

## 一种用于雄激素受体蛋白靶向降解的嵌合体化合物、其制备方法及其在医药上的应用

### 技术领域

本公开属于医药领域，是关于一种新型蛋白降解靶向嵌合体(PROTAC)化合物，其制备方法，及其在医药上的应用。具体而言，本公开涉及一种通式(I)所示的螺环类化合物、其制备方法及含有该螺环类化合物的药物组合物以及其作为治疗剂的用途，特别是作为雄激素受体降解剂的用途和在制备用于治疗 and/或预防雄激素受体介导的或依赖性的疾病或病症的药物中的用途。

### 背景技术

PROTAC(Proteolysis Targeting Chimera)是一种杂合双功能小分子化合物。其结构中含有两种不同配体：一个是泛素连接酶 E3 配体，另一个是与靶蛋白结合配体，两个配体之间由连接单元相连。PROTAC 通过将靶蛋白和细胞内的泛素连接酶 E3 拉近，形成靶蛋白-PROTAC-E3 三元复合物，接着 E3 泛素连接酶给靶蛋白标记泛素化蛋白标签，随后启动细胞内强大的泛素化-蛋白酶体系统，特异性地降解靶蛋白，进而达到抑制相应蛋白信号通路的作用(Cell Biochem Funct. 2019, 37, 21-30)。与传统的小分子抑制剂相比，PROTAC 展现出了独特的优势：1) PROTAC 不需要与目标靶蛋白长时间和高强度的结合，并且降解靶蛋白过程类似于催化反应，可循环结合、降解靶蛋白，从而降低药物的系统暴露量，减少毒副作用的发生；2) 靶蛋白被降解后需要重新合成才能恢复功能，因此降解靶蛋白比抑制其活性显示出更加高效、持久的抗肿瘤作用，且不会发生因靶蛋白突变而产生的耐药性；3) 对于目前认为不可成药的靶点，例如转录因子、支架蛋白和调控蛋白等，PROTAC 也具有治疗潜力。

关于 CRBN 类型的 E3 连接酶配体的发现过程是和研究沙利度胺的作用机制相关的。2010 年，科学家在研究沙利度胺毒性的过程中发现小脑蛋白(cereblon)是一种沙利度胺的结合蛋白(Science 2010, 327, 1345)。小脑蛋白是 E3 泛素连接酶蛋白复合物的一部分，它作为底物受体选择作用于泛素化的蛋白质。该研究表明，体内沙利度胺-小脑蛋白结合可能是沙利度胺致畸性的原因。后续研究发现该化合物和相关结构可用作抗炎剂、抗血管生成剂和抗癌剂，对沙利度胺结构的进一步改造得到的来那度胺和泊马度胺在安全性上有了很大的提高，致畸作用明显降低，来那度胺已经在 2006 年经 FDA 批准上市。2014 年在 Science 上发表了两篇开创性论文指出来那度胺发挥作用是通过降解两种特殊的 B 细胞转录因子，Ikaros 家族锌指结构蛋白 1 和 3 (IKZF1 和 IKZF3)，这进一步揭示了沙利度胺结构可能通过与小脑蛋白的 E3 泛素连接酶蛋白复合物相结合，进而在降解目标蛋白中进一步发挥作用(Science, 2014, 343, 301; Science, 2014, 343, 305)。

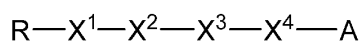
雄激素受体 (Androgen Receptor, AR) 是一种配体依赖性的反式转录调节蛋白, 属于核受体超家族成员, 主要存在于细胞核内。未与配体结合的 AR 与热休克蛋白 (Heat Shock Protein, HSP) 结合; 而 AR 与配体结合后, 发生构象变化, 与 HSP 解离, 与 DNA 亲和力增高 (AR 的活化)。活化的 AR 以二聚体形式与细胞核中特定的 DNA 序列—雄激素反应原件 (Androgen Response Element, ARE) 结合, 并与其它转录因子相互作用, 从而调节相关基因的表达, 产生生物效应。研究表明, AR 信号通路的异常与前列腺癌、良性前列腺增生、肯尼迪病 (Kennedy's Disease)、男性不育、雄激素不敏感征以及男性乳癌等疾病的发生、发展有密切的关系。

前列腺癌是最为常见的恶性肿瘤之一。据统计 2018 年全球有近 130 万新发病例和 35.9 万死亡病例, 占男性恶性肿瘤发病率的 13.5%, 高居第二位; 占男性恶性肿瘤死亡率的 6.7%, 高居第五位。多个 AR 拮抗剂已经被批准上市, 成功应用于去势抵抗性前列腺癌治疗, 已经成为前列腺癌的主要治疗手段。但是大多数病人在经过 0.5-2 年治疗之后, 都会产生耐药, 从而导致病情的进展。一部分耐药的病人, 癌细胞的生长仍然依赖于 AR 信号通路。

有必要开发更加有效的前列腺癌治疗手段。不同于 AR 拮抗剂, PROTAC 可以降解 AR, 能够更加有效地抑制 AR 信号通路, 有可能成为有潜力的前列腺癌治疗方法。已公开的 AR 蛋白靶向降解 PROTAC 化合物的专利申请包括 WO2015160845A2、WO2016197032A1、US2015291562A1、WO2018071606A1、WO2019023553A1、WO2016118666A1、WO2018144649A1、WO2020142228A1、WO2020198711A1、WO2021061644A1 和 WO2021055756A1。

## 发明内容

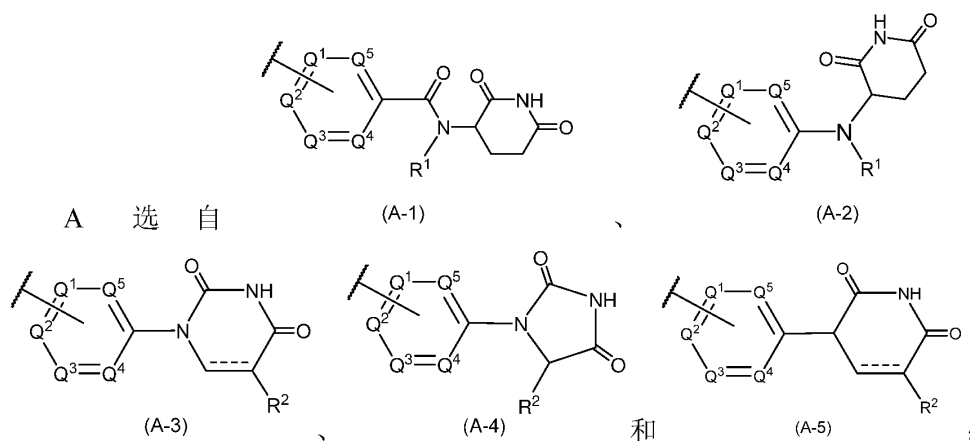
本公开的目的在于提供一种通式 (I) 所示的化合物或其可药用的盐,



(I)

其中:

R 为芳基或杂芳基, 其中所述的芳基和杂芳基各自独立地任选被选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、氰基、 $-(CH_2)_nNR^aR^b$ 、硝基、羟基、羟烷基、氨基烷基、烷氧基烷基、环烷基烷基、杂环基烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代;



----为单键或者双键；

$Q^1$ 、 $Q^2$ 、 $Q^3$ 、 $Q^4$  和  $Q^5$  中一个为碳原子，其余四个相同或不同，且各自独立地为氮原子或  $CR'$ ；

各个  $R'$  相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟烷基、氨基烷基、烷氧基烷基、氰基、羟基、硝基和  $-(CH_2)_nNR^d$ ；

$R^1$  选自氢原子、烷基、卤代烷基、羟烷基、氨基烷基和烷氧基烷基；

$R^2$  选自氢原子、卤素、烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟基、氰基、氨基烷基和烷氧基烷基；

$X^1$  为螺环基，其中所述的螺环基任选被选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、氰基、硝基、羟基、羟烷基、氨基烷基、烷氧基烷基、环烷基烷基、杂环基烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-OR^3$ 、 $-C(O)R^3$ 、 $-C(O)OR^3$ 、 $-S(O)_mR^3$ 、 $-NR^4R^5$ 、 $-C(O)NR^4R^5$ 、 $-S(O)_mNR^4R^5$ 、 $=O$  和  $=S$  中的一个或多个取代基所取代；

$X^2$  选自  $-C(O)-$ 、 $-S(O)_2-$  和  $-(CR^{2a}R^{2b})_{m1}-$ ；

$X^3$  选自环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，其中所述的环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、氰基、 $-(CH_2)_nNR^eR^f$ 、硝基、羟基、羟烷基、氨基烷基、烷氧基烷基、环烷基烷基、杂环基烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基和  $=O$  中的一个或多个取代基所取代；

$X^4$  为  $-J^1-J^2-J^3-J^4-J^5-$ ；其中  $J^1$  与  $X^3$  相连接；

$J^1$  选自  $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^6-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-(CR^7R^8)_{m2}-$ 、烯基和炔基；

$J^2$  为环烷基或杂环基，其中所述的环烷基和杂环基各自独立地任选被选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、氰基、 $-(CH_2)_nNR^gR^h$ 、硝基、羟基、羟烷基、氨基烷基、烷氧基烷基、环烷基烷基、杂环基烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基和  $=O$  中的一个或多个取代基所取代；

$J^3$  选自  $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^{6a}-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-(CR^{7a}R^{8a})_{m3}-$ 、烯基、炔基、环烷基和杂环基；其中所述的环烷基和杂环基各自独立地任选被选自卤素、烷基、烷

氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、氰基、 $-(CH_2)_nNR^gR^h$ 、硝基、羟基、羟烷基、氨基烷基、烷氧基烷基、环烷基烷基、杂环基烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基和=O 中的一个或多个取代基所取代；

$J^4$  选自键、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，其中所述的环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、氰基、 $-(CH_2)_nNR^gR^h$ 、硝基、羟基、羟烷基、氨基烷基、烷氧基烷基、环烷基烷基、杂环基烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基和=O 中的一个或多个取代基所取代；

$J^5$  选自  $-C(O)NR^{6b}$ 、 $-NR^{6b}C(O)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^{6b}$ 、 $-C(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-(CR^{7b}R^{8b})_{m4}-$ 、烯基、炔基、环烷基和杂环基；其中所述的环烷基和杂环基各自独立地任选被选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、氰基、 $-(CH_2)_nNR^gR^h$ 、硝基、羟基、羟烷基、氨基烷基、烷氧基烷基、环烷基烷基、杂环基烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基和=O 中的一个或多个取代基所取代；

$R^a$ 、 $R^b$ 、 $R^c$ 、 $R^d$ 、 $R^e$ 、 $R^f$ 、 $R^g$ 、 $R^h$ 、 $R^6$ 、 $R^{6a}$  和  $R^{6b}$  相同或不同，且各自独立地选自氢原子、烷基、卤代烷基、羟烷基、氨基烷基、烷氧基烷基、环烷基烷基和杂环基烷基；

$R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^{7a}$ 、 $R^{8a}$ 、 $R^{7b}$  和  $R^{8b}$  相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、烷氧基、羟基、氨基、氰基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟烷基、氨基烷基、烷氧基烷基、环烷基烷基和杂环基烷基；

$R^3$  选自氢原子、烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，其中所述的烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被选自卤素、烷基、烷氧基、羟基、氨基、氰基、硝基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟烷基、=O、氨基烷基、烷氧基烷基、环烷基烷基、杂环基烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

$R^4$  和  $R^5$  相同或不同，且各自独立地选自氢原子、烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，其中所述的烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被选自卤素、烷基、烷氧基、羟基、氨基、氰基、硝基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟烷基、=O、氨基烷基、烷氧基烷基、环烷基烷基、杂环基烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

或者  $R^4$  和  $R^5$  与相连的氮原子一起形成杂环基，所述的杂环基任选被选自卤素、烷基、烷氧基、羟基、氨基、氰基、硝基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟烷基、=O、氨基烷基、烷氧基烷基、环烷基烷基、杂环基烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

$n$  为 0、1、2 或 3；

$m$  为 0、1 或 2；

$m1$  为 0、1、2 或 3；

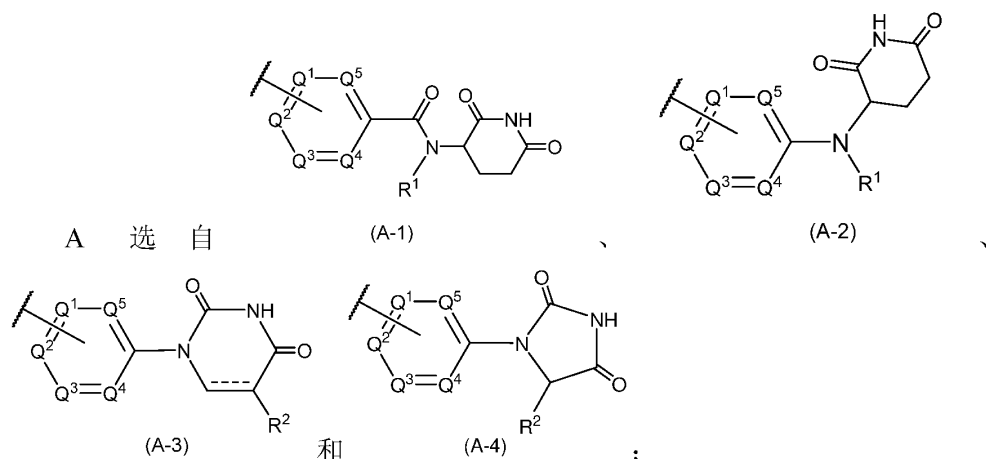
$m2$  为 0、1、2 或 3；

$m_3$  为 0、1、2 或 3；且

$m_4$  为 0、1、2 或 3。

在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐，其中：

R 为芳基或杂芳基，其中所述的芳基和杂芳基各自独立地任选被选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、氰基、 $-(CH_2)_nNR^aR^b$ 、硝基、羟基、羟烷基、氨基烷基、烷氧基烷基、环烷基烷基、杂环基烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代；



----为单键或者双键；

$Q^1$ 、 $Q^2$ 、 $Q^3$ 、 $Q^4$  和  $Q^5$  中一个为碳原子，其余四个相同或不同，且各自独立地为氮原子或  $CR'$ ；

各个  $R'$  相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟烷基、氨基烷基、烷氧基烷基、氰基、羟基、硝基和  $-(CH_2)_nNR^cR^d$ ；

$R^1$  选自氢原子、烷基、卤代烷基、羟烷基、氨基烷基和烷氧基烷基；

$R^2$  选自氢原子、卤素、烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟基、氰基、氨基烷基和烷氧基烷基；

$X^1$  为螺环基，其中所述的螺环基任选被选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、氰基、硝基、羟基、羟烷基、氨基烷基、烷氧基烷基、环烷基烷基、杂环基烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-OR^3$ 、 $-C(O)R^3$ 、 $-C(O)OR^3$ 、 $-S(O)_mR^3$ 、 $-NR^4R^5$ 、 $-C(O)NR^4R^5$ 、 $-S(O)_mNR^4R^5$ 、 $=O$  和  $=S$  中的一个或多个取代基所取代；

$X^2$  选自  $-C(O)-$ 、 $-S(O)_2-$  和  $-(CR^{2a}R^{2b})_{ml}-$ ；

$X^3$  选自环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，其中所述的环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、氰基、 $-(CH_2)_nNR^eR^f$ 、硝基、羟基、羟烷基、氨基烷基、烷氧基烷基、环烷基烷基、杂环基烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基和  $=O$  中的一个或多个取代基所取代；

$X^4$  为  $-J^1-J^2-J^3-J^4-J^5-$ ; 其中  $J^1$  与  $X^3$  相连接;

$J^1$  选自  $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^6-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-(CR^7R^8)_{m2}-$ 、烯基和炔基;

$J^2$  为环烷基或杂环基, 其中所述的环烷基和杂环基各自独立地任选被选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、氰基、 $-(CH_2)_nNR^gR^h$ 、硝基、羟基、羟烷基、氨基烷基、烷氧基烷基、环烷基烷基、杂环基烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基和  $=O$  中的一个或多个取代基所取代;

$J^3$  选自  $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^{6a}-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-(CR^{7a}R^{8a})_{m3}-$ 、烯基、炔基、环烷基和杂环基; 其中所述的环烷基和杂环基各自独立地任选被选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、氰基、 $-(CH_2)_nNR^gR^h$ 、硝基、羟基、羟烷基、氨基烷基、烷氧基烷基、环烷基烷基、杂环基烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基和  $=O$  中的一个或多个取代基所取代;

$J^4$  选自键、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基, 其中所述的环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、氰基、 $-(CH_2)_nNR^gR^h$ 、硝基、羟基、羟烷基、氨基烷基、烷氧基烷基、环烷基烷基、杂环基烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基和  $=O$  中的一个或多个取代基所取代;

$J^5$  选自  $-C(O)NR^{6b}-$ 、 $-NR^{6b}C(O)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^{6b}-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-(CR^{7b}R^{8b})_{m4}-$ 、烯基、炔基、环烷基和杂环基; 其中所述的环烷基和杂环基各自独立地任选被选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、氰基、 $-(CH_2)_nNR^gR^h$ 、硝基、羟基、羟烷基、氨基烷基、烷氧基烷基、环烷基烷基、杂环基烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基和  $=O$  中的一个或多个取代基所取代;

$R^a$ 、 $R^b$ 、 $R^c$ 、 $R^d$ 、 $R^e$ 、 $R^f$ 、 $R^g$ 、 $R^h$ 、 $R^6$ 、 $R^{6a}$  和  $R^{6b}$  相同或不同, 且各自独立地选自氢原子、烷基、卤代烷基、羟烷基、氨基烷基、烷氧基烷基、环烷基烷基和杂环基烷基;

$R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^{7a}$ 、 $R^{8a}$ 、 $R^{7b}$  和  $R^{8b}$  相同或不同, 且各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、烷氧基、羟基、氨基、氰基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟烷基、氨基烷基、烷氧基烷基、环烷基烷基和杂环基烷基;

$R^3$  选自氢原子、烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基, 其中所述的烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被选自卤素、烷基、烷氧基、羟基、氨基、氰基、硝基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟烷基、 $=O$ 、氨基烷基、烷氧基烷基、环烷基烷基、杂环基烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代;

$R^4$  和  $R^5$  相同或不同, 且各自独立地选自氢原子、烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基, 其中所述的烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被选自卤素、烷基、烷氧基、羟基、氨基、氰基、硝基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟烷基、 $=O$ 、氨基烷基、烷氧基烷基、环烷基烷基、杂环基烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代;

或者 $R^4$ 和 $R^5$ 与相连的氮原子一起形成杂环基,所述的杂环基任选被选自卤素、烷基、烷氧基、羟基、氨基、氰基、硝基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟烷基、=O、氨基烷基、烷氧基烷基、环烷基烷基、杂环基烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代;

$n$  为 0、1、2 或 3;

$m$  为 0、1 或 2;

$m_1$  为 0、1、2 或 3;

$m_2$  为 0、1、2 或 3;

$m_3$  为 0、1、2 或 3; 且

$m_4$  为 0、1、2 或 3。

在本公开一些实施方案中,所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐,其中 $R$ 为6至10元芳基或5至10元杂芳基;其中所述的6至10元芳基和5至10元杂芳基各自独立地任选被选自卤素、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷氧基、氰基、 $-(CH_2)_nNR^aR^b$ 、硝基、羟基、 $C_{1-6}$ 羟烷基、 $C_{1-6}$ 氨基烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 烷基、3至8元环烷基、 $C_{1-6}$ 烷基、3至8元杂环基、 $C_{1-6}$ 烷基、3至8元环烷基和3至8元杂环基中的一个或多个取代基所取代; $R^a$ 和 $R^b$ 相同或不同,且各自独立地为氢原子或 $C_{1-6}$ 烷基; $n$ 为0、1、2或3;

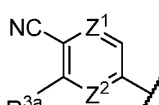
优选地, $R$ 为苯基或5或6元杂芳基;其中所述的苯基和5或6元杂芳基各自独立地任选被选自卤素、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷氧基、氰基、氨基、硝基、羟基和 $C_{1-6}$ 羟烷基中的一个或多个取代基所取代;

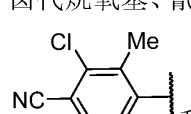
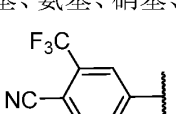
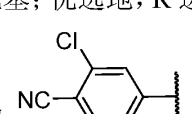
优选地, $R$ 为苯基;其中所述的苯基任选被选自卤素、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基和氰基中的一个或多个取代基所取代;

更优选地, $R$ 为苯基;其中所述的苯基任选被选自卤素和氰基中的一个或多个取代基所取代;

最优选地, $R$ 为苯基;其中所述的苯基任选被选自氯原子和氰基中的一个或多个取代基所取代。

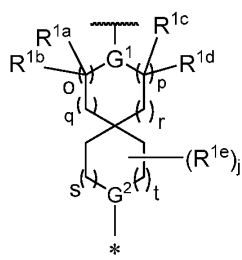
在本公开一些实施方案中,所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐,其

中 $R$ 为;  $Z^1$ 为N或 $CR^{3b}$ ;  $Z^2$ 为N或 $CR^{3c}$ ;  $R^{3a}$ 、 $R^{3b}$ 和 $R^{3c}$ 相同或不同,且各自独立地选自氢原子、卤素、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{1-6}$

卤代烷氧基、氰基、氨基、硝基、羟基和 $C_{1-6}$ 羟烷基;优选地, $R$ 选自和;更优选地, $R$ 为。

在本公开一些实施方案中,所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐,其中 $X^1$ 为6至14元螺杂环基,其中所述的6至14元螺杂环基任选被选自卤素、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷氧基、氰基、硝基、羟基、 $C_{1-6}$ 羟烷基、 $C_{1-6}$ 氨基烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基  $C_{1-6}$ 烷基、3至8元环烷基  $C_{1-6}$ 烷基、3至8元杂环基  $C_{1-6}$ 烷基、3至8元环烷基、3至8元杂环基、6至10元芳基、5至10元杂芳基、 $-NR^4R^5$ 、 $=O$ 和 $=S$ 中的一个或多个取代基所取代; $R^4$ 和 $R^5$ 相同或不同,且各自独立地为氢原子或 $C_{1-6}$ 烷基。

在本公开一些实施方案中,所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐,其



中 $X^1$ 为  $(X^1-1)$  ;

带\*的键与 $X^2$ 相连接;

$G^1$ 为N或CH;

$G^2$ 为N或CH;

$R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 、 $R^{1c}$ 、 $R^{1d}$ 和 $R^{1e}$ 相同或不同,且各自独立地选自氢原子、卤素、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷氧基、氰基、羟基、 $C_{1-6}$ 羟烷基、 $C_{1-6}$ 氨基烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基  $C_{1-6}$ 烷基、3至8元环烷基  $C_{1-6}$ 烷基、3至8元杂环基  $C_{1-6}$ 烷基、3至8元环烷基和 $-NR^4R^5$ ;

或者, $R^{1a}$ 和 $R^{1b}$ 与相连的碳原子一起形成3至8元环烷基或3至8元杂环基;其中所述的3至8元环烷基和3至8元杂环基各自独立地任选被选自卤素、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷氧基、氰基、羟基、 $C_{1-6}$ 羟烷基、 $C_{1-6}$ 氨基烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基  $C_{1-6}$ 烷基、3至8元环烷基  $C_{1-6}$ 烷基、3至8元杂环基  $C_{1-6}$ 烷基、3至8元环烷基、 $-NR^4R^5$ 和 $=O$ 中的一个或多个取代基所取代;

或者, $R^{1c}$ 和 $R^{1d}$ 与相连的碳原子一起形成3至8元环烷基或3至8元杂环基;其中所述的3至8元环烷基和3至8元杂环基各自独立地任选被选自卤素、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷氧基、氰基、羟基、 $C_{1-6}$ 羟烷基、 $C_{1-6}$ 氨基烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基  $C_{1-6}$ 烷基、3至8元环烷基  $C_{1-6}$ 烷基、3至8元杂环基  $C_{1-6}$ 烷基、3至8元环烷基、 $-NR^4R^5$ 和 $=O$ 中的一个或多个取代基所取代;

或者, $R^{1a}$ 和 $R^{1b}$ 与相连的碳原子形成 $C=O$ ;

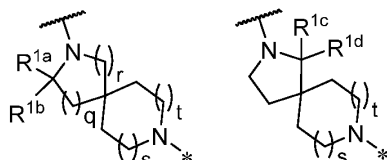
或者, $R^{1c}$ 和 $R^{1d}$ 与相连的碳原子形成 $C=O$ ;

$R^4$ 和 $R^5$ 相同或不同,且各自独立地为氢原子或 $C_{1-6}$ 烷基;

$o$ 为0或1;

p 为 0 或 1;  
 q 为 0、1、2 或 3;  
 r 为 0、1、2 或 3;  
 s 为 0、1、2、3 或 4;  
 t 为 0、1、2、3 或 4; 且  
 j 为 0、1、2、3 或 4。

在本公开一些实施方案中, 所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐, 其



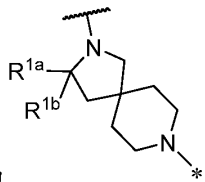
中 X<sup>1</sup> 为 (X<sup>1</sup>-1-1) 或 (X<sup>1</sup>-1-2); 带\*的键与 X<sup>2</sup> 相连接; R<sup>1a</sup>、R<sup>1b</sup>、R<sup>1c</sup> 和 R<sup>1d</sup> 相同或不同, 且各自独立地选自氢原子、卤素、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基、C<sub>1-6</sub> 卤代烷基、C<sub>1-6</sub> 卤代烷氧基、氰基、氨基、羟基和 C<sub>1-6</sub> 羟烷基;

或者, R<sup>1a</sup> 和 R<sup>1b</sup> 与相连的碳原子形成 C=O;

或者, R<sup>1c</sup> 和 R<sup>1d</sup> 与相连的碳原子形成 C=O;

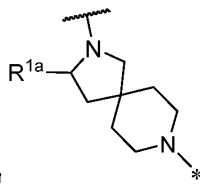
q 为 0、1、2 或 3; r 为 0、1、2 或 3; s 为 0、1、2、3 或 4; 且 t 为 0、1、2、3 或 4。

在本公开一些实施方案中, 所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐, 其



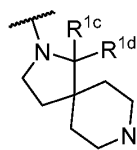
中, X<sup>1</sup> 为 (X<sup>1</sup>-1-1); 带\*的键与 X<sup>2</sup> 相连接; R<sup>1a</sup> 和 R<sup>1b</sup> 相同或不同, 且各自独立地选自氢原子、卤素、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基、C<sub>1-6</sub> 卤代烷基、C<sub>1-6</sub> 卤代烷氧基、氰基、氨基、羟基和 C<sub>1-6</sub> 羟烷基; 或者, R<sup>1a</sup> 和 R<sup>1b</sup> 与相连的碳原子形成 C=O。

在本公开一些实施方案中, 所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐, 其



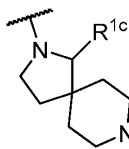
中, X<sup>1</sup> 为 (X<sup>1</sup>-1-1); 带\*的键与 X<sup>2</sup> 相连接; R<sup>1a</sup> 选自氢原子、卤素、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基、C<sub>1-6</sub> 卤代烷基、C<sub>1-6</sub> 卤代烷氧基、氰基、氨基、羟基和 C<sub>1-6</sub> 羟烷基, 优选为氢原子或 C<sub>1-6</sub> 烷基, 进一步优选为 C<sub>1-6</sub> 烷基, 更优选为甲基。

在本公开一些实施方案中, 所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐, 其



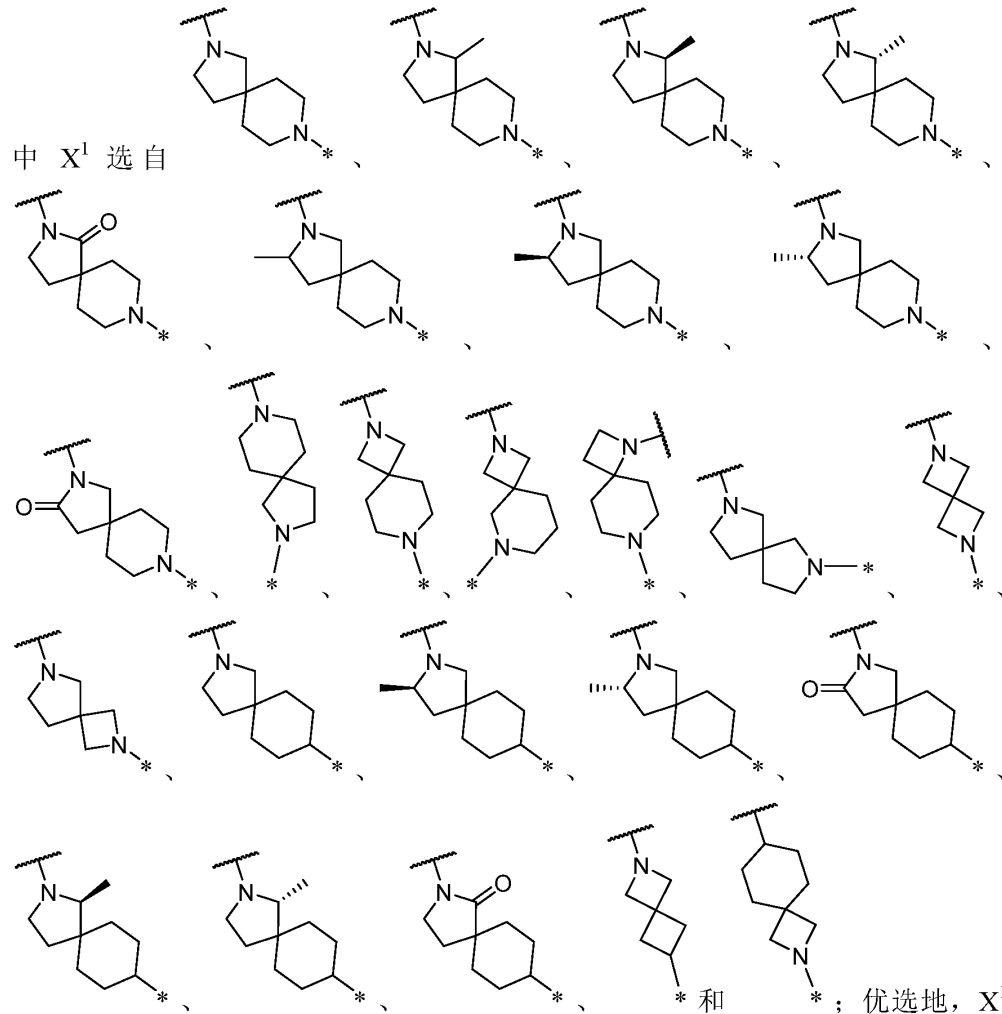
中,  $X^1$  为 ; 带\*的键与  $X^2$  相连接;  $R^{1c}$  和  $R^{1d}$  相同或不同, 且各自独立地选自氢原子、卤素、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  卤代烷基、 $C_{1-6}$  卤代烷氧基、氰基、氨基、羟基和  $C_{1-6}$  羟烷基; 或者,  $R^{1c}$  和  $R^{1d}$  与相连的碳原子形成  $C=O$ 。

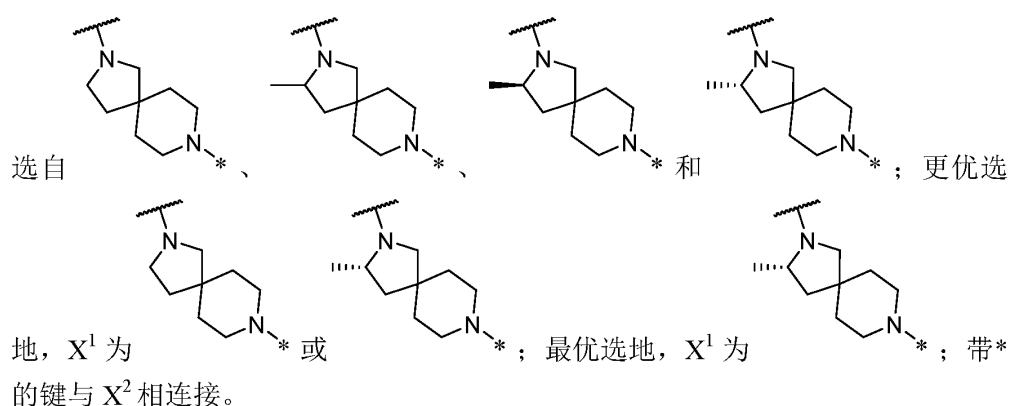
在本公开一些实施方案中, 所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐, 其



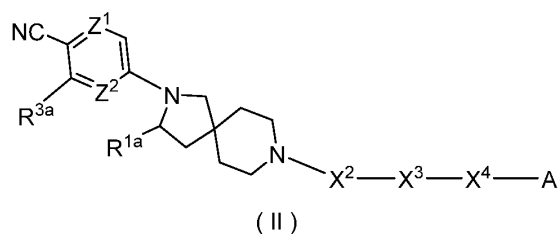
中,  $X^1$  为 ; 带\*的键与  $X^2$  相连接;  $R^{1c}$  选自氢原子、卤素、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  卤代烷基、 $C_{1-6}$  卤代烷氧基、氰基、氨基、羟基和  $C_{1-6}$  羟烷基, 优选为  $C_{1-6}$  烷基, 更优选为甲基。

在本公开一些实施方案中, 所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐, 其





在本公开一些实施方案中, 所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐, 其为通式(II)所示的化合物或其可药用的盐:



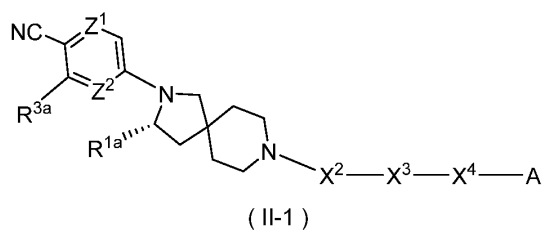
其中:

$R^{1a}$  选自氢原子、卤素、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  卤代烷基、 $C_{1-6}$  卤代烷氧基、氰基、氨基、羟基和  $C_{1-6}$  羟烷基; 优选地,  $R^{1a}$  为  $C_{1-6}$  烷基; 更优选地,  $R^{1a}$  为甲基;

$Z^1$  为 N 或  $CR^{3b}$ ;  $Z^2$  为 N 或  $CR^{3c}$ ;  $R^{3a}$ 、 $R^{3b}$  和  $R^{3c}$  相同或不同, 且各自独立地选自氢原子、卤素、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  卤代烷基、 $C_{1-6}$  卤代烷氧基、氰基、氨基、硝基、羟基和  $C_{1-6}$  羟烷基; 且

$X^2$ 、 $X^3$ 、 $X^4$  和 A 如通式(I)中所定义。

在本公开一些实施方案中, 所述的通式(I)和通式(II)所示的化合物或其可药用的盐, 其为通式(II-1)所示的化合物或其可药用的盐:



其中:

$R^{1a}$  选自卤素、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  卤代烷基、 $C_{1-6}$  卤代烷氧基、氰基、氨基、羟基和  $C_{1-6}$  羟烷基; 优选地,  $R^{1a}$  为  $C_{1-6}$  烷基; 更优选地,  $R^{1a}$  为甲基; 且

$Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $R^{3a}$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 、 $X^4$  和 A 如通式(II)中所定义。

在本公开一些实施方案中,所述的通式(I)、通式(II)和通式(II-1)所示的化合物或其可药用的盐,其中 $X^3$ 为6至10元芳基或5至10元杂芳基,其中所述的6至10元芳基和5至10元杂芳基各自独立地任选被选自卤素、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷氧基、氰基、 $-(CH_2)_nNR^eR^f$ 、硝基、羟基、 $C_{1-6}$ 羟烷基、 $C_{1-6}$ 氨基烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基  $C_{1-6}$ 烷基、3至8元环烷基  $C_{1-6}$ 烷基、3至8元杂环基  $C_{1-6}$ 烷基、3至8元环烷基、3至8元杂环基、6至10元芳基和5至10元杂芳基中的一个或多个取代基所取代; $R^e$ 和 $R^f$ 相同或不同,且各自独立地为氢原子或 $C_{1-6}$ 烷基;且n为0、1、2或3;

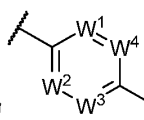
优选地, $X^3$ 为6至10元芳基或5至10元杂芳基,其中所述的6至10元芳基和5至10元杂芳基各自独立地任选被选自卤素、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷氧基、氰基、氨基、羟基和 $C_{1-6}$ 羟烷基中的一个或多个取代基所取代;

更优选地, $X^3$ 选自苯基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基和吡嗪基;其中所述的苯基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基和吡嗪基各自独立地任选被选自卤素、 $C_{1-6}$ 烷基和 $C_{1-6}$ 卤代烷基中的一个或多个取代基所取代;

最优选地, $X^3$ 为苯基或吡啶基;其中所述的苯基和吡啶基各自独立地任选被选自卤素、 $C_{1-6}$ 烷基和 $C_{1-6}$ 卤代烷基中的一个或多个取代基所取代。

在本公开一些实施方案中,所述的通式(I)、通式(II)和通式(II-1)所示的化合物或其可药用的盐,其中 $X^3$ 为苯基或6元杂芳基,其中所述的苯基和6元杂芳基各自独立地任选被一个或多个卤素取代;优选地, $X^3$ 选自苯基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基和吡嗪基,所述的苯基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基和吡嗪基各自独立地任选被一个或多个F取代;更优选地, $X^3$ 为苯基,所述的苯基任选被一个或多个F取代;最优选地, $X^3$ 为苯基。

在本公开一些实施方案中,所述的通式(I)、通式(II)和通式(II-1)所示的化

合物或其可药用的盐,其中 $X^3$ 为 ;带\*的键与 $X^4$ 相连接;其中:

$W^1$ 为N或 $CR^{3d}$ ;  $W^2$ 为N或 $CR^{3e}$ ;  $W^3$ 为N或 $CR^{3f}$ ;  $W^4$ 为N或 $CR^{3g}$ ;  $R^{3d}$ 、 $R^{3e}$ 、 $R^{3f}$ 和 $R^{3g}$ 相同或不同,且各自独立地选自氢原子、卤素、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷氧基、氰基、 $-(CH_2)_nNR^eR^f$ 、硝基、羟基、 $C_{1-6}$ 羟烷基、 $C_{1-6}$ 氨基烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基  $C_{1-6}$ 烷基、3至8元环烷基  $C_{1-6}$ 烷基、3至8元杂环基  $C_{1-6}$ 烷基、3至8元环烷基、3至8元杂环基、6至10元芳基和5至10元杂芳基; $R^e$ 和 $R^f$ 相同或不同,且各自独立地为氢原子或 $C_{1-6}$ 烷基;且n为0、1、2或3;

优选地, $W^1$ 为N或 $CR^{3d}$ ;  $W^2$ 为N或 $CR^{3e}$ ;  $W^3$ 为N或 $CR^{3f}$ ;  $W^4$ 为N或 $CR^{3g}$ ;

$R^{3d}$ 、 $R^{3e}$ 、 $R^{3f}$ 和 $R^{3g}$ 相同或不同,且各自独立地选自氢原子、卤素、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷氧基、氰基、氨基、羟基和 $C_{1-6}$ 羟烷基;

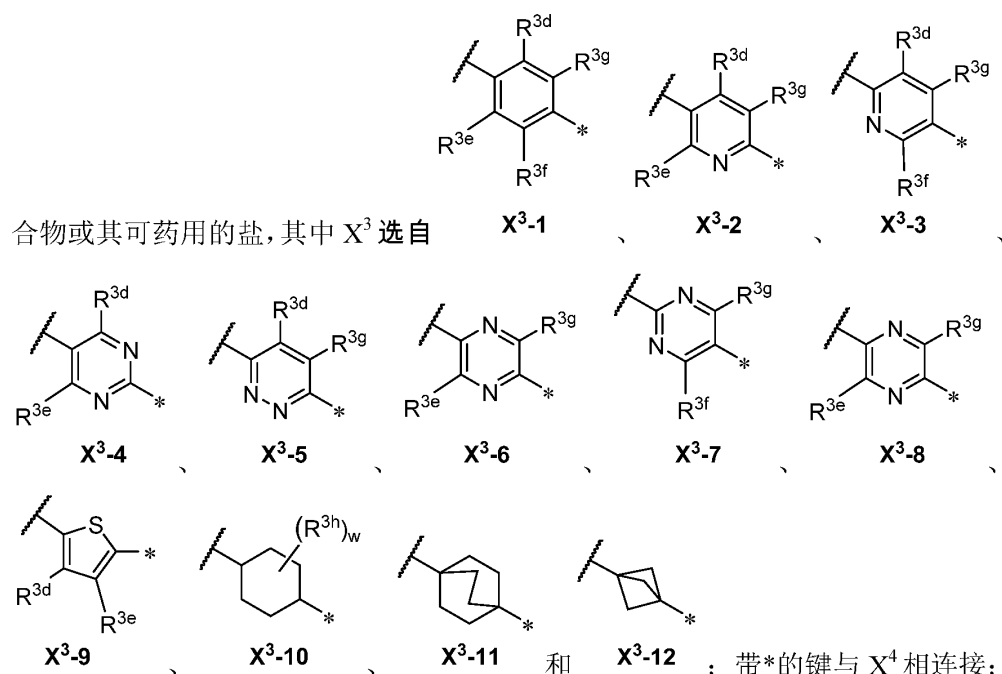
更优选地, $W^1$ 为N或 $CR^{3d}$ ;  $W^2$ 为N或 $CR^{3e}$ ;  $W^3$ 为N或 $CR^{3f}$ ;  $W^4$ 为N或 $CR^{3g}$ ;  $R^{3d}$ 、 $R^{3e}$ 、 $R^{3f}$ 和 $R^{3g}$ 相同或不同,且各自独立地选自氢原子、卤素、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基和 $C_{1-6}$ 卤代烷基;

进一步优选地, $W^1$ 为N或 $CR^{3d}$ ;  $W^2$ 为N或 $CR^{3e}$ ;  $W^3$ 为N或 $CR^{3f}$ ;  $W^4$ 为N或 $CR^{3g}$ ;  $R^{3d}$ 、 $R^{3e}$ 、 $R^{3f}$ 和 $R^{3g}$ 相同或不同,且各自独立地为氢原子或卤素(所述卤素优选为F);

最优选地, $W^1$ 为 $CR^{3d}$ ;  $W^2$ 为 $CR^{3e}$ ;  $W^3$ 为 $CR^{3f}$ ;  $W^4$ 为 $CR^{3g}$ ;  $R^{3d}$ 、 $R^{3e}$ 、 $R^{3f}$ 和 $R^{3g}$ 相同或不同,且各自独立地为氢原子或卤素(所述卤素优选为F);

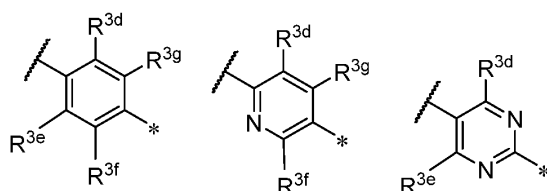
最优选地, $W^1$ 为CH;  $W^2$ 为CH;  $W^3$ 为CH;  $W^4$ 为CH。

在本公开一些实施方案中,所述的通式(I)、通式(II)和通式(II-1)所示的化

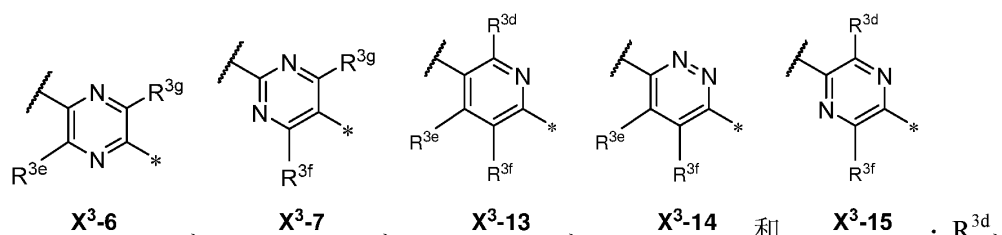


$R^{3d}$ 、 $R^{3e}$ 、 $R^{3f}$ 、 $R^{3g}$ 和 $R^{3h}$ 相同或不同,且各自独立地选自氢原子、卤素、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷氧基、氰基、氨基、羟基和 $C_{1-6}$ 羟烷基;且w为0、1、2或3。

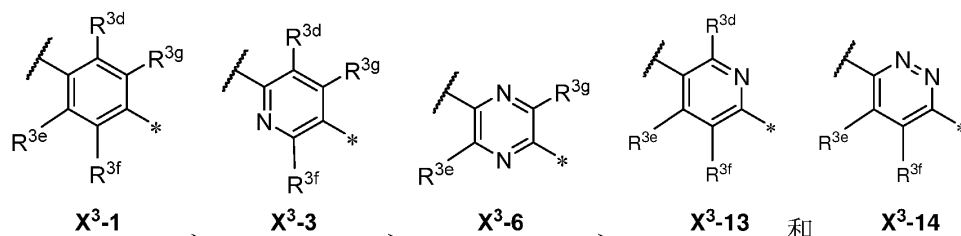
在本公开一些实施方案中,所述的通式(I)、通式(II)和通式(II-1)所示的化



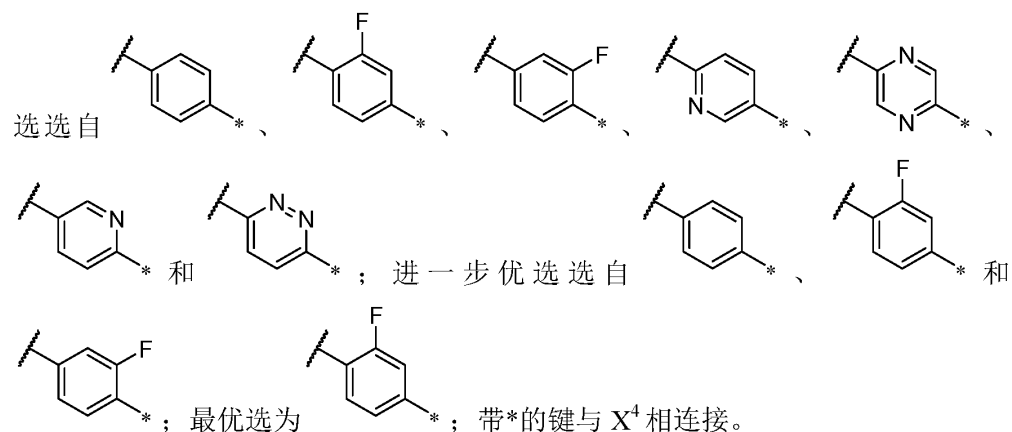
合物或其可药用的盐，其中  $X^3$  选自



$R^{3d}$ 、 $R^{3e}$ 、 $R^{3f}$  和  $R^{3g}$  相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  卤代烷基、 $C_{1-6}$  卤代烷氧基、氰基、氨基、羟基和  $C_{1-6}$  羟烷基；优选选自



$R^{3d}$ 、 $R^{3e}$ 、 $R^{3f}$  和  $R^{3g}$  相同或不同，且各自独立地为氢原子或卤素(优选为 F)；更优



在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)、通式(II)和通式(II-1)所示的化合物或其可药用的盐，其中  $J^2$  为 3 至 12 元环烷基或 3 至 12 元杂环基；其中所述的 3 至 12 元环烷基和 3 至 12 元杂环基各自独立地任选被选自卤素、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  卤代烷基、 $C_{1-6}$  卤代烷氧基、氰基、 $-(CH_2)_nNR^gR^h$ 、硝基、羟基、 $C_{1-6}$  羟烷基、 $C_{1-6}$  氨基烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基  $C_{1-6}$  烷基、3 至 8 元环烷基  $C_{1-6}$  烷基、3 至 8 元杂环基  $C_{1-6}$  烷基、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基和  $=O$  中的一个或多个取代

基所取代； $R^g$  和  $R^h$  相同或不同，且各自独立地为氢原子或  $C_{1-6}$  烷基；且  $n$  为 0、1、2 或 3。

在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)、通式(II)和通式(II-1)所示的化合物或其可药用的盐，其中  $J^2$  为 3 至 12 元环烷基或 3 至 12 元杂环基，所述的 3 至 12 元环烷基和 3 至 12 元杂环基各自独立地任选被选自卤素、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  卤代烷基、 $C_{1-6}$  卤代烷氧基、氰基、氨基、羟基和=O 中的一个或多个取代基所取代；

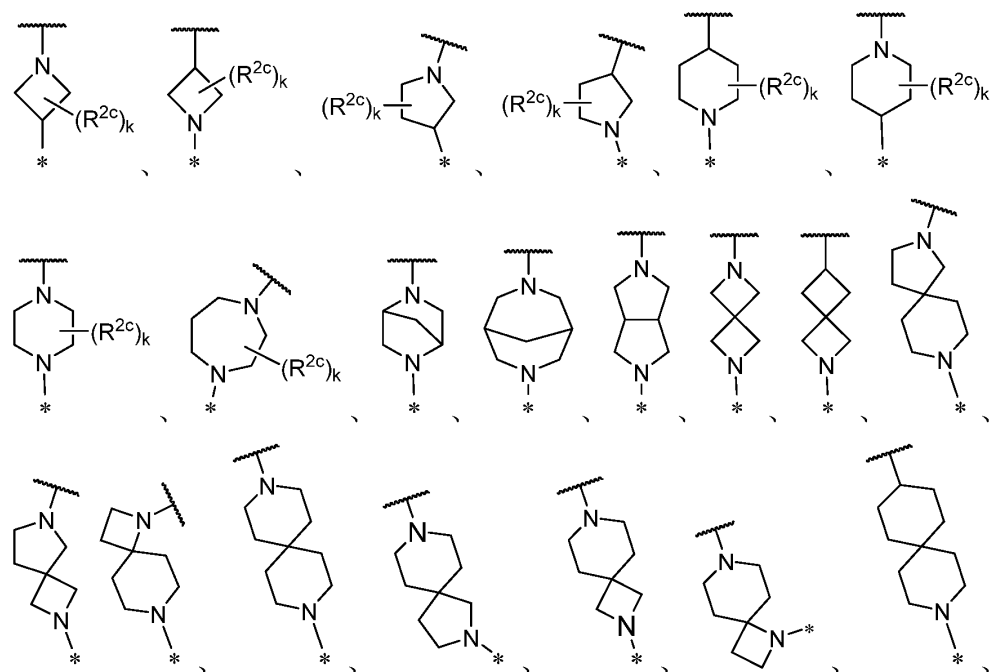
优选地， $J^2$  为 3 至 12 元杂环基；其中所述的 3 至 12 元杂环基任选被选自卤素、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  卤代烷基、 $C_{1-6}$  卤代烷氧基、氰基、氨基、羟基和=O 中的一个或多个取代基所取代；

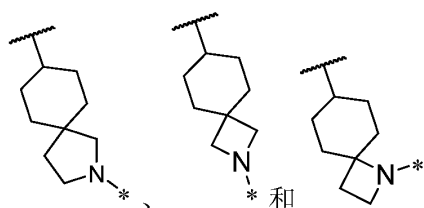
进一步优选地， $J^2$  为 3 至 8 元单环杂环基或 7 至 11 元螺杂环基，所述 3 至 8 元单环杂环基和 7 至 11 元螺杂环基各自独立地任选被选自卤素、 $C_{1-6}$  烷基和  $C_{1-6}$  卤代烷基中的一个或多个取代基所取代；

更进一步优选地， $J^2$  为 4 至 6 元单环杂环基或 9 至 11 元螺杂环基；

更优选地， $J^2$  为哌啶基或哌嗪基。

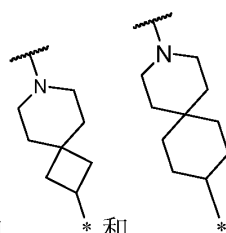
在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)、通式(II)和通式(II-1)所示的化合物或其可药用的盐，其中  $J^2$  选自以下结构：





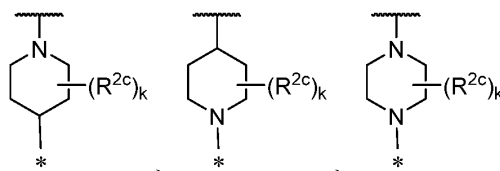
；其中带\*的键与  $J^3$  相连接； $R^{2c}$  相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  卤代烷基、 $C_{1-6}$  卤代烷氧基、氰基、氨基、羟基和=O，优选为氢原子；且  $k$  为 0、1、2、3、4、5 或 6。

在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)、通式(II)和通式(II-1)所示的化

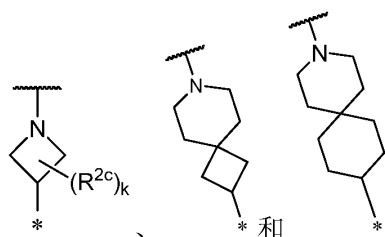


合物或其可药用的盐，其中  $J^2$  选自

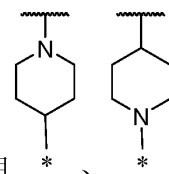
在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)、通式(II)和通式(II-1)所示的化



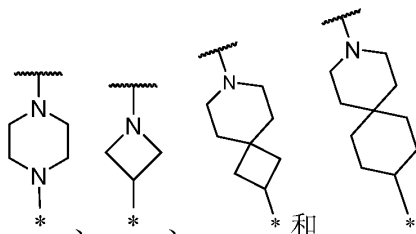
合物或其可药用的盐，其中  $J^2$  选自



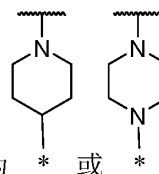
；各个  $R^{2c}$  相同或不同，且各自独立地选自卤素、



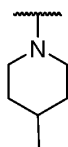
$C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  卤代烷基和=O；且  $k$  为 0、1 或 2；优选地， $J^2$  选自



；更优选地， $J^2$  为



；最优选地， $J^2$



为 \*；其中带\*的键与  $J^3$  相连接。

在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)、通式(II)和通式(II-1)所示的化合物或其可药用的盐，其中  $R^{6a}$  为氢原子或  $C_{1-6}$  烷基；优选地， $R^{6a}$  为氢原子或甲基。

在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)、通式(II)和通式(II-1)所示的化合物或其可药用的盐，其中  $R^{7a}$  和  $R^{8a}$  相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、羟基、氨基、氰基、 $C_{1-6}$  卤代烷基、 $C_{1-6}$  卤代烷氧基和  $C_{1-6}$  羟烷基；优选地， $R^{7a}$  和  $R^{8a}$  相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、羟基和  $C_{1-6}$  烷基；更优选地， $R^{7a}$  和  $R^{8a}$  均为氢原子。

在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)、通式(II)和通式(II-1)所示的化合物或其可药用的盐，其中  $J^3$  选自  $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^{6a}-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-(CR^{7a}R^{8a})_{m3}-$ 、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、3 至 12 元环烷基和 3 至 12 元杂环基；其中所述的 3 至 12 元环烷基和 3 至 12 元杂环基各自独立地任选被选自卤素、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  卤代烷基、 $C_{1-6}$  卤代烷氧基、氰基、 $-(CH_2)_nNR^gR^h$ 、硝基、羟基、 $C_{1-6}$  羟烷基、 $C_{1-6}$  氨基烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基  $C_{1-6}$  烷基、3 至 8 元环烷基  $C_{1-6}$  烷基、3 至 8 元杂环基  $C_{1-6}$  烷基、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基和  $=O$  中的一个或多个取代基所取代； $R^g$  和  $R^h$  相同或不同，且各自独立地为氢原子或  $C_{1-6}$  烷基； $R^{6a}$  为氢原子或  $C_{1-6}$  烷基； $R^{7a}$  和  $R^{8a}$  相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、羟基、氨基、氰基、 $C_{1-6}$  卤代烷基、 $C_{1-6}$  卤代烷氧基和  $C_{1-6}$  羟烷基； $m3$  为 0、1、2 或 3； $n$  为 0、1、2 或 3。

在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)、通式(II)和通式(II-1)所示的化合物或其可药用的盐，其中  $J^3$  选自  $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^{6a}-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-(CR^{7a}R^{8a})_{m3}-$ 、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、3 至 8 元环烷基和 3 至 8 元杂环基； $R^{6a}$  为氢原子或  $C_{1-6}$  烷基，优选为氢原子或甲基； $R^{7a}$  和  $R^{8a}$  相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、羟基和  $C_{1-6}$  烷基，优选为氢原子； $m3$  为 0、1、2 或 3。

在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)、通式(II)和通式(II-1)所示的化合物或其可药用的盐，其中  $J^3$  为  $-(CR^{7a}R^{8a})_{m3}-$ ； $R^{7a}$  和  $R^{8a}$  相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、羟基和  $C_{1-6}$  烷基，优选为氢原子；且  $m3$  为 0、1、2 或 3，优选为 0 或 1。

在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)、通式(II)和通式(II-1)所示的化合物或其可药用的盐，其中  $J^3$  为  $-(CH_2)_{m3}-$ ； $m3$  为 0、1、2 或 3，优选为 0 或 1。

在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)、通式(II)和式(II-1)所示的化合物或其可药用的盐，其中  $J^3$  选自键、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NH-$ 、 $-N(CH_3)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、

-CH<sub>2</sub>-, -CH(CH<sub>3</sub>)-, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-和亚乙炔基; 优选地, J<sup>3</sup>为键或-CH<sub>2</sub>-; 更优选地, J<sup>3</sup>为-CH<sub>2</sub>-。

在本公开一些实施方案中, 所述的通式(I)、通式(II)和通式(II-1)所示的化合物或其可药用的盐, 其中J<sup>4</sup>选自键、3至12元环烷基、3至12元杂环基、6至10元芳基和5至10元杂芳基, 其中所述的3至12元环烷基、3至12元杂环基、6至10元芳基和5至10元杂芳基各自独立地任选被选自卤素、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷氧基、氰基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>g</sup>R<sup>h</sup>、硝基、羟基、C<sub>1-6</sub>羟烷基、C<sub>1-6</sub>氨基烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基 C<sub>1-6</sub>烷基、3至8元环烷基 C<sub>1-6</sub>烷基、3至8元杂环基 C<sub>1-6</sub>烷基、3至8元环烷基、3至8元杂环基和=O中的一个或多个取代基所取代; R<sup>g</sup>和R<sup>h</sup>相同或不同, 且各自独立地为氢原子或C<sub>1-6</sub>烷基; 且n为0、1、2或3。

在本公开一些实施方案中, 所述的通式(I)、通式(II)和通式(II-1)所示的化合物或其可药用的盐, 其中J<sup>4</sup>为3至12元环烷基或3至12元杂环基, 所述的3至12元环烷基和3至12元杂环基各自独立地任选被选自卤素、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷氧基、氰基、氨基、羟基和=O中的一个或多个取代基所取代;

优选地, J<sup>4</sup>为3至8元环烷基或3至8元杂环基, 所述的3至8元环烷基和3至8元杂环基各自独立地任选被选自卤素、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷氧基、氰基、氨基、羟基和=O中的一个或多个取代基所取代;

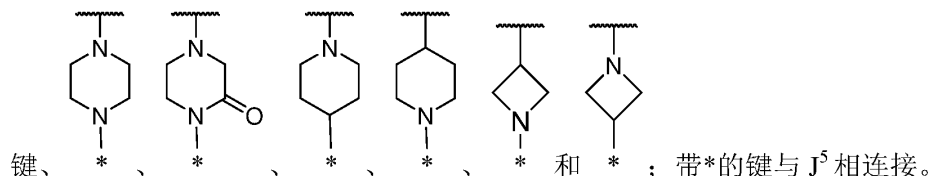
更优选地, J<sup>4</sup>为3至8元杂环基, 所述的3至8元杂环基任选被选自卤素、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷氧基、氰基、氨基、羟基和=O中的一个或多个取代基所取代;

进一步优选地, J<sup>4</sup>为4至6元杂环基, 所述的4至6元杂环基任选被一个或多个=O所取代;

进一步优选地, J<sup>4</sup>选自哌嗪基、哌啶基和氮杂环丁烷基, 所述哌嗪基和哌啶基各自独立地任选被一个或多个=O所取代;

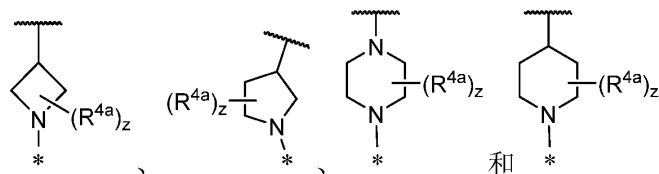
最优选地, J<sup>4</sup>选自哌嗪基、哌啶基和氮杂环丁烷基。

在本公开一些实施方案中, 所述的通式(I)、通式(II)和通式(II-1)所示的化合物或其可药用的盐, 其中J<sup>4</sup>为键或4至6元杂环基, 所述4至6元杂环基任选被一个或多个=O所取代; 优选地, J<sup>4</sup>选自键、哌嗪基、哌啶基和氮杂环丁烷基, 所述哌嗪基和哌啶基各自独立地任选被一个或多个=O所取代; 更优选地, J<sup>4</sup>选自



在本公开一些实施方案中, 所述的通式(I)、通式(II)和通式(II-1)所示的化

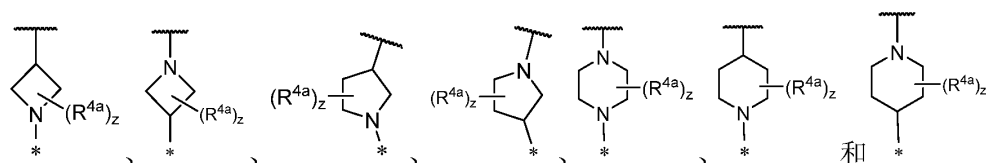
合物或其可药用的盐, 其中  $J^4$  选自以下结构:



; 带\*的键与  $J^5$  相连接;

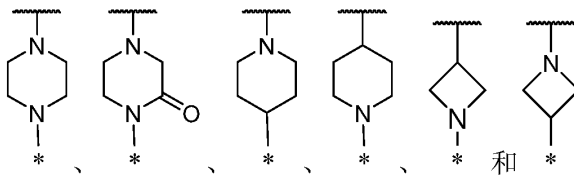
$R^{4a}$  相同或不同, 且各自独立地选自氢原子、卤素、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  卤代烷基、 $C_{1-6}$  卤代烷氧基、氰基、氨基、羟基和=O, 优选为氢原子; 且  $z$  为 0、1、2 或 3。

在本公开一些实施方案中, 所述的通式(I)、通式(II)和通式(II-1)所示的化合物或其可药用的盐, 其中  $J^4$  选自以下结构:

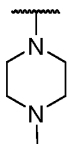


; 和 \*

$R^{4a}$  相同或不同, 且各自独立地选自氢原子、卤素、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  卤代烷基、 $C_{1-6}$  卤代烷氧基、氰基、氨基、羟基和=O, 优选为氢原子; 且  $z$  为 0、1、2 或 3; 优选地,  $J^4$  选自

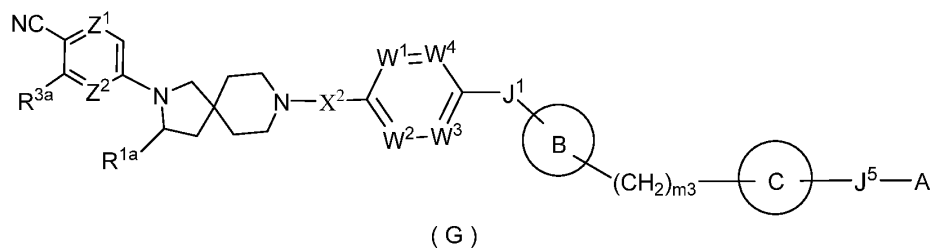


2 或 3; 更优选



地,  $J^4$  为 \*; 带\*的键与  $J^5$  相连接。

在本公开一些实施方案中, 所述的通式(I)和通式(II)所示的化合物或其可药用的盐, 其为通式(G)所示的化合物或其可药用的盐:



其中:

$R^{1a}$  选自氢原子、卤素、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  卤代烷基、 $C_{1-6}$  卤代烷氧基、氰基、氨基、羟基和  $C_{1-6}$  羟烷基;

$Z^1$  为 N 或  $CR^{3b}$ ;  $Z^2$  为 N 或  $CR^{3c}$ ;  $R^{3a}$ 、 $R^{3b}$  和  $R^{3c}$  相同或不同, 且各自独立地

选自氢原子、卤素、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷氧基、氰基、氨基、硝基、羟基和C<sub>1-6</sub>羟烷基；

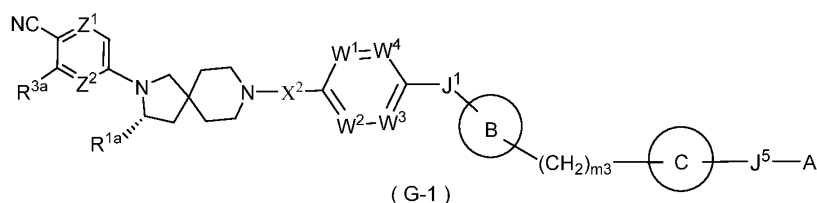
环B和环C相同或不同，且各自独立地为3至12元环烷基或3至12元杂环基，所述的3至12元环烷基和3至12元杂环基各自独立地任选被选自卤素、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷氧基、氰基、氨基、羟基和=O中的一个或多个取代基所取代；

W<sup>1</sup>为N或CR<sup>3d</sup>；W<sup>2</sup>为N或CR<sup>3e</sup>；W<sup>3</sup>为N或CR<sup>3f</sup>；W<sup>4</sup>为N或CR<sup>3g</sup>；

R<sup>3d</sup>、R<sup>3e</sup>、R<sup>3f</sup>和R<sup>3g</sup>相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷氧基、氰基、氨基、羟基和C<sub>1-6</sub>羟烷基；

且m3、X<sup>2</sup>、J<sup>1</sup>、J<sup>5</sup>和A如通式(I)中所定义。

在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)、通式(II)和通式(G)所示的化合物或其可药用的盐，其为通式(G-1)所示的化合物或其可药用的盐：

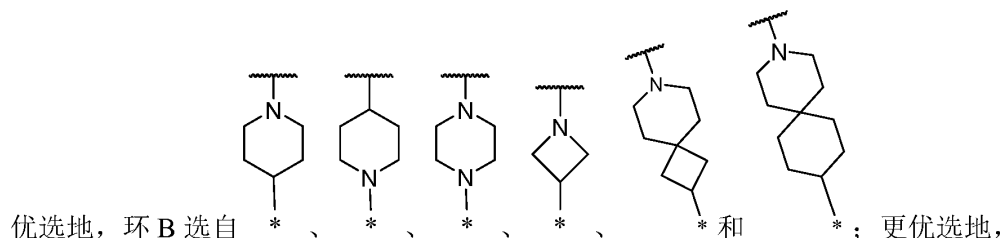


其中：

R<sup>1a</sup>选自卤素、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷氧基、氰基、氨基、羟基和C<sub>1-6</sub>羟烷基；且

环B、环C、R<sup>3a</sup>、W<sup>1</sup>、W<sup>2</sup>、W<sup>3</sup>、W<sup>4</sup>、Z<sup>1</sup>、Z<sup>2</sup>、m3、X<sup>2</sup>、J<sup>1</sup>、J<sup>5</sup>和A如通式(G)中所定义。

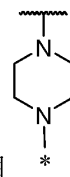
在本公开一些实施方案中，所述的通式(G)和通式(G-1)所示的化合物或其可药用的盐，其中环B为3至12元杂环基，所述的3至12元杂环基任选被选自卤素、C<sub>1-6</sub>烷基和C<sub>1-6</sub>卤代烷基中的一个或多个取代基所取代；优选地，环B为3至8元单环杂环基或7至11元螺杂环基，所述3至8元单环杂环基和7至11元螺杂环基各自独立地任选被选自卤素、C<sub>1-6</sub>烷基和C<sub>1-6</sub>卤代烷基中的一个或多个取代基所取代；更优选地，环B为4至6元单环杂环基或9至11元螺杂环基；进一步



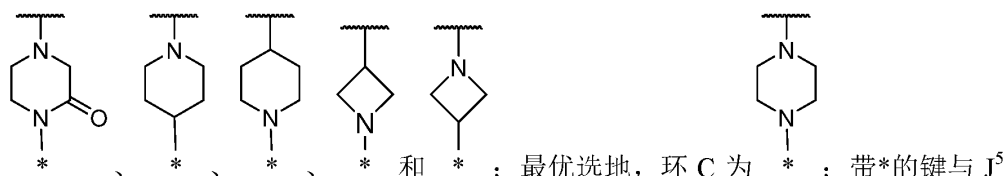


环 B 为 \* 或 \* ; 最优选地, 环 B 为 \* ; 其中带\*的键与 $(\text{CH}_2)_{\text{m}3}$ 相连接。

在本公开一些实施方案中, 所述的通式(G)和通式(G-1)所示的化合物或其可药用的盐, 其中环 C 为 4 至 6 元杂环基, 所述 4 至 6 元杂环基任选被一个或多个  $=\text{O}$  所取代; 优选地, 环 C 选自哌嗪基、哌啶基和氮杂环丁烷基, 所述哌嗪基和哌



啶基各自独立地任选被一个或多个  $=\text{O}$  所取代; 更优选地, 环 C 选自 \*



; 最优选地, 环 C 为 \* ; 带\*的键与  $\text{J}^5$  相连接。

在本公开一些实施方案中, 所述的通式(I)、通式(II)、通式(II-1)、通式(G)和通式(G-1)所示的化合物或其可药用的盐, 其中  $\text{R}^{7b}$  和  $\text{R}^{8b}$  相同或不同, 且各自独立地选自氢原子、卤素、 $\text{C}_{1-6}$  烷基、 $\text{C}_{1-6}$  烷氧基、羟基、氨基、氰基、 $\text{C}_{1-6}$  卤代烷基、 $\text{C}_{1-6}$  卤代烷氧基和  $\text{C}_{1-6}$  羟烷基; 优选地,  $\text{R}^{7b}$  和  $\text{R}^{8b}$  相同或不同, 且各自独立地选自氢原子、卤素、羟基和  $\text{C}_{1-6}$  烷基; 更优选地,  $\text{R}^{7b}$  和  $\text{R}^{8b}$  均为氢原子。

在本公开一些实施方案中, 所述的通式(I)、通式(II)、通式(II-1)、通式(G)和通式(G-1)所示的化合物或其可药用的盐, 其中  $\text{R}^{6b}$  为氢原子或  $\text{C}_{1-6}$  烷基; 优选地,  $\text{R}^{6b}$  为氢原子或甲基。

在本公开一些实施方案中, 所述的通式(I)、通式(II)、通式(II-1)、通式(G)和通式(G-1)所示的化合物或其可药用的盐, 其中  $\text{J}^5$  选自  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{6b}-$ 、 $-\text{NR}^{6b}\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{NR}^{6b}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-(\text{CR}^{7b}\text{R}^{8b})_{\text{m}4}-$ 、 $\text{C}_{2-6}$  烯基、 $\text{C}_{2-6}$  炔基、3 至 12 元环烷基和 3 至 12 元杂环基; 其中所述的 3 至 12 元环烷基和 3 至 12 元杂环基各自独立地任选被选自卤素、 $\text{C}_{1-6}$  烷基、 $\text{C}_{1-6}$  烷氧基、 $\text{C}_{1-6}$  卤代烷基、 $\text{C}_{1-6}$  卤代烷氧基、氰基、 $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^g\text{R}^h$ 、硝基、羟基、 $\text{C}_{1-6}$  羟烷基、 $\text{C}_{1-6}$  氨基烷基、 $\text{C}_{1-6}$  烷氧基  $\text{C}_{1-6}$  烷基、3 至 8 元环烷基  $\text{C}_{1-6}$  烷基、3 至 8 元杂环基  $\text{C}_{1-6}$  烷基、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基和  $=\text{O}$  中的一个或多个取代基所取代;  $\text{R}^g$  和  $\text{R}^h$  相同或不同, 且各自独立地为氢原子或  $\text{C}_{1-6}$  烷基;  $n$  为 0、1、2 或 3;  $\text{R}^{6b}$  为氢原子或  $\text{C}_{1-6}$  烷基;  $\text{R}^{7b}$  和  $\text{R}^{8b}$  相同或不同, 且各自独立地选自氢原子、卤素、 $\text{C}_{1-6}$  烷基、 $\text{C}_{1-6}$  烷氧基、羟基、氨基、氰基、 $\text{C}_{1-6}$  卤代烷基、 $\text{C}_{1-6}$  卤代烷氧基和  $\text{C}_{1-6}$  羟烷基;  $m4$  为 0、1、2 或 3。

在本公开一些实施方案中, 所述的通式(I)、通式(II)、通式(II-1)、通式(G)

和通式( G-1 )示的化合物或其可药用的盐, 其中  $J^5$  选自  $-C(O)NR^{6b}-$ 、 $-NR^{6b}C(O)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^{6b}-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-(CR^{7b}R^{8b})_{m4}-$ 、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、3 至 8 元环烷基和 3 至 8 元杂环基;  $R^{6b}$  为氢原子或  $C_{1-6}$  烷基, 优选为氢原子或甲基;  $R^{7b}$  和  $R^{8b}$  相同或不同, 且各自独立地选自氢原子、卤素、羟基和  $C_{1-6}$  烷基, 优选为氢原子;  $m4$  为 0、1、2 或 3, 优选为 0 或 1。

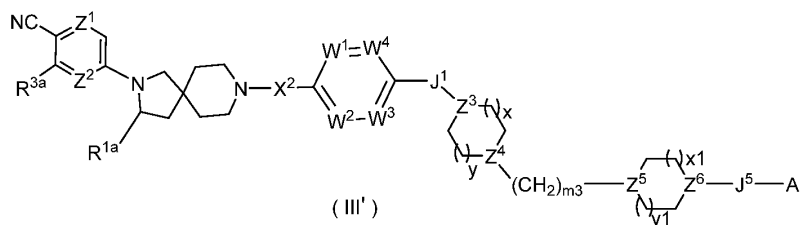
在本公开一些实施方案中, 所述的通式(I)、通式( II )、通式( II-1 )、通式( G )和通式( G-1 )所示的化合物或其可药用的盐, 其中  $J^5$  为键。

在本公开一些实施方案中, 所述的通式(I)、通式( II )、通式( II-1 )、通式( G )和通式( G-1 )所示的化合物或其可药用的盐, 其中  $J^5$  为  $-C(O)NR^{6b}-$  或  $-NR^{6b}C(O)-$ ;  $R^{6b}$  为氢原子或  $C_{1-6}$  烷基;

优选地,  $J^5$  为  $-C(O)NR^{6b}-$  或  $-NR^{6b}C(O)-$ ;  $R^{6b}$  为氢原子或甲基;

更优选地,  $J^5$  为  $-C(O)NH-*$ ; \*端与 A 相连。

在本公开一些实施方案中, 所述的通式(I)、通式( II )和通式( G )所示的化合物或其可药用的盐, 其为通式( III' )所示的化合物或其可药用的盐:



其中:

$W^1$  为 N 或  $CR^{3d}$ ;  $W^2$  为 N 或  $CR^{3e}$ ;  $W^3$  为 N 或  $CR^{3f}$ ;  $W^4$  为 N 或  $CR^{3g}$ ;

$R^{3d}$ 、 $R^{3e}$ 、 $R^{3f}$  和  $R^{3g}$  相同或不同, 且各自独立地选自氢原子、卤素、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  卤代烷基、 $C_{1-6}$  卤代烷氧基、氰基、氨基、羟基和  $C_{1-6}$  羟烷基;

$Z^3$ 、 $Z^4$ 、 $Z^5$  和  $Z^6$  相同或不同, 且各自独立地为 N 原子或 CH;

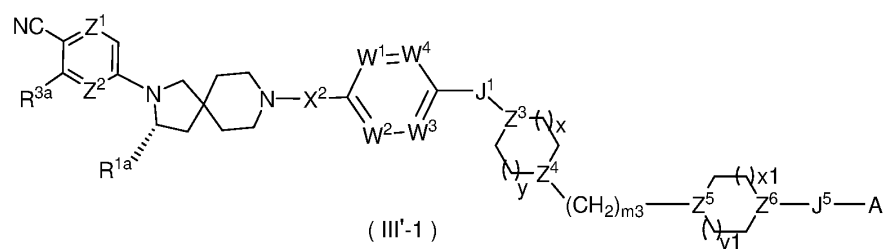
$m3$  为 0、1、2 或 3;

$x$ 、 $x1$ 、 $y$ 、 $y1$  各自独立地为 0、1 或 2;

$J^5$  选自  $-C(O)NR^{6b}-$ 、 $-NR^{6b}C(O)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^{6b}-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-(CR^{7b}R^{8b})_{m4}-$ 、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、3 至 8 元环烷基和 3 至 8 元杂环基;  $R^{6b}$  为氢原子或  $C_{1-6}$  烷基;  $R^{7b}$  和  $R^{8b}$  相同或不同, 且各自独立地选自氢原子、卤素、羟基和  $C_{1-6}$  烷基;  $m4$  为 0、1、2 或 3; 优选地,  $J^5$  选自键、3 至 8 元杂环基和 3 至 8 元环烷基;

$Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $R^{1a}$ 、 $R^{3a}$ 、 $X^2$ 、 $J^1$  和 A 如通式( G )中所定义。

在本公开一些实施方案中, 所述的通式(I)、通式( II )、通式( G )和通式( III' )所示的化合物或其可药用的盐, 其为通式( III'-1 )所示的化合物或其可药用的盐:



其中：

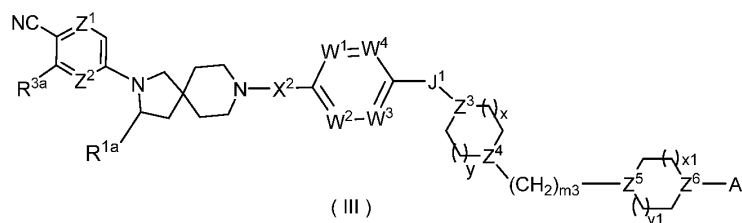
$R^{1a}$  选自卤素、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  卤代烷基、 $C_{1-6}$  卤代烷氧基、氰基、氨基、羟基和  $C_{1-6}$  羟烷基；且

$R^{3a}$ 、 $W^1$ 、 $W^2$ 、 $W^3$ 、 $W^4$ 、 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^3$ 、 $Z^4$ 、 $Z^5$ 、 $Z^6$ 、 $x$ 、 $x1$ 、 $y$ 、 $y1$ 、 $m3$ 、 $X^2$ 、 $J^1$ 、 $J^5$  和  $A$  如通式(III')中所定义。

在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)、通式(II)、通式(II-1)通式(G)、通式(G-1)、通式(III')和通式(III'-1)所示的化合物或其可药用的盐，其中  $J^5$  选自键、3 至 8 元杂环基和 3 至 8 元环烷基；优选地， $J^5$  为键或哌嗪基；更优选地， $J^5$  为键。

在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)、通式(II)、通式(II-1)、通式(G)、通式(G-1)、通式(III')和通式(III'-1)所示的化合物或其可药用的盐，其中  $J^5$  选自键、5 或 6 元杂环基和  $-C(O)NH^*$ ；优选地， $J^5$  选自键、哌嗪基和  $-C(O)NH^*$ ；\* 端与  $A$  相连；更优选地， $J^5$  为键。

在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)、通式(II)、通式(G)和通式(III')所示的化合物或其可药用的盐，其为通式(III)所示的化合物或其可药用的盐：



其中：

$W^1$  为 N 或  $CR^{3d}$ ； $W^2$  为 N 或  $CR^{3e}$ ； $W^3$  为 N 或  $CR^{3f}$ ； $W^4$  为 N 或  $CR^{3g}$ ；

$R^{3d}$ 、 $R^{3e}$ 、 $R^{3f}$  和  $R^{3g}$  相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  卤代烷基、 $C_{1-6}$  卤代烷氧基、氰基、氨基、羟基和  $C_{1-6}$  羟烷基；

$Z^3$ 、 $Z^4$ 、 $Z^5$  和  $Z^6$  相同或不同，且各自独立地为 N 原子或 CH；条件为， $Z^3$  和  $Z^4$  中至少有一个为 N 原子；

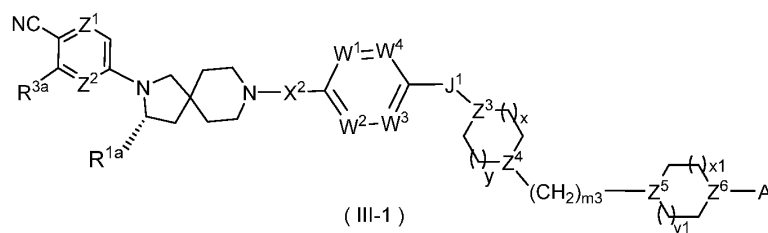
$m3$  为 0、1、2 或 3；

$x$ 、 $x1$ 、 $y$ 、 $y1$  各自独立地为 0、1 或 2；

$Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $R^{1a}$ 、 $R^{3a}$ 、 $X^2$ 、 $J^1$  和  $A$  如通式(G)中所定义。

在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)、通式(II)、通式(G)、通式(III')和通式(III'-1)所示的化合物或其可药用的盐，其为通式(III)所示的化合物或其可药用的盐：

和通式(III)所示的化合物或其可药用的盐, 其为通式(III-1)所示的化合物或其可药用的盐:



其中:

$R^{1a}$  选自卤素、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  卤代烷基、 $C_{1-6}$  卤代烷氧基、氰基、氨基、羟基和  $C_{1-6}$  羟烷基; 且

$R^{3a}$ 、 $W^1$ 、 $W^2$ 、 $W^3$ 、 $W^4$ 、 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^3$ 、 $Z^4$ 、 $Z^5$ 、 $Z^6$ 、 $x$ 、 $x1$ 、 $y$ 、 $y1$ 、 $m3$ 、 $X^2$ 、 $J^1$  和  $A$  如通式(III)中所定义。

在本公开一些实施方案中, 所述的通式(I)、通式(II)、通式(II-1)、通式(G)、通式(G-1)、通式(III')、通式(III'-1)、通式(III)和通式(III-1)所示的化合物或其可药用的盐, 其中  $R^{2a}$  和  $R^{2b}$  相同或不同, 且各自独立地选自氢原子、卤素、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、羟基、氨基、氰基、 $C_{1-6}$  卤代烷基、 $C_{1-6}$  卤代烷氧基和  $C_{1-6}$  羟烷基; 优选地,  $R^{2a}$  和  $R^{2b}$  相同或不同, 且各自独立地选自氢原子、卤素、羟基和  $C_{1-6}$  烷基; 更优选地,  $R^{2a}$  和  $R^{2b}$  均为氢原子。

在本公开一些实施方案中, 所述的通式(I)、通式(II)、通式(II-1)、通式(G)、通式(G-1)、通式(III')、通式(III'-1)、通式(III)和通式(III-1)所示的化合物或其可药用的盐, 其中  $X^2$  选自  $-C(O)-$ 、 $-S(O)_2-$  和  $-(CR^{2a}R^{2b})_{m1}-$ ;  $R^{2a}$  和  $R^{2b}$  相同或不同, 且各自独立地选自氢原子、卤素、羟基和  $C_{1-6}$  烷基, 优选为氢原子; 且  $m1$  为 0、1、2 或 3。

在本公开一些实施方案中, 所述的通式(I)、通式(II)、通式(II-1)、通式(G)、通式(G-1)、通式(III')、通式(III'-1)、通式(III)和通式(III-1)所示的化合物或其可药用的盐, 其中  $X^2$  为键或  $-C(O)-$ ; 优选地,  $X^2$  为键。

在本公开一些实施方案中, 所述的通式(I)、通式(II)、通式(II-1)、通式(G)、通式(G-1)、通式(III')、通式(III'-1)、通式(III)和通式(III-1)所示的化合物或其可药用的盐, 其中  $R^7$  和  $R^8$  相同或不同, 且各自独立地选自氢原子、卤素、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、氨基、羟基、氰基、 $C_{1-6}$  卤代烷基、 $C_{1-6}$  卤代烷氧基和  $C_{1-6}$  羟烷基; 优选地,  $R^7$  和  $R^8$  相同或不同, 且各自独立地选自氢原子、卤素、羟基和  $C_{1-6}$  烷基; 更优选地,  $R^7$  和  $R^8$  均为氢原子。

在本公开一些实施方案中, 所述的通式(I)、通式(II)、通式(II-1)、通式(G)、通式(G-1)、通式(III')、通式(III'-1)、通式(III)和通式(III-1)所示的化合物或其可药用的盐, 其中  $R^6$  为氢原子或  $C_{1-6}$  烷基; 优选地,  $R^6$  为氢原子或甲基。

在本公开一些实施方案中, 所述的通式(I)、通式(II)、通式(II-1)、通式(G)、

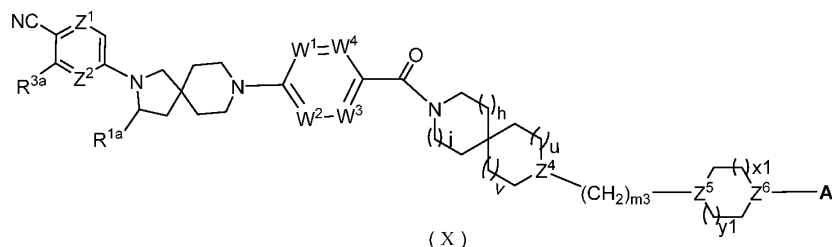
通式( G-1 )、通式( III' )、通式( III'-1 )、通式( III )和通式( III-1 )所示的化合物或其可药用的盐, 其中  $J^1$  选自 -O-、-S-、-NR<sup>6</sup>-、-C(O)-、-S(O)<sub>2</sub>-、-(CR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>)<sub>m2</sub>-、C<sub>2-6</sub> 烯基和 C<sub>2-6</sub> 炔基; R<sup>6</sup> 为氢原子或 C<sub>1-6</sub> 烷基, 优选为氢原子或甲基; R<sup>7</sup> 和 R<sup>8</sup> 相同或不同, 且各自独立地选自氢原子、卤素、羟基和 C<sub>1-6</sub> 烷基, 优选为氢原子; 且 m<sub>2</sub> 为 0、1、2 或 3。

在本公开一些实施方案中, 所述的通式( I )、通式( II )、通式( II-1 )、通式( G )、通式( G-1 )、通式( III' )、通式( III'-1 )、通式( III )和通式( III-1 )所示的化合物或其可药用的盐, 其中  $J^1$  选自键、-O-、-S-、-NH-、-N(CH<sub>3</sub>)-、-C(O)-、-S(O)<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-、-CH(CH<sub>3</sub>)-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-和亚乙炔基; 优选地,  $J^1$  选自键、-O-、-S-、-CH<sub>2</sub>-和 -C(O)-; 更优选地,  $J^1$  选自键、-S-和 -C(O)-; 进一步优选地,  $J^1$  为 -S-或 -C(O)-; 最优选地,  $J^1$  为 -C(O)-。

在本公开一些实施方案中, 所述的通式( I )、通式( II )、通式( II-1 )、通式( G )、通式( G-1 )、通式( III' )、通式( III'-1 )、通式( III )和通式( III-1 )所示的化合物或其可药用的盐, 其中 X<sup>2</sup> 为 -C(O)-; 且  $J^1$  为 -S-。

在本公开一些实施方案中, 所述的通式( I )、通式( II )、通式( II-1 )、通式( G )、通式( G-1 )、通式( III' )、通式( III'-1 )、通式( III )和通式( III-1 )所示的化合物或其可药用的盐, 其中 X<sup>2</sup> 为键; 且  $J^1$  为 -C(O)-。

在本公开一些实施方案中, 所述的通式( I )、通式( II )和通式( G )所示的化合物或其可药用的盐, 其为通式( X )所示的化合物或其可药用的盐:



其中:

$W^1$  为 N 或 CR<sup>3d</sup>;  $W^2$  为 N 或 CR<sup>3e</sup>;  $W^3$  为 N 或 CR<sup>3f</sup>;  $W^4$  为 N 或 CR<sup>3g</sup>;

R<sup>3d</sup>、R<sup>3e</sup>、R<sup>3f</sup> 和 R<sup>3g</sup> 相同或不同, 且各自独立地选自氢原子、卤素、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基、C<sub>1-6</sub> 卤代烷基、C<sub>1-6</sub> 卤代烷氧基、氰基、氨基、羟基和 C<sub>1-6</sub> 羟烷基;

Z<sup>4</sup>、Z<sup>5</sup> 和 Z<sup>6</sup> 相同或不同, 且各自独立地为 N 原子或 CH;

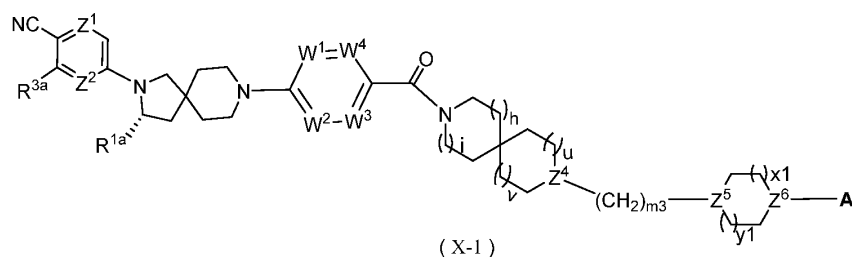
m<sub>3</sub> 为 0、1、2 或 3;

h、i、u 和 v 各自独立地为 0 或 1;

x<sub>1</sub> 和 y<sub>1</sub> 各自独立地为 0、1 或 2;

Z<sup>1</sup>、Z<sup>2</sup>、R<sup>1a</sup>、R<sup>3a</sup> 和 A 如通式( II )中所定义。

在本公开一些实施方案中, 所述的通式( I )、通式( II )、通式( G )和通式( X )所示的化合物或其可药用的盐, 其为通式( X-1 )所示的化合物或其可药用的盐:



其中：

$R^{1a}$  选自卤素、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  卤代烷基、 $C_{1-6}$  卤代烷氧基、氰基、氨基、羟基和  $C_{1-6}$  羟烷基；且

$R^{3a}$ 、 $W^1$ 、 $W^2$ 、 $W^3$ 、 $W^4$ 、 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^4$ 、 $Z^5$ 、 $Z^6$ 、 $h$ 、 $i$ 、 $u$ 、 $v$ 、 $x1$ 、 $y1$ 、 $m3$  和  $A$  如通式 (X) 中所定义。

在本公开一些实施方案中，所述的通式 (I)、通式 (II)、通式 (II-1)、通式 (G)、通式 (G-1)、通式 (III')、通式 (III'-1)、通式 (III)、通式 (III-1)、通式 (X) 和通式 (X-1) 所示的化合物或其可药用的盐，其中  $Q^2$  为碳原子， $Q^1$ 、 $Q^3$ 、 $Q^4$  和  $Q^5$  相同或不同，且各自独立地为氮原子或  $CR'$ ；

$R'$  相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  卤代烷基、 $C_{1-6}$  卤代烷氧基、 $C_{1-6}$  羟烷基、 $C_{1-6}$  氨基烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基  $C_{1-6}$  烷基、氰基、羟基和  $-(CH_2)_nNR^cR^d$ ； $R^c$  和  $R^d$  相同或不同，且各自独立地为氢原子或  $C_{1-6}$  烷基；且  $n$  为 0、1、2 或 3；

优选地， $R'$  相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  卤代烷基、 $C_{1-6}$  卤代烷氧基、 $C_{1-6}$  羟烷基、氰基、羟基和氨基；

进一步优选地， $R'$  相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、羟基和  $C_{1-6}$  烷基；

更优选地， $R'$  相同或不同，且各自独立地为氢原子或卤素；

最优选地， $R'$  相同或不同，且各自独立地为氢原子或氟。

在本公开一些实施方案中，所述的通式 (I)、通式 (II)、通式 (II-1)、通式 (G)、通式 (G-1)、通式 (III')、通式 (III'-1)、通式 (III)、通式 (III-1)、通式 (X) 和通式 (X-1) 所示的化合物或其可药用的盐，其中：

$Q^2$  为碳原子， $Q^1$ 、 $Q^3$ 、 $Q^4$  和  $Q^5$  相同或不同，且各自独立地为氮原子或  $CR'$ ；或者， $Q^3$  为碳原子， $Q^1$ 、 $Q^2$ 、 $Q^4$  和  $Q^5$  相同或不同，且各自独立地为氮原子或  $CR'$ ；其中：

$R'$  相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  卤代烷基、 $C_{1-6}$  卤代烷氧基、 $C_{1-6}$  羟烷基、 $C_{1-6}$  氨基烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基  $C_{1-6}$  烷基、氰基、羟基和  $-(CH_2)_nNR^cR^d$ ； $R^c$  和  $R^d$  相同或不同，且各自独立地为氢原子或  $C_{1-6}$  烷基；且  $n$  为 0、1、2 或 3；

优选地， $R'$  相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷

氧基、C<sub>1-6</sub> 卤代烷基、C<sub>1-6</sub> 卤代烷氧基、C<sub>1-6</sub> 羟烷基、氰基、羟基和氨基；

进一步优选地，R' 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、羟基和 C<sub>1-6</sub> 烷基；

更优选地，R' 相同或不同，且各自独立地为氢原子或卤素；

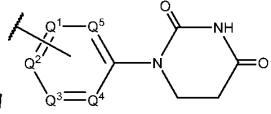
最优选地，R' 相同或不同，且各自独立地为氢原子或氟。

在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)、通式(II)、通式(II-1)、通式(G)、通式(G-1)、通式(III')、通式(III'-1)、通式(III)、通式(III-1)、通式(X)和通式(X-1)所示的化合物或其可药用的盐，其中 R<sup>1</sup> 为氢原子或 C<sub>1-6</sub> 烷基；优选地，R<sup>1</sup> 为氢原子。

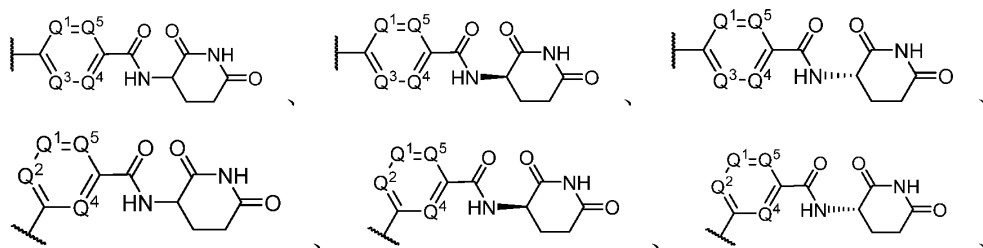
在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)、通式(II)、通式(II-1)、通式(G)、通式(G-1)、通式(III')、通式(III'-1)、通式(III)、通式(III-1)、通式(X)和通式(X-1)所示的化合物或其可药用的盐，其中 R<sup>2</sup> 为氢原子或 C<sub>1-6</sub> 烷基；优选地，R<sup>2</sup> 为氢原子。

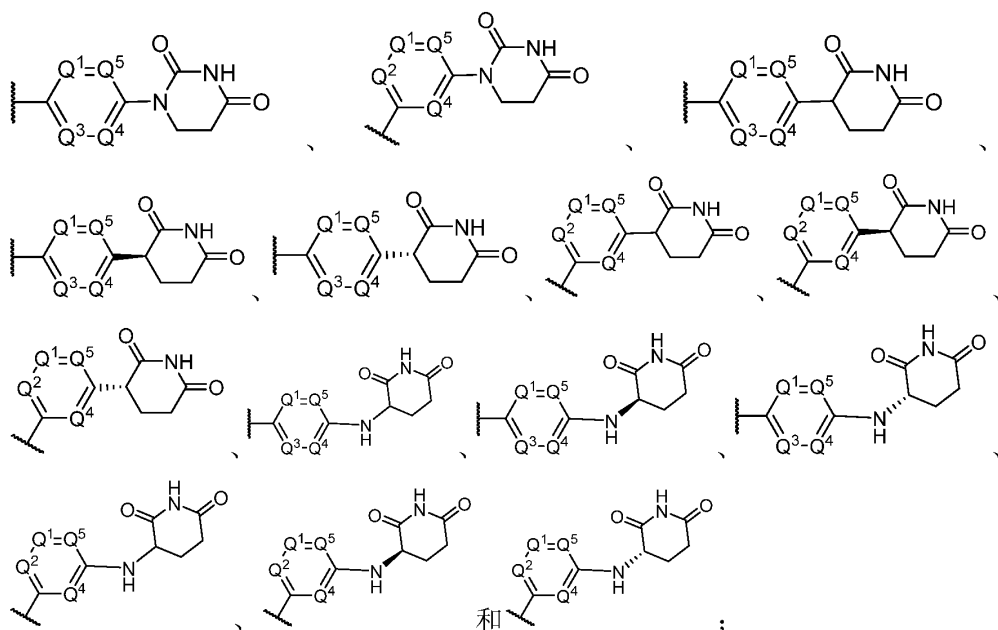
在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)、通式(II)、通式(II-1)、通式(G)、通式(G-1)、通式(III')、通式(III'-1)、通式(III)、通式(III-1)、通式(X)和通式(X-1)所示的化合物或其可药用的盐，其中 --- 为单键。

在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)、通式(II)、通式(II-1)、通式(G)、通式(G-1)、通式(III')、通式(III'-1)、通式(III)、通式(III-1)、通式(X)和通式(X-1)

所示的化合物或其可药用的盐，其中 A 为 ；Q<sup>1</sup>、Q<sup>2</sup>、Q<sup>3</sup>、Q<sup>4</sup> 和 Q<sup>5</sup> 如通式(I)中所定义；优选地，Q<sup>2</sup> 为碳原子，Q<sup>1</sup>、Q<sup>3</sup>、Q<sup>4</sup> 和 Q<sup>5</sup> 各自独立地为 CR'，且 R' 为氢原子或卤素；更优选地，Q<sup>2</sup> 为碳原子，Q<sup>1</sup>、Q<sup>3</sup>、Q<sup>4</sup> 和 Q<sup>5</sup> 各自独立地为 CR'，且 R' 为氢原子或氟；最优选地，Q<sup>2</sup> 为碳原子，且 Q<sup>1</sup>、Q<sup>3</sup>、Q<sup>4</sup> 和 Q<sup>5</sup> 均为 CH。

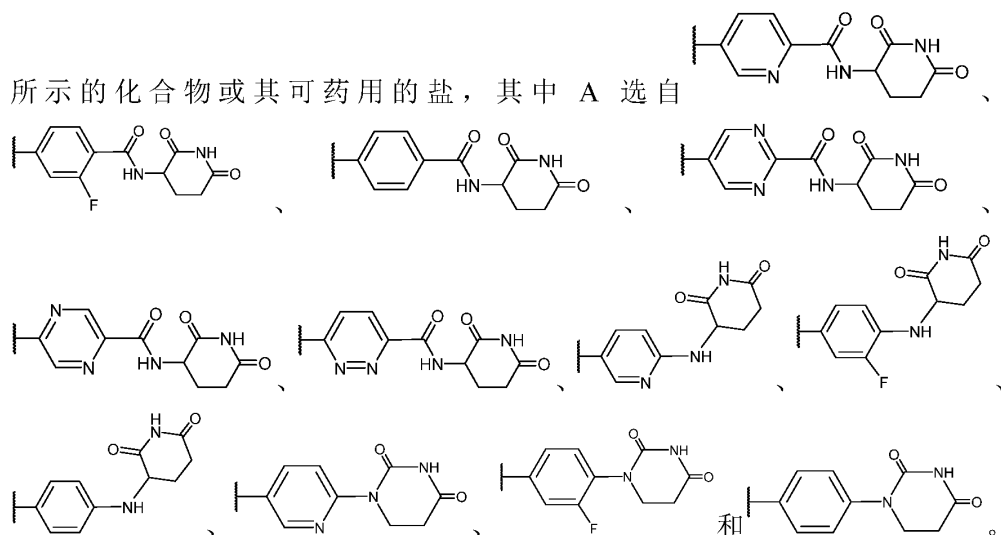
在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)、通式(II)、通式(II-1)、通式(G)、通式(G-1)、通式(III')、通式(III'-1)、通式(III)、通式(III-1)、通式(X)和通式(X-1)所示的化合物或其可药用的盐，其中 A 选自以下结构：



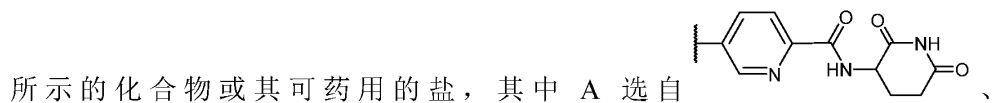


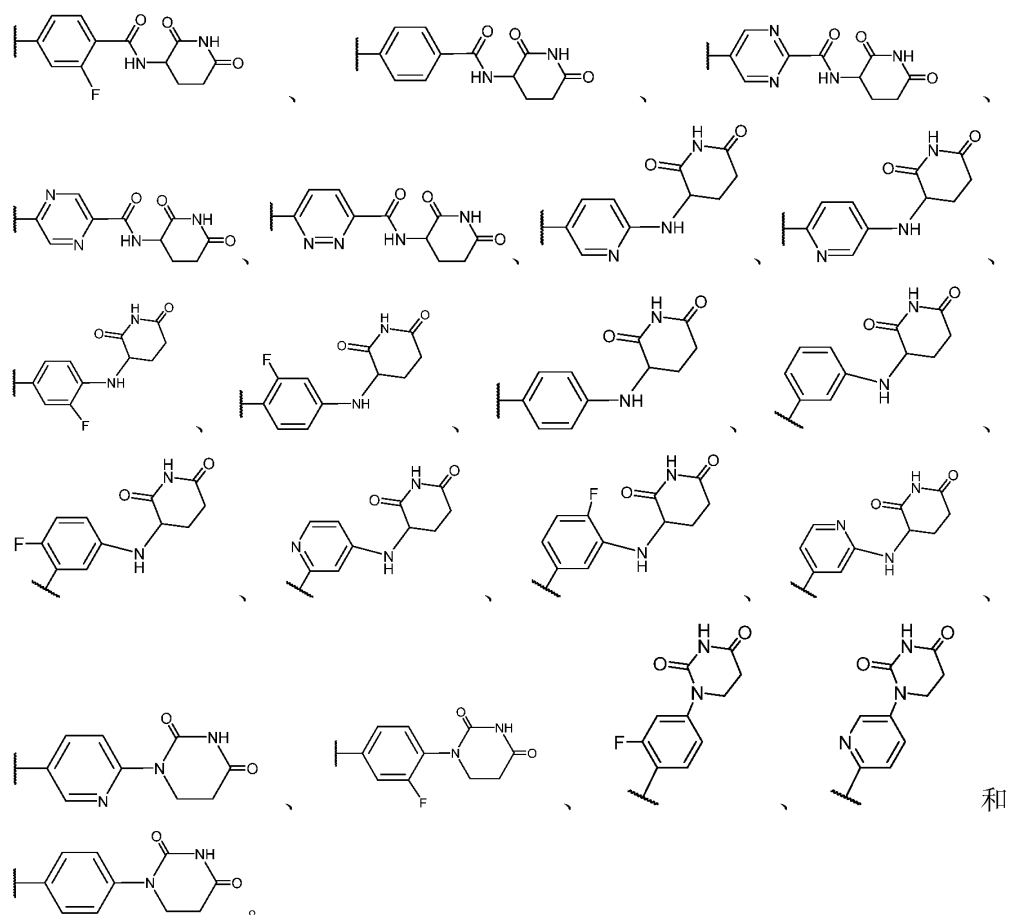
$Q^1$ 、 $Q^2$ 、 $Q^3$ 、 $Q^4$  和  $Q^5$  相同或不同，且各自独立地为氮原子或  $CR'$ ； $R'$  相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  卤代烷基、 $C_{1-6}$  卤代烷氧基、 $C_{1-6}$  羟烷基、氰基、羟基和氨基，优选为氢原子、卤素、羟基和  $C_{1-6}$  烷基，更优选为氢原子或卤素，进一步优选为氢原子或氟，最优选为氢原子。

在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)、通式(II)、通式(II-1)、通式(G)、通式(G-1)、通式(III')、通式(III'-1)、通式(III)、通式(III-1)、通式(X)和通式(X-1)

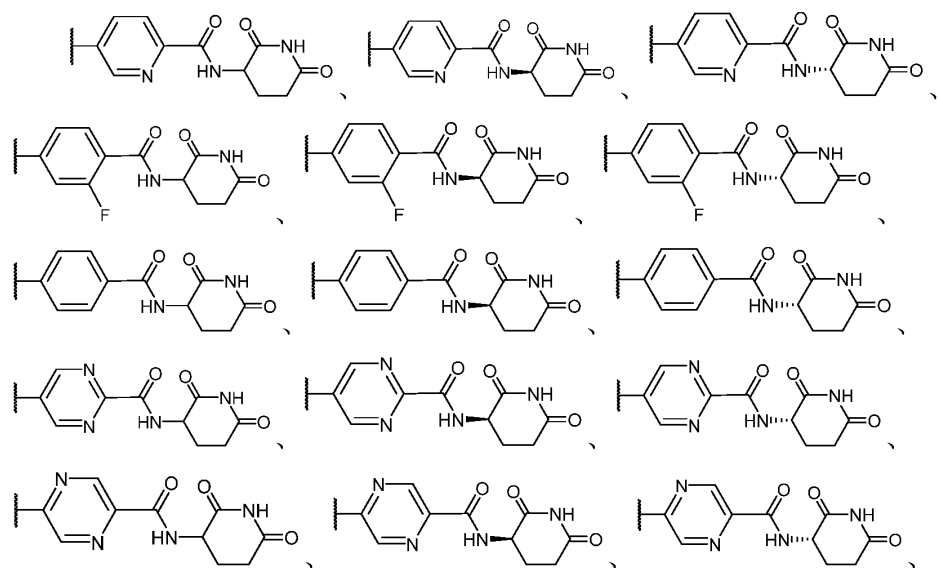


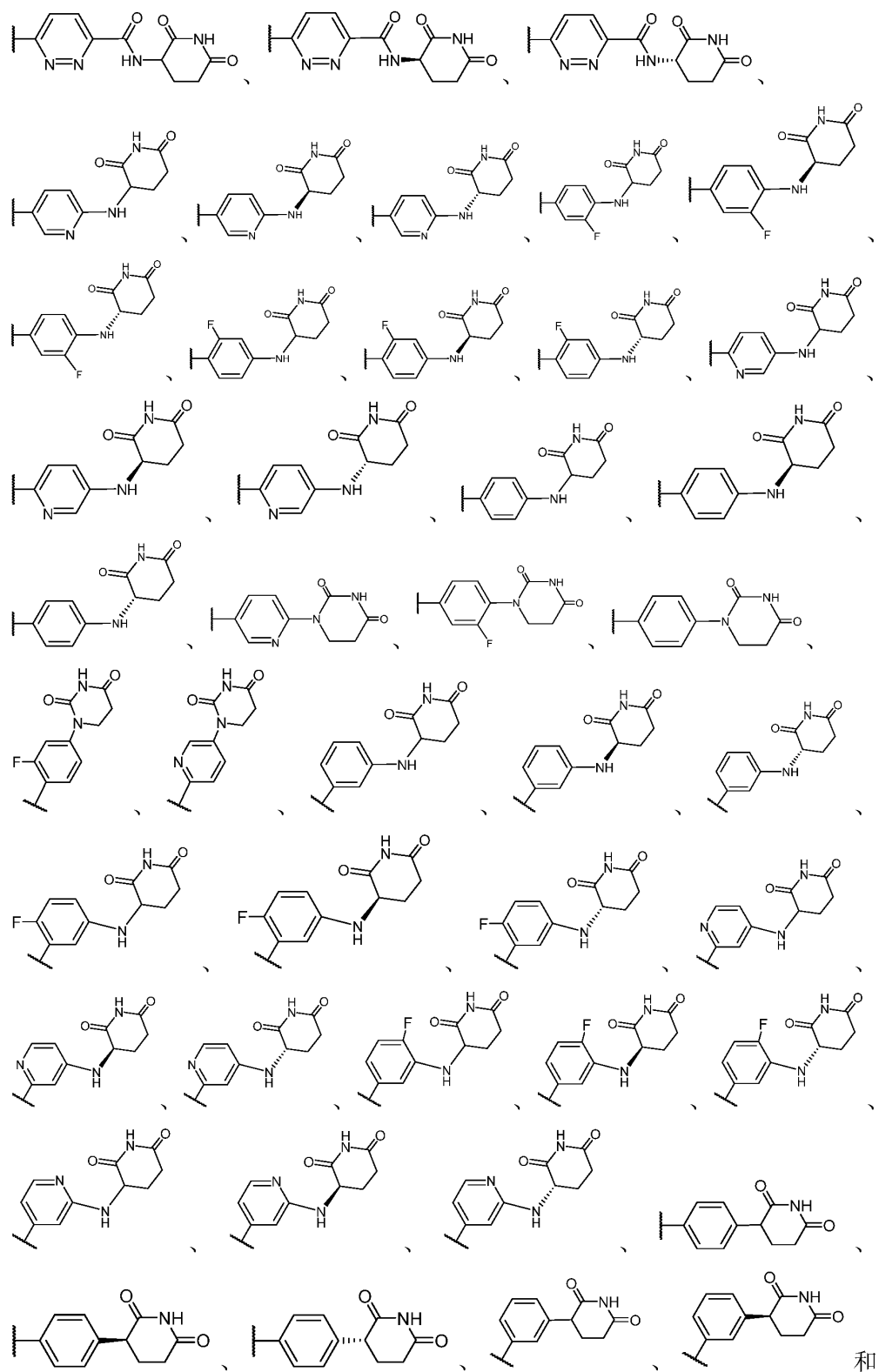
在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)、通式(II)、通式(II-1)、通式(G)、通式(G-1)、通式(III')、通式(III'-1)、通式(III)、通式(III-1)、通式(X)和通式(X-1)

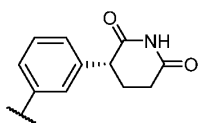




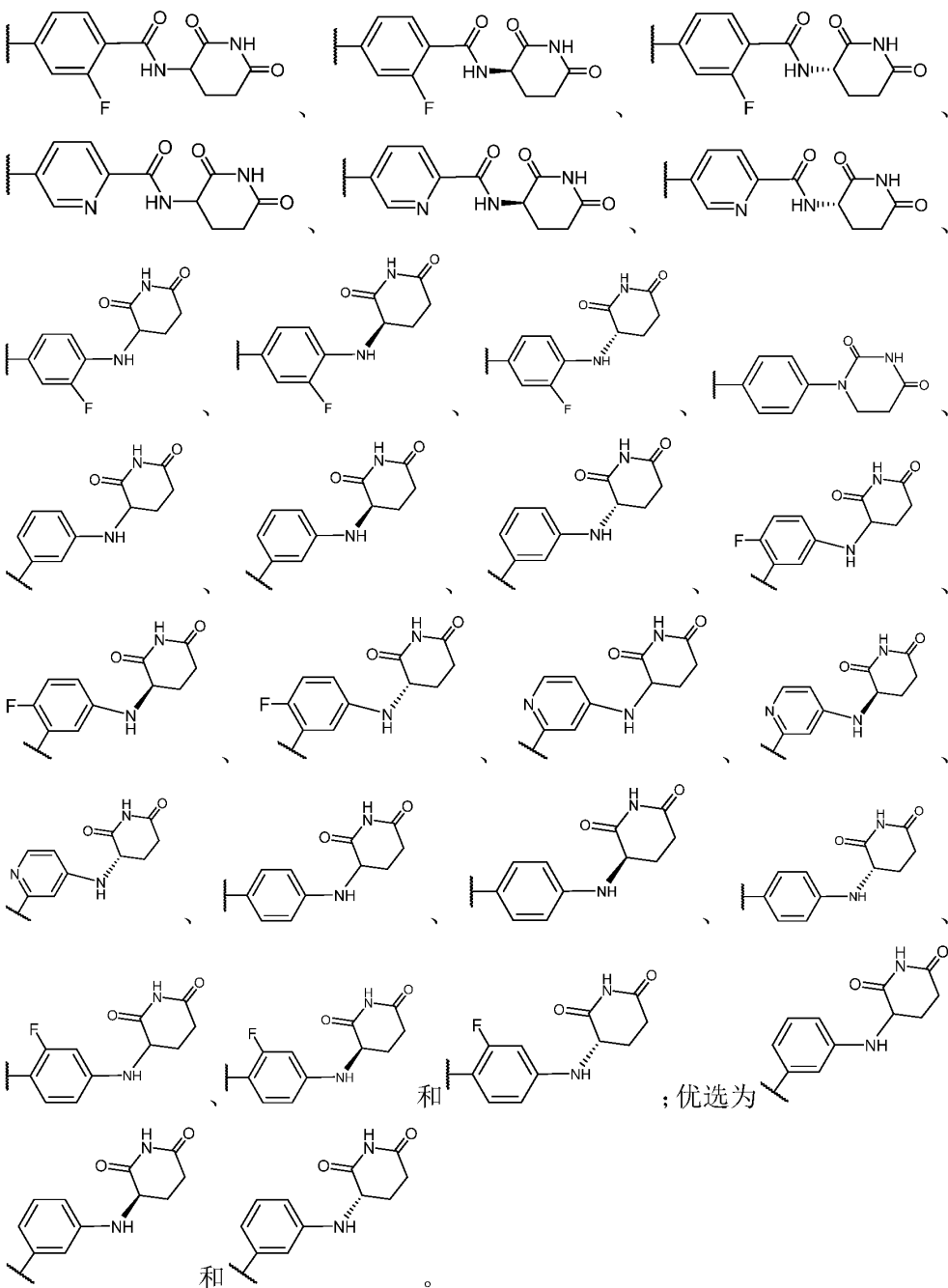
在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)、通式(II)、通式(II-1)、通式(G)、通式(G-1)、通式(III')、通式(III'-1)、通式(III)、通式(III-1)、通式(X)和通式(X-1)所示的化合物或其可药用的盐，其中A选自以下结构：





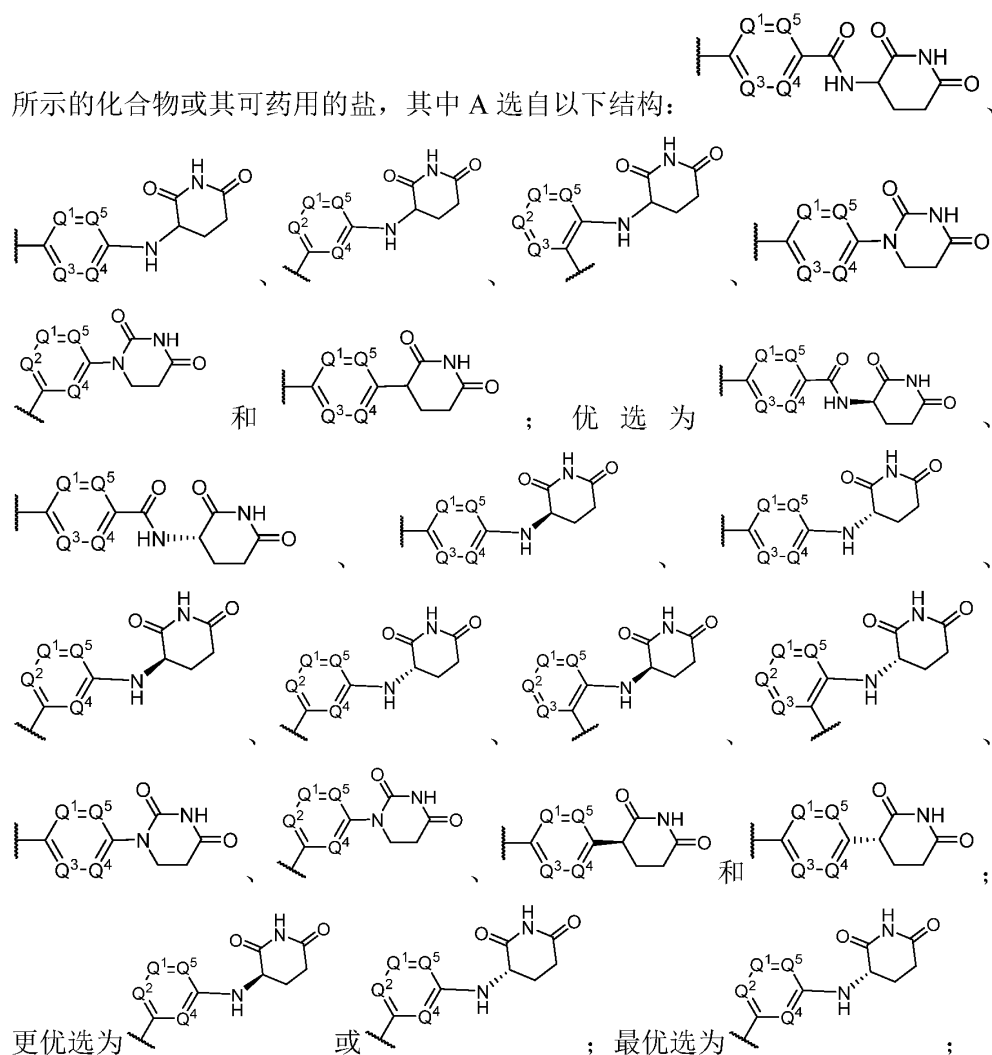


在本公开一些实施方案中,所述的通式(I)、通式(II)、通式(II-1)、通式(G)、通式(G-1)、通式(III')、通式(III'-1)、通式(III)、通式(III-1)、通式(X)和通式(X-1)所示的化合物或其可药用的盐,其中A选自以下结构:



在本公开一些实施方案中,所述的通式(I)、通式(II)、通式(II-1)、通式(G)、通式(G-1)、通式(III')、通式(III'-1)、通式(III)、通式(III-1)、通式(X)和通式(X-1)

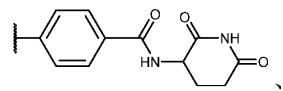
所示的化合物或其可药用的盐,其中A选自以下结构:

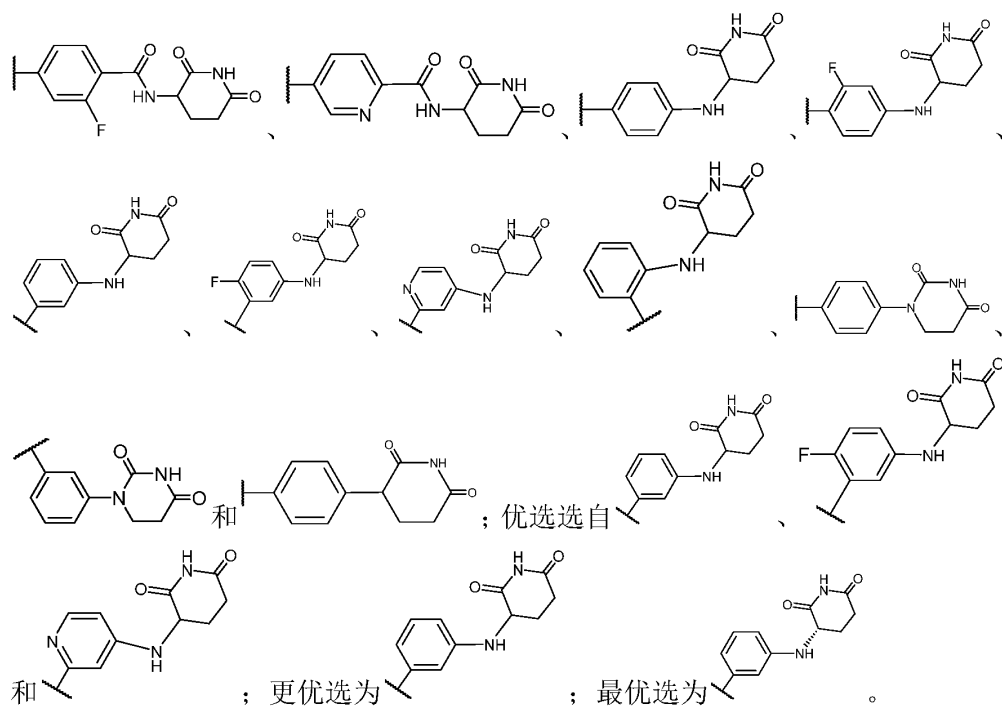


其中:  $Q^1$ 、 $Q^3$ 、 $Q^2$ 、 $Q^4$ 和 $Q^5$ 如通式(I)中所定义; 优选地,  $Q^1$ 、 $Q^2$ 、 $Q^3$ 、 $Q^4$ 和 $Q^5$ 相同或不同, 且各自独立地为氮原子或CR';  $R'$ 相同或不同, 且各自独立地为氢原子或卤素; 更优选地,  $Q^1$ 、 $Q^2$ 、 $Q^3$ 、 $Q^4$ 和 $Q^5$ 为CR';  $R'$ 相同或不同, 且各自独立地为氢原子或F; 更优选地,  $Q^1$ 、 $Q^2$ 、 $Q^3$ 、 $Q^4$ 和 $Q^5$ 为CH。

在本公开一些实施方案中,所述的通式(I)、通式(II)、通式(II-1)、通式(G)、通式(G-1)、通式(III')、通式(III'-1)、通式(III)、通式(III-1)、通式(X)和通式(X-1)

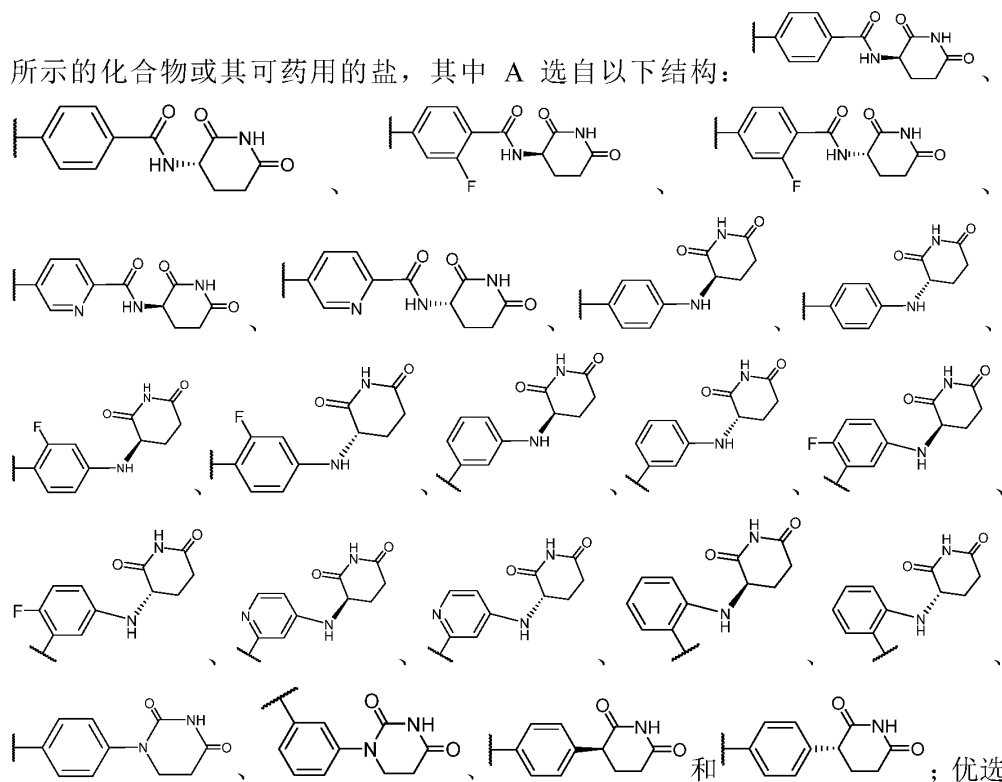
所示的化合物或其可药用的盐,其中A选自以下结构:

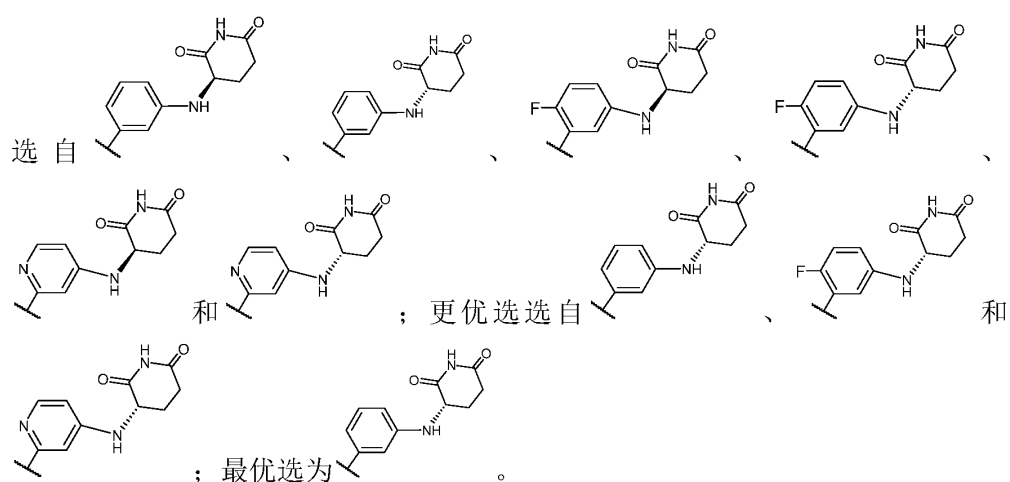




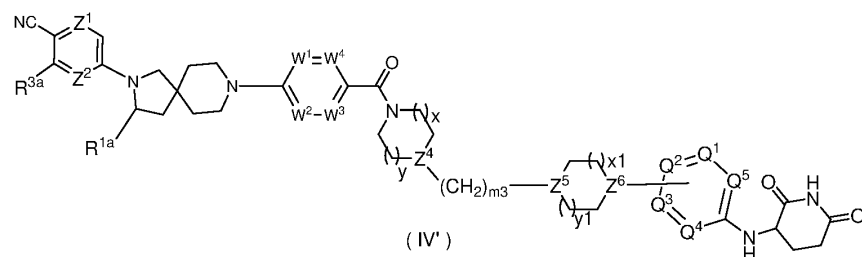
在本公开一些实施方案中,所述的通式(I)、通式(II)、通式(II-1)、通式(G)、通式(G-1)、通式(III')、通式(III'-1)、通式(III)、通式(III-1)、通式(X)和通式(X-1)

所示的化合物或其可药用的盐，其中 A 选自以下结构：





在本公开一些实施方案中,所述的通式(I)、通式(II)、通式(G)、通式(III')和通式(III)所示的化合物或其可药用的盐,其为通式(IV')所示的化合物或其可药用的盐:



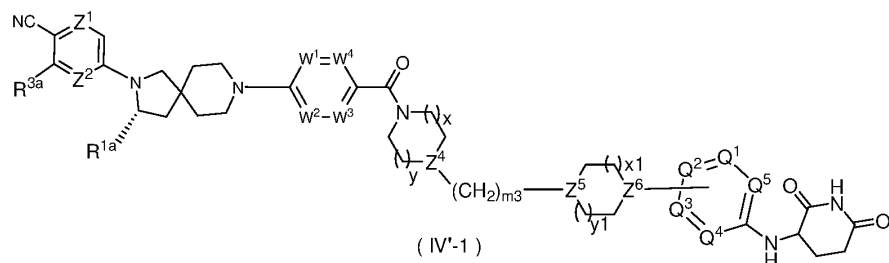
其中：

Q<sup>2</sup>为碳原子, Q<sup>1</sup>、Q<sup>3</sup>、Q<sup>4</sup>和Q<sup>5</sup>相同或不同,且各自独立地为氮原子或CR';  
或者, Q<sup>3</sup>为碳原子, Q<sup>1</sup>、Q<sup>2</sup>、Q<sup>4</sup>和Q<sup>5</sup>相同或不同,且各自独立地为氮原子或CR';

R'相同或不同,且各自独立地选自氢原子、卤素、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷氧基、C<sub>1-6</sub>羟烷基、氰基、羟基和氨基;且

$Z^1, Z^2, R^{1a}, R^{3a}, W^1, W^2, W^3, W^4, Z^4, Z^5, Z^6, m3, x, x1, y$  和  $y1$  如通式(III')中所定义。

在本公开一些实施方案中,所述的通式(I)、通式(II)、通式(G)、通式(III')、通式(III)和通式(IV')所示的化合物或其可药用的盐,其为通式(IV'-1)所示的化合物或其可药用的盐:

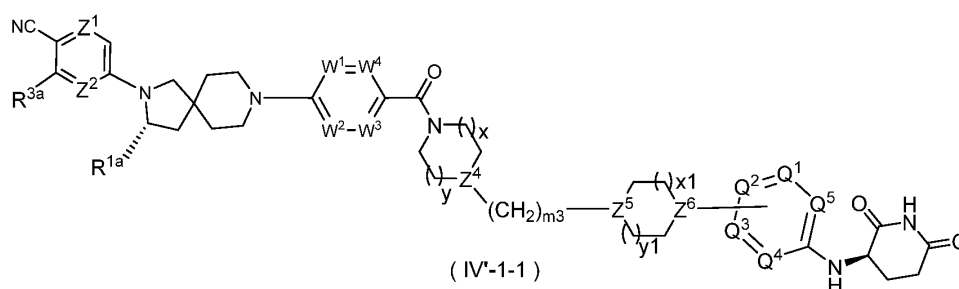


其中：

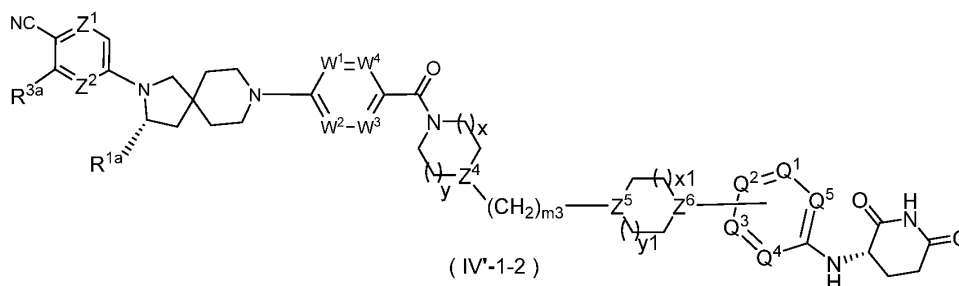
$R^{1a}$  选自卤素、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  卤代烷基、 $C_{1-6}$  卤代烷氧基、氰基、氨基、羟基和  $C_{1-6}$  羟烷基；优选地， $R^{1a}$  为  $C_{1-6}$  烷基；更优选地， $R^{1a}$  为甲基；

$Q^1$ 、 $Q^2$ 、 $Q^3$ 、 $Q^4$ 、 $Q^5$ 、 $R^{3a}$ 、 $W^1$ 、 $W^2$ 、 $W^3$ 、 $W^4$ 、 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^4$ 、 $Z^5$ 、 $Z^6$ 、 $x$ 、 $x_1$ 、 $y$ 、 $y_1$  和  $m_3$  如通式(IV')中所定义。

在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)、通式(II)、通式(II-1)、通式(III')、通式(III'-1)、通式(G)、通式(G-1)、通式(III)、通式(III-1)、通式(IV')和通式(IV'-1)所示的化合物或其可药用的盐，其为通式(IV'-1-1)或通式(IV'-1-2)所示的化合物或其可药用的盐：



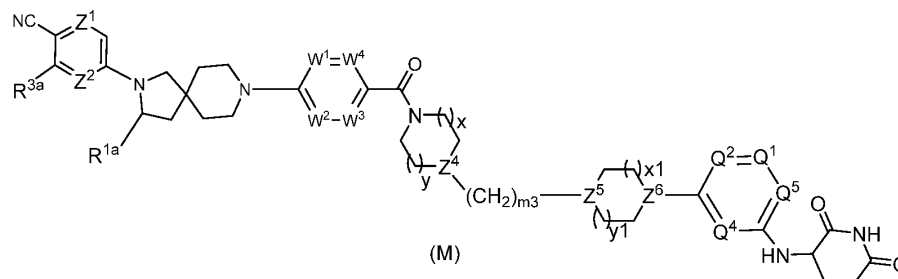
或



其中：

$Q^1$ 、 $Q^2$ 、 $Q^3$ 、 $Q^4$ 、 $Q^5$ 、 $R^{1a}$ 、 $R^{3a}$ 、 $W^1$ 、 $W^2$ 、 $W^3$ 、 $W^4$ 、 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^4$ 、 $Z^5$ 、 $Z^6$ 、 $x$ 、 $x_1$ 、 $y$ 、 $y_1$  和  $m_3$  如通式(IV'-1)中所定义。

在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)、通式(II)、通式(G)、通式(III')、通式(III)、通式(IV')所示的化合物或其可药用的盐，其为通式(M)所示的化合物或其可药用的盐：

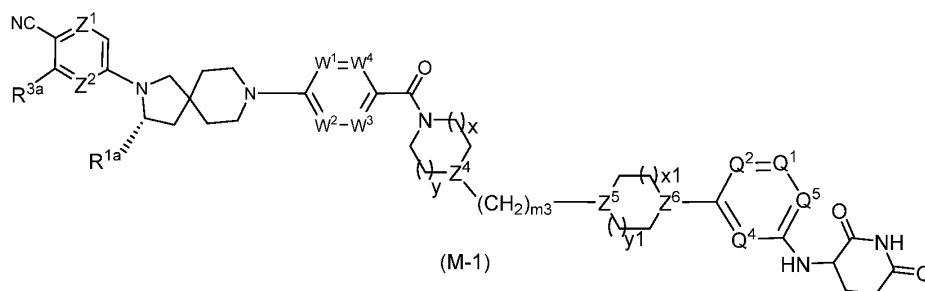


其中：

$Q^1$ 、 $Q^2$ 、 $Q^4$ 、 $Q^5$ 、 $R^{1a}$ 、 $R^{3a}$ 、 $W^1$ 、 $W^2$ 、 $W^3$ 、 $W^4$ 、 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^4$ 、 $Z^5$ 、 $Z^6$ 、 $x$ 、

x1、y、y1 和 m3 如通式(IV')中所定义。

在本公开一些实施方案中,所述的通式(I)、通式(II)、通式(II-1)、通式(G)通式(G-1)、通式(III')、通式(III'-1)、通式(III)、通式(III-1)、通式(IV')、通式(IV'-1)和通式(M)所示的化合物或其可药用的盐,其为通式(M-1)所示的化合物或其可药用的盐:

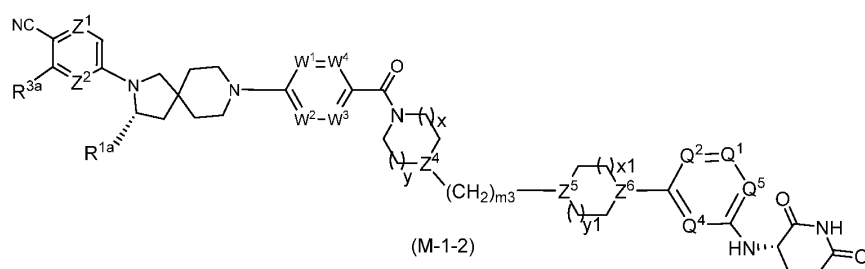
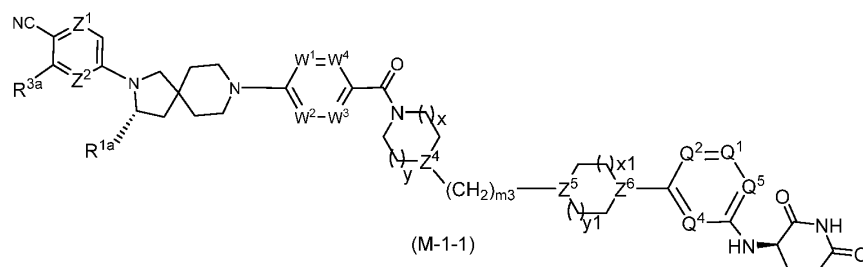


其中:

$R^{1a}$  选自卤素、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  卤代烷基、 $C_{1-6}$  卤代烷氧基、氰基、氨基、羟基和  $C_{1-6}$  羟烷基; 优选地,  $R^{1a}$  为  $C_{1-6}$  烷基; 更优选地,  $R^{1a}$  为甲基;

$Q^1$ 、 $Q^2$ 、 $Q^4$ 、 $Q^5$ 、 $R^{3a}$ 、 $W^1$ 、 $W^2$ 、 $W^3$ 、 $W^4$ 、 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^4$ 、 $Z^5$ 、 $Z^6$ 、x、x1、y、y1 和 m3 如通式(M)中所定义。

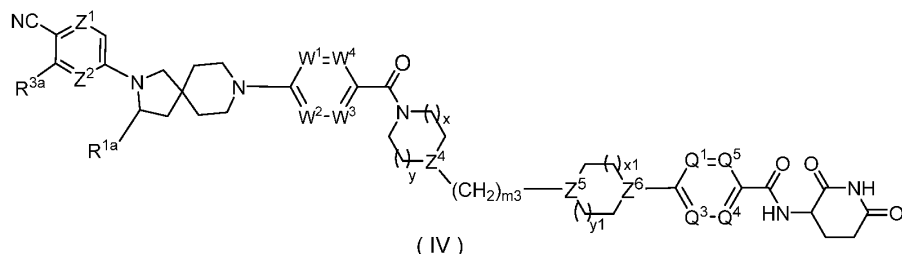
在本公开一些实施方案中,所述的通式(I)、通式(II)、通式(II-1)、通式(G)通式(G-1)、通式(III')、通式(III'-1)、通式(III)、通式(III-1)、通式(IV')、通式(IV'-1)、通式(M)和通式(M-1)所示的化合物或其可药用的盐,其为通式(M-1-1)或通式(M-1-2)所示的化合物或其可药用的盐:



其中:

$Q^1$ 、 $Q^2$ 、 $Q^4$ 、 $Q^5$ 、 $R^{1a}$ 、 $R^{3a}$ 、 $W^1$ 、 $W^2$ 、 $W^3$ 、 $W^4$ 、 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^4$ 、 $Z^5$ 、 $Z^6$ 、x、x1、y、y1 和 m3 如通式(M-1)中所定义。

在本公开一些实施方案中,所述的通式(I)、通式(II)、通式(G)、通式(III')和通式(III)所示的化合物或其可药用的盐,其为通式(IV)所示的化合物或其可药用的盐:



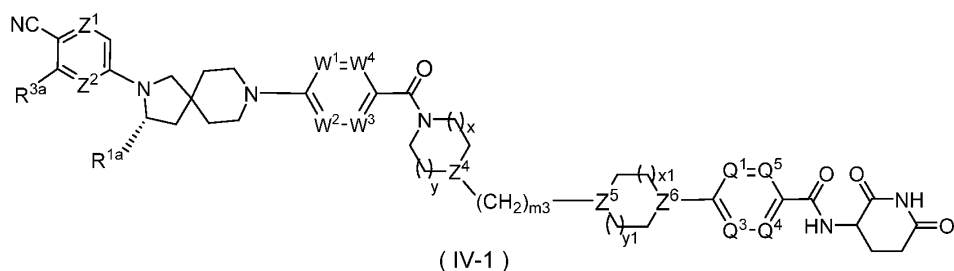
其中:

$Q^1$ 、 $Q^3$ 、 $Q^4$ 和 $Q^5$ 相同或不同,且各自独立地为氮原子或 $CR'$ ;

$R'$ 相同或不同,且各自独立地选自氢原子、卤素、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷氧基、 $C_{1-6}$ 羟烷基、氰基、羟基和氨基;且

$Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $R^{1a}$ 、 $R^{3a}$ 、 $W^1$ 、 $W^2$ 、 $W^3$ 、 $W^4$ 、 $Z^4$ 、 $Z^5$ 、 $Z^6$ 、 $m3$ 、 $x$ 、 $x1$ 、 $y$ 和 $y1$ 如通式(III)中所定义。

在本公开一些实施方案中,所述的通式(I)、通式(II)、通式(G)、通式(III')、通式(III)和通式(IV)所示的化合物或其可药用的盐,其为通式(IV-1)所示的化合物或其可药用的盐:

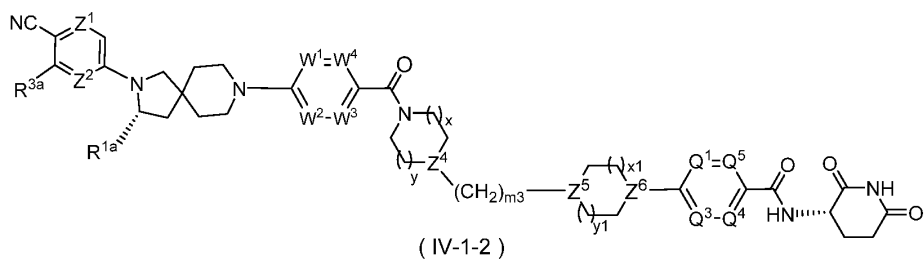
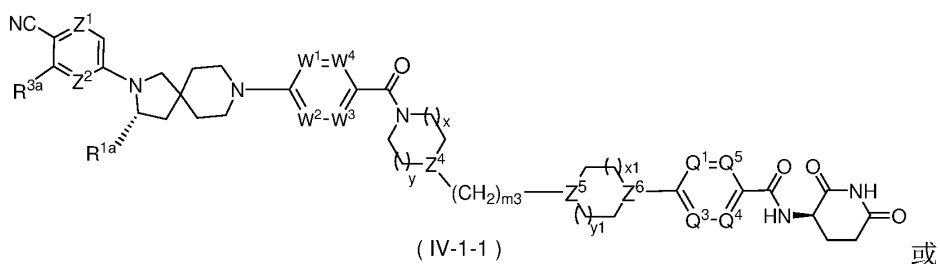


其中:

$R^{1a}$ 选自卤素、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷氧基、氰基、氨基、羟基和 $C_{1-6}$ 羟烷基;优选地, $R^{1a}$ 为 $C_{1-6}$ 烷基;更优选地, $R^{1a}$ 为甲基;

$Q^1$ 、 $Q^3$ 、 $Q^4$ 、 $Q^5$ 、 $R^{3a}$ 、 $W^1$ 、 $W^2$ 、 $W^3$ 、 $W^4$ 、 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^4$ 、 $Z^5$ 、 $Z^6$ 、 $x$ 、 $x1$ 、 $y$ 、 $y1$ 和 $m3$ 如通式(IV)中所定义。

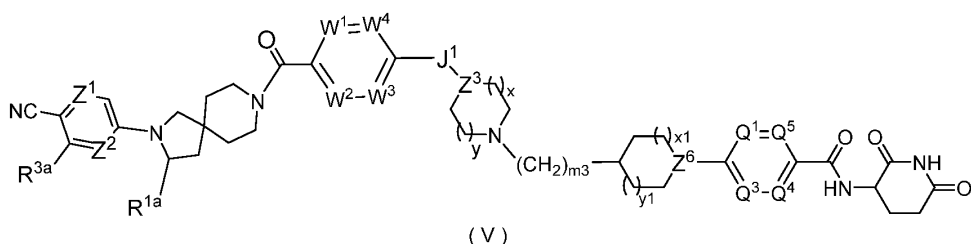
在本公开一些实施方案中,所述的通式(I)、通式(II)、通式(II-1)、通式(G)、通式(G-1)、通式(III')、通式(III'-1)、通式(III)、通式(III-1)、通式(IV)和通式(IV-1)所示的化合物或其可药用的盐,其为通式(IV-1-1)或通式(IV-1-2)所示的化合物或其可药用的盐:



其中:

$Q^1$ 、 $Q^3$ 、 $Q^4$ 、 $Q^5$ 、 $R^{1a}$ 、 $R^{3a}$ 、 $W^1$ 、 $W^2$ 、 $W^3$ 、 $W^4$ 、 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^4$ 、 $Z^5$ 、 $Z^6$ 、 $x$ 、 $x1$ 、 $y$ 、 $y1$  和  $m3$  如通式(IV-1)中所定义。

在本公开一些实施方案中,所述的通式(I)、通式(II)、通式(G)、通式(III')和通式(III)所示的化合物或其可药用的盐,其为通式(V)所示的化合物或其可药用的盐:



其中:

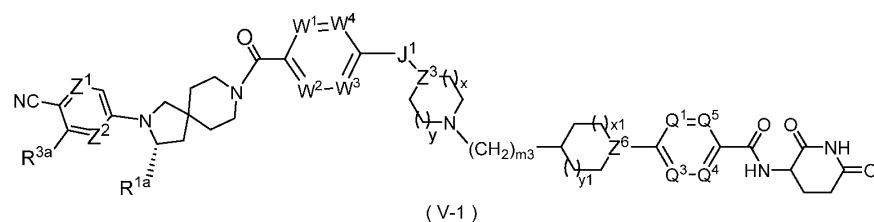
$J^1$  选自键、O、S、 $-CH_2-$ 和 $-C(O)-$ ;

$Q^1$ 、 $Q^3$ 、 $Q^4$  和  $Q^5$  相同或不同,且各自独立地为氮原子或  $CR'$ ;

$R'$  相同或不同,且各自独立地选自氢原子、卤素、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  卤代烷基、 $C_{1-6}$  卤代烷氧基、 $C_{1-6}$  羟烷基、氰基、羟基和氨基;且

$Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $R^{1a}$ 、 $R^{3a}$ 、 $W^1$ 、 $W^2$ 、 $W^3$ 、 $W^4$ 、 $Z^3$ 、 $Z^6$ 、 $m3$ 、 $x$ 、 $x1$ 、 $y$  和  $y1$  如通式(III)中所定义。

在本公开一些实施方案中,所述的通式(I)、通式(II)、通式(G)、通式(III')、通式(III)和通式(V)所示的化合物或其可药用的盐,其为通式(V-1)所示的化合物或其可药用的盐:

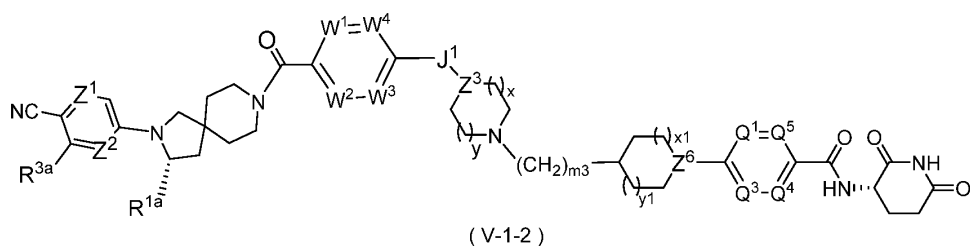
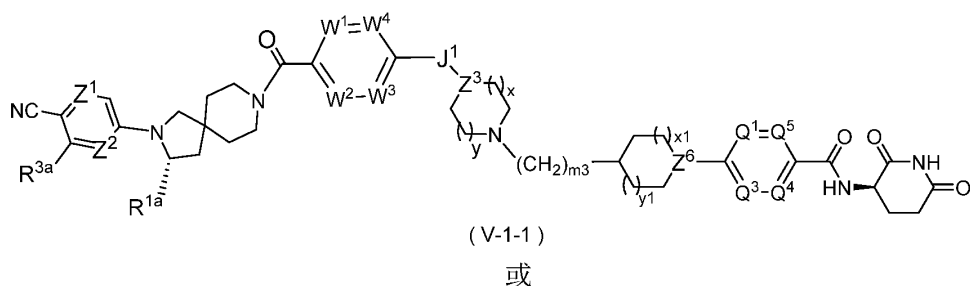


其中:

$R^{1a}$  选自卤素、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  卤代烷基、 $C_{1-6}$  卤代烷氧基、氰基、氨基、羟基和  $C_{1-6}$  羟烷基; 优选地,  $R^{1a}$  为  $C_{1-6}$  烷基; 更优选地,  $R^{1a}$  为甲基;

$J^1$ 、 $Q^1$ 、 $Q^3$ 、 $Q^4$ 、 $Q^5$ 、 $R^{3a}$ 、 $W^1$ 、 $W^2$ 、 $W^3$ 、 $W^4$ 、 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^3$ 、 $Z^6$ 、 $x$ 、 $x_1$ 、 $y$ 、 $y_1$  和  $m_3$  如通式(V)中所定义。

在本公开一些实施方案中, 所述的通式(I)、通式(II)、通式(II-1)、通式(G)、通式(G-1)、通式(III')、通式(III'-1)、通式(III)、通式(III-1)、通式(V)和通式(V-1)所示的化合物或其可药用的盐, 其为通式(V-1-1)或通式(V-1-2)所示的化合物或其可药用的盐:



其中:

$J^1$ 、 $Q^1$ 、 $Q^3$ 、 $Q^4$ 、 $Q^5$ 、 $R^{1a}$ 、 $R^{3a}$ 、 $W^1$ 、 $W^2$ 、 $W^3$ 、 $W^4$ 、 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^3$ 、 $Z^6$ 、 $x$ 、 $x_1$ 、 $y$ 、 $y_1$  和  $m_3$  如通式(V-1)中所定义。

在本公开一些实施方案中, 所述的通式(II)、通式(II-1)、通式(G)、通式(G-1)、通式(III')、通式(III'-1)、通式(III)、通式(III-1)、通式(X)、通式(X-1)、通式(IV')、通式(IV'-1)、通式(IV'-1-1)、通式(IV'-1-2)、通式(M)、通式(M-1)、通式(M-1-1)、通式(M-1-2)、通式(IV)、通式(IV-1)、通式(IV-1-1)、通式(IV-1-2)、通式(V)、通式(V-1)、通式(V-1-1)和通式(V-1-2)所示的化合物或其可药用的盐, 其中  $Z^1$  为  $CR^{3b}$ ;  $Z^2$  为  $CR^{3c}$ ;  $R^{3a}$ 、 $R^{3b}$  和  $R^{3c}$  相同或不同, 且各自独立地选自氢原子、卤素、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  卤代烷基、 $C_{1-6}$  卤代烷氧基、氰基、氨基、

硝基、羟基和  $C_{1-6}$  羟烷基；

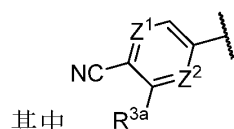
优选地， $Z^1$  为  $CR^{3b}$ ； $Z^2$  为  $CR^{3c}$ ； $R^{3a}$ 、 $R^{3b}$  和  $R^{3c}$  相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、氰基和  $C_{1-6}$  卤代烷基；进一步优选地， $Z^1$  为  $CR^{3b}$ ； $Z^2$  为  $CR^{3c}$ ； $R^{3b}$  和  $R^{3c}$  均为氢原子； $R^{3a}$  选自氢原子、卤素、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、氰基和  $C_{1-6}$  卤代烷基；

更优选地， $Z^1$  为  $CR^{3b}$ ； $Z^2$  为  $CR^{3c}$ ； $R^{3b}$  和  $R^{3c}$  均为氢原子；且  $R^{3a}$  为卤素；

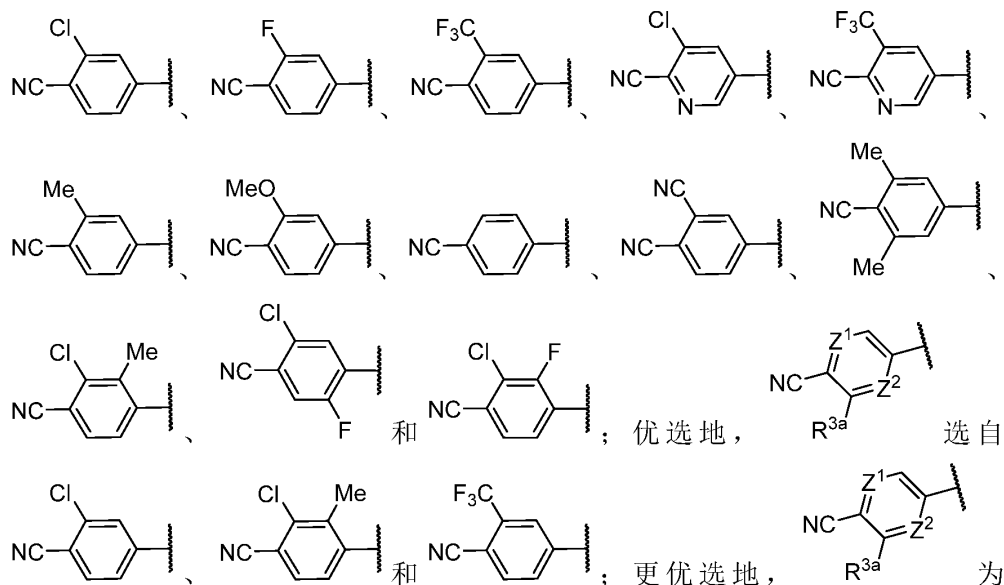
最优选地， $Z^1$  为  $CR^{3b}$ ； $Z^2$  为  $CR^{3c}$ ； $R^{3b}$  和  $R^{3c}$  均为氢原子；且  $R^{3a}$  为氯原子。

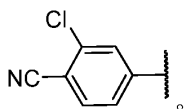
在本公开一些实施方案中，所述的通式(II)、通式(II-1)、通式(G)、通式(G-1)、通式(III')、通式(III'-1)、通式(III)、通式(III-1)、通式(X)、通式(X-1)、通式(IV')、通式(IV'-1)、通式(IV'-1-1)、通式(IV'-1-2)、通式(M)、通式(M-1)、通式(M-1-1)、通式(M-1-2)、通式(IV)、通式(IV-1)、通式(IV-1-1)、通式(IV-1-2)、通式(V)、通式(V-1)、通式(V-1-1)和通式(V-1-2)所示的化合物或其可药用的盐，其中  $Z^1$  为  $CR^{3b}$ ； $Z^2$  为  $CR^{3c}$ ； $R^{3a}$  为卤素或  $C_{1-6}$  卤代烷基； $R^{3b}$  为氢原子； $R^{3c}$  为氢原子或  $C_{1-6}$  烷基；优选地， $Z^1$  为  $CR^{3b}$ ； $Z^2$  为  $CR^{3c}$ ； $R^{3a}$  为 Cl 或三氟甲基； $R^{3b}$  为氢原子； $R^{3c}$  为氢原子或甲基。

在本公开一些实施方案中，所述的通式(II)、通式(II-1)、通式(G)、通式(G-1)、通式(III')、通式(III'-1)、通式(III)、通式(III-1)、通式(X)、通式(X-1)、通式(IV')、通式(IV'-1)、通式(IV'-1-1)、通式(IV'-1-2)、通式(M)、通式(M-1)、通式(M-1-1)、通式(M-1-2)、通式(IV)、通式(IV-1)、通式(IV-1-1)、通式(IV-1-2)、通式(V)、通式(V-1)、通式(V-1-1)和通式(V-1-2)所示的化合物或其可药用的盐，



选自以下结构：





在本公开一些实施方案中, 所述的通式( G )、通式( G-1 )、通式( III' )、通式( III'-1)、通式( III )、通式( III-1 )、通式( X )、通式( X-1 )、通式( IV' )、通式( IV'-1 )、通式( IV'-1-1 )、通式( IV'-1-2 )、通式( M )、通式( M-1 )、通式( M-1-1 )、通式( M-1-2 )、通式( IV )、通式( IV-1 )、通式( IV-1-1 )、通式( IV-1-2 )、通式( V )、通式( V-1 )、通式( V-1-1 )和通式( V-1-2 )所示的化合物或其可药用的盐, 其中  $W^1$  为  $CR^{3d}$ ;  $W^2$  为  $CR^{3e}$ ;  $W^3$  为  $CR^{3f}$ ;  $W^4$  为 N 或  $CR^{3g}$ ;  $R^{3d}$ 、 $R^{3e}$ 、 $R^{3f}$  和  $R^{3g}$  相同或不同, 且各自独立地选自氢原子、卤素、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  卤代烷基、 $C_{1-6}$  卤代烷氧基、氰基、氨基、羟基和  $C_{1-6}$  羟烷基;

优选地,  $W^1$  为  $CR^{3d}$ ;  $W^2$  为  $CR^{3e}$ ;  $W^3$  为  $CR^{3f}$ ;  $W^4$  为 N 或  $CR^{3g}$ ;  $R^{3d}$ 、 $R^{3e}$ 、 $R^{3f}$  和  $R^{3g}$  相同或不同, 且各自独立地选自氢原子、卤素、 $C_{1-6}$  烷基和  $C_{1-6}$  卤代烷基。

在本公开一些实施方案中, 所述的通式( G )、通式( G-1 )、通式( III' )、通式( III'-1)、通式( III )、通式( III-1 )、通式( X )、通式( X-1 )、通式( IV' )、通式( IV'-1 )、通式( IV'-1-1 )、通式( IV'-1-2 )、通式( M )、通式( M-1 )、通式( M-1-1 )、通式( M-1-2 )、通式( IV )、通式( IV-1 )、通式( IV-1-1 )、通式( IV-1-2 )、通式( V )、通式( V-1 )、通式( V-1-1 )和通式( V-1-2 )所示的化合物或其可药用的盐, 其中  $W^1$  为  $CR^{3d}$ ;  $W^2$  为  $CR^{3e}$ ;  $W^3$  为  $CR^{3f}$ ;  $W^4$  为  $CR^{3g}$ ;  $R^{3d}$ 、 $R^{3e}$ 、 $R^{3f}$  和  $R^{3g}$  相同或不同, 且各自独立地选自氢原子、卤素、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  卤代烷基、 $C_{1-6}$  卤代烷氧基、氰基、氨基、羟基和  $C_{1-6}$  羟烷基;

优选地,  $W^1$  为  $CR^{3d}$ ;  $W^2$  为  $CR^{3e}$ ;  $W^3$  为  $CR^{3f}$ ;  $W^4$  为  $CR^{3g}$ ;  $R^{3d}$ 、 $R^{3e}$ 、 $R^{3f}$  和  $R^{3g}$  相同或不同, 且各自独立地选自氢原子、卤素、 $C_{1-6}$  烷基和  $C_{1-6}$  卤代烷基;

更优选地,  $W^1$  为  $CR^{3d}$ ;  $W^2$  为  $CR^{3e}$ ;  $W^3$  为  $CR^{3f}$ ;  $W^4$  为  $CR^{3g}$ ;  $R^{3d}$ 、 $R^{3e}$ 、 $R^{3f}$  和  $R^{3g}$  均为氢原子。

在本公开一些实施方案中, 所述的通式( G )、通式( G-1 )、通式( III' )、通式( III'-1)、通式( III )、通式( III-1 )、通式( X )、通式( X-1 )、通式( IV' )、通式( IV'-1 )、通式( IV'-1-1 )、通式( IV'-1-2 )、通式( M )、通式( M-1 )、通式( M-1-1 )、通式( M-1-2 )、通式( IV )、通式( IV-1 )、通式( IV-1-1 )、通式( IV-1-2 )、通式( V )、通式( V-1 )、通式( V-1-1 )和通式( V-1-2 )所示的化合物或其可药用的盐, 其中  $W^1$  为  $CR^{3d}$ ;  $W^2$  为  $CR^{3e}$ ;  $W^3$  为  $CR^{3f}$ ;  $W^4$  为 N;  $R^{3d}$ 、 $R^{3e}$  和  $R^{3f}$  相同或不同, 且各自独立地选自氢原子、卤素、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  卤代烷基、 $C_{1-6}$  卤代烷氧基、氰基、氨基、羟基和  $C_{1-6}$  羟烷基;

优选地,  $W^1$  为  $CR^{3d}$ ;  $W^2$  为  $CR^{3e}$ ;  $W^3$  为  $CR^{3f}$ ;  $W^4$  为 N;  $R^{3d}$ 、 $R^{3e}$  和  $R^{3f}$  相同或不同, 且各自独立地选自氢原子、卤素、 $C_{1-6}$  烷基和  $C_{1-6}$  卤代烷基;

更优选地,  $W^1$  为  $CR^{3d}$ ;  $W^2$  为  $CR^{3e}$ ;  $W^3$  为  $CR^{3f}$ ;  $W^4$  为 N;  $R^{3d}$ 、 $R^{3e}$  和  $R^{3f}$

均为氢原子。

在本公开一些实施方案中,所述的通式( G )、通式( G-1 )、通式( III' )、通式( III'-1)、通式( III )、通式( III-1 )、通式( X )、通式( X-1 )、通式( IV' )、通式( IV'-1 )、通式( IV'-1-1 )、通式( IV'-1-2 )、通式( M )、通式( M-1 )、通式( M-1-1 )、通式( M-1-2 )、通式( IV )、通式( IV-1 )、通式( IV-1-1 )、通式( IV-1-2 )、通式( V )、通式( V-1 )、通式( V-1-1 )和通式( V-1-2 )所示的化合物或其可药用的盐,其中:

$W^1$  为 N 或  $CR^{3d}$ ;  $W^2$  为 N 或  $CR^{3e}$ ;  $W^3$  为 N 或  $CR^{3f}$ ;  $W^4$  为 N 或  $CR^{3g}$ ;  $R^{3d}$ 、 $R^{3e}$ 、 $R^{3f}$  和  $R^{3g}$  相同或不同,且各自独立地选自氢原子、卤素、 $C_{1-6}$  烷基和  $C_{1-6}$  卤代烷基;优选地,  $W^1$  为  $CR^{3d}$ ,  $W^2$  为  $CR^{3e}$ ,  $W^3$  为  $CR^{3f}$ ,  $W^4$  为  $CR^{3g}$ ;或者,

$W^1$  为  $CR^{3d}$ ,  $W^2$  为  $CR^{3e}$ ,  $W^3$  为  $CR^{3f}$ ,  $W^4$  为 N;或者,

$W^1$  为 N,  $W^2$  为  $CR^{3e}$ ,  $W^3$  为  $CR^{3f}$ ,  $W^4$  为 N;或者,

$W^1$  为  $CR^{3d}$ ,  $W^2$  为 N,  $W^3$  为  $CR^{3f}$ ,  $W^4$  为 N;或者,

$W^1$  为  $CR^{3d}$ ,  $W^2$  为 N,  $W^3$  为  $CR^{3f}$ ,  $W^4$  为  $CR^{3g}$ ;且  $R^{3d}$ 、 $R^{3e}$ 、 $R^{3f}$  和  $R^{3g}$  相同或不同,且各自独立地选自氢原子、卤素、 $C_{1-6}$  烷基和  $C_{1-6}$  卤代烷基,优选为氢原子或卤素,更优选为氢原子或氟,最优选为氢原子。

在本公开一些实施方案中,所述的通式( G )、通式( G-1 )、通式( III' )、通式( III'-1)、通式( III )、通式( III-1 )、通式( X )、通式( X-1 )、通式( IV' )、通式( IV'-1 )、通式( IV'-1-1 )、通式( IV'-1-2 )、通式( M )、通式( M-1 )、通式( M-1-1 )、通式( M-1-2 )、通式( IV )、通式( IV-1 )、通式( IV-1-1 )、通式( IV-1-2 )、通式( V )、通式( V-1 )、通式( V-1-1 )和通式( V-1-2 )所示的化合物或其可药用的盐,其中:  $W^1$  为 N 或  $CR^{3d}$ ;  $W^2$  为 N 或  $CR^{3e}$ ;  $W^3$  为 N 或  $CR^{3f}$ ;  $W^4$  为 N 或  $CR^{3g}$ ;  $R^{3d}$ 、 $R^{3e}$ 、 $R^{3f}$  和  $R^{3g}$  相同或不同,且各自独立地为氢原子或卤素(所述卤素优选为 F);

优选地,  $W^1$  为  $CR^{3d}$ ;  $W^2$  为  $CR^{3e}$ ;  $W^3$  为  $CR^{3f}$ ;  $W^4$  为  $CR^{3g}$ ;  $R^{3d}$ 、 $R^{3e}$ 、 $R^{3f}$  和  $R^{3g}$  相同或不同,且各自独立地为氢原子或卤素;

更优选地,  $W^1$  为  $CR^{3d}$ ;  $W^2$  为  $CR^{3e}$ ;  $W^3$  为  $CR^{3f}$ ;  $W^4$  为  $CR^{3g}$ ;  $R^{3d}$ 、 $R^{3e}$ 、 $R^{3f}$  和  $R^{3g}$  相同或不同,且各自独立地为氢原子或氟;

进一步优选地,  $W^1$  为 CF 或 CH;  $W^2$  为 CH;  $W^3$  为 CH; 且  $W^4$  为 CH;

最优选地,  $W^1$  为 CF;  $W^2$  为 CH;  $W^3$  为 CH; 且  $W^4$  为 CH。

在本公开一些实施方案中,所述的通式( II )、通式( II-1 )、通式( G )、通式( G-1 )、通式( III' )、通式( III'-1)、通式( III )、通式( III-1 )、通式( X )、通式( X-1 )、通式( IV' )、通式( IV'-1 )、通式( IV'-1-1 )、通式( IV'-1-2 )、通式( M )、通式( M-1 )、通式( M-1-1 )、通式( M-1-2 )、通式( IV )、通式( IV-1 )、通式( IV-1-1 )、通式( IV-1-2 )、通式( V )、通式( V-1 )、通式( V-1-1 )和通式( V-1-2 )所示的化合物或其可药用的盐,其中  $R^{1a}$  为  $C_{1-6}$  烷基,优选为甲基。

在本公开一些实施方案中,所述的通式( II )、通式( G )、通式( III' )、通式( III )、通式( X )、通式( IV' )、通式( M )、通式( IV )和通式( V )所示的化合物或其可药用

的盐，其中  $R^{1a}$  为氢原子或  $C_{1-6}$  烷基；优选为氢原子或甲基。

在本公开一些实施方案中，所述的通式(V)、通式(V-1)、通式(V-1-1)和通式(V-1-2)所示的化合物或其可药用的盐，其中  $J^1$  为-S-。

在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)、通式(II)、通式(II-1)、通式(G)、通式(G-1)、通式(III')、通式(III'-1)、通式(III)、通式(III-1)、通式(X)、通式(X-1)、通式(IV')、通式(IV'-1)、通式(IV'-1-1)、通式(IV'-1-2)所示的化合物或其可药用的盐，其中  $Q^2$  为碳原子， $Q^1$ 、 $Q^3$ 、 $Q^4$  和  $Q^5$  相同或不同，且各自独立地为氮原子或  $CR'$ ；或者， $Q^3$  为碳原子， $Q^1$ 、 $Q^2$ 、 $Q^4$  和  $Q^5$  相同或不同，且各自独立地为氮原子或  $CR'$ ；或者， $Q^4$  为碳原子， $Q^1$ 、 $Q^2$ 、 $Q^3$  和  $Q^5$  相同或不同，且各自独立地为氮原子或  $CR'$ ；且  $R'$  选自氢原子、卤素和  $C_{1-6}$  烷基；

优选地， $Q^2$  为碳原子， $Q^1$ 、 $Q^3$ 、 $Q^4$  和  $Q^5$  相同或不同，且各自独立地为氮原子或  $CR'$ ；或者， $Q^3$  为碳原子， $Q^1$ 、 $Q^2$ 、 $Q^4$  和  $Q^5$  相同或不同，且各自独立地为氮原子或  $CR'$ ；且  $R'$  选自氢原子、卤素和  $C_{1-6}$  烷基；

进一步优选地， $Q^3$  为碳原子， $Q^1$ 、 $Q^2$ 、 $Q^4$  和  $Q^5$  相同或不同，且各自独立地为氮原子或  $CR'$ ；或者  $Q^2$  为碳原子， $Q^1$ 、 $Q^3$ 、 $Q^4$  和  $Q^5$  相同或不同，且各自独立地为氮原子或  $CR'$ ；且  $R'$  为氢原子或卤素；

进一步优选地， $Q^3$  为碳原子， $Q^1$ 、 $Q^2$ 、 $Q^4$  和  $Q^5$  相同或不同，且各自独立地为氮原子或  $CR'$ ；且  $R'$  为氢原子或卤素；

更优选地， $Q^3$  为碳原子， $Q^1$ 、 $Q^2$ 、 $Q^4$  和  $Q^5$  各自独立地为  $CR'$ ；且  $R'$  为氢原子或卤素；

更优选地， $Q^3$  为碳原子， $Q^1$ 、 $Q^2$ 、 $Q^4$  和  $Q^5$  各自独立地为  $CR'$ ；且  $R'$  为氢原子或氟。

更优选地， $Q^3$  为碳原子， $Q^1$ 、 $Q^4$  和  $Q^5$  为  $CH$ ， $Q^2$  为氢原子或  $F$ ；

最优选地， $Q^3$  为碳原子， $Q^1$ 、 $Q^2$ 、 $Q^4$  和  $Q^5$  均为  $CH$ 。

在本公开一些实施方案中，所述的通式(M)、通式(M-1)、通式(M-1-1)和通式(M-1-2)所示的化合物或其可药用的盐，其中  $Q^1$ 、 $Q^2$ 、 $Q^4$  和  $Q^5$  各自独立地为氮原子或  $CR'$ ；且  $R'$  为氢原子或卤素；

优选地， $Q^1$ 、 $Q^2$ 、 $Q^4$  和  $Q^5$  各自独立地为  $CR'$ ；且  $R'$  为氢原子或卤素；

更优选地， $Q^1$ 、 $Q^2$ 、 $Q^4$  和  $Q^5$  各自独立地为  $CR'$ ；且  $R'$  为氢原子或氟；

最优选地， $Q^1$ 、 $Q^2$ 、 $Q^4$  和  $Q^5$  均为  $CH$ 。

在本公开一些实施方案中，所述的通式(IV)、通式(IV-1)、通式(IV-1-1)、通式(IV-1-2)、通式(V)、通式(V-1)、通式(V-1-1)和通式(V-1-2)所示的化合物或其可药用的盐，其中： $Q^1$ 、 $Q^3$ 、 $Q^4$  和  $Q^5$  各自独立地为氮原子或  $CR'$ ；且  $R'$  选自氢原子、卤素和  $C_{1-6}$  烷基；

优选地， $Q^1$ 、 $Q^3$ 、 $Q^4$  和  $Q^5$  各自独立地为  $CR'$ ；且  $R'$  为氢原子或卤素；

更优选地， $Q^1$ 、 $Q^3$ 、 $Q^4$  和  $Q^5$  各自独立地为  $CR'$ ；且  $R'$  为氢原子或氟；

最优选地， $Q^1$ 、 $Q^3$ 、 $Q^4$ 和 $Q^5$ 均为CH。

在本公开一些实施方案中，所述的通式(IV)、通式(IV-1)、通式(IV-1-1)、通式(IV-1-2)、通式(V)、通式(V-1)、通式(V-1-1)和通式(V-1-2)所示的化合物或其可药用的盐，其中 $Q^1$ 、 $Q^3$ 和 $Q^5$ 为 $CR^0$ ； $Q^4$ 为N或 $CR^{01}$ ； $R^0$ 和 $R^{01}$ 为相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷氧基、 $C_{1-6}$ 羟烷基、氰基、羟基和氨基；

优选地， $Q^1$ 、 $Q^3$ 和 $Q^5$ 为 $CR^0$ ； $Q^4$ 为N或 $CR^{01}$ ； $R^0$ 为氢原子；且 $R^{01}$ 为氢原子或卤素（所述卤素优选为F）；

更优选地， $Q^1$ 、 $Q^3$ 和 $Q^5$ 为 $CR^0$ ； $Q^4$ 为 $CR^{01}$ ； $R^0$ 为氢原子；且 $R^{01}$ 为氢原子或卤素（所述卤素优选为F）。

在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)、通式(II)、通式(II-1)、通式(G)、通式(G-1)、通式(III')、通式(III'-1)、通式(III)、通式(III-1)、通式(X)、通式(X-1)、通式(IV')、通式(IV'-1)、通式(IV'-1-1)、通式(IV'-1-2)、通式(M)、通式(M-1)、通式(M-1-1)和通式(M-1-2)、通式(IV)、通式(IV-1)、通式(IV-1-1)、通式(IV-1-2)、通式(V)、通式(V-1)、通式(V-1-1)和通式(V-1-2)所示的化合物或其可药用的盐，其中 $m_3$ 为0或1；优选地， $m_3$ 为1。

在本公开一些实施方案中，所述的通式(X)、通式(X-1)、通式(IV')、通式(IV'-1)、通式(IV'-1-1)、通式(IV'-1-2)、通式(M)、通式(M-1)、通式(M-1-1)和通式(M-1-2)、通式(IV)、通式(IV-1)、通式(IV-1-1)和通式(IV-1-2)所示的化合物或其可药用的盐，其中 $Z^4$ 为CH， $Z^5$ 为N，且 $Z^6$ 为N或CH。

在本公开一些实施方案中，所述的通式(V)、通式(V-1)、通式(V-1-1)和通式(V-1-2)所示的化合物或其可药用的盐，其中 $Z^6$ 为N原子。

在本公开一些实施方案中，所述的通式(V)、通式(V-1)、通式(V-1-1)和通式(V-1-2)所示的化合物或其可药用的盐，其中 $Z^3$ 为CH。

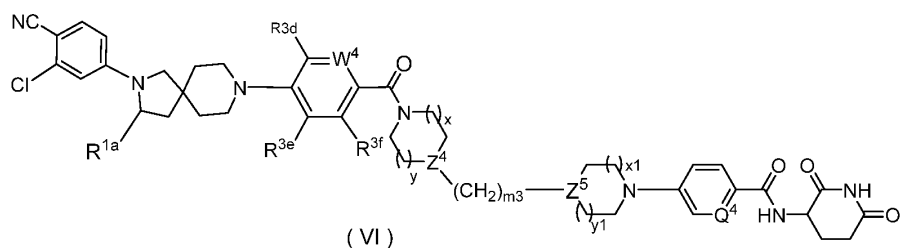
在本公开一些实施方案中，所述的通式(V)、通式(V-1)、通式(V-1-1)和通式(V-1-2)所示的化合物或其可药用的盐，其中 $Z^3$ 为CH，且 $Z^6$ 为N。

在本公开一些实施方案中，所述的通式(III')、通式(III'-1)、通式(III)、通式(III-1)、通式(IV')、通式(IV'-1)、通式(IV'-1-1)、通式(IV'-1-2)、通式(M)、通式(M-1)、通式(M-1-1)、通式(M-1-2)、通式(IV)、通式(IV-1)、通式(IV-1-1)、通式(IV-1-2)、通式(V)、通式(V-1)、通式(V-1-1)和通式(V-1-2)所示的化合物或其可药用的盐，其中x、x1、y、y1各自独立地为0或1；优选地，x、x1、y和y1为1。

在本公开一些实施方案中，所述的通式(X)和通式(X-1)所示的化合物或其可药用的盐，其中x1和y1各自独立地为0或1；优选地，x1和y1为1。

在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)、通式(II)、通式(G)、通式(III')、通式(III)和通式(IV)所示的化合物或其可药用的盐，其为通式(VI)所示的化合物

或其可药用的盐:



其中:

$R^{1a}$  为  $C_{1-6}$  烷基;

$Q^4$  为氮原子或  $CR^{01}$ ;  $R^{01}$  为氢原子或卤素;

$W^4$  为 N 或  $CR^{3g}$ ;

$R^{3d}$ 、 $R^{3e}$ 、 $R^{3f}$  和  $R^{3g}$  相同或不同, 且各自独立地选自氢原子、卤素、 $C_{1-6}$  烷基和  $C_{1-6}$  卤代烷基;

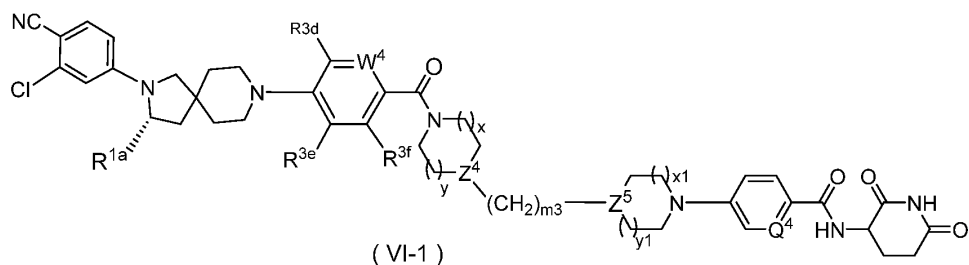
$Z^4$  为 N 或 CH;

$Z^5$  为 N 或 CH;

$m_3$  为 0 或 1;

$x$ 、 $x_1$ 、 $y$ 、 $y_1$  各自独立地为 0 或 1。

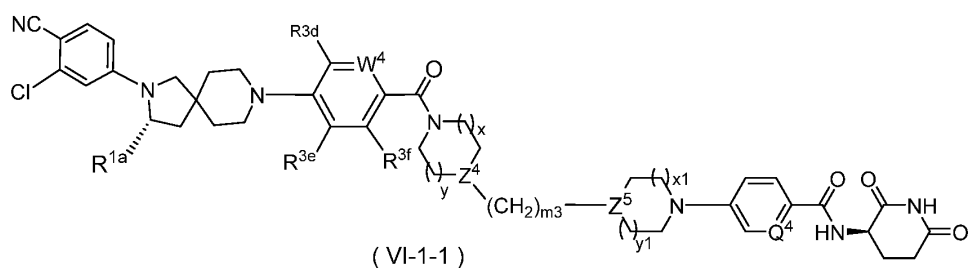
在本公开一些实施方案中, 所述的通式(I)、通式(II)、通式(G)、通式(III')、通式(III)、通式(IV)和通式(VI)所示的化合物或其可药用的盐, 其为通式(VI-1)所示的化合物或其可药用的盐:



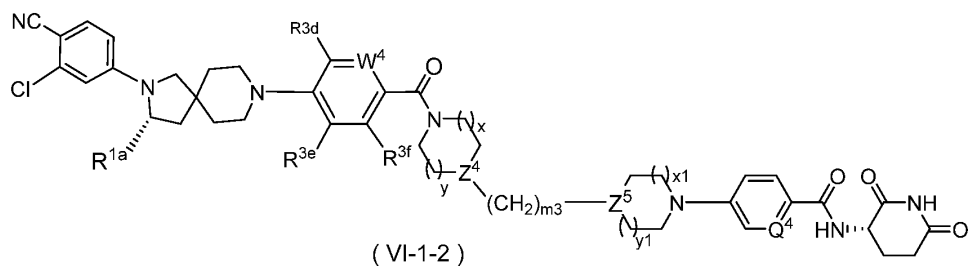
其中:

$R^{1a}$ 、 $Q^4$ 、 $R^{3d}$ 、 $R^{3e}$ 、 $R^{3f}$ 、 $W^4$ 、 $Z^4$ 、 $Z^5$ 、 $m_3$ 、 $x$ 、 $x_1$ 、 $y$  和  $y_1$  如通式(VI)中所定义。

在本公开一些实施方案中, 所述的通式(I)、通式(II)、通式(II-1)、通式(G)、通式(G-1)、通式(III')、通式(III'-1)、通式(III)、通式(III-1)、通式(IV)、通式(IV-1)、通式(VI)和通式(VI-1)所示的化合物或其可药用的盐, 其为通式(VI-1-1)和通式(VI-1-2)所示的化合物或其可药用的盐:



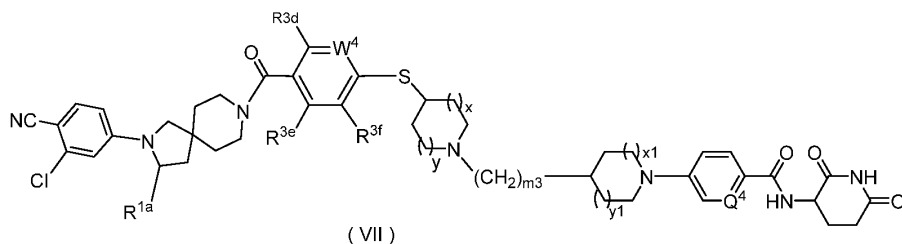
或



其中:

$R^{1a}$ 、 $Q^4$ 、 $R^{3d}$ 、 $R^{3e}$ 、 $R^{3f}$ 、 $W^4$ 、 $Z^4$ 、 $Z^5$ 、 $m3$ 、 $x$ 、 $x1$ 、 $y$  和  $y1$  如通式(VI-1)中所定义。

在本公开一些实施方案中,所述的通式(I)、通式(II)、通式(G)、通式(III')、通式(III)和通式(V)所示的化合物或其可药用的盐,其为通式(VII)所示的化合物或其可药用的盐:



其中:

$R^{1a}$  为  $C_{1-6}$  烷基;

$Q^4$  为氮原子或  $CR^{01}$ ;  $R^{01}$  为氢原子或卤素;

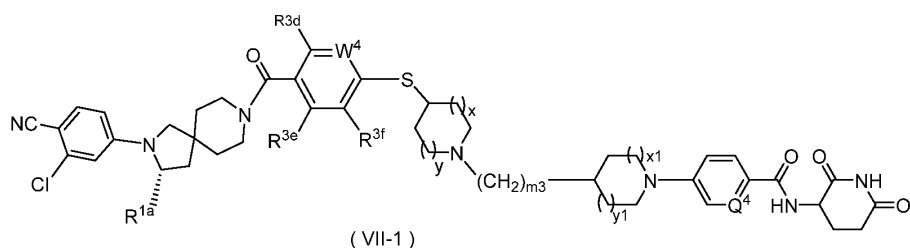
$W^4$  为 N 或  $CR^{3g}$ ;

$R^{3d}$ 、 $R^{3e}$ 、 $R^{3f}$  和  $R^{3g}$  相同或不同,且各自独立地选自氢原子、卤素、 $C_{1-6}$  烷基和  $C_{1-6}$  卤代烷基;

$m3$  为 0 或 1;

$x$ 、 $x1$ 、 $y$ 、 $y1$  各自独立地为 0 或 1。

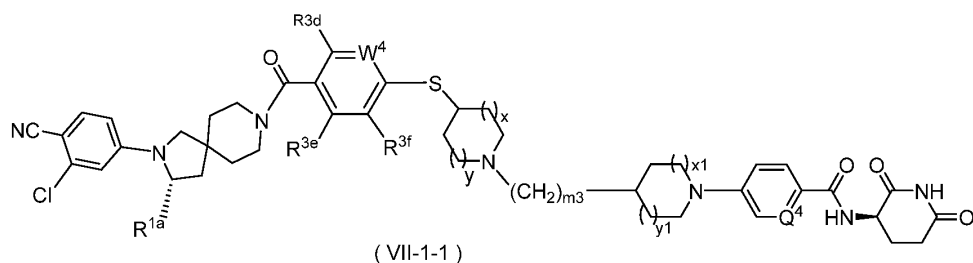
在本公开一些实施方案中,所述的通式(I)、通式(II)、通式(G)、通式(III')、通式(III)、通式(V)和通式(VII)所示的化合物或其可药用的盐,其为通式(VII-1)所示的化合物或其可药用的盐:



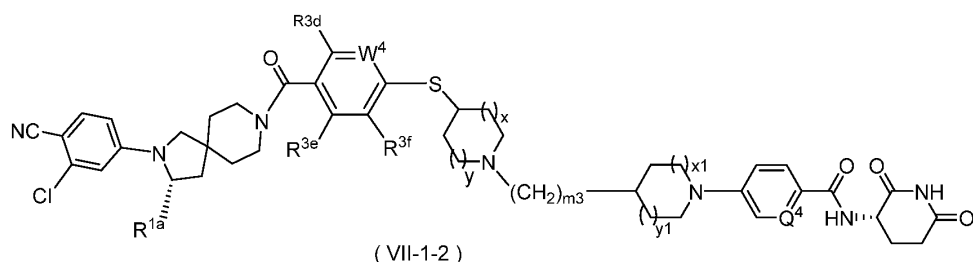
其中:

$R^{1a}$ 、 $Q^4$ 、 $R^{3d}$ 、 $R^{3e}$ 、 $R^{3f}$ 、 $W^4$ 、 $m_3$ 、 $x$ 、 $x_1$ 、 $y$  和  $y_1$  如通式(VII)中所定义。

在本公开一些实施方案中,所述的通式(I)、通式(II)、通式(II-1)、通式(G)、通式(G-1)、通式(III')、通式(III'-1)、通式(III)、通式(III-1)、通式(V)、通式(V-1)、通式(VII)和通式(VII-1)所示的化合物或其可药用的盐,其为通式(VII-1-1)和通式(VII-1-2)所示的化合物或其可药用的盐:



或



其中:

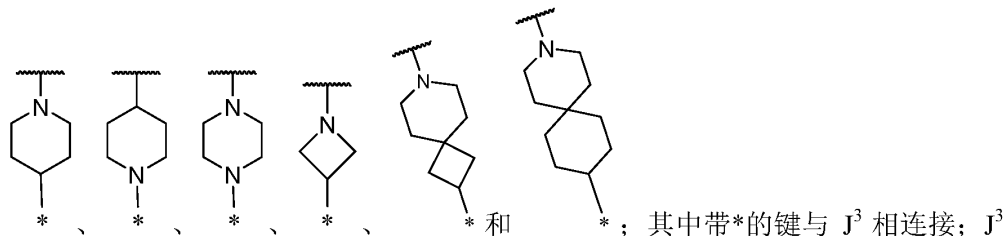
$R^{1a}$ 、 $Q^4$ 、 $R^{3d}$ 、 $R^{3e}$ 、 $R^{3f}$ 、 $W^4$ 、 $m_3$ 、 $x$ 、 $x_1$ 、 $y$  和  $y_1$  如通式(VII-1)中所定义。

在本公开一些实施方案中,所述的通式(I)、通式(II)和通式(II-1)所示的化合物或其可药用的盐,其中  $X^4$  为  $-J^1-J^2-J^3-J^4-J^5-$ ; 其中  $J^1$  与  $X^3$  相连接;  $J^1$  选自键、O、S、 $-CH_2-$  和  $-C(O)-$ ;  $J^2$  为 3 至 12 元杂环基,所述的 3 至 12 元杂环基任选被选自卤素、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  卤代烷基、 $C_{1-6}$  卤代烷氧基、氰基、氨基、羟基和  $=O$  中的一个或多个取代基所取代;  $J^3$  为  $-(CH_2)_{m_3}-$ ,  $m_3$  为 0 或 1;  $J^4$  为 3 至 8 元杂环基,所述的 3 至 8 元杂环基任选被选自卤素、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  卤代烷基、 $C_{1-6}$  卤代烷氧基、氰基、氨基、羟基和  $=O$  中的一个或多个取代基所取代;  $J^5$  选自键、3 至 8 元杂环基和 3 至 8 元环烷基。

在本公开一些实施方案中,所述的通式(I)、通式(II)和通式(II-1)所示的化合物或其可药用的盐,其中  $X^4$  为  $-J^1-J^2-J^3-J^4-J^5-$ ; 其中  $J^1$  与  $X^3$  相连接;  $J^1$  为  $-S-$  或

-C(O)-;  $J^2$  为 4 至 6 元单环杂环基或 9 至 11 元螺杂环基;  $J^3$  为键或-CH<sub>2</sub>-;  $J^4$  为键或 4 至 6 元杂环基, 所述 4 至 6 元杂环基任选被一个或多个=O 所取代;  $J^5$  选自键、5 或 6 元杂环基和-C(O)NH-\*; \*端与 A 相连;

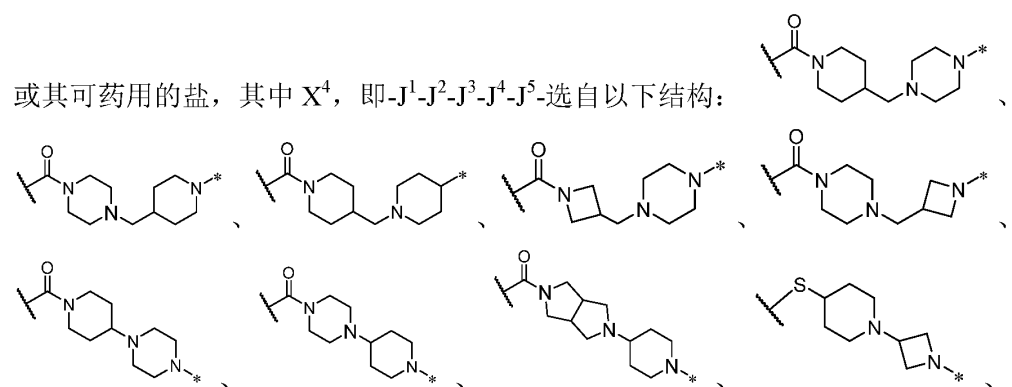
优选地,  $X^4$  为-J<sup>1</sup>-J<sup>2</sup>-J<sup>3</sup>-J<sup>4</sup>-J<sup>5</sup>-; 其中 J<sup>1</sup> 与 X<sup>3</sup> 相连接; J<sup>1</sup> 为-S-或-C(O)-; J<sup>2</sup> 选自

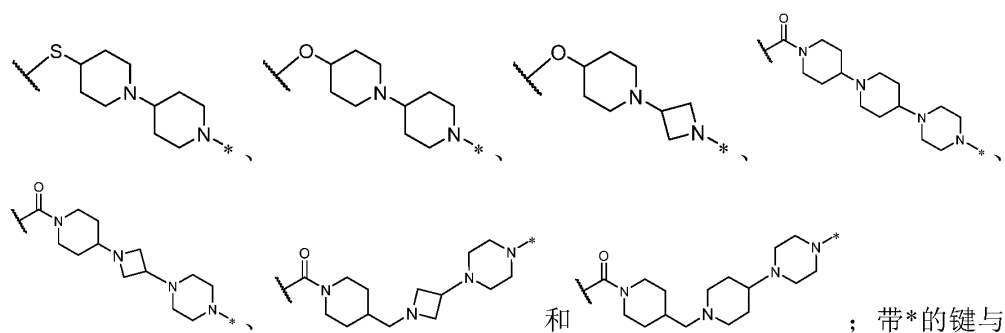


为键或-CH<sub>2</sub>-;  $J^4$  选自键、; 带\*的键与  $J^5$  相连接;  $J^5$  选自键、哌嗪基和-C(O)NH-\*; \*端与 A 相连;

更优选地,  $X^4$  为-J<sup>1</sup>-J<sup>2</sup>-J<sup>3</sup>-J<sup>4</sup>-J<sup>5</sup>-; 其中 J<sup>1</sup> 与 X<sup>3</sup> 相连接; J<sup>1</sup> 为-C(O)-;  $J^2$  为 或 ; 其中带\*的键与  $J^3$  相连接;  $J^3$  为-CH<sub>2</sub>-;  $J^4$  为 ; 带\*的键与  $J^5$  相连接;  $J^5$  为键。

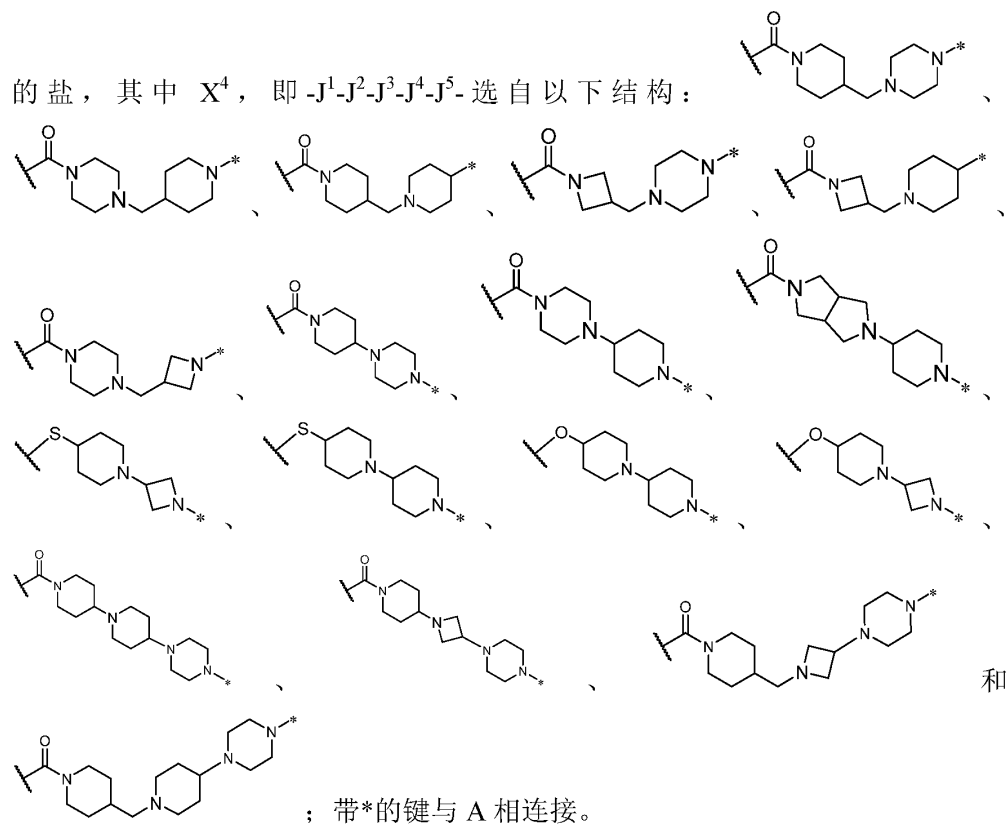
在本公开一些实施方案中, 所述的通式(I)、通式(II)和通式(II-1)所示的化合物



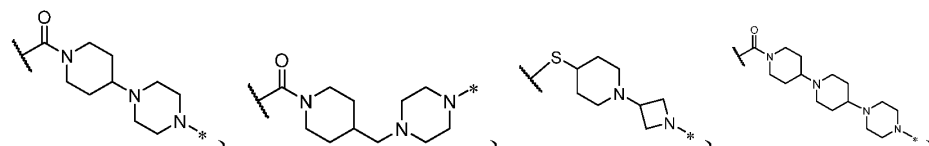


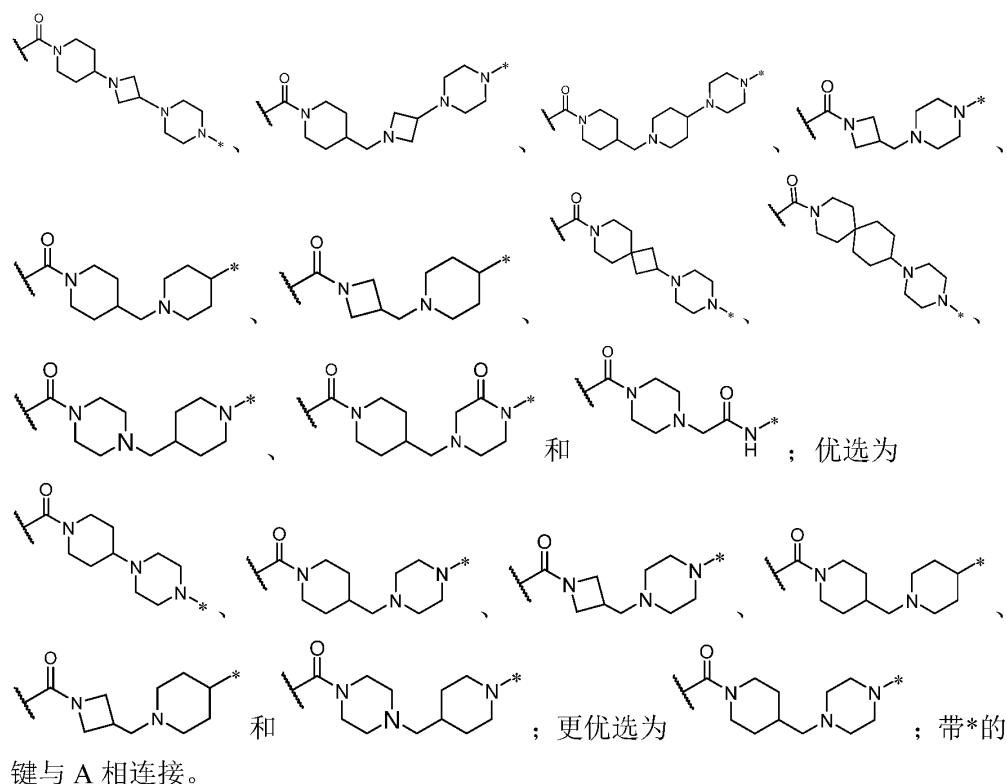
A 相连接。

在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)、通式(II)和通式(II-1)物或其可药用



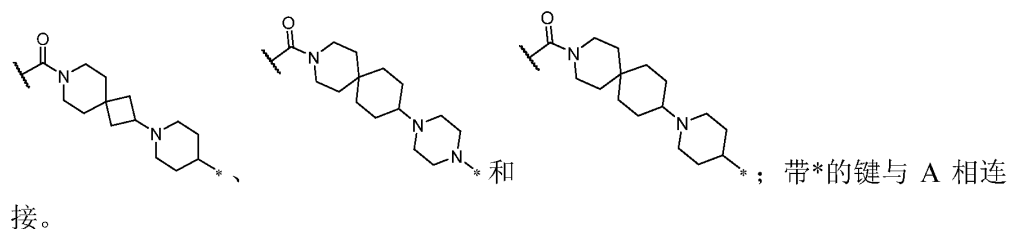
在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)、通式(II)和通式(II-1)物或其可药用的盐，其中  $X^4$ ，即  $-J^1-J^2-J^3-J^4-J^5-$  选自以下结构：



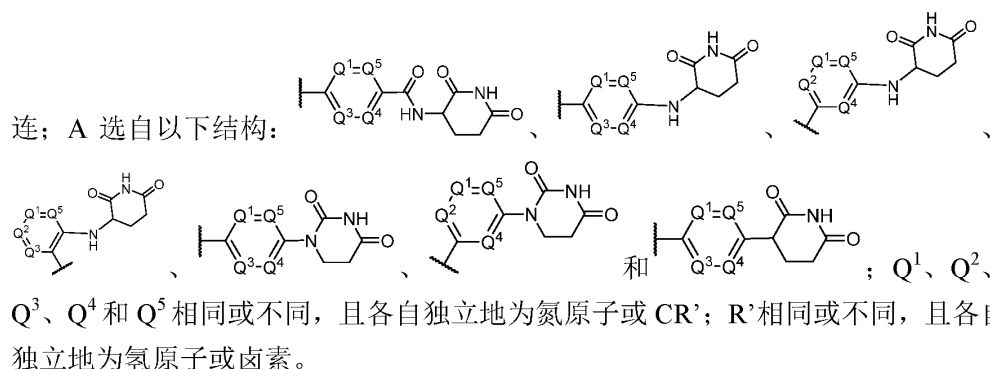


在本公开一些实施方案中，所述的通式(I)、通式(II)和通式(II-1)所示的化

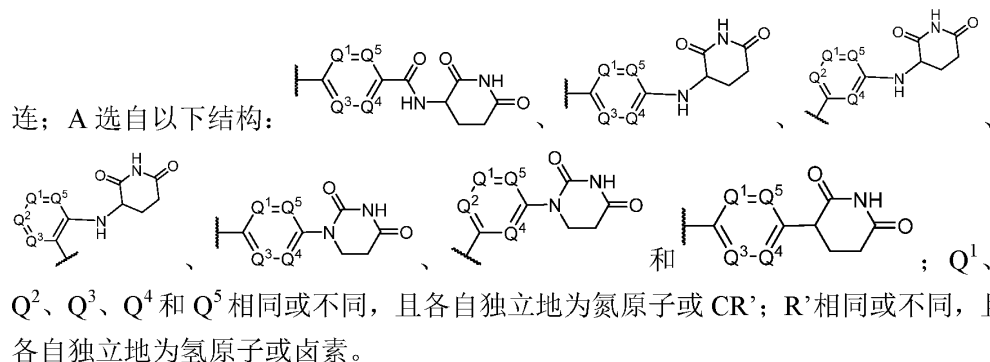
合物或其可药用的盐，其中  $X^4$ ，即  $J^1$ - $J^2$ - $J^3$ - $J^4$ - $J^5$ -选自以下结构：



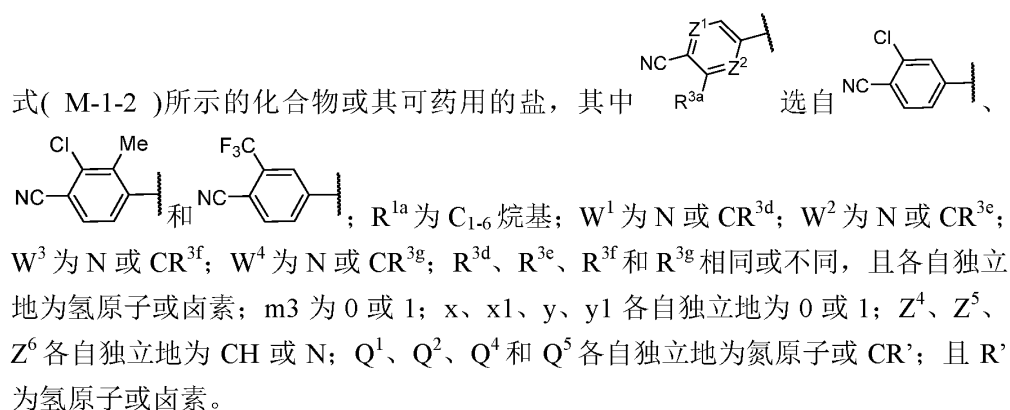
在本公开一些实施方案中，所述的通式(G)所示的化合物或其可药用的盐，其中  $Z^1$  为  $CR^{3b}$ ； $Z^2$  为  $CR^{3c}$ ； $R^{3a}$  为卤素或  $C_{1-6}$  卤代烷基； $R^{3b}$  为氢原子； $R^{3c}$  为氢原子或  $C_{1-6}$  烷基； $R^{1a}$  为氢原子或  $C_{1-6}$  烷基； $X^2$  为键或  $-C(O)-$ ； $W^1$  为 N 或  $CR^{3d}$ ； $W^2$  为 N 或  $CR^{3e}$ ； $W^3$  为 N 或  $CR^{3f}$ ； $W^4$  为 N 或  $CR^{3g}$ ； $R^{3d}$ 、 $R^{3e}$ 、 $R^{3f}$  和  $R^{3g}$  相同或不同，且各自独立地为氢原子或卤素； $J^1$  为  $-S-$  或  $-C(O)-$ ；环 B 为 4 至 6 元单环杂环基或 9 至 11 元螺杂环基； $m_3$  为 0 或 1；环 C 为 4 至 6 元杂环基，所述 4 至 6 元杂环基任选被一个或多个  $=O$  所取代； $J^5$  选自键、5 或 6 元杂环基和  $-C(O)NH-*$ ；\*端与 A 相



在本公开一些实施方案中,所述的通式(G-1)所示的化合物或其可药用的盐,其中Z<sup>1</sup>为CR<sup>3b</sup>; Z<sup>2</sup>为CR<sup>3c</sup>; R<sup>3a</sup>为卤素或C<sub>1-6</sub>卤代烷基; R<sup>3b</sup>为氢原子; R<sup>3c</sup>为氢原子或C<sub>1-6</sub>烷基; R<sup>1a</sup>为C<sub>1-6</sub>烷基; X<sup>2</sup>为键或-C(O)-; W<sup>1</sup>为N或CR<sup>3d</sup>; W<sup>2</sup>为N或CR<sup>3e</sup>; W<sup>3</sup>为N或CR<sup>3f</sup>; W<sup>4</sup>为N或CR<sup>3g</sup>; R<sup>3d</sup>、R<sup>3e</sup>、R<sup>3f</sup>和R<sup>3g</sup>相同或不同,且各自独立地为氢原子或卤素; J<sup>1</sup>为-S-或-C(O)-; 环B为4至6元单环杂环基或9至11元螺杂环基; m<sub>3</sub>为0或1; 环C为4至6元杂环基,所述4至6元杂环基任选被一个或多个=O所取代; J<sup>5</sup>选自键、5或6元杂环基和-C(O)NH-\*; \*端与A相连;



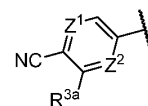
在本公开一些实施方案中,所述的通式(M)、通式(M-1)、通式(M-1-1)和通式(M-1-2)所示的化合物或其可药用的盐,其中



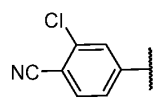
在本公开一些实施方案中,所述的通式(IV')、通式(IV'-1)、通式(IV'-1-1)和通式(IV'-1-2)所示的化合物或其可药用的盐,其中: Z<sup>1</sup>为CR<sup>3b</sup>; Z<sup>2</sup>为CR<sup>3c</sup>;

$R^{3b}$  和  $R^{3c}$  均为氢原子;  $R^{3a}$  为卤素;  $R^{1a}$  为  $C_{1-6}$  烷基;  $W^1$  为 N 或  $CR^{3d}$ ;  $W^2$  为 N 或  $CR^{3e}$ ;  $W^3$  为 N 或  $CR^{3f}$ ;  $W^4$  为 N 或  $CR^{3g}$ ;  $R^{3d}$ 、 $R^{3e}$ 、 $R^{3f}$  和  $R^{3g}$  相同或不同, 且各自独立地选自氢原子、卤素、 $C_{1-6}$  烷基和  $C_{1-6}$  卤代烷基;  $Z^4$  为 CH;  $Z^5$  为 N;  $Z^6$  为 N 或 CH;  $x$ 、 $x1$ 、 $y$ 、 $y1$  各自独立地为 0 或 1;  $m3$  为 0 或 1;  $Q^2$  为碳原子,  $Q^1$ 、 $Q^3$ 、 $Q^4$  和  $Q^5$  相同或不同, 且各自独立地为氮原子或  $CR'$ ; 或者,  $Q^3$  为碳原子,  $Q^1$ 、 $Q^2$ 、 $Q^4$  和  $Q^5$  相同或不同, 且各自独立地为氮原子或  $CR'$ ; 且  $R'$  选自氢原子、卤素和  $C_{1-6}$  烷基。

在本公开一些实施方案中, 所述的通式(IV')、通式(IV'-1)、通式(IV'-1-1)

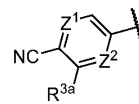


和通式(IV'-1-2)所示的化合物或其可药用的盐, 其中:

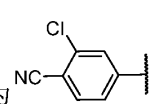


;  $R^{1a}$  为甲基;  $W^1$  为  $CR^{3d}$ ,  $W^2$  为  $CR^{3e}$ ,  $W^3$  为  $CR^{3f}$ ,  $W^4$  为  $CR^{3g}$ ; 或者,  $W^1$  为  $CR^{3d}$ ,  $W^2$  为  $CR^{3e}$ ,  $W^3$  为  $CR^{3f}$ ,  $W^4$  为 N; 或者,  $W^1$  为 N,  $W^2$  为  $CR^{3e}$ ,  $W^3$  为  $CR^{3f}$ ,  $W^4$  为 N; 或者,  $W^1$  为  $CR^{3d}$ ,  $W^2$  为 N,  $W^3$  为  $CR^{3f}$ ,  $W^4$  为 N; 或者,  $W^1$  为  $CR^{3d}$ ,  $W^2$  为 N,  $W^3$  为  $CR^{3f}$ ,  $W^4$  为  $CR^{3g}$ ;  $R^{3d}$ 、 $R^{3e}$ 、 $R^{3f}$  和  $R^{3g}$  相同或不同, 且各自独立地为氢原子或卤素;  $Z^4$  为 CH;  $Z^5$  为 N;  $Z^6$  为 N 或 CH;  $x$ 、 $x1$ 、 $y$ 、 $y1$  各自独立地为 0 或 1;  $m3$  为 0 或 1;  $Q^3$  为碳原子,  $Q^1$ 、 $Q^2$ 、 $Q^4$  和  $Q^5$  相同或不同, 且各自独立地为氮原子或  $CR'$ ; 且  $R'$  为氢原子或卤素。

在本公开一些实施方案中, 所述的通式(IV')、通式(IV'-1)、通式(IV'-1-1)

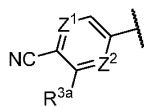


和通式(IV'-1-2)所示的化合物或其可药用的盐, 其中:

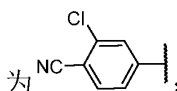


$R^{1a}$  为甲基;  $W^1$  为 CF 或 CH,  $W^2$  为 CH,  $W^3$  为 CH,  $W^4$  为 CH;  $Z^4$  为 CH;  $Z^5$  为 N;  $Z^6$  为 N 或 CH;  $x$ 、 $x1$ 、 $y$ 、 $y1$  各自独立地为 0 或 1;  $m3$  为 0 或 1;  $Q^3$  为碳原子,  $Q^1$ 、 $Q^2$ 、 $Q^4$  和  $Q^5$  各自独立地为  $CR'$ , 且  $R'$  为氢原子或卤素。

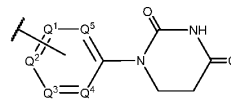
在本公开一些实施方案中, 所述的通式(X)和通式(X-1)所示的化合物或其可



药用的盐, 其中:



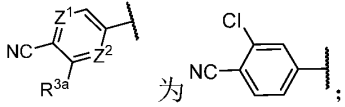
;  $R^{1a}$  为甲基;  $W^1$  为 N 或  $CR^{3d}$ ;  $W^2$  为 N 或  $CR^{3e}$ ;  $W^3$  为 N 或  $CR^{3f}$ ;  $W^4$  为 N 或  $CR^{3g}$ ;  $R^{3d}$ 、 $R^{3e}$ 、 $R^{3f}$  和  $R^{3g}$  相同或不同, 且各自独立地选自氢原子或卤素;  $Z^4$  为 CH;  $Z^5$  为 N;  $Z^6$  为 N 或 CH;  $h$ 、 $i$ 、 $u$ 、 $v$ 、



$x1$  和  $y1$  各自独立地为 0 或 1;  $m3$  为 0 或 1;  $A$  为 ;  $Q^2$  为碳原子,  $Q^1$ 、 $Q^3$ 、 $Q^4$  和  $Q^5$  相同或不同, 且各自独立地为氮原子或  $CR'$ ,  $R'$  为氢原子或卤素。

在本公开一些实施方案中, 所述的通式(IV)、通式(IV-1)、通式(IV-1-1)和

通式(IV-1-2)所示的化合物或其可药用的盐, 其中:

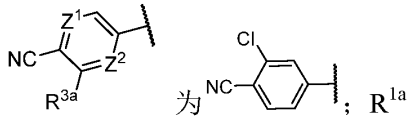


为

$R^{1a}$  为甲基;  $W^1$  为  $CR^{3d}$ ,  $W^2$  为  $CR^{3e}$ ,  $W^3$  为  $CR^{3f}$ ,  $W^4$  为  $CR^{3g}$ ; 或者,  $W^1$  为  $CR^{3d}$ ,  $W^2$  为  $CR^{3e}$ ,  $W^3$  为  $CR^{3f}$ ,  $W^4$  为 N; 或者,  $W^1$  为 N,  $W^2$  为  $CR^{3e}$ ,  $W^3$  为  $CR^{3f}$ ,  $W^4$  为 N; 或者,  $W^1$  为  $CR^{3d}$ ,  $W^2$  为 N,  $W^3$  为  $CR^{3f}$ ,  $W^4$  为 N; 或者,  $W^1$  为  $CR^{3d}$ ,  $W^2$  为 N,  $W^3$  为  $CR^{3f}$ ,  $W^4$  为  $CR^{3g}$ ;  $R^{3d}$ 、 $R^{3e}$ 、 $R^{3f}$  和  $R^{3g}$  相同或不同, 且各自独立地为氢原子或卤素;  $Z^4$  为 CH;  $Z^5$  为 N;  $Z^6$  为 N 或 CH;  $x$ 、 $x1$ 、 $y$ 、 $y1$  各自独立地为 0 或 1;  $m3$  为 0 或 1;  $Q^1$ 、 $Q^3$ 、 $Q^4$  和  $Q^5$  各自独立地为  $CR'$ ; 且  $R'$  为氢原子或卤素。

在本公开一些实施方案中, 所述的通式(V)、通式(V-1)、通式(V-1-1)和通式

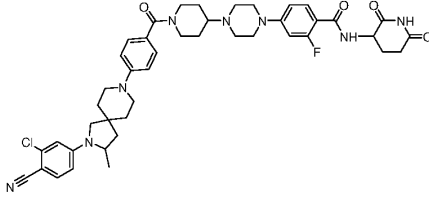
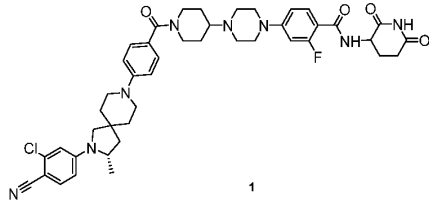
(V-1-2)所示的化合物或其可药用的盐, 其中:

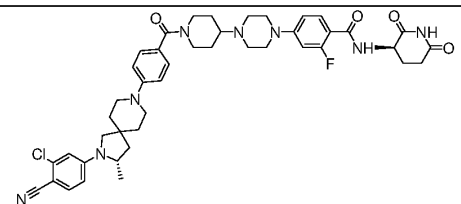
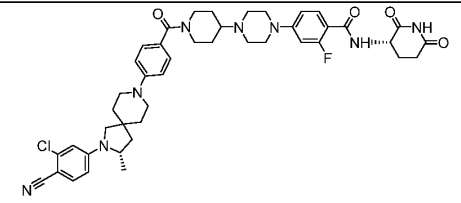
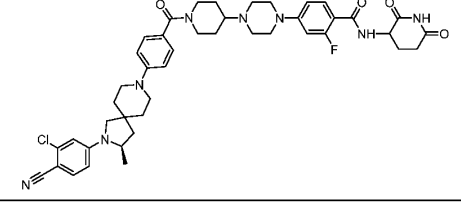
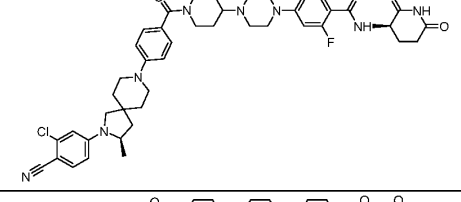
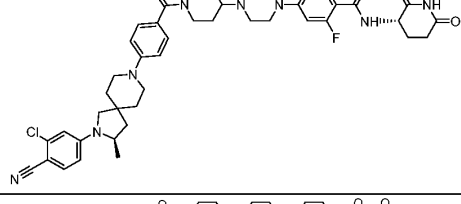
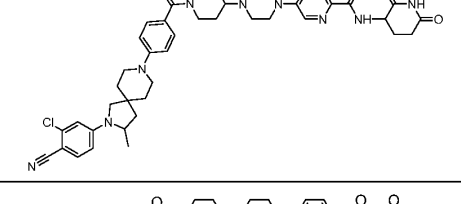
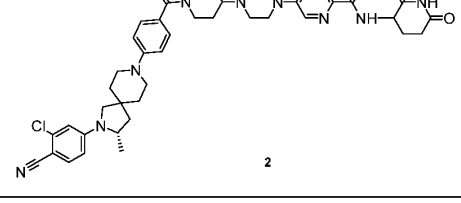


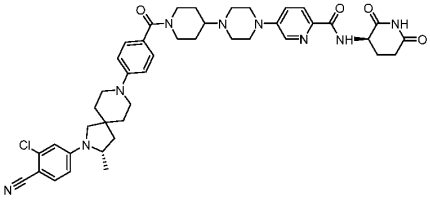
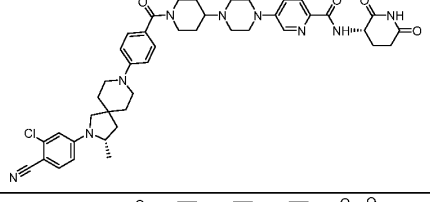
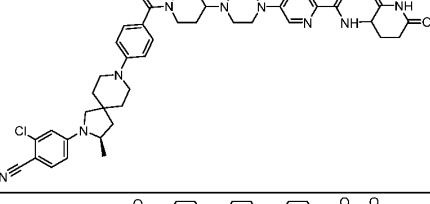
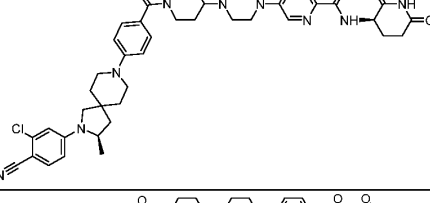
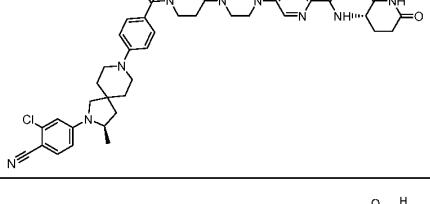
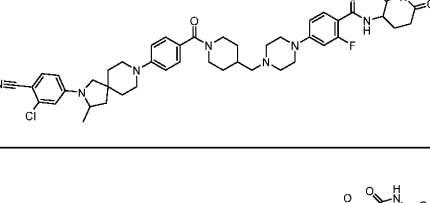
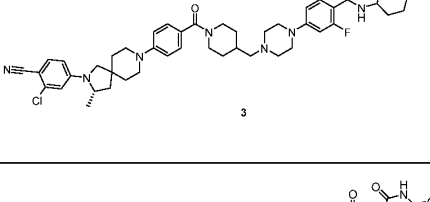
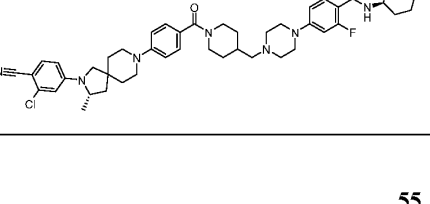
为

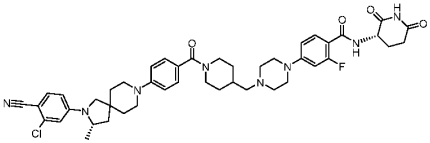
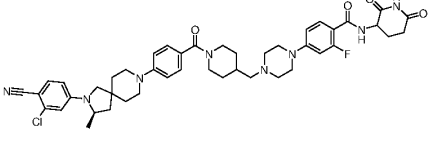
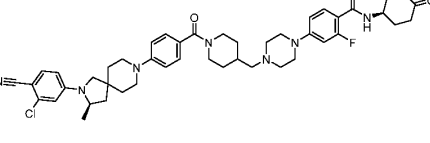
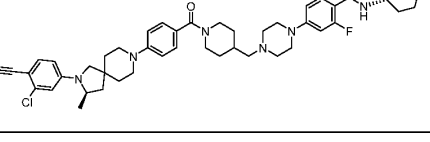
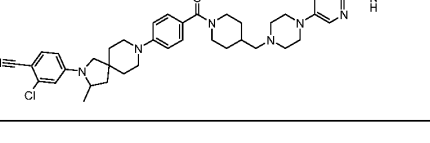
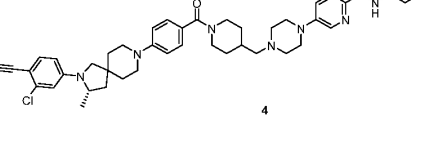
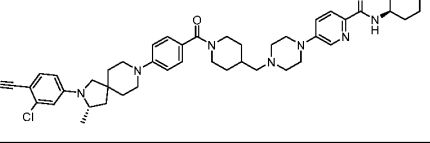
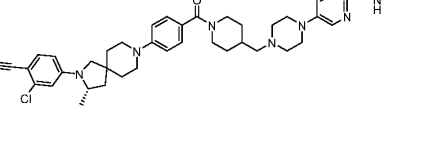
$R^{1a}$  为甲基;  $W^1$  为  $CR^{3d}$ ,  $W^2$  为  $CR^{3e}$ ,  $W^3$  为  $CR^{3f}$ ,  $W^4$  为  $CR^{3g}$ ; 或者,  $W^1$  为  $CR^{3d}$ ,  $W^2$  为  $CR^{3e}$ ,  $W^3$  为  $CR^{3f}$ ,  $W^4$  为 N; 或者,  $W^1$  为 N,  $W^2$  为  $CR^{3e}$ ,  $W^3$  为  $CR^{3f}$ ,  $W^4$  为 N; 或者,  $W^1$  为  $CR^{3d}$ ,  $W^2$  为 N,  $W^3$  为  $CR^{3f}$ ,  $W^4$  为 N; 或者,  $W^1$  为  $CR^{3d}$ ,  $W^2$  为 N,  $W^3$  为  $CR^{3f}$ ,  $W^4$  为  $CR^{3g}$ ;  $R^{3d}$ 、 $R^{3e}$ 、 $R^{3f}$  和  $R^{3g}$  相同或不同, 且各自独立地为氢原子或卤素;  $J^1$  为 -S-;  $Z^3$  为 CH;  $Z^6$  为 N;  $x$ 、 $x1$ 、 $y$ 、 $y1$  各自独立地为 0 或 1;  $m3$  为 0 或 1;  $Q^1$ 、 $Q^3$ 、 $Q^4$  和  $Q^5$  各自独立地为  $CR'$ ; 且  $R'$  为氢原子或卤素。

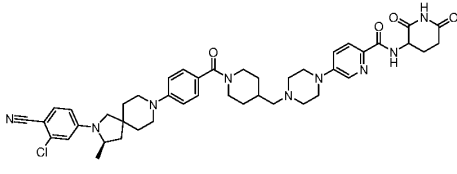
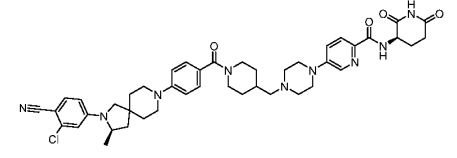
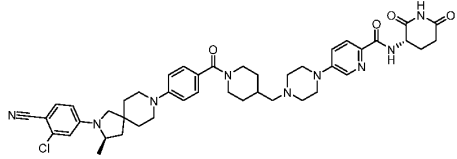
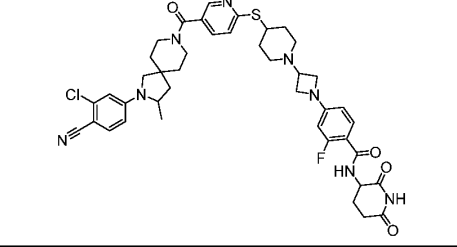
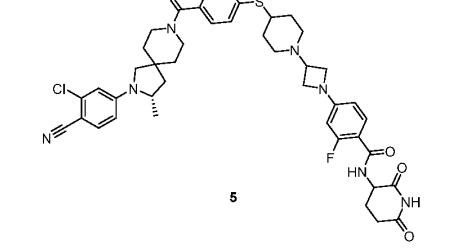
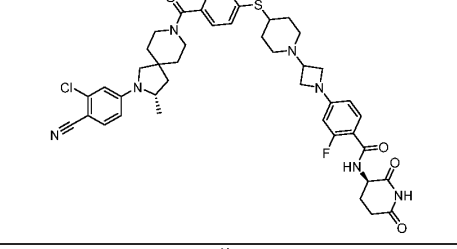
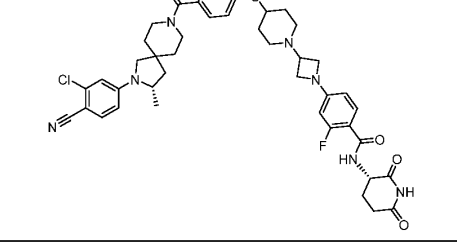
表 A 本公开的典型化合物包括但不限于:

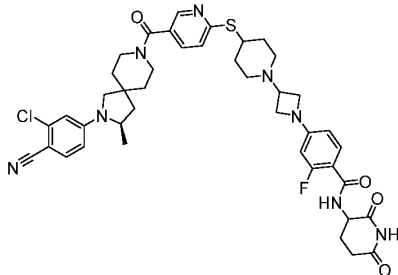
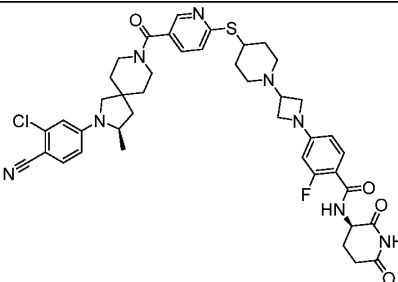
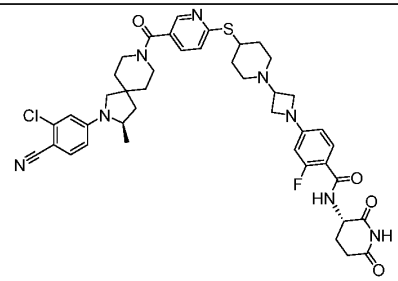
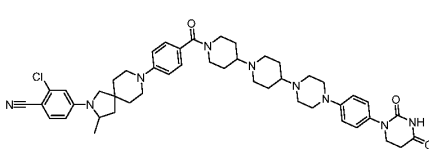
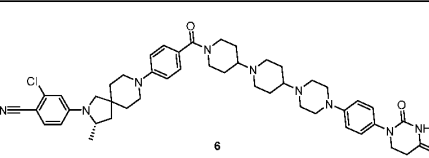
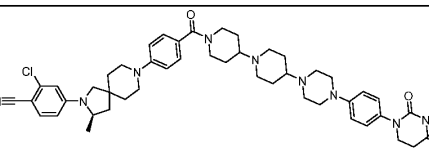
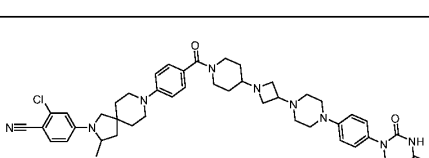
| 编号       | 化合物结构                                                                               | 命名                                                                                                                        |
|----------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|          |  | 4-(4-(1-(4-(2-(3-氯-4-氰基苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-基)苯甲酰基)哌啶-4-基)哌嗪-1-基)-N-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-氟苯甲酰胺                          |
| <b>1</b> |  | 4-(4-(1-(4-((S)-2-(3-氯-4-氰基苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-基)苯甲酰基)哌啶-4-基)哌嗪-1-基)-N-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-氟苯甲酰胺 <b>1</b> (非对映异构体混合物) |

|   |                                                                                          |                                                                                                                                          |
|---|------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|   |         | 4-(4-(1-(4-(( <i>S</i> )-2-(3-氯-4-氰基苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-基)苯甲酰基)哌啶-4-基)哌嗪-1-基)- <i>N</i> -(( <i>R</i> )-2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-氟苯甲酰胺      |
|   |         | 4-(4-(1-(4-(( <i>S</i> )-2-(3-氯-4-氰基苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-基)苯甲酰基)哌啶-4-基)哌嗪-1-基)- <i>N</i> -(( <i>R</i> )-2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-氟苯甲酰胺      |
|   |         | 4-(4-(1-(4-(( <i>R</i> )-2-(3-氯-4-氰基苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-基)苯甲酰基)哌啶-4-基)哌嗪-1-基)- <i>N</i> -(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-氟苯甲酰胺                   |
|   |        | 4-(4-(1-(4-(( <i>R</i> )-2-(3-氯-4-氰基苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-基)苯甲酰基)哌啶-4-基)哌嗪-1-基)- <i>N</i> -(( <i>R</i> )-2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-氟苯甲酰胺      |
|   |       | 4-(4-(1-(4-(( <i>R</i> )-2-(3-氯-4-氰基苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-基)苯甲酰基)哌啶-4-基)哌嗪-1-基)- <i>N</i> -(( <i>S</i> )-2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-氟苯甲酰胺      |
|   |       | 5-(4-(1-(4-(2-(3-氯-4-氰基苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-基)苯甲酰基)哌啶-4-基)哌嗪-1-基)- <i>N</i> -(2,6-二氧代哌啶-3-基)吡啶甲酰胺                                   |
| 2 | <br>2 | 5-(4-(1-(4-(( <i>S</i> )-2-(3-氯-4-氰基苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-基)苯甲酰基)哌啶-4-基)哌嗪-1-基)- <i>N</i> -(2,6-二氧代哌啶-3-基)吡啶甲酰胺 <b>2</b> (非对映异构体混合物) |

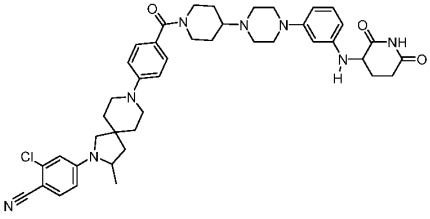
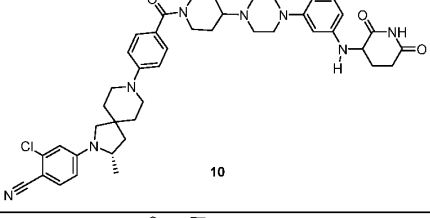
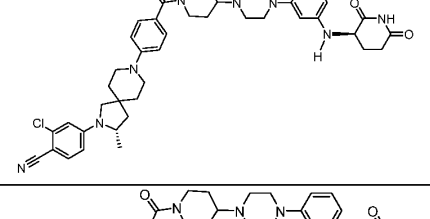
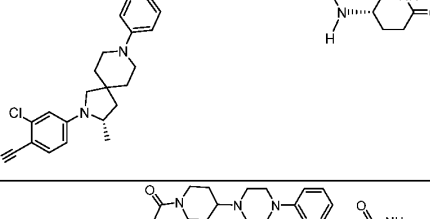
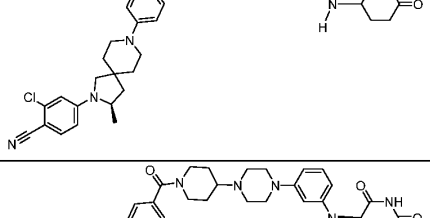
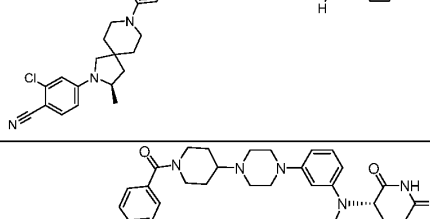
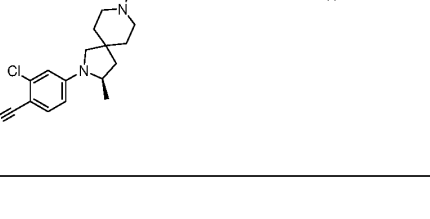
|   |                                                                                     |                                                                                                                                                 |
|---|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|   |    | 5-(4-(1-(4-(( <i>S</i> )-2-(3-氯-4-氰基苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-基)苯甲酰基)哌啶-4-基)哌啶-1-基)- <i>N</i> -(( <i>R</i> )-2,6-二氧代哌啶-3-基)吡啶甲酰胺                |
|   |    | 5-(4-(1-(4-(( <i>S</i> )-2-(3-氯-4-氰基苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-基)苯甲酰基)哌啶-4-基)哌啶-1-基)- <i>N</i> -(( <i>S</i> )-2,6-二氧代哌啶-3-基)吡啶甲酰胺                |
|   |    | 5-(4-(1-(4-(( <i>R</i> )-2-(3-氯-4-氰基苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-基)苯甲酰基)哌啶-4-基)哌啶-1-基)- <i>N</i> -(2,6-二氧代哌啶-3-基)吡啶甲酰胺                             |
|   |   | 5-(4-(1-(4-(( <i>R</i> )-2-(3-氯-4-氰基苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-基)苯甲酰基)哌啶-4-基)哌啶-1-基)- <i>N</i> -(( <i>R</i> )-2,6-二氧代哌啶-3-基)吡啶甲酰胺                |
|   |  | 5-(4-(1-(4-(( <i>R</i> )-2-(3-氯-4-氰基苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-基)苯甲酰基)哌啶-4-基)哌啶-1-基)- <i>N</i> -(( <i>S</i> )-2,6-二氧代哌啶-3-基)吡啶甲酰胺                |
|   |  | 4-(4-((1-(4-(2-(3-氯-4-氰基苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-基)苯甲酰基)哌啶-4-基)甲基)哌啶-1-基)- <i>N</i> -(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-氟苯甲酰胺                                   |
| 3 |  | 4-(4-((1-(4-(( <i>S</i> )-2-(3-氯-4-氰基苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-基)苯甲酰基)哌啶-4-基)甲基)哌啶-1-基)- <i>N</i> -(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-氟苯甲酰胺 <b>3</b> (非对映异构体混合物) |
|   |  | 4-(4-((1-(4-(( <i>S</i> )-2-(3-氯-4-氰基苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-基)苯甲酰基)哌啶-4-基)甲基)哌啶-1-基)- <i>N</i> -(( <i>R</i> )-2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-氟苯甲酰胺         |

|   |                                                                                     |                                                                                                                                              |
|---|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|   |    | 4-(4-((1-(4-(( <i>S</i> )-2-(3-氯-4-氰基苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-基)苯甲酰基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)- <i>N</i> -(( <i>S</i> )-2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-氟苯甲酰胺      |
|   |    | 4-(4-((1-(4-(( <i>R</i> )-2-(3-氯-4-氰基苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-基)苯甲酰基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)- <i>N</i> -(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-氟苯甲酰胺                   |
|   |    | 4-(4-((1-(4-(( <i>R</i> )-2-(3-氯-4-氰基苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-基)苯甲酰基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)- <i>N</i> -(( <i>R</i> )-2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-氟苯甲酰胺      |
|   |   | 4-(4-((1-(4-(( <i>R</i> )-2-(3-氯-4-氰基苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-基)苯甲酰基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)- <i>N</i> -(( <i>S</i> )-2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-氟苯甲酰胺      |
|   |  | 5-(4-((1-(4-(2-(3-氯-4-氰基苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-基)苯甲酰基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)- <i>N</i> -(2,6-二氧代哌啶-3-基)吡啶甲酰胺                                   |
| 4 |  | 5-(4-((1-(4-(( <i>S</i> )-2-(3-氯-4-氰基苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-基)苯甲酰基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)- <i>N</i> -(2,6-二氧代哌啶-3-基)吡啶甲酰胺 <b>4</b> (非对映异构体混合物) |
|   |  | 5-(4-((1-(4-(( <i>S</i> )-2-(3-氯-4-氰基苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-基)苯甲酰基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)- <i>N</i> -(( <i>R</i> )-2,6-二氧代哌啶-3-基)吡啶甲酰胺         |
|   |  | 5-(4-((1-(4-(( <i>S</i> )-2-(3-氯-4-氰基苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-基)苯甲酰基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)- <i>N</i> -(( <i>S</i> )-2,6-二氧代哌啶-3-基)吡啶甲酰胺         |

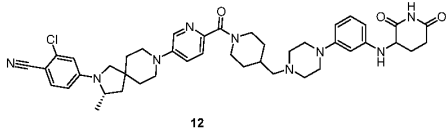
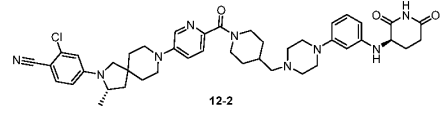
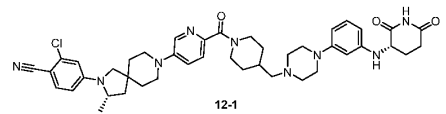
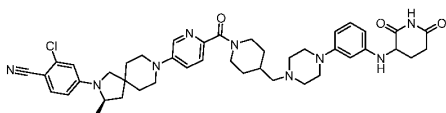
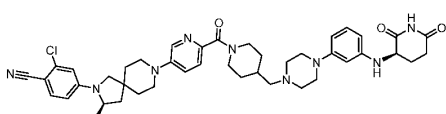
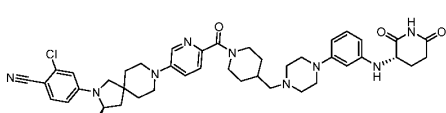
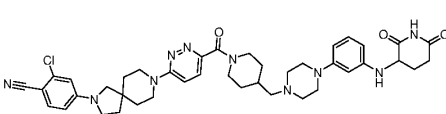
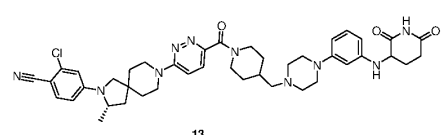
|   |                                                                                     |                                                                                                                                                      |
|---|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|   |    | 5-(4-((1-(4-(( <i>R</i> )-2-(3-氯-4-氰基苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-基)苯甲酰基)吡啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)- <i>N</i> -(2,6-二氧代哌啶-3-基)吡啶甲酰胺                              |
|   |    | 5-(4-((1-(4-(( <i>R</i> )-2-(3-氯-4-氰基苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-基)苯甲酰基)吡啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)- <i>N</i> -(( <i>R</i> )-2,6-二氧代哌啶-3-基)吡啶甲酰胺                 |
|   |    | 5-(4-((1-(4-(( <i>R</i> )-2-(3-氯-4-氰基苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-基)苯甲酰基)吡啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)- <i>N</i> -(( <i>S</i> )-2,6-二氧代哌啶-3-基)吡啶甲酰胺                 |
|   |   | 4-(3-(4-((5-((2-(3-氯-4-氰基苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-羰基)吡啶-2-基)硫基)哌啶-1-基)氮杂环丁-1-基)- <i>N</i> -(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-氟苯甲酰胺                                  |
| 5 |  | 4-(3-(4-((5-(( <i>S</i> )-2-(3-氯-4-氰基苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-羰基)吡啶-2-基)硫基)哌啶-1-基)氮杂环丁-1-基)- <i>N</i> -(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-氟苯甲酰胺 <b>5</b> (非对映异构体混合物) |
|   |  | 4-(3-(4-((5-(( <i>S</i> )-2-(3-氯-4-氰基苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-羰基)吡啶-2-基)硫基)哌啶-1-基)氮杂环丁-1-基)- <i>N</i> -(( <i>R</i> )-2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-氟苯甲酰胺         |
|   |  | 4-(3-(4-((5-(( <i>S</i> )-2-(3-氯-4-氰基苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-羰基)吡啶-2-基)硫基)哌啶-1-基)氮杂环丁-1-基)- <i>N</i> -(( <i>S</i> )-2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-氟苯甲酰胺         |

|   |                                                                                     |                                                                                                                                              |
|---|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|   |    | 4-(3-(4-((5-(( <i>R</i> )-2-(3-氯-4-氰基苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-羰基)吡啶-2-基)硫基)哌啶-1-基)氮杂环丁-1-基)- <i>N</i> -(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-氟苯甲酰胺              |
|   |    | 4-(3-(4-((5-(( <i>R</i> )-2-(3-氯-4-氰基苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-羰基)吡啶-2-基)硫基)哌啶-1-基)氮杂环丁-1-基)- <i>N</i> -(( <i>R</i> )-2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-氟苯甲酰胺 |
|   |   | 4-(3-(4-((5-(( <i>R</i> )-2-(3-氯-4-氰基苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-羰基)吡啶-2-基)硫基)哌啶-1-基)氮杂环丁-1-基)- <i>N</i> -(( <i>S</i> )-2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-氟苯甲酰胺 |
|   |  | 2-氯-4-(8-(4-(4-(4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2 <i>H</i> )-基)苯基)哌啶-1-基)-[1,4'-联哌啶]-1'-羰基)苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯甲腈                               |
| 6 |  | ( <i>S</i> )-2-氯-4-(8-(4-(4-(4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2 <i>H</i> )-基)苯基)哌啶-1-基)-[1,4'-联哌啶]-1'-羰基)苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯甲腈 <b>6</b>         |
|   |  | ( <i>R</i> )-2-氯-4-(8-(4-(4-(4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2 <i>H</i> )-基)苯基)哌啶-1-基)-[1,4'-联哌啶]-1'-羰基)苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯甲腈                  |
|   |  | 2-氯-4-(8-(4-(4-(3-(4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2 <i>H</i> )-基)苯基)哌啶-1-基)氮杂环丁-1-基)哌啶-1-羰基)苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯甲腈                             |

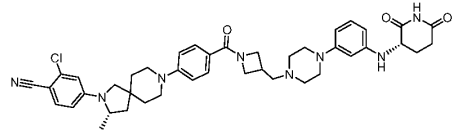
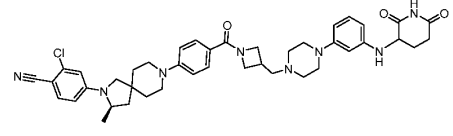
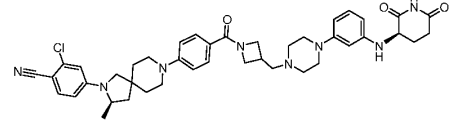
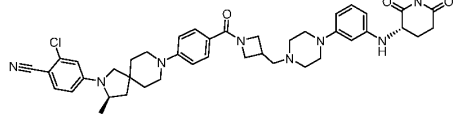
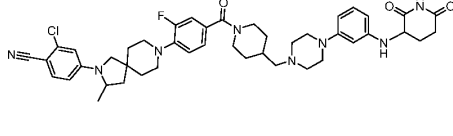
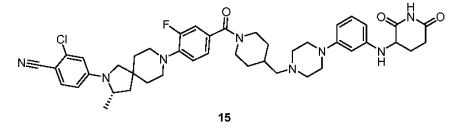
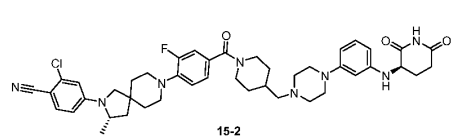
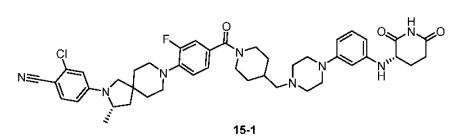
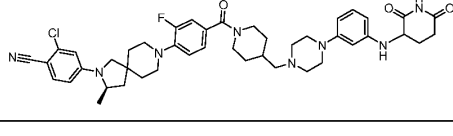
|   |  |                                                                                                                          |
|---|--|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 7 |  | (S)-2-氯-4-(8-(4-(4-(3-(4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)苯基)哌嗪-1-基)氮杂环丁-1-基)哌啶-1-羰基)苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯甲腈 <b>7</b>     |
|   |  | (R)-2-氯-4-(8-(4-(4-(3-(4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)苯基)哌嗪-1-基)氮杂环丁-1-基)哌啶-1-羰基)苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯甲腈              |
|   |  | 2-氯-4-(8-(4-(4-((3-(4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)苯基)哌嗪-1-基)氮杂环丁-1-基)甲基)哌啶-1-羰基)苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯甲腈              |
| 8 |  | (S)-2-氯-4-(8-(4-(4-((3-(4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)苯基)哌嗪-1-基)氮杂环丁-1-基)甲基)哌啶-1-羰基)苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯甲腈 <b>8</b> |
|   |  | (R)-2-氯-4-(8-(4-(4-((3-(4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)苯基)哌嗪-1-基)氮杂环丁-1-基)甲基)哌啶-1-羰基)苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯甲腈          |
|   |  | 2-氯-4-(8-(4-(4-((4-(4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)苯基)哌嗪-1-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-羰基)苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯甲腈                |
| 9 |  | (S)-2-氯-4-(8-(4-(4-((4-(4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)苯基)哌嗪-1-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-羰基)苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯甲腈 <b>9</b>   |
|   |  | (R)-2-氯-4-(8-(4-(4-((4-(4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)苯基)哌嗪-1-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-羰基)苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯甲腈            |

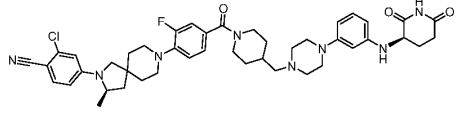
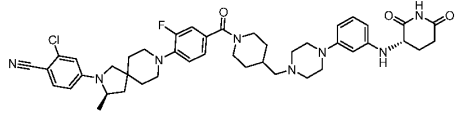
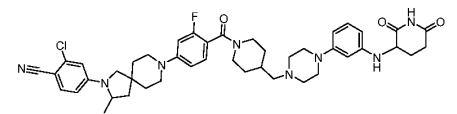
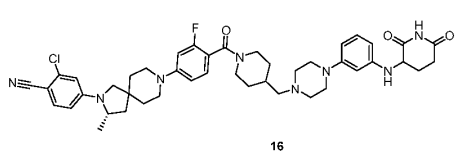
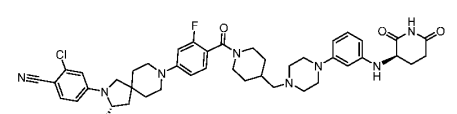
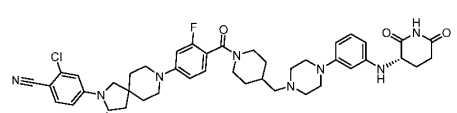
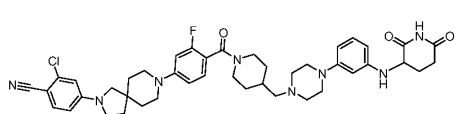
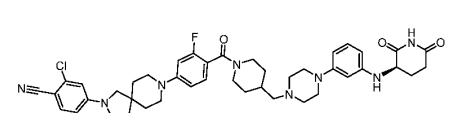
|    |                                                                                     |                                                                                                                                |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    |    | 2-氯-4-(8-(4-(4-(4-(3-((2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)苯基)哌啶-1-基)哌啶-1-羰基)苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯甲腈                                      |
| 10 |    | 2-氯-4-(((3 <i>S</i> )-8-(4-(4-(4-(3-((2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)苯基)哌啶-1-基)哌啶-1-羰基)苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯甲腈 <b>10</b> (非对映异构体混合物) |
|    |    | 2-氯-4-((( <i>S</i> )-8-(4-(4-(4-(3-((( <i>R</i> )-2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)苯基)哌啶-1-基)哌啶-1-羰基)苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯甲腈           |
|    |   | 2-氯-4-((( <i>S</i> )-8-(4-(4-(4-(3-((( <i>S</i> )-2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)苯基)哌啶-1-基)哌啶-1-羰基)苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯甲腈           |
|    |  | 2-氯-4-(((3 <i>R</i> )-8-(4-(4-(4-(3-((2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)苯基)哌啶-1-基)哌啶-1-羰基)苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯甲腈                       |
|    |  | 2-氯-4-((( <i>R</i> )-8-(4-(4-(4-(3-((( <i>R</i> )-2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)苯基)哌啶-1-基)哌啶-1-羰基)苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯甲腈           |
|    |  | 2-氯-4-((( <i>R</i> )-8-(4-(4-(4-(3-((( <i>S</i> )-2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)苯基)哌啶-1-基)哌啶-1-羰基)苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯甲腈           |

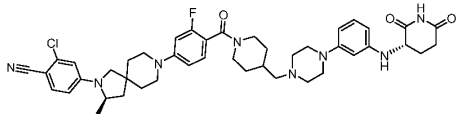
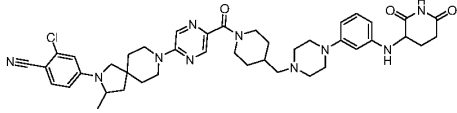
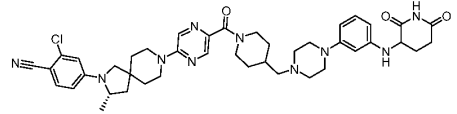
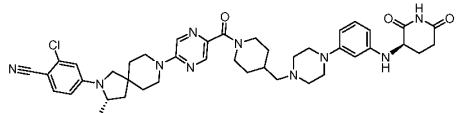
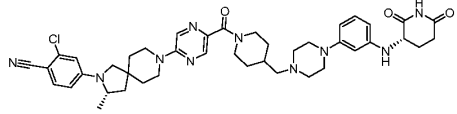
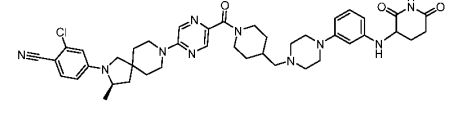
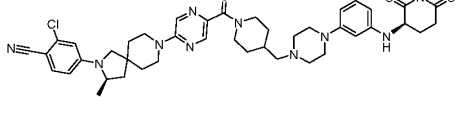
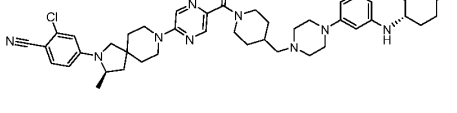
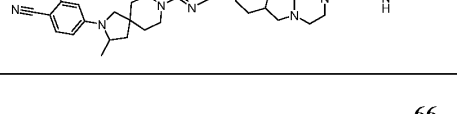
|      |  |                                                                                                                                      |
|------|--|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|      |  | 2-氯-4-(8-(4-(4-((4-(3-((2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-羰基)苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯甲腈                                        |
| 11   |  | 2-氯-4-(((3 <i>S</i> )-8-(4-(4-((4-(3-((2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-羰基)苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯甲腈 <b>11</b> (非对映异构体混合物)   |
| 11-2 |  | 2-氯-4-((( <i>S</i> )-8-(4-(4-((4-(3-((( <i>R</i> )-2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-羰基)苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯甲腈 <b>11-2</b> |
| 11-1 |  | 2-氯-4-((( <i>S</i> )-8-(4-(4-((4-(3-((( <i>S</i> )-2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-羰基)苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯甲腈 <b>11-1</b> |
|      |  | 2-氯-4-(((3 <i>R</i> )-8-(4-(4-((4-(3-((2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-羰基)苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯甲腈                         |
|      |  | 2-氯-4-((( <i>R</i> )-8-(4-(4-((4-(3-((( <i>R</i> )-2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-羰基)苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯甲腈             |
|      |  | 2-氯-4-((( <i>R</i> )-8-(4-(4-((4-(3-((( <i>S</i> )-2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-羰基)苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯甲腈             |
|      |  | 2-氯-4-(8-(6-(4-(4-((4-(3-((2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-羰基)吡啶-3-基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯腈                                  |

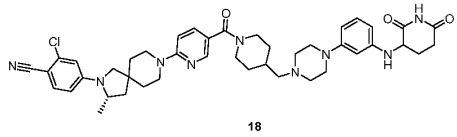
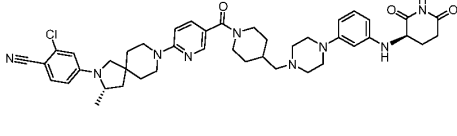
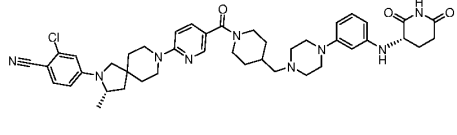
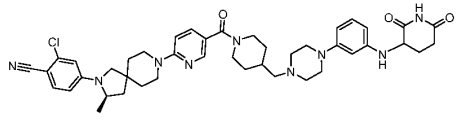
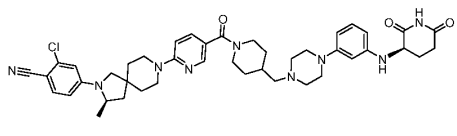
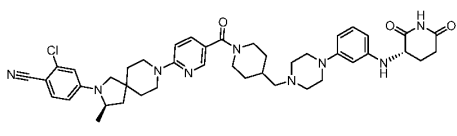
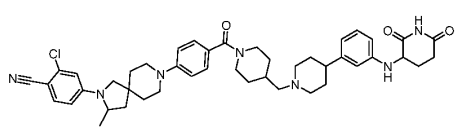
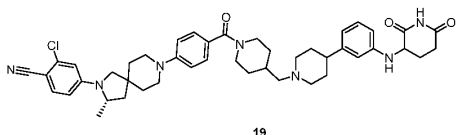
|      |                                                                                           |                                                                                                                                         |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 12   | <br>12   | 2-氯-4-((3 <i>S</i> )-8-(6-(4-((4-(3-((2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-羰基)吡啶-3-基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯腈 <b>12</b> (非对映异构体混合物)    |
| 12-2 | <br>12-2 | 2-氯-4-(( <i>S</i> )-8-(6-(4-((4-(3-((( <i>R</i> )-2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-羰基)吡啶-3-基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯甲腈 <b>12-2</b> |
| 12-1 | <br>12-1 | 2-氯-4-(( <i>S</i> )-8-(6-(4-((4-(3-((( <i>S</i> )-2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-羰基)吡啶-3-基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯甲腈 <b>12-1</b> |
|      |          | 2-氯-4-((3 <i>R</i> )-8-(6-(4-((4-(3-((2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-羰基)吡啶-3-基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯腈                          |
|      |        | 2-氯-4-(( <i>R</i> )-8-(6-(4-((4-(3-((( <i>R</i> )-2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-羰基)吡啶-3-基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯甲腈             |
|      |        | 2-氯-4-(( <i>R</i> )-8-(6-(4-((4-(3-((( <i>S</i> )-2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-羰基)吡啶-3-基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯甲腈             |
|      |        | 2-氯-4-(8-(6-(4-((4-(3-((2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-羰基)吡啶-3-基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯腈                                        |
| 13   | <br>13 | 2-氯-4-((3 <i>S</i> )-8-(6-(4-((4-(3-((2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-羰基)吡啶-3-基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯腈 <b>13</b> (非对映异构体混合物)    |

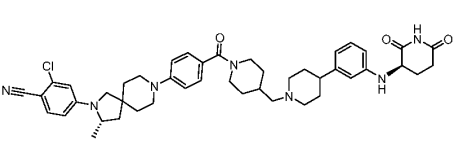
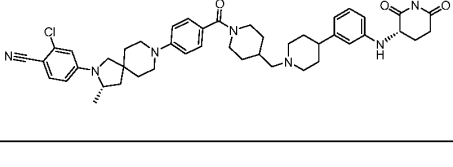
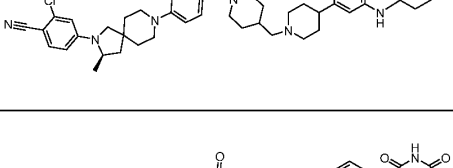
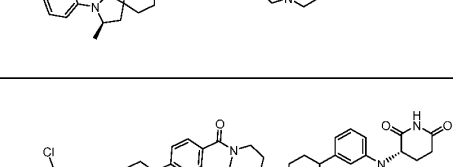
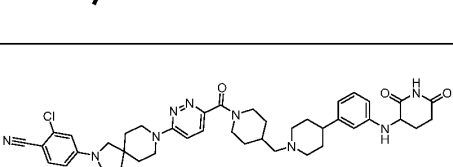
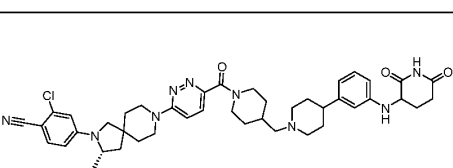
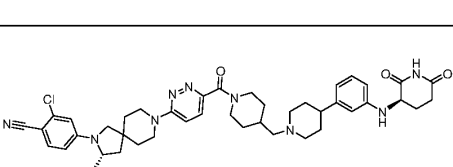
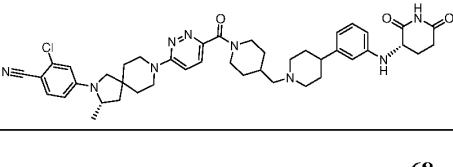


|      |                                                                                     |                                                                                                                                         |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|      |    | 2-氯-4-(( <i>S</i> )-8-(4-(4-((4-(3-((( <i>S</i> )-2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)苯基)吡咯啉-1-基)甲基)氮杂环丁-1-羰基)苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯腈               |
|      |    | 2-氯-4-(( <i>3R</i> )-8-(4-(4-((4-(3-(((2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)苯基)吡咯啉-1-基)甲基)氮杂环丁-1-羰基)苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯腈                          |
|      |    | 2-氯-4-(( <i>R</i> )-8-(4-(4-((4-(3-((( <i>R</i> )-2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)苯基)吡咯啉-1-基)甲基)氮杂环丁-1-羰基)苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯腈               |
|      |    | 2-氯-4-(( <i>R</i> )-8-(4-(4-((4-(3-((( <i>S</i> )-2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)苯基)吡咯啉-1-基)甲基)氮杂环丁-1-羰基)苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯腈               |
|      |  | 2-氯-4-(8-(4-(4-((4-(3-(((2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)苯基)吡咯啉-1-基)甲基)吡啶-1-羰基)-2-氟苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯腈                                      |
| 15   |  | 2-氯-4-(( <i>3S</i> )-8-(4-(4-((4-(3-(((2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)苯基)吡咯啉-1-基)甲基)吡啶-1-羰基)-2-氟苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯腈 <b>15</b> (非对映异构体混合物)  |
| 15-2 |  | 2-氯-4-(( <i>S</i> )-8-(4-(4-((4-(3-((( <i>R</i> )-2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)苯基)吡咯啉-1-基)甲基)吡啶-1-羰基)-2-氟苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯腈 <b>15-2</b> |
| 15-1 |  | 2-氯-4-(( <i>S</i> )-8-(4-(4-((4-(3-((( <i>S</i> )-2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)苯基)吡咯啉-1-基)甲基)吡啶-1-羰基)-2-氟苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯腈 <b>15-1</b> |
|      |  | 2-氯-4-(( <i>3R</i> )-8-(4-(4-((4-(3-(((2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)苯基)吡咯啉-1-基)甲基)吡啶-1-羰基)-2-氟苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂                                      |

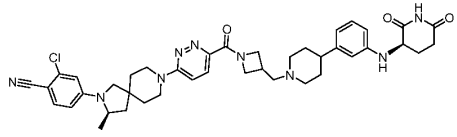
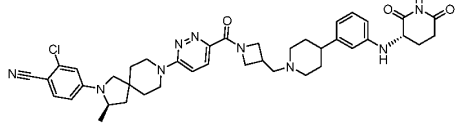
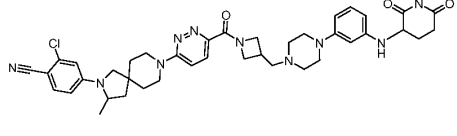
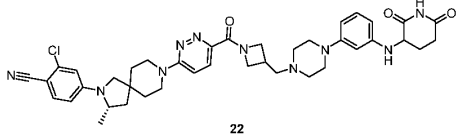
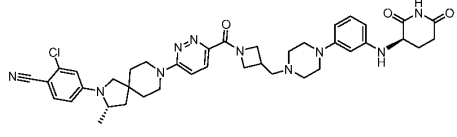
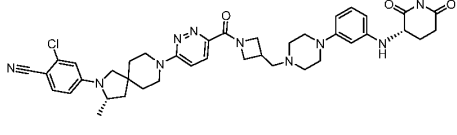
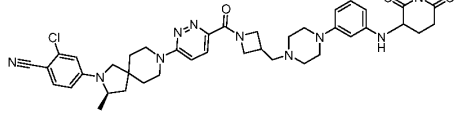
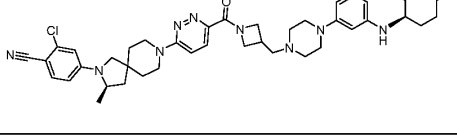
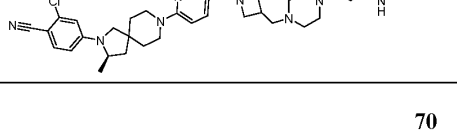
|    |                                                                                          |                                                                                                                                       |
|----|------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    |                                                                                          | 螺[4.5]癸-2-基)苯腈                                                                                                                        |
|    |         | 2-氯-4-(( <i>R</i> )-8-(4-(4-((4-(3-(( <i>R</i> )-2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)苯基)吡咯啉-1-基)甲基)吡啶-1-羰基)-2-氟苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯腈            |
|    |         | 2-氯-4-(( <i>R</i> )-8-(4-(4-((4-(3-(( <i>S</i> )-2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)苯基)吡咯啉-1-基)甲基)吡啶-1-羰基)-2-氟苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯腈            |
|    |         | 2-氯-4-(8-(4-(4-((4-(3-((2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)苯基)吡咯啉-1-基)甲基)吡啶-1-羰基)-3-氟苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯腈                                     |
| 16 | <br>16 | 2-氯-4-(( <i>3S</i> )-8-(4-(4-((4-(3-((2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)苯基)吡咯啉-1-基)甲基)吡啶-1-羰基)-3-氟苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯腈 <b>16</b> (非对映异构体混合物) |
|    |       | 2-氯-4-(( <i>S</i> )-8-(4-(4-((4-(3-(( <i>R</i> )-2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)苯基)吡咯啉-1-基)甲基)吡啶-1-羰基)-3-氟苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯腈            |
|    |       | 2-氯-4-(( <i>S</i> )-8-(4-(4-((4-(3-(( <i>S</i> )-2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)苯基)吡咯啉-1-基)甲基)吡啶-1-羰基)-3-氟苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯腈            |
|    |       | 2-氯-4-(( <i>3R</i> )-8-(4-(4-((4-(3-((2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)苯基)吡咯啉-1-基)甲基)吡啶-1-羰基)-3-氟苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯腈                       |
|    |       | 2-氯-4-(( <i>R</i> )-8-(4-(4-((4-(3-(( <i>R</i> )-2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)苯基)吡咯啉-1-基)甲基)吡啶-1-羰基)-3-氟苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯腈            |

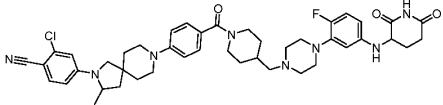
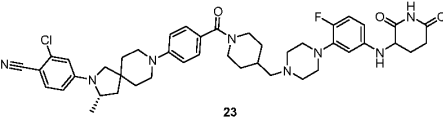
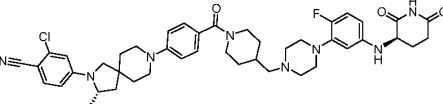
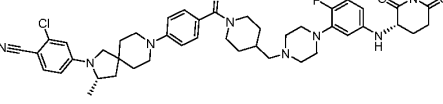
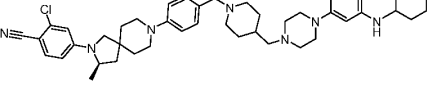
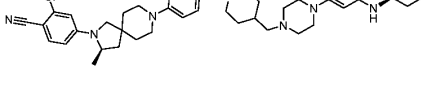
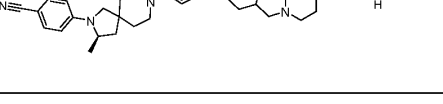
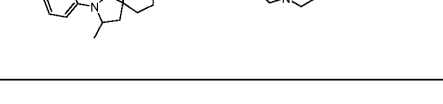
|    |                                                                                         |                                                                                                                                      |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    |        | 2-氯-4-(( <i>R</i> )-8-(4-(4-((4-(3-(( <i>S</i> )-2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)苯基)吡咯-1-基)甲基)吡啶-1-羰基)-3-氟苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯腈            |
|    |        | 2-氯-4-(8-(5-(4-((4-(3-((2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)苯基)吡咯-1-基)甲基)吡啶-1-羰基)吡啶-2-基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯腈                                     |
| 17 | <br>17 | 2-氯-4-(( <i>3S</i> )-8-(5-(4-((4-(3-((2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)苯基)吡咯-1-基)甲基)吡啶-1-羰基)吡啶-2-基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯腈 <b>17</b> (非对映异构体混合物) |
|    |        | 2-氯-4-(( <i>S</i> )-8-(5-(4-((4-(3-(( <i>R</i> )-2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)苯基)吡咯-1-基)甲基)吡啶-1-羰基)吡啶-2-基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯腈            |
|    |      | 2-氯-4-(( <i>S</i> )-8-(5-(4-((4-(3-(( <i>S</i> )-2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)苯基)吡咯-1-基)甲基)吡啶-1-羰基)吡啶-2-基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯腈            |
|    |      | 2-氯-4-(( <i>3R</i> )-8-(5-(4-((4-(3-((2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)苯基)吡咯-1-基)甲基)吡啶-1-羰基)吡啶-2-基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯腈                       |
|    |      | 2-氯-4-(( <i>R</i> )-8-(5-(4-((4-(3-(( <i>R</i> )-2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)苯基)吡咯-1-基)甲基)吡啶-1-羰基)吡啶-2-基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯腈            |
|    |      | 2-氯-4-(( <i>R</i> )-8-(5-(4-((4-(3-(( <i>S</i> )-2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)苯基)吡咯-1-基)甲基)吡啶-1-羰基)吡啶-2-基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯腈            |
|    |      | 2-氯-4-(8-(5-(4-((4-(3-((2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)苯基)吡咯-1-基)甲基)吡啶-1-羰基)吡啶-2-基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺                                                  |

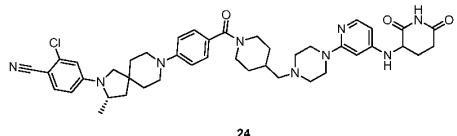
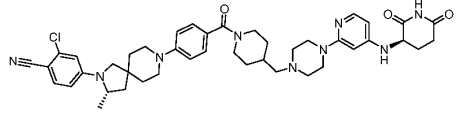
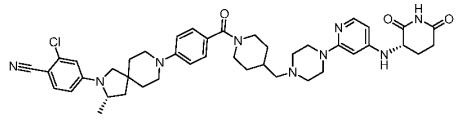
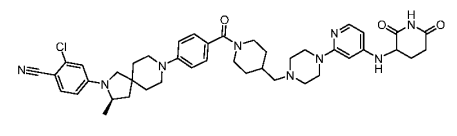
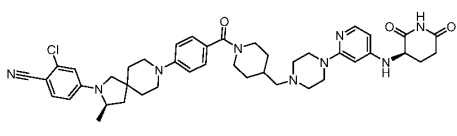
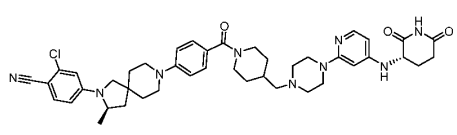
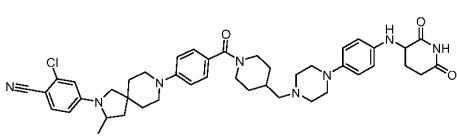
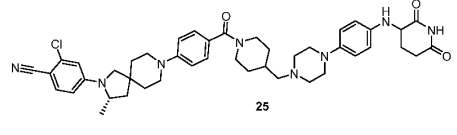
|    |                                                                                     |                                                                                                                                      |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    |                                                                                     | [4.5]癸-2-基)苯腈                                                                                                                        |
| 18 |    | 2-氯-4-((3 <i>S</i> )-8-(5-(4-((4-(3-((2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-羰基)吡啶-2-基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯腈 <b>18</b> (非对映异构体混合物) |
|    |    | 2-氯-4-(( <i>S</i> )-8-(5-(4-((4-(3-((( <i>R</i> )-2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-羰基)吡啶-2-基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯腈           |
|    |    | 2-氯-4-(( <i>S</i> )-8-(5-(4-((4-(3-((( <i>S</i> )-2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-羰基)吡啶-2-基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯腈           |
|    |   | 2-氯-4-((3 <i>R</i> )-8-(5-(4-((4-(3-((2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-羰基)吡啶-2-基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯腈                       |
|    |  | 2-氯-4-(( <i>R</i> )-8-(5-(4-((4-(3-((( <i>R</i> )-2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-羰基)吡啶-2-基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯腈           |
|    |  | 2-氯-4-(( <i>R</i> )-8-(5-(4-((4-(3-((( <i>S</i> )-2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-羰基)吡啶-2-基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯腈           |
|    |  | 2-氯-4-(8-(4-(4-((4-(3-((2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)苯基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-羰基)苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯腈                                         |
| 19 |  | 2-氯-4-((3 <i>S</i> )-8-(4-(4-((4-(3-((2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)苯基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-羰基)苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯腈 <b>19</b> (非对映异构体混合物)     |

|    |                                                                                           |                                                                                                                                        |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    |          | 2-氯-4-(( <i>S</i> )-8-(4-(4-((4-(3-((( <i>R</i> )-2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)苯基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-羰基)苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯腈                 |
|    |          | 2-氯-4-((( <i>S</i> )-8-(4-(4-((4-(3-((( <i>S</i> )-2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)苯基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-羰基)苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯腈                |
|    |          | 2-氯-4-(( <i>3R</i> )-8-(4-(4-((4-(3-(((2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)苯基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-羰基)苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯腈                            |
|    |         | 2-氯-4-(( <i>R</i> )-8-(4-(4-((4-(3-((( <i>R</i> )-2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)苯基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-羰基)苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯腈                 |
|    |        | 2-氯-4-((( <i>R</i> )-8-(4-(4-((4-(3-((( <i>S</i> )-2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)苯基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-羰基)苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯腈                |
|    |        | 2-氯-4-(8-(6-(4-((4-(3-(((2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)苯基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-羰基)哒嗪-3-基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯腈                                      |
| 20 | <br>20 | 2-氯-4-((( <i>3S</i> )-8-(6-(4-((4-(3-(((2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)苯基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-羰基)哒嗪-3-基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯腈 <b>20</b> (非对映异构体混合物) |
|    |        | 2-氯-4-((( <i>S</i> )-8-(6-(4-((4-(3-((( <i>R</i> )-2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)苯基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-羰基)哒嗪-3-基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯腈            |
|    |        | 2-氯-4-((( <i>S</i> )-8-(6-(4-((4-(3-((( <i>S</i> )-2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)苯基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-羰基)哒嗪-3-基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯腈            |

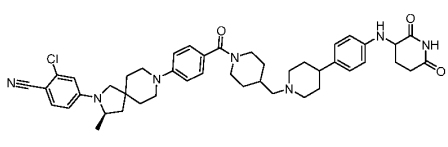
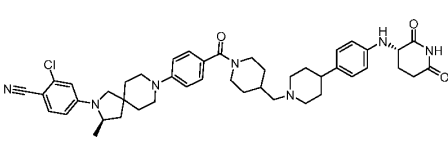
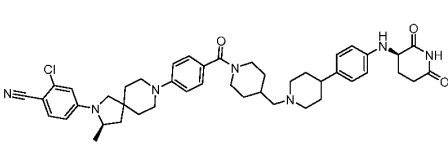
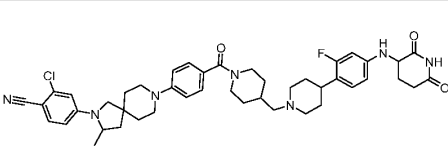
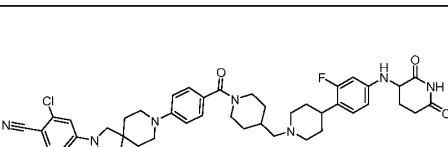
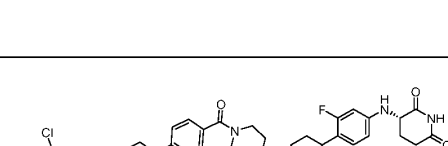
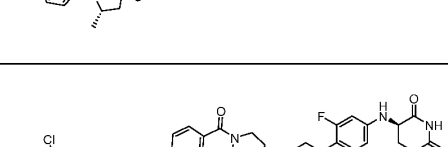
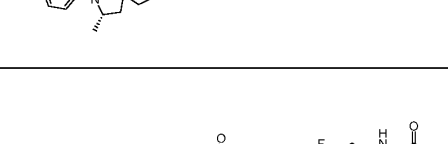


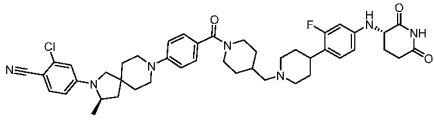
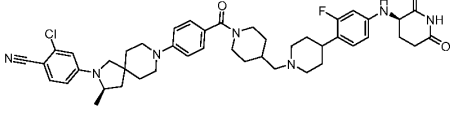
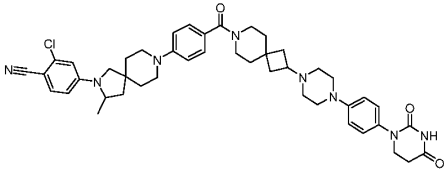
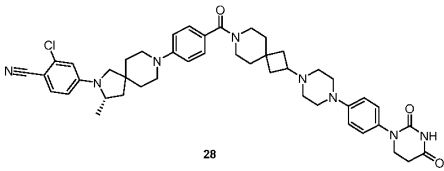
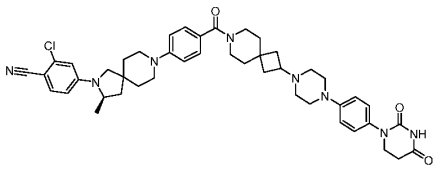
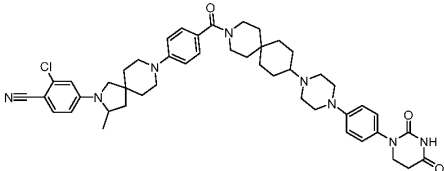
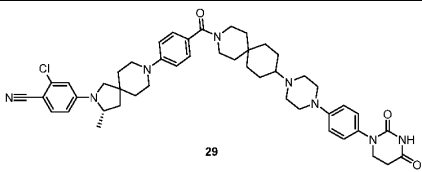
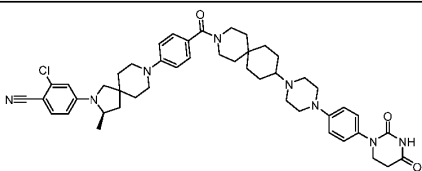
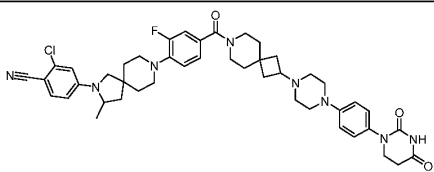
|    |                                                                                         |                                                                                                                                 |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    |        | 2-氯-4-(( <i>R</i> )-8-(6-(3-((4-(3-((( <i>R</i> )-2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)苯基)吡咯啉-1-基)甲基)氮杂环丁-1-羰基)哒嗪-3-基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯腈   |
|    |        | 2-氯-4-(( <i>R</i> )-8-(6-(3-((4-(3-((( <i>S</i> )-2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)苯基)吡咯啉-1-基)甲基)氮杂环丁-1-羰基)哒嗪-3-基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯腈   |
|    |        | 2-氯-4-(8-(6-(3-((4-(3-((2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)苯基)吡咯啉-1-基)甲基)氮杂环丁-1-羰基)哒嗪-3-基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯腈                             |
| 22 | <br>22 | 2-氯-4-(( <i>S</i> )-8-(6-(3-((4-(3-((2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)苯基)吡咯啉-1-基)甲基)氮杂环丁-1-羰基)哒嗪-3-基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯腈 22 (非对映异构体混合物) |
|    |      | 2-氯-4-(( <i>S</i> )-8-(6-(3-((4-(3-((( <i>R</i> )-2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)苯基)吡咯啉-1-基)甲基)氮杂环丁-1-羰基)哒嗪-3-基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯腈   |
|    |      | 2-氯-4-(( <i>S</i> )-8-(6-(3-((4-(3-((( <i>S</i> )-2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)苯基)吡咯啉-1-基)甲基)氮杂环丁-1-羰基)哒嗪-3-基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯腈   |
|    |      | 2-氯-4-((3 <i>R</i> )-8-(6-(3-((4-(3-((2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)苯基)吡咯啉-1-基)甲基)氮杂环丁-1-羰基)哒嗪-3-基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯腈               |
|    |      | 2-氯-4-(( <i>R</i> )-8-(6-(3-((4-(3-((( <i>R</i> )-2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)苯基)吡咯啉-1-基)甲基)氮杂环丁-1-羰基)哒嗪-3-基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯腈   |
|    |      | 2-氯-4-(( <i>R</i> )-8-(6-(3-((4-(3-((( <i>S</i> )-2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)苯基)吡咯啉-1-基)甲基)氮杂环丁-1-羰基)哒嗪-3-基)-3-甲基-2,8-                    |

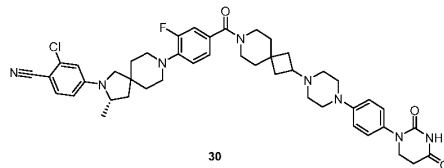
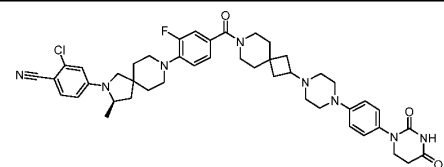
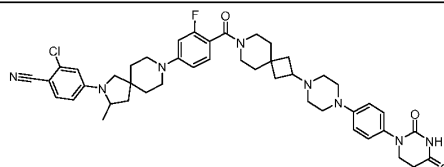
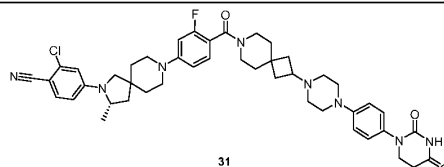
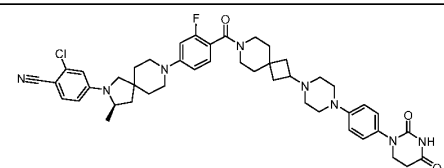
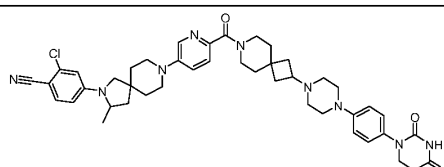
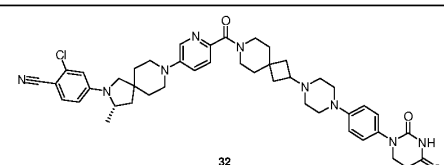
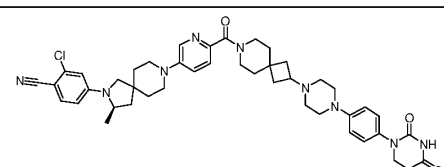
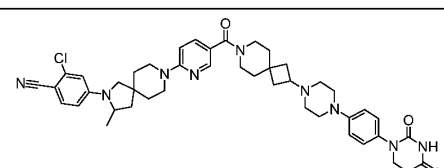
|    |                                                                                     |                                                                                                                                       |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    |                                                                                     | 二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯腈                                                                                                                     |
|    |    | 2-氯-4-(8-(4-(4-((4-(5-((2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)-2-氟苯基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-羰基)苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯甲腈                                     |
| 23 |    | 2-氯-4-((3 <i>S</i> )-8-(4-(4-((4-(5-((2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)-2-氟苯基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-羰基)苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯甲腈 <b>23</b> (非对映异构体混合物) |
|    |    | 2-氯-4-(( <i>S</i> )-8-(4-(4-((4-(5-((( <i>R</i> )-2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)-2-氟苯基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-羰基)苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯甲腈           |
|    |   | 2-氯-4-(( <i>S</i> )-8-(4-(4-((4-(5-((( <i>S</i> )-2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)-2-氟苯基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-羰基)苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯甲腈           |
|    |  | 2-氯-4-((3 <i>R</i> )-8-(4-(4-((4-(5-((2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)-2-氟苯基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-羰基)苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯甲腈                       |
|    |  | 2-氯-4-(( <i>R</i> )-8-(4-(4-((4-(5-((( <i>R</i> )-2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)-2-氟苯基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-羰基)苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯甲腈           |
|    |  | 2-氯-4-(( <i>R</i> )-8-(4-(4-((4-(5-((( <i>S</i> )-2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)-2-氟苯基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-羰基)苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯甲腈           |
|    |  | 2-氯-4-(8-(4-(4-((4-(4-((2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-羰基)苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯甲腈                                     |

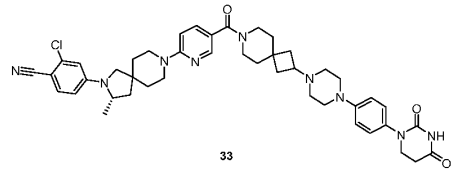
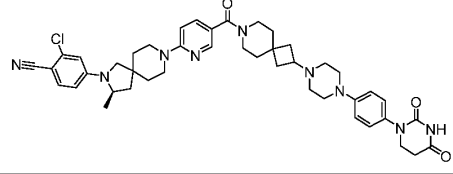
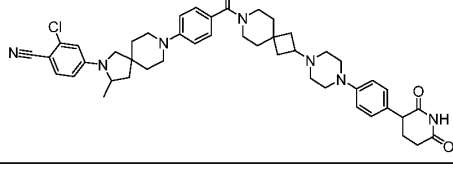
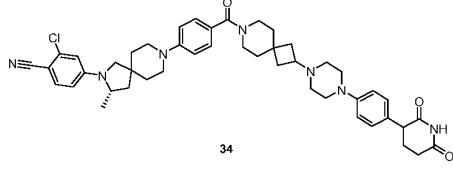
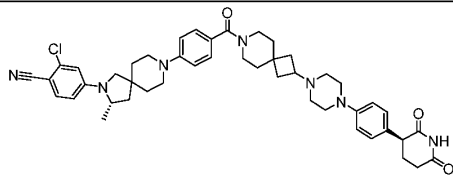
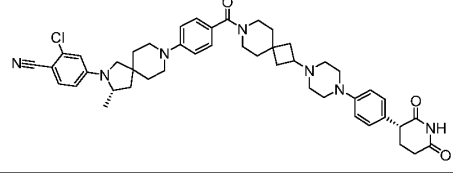
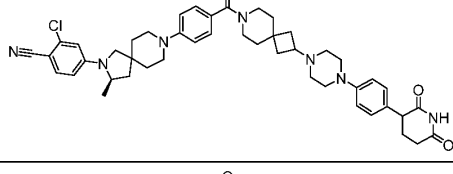
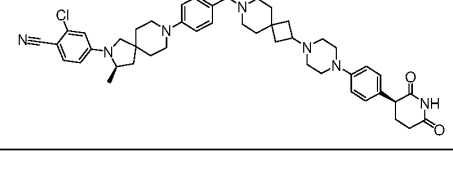
|    |                                                                                           |                                                                                                                                       |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 24 | <br>24   | 2-氯-4-((3 <i>S</i> )-8-(4-(4-((4-(4-((2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-羰基)苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯甲腈 <b>24</b> (非对映异构体混合物) |
|    |          | 2-氯-4-(( <i>S</i> )-8-(4-(4-((4-(4-((( <i>R</i> )-2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-羰基)苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯甲腈           |
|    |          | 2-氯-4-(( <i>S</i> )-8-(4-(4-((4-(4-((( <i>S</i> )-2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-羰基)苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯甲腈           |
|    |         | 2-氯-4-(( <i>R</i> )-8-(4-(4-((4-(4-((2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-羰基)苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯甲腈                        |
|    |        | 2-氯-4-(( <i>R</i> )-8-(4-(4-((4-(4-((( <i>R</i> )-2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-羰基)苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯甲腈           |
|    |        | 2-氯-4-(( <i>R</i> )-8-(4-(4-((4-(4-((( <i>S</i> )-2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-羰基)苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯甲腈           |
|    |        | 2-氯-4-(8-(4-(4-((4-(4-((2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-羰基)苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯甲腈                                         |
| 25 | <br>25 | 2-氯-4-((3 <i>S</i> )-8-(4-(4-((4-(4-((2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-羰基)苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯甲腈 <b>25</b> (非对映异构体混合物)     |

|    |        |                                                                                                                               |
|----|--------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    |        | 2-氯-4-((( <i>S</i> )-8-(4-(4-((4-(4-((( <i>R</i> )-2,6-二氧代哌啶-3-基)(氨基)苯基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-羰基)苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯甲腈     |
|    |        | 2-氯-4-((( <i>S</i> )-8-(4-(4-((4-(4-((( <i>S</i> )-2,6-二氧代哌啶-3-基)(氨基)苯基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-羰基)苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯甲腈     |
|    |        | 2-氯-4-((( <i>3R</i> )-8-(4-(4-((4-(4-(((2,6-二氧代哌啶-3-基)(氨基)苯基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-羰基)苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯甲腈                |
|    |        | 2-氯-4-((( <i>R</i> )-8-(4-(4-((4-(4-((( <i>R</i> )-2,6-二氧代哌啶-3-基)(氨基)苯基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-羰基)苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯甲腈     |
|    |        | 2-氯-4-((( <i>R</i> )-8-(4-(4-((4-(4-((( <i>S</i> )-2,6-二氧代哌啶-3-基)(氨基)苯基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-羰基)苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯甲腈     |
|    |        | 2-氯-4-(8-(4-(4-((4-(4-(((2,6-二氧代哌啶-3-基)(氨基)苯基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-羰基)苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯甲腈                               |
| 26 | <br>26 | 2-氯-4-((( <i>3S</i> )-8-(4-(4-((4-(4-(((2,6-二氧代哌啶-3-基)(氨基)苯基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-羰基)苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯甲腈 26 (非对映异构体混合物) |
|    |        | 2-氯-4-((( <i>S</i> )-8-(4-(4-((4-(4-((( <i>S</i> )-2,6-二氧代哌啶-3-基)(氨基)苯基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-羰基)苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯甲腈     |
|    |        | 2-氯-4-((( <i>S</i> )-8-(4-(4-((4-(4-((( <i>R</i> )-2,6-二氧代哌啶-3-基)(氨基)苯基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-羰基)苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯甲腈     |

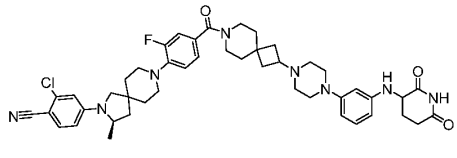
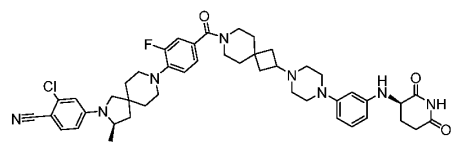
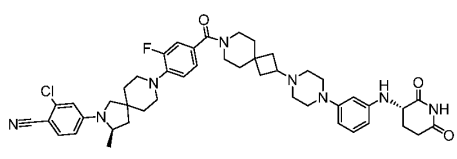
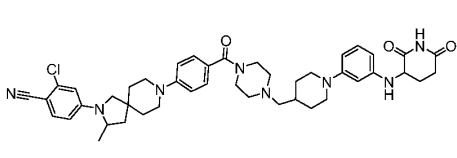
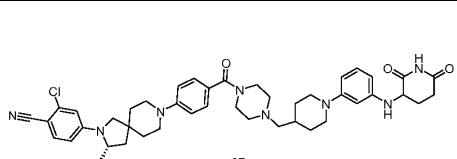
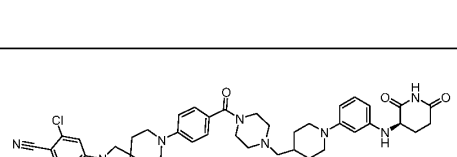
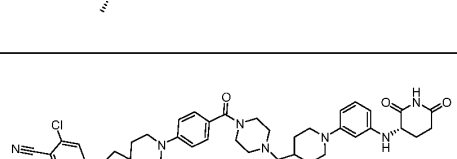
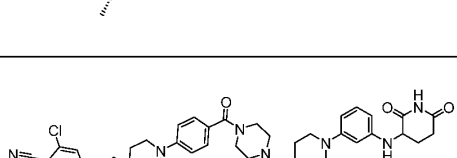
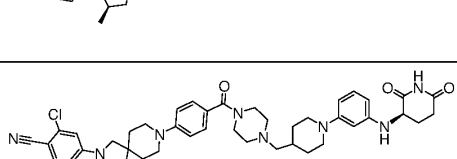
|    |                                                                                           |                                                                                                                                   |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    |                                                                                           | [4.5]癸-2-基)苯甲腈                                                                                                                    |
|    |          | 2-氯-4-((3 <i>R</i> )-8-(4-(4-((4-(2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)苯基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-羰基)苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯甲腈                           |
|    |          | 2-氯-4-(( <i>R</i> )-8-(4-(4-((4-(2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)苯基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-羰基)苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯甲腈                            |
|    |          | 2-氯-4-(( <i>R</i> )-8-(4-(4-((4-(2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)苯基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-羰基)苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯甲腈                            |
|    |         | 2-氯-4-(8-(4-(4-((4-(2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)-2-氟苯基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-羰基)苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯甲腈                                     |
| 27 | <br>27 | 2-氯-4-((3 <i>S</i> )-8-(4-(4-((4-(2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)-2-氟苯基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-羰基)苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯甲腈 <b>27</b> (非对映异构体混合物) |
|    |        | 2-氯-4-(( <i>S</i> )-8-(4-(4-((4-(2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)-2-氟苯基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-羰基)苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯甲腈                        |
|    |        | 2-氯-4-(( <i>S</i> )-8-(4-(4-((4-(2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)-2-氟苯基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-羰基)苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯甲腈                        |
|    |        | 2-氯-4-((3 <i>R</i> )-8-(4-(4-((4-(2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)-2-氟苯基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-羰基)苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯甲腈 <b>27</b> (非对映异构体混合物) |

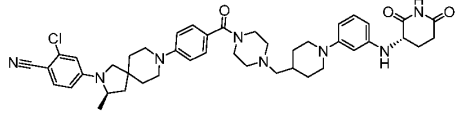
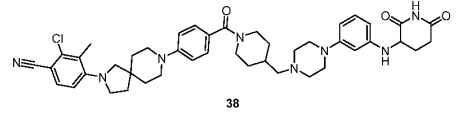
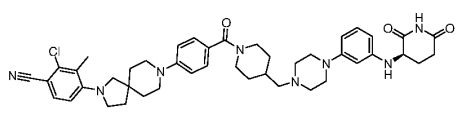
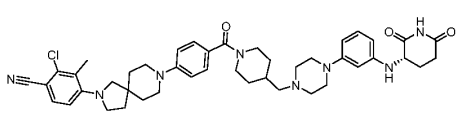
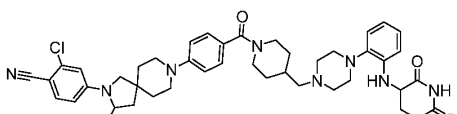
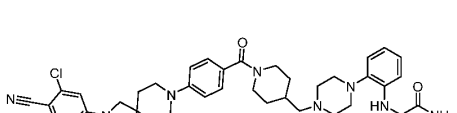
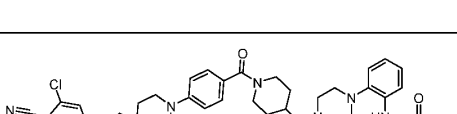
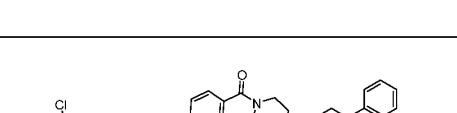
|    |                                                                                     |                                                                                                                                         |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    |    | 2-氯-4-(( <i>R</i> )-8-(4-(4-((4-((( <i>S</i> )-2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)-2-氟苯基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-羰基)苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯甲腈                |
|    |    | 2-氯-4-(( <i>R</i> )-8-(4-(4-((4-((( <i>R</i> )-2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)-2-氟苯基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-羰基)苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯甲腈                |
|    |    | 2-氯-4-(8-(4-(2-(4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2 <i>H</i> )-基)苯基)哌嗪-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-羰基)苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯甲腈                         |
| 28 |    | ( <i>S</i> )-2-氯-4-(8-(4-(2-(4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2 <i>H</i> )-基)苯基)哌嗪-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-羰基)苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯甲腈 <b>28</b>  |
|    |   | ( <i>R</i> )-2-氯-4-(8-(4-(2-(4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2 <i>H</i> )-基)苯基)哌嗪-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-羰基)苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯甲腈            |
|    |  | 2-氯-4-(8-(4-(9-(4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2 <i>H</i> )-基)苯基)哌嗪-1-基)-3-氮杂螺[5.5]十一烷-3-羰基)苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯甲腈                        |
| 29 |  | ( <i>S</i> )-2-氯-4-(8-(4-(9-(4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2 <i>H</i> )-基)苯基)哌嗪-1-基)-3-氮杂螺[5.5]十一烷-3-羰基)苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯甲腈 <b>29</b> |
|    |  | ( <i>R</i> )-2-氯-4-(8-(4-(9-(4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2 <i>H</i> )-基)苯基)哌嗪-1-基)-3-氮杂螺[5.5]十一烷-3-羰基)苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯甲腈           |
|    |  | 2-氯-4-(8-(4-(2-(4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2 <i>H</i> )-基)苯基)哌嗪-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-羰基)-2-氟苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯甲腈                     |

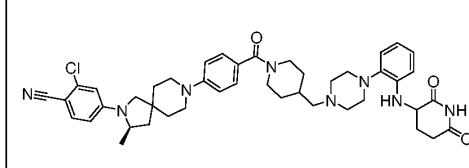
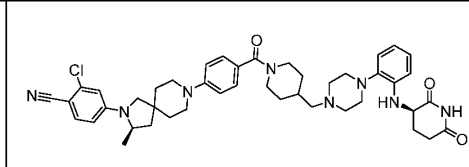
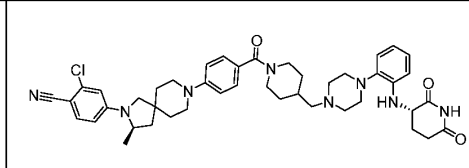
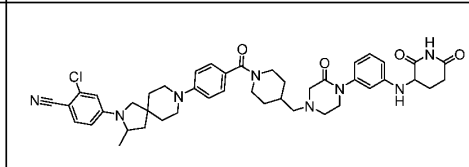
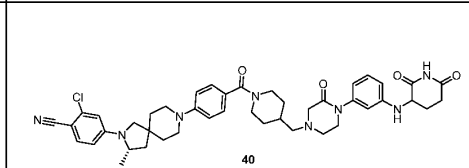
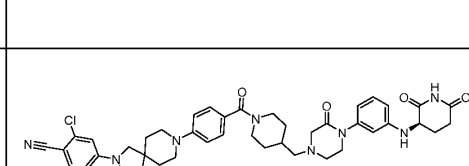
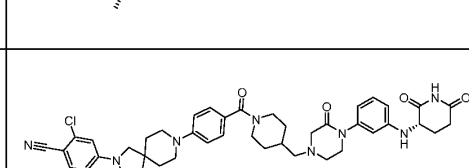
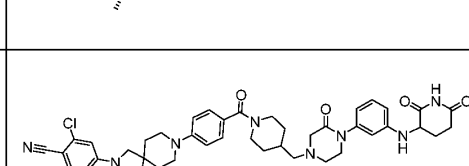
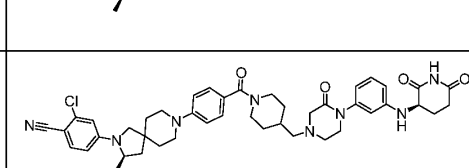
|    |                                                                                     |                                                                                                                                            |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 30 |    | ( <i>S</i> )-2-氯-4-(8-(4-(2-(4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1( <i>2H</i> )-基)苯基)吡咯-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-羰基)-2-氟苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯甲腈 <b>30</b> |
|    |    | ( <i>R</i> )-2-氯-4-(8-(4-(2-(4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1( <i>2H</i> )-基)苯基)吡咯-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-羰基)-2-氟苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯甲腈           |
|    |    | 2-氯-4-(8-(4-(2-(4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1( <i>2H</i> )-基)苯基)吡咯-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-羰基)-3-氟苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯甲腈                        |
| 31 |    | ( <i>S</i> )-2-氯-4-(8-(4-(2-(4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1( <i>2H</i> )-基)苯基)吡咯-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-羰基)-3-氟苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯甲腈 <b>31</b> |
|    |   | ( <i>R</i> )-2-氯-4-(8-(4-(2-(4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1( <i>2H</i> )-基)苯基)吡咯-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-羰基)-3-氟苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯甲腈           |
|    |  | 2-氯-4-(8-(6-(2-(4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1( <i>2H</i> )-基)苯基)吡咯-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-羰基)吡啶-3-基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯甲腈                        |
| 32 |  | ( <i>S</i> )-2-氯-4-(8-(6-(2-(4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1( <i>2H</i> )-基)苯基)吡咯-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-羰基)吡啶-3-基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯甲腈 <b>32</b> |
|    |  | ( <i>R</i> )-2-氯-4-(8-(6-(2-(4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1( <i>2H</i> )-基)苯基)吡咯-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-羰基)吡啶-3-基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯甲腈           |
|    |  | 2-氯-4-(8-(5-(2-(4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1( <i>2H</i> )-基)苯基)吡咯-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-羰基)吡啶-2-基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯甲腈                        |

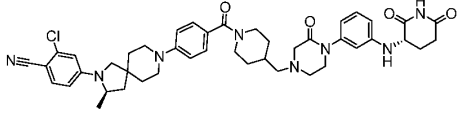
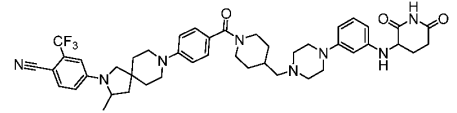
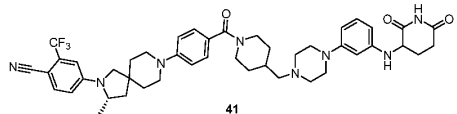
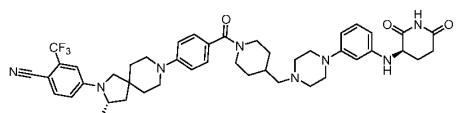
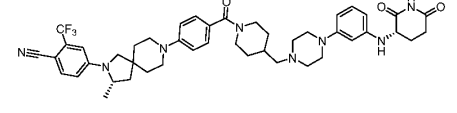
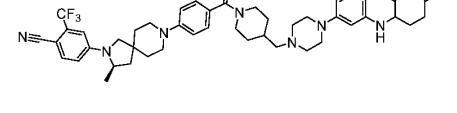
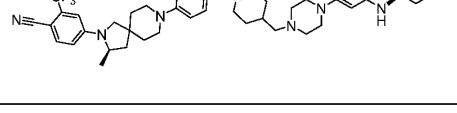
|    |                                                                                     |                                                                                                                             |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 33 |    | (S)-2-氯-4-(8-(5-(2-(4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)苯基)哌嗪-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-羰基)吡啶-2-基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯甲腈 <b>33</b>    |
|    |    | (R)-2-氯-4-(8-(5-(2-(4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)苯基)哌嗪-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-羰基)吡啶-2-基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯甲腈              |
|    |    | 2-氯-4-(8-(4-(2-(4-(4-(2,6-二氧代哌啶-3-基)苯基)哌嗪-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-羰基)苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯甲腈                            |
| 34 |   | 2-氯-4-((3S)-8-(4-(2-(4-(4-(2,6-二氧代哌啶-3-基)苯基)哌嗪-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-羰基)苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯甲腈 <b>34</b> (非对映异构体混合物) |
|    |  | 2-氯-4-((S)-8-(4-(2-(4-(4-((S)-2,6-二氧代哌啶-3-基)苯基)哌嗪-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-羰基)苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯甲腈                    |
|    |  | 2-氯-4-((R)-8-(4-(2-(4-(4-((R)-2,6-二氧代哌啶-3-基)苯基)哌嗪-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-羰基)苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯甲腈                    |
|    |  | 2-氯-4-((3R)-8-(4-(2-(4-(4-(2,6-二氧代哌啶-3-基)苯基)哌嗪-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-羰基)苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯甲腈                       |
|    |  | 2-氯-4-((R)-8-(4-(2-(4-(4-((S)-2,6-二氧代哌啶-3-基)苯基)哌嗪-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-羰基)苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯甲腈                    |

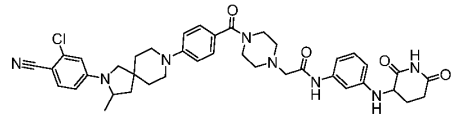
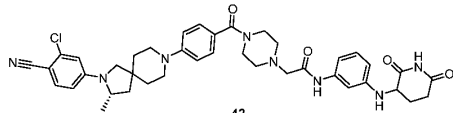
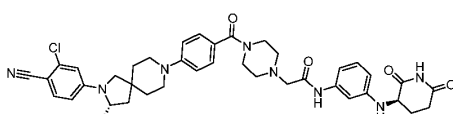
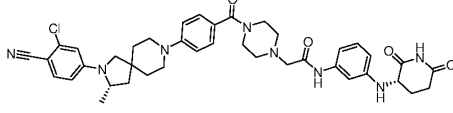
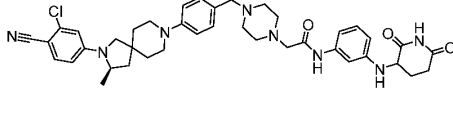
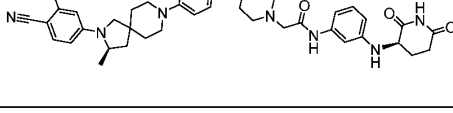
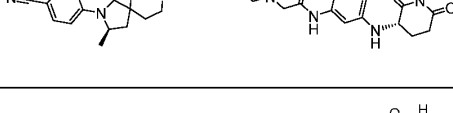


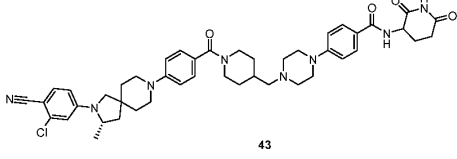
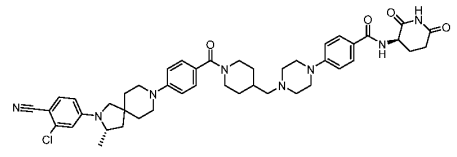
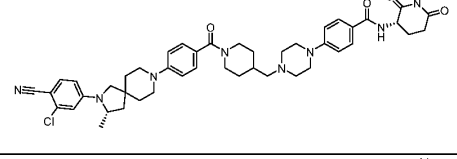
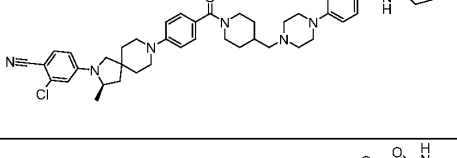
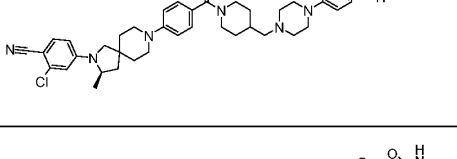
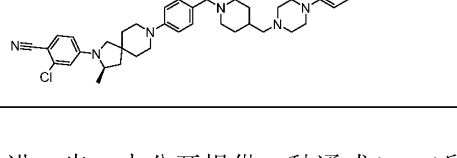
|    |                                                                                     |                                                                                                                                    |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    |    | 2-氯-4-((3 <i>R</i> )-8-(4-(2-(4-(3-((2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-羰基)-2-氟苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯甲腈             |
|    |    | 2-氯-4-(( <i>R</i> )-8-(4-(2-(4-(3-((( <i>R</i> )-2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-羰基)-2-氟苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯甲腈 |
|    |    | 2-氯-4-(( <i>R</i> )-8-(4-(2-(4-(3-((( <i>S</i> )-2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-羰基)-2-氟苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯甲腈 |
|    |    | 2-氯-4-(8-(4-(4-((1-(3-((2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-羰基)苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯甲腈                                      |
| 37 |   | 2-氯-4-((3 <i>S</i> )-8-(4-(4-((1-(3-((2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-羰基)苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯甲腈 <b>37</b> (非对映异构体混合物)  |
|    |  | 2-氯-4-(( <i>S</i> )-8-(4-(4-((1-(3-((( <i>R</i> )-2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-羰基)苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯甲腈            |
|    |  | 2-氯-4-(( <i>S</i> )-8-(4-(4-((1-(3-((( <i>S</i> )-2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-羰基)苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯甲腈            |
|    |  | 2-氯-4-((3 <i>R</i> )-8-(4-(4-((1-(3-((2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-羰基)苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯甲腈                        |
|    |  | 2-氯-4-(( <i>R</i> )-8-(4-(4-((1-(3-((( <i>R</i> )-2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-羰基)苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯甲腈            |

|    |                                                                                     |                                                                                                                                   |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    |                                                                                     | [4.5]癸-2-基)苯甲腈                                                                                                                    |
|    |    | 2-氯-4-(( <i>R</i> )-8-(4-(4-((1-(3-(( <i>S</i> )-2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-羰基)苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)-3-甲基苯甲腈       |
| 38 |    | (±)-2-氯-4-(8-(4-(4-((4-(3-((2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-羰基)苯基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)-3-甲基苯甲腈 <b>38</b> (外消旋体)                |
|    |    | ( <i>R</i> )-2-氯-4-(8-(4-(4-((4-(3-((2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-羰基)苯基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)-3-甲基苯甲腈                        |
|    |    | ( <i>S</i> )-2-氯-4-(8-(4-(4-((4-(3-((2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-羰基)苯基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)-3-甲基苯甲腈                        |
|    |  | 2-氯-4-(8-(4-(4-((4-(2-((2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-羰基)苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯甲腈                                     |
| 39 |  | 2-氯-4-(( <i>3S</i> )-8-(4-(4-((4-(2-((2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-羰基)苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯甲腈 <b>39</b> (非对映异构体混合物) |
|    |  | 2-氯-4-(( <i>S</i> )-8-(4-(4-((4-(2-((( <i>R</i> )-2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-羰基)苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯甲腈           |
|    |  | 2-氯-4-(( <i>S</i> )-8-(4-(4-((4-(2-((( <i>S</i> )-2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-羰基)苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯甲腈           |

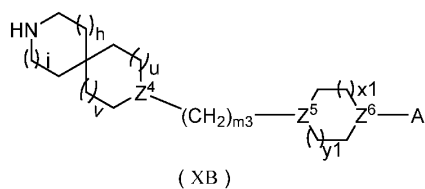
|    |                                                                                     |                                                                                                                                          |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    |    | 2-氯-4-(( <i>(3R)</i> -8-(4-(4-((( <i>(4</i> -(2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-羰基)苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯甲腈                      |
|    |    | 2-氯-4-(( <i>(R)</i> -8-(4-(4-((( <i>(R)</i> -2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-羰基)苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯甲腈                       |
|    |    | 2-氯-4-(( <i>(R)</i> -8-(4-(4-((( <i>(S)</i> -2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-羰基)苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯甲腈                       |
|    |    | 2-氯-4-(8-(4-(4-(((4-(3-((2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)苯基)-3-氧代哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-羰基)苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯甲腈                                      |
| 40 |   | 2-氯-4-(( <i>(3S)</i> -8-(4-(4-(((4-(3-((2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)苯基)-3-氧代哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-羰基)苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯甲腈 <b>40</b> (非对映异构体混合物) |
|    |  | 2-氯-4-(( <i>(S)</i> -8-(4-(4-(((4-(3-((( <i>(R)</i> -2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)苯基)-3-氧代哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-羰基)苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯甲腈          |
|    |  | 2-氯-4-(( <i>(S)</i> -8-(4-(4-(((4-(3-((( <i>(S)</i> -2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)苯基)-3-氧代哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-羰基)苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯甲腈          |
|    |  | 2-氯-4-(( <i>(3R)</i> -8-(4-(4-(((4-(3-((2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)苯基)-3-氧代哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-羰基)苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯甲腈                       |
|    |  | 2-氯-4-(( <i>(R)</i> -8-(4-(4-(((4-(3-((( <i>(R)</i> -2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)苯基)-3-氧代哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-羰基)苯基)-3-甲基-2,8-                            |

|    |                                                                                     |                                                                                                                                        |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    |                                                                                     | 二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯甲腈                                                                                                                     |
|    |    | 2-氯-4-(( <i>R</i> )-8-(4-(4-(( <i>S</i> )-2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)苯基)-3-氧代哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-羰基)苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯甲腈                   |
|    |    | 4-(8-(4-(4-((2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-羰基)苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)-2-(三氟甲基)苯甲腈                                            |
| 41 |    | 4-((( <i>S</i> )-8-(4-(4-((4-(3-((2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-羰基)苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)-2-(三氟甲基)苯甲腈 <b>41</b> (非对映异构体混合物) |
|    |   | 4-((( <i>S</i> )-8-(4-(4-((4-(3-((( <i>R</i> )-2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-羰基)苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)-2-(三氟甲基)苯甲腈          |
|    |  | 4-((( <i>S</i> )-8-(4-(4-((4-(3-((( <i>S</i> )-2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-羰基)苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)-2-(三氟甲基)苯甲腈          |
|    |  | 4-((( <i>R</i> )-8-(4-(4-((4-(3-((2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-羰基)苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)-2-(三氟甲基)苯甲腈                       |
|    |  | 4-((( <i>R</i> )-8-(4-(4-((4-(3-((( <i>R</i> )-2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-羰基)苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)-2-(三氟甲基)苯甲腈          |
|    |  | 4-((( <i>R</i> )-8-(4-(4-((4-(3-((( <i>S</i> )-2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-羰基)苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)-2-(三氟甲基)苯甲腈          |

|    |                                                                                     |                                                                                                                       |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    |    | 2-(4-(4-(2-(3-氯-4-氰基苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-基)苯甲酰基)哌嗪-1-基)-N-(3-((2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)苯基)乙酰胺                           |
| 42 |    | 2-(4-(4-((S)-2-(3-氯-4-氰基苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-基)苯甲酰基)哌嗪-1-基)-N-(3-((2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)苯基)乙酰胺 <b>42</b> (非对映异构体混合物) |
|    |    | 2-(4-(4-((S)-2-(3-氯-4-氰基苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-基)苯甲酰基)哌嗪-1-基)-N-(3-(((R)-2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)苯基)乙酰胺                   |
|    |   | 2-(4-(4-((S)-2-(3-氯-4-氰基苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-基)苯甲酰基)哌嗪-1-基)-N-(3-(((S)-2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)苯基)乙酰胺                   |
|    |  | 2-(4-(4-((R)-2-(3-氯-4-氰基苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-基)苯甲酰基)哌嗪-1-基)-N-(3-((2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)苯基)乙酰胺                       |
|    |  | 2-(4-(4-((R)-2-(3-氯-4-氰基苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-基)苯甲酰基)哌嗪-1-基)-N-(3-(((R)-2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)苯基)乙酰胺                   |
|    |  | 2-(4-(4-((R)-2-(3-氯-4-氰基苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-基)苯甲酰基)哌嗪-1-基)-N-(3-(((S)-2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)苯基)乙酰胺                   |
|    |  | 4-(4-((1-(4-(2-(3-氯-4-氰基苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-基)苯甲酰基)哌嗪-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-(2,6-二氧代哌啶-3-基)苯甲酰胺                      |

|    |                                                                                     |                                                                                                                            |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 43 |    | 4-(4-((1-(4-((S)-2-(3-氯-4-氰基苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-基)苯甲酰基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-(2,6-二氧代哌啶-3-基)苯甲酰胺 <b>43</b> (非对映异构体混合物) |
|    |    | 4-(4-((1-(4-((S)-2-(3-氯-4-氰基苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-基)苯甲酰基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((R)-2,6-二氧代哌啶-3-基)苯甲酰胺                   |
|    |    | 4-(4-((1-(4-((S)-2-(3-氯-4-氰基苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-基)苯甲酰基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((S)-2,6-二氧代哌啶-3-基)苯甲酰胺                   |
|    |   | 4-(4-((1-(4-((R)-2-(3-氯-4-氰基苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-基)苯甲酰基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-(2,6-二氧代哌啶-3-基)苯甲酰胺                       |
|    |  | 4-(4-((1-(4-((R)-2-(3-氯-4-氰基苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-基)苯甲酰基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((R)-2,6-二氧代哌啶-3-基)苯甲酰胺                   |
|    |  | 4-(4-((1-(4-((R)-2-(3-氯-4-氰基苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-基)苯甲酰基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((S)-2,6-二氧代哌啶-3-基)苯甲酰胺                   |

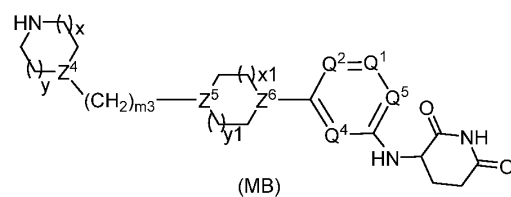
进一步, 本公开提供一种通式( XB )所示的化合物或其盐:



其中:

$Z^4$ 、 $Z^5$ 、 $Z^6$ 、h、i、u、v、x1、y1、m3 和 A 如通式(X)中所定义。

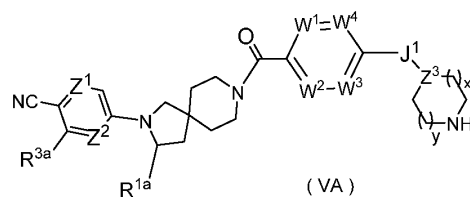
进一步, 本公开提供一种通式( MB )所示的化合物或其盐:



其中:

$Q^1$ 、 $Q^2$ 、 $Q^4$ 、 $Q^5$ 、 $Z^4$ 、 $Z^5$ 、 $Z^6$ 、 $x$ 、 $x1$ 、 $y$ 、 $y1$  和  $m3$  如通式(M)中所定义。

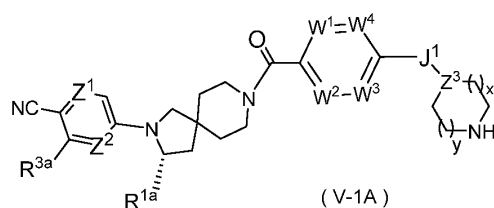
进一步, 本公开提供一种通式(VA)所示的化合物或其盐:



其中:

$J^1$ 、 $R^{1a}$ 、 $R^{3a}$ 、 $W^1$ 、 $W^2$ 、 $W^3$ 、 $W^4$ 、 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^3$ 、 $x$  和  $y$  如通式(V)中所定义。

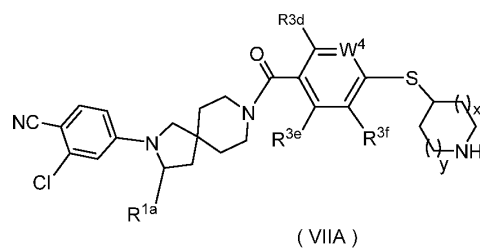
进一步, 本公开提供一种通式(V-1A)所示的化合物或其盐:



其中:

$J^1$ 、 $R^{1a}$ 、 $R^{3a}$ 、 $W^1$ 、 $W^2$ 、 $W^3$ 、 $W^4$ 、 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^3$ 、 $x$  和  $y$  如通式(V-1)中所定义。

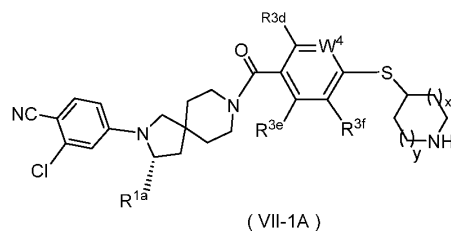
进一步, 本公开提供一种通式(VIIA)所示的化合物或其盐:



其中:

$R^{1a}$ 、 $R^{3d}$ 、 $R^{3e}$ 、 $R^{3f}$ 、 $W^4$ 、 $x$  和  $y$  如通式(VII)中所定义。

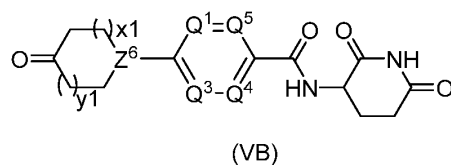
进一步, 本公开提供一种通式(VII-1A)所示的化合物或其盐:



其中:

$R^{1a}$ 、 $R^{3d}$ 、 $R^{3e}$ 、 $R^{3f}$ 、 $W^4$ 、 $x$  和  $y$  如通式(VII-1)中所定义。

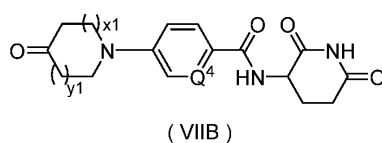
进一步, 本公开提供一种通式(VB)所示的化合物或其盐:



其中:

$Q^1$ 、 $Q^3$ 、 $Q^4$ 、 $Q^5$ 、 $Z^6$ 、 $x1$  和  $y1$  如通式(V)中所定义。

进一步, 本公开提供一种通式(VIIB)所示的化合物或其盐:

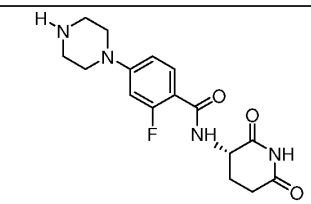
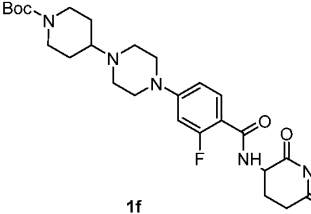
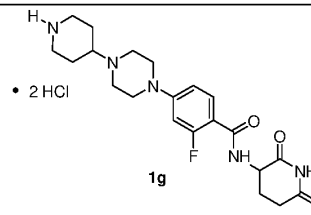
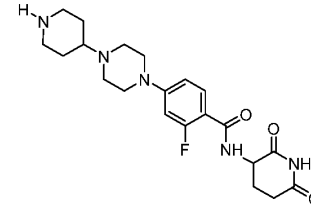
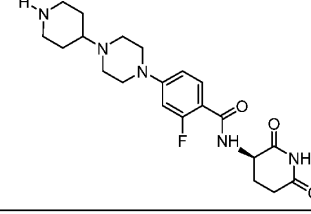
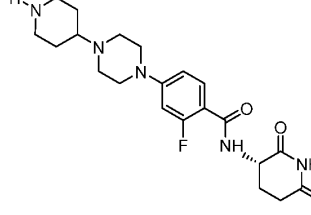
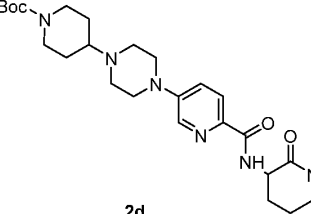


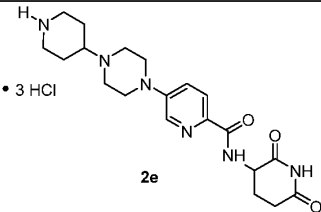
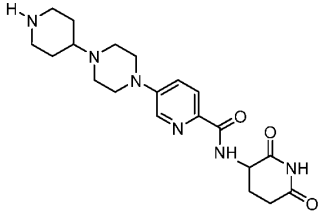
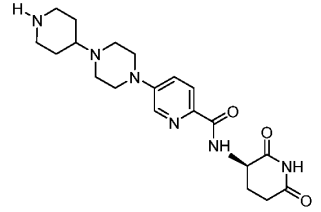
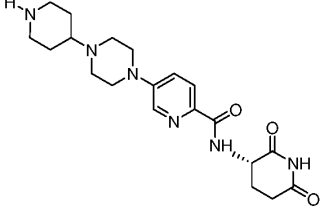
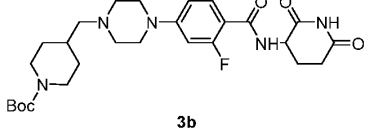
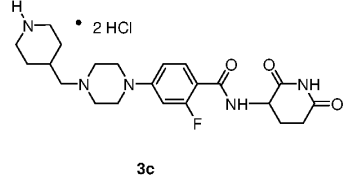
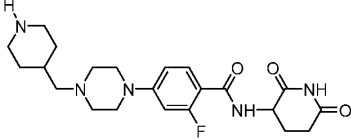
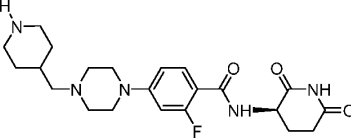
其中:

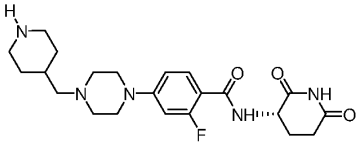
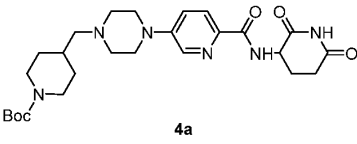
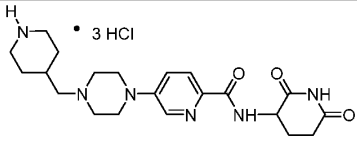
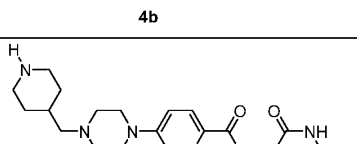
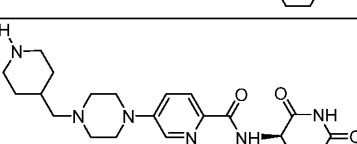
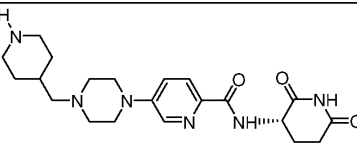
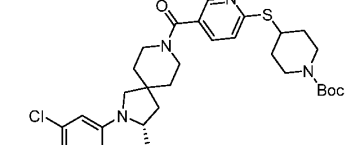
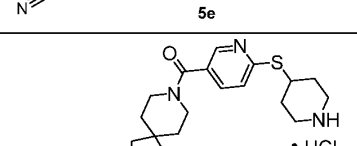
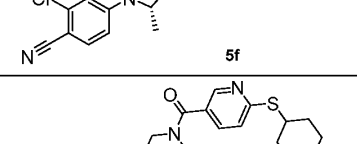
$Q^4$ 、 $x1$  和  $y1$  如通式(VII)中所定义。

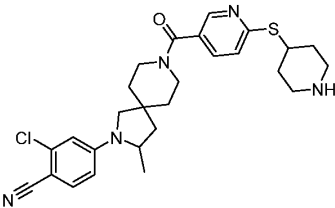
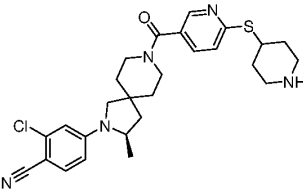
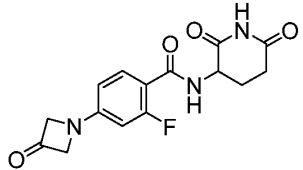
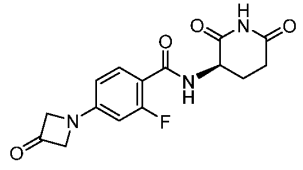
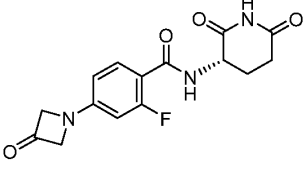
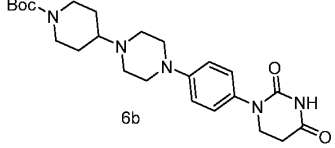
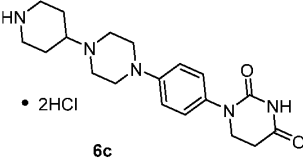
表 B 本公开的典型中间体化合物包括但不限于:

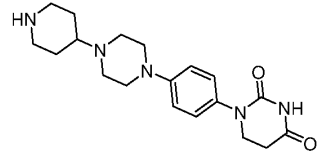
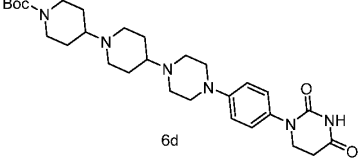
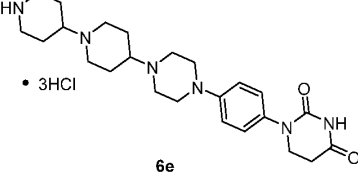
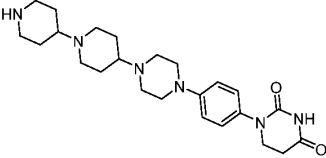
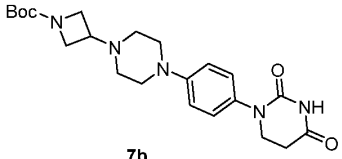
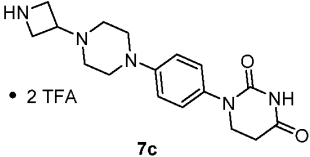
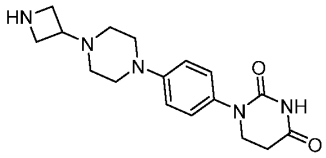
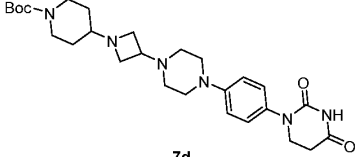
| 编号        | 化合物结构 | 命名                                                        |
|-----------|-------|-----------------------------------------------------------|
| <b>1c</b> |       | (±)-4-(4-((2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基羰基)-3-氟苯基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯 <b>1c</b> |
| <b>1d</b> |       | (±)-N-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-氟-4-(哌嗪-1-基)苯甲酰胺 盐酸盐 <b>1d</b>    |
|           |       | (±)-N-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-氟-4-(哌嗪-1-基)苯甲酰胺                  |
|           |       | (R)-N-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-氟-4-(哌嗪-1-基)苯甲酰胺                  |

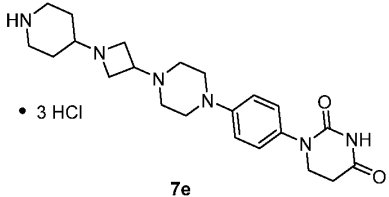
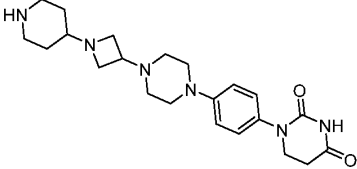
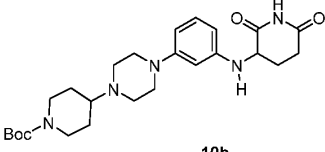
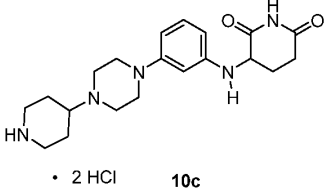
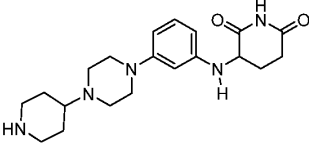
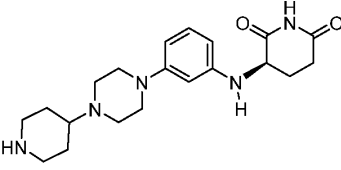
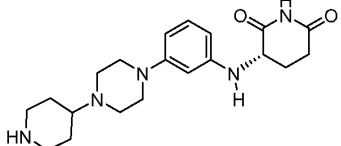
|           |                                                                                     |                                                                     |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|
|           |    | (S)-N-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-氟-4-(哌嗪-1-基)苯甲酰胺                            |
| <b>1f</b> |    | (±)-4-(4-((2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基羰基)-3-氟苯基)哌嗪-1-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯 <b>1f</b>    |
| <b>1g</b> |    | (±)-N-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-氟-4-(4-(哌啶-4-基)哌嗪-1-基)苯甲酰胺二盐酸盐 <b>1g</b>    |
|           |   | (±)-N-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-氟-4-(4-(哌啶-4-基)哌嗪-1-基)苯甲酰胺                  |
|           |  | (R)-N-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-氟-4-(4-(哌啶-4-基)哌嗪-1-基)苯甲酰胺                  |
|           |  | (S)-N-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-氟-4-(4-(哌啶-4-基)哌嗪-1-基)苯甲酰胺                  |
| <b>2d</b> |  | (±)-4-(4-(6-((2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基羰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯 <b>2d</b> |

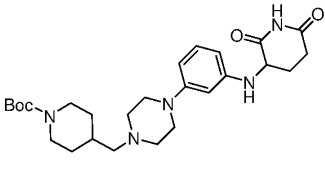
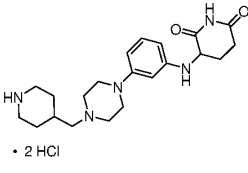
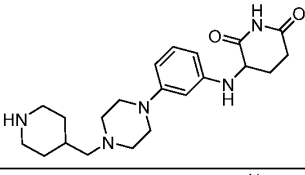
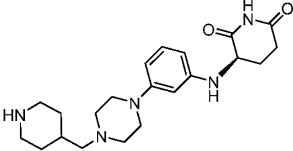
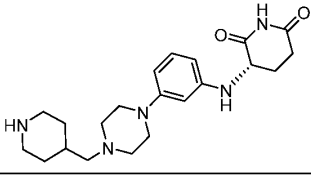
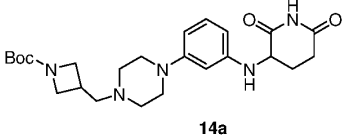
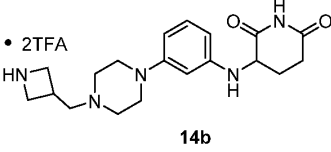
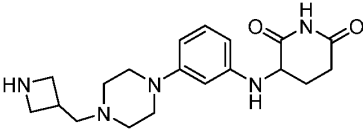
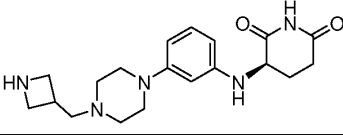
|    |                                                                                                                                  |                                                                               |
|----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| 2e |  <p style="text-align: center;"><b>2e</b></p>   | (±)- <i>N</i> -(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-(哌啶-4-基)吡咯-1-基)吡啶甲酰胺 三盐酸盐 <b>2e</b>       |
|    |                                                 | (±)- <i>N</i> -(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-(哌啶-4-基)吡咯-1-基)吡啶甲酰胺                      |
|    |                                                 | ( <i>R</i> )- <i>N</i> -(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-(哌啶-4-基)吡咯-1-基)吡啶甲酰胺             |
|    |                                                | ( <i>S</i> )- <i>N</i> -(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-(哌啶-4-基)吡咯-1-基)吡啶甲酰胺             |
| 3b |  <p style="text-align: center;"><b>3b</b></p> | (±)-4-(((4-(4-((2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基羧基)-3-氟苯基)吡咯-1-基)甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯 <b>3b</b>      |
| 3c |  <p style="text-align: center;"><b>3c</b></p> | (±)- <i>N</i> -(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-氟-4-(4-(哌啶-4-基)甲基)吡咯-1-基)苯甲酰胺 二盐酸盐 <b>3c</b> |
|    |                                               | (±)- <i>N</i> -(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-氟-4-(4-(哌啶-4-基)甲基)吡咯-1-基)苯甲酰胺                |
|    |                                               | ( <i>R</i> )- <i>N</i> -(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-氟-4-(4-(哌啶-4-基)甲基)吡咯-1-基)苯甲酰胺       |

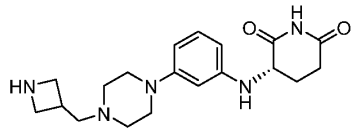
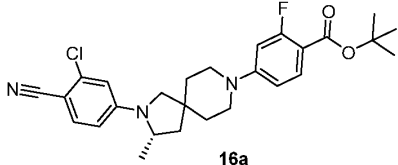
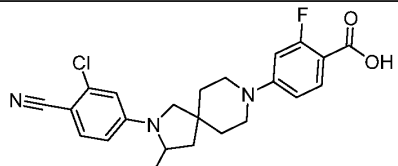
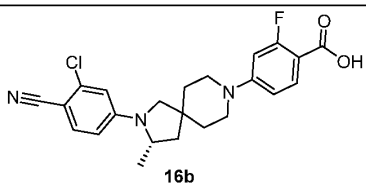
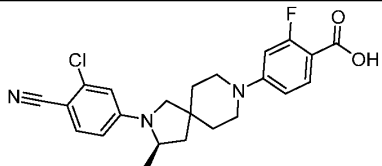
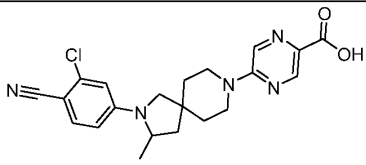
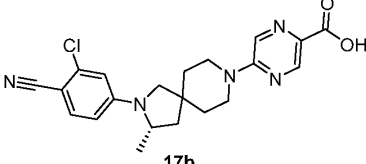
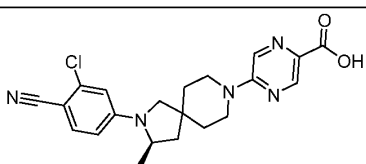
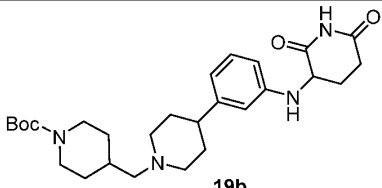
|    |                                                                                     |                                                                              |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
|    |    | (S)-N-(2,6-二氢代哌啶-3-基)-2-氟-4-(4-(哌啶-4-基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酰胺                        |
| 4a |    | (±)-4-((4-(6-((2,6-二氢代哌啶-3-基)氨基羰基)吡啶-3-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯 <b>4a</b>      |
| 4b |    | (±)-N-(2,6-二氢代哌啶-3-基)-5-(4-(哌啶-4-基)甲基)哌啶-1-基)吡啶甲酰胺 三盐酸盐 <b>4b</b>            |
|    |    | (±)-N-(2,6-二氢代哌啶-3-基)-5-(4-(哌啶-4-基)甲基)哌啶-1-基)吡啶甲酰胺                           |
|    |   | (R)-N-(2,6-二氢代哌啶-3-基)-5-(4-(哌啶-4-基)甲基)哌啶-1-基)吡啶甲酰胺                           |
|    |  | (S)-N-(2,6-二氢代哌啶-3-基)-5-(4-(哌啶-4-基)甲基)哌啶-1-基)吡啶甲酰胺                           |
| 5e |  | (S)-4-((5-(2-(3-氯-4-氰基苯基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-羰基)吡啶-2-基)硫基)哌啶-1-羧酸叔丁酯 <b>5e</b> |
| 5f |  | (S)-2-氯-4-(3-甲基-8-(6-(哌啶-4-基硫基)烟酰基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯甲腈 盐酸盐 <b>5f</b>     |
|    |  | (S)-2-氯-4-(3-甲基-8-(6-(哌啶-4-基硫基)烟酰基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯甲腈                   |

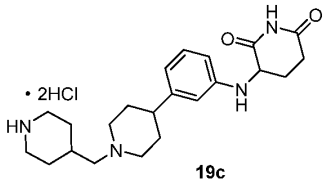
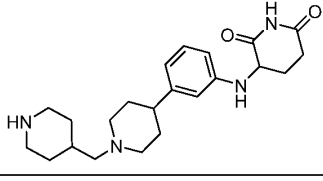
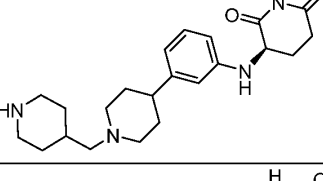
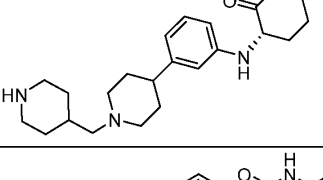
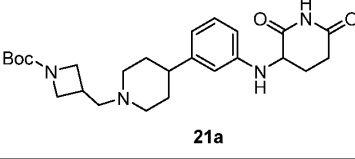
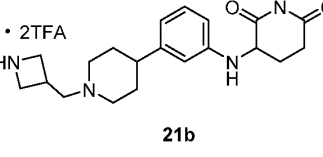
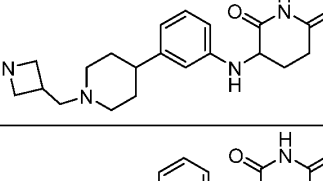
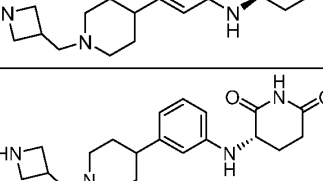
|           |                                                                                                            |                                                                               |
|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
|           |                           | 2-氯-4-(3-甲基-8-(6-(哌啶-4-基硫基)烟酰基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯甲腈                        |
|           |                           | ( <i>R</i> )-2-氯-4-(3-甲基-8-(6-(哌啶-4-基硫基)烟酰基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯甲腈           |
| <b>5l</b> | <br><b>5l</b>             | (±)- <i>N</i> -(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-氟-4-(3-氧代氮杂环丁-1-基)苯甲酰胺<br><b>5l</b>          |
|           |                          | ( <i>R</i> )- <i>N</i> -(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-氟-4-(3-氧代氮杂环丁-1-基)苯甲酰胺              |
|           |                         | ( <i>S</i> )- <i>N</i> -(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-氟-4-(3-氧代氮杂环丁-1-基)苯甲酰胺              |
| <b>6b</b> | <br><b>6b</b>           | 4-(4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2 <i>H</i> )-基)苯基)哌啶-1-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯 <b>6b</b>          |
| <b>6c</b> | <br><b>6c</b><br>• 2HCl | 1-(4-(4-(哌啶-4-基)嘧啶-1-基)苯基)二氢嘧啶-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> )-二酮 二盐酸盐 <b>6c</b> |

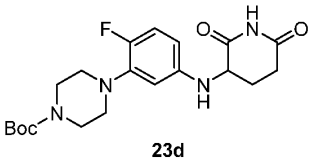
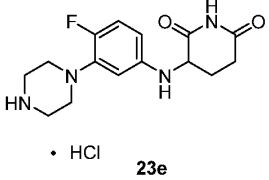
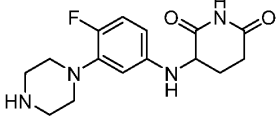
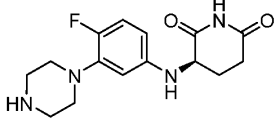
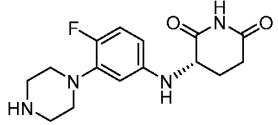
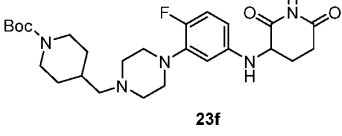
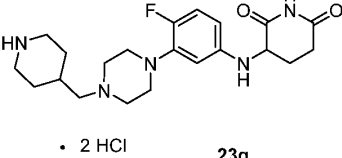
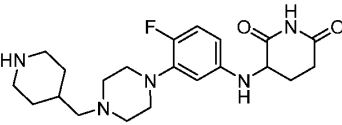
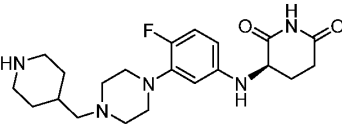
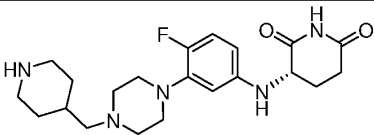
|           |                                                                                     |                                                                                 |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|
|           |    | 1-(4-(4-(哌啶-4-基)哌嗪-1-基)苯基)<br>二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮                                |
| <b>6d</b> |    | 4-(4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-<br>基)苯基)哌嗪-1-基)-[1,4'-联哌啶]-1'-<br>羧酸叔丁酯 <b>6d</b>   |
| <b>6e</b> |    | 1-(4-(4-([1,4'-联哌啶]-4-基)哌嗪-1-<br>基)苯基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮<br>三盐酸盐 <b>6e</b>      |
|           |    | 1-(4-(4-([1,4'-联哌啶]-4-基)哌嗪-1-<br>基)苯基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮                        |
| <b>7b</b> |   | 3-(4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-<br>基)苯基)哌嗪-1-基)氮杂环丁-1-羧酸<br>叔丁酯 <b>7b</b>           |
| <b>7c</b> |  | 1-(4-(4-(氮杂环丁-3-基)哌嗪-1-基)苯<br>基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮 二三<br>氟乙酸盐 <b>7c</b>         |
|           |  | 1-(4-(4-(氮杂环丁-3-基)哌嗪-1-基)苯<br>基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮                              |
| <b>7d</b> |  | 4-(3-(4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶<br>-1(2H)-基)苯基)哌嗪-1-基)氮杂环丁<br>-1-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯 <b>7d</b> |

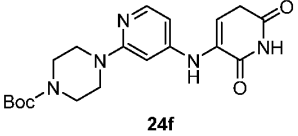
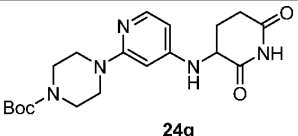
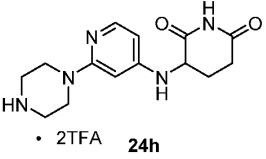
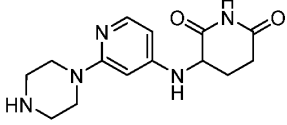
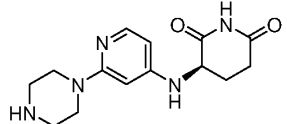
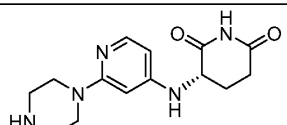
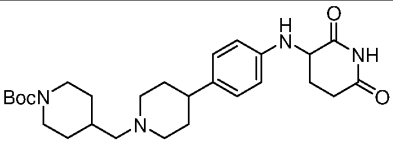
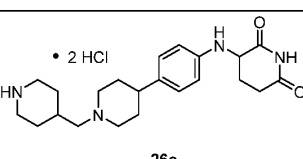
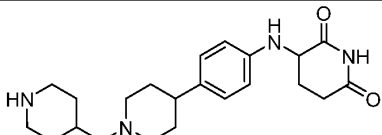
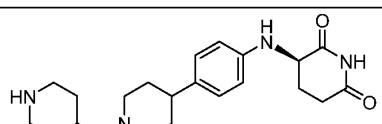
|     |                                                                                                              |                                                                                           |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|
| 7e  |  <p>• 3 HCl</p> <p>7e</p>   | 1-(4-(4-(1-(哌啶-4-基)氮杂环丁-3-基)哌嗪-1-基)苯基)二氢嘧啶-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> )-二酮 三盐酸盐 <b>7e</b> |
|     |                             | 1-(4-(4-(1-(哌啶-4-基)氮杂环丁-3-基)哌嗪-1-基)苯基)二氢嘧啶-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> )-二酮                |
| 10b |  <p>10b</p>                 | (±)-4-(4-(3-((2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯 <b>10b</b>                            |
| 10c |  <p>• 2 HCl</p> <p>10c</p> | (±)-3-((3-(4-(哌啶-4-基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮 二盐酸盐 <b>10c</b>                               |
|     |                           | (±)-3-((3-(4-(哌啶-4-基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮                                               |
|     |                           | (R)-3-((3-(4-(哌啶-4-基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮                                               |
|     |                           | (S)-3-((3-(4-(哌啶-4-基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮                                               |

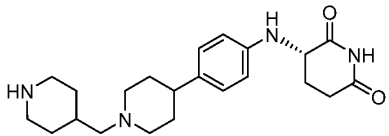
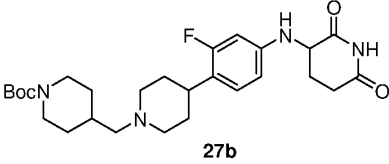
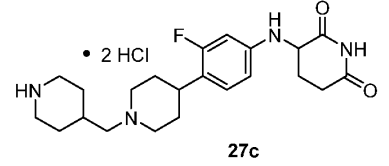
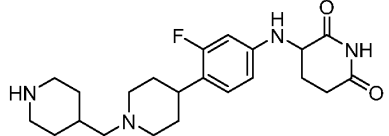
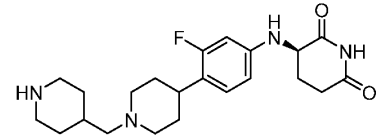
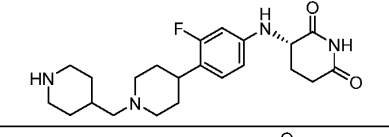
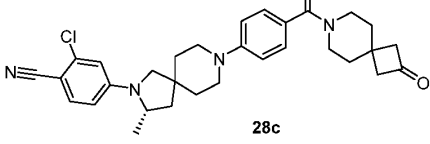
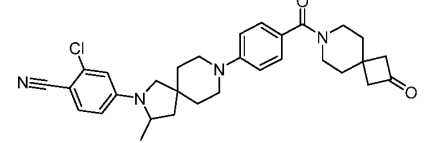
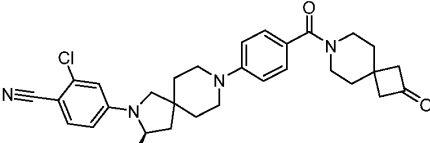
|            |                                                                                                                                              |                                                                       |
|------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| <b>11a</b> |  <p style="text-align: center;"><b>11a</b></p>              | (±)-4-((4-(3-((2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯 <b>11a</b>    |
| <b>11b</b> |  <p style="text-align: center;"><b>11b</b><br/>• 2 HCl</p>  | (±)-3-((3-(4-(哌啶-4-基甲基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮 二盐酸盐 <b>11b</b>         |
|            |                                                             | (±)-3-((3-(4-(哌啶-4-基甲基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮                         |
|            |                                                            | ( <i>R</i> )-3-((3-(4-(哌啶-4-基甲基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮                |
|            |                                                           | ( <i>S</i> )-3-((3-(4-(哌啶-4-基甲基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮                |
| <b>14a</b> |  <p style="text-align: center;"><b>14a</b></p>            | (±)-3-((4-(3-((2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)甲基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯 <b>14a</b> |
| <b>14b</b> |  <p style="text-align: center;"><b>14b</b><br/>• 2TFA</p> | (±)-3-((3-(4-(氮杂环丁-3-基甲基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮 三氟乙酸盐 <b>14b</b>      |
|            |                                                           | (±)-3-((3-(4-(氮杂环丁-3-基甲基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮                       |
|            |                                                           | ( <i>R</i> )-3-((3-(4-(氮杂环丁-3-基甲基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮              |

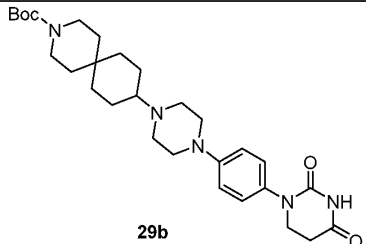
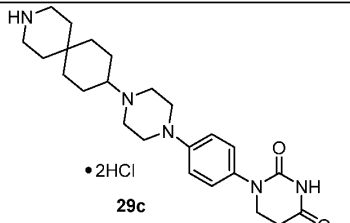
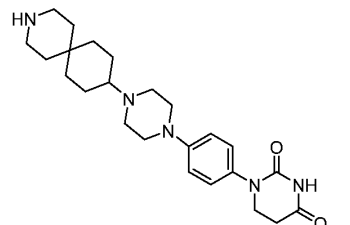
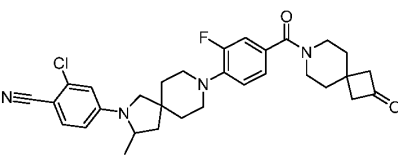
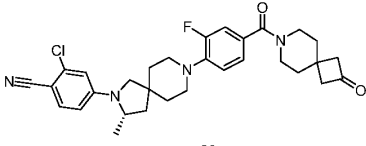
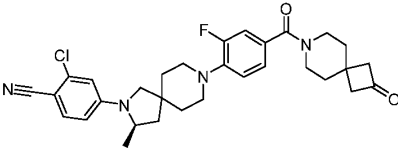
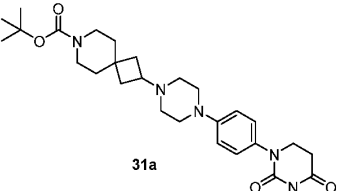
|     |                                                                                     |                                                                     |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|
|     |    | (S)-3-((3-(4-(氮杂环丁-3-基甲基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮                     |
| 16a |    | (S)-4-(2-(3-氯-4-氰基苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-基)-2-氟苯甲酸叔丁酯 <b>16a</b> |
|     |    | 4-(2-(3-氯-4-氰基苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-基)-2-氟苯甲酸                   |
| 16b |    | (S)-4-(2-(3-氯-4-氰基苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-基)-2-氟苯甲酸 <b>16b</b>    |
|     |   | (R)-4-(2-(3-氯-4-氰基苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-基)-2-氟苯甲酸               |
|     |  | 5-(2-(3-氯-4-氰基苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-基)吡嗪-2-羧酸                   |
| 17b |  | (S)-5-(2-(3-氯-4-氰基苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-基)吡嗪-2-羧酸 <b>17b</b>    |
|     |  | (R)-5-(2-(3-氯-4-氰基苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-基)吡嗪-2-羧酸               |
| 19b |  | (±)-4-(((4-(3-((2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)苯基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯 <b>19b</b> |

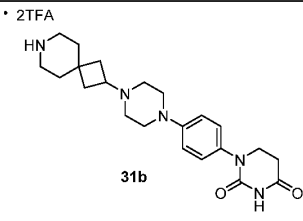
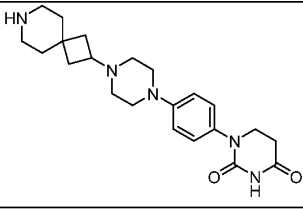
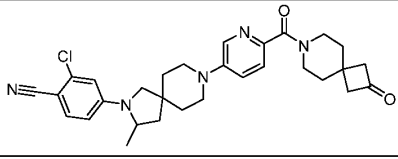
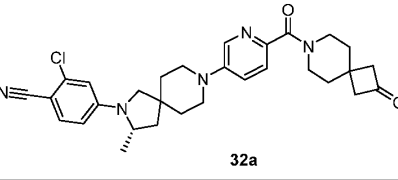
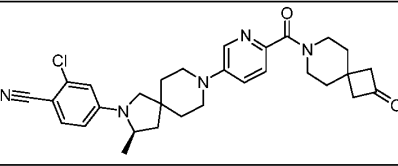
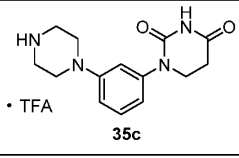
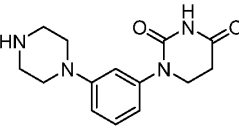
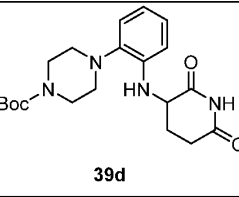
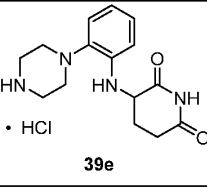
|            |                                                                                                                                   |                                                                       |
|------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| <b>19c</b> |  <p style="text-align: center;"><b>19c</b></p>   | (±)-3-((3-(1-(哌啶-4-基甲基)哌啶-4-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮 二盐酸盐 <b>19c</b>         |
|            |                                                  | (±)-3-((3-(1-(哌啶-4-基甲基)哌啶-4-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮                         |
|            |                                                  | ( <i>R</i> )-3-((3-(1-(哌啶-4-基甲基)哌啶-4-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮                |
|            |                                                 | ( <i>S</i> )-3-((3-(1-(哌啶-4-基甲基)哌啶-4-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮                |
| <b>21a</b> |  <p style="text-align: center;"><b>21a</b></p> | (±)-3-((4-(3-((2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)苯基)哌啶-1-基)甲基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯 <b>21a</b> |
| <b>21b</b> |  <p style="text-align: center;"><b>21b</b></p> | (±)-3-((3-(1-(氮杂环丁-3-基甲基)哌啶-4-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮 三氟乙酸盐 <b>21b</b>      |
|            |                                                | (±)-3-((3-(1-(氮杂环丁-3-基甲基)哌啶-4-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮                       |
|            |                                                | ( <i>R</i> )-3-((3-(1-(氮杂环丁-3-基甲基)哌啶-4-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮              |
|            |                                                | ( <i>S</i> )-3-((3-(1-(氮杂环丁-3-基甲基)哌啶-4-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮              |

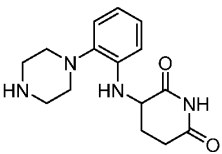
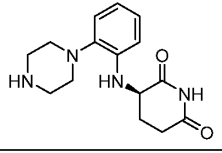
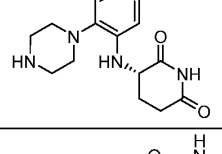
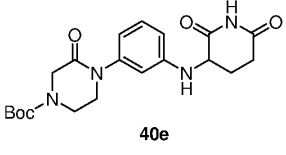
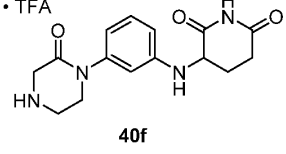
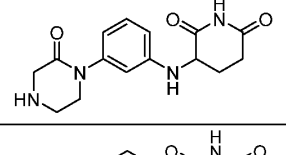
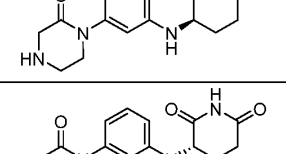
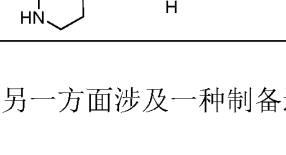
|            |                                                                                                                                           |                                                                        |
|------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|
| <b>23d</b> |  <p style="text-align: center;"><b>23d</b></p>           | (±)-4-(5-((2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)-2-氟苯基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯 <b>23d</b>               |
| <b>23e</b> |  <p style="text-align: center;">• HCl <b>23e</b></p>     | (±)-3-((4-氟-3-(哌啶-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮 盐酸盐 <b>23e</b>                   |
|            |                                                          | (±)-3-((4-氟-3-(哌啶-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮                                  |
|            |                                                          | ( <i>R</i> )-3-((4-氟-3-(哌啶-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮                         |
|            |                                                         | ( <i>S</i> )-3-((4-氟-3-(哌啶-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮                         |
| <b>23f</b> |  <p style="text-align: center;"><b>23f</b></p>         | (±)-4-((4-(5-((2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)-2-氟苯基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯 <b>23f</b> |
| <b>23g</b> |  <p style="text-align: center;">• 2 HCl <b>23g</b></p> | (±)-3-((4-氟-3-(4-(哌啶-4-基甲基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮 二盐酸盐 <b>23g</b>      |
|            |                                                        | (±)-3-((4-氟-3-(4-(哌啶-4-基甲基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮                      |
|            |                                                        | ( <i>R</i> )-3-((4-氟-3-(4-(哌啶-4-基甲基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮             |
|            |                                                        | ( <i>S</i> )-3-((4-氟-3-(4-(哌啶-4-基甲基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮             |

|            |                                                                                                              |                                                                 |
|------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| <b>24f</b> | <br><b>24f</b>              | 4-(4-((2,6-二氧代-1,2,5,6-四氢吡啶-3-基)氨基)吡啶-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯 <b>24f</b> |
| <b>24g</b> | <br><b>24g</b>              | (±)-4-(4-((2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)吡啶-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯 <b>24g</b>        |
| <b>24h</b> | <br><b>24h</b><br>• 2TFA    | (±)-3-((2-(哌嗪-1-基)吡啶-4-基)氨基)哌啶-2,6-二酮 二三氟乙酸盐 <b>24h</b>         |
|            |                             | (±)-3-((2-(哌嗪-1-基)吡啶-4-基)氨基)哌啶-2,6-二酮                           |
|            |                            | ( <i>R</i> )-3-((2-(哌嗪-1-基)吡啶-4-基)氨基)哌啶-2,6-二酮                  |
|            |                           | ( <i>S</i> )-3-((2-(哌嗪-1-基)吡啶-4-基)氨基)哌啶-2,6-二酮                  |
| <b>26b</b> | <br><b>26b</b>            | (±)-4-((4-((2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)苯基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯 <b>26b</b> |
| <b>26c</b> | <br><b>26c</b><br>• 2 HCl | (±)-3-((4-(1-(哌啶-4-基甲基)哌啶-4-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮 二盐酸盐 <b>26c</b>   |
|            |                           | (±)-3-((4-(1-(哌啶-4-基甲基)哌啶-4-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮                   |
|            |                           | ( <i>R</i> )-3-((4-(1-(哌啶-4-基甲基)哌啶-4-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮          |

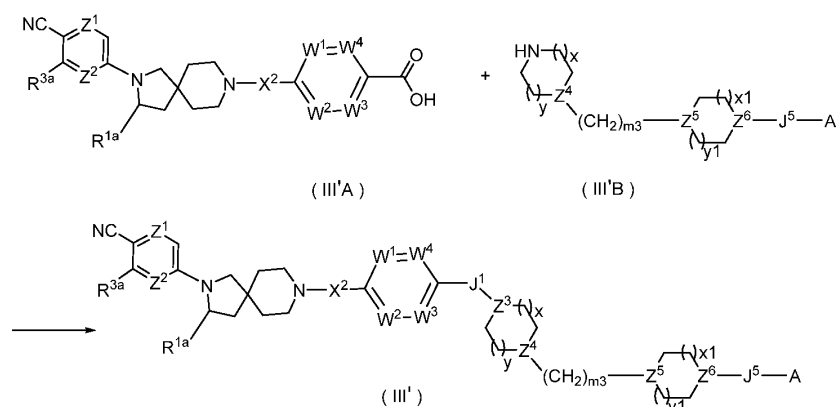
|     |                                                                                     |                                                                                    |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
|     |    | (S)-3-((4-(1-(哌啶-4-基甲基)哌啶-4-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮                                      |
| 27b |    | (±)-4-((4-(4-((2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)-2-氟苯基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯 <b>27b</b>             |
| 27c |    | (±)-3-((3-氟-4-(1-(哌啶-4-基甲基)哌啶-4-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮 二盐酸盐 <b>27c</b>                  |
|     |    | (±)-3-((3-氟-4-(1-(哌啶-4-基甲基)哌啶-4-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮                                  |
|     |   | (R)-3-((3-氟-4-(1-(哌啶-4-基甲基)哌啶-4-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮                                  |
|     |  | (S)-3-((3-氟-4-(1-(哌啶-4-基甲基)哌啶-4-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮                                  |
| 28c |  | (S)-2-氯-4-(3-甲基-8-(4-(2-氧代-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-羰基)苯基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯甲腈 <b>28c</b> |
|     |  | 2-氯-4-(3-甲基-8-(4-(2-氧代-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-羰基)苯基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯甲腈                |
|     |  | (R)-2-氯-4-(3-甲基-8-(4-(2-氧代-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-羰基)苯基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯甲腈            |

|     |                                                                                                                                   |                                                                                        |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|
| 29b |  <p style="text-align: center;"><b>29b</b></p>   | 9-(4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)苯基)吡咯-1-基)-3-氮杂螺[5.5]十一烷-3-羧酸叔丁酯 <b>29b</b>               |
| 29c |  <p style="text-align: center;"><b>29c</b></p>   | 1-(4-(4-(3-氮杂螺[5.5]十一烷-9-基)吡咯-1-基)苯基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮 二盐酸盐 <b>29c</b>                |
|     |                                                  | 1-(4-(4-(3-氮杂螺[5.5]十一烷-9-基)吡咯-1-基)苯基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮                                |
|     |                                                | 2-氯-4-(8-(2-氟-4-(2-氧代-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-羰基)苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯甲腈                |
| 30a |  <p style="text-align: center;"><b>30a</b></p> | (S)-2-氯-4-(8-(2-氟-4-(2-氧代-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-羰基)苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯甲腈 <b>30a</b> |
|     |                                                | (R)-2-氯-4-(8-(2-氟-4-(2-氧代-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-羰基)苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯甲腈 <b>30a</b> |
| 31a |  <p style="text-align: center;"><b>31a</b></p> | 2-(4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)苯基)吡嗪-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-羧酸叔丁酯 <b>31a</b>                |

|     |                                                                                                             |                                                                                        |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|
| 31b |  <p>• 2TFA</p> <p>31b</p>  | 1-(4-(4-(7-氮杂螺[3.5]壬烷-2-基)哌嗪-1-基)苯基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮 二(三氟乙酸)盐 <b>31b</b>             |
|     |                            | 1-(4-(4-(7-氮杂螺[3.5]壬烷-2-基)哌嗪-1-基)苯基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮                                 |
|     |                            | 2-氯-4-(3-甲基-8-(6-(2-氧代-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-羰基)吡啶-3-基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯甲腈                |
| 32a |  <p>32a</p>               | (S)-2-氯-4-(3-甲基-8-(6-(2-氧代-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-羰基)吡啶-3-基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯甲腈 <b>32a</b> |
|     |                          | (R)-2-氯-4-(3-甲基-8-(6-(2-氧代-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-羰基)吡啶-3-基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯甲腈            |
| 35c |  <p>• TFA</p> <p>35c</p> | 1-(3-(哌嗪-1-基)苯基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮 三(氟乙酸)盐 <b>35c</b>                                  |
|     |                          | 1-(3-(哌嗪-1-基)苯基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮                                                     |
| 39d |  <p>39d</p>              | (±)-4-(2-((2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)苯基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯 <b>39d</b>                                   |
| 39e |  <p>• HCl</p> <p>39e</p> | (±)-3-((2-(哌嗪-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮 盐酸盐 <b>39e</b>                                       |

|     |                                                                                                    |                                                       |
|-----|----------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
|     |                   | (±)-3-((2-(哌嗪-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮                     |
|     |                   | ( <i>R</i> )-3-((2-(哌嗪-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮            |
|     |                   | ( <i>S</i> )-3-((2-(哌嗪-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮            |
| 40e | <br>40e           | (±)-4-(3-((2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)苯基)-3-氧代哌嗪-1-羧酸叔丁酯<br>40e |
| 40f | <br>• TFA<br>40f | (±)-3-((3-(2-氧代哌嗪-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮 三氟乙酸盐 40f       |
|     |                 | (±)-3-((3-(2-氧代哌嗪-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮                 |
|     |                 | ( <i>R</i> )-3-((3-(2-氧代哌嗪-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮        |
|     |                 | ( <i>S</i> )-3-((3-(2-氧代哌嗪-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮        |

本公开的另一方面涉及一种制备通式(III')所示的化合物或其可药用的盐的方法，其包括：



通式(III'A)所示的化合物或其盐和通式(III'B)所示的化合物或其盐(优选盐酸盐和三氟乙酸盐)发生缩合反应, 得到通式(III')所示的化合物或其可药用的盐;

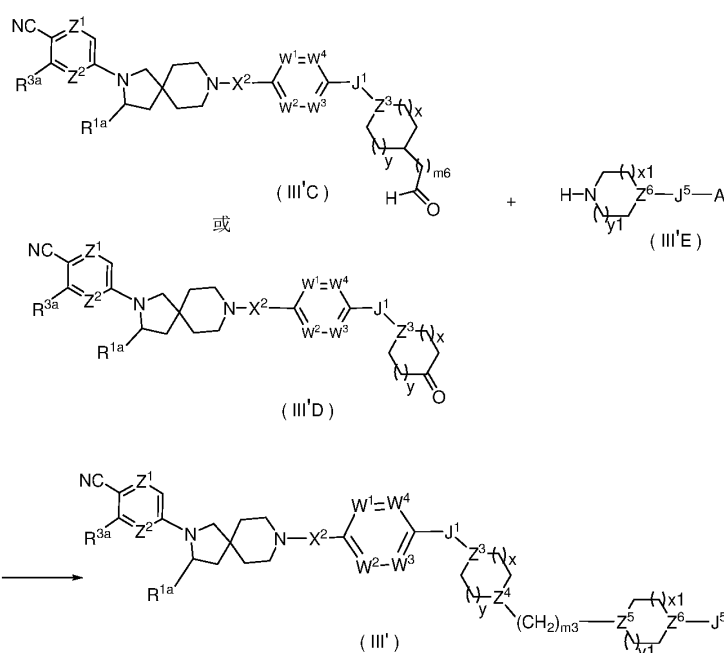
其中:

J<sup>1</sup> 为-C(O)-;

Z<sup>3</sup> 为 N;

A、R<sup>1a</sup>、R<sup>3a</sup>、J<sup>5</sup>、X<sup>2</sup>、W<sup>1</sup>、W<sup>2</sup>、W<sup>3</sup>、W<sup>4</sup>、Z<sup>1</sup>、Z<sup>2</sup>、Z<sup>4</sup>、Z<sup>5</sup>、Z<sup>6</sup>、x、x1、y、y1 和 m3 如通式(III')中所定义。

本公开的另一方面涉及一种制备通式(III')所示的化合物或其可药用的盐的方法, 其包括:



通式(III'C)所示的化合物或其盐和通式(III'E)所示的化合物或其盐(优选盐酸盐和三氟乙酸盐), 发生还原胺化反应, 得到通式(III')所示的化合物或其可药用的盐; 此时 m3 为 1、2 或 3;

或者, 通式(III'D)所示的化合物或其盐和通式(III'E)所示的化合物或其盐(优选盐酸盐和三氟乙酸盐), 发生还原胺化反应, 得到通式(III')所示的化合物或其可药用的盐; 此时  $m_3$  为 0;

其中:

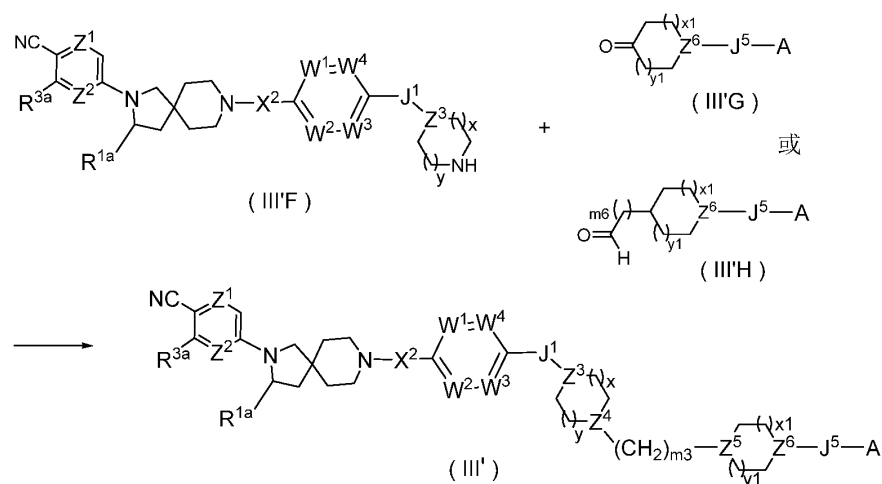
$m_6$  为 0、1 或 2;

$Z^4$  为 CH;

$Z^5$  为 N;

A、 $J^1$ 、 $J^5$ 、 $X^2$ 、 $R^{1a}$ 、 $R^{3a}$ 、 $W^1$ 、 $W^2$ 、 $W^3$ 、 $W^4$ 、 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^3$ 、 $Z^6$ 、 $x$ 、 $x_1$ 、 $y$  和  $y_1$  如通式(III')中所定义。

本公开的另一方面涉及一种制备通式(III')所示的化合物或其可药用的盐的方法, 其包括:



通式(III'F)所示的化合物或其盐(优选盐酸盐和三氟乙酸盐)与通式(III'G)所示的化合物或其盐发生还原胺化反应, 得到通式(III')所示的化合物或其可药用的盐; 此时  $m_3$  为 0;

或者, 通式(III'F)所示的化合物或其盐(优选盐酸盐和三氟乙酸盐)与通式(III'H)所示的化合物或其盐发生还原胺化反应, 得到通式(III')所示的化合物或其可药用的盐; 此时  $m_3$  为 1、2 或 3;

其中:

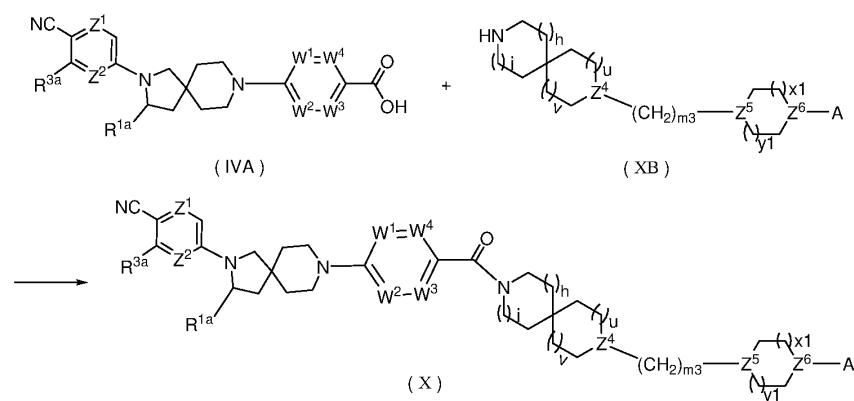
$m_6$  为 0、1 或 2;

$Z^4$  为 N;

$Z^5$  为 CH;

A、 $J^1$ 、 $J^5$ 、 $X^2$ 、 $R^{1a}$ 、 $R^{3a}$ 、 $W^1$ 、 $W^2$ 、 $W^3$ 、 $W^4$ 、 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^3$ 、 $Z^6$ 、 $x$ 、 $x_1$ 、 $y$  和  $y_1$  如通式(III')中所定义。

本公开的另一方面涉及一种制备通式(X)所示的化合物或其可药用的盐的方法, 其包括以下步骤:

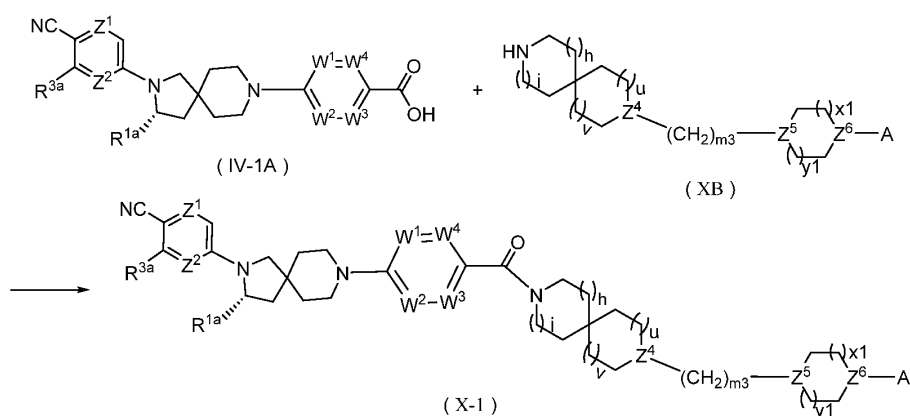


通式(IVA)所示的化合物或其盐和通式(XB)所示的化合物或其盐(优选盐酸盐和三氟乙酸盐), 发生缩合反应得到通式(X)所示的化合物或其可药用的盐;

其中:

$R^{1a}$ 、 $R^{3a}$ 、 $W^1$ 、 $W^2$ 、 $W^3$ 、 $W^4$ 、 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^4$ 、 $Z^5$ 、 $Z^6$ 、h、i、u、v、x1、y1、m3 和 A 如通式(X)中所定义。

本公开的另一方面涉及一种制备通式(X-1)所示的化合物或其可药用的盐的方法，其包括以下步骤：

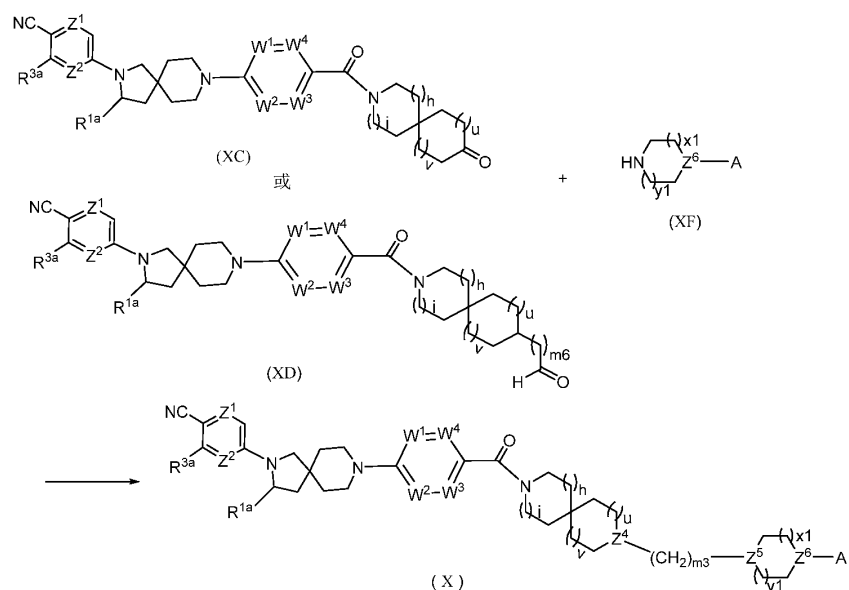


通式( IV-1A )所示的化合物或其盐和通式( XB )所示的化合物或其盐(优选盐酸盐和三氟乙酸盐), 发生缩合反应得到通式( X-1 )所示的化合物或其可药用的盐;

其中：

$R^{1a}$ 、 $R^{3a}$ 、 $W^1$ 、 $W^2$ 、 $W^3$ 、 $W^4$ 、 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^4$ 、 $Z^5$ 、 $Z^6$ 、h、i、u、v、x1、y1、m3 和 A 如通式(X-1)中所定义。

本公开的另一方面涉及一种制备通式( X )所示的化合物或其可药用的盐的方法，其包括以下步骤：



通式( XC )所示的化合物或其盐和通式( XF )所示的化合物或其盐(优选盐酸盐和三氟乙酸盐), 发生还原胺化反应, 得到通式( X )所示的化合物或其可药用的盐; 此时 m3 为 0;

或者, 通式( XD )所示的化合物或其盐和通式( XF )所示的化合物或其盐(优选盐酸盐和三氟乙酸盐), 发生还原胺化反应, 得到通式( X )所示的化合物或其可药用的盐; 此时 m3 为 1、2 或 3;

其中:

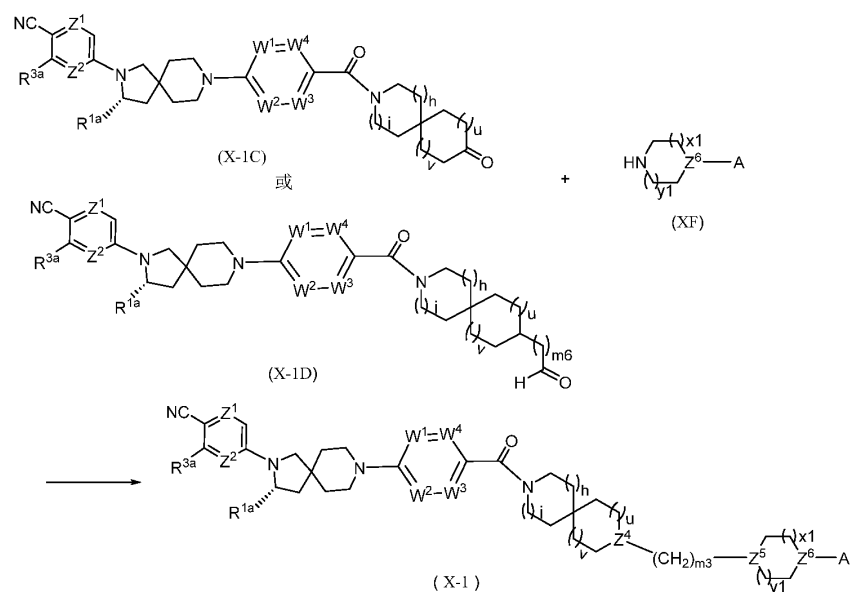
m6 为 0、1 或 2;

Z<sup>4</sup> 为 CH;

Z<sup>5</sup> 为 N;

R<sup>1a</sup>、R<sup>3a</sup>、W<sup>1</sup>、W<sup>2</sup>、W<sup>3</sup>、W<sup>4</sup>、Z<sup>1</sup>、Z<sup>2</sup>、Z<sup>6</sup>、h、i、u、v、x1、y1 和 A 如通式( X )中所定义。

本公开的另一方面涉及一种制备通式( X-1 )所示的化合物或其可药用的盐的方法, 其包括以下步骤:



通式( X-1C )所示的化合物或其盐和通式( XF )所示的化合物或其盐(优选盐酸盐和三氟乙酸盐), 发生还原胺化反应, 得到通式( X-1 )所示的化合物或其可药用的盐; 此时 m3 为 0;

或者, 通式( X-1D )所示的化合物或其盐和通式( XF )所示的化合物或其盐(优选盐酸盐和三氟乙酸盐), 发生还原胺化反应, 得到通式( X-1 )所示的化合物或其可药用的盐; 此时 m3 为 1、2 或 3;

其中:

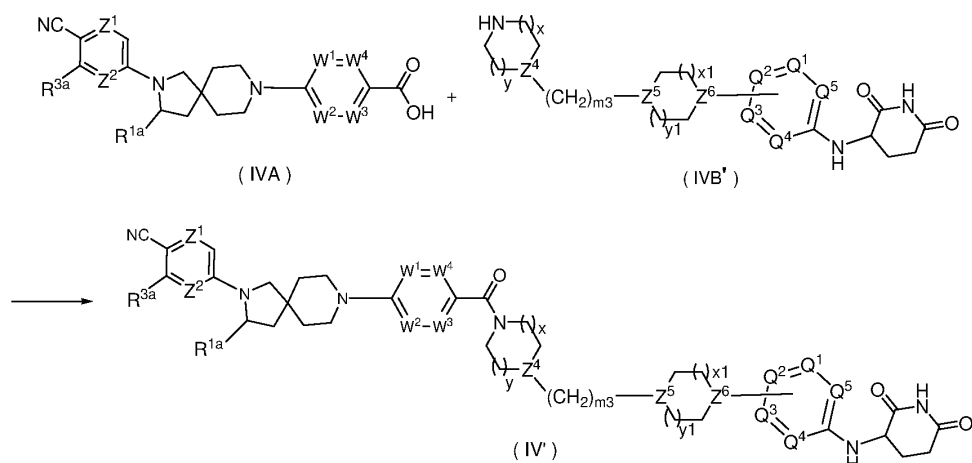
m6 为 0、1 或 2;

Z<sup>4</sup> 为 CH;

Z<sup>5</sup> 为 N;

R<sup>1a</sup>、R<sup>3a</sup>、W<sup>1</sup>、W<sup>2</sup>、W<sup>3</sup>、W<sup>4</sup>、Z<sup>1</sup>、Z<sup>2</sup>、Z<sup>6</sup>、h、i、u、v、x1、y1 和 A 如通式( X-1 )中所定义。

本公开的另一方面涉及一种制备通式( IV' )所示的化合物或其可药用的盐的方法, 其包括:

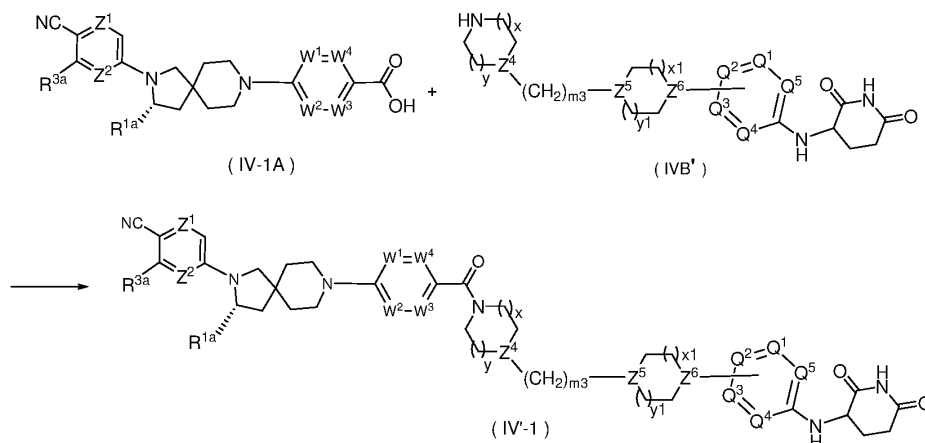


通式(IVA)所示的化合物或其盐和通式(IVB')所示的化合物或其盐(优选盐酸盐和三氟乙酸盐), 发生缩合反应得到通式(IV')所示的化合物或其可药用的盐;

其中:

$R^{1a}$ 、 $Q^1$ 、 $Q^2$ 、 $Q^3$ 、 $Q^4$ 、 $Q^5$ 、 $R^{3a}$ 、 $W^1$ 、 $W^2$ 、 $W^3$ 、 $W^4$ 、 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^4$ 、 $Z^5$ 、 $Z^6$ 、 $x$ 、 $x1$ 、 $y$ 、 $y1$  和  $m3$  如通式(IV')中所定义。

本公开的另一方面涉及一种制备通式(IV'-1)所示的化合物或其可药用的盐的方法，其包括：

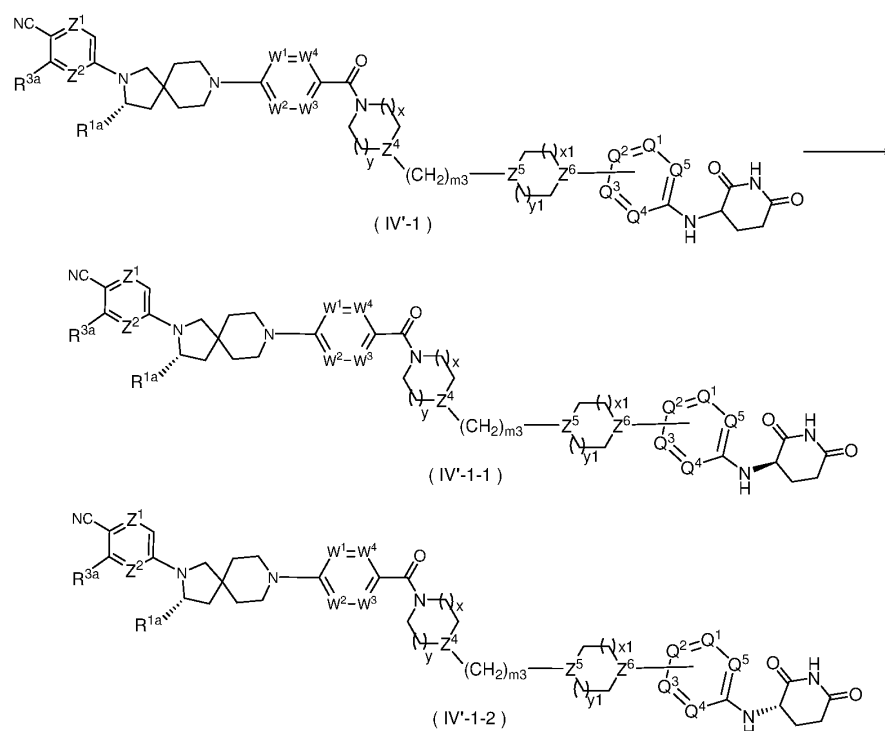


通式(IV-1A)所示的化合物或其盐和通式(IVB')所示的化合物或其盐(优选盐酸盐和三氟乙酸盐),发生缩合反应得到通式(IV'-1)所示的化合物或其可药用的盐;

其中：

$R^{1a}$ 、 $Q^1$ 、 $Q^2$ 、 $Q^3$ 、 $Q^4$ 、 $Q^5$ 、 $R^{3a}$ 、 $W^1$ 、 $W^2$ 、 $W^3$ 、 $W^4$ 、 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^4$ 、 $Z^5$ 、 $Z^6$ 、 $x$ 、 $x1$ 、 $y$ 、 $y1$  和  $m3$  如通式(IV'-1)中所定义。

本公开的另一方面涉及一种制备通式( IV'-1-1 )和通式( IV'-1-2 )所示的化合物或其可药用的盐的方法, 其包括:

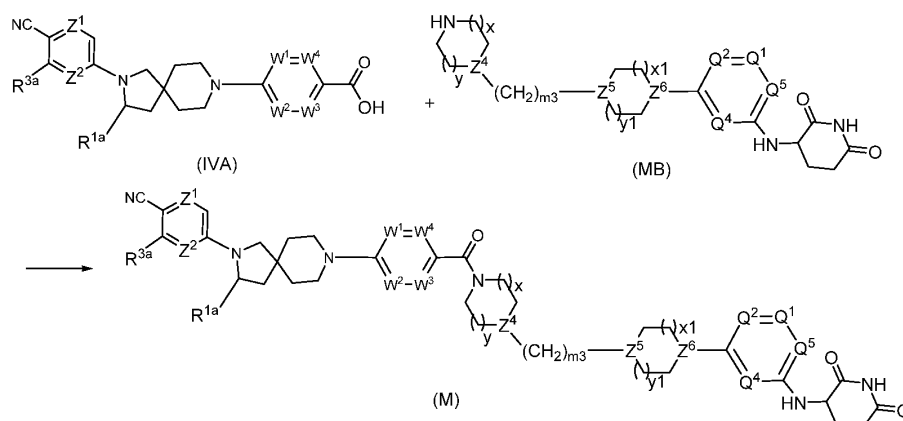


通式(IV'-1)所示的化合物或其可药用的盐通过手性拆分得到通式(IV'-1-1)和通式(IV'-1-2)所示的化合物或其可药用的盐;

其中:

$R^{1a}$ 、 $Q^1$ 、 $Q^2$ 、 $Q^3$ 、 $Q^4$ 、 $Q^5$ 、 $R^{3a}$ 、 $W^1$ 、 $W^2$ 、 $W^3$ 、 $W^4$ 、 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^4$ 、 $Z^5$ 、 $Z^6$ 、 $x$ 、 $x1$ 、 $y$ 、 $y1$  和  $m3$  如通式(IV'-1)中所定义。

本公开的另一方面涉及一种制备通式(M)所示的化合物或其可药用的盐的方法, 其包括:

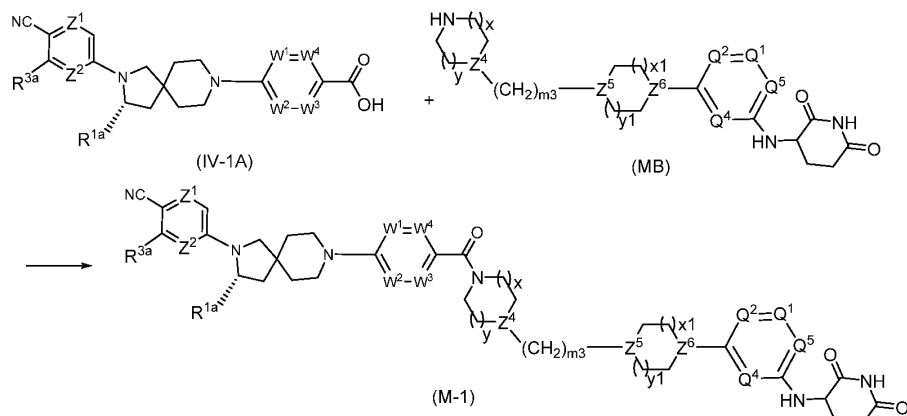


通式(IVA)所示的化合物或其盐和通式(MB)所示的化合物或其盐(优选盐酸盐和 trifluoroacetate), 发生缩合反应得到通式(M)所示的化合物或其可药用的盐;

其中:

$R^{1a}$ 、 $Q^1$ 、 $Q^2$ 、 $Q^4$ 、 $Q^5$ 、 $R^{3a}$ 、 $W^1$ 、 $W^2$ 、 $W^3$ 、 $W^4$ 、 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^4$ 、 $Z^5$ 、 $Z^6$ 、 $x$ 、 $x_1$ 、 $y$ 、 $y_1$  和  $m_3$  如通式(M)中所定义。

本公开的另一方面涉及一种制备通式(M-1)所示的化合物或其可药用的盐的方法，其包括：

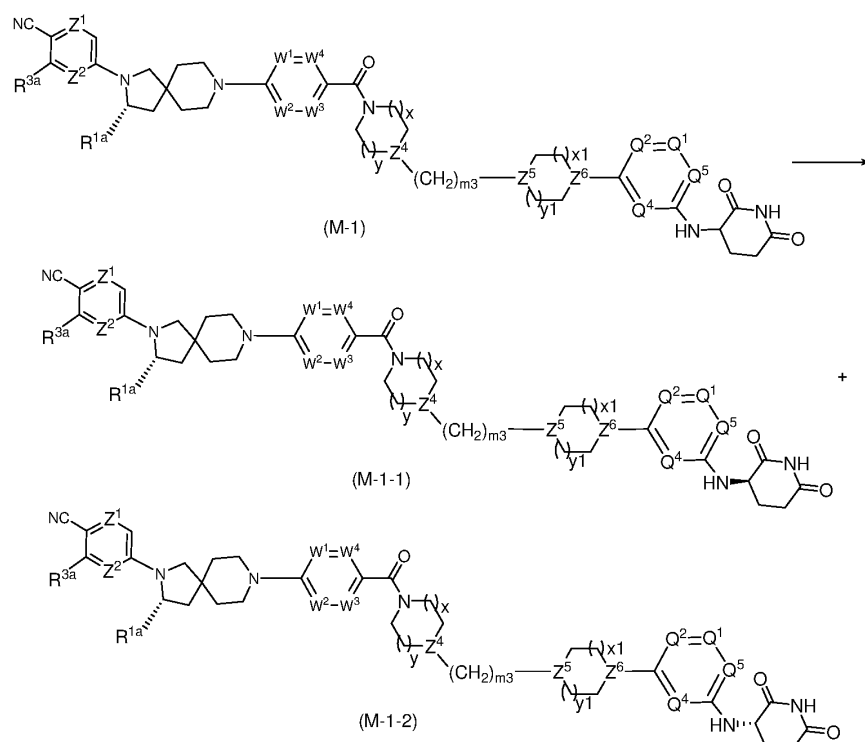


通式(IV-1A)所示的化合物或其盐和通式(MB)所示的化合物或其盐(优选盐酸盐和三氟乙酸盐), 发生缩合反应得到通式(M-1)所示的化合物或其可药用的盐;

其中：

$R^{1a}$ 、 $Q^1$ 、 $Q^2$ 、 $Q^4$ 、 $Q^5$ 、 $R^{3a}$ 、 $W^1$ 、 $W^2$ 、 $W^3$ 、 $W^4$ 、 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^4$ 、 $Z^5$ 、 $Z^6$ 、 $x$ 、 $x_1$ 、 $y$ 、 $y_1$  和  $m_3$  如通式(M-1)中所定义。

本公开的另一方面涉及一种制备通式( M-1-1 )和通式( M-1-2 )所示的化合物或其可药用的盐的方法，其包括：

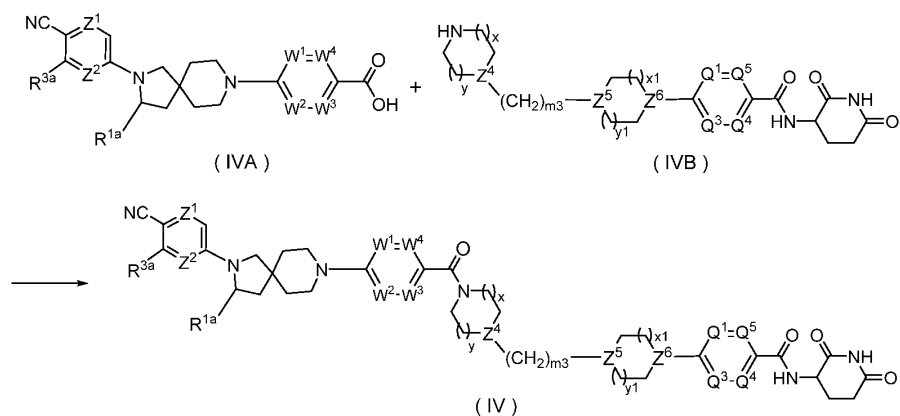


通式(M-1)所示的化合物或其可药用的盐通过手性拆分得到通式(M-1-1)和通式(M-1-2)所示的化合物或其可药用的盐;

其中:

$R^{1a}$ 、 $Q^1$ 、 $Q^2$ 、 $Q^4$ 、 $Q^5$ 、 $R^{3a}$ 、 $W^1$ 、 $W^2$ 、 $W^3$ 、 $W^4$ 、 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^4$ 、 $Z^5$ 、 $Z^6$ 、 $x$ 、 $x1$ 、 $y$ 、 $y1$  和  $m3$  如通式(M-1)中所定义。

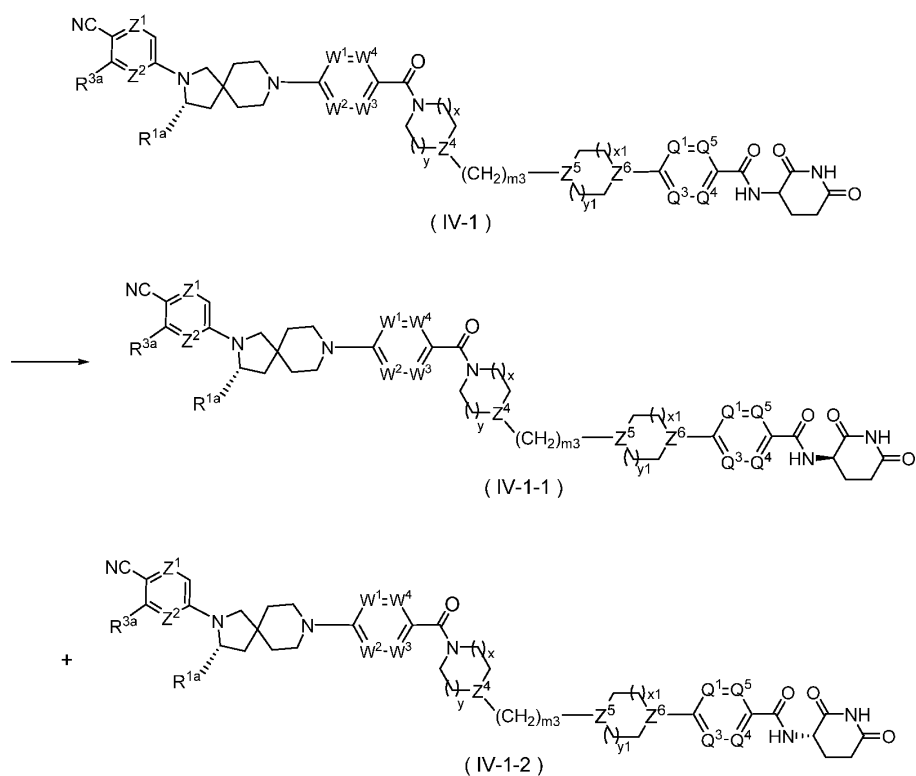
本公开的另一方面涉及一种制备通式(IV)所示的化合物或其可药用的盐的方法,其包括:



通式(IVA)所示的化合物或其盐和通式(IVB)所示的化合物或其盐(优选盐酸盐和三氟乙酸盐)发生缩合反应得到通式(IV)所示的化合物或其可药用的盐;

其中:



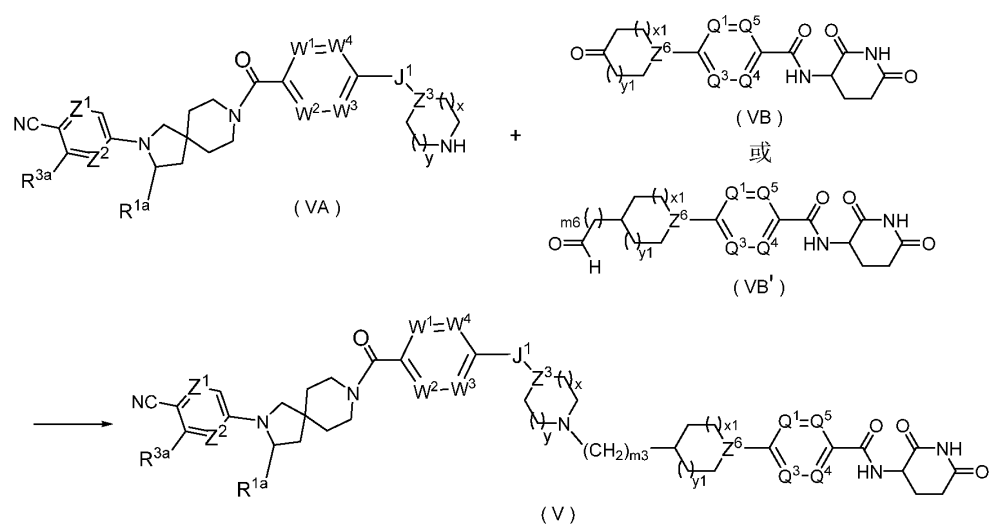


通式(IV-1)所示的化合物或其可药用的盐通过手性拆分得到通式(IV-1-1)和通式(IV-1-2)所示的化合物或其可药用的盐；

其中：

$R^{1a}$ 、 $Q^1$ 、 $Q^3$ 、 $Q^4$ 、 $Q^5$ 、 $R^{3a}$ 、 $W^1$ 、 $W^2$ 、 $W^3$ 、 $W^4$ 、 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^4$ 、 $Z^5$ 、 $Z^6$ 、 $x$ 、 $x_1$ 、 $y$ 、 $y_1$  和  $m_3$  如通式(IV-1)中所定义。

本公开的另一方面涉及一种制备通式(V)所示的化合物或其可药用的盐的方法，其包括：



通式( VA )所示的化合物或其盐(优选盐酸盐和三氟乙酸盐)和通式( VB )所示的化合物或其盐发生还原胺化反应, 得到通式( V )所示的化合物或其可药用的盐; 此时  $m_3$  为 0;

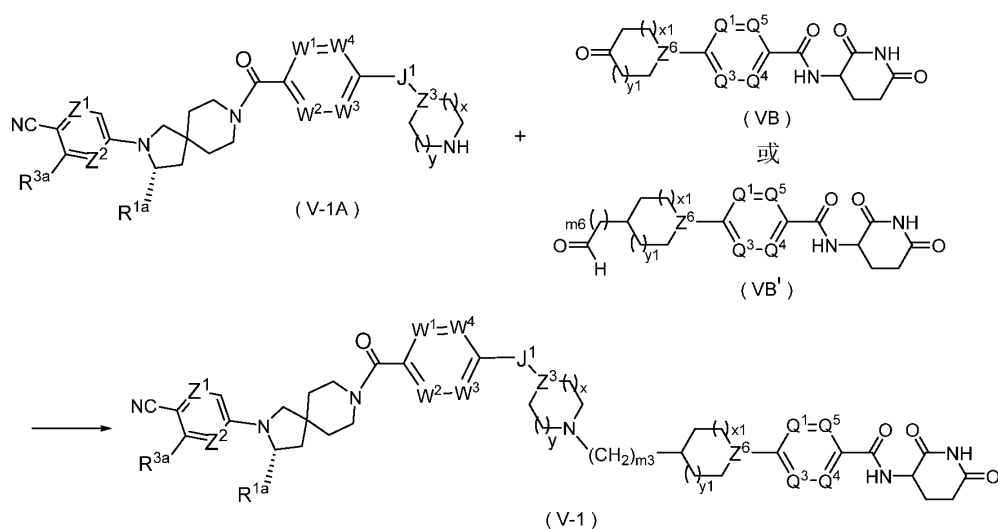
或者, 通式( VA )所示的化合物或其盐(优选盐酸盐和三氟乙酸盐)和通式( VB' )所示的化合物或其盐发生还原胺化反应, 得到通式( V )所示的化合物或其可药用的盐; 此时  $m_3$  为 1、2 或 3;

其中:

$m_6$  为 0、1 或 2;

$J^1$ 、 $R^{1a}$ 、 $Q^1$ 、 $Q^3$ 、 $Q^4$ 、 $Q^5$ 、 $R^{3a}$ 、 $W^1$ 、 $W^2$ 、 $W^3$ 、 $W^4$ 、 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^3$ 、 $Z^6$ 、 $x$ 、 $x_1$ 、 $y$  和  $y_1$  如通式(V)中所定义。

本公开的另一方面涉及一种制备通式( V-1 )所示的化合物或其可药用的盐的方法, 其包括:



通式( V-1A )所示的化合物或其盐(优选盐酸盐和三氟乙酸盐)和通式( VB )所示的化合物或其盐发生还原胺化反应, 得到通式( V-1 )所示的化合物或其可药用的盐; 此时  $m_3$  为 0;

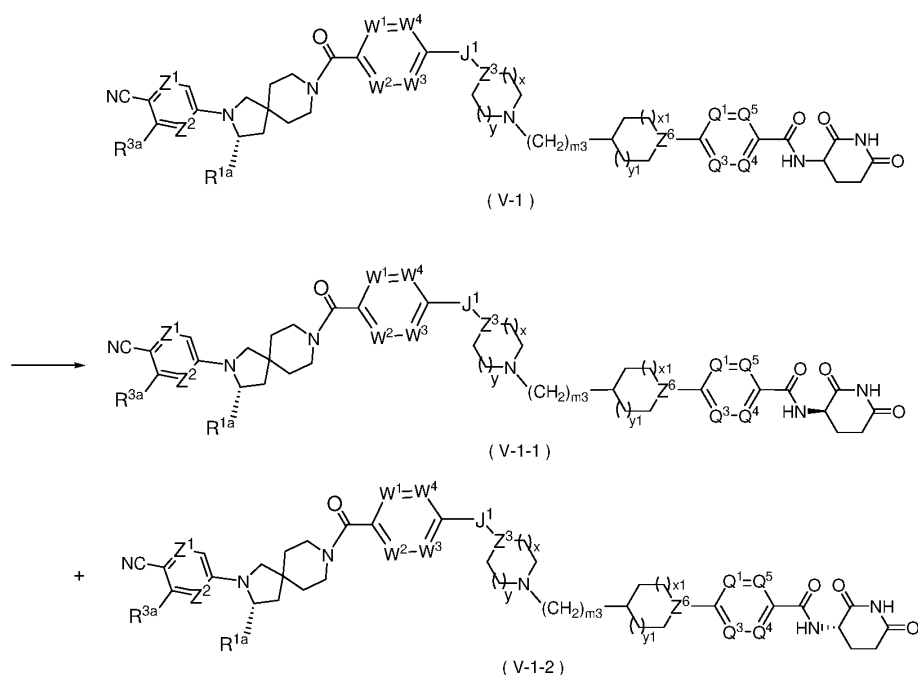
或者, 通式( V-1A )所示的化合物或其盐(优选盐酸盐和三氟乙酸盐)和通式( VB' )所示的化合物或其盐发生还原胺化反应, 得到通式( V-1 )所示的化合物或其可药用的盐; 此时  $m_3$  为 1、2 或 3;

其中:

$m_6$  为 0、1 或 2;

$J^1$ 、 $R^{1a}$ 、 $Q^1$ 、 $Q^3$ 、 $Q^4$ 、 $Q^5$ 、 $R^{3a}$ 、 $W^1$ 、 $W^2$ 、 $W^3$ 、 $W^4$ 、 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^3$ 、 $Z^6$ 、 $x$ 、 $x_1$ 、 $y$  和  $y_1$  如通式(V-1)中所定义。

本公开的另一方面涉及一种制备通式( V-1-1 )和通式( V-1-2 )所示的化合物或其可药用的盐的方法, 其包括:

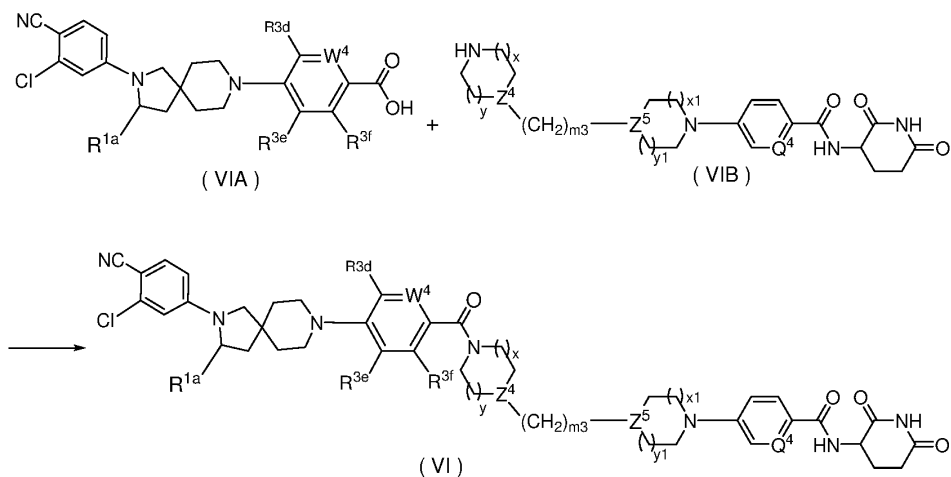


通式( V-1 )所示的化合物或其可药用的盐通过手性拆分得到通式( V-1-1 )和通式( V-1-2 )所示的化合物或其可药用的盐；

其中：

$J^1$ 、 $R^{1a}$ 、 $Q^1$ 、 $Q^3$ 、 $Q^4$ 、 $Q^5$ 、 $R^{3a}$ 、 $W^1$ 、 $W^2$ 、 $W^3$ 、 $W^4$ 、 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^3$ 、 $Z^6$ 、 $x$ 、 $x_1$ 、 $y$ 、 $y_1$  和  $m_3$  如通式(V-1)中所定义。

本公开的另一方面涉及一种制备通式( VI )所示的化合物或其可药用的盐的方法，其包括：



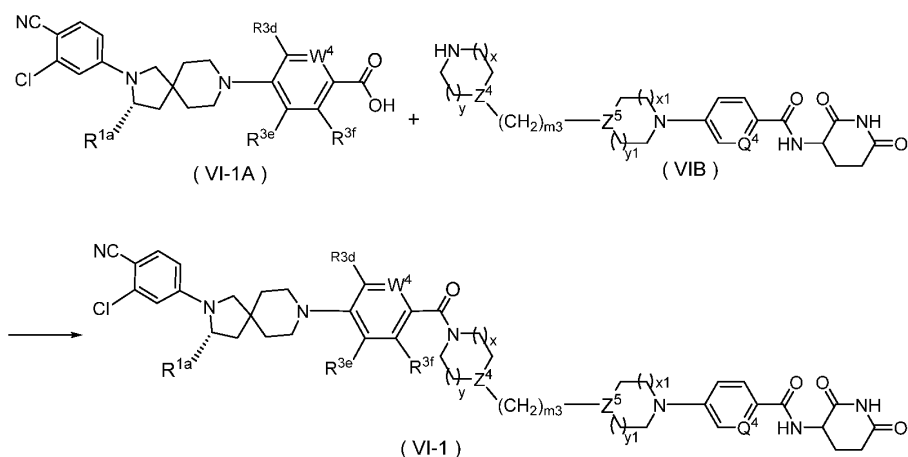
通式( VIA )所示的化合物或其盐和通式( VIB )所示的化合物或其盐(优选盐酸盐和三氟乙酸盐)发生缩合反应得到通式( VI )所示的化合物或其可药用的盐；

其中：

$R^{1a}$ 、 $R^{3d}$ 、 $R^{3e}$ 、 $R^{3f}$ 、 $W^4$ 、 $Z^4$ 、 $Z^5$ 、 $x$ 、 $x_1$ 、 $y$ 、 $y_1$ 、 $m_3$  和  $Q^4$  如通式( VI )中所

定义。

本公开的另一方面涉及一种制备通式( VI-1 )所示的化合物或其可药用的盐的方法，其包括：

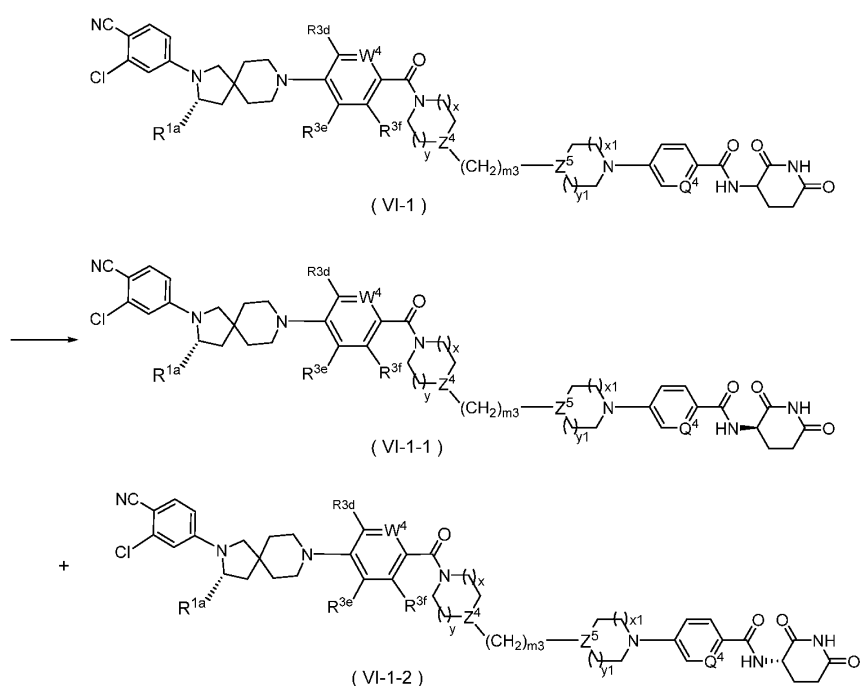


通式( VI-1A )所示的化合物或其盐和通式( VIB )所示的化合物或其盐(优选盐酸盐和三氟乙酸盐)发生缩合反应得到通式( VI-1 )所示的化合物或其可药用的盐；

其中：

R<sup>1a</sup>、R<sup>3d</sup>、R<sup>3e</sup>、R<sup>3f</sup>、W<sup>4</sup>、Z<sup>4</sup>、Z<sup>5</sup>、x、x1、y、y1、m3 和 Q<sup>4</sup> 如通式( VI-1 )中所定义。

本公开的另一方面涉及一种制备通式( VI-1-1 )和通式( VI-1-2 )所示的化合物或其可药用的盐的方法，其包括：



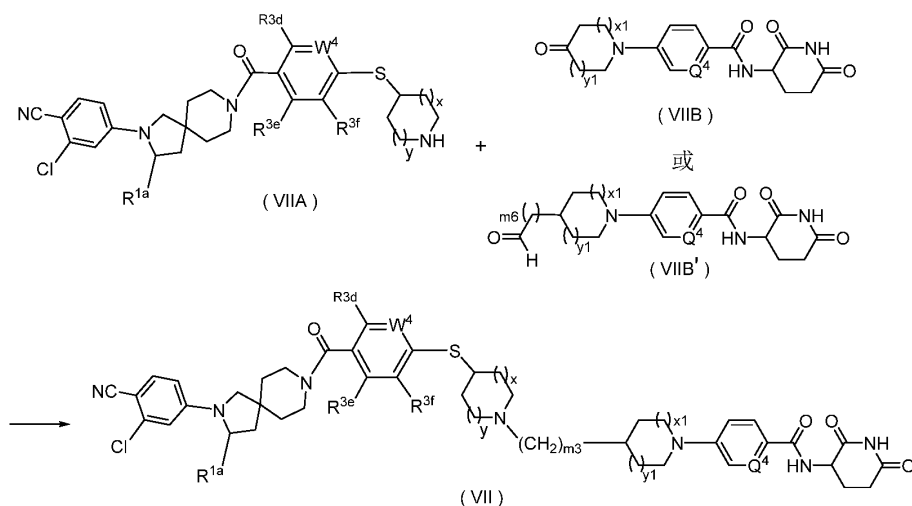
通式( VI-1 )所示的化合物或其可药用的盐通过手性拆分得到通式( VI-1-1 )和

通式( VI-1-2 )所示的化合物或其可药用的盐;

其中:

$R^{1a}$ 、 $R^{3d}$ 、 $R^{3e}$ 、 $R^{3f}$ 、 $W^4$ 、 $Z^4$ 、 $Z^5$ 、 $x$ 、 $x1$ 、 $y$ 、 $y1$ 、 $m3$  和  $Q^4$  如通式( VI-1 )中所定义。

本公开的另一方面涉及一种制备通式( VII )所示的化合物或其可药用的盐的方法, 其包括:



通式( VIIA )所示的化合物或其盐(优选盐酸盐和三氟乙酸盐)和通式( VIIB )所示的化合物或其盐发生还原胺化反应, 得到通式( VII )所示的化合物或其可药用的盐; 此时  $m3$  为 0;

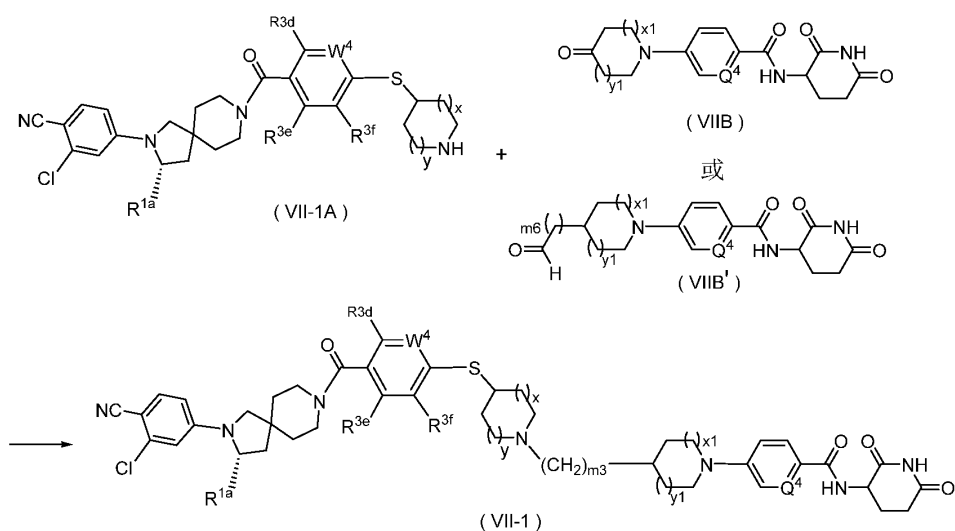
或者, 通式( VIIA )所示的化合物或其盐(优选盐酸盐和三氟乙酸盐)和通式( VIIB' )所示的化合物或其盐发生还原胺化反应, 得到通式( VII )所示的化合物或其可药用的盐; 此时  $m3$  为 1、2 或 3;

其中:

$m6$  为 0、1 或 2;

$R^{1a}$ 、 $Q^4$ 、 $R^{3d}$ 、 $R^{3e}$ 、 $R^{3f}$ 、 $W^4$ 、 $x$ 、 $x1$ 、 $y$  和  $y1$  如通式(VII)中所定义。

本公开的另一方面涉及一种制备通式( VII-1 )所示的化合物或其可药用的盐的方法, 其包括:



通式( VII-1A )所示的化合物或其盐(优选盐酸盐和三氟乙酸盐)和通式( VIIB )所示的化合物或其盐发生还原胺化反应, 得到通式( VII-1 )所示的化合物或其可药用的盐; 此时 m<sub>3</sub> 为 0;

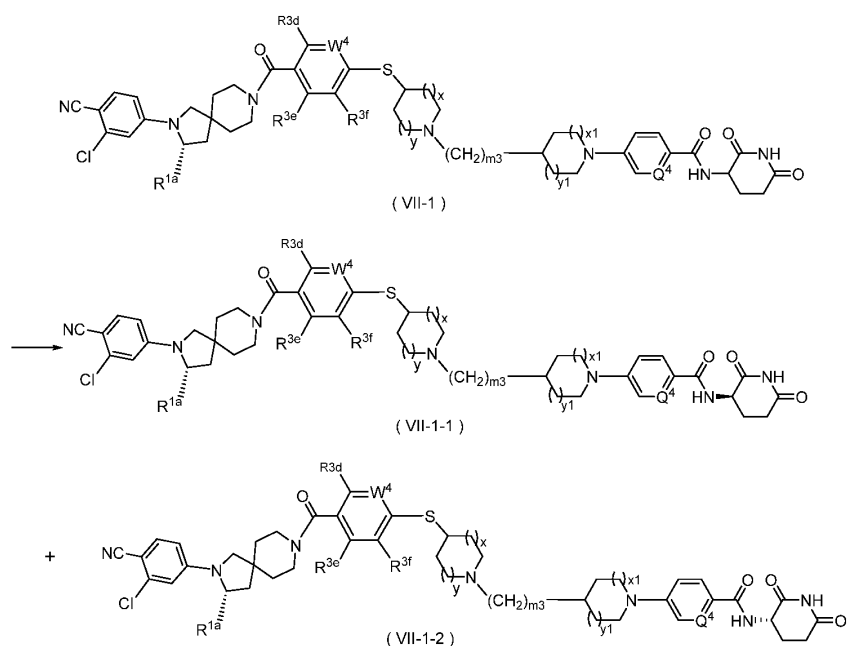
或者, 通式( VII-1A )所示的化合物或其盐(优选盐酸盐和三氟乙酸盐)和通式( VIIB' )所示的化合物或其盐发生还原胺化反应, 得到通式( VII-1 )所示的化合物或其可药用的盐; 此时 m<sub>3</sub> 为 1、2 或 3;

其中:

m<sub>6</sub> 为 0、1 或 2;

R<sup>1a</sup>、Q<sup>4</sup>、R<sup>3d</sup>、R<sup>3e</sup>、R<sup>3f</sup>、W<sup>4</sup>、x、x<sub>1</sub>、y 和 y<sub>1</sub> 如通式(VII-1)中所定义。

本公开的另一方面涉及一种制备通式( VII-1-1 )和通式( VII-1-2 )所示的化合物或其可药用的盐的方法, 其包括:



通式( VII-1 )所示的化合物或其可药用的盐通过手性拆分得到通式( VII-1-1 )和通式( VII-1-2 )所示的化合物或其可药用的盐;

其中:

$R^{1a}$ 、 $Q^4$ 、 $R^{3d}$ 、 $R^{3e}$ 、 $R^{3f}$ 、 $W^4$ 、 $m3$ 、 $x$ 、 $x1$ 、 $y$  和  $y1$  如通式(VII-1)中所定义。

本公开的另一方面涉及一种药物组合物, 所述药物组合物含有本公开上述通式(I)、通式(II)、通式(II-1)、通式(G)、通式(G-1)、通式(III')、通式(III'-1)、通式(III)、通式(III-1)、通式(X)、通式(X-1)、通式(IV')、通式(IV'-1)、通式(IV'-1-1)、通式(IV'-1-2)、通式(M)、通式(M-1)、通式(M-1-1)、通式(M-1-2)、通式(IV)、通式(IV-1)、通式(IV-1-1)、通式(IV-1-2)、通式(V)、通式(V-1)、通式(V-1-1)、通式(V-1-2)、通式(VI)、通式(VI-1)、通式(VI-1-1)、通式(VI-1-2)、通式(VII)、通式(VII-1)、通式(VII-1-1)和通式(VII-1-2)或表 A 所示的化合物或其可药用的盐, 以及一种或多种药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

本公开进一步涉及上述通式(I)、通式(II)、通式(II-1)、通式(G)、通式(G-1)、通式(III')、通式(III'-1)、通式(III)、通式(III-1)、通式(X)、通式(X-1)、通式(IV')、通式(IV'-1)、通式(IV'-1-1)、通式(IV'-1-2)、通式(M)、通式(M-1)、通式(M-1-1)、通式(M-1-2)、通式(IV)、通式(IV-1)、通式(IV-1-1)、通式(IV-1-2)、通式(V)、通式(V-1)、通式(V-1-1)、通式(V-1-2)、通式(VI)、通式(VI-1)、通式(VI-1-1)、通式(VI-1-2)、通式(VII)、通式(VII-1)、通式(VII-1-1)、通式(VII-1-2)或表 A 所示的化合物或其可药用的盐, 或包含其的药物组合物在制备用于调节受试者体内的雄激素受体(AR)蛋白泛素化和降解的药物中的用途。

本公开进一步涉及上述通式(I)、通式(II)、通式(II-1)、通式(G)、通式(G-1)、通式(III')、通式(III'-1)、通式(III)、通式(III-1)、通式(X)、通式(X-1)、通式(IV')、通式(IV'-1)、通式(IV'-1-1)、通式(IV'-1-2)、通式(M)、通式(M-1)、通式(M-1-1)、通式(M-1-2)、通式(IV)、通式(IV-1)、通式(IV-1-1)、通式(IV-1-2)、通式(V)、通式(V-1)、通式(V-1-1)、通式(V-1-2)、通式(VI)、通式(VI-1)、通式(VI-1-1)、通式(VI-1-2)、通式(VII)、通式(VII-1)、通式(VII-1-1)、通式(VII-1-2)或表A所示的化合物或其可药用的盐,或包含其的药物组合物在制备用于治疗 and/或预防由雄激素受体介导的或依赖性的疾病或病症的药物中的用途,其中由雄激素受体介导的或依赖性的疾病或病症优选选自肿瘤、男性性功能障碍和肯尼迪氏病(kennedy's disease);更优选选自前列腺癌、前列腺增生、多毛症、脱发、神经性厌食症、乳腺癌、痤疮、男性性功能障碍、肯尼迪氏病和艾滋病,最优选为前列腺癌,最优选为激素敏感的前列腺癌或激素难治的前列腺癌。

本公开进一步涉及上述通式(I)、通式(II)、通式(II-1)、通式(G)、通式(G-1)、通式(III')、通式(III'-1)、通式(III)、通式(III-1)、通式(X)、通式(X-1)、通式(IV')、通式(IV'-1)、通式(IV'-1-1)、通式(IV'-1-2)、通式(M)、通式(M-1)、通式(M-1-1)、通式(M-1-2)、通式(IV)、通式(IV-1)、通式(IV-1-1)、通式(IV-1-2)、通式(V)、通式(V-1)、通式(V-1-1)、通式(V-1-2)、通式(VI)、通式(VI-1)、通式(VI-1-1)、通式(VI-1-2)、通式(VII)、通式(VII-1)、通式(VII-1-1)、通式(VII-1-2)或表A所示的化合物或其可药用的盐,或包含其的药物组合物在制备用于治疗 and/或预防肿瘤、男性性功能障碍和肯尼迪氏病(kennedy's disease)的药物中的用途;优选在制备用于治疗 and/或预防前列腺癌、前列腺增生、多毛症、脱发、神经性厌食症、乳腺癌、痤疮、男性性功能障碍、肯尼迪氏病和艾滋病的药物中的用途,更优选在制备用于治疗 and/或预防前列腺癌的药物中的用途,最优选在制备用于治疗 and/或预防激素敏感的前列腺癌或激素难治的前列腺癌的药物中的用途。

本公开还涉及一种调节受试者体内的雄激素受体(AR)蛋白泛素化和降解的方法,其包括给予所需患者治疗有效量的上述通式(I)、通式(II)、通式(II-1)、通式(G)、通式(G-1)、通式(III')、通式(III'-1)、通式(III)、通式(III-1)、通式(X)、通式(X-1)、通式(IV')、通式(IV'-1)、通式(IV'-1-1)、通式(IV'-1-2)、通式(M)、通式(M-1)、通式(M-1-1)、通式(M-1-2)、通式(IV)、通式(IV-1)、通式(IV-1-1)、通式(IV-1-2)、通式(V)、通式(V-1)、通式(V-1-1)、通式(V-1-2)、通式(VI)、通式(VI-1)、通式(VI-1-1)、通式(VI-1-2)、通式(VII)、通式(VII-1)、通式(VII-1-1)、通式(VII-1-2)或表A所示的化合物或其可药用的盐,或包含其的药物组合物。

本公开还涉及一种治疗 and/或预防由雄激素受体介导的或依赖性的疾病或病症的方法,其包括给予所需患者治疗有效量的上述通式(I)、通式(II)、通式(II-1)、通式(G)、通式(G-1)、通式(III')、通式(III'-1)、通式(III)、通式(III-1)、通式(X)、通式(X-1)、通式(IV')、通式(IV'-1)、通式(IV'-1-1)、通式(IV'-1-2)、通式

(M)、通式(M-1)、通式(M-1-1)、通式(M-1-2)、通式(IV)、通式(IV-1)、通式(IV-1-1)、通式(IV-1-2)、通式(V)、通式(V-1)、通式(V-1-1)、通式(V-1-2)、通式(VI)、通式(VI-1)、通式(VI-1-1)、通式(VI-1-2)、通式(VII)、通式(VII-1)、通式(VII-1-1)、通式(VII-1-2)或表 A 所示的化合物或其可药用的盐,或包含其的药物组合物,其中由雄激素受体介导的或依赖性的疾病或病症优选选自肿瘤、男性性功能障碍和肯尼迪氏病(kennedy's disease);更优选选自前列腺癌、前列腺增生、多毛症、脱发、神经性厌食症、乳腺癌、痤疮、男性性功能障碍、肯尼迪氏病和艾滋病,最优选为前列腺癌,最最优选为激素敏感的前列腺癌或激素难治的前列腺癌。

本公开还涉及一种治疗和/或预防肿瘤、男性性功能障碍和肯尼迪氏病(kennedy's disease)的方法,其包括给予所需患者治疗有效量的上述通式(I)、通式(II)、通式(II-1)、通式(G)、通式(G-1)、通式(III')、通式(III'-1)、通式(III)、通式(III-1)、通式(X)、通式(X-1)、通式(IV')、通式(IV'-1)、通式(IV'-1-1)、通式(IV'-1-2)、通式(M)、通式(M-1)、通式(M-1-1)、通式(M-1-2)、通式(IV)、通式(IV-1)、通式(IV-1-1)、通式(IV-1-2)、通式(V)、通式(V-1)、通式(V-1-1)、通式(V-1-2)、通式(VI)、通式(VI-1)、通式(VI-1-1)、通式(VI-1-2)、通式(VII)、通式(VII-1)、通式(VII-1-1)、通式(VII-1-2)或表 A 所示的化合物或其可药用的盐,或包含其的药物组合物,优选治疗和/或预防前列腺癌、前列腺增生、多毛症、脱发、神经性厌食症、乳腺癌、痤疮、男性性功能障碍、肯尼迪氏病和艾滋病,更优选治疗和/或预防前列腺癌,最更优选治疗和/或预防激素敏感的前列腺癌或激素难治的前列腺癌。

本公开进一步涉及一种上述通式(I)、通式(II)、通式(II-1)、通式(G)、通式(G-1)、通式(III')、通式(III'-1)、通式(III)、通式(III-1)、通式(X)、通式(X-1)、通式(IV')、通式(IV'-1)、通式(IV'-1-1)、通式(IV'-1-2)、通式(M)、通式(M-1)、通式(M-1-1)、通式(M-1-2)、通式(IV)、通式(IV-1)、通式(IV-1-1)、通式(IV-1-2)、通式(V)、通式(V-1)、通式(V-1-1)、通式(V-1-2)、通式(VI)、通式(VI-1)、通式(VI-1-1)、通式(VI-1-2)、通式(VII)、通式(VII-1)、通式(VII-1-1)、通式(VII-1-2)或表 A 所示的化合物或其可药用的盐,或包含其的药物组合物,其用作药物。

本公开进一步涉及一种上述通式(I)、通式(II)、通式(II-1)、通式(G)、通式(G-1)、通式(III')、通式(III'-1)、通式(III)、通式(III-1)、通式(X)、通式(X-1)、通式(IV')、通式(IV'-1)、通式(IV'-1-1)、通式(IV'-1-2)、通式(M)、通式(M-1)、通式(M-1-1)、通式(M-1-2)、通式(IV)、通式(IV-1)、通式(IV-1-1)、通式(IV-1-2)、通式(V)、通式(V-1)、通式(V-1-1)、通式(V-1-2)、通式(VI)、通式(VI-1)、通式(VI-1-1)、通式(VI-1-2)、通式(VII)、通式(VII-1)、通式(VII-1-1)、通式(VII-1-2)或表 A 所示的化合物或其可药用的盐,或包含其的药物组合物,其用作调节受试者体内的雄激素受体(AR)蛋白泛素化和降解的药物。

本公开进一步涉及一种上述通式(I)、通式(II)、通式(II-1)、通式(G)、通式

(G-1)、通式(III')、通式(III'-1)、通式(III)、通式(III-1)、通式(X)、通式(X-1)、通式(IV')、通式(IV'-1)、通式(IV'-1-1)、通式(IV'-1-2)、通式(M)、通式(M-1)、通式(M-1-1)、通式(M-1-2)、通式(IV)、通式(IV-1)、通式(IV-1-1)、通式(IV-1-2)、通式(V)、通式(V-1)、通式(V-1-1)、通式(V-1-2)、通式(VI)、通式(VI-1)、通式(VI-1-1)、通式(VI-1-2)、通式(VII)、通式(VII-1)、通式(VII-1-1)、通式(VII-1-2)或表A所示的化合物或其可药用的盐,或包含其的药物组合物,其用于治疗 and/或预防由雄激素受体介导的或依赖性的疾病或病症的药物;其中由雄激素受体介导的或依赖性的疾病或病症优选选自肿瘤、男性性功能障碍和肯尼迪氏病(kennedy's disease);更优选选自前列腺癌、前列腺增生、多毛症、脱发、神经性厌食症、乳腺癌、痤疮、男性性功能障碍、肯尼迪氏病和艾滋病,最优选为前列腺癌,最优选为激素敏感的前列腺癌或激素难治的前列腺癌。

本公开进一步涉及一种上述通式(I)、通式(II)、通式(II-1)、通式(G)、通式(G-1)、通式(III')、通式(III'-1)、通式(III)、通式(III-1)、通式(X)、通式(X-1)、通式(IV')、通式(IV'-1)、通式(IV'-1-1)、通式(IV'-1-2)、通式(M)、通式(M-1)、通式(M-1-1)、通式(M-1-2)、通式(IV)、通式(IV-1)、通式(IV-1-1)、通式(IV-1-2)、通式(V)、通式(V-1)、通式(V-1-1)、通式(V-1-2)、通式(VI)、通式(VI-1)、通式(VI-1-1)、通式(VI-1-2)、通式(VII)、通式(VII-1)、通式(VII-1-1)、通式(VII-1-2)或表A所示的化合物或其可药用的盐,或包含其的药物组合物,其用于治疗 and/或预防肿瘤、男性性功能障碍和肯尼迪氏病(kennedy's disease)的药物;优选用于治疗 and/或预防前列腺癌、前列腺增生、多毛症、脱发、神经性厌食症、乳腺癌、痤疮、男性性功能障碍、肯尼迪氏病和艾滋病的药物,更优选用于治疗 and/或预防前列腺癌的药物,最优选用于治疗 and/或预防激素敏感的前列腺癌或激素难治的前列腺癌的药物。

本公开进一步涉及上述通式(I)、通式(II)、通式(II-1)、通式(G)、通式(G-1)、通式(III')、通式(III'-1)、通式(III)、通式(III-1)、通式(X)、通式(X-1)、通式(IV')、通式(IV'-1)、通式(IV'-1-1)、通式(IV'-1-2)、通式(M)、通式(M-1)、通式(M-1-1)、通式(M-1-2)、通式(IV)、通式(IV-1)、通式(IV-1-1)、通式(IV-1-2)、通式(V)、通式(V-1)、通式(V-1-1)、通式(V-1-2)、通式(VI)、通式(VI-1)、通式(VI-1-1)、通式(VI-1-2)、通式(VII)、通式(VII-1)、通式(VII-1-1)、通式(VII-1-2)或表A所示的化合物或其可药用的盐,或包含其的药物组合物,其用于调节受试者体内的雄激素受体(AR)蛋白泛素化和降解。

本公开进一步涉及上述通式(I)、通式(II)、通式(II-1)、通式(G)、通式(G-1)、通式(III')、通式(III'-1)、通式(III)、通式(III-1)、通式(X)、通式(X-1)、通式(IV')、通式(IV'-1)、通式(IV'-1-1)、通式(IV'-1-2)、通式(M)、通式(M-1)、通式(M-1-1)、通式(M-1-2)、通式(IV)、通式(IV-1)、通式(IV-1-1)、通式(IV-1-2)、通式(V)、通式(V-1)、通式(V-1-1)、通式(V-1-2)、通式(VI)、通式(VI-1)、通式(VI-1-1)、

通式(VI-1-2)、通式(VII)、通式(VII-1)、通式(VII-1-1)、通式(VII-1-2)或表 A 所示的化合物或其可药用的盐,或包含其的药物组合物,其用于治疗 and/或预防由雄激素受体介导的或依赖性的疾病或病症;其中由雄激素受体介导的或依赖性的疾病或病症优选选自肿瘤、男性性功能障碍和肯尼迪氏病(kennedy's disease);更优选选自前列腺癌、前列腺增生、多毛症、脱发、神经性厌食症、乳腺癌、痤疮、男性性功能障碍、肯尼迪氏病和艾滋病,最优选为前列腺癌,最最优选为激素敏感的前列腺癌或激素难治的前列腺癌。

本公开进一步涉及上述通式(I)、通式(II)、通式(II-1)、通式(G)、通式(G-1)、通式(III')、通式(III'-1)、通式(III)、通式(III-1)、通式(X)、通式(X-1)、通式(IV')、通式(IV'-1)、通式(IV'-1-1)、通式(IV'-1-2)、通式(M)、通式(M-1)、通式(M-1-1)、通式(M-1-2)、通式(IV)、通式(IV-1)、通式(IV-1-1)、通式(IV-1-2)、通式(V)、通式(V-1)、通式(V-1-1)、通式(V-1-2)、通式(VI)、通式(VI-1)、通式(VI-1-1)、通式(VI-1-2)、通式(VII)、通式(VII-1)、通式(VII-1-1)、通式(VII-1-2)或表 A 所示的化合物或其可药用的盐,或包含其的药物组合物,其用于治疗 and/或预防肿瘤、男性性功能障碍和肯尼迪氏病(kennedy's disease);优选用于治疗 and/或预防前列腺癌、前列腺增生、多毛症、脱发、神经性厌食症、乳腺癌、痤疮、男性性功能障碍、肯尼迪氏病和艾滋病,更优选用于治疗 and/或预防前列腺癌,最优选用于治疗 and/或预防激素敏感的前列腺癌或激素难治的前列腺癌。

在某些实施方式中,所述疾病或病症是哮喘、多发性硬化、癌症、肯尼迪氏病、纤毛疾病、腭裂、糖尿病、心脏病、高血压、炎症性肠病、智力迟钝、情绪病症、肥胖症、屈光不正、不育、Angelman综合征、卡纳万病、腹腔病、夏-马-图三氏病、囊性纤维化、杜氏肌肉营养不良症、血色病、血友病、格来弗德氏综合征、神经纤维瘤、苯丙酮酸尿症、多囊性肾病、(PKD1)或4(PKD2)帕-魏二氏综合征、镰状细胞病、泰-萨克斯病、特纳综合征。其中所述癌症是鳞状细胞癌、基底细胞癌、腺癌、肝细胞癌、肾细胞癌、膀胱癌、肠癌、乳腺癌、宫颈癌、结肠癌、食管癌、头癌、肾癌、肝癌、肺癌、颈癌、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、胃癌、白血病、良性和恶性淋巴瘤(特别是伯基特氏淋巴瘤和非霍奇金淋巴瘤)、良性和恶性黑色素瘤、骨髓增生性疾病、肉瘤(包括尤因肉瘤、血管肉瘤、卡波西氏肉瘤、脂肪肉瘤、肌肉瘤、周围神经上皮瘤、滑膜肉瘤、神经胶质瘤、星形细胞瘤、少突神经胶质瘤、室管膜瘤、成胶质细胞瘤、神经母细胞瘤、神经节瘤、神经节神经胶质瘤、成神经管细胞瘤、松果体细胞肿瘤、脑膜瘤、脑膜肉瘤、神经纤维瘤和许旺氏细胞瘤)、子宫内膜癌、睾丸癌、甲状腺癌、癌肉瘤、霍奇金病、韦尔姆斯氏瘤或畸胎瘤。在某些实施方式中,要治疗的疾病是癌症,例如,前列腺癌或肯尼迪氏病。

可将活性化合物制成适合于通过任何适当途径给药的形式,活性化合物优选

是以单位剂量的方式，或者是以患者可以以单剂自我给药的方式。本公开化合物或组合物的单位剂量的表达方式可以是片剂、胶囊、扁囊剂、瓶装药水、药粉、颗粒剂、锭剂、栓剂、再生药粉或液体制剂。

作为一般性指导，合适的单位剂量可以是 0.1~1000mg。

本公开的药物组合物除活性化合物外，可含有一种或多种辅料，所述辅料选自以下成分：填充剂(稀释剂)、粘合剂、润湿剂、崩解剂或赋形剂等。根据给药方法的不同，组合物可含有 0.1 至 99 重量%的活性化合物。

含活性成分的药物组合物可以是适用于口服的形式，例如片剂、糖锭剂、锭剂、水或油混悬液、可分散粉末或颗粒、乳液、硬或软胶囊，或糖浆剂或酏剂。可按照本领域任何已知制备药用组合物的方法制备口服组合物，此类组合物可含有一种或多种选自以下的成分：甜味剂、矫味剂、着色剂和防腐剂，以提供悦目和可口的药用制剂。片剂含有活性成分和用于混合的适宜制备片剂的无毒的可药用的赋形剂。这些赋形剂可以是惰性赋形剂、造粒剂、崩解剂、粘合剂和润滑剂。这些片剂可以不包衣或可通过掩盖药物的味道或在胃肠道中延迟崩解和吸收，因而在较长时间内提供缓释作用的已知技术将其包衣。

也可用其中活性成分与惰性固体稀释剂或其中活性成分与水溶性载体或油溶媒混合的软明胶胶囊提供口服制剂。

水混悬液含有活性物质和用于混合的适宜制备水混悬液的赋形剂。此类赋形剂是悬浮剂、分散剂或湿润剂。水混悬液也可以含有一种或多种防腐剂、一种或多种着色剂、一种或多种矫味剂和一种或多种甜味剂。

油混悬液可通过使活性成分悬浮于植物油或矿物油配制而成。油悬浮液可含有增稠剂。可加入上述的甜味剂和矫味剂，以提供可口的制剂。可通过加入抗氧化剂保存这些组合物。

本公开的药物组合物也可以是水包油乳剂的形式。油相可以是植物油、矿物油或其混合物。适宜的乳化剂可以是天然产生的磷脂，乳剂也可以含有甜味剂、矫味剂、防腐剂和抗氧化剂。此类制剂也可含有缓和剂、防腐剂、着色剂和抗氧化剂。

本公开的药物组合物可以是无菌注射水溶液形式。可以使用的可接受的溶媒或溶剂有水、林格氏液和等渗氯化钠溶液。无菌注射制剂可以是其中活性成分溶于油相的无菌注射水包油微乳，可通过局部大量注射将注射液或微乳注入患者的血流中。或者，最好按可保持本公开化合物恒定循环浓度的方式给予溶液和微乳。为保持这种恒定浓度，可使用连续静脉内递药装置。这种装置的实例是 Deltec CADD-PLUS. TM. 5400 型静脉注射泵。

本公开的药物组合物可以是用于肌内和皮下给药的无菌注射水或油混悬液的形式。可按已知技术，用适宜的分散剂或湿润剂和悬浮剂配制该混悬液。无菌注射制剂也可以是在肠胃外可接受的无毒稀释剂或溶剂中制备的无菌注射溶液或混

悬液。此外，可方便地用无菌固定油作为溶剂或悬浮介质。为此目的，可使用任何调和固定油。此外，脂肪酸也可以制备注射剂。

可按用于直肠给药的栓剂形式给予本公开化合物。可通过将药物与在普通温度下为固体但在直肠中为液体，因而在直肠中会溶化而释放药物的适宜的无刺激性赋形剂混合来制备这些药物组合物。

如本领域技术人员所熟知的，药物的给药剂量依赖于多种因素，包括但并非限定于以下因素：所用具体化合物的活性、患者的年龄、患者的体重、患者的健康状况、患者的行为、患者的饮食、给药时间、给药方式、排泄的速率、药物的组合、疾病的严重性等；另外，最佳的治疗方式如治疗的模式、化合物的日用量或可药用的盐的种类可以根据传统的治疗方案来验证。

### 术语说明

除非有相反陈述，在说明书和权利要求书中使用的术语具有下述含义。

术语“烷基”指饱和的直链或带有支链的脂肪族烃基，其具有 1 至 20 个（例如 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19 或 20 个）碳原子（即  $C_{1-20}$  烷基）。所述烷基优选具有 1 至 12 个碳原子的烷基（即  $C_{1-12}$  烷基），更优选具有 1 至 6 个碳原子的烷基（即  $C_{1-6}$  烷基）。非限制性的实例包括：甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、正己基、1-乙基-2-甲基丙基、1,1,2-三甲基丙基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2,3-二甲基丁基、正庚基、2-甲基己基、3-甲基己基、4-甲基己基、5-甲基己基、2,3-二甲基戊基、2,4-二甲基戊基、2,2-二甲基戊基、3,3-二甲基戊基、2-乙基戊基、3-乙基戊基、正辛基、2,3-二甲基己基、2,4-二甲基己基、2,5-二甲基己基、2,2-二甲基己基、3,3-二甲基己基、4,4-二甲基己基、2-乙基己基、3-乙基己基、4-乙基己基、2-甲基-2-乙基戊基、2-甲基-3-乙基戊基、正壬基、2-甲基-2-乙基己基、2-甲基-3-乙基己基、2,2-二乙基戊基、正癸基、3,3-二乙基己基、2,2-二乙基己基，及其各种支链异构体等。烷基可以是取代的或非取代的，当被取代时，其可以在任何可使用的连接点被取代，取代基优选选自 D 原子、卤素、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基氧基、杂环基氧基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个。

术语“烯基”指分子中含有至少一个碳碳双键的烷基，其中烷基的定义如上所述，其具有 2 至 12 个（例如 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11 或 12 个）碳原子（即  $C_{2-12}$  烯基）。所述烯基优选具有 2 至 6 个碳原子的烯基（即  $C_{2-6}$  烯基）。非限制性的实例包括：乙烯基、丙烯基、异丙烯基、丁烯基等。烯基可以是取代的或非取代的，当被取代时，其可以在任何可使用的连接点被取代，取代基优选选

自 D 原子、烷氧基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基氧基、杂环基氧基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个。

术语“炔基”指分子中含有至少一个碳碳三键的烷基，其中烷基的定义如上所述，其具有 2 至 12 个（例如 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11 或 12 个）碳原子（即 C<sub>2-12</sub> 炔基）。所述炔基优选具有 2 至 6 个碳原子的炔基（即 C<sub>2-6</sub> 炔基）。非限制性的实例包括：乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基等。炔基可以是取代的或非取代的，当被取代时，其可以在任何可使用的连接点被取代，取代基优选选自 D 原子、烷氧基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基氧基、杂环基氧基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个。

术语“烷氧基”指-O-(烷基)，其中烷基的定义如上所述。非限制性的实例包括：甲氧基、乙氧基、丙氧基和丁氧基等。烷氧基可以是取代的或非取代的，当被取代时，其可以在任何可使用的连接点被取代，取代基优选选自 D 原子、卤素、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基氧基、杂环基氧基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个。

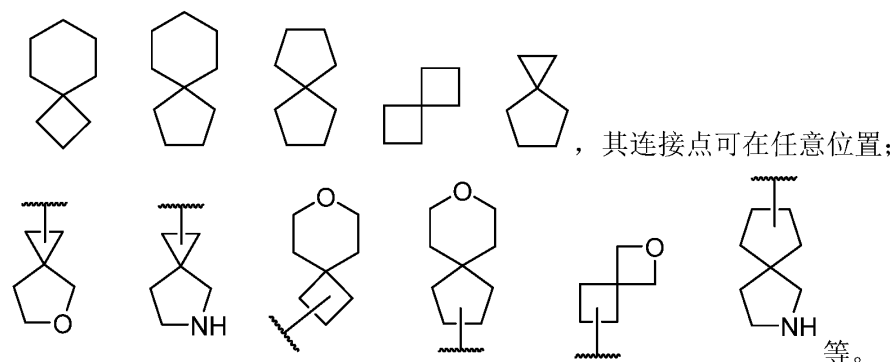
术语“环烷基”指饱和或部分不饱和的单环全碳环（即单环环烷基）或多环系统（即多环环烷基），其具有 3 至 20 个（例如 3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19 或 20 个）环原子（即 3 至 20 元环烷基）。所述环烷基优选具有 3 至 12 个环原子的环烷基（即 3 至 12 元环烷基），更优选具有 3 至 8 个环原子的环烷基（即 3 至 8 元环烷基），最优选具有 3 至 6 个环原子的环烷基（即 3 至 6 元环烷基）。

所述的单环环烷基，非限制性的实例包括：环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、环己二烯基、环庚基、环庚三烯基和环辛基等。

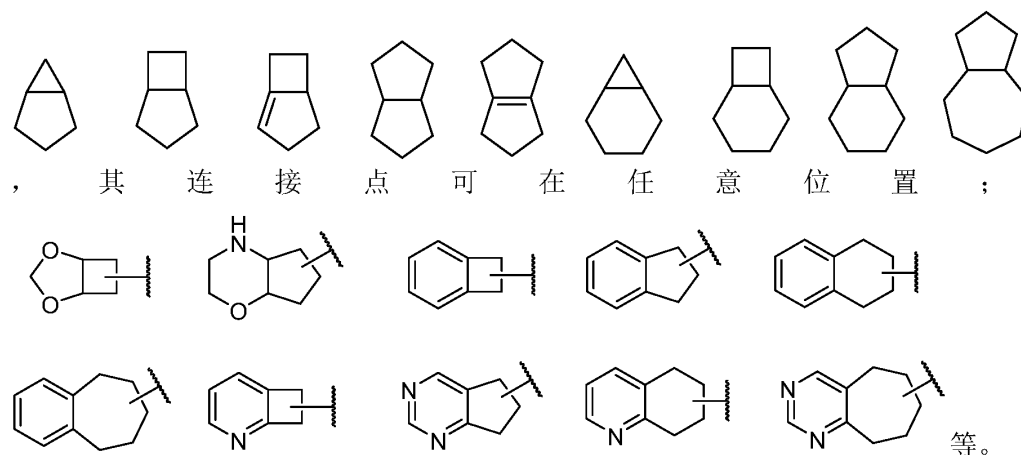
所述的多环环烷基包括：螺环烷基、稠环烷基和桥环烷基。

术语“螺环烷基”指环之间共用一个碳原子（称螺原子）的多环系统，其环内可以含有一个或多个双键，或其环内可以含有一个或多个选自氮、氧和硫的杂原子（所述的氮可任选被氧化，即形成氮氧化物；所述的硫可任选被氧化，即形成亚砷或砷，但不包括-O-O-、-O-S-或-S-S-），条件是至少含有一个全碳环且连接点在该全碳环上，其具有 5 至 20 个（例如 5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19 或 20 个）环原子（即 5 至 20 元螺环烷基）。所述螺环烷基优选具有 6 至 14 个环原子的螺环烷基（即 6 至 14 元螺环烷基），更优选具有 7 至 10 个环原子的螺环烷基（即 7 至 10 元螺环烷基）。所述螺环烷基包括单螺环烷基和多螺环烷基（如双螺环烷基等），优选单螺环烷基或双螺环烷基，更优选 3 元/4 元、3 元/5 元、3 元/6 元、4 元/4 元、4 元/5 元、4 元/6 元、5 元/3 元、5 元/4

元、5元/5元、5元/6元、5元/7元、6元/3元、6元/4元、6元/5元、6元/6元、6元/7元、7元/5元或7元/6元单螺环烷基。非限制性的实例包括：

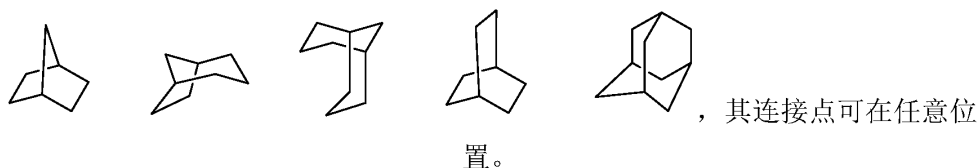


术语“稠环烷基”指环之间共享毗邻的两个碳原子的多环系统，其为单环环烷基与一个或多个单环环烷基稠合，或者单环环烷基与杂环基、芳基或杂芳基中的一个或多个稠合，其中连接点在单环环烷基上，其环内可以含有一个或多个双键，且具有5至20个（例如5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20个）环原子（即5至20元稠环烷基）。所述稠环烷基优选具有6至14个环原子的稠环烷基（即6至14元稠环烷基），更优选具有7至10个环原子的稠环烷基（即7至10元稠环烷基）。所述稠环烷基包括双环稠环烷基和多环稠环烷基（如三环稠环烷基、四环稠环烷基等），优选双环稠环烷基或三环稠环烷基，更优选3元/4元、3元/5元、3元/6元、4元/4元、4元/5元、4元/6元、5元/3元、5元/4元、5元/5元、5元/6元、5元/7元、6元/3元、6元/4元、6元/5元、6元/6元、6元/7元、7元/5元或7元/6元双环稠环烷基。非限制性的实例包括：



术语“桥环烷基”指环之间共用两个不直接连接的碳原子的全碳多环系统，其环内可以含有一个或多个双键，且具有5至20个（例如5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20个）碳原子（即5至20元桥环烷基）。所述桥环烷基优选具有6至14个碳原子的桥环烷基（即6至14元桥环烷基），更优选具有7至10个碳原子的桥环烷基（即7至10元桥环烷基）。所述桥环烷

基包括双环桥环烷基和多环桥环烷基（如三环桥环烷基、四环桥环烷基等），优选双环桥环烷基或三环桥环烷基。非限制性的实例包括：



环烷基可以是取代的或非取代的，当被取代时，其可以在任何可使用的连接点被取代，取代基优选选自 D 原子、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基氧基、杂环基氧基、羟基、羟烷基、氧代基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个。

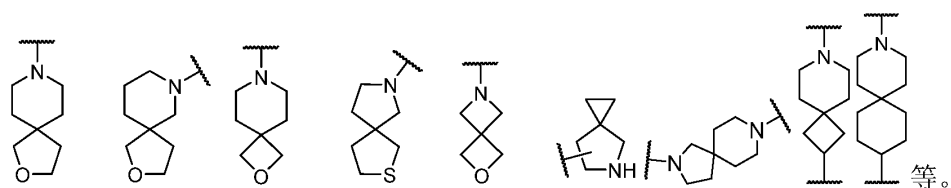
术语“杂环基”指饱和或部分不饱和的单环杂环（即单环杂环基）或多环杂环系统（即多环杂环基），其环内至少含有一个（例如 1、2、3 或 4 个）选自氮、氧和硫的杂原子（所述的氮可任选被氧化，即形成氮氧化物；所述的硫可任选被氧化，即形成亚砷或砷，但不包括-O-O-、-O-S-或-S-S-），且具有 3 至 20 个（例如 3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19 或 20 个）环原子（即 3 至 20 元杂环基）。所述杂环基优选具有 3 至 12 个环原子的杂环基（即 3 至 12 元杂环基）；进一步优选具有 3 至 8 个环原子的杂环基（即 3 至 8 元杂环基）；更优选具有 3 至 6 个环原子的杂环基（即 3 至 6 元杂环基）或具有 4 至 6 个环原子的杂环基（即 4 至 6 元杂环基）；最优选具有 5 或 6 个环原子的杂环基（即 5 或 6 元杂环基）。

所述的单环杂环基，非限制性的实例包括：吡咯烷基、四氢吡喃基、1,2,3,6-四氢吡啶基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基和高哌嗪基等。

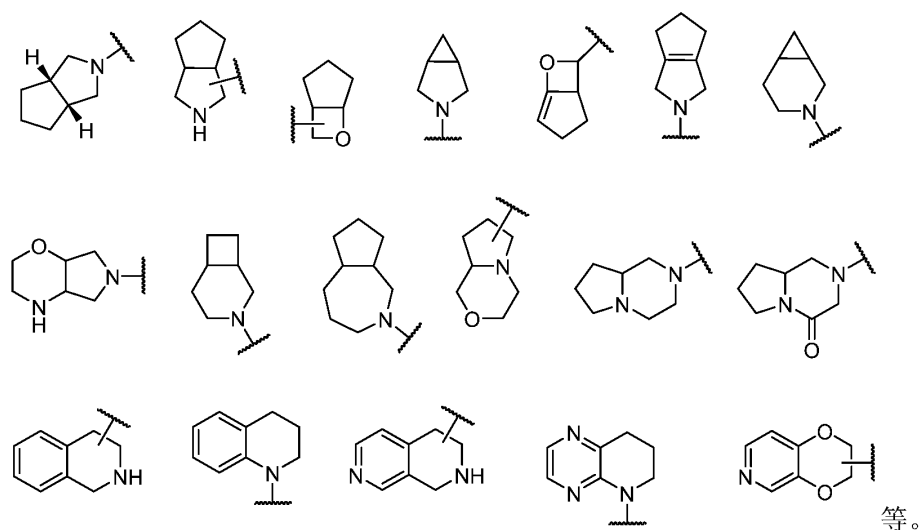
所述的多环杂环基包括螺杂环基、稠杂环基和桥杂环基。

术语“螺杂环基”指环之间共用一个原子（称螺原子）的多环杂环系统，其环内可以含有一个或多个双键，且其环内至少含有一个（例如 1、2、3 或 4 个）选自氮、氧和硫的杂原子（所述的氮可任选被氧化，即形成氮氧化物；所述的硫可任选被氧化，即形成亚砷或砷，但不包括-O-O-、-O-S-或-S-S-），条件是至少含有一个单环杂环基且连接点在该单环杂环基上，其具有 5 至 20 个（例如 5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19 或 20 个）环原子（即 5 至 20 元螺杂环基）。所述螺杂环基优选具有 6 至 14 个环原子的螺杂环基（即 6 至 14 元螺杂环基），进一步优选具有 7 至 11 个环原子的螺杂环基（即 7 至 11 元螺杂环基），更优选具有 7 至 10 个环原子的螺杂环基（即 7 至 10 元螺杂环基）或具有 9 至 11 个环原子的螺杂环基（即 9 至 11 元螺杂环基）。所述螺杂环基包括单螺杂环基和多螺杂环基（如双螺杂环基等），优选单螺杂环基或双螺杂环基，更优选 3 元/4 元、3 元/5 元、3 元/6 元、4 元/4 元、4 元/5 元、4 元/6 元、5 元/3 元、

5元/4元、5元/5元、5元/6元、5元/7元、6元/3元、6元/4元、6元/5元、6元/6元、6元/7元、7元/5元或7元/6元单螺杂环基。非限制性的实例包括：

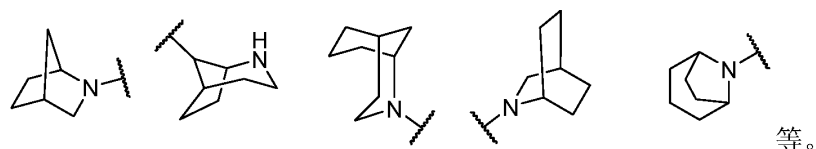


术语“稠杂环基”指环之间共享毗邻的两个原子的多环杂环系统，其环内可以含有一个或多个双键，且其环内至少含有一个（例如1、2、3或4个）选自氮、氧和硫的杂原子（所述的氮可任选被氧化，即形成氮氧化物；所述的硫可任选被氧化，即形成亚砷或砷，但不包括-O-O-、-O-S-或-S-S-），其为单环杂环基与一个或多个单环杂环基稠合，或者单环杂环基与环烷基、芳基或杂芳基中的一个或多个稠合，其中连接点在单环杂环基上，且具有5至20个（例如5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20个）环原子（即5至20元稠杂环基）。所述稠杂环基优选具有6至14个环原子的稠杂环基（即6至14元稠杂环基），更优选具有7至10个环原子的稠杂环基（即7至10元稠杂环基）。所述稠杂环基包括双环和多环稠杂环基（如三环稠杂环基、四环稠杂环基等），优选双环稠杂环基或三环稠杂环基，更优选3元/4元、3元/5元、3元/6元、4元/4元、4元/5元、4元/6元、5元/3元、5元/4元、5元/5元、5元/6元、5元/7元、6元/3元、6元/4元、6元/5元、6元/6元、6元/7元、7元/5元或7元/6元双环稠杂环基。非限制性的实例包括：



术语“桥杂环基”指环之间共用两个不直接连接的原子的多环杂环系统，其环内可以含有一个或多个双键，并且其环内至少含有一个（例如1、2、3或4个）选自氮、氧和硫的杂原子（所述的氮可任选被氧化，即形成氮氧化物；所述的硫可任选被氧化，即形成亚砷或砷，但不包括-O-O-、-O-S-或-S-S-），其具有5至20

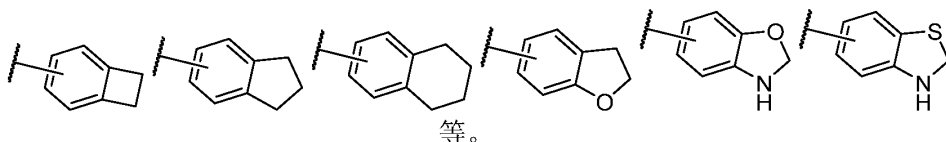
个（例如 5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19 或 20 个）环原子（即 5 至 20 元桥杂环基）。所述桥杂环基优选具有 6 至 14 个环原子的桥杂环基（即 6 至 14 元桥杂环基），更优选具有 7 至 10 个环原子的桥杂环基（即 7 至 10 元桥杂环基）。根据组成环的数目可以分为双环桥杂环基和多环桥杂环基（如三环桥杂环基、四环桥杂环基等），优选双环桥杂环基或三环桥杂环基。非限制性的实例包括：



等。

杂环基可以是取代的或非取代的，当被取代时，其可以在任何可使用的连接点被取代，取代基优选选自 D 原子、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基氧基、杂环基氧基、羟基、羟烷基、氧代基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个。

术语“芳基”指具有共轭的  $\pi$  电子体系的单环全碳芳环（即单环芳基）或多环芳环系统（即多环芳基），其具有 6 至 14 个（例如 6、7、8、9、10、11、12、13 或 14 个）环原子（即 6 至 14 元芳基）。所述芳基优选具有 6 至 10 个环原子的芳基（即 6 至 10 元芳基）。所述的单环芳基，例如苯基。所述的多环芳基，非限制性的实例包括：萘基、蒽基、菲基等。所述多环芳基还包括苯基与杂环基或环烷基中的一个或多个稠合，或萘基与杂环基或环烷基中的一个或多个稠合，其中连接点在苯基或萘基上，并且在这种情况下，环原子个数继续表示多环芳环系统中的环原子个数，非限制性的实例包括：



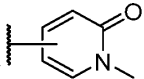
等。

芳基可以是取代的或非取代的，当被取代时，其可以在任何可使用的连接点被取代，取代基优选选自 D 原子、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基氧基、杂环基氧基、羟基、羟烷基、氧代基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个。

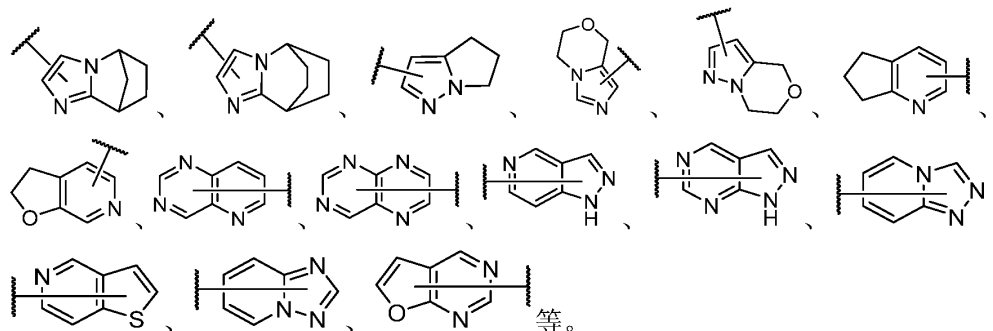
术语“杂芳基”指具有共轭的  $\pi$  电子体系的单环杂芳环（即单环杂芳基）或多环杂芳环系统（即多环杂芳基），其环内至少含有一个（例如 1、2、3 或 4 个）选自氮、氧和硫的杂原子（所述的氮可任选被氧化，即形成氮氧化物；所述的硫可任选被氧代，即形成亚砷或砷，但不包括 -O-O-、-O-S- 或 -S-S-），其具有 5 至 14 个（例如 5、6、7、8、9、10、11、12、13 或 14 个）环原子（即 5 至 14 元杂芳基）。所述杂芳基优选具有 5 至 10 个环原子的杂芳基（即 5 至 10 元杂芳基），更优选具有 5 或 6 个环原子的杂芳基（即 5 或 6 元杂芳基）；最优选具有 6 个环原子

的杂芳基（即 6 元杂芳基）。

所述的单环杂芳基，非限制性的实例包括：呋喃基、噻吩基、噻唑基、异噻唑基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、噻二唑基、咪唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、呋喃基、吡咯基、N-烷基吡咯基、吡啶基、嘧啶基、吡啶酮基、N-烷基吡

啶酮（如  等）、吡嗪基、哒嗪基等。

所述的多环杂芳基，非限制性的实例包括：吲哚基、喹啉基、喹啉基、异喹啉基、喹啉基、酞嗪基、苯并咪唑基、苯并噻吩基、喹啉基、苯并噻唑基、呋喃基等。所述多环杂芳基还包括单环杂芳基与一个或多个芳基稠合，其中连接点在芳香环上，并且在这种情况下，环原子个数继续表示多环杂芳环系统中的环原子个数。所述多环杂芳基还包括单环杂芳基与环烷基或杂环基中的一个或多个稠合，其中连接点在单环杂芳环上，并且在这种情况下，环原子个数继续表示多环杂芳环系统中的环原子个数。非限制性的实例包括：



杂芳基可以是取代的或非取代的，当被取代时，其可以在任何可使用的连接点被取代，取代基优选选自 D 原子、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基氧基、杂环基氧基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个。

术语“氨基保护基”是指为了使分子其它部位进行反应时氨基保持不变，在氨基上引入的易于脱去的基团。非限制性的实例包括：(三甲基硅)乙氧基甲基、四氢吡喃基、叔丁氧羰基 (Boc)、苄氧羰基 (Cbz)、苄甲氧羰基 (Fmoc)、烯丙氧羰基 (Alloc)、三甲基硅乙氧羰基 (Teoc)、甲氧羰基、乙氧羰基、邻苯二甲酰基 (Phth)、对甲苯磺酰基 (Tos)、三氟乙酰基 (Tfa)、三苯甲基 (Trt)、2,4-二甲氧基苄基 (DMB)、乙酰基、苄基、烯丙基、对甲氧苄基等。

术语“羟基保护基”是指在羟基上引入的易于脱去的基团，用于阻断或保护羟基而在化合物的其它官能团上进行反应。非限制性的实例包括：三甲基硅基 (TMS)、三乙基硅基 (TES)、三异丙基硅基 (TIPS)、叔丁基二甲基硅基 (TBS)、叔丁基二苯基硅基 (TBDPS)、甲基、叔丁基、烯丙基、苄基、甲氧基甲基 (MOM)、乙氧基乙基、2-四氢吡喃基 (THP)、甲酰基、乙酰基、苯甲酰基、对硝基苯甲酰

基等。

术语“螺环基”指螺环烷基或螺杂环基，其中螺环烷基、螺杂环基如上所定义。

术语“环烷基烷基”指烷基被一个或多个环烷基取代，其中环烷基、烷基如上所定义。

术语“杂环基烷基”指烷基被一个或多个杂环基取代，其中杂环基、烷基如上所定义。

术语“氨基烷基”指烷基被一个或多个氨基取代，其中烷基如上所定义。

术语“烷氧基烷基”指烷基被一个或多个烷氧基取代，其中烷氧基、烷基如上所定义。

术语“卤代烷基”指烷基被一个或多个卤素取代，其中烷基如上所定义。

术语“卤代烷氧基”指烷氧基被一个或多个卤素取代，其中烷氧基如上所定义。

术语“氘代烷基”指烷基被一个或多个氘原子取代，其中烷基如上所定义。

术语“羟烷基”指烷基被一个或多个羟基取代，其中烷基如上所定义。

术语“卤素”指氟、氯、溴或碘。

术语“羟基”指-OH。

术语“巯基”指-SH。

术语“氨基”指-NH<sub>2</sub>。

术语“氰基”指-CN。

术语“硝基”指-NO<sub>2</sub>。

术语“氧代”或“氧代基”指“=O”。

术语“羰基”指 C=O。

术语“羧基”指-C(O)OH。

术语“羧酸酯基”指-C(O)O(烷基)、-C(O)O(环烷基)、(烷基)C(O)O-或(环烷基)C(O)O-，其中烷基和环烷基如上所定义。

本公开文本中，当 m<sub>1</sub> 为 0 时，此时 X<sup>2</sup> 即为键。

本公开文本中，当 m<sub>2</sub> 为 0 时，此时 J<sup>1</sup> 即为键。

本公开文本中，当 m<sub>3</sub> 为 0 时，此时 J<sup>3</sup> 即为键。

本公开文本中，当 m<sub>4</sub> 为 0 时，此时 J<sup>5</sup> 即为键。

术语“泛素连接酶”是指促进泛素向特异性底物蛋白质转移、靶向底物蛋白质用于降解的蛋白质家族。例如，小脑蛋白是单独或与 E2 泛素结合酶组合导致泛素连接到标靶蛋白质上的赖氨酸并且随后靶向特异性蛋白质底物用于通过蛋白酶体降解的 E3 泛素连接酶蛋白质。因此，E3 泛素连接酶单独或与 E2 泛素结合酶复合是泛素向标靶蛋白质转移的原因。一般来说，泛素连接酶参与聚泛素化，以便第二泛素连接到第一泛素，第三泛素连接到第二泛素，等等。聚泛素化标记蛋白

质用于通过蛋白酶体降解。然而，存在一些限于单泛素化的泛素化事件，其中仅单一泛素通过泛素连接酶添加到底物分子。单泛素化蛋白质不被靶向到蛋白酶体用于降解，但可能反而在其细胞位置或功能方面改变，例如经由结合具有能够结合泛素的结构域的其他蛋白质。让事情更复杂的是，泛素上的不同赖氨酸可以由E3 靶向以制备链。最常见赖氨酸是泛素链上的 Lys48。这是用以制备聚泛素的赖氨酸，其由蛋白酶体识别。

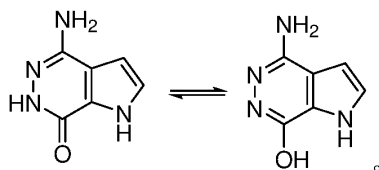
术语“靶蛋白”是指具有任何生物功能或活性(包括结构、调节、激素、酶促、遗传、免疫、收缩、储存、运输和信号转导)的蛋白质和肽。在一些实施方案中，靶蛋白质包括结构蛋白质、受体、酶、细胞表面蛋白质、与细胞的集成功能相关的蛋白质，包括以下各者中涉及的蛋白质：催化活性、芳香酶活性、运动活性、螺旋酶活性、新陈代谢过程(合成代谢和分解代谢)、抗氧化活性、蛋白水解、生物合成、具有激酶活性的蛋白质、氧化还原酶活性、转移酶活性、水解酶活性、裂解酶活性、异构酶活性、连接酶活性、酶调节因子活性、信号转导因子活性、结构分子活性、结合活性(蛋白质、脂质碳水化合物)、受体活性、细胞运动性、膜融合、细胞通讯、生物过程调节、发育、细胞分化、刺激反应、行为蛋白质、细胞粘附蛋白、细胞死亡中涉及的白质、转运中涉及的蛋白质(包括蛋白质转运活性、核转运、离子转运活性、通道转运活性、载体活性)、通透酶活性、分泌活性、电子转运活性、发病原、伴随蛋白调节因子活性、核酸结合活性、转录调节因子活性、细胞外构造和生物起源活性、转译调节因子活性。所述蛋白质包括来自真核生物和原核生物的蛋白质，所述真核生物和原核生物包括微生物、病毒、真菌和寄生虫以及众多其它者，包括作为药物疗法靶标的人类、微生物、病毒、真菌和寄生虫，其它动物包括家养动物)、用于测定抗生素的标靶的微生物和其它抗微生物药和植物和甚至病毒以及众多其它者。

本公开化合物可以存在特定的立体异构体形式。术语“立体异构体”是指结构相同但原子在空间中的排列不同的异构体。其包括顺式和反式(或 *Z* 和 *E*) 异构体、(-)-和(+)-异构体、(*R*)-和(*S*)-对映异构体、非对映异构体、(*D*)-和(*L*)-异构体、互变异构体、阻转异构体、构象异构体及其混合物(如外消旋体、非对映异构体的混合物)。本公开化合物中的取代基可以存在另外的不对称原子。所有这些立体异构体以及它们的混合物，均包括在本公开的范围。可以通过手性合成、手性试剂或者其他常规技术制备光学活性的(-)-和(+)-异构体、(*R*)-和(*S*)-对映异构体以及(*D*)-和(*L*)-异构体。本公开某化合物的一种异构体，可以通过不对称合成或者手性助剂来制备，或者，当分子中含有碱性官能团(如氨基)或酸性官能团(如羧基)时，与适当的光学活性的酸或碱形成非对映异构体的盐，然后通过本领域所公知的常规方法进行非对映异构体拆分，得到纯的异构体。此外，对映异构体和非对映异构体的分离通常是通过色谱法完成。

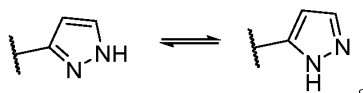
本公开所述化合物的化学结构中，键“ $\diagup$ ”表示未指定构型，即如果化学结

构中存在手性异构体，键“/”可以为“\”或“/”，或者同时包含“\”和“/”两种构型。对于所有的碳-碳双键，即使仅命名了一个构型，*Z*型和*E*型均包括在内。

本公开的化合物可以以不同的互变异构体形式存在，并且所有这样的形式包含在本公开的范围内。术语“互变异构体”或“互变异构体形式”是指平衡存在并且容易从一种异构形式转化为另一种异构形式的结构异构体。其包括所有可能的互变异构体，即以单一异构体的形式或以所述互变异构体的任意比例的混合物的形式存在。非限制性的实例包括：酮-烯醇、亚胺-烯胺、内酰胺-内酰亚胺等。内酰胺-内酰亚胺平衡实例如下所示：



如当提及吡唑基时，应理解为包括如下两种结构中的任何一种或两种互变异构体的混合物：



所有的互变异构形式在本公开的范围内，且化合物的命名不排除任何互变异构体。

本公开的化合物可包含阻转异构体。术语“阻转异构体”是由于围绕分子中单键的旋转受阻或大大减慢（这是由于与分子的其它部分的空间相互作用和在单键的两端处取代基是不对称的结果）而产生的构象立体异构体，其互变是足够慢的，以允许在预定条件下分开和分离。例如，某些本公开化合物可以以阻转异构体的混合物的形式（如等比例混合物、富集一种阻转异构体的混合物等）或经纯化的一种阻转异构体的形式存在。

本公开的化合物包括其化合物的所有合适的同位素衍生物。术语“同位素衍生物”是指至少一个原子被具有相同原子序数但原子质量不同的原子替代的化合物。可引入到本公开化合物中的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟、氯、溴和碘等的稳定和放射性的同位素，例如分别为<sup>2</sup>H（氘，D）、<sup>3</sup>H（氚，T）、<sup>11</sup>C、<sup>13</sup>C、<sup>14</sup>C、<sup>15</sup>N、<sup>17</sup>O、<sup>18</sup>O、<sup>32</sup>P、<sup>33</sup>P、<sup>33</sup>S、<sup>34</sup>S、<sup>35</sup>S、<sup>36</sup>S、<sup>18</sup>F、<sup>36</sup>Cl、<sup>82</sup>Br、<sup>123</sup>I、<sup>124</sup>I、<sup>125</sup>I、<sup>129</sup>I和<sup>131</sup>I等，优选氘。

相比于未氘代药物，氘代药物有降低毒副作用、增加药物稳定性、增强疗效、延长药物生物半衰期等优势。本公开的化合物的所有同位素组成的变换，无论放射性与否，都包括在本公开的范围之内。与碳原子连接的各个可用的氢原子可独立地被氘原子替换，其中氘的替换可以是部分或完全的，部分氘的替换是指至少

一个氢被至少一个氘替换。

当一个位置被特别地指定为氘 D 时，该位置应理解为具有大于氘的天然丰度（其为 0.015%）至少 1000 倍的丰度的氘（即至少 15% 的氘掺入）。示例中化合物的具有大于氘的天然丰度可以是至少 1000 倍的丰度的氘（即至少 15% 的氘掺入）、至少 2000 倍的丰度的氘（即至少 30% 的氘掺入）、至少 3000 倍的丰度的氘（即至少 45% 的氘掺入）、至少 3340 倍的丰度的氘（即至少 50.1% 的氘掺入）、至少 3500 倍的丰度的氘（即至少 52.5% 的氘掺入）、至少 4000 倍的丰度的氘（即至少 60% 的氘掺入）、至少 4500 倍的丰度的氘（即至少 67.5% 的氘掺入）、至少 5000 倍的丰度的氘（即至少 75% 的氘掺入）、至少 5500 倍的丰度的氘（即至少 82.5% 的氘掺入）、至少 6000 倍的丰度的氘（即至少 90% 的氘掺入）、至少 6333.3 倍的丰度的氘（即至少 95% 的氘掺入）、至少 6466.7 倍的丰度的氘（即至少 97% 的氘掺入）、至少 6600 倍的丰度的氘（即至少 99% 的氘掺入）、至少 6633.3 倍的丰度的氘（即至少 99.5% 的氘掺入）或更高丰度的氘。

“任选的”或“任选”是指随后所描述的事件或环境可以但不必然发生，其包括该事件或环境发生或不发生两种情形。例如“任选被卤素或者氰基取代的 C<sub>1-6</sub> 烷基”包括烷基被卤素或者氰基取代的情形和烷基不被卤素或氰基取代的情形。

“取代”或“取代的”指基团中的一个或多个氢原子，优选 1 至 6 个，更优选 1 至 3 个氢原子彼此独立地被相应数目的取代基取代。本领域技术人员能够在不付出过多努力的情况下（通过实验或理论）确定可能或不可能的取代。例如，具有游离氢的氨基或羟基与具有不饱和键的碳原子（如烯）结合时可能是不稳定的。

“药物组合物”表示含有一种或多种本文所述化合物或其可药用的盐与其他化学组分的混合物，以及其他组分例如药学上可接受的载体和赋形剂。药物组合物的目的是促进对生物体的给药，利于活性成分的吸收进而发挥生物活性。

“可药用的盐”是指本公开化合物的盐，可选自无机盐或有机盐。这类盐用于哺乳动物体内时具有安全性和有效性，且具有应有的生物活性。可以在化合物的最终分离和纯化过程中，或通过使合适的基团与合适的碱或酸反应来单独制备。通常用于形成药学上可接受的盐的碱包括无机碱，例如氢氧化钠和氢氧化钾，以及有机碱，例如氨。通常用于形成药学上可接受的盐的酸包括无机酸以及有机酸。

针对药物或药理学活性剂而言，术语“治疗有效量”是指足以达到或至少部分达到预期效果的药物或药剂的用量。治疗有效量的确定因人而异，取决于受体的年龄和一般情况，也取决于具体的活性物质，个案中合适的治疗有效量可以由本领域技术人员根据常规试验确定。

本文所用的术语“药学上可接受的”是指这些化合物、材料、组合物和/或剂型，在合理的医学判断范围内，适用于与患者组织接触而没有过度毒性、刺激性、过敏反应或其他问题或并发症，具有合理的获益/风险比，并且对预期的用途是有

效。

本文所使用的，单数形式的“一个”、“一种”和“该”包括复数引用，反之亦然，除非上下文另外明确指出。

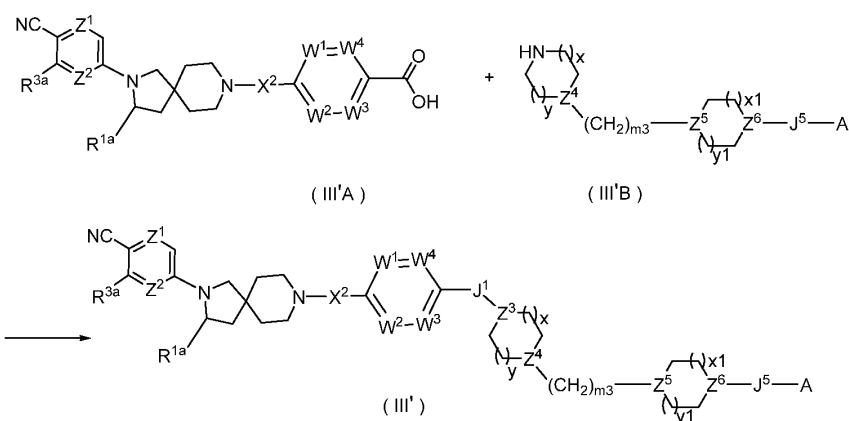
当将术语“约”应用于诸如 pH、浓度、温度等的参数时，表明该参数可以变化 $\pm 10\%$ ，并且有时更优选地在 $\pm 5\%$ 之内。如本领域技术人员将理解的，当参数不是关键时，通常仅出于说明目的给出数字，而不是限制。

### 本公开化合物的合成方法

为了完成本公开的目的，本公开采用如下技术方案：

#### 方案一

本公开通式(III')所示的化合物或其可药用的盐的制备方法，其包括以下步骤：



通式(III'A)所示的化合物或其盐和通式(III'B)所示的化合物或其盐(优选盐酸盐和三氟乙酸盐)，在碱性条件下，在缩合剂存在下，发生缩合反应，得到通式(III')所示的化合物或其可药用的盐；

其中：

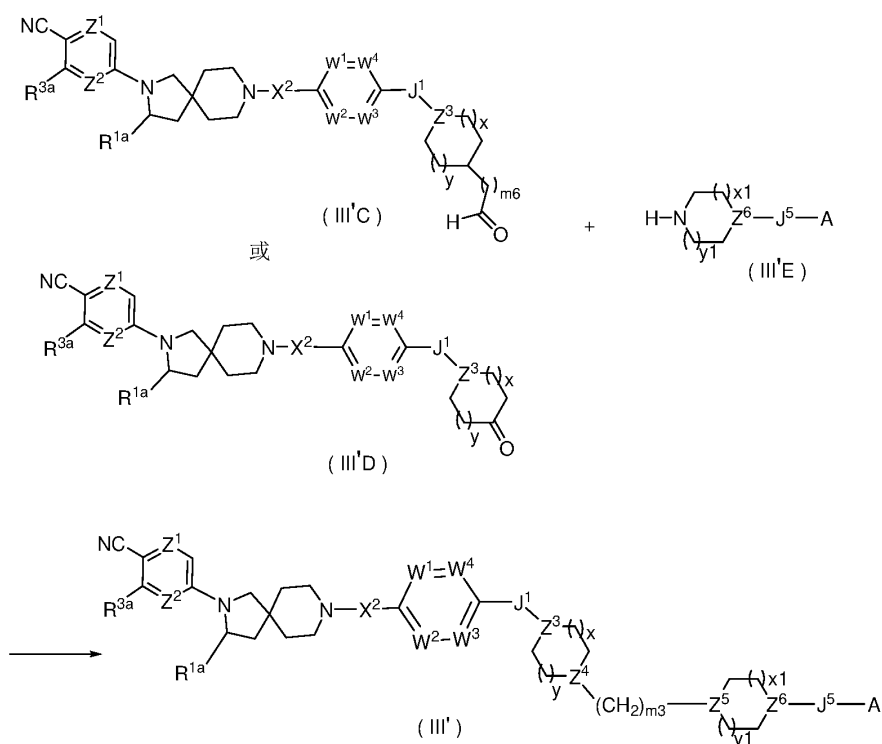
$J^1$  为  $-C(O)-$ ；

$Z^3$  为 N；

A、 $R^{1a}$ 、 $R^{3a}$ 、 $J^5$ 、 $X^2$ 、 $W^1$ 、 $W^2$ 、 $W^3$ 、 $W^4$ 、 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^4$ 、 $Z^5$ 、 $Z^6$ 、x、x1、y、y1 和 m3 如通式(III')中所定义。

#### 方案二

本公开通式(III')所示的化合物或其可药用的盐的制备方法，其包括以下步骤：



通式(III'C)所示的化合物或其盐和通式(III'E)所示的化合物或其盐(优选盐酸盐和三氟乙酸盐),在弱酸性条件下,在还原剂存在下,发生还原胺化反应,得到通式(III')所示的化合物或其可药用的盐;此时  $m3$  为 1、2 或 3;

或者,通式(III'D)所示的化合物或其盐和通式(III'E)所示的化合物或其盐(优选盐酸盐和三氟乙酸盐),在弱酸性条件下,在还原剂存在下,发生还原胺化反应,得到通式(III')所示的化合物或其可药用的盐;此时  $m3$  为 0;

其中:

$m6$  为 0、1 或 2;

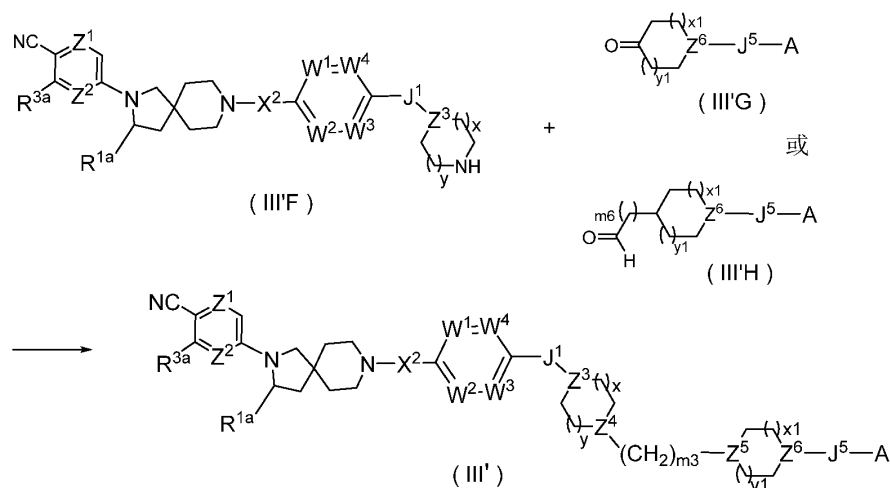
$Z^4$  为 CH;

$Z^5$  为 N;

A、 $J^1$ 、 $J^5$ 、 $X^2$ 、 $R^{1a}$ 、 $R^{3a}$ 、 $W^1$ 、 $W^2$ 、 $W^3$ 、 $W^4$ 、 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^3$ 、 $Z^6$ 、 $x$ 、 $x1$ 、 $y$  和  $y1$  如通式(III')中所定义。

### 方案三

本公开通式(III')所示的化合物或其可药用的盐的制备方法,其包括以下步骤:



通式(III'F)所示的化合物或其盐(优选盐酸盐和三氟乙酸盐)与通式(III'G)所示的化合物或其盐,在弱酸性条件下,在还原剂存在下,发生还原胺化反应,得到通式(III')所示的化合物或其可药用的盐;此时  $m_3$  为 0;

或者,通式(III'F)所示的化合物或其盐(优选盐酸盐和三氟乙酸盐)与通式(III'H)所示的化合物或其盐,在弱酸性条件下,在还原剂存在下,发生还原胺化反应,得到通式(III')所示的化合物或其可药用的盐;此时  $m_3$  为 1、2 或 3;

其中:

$m_6$  为 0、1 或 2;

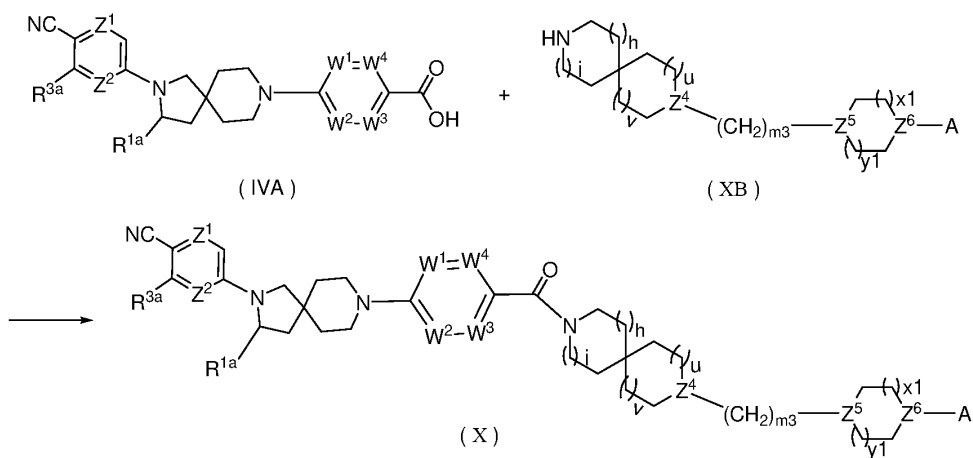
$Z^4$  为 N;

$Z^5$  为 CH;

A、 $J^1$ 、 $J^5$ 、 $X^2$ 、 $R^{1a}$ 、 $R^{3a}$ 、 $W^1$ 、 $W^2$ 、 $W^3$ 、 $W^4$ 、 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^3$ 、 $Z^6$ 、 $x$ 、 $x_1$ 、 $y$  和  $y_1$  如通式(III')中所定义。

#### 方案四

本公开通式(X)所示的化合物或其可药用的盐的制备方法,其包括以下步骤:



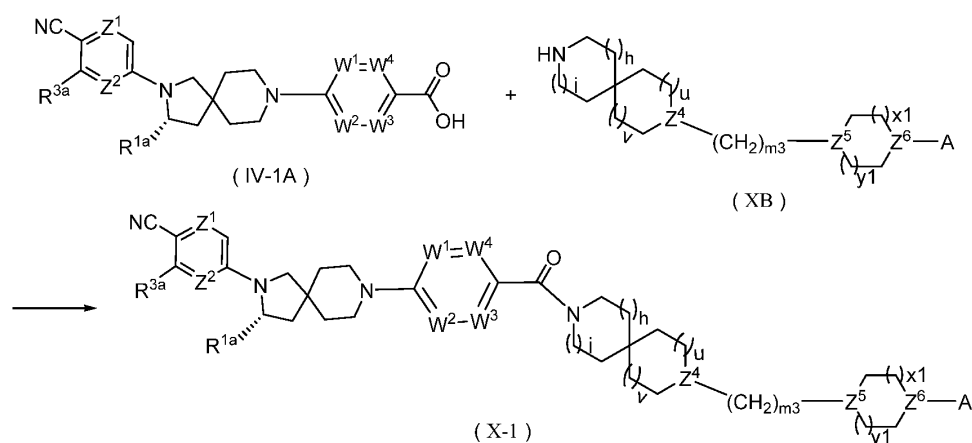
通式( IVA )所示的化合物或其盐和通式( XB )所示的化合物或其盐(优选盐酸盐和三氟乙酸盐),在碱性条件下,在缩合剂存在下,发生缩合反应得到通式( X )所示的化合物或其可药用的盐;

其中:

$R^{1a}$ 、 $R^{3a}$ 、 $W^1$ 、 $W^2$ 、 $W^3$ 、 $W^4$ 、 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^4$ 、 $Z^5$ 、 $Z^6$ 、 $h$ 、 $i$ 、 $u$ 、 $v$ 、 $x1$ 、 $y1$ 、 $m3$  和  $A$  如通式(X)中所定义。

#### 方案五

本公开通式( X-1 )所示的化合物或其可药用的盐的制备方法,其包括以下步骤:



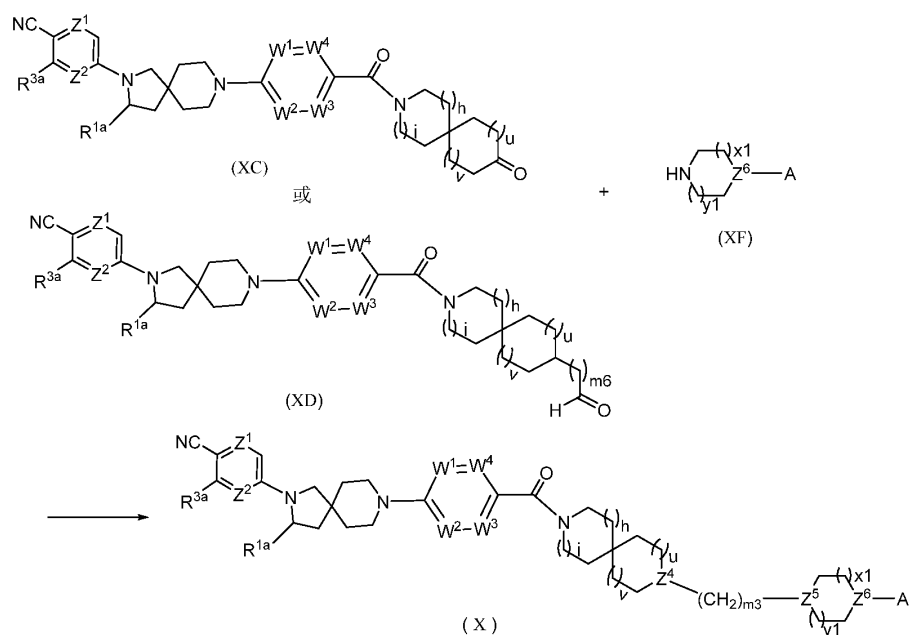
通式( IV-1A )所示的化合物或其盐和通式( XB )所示的化合物或其盐(优选盐酸盐和三氟乙酸盐),在碱性条件下,在缩合剂存在下,发生缩合反应得到通式( X-1 )所示的化合物或其可药用的盐;

其中:

$R^{1a}$ 、 $R^{3a}$ 、 $W^1$ 、 $W^2$ 、 $W^3$ 、 $W^4$ 、 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^4$ 、 $Z^5$ 、 $Z^6$ 、 $h$ 、 $i$ 、 $u$ 、 $v$ 、 $x1$ 、 $y1$ 、 $m3$  和  $A$  如通式(X-1)中所定义。

#### 方案六

本公开通式( X )所示的化合物或其可药用的盐的制备方法,其包括以下步骤:



通式( XC )所示的化合物或其盐和通式( XF )所示的化合物或其盐(优选盐酸盐和三氟乙酸盐), 在弱酸性条件下, 在还原剂存在下, 发生还原胺化反应, 得到通式( X)所示的化合物或其可药用的盐; 此时 m3 为 0;

或者, 通式( XD )所示的化合物或其盐和通式( XF )所示的化合物或其盐(优选盐酸盐和三氟乙酸盐), 在弱酸性条件下, 在还原剂存在下, 发生还原胺化反应, 得到通式( X)所示的化合物或其可药用的盐; 此时 m3 为 1、2 或 3;

其中:

m6 为 0、1 或 2;

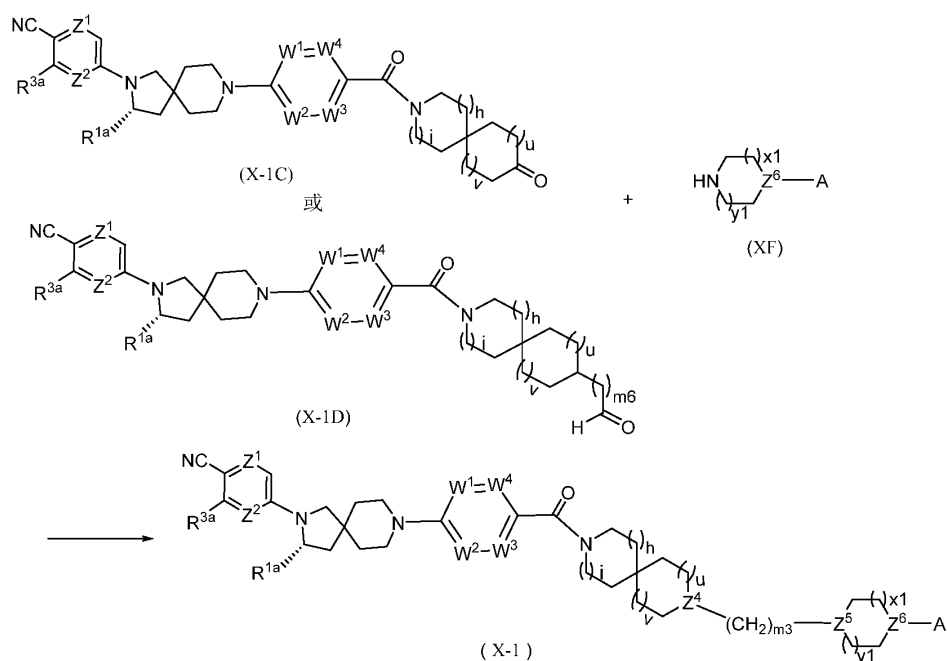
Z<sup>4</sup> 为 CH;

Z<sup>5</sup> 为 N;

R<sup>1a</sup>、R<sup>3a</sup>、W<sup>1</sup>、W<sup>2</sup>、W<sup>3</sup>、W<sup>4</sup>、Z<sup>1</sup>、Z<sup>2</sup>、Z<sup>6</sup>、h、i、u、v、x1、y1 和 A 如通式( X)中所定义。

#### 方案七

本公开通式( X-1 )所示的化合物或其可药用的盐的制备方法, 其包括以下步骤:



通式( X-1C )所示的化合物或其盐和通式( XF )所示的化合物或其盐(优选盐酸盐和三氟乙酸盐),在弱酸性条件下,在还原剂存在下,发生还原胺化反应,得到通式( X-1 )所示的化合物或其可药用的盐;此时  $m_3$  为 0;

或者,通式( X-1D )所示的化合物或其盐和通式( XF )所示的化合物或其盐(优选盐酸盐和三氟乙酸盐),在弱酸性条件下,在还原剂存在下,发生还原胺化反应,得到通式( X-1 )所示的化合物或其可药用的盐;此时  $m_3$  为 1、2 或 3;

其中:

$m_6$  为 0、1 或 2;

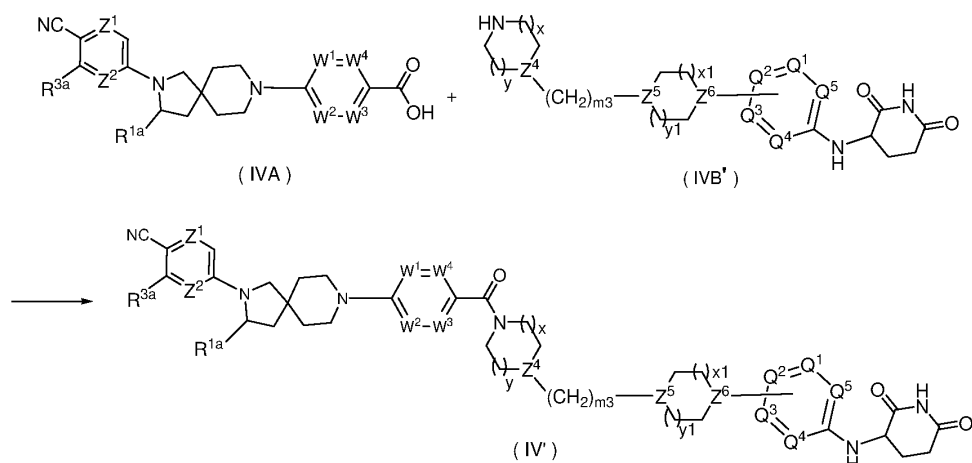
$Z^4$  为 CH;

$Z^5$  为 N;

$R^{1a}$ 、 $R^{3a}$ 、 $W^1$ 、 $W^2$ 、 $W^3$ 、 $W^4$ 、 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^6$ 、 $h$ 、 $i$ 、 $u$ 、 $v$ 、 $x_1$ 、 $y_1$  和 A 如通式( X-1 )中所定义。

#### 方案八

本公开通式( IV' )所示的化合物或其可药用的盐的制备方法,其包括以下步骤:



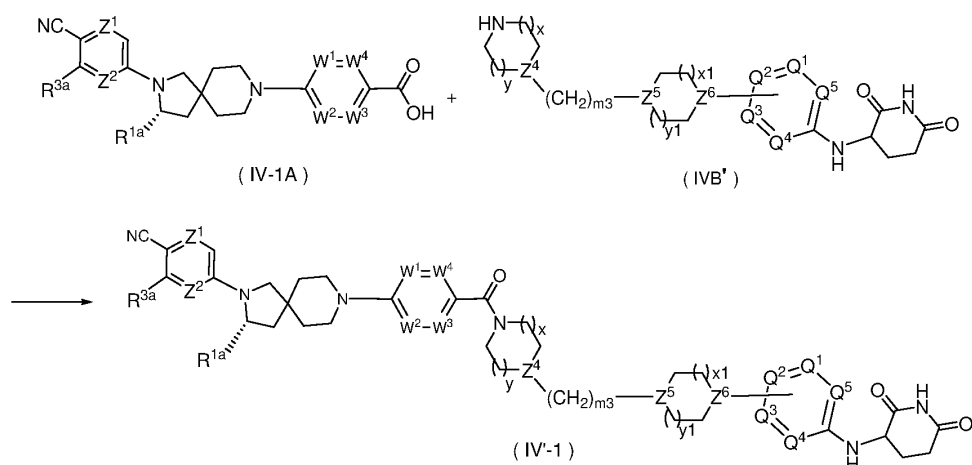
通式(IVA)所示的化合物或其盐和通式(IVB')所示的化合物或其盐(优选盐酸盐和三氟乙酸盐),在碱性条件下,在缩合剂存在下,发生缩合反应得到通式(IV')所示的化合物或其可药用的盐;

其中:

$R^{1a}$ 、 $Q^1$ 、 $Q^2$ 、 $Q^3$ 、 $Q^4$ 、 $Q^5$ 、 $R^{3a}$ 、 $W^1$ 、 $W^2$ 、 $W^3$ 、 $W^4$ 、 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^4$ 、 $Z^5$ 、 $Z^6$ 、 $x$ 、 $x1$ 、 $y$ 、 $y1$  和  $m3$  如通式(IV')中所定义。

### 方案九

本公开通式(IV'-1)所示的化合物或其可药用的盐的制备方法,其包括以下步骤:



通式 (IV-1A) 所示的化合物或其盐和通式 (IVB') 所示的化合物或其盐 (优选盐酸盐和三氟乙酸盐), 在碱性条件下, 在缩合剂存在下, 发生缩合反应得到通式 (IV'-1) 所示的化合物或其可药用的盐;

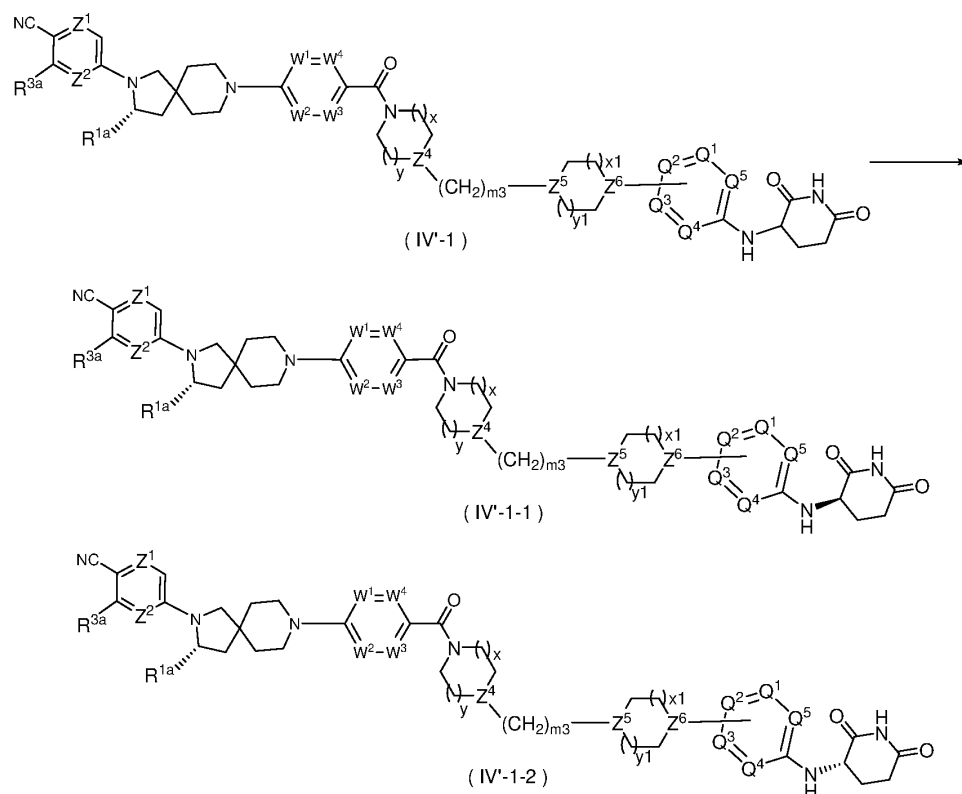
其中:

$$R^{1a}, Q^1, Q^2, Q^3, Q^4, Q^5, R^{3a}, W^1, W^2, W^3, W^4, Z^1, Z^2, Z^4, Z^5, Z^6,$$

x、x1、y、y1 和 m3 如通式(IV'-1)中所定义。

### 方案十

本公开通式(IV'-1-1)和通式(IV'-1-2)所示的化合物或其可药用的盐的制备方法，其包括以下步骤：



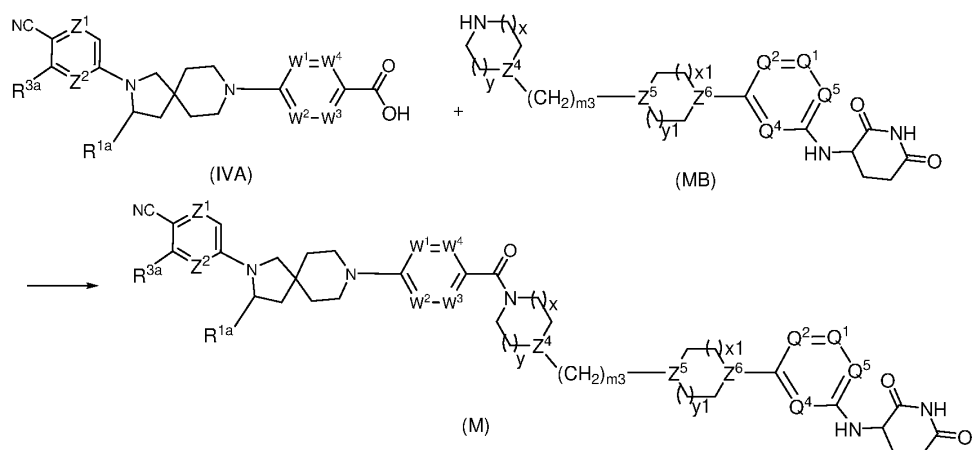
通式(IV'-1)所示的化合物或其可药用的盐通过手性拆分得到通式(IV'-1-1)和通式(IV'-1-2)所示的化合物或其可药用的盐；

其中：

R<sup>1a</sup>、Q<sup>1</sup>、Q<sup>2</sup>、Q<sup>3</sup>、Q<sup>4</sup>、Q<sup>5</sup>、R<sup>3a</sup>、W<sup>1</sup>、W<sup>2</sup>、W<sup>3</sup>、W<sup>4</sup>、Z<sup>1</sup>、Z<sup>2</sup>、Z<sup>3</sup>、Z<sup>4</sup>、Z<sup>5</sup>、Z<sup>6</sup>、x、x1、y、y1 和 m3 如通式(IV'-1)中所定义。

### 方案十一

本公开通式(M)所示的化合物或其可药用的盐的制备方法，其包括以下步骤：



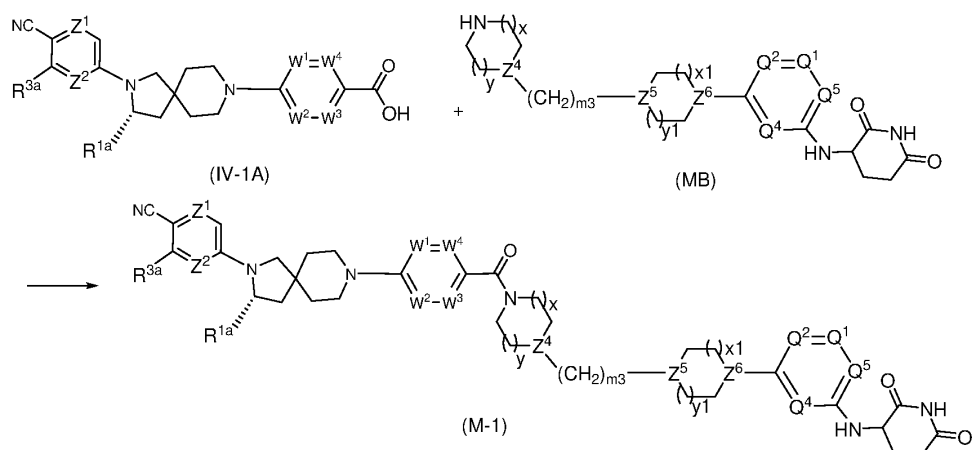
通式( IVA )所示的化合物或其盐和通式( MB )所示的化合物或其盐(优选盐酸盐和三氟乙酸盐), 在碱性条件下, 在缩合剂存在下, 发生缩合反应得到通式( M )所示的化合物或其可药用的盐;

其中:

$R^{1a}$ 、 $Q^1$ 、 $Q^2$ 、 $Q^4$ 、 $Q^5$ 、 $R^{3a}$ 、 $W^1$ 、 $W^2$ 、 $W^3$ 、 $W^4$ 、 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^4$ 、 $Z^5$ 、 $Z^6$ 、 $x$ 、 $x1$ 、 $y$ 、 $y1$  和  $m3$  如通式(M)中所定义。

#### 方案十二

本公开通式( M-1 )所示的化合物或其可药用的盐的制备方法, 其包括以下步骤:



通式( IV-1A )所示的化合物或其盐和通式( MB )所示的化合物或其盐(优选盐酸盐和三氟乙酸盐), 在碱性条件下, 在缩合剂存在下, 发生缩合反应得到通式( M-1 )所示的化合物或其可药用的盐;

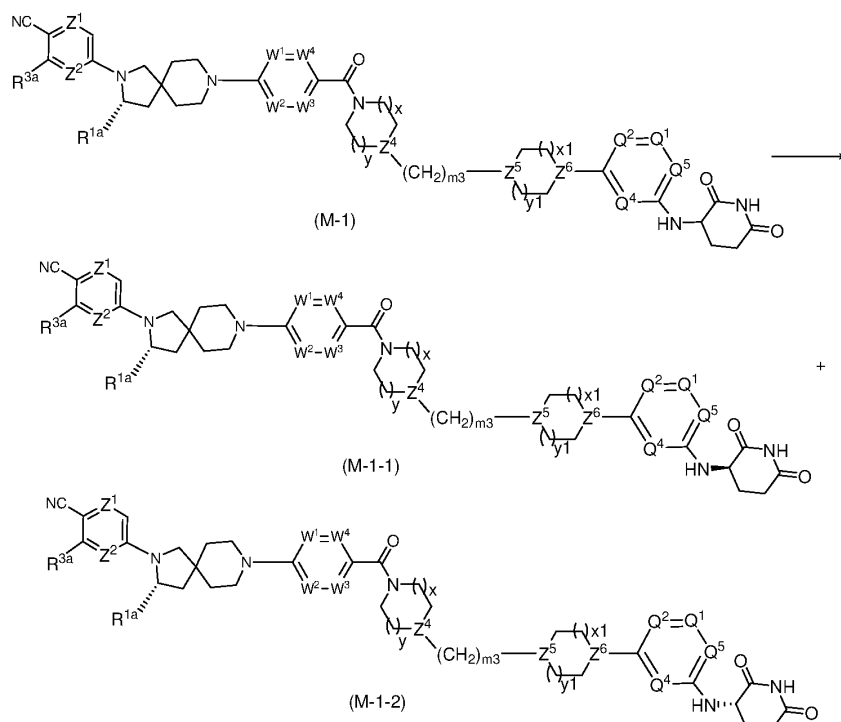
其中:

$R^{1a}$ 、 $Q^1$ 、 $Q^2$ 、 $Q^4$ 、 $Q^5$ 、 $R^{3a}$ 、 $W^1$ 、 $W^2$ 、 $W^3$ 、 $W^4$ 、 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^4$ 、 $Z^5$ 、 $Z^6$ 、 $x$ 、

x1、y、y1 和 m3 如通式(M-1)中所定义。

### 方案十三

本公开通式( M-1-1 )和通式( M-1-2 )所示的化合物或其可药用的盐的制备方法，其包括以下步骤：



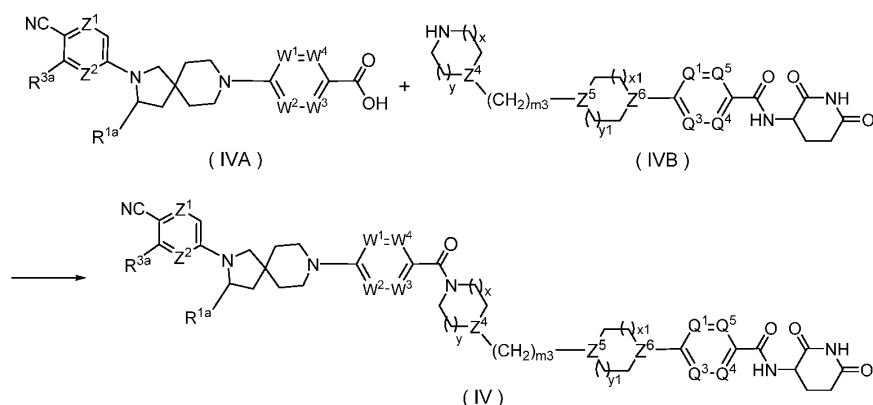
通式(M-1)所示的化合物或其可药用的盐通过手性拆分得到通式(M-1-1)和通式(M-1-2)所示的化合物或其可药用的盐；

其中：

$R^{1a}$ 、 $Q^1$ 、 $Q^2$ 、 $Q^4$ 、 $Q^5$ 、 $R^{3a}$ 、 $W^1$ 、 $W^2$ 、 $W^3$ 、 $W^4$ 、 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^4$ 、 $Z^5$ 、 $Z^6$ 、x、x1、y、y1 和 m3 如通式(M-1)中所定义。

### 方案十四

本公开通式( IV )所示的化合物或其可药用的盐的制备方法，其包括以下步骤：



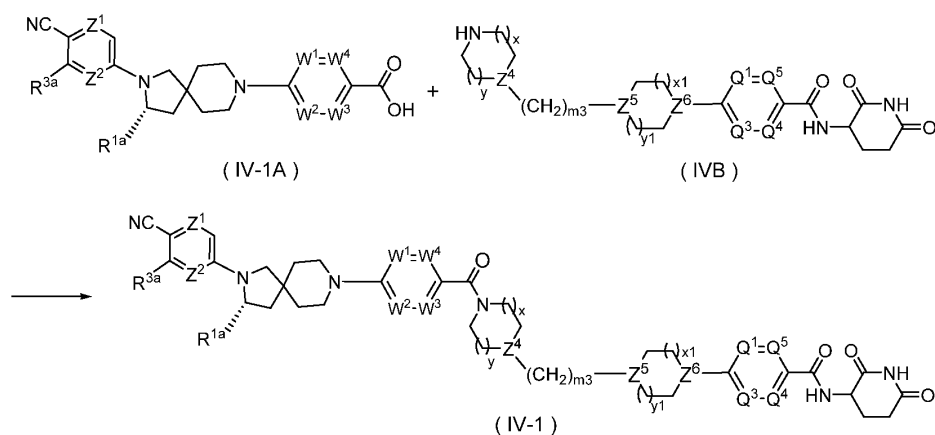
通式(IVA)所示的化合物或其盐和通式(IVB)所示的化合物或其盐(优选盐酸盐和三氟乙酸盐),在碱性条件下,在缩合剂存在下,发生缩合反应得到通式(IV)化合物或其可药用的盐:

其中:

$R^{1a}$ 、 $Q^1$ 、 $Q^3$ 、 $Q^4$ 、 $Q^5$ 、 $R^{3a}$ 、 $W^1$ 、 $W^2$ 、 $W^3$ 、 $W^4$ 、 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^4$ 、 $Z^5$ 、 $Z^6$ 、 $x$ 、 $x_1$ 、 $y$ 、 $y_1$  和  $m_3$  如通式(IV)中所定义。

## 方案十五

本公开通式( IV-1 )所示的化合物或其可药用的盐的制备方法, 其包括以下步骤:



通式(IV-1A)所示的化合物或其盐和通式(IVB)所示的化合物或其盐(优选盐酸盐和三氟乙酸盐),在碱性条件下,在缩合剂存在下,发生缩合反应得到通式(IV-1)所示的化合物或其可药用的盐;

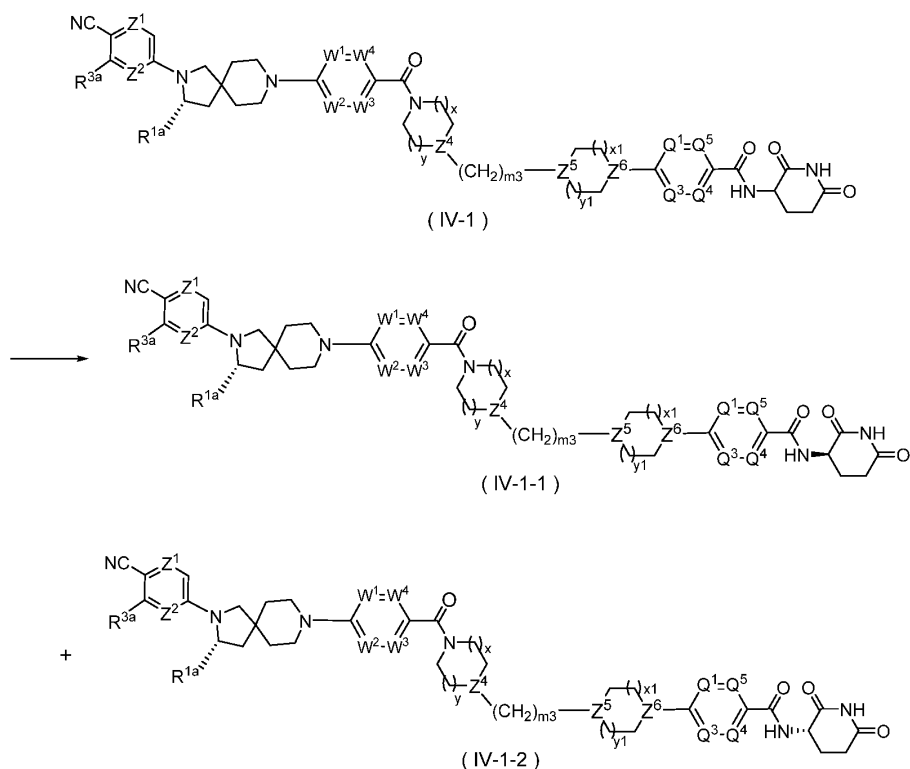
其中：

$R^{1a}$ 、 $Q^1$ 、 $Q^3$ 、 $Q^4$ 、 $Q^5$ 、 $R^{3a}$ 、 $W^1$ 、 $W^2$ 、 $W^3$ 、 $W^4$ 、 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^4$ 、 $Z^5$ 、 $Z^6$ 、 $x$ 、 $x_1$ 、 $y$ 、 $y_1$  和  $m_3$  如通式(IV-1)中所定义。

## 方案十六

本公开通式( IV-1-1 )和通式( IV-1-2 )所示的化合物或其可药用的盐的制备方

法, 其包括以下步骤:



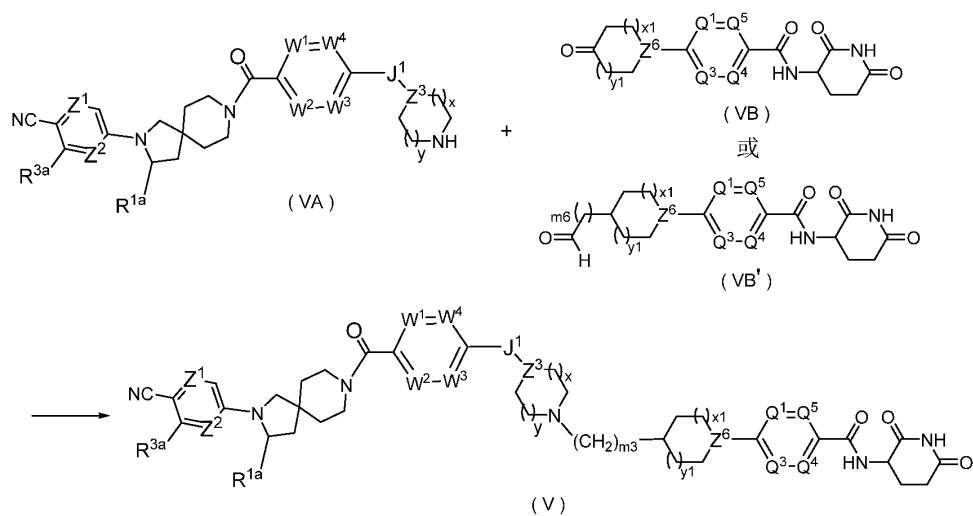
通式(IV-1)所示的化合物或其可药用的盐通过手性拆分得到通式(IV-1-1)和通式(IV-1-2)所示的化合物或其可药用的盐;

其中:

$R^{1a}$ 、 $Q^1$ 、 $Q^3$ 、 $Q^4$ 、 $Q^5$ 、 $R^{3a}$ 、 $W^1$ 、 $W^2$ 、 $W^3$ 、 $W^4$ 、 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^4$ 、 $Z^5$ 、 $Z^6$ 、 $x$ 、 $x_1$ 、 $y$ 、 $y_1$  和  $m_3$  如通式(IV-1)中所定义。

#### 方案十七

本公开通式(V)所示的化合物或其可药用的盐的制备方法, 其包括以下步骤:



通式( VA )所示的化合物或其盐(优选盐酸盐和三氟乙酸盐)和通式( VB )所示的化合物或其盐, 在弱酸性条件下, 在还原剂存在下, 发生还原胺化反应, 得到通式( V )所示的化合物或其可药用的盐; 此时  $m_3$  为 0;

或者, 通式( VA )所示的化合物或其盐(优选盐酸盐和三氟乙酸盐)和通式( VB' )所示的化合物或其盐, 在弱酸性条件下, 在还原剂存在下, 发生还原胺化反应, 得到通式( V )所示的化合物或其可药用的盐; 此时  $m_3$  为 1、2 或 3;

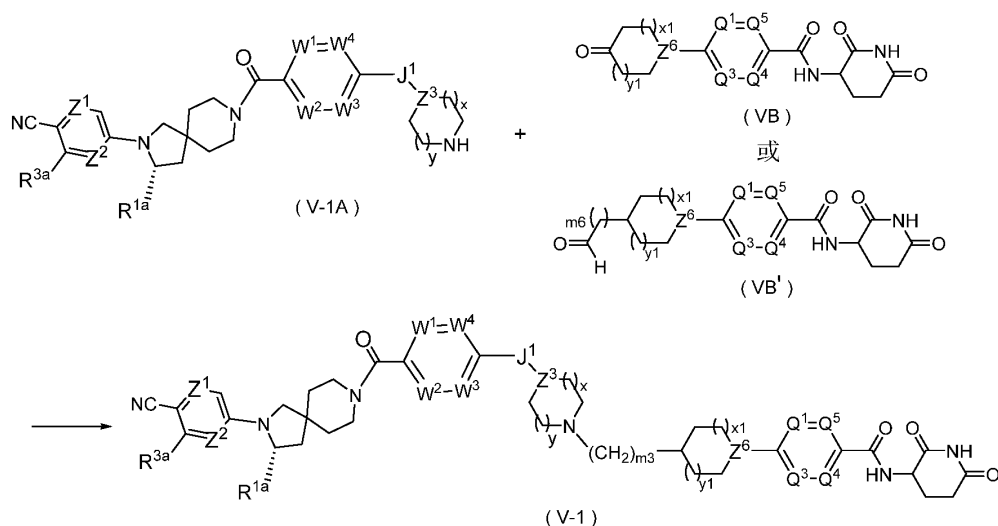
其中:

$m_6$  为 0、1 或 2;

$J^1$ 、 $R^{1a}$ 、 $Q^1$ 、 $Q^3$ 、 $Q^4$ 、 $Q^5$ 、 $R^{3a}$ 、 $W^1$ 、 $W^2$ 、 $W^3$ 、 $W^4$ 、 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^3$ 、 $Z^6$ 、 $x$ 、 $x_1$ 、 $y$  和  $y_1$  如通式(V)中所定义。

#### 方案十八

本公开通式( V-1 )所示的化合物或其可药用的盐的制备方法, 其包括以下步骤:



通式( V-1A )所示的化合物或其盐(优选盐酸盐和三氟乙酸盐)和通式( VB )所示的化合物或其盐, 在弱酸性条件下, 在还原剂存在下, 发生还原胺化反应, 得到通式( V-1 )所示的化合物或其可药用的盐; 此时  $m_3$  为 0;

或者, 通式( V-1A )所示的化合物或其盐(优选盐酸盐和三氟乙酸盐)和通式( VB' )所示的化合物或其盐, 在弱酸性条件下, 在还原剂存在下, 发生还原胺化反应, 得到通式( V-1 )所示的化合物或其可药用的盐; 此时  $m_3$  为 1、2 或 3;

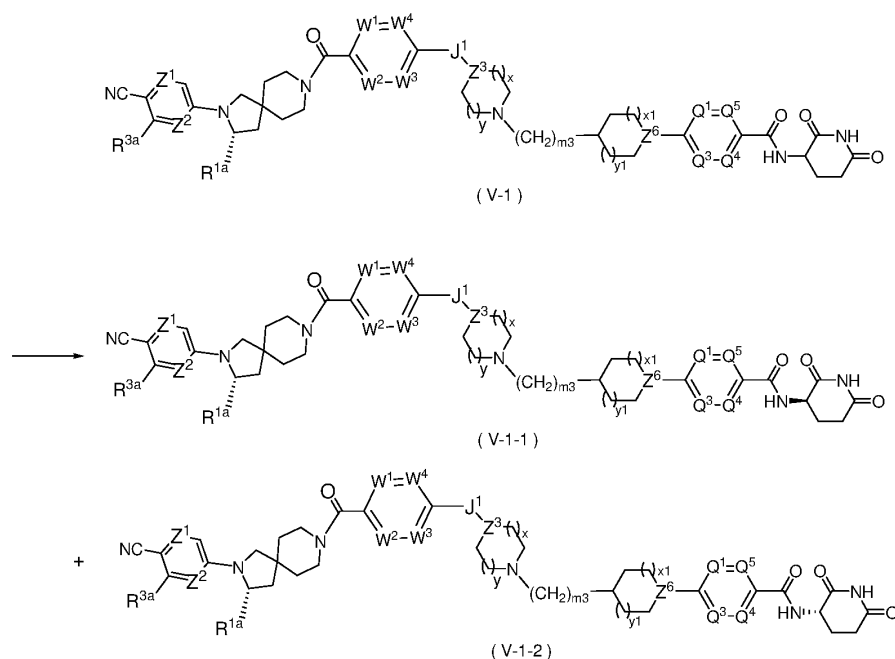
其中:

$m_6$  为 0、1 或 2;

$J^1$ 、 $R^{1a}$ 、 $Q^1$ 、 $Q^3$ 、 $Q^4$ 、 $Q^5$ 、 $R^{3a}$ 、 $W^1$ 、 $W^2$ 、 $W^3$ 、 $W^4$ 、 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^3$ 、 $Z^6$ 、 $x$ 、 $x_1$ 、 $y$  和  $y_1$  如通式(V-1)中所定义。

#### 方案十九

本公开通式(V-1-1)和通式(V-1-2)所示的化合物或其可药用的盐的制备方法,其包括以下步骤:



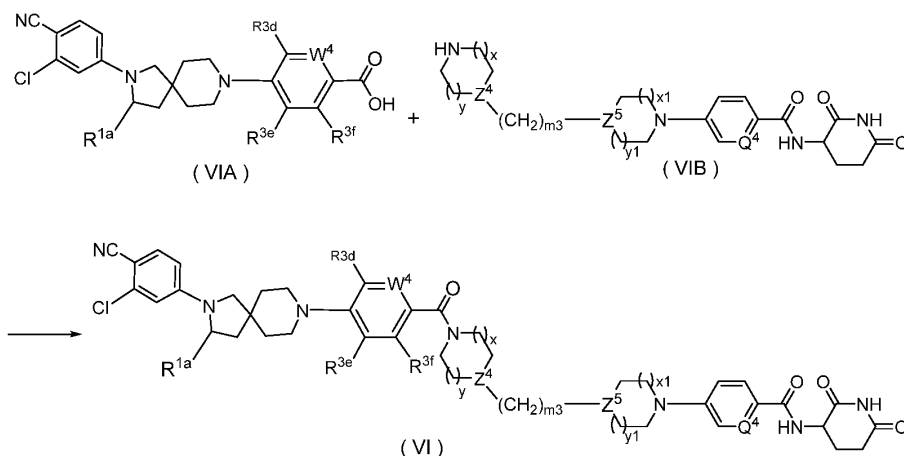
通式(V-1)所示的化合物或其可药用的盐通过手性拆分得到通式(V-1-1)和通式(V-1-2)所示的化合物或其可药用的盐;

其中:

$J^1$ 、 $R^{1a}$ 、 $Q^1$ 、 $Q^3$ 、 $Q^4$ 、 $Q^5$ 、 $R^{3a}$ 、 $W^1$ 、 $W^2$ 、 $W^3$ 、 $W^4$ 、 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^3$ 、 $Z^6$ 、 $x$ 、 $x1$ 、 $y$ 、 $y1$  和  $m3$  如通式(V-1)中所定义。

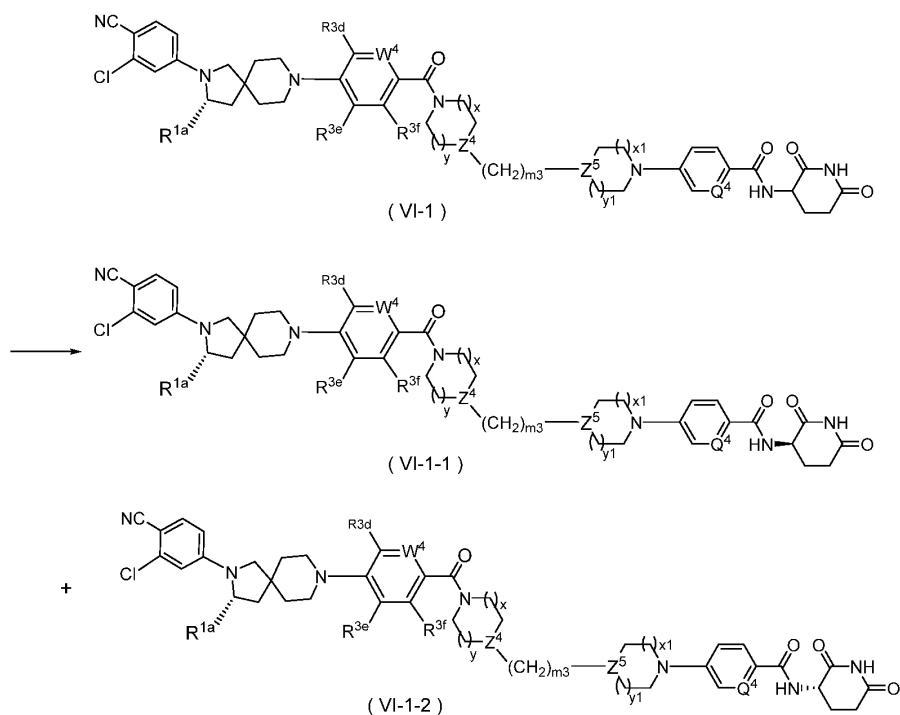
#### 方案二十

本公开通式(VI)所示的化合物或其可药用的盐的制备方法,其包括以下步骤:



通式(VIA)所示的化合物或其盐和通式(VIB)所示的化合物或其盐(优选盐酸盐和三氟乙酸盐),在碱性条件下,在缩合剂存在下,发生缩合反应得到通式(VI)





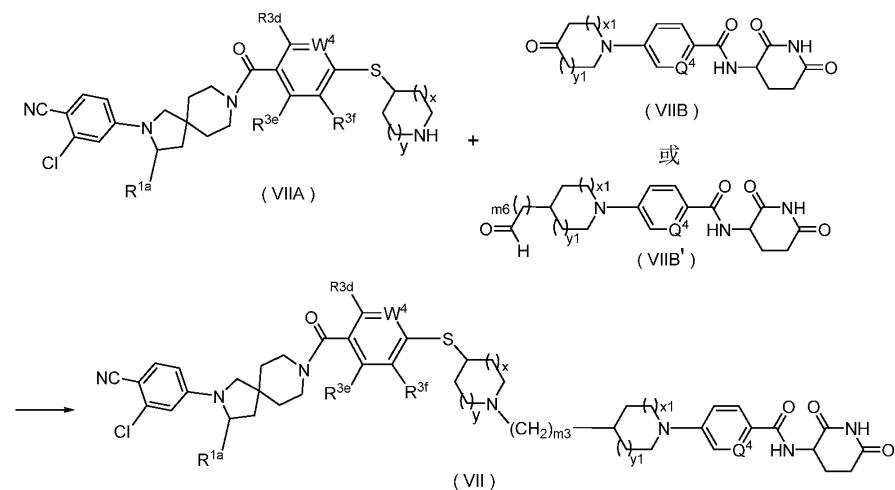
通式( VI-1 )所示的化合物或其可药用的盐通过手性拆分得到通式( VI-1-1 )和通式( VI-1-2 )所示的化合物或其可药用的盐;

其中：

R<sup>1a</sup>、R<sup>3d</sup>、R<sup>3e</sup>、R<sup>3f</sup>、W<sup>4</sup>、Z<sup>4</sup>、Z<sup>5</sup>、x、x1、y、y1、m3 和 Q<sup>4</sup> 如通式( VI-1 )中所定义。

## 方案二十三

本公开通式(VII)所示的化合物和或其可药用的盐的制备方法,其包括以下步骤:



通式( VIIA )所示的化合物或其盐(优选盐酸盐和三氟乙酸盐)和通式( VIIB )所

示的化合物或其盐,在弱酸性条件下,在还原剂存在下,发生还原胺化反应,得到通式(VII)所示的化合物或其可药用的盐;此时  $m_3$  为 0;

或者,通式(VIIA)所示的化合物或其盐(优选盐酸盐和三氟乙酸盐)和通式(VIIB')所示的化合物或其盐,在弱酸性条件下,在还原剂存在下,发生还原胺化反应,得到通式(VII)所示的化合物或其可药用的盐;此时  $m_3$  为 1、2 或 3;

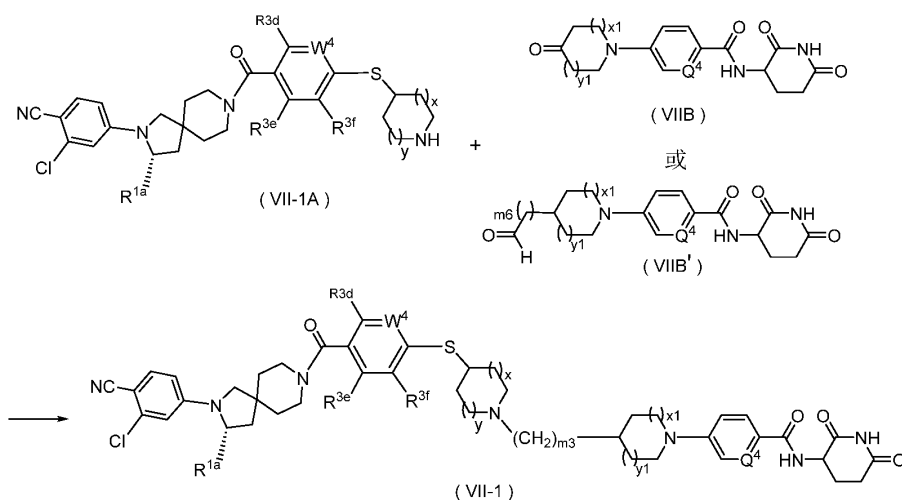
其中:

$m_6$  为 0、1 或 2;

$R^{1a}$ 、 $Q^4$ 、 $R^{3d}$ 、 $R^{3e}$ 、 $R^{3f}$ 、 $W^4$ 、 $x$ 、 $x_1$ 、 $y$  和  $y_1$  如通式(VII)中所定义。

#### 方案二十四

本公开通式(VII-1)所示的化合物或其可药用的盐的制备方法,其包括以下步骤:



通式(VII-1A)所示的化合物或其盐(优选盐酸盐和三氟乙酸盐)和通式(VIIB)所示的化合物或其盐,在弱酸性条件下,在还原剂存在下,发生还原胺化反应,得到通式(VII-1)所示的化合物或其可药用的盐;此时  $m_3$  为 0;

或者,通式(VII-1A)所示的化合物或其盐(优选盐酸盐和三氟乙酸盐)和通式(VIIB')所示的化合物或其盐,在弱酸性条件下,在还原剂存在下,发生还原胺化反应,得到通式(VII-1)所示的化合物或其可药用的盐;此时  $m_3$  为 1、2 或 3;

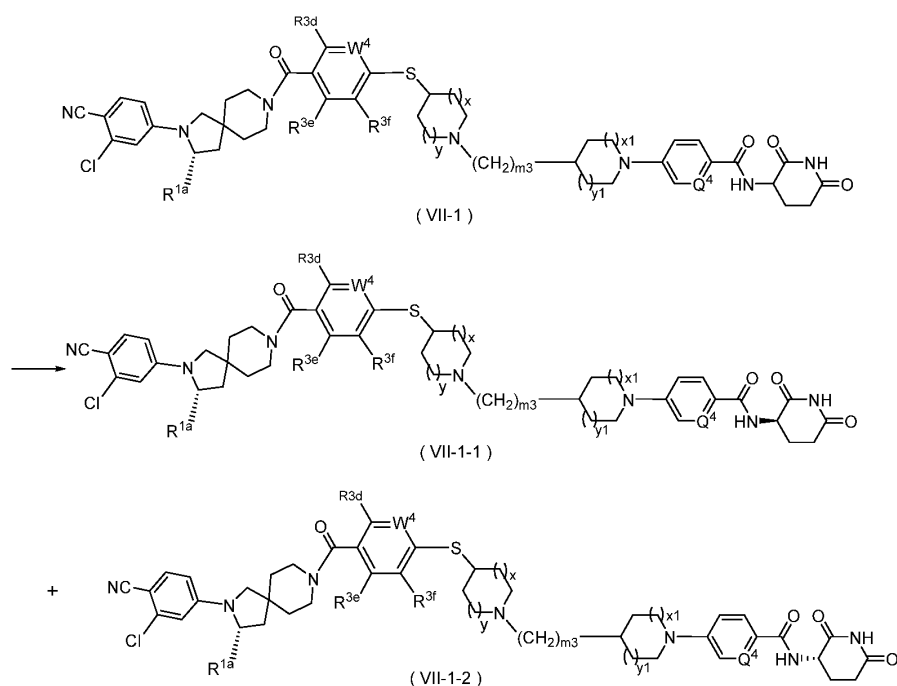
其中:

$m_6$  为 0、1 或 2;

$R^{1a}$ 、 $Q^4$ 、 $R^{3d}$ 、 $R^{3e}$ 、 $R^{3f}$ 、 $W^4$ 、 $x$ 、 $x_1$ 、 $y$  和  $y_1$  如通式(VII-1)中所定义。

#### 方案二十五

本公开通式(VII-1-1)和通式(VII-1-2)所示的化合物或其可药用的盐的制备方法,其包括以下步骤:



通式( VII-1 )所示的化合物或其可药用的盐通过手性拆分得到通式( VII-1-1 )所示的和通式( VII-1-2 )所示的化合物或其可药用的盐;

其中:

$R^{1a}$ 、 $Q^4$ 、 $R^{3d}$ 、 $R^{3e}$ 、 $R^{3f}$ 、 $W^4$ 、 $m_3$ 、 $x$ 、 $x_1$ 、 $y$  和  $y_1$  如通式(VII-1)中所定义。

上述合成方案中,所述的缩合剂包括但不限于 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐、N,N'-二环己基碳化二亚胺、N,N'-二异丙基碳二酰亚胺、O-苯并三氮唑-N,N,N',N'-四甲基脲四氟硼酸酯、1-羟基苯并三唑、1-羟基-7-偶氮苯并三氮唑、O-苯并三氮唑-N,N,N',N'-四甲脲六氟磷酸酯、O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯(HATU)、2-(7-氧化苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯、苯并三氮唑-1-基氧基三(二甲基氨基)磷鎓六氟磷酸盐或六氟磷酸苯并三唑-1-基-氧基三吡咯烷基磷;优选地,所述的缩合剂为 O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯(HATU)。

上述合成方案中，提供碱性条件的试剂包括有机碱类 and 无机碱类；所述的有机碱类包括但不限于三乙胺、N,N-二异丙基乙胺、正丁基锂、二异丙基氨基锂、醋酸钾、乙酸钠、乙醇钠、叔丁醇钠或叔丁醇钾；所述的无机碱类包括但不限于氯化钠、磷酸钾、碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯、氢氧化钠、氢氧化锂一水合物、氢氧化锂和氢氧化钾；优选地，提供碱性条件的试剂为 N,N-二异丙基乙胺。

上述合成方案中,提供弱酸性条件的试剂包括但不限于醋酸(乙酸)、 $\text{Ti}(\text{i-PrO})_3$  和  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ ; 优选地,提供弱酸性条件的试剂为醋酸;或者,所述弱酸性条件由反应中产生的酸提供,所述酸包括但不限于醋酸(乙酸)。

上述合成方案中,所述的还原剂包括但不限于三乙酰氧基硼氢化钠、硼氢化

钠、硼氢化锂、氰基硼氢化钠和乙酰硼氢化钠等，优选氰基硼氢化钠和三乙酰氧基硼氢化钠。

上述合成方案优选在溶剂中进行，所用溶剂包括但不限于：乙二醇二甲醚、醋酸、甲醇、乙醇、乙腈、正丁醇、甲苯、四氢呋喃、二氯甲烷、石油醚、乙酸乙酯、正己烷、二甲基亚砜、1,4-二氧六环、水、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺及其混合物。

#### 附图说明

图 1 显示实施例 15-1 和 11-2 或者 11-1（较长保留时间）化合物在去势的 CB17-SCID 小鼠体内对 LNCap-FGC 移植瘤的疗效。

图 2 显示实施例 15-1 和 11-2 或者 11-1（较长保留时间）化合物对 CB17-SCID 小鼠体重的影响。

#### 具体实施方式

以下结合实施例用于进一步描述本公开，但这些实施例并非限制着本公开的范围。

##### 实施例

化合物的结构是通过核磁共振(NMR)或/和质谱(MS)来确定的。NMR 位移( $\delta$ )以  $10^{-6}$  (ppm)的单位给出。NMR 的测定是用 Bruker AVANCE-400 核磁仪或 Bruker AVANCE NEO 500M，测定溶剂为氘代二甲基亚砜(DMSO- $d_6$ )、氘代氯仿( $CDCl_3$ )、氘代甲醇( $CD_3OD$ )，内标为四甲基硅烷(TMS)。

MS 的测定用 Agilent 1200 /1290 DAD- 6110/6120 Quadrupole MS 液质联用仪(生产商: Agilent, MS 型号: 6110/6120 Quadrupole MS)。

waters ACQuity UPLC-QD/SQD(生产商: waters, MS 型号: waters ACQuity Qda Detector/waters SQ Detector)

THERMO Ultimate 3000- Q Exactive (生产商: THERMO, MS 型号: THERMO Q Exactive)

高效液相色谱法 (HPLC) 分析使用 Agilent HPLC 1200DAD、Agilent HPLC 1200VWD 和 Waters HPLC e2695-2489 高效液相色谱仪。

手性 HPLC 分析测定使用 Agilent 1260 DAD 高效液相色谱仪。

高效液相制备使用 Waters 2545-2767、Waters 2767-SQ Detecor2、Shimadzu LC-20AP 和 Gilson GX-281 制备型色谱仪。

手性制备使用 Shimadzu LC-20AP 制备型色谱仪。

CombiFlash 快速制备仪使用 Combiflash Rf200 (TELEDYNE ISCO)。

薄层层析硅胶板使用烟台黄海 HSGF254 或青岛 GF254 硅胶板，薄层色谱法 (TLC)使用的硅胶板采用的规格是 0.15 mm~0.2 mm，薄层层析分离纯化产品采用

的规格是 0.4 mm~0.5 mm。

硅胶柱色谱法一般使用烟台黄海硅胶 200~300 目硅胶为载体。

激酶平均抑制率及 IC<sub>50</sub> 值的测定用 NovoStar 酶标仪(德国 BMG 公司)。

本公开的已知的起始原料可以采用或按照本领域已知的方法来合成,或可购买自 ABCR GmbH & Co. KG, Acros Organics, Aldrich Chemical Company, 韶远化学科技(Accela ChemBio Inc)、达瑞化学品等公司。

实施例中无特殊说明,反应均能够在氩气氛或氮气氛下进行。

氩气氛或氮气氛是指反应瓶连接一个约 1L 容积的氩气或氮气气球。

氢气氛是指反应瓶连接一个约 1L 容积的氢气气球。

加压氢化反应使用 Parr 3916EKX 型氢化仪和清蓝 QL-500 型氢气发生器或 HC2-SS 型氢化仪。

氢化反应通常抽真空,充入氢气,反复操作 3 次。

微波反应使用 CEM Discover-S 908860 型微波反应器。

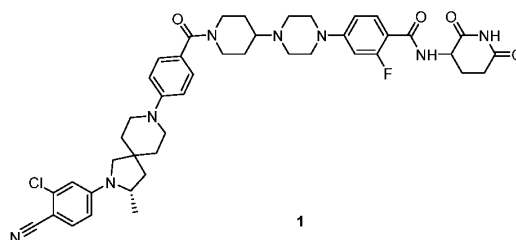
实施例中无特殊说明,溶液是指水溶液。

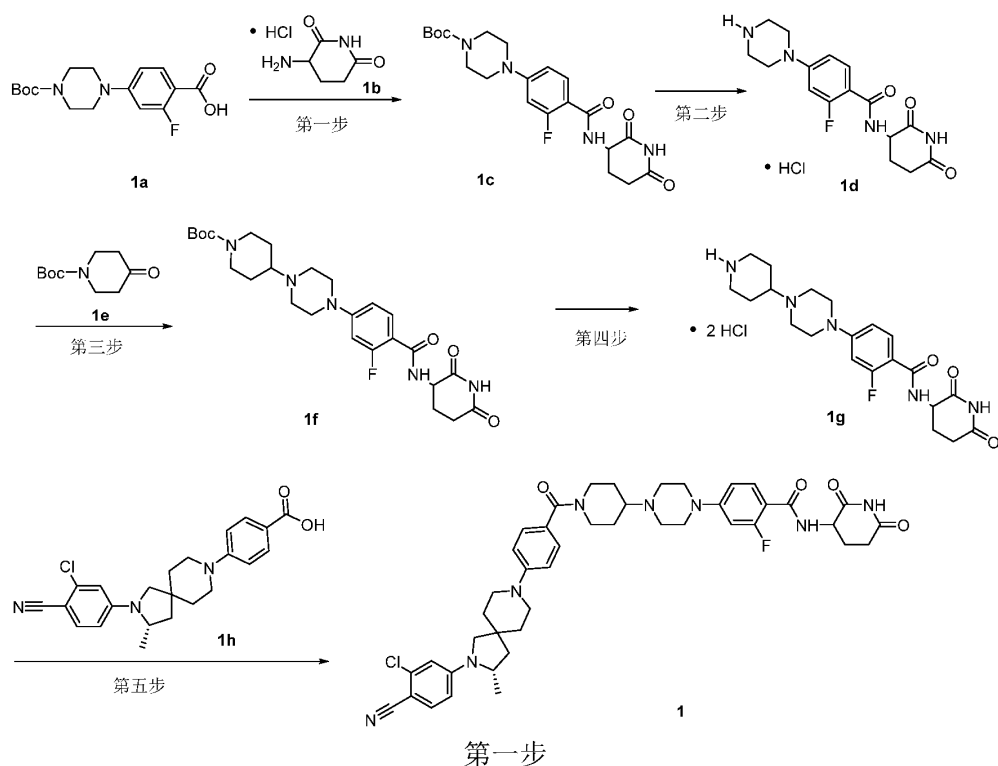
实施例中无特殊说明,反应的温度为室温,为 20℃~30℃。

实施例中的反应进程的监测采用薄层色谱法(TLC),反应所使用的展开剂,纯化化合物采用的柱层析的洗脱剂体系和薄层色谱法的展开剂体系包括:A:二氯甲烷/甲醇体系,B:正己烷/乙酸乙酯体系,溶剂的体积比根据化合物的极性不同而进行调节,也可以加入少量的三乙胺和醋酸等碱性或酸性试剂进行调节。

#### 实施例 1

4-(4-(1-(4-((S)-2-(3-氯-4-氰基苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-基)苯甲酰基)哌啶-4-基)哌嗪-1-基)-N-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)-2-氟苯甲酰胺 **1** (非对映异构体混合物)





#### (±)-4-(4-((2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基羰基)-3-氟苯基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯 **1c**

将化合物 4-(4-(叔丁氧羰基)哌嗪-1-基)-2-氟苯甲酸 **1a** (3.0 g, 9.25 mmol, 采用公知的方法“*ChemBioChem*, 2014, 15(8), 1111-1120”制备而得) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(25 mL) 后加入 *O*-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯(5.28 g, 13.87 mmol) 和 *N,N*-二异丙基乙胺(3.59 g, 27.75 mmol, 4.6 mL), 搅拌 10 分钟后加入(±)-3-氨基哌啶-2,6-二酮 盐酸盐 **1b** (1.83 g, 11.10 mmol, 毕得医药), 然后继续搅拌 2 小时。将反应液滴入水中(30 mL), 然后向水中加入饱和食盐水(约 20 mL), 过滤, 滤饼用水洗涤(40 mL), 收集滤饼, 真空干燥, 得标题产物 **1c** (3.8 g, 产率: 95%)。

#### 第二步

#### (±)-*N*-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-氟-4-(哌嗪-1-基)苯甲酰胺 盐酸盐 **1d**

将化合物 **1c** (3.8 g, 8.75 mmol)溶于二氯甲烷(40 mL), 加入 4M 氯化氢的 1,4-二氧六环溶液(17.5 mL), 反应搅拌 2 小时, 过滤, 滤饼在 50 mL 乙酸乙酯和甲醇的混合溶剂(V/V = 20:1)中搅拌, 反复处理两次, 得标题化合物 **1d** (2.53 g, 产率: 78%)。

MS *m/z* (ESI): 335.1 [M+1]。

#### 第三步

#### (±)-4-(4-(4-((2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基羰基)-3-氟苯基)哌嗪-1-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯 **1f**

向 25 mL 三口瓶中依次加入二氯甲烷(5 mL)、甲醇(1 mL)、化合物 **1d** (80 mg, 0.21 mmol), 加入无水乙酸钠 (89 mg, 1.08 mmol), 搅拌 15 分钟, 加入乙酸(26 mg, 0.43 mmol)、4-氧代哌啶-1-羧酸叔丁酯 **1e** (86 mg, 0.43 mmol, 毕得医药), 室温搅拌 30 分钟, 缓慢加入三乙酰氧基硼氢化钠(92 mg, 0.43 mmol), 反应 16 小时, 继续加入化合物 **1e** (344 mg, 1.73 mmol)、三乙酰氧基硼氢化钠(92 mg, 0.43 mmol), 升温至 40℃, 继续反应 12 小时。冰浴冷却下, 向体系内加入 10 mL 饱和碳酸氢钠溶液淬灭反应, 用二氯甲烷萃取(20 mL×3), 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液洗涤 (20 mL×3), 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化所得残余物, 得到标题化合物 **1f** (65 mg, 产率: 58%)。

MS m/z (ESI): 518.8 [M+1]。

#### 第四步

(±)-*N*-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)-2-氟-4-(4-(哌啶-4-基)哌嗪-1-基)苯甲酰胺 二盐酸盐  
**1g**

将化合物 **1f** (80 mg, 0.15 mmol)溶于二氯甲烷(3 mL), 在冰浴下, 缓慢加入 4M 氯化氢的 1,4-二氧六环溶液(1.1 mL), 反应 3 小时。反应液减压浓缩, 真空干燥, 得到粗产品标题化合物 **1g** (75 mg, 产率: 100%), 粗产品不经纯化直接用于下一步反应。

MS m/z (ESI): 418.3 [M+1]。

#### 第五步

4-(4-(1-(4-((*S*)-2-(3-氯-4-氰基苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-基)苯甲酰基)哌啶-4-基)哌嗪-1-基)-*N*-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)-2-氟苯甲酰胺 **1** (非对映异构体混合物)

向 25 mL 三口瓶中依次加入 *N,N*-二甲基甲酰胺(2 mL)、化合物 **1g** (50 mg, 0.10 mmol)、化合物(*S*)-4-(2-(3-氯-4-氰基苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-基)苯甲酸 **1h** (50 mg, 0.078 mmol, 采用专利申请“WO2021055756A1 中说明书第 211 页的实施例 10”公开的方法制备而得), 冰浴下, 缓慢加入 *N,N*-二异丙基乙胺(102 mg, 0.79 mmol)、*O*-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯(60 mg, 0.16 mmol), 然后体系升至室温, 反应 16 小时。反应液过滤, 经高效液相制备色谱法 (Waters 2545, 洗脱体系: 10 mmol/L 碳酸氢铵的水溶液和乙腈, 乙腈的梯度: 36%-51%, 流速: 30 mL/min)分离纯化, 得到标题化合物 **1** (非对映异构体混合物, 比例 1:1, 26 mg, 产率: 41%)。

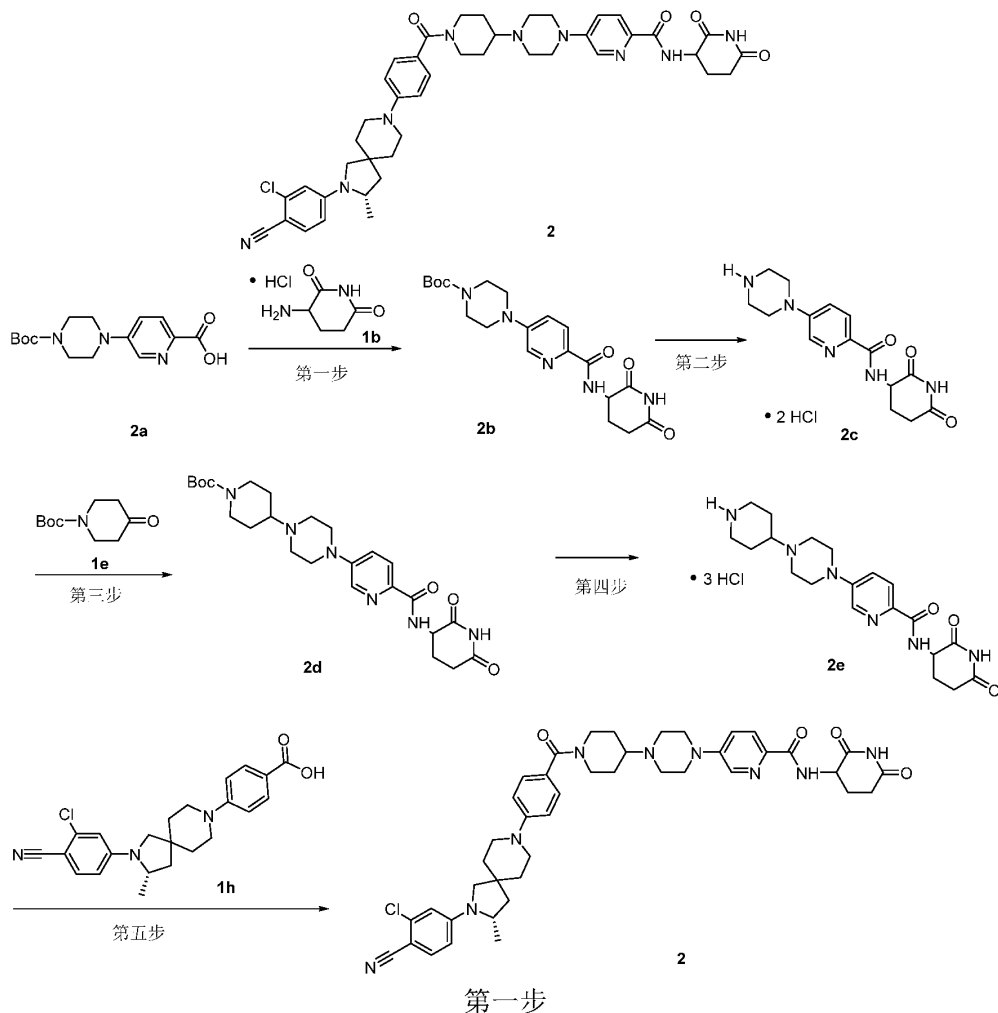
MS m/z (ESI): 809.3 [M+1]。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 10.84 (s, 1H), 8.04 (t, 1H), 7.72-7.52 (m, 2H), 7.26 (d, 2H), 6.95 (d, 2H), 6.87-6.72 (m, 3H), 6.66 (d, 1H), 4.78-4.64 (m, 1H), 4.34-3.92 (m, 3H), 3.52-3.42 (m, 2H), 3.40-3.34 (m, 2H), 3.29-3.12 (m, 5H), 3.02-2.71 (m, 5H), 2.68-2.54 (m, 4H), 2.28-2.18 (m, 1H), 2.10-2.05 (m, 1H), 2.04-1.96 (m, 1H), 1.90-1.66 (m, 4H), 1.64-1.55 (m, 1H), 1.53-1.44 (m, 2H), 1.42-1.32 (m, 2H), 1.30-1.13

(m, 4H)。

## 实施例 2

5-(4-(1-(4-((*S*)-2-(3-氯-4-氰基苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-基)苯甲酰基)哌啶-4-基)哌嗪-1-基)-*N*-(2,6-二氧代哌啶-3-基)吡啶甲酰胺 **2** (非对映异构体混合物)



(±)-4-(6-((2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基羰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯 **2b**

向 100 mL 三口瓶中依次加入 *N,N*-二甲基甲酰胺(30 mL)、5-(4-(叔丁氧羰基)哌嗪-1-基)吡啶甲酸 **2a** (2.9 g, 9.44 mmol, 采用专利申请“WO2012003189A1 中说明书第 95 页的实施例 21”公开的方法制备而得)、化合物 **1b** (1.86 g, 11.32 mmol)、*O*-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯(5.38 g, 14.14 mmol)、三乙胺 (2.86 g, 28.31 mmol), 室温搅拌 1 小时。向体系内加入水(20 mL), 用乙酸乙酯萃取 (50 mL×3), 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液洗涤(20 mL×2), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 所得残余物在 50 mL 正庚烷和乙酸乙酯混合溶剂(V/V = 20:1)中搅拌, 过滤, 收集滤饼, 得到标题化合物 **2b** (2.9 g, 产率: 74%)。

## 第二步

(±)-*N*-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(哌嗪-1-基)吡啶甲酰胺 二盐酸盐 **2c**

将化合物 **2b** (2.9 g, 6.95 mmol)溶于二氯甲烷(60 mL), 加入 4M 氯化氢的 1,4-二氧六环溶液(30 mL), 室温搅拌 3 小时。过滤, 滤饼依次用二氯甲烷(5 mL)和乙酸乙酯(5 mL)洗涤, 真空干燥, 得到标题化合物 **2c** (2.7 g, 产率: 100%)。

MS *m/z* (ESI): 318.1 [M+1]。

## 第三步

(±)-4-(4-(6-((2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基羰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯 **2d**

向 25 mL 三口瓶中依次加入二氯甲烷(5 mL)、甲醇(1 mL)、化合物 **2c** (80mg, 0.20 mmol), 加入无水乙酸钠(93 mg, 1.13 mmol), 搅拌 15 分钟, 加入乙酸(28 mg, 0.47 mmol)、化合物 **1e** (90 mg, 0.45 mmol), 室温搅拌 30 分钟, 缓慢加入三乙酰氧基硼氢化钠(96 mg, 0.45 mmol), 反应 16 小时, 再次加入化合物 **1e** (360 mg, 1.80 mmol)、三乙酰氧基硼氢化钠(96 mg, 0.45 mmol), 升至 40°C, 继续反应 12 小时。冰浴冷却下, 向体系内加入 10 mL 饱和碳酸氢钠溶液淬灭反应, 用二氯甲烷萃取 (20 mL×3), 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液洗涤(20 mL×3), 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化所得残余物, 得到标题化合物 **2d** (63 mg, 产率: 63%)。

MS *m/z* (ESI): 501.5 [M+1]。

## 第四步

(±)-*N*-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-(哌啶-4-基)哌嗪-1-基)吡啶甲酰胺 三盐酸盐 **2e**

将化合物 **2d** (60 mg, 0.12 mmol)溶于二氯甲烷(3 mL), 在冰浴下, 缓慢加入 4M 氯化氢的 1,4-二氧六环溶液(0.9 mL), 反应 2 小时。反应液减压浓缩, 真空干燥, 得到粗产品标题化合物 **2e** (61 mg, 产率: 100%), 粗产品不经纯化直接用于下一步反应。

MS *m/z* (ESI): 401.4 [M+1]。

## 第五步

5-(4-(1-(4-((*S*)-2-(3-氯-4-氰基苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-基)苯甲酰基)哌啶-4-基)哌嗪-1-基)-*N*-(2,6-二氧代哌啶-3-基)吡啶甲酰胺 **2** (非对映异构体混合物)

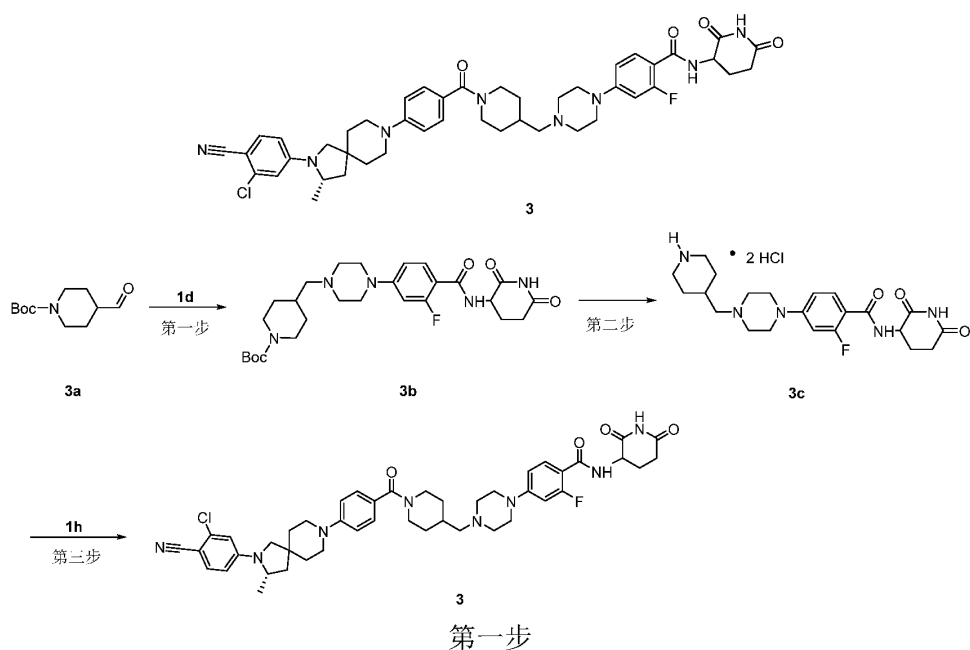
向 25 mL 三口瓶中依次加入 *N,N*-二甲基甲酰胺(2 mL)、化合物 **2e** (52 mg, 0.10 mmol)、化合物 **1h** (50 mg, 0.078 mmol), 冰浴下, 缓慢加入 *N,N*-二异丙基乙胺(102 mg, 0.79 mmol)、*O*-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯(60 mg, 0.16 mmol), 然后体系升至室温, 反应 16 小时。反应液过滤, 经高效液相制备色谱法(Waters 2545, 洗脱体系: 10 mmol/L 碳酸氢铵的水溶液和乙腈, 乙腈的梯度: 36%-51%, 流速: 30 mL/min)分离纯化, 得到标题化合物 **2** (非对映异构体混合物, 比例 1:1, 32 mg, 产率: 51%)。

MS m/z (ESI): 792.3 [M+1]。

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.84 (s, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.26 (d, 2H), 6.95 (d, 2H), 6.80 (s, 1H), 6.66 (d, 1H), 4.84-4.61 (m, 1H), 4.40-3.88 (m, 3H), 3.60-3.32 (m, 7H), 3.28-3.06 (m, 2H), 3.02-2.72 (m, 3H), 2.71-2.57 (m, 6H), 2.33-2.09 (m, 2H), 2.07-1.94 (m, 1H), 1.91-1.65 (m, 4H), 1.62-1.31 (m, 5H), 1.30-0.98 (m, 4H)。

### 实施例 3

4-((1-((4-((*S*)-2-(3-氯-4-氰基苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-基)苯甲酰基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-*N*-(2,6-二氧化哌啶-3-基)-2-氟苯甲酰胺 **3** (非对映异构体混合物)



(±)-4-((4-((2,6-二氧化哌啶-3-基)氨基羰基)-3-氟苯基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯 **3b**

向 25 mL 三口瓶中依次加入二氯甲烷(4 mL)、甲醇(1 mL)、化合物 **1d** (80mg, 0.22 mmol), 加入无水乙酸钠(54 mg, 0.66 mmol), 搅拌 15 分钟, 加入 4-甲酰基哌啶-1-羧酸叔丁酯 **3a** (65 mg, 0.30 mmol, 毕得医药), 室温搅拌 30 分钟, 缓慢加入三乙酰氧基硼氢化钠(92 mg, 0.43 mmol), 反应 16 小时。冰浴冷却下, 向体系内加入 10 mL 饱和碳酸氢钠溶液淬灭反应, 用二氯甲烷萃取(20 mL×3), 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液洗涤(20 mL×3), 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化所得残余物, 得到标题化合物 **3b** (82 mg, 产率: 71%)。

MS m/z (ESI): 530.2 [M-1]。

## 第二步

(±)-*N*-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-氟-4-(4-(哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰胺 二盐  
酸盐 **3c**

将化合物 **3b** (82 mg, 0.15 mmol) 溶于二氯甲烷(3 mL), 在冰浴下, 缓慢加入 4M 氯化氢的 1,4-二氧六环溶液(0.8 mL), 反应 3 小时。反应液减压浓缩, 真空干燥, 得到粗产品标题化合物 **3c** (77 mg, 产率: 100%), 粗产品不经纯化直接用于下一步反应。

MS *m/z* (ESI): 432.4 [M+1]。

## 第三步

4-(4-((1-(4-((*S*)-2-(3-氯-4-氰基苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-基)苯甲酰基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-*N*-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-氟苯甲酰胺 **3** (非对映异构体混合物)

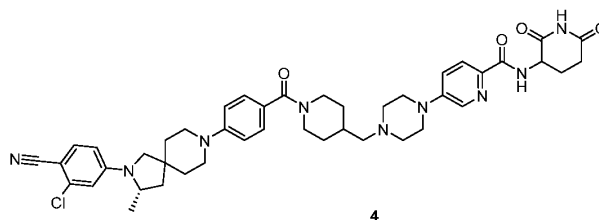
向 25 mL 三口瓶中依次加入 *N,N*-二甲基甲酰胺(2 mL)、化合物 **3c** (51 mg, 0.10 mmol)、化合物 **1h** (50 mg, 0.078 mmol)。冰浴下, 缓慢加入 *N,N*-二异丙基乙胺(152 mg, 1.18 mmol)、*O*-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯(60 mg, 0.16 mmol), 然后体系升至室温, 反应 16 小时。反应液过滤, 经高效液相制备色谱法(Waters 2545, 洗脱体系: 10 mmol/L 碳酸氢铵的水溶液和乙腈, 乙腈的梯度: 36%-51%, 流速: 30 mL/min)分离纯化, 得到标题化合物 **3** (非对映异构体混合物, 比例 1:1, 48 mg, 产率: 74%)。

MS *m/z* (ESI): 823.6 [M+1]。

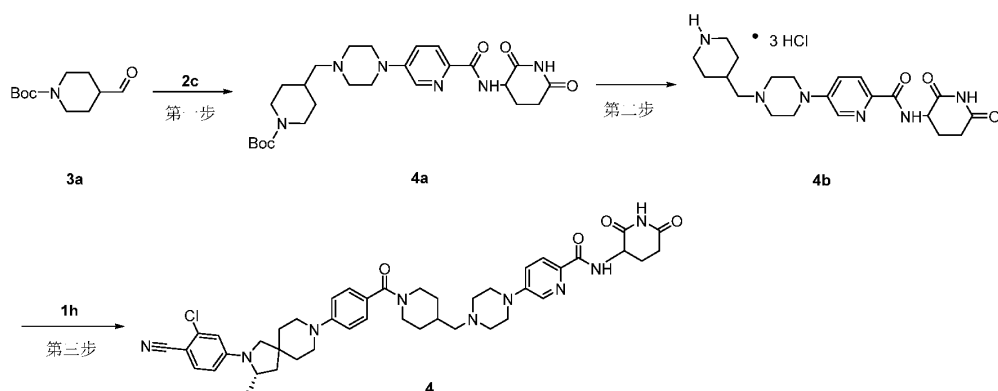
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 10.85 (s, 1H), 8.05 (t, 1H), 7.72-7.52 (m, 2H), 7.25 (d, 2H), 6.95 (d, 2H), 6.88-6.72 (m, 3H), 6.66 (d, 1H), 4.80-4.64 (m, 1H), 4.34-3.82 (m, 3H), 3.44 (d, 1H), 3.32-3.05 (m, 7H), 3.03-2.66 (m, 4H), 2.48-2.35 (m, 4H), 2.32-2.07 (m, 4H), 2.05-1.94 (m, 1H), 1.92-1.66 (m, 5H), 1.62-1.37 (m, 4H), 1.35-1.17 (m, 4H), 1.14-0.95 (m, 2H)。

## 实施例 4

5-(4-((1-(4-((*S*)-2-(3-氯-4-氰基苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-基)苯甲酰基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-*N*-(2,6-二氧代哌啶-3-基)吡啶甲酰胺 **4** (非对映异构体混合物)



4



## 第一步

(±)-4-((4-(6-((2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基羰基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯 **4a**

向 25 mL 三口瓶中依次加入二氯甲烷(4 mL)、甲醇(1 mL)、化合物 **2c** (100 mg, 0.28 mmol), 加入无水乙酸钠(70 mg, 0.85 mmol), 搅拌 15 分钟, 加入化合物 **3a** (80 mg, 0.38 mmol), 室温搅拌 30 分钟, 缓慢加入三乙酰氧基硼氢化钠(120 mg, 0.57 mmol), 反应 16 小时。冰浴冷却下, 向体系内加入 10 mL 饱和碳酸氢钠溶液淬灭反应, 用二氯甲烷萃取(20 mL×3), 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液洗涤(20 mL×3), 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化所得残余物, 得到标题化合物 **4a** (125 mg, 产率: 85%)。

MS m/z (ESI): 515.4 [M+1]。

## 第二步

(±)-N-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-(哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶甲酰胺 三盐酸盐 **4b**

将化合物 **4a** (125 mg, 0.24 mmol)溶于二氯甲烷(3 mL)中, 在冰浴下, 缓慢加入 4M 氯化氢的 1,4-二氧六环溶液(1.2 mL), 反应 4 小时。反应液减压浓缩, 真空干燥, 得到粗产品标题化合物 **4b** (126 mg, 产率: 100%), 粗产品不经纯化直接用于下一步反应。

MS m/z (ESI): 415.5 [M+1]。

## 第三步

5-(4-((1-(4-((S)-2-(3-氯-4-氰基苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-基)苯甲酰基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-(2,6-二氧代哌啶-3-基)吡啶甲酰胺 **4** (非对映异构体混合物)

向 25 mL 三口瓶中依次加入 *N,N*-二甲基甲酰胺(2 mL)、化合物 **4b** (51 mg, 0.10 mmol)、化合物 **1h** (50 mg, 0.078 mmol), 冰浴下, 缓慢加入 *N,N*-二异丙基乙胺(152 mg, 1.18 mmol)、*O*-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯(60 mg, 0.16 mmol), 然后体系升至室温, 反应 16 小时。反应液过滤, 经高效液相制备色

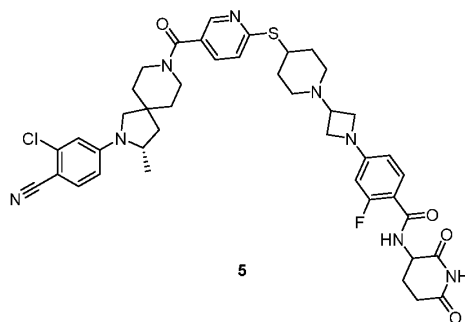
谱法(Waters 2545, 洗脱体系: 10 mmol/L 碳酸氢铵的水溶液和乙腈, 乙腈的梯度: 36%-51%, 流速: 30 mL/min)分离纯化, 得到标题化合物 **4** (非对映异构体混合物, 比例 1:1, 35 mg, 产率: 55%)。

MS  $m/z$  (ESI): 806.2 [M+1]。

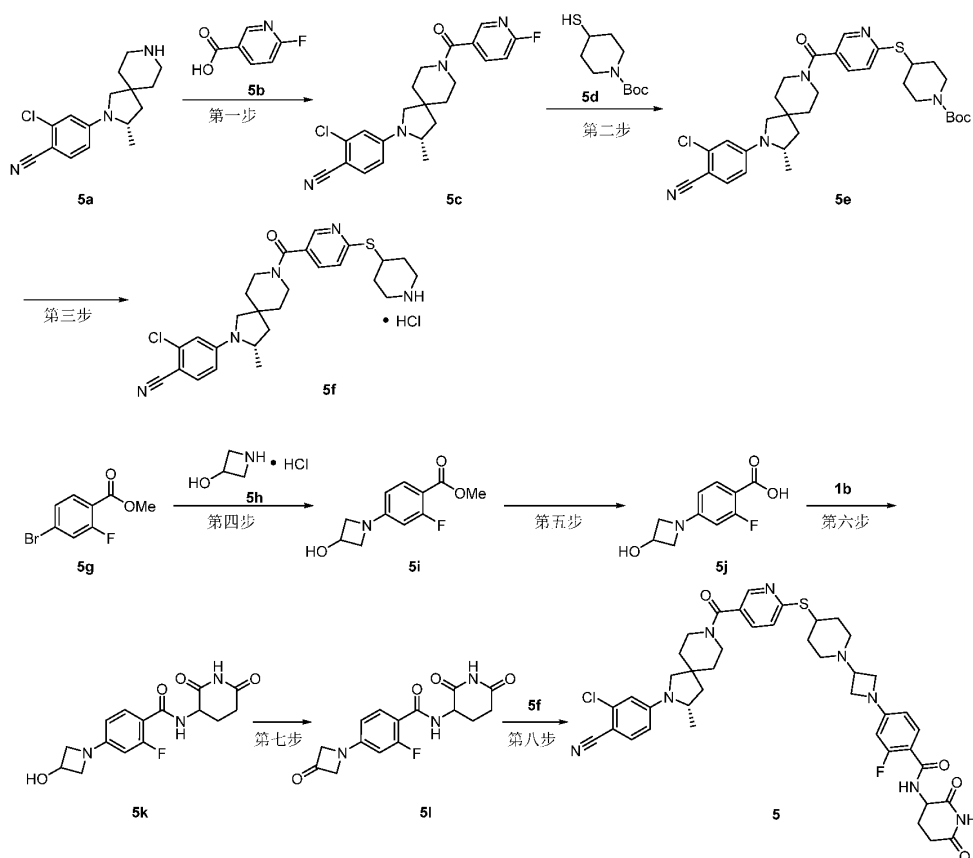
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.85 (s, 1H), 8.73 (d, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.25 (d, 2H), 6.95 (d, 2H), 6.80 (s, 1H), 6.66 (d, 1H), 4.86-4.63 (m, 1H), 4.28-3.82 (m, 3H), 3.44 (d, 1H), 3.41-3.32 (m, 7H), 3.26-3.10 (m, 2H), 2.98-2.72 (m, 3H), 2.64-2.53 (m, 4H), 2.32-2.14 (m, 4H), 2.07-1.94 (m, 1H), 1.92-1.66 (m, 5H), 1.62-1.56 (m, 1H), 1.52-1.40 (m, 2H), 1.33-1.17 (m, 4H), 1.14-0.98 (m, 2H)。

#### 实施例 5

4-(3-(4-((5-((*S*)-2-(3-氯-4-氰基苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-羰基)吡啶-2-基)硫基)哌啶-1-基)氮杂环丁-1-基)-*N*-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-氟苯甲酰胺 **5** (非对映异构体混合物)



**5**



### 第一步

(S)-2-氯-4-(8-(6-氟烟酰基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯甲腈 **5c**

称取 6-氟烟酸 **5b** (139 mg, 0.98 mmol, 毕得医药) 到 50 mL 茄形瓶中, 加入 *N,N*-二甲基甲酰胺(3 mL), 然后加入 *N,N*-二异丙基乙胺(446 mg, 3.45 mmol, 0.86 mL)、*O*-(7-氮杂苯并三氮唑-1-基)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯(563 mg, 1.48 mmol), 搅拌 15 分钟后, 加入化合物(S)-2-氯-4-(3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯甲腈 **5a** (284 mg, 0.98 mmol, 采用专利申请“WO2021055756A1 中说明书第 211 页的实施例 10”公开的方法制备而得), 反应 2 小时。向体系中加入水(5 mL), 用乙酸乙酯萃取(10 mL×3), 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液洗涤(10 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化所得残余物, 得到标题化合物 **5c** (407 mg, 产率: 100%)。

MS *m/z* (ESI): 413.2 [M+1]。

### 第二步

(S)-4-((5-(2-(3-氯-4-氰基苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-羰基)吡啶-2-基)硫基)哌啶-1-羧酸叔丁酯 **5e**

称取化合物 **5c** (407 mg, 0.98 mmol)、4-巯基哌啶-1-羧酸叔丁酯 **5d** (428 mg, 1.96 mmol) 到 50 mL 茄形瓶中, 加入 *N,N*-二甲基甲酰胺(5 mL)、碳酸铯(481 mg, 1.48

mmol), 然后 110℃反应 5 小时。停止加热, 向体系中加入水(8 mL), 乙酸乙酯萃取(15 mL×3), 合并有机相, 依次用饱和氯化钠溶液洗涤(20 mL), 无水硫酸钠干燥。过滤、减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化所得残余物, 得到标题化合物 **5e** (596 mg, 产率: 99%)。

MS m/z (ESI): 510.1 [M-99]。

### 第三步

(*S*)-2-氯-4-(3-甲基-8-(6-(哌啶-4-基硫基)烟酰基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯甲腈盐酸盐 **5f**

称取化合物 **5e** (596 mg, 0.98 mmol)到 25 mL 茄形瓶中, 加入 4 M 氯化氢的 1,4-二氧六环溶液(5 mL), 反应 2 小时后, 将体系浓缩, 干燥, 得标题化合物 **5f** (528 mg, 产率: 99%), 粗产品不经纯化直接用于下一步反应。

MS m/z (ESI): 510.1 [M+1]。

### 第四步

2-氟-4-(3-羟基氮杂环丁-1-基)苯甲酸甲酯 **5i**

称取 2-氟-4-溴苯甲酸甲酯 **5g** (3 g, 12.9 mmol, 毕得医药)、氮杂环丁-3-醇 盐酸盐 **5h** (1.41 g, 12.87 mmol, 毕得医药)到 100 mL 茄形瓶中, 依次加入醋酸铈(289 mg, 1.289 mmol)、1,1'-联萘-2,2'-双二苯膦(962 mg, 1.55 mmol)、碳酸铈(12.6 g, 38.67 mmol), 加入 1,4-二氧六环(30 mL), 然后在 105℃反应 5 小时。待反应液冷却到室温, 反应液用硅藻土过滤, 滤饼用乙酸乙酯洗涤(15 mL×3), 滤液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化所得残余物, 得到标题化合物 **5i** (1.8 g, 产率: 62%)。

MS m/z (ESI): 226.1 [M+1]。

### 第五步

2-氟-4-(3-羟基氮杂环丁烷-1-基)苯甲酸 **5j**

称取化合物 **5i** (600 mg, 2.66 mmol)到 50 mL 茄形瓶中, 加入四氢呋喃(10 mL)使其溶解, 再向其中加入氢氧化钠(533 mg, 13.32 mmol)的水溶液(2 mL), 在 80℃反应 4 小时。待反应液冷却到室温后, 向体系中加入 1M 盐酸, 调节 pH 至 3-4, 将反应液减压浓缩, 除去有机溶剂, 过滤, 收集滤饼, 得标题化合物 **5j** (560 mg, 99%)。

MS m/z (ESI): 212.3 [M+1]。

### 第六步

(±)-*N*-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-氟-4-(3-羟基氮杂环丁-1-基)苯甲酰胺 **5k**

称取化合物 **5j** (653 mg, 3.09 mmol)到 50 mL 茄形瓶中, 加入 *N,N*-二甲基甲酰胺(5 mL), 然后加入 *N,N*-二异丙基乙胺(1.2 g, 9.28 mmol, 1.61 mL)、*O*-(7-氮杂苯并三氮唑-1-基)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯(1.76 g, 4.63 mmol), 搅拌 15 分钟后, 加入化合物 **1b** (763 mg, 4.63 mmol)。反应 2 小时, 向体系中加入水(8 mL), 用乙酸

乙酯萃取 (15 mL×3), 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液洗涤(20 mL), 无水硫酸钠干燥。过滤、减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化所得残余物, 得到标题化合物 **5k** (260 mg, 26%)。

MS m/z (ESI): 322.3 [M+1]。

#### 第七步

(±)-*N*-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-氟-4-(3-氧代氮杂环丁-1-基)苯甲酰胺 **5l**

称取化合物 **5k** (50 mg, 0.16 mmol) 到 50 mL 茄形瓶中, 加入二氯甲烷(10 mL)、碳酸氢钠(26 mg, 0.31 mmol)。在冰水浴条件下, 加入戴斯-马丁氧化剂(73 mg, 0.172 mmol), 让体系自然升至室温, 反应 12 小时。向体系中加入饱和硫代硫酸钠溶液 (5 mL) 和水(5 mL), 用二氯甲烷萃取(10 mL×3), 合并有机相, 依次用饱和氯化钠溶液洗涤(15 mL), 无水硫酸钠干燥。过滤, 减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化所得残余物, 得到标题化合物 **5l** (35 mg, 70%)。

MS m/z (ESI): 320.1 [M+1]。

#### 第八步

4-(3-(4-((5-((*S*)-2-(3-氯-4-氰基苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-羰基)吡啶-2-基)硫基)哌啶-1-基)氮杂环丁-1-基)-*N*-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2-氟苯甲酰胺 **5** (非对映异构体混合物)

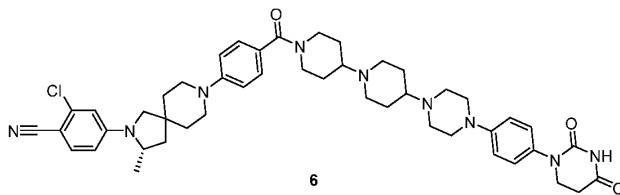
称取化合物 **5f** (18 mg, 0.033 mmol) 到 25 mL 茄形瓶中, 加入甲醇(2 mL)、醋酸钠(13.8 mg, 0.16 mmol), 然后在 50℃ 反应 30 分钟。向体系中加入化合物 **5l** (32 mg, 0.099 mmol)、醋酸(4 mg, 0.066 mmol), 反应 1 小时, 加入氰基硼氢化钠(12 mg, 0.02 mmol), 反应 12 小时。反应液过滤, 经高效液相制备色谱法(Waters-2545, 洗脱体系: 10 mmol/L 碳酸氢铵的水溶液和乙腈, 乙腈的梯度: 45%-60%, 流速: 30 mL/min) 分离纯化, 得到标题化合物 **5** (非对映异构体混合物, 比例 1:1, 10 mg, 产率: 37%)。

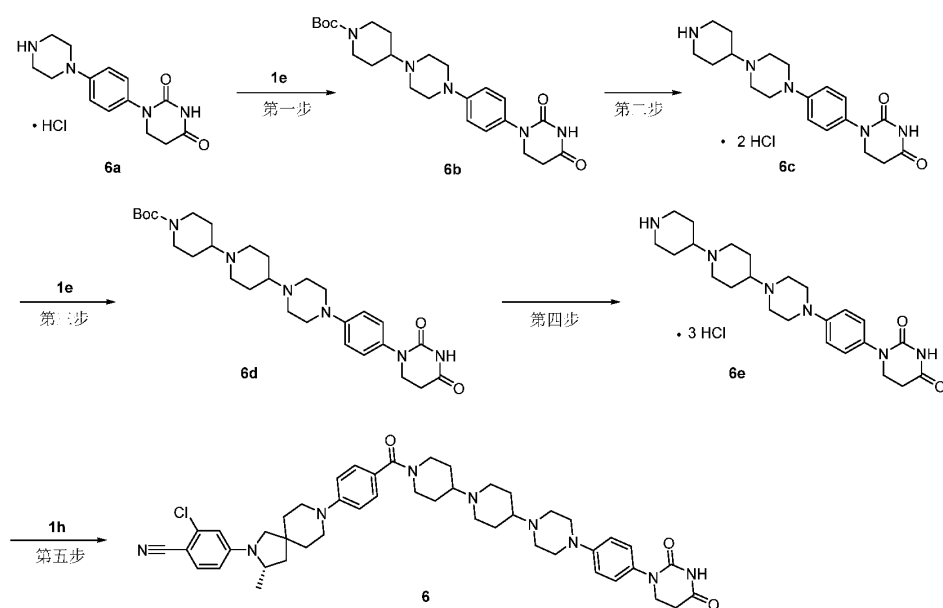
MS m/z (ESI): 813.2 [M+1]。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 10.83 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.98 (t, 1H), 7.78-7.50 (m, 3H), 7.33 (d, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.64 (d, 1H), 6.28 (d, 1H), 6.23 (d, 1H), 4.80-4.66 (m, 1H), 4.14-3.95 (m, 3H), 3.93-3.64 (m, 4H), 3.57-3.38 (m, 3H), 2.93-2.60 (m, 4H), 2.32-1.95 (m, 8H), 1.84-1.35 (m, 9H), 1.19 (d, 3H)。

#### 实施例 6

(*S*)-2-氯-4-(8-(4-(4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2*H*)-基)苯基)哌嗪-1-基)-[1,4'-联哌啶]-1'-羰基)苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯甲腈 **6**





## 第一步

4-(4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2*H*)-基)苯基)哌嗪-1-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯 **6b**

向 50 mL 反应瓶中加入 6 mL 的 1,2-二氯乙烷和甲醇的混合溶剂(V/V = 5/1), 加入 1-(4-(哌嗪-1-基)苯基)二氢嘧啶-2,4(1*H*,3*H*)-二酮 盐酸盐 **6a** (500 mg, 1.61 mmol), 采用专利申请“WO2020132561 A1 中说明书第 345 页的 Scheme 15”公开的方法制备而得)、无水乙酸钠(660 mg, 8.05 mmol), 室温搅拌 10 分钟, 加入化合物 **1e** (960 mg, 4.82 mmol), 反应搅拌 1 小时, 加入三乙酰氧基硼氢化钠(685 mg, 3.23 mmol), 反应 3 小时, 加入氰基硼氢化钠(200 mg, 3.34 mmol), 反应 3 小时, 补加化合物 **1e** (960 mg, 4.82 mmol), 继续反应 12 小时, 加入饱和碳酸氢钠溶液淬灭反应(20 mL), 用 1,2-二氯乙烷萃取(50 mL×3), 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化所得残余物, 得到标题化合物 **6b** (736 mg, 产率: 99%)。

MS m/z (ESI): 458.6 [M+1]。

## 第二步

1-(4-(4-(哌啶-4-基)哌嗪-1-基)苯基)二氢嘧啶-2,4(1*H*,3*H*)-二酮 二盐酸盐 **6c**

将化合物 **6b** (736 mg, 1.61 mmol)溶于 5 mL 二氯甲烷中, 在冰浴下, 缓慢加入 4M 氯化氢的 1,4-二氧六环溶液(5 mL), 反应 1 小时。反应液减压浓缩, 真空干燥, 得到粗产品标题化合物 **6c** (692 mg, 产率: 99%), 粗产品不经纯化直接用于下一步反应。

MS m/z (ESI): 358.3 [M+1]。

## 第三步

4-(4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2*H*)-基)苯基)哌嗪-1-基)-[1,4'-联哌啶]-1'-羧酸叔丁酯**6d**

向 50 mL 反应瓶中加入 10 mL 的 1,2-二氯甲烷和甲醇的混合溶液(V/V = 7/3)、化合物 **6c** (300 mg, 0.70 mmol)、无水乙酸钠(350 mg, 4.27 mmol), 搅拌 30 分钟。加入化合物 **1e** (400 mg, 2.01 mmol), 继续搅拌 10 分钟。加入氰基硼氢化钠(84 mg, 1.40 mmol)反应 1 小时, 补加化合物 **1e** (400 mg, 2.01 mmol), 升温至 50℃, 搅拌反应过夜。减压浓缩, 用高效液相制备色谱法(Gilson GX-281, 洗脱体系: 10 mmol/L 碳酸氢铵的水溶液和乙腈, 乙腈的梯度: 28%-48%, 流速: 30 mL/min)分离纯化, 得到标题化合物 **6d** (138 mg, 产率: 37%)。

MS m/z (ESI): 541.4 [M+1]。

#### 第四步

1-(4-(4-([1,4'-联哌啶]-4-基)哌嗪-1-基)苯基)二氢嘧啶-2,4(1*H*,3*H*)-二酮 三盐酸盐 **6e**

将化合物 **6d** (36 mg, 0.066 mmol)溶于 1 mL 二氯甲烷中, 在冰浴下, 缓慢加入 4M 氯化氢的 1,4-二氧六环溶液(1 mL), 反应 1 小时。反应液减压浓缩, 真空干燥, 得到粗产品标题化合物 **6e** (36 mg, 产率: 99%), 粗产品不经纯化直接用于下一步反应。

MS m/z (ESI): 441.4 [M+1]。

#### 第五步

(*S*)-2-氯-4-(8-(4-(4-(4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2*H*)-基)苯基)哌嗪-1-基)-[1,4'-联哌啶]-1'-羰基)苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯甲腈 **6**

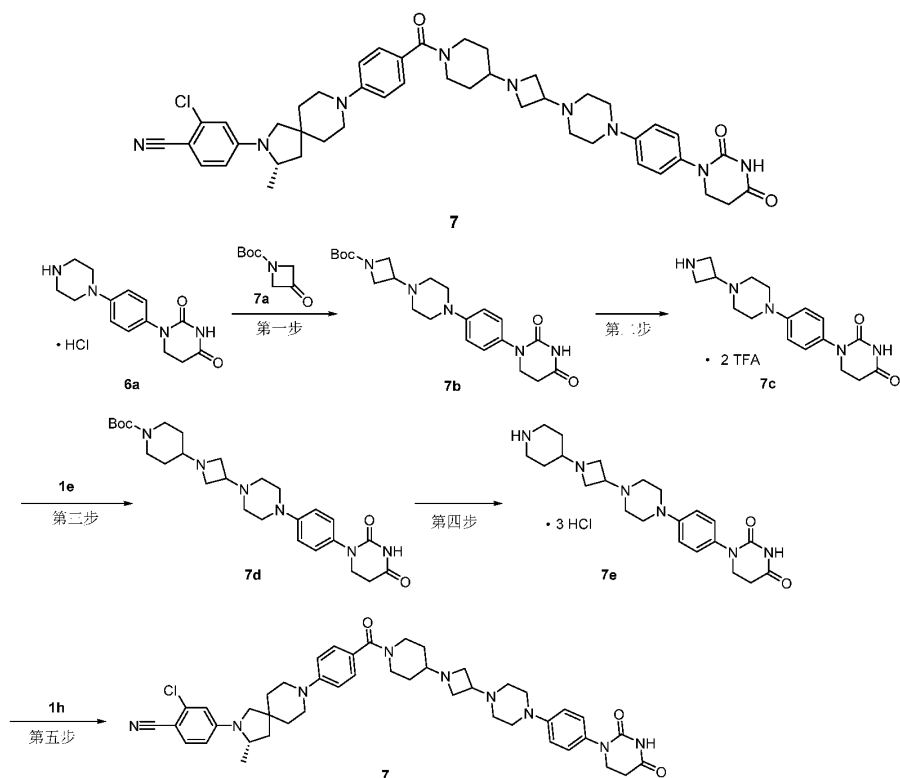
向 25mL 反应瓶中依次加入 2 mL *N,N*-二甲基甲酰胺、化合物 **1h** (35 mg, 0.085 mmol)、化合物 **6e** (42 mg, 0.076 mmol), 再加入 *O*-(7-氮杂苯并三氮唑-1-基)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯(36 mg, 0.095 mmol)、*N,N*-二异丙基乙胺(60 mg, 0.464 mmol), 反应 1 小时, 反应液过滤, 经高效液相制备色谱法(Waters 2767-SQ Detecor2, 洗脱体系: 10 mmol/L 碳酸氢铵的水溶液和乙腈, 乙腈的梯度: 70%-90%, 流速: 30 mL/min)分离纯化, 得到标题化合物 **6** (4 mg, 产率: 6%)。

MS m/z (ESI): 832.4 [M+1]。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 10.26 (s, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.27 (d, 2H), 7.15 (d, 2H), 7.01-6.85 (m, 4H), 6.80 (d, 1H), 6.66 (dd, 1H), 4.08-3.96 (m, 1H), 3.69 (t, 2H), 3.58-3.35 (m, 6H), 3.28-3.04 (m, 7H), 3.01-2.55 (m, 12H), 2.28-2.18 (m, 1H), 2.10-1.91 (m, 3H), 1.83-1.36 (m, 9H), 1.32-1.12 (m, 5H)。

#### 实施例 7

(*S*)-2-氯-4-(8-(4-(4-(3-(4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2*H*)-基)苯基)哌嗪-1-基)氮杂环丁-1-基)哌啶-1-羰基)苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯甲腈 **7**



### 第一步

3-(4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)苯基)哌嗪-1-基)氮杂环丁-1-羧酸叔丁酯 **7b**

将化合物 **6a** (500 mg, 1.82 mmol) 和 3-氧代氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯 **7a** (343 mg, 2.0 mmol, 毕得医药) 溶于 45 mL 二氯甲烷和甲醇的混合溶剂 (V/V = 2/1) 中, 加入无水乙酸钠 (897 mg, 10.94 mmol), 加入乙酸 (0.1 mL), 加热至 60℃ 反应 0.5 小时, 加入三乙酰氧基硼氢化钠 (848 mg, 4.0 mmol), 加热至 60℃ 反应 12 小时。过滤, 减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化所得残余物, 得到标题化合物 **7b** (440 mg, 产率: 56%)。

MS m/z (ESI): 430.3 [M+1]。

### 第二步

1-(4-(4-(氮杂环丁-3-基)哌嗪-1-基)苯基)二氢嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮 二氟乙酸盐 **7c**

将化合物 **7b** (440 mg, 1.02 mmol) 溶于 15 mL 二氯甲烷中, 滴加三氟乙酸 (3 mL), 反应 2 小时, 减压浓缩, 真空干燥, 得到标题化合物 **7c** (570 mg, 产率: 100%), 粗产品不经纯化直接用于下一步反应。

### 第三步

4-(3-(4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)苯基)哌嗪-1-基)氮杂环丁-1-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯 **7d**

向 50 mL 反应瓶中依次加入 6.5 mL 的 1,2-二氯乙烷和甲醇的混合溶液 (V/V =

10/3)、化合物 **7c** (100 mg, 0.18 mmol)、无水乙酸钠(150 mg, 1.83 mmol), 搅拌 30 分钟, 加入化合物 **1e** (400 mg, 2.01 mmol), 升温至 50℃, 反应 15 分钟, 加入氰基硼氢化钠(40 mg, 0.67 mmol), 反应 12 小时。减压浓缩除去溶剂, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化所得残余物, 得到标题化合物 **7d** (50 mg, 产率: 54%)。

MS m/z (ESI): 513.6 [M+1]。

#### 第四步

1-(4-(4-(1-(哌啶-4-基)氮杂环丁-3-基)哌嗪-1-基)苯基)二氢嘧啶-2,4(1*H*,3*H*)-二酮 三盐酸盐 **7e**

将化合物 **7d** (50 mg, 0.098 mmol)溶于 1 mL 二氯甲烷, 在冰浴下, 缓慢加入 4M 氯化氢的 1,4-二氧六环溶液(2 mL), 反应 1 小时。反应液浓缩, 真空干燥, 得到粗产品标题化合物 **7e** (50 mg, 产率: 98%), 粗产品不经纯化直接用于下一步反应。

MS m/z (ESI): 413.3 [M+1]。

#### 第五步

(*S*)-2-氯-4-(8-(4-(4-(3-(4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2*H*)-基)苯基)哌嗪-1-基)氮杂环丁-1-基)哌啶-1-羰基)苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯甲腈 **7**

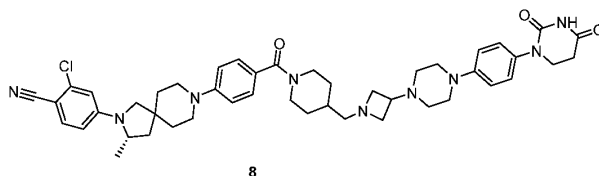
向 25 mL 反应瓶中依次加入 2 mL *N,N*-二甲基甲酰胺、化合物 **1h** (50 mg, 0.12 mmol)、化合物 **7e** (50 mg, 0.096 mmol), 再加入 *O*-(7-氮杂苯并三氮唑-1-基)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯(50 mg, 0.13 mmol)、*N,N*-二异丙基乙胺(100 mg, 0.77 mmol), 室温反应 1 小时, 反应液过滤, 经高效液相制备色谱法(Waters 2767-SQ Detecor2, 洗脱体系: 10 mmol/L 碳酸氢铵的水溶液和乙腈, 乙腈的梯度: 70%-90%, 流速: 30 mL/min)分离纯化, 得到标题化合物 **7** (10 mg, 产率: 13%)。

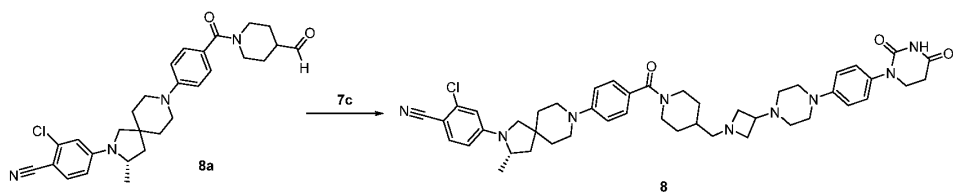
MS m/z (ESI): 804.4 [M+1]。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 10.26 (s, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.23 (d, 2H), 7.14 (d, 2H), 7.01-6.85 (m, 4H), 6.80 (d, 1H), 6.65 (dd, 1H), 4.17-3.96 (m, 1H), 3.94-3.60 (m, 4H), 3.55-3.35 (m, 5H), 3.28-2.98 (m, 8H), 2.94-2.74 (m, 3H), 2.72-2.60 (m, 2H), 2.47-2.31 (m, 4H), 2.30-2.12 (m, 2H), 1.88-1.39 (m, 7H), 1.36-0.98 (m, 6H)。

#### 实施例 8

(*S*)-2-氯-4-(8-(4-(4-((3-(4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2*H*)-基)苯基)哌嗪-1-基)氮杂环丁-1-基)甲基)哌啶-1-羰基)苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯甲腈 **8**





### 第一步

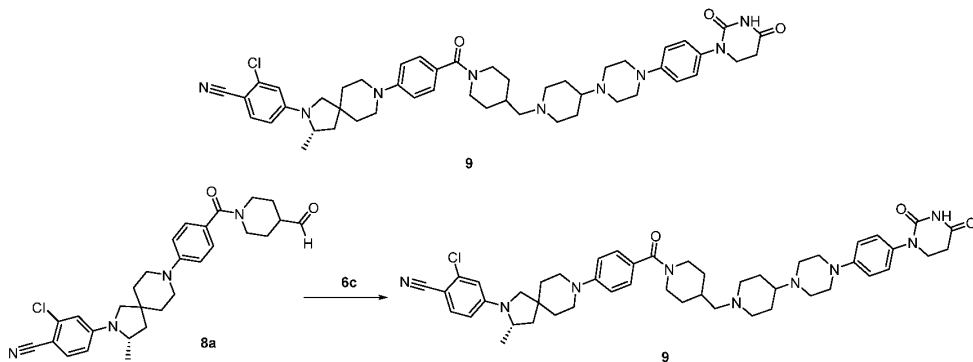
称取化合物 **7c** (44 mg, 0.079 mmol) 到 25 mL 茄形瓶中, 加入 8 mL 二氯甲烷和甲醇的混合溶剂(V/V = 3/1)、无水乙酸钠(81 mg, 0.99 mmol), 反应 15 分钟, 向体系中加入 (*S*)-2-氯-4-(8-(4-(4-(4-甲酰基哌啶-1-基)苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯甲腈 **8a** (50 mg, 0.099 mmol, 采用专利申请 “WO2021055756 A1 中说明书第 265 页的实施例 47” 公开的方法制备而得)、乙酸(4 mg, 0.066 mmol), 反应 1 小时, 加入氰基硼氢化钠(12 mg, 0.19 mmol), 反应 12 小时。反应液过滤, 经高效液相制备色谱法(Waters-2545, 洗脱体系: 10 mmol/L 碳酸氢铵的水溶液和乙腈, 乙腈的梯度: 45%-60%, 流速: 30 mL/min)分离纯化, 得到标题化合物 **8** (20 mg, 产率: 31%)。

MS *m/z* (ESI): 818.7 [M+1]。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 10.26 (s, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.23 (d, 2H), 7.15 (d, 2H), 7.01-6.85 (m, 4H), 6.81 (d, 1H), 6.66 (dd, 1H), 4.07-3.98 (m, 1H), 3.70 (t, 2H), 3.56-3.35 (m, 6H), 3.28-2.98 (m, 7H), 2.94-2.74 (m, 3H), 2.72-2.64 (m, 2H), 2.62-2.52 (m, 4H), 2.42-2.20 (m, 6H), 1.88-1.40 (m, 8H), 1.21 (d, 3H), 1.13-0.96 (m, 2H)。

### 实施例 9

(*S*)-2-氯-4-(8-(4-(4-((4-(4-(4-(2,4-二氧化代四氢嘧啶-1(2*H*)-基)苯基)哌嗪-1-基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-基)苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯甲腈 **9**



### 第一步

称取化合物 **6c** (44 mg, 0.10 mmol) 到 25 mL 茄形瓶中, 加入 8 mL 二氯甲烷和甲醇的混合溶剂(V/V = 3/1)、无水乙酸钠(92 mg, 1.12 mmol), 反应 15 分钟, 加入化合物 **8a** (53 mg, 0.10 mmol)、乙酸(4 mg, 0.066 mmol), 反应 1 小时, 加入三乙酰氧基硼氢化钠(47 mg, 0.22 mmol), 反应 2 小时。反应液过滤, 经高效液相制备色

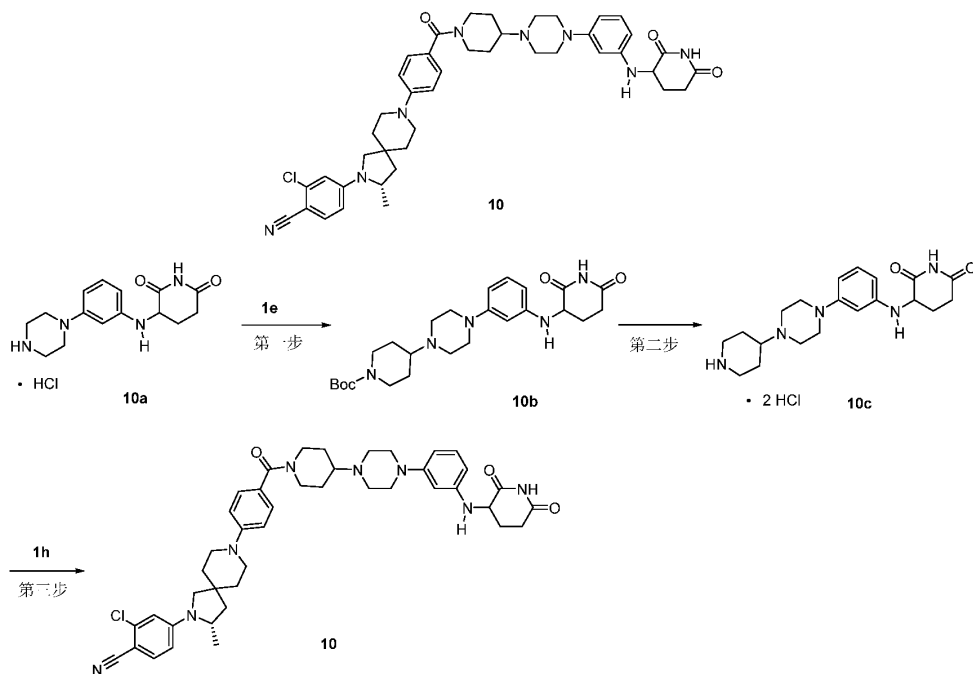
谱法(Waters-2545, 洗脱体系: 10 mmol/L 碳酸氢铵的水溶液和乙腈, 乙腈的梯度: 45%-60%, 流速: 30 mL/min)分离纯化, 得到标题化合物 **9** (20 mg, 产率: 23%)。

MS m/z (ESI): 846.5 [M+1]。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 10.25 (s, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.23 (d, 2H), 7.14 (d, 2H), 7.01-6.85 (m, 4H), 6.80 (d, 1H), 6.66 (dd, 1H), 4.06-3.98 (m, 1H), 3.69 (t, 2H), 3.51-3.38 (m, 2H), 3.26-2.99 (m, 7H), 2.94-2.74 (m, 4H), 2.71-2.66 (m, 2H), 2.71-2.66 (m, 4H), 2.64-2.57 (m, 5H), 1.92-1.62 (m, 10H), 1.61-1.36 (m, 6H), 1.20 (d, 3H), 1.08-0.96 (m, 2H)。

### 实施例 10

2-氯-4-((3*S*)-8-(4-(4-(4-(3-((2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)哌啶-1-羰基)苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯甲腈 **10** (非对映异构体混合物)



#### 第一步

(±)-4-(4-(3-((2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯 **10b**

向 25 mL 三口瓶中加入 3 mL 二氯甲烷和甲醇的混合溶液(V/V = 2/1), 加入 (±)-3-((3-(哌嗪-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮盐酸盐 **10a** (90mg, 0.25 mmol, 采用专利申请“WO 2018237026 A1 中说明书第 266 页的 Compound 86”公开的方法制备而得), 加入无水乙酸钠 (103 mg, 1.25 mmol), 搅拌 15 分钟, 加入乙酸(30 mg, 0.49 mmol)、化合物 **1e** (148 mg, 0.74 mmol), 室温搅拌 30 分钟, 缓慢加入氰基硼氢化钠(38 mg, 0.60 mmol), 反应 16 小时。冰浴冷却下, 向体系内加入 10 mL 饱和碳酸氢钠溶液淬灭反应, 用二氯甲烷萃取(20 mL×3), 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液洗涤(20 mL×3), 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用硅胶

柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化所得残余物, 得到标题化合物 **10b** (95 mg, 产率: 80%)。

MS m/z (ESI): 472.8 [M+1]。

### 第二步

(±)-3-((3-(4-(哌啶-4-基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮 二盐酸盐 **10c**

将化合物 **10b** (90 mg, 0.19 mmol) 溶于 2 mL 二氯甲烷中, 在冰浴下缓慢加入 4M 氯化氢的 1,4-二氧六环溶液(0.5 mL), 反应 4 小时。反应液浓缩, 真空干燥, 得到粗产品标题化合物 **10c** (84 mg, 产率: 99%), 粗产品不经纯化直接用于下一步反应。

MS m/z (ESI): 372.4 [M+1]。

### 第三步

2-氯-4-((3*S*)-8-(4-(4-(3-((2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)哌啶-1-羰基)苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯甲腈 **10** (非对映异构体混合物)

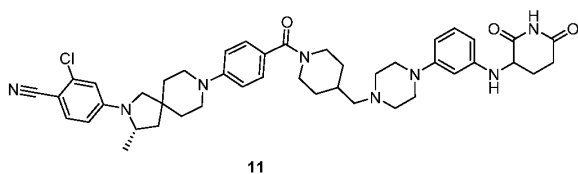
向 25 mL 三口瓶中依次加入 2 mL *N,N*-二甲基甲酰胺、化合物 **10c** (38 mg, 0.085 mmol)、化合物 **1h** (29 mg, 0.071 mmol), 冰浴下缓慢加入 *N,N*-二异丙基乙胺(136 mg, 1.05 mmol)、*O*-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯(53 mg, 0.14 mmol), 然后体系升至室温, 反应 16 小时。反应液过滤, 经高效液相制备色谱法(Waters 2545, 洗脱体系: 10 mmol/L 碳酸氢铵的水溶液和乙腈, 乙腈的梯度: 45%-95%, 流速: 30 mL/min)分离纯化, 得到标题化合物 **10** (非对映异构体混合物, 比例 1:1, 24 mg, 产率: 44%)。

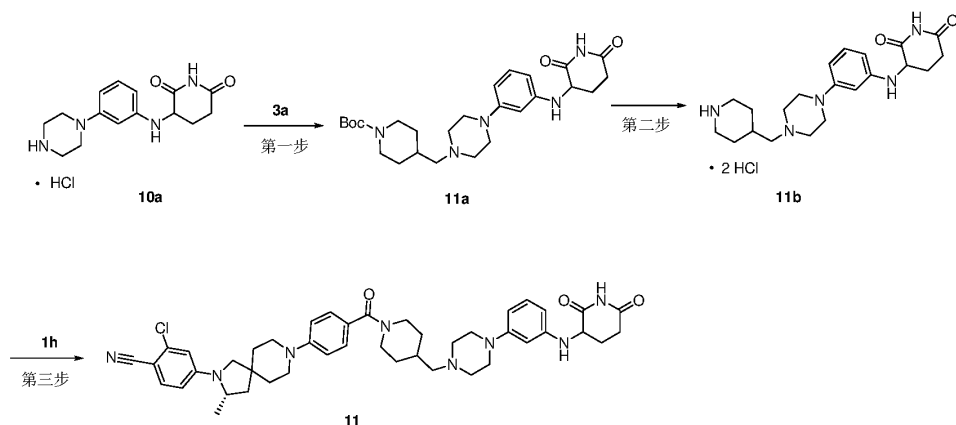
MS m/z (ESI): 763.3 [M+1]。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 10.76 (s, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.26 (d, 2H), 6.95 (d, 2H), 6.90 (t, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.66 (dd, 1H), 6.25 (s, 1H), 6.16 (dd, 2H), 5.62 (d, 1H), 4.41-4.24 (m, 1H), 4.19-3.72 (m, 3H), 3.56-3.32 (m, 4H), 3.27-3.12 (m, 2H), 3.10-2.97 (m, 3H), 2.95-2.80 (m, 2H), 2.78-2.69 (m, 1H), 2.67-2.54 (m, 4H), 2.48-2.32 (m, 4H), 2.31-2.16 (m, 1H), 2.15-2.03 (m, 1H), 1.94-1.62 (m, 4H), 1.61-1.32 (m, 4H), 1.30-1.04 (m, 4H)。

### 实施例 11

2-氯-4-((3*S*)-8-(4-(4-((3-((2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-羰基)苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯甲腈 **11** (非对映异构体混合物)





### 第一步

(±)-4-((4-(3-((2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯

### 11a

向 25 mL 三口瓶中加入 3 mL 二氯甲烷和甲醇的混合溶液(V/V = 2/1), 加入 (±)-3-((3-(哌嗪-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮 **10a** (90 mg, 0.25 mmol)、无水乙酸钠(102 mg, 1.24 mmol), 反应 15 分钟, 加入化合物 **3a** (85 mg, 0.40 mmol), 反应 30 分钟, 缓慢加入三乙酰氧基硼氢化钠(106 mg, 0.50 mmol), 反应 16 小时。冰浴冷却下向体系中加入 10 mL 饱和碳酸氢钠溶液淬灭反应, 用二氯甲烷萃取(20 mL×3), 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液洗涤(20 mL×3), 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化所得残余物, 得到标题化合物 **11a** (110 mg, 产率: 90%)。

MS m/z (ESI): 486.6 [M+1]。

### 第二步

(±)-3-((3-(4-(哌啶-4-基甲基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮 二盐酸盐 **11b**

将化合物 **11a** (105 mg, 0.22 mmol)溶于 3 mL 二氯甲烷中, 在冰浴下, 缓慢加入 4M 氯化氢的 1,4-二氧六环溶液(0.53 mL), 反应 4 小时。反应液浓缩, 真空干燥, 得到粗产品标题化合物 **11b** (99 mg, 产率: 98%), 粗产品不经纯化直接用于下一步反应。

MS m/z (ESI): 386.5 [M+1]。

### 第三步

2-氯-4-((3*S*)-8-(4-(4-((4-(3-((2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-羰基)苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯甲腈 **11** (非对映异构体混合物)

向 25 mL 三口瓶中依次加入 2 mL *N,N*-二甲基甲酰胺、化合物 **11b** (42 mg, 0.092 mmol)、化合物 **1h** (29 mg, 0.071 mmol), 冰浴下缓慢加入 *N,N*-二异丙基乙胺(136 mg, 1.05 mmol)、*O*-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯(53 mg, 0.14 mmol), 然后体系升至室温, 反应 16 小时。反应液过滤, 经高效液相制备色谱法(Waters 2545, 洗脱体系: 10 mmol/L 碳酸氢铵的水溶液和乙腈, 乙腈的梯度:

50%-95%，流速：30 mL/min)分离纯化，得到标题化合物 **11** (非对映异构体混合物，比例 1:1，24 mg，产率：43%)。

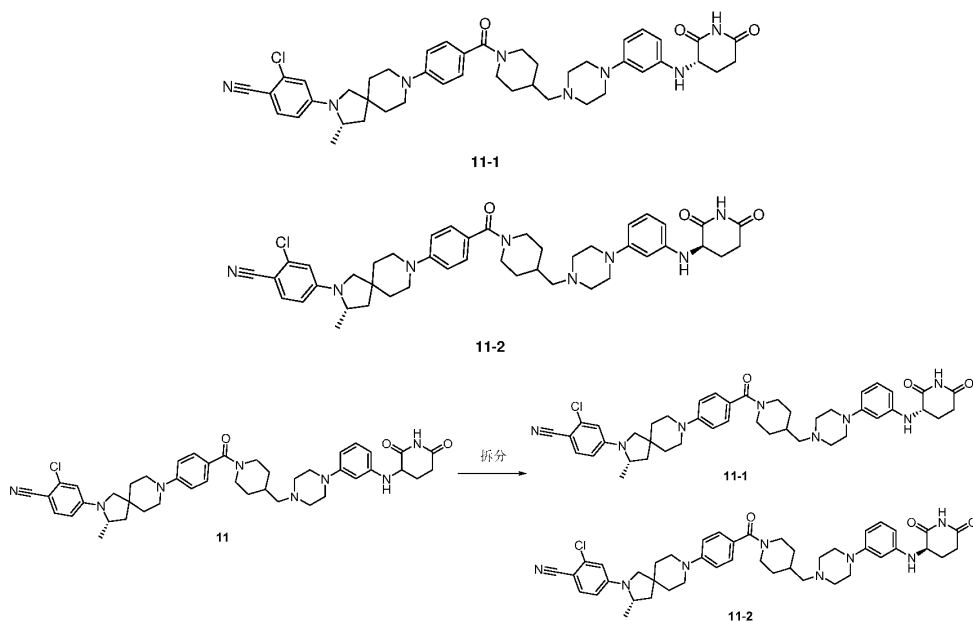
MS  $m/z$  (ESI): 777.3 [M+1]。

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.76 (s, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.26 (d, 2H), 6.94 (d, 2H), 6.90 (t, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.66 (dd, 1H), 6.25 (s, 1H), 6.16 (dd, 2H), 5.61 (d, 1H), 4.42-4.25 (m, 1H), 4.19-3.74 (m, 3H), 3.56-3.33 (m, 4H), 3.26-3.14 (m, 2H), 3.12-2.97 (m, 4H), 2.95-2.80 (m, 2H), 2.78-2.68 (m, 1H), 2.66-2.52 (m, 2H), 2.48-2.38 (m, 3H), 2.29-1.96 (m, 4H), 1.96-1.66 (m, 5H), 1.62-1.38 (m, 3H), 1.36-1.16 (m, 4H), 1.11-0.97 (m, 2H)。

#### 实施例 11-1 和实施例 11-2

2-氯-4-(((*S*)-8-(4-(4-((4-(3-(((*S*)-2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-羰基)苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯甲腈 **11-1**

2-氯-4-(((*S*)-8-(4-(4-((4-(3-(((*R*)-2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-羰基)苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯甲腈 **11-2**



将化合物 **11** (100 mg)经手性制备拆分(分离条件: Gilson-281, 色谱柱: Phenomenex Amylose-2, 5 $\mu$ m, 21.2mm\*250mm, 流动相: 乙腈(0.5% 7M 氨(NH<sub>3</sub>)的甲醇溶液)/乙醇(0.5% 7M 氨(NH<sub>3</sub>)的甲醇溶液) = 40/60(v/v)), 流速 20 mL/min)得到 2 个化合物的制备液, 向两个制备液中分别加入甲酸(500 mg), 混合均匀, 减压浓缩除去溶剂得到粗产品(46 mg, 45 mg), 将这 2 个化合物的粗产品(46 mg, 45 mg)再分别经高效液相制备色谱法(Waters 2545, 洗脱体系: 10 mmol/L 碳酸氢铵的水溶液和乙腈, 乙腈的梯度: 60%-85%, 流速: 30 mL/min)分离纯化, 分别得到标题化合物(30 mg, 27 mg)。

单一构型化合物(较短保留时间) (30 mg, 产率: 30%):

MS  $m/z$  (ESI): 777.3 [M+1]。

手性 HPLC 分析方法: 保留时间 4.27 分钟(Agilent1260 DAD, 色谱柱: Phenomenex LUX Amylose-2, (4.6×150 mM), 5 $\mu$ m; 流动相: 乙腈/乙醇/二乙胺) = 60/40/0.1 (v/v/v)), 流速 1 mL/min)。

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.76 (s, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.26 (d, 2H), 6.94 (d, 2H), 6.90 (t, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.66 (d, 1H), 6.25 (s, 1H), 6.18 (d, 1H), 6.13 (d, 1H), 5.61 (d, 1H), 4.42-4.25 (m, 1H), 4.19-3.74 (m, 3H), 3.56-3.33 (m, 4H), 3.26-3.14 (m, 2H), 3.12-2.97 (m, 4H), 2.95-2.80 (m, 2H), 2.78-2.68 (m, 1H), 2.66-2.52 (m, 1H), 2.48-2.38 (m, 4H), 2.29-1.96 (m, 4H), 1.96-1.66 (m, 5H), 1.62-1.38 (m, 3H), 1.36-1.16 (m, 4H), 1.11-0.97 (m, 2H)。

单一构型化合物(较长保留时间) (27 mg, 产率: 27%):

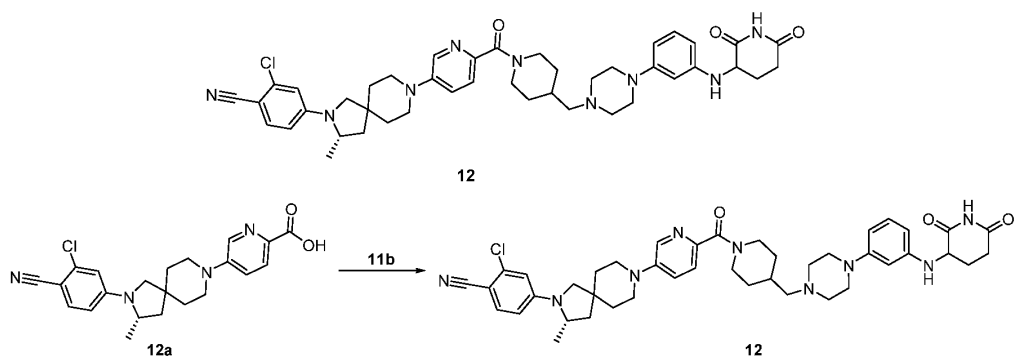
MS  $m/z$  (ESI): 777.3 [M+1]。

手性 HPLC 分析方法: 保留时间 5.24 分钟(Agilent1260 DAD, 色谱柱: Phenomenex LUX Amylose-2, (4.6×150 mM), 5 $\mu$ m; 流动相: 乙腈/乙醇/二乙胺) = 60/40/0.1 (v/v/v)), 流速 1 mL/min)。

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.76 (s, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.24 (d, 2H), 6.94 (d, 2H), 6.90 (t, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.66 (d, 1H), 6.25 (s, 1H), 6.18 (d, 1H), 6.13 (d, 1H), 5.61 (d, 1H), 4.42-4.25 (m, 1H), 4.19-3.74 (m, 3H), 3.56-3.33 (m, 4H), 3.26-3.14 (m, 2H), 3.12-2.97 (m, 4H), 2.95-2.80 (m, 2H), 2.78-2.68 (m, 1H), 2.66-2.52 (m, 1H), 2.48-2.38 (m, 4H), 2.29-1.96 (m, 4H), 1.96-1.66 (m, 5H), 1.62-1.38 (m, 3H), 1.36-1.16 (m, 4H), 1.11-0.97 (m, 2H)。

## 实施例 12

2-氯-4-((3*S*)-8-(6-(4-((4-(3-((2,6-二氧化吡啶-3-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-羰基)吡啶-3-基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯甲腈 **12** (非对映异构体混合物)



向 25 mL 单口瓶中依次加入 2 mL *N,N*-二甲基甲酰胺、化合物 **11b** (64 mg, 0.12 mmol)、(3*S*)-5-(2-(3-氯-4-氰基苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-基)吡啶酸 **12a** (45 mg, 0.11 mmol, 采用专利申请“WO2021055756A1 中说明书第 245 页的实施例 35”

公开的方法制备而得), 冰浴下缓慢加入 *N,N*-二异丙基乙胺(84 mg, 0.65 mmol)、*O*-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯(83 mg, 0.22 mmol), 撤去冷浴, 反应 16 小时。反应液过滤, 经高效液相制备色谱法(Waters 2545, 洗脱体系: 10 mmol/L 碳酸氢铵的水溶液和乙腈, 乙腈的梯度: 50%-95%, 流速: 30 mL/min) 分离纯化, 得到标题化合物 **12** (非对映异构体混合物, 比例 1:1, 48 mg, 产率: 56%)。

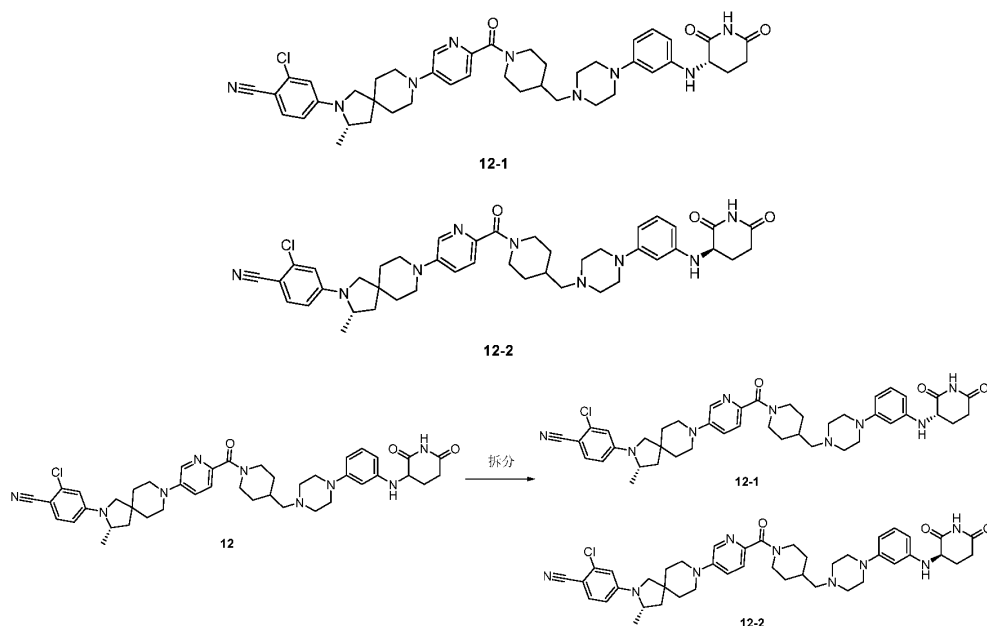
MS *m/z* (ESI): 778.3 [*M*+1]。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 10.75 (s, 1H), 8.24 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.36 (dd, 1H), 6.89 (t, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.65 (dd, 1H), 6.24 (s, 1H), 6.17 (d, 1H), 6.12 (d, 1H), 5.60 (d, 1H), 4.51-4.39 (m, 1H), 4.33-4.25 (m, 1H), 4.09-3.97 (m, 2H), 3.48-3.32 (m, 4H), 3.30-3.21 (m, 2H), 3.09-2.96 (m, 4H), 2.79-2.67 (m, 2H), 2.64-2.50 (m, 3H), 2.47-2.41 (m, 3H), 2.28-1.94 (m, 4H), 1.90-1.62 (m, 5H), 1.61-1.42 (m, 3H), 1.31-1.16 (m, 4H), 1.14-0.99 (m, 2H)。

#### 实施例 12-1 和实施例 12-2

2-氯-4-((*S*)-8-(6-(4-((4-(3-(((*S*)-2,6-二氧化代哌啶-3-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-羰基)吡啶-3-基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯甲腈 **12-1**

2-氯-4-((*S*)-8-(6-(4-((4-(3-(((*R*)-2,6-二氧化代哌啶-3-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-羰基)吡啶-3-基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯甲腈 **12-2**



将化合物 **12** (500 mg) 经手性制备拆分(分离条件: Gilson-281, 色谱柱: Phenomenex Amylose-2, 5μm, 21.2mm\*250mm, 流动相: 乙腈(0.5% 7M 氨(NH<sub>3</sub>))的甲醇溶液/乙醇(0.5% 7M 氨(NH<sub>3</sub>))的甲醇溶液 = 40/60(v/v)), 流速 20 mL/min), 得到两个化合物的制备液, 向两个制备液中分别加入甲酸(1.0 g), 混合均匀, 减压浓缩, 除去溶剂, 得到粗产品(160 mg, 140 mg), 将这两个化合物的粗产品(160 mg,

140 mg)再分别经高效液相制备色谱法(Waters 2545, 洗脱体系: 10 mmol/L 碳酸氢铵的水溶液和乙腈, 乙腈的梯度: 50%-67%, 流速: 30 mL/min)分离纯化, 分别得到标题化合物(80 mg, 70 mg)。

单一构型化合物(较短保留时间) (80 mg, 产率: 16%):

MS  $m/z$  (ESI): 778.3 [M+1]。

手性 HPLC 分析方法: 保留时间 3.92 分钟(Agilent1260 DAD, 色谱柱: Phenomenex LUX Amylose-2, (4.6×150 mM), 5 $\mu$ m; 流动相: 乙腈/乙醇/二乙胺=40/60/0.06(v/v/v), 流速 1 mL/min)。

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.75 (s, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.37 (dd, 1H), 6.90 (t, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.66 (d, 1H), 6.25 (s, 1H), 6.18 (d, 1H), 6.13 (d, 1H), 5.61 (d, 1H), 4.51-4.39 (m, 1H), 4.33-4.25 (m, 1H), 4.09-3.97 (m, 2H), 3.48-3.32 (m, 4H), 3.30-3.21 (m, 2H), 3.09-2.96 (m, 4H), 2.79-2.67 (m, 2H), 2.64-2.50 (m, 3H), 2.47-2.41 (m, 3H), 2.28-1.94 (m, 4H), 1.90-1.62 (m, 5H), 1.61-1.42 (m, 3H), 1.38-1.16 (m, 4H), 1.14-0.99 (m, 2H)。

单一构型化合物(较长保留时间) (70 mg, 产率: 14%):

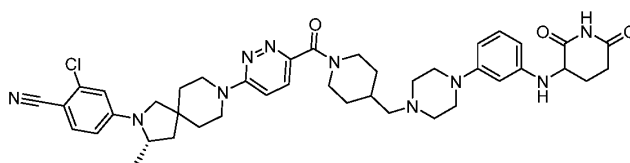
MS  $m/z$  (ESI): 778.3 [M+1]。

手性 HPLC 分析方法: 保留时间 4.74 分钟(Agilent1260 DAD, 色谱柱: Phenomenex LUX Amylose-2, (4.6×150 mM), 5 $\mu$ m; 流动相: 乙腈/乙醇/二乙胺=40/60/0.06 (v/v/v), 流速 1 mL/min)。

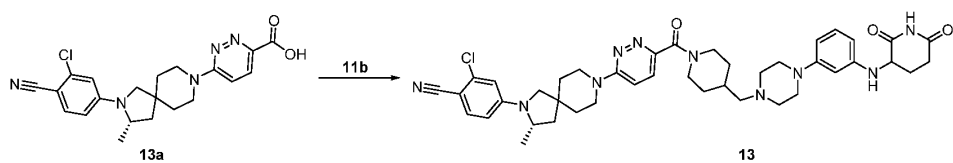
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.75 (s, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.37 (dd, 1H), 6.90 (t, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.66 (d, 1H), 6.25 (s, 1H), 6.18 (d, 1H), 6.13 (d, 1H), 5.61 (d, 1H), 4.51-4.39 (m, 1H), 4.33-4.25 (m, 1H), 4.09-3.94 (m, 2H), 3.52-3.32 (m, 4H), 3.30-3.21 (m, 2H), 3.09-2.96 (m, 4H), 2.79-2.67 (m, 2H), 2.64-2.50 (m, 3H), 2.47-2.41 (m, 3H), 2.28-1.94 (m, 4H), 1.90-1.62 (m, 5H), 1.61-1.42 (m, 3H), 1.38-1.16 (m, 4H), 1.14-0.99 (m, 2H)。

### 实施例 13

2-氯-4-((3*S*)-8-(6-(4-((4-(3-((2,6-二氧化代哌啶-3-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-羰基)吡嗪-3-基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯甲腈 **13** (非对映异构体混合物)



13



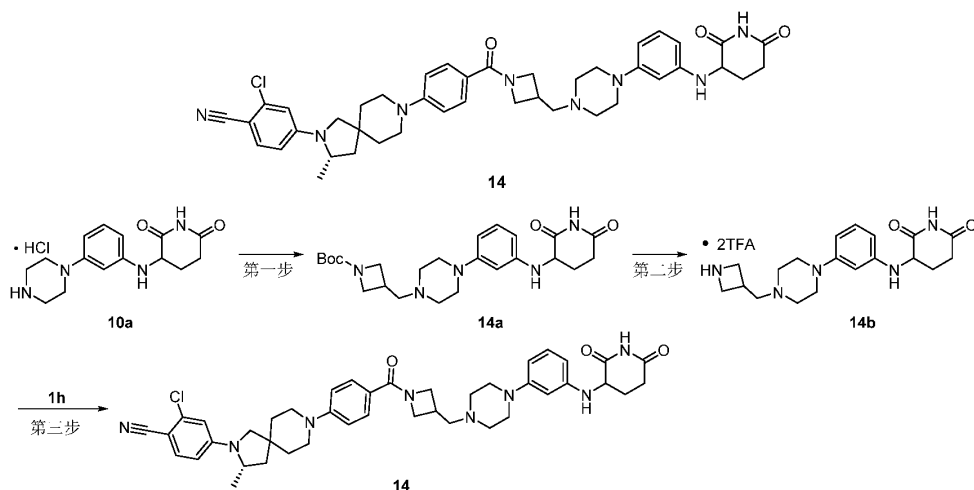
向 25 mL 单口瓶中依次加入 2 mL *N,N*-二甲基甲酰胺、化合物 **11b** (47 mg, 0.088 mmol)、(S)-6-(2-(3-氯-4-氰基苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-基)吡嗪-3-羧酸 **13a** (36 mg, 0.087 mmol, 采用专利申请“WO2021055756A1 中说明书第 273 页的实施例 54”公开的方法制备而得), 冰浴下缓慢加入 *N,N*-二异丙基乙胺(90mg, 0.69 mmol)、*O*-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯(66mg, 0.17 mmol), 撤去冷浴, 反应 16 小时。反应液过滤, 经高效液相制备色谱法(Waters 2545, 洗脱体系: 10 mmol/L 碳酸氢铵的水溶液和乙腈, 乙腈的梯度: 50%-95%, 流速: 30 mL/min)分离纯化, 得到标题化合物 **13** (非对映异构体混合物, 比例 1:1, 45 mg, 产率: 66%)。

MS *m/z* (ESI): 779.3 [*M*+1]。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 10.74 (s, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 6.89 (t, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.65 (d, 1H), 6.24 (s, 1H), 6.17 (d, 1H), 6.12 (d, 1H), 5.60 (d, 1H), 4.48 (d, 1H), 4.34-4.25 (m, 1H), 4.10-3.95 (m, 2H), 3.87-3.74 (m, 2H), 3.66-3.55 (m, 2H), 3.48 (d, 1H), 3.38-3.32 (m, 1H), 3.13-2.99 (m, 4H), 2.85-2.67 (m, 2H), 2.64-2.50 (m, 3H), 2.48-2.42 (m, 3H), 2.31-1.93 (m, 4H), 1.92-1.63 (m, 5H), 1.62-1.40 (m, 3H), 1.31-1.17 (m, 4H), 1.17-1.02 (m, 2H)。

#### 实施例 14

2-氯-4-((3*S*)-8-(4-(3-((4-(3-((2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)甲基)氮杂环丁烷-1-羰基)苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯甲腈 **14** (非对映异构体混合物)



第一步

(±)-3-((4-(3-((2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)甲基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯 **14a**

向 50 mL 单口瓶中加入 4 mL 二氯甲烷和甲醇的混合溶液(V/V = 3/1), 加入化合物 **10a** (250 mg, 0.77 mmol)、无水乙酸钠(729 mg, 8.67 mmol), 反应 15 分钟, 加入 3-甲酰基氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(324 mg, 1.54 mmol), 反应 30 分钟, 缓慢加入三乙酰氧基硼氢化钠(326 mg, 1.54 mmol), 反应 1 小时。减压浓缩除去二氯甲烷和甲醇, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化所得残余物, 得到标题化合物 **14a** (205 mg, 产率: 58%)。

MS m/z (ESI): 458.8 [M+1]。

### 第二步

(±)-3-((3-(4-(氮杂环丁-3-基甲基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮 二氟乙酸盐 **14b**

将化合物 **14a** (100 mg, 0.22 mmol)溶于 3 mL 二氯甲烷, 缓慢加入三氟乙酸(1 mL), 反应 1 小时。减压浓缩除去二氯甲烷和三氟乙酸, 真空干燥, 得到粗产品标题化合物 **14b** (120 mg, 产率: 94%), 粗产品不经纯化直接用于下一步反应。

MS m/z (ESI): 358.3 [M+1]。

### 第三步

2-氯-4-((3*S*)-8-(4-(3-((4-(3-((2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)甲基)氮杂环丁烷-1-羧基)苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯甲腈 **14** (非对映异构体混合物)

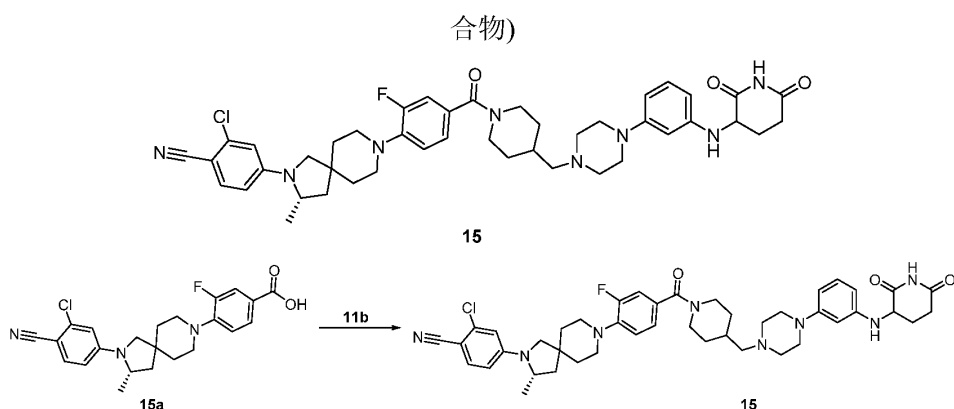
向 50 mL 单口瓶中依次加入 2 mL *N,N*-二甲基甲酰胺、化合物 **1h** (75 mg, 0.18 mmol)、*N,N*-二异丙基乙胺(118 mg, 0.91 mmol)、*O*-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯(104 mg, 0.27 mmol), 反应 15 分钟, 加入化合物 **14b** (103 mg, 0.18 mmol), 反应 30 分钟。反应液过滤, 经高效液相制备色谱法(Waters 2545, 洗脱体系: 10 mmol/L 碳酸氢铵的水溶液和乙腈, 乙腈的梯度: 48%-63%, 流速: 30 mL/min)分离纯化, 得到标题化合物 **14** (非对映异构体混合物, 比例 1:1, 70 mg, 收率: 63%)。

MS m/z (ESI): 749.3 [M+1]。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 10.76 (s, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.50 (d, 2H), 7.00-6.85 (m, 3H), 6.80 (s, 1H), 6.65 (d, 1H), 6.24 (s, 1H), 6.15 (dd, 2H), 5.62 (s, 1H), 4.49-4.23 (m, 2H), 4.17-3.89 (m, 4H), 3.71-3.58 (m, 1H), 3.52-3.16 (m, 5H), 3.03 (s, 4H), 2.92-2.81 (m, 1H), 2.78-2.33 (m, 6H), 2.28-2.18 (m, 1H), 2.14-1.95 (m, 2H), 1.92-1.79 (m, 2H), 1.78-1.65 (m, 2H), 1.62-1.41 (m, 3H), 1.20 (d, 3H)。

### 实施例 15

2-氯-4-((3*S*)-8-(4-(4-((4-(3-((2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-羧基)-2-氟苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯甲腈 **15** (非对映异构体混



向 25 mL 三口瓶中依次加入 2 mL *N,N*-二甲基甲酰胺, 化合物 **11b** (50 mg, 0.094 mmol), (*S*)-4-(2-(3-氯-4-氰基苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-氟苯甲酸 **15a** (45 mg, 0.083 mmol, 采用专利申请“WO2021055756A1 中说明书第 271 页的实施例 52”公开的方法制备而得), 冰浴下缓慢加入 *N,N*-二异丙基乙胺(85 mg, 0.66 mmol), *O*-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯(63 mg, 0.16 mmol), 撤去冷浴, 反应 16 小时。反应液过滤, 经高效液相制备(Waters 2545, 洗脱体系: 10 mmol/L 碳酸氢铵的水溶液和乙腈, 乙腈的梯度: 50%-95%, 流速: 30 mL/min), 得到标题化合物 **15** (非对映异构体混合物, 比例 1:1, 36 mg, 产率: 54%)。

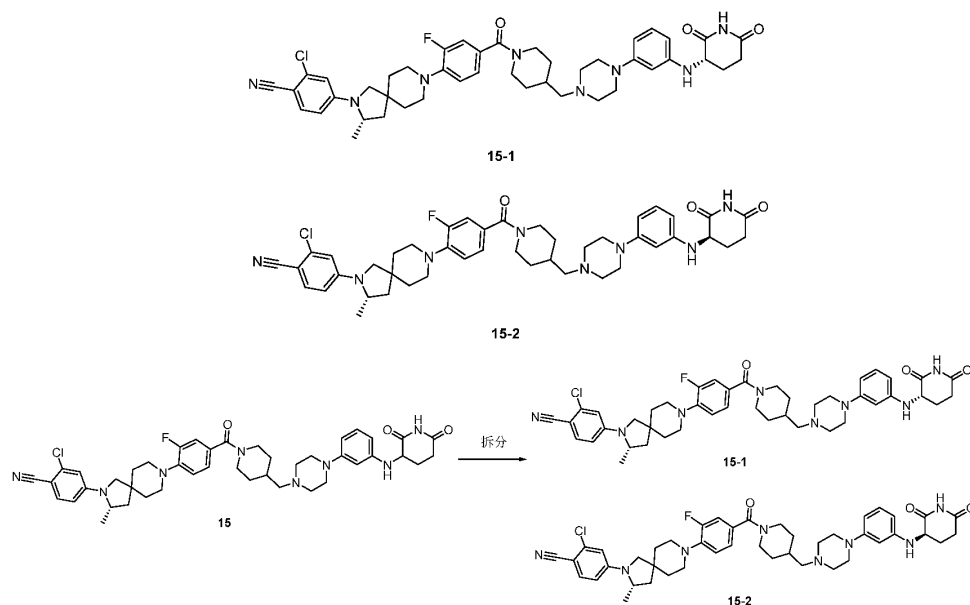
MS *m/z* (ESI): 795.3 [*M*+1]。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 10.75 (s, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.06 (t, 1H), 6.89 (t, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.65 (dd, 1H), 6.24 (s, 1H), 6.17 (d, 1H), 6.12 (d, 1H), 5.60 (d, 1H), 4.35-4.25 (m, 1H), 4.07-3.97 (m, 1H), 3.43 (d, 1H), 3.34-3.30 (m, 3H), 3.17-2.92 (m, 8H), 2.78-2.68 (m, 1H), 2.64-2.50 (m, 3H), 2.48-2.40 (m, 4H), 2.28-1.93 (m, 4H), 1.90-1.67 (m, 5H), 1.62-1.48 (m, 3H), 1.27-1.15 (m, 4H), 1.12-0.99 (m, 2H)。

#### 实施例 15-1 和实施例 15-2

2-氯-4-((*S*)-8-(4-(4-((4-(3-((*S*)-2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-羰基)-2-氟苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯甲腈 **15-1**

2-氯-4-((*S*)-8-(4-(4-((4-(3-((*R*)-2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-羰基)-2-氟苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯甲腈 **15-2**



将化合物 **15** (21 mg)经手性制备拆分(分离条件: Gilson-281, 色谱柱: Phenomenex Amylose-2, 5 $\mu$ m, 21.2mm\*250mm, 流动相: 乙腈(0.5% 7M 氨(NH<sub>3</sub>))的甲醇溶液/乙醇(0.5% 7M 氨(NH<sub>3</sub>))的甲醇溶液 = 40/60(v/v)), 流速 20 mL/min), 分别得到标题化合物 **15-2** (5 mg) 和化合物 **15-1** (8 mg)。

化合物 **15-2** (5 mg, 产率: 24%), 较短保留时间:

MS m/z (ESI): 795.3 [M+1]。

手性 HPLC 分析方法: 保留时间 3.53 分钟(Agilent1260 DAD, 色谱柱: Phenomenex LUX Amylose-2, (4.6 $\times$ 150 mM), 5 $\mu$ m; 流动相: 乙腈/乙醇/二乙胺 = 40/60/0.06 (v/v/v), 流速 1 mL/min)。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  10.75 (s, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.06 (t, 1H), 6.90 (t, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.65 (dd, 1H), 6.24 (s, 1H), 6.17 (d, 1H), 6.13 (d, 1H), 5.61 (d, 1H), 4.35-4.25 (m, 1H), 4.07-3.97 (m, 1H), 3.43 (d, 1H), 3.37-3.30 (m, 3H), 3.17-2.92 (m, 8H), 2.78-2.68 (m, 1H), 2.64-2.50 (m, 3H), 2.48-2.40 (m, 4H), 2.28-1.93 (m, 4H), 1.90-1.67 (m, 5H), 1.62-1.48 (m, 3H), 1.27-1.15 (m, 4H), 1.12-0.99 (m, 2H)。

化合物 **15-1** (8 mg, 产率: 38%), 较长保留时间:

MS m/z (ESI): 795.3 [M+1]。

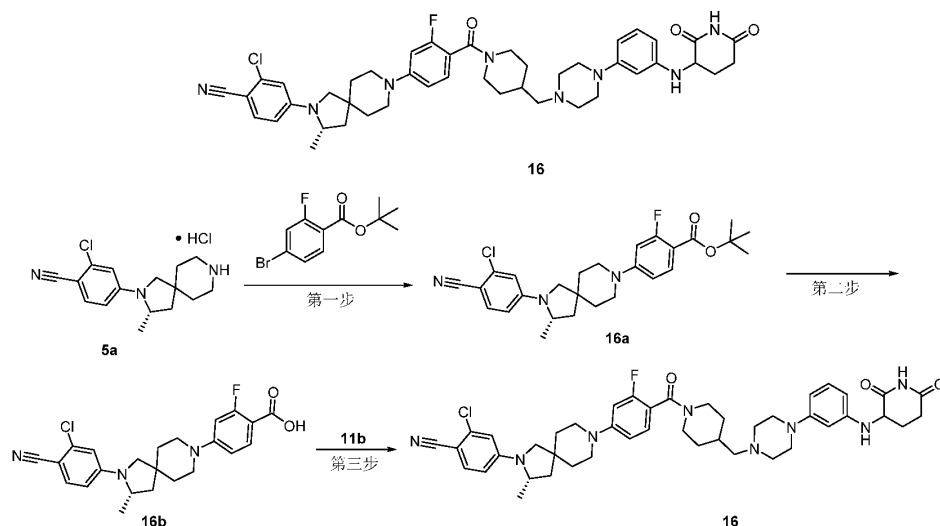
手性 HPLC 分析方法: 保留时间 4.19 分钟(Agilent1260 DAD, 色谱柱: Phenomenex LUX Amylose-2, (4.6 $\times$ 150 mM), 5 $\mu$ m; 流动相: 乙腈/乙醇/二乙胺 = 40/60/0.06 (v/v/v), 流速 1 mL/min)。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  10.76 (s, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.06 (t, 1H), 6.90 (t, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.65 (dd, 1H), 6.24 (s, 1H), 6.17 (d, 1H), 6.12 (d, 1H), 5.61 (d, 1H), 4.35-4.25 (m, 1H), 4.07-3.97 (m, 1H), 3.43 (d, 1H), 3.34-3.30 (m, 3H), 3.17-2.92(m, 8H), 2.78-2.68 (m, 1H), 2.64-2.50 (m, 3H), 2.48-2.40

(m, 4H), 2.28-1.93 (m, 4H), 1.90-1.67 (m, 5H), 1.62-1.48 (m, 3H), 1.27-1.15 (m, 4H), 1.12-0.99 (m, 2H)。

### 实施例 16

2-氯-4-((3*S*)-8-(4-(4-((4-(3-((2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-羰基)-3-氟苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯甲腈 **16** (非对映异构体混合物)



#### 第一步

(*S*)-4-(2-(3-氯-4-氰基苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-基)-2-氟苯甲酸叔丁酯 **16a**

向 25 mL 单口瓶中依次加入 10 mL 甲苯、化合物 **5a** (100 mg, 0.31 mmol)、4-溴-2-氟苯甲酸叔丁酯(168 mg, 0.61 mmol, 毕得医药)、醋酸钯(13 mg, 0.057 mmol)、4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽(35 mg, 0.061 mmol)、无水碳酸铯(299 mg, 0.92 mmol), 氮气置换 3 次, 将反应液升温至 85℃ 反应 10 小时。反应液过滤, 滤液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化所得残余物, 得到标题化合物 **16a** (100 mg, 产率: 67%)。

MS *m/z* (ESI): 484.4[M+1]。

#### 第二步

(*S*)-4-(2-(3-氯-4-氰基苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-基)-2-氟苯甲酸 **16b**

将化合物 **16a** (98 mg, 0.20 mmol)溶于 3 mL 二氯甲烷, 冰浴下, 缓慢加入三氟乙酸(461 mg, 4.04 mmol), 反应 2 小时。反应液减压浓缩, 真空干燥, 得到粗产品标题化合物 **16b** (110 mg, 产率: 99%), 粗产品不经纯化直接用于下一步反应。

MS *m/z* (ESI): 428.2 [M+1]。

#### 第三步

2-氯-4-((3*S*)-8-(4-(4-((4-(3-((2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-羰基)-3-氟苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯甲腈

-1-羰基)-3-氟苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯甲腈 **16** (非对映异构体混合物)

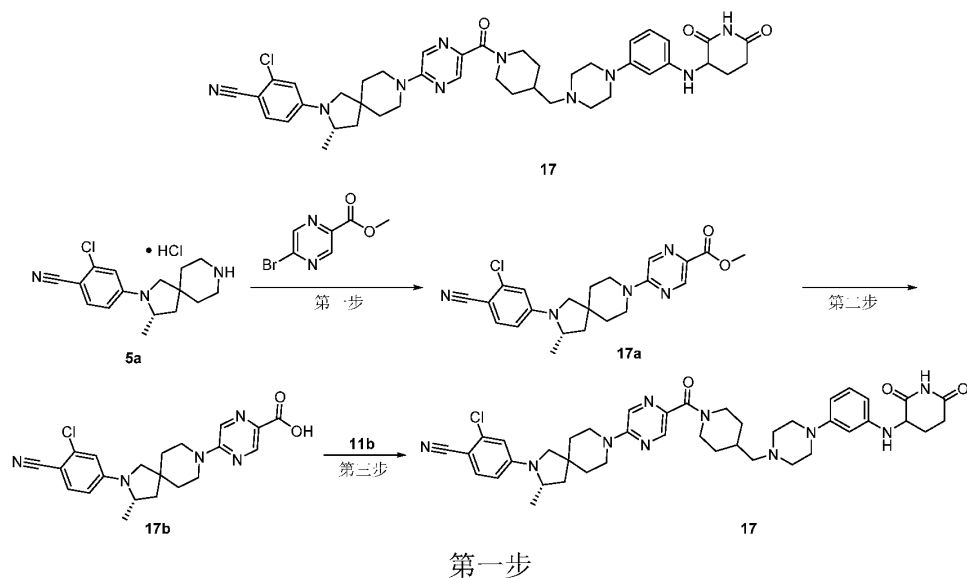
向 25 mL 单口瓶中依次加入 2 mL *N,N*-二甲基甲酰胺、化合物 **11b** (53 mg, 0.099 mmol)、(S)-4-(2-(3-氯-4-氰基苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-基)-2-氟苯甲酸 **16b** (50 mg, 0.092 mmol), 冰浴下缓慢加入 *N,N*-二异丙基乙胺(95 mg, 0.73 mmol)、*O*-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯(70 mg, 0.18 mmol), 撤去冷浴, 反应 16 小时。反应液过滤, 经高效液相制备色谱法(Waters 2545, 洗脱体系: 10 mmol/L 碳酸氢铵的水溶液和乙腈, 乙腈的梯度: 50%-95%, 流速: 30 mL/min) 分离纯化, 得到标题化合物 **16** (非对映异构体混合物, 比例 1:1, 38 mg, 产率: 51%)。

MS *m/z* (ESI): 795.8[M+1]。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 10.75 (s, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.14 (t, 1H), 6.89 (t, 1H), 6.81-6.70 (m, 3H), 6.64 (dd, 1H), 6.24 (s, 1H), 6.17 (d, 1H), 6.12 (d, 1H), 5.60 (d, 1H), 4.49-4.38 (m, 1H), 4.32-4.24 (m, 1H), 4.06-3.98 (m, 1H), 3.54-3.32 (m, 4H), 3.30-3.16 (m, 3H), 3.09-2.94 (m, 4H), 2.78-2.67 (m, 2H), 2.64-2.50 (m, 3H), 2.48-2.41 (m, 3H), 2.26-1.95 (m, 4H), 1.90-1.62 (m, 5H), 1.60-1.52 (m, 1H), 1.50-1.40 (m, 2H), 1.30-1.15 (m, 4H), 1.08-0.92 (m, 2H)。

#### 实施例 17

2-氯-4-((3*S*)-8-(5-(4-((3-((2,6-二氧化代哌啶-3-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-羰基)吡嗪-2-基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯甲腈 **17** (非对映异构体混合物)



(S)-5-(2-(3-氯-4-氰基苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-基)吡嗪-2-羧酸甲酯 **17a**

向 25 mL 单口瓶中依次加入 10 mL 1,4-二氧六环、化合物 **5a** (100 mg, 0.34 mmol)、5-溴吡嗪-2-羧酸甲酯(134 mg, 0.62 mmol, 毕得医药)、三(二亚苄基丙酮)

二钨(31 mg, 0.033 mmol)、4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽(19 mg, 0.033 mmol)、无水碳酸铯(281 mg, 0.86 mmol), 氮气置换 3 次, 将反应液升温至 100℃反应 8 小时。反应液过滤, 滤液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化所得残余物, 得到标题化合物 **17a** (130 mg, 产率: 88%)。

MS m/z (ESI): 426.2 [M+1]。

### 第二步

(*S*)-5-(2-(3-氯-4-氰基苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-基)吡嗪-2-羧酸 **17b**

将化合物 **17a** (120 mg, 0.28 mmol)溶于 2 mL 甲醇中, 冰浴下, 缓慢加入 1M 氢氧化钠溶液(0.55 mL, 0.55 mmol), 反应 3 小时。反应液减压浓缩, 用 1M 稀盐酸调节反应液 pH 约为 4, 过滤, 收集滤饼, 真空干燥, 得到粗产品标题化合物 **17b** (115 mg, 产率: 99%), 粗产品不经纯化直接用于下一步反应。

MS m/z (ESI): 412.1 [M+1]。

### 第三步

2-氯-4-((3*S*)-8-(5-(4-((4-(3-((2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-羰基)吡嗪-2-基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯甲腈 **17** (非对映异构体混合物)

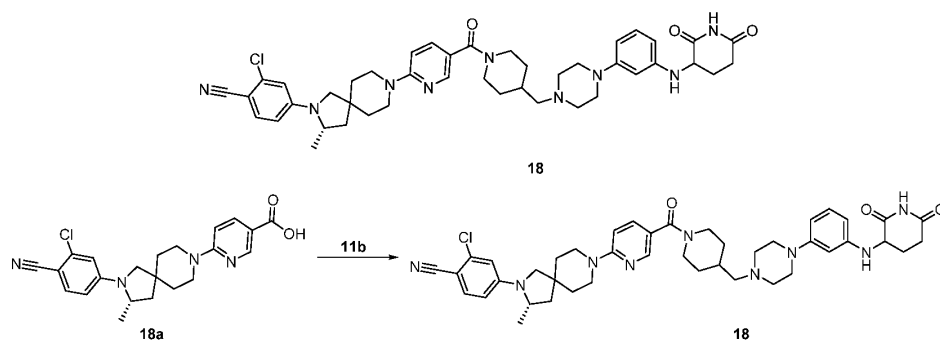
向 25 mL 单口瓶中依次加入 2 mL *N,N*-二甲基甲酰胺、化合物 **11b** (51 mg, 0.096 mmol)、化合物 **17b** (50mg, 0.097 mmol), 冰浴下缓慢加入 *N,N*-二异丙基乙胺(100 mg, 0.77 mmol)、*O*-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯(73 mg, 0.19 mmol), 撤去冷浴, 反应 16 小时。反应液过滤, 经高效液相制备色谱法(Waters 2545, 洗脱体系: 10 mmol/L 碳酸氢铵的水溶液和乙腈, 乙腈的梯度: 50%-95%, 流速: 30 mL/min)分离纯化, 得到标题化合物 **17** (非对映异构体混合物, 比例 1:1, 40 mg, 产率: 52%)。

MS m/z (ESI): 779.3 [M+1]。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 10.75 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.59 (d, 1H), 6.89 (t, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.64 (d, 1H), 6.24 (s, 1H), 6.17 (d, 1H), 6.12 (d, 1H), 5.60 (d, 1H), 4.50-4.36 (m, 1H), 4.34-4.25 (m, 1H), 4.11-3.99 (m, 2H), 3.84-3.74 (m, 2H), 3.65-3.53 (m, 2H), 3.47 (d, 1H), 3.33 (d, 1H), 3.11-2.96 (m, 4H), 2.81-2.67 (m, 2H), 2.64-2.50 (m, 3H), 2.47-2.42 (m, 3H), 2.30-1.93 (m, 4H), 1.91-1.62 (m, 5H), 1.62-1.53 (m, 1H), 1.50-1.39 (m, 2H), 1.32-1.16 (m, 4H), 1.15-0.99 (m, 2H)。

### 实施例 18

2-氯-4-((3*S*)-8-(5-(4-((4-(3-((2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-羰基)吡啶-2-基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯甲腈 **18** (非对映异构体混合物)



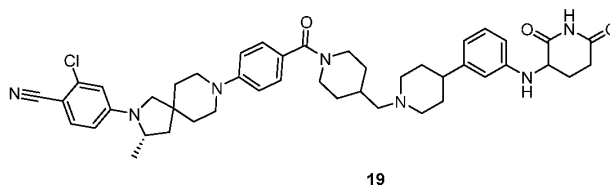
向 25 mL 单口瓶中依次加入 2 mL *N,N*-二甲基甲酰胺、化合物 **11b** (59 mg, 0.11 mmol)、(S)-6-(2-(3-氯-4-氰基苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-基)烟酸 **18a** (65 mg, 0.10 mmol, 采用专利申请“WO2021055756A1 中说明书第 268 页的实施例 51”公开的方法制备而得), 冰浴下缓慢加入 *N,N*-二异丙基乙胺(131 mg, 1.01 mmol)、*O*-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯(77 mg, 0.20 mmol), 撤去冷浴, 反应 16 小时。反应液过滤, 经高效液相制备色谱法(Waters 2545, 洗脱体系: 10 mmol/L 碳酸氢铵的水溶液和乙腈, 乙腈的梯度: 50%-95%, 流速: 30 mL/min) 分离纯化, 得到标题化合物 **18** (非对映异构体混合物, 比例 1:1, 40 mg, 产率: 50%)。

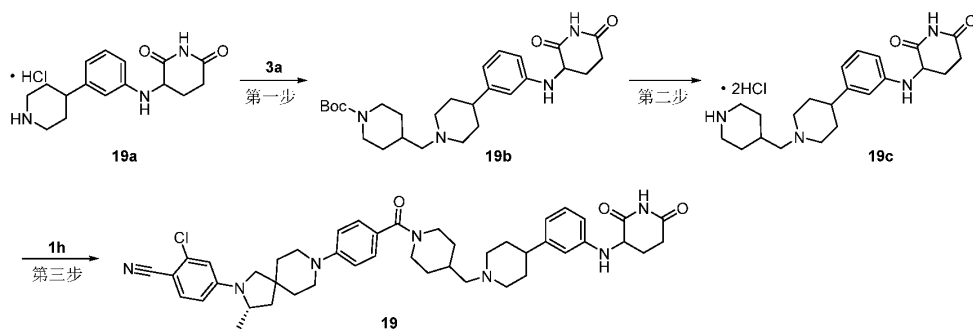
MS *m/z* (ESI): 778.8 [*M*+1]。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 10.75 (s, 1H), 8.14 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 6.89 (t, 1H), 6.83 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.64 (dd, 1H), 6.24 (s, 1H), 6.17 (d, 1H), 6.12 (d, 1H), 5.60 (d, 1H), 4.33-4.26 (m, 1H), 4.08-3.99 (m, 1H), 3.77-3.66 (m, 2H), 3.57-3.47 (m, 2H), 3.45 (d, 1H), 3.32 (d, 1H), 3.30-3.26 (m, 2H), 3.10-2.96 (m, 4H), 2.95-2.82 (m, 1H), 2.78-2.67 (m, 1H), 2.64-2.50 (m, 2H), 2.47-2.41 (m, 4H), 2.28-1.94 (m, 4H), 1.89-1.61 (m, 5H), 1.61-1.52 (m, 1H), 1.46-1.37 (m, 2H), 1.26-1.15 (m, 4H), 1.12-0.99 (m, 2H)。

#### 实施例 19

2-氯-4-((3*S*)-8-(4-(4-(3-((2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)苯基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-羰基)苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯甲腈 **19** (非对映异构体混合物)





### 第一步

(±)-4-((4-(3-((2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)苯基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯  
**19b**

向 50 mL 单口瓶中加入 4 mL 二氯甲烷和甲醇的混合溶液(V/V = 3/1), 加入 (±)-3-((3-(哌啶-4-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮 **19a** (500 mg, 1.54mmol, 采用专利申请“WO2021127561A1 中说明书第 348 页的化合物 2-2”公开的方法制备而得)和无水乙酸钠(1.30 mg, 15.4mmol), 反应 15 分钟, 加入化合物 **3a** (659 mg, 3.09mmol), 反应 30 分钟, 缓慢加入三乙酰氧基硼氢化钠(654 mg, 3.09mmol), 反应 1 小时。减压浓缩除去二氯甲烷和甲醇, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化所得残余物, 得到标题化合物 **19b** (130 mg, 产率: 17%)。

MS m/z (ESI): 485.2 [M+1]。

### 第二步

(±)-3-((3-(1-(哌啶-4-基甲基)哌啶-4-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮 二盐酸盐 **19c**

将化合物 **19b** (100 mg, 0.22 mmol)溶于 3 mL 二氯甲烷, 缓慢加入 4M 氯化氢的 1,4-二氧六环溶液(1 mL), 反应 1 小时。减压浓缩, 真空干燥, 得到粗产品标题化合物 **19c** (170 mg, 产率: 97%), 粗产品不经纯化直接用于下一步反应。

MS m/z (ESI): 385.3 [M+1]。

### 第三步

2-氯-4-((3S)-8-(4-(4-((4-(3-((2,6 二氧代哌啶-3-基)氨基)苯基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-羰基)苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯甲腈 **19** (非对映异构体混合物)

向 50 mL 单口瓶中依次加入 2 mL *N,N*-二甲基甲酰胺、化合物 **1h** (50 mg, 0.12 mmol)、*N,N*-二异丙基乙胺(79 mg, 0.61 mmol)、*O*-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯(70 mg, 0.18 mmol), 反应 15 分钟, 加入化合物 **19c** (130 mg, 0.28 mmol), 反应 30 分钟。反应液过滤, 经高效液相制备色谱法(Waters 2545, 洗脱体系: 10 mmol/L 碳酸氢铵的水溶液和乙腈, 乙腈的梯度: 60%-76%, 流速: 30 mL/min)分离纯化, 得到标题化合物 **19** (非对映异构体混合物, 比例 1:1, 30 mg, 收率: 32%)。

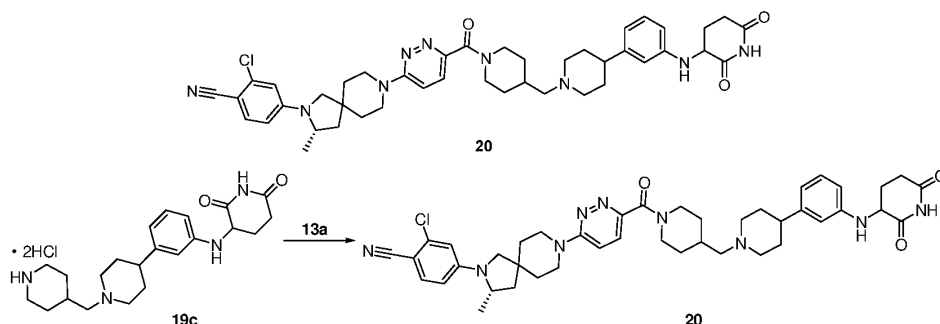
MS m/z (ESI): 776.6 [M+1]。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 10.76 (s, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.24 (d, 2H), 6.98 (t,

1H), 6.94 (d, 2H), 6.80 (s, 1H), 6.65 (d, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.49 (d, 1H), 6.44 (d, 1H), 5.71 (d, 1H), 4.37-4.28 (m, 1H), 4.08-3.98 (m, 1H), 3.51-3.13 (m, 5H), 3.00-2.69 (m, 5H), 2.62-2.53 (m, 1H), 2.38-2.28 (m, 1H), 2.07-2.04 (m, 4H), 2.02-1.42 (m, 18H), 1.20 (d, 3H), 1.12-0.98 (m, 2H)。

### 实施例 20

2-氯-4-((3*S*)-8-(6-(4-((4-(3-((2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)苯基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-羰基)哒嗪-3-基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯甲腈 **20** (非对映异构体混合物)



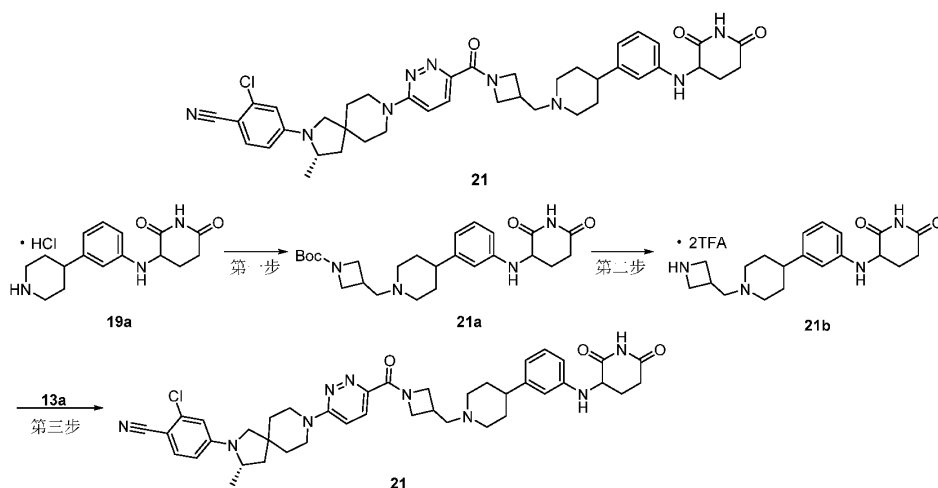
向 50 mL 单口瓶中依次加入 2 mL *N,N*-二甲基甲酰胺、化合物 **13a** (30 mg, 0.072 mmol)、*N,N*-二异丙基乙胺(47 mg, 0.36 mmol)、*O*-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯(42 mg, 0.093 mmol), 反应 15 分钟, 加入化合物 **19c** (43 mg, 0.08 mmol), 反应 30 分钟。反应液过滤, 经高效液相制备色谱法(Waters 2545, 洗脱体系: 10 mmol/L 碳酸氢铵的水溶液和乙腈, 乙腈的梯度: 50%-67%, 流速: 30 mL/min)分离纯化, 得到标题化合物 **20** (非对映异构体混合物, 比例 1:1, 20 mg, 收率: 35%)。

MS *m/z* (ESI): 778.3[M+1]。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 10.76 (s, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.33 (d, 1H), 6.98 (t, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.66 (d, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.48 (d, 1H), 6.45 (d, 1H), 5.71 (d, 1H), 4.52-4.46 (m, 1H), 4.36-4.28 (m, 1H), 4.10-3.96 (m, 2H), 3.86-3.76 (m, 2H), 3.67-3.57 (m, 2H), 3.49 (d, 1H), 3.40-3.26 (m, 2H), 3.08 (t, 1H), 2.99-2.88 (m, 2H), 2.84-2.70 (m, 2H), 2.65-2.53 (m, 2H), 2.37-2.25 (m, 2H), 2.20-2.08 (m, 2H), 2.03-1.80 (m, 5H), 1.77-1.55 (m, 7H), 1.51-1.42 (m, 2H), 1.21 (d, 3H), 1.17-1.03 (m, 2H)。

### 实施例 21

2-氯-4-((3*S*)-8-(6-(3-((4-(3-((2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)苯基)哌啶-1-基)甲基)氮杂环丁烷-1-羰基)哒嗪-3-基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯甲腈 **21** (非对映异构体混合物)



### 第一步

(±)-3-((4-(3-((2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)苯基)哌啶-1-基)甲基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯 **21a**

向 50 mL 单口瓶中加入 4 mL 二氯甲烷和甲醇的混合溶液(V/V = 3/1), 加入化合物 **19a** (390 mg, 1.20 mmol)、无水乙酸钠(505 mg, 6.02 mmol), 反应 15 分钟, 加入 3-甲酰基氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(446 mg, 2.41 mmol, 毕得医药), 反应 30 分钟, 缓慢加入三乙酰氧基硼氢化钠(508 mg, 2.41 mmol), 反应 1 小时。减压浓缩除去二氯甲烷和甲醇, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化所得残余物, 得到标题化合物 **21a** (100 mg, 产率: 22%)。

MS m/z (ESI): 457.3 [M+1]。

### 第二步

(±)-3-((3-(1-(氮杂环丁-3-基甲基)哌啶-4-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮 二氟乙酸盐 **21b**

将化合物 **21a** (95 mg, 0.21 mmol)溶于 3 mL 二氯甲烷, 缓慢加入三氟乙酸(0.5 mL), 反应 1 小时。减压浓缩除去二氯甲烷和三氟乙酸, 真空干燥, 得到粗产品标题化合物 **21b** (120 mg, 产率: 99%), 粗产品不经纯化直接用于下一步反应。

MS m/z (ESI): 357.5 [M+1]。

### 第三步

2-氯-4-((3*S*)-8-(6-(3-((4-(3-((2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)苯基)哌啶-1-基)甲基)氮杂环丁烷-1-羧基)吡嗪-3-基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯甲腈 **21** (非对映异构体混合物)

向 50 mL 单口瓶中依次加入 2 mL *N,N*-二甲基甲酰胺、化合物 **13a** (30mg, 0.073 mmol)、*N,N*-二异丙基乙胺(47mg, 0.36 mmol)、*O*-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯(30mg, 0.11 mmol), 反应 15 分钟, 加入化合物 **21b** (59mg, 0.10 mmol), 反应 30 分钟。反应液过滤, 经高效液相制备色谱法(Waters 2545, 洗

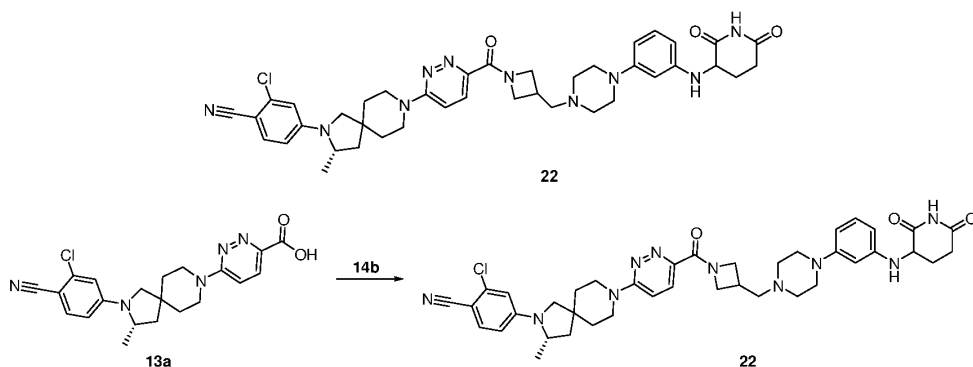
脱体系：10 mmol/L 碳酸氢铵的水溶液和乙腈，乙腈的梯度：50%-67%，流速：30 mL/min)分离纯化，得到标题化合物 **21** (非对映异构体混合物，比例 1:1，20 mg，收率：37%)。

MS  $m/z$  (ESI): 750.5[M+1]。

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.76 (s, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 6.98 (t, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.66 (d, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.48 (d, 1H), 6.45 (d, 1H), 5.71 (d, 1H), 4.64 (t, 1H), 4.37-4.29 (m, 1H), 4.27-4.21 (m, 1H), 4.15 (t, 1H), 4.09-4.00 (m, 1H), 3.91-3.80 (m, 2H), 3.74-3.59 (m, 3H), 3.49 (d, 1H), 3.35 (d, 1H), 2.95-2.84 (m, 2H), 2.80-2.70 (m, 1H), 2.62-2.53 (m, 3H), 2.38-2.28 (m, 2H), 2.14-1.96 (m, 4H), 1.92-1.81 (m, 1H), 1.77-1.56 (m, 7H), 1.50-1.42 (m, 2H), 1.21 (d, 3H)。

### 实施例 22

2-氯-4-((3*S*)-8-(6-(3-((4-(3-((2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)甲基)氮杂环丁烷-1-羰基)哒嗪-3-基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯甲腈 **22** (非对映异构体混合物)



向 50 mL 单口瓶中依次加入 2 mL *N,N*-二甲基甲酰胺、化合物 **14b** (55 mg, 0.079 mmol)、化合物 **13a** (35 mg, 0.068 mmol)，冰浴下缓慢加入 *N,N*-二异丙基乙胺(70 mg, 0.54 mmol)、*O*-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯(47 mg, 0.12 mmol)，撤去冷浴，反应 16 小时。反应液过滤，经高效液相制备色谱法(Waters 2545，洗脱体系：10 mmol/L 碳酸氢铵的水溶液和乙腈，乙腈的梯度：50%-95%，流速：30 mL/min)分离纯化，得到标题化合物 **22** (非对映异构体混合物，比例 1:1，20 mg，产率：39%)。

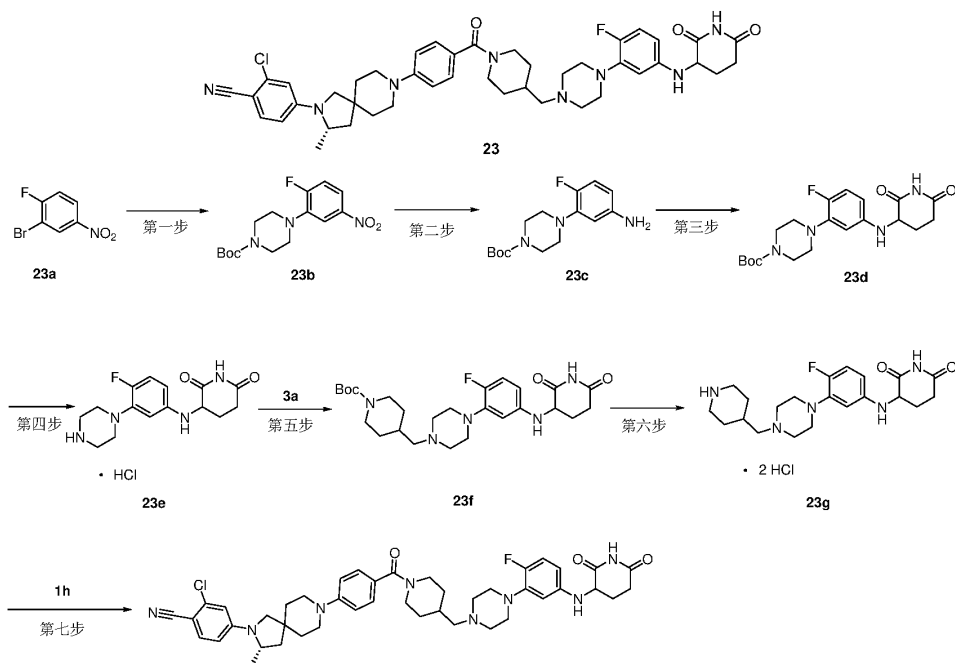
MS  $m/z$  (ESI): 751.3[M+1]。

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.74 (s, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 6.89 (t, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.65 (d, 1H), 6.24 (s, 1H), 6.17 (d, 1H), 6.13 (d, 1H), 5.61 (d, 1H), 4.64 (t, 1H), 4.34-4.20 (m, 2H), 4.18-4.12 (m, 1H), 4.07-3.99 (m, 1H), 3.89-3.79 (m, 2H), 3.75-3.58 (m, 3H), 3.48 (d, 1H), 3.34 (d, 1H), 3.11-2.99 (m, 4H), 2.94-2.83 (m, 1H), 2.78-2.68 (m, 1H), 2.66-2.50 (m, 5H), 2.30-2.21 (m, 1H), 2.12-2.04 (m, 2H), 2.89-2.79 (m, 1H), 1.75-1.62 (m, 2H), 1.61-1.55 (m, 1H), 1.50-1.41 (m, 2H),

1.28-1.16 (m, 4H)。

## 实施例 23

2-氯-4-((3*S*)-8-(4-(4-((4-(5-((2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)-2-氟苯基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-羰基)苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯甲腈 **23** (非对映异构体混合物)



## 第一步

4-(2-氟-5-硝基苯基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯 **23b**

将 2-溴-1-氟-4-硝基苯 **23a** (1.0 g, 4.55 mmol) 和哌嗪-1-羧酸叔丁酯 (847 mg, 4.55 mmol, 毕得医药) 溶于 15 mL 1,4-二氧六环中, 加入碳酸铯 (4.44 g, 13.64 mmol)、甲磺酸(2-二环己基膦基-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯基)(2-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(II) (381 mg, 0.454 mmol, 毕得医药), 氮气置换 3 次, 升温至 110℃ 反应 12 小时。加入 10 mL 水, 用乙酸乙酯萃取 (20 mL×3), 饱和氯化钠溶液洗涤 (10 mL×3), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化所得残余物, 得到标题化合物 **23b** (1.0 g, 产率: 68%)。

MS *m/z* (ESI): 270.1 [M-55]。

## 第二步

4-(5-氨基-2-氟苯基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯 **23c**

将化合物 **23b** (1.0 g, 3.07 mmol) 溶于 12 mL 甲醇中, 随后加入 10% 湿钯碳 (含 50% 的水, 327 mg, 韶远化学科技(上海)有限公司), 氢气置换 3 次, 在氢气球氛围下, 反应 12 小时。反应液使用硅藻土过滤, 所得滤液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法

以洗脱剂体系 B 纯化所得残余物, 得到标题化合物 **23c** (600 mg, 产率: 66%)。

MS m/z (ESI): 296.2 [M+1]。

### 第三步

(±)-4-(5-((2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)-2-氟苯基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯 **23d**

将化合物 **23c** (400 mg, 1.35 mmol) 溶于 10 mL 乙腈中, 随后加入(±)-3-溴哌啶-2,6-二酮(312 mg, 1.63 mmol)、碳酸氢钠(455 mg, 5.42 mmol), 在 85℃ 反应 4 小时, 补加 3-溴哌啶-2,6-二酮(312 mg, 1.63 mmol), 继续反应 4 小时, 接着再补加 3-溴哌啶-2,6-二酮(312 mg, 1.63 mmol), 反应 4 小时。反应液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化所得残余物, 得到标题化合物 **23d** (400mg, 产率: 73%)。

MS m/z (ESI): 407.4 [M+1]。

### 第四步

(±)-3-((4-氟-3-(哌嗪-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮 盐酸盐 **23e**

称取化合物 **23d** (200 mg, 0.49 mmol) 到 50 mL 茄形瓶中, 加入 4 M 氯化氢的 1,4-二氧六环溶液(3 mL), 反应 2 小时, 将体系减压浓缩, 真空干燥, 得到粗产品标题化合物 **23e** (168 mg, 产率: 99%), 粗产品不经纯化直接用于下一步反应。

MS m/z (ESI): 307.2 [M+1]。

### 第五步

(±)-4-((4-(5-((2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)-2-氟苯基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯 **23f**

向 25 mL 单口瓶中加入 3 mL 二氯甲烷和甲醇的混合溶液(V/V = 2/1), 加入化合物 **23e** (100 mg, 0.29 mmol) 和无水乙酸钠(216mg, 2.6mmol), 反应 15 分钟, 加入化合物 **3a** (112mg, 0.53mmol), 反应 0.5 小时, 缓慢加入三乙酰氧基硼氢化钠(112mg, 0.53mmol), 反应 1 小时。反应液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化所得残余物, 得到标题化合物 **23f** (130 mg, 产率: 98%)。

MS m/z (ESI): 504.9 [M+1]。

### 第六步

(±)-3-((4-氟-3-(4-(哌啶-4-基甲基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮 二盐酸盐 **23g**

称取化合物 **23f** (130 mg, 0.26 mmol) 到 50 mL 茄形瓶中, 加入 4 M 氯化氢的 1,4-二氧六环溶液(3 mL), 反应 2 小时, 将体系减压浓缩, 真空干燥, 得到粗产品标题化合物 **23g** (122 mg, 产率: 99%), 粗产品不经纯化直接用于下一步反应。

### 第七步

2-氯-4-((3S)-8-(4-(4-((4-(5-((2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)-2-氟苯基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-羰基)苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯甲腈 **23** (非对映异构体混合物)

向 25 mL 单口瓶中依次加入 2 mL *N,N*-二甲基甲酰胺、化合物 **23g** (80mg, 0.17

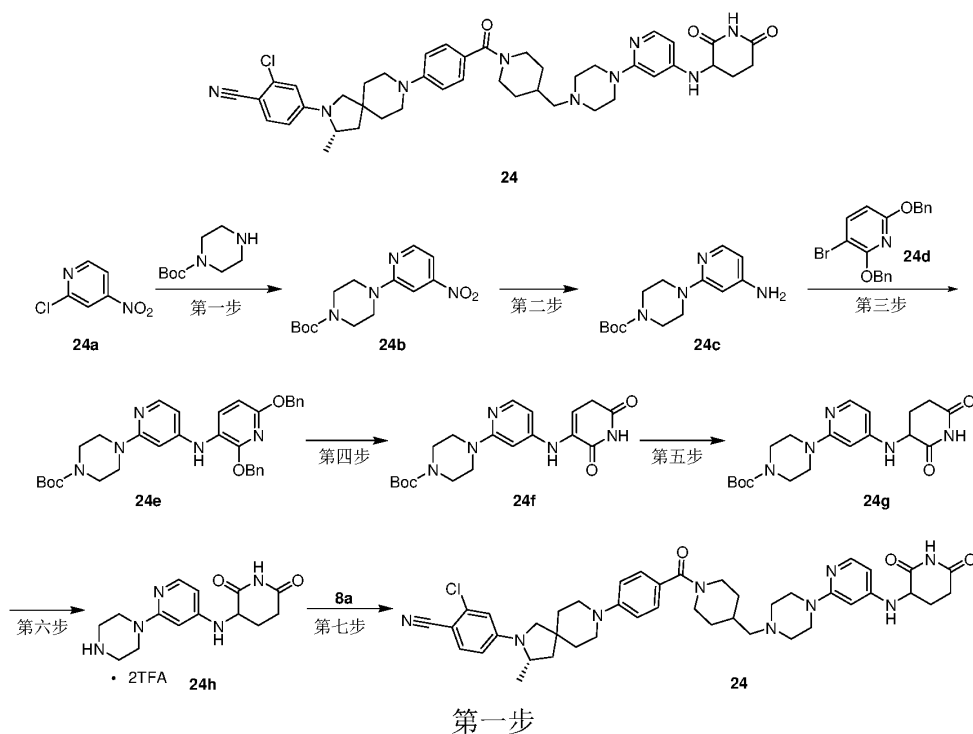
mmol)、化合物 **1h** (69mg, 0.17 mmol), 冰浴下缓慢加入 *N,N*-二异丙基乙胺(130 mg, 1.0 mmol)、*O*-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯(96 mg, 0.25 mmol), 撤去冷浴, 反应 16 小时。反应液过滤, 经高效液相制备色谱法(Waters 2545, 洗脱体系: 10 mmol/L 碳酸氢铵的水溶液和乙腈, 乙腈的梯度: 60%-80%, 流速: 30 mL/min)分离纯化, 得到标题化合物 **23** (非对映异构体混合物, 比例 1:1, 35 mg, 产率: 26%)。

MS *m/z* (ESI): 795.3 [*M*+1]。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 10.75 (s, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.23 (d, 2H), 6.93 (d, 2H), 6.85-6.76 (m, 2H), 6.65 (dd, 1H), 6.33 (dd, 1H), 6.19 (dt, 1H), 5.66 (d, 1H), 4.28-4.21 (m, 1H), 4.07-3.99 (m, 1H), 3.42 (d, 1H), 3.38-3.31 (m, 5H), 3.25-3.14 (m, 2H), 3.00-2.80 (m, 5H), 2.76-2.67 (m, 1H), 2.64-2.50 (m, 3H), 2.48-2.44 (m, 3H), 2.26-2.16 (m, 2H), 2.12-1.94 (m, 2H), 1.90-1.65 (m, 5H), 1.60-1.54 (m, 1H), 1.53-1.40 (m, 2H), 1.29-1.16 (m, 4H), 1.11-0.98 (m, 2H)。

#### 实施例 24

2-氯-4-((3*S*)-8-(4-(4-((4-(4-((2,6-二氧化代哌啶-3-基)氨基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-基)苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯甲腈 **24** (非对映异构体混合物)



4-(4-硝基吡啶-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯 **24b**

向 50 mL 单口瓶中依次加入 25 mL *N,N*-二甲基甲酰胺、2-氯-4-硝基吡啶 **24a**

(2.84g, 17.90mmol, 毕得医药)、哌嗪-1-羧酸叔丁酯(3.34 g, 19.9 mmol, 毕得医药), 缓慢加入 *N,N*-二异丙基乙胺(4.63mg, 35.8mmol), 然后体系升至 100℃ 反应 16 小时。冰浴冷却下向反应体系中加入 50 mL 饱和碳酸氢钠溶液, 用二氯甲烷萃取(50 mL×3), 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液洗涤(50 mL×3), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化所得残余物, 得到标题化合物 **24b** (1.3 g, 产率: 23%)。

MS m/z (ESI): 253.1 [M-55]。

#### 第二步

##### 4-(4-氨基吡啶-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯 **24c**

向 100 mL 单口瓶中依次加入 30 mL 乙酸乙酯和甲醇的混合溶液(V/V = 1/1)、化合物 **24b** (1.0g, 3.24 mmol)、10%钯碳(含 50%的水, 300 mg), 然后氢气置换 3 次, 在氢气氛下反应 2 小时。反应液过滤, 滤液减压浓缩, 得到标题化合物 **24c** (902 mg, 产率: 99%), 粗产品不经纯化直接用于下一步反应。

MS m/z (ESI): 279.2 [M+1]。

#### 第三步

##### 4-(4-((2,6-双(苄氧基)吡啶-3-基)氨基)吡啶-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯 **24e**

向 50 mL 单口瓶中依次加入 25 mL 甲苯、2,6-双苄氧基-3-溴吡啶 **24d** (554 mg, 1.49 mmol, 毕得医药)、化合物 **24c** (278 mg, 1.00 mmol), 加入甲烷磺酸(9,9-二甲基-4,5-双二苯基磷氧杂蒽)(2'-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(II) (135 mg, 0.14 mmol), 叔丁醇钠(191 mg, 1.99 mmol), 氮气氛下体系升温至 100℃ 反应 16 小时。冰浴冷却下向体系中加入 50 mL 饱和碳酸氢钠溶液淬灭反应, 用二氯甲烷萃取(50 mL×3), 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液洗涤(50 mL×3), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化所得残余物, 得到标题化合物 **24e** (480 mg, 产率: 84%)。

MS m/z (ESI): 568.2 [M+1]。

#### 第四步

##### 4-(4-((2,6-二氧化-1,2,5,6-四氢吡啶-3-基)氨基)吡啶-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯 **24f**

向 100 mL 单口瓶中依次加入 20 mL 乙酸乙酯和乙醇的混合溶液(V/V = 3/1)、化合物 **24e** (480mg, 0.84 mmol)、10%钯碳(含 50%的水, 480 mg, 3.91mmol), 氢气氛下室温反应 16 小时。滤液减压浓缩, 得到粗产品标题化合物 **24f** (327 mg, 产率: 99%), 粗产品不经纯化直接用于下一步反应。

MS m/z (ESI): 388.2 [M+1]。

#### 第五步

##### (±)-4-(4-((2,6-二氧化哌啶-3-基)氨基)吡啶-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯 **24g**

向 100 mL 单口瓶中依次加入 48 mL 四氢呋喃和乙醇的混合溶液(V/V = 5/1)、化合物 **24f** (400mg, 1.03 mmol)、二氧化铂(152mg, 0.67mmol), 氢气置换 3 次, 氢

气氛下升温至 45℃反应 8 小时。氢气置换 3 次, 在氢气气氛下 45℃反应 8 小时。滤液减压浓缩, 得到粗产品标题化合物 **24g** (30 mg, 产率: 7.6%), 粗产品不经纯化直接用于下一步反应。

MS m/z (ESI): 390.2 [M+1]。

#### 第六步

(±)-3-((2-(哌嗪-1-基)吡啶-4-基)氨基)哌啶-2,6-二酮 二氟乙酸盐 **24h**

向 50 mL 单口瓶中依次加入 4 mL 三氟乙酸和二氯甲烷的混合溶液(V/V = 1/4)和化合物 **24g** (50 mg, 0.13 mmol), 反应 1 小时。反应液减压浓缩, 得到标粗产品标题化合物 **24h** (66 mg, 产率: 99%), 粗产品不经纯化直接用于下一步反应。

MS m/z (ESI): 290.3 [M+1]。

#### 第七步

2-氯-4-((3*S*)-8-(4-(4-((4-(4-((2,6-二氧化代哌啶-3-基)氨基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-羰基)苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯甲腈 **24** (非对映异构体混合物)

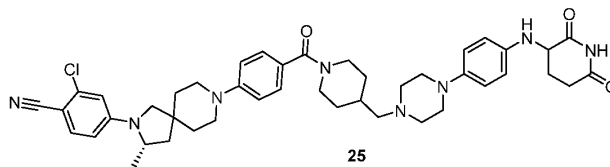
向 25 mL 单口瓶中加入 3 mL 二氯甲烷和甲醇的混合溶液(V/V = 2/1), 加入化合物 **24h** (39 mg, 0.07 mmol)和无水乙酸钠(49 mg, 0.64 mmol), 反应 15 分钟, 加入化合物 **8a** (49 mg, 0.09 mmol), 反应 30 分钟, 缓慢加入三乙酰氧基硼氢化钠(32 mg, 0.15 mmol), 反应 16 小时。冰浴冷却下向反应体系中加入 10 mL 饱和碳酸氢钠溶液, 用乙酸乙酯萃取(50 mL×3), 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液洗涤(20 mL×3), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 经高效液相制备色谱法(Waters 2545, 洗脱体系: 10 mmol/L 碳酸氢铵的水溶液和乙腈, 乙腈的梯度: 50%-95%, 流速: 30 mL/min)分离纯化, 得到标题化合物 **24** (非对映异构体混合物, 比例 1:1, 10 mg, 产率: 17%)。

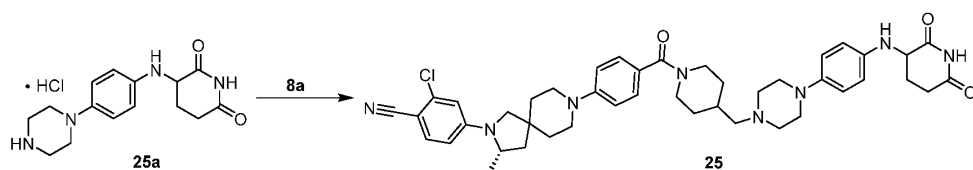
MS m/z (ESI): 778.4[M+1]。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 10.97 (s, 1H), 8.22-7.90 (m, 1H), 7.80-7.48 (m, 2H), 7.24 (d, 2H), 6.95 (d, 2H), 6.80 (s, 1H), 6.66 (d, 1H), 6.40 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 4.85-4.62 (m, 1H), 4.35-3.92 (m, 3H), 3.72-3.40 (m, 4H), 3.39-3.32 (m, 6H), 3.22-3.13 (m, 2H), 3.10-2.58 (m, 5H), 2.48-2.35 (m, 2H), 2.30-1.95 (m, 4H), 1.92-1.65 (m, 4H), 1.62-1.40 (m, 3H), 1.34-1.16 (m, 4H), 1.14-0.95 (m, 2H)。

#### 实施例 25

2-氯-4-((3*S*)-8-(4-(4-((4-(4-((2,6-二氧化代哌啶-3-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-羰基)苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯甲腈 **25** (非对映异构体混合物)





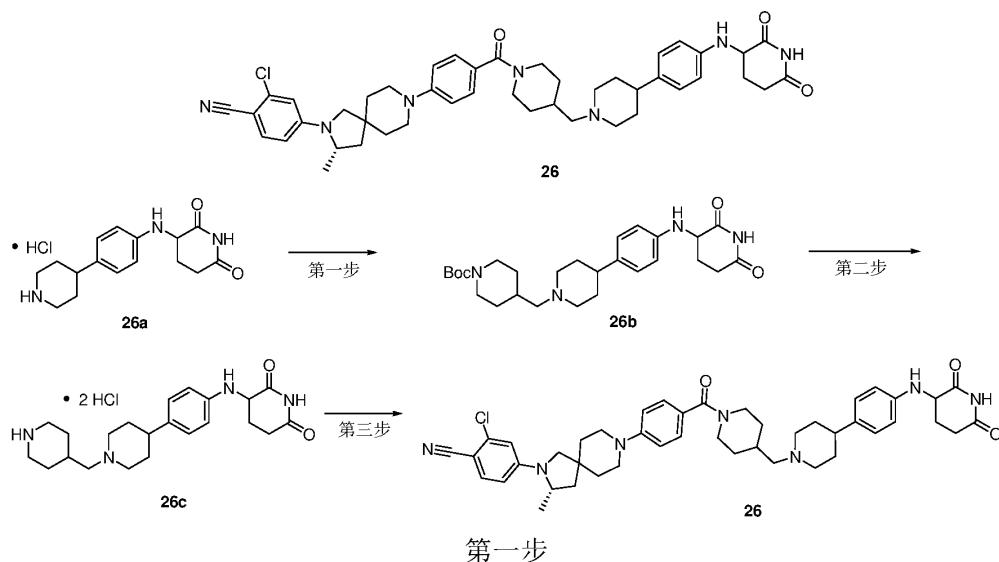
将化合物(±)-3-((4-(哌嗪-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮盐酸盐 **25a** (25 mg, 0.069 mmol, 采用专利申请“WO2018237026A1 中说明书第 268 页的实施例 89”公开的方法制备而得) 溶于 5 mL 甲醇和二氯甲烷的混合溶剂(V/V=4/1)中, 加入乙酸钠(25 mg, 0.30 mmol), 反应 30 分钟, 加入化合物 **8a** (30 mg, 0.059 mmol), 反应 15 分钟, 加入三乙酰氧基硼氢化钠(26 mg, 0.12 mmol), 反应 1 小时。反应液过滤, 经高效液相制备色谱法(Waters-2545, 洗脱体系: 10 mmol/L 碳酸氢铵的水溶液和乙腈, 乙腈的梯度: 50%-95%, 流速: 30 mL/min)分离纯化, 得到标题化合物 **25** (非对映异构体混合物, 比例 1:1, 16 mg, 产率: 35%)。

MS m/z (ESI): 777.3 [M+1]。

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.74 (s, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.26-7.20 (m, 2H), 6.96-6.90 (m, 2H), 6.79 (s, 1H), 6.76-6.70 (m, 2H), 6.65 (d, 1H), 6.62-6.55 (m, 2H), 5.36 (d, 1H), 4.21-4.14 (m, 1H), 4.06-3.98 (m, 1H), 3.46-3.33 (m, 4H), 3.30-3.24 (m, 2H), 3.24-3.13 (m, 2H), 2.98-2.84 (m, 4H), 2.77-2.65 (m, 1H), 2.65-2.52 (m, 2H), 2.48-2.42 (m, 5H), 2.27-1.94 (m, 4H), 1.86-1.66 (m, 5H), 1.61-1.53 (m, 1H), 1.52-1.41 (m, 2H), 1.25-1.16 (m, 4H), 1.10-0.97 (m, 2H)。

### 实施例 26

2-氯-4-((3*S*)-8-(4-(4-((4-(2,6-二氧化代哌啶-3-基)氨基)苯基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-羰基)苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯甲腈 **26** (非对映异构体混合物)



(±)-4-((4-(4-((2,6-二氧化代哌啶-3-基)氨基)苯基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯

**26b**

向 50 mL 单口瓶中加入 8 mL 二氯甲烷和甲醇的混合溶液(V/V = 4/1), 加入 (±)-3-((4-(哌啶-4-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮 盐酸盐 **26a** (830 mg, 2.89 mmol, 采用专利申请“WO2021127561A1 中说明书第 348 页的化合物 2-2”公开的方法制备而得)和无水乙酸钠(731 mg, 8.7 mmol), 反应 15 分钟, 加入化合物 **3a** (742 mg, 3.48 mmol), 反应 30 分钟, 缓慢加入三乙酰氧基硼氢化钠(738 mg, 3.48 mmol), 反应 1 小时。减压浓缩除去二氯甲烷和甲醇, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化所得残余物, 得到标题化合物 **26b** (500 mg, 产率: 59%)。

MS m/z (ESI): 485.8 [M+1]。

## 第二步

(±)-3-((4-(1-(哌啶-4-基甲基)哌啶-4-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮 二盐酸盐 **26c**

将化合物 **26b** (500 mg, 1.03 mmol)溶于 10 mL 二氯甲烷中, 缓慢加入 4M 氯化氢的 1,4-二氧六环溶液(2 mL), 反应 1 小时。减压浓缩, 真空干燥, 得到粗产品标题化合物 **26c** (450 mg, 产率: 95%), 粗产品不经纯化直接用于下一步反应。

MS m/z (ESI): 385.3 [M+1]。

## 第三步

2-氯-4-((3*S*)-8-(4-(4-((4-(4-((2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)苯基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-羰基)苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯甲腈 **26** (非对映异构体混合物)

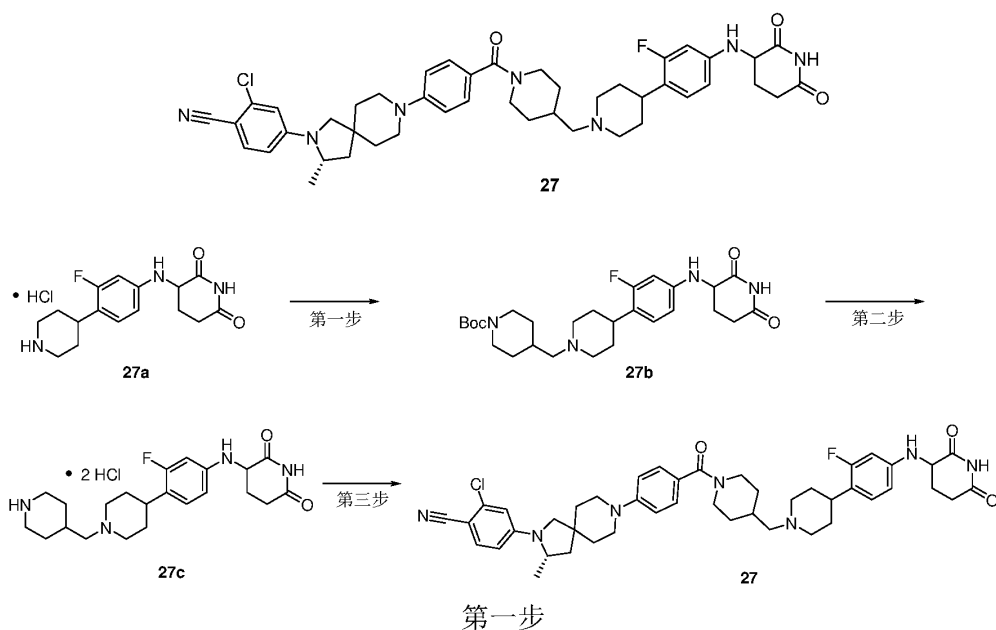
向 50 mL 单口瓶中依次加入 2 mL *N,N*-二甲基甲酰胺、化合物 **1h** (40 mg, 0.10 mmol)、*N,N*-二异丙基乙胺(63 mg, 0.49 mmol)、*O*-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯(55 mg, 0.14 mmol), 反应 15 分钟, 加入化合物 **26c** (53 mg, 0.12 mmol), 反应 30 分钟。反应液过滤, 经高效液相制备色谱法(Waters 2545, 洗脱体系: 10 mmol/L 碳酸氢铵的水溶液和乙腈, 乙腈的梯度: 60%-85%, 流速: 30 mL/min)分离纯化, 得到标题化合物 **26** (非对映异构体混合物, 比例 1:1, 25 mg, 产率: 33%)。

MS m/z (ESI): 776.3 [M+1]。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 10.76 (s, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.24 (d, 2H), 6.94 (d, 4H), 6.80 (d, 1H), 6.66 (d, 1H), 6.60 (d, 2H), 5.64 (d, 1H), 4.31-4.21 (m, 1H), 4.08-4.00 (m, 1H), 3.44 (d, 1H), 3.26-3.15 (m, 2H), 3.00-2.68 (m, 5H), 2.64-2.54 (m, 2H), 2.38-2.06 (m, 6H), 2.03-1.91 (m, 3H), 1.87-1.43 (m, 15H), 1.20 (d, 3H), 1.10-1.00 (m, 2H)。

## 实施例 27

2-氯-4-((3*S*)-8-(4-(4-((4-(4-((2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)-2-氟苯基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-羰基)苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯甲腈 **27** (非对映异构体混合物)



(±)-4-((4-(4-((2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)-2-氟苯基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯 **27b**

向 50 mL 单口瓶中加入 4 mL 二氯甲烷和甲醇的混合溶液(V/V = 3/1), 加入 (±)-3-((3-氟-4-(哌啶-4-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮 盐酸盐 **27a** (106 mg, 0.35 mmol), 采用专利申请“WO2021127561A1 中说明书第 353 页的化合物 6”公开的方法制备而得)和无水乙酸钠(146 mg, 1.74 mmol), 反应 15 分钟, 加入化合物 **3a** (148 mg, 0.70 mmol), 反应 30 分钟, 缓慢加入三乙酰氧基硼氢化钠(148 mg, 0.70 mmol), 反应 1 小时。减压浓缩除去二氯甲烷和甲醇, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化所得残余物, 得到标题化合物 **27b** (150 mg, 产率: 86%)。

MS m/z (ESI): 503.9 [M+1]。

第二步

(±)-3-((3-氟-4-(1-(哌啶-4-基甲基)哌啶-4-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮 二盐酸盐 **27c**

将化合物 **27b** (150 mg, 0.30 mmol), 溶于 3 mL 二氯甲烷, 缓慢加入 4M 氯化氢的 1,4-二氧六环溶液(0.5 mL), 反应 1 小时。减压浓缩, 真空干燥, 得到粗产品标题化合物 **27c** (140 mg, 产率: 99%), 粗产品不经纯化直接用于下一步反应。

MS m/z (ESI): 403.4 [M+1]。

第三步

2-氯-4-((3S)-8-(4-(4-((4-(4-((2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)-2-氟苯基)哌啶-1-基)甲基)哌啶-1-羧基)苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯甲腈 **27** (非对映异构体混合物)

向 50 mL 单口瓶中依次加入 2 mL *N,N*-二甲基甲酰胺、化合物 **1h** (50 mg, 0.12

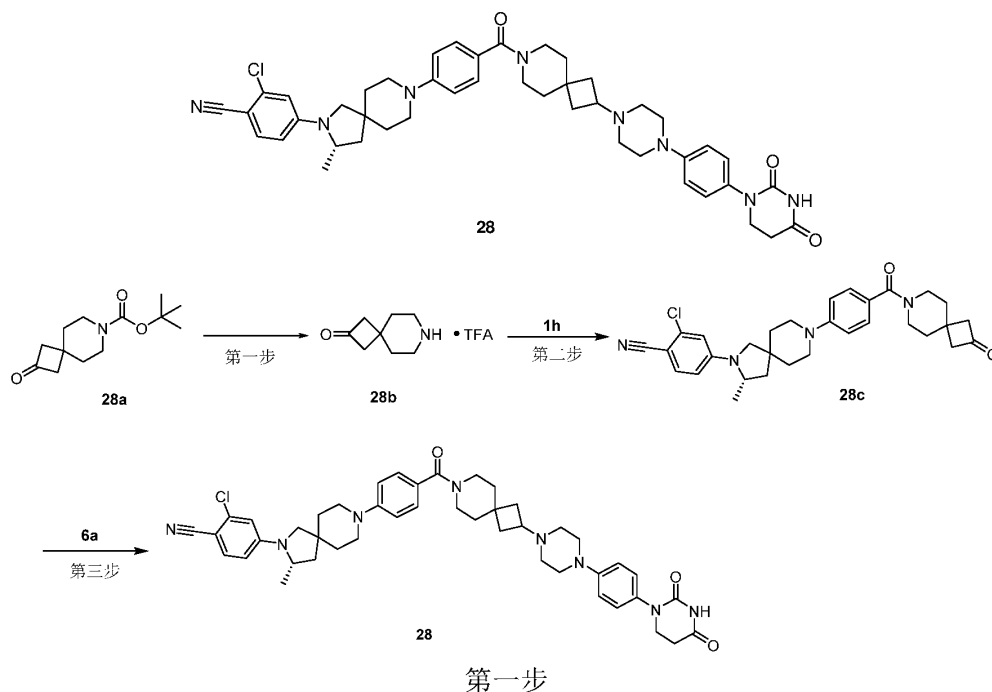
mmol)、*N,N*-二异丙基乙胺(79 mg, 0.61 mmol)、*O*-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯(70 mg, 0.18 mmol), 反应 15 分钟, 加入化合物 **27c** (70 mg, 0.15 mmol), 反应 30 分钟。反应液过滤, 经高效液相制备色谱法(Waters 2545, 洗脱体系: 10 mmol/L 碳酸氢铵的水溶液和乙腈, 乙腈的梯度: 64%-82%, 流速: 30 mL/min)分离纯化, 得到标题化合物 **27** (非对映异构体混合物, 比例 1:1, 40 mg, 产率: 41%)。

MS *m/z* (ESI): 794.3 [*M*+1]。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10.78 (s, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.24 (d, 2H), 6.98 (t, 1H), 6.94 (d, 2H), 6.80 (s, 1H), 6.66 (d, 1H), 6.43 (t, 2H), 5.99 (d, 1H), 4.33-4.25 (m, 1H), 4.07-4.00 (m, 1H), 3.49-3.14 (m, 11H), 2.96-2.80 (m, 3H), 2.78-2.68 (m, 1H), 2.61-2.55 (m, 1H), 2.27-2.10 (m, 1H), 2.16 (d, 2H), 2.11-2.04 (m, 1H), 2.03-1.91 (m, 2H), 1.88-1.67 (m, 6H), 1.65-1.55 (m, 4H), 1.52-1.43 (m, 2H), 1.20 (d, 3H), 1.10-0.97 (m, 2H)。

### 实施例 28

(*S*)-2-氯-4-(8-(4-(2-(4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2*H*)-基)苯基)哌嗪-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-羰基)苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯甲腈 **28**



### 7-氮杂螺[3.5]壬-2-酮 三氟乙酸盐 **28b**

将 2-氧代-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-羧酸叔丁酯 **28a** (323 mg, 1.35 mmol, 毕得医药)溶于二氯甲烷(3 mL), 加入 1 mL 三氟乙酸, 反应 1 小时。反应液减压浓缩, 真空干燥, 得到粗产品标题化合物 **28b** (237 mg, 产率: 99%), 粗产品不经纯化直接

用于下一步反应。

MS m/z (ESI): 140.2 [M+1]。

### 第二步

(S)-2-氯-4-(3-甲基-8-(4-(2-氧代-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-羰基)苯基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯甲腈 **28c**

向 25 mL 反应瓶中依次加入 **1h** (200 mg, 0.49 mmol)、化合物 **28b** (190 mg, 0.75 mmol)、*N,N*-二甲基甲酰胺(2 mL)，再加入 *O*-(7-氮杂苯并三氮唑-1-基)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯(222 mg, 0.54 mmol)、*N,N*-二异丙基乙胺(252 mg, 1.95 mmol)，反应 1 小时，反应液减压浓缩，用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化所得残余物，得到标题化合物 **28c** (200 mg, 产率: 77%)。

MS m/z (ESI): 531.2 [M+1]。

### 第三步

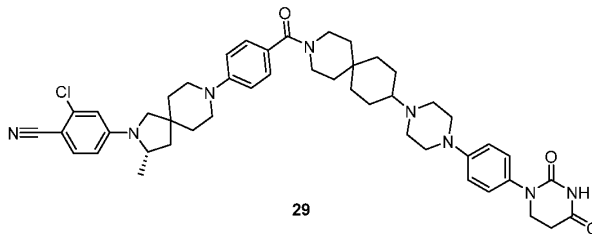
(S)-2-氯-4-(8-(4-(2-(4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2*H*)-基)苯基)哌嗪-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-羰基)苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯甲腈 **28**

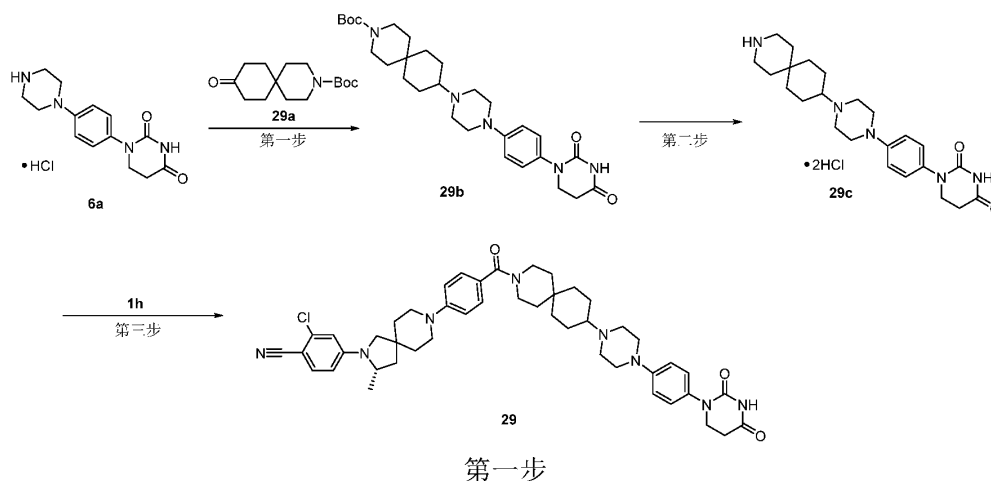
称取化合物 **6a** (65 mg, 0.21 mmol)到 25 mL 茄形瓶中，加入 8 mL 二氯甲烷和甲醇的混合溶剂(V/V = 3/1)和无水乙酸钠(93 mg, 1.14 mmol)，反应 15 分钟，向体系中加入化合物 **28c** (100 mg, 0.19 mmol)，反应 1 小时，加入三乙氧基硼氢化钠(80 mg, 0.377 mmol)，反应 1 小时。反应液过滤，经高效液相制备色谱法(Waters-2545，洗脱体系: 10 mmol/L 碳酸氢铵的水溶液和乙腈，乙腈的梯度: 50%-70%，流速: 30 mL/min)分离纯化，得到标题化合物 **28** (100 mg, 产率: 67%)。

MS m/z (ESI): 789.5 [M+1]。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10.25 (s, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.23 (d, 2H), 7.14 (d, 2H), 6.93 (t, 4H), 6.80 (s, 1H), 6.66 (d, 1H), 4.07-4.00 (m, 1H), 3.69 (t, 2H), 3.43 (d, 2H), 3.39-3.33 (m, 3H), 3.26-3.16 (m, 2H), 3.12 (s, 4H), 2.76-2.62 (m, 4H), 2.38 (s, 4H), 2.23 (dd, 1H), 2.05-1.95 (m, 3H), 1.78-1.66 (m, 2H), 1.64-1.42 (m, 10H), 1.20 (d, 3H)。

实施例 29(S)-2-氯-4-(8-(4-(9-(4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2*H*)-基)苯基)哌嗪-1-基)-3-氮杂螺[5.5]十一烷-3-羰基)苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯甲腈 **29**





9-(4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2*H*)-基)苯基)哌嗪-1-基)-3-氮杂螺[5.5]十一烷-3-羧酸叔丁酯 **29b**

向 50 mL 反应瓶中加入 6 mL 的 1,2-二氯乙烷和甲醇的混合溶剂(V/V = 5/1), 加入化合物 **6a** (100 mg, 0.32 mmol) 和无水乙酸钠(158 mg, 1.93 mmol), 反应 10 分钟, 加入 9-氧代-3-氮杂螺[5.5]十一烷-3-羧酸叔丁酯 **29a** (215 mg, 0.80 mmol), 反应 0.5 小时, 加入三乙酰氧基硼氢化钠(137 mg, 0.65 mmol), 反应 1 小时, 减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化所得残余物, 得到标题化合物 **29b** (100 mg, 产率: 59%)。

MS *m/z* (ESI): 526.3 [M+1]。

第二步

1-(4-(4-(3-氮杂螺[5.5]十一烷-9-基)哌嗪-1-基)苯基)二氢嘧啶-2,4(1*H*,3*H*)-二酮 二盐酸盐 **29c**

将化合物 **29b** (100 mg, 0.19 mmol) 溶于 4M 氯化氢的 1,4-二氧六环溶液(3 mL), 反应 3 小时。反应液浓缩, 真空干燥, 得到粗产品标题化合物 **29c** (94 mg, 产率: 99%), 粗产品不经纯化直接用于下一步反应。

MS *m/z* (ESI): 426.2 [M+1]。

第三步

(*S*)-2-氯-4-(8-(4-(9-(4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2*H*)-基)苯基)哌嗪-1-基)-3-氮杂螺[5.5]十一烷-3-羧基)苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯甲腈 **29**

向 25 mL 反应瓶中依次加入 3 mL *N,N*-二甲基甲酰胺、化合物 **1h** (30 mg, 0.073 mmol)、化合物 **29c** (44 mg, 0.09 mmol), 再加入 *O*-(7-氮杂苯并三氮唑-1-基)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯(42 mg, 0.11 mmol)、*N,N*-二异丙基乙胺(38 mg, 0.29 mmol), 反应 1 小时, 反应液过滤, 经高效液相制备色谱法(Waters 2767-SQ Detecor2, 洗脱体系: 10 mmol/L 碳酸氢铵的水溶液和乙腈, 乙腈的梯度: 50%-70%,

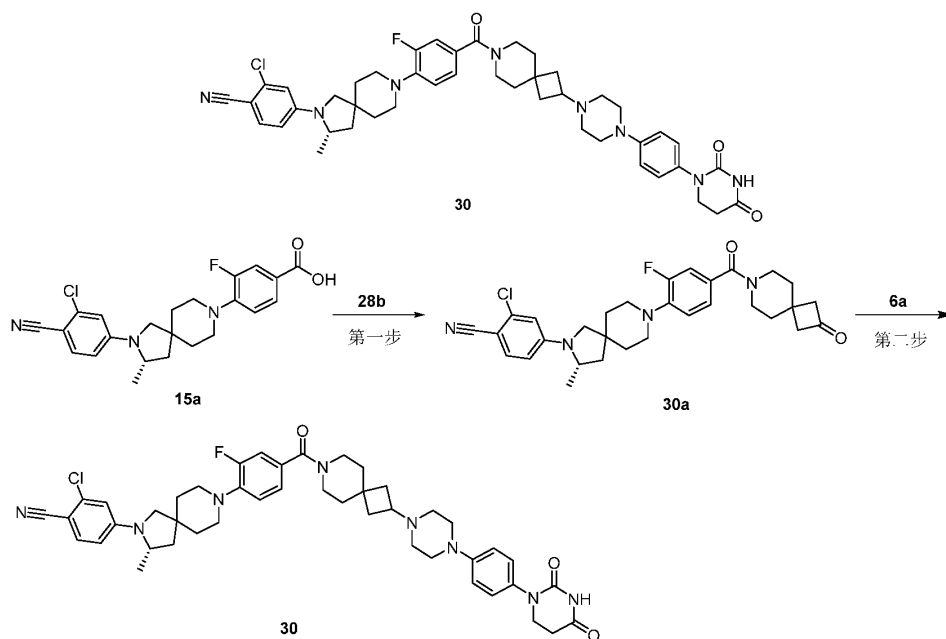
流速: 30 mL/min)分离纯化, 得到标题化合物 **29** (15 mg, 产率: 25%)。

MS  $m/z$  (ESI): 817.3 [M+1]。

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.24 (s, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.23 (d, 2H), 7.13 (d, 2H), 6.96-6.86 (m, 4H), 6.79 (d, 1H), 6.65 (dd, 1H), 4.07-3.97 (m, 1H), 3.73-3.64 (m, 2H), 3.51-3.34 (m, 6H), 3.29-3.04 (m, 7H), 2.92-2.83 (m, 1H), 2.71-2.52 (m, 7H), 2.29-2.17 (m, 2H), 2.05-1.94 (m, 1H), 1.79-1.54 (m, 6H), 1.52-1.25 (m, 7H), 1.19 (d, 3H), 1.16-1.05 (m, 2H)。

### 实施例 30

(*S*)-2-氯-4-(8-(4-(2-(4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2*H*)-基)苯基)哌嗪-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-羰基)-2-氟苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯甲腈 **30**



#### 第一步

(*S*)-2-氯-4-(8-(2-氟-4-(2-氧代-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-羰基)苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯甲腈 **30a**

将化合物 **15a** (77 mg, 0.18 mmol)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(2 mL), 加入化合物 **28b** (71 mg, 0.28 mmol), 再加入 *O*-(7-氮杂苯并三氮唑-1-基)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯(82 mg, 0.215 mmol)和 *N,N*-二异丙基乙胺(116 mg, 0.90 mmol), 反应 1 小时, 反应液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化所得残余物, 得到标题化合物 **30a** (80 mg, 产率: 81%)。

#### 第二步

(*S*)-2-氯-4-(8-(4-(2-(4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2*H*)-基)苯基)哌嗪-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-羰基)-2-氟苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯甲腈 **30**

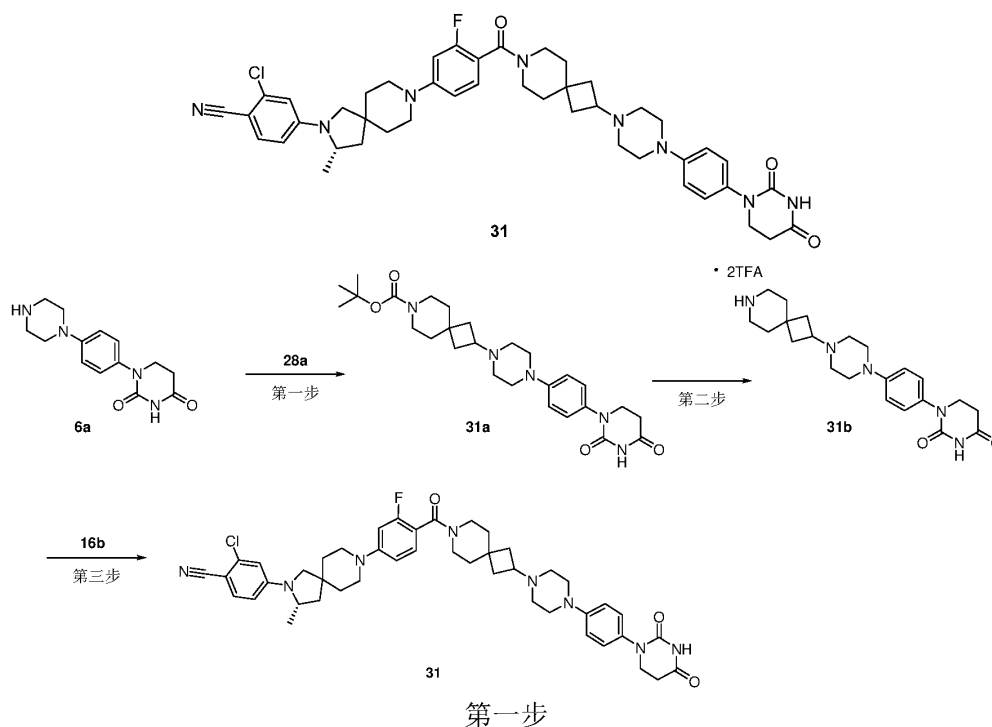
称取化合物 **6a** (53 mg, 0.17 mmol) 到 25 mL 茄形瓶中, 加入 8 mL 二氯甲烷和甲醇的混合溶剂(V/V = 3/1)和无水乙酸钠(65 mg, 0.79 mmol), 反应 15 分钟, 向体系中加入化合物 **30a** (72 mg, 0.13 mmol), 反应 1 小时, 加入氰基硼氢化钠(16 mg, 0.26 mmol), 反应 1 小时。反应液过滤, 经高效液相制备色谱法(Waters-2545, 洗脱体系: 10 mmol/L 碳酸氢铵的水溶液和乙腈, 乙腈的梯度: 47%-67%, 流速: 30 mL/min)分离纯化, 得到标题化合物 **30** (25 mg, 产率: 24%)。

MS m/z (ESI): 807.3 [M+1]。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 10.26 (s, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.20-7.12 (m, 4H), 7.07 (t, 1H), 6.93 (d, 2H), 6.80 (s, 1H), 6.66 (d, 1H), 4.09-3.97 (m, 1H), 3.69 (t, 2H), 3.54-3.40 (m, 3H), 3.34-3.32 (m, 3H), 3.16-3.09 (m, 6H), 3.06-3.00 (m, 2H), 2.68 (t, 2H), 2.45-2.30 (m, 3H), 2.28-2.22 (m, 1H), 2.05-1.92 (m, 3H), 1.85-1.72 (m, 2H), 1.68-1.39 (m, 10H), 1.21 (d, 3H)。

### 实施例 31

(*S*)-2-氯-4-(8-(4-(2-(4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2*H*)-基)苯基)哌嗪-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-羰基)-3-氟苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯甲腈 **31**



2-(4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2*H*)-基)苯基)哌嗪-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-羧酸叔丁酯 **31a**

称取化合物 **6a** (277 mg, 0.89 mmol) 到 25 mL 茄形瓶中, 加入 25 mL 二氯甲烷和甲醇的混合溶剂(V/V = 4/1)和无水乙酸钠(439 mg, 5.35 mmol), 反应 15 分钟,

向体系中加入化合物 **28a** (257 mg, 1.07 mmol), 反应 1 小时, 加入氰基硼氢化钠(107 mg, 1.79 mmol), 反应 12 小时。反应液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化所得残余物, 得到标题化合物 **31a** (330 mg, 产率: 74%)。

MS m/z (ESI): 498.8 [M+1]。

### 第二步

1-(4-(4-(7-氮杂螺[3.5]壬-2-基)哌嗪-1-基)苯基)二氢嘧啶-2,4(1*H*,3*H*)-二酮 二三氟乙酸盐 **31b**

将化合物 **31a** (330mg, 0.66 mmol)加入到 25 mL 茄形瓶中, 加入 10 mL 二氯甲烷, 加入 2 mL 三氟乙酸, 反应 1 小时。反应液减压浓缩, 得到粗品标题化合物 **31b** (300mg, 产率: 72%), 粗产品不经纯化直接用于下一步反应。

MS m/z (ESI): 398.4 [M+1]。

### 第三步

(*S*)-2-氯-4-(8-(4-(2-(4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2*H*)-基)苯基)哌嗪-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-羰基)-3-氟苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯甲腈 **31**

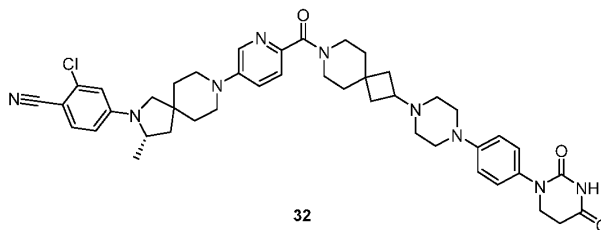
将化合物 **31b** (43 mg, 0.069 mmol)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(3 mL), 加入化合物 **16b** (30 mg, 0.70 mmol), 再加入 *O*-(7-氮杂苯并三氮唑-1-基)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯(35 mg, 0.091 mmol)和 *N,N*-二异丙基乙胺(36 mg, 0.28 mmol), 反应 1 小时。反应液过滤, 经高效液相制备色谱法(Waters-2545, 洗脱体系: 10 mmol/L 碳酸氢铵的水溶液和乙腈, 乙腈的梯度: 47%-67%, 流速: 30 mL/min)分离纯化, 得到标题化合物 **31** (15 mg, 产率: 27%)。

MS m/z (ESI): 807.3 [M+1]。

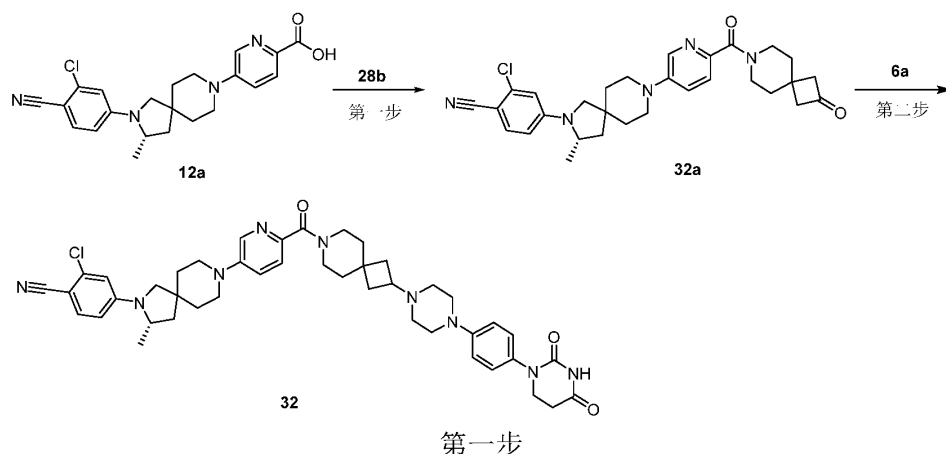
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 10.26 (s, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.22-7.10 (m, 3H), 6.93 (d, 2H), 6.84-6.72 (m, 3H), 6.66 (d, 1H), 4.09-3.98 (m, 1H), 3.69 (t, 2H), 3.57-3.32 (m, 6H), 3.27-3.19 (m, 3H), 3.17-3.02 (m, 4H), 2.80-2.62 (m, 3H), 2.45-2.35 (m, 4H), 2.26-2.20 (m, 1H), 2.10-1.94 (m, 2H), 1.80-1.38 (m, 12H), 1.21 (d, 3H)。

### 实施例 32

(*S*)-2-氯-4-(8-(6-(2-(4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2*H*)-基)苯基)哌嗪-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-羰基)吡啶-3-基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯甲腈 **32**



**32**



(*S*)-2-氯-4-(3-甲基-8-(6-(2-氧代-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-羰基)吡啶-3-基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯甲腈 **32a**

将化合物 **12a** (100 mg, 0.24 mmol)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(4 mL), 加入化合物 **28b** (92 mg, 0.36 mmol), 再加入 *O*-(7-氮杂苯并三氮唑-1-基)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯(111 mg, 0.29 mmol)和 *N,N*-二异丙基乙胺(135 mg, 0.97 mmol), 反应 1 小时, 反应液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化所得残余物, 得到标题化合物 **32a** (100 mg, 产率: 77%)。

#### 第二步

(*S*)-2-氯-4-(8-(6-(2-(4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2*H*)-基)苯基)哌嗪-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-羰基)吡啶-3-基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯甲腈 **32**

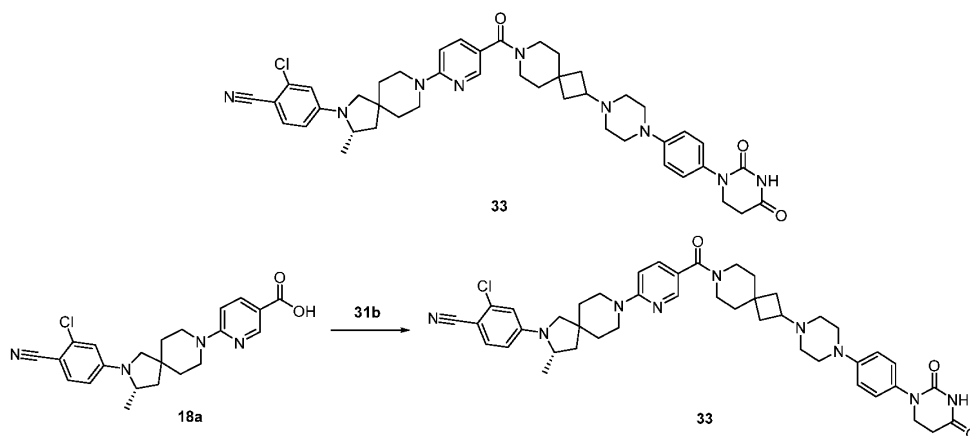
称取化合物 **6a** (35 mg, 0.11 mmol)到 25 mL 茄形瓶中, 加入 4 mL 二氯甲烷和甲醇的混合溶剂(V/V = 3/1)和无水乙酸钠(46 mg, 0.56 mmol), 反应 15 分钟, 向体系中加入化合物 **32a** (50 mg, 0.094 mmol), 反应 1 小时, 加入氰基硼氢化钠(11 mg, 0.18 mmol), 反应 1 小时。反应液过滤, 经高效液相制备色谱法(Waters-2545, 洗脱体系: 10 mmol/L 碳酸氢铵的水溶液和乙腈, 乙腈的梯度: 39%-59%, 流速: 30 mL/min)分离纯化, 得到标题化合物 **32** (25 mg, 产率: 33%)。

MS *m/z* (ESI): 790.3 [M+1]。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 10.25 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.37 (dd, 1H), 7.14 (d, 2H), 6.92 (d, 2H), 6.80 (d, 1H), 6.66 (dd, 1H), 4.10-3.99 (m, 1H), 3.69 (t, 2H), 3.57-3.40 (m, 6H), 3.29-3.23 (m, 3H), 3.20-3.02 (s, 4H), 2.80-2.61 (m, 3H), 2.45-2.28 (m, 4H), 2.27-2.23 (m, 1H), 2.05-1.94 (m, 2H), 1.82-1.68 (m, 2H), 1.62-1.32 (m, 10H), 1.21 (d, 3H)。

#### 实施例 33

(*S*)-2-氯-4-(8-(5-(2-(4-(4-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2*H*)-基)苯基)哌嗪-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-羰基)吡啶-2-基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯甲腈 **33**



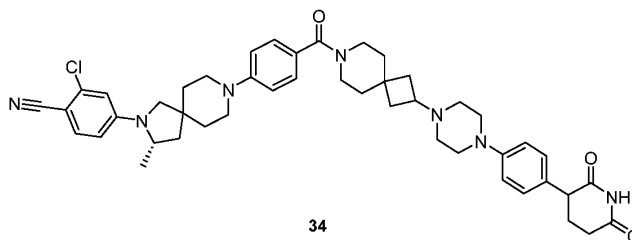
将化合物 **18a** (30 mg, 0.073 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(3 mL)中, 加入化合物 **31b** (45 mg, 0.072 mmol)、*O*-(7-氮杂苯并三氮唑-1-基)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯(36 mg, 0.095 mmol)、*N,N*-二异丙基乙胺(38 mg, 0.294 mmol), 反应 1 小时。反应液过滤, 经高效液相制备色谱法(Waters-2545, 洗脱体系: 10 mmol/L 碳酸氢铵的水溶液和乙腈, 乙腈的梯度: 45%-65%, 流速: 30 mL/min)分离纯化, 得到标题化合物 **33** (15 mg, 产率: 26%)。

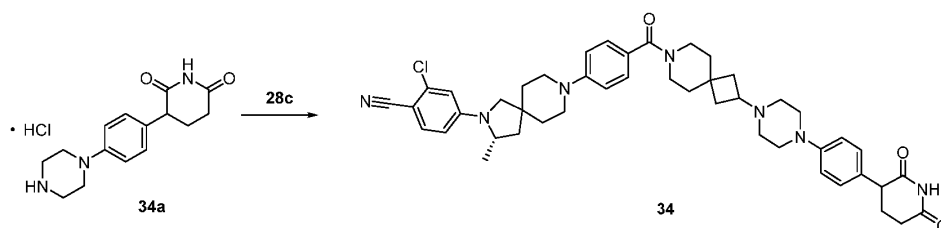
MS *m/z* (ESI): 790.3 [*M*+1]。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 10.25 (s, 1H), 8.14 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.14 (d, 2H), 6.92 (d, 2H), 6.83 (d, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.65 (d, 1H), 4.04 (q, 1H), 3.76-3.72 (m, 1H), 3.69 (t, 2H), 3.57-3.42 (m, 6H), 3.39-3.33 (m, 2H), 3.11 (s, 4H), 2.72 (t, 1H), 2.67 (t, 2H), 2.38 (s, 4H), 2.25 (dd, 1H), 2.04-1.95 (m, 3H), 1.70-1.55 (m, 7H), 1.53-1.44 (m, 2H), 1.43-1.37 (m, 2H), 1.20 (d, 3H)。

#### 实施例 34

2-氯-4-((3*S*)-8-(4-(2-(4-(4-(2,6-二氧代哌啶-3-基)苯基)哌嗪-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-羰基)苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯甲腈 **34** (非对映异构体混合物)





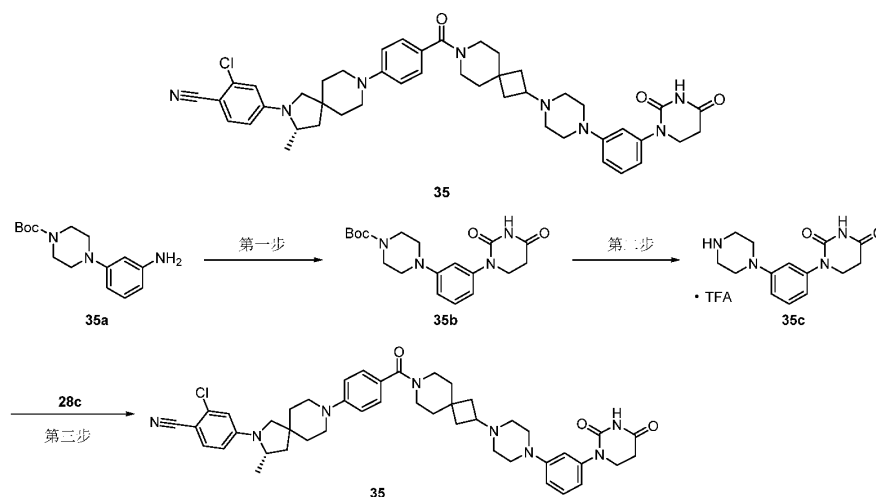
将(±)-3-(4-(哌嗪-1-基)苯基)哌啶-2,6-二酮 **34a** (外消旋体, 比例 1:1, 31 mg, 0.113 mmol, 采用公开专利“WO2021083949A1 中说明书第 104 页实施例 Ligase 70”公开的方法制备得到)溶于二氯甲烷和甲醇的混合溶剂中(8 mL, V/V=3/1), 加入无水乙酸钠(47 mg, 0.573 mmol), 反应 10 分钟。加入化合物 **28c** (50 mg, 0.094 mmol), 反应 10 分钟。加入氰基硼氢化钠(11 mg, 0.184 mmol), 反应 12 小时。反应液过滤, 经高效液相制备色谱法(Waters-2545, 洗脱体系: 10 mmol/L 碳酸氢铵的水溶液和乙腈, 乙腈的梯度: 50%-70%, 流速: 30 mL/min)分离纯化, 得到标题化合物 **34** (非对映异构体混合物, 比例 1:1, 20 mg, 产率: 27%)。

MS m/z (ESI): 788.3 [M+1]。

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.35 (s, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.23 (d, 2H), 7.04 (d, 2H), 6.93 (d, 2H), 6.87 (d, 2H), 6.78 (s, 1H), 6.65 (d, 1H), 4.02 (q, 1H), 3.71 (dd, 3H), 3.35-3.27 (m, 6H), 3.24-3.18 (m, 2H), 3.09 (s, 4H), 2.71 (t, 1H), 2.65-2.58 (m, 1H), 2.48-2.43 (m, 1H), 2.36 (s, 4H), 2.23 (dd, 1H), 2.14-2.09 (m, 1H), 2.03-1.95 (m, 3H), 1.78-1.67 (m, 2H), 1.64-1.52 (m, 5H), 1.50-1.42 (m, 4H), 1.19 (d, 3H)。

### 实施例 35

(S)-2-氯-4-(8-(4-(2-(4-(3-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)苯基)哌嗪-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-羰基)苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯甲腈 **35**



### 第一步

4-(3-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2H)-基)苯基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯 **35b**

将 4-(3-氨基苯基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯 **35a** (1 g, 3.60 mmol, 采用公开专利“WO2021237112A1 中说明书第 312 页实施例 SSTN-552”公开的方法制备得到)溶于甲苯 (5 mL), 加入丙烯酸(286 mg, 3.97 mmol, 毕得医药), 升温到 100℃反应 3 小时。减压除去甲苯, 加入乙酸(3 mL)和尿素(867 mg, 14.4 mmol), 升温到 100℃反应 12 小时。减压除去乙酸, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化所得残余物, 得到标题化合物 **35b** (150 mg, 产率: 11%)。

MS m/z (ESI): 375.4 [M+1]。

#### 第二步

1-(3-(哌嗪-1-基)苯基)二氢嘧啶-2,4(1*H*,3*H*)-二酮 三氟乙酸盐 **35c**

将化合物 **35b** (150 mg, 0.40 mmol)加入到 25 mL 茄形瓶中, 加入二氯甲烷(10 mL)和三氟乙酸(2 mL), 反应 1 小时。反应液减压浓缩, 真空干燥, 得到粗产品标题化合物 **35c** (100 mg, 产率: 91%), 粗产品不经纯化直接用于下一步反应。

MS m/z (ESI): 275.4 [M+1]。

#### 第三步

(*S*)-2-氯-4-(8-(4-(2-(4-(3-(2,4-二氧代四氢嘧啶-1(2*H*)-基)苯基)哌嗪-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-羰基)苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯甲腈 **35**

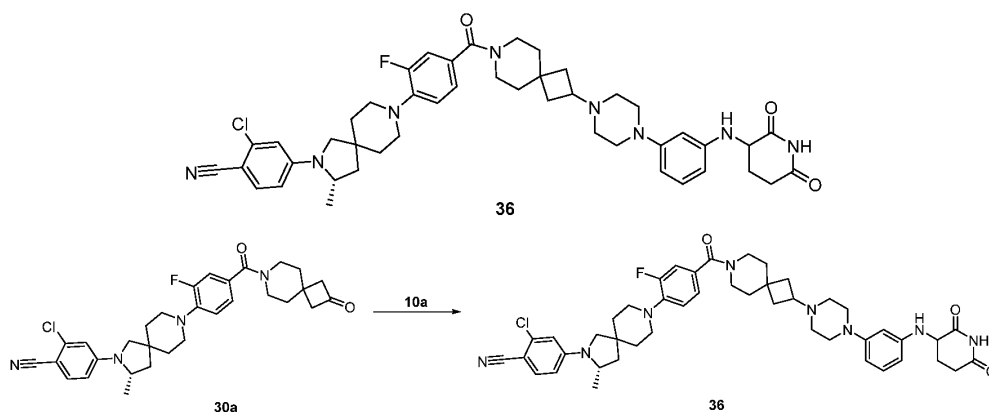
称取化合物 **28c** (50 mg, 0.094 mmol)到 25 mL 茄形瓶中, 加入二氯甲烷和甲醇的混合溶剂(4 mL, V/V = 3/1)和无水乙酸钠(46 mg, 0.49 mmol), 反应 15 分钟, 向体系中加入化合物 **35c** (37 mg, 0.096 mmol), 反应 1 小时, 加入氰基硼氢化钠(15 mg, 0.25 mmol), 反应 1 小时。反应液过滤, 经高效液相制备色谱法(Waters-2545, 洗脱体系: 10 mmol/L 碳酸氢铵的水溶液和乙腈, 乙腈的梯度: 50%-80%, 流速: 30 mL/min)分离纯化, 得到标题化合物 **35** (15 mg, 产率: 20%)。

MS m/z (ESI): 789.7 [M+1]。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10.29 (s, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.23 (d, 2H), 7.20 (t, 1H), 6.94 (d, 2H), 6.87 (s, 1H), 6.82-6.77 (m, 2H), 6.71 (dd, 1H), 6.66 (dd, 1H), 4.03 (q, 1H), 3.74 (t, 2H), 3.43 (d, 4H), 3.31-3.26 (m, 2H), 3.25-3.15 (m, 3H), 3.12 (s, 4H), 2.75-2.70 (m, 1H), 2.68 (t, 2H), 2.37 (s, 4H), 2.23 (dd, 1H), 2.04-1.95 (m, 3H), 1.78-1.66 (m, 2H), 1.64-1.53 (m, 5H), 1.51-1.42 (m, 4H), 1.20 (d, 3H)。

#### 实施例 36

2-氯-4-((3*S*)-8-(4-(2-(4-(3-((2,6-二氧代嘧啶-3-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-羰基)-2-氟苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯甲腈 **36** (非对映异构体混合物)



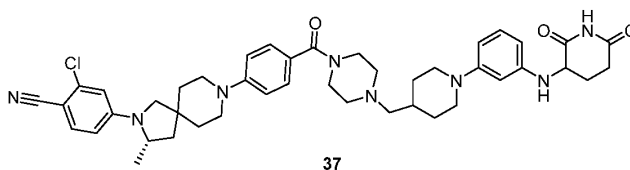
将化合物 **10a** (35 mg, 0.11 mmol)溶于二氯甲烷和甲醇的混合溶剂(8 mL, V/V = 3/1)中, 加入无水乙酸钠(45 mg, 0.55 mmol), 反应 10 分钟, 加入化合物 **30a** (50 mg, 0.091 mmol), 反应 30 分钟, 加入氰基硼氢化钠(11 mg, 0.18 mmol), 反应 12 小时。反应液过滤, 经高效液相制备色谱法(Waters-2545, 洗脱体系: 10 mmol/L 碳酸氢铵的水溶液和乙腈, 乙腈的梯度: 53%-73%, 流速: 30 mL/min)分离纯化, 得到标题化合物 **36** (非对映异构体混合物, 比例 1:1, 30 mg, 产率: 40%)。

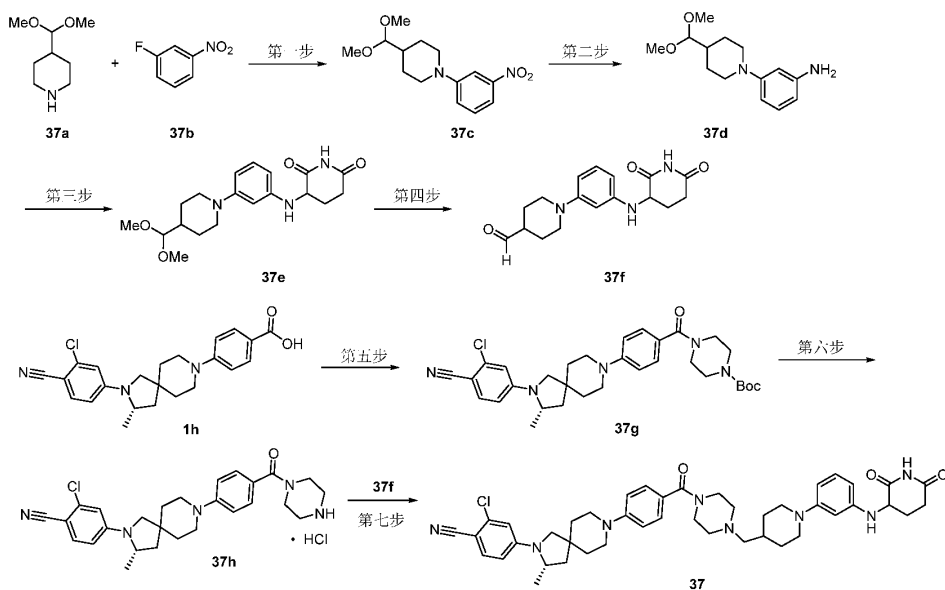
MS m/z (ESI): 821.3 [M+1].

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 10.76 (s, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.19-7.02 (m, 3H), 6.91 (t, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.67 (d, 1H), 6.25 (s, 1H), 6.16 (dd, 2H), 5.62 (d, 1H), 4.34-4.27 (m, 1H), 4.04 (q, 1H), 3.45 (d, 4H), 3.17-3.08 (m, 2H), 3.07-2.97 (m, 6H), 2.78-2.69 (m, 2H), 2.64-2.54 (m, 2H), 2.35 (s, 4H), 2.26 (dd, 1H), 2.13-2.05 (m, 1H), 2.04-1.96 (m, 2H), 1.91-1.75 (m, 4H), 1.63-1.52 (m, 7H), 1.51-1.43 (m, 2H), 1.21 (d, 3H)。

### 实施例 37

2-氯-4-((3*S*)-8-(4-(4-((1-(3-((2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-羰基)苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯甲腈 **37** (非对映异构体混合物)





### 第一步

#### 4-(二甲氧基甲基)-1-(3-硝基苯基)哌啶 37c

向 50 mL 单口瓶中依次加入 25 mL 二甲基亚砜、间氟硝基苯 37b (1 g, 7.09 mmol, 韶远化学科技(上海)有限公司)、4-(二甲氧基甲基)哌啶 37a (1.7 g, 10.7 mmol, 韶远化学科技(上海)有限公司), 缓慢加入碳酸钾(1.46 g, 10.6 mmol), 然后将反应瓶放入微波反应器中, 升温到 120℃ 反应 4 小时。冰浴冷却下向反应体系中加入 50 mL 饱和碳酸氢钠溶液, 用乙酸乙酯萃取(50 mL×3), 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液洗涤(50 mL×3), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化所得残余物, 得到标题化合物 37c (374 mg, 产率: 19%)。

MS m/z (ESI): 281.1 [M+1]。

### 第二步

#### 3-(4-(二甲氧基甲基)哌啶-1-基)苯胺 37d

将化合物 37c (370 mg, 1.32 mmol)溶于甲醇(5 mL)中, 随后加入 10%干钯碳(14 mg, 韶远化学科技(上海)有限公司), 氢气置换 3 次, 在氢气氛下, 反应 12 小时。反应液使用硅藻土过滤, 所得滤液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化所得残余物, 得到标题化合物 37d (329 mg, 产率: 99%)。

MS m/z (ESI): 251.2 [M+1]。

### 第三步

#### (±)-3-((3-(4-(二甲氧基甲基)哌啶-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮 37e

将化合物 37d (330 mg, 1.32 mmol)溶于乙腈(10 mL)中, 加入碳酸氢钠(554 mg, 6.60 mmol), 加入(±)-3-溴哌啶-2,6-二酮(303 mg, 1.58 mmol, 江苏艾康有限公司), 升温到 80℃ 反应。反应 2 小时, 补加(±)-3-溴哌啶-2,6-二酮(303 mg, 1.58 mmol),

反应 2 小时，再补加(±)-3-溴哌啶-2,6-二酮(303 mg, 1.58 mmol)，反应 12 小时。反应液减压浓缩，过滤，用乙酸乙酯洗涤(15 mL)，滤液减压浓缩，用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化所得残余物，得到标题化合物 **37e** (外消旋体，比例 1:1，40 mg，产率：8%)。

MS m/z (ESI): 362.6 [M+1]。

#### 第四步

(±)-1-(3-((2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)苯基)哌啶-4-甲醛 **37f**

将化合物 **37e** (40 mg, 0.11 mmol)溶于四氢呋喃(5 mL)中，加入 2M 的硫酸溶液 (1 mL)。升温到 60℃油浴中反应 4 小时。向反应液中加入碳酸氢钠固体，调节反应液 pH 到 8。过滤，滤液用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，真空干燥，得到粗产品标题化合物 **37f** (外消旋体，比例 1:1，30 mg，产率：86%)，粗产品不经纯化直接用于下一步反应。

MS m/z (ESI): 316.2 [M+1]。

#### 第五步

(S)-4-(4-(2-(3-氯-4-氰基苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-基)苯甲酰)哌啶-1-羧酸叔丁酯 **37g**

将化合物 **1h** (100 mg, 0.24 mmol)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(2 mL)，加入哌啶-1-羧酸叔丁酯(38 mg, 0.36 mmol)，再加入 *O*-(7-氮杂苯并三氮唑-1-基)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯(139 mg, 0.37 mmol)和 *N,N*-二异丙基乙胺(95 mg, 0.74 mmol)，反应 1 小时，反应液减压浓缩，用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化所得残余物，得到标题化合物 **37g** (139 mg，产率：98%)。

MS m/z (ESI): 578.2 [M+1]。

#### 第六步

(S)-2-氯-4-(3-甲基-8-(4-(哌啶-1-羧基)苯基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯甲腈 盐酸盐 **37h**

将化合物 **37g** (139 mg, 0.24 mmol)溶于 4M 氯化氢的 1,4-二氧六环溶液(2 mL)，反应 1 小时。反应液浓缩，真空干燥，得到粗产品标题化合物 **37h** (123 mg，产率：99%)，粗产品不经纯化直接用于下一步反应。

MS m/z (ESI): 478.2 [M+1]。

#### 第七步

2-氯-4-((3*S*)-8-(4-(4-((1-(3-((2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌啶-1-羧基)苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯甲腈 **37**

称取化合物 **37h** (60 mg, 0.12 mmol)到 25 mL 茄形瓶中，加入 4 mL 二氯甲烷和甲醇的混合溶剂(V/V = 3/1)和无水乙酸钠(109 mg, 1.30 mmol)，反应 15 分钟，向体系中加入化合物 **37f** (41 mg, 0.13 mmol)，反应 1 小时，加入三乙氧基硼氢化钠(55 mg, 0.26 mmol)，反应 12 小时。反应液过滤，经高效液相制备色谱法

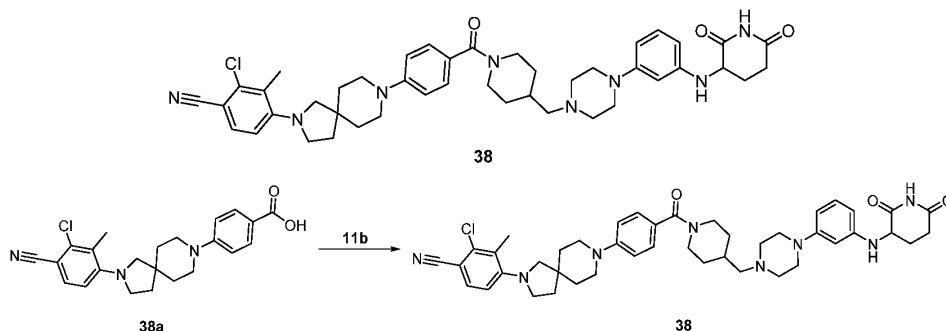
(Waters-2545, 洗脱体系: 10 mmol/L 碳酸氢铵的水溶液和乙腈, 乙腈的梯度: 39%-59%, 流速: 30 mL/min)分离纯化, 得到标题化合物 **37** (非对映异构体混合物, 比例 1:1, 5 mg, 产率: 5%)。

MS  $m/z$  (ESI): 777.3 [M+1]。

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  10.75 (s, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.25 (d, 2H), 6.95 (d, 2H), 6.89 (t, 1H), 6.80 (d, 1H), 6.66 (dd, 1H), 6.25 (s, 1H), 6.18 (d, 1H), 6.10 (d, 1H), 5.59 (d, 1H), 4.32-4.26 (m, 1H), 4.04 (q, 1H), 3.59 (d, 2H), 3.49 (s, 3H), 3.43 (d, 2H), 3.39-3.35 (m, 3H), 3.37-3.16 (m, 3H), 2.78-2.69 (m, 1H), 2.65-2.54 (m, 3H), 2.35 (s, 4H), 2.23 (dd, 1H), 2.18 (d, 2H), 2.12-2.06 (m, 1H), 2.03-1.95 (m, 1H), 1.84 (qd, 1H), 1.79-1.62 (m, 5H), 1.57 (dd, 1H), 1.51-1.45 (m, 2H), 1.20 (d, 3H)。

### 实施例 38

(±)-2-氯-4-(8-(4-(4-((4-(3-((2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-羰基)苯基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)-3-甲基苯甲腈 **38** (外消旋体)



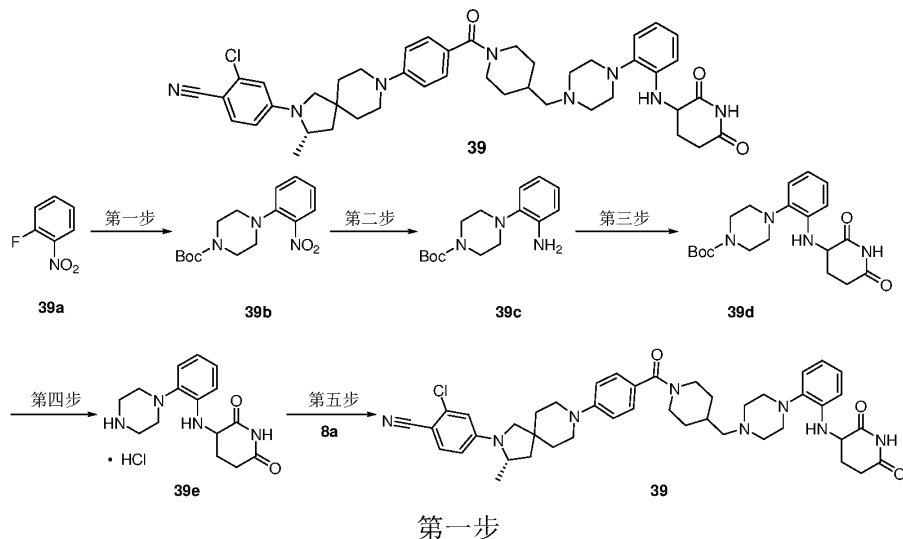
向 25 mL 三口瓶中依次加入 2 mL *N,N*-二甲基甲酰胺、化合物 **11b** (52 mg, 0.11 mmol)、4-(2-(3-氯-4-氰基-2-甲基苯基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-基)苯甲酸 **38a** (55 mg, 0.11 mmol, 采用公开专利 “WO202155756 A1 中说明书第 212 页实施例 11” 公开的方法制备得到), 冰浴下缓慢加入 *N,N*-二异丙基乙基胺 (118 mg, 0.91 mmol)、*O*-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯 (70 mg, 0.18 mmol), 然后体系升至室温, 反应 16 小时。反应液过滤, 经高效液相制备色谱法 (Waters 2545, 洗脱体系: 10 mmol/L 碳酸氢铵的水溶液和乙腈, 乙腈的梯度: 55%-95%, 流速: 30 mL/min) 分离纯化, 得到标题化合物 **38** (外消旋体, 比例 1:1, 35 mg, 产率: 39%)。

MS  $m/z$  (ESI): 777.3 [M+1]。

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ): 10.75 (s, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.24 (d, 2H), 6.95 (d, 2H), 6.90 (t, 1H), 6.85 (d, 1H), 6.25 (s, 1H), 6.18 (d, 1H), 6.13 (d, 1H), 5.61 (d, 1H), 4.34-4.26 (m, 1H), 4.24-3.69 (m, 3H), 3.46 (t, 2H), 3.30-3.23 (m, 5H), 3.05 (s, 4H), 2.95-2.81 (m, 2H), 2.78-2.69 (m, 1H), 2.61-2.54 (m, 1H), 2.46 (s, 4H), 2.37 (s, 3H), 2.19 (d, 2H), 2.13-2.05 (m, 1H), 1.88-1.78 (m, 4H), 1.77-1.70 (m, 2H), 1.69-1.61 (m, 4H), 1.11-1.01 (m, 2H)。

## 实施例 39

2-氯-4-((3*S*)-8-(4-(4-((4-(2-((2,6-二氧化代哌啶-3-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-羰基)苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯甲腈 **39** (非对映异构体混合物)

4-(2-硝基苯基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯 **39b**

将 2-氟硝基苯 **39a** (1 g, 7.09 mmol, 毕得医药)、哌嗪-1-羧酸叔丁酯(1.45 g, 7.79 mmol)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(10 mL), 加入碳酸铯(4.62 g, 14.18 mmol), 升温到 80℃ 反应 12 小时。反应液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化所得残余物, 得到标题化合物 **39b** (2.0 g, 产率: 92%)。

MS *m/z* (ESI): 308.2 [*M*+1]。

## 第二步

4-(2-氨基苯基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯 **39c**

将化合物 **39b** (2 g, 6.51 mmol)溶于甲醇(20 mL), 加入 10%钯碳(692 mg), 氢气置换三次, 氢气氛围下反应 12 小时。反应液用硅藻土过滤, 滤液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化所得残余物, 得到标题化合物 **39c** (1.8 g, 产率: 100%)。

MS *m/z* (ESI): 278.2 [*M*+1]。

## 第三步

(±)-4-(2-((2,6-二氧化代哌啶-3-基)氨基)苯基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯 **39d**

将化合物 **39c** (500 mg, 1.80 mmol)溶于乙腈(10 mL), 加入碳酸氢钠(606 mg, 7.21 mmol)和(±)-3-溴哌啶-2,6-二酮(415 mg, 2.16 mmol), 升温到 85℃ 反应 40 小时。反应液过滤, 滤液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化所得残余物, 得到标题化合物 **39d** (外消旋体, 比例 1:1, 360 mg, 产率: 51%)。

MS *m/z* (ESI): 389.3 [*M*+1]。

## 第四步

(±)-3-((2-(哌嗪-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮 盐酸盐 **39e**

将化合物 **39d** (360 mg, 0.93 mmol)溶于二氯甲烷(3 mL), 加入 4 M 氯化氢的 1,4-二氧六环溶液(2 mL), 反应 1 小时。反应液减压浓缩, 真空干燥, 得到粗产品标题化合物 **39e** (外消旋体, 比例 1:1, 260 mg, 产率: 86%), 粗产品不经纯化直接用于下一步反应。

MS m/z (ESI): 289.3 [M+1]。

## 第五步

2-氯-4-((3*S*)-8-(4-(4-((2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-羰基)苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯甲腈 **39**

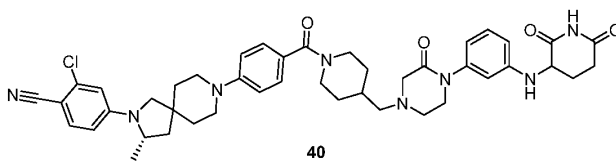
将化合物 **39e** (60 mg, 0.18 mmol)和无水乙酸钠(71 mg, 0.87 mmol)加入到二氯甲烷和甲醇的混合溶剂(8 mL, V/V=3/1)中, 反应 15 分钟, 加入化合物 **8a** (55 mg, 0.11 mmol), 反应 15 分钟。加入三乙酰氧基硼氢化钠(46 mg, 0.22 mmol), 反应 1 小时。反应液过滤, 经高效液相制备色谱法(Waters-2545, 洗脱体系: 10 mmol/L 碳酸氢铵的水溶液和乙腈, 乙腈的梯度: 55%-85%, 流速: 30 mL/min)分离纯化, 得到标题化合物 **39** (非对映异构体混合物, 比例 1:1, 15 mg, 产率: 18%)。

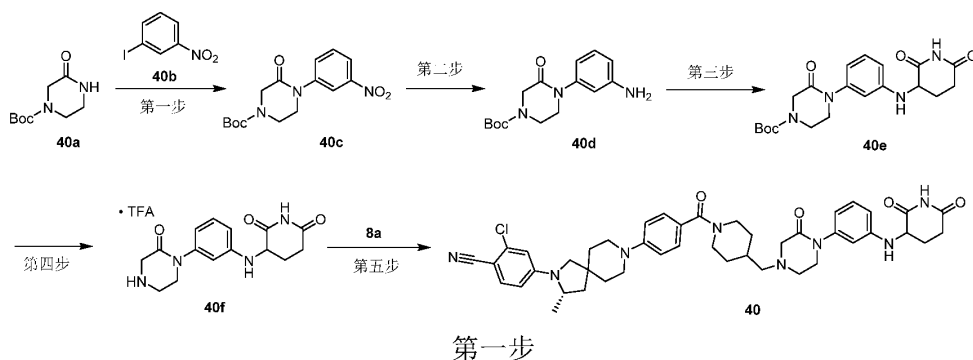
MS m/z (ESI): 777.3 [M+1]。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 10.92 (s, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.24 (d, 2H), 6.98 (d, 1H), 6.96-6.89 (m, 3H), 6.80 (d, 1H), 6.70-6.61 (m, 3H), 5.53 (d, 1H), 4.26-4.19 (m, 1H), 4.04 (q, 1H), 3.44 (d, 1H), 3.39-3.27 (m, 4H), 3.26-3.14 (m, 3H), 2.95-2.78 (m, 5H), 2.73 (s, 2H), 2.56 (d, 2H), 2.31-2.25 (m, 2H), 2.22 (m, 2H), 2.03-1.95 (m, 1H), 1.93-1.79 (m, 3H), 1.78-1.68 (m, 4H), 1.58 (dd, 1H), 1.53-1.41 (m, 3H), 1.20 (d, 3H), 1.12-1.00 (m, 2H)。

## 实施例 40

2-氯-4-((3*S*)-8-(4-(4-((3-((2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)苯基)-3-氧代哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-羰基)苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯甲腈 **40** (非对映异构体混合物)





#### 4-(3-硝基苯基)-3-氧代哌嗪-1-羧酸叔丁酯 **40c**

将 3-氧代-1-哌嗪羧酸叔丁酯 **40a** (1.0 g, 4.99 mmol, 毕得医药) 溶于 1,4-二氧六环 (10 mL), 加入 1-碘-3-硝基苯 **40b** (1.19 g, 4.79 mmol, 毕得医药)、碘化亚铜 (143 mg, 0.75 mmol)、无水碳酸钾 (1.38 g, 9.99 mmol)、*N,N*-二甲基-1,2-环己二胺 (142 mg, 1.00 mmol), 氮气氛围下反应 15 分钟, 升温到 110°C 反应 16 小时。反应液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化所得残余物, 得到标题化合物 **40c** (750 mg, 产率: 47%)。

MS *m/z* (ESI): 266.1 [M-55]。

#### 第二步

#### 4-(3-氨基苯基)-3-氧代哌嗪-1-羧酸叔丁酯 **40d**

向 100 mL 单口瓶中加入四氢呋喃和甲醇的混合溶剂 (20 mL, V/V = 1/1), 化合物 **40c** (750 mg, 2.33 mmol) 和 10% 湿钨碳 (含 50% 的水, 210 mg, 韶远化学科技 (上海) 有限公司), 氢气置换 3 次, 氢气氛围下反应 3 小时。反应液用硅藻土过滤, 滤液减压浓缩, 得到粗产品标题化合物 **40d** (680 mg, 产率: 100%), 粗产品不经纯化直接用于下一步反应。

MS *m/z* (ESI): 292.1 [M+1]。

#### 第三步

#### (±)-4-(3-((2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)苯基)-3-氧代哌嗪-1-羧酸叔丁酯 **40e**

将化合物 **40d** (200 mg, 0.69 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (3 mL) 中, 随后加入 (±)-3-溴哌啶-2,6-二酮 (264 mg, 1.37 mmol), 加入二异丙基乙胺 (266 mg, 2.06 mmol)。升温到 85°C 反应 4 小时, 补加 (±)-3-溴哌啶-2,6-二酮 (264 mg, 1.37 mmol), 继续反应 4 小时, 接着再补加 (±)-3-溴哌啶-2,6-二酮 (264 mg, 1.37 mmol), 反应 4 小时。反应液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化所得残余物, 得到标题化合物 **40e** (外消旋体, 比例 1:1, 50 mg, 产率: 18%)。

MS *m/z* (ESI): 403.1 [M+1]。

#### 第四步

#### (±)-3-((3-(2-氧代哌嗪-1-基)苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮 三氟乙酸盐 **40f**

向 50 mL 单口瓶中加入三氟乙酸和二氯甲烷的混合溶剂(2.5 mL, V/V = 1/4) 和化合物 **40e** (50 mg, 0.12 mmol), 反应 1 小时。反应液减压浓缩, 真空干燥, 得到粗产品标题化合物 **40f** (外消旋体, 比例 1:1, 51 mg, 产率: 99%), 粗产品不经纯化直接用于下一步反应。

MS m/z (ESI): 303.1 [M+1]。

#### 第五步

2-氯-4-((3*S*)-8-(4-(4-((4-(3-((2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)苯基)-3-氧代哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-羰基)苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)苯甲腈 **40**

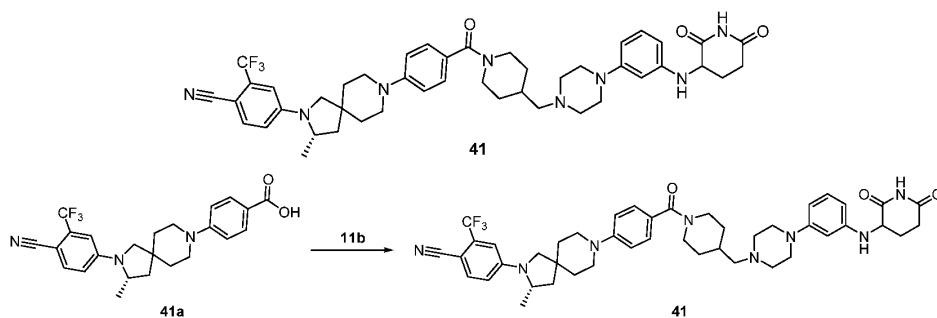
向 25 mL 单口瓶中加入二氯甲烷和甲醇的混合溶剂(3 mL, V/V = 2/1)、化合物 **40f** (52 mg, 0.12 mmol)、无水乙酸钠(34 mg, 0.42 mmol), 反应 15 分钟, 加入化合物 **8a** (35 mg, 0.069 mmol), 反应 30 分钟, 缓慢加入三乙酰氧基硼氢化钠(29 mg, 0.14 mmol), 反应 16 小时。冰浴冷却下向反应体系中加入 10 mL 饱和碳酸氢钠溶液(10 mL), 用乙酸乙酯萃取(15 mL×3), 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液洗涤(15 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 经高效液相制备色谱法(Waters 2545, 洗脱体系: 10 mmol/L 碳酸氢铵的水溶液和乙腈, 乙腈的梯度: 50%-95%, 流速: 30 mL/min)分离纯化, 得到标题化合物 **40** (非对映异构体混合物, 比例 1:1, 6 mg, 产率: 11%)。

MS m/z (ESI): 791.3 [M+1]。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 10.78 (s, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.24 (d, 2H), 7.10-7.05 (m, 1H), 6.94 (d, 2H), 6.80 (d, 1H), 6.66 (dd, 1H), 6.60 (t, 1H), 6.57 (dd, 1H), 6.48 (dd, 1H), 5.96 (s, 1H), 4.37-4.30 (m, 1H), 4.07-4.00 (m, 2H), 3.64-3.51 (m, 2H), 3.44 (d, 1H), 3.39-3.35 (m, 1H), 3.25-3.15 (m, 3H), 3.12 (s, 2H), 2.95-2.84 (m, 2H), 2.79-2.68 (m, 3H), 2.61-2.53 (m, 1H), 2.32-2.19 (m, 3H), 2.12-2.05 (m, 1H), 2.00-1.95 (m, 1H), 1.93-1.81 (m, 2H), 1.79-1.67 (m, 4H), 1.58 (dd, 1H), 1.54-1.43 (m, 3H), 1.20 (d, 3H), 1.13-1.03 (m, 2H)。

#### 实施例 41

4-((3*S*)-8-(4-(4-((4-(3-((2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)甲基)哌啶-1-羰基)苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)-2-(三氟甲基)苯甲腈 **41** (非对映异构体混合物)



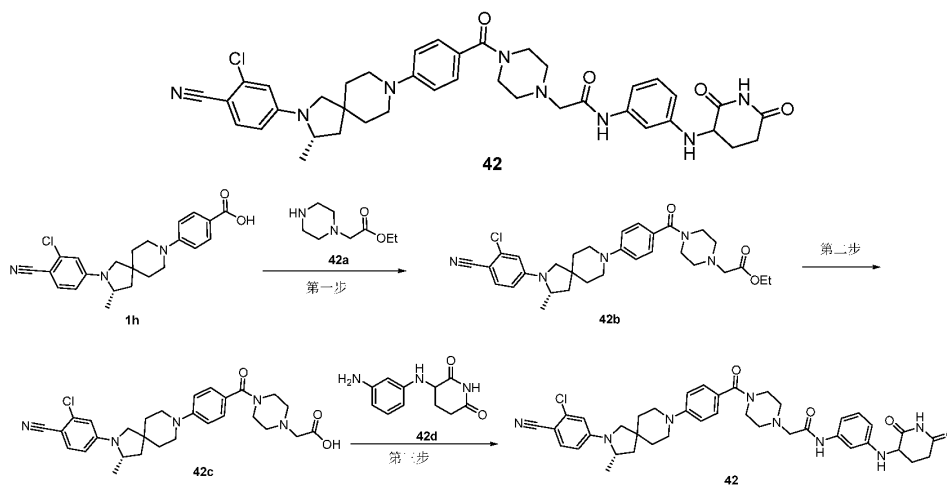
将(S)-4-(2-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-基)苯甲酸 **41a** (30 mg, 0.068 mmol, 采用公开专利“WO2021055756A1 中说明书第 253 页实施例 41”公开的方法制备得到)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(3 mL), 加入化合物 **11b** (38 mg, 0.083 mmol), 再加入 *O*-(7-氮杂苯并三氮唑-1-基)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯(39 mg, 0.10 mmol)和 *N,N*-二异丙基乙胺(53 mg, 0.41 mmol), 反应 1 小时。反应液过滤, 经高效液相制备色谱法(Waters-2545, 洗脱体系: 10 mmol/L 碳酸氢铵的水溶液和乙腈, 乙腈的梯度: 60%-80%, 流速: 30 mL/min)分离纯化, 得到标题化合物 **41** (非对映异构体混合物, 比例 1:1, 10 mg, 产率: 18%)。

MS *m/z* (ESI): 811.3 [*M*+1]。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 10.76 (s, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.24 (d, 2H), 6.99-6.86 (m, 5H), 6.24 (s, 1H), 6.18 (d, 1H), 6.14 (d, 1H), 5.62 (d, 1H), 4.34-4.27 (m, 1H), 4.11 (q, 1H), 3.50 (d, 1H), 3.38 (d, 2H), 3.36-3.33 (m, 1H), 3.30-3.17 (m, 3H), 3.06 (s, 4H), 2.97-2.80 (m, 3H), 2.79-2.67 (m, 2H), 2.65-2.53 (m, 3H), 2.30-2.18 (m, 3H), 2.14-2.07 (m, 1H), 2.04-1.95 (m, 1H), 1.89-1.80 (m, 2H), 1.79-1.69 (m, 4H), 1.60 (dd, 1H), 1.57-1.44 (m, 2H), 1.22 (d, 3H), 1.12-1.02 (m, 2H)。

#### 实施例 42

2-(4-(4-((*S*)-2-(3-氯-4-氰基苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-基)苯甲酰基)哌嗪-1-基)-*N*-(3-((2,6-二氧化代哌啶-3-基)氨基)苯基)乙酰胺 **42** (非对映异构体混合物)



#### 第一步

(*S*)-2-(4-(4-(2-(3-氯-4-氰基苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-基)苯甲酰基)哌嗪-1-基)乙酸乙酯 **42b**

将化合物 **1h** (50 mg, 0.12 mmol)和 2-哌嗪-1-乙酸乙酯 **42a** (30 mg, 0.14 mmol, 毕得医药)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(4 mL), 加入 *O*-(7-氮杂苯并三氮唑-1-基)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯(70 mg, 0.18 mmol)和 *N,N*-二异丙基乙胺(65 mg, 0.50 mmol), 反应 1 小时。反应液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化

所得残余物, 得到标题化合物 **42b** (68 mg, 产率: 99%)。

MS m/z (ESI): 564.2 [M+1]。

### 第二步

(S)-2-(4-(4-(2-(3-氯-4-氰基苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-基)苯甲酰基)哌嗪-1-基)乙酸 **42c**

将化合物 **42b** (68 mg, 0.12 mmol)溶于四氢呋喃和水(6 mL, V/V=1/1)的混合溶剂中, 反应 1 小时。反应液用 1M 稀盐酸调节 pH 到 7, 用乙酸乙酯萃取(5 mL×3), 合并有机相, 有机相用饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩, 真空干燥, 得到粗产品标题化合物 **42c** (65 mg, 产率: 99%), 粗产品不经纯化直接用于下一步反应。

MS m/z (ESI): 536.2 [M+1]。

### 第三步

2-(4-(4-((S)-2-(3-氯-4-氰基苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-基)苯甲酰基)哌嗪-1-基)-N-(3-((2,6-二氧代哌啶-3-基)氨基)苯基)乙酰胺 **42**

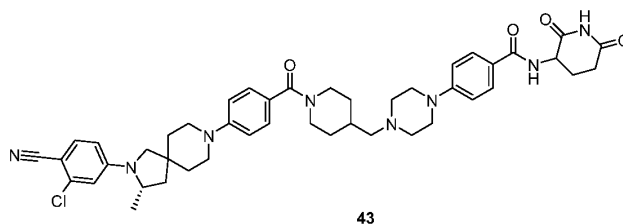
称取化合物 **42c** (65 mg, 0.12 mmol)到 25 mL 茄形瓶中, 加入 *N,N*-二甲基甲酰胺(2 mL)、*N,N*-二异丙基乙胺(63 mg, 0.49 mmol)、*O*-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯(70 mg, 0.18 mmol), 反应 15 分钟, 加入(±)-3-((3-氨基苯基)氨基)哌啶-2,6-二酮 **42d** (外消旋体, 比例 1:1, 35 mg, 0.16 mmol, 采用公开专利“WO2020132016A1 中说明书第 108 页实施例 12”公开的方法制备得到), 反应 30 分钟。反应液过滤, 经高效液相制备色谱法(Waters 2545, 洗脱体系: 10 mmol/L 碳酸氢铵的水溶液和乙腈, 乙腈的梯度: 64%-82%, 流速: 30 mL/min)分离纯化, 得到标题化合物 **42** (非对映异构体混合物, 比例 1:1, 15 mg, 产率: 17%)。

MS m/z (ESI): 737.2 [M+1]。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10.77 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.27 (d, 2H), 7.02-6.92 (m, 4H), 6.84-6.78 (m, 2H), 6.66 (m, 1H), 6.39 (d, 1H), 5.87 (d, 1H), 4.28-4.22 (m, 1H), 4.07-4.02 (m, 1H), 3.56 (m, 4H), 3.43 (d, 2H), 3.25-3.19 (m, 2H), 3.14 (s, 2H), 2.76-2.68 (m, 4H), 2.65-2.58 (m, 4H), 2.26-2.19 (m, 1H), 2.13-2.06 (m, 1H), 1.94-1.86 (m, 1H), 1.76-1.68 (m, 3H), 1.58 (dd, 1H), 1.52-1.47 (m, 1H), 1.20 (d, 3H)。

### 实施例 43

4-(4-((1-(4-((S)-2-(3-氯-4-氰基苯基)-3-甲基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-基)苯甲酰基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-(2,6-二氧代哌啶-3-基)苯甲酰胺 **43** (非对映异构体混合物)



采用实施例 3 的合成路线, 将第一步原料化合物 **1d** 替换为(±)-*N*-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-4-(哌嗪-1-基)苯甲酰胺 盐酸盐 **43a** (采用公开专利 “WO2021127443A1 中说明书第 169 页实施例 9” 公开的方法制备得到), 经高效液相制备色谱法(Waters 2545, 洗脱体系: 10 mmol/L 碳酸氢铵的水溶液和乙腈, 乙腈的梯度: 55%-95%, 流速: 30 mL/min)分离纯化, 制得标题化合物 **43** (非对映异构体混合物, 比例 1:1, 36 mg)。

MS *m/z* (ESI): 805.7 [*M*+1]。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 10.82 (s, 1H), 8.46 (d, 1H), 7.74 (d, 2H), 7.59 (d, 1H), 7.24 (d, 2H), 7.04-6.87 (m, 4H), 6.80 (d, 1H), 6.65 (dd, 1H), 4.81-4.64 (m, 1H), 4.40-3.72 (m, 3H), 3.43 (d, 1H), 3.38-3.05 (m, 9H), 3.03-2.66 (m, 4H), 2.60-2.41 (m, 4H), 2.30-2.16 (m, 3H), 2.15-2.04 (m, 1H), 2.02-1.66 (m, 6H), 1.57 (dd, 1H), 1.53-1.42 (m, 2H), 1.20 (d, 3H), 1.14-0.98 (m, 2H)。

### 生物学评价

以下结合测试例进一步描述解释本公开, 但这些测试例并非意味着限制本公开的范围。

#### 测试例 1、本公开化合物对 LNCaP 细胞内雄激素受体的降解活性测定

以下所述的体外细胞实验可测定受试化合物对人前列腺癌细胞株内雄激素受体 (Androgen receptor, AR) 的降解活性, 其活性可用 DC<sub>50</sub> 值来表示。实验第一天, 使用含有 5% 活性炭处理胎牛血清 (上海博升生物科技有限公司, S-FBS-AU-045) 的无酚红 RPMI 1640 培养基 (Gibco, 11835-030) 将 LNCaP 细胞 (ATCC, CRL-1740) 以 20000 个细胞/孔的密度种于 96 孔板, 每孔 200 μL 细胞悬液, 放置 37°C, 5% CO<sub>2</sub> 细胞培养箱培养三天。第四天, 每孔加入 22 μL 用含 1 nM R1881 (阿拉丁, M305037) 的铺板培养基配制的梯度稀释的待测化合物, R1881 的终浓度是 0.1 nM, 化合物的终浓度是从 2.5 μM 开始进行 6 倍梯度稀释的 7 个浓度点, 设置含有 0.5% DMSO 的空白对照细胞孔, 孔板放置 37°C, 5% CO<sub>2</sub> 的细胞培养箱培养 24 小时。第五天, 取出 96 孔细胞培养板, 吸出孔板中的细胞培养上清, 弃去, 并加入 300 μL 冰 PBS 将细胞洗一遍, 然后加入 50 μL 用 ddH<sub>2</sub>O 稀释的含 1 mM PMSF 的 1×裂解液 (Cell Signaling Technology, #9803S), 用微量振荡器震荡 1 分钟后将细胞板置于冰上裂解 15~20 分钟, 吹打混匀后 4000 rpm, 4°C 离心 10 分钟。使用 AR ELISA 试剂盒 (Cell Signaling Technology, #12850) 按照说

说明书检测 AR 的蛋白水平。在 96 孔酶标板中加入 96 μL 样品稀释液和 4 μL 的样品裂解液或空白裂解液，封板并震荡混匀后置于 37℃ 恒温箱中孵育 2 小时。弃去孔中液体，每孔加入 300 μL 洗液洗板五次后加入 100 μL 检测抗体工作液，封板并置于 37℃ 恒温箱中孵育 1 小时。弃去孔中液体，每孔加入 300 μL 洗液洗板五次后加入 100 μL 酶结合物工作液，封板后置于 37℃ 恒温箱中孵育 30 分钟。弃去孔中液体，每孔加入 300 μL 洗液洗板五次后加入 100 μL 显色液，封板后置于常温避光孵育 5 分钟，每孔加入 100 μL 终止液。混匀后即刻置于酶标仪（BMG Labtech, PHERAstar FS）读取 OD450 和 OD540 值。将所有孔中 OD450 的吸光度值减去相应孔中的 OD540 吸光度值得到校正后的 OD450 吸光度值（OD450-correction）。通过下列公式计算化合物各浓度的降解率，其中最大值（Max）为化合物降解 AR 的最大降解率。使用 GraphPad Prism 根据化合物的对数浓度和降解效率进行曲线拟合并计算 DC<sub>50</sub> 值。

降解率（%）=（OD450-校准<sub>空白对照</sub>-OD450-校准<sub>化合物</sub>）/（OD450-校准<sub>空白对照</sub>-OD450-校准<sub>裂解液对照</sub>）×100%

本公开化合物生物活性由上述分析所得，计算所得的 DC<sub>50</sub> 和 Max 值如下表 1。

表 1 本公开化合物对 LNCaP 细胞内雄激素受体的降解活性

| 实施例编号                    | LNCaP DC <sub>50</sub> (nM) | Max (%) |
|--------------------------|-----------------------------|---------|
| 1                        | 10.6                        | 89      |
| 2                        | 5.1                         | 90      |
| 3                        | 22.1                        | 89      |
| 4                        | 20.2                        | 92      |
| 5                        | 30.5                        | 86      |
| 6                        | 5.7                         | 86      |
| 7                        | 1.0                         | 93      |
| 8                        | 1.6                         | 85      |
| 9                        | 12.9                        | 92      |
| 10                       | 2.5                         | 97      |
| 11                       | 7.3                         | 98      |
| 11-1 或者 11-2<br>（较短保留时间） | 6.6                         | 96      |
| 11-2 或者 11-1<br>（较长保留时间） | 1.6                         | 97      |
| 12                       | 1.3                         | 97      |
| 12-1 或者 12-2             | 3.5                         | 95      |

|                          |      |    |
|--------------------------|------|----|
| (较短保留时间)                 |      |    |
| 12-2 或者 12-1<br>(较长保留时间) | 1.3  | 97 |
| 13                       | 0.5  | 96 |
| 14                       | 1.9  | 96 |
| 15                       | 2.5  | 96 |
| 15-2                     | 14.2 | 97 |
| 15-1                     | 4.2  | 97 |
| 16                       | 3.9  | 97 |
| 17                       | 3.0  | 97 |
| 18                       | 5.8  | 96 |
| 19                       | 1.8  | 96 |
| 20                       | 0.4  | 92 |
| 21                       | 0.5  | 94 |
| 22                       | 0.4  | 97 |
| 23                       | 6.1  | 96 |
| 24                       | 9.1  | 94 |
| 25                       | 1.8  | 96 |
| 26                       | 2.5  | 94 |
| 27                       | 7.7  | 96 |
| 28                       | 5.8  | 97 |
| 29                       | 12.0 | 93 |
| 30                       | 4.2  | 96 |
| 31                       | 8.7  | 94 |
| 32                       | 1.0  | 95 |
| 33                       | 2.5  | 95 |
| 34                       | 5.0  | 96 |
| 35                       | 5.2  | 88 |
| 36                       | 5.3  | 97 |
| 37                       | 7.6  | 97 |
| 38                       | 11.7 | 96 |
| 39                       | 13.9 | 86 |
| 40                       | 7.9  | 97 |
| 41                       | 17.1 | 96 |
| 42                       | 4.2  | 90 |

|    |     |    |
|----|-----|----|
| 43 | 9.3 | 92 |
|----|-----|----|

结论：本公开化合物对LNCaP细胞内雄激素受体具有明显的降解活性。

测试例 2、本公开化合物对 LNCaP 的增殖抑制测定

以下所述的体外细胞实验可测定受试化合物对人前列腺癌细胞株的增殖抑制活性，其活性可用 IC<sub>50</sub> 值来表示。实验第一天，使用含有 5%活性炭处理胎牛血清（上海博升生物科技有限公司，S-FBS-AU-045）的无酚红 RPMI 1640 培养基（Gibco，11835-030）将 LNCaP 细胞（ATCC，CRL-1740）以 7500 个细胞/孔的密度种于 96 孔板，每孔 200 μL 细胞悬液，放置 37°C，5% CO<sub>2</sub> 细胞培养箱培养三天。第四天，每孔加入 22 μL 用含 1nM R1881（阿拉丁，M305037）的铺板培养基配制的梯度稀释的待测化合物，R1881 的终浓度是 0.1 nM，化合物的终浓度是从 10 μM 开始进行 4 倍梯度稀释的 9 个浓度点，设置含有 0.5% DMSO 的空白对照细胞孔和无细胞溶媒对照孔，孔板放置 37°C，5% CO<sub>2</sub> 的细胞培养箱培养六天。第十天，取出 96 孔细胞培养板，每孔吸出 110 μL 细胞培养上清弃去，然后加入 50 μL CellTiter-Glo® Luminescent Cell Viability Assay（Promega，G7573），室温放置 10 分钟后，使用多功能微孔板酶标仪（PerkinElmer，VICTOR 3）读取发光信号值（RLU）。通过下列公式计算化合物各浓度的抑制率，其中最大值（Max）为化合物抑制增殖的最大抑制率。使用 GraphPad Prism 根据化合物的对数浓度和抑制率进行曲线拟合并计算 IC<sub>50</sub> 值。

抑制率（%）=（RLU<sub>空白对照</sub>-RLU<sub>化合物</sub>）/（RLU<sub>空白对照</sub>-RLU<sub>溶媒对照</sub>）×100%

本公开化合物生物活性由上述分析所得，计算所得的 IC<sub>50</sub> 值如下表 2。

表 2 本公开化合物对 LNCaP 细胞的增殖抑制活性

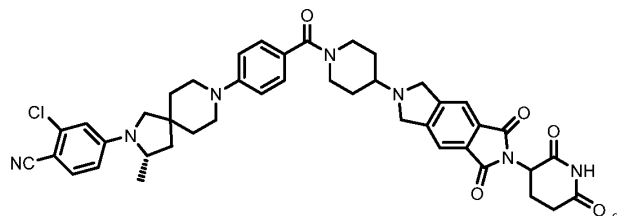
| 化合物编号           | LNCaP IC <sub>50</sub> (nM) | Max (%) |
|-----------------|-----------------------------|---------|
| 1               | 183                         | 63      |
| 2               | 164                         | 62      |
| 3               | 286                         | 60      |
| 4               | 135                         | 58      |
| 5               | 189                         | 72      |
| 6               | 24.6                        | 50      |
| 7               | 4.6                         | 53      |
| 8               | 9.8                         | 31      |
| 9               | 69                          | 59      |
| 10              | 93                          | 70      |
| 11              | 82                          | 68      |
| 11-1 或者<br>11-2 | 119                         | 72      |

|                             |     |    |
|-----------------------------|-----|----|
| (较短保留时间)                    |     |    |
| 11-2 或者<br>11-1<br>(较长保留时间) | 56  | 72 |
| 12                          | 48  | 73 |
| 13                          | 106 | 56 |
| 14                          | 57  | 69 |
| 15                          | 65  | 74 |
| 15-2                        | 74  | 68 |
| 15-1                        | 15  | 64 |
| 16                          | 84  | 70 |
| 17                          | 112 | 74 |
| 18                          | 123 | 72 |
| 19                          | 60  | 68 |
| 20                          | 15  | 59 |
| 21                          | 16  | 60 |
| 23                          | 41  | 76 |
| 24                          | 659 | 54 |
| 25                          | 24  | 60 |
| 26                          | 7.8 | 63 |
| 27                          | 7.9 | 64 |
| 28                          | 17  | 61 |
| 29                          | 81  | 45 |
| 30                          | 7.2 | 52 |
| 31                          | 12  | 57 |
| 32                          | 3.1 | 63 |
| 33                          | 3.5 | 58 |
| 34                          | 12  | 60 |
| 35                          | 31  | 57 |
| 36                          | 35  | 57 |
| 37                          | 125 | 73 |
| 38                          | 49  | 60 |
| 41                          | 98  | 56 |
| 42                          | 39  | 50 |

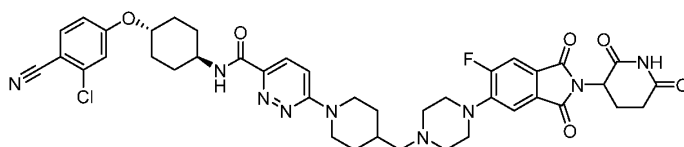
结论：本公开化合物对 LNCaP 细胞具有良好的增殖抑制活性。

### 测试例 3 药代动力学评价

对比例 1 (参照专利 WO2021055756A1, 实施例 307 合成), 结构如下:



ARV-110 (参照专利 WO2018071606A1, 实施例 406 合成), 结构如下:



### 一、SD 大鼠试验

## 1、摘要

以SD大鼠为受试动物，应用LC/MS/MS法测定了SD大鼠灌胃(i.g.)给予本公开化合物后不同时刻血浆中的药物浓度。研究本公开化合物在SD大鼠体内的药代动力学行为，评价其药动力学特征。

## 2、试验方案

## 2.1 试验药品

实施例 11 化合物;

实施例 11-2 或 11-1(较长保留时间);

实施例 12 化合物:

实施例 15 化合物:

实施例 15-1 化合物:

实施例 23 化合物:

实施例 28 化合物:

对比例 1 化合物。

## 2.2 试验动物

SD大鼠32只，雌雄各半，平均分成8组，由维通利华实验动物有限公司提供。禁食一夜后分别灌胃给药。

### 2.3 药物配制

称取一定量的待测化合物，加5%DMSO+5%吐温80+90%生理盐水，配制成0.2 mg/mL澄明溶液。

## 2.4 给药

给药剂量为2.0 mg/kg, 给药体积为10.0 mL/kg。

### 3、操作

于给药前及给药后0.25、0.5、1.0、2.0、4.0、6.0、8.0、11.0、24.0小时，由眼眶采血0.2 mL，置EDTA-K2抗凝试管中，10000 rpm离心1分钟（4℃），1 小时内分离血浆，-20℃保存待测。采血至离心过程在冰浴条件下操作。给药后2小时进食。

测定不同浓度的药物给药后 SD 大鼠血浆中的待测化合物含量：取给药后各时刻的 SD 大鼠血浆样品 25 μL，加入 200 μL 乙腈沉淀蛋白质和 50 μL 喜树碱(100 ng/mL)，涡旋混合 5 分钟，并在 4000 rpm 下离心 10 分钟，取上清液 30 uL，加入 120 uL 水稀释，取 1uL 进行 LC/MS/MS 分析。

4、药代动力学参数结果

表 3 本公开化合物在 SD 大鼠体内的药代动力学参数

| 化合物编号                      | 给药方式/<br>给药剂量<br>(mg/kg) | 血药浓度<br>Cmax<br>(ng /mL) | 曲线面积<br>AUC <sub>0-t</sub><br>(h*ng /mL) | 半衰期<br>T1/2<br>(h) | 清除率<br>CL/F<br>(mL/min/kg) | 表观分布<br>容积<br>V <sub>z</sub> /F<br>(mL/kg) |
|----------------------------|--------------------------|--------------------------|------------------------------------------|--------------------|----------------------------|--------------------------------------------|
| 11                         | i.g. /2.0                | 69.4                     | 644                                      | 6.75               | 60.2                       | 34816                                      |
| 11-2 或<br>11-1(较长<br>保留时间) | i.g. /2.0                | 77.1                     | 685                                      | 6.26               | 63.7                       | 39568                                      |
| 12                         | i.g. /2.0                | 37.4                     | 304                                      | 5.19               | 139                        | 63103                                      |
| 15                         | i.g. /2.0                | 227                      | 2137                                     | 6.75               | 14.6                       | 8504                                       |
| 15-1                       | i.g. /2.0                | 110                      | 1126                                     | 6.66               | 39.5                       | 23003                                      |
| 23                         | i.g. /2.0                | 81.6                     | 703                                      | 5.93               | 51.2                       | 26276                                      |
| 28                         | i.g. /2.0                | 25.5                     | 315                                      | 7.17               | 108                        | 66596                                      |
| 对比例 1                      | i.g. /2.0                | 2.98                     | 22                                       | 4.9                | 1166                       | 506710                                     |

结论：本公开化合物相对于对比例 1，在 SD 大鼠体内曲线面积更大，半衰期延长，清除率降低，具有很好的药代吸收活性，具有明显的药代动力学优势。

二、犬试验

1、摘要

以比格犬为受试动物，应用LC/MS/MS法测定了比格犬灌胃(i.g.)给予本公开化合物后不同时刻血浆中的药物浓度。研究本公开化合物在比格犬体内的药代动力学行为，评价其药动学特征。

2、试验方案

2.1 试验药品

实施例 15-1 化合物；

化合物 ARV-110。

2.2 试验动物

比格犬8只，雌雄各半，平均分成2组，由江苏兆生源生物技术有限公司提供。禁食过夜后分别灌胃给药。

2.3 药物配制

称取一定量的待测化合物，加5%DMSO+30%PG+30%PEG400+35%生理盐水，配制成0.4 mg/mL溶液。

2.4 给药

给药剂量为2.0 mg/kg，给药体积为5.0 mL/kg。

3、操作

于给药前及给药后0.25、0.5、1.0、2.0、4.0、6.0、8.0、11.0、24.0 小时由前肢静脉采血0.5 mL，置EDTA-K2抗凝试管中，10000 rpm离心2分钟（4℃），1小时内分离血浆，-80℃保存待测。采血至离心过程在冰浴条件下操作。给药后3小时进食。

测定不同浓度的药物给药后比格犬血浆中的待测化合物含量：取给药后各时刻的比格犬血浆样品 50 μL，加入 25 μL 喜树碱(1 μg/mL)和 450 μL 乙腈沉淀蛋白质，涡旋混合，并在 3700 rpm 下离心 10 分钟，取上清液 0.5 uL 进行 LC/MS/MS 分析。

4、药代动力学参数结果

表 4 本公开化合物在比格犬体内的药代动力学参数

| 化合物编号   | 给药方式/<br>给药剂量<br>(mg/kg) | 血药浓度<br>Cmax<br>(ng /mL) | 曲线面积<br>AUC <sub>0-t</sub><br>(h*ng /mL) | 半衰期<br>T1/2<br>(h) | 清除率<br>CL/F<br>(mL/min/kg) | 表观分布<br>容积<br>Vz/F<br>(mL/kg) |
|---------|--------------------------|--------------------------|------------------------------------------|--------------------|----------------------------|-------------------------------|
| 15-1    | i.g. /2.0                | 75.6                     | 1137                                     | 22.5               | 15.8                       | 29843                         |
| ARV-110 | i.g. /2.0                | 13.0                     | 239                                      | 48.8               | 70.9                       | 278328                        |

结论：本公开化合物相对于化合物 ARV-110，在比格犬体内曲线面积更大，清除率降低，具有很好的药代吸收活性，具有明显的药代动力学优势。

三、猴试验

1、摘要

以食蟹猴为受试动物，应用LC/MS/MS法测定了食蟹猴灌胃(i.g.)给予本公开化合物后不同时刻血浆中的药物浓度。研究本公开化合物在食蟹猴体内的药代动力学行为，评价其药动学特征。

2、试验方案

2.1 试验药品

实施例 15-1 化合物；

ARV-110。

2.2 试验动物

食蟹猴8只，雌雄各半，平均分成2组，由美迪西普亚医药科技（上海）有限公司提供。禁食过夜后分别灌胃给药。

2.3 药物配制

称取一定量的待测化合物，加5%DMSO+30%PG+30%PEG400+35%生理盐水，配制成0.4 mg/mL澄明溶液。

2.4 给药

给药剂量为2.0 mg/kg，给药体积为5.0 mL/kg。

3. 操作

于给药前及给药后0.25、0.5、1.0、2.0、4.0、6.0、8.0、12.0、24.0 小时由前肢静脉采血1 mL，置EDTA-K2抗凝试管中，2200g离心10分钟（2-8℃），1 小时内分离血浆，-80℃保存待测。采血至离心过程在冰浴条件下操作。给药后3小时进食，自由饮水。

测定不同浓度的药物给药后食蟹猴血浆中的待测化合物含量：取给药后各时刻的食蟹猴血浆样品 20 μL，加入 400 μL 甲醇沉淀蛋白质（含 10 ng/mL 维拉帕米），涡旋混合 1 分钟，并在 18000g 下离心 7 分钟，取上清液 5 μL 进行 LC/MS/MS 分析。

4、药代动力学参数结果

表 5 本公开化合物在食蟹猴体内的药代动力学参数如下：

| 化合物编号   | 给药方式/<br>给药剂量<br>(mg/kg) | 血药浓度<br>C <sub>max</sub><br>(ng /mL) | 曲线面积<br>AUC <sub>0-t</sub><br>(h*ng /mL) | 半衰期<br>T <sub>1/2</sub><br>(h) | 清除率<br>CL/F<br>(mL/min/kg) | 表观分布<br>容积<br>V <sub>z</sub> /F<br>(mL/kg) |
|---------|--------------------------|--------------------------------------|------------------------------------------|--------------------------------|----------------------------|--------------------------------------------|
| 15-1    | i.g. /2.0                | 200.5                                | 2086.0                                   | 14.6                           | 11.0                       | 14494.8                                    |
| ARV-110 | i.g. /2.0                | 15.9                                 | 282.0                                    | 42.0                           | 44.6                       | 165179.6                                   |

结论：本公开化合物相对于 ARV-110，在食蟹猴体内曲线面积更大，清除率降低，具有很好的药代吸收活性，具有明显的药代动力学优势。

测试例 4 药效试验

1、实验目的

评价本公开化合物抑制去势抵抗性前列腺癌LNCap-FGC皮下异种移植瘤在雄性CB17-SCID小鼠上的生长作用。

2、实验药品

实施例 15-1 化合物；

实施例 11-2 或者 11-1(较长保留时间)化合物；

ARV-110；

20% PEG400 + 75% (10% TPGS) + 5% (1% HPMC K100LV)溶液。

3、实验方法和实验材料

3.1 实验动物和饲养条件

实验动物：CB17-SCID雄性小鼠，购自北京维通利华实验动物有限公司（许可证号码:SCXK（京）2016-0006，动物合格证号：110011220107542683），购入时体重约20.54-26.72克。

饲养条件：5只/笼饲养，12/12小时光/暗周期调节，温度23±1℃恒温，湿度50至60%，自由进食进水。

3.2 动物分组

CB17-SCID鼠适应性饲养后，分组和给药方案如下表6。

表6. 体内药效实验动物分组及给药方案

| 分组                       | 数量（只） | 给药方式                                                           |
|--------------------------|-------|----------------------------------------------------------------|
| 溶媒对照                     | 8     | 20% PEG400 + 75% (10% TP GS) + 5% (1% HPMC K100LV)溶液 (i.g./qd) |
| ARV-110                  | 8     | 1 mpk (i.g./qd)                                                |
| ARV-110                  | 8     | 10 mpk (i.g./qd)                                               |
| 实施例 15-1                 | 8     | 1.5 mpk (i.g./qd)                                              |
| 实施例 15-1                 | 8     | 5 mpk (i.g./qd)                                                |
| 实施例 15-1                 | 8     | 15 mpk (i.g./qd)                                               |
| 11-2 或者 11-1<br>(较长保留时间) | 8     | 1.5 mpk (i.g./qd)                                              |
| 11-2 或者 11-1<br>(较长保留时间) | 8     | 5 mpk (i.g./qd)                                                |
| 11-2 或者 11-1<br>(较长保留时间) | 8     | 15 mpk (i.g./qd)                                               |

注：qd为一天给药1次；i.g.为灌胃给药。

3.3 实验方法

将处于对数生长期的0.2 mL（10×10<sup>6</sup>个细胞+Matrigel）LNCaP FGC细胞（加基质胶，体积比为1:1）皮下接种于每只小鼠的右侧上肢处，肿瘤平均体积达到77 mm<sup>3</sup>时选取肿瘤稳定生长的雄性小鼠进行睾丸切除手术，镇痛护理三天。待肿瘤平均体积达到172 mm<sup>3</sup>时开始分组给药，将小鼠按照肿瘤体积和体重随机分为9组，每组8只，如表6所示。分组当天设为D0，并开始每天一次灌胃给药，共给药21天，给药后第21天设为D21（表7）。每周两次用游标卡尺测量荷瘤小鼠肿瘤体积和用天平测量体重并记录数据。

3.4 数据统计

所有数据使用 Excel 和 GraphPad Prism 8 软件进行作图及统计分析。

肿瘤体积（V）计算公式为：V=1/2×a×b<sup>2</sup> 其中 a、b 分别表示长、宽。

相对肿瘤增殖率 T/C(%)=(T-T<sub>0</sub>)/(C-C<sub>0</sub>)×100(%), 其中 T、C 为实验结束时治疗组和对照组的肿瘤体积；T<sub>0</sub>、C<sub>0</sub> 为实验开始时的肿瘤体积。

抑瘤率 TGI(%)=1-T/C(%)。

4、结果

实施例 15-1 和 11-2 或者 11-1（较长保留时间）化合物在去势的 CB17-SCID 小鼠体内对 LNCap-FGC 移植瘤的疗效数据见表 7 和图 1。

实施例 15-1 和 11-2 或者 11-1（较长保留时间）化合物对 CB17-SCID 小鼠体重的影响见图 2。

表7. 本公开化合物在去势的CB17-SCID小鼠体内对LNCap-FGC移植瘤的疗效

| 分组                           | 给药     | 途径<br>剂量<br>(mpk) | 平均肿瘤体积 (mm <sup>3</sup> ) |     |       |     | TGI (%)<br>D21 | p<br>(vs 溶媒<br>对照) | 剩余<br>动物<br>数/组 |
|------------------------------|--------|-------------------|---------------------------|-----|-------|-----|----------------|--------------------|-----------------|
|                              |        |                   | D0                        | SEM | D21   | SEM |                |                    |                 |
| 溶媒对照                         | qd/21d | i.g., 0           | 172                       | 11  | 1,606 | 187 | /              | /                  | 8/8             |
| ARV-110                      | qd/21d | i.g., 1           | 172                       | 10  | 789   | 193 | 57             | <0.0001            | 8/8             |
| ARV-110                      | qd/21d | i.g., 10          | 172                       | 10  | 293   | 43  | 92             | <0.0001            | 8/8             |
| 实施例 15-1                     | qd/21d | i.g., 1.5         | 172                       | 10  | 255   | 64  | 94             | <0.0001            | 8/8             |
| 实施例 15-1                     | qd/21d | i.g., 5           | 172                       | 11  | 188   | 32  | 99             | <0.0001            | 8/8             |
| 实施例 15-1                     | qd/21d | i.g., 15          | 172                       | 11  | 117   | 17  | 104            | <0.0001            | 8/8             |
| 11-2 或者 11-1<br>(较长保留<br>时间) | qd/21d | i.g., 1.5         | 172                       | 11  | 587   | 131 | 71             | <0.0001            | 8/8             |
| 11-2 或者 11-1<br>(较长保留<br>时间) | qd/21d | i.g., 5           | 172                       | 10  | 147   | 35  | 102            | <0.0001            | 8/8             |
| 11-2 或者 11-1<br>(较长保留<br>时间) | qd/21d | i.g., 15          | 172                       | 10  | 120   | 10  | 104            | <0.0001            | 8/8             |

注：qd为一天给药1次；d为天；i.g.为灌胃给药；SEM为标准误差。

5、结论

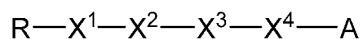
实施例15-1化合物，每天一次，给药21天后，低剂量1.5 mpk组抑瘤率为94%，中剂量5 mpk组抑瘤率为99%，高剂量15 mpk组抑瘤率为104%，且给药对小鼠体重几乎没有影响。

实施例11-2或者11-1（较长保留时间），每天一次，给药21天后，低剂量1.5 mpk组抑瘤率为71%，中剂量5 mpk组抑瘤率为102%，高剂量15 mpk组抑瘤率为104%，且给药对小鼠体重几乎没有影响。

相同条件下，ARV-110每天一次，给药21天后，低剂量1 mpk组抑瘤率为57%，高剂量10 mpk组抑瘤率为92%。实施例15-1和实施例11-2或者11-1（较长保留时间）相比ARV-110具有一定优势。

权利要求书:

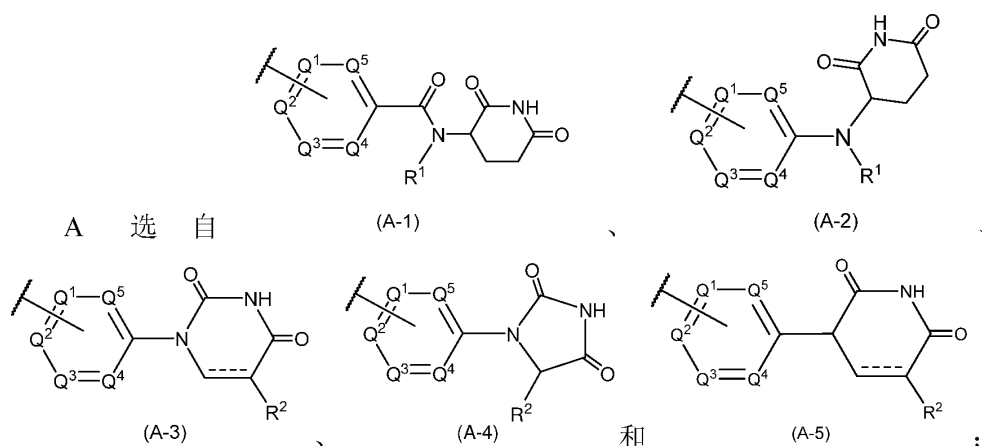
1. 一种通式(I)所示的化合物或其可药用的盐,



(I)

其中:

R 为芳基或杂芳基, 其中所述的芳基和杂芳基各自独立地任选被选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、氰基、 $-(CH_2)_nNR^aR^b$ 、硝基、羟基、羟烷基、氨基烷基、烷氧基烷基、环烷基烷基、杂环基烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代;



----为单键或者双键;

$Q^1$ 、 $Q^2$ 、 $Q^3$ 、 $Q^4$  和  $Q^5$  中一个为碳原子, 其余四个相同或不同, 且各自独立地为氮原子或  $CR'$ ;

各个  $R'$  相同或不同, 且各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟烷基、氨基烷基、烷氧基烷基、氰基、羟基、硝基和  $-(CH_2)_nNR^cR^d$ ;

$R^1$  选自氢原子、烷基、卤代烷基、羟烷基、氨基烷基和烷氧基烷基;

$R^2$  选自氢原子、卤素、烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟基、氰基、氨基烷基和烷氧基烷基;

$X^1$  为螺环基, 其中所述的螺环基任选被选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、氰基、硝基、羟基、羟烷基、氨基烷基、烷氧基烷基、环烷基烷基、杂环基烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-OR^3$ 、 $-C(O)R^3$ 、 $-C(O)OR^3$ 、 $-S(O)_mR^3$ 、 $-NR^4R^5$ 、 $-C(O)NR^4R^5$ 、 $-S(O)_mNR^4R^5$ 、 $=O$  和  $=S$  中的一个或多个取代基所取代;

$X^2$  选自  $-C(O)-$ 、 $-S(O)_2-$  和  $-(CR^{2a}R^{2b})_{ml}-$ ;

$X^3$  选自环烷基、杂环基、芳基和杂芳基, 其中所述的环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、

氰基、 $-(CH_2)_nNR^eR^f$ 、硝基、羟基、羟烷基、氨基烷基、烷氧基烷基、环烷基烷基、杂环基烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基和 $=O$ 中的一个或多个取代基所取代；

$X^4$ 为 $-J^1-J^2-J^3-J^4-J^5-$ ；其中 $J^1$ 与 $X^3$ 相连接；

$J^1$ 选自 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^6-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-(CR^7R^8)_{m2}-$ 、烯基和炔基；

$J^2$ 为环烷基或杂环基，其中所述的环烷基和杂环基各自独立地任选被选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、氰基、 $-(CH_2)_nNR^gR^h$ 、硝基、羟基、羟烷基、氨基烷基、烷氧基烷基、环烷基烷基、杂环基烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基和 $=O$ 中的一个或多个取代基所取代；

$J^3$ 选自 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^{6a}-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-(CR^{7a}R^{8a})_{m3}-$ 、烯基、炔基、环烷基和杂环基；其中所述的环烷基和杂环基各自独立地任选被选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、氰基、 $-(CH_2)_nNR^gR^h$ 、硝基、羟基、羟烷基、氨基烷基、烷氧基烷基、环烷基烷基、杂环基烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基和 $=O$ 中的一个或多个取代基所取代；

$J^4$ 选自键、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，其中所述的环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、氰基、 $-(CH_2)_nNR^gR^h$ 、硝基、羟基、羟烷基、氨基烷基、烷氧基烷基、环烷基烷基、杂环基烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基和 $=O$ 中的一个或多个取代基所取代；

$J^5$ 选自 $-C(O)NR^{6b}-$ 、 $-NR^{6b}C(O)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^{6b}-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-(CR^{7b}R^{8b})_{m4}-$ 、烯基、炔基、环烷基和杂环基；其中所述的环烷基和杂环基各自独立地任选被选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、氰基、 $-(CH_2)_nNR^gR^h$ 、硝基、羟基、羟烷基、氨基烷基、烷氧基烷基、环烷基烷基、杂环基烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基和 $=O$ 中的一个或多个取代基所取代；

$R^a$ 、 $R^b$ 、 $R^c$ 、 $R^d$ 、 $R^e$ 、 $R^f$ 、 $R^g$ 、 $R^h$ 、 $R^6$ 、 $R^{6a}$ 和 $R^{6b}$ 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、烷基、卤代烷基、羟烷基、氨基烷基、烷氧基烷基、环烷基烷基和杂环基烷基；

$R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^{7a}$ 、 $R^{8a}$ 、 $R^{7b}$ 和 $R^{8b}$ 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、烷氧基、羟基、氨基、氰基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟烷基、氨基烷基、烷氧基烷基、环烷基烷基和杂环基烷基；

$R^3$ 选自氢原子、烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，其中所述的烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被选自卤素、烷基、烷氧基、羟基、氨基、氰基、硝基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟烷基、 $=O$ 、氨基烷基、烷氧基烷基、环烷基烷基、杂环基烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

$R^4$ 和 $R^5$ 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，其中所述的烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被选自卤素、烷基、烷氧基、羟基、氨基、氰基、硝基、卤代烷基、卤代烷氧基、

羟烷基、=O、氨基烷基、烷氧基烷基、环烷基烷基、杂环基烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

或者 $R^4$ 和 $R^5$ 与相连的氮原子一起形成杂环基，所述的杂环基任选被选自卤素、烷基、烷氧基、羟基、氨基、氰基、硝基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟烷基、=O、氨基烷基、烷氧基烷基、环烷基烷基、杂环基烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

n 为 0、1、2 或 3；

m 为 0、1 或 2；

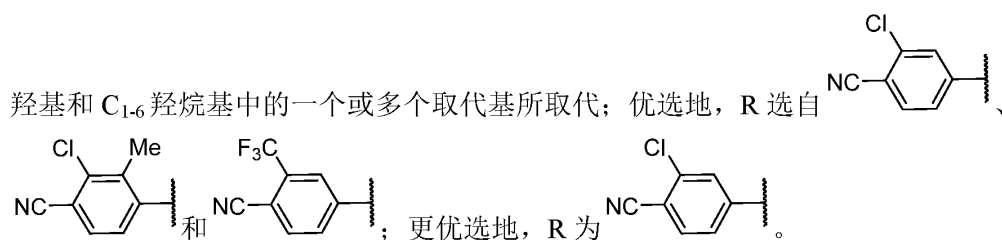
m1 为 0、1、2 或 3；

m2 为 0、1、2 或 3；

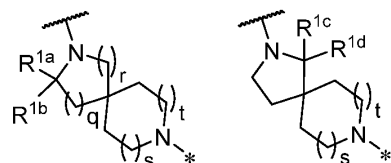
m3 为 0、1、2 或 3；且

m4 为 0、1、2 或 3。

2. 根据权利要求 1 所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐，其中 R 为苯基或 5 或 6 元杂芳基；其中所述的苯基和 5 或 6 元杂芳基各自独立地任选被选自卤素、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  卤代烷基、 $C_{1-6}$  卤代烷氧基、氰基、氨基、硝基、



3. 根据权利要求 1 或 2 所述的通式( I )所示的化合物或其可药用的盐，其中



$X^1$  为 **(X<sup>1</sup>-1-1)** 或 **(X<sup>1</sup>-1-2)**；带\*的键与  $X^2$  相连接； $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 、 $R^{1c}$  和  $R^{1d}$  相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  卤代烷基、 $C_{1-6}$  卤代烷氧基、氰基、氨基、羟基和  $C_{1-6}$  羟烷基；

或者， $R^{1a}$  和  $R^{1b}$  与相连的碳原子形成  $C=O$ ；

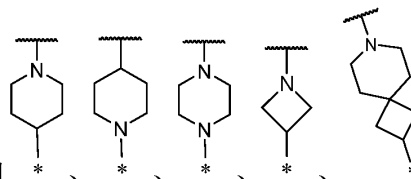
或者， $R^{1c}$  和  $R^{1d}$  与相连的碳原子形成  $C=O$ ；

q 为 0、1、2 或 3；r 为 0、1、2 或 3；s 为 0、1、2、3 或 4；且 t 为 0、1、2、3 或 4。

4. 根据权利要求 1 至 3 中任一项所述的通式( I )所示的化合物或其可药用的

盐, 其中  $X^3$  为 6 至 10 元芳基或 5 至 10 元杂芳基, 其中所述的 6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基各自独立地任选被选自卤素、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  卤代烷基、 $C_{1-6}$  卤代烷氧基、氰基、氨基、羟基和  $C_{1-6}$  羟烷基中的一个或多个取代基所取代; 优选地,  $X^3$  为苯基或 6 元杂芳基, 其中所述的苯基和 6 元杂芳基各自独立地任选被一个或多个卤素取代。

5. 根据权利要求 1 至 4 中任一项所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐, 其中  $J^2$  为 3 至 12 元杂环基; 其中所述的 3 至 12 元杂环基任选被选自卤素、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  卤代烷基、 $C_{1-6}$  卤代烷氧基、氰基、氨基、羟基和=O



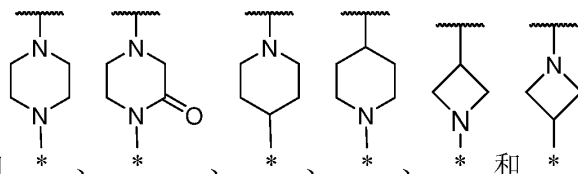
中的一个或多个取代基所取代; 优选地,  $J^2$  选自



和 \*; 其中带\*的键与  $J^3$  相连接。

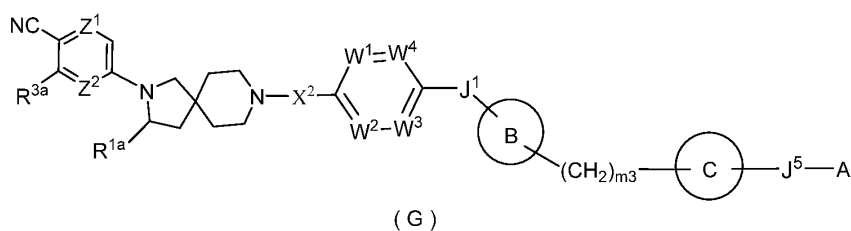
6. 根据权利要求 1 至 5 中任一项所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐, 其中  $J^3$  选自 -O-、-S-、-NR<sup>6a</sup>-、-C(O)-、-S(O)<sub>2</sub>-、-(CR<sup>7a</sup>R<sup>8a</sup>)<sub>m3</sub>-、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、3 至 8 元环烷基和 3 至 8 元杂环基;  $R^{6a}$  为氢原子或  $C_{1-6}$  烷基;  $R^{7a}$  和  $R^{8a}$  相同或不同, 且各自独立地选自氢原子、卤素、羟基和  $C_{1-6}$  烷基;  $m_3$  为 0、1、2 或 3; 优选地,  $J^3$  为键或  $CH_2$ 。

7. 根据权利要求 1 至 6 中任一项所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐, 其中  $J^4$  为 3 至 8 元环烷基或 3 至 8 元杂环基; 其中所述的 3 至 8 元环烷基和 3 至 8 元杂环基各自独立地任选被选自卤素、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  卤代烷基、 $C_{1-6}$  卤代烷氧基、氰基、氨基、羟基和=O 中的一个或多个取代基所取代; 优选地,



$J^4$  选自 \*、\*、\*、\*、\* 和 \*; 带\*的键与  $J^5$  相连接。

8. 根据权利要求 1 至 4、6 中任一项所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐, 其为通式(G)所示的化合物或其可药用的盐:



其中：

$R^{1a}$  选自氢原子、卤素、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  卤代烷基、 $C_{1-6}$  卤代烷氧基、氰基、氨基、羟基和  $C_{1-6}$  羟烷基；

$Z^1$  为 N 或  $CR^{3b}$ ； $Z^2$  为 N 或  $CR^{3c}$ ； $R^{3a}$ 、 $R^{3b}$  和  $R^{3c}$  相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  卤代烷基、 $C_{1-6}$  卤代烷氧基、氰基、氨基、硝基、羟基和  $C_{1-6}$  羟烷基；

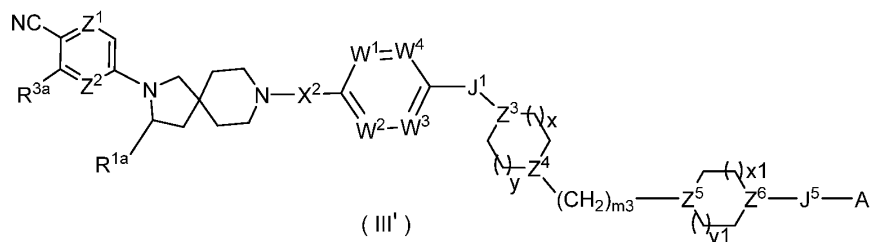
环 B 和环 C 相同或不同，且各自独立地为 3 至 12 元环烷基或 3 至 12 元杂环基，所述的 3 至 12 元环烷基和 3 至 12 元杂环基各自独立地任选被选自卤素、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  卤代烷基、 $C_{1-6}$  卤代烷氧基、氰基、氨基、羟基和 =O 中的一个或多个取代基所取代；

$W^1$  为 N 或  $CR^{3d}$ ； $W^2$  为 N 或  $CR^{3e}$ ； $W^3$  为 N 或  $CR^{3f}$ ； $W^4$  为 N 或  $CR^{3g}$ ；

$R^{3d}$ 、 $R^{3e}$ 、 $R^{3f}$  和  $R^{3g}$  相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  卤代烷基、 $C_{1-6}$  卤代烷氧基、氰基、氨基、羟基和  $C_{1-6}$  羟烷基；

$m_3$ 、 $X^2$ 、 $J^1$ 、 $J^5$  和 A 如权利要求 1 中所定义。

9. 根据权利要求 1 至 4、6 至 8 中任一项所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐，其为通式(III')所示的化合物或其可药用的盐：



其中：

$W^1$  为 N 或  $CR^{3d}$ ； $W^2$  为 N 或  $CR^{3e}$ ； $W^3$  为 N 或  $CR^{3f}$ ； $W^4$  为 N 或  $CR^{3g}$ ；

$R^{3d}$ 、 $R^{3e}$ 、 $R^{3f}$  和  $R^{3g}$  相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  卤代烷基、 $C_{1-6}$  卤代烷氧基、氰基、氨基、羟基和  $C_{1-6}$  羟烷基；

$Z^3$ 、 $Z^4$ 、 $Z^5$  和  $Z^6$  相同或不同，且各自独立地为 N 原子或 CH；

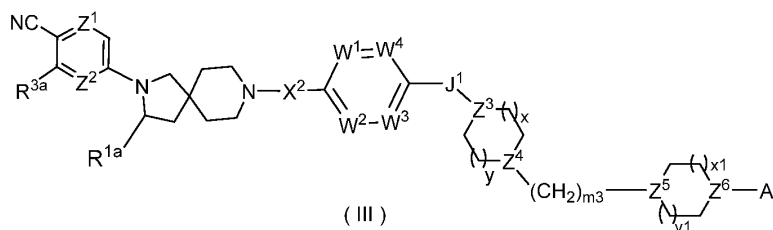
$m_3$  为 0、1、2 或 3；

$x$ 、 $x_1$ 、 $y$ 、 $y_1$  各自独立地为 0、1 或 2；

$J^5$  选自  $-C(O)NR^{6b}-$ 、 $-NR^{6b}C(O)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^{6b}-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-(CR^{7b}R^{8b})_{m4}-$ 、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、3 至 8 元环烷基和 3 至 8 元杂环基； $R^{6b}$  为氢原子或  $C_{1-6}$  烷基； $R^{7b}$  和  $R^{8b}$  相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、羟基和  $C_{1-6}$  烷基； $m4$  为 0、1、2 或 3；优选地， $J^5$  选自键、3 至 8 元杂环基和 3 至 8 元环烷基；

$Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $R^{1a}$ 、 $R^{3a}$ 、 $X^2$ 、 $J^1$  和 A 如权利要求 8 中所定义。

10. 根据权利要求 1 至 9 任一项所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐，其为通式(III)所示的化合物或其可药用的盐：



其中：

$W^1$  为 N 或  $CR^{3d}$ ； $W^2$  为 N 或  $CR^{3e}$ ； $W^3$  为 N 或  $CR^{3f}$ ； $W^4$  为 N 或  $CR^{3g}$ ；

$R^{3d}$ 、 $R^{3e}$ 、 $R^{3f}$  和  $R^{3g}$  相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  卤代烷基、 $C_{1-6}$  卤代烷氧基、氰基、氨基、羟基和  $C_{1-6}$  羟烷基；

$Z^3$ 、 $Z^4$ 、 $Z^5$  和  $Z^6$  相同或不同，且各自独立地为 N 原子或 CH；条件为， $Z^3$  和  $Z^4$  中至少有一个为 N 原子；

$m3$  为 0、1、2 或 3；

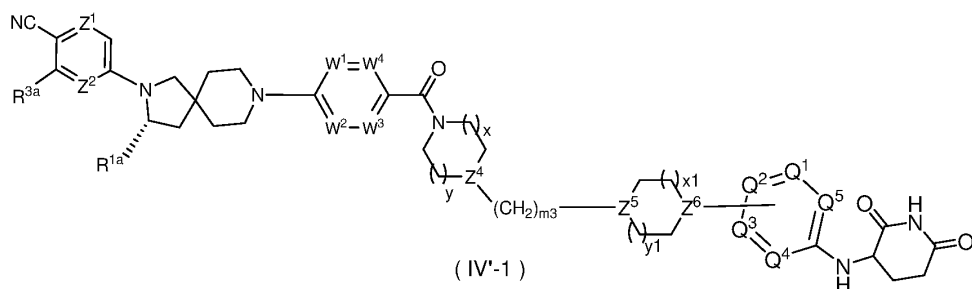
$x$ 、 $x1$ 、 $y$  和  $y1$  各自独立地为 0、1 或 2；

$Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $R^{1a}$ 、 $R^{3a}$ 、 $X^2$ 、 $J^1$  和 A 如权利要求 8 中所定义。

11. 根据权利要求 1 至 10 中任一项所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐，其中  $X^2$  选自  $-C(O)-$ 、 $-S(O)_2-$  和  $-(CR^{2a}R^{2b})_{m1}-$ ； $R^{2a}$  和  $R^{2b}$  相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、羟基和  $C_{1-6}$  烷基； $m1$  为 0、1、2 或 3；优选地， $X^2$  为键或  $-C(O)-$ ；更优选地， $X^2$  为键。

12. 根据权利要求 1 至 11 中任一项所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐，其中  $J^1$  选自  $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^6-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-(CR^7R^8)_{m2}-$ 、 $C_{2-6}$  烯基和  $C_{2-6}$  炔基； $R^6$  为氢原子或  $C_{1-6}$  烷基； $R^7$  和  $R^8$  相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、羟基和  $C_{1-6}$  烷基； $m2$  为 0、1、2 或 3；优选地， $J^1$  为  $-S-$  或  $-C(O)-$ ；更优选地， $J^1$  为  $-C(O)-$ 。

13. 根据权利要求 1 至 12 中任一项所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐，其为通式(IV'-1)所示的化合物或其可药用的盐：



其中：

$R^{1a}$  选自卤素、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  卤代烷基、 $C_{1-6}$  卤代烷氧基、氰基、氨基、羟基和  $C_{1-6}$  羟烷基；优选地， $R^{1a}$  为  $C_{1-6}$  烷基；更优选地， $R^{1a}$  为甲基；

$Q^2$  为碳原子， $Q^1$ 、 $Q^3$ 、 $Q^4$  和  $Q^5$  相同或不同，且各自独立地为氮原子或  $CR'$ ；或者， $Q^3$  为碳原子， $Q^1$ 、 $Q^2$ 、 $Q^4$  和  $Q^5$  相同或不同，且各自独立地为氮原子或  $CR'$ ；

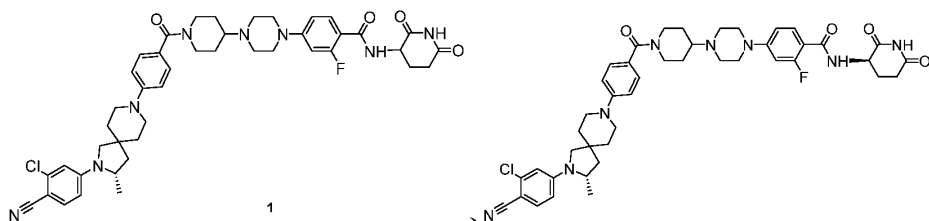
$R'$  相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  卤代烷基、 $C_{1-6}$  卤代烷氧基、 $C_{1-6}$  羟烷基、氰基、羟基和氨基；且

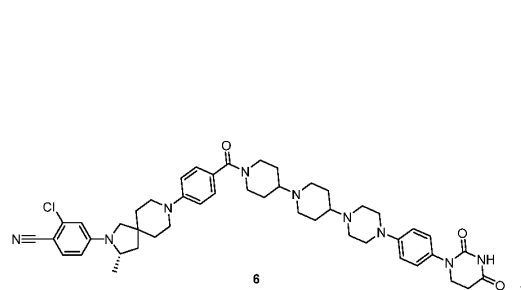
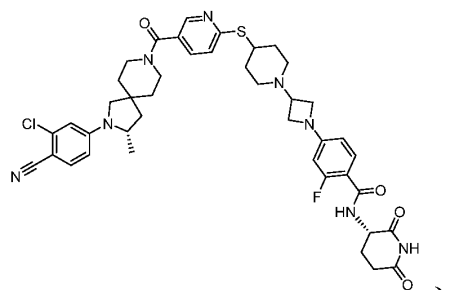
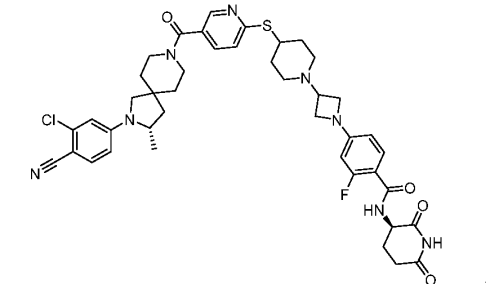
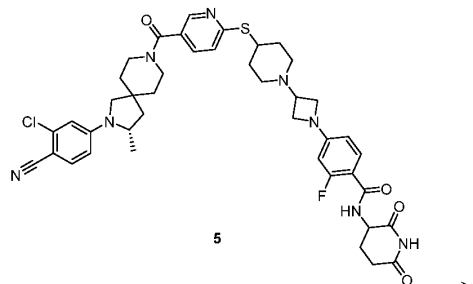
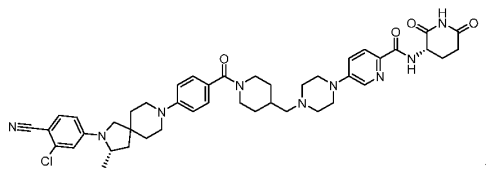
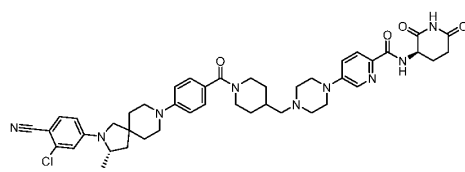
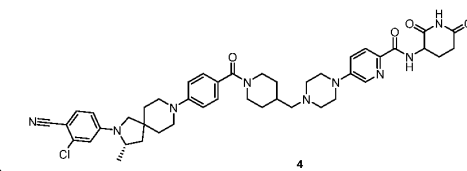
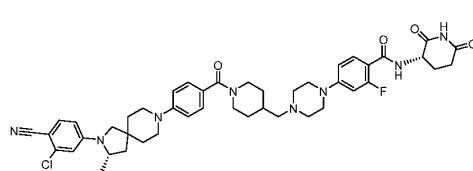
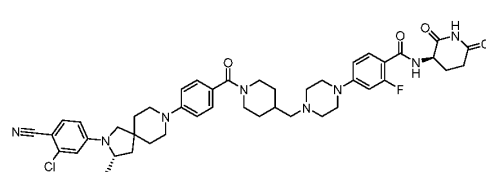
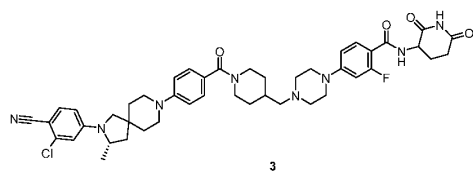
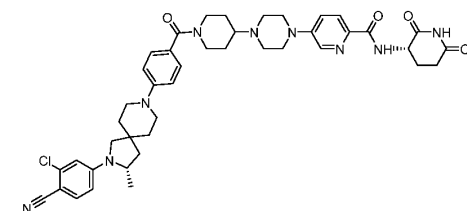
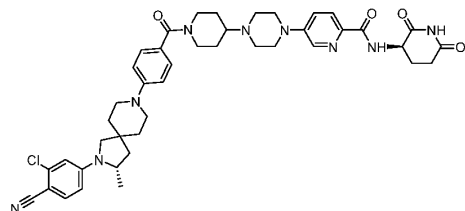
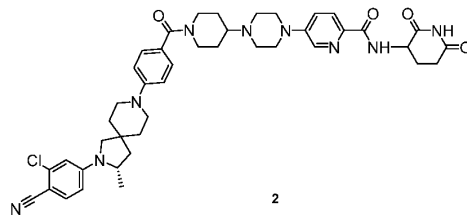
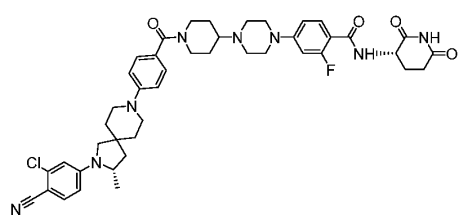
$Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $R^{3a}$ 、 $W^1$ 、 $W^2$ 、 $W^3$ 、 $W^4$ 、 $Z^4$ 、 $Z^5$ 、 $Z^6$ 、 $m3$ 、 $x$ 、 $x1$ 、 $y$  和  $y1$  如权利要求 9 中所定义。

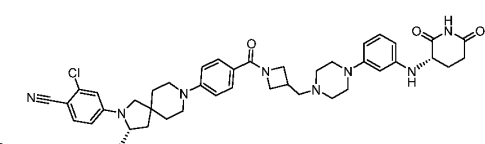
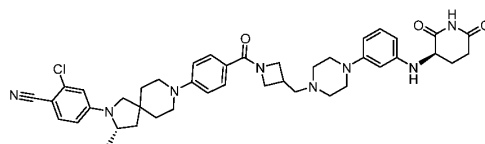
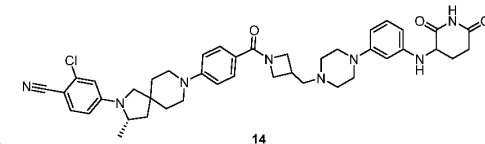
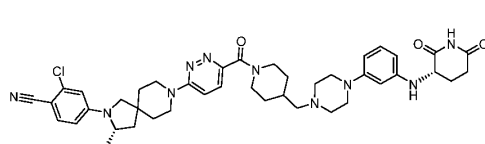
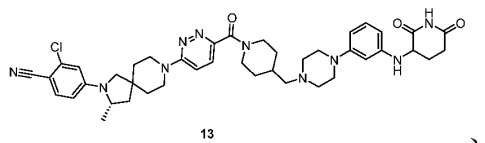
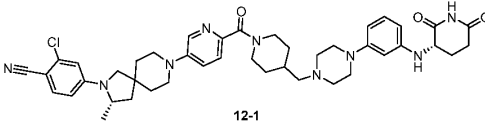
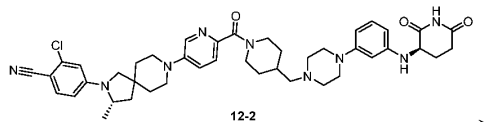
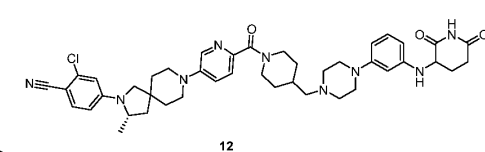
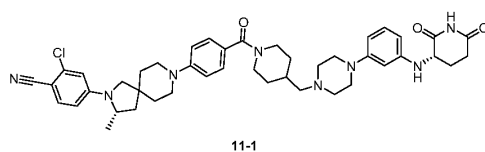
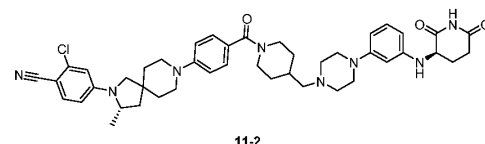
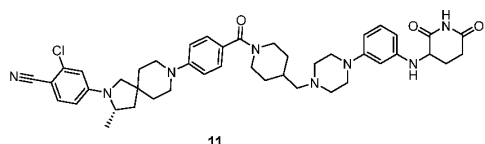
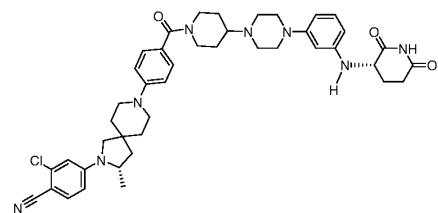
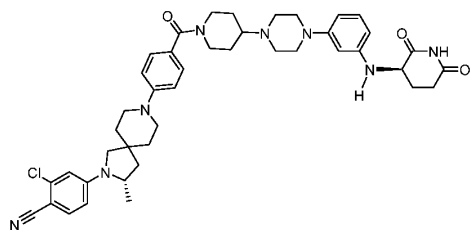
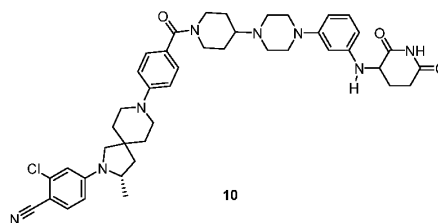
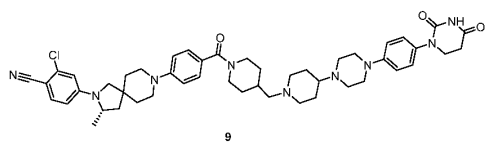
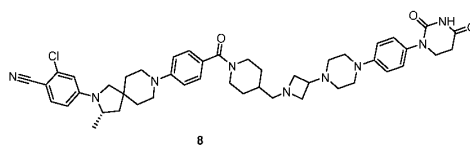
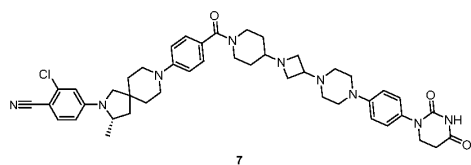
14. 根据权利要求 8 至 13 中任一项所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐，其中  $Z^1$  为  $CR^{3b}$ ； $Z^2$  为  $CR^{3c}$ ； $R^{3a}$ 、 $R^{3b}$  和  $R^{3c}$  相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、氰基和  $C_{1-6}$  卤代烷基；优选地， $Z^1$  为  $CR^{3b}$ ； $Z^2$  为  $CR^{3c}$ ； $R^{3a}$  为卤素或  $C_{1-6}$  卤代烷基； $R^{3b}$  为氢原子； $R^{3c}$  为氢原子或  $C_{1-6}$  烷基。

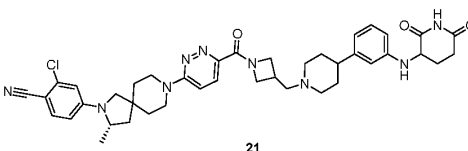
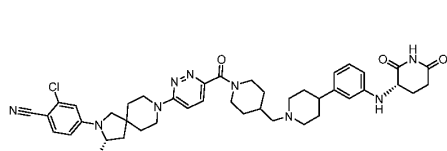
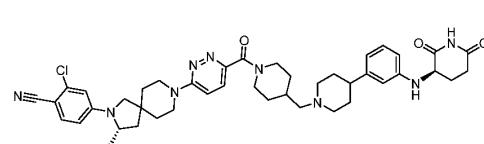
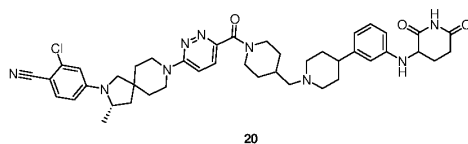
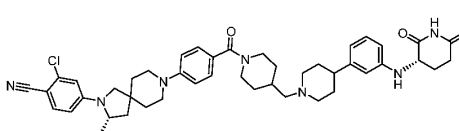
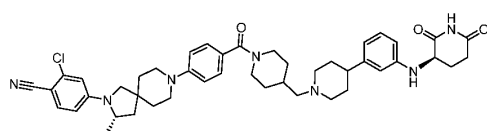
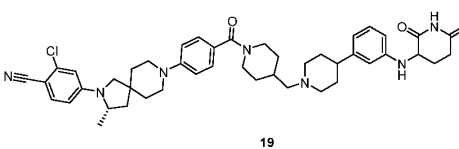
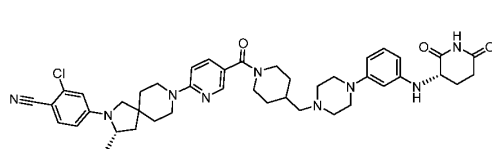
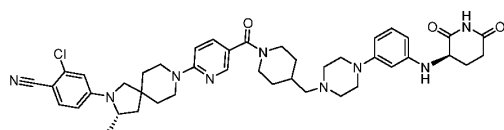
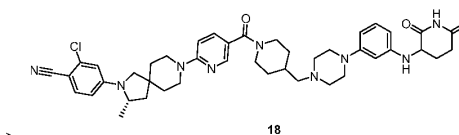
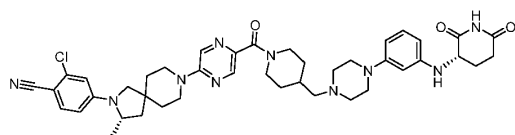
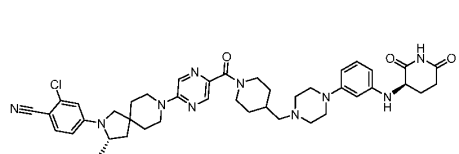
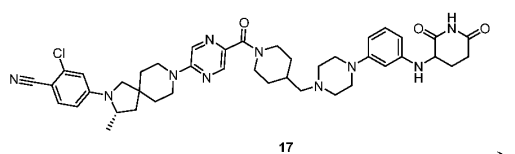
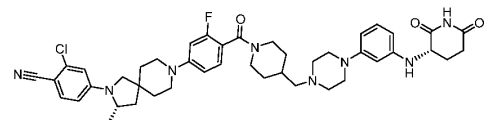
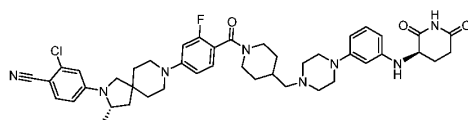
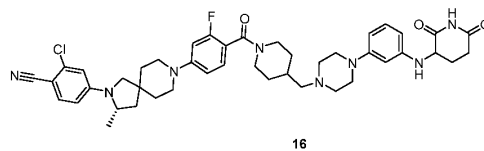
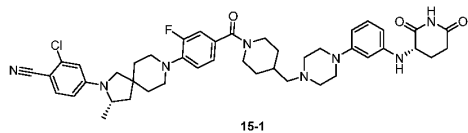
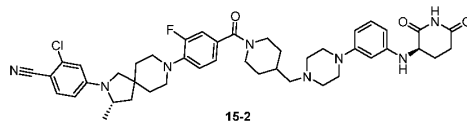
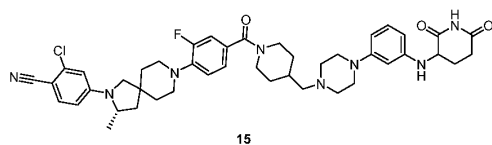
15. 根据权利要求 8 至 14 中任一项所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐，其中  $W^1$  为 N 或  $CR^{3d}$ ； $W^2$  为 N 或  $CR^{3e}$ ； $W^3$  为 N 或  $CR^{3f}$ ； $W^4$  为 N 或  $CR^{3g}$ ； $R^{3d}$ 、 $R^{3e}$ 、 $R^{3f}$  和  $R^{3g}$  相同或不同，且各自独立地为氢原子或卤素；优选地， $W^1$  为  $CR^{3d}$ ； $W^2$  为  $CR^{3e}$ ； $W^3$  为  $CR^{3f}$ ； $W^4$  为  $CR^{3g}$ ； $R^{3d}$ 、 $R^{3e}$ 、 $R^{3f}$  和  $R^{3g}$  相同或不同，且各自独立地为氢原子或卤素。

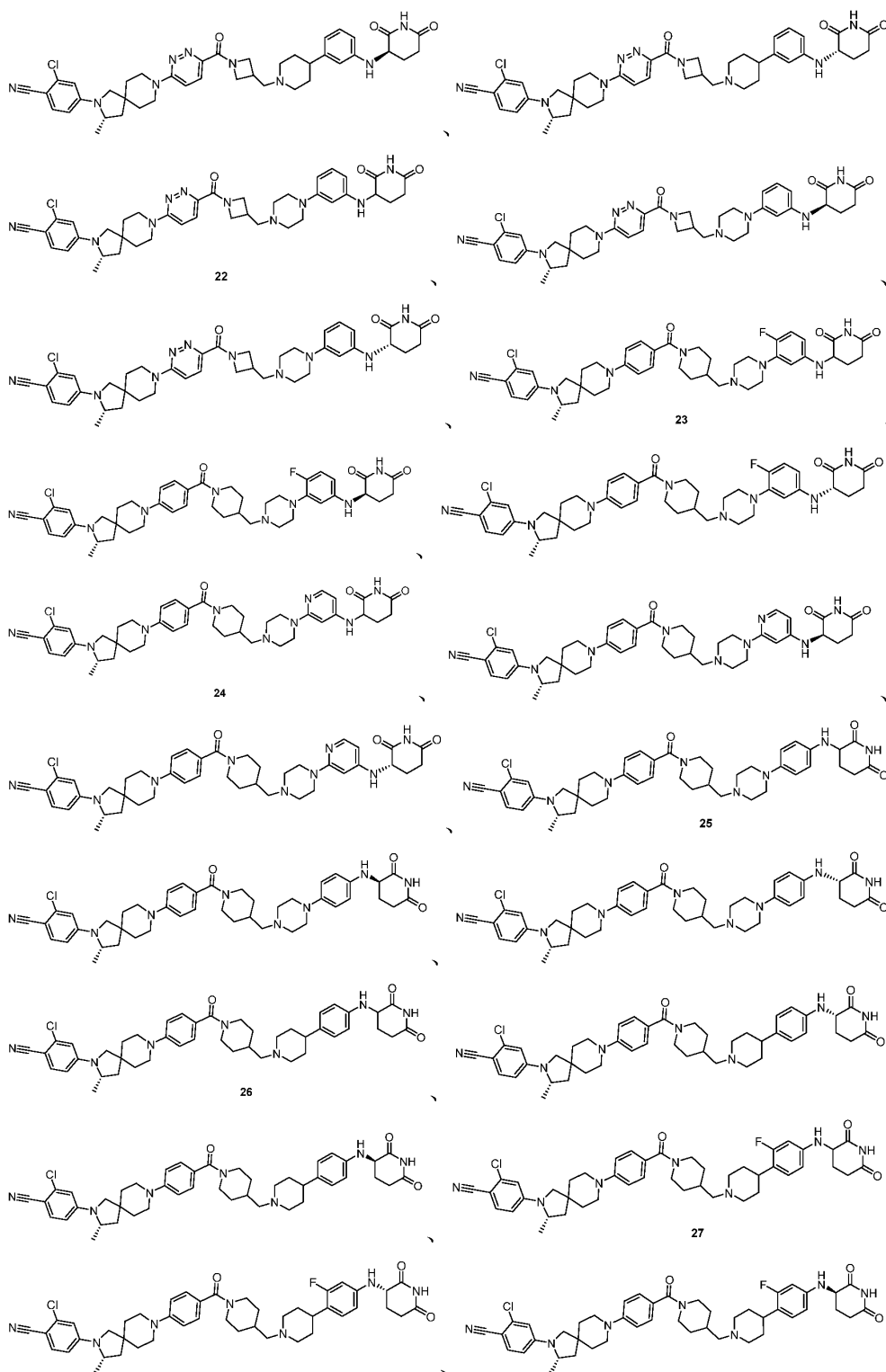
16. 根据权利要求 1 至 15 中任一项所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐，其选自以下化合物：

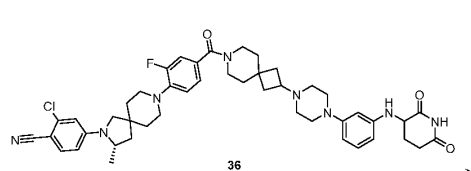
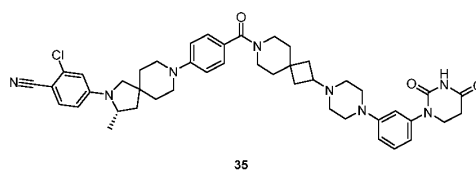
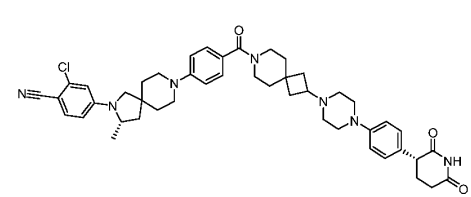
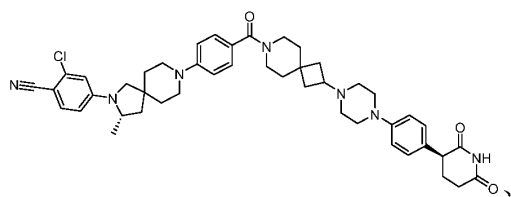
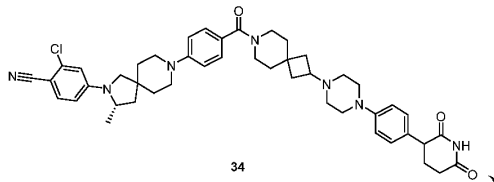
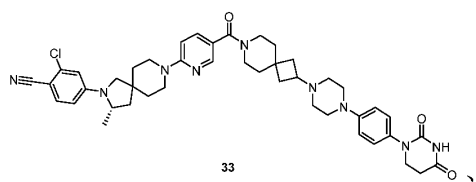
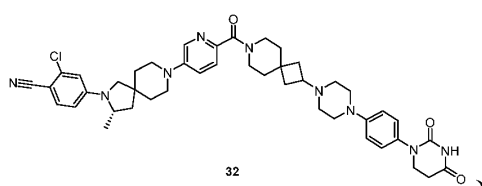
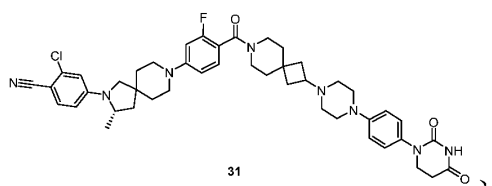
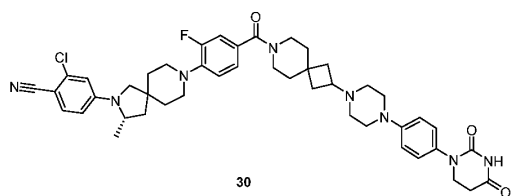
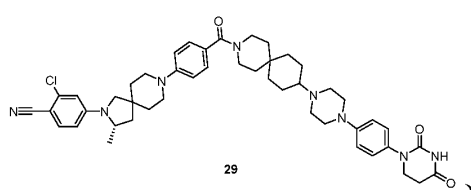
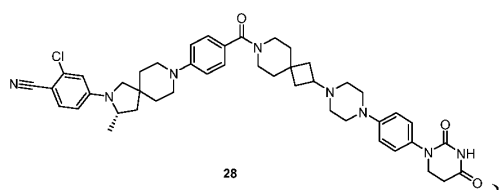


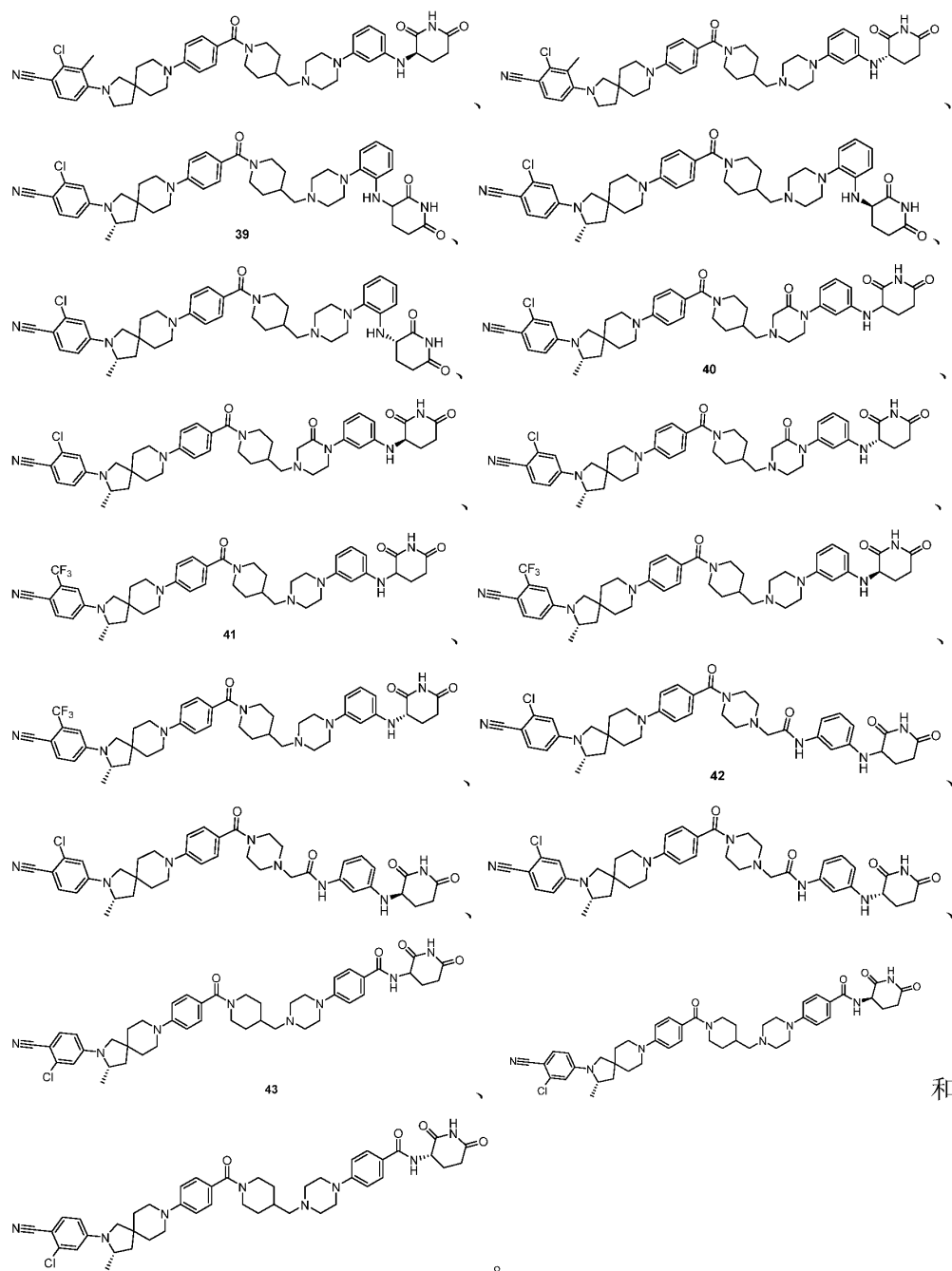




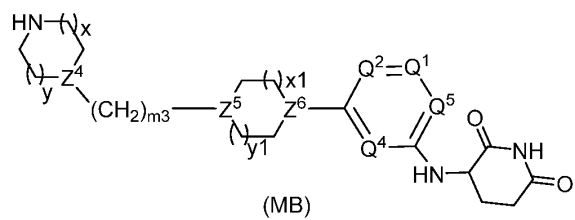








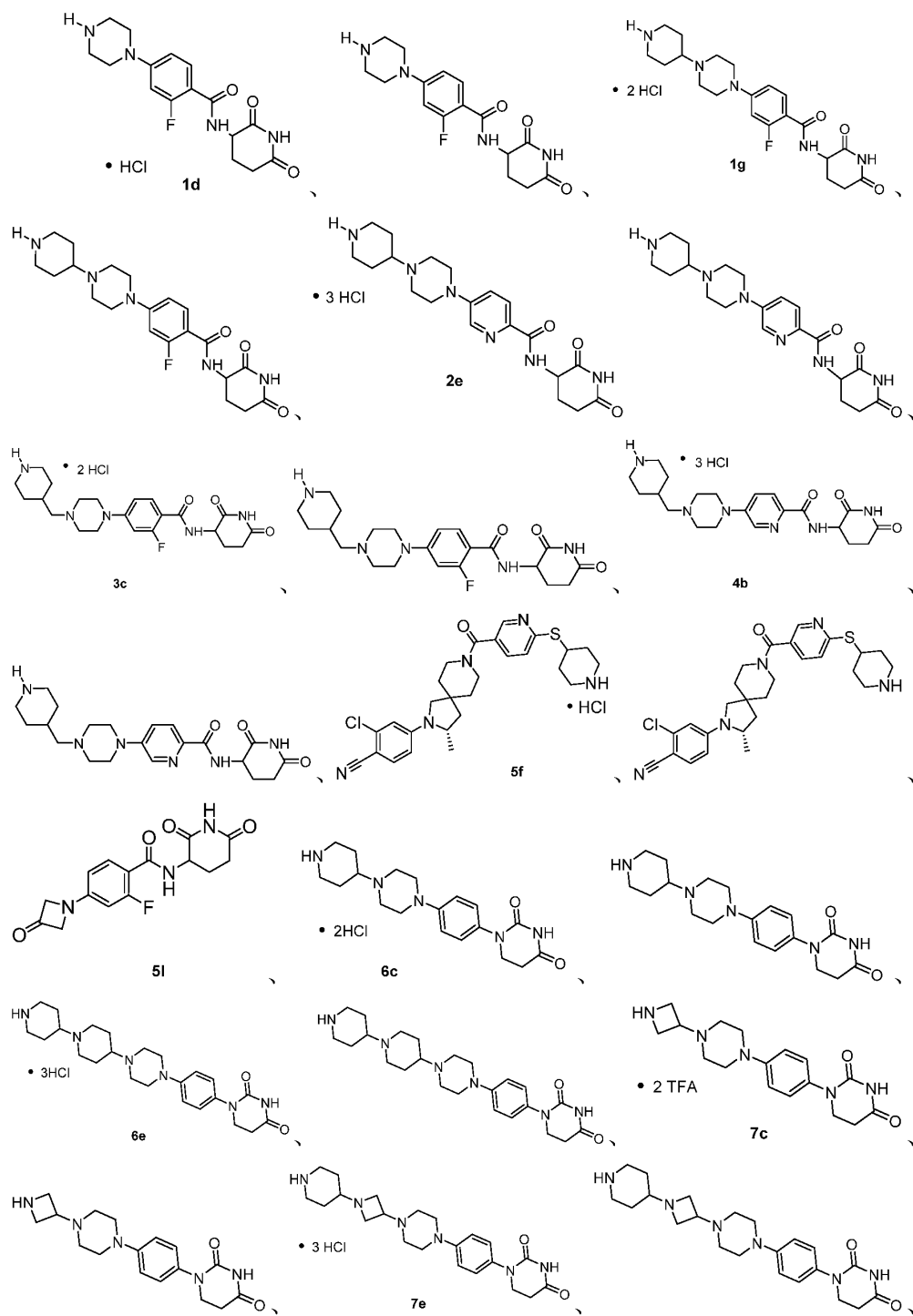
17. 一种通式(MB)所示的化合物或其盐,

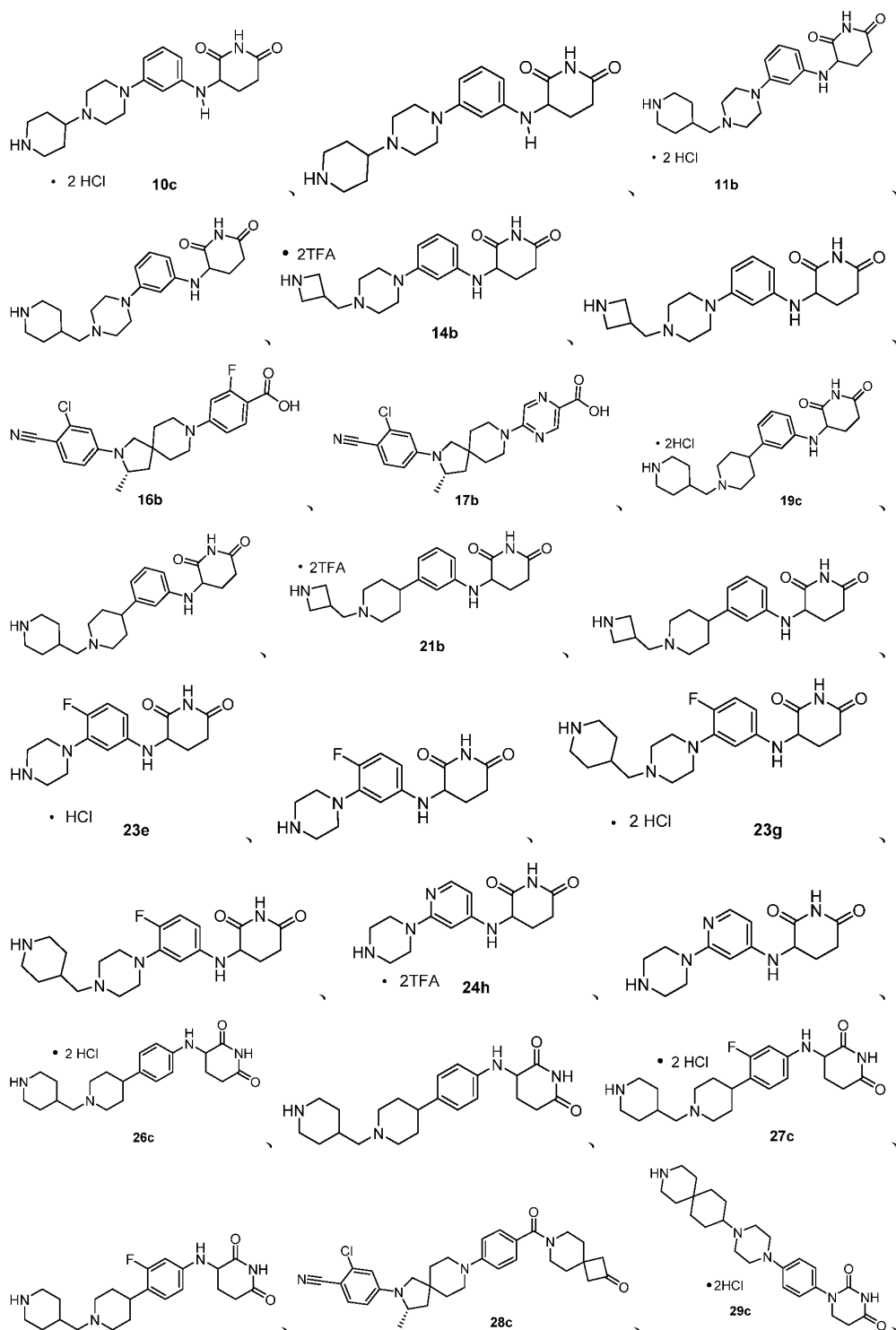


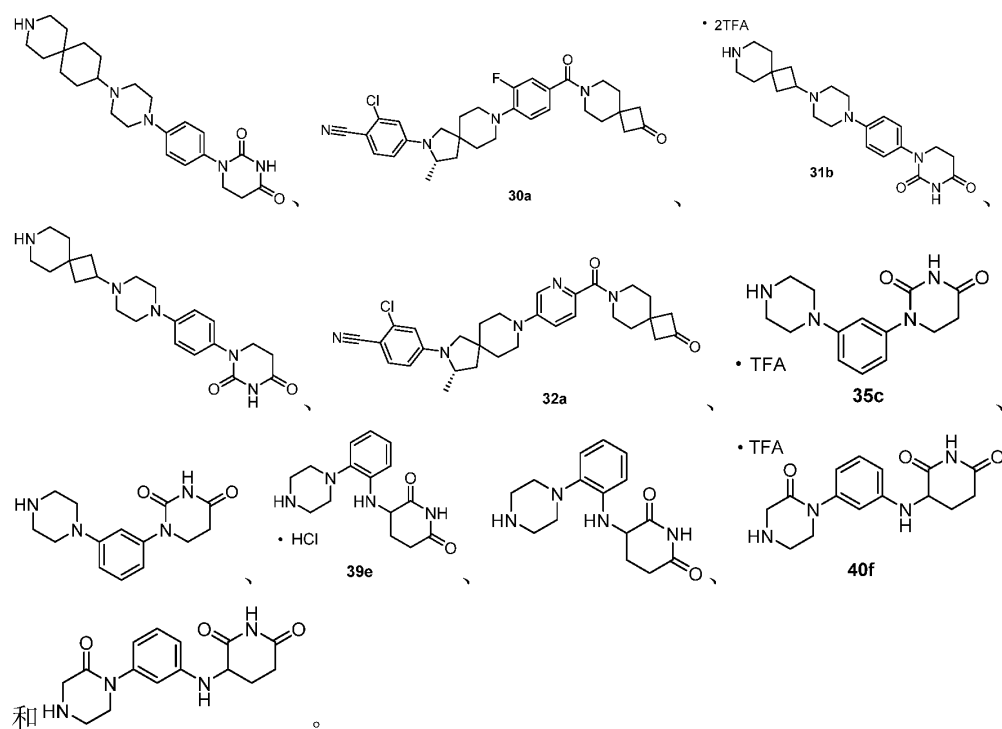
其中:

$Q^1$ 、 $Q^2$ 、 $Q^4$ 、 $Q^5$ 、 $Z^4$ 、 $Z^5$ 、 $Z^6$ 、 $x$ 、 $x_1$ 、 $y$ 、 $y_1$  和  $m_3$  如权利要求 13 中所定义。

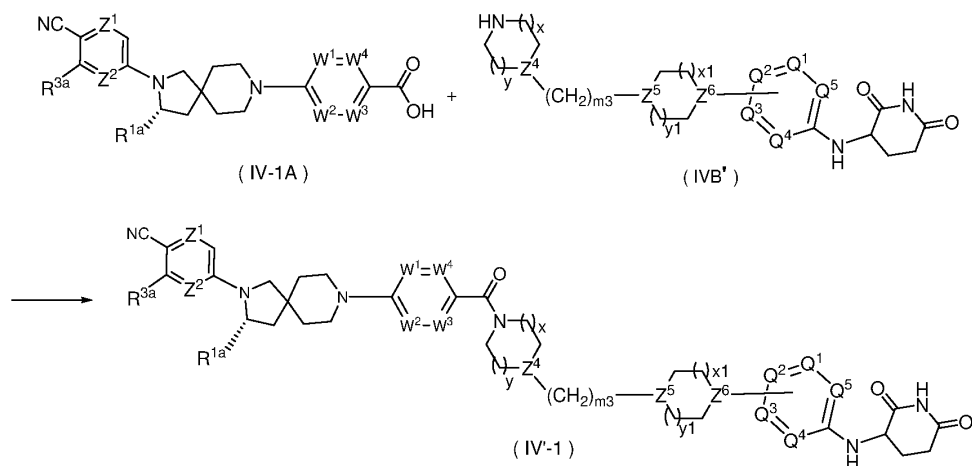
18. 化合物, 其选自以下化合物:







19. 一种制备根据权利要求 13 所述的通式(IV'-1)所示的化合物或其可药用的盐的方法，其包括：



通式(IV-1A)所示的化合物或其盐和通式(IVB')所示的化合物或其盐发生缩合反应得到通式(IV'-1)所示的化合物或其可药用的盐；

其中：

$R^{1a}$ 、 $Q^1$ 、 $Q^2$ 、 $Q^3$ 、 $Q^4$ 、 $Q^5$ 、 $R^{3a}$ 、 $W^1$ 、 $W^2$ 、 $W^3$ 、 $W^4$ 、 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^4$ 、 $Z^5$ 、 $Z^6$ 、 $x$ 、 $x1$ 、 $y$ 、 $y1$  和  $m3$  如权利要求 13 中所定义。

20. 一种药物组合物，所述药物组合物含有根据权利要求 1 至 16 中任一项所述的化合物或其可药用的盐，以及一种或多种药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

21. 根据权利要求 1 至 16 中任一项所述的化合物或其可药用的盐或根据权利要求 20 所述的药物组合物在制备用于调节雄激素受体(AR)蛋白泛素化和降解的药物中的用途。

22. 根据权利要求1至16中任一项所述的化合物或其可药用的盐或根据权利要求20所述的药物组合物在制备用于治疗的和/或预防由雄激素受体介导的或依赖性的疾病或病症的药物中的用途；其中由雄激素受体介导的或依赖性的疾病或病症优选选自肿瘤、男性性功能障碍和肯尼迪氏病。

23. 根据权利要求22所述的用途，其中雄激素受体介导的或依赖性的疾病或病症选自前列腺癌、前列腺增生、多毛症、脱发、神经性厌食症、乳腺癌、痤疮、男性性功能障碍、肯尼迪氏病和艾滋病，优选为前列腺癌，更优选为激素敏感的前列腺癌或激素难治的前列腺癌。