, 1H), 7.35 (dd,  $J = 16.0, 2.9$  Hz, 1H), 7.31 – 7.07 (m, 6H), 7.03 (t,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 6.98 (dd,  $J = 15.0, 10.1$  Hz, 1H), 3.37 (td,  $J = 15.4, 0.8$  Hz, 2H), 2.79 (td,  $J = 15.4, 0.8$  Hz, 2H). 质谱 (ESI,  $m/z$ ):  $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{FN}_3\text{O}_2$ ,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ :326.12。

**BRM2-142:**  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 6d-DMSO)  $\delta$  8.98 (s, 1H), 7.48 – 7.14 (m, 1H), 7.25 – 6.65 (m, 4H), 3.25 (t,  $J = 15.2$  Hz, 2H), 1.75 – 1.20 (m, 2H), 0.88 (t,  $J = 13.2$  Hz, 3H). 质谱 (ESI,  $m/z$ ):  $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{FN}_3\text{O}_3$ ,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ :264.11。

**BRM2-143:**  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 6d-DMSO)  $\delta$  7.37 – 7.12 (m, 3H), 7.10 – 6.78 (m, 6H), 4.61 (s, 3H), 3.19 (s, 3H). 质谱 (ESI,  $m/z$ ):  $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{FN}_3\text{O}_2$ ,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ :326.12。

**BRM2-144:**  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 6d-DMSO)  $\delta$  7.45 – 7.22 (m, 3H), 7.20 – 6.91 (m, 6H), 4.67 (s, 3H), 3.07 (q,  $J = 12.6$  Hz, 2H), 1.17 (t,  $J = 12.6$  Hz, 3H). 质谱 (ESI,  $m/z$ ):  $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{FN}_3\text{O}_3$ ,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ :340.14。

**BRM2-145:**  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 6d-DMSO)  $\delta$  7.43 – 7.25 (m, 6H), 7.19 – 7.03 (m, 3H), 6.98 (dd,  $J = 15.0, 10.1$  Hz, 1H), 4.67 (s, 2H), 3.77 (hept,  $J = 12.0$  Hz, 1H), 1.26 (d,  $J = 12.0$  Hz, 6H). 质谱 (ESI,  $m/z$ ):  $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{FN}_3\text{O}_3$ ,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ :354.15。

**BRM2-146:**  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 6d-DMSO)  $\delta$  7.43 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 7.41 – 7.20 (m, 11H), 7.18 – 6.87 (m, 3H), 4.67 (s, 4H). 质谱 (ESI,  $m/z$ ):  $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{FN}_3\text{O}_3$ ,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ :402.15。

**BRM2-147:**  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 6d-DMSO)  $\delta$  9.38 (s, 1H), 7.33 (dt,  $J = 25.8, 12.9$  Hz, 1H), 7.28 – 6.70 (m, 9H), 4.81 (t,  $J = 14.2$  Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.10 (ddd,  $J = 103.0, 24.8, 14.2$  Hz, 2H). 质谱 (ESI,  $m/z$ ):  $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{FN}_3\text{O}_4$ ,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ :384.13。

**BRM2-148:**  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 6d-DMSO)  $\delta$  9.38 (s, 1H), 7.35 (dd,  $J = 16.0, 2.9$  Hz, 1H), 7.22 – 6.76 (m, 4H), 4.51 (t,  $J = 12.9$  Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.60 (td,  $J = 16.0, 1.3$  Hz, 2H), 2.38 – 1.88 (m, 5H). 质谱 (ESI,  $m/z$ ):  $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{FN}_3\text{O}_4\text{S}$ ,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ :368.10。

**BRM2-149:**  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 6d-DMSO)  $\delta$  9.38 (s, 1H), 7.56 – 7.30 (m, 2H), 7.27 – 6.78 (m, 3H), 4.51 (t,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.89 (dd,  $J = 17.4, 6.1$  Hz, 2H), 2.80 (s, 3H), 2.56 – 2.42 (m, 2H). 质谱 (ESI,  $m/z$ ): C16H18FN3O6S,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ :400.09。

**BRM2-150:**  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 6d-DMSO)  $\delta$  7.35 (dd,  $J = 16.0, 2.9$  Hz, 1H), 7.22 – 6.87 (m, 4H), 4.43 – 4.08 (m, 1H), 4.01 – 3.17 (m, 5H), 2.40 – 1.86 (m, 2H), 1.83 – 1.43 (m, 2H). 质谱 (ESI,  $m/z$ ): C16H16FN3O4,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ :334.11。

**BRM2-151:**  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 6d-DMSO)  $\delta$  9.38 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 7.35 (dd,  $J = 16.0, 2.9$  Hz, 1H), 7.28 – 6.85 (m, 6H), 6.75 – 6.50 (m, 2H), 4.81 (t,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 3.11 (ddd,  $J = 103.0, 24.8, 6.8$  Hz, 2H). 质谱 (ESI,  $m/z$ ): C20H18FN3O5,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ :400.12。

**BRM2-152:**  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 6d-DMSO)  $\delta$  9.38 (s, 1H), 8.47 (d,  $J = 0.5$  Hz, 1H), 7.35 (dd,  $J = 16.0, 1.6$  Hz, 2H), 7.21 – 6.78 (m, 4H), 4.68 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.10 (dd,  $J = 24.8, 7.8$  Hz, 1H), 2.44 (dd,  $J = 24.8, 7.8$  Hz, 1H). 质谱 (ESI,  $m/z$ ): C17H16FN5O4,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ :374.12。

**BRM2-153:**  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 6d-DMSO)  $\delta$  9.34 (s, 1H), 7.32 (dd,  $J = 16.0, 2.9$  Hz, 1H), 7.17 – 6.80 (m, 4H), 4.19 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 2.80 (tqd,  $J = 15.5, 13.0, 4.8$  Hz, 1H), 1.78 – 1.37 (m, 2H), 1.21 – 0.75 (m, 6H). 质谱 (ESI,  $m/z$ ): C17H20FN3O4,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ :350.14。

**BRM2-154:**  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 6d-DMSO)  $\delta$  9.38 (s, 1H), 7.46 – 7.24 (m, 1H), 7.28 – 6.76 (m, 9H), 5.11 (t,  $J = 12.2$  Hz, 1H), 3.98 – 3.42 (m, 4H), 3.39 – 2.83 (m, 2H), 2.14 – 1.67 (m, 4H). 质谱 (ESI,  $m/z$ ): C23H23FN4O3,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ :423.18。

**BRM2-155:**  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 6d-DMSO)  $\delta$  9.38 (s, 1H), 7.35 (dd,  $J = 16.0, 2.9$  Hz, 1H), 7.32 – 7.21 (m, 1H), 7.15 – 6.92 (m, 7H), 4.81 (t,  $J = 11.7$  Hz, 1H), 3.64 (tdd,  $J = 10.2, 8.3, 3.9$  Hz, 6H), 3.51 – 3.12 (m, 3H), 3.04 (dd,  $J = 24.8, 11.7$  Hz, 1H). 质谱 (ESI,  $m/z$ ): C23H23FN4O4,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ :439.17。

**BRM2-156:**  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 6d-DMSO)  $\delta$  9.33 (s, 1H), 7.31 (dd,  $J = 16.0, 2.9$  Hz, 1H), 7.17 – 6.62 (m, 4H), 6.11 (s, 2H), 4.67 – 4.26 (m, 1H), 3.75 (dd,  $J = 9.9, 8.6$  Hz, 2H), 3.59 (dd,  $J = 9.8, 8.8$  Hz, 4H), 3.39 (dd,  $J = 9.7, 8.8$  Hz, 2H), 2.40 – 1.76 (m, 4H). 质谱 (ESI,  $m/z$ ): C19H22FN5O5,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ :420.16。

**BRM2-157:**  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 6d-DMSO)  $\delta$  8.98 (s, 1H), 7.35 (dd,  $J = 16.0, 2.9$  Hz, 1H), 7.28 – 6.75 (m, 8H), 3.37 (td,  $J = 15.4, 0.8$  Hz, 2H), 2.79 (td,  $J = 15.4, 0.8$  Hz, 2H). 质谱 (ESI,  $m/z$ ): C18H15F2N3O2,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ :344.11。

**BRM2-158:**  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 6d-DMSO)  $\delta$  8.98 (s, 1H), 7.35 (dd,  $J = 16.0, 2.9$  Hz, 1H), 7.22 – 6.75 (m, 3H), 4.26 (dd,  $J = 103.0, 24.8$  Hz, 4H), 0.92 (s, 3H). 质谱 (ESI,  $m/z$ ):  $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{FN}_3\text{O}_3$ ,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ :306.12。

**BRM2-159:**  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 6d-DMSO)  $\delta$  8.98 (s, 1H), 8.21 – 7.73 (m, 2H), 7.35 (dd,  $J = 16.0, 2.9$  Hz, 1H), 7.21 – 6.85 (m, 6H), 6.08 (s, 2H), 3.37 (t,  $J = 10.2$  Hz, 2H), 2.79 (t,  $J = 10.2$  Hz, 2H). 质谱 (ESI,  $m/z$ ):  $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{FN}_4\text{O}_3$ ,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ :369.13。

**BRM2-160:**  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 6d-DMSO)  $\delta$  7.35 (dd,  $J = 7.9, 1.4$  Hz, 1H), 7.12 (td,  $J = 7.8, 1.4$  Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.98 (dd,  $J = 7.4, 5.0$  Hz, 1H), 5.99 (s, 2H), 5.57 (s, 1H). 质谱 (ESI,  $m/z$ ):  $\text{C}_9\text{H}_8\text{FN}_3\text{O}$ ,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ :194.07。

**BRM2-161:**  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 6d-DMSO)  $\delta$  7.35 (dd,  $J = 16.0, 2.9$  Hz, 1H), 7.23 – 6.84 (m, 3H), 5.74 (s, 1H), 2.36 (td,  $J = 16.1, 0.7$  Hz, 2H), 1.89 – 1.38 (m, 2H), 0.98 (t,  $J = 13.1$  Hz, 3H). 质谱 (ESI,  $m/z$ ):  $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{FN}_3\text{O}_2$ ,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ :264.11。

**BRM2-162:**  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 6d-DMSO)  $\delta$  8.03 – 7.80 (m, 1H), 7.73 – 7.45 (m, 2H), 7.45 – 7.25 (m, 1H), 7.24 – 6.85 (m, 2H), 5.99 (s, 1H). 质谱 (ESI,  $m/z$ ):  $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{FN}_3\text{O}_2$ ,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ :298.09。

**BRM2-163:**  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 6d-DMSO)  $\delta$  9.68 (s, 1H), 7.92 – 7.58 (m, 2H), 7.35 (dd,  $J = 16.0, 2.9$  Hz, 1H), 7.24 – 6.72 (m, 5H), 5.98 (s, 1H). 质谱 (ESI,  $m/z$ ):  $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{FN}_3\text{O}_3$ ,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ :314.09。

**BRM2-164:**  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 6d-DMSO)  $\delta$  9.05 (s, 1H), 7.35 (dd,  $J = 16.0, 2.9$  Hz, 1H), 7.26 – 6.78 (m, 5H), 6.78 – 6.56 (m, 2H), 5.83 (s, 1H), 3.80 (s, 2H). 质谱 (ESI,  $m/z$ ):  $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{FN}_3\text{O}_3$ ,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ :328.10。

**BRM2-165:**  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 6d-DMSO)  $\delta$  9.14 (dd,  $J = 3.0, 0.5$  Hz, 1H), 8.92 – 8.60 (m, 1H), 8.30 (dt,  $J = 15.0, 3.0$  Hz, 1H), 7.59 (t,  $J = 15.0$  Hz, 1H), 7.50 – 7.30 (m, 1H), 7.25 – 6.80 (m, 3H), 5.37 (s, 1H). 质谱 (ESI,  $m/z$ ):  $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{FN}_4\text{O}_2$ ,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ :299.09。

**BRM2-166:**  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 6d-DMSO)  $\delta$  9.96 (s, 1H), 9.10 (d,  $J = 15.0$  Hz, 1H), 8.89 (d,  $J = 15.0$  Hz, 1H), 7.32 (dt,  $J = 46.6, 23.3$  Hz, 1H), 7.27 – 6.55 (m, 3H), 5.80 (s, 1H). 质谱 (ESI,  $m/z$ ):  $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{FN}_5\text{O}_2$ ,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ :300.08。

**BRM2-167:**  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 6d-DMSO)  $\delta$  9.05 (s, 1H), 7.35 (dd,  $J = 16.0, 2.9$  Hz, 1H), 7.20 – 6.86 (m, 5H), 6.76 – 6.54 (m, 2H), 5.65 (s, 1H), 3.25 – 2.49 (m, 4H). 质谱 (ESI,  $m/z$ ):  $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{FN}_3\text{O}_3$ ,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ :342.12。

**BRM2-168:**  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 6d-DMSO)  $\delta$  7.50 – 7.21 (m, 2H), 7.27 – 6.85 (m, 4H), 5.85 (s, 2H), 3.80 (s, 2H). 质谱 (ESI,  $m/z$ ):  $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_2$ ,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ :330.10。

**BRM2-169:**  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 6d-DMSO)  $\delta$  8.11 – 7.70 (m, 1H), 7.55 – 7.24 (m, 2H), 7.30 – 6.50 (m, 5H), 5.99 (s, 1H). 质谱 (ESI,  $m/z$ ):  $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{FN}_3\text{O}_3$ ,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ :314.09。

**BRM2-170:**  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 6d-DMSO)  $\delta$  7.91 – 7.72 (m, 1H), 7.72 – 7.49 (m, 1H), 7.35 (dd,  $J = 16.0, 2.9$  Hz, 1H), 7.15 – 6.68 (m, 1H), 5.69 (s, 1H). 质谱 (ESI,  $m/z$ ):  $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{F}_4\text{N}_3\text{O}_2$ ,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ :366.08。

**BRM2-171:**  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 6d-DMSO)  $\delta$  8.19 – 7.86 (m, 1H), 7.77 – 7.49 (m, 1H), 7.35 (dd,  $J = 16.0, 2.9$  Hz, 1H), 7.17 – 6.65 (m, 1H), 5.98 (s, 1H). 质谱 (ESI,  $m/z$ ):  $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{BrFN}_3\text{O}_3$ ,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ :376.00。

**BRM2-172:**  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 6d-DMSO)  $\delta$  7.42 (d,  $J = 15.0$  Hz, 1H), 7.35 (dd,  $J = 16.0, 2.9$  Hz, 1H), 7.21 – 7.07 (m, 1H), 7.06 – 6.91 (m, 2H), 6.70 (d,  $J = 15.0$  Hz, 1H), 6.00 (s, 1H). 质谱 (ESI,  $m/z$ ):  $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{FN}_5\text{O}_2$ ,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ :288.08。

**BRM2-173:**  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 6d-DMSO)  $\delta$  7.44 (dd,  $J = 7.9, 1.4$  Hz, 1H), 7.35 (dd,  $J = 7.9, 1.4$  Hz, 1H), 7.27 (td,  $J = 7.8, 1.4$  Hz, 1H), 7.12 (td,  $J = 7.8, 1.4$  Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.97 (ddd,  $J = 7.6, 4.9, 3.9$  Hz, 2H), 6.00 (s, 1H). 质谱 (ESI,  $m/z$ ):  $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_2$ ,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ :332.08。

**BRM2-174:**  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 6d-DMSO)  $\delta$  7.35 (dd,  $J = 16.0, 2.9$  Hz, 1H), 7.22 – 7.07 (m, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.98 (dd,  $J = 15.0, 10.1$  Hz, 1H), 5.73 (s, 1H). 质谱 (ESI,  $m/z$ ):  $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{FN}_3\text{O}_3$ ,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ :314.09。质谱 (ESI,  $m/z$ ):  $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_2$ ,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ :370.10。

#### 实施例 9 细胞活力实验方法测定本发明所述化合物的药效活性:

使用四唑盐 (MTT) 的方法测定本发明所述化合物的药效活性, 使用的细胞系为 H1299 细胞, 该细胞系 BRG1 基因缺失 (BRG1-), 而 BRM 基因非缺失 (BRM+), 即该细胞系的细胞内不能表达 BRG1 蛋白, 但可正常表达 BRM 蛋白。能在细胞内阻止 BRM 蛋白与染色体相互作用的小分子, 即可阻止 BRM 蛋白行使细胞内的功能。根据协同致死规律, 在 BRG1 基因缺失的细胞里, 阻止 BRM 蛋白的功能, 则会导致细胞死亡, 实现小分子杀死癌细胞的作用。

实验具体操作步骤如下:

(1) 将不同的实验细胞系传代分板到 96 孔板中。为了防止边缘效应 96 孔板的四周加入 100 $\mu\text{L}$  的 PBS 作空白, 其中使用的细胞系为 H1299 细胞 (BRG1-/BRM+细胞系)。

(2) 细胞贴壁生长 40-50%时, 加入不同浓度的药物分子和 DMSO 作为对照。小分子

处理过的细胞继续培养 3-4 天。中途换一次加小分子的培养基。

(3) 对照组 DMSO 处理过的 96 孔板细胞长满后，每孔中加入 20 $\mu$ L 的 MTT 母液 (5mg/mL)。

(4) 将细胞板继续放回 37 $^{\circ}$ C 的 C2O 培养箱中孵育 4 小时。

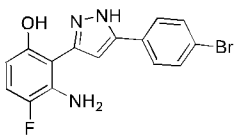
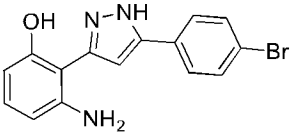
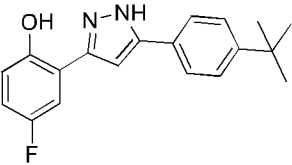
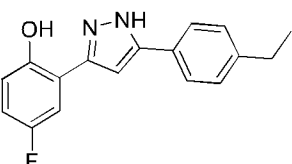
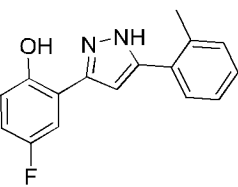
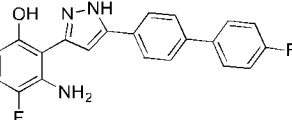
(5) 吸去 MTT 液，每孔中加入 150 $\mu$ L DMSO。

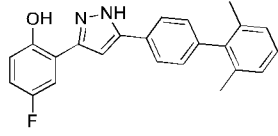
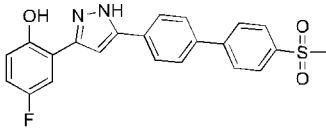
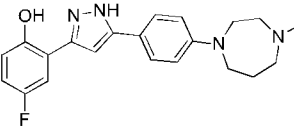
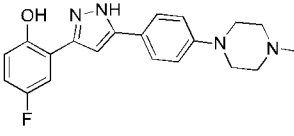
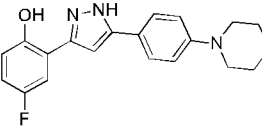
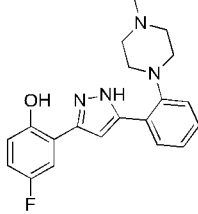
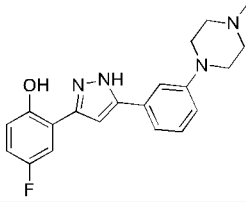
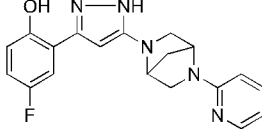
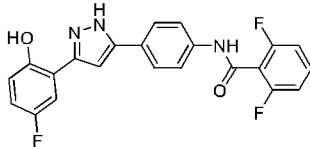
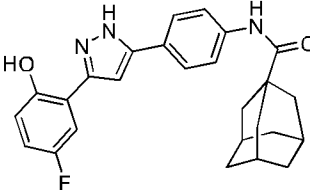
(6) 室温下将 96 孔板避光放入震荡摇床中，15min 直到将紫色结晶全部溶解。

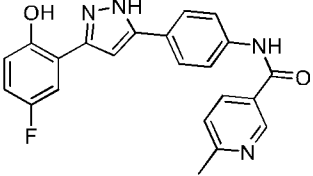
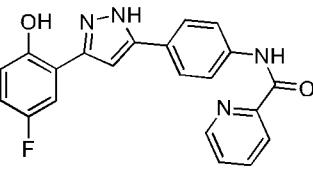
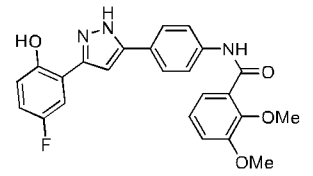
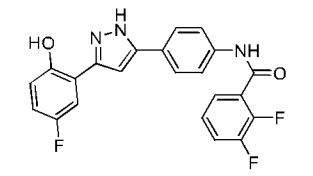
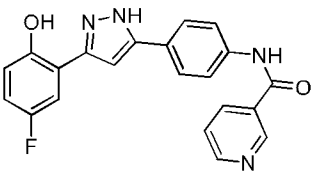
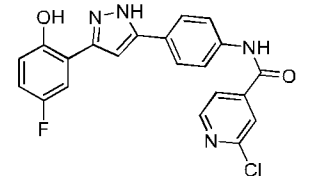
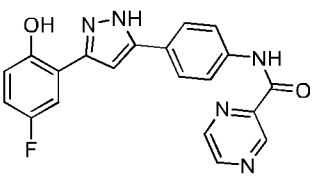
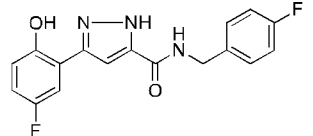
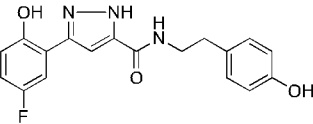
(7) 利用 SpectraMax M5 多孔读板仪 (Molecular Devices, 美国) 在 490nm 波长下，测定每孔的吸光值 (OD)。

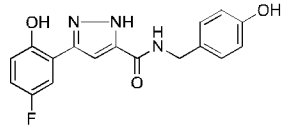
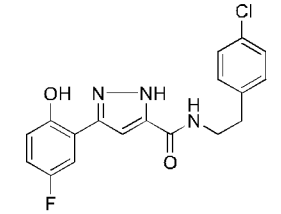
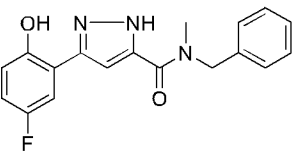
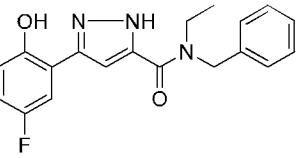
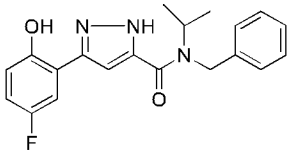
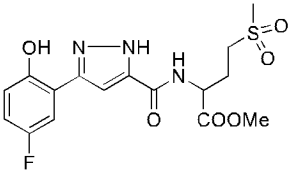
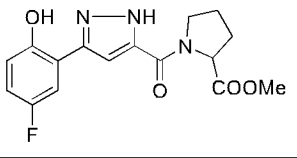
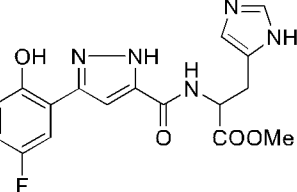
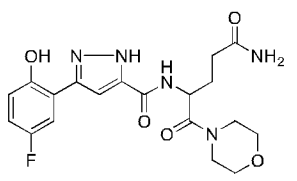
按照常规检测方法，确定了各化合物 (小分子) 的 EC<sub>50</sub> 值，结果总结在表 1 中。

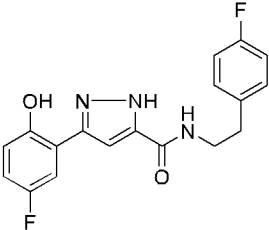
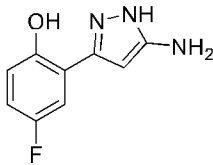
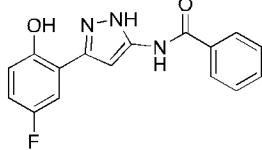
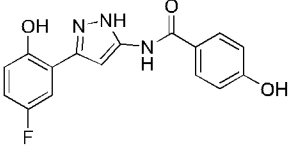
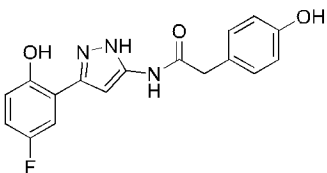
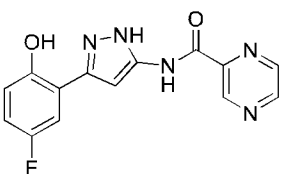
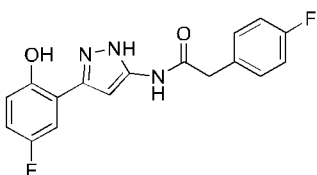
表 1

化合物编号	化合物结构	Ki ( $\mu$ M)	EC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)
BRM2-4		1.8	6.7
BRM2-6		2.3	12.0
BRM2-8		2.2	8.5
BRM2-9		4.6	>20
BRM2-11		1.6	>20
BRM2-22		1.5	3.3

<b>BRM2-27</b>		2.7	>20
<b>BRM2-30</b>		2.0	10.5
<b>BRM2-31</b>		0.9	1.7
<b>BRM2-32</b>		3.7	5.8
<b>BRM2-33</b>		2.7	15.0
<b>BRM2-34</b>		1.4	7.6
<b>BRM2-39</b>		1.8	9.3
<b>BRM2-41</b>		2.7	13.5
<b>BRM2-105</b>		4.1	>20
<b>BRM2-106</b>		0.2	0.9

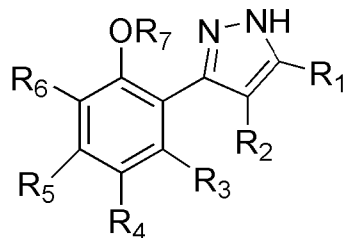
BRM2-111		0.8	3.8
BRM2-112		0.9	6.5
BRM2-113		2.0	>20
BRM2-114		3.0	11.4
BRM2-121		0.6	2.4
BRM2-123		0.7	2.8
BRM2-124		0.6	1.5
BRM2-136		3.0	18.0
BRM2-137		1.1	>20

<b>BRM2-138</b>		2.0	>20
<b>BRM2-140</b>		2.0	14.7
<b>BRM2-143</b>		2.8	17.3
<b>BRM2-144</b>		4.6	>20
<b>BRM2-145</b>		5.3	>20
<b>BRM2-149</b>		1.2	8.9
<b>BRM2-150</b>		1.8	10.3
<b>BRM2-152</b>		0.5	2.5
<b>BRM2-156</b>		0.4	1.7

<b>BRM2-157</b>		0.8	4.3
<b>BRM2-160</b>		3.2	18.2
<b>BRM2-162</b>		6.8	>20
<b>BRM2-163</b>		4.4	17.2
<b>BRM2-164</b>		6.9	>20
<b>BRM2-166</b>		1.7	7.3
<b>BRM2-168</b>		2.5	13.4

## 权利要求书

1. 一种式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、醚、酯、前药和溶剂化物，

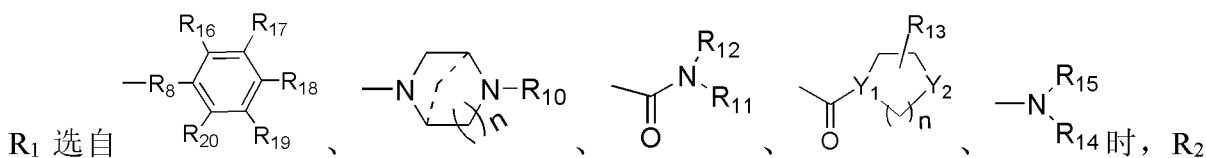


(I)

其中，

$R_1$  选自 H、 $C_{1-10}$  烷基、 $C_{2-10}$  烯基、 $C_{2-10}$  炔基、 $C_{3-10}$  环烷基时， $R_2$  选自  $C_{2-10}$  烯基、 $C_{2-10}$  炔基，其中所述烷基、烯基或炔基上的任意碳原子可被一个或两个以上的以下基团取代：卤素、-CN、-OC<sub>0-10</sub> 烷基、-S(O)<sub>m</sub>C<sub>0-10</sub> 烷基、-SO<sub>2</sub>N(C<sub>0-10</sub> 烷基) (C<sub>0-10</sub> 烷基)、-N(C<sub>0-10</sub> 烷基) (C<sub>0-10</sub> 烷基)、-N(C<sub>0-10</sub> 烷基)C(=O)(C<sub>0-10</sub> 烷基)、-N(C<sub>0-10</sub> 烷基)C(=O)O(C<sub>0-10</sub> 烷基)、-N(C<sub>0-10</sub> 烷基)C(=O)N(C<sub>0-10</sub> 烷基)、-C(=O)C<sub>0-10</sub> 烷基、-C(=O)OC<sub>0-10</sub> 烷基、-C(=O)N(C<sub>0-10</sub> 烷基) (C<sub>0-10</sub> 烷基)、-杂环烷基、-N(C<sub>0-10</sub> 烷基)杂环烷基、-N(C<sub>0-10</sub> 烷基)芳香基、-N(C<sub>0-10</sub> 烷基)杂环芳香基、芳基、-N 杂环芳香基、-S 杂环芳香基或-O 杂环芳香基，m 为 0、1 或 2；

或者，



选自 H、 $C_{1-10}$  烷基、 $C_{2-10}$  烯基、 $C_{2-10}$  炔基、 $C_{3-10}$  环烷基，其中所述烷基、烯基或炔基上的任意碳原子可被一个或两个以上的以下基团取代：卤素、-CN、-OC<sub>0-10</sub> 烷基、-S(O)<sub>m</sub>C<sub>0-10</sub> 烷基、-SO<sub>2</sub>N(C<sub>0-10</sub> 烷基)(C<sub>0-10</sub> 烷基)、-N(C<sub>0-10</sub> 烷基)(C<sub>0-10</sub> 烷基)、-N(C<sub>0-10</sub> 烷基)C(=O)(C<sub>0-10</sub> 烷基)、-N(C<sub>0-10</sub> 烷基)C(=O)O(C<sub>0-10</sub> 烷基)、-N(C<sub>0-10</sub> 烷基)C(=O)N(C<sub>0-10</sub> 烷基)、-C(=O)C<sub>0-10</sub> 烷基、-C(=O)OC<sub>0-10</sub> 烷基、-C(=O)N(C<sub>0-10</sub> 烷基) (C<sub>0-10</sub> 烷基)、-杂环烷基、-N(C<sub>0-10</sub> 烷基)杂环烷基、-N(C<sub>0-10</sub> 烷基)芳香基、-N(C<sub>0-10</sub> 烷基)杂环芳香基、芳基、-N 杂环芳香基、-S 杂环芳香基或-O 杂环芳香基，

$R_8$  选自单键、 $C_{1-10}$  亚烷基、 $C_{1-10}$  亚烷基芳基、C(=O)N(C<sub>0-10</sub> 烷基)(C<sub>1-10</sub> 亚烷基)、-C(=O)N(C<sub>0-10</sub> 烷基)(芳基)-、-芳基 C(=O)N(C<sub>0-10</sub> 烷基)-、-C<sub>1-10</sub> 亚烷基 C(=O)N(C<sub>0-10</sub> 烷基)-，其中所述亚烷基、烷基、芳基上的任意碳原子可被一个或两个以上的以下基团取代：卤素、-CN、-OC<sub>0-10</sub> 烷基、-S(O)<sub>m</sub>C<sub>0-10</sub> 烷基、-SO<sub>2</sub>N(C<sub>0-10</sub> 烷基) (C<sub>0-10</sub> 烷基)、-N(C<sub>0-10</sub> 烷基) (C<sub>0-10</sub> 烷基)、-N(C<sub>0-10</sub> 烷基)C(=O) (C<sub>0-10</sub> 烷基)、-N(C<sub>0-10</sub> 烷基)C(=O)O(C<sub>0-10</sub> 烷基)、-N(C<sub>0-10</sub> 烷

基)C(=O)N(C<sub>0-10</sub> 烷基)、-C(=O)C<sub>0-10</sub> 烷基、-C(=O)OC<sub>0-10</sub> 烷基、-C(=O)N(C<sub>0-10</sub> 烷基) (C<sub>0-10</sub> 烷基)、-杂环烷基、-N(C<sub>0-10</sub> 烷基)杂环烷基、-N(C<sub>0-10</sub> 烷基)芳香基、-N(C<sub>0-10</sub> 烷基)杂环芳香基、芳基、-C<sub>1-10</sub> 烷基芳基、-C<sub>1-10</sub> 烷基杂环芳香基、-N 杂环芳香基、-S 杂环芳香基或-O 杂环芳香基，

R<sub>16</sub>、R<sub>17</sub>、R<sub>18</sub>、R<sub>19</sub> 和 R<sub>20</sub> 独立的选自 H、C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>2-10</sub> 烯基、C<sub>2-10</sub> 炔基、C<sub>3-10</sub> 环烷基，卤素、-CN、-OC<sub>0-10</sub> 烷基、-S(O)<sub>m</sub>C<sub>0-10</sub> 烷基、-SO<sub>2</sub>N(C<sub>0-10</sub> 烷基) (C<sub>0-10</sub> 烷基)、-N(C<sub>0-10</sub> 烷基)(C<sub>0-10</sub> 烷基)、-N(C<sub>0-10</sub> 烷基)C(=O)R<sub>21</sub>、-N(C<sub>0-10</sub> 烷基)C(=O)O(C<sub>0-10</sub> 烷基)、-N(C<sub>0-10</sub> 烷基)C(=O)N(C<sub>0-10</sub> 烷基)、-C(=O)C<sub>0-10</sub> 烷基、-C(=O)OC<sub>0-10</sub> 烷基、-C(=O)N(C<sub>0-10</sub> 烷基) (C<sub>0-10</sub> 烷基)、-杂环烷基、-N(C<sub>0-10</sub> 烷基)杂环烷基、-N(C<sub>0-10</sub> 烷基)杂环芳香基、-N(C<sub>0-10</sub> 烷基)芳香基、杂环烷基、芳香基、-N 杂环芳香基、-S 杂环芳香基或-O 杂环芳香基、硅烷基，其中所述烷基、芳基、杂环烷基、杂环芳香基、烯基或炔基上的任意碳原子可被一个或两个以上的以下基团任意取代：卤素、-CN、-OC<sub>0-10</sub> 烷基、-S(O)<sub>m</sub>C<sub>0-10</sub> 烷基、-SO<sub>2</sub>N(C<sub>0-10</sub> 烷基) (C<sub>0-10</sub> 烷基)、-N(C<sub>0-10</sub> 烷基) (C<sub>0-10</sub> 烷基)、-N(C<sub>0-10</sub> 烷基)C(=O) (C<sub>0-10</sub> 烷基)、-N(C<sub>0-10</sub> 烷基)C(=O)O(C<sub>0-10</sub> 烷基)、-N(C<sub>0-10</sub> 烷基)C(=O)N(C<sub>0-10</sub> 烷基)、-C(=O)C<sub>0-10</sub> 烷基、-C(=O)OC<sub>0-10</sub> 烷基、-C(=O)N(C<sub>0-10</sub> 烷基) (C<sub>0-10</sub> 烷基)、-杂环烷基、-N(C<sub>0-10</sub> 烷基)杂环烷基、-N(C<sub>0-10</sub> 烷基)杂环芳香基、杂环烷基、芳基、-C<sub>1-10</sub> 烷基芳基、-C<sub>1-10</sub> 烷基杂环芳香基、-N 杂环芳香基、-S 杂环芳香基或-O 杂环芳香基，m 为 0、1 或 2，

R<sub>21</sub> 选自 H、C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>2-10</sub> 烯基、C<sub>2-10</sub> 炔基、C<sub>3-10</sub> 环烷基，卤素、-CN、-OC<sub>0-10</sub> 烷基、-S(O)<sub>m</sub>C<sub>0-10</sub> 烷基、-SO<sub>2</sub>N(C<sub>0-10</sub> 烷基) (C<sub>0-10</sub> 烷基)、-N(C<sub>0-10</sub> 烷基) (C<sub>0-10</sub> 烷基)、-N(C<sub>0-10</sub> 烷基)C(=O)O(C<sub>0-10</sub> 烷基)、-N(C<sub>0-10</sub> 烷基)C(=O)N(C<sub>0-10</sub> 烷基)、-C(=O)C<sub>0-10</sub> 烷基、-C(=O)OC<sub>0-10</sub> 烷基、-C(=O)N(C<sub>0-10</sub> 烷基) (C<sub>0-10</sub> 烷基)、-杂环烷基、-N(C<sub>0-10</sub> 烷基)杂环烷基、-N(C<sub>0-10</sub> 烷基)杂环芳香基、-N(C<sub>0-10</sub> 烷基)芳香基、杂环烷基、芳香基、-N 杂环芳香基、-S 杂环芳香基或-O 杂环芳香基、硅烷基，其中所述烷基、芳基、杂环烷基、杂环芳香基、烯基或炔基上的任意碳原子可被一个或两个以上的以下基团任意取代：卤素、-CN、-OC<sub>0-10</sub> 烷基、-S(O)<sub>m</sub>C<sub>0-10</sub> 烷基、-SO<sub>2</sub>N(C<sub>0-10</sub> 烷基) (C<sub>0-10</sub> 烷基)、-N(C<sub>0-10</sub> 烷基) (C<sub>0-10</sub> 烷基)、-N(C<sub>0-10</sub> 烷基)C(=O) (C<sub>0-10</sub> 烷基)、-N(C<sub>0-10</sub> 烷基)C(=O)O(C<sub>0-10</sub> 烷基)、-N(C<sub>0-10</sub> 烷基)C(=O)N(C<sub>0-10</sub> 烷基)、-C(=O)C<sub>0-10</sub> 烷基、-C(=O)OC<sub>0-10</sub> 烷基、-C(=O)N(C<sub>0-10</sub> 烷基) (C<sub>0-10</sub> 烷基)、-杂环烷基、-N(C<sub>0-10</sub> 烷基)杂环烷基、-N(C<sub>0-10</sub> 烷基)杂环芳香基、杂环烷基、芳基、-C<sub>1-10</sub> 烷基芳基、-C<sub>1-10</sub> 烷基杂环芳香基、-N 杂环芳香基、-S 杂环芳香基或-O 杂环芳香基，

R<sub>10</sub> 选自 H、C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>2-10</sub> 烯基、C<sub>2-10</sub> 炔基、C<sub>3-10</sub> 环烷基、杂环烷基、芳香基、-N

杂环芳香基、-S 杂环芳香基或-O 杂环芳香基，其中所述烷基、芳基、杂环烷基、杂环芳香基、烯基或炔基上的任意碳原子可被一个或两个以上的以下基团任意取代：卤素、-CN、-OC<sub>0-10</sub> 烷基、-S(O)<sub>m</sub>C<sub>0-10</sub> 烷基、-SO<sub>2</sub>N(C<sub>0-10</sub> 烷基) (C<sub>0-10</sub> 烷基)、-N(C<sub>0-10</sub> 烷基) (C<sub>0-10</sub> 烷基)、-N(C<sub>0-10</sub> 烷基)C(=O) (C<sub>0-10</sub> 烷基)、-N(C<sub>0-10</sub> 烷基)C(=O)O(C<sub>0-10</sub> 烷基)、-N(C<sub>0-10</sub> 烷基)C(=O)N(C<sub>0-10</sub> 烷基)、-C(=O)C<sub>0-10</sub> 烷基、-C(=O)OC<sub>0-10</sub> 烷基、-C(=O)N(C<sub>0-10</sub> 烷基) (C<sub>0-10</sub> 烷基)、-杂环烷基、-N(C<sub>0-10</sub> 烷基)杂环烷基、-N(C<sub>0-10</sub> 烷基)杂环芳香基、杂环烷基、芳基、-C<sub>1-10</sub> 烷基芳基、-C<sub>1-10</sub> 烷基杂环芳香基、-N 杂环芳香基、-S 杂环芳香基或-O 杂环芳香基，

R<sub>11</sub> 和 R<sub>12</sub> 独立的选自 H、C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>2-10</sub> 烯基、C<sub>2-10</sub> 炔基、C<sub>3-10</sub> 环烷基、杂环烷基、-N(C<sub>0-10</sub> 烷基)杂环烷基、-N(C<sub>0-10</sub> 烷基)杂环芳香基、杂环烷基、芳香基、-N 杂环芳香基、-S 杂环芳香基或-O 杂环芳香基，其中所述烷基、芳基、杂环烷基、杂环芳香基、烯基或炔基上的任意碳原子可被一个或两个以上的以下基团任意取代：卤素、-CN、-OC<sub>0-10</sub> 烷基、-S(O)<sub>m</sub>C<sub>0-10</sub> 烷基、-SO<sub>2</sub>N(C<sub>0-10</sub> 烷基) (C<sub>0-10</sub> 烷基)、-N(C<sub>0-10</sub> 烷基) (C<sub>0-10</sub> 烷基)、-N(C<sub>0-10</sub> 烷基)C(=O) (C<sub>0-10</sub> 烷基)、-N(C<sub>0-10</sub> 烷基)C(=O)O(C<sub>0-10</sub> 烷基)、-N(C<sub>0-10</sub> 烷基)C(=O)N(C<sub>0-10</sub> 烷基)、-C(=O)C<sub>0-10</sub> 烷基、-C(=O) 杂环烷基、-C(=O)OC<sub>0-10</sub> 烷基、-C(=O)N(C<sub>0-10</sub> 烷基) (C<sub>0-10</sub> 烷基)、-杂环烷基、-N(C<sub>0-10</sub> 烷基)杂环烷基、-N(C<sub>0-10</sub> 烷基)杂环芳香基、杂环烷基、芳基、-C<sub>1-10</sub> 烷基芳基、-C<sub>1-10</sub> 烷基杂环芳香基、-N 杂环芳香基、-S 杂环芳香基或-O 杂环芳香基，

R<sub>13</sub> 选自 H、C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>2-10</sub> 烯基、C<sub>2-10</sub> 炔基、C<sub>3-10</sub> 环烷基、杂环烷基、芳香基、-N 杂环芳香基、-S 杂环芳香基或-O 杂环芳香基，其中所述烷基、芳基、杂环烷基、杂环芳香基、烯基或炔基上的任意碳原子可被一个或两个以上的以下基团任意取代：卤素、-CN、-OC<sub>0-10</sub> 烷基、-S(O)<sub>m</sub>C<sub>0-10</sub> 烷基、-SO<sub>2</sub>N(C<sub>0-10</sub> 烷基) (C<sub>0-10</sub> 烷基)、-N(C<sub>0-10</sub> 烷基) (C<sub>0-10</sub> 烷基)、-N(C<sub>0-10</sub> 烷基)C(=O) (C<sub>0-10</sub> 烷基)、-N(C<sub>0-10</sub> 烷基)C(=O)O(C<sub>0-10</sub> 烷基)、-N(C<sub>0-10</sub> 烷基)C(=O)N(C<sub>0-10</sub> 烷基)、-C(=O)C<sub>0-10</sub> 烷基、-C(=O)OC<sub>0-10</sub> 烷基、-C(=O)N(C<sub>0-10</sub> 烷基) (C<sub>0-10</sub> 烷基)、-杂环烷基、-N(C<sub>0-10</sub> 烷基)杂环烷基、-N(C<sub>0-10</sub> 烷基)杂环芳香基、杂环烷基、芳基、-C<sub>1-10</sub> 烷基芳基、-C<sub>1-10</sub> 烷基杂环芳香基、-N 杂环芳香基、-S 杂环芳香基或-O 杂环芳香基，

R<sub>14</sub> 和 R<sub>15</sub> 独立的选自 H、C<sub>1-10</sub> 直链或支链烷基、C<sub>2-10</sub> 直链或支链烯基、C<sub>2-10</sub> 直链或支链炔基、C<sub>3-10</sub> 环烷基、杂环烷基、-C(=O)C<sub>0-10</sub> 烷基、-C(=O)杂环芳香基、-C(=O)芳香基、杂环芳香基、杂环烷基、芳香基、-N 杂环芳香基、-S 杂环芳香基或-O 杂环芳香基，其中所述烷基、芳基、杂环烷基、杂环芳香基、烯基或炔基上的任意碳原子可被一个或两个以上的以下基团任意取代：卤素、-CN、-OC<sub>0-10</sub> 烷基、-S(O)<sub>m</sub>C<sub>0-10</sub> 烷基、-SO<sub>2</sub>N(C<sub>0-10</sub> 烷基) (C<sub>0-10</sub> 烷基)、-N(C<sub>0-10</sub> 烷基) (C<sub>0-10</sub> 烷基)、-N(C<sub>0-10</sub> 烷基)C(=O) (C<sub>0-10</sub> 烷基)、-N(C<sub>0-10</sub> 烷基)C(=O)O(C<sub>0-10</sub> 烷基)、-N(C<sub>0-10</sub> 烷基)C(=O)N(C<sub>0-10</sub> 烷基)、-C(=O)C<sub>0-10</sub> 烷基、-C(=O) 杂环烷基、-C(=O)OC<sub>0-10</sub> 烷基、-C(=O)N(C<sub>0-10</sub> 烷基) (C<sub>0-10</sub> 烷基)、-杂环烷基、-N(C<sub>0-10</sub> 烷基)杂环烷基、-N(C<sub>0-10</sub> 烷基)杂环芳香基、杂环烷基、芳基、-C<sub>1-10</sub> 烷基芳基、-C<sub>1-10</sub> 烷基杂环芳香基、-N 杂环芳香基、-S 杂环芳香基或-O 杂环芳香基，

烷基)、-N(C<sub>0-10</sub> 烷基)C(=O)N(C<sub>0-10</sub> 烷基)、-C(=O)C<sub>0-10</sub> 烷基、-C(=O) 杂环烷基、-C(=O)OC<sub>0-10</sub> 烷基、-C(=O)N(C<sub>0-10</sub> 烷基) (C<sub>0-10</sub> 烷基)、-杂环烷基、-N(C<sub>0-10</sub> 烷基)杂环烷基、-N(C<sub>0-10</sub> 烷基)杂环芳香基、杂环烷基、芳基、-C<sub>1-10</sub> 烷基芳基、-C<sub>1-10</sub> 烷基杂环芳香基、-N 杂环芳香基、-S 杂环芳香基或-O 杂环芳香基,

R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub> 和 R<sub>6</sub> 独立的选自 H、C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>2-10</sub> 烯基、C<sub>2-10</sub> 炔基、C<sub>3-10</sub> 环烷基, 卤素、-CN、-OC<sub>0-10</sub> 烷基、-S(O)<sub>m</sub>C<sub>0-10</sub> 烷基、-SO<sub>2</sub>N(C<sub>0-10</sub> 烷基) (C<sub>0-10</sub> 烷基)、-N(C<sub>0-10</sub> 烷基)(C<sub>0-10</sub> 烷基)、-N(C<sub>0-10</sub> 烷基)C(=O)R<sub>21</sub>、-N(C<sub>0-10</sub> 烷基)C(=O)O(C<sub>0-10</sub> 烷基)、-N(C<sub>0-10</sub> 烷基)C(=O)N(C<sub>0-10</sub> 烷基)、-C(=O)C<sub>0-10</sub> 烷基、-C(=O)OC<sub>0-10</sub> 烷基、-C(=O)N(C<sub>0-10</sub> 烷基) (C<sub>0-10</sub> 烷基)、-杂环烷基、-N(C<sub>0-10</sub> 烷基)杂环烷基、-N(C<sub>0-10</sub> 烷基)杂环芳香基、-N(C<sub>0-10</sub> 烷基)芳香基、杂环烷基、芳香基、-N 杂环芳香基、-S 杂环芳香基或-O 杂环芳香基、硅烷基, 其中所述烷基、芳基、杂环烷基、杂环芳香基、烯基或炔基上的任意碳原子可被一个或两个以上的以下基团任意取代: 卤素、-CN、-OC<sub>0-10</sub> 烷基、-S(O)<sub>m</sub>C<sub>0-10</sub> 烷基、-SO<sub>2</sub>N(C<sub>0-10</sub> 烷基) (C<sub>0-10</sub> 烷基)、-N(C<sub>0-10</sub> 烷基) (C<sub>0-10</sub> 烷基)、-N(C<sub>0-10</sub> 烷基)C(=O) (C<sub>0-10</sub> 烷基)、-N(C<sub>0-10</sub> 烷基)C(=O)O(C<sub>0-10</sub> 烷基)、-N(C<sub>0-10</sub> 烷基)C(=O)N(C<sub>0-10</sub> 烷基)、-C(=O)C<sub>0-10</sub> 烷基、-C(=O)OC<sub>0-10</sub> 烷基、-C(=O)N(C<sub>0-10</sub> 烷基) (C<sub>0-10</sub> 烷基)、-杂环烷基、-N(C<sub>0-10</sub> 烷基)杂环烷基、-N(C<sub>0-10</sub> 烷基)杂环芳香基、杂环烷基、芳基、-C<sub>1-10</sub> 烷基芳基、-C<sub>1-10</sub> 烷基杂环芳香基、-N 杂环芳香基、-S 杂环芳香基或-O 杂环芳香基, m 为 0、1 或 2,

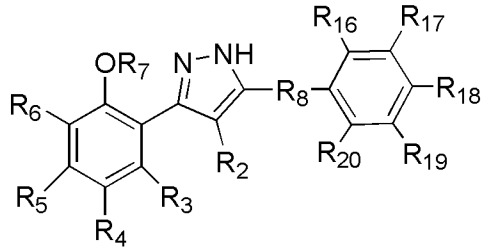
R<sub>7</sub> 选自 H、C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>3-10</sub> 环烷基、-OC<sub>0-10</sub> 烷基、C(=O)C<sub>0-10</sub> 烷基, 其中所述烷基上的任意碳原子可被一个或两个以上的以下基团任意取代: 卤素、-CN、-OC<sub>0-10</sub> 烷基、-S(O)<sub>m</sub>C<sub>0-10</sub> 烷基、-SO<sub>2</sub>N(C<sub>0-10</sub> 烷基) (C<sub>0-10</sub> 烷基)、-N(C<sub>0-10</sub> 烷基) (C<sub>0-10</sub> 烷基)、-N(C<sub>0-10</sub> 烷基)C(=O) (C<sub>0-10</sub> 烷基)、-N(C<sub>0-10</sub> 烷基)C(=O)O(C<sub>0-10</sub> 烷基)、-N(C<sub>0-10</sub> 烷基)C(=O)N(C<sub>0-10</sub> 烷基)、-C(=O)C<sub>0-10</sub> 烷基、-C(=O)OC<sub>0-10</sub> 烷基、-C(=O)N(C<sub>0-10</sub> 烷基) (C<sub>0-10</sub> 烷基)、-杂环烷基、-N(C<sub>0-10</sub> 烷基)杂环烷基、-N(C<sub>0-10</sub> 烷基)杂环芳香基、杂环烷基、芳基、-C<sub>1-10</sub> 烷基芳基、-C<sub>1-10</sub> 烷基杂环芳香基、-N 杂环芳香基、-S 杂环芳香基或-O 杂环芳香基,

Y<sub>1</sub> 和 Y<sub>2</sub> 独立的选自 N 或 C,

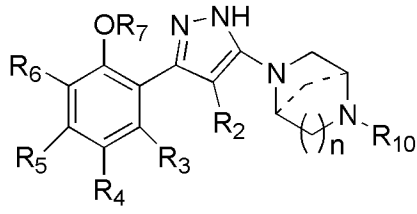
n 选自 1、2 或 3,

m 选自 0、1 或 2。

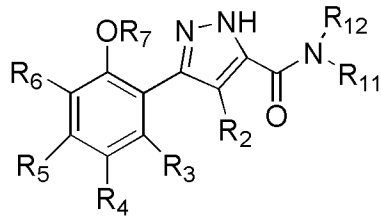
2. 根据权利要求 1 所述的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、醚、酯、前药和溶剂化物, 其特征在于, 所述的化合物具有如下结构:



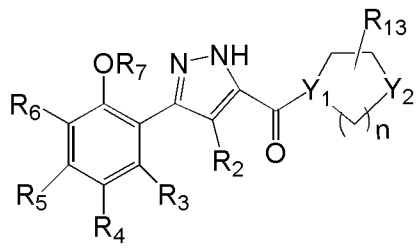
式(II)



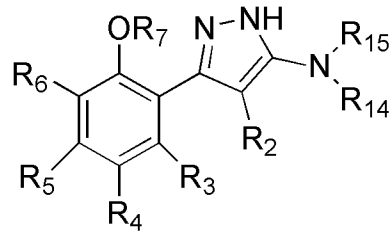
式(III)



式(IV)

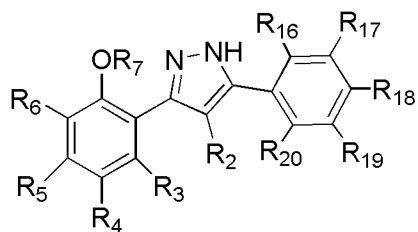


式(V)



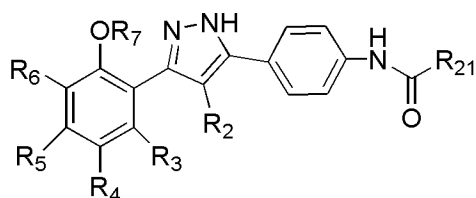
式(VI)。

3. 根据权利要求 2 所述的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、醚、酯、前药和溶剂化物, 其特征在于, 所述的化合物具有如下结构:



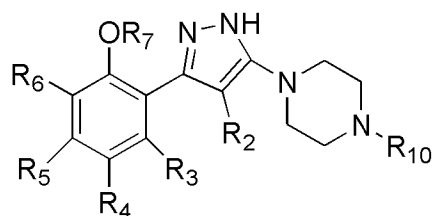
，或者

式(II-1)



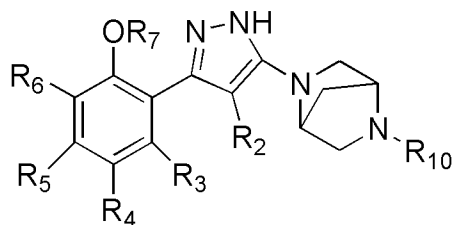
，或者

式(II-2)



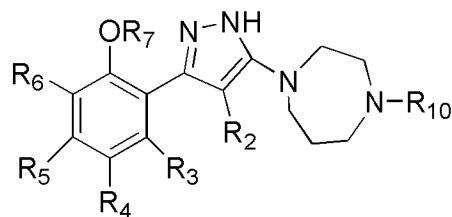
，或者

式(III-1)



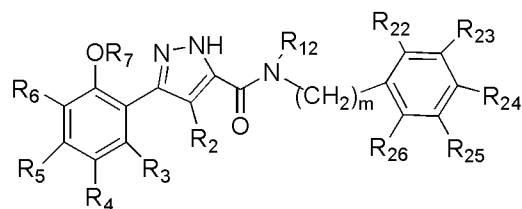
，或者

式(III-2)



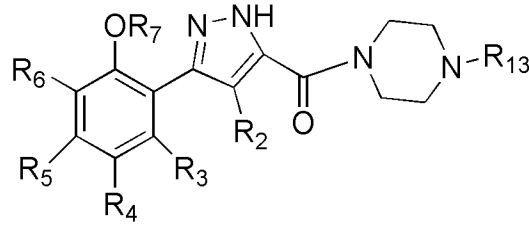
，或者

式(III-3)



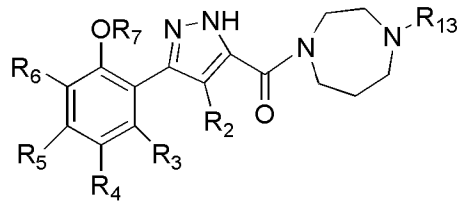
，或者

式(IV-1)



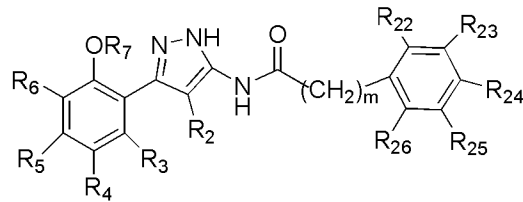
，或者

式(V-1)



，或者

式(V-2)



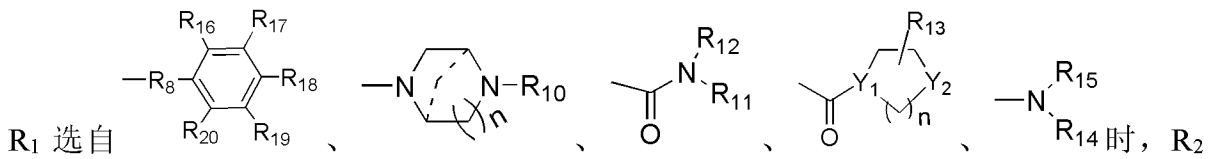
，

式(VI-1)

其中，

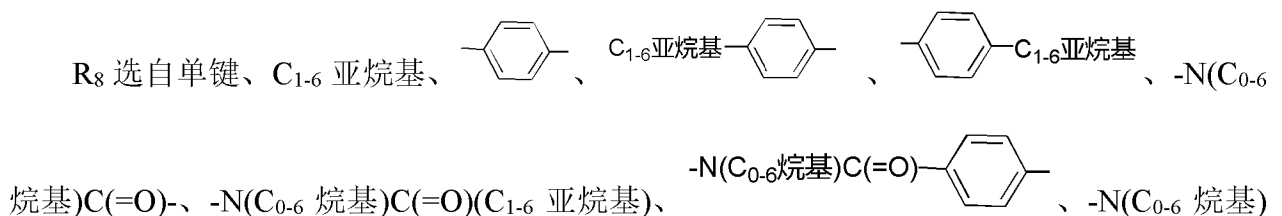
R<sub>22</sub>、R<sub>23</sub>、R<sub>24</sub>、R<sub>25</sub>和R<sub>26</sub>独立的选自卤素、-NH<sub>2</sub>、-OH、-C<sub>1-10</sub>烷基、-CF<sub>3</sub>。

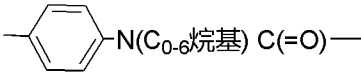
4. 根据权利要求 1-3 任意一项所述的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、醚、酯、前药和溶剂化物，其特征在于，



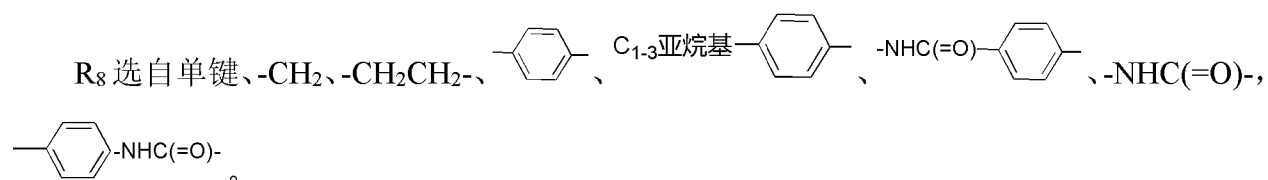
选自 H、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基，其中所述烷基或烯基或炔基上的任意碳原子可被一个或两个以上的以下基团取代：卤素、-OC<sub>0-6</sub>烷基、-S(O)<sub>m</sub>C<sub>0-6</sub>烷基、苯基。

5. 根据权利要求 1-3 任意一项所述的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、醚、酯、前药和溶剂化物，其特征在于，



C(=O)-、C<sub>1-6</sub> 亚烷基 N(C<sub>0-6</sub> 烷基) C(=O)-、，其中所述亚烷基、烷基、苯基上的任意碳原子可被一个或两个以上的以下基团取代：卤素、-OC<sub>0-6</sub> 烷基。

6. 根据权利要求 5 所述的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、醚、酯、前药和溶剂化物，其特征在于，

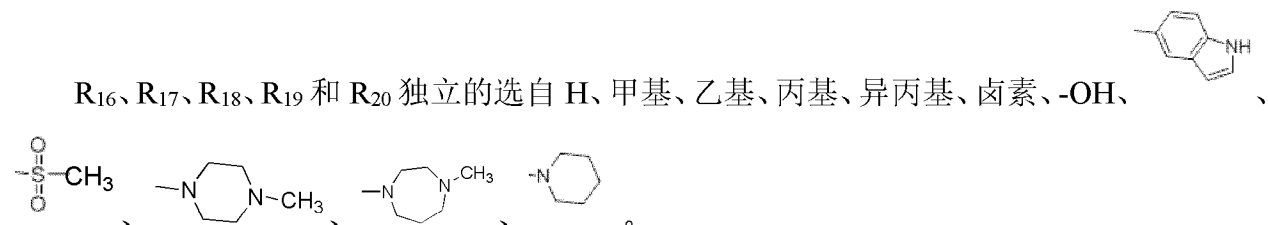


7. 根据权利要求 1-3 任意一项所述的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、醚、酯、前药和溶剂化物，其特征在于，

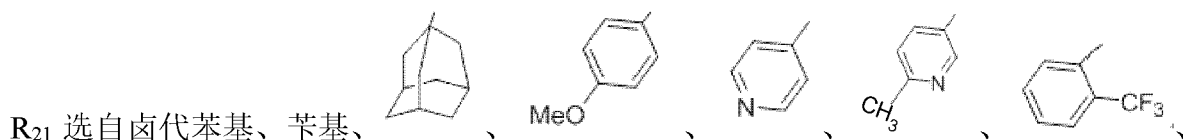
R<sub>16</sub>、R<sub>17</sub>、R<sub>18</sub>、R<sub>19</sub> 和 R<sub>20</sub> 独立的选自 H、C<sub>1-6</sub> 烷基、卤素、苯基、-CN、-OH、-S(O)<sub>2</sub>C<sub>0-3</sub> 烷基、-C(=O)C<sub>0-3</sub> 烷基、-N(C<sub>0-3</sub> 烷基)C(=O) (C<sub>0-3</sub> 烷基)、三甲基硅烷、三乙基硅烷、N 杂环丁烷基，吡啶基、吡唑基、吡咯烷基、吡喃基、四氢吡喃基、噻吩、四氢呋喃基、吡嗪基、咪唑基、哌啶基，哌嗪基，吲哚基、吗啉基、高哌嗪基、噻吩基、呋喃基、噁唑基、-NHC(=O)R<sub>21</sub>，其中 N 原子上的 H 可任意的被 C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>3-10</sub> 环烷基、-CF<sub>3</sub>、叔丁氧羰基取代，

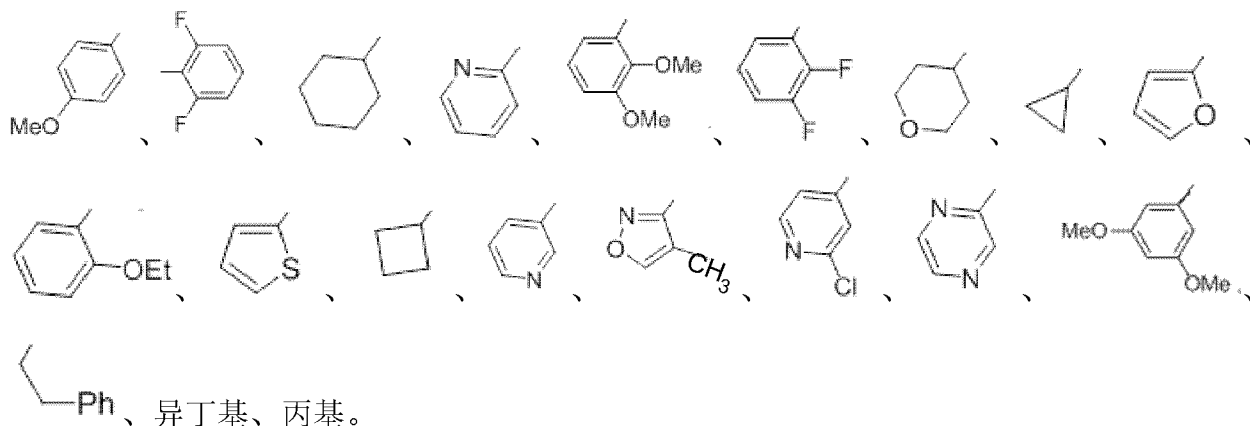
R<sub>21</sub> 选自 C<sub>1-6</sub> 直链或支链烷基、C<sub>3-10</sub> 环烷基，卤素、-OC<sub>0-6</sub> 烷基、苯基、N 杂环丁烷基，吡啶基、吡唑基、吡咯烷基、吡喃基、四氢吡喃基、噻吩、四氢呋喃基、吡嗪基、咪唑基、哌啶基，哌嗪基，吲哚基、吗啉基、高哌嗪基、噻吩基、呋喃基、噁唑基，其中 N 原子上的 H 可任意的被 C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>3-10</sub> 环烷基、-CF<sub>3</sub>、叔丁氧羰基取代。

8. 根据权利要求 7 所述的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、醚、酯、前药和溶剂化物，其特征在于，



9. 根据权利要求 7 所述的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、醚、酯、前药和溶剂化物，其特征在于，





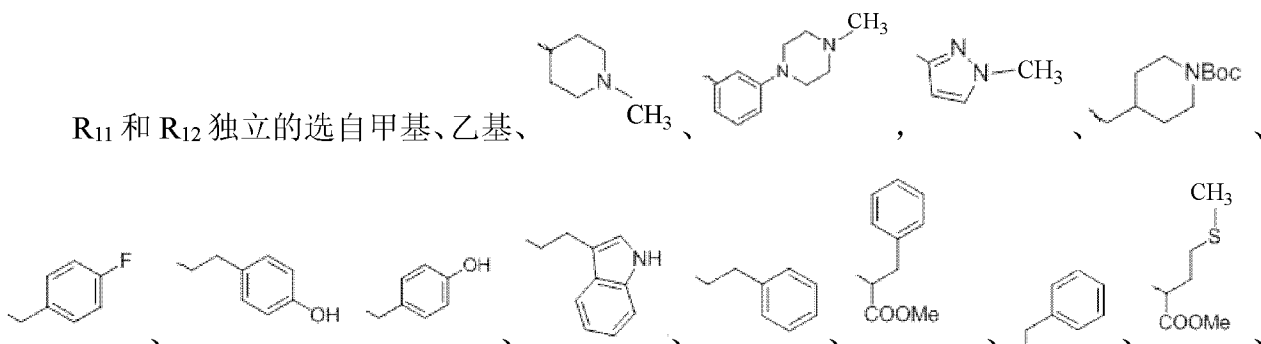
10. 根据权利要求 1-3 任意一项所述的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、醚、酯、前药和溶剂化物，其特征在于，

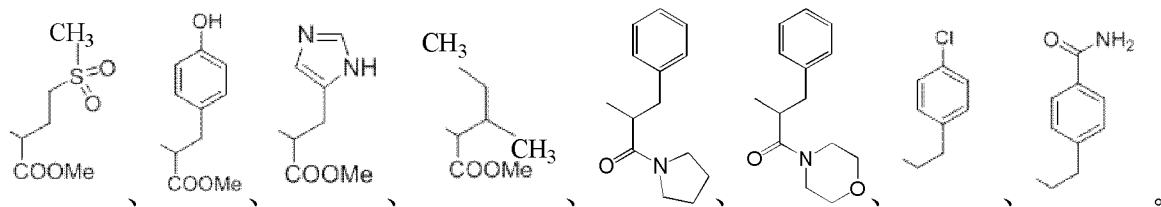
R<sub>10</sub> 选自 H、C<sub>1-6</sub> 直链或支链烷基、苯基、吡啶基。

11. 根据权利要求 1-3 任意一项所述的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、醚、前药和溶剂化物，其特征在于，

R<sub>11</sub> 和 R<sub>12</sub> 独立的选自 H、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>3-10</sub> 环烷基、苯基、N 杂环丁烷基，吡啶基、吡唑基、吡咯烷基、吡喃基、四氢吡喃基、噻吩、四氢呋喃基、吡嗪基、咪唑基、哌啶基，哌嗪基，吲哚基、吗啉基、高哌嗪基、噻吩基、呋喃基、噁唑基，其中 N 原子上的 H 可任选的被 C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>3-10</sub> 环烷基、-CF<sub>3</sub>，叔丁氧羰基取代，所述的烷基被上的任意碳原子可被一个或两个以上的以下基团任意取代：卤素、-OC<sub>0-6</sub> 烷基、-S(O)<sub>m</sub>C<sub>0-6</sub> 烷基、苯基、卤代苯基、苄基、对羟基苯基、吲哚基、-C(=O)OC<sub>0-6</sub> 烷基、对甲酰胺基苯基、-C(=O)四氢吡咯、-C(=O)吗啉。

12. 根据权利要求 11 所述的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、醚、酯、前药和溶剂化物，其特征在于，





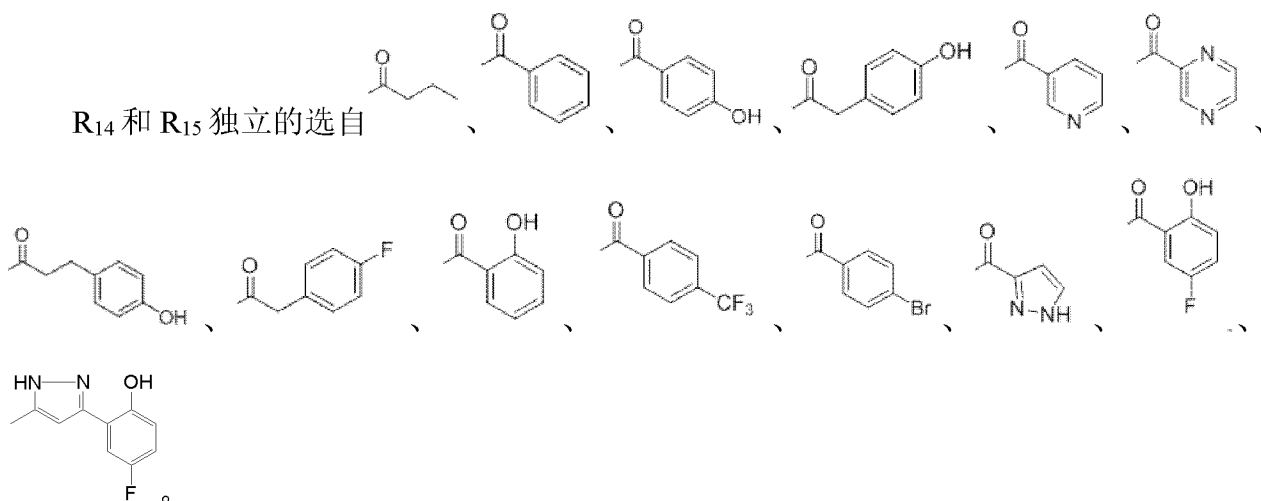
13. 根据权利要求 1-3 任意一项所述的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、醚、酯、前药和溶剂化物，其特征在于，

R<sub>13</sub> 选自 H、C<sub>1-6</sub> 烷基、吡啶基、苯基、叔丁氧羰基，-C(=O)OC<sub>0-6</sub> 烷基。

14. 根据权利要求 1-3 任意一项所述的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、醚、酯、前药和溶剂化物，其特征在于，

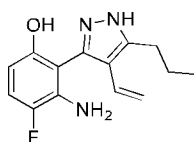
R<sub>14</sub> 和 R<sub>15</sub> 独立的选自 H、C<sub>1-6</sub> 烷基、-C(=O)C<sub>0-6</sub> 烷基、-C(=O)C<sub>0-6</sub> 亚烷基苯基、-C(=O)吡啶基、-C(=O)吡嗪基、-C(=O)咪唑基、-C(=O)吡唑基、-C(=O)苯基，其中所述烷基、苯基、杂环芳香基上的任意碳原子可被一个或两个以上的以下基团任意取代：卤素、-OC<sub>0-6</sub> 烷基、CF<sub>3</sub>，

15. 根据权利要求 14 所述的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、醚、酯、前药和溶剂化物，其特征在于，

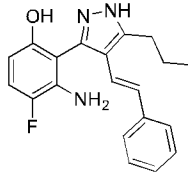


16. 权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、醚、酯、前药和溶剂化物，所述的化合物为如下结构：

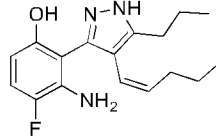
BRM2-1



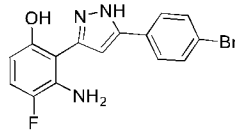
**BRM2-2**



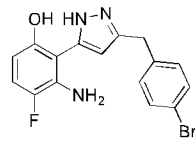
**BRM2-3**



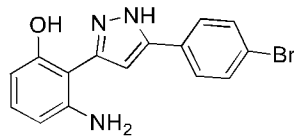
**BRM2-4**



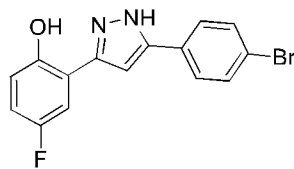
**BRM2-5**



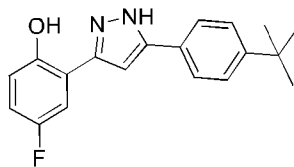
**BRM2-6**



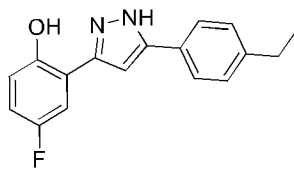
**BRM2-7**



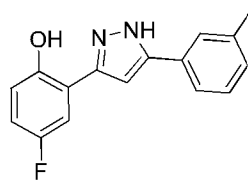
**BRM2-8**



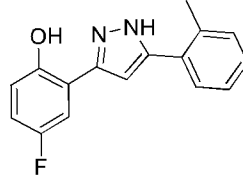
**BRM2-9**



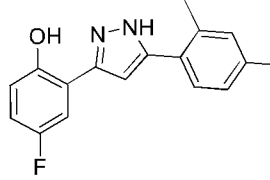
**BRM2-10**



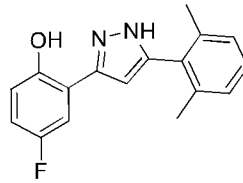
**BRM2-11**



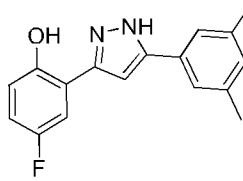
**BRM2-12**



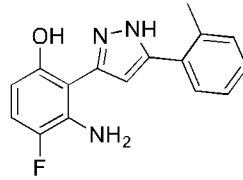
**BRM2-13**



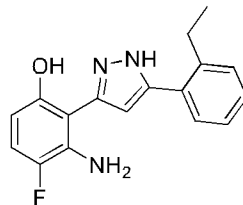
**BRM2-14**



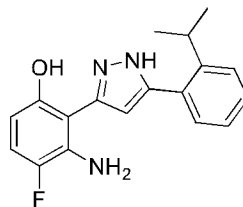
**BRM2-15**



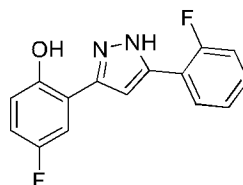
**BRM2-16**



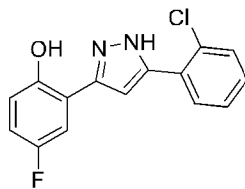
**BRM2-17**



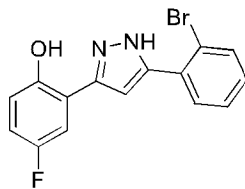
**BRM2-18**



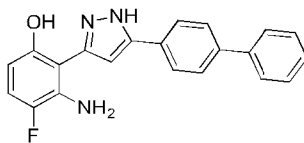
**BRM2-19**



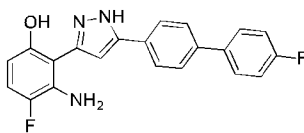
**BRM2-20**



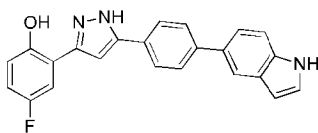
**BRM2-21**



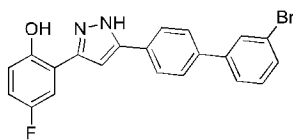
**BRM2-22**



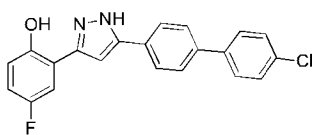
**BRM2-23**



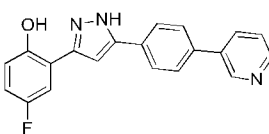
**BRM2-24**



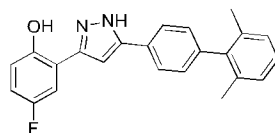
**BRM2-25**



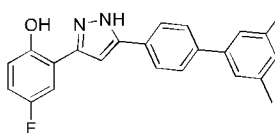
**BRM2-26**



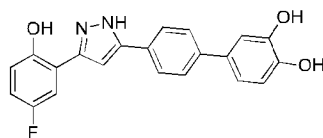
**BRM2-27**



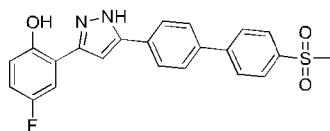
**BRM2-28**



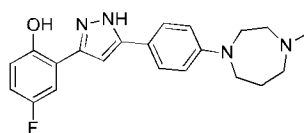
BRM2-29



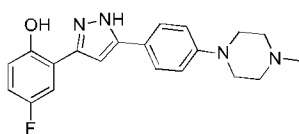
BRM2-30



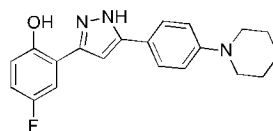
BRM2-31



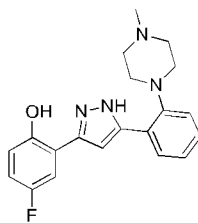
BRM2-32



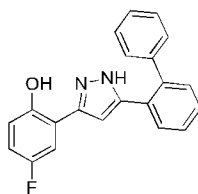
BRM2-33



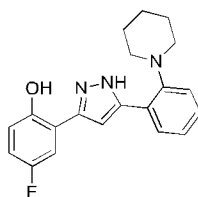
BRM2-34



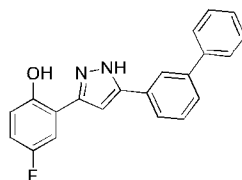
BRM2-35



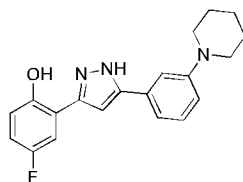
BRM2-36



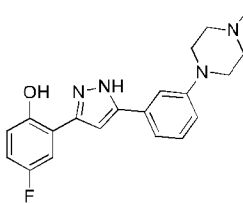
BRM2-37



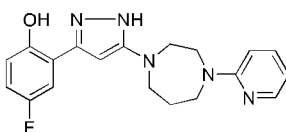
**BRM2-38**



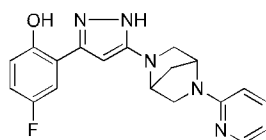
**BRM2-39**



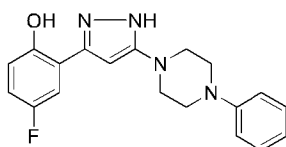
**BRM2-40**



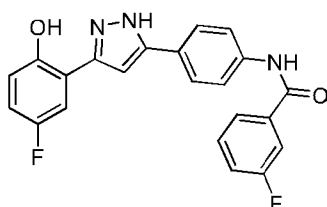
**BRM2-41**



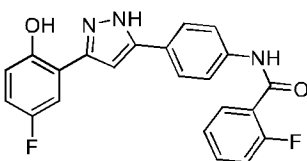
**BRM2-42**



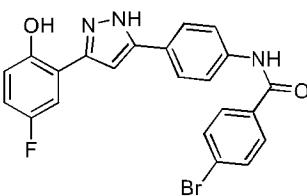
**BRM2-96**



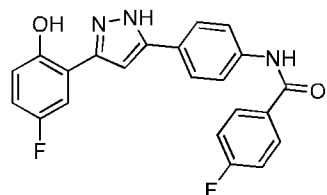
**BRM2-97**



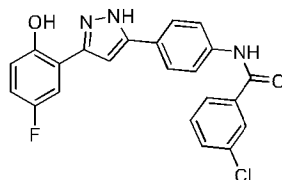
**BRM2-98**



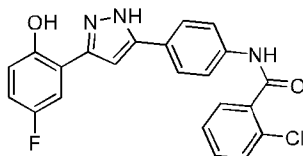
**BRM2-99**



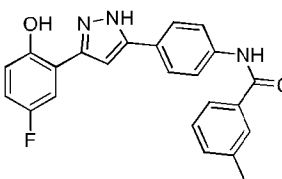
**BRM2-100**



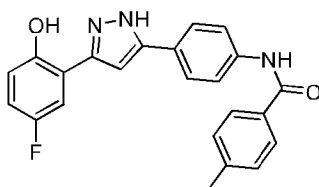
**BRM2-101**



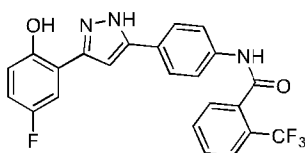
**BRM2-102**



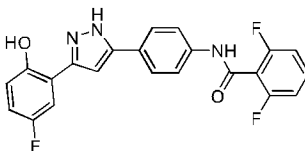
**BRM2-103**



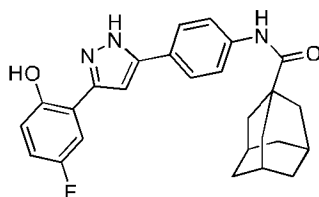
**BRM2-104**



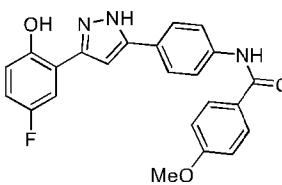
**BRM2-105**



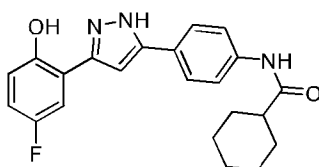
**BRM2-106**

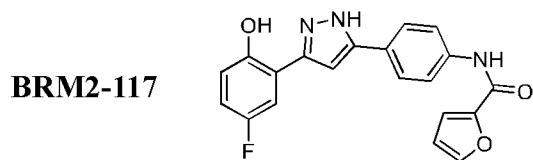
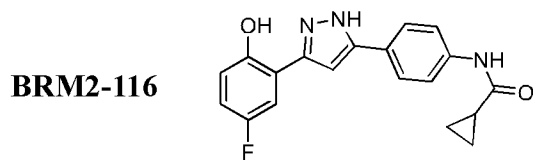
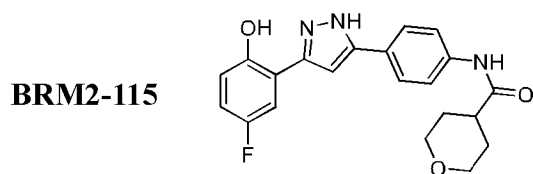
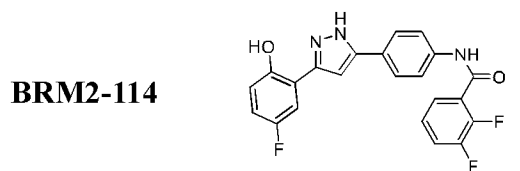
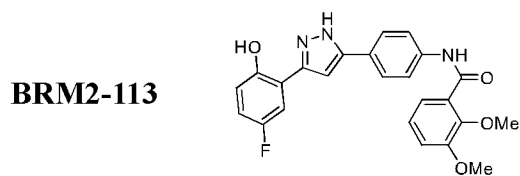
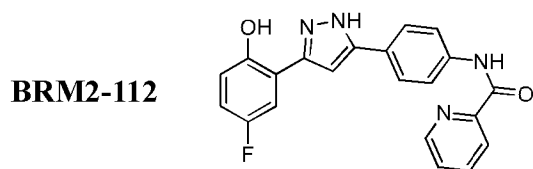
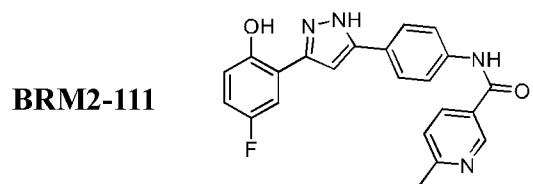
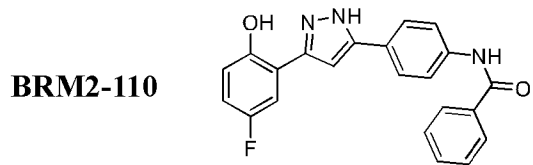
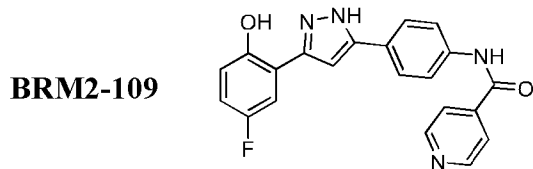


**BRM2-107**

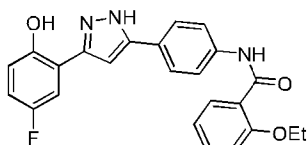


**BRM2-108**

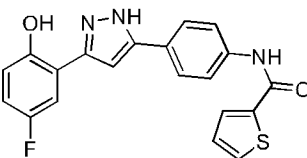




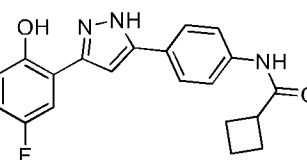
**BRM2-118**



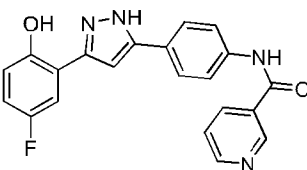
**BRM2-119**



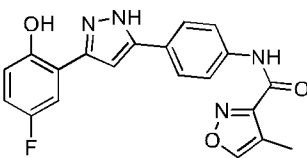
**BRM2-120**



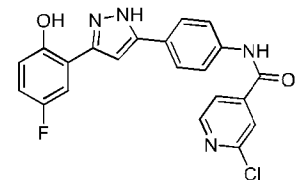
**BRM2-121**



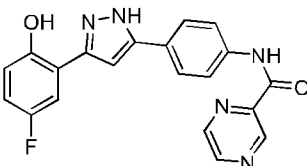
**BRM2-122**



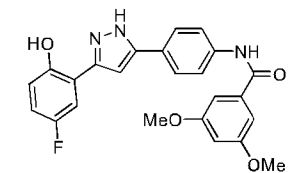
**BRM2-123**



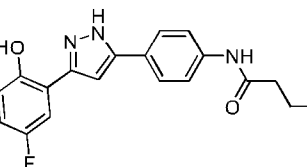
**BRM2-124**



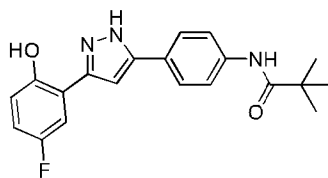
**BRM2-125**



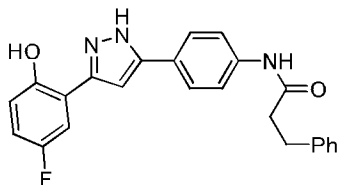
**BRM2-126**



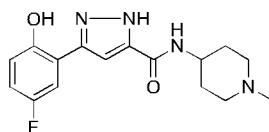
**BRM2-127**



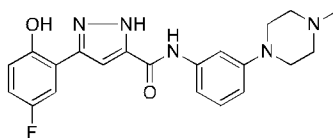
**BRM2-128**



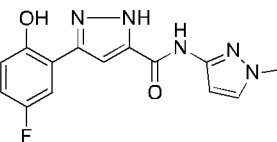
**BRM2-129**



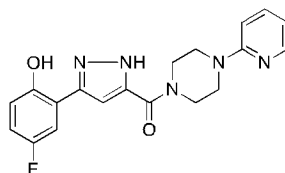
**BRM2-130**



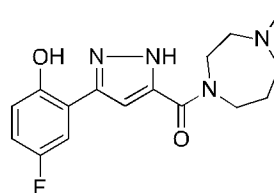
**BRM2-131**



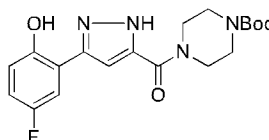
**BRM2-132**



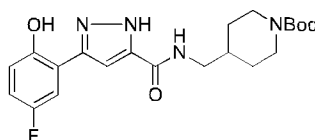
**BRM2-133**



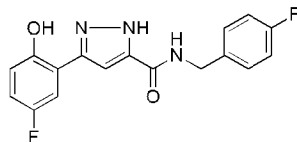
**BRM2-134**



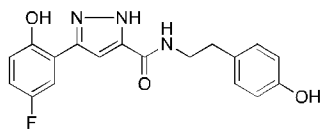
**BRM2-135**



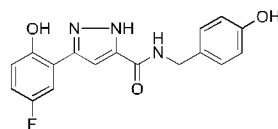
**BRM2-136**



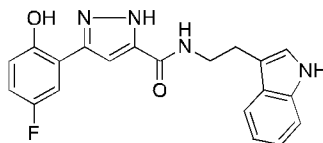
**BRM2-137**



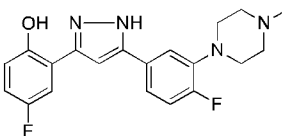
**BRM2-138**



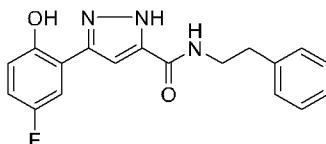
**BRM2-139**



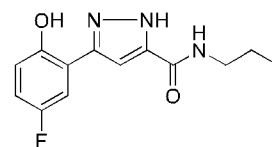
**BRM2-140**



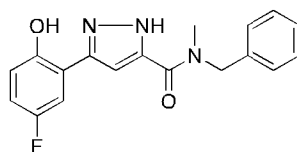
**BRM2-141**



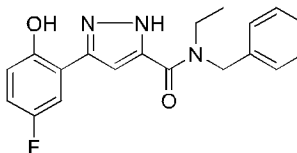
**BRM2-142**



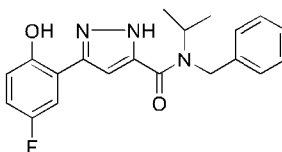
**BRM2-143**



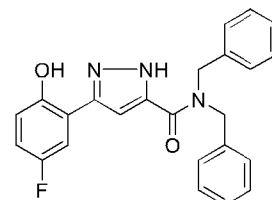
**BRM2-144**



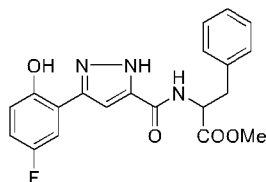
**BRM2-145**



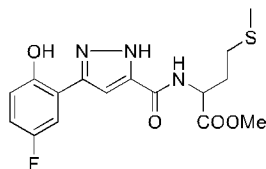
**BRM2-146**



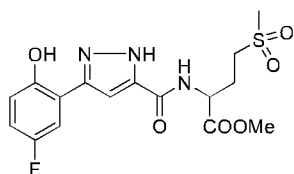
**BRM2-147**



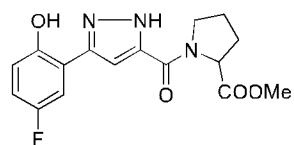
**BRM2-148**



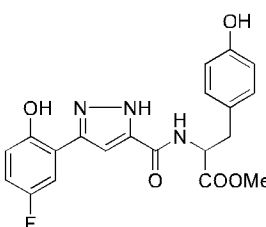
**BRM2-149**



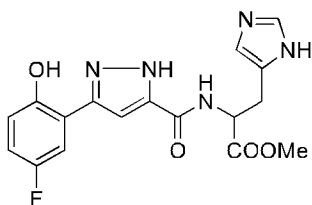
**BRM2-150**



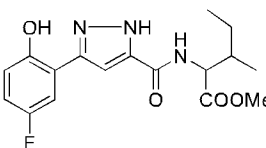
**BRM2-151**



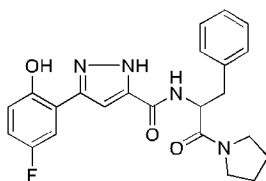
**BRM2-152**



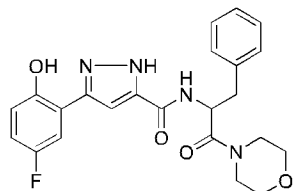
**BRM2-153**



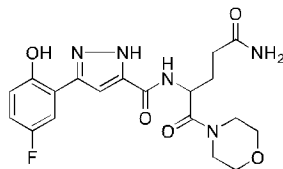
**BRM2-154**



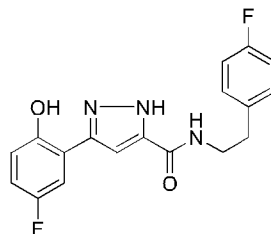
**BRM2-155**



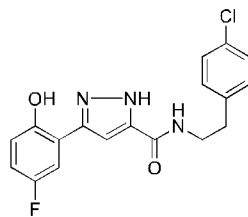
**BRM2-156**



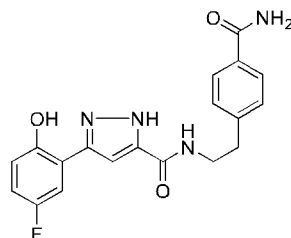
**BRM2-157**



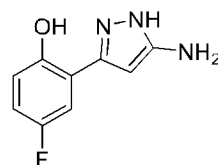
**BRM2-158**



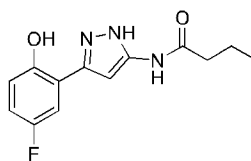
**BRM2-159**



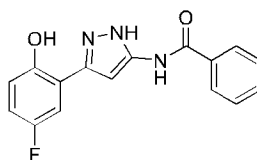
**BRM2-160**



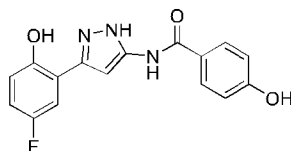
**BRM2-161**



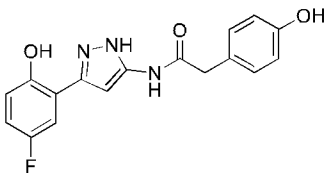
**BRM2-162**



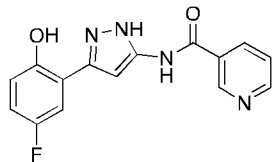
**BRM2-163**



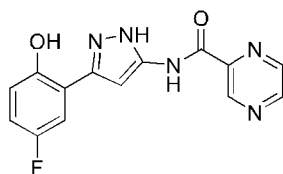
BRM2-164



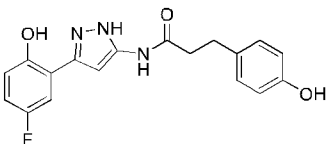
BRM2-165



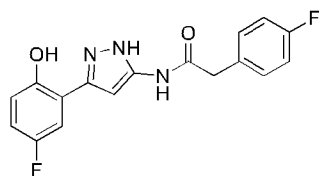
BRM2-166



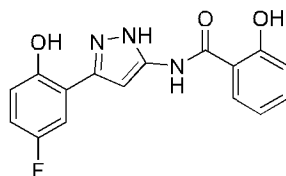
BRM2-167



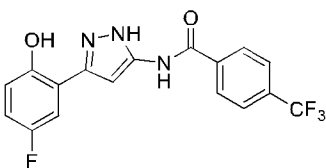
BRM2-168



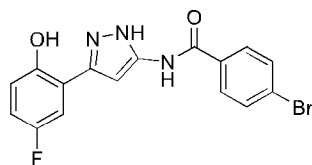
BRM2-169



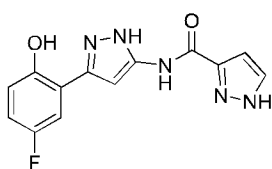
BRM2-170



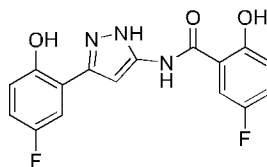
BRM2-171



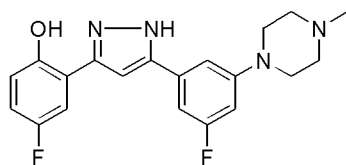
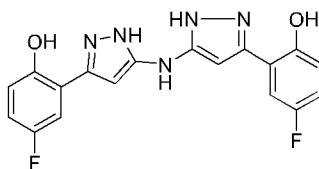
BRM2-172



BRM2-173



BRM2-174



17. 一种药物组合物，包括权利要求 1 所述的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、醚、酯、前药和溶剂化物以及药学上可接受的辅料。

18. 权利要求 1-16 所述的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、醚、酯、前药和溶剂化物在预防和/或治疗癌症中的应用。

19. 权利要求 18 所述的应用，所述的癌症包括淋巴瘤，母细胞瘤，髓母细胞瘤，视网膜母细胞瘤，肉瘤，脂肪肉瘤，滑膜细胞肉瘤，神经内分泌肿瘤，类癌肿瘤，胃泌素瘤，胰岛细胞癌，间皮瘤，神经鞘瘤，听神经瘤，脑膜瘤，腺癌，黑素瘤，白血病或淋巴样恶性肿瘤，鳞状细胞癌，上皮鳞状细胞癌，肺癌，小细胞肺癌，非小细胞肺癌，腺癌肺癌，肺鳞癌，腹膜癌，肝细胞癌，胃癌，肠癌，胰腺癌，成胶质细胞瘤，子宫颈癌，卵巢癌，肝癌，膀胱癌，肝癌，乳腺癌，转移性乳腺癌，结肠癌，直肠癌，结肠直肠癌，子宫癌，唾液腺癌，肾癌，前列腺癌，外阴癌，甲状腺癌，肝癌，肛门癌，阴茎癌，梅克尔细胞癌，食管癌，胆道肿瘤，头颈部癌和血液恶性肿瘤。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2018/111154

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**

C07D 231/12(2006.01)i; A61K 31/415(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i

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

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D231/-, A61K31/415

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)

CNABS, CNKI, DWPI, STN(REG, CAPLUS): 吡唑, 苯酚, 癌, BRG, pyrazol+, phenyl, hydroxyl, limited search according to structural formula (I)

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2006109680 A1 (NIPPON KAYAKU KK) 19 October 2006 (2006-10-19) description, pages 3, 13 and 14	1-17

 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

"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

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

12 January 2019

Date of mailing of the international search report

30 January 2019

Name and mailing address of the ISA/CN

State Intellectual Property Office of the P. R. China  
No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing  
100088  
China

Facsimile No. (86-10)62019451

Authorized officer

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2018/111154

**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.: **18- 19**  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
[1] The subject matter of claims 18 and 19 relates to a method for the treatment of a human body or animal body under PCT Rule 39.1(iv).
2.  Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3.  Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

- [1] Group one: claims 1-17 relate to the invention of the compound of formula (I) wherein  $R_1$  is selected from H, C<sub>1-10</sub>alkyl, C<sub>2-10</sub>alkenyl, C<sub>2-10</sub>alkynyl and C<sub>3-10</sub>cycloalkyl or  $R_1$  is a substituted phenyl linked by  $R_8$ ;
- [2] group two: claims 1-17 relate to the invention of the compound of formula (I) wherein  $R_1$  is a nitrogen-containing heterocycle substituted by  $R_{10}$ ;
- [3] group three: claims 1-17 relate to the invention of the compound of formula (I) containing cycles  $Y_1$  and  $Y_2$  wherein  $R_1$  is  $-C(O)NR_{11}R_{12}$  or  $R_1$  is linked by acyl and is substituted by  $R_{13}$ ; and
- [4] group four: claims 1-17 relate to the invention of the compound of formula (I) wherein  $R_1$  is  $-NR_{14}R_{15}$ .
- [5] The common structure of the above-mentioned four groups of inventions is phenyl-substituted pyrazole and the phenyl group has an oxygen-containing substituent group. The common structure is a known structure (see the compounds KQ62 and KQ68-KQ72 disclosed in CN 105523955 A (published on 27 April 2016)), and does not constitute the special technical feature. It can be seen that the above-mentioned four groups of inventions do not share the same or corresponding special technical feature, and therefore these inventions do not have a single general interlinked inventive concept under PCT Rule 13 and do not comply with unity of invention. The invention firstly mentioned is considered to be the invention of group one.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2018/111154

## Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.: **Claims 1-17 relate to the invention of the compound of formula (I) wherein R1 is selected from H, C1-10alkyl, C2-10alkenyl, C2-10alkynyl and C3-10cycloalkyl or R1 is a substituted phenyl linked by R8.**

- Remark on Protest**
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
  - The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
  - No protest accompanied the payment of additional search fees.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
**Information on patent family members**

International application No.

**PCT/CN2018/111154**

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
WO 2006109680 A1	19 October 2006	TW 200720254 A	01 June 2007

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2018/111154

<p><b>A. 主题的分类</b></p> <p>C07D 231/12(2006.01)i; A61K 31/415(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i</p> <p>按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类</p>								
<p><b>B. 检索领域</b></p> <p>检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)</p> <p>C07D231/-, A61K31/415</p> <p>包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献</p> <p>在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))</p> <p>CNABS, CNKI, DWPI, STN (REG, CAPLUS): 吡唑, 苯酚, 癌, BRG, pyrazol+, phenyl, hydroxyl, 根据式(I)进行了限制性结构检索</p>								
<p><b>C. 相关文件</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>类型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>WO 2006109680 A1 (NIPPON KAYAKU KK) 2006年 10月 19日 (2006 - 10 - 19) 说明书第3、13、14页</td> <td>1-17</td> </tr> </tbody> </table>			类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	X	WO 2006109680 A1 (NIPPON KAYAKU KK) 2006年 10月 19日 (2006 - 10 - 19) 说明书第3、13、14页	1-17
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求						
X	WO 2006109680 A1 (NIPPON KAYAKU KK) 2006年 10月 19日 (2006 - 10 - 19) 说明书第3、13、14页	1-17						
<p><input type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。</p>								
<p>* 引用文件的具体类型:</p> <p>“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件</p> <p>“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利</p> <p>“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)</p> <p>“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件</p> <p>“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件</p> <p>“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件</p> <p>“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性</p> <p>“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性</p> <p>“&amp;” 同族专利的文件</p>								
<p>国际检索实际完成的日期</p> <p>2019年 1月 12日</p>	<p>国际检索报告邮寄日期</p> <p>2019年 1月 30日</p>							
<p>ISA/CN的名称和邮寄地址</p> <p>中国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088</p> <p>传真号 (86-10)62019451</p>	<p>授权官员</p> <p>杨轶</p> <p>电话号码 86-(010)-62086352</p>							

## 第II栏 某些权利要求被认为是不能检索的意见(续第1页第2项)

根据条约第17条(2)(a), 对某些权利要求未做国际检索报告的理由如下:

1.  权利要求: 18、19  
因为它们涉及不要求本单位进行检索的主题, 即:  
[1] 权利要求18、19的主题涉及人体/动物体上实施的治疗方法(细则39.1(iv))
2.  权利要求:  
因为它们涉及国际申请中不符合规定的要求的部分, 以致不能进行任何有意义的国际检索, 具体地说:
3.  权利要求:  
因为它们是从属权利要求, 并且没有按照细则6.4(a)第2句和第3句的要求撰写。

## 第III栏 缺乏发明单一性的意见(续第1页第3项)

本国际检索单位在该国际申请中发现多项发明, 即:

- [1] 组1: 权利要求1-17中涉及R<sub>1</sub>选自H、C<sub>1-10</sub>烷基、C<sub>2-10</sub>烯基、C<sub>2-10</sub>炔基、C<sub>3-10</sub>环烷基或R<sub>1</sub>为经R<sub>8</sub>连接的取代苯基的式(I)化合物的发明;
- [2] 组2: 权利要求1-17中涉及R<sub>1</sub>为被R<sub>10</sub>取代的含氮杂环的式(I)化合物的发明;
- [3] 组3: 权利要求1-17中涉及R<sub>1</sub>为-C(O)NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>或R<sub>1</sub>为经酰基连接且被R<sub>13</sub>取代的含Y<sub>1</sub>、Y<sub>2</sub>环的式(I)化合物的发明;
- [4] 组4: 权利要求1-17中涉及R<sub>1</sub>为-NR<sub>14</sub>R<sub>15</sub>的式(I)化合物的发明。
- [5] 上述4组发明具有的共同结构为苯基取代的吡唑且苯基上有含氧取代基, 该共有结构为已知结构(参见CN105523955A(公开日2016年4月27日)公开的化合物KQ62、KQ68-KQ72), 不构成特定技术特征。可见, 上述4组发明之间不具有相同或相应的特定技术特征, 所以这些发明不具有PCT细则13所规定的相关联的一个总的发明构思, 不具备单一性。首先提到的发明被认为是组1的发明。

1.  由于申请人按时缴纳了被要求缴纳的全部附加检索费, 本国际检索报告涉及全部可作检索的权利要求。
2.  由于无需付出有理由要求附加费的劳动即能对全部可检索的权利要求进行检索, 本单位未通知缴纳任何加费。
3.  由于申请人仅按时缴纳了部分被要求缴纳的附加检索费, 本国际检索报告仅涉及已缴费的那些权利要求, 具体地说, 是权利要求:
4.  申请人未按时缴纳被要求缴纳的附加检索费。因此, 本国际检索报告仅涉及权利要求书中首先提及的发明; 包含该发明的权利要求是: 权利要求1-17中涉及R<sub>1</sub>选自H、C<sub>1-10</sub>烷基、C<sub>2-10</sub>烯基、C<sub>2-10</sub>炔基、C<sub>3-10</sub>环烷基或R<sub>1</sub>为经R<sub>8</sub>连接的取代苯基的式(I)化合物的发明。

对异议的意见

- 申请人缴纳了附加检索费, 同时提交了异议书, 适用时, 缴纳了异议费。
- 申请人缴纳了附加检索费, 同时提交了异议书, 但未在通知书规定的时间期限内缴纳异议费。
- 缴纳附加检索费时未提交异议书。

国际检索报告  
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2018/111154

检索报告引用的专利文件	公布日 (年/月/日)	同族专利	公布日 (年/月/日)
WO 2006109680 A1	2006年 10月 19日	TW 200720254 A	2007年 6月 1日