

用于调节微小 RNA-124 活性的化合物

技术领域

本发明属于药物化学领域，涉及用于调节微小 RNA-124 活性的化合物及其制备方法，以及其用于治疗炎症性疾病的医药用途。

技术背景

RNA 干扰(RNA interference, RNAi)是有效沉默或抑制目标基因表达的过程，指内源性或外源性双链 RNA(dsRNA)介导的细胞内 mRNA 发生特异性降解，从而导致靶基因的表达沉默，产生相应的功能表型缺失的现象。其中沉默机制之一是通过微小 RNA 诱导特定 mRNA 翻译的抑制。

微小 RNA(microRNA)也称为“成熟微小 RNA”，为在植物和动物的基因组中编码的小型(长约 18-24 个核苷酸)非编码 RNA 分子。在某些情况下，高度保守的内源性表达的微小 RNA 通过结合至特定 mRNA 的 3'-非翻译区(3'-UTR)来调控基因的表达。目前已经在人类基因组中发现了 700 种不同的 miRNA，通过不同的表达方式广泛参与生物体生长、发育、凋亡等生理或病理过程。近年来发现，人体 miRNA 水平改变与多种疾病（如炎症反应、脓毒症、缺血/再灌注损伤和癌症等）存在确定的联系。

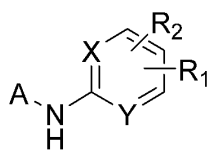
现有研究发现一种 miRNA(即，miR-124)的过表达会启动抗炎级联反应，miR-124 靶向信号转导器和转录激活因子 3 (STAT3)调节巨噬细胞细胞因子的产生，减少 IL-1b、IL-6 和 TNF-a 的分泌，从而减少 Th17 的增殖。在巨噬细胞中 miR-124 的上调也会减少 MCP1 的产生，从而限制中性粒细胞的招募，激活巨噬细胞从 M1 转分化到 M2，使炎症巨噬细胞失活，并将它们转化成小胶质细胞样细胞。Abivax 公司微小 RNA 疗法 ABX464 具有全新的抗炎作用机制，正开发用于多种炎症性疾病。

微小 RNA-124 的过表达和其在炎症反应中抗炎级联反应表明靶向微小 RNA-124 的疗法可有效治疗和/或预防炎症性疾病。

发明内容

本发明提供一种用于调节微小 RNA-124 活性的化合物、药物组合物及其制备方法，用于治疗炎症性疾病的医药用途。

本发明第一方面提供了下式(I)化合物，或其药学上可接受的盐，



(I)

其中 X 和 Y 独立选自 CH 或 N;

A 选自氰基、羟基、羧基、任选取代的 C1-C6 烷基、任选取代的 C2-C6 烯基、任选取代的 C2-C6 炔基、任选取代的 C1-C6 烷氧基、任选取代的 C3-C6 环烷基、任选取代的芳香族环; 所述任选取代的 C1-C6 烷基、C2-C6 烯基、C2-C6 炔基、C1-C6 烷氧基、C3-C6 环烷基和芳香族环的取代基独立地选自氢、卤素、氰基、羟基、羧基、COOR、C1-C6 烷基、C1-C6 卤代烷基、C1-C6 烷氧基、C1-C6 卤代烷氧基、C1-C6 烷硫基、C1-C6 卤代烷硫基、C1-C6 烷基氨基、C1-C6 卤代烷基氨基、HetAr¹;

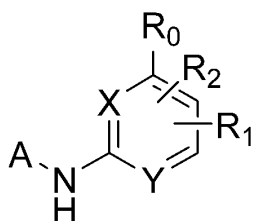
HetAr¹ 是被任选取代的具有独立选自 N、O 或 S 的 1~3 个杂原子的 4-10 元杂环或者 5-10 元芳环, 在一些实施例中, HetAr¹ 的取代基可以选自氢、卤素、氰基、羟基、羧基、C1-C6 烷基、C1-C6 卤代烷基、C1-C6 烷氧基、C1-C6 卤代烷氧基、C1-C6 烷硫基、C1-C6 卤代烷硫基、C1-C6 羟基烷基;

R₁、R₂ 独立地选自氢、卤素、羟基、羧基、COOR、任选取代的 C1-C6 烷基、任选取代的 C1-C6 烷氧基、任选取代的 C3-C6 环烷基、任选取代的 C1-C6 烷基氨基; 所述 C1-C6 烷基、C1-C6 烷氧基和 C3-C6 环烷基、C1-C6 烷基氨基的取代基独立地选自氢、卤素、羟基、羧基、COOR、C1-C6 烷基、C1-C6 卤代烷基、C1-C6 烷氧基、C1-C6 卤代烷氧基、C1-C6 烷基氨基、C1-C6 卤代烷基氨基;

或者 R₁ 和 R₂ 与它们所连的碳原子一起进一步形成任选取代饱和的 5~6 元杂环, 所述 5~6 元杂环可任选包含 N 和 O 中的杂原子, 所述任选取代饱和的 5~6 元杂环的取代基独立地选自氢、卤素、羟基、羧基、COOR、C1-C6 烷基、C1-C6 卤代烷基、C1-C6 烷氧基、C1-C6 卤代烷氧基、C1-C6 烷基氨基、C1-C6 卤代烷基氨基;

或者 R₁ 和 R₂ 与它们所连的碳原子一起进一步形成任选取代 5-6 元芳环; 取代基独立地选自氢、卤素、羟基、羧基、COOR、C1-C6 烷基、C1-C6 卤代烷基、C1-C6 烷氧基、C1-C6 卤代烷氧基、C1-C6 烷基氨基、C1-C6 卤代烷基氨基。

本发明在另一些实例中, 还提供了下式(I-1)化合物, 或其药学上可接受的盐,

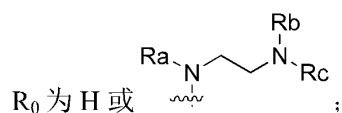


(I-1)

其中 X 和 Y 独立选自 CH 或 N；

A 选自氰基、羟基、羧基、任选取代的 C1-C6 烷基、任选取代的 C2-C6 烯基、任选取代的 C2-C6 炔基、任选取代的 C1-C6 烷氧基、任选取代的 C3-C6 环烷基、任选取代的芳香族环；所述任选取代的 C1-C6 烷基、C2-C6 烯基、C2-C6 炔基、C1-C6 烷氧基、C3-C6 环烷基和芳香族环的取代基独立地选自氢、卤素、氰基、羟基、羧基、COOR、C1-C6 烷基、C1-C6 卤代烷基、C1-C6 烷氧基、C1-C6 卤代烷氧基、C1-C6 烷硫基、C1-C6 卤代烷硫基、C1-C6 烷基氨基、C1-C6 卤代烷基氨基、HetAr¹；

HetAr¹ 是被任选取代的具有独立选自 N、O 或 S 的 1~3 个杂原子的 4-10 元杂环或者 5-10 元芳环；取代基选自氢、卤素、氰基、羟基、羧基、C1-C6 烷基、C1-C6 卤代烷基、C1-C6 烷氧基、C1-C6 卤代烷氧基、C1-C6 烷硫基、C1-C6 卤代烷硫基、C1-C6 羟基烷基；



R₁ 和 R₂ 与它们所连的碳原子一起进一步形成任选取代 5-6 元卤代芳环；卤代芳环中的卤素独立地选自 F、Cl、Br；取代基独立地选自氢、卤素、羟基、羧基、COOR、C1-C6 烷基、C1-C6 卤代烷基、C1-C6 烷氧基、C1-C6 卤代烷氧基、



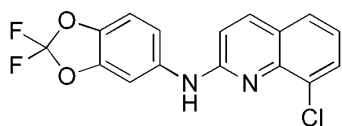
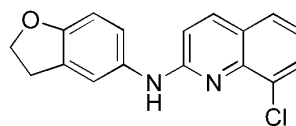
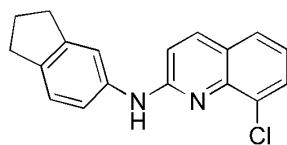
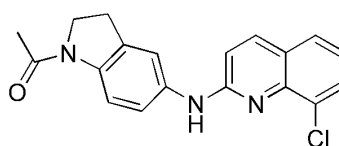
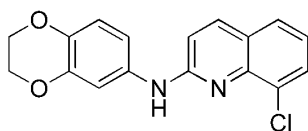
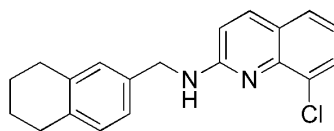
HetAr⁴ 是被任选取代的具有独立选自 N、O 或 S 的 1~3 个杂原子的 4-10 元杂环或者 5-10 元芳环，取代基选自氢、卤素、氰基、羟基、羧基、C1-C6 烷基、

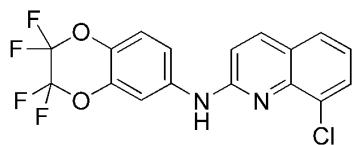
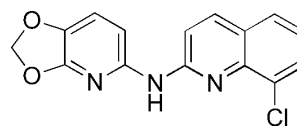
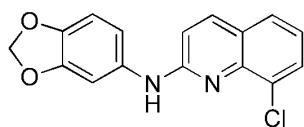
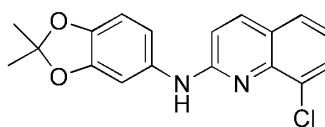
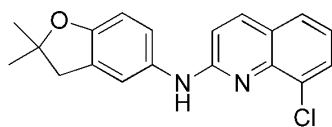
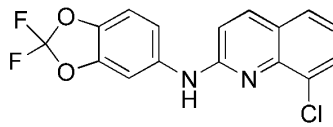
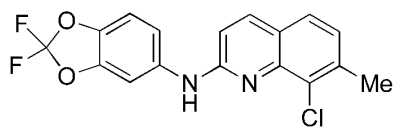
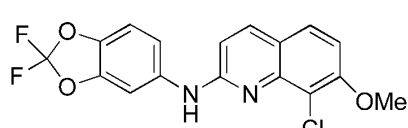
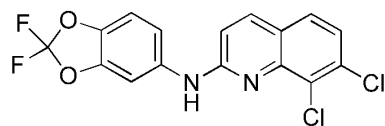
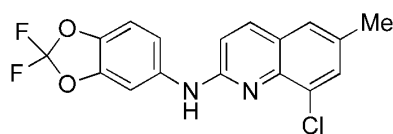
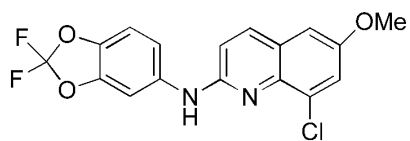
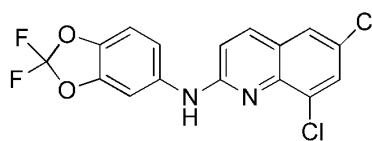
C1-C6 卤代烷基、C1-C6 烷氧基、C1-C6 卤代烷氧基、C1-C6 烷硫基、C1-C6 卤代烷硫基、C1-C6 羟基烷基；

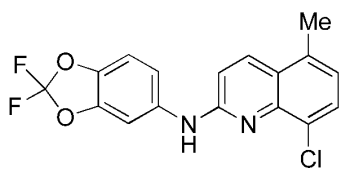
R_a 选自氢、卤素、羟基、羧基、C1-C6 烷基、C1-C6 卤代烷基， R_b 和 R_c 独立地选自氢、卤素、羟基、羧基、C1-C6 烷基、C1-C6 卤代烷基；

或者 R_b 和 R_c 与它们所连的氮原子一起进一步形成任选取代饱和的 5~6 元杂环，所述 5~6 元杂环可任选包含 N 和 O 中的杂原子，所述任选取代饱和的 5~6 元杂环的取代基独立地选自氢、卤素、羟基、羧基、COOR、C1-C6 烷基、C1-C6 卤代烷基、C1-C6 烷氧基、C1-C6 卤代烷氧基、C1-C6 烷基氨基、C1-C6 卤代烷基氨基。

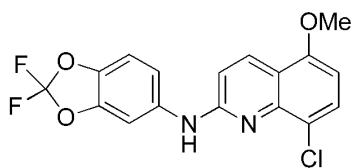
本发明所述的化合物，其中如下所示化合物 a-x 除外：

**a****b****c****d****e****f**

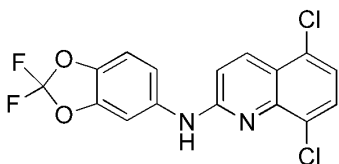
**g****h****i****j****k****l****m****n****o****p****q****r**



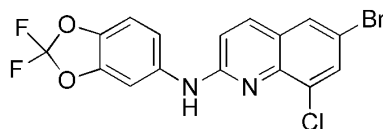
s



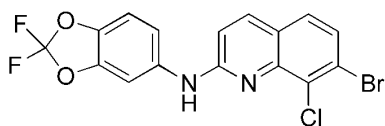
t



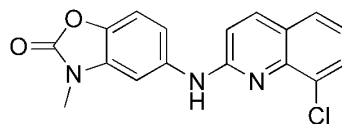
u



v



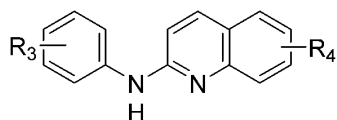
w



x

本发明进一步地, 在一些实例中, 式(I)化合物中, X 为 CH; Y 为 N; A 为 C2-C6 烯基; R1 和 R2 与它们所连的碳原子一起进一步形成任取代 5-6 元芳环, 且与相邻苯环相接形成稠环; 取代基为卤素; 进一步的 R1 和 R2 与它们所连的碳原子一起形成苯环, 且与相邻苯环相接形成稠环; 取代基为卤素。

本发明进一步地提供了如下式(II)化合物或其药学上可接受的盐,



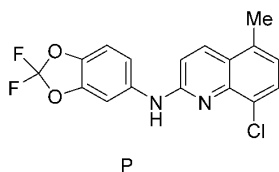
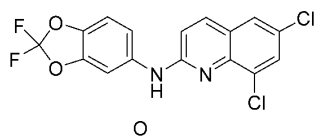
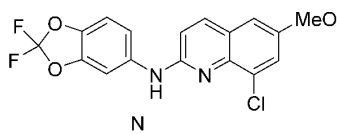
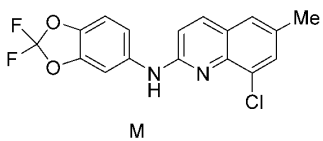
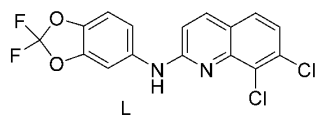
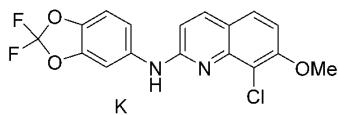
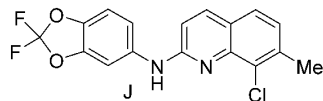
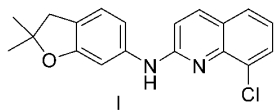
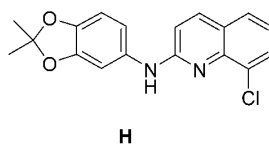
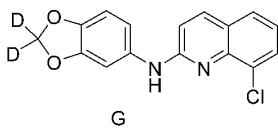
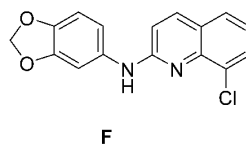
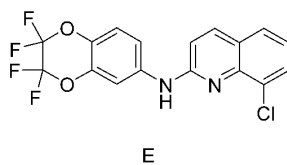
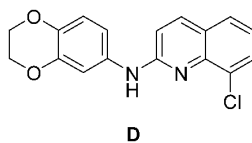
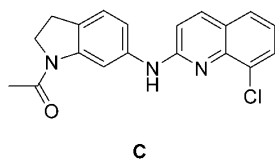
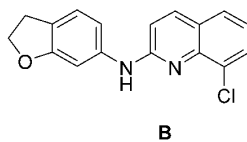
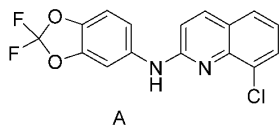
(II)

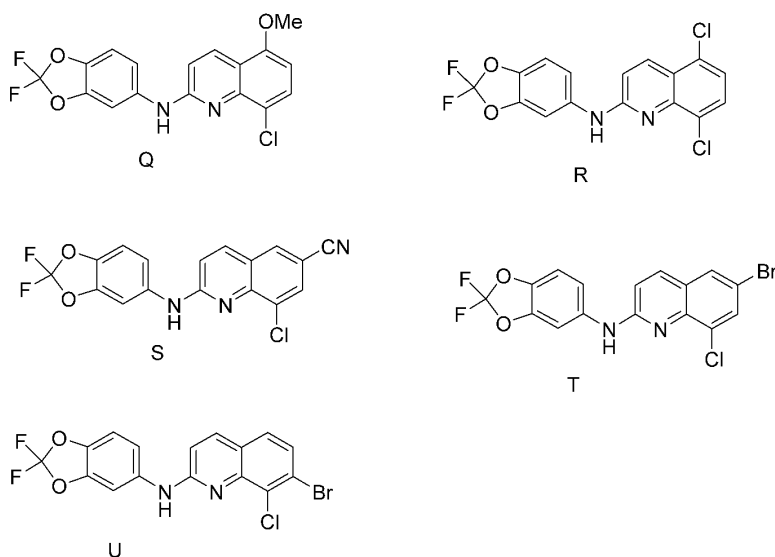
R₃ 选自氢、卤素、氰基、羟基、羧基、COOR、C1-C6 烷基、C1-C6 卤代烷基、C1-C6 烷氧基、C1-C6 卤代烷氧基、C1-C6 烷硫基、C1-C6 卤代烷硫基、C1-C6 烷基氨基、C1-C6 卤代烷基氨基、HetAr²; R 为 C1-C6 烷基;

HetAr² 是取代或者未取代的具有独立选自 N、O 或 S 的 1~3 个杂原子的 4-6 元单环杂环; 且与相邻苯环相接形成稠环; 取代基选自氢、卤素、氰基、羟基、羧基、C1-C6 烷基、C1-C6 卤代烷基、C1-C6 烷氧基、C1-C6 卤代烷氧基、C1-C6 烷硫基、C1-C6 卤代烷硫基、C1-C6 羟基烷基;

R₄选自氢、卤素、氰基、羟基、羧基、COOR、C1-C6 烷基、C1-C6 卤代烷基、C1-C6 烷氧基、C1-C6 卤代烷氧基；R 为 C1-C6 烷基；

如下所示化合物 A-U 除外：

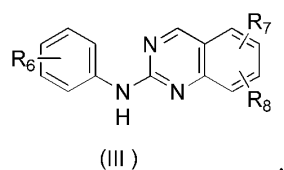




本发明进一步地，在一些实例中，式(II)化合物中， R_3 选自 HetAr^2 ； HetAr^2 是取代或者未取代的具有独立选自 N、O 或 S 的 1~3 个杂原子的 4-6 元单环芳杂环；且与相邻苯环相接形成稠环；取代基选自氢、卤素、氰基、羟基、羧基、C1-C6 烷基、C1-C6 卤代烷基、C1-C6 烷氧基、C1-C6 卤代烷氧基、C1-C6 烷硫基、C1-C6 卤代烷硫基、C1-C6 羟基烷基；进一步的取代基选自氢、卤素、氰基、羟基、羧基、C1-C3 烷基、C1-C3 卤代烷基、C1-C3 烷氧基、C1-C3 卤代烷氧基、C1-C3 烷硫基、C1-C3 卤代烷硫基、C1-C3 羟基烷基； R_4 为卤素。

本发明进一步地，在另一些实例中，式(II)化合物中， R_3 选自 HetAr^2 ； HetAr^2 是取代或者未取代的含有一个 O 的 4-6 元单环饱和杂环；且与相邻苯环相接形成稠环；取代基选自氢、卤素、氰基、羟基、羧基； R_4 为卤素。

本发明进一步地提供了如下式(III) 化合物或其药学上可接受的盐



R_6 选自氢、卤素、氰基、羟基、羧基、 COOR 、C1-C6 烷基、C1-C6 卤代烷基、C1-C6 烷氧基、C1-C6 卤代烷氧基、C1-C6 烷硫基、C1-C6 卤代烷硫基、C1-C6 烷基氨基、C1-C6 卤代烷基氨基、 HetAr^3 ； R 为 C1-C6 烷基；

HetAr^3 是取代或者未取代的具有独立选自 N、O 或 S 的 1~3 个杂原子的 4-6 元单环杂环；且与相邻苯环相接形成稠环；取代基选自氢、卤素、羟基、羧基；

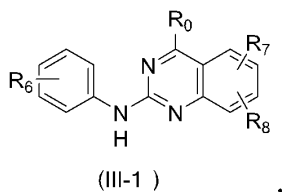
R_7 、 R_8 独立地选自氢、卤素、羟基、羧基、COOR、C1-C6 烷基、C1-C6 卤代烷基、C1-C6 烷氧基、C1-C6 卤代烷氧基；R 为 C1-C6 烷基。

本发明进一步地，式(III) 化合物中，

R_6 在一些实施例中选自 C1-C6 卤代烷氧基或 C1-C6 卤代烷硫基； R_7 、 R_8 独立地选自氢、卤素、C1-C6 卤代烷基、C1-C6 烷氧基；在一些更具体的实例中， R_6 选自 C1-C3 卤代烷氧基或 C1-C3 卤代烷硫基； R_7 、 R_8 独立地选自氢、卤素、C1-C3 卤代烷基、C1-C3 烷氧基；在一些实施例中， R_7 、 R_8 不同时为氢。

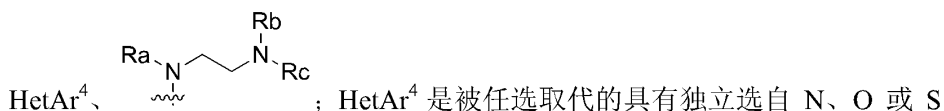
本发明进一步地，式(III)化合物中， R_6 在另一些实施例中选自 HetAr¹ 是取代或者未取代的具有独立选自 N、O 或 S 的 1~3 个杂原子的 4-6 元单环杂环；且与相邻苯环相接形成稠环；取代基选自氢、卤素； R_7 、 R_8 独立地选自氢、卤素；在一些实施例中， R_7 、 R_8 不同时为氢。

本发明进一步地提供了如下式(III-1)化合物或其药学上可接受的盐，



R_6 选自氢、卤素、氰基、羟基、羧基、COOR、C1-C6 烷基、C1-C6 卤代烷基、C1-C6 烷氧基、C1-C6 卤代烷氧基、C1-C6 烷硫基、C1-C6 卤代烷硫基、C1-C6 烷基氨基、C1-C6 卤代烷基氨基、HetAr³；R 为 C1-C6 烷基；

HetAr³ 是取代或者未取代的具有独立选自 N、O 或 S 的 1~3 个杂原子的 4-6 元单环杂环；且与相邻苯环相接形成稠环；取代基选自氢、卤素、羟基、羧基；



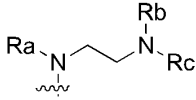
的 1~3 个杂原子的 4-10 元杂环或者 5-10 元芳环； R_a 选自氢、卤素、羟基、羧基、C1-C6 烷基、C1-C6 卤代烷基， R_b 和 R_c 独自地选自氢、卤素、羟基、羧基、C1-C6 烷基、C1-C6 卤代烷基；或者 R_b 和 R_c 与它们所连的氮原子一

起进一步形成任选取代饱和的 5~6 元杂环, 所述 5~6 元杂环可任选包含 N 和 O 中的杂原子, 所述任选取代饱和的 5~6 元杂环的取代基独立地选自氢、卤素、羟基、羧基、COOR、C1-C6 烷基、C1-C6 卤代烷基、C1-C6 烷氧基、C1-C6 卤代烷氧基、C1-C6 烷基氨基、C1-C6 卤代烷基氨基。

在一些实例中, R_6 选自 C1-C6 卤代烷氧基或 C1-C6 卤代烷硫基; 优选的, R_6 选自 C1-C3 卤代烷氧基或 C1-C3 卤代烷硫基; 更优选的, R_6 为三氟甲基氧基。

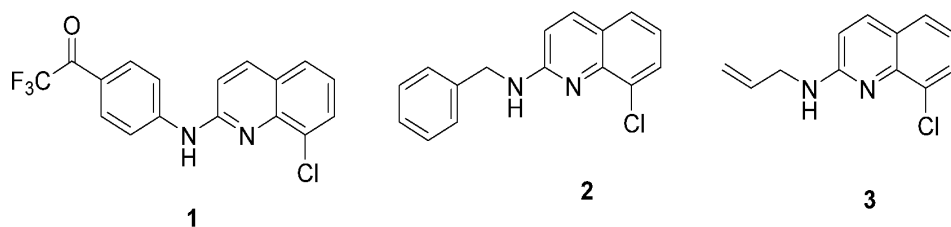
在一些实例中, R_7 选自 F、Cl 或 Br。

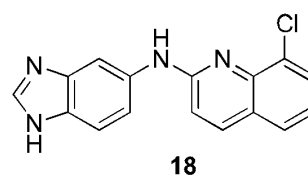
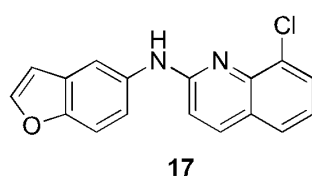
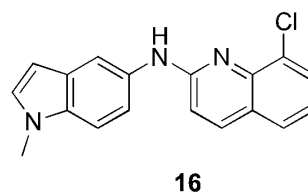
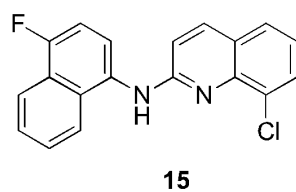
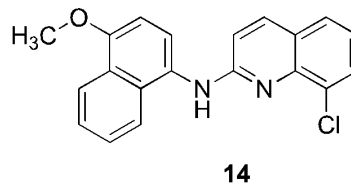
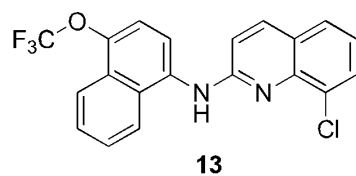
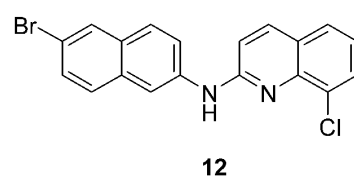
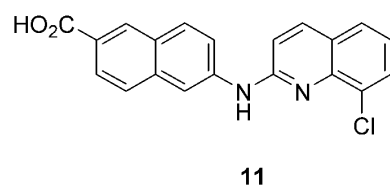
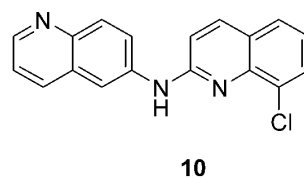
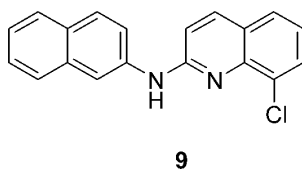
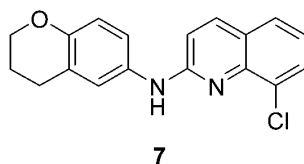
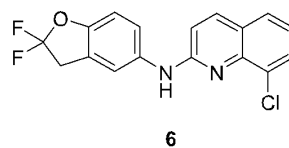
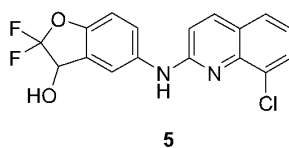
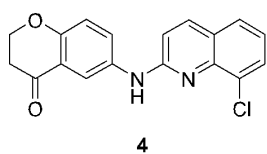
在一些实例中, R_0 为 H。

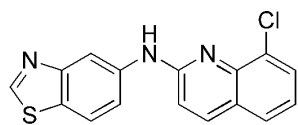
在一些实例中, R_7 为卤素; R_8 选自 HetAr⁴ 或 ; 优选的, HetAr⁴ 是被任选取代的具有独立选自 N、O 或 S 的 1~3 个杂原子的 4-10 元杂环, 优选的 HetAr⁴ 的取代基选自氢、卤素、羟基、羧基、甲基、乙基、丙基、丁基、C1-C3 卤代烷基。

在一些实例中, R_a 选自氢、卤素、羟基、羧基、甲基、乙基、丙基、丁基, R_b 和 R_c 独自地选自氢、卤素、羟基、羧基、甲基、乙基、丙基、丁基; 或者 R_b 和 R_c 与它们所连的氮原子一起进一步形成任选取代的包含 N 和 O 的饱和的 5~6 元杂环, 所述 5~6 元杂环的取代基独立地选自氢、卤素、羟基、羧基、C1-C6 烷基、C1-C6 卤代烷基、C1-C6 烷氧基、C1-C6 卤代烷氧基、C1-C6 烷基氨基、C1-C6 卤代烷基氨基; 优选的, R_b 和 R_c 独自地选自甲基、乙基、丙基、丁基; 或者 R_b 和 R_c 与它们所连的氮原子一起进一步形成包含 N 和 O 的饱和的 5~6 元杂环。

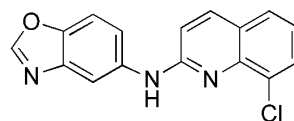
本发明还提供了如下所示化合物 1-7 和 9-51, 或其药学上可接受的盐:



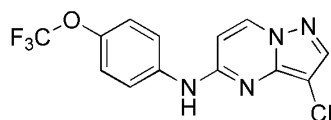




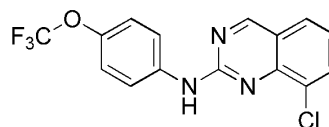
19



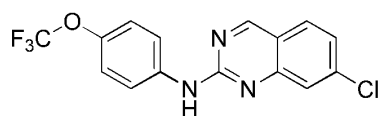
20



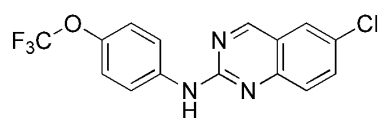
21



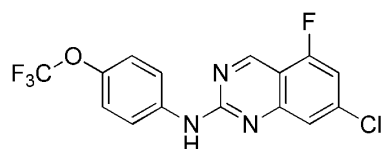
22



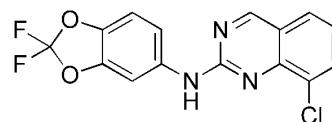
23



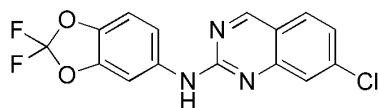
24



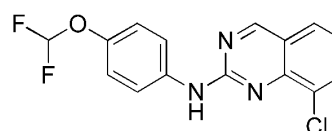
25



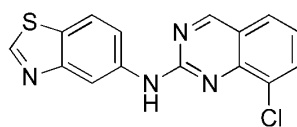
26



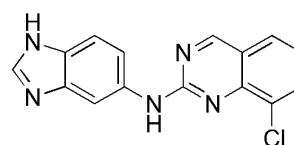
27



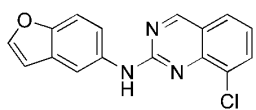
28



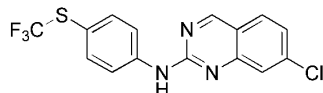
29



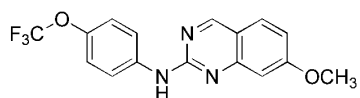
30



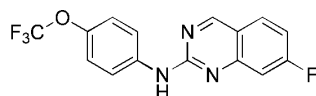
31



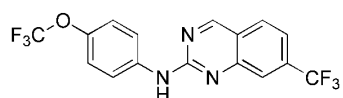
32



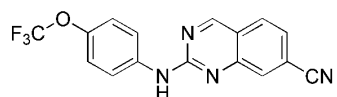
33



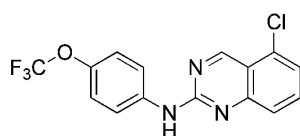
34



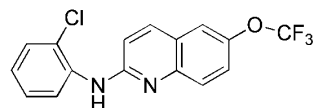
35



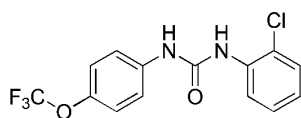
36



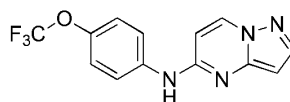
37



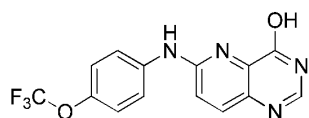
38



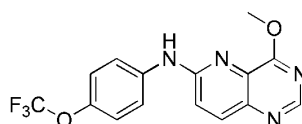
39



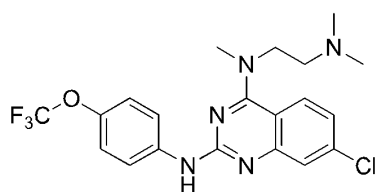
40



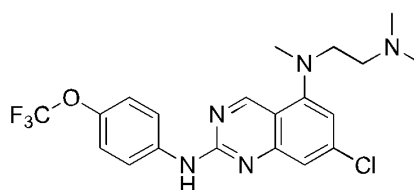
41



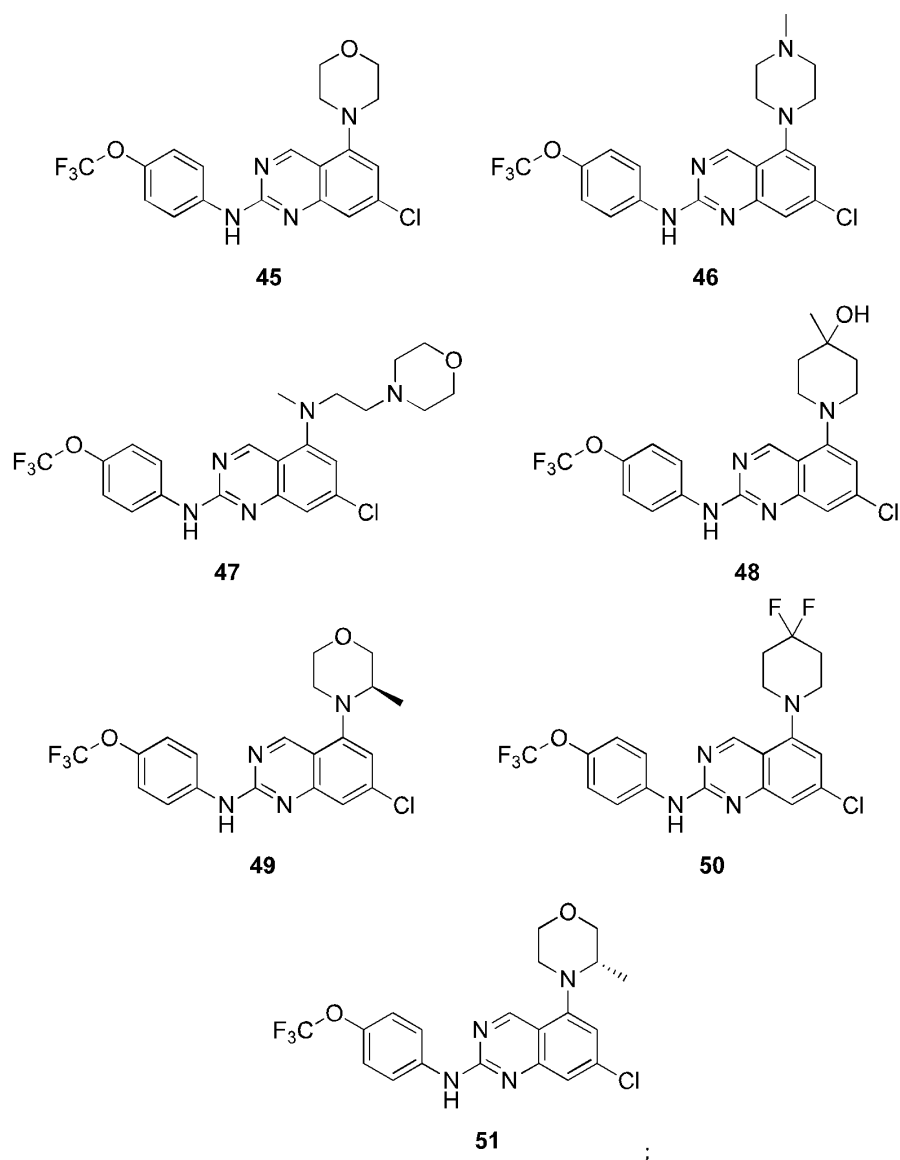
42



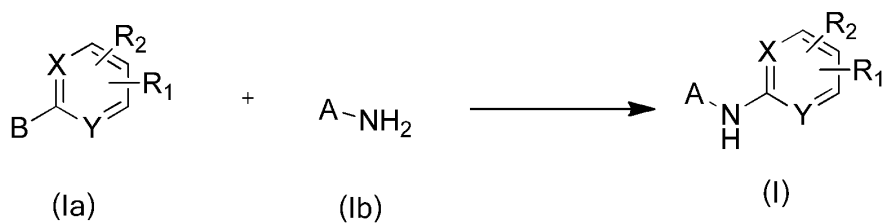
43



44



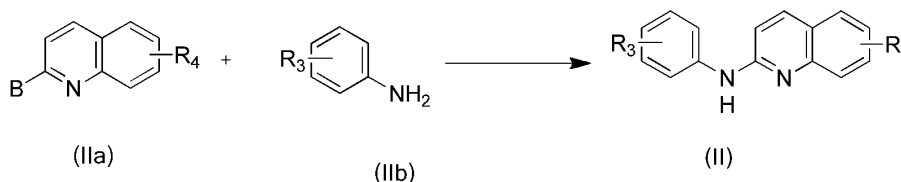
本发明另一方面涉及一种制备式(I)化合物或其药学上可接受的盐的制备方法，该方法包括：



式(I a)化合物或其可药用盐与式(I b)化合物或其可药用盐发生亲核取代，得到式(I)化合物或其药学上可接受的盐；

其中 B 为卤素；优选为氯原子；X、Y、R₁、R₂ 如式(I)中所定义。

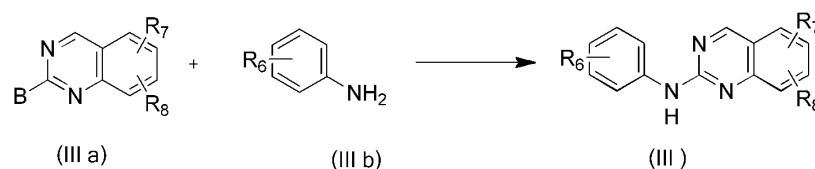
本发明另一方面涉及一种制备式(II)化合物或其药学上可接受的盐的制备方法，该方法包括：



式(IIa)化合物或其可药用盐与式(IIb)化合物或其可药用盐发生亲核取代，得到式(II)化合物或其药学上可接受的盐；

其中 B 为卤素；优选为氯原子；R₃、R₄ 如式(II)中所定义。

本发明另一方面涉及一种制备式(III)化合物或其药学上可接受的盐的制备方法，该方法包括：



式(IIIa)化合物或其可药用盐与式(IIIb)化合物或其可药用盐发生亲核取代，得到式(III)化合物或其药学上可接受的盐；

其中 B 为卤素；优选为氯原子；R₆、R₇、R₈ 如式(III)中所定义。

本发明还提供了一种药物组合物，其包含本发明的化合物或其药学上可接受的盐与一种或多种药学上可接受的载体。

本发明还提供了本发明化合物或其药学上可接受的盐，作为微小 RNA-124 调节剂的应用。

本发明还提供了本发明化合物或其药学上可接受的盐，用于预防或治疗炎症性疾病。

本发明所述的炎症性疾病包括但不限于炎症肠病、类风湿性关节炎、克罗恩病、溃疡性结肠炎、多发性硬化、阿尔茨海默病、帕金森病、骨关节炎、动脉粥样硬化、强直性脊柱炎、银屑病、皮炎、Sjogren 综合征、支气管炎、哮喘和与结肠癌有关的炎症，并且具体而言为炎症肠病、类风湿性关节炎、克罗恩病、溃疡性结肠炎、多发性硬化、骨关节炎、强直性脊柱炎、银屑病、Sjogren 综合征、支气管炎和与结肠癌有关的炎症。

本发明还涵盖用于合成本发明化合物或其药学上可接受的盐的方法。

在本申请中，术语“药学上可接受的盐”包括药学上可接受的酸加成盐和药学上可接受

的碱加成盐。

单独或作为较大基团的部分使用的术语“烷基”，如“烷氧基”或“烷基氨基”及类似术语，意为饱和脂肪族直链或分支单价烃自由基。除非另外指定，烷基一般具有 1-6 个碳原子，即(C1-C6)烷基。如本文所用，(C1-C6)烷基意为具有 1 至 6 个线性或分支排列的碳原子的自由基。实例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基等。

“烯基”意为包含至少一个双键的分支或直链单价烃自由基。烯基可以是单不饱和或多不饱和的，并且可以 E 或 Z 构型存在。除非另外指定，烯基一般具有 2-6 个碳原子，即(C2-C6)烯基。例如，“(C2-C6)烯基”意为具有 2-6 个线性或分支排列的碳原子的自由基。

“炔基”意为包含至少一个三键的分支或直链单价烃自由基。除非另外指定，炔基一般具有 2-6 个碳原子，即(C2-C6)炔基。例如，“(C2-C6)炔基”意为具有 2-6 个线性或分支排列的碳原子的自由基。

“烷氧基”意为通过氧连接原子附接的烷基自由基，由-O-烷基表示。例如，“(C1-C6)烷氧基”包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、和丁氧基。

“烷硫基”意为通过硫连接原子附接的烷基自由基，由-S-烷基表示。例如，“(C1-C6)烷硫基”包括甲硫基、乙硫基、丙硫基、和丁硫基。

“环烷基”意为饱和脂肪族环状烃自由基，一般包含 3-6 个环碳原子，即 (C3-C6)环烷基。(C3-C6)环烷基包括，但不限于，环丙基、环丁基、环戊基、环己基。

术语“烷基氨基”意为视情况而定用一个或多个氨基附接的烷基或烷氧基。由-N-烷基、-NH-烷基或 NH₂-烷基表示。例如，“(C1-C6)烷基氨基”包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、和丁氧基。

“单环杂环”单独或作为较大基团的部分使用时，意为饱和或不饱和的 4-7 元环自由基，任选地包含一个或多个双键，一般具有选自碳和至少一个(一般 1 至 4 个,更一般 1 或 2 个)杂原子(例如,氧、氮)的 4-7 个环原子。“取代单环杂环”是在任何一个或多个可取代的环原子(键合氢的环碳原子)处被取代。“单环饱和杂环”意为饱和的 4-7 元环自由基，不包含双键，一般具有选自碳和至少一个(一般 1 至 4 个,更一般 1 或 2 个)杂原子(例如,氧、氮)的 4-7 个环原子。术语“单环杂环基”意图包括所有可能的异构体形式。

“单环芳杂环”单独或作为较大基团的部分使用时，意为不饱和的 4-6 元环自由基，一般具有选自碳和至少一个(一般 1 至 4 个,更一般 1 或 2 个)杂原子(例如,氧、氮)的 4-6 个环原子的芳香族环基团。单环 4-6 元杂芳基的实例包括呋喃基(例如，2-呋喃基、3-呋喃基)、咪唑基(例如，N-咪唑基、2-咪唑基、4-咪唑基、5-咪唑基)、异唑基(例如，3-异唑基、4-异

唑基、5-异唑基)、二唑基(例如, 2-二唑基、5-二唑基)、唑基(例如, 2-唑基、4-唑基、5-唑基)、吡唑基(例如, 3-吡唑基、4-吡唑基)、吡咯基(例如, 1-吡咯基、2-吡咯基、3-吡咯基)、吡啶基(例如, 2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基)、嘧啶基(例如, 2-嘧啶基、4-嘧啶基、5-嘧啶基)、哒嗪基(例如, 3-哒嗪基)、噻唑基(例如, 2-噻唑基、4-噻唑基、5-噻唑基)、异噻唑基、三唑基(例如, 2-三唑基、5-三唑基)、四唑基(例如, 四唑基)、和噻吩基(例如, 2-噻吩基、3-噻吩基)。

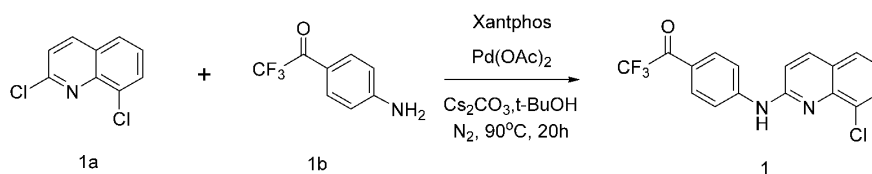
“稠环”意为由具有两个共同原子的两个相邻环组成的二环系。

某些本文描述的化合物可以各种立体异构体或互变异构体形式存在。立体异构体是仅在其空间排列有区别的化合物。当本公开化合物通过结构被命名或显示而没有指明立体化学时, 要理解, 该名称或结构包括所有可能的立体异构体、几何异构体, 包括基本上纯的立体或几何异构体及其组合。

具体实施方式

下面结合具体实施例对本发明作进一步说明, 根据本领域普通技术知识和惯用手段。以下实施例仅是本发明的部分优选实施例, 不应视为对本发明的限制, 对本领域普通技术人员来说, 在不脱离本发明的范围内, 还可以做出若干改进, 这些改进也应视为本发明的保护范围。

实施例 1: 化合物 1 的合成

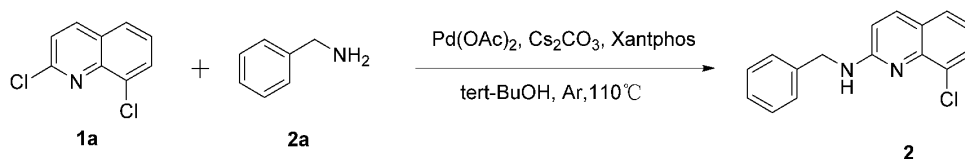


向 25 毫升圆底烧瓶中充入氮气, 依次添加化合物 **1a** (198mg, 1.0mmol, 毕得医药), 化合物 **1b** (189mg, 1.0mmol, 毕得医药), Xantphos(29mg, 0.05mmol), Pd(OAc)₂ (8.5mg, 0.05mmol), 碳酸铯(978mg, 3.0mmol), 叔丁醇(10mL), 加热至 100°C 反应 20h, 停止反应, 减压旋蒸, 加水(40mL), 乙酸乙酯(3×25mL)萃取, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 合并有机相, 浓缩柱层析纯化(PE/EA=100:1-10:1, v/v)得到化合物 **1**(200mg)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.51 (s, 1H), 8.48 – 8.41 (m, 2H), 8.29 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.87 (dd, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 8.1, 1.3 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.9 Hz, 1H)。

ESI-MS:m/z 351[M+H]⁺。

实施例 2: 化合物 2 的合成

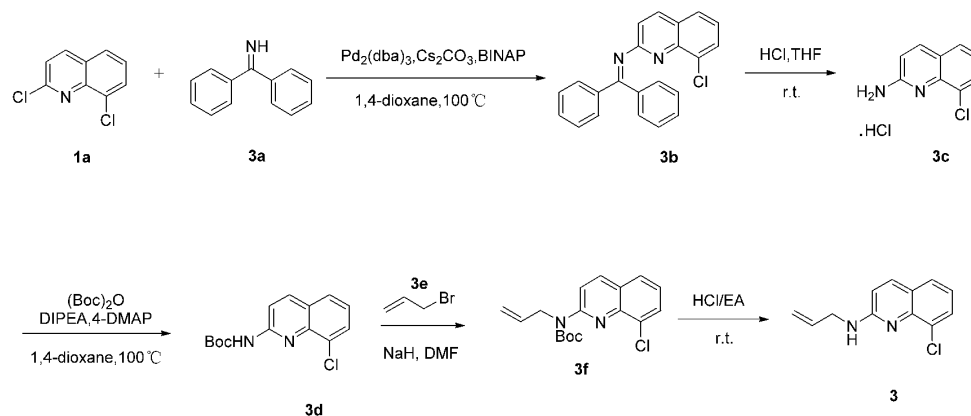


向 75 mL 封管中加入化合物 **1a** (800mg, 1.0eq, 毕得医药), 化合物 **2a** (519mg, 1.2eq, 安耐吉化学), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (91mg, 0.1eq), 碳酸铯 (2.6g, 2.0eq), Xantphos (701mg, 0.3eq), 加入叔丁醇(10mL), 混匀后氩气保护, 于 110°C 油浴加热搅拌 20h。停止反应, 加入甲醇 (20mL), 抽滤, 滤饼用甲醇洗涤, 滤液浓缩柱层析纯化 (PE: EA=100:1-4:1 ,v/v), 最终得到化合物 **2** (230mg)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.92 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.86 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.65 – 7.57 (m, 2H), 7.52 – 7.42 (m, 2H), 7.36 – 7.28 (m, 2H), 7.24 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.11 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.68 (d, J = 5.9 Hz, 2H)。

ESI-MS: m/z 269.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 3: 化合物 3 的合成



上述化合物 **3b** 的制备制备方法为:

向封管中加入化合物 **1a** (2g, 1.0eq, 毕得医药), 化合物 **3a** (3.67g, 2.0eq, 毕得医药), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (925mg, 0.1eq), BINAP (1.26g, 0.2eq), Cs_2CO_3 (9.87g, 3.0eq), 加入 1,4-二氧六环 (20mL), 100°C 加热搅拌。反应结束后, 加入水 (100mL), 乙酸乙酯 (3×50mL) 萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 柱层析纯化(PE/EA=100:1-3:1 ,v/v)得到粗品 **3b** (4g)。

上述化合物 **3c** 的制备方法为:

将制备例 1 得到的粗品化合物 **3b** (4g) 于单口瓶中用四氢呋喃 (10mL) 溶解, 滴加浓

盐酸，瓶底析出白色固体。抽滤，滤饼干燥后得到化合物 **3c** (2g)。

上述化合物 **3d** 的制备方法为：

于封管中加入化合物 **3c** (1.75g, 1.0eq), (Boc)₂O (3.72g, 2.1eq, 安耐吉化学), DIPEA (3.15g, 3.0eq), 4-DMAP (994mg, 1.0eq), 加入 1,4-二氧六环 (20mL), 100℃加热搅拌过夜。反应结束后加入 (100mL), 乙酸乙酯 (3×50mL) 萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 柱层析纯化(PE/EA=100:1-3:1, v/v)得到化合物 **3d** (740mg)。

上述化合物 **3f** 的制备方法为：

于单口瓶中加入化合物 **3d** (740mg, 1.0eq), 加入 10mL DMF 溶解后, 加入 NaH (159mg, 1.5eq), 于室温搅拌 0.5h, 再加入化合物 **3e** (353mg, 1.1eq, 安耐吉化学), 于室温搅拌。反应完成后加入水 (20mL), 乙酸乙酯 (3×15mL) 萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到化合物 **3f** (400mg), 无需纯化直接用于下一步反应。

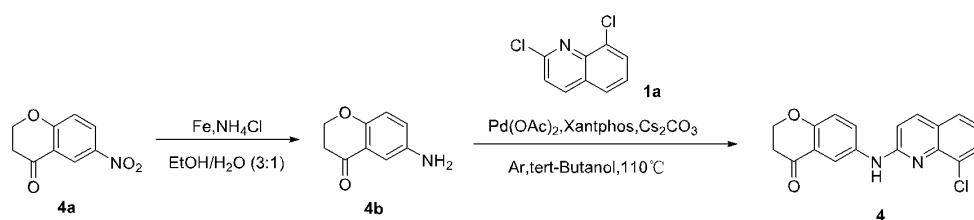
上述化合物 **3** 的合成：

在单口瓶中加入化合物 **3f**, 加入 HCl/EA (2mL, 10eq), 于室温搅拌过夜, 反应完成后, 旋干反应液并柱层析纯化得化合物 **3** (220mg)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.92 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.62 (ddd, *J* = 12.8, 7.8, 1.5 Hz, 2H), 7.48 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.11 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.87 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 6.02 (ddt, *J* = 17.3, 10.6, 5.5 Hz, 1H), 5.29 (dq, *J* = 17.2, 1.8 Hz, 1H), 5.12 (dq, *J* = 10.2, 1.6 Hz, 1H), 4.13 (tt, *J* = 5.6, 1.6 Hz, 2H)。

ESI-MS: *m/z* 219.1 [M+H]⁺。

实施例 4：化合物 **4** 的合成



上述化合物 **3f** 的制备方法为：

在单口瓶中加入化合物 **4a** (2g, 1.0eq, 毕得医药), 还原铁粉 (1.73g, 3.0eq), 氯化铵 (498mg, 0.9eq), 加入混合溶剂 (10mL, 乙醇/水=3:1, v/v), 80℃加热回流约 12h。反应完毕后, 加入甲醇溶解并抽滤, 用甲醇冲洗滤饼, 旋干后柱层析分离纯化得化合物 **4b** (1.6g)。

上述化合物 **4** 的合成：

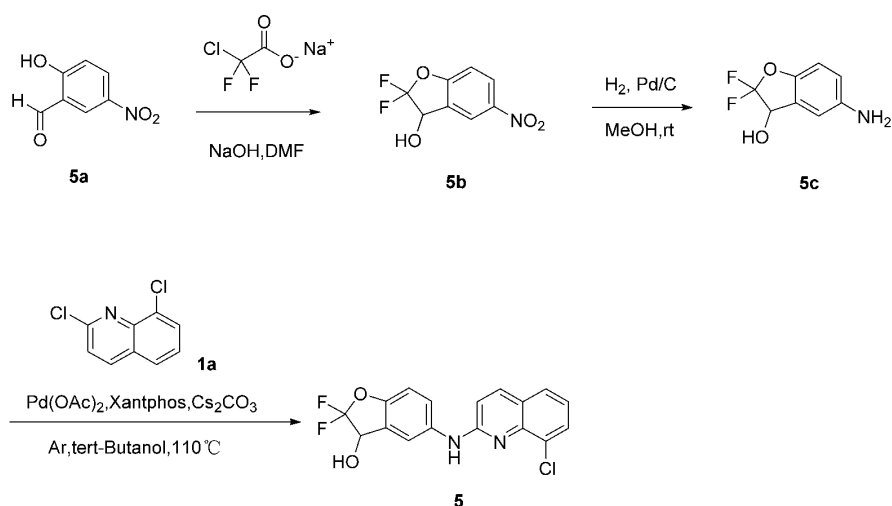
于封管中加入化合物 **4b** (200mg, 1.0eq), 化合物 **1a** (218mg, 0.9eq, 毕得医药), Pd(OAc)₂

(28mg, 0.1eq), 碳酸铯 (799mg, 2.0eq), Xantphos (213mg, 0.3eq), 加入叔丁醇 (10mL), 混匀后置换氩气保护, 封闭封管, 于 110℃ 油浴加热搅拌 4h。反应结束后, 加入 20mL 甲醇, 抽滤, 滤饼用甲醇洗涤。滤液浓缩, 柱层析分离纯化 (PE: EA =100:1-4:1 ,v/v), 得到化合物 **4** (80mg)。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.76 (s, 1H), 8.73 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 8.28 (dd, $J = 9.0$, 2.8 Hz, 1H), 8.11 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.74 (dd, $J = 17.9$, 7.7 Hz, 2H), 7.26 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.07 (t, $J = 9.5$ Hz, 2H), 4.52 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.79 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H)。

ESI-MS: m/z 325.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 5: 化合物 **5** 的合成



上述化合物 **5b** 的制备方法为:

向 100 毫升圆底烧瓶中充入氮气, 依次添加化合物氢氧化钠 (12 g, 299mmol), DMF (50mL), 升温至 95℃ 反应 0.5h, 然后滴加化合物 **5a** (5g, 29.9mmol, 毕得医药) 和化合物 2-氯-2,2-二氟乙酸钠(23g, 149mmol, 毕得医药)的 DMF 溶液, 滴毕后继续反应 1.5h, 反应完毕后加水 100mL, 乙酸乙酯(3×50mL)萃取, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 合并有机相, 浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化 (PE: EA =100:1-15:1 ,v/v) 得化合物 **5b** (5.6g)。

上述化合物 **5c** 的制备方法为:

向 50 毫升圆底烧瓶依次添加化合物 **5b** (3g, 13.8mmol), 10%钯碳 (300mg) 和甲醇 (20mL), 氢气氛围下室温反应过夜, 反应完毕后抽滤, 滤饼用甲醇洗涤, 浓缩, 得化合物 **5c** (2.56g)。

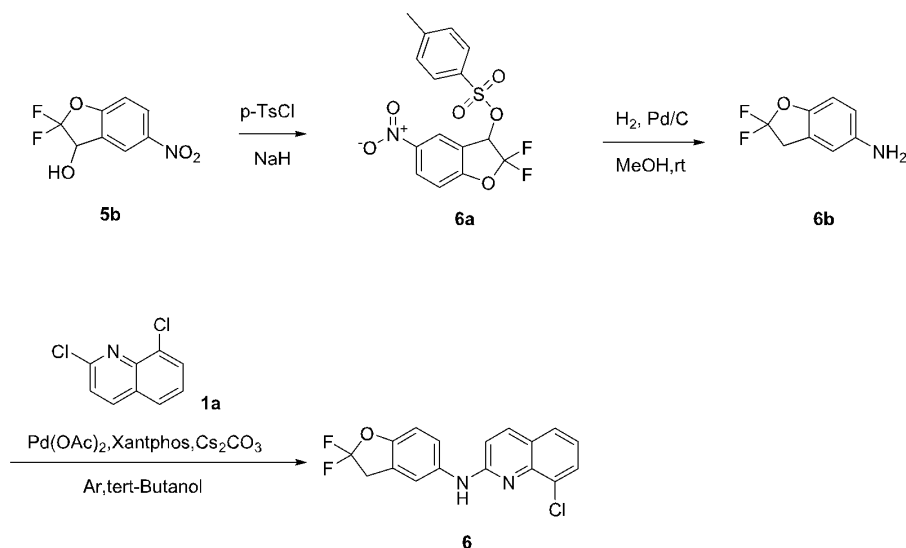
化合物 **5** 的合成

向 25 毫升圆底烧瓶中充入氮气，依次添加化合物 **1a** (198mg, 1.0mmol, 毕得医药)，化合物 **5c** (187mg, 1.0mmol)，Xantphos(29mg, 0.05mmol)，Pd(OAc)₂ (8.5mg, 0.05mmol)，碳酸铯(978mg, 3.0mmol)，叔丁醇(10mL)，加热至 100℃ 反应 20 小时，停止反应，减压蒸干，加水 40mL，乙酸乙酯(3×25mL)萃取，饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，合并有机相，浓缩，粗品经硅胶柱层析纯化(PE:EA=100:1-10:1,v/v)得化合物 **5** (156mg)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.79 (s, 1H), 8.51 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.12 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.04 (dd, *J* = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 7.75 (dd, *J* = 16.6, 7.8 Hz, 2H), 7.27 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.10 (t, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.70 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 5.39 – 5.29 (m, 1H)。

ESI-MS:*m/z* 349.2[M+H]⁺。

实施例 6: 化合物 **6** 的合成



上述化合物 **6a** 的制备方法为：

向 50 毫升圆底烧瓶中添加化合物 **5b** (1.0g, 4.61mmol) 和无水 THF (15mL)，降温至 0℃，依次分批加入 NaH (221mg, 5.53 mmol) 和对甲基苯磺酰氯 (1.76g, 9.21mmol)，加毕继续在 10℃ 反应 3h，反应完毕后加入饱和氯化铵溶液淬灭反应，乙酸乙酯(3×25mL)萃取，饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，合并有机相，浓缩，粗品经硅胶柱层析纯化(PE/EA=100:1-25:1,v/v)得化合物 **6a**(1.0g)。

上述化合物 **6b** 的制备方法为：

向 50 毫升圆底烧瓶依次添加化合物 **6a** (1g, 2.69mmol)，10%钯碳 (300mg)，乙酸乙酯 (15mL) 和四氢呋喃 (15mL)，氢气氛围下室温反应过夜，反应完毕后抽滤，滤饼用甲醇洗涤，浓缩，得化合物 **6c** (400mg)。

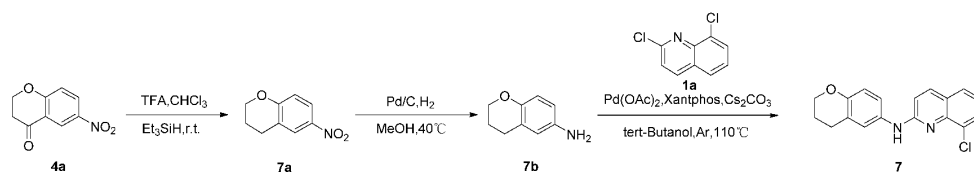
化合物 6 的合成

向 25 毫升圆底烧瓶中充入氮气，依次添加化合物 **1a** (198mg, 1.0mmol, 毕得医药)，化合物 **6b** (171mg, 1.0mmol), Xantphos(29mg, 0.05mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (8.5mg, 0.05mmol), 碳酸铯(978mg, 3.0mmol), 叔丁醇(10mL), 加热至 100℃ 反应 20 小时，停止反应，减压蒸干，加水 40mL, 乙酸乙酯(3×25mL)萃取，饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，合并有机相，浓缩，粗品经硅胶柱层析纯化(PE/EA=100:1-10:1, v/v)得化合物 **6** (90mg)。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.76 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.11 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.79 – 7.75 (m, 1H), 7.74 – 7.70 (m, 1H), 7.26 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.09 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 3.87 (t, $J = 14.6$ Hz, 2H)。

ESI-MS: m/z 333.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 7: 化合物 7 的合成



上述化合物 **7a** 的制备方法为:

于单口瓶中依次加入化合物 **4a** (1g, 1.0eq, 毕得医药), TFA (10mL) 和 CHCl_3 (4mL) 搅拌溶解后, 缓慢滴入三甲基硅烷 (1g, 安耐吉化学), 室温搅拌过夜。反应完毕后, 加入 50mL 水, 用二氯甲烷(3×25mL)萃取, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 合并有机相, 浓缩, 得到粗品化合物 **7a** (900mg)。

上述化合物 **7b** 的制备方法为:

于单口瓶中加入化合物 **7a** (900mg, 1.0eq), 甲醇溶解后加入 10% 钯碳 (50mg), 置换氢气, 40℃ 加热反应过夜。反应完毕后, 抽滤除去钯碳, 滤液浓缩得化合物 **7b** (450mg)。

化合物 **7** 的合成:

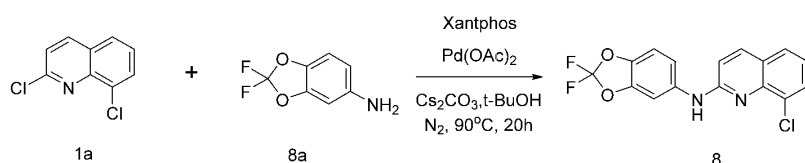
于封管中加入化合物 **7b** (440mg, 1.0eq), 化合物 **1a** (292mg, 0.5eq, 毕得医药), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (66mg, 0.1eq), 碳酸铯 (1.92g, 2.0eq), Xantphos (512mg, 0.3eq), 加入 3mL 叔丁醇 (3mL), 混匀后置换氩气保护, 封闭封管, 于 110℃ 油浴加热搅拌 4h。反应结束后, 加入 2 倍量甲醇, 抽滤, 滤饼用甲醇洗涤。旋干有机相后, 柱层析纯化 (PE/EA:100:1-3:1, v/v) 得到化合物 **7** (50mg)。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.48 (s, 1H), 8.19 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J = 8.9$ Hz,

1H), 7.73 (dd, $J = 7.6, 1.4$ Hz, 1H), 7.68 (dd, $J = 8.0, 1.3$ Hz, 1H), 7.61 (dd, $J = 8.7, 2.7$ Hz, 1H), 7.22 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 6.71 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.11 (t, $J = 5.1$ Hz, 2H), 2.78 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 1.94 (dq, $J = 10.4, 6.0$ Hz, 2H)。

ESI-MS: m/z 311.2 $[M+H]^+$ 。

实施例 8: 化合物 **8** (PCT/CN2022/095441 公开实施例 1) 的合成

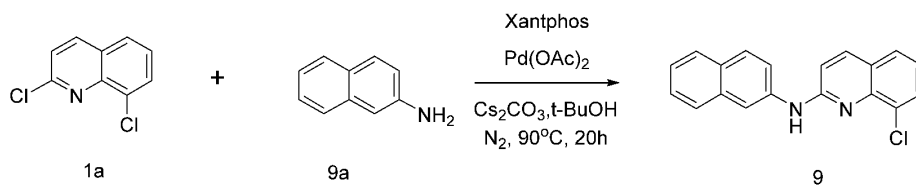


向 25 毫升圆底烧瓶中充入氮气, 依次添加化合物 **1a** (198mg, 1.0mmol, 毕得医药), 化合物 **8a** (173mg, 1.0mmol, 毕得医药), Xantphos(29mg, 0.05mmol), Pd(OAc)₂ (8.5mg, 0.05mmol), 碳酸铯(978mg, 3.0mmol), 叔丁醇(10mL), 加热至 100℃ 反应 20 小时, 停止反应, 减压蒸干, 加水 40mL, 乙酸乙酯(3×25mL)萃取, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 合并有机相, 浓缩, 粗品经柱层析纯化(PE/EA=100:1-10:1 ,v/v), 得化合物 **8** (89mg);

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.99 (s, 1H), 8.88 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.17 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.81 (dd, $J = 7.6, 1.4$ Hz, 1H), 7.76 (dd, $J = 8.0, 1.4$ Hz, 1H), 7.49 (dd, $J = 8.8, 2.1$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.31 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H)。

ESI-MS: m/z 335.1 $[M+H]^+$ 。

实施例 9: 化合物 **9** 的合成

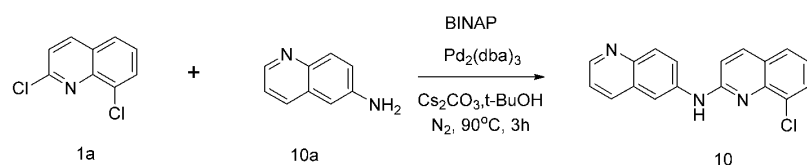


向 25 毫升圆底烧瓶中充入氮气, 依次添加化合物 **1a** (300mg, 2.1mmol, 毕得医药), 化合物 **9a** (300mg, 1.5mmol, 安耐吉化学), Xantphos(29mg, 0.05mmol), Pd(OAc)₂ (8.5mg, 0.05mmol), 碳酸铯(978mg, 3.0mmol), 叔丁醇(10mL), 加热至 90℃ 反应 20 小时, 停止反应, 减压蒸干, 加水 40mL, 乙酸乙酯(3×25mL)萃取, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 合并有机相, 浓缩, 粗品经硅胶柱层析(PE/EA=100:1-10:1 ,v/v), 得化合物 **9** (210mg);

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.98 (s, 1H), 9.43 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.18 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.93 – 7.71 (m, 6H), 7.49 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.34 (dt, $J = 18.0, 7.6$ Hz, 2H), 7.23 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H)。

ESI-MS: m/z 305.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 10：化合物 10 的合成

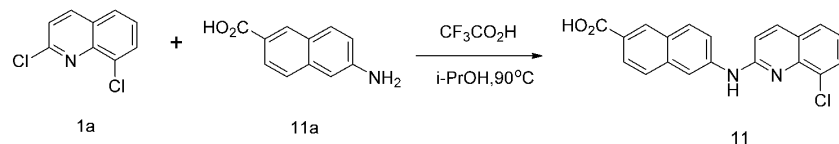


将化合物 **1a** (200 mg, 1 mmol, 毕得医药)、化合物 **10a** (175 mg, 1.2 mmol, 毕得医药)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (92.5 mg, 0.1 mmol)、BINAP (188.6 mg, 0.3 mmol) 和 Cs_2CO_3 (658 mg, 2 mmol) 加入封管, 加入叔丁醇 (10 mL) 作溶剂, Ar 置换, 90°C 反应 3 h; 反应结束后, 停止反应, 减压蒸干, 加水 40mL, 乙酸乙酯 (3 $\times$ 25mL) 萃取, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 合并有机相, 浓缩, 粗品经硅胶柱层析 (PE/EA=100:1-2:1, v/v) 纯化得化合物 **10** (110 mg)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.13 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 8.74 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 8.21 (dd, $J = 8.6, 4.0$ Hz, 2H), 7.98 (d, $J = 3.1$ Hz, 2H), 7.85 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.49 (dd, $J = 8.3, 4.2$ Hz, 1H), 7.34 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H)。

ESI-MS: m/z 306.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 11：化合物 11 的合成

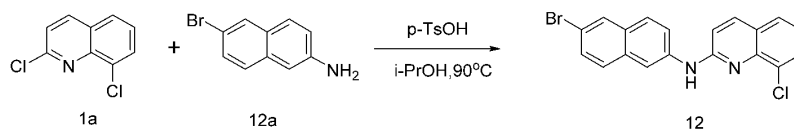


将化合物 **1a** (200 mg, 1 mmol, 毕得医药)、化合物 **11a** (283.6 mg, 1.5 mmol) 和三氟乙酸 (138.2 mg, 1.2 mmol, 安耐吉化学) 加入封管, 加入异丙醇 (6 mL) 作溶剂, Ar 置换, 90°C 反应 12 h。反应结束后, 在反应液中加入水进行淬灭, 用 DCM (20 mL $\times$ 4) 进行萃取, 分离合并有机相, 饱和 NaCl 溶液洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥, 真空浓缩得到粗产品; 柱层析纯化 (DCM/MeOH=100:1-10:1, v/v) 得到产物 **11** (37 mg)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.17 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.22 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.83 (dd, $J = 23.2, 9.0$ Hz, 3H), 7.36 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H)。

ESI-MS:m/z 349.2[M+H]⁺。

实施例 12：化合物 12 的合成

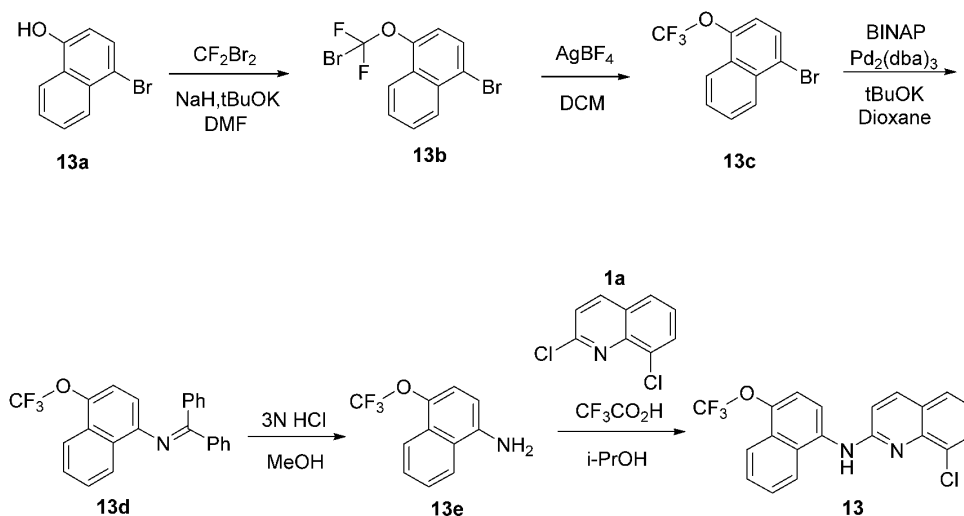


将化合物 **1a** (200 mg, 1 mmol, 毕得医药)、化合物 **12a** (336 mg, 1.5 mmol, 安耐吉化学) 和对甲苯磺酸 (174 mg, 1 mmol) 加入封管, 加入异丙醇 (6 mL) 作溶剂, Ar 置换, 90°C 反应 12 h。反应结束后, 在反应液中加入水进行淬灭, 用 EA (20 mL×4) 进行萃取, 分离合并有机相, 饱和 NaCl 溶液洗涤, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 真空浓缩得到粗产品; 柱层析纯化 (DCM/MeOH=100:1-10:1, v/v) 得产物 **12** (100 mg)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.07 (s, 1H), 9.45 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.20 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 8.13 – 8.07 (m, 1H), 7.88 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.82 – 7.72 (m, 3H), 7.62 – 7.56 (m, 1H), 7.33 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H)。

ESI-MS:m/z 383.1[M+H]⁺。

实施例 13：化合物 13 的合成



上述化合物 **13b** 的制备方法为:

在冰浴冷却下向 75mL 封管中的化合物 **13a** (2.0g, 10.5mmol, 毕得医药) 的 DMF (20mL) 的溶液中分批加入 NaH (1.26g, 31.5mmol)。在搅拌 10 分钟后, 将 *t*-BuOK (1.3g, 11.6mmol) 及 CF₂Br₂ (8.8g, 42.0mmol, 安耐吉化学) 分批加至混合物中。迅速地封闭密封管并加热至 70°C 反应过夜。反应结束后, 在反应液中加入水进行淬灭, 用 EA (20 mL×4) 进行萃取,

分离合并有机相,饱和NaCl溶液洗涤,无水Na₂SO₄干燥,过滤,浓缩并通过柱层析(PE=100%)纯化,得呈无色油状物形式的化合物 **13b** (1.8g)。

上述化合物 **13c** 的制备方法为:

在 N₂ 下将化合物 **13b**(4.0g,11.4mmol) 溶于无水 DCM(60mL) 中,冷却至-78℃,然后添加 AgBF₄(4.9g,25.2mmol, 安耐吉化学) 并将反应液缓慢地升至室温并搅拌过夜。将 NaHCO₃ 溶液添加至混合物中直至 pH>8。用 DCM (30 mL×4) 进行萃取,分离合并有机相,饱和 NaCl 溶液洗涤,无水 Na₂SO₄ 干燥,过滤,浓缩得到呈褐色油状物形式的化合物 **13c** (2.2g)。

上述化合物 **13d** 的制备方法为:

将化合物 **13c** (210mg, 0.72mmol)、二苯甲酮亚胺 (156mg, 0.86mmol, 毕得医药)、Pd₂(dba)₃ (16 mg)、BINAP (11 mg) 和叔丁醇钾 (112 mg, 1.0 mmol) 和 5mL 无水二氧六环依次加入 25mL 封管中,加热至 90℃ 反应 4h。反应完毕后加入水进行淬灭,用 EA (20 mL×4) 进行萃取,分离合并有机相,饱和 NaCl 溶液洗涤,无水 Na₂SO₄ 干燥,过滤,浓缩并通过柱层析(PE: EA=100:1-30:1 ,v/v)纯化,得到化合物 **13d**(200mg)。

上述化合物 **13e** 的制备方法为:

将化合物 **13d** (200mg, 0.51mmol) 溶于 5mL 甲醇中,加入 1NHCl (2mL), 室温反应 1h, 反应完毕,浓缩得到化合物 **13e** (79mg)。

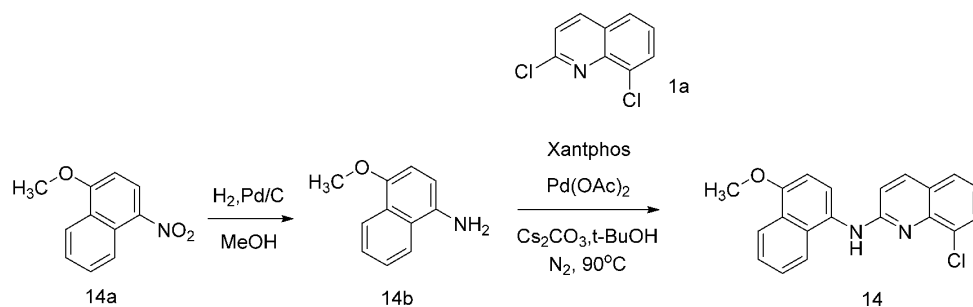
化合物 **13** 的合成:

向 75mL 的封管中依次加入化合物 **13e** (270 mg, 1.52 mmol, 1.0 equiv.)、异丙醇 (10 mL) 和化合物 **1a** (357 mg, 1.8 mmol, 1.5 eq., 毕得医药)、CF₃COOH (107 mg, 1.44 mmol, 1.2 eq.), 密封密封后加热至 100℃ 反应 48 小时。反应完毕后,反应液用乙酸乙酯/水萃取,分离合并有机相,饱和 NaCl 溶液洗涤,无水 Na₂SO₄ 干燥,过滤,浓缩并通过柱层析纯化(PE: EA=100:1-97:3 ,v/v), 得化合物 **13** (200mg)。

¹H NMR (400 MHz,DMSO-*d*₆) δ 9.64 (s, 1H), 8.98 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.80 – 8.40 (m, 1H), 8.21 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 8.18 – 7.93 (m, 1H), 7.95 – 7.61 (m, 4H), 7.62 (dd, *J* = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.30 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H)。

ESI-MS:m/z 389.2[M+H]⁺。

实施例 14: 化合物 **14** 的合成



上述化合物 **14b** 的制备方法为：

于单口瓶中加入化合物 **14a** (350mg, 1.72mmol, 毕得医药)，甲醇溶解后加入 10% 钯碳 (50mg)，置换氢气，室温反应过夜。反应完毕后，抽滤除去钯碳，滤液浓缩得化合物 **14b** (250mg)。

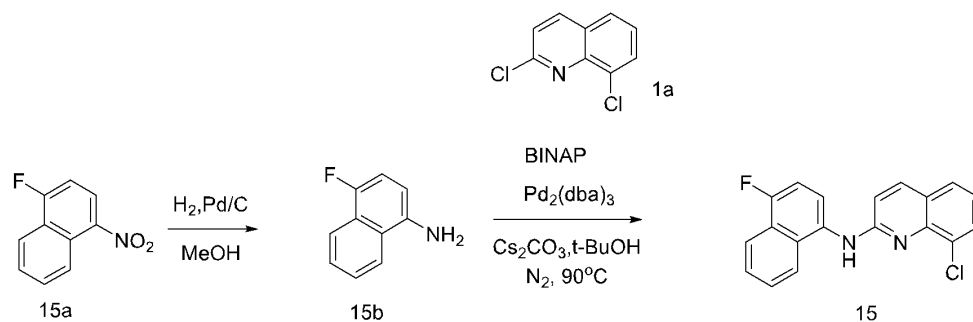
化合物 **14** 的合成：

将化合物 **1a** (200 mg, 1 mmol, 毕得医药)、化合物 **14b** (210 mg, 1.2 mmol)、Pd (OAc)₂ (22.7 mg, 0.1 mmol)、Xantphos (175.3 mg, 0.3 mmol) 和 Cs₂CO₃ (658 mg, 2 mmol) 加入封管，加入叔丁醇 (10 mL) 作溶剂，Ar 置换，90℃ 反应 5 h；反应结束后，在反应液中加入水进行淬灭，用 EA (20 mL×4) 进行萃取，分离合并有机相，饱和 NaCl 溶液洗涤，无水 Na₂SO₄ 干燥，真空浓缩得到粗产品；柱层析纯化 (PE/EA=100:1-3:1, v/v) 得到化合物 **14** (80 mg)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.31 (s, 1H), 8.32 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.23 (dd, *J* = 7.7, 1.9 Hz, 1H), 8.20 – 8.17 (m, 1H), 8.07 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.73 – 7.67 (m, 2H), 7.57 (td, *J* = 7.8, 1.4 Hz, 2H), 7.22 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H)。

ESI-MS:*m/z* 335.2[M+H]⁺。

实施例 15：化合物 **15** 的合成



上述化合物 **15b** 的制备方法为：

于单口瓶中加入化合物 **15a** (350mg, 1.57mmol, 毕得医药)，甲醇溶解后加入 10% 钯

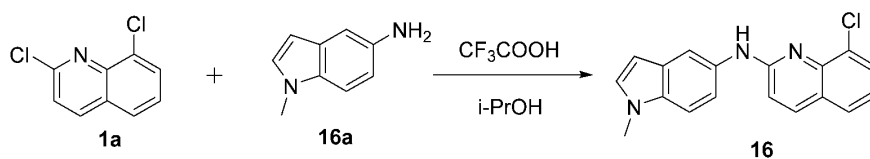
碳 (50mg), 置换氢气, 室温反应过夜。反应完毕后, 抽滤除去钯碳, 滤液浓缩得化合物 **14b** (220mg)。

化合物 **15** 的合成: 将化合物 **1a** (200 mg, 1 mmol, 毕得医药)、化合物 **15b** (195 mg, 1.2 mmol) $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (92.5 mg, 0.1 mmol)、BINAP (188.6 mg, 0.3 mmol) 和 Cs_2CO_3 (658 mg, 2 mmol) 加入封管, 加入叔丁醇 (10 mL) 作溶剂, Ar 置换, 90°C 反应 4 h; 反应完毕后, 在反应液中加入水, 用 EA (20 mL $\times$ 4) 进行萃取, 合并有机相, 饱和 NaCl 溶液洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥, 真空浓缩得到粗产品; 柱层析纯化 (PE/EA=100:1-3:1, v/v) 得化合物 **15** (120 mg)。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.51 (s, 1H), 8.64 (dd, J = 8.6, 5.2 Hz, 1H), 8.41 – 8.35 (m, 1H), 8.15 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.13 – 8.06 (m, 1H), 7.74 (dd, J = 7.9, 2.2 Hz, 2H), 7.68 (dd, J = 6.6, 3.2 Hz, 2H), 7.40 (dd, J = 10.5, 8.5 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.26 (t, J = 7.8 Hz, 1H)。

ESI-MS: m/z 323.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 16: 化合物 **16** 的合成

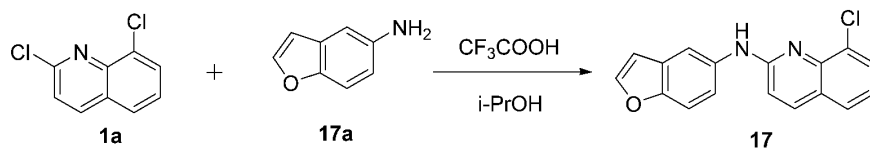


于封管中加入化合物 **16a** (200mg, 1.36mmol, 毕得医药), 化合物 **1a** (140mg, 0.71mmol, 毕得医药), TFA (122mg, 1.07mmol), 5mL 异丙醇溶解, 100°C 加热反应过夜。反应完毕后, 加入 10mL 水, 适量 K_2CO_3 调节 pH~8, 二氯甲烷 (20 mL $\times$ 3) 萃取, 合并有机相, 饱和 NaCl 溶液洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥, 真空浓缩得到粗产品; 柱层析纯化 (PE/EA=100:1-6:1, v/v) 得到化合物 **16** (50mg)。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.53 (s, 1H), 8.70 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 7.71 – 7.62 (m, 2H), 7.41 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.22 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.38 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H)。

ESI-MS: m/z 308.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 17: 化合物 **17** 的合成

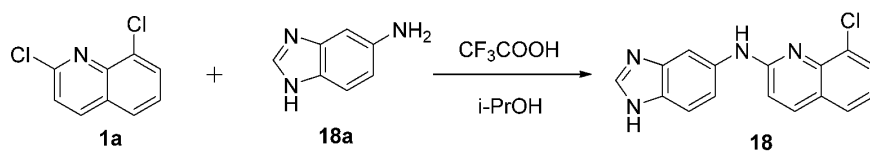


于封管中加入化合物 **17a** (200mg, 1.5mmol, 毕得医药), 化合物 **1a** (149mg, 0.75mmol, 毕得医药), TFA (134mg, 1.18mmol), 5mL 异丙醇溶解, 100°C 加热反应过夜。反应完毕后, 加入 10mL 水, 适量 K_2CO_3 调节 pH~8, 二氯甲烷 (20 mL×3) 萃取, 合并有机相, 饱和 NaCl 溶液洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥, 真空浓缩得到粗产品; 柱层析纯化 (PE/EA=100:1-6:1, v/v) 得化合物 **17** (200mg)。

1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 9.74 (s, 1H), 8.87 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.11 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.83 – 7.75 (m, 2H), 7.72 (dd, $J = 8.0, 1.3$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.26 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 6.99 – 6.92 (m, 1H)。

ESI-MS: m/z 295.2 $[M+H]^+$ 。

实施例 18: 化合物 **18** 的合成

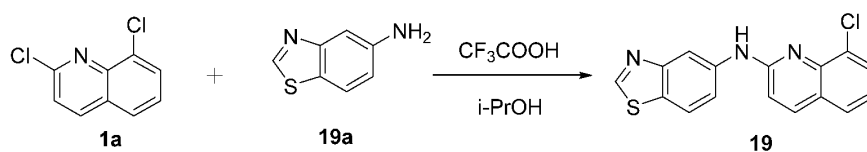


向 75mL 的封管中依次加入化合物 **18a** (200 mg, 1.5 mmol, 毕得医药)、异丙醇 (10 mL) 和化合物 **1a** (446 mg, 2.25 mmol, 毕得医药)、 CF_3COOH (134 mg, 1.8 mmol) 在 100°C 加热反应 48 小时。反应完毕后, 加入 30mL 水, 有固体析出, 抽滤, 得到化合物 **18** (100mg)。

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.30 (s, 1H), 9.49 (d, $J = 32.3$ Hz, 2H), 8.17 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.78 (dt, $J = 13.2, 7.6$ Hz, 4H), 7.36 – 7.16 (m, 2H), 5.71 (s, 1H)。

ESI-MS: m/z 295.1 $[M+H]^+$ 。

实施例 19: 化合物 **19** 的合成

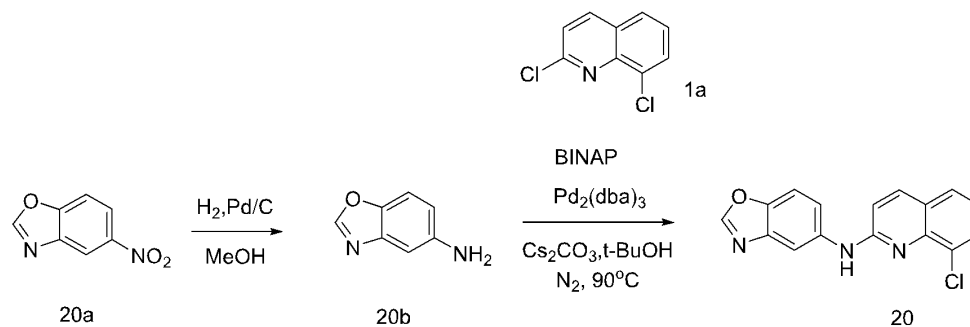


向 75mL 的封管中依次加入化合物 **1a** (416 mg, 1.4 mmol)、异丙醇 (10 mL) 和化合物 **19a** (200 mg, 2.1 mmol, 安耐吉化学)、 CF_3COOH (125 mg, 1.68 mmol) 在 100°C 加热反应 48 小时。反应完毕后, 加入水 (30mL), 有固体析出, 抽滤, 得到化合物 **19** (200mg)。

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.97 (s, 1H), 9.47 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.16 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 8.07 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.88 (dd, $J = 8.8, 2.2$ Hz, 1H), 7.78 (ddd, $J = 19.0, 7.8, 1.4$ Hz, 2H), 7.30 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 5.75 (s, 1H)。

ESI-MS:m/z 312.1[M+H]⁺。

实施例 20: 化合物 **20** 的合成



上述化合物 **20b** 的制备方法为:

于单口瓶中加入化合物 **20a** (350mg, 1.83mmol, 毕得医药), 甲醇溶解后加入 10% 钯碳 (50mg), 置换氢气, 室温反应过夜。反应完毕后, 抽滤除去钯碳, 滤液浓缩得化合物 **20b** (230mg)。

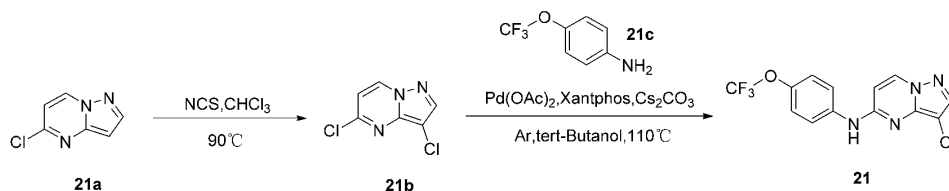
化合物 **20** 的合成:

将化合物 **1a** (200 mg, 1 mmol, 毕得医药)、化合物 **20a** (162.6 mg, 1.2 mmol)、Pd₂(dba)₃ (92.5 mg, 0.1 mmol)、BINAP (188.6 mg, 0.3 mmol) 和 Cs₂CO₃ (658 mg, 2 mmol) 加入封管, 加入叔丁醇 (10 mL) 作溶剂, 氮气置换, 90°C 反应 4 h; 反应结束后, 在反应液中加入水进行淬灭, 用 EA (20 mL×4) 进行萃取, 分离合并有机相, 饱和 NaCl 溶液洗涤, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 真空浓缩得到粗产品; 柱层析纯化 (PE/EA=100:1-3:1, v/v) 得到化合物 **20** (100 mg)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.90 (s, 1H), 9.16 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.15 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.79 (ddd, *J* = 9.0, 6.6, 1.7 Hz, 2H), 7.75 (d, *J* = 9.7 Hz, 2H), 7.29 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H)。

ESI-MS:m/z 296.1[M+H]⁺。

实施例 21: 化合物 **21** 的合成



上述化合物 **21b** 的制备方法为:

于单口瓶中加入化合物 **21a** (1g, 1.0eq, 毕得医药), NCS (1.04g, 1.2eq, 毕得医药),

加入 10mL 氯仿, 90℃加热反应 4h。反应完毕后减压蒸馏旋干反应液得到粗品化合物 **21b** (0.6g)。

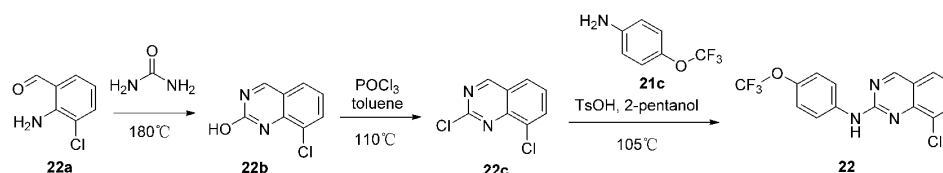
化合物 **21** 的合成:

于封管中加入化合物 **21b** (300mg, 1.0eq), 化合物 **21c** (339mg, 1.2eq, 毕得医药), Pd(OAc)₂ (36mg, 0.1eq), 碳酸铯 (1.04g, 2.0eq), Xantphos (277mg, 0.3eq), 加入 5mL 叔丁醇, 置换氩气保护, 于 110℃油浴加热反应 10h。反应结束后, 加入 2 倍量甲醇, 抽滤反应液, 滤饼用甲醇洗涤。滤液浓缩, 柱层析纯化 (PE: EA=100:1-6:1, v/v) 得到化合物 **21** (30mg)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.08 (s, 1H), 8.71 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.05 – 7.94 (m, 2H), 7.39 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.58 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H)。

ESI-MS:*m/z* 329.1[M+H]⁺。

实施例 22: 化合物 **22** 的合成



上述化合物 **22b** 的制备方法为:

于封管中加入化合物 **22a** (2.75g, 1.0eq, 毕得医药), 尿素 (10.62g, 10.0eq), 180℃加热搅拌 4h。反应完毕后, 冷却至室温, 加入冰水搅拌。抽滤, 用冰水洗涤滤饼。用 200mL 饱和碳酸钠与 250mL 水混合溶解固体, 用 EA 萃取直至水相中无杂质。用浓 HCl 调节 pH 至 5~6, 搅拌 1h, 抽滤后得到化合物 **22b** (2.35g)。

上述化合物 **22c** 的制备方法为:

于单口瓶中加入化合物 **22b** (2.35g, 1.0eq), 三氯氧磷 (3.99g, 2.0eq, 安耐吉化学), 加入 20mL 甲苯, 于 110℃加热回流 6h。反应完毕后, 旋干反应液后得化合物 **22c** (800mg), 无需纯化直接用于下一步反应。

化合物 **22** 的合成:

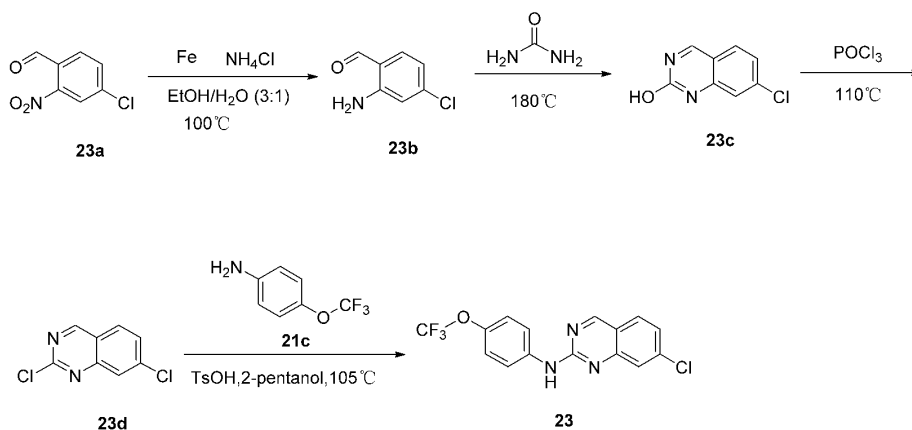
于封管中加入化合物 **22c** (800mg, 1.0eq), 化合物 **21c** (854mg, 1.2eq, 毕得医药), 对甲苯磺酸 (830mg, 1.0eq), 加入 2-戊醇溶解后, 于 105℃加热反应 5h。反应完毕后, 旋干 2-戊醇, 加水 30mL, 用 EA (20 mL×4) 进行萃取, 合并有机相, 饱和 NaCl 溶液洗涤, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 真空浓缩得到粗产品; 柱层析纯化 (PE/EA=100:1-5:1, v/v) 得到 20mg 化合物 **22**。

物 **22**。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.41 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 8.26 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 8.03 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J = 9.1$ Hz, 3H), 7.20 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H)。

ESI-MS: m/z 340.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 23: 化合物 **23** 的合成



上述化合物 **23b** 的制备方法为:

于单口瓶中加入化合物 **23a** (2g, 1.0eq, 毕得医药), 还原铁粉 (1.8g, 3.0eq), NH_4Cl (1.8g, 3.0eq), 加入 40mL 乙醇/水 (3: 1), 于 100°C 回流过夜。过滤除去铁粉后, 旋干乙醇, 加入水和 EA 萃取, 旋干有机相, 得到化合物 **23b** (1.2g)。

上述化合物 **23c** 的制备方法为:

于封管中加入化合物 **23b** (1.2g, 1.0eq), 尿素 (4.24g, 10.0eq, 毕得医药), 180°C 加热搅拌 4h。反应完毕后, 冷却至室温, 加入冰水搅拌。抽滤, 用冰水洗涤滤饼, 旋干滤饼中的水分, 得化合物 **23c** (1.2g)。

上述化合物 **23d** 的制备方法为:

于单口瓶中加入化合物 **3** (1.1g, 1.0eq), 10mL POCl_3 , 110°C 回流搅拌 4h。反应完毕后, 减压蒸馏除去大部分 POCl_3 , 再用冰水淬灭残留的 POCl_3 , 抽滤除去固体杂质, EA 萃取。旋干有机相后得化合物 **23d** (400mg)。

化合物 **23** 的合成:

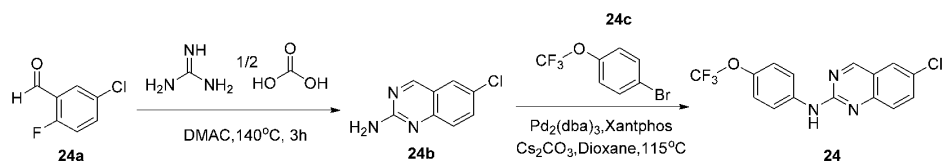
于封管中加入化合物 **23d** (400mg, 1.0eq), 化合物 **21c** (392mg, 1.1eq, 毕得医药), TsOH (415mg, 1.2eq), 加入 2-戊醇溶解后, 于 105°C 加热回流 4h。反应完毕后, 减压蒸馏除去 2-戊醇, 加水 30mL, 用 EA (20 mL $\times$ 4) 进行萃取, 合并有机相, 饱和 NaCl 溶液洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥, 真空浓缩得到粗产品; 柱层析纯化(PE/EA=100:1-4:1 ,v/v)得化合物 **23**

(55mg)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.08 (s, 1H), 7.89 – 7.84 (m, 2H), 7.79 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.34 (dd, $J = 8.5, 1.9$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 4.7$ Hz, 2H)。

ESI-MS: m/z 340.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 24: 化合物 **24** 的合成



上述化合物 **24b** 的制备方法为:

将化合物 5-氯-2-氟苯甲醛(**24a**, 3.02g, 19.1mmol, 毕得医药)溶于 DMAC(10mL)中,加入 4 倍量碳酸胍(4eg, 毕得医药), 在 140°C 反应 3 小时。TLC 监测无原料剩余,停止加热,冷却至室温,加入 100mL 水,0°C 冷却过夜。抽滤, 烘干得黄色固体化合物 **24b** (2.2g)。

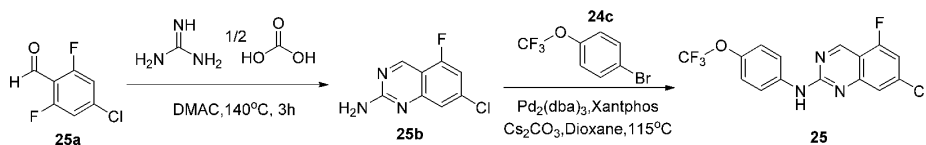
化合物 **24** 的合成:

向圆底烧瓶中依次加入 **24b**(180 mg, 1.0 mmol), 二氧六环(75mL), **24c**(240mg, 1.0mmol, 毕得医药), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (46mg, 0.05mmol), 碳酸绝(480mg, 1.5mmol)和 Xantphos(29mg, 0.05mmol)。然后在氮气保护下加热至 115°C 反应 6 小时。停止反应,降至室温,减压蒸除溶剂。向残余物中加水 20mL,用乙酸乙酯萃取 3 次(3x20mL), 合并有机相,再经饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥后浓缩,粗品经硅胶柱层析(PE/EA=4:1-2:1, v/v), 得黄色固体化合物 **24** (120mg)。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.21 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.16 – 8.02 (m, 3H), 7.87 – 7.79 (m, 1H), 7.70 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H)。

ESI-MS: m/z 340.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 25: 化合物 **25** 的合成



上述化合物 **25b** 的制备方法为:

将化合物 **25a** (3.0g, 17.0mmol, 毕得医药)溶于 DMAC(10mL)中, 加入 4 倍量碳酸胍

(4eq, 毕得医药), 在 140℃反应 3 小时。TLC 监测无原料剩余, 停止加热, 冷却至室温, 加入 100mL 水, 0℃冷却过夜。抽滤, 烘干得化合物 **25b** (2.3g), 黄色固体, 无需纯化, 直接投入下一步反应。

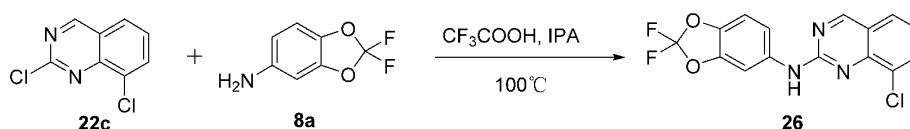
化合物 **25** 的合成:

向圆底烧瓶中依次加入 **25b**(198mg, 1.0mmol), 二氧六环(75mL), **24c**(240mg, 1.0mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (46mg, 0.05mmol), 碳酸绝(480mg, 1.5mmol)和 Xantphos(29mg, 0.05mmol)。然后在氮气保护下加热至 115℃反应 6 小时。停止反应, 降至室温, 减压蒸除溶剂。向残余物中加水 20mL, 用乙酸乙酯萃取 3 次(3x20mL), 合并有机相, 再经饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥后浓缩, 粗品经硅胶柱层析(PE/EA=4:1-2:1, v/v), 得黄色固体化合物 **25** (110mg)。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.30 (s, 1H), 7.82 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.99 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H)。

ESI-MS: m/z 358.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 26: 化合物 **26** 的合成

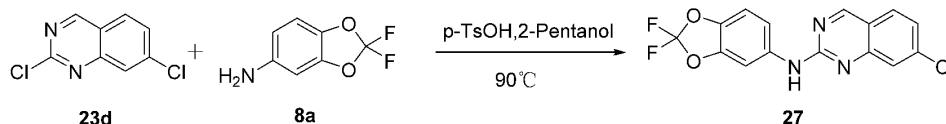


于封管中加入化合物 **22c** (400mg, 1.0eq), 化合物 **8a** (418mg, 1.2eq, 毕得医药), TFA (179mg, 1.2eq), 5mL 异丙醇溶解, 100℃加热搅拌过夜。反应完毕后, 加入 10mL 水, 适量 K_2CO_3 调节 pH~8, 二氯甲烷 (20 mL×3) 萃取, 合并有机相, 饱和 NaCl 溶液洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥, 真空浓缩得到粗产品; 柱层析纯化 (PE/EA=100:1-3:1, v/v) 得到化合物 **26** (70mg)。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.48 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.04 (dd, $J = 7.6$, 1.3 Hz, 1H), 7.95 (dd, $J = 8.0$, 1.3 Hz, 1H), 7.65 (dd, $J = 8.9$, 2.1 Hz, 1H), 7.41 (dd, $J = 8.4$, 6.5 Hz, 2H)。

ESI-MS: m/z 336.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 27: 化合物 **27** 的合成



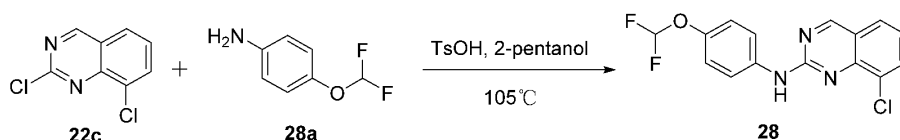
将化合物 **23d** (200 mg, 1 mmol)、化合物 **8a** (191.4 mg, 1.1 mmol, 毕得医药) 和对

甲苯磺酸 (207.6 mg, 1.2 mmol) 加入封管, 加入仲戊醇 (6 mL) 作溶剂, Ar 置换, 90°C 反应 2 h。反应结束后, 在反应液中加入水 30mL, 用 EA (20 mL×4) 萃取, 合并有机相, 饱和 NaCl 溶液洗涤, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 真空浓缩得到粗产品; 柱层析 (PE/EA=100:1-3:1, v/v) 纯化得到化合物 **27** (30 mg)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.26 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.30 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.57 (dd, *J* = 8.8, 2.1 Hz, 1H), 7.43 (dd, *J* = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H)。

ESI-MS:*m/z* 336.1[M+H]⁺。

实施例 28: 化合物 **28** 的合成

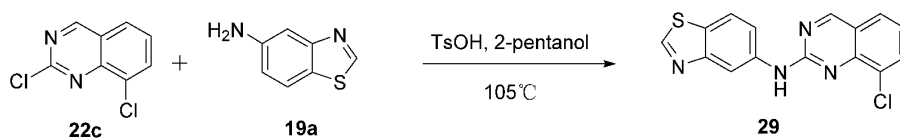


于封管中加入化合物 **22c** (400mg, 1.0eq), 化合物 **28a** (384mg, 1.2eq, 毕得医药), 对甲苯磺酸 (346mg, 1.0eq), 加入 2-戊醇溶解后, 于 105°C 加热搅拌 10h。反应完毕后, 旋干 2-戊醇, 加入 10mL 水, 适量 K₂CO₃ 调节 pH~8, 二氯甲烷 (20 mL×3) 萃取, 合并有机相, 饱和 NaCl 溶液洗涤, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 真空浓缩得到粗产品; 柱层析纯化 (PE/EA=100:1-10:1, v/v) 得到化合物 **28** (88mg)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.29 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.19 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 8.01 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.93 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.40 – 7.34 (m, 1H), 7.28 – 7.10 (m, 3H)。

ESI-MS:*m/z* 322.2[M+H]⁺。

实施例 29: 化合物 **29** 的合成



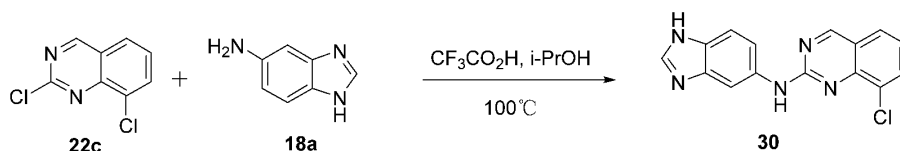
于封管中加入化合物 **22c** (500mg, 1.0eq), 化合物 **19a** (94mg, 0.25eq, 安耐吉化学), 对甲苯磺酸 (233mg, 1.2eq), 加入 2-戊醇溶解后, 于 105°C 加热搅拌 10h。反应完毕后, 旋干 2-戊醇, 加入 10mL 水, 适量 K₂CO₃ 调节 pH~8, 二氯甲烷 (20 mL×3) 萃取, 合并有机相, 饱和 NaCl 溶液洗涤, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 真空浓缩得到粗产品; 柱层析纯化 (PE/EA=100:1-10:1, v/v) 得到化合物 **29** (88mg)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.46 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 9.29 (s, 2H), 8.09

(d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 8.03 (dd, $J = 13.6, 8.2$ Hz, 2H), 7.96 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.41 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H)。

ESI-MS: m/z 313.1 $[M+H]^+$ 。

实施例 30：化合物 30 的合成

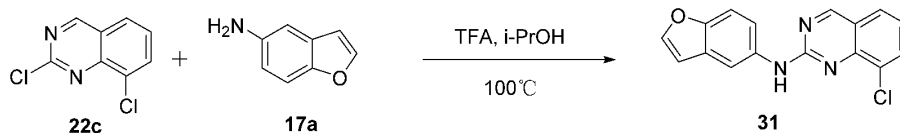


于封管中加入化合物 **22c** (500mg, 1.0eq), 化合物 **18a** (84mg, 0.25eq, 毕得医药), TFA (223mg, 1.2eq), 5mL 异丙醇溶解, 100℃加热搅拌过夜。反应完毕后, 浓缩反应液, 加入 10mL 水, 适量 K_2CO_3 调节 pH~8, 二氯甲烷 (20 mL×3) 萃取, 合并有机相, 饱和 NaCl 溶液洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥, 真空浓缩得到粗产品; 柱层析纯化 (PE/EA=100:1-3:1, v/v) 得到化合物 **30** (65mg)。

1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 12.43 (s, 1H), 10.19 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.96 – 8.74 (m, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.00 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.35 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H)。

ESI-MS: m/z 296.1 $[M+H]^+$ 。

实施例 31：化合物 31 的合成

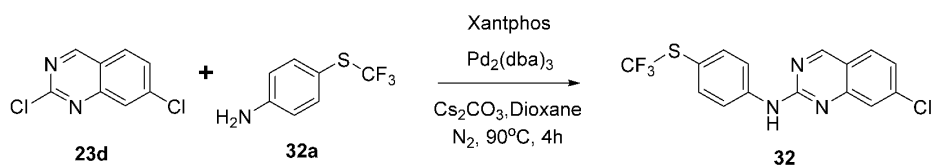


于封管中加入化合物 **22c** (500mg, 1.0eq), 化合物 **17a** (84mg, 0.25eq, 毕得医药), TFA (223mg, 1.2eq), 3mL 异丙醇溶解, 100℃加热反应过夜。反应完毕后, 浓缩反应液, 加入 10mL 水, 适量 K_2CO_3 调节 pH~8, 二氯甲烷 (20 mL×3) 萃取, 合并有机相, 饱和 NaCl 溶液洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥, 真空浓缩得到粗产品; 柱层析纯化 (PE/EA=100:1-10:1, v/v) 得到化合物 **31** (100mg)。

1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 10.21 (s, 1H), 9.36 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.03 – 7.95 (m, 2H), 7.94 – 7.85 (m, 2H), 7.57 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.36 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.03 – 6.92 (m, 1H)。

ESI-MS: m/z 296.1 $[M+H]^+$ 。

实施例 32：化合物 32 的合成

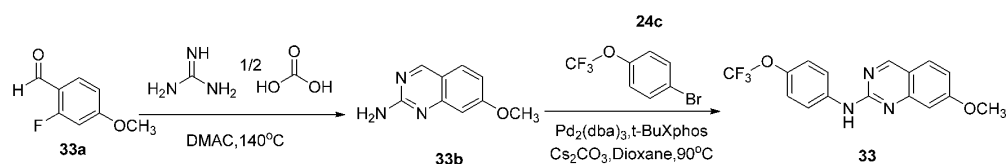


将化合物 **23d** (240 mg, 1.34 mmol)、化合物 **32a** (344 mg, 1.34 mmol, 毕得医药)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (61.2 mg, 0.067 mmol)、Xantphos (77.3 mg, 0.134 mmol) 和 Cs_2CO_3 (653 mg, 2 mmol) 加入封管, 加入 1,4-二氧六环 (10 mL) 作溶剂, 氮气置换, 90°C 反应 4 h; 反应结束后, 在反应液中加入水 30mL, 用 DCM (20 mL $\times$ 4) 进行萃取, 合并有机相, 饱和 NaCl 溶液洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥, 真空浓缩得到粗产品; 柱层析 (PE/EA=100:1-3:1, v/v) 纯化得到化合物 **32** (100mg)。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.43 (s, 1H), 9.42 – 9.38 (m, 1H), 8.18 – 8.13 (m, 2H), 8.01 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.69 – 7.65 (m, 2H), 7.47 (dd, J = 8.6, 2.0 Hz, 1H)。

ESI-MS: m/z 356.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 33: 化合物 **33** 的合成



上述化合物 **33b** 的制备方法为:

于封管中加入化合物 **33a** (3.8g, 1.0eq, 安耐吉化学), 碳酸胍 (17.77g, 4.0eq, 毕得医药), 40mLDMAC, 140°C 加热反应 4h。TLC 确认反应完毕后, 冷却至室温, 倒入冰水中冰水浴搅拌 20min, 抽滤, 滤饼烘干, 得化合物 **33b** (3.0g)。

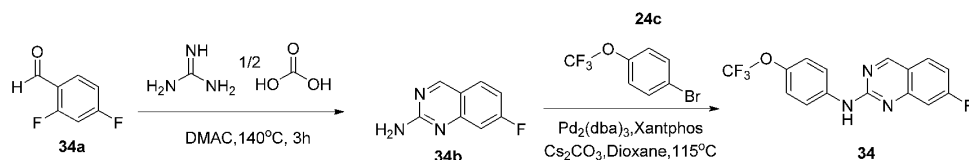
化合物 **33** 的合成:

于封管中加入化合物 **33b** (200mg, 1.0eq), 化合物 **24c** (276mg, 1.0eq, 毕得医药), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (104mg, 0.1eq), t-BuXphos (146mg, 0.3eq), 碳酸铯 (744mg, 2.0eq), 加入 5mL 二氧六环, 置换氩气保护, 加热至 90°C 反应过夜。反应完毕后, 在反应液中加入水 30mL, 用 EA (20 mL $\times$ 4) 进行萃取, 合并有机相, 饱和 NaCl 溶液洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥, 浓缩, 残余物柱层析纯化 (PE/EA=100:1-9:1, v/v), 浓缩后固体打浆得化合物 **33** (300mg)。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.99 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.17 – 8.04 (m, 2H), 7.83 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.40 – 7.29 (m, 2H), 7.13 – 6.95 (m, 2H), 3.94 (s, 3H)。

ESI-MS:m/z 336.0[M+H]⁺。

实施例 34：化合物 34 的合成



上述化合物 34b 的制备方法为：

将化合物 34a (5 g, 35.19 mmol, 毕得医药) 和碳酸胍 (25.36 g, 140.75 mmol, 毕得医药) 加入封管, 加入 30 mL DMAC 作溶剂, 140°C 反应 6 h。反应结束后, 将反应液滴加到冰水中, 搅拌析出固体, 抽滤滤饼烘干得粗产品化合物 34b(3.1 g)。

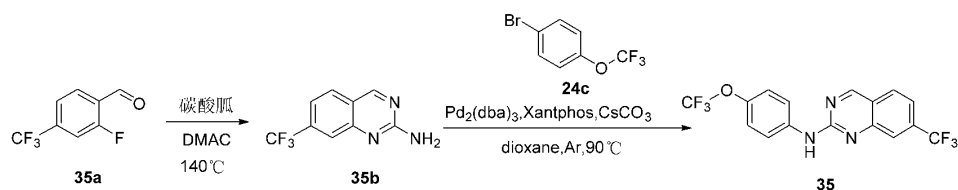
化合物 34 的合成：

将化合物 34b (600 mg, 3.68 mmol)、化合物 24c (886 mg, 3.68 mmol, 毕得医药)、Pd₂(dba)₃ (168.4 mg, 0.184 mmol)、Xantphos (212.8 mg, 0.368 mmol) 和 Cs₂CO₃ (1797 mg, 5.52 mmol) 加入封管, 加入 1,4-二氧六环 (15 mL) 作溶剂, Ar 置换, 100°C 反应 6 h; 反应结束后, 在反应液中加入水 30mL, 用 EA (20 mL×4) 进行萃取, 合并有机相, 饱和 NaCl 溶液洗涤, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 真空浓缩得到粗产品; 柱层析 (DCM/MeOH=100:1-10:1, v/v) 纯化得到化合物 34 (100 mg)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.18 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 8.06 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 7.45 – 7.28 (m, 4H)。

ESI-MS:m/z 324.4[M+H]⁺。

实施例 35：化合物 35 的合成



上述化合物 35b 的制备方法为：

于封管中加入化合物 35a (1g, 1.0eq, 安耐吉化学), 碳酸胍 (3.76g, 4.0eq, 毕得医药), 10mLDMAC, 140°C 加热搅拌反应 4h, 反应完毕后, 冷却至室温, 倒入冰水中冰水浴搅拌 20min, 抽滤, 烘干, 得 940mg 化合物 35b (940mg)。

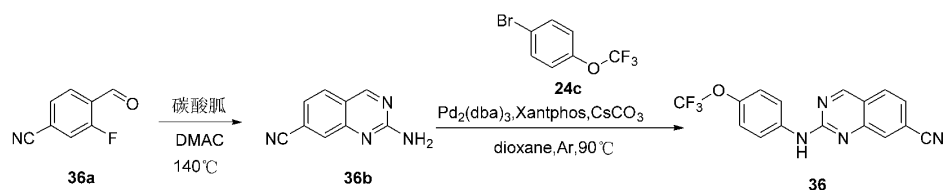
化合物 35 的合成：

于封管中加入化合物 **35b** (940mg, 1.0eq), 化合物 **24c** (1.17g, 1.1eq, 毕得医药), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (404mg, 0.1eq), Xantphos (765mg, 0.3eq), 碳酸铯 (2.87g, 2.0eq), 加入 10mL 二氧六环, 置换氩气保护, 于 90°C 反应过夜。反应完毕后, 旋干二氧六环后, 加入 30mL 水, 乙酸乙酯 (20 mL $\times$ 3) 萃取, 合并有机相, 饱和 NaCl 溶液洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥, 真空浓缩得到粗产品; 柱层析纯化 (PE/EA=100:1-9:1, v/v), 产物打浆后得化合物 **35** (200mg)。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.36 (s, 1H), 9.50 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 8.19 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.16 – 8.09 (m, 2H), 8.05 – 7.97 (m, 1H), 7.67 (dd, $J = 8.4, 1.8$ Hz, 1H), 7.39 – 7.32 (m, 2H)。

ESI-MS: m/z 374.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 36: 化合物 **36** 的合成



上述化合物 **36b** 的制备方法:

将化合物 **36a** (2 g, 13.41 mmol, 毕得医药) 和碳酸脲 (9.67 g, 53.65 mmol, 毕得医药) 加入封管, 加入 DMAC (20 mL) 作溶剂, 140°C 反应 6 h。反应结束后, 将反应液滴加到冰水中, 搅拌析出固体, 抽滤滤饼烘干得到粗产品化合物 **36b** (1.7 g)。

ESI-MS: m/z 171.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

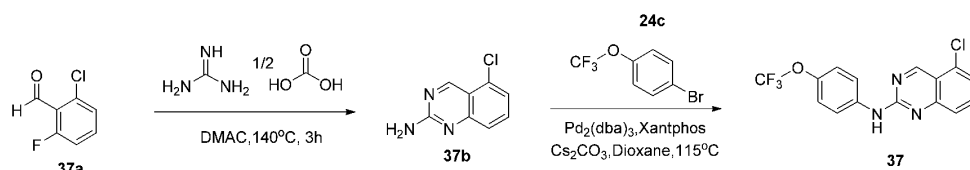
化合物 **36** 的合成:

将化合物 **36b** (400 mg, 2.35 mmol)、化合物 **24c** (566 mg, 2.35 mmol, 毕得医药)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (108 mg, 0.12 mmol)、Xantphos (136 mg, 0.24 mmol) 和 Cs_2CO_3 (1149 mg, 3.53 mmol) 加入封管, 加入 1,4-二氧六环 (15 mL) 作溶剂, Ar 置换, 100°C 反应 6 h; 反应结束后, 在反应液中加入 30mL 水, 用 EA (20 mL $\times$ 4) 进行萃取, 分离合并有机相, 饱和 NaCl 溶液洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥, 真空浓缩得到粗产品; 柱层析纯化 (PE/DCM=100:1-2:1, v/v) 得化合物 **36** (100 mg)。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.37 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 8.22 – 8.18 (m, 1H), 8.11 (dd, $J = 14.4, 8.6$ Hz, 3H), 7.72 (s, 1H), 7.35 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H)。

ESI-MS: m/z 331.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 37: 化合物 **37** 的合成



上述化合物 **37b** 的制备方法:

将化合物 **37a** (3.0g, 18.9mmol, 毕得医药) 溶于 DMAC (10mL) 中, 加入 4 倍量碳酸脒, 在 140°C 反应 3 小时。TLC 监测无原料剩余, 停止加热, 冷却至室温, 加入 100mL 水, 0°C 冷却过夜。抽滤, 烘干得化合物 **37b** (2.1g), 黄色固体, 无需纯化, 直接投入下一步反应。

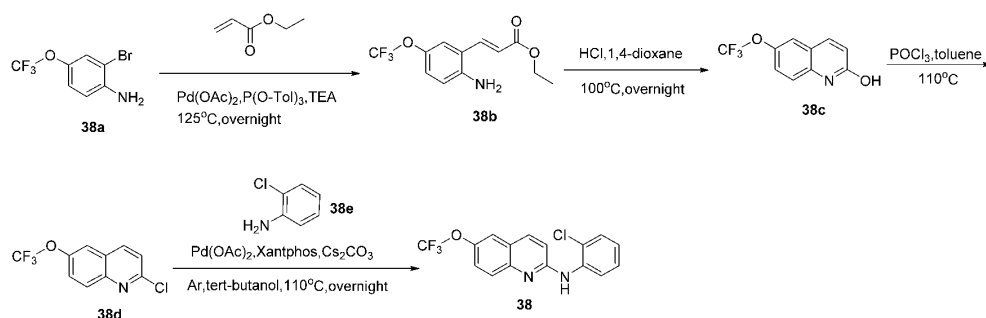
化合物 **37** 的合成:

向圆底烧瓶中依次加入 **37b** (179mg, 1.0mmol), 二氧六环 (75mL), **24c** (240mg, 1.0mmol, 毕得医药), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (46mg, 0.05mmol), 碳酸绝 (480mg, 1.5mmol) 和 Xantphos (29mg, 0.05mmol)。然后在氮气保护下加热至 115°C 反应 6 小时。停止反应, 降至室温, 减压蒸除溶剂。向残余物中加水 20mL, 用乙酸乙酯萃取 3 次 (3x20mL), 合并有机相, 再经饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥后浓缩, 粗品经硅胶柱层析 (PE/EA=4:1-2:1, v/v), 得黄色固体化合物 **37** (140 mg)。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.34 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 8.09 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.81 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H)。

ESI-MS: m/z 340.7 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 38: 化合物 **38** 的合成



上述化合物 **38b** 的制备方法:

于封管中加入化合物 **38a** (2g, 1.0eq, 毕得医药), 化合物丙烯酸乙酯 (939mg, 1.2eq, 安耐吉化学), 醋酸钯 (88mg, 0.05eq), 三(邻甲基苯基)磷 (238mg, 0.1eq) 和三乙胺 (7.8mL), 加热至 125°C 反应过夜。反应完毕后, 加入 50mL 水用二氯甲烷萃取 (3x30mL), 合并有机相饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥后浓缩, 粗品经硅胶柱层析纯化

(DCM/MeOH=100:1-10:1, v/v), 得化合物 **38b** (1.8g)。

上述化合物 **38c** 的制备方法:

于封管中加入化合物 **38b** (1.8g, 1.0eq), 加入 10mL 1,4-二氧六环溶解后, 滴入 0.5mL 浓盐酸, 加热至 100℃ 反应过夜。反应完毕后, 加入 30mL 水, 用饱和 NaHCO_3 水溶液调节 pH 大于 7, 用乙酸乙酯萃取 3 次(3x20mL), 合并有机相, 再经饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥后浓缩, 粗品用正己烷: 乙酸乙酯 (10: 1) 打浆, 抽滤后得到化合物 **38c**(1.0g)。

上述化合物 **38d** 的制备方法:

于 50mL 单口瓶中加入化合物 **38c** (1g, 1.0eq), 加入 10mL 甲苯后加入三氯氧磷 (1.34g, 2.0eq, 安耐吉化学), 加热至 100℃ 反应过夜。反应完毕后, 减压蒸馏尽量除去三氯氧磷和甲苯, 加入 50mL 水用二氯甲烷萃取 (3x30mL), 合并有机相, 再经饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥后浓缩, 得化合物 **38d**(670mg)。

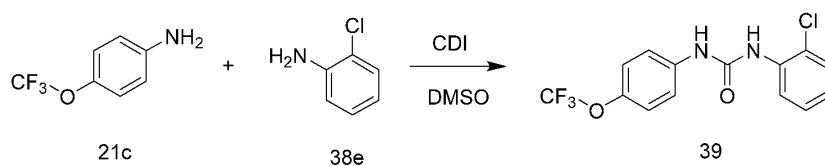
化合物 **38** 的合成:

于封管中加入化合物 **38d** (670mg, 1.0eq), 化合物 **38e** (414mg, 1.2eq, 安耐吉化学), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (61mg, 0.1eq), 碳酸铯 (1.76g, 2.0eq), Xantphos (470mg, 0.3eq), 加入 10mL 叔丁醇, 混匀后置换氩气保护, 封闭封管, 于 110℃ 油浴加热反应 20h。反应结束后, 加入 2 倍量甲醇, 抽滤, 滤饼用冷甲醇洗涤。滤液浓缩, 残余物柱层析纯化 (PE: EA=100:1-19:1, v/v), 然后石油醚打浆, 得化合物 **38**(82mg)。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.92 (s, 1H), 8.31 (dd, $J = 8.2, 1.6$ Hz, 1H), 8.18 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.57 – 7.47 (m, 2H), 7.42 – 7.31 (m, 2H), 7.13 (td, $J = 7.7, 1.6$ Hz, 1H)。

ESI-MS: m/z 339.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 39: 化合物 **39** 的合成



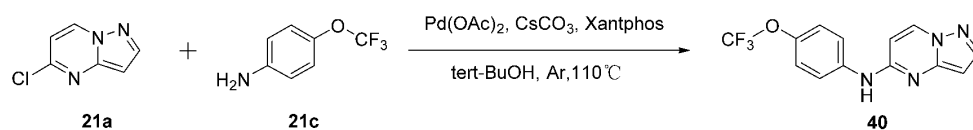
向 25 mL 单口瓶中依次加入化合物 **38e** (255 mg, 安耐吉化学)、DMSO (2 mL) 和 CDI (389 mg), 室温搅拌。将化合物 **21c** (354 mg, 毕得医药) 溶解于 DMSO (2 mL), 滴加入反应液中, 反应 0.5 小时。反应完毕后, 用 1 N 盐酸 (16 mL) 淬灭, 并且用乙酸乙酯 (15 mL×3) 提取, 合并有机相; 有机相用饱和食盐水 (10 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥。抽滤, 滤液真

空脱溶，得到粗品。粗品用柱层层析纯化，洗脱剂（PE/EA = 10/1，v/v），得到白色固体化合物 **39**（115 mg）。

^1H NMR (400MHz, DMSO-*d*6) δ (ppm) 9.58 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.15 (dd, J = 8.3, 1.6 Hz, 1H), 7.67 – 7.52 (m, 2H), 7.47 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.36 – 7.23 (m, 3H), 7.05 (td, J = 7.7, 1.6 Hz, 1H)。

ESI-MS: m/z 331.1[M+H] $^+$ 。

实施例 40：化合物 **40** 的合成

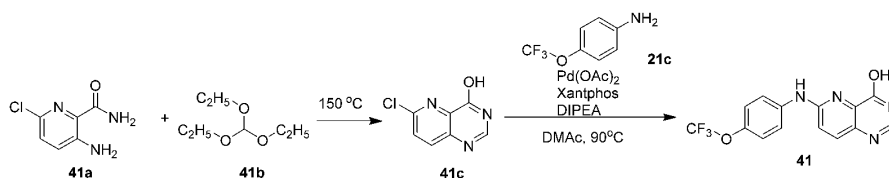


于 75 mL 封管中加入化合物 **21a**（1g，1.0eq，毕得医药），化合物 **21c**（1.38g，1.2eq，毕得医药），Pd(OAc) $_2$ （73mg，0.05eq），碳酸铯（4.24g，2.0eq），Xantphos（1.38g，0.15eq），加入叔丁醇（12mL），混匀后置换氩气保护，封闭封管，加热至 110°C 反应 4h。反应完毕后，加入甲醇（20mL），抽滤，滤渣用甲醇洗涤。滤液浓缩后，柱层析纯化（PE: EA=100:1-2:1，v/v），得到化合物 **40**（210mg）。

^1H NMR (400 MHz, CDCl $_3$) δ 8.39 (dd, J = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.70 – 7.60 (m, 2H), 7.27 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.25 (q, J = 3.3 Hz, 2H), 6.88 (s, 1H), 6.32 – 6.23 (m, 2H)。

ESI-MS: m/z 295.1[M+H] $^+$ 。

实施例 41：化合物 **41** 的合成



上述化合物 **41c** 的制备方法：

向 75 mL 封管中依次加入化合物 **41a**（1.00 g，江苏艾康）和化合物 **41b**（8.64 g，安耐吉化学），加热至 150°C 反应 2 小时，析出大量米白色固体。冷却至 0°C，搅拌 15 分钟，抽滤。滤饼用石油醚（100 mL）淋洗，抽干。取滤饼，并且于 50°C 下鼓风干燥 1 小时得到 0.95 g 米黄色固体化合物 **41c**（400mg）。

化合物 **41** 的合成：

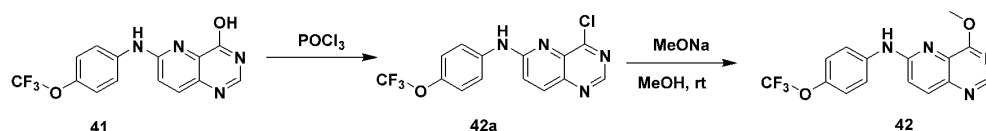
向 15 mL 封管中依次加入化合物 **41c**（400 mg）、DMAC（4 mL）、化合物 **21c**（782 mg）、Pd(OAc) $_2$ （50 mg）、Xantphos（383 mg）和 DIPEA（885 mg），氩气保护，加热至 90°C 反应

15 小时。反应完毕后，用乙酸乙酯（30 mL）稀释，再加入水（30 mL），抽滤，除去固体。滤液分液，有机相保留，水相用乙酸乙酯（15 mL×3）提取，合并有机相。有机相用饱和食盐水（10 mL）洗涤，无水硫酸钠干燥。抽滤，滤液真空脱溶，残余物用柱层层析纯化，洗脱剂（EA/MeOH = 30:1, v/v），得米黄色固体化合物 **41**（195 mg）。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 12.55 – 12.17 (m, 1H), 9.80 (s, 1H), 8.09 (dd, J = 9.0, 1.7 Hz, 2H), 7.96 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 14.7, 8.8 Hz, 3H)。

ESI-MS: m/z 323.14[M+H] $^+$ 。

实施例 42：化合物 **42** 的合成



上述化合物 **42a** 的制备方法：

向 25 mL 单口瓶中依次加入化合物 **41**（110 mg）和 POCl_3 （2.6 g），加热至 90°C 反应 6 小时，得橙红色溶液，停止反应。反应液真空脱溶，得到深红色液体，加入乙醚（20 mL），析出深红色固体，抽滤，得深红色固体化合物 **42a**（100 mg）。

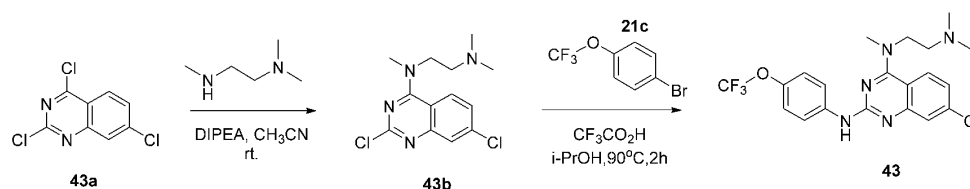
化合物 **42** 的合成：

向 10 mL 单口瓶中依次加入化合物 **42a**（100 mg）、MeOH（1 mL）和 MeONa（16 mg），室温反应 1 小时。反应完毕后真空脱溶，残余物用柱层层析纯化，洗脱剂（PE/EA = 1:2, v/v），得黄色固体化合物 **42**（65 mg）。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 10.01 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.15 – 8.09 (m, 2H), 8.06 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.7 Hz, 3H), 4.13 (s, 3H)。

ESI-MS: m/z 323.14[M+H] $^+$ 。

实施例 43：化合物 **43** 的合成



上述化合物 **43b** 的制备方法为：

将化合物 **43a**（1.0 g, 4.28 mmol）溶于乙腈（10 mL）中，加入 N,N,N' -三甲基乙二胺（525 mg，

5.14 mmol)和 DIPEA (1.66 g, 12.8 mmol), 室温下反应 12h。TLC 监测无原料剩余, 加入水 (30 mL), 用乙酸乙酯萃取 3 次(3x20 mL), 合并有机相, 再经饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥后浓缩, 残余物使用 PE (3 mL) 和异丙醚 (5 mL) 打浆, 抽滤烘干得黄色固体化合物 **43b** (890 mg)。

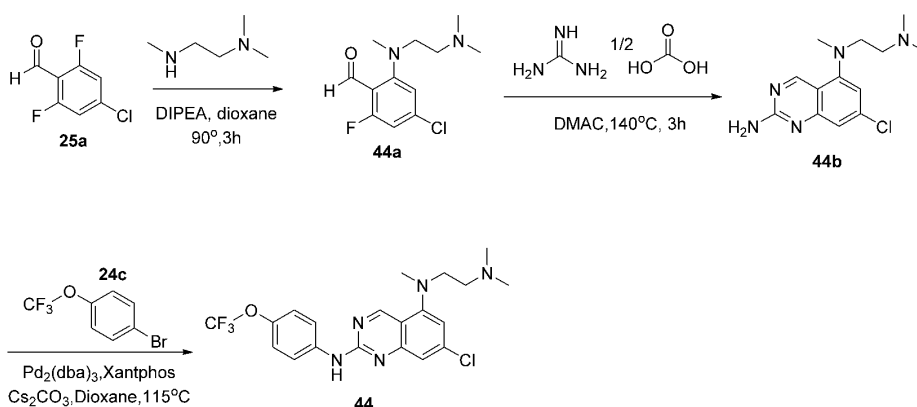
化合物 **43** 的合成:

将化合物 **43b**(870 mg, 2.9 mmol)和 **21c**(620 mg, 3.5 mmol)溶于异丙醇(10 mL)中, 加入三氟乙酸(1.66 g, 14.6 mmol)。然后在氮气保护下加热至 90℃ 反应 2 小时。停止反应, 降至室温放置过夜, 抽滤, 滤饼使用冷的异丙醇洗涤。干燥后得黄色固体化合物 **43** (320 mg)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.24 (s, 1H), 8.26 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.62 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.40 – 7.33 (m, 1H), 4.14 (t, $J=6.8$ Hz, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.42 (p, $J=5.5$ Hz, 2H), 2.71 (d, $J=3.2$ Hz, 6H)。

ESI-MS: m/z 440.1 $[M+H]^+$ 。

实施例 44: 化合物 **44** 的合成



上述化合物 **44a** 的制备方法为:

将化合物 **25a** (1.45 g, 8.21 mmol, 毕得医药)溶于 1,4-二氧六环(20 mL)中, 加入 N,N,N',N'-三甲基乙二胺(923 mg, 9.03 mmol, 安耐吉)和 DIPEA (2.12 g, 16.4 mmol, 国药), 升温至 90℃ 反应 3h。TLC 监测无原料剩余, 加入 60 mL 水, 用乙酸乙酯萃取 3 次(3x30 mL), 合并有机相, 再经饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥后浓缩, 残余物柱层析 (DCM/MeOH = 10:1, v/v) 纯化得到化合物 **44a** (1.63 g)。

上述化合物 **44b** 的合成:

将化合物 **44a** (1.6 g, 5.36 mmol) 和碳酸胍 (3.86 g, 21.4 mmol, 毕得医药) 加入封管, 加入 15 mL DMAC 作溶剂, 140℃ 反应 3 h。反应结束后, 将反应液滴加到冰水中, 搅拌析

出固体，抽滤滤饼烘干得粗产品化合物 **44b**(0.98 g)。

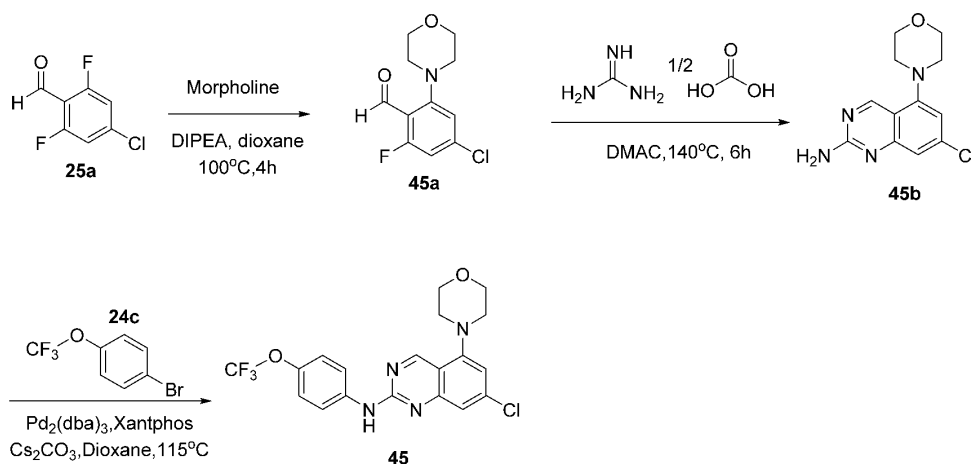
化合物 **44** 的合成：

将化合物 **44b** (960 mg, 3.44 mmol)、化合物 **24c** (826 mg, 3.44 mmol)、Pd₂(dba)₃ (157 mg, 0.17 mmol)、Xantphos (98 mg, 0.17 mmol) 和 Cs₂CO₃ (1.6 g, 5.16 mmol) 加入封管，加入 1,4-二氧六环 (15 mL) 作溶剂，氩气保护下 115℃ 反应 6 h；反应结束后，在反应液中加入水 30mL，用 EA (20 mL×4) 进行萃取，合并有机相，饱和 NaCl 溶液洗涤，无水 Na₂SO₄ 干燥，真空浓缩得到粗产品；柱层析 (DCM/MeOH=100:1-10:1 ,v/v) 纯化得到化合物 **44** (200 mg)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.19 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 8.10 – 8.03 (m, 2H), 7.39 – 7.28 (m, 3H), 7.01 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 3.53 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.40 – 3.39 (m, 2H), 2.94 (s, 3H), 2.78 (d, *J* = 4.8 Hz, 6H)。

ESI-MS:*m/z* 440.1[M+H]⁺。

实施例 45：化合物 **45** 的合成



上述化合物 **45a** 的制备方法为：

将化合物 **25a** (2.0 g, 11.3 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (20 mL) 中，加入吗啉 (1.09 g, 12.5 mmol) 和 DIPEA (2.93 g, 22.7 mmol)，升温至 100℃ 反应 4h。TLC 监测无原料剩余，加入 60 mL 水，用乙酸乙酯萃取 3 次 (3×30 mL)，合并有机相，再经饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥后浓缩得到黄色油状化合物 **45a** (1.52g)。

上述化合物 **45b** 的合成：

将化合物 **45a** (1.5 g, 6.17 mmol) 和碳酸胍 (4.4 g, 24.4 mmol) 加入封管，加入 20 mL DMAC 作溶剂，140℃ 反应 6 h。反应结束后，加入 60 mL 水，用乙酸乙酯萃取 3 次 (3×30 mL)，

合并有机相，再经饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥后浓缩，残余物使用 PE (10 mL) 和 EA (1 mL) 打浆，抽滤烘干得黄色固体化合物 **45b** (1.1g)。

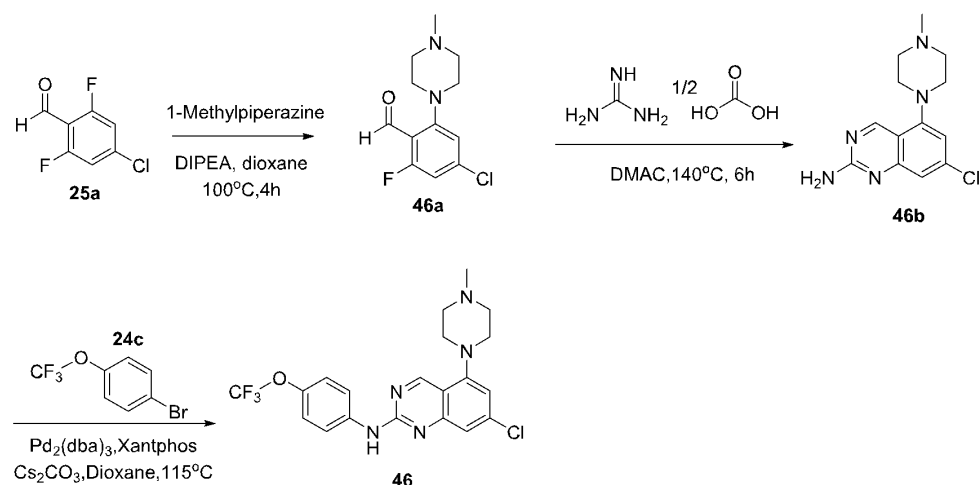
化合物 **45** 的合成：

将化合物 **45b** (1.05 g, 3.97 mmol)、化合物 **24c** (953 mg, 3.97 mmol)、Pd₂(dba)₃ (185 mg, 0.20 mmol)、Xantphos (117 mg, 0.20 mmol) 和 Cs₂CO₃ (1.94 g, 5.97 mmol) 加入封管，加入 1,4-二氧六环 (20 mL) 作溶剂，氩气保护下 115℃ 反应 6 h；反应结束后，在反应液中加入水 60mL，用 EA (30 mL×4) 进行萃取，合并有机相，饱和 NaCl 溶液洗涤，无水 Na₂SO₄ 干燥，真空浓缩得到粗产品；使用 PE (10 mL) 和 EA (2 mL) 打浆，抽滤后滤饼再经柱层析 (DCM/MeOH=100:1-10:1 ,v/v) 纯化得到化合物 **45** (350 mg)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.16 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.05 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.34 (d, *J* = 4.2 Hz, 2H), 7.31 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 3.86 (t, *J* = 4.4 Hz, 4H), 3.12 (t, *J* = 4.5 Hz, 4H)。

ESI-MS:*m/z* 425.1[M+H]⁺。

实施例 46：化合物 **46** 的合成



上述化合物 **46a** 的制备方法为：

将化合物 **25a** (2.0 g, 11.3 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (20 mL) 中，加入甲基哌嗪 (1.25 g, 12.5 mmol) 和 DIPEA (2.93 g, 22.7 mmol)，升温至 100℃ 反应 4h。TLC 监测无原料剩余，加入 60 mL 水，用乙酸乙酯萃取 3 次 (3×30 mL)，合并有机相，再经饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥后浓缩得到黄色油状化合物 **46a** (1.50g)。

上述化合物 **45b** 的合成：

将化合物 **46a** (1.5 g, 6.17 mmol) 和碳酸胍 (4.5 g, 24.9 mmol) 加入封管，加入 20 mL

DMAC 作溶剂, 140°C 反应 6 h。反应结束后, 加入 60 mL 水, 用乙酸乙酯萃取 3 次(3x30 mL), 合并有机相, 再经饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥后浓缩, 残余物使用 PE (10 mL)、EA (1 mL) 和 i-PrOH (1 mL) 打浆, 抽滤烘干得黄色固体化合物 **46b**(1.0g)。

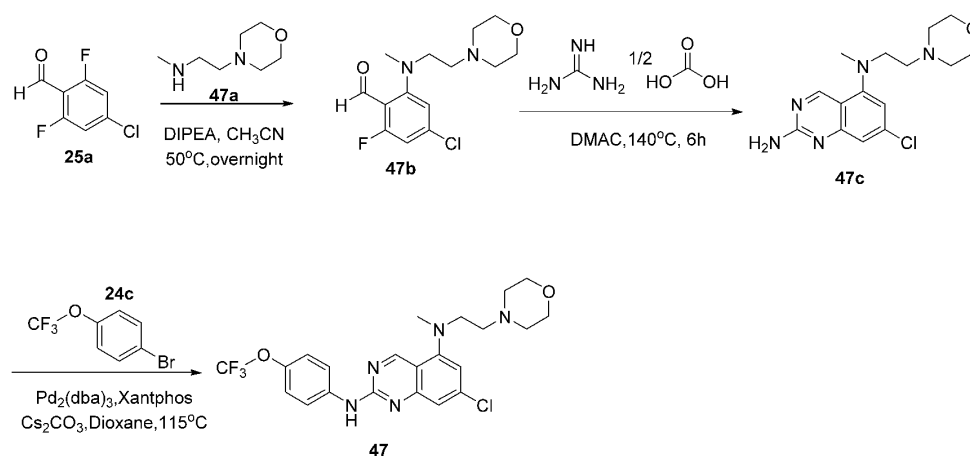
化合物 **46** 的合成:

将化合物 **46b** (1.0 g, 3.61 mmol)、化合物 **24c** (960 mg, 3.99 mmol)、Pd₂(dba)₃ (185 mg, 0.20 mmol)、Xantphos (117 mg, 0.20 mmol) 和 Cs₂CO₃ (1.94 g, 5.97 mmol) 加入封管, 加入 1,4-二氧六环 (20 mL) 作溶剂, 氩气保护下 115°C 反应 6 h; 反应结束后, 在反应液中加入水 60mL, 用 EA (30 mL×4) 进行萃取, 合并有机相, 饱和 NaCl 溶液洗涤, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 真空浓缩得到粗产品; 使用 PE (10 mL)、EA (2 mL)、DCM (1 mL) 和 i-PrOH (1 mL) 混合溶剂打浆, 抽滤烘干得黄色固体化合物 **46** (410 mg)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.21 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.06 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.42 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.00 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 3.59 (dd, *J* = 12.4, 5.2 Hz, 4H), 3.49 – 3.41 (m, 2H), 3.19 (t, *J* = 12.0 Hz, 2H), 2.92 (s, 3H).

ESI-MS:*m/z* 438.1[M+H]⁺。

实施例 47: 化合物 **47** 的合成



上述化合物 **47b** 的制备方法为:

将化合物 **25a** (1.46 g, 8.27 mmol) 溶于乙腈 (20 mL) 中, 加入化合物 **47a** (1.25 g, 8.67 mmol) 和 DIPEA (2.14 g, 16.6 mmol), 升温至 50°C 反应过夜。TLC 监测无原料剩余, 减压蒸馏除去溶剂, 柱层析 (PE/EA=100:1-3:1, v/v) 纯化得到化合物 **47b** (1.90g)。

上述化合物 **47c** 的合成:

将化合物 **47b** (1.9 g, 6.32 mmol) 和碳酸胍 (4.5 g, 24.9 mmol) 加入封管, 加入 20 mL

DMAC 作溶剂, 140°C 反应 6 h。反应结束后, 加入 100 mL 水, 用乙酸乙酯萃取 3 次(3x50 mL), 合并有机相, 再经饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥后浓缩, 柱层析 (PE/EA=3:1 ~ EA/MeOH=20:1, v/v) 纯化得黄色固体化合物 **47c** (1.7g)。

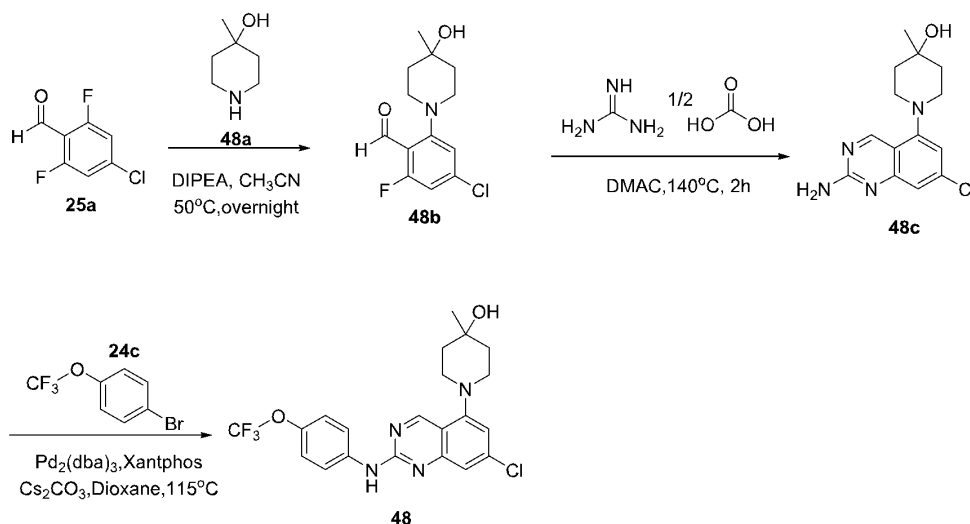
化合物 **47** 的合成:

将化合物 **47c** (1.7 g, 5.28 mmol)、化合物 **24c** (1.4 g, 5.83 mmol)、Pd₂(dba)₃ (242 mg, 0.26 mmol)、Xantphos (458 mg, 0.79 mmol) 和 Cs₂CO₃ (3.4 g, 10.5 mmol) 加入封管, 加入 1,4-二氧六环 (20 mL) 作溶剂, Ar 置换, 115°C 反应 3 h; 反应结束后, 在反应液中加入水 60 mL, 用 EA (30 mL×4) 进行萃取, 合并有机相, 饱和 NaCl 溶液洗涤, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 真空浓缩得到粗产品; 柱层析 (PE/EA=100:1-1:1, v/v) 纯化得 2.1g 粗品, 再使用 PE (10 mL)、EA (10 mL) 和 MeOH (0.3 mL) 混合溶剂打浆, 抽滤烘干得黄色固体化合物 **47** (1.4 g)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.11 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 8.12 – 8.00 (m, 2H), 7.32 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.22 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 6.84 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 3.52 (t, *J* = 4.6 Hz, 4H), 3.34 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 2.92 (s, 3H), 2.61 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.38 (t, *J* = 4.6 Hz, 4H)。

ESI-MS: *m/z* 482.4[M+H]⁺。

实施例 48: 化合物 **48** 的合成



上述化合物 **48b** 的制备方法为:

将化合物 **25a** (4.7 g, 26.6 mmol) 溶于乙腈 (30 mL) 中, 加入化合物 **48a** (3.3 g, 28.6 mmol) 和 DIPEA (6.9 g, 53.5 mmol), 升温至 50°C 反应过夜。TLC 监测无原料剩余, 减压蒸馏除去溶剂, 柱层析 (DCM) 纯化得到黄色固体化合物 **48b** (5.8g)。

上述化合物 **48c** 的合成:

将化合物 **48b** (5.8 g, 21.3 mmol) 和碳酸胍 (15.4 g, 85.5 mmol) 加入封管, 加入 70 mL DMAC 作溶剂, 140℃ 反应 2 h。反应结束后, 加入 200 mL 水, 用乙酸乙酯萃取 3 次(3x100 mL), 合并有机相, 再经饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥后浓缩, 柱层析(PE/EA=100:1-8:1,v/v) 纯化得黄色固体化合物 **48c**(5 g)。

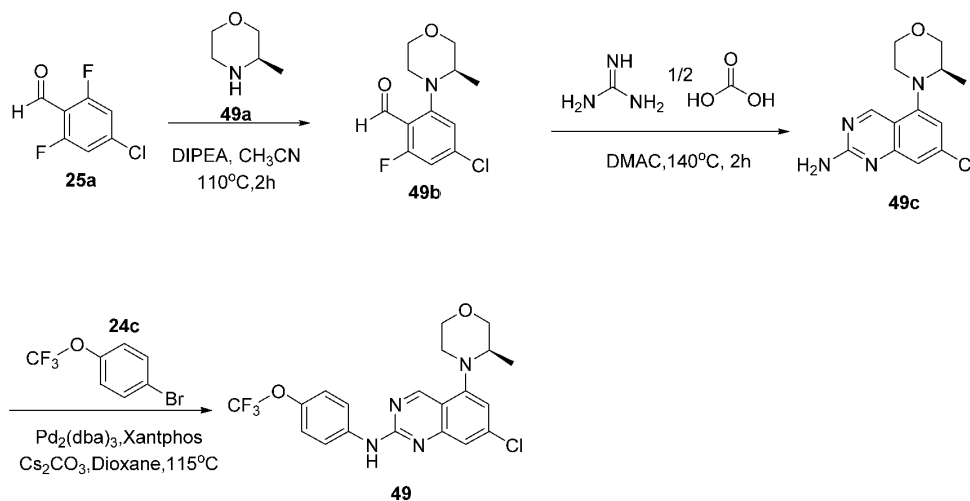
化合物 **48** 的合成:

将化合物 **48c** (1.3 g, 4.44 mmol)、化合物 **24c** (1.2 g, 5.0 mmol, 毕得医药)、Pd₂(dba)₃ (203 mg, 0.22 mmol)、Xantphos (381 mg, 0.66 mmol) 和 Cs₂CO₃ (2.89 g, 8.89 mmol) 加入封管, 加入 1,4-二氧六环 (20 mL) 作溶剂, 氩气保护下 115℃ 反应 3 h; 反应结束后, 在反应液中加入水 60mL, 用 EA (30 mL×4) 进行萃取, 合并有机相, 饱和 NaCl 溶液洗涤, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 真空浓缩得到粗产品; 柱层析 (PE/EA=100:1-3:1,v/v) 纯化得化合物 **48** (1.0g)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.16 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.15 – 8.00 (m, 2H), 7.36 – 7.30 (m, 3H), 7.28 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 4.39 (s, 1H), 3.14 (td, *J* = 12.0, 8.2 Hz, 4H), 1.90 – 1.61 (m, 4H), 1.23 (s, 3H).

ESI-MS:*m/z* 453.2[M+H]⁺。

实施例 49: 化合物 **49** 的合成



上述化合物 **49b** 的制备方法为:

将化合物 **25a** (1.58 g, 8.95 mmol) 溶于乙腈(30 mL)中, 加入化合物 **49a**(1.0 g, 9.88 mmol) 和 DIPEA (2.3 g, 17.8 mmol), 升温至 110℃ 反应 2h。TLC 监测无原料剩余, 减压蒸馏除

去溶剂，柱层析 (PE/EA=100:1-8:1,v/v) 纯化得到黄色固体化合物 **49b** (1.7g)。

上述化合物 **49c** 的合成：

将化合物 **49b** (1.7 g, 6.59 mmol) 和碳酸胍 (4.7 g, 26.1 mmol) 加入封管，加入 20 mL DMAC 作溶剂，140℃ 反应 2 h。反应结束后，加入 100 mL 水，用乙酸乙酯萃取 3 次(3x60 mL)，合并有机相，再经饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥后浓缩得粗品固体化合物 **49c**(2.0g)。

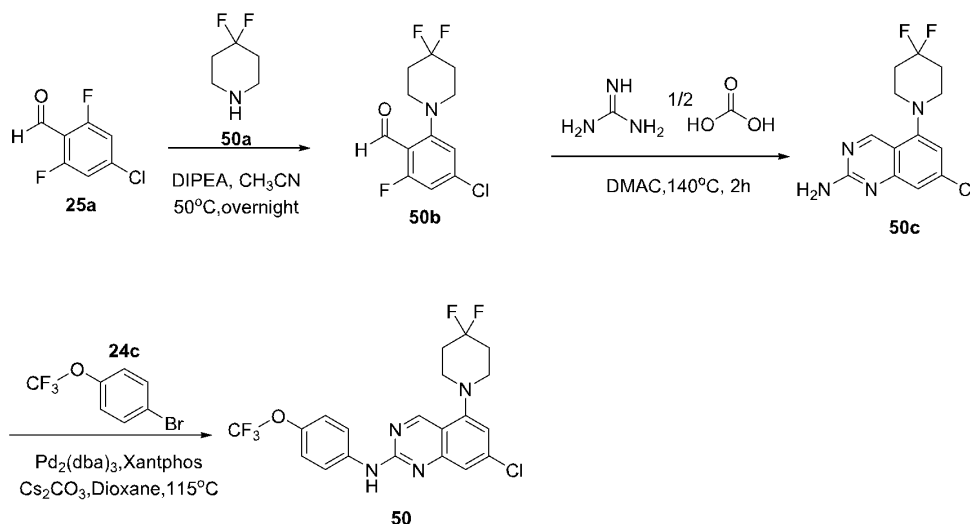
化合物 **49** 的合成：

将化合物 **49c** (2.0 g, 7.18 mmol)、化合物 **24c** (1.8 g, 7.50 mmol)、Pd₂(dba)₃ (296 mg, 0.32 mmol)、Xantphos (560 mg, 0.97 mmol) 和 Cs₂CO₃ (4.2 g, 12.9 mmol) 加入封管，加入 1,4-二氧六环 (40 mL) 作溶剂，Ar 置换，115℃ 反应 4 h；反应结束后，在反应液中加入水 100mL，用 EA (3x60 mL) 进行萃取，合并有机相，饱和 NaCl 溶液洗涤，无水 Na₂SO₄ 干燥，真空浓缩得到粗产品；柱层析 (PE/EA=100:1-10:1,v/v) 纯化得化合物 **49** (1.2g)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.21 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 8.06 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.43 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.07 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 4.02 – 3.70 (m, 3H), 3.48 (dd, *J* = 10.7, 5.1 Hz, 2H), 3.30 – 3.18 (m, 1H), 2.84 (ddd, *J* = 11.4, 6.9, 2.9 Hz, 1H), 0.85 (d, *J* = 5.6 Hz, 3H)。

ESI-MS:m/z 439.2[M+H]⁺。

实施例 50：化合物 **50** 的合成



上述化合物 **50b** 的制备方法为：

将化合物 **25a** (1.3 g, 7.36 mmol)溶于乙腈(15 mL)中，加入化合物 **50a**(1.0 g, 8.26 mmol)和 DIPEA (1.9 g, 14.7 mmol)，升温至 50℃ 反应过夜。TLC 监测无原料剩余，减压蒸馏除去溶剂，柱层析 (PE/EA=100:1-8:1,v/v) 纯化得到黄色固体化合物 **50b** (1.7g)。

上述化合物 **50c** 的合成:

将化合物 **50b** (1.7 g, 6.12 mmol) 和碳酸胍 (4.4 g, 24.4 mmol) 加入封管, 加入 15 mL DMAC 作溶剂, 140℃ 反应 2 h。反应结束后, 加入 100 mL 水, 用乙酸乙酯萃取 3 次(3x100 mL), 合并有机相, 再经饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥后浓缩得粗品化合物 **50c**(2.2 g)。

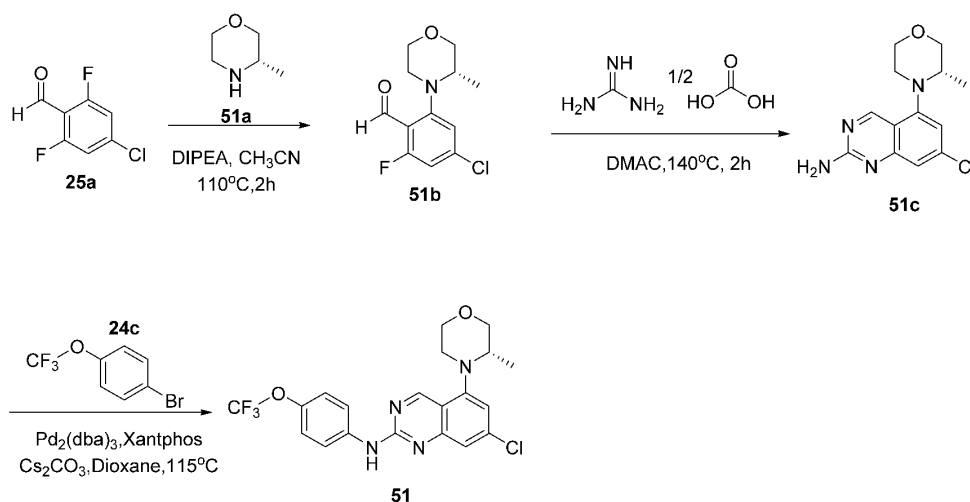
化合物 **50** 的合成:

将化合物 **50c** (2.0 g, 6.69 mmol)、化合物 **24c** (1.8 g, 7.50 mmol)、Pd₂(dba)₃ (306 mg, 0.33 mmol)、Xantphos (581 mg, 1.0 mmol) 和 Cs₂CO₃ (4.4 g, 13.5 mmol) 加入封管, 加入 1,4-二氧六环 (30 mL) 作溶剂, 氩气保护下 115℃ 反应 4 h; 反应结束后, 在反应液中加入水 60mL, 用 EA (4x50 mL) 进行萃取, 合并有机相, 饱和 NaCl 溶液洗涤, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 真空浓缩得到粗产品; 柱层析 (PE/EA=100:1-10:1,v/v) 纯化得化合物 **50** (1.6g)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.18 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.05 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.40 – 7.28 (m, 3H), 6.95 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 3.24 (t, *J* = 5.7 Hz, 4H), 2.28 (tt, *J* = 13.6, 5.0 Hz, 4H)。

ESI-MS:*m/z* 459.2[M+H]⁺。

实施例 51: 化合物 **51** 的合成



上述化合物 **51b** 的制备方法为:

将化合物 **25a** (1.58 g, 8.95 mmol) 溶于乙腈(30 mL)中, 加入化合物 **49a**(1.0 g, 9.88 mmol) 和 DIPEA (2.3 g, 17.8 mmol), 升温至 110℃ 反应 2h。TLC 监测无原料剩余, 减压蒸馏除去溶剂, 柱层析 (PE/EA=100:1-8:1,v/v) 纯化得到固体化合物 **51b** (2.0g)。

上述化合物 **51c** 的合成:

将化合物 **51b** (2.0 g, 7.76 mmol) 和碳酸胍 (5.6 g, 31.1 mmol) 加入封管, 加入 20 mL

DMAC 作溶剂, 140℃反应 2 h。反应结束后, 加入 100 mL 水, 用乙酸乙酯萃取 (3x80 mL), 合并有机相, 再经饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥后浓缩得粗品化合物 **51c**(2.2 g)。

化合物 **51** 的合成:

将化合物 **51c** (2.2 g, 7.89 mmol)、化合物 **24c** (2.1 g, 8.75 mmol)、Pd₂(dba)₃ (361 mg, 0.39 mmol)、Xantphos (685 mg, 1.18 mmol) 和 Cs₂CO₃ (5.1 g, 15.6 mmol) 加入封管, 加入 1,4-二氧六环 (40 mL) 作溶剂, 氩气保护下 115℃反应 5 h; 反应结束后, 在反应液中加入水 100mL, 用 EA (3x80 mL) 进行萃取, 合并有机相, 饱和 NaCl 溶液洗涤, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 真空浓缩得到粗产品; 柱层析 (PE/EA=100:1-10:1,v/v) 纯化得化合物 **51** (1.3 g)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.20 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 8.10 – 8.03 (m, 2H), 7.43 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.07 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 3.97 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.88 (ddd, *J* = 10.2, 6.9, 2.7 Hz, 1H), 3.77 (ddd, *J* = 10.9, 5.7, 2.9 Hz, 1H), 3.55 – 3.45 (m, 2H), 3.25 (dd, *J* = 11.1, 4.0 Hz, 1H), 2.84 (ddd, *J* = 11.5, 6.9, 2.9 Hz, 1H), 0.85 (d, *J* = 5.6 Hz, 3H)。

ESI-MS:*m/z* 439.2[M+H]⁺。

生物学测定

试验 1: 化合物对 miR124 的上调作用

人外周血单核细胞 (PBMC) 细胞中评价受试化合物对 miR124 表达水平的影响。PBMC 细胞 37℃复苏后, 于 400g 离心 10min 后重悬于 RPMI1640 (含 10%FBS) 完全培养基中, 在 37℃+5%CO₂ 条件下孵育 24h。使用 6 孔板进行筛选: 细胞按 2.0×10⁶ 个/4mL 密度接种于 6 孔板, 并用含 PHA-L (5ug/mL) 及 IL-2 (40U/mL) 的 RPMI1640 完全培养基激活 48h; 加入待测化合物 (终浓度 5μM) 在 37℃、5%CO₂ 条件下处理 6 天, 第 3 天更换培养基; 其中对照组加入等量 DMSO 做相同处理。

RNA 抽提: 第 6 天收集细胞于 15mL 离心管, 于 400g 条件下离心 10min, 弃上清; 细胞沉淀中加入 500μL Trizol 吹打均匀, 转移至 1mL 离心管中 (RNase-free) 室温裂解 15 min; 每管加入 100 μL 氯仿 (Trizol:氯仿=5:1 体积比), 充分混匀后, 室温下放置约 15min, 于 4℃、12000g 条件下离心 15min, 可见明显分层 (从下往上依次: 粉色下层有机相, 白色中间层蛋白相, 无色上清水相)。吸取上层 RNA 于干净 1.5mL 离心管 (RNase-free) 中, 加入等量异丙醇室温静置 10min, 沉淀 RNA; 于 4℃、12000g 条件下离心 10min, 可见少量白色沉淀于管底。加入 500μL 75%乙醇漂洗沉淀, 室温静止 5min; 于 4℃, 7600g 条件下离心 5min; 待沉淀变透明后加入 RNase-free H₂O 溶解沉淀, 检测 RNA 样本浓度。

逆转录：上述 RNA 逆转录体系详见表 1 配置：

表 1. RNA 逆转录体系

RNase-free ddH ₂ O	To 10 μL
4 × gDNA wiper Mix	2 μL
模板 RNA	Total RNA: 1 μg
上述混合液 42℃；2min	
上述混合液	10 μL
Stem-loop primer (2 μM)	1 μL
10 × RT Mix	2 μL
HiScript II Enzyme Mix	2 μL
RNase-free ddH ₂ O	To 20 μL

cDNA 反应循环条件：25℃，5min；50℃，15min；85℃，5min。

荧光定量 PCR 反应：用 SYBR Green I 嵌合荧光法进行 miRNA 定量反应，同时检测管家基因 U6 的转录水平作为内参。荧光定量 PCR 扩增反应体系详见表 2 配置：

表 2. 荧光定量 PCR 扩增体系

2 × miRNA Universal SYBR qPCR Master Mix			10 μL	
Specific Primer (10 μM)			0.4 μL	
mQ Primer R (10 μM) ¹			0.4 μL	
Template DNA/cDNA ²			5 μL	
ddH ₂ O			To 20 μL	
PCR 扩增循环条件				
Stage 1	预变性	Reps: 1	95℃	5min
Stage 1	循环反应	Reps: 40	95℃	10 sec
			60℃	30 sec
Stage 1	溶解曲线	Reps: 1	95℃	15 sec
			60℃	60 sec
			95℃	15 sec

注：1 为茎环引物 GTCGTATCCAGTGCAGGGTCCGAGGTATTCGCACTGGATACGAC；2 表示 cDNA 稀释 5 倍后的模板；2 表示 cDNA 模板稀释 5 倍。

(1) 使用上文所述的方案，采用不同的供者 PBMC 细胞，通过相对定量来评估 miR-124 表达的平均倍数变化(与 DMSO 相比)，体外结果详见下表 3：

表 3. 体外 PBMC 中 miR124 上调表达水平

分子	相比 DMSO 处理的平均变化倍数		供者数量
	平均值	SD	
DMSO	1.00	0.00	3
ABX464	6.91	4.35	3
化合物 1	1.28	--	1
化合物 2	1.04	--	1
化合物 3	4.20	--	1
化合物 4	1.56	--	1
化合物 5	6.57	0.61	2
化合物 6	7.18	0.65	2
化合物 7	8.52	0.38	3
化合物 8 (PCT/CN2022/095441 公开实施例 1)	1.69	--	1
化合物 9	6.00	3.59	3
化合物 10	7.26	2.07	3
化合物 12	3.87	--	1
化合物 13	4.38	0.59	3
化合物 14	4.61	--	1
化合物 15	3.88	--	1
化合物 16	5.96	1.44	3
化合物 17	9.49	0.46	3
化合物 18	2.16	--	1
化合物 19	5.42	0.91	3
化合物 20	3.36	0.54	2

化合物 21	5.26	--	1
化合物 23	6.54	3.84	3
化合物 24	5.07	1.20	2
化合物 25	6.09	0.87	2
化合物 26	9.34	0.45	2
化合物 27	6.52	1.88	3
化合物 28	8.66	0.56	2
化合物 29	4.90	--	1
化合物 30	3.52	--	1
化合物 31	6.58	0.88	3
化合物 32	6.68	1.61	3
化合物 33	17.40	--	1
化合物 34	18.94	--	1
化合物 35	14.80	--	1
化合物 36	11.30	--	1
化合物 37	24.24	--	1
化合物 38	0.90	--	1
化合物 39	0.47	--	1
化合物 40	0.49	--	1
化合物 41	0.77	--	1
化合物 42	0.90	--	1
化合物 43	0.68	--	1
化合物 44	4.89	3.82	2
化合物 45	8.29	3.22	2
化合物 46	4.46	--	1
化合物 47	4.29	--	1
化合物 48	4.63	--	1
化合物 49	0.14	--	1

化合物 50	2.89	--	1
化合物 51	0.15	--	1

注：表中不同批次筛选结果做归一化处理。

试验 2：化合物对小鼠溃疡性结肠炎（UC）的预防治疗效果

利用硫酸钠葡聚糖（DSS）诱导溃疡性结肠炎模型（Ulcerative Colitis, UC）评估阳性药 ABX464 与本公开化合物 23 对 DSS 诱导的溃疡性结肠炎的预防治疗作用。

C57BL/6 雌性小鼠（20-22g）经适应性饲养后，按体重随机分为 7 组，分组如表 4 所示。小鼠第 1 天换成 3%DSS 饲喂，DSS 喂养 10 天后换成正常饮用水直到第 13 天，并于第 1 天至第 13 天内连续灌胃相应的溶剂与药物，第 1 天至第 13 天期间每天记录小鼠体重变化，第 13 天于记录小鼠体重后解剖测量结肠长度。以相对体重变化率及结肠长度来评价受试药物对小鼠溃疡性结肠炎的预防治疗程度。

表 4. 实验动物分组及模型诱导周期

组别	造模	只数	给药剂量
对照组	13 天水	12	溶剂（qd）
DSS 模型组	10 天 3%DSS+3 天水	12	溶剂（qd）
阳性药组	10 天 3%DSS+3 天水	13	ABX464 50 mg/kg (qd)
受试药组 1	10 天 3%DSS+3 天水	12	本公开化合物 23 6.25 mg/kg (qd)
受试药组 2	10 天 3%DSS+3 天水	13	本公开化合物 23 12.5 mg/kg (qd)
受试药组 3	10 天 3%DSS+3 天水	13	本公开化合物 23 25 mg/kg (qd)
受试药组 4	10 天 3%DSS+3 天水	13	本公开化合物 23 50 mg/kg (qd)

注：溶剂 10%DMSO+10%蓖麻油+80%生理盐水

（1）体重实验结果显示：与正常对照组相比，DSS 模型组于第 8 天开始出现体重显著下降（ $p<0.0001$ ），体重下降幅度并逐步增加，第 10 天体重下降幅度达到 14%（ $p<0.0001$ ）；与 DSS 模型组相比，受试药组 4 50mg/kg 剂量组自第 8 天开始，体重未出现持续性下降，第 9 天 50mg/kg 的受试药组体重下降幅度为 3.09%（ $p=0.0004$ ）；与 DSS 模型组相比，所有给药组第 10 天体重均有显著回升，ABX464 阳性药组、受试药 6.25、12.5、25 及 50mg/kg 不同剂量组的体重下降幅度分别为 6.02%（ $p=0.0001$ ）、7.52%（ $p=0.0046$ ）、8.99%（ $p=0.0498$ ）、7.96%（ $p=0.0087$ ）及 3.8%（ $p<0.0001$ ）。实验终点体重恢复幅度表现为：受试药组 4 50mg/kg>ABX464 50mg/kg，受试药低、中剂量组的体重恢复幅度与阳性药 ABX464 效果相

当（详见表 5），以上结果提示，本公开化合物 23 对 DSS 诱导的溃疡性结肠炎小鼠的体重下降良好的恢复效果。

（2）结肠长度结果显示：与正常对照组相比，DSS 模型组结肠长度明显缩短（ $p<0.0001$ ），仅为对照组的 72.3%；与 DSS 模型组相比，所有给药组结肠长度显著增长，其中阳性药组、受试药 6.25、12.5、25 及 50mg/kg 不同剂量组的结肠长度分别为对照组的 96.5%（ $p<0.0001$ ）、89.79%（ $p=0.0002$ ）、98.1%（ $p<0.0001$ ）、90.9%（ $p<0.0001$ ）及 103.3%（ $p<0.0001$ ）（详见表 3）。以上结果提示，本公开化合物 23 对 DSS 诱导的溃疡性结肠炎小鼠的结肠缩短有良好的治疗效果。

表 5. C57BL/6 小鼠相对体重变化百分比（%）

给药 周期 (天)	对照组	模型组	ABX464 50mg/kg	化合物 23			
				6.25mg/kg	12.5mg/kg	25mg/kg	50mg/kg
1	100.0±	100±0.00	100±0.00	100±0.00	100±0.00	100±0.00	100±0.00
	0.00						
2	100.9±	103.0±	101.6±	101.5±	99.9±0.63	100.5±	99.1±0.65
	0.59	0.57	0.45	0.43		0.37	
3	100.9±	104.5±	101.9±	102.4±	100.8±	101.1±	100.2±0.78
	0.66	1.00	0.47	0.78	0.67	0.59	
4	103.0±	104.6±	101.9±	101.9±	99.9±0.87	100.8±	100.0±0.74
	0.63	1.19	0.62	1.02		0.44	
5	103.4±	103.7±	101.1±	101.7±	100.5±	99.8±0.61	100.7±1.01
	0.73	0.74	0.82	0.98	0.88		
6	102.8±	101.8±	98.5±0.79	100±0.97	97.4±0.87	97.5±0.81	98.0±1.15
	0.72	0.82					
7	102.6±	98.4±1.22	95.6±1.09	96.4±1.18	95.0±1.12	95.3±0.98	96.9±1.03
	0.74						
8	103.1±	93.2±	93.5±1.35	94.4±1.50	92.7±1.28	93.7±1.43	96.7±1.20
	0.50	1.68####					
9	104.8±	89.9±	93.0±1.33	93.4±1.75	92.7±1.55	92.6±2.25	96.9±

	0.60	1.79####					1.41***
10	103.4±	86.4±	94.0±	92.5±	91.0±	92.0±	96.2±
	0.69	2.13####	1.27***	2.02**	1.78*	2.38**	1.38****
11	102.9±	87.8±	92.4±	92.4±2.22	91.9±1.91	94.6±	96.6±
	0.87	2.48####	2.22**			1.73**	1.45****
12	102.3±	89.6±	92.7±2.19	92.7±2.19	92.1±1.17	93.5±1.57	96.5±
	0.72	1.63####					1.62**
13	102.2±	90.5±	92.0±2.52	92.0±2.52	92.1±1.17	95.3±1.63	96.5±
	0.68	2.04####					1.62**

注：表中数据均以均值±标准方差（Mean ±SEM ）表示；*表示与模型组动物相比 P<0.05，**表示与模型组动物相比 P<0.01，***表示与模型组动物相比 P<0.001，****表示与模型组动物相比 P<0.0001，####表示与对照组动物相比 P<0.0001。

表 6. C57BL/6 小鼠结肠长度

分组	结肠长度		相对结肠长度（%）
	Mean	SEM	
对照组	8.00	0.153	100
模型组	5.94	0.179	74.2****
ABX464 50mg/kg	7.72	0.153	96.5####
化合物 23 6.25mg/kg	7.18	0.194	89.8###
化合物 23 12.5mg/kg	7.85	0.314	98.1####
化合物 23 25mg/kg	7.28	0.135	90.9####
化合物 23 50mg/kg	8.27	0.132	103.4####

注：****表示与对照组动物相比 P<0.0001，###表示与模型组组动物相比 P<0.001，####表示与模型组组动物相比 P<0.0001。

试验 3：药代动力学测试

（1）以 SD 雄性大鼠为测试动物，应用液相色谱-串联质谱联用方法（LC-MS/MS）测定大鼠灌胃给予 ABX464 和化合物 23、44 和 45 后，及静脉给予受试化合物 44 和 45 后，不同时间点血浆中的药物浓度。研究化合物 23、44 和 45 在大鼠体内药代动力学特征。

SD 雄性大鼠（200-220g），灌胃给予 20.0 mg/kg 剂量的 ABX464 及化合物 23，灌胃及

静脉给予 25 mg/kg 和 1 mg/kg 的化合物 44 和 45，每组 3 只。给药溶剂为 10%DMSO+10% 聚氧乙烯蓖麻油（Cremophor EL）的生理盐水溶液。给药前禁食约 12 小时，给药后 4h 自由进食，不禁水。于给药前及给药后 5min，15min，30min，1h，2h，4h，6h，8h，24h，由颈静脉采血 0.2 mL 置于含标记的 EDTA-K2 抗凝管中。上下轻柔颠倒使抗凝剂 EDTA-K2 与血液充分混合后，立即置于湿冰中，并于采血后立即离心分离血浆，离心条件设置为 4℃、3500rpm、5 分钟，移取上层血浆保存-80℃，直至样品分析。使用 LC-MS/MS 对血浆中化合物 23 的浓度进行定量分析。样品分析结果采用 WinNonlin 软件对药动力学参数进行计算。

表 7. 药代动力学参数

参数	单位	化合物 23	化合物 44		化合物 45		ABX464
		p.o. 20	i.v.	p.o.	i.v.	p.o.	p.o. 20 mg/kg
		mg/kg	1mg/kg	25 mg/kg	1mg/kg	25 mg/kg	
T _{1/2}	h	2.65	15.1	8.7	2.2	5.4	0.86
T _{max}	h	2	-	6	-	2	2
C _{max}	ng/mL	1853.3	-	389	-	2547	727.0
MRT _{inf}	h	2.2	8.9	8.2	1.5	3.2	2.73
AUC _{0-t}	h*ng/mL	5059.4	650	5573	1178	8400	2309.01
F	%	-	-	34.3	-	27.6	-

,药代动力学结果显示：SD 雄性大鼠灌胃分别给予 20mg/kg 的受试化合物和 ABX464，化合物 23 和 ABX464 的 C_{max} 分别为 1853.3ng/mL 和 727.0ng/mL，AUC_{0-t} 分别为 5059.4 h*ng/mL 和 2309.01 h*ng/mL，终末消除半衰期分别为 2.65 h 和 0.86 h。SD 大鼠灌胃分别给予 25 mg/kg 受试化合物 44 和 45，化合物 44 和 45 的 C_{max} 分别为 389 ng/mL 和 2547 ng/mL，AUC_{0-t} 分别为 5573 h*ng/mL 和 8400 h*ng/mL，终末消除半衰期分别为 8.7 h 和 5.4 h，绝对生物利用度分别为 34.3 %和 27.6 %。结果如表 7 显示，同等剂量下，相比于 ABX464，化合物 23 消除半衰期长，系统暴露量（C_{max} 和 AUC_{0-t}）高，药代动力学性质良好；相比于阳性化合物 ABX464，化合物 45 半衰期长，系统暴露量（C_{max} 和 AUC_{0-t}）高；化合物 44 有较长半衰期，受试化合物药代动力学性质良好。

（2）以比格犬为测试动物，应用液相色谱-串联质谱联用方法（LC-MS/MS）测定比格犬灌胃及静脉给予受试化合物 45 后，不同时间点血浆中的药物浓度。研究受试化合物 45 在比格犬体内的药代动力学特征。

比格犬，雄性（9-12 kg），每组 3 只，分别灌胃及静脉给予 6 mg/kg 和 1 mg/kg 的受试药物 45，溶媒为 10%DMSO+10%聚氧乙烯蓖麻油（Cremophor EL）的生理盐水溶液。灌胃组给药前禁食不少于 12 小时，自由饮水。给药后 4h，统一进食。于给药前及给药后 5 min，15 min，30 min，1 h，2 h，4 h，8 h，10 h，24 h，由颈静脉采血 1 mL 置于含标记的 EDTA-2K 抗凝管中。上下轻柔颠倒使抗凝剂 EDTA-2K 与血液充分混合后，立即置于湿冰中，并于采血后 1 h 内离心分离血浆，离心条件设置为 4° C、6800 g、6 min，移取上层血浆保存-20℃，直至样品分析。采用 LC-MS/MS 方法测定犬血浆中受试化合物浓度，使用 WinNonlin 软件对药动力学参数进行拟合，并计算绝对生物利用度，结果见表 8。

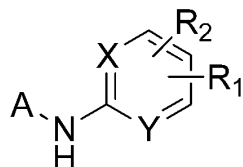
表 6. 化合物在比格犬中的药动力学参数

参数	单位	化合物 45	
		i.v. 1mg/kg	p.o. 6 mg/kg
T _{1/2}	h	8.88	7.18
T _{max}	h	-	2
C _{max}	ng/mL	-	204
MRT _{inf}	h	3.56	5.9
AUC _{0-t}	h*ng/mL	1565	990
F	%	-	10.7

药代动力学结果显示：比格犬灌胃给予 6 mg/kg 的受试化合物 45，化合物 45 的 C_{max} 和 AUC_{0-t} 分别为 204 ng/mL 和 990 h*ng/mL，终末消除半衰期为 7.18 h，绝对生物利用度为 10.7 %。

权 利 要 求 书

1. 式(I)化合物, 或其药学上可接受的盐,



(I)

其中 X 和 Y 独立选自 CH 或 N;

A 选自氰基、羟基、羧基、任选取代的 C1-C6 烷基、任选取代的 C2-C6 烯基、任选取代的 C2-C6 炔基、任选取代的 C1-C6 烷氧基、任选取代的 C3-C6 环烷基、任选取代的芳香族环; 所述任选取代的 C1-C6 烷基、C2-C6 烯基、C2-C6 炔基、C1-C6 烷氧基、C3-C6 环烷基和芳香族环的取代基独立地选自氢、卤素、氰基、羟基、羧基、COOR、C1-C6 烷基、C1-C6 卤代烷基、C1-C6 烷氧基、C1-C6 卤代烷氧基、C1-C6 烷基氨基、C1-C6 卤代烷基氨基、HetAr¹;

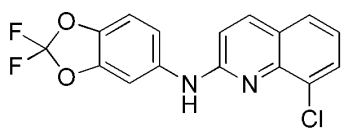
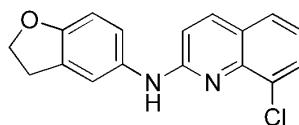
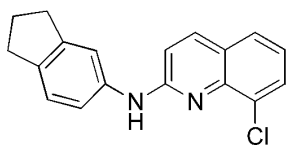
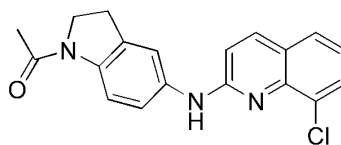
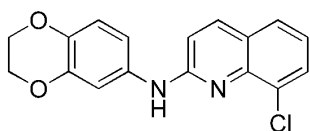
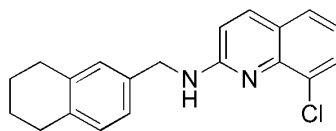
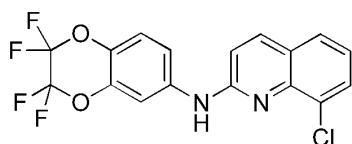
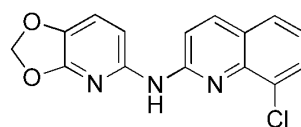
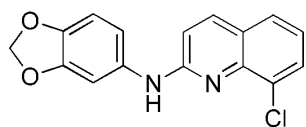
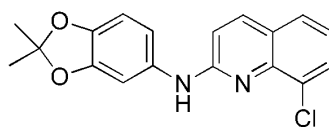
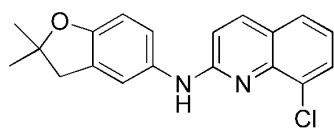
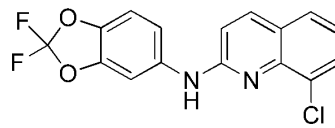
HetAr¹ 是被任选取代的具有独立选自 N、O 或 S 的 1~3 个杂原子的 4-10 元杂环或者 5-10 元芳环;

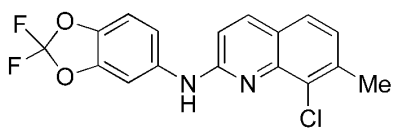
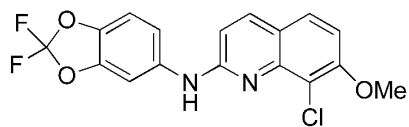
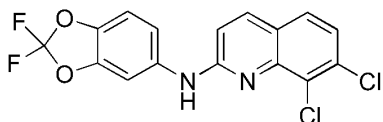
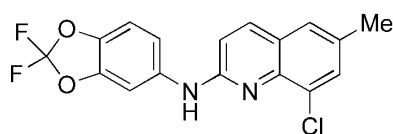
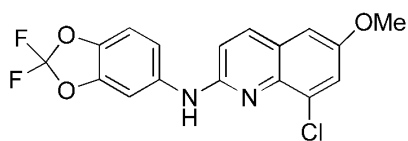
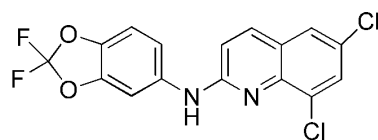
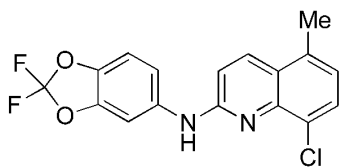
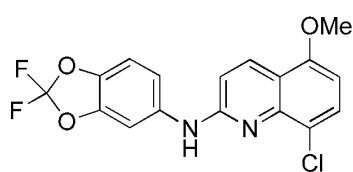
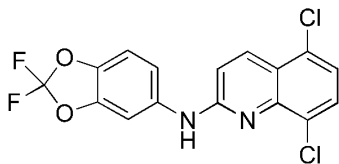
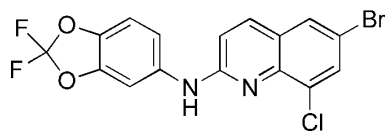
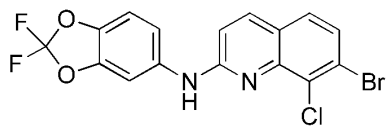
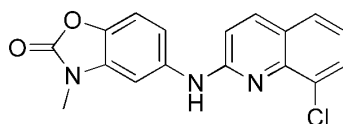
R₁、R₂ 独自地选自氢、卤素、羟基、羧基、COOR、任选取代的 C1-C6 烷基、任选取代的 C1-C6 烷氧基、任选取代的 C3-C6 环烷基、任选取代的 C1-C6 烷基氨基; 所述 C1-C6 烷基、C1-C6 烷氧基和 C3-C6 环烷基、C1-C6 烷基氨基的取代基独立地选自氢、卤素、羟基、羧基、COOR、C1-C6 烷基、C1-C6 卤代烷基、C1-C6 烷氧基、C1-C6 卤代烷氧基、C1-C6 烷基氨基、C1-C6 卤代烷基氨基;

或者 R₁ 和 R₂ 与它们所连的碳原子一起进一步形成任选取代饱和的 5~6 元杂环, 所述 5~6 元杂环可任选包含 N 和 O 中的杂原子, 所述任选取代饱和的 5~6 元杂环的取代基独立地选自氢、卤素、羟基、羧基、COOR、C1-C6 烷基、C1-C6 卤代烷基、C1-C6 烷氧基、C1-C6 卤代烷氧基、C1-C6 烷基氨基、C1-C6 卤代烷基氨基;

或者 R₁ 和 R₂ 与它们所连的碳原子一起进一步形成任选取代 5-6 元芳环; 取代基独立地选自氢、卤素、羟基、羧基、COOR、C1-C6 烷基、C1-C6 卤代烷基、C1-C6 烷氧基、C1-C6 卤代烷氧基、C1-C6 烷基氨基、C1-C6 卤代烷基氨基;

如下所示化合物 a-x 除外:

**a****b****c****d****e****f****g****h****i****j****k****l**

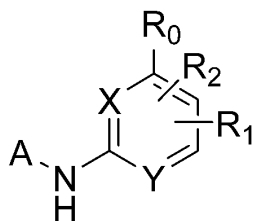
**m****n****o****p****q****r****s****t****u****v****w****x**

;

优选的，式(I)化合物中，X为CH；Y为N；A为C2-C6烯基；R1和R2与它们所连的碳原子一起进一步形成任选取代5-6元芳环，且与相邻苯环相接形成稠环；取代基为卤素；进一步优选的R1和R2与它们所连的碳原子一起形成苯环，且与相邻苯环相接形成稠环；

取代基为卤素。

2. 式(I-1)化合物, 或其药学上可接受的盐,

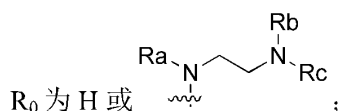


(I-1)

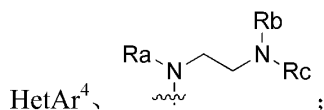
其中 X 和 Y 独立选自 CH 或 N;

A 选自氰基、羟基、羧基、任选取代的 C1-C6 烷基、任选取代的 C2-C6 烯基、任选取代的 C2-C6 炔基、任选取代的 C1-C6 烷氧基、任选取代的 C3-C6 环烷基、任选取代的芳香族环; 所述任选取代的 C1-C6 烷基、C2-C6 烯基、C2-C6 炔基、C1-C6 烷氧基、C3-C6 环烷基和芳香族环的取代基独立地选自氢、卤素、氰基、羟基、羧基、COOR、C1-C6 烷基、C1-C6 卤代烷基、C1-C6 烷氧基、C1-C6 卤代烷氧基、C1-C6 烷硫基、C1-C6 卤代烷硫基、C1-C6 烷基氨基、C1-C6 卤代烷基氨基、HetAr¹;

HetAr¹ 是被任选取代的具有独立选自 N、O 或 S 的 1~3 个杂原子的 4-10 元杂环或者 5-10 元芳环; 取代基选自氢、卤素、氰基、羟基、羧基、C1-C6 烷基、C1-C6 卤代烷基、C1-C6 烷氧基、C1-C6 卤代烷氧基、C1-C6 烷硫基、C1-C6 卤代烷硫基、C1-C6 羟基烷基;



R₁ 和 R₂ 与它们所连的碳原子一起进一步形成任选取代 5-6 元卤代芳环; 卤代芳环中的卤素独立地选自 F、Cl、Br; 取代基独立地选自氢、卤素、羟基、羧基、COOR、C1-C6 烷基、C1-C6 卤代烷基、C1-C6 烷氧基、C1-C6 卤代烷氧基、C1-C6 烷基氨基、C1-C6 卤代烷基氨基、

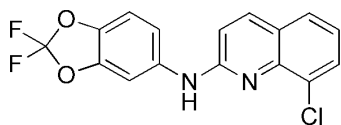
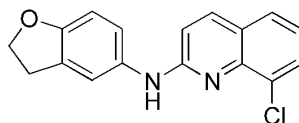
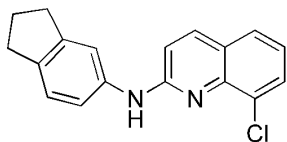
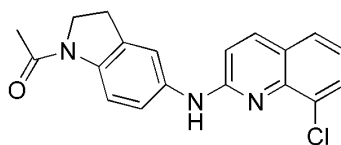
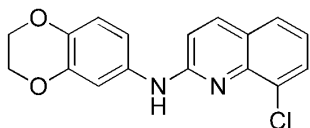
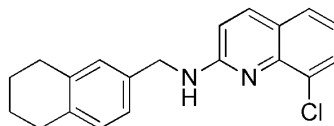


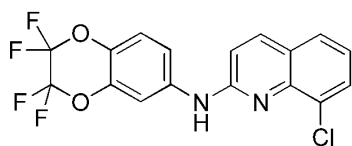
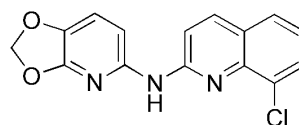
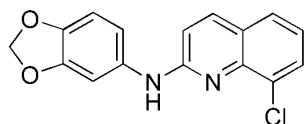
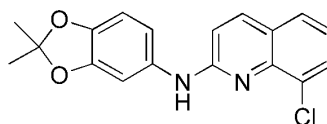
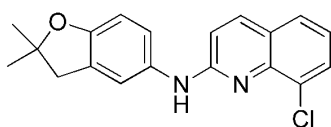
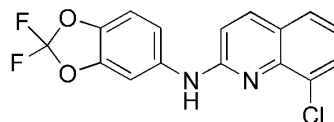
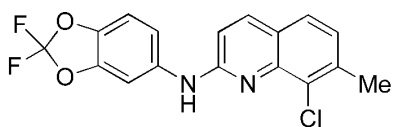
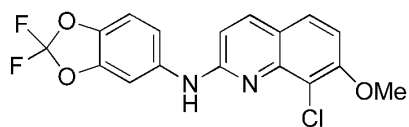
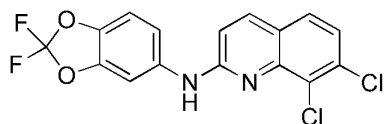
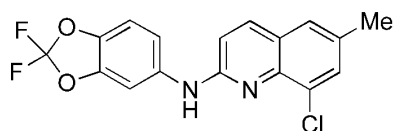
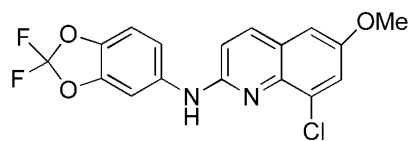
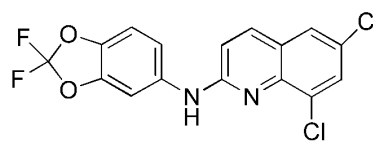
HetAr⁴ 是被任选取代的具有独立选自 N、O 或 S 的 1~3 个杂原子的 4-10 元杂环或者 5-10 元芳环, 取代基选自氢、卤素、氰基、羟基、羧基、C1-C6 烷基、C1-C6 卤代烷基、C1-C6 烷氧基、C1-C6 卤代烷氧基、C1-C6 烷硫基、C1-C6 卤代烷硫基、C1-C6 羟基烷基;

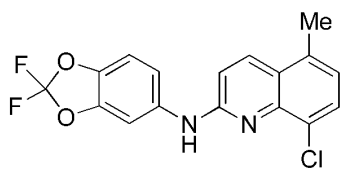
R_a 选自氢、卤素、羟基、羧基、C1-C6 烷基、C1-C6 卤代烷基, R_b 和 R_c 独自地选自氢、卤素、羟基、羧基、C1-C6 烷基、C1-C6 卤代烷基;

或者 R_b 和 R_c 与它们所连的氮原子一起进一步形成任选取代饱和的 5~6 元杂环, 所述 5~6 元杂环可任选包含 N 和 O 中的杂原子, 所述任选取代饱和的 5~6 元杂环的取代基独立地选自氢、卤素、羟基、羧基、COOR、C1-C6 烷基、C1-C6 卤代烷基、C1-C6 烷氧基、C1-C6 卤代烷氧基、C1-C6 烷基氨基、C1-C6 卤代烷基氨基;

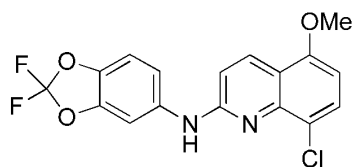
如下所示化合物 **a-x** 除外:

**a****b****c****d****e****f**

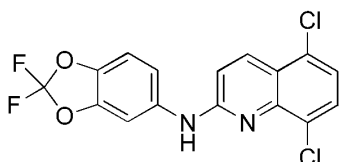
**g****h****i****j****k****l****m****n****o****p****q****r**



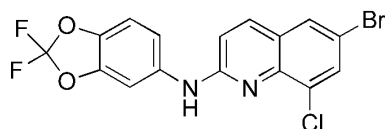
s



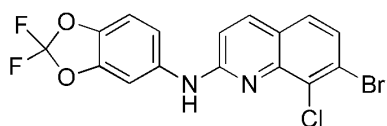
t



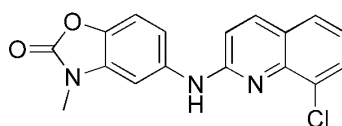
u



v

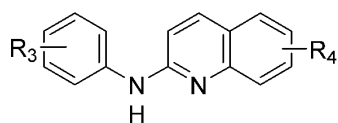


w



x

3. 式(II) 化合物或其药学上可接受的盐,:



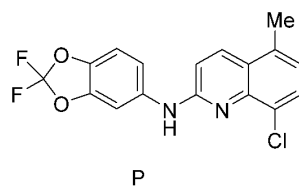
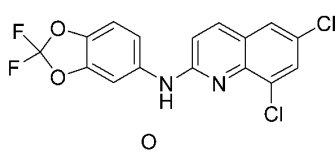
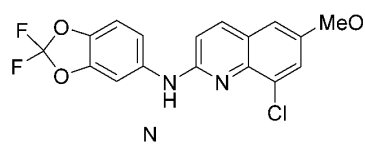
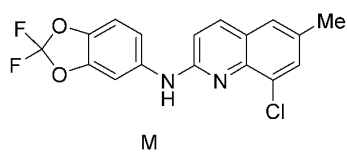
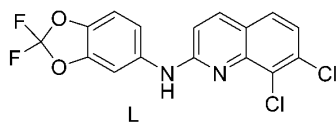
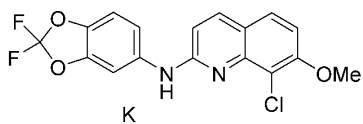
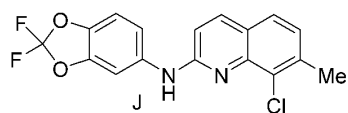
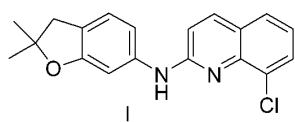
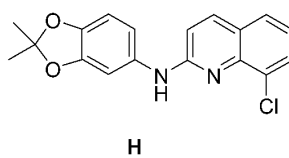
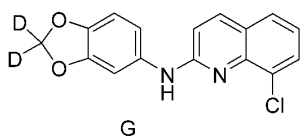
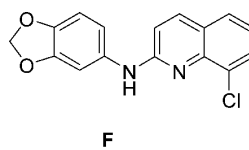
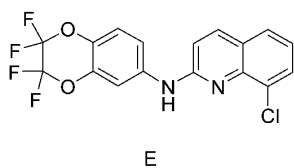
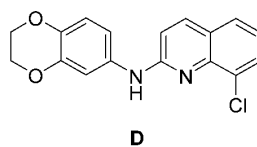
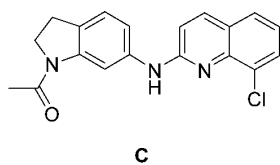
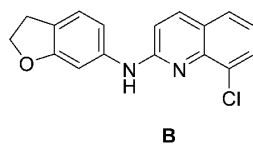
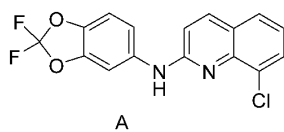
(II)

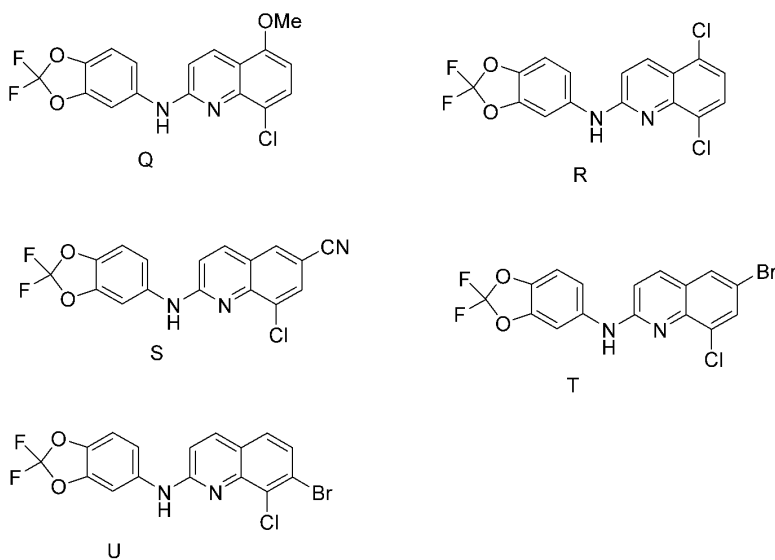
R_3 选自氢、卤素、氰基、羟基、羧基、COOR、C1-C6 烷基、C1-C6 卤代烷基、C1-C6 烷氧基、C1-C6 卤代烷氧基、C1-C6 烷硫基、C1-C6 卤代烷硫基、C1-C6 烷基氨基、C1-C6 卤代烷基氨基、HetAr²; R 为 C1-C6 烷基;

HetAr² 是取代或者未取代的具有独立选自 N、O 或 S 的 1~3 个杂原子的 4-6 元单环杂环; 且与相邻苯环相接形成稠环; 取代基选自氢、卤素、氰基、羟基、羧基、C1-C6 烷基、C1-C6 卤代烷基、C1-C6 烷氧基、C1-C6 卤代烷氧基、C1-C6 烷硫基、C1-C6 卤代烷硫基、C1-C6 羟基烷基;

R_4 选自氢、卤素、氰基、羟基、羧基、COOR、C1-C6 烷基、C1-C6 卤代烷基、C1-C6 烷氧基、C1-C6 卤代烷氧基; R 为 C1-C6 烷基;

如下所示化合物 A-U 除外:

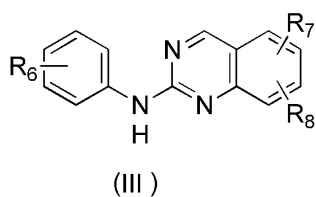




优选的，式(II)化合物中， R_3 选自 HetAr^2 ； HetAr^2 是取代或者未取代的具有独立选自 N、O 或 S 的 1~3 个杂原子的 4-6 元单环芳杂环；且与相邻苯环相接形成稠环；取代基选自氢、卤素、氰基、羟基、羧基、C1-C6 烷基、C1-C6 卤代烷基、C1-C6 烷氧基、C1-C6 卤代烷氧基、C1-C6 烷硫基、C1-C6 卤代烷硫基、C1-C6 羟基烷基；进一步的取代基选自氢、卤素、氰基、羟基、羧基、C1-C3 烷基、C1-C3 卤代烷基、C1-C3 烷氧基、C1-C3 卤代烷氧基、C1-C3 烷硫基、C1-C3 卤代烷硫基、C1-C3 羟基烷基； R_4 为卤素；

更优选的，式(II)化合物中， R_3 选自 HetAr^2 ； HetAr^2 是取代或者未取代的含有一个 O 的 4-6 元单环饱和杂环；且与相邻苯环相接形成稠环；取代基选自氢、卤素、氰基、羟基、羧基； R_4 为卤素。

4. 式(III) 化合物或其药学上可接受的盐：



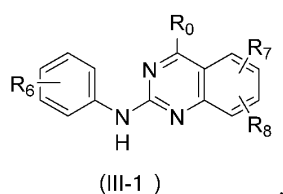
R_6 选自氢、卤素、氰基、羟基、羧基、COOR、C1-C6 烷基、C1-C6 卤代烷基、C1-C6 烷氧基、C1-C6 卤代烷氧基、C1-C6 烷硫基、C1-C6 卤代烷硫基、C1-C6 烷基氨基、C1-C6 卤代烷基氨基、 HetAr^3 ；R 为 C1-C6 烷基；

HetAr^3 是取代或者未取代的具有独立选自 N、O 或 S 的 1~3 个杂原子的 4-6 元单环杂环；且与相邻苯环相接形成稠环；取代基选自氢、卤素、羟基、羧基；

R_7 、 R_8 独立地选自氢、卤素、羟基、羧基、COOR、C1-C6 烷基、C1-C6 卤代烷基、C1-C6 烷氧基、C1-C6 卤代烷氧基；R 为 C1-C6 烷基。

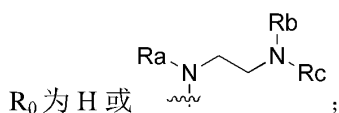
5. 根据权利要求 3 所述化合物或其药学上可接受的盐，其中 R_6 选自 C1-C6 卤代烷氧基或 C1-C6 卤代烷硫基； R_7 、 R_8 独立地选自氢、卤素、C1-C6 卤代烷基、C1-C6 烷氧基；优选的， R_6 选自 C1-C3 卤代烷氧基或 C1-C3 卤代烷硫基； R_7 、 R_8 独立地选自氢、卤素、C1-C3 卤代烷基、C1-C3 烷氧基；更优选的， R_7 、 R_8 不同时为氢，或者优选的 R_6 选自 HetAr1 是取代或者未取代的具有独立选自 N、O 或 S 的 1~3 个杂原子的 4-6 元单环杂环；且与相邻苯环相接形成稠环；取代基选自氢、卤素； R_7 、 R_8 独立地选自氢、卤素；更优选的， R_7 、 R_8 不同时为氢。

6. 式(III-1) 化合物或其药学上可接受的盐：



R_6 选自氢、卤素、氰基、羟基、羧基、COOR、C1-C6 烷基、C1-C6 卤代烷基、C1-C6 烷氧基、C1-C6 卤代烷氧基、C1-C6 烷硫基、C1-C6 卤代烷硫基、C1-C6 烷基氨基、C1-C6 卤代烷基氨基、HetAr³；R 为 C1-C6 烷基；

HetAr³ 是取代或者未取代的具有独立选自 N、O 或 S 的 1~3 个杂原子的 4-6 元单环杂环；且与相邻苯环相接形成稠环；取代基选自氢、卤素、羟基、羧基；



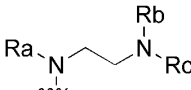
R_7 、 R_8 独立地选自氯素、C1-C6 卤代烷基氨基、HetAr⁴、

HetAr⁴ 是被任选取代的具有独立选自 N、O 或 S 的 1~3 个杂原子的 4-10 元杂环或者 5-10 元芳环；

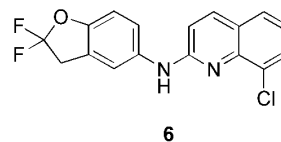
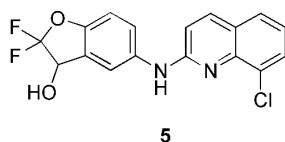
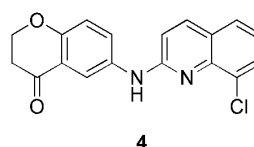
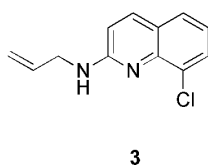
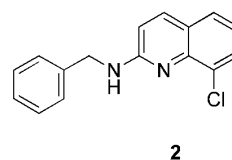
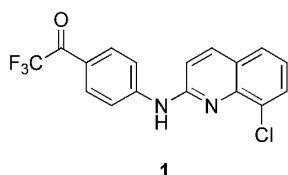
R_a 选自氢、卤素、羟基、羧基、C1-C6 烷基、C1-C6 卤代烷基， R_b 和 R_c 独自地选自氢、卤素、羟基、羧基、C1-C6 烷基、C1-C6 卤代烷基；或者 R_b 和 R_c 与它们所连的氮原子一起进一步形成任选取代饱和的 5~6 元杂环，所述 5~6 元杂环可任选包含 N 和 O 中的杂原子，所述

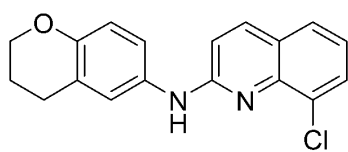
任选取代饱和的 5~6 元杂环的取代基独立地选自氢、卤素、羟基、羧基、COOR、C1-C6 烷基、C1-C6 卤代烷基、C1-C6 烷氧基、C1-C6 卤代烷氧基、C1-C6 烷基氨基、C1-C6 卤代烷基氨基。

7. 根据权利要求 6 所述化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R_6 选自 C1-C6 卤代烷氧基或 C1-C6 卤代烷硫基; 优选的, R_6 选自 C1-C3 卤代烷氧基或 C1-C3 卤代烷硫基; 更优选的, R_6 为三氟甲基氧基; 优选的, R_7 选自 F、Cl 或 Br; 优选的, R_0 为 H; 优选的, R_7 为卤素;

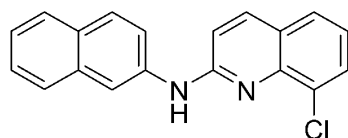
R_8 选自 HetAr⁴ 或 ; 优选的, HetAr⁴ 是被任选取代的具有独立选自 N、O 或 S 的 1~3 个杂原子的 4-10 元杂环, 优选的 HetAr⁴ 的取代基选自氢、卤素、羟基、羧基、甲基、乙基、丙基、丁基、C1-C3 卤代烷基; 优选的, R_a 选自氢、卤素、羟基、羧基、甲基、乙基、丙基、丁基, R_b 和 R_c 独立地选自氢、卤素、羟基、羧基、甲基、乙基、丙基、丁基; 或者 R_b 和 R_c 与它们所连的氮原子一起进一步形成任选取代的包含 N 和 O 的饱和的 5~6 元杂环, 所述 5~6 元杂环的取代基独立地选自氢、卤素、羟基、羧基、C1-C6 烷基、C1-C6 卤代烷基、C1-C6 烷氧基、C1-C6 卤代烷氧基、C1-C6 烷基氨基、C1-C6 卤代烷基氨基; 优选的, R_b 和 R_c 独立地选自甲基、乙基、丙基、丁基; 或者 R_b 和 R_c 与它们所连的氮原子一起进一步形成包含 N 和 O 的饱和的 5~6 元杂环。

8. 化合物或其药学上可接受的盐, 其中所述化合物选自:

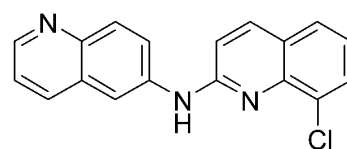




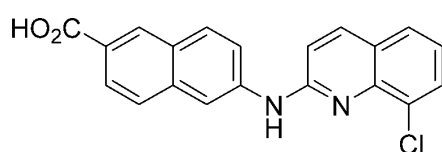
7



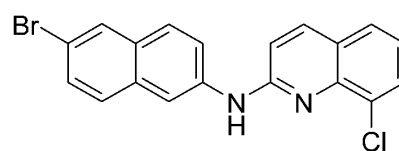
9



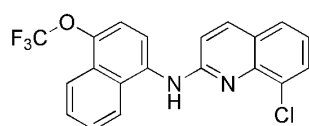
10



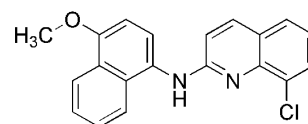
11



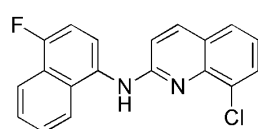
12



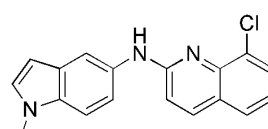
13



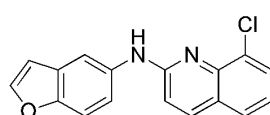
14



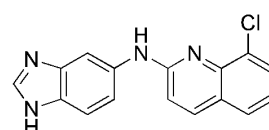
15



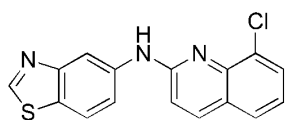
16



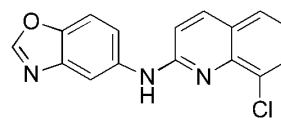
17



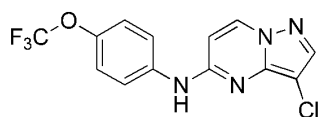
18



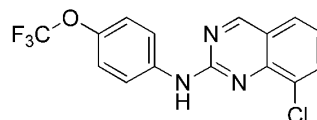
19



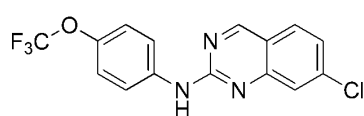
20



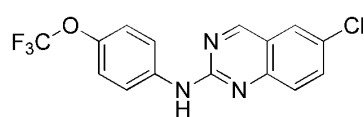
21



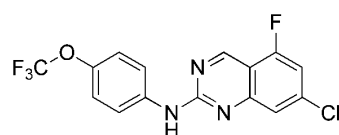
22



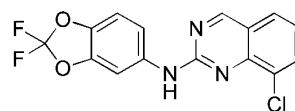
23



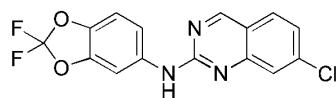
24



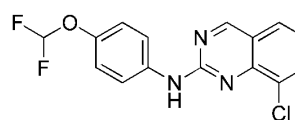
25



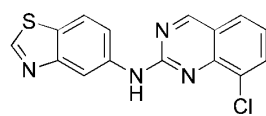
26



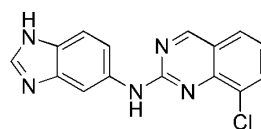
27



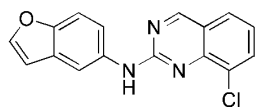
28



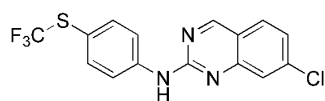
29



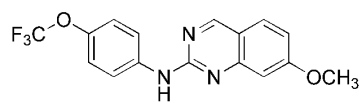
30



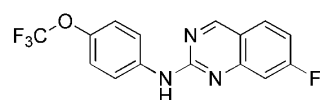
31



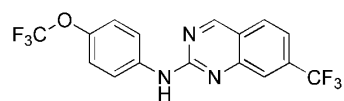
32



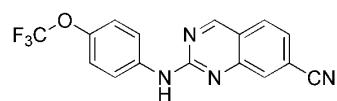
33



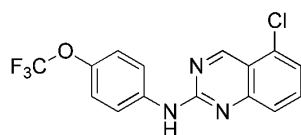
34



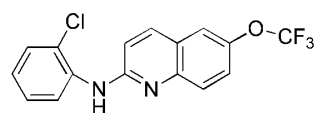
35



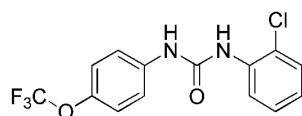
36



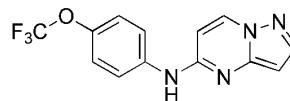
37



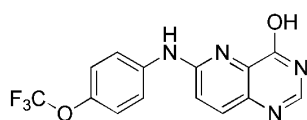
38



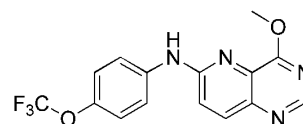
39



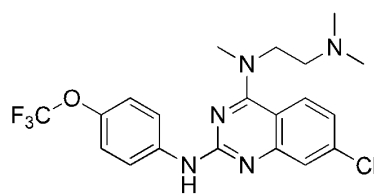
40



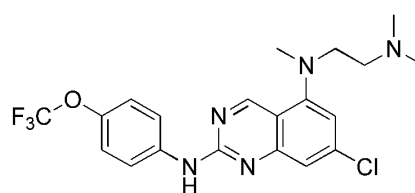
41



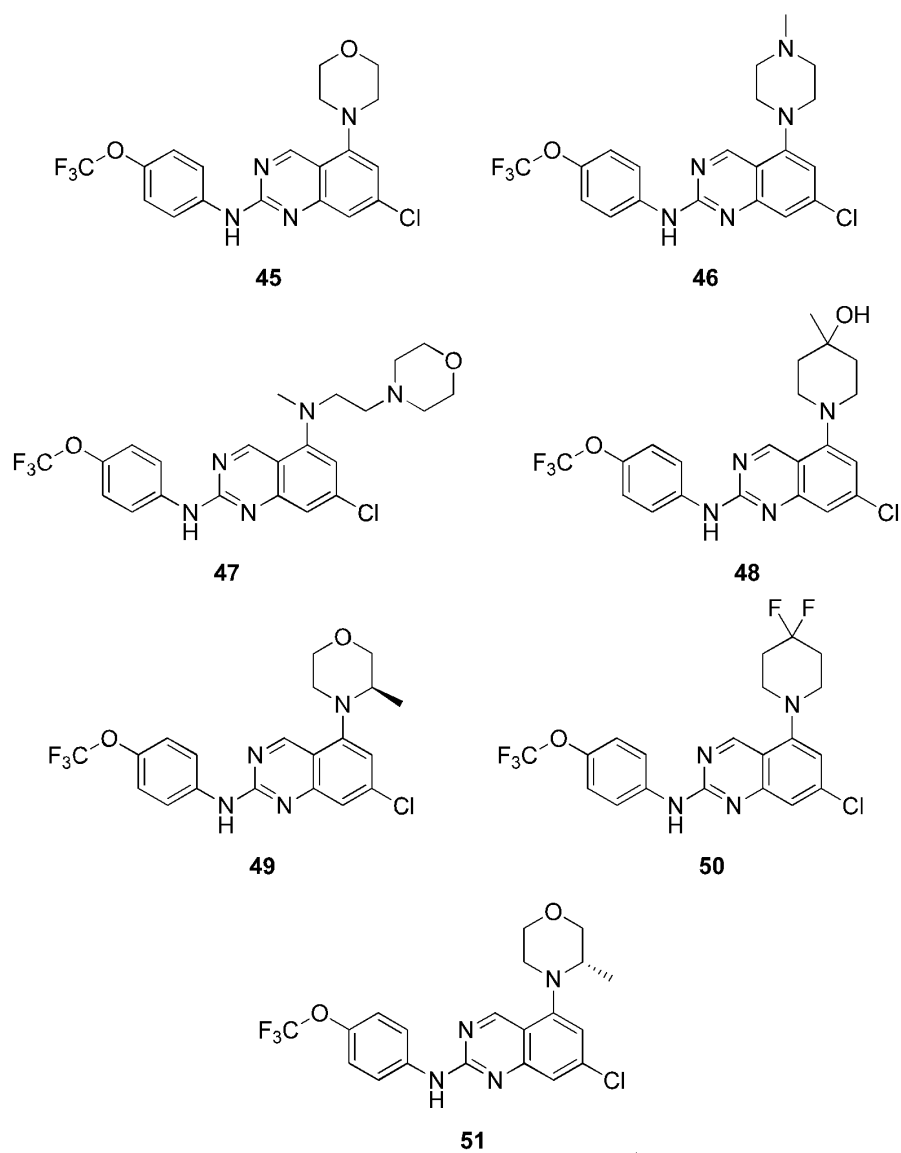
42



43

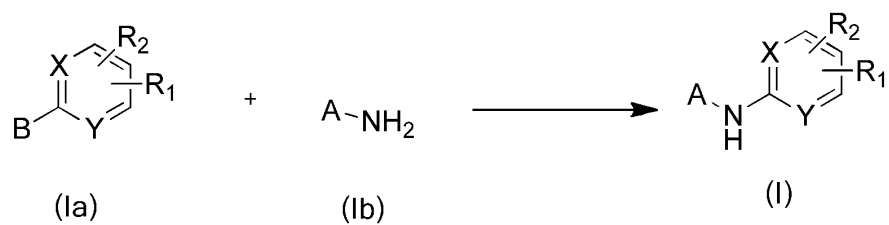


44



9. 一种化合物的制备方法，其特征在于，为以下（1）～（3）任一：

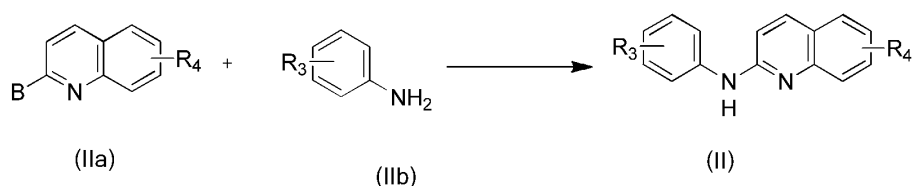
（1）式(I)化合物的制备方法：



式(Ia)化合物或其可药用盐与式(Ib)化合物或其可药用盐发生亲核取代，得到式(I)化合物或其药学上可接受的盐；其中B为卤素；优选为氯原子；X、Y、R₁、R₂如权利要求1中所

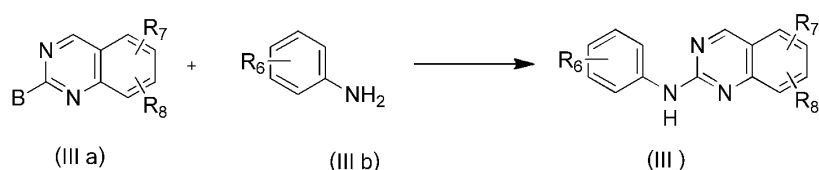
定义：

(2) 式(II)化合物的制备方法：



式(IIa)化合物或其可药用盐与式(IIb)化合物或其可药用盐发生亲核取代，得到式(II)化合物或其药学上可接受的盐；其中 B 为卤素；优选为氯原子；R₃、R₄ 如权利要求 2 中所定义；

(3) 式(III)化合物的制备方法：



式(IIIa)化合物或其可药用盐与式(IIIb)化合物或其可药用盐发生亲核取代，得到式(III)化合物或其药学上可接受的盐；其中 B 为卤素；优选为氯原子；R₆、R₇、R₈ 如权利要求 3~7 任一项中所定义。

10. 药物组合物，其包含权利要求 1-8 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐与一种或多种药学上可接受的载体。
11. 权利要求 1-8 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐作为微小 RNA-124 调节剂的应用。
12. 权利要求 1-8 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于预防或治疗炎症疾病药物中的应用。
13. 根据权利要求 12 所述的应用，其特征在于，所述炎症疾病选自炎症肠病、类风湿性关节炎、克罗恩病、溃疡性结肠炎、多发性硬化、阿尔茨海默病、帕金森病、骨关节炎、动脉粥样硬化、强直性脊柱炎、银屑病、皮炎、Sjogren 综合征、支气管炎、哮喘和与结肠癌有关的炎症；优选的，所述炎症疾病选自炎症肠病、类风湿性关节炎、克罗恩病、溃疡性结肠炎、多发性硬化、骨关节炎、强直性脊柱炎、银屑病、Sjogren 综合征、支气管炎和与结肠癌有关的炎症。