

芳基或杂芳基取代的氨基甲酸酯类化合物及其衍生物和用途

5 相关申请的引用

本申请要求 2023 年 08 月 31 日提交的中国专利申请 CN202311128222.7 和 2024 年 08 月 14 日提交的中国专利申请 CN202411118554.1 的优先权，通过援引加入的方式将其内容整体并入本申请，并用于所有目的。

10 技术领域

本申请涉及芳基或杂芳基取代的氨基甲酸酯类化合物及其衍生物、包含所述化合物或衍生物的药物组合物，以及使用所述药物组合物治疗和/或预防与 AMPK 激酶相关的疾病、障碍或病症的用途。

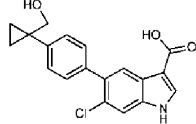
背景技术

15 AMPK（腺苷单磷酸（AMP）-激活的蛋白激酶）是一种丝氨酸、苏氨酸蛋白激酶，是一种由包含激酶结构域的 α 亚基和两个调节亚基（ β -和 γ -）组成的异源三聚体复合物。AMPK 受上游激酶 LKB1（liver kinase B1）和 CAMKK2（calcium/calmodulin-dependent protein kinase kinase 2）的调节，其 α 亚基激活环（T-loop）上的 Thr174（ α 2 上的 Thr172）被磷酸化，导致活性增加 500 ~ 1000 倍。AMPK 作为一种代谢开关，激活 AMPK 可影响脂质、胆固醇、碳水化合物和氨基酸代谢以及线粒体功能、自噬和细胞生长。

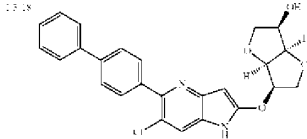
20 II 型糖尿病又称非胰岛素依赖型糖尿病，是一种慢性代谢疾病，主要表现为高血糖、胰岛素缺乏和胰岛素抵抗等。除遗传因素外，生活习惯和饮食方式都极大影响 II 型糖尿病的发病率。目前治疗 II 型糖尿病的药物主要有双胍类、磺酰脲类、噻唑烷二酮类、DPP-4 抑制剂、SGLT-2 抑制剂和 GLP-1 类似物，但当前应用的治疗药物均存在一定程度的副作用，因此需要开发作用机制新颖的降糖药物以满足糖尿病患者的需求。

AMPK 通过对多种底物磷酸化来减少脂质储存，这些途径共同作用促进脂肪酸氧化，同时抑制脂肪酸和胆固醇的合成。AMPK 还可能通过调节线粒体功能间接控制脂肪酸氧化速率。除了调节脂肪酸代谢、间接影响碳水化合物的代谢外，AMPK 还通过多种机制直接调控碳水化合物代谢的通路。激活 AMPK 可以通过增强 GLUT 蛋白的转位和表达来促进细胞对葡萄糖的摄取。据报道，AMPK 激动剂可以显著降低小鼠的血糖水平，使其血糖回归正常水平，因此 AMPK 激动剂具有降低血糖的潜力（Cell Metabolism 25, 1147 - 1159, ACS Med. Chem. Lett. 2018, 9, 1, 39 - 44）。

30 国际专利申请 WO2013153479A2 公开了具有 AMPK 激动活性的吡啶羧酸化合物：

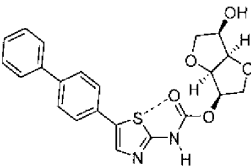


。美国专利申请 US20150203450A1 公开了具有 AMPK 激动活性的氮杂吡啶衍生物：



35 物：。这些化合物都具有稠合双环杂芳环。类似地，WO2012116145、WO2014031441、WO2014031445 和 WO2014139388 公开了具有稠合双环杂芳环的吡啶或苯并咪唑衍生物，据称这些化合物具有 AMPK 激动活性。

Tamura 等人尝试将化合物 11（一种杂芳基取代的氨基甲酸酯类化合物）用作 AMPK 激动剂，



但未检测到 AMPK 激动活性：化合物 11。Tamura 等人指出现有的 AMPK 激动剂均具有稠合双环杂芳环，因此认为芳香二环对 AMPK 激动活性是必须的（Yuusuke Tamura 等人，

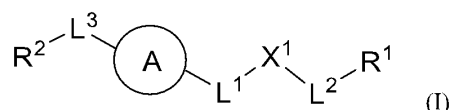
Identification of novel indole derivatives as highly potent AMPK activators with anti-diabetic profiles, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, Vol. 68, 15 July 2022, 128769)。

有必要研发新型的 AMPK 激动剂化合物，用于治疗与 AMPK 激酶相关的疾病、障碍或病症。

5 发明内容

本发明提供新型的 AMPK 激动剂化合物，其用于治疗 and/或预防与 AMPK 激酶相关的疾病、障碍或病症。在一些实施方案中，本发明的化合物具有芳基取代的氨基甲酸酯结构。本发明人令人惊讶地发现此类化合物具有优秀的 AMPK 激动活性。本发明的化合物具有更好的物理化学性质(例如溶解度、物理和/或化学稳定性)、改善的药物代谢动力学性质(例如改善的生物利用度、改善的代谢稳定性、合适的半衰期和作用持续时间)、改善的安全性(较低毒性(例如降低的心脏毒性)和/或较少的副作用)、较不易产生耐药性等更优异的性质。

在一个方面，本发明提供如下文所定义的式(I)的化合物：



或者其立体异构体、互变异构体、非对映异构体、外消旋物、顺反异构体、同位素标记化合物(优选氘代物)、N-氧化物、代谢物、酯、前药、晶型、水合物、溶剂合物或药学上可接受的盐。

在另一方面，本发明提供药物组合物，其包含本发明的式(I)的化合物或者其立体异构体、互变异构体、非对映异构体、外消旋物、顺反异构体、同位素标记化合物(优选氘代物)、N-氧化物、代谢物、酯、前药、晶型、水合物、溶剂合物或药学上可接受的盐、以及药学上可接受的赋形剂、载体或稀释剂。所述药物组合物优选是固体制剂、液体制剂或透皮制剂。

在另一方面，本发明提供本发明的式(I)的化合物或者其立体异构体、互变异构体、非对映异构体、外消旋物、顺反异构体、同位素标记化合物(优选氘代物)、N-氧化物、代谢物、酯、前药、晶型、水合物、溶剂合物或药学上可接受的盐、或者本发明的药物组合物在制备作为 AMPK 激动剂的药物中的用途。

在另一方面，本发明提供本发明的式(I)的化合物或者其立体异构体、互变异构体、非对映异构体、外消旋物、顺反异构体、同位素标记化合物(优选氘代物)、N-氧化物、代谢物、酯、前药、晶型、水合物、溶剂合物或药学上可接受的盐、或者本发明的药物组合物在制备用于治疗 and/或预防与 AMPK 激酶相关的疾病、障碍或病症的药物中的用途。

在另一方面，本发明提供本发明的式(I)的化合物或者其立体异构体、互变异构体、非对映异构体、外消旋物、顺反异构体、同位素标记化合物(优选氘代物)、N-氧化物、代谢物、酯、前药、晶型、水合物、溶剂合物或药学上可接受的盐、或者本发明的药物组合物在制备用于治疗 and/或预防可通过激活 AMPK 而治疗 and/或预防的疾病、障碍或病症的药物中的用途。

在另一方面，本发明提供用于治疗 and/或预防与 AMPK 激酶相关的疾病、障碍或病症的方法，其包括向有需要的个体施用治疗有效量的本发明的式(I)的化合物或者其立体异构体、互变异构体、非对映异构体、外消旋物、顺反异构体、同位素标记化合物(优选氘代物)、N-氧化物、代谢物、酯、前药、晶型、水合物、溶剂合物或药学上可接受的盐、或者本发明的药物组合物。

在另一方面，本发明提供用于治疗 and/或预防可通过激活 AMPK 而治疗 and/或预防的疾病、障碍或病症的方法，其包括向有需要的个体施用治疗有效量的本发明的式(I)的化合物或者其立体异构体、互变异构体、非对映异构体、外消旋物、顺反异构体、同位素标记化合物(优选氘代物)、N-氧化物、代谢物、酯、前药、晶型、水合物、溶剂合物或药学上可接受的盐、或者本发明的药物组合物。

在一些实施方案中，所述疾病、障碍或病症优选地选自 II 型糖尿病、血脂异常、肥胖、慢性肾病、糖尿病肾病、急性肾损伤、多囊性肾病和脱发。

具体实施方式

定义

除非在下文中另有定义，本文中所用的所有技术术语和科学术语的含义意图与本领域技术人员通常所理解的相同。提及本文中使用的技术意图指在本领域中通常所理解的技术，包括那些对本领域技术人员显而易见的技术的变化或等效技术的替换。虽然相信以下术语对于本领域技术人员很好理解，但仍然阐述以下定义以更好地解释本发明。

术语“包括”、“包含”、“具有”、“含有”或“涉及”及其在本文中的其它变体形式为包含性的(inclusive)或开放式的，且不排除其它未列举的元素或方法步骤(即，这些术语也涵盖术语“基本上由……组

成”和“由.....组成”)。

如本文中所使用,术语“烷烃”意指直链或支链的饱和脂肪族烃。

如本文中所使用,术语“烷基”意指直链或支链的单价饱和脂肪族烃,其可以看作由烷烃失去 1 个氢原子而得到的基团。在一些实施方案中,烷基具有 1 至 12 个,例如 1 至 6 个(例如 1、2、3、4、5 或 6 个)碳原子。例如,如本文中所使用,术语“C₁₋₆ 烷基”指 1 至 6 个碳原子的直链或支链的基团,包括“C₂₋₆ 烷基”、“C₂₋₅ 烷基”和“C₁₋₄ 烷基”。“C₁₋₆ 烷基”的实例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基和正己基。术语“C₁₋₄ 烷基”指具有 1 至 4 个碳原子的烷基(即甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基)。

如本文中所使用,术语“亚烷基”是指如上文所定义的“烷基”进一步失去 1 个氢原子而得到的基团。在一些实施方案中,亚烷基具有 1 至 12 个碳原子,优选具有 1、2、3、4、5 或 6 个碳原子。例如,“C₁₋₆ 亚烷基”、“C₂₋₆ 亚烷基”、“C₂₋₅ 亚烷基”和“C₁₋₄ 亚烷基”。“C₁₋₆ 亚烷基”的实例包括亚甲基、亚乙基、亚正丙基、亚异丙基、亚正丁基、亚异丁基、亚仲丁基、亚叔丁基、亚正戊基和亚正己基。术语“C₁₋₄ 亚烷基”指具有 1 至 4 个碳原子的亚烷基。

如本文中所使用,术语“烷氧基”是指-O-烷基,其中所述烷基如上文所定义。

如本文中所使用,术语“烯基”意指直链或支链的单价脂肪族烃基,其包含一个或多个双键。在一些实施方案中,烯基具有 2、3、4、5 或 6 个碳原子(“C₂₋₆ 烯基”,例如“C₂₋₄ 烯基”)。所述烯基为例如-CH=CH₂、-CH₂CH=CH₂、-C(CH₃)=CH₂、-CH₂-CH=CH-CH₃、2-戊烯基、3-戊烯基、4-戊烯基、2-己烯基、3-己烯基、4-己烯基、5-己烯基、2-甲基-2-丙烯基和 4-甲基-3-戊烯基。当本发明的化合物含有烯基时,所述化合物可以纯 E (异侧(entgegen))形式、纯 Z (同侧(zusammen))形式或其任意混合物形式存在。术语“亚烯基”为相应的二价基团,包括例如“C₂₋₆ 亚烯基”、“C₂₋₄ 亚烯基”等,其具体实例包括但不限于:-CH=CH-、-CH₂CH=CH-、-C(CH₃)=CH-、亚丁烯基、亚戊烯基、亚己烯基、亚环戊烯基、亚环己烯基等。

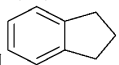
如本文中所使用,术语“炔基”意指直链或支链的单价脂肪族烃基,其包含一个或多个三键。在一些实施方案中,炔基具有 2、3、4、5 或 6 个碳原子(“C₂₋₆ 炔基”,例如“C₂₋₄ 炔基”)。所述炔基为例如-C≡CH、-CH₂C≡CH、-C≡C-CH₃、-CH₂-C≡C-CH₃、2-戊炔基、3-戊炔基、4-戊炔基、2-己炔基、3-己炔基、4-己炔基、5-己炔基、3-甲基-2-丁炔基和 2-甲基-3-戊炔基。术语“亚炔基”为相应的二价基团,包括例如“C₂₋₆ 亚炔基”、“C₂₋₄ 亚炔基”等,其具体实例包括但不限于:-C≡C-、-CH₂C≡C-、-C≡C-CH₂-、-CH₂-C≡C-CH₂-、亚戊炔基、亚己炔基等。

如本文中所使用,术语“稠合”意指两个或两个以上环状结构彼此共用两个相邻的原子。

如本文中所使用,术语“碳环”和“碳环基”意指全部环成员都是 C 原子的环或环系统,所述环或环系统可以是饱和的(“环烷基”)、部分不饱和的(例如在环内具有一个或多个双键,即“环烯基”)、或芳香性的(“芳基”)。碳环具有例如 3-12 个(适合地具有 3-10、3-8、3-7、3-6、4-6 或 5-6 个)环碳原子。

如本文中所使用,术语“环烷基”、“环烯基”和“亚环烷基”是指具有例如 3-12 个(适合地具有 3-10、3-8、3-7、3-6、4-6 或 5-6 个)环碳原子的饱和(即,“环烷基”和“亚环烷基”)或部分不饱和的(即在环内具有一个或多个双键(即,“环烯基”和“亚环烯基”)和/或三键)单环或多环稠合环,其包括但不限于(亚)环丙基(环)、(亚)环丁基(环)、(亚)环戊基(环)、(亚)环己基(环)、(亚)环庚基(环)、(亚)环辛基(环)、(亚)环壬基(环)、(亚)环丁烯基(环)、(亚)环戊烯基(环)、(亚)环己烯基(环)、(亚)环庚烯基(环)、(亚)环辛烯基(环)、(亚)环壬烯基(环)等。在一些实施方案中,环烷基包括芳基稠合的环烷基,只要整个环

系统是非芳香性的,例如

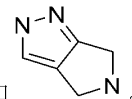


如本文中所使用,术语“环烷基”和“亚环烷基”指饱和的单环或多环(诸如双环)烃环(例如单环,诸如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、环壬基,或双环,包括螺环、稠合或桥连系统(诸如双环[1.1.1]戊基、双环[2.2.1]庚基、双环[3.2.1]辛基或双环[5.2.0]壬基、十氢化萘基等)。所述环烷基具有 3-15 个碳原子,适合地具有 3-12、3-10、3-8、3-7、3-6、4-6 或 5-6 个碳原子。例如,术语“C₃₋₆ 环烷基”和“C₃₋₆ 亚环烷基”指 3 至 6 个成环碳原子的饱和单环或多环(诸如双环)烃环(例如环丙基、环丁基、环戊基或环己基)。

如本文中所使用,术语“环烯基”和“亚环烯基”是指在环内具有 1 个或多个双键的单环或多环(诸如双环)稠合环(例如单环,诸如环丙烯基、环丁烯基、环戊烯基、环戊二烯、环己烯基、环己二烯基、环庚烯基、环辛烯基、环壬烯基,或双环)。所述环烯基和“亚环烯基”具有 3 至 10 个碳原子,适合地具有 3-8 个,例如 3-7、3-6、4-6 或 5-6 个。

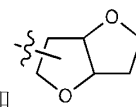
如本文中所使用,术语“杂环基”、“杂环”和“亚杂环基”指饱和(即,“杂环烷基”和“亚杂环烷基”)

或部分不饱和(例如,在环内具有一个或多个双键(即,“杂环烯基”和“亚杂环烯基”))的单环或双环环状结构,其在环中具有2、3、4、5、6、7、8或9个碳原子和1个或多个(例如1个、2个、3个或4个)选自O、S、S(=O)、S(=O)₂和NR'的含杂原子的基团,其中R'是适合的取代基,例如H、烷基等。所述杂环可以通过所述碳原子中的任一个或氮原子(如果存在的话)与分子的其余部分连接。特别地,3-12元杂环为在环中具有3-12个(例如3-10、3-8、3-7、3-6、4-11、4-9、4-7、4-6、5-12、5-6、6-10、6-9、6-8、7-11、或8-12个)碳原子及杂原子的基团。可以列举的实例包括但不限于环氧乙烷基、氮丙啶基、氮杂环丁烷基(azetidiny)、氧杂环丁烷基(oxetanyl)、四氢呋喃基、四氢噻吩基、二氧杂环戊烯基(dioxoliny)、吡咯烷基、吡咯烷酮基、噁唑烷、噁唑烷基、吡唑烷基、咪唑烷基、吡唑烷基、吡咯啉基、四氢吡喃基、哌啶基、六氢嘧啶基、三嗪烷基、吗啉基、二噻烷基(dithianyl)、硫代吗啉基、噻唑基、三噻烷基(trithianyl)、氮杂环辛烷基、二氢吡咯基、二氢咪唑基、氮杂环辛烯基。杂环



基包括芳基或杂芳基稠合的杂环基,只要整个环系统是非芳香性的,例如

如本文中所使用,上文所述的杂环包括含氮杂环、含氧杂环和含硫杂环。例如,“含氮杂环”具有至少一个氮原子,其还可任选地具有一个或多个(例如一个、两个、三个或四个)选自N、O、C=O、S、S=O和S(=O)₂的环成员。含氮杂环通过氮原子与分子的其余部分连接。所述含氮杂环优选为饱和含氮单环。特别地,3至12元含氮杂环为在环中具有3-12个碳原子及杂原子(其中至少一个为氮原子)的基团,其包括但不限于三元含氮杂环(如氮丙啶基)、四元含氮杂环(如氮杂环丁烷基)、五元含氮杂环(如吡咯基、吡咯烷基(吡咯烷环)、吡咯啉基、吡咯烷酮基、咪唑基、咪唑烷基、咪唑啉基、吡唑基、吡唑啉基)、六元含氮杂环(如哌啶基(哌啶环)、吗啉基、硫吗啉基、哌嗪基)、七元含氮杂环等。“含氧杂环”具有至少一个氧原子,其还可任选地具有一个或多个(例如一个、两个、三个或四个)选自N、C=O、S、S=O和S(=O)₂的环成员。所述含氧杂环优选为饱和含氧单环或双环。特别地,3至12元含氧杂环为在环中具有3-12个碳原子及杂原子(其中至少一个为氧原子)的基团,其包括但不限于三元含氧杂环(如环氧乙烷基)、四元含氧杂环(如氮杂环丁烷基)、五元含氧杂环(如四氢呋喃基、二氢呋喃



基)、六元含氧杂环(如四氢吡喃基、吗啉基)、8-10元稠合双环含氧杂环(例如)等。

如本文中所使用,术语“芳基”指具有共轭 π 电子系统的全碳单环或稠合环多环芳族基团。例如,如本文中所使用,术语“C₆₋₁₀芳基”意指含有6至10个碳原子的芳族基团,诸如苯基(苯环)或萘基。

如本文中所使用,术语“杂芳基”和“杂芳环”指单环或多环(例如双环或三环)芳香性环系统,其具有5至14个环原子,例如5、6、7、8、9、10、11、12、13或14个环原子,特别地具有1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12或13个碳原子和独立地选自N、O、S和S(O)₂的1、2、3、4或5个相同或不同的杂原子。杂芳基中的1或多个环碳原子可以被C(O)替代。杂芳基可以是苯并稠合的。杂芳基的实例包括但不限于:吡啶基、吡啶酮基、噻吩基、噻吩酮基、吡嗪基、哒嗪基、噻唑基、噻唑基、噁唑基、呋喃基、吡咯基、吡唑基、三唑基、四唑基、异噁唑基、异噻唑基、咪唑基、三嗪基、噁二唑基、噻二唑基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、咪唑并吡啶基、喹啉基、吲哚基、吡咯并哒嗪基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、吲唑基、苯并噁唑基、苯并异噁唑基、喹啉基、吡咯并吡啶基、吡唑并噻吩基、咪唑并哒嗪基、吡唑并吡啶基、三唑并吡啶基、异喹啉基、四氢异喹啉基、苯并咪唑基、噌啉基、中氮茚基、酞嗪基、异吲哚基、蝶啶基、嘌呤基、呋咱基、苯并呋咱基、噻啉基、萘啶基或呋喃并吡啶基。

如本文中所使用,术语“氧代”或“氧代基”定义为=O。

如本文中所使用,术语“卤代”或“卤素”基团定义为包括F、Cl、Br或I。

如本文中所使用,术语“卤代烷基”是指被一个或多个(诸如1至3个)相同或不同的卤素原子取代的烷基,所述烷基如本文中所定义。术语“C₁₋₈卤代烷基”、“C₁₋₆卤代烷基”和“C₁₋₄卤代烷基”分别指具有1至8个碳原子、1至6个碳原子和1-4个碳原子的卤代烷基,例如-CF₃、-C₂F₅、-CHF₂、-CH₂F、-CH₂CF₃、-CH₂Cl或-CH₂CH₂CF₃等。

如本文中所使用,术语“卤代烯基”是指被一个或多个(诸如1至3个)相同或不同的卤素原子取代的烯基,所述烯基如本文中所定义。术语“C₂₋₈卤代烯基”、“C₂₋₆卤代烯基”和“C₂₋₄卤代烯基”分别指具有2至8个碳原子、2至6个碳原子和2-4个碳原子的卤代烯基。

如本文中所使用,术语“卤代炔基”是指被一个或多个(诸如1至3个)相同或不同的卤素原子取代的炔基,所述炔基如本文中所定义。术语“C₂₋₈卤代炔基”、“C₂₋₆卤代炔基”和“C₂₋₄卤代炔基”分别指

具有 2 至 8 个碳原子、2 至 6 个碳原子和 2-4 个碳原子的卤代炔基。

术语“取代”指所指定的原子上一个或多个(例如一个、两个、三个或四个)氢被从所指出的基团的选择代替,条件是未超过所指定的原子在当前情况下的正常原子价并且所述取代形成稳定的化合物。取代基和/或变量的组合仅仅当这种组合形成稳定的化合物时才是允许的。

如果基团被描述为“任选地被……取代”或“任选取代的”,则该基团可以是:(1)未被取代或(2)被取代。如果基团的碳被描述为任选地被取代基列表中的一个或多个取代,则该碳上的一个或多个氢(至存在的任何氢的程度)可单独和/或一起被独立地选择的任选的取代基替代。如果基团的氮被描述为任选地被取代基列表中的一个或多个取代,则氮上的一个或多个氢(至存在的任何氢的程度)可各自被独立地选择的任选的取代基替代。

如果取代基被描述为“独立地选自”一组,则各取代基独立于另一者被选择。因此,各取代基可与另一(其他)取代基相同或不同。

如本文中所使用,术语“一个或多个”意指在合理条件下的 1 个或超过 1 个,例如 2 个、3 个、4 个、5 个或 10 个。

除非指明,否则如本文中所使用,取代基的连接点可来自取代基的任意适宜位置。

当取代基的键显示为穿过环中连接两个原子的键(“漂浮键”)时,则这样的取代基可键连至该可取代的环中的任一成环原子,除非另有说明。在显示可用环成员携带可取代的氢原子的情况下,当该漂浮键键连至该可用环成员时,该可取代氢原子实质上已被取代(即,不存在)。

本发明还包括所有药学上可接受的同位素标记的化合物,其与本发明的化合物相同,除了一个或多个原子被具有相同原子序数但原子质量或质量数不同于在自然界中占优势的原子质量或质量数的原子替代。适合包含入本发明的化合物中的同位素的实例包括(但不限于)氢的同位素(例如氘(D,²H)、氚(T,³H));碳的同位素(例如¹¹C、¹³C及¹⁴C);氯的同位素(例如³⁶Cl);氟的同位素(例如¹⁸F);碘的同位素(例如¹²³I及¹²⁵I);氮的同位素(例如¹³N及¹⁵N);氧的同位素(例如¹⁵O、¹⁷O及¹⁸O);磷的同位素(例如³²P);及硫的同位素(例如³⁵S)。某些同位素标记的本发明的化合物(例如掺入放射性同位素的那些)可用于药物和/或底物组织分布研究(例如分析)中。放射性同位素氚(即³H)及碳-14(即¹⁴C)因易于掺入且容易检测而特别可用于该目的。用正电子发射同位素(例如¹¹C、¹⁸F、¹⁵O及¹³N)进行取代可在正电子发射断层显像术(PET)研究中用于检验底物受体占据情况。被同位素标记的本发明的化合物可通过与描述于随附路线和/或实施例及制备中的那些类似的方法通过使用适当的被同位素标记的试剂代替之前采用的非标记的试剂来制备。本发明的药学上可接受的溶剂化合物包括其中结晶溶剂可被同位素取代的那些,例如,D₂O、丙酮-*d*₆或DMSO-*d*₆。在一些实施方案中,本发明的同位素标记化合物是氘代物。

术语“立体异构体”表示由于至少一个不对称中心形成的异构体,其具有相同的化学组成但原子或基团的空间排列不同。在具有一个或多个(例如 1 个、2 个、3 个或 4 个)不对称中心的化合物中,其可产生外消旋混合物、单一对映异构体、非对映异构体混合物和单独的非对映异构体。特定个别分子也可以几何异构体(顺式/反式)存在。类似地,本发明的化合物可以两种或更多种处于快速平衡的结构不同的形式的混合物(通常称作互变异构体)存在。互变异构体的代表性实例包括酮-烯醇互变异构体、苯酚-酮互变异构体、亚硝基-肟互变异构体、亚胺-烯胺互变异构体等。要理解,本申请的范围涵盖所有这样的以任意比例(例如 60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%)的异构体或其混合物。

“非对映异构体”是指具有两个或多个手性中心并且其分子彼此不互为镜像的立体异构体。非对映异构体具有不同的物理性质,例如熔点、沸点、光谱性质和反应性。非对映异构体的混合物可通过高分辨率的分析方法例如电泳法和色谱法进行分离。

“对映异构体”是指化合物的彼此呈不可重叠的镜像的两种立体异构体。

术语“手性”是指具有镜像对的不可重叠性的分子,而术语“非手性”是指可在它们的镜像对上重叠的分子。

本发明的化合物可以制备成外消旋的形式,或者,通过对映体选择性合成或者通过拆分可以制备单一的对映异构体。

如本文中所使用,术语“顺反异构体”或者“几何异构体”系由因双键或者成环碳原子单键不能自由旋转而引起。本文所提供的化合物包括所有顺式、反式、顺(syn)、反(anti)、entgegen(E)和zusammen(Z)异构体以及其相应的混合物。

本文中可使用实线(——)、实楔形(▲)或虚楔形(-----)描绘本发明的化合物的化学键。使用实线以描绘键连至不对称碳原子的键旨在表明,包括该碳原子处的所有可能的立体异构体(例如,特定的对映异构体、外消旋混合物等)。使用实或虚楔形以描绘键连至不对称碳原子的键旨在表明,

存在所示的立体异构体。当存在于外消旋混合物中时，使用实及虚楔形以定义相对立体化学，而非绝对立体化学。除非另外指明，否则本发明的化合物可以立体异构体(其包括顺式及反式异构体、光学异构体(例如 R 及 S 对映异构体)、非对映异构体、几何异构体、旋转异构体、构象异构体、阻转异构体及其混合物)的形式存在。本发明的化合物可表现一种以上类型的异构现象，且由其混合物(例如外消旋混合物及非对映异构体对)组成。

还应当理解，本发明的某些化合物可以游离形式存在用于治疗，或适当时，以其药学上可接受的衍生物形式存在。在本发明中，药学上可接受的衍生物包括但不限于，药学上可接受的盐、酯、溶剂合物、代谢物或前药，在将它们向有需要的患者给药后，能够直接或间接提供本发明的化合物或其代谢物或残余物。因此，当在本文中提及“本发明的化合物”时，也意在涵盖化合物的上述各种衍生物形式。

术语“药学上可接受的”是指物质或组合物必须与构成制剂的其他组分和/或用其治疗的哺乳动物在化学和/或毒理学上相容。

本发明的化合物的药学上可接受的盐包括其酸加成盐及碱加成盐。

适合的酸加成盐由形成药学可接受盐的酸来形成。实例包括天冬氨酸盐、苯甲酸盐、碳酸氢盐/碳酸盐、硫酸氢盐/硫酸盐、延胡索酸盐、葡庚糖酸盐、葡萄糖酸盐、葡萄糖醛酸盐、六氟磷酸盐、氢溴酸盐/溴化物、氢碘酸盐/碘化物、顺丁烯二酸盐、丙二酸盐、甲基硫酸盐、萘甲酸盐(naphthylate)、烟酸盐、硝酸盐、乳清酸盐、草酸盐、棕榈酸盐及其它类似的盐。

适合的碱加成盐由形成药学可接受盐的碱来形成。实例包括铝盐、精氨酸盐、胆碱盐、二乙胺盐、赖氨酸盐、镁盐、葡甲胺盐、钾盐及其它类似的盐。

适合的盐的综述参见 Stahl 及 Wermuth 的“Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use” (Wiley-VCH, 2002)。用于制备本发明的化合物的药学上可接受的盐的方法为本领域技术人员已知的。

如本文中所使用，术语“酯”意指衍生自本申请中各个通式化合物的酯，其包括生理上可水解的酯(可在生理条件下水解以释放游离酸或醇形式的本发明的化合物)。本发明的化合物本身也可以是酯。

本发明涵盖本发明的化合物的所有可能的结晶形式或多晶型物，其可为单一多晶型物或多种多晶型物的任意比例的混合物。

本发明的化合物可以溶剂合物(优选水合物)的形式存在，其中本发明的化合物包含作为所述化合物晶格的结构要素的极性溶剂，特别是例如水、甲醇或乙醇。极性溶剂特别是水的量可以化学计量比或非化学计量比存在。

本领域技术人员会理解，由于氮需要可用的孤对电子来氧化成氧化物，因此并非所有的含氮杂环都能够形成 N-氧化物；本领域技术人员会识别能够形成 N-氧化物的含氮杂环。本领域技术人员还会认识到叔胺能够形成 N-氧化物。用于制备杂环和叔胺的 N-氧化物的合成方法是本领域技术人员熟知的，包括用过氧酸如过氧乙酸和间氯过氧苯甲酸(MCPBA)、过氧化氢、烷基过氧化氢如叔丁基过氧化氢、过硼酸钠和双环氧乙烷(dioxirane)如二甲基双环氧乙烷来氧化杂环和叔胺。这些用于制备 N-氧化物的方法已在文献中得到广泛描述和综述，参见例如：T. L. Gilchrist, *Comprehensive Organic Synthesis*, vol. 7, pp 748-750; A. R. Katritzky 和 A. J. Boulton, Eds., Academic Press; 以及 G. W. H. Cheeseman 和 E. S. G. Werstiuk, *Advances in Heterocyclic Chemistry*, vol. 22, pp 390-392, A. R. Katritzky 和 A. J. Boulton, Eds., Academic Press。

在本发明的范围内还包括本发明的化合物的代谢物，即在给药本发明的化合物时体内形成的物质。这样的产物可由例如被给药的化合物的氧化、还原、水解、酰胺化、脱酰胺化、酯化、脱脂化、酶解等产生。因此，本发明包括本发明的化合物的代谢物，包括通过使本发明的化合物与哺乳动物接触足以产生其代谢产物的时间的方法制得的化合物。

本发明在其范围内进一步包括本发明的化合物的前药，其为自身可具有较小药理学活性或无药理学活性的本发明的化合物的某些衍生物当被给药至身体中或其上时可通过例如水解裂解转化成具有期望活性的本发明的化合物。通常这样的前药会是所述化合物的官能团衍生物，其易于在体内转化成期望的治疗活性化合物。关于前药的使用的其他信息可参见“Pro-drugs as Novel Delivery Systems”，第14卷，ACS Symposium Series (T. Higuchi及V. Stella)及“Bioreversible Carriers in Drug Design,” Pergamon Press, 1987 (E. B. Roche编辑, American Pharmaceutical Association)。本发明的前药可例如通过用本领域技术人员已知作为“前-部分(pro-moiety) (例如“Design of Prodrugs”, H. Bundgaard (Elsevier, 1985)中所述)”的某些部分替代本发明的化合物中存在的适当官能团来制备。

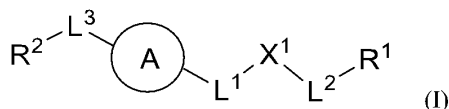
本发明还涵盖含有保护基的本发明的化合物。在制备本发明的化合物的任何过程中，保护在任

何有关分子上的敏感基团或反应基团可能是必需的和/或期望的，由此形成本发明的化合物的化学保护的形式。这可以通过常规的保护基实现，例如，在 *Protective Groups in Organic Chemistry*, ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973; 和 T.W. Greene & P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, 1991 中所述的那些保护基，这些参考文献通过援引加入本文。使用本领域已知的方法，在适当的后续阶段可以移除保护基。

如本文中所使用，术语“约”是指在所述数值的 $\pm 0\%$ 范围内，优选 $\pm 5\%$ 范围内，更优选 $\pm 2\%$ 范围内。

化合物

在一个方面，本发明提供式(I)的化合物：



或者其立体异构体、互变异构体、非对映异构体、外消旋物、顺反异构体、同位素标记化合物（优选氘代物）、N-氧化物、代谢物、酯、前药、晶型、水合物、溶剂合物或药学上可接受的盐，其中：

X¹ 选自 -C(=O)-、-C(=S)- 和 -CH₂-;

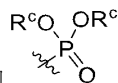
L^1 选自 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^c-$ 和 $-CR^aR^b-$;

L^2 选自 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^c-$ 、 $-CR^{aR^b}-$ 、 $-O-CR^{aR^b}-$ 和 $-S-CR^{aR^b}-$;

或者, $-L^1-X^1-L^2-$ 作为整体为 $-NH-$;

R¹ 选自 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₈ 环烷基、4-10 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基和 5-10 元杂芳基，其中所述 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₈ 环烷基、4-10 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基和 5-10 元杂芳基任选地被 1、2 或 3 个 R^{1a} 取代；

R^{1a} 独立地选自卤素、-OH、-CN、氧代基、-COOR^c、-C(=O)NHR^c、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、-C₁₋₆ 亚烷基-OH、-OC₁₋₆ 亚烷基-OH、-C₁₋₆ 亚烷基-NH₂、-C₁₋₆ 亚烷基



-COOR^c、-C₁₋₆亚烷基-C(=O)NHR^c、-S(=O)₂-C₁₋₆烷基和 ;

R^a 和 R^b 在每次出现时各自独立地选自 H、D、卤素、-OH、-CN、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 卤代烷氧基和 C₃₋₆ 环烷基;

R^c在每次出现时独立地选自H、D、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基和C₃₋₆环烷基;

环 A 选自苯环和 5-6 元芳杂环, 所述苯环和 5-6 元芳杂环各自任选地被 1、2 或 3 个 R^A 取代, 其中所述 R^A 独立地选自 H、D、卤素、-OH、-NH₂、-CN、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₂₋₆ 卤代烯基、C₂₋₆ 卤代炔基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₃₋₆ 环烷基、3-6 元杂环基、苯基、5-6 元杂芳基、-NH(C₁₋₆ 烷基) 和 -N(C₁₋₆ 烷基)₂; 或者, 在适用时, 两个相邻的 R^A 可与它们连接的环原子一起形成 C₄₋₆ 碳环基、4-6 元杂环基或 5-6 元杂芳基;

L³ 选自键、-O-、-S-、-NR^{L3}-、-C(=O)-NR^{L3}-、-C(=O)-O-、-C₁₋₆ 亚烷基-O-、-C₁₋₆ 亚烷基-NR^{L3}-、-C₁₋₆ 亚烷基-S-、-C₂₋₆ 亚烯基和-C₂₋₆ 亚炔基-;

R^{L3} 选自 H、D 和 C_{1-6} 烷基:

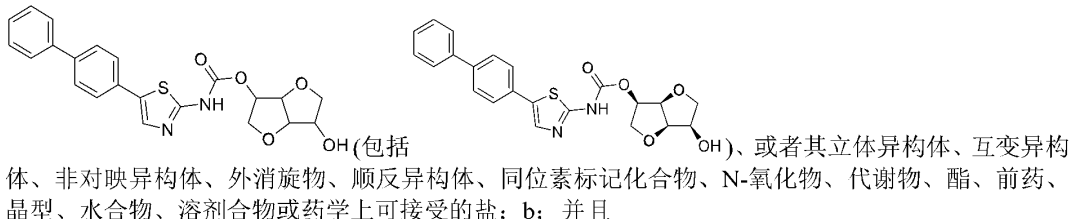
R²选自 C₆₋₁₀芳基、C₃₋₁₀饱和或部分不饱和环烷基、4-10元杂环基和5-10元杂芳基，所述 C₆₋₁₀芳基、C₃₋₁₀饱和或部分不饱和环烷基、4-10元杂环基和5-10元杂芳基任选被1、2、3、4或5个各自独立地选自 R^{2a}、R^{2b}、R^{2c}、R^{2d}和 R^{2e}的基团取代；

R^{2a}、R^{2b}、R^{2c}、R^{2d}和R^{2e}各自独立地选自H、卤素、-OH、-CN、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、-NH₂、-NHC₁₋₆烷基、-N(C₁₋₆烷基)₂、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₃₋₁₀饱和或部分不饱和环烷基、4-10元杂环基、C₆₋₁₀芳基和5-10元杂芳基，其中所述C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、-NHC₁₋₆烷基、-N(C₁₋₆烷基)₂、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₃₋₁₀饱和或部分不饱和环烷基、4-10元杂环基、C₆₋₁₀芳基和5-10元杂芳基各自任选被1个、2个或更多个R取代；以及

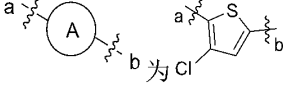
R 独立地选自: H、卤素、-OH、-CN、-NH₂、氧代基、-COOH、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、被 1 或 2 个 OH 取代的-C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、-C₁₋₆ 亚烷氧基-C₁₋₆ 烷氧基、-C(=O)NH-C₁₋₆ 烷基、-C(=O)NH-C₃₋₁₀ 环烷基、-C(=O)-C₁₋₆ 烷基、-NHC(=O)-C₁₋₆ 烷基、-N=S(=O)R^{S1}R^{S2}、-NH-S(=O)₂C₁₋₆ 烷基、-S(=O)₂-C₁₋₆ 烷基、-S(=O)₂-4-10 元杂环基、-S(=O)₂NH-C₁₋₆ 烷基、-S(=O)₂NH-C₃₋₁₀ 环烷基、-C₃₋₁₀ 亚环烷基-COOH、-C(=O)-4-10 元杂环基、4-10 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基和 5-10 元杂芳基, 其中所述 4-10 元杂环基任选地被 1 个、2 个或更多个独立地选自 C₁₋₆

烷基、-NH₂、=NH 和氧代基的取代基取代, 所述 C₆₋₁₀ 芳基和 5-10 元杂芳基各自任选地被 1 个、2 个或多个独立地选自卤素、-OH、-CN、-NH₂、-C₁₋₆ 亚烷基-OH、-C₁₋₆ 亚烷基-CN 和 -C₁₋₆ 亚烷基-NH₂ 的取代基取代, 以及 R^{s1} 和 R^{s2} 各自为 C₁₋₆ 烷基, 或者 R^{s1} 和 R^{s2} 连同它们所连接的 S 原子一起形成 4-6 元杂环烷基; 条件是:

(1) 所述式(I)的化合物不是以下化合物:



(2) 当环 A 为噻唑环, L³ 为 -NR^{L3}-, 并且 R² 为取代或未取代的苯基时, 则 L¹ 不是 -CR^aR^b-;

(3) 当 -L¹-X¹-L²- 作为整体为 -NH- 时, , 且 R² 为 C₆₋₁₀ 芳基, 其中以 “a” 标识的键连接至 L³ 并且以 “b” 标识的键连接至 L¹。

在一些实施方案中, 本发明提供所述式(I)的化合物, 或者其立体异构体、互变异构体、非对映异构体、外消旋物、顺反异构体、同位素标记化合物 (优选氘代物)、N-氧化物、代谢物、酯、前药、晶型、水合物、溶剂合物或药学上可接受的盐, 其中:

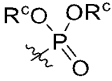
X¹ 选自 -C(=O)-、-C(=S)- 和 -CH₂-;

L¹ 选自 -O-、-S-、-NR^c- 和 -CR^aR^b-;

L² 选自 -O-、-S-、-NR^c-、-CR^aR^b-、-O-CR^aR^b- 和 -S-CR^aR^b-;

R¹ 选自 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₈ 环烷基、4-10 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基和 5-10 元杂芳基, 其中所述 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₈ 环烷基、4-10 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基和 5-6 元杂芳基任选地被 1、2 或 3 个 R^{1a} 取代;

R^{1a} 独立地选自卤素、-OH、-CN、氧代基、-COOR^c、-C(=O)NHR^c、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、-C₁₋₆ 亚烷基-OH、-C₁₋₆ 亚烷基-NH₂、-C₁₋₆ 亚烷基-COOR^c、-C₁₋₆ 亚烷基-

; 基 -C(=O)NHR^c、-S(=O)₂-C₁₋₆ 烷基和

R^a 和 R^b 在每次出现时各自独立地选自 H、D、卤素、-OH、-CN、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 卤代烷氧基和 C₃₋₆ 环烷基;

R^c 在每次出现时独立地选自 H、D、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基和 C₃₋₆ 环烷基;

环 A  选自苯环和 5-6 元芳杂环, 所述苯环和 5-6 元芳杂环各自任选地被 1、2 或 3 个 R^A 取代, 其中所述 R^A 独立地选自卤素、-OH、-NH₂、-CN、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₂₋₆ 卤代烯基、C₂₋₆ 卤代炔基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₃₋₆ 环烷基、3-6 元杂环基、苯基、5-6 元杂芳基、-NH(C₁₋₆ 烷基)和 -N(C₁₋₆ 烷基)₂; 或者, 在适用时, 两个相邻的 R^A 可与它们连接的原原子一起形成 C₄₋₆ 碳环基、4-6 元杂环基或 5-6 元杂芳基;

L³ 选自键、-O-、-S-、-NR^{L3}-, -C(=O)-NR^{L3}-, -C(=O)-O-, -C₁₋₆ 亚烷基-O-, -C₁₋₆ 亚烷基-NR^{L3}-, -C₁₋₆ 亚烷基-S-, -C₁₋₆ 亚烷基-, -C₂₋₆ 亚烯基-和 -C₂₋₆ 亚炔基-;

R^{L3} 选自 H、D 和 C₁₋₆ 烷基;

R² 选自 C₆₋₁₀ 芳基、C₃₋₁₀ 饱和或部分不饱和环烷基、4-10 元杂环基和 5-10 元杂芳基, 所述 C₆₋₁₀ 芳基、C₃₋₁₀ 饱和或部分不饱和环烷基、4-10 元杂环基和 5-10 元杂芳基任选被 1、2、3、4 或 5 个各自独立地选自 R^{2a}、R^{2b}、R^{2c}、R^{2d} 和 R^{2e} 的基团取代;

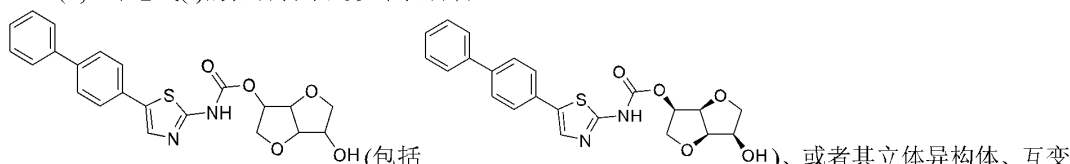
R^{2a}、R^{2b}、R^{2c}、R^{2d} 和 R^{2e} 各自独立地选自 H、卤素、-OH、-CN、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、-NH₂、-NHC₁₋₆ 烷基、-N(C₁₋₆ 烷基)₂、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₃₋₁₀ 饱和或部分不饱和环烷基、4-10 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基和 5-10 元杂芳基, 其中所述 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、-NHC₁₋₆ 烷基、-N(C₁₋₆ 烷基)₂、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₃₋₁₀ 饱和或部分不饱和环烷基、4-10 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基和 5-10 元杂芳基各自任选被 1 个、2 个或多个 R 取代; 以及

R 独立地选自: H、卤素、-OH、-CN、-NH₂、氧代基、-COOH、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、被 1 或 2 个 OH 取代的 -C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、-C₁₋₆ 亚烷氧基-C₁₋₆ 烷氧基、-C(=O)NH-C₁₋₆ 烷

基、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}-\text{C}_{3-10}$ 环烷基、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{NHC}(=\text{O})-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{N}=\text{S}(=\text{O})\text{R}^{\text{s}1}\text{R}^{\text{s}2}$ 、 $-\text{NH}-\text{S}(=\text{O})_2\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{S}(=\text{O})_2-4-10$ 元杂环基、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}-\text{C}_{3-10}$ 环烷基、 $-\text{C}_{3-10}$ 亚环烷基、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-4-10$ 元杂环基、 $4-10$ 元杂环基、 C_{6-10} 芳基和 $5-10$ 元杂芳基，其中所述 $4-10$ 元杂环基任选地被 1 个、2 个或多个独立地选自 C_{1-6} 烷基、 $-\text{NH}_2$ 、 $=\text{NH}$ 和氧代基的取代基取代，所述 C_{6-10} 芳基和 $5-10$ 元杂芳基各自任选地被 1 个、2 个或多个独立地选自卤素、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ 亚烷基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ 亚烷基、 $-\text{CN}$ 和 $-\text{C}_{1-6}$ 亚烷基、 $-\text{NH}_2$ 的取代基取代，以及 $\text{R}^{\text{s}1}$ 和 $\text{R}^{\text{s}2}$ 各自为 C_{1-6} 烷基，或者 $\text{R}^{\text{s}1}$ 和 $\text{R}^{\text{s}2}$ 连同它们所连接的 S 原子一起形成 $4-6$ 元杂环烷基；

条件是：

(1) 所述式(I)的化合物不是以下化合物：



异构体、非对映异构体、外消旋物、顺反异构体、同位素标记化合物、N-氧化物、代谢物、酯、前药、晶型、水合物、溶剂合物或药理学上可接受的盐；b；并且

(2) 当环 A 为噻唑环， L^3 为 $-\text{NR}^{\text{L}3}-$ ，并且 R^2 为取代或未取代的苯基时，则 L^1 不是 $-\text{CR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}}-$ 。

在一些实施方案中，本发明提供所述式(I)的化合物，其中：当环 A 为噻唑环且 L^3 为不存在时，则 R^2 不是未取代的联苯基。

在一些实施方案中，本发明提供所述式(I)的化合物，其中环 A 选自苯环和 $5-6$ 元芳杂环，所述苯环和 $5-6$ 元芳杂环各自任选地被 1、2 或 3 个 R^{A} 取代，所述 R^{A} 独立地选自 H、D、F、Cl、Br、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{2-4} 卤代烯基、 C_{2-4} 卤代炔基、 C_{1-4} 卤代烷氧基、 C_{3-4} 环烷基、 $3-4$ 元杂环基、苯基、 $-\text{NH}(\text{C}_{1-4}$ 烷基)和 $-\text{N}(\text{C}_{1-4}$ 烷基) $_2$ ；其中在适用时，两个相邻的 R^{A} 可与它们连接的环原子一起形成 C_{5-6} 碳环基、 $5-6$ 元杂环基或 $5-6$ 元杂芳基。

在一些优选的实施方案中，环 A 选自苯环和 $5-6$ 元芳杂环，所述苯环和 $5-6$ 元芳杂环各自任选地被 1、2 或 3 个 R^{A} 取代，所述 R^{A} 独立地选自 H、D、F、Cl、Br、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{2-4} 卤代烯基、 C_{2-4} 卤代炔基、 C_{1-4} 卤代烷氧基、 C_{3-4} 环烷基、 $3-4$ 元杂环基、 $-\text{NH}(\text{C}_{1-4}$ 烷基)和 $-\text{N}(\text{C}_{1-4}$ 烷基) $_2$ ；其中在适用时，两个相邻的 R^{A} 可与它们连接的环原子一起形成 C_{5-6} 碳环基、 $5-6$ 元杂环基或 $5-6$ 元杂芳基。

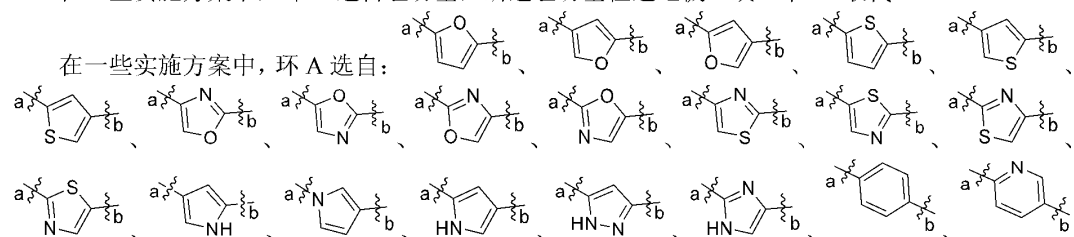
在一些更优选的实施方案中，环 A 选自苯环和 $5-6$ 元芳杂环，所述苯环和 $5-6$ 元芳杂环各自任选地被 1、2 或 3 个 R^{A} 取代，所述 R^{A} 独立地选自 H、D、F、Cl、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、甲基、乙基、异丙基、仲丁基、异丁基、叔丁基、乙烯基、烯丙基、乙炔基、炔丙基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、叔丁氧基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、环丙基、环丁基、氧杂环丁烷基、氮杂环丁烷基、 $-\text{NHCH}_3$ 和 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ；其中在适用时，两个相邻的 R^{A} 可与它们连接的环原子一起形成 C_{5-6} 碳环基。

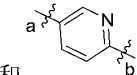
在一些实施方案中，环 A 选自苯环和 $5-6$ 元芳杂环，所述苯环和 $5-6$ 元芳杂环各自任选地被 1、2 或 3 个 R^{A} 取代。

在一些实施方案中，环 A 选自苯基、呋喃基、噻吩基、噁唑基、噻唑基、吡咯基、吡唑基、咪唑基和吡啶基，所述苯基、呋喃基、噻吩基、噁唑基、噻唑基、吡咯基、吡唑基、咪唑基和吡啶基各自任选地被 1 或 2 个 R^{A} 取代。

在一些实施方案中，环 A 选自苯基、噻吩基、咪唑基、噻唑基，所述苯基、噻吩基、咪唑基、噻唑基各自任选地被 1 或 2 个 R^{A} 取代。

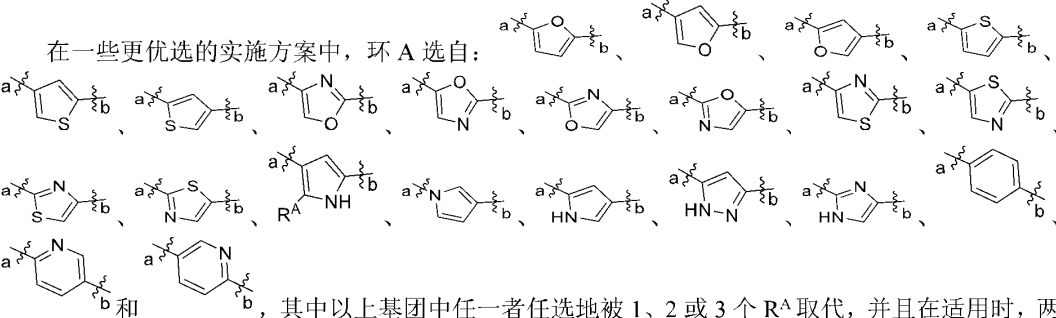
在一些实施方案中，环 A 选自噻吩基，所述噻吩基任选地被 1 或 2 个 R^{A} 取代。





和，其中以上基团中任一者任选地被 1、2 或 3 个（优选 1 或 2 个，更优选 1 个） R^A 取代，并且其中以“a”标识的键连接至 L^3 并且以“b”标识的键连接至 L^1 。

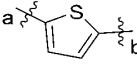
在一些更优选的实施方案中，环 A 选自：



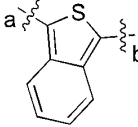
5

和，其中以上基团中任一者任选地被 1、2 或 3 个 R^A 取代，并且在适用时，两个相邻的 R^A 可与它们连接的环原子一起形成 C_{5-6} 碳环基；并且其中以“a”标识的键连接至 L^3 并且以“b”标识的键连接至 L^1 。

在进一步更优选的实施方案中，环 A 为

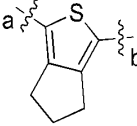


，其任选地被 1 或 2 个 R^A 取代，其中在



10

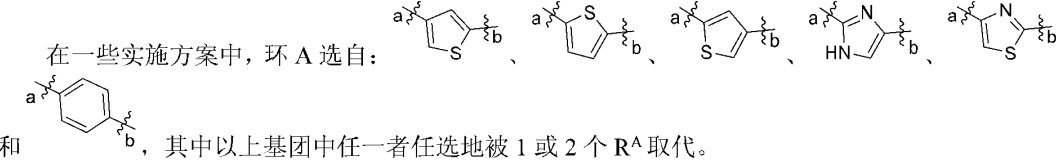
适用时，两个相邻的 R^A 可与它们连接的环原子一起形成 C_{5-6} 碳环基，从而形成选自



和

的基团作为所述环 A；并且其中以“a”标识的键连接至 L^3 并且以“b”标识的键连接至 L^1 。

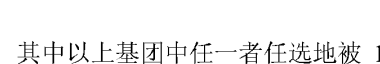
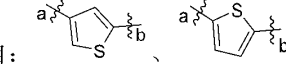
在一些实施方案中，环 A 选自：



和，其中以上基团中任一者任选地被 1 或 2 个 R^A 取代。

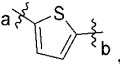
15

在一些实施方案中，环 A 选自：



，其中以上基团中任一者任选地被 1 个 R^A 取代。

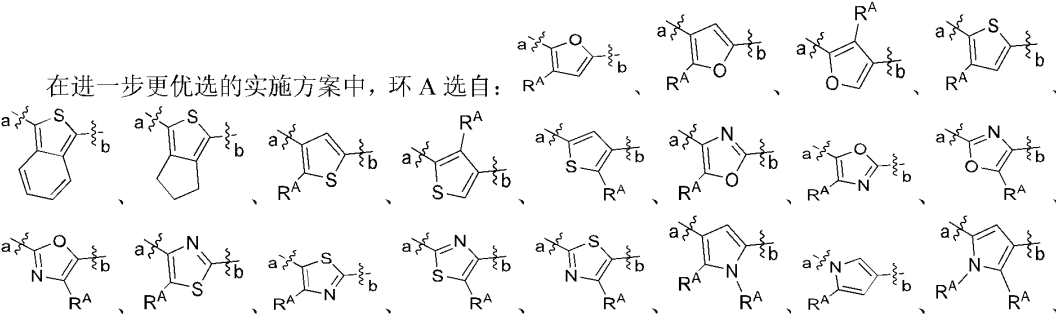
在一些实施方案中，环 A 选自



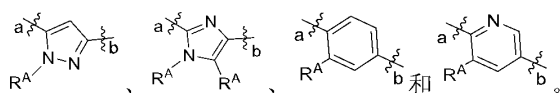
，其任选地被 1 个 R^A 取代。

优选的实施方案是其中所述环 A 被 1 或 2 个 R^A 取代的那些式(I)的化合物。

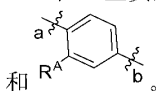
在进一步更优选的实施方案中，环 A 选自：



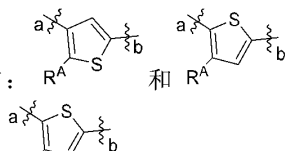
20



在一些实施方案中, 环 A 选自:



在一些实施方案中, 环 A 选自:



5 在一些实施方案中, 环 A 选自 R^A , 其中以“a”标识的键连接至 L^3 并且以“b”标识的键连接至 L^1 。

10 在一些实施方案中, 所述 R^A 独立地选自 H、D、卤素、-CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 卤代烯基、 C_{2-6} 卤代炔基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环基、苯基; 或者, 在适用时, 两个相邻的 R^A 可与它们连接的环原子一起形成 C_{5-6} 碳环基、5-6 元杂环基或 5-6 元杂芳基。

在一些实施方案中, 所述 R^A 独立地选自 H、D、卤素、-CN、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{2-4} 卤代烯基、 C_{2-4} 卤代炔基、 C_{1-4} 卤代烷氧基、 C_{3-4} 环烷基、3-4 元杂环基、苯基; 或者, 在适用时, 两个相邻的 R^A 可与它们连接的环原子一起形成 C_{5-6} 碳环基。

15 在一些实施方案中, 所述 R^A 独立地选自 H、D、卤素 (例如 F、Cl)、-CN、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{2-4} 卤代烯基、 C_{2-4} 卤代炔基、 C_{1-4} 卤代烷氧基、 C_{3-4} 环烷基、3-4 元杂环基、苯基。

在一些实施方案中, 所述 R^A 独立地选自 H、卤素 (例如 Cl)、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-4} 环烷基、苯基。

20 在一些实施方案中, 所述 R^A 独立地选自 H、卤素 (例如 Cl)、 C_{1-4} 烷基。在一些实施方案中, 所述 R^A 各自独立地选自 F、Cl、Br、-OH、-NH₂、-CN、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{2-4} 卤代烯基、 C_{2-4} 卤代炔基、 C_{1-4} 卤代烷氧基、 C_{3-4} 环烷基、3-4 元杂环基、-NH(C_{1-4} 烷基)和-N(C_{1-4} 烷基)₂。

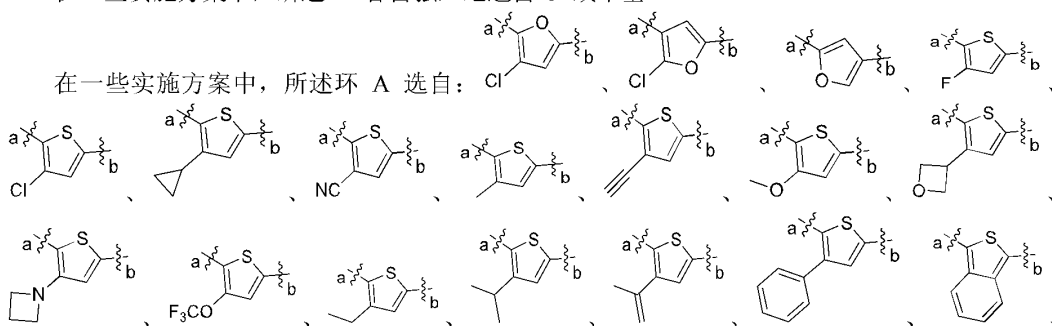
在一些优选的实施方案中, 所述 R^A 各自独立地选自 F、Cl、-OH、-NH₂、-CN、甲基、乙基、异丙基、仲丁基、异丁基、叔丁基、乙炔基、烯丙基、乙炔基、炔丙基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、叔丁氧基、-CF₃、-OCF₃、环丙基、环丁基、氧杂环丁烷基、氮杂环丁烷基、-NHCH₃ 和-N(CH₃)₂。

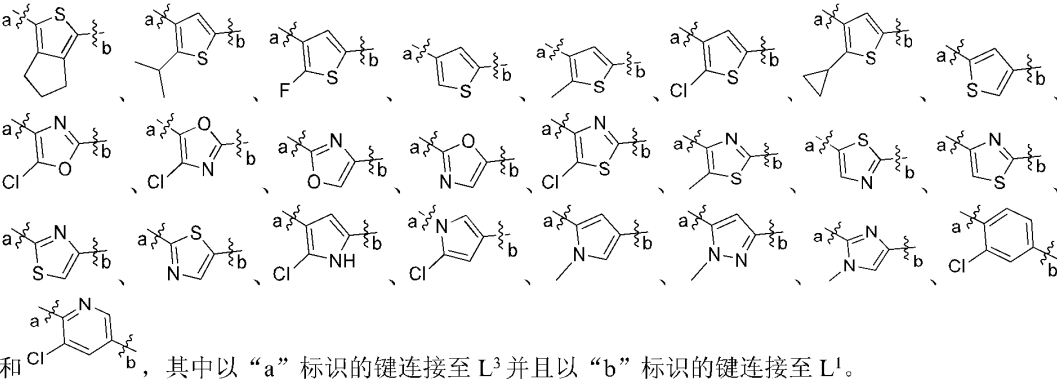
25 在一些实施方案中, 所述 R^A 各自独立地选自 H、D、F、Cl、-CN、甲基、乙基、异丙基、仲丁基、异丁基、叔丁基、乙炔基、烯丙基、乙炔基、炔丙基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、叔丁氧基、-CF₃、-OCF₃、环丙基、环丁基、氧杂环丁烷基、氮杂环丁烷基、苯基。

在一些更优选的实施方案中, 所述 R^A 各自独立地选自 F、Cl、-CN、甲基、乙基、异丙基、叔丁基、乙炔基、甲氧基、乙氧基、-OCF₃、环丙基、环丁基、氧杂环丁烷基和氮杂环丁烷基。

30 在一些实施方案中, 所述 R^A 各自独立地选自 H、F、Cl、甲基、乙基、异丙基、叔丁基、环丙基、环丁基、苯基。

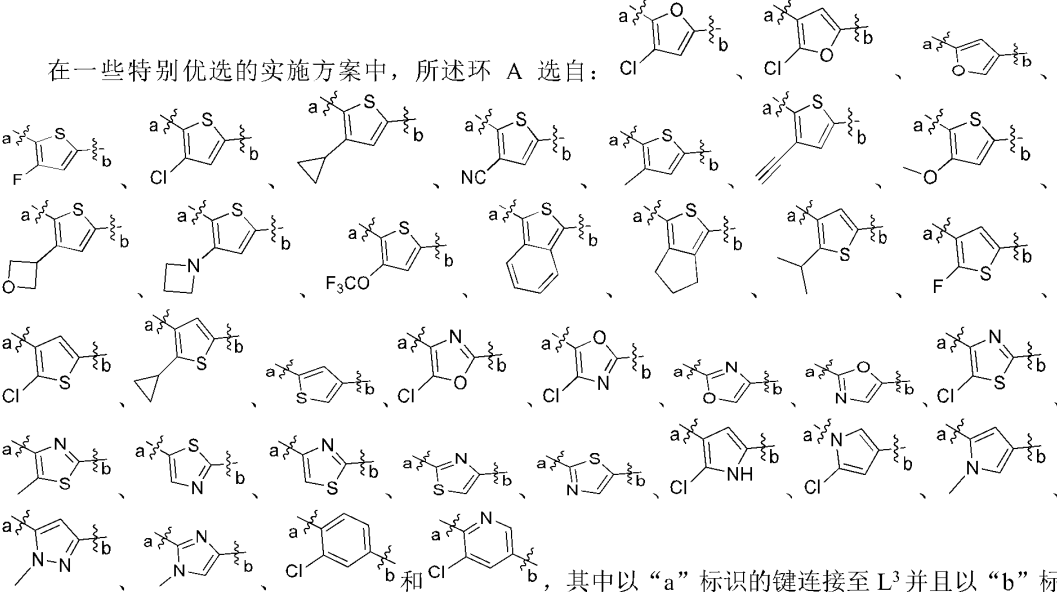
在一些实施方案中, 所述 R^A 各自独立地选自 Cl 或甲基。



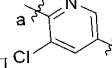


5

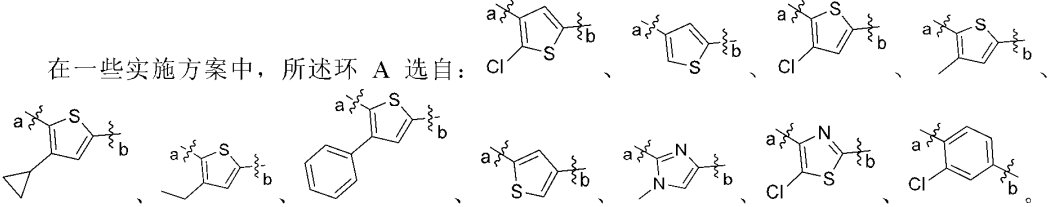
在一些特别优选的实施方案中，所述环 A 选自：



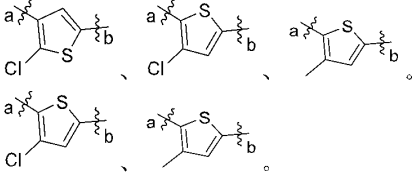
10

和 ，其中以“a”标识的键连接至 L³ 并且以“b”标识的键连接至 L¹。

在一些实施方案中，所述环 A 选自：



在一些实施方案中，所述环 A 选自：



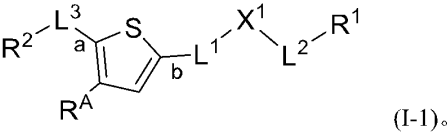
15

在一些实施方案中，所述环 A 选自：

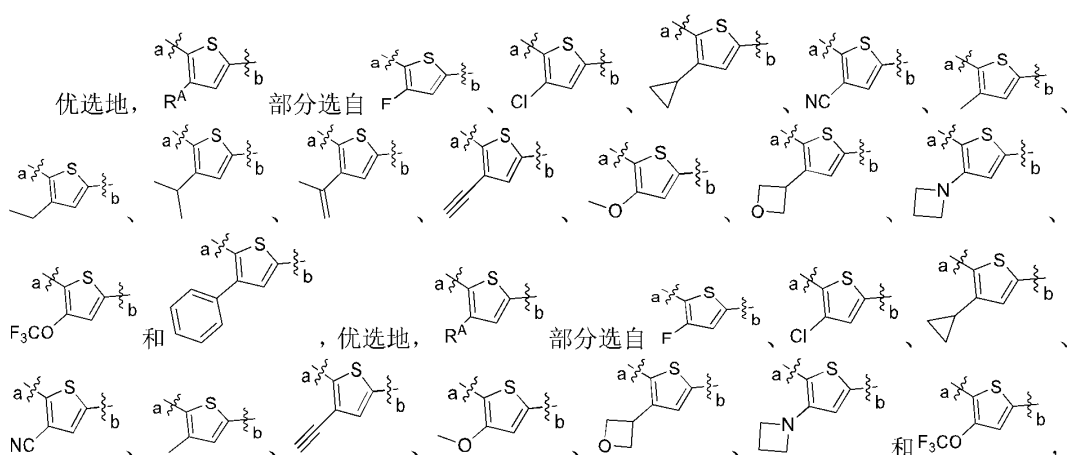


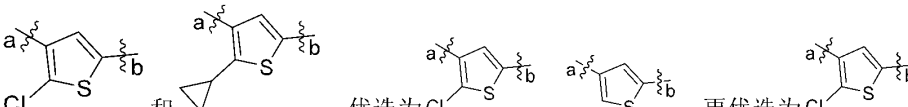
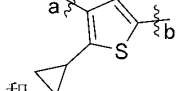
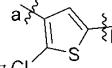
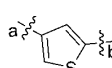
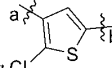
在一些实施方案中，所述环 A 选自 。

在一些实施方案中，本发明提供所述式(I)的化合物，其具有式(I-1)所示的结构：

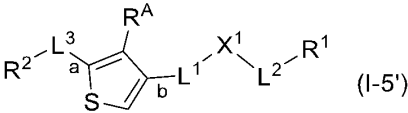


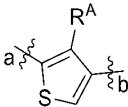
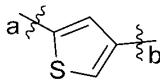
(I-1)。



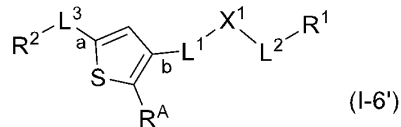

和 ，优选为 、，更优选为 ，其中以“a”标识的键连接至 L³ 并且以“b”标识的键连接至 L¹。

在一些实施方案中，本发明提供所述式(I)的化合物，其具有式(I-5')所示的结构：

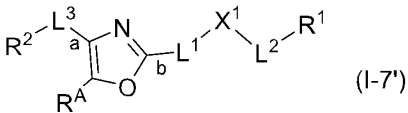


5 优选地， 为 ，其中以“a”标识的键连接至 L³ 并且以“b”标识的键连接至 L¹。

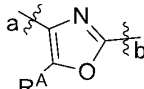
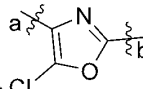
在一些实施方案中，本发明提供所述式(I)的化合物，其具有式(I-6')所示的结构：



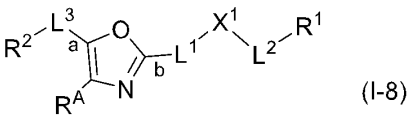
在一些实施方案中，本发明提供所述式(I)的化合物，其具有式(I-7')所示的结构：



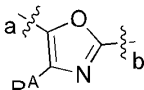
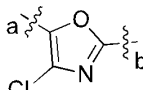
10

优选地， 部分为 ，其中以“a”标识的键连接至 L³ 并且以“b”标识的键连接至 L¹。

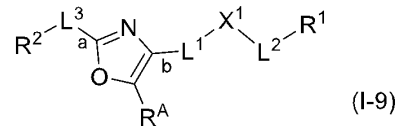
在一些实施方案中，本发明提供所述式(I)的化合物，其具有式(I-8)所示的结构：



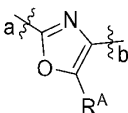
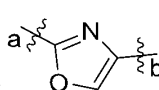
15

优选地， 部分为 ，其中以“a”标识的键连接至 L³ 并且以“b”标识的键连接至 L¹。

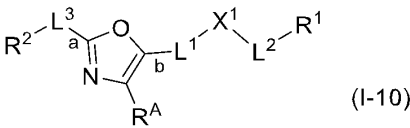
在一些实施方案中，本发明提供所述式(I)的化合物，其具有式(I-9)所示的结构：

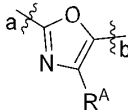
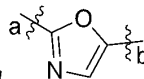


20

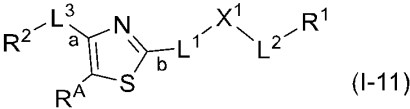
优选地， 部分为 ，其中以“a”标识的键连接至 L³ 并且以“b”标识的键连接至 L¹。

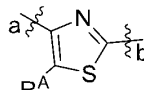
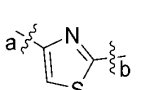
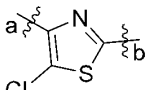
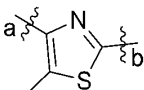
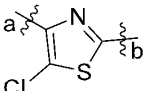
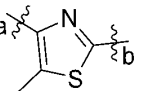
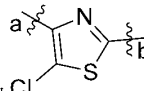
在一些实施方案中，本发明提供所述式(I)的化合物，其具有式(I-10)所示的结构：



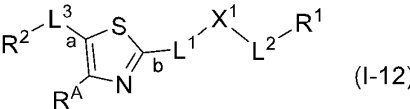
优选地， 部分为 ，其中以“a”标识的键连接至 L³ 并且以“b”标识的键连接至 L¹。

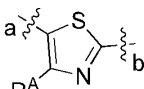
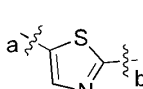
在一些实施方案中，本发明提供所述式(I)的化合物，其具有式(I-11)所示的结构：



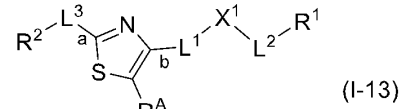
5
优选地， 部分为 、 或 ，优选为  或 ，更优选为 ，其中以“a”标识的键连接至 L³ 并且以“b”标识的键连接至 L¹。

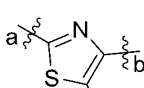
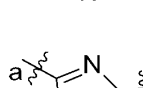
在一些实施方案中，本发明提供所述式(I)的化合物，其具有式(I-12)所示的结构：



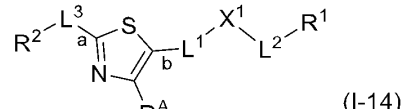
10
优选地， 部分为 ，其中以“a”标识的键连接至 L³ 并且以“b”标识的键连接至 L¹。

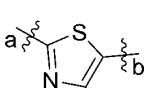
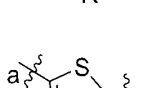
在一些实施方案中，本发明提供所述式(I)的化合物，其具有式(I-13)所示的结构：



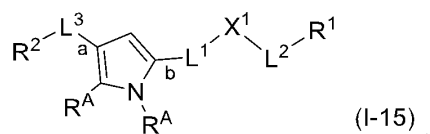
15
优选地， 部分为 ，其中以“a”标识的键连接至 L³ 并且以“b”标识的键连接至 L¹。

在一些实施方案中，本发明提供所述式(I)的化合物，其具有式(I-14)所示的结构：



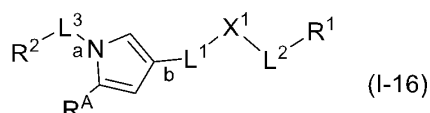
20
优选地， 部分为 ，其中以“a”标识的键连接至 L³ 并且以“b”标识的键连接至 L¹。

在一些实施方案中，本发明提供所述式(I)的化合物，其具有式(I-15)所示的结构：



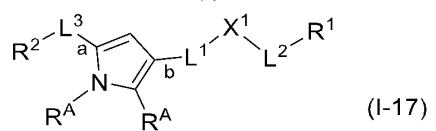
优选地， 部分为 ，其中以“a”标识的键连接至 L³ 并且以“b”标识的键连接至 L¹。

5 在一些实施方案中，本发明提供所述式(I)的化合物，其具有式(I-16)所示的结构：



优选地， 部分为 ，其中以“a”标识的键连接至 L³ 并且以“b”标识的键连接至 L¹。

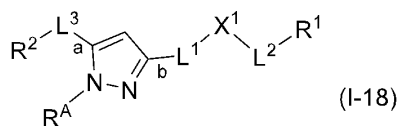
在一些实施方案中，本发明提供所述式(I)的化合物，其具有式(I-17)所示的结构：



10

优选地， 部分为 ，其中以“a”标识的键连接至 L³ 并且以“b”标识的键连接至 L¹。

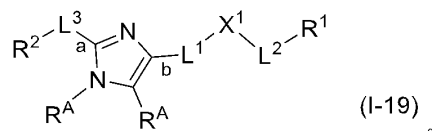
在一些实施方案中，本发明提供所述式(I)的化合物，其具有式(I-18)所示的结构：



15

优选地， 部分为 ，其中以“a”标识的键连接至 L³ 并且以“b”标识的键连接至 L¹。

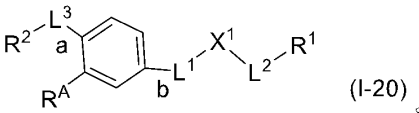
在一些实施方案中，本发明提供所述式(I)的化合物，其具有式(I-19)所示的结构：

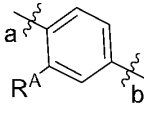
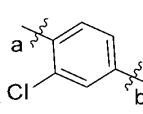


20

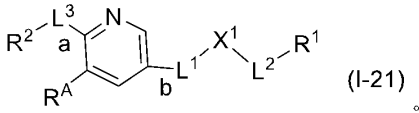
优选地， 部分为 ，其中以“a”标识的键连接至 L³ 并且以“b”标识的键连接至 L¹。

在一些实施方案中，本发明提供所述式(I)的化合物，其具有式(I-20)所示的结构：

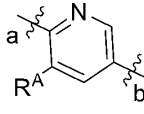
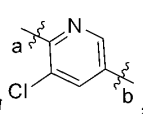


优选地， 部分为 ，其中以“a”标识的键连接至 L³ 并且以“b”标识的键连接至 L¹。

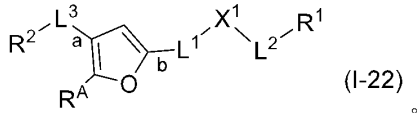
在一些实施方案中，本发明提供所述式(I)的化合物，其具有式(I-21)所示的结构：



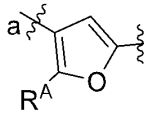
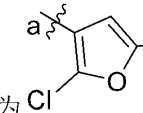
5

优选地， 部分为 ，其中以“a”标识的键连接至 L³ 并且以“b”标识的键连接至 L¹。

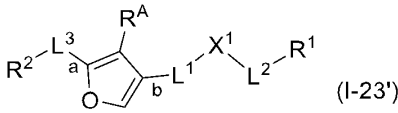
在一些实施方案中，本发明提供所述式(I)的化合物，其具有式(I-22)所示的结构：



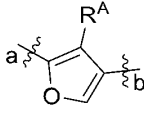
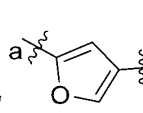
10

优选地， 部分为 ，其中以“a”标识的键连接至 L³ 并且以“b”标识的键连接至 L¹。

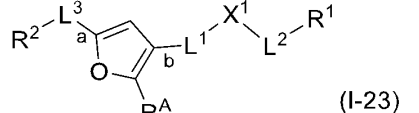
在一些实施方案中，本发明提供所述式(I)的化合物，其具有式(I-23')所示的结构：



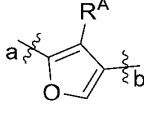
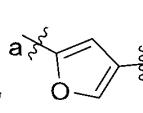
15

优选地， 部分为 ，其中以“a”标识的键连接至 L³ 并且以“b”标识的键连接至 L¹。

在一些实施方案中，本发明提供所述式(I)的化合物，其具有式(I-23)所示的结构：



20

优选地， 部分为 ，其中以“a”标识的键连接至 L³ 并且以“b”标识的键连接至 L¹。

在一些实施方案中，本发明提供如上文所述的本发明化合物，其中 L³ 选自键、-O-、-S-、-NR^{L3}-、#-C(=O)-NR^{L3}-*、#-C(=O)-O-*、#-C₁₋₆ 亚烷基-O-*、#-C₁₋₆ 亚烷基-NR^{L3}-*、#-C₁₋₆ 亚烷基-S-*、-C₁₋₆ 亚烷基-、-C₂₋₆ 亚烯基-和-C₂₋₆ 亚炔基-，其中，以“#”标识的键与 R² 连接，以“*”标识的键与环 A 连接。

在一些实施方案中, L^3 选自键、-O-、-S-、-NR^{L3}-、#-C(=O)-NR^{L3}-*、#-C(=O)-O-*、#-C₁₋₆亚烷基-O-*、#-C₁₋₆亚烷基-NR^{L3}-*、#-C₁₋₆亚烷基-S-*、-C₂₋₆亚烯基-和-C₂₋₆亚炔基-, 其中, 以“#”标识的键与 R² 连接, 以“*”标识的键与环 A 连接。

5 在一些实施方案中, L^3 选自键、-O-、-S-、-NR^{L3}-、#-C(=O)-NR^{L3}-*、#-C(=O)-O-*、#-C₁₋₄亚烷基-O-*、#-C₁₋₄亚烷基-NR^{L3}-*、#-C₁₋₄亚烷基-S-*、-C₂₋₄亚烯基-和-C₂₋₄亚炔基-, 其中, 以“#”标识的键与 R² 相连接, 以“*”标识的键与环 A 连接。

在一些优选的实施方案中, L^3 选自键、-O-、-S-、-NR^{L3}-、#-C(=O)-NR^{L3}-*、#-C₁₋₄亚烷基-O-*、#-C₁₋₄亚烷基-NR^{L3}-*、#-C₁₋₄亚烷基-S-*、-C₁₋₄亚烷基-、-C₂₋₄亚烯基-和-C₂₋₄亚炔基-, 其中, 以“#”标识的键与 R² 相连接, 以“*”标识的键与环 A 连接。

10 在一些实施方案中, L^3 选自键、-S-、-O-、-NR^{L3}-、#-C(=O)-NR^{L3}-*、#-C(=O)-O-*、#-(CH₂)_n-O-*、#-(CH₂)_n-NR^{L3}-*、#-(CH₂)_n-S-*、亚乙烯基、亚丙烯基、亚乙炔基和亚丙炔基, 其中, 以“#”标识的键与 R² 连接, 以“*”标识的键与环 A 连接, 并且 n 选自 1 和 2。

15 在一些更优选的实施方案中, L^3 选自键、-S-、-O-、-NR^{L3}-、#-C(=O)-NR^{L3}-*、#-(CH₂)_n-O-*、#-(CH₂)_n-NR^{L3}-*、#-(CH₂)_n-S-*、亚乙烯基、亚丙烯基、亚乙炔基和亚丙炔基, 其中, 以“#”标识的键与 R² 连接, 以“*”标识的键与环 A 连接, 并且 n 选自 1 和 2。

在一些实施方案中, L^3 选自键、-O-、-S-、-NR^{L3}-、#-C(=O)-NR^{L3}-*、#-C(=O)-O-*、#-C₁₋₄亚烷基-NR^{L3}-*和-C₂₋₄亚炔基-, 其中, 以“#”标识的键与 R² 相连接, 以“*”标识的键与环 A 连接。在一些实施方案中, L^3 选自键、-C₂₋₄亚炔基- (例如亚乙炔基和亚丙炔基)。

20 在一些实施方案中, L^3 选自键、亚乙炔基。

在一些实施方案中, R^{L3} 选自 H、D 和 C₁₋₄ 烷基。

在一些优选的实施方案中, R^{L3} 选自 H、D、-CH₃、-CH₂CH₃ 和 -CH(CH₃)₂。

在一些更优选的实施方案中, R^{L3} 为 H。

25 在一些更优选的实施方案中, L^3 选自键、-O-、-S-、-NH-、#-C(=O)-NH-*、#-CH₂-NH-*、#-CH₂-O-*、#-CH₂-S-*和 $\text{—C}\equiv\text{C—}$, 其中, 以“#”标识的键与 R² 连接, 以“*”标识的键与环 A 连接。

在一些更优选的实施方案中, L^3 选自键、-O-、-S-、-NH-、#-C(=O)-NH-*、#-CH₂-NH-*和 $\text{—C}\equiv\text{C—}$, 其中, 以“#”标识的键与 R² 相连接, 以“*”标识的键与环 A 相连接。

在进一步更优选的实施方案中, L^3 为键。

30 在一些实施方案中, 本发明提供如上文所述的本发明化合物, 其中 R² 选自 C₃₋₆ 环烷基、苯基、5-6 元杂芳基、9 元杂芳基、9-10 元杂环基和 C₉₋₁₀ 饱和或部分不饱和和环烷基, 所述 C₃₋₆ 环烷基、苯基、5-6 元杂芳基、9 元杂芳基、9-10 元杂环基或 C₉₋₁₀ 饱和或部分不饱和和环烷基任选被 1、2、3、4、5 个分别独立地选自 R^{2a}、R^{2b}、R^{2c}、R^{2d} 和 R^{2e} 的基团取代。

35 在一些实施方案中, R² 选自 C₃₋₆ 环烷基、苯基、5-6 元杂芳基、9 元杂芳基、9-10 元杂环基和 C₉₋₁₀ 部分不饱和和环烷基, 所述 C₃₋₆ 环烷基、苯基、5-6 元杂芳基、9 元杂芳基、9-10 元杂环基或 C₉₋₁₀ 部分不饱和和环烷基任选被 1、2、3、4、5 个分别独立地选自 R^{2a}、R^{2b}、R^{2c}、R^{2d} 和 R^{2e} 的基团取代。

在一些实施方案中, R² 选自 C₃₋₆ 环烷基、苯基、5-6 元杂芳基、9 元杂芳基, 所述 C₃₋₆ 环烷基、苯基、5-6 元杂芳基、9 元杂芳基任选被 1、2、3、4、5 个分别独立地选自 R^{2a}、R^{2b}、R^{2c}、R^{2d} 和 R^{2e} 的基团取代。

40 在一些实施方案中, R² 选自 C₃₋₆ 环烷基、苯基、9 元杂芳基, 所述 C₃₋₆ 环烷基、苯基、9 元杂芳基任选被 1、2、3、4、5 个分别独立地选自 R^{2a}、R^{2b}、R^{2c}、R^{2d} 和 R^{2e} 的基团取代。

在一些实施方案中, R² 选自苯基、9 元杂芳基, 所述苯基、9 元杂芳基任选被 1、2、3、4、5 个分别独立地选自 R^{2a}、R^{2b}、R^{2c}、R^{2d} 和 R^{2e} 的基团取代。

45 在一些优选的实施方案中, R² 选自环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、噻吩基、呋喃基、吡咯基、噻唑基、噁唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、咪唑基、二氢咪唑基、苯并咪唑基、2,3-二氢苯并咪唑基、2,3-二氢苯并二氧六环基、2,3-二氢茚基和 1,2,3,4-四氢萘基, 所述环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、噻吩基、呋喃基、吡咯基、噻唑基、噁唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、咪唑基、二氢咪唑基、苯并咪唑基、2,3-二氢苯并咪唑基、2,3-二氢苯并二氧六环基、2,3-二氢茚基和 1,2,3,4-四氢萘基各自任选被 1、2、3、4、5 个分别独立地选自 R^{2a}、R^{2b}、R^{2c}、R^{2d} 和 R^{2e} 的基团取代。

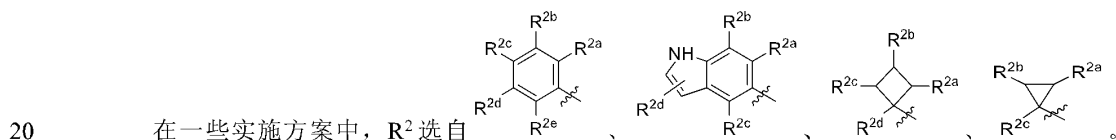
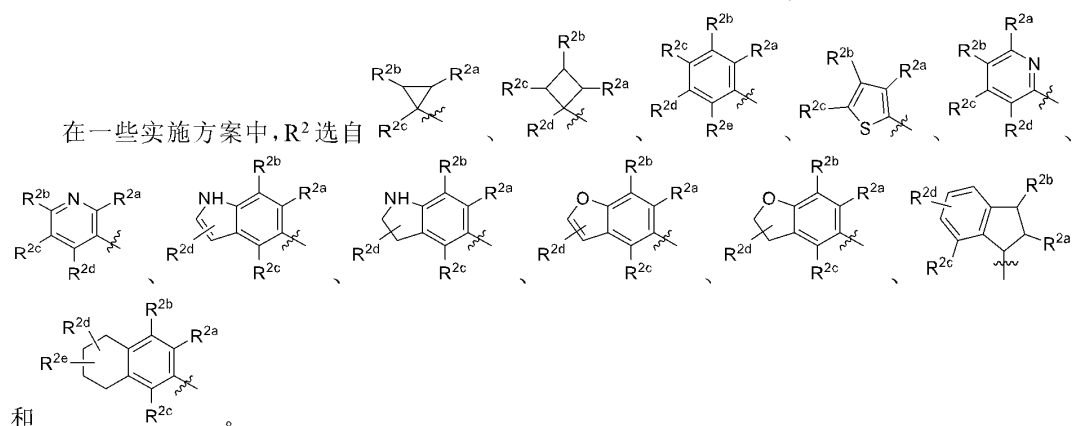
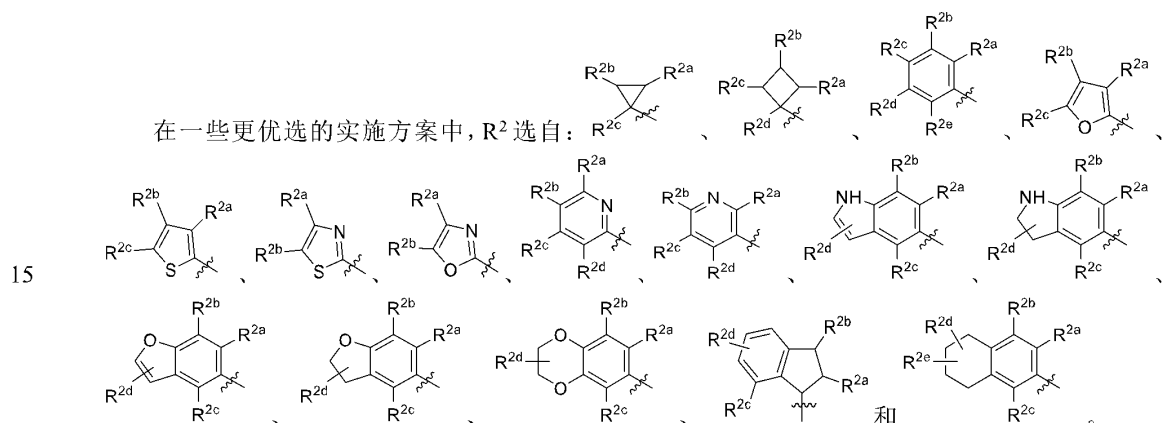
50 在一些更优选的实施方案中, R² 选自环丙基、环丁基、苯基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、噁唑基、吡啶基、咪唑基、二氢咪唑基、苯并咪唑基、2,3-二氢苯并咪唑基、2,3-二氢苯并二氧

六环基、2,3-二氢茚基和1,2,3,4-四氢萘基,所述环丙基、环丁基、苯基、噻吩基、噻唑基、噁唑基、吡啶基、咪唑基、二氢咪唑基、2,3-二氢苯并呋喃基、2,3-二氢苯并二氧六环基、2,3-二氢茚基和1,2,3,4-四氢萘基各自任选被1、2、3、4、5个分别独立地选自 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} 和 R^{2e} 的基团取代。

5 在一些实施方案中, R^2 选自环丙基、环丁基、苯基、噻吩基、吡啶基、咪唑基、二氢咪唑基、苯并呋喃基、2,3-二氢苯并呋喃基、2,3-二氢茚基和1,2,3,4-四氢萘基,所述环丙基、环丁基、苯基、噻吩基、吡啶基、咪唑基、二氢咪唑基、苯并呋喃基、2,3-二氢苯并呋喃基、2,3-二氢茚基和1,2,3,4-四氢萘基各自任选被1、2、3、4、5个分别独立地选自 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} 和 R^{2e} 的基团取代。

10 在一些实施方案中, R^2 选自环丙基、环丁基、苯基、咪唑基,所述环丙基、环丁基、苯基、咪唑基各自任选被1、2、3、4、5个分别独立地选自 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} 和 R^{2e} 的基团取代。

在一些实施方案中, R^2 选自苯基、咪唑基,所述苯基、咪唑基各自任选被1、2、3、4、5个分别独立地选自 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} 和 R^{2e} 的基团取代。



在一些实施方案中, R^2 选自

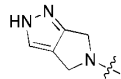
25 在一些实施方案中, R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} 和 R^{2e} 分别独立地选自H、卤素、-OH、-CN、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、-NH₂、-NHC₁₋₄烷基、-N(C₁₋₄烷基)₂、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 卤代烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 环烯基、4-6元单环杂环基、8-10元双杂环基、苯基和5-6元杂芳基,其中所述

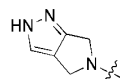
C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、-NHC₁₋₄烷基、-N(C₁₋₄烷基)- C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 卤代烷氧基、

C₃₋₆ 环烷基、C₃₋₆ 环烯基、4-6 元单环杂环基、8-10 元双杂环基、苯基和 5-6 元杂芳基各自任选被 1、2 或 3 个 R 取代。

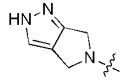
在一些实施方案中，R^{2a}、R^{2b}、R^{2c}、R^{2d} 和 R^{2e} 分别独立地选自 H、-OH、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₃₋₆ 环烷基、4-6 元单环杂环基、苯基和 5-6 元杂芳基，所述 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₃₋₆ 环烷基、4-6 元单环杂环基、苯基和 5-6 元杂芳基各自任选被 1、2 或 3 个 R 取代。

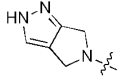
在一些优选的实施方案中，R^{2a}、R^{2b}、R^{2c}、R^{2d} 和 R^{2e} 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、-OH、-CN、甲基、乙基、丙基、丁基、卤代甲基、卤代乙基、卤代丙基、卤代丁基、-NH₂、-NH-甲基、-NH-乙基、-NH-丙基、-NH-丁基、-N(CH₃)₂、-N(CH₃)(CH₂CH₃)、-N(CH₂CH₃)₂、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、卤代甲氧基、卤代乙氧基、卤代丙氧基、卤代丁氧基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环戊烯基、环己烯基、氧杂环丁基、氮杂环丁基、四氢呋喃基、吡咯

烷基、四氢吡喃基、哌啶基、吗啉基、二氢三唑基、、苯基、咪唑基、吡唑基、噻吩基、呋喃基、吡咯基、噻唑基、噻二唑基、噁唑基、噁二唑基、三唑基、四唑基、吡啶基、嘧啶基和吡嗪基，所述甲基、乙基、丙基、丁基、卤代甲基、卤代乙基、卤代丙基、卤代丁基、-NH₂、-NH-甲基、-NH-乙基、-NH-丙基、-NH-丁基、-N(CH₃)₂、-N(CH₃)(CH₂CH₃)、-N(CH₂CH₃)₂、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、卤代甲氧基、卤代乙氧基、卤代丙氧基、卤代丁氧基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环戊烯基、环己烯基、氧杂环丁基、氮杂环丁基、四氢呋喃

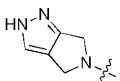
基、吡咯烷基、四氢吡喃基、哌啶基、吗啉基、二氢三唑基、、苯基、咪唑基、吡唑基、噻吩基、呋喃基、吡咯基、噻唑基、噻二唑基、噁唑基、噁二唑基、三唑基、四唑基、吡啶基、嘧啶基和吡嗪基各自任选被 1、2 或 3 个 R 取代。

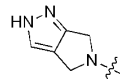
在一些实施方案中，R^{2a}、R^{2b}、R^{2c}、R^{2d} 和 R^{2e} 分别独立地选自 H、F、-OH、-CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂CH₂CH₃、-CH₂CH₂CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂、-C(CH₃)₃、-N(CH₃)₂、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-OCH₂CH₂CH₃、-OCH(CH₃)₂、-OCF₃、环丙基、环丁基、环己烯基、氮杂环丁基、氧杂环丁基、

哌啶基、吗啉基、四氢呋喃基、吡咯烷基、四氢吡喃基、、苯基和吡啶基，所述-CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂CH₂CH₃、-CH₂CH₂CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂、-C(CH₃)₃、-N(CH₃)₂、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-OCH₂CH₂CH₃、-OCH(CH₃)₂、-OCF₃、环丙基、环丁基、环己烯基、氮杂环丁基、氧杂环丁基、

哌啶基、吗啉基、四氢呋喃基、吡咯烷基、四氢吡喃基、、苯基和吡啶基各自任选被 1、2 或 3 个 R 取代。

在一些更优选的实施方案中，R^{2a}、R^{2b}、R^{2c}、R^{2d} 和 R^{2e} 分别独立地选自 H、F、-OH、-CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂、-C(CH₃)₃、-N(CH₃)₂、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-OCH₂CH₂CH₃、-OCH(CH₃)₂、-OCF₃、环丙基、环丁基、环己烯基、氮杂环丁基、氧杂环丁基、吗啉基、四氢

呋喃基、吡咯烷基、四氢吡喃基、、苯基和吡啶基，所述-CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂、-C(CH₃)₃、-N(CH₃)₂、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-OCH₂CH₂CH₃、-OCH(CH₃)₂、-OCF₃、环丙基、环丁基、环己烯基、氮杂环丁基、氧杂环丁基、吗啉基、四氢呋喃基、吡咯烷基、四

氢呋喃基、、苯基和吡啶基各自任选被 1、2 或 3 个 R 取代。

在一些实施方案中，R^{2a}、R^{2b}、R^{2c}、R^{2d} 和 R^{2e} 分别独立地选自 H、-OH、-CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂CH₂CH₃、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-OCH₂CH₂CH₃、环丙基、环丁基、苯基、吡啶基、吡咯烷基、吗啉基、四氢呋喃基、哌啶基，所述-CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂CH₂CH₃、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-OCH₂CH₂CH₃、环丙基、环丁基、苯基、吡啶基、吡咯烷基、吗啉基、四氢呋喃基、哌啶基各自任选被 1、2 或 3 个 R 取代。

在一些实施方案中，R 选自组(1)-(3)所列的基团：

(1) H、卤素、-OH、-CN、-NH₂、氧代基、-COOH、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 卤代烷基、被 1 或 2

个 OH 取代的-C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、-C₁₋₄ 亚烷氧基-C₁₋₄ 烷氧基、-C(=O)NH-C₁₋₄ 烷基、-C(=O)NH-C₃₋₆ 环烷基、-C(=O)-C₁₋₄ 烷基、-NHC(=O)-C₁₋₄ 烷基、-N=S(=O)R^{s1}R^{s2}、-NH-S(=O)₂C₁₋₄ 烷基、-S(=O)₂-C₁₋₄ 烷基、-S(=O)₂-4-6 元杂环基、-S(=O)₂NH-C₁₋₄ 烷基、-S(=O)₂NH-C₃₋₆ 环烷基、-C₃₋₆ 亚环烷基-COOH 和 -C(=O)-4-6 元杂环基, 其中 R^{s1} 和 R^{s2} 各自为 C₁₋₄ 烷基, 或者 R^{s1} 和 R^{s2} 连同它们所连接的 S 原子一起形成 4-6 元杂环烷基;

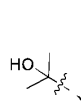
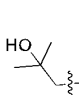
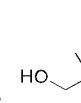
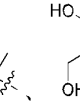
(2) 4-6 元杂环基, 其中所述 4-6 元杂环基任选地被 1 个、2 个或更多个独立地选自 C₁₋₄ 烷基、-NH₂、=NH 和氧代基的取代基取代; 以及

(3) 苯基和 5-6 元杂芳基, 其中所述苯基和 5-6 元杂芳基各自任选地被 1 个、2 个或更多个独立地选自卤素、-OH、-CN、-NH₂、-C₁₋₄ 亚烷基-OH、-C₁₋₄ 亚烷基-CN 和 -C₁₋₄ 亚烷基-NH₂ 的取代基取代。

在一些实施方案中, R 选自 H、-NH₂、-OH、被 1 个 OH 取代的-C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷基、-S(=O)₂-C₁₋₄ 烷基、4-6 元杂环基。

在一些优选的实施方案中, R 选自组(1)-(3)所列的基团:

(1) H、卤素、-OH、-CN、-NH₂、氧代基、-COOH、甲基、乙基、丙基、丁基、卤代甲基、

15 卤代乙基、卤代丙基、卤代丁基、-CH₂OH、-亚乙基-OH、, , , , 甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、-亚甲氧基-甲氧基、-亚甲氧基-乙氧基、-亚甲氧基-丙氧基、-亚乙氧基-甲氧基、-亚乙氧基-乙氧基、-亚乙氧基-丙氧基、-C(=O)-NH-甲基、-C(=O)-NH-乙基、-C(=O)-NH-丙基、-C(=O)-NH-丁基、-N=S(=O)(甲基)₂、-N=S(=O)(甲基)(乙基)、-N=S(=O)(甲基)(丙基)、-N=S(=O)(甲基)(丁基)、-N=S(=O)(乙基)₂、-N=S(=O)(乙基)(丙基)、-(NH)_p-W-甲基、
20 -(NH)_p-W-乙基、-(NH)_p-W-丙基、-(NH)_p-W-丁基、-W-NH-环丙基、-W-氧杂环丁基、-W-氮杂环丁基、-W-四氢呋喃基、-W-吡咯烷基、-W-四氢吡喃基、-W-哌啶基、-W-吗啉基、-亚环丙

基-COOH 和 , 其中每个 W 独立地为 C(=O)或 S(=O)₂, 以及每个 p 独立地为 0 或 1;

(2) 氧杂环丁基、氮杂环丁基、四氢呋喃基、吡咯烷基、四氢吡喃基、哌啶基、吗啉基、二氢吡啶基、二氢咪唑基和二氢三唑基, 其中所述氧杂环丁基、氮杂环丁基、四氢呋喃基、吡咯烷基、四氢吡喃基、哌啶基、吗啉基、二氢吡啶基、二氢咪唑基和二氢三唑基各自任选地被 1 个、2 个或更多个独立地选自甲基、乙基、丙基、叔丁基、-NH₂、=NH 和氧代基的取代基取代; 以及

(3) 苯基、噻吩基、呋喃基、吡咯基、吡啶基、噻唑基、噻二唑基、噁唑基、噁二唑基、三唑基、四唑基、吡啶基、嘧啶基和吡嗪基, 其中所述苯基、噻吩基、呋喃基、吡咯基、吡啶基、噻唑基、噻二唑基、噁唑基、噁二唑基、三唑基、四唑基、吡啶基、嘧啶基和吡嗪基各自任选地被 1 个、2 个或更多个独立地选自卤素、-OH、-CN、-NH₂、-C₁₋₄ 亚烷基-OH、-C₁₋₄ 亚烷基-CN 和 -C₁₋₄ 亚烷基-NH₂ 的取代基取代。

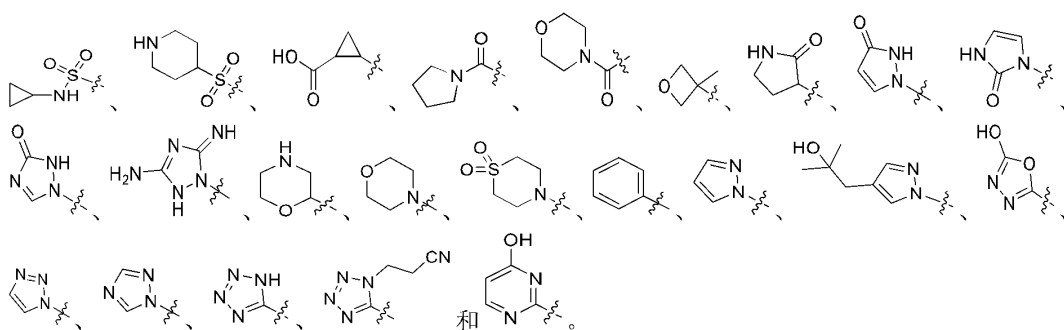
在一些优选的实施方案中, R 选自组(1)、(2')、(3)所列的基团:

其中(1)、(3)如上文所述;

(2') 氧杂环丁基、氮杂环丁基、四氢呋喃基、吡咯烷基、四氢吡喃基、哌啶基、吗啉基、硫代吗啉、二氢吡啶基、二氢咪唑基和二氢三唑基, 其中所述氧杂环丁基、氮杂环丁基、四氢呋喃基、吡咯烷基、四氢吡喃基、哌啶基、吗啉基、硫代吗啉、二氢吡啶基、二氢咪唑基和二氢三唑基各自任选地被 1 个、2 个或更多个独立地选自甲基、乙基、丙基、叔丁基、-NH₂、=NH 和氧代基的取代基取代。

在一些更优选的实施方案中, R 选自: H、F、-OH、-CN、-NH₂、氧代基、-COOH、-CH₃、

, -CH₂OH、, , , , -OCH₃、-OCH₂CH₂OCH₃、-C(=O)CH₃、
-C(=O)NHCH₃、-NHC(=O)CH₃、-N=S(=O)(CH₃)₂、, -NH-S(=O)₂CH₃、-S(=O)₂CH₃、



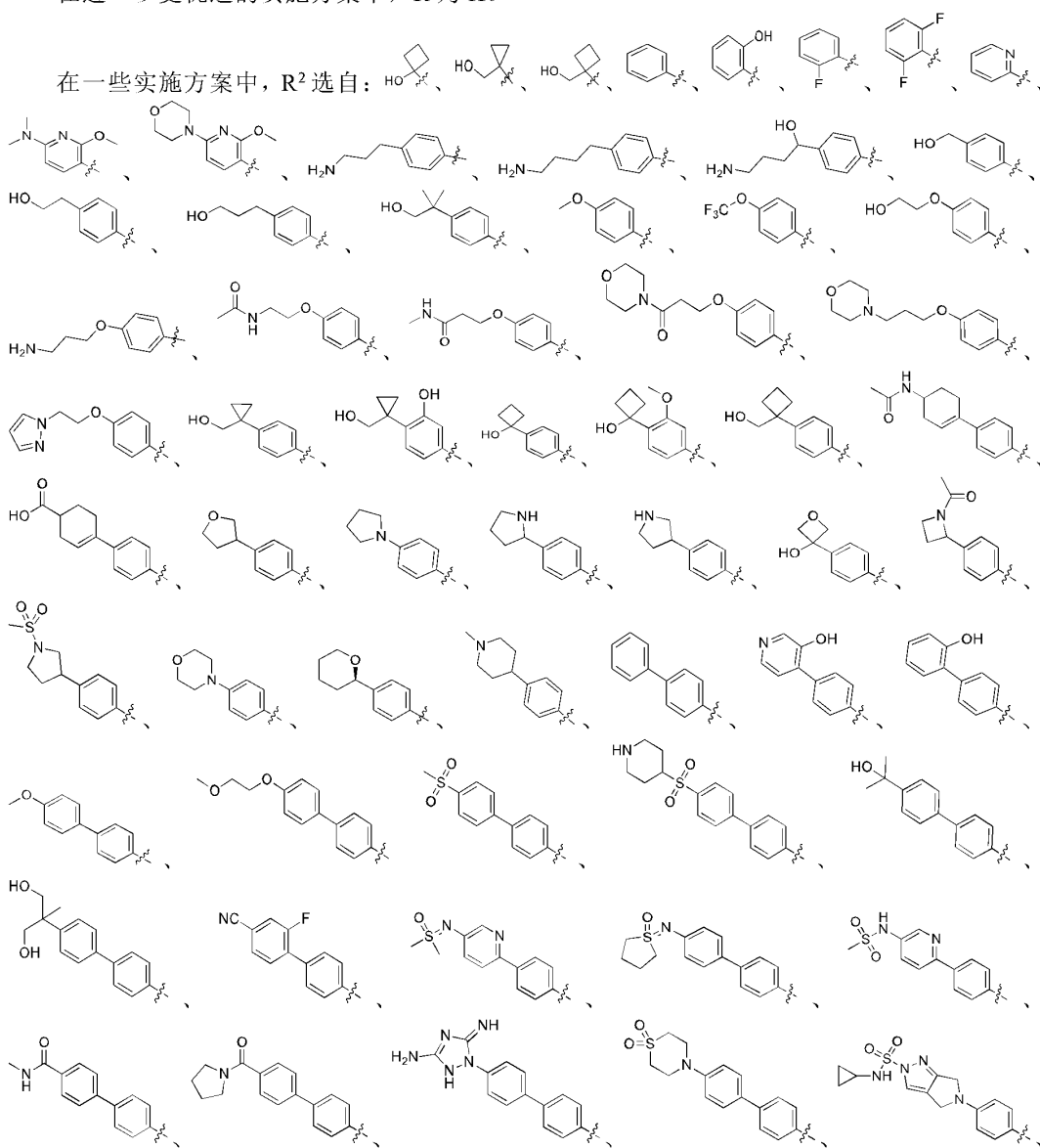
在一些实施方案中, R 为 H、-NH₂、-OH、-CH₂OH、-CH₃、-S(=O)₂CH₃、

5

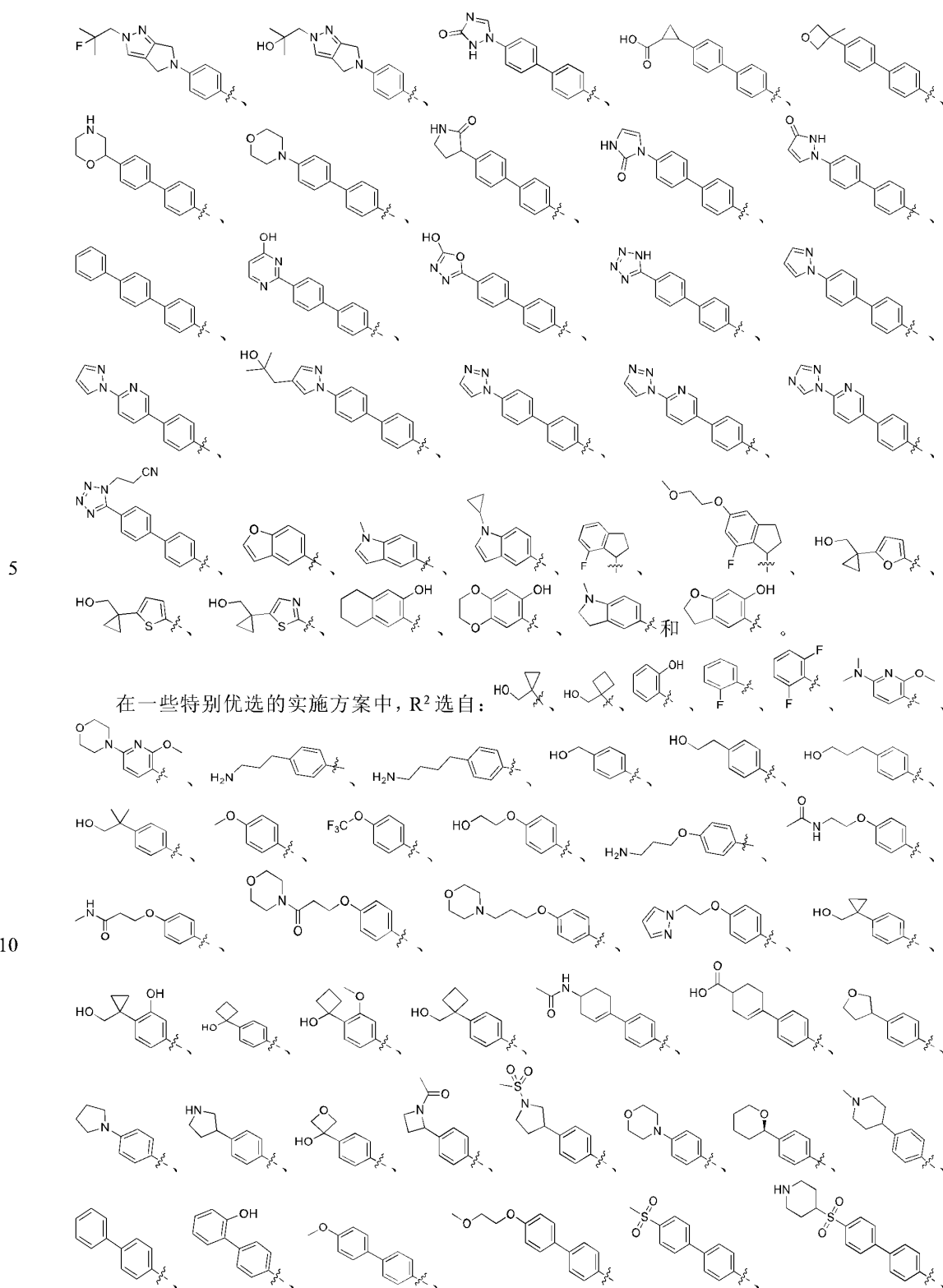
在一些实施方案中, R 为 H、-OH、-CH₂OH、-CH₃、-S(=O)₂CH₃、
在进一步更优选的实施方案中, R 为 H。

在一些实施方案中, R² 选自:

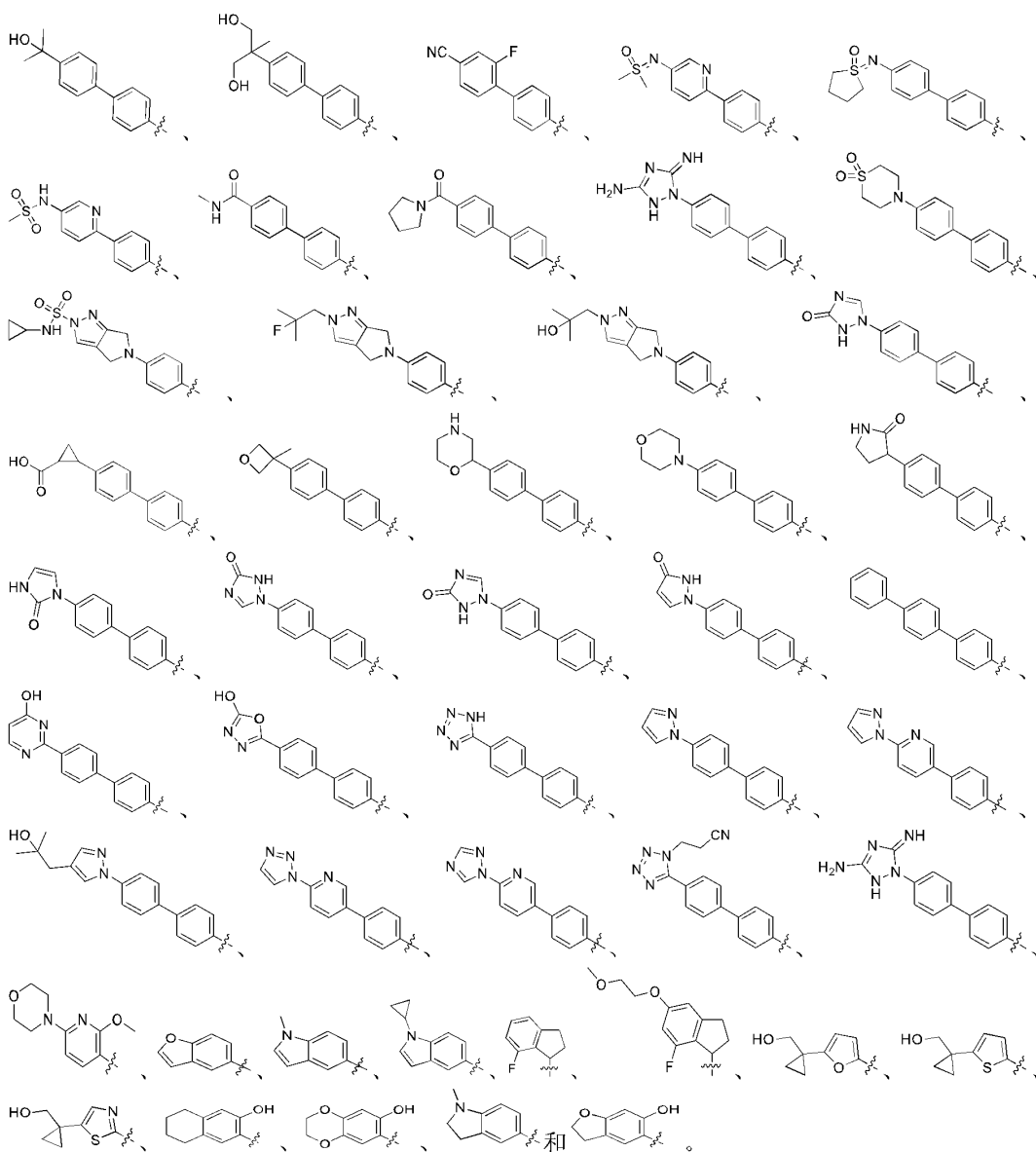
10



15

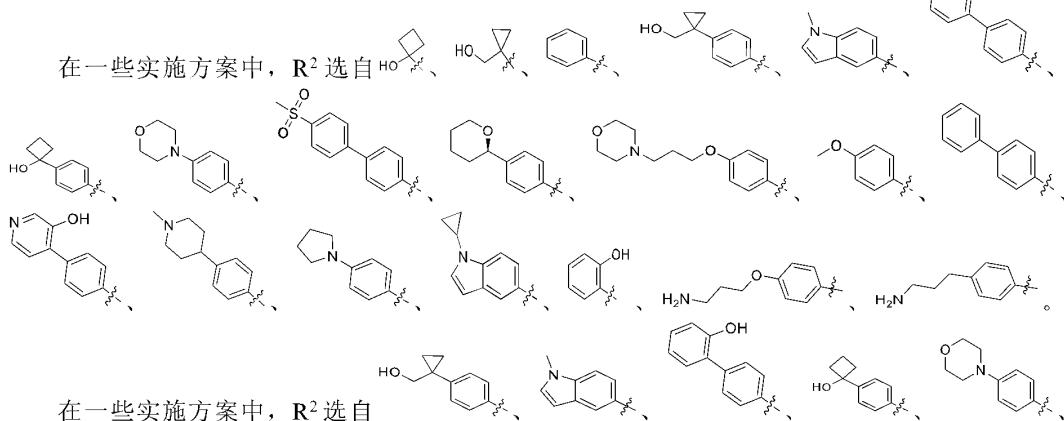


5

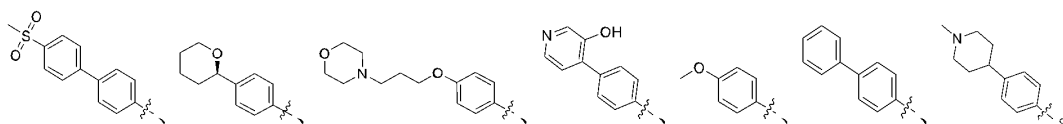


10

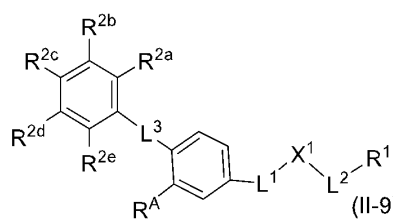
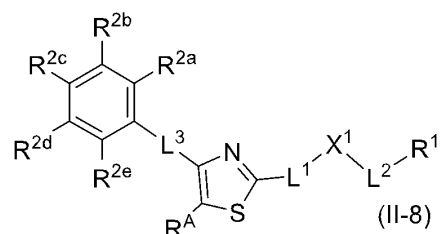
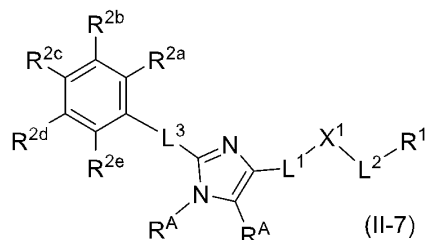
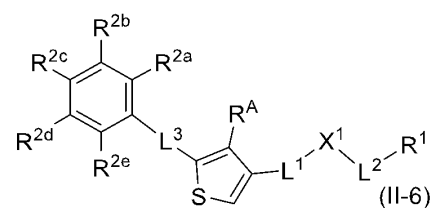
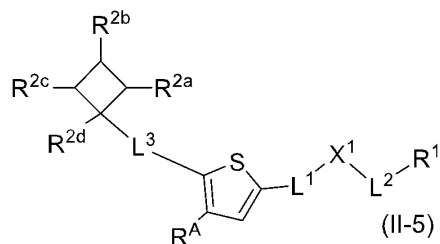
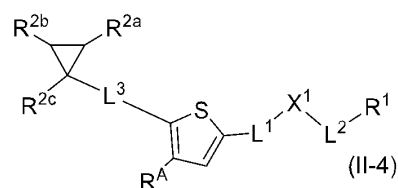
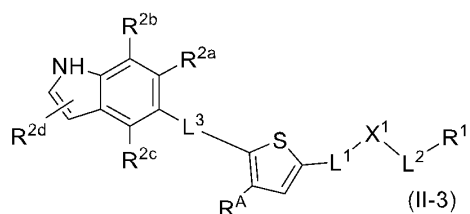
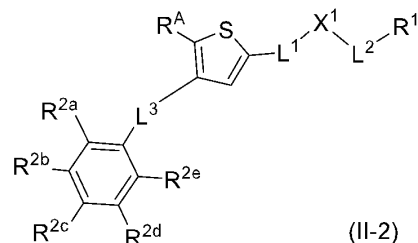
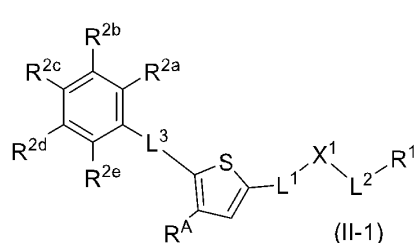
在一些实施方案中, R^2 选自



在一些实施方案中, R^2 选自



在一些实施方案中，本发明所述化合物具有式(II-1)至(II-9)所示结构：



在一些实施方案中，本发明提供所述化合物具有式(II-1)所示结构。

在一些实施方案中，本发明提供所述化合物具有式(II-2)所示结构。

在一些实施方案中，本发明提供所述化合物具有式(II-3)所示结构。

在一些实施方案中，本发明提供所述化合物具有式(II-4)所示结构。

在一些实施方案中，本发明提供所述化合物具有式(II-5)所示结构。

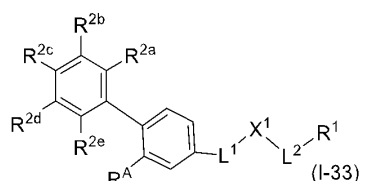
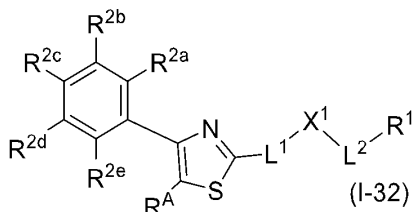
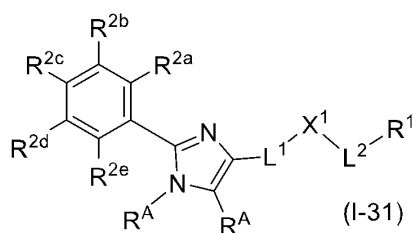
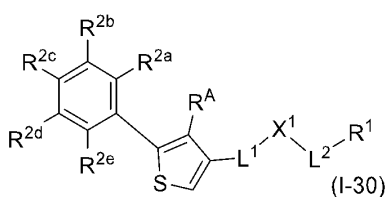
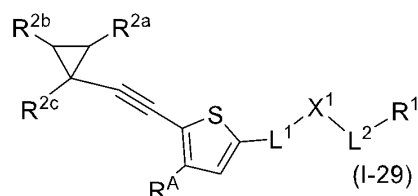
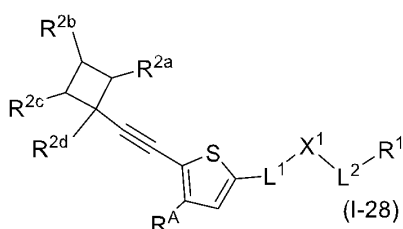
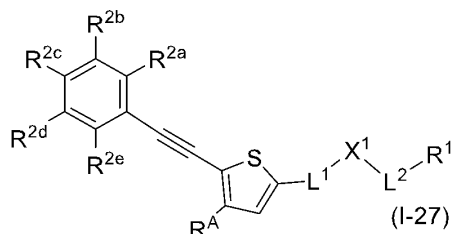
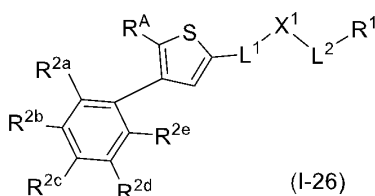
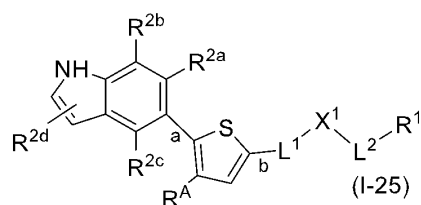
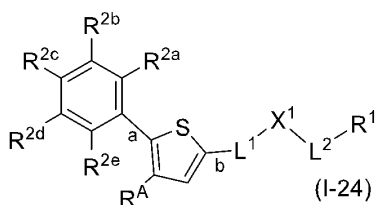
在一些实施方案中，本发明提供所述化合物具有式(II-6)所示结构。

在一些实施方案中，本发明提供所述化合物具有式(II-7)所示结构。

在一些实施方案中，本发明提供所述化合物具有式(II-8)所示结构。

在一些实施方案中，本发明提供所述化合物具有式(II-9)所示结构。

在一些实施方案中，本发明提供所述化合物具有式 (I-24) 至 (I-33) 所示结构：



在一些实施方案中，本发明提供所述化合物，其具有式(I-24)所示结构。

在一些实施方案中，本发明提供所述化合物，其具有式(I-25)所示结构。

在一些实施方案中，本发明提供所述化合物，其具有式(I-26)所示结构。

在一些实施方案中，本发明提供所述化合物，其具有式(I-27)所示结构。

在一些实施方案中，本发明提供所述化合物，其具有式(I-28)所示结构。

在一些实施方案中，本发明提供所述化合物，其具有式(I-29)所示结构。

在一些实施方案中，本发明提供所述化合物，其具有式(I-30)所示结构。

在一些实施方案中，本发明提供所述化合物，其具有式(I-31)所示结构。

在一些实施方案中，本发明提供所述化合物，其具有式(I-32)所示结构。

在一些实施方案中，本发明提供所述化合物，其具有式(I-33)所示结构。

在一些此类实施方案中，X¹ 为-C(=O)-。在另一些实施方案中，X¹ 为-C(=S)-。在另一些实施方案中，X¹ 为-CH₂-。

在一些此类实施方案中，X¹ 选自-C(=O)-、-C(=S)-；优选地，X¹ 选自-C(=O)-。

在一些实施方案中，本发明提供如上文所述的本发明化合物，其中 R^a 和 R^b 在每次出现时各

自独立地选自 H、D、F、Cl、Br、-OH、-CN、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 卤代烷基、C₁₋₄ 卤代烷氧基和 C₃₋₄ 环烷基。

在一些优选的实施方案中，R^a 和 R^b 在每次出现时各自独立地为 H。

5 在一些实施方案中，本发明提供如上文所述的本发明化合物，其中 R^c 在每次出现时独立地选自 H、D、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 卤代烷基和 C₃₋₄ 环烷基。

在一些优选的实施方案中，R^c 在每次出现时独立地 H 和 C₁₋₄ 烷基，优选 H、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基和叔丁基，更优选 H 和甲基。

在一些实施方案中，本发明提供如上文所述的本发明化合物，其中 L¹ 选自 -O-、-S-、-NR^c- 和 -CR^aR^b-。

10 在一些实施方案中，本发明提供如上文所述的本发明化合物，其中 L¹ 选自 -O-、-NR^c- 和 -CR^aR^b-。

在一些实施方案中，L¹ 选自 -NR^c-。

在一些优选的实施方案中，L¹ 选自 -O-、-S-、-NH-、-N(CH₃)- 和 -CH₂-。

在一些实施方案中，L¹ 选自 -NH-。

15 在一些实施方案中，本发明提供如上文所述的本发明化合物，其中 L² 选自 -O-、-S-、-NR^c-、-CR^aR^b-、#-O-CR^aR^b-* 和 #-S-CR^aR^b-*，其中，以“#”标识的键与 X¹ 连接，以“*”标识的键与 R¹ 连接。

在一些实施方案中，L² 选自 -O-、-CR^aR^b-。

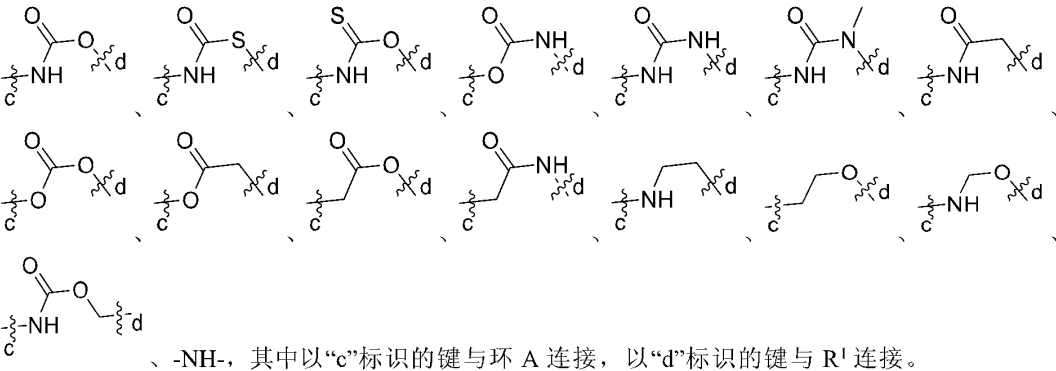
在一些实施方案中，L² 选自 -O-。

20 在一些优选的实施方案中，L² 选自 -O-、-S-、-NH-、-N(CH₃)-、-CH₂-、#-O-CH₂-* 和 #-S-CH₂-*，其中，以“#”标识的键与 X¹ 连接，以“*”标识的键与 R¹ 连接。

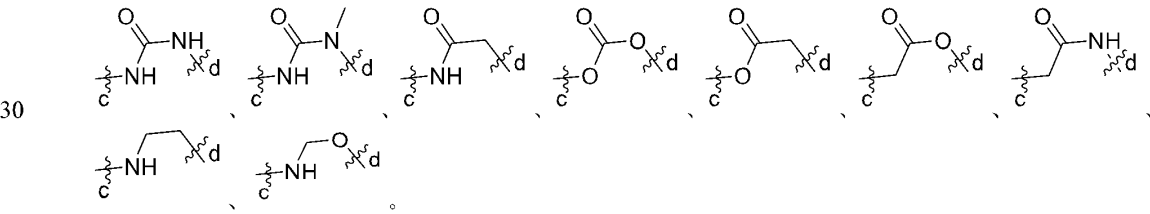
在一些更优选的实施方案中，L² 选自 -O-、-S-、-NH-、-N(CH₃)-、-CH₂- 和 #-O-CH₂-*，其中，以“#”标识的键与 X¹ 连接，以“*”标识的键与 R¹ 连接。

在一些实施方案中，L² 选自 -O-、-CH₂-。

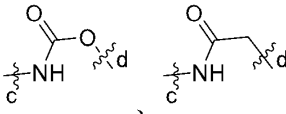
25 在一些实施方案中，本发明提供如上文所述的本发明化合物，其中 -L¹-X¹-L²- 部分选自：

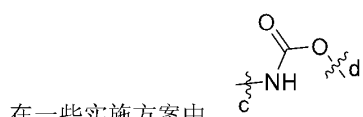


在一些实施方案中，-L¹-X¹-L²- 部分选自

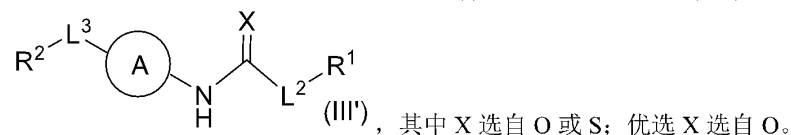


在一些实施方案中，-L¹-X¹-L²- 部分选自

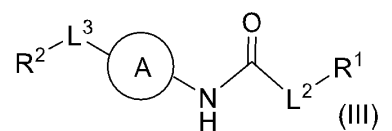




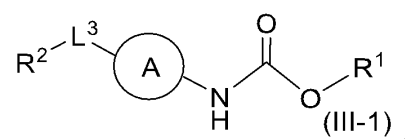
在一些实施方案中，本发明提供所述式(I)化合物，其具有式(III')所示结构：



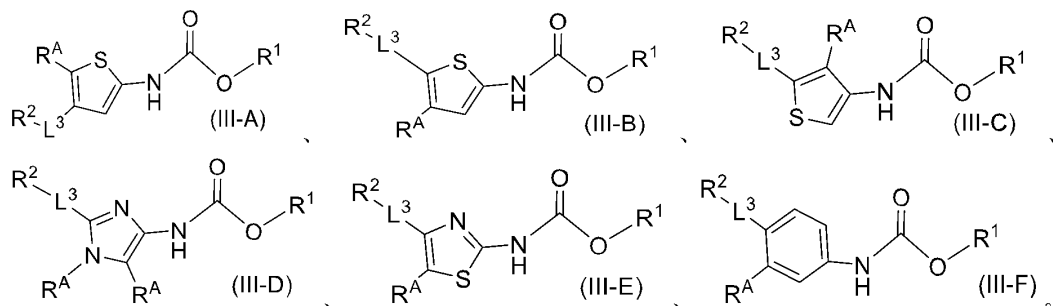
在一些实施方案中，本发明提供所述式(I)化合物，其具有式(III)所示结构：



在一些实施方案中，本发明提供所述式(I)化合物，其具有式(III-1)所示结构：



在一些实施方案中，本发明提供所述化合物，其具有式(III-A)至(III-F)所示结构：



在一些实施方案中，本发明提供所述化合物，其具有式(III-A)所示结构。

在一些实施方案中，本发明提供所述化合物，其具有式(III-B)所示结构。

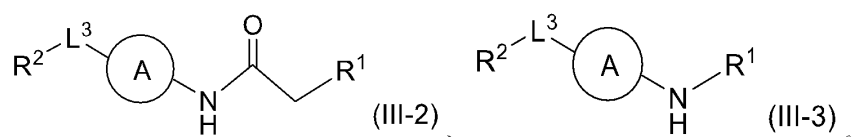
在一些实施方案中，本发明提供所述化合物，其具有式(III-C)所示结构。

在一些实施方案中，本发明提供所述化合物，其具有式(III-D)所示结构。

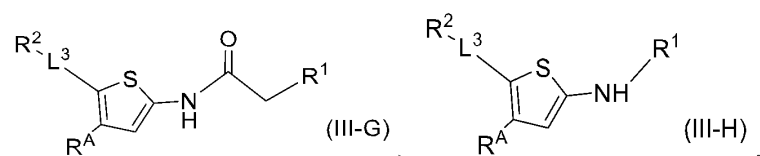
在一些实施方案中，本发明提供所述化合物，其具有式(III-E)所示结构。

在一些实施方案中，本发明提供所述化合物，其具有式(III-F)所示结构。

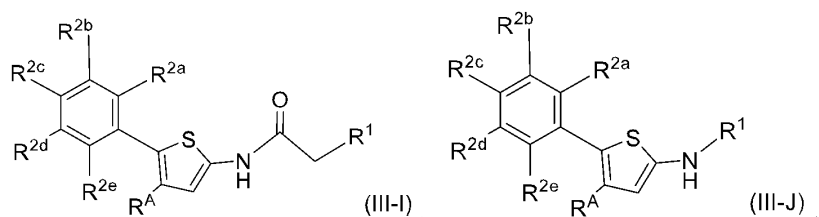
在一些实施方案中，本发明提供所述式(I)化合物，其具有式(III-2)或(III-3)所示结构：



在一些实施方案中，本发明所述式(I)化合物，其具有式(III-G)或(III-H)所示结构：



在一些实施方案中，本发明所述式(I)化合物，其具有式(III-I)或(III-J)所示结构：



在一些实施方案中，本发明提供如上文所述的本发明化合物，其中 R^1 选自 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、4-6 元单环杂环基、8-10 元稠合双环杂环基、苯基和 5-6 元杂芳基，其中所述 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、4-6 元单环杂环基、8-10 元稠合双环杂环基、苯基和 5-6 元杂芳基任选地被 1、2 或 3 个 R^{1a} 取代。

在一些优选的实施方案中， R^1 选自 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、4-6 元单环含氮杂环基、4-6 元单环含氧杂环基、8-10 元稠合双环含氧杂环基、苯基和 5-6 元杂芳基，其中所述 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、4-6 元单环含氮杂环基、4-6 元单环含氧杂环基、8-10 元稠合双环含氧杂环基、苯基和 5-6 元杂芳基任选地被 1、2 或 3 个 R^{1a} 取代。

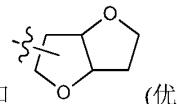
在一些实施方案中， R^1 选自 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、8-10 元稠合双环含氧杂环基、苯基和 5-6 元杂芳基，其中以上基团中任一者任选地被 1、2 或 3 个 R^{1a} 取代。

在一些实施方案中， R^1 选自 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、8-10 元稠合双环含氧杂环基，其中以上基团中任一者任选地被 1、2 或 3 个 R^{1a} 取代。

在一些实施方案中， R^1 选自 C_{3-6} 环烷基、8-10 元稠合双环含氧杂环基，其中以上基团中任一者任选地被 1、2 或 3 个 R^{1a} 取代。

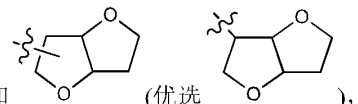
在一些实施方案中， R^1 选自甲基、乙基、正丙基、异丙基、仲丁基、异丁基、叔丁基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氧杂环丁烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、硫杂环丁烷基、四氢噻吩基、

四氢噻喃基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、噁二唑基、噻二唑基、嘧啶基、苯基和



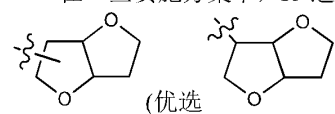
选)，其中以上基团中任一者任选地被 1、2 或 3 个 R^{1a} 取代。

在一些更优选的实施方案中， R^1 选自甲基、乙基、正丙基、异丙基、仲丁基、异丁基、叔丁基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氧杂环丁烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、硫杂环丁烷基、



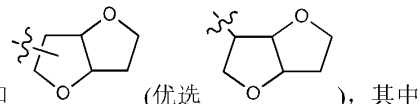
四氢噻吩基、四氢噻喃基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、苯基和其中以上基团中任一者任选地被 1、2 或 3 个 R^{1a} 取代。

在一些实施方案中， R^1 选自正丙基、环戊基、环己基、噁二唑基、噻二唑基、嘧啶基、苯基和

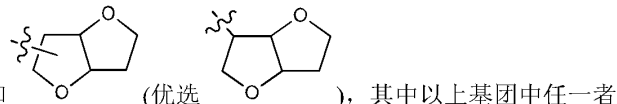


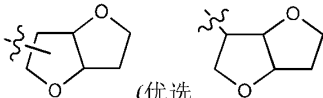
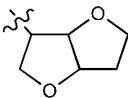
其中以上基团中任一者任选地被 1、2 或 3 个 R^{1a} 取代。

在一些实施方案中， R^1 选自正丙基、环戊基、环己基和其中以上基团中任一者任选地被 1、2 或 3 个 R^{1a} 取代。



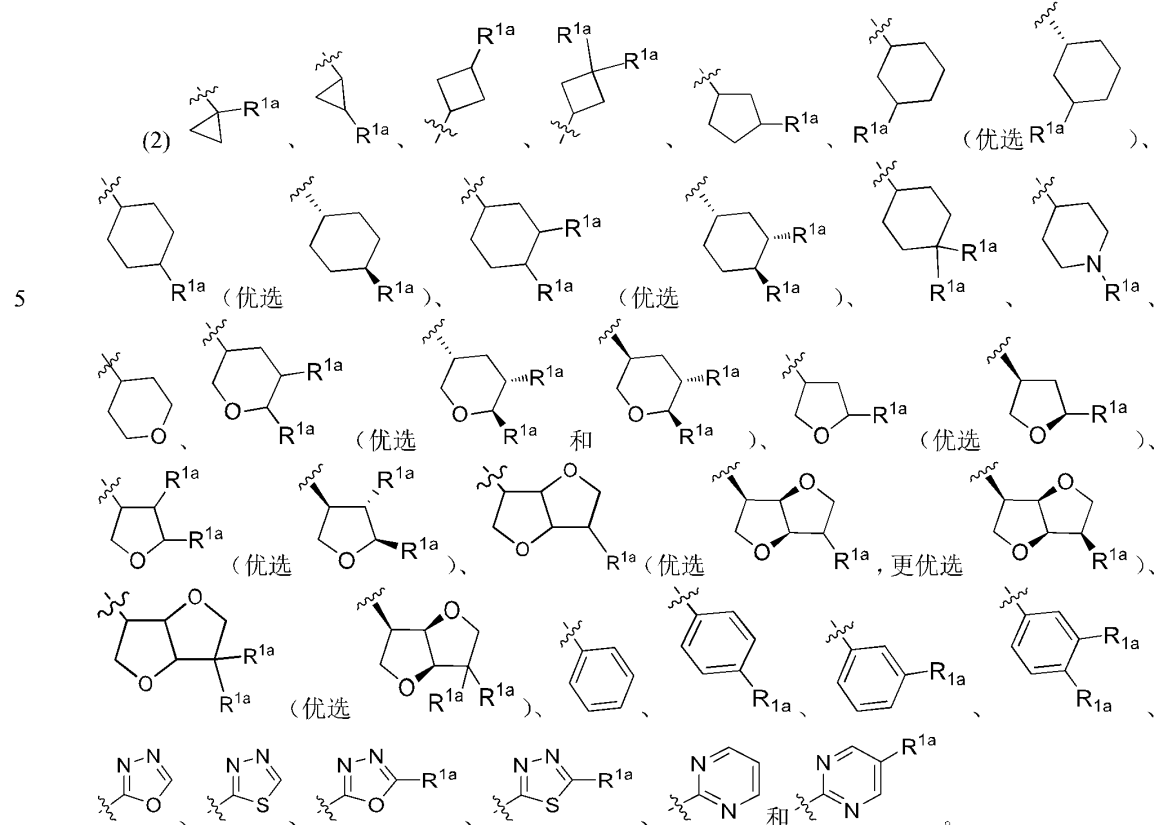
在一些实施方案中， R^1 选自环戊基和其中以上基团中任一者任选地被 1、2 或 3 个 R^{1a} 取代。

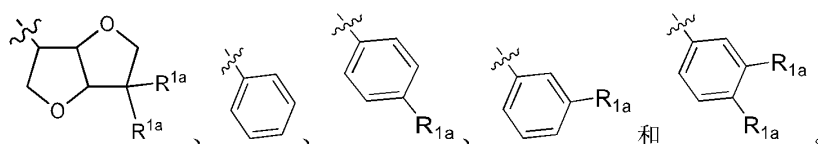


在一些实施方案中， R^1 选自  (优选 ), 其任选地被 1、2 或 3 个 R^{1a} 取代。

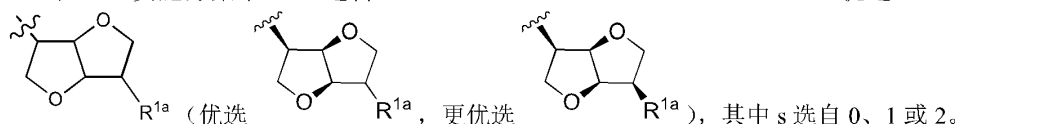
在一些实施方案中， R^1 选自组(1)-(2)的基团：

(1) 甲基、乙基和正丙基，所述甲基、乙基和正丙基各自任选地被 1、2 或 3 个 R^{1a} 取代；



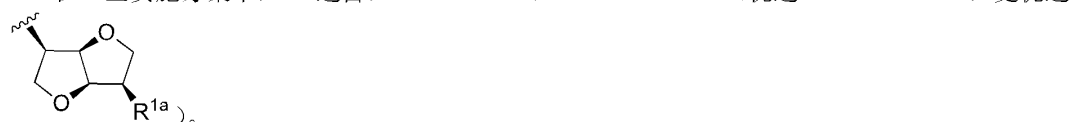


在一些实施方案中, R^1 选自:

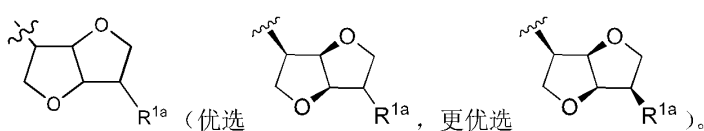


在一些实施方案中, s 选自 2。

5 在一些实施方案中, R^1 选自:



在一些实施方案中, R^1 选自



在一些实施方案中, 每个 R^{1a} 独立地选自卤素、-OH、-CN、氧代基、-COOR^c、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 卤代烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 卤代烷氧基、-C₁₋₄ 亚烷基-OH、-OC₁₋₄ 亚烷基-OH、-C₁₋₄ 亚烷基-COOH、

10 -S(=O)₂-C₁₋₄ 烷基和 $\begin{matrix} R^cO & OR^c \\ & \diagdown \quad \diagup \\ & P \\ & \diagup \quad \diagdown \\ & O \end{matrix}$ 。

在一些实施方案中, 每个 R^{1a} 独立地选自卤素、-OH、-CN、氧代基、-COOH、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 卤代烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 卤代烷氧基、-C₁₋₄ 亚烷基-OH、-C₁₋₄ 亚烷基-COOH、-S(=O)₂-C₁₋₄ 烷基

和 $\begin{matrix} R^cO & OR^c \\ & \diagdown \quad \diagup \\ & P \\ & \diagup \quad \diagdown \\ & O \end{matrix}$ 。

在一些优选的实施方案中, 每个 R^{1a} 独立地选自卤素、-OH、氧代基、-COOH、C₁₋₄ 烷基、-C₁₋₄

15 亚烷基-OH、-C₁₋₄ 亚烷基-COOH、-S(=O)₂-C₁₋₄ 烷基和 $\begin{matrix} R^cO & OR^c \\ & \diagdown \quad \diagup \\ & P \\ & \diagup \quad \diagdown \\ & O \end{matrix}$ 。

在一些更优选的实施方案中, 每个 R^{1a} 独立地选自 F、Cl、Br、-OH、氧代基、-COOH、甲基、乙基、异丙基、叔丁基、-CH₂-OH、-CH₂CH₂-OH、-C(CH₃)₂-OH、-CH₂-COOH、-CH₂CH₂-COOH、

-C(CH₃)₂-COOH、-S(=O)₂-CH₃ 和 $\begin{matrix} HO & OH \\ & \diagdown \quad \diagup \\ & P \\ & \diagup \quad \diagdown \\ & O \end{matrix}$ 。

在一些实施方案中, 每个 R^{1a} 独立地选自 -OH、-COOR^c、-C₁₋₄ 亚烷基-OH。

20 在一些实施方案中, 每个 R^{1a} 独立地选自 -OH、-C₁₋₂ 亚烷基-OH。

在一些实施方案中, 每个 R^{1a} 独立地选自 Cl、-OH、-CN、氧代基、-COOH、-COOEt、甲基、乙基、-CH₂-OH、-CH₂CH₂-OH、-OCH₂CH₂-OH、-C(CH₃)₂-OH、-CH₂-COOH、-CH₂CH₂-COOH、

-C(CH₃)₂-COOH、-S(=O)₂-CH₃ 和 $\begin{matrix} HO & OH \\ & \diagdown \quad \diagup \\ & P \\ & \diagup \quad \diagdown \\ & O \end{matrix}$ 。

在一些更优选的实施方案中, 每个 R^{1a} 独立地选自 Cl、-OH、氧代基、-COOH、甲基、乙基、

25 -CH₂-OH、-CH₂CH₂-OH、-C(CH₃)₂-OH、-CH₂-COOH、-CH₂CH₂-COOH、-C(CH₃)₂-COOH、-S(=O)₂-CH₃

和 $\begin{matrix} HO & OH \\ & \diagdown \quad \diagup \\ & P \\ & \diagup \quad \diagdown \\ & O \end{matrix}$ 。

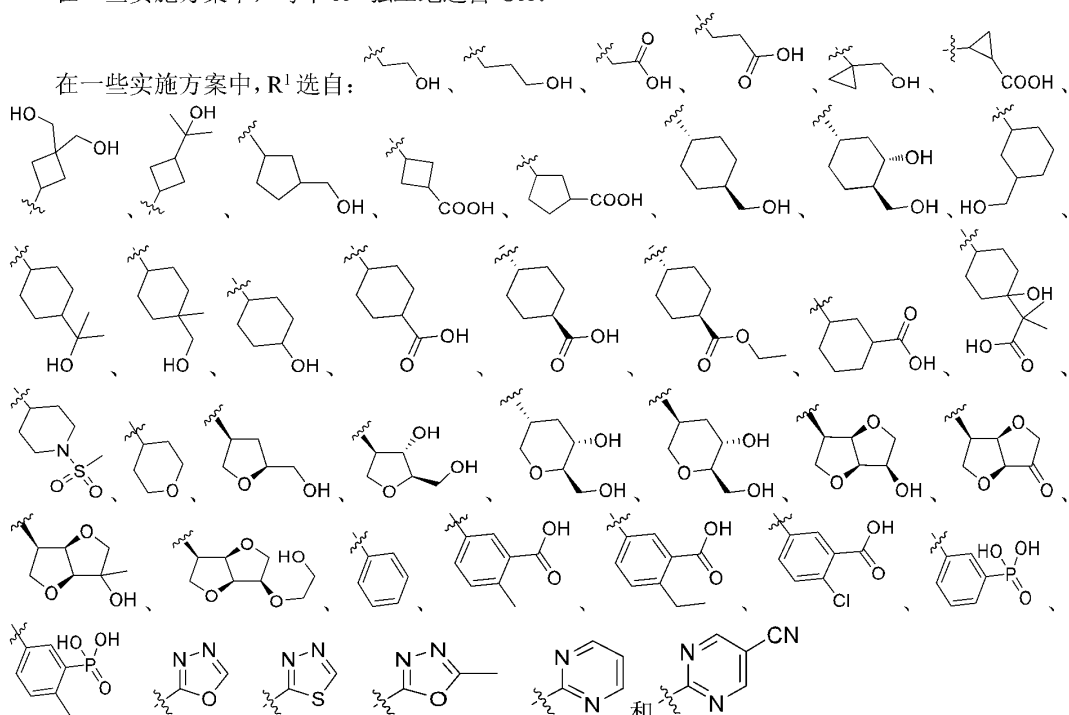
在一些实施方案中，每个R^{1a}独立地选自-OH、-CH₂-OH、-COOH、-COOEt。

在一些实施方案中，每个 R^{1a} 独立地选自 $-OH$ 、 $-CH_2-OH$ 、 $-COOH$ 。

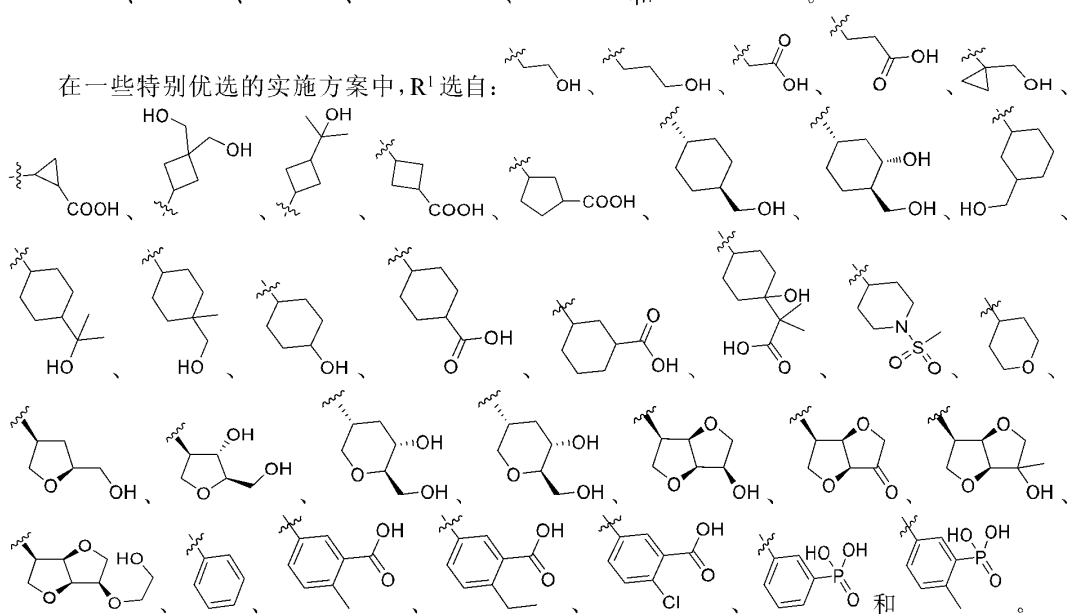
在一些实施方案中，每个 R^{1a} 独立地选自 -OH、-CH₂-OH。

在一些实施方案中，每个 R^{1a} 独立地选自 -OH。

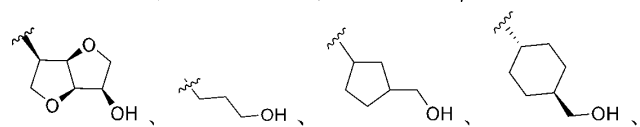
5 在一些实施方案中, R^1 选自:



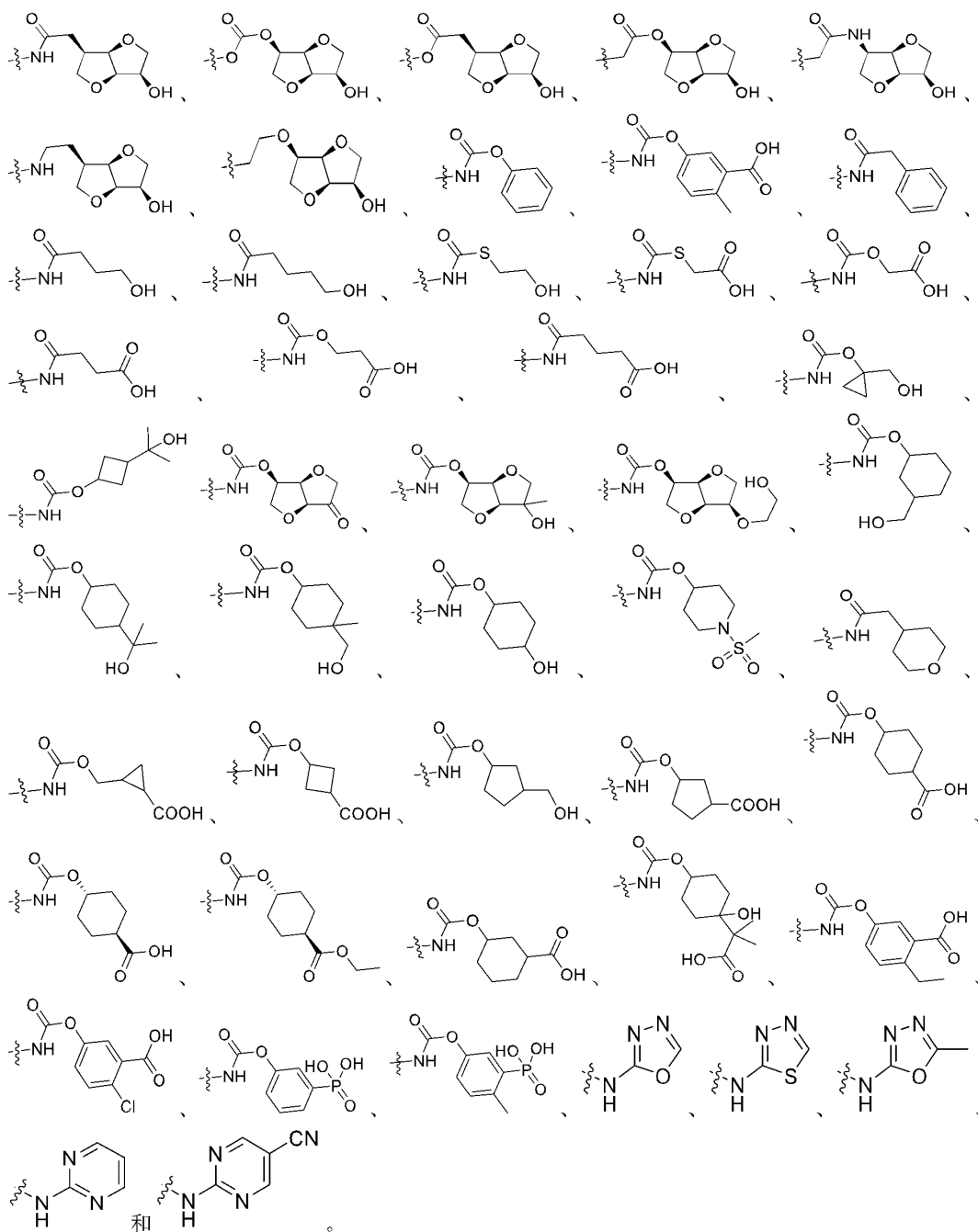
在一些特别优选的实施方案中, R¹选自:



在一些实施方案中， R^1 选自：

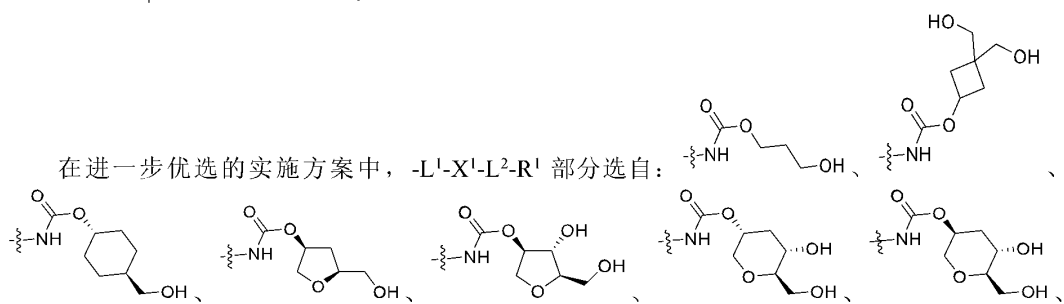


5

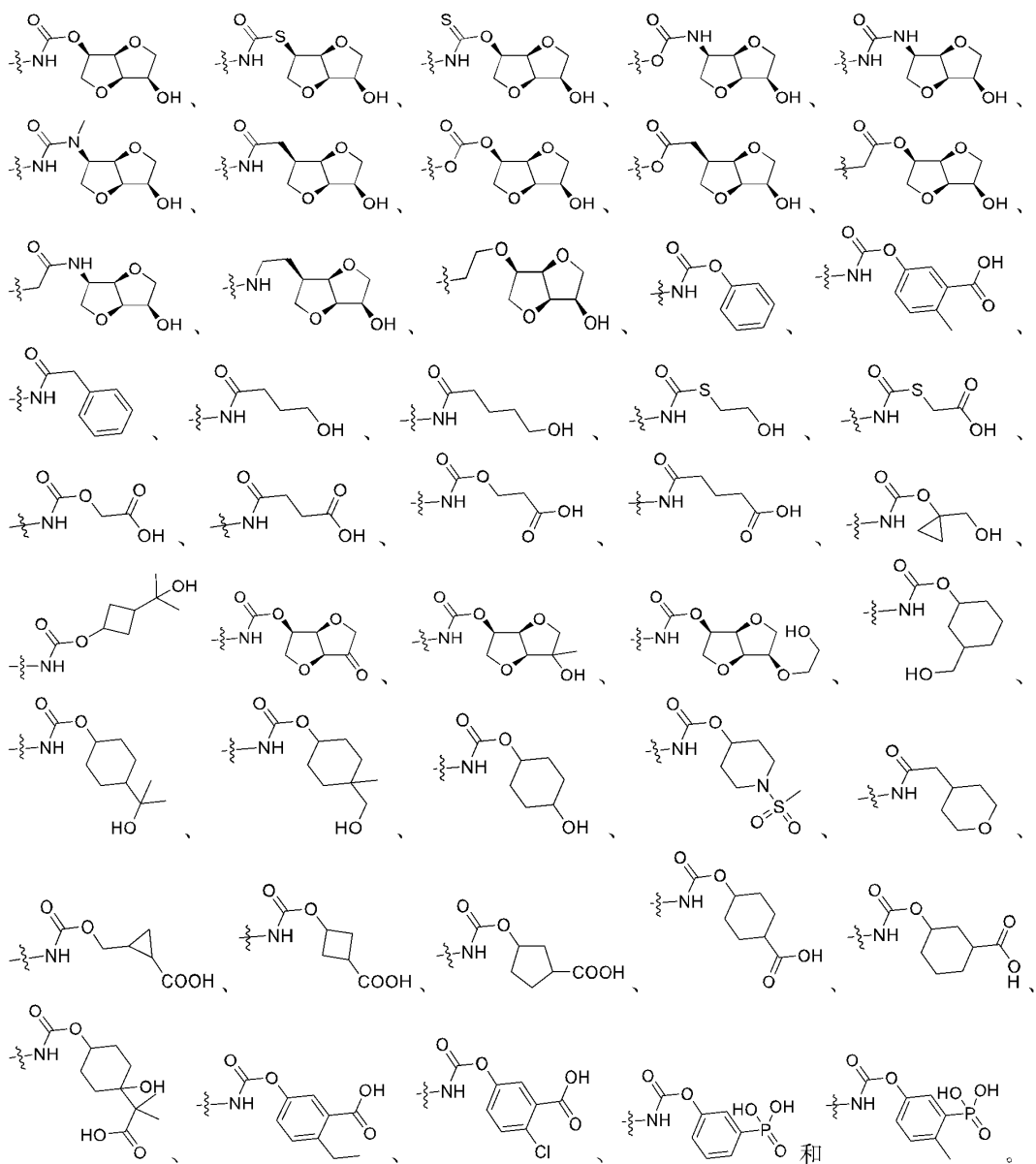


10

在进一步优选的实施方案中，-L¹-X¹-L²-R¹ 部分选自：

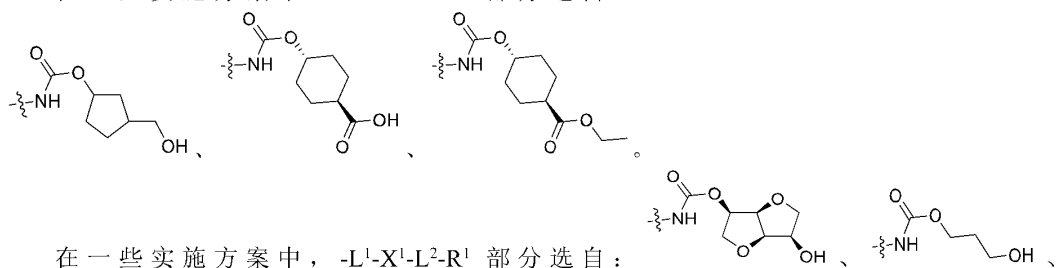


5

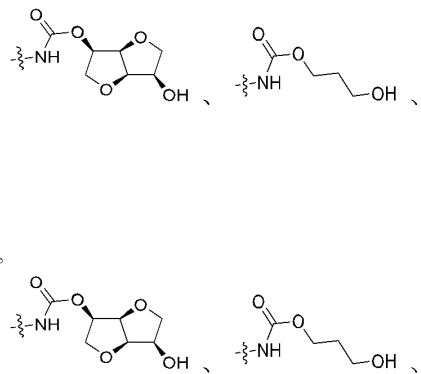


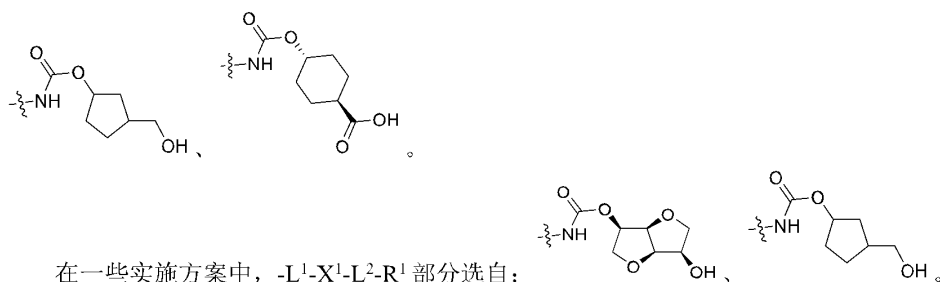
10

在一些实施方案中， $-L^1-X^1-L^2-R^1$ 部分选自：



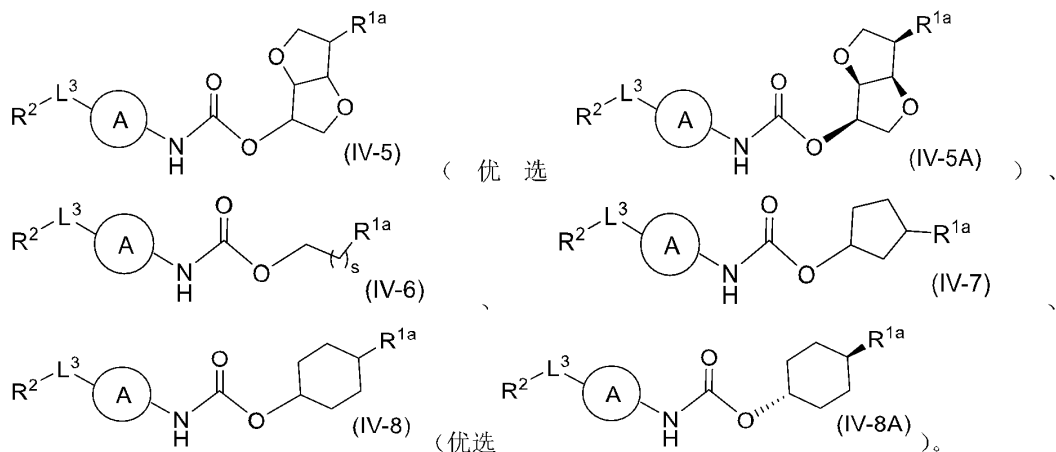
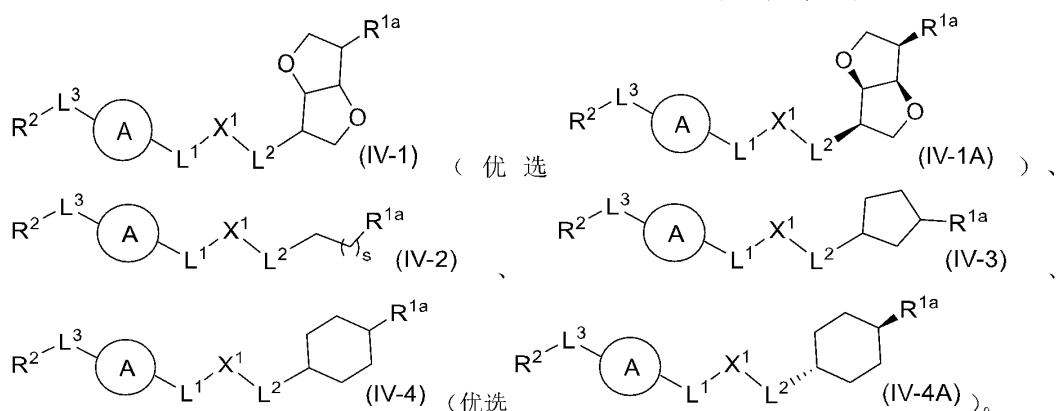
在一些实施方案中， $-L^1-X^1-L^2-R^1$ 部分选自：

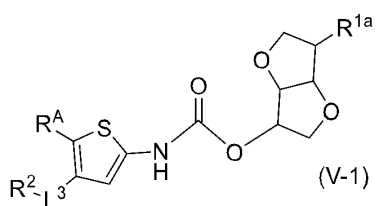




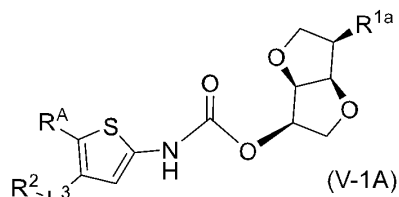
在一些实施方案中, $-L^1-X^1-L^2-R^1$ 部分选自:

- 5 在一些实施方案中, 本发明提供所述化合物, 或者其立体异构体、互变异构体、非对映异构体、外消旋物、顺反异构体、同位素标记化合物 (优选氘代物)、N-氧化物、代谢物、酯、前药、晶型、水合物、溶剂合物或药学上可接受的盐, 其中, 所述化合物具有式(IV-1)至(IV-4)中任一式所示结构:

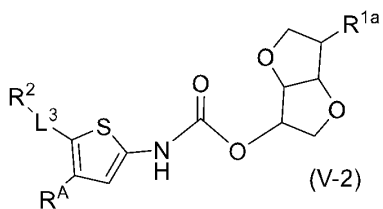




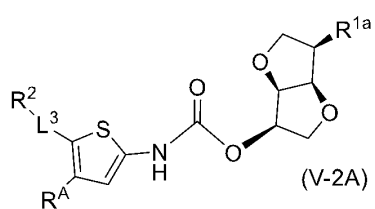
(优 选



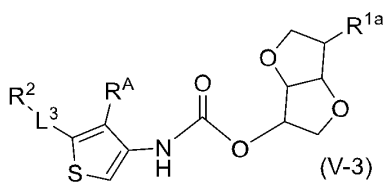
) 、



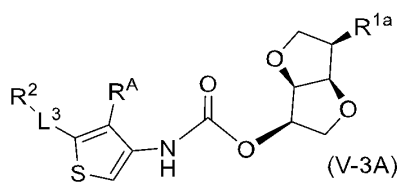
(优 选



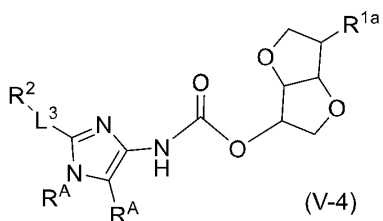
) 、



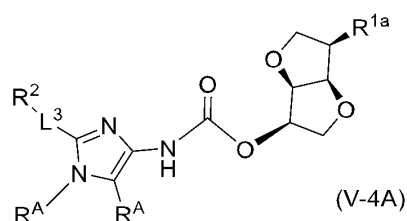
(优 选



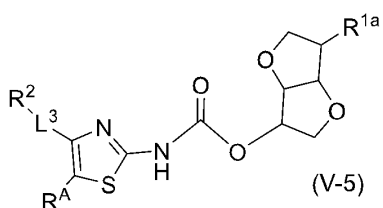
) 、



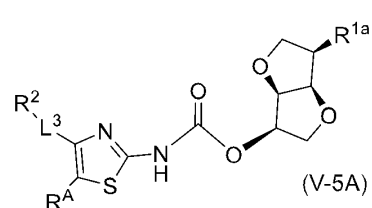
(优 选



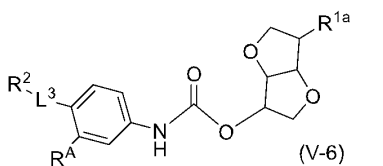
) 、



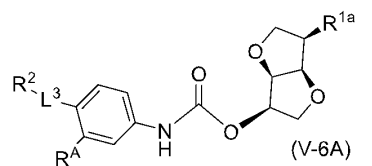
(优 选



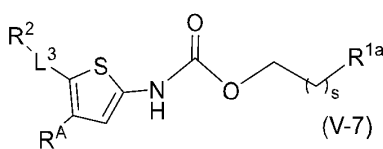
) 、



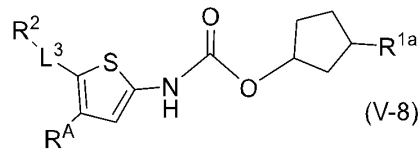
(优 选



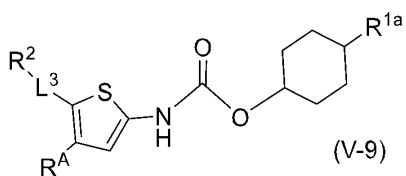
) 、



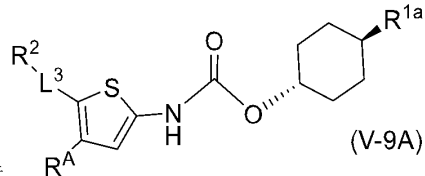
、



、



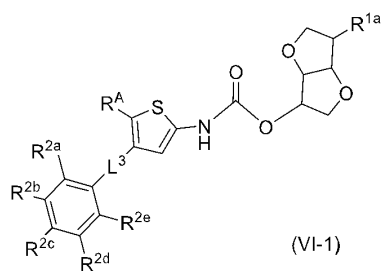
(优 选



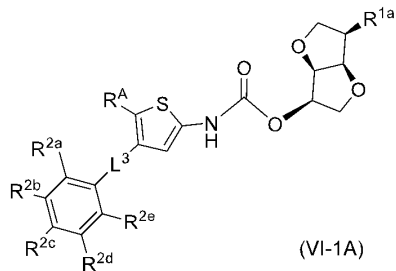
)。

在一些实施方案中, 本发明提供所述化合物, 或者其立体异构体、互变异构体、非对映异构体、

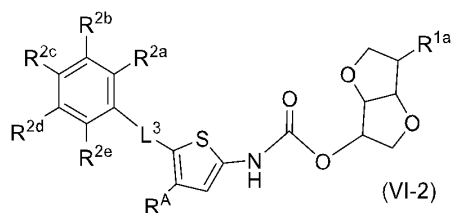
外消旋物、顺反异构体、同位素标记化合物（优选氘代物）、N-氧化物、代谢物、酯、前药、晶型、水合物、溶剂合物或药学上可接受的盐，其中，所述化合物具有式(VI-1)至(VI-14)中任一式所示结构：



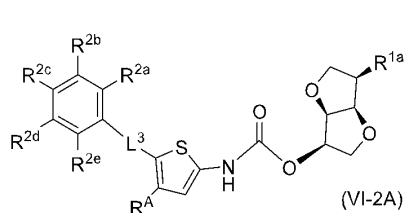
(优 选



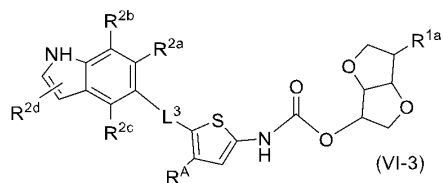
) 、



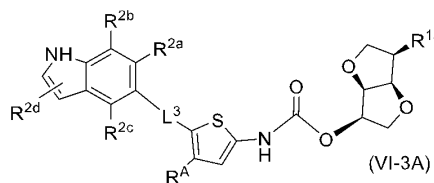
(优 选



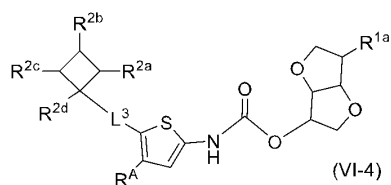
) 、



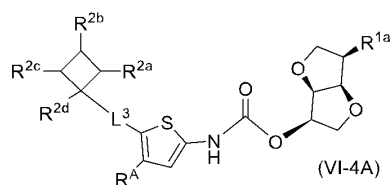
(优 选



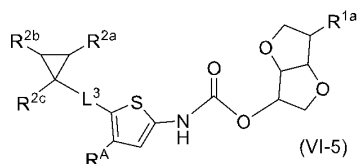
) 、



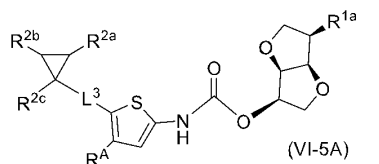
(优 选



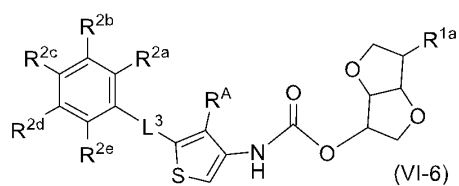
) 、



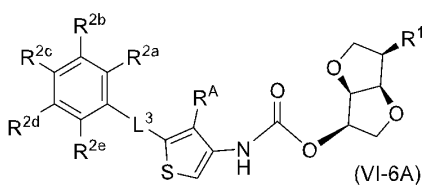
(优 选



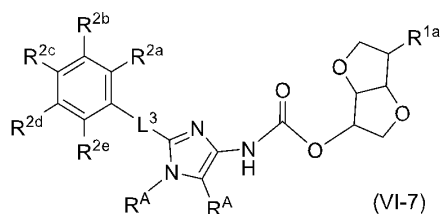
) 、



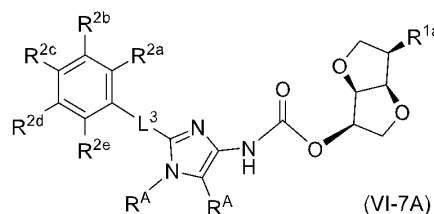
(优 选



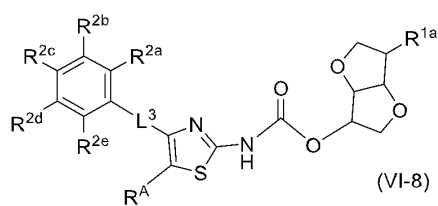
) 、



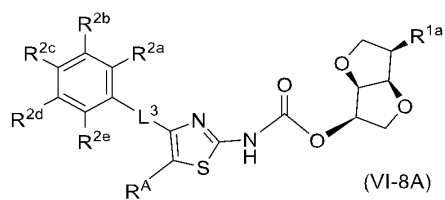
(优 选



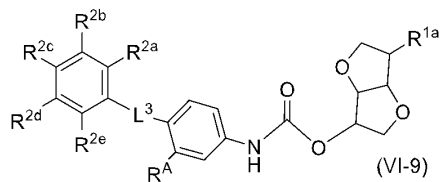
) 、



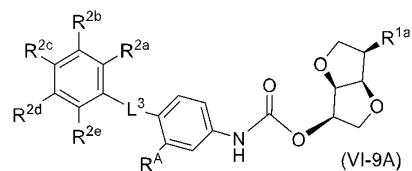
(优选



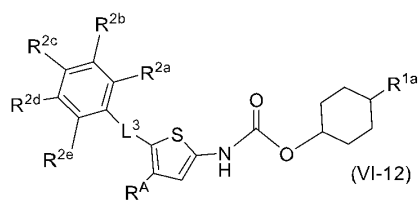
) 、



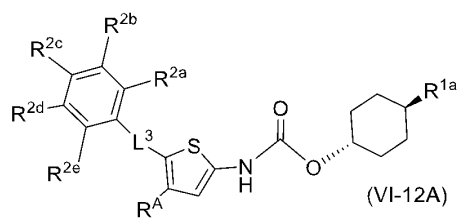
(优选



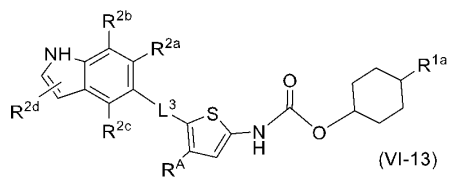
) 、



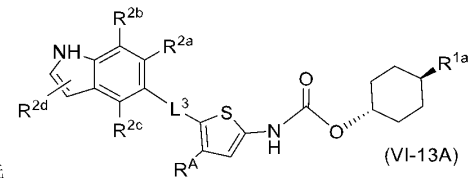
(优选



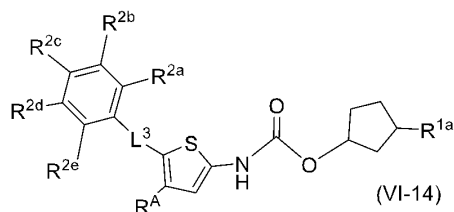
) 、



(优选

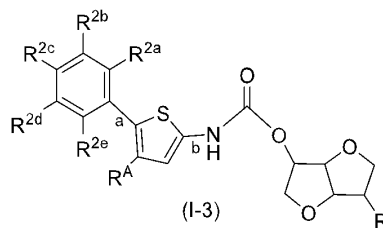


) 、

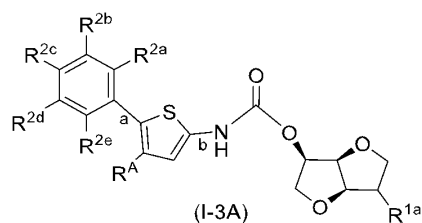


5

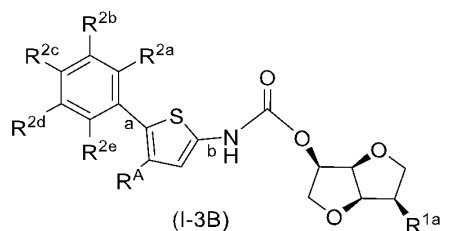
在一些实施方案中，本发明提供所述式(I)的化合物，其具有选自下式之一的结构：



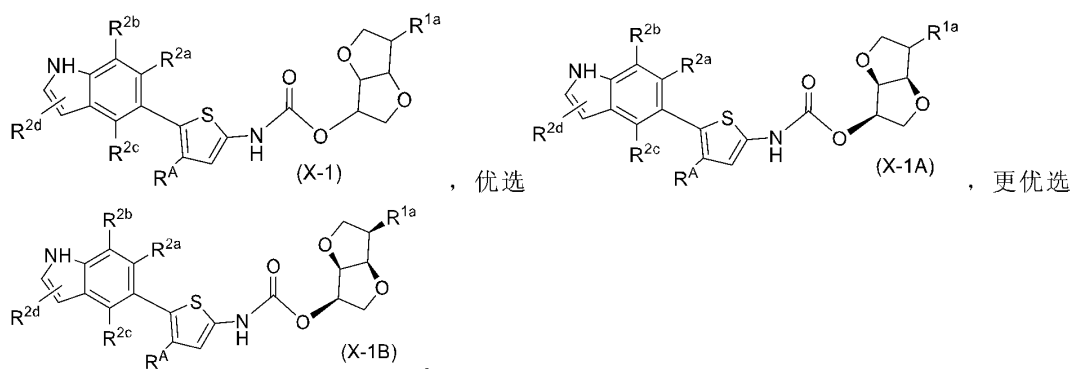
, 优选



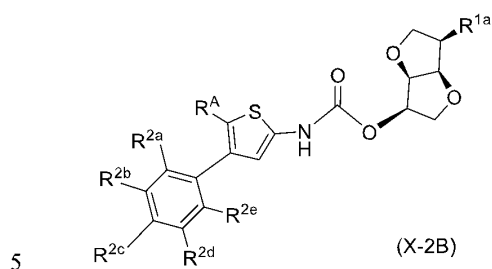
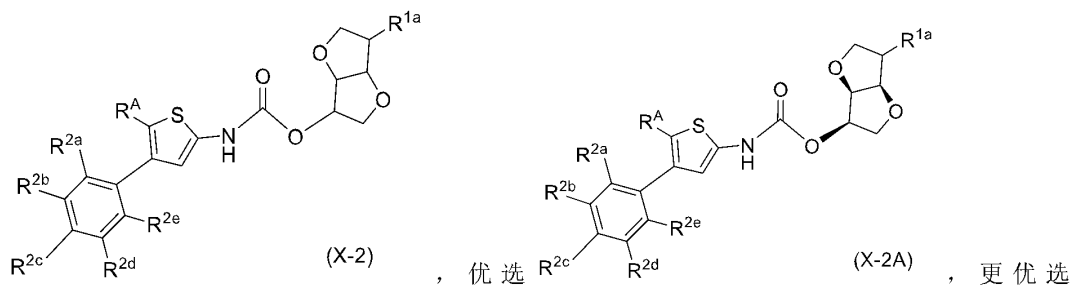
, 更优选



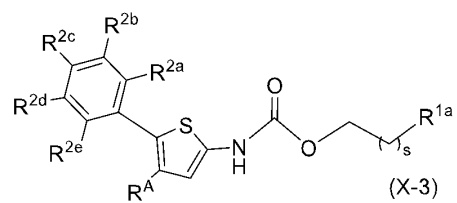
在一些实施方案中，本发明提供所述式(I)的化合物，其具有选自下式之一的结构：



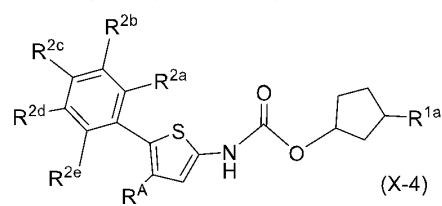
在一些实施方案中, 本发明提供所述式(I)的化合物, 其具有选自下式之一的结构:



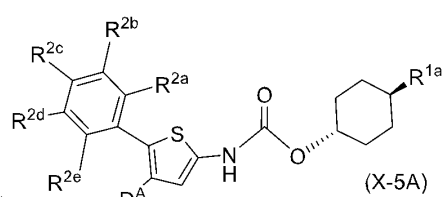
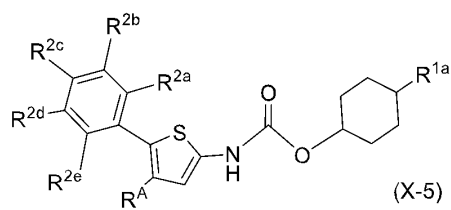
在一些实施方案中, 本发明提供所述式(I)的化合物, 其具有选自下式的结构:



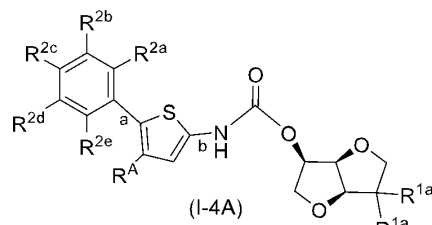
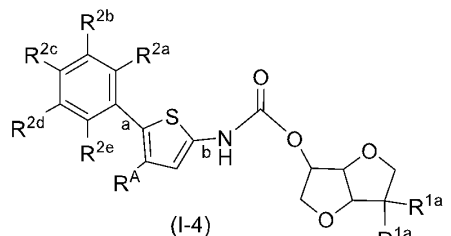
在一些实施方案中, 本发明提供所述式(I)的化合物, 其具有选自下式的结构:



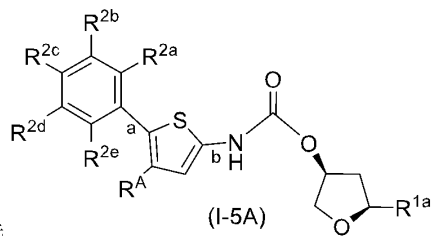
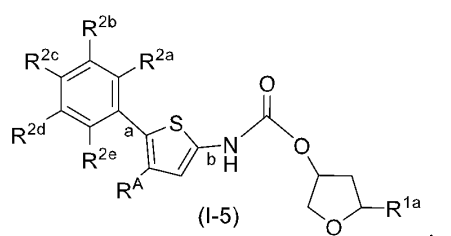
在一些实施方案中, 本发明提供所述式(I)的化合物, 其具有选自下式之一的结构:



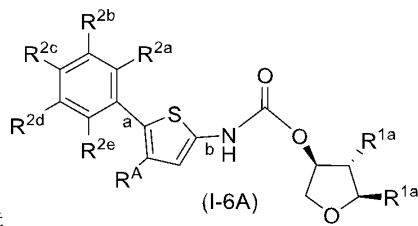
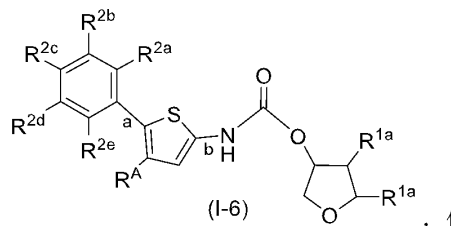
在一些实施方案中, 本发明提供所述式(I)的化合物, 其具有选自下式之一的结构:



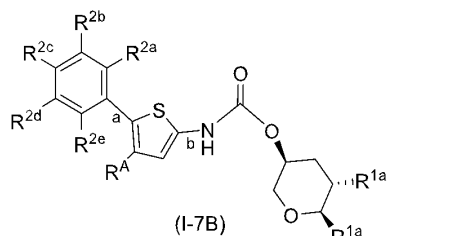
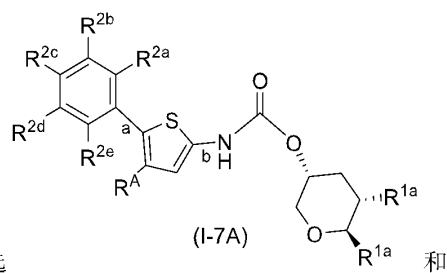
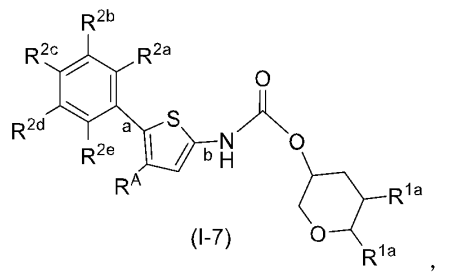
在一些实施方案中, 本发明提供所述式(I)的化合物, 其具有选自下式之一的结构:



在一些实施方案中, 本发明提供所述式(I)的化合物, 其具有选自下式之一的结构:



在一些实施方案中, 本发明提供所述式(I)的化合物, 其具有选自下式之一的结构:

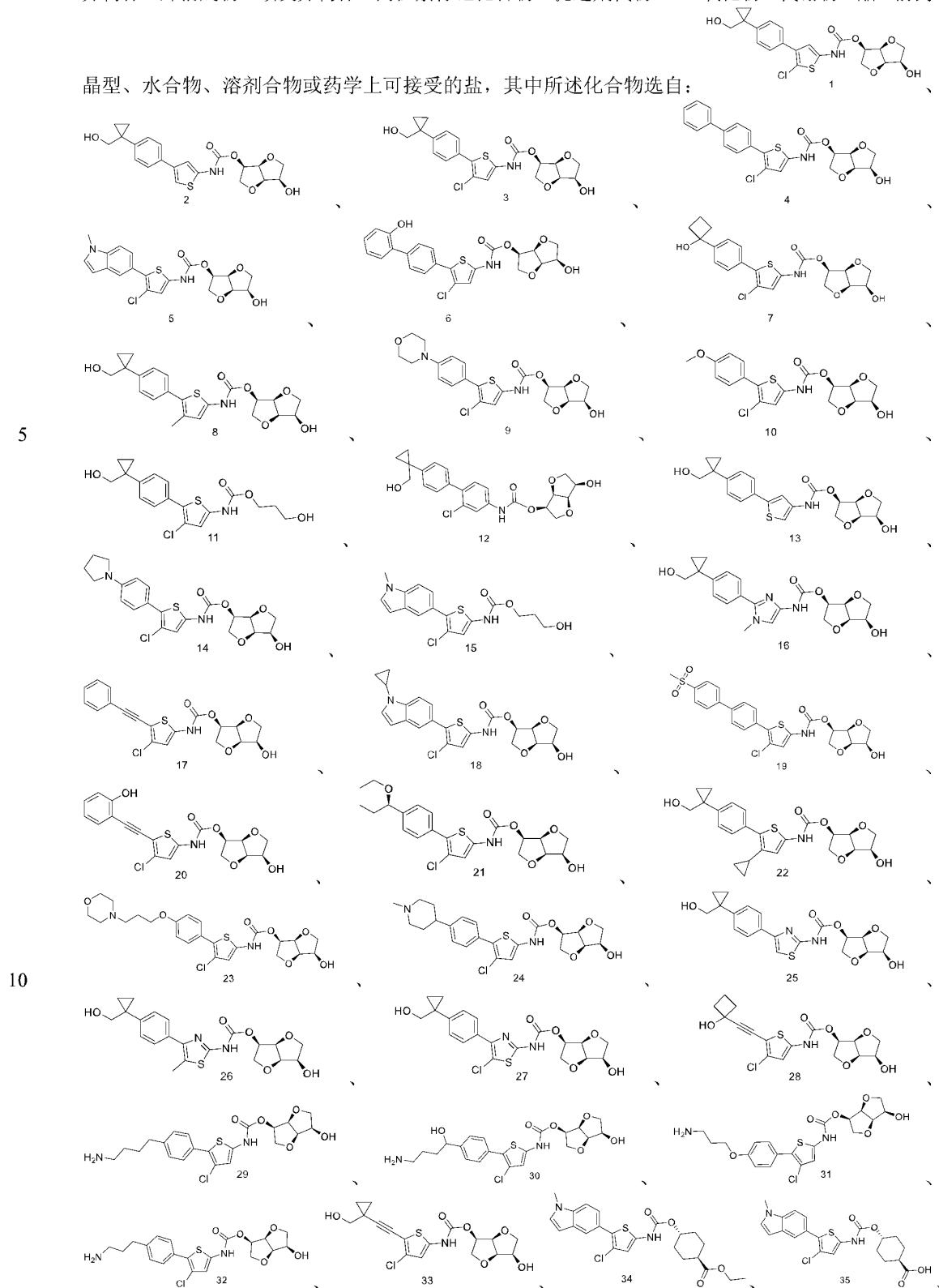


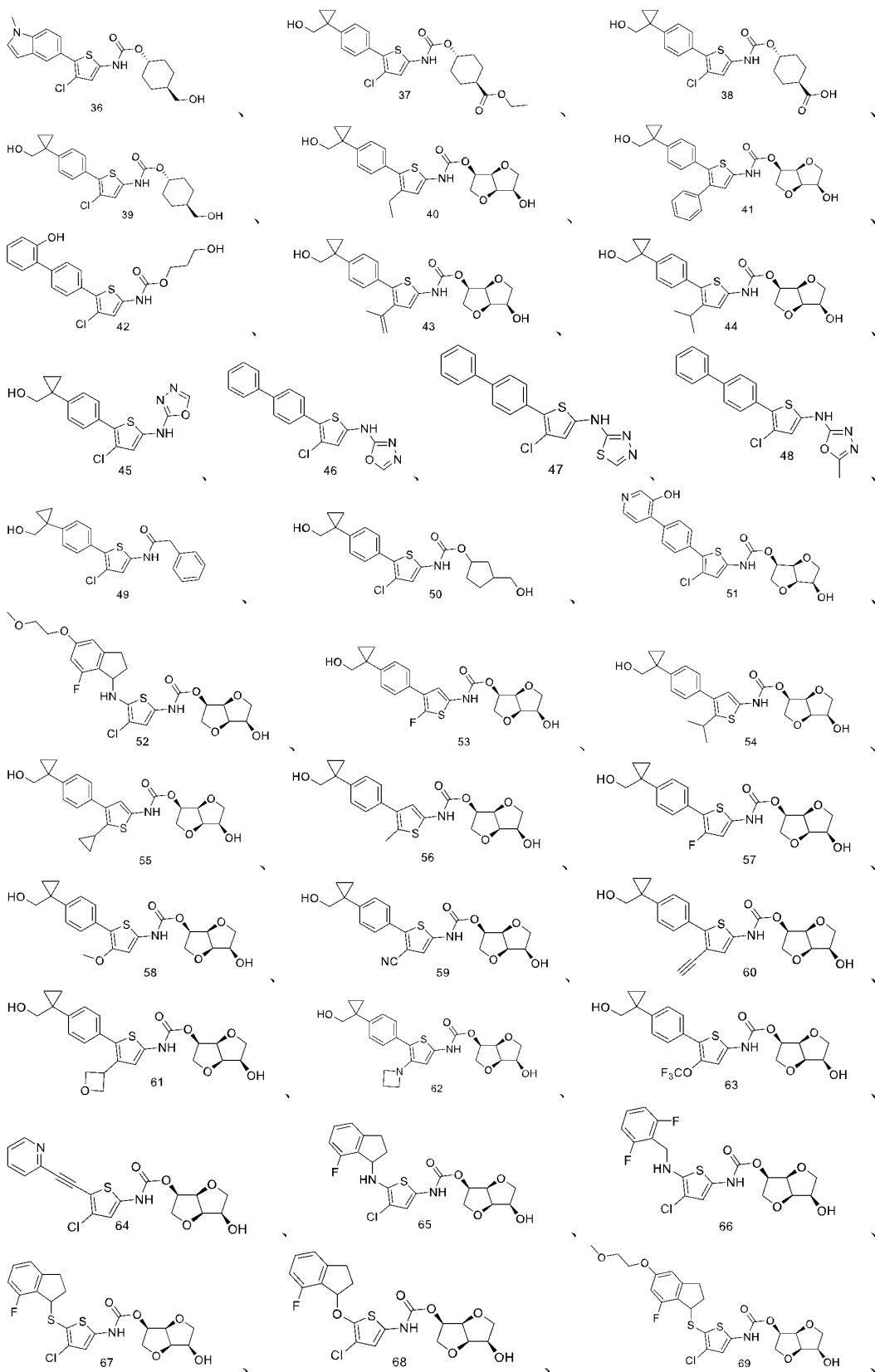
本发明涵盖对各个实施方案进行任意组合所得的化合物。

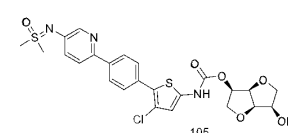
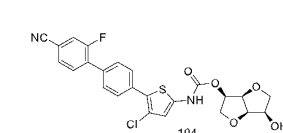
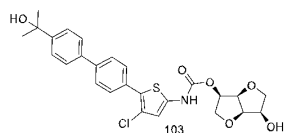
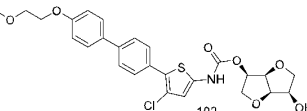
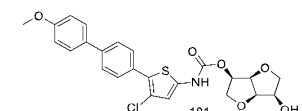
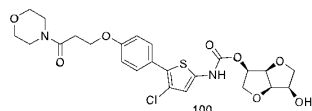
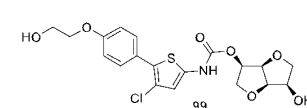
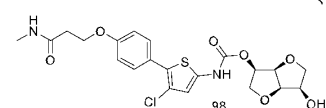
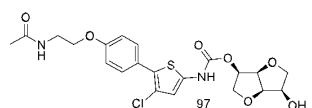
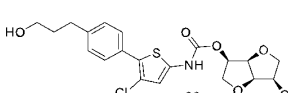
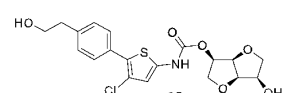
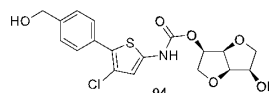
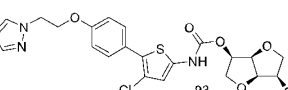
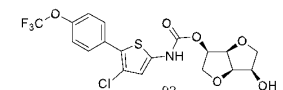
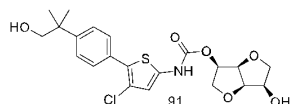
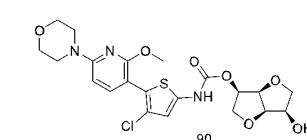
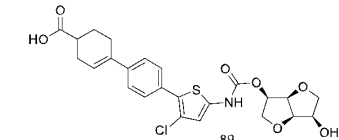
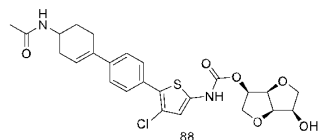
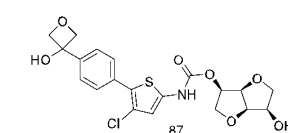
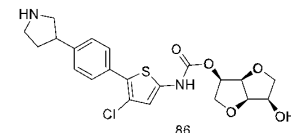
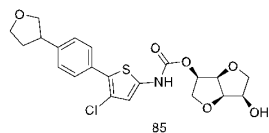
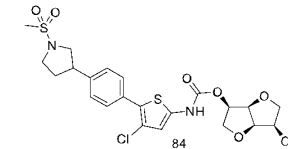
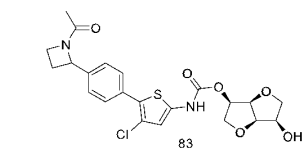
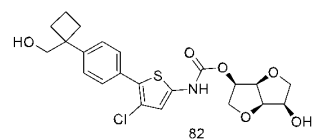
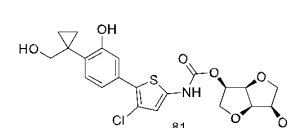
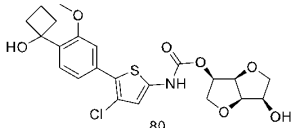
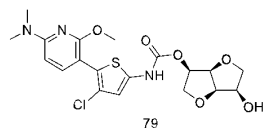
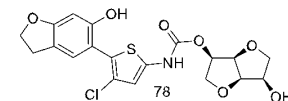
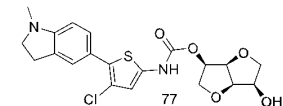
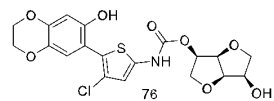
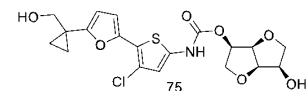
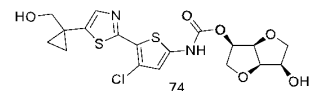
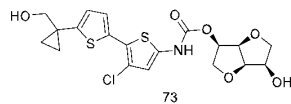
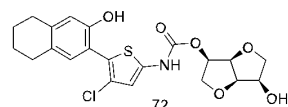
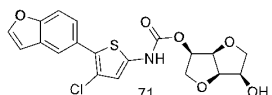
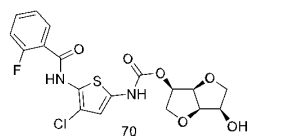
在一些实施方案中, 本发明提供所述式(I)的化合物、或者其立体异构体、互变异构体、非对映

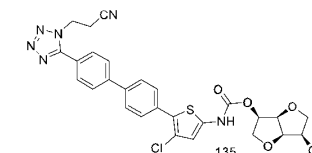
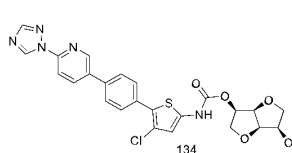
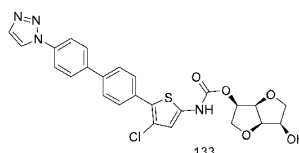
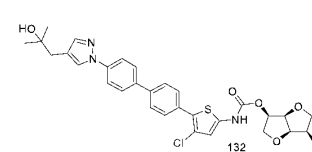
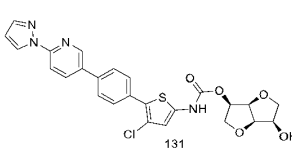
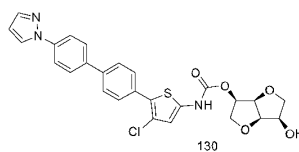
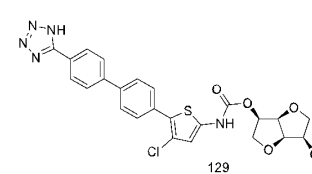
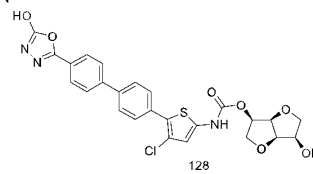
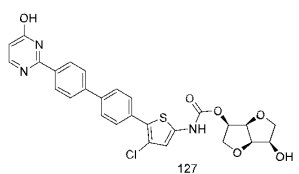
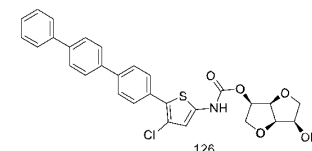
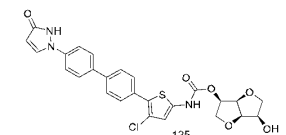
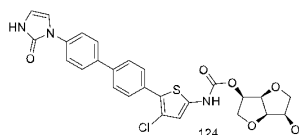
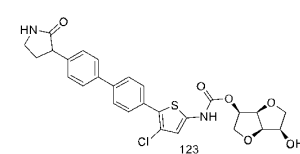
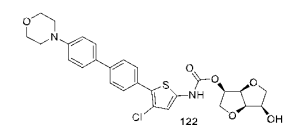
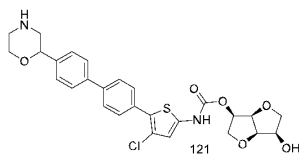
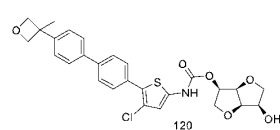
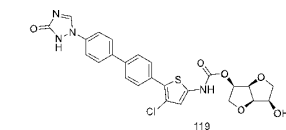
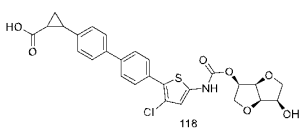
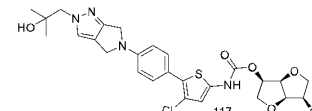
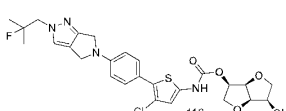
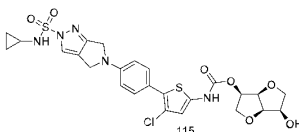
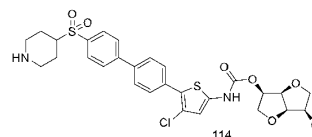
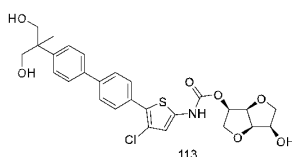
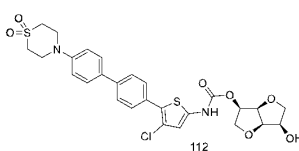
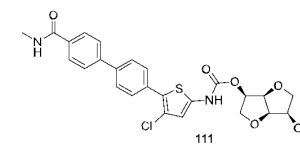
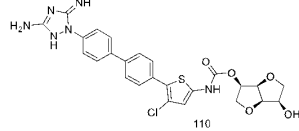
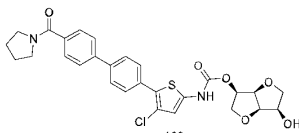
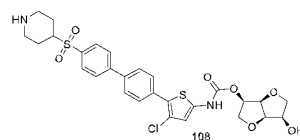
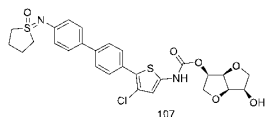
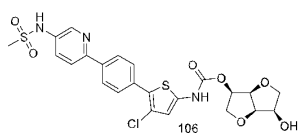
异构体、外消旋物、顺反异构体、同位素标记化合物（优选氘代物）、N-氧化物、代谢物、酯、前药、

晶型、水合物、溶剂合物或药学上可接受的盐，其中所述化合物选自：



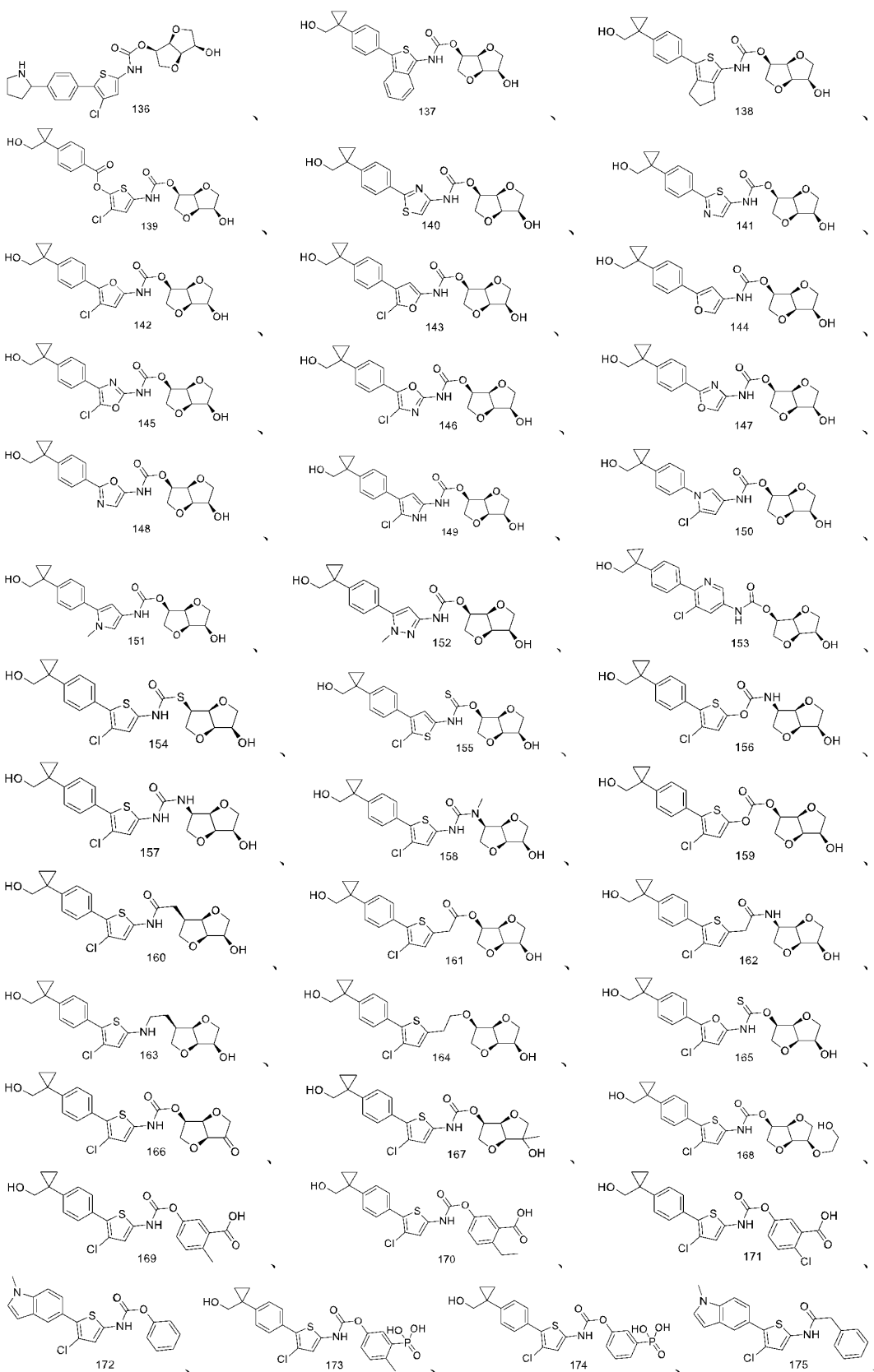


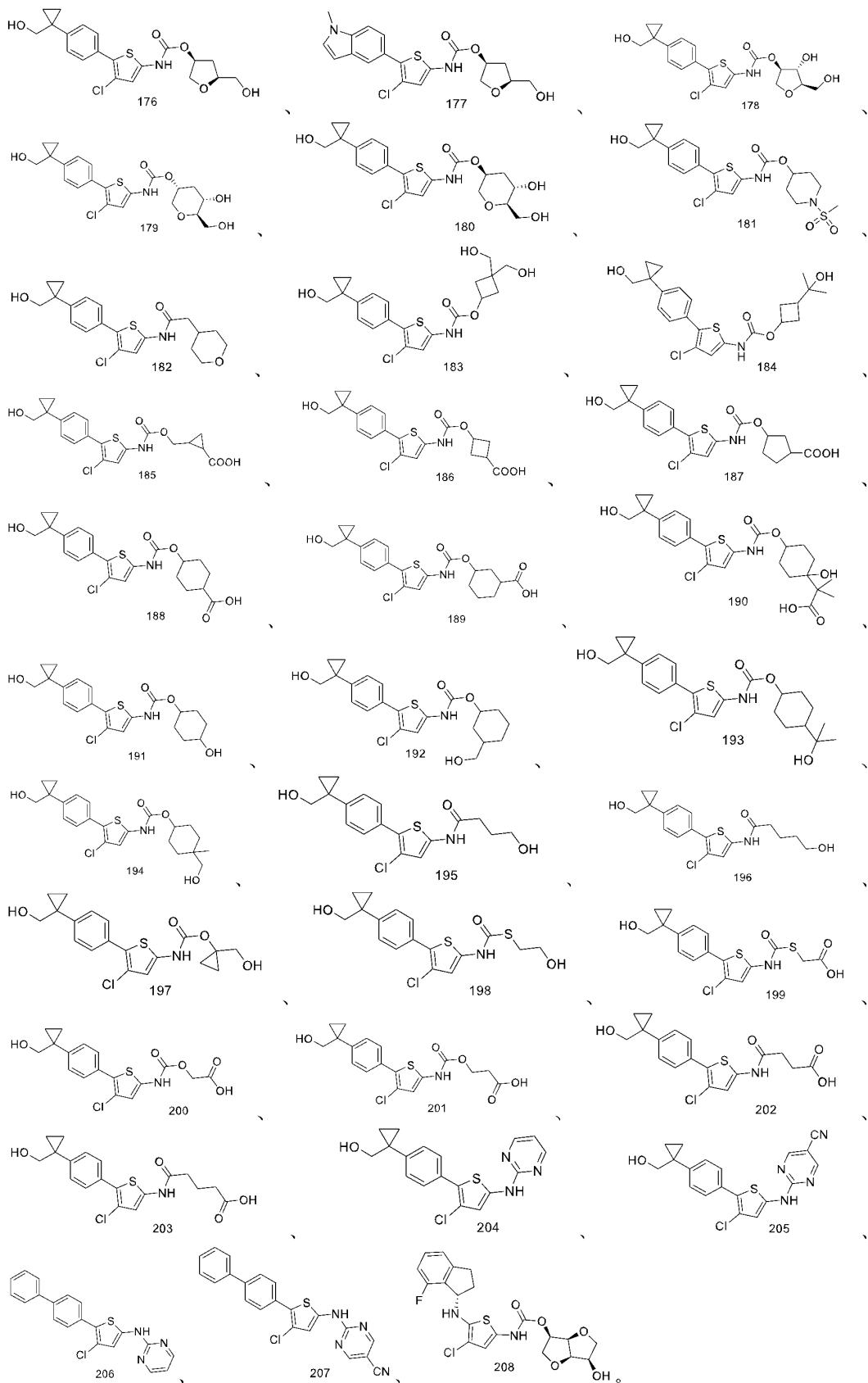




5

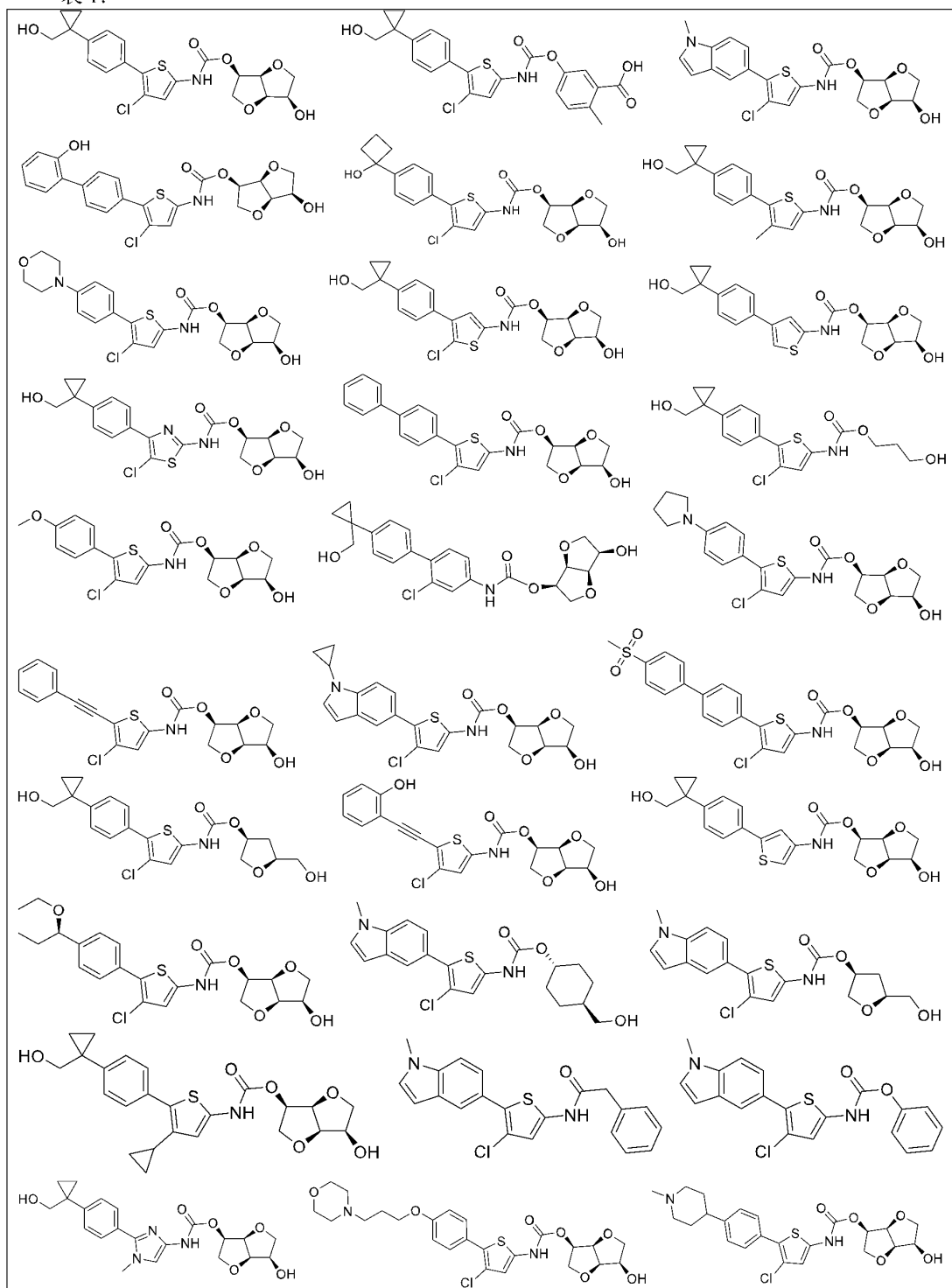
10

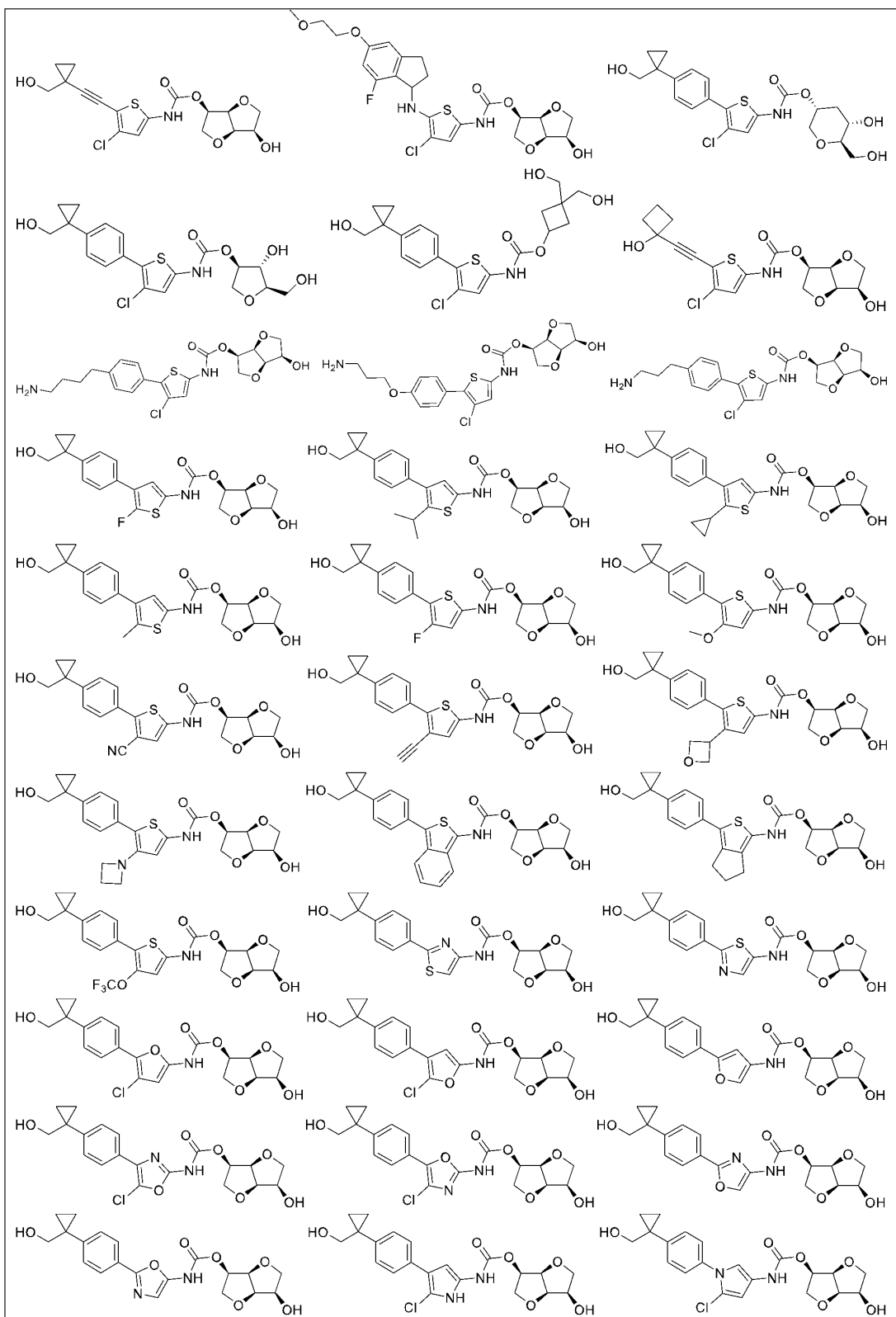


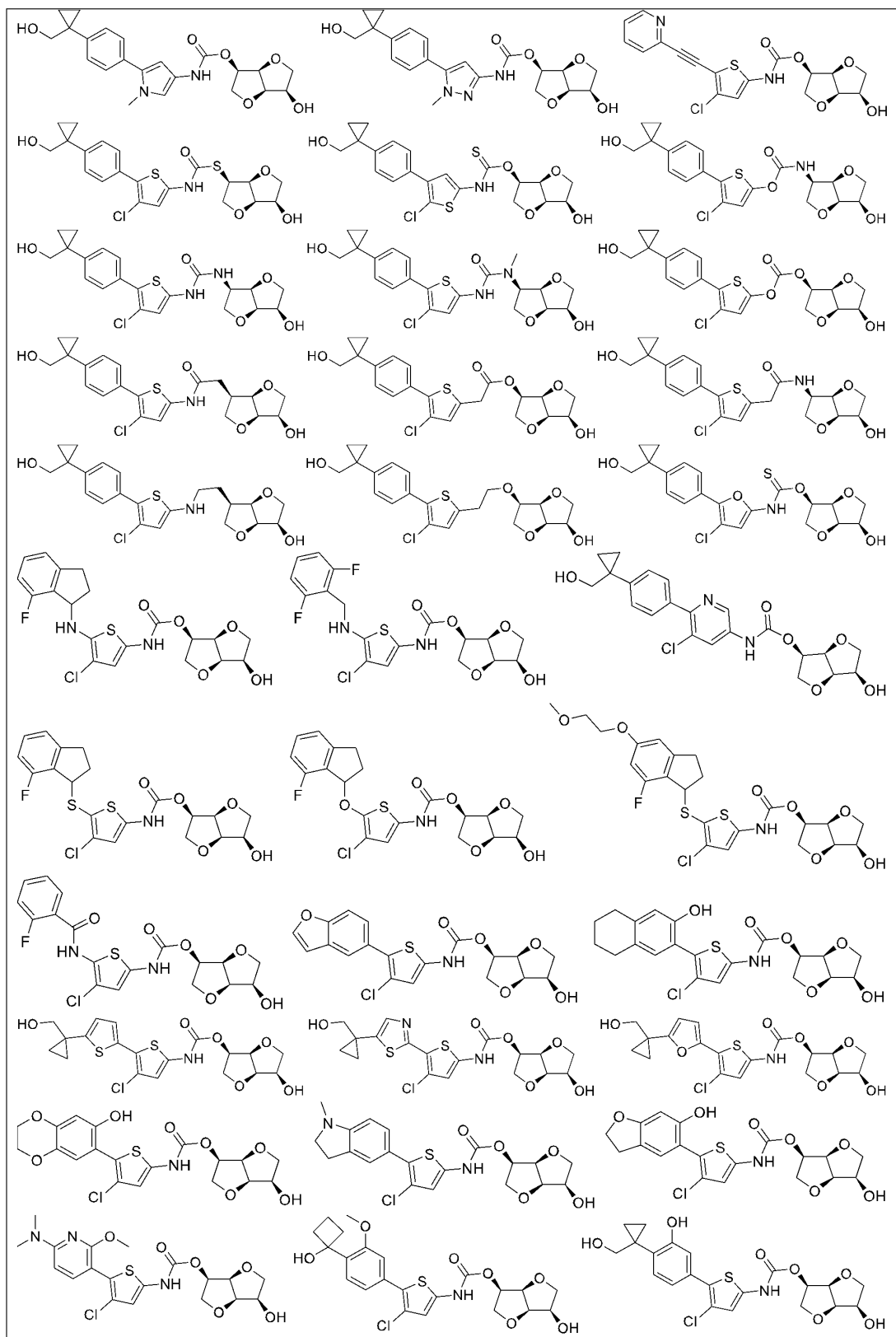


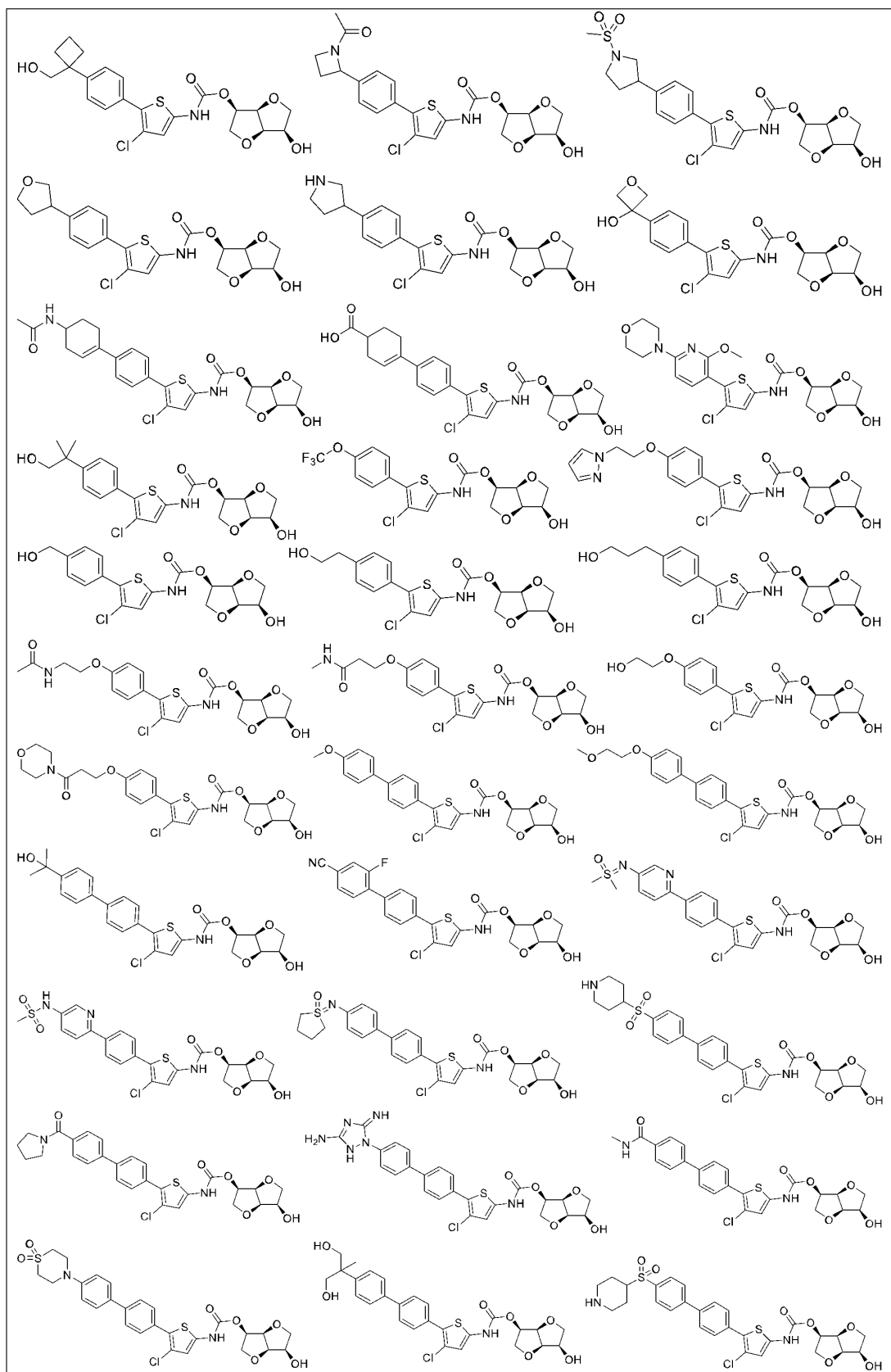
在一些实施方案中, 本发明提供所述式(I)的化合物、或者其立体异构体、互变异构体、非对映异构体、外消旋物、顺反异构体、同位素标记化合物(优选氘代物)、N-氧化物、代谢物、酯、前药、晶型、水合物、溶剂合物或药学上可接受的盐, 其中所述化合物选自以下表 1:

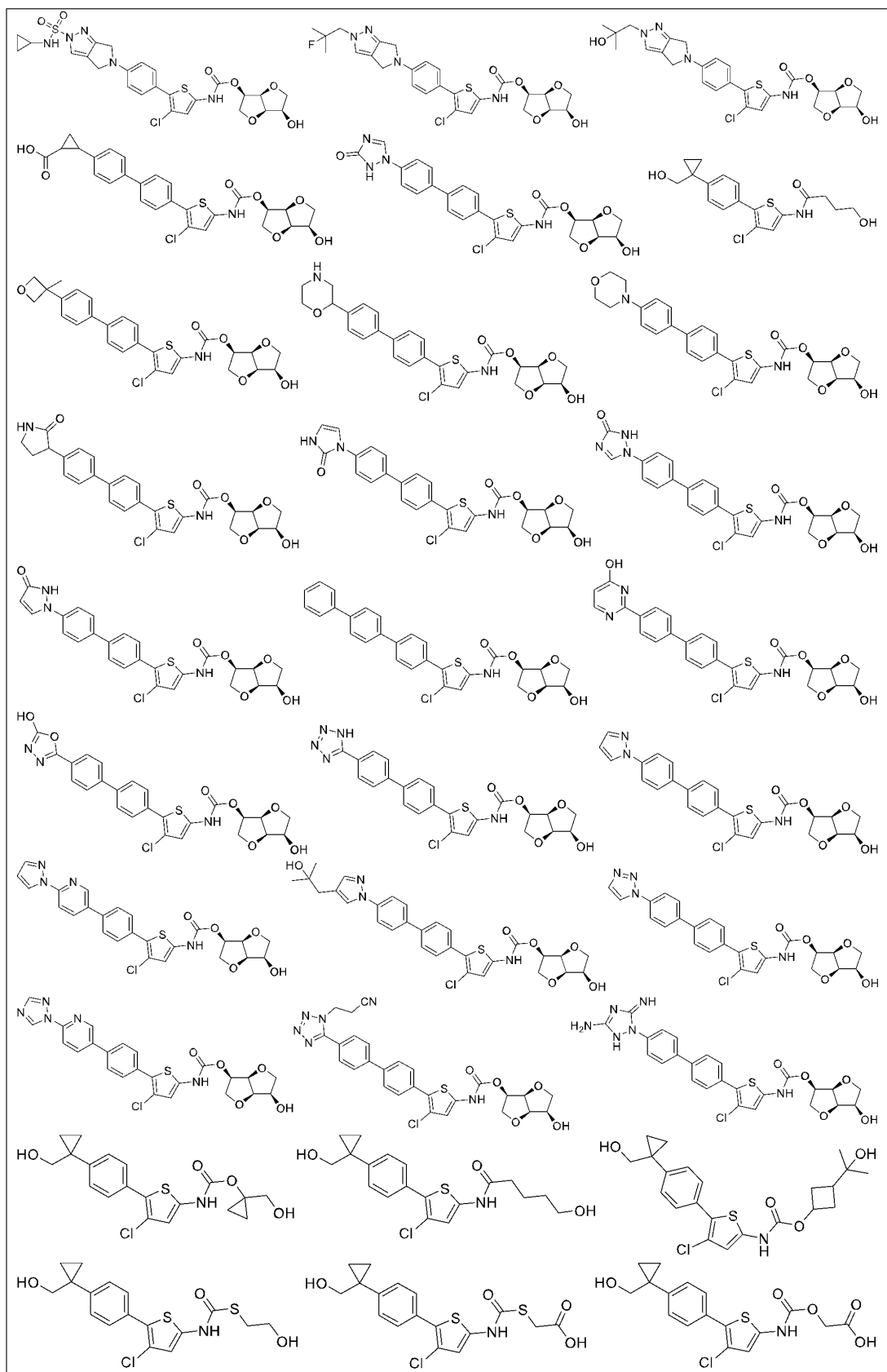
表 1:

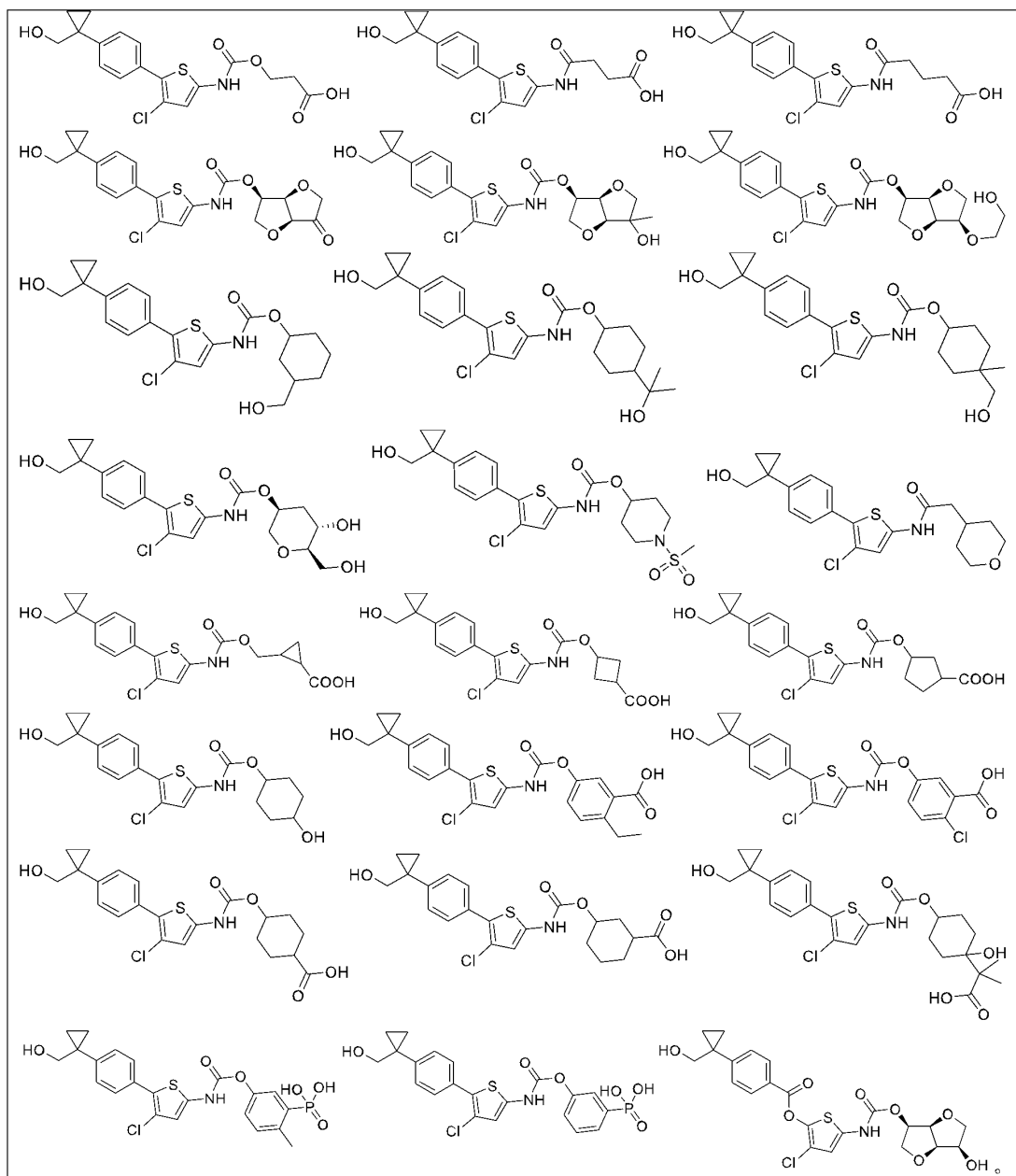












在一些实施方案中,本发明提供所述式(I)的化合物、或者其立体异构体、互变异构体、非对映异构体、外消旋物、顺反异构体、同位素标记化合物(优选氘代物)、N-氧化物、代谢物、酯、前药、晶型、水合物、溶剂合物或药学上可接受的盐,其中所述化合物选自化合物1至化合物11、化合物13至化合物15、化合物17至化合物24、化合物28至化合物44、化合物50至化合物139、化合物142至化合物203、化合物208。

在一些实施方案中,本发明提供所述式(I)的化合物、或者其立体异构体、互变异构体、非对映异构体、外消旋物、顺反异构体、同位素标记化合物(优选氘代物)、N-氧化物、代谢物、酯、前药、晶型、水合物、溶剂合物或药学上可接受的盐,其中所述化合物选自化合物1至化合物10、化合物13、化合物14、化合物17至化合物24、化合物28至化合物33、化合物40、化合物41、化合物43、化合物44、化合物51至化合物136、化合物139、化合物208。

在一些实施方案中,本发明提供所述式(I)的化合物、或者其立体异构体、互变异构体、非对映异构体、外消旋物、顺反异构体、同位素标记化合物(优选氘代物)、N-氧化物、代谢物、酯、前药、晶型、水合物、溶剂合物或药学上可接受的盐,其中所述化合物选自化合物 11、化合物 15、化合物

11、化合物 19、化合物 21、化合物 23、化合物 24、化合物 38、化合物 50、化合物 51。

在一些实施方案中，本发明提供所述式(I)的化合物、或者其立体异构体、互变异构体、非对映异构体、外消旋物、顺反异构体、同位素标记化合物（优选氘代物）、N-氧化物、代谢物、酯、前药、晶型、水合物、溶剂合物或药学上可接受的盐，其中所述化合物选自化合物 3、化合物 5 至化合物 9、化合物 19、化合物 21、化合物 23、化合物 50 和化合物 51。

在一些实施方案中，本发明提供所述式(I)的化合物、或者其立体异构体、互变异构体、非对映异构体、外消旋物、顺反异构体、同位素标记化合物（优选氘代物）、N-氧化物、代谢物、酯、前药、晶型、水合物、溶剂合物或药学上可接受的盐，其中所述化合物选自化合物 1、化合物 2、化合物 53、化合物 54、化合物 55、化合物 56。

在一些实施方案中，本发明提供所述式(I)的化合物、或者其立体异构体、互变异构体、非对映异构体、外消旋物、顺反异构体、同位素标记化合物（优选氘代物）、N-氧化物、代谢物、酯、前药、晶型、水合物、溶剂合物或药学上可接受的盐，其中所述化合物选自化合物 3 至化合物 10、化合物 14、化合物 18、化合物 19、化合物 21 至化合物 24、化合物 40、化合物 41、化合物 43、化合物 44、化合物 51、化合物 57 至化合物 63、化合物 80 至化合物 82、化合物 85 至化合物 87、化合物 91、化合物 92 至化合物 96、化合物 99、化合物 101、化合物 103、化合物 104、化合物 136。

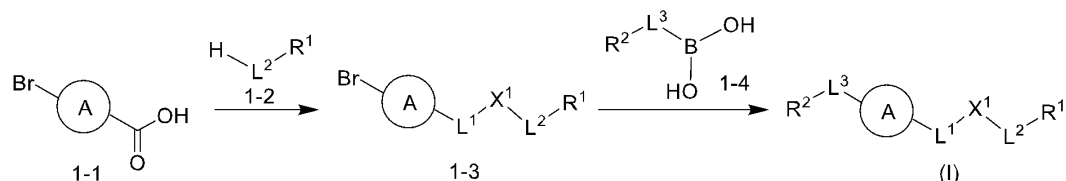
在一些实施方案中，本发明提供所述式(I)的化合物、或者其立体异构体、互变异构体、非对映异构体、外消旋物、顺反异构体、同位素标记化合物（优选氘代物）、N-氧化物、代谢物、酯、前药、晶型、水合物、溶剂合物或药学上可接受的盐，其中所述化合物选自化合物 34、化合物 35、化合物 37、化合物 38、化合物 187、化合物 188、化合物 189、化合物 190。

在一些实施方案中，本发明提供所述式(I)的化合物、或者其立体异构体、互变异构体、非对映异构体、外消旋物、顺反异构体、同位素标记化合物（优选氘代物）、N-氧化物、代谢物、酯、前药、晶型、水合物、溶剂合物或药学上可接受的盐，其中所述化合物选自化合物 36、化合物 39、化合物 50、化合物 191 至化合物 194。

化合物的制备方法

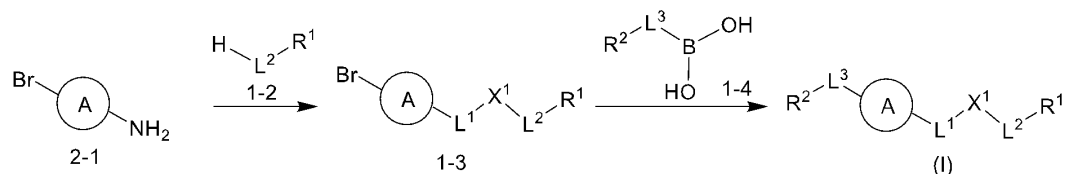
根据本发明的化合物可根据需要采用下述合成路线之一合成。

合成路线 1



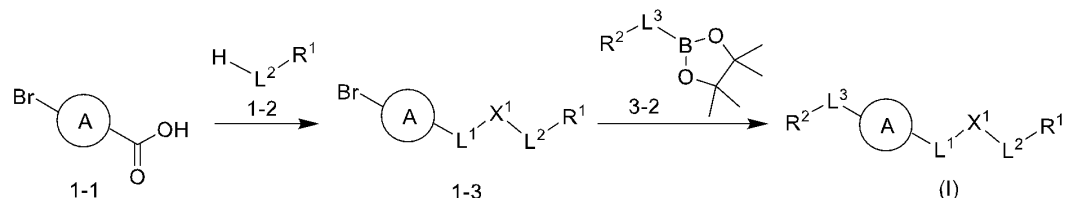
其中，化合物 1-1 与 1-2 发生 curtius 重排以得到中间体 1-3，所述中间体 1-3 与 1-4 发生 Suzuki 偶联反应以得到式(I)化合物；环 A、L¹、L²、L³、X¹、R¹ 和 R² 各自如上文所定义。

合成路线 2



其中，化合物 2-1、1-2 与三光气发生缩合反应以得到中间体 1-3，所述中间体 1-3 与 1-4 发生 Suzuki 偶联反应以得到式(I)化合物；环 A、L¹、L²、L³、X¹、R¹ 和 R² 各自如上文所定义。

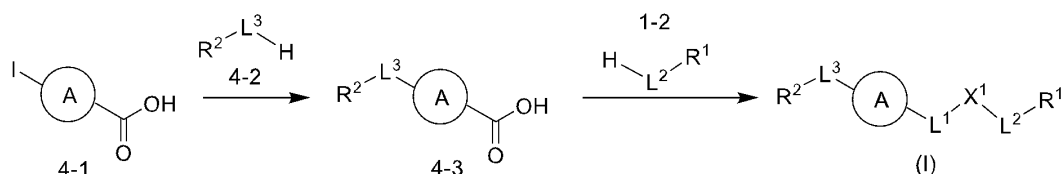
合成路线 3



其中，化合物 1-1 与 1-2 发生 curtius 重排反应以得到中间体 1-3，所述中间体 1-3 与 3-2 发生 Suzuki

偶联反应以得到式(I)化合物；环 A、L¹、L²、L³、X¹、R¹ 和 R² 各自如上文所定义。

合成路线 4



其中，化合物 4-1 与 4-2 发生 sonogashira 偶联反应以得到中间体 4-3，所述中间体 4-3 与 1-2 发生 curtius 重排反应以得到式(I)化合物；环 A、L¹、L²、L³、X¹、R¹ 和 R² 各自如上文所定义。

药物组合物和用途

在另一方面，本发明提供药物组合物，其包含治疗有效量的如上文所述的本发明化合物或其立体异构体、互变异构体、非对映异构体、外消旋物、顺反异构体、同位素标记化合物（优选氘代物）、N-氧化物、代谢物、酯、前药、晶型、水合物、溶剂合物或药学上可接受的盐，以及一种或多种药学上可接受的载体。所述药物组合物优选是固体制剂、液体制剂或透皮制剂。

在另一方面，本发明提供如上文所述的本发明化合物或其立体异构体、互变异构体、非对映异构体、外消旋物、顺反异构体、同位素标记化合物（优选氘代物）、N-氧化物、代谢物、酯、前药、晶型、水合物、溶剂合物或药学上可接受的盐、或者本发明的药物组合物用于制备药物的用途。

在另一方面，本发明提供激活 AMPK 激酶的方法，其包括使所述 AMPK 激酶与如上文所述的本发明化合物或其立体异构体、互变异构体、非对映异构体、外消旋物、顺反异构体、同位素标记化合物（优选氘代物）、N-氧化物、代谢物、酯、前药、晶型、水合物、溶剂合物或药学上可接受的盐接触。在一些实施方案中，所述方法是在体外或离体进行的。在另一些实施方案中，所述方法是在体内进行的。

在另一方面，本发明提供如上文所述的本发明化合物或其立体异构体、互变异构体、非对映异构体、外消旋物、顺反异构体、同位素标记化合物（优选氘代物）、N-氧化物、代谢物、酯、前药、晶型、水合物、溶剂合物或药学上可接受的盐、或者本发明的药物组合物在制备作为 AMPK 激动剂的药物中的用途。

在一些实施方案中，本发明的化合物、本发明的药物组合物、或者所述药物用于治疗 and/或预防与 AMPK 激酶相关的疾病、障碍或病症。

在一些实施方案中，本发明的化合物、本发明的药物组合物、或者所述药物用于治疗 and/或预防可通过激活 AMPK 而治疗和/或预防的疾病、障碍或病症。

在另一方面，本发明还提供治疗和/或预防与 AMPK 激酶相关的疾病、障碍或病症的方法，其包括向有需要的个体给药有效量的如上文所述的本发明化合物或其立体异构体、互变异构体、非对映异构体、外消旋物、顺反异构体、同位素标记化合物（优选氘代物）、N-氧化物、代谢物、酯、前药、晶型、水合物、溶剂合物或药学上可接受的盐、或者本发明的药物组合物。

在另一方面，本发明还提供治疗和/或预防可通过激活 AMPK 而治疗和/或预防的疾病、障碍或病症的方法，其包括向有需要的个体给药有效量的如上文所述的本发明化合物或其立体异构体、互变异构体、非对映异构体、外消旋物、顺反异构体、同位素标记化合物（优选氘代物）、N-氧化物、代谢物、酯、前药、晶型、水合物、溶剂合物或药学上可接受的盐、或者本发明的药物组合物。

在又一方面，本发明提供如上文所述的本发明化合物或其立体异构体、互变异构体、非对映异构体、外消旋物、顺反异构体、同位素标记化合物（优选氘代物）、N-氧化物、代谢物、酯、前药、晶型、水合物、溶剂合物或药学上可接受的盐、或者本发明的药物组合物，其用于治疗 and/或预防与 AMPK 激酶相关的疾病、障碍或病症。

在又一方面，本发明提供如上文所述的本发明化合物或其立体异构体、互变异构体、非对映异构体、外消旋物、顺反异构体、同位素标记化合物（优选氘代物）、N-氧化物、代谢物、酯、前药、晶型、水合物、溶剂合物或药学上可接受的盐、或者本发明的药物组合物，其用于治疗 and/或预防可通过激活 AMPK 而治疗和/或预防的疾病、障碍或病症。

在一些实施方案中，所述疾病、障碍或病症选自 II 型糖尿病、血脂异常、肥胖、慢性肾病、糖尿病肾病、急性肾损伤、多囊性肾病和脱发。在一些实施方案中，所述疾病、障碍或病症为脱发。

本发明中“药学上可接受的载体”是指与治疗剂一同给药的稀释剂、辅剂、赋形剂或媒介物，并且其在合理的医学判断的范围内适于接触人类和/或其它动物的组织而没有过度的毒性、刺激、过敏反应或与合理的益处/风险比相应的其它问题或并发症。

除非另外说明，否则如本文中所使用，术语“治疗”意指逆转、减轻、抑制这样的术语所应用的病症或病况或者这样的病症或病况的一或多种症状的进展，或预防这样的病症或病况或者这样的病症或病况的一或多种症状。

如本文所使用的“个体”包括人或非人动物。示例性人个体包括患有疾病(例如本文所述的疾病)的人个体(称为患者)或正常个体。本发明中“非人动物”包括所有脊椎动物，例如非哺乳动物(例如鸟类、两栖动物、爬行动物)和哺乳动物，例如非人灵长类、家畜和/或驯化动物(例如绵羊、犬、猫、奶牛、猪等)。

在另一些实施方案中，本发明的药物组合物还可以包含一种或多种另外的治疗剂或预防剂。

实施例

下面将结合实施例对本发明的实施方案进行详细描述，但是本领域技术人员会理解，下列实施例仅用于说明本发明，而不应视为限制本发明的范围。实施例中未注明具体条件者，按照常规条件或制造商建议的条件进行。所用试剂或仪器未注明生产厂商者，均为可以通过市购获得的常规产品。

NMR 是用 Bruker Avance III 400 核磁仪测定，化学位移 (δ) 以 10^{-6} (ppm) 作为单位给出。溶剂为氘代甲醇 (CD_3OD)、氘代氯仿 ($CDCl_3$) 或六氘代二甲基亚砜 ($DMSO-d_6$) 等，内标为四甲基硅烷 (TMS)。

MS 是用 Agilent (ESI) 质谱仪 (Agilent 1260, Agilent 6125B) 测定。

薄层析分离纯化是用薄层色谱硅胶板 (Meck 产的铝板 (20 cm x 20 cm x 1 mm)，或烟台产 GF 254)。

微波反应使用 Biotage Initiator + (400 W, RT ~ 300°C) 微波反应器。

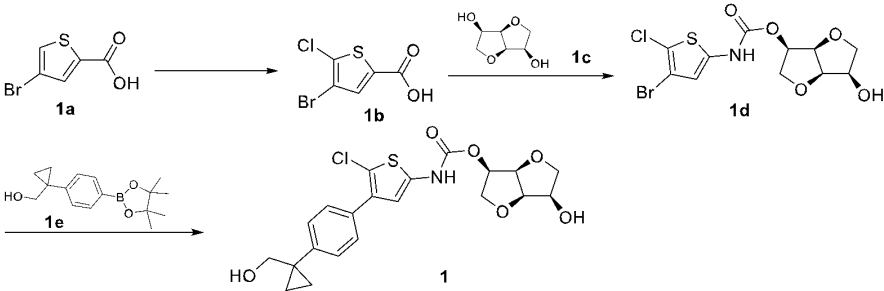
反应监测常用 TLC 或 LCMS，常用展开剂体系：二氯甲烷/甲醇，正己烷/乙酸乙酯，石油醚/乙酸乙酯，溶剂的体积比根据化合物的极性不同而进行调节或者加入三乙胺等进行调节。

柱层析所用硅胶一般是 100 ~ 200 目硅胶。常用洗脱剂体系：二氯甲烷/甲醇，石油醚/乙酸乙酯，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进行调节。

本发明的试剂和溶剂等购买于 Aldrich Chemical Company、安耐吉、百灵威科技、上海毕得医药科技有限公司、药石科技和上海泰坦科技有限公司等。

合成实施例

实施例 1：化合物 1 的合成



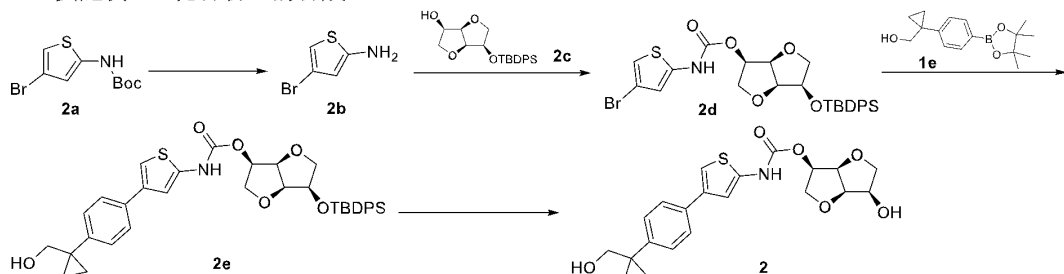
步骤 1：室温下，向 50 mL 的反应瓶中依次加入 **1a** (4.00 g, 19.32 mmol)、*N,N*-二甲基甲酰胺 (30 mL) 和 *N*-氯代丁二酰亚胺 (3.87 g, 28.98 mmol)，用氮气置换 3 次后，于 50°C 搅拌反应 16 小时。反应结束后，过滤反应液，滤液通过高效液相 (流动相：A: 0.1% FA/H₂O B: ACN，色谱柱：Waters-CORTECS-C18-2.7 μ m-4.6*30mm) 分离纯化，进行分离纯化得到中间体 **1b**。LC-MS: *m/z*: 240.8 (*M* + *H*)⁺。

步骤 2：室温下，向 250 mL 的反应瓶中依次加入 **1b** (200 mg, 0.82 mmol)，**1c** (605 mg, 4.12 mmol)，二氧六环 (10 mL)，叠氮磷酸二苯酯 (274 mg, 1.00 mmol) 和三乙胺 (335 mg, 3.32 mmol)，用氮气置换 3 次后，于 90°C 搅拌反应 16 小时。反应结束后，减压浓缩反应液得残余物，所得残余物经硅胶柱分离纯化得到中间体 **1d**。LC-MS: *m/z*: 384.0 (*M* + *H*)⁺。

步骤 3：氮气保护下，向 8 mL 的微波管中加入 **1d** (55 mg, 0.14 mmol)、**1e** (32.95 mg, 0.17 mmol)、[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物 (11.68 mg, 0.01 mmol)、碳酸钾 (59.29 mg, 0.43 mmol)、二氧六环 (2 mL) 和水 (0.4 mL)。微波条件下 100°C 反应两小时后反应完成。然后减压浓缩

反应液得到粗品，粗品用高效液相（流动相：A: 0.1% FA/H₂O B: ACN，色谱柱：Waters-CORTECS-C18-2.7 μ m-4.6*30mm）进行分离纯化得到化合物 **1**。LC-MS: m/z :452.2 (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.14 (s, 1H), 7.42 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.37 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.52 (s, 1H), 5.08 (q, *J* = 5.9 Hz, 1H), 4.94 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 4.70 (s, 1H), 4.64 (t, *J* = 5.1 Hz, 1H), 4.30 (t, *J* = 4.9 Hz, 1H), 4.12 (s, 1H), 3.96 (dd, *J* = 9.5, 6.2 Hz, 1H), 3.78 (dt, *J* = 15.3, 8.5 Hz, 2H), 3.55 (d, *J* = 4.1 Hz, 2H), 3.40 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 0.85 (t, *J* = 2.9 Hz, 2H), 0.79-0.73 (m, 2H)。

实施例 2：化合物 **2** 的合成



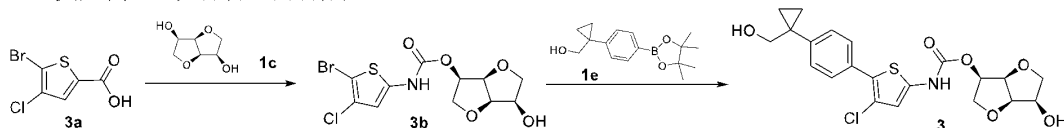
步骤 1: 向 25 mL 的单口瓶中加入 **2a** (450 mg, 1.62 mmol), 盐酸二氧六环溶液 (3 mL) 和二氧六环 (9 mL)。在室温条件下反应 3 小时反应完成。减压浓缩反应液得到 **2b**。LC-MS: m/z :178.0 (M+H)⁺。

步骤 2: 向 25 mL 的单口瓶中依次加入 **2b** (288 mg, 1.62 mmol), **2c** (1.24 mg, 3.24 mmol), 三乙胺 (982.0 mg, 9.71 mmol), 二氯甲烷 (10 mL) 和三光气 (479.97 mg, 1.62 mmol)。置换氮气, 在室温条件下反应过夜反应完成。将反应液倾入水 (50 mL) 中, 乙酸乙酯 (7 mL x 3) 萃取, 有机相用饱和氯化钠水溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤得滤液, 减压浓缩得到粗品。粗品通过硅胶柱分离纯化得到中间体 **2d**。LC-MS: m/z :610.2 (M + Na)⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.08 (s, 1H), 7.70-7.66 (m, 2H), 7.63-7.59 (m, 2H), 7.49-7.42 (m, 6H), 6.93 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 6.45 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 5.06 (q, *J* = 5.7 Hz, 1H), 4.56 (t, *J* = 5.1 Hz, 1H), 4.18 (q, *J* = 6.5, 4.9 Hz, 2H), 3.99-3.93 (m, 1H), 3.90-3.84 (m, 1H), 3.69 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 3.53 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 1.02 (s, 9H)。

步骤 3: 氮气保护下, 向 25 mL 的单口瓶中加入 **2d** (60 mg, 0.1 mmol)、**1e** (55.90 mg, 0.20 mmol), [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物 (24.97 mg, 0.03 mmol)、碳酸钾 (70.44 mg, 0.51 mmol)、二氧六环 (5 mL) 和水 (1 mL)。于 90°C 下反应 16 小时后反应完成。然后减压浓缩得到粗品, 粗品经硅胶柱分离纯化得到中间体 **2e**。LC-MS: m/z :656.4 (M+H)⁺。

步骤 4: 向 25 mL 的单口瓶中加入 **2e** (30 mg, 0.05 mmol), 四丁基氟化铵的四氢呋喃溶液 (90 μ L, 0.09 mmol) 和四氢呋喃 (2 mL)。置换氮气, 在室温条件下反应过夜反应完成。减压浓缩反应液得到粗品。粗品用高效液相（流动相：A: 10mM NH₄HCO₃/ H₂O B: ACN，柱子：Waters-Xbridge-C₁₈-10 μ m-19*250mm）进行分离纯化, 制备得到化合物 **2**。LC-MS: m/z :418.1 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.49 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.31 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.19 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 5.08 (q, *J* = 5.9 Hz, 1H), 4.97 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.70 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 4.64 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.31 (t, *J* = 5.0 Hz, 1H), 4.15-4.10 (m, 1H), 4.00-3.96 (m, 1H), 3.82-3.75 (m, 3H), 3.54 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H), 0.86-0.73 (m, 4H)。

实施例 3：化合物 **3** 的合成

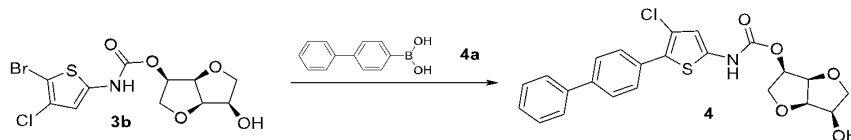


步骤 1: 室温下, 向 250 mL 的反应瓶中依次加入 **3a** (1000 mg, 4.14 mmol)、**1c** (3026 mg, 20.71 mmol)、二氧六环 (80 mL)、叠氮磷酸二苯酯 (1368 mg, 4.97 mmol) 和三乙胺 (629 mg, 6.21 mmol), 用氮气置换 3 次后, 于 90°C 搅拌反应 16 小时。反应结束后, 真空浓缩反应液, 所得残余物经硅胶柱纯化得到中间体 **3b**。LC-MS: m/z :384.0 (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.37 (s, 1H), 6.41 (s, 1H), 5.08 (q, *J* = 5.8 Hz, 1H), 4.63 (t, *J* = 5.1 Hz, 1H), 4.29 (t, *J* = 4.9 Hz, 1H), 4.15-4.08 (m, 1H), 3.98-3.92 (m, 1H), 3.82-3.72 (m, 2H), 3.38 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H)。

步骤 2: 室温下, 向 10 mL 的微波管中加入 **3b** (80 mg, 0.21 mmol)、**1e** (68.43 mg, 0.25 mmol), [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物 (16.99 mg, 0.02 mmol)、碳酸钾 (86.23 mg, 0.62 mmol)、二氧六环 (3 mL) 和水 (0.60 mL), 在氮气保护下, 100°C 微波反应两小时。反应结束后, 过滤反应液, 滤液通过高效液相（流动相：A: 10mM NH₄HCO₃/ H₂O B: ACN，柱子：

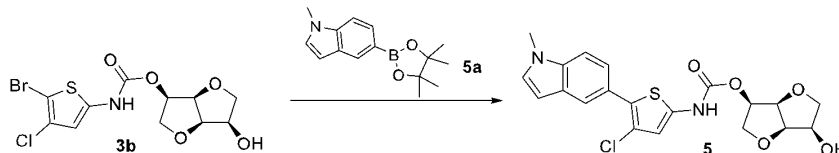
Waters-Xbridge-C₁₈-10 μ m-19*250mm) 进行分离纯化, 得到化合物 **3**。LC-MS: m/z :452.1 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.58 (s, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.36 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.49 (s, 1H), 5.08 (q, *J* = 5.9 Hz, 1H), 4.94 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.70 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 4.64 (t, *J* = 5.1 Hz, 1H), 4.30 (t, *J* = 4.9 Hz, 1H), 4.17-4.08 (m, 1H), 3.97 (dd, *J* = 9.5, 6.2 Hz, 1H), 3.83-3.71 (m, 2H), 3.55 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.39 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H), 0.91-0.81 (m, 2H), 0.81 - 0.72 (m, 2H).

实施例 4: 化合物 4 的合成



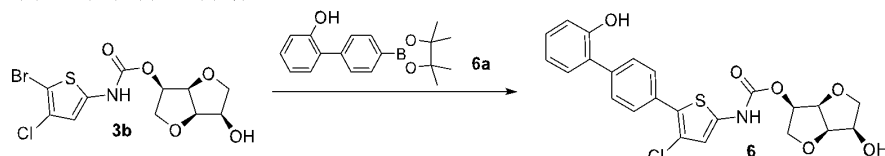
氮气保护下, 向 8 mL 的微波管中加入 **3b** (100 mg, 0.26 mmol)、**4a** (61.78 mg, 0.31 mmol)、[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物 (19.02 mg, 0.03 mmol)、碳酸钾 (89.83 mg, 0.65 mmol)、二氧六环 (2 mL) 和水 (0.4 mL)。微波条件下 100℃ 反应两小时后反应完成。然后减压浓缩得到粗品, 粗品用高效液相 (流动相: A: 0.1% FA/H₂O B: ACN, 色谱柱: Waters-CORTECS-C18-2.7 μ m-4.6*30mm) 进行分离纯化得到化合物 **4**。LC-MS: m/z :458.1 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.73 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.68-7.55 (m, 4H), 7.51-7.38 (m, 3H), 7.36 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 5.25 (q, *J* = 6.2 Hz, 1H), 4.74 (t, *J* = 5.1 Hz, 1H), 4.56 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.35 (q, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.21 (dd, *J* = 9.4, 6.4 Hz, 1H), 4.01 (dd, *J* = 9.3, 6.0 Hz, 1H), 3.90 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 3.75-3.58 (m, 1H).

实施例 5: 化合物 5 的合成



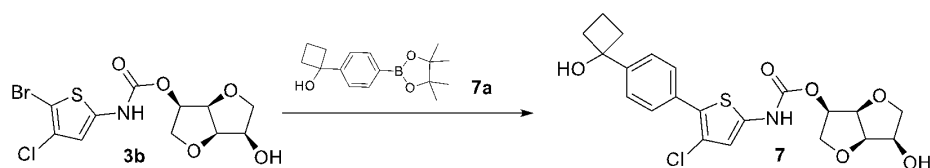
氮气保护下, 向 8 mL 的微波管中加入 **3b** (100 mg, 0.26 mmol)、**5a** (80.23 mg, 0.31 mmol)、[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物 (19.02 mg, 0.03 mmol)、碳酸钾 (89.83 mg, 0.65 mmol)、二氧六环 (2 mL) 和水 (0.4 mL)。微波条件下 100℃ 反应两小时后反应完成。然后减压浓缩得到粗品, 粗品用高效液相 (流动相: A: 10mM NH₄HCO₃/ H₂O B: ACN, 柱子: Waters-Xbridge-C₁₈-10 μ m-19*250mm) 进行分离纯化, 得到化合物 **5**。LC-MS: m/z :435.2 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.08 (s, 1H), 7.74 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 7.34 (dd, *J* = 8.5, 1.8 Hz, 1H), 6.62-6.37 (m, 2H), 5.08 (q, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.94 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 4.64 (t, *J* = 5.1 Hz, 1H), 4.30 (t, *J* = 4.9 Hz, 1H), 4.19-4.06 (m, 1H), 3.98 (dd, *J* = 9.4, 6.2 Hz, 1H), 3.90-3.65 (m, 5H), 3.40 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H).

实施例 6: 化合物 6 的合成



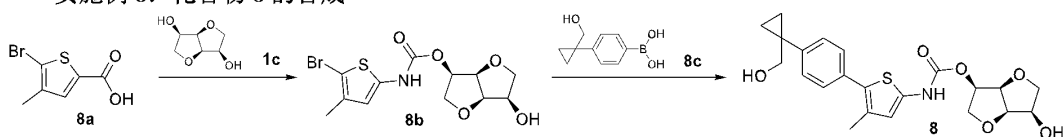
氮气保护下, 向 8 mL 的微波管中加入 **3b** (100 mg, 0.26 mmol)、**6a** (77.0 mg, 0.26 mmol)、[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物 (21 mg, 0.03 mmol)、碳酸钾 (89.83 mg, 0.65 mmol)、二氧六环 (2 mL) 和水 (0.5 mL)。微波条件下 100℃ 反应两小时后反应完成。然后减压浓缩得到粗品, 粗品用高效液相 (流动相: A: 10mM NH₄HCO₃/ H₂O B: ACN, 柱子: Waters-Xbridge-C₁₈-10 μ m-19*250mm) 进行分离纯化, 得到化合物 **6**。LC-MS: m/z :474.0 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.20 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 1.5 Hz, 4H), 7.30 (dd, *J* = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.20-7.15 (m, 1H), 6.96 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.89 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 5.12-5.07 (m, 1H), 4.95 (s, 1H), 4.65 (t, *J* = 5.1 Hz, 1H), 4.30 (t, *J* = 4.9 Hz, 1H), 4.13 (s, 1H), 3.99-3.96 (m, 1H), 3.83-3.75 (m, 2H), 3.40 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H).

实施例 7: 化合物 7 的合成



室温下, 向 10 mL 的微波管中加入 **3b** (100 mg, 0.26 mmol)、**7a** (85.54 mg, 0.31 mmol)、[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物 (21.23 mg, 0.03 mmol)、碳酸钾 (107.79 mg, 0.78 mmol)、二氧六环 (3.00 mL) 和水 (0.60 mL), 在氮气保护下, 100°C 微波反应两小时。反应结束后, 过滤反应液, 滤液通过高效液相 (流动相: A: 10mM NH_4HCO_3 / H_2O B: ACN, 柱子: Waters-Xbridge- C_{18} -10 μm -19*250mm) 进行分离纯化, 得到化合物 **7**。LC-MS: m/z : 434.2 ($\text{M} + \text{H} - 18$)⁺, ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.15 (s, 1H), 7.55 (s, 4H), 6.51 (s, 1H), 5.54 (s, 1H), 5.08 (q, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.94 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 4.64 (t, $J = 5.1$ Hz, 1H), 4.30 (t, $J = 4.9$ Hz, 1H), 4.17–4.09 (m, 1H), 3.97 (dd, $J = 9.5, 6.2$ Hz, 1H), 3.83–3.74 (m, 2H), 3.39 (t, $J = 8.5$ Hz, 1H), 2.44–2.36 (m, 2H), 2.32–2.23 (m, 2H), 1.98–1.87 (m, 1H), 1.72–1.60 (m, 1H)。

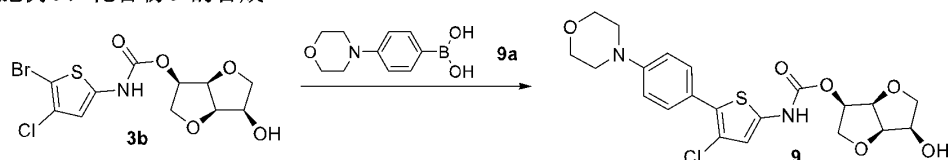
实施例 8: 化合物 8 的合成



步骤 1: 向 25 mL 的单口瓶中加入 **8a** (1 g, 4.52 mmol)、**1c** (3.31 g, 22.62 mmol)、叠氮磷酸二苯酯 (1.49 mg, 5.43 mmol)、三乙胺 (0.92 g, 9.05 mmol) 和二氧六环 (20 mL)。置换氮气, 在 90°C 下反应十五小时反应完成。反应液倾入水 (200 mL) 中, 乙酸乙酯 (15 mL x 3) 萃取, 有机相用饱和氯化钠水溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤、浓缩得到粗品。粗品通过硅胶柱分离纯化得到中间体 **8b**。LC-MS: m/z : 364.0 ($\text{M} + \text{H}$)⁺。

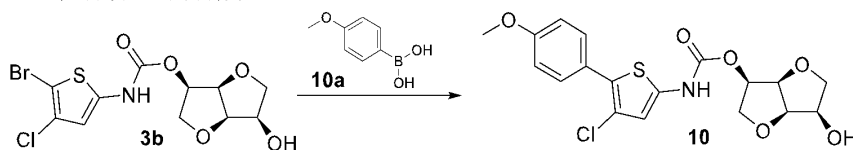
步骤 2: 氮气保护下, 向 8 mL 的微波管中加入 **8b** (100 mg, 0.27 mmol)、**8c** (88.83 mg, 0.32 mmol)、[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物 (22.42 mg, 0.03 mmol)、碳酸钾 (94.86 mg, 0.69 mmol)、二氧六环 (2 mL) 和水 (0.4 mL)。微波条件下 100°C 反应两小时后反应完成。然后减压浓缩得到粗品, 粗品用高效液相 (流动相: A: 10mM NH_4HCO_3 / H_2O B: ACN, 柱子: Waters-Xbridge- C_{18} -10 μm -19*250mm) 进行分离纯化, 得到化合物 **8**。LC-MS: m/z : 432.2 ($\text{M} + \text{H}$)⁺, ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.33–7.28 (m, 4H), 6.42 (s, 1H), 5.07–5.02 (m, 1H), 4.97–4.84 (m, 1H), 4.71–4.64 (m, 1H), 4.62 (t, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.30 (t, $J = 4.8$ Hz, 1H), 4.14–4.09 (m, 1H), 3.99–3.95 (m, 1H), 3.81–3.71 (m, 2H), 3.54 (s, 2H), 3.39 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 2.17 (s, 3H), 8.54–8.29 (m, 2H), 0.76–0.73 (m, 2H)。

实施例 9: 化合物 9 的合成



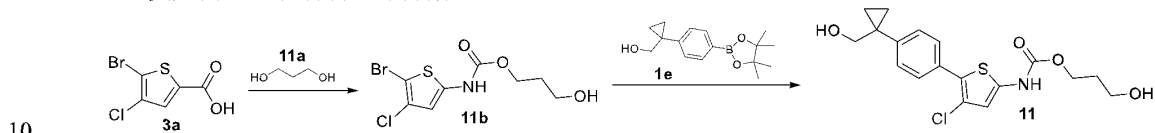
氮气保护下, 向 8 mL 的微波管中加入 **3b** (100 mg, 0.26 mmol)、**9a** (64.6 mg, 0.31 mmol)、[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物 (19.02 mg, 0.03 mmol)、碳酸钾 (89.83 mg, 0.65 mmol)、二氧六环 (2 mL) 和水 (0.4 mL)。微波条件下 100°C 反应两小时后反应完成。然后减压浓缩得到粗品, 粗品用高效液相 (流动相: A: 0.1% FA/ H_2O B: ACN, 色谱柱: Waters-CORTECS- C_{18} -2.7 μm -4.6*30mm) 进行分离纯化, 得到化合物 **9**。LC-MS: m/z : 467.2 ($\text{M} + \text{H}$)⁺, ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.55 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.94 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 5.23 (dd, $J = 12.0, 6.4$ Hz, 1H), 4.73 (t, $J = 5.0$ Hz, 1H), 4.55 (t, $J = 5.1$ Hz, 1H), 4.34 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.24–4.14 (m, 1H), 4.01 (dd, $J = 9.3, 6.0$ Hz, 1H), 3.88 (s, 5H), 3.72–3.62 (m, 1H), 3.22 (s, 4H)。

实施例 10: 化合物 10 的合成



室温下, 向 10 mL 的微波管中加入 **3b** (100 mg, 0.26 mmol)、**10a** (47.41 mg, 0.31 mmol)、[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物 (21.23 mg, 0.03 mmol)、碳酸钾 (107.79 mg, 0.78 mmol)、二氧六环(3.00 mL)和水(0.60 mL), 在氮气保护下, 100°C微波反应两小时。反应结束后, 过滤反应液, 滤液通过高效液相 (流动相: A: 10mM $\text{NH}_4\text{HCO}_3/\text{H}_2\text{O}$ B: ACN, 柱子: Waters-Xbridge- C_{18} -10 μm -19*250mm) 进行分离纯化, 得到化合物 **10**。LC-MS: m/z : 412.0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。¹H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.13 (s, 1H), 7.50 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.02 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.48 (s, 1H), 5.08 (q, J = 6.0 Hz, 1H), 4.94 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.63 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 4.30 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 4.16–4.08 (m, 1H), 3.97 (dd, J = 9.4, 6.2 Hz, 1H), 3.82–3.73 (m, 5H), 3.39 (t, J = 8.5 Hz, 1H)。

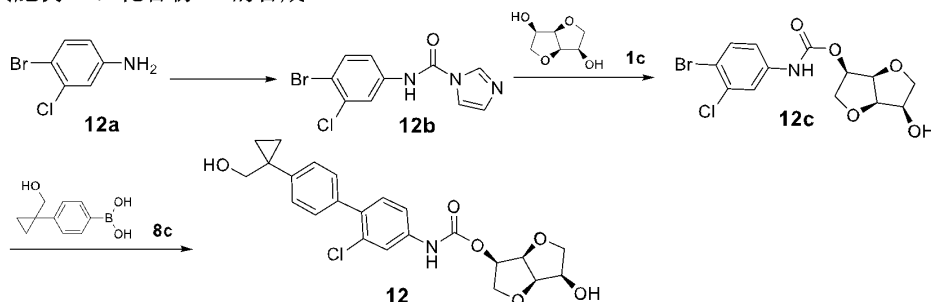
实施例 11: 化合物 11 的合成



步骤 1: 室温下, 向 250 mL 的反应瓶中依次加入 **3a** (500 mg, 2.07 mmol)、**11a** (788 mg, 10.35 mmol)、二氧六环(20 mL)、叠氮磷酸二苯酯 (684 mg, 2.48 mmol) 和三乙胺 (314 mg, 3.11 mmol), 用氮气置换 3 次后, 90°C 搅拌反应 16 小时。反应结束后, 真空浓缩反应液, 所得残余物经硅胶柱纯化得到化合物 **11b**。LC-MS: m/z : 313.9 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。¹H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.16 (s, 1H), 6.39 (s, 1H), 4.56 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 4.19 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.53–3.46 (m, 2H), 1.81–1.73 (m, 2H)。

步骤 2: 室温下, 向 10 mL 的微波管中加入 **11b** (100 mg, 0.32 mmol)、**1e** (104.59 mg, 0.38 mmol)、[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物 (25.96 mg, 0.03 mmol)、碳酸钾 (131.79 mg, 0.95 mmol)、二氧六环(3 mL)和水(0.60 mL), 在氮气保护下, 100°C微波反应两小时。反应结束后, 过滤反应液, 滤液粗品用高效液相 (流动相: A: 10mM $\text{NH}_4\text{HCO}_3/\text{H}_2\text{O}$ B: ACN, 柱子: Waters-Xbridge- C_{18} -10 μm -19*250mm) 进行分离纯化, 得到化合物 **11** (61.60 mg, 0.16 mmol)。LC-MS: m/z : 382.1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。¹H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.96 (s, 1H), 7.48 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.48 (s, 1H), 4.70 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.56 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 4.19 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.55 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.50 (q, J = 5.9 Hz, 2H), 1.82–1.73 (m, 2H), 0.85 (q, J = 4.2, 3.6 Hz, 2H), 0.76 (q, J = 4.6, 4.2 Hz, 2H)。

实施例 12: 化合物 12 的合成

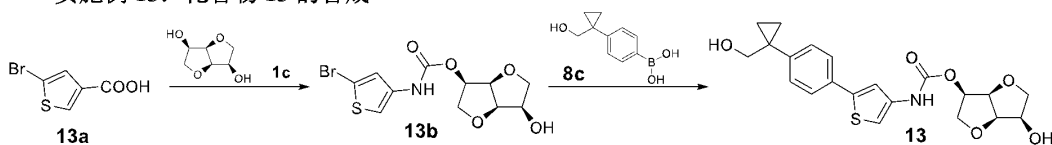


步骤 1: 室温下, 向 25 mL 的单口瓶中加入 **12a** (200 mg, 0.90 mmol), 溶解在超干四氢呋喃 (3.0 mL) 中, 加入 N,N' -羰基二咪唑 (290 mg, 1.80 mmol), 氮气保护 60°C 反应 1 小时后反应完成。包含中间体 **12b** 的反应液不经纯化, 直接用于下一步反应。

步骤 2: 室温下, 向上述包含中间体 **12b** 的反应体系中加入 **1c** (200 mg, 1.35 mmol)、 N,N -二异丙基乙胺 (0.60 mL, 3.60 mmol)、氮气保护 60°C 反应 1 小时后反应完成。在反应结束后, 反应液浓缩, 粗品通过硅胶柱分离纯化得到中间体 **12c**。LC-MS: m/z : 378.0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

步骤 3: 室温下, 向 25 mL 的单口瓶中依次加入 **12c** (55 mg, 0.15 mmol)、**8c** (133.47 mg, 0.17 mmol)、[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯 (10.63 mg, 0.01 mmol)、碳酸钾 (40.15 mg, 0.29 mmol)、二氧六环 (3.0 mL) 和水 (0.6 mL), 氮气置换三次后, 反应液在 90°C 反应 2 小时。反应结束后, 反应液浓缩, 粗品通过硅胶柱柱层析分离纯化得到粗品, 然后通过高效液相 (流动相: A: H_2O B: ACN, 色谱柱: Waters-SunFire- C_{18} -10 μm -19*250mm) 分离纯化, 最后得到化合物 **12**。LC-MS: m/z : 446.2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, ¹H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.09 (s, 1H), 7.73 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 8.4 Hz, 3H), 5.07 (q, J = 6.2 Hz, 1H), 4.93 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.70 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.64 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 4.32 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 4.14 (m, 1H), 3.99 (dd, J = 9.2, 6.3 Hz, 1H), 3.81 (dd, J = 8.1, 6.8 Hz, 1H), 3.75 (dd, J = 9.2, 6.5 Hz, 1H), 3.56 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.42 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 0.91–0.83 (m, 2H), 0.80–0.71 (m, 2H)。

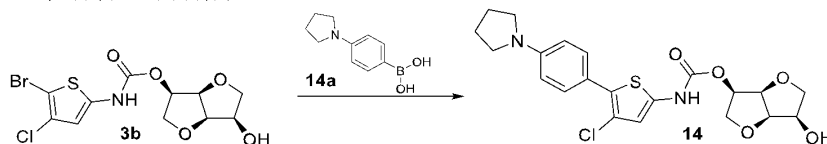
实施例 13: 化合物 13 的合成



步骤 1: 室温下, 向 50 mL 的单口瓶中加入 **13a** (200 mg, 0.97 mmol)、溶解在二氧六环 (8.0 mL) 中、然后依次加入三乙胺 (0.54 mL, 3.86 mmol)、叠氮磷酸二苯酯 (531.68 mg, 1.93 mmol) 和 **1c** (564.68 mg, 3.86 mmol) 氮气置换三次后, 反应液在 90°C 下反应过夜。反应结束后, 反应液倾入水 (70 mL) 中, 乙酸乙酯 (7 mL $\times$ 3) 萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤、浓缩得粗品, 粗品通过硅胶柱层析分离纯化得到中间体 **13b**。LC-MS: m/z : 352.0 ($M+H$)⁺。

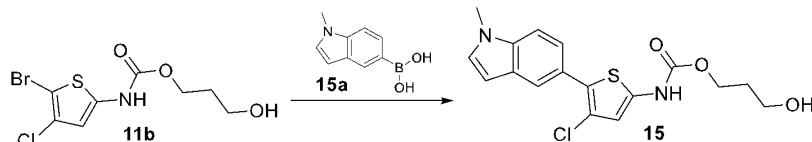
步骤 2: 室温下, 向 25 mL 的单口瓶中依次加入 **13b** (60 mg, 0.17 mmol)、**8c** (39.48 mg, 0.21 mmol)、[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯 (12.54 mg, 0.02 mmol)、碳酸钾 (47.36 mg, 0.34 mmol)、二氧六环 (3.0 mL) 和水 (0.6 mL), 氮气置换三次后, 反应液在 90°C 反应 2 小时。反应结束后, 反应液浓缩得粗品, 粗品通过硅胶柱层析分离纯化得到化合物 **13**。LC-MS: m/z : 418.2 ($M+H$)⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.13 (s, 1H), 7.50–7.41 (m, 2H), 7.37–7.30 (m, 2H), 7.28 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 5.05 (q, J = 6.2 Hz, 1H), 4.92 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.69 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.63 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 4.31 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 4.13 (m, 1H), 3.99 (dd, J = 9.2, 6.4 Hz, 1H), 3.80 (dd, J = 8.1, 6.8 Hz, 1H), 3.72 (dd, J = 9.2, 6.6 Hz, 1H), 3.54 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.41 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 0.89–0.82 (m, 2H), 0.78–0.70 (m, 2H)。

实施例 14: 化合物 14 的合成



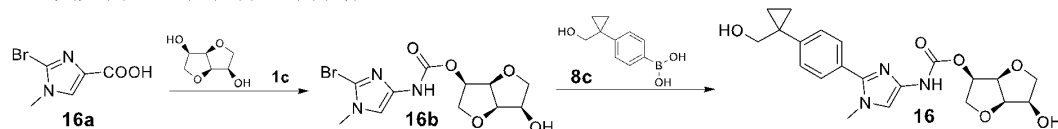
氮气保护下, 向 8 mL 的微波管中加入 **3b** (100 mg, 0.26 mmol)、**14a** (54.64 mg, 0.29 mmol)、[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物 (19.02 mg, 0.03 mmol)、碳酸钾 (89.83 mg, 0.65 mmol)、二氧六环 (2 mL) 和水 (0.4 mL)。微波条件下 100°C 反应两小时后反应完成。然后减压浓缩得到粗品, 粗品用高效液相 (流动相: A: 10mM NH_4HCO_3 / H_2O B: ACN, 柱子: Waters-Xbridge- C_{18} -10 μm -19*250mm) 分离纯化, 得到化合物 **14**。LC-MS: m/z : 451.2 ($M+H$)⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.02 (s, 1H), 7.37 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.58 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.44 (s, 1H), 5.08–5.04 (m, 1H), 4.93 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.63 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 4.30 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 4.15–4.08 (m, 1H), 3.98–3.94 (m, 1H), 3.81–3.72 (m, 2H), 3.39 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 3.26–3.23 (m, 4H), 1.97–1.93 (m, 4H)。

实施例 15: 化合物 15 的合成



室温下, 向 10 mL 的微波管中加入 **11b** (100 mg, 0.32 mmol)、**15a** (66.75 mg, 0.38 mmol)、[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物 (25.96 mg, 0.03 mmol)、碳酸钾 (131.79 mg, 0.95 mmol)、二氧六环 (3 mL) 和水 (0.60 mL), 在氮气保护下, 100°C 微波反应两小时。反应结束后, 过滤反应液, 滤液粗品用高效液相 (流动相: A: 10mM NH_4HCO_3 / H_2O B: ACN, 柱子: Waters-Xbridge- C_{18} -10 μm -19*250mm) 分离纯化, 得到化合物 **15**。LC-MS: m/z : 364.9 ($M+H$)⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.01 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.50 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.40–7.28 (m, 2H), 6.48 (s, 2H), 4.57 (s, 1H), 4.19 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.51 (s, 2H), 1.83–1.69 (m, 2H)。

实施例 16: 化合物 16 的合成

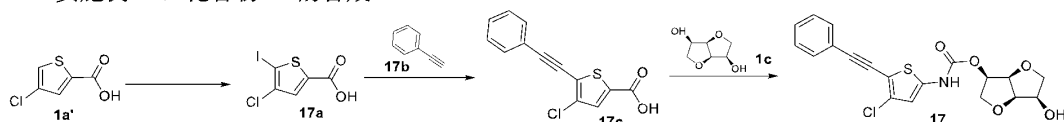


步骤 1: 室温下, 向 50 mL 的单口瓶中加入 **16a** (200 mg, 0.98 mmol)、溶解在二氧六环 (10.0 mL) 中、然后加入 **1c** (570.27 mg, 3.90 mmol)、叠氮磷酸二苯酯 (1073.90 mg, 3.90 mmol) 和三乙胺 (0.54

mL, 3.90 mmol), 抽换气, 氮气保护 90°C 反应过夜后反应完成。在反应结束后, 反应液倾入水 (20 mL) 中, 乙酸乙酯 (5 mL × 3) 萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤、浓缩得粗品, 粗品通过硅胶柱层层析分离纯化得到中间体 **16b**。LC-MS: m/z : 350.1 ($M+H$)⁺。

步骤 2: 室温下, 向 50 mL 的单口瓶中加入 **16b** (130 mg, 0.4 mmol)、**8c** (115.82 mg, 0.6 mmol)、[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯 (58.85 mg, 0.08 mmol)、碳酸钾 (111.15 mg, 0.80 mmol)、二氧六环 (8.0 mL) 和水 (1.6 mL), 抽换气, 氮气保护 90°C 反应 2 小时后反应完成。在反应结束后, 反应液浓缩得粗品, 粗品通过硅胶柱层层析分离纯化得到粗品, 然后通过高效液相 (流动相: A: 0.05% TFA/H₂O B: ACN, 色谱柱: Waters-SunFire-C₁₈-10 μ m-19*250mm) 分离纯化, 最后得到化合物 **16**。LC-MS: m/z : 416.2 ($M+H$)⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.75 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 7.47–7.40 (m, 4H), 4.98 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.63–4.55 (m, 1H), 4.26 (s, 2H), 4.10 (s, 2H), 3.91 (s, 2H), 3.75 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.58 (s, 2H), 0.90 (dd, J = 6.4, 4.8 Hz, 2H), 0.80 (dd, J = 6.4, 4.8 Hz, 2H)。

实施例 17: 化合物 17 的合成

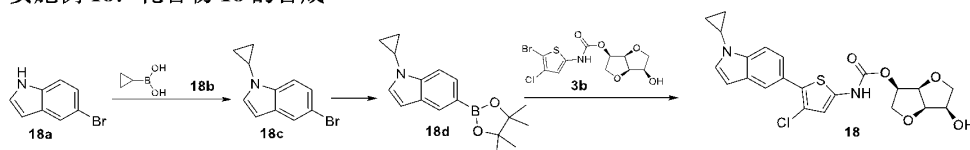


步骤 1: 室温下, 向 100 mL 的单口瓶中加入 **1a'** (3 g, 18.45 mmol)、[双(三氟乙酰氧基)碘]苯 (4.30 g, 9.96 mmol)、碘单质 (2.34 g, 9.22 mmol) 和四氯化碳 (50 mL)。在室温条件下反应五小时反应完成。将反应液倾入水 (50 mL) 中, 乙酸乙酯 (10 mL × 3) 萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤得滤液, 减压浓缩得到粗品, 粗品用石油醚/二氯甲烷 (V:V=10:1) 打浆三次, 得中间体 **17a**。LC-MS: m/z : 288.8 ($M+H$)⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.58 (s, 1H)。

步骤 2: 向 25 mL 的单口瓶中加入 **17a** (300 mg, 1.04 mmol)、**17b** (127.46 mg, 1.25 mmol)、双三苯基膦二氯化钯 (72.99 mg, 0.10 mmol)、碘化亚铜 (39.61 mg, 0.21 mmol)、N,N-二异丙基乙胺 (201.62 mg, 1.56 mmol) 和四氢呋喃 (10 mL)。在室温条件下反应 16 小时反应完成。反应液减压浓缩得到粗品, 粗品用高效液相 (流动相: A: 0.1% FA/H₂O B: ACN, 色谱柱: Waters-CORTECS-C₁₈-2.7 μ m-4.6*30mm) 进行分离纯化, 得到中间体 **17c**。LC-MS: m/z : 263.0 ($M+H$)⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.66 (s, 1H), 7.62–7.59 (m, 2H), 7.50–7.45 (m, 3H)。

步骤 3: 向 25 mL 的单口瓶中依次加入 **17c** (200 mg, 0.76 mmol)、**1c** (556.28 mg, 3.81 mmol)、二氧六环 (15 mL)、三乙胺 (115.55 mg, 1.14 mmol) 和叠氮磷酸二苯酯 (251.41 mg, 0.91 mmol)。置换氮气, 在 90°C 条件下反应 16 小时反应完成。反应液减压浓缩得到粗品, 粗品用高效液相 (流动相: A: 0.1% FA/H₂O B: ACN, 色谱柱: Waters-CORTECS-C₁₈-2.7 μ m-4.6*30mm) 进行分离纯化, 得到化合物 **17**。LC-MS: m/z : 406.0 ($M+H$)⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.52 (s, 1H), 7.55–7.50 (m, 2H), 7.45–7.40 (m, 3H), 6.49 (s, 1H), 5.11 (q, J = 5.8 Hz, 1H), 4.95 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.65 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 4.29 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 4.16–4.08 (m, 1H), 3.96 (dd, J = 9.5, 6.1 Hz, 1H), 3.83–3.75 (m, 2H), 3.38 (t, J = 8.5 Hz, 1H)。

实施例 18: 化合物 18 的合成



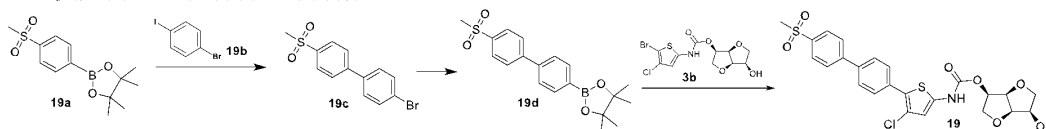
步骤 1: 室温下, 向 50 mL 的单口瓶中加入 **18a** (1500 mg, 7.65 mmol)、**18b** (1314 mg, 15.30 mmol)、2,2'-联吡啶 (1195 mg, 7.65 mmol)、碳酸钠 (1622 mg, 15.30 mmol)、无水醋酸铜 (1390 mg, 7.65 mmol) 和 1,2-二氯乙烷 (20 mL)。置换氮气三次, 在 70°C 条件下反应 16 小时后反应完成。将反应液倾入水 (100 mL) 中, 乙酸乙酯 (10 mL × 3) 萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 所得粗品经硅胶柱层层析分离纯化得到中间体 **18c**。LC-MS: m/z : 236.0 ($M+H$)⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.73 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.51 (dt, J = 8.7, 0.7 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 6.38 (dd, J = 3.1, 0.8 Hz, 1H), 3.43 (tt, J = 7.2, 3.7 Hz, 1H), 1.09–1.02 (m, 2H), 0.96–0.90 (m, 2H)。

步骤 2: 室温下, 向 25 mL 的单口瓶中加入 **18c** (1500 mg, 6.35 mmol)、醋酸钾 (1870 mg, 19.06 mmol)、[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物 (519 mg, 0.64 mmol)、联硼酸频那醇酯 (1936 mg, 7.62 mmol) 和二氧六环 (20 mL)。在 80°C 条件下反应 16 小时后反应完成。将反应液倾入水 (100 mL) 中, 乙酸乙酯 (10 mL × 3) 萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 所得粗品经硅胶柱层层析分离纯化得中间体 **18d**。LC-MS: m/z : 284.2 ($M+H$)⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.94 (s, 1H), 7.56–7.47 (m, 2H), 7.31 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.43 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 3.46–3.39 (m, 1H), 1.30 (s,

12H), 1.09-1.02 (m, 2H), 0.96-0.90 (m, 2H).

步骤3: 氮气保护下, 向8 mL的微波管中加入**18d** (100 mg, 0.26 mmol)、**3b** (88.35 mg, 0.31 mmol)、
[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物 (21.23 mg, 0.03 mmol)、碳酸钾 (107.79 mg,
0.78 mmol)、二氧六环 (3 mL) 和水 (0.6 mL)。在 100°C微波条件下反应 2 小时后反应完成。然后过
滤固体, 滤液用高效液相 (流动相: A: 10mM $\text{NH}_4\text{HCO}_3/\text{H}_2\text{O}$ B: ACN, 柱子:
Waters-Xbridge- C_{18} -10 μm -19*250mm) 进行分析纯化, 得到化合物**18**。LC-MS: m/z : 461.1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.
¹H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.10 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.62 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.40-7.34 (m, 2H),
6.50 (s, 1H), 6.45 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 5.08 (q, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.94 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 4.64 (t, $J = 5.1$ Hz,
1H), 4.30 (t, $J = 4.9$ Hz, 1H), 4.17-4.09 (m, 1H), 3.97 (dd, $J = 9.4, 6.2$ Hz, 1H), 3.85-3.71 (m, 2H),
3.49-3.43 (m, 1H), 3.40 (t, $J = 8.5$ Hz, 1H), 1.10-1.04 (m, 2H), 0.99-0.93 (m, 2H).

实施例 19: 化合物 19 的合成

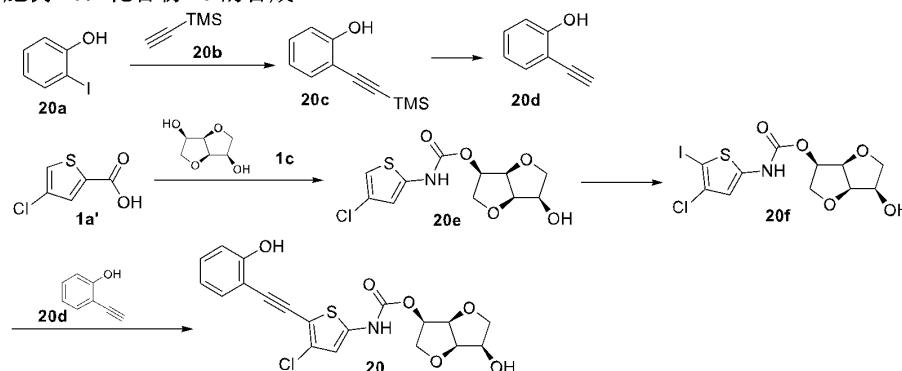


步骤 1: 氮气保护下, 向 100 mL 的单口瓶中加入 **19a** (1.1 g, 3.89 mmol)、**19b** (1 g, 3.53 mmol)、
醋酸钯 (80 mg, 0.35 mmol)、磷酸钾 (2.25 g, 10.6 mmol)、二氧六环 (20 mL) 和水 (4 mL)。100°C 反
应 15 小时后反应完成。反应结束后降温、过滤, 滤液减压浓缩得到粗品, 粗品用硅胶柱纯化得到中
间体 **19c**。¹H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.06-7.98 (m, 2H), 7.78-7.70 (m, 2H), 7.67-7.58 (m, 2H), 7.48 (d,
 $J = 8.5$ Hz, 2H), 3.09 (s, 3H).

步骤 2: 氮气保护下, 向 15 mL 的单口瓶中加入 **19c** (200 mg, 0.64 mmol)、联硼酸频那醇酯 (195.8
mg, 0.77 mmol)、[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯 (47.03 mg, 0.06 mmol)、醋酸钾 (126.15 mg, 1.29
mmol) 和二氧六环 (2 mL)。加热到 90°C 反应 15 小时后反应完成。反应结束后降温、过滤, 滤液减
压浓缩得到粗品, 粗品用硅胶柱层析分离纯化得到中间体 **19d**。¹H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ
8.04-7.97 (m, 2H), 7.96-7.88 (m, 2H), 7.82-7.77 (m, 2H), 7.66-7.59 (m, 2H), 3.09 (s, 3H), 1.37 (s, 12H).

步骤 3: 氮气保护下, 向 8 mL 的微波管中加入 **19d** (71.72 mg, 0.20 mmol)、**3b** (70 mg, 0.18 mmol)、
[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯 (13.32 mg, 0.02 mmol)、碳酸钾 (62.88 mg, 0.45 mmol)、二氧六环
(2 mL) 和水 (0.4 mL)。加热到 100°C 反应 2 小时后反应完成。反应结束后降温, 反应液倾入水 (10 mL)
中, 乙酸乙酯 (2 mL x 3) 萃取, 有机相用饱和氯化钠水溶液 (5 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 然后
减压浓缩得到粗品, 粗品用高效液相 (流动相: A: 0.1% FA/ H_2O B: ACN, 色谱柱:
Waters-CORTECS- C_{18} -2.7 μm -4.6*30mm) 进行分离纯化, 得到化合物 **19**。LC-MS: m/z : 536.0 ($\text{M}+\text{H}$)
⁺. ¹H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.29 (s, 1H), 8.03-7.98 (m, 4H), 7.87-7.85 (m, 2H), 7.76-7.74 (m,
2H), 6.55 (s, 1H), 5.10 (q, $J = 5.9$ Hz, 1H), 4.96 (s, 1H), 4.65 (t, $J = 5.1$ Hz, 1H), 4.31 (t, $J = 4.9$ Hz, 1H),
4.13 (m, 1H), 3.98 (dd, $J = 9.5, 6.2$ Hz, 1H), 3.79 (m, 2H), 3.41 (m, 1H), 3.27 (s, 3H).

实施例 20: 化合物 20 的合成



步骤 1: 室温氮气保护下, 向 100 mL 的单口瓶中加入 **20a** (2.2 g, 10.00 mmol)、**20b** (1.71 mL, 12.00
mmol)、碘化亚铜 (0.04 g, 0.20 mmol)、双三苯基膦二氯化钯 (0.07 g, 0.10 mmol) 和四氢呋喃 (30 mL),
搅拌条件下加入三乙胺 (12 mL)。室温反应 16 小时后反应完成。然后过滤反应液, 滤液减压浓缩得
到中间体 **20c**。LC-MS: m/z : 191.1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

步骤 2: 室温下, 向 100 mL 的单口瓶中加入 **20c** (2.5 g, 13.14 mmol) 和四氢呋喃 (15 mL), 搅
拌条件下加入四丁基氟化铵 (11 mL, 1.0 M)。室温反应三小时后反应完成。然后过滤反应液, 将滤

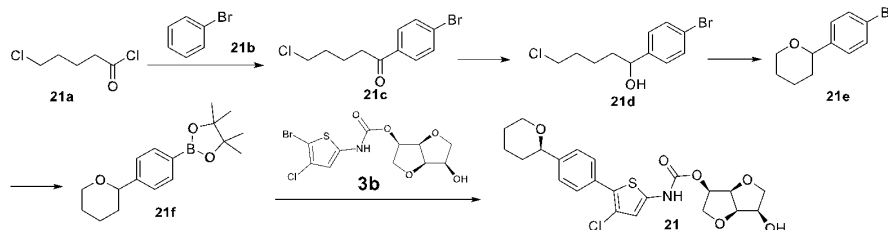
液减压浓缩得到粗品，经硅胶柱分离纯化得到中间体 **20d**。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.94 (s, 1H), 7.30 (dd, *J* = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.22-7.15 (m, 1H), 6.87 (dd, *J* = 8.2, 1.2 Hz, 1H), 6.79-6.74 (m, 1H), 4.12 (s, 1H).

步骤 3: 氮气保护下，向 100 mL 的单口瓶中加入 **1a'** (1 g, 6.15 mmol)、**1c** (4.49 g, 30.75 mmol)、叠氮磷酸二苯酯 (2.03 g, 7.38 mmol)、三乙胺 (0.93 g, 9.22 mmol) 和 二氧六环 (60 mL)，90℃ 条件下反应十六小时后反应完成。然后过滤反应液，滤液减压浓缩得到粗品，经硅胶柱层析分离纯化得到中间体 **20e**。LC-MS: *m/z* :306.0 (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.07 (s, 1H), 6.94 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 6.46 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 5.06 (q, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.93 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 4.62 (t, *J* = 5.1 Hz, 1H), 4.29 (t, *J* = 4.9 Hz, 1H), 4.15-4.10 (m, 1H), 3.98-3.94 (m, 1H), 3.81-3.72 (m, 2H), 3.38 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H).

步骤 4: 室温下，向 100 mL 的单口瓶中加入 **20e** (1.11 g, 3.63 mmol)、硝酸银 (0.74 g, 4.36 mmol)、碘单质 (1.01 g, 3.99 mmol)、二甲基亚砜 (5 mL) 和 乙腈 (20 mL)，室温条件下反应两小时后反应完成。将反应液倾入饱和硫代硫酸钠溶液 (100 mL) 中，乙酸乙酯 (10 mL × 3) 萃取三次，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤得滤液，减压浓缩得到粗品，粗品用石油醚/二氯甲烷 (V:V=5:1) 打浆三次，得到中间体 **20f**。LC-MS: *m/z* :432.0 (M+H)⁺。

步骤 5: 室温氮气保护下，向 25 mL 的单口瓶中加入 **20f** (100 mg, 0.23 mmol)、**20d** (41.06 mg, 0.35 mmol)、碘化亚铜 (8.82 mg, 0.05 mmol)、双三苯基磷二氯化钯 (16.26 mg, 0.02 mmol) 和 四氢呋喃 (4 mL)，搅拌条件下加入三乙胺 (1 mL)。室温反应十六小时后反应完成。然后过滤反应液，滤液用 高效液相 (流动相: A: 10mM NH₄HCO₃/H₂O B: ACN, 柱子: Waters-Xbridge-C₁₈-10μm-19*250mm) 进行分析纯化，得到化合物 **20**。LC-MS: *m/z* :421.8 (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.43 (s, 1H), 7.70-7.63 (m, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.36-7.24 (m, 3H), 6.59 (s, 1H), 5.12 (q, *J* = 5.9 Hz, 1H), 4.96 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.66 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.31 (t, *J* = 4.9 Hz, 1H), 4.19-4.08 (m, 1H), 4.00-3.96 (m, 1H), 3.85-3.73 (m, 2H), 3.41 (m, 1H).

实施例 21: 化合物 21 的合成



步骤 1: 0℃ 氮气保护下，向 100 mL 的单口瓶中加入 **21a** (3.9 g, 25.16 mmol) 和 **21b** (10 mL)，搅拌条件下加入三氯化铝 (3.35 g, 25.13 mmol)。室温反应 24 小时后反应完成。将反应液倾入冰水 (100 mL) 中，二氯甲烷 (20 mL × 3) 萃取，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤、浓缩得到中间体 **21c**。LC-MS: *m/z* :274.8 (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.95-7.87 (m, 2H), 7.75-7.68 (m, 2H), 3.68 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.05 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.87-1.70 (m, 4H).

步骤 2: 0℃ 下，向 250 mL 的单口瓶中加入 **21c** (3 g, 10.95 mmol) 和 甲醇 (30 mL)，然后缓慢加入 硼氢化钠 (624 mg, 16.42 mmol)。升至室温反应两小时后反应完成。然后减压浓缩得到粗品，经硅胶柱层析分离纯化得到中间体 **21d**。LC-MS: *m/z* :277.1 (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.55-7.45 (m, 2H), 7.34-7.25 (m, 2H), 5.28 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 4.52 (dt, *J* = 7.1, 5.0 Hz, 1H), 3.59 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 1.78-1.53 (m, 4H), 1.50-1.26 (m, 2H).

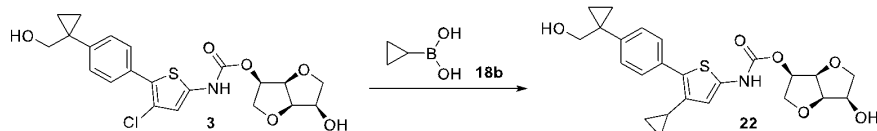
步骤 3: 室温下，向 25 mL 的单口瓶中加入 **21d** (100 mg, 0.36 mmol)、四氢呋喃 (0.3 mL) 和 叔丁醇 (3 mL)，然后加入 叔丁醇钾 (121.04 mg, 1.08 mmol)。室温条件下反应四小时后反应完成。将反应液倾入水 (30 mL) 中，乙酸乙酯 (5 mL × 3) 萃取，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤、浓缩得到中间体 **21e**。LC-MS: *m/z* :241.0 (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.54-7.46 (m, 2H), 7.34-7.24 (m, 2H), 4.31-4.28 (m, 1H), 4.04-3.99 (m, 1H), 3.57-3.46 (m, 1H), 1.90-1.73 (m, 2H), 1.71-1.58 (m, 1H), 1.59-1.50 (m, 2H), 1.42-1.30 (m, 1H).

步骤 4: 室温下，向 25 mL 的单口瓶中加入 **21e** (200 mg, 0.83 mmol)、联硼酸频那醇酯 (252.92 mg, 1.00 mmol)、[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物 (60.73 mg, 0.08 mmol)、醋酸钾 (244.37 mg, 2.49 mmol) 和 二氧六环 (5 mL)。80℃ 条件下反应十六小时后反应完成。然后过滤反应液，得 **21f** 粗品，直接进行下一步反应。LC-MS: *m/z* :289.2 (M+H)⁺。

步骤 5: 氮气保护下，向 8 mL 的微波管中加入 **21f** (89.91 mg, 0.31 mmol)、**3b** (100 mg, 0.26 mmol)、[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物 (21.23 mg, 0.03 mmol)、碳酸钾 (89.83 mg,

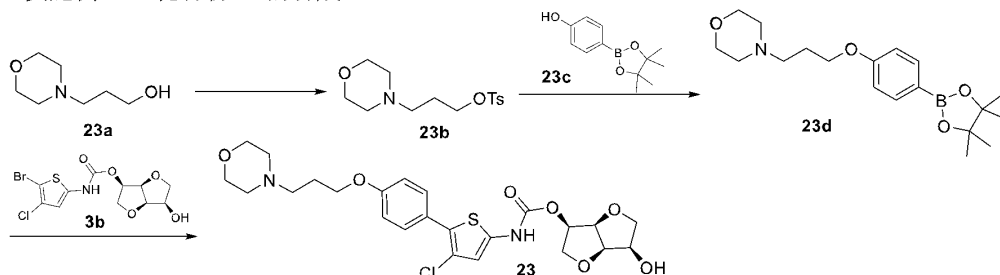
0.65 mmol)、二氧六环 (3 mL) 和水 (0.75 mL), 100℃ 微波条件下反应两小时后反应完成。然后过滤反应液, 滤液用高效液相 (流动相: A: 10mM $\text{NH}_4\text{HCO}_3/\text{H}_2\text{O}$ B: ACN, 柱子: Waters-Xbridge- C_{18} -10 μm -19*250mm) 进行分析纯化, 得到化合物 **21**。LC-MS: m/z : 465.9 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。¹H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.17 (s, 1H), 7.57-7.50 (m, 2H), 7.39 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.50 (s, 1H), 5.08 (q, J = 6.0 Hz, 1H), 4.94 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.64 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 4.37-4.28 (m, 2H), 4.16-4.09 (m, 1H), 4.05-3.93 (m, 2H), 3.84-3.72 (m, 2H), 3.57-3.49 (m, 1H), 3.39 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 1.84 (t, J = 14.9 Hz, 2H), 1.65 (s, 1H), 1.55 (s, 2H), 1.47-1.37 (m, 1H)。

实施例 22: 化合物 22 的合成



氮气保护下, 向 10 mL 的微波管中加入 **3** (70 mg, 0.15 mmol)、**18b** (39.92 mg, 0.46 mmol)、醋酸钨 (10.43 mg, 0.05 mmol)、2-双环己基膦-2',6'-二甲氧基联苯 (25.44 mg, 0.06 mmol)、磷酸钾 (65.76 mg, 0.31 mmol)、二氧六环 (1 mL) 和甲苯 (1 mL)。100℃ 反应 2 小时后反应完成。然后减压浓缩得到粗品, 粗品用高效液相 (流动相: A: 10mM $\text{NH}_4\text{HCO}_3/\text{H}_2\text{O}$ B: ACN, 柱子: Waters-Xbridge- C_{18} -10 μm -19*250mm) 进行分析纯化, 得到化合物 **22**。LC-MS: m/z : 458.2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。¹H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.75 (s, 1H), 7.40 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.14 (s, 1H), 5.04 (q, J = 6.1 Hz, 1H), 4.92 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 4.68 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.62 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 4.29 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 4.17-4.06 (m, 1H), 3.96 (dd, J = 9.3, 6.3 Hz, 1H), 3.78 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 3.73 (dd, J = 9.4, 6.2 Hz, 1H), 3.55 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.39 (m, 1H), 1.95-1.89 (m, 1H), 0.91-0.81 (m, 4H), 0.78-0.71 (m, 2H), 0.59-0.49 (m, 2H)。

实施例 23: 化合物 23 的合成

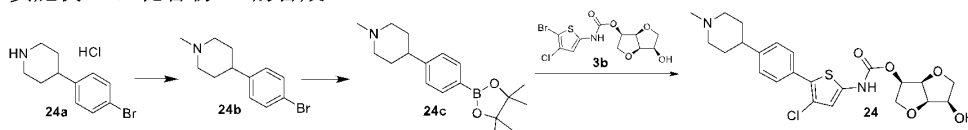


步骤 1: 0℃ 下, 向 100 mL 的单口瓶中加入 **23a** (1 g, 6.89 mmol)、对甲苯磺酰氯 (1.445 g, 7.58 mmol) 和二氯甲烷 (25 mL), 搅拌条件下加入三乙胺 (1.39 g, 13.78 mmol)。室温反应 16 小时后反应完成。将反应液倾入冰水 (200 mL) 中, 二氯甲烷 (20 mL $\times$ 3) 萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤、浓缩得到中间体 **23b**。LC-MS: m/z : 300.0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。¹H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.51-7.44 (m, 2H), 7.11 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 4.28-4.23 (m, 2H), 3.77 (d, J = 4.7 Hz, 2H), 3.67 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 3.58 (s, 1H), 3.51 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 3.09 (q, J = 7.8 Hz, 2H), 2.47-2.37 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.18 (d, J = 7.3 Hz, 2H)。

步骤 2: 室温下, 向 50 mL 的单口瓶中加入 **23b** (161.67 mg, 0.54 mmol)、**23c** (100 mg, 0.45 mmol)、碳酸钾 (186.57 mg, 1.35 mmol) 和 N,N -二甲基甲酰胺 (3 mL)。升至 70℃ 反应五小时后反应完成。将反应液倾入水 (30 mL) 中, 乙酸乙酯 (5 mL) 萃取, 有机相用饱和氯化钠水溶液 (10 mL $\times$ 3) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤、浓缩得到粗品, 粗品经硅胶柱柱层析分离纯化得到中间体 **23d**。LC-MS: m/z : 348.2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。¹H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.63-7.55 (m, 2H), 6.95-6.88 (m, 2H), 4.03 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.58-3.55 (m, 4H), 2.41-2.32 (m, 6H), 1.90-1.85 (m, 2H), 1.27 (s, 12H)。

步骤 3: 氮气保护下, 向 8 mL 的微波管中加入 **23d** (91 mg, 0.26 mmol)、**3b** (100.79 mg, 0.26 mmol)、[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物 (21.40 mg, 0.03 mmol)、碳酸钾 (90.54 mg, 0.66 mmol)、二氧六环 (3 mL) 和水 (0.75 mL), 100℃ 微波条件下反应两小时后反应完成。然后过滤反应液, 滤液用高效液相 (流动相: A: 0.1% $\text{FA}/\text{H}_2\text{O}$ B: ACN, 色谱柱: Waters-CORTECS- C_{18} -2.7 μm -4.6*30mm) 进行分离纯化, 得到化合物 **23**。LC-MS: m/z : 525.2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。¹H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.13 (s, 1H), 7.52-7.44 (m, 2H), 7.05-6.96 (m, 2H), 6.48 (s, 1H), 5.08 (q, J = 6.0 Hz, 1H), 4.63 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 4.30 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 4.16-4.08 (m, 1H), 4.04 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.99-3.95 (m, 1H), 3.82-3.73 (m, 2H), 3.57 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 3.40 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 2.45-2.33 (m, 6H), 1.92-1.85 (m, 2H)。

实施例 24: 化合物 24 的合成

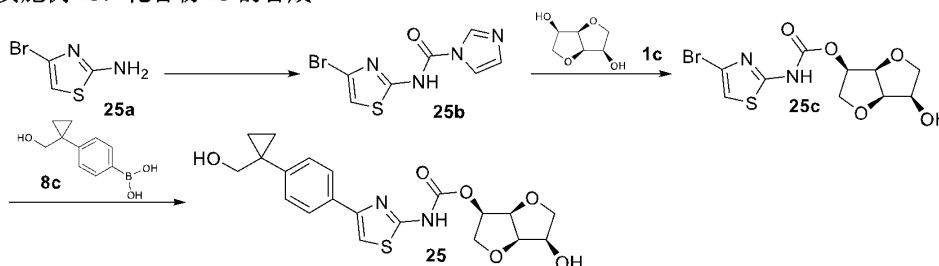


步骤 1: 25°C 向 100 mL 的三口瓶中加入 **24a** (1 g, 3.62 mmol)、多聚甲醛 (1.47 g, 18.08 mmol)、四氢呋喃 (10 mL) 和甲醇 (10 mL)。然后三乙酰氧基硼氢化钠 (1.53 g, 7.23 mmol) 分三批次加入反应体系。反应 15 小时后反应完成。过滤反应液, 滤液减压浓缩得到中间体 **24b**。LC-MS: m/z : 254.0 (M+H)⁺。

步骤 2: 氮气保护下, 向 15 mL 的单口瓶中加入 **24b** (400 mg, 1.57 mmol)、联硼酸频那醇酯 (479.6 mg, 1.89 mmol)、[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯 (115.15 mg, 0.16 mmol)、醋酸钾 (308.9 mg, 3.15 mmol) 和二氧六环 (4 mL)。加热到 90°C 反应 15 小时后反应完成。反应结束后降温、过滤, 滤液减压浓缩得到粗品, 粗品用硅胶柱层析分离纯化得到中间体 **24c**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.75 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.04 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 2.51 (td, J = 10.9, 5.0 Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.13 (td, J = 11.2, 3.8 Hz, 2H), 1.93 – 1.76 (m, 4H), 1.33 (s, 12H)。

步骤 3: 氮气保护下, 向 8 mL 的微波管中加入 **24c** (43.08 mg, 0.14 mmol)、**3b** (50 mg, 0.13 mmol)、[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯 (9.51 mg, 0.01 mmol)、碳酸钾 (44.91 mg, 0.32 mmol)、二氧六环 (2 mL) 和水 (0.4 mL)。加热到 100°C 反应 2 小时后反应完成。反应结束后降温, 反应液倾入水 (20 mL) 中, 乙酸乙酯 (3 mL x 3) 萃取, 有机相用饱和氯化钠水溶液 (5 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 然后减压浓缩得到粗品, 粗品用高效液相 (流动相: A: 0.1% FA/H₂O B: ACN, 色谱柱: Waters-CORTECS-C18-2.7 μ m-4.6*30mm) 进行分离纯化, 得到化合物 **24**。LC-MS: m/z : 479.2 (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.18 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.54-7.45 (m, 2H), 7.32 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.49 (s, 1H), 5.07 (m, 1H), 4.92 (s, 1H), 4.63 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 4.30 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 4.15-4.09 (m, 1H), 3.96 (dd, J = 9.5, 6.2 Hz, 1H), 3.82-3.74 (m, 2H), 3.41-3.97 (m, 4H), 2.89 (d, J = 10.9 Hz, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.05-1.95 (m, 2H), 1.80-1.62 (m, 4H)。

实施例 25: 化合物 25 的合成

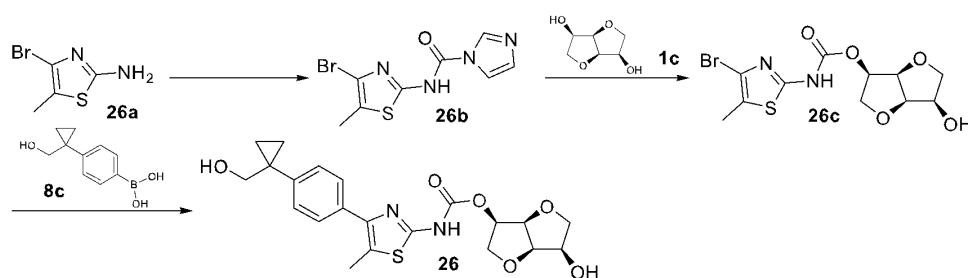


步骤 1: 室温下, 向 25 mL 的单口瓶中加入 **25a** (1000 mg, 5.59 mmol), 溶解在超干四氢呋喃 (15.0 mL) 中, 加入 *N,N'*-羰基二咪唑 (1811.43 mg, 11.17 mmol), 氮气保护 80°C 反应 1 小时后反应完成。在反应结束后, 不经处理, 将包含中间体 **25b** 的反应液直接用于下一步反应。

步骤 2: 室温下, 向上述包含中间体 **25b** 的反应液中加入 **1c** (1225.38 mg, 8.38 mmol), *N,N*-二异丙基乙胺 (3.71 mL, 22.36 mmol), 氮气保护 80°C 反应 1 小时后反应完成。在反应结束后, 浓缩反应液得粗品, 粗品通过硅胶柱层析分离纯化, 得到中间体 **25c**。LC-MS: m/z : 351.0 (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.18 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 5.11 (q, J = 5.6 Hz, 1H), 4.95 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.70-4.62 (m, 1H), 4.27 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 4.15-4.04 (m, 1H), 3.92 (dd, J = 9.8, 5.9 Hz, 1H), 3.81 (dd, J = 9.8, 5.2 Hz, 1H), 3.76 (dd, J = 7.9, 7.0 Hz, 1H), 3.42-3.36 (m, 1H)。

步骤 3: 室温下, 向 25 mL 的单口瓶中依次加入 **25c** (80 mg, 0.23 mmol)、**8c** (65.62 mg, 0.34 mmol)、[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯 (33.34 mg, 0.05 mmol)、碳酸钾 (62.97 mg, 0.46 mmol)、二氧六环 (10.0 mL) 和水 (2.0 mL), 氮气置换三次后, 反应液在 90°C 反应 2 小时。反应结束后, 浓缩反应液得粗品, 然后通过高效液相 (流动相: A: H₂O B: ACN, 色谱柱: Waters-SunFire-C18-10 μ m-19*250mm) 分离纯化, 最后得到化合物 **25**。LC-MS: m/z : 419.2 (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.99 (s, 1H), 7.76 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.33 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.11 (q, J = 5.6 Hz, 1H), 4.94 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.69-4.66 (m, 2H), 4.28 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.10 (m, 1H), 3.94 (dd, J = 9.6, 6.0 Hz, 1H), 3.86-3.70 (m, 2H), 3.55 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.42 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 0.89-0.82 (m, 2H), 0.79-0.71 (m, 2H)。

实施例 26: 化合物 26 的合成

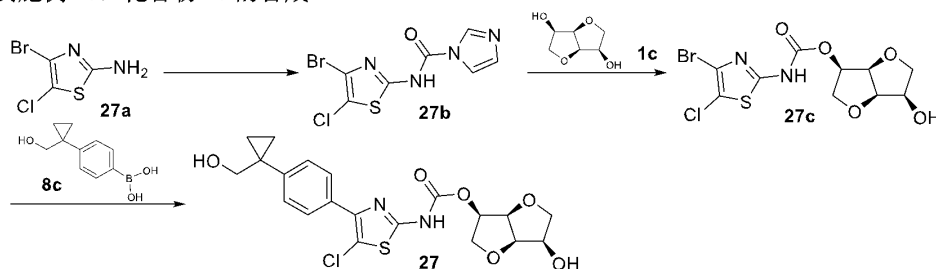


步骤 1: 室温下, 向 25 mL 的单口瓶中加入 **26a** (1000 mg, 5.18 mmol), 溶解在超干四氢呋喃 (15.0 mL) 中, 加入 *N,N'*-羰基二咪唑 (1679.79 mg, 10.36 mmol), 氮气保护 80°C 反应 1 小时后反应完成。在反应结束后, 不经处理, 将包含中间体 **26b** 的反应液直接用于下一步反应。

步骤 2: 室温下, 向上述将包含中间体 **26b** 的反应体系中加入 **1c** (1135.51 mg, 7.77 mmol)、*N,N*-二异丙基乙胺 (0.86 mL, 5.18 mmol)、氮气保护 80°C 反应 1 小时后反应完成。在反应结束后, 浓缩反应液得粗品, 粗品通过硅胶柱层析分离纯化, 得到中间体 **26c**。LC-MS: m/z : 367.0 ($M+H$)⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.00 (s, 1H), 5.10 (q, J = 5.6 Hz, 1H), 4.94 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.68–4.61 (m, 1H), 4.27 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 4.14–4.04 (m, 1H), 3.92 (dd, J = 10.0, 6.0 Hz, 1H), 3.82–3.74 (m, 2H), 3.45–3.35 (m, 1H), 2.24 (s, 3H)。

步骤 3: 室温下, 向 25 mL 的单口瓶中依次加入 **26c** (90 mg, 0.25 mmol)、**8c** (70.98 mg, 0.37 mmol)、[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯 (36.06 mg, 0.05 mmol)、碳酸钾 (68.12 mg, 0.49 mmol)、二氧六环 (10.0 mL) 和水 (2.0 mL), 氮气置换三次后, 反应液在 90°C 反应 2 小时。反应结束后, 反应液浓缩, 粗品通过高效液相 (流动相: A: H₂O B: ACN, 色谱柱: Waters-SunFire-C₁₈-10 μ m-19*250mm) 分离纯化, 最后得到化合物 **26**。LC-MS: m/z : 433.2 ($M+H$)⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.77 (s, 1H), 7.58–7.45 (m, 2H), 7.40–7.28 (m, 2H), 5.10 (q, J = 5.6 Hz, 1H), 4.93 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.70–4.65 (m, 2H), 4.28 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 4.13–4.06 (m, 1H), 3.93 (dd, J = 9.6, 6.0 Hz, 1H), 3.82–3.75 (m, 2H), 3.56 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 3.41 (dd, J = 9.2, 8.0 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 0.89–0.83 (m, 2H), 0.80–0.71 (m, 2H)。

实施例 27: 化合物 27 的合成

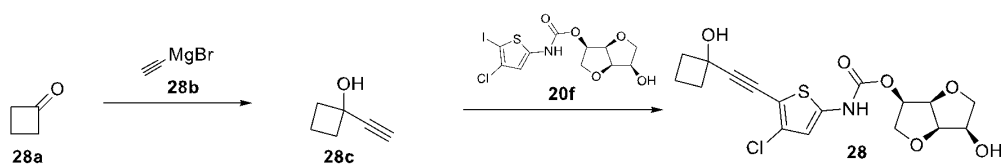


步骤 1: 室温下, 向 25 mL 的单口瓶中加入 **27a** (870 mg, 4.08 mmol), 溶解在超干四氢呋喃 (12.0 mL) 中, 加入 *N,N'*-羰基二咪唑 (1321.63 mg, 8.15 mmol), 氮气保护 80°C 反应 1 小时后反应完成。在反应结束后, 包含中间体 **27b** 的反应液不经处理, 直接用于下一步反应。

步骤 2: 室温下, 向上述包含中间体 **27b** 的反应液中加入 **1c** (894.38 mg, 6.12 mmol)、*N,N*-二异丙基乙胺 (2.70 mL, 16.32 mmol), 氮气保护 80°C 反应 1 小时后反应完成。在反应结束后, 浓缩反应液得粗品, 粗品通过硅胶柱层析分离纯化得到中间体 **27c**。LC-MS: m/z : 385.0 ($M+H$)⁺。

步骤 3: 室温下, 向 25 mL 的单口瓶中依次加入 **27c** (73 mg, 0.19 mmol)、**8c** (54.53 mg, 0.28 mmol)、[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯 (27.70 mg, 0.20 mmol)、碳酸钾 (52.33 mg, 2.00 mmol)、二氧六环 (8.0 mL) 和水 (1.6 mL), 氮气置换三次后, 反应液在 90°C 反应 2 小时。反应结束后, 浓缩反应液得粗品, 粗品通过硅胶柱层析分离纯化, 得到粗品, 然后通过高效液相 (流动相: A: H₂O B: ACN, 色谱柱: Waters-SunFire-C₁₈-10 μ m-19*250mm) 分离纯化, 最后得到化合物 **27**。LC-MS: m/z : 453.2 ($M+H$)⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.25 (s, 1H), 7.76 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.13 (q, J = 5.6 Hz, 1H), 4.95 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 4.71 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.69–4.65 (m, 1H), 4.27 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 4.10 (dt, J = 11.8, 6.6 Hz, 1H), 3.92 (dd, J = 9.8, 5.8 Hz, 1H), 3.86–3.74 (m, 2H), 3.57 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.40 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 0.90–0.84 (m, 2H), 0.81–0.75 (m, 2H)。

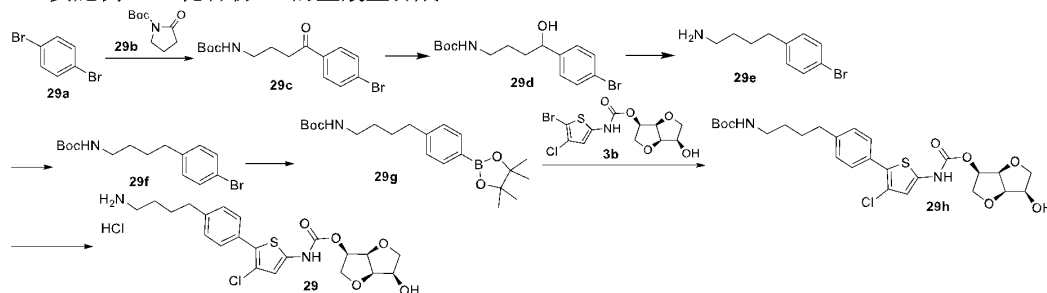
实施例 28: 化合物 28 的合成



步骤 1: 氮气保护下, 向 100 mL 的三口瓶中加入四氢呋喃(10 mL)和 **28a** (2.0 g, 28.53 mmol), 0℃条件下加入 **28b** (68 mL 0.5mol/L), 然后升至 25℃反应 2 小时后反应完成。将反应液倾入冰水(30 ml)中, 乙酸乙酯(3×30 ml)萃取三次, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液经减压浓缩得到粗品化合物 **28c**。LC-MS: m/z : 97.1(M+1)⁺。

步骤 2: 氮气保护下, 向 50 mL 的单口瓶中加入四氢呋喃(4 mL)、**28c** (66.81 mg, 0.70 mmol)、**20f** (100 mg, 0.23 mmol)、碘化亚铜 (8.82 mg, 0.05 mmol)和双三苯基磷二氯化钯(16.26 mg, 0.02 mmol), 搅拌条件下加入三乙胺(1 mL)。25℃反应 16h 后反应完成。将反应液进行过滤, 滤液用高效液相(流动相: A: 10mM NH₄HCO₃/ H₂O B: ACN, 柱子: Waters-Xbridge-C₁₈-10μm-19*250mm)进行分析纯化, 得到化合物 **28**。LC-MS: m/z : 400.0(M+1)⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 6.41 (s, 1H), 5.93 (s, 1H), 5.08 (q, *J* = 5.9 Hz, 1H), 4.94 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.63 (t, *J* = 5.1 Hz, 1H), 4.29 (t, *J* = 4.9 Hz, 1H), 4.15-4.08 (m, 1H), 3.97-3.93 (m, 1H), 3.81-3.73 (m, 2H), 3.40-3.33 (m, 2H), 2.37-2.30 (m, 2H), 2.23-2.14 (m, 2H), 1.80-1.73 (m, 2H)。

实施例 29: 化合物 29 的盐酸盐合成



步骤 1: 氮气保护下, 向 100 mL 的三口瓶中加入四氢呋喃 (20 mL)、**29a** (1.09 mL, 8.48 mmol)和正丁基锂 (3.39 mL, 8.48 mmol)。在-70℃条件下反应 0.5 小时后, 将 **29b** (1.57 g, 8.48 mmol) 的四氢呋喃 (5 mL)溶液慢慢加入到上面反应液中。在-70℃条件下反应 2 小时反应完成。将饱和氯化铵溶液(20 mL)慢慢加入到上面溶液中, 反应液经乙酸乙酯萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液经减压浓缩得到粗品, 粗品经硅胶柱分离纯化得到化合物 **29c**。LC-MS: m/z : 364.0(M+Na)⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.81 (d, *J* = 4.0 Hz, 2H), 7.61 (d, *J* = 4.0 Hz, 2H), 4.62 (brs, 1H), 3.22 (t, *J* = 4.0 Hz, 2H), 2.98 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 1.94-1.91 (m, 2H), 1.42 (s, 9H)。

步骤 2: 0℃条件下, 向 100 mL 的三口瓶中加入甲醇 (20 mL)、**29c** (1 g, 2.92 mmol)和硼氢化钠 (0.55 g, 14.61 mmol)。在 25℃反应 15 小时后, 将上面反应液用饱和氯化铵(100 mL)淬灭, 加水, 用甲基叔丁基醚(100 mL × 3)萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液经减压浓缩得到 **29d**。LC-MS: m/z : 366.0(M+Na)⁺。

步骤 3: 氮气保护下, 向 100 mL 的三口瓶中加入 **29d** (0.50 g, 1.45 mmol)、二氯甲烷 (10 mL) 和三乙基硅氢 (1.65 g, 14.61 mmol)。在 0℃条件下, 向上述溶液中加入三氟化硼乙醚(0.50 g, 11.62 mmol)。在 25℃条件下反应 15 小时后, 将上面反应液用饱和碳酸氢钠溶液(20 mL)洗涤, 有机相经减压浓缩得残留物, 用乙酸乙酯 30 mL 溶解, 加水洗涤 2 次, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液经减压浓缩得到 **29e**。LC-MS: m/z : 228.0(M+H)⁺。

步骤 4: 向 100 mL 的三口瓶中加入 **29e** (0.33 g, 1.45 mmol)、四氢呋喃(10 mL)和二碳酸二叔丁酯 (1.58 g, 7.23 mmol)。在 25℃条件下反应 5 小时后, 将上面反应液加入到水(50 mL)中。用乙酸乙酯(10

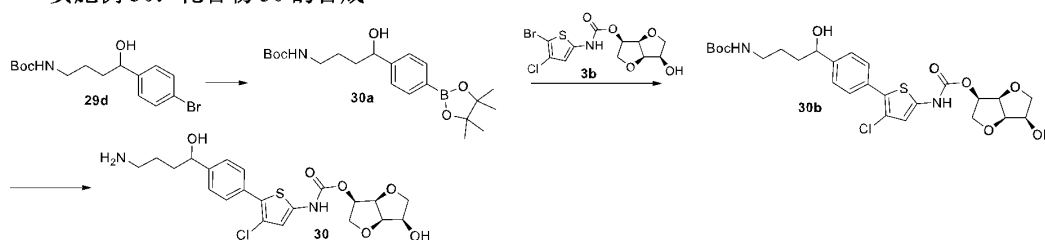
mL × 3)萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液经减压浓缩得到粗品, 粗品经柱层析纯化得到中间体 **29f**。LC-MS: m/z : 272.0(M-55)⁺。

步骤 5: 氮气保护下, 向 100 mL 的三口瓶中加入 **29f** (1.4 g, 1.25 mmol), 醋酸钾(0.31 g, 3.12 mmol), 二氧六环(14 mL), [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(0.09 g, 0.12 mmol)和联硼酸频那醇酯(0.49 g, 1.87 mmol)。在 90℃条件下反应 15 小时后, 将上面反应液加入到水(100 mL)中。用乙酸乙酯(30 mL × 3)萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液经减压浓缩得到粗品, 粗品经柱层析纯化得到化合物 **29g**。LC-MS: m/z : 398.2 (M+23)⁺。

步骤 6: 氮气保护下, 向 100 mL 的三口瓶中加入 **29g** (120 mg, 0.31 mmol), **3b** (117.10 mg, 0.31 mmol), 碳酸钾(107.79 mg, 0.78 mmol), 二氧六环(2 mL), 水(0.4 mL)和[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(22.83 mg, 0.03 mmol)。在 100℃条件下反应 2 小时后, 将上面反应液加入到水(100 mL)中。用乙酸乙酯(30 mL × 3)萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液经减压浓缩得到粗品, 粗品用柱层析纯化得到中间体 **29h**。LC-MS: m/z : 575.2 (M+23)⁺。

步骤 7: 向 100 mL 的三口瓶中加入 **29h** (100 mg, 0.18 mmol), 二氯甲烷 (2.5 mL)和三氟乙酸(0.5 mL, 6.71 mmol)。25℃条件下反应 1 小时后, 将上面反应液浓缩得到粗品, 粗品用高效液相(流动相: A: 0.05% HCl/ H₂O; B: ACN, 柱子: Waters-SunFire-C18-10μm-19*250mm)进行分离纯化, 得到化合物 **29** 的盐酸盐。LC-MS: m/z : 453.2 (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.20 (s, 1H), 7.76 (s, 3H), 7.51 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.50 (s, 1H), 5.10-5.05 (m, 1H), 4.97 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.64-4.62 (m, 1H), 4.31-4.30 (m, 1H), 4.14-4.12 (m, 1H), 4.11-3.94 (m, 1H), 3.80-3.74 (m, 2H), 3.41-3.39 (m, 1H), 2.78 (t, J = 4.0 Hz, 2H), 2.62 (t, J = 4.0 Hz, 2H), 1.66-1.53 (m, 4H)。

20 实施例 30: 化合物 30 的合成

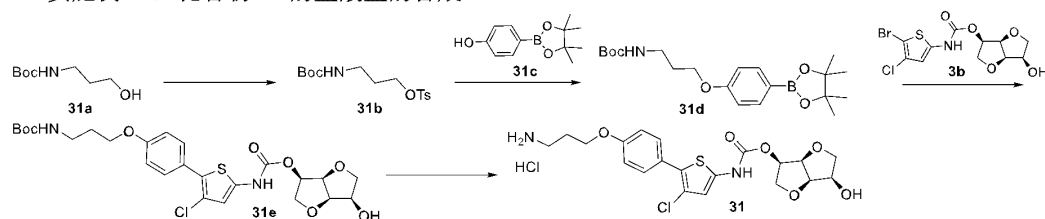


步骤 1: 氮气保护下, 向 100 mL 的三口瓶中加入二氧六环(4 mL)、**29d** (300 mg, 0.87 mmol)、醋酸钾(256 mg, 2.61 mmol)、[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(63 mg, 0.09 mmol)和联硼酸频那醇酯(442 mg, 1.74 mmol)。在 100℃条件下反应 15 小时后, 将上面反应液加到水(100 mL)中, 用乙酸乙酯(30 mL × 3)萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液经减压浓缩得到粗品 **30a**。LC-MS: m/z : 414.2(M+Na)⁺。

步骤 2: 氮气保护下, 向 100 mL 的三口瓶中加入二氧六环(2 mL)、**30a** (100 mg, 0.26 mmol)、碳酸钾(89.83 mg, 0.65 mmol)、水(0.4 mL)、[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(19.02 mg, 0.03 mmol)和 **3b** (132.26 mg, 0.34 mmol)。在 100℃条件下反应 2 小时后, 将上面反应液加入到水(100 mL)中, 用乙酸乙酯(30 mL × 3)萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液经减压浓缩得到粗品, 粗品用柱层析纯化得到中间体 **30b**。LC-MS: m/z : 591.2(M+Na)⁺。

步骤 3: 向 100 mL 的三口瓶中加入 **30b** (45 mg, 0.08 mmol), 二氯甲烷 (2.5 mL)和三氟乙酸(0.5 mL, 6.71 mmol)。在 25℃条件下反应 2 小时后, 将上面反应液浓缩得到粗品, 粗品用高效液相(流动相: A: 10mM NH₄HCO₃/ H₂O B: ACN, 柱子: Waters-Xbridge-C₁₈-10μm-19*250mm)进行分析纯化, 得到化合物 **30**。LC-MS: m/z : 451.2 (M-OH)⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.53-7.49 (m, 2H), 7.44-7.24 (m, 2H), 6.49 (s, 1H), 5.10-5.06 (m, 1H), 4.94 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.63 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.30 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.14-4.10 (m, 2H), 4.07-3.95 (m, 1H), 3.82-3.74 (m, 2H), 3.39-3.32 (m, 1H), 3.04-2.89 (m, 2H), 2.13-2.12 (m, 1H), 1.81-1.73 (m, 2H), 1.52-1.49 (m, 1H)。

实施例 31: 化合物 31 的盐酸盐的合成



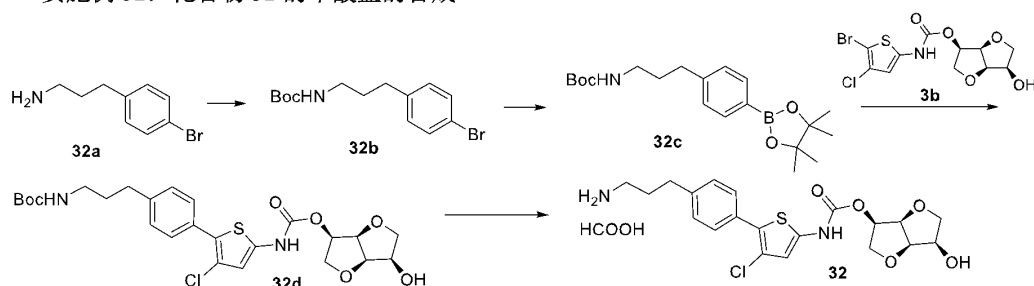
步骤 1: 氮气保护下, 向 100 mL 的三口瓶中加入二氯甲烷 (15 mL)、**31a** (1 g, 5.71 mmol)、4-二甲氨基吡啶 (0.35 g, 2.85 mmol)、对甲苯磺酰氯 (2.18 g, 11.41 mmol) 和三乙胺 (1.73 g, 17.13 mmol)。在 25°C 条件下反应 15 小时后, 将上面溶液中加入水 (100 mL) 中并用乙酸乙酯萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液经减压浓缩得到粗品, 粗品经柱纯化得到中间体 **31b**。LC-MS: m/z : 352.2 (M+Na)⁺。

步骤 2: 向 100 mL 的三口瓶中加入 N,N-二甲基甲酰胺 (4 mL)、**31b** (200 mg, 0.61 mmol) 和 **31c** (160.34 mg, 0.73 mmol)。在 70°C 条件下反应 15 小时后, 将上面反应液加入到水 (100 mL) 中, 用乙酸乙酯 (30 mL × 3) 萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液经减压浓缩得到粗品, 粗品经柱层析分离纯化得到中间体 **31d**。LC-MS: m/z : 400.2 (M+Na)⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.76-7.72 (m, 2H), 6.90-6.86 (m, 2H), 4.74 (s, 1H), 4.04 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.33-3.30 (m, 2H), 1.99-1.95 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.33 (s, 12H)。

步骤 3: 氮气保护下, 向 100 mL 的三口瓶中加入 **31d** (100 mg, 0.26 mmol)、碳酸钾 (89.83 mg, 0.65 mmol)、二氧六环 (2 mL)、水 (0.4 mL)、[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯 (19.02 g, 0.03 mmol) 和 **3b** (98.09 mg, 0.26 mmol)。在 100°C 条件下反应 2 小时后, 将上面反应液加入到水 (100 mL) 中, 用乙酸乙酯 (30 mL × 3) 萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液经减压浓缩得到粗品, 粗品经硅胶柱层析纯化得到中间体 **31e**。LC-MS: m/z : 577.2 (M+Na)⁺。

步骤 4: 向 100 mL 的三口瓶中加入二氯甲烷 (2.5 mL)、**31e** (80 mg, 0.14 mmol) 和三氟乙酸 (0.5 mL, 6.71 mmol)。在 25°C 条件下反应 2 小时后, 将上面反应液减压浓缩得到粗品, 粗品用高效液相 (流动相: A: 0.05% HCl/H₂O; B: ACN, 柱子: Waters-SunFire-C18-10 μ m-19*250mm) 进行分离纯化, 得到化合物 **31** 的盐酸盐。LC-MS: m/z : 455.2 (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.10 (s, 1H), 8.00 (s, 3H), 7.52-7.49 (m, 2H), 7.04-7.02 (m, 2H), 6.49 (s, 1H), 5.09-4.97 (m, 2H), 4.63 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.29 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.14-4.09 (m, 3H), 3.98-3.94 (m, 1H), 3.81-3.73 (m, 2H), 3.37 (s, 1H), 2.98-2.93 (m, 2H), 2.07-2.00 (m, 2H)。

实施例 32: 化合物 32 的甲酸盐的合成



步骤 1: 氮气保护下, 向 100 mL 的三口瓶中加入四氢呋喃 (2 mL)、**32a** (200 mg, 0.93 mmol) 和二碳酸二叔丁酯 (244 mg, 1.12 mmol)。在 25°C 条件下反应 15 小时后, 将上面溶液减压浓缩得到中间体 **32b**。LC-MS: m/z : 336.0 (M+Na)⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.41-7.37 (m, 2H), 7.07-7.03 (m, 2H), 4.51 (s, 1H), 3.13 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 2.59 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 1.82-1.74 (m, 2H), 1.44 (s, 9H)。

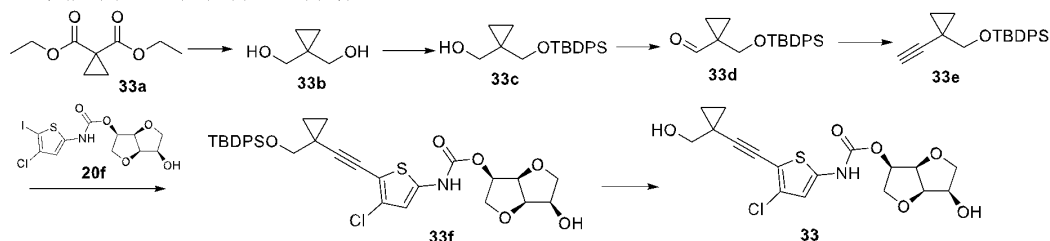
步骤 2: 氮气保护下, 向 30 mL 的三口瓶中加入二氧六环 (10 mL)、**32b** (270 mg, 0.86 mmol)、醋

酸钾(168.66 mg, 1.72 mmol)、[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(63 mg, 0.09 mmol)和联硼酸频那醇酯 (240 mg, 0.95 mmol)。在 90℃条件下反应 15 小时后, 将上面反应液加入到水(100 mL)中, 用乙酸乙酯(30 mL × 3)萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液经减压浓缩得到粗品, 粗品经硅胶柱层析分离纯化得到无色油状化合物 **32c**。LC-MS: m/z : 384.2(M+Na)⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.71 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.19 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.50 (s, 1H), 3.14 (s, 2H), 2.65 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 1.84-1.79 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.33 (s, 12H)。

步骤 3: 氮气保护下, 向 100 mL 的三口瓶中加入二氧六环(6 mL)、水(1.2 mL)、**32c** (90 mg, 0.23 mmol)、碳酸钾(0.84 mg, 0.58 mmol)、[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(17 mg, 0.02 mmol)和 **3b** (84.54 mg, 0.23 mmol)。在 100℃条件下反应 2 小时后, 将上面反应液过滤, 滤液旋干得到中间体 **32d**。

步骤 4: 向 100 mL 的三口瓶中加入二氯甲烷 (2.5 mL)、**32d** (126.13 mg, 0.23 mmol)和三氟乙酸 (0.5 mL, 6.71 mmol)。在 25℃条件下反应 2 小时后, 将上面反应液减压浓缩得到粗品, 粗品用高效液相(流动相: A: 0.1% FA/H₂O B: ACN, 色谱柱: Waters-CORTECS-C18-2.7 μ m-4.6*30mm)进行分离纯化, 得到化合物 **32** 的甲酸盐。LC-MS: m/z : 439.2 (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.39 (s, 1H), 7.52 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.50 (s, 1H), 5.10-5.06 (m, 1H), 4.98 (s, 1H), 4.63 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.30 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.15-4.11 (m, 3H), 3.99-3.95 (m, 1H), 3.82-3.74 (m, 2H), 3.39 (s, 1H), 2.75-2.50 (m, 4H), 1.84-1.79 (m, 2H)。

实施例 33: 化合物 33 的合成



步骤 1: 氮气保护下, 向 250 mL 的三口瓶中加入四氢呋喃(40 mL)和 33a (5.0 g, 26.85 mmol), 0℃搅拌条件下加入四氢铝锂(67.13 mL, 1.0 mol/L)。然后升至 25℃反应 2 小时后反应完成。向反应液中加入少许 Na₂SO₄·10 H₂O, 搅拌反应直至反应液不冒泡为止, 将反应液过滤后用无水硫酸钠干燥, 再过滤, 滤液经减压浓缩得到中间体 **33b**。LC-MS: m/z : 103.0(M+1)⁺。

步骤 2: 氮气保护下, 向 250 mL 的三口瓶中加入四氢呋喃(80 mL)和 **33b** (2.0 g, 19.58 mmol), 0℃搅拌条件下加入钠氢(0.47 g, 19.58 mmol), 搅拌反应 30 分钟后, 加入叔丁基二苯基氯硅烷(5.36 g, 19.58 mmol), 然后升至室温反应 2 小时后反应完成。将反应液缓慢倒入冰水中, 用乙酸乙酯萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液经减压浓缩得到粗品, 粗品经硅胶柱层析分离纯化得到中间体 **33c**。LC-MS: m/z : 323.2(M-17)⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.64-7.58 (m, 4H), 7.48-7.40 (m, 6H), 4.44 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 3.60 (s, 2H), 3.41 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 1.00 (s, 9H), 0.41-0.34 (m, 2H), 0.34-0.28 (m, 2H)。

步骤 3: 向 100 mL 的单口瓶中加入 **33c** (1.5 g, 4.40 mmol)和二氯甲烷(30 mL), 0℃搅拌条件下加入戴斯-马丁氧化剂(1.87 g, 4.4 mmol)。然后升至 25℃反应 2 小时后反应完成。将反应液过滤, 滤液加水(50 mL)后用二氯甲烷(30 mL × 3)萃取三次, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液经减压浓缩得到粗品, 粗品经硅胶柱层析分离纯化得到中间体 **33d**。LC-MS: m/z : 361.2(M+23)⁺。

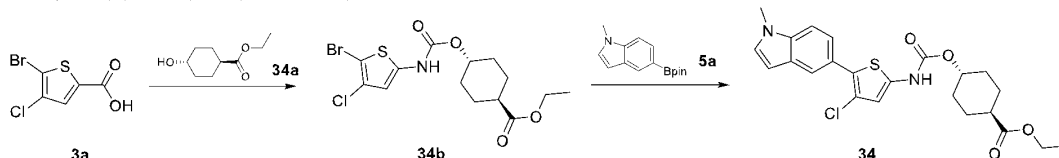
步骤 4: 向 100 mL 单口瓶中加入 **33d** (1.33 g, 3.93 mmol), 四溴化碳(2.61 g, 7.86 mmol)和二氯甲烷(10 mL), 0℃搅拌条件下加入三苯基膦(4.12 g, 15.72 mmol)搅拌 2 小时后反应完成。将反应液倒入水(50 mL)中后用二氯甲烷(30 mL × 3)萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液经减压浓缩得到粗品, 粗品经硅胶柱分离纯化得到中间体, 然后中间体溶于四氢呋喃(15 mL)中, -78℃下加入正丁基锂(2.36 mL, 2.5 mol/L), 搅拌反应 1 小时完成。将反应液倒入水(50 mL)中, 用乙酸乙酯(30 mL × 3)

萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液经减压浓缩得到粗品, 粗品经硅胶柱层析分离纯化得到中间体 **33e**。LC-MS: m/z :335.1(M+H)⁺。

步骤 5: 氮气保护下, 向 50 mL 的单口瓶中加入四氢呋喃(6 mL)、**33e** (174.38 mg, 0.52 mmol)、**20f** (150 mg, 0.35 mmol)、碘化亚铜 (13.24 mg, 0.07 mmol)和双三苯基磷二氯化钯 (24.39 mg, 0.03 mmol), 搅拌条件下加入三乙胺(1.5 mL)。25℃反应 16 小时后反应完成。然后过滤固体, 滤液用高效液相(流动相: A: 10mM NH₄HCO₃/ H₂O B: ACN, 柱子: Waters-Xbridge-C₁₈-10μm-19*250mm)进行分析纯化, 得到中间体 **33f**。LC-MS: m/z :638.2(M+1)⁺。

步骤 6: 氮气保护下, 向 25 mL 的单口瓶中加入 **33f** (50 mg, 0.08 mmol)和四氢呋喃(2mL), 搅拌条件下加入四丁基氟化铵(0.2 mL, 1.0 mol/L)。25℃反应 3 小时后反应完成。然后过滤固体, 滤液用高效液相(流动相: A: 0.1% FA/H₂O B:ACN, 色谱柱: Waters-CORTECS-C18-2.7μm-4.6*30mm)进行分离纯化, 得到化合物 **33**。LC-MS: m/z :399.9(M+1)⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.17 (s, 1H), 6.36 (s, 1H), 5.07 (q, J = 5.9 Hz, 1H), 4.95 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 4.62 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 4.28 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 4.10 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 3.96-3.92 (m, 1H), 3.81-3.72 (m, 2H), 3.41 (s, 3H), 0.88 (d, J = 3.4 Hz, 4H)。

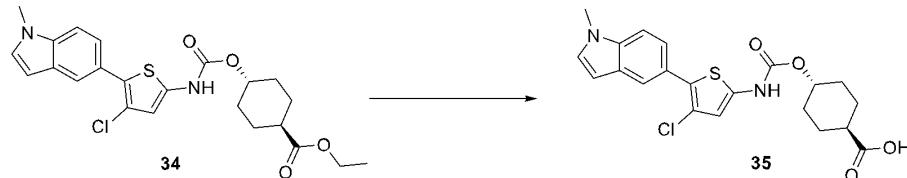
实施例 34: 化合物 34 的合成



步骤 1: 室温下, 向 50 mL 的反应瓶中依次加入二氧六环(20 mL)、**3a** (500 mg, 2.07 mmol)、**34a** (1782 mg, 10.35 mmol)、叠氮磷酸二苯酯(684 mg, 2.48 mmol)和三乙胺 (314 mg, 3.10 mmol), 用氮气置换 3 次后, 于 90℃搅拌反应 16 小时。反应结束后, 减压浓缩反应液, 所得残余物经硅胶柱纯化得到中间体 **34b**。LC-MS: m/z :410.0(M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.16 (s, 1H), 6.38 (s, 1H), 4.68-4.56 (m, 1H), 4.06 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.38-2.29 (m, 1H), 2.04-1.91 (m, 4H), 1.52-1.37 (m, 4H), 1.18 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。

步骤 2: 氮气保护下, 向 20 mL 的微波管中加入二氧六环 (8 mL)、水 (1.6 mL)、**34b** (500 mg, 1.22 mmol)、**5a** (376 mg, 1.46 mmol)、[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(89 mg, 0.12 mmol)和碳酸钾 (505 mg, 3.65 mmol)。在 100℃微波条件下反应 2 小时后反应完成。然后过滤固体, 将反应减压浓缩, 所得粗品经柱层析分离纯化(石油醚/乙酸乙酯)得到化合物 **34**。LC-MS: m/z :460.9(M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.85 (s, 1H), 7.73 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 6.48 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 4.67-4.56 (m, 1H), 4.06 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.39-2.30 (m, 1H), 2.06-1.91 (m, 4H), 1.54-1.38 (m, 4H), 1.18 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。

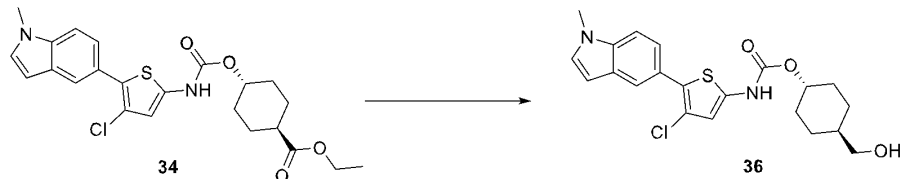
实施例 35: 化合物 35 的合成



氮气保护下, 向 10 mL 的反应瓶中加入 **34** (100 mg, 0.22 mmol)、甲醇 (2 mL) 和 20%氢氧化钾水溶液 (2 mL)。在 50℃条件下反应 16 小时后反应完成。然后过滤固体, 滤液用高效液相(流动相: A: 0.1% FA/H₂O B:ACN, 色谱柱: Waters-CORTECS-C18-2.7μm-4.6*30mm)进行分离纯化, 得到化合物 **35**。LC-MS: m/z :433.2(M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.18 (s, 1H), 10.88 (s, 1H), 7.73 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 8.5, 1.8 Hz, 1H), 6.48 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 4.66-4.55 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.28-2.19 (m, 1H), 2.06-1.91 (m, 4H), 1.51-1.36 (m,

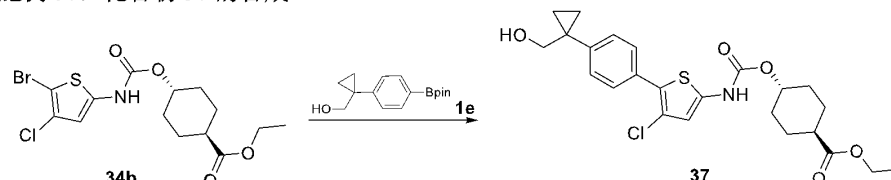
4H).

实施例 36: 化合物 36 的合成



氮气保护下, 向 10 mL 的反应瓶中加入 **34** (130 mg, 0.28 mmol) 和四氢呋喃 (3 mL)。在 0℃ 下, 向反应瓶中滴加四氢铝锂的四氢呋喃溶液 (1 N, 0.4 mL), 随后在 25℃ 条件下反应 16 小时后反应完成。然后过滤固体, 滤液用高效液相 (流动相: A: 10mM NH_4HCO_3 / H_2O B: ACN, 柱子: Waters-Xbridge- C_{18} -10 μm -19*250mm) 进行分析纯化, 得到化合物 **36**。LC-MS: m/z : 418.9($\text{M}+\text{H}$)⁺。¹H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.86 (s, 1H), 7.73 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 6.48 (dd, J = 3.1, 0.8 Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 4.60-4.52 (m, 1H), 4.44 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.23 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.05-1.99 (m, 2H), 1.82-1.76 (m, 2H), 1.39-1.30 (m, 3H), 1.06-0.97 (m, 2H)。

实施例 37: 化合物 37 的合成



氮气保护下, 向 20 mL 的微波管中加入二氧六环 (12 mL)、水 (2.4 mL)、**34b** (600 mg, 1.46 mmol)、**1e** (481 mg, 1.75 mmol)、[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯 (107 mg, 0.15 mmol) 和碳酸钾 (606 mg, 4.38 mmol)。在 100℃ 微波条件下反应 2 小时后反应完成。然后过滤固体, 将反应液减压浓缩, 所得粗品经柱层析 (石油醚/乙酸乙酯) 分离纯化得到化合物 **37**。LC-MS: m/z : 478.1($\text{M}+\text{H}$)⁺。¹H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.95 (s, 1H), 7.47 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.46 (s, 1H), 4.70 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.66-4.56 (m, 1H), 4.06 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.55 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 2.40-2.29 (m, 1H), 2.06-1.88 (m, 4H), 1.54-1.37 (m, 4H), 1.18 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.88-0.81 (m, 2H), 0.81-0.74 (m, 2H)。

实施例 38: 化合物 38 的合成



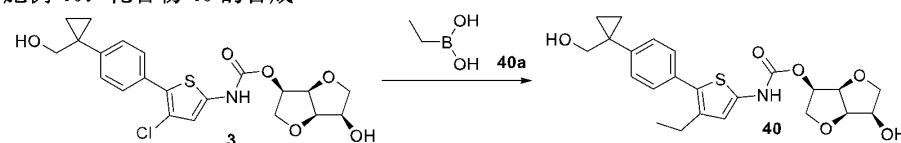
氮气保护下, 向 10 mL 的反应瓶中加入 **37** (80 mg, 0.17 mmol)、甲醇 (2 mL) 和 20% 氢氧化钾水溶液 (2 mL)。在 50℃ 条件下反应 16 小时后反应完成。然后过滤固体, 滤液用高效液相 (流动相: A: 0.1% FA/ H_2O B: ACN, 色谱柱: Waters-CORTECS- C_{18} -2.7 μm -4.6*30mm) 进行分离纯化, 得到化合物 **38**。LC-MS: m/z : 450.2($\text{M}+\text{H}$)⁺。¹H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.97 (s, 1H), 7.47 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.46 (s, 1H), 4.69 (s, 1H), 4.63-4.55 (m, 1H), 3.55 (s, 2H), 2.22 (s, 1H), 2.04-1.91 (m, 4H), 1.51-1.36 (m, 4H), 0.87-0.81 (m, 2H), 0.81-0.74 (m, 2H)。

实施例 39: 化合物 39 的合成



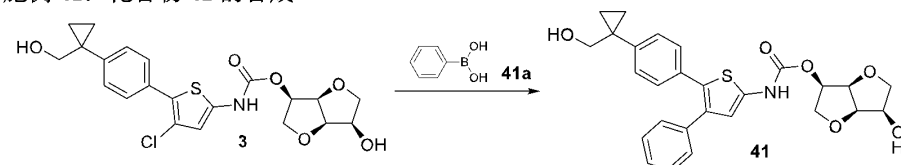
氮气保护下，向 10 mL 的反应瓶中加入 **37** (130 mg, 0.27 mmol) 和四氢呋喃 (4 mL)。在 0℃ 下，向反应瓶中滴加四氢铝锂的四氢呋喃溶液 (1 N, 0.4 mL)，随后在 25℃ 条件下反应 16 小时后反应完成。然后过滤固体，滤液用高效液相 (流动相：A: 10mM NH_4HCO_3 / H_2O B: ACN，柱子：Waters-Xbridge- C_{18} -10 μm -19*250mm) 进行分析纯化，得到化合物 **39**。LC-MS: m/z :435.9($\text{M}+\text{H}$)⁺。¹H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.94 (s, 1H), 7.47 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.46 (s, 1H), 4.70 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.60-4.52 (m, 1H), 4.44 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 3.55 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.22 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.02 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 1.79 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 1.40-1.28 (m, 3H), 1.08-0.96 (m, 2H), 0.89-0.81 (m, 2H), 0.81-0.73 (m, 2H).

实施例 40: 化合物 40 的合成



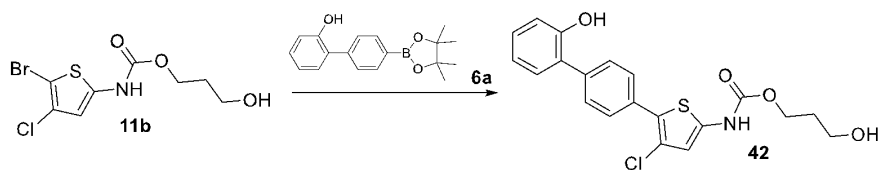
室温下，向 10 mL 的微波管中加入甲苯 (1.5 mL)、化合物 **3** (100 mg, 0.22 mmol)、**40a** (164 mg, 2.21 mmol)、醋酸钯 (5 mg, 0.02 mmol)、2-二环己基膦-2',6'-二甲氧基-联苯 (9 mg, 0.02 mmol)、磷酸钾 (141 mg, 0.66 mmol) 和 1,3-二氧六环 (1.5 mL)。在 100℃ 微波条件下反应 2 小时后反应完成。然后过滤固体，滤液用高效液相 (流动相：A: 10mM NH_4HCO_3 / H_2O B: ACN，柱子：Waters-Xbridge- C_{18} -10 μm -19*250mm) 进行分析纯化，得到化合物 **40**。LC-MS: m/z :446.2($\text{M}+\text{H}$)⁺。¹H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.79 (s, 1H), 7.33 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.26 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.49 (s, 1H), 5.05 (q, J = 6.1 Hz, 1H), 4.92 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 4.68 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.62 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 4.30 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 4.17-4.07 (m, 1H), 4.01-3.93 (m, 1H), 3.82-3.71 (m, 2H), 3.54 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.40 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 2.57-2.51 (m, 2H), 1.12 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 0.87-0.80 (m, 2H), 0.80-0.73 (m, 2H).

实施例 41: 化合物 41 的合成



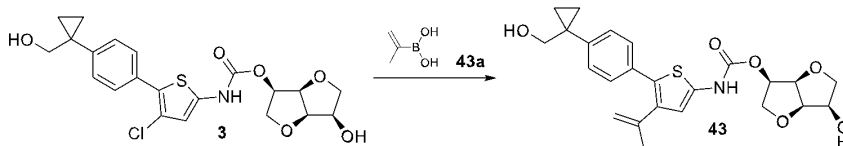
室温下，向 10 mL 的微波管中加入 1,3-二氧六环 (1.5 mL)、甲苯 (1.5 mL)、**3** (100 mg, 0.22 mmol)、**41a** (54 mg, 0.44 mmol)、醋酸钯 (10 mg, 0.04 mmol)、2-二环己基膦-2',6'-二甲氧基-联苯 (18 mg, 0.04 mmol) 和磷酸钾 (141 mg, 0.66 mmol)。在 100℃ 微波条件下反应 2 小时后反应完成。然后过滤固体，滤液用高效液相 (流动相：A: 10mM NH_4HCO_3 / H_2O B: ACN，柱子：Waters-Xbridge- C_{18} -10 μm -19*250mm) 进行分析纯化，得到化合物 **41**。LC-MS: m/z :494.2($\text{M}+\text{H}$)⁺。¹H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.97 (s, 1H), 7.33-7.07 (m, 9H), 6.61 (s, 1H), 5.09 (q, J = 6.0 Hz, 1H), 4.94 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.72-4.61 (m, 2H), 4.31 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 4.18-4.09 (m, 1H), 4.03-3.94 (m, 1H), 3.85-3.73 (m, 2H), 3.52 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.42 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 0.82 (s, 2H), 0.72 (s, 2H).

实施例 42: 化合物 42 的合成



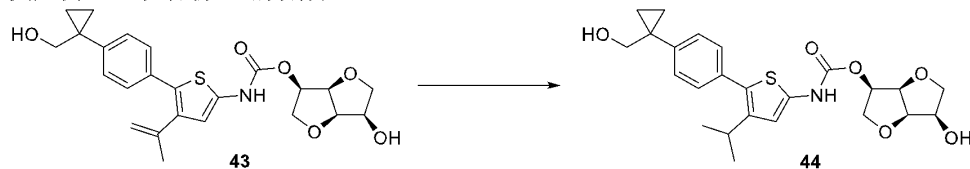
室温下, 向 100 mL 的圆底烧瓶中加入二氧六环 (30 mL)、水 (6 mL)、**11b** (1000 mg, 3.18 mmol)、**6a** (1224 mg, 4.13 mmol)、[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物 (260 mg, 0.32 mmol) 和碳酸钾 (1318 mg, 9.54 mmol)。氮气置换 3 次, 在 90℃ 条件下反应 16 小时后反应完成。将反应液倾入水 (100 mL) 中, 乙酸乙酯 (30 mL × 3) 萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液经减压浓缩, 所得残余物经柱层析 (二氯甲烷/甲醇) 得粗品, 将其用高效液相 (流动相: A: 0.1% FA/H₂O B: ACN, 色谱柱: Waters-CORTECS-C18-2.7μm-4.6*30mm) 进行分离纯化, 得到化合物 **42**。LC-MS: m/z :403.9(M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.03 (s, 1H), 9.69 (s, 1H), 7.65-7.60 (m, 4H), 7.30 (dd, *J* = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.20-7.15 (m, 1H), 6.96 (dd, *J* = 8.1, 1.2 Hz, 1H), 6.89 (td, *J* = 7.4, 1.2 Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 4.59 (s, 1H), 4.21 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.51 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 1.85 - 1.74 (m, 2H)。

实施例 43: 化合物 43 的合成



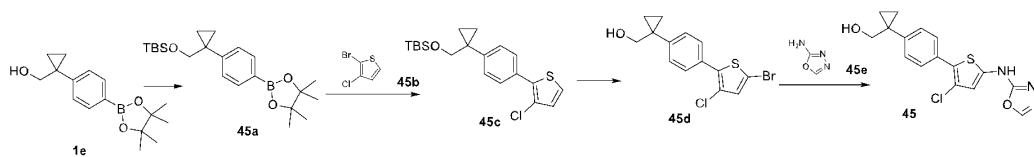
室温下, 向 10 mL 的微波管中加入水 (0.5 mL)、甲苯 (1.5 mL)、二氧六环 (1.5 mL)、**3** (140 mg, 0.31 mmol)、**43a** (133 mg, 1.55 mmol)、醋酸钯 (14 mg, 0.06 mmol)、三环己基膦 (35 mg, 0.12 mmol) 和碳酸铯 (303 mg, 0.93 mmol)。在 110℃ 微波条件下反应 2 小时后反应完成。然后过滤固体, 滤液用高效液相 (流动相: A: 0.1% FA/H₂O B: ACN, 色谱柱: Waters-CORTECS-C18-2.7μm-4.6*30mm) 进行分离纯化, 得到化合物 **43**。LC-MS: m/z :458.0(M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.85 (s, 1H), 7.28 (s, 4H), 6.47 (s, 1H), 5.10-5.03 (m, 2H), 4.96-4.89 (m, 2H), 4.68 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.63 (t, *J* = 5.1 Hz, 1H), 4.30 (t, *J* = 4.9 Hz, 1H), 4.17-4.08 (m, 1H), 4.01-3.92 (m, 1H), 3.82-3.72 (m, 2H), 3.54 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.40 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H), 1.82 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H), 0.86-0.80 (m, 2H), 0.80-0.73 (m, 2H)。

实施例 44: 化合物 44 的合成



向 10 mL 的反应瓶中加入甲醇 (5 mL)、**43** (50 mg, 0.11 mmol) 和 10% 钯/碳 (12 mg, 0.11 mmol)。氢气置换 3 次, 在 25℃ 条件下反应 2 小时后反应完成。然后过滤固体, 滤液经减压蒸馏所得残留物用高效液相 (流动相: A: 0.1% FA/H₂O B: ACN, 色谱柱: Waters-CORTECS-C18-2.7μm-4.6*30mm) 进行分离纯化, 得到化合物 **44**。LC-MS: m/z :460.0(M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.76 (s, 1H), 7.34 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.23 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 6.54 (s, 1H), 5.05 (q, *J* = 6.1 Hz, 1H), 4.92 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.69 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 4.62 (t, *J* = 5.1 Hz, 1H), 4.29 (t, *J* = 4.9 Hz, 1H), 4.16-4.08 (m, 1H), 3.99-3.94 (m, 1H), 3.81-3.72 (m, 2H), 3.54 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.40 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H), 3.05-2.97 (m, 1H), 1.12 (dd, *J* = 6.8, 1.8 Hz, 6H), 0.86-0.80 (m, 2H), 0.80-0.74 (m, 2H)。

实施例 45: 化合物 45 的合成



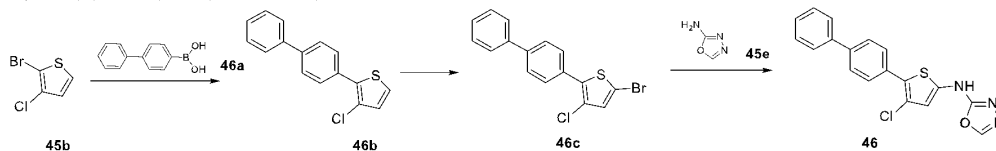
步骤 1: 向 250 mL 的单口瓶中加入二氯甲烷(110 mL)、**1e** (5.0 g, 18.24 mmol)和咪唑(2.48 g, 36.47 mmol), 搅拌条件下加入叔丁基二甲基氯硅烷(3.83 g, 25.53mmol)。25℃反应 16 h 后反应完成。反应液用水(50 mL)洗涤 3 次, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液经减压浓缩得到粗品, 粗品用正相柱纯化得到黄色固体化合物 **45a**。LC-MS: m/z : 411.2(M+23)⁺。

步骤 2: 氮气保护下, 向 50 mL 的单口瓶中加入二氧六环(10 mL)、水(2 mL)、**45a** (1.032 g, 2.66 mmol)、**45b** (0.5 g, 2.53 mmol)、[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物(0.206 g, 0.25 mmol)和碳酸钾(0.875 g, 6.33 mmol)。90℃反应 16 h 后反应完成。将反应液过滤, 滤液经减压浓缩得到粗品, 粗品用硅胶柱纯化得到中间体 **45c**。LC-MS: m/z : 379.2(M+1)⁺。

步骤 3: 向 50 mL 的单口瓶中加入乙腈(15 mL)、**45c** (790 mg, 2.08 mmol)和 N-溴代丁二酰亚胺(371 mg, 2.08 mmol)。25℃下反应 16 小时后反应完成。将反应液过滤, 滤液经减压浓缩得到粗品, 粗品用硅胶柱分离纯化得到中间体 **45d**。LC-MS: m/z : 325.2(M-17)⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.57-7.47 (m, 2H), 7.40 (d, *J* = 8.3 Hz, 3H), 4.73 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.55 (d, *J* = 5.0 Hz, 2H), 0.91-0.84 (m, 2H), 0.81-0.76 (m, 2H)。

步骤 4: 氮气保护下, 向 10 mL 的微波管中加入二氧六环(3 mL)、**45d** (50 mg, 0.15 mmol)、**45e** (24.75 mg, 0.29 mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钯 (13.32 mg, 0.01 mmol)、1,1'-联萘-2,2'-双二苯(BINAP) (18.12 mg, 0.03 mmol)和磷酸钾(92.65 mg, 0.44 mmol)。110℃微波反应 2.5 小时后反应完成。然后过滤固体, 滤液用高效液相(流动相: A: 0.1% FA/H₂O B:ACN, 色谱柱: Waters-CORTECS-C18-2.7μm-4.6*30mm)进行分离纯化, 得到化合物 **45**。LC-MS: m/z : 348.2(M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.64-7.57 (m, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.48-7.38 (m, 4H), 4.75 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.57 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H), 0.92-0.86 (m, 2H), 0.85-0.78 (m, 2H)。

实施例 46: 化合物 46 的合成



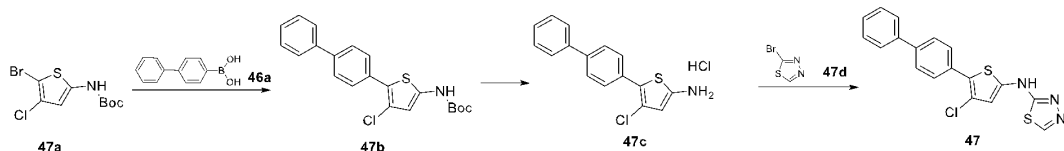
步骤 1: 氮气保护下, 向 50 mL 的单口瓶中加入二氯甲烷(10 mL)、水(2 mL)、**45b** (500 mg, 2.53 mmol)、**46a** (501.42 mg, 2.53 mmol)、[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物(207.28 mg, 0.25 mmol)和碳酸钾(874.82 mg, 6.33 mmol)。90℃反应 16 h 后反应完成。将反应液过滤, 滤液经减压浓缩得到粗品, 粗品用硅胶柱分离纯化得到中间体 **46b**。LC-MS: m/z : 271.0(M+1)⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.89-7.78 (m, 2H), 7.77-7.69 (m, 5H), 7.53-7.46 (m, 2H), 7.43-7.35 (m, 1H), 7.22 (dd, *J* = 12.0, 5.4 Hz, 1H)。

步骤 2: 室温下, 向 50 mL 的单口瓶中加入乙腈(10 mL)、**46b** (325 mg, 1.05 mmol)和 N-溴代丁二酰亚胺(NBS)(213.65 mg, 1.20 mmol)。25℃下反应 16 小时后反应完成。将反应液过滤, 滤液经减压浓缩得到粗品, 粗品用硅胶柱纯化得到中间体 **46c**。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.84-7.78 (m, 2H), 7.72 (td, *J* = 6.5, 3.4 Hz, 4H), 7.53-7.47 (m, 2H), 7.46-7.37 (m, 2H)。

步骤 3: 氮气保护下, 向 10 mL 的微波管中加入二氧六环(2.5 mL)、**46c** (50 mg, 0.14 mmol)、**45e** (24.33 mg, 0.29 mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钯(13.09 mg, 0.01 mmol)、1,1'-联萘-2,2'-双二苯(BINAP) (17.44 mg, 0.03 mmol)和磷酸钾(89.15 mg, 0.42 mmol)。110℃微波反应 1 小时后反应完成。然后过滤固体, 滤液用高效液相(流动相: A: 0.1% FA/H₂O B:ACN, 色谱柱:

Waters-CORTECS-C18-2.7 μ m-4.6*30mm) 进行分离纯化, 得到化合物 **46**。LC-MS: m/z :354.2(M+1)⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.88-7.79 (m, 4H), 7.78-7.71 (m, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.51 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.47-7.38 (m, 3H)。

实施例 47: 化合物 47 的合成

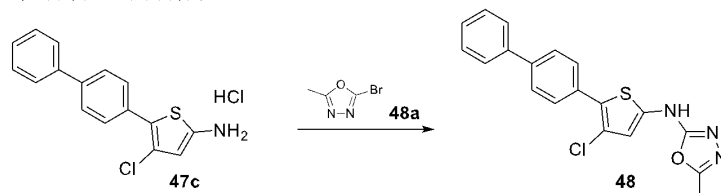


步骤 1: 氮气保护下, 向 50 mL 的单口瓶中加入二氯甲烷(15 mL)、水(3 mL)、**47a** (870 mg, 2.78 mmol)、**46a** (606.23 mg, 3.06 mmol)、[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物(227.83 mg, 0.28 mmol)和碳酸钾(961.53 mg, 6.96 mmol)。100 $^{\circ}$ C 反应 16 小时后反应完成。将反应液过滤, 减压浓缩得到粗品, 粗品用硅胶柱纯化得到中间体 **47b**。LC-MS: m/z :408.1(M+23)⁺。

步骤 2: 向 50 mL 的单口瓶中加入 **47b** (540 mg, 1.40 mmol)和二氯甲烷(5 mL)。搅拌条件下加入盐酸乙酸乙酯溶液(5 mL), 25 $^{\circ}$ C 反应 16 小时后反应完成。将反应液减压浓缩得到中间体 **47c** 的盐酸盐。LC-MS: m/z : 286.0(M+1)⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.73-7.66 (m, 4H), 7.66-7.58 (m, 2H), 7.47 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.40-7.33 (m, 1H), 5.90 (s, 1H), 5.53-5.30 (m, 2H)。

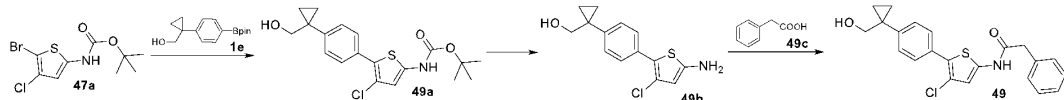
步骤 3: 氮气保护下, 向 10 mL 的微波管中加入二氧六环(3 mL)、**47c** (50 mg, 0.17 mmol)、**47d** (56.10 mg, 0.34 mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钯 (15.57 mg, 0.02 mmol)、1,1'-联萘-2,2'-双二苯(BINAP) (21.17 mg, 0.03 mmol)和磷酸钾(108.25 mg, 0.51 mmol)。110 $^{\circ}$ C 微波反应 1 小时后反应完成。然后过滤固体, 滤液用高效液相 (流动相: A: 0.1% FA/H₂O B:ACN, 色谱柱: Waters-CORTECS-C18-2.7 μ m-4.6*30mm) 进行分离纯化, 得到化合物 **47**。LC-MS: m/z :370.2(M+1)⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 14.21 (s, 1H), 9.12 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.85-7.80 (m, 2H), 7.78-7.73 (m, 4H), 7.71 (s, 1H), 7.51 (dd, J = 8.4, 6.9 Hz, 2H), 7.44-7.38 (m, 1H)。

实施例 48: 化合物 48 的合成



氮气保护下, 向 10 mL 的微波管中加入二氧六环 (3 mL)、**47c** (50 mg, 0.17 mmol)、**48a** (57.02 mg, 0.35 mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钯 (16.02 mg, 0.02 mmol)、1,1'-联萘-2,2'-双二苯(BINAP) (21.79 mg, 0.03 mmol)和磷酸钾 (111.41 mg, 0.52 mmol)。110 $^{\circ}$ C 微波反应 1 小时后反应完成。然后过滤固体, 滤液用高效液相 (流动相: A: 0.1% FA/H₂O B:ACN, 色谱柱: Waters-CORTECS-C18-2.7 μ m-4.6*30mm) 进行分离纯化, 得到化合物 **48**。LC-MS: m/z :368.0 (M+1)⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.15-10.80 (m, 1H), 7.77 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.74-7.69 (m, 4H), 7.49 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.40-7.37 (m, 1H), 6.79 (s, 1H), 2.42 (s, 3H)。

实施例 49: 化合物 49 的合成



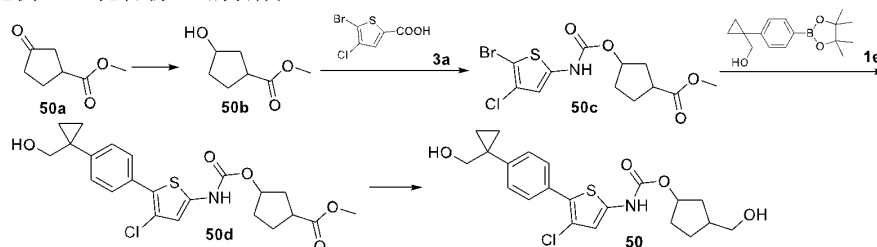
步骤 1: 室温下, 向 50 mL 的单口管中加入二氧六环(20 mL)、水(4 mL)、**47a** (1.0 g, 3.20 mmol)、**1e** (1.32 g, 4.80 mmol)、1,1'-双(二苯基膦)二茂铁二氯化钯(0.26 g, 0.32 mmol)和碳酸钾(1.33 g, 9.60 mmol)。氮气保护, 在 90 $^{\circ}$ C 下反应 16 小时后反应完成。反应液倾入 100mL 水中, 用乙酸乙酯 (20 mL

x 3) 萃取, 有机相用饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液经减压浓缩得粗品, 粗品经柱层析纯化得到中间体 **49a**。LC-MS: m/z : 324.0 ($M-55$)⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.75 (s, 1H), 7.48 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.43 (s, 1H), 4.72 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.54 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 1.48 (s, 9H), 0.87- 0.81 (m, 2H), 0.81- 0.74 (m, 2H)。

5 **步骤 2:** 向 100 mL 的单口瓶中加入 **49a** (200 mg, 0.53 mmol) 和乙酸乙酯 (7 mL) 中, 向反应液中滴加 4 N 氯化氢乙酸乙酯溶液 (7 mL)。25℃ 反应 16 小时后反应完成。然后将反应液减压浓缩得到中间体 **49b**。LC-MS: m/z : 279.9 ($M+H$)⁺。

10 **步骤 3:** 向 10 mL 的单口瓶中加入 N,N-二甲基甲酰胺 (4 mL)、**49c** (39 mg, 0.29 mmol)、1-羟基苯并三唑 (46 mg, 0.34 mmol) 和 1-乙基-(3-二甲氨基丙基)碳酰二亚胺盐酸盐 (66 mg, 0.34 mmol)。在 25℃ 反应 5 分钟后加入 **49b** (80 mg, 0.29 mmol) 和 N,N-二异丙基乙胺 (148 mg, 1.14 mmol), 然后继续反应 16 小时后反应完成。将反应液过滤, 滤液用高效液相 (流动相: A: 10mM NH_4HCO_3 / H_2O B: ACN, 柱子: Waters-Xbridge- C_{18} -10 μ m-19*250mm) 进行分析纯化, 得到化合物 **49**。LC-MS: m/z : 380.0 ($M-17$)⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.63 (s, 1H), 7.52 – 7.48 (m, 2H), 7.36 – 7.24 (m, 7H), 6.63 (s, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.70 (s, 2H), 1.00 – 0.96 (m, 2H), 0.95 – 0.91 (m, 2H)。

15 **实施例 50: 化合物 50 的合成**



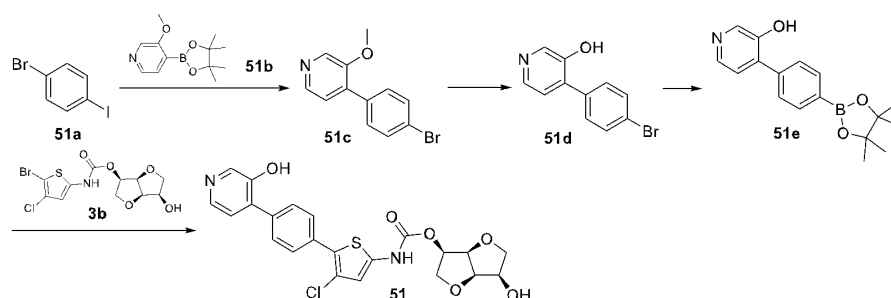
20 **步骤 1:** 向 250 mL 的反应瓶中依次加入 **50a** (4 g, 28.14 mmol) 和二氯甲烷 (50 mL), 然后 0℃ 下加入硼氢化钠 (1.28 g, 33.77 mmol), 搅拌反应 2 小时。反应结束后, 向反应液中加入少量水淬灭反应, 然后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液经减压浓缩得到中间体 **50b**。LC-MS: m/z : 145.2 ($M+H$)⁺。

步骤 2: 向 250 mL 的反应瓶中依次加入二氧六环 (120 mL)、**50b** (4.5 g, 31.07 mmol)、**3a** (1.5 g, 6.21 mmol)、叠氮磷酸二苯酯 (2.05 g, 7.45 mmol) 和三乙胺 (1.29 mL, 9.32 mmol), 用氮气置换 3 次后, 于 90℃ 搅拌反应 16 小时。反应结束后, 减压浓缩反应液, 所得残余物经硅胶柱纯化得到中间体 **50c**。LC-MS: m/z : 382.0 ($M+H$)⁺。

25 **步骤 3:** 向 50 mL 的单口管中加入二氧六环 (8 mL)、水 (2 mL)、**50c** (1.0 g, 2.61 mmol)、**1e** (0.79 g, 2.87 mmol)、1,1-双(二苯基膦)二茂铁二氯化钯 (0.21 g, 0.26 mmol) 和碳酸钾 (0.90 g, 6.35 mmol)。氮气保护, 在 90℃ 下反应 16 小时后反应完成。将反应液倾入 50 mL 水中, 乙酸乙酯 (10 mL x 3) 萃取, 有机相用饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液经减压浓缩得粗品, 粗品经柱层析纯化得到中间体 **50d**。LC-MS: m/z : 450.2 ($M+1$)⁺。

30 **步骤 4:** 氮气保护下, 向 10 mL 的反应瓶中加入 **50d** (100 mg, 0.22 mmol) 和四氢呋喃 (5 mL)。在 0℃ 下, 向反应瓶中滴加四氢铝锂的四氢呋喃溶液 (2.5 N, 0.1 mL), 随后在 25℃ 反应 2 小时后反应完成。将反应液过滤, 滤液用高效液相 (流动相: A: 10mM NH_4HCO_3 / H_2O B: ACN, 柱子: Waters-Xbridge- C_{18} -10 μ m-19*250mm) 进行分析纯化, 得到化合物 **50**。LC-MS: m/z : 422.2 ($M+H$)⁺。¹H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10.90 (s, 1H), 7.48 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.46 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 5.09 (d, J = 23.2 Hz, 1H), 4.70 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.54 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 3.55 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.35 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.15 – 1.91 (m, 2H), 1.86 – 1.78 (m, 1H), 1.76 – 1.58 (m, 2H), 1.57 – 1.24 (m, 2H), 0.85 (q, J = 4.1 Hz, 2H), 0.76 (q, J = 4.6, 4.1 Hz, 2H)。

35 **实施例 51: 化合物 51 的合成**



步骤 1: 向 100 mL 的单口瓶中加入二氧六环 (20mL)、水(5 mL)、**51a** (1 g, 3.53 mmol)、**51b** (0.75 g, 3.18 mmol)、四三苯基磷钯(0.20 g, 0.18 mmol)和碳酸钾(1.22 g, 8.84 mmol)。氮气保护下在 85℃ 反应 16 小时反应完成。反应液倾入 100mL 水中, 用乙酸乙酯 (30mL x 3) 萃取, 有机相用氯化钠水溶液洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液经减压浓缩得到粗品。粗品经硅胶柱分离纯化得到中间体 **51c**。LC-MS: m/z :264.0(M+H)⁺。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.48 (s, 1H), 8.29 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.70-7.63 (m, 2H), 7.56-7.51 (m, 2H), 7.36 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H)。

步骤 2: 向 25 mL 的单口瓶中加入 **51c** (60 mg, 0.23 mmol)溶于二氯甲烷 (3 mL)中, 在 0℃ 下加入三溴化硼 (1 mL, 0.68 mmol), 在 25℃ 条件下反应 16h 反应完成。在 0℃ 下向反应液慢慢加入 30mL 碳酸氢钠溶液缓慢淬灭, 用二氯甲烷 (10 mL x 3) 萃取, 有机相用饱和氯化钠水溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液经减压浓缩得到中间体 **51d**。LC-MS: m/z :250.0(M+H)⁺。

步骤 3: 氮气保护下, 向 25 mL 的单口瓶中加入二氧六环 (3 mL)、**51d** (50 mg, 0.20 mmol)、联硼酸频那醇酯(60.92 mg, 0.24 mmol)、[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(14.83 mg, 0.02 mmol)和醋酸钾(58.86 mg, 0.60 mmol)。于 85℃ 下反应 16 小时后反应完成。将反应液过滤, 然后减压浓缩得到中间体 **51e**。LC-MS: m/z :298.2(M+H)⁺。

步骤 4: 向 25 mL 的单口瓶中加入二氧六环 (3 mL)、**51e** (50 mg, 0.17 mmol)、**3b** (64.72 mg, 0.17 mmol)、[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(13.77 mg, 0.02 mmol)和碳酸钾(69.76 mg, 0.50 mmol)。置换氮气, 在 100℃ 下微波反应 2 小时完成。粗品用高效液相 (流动相: A: 0.1% FA/H₂O B:ACN, 色谱柱: Waters-CORTECS-C18-2.7 μ m-4.6*30mm) 进行分离纯化, 得到化合物 **51**。LC-MS: m/z :475.0(M+H)⁺。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.25 (s, 1H), 10.17 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.11 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.79-7.71 (m, 2H), 7.71-7.63 (m, 2H), 7.36 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.10 (q, J = 6.0 Hz, 1H), 4.95 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 4.65 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 4.30 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 4.13 (s, 1H), 3.97 (dd, J = 9.5, 6.2 Hz, 1H), 3.79 (m, 2H), 3.39 (d, J = 8.5 Hz, 1H)。

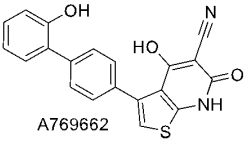
本发明的其他化合物可以通过与以上实施例所述的方法类似的方法 (必要时, 进行适当的修改) 制备。

生物学测试:

试验例 1: AMPK (α 1 β 1 γ 1) 酶激动活性体外测试

将受试化合物溶于 DMSO 中制备为 10 mM 的母液, 按设定的测试浓度用激酶缓冲液 (50 mM HEPES, 1 mM EDTA, 10 mM MgCl₂, 0.01% Brij-35, pH=7.5) 对母液进行稀释。在 384 孔板中加入 5 μ L 的 AMPK α 1 β 1 γ 1(CARNA, 02-113)、2.5 μ L 的稀释后的测试化合物溶液和 2.5 μ L 的 Ulight-CRBN 与 ATP 的混合液, 达到以下终浓度: AMPK α 1 β 1 γ 1 为 1.6 mg/L, Ulight-CRBN 为 5 nM, 以及 ATP 为 0.1 mM。混匀组分, 在室温反应 1 h 后加入 5 μ L 含 40 mM EDTA 的 LANCE Detection Buffer (CR97-100, PerkinElmer), 静置 5 min 之后加入 5 μ L 的 4 $\times$ Eu-anti-phospho-CREB Antibody (TRF0200-M, PerkinElmer), 在室温静置 1 h。用酶标仪以 TR-FRET 模式(激发波长为 320 nm, 发射波长为 665 nm 和 615 nm), 读取各孔样品的读值。通过与空白对照组 (1% DMSO) 及阳性对照组 (1 μ M 的 A769662) 的数值进行对比, 计算在各受试化合物浓度 (4.57nM、13.72nM、41.15nM、123.46nM、370.37nM、1111.11nM、3333.33nM、10000nM) 下 AMPK α 1 β 1 γ 1 的相对活性 (以 1 μ M

的 A769662 的活性为 100%)。将数据在 GraphPad Prism 9 中对受试化合物进行 Dose-response-Stimulation 四参数回归分析,获得受试化合物的 Top 值和 EC₅₀ 值。部分测试结果示于表 2。



A769662 的结构为:

表 2

实施例编号	EC ₅₀ (nM)	Top 值(%)	实施例编号	EC ₅₀ (nM)	Top 值(%)
1	D	B	18	D	C
2	D	C	19	A	C
3	A	B	20	D	A
4	D	C	21	B	C
5	B	C	22	D	C
6	B	B	23	D	A
7	B	B	24	B	C
8	B	B	28	D	E
9	A	C	31	C	C
10	D	B	32	B	D
11	B	C	37	D	E
12	D		38	C	C
13	D	B	39	D	D
14	D	E	40	D	D
15	D	E	41	D	
16	D		42	D	C
17	D	B			

注: 在表 2 中,

A 表示 EC₅₀≤200nM; B 表示 200nM<EC₅₀≤500nM; C 表示 500nM<EC₅₀≤1000nM; D 表示 EC₅₀>1000nM; 以及

以 1 μM 的 A769662 的 AMPK (α1β1γ1) 酶激动活性值为 100%, A 表示待测化合物的 AMPK (α1β1γ1) 酶激动活性的 Top 值≥300%; B 表示 200%≤待测化合物的 AMPK (α1β1γ1) 酶激动活性的 Top 值<300%; C 表示 150%≤待测化合物的 AMPK (α1β1γ1) 酶激动活性的 Top 值<200%; D 表示 100%≤待测化合物的 AMPK (α1β1γ1) 酶激动活性的 Top 值<150%; E 表示 70%≤待测化合物的 AMPK (α1β1γ1) 酶激动活性的 Top 值<100%。

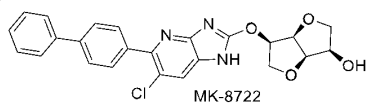
测试结果显示,本发明化合物具有较好的 AMPK 激动活性,部分化合物表现出更为优秀的 AMPK 激动活性。

试验例 2: 细胞水平磷酸化 AMPK 检测实验方法

HepG2 (ATCC, HB-8065) 细胞培养于含有 10% 胎牛血清 (Gibco,10099-141C), 100 U 青霉素和 100 μg/mL 链霉素 (Gibco,15140-122) 的 DMEM 完全培养基 (Gibco, 11965-092) 中。本方法使用 Perkin Elmer 试剂盒 HTRF phospho-AMPK (Thr172) detection kits (Perkin Elmer, 64MPKPEG) 进行测试。

在 T75 细胞培养瓶 (Corning, 430641) 中培养 HepG2, 细胞置于 37℃, 5% CO₂ 培养箱中。当细胞密度达到 70~80%时,进行传代,每周约 2 次。进行实验时,种 20000 细胞/孔到 384 孔板 (Corning, 3765) 中, 将细胞培养过夜。之后利用 ECHO 将受试化合物 (溶于 DMSO 中的 10 mM 的受试化合物母液) 以设置的浓度 (69 nM-50 μM) 加入细胞测试 384 孔板中。在不同浓度化合物和 HepG2 细胞共同孵育 40 min 后, 移除细胞培养基。之后加入 16 μL 检测试剂盒中的细胞裂解液, 室温震

荡孵育 30 min, 随后加入试剂盒中稀释后的 pAMPK Eu Cryptate antibody 和 pAMPK d2 antibody 的混合液 4 μ L, 使检测抗体终浓度为 1X。在 1500 rpm/min 离心 2 min 混匀后, 室温孵育 4 小时。用酶标仪以 TR-FRET 模式读取各孔样品在 620 nm 和 665 nm 处的值。通过与空白对照组 (仅培养基) 及阳性对照组 (0.5% DMSO) 的数值进行对比, 计算受试化合物在各浓度下 pAMPK 的水平 (以 0.5% DMSO 活性为 100%)。将数据在 GraphPad Prism 9 中对受试化合物进行 Dose-response-Stimulation 四参数回归分析, 获得化合物的 Top 值和 EC₅₀ 值及随着化合物浓度升高, 细胞内 pAMPK(%)变化的曲线, 部分测试结果见图 1。



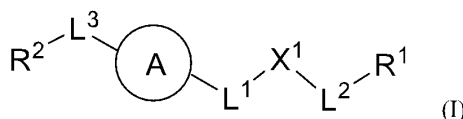
MK-8722 的结构为:

测试结果显示, 本发明的化合物具有较好的细胞水平 AMPK 激动活性, 部分化合物表现出更为优秀的细胞水平 AMPK 激动活性。

除本文中描述的那些外, 根据前述描述, 本发明的多种修改对本领域技术人员而言会是显而易见的。这样的修改也意图落入所附权利要求书的范围内。本申请中所引用的各参考文献(包括所有专利、专利申请、期刊文章、书籍及任何其它公开)均以其整体援引加入本文。

权 利 要 求 书

1. 式(I)的化合物:



或者其立体异构体、互变异构体、非对映异构体、外消旋物、顺反异构体、同位素标记化合物(优选氘代物)、N-氧化物、代谢物、酯、前药、晶型、水合物、溶剂合物或药学上可接受的盐,其中:

X^1 选自 $-C(=O)-$ 、 $-C(=S)-$ 和 $-CH_2-$;

L^1 选自 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^c-$ 和 $-CR^aR^b-$;

L^2 选自 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^c-$ 、 $-CR^aR^b-$ 、 $-O-CR^aR^b-$ 和 $-S-CR^aR^b-$;

或者, $-L^1-X^1-L^2-$ 作为整体为 $-NH-$;

R^1 选自 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、4-10 元杂环基、 C_{6-10} 芳基和 5-10 元杂芳基, 其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、4-10 元杂环基、 C_{6-10} 芳基和 5-10 元杂芳基任选地被 1、2 或 3 个 R^{1a} 取代;

R^{1a} 独立地选自卤素、 $-OH$ 、 $-CN$ 、氧代基、 $-COOR^c$ 、 $-C(=O)NHR^c$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 $-C_{1-6}$ 亚烷基- OH 、 $-OC_{1-6}$ 亚烷基- OH 、 $-C_{1-6}$ 亚烷基- NH_2 、 $-C_{1-6}$ 亚烷基-

$-COOR^c$ 、 $-C_{1-6}$ 亚烷基- $C(=O)NHR^c$ 、 $-S(=O)_2-C_{1-6}$ 烷基和 $\begin{array}{c} R^cO \\ | \\ P \\ | \\ O \end{array} OR^c$;

R^a 和 R^b 在每次出现时各自独立地选自 H、D、卤素、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 卤代烷氧基和 C_{3-6} 环烷基;

R^c 在每次出现时独立地选自 H、D、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基和 C_{3-6} 环烷基;

环 A 选自苯环和 5-6 元芳杂环, 所述苯环和 5-6 元芳杂环各自任选地被 1、2 或 3 个 R^A 取代, 其中所述 R^A 独立地选自 H、D、卤素、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 卤代烯基、 C_{2-6} 卤代炔基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环基、苯基、5-6 元杂芳基、 $-NH(C_{1-6}$ 烷基)和 $-N(C_{1-6}$ 烷基) $_2$; 或者, 在适用时, 两个相邻的 R^A 可与它们连接的环原子一起形成 C_{4-6} 碳环基、4-6 元杂环基或 5-6 元杂芳基;

L^3 选自键、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^{L3}-$ 、 $-C(=O)-NR^{L3}-$ 、 $-C(=O)-O-$ 、 $-C_{1-6}$ 亚烷基- $O-$ 、 $-C_{1-6}$ 亚烷基- $NR^{L3}-$ 、 $-C_{1-6}$ 亚烷基- $S-$ 、 $-C_{2-6}$ 亚烯基-和 $-C_{2-6}$ 亚炔基-;

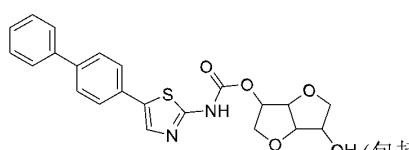
R^{L3} 选自 H、D 和 C_{1-6} 烷基;

R^2 选自 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 饱和或部分不饱和环烷基、4-10 元杂环基和 5-10 元杂芳基, 所述 C_{6-10} 芳基、 C_{3-10} 饱和或部分不饱和环烷基、4-10 元杂环基和 5-10 元杂芳基任选地被 1、2、3、4 或 5 个各自独立地选自 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} 和 R^{2e} 的基团取代;

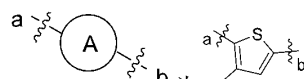
R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} 和 R^{2e} 各自独立地选自 H、卤素、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 $-NH_2$ 、 $-NHC_{1-6}$ 烷基、 $-N(C_{1-6}$ 烷基) $_2$ 、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{3-10} 饱和或部分不饱和环烷基、4-10 元杂环基、 C_{6-10} 芳基和 5-10 元杂芳基, 其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 $-NHC_{1-6}$ 烷基、 $-N(C_{1-6}$ 烷基) $_2$ 、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{3-10} 饱和或部分不饱和环烷基、4-10 元杂环基、 C_{6-10} 芳基和 5-10 元杂芳基各自任选地被 1 个、2 个或多个 R 取代; 以及

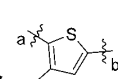
R 独立地选自: H、卤素、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、氧代基、 $-COOH$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、被 1 或 2 个 OH 取代的 $-C_{1-6}$ 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 $-C_{1-6}$ 亚烷氧基- C_{1-6} 烷氧基、 $-C(=O)NH-C_{1-6}$ 烷基、 $-C(=O)NH-C_{3-10}$ 环烷基、 $-C(=O)-C_{1-6}$ 烷基、 $-NHC(=O)-C_{1-6}$ 烷基、 $-N=S(=O)R^{s1}R^{s2}$ 、 $-NH-S(=O)_2C_{1-6}$ 烷基、 $-S(=O)_2-C_{1-6}$ 烷基、 $-S(=O)_2$ -4-10 元杂环基、 $-S(=O)_2NH-C_{1-6}$ 烷基、 $-S(=O)_2NH-C_{3-10}$ 环烷基、 $-C_{3-10}$ 亚环烷基- $COOH$ 、 $-C(=O)$ -4-10 元杂环基、4-10 元杂环基、 C_{6-10} 芳基和 5-10 元杂芳基, 其中所述 4-10 元杂环基任选地被 1 个、2 个或多个独立地选自 C_{1-6} 烷基、 $-NH_2$ 、 $=NH$ 和氧代基的取代基取代, 所述 C_{6-10} 芳基和 5-10 元杂芳基各自任选地被 1 个、2 个或多个独立地选自卤素、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-C_{1-6}$ 亚烷基- OH 、 $-C_{1-6}$ 亚烷基- CN 和 $-C_{1-6}$ 亚烷基- NH_2 的取代基取代, 以及 R^{s1} 和 R^{s2} 各自为 C_{1-6} 烷基, 或者 R^{s1} 和 R^{s2} 连同它们所连接的 S 原子一起形成 4-6 元杂环烷基; 条件是:

(1) 所述式(I)的化合物不是以下化合物:

 (包括
变异构体、非对映异构体、外消旋物、顺反异构体、同位素标记化合物、N-氧化物、代谢物、酯、
前药、晶型、水合物、溶剂合物或药学上可接受的盐；b: 并且

(2) 当环 A 为噻唑环, L^3 为 $-NR^{L^3}-$, 并且 R^2 为取代或未取代的苯基时, 则 L^1 不是 $-CR^aR^b-$;



(3) 当 $-L^1-X^1-L^2-$ 作为整体为 $-NH-$ 时,  且 R^2 为 C_{6-10} 芳基, 其中以
“a”标识的键连接至 L^3 并且以“b”标识的键连接至 L^1 。

2. 根据权利要求 1 所述的化合物, 或者其立体异构体、互变异构体、非对映异构体、外消旋物、顺反异构体、同位素标记化合物 (优选氘代物)、N-氧化物、代谢物、酯、前药、晶型、水合物、溶剂合物或药学上可接受的盐, 其中, 当环 A 为噻唑环且 L^3 为不存在时, 则 R^2 不是未取代的联苯基。

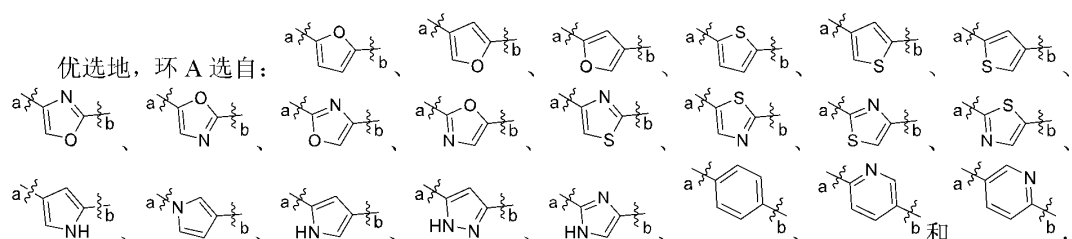
3. 根据权利要求 1 或 2 所述的化合物, 或者其立体异构体、互变异构体、非对映异构体、外消旋物、顺反异构体、同位素标记化合物 (优选氘代物)、N-氧化物、代谢物、酯、前药、晶型、水合物、溶剂合物或药学上可接受的盐, 其中:

环 A 选自苯环和 5-6 元芳杂环, 所述苯环和 5-6 元芳杂环各自任选地被 1、2 或 3 个 R^A 取代;

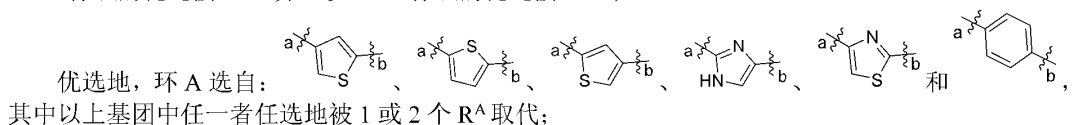
优选地, 环 A 选自苯基、呋喃基、噻吩基、噁唑基、噻唑基、吡咯基、吡啶基、咪唑基和吡啶基, 所述苯基、呋喃基、噻吩基、噁唑基、噻唑基、吡咯基、吡啶基、咪唑基和吡啶基各自任选地被 1 或 2 个 R^A 取代;

优选地, 环 A 选自苯基、噻吩基、咪唑基、噻唑基, 所述苯基、噻吩基、咪唑基、噻唑基各自任选地被 1 或 2 个 R^A 取代;

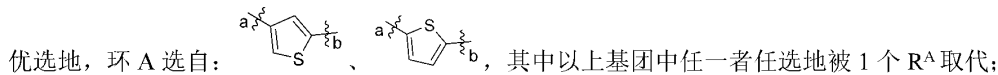
优选地, 环 A 选自噻吩基, 所述噻吩基任选地被 1 或 2 个 R^A 取代;



其中以上基团中任一者任选地被 1、2 或 3 个 (优选 1 或 2 个, 更优选 1 个) R^A 取代, 并且其中以
“a”标识的键连接至 L^3 并且以“b”标识的键连接至 L^1 ;

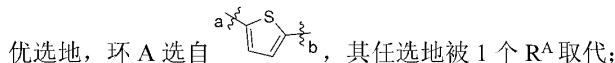


优选地, 环 A 选自:

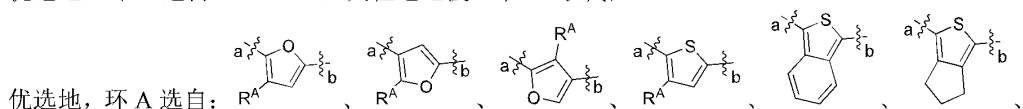


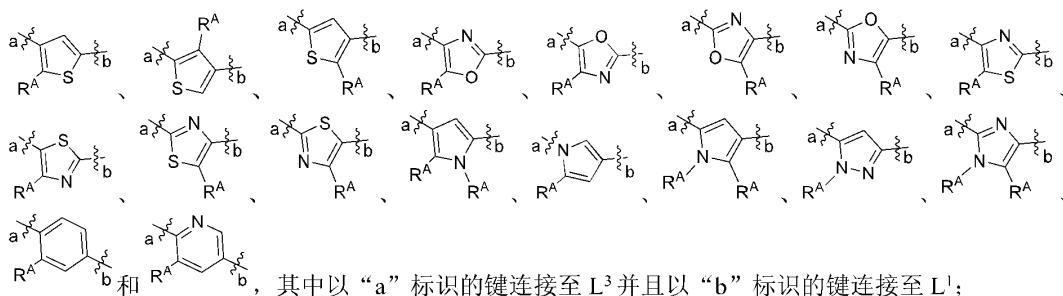
其中以上基团中任一者任选地被 1 个 R^A 取代;

优选地, 环 A 选自



其任选地被 1 个 R^A 取代;





优选地, 环 A 选自: 和

更优选地, 环 A 选自: ;

最优选地, 环 A 选自 .

4. 根据权利要求 1-3 中任一项所述的化合物, 或者其立体异构体、互变异构体、非对映异构体、外消旋物、顺反异构体、同位素标记化合物 (优选氘代物)、N-氧化物、代谢物、酯、前药、晶型、水合物、溶剂合物或药学上可接受的盐, 其中:

所述 R^A 独立地选自 H、D、卤素、-CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 卤代烯基、 C_{2-6} 卤代炔基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环基、苯基; 或者, 在适用时, 两个相邻的 R^A 可与它们连接的环原子一起形成 C_{5-6} 碳环基、5-6 元杂环基或 5-6 元杂芳基;

优选地, 所述 R^A 独立地选自 H、D、卤素、-CN、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{2-4} 卤代烯基、 C_{2-4} 卤代炔基、 C_{1-4} 卤代烷氧基、 C_{3-4} 环烷基、3-4 元杂环基、苯基; 或者, 在适用时, 两个相邻的 R^A 可与它们连接的环原子一起形成 C_{5-6} 碳环基;

优选地, 所述 R^A 独立地选自 H、D、卤素 (例如 F、Cl)、-CN、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{2-4} 卤代烯基、 C_{2-4} 卤代炔基、 C_{1-4} 卤代烷氧基、 C_{3-4} 环烷基、3-4 元杂环基、苯基;

优选地, 所述 R^A 独立地选自 H、卤素 (例如 Cl)、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-4} 环烷基、苯基;

优选地, 所述 R^A 独立地选自 H、卤素 (例如 Cl)、 C_{1-4} 烷基;

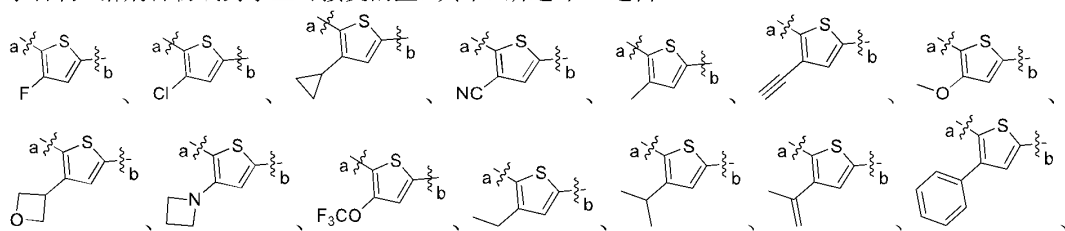
优选地, 所述 R^A 各自独立地选自 H、D、F、Cl、-CN、甲基、乙基、异丙基、仲丁基、异丁基、叔丁基、烯基、烯丙基、乙炔基、炔丙基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、叔丁氧基、-CF₃、-OCF₃、环丙基、环丁基、氧杂环丁基、氮杂环丁基、苯基;

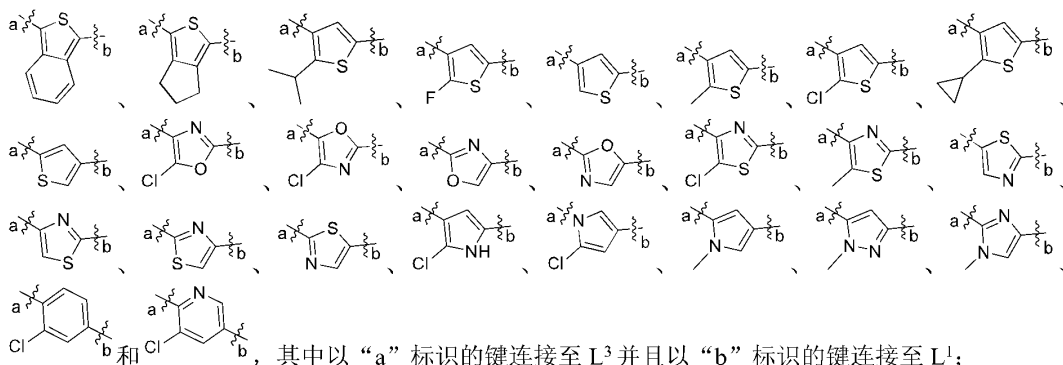
优选地, 所述 R^A 各自独立地选自 H、F、Cl、甲基、乙基、异丙基、叔丁基、环丙基、环丁基、苯基;

更优选地, 所述 R^A 各自独立地选自 Cl 或甲基。

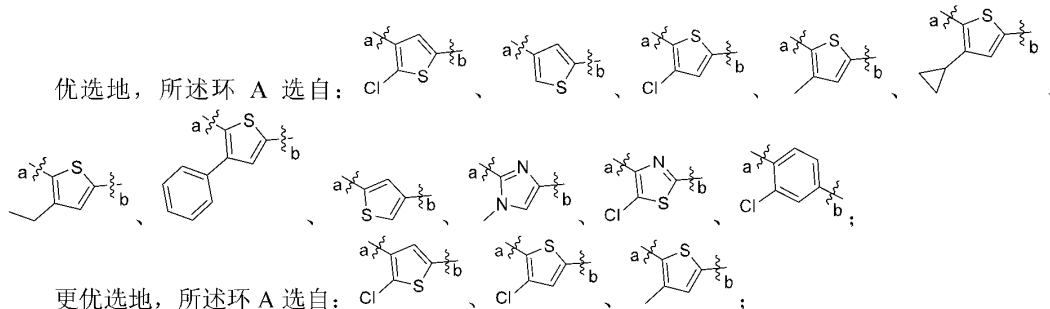
5. 根据权利要求 1-4 中任一项所述的化合物, 或者其立体异构体、互变异构体、非对映异构体、外消旋物、顺反异构体、同位素标记化合物 (优选氘代物)、N-氧化物、代谢物、酯、前药、晶型、

水合物、溶剂合物或药学上可接受的盐, 其中, 所述环 A 选自:

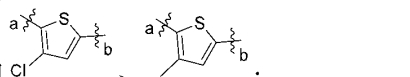




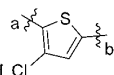
优选地，所述环 A 选自：



更优选地，所述环 A 选自：

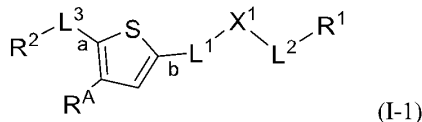


最优选地，所述环 A 选自



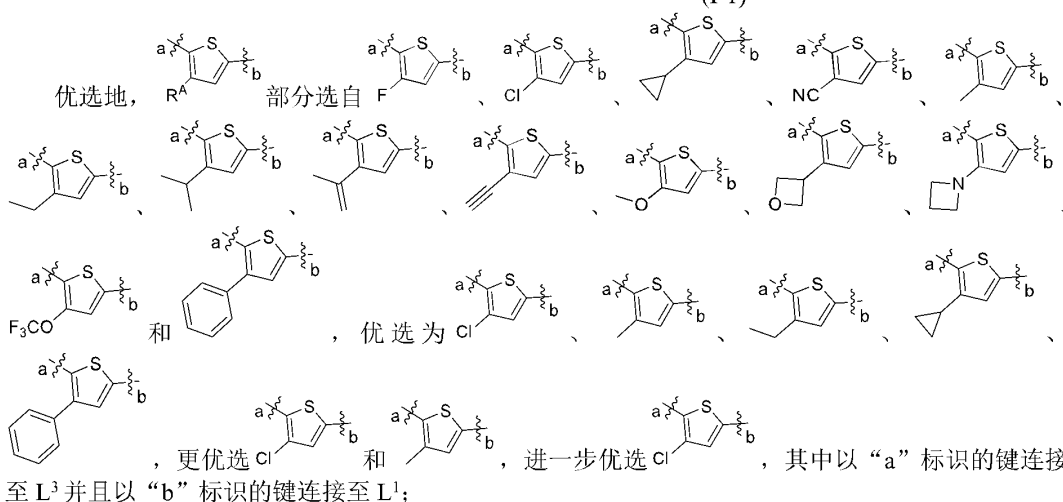
进一步优选地, 所述环 A 选自

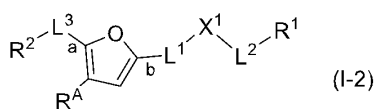
6. 根据权利要求 1-5 中任一项所述的化合物, 或者其立体异构体、互变异构体、非对映异构体、外消旋物、顺反异构体、同位素标记化合物(优选氘代物)、N-氧化物、代谢物、酯、前药、晶型、水合物、溶剂合物或药学上可接受的盐, 其中, 所述化合物具有下式之一所示的结构:

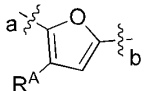
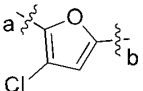


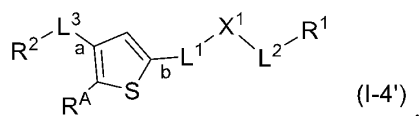
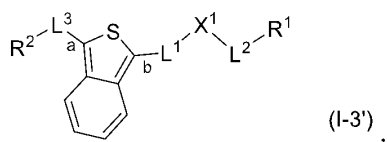
优选地,

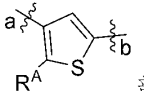
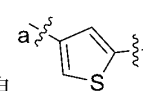
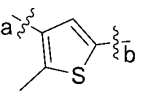
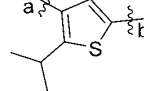
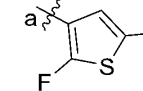
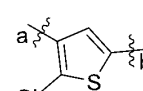
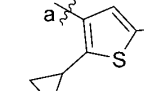
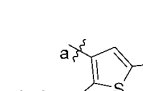
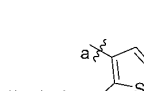
部分选自

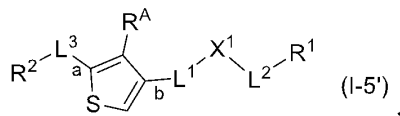


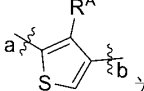
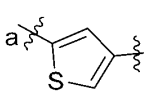


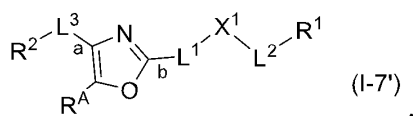
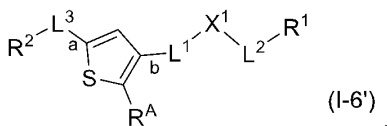
优选地， 部分为 ，其中以“a”标识的键连接至 L³ 并且以“b”标识的键连接至 L¹；

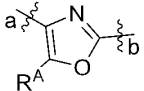
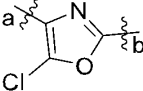


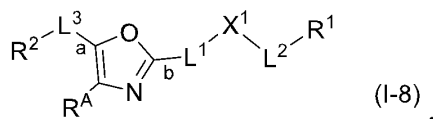
优选地， 部分选自 、、、、 和 ，优选为 ，更优选为 ，其中以“a”标识的键连接至 L³ 并且以“b”标识的键连接至 L¹；

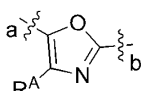
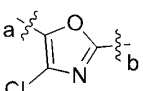


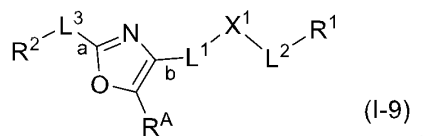
优选地， 为 ，其中以“a”标识的键连接至 L³ 并且以“b”标识的键连接至 L¹；

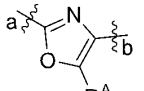
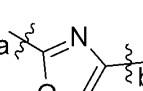


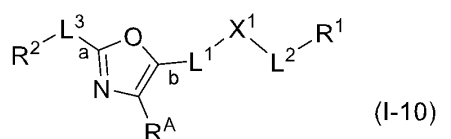
优选地， 部分为 ，其中以“a”标识的键连接至 L³ 并且以“b”标识的键连接至 L¹；

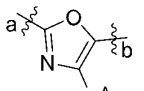
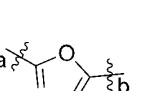


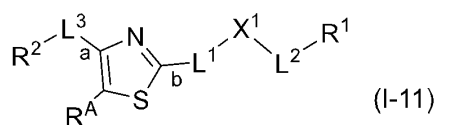
优选地， 部分为 ，其中以“a”标识的键连接至 L³ 并且以“b”标识的键连接至 L¹；

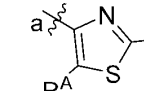
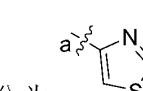
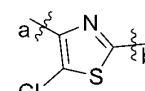
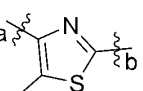
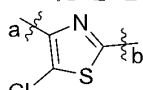


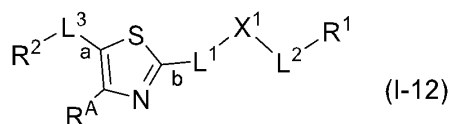
优选地， 部分为 ，其中以“a”标识的键连接至 L³ 并且以“b”标识的键连接至 L¹；

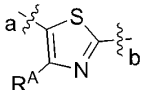
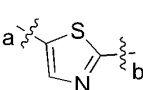


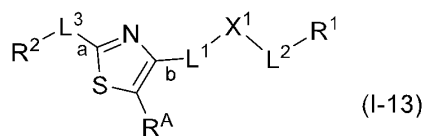
优选地， 部分为 ，其中以“a”标识的键连接至 L³ 并且以“b”标识的键连接至 L¹；

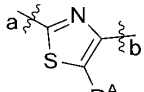
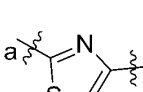


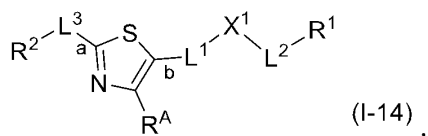
优选地， 部分为 、 或 ，优选为 ，其中以“a”标识的键连接至 L³ 并且以“b”标识的键连接至 L¹；



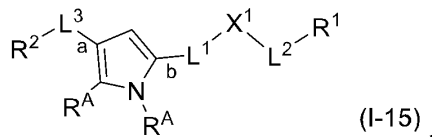
优选地， 部分为 ，其中以“a”标识的键连接至 L³ 并且以“b”标识的键连接至 L¹；



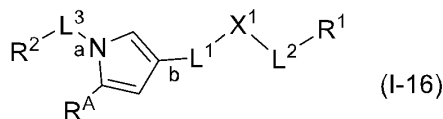
优选地， 部分为 ，其中以“a”标识的键连接至 L³ 并且以“b”标识的键连接至 L¹；



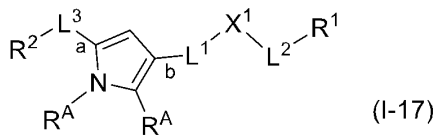
优选地，
的键连接至 L¹；



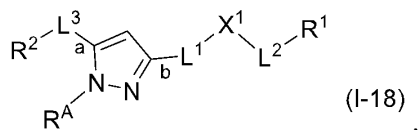
优选地，
键连接至 L¹；



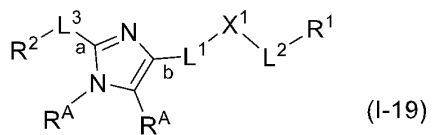
优选地，
的键连接至 L¹；

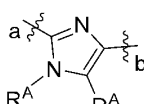
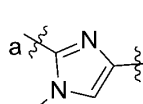


优选地，
的键连接至 L¹；

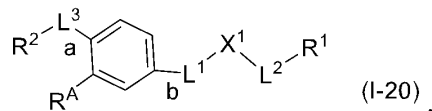


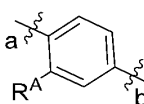
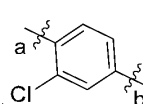
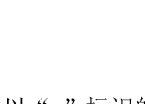
优选地，
的键连接至 L¹；

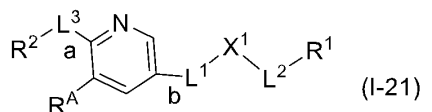


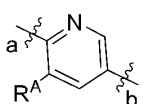
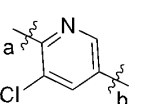
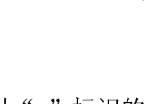

 优选地，

 部分为

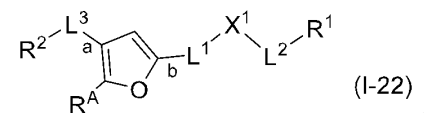
 ，其中以“a”标识的键连接至 L³ 并且以“b”标识的键连接至 L¹；

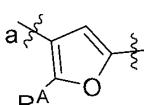
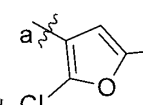
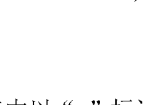


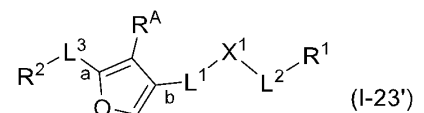

 优选地，

 部分为

 ，其中以“a”标识的键连接至 L³ 并且以“b”标识的键连接至 L¹；

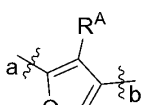
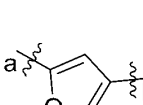
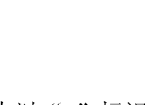



 优选地，

 部分为

 ，其中以“a”标识的键连接至 L³ 并且以“b”标识的键连接至 L¹；




 优选地，

 部分为

 ，其中以“a”标识的键连接至 L³ 并且以“b”标识的键连接至 L¹；
或者




 优选地，

 部分为

 ，其中以“a”标识的键连接至 L³ 并且以“b”标识的键连接至 L¹。

7. 根据权利要求 1-6 中任一项所述的化合物，或者其立体异构体、互变异构体、非对映异构体、外消旋物、顺反异构体、同位素标记化合物（优选氘代物）、N-氧化物、代谢物、酯、前药、晶型、水合物、溶剂合物或药学上可接受的盐，其中：

L³ 选自键、-O-、-S-、-NR^{L3}-、#-C(=O)-NR^{L3}-*、#-C(=O)-O-*、#-C₁₋₆ 亚烷基-O-*、#-C₁₋₆ 亚烷基-NR^{L3}-*、#-C₁₋₆ 亚烷基-S-*、-C₂₋₆ 亚烯基-和-C₂₋₆ 亚炔基-，其中，以“#”标识的键与 R² 连接，以“*”标识的键与环 A 连接；

优选地，L³ 选自键、-O-、-S-、-NR^{L3}-、#-C(=O)-NR^{L3}-*、#-C(=O)-O-*、#-C₁₋₄ 亚烷基-O-*、#-C₁₋₄ 亚烷基-NR^{L3}-*、#-C₁₋₄ 亚烷基-S-*、-C₂₋₄ 亚烯基-和-C₂₋₄ 亚炔基-，其中，以“#”标识的键与 R² 相连接，以“*”标识的键与环 A 连接；

优选地，L³ 选自键、-S-、-O-、-NR^{L3}-、#-C(=O)-NR^{L3}-*、#-C(=O)-O-*、#-(CH₂)_n-O-*、#-(CH₂)_n-NR^{L3}-*、#-(CH₂)_n-S-*、亚乙烯基、亚丙烯基、亚乙炔基和亚丙炔基，其中，以“#”标

识的键与 R² 连接, 以“*”标识的键与环 A 连接, 并且 n 选自 1 和 2;

优选地, L³ 选自键、-O-、-S-、-NR^{L3}、-C(=O)-NR^{L3}、-C(=O)-O-、-C₁₋₄ 亚烷基-NR^{L3} 和 -C₂₋₄ 亚炔基-, 其中, 以“#”标识的键与 R² 相连接, 以“*”标识的键与环 A 连接;

优选地, L³ 选自键、-C₂₋₄ 亚炔基- (例如亚乙炔基和亚丙炔基);

优选地, L³ 选自键、亚乙炔基;

更优选地, L³ 选自键。

8. 根据权利要求 1-7 中任一项所述的化合物, 或者其立体异构体、互变异构体、非对映异构体、外消旋物、顺反异构体、同位素标记化合物 (优选氘代物)、N-氧化物、代谢物、酯、前药、晶型、水合物、溶剂合物或药学上可接受的盐, 其中:

R^{L3} 选自 H、D 和 C₁₋₄ 烷基;

优选地, R^{L3} 选自 H、D、-CH₃、-CH₂CH₃ 和 -CH(CH₃)₂;

更优选地, R^{L3} 为 H。

9. 根据权利要求 1-8 中任一项所述的化合物, 或者其立体异构体、互变异构体、非对映异构体、外消旋物、顺反异构体、同位素标记化合物 (优选氘代物)、N-氧化物、代谢物、酯、前药、晶型、水合物、溶剂合物或药学上可接受的盐, 其中:

L³ 选自键、-O-、-S-、-NH-、-C(=O)-NH-、-CH₂-NH-、-CH₂-O-、-CH₂-S- 和 $\text{—C}\equiv\text{C—}$, 其中, 以“#”标识的键与 R² 连接, 以“*”标识的键与环 A 连接;

优选地, L³ 选自键、-O-、-S-、-NH-、-C(=O)-NH-、-CH₂-NH- 和 $\text{—C}\equiv\text{C—}$, 其中, 以“#”标识的键与 R² 相连接, 以“*”标识的键与环 A 相连接。

10. 根据权利要求 1-9 中任一项所述的化合物, 或者其立体异构体、互变异构体、非对映异构体、外消旋物、顺反异构体、同位素标记化合物 (优选氘代物)、N-氧化物、代谢物、酯、前药、晶型、水合物、溶剂合物或药学上可接受的盐, 其中:

R² 选自 C₃₋₆ 环烷基、苯基、5-6 元杂芳基、9 元杂芳基、9-10 元杂环基和 C₉₋₁₀ 部分饱和和环烷基, 所述 C₃₋₆ 环烷基、苯基、5-6 元杂芳基、9 元杂芳基、9-10 元杂环基或 C₉₋₁₀ 部分饱和和环烷基任选被 1、2、3、4、5 个分别独立地选自 R^{2a}、R^{2b}、R^{2c}、R^{2d} 和 R^{2e} 的基团取代;

优选地, R² 选自 C₃₋₆ 环烷基、苯基、5-6 元杂芳基、9 元杂芳基, 所述 C₃₋₆ 环烷基、苯基、5-6 元杂芳基、9 元杂芳基任选被 1、2、3、4、5 个分别独立地选自 R^{2a}、R^{2b}、R^{2c}、R^{2d} 和 R^{2e} 的基团取代;

优选地, R² 选自 C₃₋₆ 环烷基、苯基、9 元杂芳基, 所述 C₃₋₆ 环烷基、苯基、9 元杂芳基任选被 1、2、3、4、5 个分别独立地选自 R^{2a}、R^{2b}、R^{2c}、R^{2d} 和 R^{2e} 的基团取代;

优选地, R² 选自苯基、9 元杂芳基, 所述苯基、9 元杂芳基任选被 1、2、3、4、5 个分别独立地选自 R^{2a}、R^{2b}、R^{2c}、R^{2d} 和 R^{2e} 的基团取代;

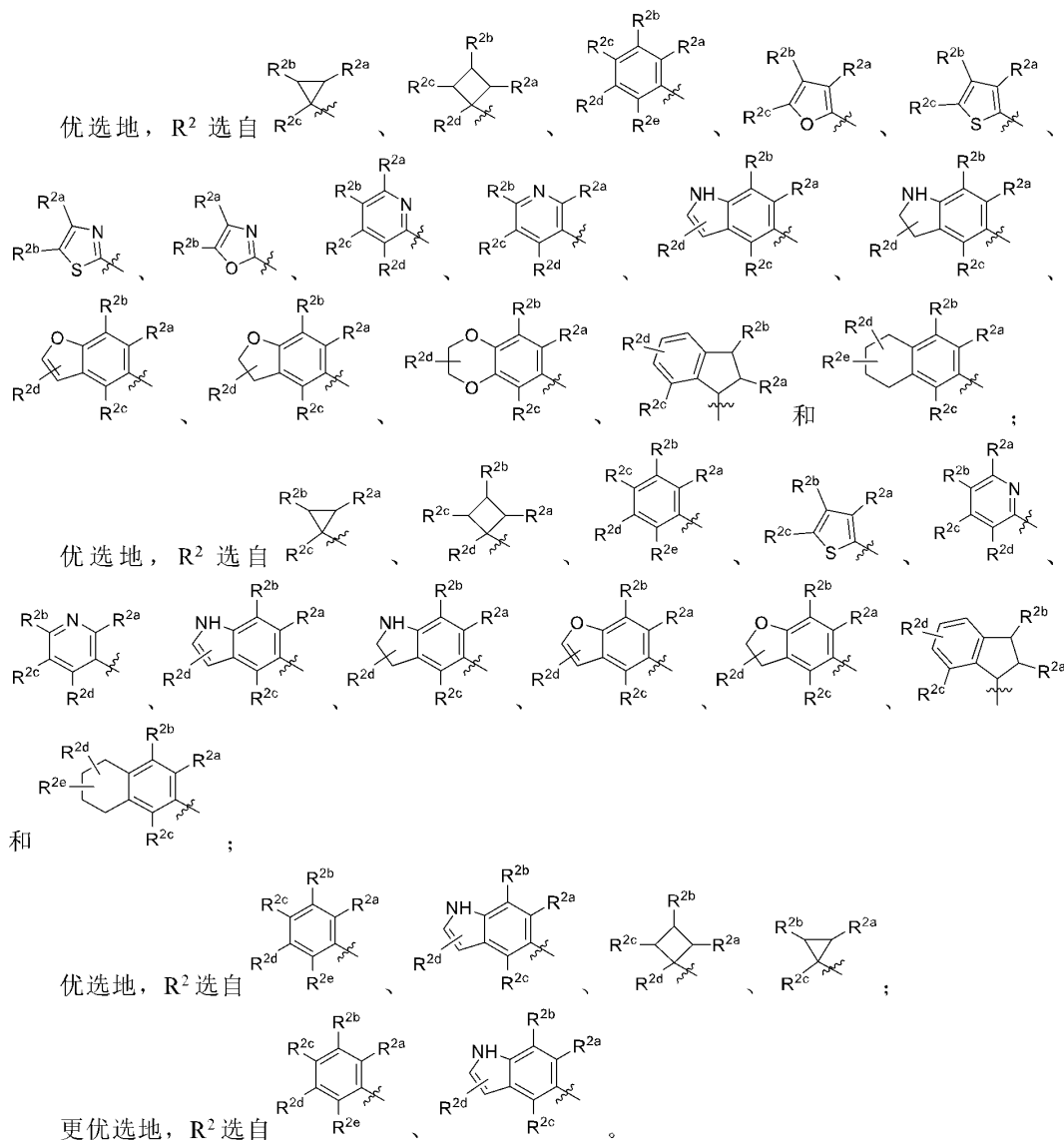
优选地, R² 选自环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、噻吩基、呋喃基、吡咯基、噻唑基、噻唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、咪唑基、二氢咪唑基、苯并咪唑基、2,3-二氢苯并咪唑基、2,3-二氢苯并二氧六环基、2,3-二氢茚基和 1,2,3,4-四氢萘基, 所述环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、噻吩基、呋喃基、吡咯基、噻唑基、噻唑基、噻唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、咪唑基、二氢咪唑基、苯并咪唑基、2,3-二氢苯并咪唑基、2,3-二氢苯并二氧六环基、2,3-二氢茚基和 1,2,3,4-四氢萘基各自任选被 1、2、3、4、5 个分别独立地选自 R^{2a}、R^{2b}、R^{2c}、R^{2d} 和 R^{2e} 的基团取代;

优选地, R² 选自环丙基、环丁基、苯基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、噻唑基、噻唑基、吡啶基、咪唑基、二氢咪唑基、苯并咪唑基、2,3-二氢苯并咪唑基、2,3-二氢苯并二氧六环基、2,3-二氢茚基和 1,2,3,4-四氢萘基, 所述环丙基、环丁基、苯基、噻吩基、噻唑基、噻唑基、噻唑基、吡啶基、咪唑基、二氢咪唑基、2,3-二氢苯并咪唑基、2,3-二氢苯并二氧六环基、2,3-二氢茚基和 1,2,3,4-四氢萘基各自任选被 1、2、3、4、5 个分别独立地选自 R^{2a}、R^{2b}、R^{2c}、R^{2d} 和 R^{2e} 的基团取代;

优选地, R² 选自环丙基、环丁基、苯基、噻吩基、吡啶基、咪唑基、二氢咪唑基、苯并咪唑基、2,3-二氢苯并咪唑基、2,3-二氢茚基和 1,2,3,4-四氢萘基, 所述环丙基、环丁基、苯基、噻吩基、吡啶基、咪唑基、二氢咪唑基、苯并咪唑基、2,3-二氢苯并咪唑基、2,3-二氢茚基和 1,2,3,4-四氢萘基各自任选被 1、2、3、4、5 个分别独立地选自 R^{2a}、R^{2b}、R^{2c}、R^{2d} 和 R^{2e} 的基团取代;

优选地, R^2 选自环丙基、环丁基、苯基、吡啶基, 所述环丙基、环丁基、苯基、吡啶基各自任选被 1、2、3、4、5 个分别独立地选自 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} 和 R^{2e} 的基团取代;

优选地, R^2 选自苯基、吡啶基, 所述苯基、吡啶基各自任选被 1、2、3、4、5 个分别独立地选自 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} 和 R^{2e} 的基团取代;



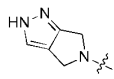
11. 根据权利要求 1-10 中任一项所述的化合物, 或者其立体异构体、互变异构体、非对映异构体、外消旋物、顺反异构体、同位素标记化合物 (优选氘代物)、N-氧化物、代谢物、酯、前药、晶型、水合物、溶剂合物或药学上可接受的盐, 其中:

R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} 和 R^{2e} 分别独立地选自 H、卤素、-OH、-CN、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、-NH₂、-NHC₁₋₄ 烷基、-N(C₁₋₄ 烷基)₂、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 卤代烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 环烯基、4-6 元单环杂环基、8-10 元双杂环基、苯基和 5-6 元杂芳基, 其中所述 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、-NHC₁₋₄ 烷基、-N(C₁₋₄ 烷基)- C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 卤代烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 环烯基、4-6 元单环杂环基、8-10 元双杂环基、苯基和 5-6 元杂芳基各自任选被 1、2 或 3 个 R 取代; 优选地, R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} 和 R^{2e} 分别独立地选自 H、-OH、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、4-6 元单环杂环基、苯基和 5-6 元杂芳基, 所述 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、4-6 元单环杂环基、苯基和 5-6 元杂芳基各自任选被 1、2 或 3 个 R 取代;

优选地, R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} 和 R^{2e} 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、-OH、-CN、甲基、乙

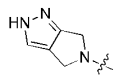
基、丙基、丁基、卤代甲基、卤代乙基、卤代丙基、卤代丁基、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}$ -甲基、 $-\text{NH}$ -乙基、 $-\text{NH}$ -丙基、 $-\text{NH}$ -丁基、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、卤代甲氧基、卤代乙氧基、卤代丙氧基、卤代丁氧基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环戊烯基、环己烯基、氧杂环丁基、氮杂环丁基、四氢呋喃基、吡咯烷基、四氢吡喃基、

哌啶基、吗啉基、二氢三唑基、



苯基、咪唑基、吡唑基、噻吩基、呋喃基、吡咯基、噻唑基、噻二唑基、噁唑基、噁二唑基、三唑基、四唑基、吡啶基、嘧啶基和吡嗪基，所述甲基、乙基、丙基、丁基、卤代甲基、卤代乙基、卤代丙基、卤代丁基、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}$ -甲基、 $-\text{NH}$ -乙基、 $-\text{NH}$ -丙基、 $-\text{NH}$ -丁基、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、卤代甲氧基、卤代乙氧基、卤代丙氧基、卤代丁氧基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环戊烯基、环己烯基、氧杂环丁基、氮杂环丁基、四氢呋喃基、吡咯烷基、四

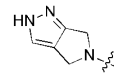
氢吡喃基、哌啶基、吗啉基、二氢三唑基、



苯基、咪唑基、吡唑基、噻吩基、呋喃基、吡咯基、噻唑基、噻二唑基、噁唑基、噁二唑基、三唑基、四唑基、吡啶基、嘧啶基和吡嗪基各自任选被 1、2 或 3 个 R 取代；

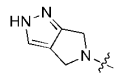
优选地， R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} 和 R^{2e} 分别独立地选自 H、F、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、环丙基、环丁基、环己烯基、氮杂环丁基、氧杂环丁基、哌啶基、吗啉

基、四氢呋喃基、吡咯烷基、四氢吡喃基、



苯基和吡啶基，所述 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、环丙基、环丁基、环己烯基、氮杂环丁基、氧杂环丁基、

哌啶基、吗啉基、四氢呋喃基、吡咯烷基、四氢吡喃基、



苯基和吡啶基各自任选被 1、2 或 3 个 R 取代；

优选地， R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} 和 R^{2e} 分别独立地选自 H、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、环丙基、环丁基、苯基、吡啶基、吡咯烷基、吗啉基、四氢吡喃基、哌啶基，所述 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、环丙基、环丁基、苯基、吡啶基、吡咯烷基、吗啉基、四氢吡喃基、哌啶基各自任选被 1、2 或 3 个 R 取代。

12. 根据权利要求 1-11 中任一项所述的化合物，或者其立体异构体、互变异构体、非对映异构体、外消旋物、顺反异构体、同位素标记化合物（优选氘代物）、N-氧化物、代谢物、酯、前药、晶型、水合物、溶剂合物或药理学上可接受的盐，其中：

R 选自组(1)-(3)所列的基团：

(1) H、卤素、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、氧代基、 $-\text{COOH}$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、被 1 或 2 个 OH 取代的 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 $-\text{C}_{1-4}$ 亚烷氧基、 C_{1-4} 烷氧基、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}-\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}-\text{C}_{3-6}$ 环烷基、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $-\text{NHC}(=\text{O})-\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $-\text{N}=\text{S}(=\text{O})\text{R}^{s1}\text{R}^{s2}$ 、 $-\text{NH}-\text{S}(=\text{O})_2\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $-\text{S}(=\text{O})_2-4-6$ 元杂环基、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}-\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}-\text{C}_{3-6}$ 环烷基、 $-\text{C}_{3-6}$ 亚环烷基、 $-\text{COOH}$ 和 $-\text{C}(=\text{O})-4-6$ 元杂环基，其中 R^{s1} 和 R^{s2} 各自为 C_{1-4} 烷基，或者 R^{s1} 和 R^{s2} 连同它们所连接的 S 原子一起形成 4-6 元杂环烷基；

(2) 4-6 元杂环基，其中所述 4-6 元杂环基任选地被 1 个、2 个或更多个独立地选自 C_{1-4} 烷基、 $-\text{NH}_2$ 、 $=\text{NH}$ 和氧代基的取代基取代；以及

(3) 苯基和 5-6 元杂芳基，其中所述苯基和 5-6 元杂芳基各自任选地被 1 个、2 个或更多个独立地选自卤素、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}_{1-4}$ 亚烷基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{C}_{1-4}$ 亚烷基、 $-\text{CN}$ 和 $-\text{C}_{1-4}$ 亚烷基、 $-\text{NH}_2$ 的取代基取代；优选地，R 选自：H、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、被 1 个 OH 取代的 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基、 $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{C}_{1-4}$ 烷基、4-6 元杂环基；

优选地，R 选自组(1)-(3)所列的基团：

(1) H、卤素、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、氧代基、 $-\text{COOH}$ 、甲基、乙基、丙基、丁基、卤代甲基、

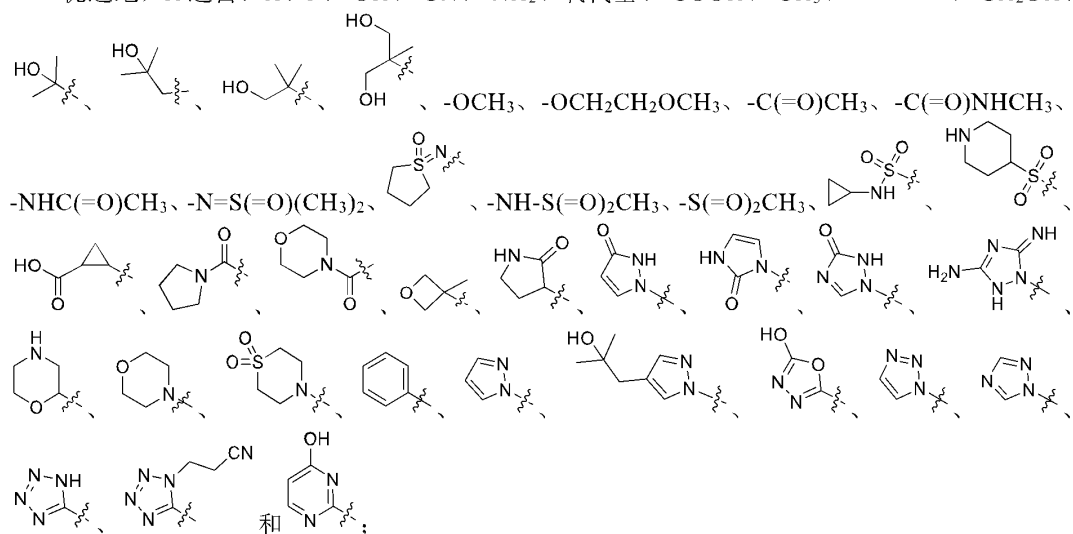
卤代乙基、卤代丙基、卤代丁基、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、-亚乙基-OH、、、、、、
甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、-亚甲氧基-甲氧基、-亚甲氧基-乙氧基、-亚甲氧基-丙氧基、
-亚乙氧基-甲氧基、-亚乙氧基-乙氧基、-亚乙氧基-丙氧基、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}$ -甲基、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}$ -乙基、
 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}$ -丙基、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}$ -丁基、 $-\text{N}=\text{S}(=\text{O})(\text{甲基})_2$ 、 $-\text{N}=\text{S}(=\text{O})(\text{甲基})(\text{乙基})$ 、 $-\text{N}=\text{S}(=\text{O})(\text{甲})$
 $-\text{N}=\text{S}(=\text{O})(\text{甲基})(\text{丁基})$ 、 $-\text{N}=\text{S}(=\text{O})(\text{乙基})_2$ 、 $-\text{N}=\text{S}(=\text{O})(\text{乙基})(\text{丙基})$ 、 $-(\text{NH})_p$ -W-甲基、
 $-(\text{NH})_p$ -W-乙基、 $-(\text{NH})_p$ -W-丙基、 $-(\text{NH})_p$ -W-丁基、-W-NH-环丙基、-W-氧杂环丁基、-W-氮杂
环丁基、-W-四氢呋喃基、-W-吡咯烷基、-W-四氢吡喃基、-W-哌啶基、-W-吗啉基、-亚环丙

基- COOH 和，其中每个W独立地为 $\text{C}(=\text{O})$ 或 $\text{S}(=\text{O})_2$ ，以及每个p独立地为0或1；

(2) 氧杂环丁基、氮杂环丁基、四氢呋喃基、吡咯烷基、四氢吡喃基、哌啶基、吗啉基、
硫代吗啉、二氢吡啶基、二氢咪唑基和二氢三唑基，其中所述氧杂环丁基、氮杂环丁基、四
氢呋喃基、吡咯烷基、四氢吡喃基、哌啶基、吗啉基、硫代吗啉、二氢吡啶基、二氢咪唑基和二
氢三唑基各自任选地被1个、2个或更多个独立地选自甲基、乙基、丙基、叔丁基、 $-\text{NH}_2$ 、 $=\text{NH}$
和氧代基的取代基取代；以及

(3) 苯基、噻吩基、呋喃基、吡咯基、吡啶基、噻唑基、噻二唑基、噁唑基、噁二唑基、
三唑基、四唑基、吡啶基、嘧啶基和吡嗪基，其中所述苯基、噻吩基、呋喃基、吡咯基、吡
啶基、噻唑基、噻二唑基、噁唑基、噁二唑基、三唑基、四唑基、吡啶基、嘧啶基和吡嗪基各自
任选地被1个、2个或更多个独立地选自卤素、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}_{1-4}$ 亚烷基-OH、 $-\text{C}_{1-4}$ 亚烷
基-CN和 $-\text{C}_{1-4}$ 亚烷基- NH_2 的取代基取代；

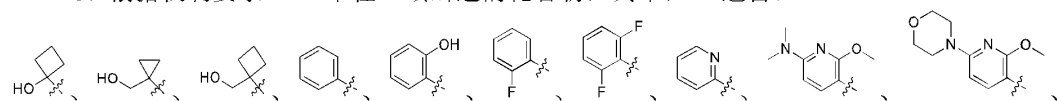
优选地，R选自： H 、 F 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、氧代基、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、

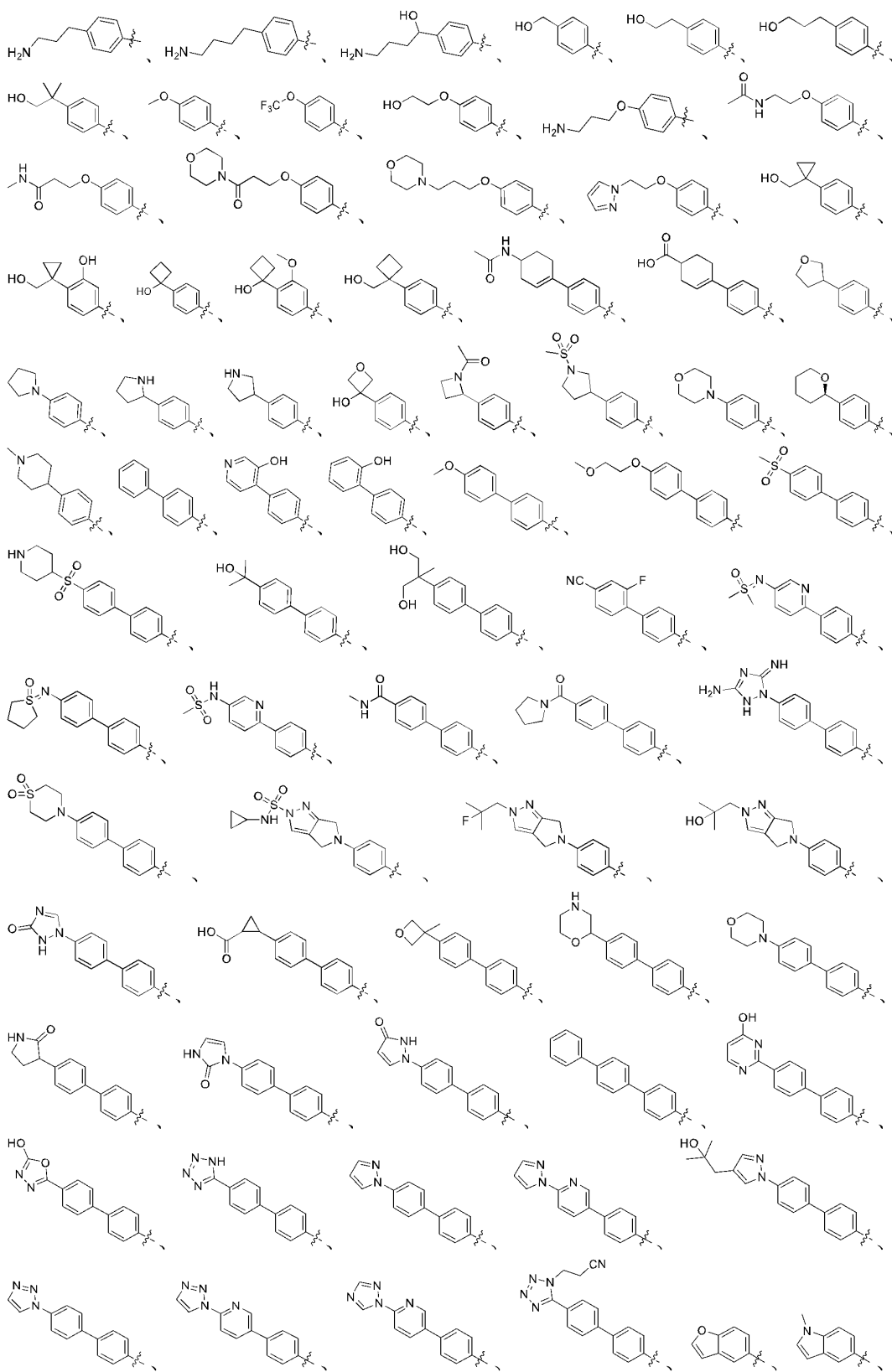


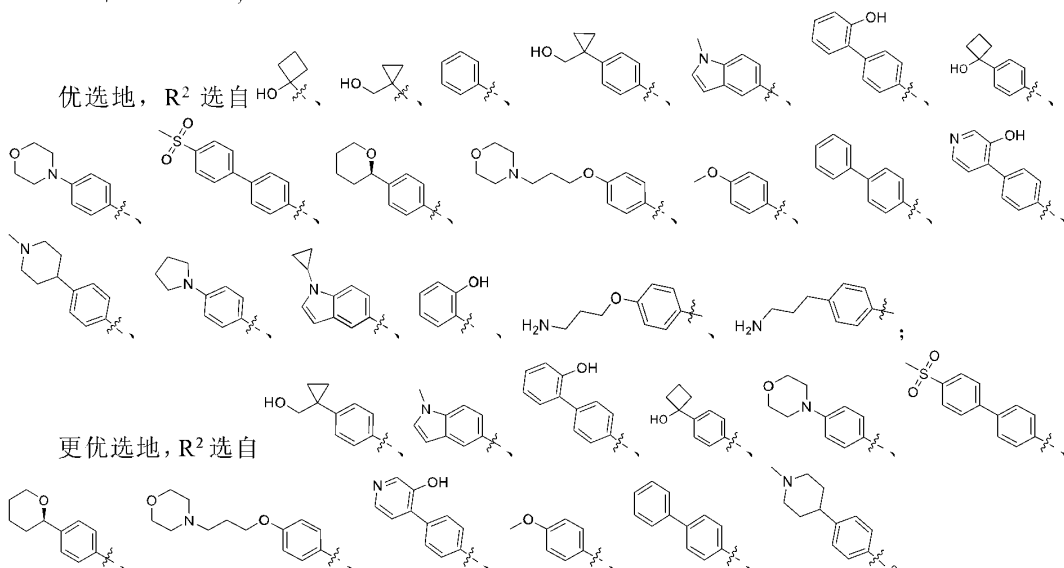
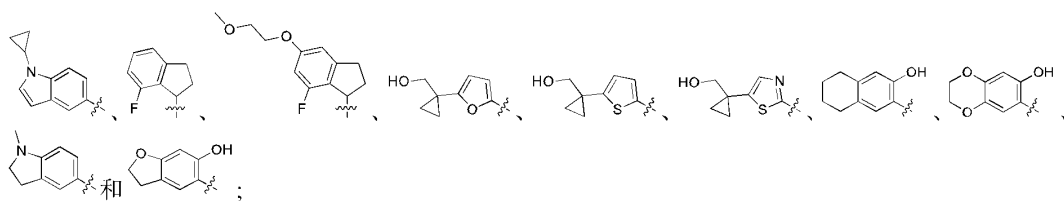
优选地，R为 H 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{CH}_3$ 、；

更优选地，R为 H 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{CH}_3$ 、。

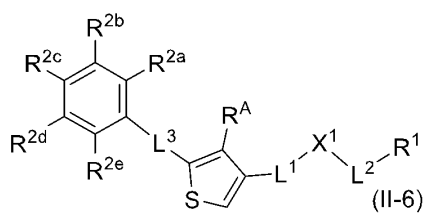
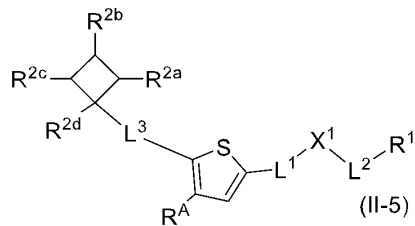
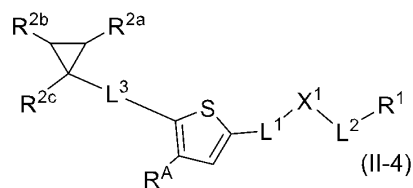
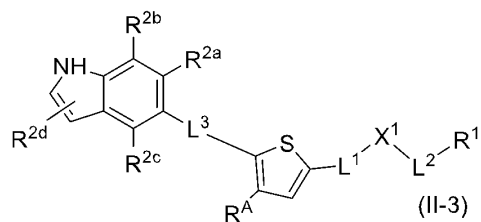
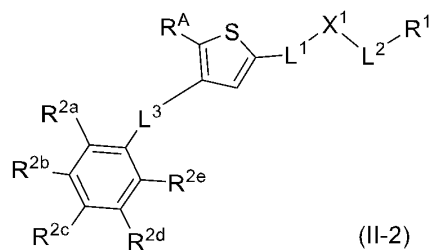
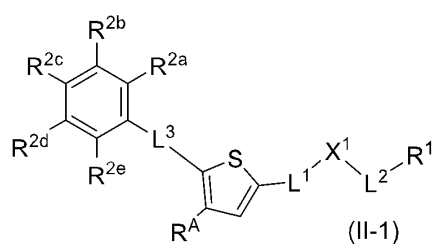
13. 根据权利要求1-12中任一项所述的化合物，其中， R^2 选自：

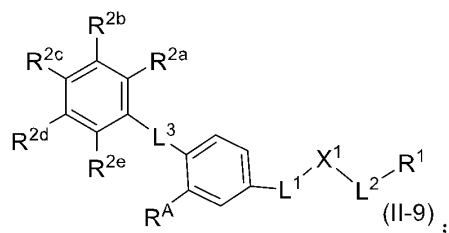
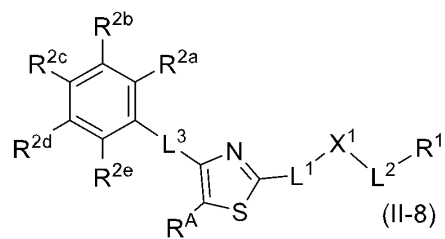
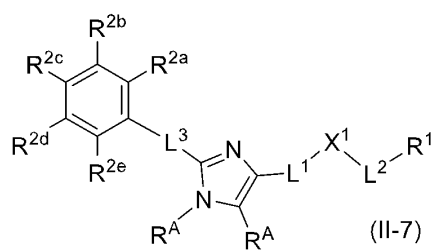




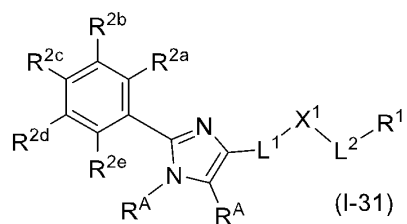
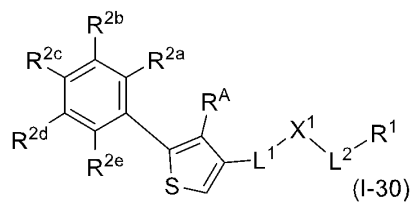
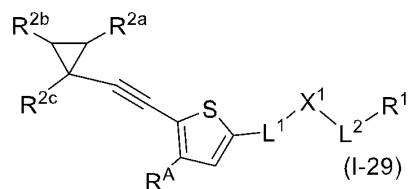
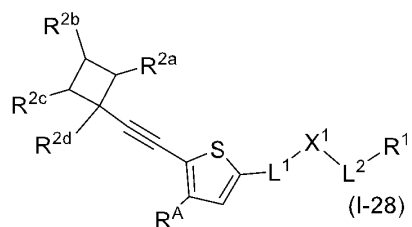
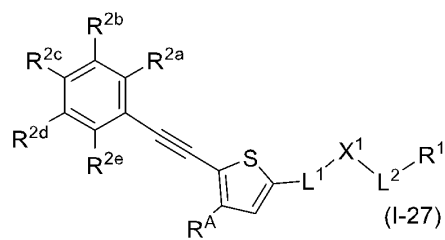
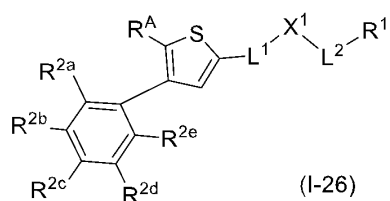
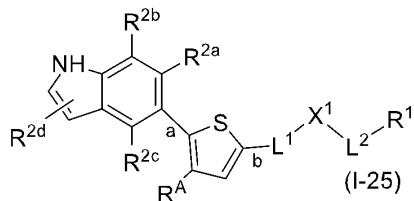
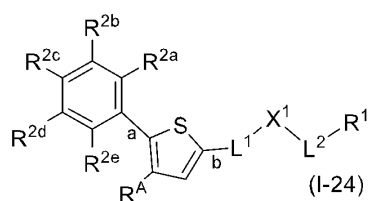


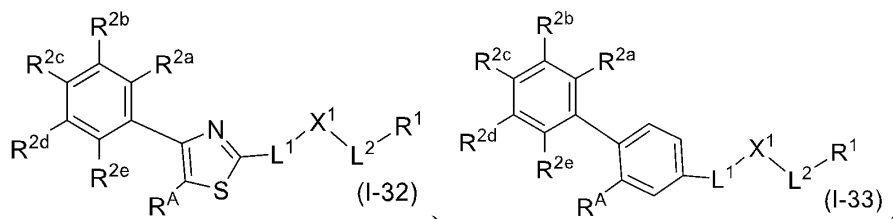
14. 根据权利要求 1-13 中任一项所述的化合物, 或者其立体异构体、互变异构体、非对映异构体、外消旋物、顺反异构体、同位素标记化合物 (优选氘代物)、N-氧化物、代谢物、酯、前药、晶型、水合物、溶剂合物或药学上可接受的盐, 其中, 所述化合物具有下式(II-1)~(II-9)任一式所示的结构:





优选地, 所述化合物具有式(I-24)~(I-33)任一式所示结构:





15. 根据权利要求 1-14 中任一项所述的化合物, 或者其立体异构体、互变异构体、非对映异构体、外消旋物、顺反异构体、同位素标记化合物 (优选氘代物)、N-氧化物、代谢物、酯、前药、晶型、水合物、溶剂合物或药学上可接受的盐, 其中: X^1 选自 $-C(=O)-$ 、 $-C(=S)-$; 优选地, X^1 选自 $-C(=O)-$ 。

16. 根据权利要求 1-15 中任一项所述的化合物, 或者其立体异构体、互变异构体、非对映异构体、外消旋物、顺反异构体、同位素标记化合物 (优选氘代物)、N-氧化物、代谢物、酯、前药、晶型、水合物、溶剂合物或药学上可接受的盐, 其中: R^a 和 R^b 在每次出现时各自独立地选自 H、D、F、Cl、Br、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 卤代烷氧基和 C_{3-4} 环烷基; 优选地, R^a 和 R^b 在每次出现时各自独立地为 H。

17. 根据权利要求 1-16 中任一项所述的化合物, 或者其立体异构体、互变异构体、非对映异构体、外消旋物、顺反异构体、同位素标记化合物 (优选氘代物)、N-氧化物、代谢物、酯、前药、晶型、水合物、溶剂合物或药学上可接受的盐, 其中: R^c 在每次出现时独立地选自 H、D、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基和 C_{3-4} 环烷基; 优选地, R^c 在每次出现时独立地 H 和 C_{1-4} 烷基, 优选 H、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基和叔丁基, 更优选 H 和甲基。

18. 根据权利要求 1-17 中任一项所述的化合物, 或者其立体异构体、互变异构体、非对映异构体、外消旋物、顺反异构体、同位素标记化合物 (优选氘代物)、N-氧化物、代谢物、酯、前药、晶型、水合物、溶剂合物或药学上可接受的盐, 其中: L^1 选自 $-O-$ 、 $-NR^c-$ 和 $-CR^aR^b-$; 优选地, L^1 选自 $-NR^c-$; 优选地, L^1 选自 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NH-$ 、 $-N(CH_3)-$ 和 $-CH_2-$; 更优选地, L^1 选自 $-NH-$ 。

19. 根据权利要求 1-18 中任一项所述的化合物, 或者其立体异构体、互变异构体、非对映异构体、外消旋物、顺反异构体、同位素标记化合物 (优选氘代物)、N-氧化物、代谢物、酯、前药、晶型、水合物、溶剂合物或药学上可接受的盐, 其中:

L^2 选自 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^c-$ 、 $-CR^aR^b-$ 、 $\#-O-CR^aR^b-$ 和 $\#-S-CR^aR^b-$, 其中, 以“#”标识的键与 X^1 连接, 以“*”标识的键与 R^1 连接;

优选地, L^2 选自 $-O-$ 、 $-CR^aR^b-$;

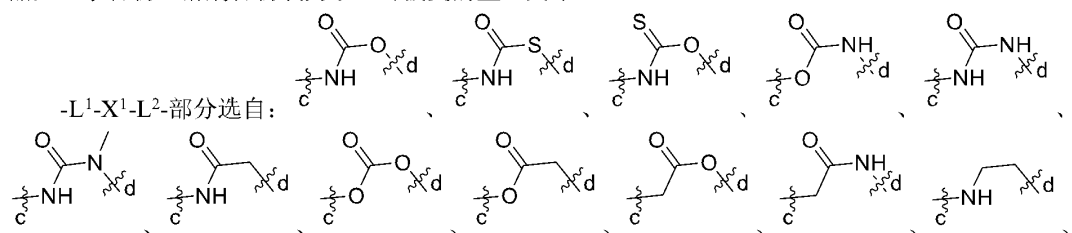
优选地, L^2 选自 $-O-$;

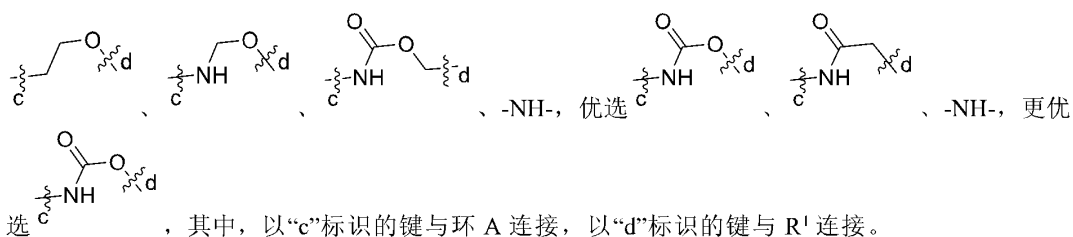
优选地, L^2 选自 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NH-$ 、 $-N(CH_3)-$ 、 $-CH_2-$ 、 $\#-O-CH_2-$ 和 $\#-S-CH_2-$, 其中, 以“#”标识的键与 X^1 连接, 以“*”标识的键与 R^1 连接;

优选地, L^2 选自 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NH-$ 、 $-N(CH_3)-$ 、 $-CH_2-$ 和 $\#-O-CH_2-$, 其中, 以“#”标识的键与 X^1 连接, 以“*”标识的键与 R^1 连接;

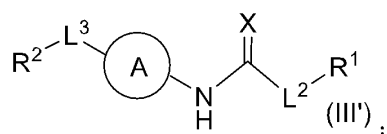
更优选地, L^2 选自 $-O-$ 、 $-CH_2-$ 。

20. 根据权利要求 1-19 中任一项所述的化合物, 或者其立体异构体、互变异构体、非对映异构体、外消旋物、顺反异构体、同位素标记化合物 (优选氘代物)、N-氧化物、代谢物、酯、前药、晶型、水合物、溶剂合物或药学上可接受的盐, 其中:



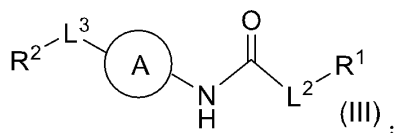


21. 根据权利要求 1-20 中任一项所述的化合物, 或者其立体异构体、互变异构体、非对映异构体、外消旋物、顺反异构体、同位素标记化合物 (优选氘代物)、N-氧化物、代谢物、酯、前药、晶型、水合物、溶剂合物或药学上可接受的盐, 其中, 所述化合物具有下式(III')所示结构:

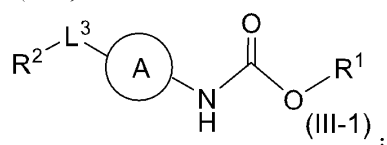


其中, X 选自 O 或 S; 优选 X 选自 O;

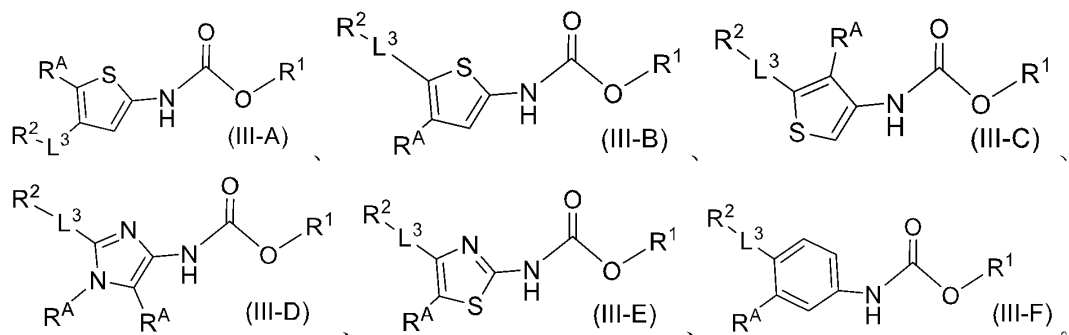
优选地, 所述化合物具有式(III)所示结构:



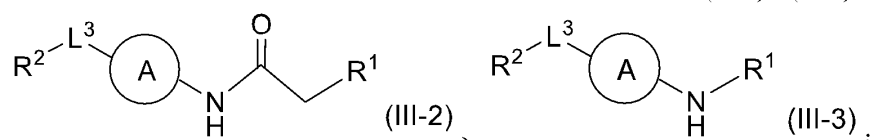
优选地, 所述化合物具有式(III-1)所示结构:



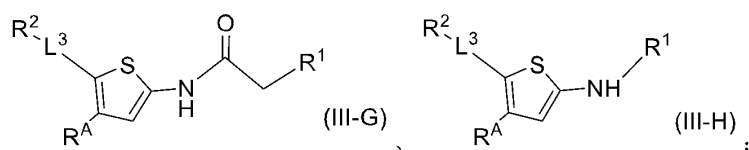
优选地, 所述化合物具有式(III-A)~(III-F)任一式所示结构:



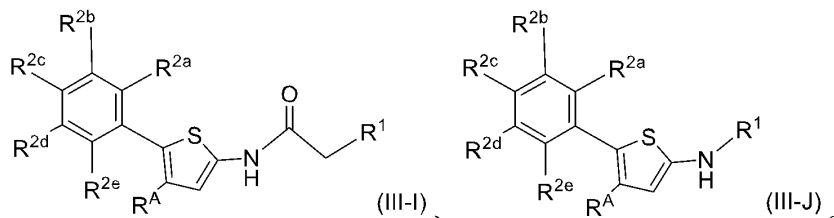
22. 根据权利要求 1-21 中任一项所述的化合物, 或者其立体异构体、互变异构体、非对映异构体、外消旋物、顺反异构体、同位素标记化合物 (优选氘代物)、N-氧化物、代谢物、酯、前药、晶型、水合物、溶剂合物或药学上可接受的盐, 其中, 所述化合物具有下式(III-2)或(III-3)所示结构:



优选地, 所述化合物具有式(III-G)或(III-H)所示结构:



更优选地, 所述化合物具有式(III-I)或(III-J)所示结构:



23. 根据权利要求 1-22 中任一项所述的化合物, 或者其立体异构体、互变异构体、非对映异构体、外消旋物、顺反异构体、同位素标记化合物(优选氘代物)、N-氧化物、代谢物、酯、前药、晶型、水合物、溶剂合物或药学上可接受的盐, 其中:

R^1 选自 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、4-6 元单环杂环基、8-10 元稠合双环杂环基、苯基和 5-6 元杂芳基, 其中所述 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、4-6 元单环杂环基、8-10 元稠合双环杂环基、苯基和 5-6 元杂芳基任选地被 1、2 或 3 个 R^{1a} 取代;

优选地, R^1 选自 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、4-6 元单环含氮杂环基、4-6 元单环含氧杂环基、8-10 元稠合双环含氧杂环基、苯基和 5-6 元杂芳基, 其中所述 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、4-6 元单环含氮杂环基、4-6 元单环含氧杂环基、8-10 元稠合双环含氧杂环基、苯基和 5-6 元杂芳基任选地被 1、2 或 3 个 R^{1a} 取代;

优选地, R^1 选自 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、8-10 元稠合双环含氧杂环基、苯基和 5-6 元杂芳基, 其中以上基团中任一者任选地被 1、2 或 3 个 R^{1a} 取代;

优选地, R^1 选自 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、8-10 元稠合双环含氧杂环基, 其中以上基团中任一者任选地被 1、2 或 3 个 R^{1a} 取代;

优选地, R^1 选自 C_{3-6} 环烷基、8-10 元稠合双环含氧杂环基, 其中以上基团中任一者任选地被 1、2 或 3 个 R^{1a} 取代;

优选地, R^1 选自甲基、乙基、正丙基、异丙基、仲丁基、异丁基、叔丁基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氧杂环丁烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、硫杂环丁烷基、四氢噻吩基、四氢噻

喃基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、噁二唑基、噻二唑基、嘧啶基、苯基和

选

选

选

选

任一者任选地被 1、2 或 3 个 R^{1a} 取代;

24. 根据权利要求 1-23 中任一项所述的化合物, 或者其立体异构体、互变异构体、非对映异构体、外消旋物、顺反异构体、同位素标记化合物(优选氘代物)、N-氧化物、代谢物、酯、前药、晶型、水合物、溶剂合物或药学上可接受的盐, 其中:

每个 R^{1a} 独立地选自卤素、-OH、-CN、氧代基、-COOR^c、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 卤代烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 卤代烷氧基、-C₁₋₄ 亚烷基-OH、-OC₁₋₄ 亚烷基-OH、-C₁₋₄ 亚烷基-COOH、-S(=O)₂-C₁₋₄ 烷基和



优选地, 每个 R^{1a} 独立地选自 -OH、-COOR^c、-C₁₋₄ 亚烷基-OH、;

优选地，每个 R^{1a} 独立地选自 -OH、-C₁₋₂ 亚烷基-OH；

优选地, 每个 R^{1a} 独立地选自 F、Cl、Br、-OH、氧代基、-COOH、甲基、乙基、异丙基、叔丁基、-CH₂-OH、-CH₂CH₂-OH、-C(CH₃)₃-OH、-CH₂-COOH、-CH₂CH₂-COOH、-C(CH₃)₃-COOH、



优选地, 每个 R^1 独立地选自 Cl、-OH、-CN、氧代基、-COOH、-COOEt、甲基、乙基、-CH₂-OH、-CH₂CH₂-OH、-OCH₂CH₂-OH、-C(CH₃)₂-OH、-CH₂-COOH、-CH₂CH₂-COOH、-C(CH₃)₂-COOH、



优选地, 每个 R^{1a} 独立地选自 $-OH$ 、 $-CH_2-OH$ 、 $-COOH$ 、 $-COOEt$;

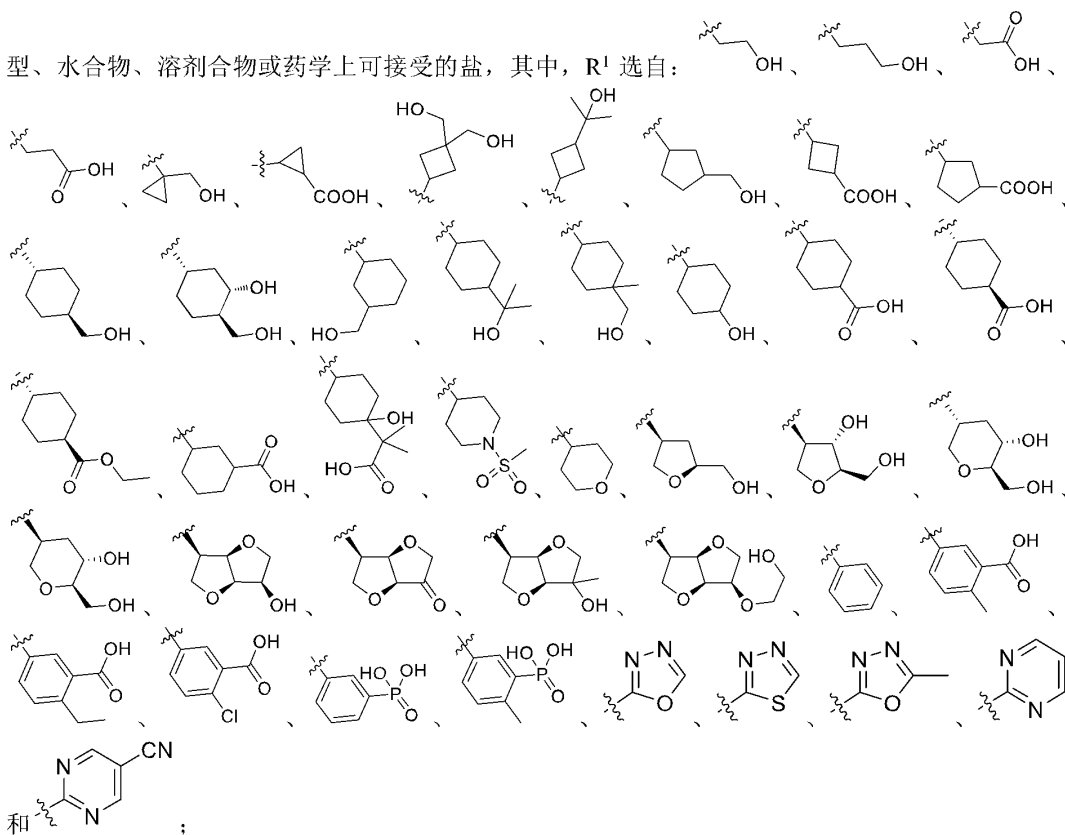
优选地, 每个 R^{1a} 独立地选自 $-OH$ 、 $-CH_2-OH$ 、 $-COOH$;

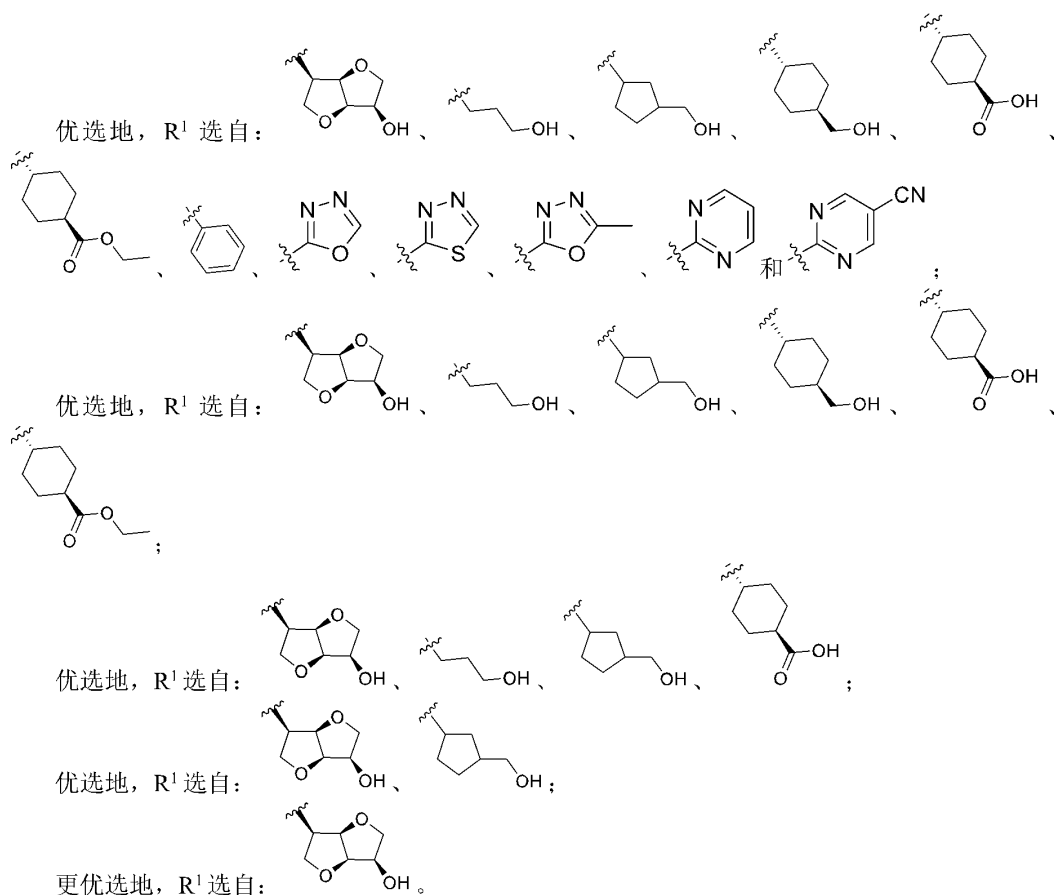
优选地，每个 R^{1a} 独立地选自 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{OH}$ ；

更优选地，每个 R^{1a} 独立地选自 -OH。

25. 根据权利要求 1-24 中任一项所述的化合物, 或者其立体异构体、互变异构体、非对映异构体、外消旋物、顺反异构体、同位素标记化合物(优选氘代物)、N-氧化物、代谢物、酯、前药、晶

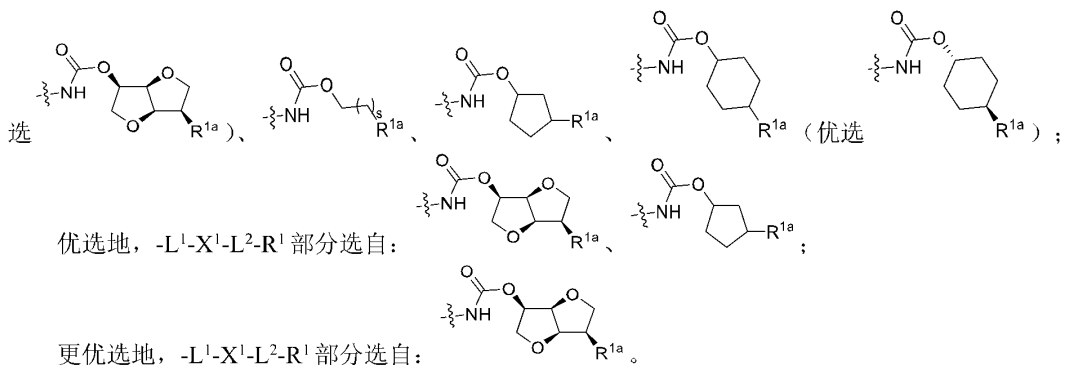
型、水合物、溶剂合物或药学上可接受的盐，其中，R¹选自：





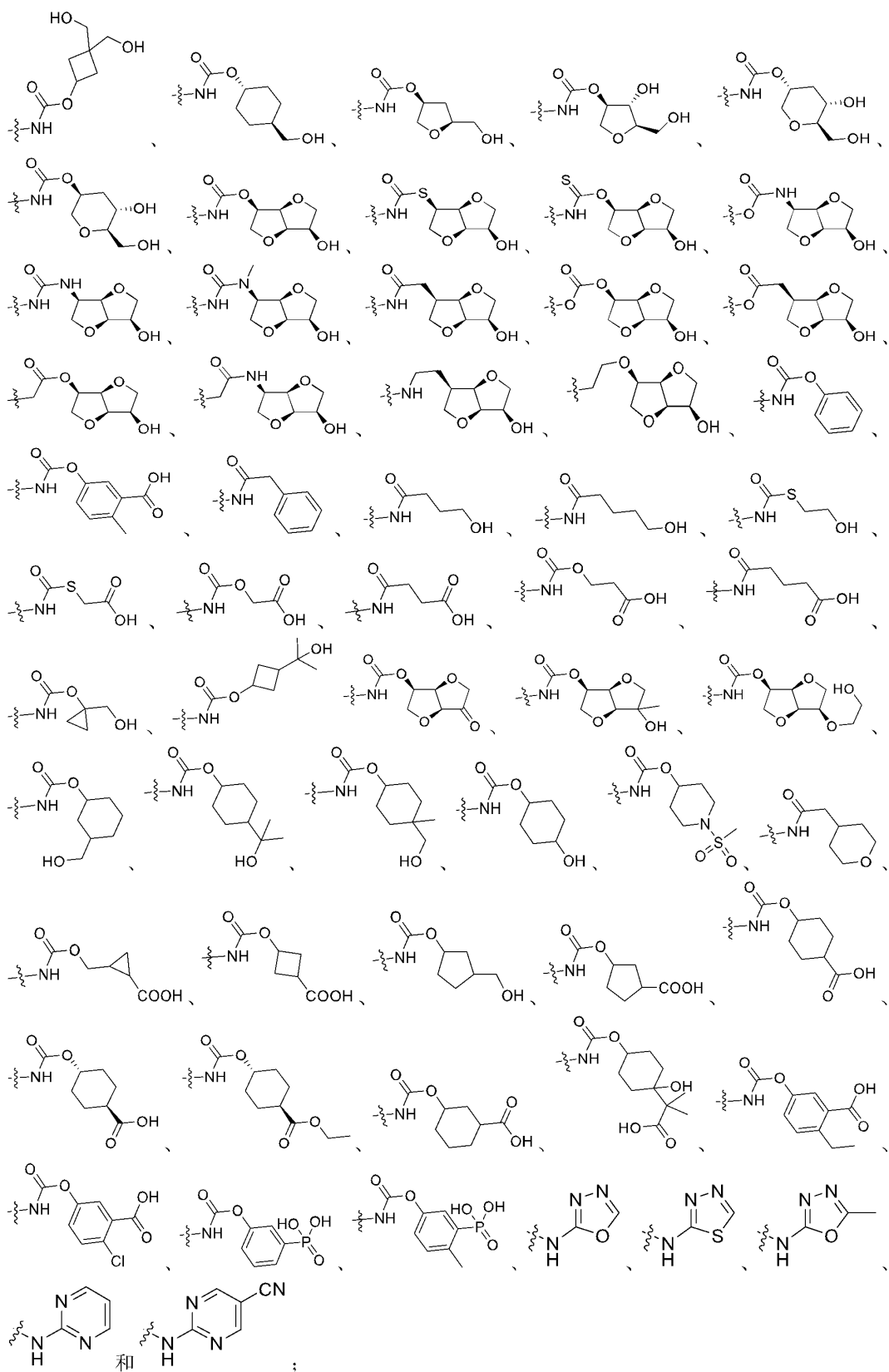
26. 根据权利要求 1-25 中任一项所述的化合物, 或者其立体异构体、互变异构体、非对映异构体、外消旋物、顺反异构体、同位素标记化合物 (优选氘代物)、N-氧化物、代谢物、酯、前药、晶

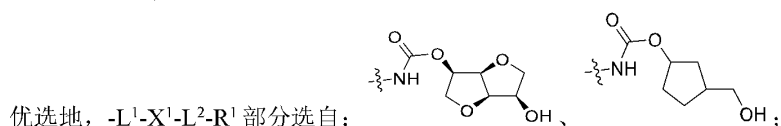
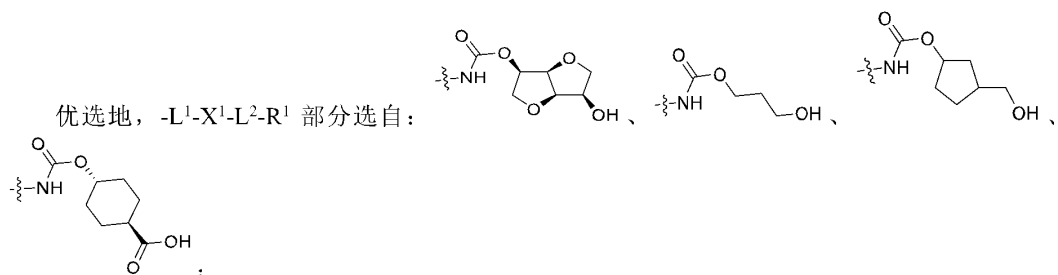
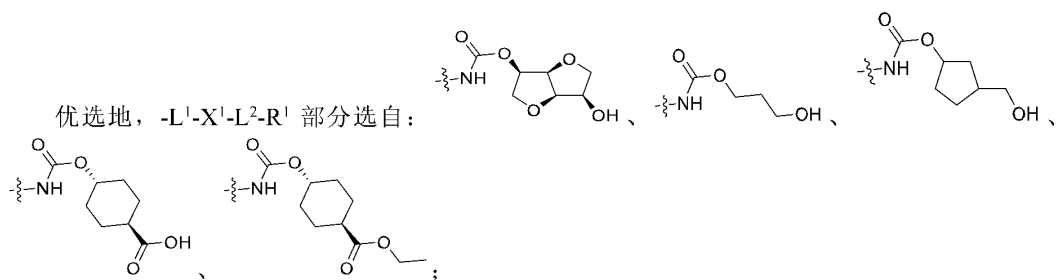
型、水合物、溶剂合物或药学上可接受的盐, 其中, $-L^1-X^1-L^2-R^1$ 部分选自:



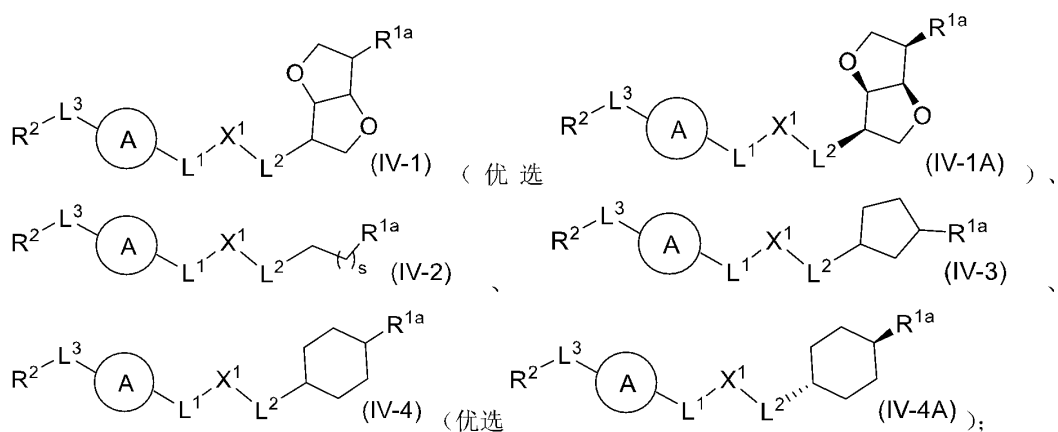
27. 根据权利要求 1-26 中任一项所述的化合物, 或者其立体异构体、互变异构体、非对映异构体、外消旋物、顺反异构体、同位素标记化合物 (优选氘代物)、N-氧化物、代谢物、酯、前药、晶

型、水合物、溶剂合物或药学上可接受的盐, 其中, $-L^1-X^1-L^2-R^1$ 部分选自:

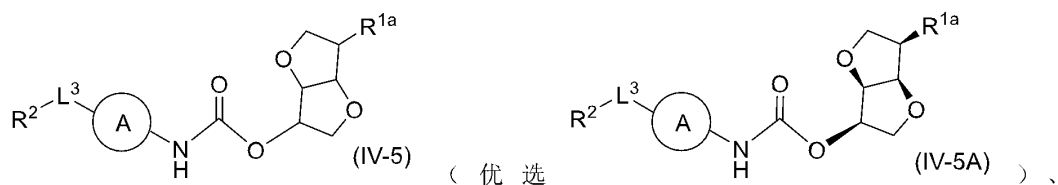


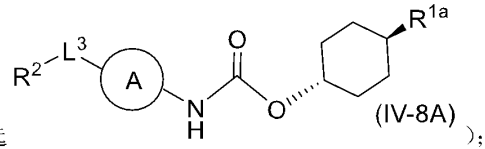
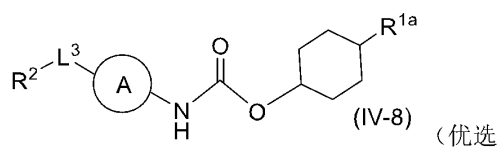
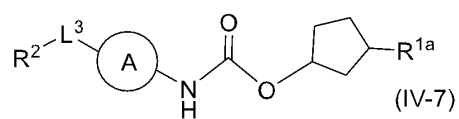
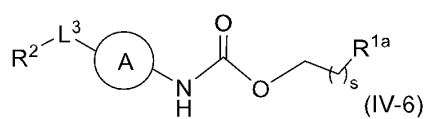


28. 根据权利要求 1-27 中任一项所述的化合物, 或者其立体异构体、互变异构体、非对映异构体、外消旋物、顺反异构体、同位素标记化合物 (优选氘代物)、N-氧化物、代谢物、酯、前药、晶型、水合物、溶剂合物或药学上可接受的盐, 其中, 所述化合物具有式(IV-1)至(IV-4)中任一式所示结构:

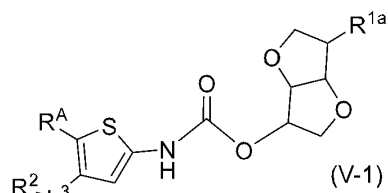


优选地, 所述化合物具有式(IV-5)~(IV-8)中任一式所示结构:

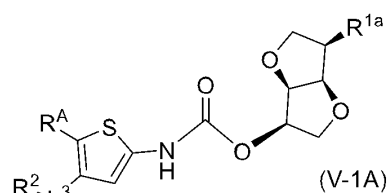




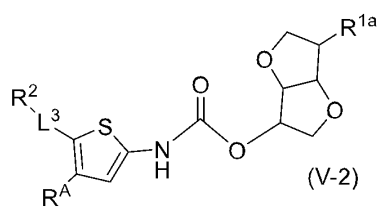
优选地, 所述化合物具有式(V-1)~(V-9)中任一式所示结构:



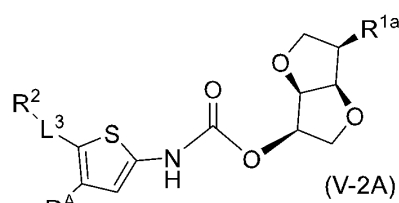
(优 选)



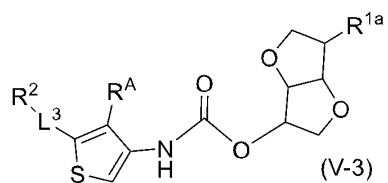
)



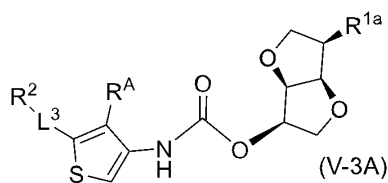
(优 选)



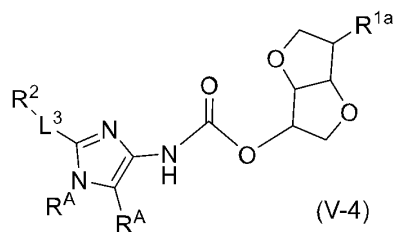
)



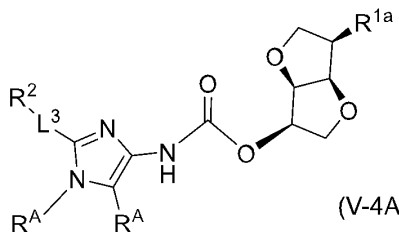
(优 选)



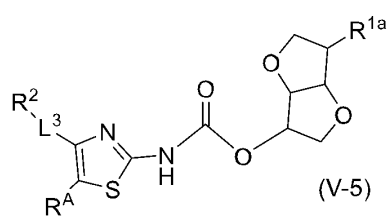
)



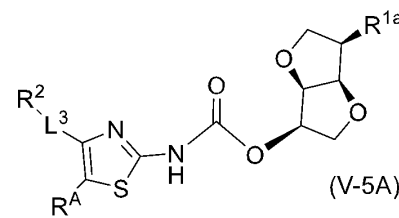
(优 选)



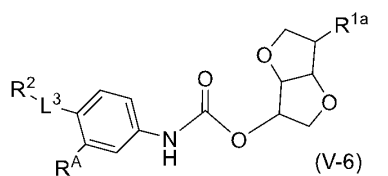
)



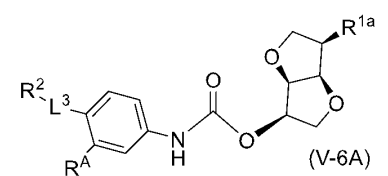
(优 选)



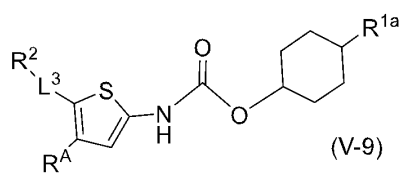
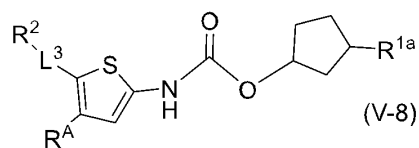
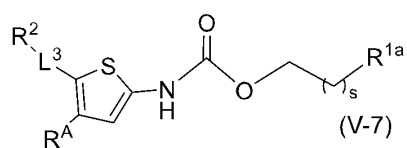
)



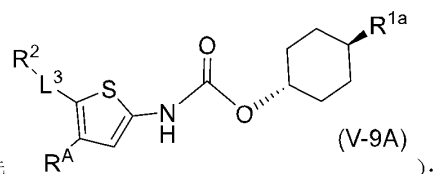
(优 选)



)

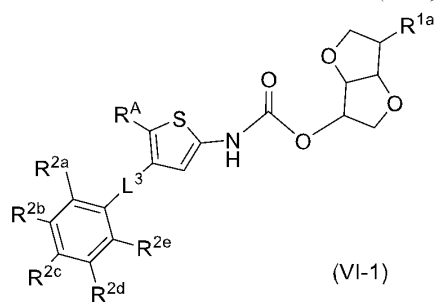


(优选

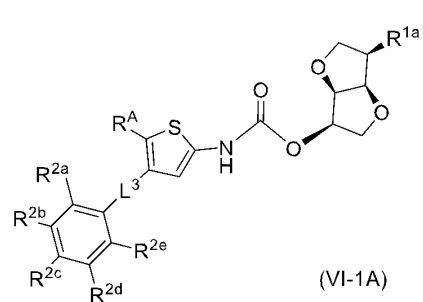


);

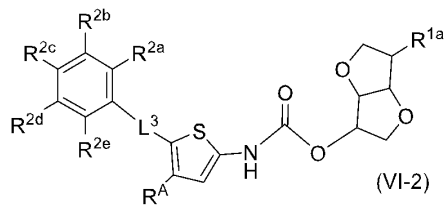
更优选地, 所述化合物具有式(VI-1)至(VI-14)中任一式所示结构:



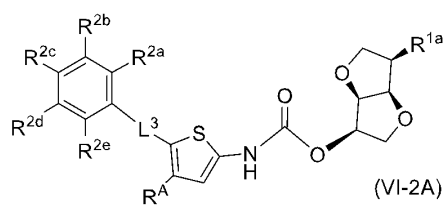
(优选



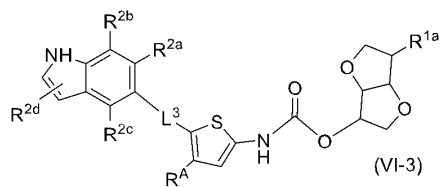
),



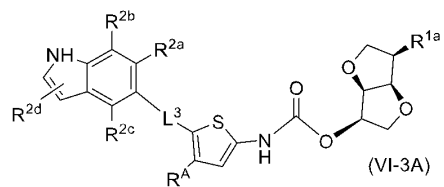
(优选



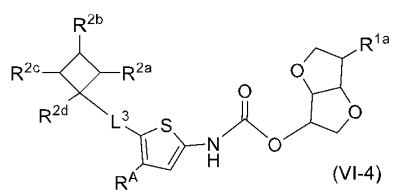
),



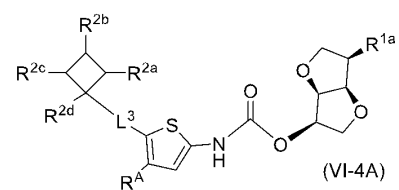
(优选



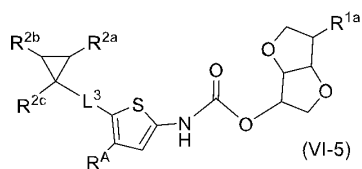
),



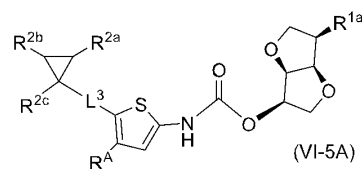
(优选



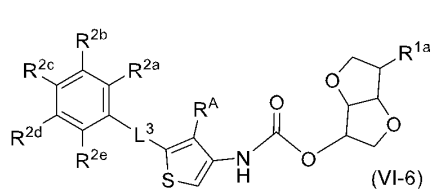
),



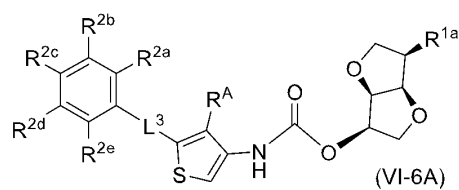
(优选



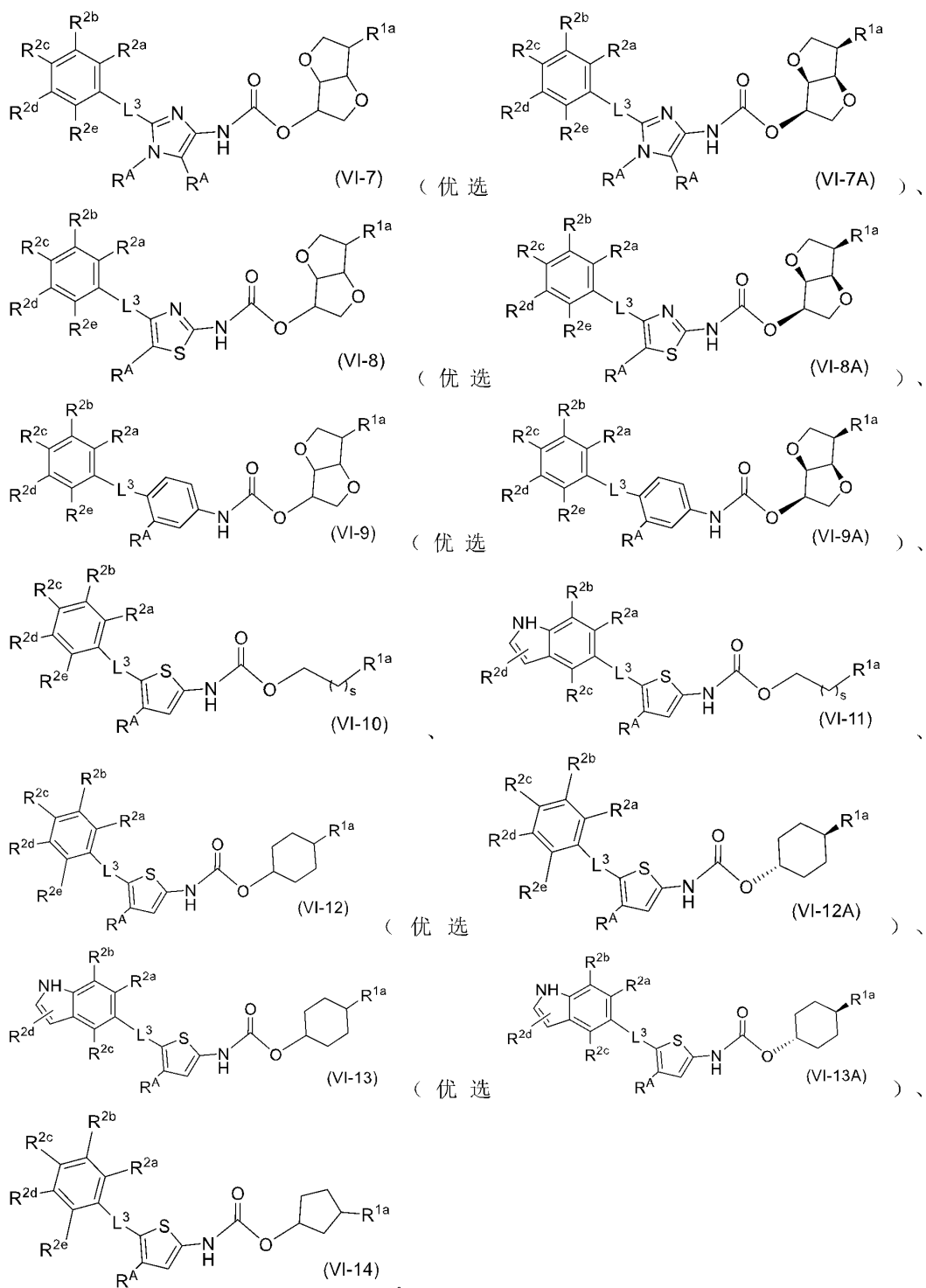
),



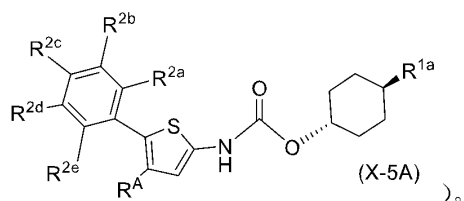
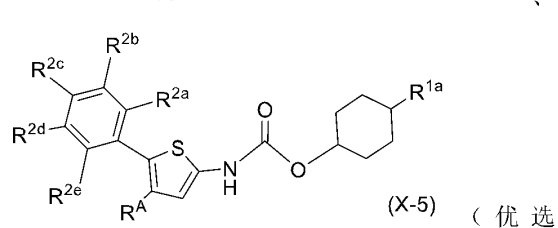
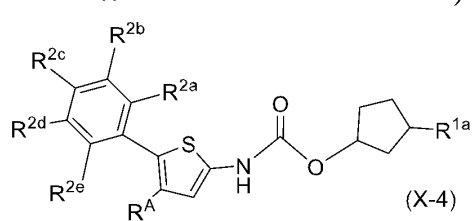
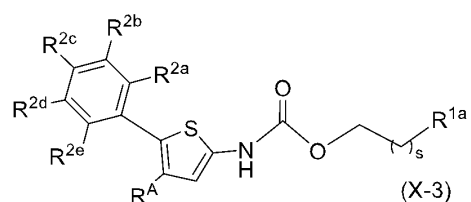
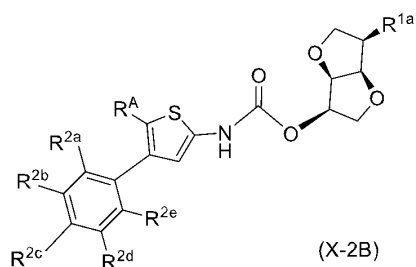
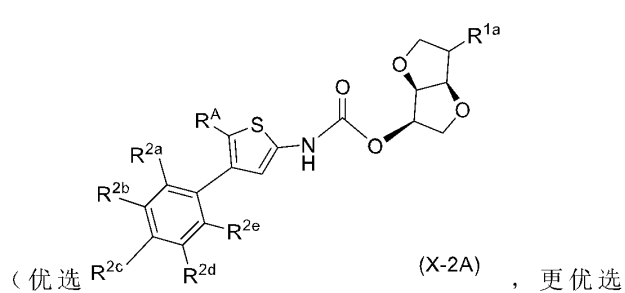
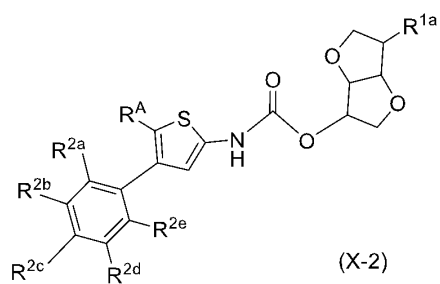
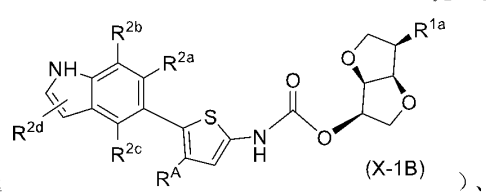
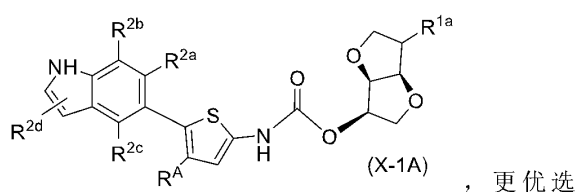
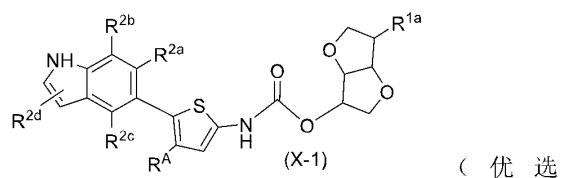
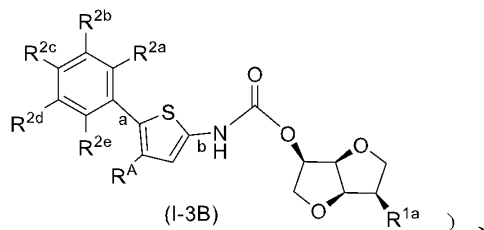
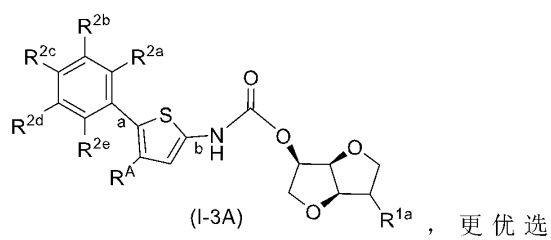
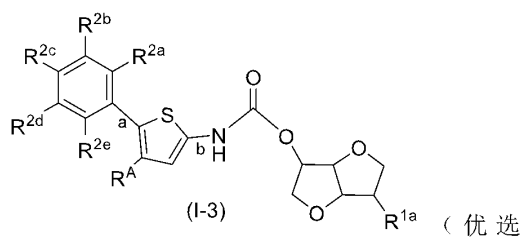
(优选



),

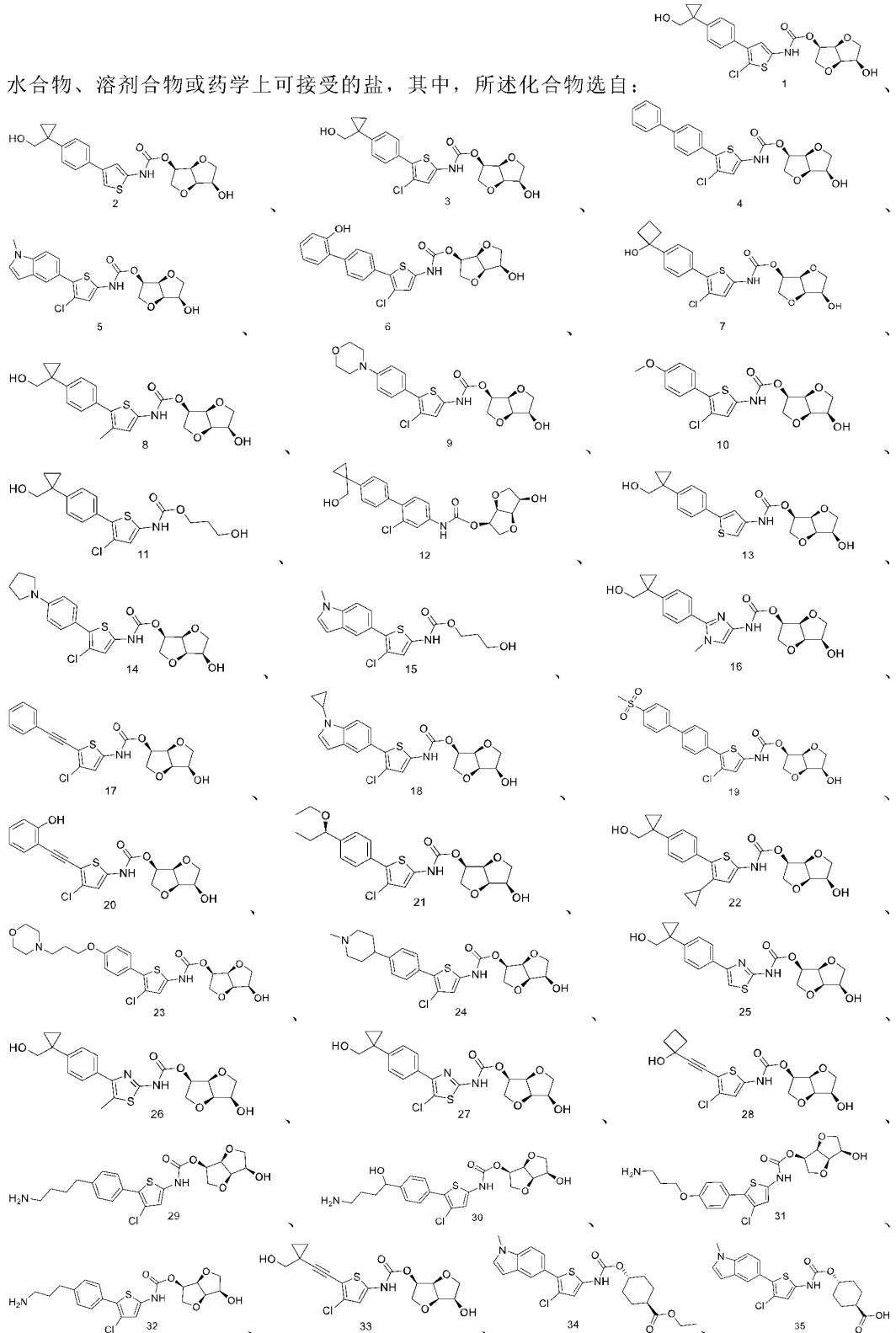


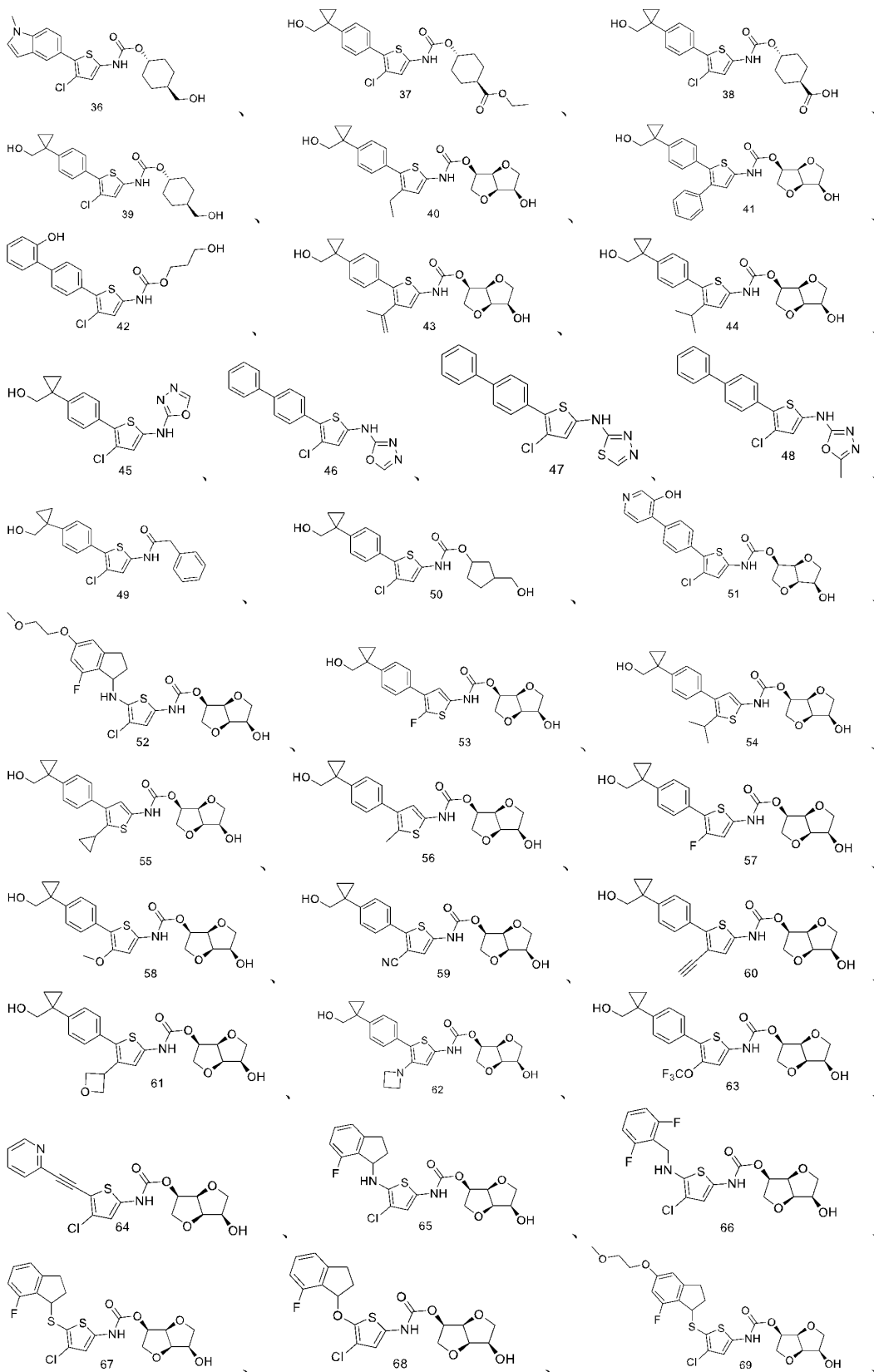
29. 根据权利要求 1-28 中任一项所述的化合物, 或者其立体异构体、互变异构体、非对映异构体、外消旋物、顺反异构体、同位素标记化合物(优选氘代物)、N-氧化物、代谢物、酯、前药、晶型、水合物、溶剂合物或药学上可接受的盐, 其中, 所述化合物具有式(I-3)、(X-1)至(X-5)中任一式所示结构:

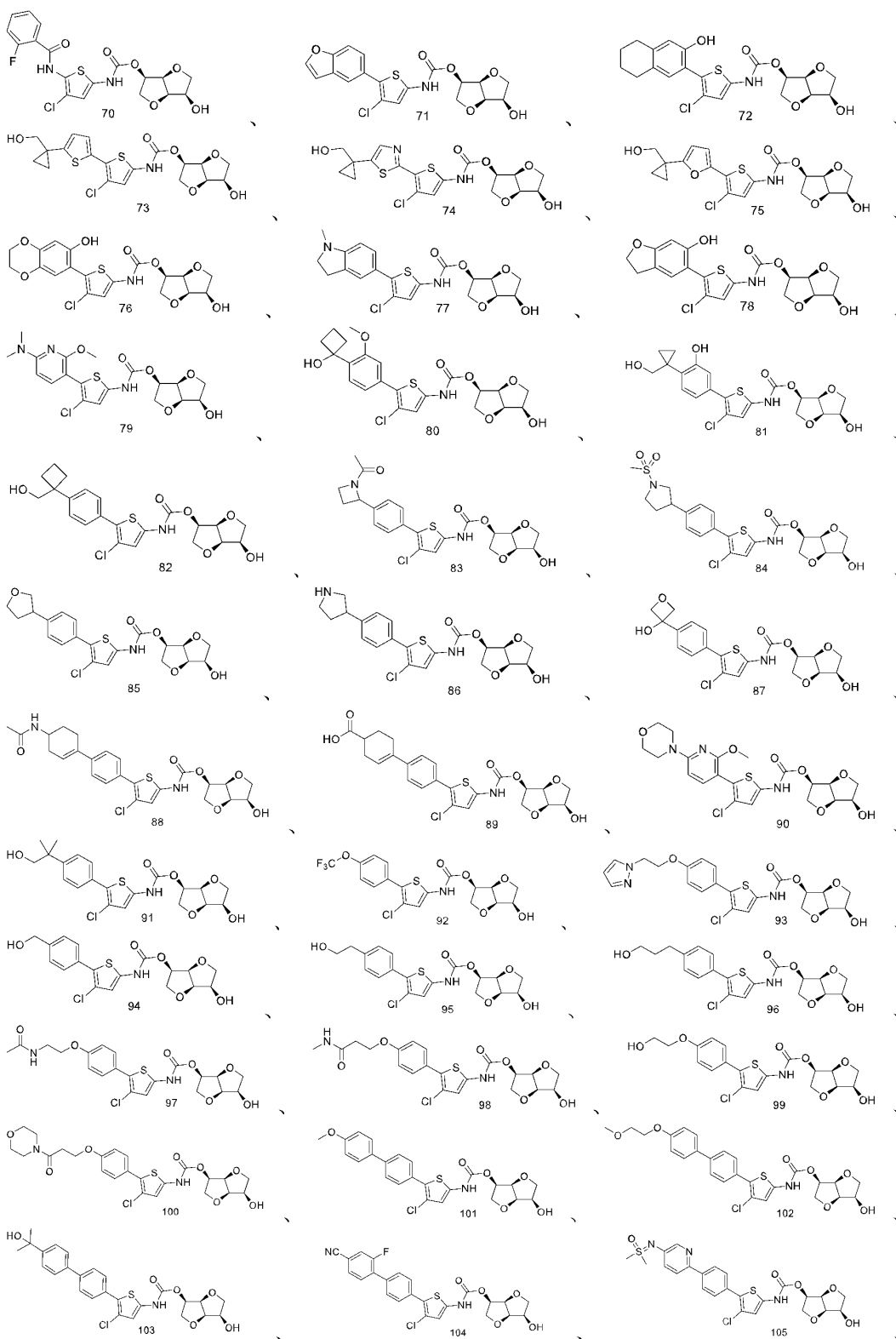


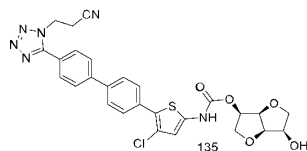
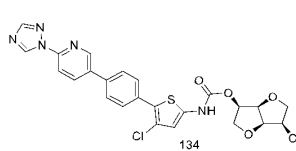
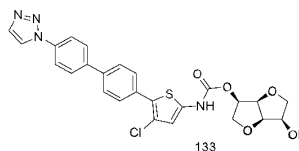
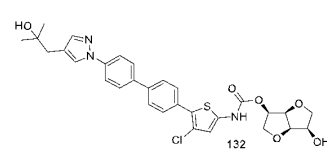
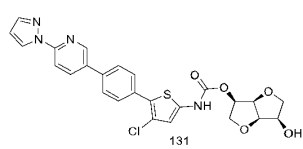
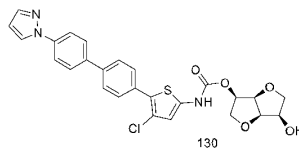
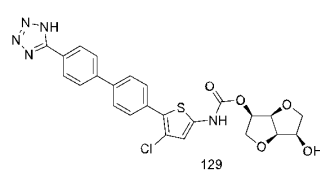
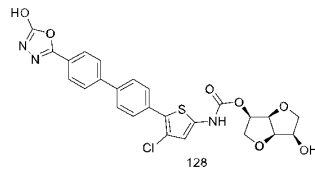
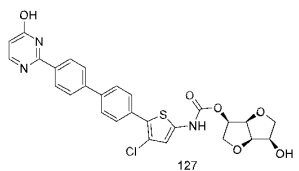
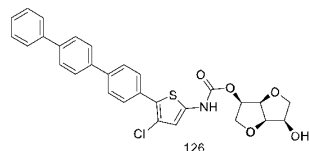
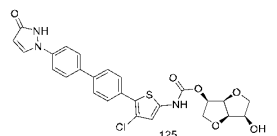
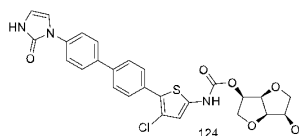
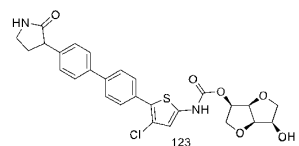
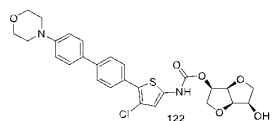
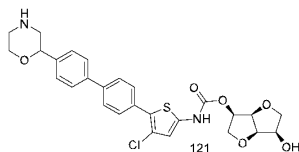
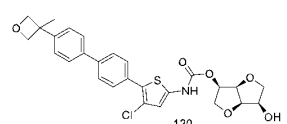
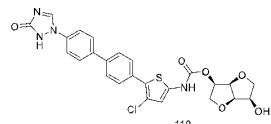
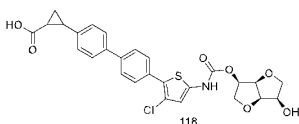
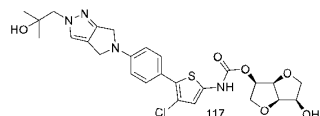
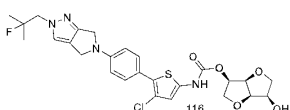
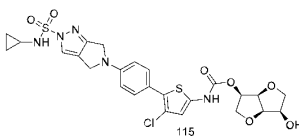
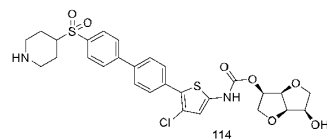
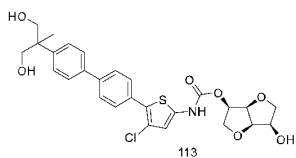
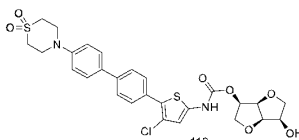
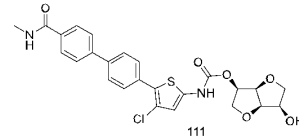
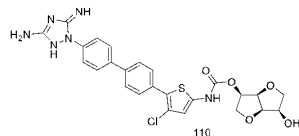
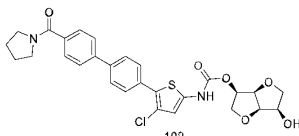
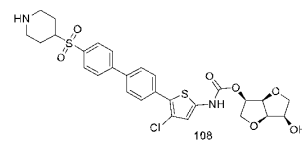
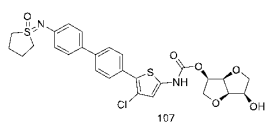
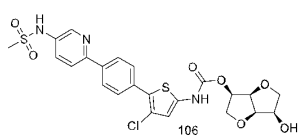
30. 根据权利要求 1-29 任一项所述的化合物, 或者其立体异构体、互变异构体、非对映异构体、外消旋物、顺反异构体、同位素标记化合物 (优选氘代物)、N-氧化物、代谢物、酯、前药、晶型、

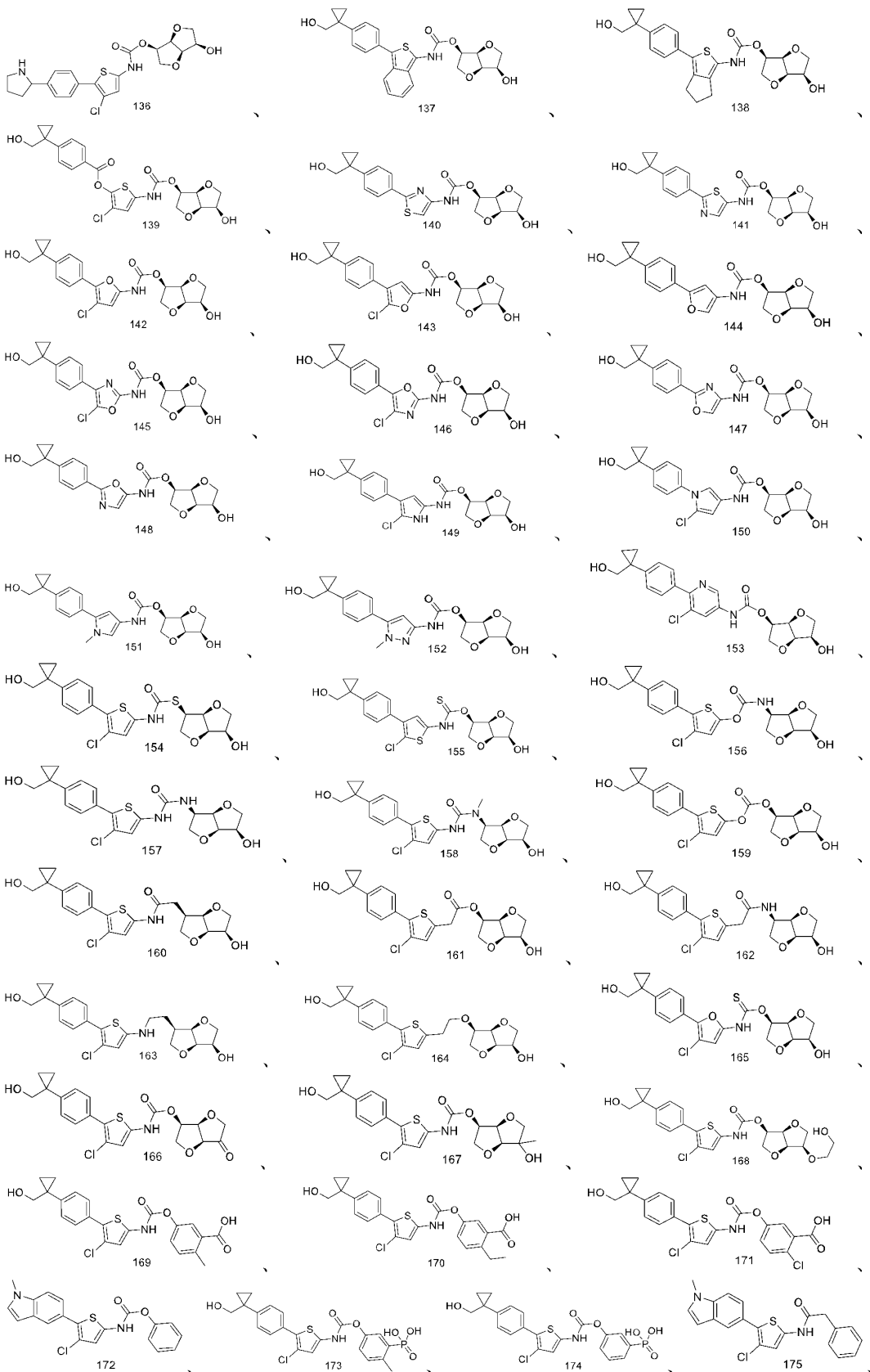
水合物、溶剂合物或药学上可接受的盐, 其中, 所述化合物选自:



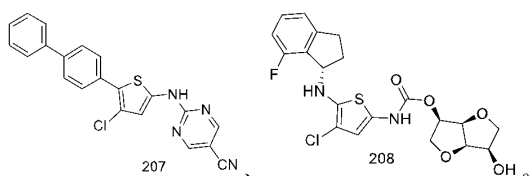












31. 药物组合物，其包含根据权利要求 1-30 中任一项所述的化合物、或者其立体异构体、互变异构体、非对映异构体、外消旋物、顺反异构体、同位素标记化合物（优选氘代物）、N-氧化物、代谢物、酯、前药、晶型、水合物、溶剂合物或药学上可接受的盐，以及一种或多种药学上可接受的赋形剂或载体。

32. 根据权利要求 1-30 中任一项所述的化合物、或者其立体异构体、互变异构体、非对映异构体、外消旋物、顺反异构体、同位素标记化合物（优选氘代物）、N-氧化物、代谢物、酯、前药、晶型、水合物、溶剂合物或药学上可接受的盐、或者根据权利要求 31 所述的药物组合物在制备作为 AMPK 激动剂的药物中的用途。

33. 根据权利要求 1-30 中任一项所述的化合物、或者其立体异构体、互变异构体、非对映异构体、外消旋物、顺反异构体、同位素标记化合物（优选氘代物）、N-氧化物、代谢物、酯、前药、晶型、水合物、溶剂合物或药学上可接受的盐、或者根据权利要求 31 所述的药物组合物在制备用于治疗 and/或预防与 AMPK 激酶相关的疾病、障碍或病症的药物中的用途，所述疾病、障碍或病症优选地选自 II 型糖尿病、血脂异常、肥胖、慢性肾病、糖尿病肾病、急性肾损伤、多囊性肾病和脱发。

34. 根据权利要求 1-30 中任一项所述的化合物、或者其立体异构体、互变异构体、非对映异构体、外消旋物、顺反异构体、同位素标记化合物（优选氘代物）、N-氧化物、代谢物、酯、前药、晶型、水合物、溶剂合物或药学上可接受的盐、或者根据权利要求 31 所述的药物组合物在制备用于治疗 and/或预防可通过激活 AMPK 而治疗 and/或预防的疾病、障碍或病症的药物中的用途，所述疾病、障碍或病症优选地选自 II 型糖尿病、血脂异常、肥胖、慢性肾病、糖尿病肾病、急性肾损伤、多囊性肾病和脱发。

35. 用于治疗 and/或预防可通过激活 AMPK 而治疗 and/或预防的疾病、障碍或病症的方法，所述方法包括向有需要的个体施用治疗有效量的根据权利要求 1-30 中任一项所述的化合物、或者其立体异构体、互变异构体、非对映异构体、外消旋物、顺反异构体、同位素标记化合物（优选氘代物）、N-氧化物、代谢物、酯、前药、晶型、水合物、溶剂合物或药学上可接受的盐、或者根据权利要求 31 所述的药物组合物，所述疾病、障碍或病症优选地选自 II 型糖尿病、血脂异常、肥胖、慢性肾病、糖尿病肾病、急性肾损伤、多囊性肾病和脱发。