

蛋白翻译抑制剂

本申请是以 CN 申请号为 202311459664.X 申请日为 2023 年 11 月 03 日的申请、CN 申请号为 202410063442.4 申请日为 2024 年 01 月 16 日的申请、CN 申请号为 202411479439.7 申请日为 2024 年 10 月 22 日的申请为基础，并主张其优先权，前述 CN 申请的公开内容在此作为整体引入本申请中。

技术领域

本发明属于药物化学领域，具体涉及一种蛋白翻译抑制剂，及其在治疗和/或预防疾病的用途。

背景技术

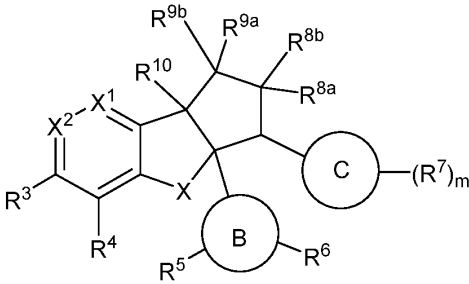
蛋白质翻译异常是恶性肿瘤的常见特征，表现为与增殖、存活和转移相关的癌蛋白、生长因子和信号转导蛋白的上调。致癌驱动因子的表达受真核细胞翻译起始因子 eIF4F (eukaryotic translation initiation factor 4F) 复合物调控，eIF4F 介导核糖体募集到 mRNA 上，开始 mRNA 至蛋白的翻译过程。

eIF4F 复合物由 mRNA 5'帽状结合蛋白 eIF4E、支架蛋白 eIF4G 和 RNA 解旋酶 eIF4A 三个亚单位组成。已有报道有天然产物可抑制 eIF4A 介导的翻译，并在体内和体外表现出抗增殖和抗肿瘤表型。以 Rocaglamide 为例，已被证明可以结合和稳定不翻译的 RNA/eIF4A 复合物，阻断扫描核糖体，从而抑制目标 mRNA 的翻译，调控相关致癌因子表达。

目前，需要开发更多蛋白翻译抑制剂以满足肿瘤疾病的临床需求。

发明内容

本发明的第一方面提供了式 II 所示化合物或其消旋体、对映异构体、非对映异构体、可药用的盐、同位素标记化合物，或前述形式的混合物



式 II

其中，

X¹ 选自 N 和 C(R¹)，R¹ 选自氢、卤素、氰基、-OH、-(C₁-C₆)烷基和-O-(C₁-C₆)烷基；

X² 选自 N 和 C(R²)，R² 选自氢、卤素、氰基、-OH、-(C₁-C₆)烷基和-O-(C₁-C₆)烷基；

R³ 选自-(C₃-C₆)环烷基、-(3-8 元)杂环基、-(C₆-C₁₀)芳基和-(5-12 元)杂芳基，所述-

(C₃-C₆)环烷基、-(3-8 元)杂环基、-(C₆-C₁₀)芳基和-(5-12 元)杂芳基任选被一个或多个 R³¹ 取代;

R³¹ 各自独立地选自氧代、氢、卤素、氰基、硝基、-OH、-SH、-NH₂、-(C₁-C₆)烷基、-(C₁-C₆)亚烷基-OH、-(C₁-C₆)亚烷基-NH₂、-(C₁-C₆)亚烷基-NH[(C₁-C₆)烷基]、-(C₁-C₆)亚烷基-N[(C₁-C₆)烷基]₂、-(C₂-C₆)烯基、-(C₂-C₆)炔基、-(C₁-C₆)卤代烷基、-O-(C₁-C₆)烷基、-O-(C₁-C₆)卤代烷基、-S-(C₁-C₆)烷基、-NH(C₁-C₆)烷基、-N[(C₁-C₆)烷基]₂、-(C₃-C₆)环烷基、-(4-10 元)杂环基、-O-(C₃-C₆)环烷基、-O-(4-10 元)杂环基、-C(=O)-(C₁-C₆)烷基、-C(=O)-(C₃-C₆)环烷基、-C(=O)-O-(C₁-C₆)烷基、-C(=O)-O-(C₃-C₆)环烷基、-C(=O)-NH₂、-C(=O)-NH(C₁-C₆)烷基、-C(=O)-N[(C₁-C₆)烷基]₂、-(C₆-C₁₀)芳基、-(5-12 元)杂芳基、-S(=O)₂-NH₂、-S(=O)₂-NH(C₁-C₆)烷基、-S(=O)₂-N[(C₁-C₆)烷基]₂、-NH-C(=O)H、-NH-C(=O)-(C₁-C₆)烷基、-N[(C₁-C₆)烷基]-C(=O)-(C₁-C₆)烷基、N[(C₁-C₆)烷基]-C(=O)H、-NH-S(=O)₂-(C₁-C₆)烷基、-N[(C₁-C₆)烷基]-S(=O)₂-(C₁-C₆)烷基、-P(=O)[(C₁-C₆)烷基]₂、-P(=O)[(C₁-C₆)烷基]-NH₂、-P(=O)[(C₁-C₆)烷基]-NH(C₁-C₆)烷基和-P(=O)[(C₁-C₆)烷基]-N[(C₁-C₆)烷基]₂，所述-(C₁-C₆)烷基、-(C₂-C₆)烯基、-(C₂-C₆)炔基、-(C₃-C₆)环烷基、-(4-10 元)杂环基、-(C₆-C₁₀)芳基和-(5-12 元)杂芳基任选被一个或多个选自氢、卤素、-OH、-O-(C₁-C₄)烷基、-(C₁-C₆)亚烷基-OH、-NH₂、-NH(C₁-C₄)烷基、-N[(C₁-C₄)烷基]₂、-(C₁-C₆)亚烷基-NH₂、-(C₁-C₆)亚烷基-NH[(C₁-C₆)烷基]、-(C₁-C₆)亚烷基-N[(C₁-C₆)烷基]₂、-(C₆-C₁₀)芳基和-(5-12 元)杂芳基、-(C₁-C₆)亚烷基-O(C₁-C₆)烷基、氧代的基团取代;

R⁴ 选自氢、卤素、氰基、-OH、-NH₂、-(C₁-C₆)烷基、-(C₁-C₆)卤代烷基、-O-(C₁-C₆)烷基、-O-(C₁-C₆)卤代烷基、-(C₃-C₆)环烷基、-O-(C₃-C₆)环烷基、-(4-10 元)杂环基、-O-(4-10 元)杂环基、-(C₆-C₁₀)芳基、-O-(C₆-C₁₀)芳基、-(5-12 元)杂芳基和-O-(5-12 元)杂芳基;

X 选自 O、S、NH、N[(C₁-C₆)烷基]、N[C(=O)-R^c]、C(R^a)(R^b)、C(=O)、C[C(=O)R^a](R^b)、S(=O)和 S(=O)₂;

R^a 和 R^b 各自独立地选自氢、卤素、氰基、-OR^c、-SR^c、-N(R^c)R^c、-(C₁-C₆)烷基和-(C₁-C₆)卤代烷基;

R^c 选自氢、-(C₁-C₆)烷基、-(C₁-C₆)卤代烷基、-O-(C₁-C₆)烷基、-O-(C₁-C₆)卤代烷基、-(C₃-C₆)环烷基、-O-(C₃-C₆)环烷基、-(4-10 元)杂环基、-O-(4-10 元)杂环基、-(C₆-C₁₀)芳基、-O-(C₆-C₁₀)芳基、-(5-12 元)杂芳基和-O-(5-12 元)杂芳基;

环 B 选自-(C₆-C₁₀)芳基和-(5-12 元)杂芳基;

R⁵ 和 R⁶ 各自独立地选自氢、卤素、氰基、硝基、-OH、-SH、-NH₂、-(C₁-C₆)烷基、-(C₂-C₆)烯基、-(C₂-C₆)炔基、-(C₁-C₆)卤代烷基、-O-(C₁-C₆)烷基、-O-(C₁-C₆)卤代烷基、-S-(C₁-C₆)烷基、-NH(C₁-C₆)烷基、-N[(C₁-C₆)烷基]₂、-(C₃-C₆)环烷基、-(4-10 元)杂环基、-O-(C₃-C₆)环烷基、-O-(4-10 元)杂环基、-C(=O)-(C₁-C₆)烷基、-C(=O)-(C₃-C₆)环烷基、-C(=O)-O-(C₁-C₆)烷基、-C(=O)-O-(C₃-C₆)环烷基、-C(=O)-NH₂、-C(=O)-NH(C₁-C₆)烷基、-C(=O)-N[(C₁-C₆)烷基]₂、-C(=O)-H 和-C(=N-OH)-H，所述-(C₁-C₆)烷基、-(C₂-C₆)烯基、-(C₂-C₆)炔基、-(C₃-C₆)环烷基和-(4-10 元)杂环基任选被一个或多个选自氢、卤素、氧代、-OH、-O-(C₁-C₄)烷基、-NH₂、-NH(C₁-C₄)烷基和 N[(C₁-C₄)烷基]₂的基团取代，或者，

R^5 和 R^6 与其相连的碳原子形成 5 元杂环基；

环 C 选自-(C₆-C₁₀)芳基和-(5-12 元)杂芳基；

R^7 各自独立地选自氢、卤素、氰基、硝基、-OH、-SH、-NH₂、-(C₁-C₆)烷基、-(C₂-C₆)烯基、-(C₂-C₆)炔基、-(C₁-C₆)卤代烷基、-O-(C₁-C₆)烷基、-O-(C₁-C₆)卤代烷基、-S-(C₁-C₆)烷基、-NH(C₁-C₆)烷基、-N[(C₁-C₆)烷基]₂、-(C₃-C₆)环烷基、-(4-10 元)杂环基、-O-(C₃-C₆)环烷基、-O-(4-10 元)杂环基、-C(=O)-(C₁-C₆)烷基、-C(=O)-(C₃-C₆)环烷基、-C(=O)-O-(C₁-C₆)烷基、-C(=O)-O-(C₃-C₆)环烷基、-C(=O)-NH₂、-C(=O)-NH(C₁-C₆)烷基、-C(=O)-N[(C₁-C₆)烷基]₂ 和 -NHC(=O)-(C₁-C₆)烷基，所述-(C₁-C₆)烷基、-(C₂-C₆)烯基、-(C₂-C₆)炔基、-(C₃-C₆)环烷基和-(4-10 元)杂环基任选被一个或多个选自氢、卤素、氧代、-OH、-O-(C₁-C₄)烷基、-NH₂、-NH(C₁-C₄)烷基和-N[(C₁-C₄)烷基]₂ 的基团取代；

m 为 1、2、3、4、5、6、7、8 或 9；

R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{9a} 和 R^{9b} 各自独立地选自氢、卤素、氰基、-(C₁-C₆)烷基、-(C₁-C₆)卤代烷基、-(C₂-C₆)烯基、-(C₂-C₆)炔基、-OR、-N(R)R、-[(C₁-C₈)亚烷基]R、-[(C₁-C₈)亚烷基]OR、-[(C₁-C₈)亚烷基]N(R)R、-[(C₁-C₈)亚烷基]N(R)C(=O)R、-[(C₁-C₈)亚烷基]N(R)C(=O)N(R)R、-C(=O)R、-C(=O)N(R)R、-C(=O)[(C₁-C₈)亚烷基]N(R)R、-C(=O)OR、-C(=S)N(R)R、-SR、-S(=O)R、-S(=O)₂R、-S(=O)₂N(R)R、-N(R)C(=O)R、-N(R)C(=O)N(R)R、-P(=O)(OR)(OR)、-(C₆-C₁₀)芳基、-(5-12 元)杂芳基、-(C₃-C₆)环烷基和-(4-10 元)杂环基，

R 各自独立地选自氢、-OH、-NH₂、-(C₁-C₆)烷基、-(C₂-C₆)烯基、-(C₂-C₆)炔基、-(C₁-C₆)卤代烷基、-O-(C₁-C₆)烷基、-(C₁-C₄)亚烷基-O-(C₁-C₆)烷基、-O-(C₁-C₆)卤代烷基、-S-(C₁-C₆)烷基、-S(=O)₂-(C₁-C₆)烷基、-(C₃-C₆)环烷基、-(4-10 元)杂环基、-O-(C₃-C₆)环烷基、-O-(4-10 元)杂环基、-C(=O)-H、-C(=O)-(C₁-C₆)烷基、-C(=O)-(C₃-C₆)环烷基、-C(=O)-O-(C₁-C₆)烷基、-C(=O)-O-(C₃-C₆)环烷基、-C(=O)-NH₂、-C(=O)-NH(C₁-C₆)烷基、-C(=O)-N[(C₁-C₆)烷基]₂、-[(C₁-C₆)亚烷基]-(C₃-C₆)环烷基、-[(C₁-C₆)亚烷基]-(4-10 元)杂环基、-(C₆-C₁₀)芳基、-[(C₁-C₆)亚烷基]-(C₆-C₁₀)芳基和-(5-12 元)杂芳基，所述-(C₁-C₆)亚烷基、-(C₁-C₆)烷基、-(C₂-C₆)烯基、-(C₂-C₆)炔基、-(C₃-C₆)环烷基、-(4-10 元)杂环基、-(C₆-C₁₀)芳基、-(5-12 元)杂芳基任选被一个或多个选自氢、卤素、-OH、-O-(C₁-C₄)烷基、-NH₂、-NH(C₁-C₄)烷基、N[(C₁-C₄)烷基]₂ 和(C₁-C₄)烷基的基团取代，

或者， R^{8a} 和 R^{8b} 组合形成氧代、-(C₂-C₆)烯基、-(C₃-C₆)环烷基或-(4-10 元)杂环基，

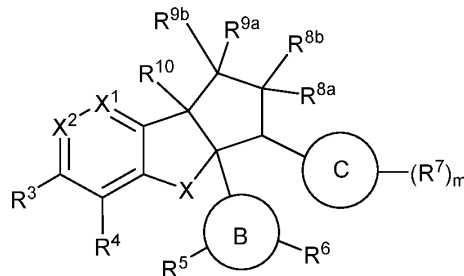
或者， R^{9a} 和 R^{9b} 组合形成氧代、-(C₂-C₆)烯基、-(C₃-C₆)环烷基或-(4-10 元)杂环基，

或者， R^{8a} 和 R^{9a} 与其相连的碳原子共同形成(C₃-C₆)环烷基、(4-10 元)杂环基或(5-10 元)杂芳基，前述基团任选被一个或多个选自氢、卤素、-OH、-O-(C₁-C₄)烷基、-NH₂、-NH(C₁-C₄)烷基、-N[(C₁-C₄)烷基]₂、-(C₃-C₆)环烷基、-(4-8 元)杂环基、-(5-6 元)杂芳基和-(C₆-C₁₀)芳基的基团取代，

或者， R^{8b} 和 R^{9b} 与其相连的碳原子共同形成(C₃-C₆)环烷基、(4-10 元)杂环基或(5-10 元)杂芳基，前述基团任选被一个或多个选自氢、卤素、-OH、-O-(C₁-C₄)烷基、-NH₂、-NH(C₁-C₄)烷基、-N[(C₁-C₄)烷基]₂、-(C₃-C₆)环烷基、-(4-8 元)杂环基、-(5-6 元)杂芳基和-(C₆-C₁₀)芳基的基团取代；

R^{10} 选自氢、氰基、-OH 和 -NH₂, 或者 R^{10} 和 R^{9a} 与其相连的原子形成(5-6 元)杂环基, 所述(5-6 元)杂环基任选被一个或多个选自氢、卤素、-OH、-(C₁-C₄)烷基、-(C₃-C₆)环烷基、-O-(C₁-C₄)烷基、-NH₂、-NH(C₁-C₄)烷基和-N[(C₁-C₄)烷基]₂的基团取代。

本发明的第一方面还提供了式 II 所示化合物或其消旋体、对映异构体、非对映异构体、可药用盐、同位素标记化合物, 或前述形式的混合物,



式 II

其中,

X^1 选自 N 和 C(R^1), R^1 选自氢、卤素、氰基、-OH、-(C₁-C₆)烷基和-O-(C₁-C₆)烷基;

X^2 选自 N 和 C(R^2), R^2 选自氢、卤素、氰基、-OH、-(C₁-C₆)烷基和-O-(C₁-C₆)烷基;

R^3 选自-(C₃-C₆)环烷基、-(3-8 元)杂环基、-(C₆-C₁₀)芳基和-(5-12 元)杂芳基, 所述 R^3 任选被一个或多个 R^{31} 取代;

R^{31} 各自独立地选自氧代、氢、卤素、氰基、硝基、-OH、-SH、-NH₂、-(C₁-C₆)烷基、-(C₁-C₆)亚烷基-OH、-(C₁-C₆)亚烷基-NH₂、-(C₁-C₆)亚烷基-NH[(C₁-C₆)烷基]、-(C₁-C₆)亚烷基-N[(C₁-C₆)烷基]₂、-(C₂-C₆)烯基、-(C₂-C₆)炔基、-(C₁-C₆)卤代烷基、-O-(C₁-C₆)烷基、-O-(C₁-C₆)卤代烷基、-S-(C₁-C₆)烷基、-NH(C₁-C₆)烷基、-N[(C₁-C₆)烷基]₂、-(C₃-C₆)环烷基、-(4-10 元)杂环基、-O-(C₃-C₆)环烷基、-O-(4-10 元)杂环基、-C(=O)-(C₁-C₆)烷基、-C(=O)-(C₃-C₆)环烷基、-C(=O)-O-(C₁-C₆)烷基、-C(=O)-O-(C₃-C₆)环烷基、-C(=O)-NH₂、-C(=O)-NH(C₁-C₆)烷基和-C(=O)-N[(C₁-C₆)烷基]₂, 所述-(C₁-C₆)烷基、-(C₂-C₆)烯基、-(C₂-C₆)炔基、-(C₃-C₆)环烷基和-(4-10 元)杂环基任选被一个或多个选自氢、卤素、-OH、-O-(C₁-C₄)烷基、-(C₁-C₆)亚烷基-OH、-NH₂、-NH(C₁-C₄)烷基、-N[(C₁-C₄)烷基]₂、-(C₁-C₆)亚烷基-NH₂、-(C₁-C₆)亚烷基-NH[(C₁-C₆)烷基]和-(C₁-C₆)亚烷基-N[(C₁-C₆)烷基]₂的基团取代;

R^4 选自氢、卤素、氰基、-OH、-NH₂、-(C₁-C₆)烷基、-(C₁-C₆)卤代烷基、-O-(C₁-C₆)烷基、-O-(C₁-C₆)卤代烷基、-(C₃-C₆)环烷基、-O-(C₃-C₆)环烷基、-(4-10 元)杂环基、-O-(4-10 元)杂环基、-(C₆-C₁₀)芳基、-O-(C₆-C₁₀)芳基、-(5-12 元)杂芳基和-O-(5-12 元)杂芳基;

X 选自 O、S、NH、N[(C₁-C₆)烷基]、N[C(=O)-R^c]、C(R^a)(R^b)、C(=O)、C[C(R^a)(R^b)]、S(=O)和 S(=O)₂;

R^a 和 R^b 各自独立地选自氢、卤素、氰基、-OR^c、-SR^c、-N(R^c)R^c、-(C₁-C₆)烷基和-(C₁-C₆)卤代烷基;

R^c 选自氢、-(C₁-C₆)烷基、-(C₁-C₆)卤代烷基、-O-(C₁-C₆)烷基、-O-(C₁-C₆)卤代烷

基、-(C₃-C₆)环烷基、-O-(C₃-C₆)环烷基、-(4-10 元)杂环基、-O-(4-10 元)杂环基、-(C₆-C₁₀)芳基、-O-(C₆-C₁₀)芳基、-(5-12 元)杂芳基和-O-(5-12 元)杂芳基；

环 B 选自-(C₆-C₁₀)芳基和-(5-12 元)杂芳基；

R⁵和 R⁶各自独立地选自氢、卤素、氰基、硝基、-OH、-SH、-NH₂、-(C₁-C₆)烷基、
5 -(C₂-C₆)烯基、-(C₂-C₆)炔基、-(C₁-C₆)卤代烷基、-O-(C₁-C₆)烷基、-O-(C₁-C₆)卤代烷基、-S-(C₁-C₆)烷基、-NH(C₁-C₆)烷基、-N[(C₁-C₆)烷基]₂、-(C₃-C₆)环烷基、-(4-10 元)杂环基、-O-(C₃-C₆)环烷基、-O-(4-10 元)杂环基、-C(=O)-(C₁-C₆)烷基、-C(=O)-(C₃-C₆)
10 环烷基、-C(=O)-O-(C₁-C₆)烷基、-C(=O)-O-(C₃-C₆)环烷基、-C(=O)-NH₂、-C(=O)-NH(C₁-C₆)烷基、-C(=O)-N[(C₁-C₆)烷基]₂、-C(=O)-H 和 -C(=N-OH)-H，所述-(C₁-C₆)
烷基、-(C₂-C₆)烯基、-(C₂-C₆)炔基、-(C₃-C₆)环烷基和-(4-10 元)杂环基任选被一个或多个选自氢、卤素、-OH、-O-(C₁-C₄)烷基、-NH₂、-NH(C₁-C₄)烷基和 N[(C₁-C₄)烷基]₂的基团取代，或者，

R⁵和 R⁶与其相连的碳原子形成 5 元杂环基；

环 C 选自-(C₆-C₁₀)芳基和-(5-12 元)杂芳基；

15 R⁷各自独立地选自氢、卤素、氰基、硝基、-OH、-SH、-NH₂、-(C₁-C₆)烷基、-(C₂-C₆)烯基、-(C₂-C₆)炔基、-(C₁-C₆)卤代烷基、-O-(C₁-C₆)烷基、-O-(C₁-C₆)卤代烷基、-S-(C₁-C₆)烷基、-NH(C₁-C₆)烷基、-N[(C₁-C₆)烷基]₂、-(C₃-C₆)环烷基、-(4-10 元)杂环基、-O-(C₃-C₆)环烷基、-O-(4-10 元)杂环基、-C(=O)-(C₁-C₆)烷基、-C(=O)-(C₃-C₆)环
20 烷基、-C(=O)-O-(C₁-C₆)烷基、-C(=O)-O-(C₃-C₆)环烷基、-C(=O)-NH₂、-C(=O)-NH(C₁-C₆)烷基和 -C(=O)-N[(C₁-C₆)烷基]₂，所述-(C₁-C₆)烷基、-(C₂-C₆)烯基、-(C₂-C₆)炔基、-(C₃-C₆)环烷基和-(4-10 元)杂环基任选被一个或多个选自氢、卤素、-OH、-O-(C₁-C₄)烷基、-NH₂、-NH(C₁-C₄)烷基和 -N[(C₁-C₄)烷基]₂的基团取代；

m 为 1、2、3、4、5、6、7、8 或 9；

R^{8a}、R^{8b}、R^{9a}和 R^{9b}各自独立地选自氢、卤素、氰基、-(C₁-C₆)烷基、-(C₁-C₆)卤
25 代烷基、-(C₂-C₆)烯基、-(C₂-C₆)炔基、-OR、-N(R)R、-[(C₁-C₈)亚烷基]R、-[(C₁-C₈)亚烷基]OR、-[(C₁-C₈)亚烷基]N(R)R、-C(=O)R、-C(=O)N(R)R、-C(=O)[(C₁-C₈)亚烷基]N(R)R、-C(=O)OR、-C(=S)N(R)R、-SR、-S(=O)R、-S(=O)₂R、-S(=O)₂N(R)R、-N(R)C(=O)R、-N(R)C(=O)N(R)R、-P(=O)(OR)(OR)、-(C₆-C₁₀)芳基、-(5-12 元)杂芳基、-(C₃-C₆)环烷基和-(4-10 元)杂环基，

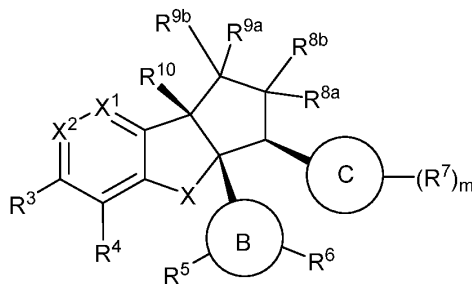
30 R各自独立地选自氢、-OH、-NH₂、-(C₁-C₆)烷基、-(C₂-C₆)烯基、-(C₂-C₆)炔基、-(C₁-C₆)卤代烷基、-O-(C₁-C₆)烷基、-O-(C₁-C₆)卤代烷基、-S-(C₁-C₆)烷基、-(C₃-C₆)环烷基、-(4-10 元)杂环基、-O-(C₃-C₆)环烷基、-O-(4-10 元)杂环基、-C(=O)-H、-C(=O)-(C₁-C₆)烷基、-C(=O)-(C₃-C₆)环烷基、-C(=O)-O-(C₁-C₆)烷基、-C(=O)-O-(C₃-C₆)环
35 烷基、-C(=O)-NH₂、-C(=O)-NH(C₁-C₆)烷基、-C(=O)-N[(C₁-C₆)烷基]₂、-[(C₁-C₆)亚烷基]-(4-10 元)杂环基、-(C₆-C₁₀)芳基、-[(C₁-C₆)亚烷基]-(C₆-C₁₀)芳基和-(5-12 元)杂芳基，所述-(C₁-C₆)亚烷基、-(C₁-C₆)烷基、-(C₂-C₆)烯基、-(C₂-C₆)炔基、-(C₃-C₆)环烷基、-(4-10 元)杂环基、-(C₆-C₁₀)芳基、-(5-12 元)杂芳基任选被一个或多个选自氢、卤素、-OH、-O-(C₁-C₄)烷基、-NH₂、-NH(C₁-C₄)烷基、N[(C₁-C₄)烷基]₂的基团取代，

或者，R^{8a}和 R^{8b}，及 R^{9a}和 R^{9b}独立地组合形成氧代、-(C₂-C₆)烯基、-(C₃-C₆)环
40 基或-(4-10 元)杂环基，

或者, R^{8a} 和 R^{9a} , R^{8b} 和 R^{9b} 与其相连的碳原子共同形成(C₃-C₆)环烷基、(4-10 元)杂环基或(5-10 元)杂芳基, 前述基团任选被一个或多个选自氢、卤素、-OH、-O-(C₁-C₄)烷基、-NH₂、-NH(C₁-C₄)烷基、-N[(C₁-C₄)烷基]₂、-(C₃-C₆)环烷基、-(4-8 元)杂环基、-(5-6 元)杂芳基和-(C₆-C₁₀)芳基的基团取代;

- 5 R^{10} 选自氢、氰基、-OH 和-NH₂, 或者 R^{10} 和 R^{9b} 与其相连的原子形成(5-6 元)杂环基, 所述(5-6 元)杂环基任选被一个或多个选自氢、卤素、-OH、-(C₁-C₄)烷基、-(C₃-C₆)环烷基、-O-(C₁-C₄)烷基、-NH₂、-NH(C₁-C₄)烷基和-N[(C₁-C₄)烷基]₂ 的基团取代。

在某些实施方案中, 所述化合物选自式 I 所示化合物,



式 I

其中,

X^1 选自 N 和 C(R^1), R^1 选自氢、卤素、氰基、-OH、-(C₁-C₆)烷基和-O-(C₁-C₆)烷基;

- 15 X^2 选自 N 和 C(R^2), R^2 选自氢、卤素、氰基、-OH、-(C₁-C₆)烷基和-O-(C₁-C₆)烷基;

R^3 选自-(C₃-C₆)环烷基、-(3-8 元)杂环基、-(C₆-C₁₀)芳基和-(5-12 元)杂芳基, 所述-(C₃-C₆)环烷基、-(3-8 元)杂环基、-(C₆-C₁₀)芳基和-(5-12 元)杂芳基任选被一个或多个 R^{31} 取代;

- 20 R^{31} 各自独立地选自氧代、氢、卤素、氰基、硝基、-OH、-SH、-NH₂、-(C₁-C₆)烷基、-(C₁-C₆)亚烷基-OH、-(C₁-C₆)亚烷基-NH₂、-(C₁-C₆)亚烷基-NH[(C₁-C₆)烷基]、-(C₁-C₆)亚烷基-N[(C₁-C₆)烷基]₂、-(C₂-C₆)烯基、-(C₂-C₆)炔基、-(C₁-C₆)卤代烷基、-O-(C₁-C₆)烷基、-O-(C₁-C₆)卤代烷基、-S-(C₁-C₆)烷基、-NH(C₁-C₆)烷基、-N[(C₁-C₆)烷基]₂、-(C₃-C₆)环烷基、-(4-10 元)杂环基、-O-(C₃-C₆)环烷基、-O-(4-10 元)杂环基、-C(=O)-(C₁-C₆)烷基、-C(=O)-(C₃-C₆)环烷基、-C(=O)-O-(C₁-C₆)烷基、-C(=O)-O-(C₃-C₆)环烷基、-C(=O)-NH₂、-C(=O)-NH(C₁-C₆)烷基、-C(=O)-N[(C₁-C₆)烷基]₂、-(C₆-C₁₀)芳基、-(5-12 元)杂芳基、-S(=O)₂-NH₂、-S(=O)₂-NH(C₁-C₆)烷基、-S(=O)₂-N[(C₁-C₆)烷基]₂、-NH-C(=O)H、-NH-C(=O)-(C₁-C₆)烷基、-N[(C₁-C₆)烷基]-C(=O)-(C₁-C₆)烷基、N[(C₁-C₆)烷基]-C(=O)H、-NH-S(=O)₂-(C₁-C₆)烷基、-N[(C₁-C₆)烷基]-S(=O)₂-(C₁-C₆)烷基、-P(=O)[(C₁-C₆)烷基]₂、-P(=O)[(C₁-C₆)烷基]-NH₂、-P(=O)[(C₁-C₆)烷基]-NH(C₁-C₆)烷基和-P(=O)[(C₁-C₆)烷基]-N[(C₁-C₆)烷基]₂, 所述-(C₁-C₆)烷基、-(C₂-C₆)烯基、-(C₂-C₆)炔基、-(C₃-C₆)环烷基、-(4-10 元)杂环基、-(C₆-C₁₀)芳基和-(5-12 元)杂芳基任选被一个或多个选自氢、卤素、-OH、-O-(C₁-C₄)烷基、-(C₁-C₆)亚烷基-OH、-NH₂、-NH(C₁-C₄)烷基、-N[(C₁-C₄)烷基]₂、-(C₁-C₆)亚烷基-NH₂、-(C₁-C₆)亚烷基-NH[(C₁-C₆)烷基]、-(C₁-C₆)亚烷基-N[(C₁-C₆)烷基]₂、-(C₆-C₁₀)芳基和-(5-12 元)杂芳基、

-(C₁-C₆)亚烷基-O(C₁-C₆)烷基、氧代的基团取代；

R⁴ 选自氢、卤素、氰基、-OH、-NH₂、-(C₁-C₆)烷基、-(C₁-C₆)卤代烷基、-O-(C₁-C₆)烷基、-O-(C₁-C₆)卤代烷基、-(C₃-C₆)环烷基、-O-(C₃-C₆)环烷基、-(4-10 元)杂环基、-O-(4-10 元)杂环基、-(C₆-C₁₀)芳基、-O-(C₆-C₁₀)芳基、-(5-12 元)杂芳基和-O-(5-12 元)杂芳基；

X 选自 O、S、NH、N[(C₁-C₆)烷基]、N[C(=O)-R^c]、C(R^a)(R^b)、C(=O)、C[=C(R^a)R^b]、S(=O)和 S(=O)₂；

R^a 和 R^b 各自独立地选自氢、卤素、氰基、-OR^c、-SR^c、-N(R^c)R^c、-(C₁-C₆)烷基和-(C₁-C₆)卤代烷基；

R^c 选自氢、-(C₁-C₆)烷基、-(C₁-C₆)卤代烷基、-O-(C₁-C₆)烷基、-O-(C₁-C₆)卤代烷基、-(C₃-C₆)环烷基、-O-(C₃-C₆)环烷基、-(4-10 元)杂环基、-O-(4-10 元)杂环基、-(C₆-C₁₀)芳基、-O-(C₆-C₁₀)芳基、-(5-12 元)杂芳基和-O-(5-12 元)杂芳基；

环 B 选自-(C₆-C₁₀)芳基和-(5-12 元)杂芳基；

R⁵ 和 R⁶ 各自独立地选自氢、卤素、氰基、硝基、-OH、-SH、-NH₂、-(C₁-C₆)烷基、-(C₂-C₆)烯基、-(C₂-C₆)炔基、-(C₁-C₆)卤代烷基、-O-(C₁-C₆)烷基、-O-(C₁-C₆)卤代烷基、-S-(C₁-C₆)烷基、-NH(C₁-C₆)烷基、-N[(C₁-C₆)烷基]₂、-(C₃-C₆)环烷基、-(4-10 元)杂环基、-O-(C₃-C₆)环烷基、-O-(4-10 元)杂环基、-C(=O)-(C₁-C₆)烷基、-C(=O)-(C₃-C₆)环烷基、-C(=O)-O-(C₁-C₆)烷基、-C(=O)-O-(C₃-C₆)环烷基、-C(=O)-NH₂、-C(=O)-NH(C₁-C₆)烷基、-C(=O)-N[(C₁-C₆)烷基]₂、-C(=O)-H 和 -C(=N-OH)-H，所述-(C₁-C₆)烷基、-(C₂-C₆)烯基、-(C₂-C₆)炔基、-(C₃-C₆)环烷基和-(4-10 元)杂环基任选被一个或多个选自氢、卤素、氧代、-OH、-O-(C₁-C₄)烷基、-NH₂、-NH(C₁-C₄)烷基和 N[(C₁-C₄)烷基]₂的基团取代，或者，

R⁵ 和 R⁶ 与其相连的碳原子形成 5 元杂环基；

环 C 选自-(C₆-C₁₀)芳基和-(5-12 元)杂芳基；

R⁷ 各自独立地选自氢、卤素、氰基、硝基、-OH、-SH、-NH₂、-(C₁-C₆)烷基、-(C₂-C₆)烯基、-(C₂-C₆)炔基、-(C₁-C₆)卤代烷基、-O-(C₁-C₆)烷基、-O-(C₁-C₆)卤代烷基、-S-(C₁-C₆)烷基、-NH(C₁-C₆)烷基、-N[(C₁-C₆)烷基]₂、-(C₃-C₆)环烷基、-(4-10 元)杂环基、-O-(C₃-C₆)环烷基、-O-(4-10 元)杂环基、-C(=O)-(C₁-C₆)烷基、-C(=O)-(C₃-C₆)环烷基、-C(=O)-O-(C₁-C₆)烷基、-C(=O)-O-(C₃-C₆)环烷基、-C(=O)-NH₂、-C(=O)-NH(C₁-C₆)烷基、-C(=O)-N[(C₁-C₆)烷基]₂和 -NHC(=O)-(C₁-C₆)烷基，所述-(C₁-C₆)烷基、-(C₂-C₆)烯基、-(C₂-C₆)炔基、-(C₃-C₆)环烷基和-(4-10 元)杂环基任选被一个或多个选自氢、卤素、氧代、-OH、-O-(C₁-C₄)烷基、-NH₂、-NH(C₁-C₄)烷基和-N[(C₁-C₄)烷基]₂的基团取代；

m 为 1、2、3、4、5、6、7、8 或 9；

R^{8a}、R^{8b}、R^{9a} 和 R^{9b} 各自独立地选自氢、卤素、氰基、-(C₁-C₆)烷基、-(C₁-C₆)卤代烷基、-(C₂-C₆)烯基、-(C₂-C₆)炔基、-OR、-N(R)R、-[(C₁-C₈)亚烷基]R、-[(C₁-C₈)亚烷基]OR、-[(C₁-C₈)亚烷基]N(R)R、-[(C₁-C₈)亚烷基]NHC(=O)R、-[(C₁-C₈)亚烷基]N(R)C(=O)N(R)R、-C(=O)R、-C(=O)N(R)R、-C(=O)[(C₁-C₈)亚烷基]N(R)R、-C(=O)OR、-C(=S)N(R)R、-SR、-S(=O)R、-S(=O)₂R、-S(=O)₂N(R)R、-N(R)C(=O)R、-N(R)C(=O)N(R)R、-P(=O)(OR)(OR)、-(C₆-C₁₀)芳基、-(5-12 元)杂芳基、-(C₃-C₆)环

烷基和-(4-10 元)杂环基,

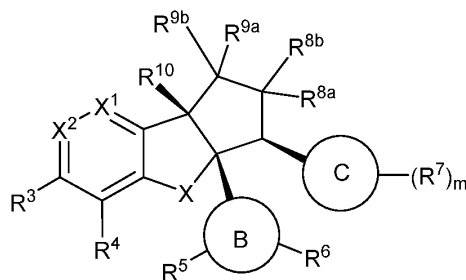
R 各自独立地选自氢、-OH、-NH₂、-(C₁-C₆)烷基、-(C₂-C₆)烯基、-(C₂-C₆)炔基、-(C₁-C₆)卤代烷基、-O-(C₁-C₆)烷基、-(C₁-C₄)亚烷基-O-(C₁-C₆)烷基、-O-(C₁-C₆)卤代烷基、-S-(C₁-C₆)烷基、-S(=O)₂-(C₁-C₆)烷基、-(C₃-C₆)环烷基、-(4-10 元)杂环基、-O-(C₃-C₆)环烷基、-O-(4-10 元)杂环基、-C(=O)-H、-C(=O)-(C₁-C₆)烷基、-C(=O)-(C₃-C₆)环烷基、-C(=O)-O-(C₁-C₆)烷基、-C(=O)-O-(C₃-C₆)环烷基、-C(=O)-NH₂、-C(=O)-NH(C₁-C₆)烷基、-C(=O)-N[(C₁-C₆)烷基]₂、-[(C₁-C₆)亚烷基]-(C₃-C₆)环烷基、-[(C₁-C₆)亚烷基]-(4-10 元)杂环基、-(C₆-C₁₀)芳基、-[(C₁-C₆)亚烷基]-(C₆-C₁₀)芳基和-(5-12 元)杂芳基, 所述-(C₁-C₆)亚烷基、-(C₁-C₆)烷基、-(C₂-C₆)烯基、-(C₂-C₆)炔基、-(C₃-C₆)环烷基、-(4-10 元)杂环基、-(C₆-C₁₀)芳基、-(5-12 元)杂芳基任选被一个或多个选自氢、卤素、-OH、-O-(C₁-C₄)烷基、-NH₂、-NH(C₁-C₄)烷基、N[(C₁-C₄)烷基]₂ 和(C₁-C₄)烷基的基团取代,

或者, R^{8a} 和 R^{8b} 组合形成氧代、-(C₂-C₆)烯基、-(C₃-C₆)环烷基或-(4-10 元)杂环基, 或者, R^{9a} 和 R^{9b} 组合形成氧代、-(C₂-C₆)烯基、-(C₃-C₆)环烷基或-(4-10 元)杂环基, 或者, R^{8a} 和 R^{9a} 与其相连的碳原子共同形成(C₃-C₆)环烷基、(4-10 元)杂环基或(5-10 元)杂芳基, 前述基团任选被一个或多个选自氢、卤素、-OH、-O-(C₁-C₄)烷基、-NH₂、-NH(C₁-C₄)烷基、-N[(C₁-C₄)烷基]₂、-(C₃-C₆)环烷基、-(4-8 元)杂环基、-(5-6 元)杂芳基和-(C₆-C₁₀)芳基的基团取代,

或者, R^{8b} 和 R^{9b} 与其相连的碳原子共同形成(C₃-C₆)环烷基、(4-10 元)杂环基或(5-10 元)杂芳基, 前述基团任选被一个或多个选自氢、卤素、-OH、-O-(C₁-C₄)烷基、-NH₂、-NH(C₁-C₄)烷基、-N[(C₁-C₄)烷基]₂、-(C₃-C₆)环烷基、-(4-8 元)杂环基、-(5-6 元)杂芳基和-(C₆-C₁₀)芳基的基团取代;

R¹⁰ 选自氢、氰基、-OH 和-NH₂, 或者 R¹⁰ 和 R^{9a} 与其相连的原子形成(5-6 元)杂环基, 所述(5-6 元)杂环基任选被一个或多个选自氢、卤素、-OH、-(C₁-C₄)烷基、-(C₃-C₆)环烷基、-O-(C₁-C₄)烷基、-NH₂、-NH(C₁-C₄)烷基和-N[(C₁-C₄)烷基]₂ 的基团取代。

在某些实施方案中, 所述化合物选自式 I 所示化合物,



式 I

其中,
X¹ 选自 N 和 C(R¹), R¹ 选自氢、卤素、氰基、-OH、-(C₁-C₆)烷基和-O-(C₁-C₆)烷基;
X² 选自 N 和 C(R²), R² 选自氢、卤素、氰基、-OH、-(C₁-C₆)烷基和-O-(C₁-C₆)烷基;
R³ 选自-(C₃-C₆)环烷基、-(3-8 元)杂环基、-(C₆-C₁₀)芳基和-(5-12 元)杂芳基, 所述

R^3 任选被一个或多个 R^{31} 取代;

R^{31} 各自独立地选自氧代、氢、卤素、氰基、硝基、-OH、-SH、-NH₂、-(C₁-C₆)烷基、-(C₁-C₆)亚烷基-OH、-(C₁-C₆)亚烷基-NH₂、-(C₁-C₆)亚烷基-NH[(C₁-C₆)烷基]、-(C₁-C₆)亚烷基-N[(C₁-C₆)烷基]₂、-(C₂-C₆)烯基、-(C₂-C₆)炔基、-(C₁-C₆)卤代烷基、-O-(C₁-C₆)烷基、-O-(C₁-C₆)卤代烷基、-S-(C₁-C₆)烷基、-NH(C₁-C₆)烷基、-N[(C₁-C₆)烷基]₂、-(C₃-C₆)环烷基、-(4-10 元)杂环基、-O-(C₃-C₆)环烷基、-O-(4-10 元)杂环基、-C(=O)-(C₁-C₆)烷基、-C(=O)-(C₃-C₆)环烷基、-C(=O)-O-(C₁-C₆)烷基、-C(=O)-O-(C₃-C₆)环烷基、-C(=O)-NH₂、-C(=O)-NH(C₁-C₆)烷基和-C(=O)-N[(C₁-C₆)烷基]₂, 所述-(C₁-C₆)烷基、-(C₂-C₆)烯基、-(C₂-C₆)炔基、-(C₃-C₆)环烷基和-(4-10 元)杂环基任选被一个或多个选自氢、卤素、-OH、-O-(C₁-C₄)烷基、-(C₁-C₆)亚烷基-OH、-NH₂、-NH(C₁-C₄)烷基、-N[(C₁-C₄)烷基]₂、-(C₁-C₆)亚烷基-NH₂、-(C₁-C₆)亚烷基-NH[(C₁-C₆)烷基]和-(C₁-C₆)亚烷基-N[(C₁-C₆)烷基]₂的基团取代;

R^4 选自氢、卤素、氰基、-OH、-NH₂、-(C₁-C₆)烷基、-(C₁-C₆)卤代烷基、-O-(C₁-C₆)烷基、-O-(C₁-C₆)卤代烷基、-(C₃-C₆)环烷基、-O-(C₃-C₆)环烷基、-(4-10 元)杂环基、-O-(4-10 元)杂环基、-(C₆-C₁₀)芳基、-O-(C₆-C₁₀)芳基、-(5-12 元)杂芳基和-O-(5-12 元)杂芳基;

X 选自 O、S、NH、N[(C₁-C₆)烷基]、N[C(=O)-R^c]、C(R^a)(R^b)、C(=O)、C[=C(R^a)R^b]、S(=O)和 S(=O)₂;

R^a 和 R^b 各自独立地选自氢、卤素、氰基、-OR^c、-SR^c、-N(R^c)R^c、-(C₁-C₆)烷基和-(C₁-C₆)卤代烷基;

R^c 选自氢、-(C₁-C₆)烷基、-(C₁-C₆)卤代烷基、-O-(C₁-C₆)烷基、-O-(C₁-C₆)卤代烷基、-(C₃-C₆)环烷基、-O-(C₃-C₆)环烷基、-(4-10 元)杂环基、-O-(4-10 元)杂环基、-(C₆-C₁₀)芳基、-O-(C₆-C₁₀)芳基、-(5-12 元)杂芳基和-O-(5-12 元)杂芳基;

环 B 选自-(C₆-C₁₀)芳基和-(5-12 元)杂芳基;

R^5 和 R^6 各自独立地选自氢、卤素、氰基、硝基、-OH、-SH、-NH₂、-(C₁-C₆)烷基、-(C₂-C₆)烯基、-(C₂-C₆)炔基、-(C₁-C₆)卤代烷基、-O-(C₁-C₆)烷基、-O-(C₁-C₆)卤代烷基、-S-(C₁-C₆)烷基、-NH(C₁-C₆)烷基、-N[(C₁-C₆)烷基]₂、-(C₃-C₆)环烷基、-(4-10 元)杂环基、-O-(C₃-C₆)环烷基、-O-(4-10 元)杂环基、-C(=O)-(C₁-C₆)烷基、-C(=O)-(C₃-C₆)环烷基、-C(=O)-O-(C₁-C₆)烷基、-C(=O)-O-(C₃-C₆)环烷基、-C(=O)-NH₂、-C(=O)-NH(C₁-C₆)烷基、-C(=O)-N[(C₁-C₆)烷基]₂、-C(=O)-H 和-C(=N-OH)-H, 所述-(C₁-C₆)烷基、-(C₂-C₆)烯基、-(C₂-C₆)炔基、-(C₃-C₆)环烷基和-(4-10 元)杂环基任选被一个或多个选自氢、卤素、-OH、-O-(C₁-C₄)烷基、-NH₂、-NH(C₁-C₄)烷基和 N[(C₁-C₄)烷基]₂的基团取代, 或者,

R^5 和 R^6 与其相连的碳原子形成 5 元杂环基;

环 C 选自-(C₆-C₁₀)芳基和-(5-12 元)杂芳基;

R^7 各自独立地选自氢、卤素、氰基、硝基、-OH、-SH、-NH₂、-(C₁-C₆)烷基、-(C₂-C₆)烯基、-(C₂-C₆)炔基、-(C₁-C₆)卤代烷基、-O-(C₁-C₆)烷基、-O-(C₁-C₆)卤代烷基、-S-(C₁-C₆)烷基、-NH(C₁-C₆)烷基、-N[(C₁-C₆)烷基]₂、-(C₃-C₆)环烷基、-(4-10 元)杂环基、-O-(C₃-C₆)环烷基、-O-(4-10 元)杂环基、-C(=O)-(C₁-C₆)烷基、-C(=O)-(C₃-C₆)环烷基、-C(=O)-O-(C₁-C₆)烷基、-C(=O)-O-(C₃-C₆)环烷基、-C(=O)-NH₂、-C(=O)-

NH(C₁-C₆)烷基和-C(=O)-N[(C₁-C₆)烷基]₂, 所述-(C₁-C₆)烷基、-(C₂-C₆)烯基、-(C₂-C₆)炔基、-(C₃-C₆)环烷基和-(4-10 元)杂环基任选被一个或多个选自氢、卤素、-OH、-O-(C₁-C₄)烷基、-NH₂、-NH(C₁-C₄)烷基和-N[(C₁-C₄)烷基]₂的基团取代;

m 为 1、2、3、4、5、6、7、8 或 9;

- 5 **R^{8a}、R^{8b}、R^{9a} 和 R^{9b}** 各自独立地选自氢、卤素、氰基、-(C₁-C₆)烷基、-(C₁-C₆)卤代烷基、-(C₂-C₆)烯基、-(C₂-C₆)炔基、-OR、-N(R)R、-[(C₁-C₈)亚烷基]R、-[(C₁-C₈)亚烷基]OR、-[(C₁-C₈)亚烷基]N(R)R、-C(=O)R、-C(=O)N(R)R、-C(=O)[(C₁-C₈)亚烷基]N(R)R、-C(=O)OR、-C(=S)N(R)R、-SR、-S(=O)R、-S(=O)₂R、-S(=O)₂N(R)R、-N(R)C(=O)R、-N(R)C(=O)N(R)R、-P(=O)(OR)(OR)、-(C₆-C₁₀)芳基、-(5-12 元)杂芳基、-(C₃-C₆)环烷基和-(4-10 元)杂环基,

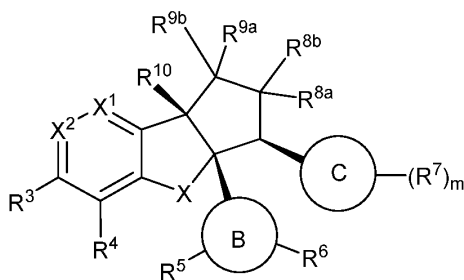
- R** 各自独立地选自氢、-OH、-NH₂、-(C₁-C₆)烷基、-(C₂-C₆)烯基、-(C₂-C₆)炔基、-(C₁-C₆)卤代烷基、-O-(C₁-C₆)烷基、-O-(C₁-C₆)卤代烷基、-S-(C₁-C₆)烷基、-(C₃-C₆)环烷基、-(4-10 元)杂环基、-O-(C₃-C₆)环烷基、-O-(4-10 元)杂环基、-C(=O)-H、-C(=O)-(C₁-C₆)烷基、-C(=O)-(C₃-C₆)环烷基、-C(=O)-O-(C₁-C₆)烷基、-C(=O)-O-(C₃-C₆)环烷基、-C(=O)-NH₂、-C(=O)-NH(C₁-C₆)烷基、-C(=O)-N[(C₁-C₆)烷基]₂、-[(C₁-C₆)亚烷基]-(4-10 元)杂环基、-(C₆-C₁₀)芳基、-[(C₁-C₆)亚烷基]-(C₆-C₁₀)芳基和-(5-12 元)杂芳基, 所述-(C₁-C₆)亚烷基、-(C₁-C₆)烷基、-(C₂-C₆)烯基、-(C₂-C₆)炔基、-(C₃-C₆)环烷基、-(4-10 元)杂环基、-(C₆-C₁₀)芳基、-(5-12 元)杂芳基任选被一个或多个选自氢、卤素、-OH、-O-(C₁-C₄)烷基、-NH₂、-NH(C₁-C₄)烷基、N[(C₁-C₄)烷基]₂的基团取代,

- 20 或者, **R^{8a} 和 R^{8b}**, 及 **R^{9a} 和 R^{9b}** 独立地组合形成氧代、-(C₂-C₆)烯基、-(C₃-C₆)环烷基或-(4-10 元)杂环基,

- 或者, **R^{8a} 和 R^{9a}**, **R^{8b} 和 R^{9b}** 与其相连的碳原子共同形成(C₃-C₆)环烷基、(4-10 元)杂环基或(5-10 元)杂芳基, 前述基团任选被一个或多个选自氢、卤素、-OH、-O-(C₁-C₄)烷基、-NH₂、-NH(C₁-C₄)烷基、-N[(C₁-C₄)烷基]₂、-(C₃-C₆)环烷基、-(4-8 元)杂环基、-(5-6 元)杂芳基和-(C₆-C₁₀)芳基的基团取代;

- 25 **R¹⁰** 选自氢、氰基、-OH 和-NH₂, 或者 **R¹⁰ 和 R^{9b}** 与其相连的原子形成(5-6 元)杂环基, 所述(5-6 元)杂环基任选被一个或多个选自氢、卤素、-OH、-(C₁-C₄)烷基、-(C₃-C₆)环烷基、-O-(C₁-C₄)烷基、-NH₂、-NH(C₁-C₄)烷基和-N[(C₁-C₄)烷基]₂的基团取代。

在某些实施方案中, 所述化合物选自式 I 所示化合物,



式 I

其中,

X¹ 选自 N 和 C(R¹), **R¹** 选自氢、卤素、氰基、-OH、-(C₁-C₆)烷基和-O-(C₁-C₆)烷基;

X^2 选自 N 和 C(R^2), R^2 选自氢、卤素、氰基、-OH、-(C₁-C₆)烷基和-O-(C₁-C₆)烷基;

R^3 选自-(C₃-C₆)环烷基、-(4-8 元)杂环基、-(C₆-C₁₀)芳基和-(5-12 元)杂芳基, 所述 R^3 任选被一个或多个 R^{31} 取代;

- 5 R^{31} 各自独立地选自氧代、氢、卤素、氰基、硝基、-OH、-SH、-NH₂、-(C₁-C₆)烷基、-(C₁-C₆)亚烷基-OH、-(C₁-C₆)亚烷基-NH₂、-(C₁-C₆)亚烷基-NH[(C₁-C₆)烷基]、-(C₁-C₆)亚烷基-N[(C₁-C₆)烷基]₂、-(C₂-C₆)烯基、-(C₂-C₆)炔基、-(C₁-C₆)卤代烷基、-O-(C₁-C₆)烷基、-O-(C₁-C₆)卤代烷基、-S-(C₁-C₆)烷基、-NH(C₁-C₆)烷基、-N[(C₁-C₆)烷基]₂、-(C₃-C₆)环烷基、-(4-10 元)杂环基、-O-(C₃-C₆)环烷基、-O-(4-10 元)杂环基、-C(=O)-(C₁-C₆)烷基、-C(=O)-(C₃-C₆)环烷基、-C(=O)-O-(C₁-C₆)烷基、-C(=O)-O-(C₃-C₆)环烷基、-C(=O)-NH₂、-C(=O)-NH(C₁-C₆)烷基和-C(=O)-N[(C₁-C₆)烷基]₂, 所述-(C₁-C₆)烷基、-(C₂-C₆)烯基、-(C₂-C₆)炔基、-(C₃-C₆)环烷基和-(4-10 元)杂环基任选被一个或多个选自氢、卤素、-OH、-O-(C₁-C₄)烷基、-(C₁-C₆)亚烷基-OH、-NH₂、-NH(C₁-C₄)烷基、-N[(C₁-C₄)烷基]₂、-(C₁-C₆)亚烷基-NH₂、-(C₁-C₆)亚烷基-NH[(C₁-C₆)烷基]和
- 10 -O-(C₁-C₆)亚烷基-N[(C₁-C₆)烷基]₂ 的基团取代;
- 15

R^4 选自氢、卤素、氰基、-OH、-NH₂、-(C₁-C₆)烷基、-(C₁-C₆)卤代烷基、-O-(C₁-C₆)烷基、-O-(C₁-C₆)卤代烷基、-(C₃-C₆)环烷基、-O-(C₃-C₆)环烷基、-(4-10 元)杂环基、-O-(4-10 元)杂环基、-(C₆-C₁₀)芳基、-O-(C₆-C₁₀)芳基、-(5-12 元)杂芳基和-O-(5-12 元)杂芳基;

- 20 X 选自 O、S、NH、N[(C₁-C₆)烷基]、N[C(=O)-R^c]、C(R^a)(R^b)、C(=O)、C[=C(R^a)(R^b)]、S(=O)和 S(=O)₂;

R^a 和 R^b 各自独立地选自氢、卤素、氰基、-OR^c、-SR^c、-N(R^c)R^c、-(C₁-C₆)烷基和-(C₁-C₆)卤代烷基;

- R^c 选自氢、-(C₁-C₆)烷基、-(C₁-C₆)卤代烷基、-O-(C₁-C₆)烷基、-O-(C₁-C₆)卤代烷基、-(C₃-C₆)环烷基、-O-(C₃-C₆)环烷基、-(4-10 元)杂环基、-O-(4-10 元)杂环基、-(C₆-C₁₀)芳基、-O-(C₆-C₁₀)芳基、-(5-12 元)杂芳基和-O-(5-12 元)杂芳基;
- 25

环 B 选自-(C₆-C₁₀)芳基和-(5-12 元)杂芳基;

- R^5 和 R^6 各自独立地选自氢、卤素、氰基、硝基、-OH、-SH、-NH₂、-(C₁-C₆)烷基、-(C₂-C₆)烯基、-(C₂-C₆)炔基、-(C₁-C₆)卤代烷基、-O-(C₁-C₆)烷基、-O-(C₁-C₆)卤代烷基、-S-(C₁-C₆)烷基、-NH(C₁-C₆)烷基、-N[(C₁-C₆)烷基]₂、-(C₃-C₆)环烷基、-(4-10 元)杂环基、-O-(C₃-C₆)环烷基、-O-(4-10 元)杂环基、-C(=O)-(C₁-C₆)烷基、-C(=O)-(C₃-C₆)环烷基、-C(=O)-O-(C₁-C₆)烷基、-C(=O)-O-(C₃-C₆)环烷基、-C(=O)-NH₂、-C(=O)-NH(C₁-C₆)烷基、-C(=O)-N[(C₁-C₆)烷基]₂、-C(=O)-H 和-C(=N-OH)-H, 所述-(C₁-C₆)烷基、-(C₂-C₆)烯基、-(C₂-C₆)炔基、-(C₃-C₆)环烷基和-(4-10 元)杂环基任选被一个或多个选自氢、卤素、-OH、-O-(C₁-C₄)烷基、-NH₂、-NH(C₁-C₄)烷基和 N[(C₁-C₄)烷基]₂ 的基团取代, 或者,
- 30
- 35

R^5 和 R^6 与其相连的碳原子形成 5 元杂环基;

环 C 选自-(C₆-C₁₀)芳基和-(5-12 元)杂芳基;

- R^7 各自独立地选自氢、卤素、氰基、硝基、-OH、-SH、-NH₂、-(C₁-C₆)烷基、-(C₂-C₆)烯基、-(C₂-C₆)炔基、-(C₁-C₆)卤代烷基、-O-(C₁-C₆)烷基、-O-(C₁-C₆)卤代烷基、
- 40

-S-(C₁-C₆)烷基、-NH(C₁-C₆)烷基、-N[(C₁-C₆)烷基]₂、-(C₃-C₆)环烷基、-(4-10 元)杂环基、-O-(C₃-C₆)环烷基、-O-(4-10 元)杂环基、-C(=O)-(C₁-C₆)烷基、-C(=O)-(C₃-C₆)环烷基、-C(=O)-O-(C₁-C₆)烷基、-C(=O)-O-(C₃-C₆)环烷基、-C(=O)-NH₂、-C(=O)-NH(C₁-C₆)烷基和-C(=O)-N[(C₁-C₆)烷基]₂，所述-(C₁-C₆)烷基、-(C₂-C₆)烯基、-(C₂-C₆)炔基、-(C₃-C₆)环烷基和-(4-10 元)杂环基任选被一个或多个选自氢、卤素、-OH、-O-(C₁-C₄)烷基、-NH₂、-NH(C₁-C₄)烷基和-N[(C₁-C₄)烷基]₂的基团取代；

m 为 1、2、3、4、5、6、7、8 或 9；

R^{8a}、R^{8b}、R^{9a} 和 R^{9b} 各自独立地选自氢、卤素、氰基、-(C₁-C₆)烷基、-(C₁-C₆)卤代烷基、-(C₂-C₆)烯基、-(C₂-C₆)炔基、-OR、-N(R)R、-[(C₁-C₈)亚烷基]R、-[(C₁-C₈)亚烷基]OR、-[(C₁-C₈)亚烷基]N(R)R、-C(=O)R、-C(=O)N(R)R、-C(=O)[(C₁-C₈)亚烷基]N(R)R、-C(=O)OR、-C(=S)N(R)R、-SR、-S(=O)R、-S(=O)₂R、-S(=O)₂N(R)R、-N(R)C(=O)R、-N(R)C(=O)N(R)R、-P(=O)(OR)(OR)、-(C₆-C₁₀)芳基、-(5-12 元)杂芳基、-(C₃-C₆)环烷基和-(4-10 元)杂环基，

R 各自独立地选自氢、-OH、-(C₁-C₆)烷基、-(C₂-C₆)烯基、-(C₂-C₆)炔基、-(C₁-C₆)卤代烷基、-O-(C₁-C₆)烷基、-O-(C₁-C₆)卤代烷基、-S-(C₁-C₆)烷基、-(C₃-C₆)环烷基、-(4-10 元)杂环基、-O-(C₃-C₆)环烷基、-O-(4-10 元)杂环基、-C(=O)-H、-C(=O)-(C₁-C₆)烷基、-C(=O)-(C₃-C₆)环烷基、-C(=O)-O-(C₁-C₆)烷基、-C(=O)-O-(C₃-C₆)环烷基、-C(=O)-NH₂、-C(=O)-NH(C₁-C₆)烷基、-C(=O)-N[(C₁-C₆)烷基]₂、-[(C₁-C₆)亚烷基]-(4-10 元)杂环基、-(C₆-C₁₀)芳基、-[(C₁-C₆)亚烷基]-(C₆-C₁₀)芳基和-(5-12 元)杂芳基，所述-(C₁-C₆)亚烷基、-(C₁-C₆)烷基、-(C₂-C₆)烯基、-(C₂-C₆)炔基、-(C₃-C₆)环烷基、-(4-10 元)杂环基、-(C₆-C₁₀)芳基、-(5-12 元)杂芳基任选被一个或多个选自氢、卤素、-OH、-O-(C₁-C₄)烷基、-NH₂、-NH(C₁-C₄)烷基、N[(C₁-C₄)烷基]₂的基团取代，

或者，R^{8a}和R^{8b}，及R^{9a}和R^{9b}独立地组合形成氧代、-(C₂-C₆)烯基、-(C₃-C₆)环烷基或-(4-10 元)杂环基，

或者，R^{8a}和R^{9a}，R^{8b}和R^{9b}与其相连的碳原子共同形成(C₃-C₆)环烷基、(4-10 元)杂环基或(5-10 元)杂芳基，前述基团任选被一个或多个选自氢、卤素、-OH、-O-(C₁-C₄)烷基、-NH₂、-NH(C₁-C₄)烷基、-N[(C₁-C₄)烷基]₂、-(C₃-C₆)环烷基、-(4-8 元)杂环基、-(5-6 元)杂芳基和-(C₆-C₁₀)芳基的基团取代；

R¹⁰选自氢、氰基、-OH 和-NH₂，或者R¹⁰和R^{9b}与其相连的原子形成(5-6 元)杂环基，所述(5-6 元)杂环基任选被一个或多个选自氢、卤素、-OH、-(C₁-C₄)烷基、-(C₃-C₆)环烷基、-O-(C₁-C₄)烷基、-NH₂、-NH(C₁-C₄)烷基和-N[(C₁-C₄)烷基]₂的基团取代。

在某些实施方案中，所述-N(R^c)R^c为-NHR^c。

在某些实施方案中，所述-N(R)R 为-NHR。

在某些实施方案中，所述-[(C₁-C₈)亚烷基]N(R)R 为-[(C₁-C₈)亚烷基]NHR。

在某些实施方案中，所述-C(=O)N(R)R 为-C(=O)NHR。

在某些实施方案中，所述-C(=O)[(C₁-C₈)亚烷基]N(R)R 为-C(=O)[(C₁-C₈)亚烷基]NHR。

在某些实施方案中，所述-C(=S)N(R)R 为-C(=S)NHR。

在某些实施方案中，所述-S(=O)₂N(R)R 为-S(=O)₂NHR。

在某些实施方案中，所述-N(R)C(=O)R 为-NHC(=O)R。

在某些实施方案中，所述 $-N(R)C(=O)N(R)R$ 为 $-NHC(=O)N(R)R$ 、 $-N(R)C(=O)NHR$ -或 $NHC(=O)NHR$ 。

在某些实施方案中，所述 $-P(=O)(OR)(OR)$ 为 $-P(=O)(OH)(OR)$ 。

在某些实施方案中，所述 R^1 选自氢、卤素、氰基、 $-OH$ 、 $-(C_1-C_4)$ 烷基和 $-O-(C_1-C_4)$ 烷基。

在某些实施方案中，所述 R^1 选自氢、氟、氯、氰基、 $-OH$ 、甲基、乙基、丙基、 $-O$ -甲基、 $-O$ -乙基和 $-O$ -丙基。

在某些实施方案中，所述 R^1 选自氢和 $-O$ -甲基。

在某些实施方案中，所述 R^1 为 $-O$ -甲基， X^1 选自 N 和 $C(OCH_3)$ 。

在某些实施方案中，所述 X^1 选自 $C(R^1)$ ， R^1 的定义如本发明任一实施方案所述。

在某些实施方案中，所述 X^1 为 $C(OCH_3)$ 。

在某些实施方案中，所述 X^1 为 N 。

在某些实施方案中，所述 R^2 选自氢、卤素、氰基、 $-OH$ 、 $-(C_1-C_4)$ 烷基和 $-O-(C_1-C_4)$ 烷基。

在某些实施方案中，所述 R^2 选自氢、氟、氯、氰基、 $-OH$ 、甲基、乙基、丙基、 $-O$ -甲基、 $-O$ -乙基和 $-O$ -丙基。

在某些实施方案中，所述 R^2 为氢， X^2 选自 N 和 CH 。

在某些实施方案中，所述 X^2 选自 $C(R^2)$ 。

在某些实施方案中，所述 X^2 选自 CH 。

在某些实施方案中，所述 R^{31} 选自氧代、氢、卤素、氰基、硝基、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NH_2$ 、 $-(C_1-C_4)$ 烷基、 $-(C_1-C_4)$ 亚烷基、 $-OH$ 、 $-(C_1-C_4)$ 亚烷基、 $-N[(C_1-C_4)烷基]_2$ 、 $-(C_2-C_4)$ 烯基、 $-(C_2-C_4)$ 炔基、 $-(C_1-C_4)$ 卤代烷基、 $-O-(C_1-C_4)$ 烷基、 $-O-(C_1-C_4)$ 卤代烷基、 $-S-(C_1-C_4)$ 烷基、 $-NH(C_1-C_4)$ 烷基、 $-N[(C_1-C_4)烷基]_2$ 、 $-(C_3-C_6)$ 环烷基、 $-(4-8)$ 元杂环基、 $-O-(C_3-C_6)$ 环烷基、 $-O-(4-8)$ 元杂环基、 $-C(=O)-(C_1-C_4)$ 烷基、 $-C(=O)-(C_3-C_6)$ 环烷基、 $-C(=O)-O-(C_1-C_4)$ 烷基、 $-C(=O)-O-(C_3-C_6)$ 环烷基、 $-C(=O)-NH_2$ 、 $-C(=O)-NH(C_1-C_4)$ 烷基和 $-C(=O)-N[(C_1-C_4)烷基]_2$ 。

在某些实施方案中，所述 R^{31} 选自氧代、氢、卤素、氰基、硝基、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NH_2$ 、甲基、乙基、丙基、 $-O$ -甲基、 $-O$ -乙基、 $-O$ -丙基、 $-O$ -卤代甲基、 $-O$ -卤代乙基、 $-O$ -卤代丙基、 $-S$ -甲基、 $-S$ -乙基、 $-S$ -丙基、 $-NH$ -甲基、 $-NH$ -乙基、 $-NH$ -丙基、 $-N(甲基)_2$ 、 $-N(甲基)-乙基$ 、 $-N(甲基)-丙基$ 、 $-N(乙基)_2$ 、 $-N(乙基)-丙基$ 、环丙基、环戊基、环己基、氧杂环丁基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、1,4-二氧六环基、氮杂环丁基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、高哌啶基、高哌嗪基、吗啉基、 $-O$ -环丙基、 $-O$ -环戊基、 $-O$ -环己基、 $-O$ -四氢呋喃基、 $-O$ -四氢吡喃基、 $-O$ -1,4-二氧六环基、 $-O$ -吡咯烷基、 $-O$ -哌啶基、 $-O$ -哌嗪基、 $-O$ -吗啉基、 $-C(=O)-甲基$ 、 $-C(=O)-乙基$ 、 $-C(=O)-丙基$ 、 $-C(=O)-环丙基$ 、 $-C(=O)-环戊基$ 、 $-C(=O)-环己基$ 、 $-C(=O)-O-甲基$ 、 $-C(=O)-O-乙基$ 、 $-C(=O)-O-丙基$ 、 $-C(=O)-O-环丙基$ 、 $-C(=O)-O-环戊基$ 、 $-C(=O)-O-环己基$ 、 $-C(=O)-NH_2$ 、 $-C(=O)-NH-甲基$ 、 $-C(=O)-NH-乙基$ 、 $-C(=O)-NH-丙基$ 、 $-C(=O)-N(甲基)_2$ 、 $-C(=O)-N(甲基)-乙基$ 和 $-C(=O)-N(乙基)_2$ 。

在某些实施方案中, 所述 R^{31} 选自氧代、氢、氟、氯、氰基、-OH、-SH、-NH₂、甲基、卤代甲基、-O-甲基、-S-甲基、-NH-甲基、-CH₂OH、-CH₂CH₂N(CH₃)₂、-C(=O)-NH₂ 和环丙基。

在某些实施方案中, R^{31} 选自氧代、氢、氟、氰基、-NH₂、-CH₂OH、-CH₂NH₂、
5 甲基、三氟甲基和-O-甲基。

在某些实施方案中, 所述 R^{31} 选自氧代、氢、-NH₂、-CH₂OH 和甲基。

在某些实施方案中, 所述 R^{31} 选自氢、氟、氯、氰基、-OH、-SH、-NH₂、-(C₁-C₄)
烷基、-O-(C₁-C₄)烷基、-NH-(C₁-C₄)烷基、-(C₁-C₄)亚烷基-OH、-(C₁-C₄)卤代烷基、-
(C₁-C₄)亚烷基-NH₂、-(C₁-C₄)亚烷基-NH(C₁-C₄)烷基和-(C₁-C₄)亚烷基-N[(C₁-C₄)烷基]₂。

在某些实施方案中, 所述 R^{31} 选自氢、氟、氯、氰基、-OH、-SH、-NH₂、-(C₁-C₄)
10 烷基、-(C₁-C₄)亚烷基-OH、-(C₁-C₄)卤代烷基、-(C₁-C₄)亚烷基-NH₂、-(C₁-C₄)亚烷基-
NH(C₁-C₄)烷基和-(C₁-C₄)亚烷基-N[(C₁-C₄)烷基]₂。

在某些实施方案中, 所述 R^{31} 选自氢、氟、氯、氰基、-OH、-SH、-NH₂、-(C₁-C₄)
烷基、-(C₁-C₄)卤代烷基、-O-(C₁-C₄)烷基和-(C₁-C₄)亚烷基-OH。

在某些实施方案中, 所述 R^{31} 选自氢、氟、氯、氰基、-OH、-SH、-NH₂、-(C₁-C₄)
15 烷基和-(C₁-C₄)亚烷基-OH。

在某些实施方案中, 所述 R^{31} 选自氢、氟、氯、氰基、-OH、-SH、-NH₂、甲基、
卤代甲基、-O-甲基、-CH₂OH、-CH₂NH₂ 和-CH₂CH₂N(CH₃)₂。

在某些实施方案中, 所述 R^{31} 选自氢、氟、氯、氰基、-OH、-SH、-NH₂、甲基、
20 卤代甲基、-CH₂OH 和-CH₂CH₂N(CH₃)₂。

在某些实施方案中, 所述 R^{31} 选自氢、氟、氯、氰基、-OH、-SH 和-NH₂。

在某些实施方案中, 所述 R^{31} 选自氢、氟、氯、氰基、-OH、-SH、-NH₂、-(C₁-C₄)
烷基、-O-(C₁-C₄)烷基、-(C₁-C₄)亚烷基-OH 和-(C₁-C₄)卤代烷基。

在某些实施方案中, 所述 R^{31} 选自氢、氟、氰基、-NH₂、甲基、三氟甲基、-O-甲
25 基和-CH₂OH。

在某些实施方案中, 所述 R^3 选自-(C₃-C₆)环烷基、-(3-6 元)杂环基、-(C₆-C₁₀)芳基
和-(5-12 元)杂芳基, 所述-(C₃-C₆)环烷基、-(3-6 元)杂环基、-(C₆-C₁₀)芳基和-(5-12 元)
杂芳基任选被一个或多个 R^{31} 取代, R^{31} 的定义如本发明任一实施方案所述。

在某些实施方案中, 所述 R^3 选自-(3-6 元)杂环基、-(C₆-C₁₀)芳基和-(5-12 元)杂芳
30 基, 所述-(3-6 元)杂环基、-(C₆-C₁₀)芳基和-(5-12 元)杂芳基任选被一个或多个 R^{31} 取代,
 R^{31} 的定义如本发明任一实施方案所述。

在某些实施方案中, 所述 R^3 选自-(C₆-C₁₀)芳基和-(5-12 元)杂芳基, 所述-(C₆-C₁₀)
芳基和-(5-12 元)杂芳基任选被一个或多个 R^{31} 取代, R^{31} 的定义如本发明任一实施方案
所述。

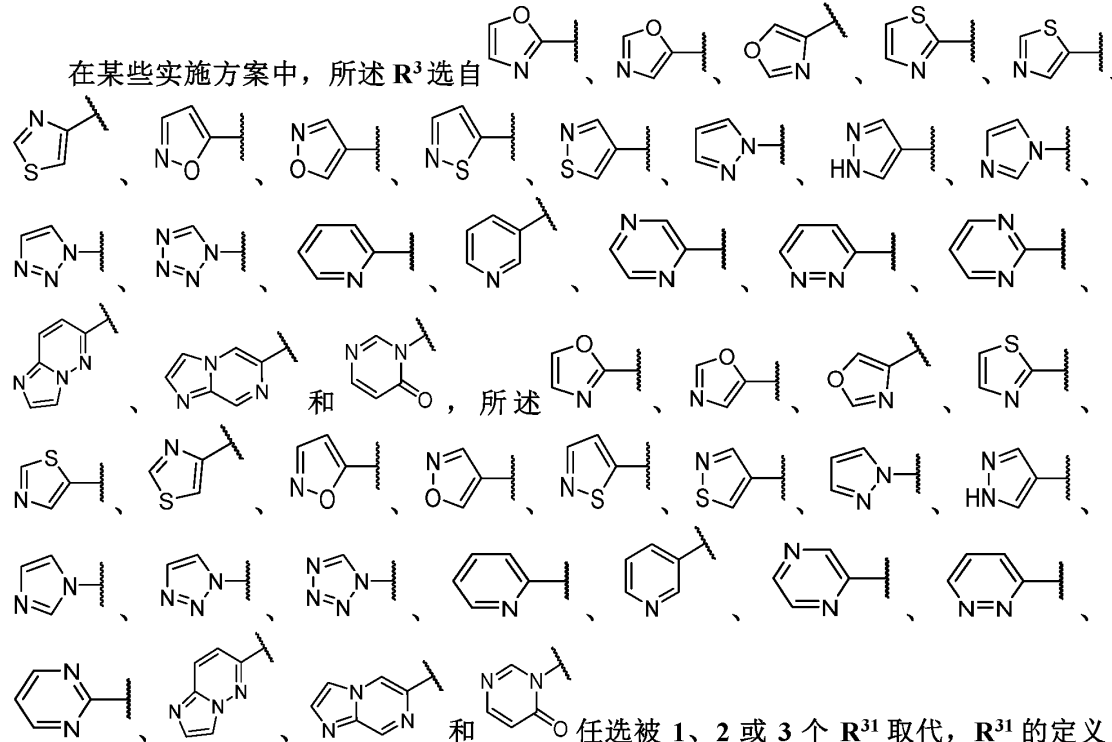
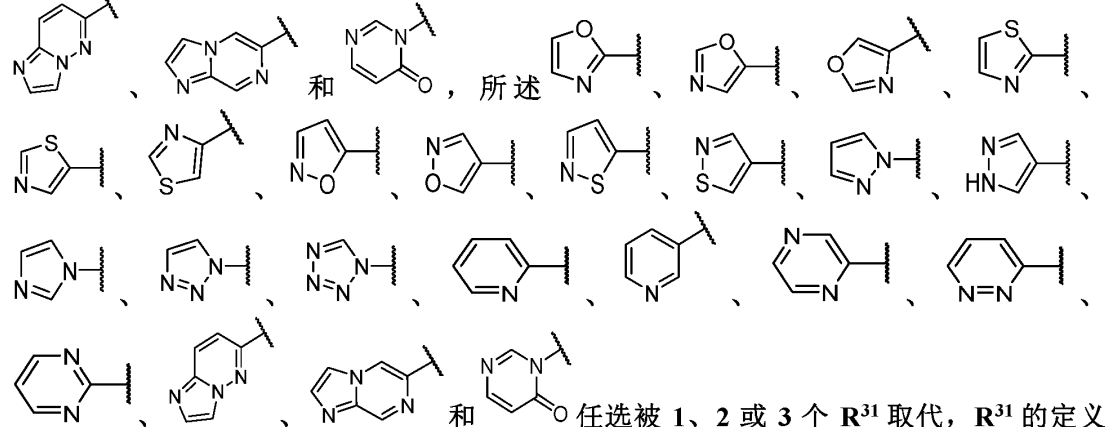
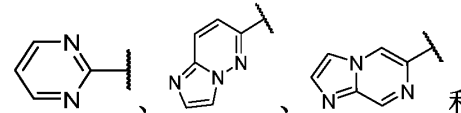
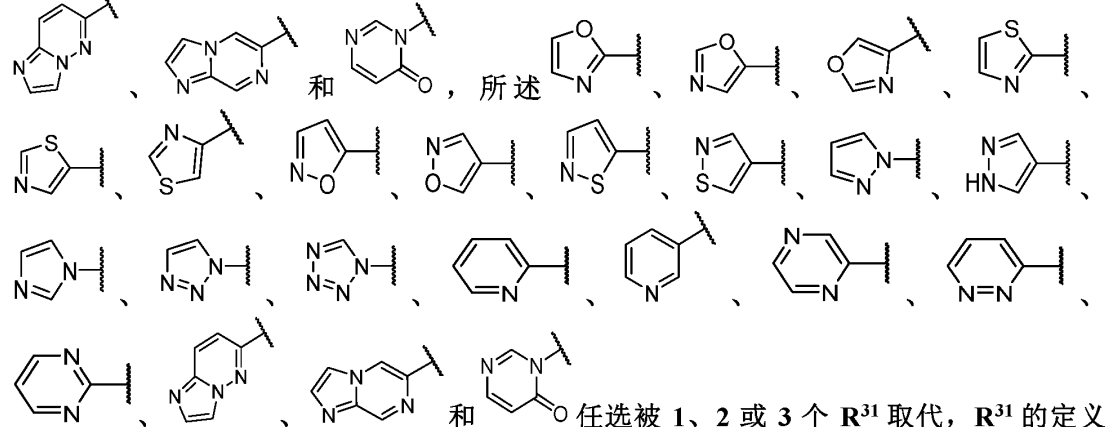
在某些实施方案中, 所述 R^3 选自苯基和-(5-10 元)杂芳基, 所述苯基和-(5-10 元)杂
芳基任选被一个或多个 R^{31} 取代, R^{31} 的定义如本发明任一实施方案所述。

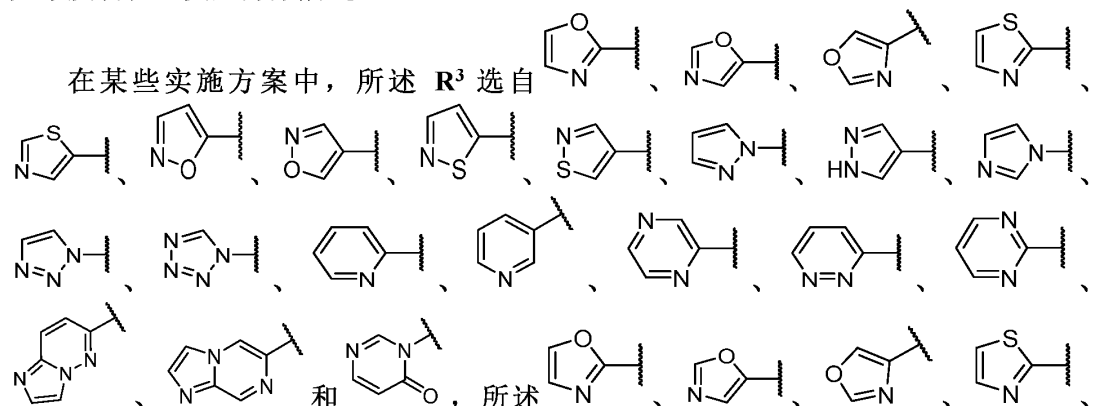
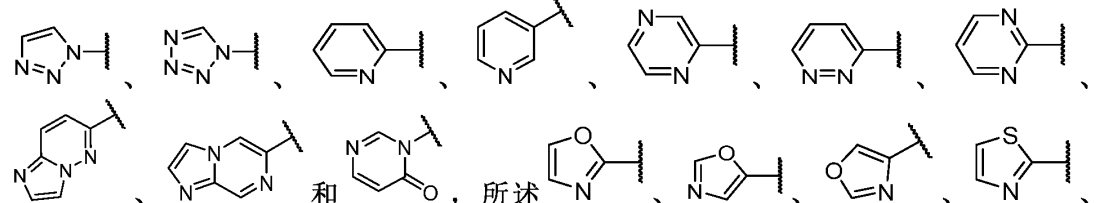
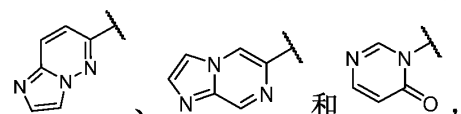
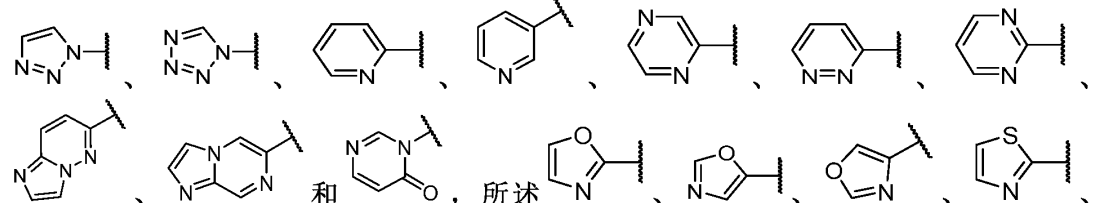
在某些实施方案中, 所述 R^3 选自苯基和-(5-9 元)杂芳基, 所述苯基和-(5-9 元)杂芳
基任选被一个或多个 R^{31} 取代, R^{31} 的定义如本发明任一实施方案所述。

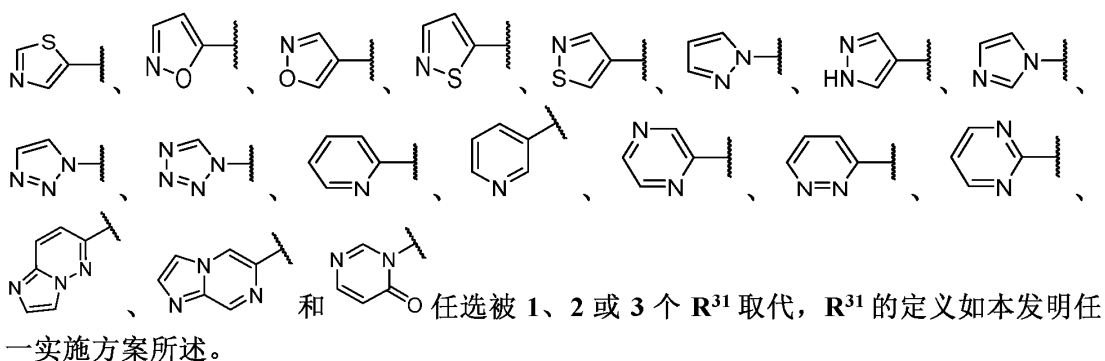
在某些实施方案中, 所述 R^3 选自-(5-6 元)杂芳基, 所述-(5-6 元)杂芳基任选被 1、
40 2、3 或 4 个 R^{31} 取代, R^{31} 的定义如本发明任一实施方案所述。

在某些实施方案中，所述 R^3 选自噁唑基、噻唑基、吡唑基、异噁唑基、异噻唑基、咪唑基、三氮唑基、四氮唑基、吡啶基、吡嗪基、哒嗪基、嘧啶基、哒嗪并咪唑基、吡嗪并咪唑基和嘧啶酮基，所述噁唑基、噻唑基、吡唑基、异噁唑基、异噻唑基、咪唑基、三氮唑基、四氮唑基、吡啶基、吡嗪基、哒嗪基、嘧啶基、哒嗪并咪唑基、吡嗪并咪唑基和嘧啶酮基任选被 1、2 或 3 个 R^{31} 取代， R^{31} 的定义如本发明任一实施方案所述。

在某些实施方案中，所述 R^3 选自噁唑基、噻唑基、吡唑基、异噁唑基、异噻唑基、咪唑基、三氮唑基、四氮唑基、吡啶基、吡嗪基、哒嗪基和嘧啶基，所述噁唑基、噻唑基、吡唑基、异噁唑基、异噻唑基、咪唑基、三氮唑基、四氮唑基、吡啶基、吡嗪基、哒嗪基和嘧啶基任选被 1、2 或 3 个 R^{31} 取代， R^{31} 的定义如本发明任一实施方案所述。

在某些实施方案中，所述 R^3 选自 ，所述  和 ，所述  任选被 1、2 或 3 个 R^{31} 取代， R^{31} 的定义如本发明任一实施方案所述。

在某些实施方案中，所述 R^3 选自 ，所述  和 ，所述  任选被 1、2 或 3 个 R^{31} 取代， R^{31} 的定义如本发明任一实施方案所述。

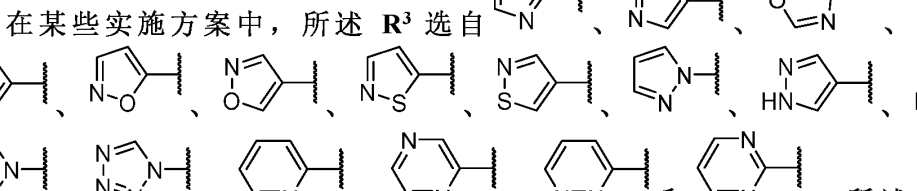


在某些实施方案中，所述 R^3 选自

和

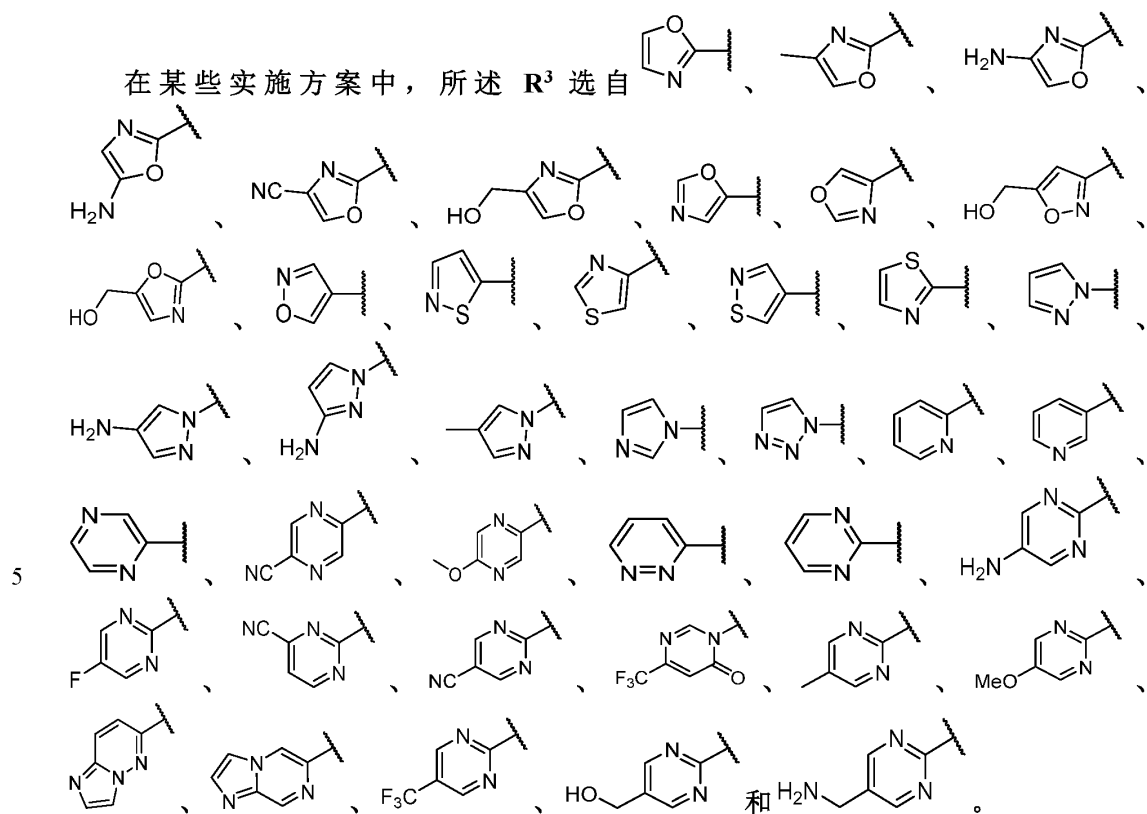
任选被 1、2 或 3 个 R^{31} 取代， R^{31} 的定义如本发明任一实施方案所述。

在某些实施方案中，所述 R^3 选自

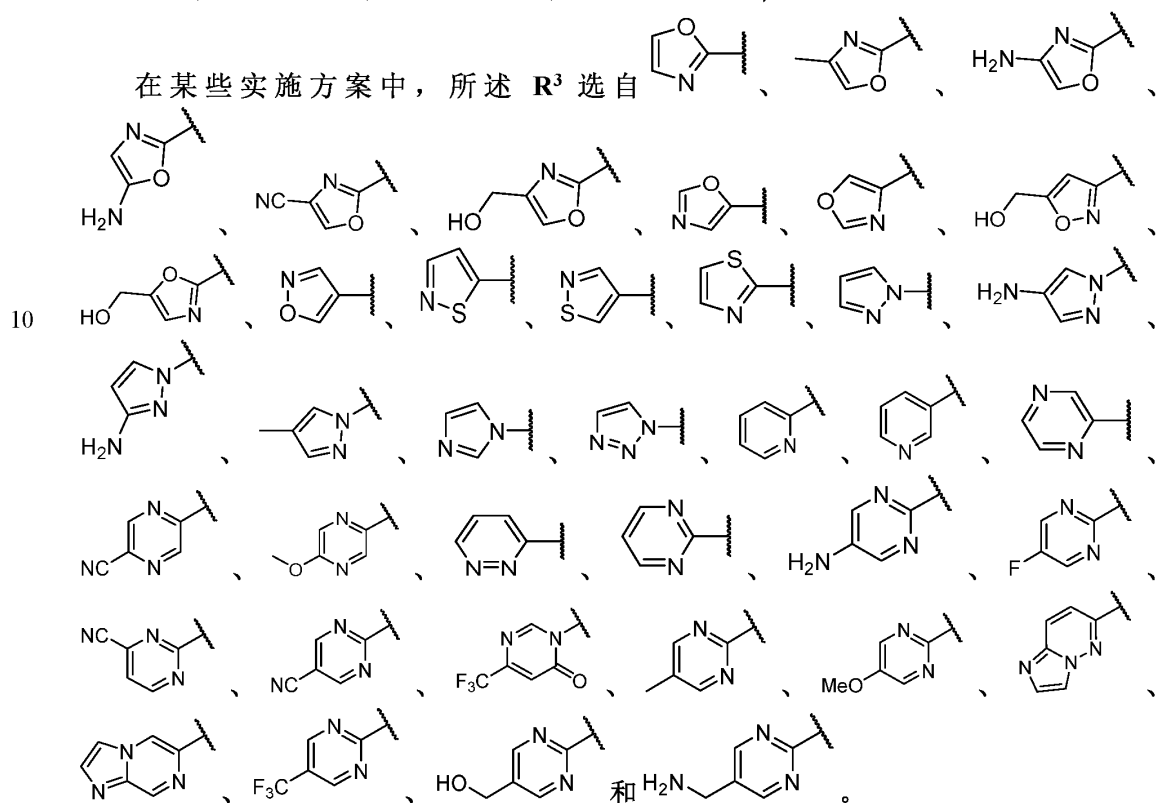


和  任选被 1、2 或 3 个 R^{31} 取代， R^{31} 的定义如本发明任一实施方案所述。

在某些实施方案中，所述 R^3 选自



在某些实施方案中，所述 R^3 选自



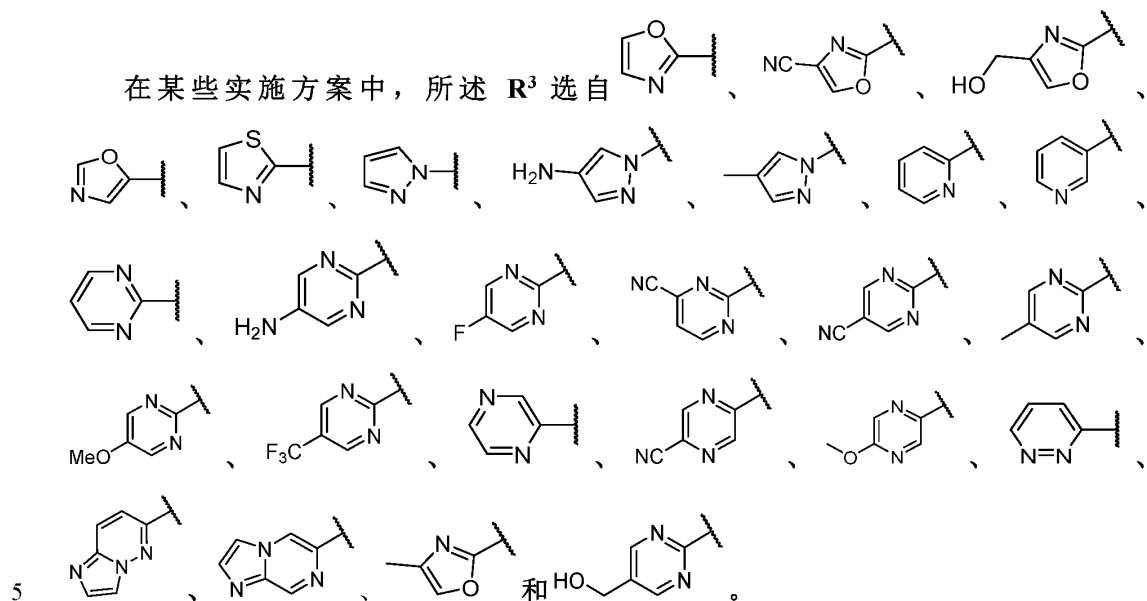
在某些实施方案中，所述 R³ 选自

和

[illegible]

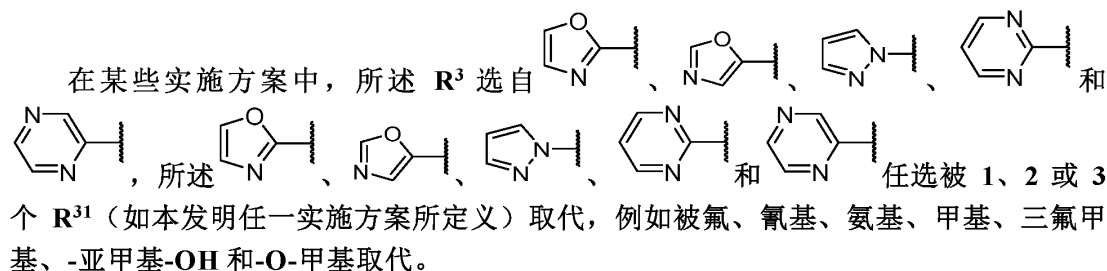
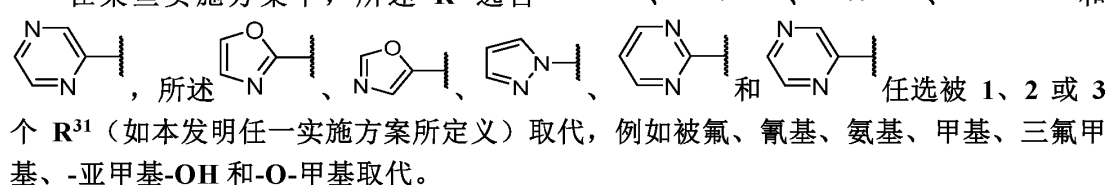
在某些实施方案中，所述 R^3 选自噁唑基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、哒嗪并咪唑基、吡嗪并咪唑基，所述噁唑基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、哒嗪并咪唑基、吡嗪并咪唑基任选被 1、2 或 3 个 R^{31} 取代， R^{31} 的定义如本发明任一实施方案所述。

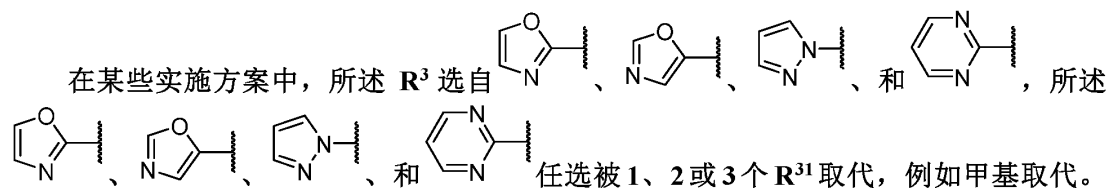
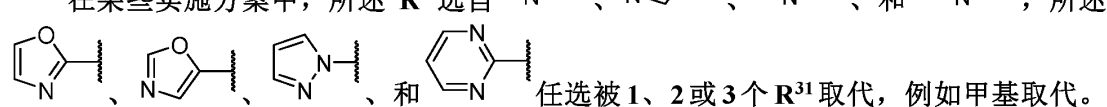
[illegible]

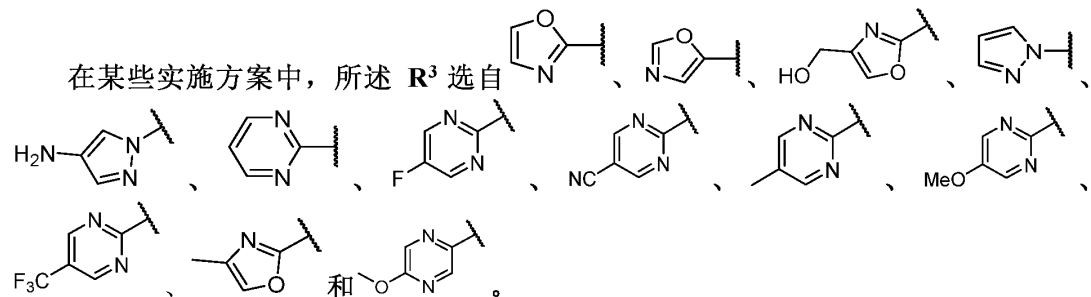
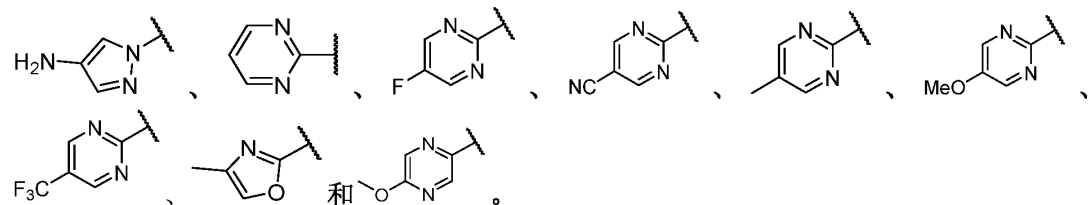
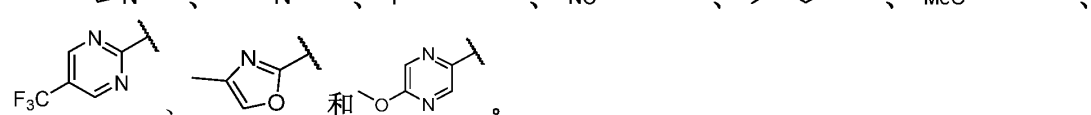


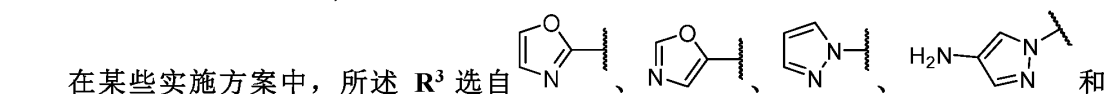
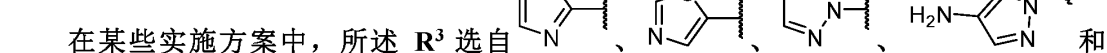
在某些实施方案中，所述 R^3 选自噁唑基、吡唑基、嘧啶基和吡嗪基，所述噁唑基、吡唑基、嘧啶基和吡嗪基任选被 1、2 或 3 个 R^{31} （如本发明任一实施方案所定义）取代，例如被氟、氰基、氨基、甲基、三氟甲基、-亚甲基-OH 和-O-甲基取代。

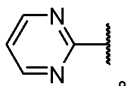
在某些实施方案中，所述 R^3 选自噁唑基、吡唑基和嘧啶基，所述噁唑基、吡唑基和嘧啶基任选被 1、2 或 3 个 R^{31} 取代，例如甲基取代。

在某些实施方案中，所述 R^3 选自  和  任选被 1、2 或 3 个 R^{31} （如本发明任一实施方案所定义）取代，例如被氟、氰基、氨基、甲基、三氟甲基、-亚甲基-OH 和-O-甲基取代。

在某些实施方案中，所述 R^3 选自 ，所述  任选被 1、2 或 3 个 R^{31} 取代，例如甲基取代。

在某些实施方案中，所述 R^3 选自 、 和 。

在某些实施方案中，所述 R^3 选自  和 。

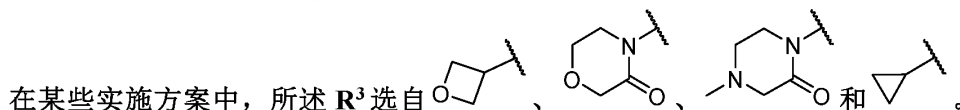


在某些实施方案中, 所述 R^3 选自噁唑基, 所述噁唑基任选被 1、2 或 3 个 R^{31} 取代, 例如任选被 1、2 或 3 个甲基取代。



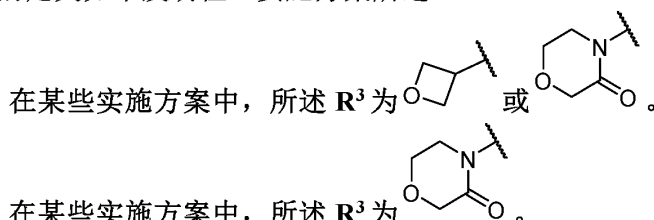
- 在某些实施方案中, 所述 R^3 选自 $-(C_3-C_6)$ 环烷基和 $-(4-6)$ 元杂环基, 所述 $-(C_3-C_6)$ 环烷基和 $-(4-6)$ 元杂环基任选被一个或多个 R^{31} 取代, R^{31} 的定义如本发明任一实施方案所述。

- 在某些实施方案中, 所述 R^3 选自环丙基、氧杂环丁基、氮杂环丁基、四氢呋喃基、吡咯烷基、四氢吡喃基、哌啶基、哌嗪基和吗啉基, 前述基团任选被一个或多个 R^{31} 取代, R^{31} 的定义如本发明任一实施方案所述。



在某些实施方案中, 所述 R^3 选自 $-(3-6)$ 元杂环基, 所述 $-(3-6)$ 元杂环基任选被一个或多个 R^{31} 取代, R^{31} 的定义如本发明任一实施方案所述。

- 在某些实施方案中, 所述 R^3 选自氧杂环丁基、氮杂环丁基、四氢呋喃基、吡咯烷基、四氢吡喃基、哌啶基、哌嗪基和吗啉基, 前述基团任选被一个或多个 R^{31} 取代, R^{31} 的定义如本发明任一实施方案所述。



在某些实施方案中, 所述 R^3 为

- 在某些实施方案中, 所述 R^4 选自氢、卤素、氰基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-(C_1-C_4)$ 烷基、 $-(C_1-C_4)$ 卤代烷基、 $-O-(C_1-C_4)$ 烷基、 $-O-(C_1-C_4)$ 卤代烷基、 $-(C_3-C_6)$ 环烷基、 $-O-(C_3-C_6)$ 环烷基、 $-(4-8)$ 元杂环基、 $-O-(4-8)$ 元杂环基、 $-(C_6-C_{10})$ 芳基、 $-O-(C_6-C_{10})$ 芳基、 $-(5-10)$ 元杂芳基和 $-O-(5-10)$ 元杂芳基。

- 在某些实施方案中, 所述 R^4 选自氢、卤素、氰基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、甲基、乙基、丙基、卤代甲基、卤代乙基、卤代丙基、 $-O$ -甲基、 $-O$ -乙基、 $-O$ -丙基、 $-O$ -卤代甲基、 $-O$ -卤代乙基、 $-O$ -卤代丙基、环丙基、环戊基、环己基、 $-O$ -环丙基、 $-O$ -环戊基、 $-O$ -环己基、氧杂环丁基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、1,4-二氧六环基、氮杂环丁基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、高哌啶基、高哌嗪基、吗啉基、 $-O$ -四氢呋喃基、 $-O$ -四氢吡喃基、 $-O$ -1,4-二氧六环基、 $-O$ -吡咯烷基、 $-O$ -哌啶基、 $-O$ -哌嗪基、 $-O$ -吗啉基、苯基、萘基、 $-O$ -苯基、 $-O$ -萘基、噁唑基、噻唑基、吡唑基、咪唑基、三氮唑基、四氮唑基、吡啶基、嘧啶基、吲哚基、喹啉基、 $-O$ -噁唑基、 $-O$ -噻唑基、 $-O$ -吡唑基、 $-O$ -咪唑基、 $-O$ -三氮唑基、 $-O$ -四氮唑基、 $-O$ -吡啶基、 $-O$ -嘧啶基、 $-O$ -吲哚基和 $-O$ -喹啉基。

在某些实施方案中, 所述 R^4 选自氢、氟、氯、氰基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、甲基、卤代甲基、 $-O$ -甲基、 $-NH$ -甲基和环丙基。

在某些实施方案中,所述 R^4 选自氢、氟、氯、氰基、-OH 和-NH₂。

在某些实施方案中,所述 R^4 为氢。

在某些实施方案中,所述 R^c 选自氢、-(C₁-C₄)烷基、-(C₁-C₄)卤代烷基、-O-(C₁-C₄)
5 烷基、-O-(C₁-C₄)卤代烷基、-(C₃-C₆)环烷基、-O-(C₃-C₆)环烷基、-(4-8 元)杂环基、-O-
(4-8 元)杂环基、-(C₆-C₁₀)芳基、-O-(C₆-C₁₀)芳基、-(5-10 元)杂芳基和-O-(5-10 元)杂芳
基。

在某些实施方案中,所述 R^c 选自氢、甲基、乙基、丙基、卤代甲基、卤代乙基、
卤代丙基、-O-甲基、-O-乙基、-O-丙基、-O-卤代甲基、-O-卤代乙基、-O-卤代丙基、
10 环丙基、环戊基、环己基、-O-环丙基、-O-环戊基、-O-环己基、氧杂环丁基、四氢呋
喃基、四氢吡喃基、1,4-二氧六环基、氮杂环丁基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、高哌
啶基、高哌嗪基、吗啉基、-O-四氢呋喃基、-O-四氢吡喃基、-O-1,4-二氧六环基、-O-
吡咯烷基、-O-哌啶基、-O-哌嗪基、-O-吗啉基、苯基、萘基、-O-苯基、-O-萘基、噁
唑基、噻唑基、吡唑基、咪唑基、三氮唑基、四氮唑基、吡啶基、嘧啶基、吡咯基、
15 噻吩基、-O-噁唑基、-O-噻唑基、-O-吡唑基、-O-咪唑基、-O-三氮唑基、-O-四氮唑基、
-O-吡啶基、-O-嘧啶基、-O-吡咯基和-O-噻吩基。

在某些实施方案中,所述 R^c 选自氢、甲基、乙基、卤代甲基、-O-甲基、-NH-甲
基和环丙基。

R^a 和 R^b 各自独立地选自氢、卤素、氰基、-OR^c、-SR^c、-N(R^c)R^c、-(C₁-C₄)烷基
和-(C₁-C₄)卤代烷基, R^c 的定义如本发明任一实施方案所述。

在某些实施方案中,所述 R^a 和 R^b 各自独立地选自氢、卤素、氰基、-OR^c、-SR^c、
20 -N(R^c)R^c、甲基、乙基、丙基、卤代甲基、卤代乙基和卤代丙基, R^c 的定义如本发明
任一实施方案所述。

在某些实施方案中,所述 R^a 和 R^b 各自独立地选自氢、氟、氯、氰基、-OH、-O-
甲基、-SH、-S-甲基、-NH₂、-N(甲基)₂、-N(甲基)-乙基、-N(乙基)₂、甲基、乙基、丙
25 基、卤代甲基、卤代乙基和卤代丙基。

X 选自 O、S、NH、N[(C₁-C₄)烷基]、N[C(=O)-R^c]、C(R^a)(R^b)、C(=O)、
C[=C(R^a)(R^b)]、S(=O)和 S(=O)₂, R^a 、 R^b 和 R^c 的定义如本发明任一实施方案所述。

在某些实施方案中,所述 X 选自 O、S、NH、N(CH₃)、N(CH₂CH₃)、N[C(=O)-
CH₃]、CH₂、C(CH₃)₂、C(CH₃)(CH₂CH₃)、C(CH₂CH₃)₂、C(=O)、C(=CH₂)、
30 C(=CF₂)、C(=CHCF₃)、S(=O)和 S(=O)₂。

在某些实施方案中,所述 X 选自 O、S 和 NH。

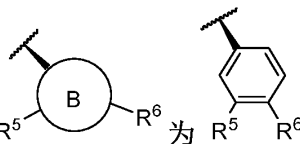
在某些实施方案中,所述 X 选自 O 和 S。

在某些实施方案中,所述 X 为 O。

在某些实施方案中,所述环 B 选自-(C₆-C₁₀)芳基和 5-10 元杂芳基。

在某些实施方案中,所述环 B 选自苯基、萘基、噁唑基、噻唑基、吡唑基、咪唑
35 基、三氮唑基、四氮唑基、吡啶基、嘧啶基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、吡咯基、噻
吩基和异噻吩基。

在某些实施方案中,所述环 B 为苯基。



在某些实施方案中，所述结构单元 R^5 为 R^5 为 R^5 。

在某些实施方案中， R^5 和 R^6 各自独立地选自氢、卤素、氰基、硝基、-OH、-SH、-NH₂、-(C₁-C₄)烷基、-(C₂-C₄)烯基、-(C₂-C₄)炔基、-(C₁-C₄)卤代烷基、-O-(C₁-C₄)烷基、-O-(C₁-C₄)卤代烷基、-S-(C₁-C₄)烷基、-NH(C₁-C₄)烷基、-N[(C₁-C₄)烷基]₂、-(C₃-C₆)环烷基、-(4-8 元)杂环基、-O-(C₃-C₆)环烷基、-O-(4-8 元)杂环基、-C(=O)-(C₁-C₄)烷基、-C(=O)-(C₃-C₆)环烷基、-C(=O)-O-(C₁-C₄)烷基、-C(=O)-O-(C₃-C₆)环烷基、-C(=O)-NH₂、-C(=O)-NH(C₁-C₄)烷基、-C(=O)-N[(C₁-C₄)烷基]₂、-C(=O)-H 和 -C(=N-OH)-H，所述-(C₁-C₄)烷基、-(C₂-C₄)烯基、-(C₂-C₄)炔基、-(C₃-C₆)环烷基和-(4-8 元)杂环基任选被 1、2、3、4 或 5 个选自氢、卤素、-OH、-O-甲基、-O-乙基、-O-丙基、-NH₂、-NH-甲基、-NH-乙基、-NH-丙基、-N(甲基)₂、-N(甲基)-乙基、-N(甲基)-丙基、-N(乙基)₂ 和 -N(乙基)-丙基的基团取代。

在某些实施方案中，所述 R^5 和 R^6 各自独立地选自氢、氟、氯、溴、氰基、硝基、-OH、-SH、-NH₂、甲基、乙基、丙基、乙烯基、丙烯基、乙炔基、丙炔基、卤代甲基、卤代乙基、卤代丙基、-O-甲基、-O-乙基、-O-丙基、-O-卤代甲基、-O-卤代乙基、-O-卤代丙基、-S-甲基、-S-乙基、-S-丙基、-NH-甲基、-NH-乙基、-NH-丙基、-N(甲基)₂、-N(甲基)-乙基、-N(甲基)-丙基、-N(乙基)₂、-N(乙基)-丙基、环丙基、环戊基、环己基、氧杂环丁基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、1,4-二氧六环基、氮杂环丁基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、高哌啶基、高哌嗪基、吗啉基、-O-环丙基、-O-环戊基、-O-环己基、-O-四氢呋喃基、-O-四氢吡喃基、-O-1,4-二氧六环基、-O-吡咯烷基、-O-哌啶基、-O-哌嗪基、-O-吗啉基、-C(=O)-甲基、-C(=O)-乙基、-C(=O)-丙基、-C(=O)-环丙基、-C(=O)-环戊基、-C(=O)-环己基、-C(=O)-O-甲基、-C(=O)-O-乙基、-C(=O)-O-丙基、-C(=O)-O-环丙基、-C(=O)-O-环戊基、-C(=O)-O-环己基、-C(=O)-NH₂、-C(=O)-NH-甲基、-C(=O)-NH-乙基、-C(=O)-NH-丙基、-C(=O)-N(甲基)₂、-C(=O)-N(甲基)-乙基、-C(=O)-N(乙基)₂、-C(=O)-H 和 -C(=N-OH)-H。

在某些实施方案中，所述 R^5 和 R^6 各自独立地选自氢、氟、氯、溴、氰基、-OH、-NH₂、甲基、乙基、-O-甲基、-NH-甲基、-N(甲基)₂、-N(甲基)-乙基、环丙基、氮杂环丁基、-O-环丙基、-C(=O)-甲基、-C(=O)-环丙基、-C(=O)-H 和 -C(=N-OH)-H。

在某些实施方案中，所述 R^5 和 R^6 各自独立地选自氢、氟、氯、溴、氰基、-OH、-NH₂、-(C₁-C₄)烷基、-(C₁-C₄)烷基-OH、-(C₁-C₄)烷基-NH₂、-(C₁-C₄)卤代烷基、-O-(C₁-C₄)烷基、-O-(C₁-C₄)卤代烷基和-(C₃-C₆)环烷基。

在某些实施方案中，所述 R^5 和 R^6 各自独立地选自氢、氟、氯、溴、氰基、-OH、-NH₂、-(C₁-C₄)烷基、-(C₁-C₄)卤代烷基、-O-(C₁-C₄)烷基、-O-(C₁-C₄)卤代烷基和-(C₃-C₆)环烷基。

在某些实施方案中，所述 R^5 选自氢、氟、氯、溴、氰基、-OH、-NH₂ 和 -CH₂NH₂。

在某些实施方案中，所述 R^5 选自氢、氟、氯、溴、氰基、-OH 和 -NH₂。

在某些实施方案中，所述 R^5 选自氢和 -NH₂。

在某些实施方案中，所述 R^5 为氢。

在某些实施方案中, 所述 R^6 选自氢、氟、氯、溴、氰基、-OH、-NH₂、-O-甲基和环丙基。

在某些实施方案中, 所述 R^6 选自氰基、溴、-NH₂、-O-甲基和环丙基。

在某些实施方案中, 所述 R^6 选自氢、氟、氯、溴、氰基、-OH、-NH₂、-O-甲基。

5 在某些实施方案中, 所述 R^6 选自氰基、-O-甲基和环丙基。

在某些实施方案中, 所述 R^6 选自氢、氰基和-O-甲基。

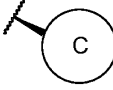
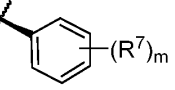
在某些实施方案中, 所述 R^6 选自氰基和-O-甲基。

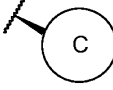
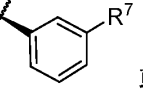
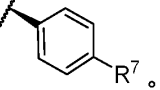
在某些实施方案中, 所述 R^5 和 R^6 与其相连的原子形成 , 其中*表示相连的原子位置。

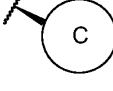
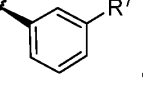
10 在某些实施方案中, 所述环 C 选自-(C₆-C₁₀)芳基和-(5-10 元)杂芳基。

在某些实施方案中, 所述环 C 选自苯基、萘基、噁唑基、噻唑基、吡唑基、咪唑基、三氮唑基、四氮唑基、吡啶基、嘧啶基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、吲哚基、喹啉基和异喹啉基。

在某些实施方案中, 所述环 C 为苯基。

15 在某些实施方案中, 所述结构单元  为 。

在某些实施方案中, 所述结构单元  为  或 。

在某些实施方案中, 所述结构单元  为 。

在某些实施方案中, 所述 R^7 各自独立地选自氢、卤素、氰基、硝基、-OH、-SH、-NH₂、-(C₁-C₄)烷基、-(C₂-C₄)烯基、-(C₂-C₄)炔基、-(C₁-C₄)卤代烷基、-O-(C₁-C₄)烷基、-O-(C₁-C₄)卤代烷基、-S-(C₁-C₄)烷基、-NH(C₁-C₄)烷基、-N[(C₁-C₄)烷基]₂、-(C₃-C₆)环烷基、-(4-8 元)杂环基、-O-(C₃-C₆)环烷基、-O-(4-8 元)杂环基、-C(=O)-(C₁-C₄)烷基、-C(=O)-(C₃-C₆)环烷基、-C(=O)-O-(C₁-C₄)烷基、-C(=O)-O-(C₃-C₆)环烷基、-C(=O)-NH₂、-C(=O)-NH(C₁-C₄)烷基、-C(=O)-N[(C₁-C₄)烷基]₂和-NHC(=O)-(C₁-C₄)烷基, 所述-(C₁-C₄)烷基、-(C₂-C₄)烯基、-(C₂-C₄)炔基、-(C₃-C₆)环烷基和-(4-8 元)杂环基任选被 1、2、3、4 或 5 个选自氢、卤素、-OH、-O-甲基、-O-乙基、-O-丙基、-NH₂、-NH-甲基、-NH-乙基、-NH-丙基、-N(甲基)₂、-N(甲基)-乙基、-N(甲基)-丙基、-N(乙基)₂和-N(乙基)-丙基的基团取代。

在某些实施方案中, 所述 R^7 各自独立地选自氢、卤素、氰基、硝基、-OH、-SH、-NH₂、-(C₁-C₄)烷基、-(C₂-C₄)烯基、-(C₂-C₄)炔基、-(C₁-C₄)卤代烷基、-O-(C₁-C₄)烷基、-O-(C₁-C₄)卤代烷基、-S-(C₁-C₄)烷基、-NH(C₁-C₄)烷基、-N[(C₁-C₄)烷基]₂、-(C₃-C₆)环烷基、-(4-8 元)杂环基、-O-(C₃-C₆)环烷基、-O-(4-8 元)杂环基、-C(=O)-(C₁-C₄)烷基、-C(=O)-(C₃-C₆)环烷基、-C(=O)-O-(C₁-C₄)烷基、-C(=O)-O-(C₃-C₆)环烷基、-C(=O)-NH₂、-C(=O)-NH(C₁-C₄)烷基和-C(=O)-N[(C₁-C₄)烷基]₂, 所述-(C₁-C₄)烷基、-(C₂-C₄)烯基、-(C₂-C₄)炔基、-(C₃-C₆)环烷基和-(4-8 元)杂环基任选被 1、2、3、4 或 5

个选自氢、卤素、-OH、-O-甲基、-O-乙基、-O-丙基、-NH₂、-NH-甲基、-NH-乙基、-NH-丙基、-N(甲基)₂、-N(甲基)-乙基、-N(甲基)-丙基、-N(乙基)₂和-N(乙基)-丙基的基团取代。

在某些实施方案中，所述 R⁷各自独立地选自氢、卤素、氰基、硝基、-OH、-SH、
5 -NH₂、甲基、乙基、丙基、-亚甲基-OH、-亚乙基-OH、-亚丙基-OH、-亚甲基-NH₂、-
亚乙基-NH₂、-亚丙基-NH₂、乙烯基、丙烯基、乙炔基、丙炔基、卤代甲基、卤代乙基、
卤代丙基、-O-甲基、-O-乙基、-O-丙基、-O-卤代甲基、-O-卤代乙基、-O-卤代丙基、
-S-甲基、-S-乙基、-S-丙基、-NH-甲基、-NH-乙基、-NH-丙基、-N(甲基)₂、-N(甲基)-
乙基、-N(甲基)-丙基、-N(乙基)₂、-N(乙基)-丙基、环丙基、环戊基、环己基、氧杂环
10 丁基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、1,4-二氧六环基、氮杂环丁基、吡咯烷基、哌啶基、
哌嗪基、高哌啶基、高哌嗪基、吗啉基、-O-环丙基、-O-环戊基、-O-环己基、-O-四
氢呋喃基、-O-四氢吡喃基、-O-1,4-二氧六环基、-O-吡咯烷基、-O-哌啶基、-O-哌嗪
基、-O-吗啉基、-C(=O)-甲基、-C(=O)-乙基、-C(=O)-丙基、-C(=O)-环丙基、-C(=O)-
环戊基、-C(=O)-环己基、-C(=O)-O-甲基、-C(=O)-O-乙基、-C(=O)-O-丙基、-C(=O)-
15 O-环丙基、-C(=O)-O-环戊基、-C(=O)-O-环己基、-C(=O)-NH₂、-C(=O)-NH-甲基、-
C(=O)-NH-乙基、-C(=O)-NH-丙基、-C(=O)-N(甲基)₂、-C(=O)-N(甲基)-乙基、-
C(=O)-N(乙基)₂、-C(=O)-H、-C(=N-OH)-H、-NHC(=O)-亚甲基-NH₂和-NHC(=O)-亚
乙基-NH₂。

在某些实施方案中，所述 R⁷各自独立地选自氢、卤素、氰基、硝基、-OH、-SH、
20 -NH₂、甲基、乙基、丙基、-亚甲基-OH、-亚乙基-OH、-亚丙基-OH、-亚甲基-NH₂、-
亚乙基-NH₂、-亚丙基-NH₂、乙烯基、丙烯基、乙炔基、丙炔基、卤代甲基、卤代乙基、
卤代丙基、-O-甲基、-O-乙基、-O-丙基、-O-卤代甲基、-O-卤代乙基、-O-卤代丙基、
-S-甲基、-S-乙基、-S-丙基、-NH-甲基、-NH-乙基、-NH-丙基、-N(甲基)₂、-N(甲基)-
乙基、-N(甲基)-丙基、-N(乙基)₂、-N(乙基)-丙基、环丙基、环戊基、环己基、氧杂环
25 丁基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、1,4-二氧六环基、氮杂环丁基、吡咯烷基、哌啶基、
哌嗪基、高哌啶基、高哌嗪基、吗啉基、-O-环丙基、-O-环戊基、-O-环己基、-O-四
氢呋喃基、-O-四氢吡喃基、-O-1,4-二氧六环基、-O-吡咯烷基、-O-哌啶基、-O-哌嗪
基、-O-吗啉基、-C(=O)-甲基、-C(=O)-乙基、-C(=O)-丙基、-C(=O)-环丙基、-C(=O)-
环戊基、-C(=O)-环己基、-C(=O)-O-甲基、-C(=O)-O-乙基、-C(=O)-O-丙基、-C(=O)-
30 O-环丙基、-C(=O)-O-环戊基、-C(=O)-O-环己基、-C(=O)-NH₂、-C(=O)-NH-甲基、-
C(=O)-NH-乙基、-C(=O)-NH-丙基、-C(=O)-N(甲基)₂、-C(=O)-N(甲基)-乙基、-
C(=O)-N(乙基)₂、-C(=O)-H和-C(=N-OH)-H。

在某些实施方案中，所述 R⁷各自独立地选自氢、氟、氯、溴、氰基、-OH、-NH₂、
-(C₁-C₄)亚烷基-OH、-(C₁-C₄)亚烷基-NH(C₁-C₄)烷基、-(C₁-C₄)亚烷基-N[(C₁-C₄)烷
35 基]₂、-(C₁-C₄)亚烷基-NH₂和-NHC(=O)-(C₁-C₄)亚烷基-NH₂。

在某些实施方案中，所述 R⁷各自独立地选自氢、氟、氯、溴、氰基、-OH、-NH₂、
-(C₁-C₄)亚烷基-OH、-(C₁-C₄)亚烷基-NH(C₁-C₄)烷基、-(C₁-C₄)亚烷基-N[(C₁-C₄)烷
基]₂和-(C₁-C₄)亚烷基-NH₂。

在某些实施方案中，所述 R⁷各自独立地选自氢、氟、氯、溴、-OH、-NH₂、-亚甲
40 基-OH、-亚乙基-OH、-亚丙基-OH、-亚甲基-NH₂、-亚乙基-NH₂、-亚丙基-NH₂、-

NHC(=O)-亚甲基-NH₂和-NHC(=O)-亚乙基-NH₂。

在某些实施方案中,所述 R⁷各自独立地选自氢、氟、氯、溴、氰基、-OH、-NH₂、-亚甲基-OH、-亚乙基-OH、-亚丙基-OH、-亚甲基-NH₂、-亚乙基-NH₂和-亚丙基-NH₂。

在某些实施方案中,所述 R⁷各自独立地选自氢、氟、-OH、-NH₂、-NHC(=O)CH₂NH₂、-CH₂OH和-CH₂NH₂。

在某些实施方案中,所述 R⁷各自独立地选自氢、氟、-OH、-NH₂、-CH₂OH和-CH₂NH₂。

在某些实施方案中,所述 R⁷各自独立地选自氢、氟、氯、溴、-OH、-NH₂。

在某些实施方案中,所述 R⁷各自独立地选自氢、-OH、-NH₂。

在某些实施方案中,所述 R⁷各自独立地选自氢和-NH₂。

在某些实施方案中,所述 m 为 1、2、3、4 或 5。

在某些实施方案中,所述 m 为 1、2 或 3。

在某些实施方案中,所述 m 为 1。

在某些实施方案中,所述 R各自独立地选自氢、-OH、-NH₂、-(C₁-C₄)烷基、-(C₂-C₄)烯基、-(C₂-C₄)炔基、-(C₁-C₄)卤代烷基、-O-(C₁-C₄)烷基、-(C₁-C₄)亚烷基-O-(C₁-C₄)烷基、-O-(C₁-C₄)卤代烷基、-S-(C₁-C₄)烷基、-S(=O)₂-(C₁-C₄)烷基、-(C₃-C₆)环烷基、-(4-8 元)杂环基、-O-(C₃-C₆)环烷基、-O-(4-8 元)杂环基、-C(=O)-H、-C(=O)-(C₁-C₄)烷基、-C(=O)-(C₃-C₆)环烷基、-C(=O)-O-(C₁-C₄)烷基、-C(=O)-O-(C₃-C₆)环烷基、-C(=O)-NH₂、-C(=O)-NH(C₁-C₄)烷基、-C(=O)-N[(C₁-C₄)烷基]₂、-[(C₁-C₄)亚烷基]-(C₃-C₆)环烷基、-[(C₁-C₄)亚烷基]-(4-8 元)杂环基、-(C₆-C₁₀)芳基、-[(C₁-C₄)亚烷基]-(C₆-C₁₀)芳基和-(5-10 元)杂芳基,所述-(C₁-C₄)亚烷基、-(C₁-C₄)烷基、-(C₂-C₄)烯基、-(C₂-C₄)炔基、-(C₃-C₆)环烷基、-(4-8 元)杂环基、-(C₆-C₁₀)芳基和-(5-10 元)杂芳基任选被 1、2、3、4、5、6 或 7 个选自氢、卤素、-OH、-O-(C₁-C₄)烷基、-NH₂、-NH(C₁-C₄)烷基、N[(C₁-C₄)烷基]₂和(C₁-C₄)烷基的基团取代。

在某些实施方案中,所述 R各自独立地选自氢、-OH、-NH₂、-(C₁-C₄)烷基、-(C₂-C₄)烯基、-(C₂-C₄)炔基、-(C₁-C₄)卤代烷基、-O-(C₁-C₄)烷基、-O-(C₁-C₄)卤代烷基、-S-(C₁-C₄)烷基、-(C₃-C₆)环烷基、-(4-8 元)杂环基、-O-(C₃-C₆)环烷基、-O-(4-8 元)杂环基、-C(=O)-H、-C(=O)-(C₁-C₄)烷基、-C(=O)-(C₃-C₆)环烷基、-C(=O)-O-(C₁-C₄)烷基、-C(=O)-O-(C₃-C₆)环烷基、-C(=O)-NH₂、-C(=O)-NH(C₁-C₄)烷基、-C(=O)-N[(C₁-C₄)烷基]₂、-[(C₁-C₄)亚烷基]-(4-8 元)杂环基、-(C₆-C₁₀)芳基、-[(C₁-C₄)亚烷基]-(C₆-C₁₀)芳基和-(5-10 元)杂芳基,所述-(C₁-C₄)亚烷基、-(C₁-C₄)烷基、-(C₂-C₄)烯基、-(C₂-C₄)炔基、-(C₃-C₆)环烷基、-(4-8 元)杂环基、-(C₆-C₁₀)芳基和-(5-10 元)杂芳基任选被 1、2、3、4、5、6 或 7 个选自氢、卤素、-OH、-O-(C₁-C₄)烷基、-NH₂、-NH(C₁-C₄)烷基、N[(C₁-C₄)烷基]₂的基团取代。

在某些实施方案中,所述 R各自独立地选自氢、-OH、-NH₂、-(C₁-C₄)烷基、-(C₁-C₄)卤代烷基、-O-(C₁-C₄)烷基、-(C₁-C₄)亚烷基-O-(C₁-C₆)烷基、-O-(C₁-C₄)卤代烷基、-S(=O)₂-(C₁-C₄)烷基、-(C₃-C₆)环烷基、-(4-8 元)杂环基、-C(=O)-H、-C(=O)-(C₁-C₄)烷基、-C(=O)-(C₃-C₆)环烷基、-[(C₁-C₄)亚烷基]-(C₃-C₆)环烷基和-[(C₁-C₄)亚烷基]-(4-8 元)杂环基,所述-(C₁-C₄)亚烷基、-(C₁-C₄)烷基、-(C₃-C₆)环烷基和-(4-8 元)杂环基任选被 1、2、3、4 或 5 个选自氢、卤素、-OH、-O-甲基、-O-乙基、-O-丙基、-NH₂、-NH-甲

基、-NH-乙基、-NH-丙基、-N(甲基)₂、-N(甲基)-乙基、-N(甲基)-丙基、-N(乙基)₂、-N(乙基)-丙基、甲基和乙基的基团取代。

在某些实施方案中，所述 R 各自独立地选自氢、-OH、-NH₂、-(C₁-C₄)烷基、-(C₁-C₄)卤代烷基、-O-(C₁-C₄)烷基、-O-(C₁-C₄)卤代烷基、-(C₃-C₆)环烷基、-(4-8 元)杂环基、
5 -C(=O)-H、-C(=O)-(C₁-C₄)烷基、-C(=O)-(C₃-C₆)环烷基和-[(C₁-C₄)亚烷基]-(4-8 元)杂环基，所述-(C₁-C₄)亚烷基、-(C₁-C₄)烷基、-(C₃-C₆)环烷基和-(4-8 元)杂环基任选被 1、2、3、4 或 5 个选自氢、卤素、-OH、-O-甲基、-O-乙基、-O-丙基、-NH₂、-NH-甲基、-NH-乙基、-NH-丙基、-N(甲基)₂、-N(甲基)-乙基、-N(甲基)-丙基、-N(乙基)₂ 和-N(乙基)-丙基的基团取代。

在某些实施方案中，所述 R 各自独立地选自氢、-OH、-NH₂、甲基、乙基、丙基、卤代甲基、卤代乙基、卤代丙基、-亚甲基-O-甲基、-亚甲基-O-乙基、-亚乙基-O-甲基、-亚乙基-O-乙基、-O-甲基、-O-乙基、-O-丙基、-O-卤代甲基、-O-卤代乙基、-O-卤代丙基、-C(=O)-H、-C(=O)-甲基、-C(=O)-乙基、-C(=O)-丙基、-S(=O)₂-甲基、-S(=O)₂-乙基、-S(=O)₂-丙基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氧杂环丁基、四氢
15 呋喃基、四氢吡喃基、氮杂环丁基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、-亚甲基-环丁基、-亚甲基-氧杂环丁基和-亚甲基-氮杂环丁基，所述甲基、乙基、丙基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氧杂环丁基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、氮杂环丁基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基和吗啉基任选被 1、2 或 3 个选自-OH、-OCH₃、-NH₂、NHCH₃、N(CH₃)₂ 和-CH₃的基团取代。

在某些实施方案中，所述 R 各自独立地选自氢、-OH、-NH₂、甲基、乙基、丙基、卤代甲基、卤代乙基、卤代丙基、-O-甲基、-O-乙基、-O-丙基、-O-卤代甲基、-O-卤代乙基、-O-卤代丙基、-C(=O)-H、-C(=O)-甲基、-C(=O)-乙基、-C(=O)-丙基、氧杂环丁基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、氮杂环丁基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基和吗啉基，所述甲基、乙基、丙基、氧杂环丁基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、氮杂环丁基、
25 吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基和吗啉基任选被 1、2 或 3 个选自-OH 和-NH₂的基团取代。

在某些实施方案中，所述 R 各自独立地选自氢、-OH、-NH₂、-CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂OH、-CH₂CH₂OH、-CH₂OCH₃、-CH₂NH₂、-CH₂CH₂NH₂、-CH₂CH₂NHCH₃、-CH₂N(CH₃)₂、-CH(N(CH₃)₂)CH₂OH、-CH₂OCH₂CH₂OH、-OCH₃、-C(=O)-H、-C(=O)CH₃、-C(=O)CH₂OH、-S(=O)₂CH₃、环丁基-OH、氧杂环丁基、氮杂环丁基、
30 氮杂环丁基-OH、吡咯烷基、哌嗪基、氮杂环丁基-CH₃、哌嗪基-CH₃ 和-CH₂-氮杂环丁基。

在某些实施方案中，所述 R 各自独立地选自氢、-OH、-NH₂、-CH₃、-CH₂OH、-CH₂CH₂OH、-CH₂NH₂、-CH₂CH₂NH₂、-OCH₃、-C(=O)-H、-C(=O)CH₂OH、氧杂环丁基和氮杂环丁基-OH。

在某些实施方案中，所述 R 各自独立地选自氢、-OH、-(C₁-C₄)烷基、-(C₂-C₄)烯基、-(C₂-C₄)炔基、-(C₁-C₄)卤代烷基、-O-(C₁-C₄)烷基、-O-(C₁-C₄)卤代烷基、-S-(C₁-C₄)烷基、-(C₃-C₆)环烷基、-(4-8 元)杂环基、-O-(C₃-C₆)环烷基、-O-(4-8 元)杂环基、-C(=O)-H、-C(=O)-(C₁-C₄)烷基、-C(=O)-(C₃-C₆)环烷基、-C(=O)-O-(C₁-C₄)烷基、-C(=O)-O-(C₃-C₆)环烷基、-C(=O)-NH₂、-C(=O)-NH(C₁-C₄)烷基、-C(=O)-N[(C₁-C₄)烷基]₂、-[(C₁-C₄)亚烷基]-(4-8 元)杂环基、-(C₆-C₁₀)芳基、-[(C₁-C₄)亚烷基]-(C₆-C₁₀)芳基
40

和-(5-10 元)杂芳基, 所述-(C₁-C₄)亚烷基、-(C₁-C₄)烷基、-(C₂-C₄)烯基、-(C₂-C₄)炔基、-(C₃-C₆)环烷基、-(4-8 元)杂环基、-(C₆-C₁₀)芳基和-(5-10 元)杂芳基任选被 1、2、3、4、5、6 或 7 个选自氢、卤素、-OH、-O-(C₁-C₄)烷基、-NH₂、-NH(C₁-C₄)烷基、N[(C₁-C₄)烷基]₂ 的基团取代。

5 在某些实施方案中, 所述 R 各自独立地选自氢、-OH、-(C₁-C₄)烷基、-(C₁-C₄)卤代烷基、-O-(C₁-C₄)烷基、-O-(C₁-C₄)卤代烷基、-(C₃-C₆)环烷基、-(4-8 元)杂环基、-C(=O)-H、-C(=O)-(C₁-C₄)烷基、-C(=O)-(C₃-C₆)环烷基和-[(C₁-C₄)亚烷基]-(4-8 元)杂环基, 所述-(C₁-C₄)亚烷基、-(C₁-C₄)烷基、-(C₃-C₆)环烷基和-(4-8 元)杂环基任选被 1、2、3、4 或 5 个选自氢、卤素、-OH、-O-甲基、-O-乙基、-O-丙基、-NH₂、-NH-甲基、
10 -NH-乙基、-NH-丙基、-N(甲基)₂、-N(甲基)-乙基、-N(甲基)-丙基、-N(乙基)₂ 和-N(乙基)-丙基的基团取代。

在某些实施方案中, 所述 R 各自独立地选自氢、-OH、甲基、乙基、丙基、卤代甲基、卤代乙基、卤代丙基、-O-甲基、-O-乙基、-O-丙基、-O-卤代甲基、-O-卤代乙基、-O-卤代丙基、-C(=O)-H、-C(=O)-甲基、-C(=O)-乙基、-C(=O)-丙基、氧杂环丁基、
15 四氢呋喃基、四氢吡喃基、氮杂环丁基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基和吗啉基, 所述甲基、乙基、丙基、氧杂环丁基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、氮杂环丁基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基和吗啉基任选被 1、2 或 3 个选自-OH 和-NH₂ 的基团取代。

在某些实施方案中, 所述 R 各自独立地选自氢、-OH、-CH₃、-CH₂OH、-CH₂CH₂OH、-CH₂CH₂NH₂、-OCH₃、-C(=O)-H、-C(=O)CH₂OH、氧杂环丁基、氮杂环丁基和氮杂环丁基-OH。
20

在某些实施方案中, 所述 R 各自独立地选自氢、-OH、-CH₃、-CH₂OH、-CH₂CH₂OH、-CH₂CH₂NH₂、-OCH₃、-C(=O)-H、-C(=O)CH₂OH、氧杂环丁基和氮杂环丁基-OH。

在某些实施方案中, 所述 R 各自独立地选自氢、-OH、-NH₂、-(C₁-C₄)烷基、-O-(C₁-C₄)烷基、-C(=O)-(C₁-C₄)烷基、-S(=O)₂(C₁-C₄)烷基、-(C₃-C₆)环烷基、-(4-8 元)杂环基、-亚甲基-(C₃-C₆)环烷基和-亚甲基-(4-8 元)杂环基, 所述-(C₁-C₄)烷基、-(C₃-C₆)环烷基和-(4-8 元)杂环基分别任选被 1、2、3、4 或 5 个选自氢、卤素、-OH、-NH₂、-NH(C₁-C₄)烷基、-N[(C₁-C₄)烷基]₂、-O-(C₁-C₄)烷基和-(C₁-C₄)烷基的基团取代。
25

在某些实施方案中, 所述 R 各自独立地选自氢、-OH、-NH₂、-(C₁-C₄)烷基、-O-(C₁-C₄)烷基和-(4-8 元)杂环基, 所述-(C₁-C₄)烷基和-(4-8 元)杂环基任选被 1、2、3、4 或 5 个选自氢、卤素、-OH、-NH₂、-NH(C₁-C₄)烷基、-N[(C₁-C₄)烷基]₂ 和-O-(C₁-C₄)烷基的基团取代。
30

在某些实施方案中, 所述 R 各自独立地选自氢、-OH、-(C₁-C₄)烷基和-O-(C₁-C₄)烷基, 前述基团各自独立地任选被 1、2 或 3 个选自氢、卤素、-OH、-NH₂、-NH-甲基和-N(甲基)₂ 的基团取代。
35

在某些实施方案中, 所述 R 各自独立地选自氢、-OH、甲基、乙基、丙基、-O-甲基、-O-乙基、-O-丙基、-亚甲基-O-乙基、-C(=O)-甲基、-S(=O)₂-甲基、环丁基、氧杂环丁基、氮杂环丁基、吡咯烷基、哌嗪基、-亚甲基-环丁基、-亚甲基-氧杂环丁基和-亚甲基-氮杂环丁基, 前述基团各自独立地任选被 1、2 或 3 选自-OH、-NH₂、OCH₃、NHCH₃、N(CH₃)₂ 和 CH₃ 的基团取代。
40

在某些实施方案中,所述 R 各自独立地选自甲基、乙基、丙基、-O-甲基、-O-乙基、-O-丙基、氧杂环丁基和氮杂环丁基,前述基团各自独立地任选被 1、2 或 3 选自-OH 和-NH₂ 的基团取代。

在某些实施方案中,所述 R^{8a}、R^{8b}、R^{9a} 和 R^{9b} 各自独立地选自氢、卤素、氰基、
5 (C₁-C₄)烷基、-(C₁-C₄)卤代烷基、-(C₂-C₄)烯基、-(C₂-C₄)炔基、-OR、-N(R)R、-[(C₁-C₆)亚烷基]R、-[(C₁-C₆)亚烷基]OR、-[(C₁-C₆)亚烷基]N(R)R、-[(C₁-C₆)亚烷基]N(R)C(=O)R、-[(C₁-C₆)亚烷基]N(R)C(=O)N(R)R、-C(=O)R、-C(=O)N(R)R、-C(=O)[(C₁-C₆)亚烷基]N(R)R、-C(=O)OR、-C(=S)N(R)R、-SR、-S(=O)R、-S(=O)₂R、-S(=O)₂N(R)R、-N(R)C(=O)R、-N(R)C(=O)N(R)R、-P(=O)(OR)(OR)、-(C₆-C₁₀)芳基、
10 -(5-10 元)杂芳基、-(C₃-C₆)环烷基和-(4-8 元)杂环基, R 的定义如本发明任一实施方案所述。

R^{8a}、R^{8b}、R^{9a} 和 R^{9b} 各自独立地选自氢、卤素、氰基、-(C₁-C₄)烷基、-(C₁-C₄)卤代烷基、-(C₂-C₄)烯基、-(C₂-C₄)炔基、-OR、-N(R)R、-[(C₁-C₆)亚烷基]R、-[(C₁-C₆)亚烷基]OR、-[(C₁-C₆)亚烷基]N(R)R、-C(=O)R、-C(=O)N(R)R、-C(=O)[(C₁-C₆)亚烷基]N(R)R、-C(=O)OR、-C(=S)N(R)R、-SR、-S(=O)R、-S(=O)₂R、-S(=O)₂N(R)R、-N(R)C(=O)R、-N(R)C(=O)N(R)R、-P(=O)(OR)(OR)、-(C₆-C₁₀)芳基、-(5-10 元)杂芳基、-(C₃-C₆)环烷基和-(4-8 元)杂环基, R 的定义如本发明任一实施方案所述。

在某些实施方案中,所述 R^{8a}、R^{8b}、R^{9a} 和 R^{9b} 各自独立地选自氢、氰基、-OR、-N(R)R、-[(C₁-C₄)亚烷基]R、-[(C₁-C₄)亚烷基]OR、-[(C₁-C₄)亚烷基]N(R)R、-[(C₁-C₄)亚烷基]N(R)C(=O)R、-[(C₁-C₄)亚烷基]N(R)C(=O)N(R)R、-C(=O)R、-C(=O)N(R)R、-C(=O)[(C₁-C₄)亚烷基]N(R)R、-C(=O)OR、-C(=S)N(R)R、-S(=O)R、-S(=O)₂R、-S(=O)₂N(R)R、-N(R)C(=O)R 和-N(R)C(=O)N(R)R, R 的定义如本发明任一实施方案所述。

在某些实施方案中,所述 R^{8a}、R^{8b}、R^{9a} 和 R^{9b} 各自独立地选自氢、-OR、-N(R)R、-[(C₁-C₄)亚烷基]R、-[(C₁-C₄)亚烷基]OR、-[(C₁-C₄)亚烷基]N(R)R、-C(=O)R、-C(=O)N(R)R、-C(=O)[(C₁-C₄)亚烷基]N(R)R、-C(=O)OR、-C(=S)N(R)R、-S(=O)R、-S(=O)₂R、-S(=O)₂N(R)R、-N(R)C(=O)R 和-N(R)C(=O)N(R)R, R 的定义如本发明所述。

在某些实施方案中,所述 R^{8a} 和 R^{8b} 各自独立地选自氢、-亚甲基-R、-亚乙基-R、-亚丙基-R、-亚甲基-OR、-亚乙基-OR、-亚丙基-OR、-亚甲基-N(R)R、-亚乙基-N(R)R、-亚丙基-N(R)R、-C(=O)R、-C(=O)N(R)R 和-C(=O)OR, R 的定义如本发明任一实施方案所述。

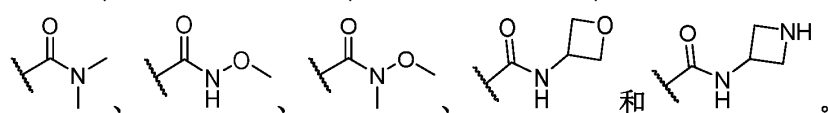
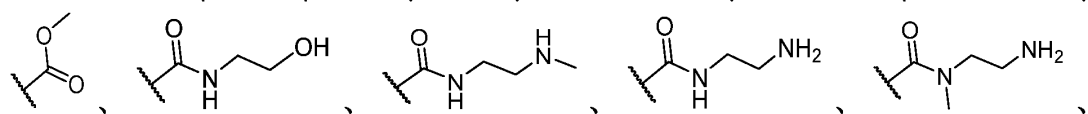
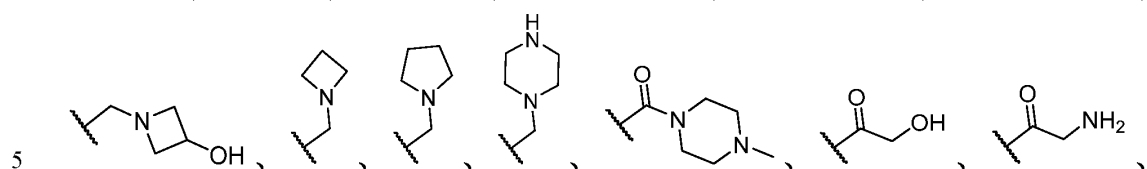
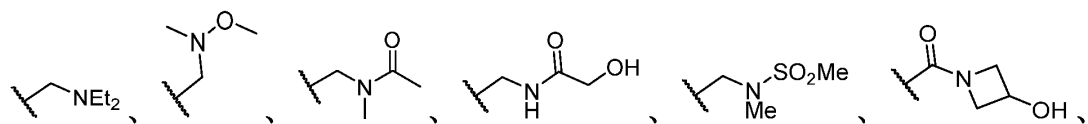
在某些实施方案中,所述 R^{8a} 和 R^{8b} 各自独立地选自氢、-亚甲基-R、-亚甲基-OR、-亚甲基-N(R)R、-C(=O)R、-C(=O)OR 和-C(=O)N(R)R, R 的定义如本发明所述,例如, R 各自独立地选自氢、-OH、-NH₂、-(C₁-C₄)烷基、-O-(C₁-C₄)烷基、-C(=O)-(C₁-C₄)烷基、-S(=O)₂(C₁-C₄)烷基和-(4-8 元)杂环基,所述-(C₁-C₄)烷基和-(4-8 元)杂环基分别任选被 1、2、3、4 或 5 个选自氢、卤素、-OH、-NH₂、-NHCH₃ 和 CH₃ 的基团取代。

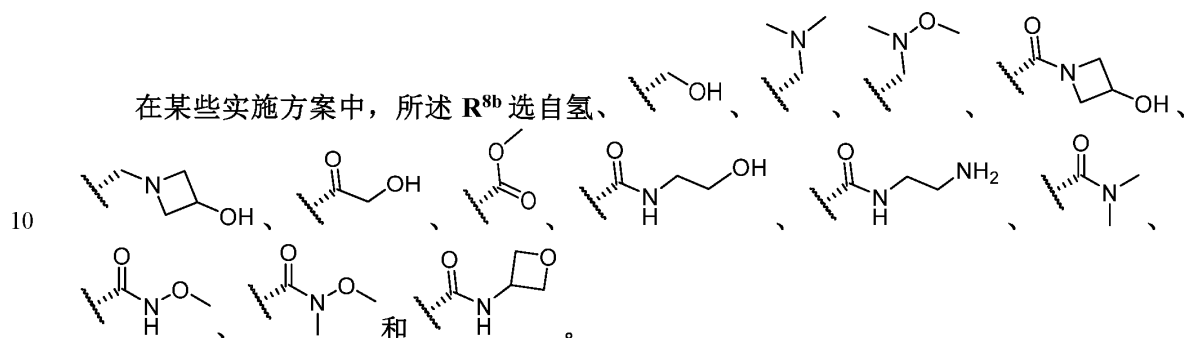
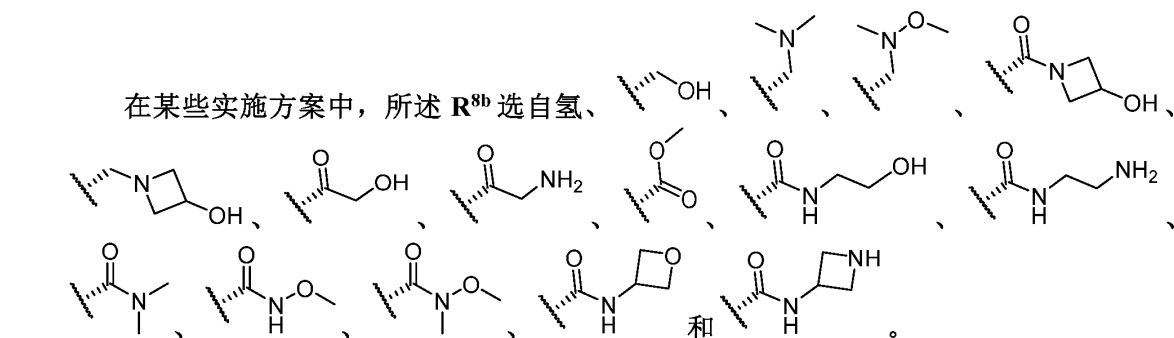
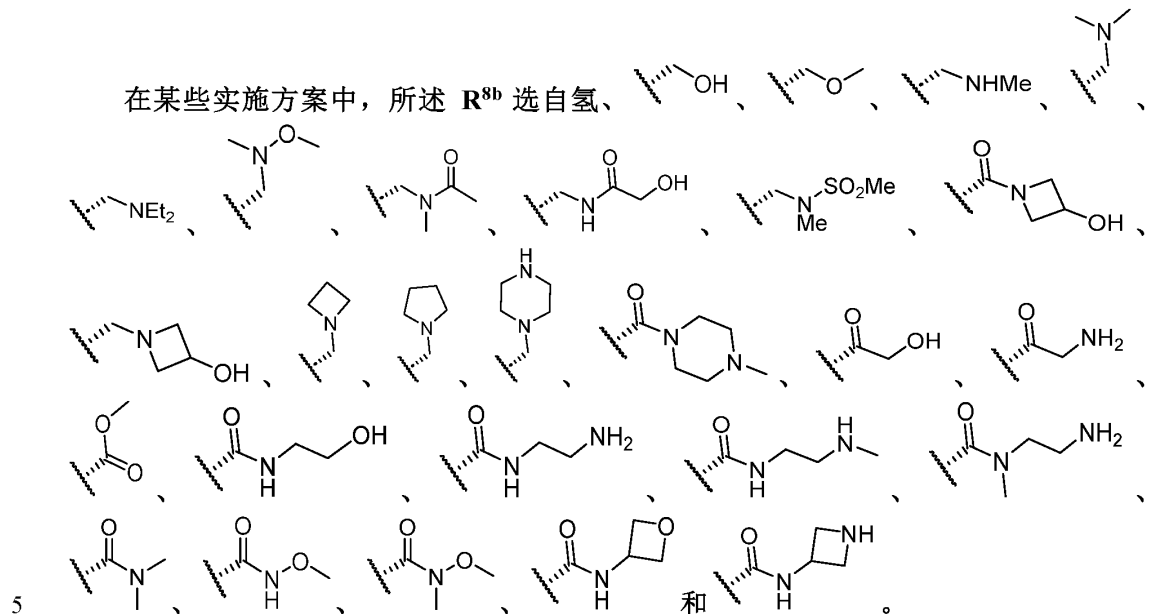
在某些实施方案中,所述 R^{8a} 和 R^{8b} 各自独立地选自氢、-亚甲基-R、-亚甲基-OR、-亚甲基-N(R)R、-C(=O)R、-C(=O)OR 和-C(=O)N(R)R, R 的定义如本发明任一实施方案所述。

在某些实施方案中, 所述 R^{8a} 为氢。

在某些实施方案中, 所述 R^{8a} 为 H。

在某些实施方案中, 所述 R^{8b} 选自氢、、、、、

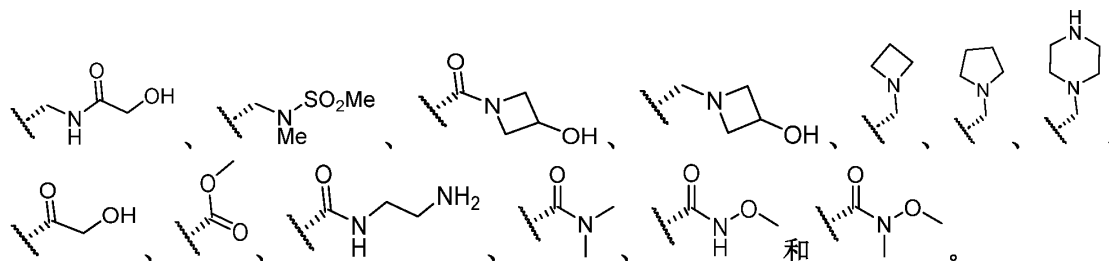




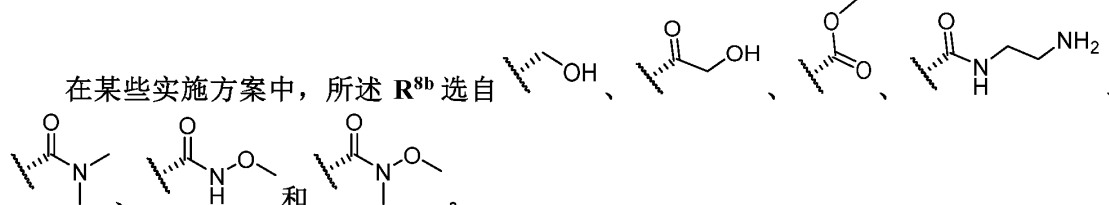
在某些实施方案中，所述 R^{8b} 选自氢、-亚甲基-R、-亚甲基-N(R)R、-C(=O)OR、-C(=O)N(R)R 和 -C(=O)R，R 的定义如本发明任一实施方案所述，例如，R 各自独立地选自氢、-OH、甲基、乙基、-O-甲基、-C(=O)-甲基、-S(=O)₂-甲基、氮杂环丁基、吡咯烷基和哌嗪基，前述基团各自独立地任选被 1、2 或 3 选自 -OH 和 -NH₂ 的基团取代。

在某些实施方案中，所述 R^{8b} 选自-亚甲基-R、-C(=O)OR、-C(=O)N(R)R 和 -C(=O)R，R 的定义如本发明任一实施方案所述。

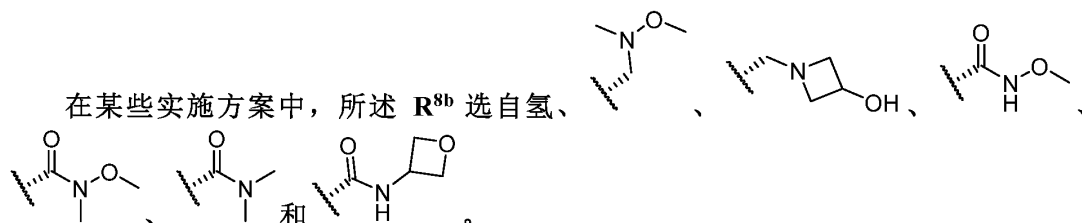




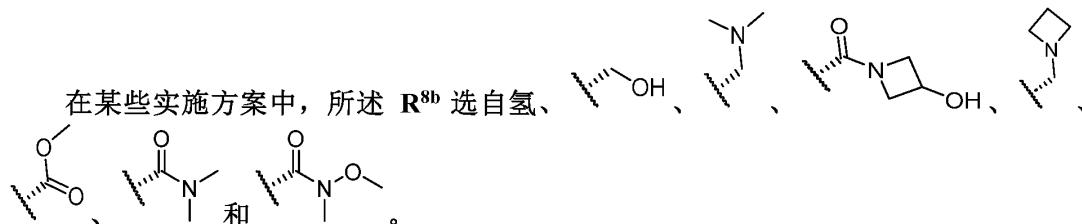
在某些实施方案中，所述 R^{8b} 选自



在某些实施方案中，所述 R^{8b} 选自氢、



在某些实施方案中，所述 R^{8b} 选自氢、



在某些实施方案中，所述 R^{8b} 选自氢、



在某些实施方案中，所述 R^{9a} 和 R^{9b} 各自独立地选自氢、-CN、-OR、-NHR、-N(R)R、-NHC(=O)R、-亚甲基-R、-亚乙基-R、-亚丙基-R、-亚甲基-N(R)R、-亚乙基-N(R)R、-亚丙基-N(R)R、-亚甲基-NHC(=O)R 和-亚甲基-NHC(=O)NHR，R 的定义如本发明任一实施方案所述。

在某些实施方案中，所述 R^{9a} 和 R^{9b} 各自独立地选自氢、-OR、-NHR、-亚甲基-R、-亚乙基-R、-亚丙基-R、-亚甲基-N(R)R、-亚乙基-N(R)R、-亚丙基-N(R)R 和-NHC(=O)R，R 的定义如本发明任一实施方案所述。

在某些实施方案中, 所述 R^{9a} 和 R^{9b} 各自独立地选自氢、-CN、-OR、-N(R)R、-NHC(=O)R、-亚甲基-N(R)R、-亚甲基-NHC(=O)R 和-亚甲基-NHC(=O)NHR, R 的定义如本发明任一实施方案所述, 例如, R 各自独立地选自氢、-OH、-(C₁-C₄)烷基、-(C₁-C₄)亚烷基-O-(C₁-C₄)烷基、-S(=O)₂(C₁-C₄)烷基、-(C₃-C₆)环烷基、-(4-8 元)杂环基、-亚甲基-(C₃-C₆)环烷基和-亚甲基-(4-8 元)杂环基, 所述-(C₁-C₄)烷基、-(C₃-C₆)环烷基和-(4-8 元)杂环基分别任选被 1、2、3、4 或 5 个选自氢、卤素、-OH、-NH₂、-NH(C₁-C₄)烷基、-N[(C₁-C₄)烷基]₂、-O-(C₁-C₄)烷基和-(C₁-C₄)烷基的基团取代。

在某些实施方案中，所述 R^{9a} 和 R^{9b} 各自独立地选自氢、-OR、-N(R)R、-亚甲基-

N(R)R 和-NHC(=O)R, R 的定义如本发明任一实施方案所述。

在某些实施方案中，所述 R^{9a} 选自氢、-CN、-N(R)R、-NHC(=O)R、-亚甲基-N(R)R、-亚甲基-NHC(=O)R 和-亚甲基-NHC(=O)NHR，R 的定义如本发明任一实施方案所述，例如，R 各自独立地选自氢、-OH、甲基、乙基、-亚甲基-O-乙基、-S(=O)₂-甲基、环丁基、氮杂环丁基、-亚甲基-环丁基和-亚甲基-氮杂环丁基，前述基团各自独立地任选被 1、2 或 3 选自-OH、OCH₃、NHCH₃、N(CH₃)₂ 和 CH₃ 的基团取代。

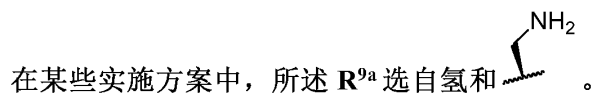
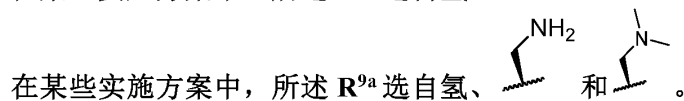
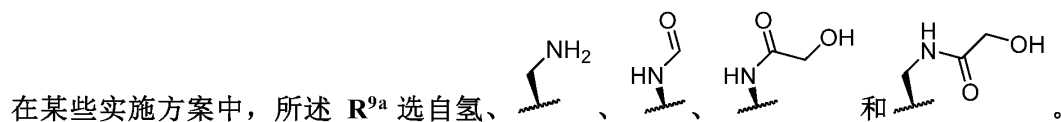
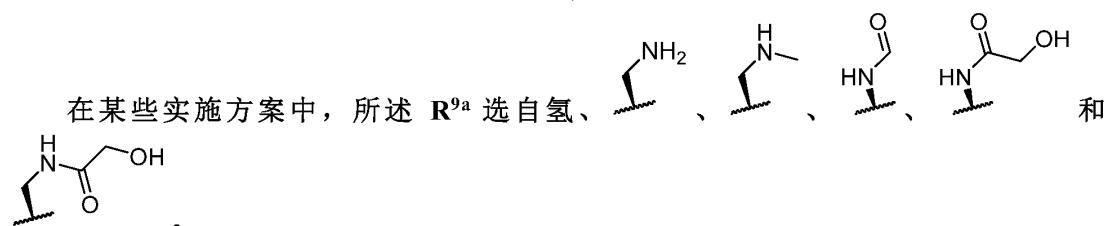
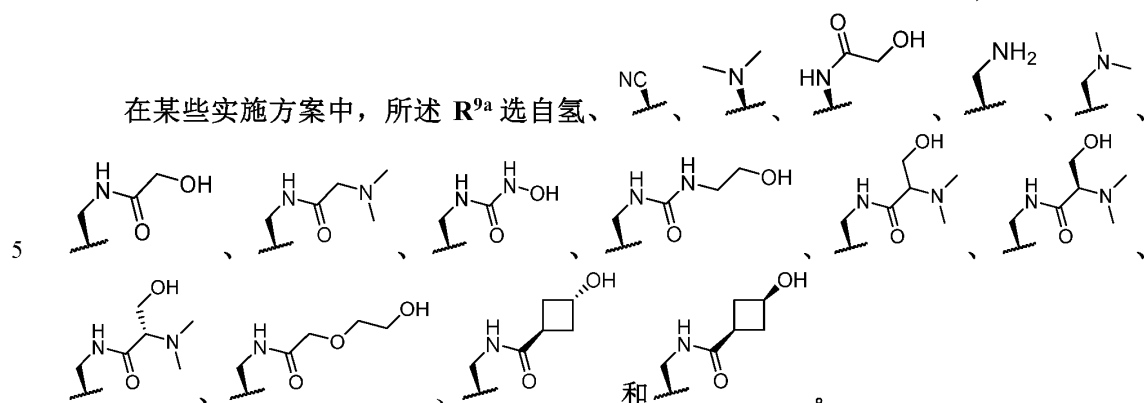
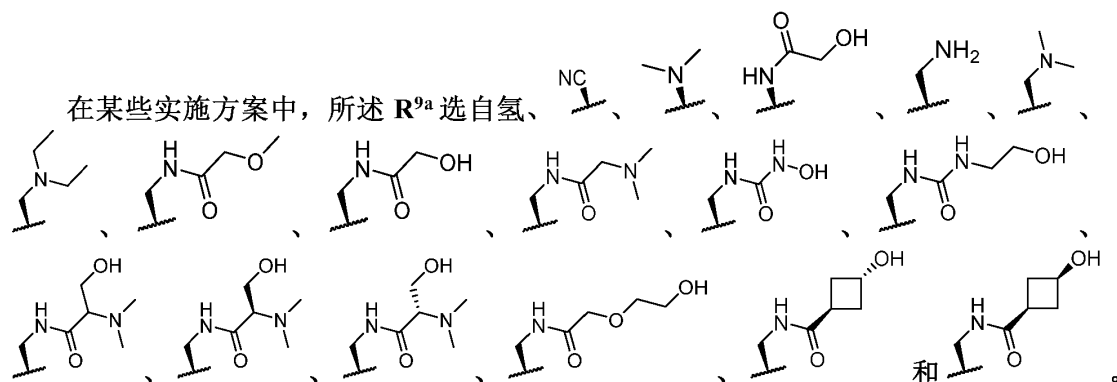
在某些实施方案中，所述 R^{9a} 选自氢和-亚甲基- $N(R)R$ ， R 的定义如本发明任一实施方案所述。

在某些实施方案中，所述 R^9a 选自氢、-CN、-NHCH₃、-N(CH₃)₂、-NHC(=O)H、
10 -NHC(=O)CH₂OH、-NHC(=O)CH₂OCH₃、-NHC(=O)CH₂NHCH₃、-
NHC(=O)CH₂N(CH₃)₂、-CH₂NH₂、-CH₂NHCH₃、-CH₂N(CH₃)₂、-CH₂N(CH₂CH₃)₂、
-CH₂N(CH₃)(CH₂CH₃)、-CH₂NHC(=O)CH₂OH、-CH₂NHC(=O)CH₂OCH₃、-
CH₂NHC(=O)CH₂NHCH₃、-CH₂NHC(=O)CH₂N(CH₃)₂、-CH₂NHC(=O)H、-
CH₂NHC(=O)CH₃、-CH₂NHC(=O)NHOH、-CH₂NHC(=O)NHCH₂CH₂OH、-
15 CH₂NHC(=O)CH(N(CH₃)₂)CH₂OH、-CH₂NHC(=O)CH₂NHCH₃、-
CH₂NHC(=O)CH₂N(CH₃)₂、-CH₂NHC(=O)CH₂N(CH₂CH₃)₂、-
CH₂NHC(=O)CH₂OCH₂CH₂OH、-CH₂NHS(=O)₂CH₃、-CH₂NHC(=O)环丁基-OH、-
CH₂NHC(=O)-氮杂环丁基-CH₃和-CH₂NHC(=O)CH₂-氮杂环丁基。

在某些实施方案中，所述 R^{9a} 选自氢、 $-CH_2NH_2$ 、 $-CH_2NHCH_3$ 、 $-NHC(=O)H$ 、 $-NHC(=O)CH_2OH$ 和 $-CH_2NHC(=O)CH_2OH$ 。

在某些实施方案中，所述 R^{9a} 选自氢、 $-CH_2NH_2$ 、 $-NHC(=O)H$ 、 $-NHC(=O)CH_2OH$ 和 $-CH_2NHC(=O)CH_2OH$ 。

在某些实施方案中, 所述 R^{9a} 选自氢、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、



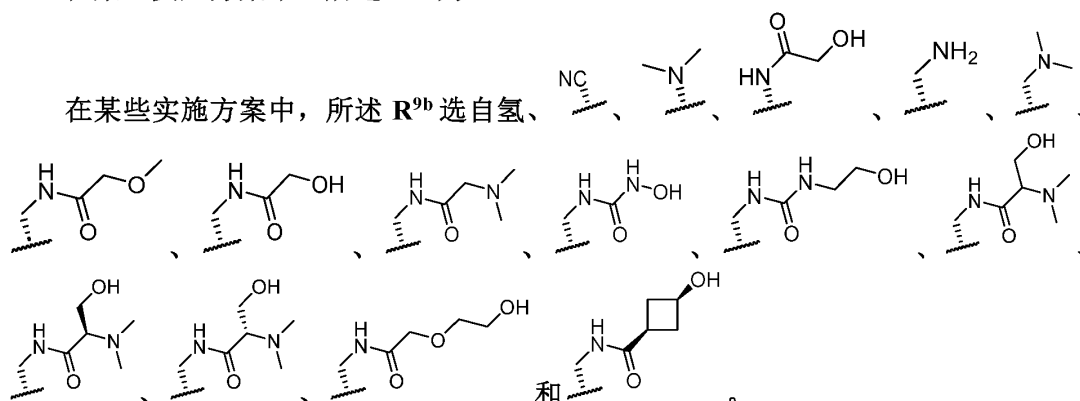
在某些实施方案中, 所述 R^{9a} 为氢。

在某些实施方案中, 所述 R^{9a} 为 。

在某些实施方案中, 所述 R^{9b} 为 -OH。

在某些实施方案中, 所述 R^{9b} 选自氢和 。

在某些实施方案中, 所述 R^{9b} 为 .



-O-甲基、-O-乙基、-NH₂、-NH-甲基、-NH-乙基、-N(甲基)₂、-N(甲基)-乙基、-N(乙基)₂、环丙基、环丁基、环戊基、苯基和萘基的基团取代。

在某些实施方案中，所述 R^{8a} 和 R^{9a} 与其相连的碳原子共同形成(4-8 元)杂环基或(5-9 元)杂芳基，前述基团任选被 1、2、3、4 或 5 个选自氢、氟、氯、-OH、-O-甲基、-O-乙基、-NH₂、-NH-甲基、-NH-乙基、-N(甲基)₂、-N(甲基)-乙基、-N(乙基)₂、环丙基、环丁基、环戊基、苯基和萘基的基团取代。

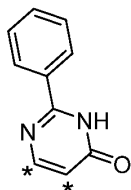
在某些实施方案中，所述 R^{8b} 和 R^{9b} 与其相连的碳原子共同形成(4-8 元)杂环基或(5-9 元)杂芳基，前述基团任选被 1、2、3、4 或 5 个选自氢、氟、氯、-OH、-O-甲基、-O-乙基、-NH₂、-NH-甲基、-NH-乙基、-N(甲基)₂、-N(甲基)-乙基、-N(乙基)₂、环丙基、环丁基、环戊基、苯基和萘基的基团取代。

在某些实施方案中，所述 R^{8a} 和 R^{9a}，R^{8b} 和 R^{9b} 与其相连的碳原子共同形成氧杂环丁基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、氮杂环丁基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吡啶酮基、嘧啶酮基、噁唑基、噻唑基、吡唑基、咪唑基、三氮唑基、四氮唑基、吡啶基、嘧啶基、苯并噁吩基或吲哚基，前述基团任选被 1、2 或 3 个选自氢、氟、氯、-OH、-O-甲基、-O-乙基、-NH₂、-NH-甲基、-NH-乙基、-N(甲基)₂、-N(甲基)-乙基、-N(乙基)₂、环丙基、环丁基、环戊基、苯基和萘基的基团取代。

在某些实施方案中，所述 R^{8a} 和 R^{9a} 与其相连的碳原子共同形成氧杂环丁基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、氮杂环丁基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吡啶酮基、嘧啶酮基、噁唑基、噻唑基、吡唑基、咪唑基、三氮唑基、四氮唑基、吡啶基、嘧啶基、苯并噁吩基或吲哚基，前述基团任选被 1、2 或 3 个选自氢、氟、氯、-OH、-O-甲基、-O-乙基、-NH₂、-NH-甲基、-NH-乙基、-N(甲基)₂、-N(甲基)-乙基、-N(乙基)₂、环丙基、环丁基、环戊基、苯基和萘基的基团取代。

在某些实施方案中，所述 R^{8b} 和 R^{9b} 与其相连的碳原子共同形成氧杂环丁基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、氮杂环丁基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吡啶酮基、嘧啶酮基、噁唑基、噻唑基、吡唑基、咪唑基、三氮唑基、四氮唑基、吡啶基、嘧啶基、苯并噁吩基或吲哚基，前述基团任选被 1、2 或 3 个选自氢、氟、氯、-OH、-O-甲基、-O-乙基、-NH₂、-NH-甲基、-NH-乙基、-N(甲基)₂、-N(甲基)-乙基、-N(乙基)₂、环丙基、环丁基、环戊基、苯基和萘基的基团取代。

在某些实施方案中，所述 R^{8a} 和 R^{9a} 不存在，R^{8b} 和 R^{9b} 与其相连的原子形成



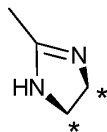
，其中*表示相连的原子位置。

在某些实施方案中，所述 R¹⁰ 选自-OH，或者 R¹⁰ 和 R^{9b} 与其相连的原子形成 5 元含氮杂环基，所述 5 元含氮杂环基任选被 1、2、3、4 或 5 个选自氢、卤素、-OH、甲基、乙基、-O-甲基、-O-乙基、-NH₂、-NH-甲基、-NH-乙基、-N(甲基)₂、-N(甲基)-乙基和-N(乙基)₂ 的基团取代。

在某些实施方案中，所述 R¹⁰ 为-OH，或者，R¹⁰ 和 R^{9b} 与其相连的原子形成咪唑啉基，所述咪唑啉基任选被 1、2 或 3 个选自卤素、-OH、甲基、-NH₂、-NH-甲基和-

N(甲基)₂的基团取代。

在某些实施方案中，所述 R¹⁰ 为 -OH，或者，R¹⁰ 和 R^{9b} 与其相连的原子形成

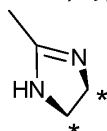


，其中*表示相连的原子位置。

在某些实施方案中，所述 R¹⁰ 选自 -OH，或者 R¹⁰ 和 R^{9a} 与其相连的原子形成 5 元含氮杂环基，所述 5 元含氮杂环基任选被 1、2、3、4 或 5 个选自氢、卤素、-OH、甲基、乙基、-O-甲基、-O-乙基、-NH₂、-NH-甲基、-NH-乙基、-N(甲基)₂、-N(甲基)-乙基和-N(乙基)₂的基团取代。

在某些实施方案中，所述 R¹⁰ 为 -OH，或者，R¹⁰ 和 R^{9a} 与其相连的原子形成咪唑啉基，所述咪唑啉基任选被 1、2 或 3 个选自卤素、-OH、甲基、-NH₂、-NH-甲基和-N(甲基)₂的基团取代。

在某些实施方案中，所述 R¹⁰ 为 -OH，或者，R¹⁰ 和 R^{9a} 与其相连的原子形成



，其中*表示相连的原子位置。

在某些实施方案中，所述 R¹⁰ 为 -OH。

在某些实施方案中，所述 R¹⁰ 为 。

15

在某些实施方案中，式 I 所示结构的化合物，其中，

X¹ 选自 N 和 C(R¹)，R¹ 选自氢、卤素、氰基、-OH、-(C₁-C₄)烷基和-O-(C₁-C₄)烷基；

X² 选自 C(R²)，R² 选自氢、卤素、氰基、-OH、-(C₁-C₄)烷基和-O-(C₁-C₄)烷基；

R³¹ 选自氧代、氢、氟、氯、氰基、-OH、-SH、-NH₂、-(C₁-C₄)烷基、-O-(C₁-C₄)烷基、-NH-(C₁-C₄)烷基、-(C₁-C₄)亚烷基-OH、-(C₁-C₄)卤代烷基、-(C₁-C₄)亚烷基-NH₂、-(C₁-C₄)亚烷基-NH(C₁-C₄)烷基和-(C₁-C₄)亚烷基-N[(C₁-C₄)烷基]₂；

R³ 选自-(C₃-C₆)环烷基、-(3-6 元)杂环基和-(5-9 元)杂芳基，所述 R³ 任选被 1、2、3 或 4 个 R³¹ 取代；

R⁴ 选自氢、氟、氯、氰基、-OH、-NH₂、甲基、卤代甲基、-O-甲基、-NH-甲基和环丙基；

X 选自 O、S、NH 和 N[(C₁-C₄)烷基]；

环 B 为苯基；

R⁵ 和 R⁶ 各自独立地选自氢、氟、氯、溴、氰基、-OH、-NH₂、-(C₁-C₄)烷基、-(C₁-C₄)烷基-OH、-(C₁-C₄)烷基-NH₂、-(C₁-C₄)卤代烷基、-O-(C₁-C₄)烷基、-O-(C₁-C₄)

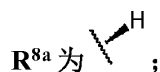
卤代烷基和-(C₃-C₆)环烷基；或 R⁵ 和 R⁶ 与其相连的原子形成 ，其中*表示相连的原子位置；

环 C 为苯基；

R^7 各自独立地选自氢、氟、氯、溴、氰基、-OH、-NH₂、-(C₁-C₄)亚烷基-OH、-(C₁-C₄)亚烷基-NH(C₁-C₄)烷基、-(C₁-C₄)亚烷基-N[(C₁-C₄)烷基]₂ 和-(C₁-C₄)亚烷基-NH₂;

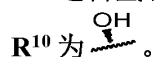
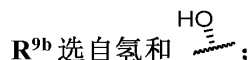
m 为 1、2 或 3;

- 5 R 各自独立地选自氢、-OH、NH₂、-(C₁-C₄)烷基、-(C₁-C₄)卤代烷基、-O-(C₁-C₄)烷基、-O-(C₁-C₄)卤代烷基、-(C₃-C₆)环烷基、-(4-8 元)杂环基、-C(=O)-H、-C(=O)-(C₁-C₄)烷基、-C(=O)-(C₃-C₆)环烷基和-[(C₁-C₄)亚烷基]-(4-8 元)杂环基, 所述-(C₁-C₄)亚烷基-、-(C₁-C₄)烷基、-(C₃-C₆)环烷基和-(4-8 元)杂环基任选被 1、2、3、4 或 5 个选自氢、卤素、-OH、-O-甲基、-O-乙基、-O-丙基、-NH₂、-NH-甲基、-NH-乙基、-NH-丙基、-N(甲基)₂、-N(甲基)-乙基、-N(甲基)-丙基、-N(乙基)₂、-N(乙基)-丙基、甲基和乙基的基团取代;



- R^{8b} 选自氢、-亚甲基- R 、-亚乙基- R 、-亚丙基- R 、-亚甲基-OR、-亚乙基-OR、-亚丙基-OR、-亚甲基-N(R) R 、-亚乙基-N(R) R 、-亚丙基-N(R) R 、-C(=O) R 、-C(=O)N(R) R 和-C(=O)OR;

R^{9a} 选自氢、-OR、-N(R) R 、-亚甲基-N(R) R 、-亚甲基-NHC(=O) R 和-NHC(=O) R ;



- 20 在某些实施方案中, 式 I 所示结构的化合物, 其中,
 X^1 选自 N 和 C(R^1), R^1 选自氢、卤素、氰基、-OH、-(C₁-C₄)烷基和-O-(C₁-C₄)烷基;

X^2 选自 C(R^2), R^2 选自氢、卤素、氰基、-OH、-(C₁-C₄)烷基和-O-(C₁-C₄)烷基;

- R^{31} 选自氧代、氢、氟、氯、溴、氰基、-OH、-SH、-NH₂、-(C₁-C₄)烷基、-O-(C₁-C₄)烷基、-NH-(C₁-C₄)烷基、-(C₁-C₄)亚烷基-OH、-(C₁-C₄)卤代烷基、-(C₁-C₄)亚烷基-NH₂、-(C₁-C₄)亚烷基-NH(C₁-C₄)烷基和-(C₁-C₄)亚烷基-N[(C₁-C₄)烷基]₂;

R^3 选自-(C₃-C₆)环烷基、-(3-6 元)杂环基和-(5-9 元)杂芳基, 所述 R^3 任选被 1、2、3 或 4 个 R^{31} 取代;

- R^4 选自氢、氟、氯、溴、氰基、-OH、-NH₂、甲基、卤代甲基、-O-甲基、-NH-甲基和环丙基;

X 选自 O、S、NH 和 N[(C₁-C₄)烷基];

环 B 为苯基;

R^5 和 R^6 各自独立地选自氢、氟、氯、溴、氰基、-OH、-NH₂、-(C₁-C₄)烷基、-(C₁-C₄)烷基-OH、-(C₁-C₄)烷基-NH₂、-(C₁-C₄)卤代烷基、-O-(C₁-C₄)烷基、-O-(C₁-C₄)

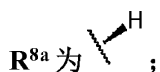
- 35 卤代烷基和-(C₃-C₆)环烷基; 或 R^5 和 R^6 与其相连的原子形成  , 其中*表示相连的原子位置;

环 C 为苯基;

R^7 各自独立地选自氢、氟、氯、溴、氰基、-OH、-NH₂、-(C₁-C₄)亚烷基-OH、-(C₁-C₄)亚烷基-NH(C₁-C₄)烷基、-(C₁-C₄)亚烷基-N[(C₁-C₄)烷基]₂ 和-(C₁-C₄)亚烷基-NH₂;

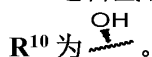
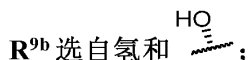
m 为 1、2 或 3;

- 5 R 各自独立地选自氢、-OH、NH₂、-(C₁-C₄)烷基、-(C₁-C₄)卤代烷基、-O-(C₁-C₄)烷基、-O-(C₁-C₄)卤代烷基、-(C₃-C₆)环烷基、-(4-8 元)杂环基、-C(=O)-H、-C(=O)-(C₁-C₄)烷基、-C(=O)-(C₃-C₆)环烷基和-[(C₁-C₄)亚烷基]-(4-8 元)杂环基, 所述-(C₁-C₄)亚烷基-、-(C₁-C₄)烷基、-(C₃-C₆)环烷基和-(4-8 元)杂环基任选被 1、2、3、4 或 5 个选自氢、卤素、-OH、-O-甲基、-O-乙基、-O-丙基、-NH₂、-NH-甲基、-NH-乙基、-NH-丙基、-N(甲基)₂、-N(甲基)-乙基、-N(甲基)-丙基、-N(乙基)₂ 和-N(乙基)-丙基的基团取代;



- R^{8b} 选自氢、-亚甲基-R、-亚乙基-R、-亚丙基-R、-亚甲基-OR、-亚乙基-OR、-亚丙基-OR、-亚甲基-N(R)R、-亚乙基-N(R)R、-亚丙基-N(R)R、-C(=O)R、-C(=O)N(R)R 和-C(=O)OR;

R^{9a} 选自氢、-OR、-N(R)R、-亚甲基-N(R)R 和-NHC(=O)R;



- 20 在某些实施方案中, 式 I 所示结构的化合物, 其中,

X^1 选自 N 和 C(R¹), R^1 选自氢、卤素、氰基、-OH、-(C₁-C₄)烷基和-O-(C₁-C₄)烷基;

X^2 选自 N 和 C(R²), R^2 选自氢、卤素、氰基、-OH、-(C₁-C₄)烷基和-O-(C₁-C₄)烷基;

- 25 R^{31} 选自氢、氟、氯、氰基、-OH、-SH、-NH₂、-(C₁-C₄)烷基、-(C₁-C₄)亚烷基-OH、-(C₁-C₄)卤代烷基、-(C₁-C₄)亚烷基-NH₂、-(C₁-C₄)亚烷基-NH(C₁-C₄)烷基和-(C₁-C₄)亚烷基-N[(C₁-C₄)烷基]₂;

R^3 选自-(5-6 元)杂芳基, 所述 R^3 任选被 1、2、3 或 4 个 R^{31} 取代;

- 30 R^4 选自氢、氟、氯、氰基、-OH、-NH₂、甲基、卤代甲基、-O-甲基、-NH-甲基和环丙基;

X 选自 O、S、NH 和 N[(C₁-C₄)烷基];

环 B 为苯基;

R^5 和 R^6 各自独立地选自氢、氟、氯、溴、氰基、-OH、-NH₂、-(C₁-C₄)烷基、-(C₁-C₄)卤代烷基、-O-(C₁-C₄)烷基、-O-(C₁-C₄)卤代烷基和-(C₃-C₆)环烷基; 或 R^5 和 R^6

- 35 与其相连的原子形成  , 其中*表示相连的原子位置;

环 C 为苯基;

R^7 各自独立地选自氢、氟、氯、溴、氰基、-OH、-NH₂、-(C₁-C₄)亚烷基-OH、-

(C₁-C₄)亚烷基-NH(C₁-C₄)烷基、-(C₁-C₄)亚烷基-N[(C₁-C₄)烷基]₂和-(C₁-C₄)亚烷基-NH₂;

m 为 1、2 或 3;

R 各自独立地选自氢、-OH、-(C₁-C₄)烷基、-(C₁-C₄)卤代烷基、-O-(C₁-C₄)烷基、
5 -O-(C₁-C₄)卤代烷基、-(C₃-C₆)环烷基、-(4-8 元)杂环基、-C(=O)-H、-C(=O)-(C₁-C₄)烷基、
-C(=O)-(C₃-C₆)环烷基和-[(C₁-C₄)亚烷基]-(4-8 元)杂环基, 所述-(C₁-C₄)亚烷基、-(C₁-C₄)烷基、
-(C₃-C₆)环烷基和-(4-8 元)杂环基任选被 1、2、3、4 或 5 个选自氢、卤素、-OH、-O-甲基、-O-乙基、-O-丙基、-NH₂、-NH-甲基、-NH-乙基、-NH-丙基、-N(甲基)₂、-N(甲基)-乙基、-N(甲基)-丙基、-N(乙基)₂和-N(乙基)-丙基的基团取代;

10 R^{8a} 为  ;

R^{8b} 选自氢、-亚甲基-R、-亚乙基-R、-亚丙基-R、-亚甲基-OR、-亚乙基-OR、-亚丙基-OR、-亚甲基-N(R)R、-亚乙基-N(R)R、-亚丙基-N(R)R、-C(=O)R、-C(=O)N(R)R 和-C(=O)OR;

R^{9a} 选自氢、-OR、-N(R)R、-亚甲基-N(R)R 和-NHC(=O)R;

15 R^{9b} 选自氢和  ;

R¹⁰ 为  。

在某些实施方案中, 式 I 所示结构的化合物, 其中,

20 X¹ 选自 N 和 C(R¹), R¹ 选自氢、氟、氯、氰基、-OH、甲基、乙基、丙基、-O-甲基、-O-乙基和-O-丙基;

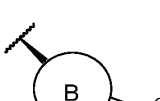
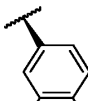
X² 选自 C(R²), R² 选自氢、氟、氯、氰基、-OH、甲基、乙基、丙基、-O-甲基、-O-乙基和-O-丙基;

R³¹ 选自氢、氟、氯、氰基、-OH、-SH、-NH₂、甲基、卤代甲基、-O-甲基、-CH₂OH、-CH₂NH₂和-CH₂CH₂N(CH₃)₂;

25 R³ 选自环丙基、氧杂环丁基、哌嗪基、哌嗪酮基、吗啉基、吗啉酮基、噁唑基、噁唑基、吡唑基、异噁唑基、异噁唑基、咪唑基、三氮唑基、四氮唑基、吡啶基、吡嗪基、哒嗪基、嘧啶基、哒嗪并咪唑基、吡嗪并咪唑基和嘧啶酮基, 所述 R³ 任选被 1、2 或 3 个 R³¹ 取代;

R⁴ 选自氢、氟、氯、氰基、-OH 和-NH₂;

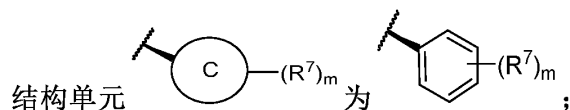
30 X 选自 O 和 S;

结构单元 R⁵  R⁶ 为 R⁵  ;

R⁵ 选自氢、-OH、-NH₂和-CH₂NH₂;

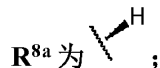
R⁶ 选自氢、氟、氯、溴、氰基、-OH、-NH₂、环丙基和-O-甲基;

或 R⁵ 和 R⁶ 与其相连的原子形成  , 其中*表示相连的原子位置;



R^7 各自独立地选自氢、氟、氯、溴、氰基、-OH、-NH₂、-(C₁-C₄)亚烷基-OH、-(C₁-C₄)亚烷基-NH(C₁-C₄)烷基、-(C₁-C₄)亚烷基-N[(C₁-C₄)烷基]₂ 和-(C₁-C₄)亚烷基-NH₂;

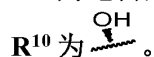
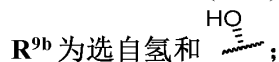
5 m 为 1、2 或 3;



R^{8b} 选自氢、-亚甲基-R、-亚甲基-N(R)R、-C(=O)OR、-C(=O)N(R)R 和 -C(=O)R, R 的定义如本发明任一实施方案所述, 例如, R 各自独立地选自氢、-OH、甲基、乙基、-O-甲基、-C(=O)-甲基、-S(=O)₂-甲基、氮杂环丁基、吡咯烷基和哌嗪基, 前述基团各自独立地任选被 1、2 或 3 选自 -OH 和 -NH₂ 的基团取代;

10 R^{9a} 选自氢、-CN、-N(R)R、-NHC(=O)R、-亚甲基-N(R)R、-亚甲基-NHC(=O)R 和-亚甲基-NHC(=O)NHR, R 的定义如本发明任一实施方案所述, 例如, R 各自独立地选自氢、-OH、甲基、乙基、-亚甲基-O-乙基、-S(=O)₂-甲基、环丁基、氮杂环丁基、-亚甲基-环丁基和-亚甲基-氮杂环丁基, 前述基团各自独立地任选被 1、2 或 3 选自 -OH、

15 OCH₃、NHCH₃、N(CH₃)₂ 和 CH₃ 的基团取代;



在某些实施方案中, 式 I 所示结构的化合物, 其中,

20 X^1 选自 N 和 C(R¹), R^1 选自氢、氟、氯、氰基、-OH、甲基、乙基、丙基、-O-甲基、-O-乙基和-O-丙基;

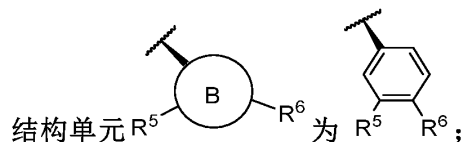
X^2 选自 C(R²), R^2 选自氢、氟、氯、氰基、-OH、甲基、乙基、丙基、-O-甲基、-O-乙基和-O-丙基;

25 R^{31} 选自氢、氟、氯、氰基、-OH、-SH、-NH₂、甲基、卤代甲基、-O-甲基、-CH₂OH 和-CH₂CH₂N(CH₃)₂;

R^3 选自环丙基、氧杂环丁基、哌嗪基、哌嗪酮基、吗啉基、吗啉酮基、噁唑基、噻唑基、吡唑基、异噁唑基、异噻唑基、咪唑基、三氮唑基、四氮唑基、吡啶基、吡嗪基、哒嗪基、嘧啶基、哒嗪并咪唑基、吡嗪并咪唑基和嘧啶酮基, 所述 R^3 任选被 1、2 或 3 个 R^{31} 取代;

30 R^4 选自氢、氟、氯、氰基、-OH 和-NH₂;

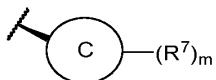
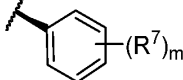
X 选自 O 和 S;



R^5 选自氢-OH、-NH₂ 和-CH₂NH₂;

R^6 选自氢、氟、氯、溴、氰基、-OH、-NH₂ 和-O-甲基;

或 R^5 和 R^6 与其相连的原子形成 , 其中*表示相连的原子位置;

结构单元  为 ;

R^7 各自独立地选自氢、氟、氯、溴、氰基、-OH、-NH₂、-(C₁-C₄)亚烷基-OH、-(C₁-C₄)亚烷基-NH(C₁-C₄)烷基、-(C₁-C₄)亚烷基-N[(C₁-C₄)烷基]₂ 和 -(C₁-C₄)亚烷基-NH₂;

m 为 1、2 或 3;

R 各自独立地选自氢、-OH、-(C₁-C₄)烷基、-O-(C₁-C₄)烷基、-C(=O)-H、-C(=O)CH₂OH、氧杂环丁基和氮杂环丁基-OH, 前述基团各自独立地任选被 1、2 或 3 个选自氢、卤素、-OH、-NH₂、-NH-甲基和-N(甲基)₂ 的基团取代;

R^{8a} 为 ;

R^{8b} 选自 H、-亚甲基-R、-亚甲基-N(R)R、-C(=O)OR、-C(=O)N(R)R 和 -C(=O)R;

R^{9a} 选自氢、-亚甲基-N(R)R 和 -NHC(=O)R;

R^{9b} 为选自氢和 ;

R^{10} 为 .

在某些实施方案中, 式 I 所示结构的化合物, 其中,

X^1 选自 N 和 C(R^1), R^1 选自氢、氟、氯、氰基、-OH、甲基、乙基、丙基、-O-甲基、-O-乙基和-O-丙基;

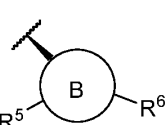
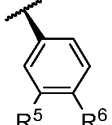
X^2 选自 N 和 C(R^2), R^2 选自氢、氟、氯、氰基、-OH、甲基、乙基、丙基、-O-甲基、-O-乙基和-O-丙基;

R^{31} 选自氢、氟、氯、氰基、-OH、-SH、-NH₂、甲基、卤代甲基、-CH₂OH 和-CH₂CH₂N(CH₃)₂;

R^3 选自噁唑基、吡唑基和嘧啶基, 所述 R^3 任选被 1、2 或 3 个 R^{31} 取代;

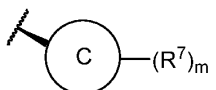
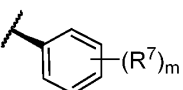
R^4 选自氢、氟、氯、氰基、-OH 和-NH₂;

X 选自 O;

结构单元  为 ;

R^5 选自氢和-NH₂;

R^6 选自氢、氟、氯、溴、氰基、-OH、-NH₂ 和-O-甲基;

结构单元  为 ;

R^7 各自独立地选自氢、氟、氯、溴、氰基、-OH、-NH₂、-(C₁-C₄)亚烷基-OH、-

(C₁-C₄)亚烷基-NH(C₁-C₄)烷基、-(C₁-C₄)亚烷基-N[(C₁-C₄)烷基]₂和-(C₁-C₄)亚烷基-NH₂;

m 为 1、2 或 3;

R 各自独立地选自氢、-OH、-(C₁-C₄)烷基和-O-(C₁-C₄)烷基, 前述基团各自独立地任选被 1、2 或 3 个选自氢、卤素、-OH、-NH₂、-NH-甲基和-N(甲基)₂的基团取代;

R^{8a} 为  ;

R^{8b} 选自-亚甲基-R、-C(=O)OR、-C(=O)N(R)R 和-C(=O)R;

R^{9a} 选自氢和-亚甲基-N(R)R;

R^{9b} 为选自氢和  ;

10 R¹⁰ 为  。

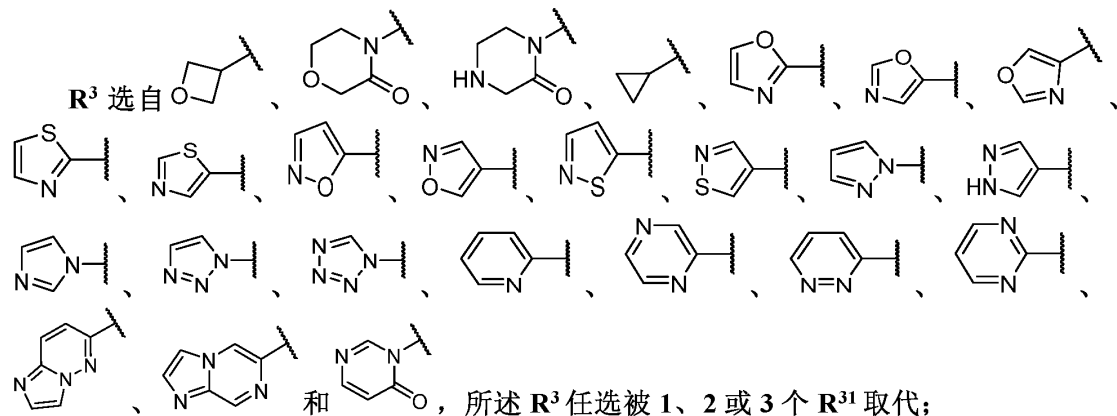
在某些实施方案中, 式 I 所示结构的化合物, 其中,

X¹ 为 C(R¹);

15 R¹ 选自氢、氟、氯、氰基、-OH、甲基、乙基、丙基、-O-甲基、-O-乙基和-O-丙基;

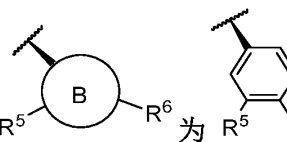
X² 选自 CH;

R³¹ 选自氢、氟、氯、氰基、-OH、-SH、-NH₂、-CH₂OH、-CH₂NH₂、甲基、三氟甲基和-O-甲基;

20 R³ 选自  , 所述 R³ 任选被 1、2 或 3 个 R³¹ 取代;

R⁴ 为氢;

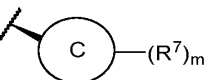
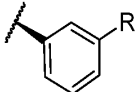
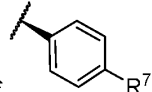
X 为 O;

25 结构单元 R⁵  R⁶ 为 R⁵ R⁶;

R⁵ 选自氢、-OH、-NH₂ 和-CH₂NH₂;

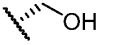
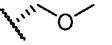
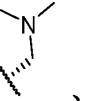
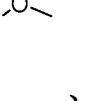
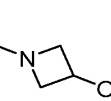
R⁶ 选自氢、氟、氯、溴、氰基、-OH、-NH₂、环丙基和-O-甲基;

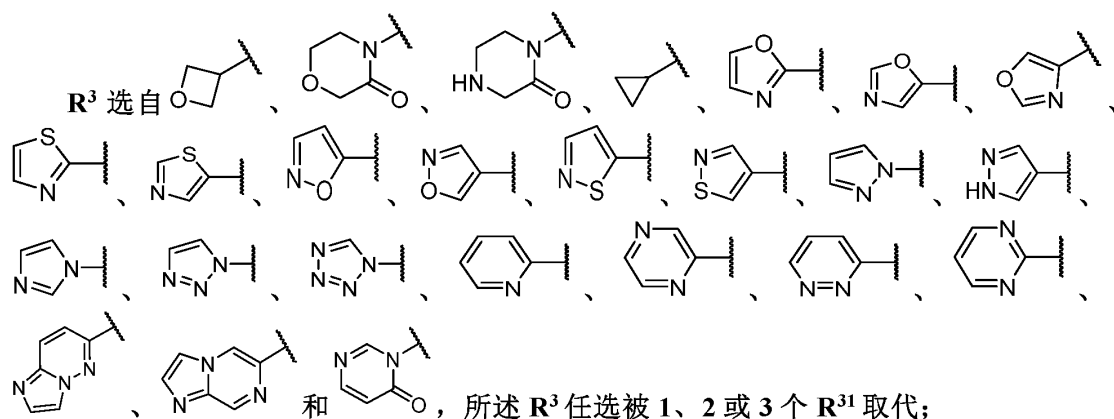
或 R^5 和 R^6 与其相连的原子形成 , 其中*表示相连的原子位置;

结构单元  为  或 ;

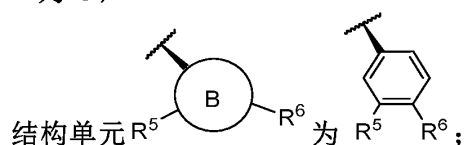
R^7 各自独立地选自氢、氟、氯、溴、-OH 和 -NH₂;

R^{8a} 为  ;

5 R^{8b} 选自氢、、、、、、、、、

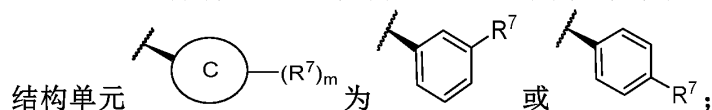


5 **R⁴ 为氢;**
 X 为 O;



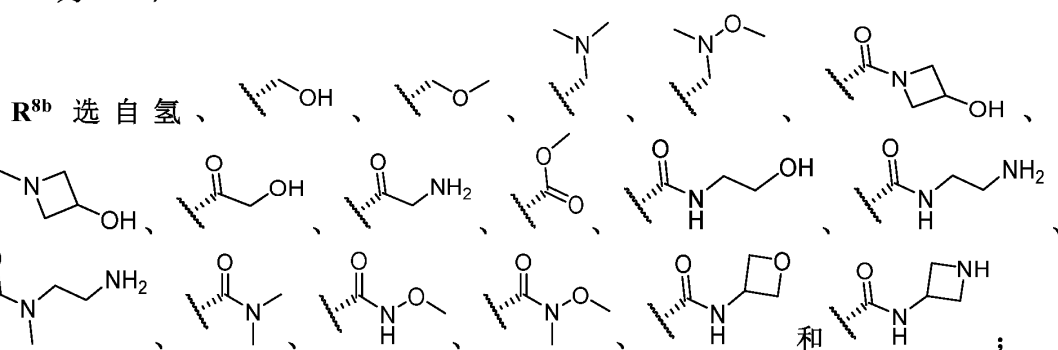
R⁵ 选自氢、-OH、-NH₂ 和-CH₂NH₂;
R⁶ 选自氢、氟、氯、溴、氰基、-OH、-NH₂ 和-O-甲基;

10 或 R^5 和 R^6 与其相连的原子形成 ，其中*表示相连的原子位置；



R⁷各自独立地选自氢、氟、氯、溴、-OH 和-NH₂;

R^{8a} 为  ;



R^{9a} 选自氢、NH₂、N(CH₃)、NHCHO、NHCOCH₂OH 和 NHCOCH₂CH₂OH；

R^{9b} 选自氢和 ;

R^{10} 为 。

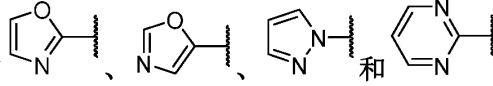
在某些实施方案中，式 I 所示结构的化合物，其中，

X^1 为 $C(R^1)$;

R^1 选自氢、氟、氯、氰基、-OH、甲基、乙基、丙基、-O-甲基、-O-乙基和-O-丙基;

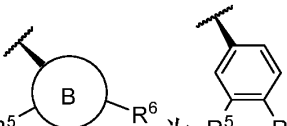
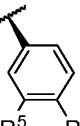
5 X^2 选自 CH;

R^{31} 选自氢、氟、氯、氰基、-OH、-SH 和-NH₂;

R^3 选自 , 所述 R^3 任选被 1、2 或 3 个 R^{31} 取代;

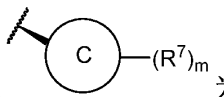
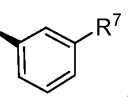
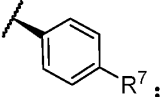
R^4 为氢;

10 X 为 O;

结构单元  为 ;

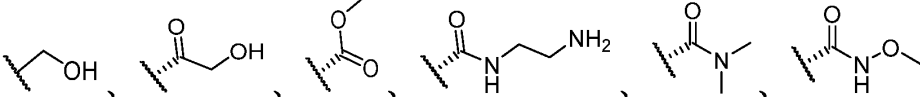
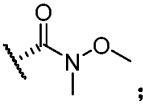
R^5 选自氢;

R^6 选自氢、氟、氯、溴、氰基、-OH、-NH₂ 和-O-甲基;

结构单元  为  或 ;

15 R^7 各自独立地选自氢、氟、氯、溴、-OH 和-NH₂;

R^{8a} 为  ;

R^{8b} 选自 ,
和  ;

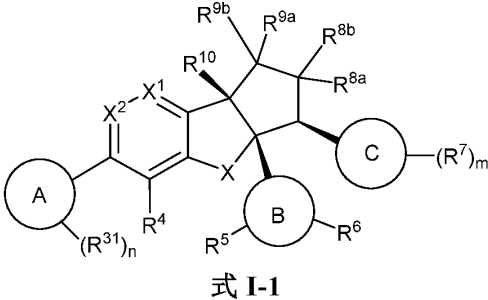
R^{9a} 选自氢和  ;

20 R^{9b} 选自氢和  ;

R^{10} 为  。

在某些实施方案中，所述消旋体为外消旋体。

在某些实施方案中，所述化合物选自式 I-1 所示化合物，



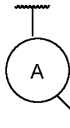
式 I-1

5 其中，

X、X¹、X²、环 B、环 C、R³¹、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R^{8a}、R^{8b}、R^{9a}、R^{9b}、R¹⁰ 和 m 的定义如本发明任一实施方案所述，

n 为 0、1、2、3、4 或 5，

环 A 选自 5-10 元杂芳基。



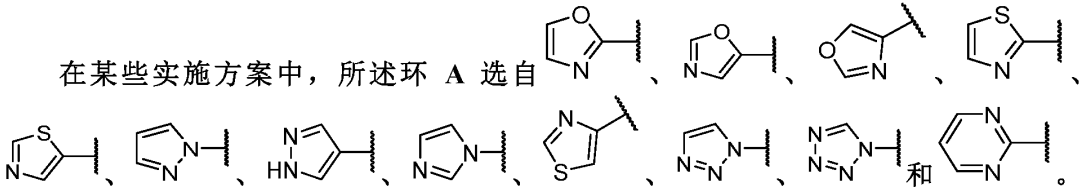
10 在某些实施方案中，结构片段 (R³¹)_n 的定义如 R³ 所定义，R³ 的定义如本发明任一实施方案所述。

在某些实施方案中，所述环 A 为 5-9 元杂芳基。

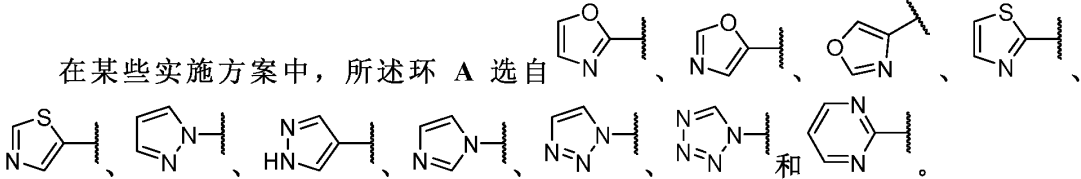
在某些实施方案中，所述环 A 为 5-6 元杂芳基。

15 在某些实施方案中，所述环 A 选自噁唑基、噻唑基、吡唑基、咪唑基、三氮唑基、四氮唑基、吡啶基和嘧啶基。

在某些实施方案中，所述环 A 选自

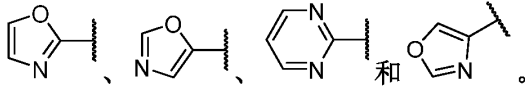


在某些实施方案中，所述环 A 选自

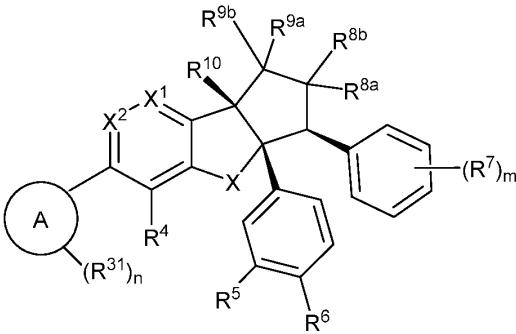


20 在某些实施方案中，所述环 A 选自噁唑基和嘧啶基。

在某些实施方案中，所述环 A 选自

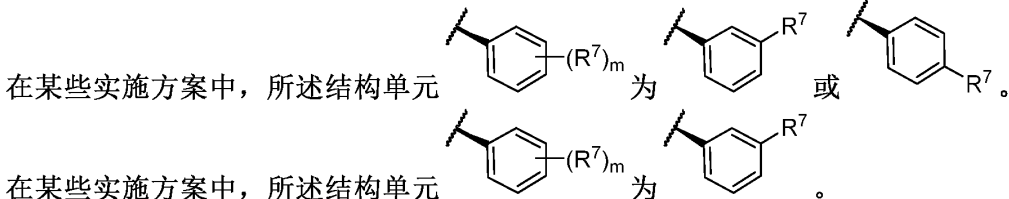


在某些实施方案中，所述化合物选自式 I-1-A 所示化合物，

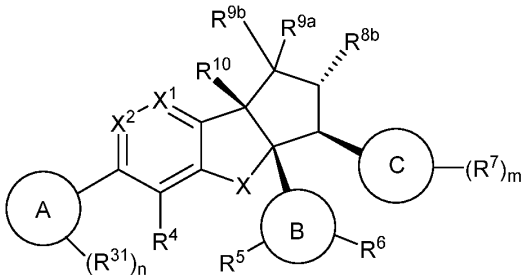


式 I-1-A

其中，
X、X¹、X²、R³¹、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R^{8a}、R^{8b}、R^{9a}、R^{9b}、R¹⁰ 和 m 的定义如本
5 发明任一实施方案所述，环 A 和 n 的定义如本发明任一实施方案所述。



在某些实施方案中，所述化合物选自式 I-1-B 所示化合物，

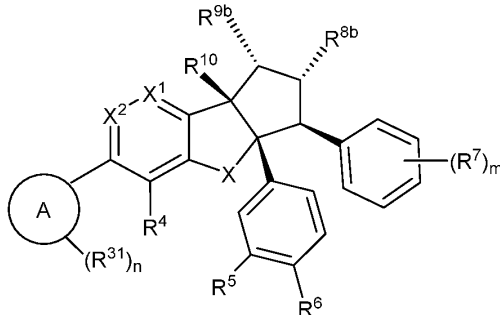


式 I-1-B

10

其中，
X、X¹、X²、环 B、环 C、R³¹、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R^{8b}、R^{9a}、R^{9b}、R¹⁰ 和 m 的定
义如本发明任一实施方案所述，环 A 和 n 的定义如本发明任一实施方案所述。

在某些实施方案中，所述化合物选自式 I-1-AB-1 所示化合物，



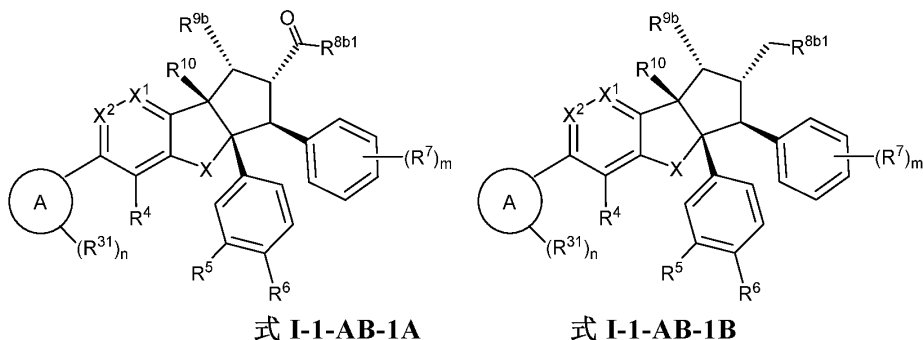
式 I-1-AB-1

15

其中，
X、X¹、X²、R³¹、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R^{8b}、R^{9b}、R¹⁰ 和 m 的定义如本发明任一实

施方案所述，环 A 和 n 的定义如本发明任一实施方案所述。

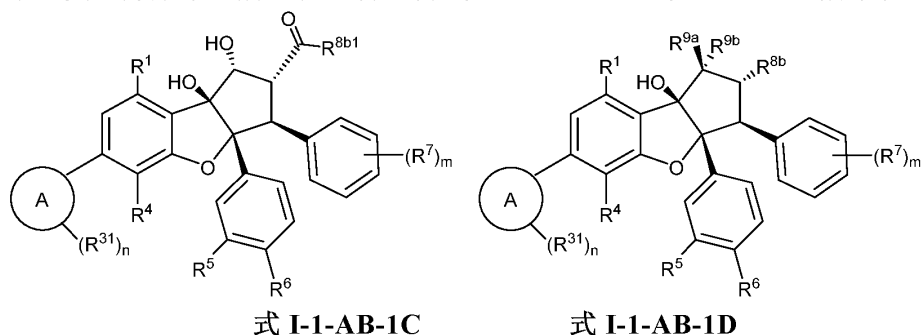
在某些实施方案中，所述化合物选自式 I-1-AB-1A 或式 I-1-AB-1B 所示化合物，



5 其中，

X、X¹、X²、R³¹、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R^{9b}、R¹⁰ 和 m 的定义如本发明任一实施方案所述，环 A 和 n 的定义如本发明任一实施方案所述，R^{8b1} 选自 R 和 N(R)R，R 的定义如本发明任一实施方案所述。

在某些实施方案中，所述化合物选自式 I-1-AB-1C 或式 I-1-AB-1D 所示化合物，



10

其中，

R³¹、R¹、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R^{8b}、R^{9b}、R^{9a} 和 m 的定义如本发明任一实施方案所述，环 A 和 n 的定义如本发明任一实施方案所述，R^{8b1} 选自 R 和 N(R)R，R 的定义如本发明任一实施方案所述。

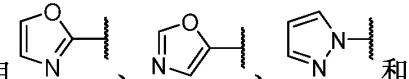
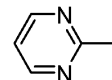
15

在某些实施方案中，所述化合物选式 I-1-AB-1D 所示化合物，

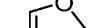
其中，

R¹ 选自氢、卤素、氰基、-OH、-(C₁-C₄)烷基和-O-(C₁-C₄)烷基，优选自氢、氟、氯、氰基、-OH、甲基、乙基、丙基、-O-甲基、-O-乙基和-O-丙基；

20

环 A 选自噁唑基、吡唑基和嘧啶基，优选选自  和 ，环 A 任选被 1、2 或 3 个 R³¹ 取代；

R³¹ 各自独立地选自氢、氟、氯、氰基、-OH、-SH、-NH₂、-(C₁-C₄)烷基、-O-(C₁-C₄)烷基、-(C₁-C₄)亚烷基-OH、-(C₁-C₄)亚烷基-NH₂ 和-(C₁-C₄)卤代烷基，优选自氢、氟、氯、氰基、-OH、-SH、-NH₂、-CH₂OH、-CH₂NH₂、-CH₃、-CF₃ 和-OCH₃；

或者，结构片段  (R³¹)_n 选自 、、、、、、、、、、 和  ；

R⁴ 为氢；

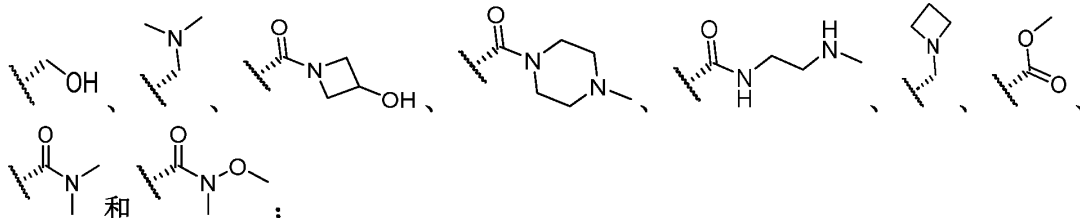
5 R^5 为氢或 $-NH_2$;

R⁶ 选自氢、氟、氯、溴、氰基、-OH、-NH₂、-(C₁-C₄)烷基、-(C₁-C₄)烷基-OH、-(C₁-C₄)烷基-NH₂、-(C₁-C₄)卤代烷基、-O-(C₁-C₄)烷基、-O-(C₁-C₄)卤代烷基和-(C₃-C₆)环烷基，优选自氢、氟、氯、溴、氰基、-OH、-NH₂、环丙基和-O-甲基；

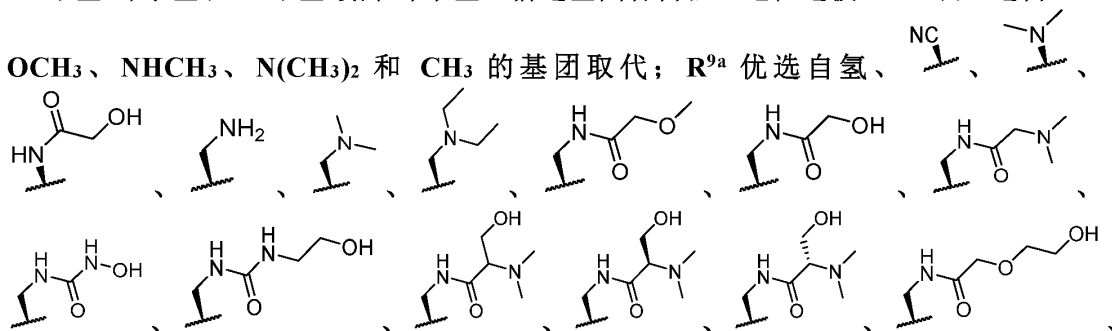
R⁷各自独立地选自氢、氟、氯、溴、-OH 和-NH₂;

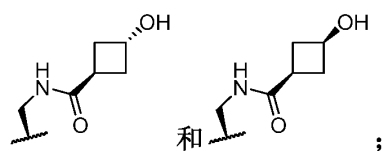
10 **m 为 0、1、2 或 3;**

R^{8b} 选自氢、-亚甲基-**R**、-亚甲基-**OR**、-亚甲基-**N(R)R**、-**C(=O)R**、-**C(=O)OR** 和-**C(=O)N(R)R**, **R** 的定义如本发明任一实施方案所述, 例如, **R** 各自独立地选自氢、-**OH**、-**NH₂**、-(**C₁₋₄**)烷基、-**O**-(**C₁₋₄**)烷基、-**C(=O)**-(**C₁₋₄**)烷基、-**S(=O)₂**(**C₁₋₄**)烷基和-(4-8 元)杂环基, 所述-(**C₁₋₄**)烷基和-(4-8 元)杂环基分别任选被 1、2、3、4 或 5 个选自氢、卤素、-**OH**、-**NH₂**、-**NHCH₃** 和 **CH₃** 的基团取代; **R^{8b}** 优选选自氢、



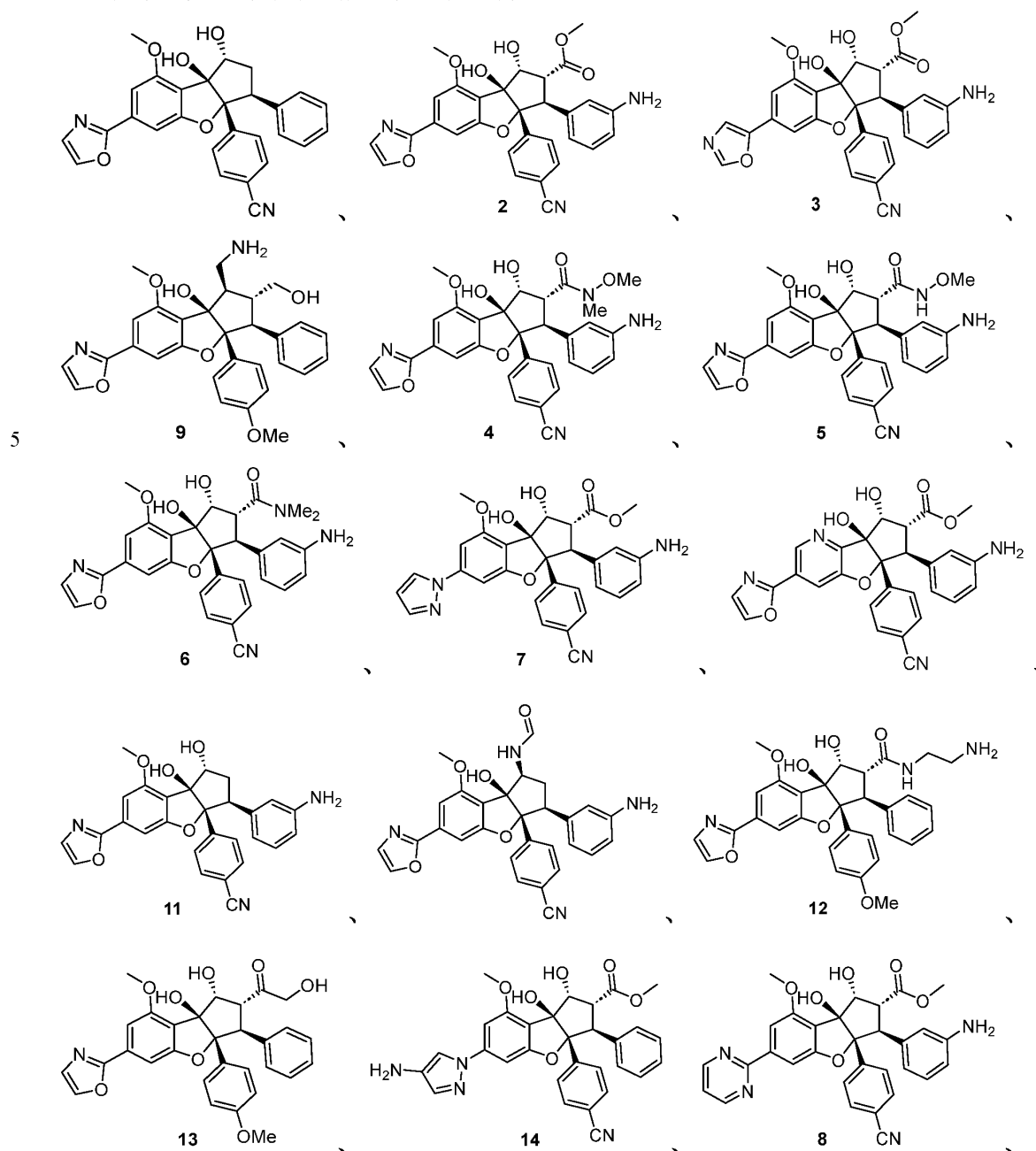
R^{9a} 选自氢、-CN、-N(R)R、-NHC(=O)R、-亚甲基-N(R)R、-亚甲基-NHC(=O)R 和-亚甲基-NHC(=O)NHR，R 的定义如本发明任一实施方案所述，例如，R 各自独立地选自氢、-OH、甲基、乙基、-亚甲基-O-乙基、-S(=O)₂-甲基、环丁基、氮杂环丁基、-亚甲基-环丁基和-亚甲基-氮杂环丁基，前述基团各自独立地任选被 1、2 或 3 选自-OH、

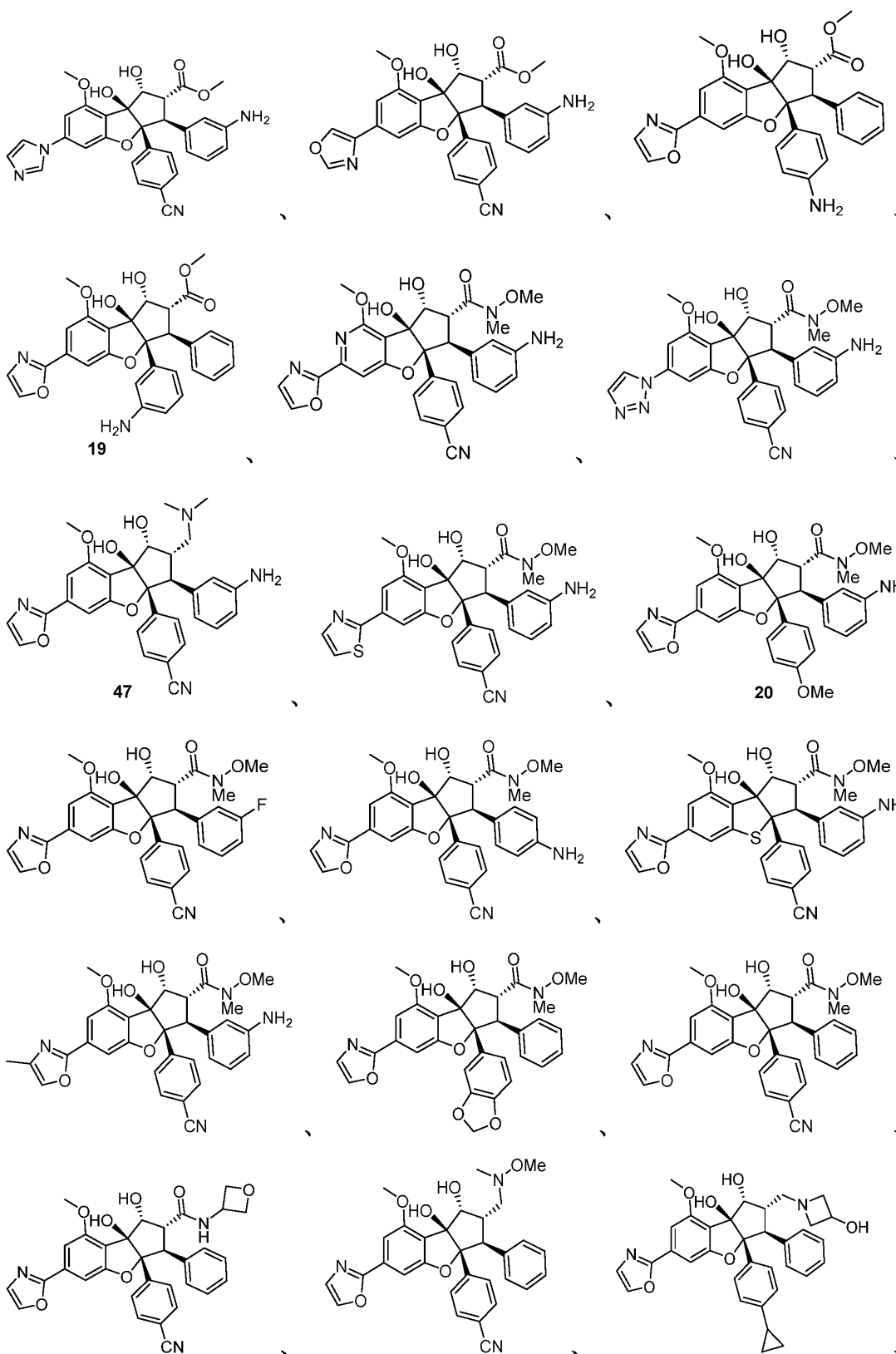


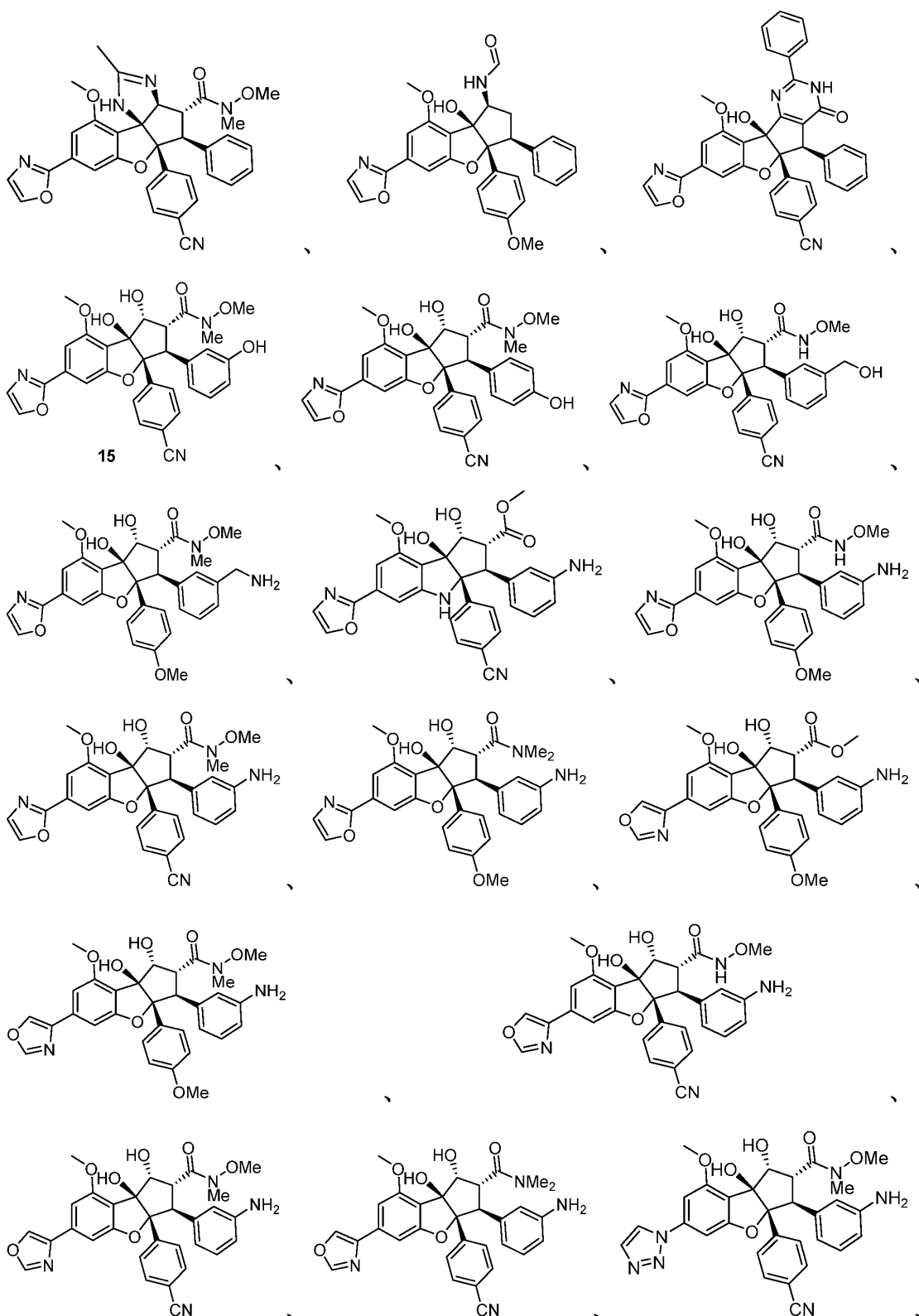


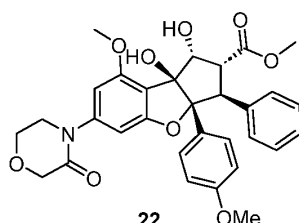
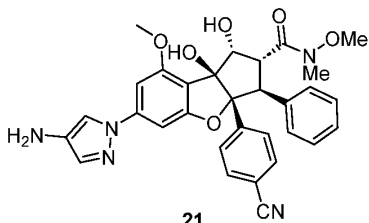
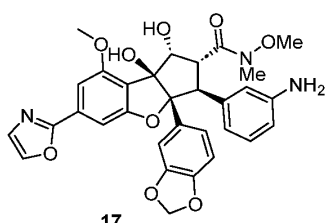
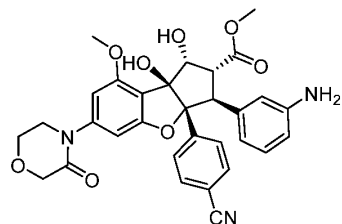
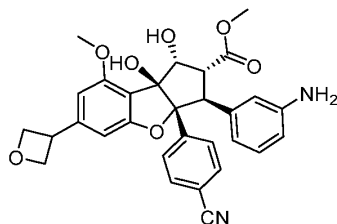
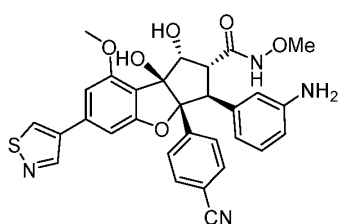
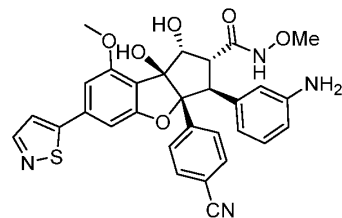
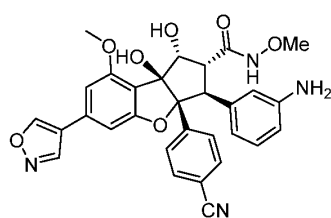
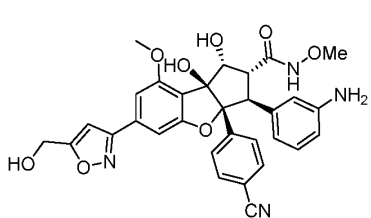
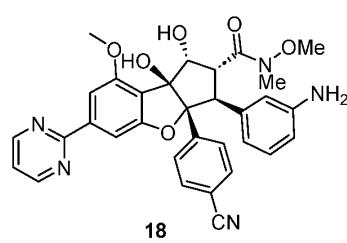
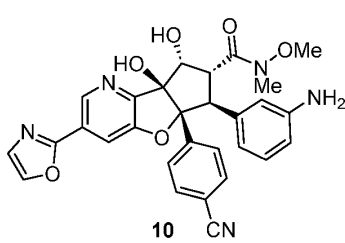
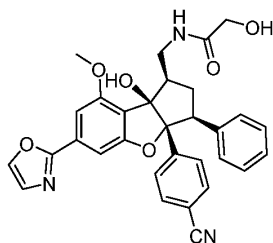
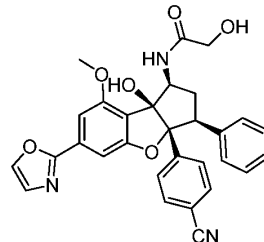
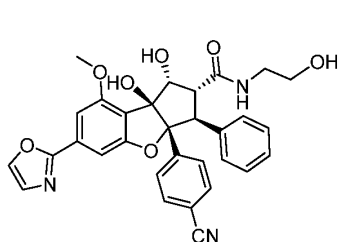
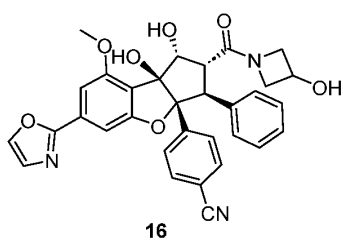
R^{9b} 选自氢和 .

在某些实施方案中, 所述化合物选自

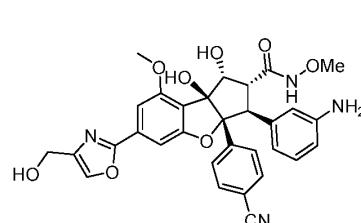
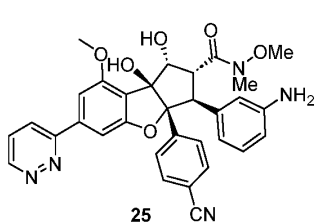
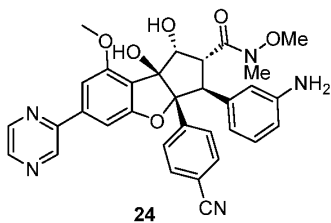


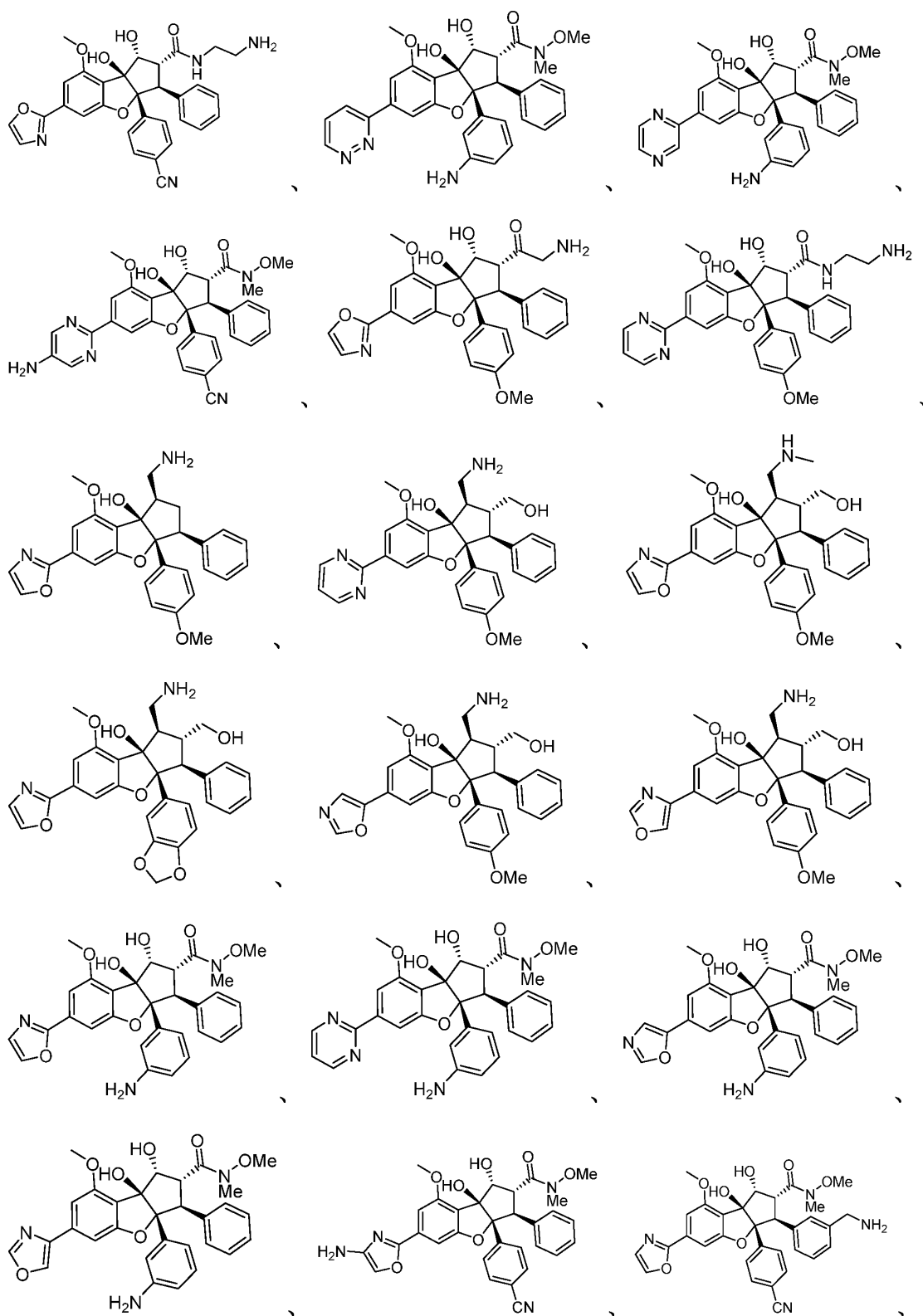


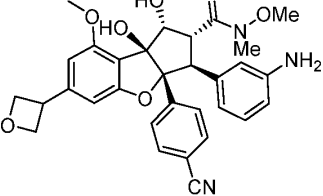
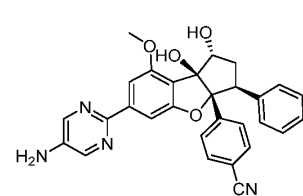
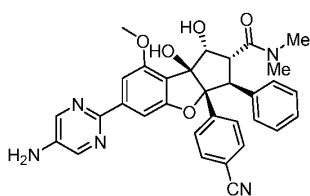
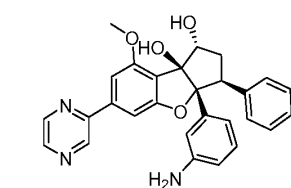
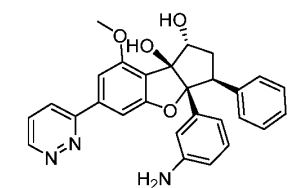
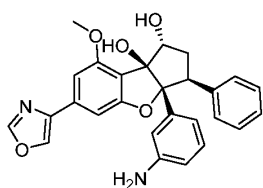
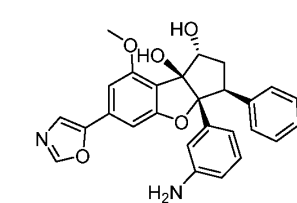
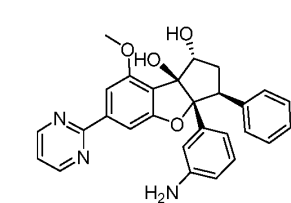
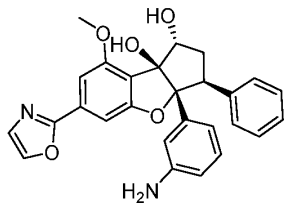
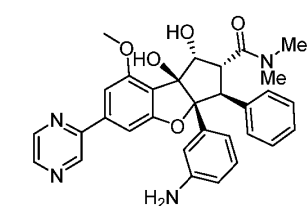
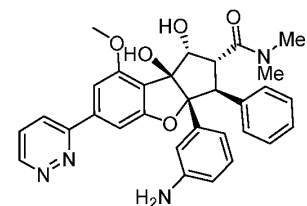
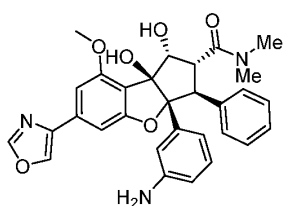
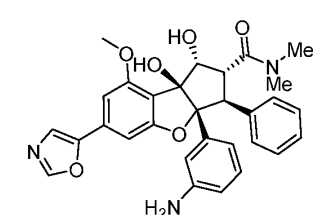
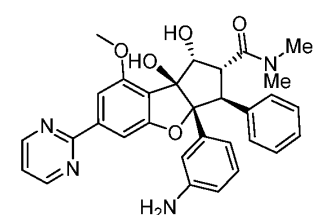
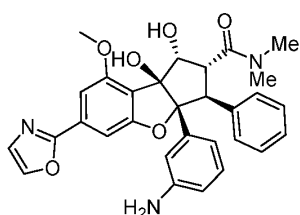
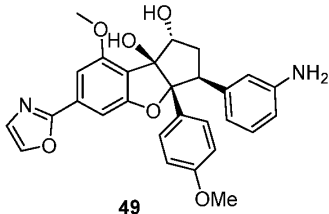
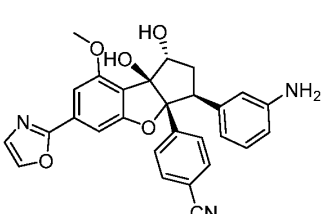
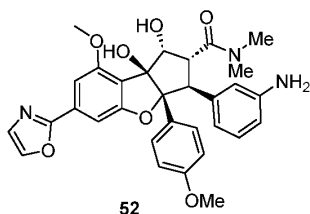
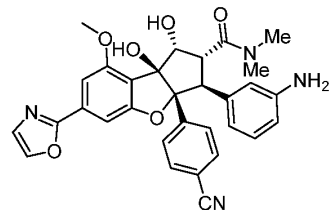
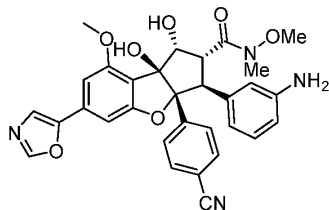
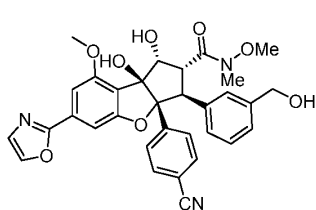


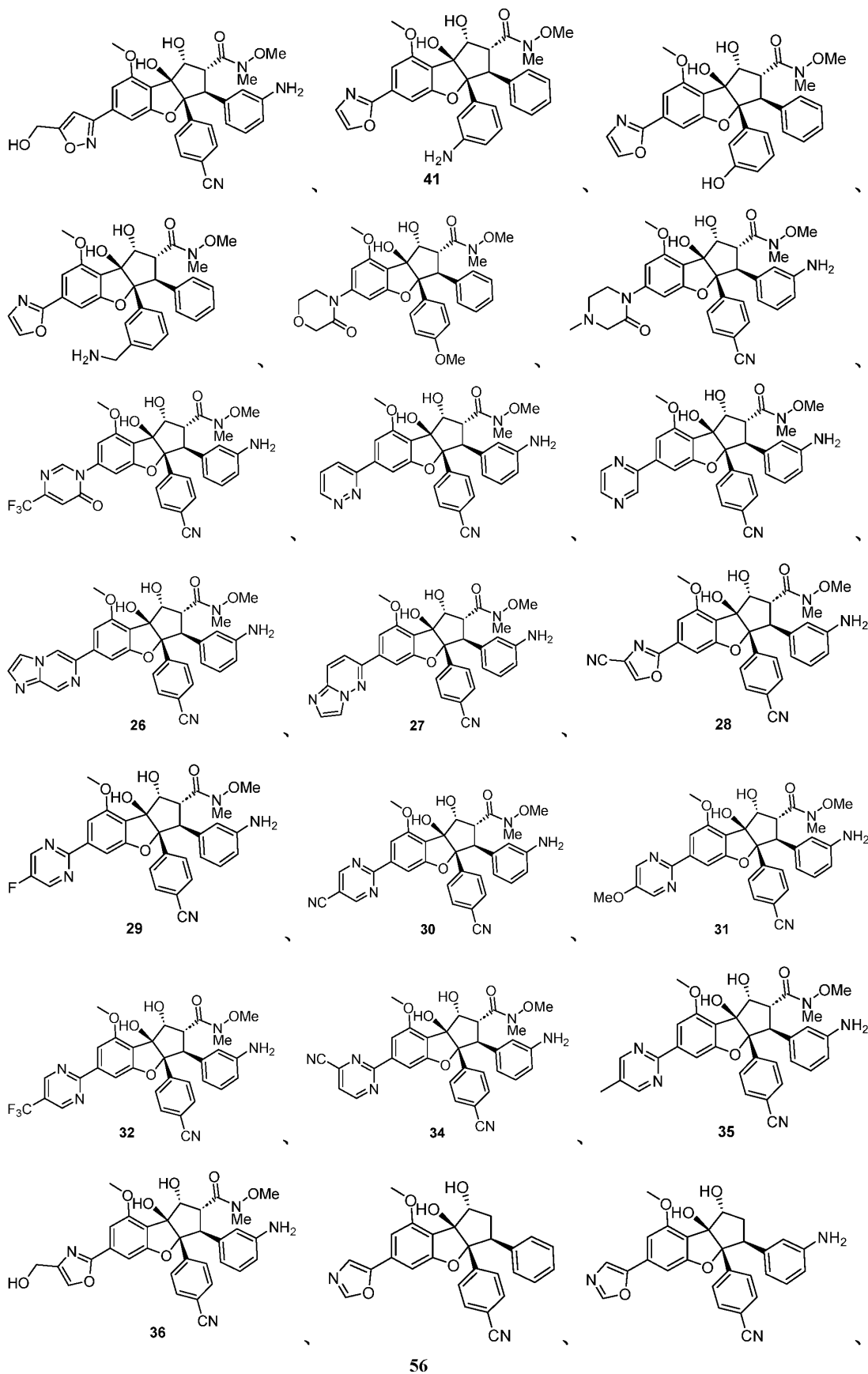


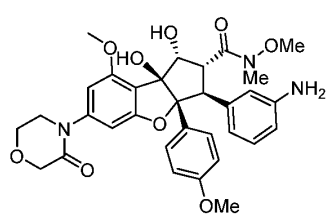
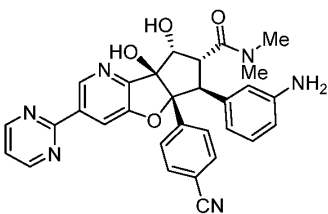
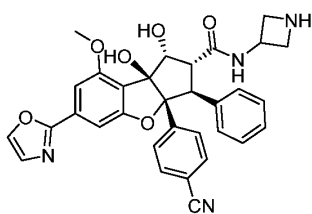
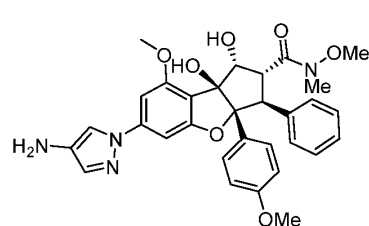
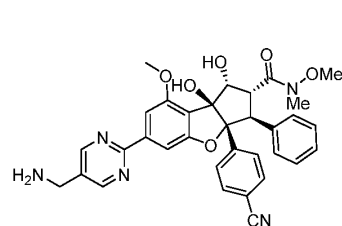
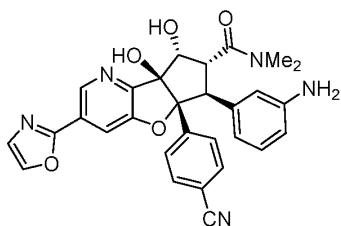
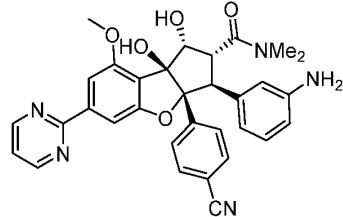
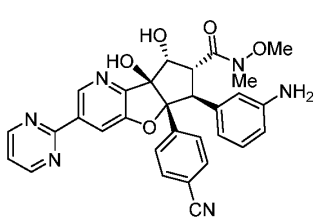
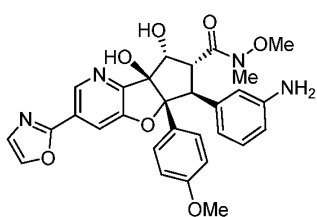
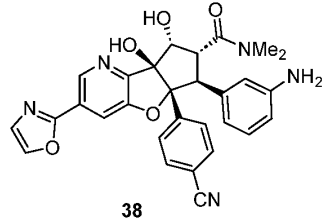
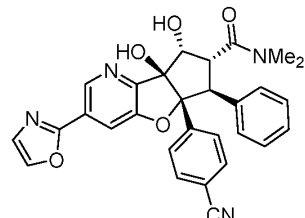
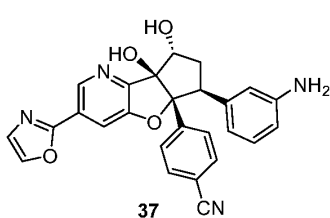
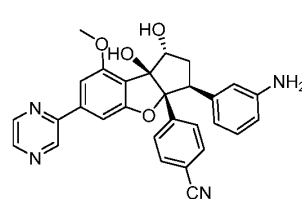
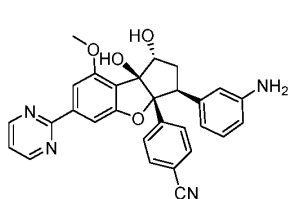
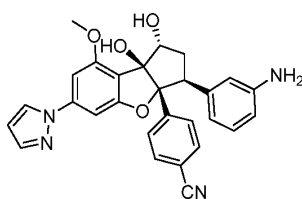
5



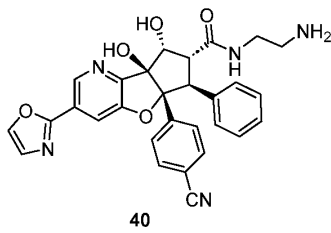
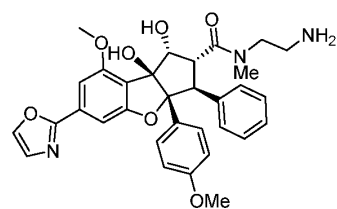
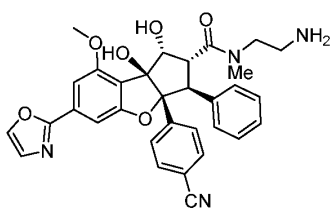




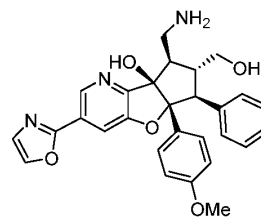
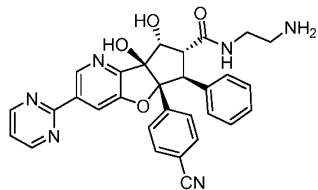
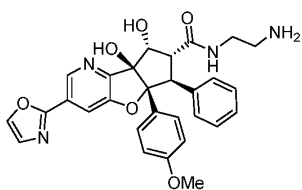




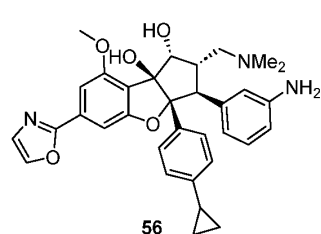
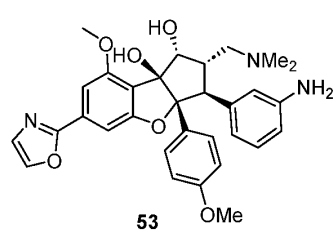
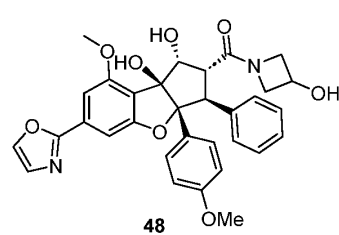
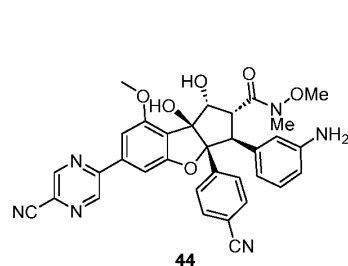
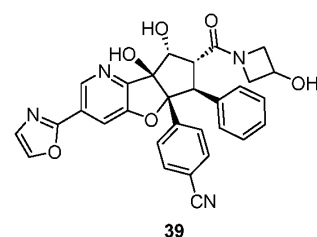
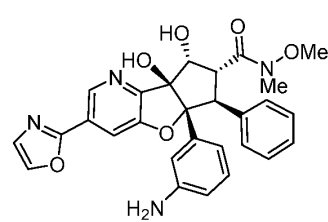
5

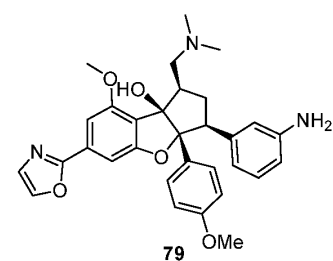
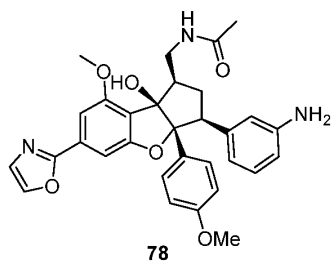
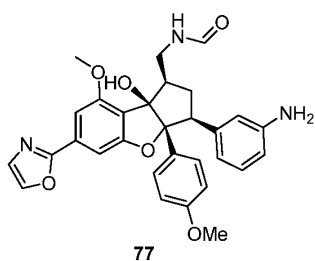
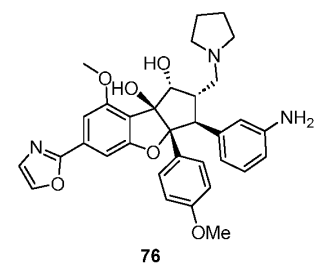
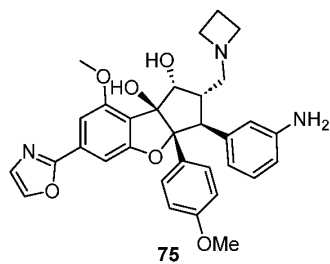
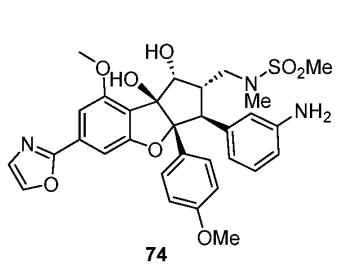
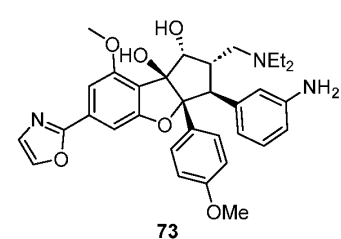
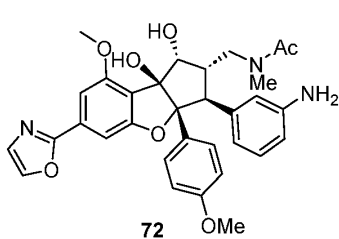
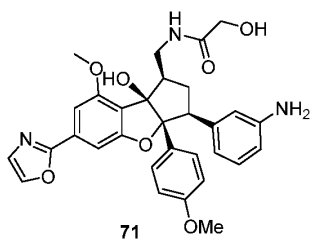
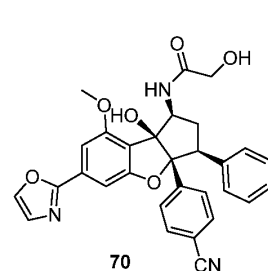
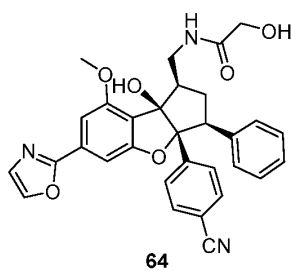
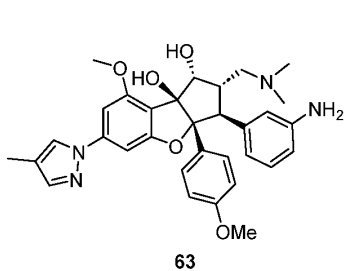
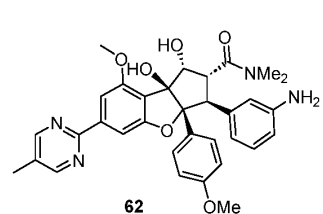
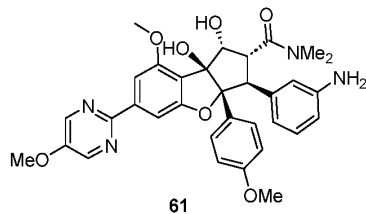
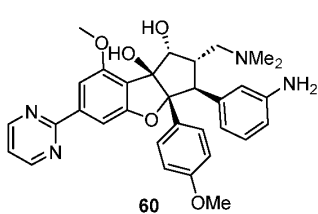
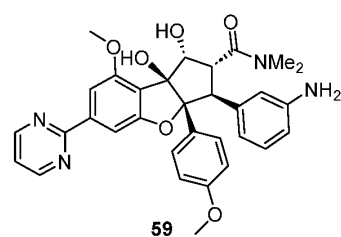
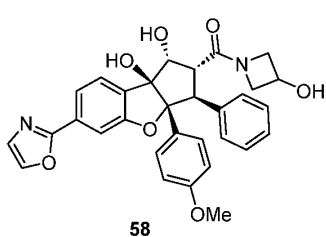
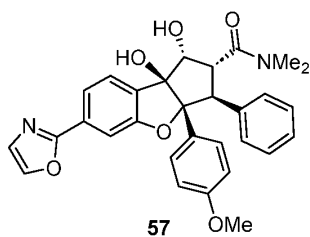


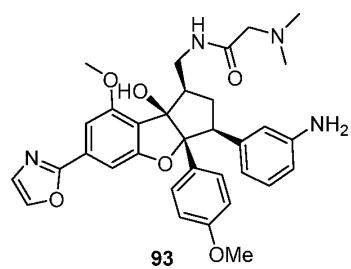
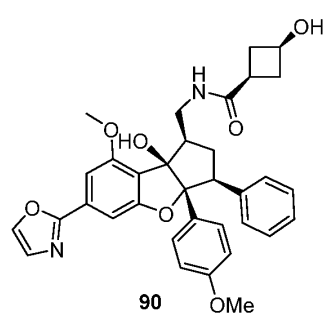
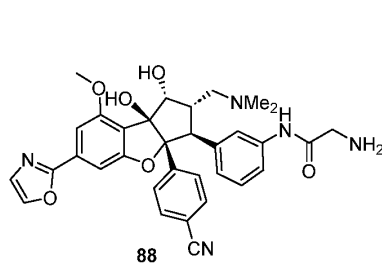
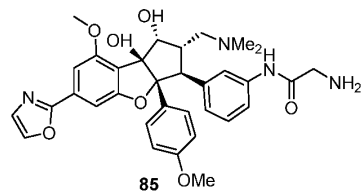
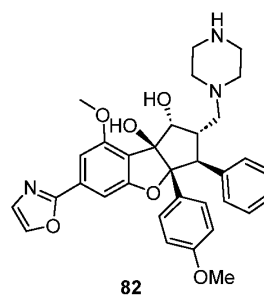
40

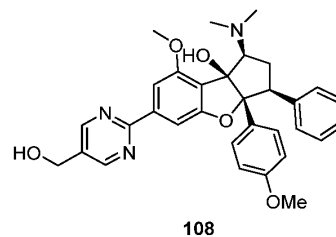
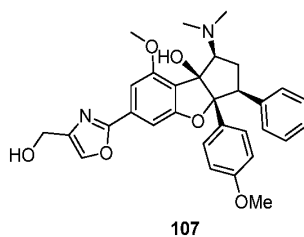
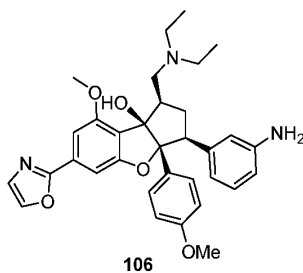
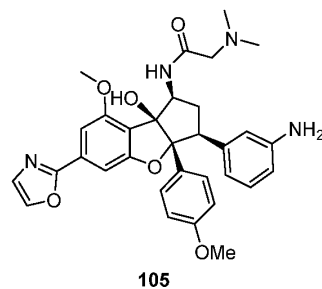
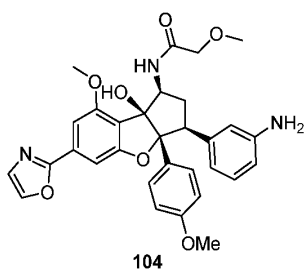
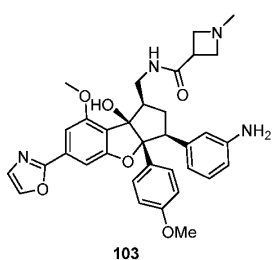
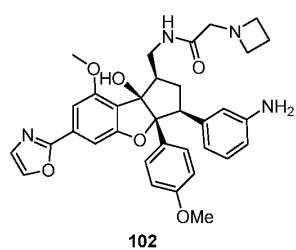
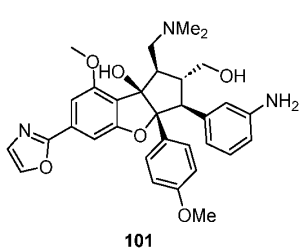
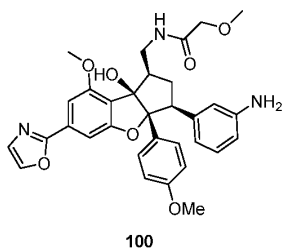
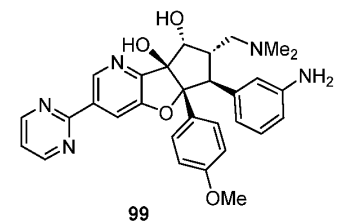
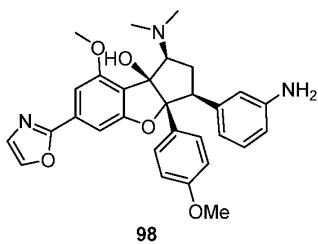
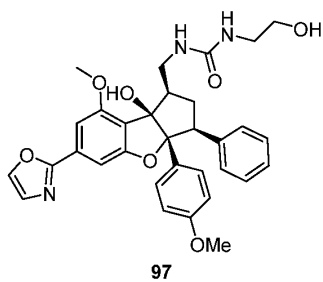
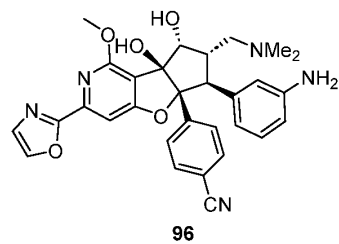
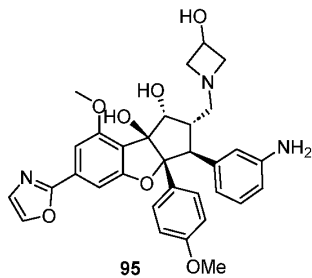
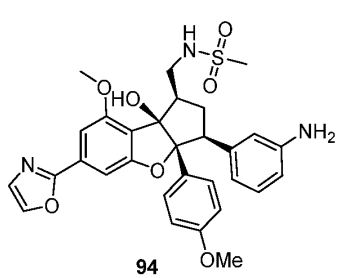


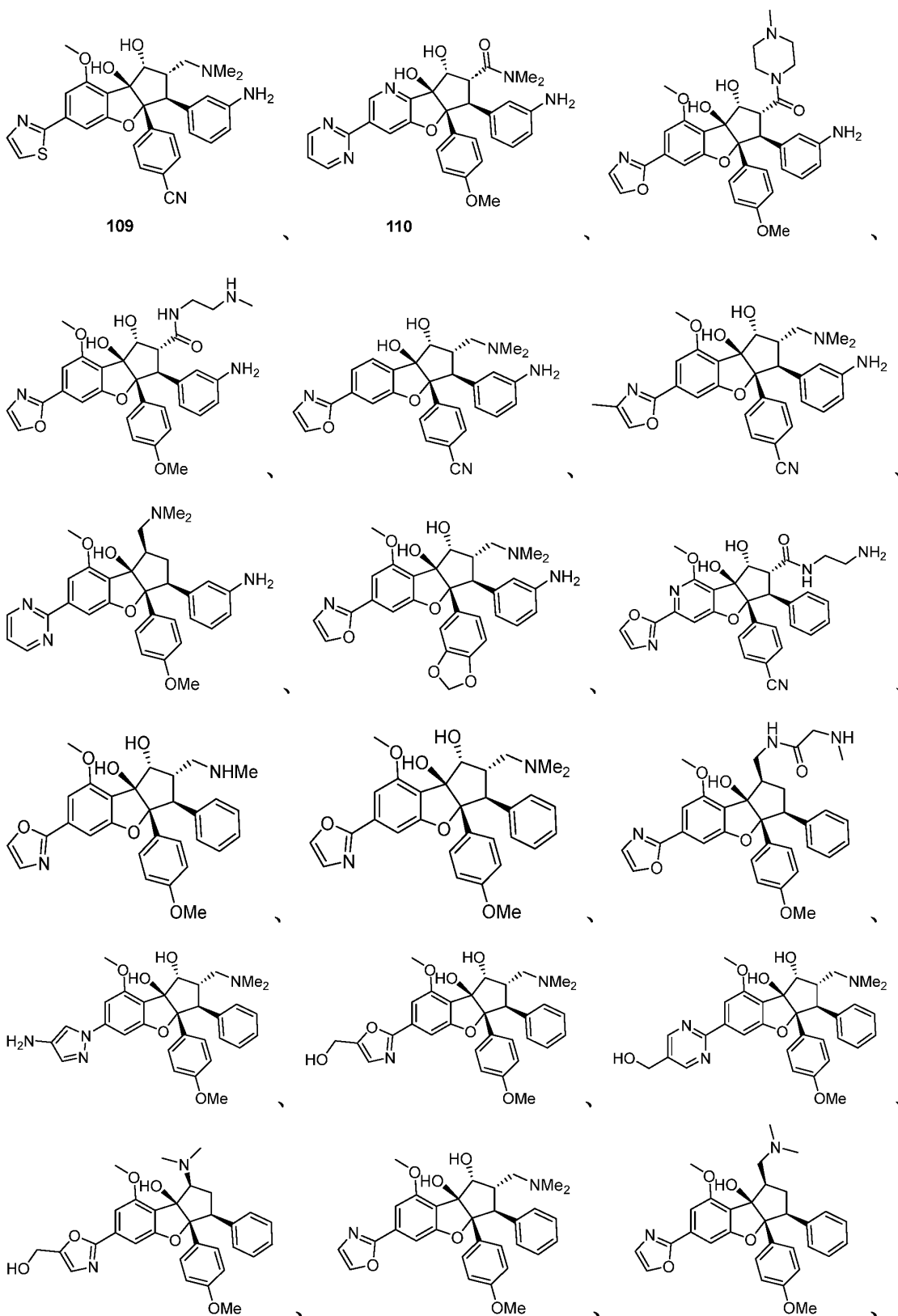
57

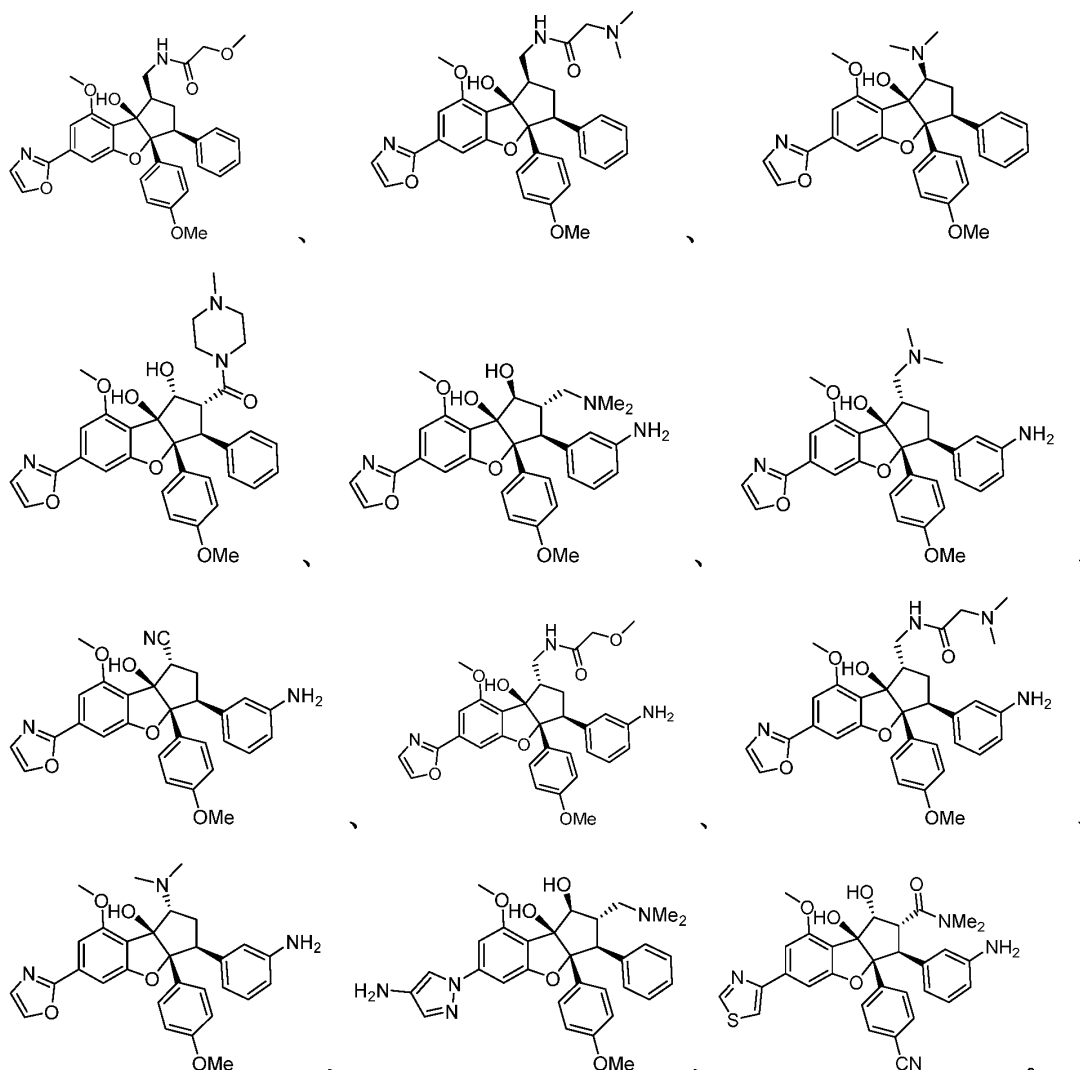












5

在某些实施方案中，所述化合物为式 I、式 I-1、式 I-1-A、式 I-1-B、I-1-AB-1、I-1-AB-1A、式 I-1-AB-1B、I-1-AB-1C 或式 I-1-AB-1D 所示化合物的外消旋体。

在某些实施方案中，所述化合物为式 I、式 I-1、式 I-1-A、式 I-1-B、I-1-AB-1、I-1-AB-1A、式 I-1-AB-1B、I-1-AB-1C 或式 I-1-AB-1D 所示化合物与其对映异构体的混合物。

在某些实施方案中，所述式 I、式 I-1、式 I-1-A、式 I-1-B、I-1-AB-1、I-1-AB-1A、式 I-1-AB-1B、I-1-AB-1C 或式 I-1-AB-1D 所示化合物与其对映异构体的混合物中式 I、式 I-1、式 I-1-A、式 I-1-B、I-1-AB-1、I-1-AB-1A、式 I-1-AB-1B、I-1-AB-1C 或式 I-1-AB-1D 所示化合物的含量 $\geq 60\%$ ，或者 $\geq 70\%$ ，或者 $\geq 80\%$ ，或者 $\geq 85\%$ ，或者 $\geq 90\%$ ，或者 $\geq 91\%$ ，或者 $\geq 92\%$ ，或者 $\geq 93\%$ ，或者 $\geq 94\%$ ，或者 $\geq 95\%$ ，或者 $\geq 96\%$ ，或者 $\geq 97\%$ ，或者 $\geq 98\%$ ，或者 $\geq 99\%$ 。

本发明的第二方面提供了药物组合物，其包含至少一种本发明第一方面所述的化

合物或其消旋体、对映异构体、非对映异构体、可药用盐、同位素标记化合物，或前述形式的混合物，以及一种或多种药用载体和/或赋形剂。在某些实施方案中，所述的化合物或其消旋体、对映异构体、非对映异构体、可药用盐、同位素标记化合物或前述形式的混合物在所述药物组合物中以有效量存在，优选以治疗有效量存在，或者以预防有效量存在。

本发明的第三方面提供了本发明第一方面所述的化合物或其消旋体、对映异构体、非对映异构体、可药用盐、同位素标记化合物，或前述形式的混合物，或本发明第二方面所述的药物组合物在制备用于治疗/或预防疾病或病症或减轻所述疾病或病症严重性的药物中的用途，其中所述疾病或病症为肿瘤或癌症。

本发明的第三方面还提供了本发明第一方面所述的化合物或其消旋体、对映异构体、非对映异构体、可药用盐、同位素标记化合物，或前述形式的混合物，或本发明第二方面所述的药物组合物，其用于治疗/或预防疾病或病症或减轻所述疾病或病症严重性，其中所述疾病或病症为肿瘤或癌症。

本发明的第三方面还提供了治疗和/或预防疾病或病症或减轻所述疾病或病症严重性的方法，其包括给予有需要的个体有效量的本发明第一方面所述的化合物或其消旋体、对映异构体、非对映异构体、可药用盐、同位素标记化合物，或前述形式的混合物，或本发明第二方面所述的药物组合物，其中所述疾病或病症为肿瘤或癌症。

在某些实施方案中，所述肿瘤或癌症选自白血病、恶性淋巴瘤、多发性骨髓瘤、胃癌、大肠癌、胰腺癌、结肠癌、乳腺癌、卵巢癌、肝癌和肺癌。

在某些实施方案中，所述肿瘤或癌症选自白血病、恶性淋巴瘤、多发性骨髓瘤、胃癌、大肠癌、乳腺癌、卵巢癌、肝癌和肺癌。

在某些实施方案中，所述肿瘤或癌症选自胃癌、大肠癌、乳腺癌、卵巢癌和肝癌。

在某些实施方案中，所述大肠癌选自结直肠腺癌和结肠癌。

在某些实施方案中，所述乳腺癌选自乳腺导管癌。

术语定义

本申请使用的各种术语和短语具有本领域技术人员公知的一般含义，即便如此，本申请仍然希望在此对这些术语和短语作更详尽的说明和解释，提及的术语和短语如有与公知含义不一致的，以本发明所表述的含义为准。

如本申请所用，术语“可药用盐”指在制药上可接受的并且具有母体化合物的所需药理学活性的本发明化合物的盐。这类盐包括：与无机酸或与有机酸形成的酸加成的盐，或在母体化合物上存在的酸性质子被金属离子，或与有机碱形成的配位化合物。

如本申请所用，术语“同位素标记化合物”是指化合物中一个或多个原子用相同原子数但原子质量或质量数不同于自然界中占优势原子质量或质量数的原子替换。适于包含入本发明化合物的同位素的实例包括但不限于氢同位素比如 ^2H ， ^3H ；碳同位素比如 ^{11}C ， ^{13}C 和 ^{14}C ；氯同位素比如 ^{36}Cl ；氟同位素比如 ^{18}F ；碘同位素比如 ^{123}I 和 ^{125}I ；氮同位素比如 ^{13}N 和 ^{15}N ；氧同位素比如 ^{15}O ， ^{17}O 和 ^{18}O ；和硫同位素比如 ^{35}S 。

如本申请所用，术语“消旋体”包括“外消旋体”，术语“外消旋体”是指具有旋光性的手性分子与其对映异构体的等摩尔混合物；术语“对映异构体”是指彼此互为镜像且不可重叠的一对分子实体之一，对映异构体的混合物可以在例如手性拆分条

件下分离；术语“非对映异构体”是指与镜像无关的立体异构体，非对映异构体的特征在于理化性质的一些差异，非对映体的混合物可以在例如色谱或结晶条件下分离。

如本申请所用，“任选地被...取代”指所述基团可以是未取代的，也可以是被取代基取代的，例如-(C₁-C₆)烷基任选地被卤素取代表示-(C₁-C₆)烷基可以是未取代的，也可以被卤素取代，得到卤代烷基。应当理解，当基团由多个部分组成时，其中一个部分可以被取代，则该基团中的这一部分也可以被取代，例如当表述基团选自-(C₁-C₆)烷基、-O-(C₁-C₆)烷基和-NH(C₁-C₆)烷基，所述-(C₁-C₆)烷基任选地被卤素取代时，用于表示-(C₁-C₆)烷基、-O-(C₁-C₆)烷基中的(C₁-C₆)烷基、-NH(C₁-C₆)烷基中的(C₁-C₆)烷基均任选地被卤素取代，再如“R 选自甲基、-O-甲基、-NH-甲基、-S-甲基、-C(=O)-甲基和-C(=O)NH-甲基，所述甲基任选地被 1 个羟基或氨基取代”，表示甲基以及-O-甲基、-NH-甲基、-S-甲基、-C(=O)-甲基和-C(=O)NH-甲基中的甲基均任选地被 1 个羟基氨基取代。

如本申请所用，术语“卤素”指氟、氯、溴、碘。

如本申请所用，术语“烷基”指直链或支链一价饱和烃基基团，例如(C₁-C₆)烷基指具有 1 至 6 个碳原子，如 1、2、3、4、5 或 6 个碳原子；(C₁-C₄)烷基指具有 1 至 4 个碳原子，如 1、2、3 或 4 个碳原子。烷基的非限制性实例包括但不限于甲基、乙基、丙基、丙基、丁基等。

如本申请所用，术语“亚烷基”指直链或支链二价饱和烃基基团，例如(C₁-C₈)亚烷基指具有 1 至 8 个碳原子，如 1、2、3、4、5、6、7 或 8 个碳原子；(C₁-C₄)亚烷基指具有 1 至 4 个碳原子，如 1、2、3 或 4 个碳原子；(C₁-C₈)亚烷基包括(C₁-C₇)、(C₁-C₆)、(C₁-C₅)、(C₁-C₄)亚烷基等。亚烷基的非限制性实例包括但不限于亚甲基、亚乙基、亚丙基、亚丁基等。

如本申请所用，术语“卤代”指其修饰的基团被一个或多个卤素取代，例如被 1、2、3、4、5 或 6 个卤素取代。例如，“(C₁-C₆)卤代烷基”是指如前述定义的(C₁-C₆)烷基被一个或多个卤素取代，非限制性实例包括但不限于 CF₃、CHF₂ 或 CF₂CF₃ 等。

如本申请所用，术语“烯基”指含有至少一个双键的直链或支链不饱和烃基基团。(C₂-C₆)烯基指具有 2 至 6 个（如 2、3、4、5 或 6 个）碳原子，包括(C₂-C₅)烯基、(C₂-C₄)烯基、(C₂-C₃)烯基等，非限制性实例包括但不限于-CH=CH₂、-CH=CH-CH=CH₂ 或-CH=C(CH₃)₃-CH₃ 等。

如本申请所用，术语“炔基”指含有至少一个三键的直链或支链不饱和烃基基团，例如(C₂-C₆)炔基指具有 2 至 6 个（如 2、3、4、5 或 6 个）碳原子，包括(C₂-C₅)炔基、(C₂-C₄)炔基、(C₂-C₃)炔基等，非限制性实例包括但不限于乙炔基或丙炔基等。

如本申请所用，术语“环烷基”指由碳原子组成的一价饱和碳氢基团，例如(C₃-C₆)环烷基指由 3-6 个（例如 3、4、5 或 6 个）碳原子组成。所述环烷基包括单环、双环或多元环，包括螺环、并环或桥环。非限制性实例包括但不限于环丁基、环戊基或环己基等。

如本申请所用，术语“杂环基”指由环原子组成的饱和或部分不饱和的一价环状基团，其中 1、2、3 或 4 个环原子为杂原子，其余为碳原子；优选地所述杂原子选自 N、O 或 S，其中氮原子任选地被季铵化，氮和硫杂原子可任选被氧化；优选地所述碳原子任选被=O 取代。例如，(4-10 元)杂环基指由 4、5、6、7、8、9 或 10 个环原子组

成, (4-10 元)杂环基包括(4-9 元)杂环基、(4-8 元)杂环基、(4-7 元)杂环基、(4-6 元)杂环基、5 元杂环基、6 元杂环基等。所述杂环基包括单环、双环或多元环, 包括螺环、并环或桥环。非限制性实例包括但不限于氧杂环丁基、氮杂环丁基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基或咪唑啉基等。

5 如本申请所用, 术语“芳基”指具有共轭 π 电子体系的不饱和碳环基团, 例如(C₆-C₁₀)芳基由 6 至 10 个(如 6、7、8、9 或 10 个)碳原子组成。非限制性实例包括但不限于苯基等。

如本申请所用, 术语“杂芳基”指由环原子组成的具有共轭 π 电子体系的不饱和基团, 其中 1、2、3 或 4 个环原子为杂原子, 其余为碳原子; 优选地所述杂原子选自 N、
10 O 或 S, 其中氮原子任选地被季铵化, 氮和硫杂原子可任选被氧化。例如, (5-12 元)杂芳基由 5 至 12 个(如 5、6、7、8、9、10、11 或 12 个)环原子组成, 包括 5-10 元、5-9 元、6-9 元、5-6 元杂芳基等。所述杂芳基包括单环和多环, 非限制性实例包括但不限于咪唑基或吡啶基等。

如本申请所用, 术语“药用载体和/或赋形剂”指在药理学和/或生理学上与受试者
15 和活性成分相容的载体和/或赋形剂, 其是本领域公知的(参见例如 **Remington's Pharmaceutical Sciences**. Edited by Gennaro AR, 19th ed. Pennsylvania: Mack Publishing Company, 1995)。药用载体和/或赋形剂包括但不限于: pH 调节剂, 表面活性剂, 离子强度增强剂, 稀释剂, 维持渗透压的试剂, 延迟吸收的试剂, 防腐剂, 稳定剂。例如, pH 调节剂包括但不限于磷酸盐缓冲液。表面活性剂包括但不限于阳离子, 阴离子或者非离子型表面活性剂, 例如 **Tween-80**。离子强度增强剂包括但不限于氯化钠。防腐剂包括但不限于各种抗细菌试剂和抗真菌试剂, 例如对羟苯甲酸酯, 三氯叔丁醇, 苯酚, 山梨酸等。维持渗透压的试剂包括但不限于糖、NaCl 及其类似物。延迟吸收的试剂包括但不限于单硬脂酸盐和明胶。稀释剂包括但不限于水, 水性缓冲液(如缓冲盐水), 醇和多元醇(如甘油)等。防腐剂包括但不限于各种抗细菌试剂和抗真
20 菌试剂, 例如硫柳汞, 2-苯氧乙醇, 对羟苯甲酸酯, 三氯叔丁醇, 苯酚, 山梨酸等。稳定剂具有本领域技术人员通常理解的含义, 其能够稳定药物中的活性成分的期望活性, 包括但不限于谷氨酸钠, 明胶, **SPGA**, 糖类(如山梨醇, 甘露醇, 淀粉, 蔗糖, 乳糖, 葡聚糖, 或葡萄糖), 氨基酸(如谷氨酸, 甘氨酸), 蛋白质(如干燥乳清, 白蛋白或酪蛋白)或其降解产物(如乳白蛋白水解物)等。

30 如本申请所用, 术语“治疗”目的是缓解、减轻、改善或消除所针对的疾病状态或病症。如果受试者按照本文所述方法接受了治疗量的所述配体偶联药物或其消旋体、对映异构体、非对映异构体、可药用盐, 或前述形式的混合物, 该受试者一种或多种指征和症状表现出可观察到的和/或可检测出的降低或改善, 则受试者被成功地“治疗”了。还应当理解, 所述的疾病状态或病症的治疗不仅包括完全地治疗, 还包括未达到
35 完全地治疗, 但实现了一些生物学或医学相关的结果。

如本申请所用, 术语“预防”目的是避免、减少、阻止或延迟疾病或疾病相关症状的出现, 并且在相关药物给药前这种疾病或疾病相关症状的还没有出现。“预防”并非需要完全阻止疾病或疾病相关症状的出现, 例如, 在相关药物给药后可以减小受试者出现特定疾病或疾病相关症状的风险, 或者减弱后来出现的相关症状的严重程度,
40 均可认为是“预防”了该疾病的出现或发展。

如本申请所用，核磁结构鉴定中用于溶解化合物的 DMSO 溶剂为氘代 DMSO，即 DMSO-*d*₆。

有益效果：

5 本发明所提供的化合物具有蛋白翻译抑制作用，能明显抑制体外细胞增殖，并抑制体内肿瘤生长。

在肿瘤细胞体外增殖抑制测试中，本申请的小分子化合物对 BT474、DLD-1、NCI-N87、NUGC-4、SNU-423、MKN-45、SK-OV-3、Ls174T 和 HCC1954 具有显著的增殖抑制活性。

10 本申请的小分子化合物在 BALB/c 裸小鼠皮下异种移植瘤模型中，比如 NCI-H716、BT474、DLD-1、NCI-N87、NUGC-4、SNU-423、MKN-45、SK-OV-3、Ls174T 或 HCC1954 异种移植瘤模型上具有显著的肿瘤抑制作用。

本申请的小分子化合物在血液瘤的体内外模型中，比如 NCI-H929 和 MM.1R 血液瘤模型中具有显著的肿瘤抑制作用。

15 此外，本发明所提供的化合物具有优异的药代动力学性质。

具体实施方式

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

表 1

缩写	含义	缩写	含义
DMF	N,N-二甲基甲酰胺	HOBT	1-羟基苯并三唑
DIEA	二异丙基乙基胺	LC-MS	液相色谱-质谱联用
HPLC	高效液相色谱	TLC	薄层色谱
HATU	O-(7-氮杂苯并三氮唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脒六氟磷酸盐	Na ₂ SO ₄	无水硫酸钠
EA 或 EtOAc	乙酸乙酯	DMSO	二甲亚砜
DIPEA	N,N-二异丙基乙胺	Pd(dba) ₃	三(二亚苄基丙酮)二钯
Boc ₂ O	二碳酸二叔丁酯	THF	四氢呋喃
MeCN	乙腈	NaBH(OAc) ₃	三乙酰氧基硼氢化钠
Pd/C	钯/碳	NaOMe	甲醇钠
Cs ₂ CO ₃	碳酸铯	Pd(PPh ₃) ₄	四(三苯基膦)钯
AcOH	乙酸	Zn(CN) ₂	氰化锌
DPPF	1,1'-双(二苯基膦)二茂铁	LiOH·H ₂ O	一水合氢氧化锂
NMP	N-甲基吡咯烷酮	Pd(OH) ₂ /C	氢氧化钯碳

STAB	三乙酰氧基硼氢化钠	PPh ₃	三苯基膦
Pd(OAc) ₂	乙酸钯	Pyridine.HF	吡啶氟化氢
DIAD	偶氮二甲酸二异丙酯	FA	甲酸
EDCI	1-乙基-(3-二甲基氨基丙基)碳酰二亚胺盐酸盐	TEA	三乙胺
DMA	二甲胺	CHCl ₃	三氯甲烷，氯仿
TFE	三氟乙醇	t-BuXPhos Pd G3	甲烷磺酸(2-二叔丁基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯基)(2'-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(II)
PE	石油醚	DMAc	N,N-二甲基乙酰胺
TIPS	三异丙基硅基	TMP	2,4,6-三甲基吡啶
HOAT	N-羟基-7-氮杂苯并三氮唑	Pin ₂ B ₂	联硼酸频那醇酯
BH ₃ ·DMS	二甲基硫醚硼烷	Cy ₃ P	三环己基膦
DIBAL-H	二异丁基氢化铝	DMAP	4-二甲氨基吡啶
MsCl	甲磺酰氯	Na(AcO) ₃ BH	三乙酰氧基硼氢化钠

通用手性柱拆分方法

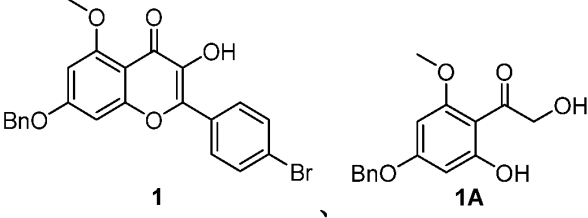
将本发明外消旋体化合物溶于甲醇中，使用手性制备色谱柱进行拆分（参见下表）得到产品化合物。

仪器	SFC-150mgm(waters)或等效仪器
手性制备色谱柱	Daicel IC (25*250mm,10um), Daicel OJ (25*250mm,10um), Daicel AD (25*250mm,10um)或其他品牌色谱柱
柱温	30 ℃
流动相	流动相 A: CO ₂ 流动相 B: MeOH or EtOH, 添加 0.2-0.5% NH ₃ (7M in MeOH)
流速	100 ml/min
检测波长	214 nm

5

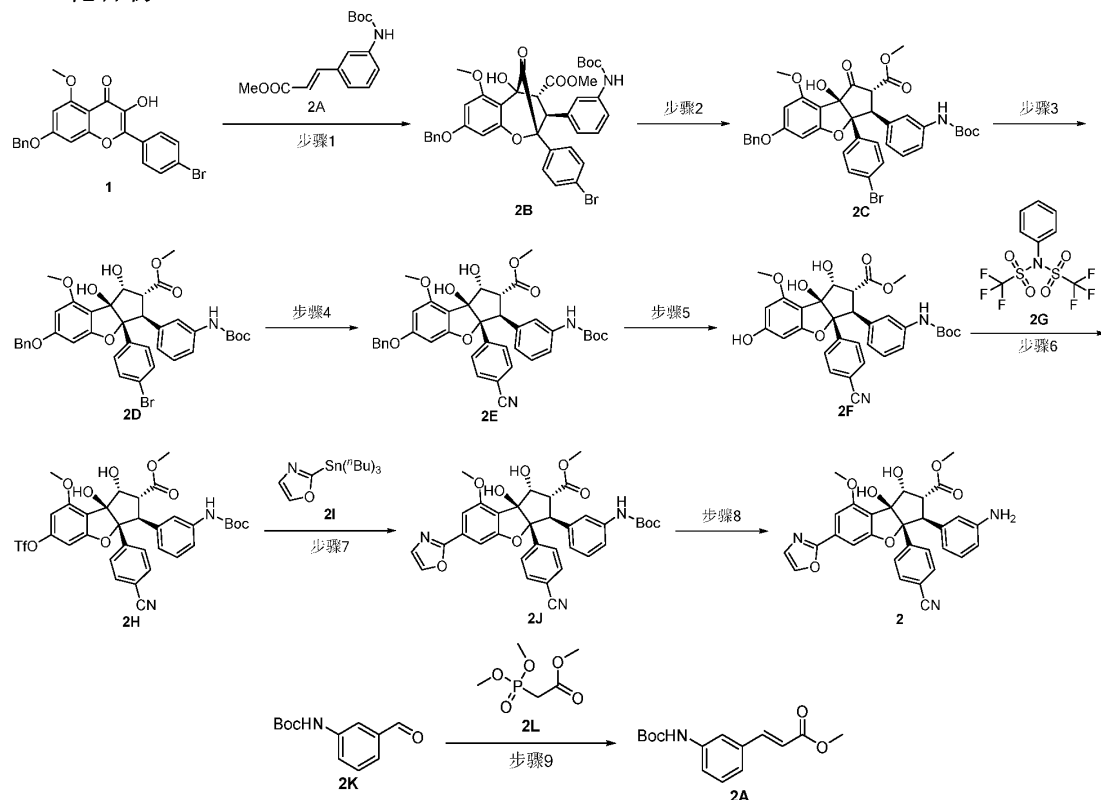
实施例 1

化合物 1 和 1A



as potent and selective protein synthesis inhibitors. In Journal of medicinal chemistry 55 (20), pp. 8859–8878. DOI: 10.1021/jm3011542.合成, 参见 Supporting information 第 7 页化合物 S2。

5 化合物 2



步骤 1: 将化合物 1 (750 mg, 1.66 mmol) 以及化合物 2A (2752 mg, 9.93 mmol) 溶于 $\text{CHCl}_3/\text{TFE}=7/3$ (15 mL) 后, 用 20 mL 注射器将反应混合物以 15 mL/h 的速率通过注射泵打入缠绕在装有 250W 紫外灯的夹套玻璃筒上的线圈。调节外接循环冷却温度, 使内部反应温度为 $0-5^\circ\text{C}$, 同时打开 UV 灯, 使得反应混合物辐照 1 小时, 减压除去溶剂后通过柱层析分离(EA/PE=1/3)除去多余的肉桂酸酯, 得到所需的黄色油状粗产物 2B 的外消旋体(900 mg, 收率: 75 %)。LCMS $[\text{M}+\text{H}+18]^+=748.5$ 。

步骤 2: 将化合物 2B 的外消旋体(5.2 g, 7.96 mmol)与 MeOH (50 mL)混合, 在 0°C 下加入 NaOMe (1.1 g, 19.91 mmol), 在 65°C 下搅拌 1.5 h。将溶液浓缩, 依次用 H_2O 、 NH_4Cl 水溶液、饱和食盐水洗涤, Na_2SO_4 干燥, 减压浓缩, 硅胶柱(0.2% FA, EA/PE=1/3)纯化, 得到化合物 2C 的外消旋体(3.8 g, 产率: 65%)。LCMS $[\text{M}+\text{H}-18]^+=714.4$ 。

步骤 3: 将化合物 2C 的外消旋体(3.8 g, 5.21 mmol)与 MeCN/ $\text{CHCl}_3=1/1$ (100 mL/100 mL)混合, 在 0°C 下加入 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (5.5 g, 26.03 mmol)和 AcOH (3.1 g, 52.05 mmol), 室温下搅拌 2h。用 EA 萃取反应液, 有机相依次用水和饱和食盐水洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥, 硅胶柱(PE:EA=1/1)纯化, 得化合物 2D 的外消旋体(1.9 g, 收率: 50%)。LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+=716.5$ 。

步骤 4: 将化合物 2D 的外消旋体 (1.3 g, 1.78 mmol)、Pd₂(dba)₃ (325.0 mg, 0.36 mmol)、DPPF(393.6 mg, 0.71 mmol)、Zn(CN)₂ (519.5 mg, 4.44 mmol)在 NMP (20 mL) 溶液中加热至 150°C, 加热 2 h。溶液用水稀释, EA 提取, 依次用水和盐水洗涤, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 硅胶柱(EA/PE=1/1)纯化, 得化合物 2E 的外消旋体(1.1 g, 收率: 91%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.48 – 7.40 (m, 6H), 7.37 (dt, J = 12.4, 5.3 Hz, 3H), 6.96 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.51 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 6.36 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.22 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 5.09 (d, J = 1.7 Hz, 2H), 5.01 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.35 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 3.95 – 3.81 (m, 4H), 3.66 (d, J = 3.8 Hz, 3H), 1.53 – 1.47 (m, 9H)。LCMS [M+H]⁺=605.4。

步骤 5: 将 Pd(OH)₂/C (10%, 250 mg)加入到 EA/MeOH/THF/DCM= 20:2:2:0.2 (40 mL)的化合物 2E 的外消旋体 (500.0 mg, 0.74 mol)溶液中。用氢气置换三次, 将混合物在室温下搅拌 16 小时。将悬浮液过滤, 滤饼用 MeOH/DCM(1/10)洗涤。滤液浓缩, 经硅胶柱(DCM/MeOH=10/1)纯化, 得化合物 2F 的外消旋体(300 mg, 收率: 69%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.42 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.98 (dd, J = 16.1, 8.2 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.51 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.33 (s, 1H), 6.24 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.12 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 4.98 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 4.35 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 3.90 (dd, J = 14.1, 6.4 Hz, 1H), 3.83 (d, J = 15.4 Hz, 3H), 3.67 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 1.50 (d, J = 4.8 Hz, 9H)。LCMS [M+H]⁺ = 515.4。

步骤 6: 将化合物 2F 的外消旋体(306.0 mg, 0.52 mmol)和 K₂CO₃(143.6 mg, 1.04 mmol)在 DMF (10 mL)中搅拌。加入化合物 2G(185.8 mg, 0.52 mmol), 反应液在 60°C 搅拌 20 min。溶液用水稀释, EA 提取, 依次用水和盐水洗涤, 无水 Na₂SO₄干燥, 硅胶柱(EA/PE=1/1)纯化, 得化合物 2H 的外消旋体(300 mg, 收率: 80%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.41 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.00 – 6.92 (m, 2H), 6.69 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.53 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.45 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.39 (s, 1H), 4.99 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 4.39 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 3.99 – 3.91 (m, 4H), 3.68 (s, 3H), 1.50 (s, 9H)。LCMS [M-H]⁺=719.2。

步骤 7: 在 DMF(3 mL)中加入化合物 2H 的外消旋体(30 mg, 0.042 mmol)溶液, 氮气保护下加入化合物 2I (60 mg, 0.167 mmol)、Pd(PPh₃)₄(4.8 mg, 0.0042 mmol)和 CuI(1.6 mg, 0.0083 mmol), 在 100°C 下搅拌 1h。将悬浮液过滤后, 用硅胶柱(DCM/MeOH=10/1)纯化, 得到化合物 2J 的外消旋体(15 mg, 收率: 56%)。LCMS [M+H]⁺ = 640.3。

步骤 8: 在化合物 2J 的外消旋体(15 mg, 0.02 mmol)溶液中加入 THF/6M HCl =1/1 (4 mL), 室温搅拌 1h。将溶液浓缩, 用硅胶(DCM/MeOH)层析纯化, 得到白色固体 2 的外消旋体(4.5 mg, 收率: 35%), 进一步手性柱拆分得到化合物 2。

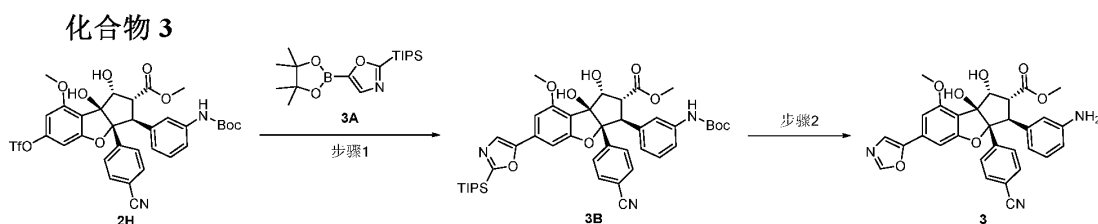
LCMS [M+H]⁺ = 540.1。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.25 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.19 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 6.67 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.26 (s, 1H), 6.19 – 6.10 (m, 2H), 5.63 (s, 1H), 5.45 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.83 (s, 2H), 4.66 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 4.27 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 3.97 (dd, J = 13.9, 4.8 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.58 (s, 3H)。

步骤 9: 0℃下向 THF (2.5 L) 中加 60% NaH (21.87 g, 546.88 mmol), 将混合物在 0℃下搅拌 1h 之后滴加化合物 2L (99.59 g, 546.88 mmol), 将混合物在 0℃下搅拌 2h, 滴加化合物 2K (100.00 g, 451.97 mmol) 的 THF (300mL) 溶液。将混合物在室温下搅拌 3h 后加入 10% HCl, 然后用乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤浓缩得到粗产物, 将其用 MTBE 打浆得到淡黄色固体 2A (120 g, 收率: 95.73% 收率)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.47 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.58 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.36 – 7.28 (m, 2H), 6.49 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 1.49 (s, 9H)。

10



步骤 1: 向化合物 2H 的外消旋体 (50 mg, 0.07 mmol) 的二氧六环/水 (2mL/0.5 mL) 的溶液中加入 Na₂CO₃ (48.8 mg, 0.14 mmol)、Pd(PPh₃)₄ (4.88 mg, 0.01 mmol) 和化合物 3A (28.3 mg, 0.08 mmol), 氮气保护下, 于 80℃ 反应 2 小时。过滤, 减压浓缩, 粗品用快速柱层析纯化 (DCM/EA=1/1), 得到浅黄色固体的化合物 3B 的外消旋体 (40 mg, 收率: 76%)。LCMS: [M+H]⁺=796.4。

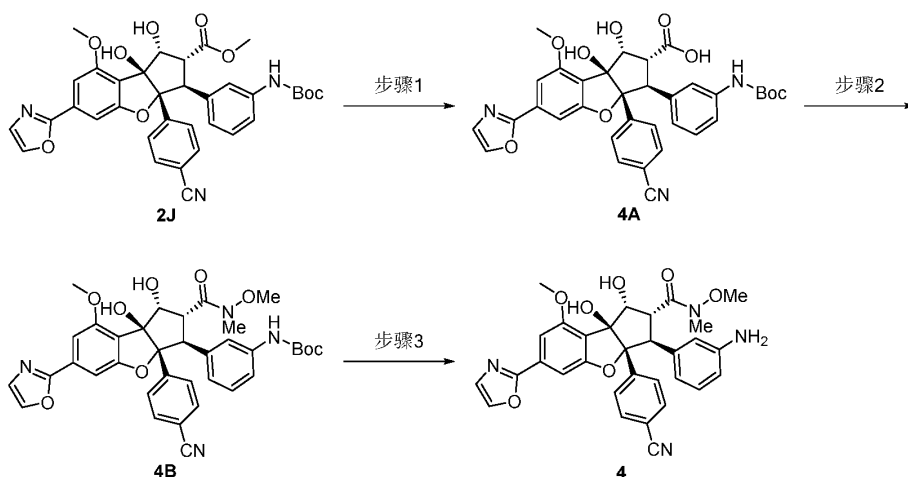
步骤 2: 将化合物 3B 的外消旋体 (20 mg, 0.025 mmol) 溶于 6M HCl (1 mL)/THF (0.5mL) 中, 搅拌 3 小时。反应液通过制备 HPLC 纯化 (ACN/H₂O 从 0 到 100%), 得到白色固体 3 的外消旋体 (6 mg, 收率: 45%), 进一步手性柱拆分得到化合物 3。

LCMS: [M+H]⁺=540.2。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.46 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.51 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.03 – 6.89 (m, 3H), 6.68 (s, 3H), 4.68 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.34 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 4.09 (dd, J = 14.0, 4.8 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.59 (s, 3H)。

25

化合物 4



步骤 1: 取化合物 2J 的外消旋体 (150 mg, 0.23 mmol) 和 LiOH (25 mg, 0.59 mmol) 的 THF/H₂O/MeOH (10 mL) 溶液, 室温搅拌 3h。用 3M 盐酸调节 pH 至 5, 硅胶柱 (DCM/MeOH) 浓缩纯化, 得到白色固体 4A 的外消旋体 (130 mg, 收率: 88%)。LCMS [M+1]⁺ = 626.1。

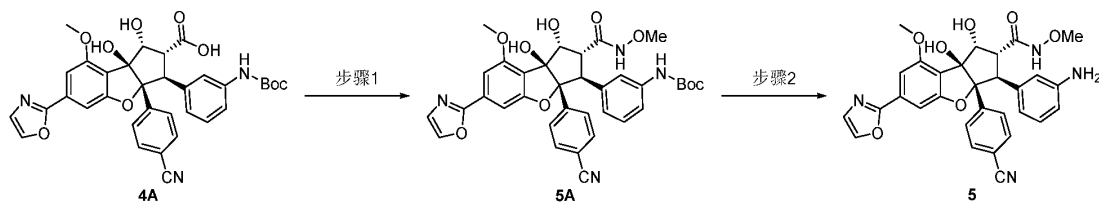
步骤 2: 将 HATU (61 mg, 0.16 mmol) 和 DIEA (31 mg, 0.24 mmol) 分别加入化合物 4A 的外消旋体 (50 mg, 0.08 mmol) 的 DMF (3 mL) 溶液中, 在 N₂ 条件下加入 N, O -二甲基羟胺 (16 mg, 0.16 mmol), 室温搅拌 3h。混合物经硅胶 (DCM/MeOH) 浓缩纯化, 得到白色固体 4B 的外消旋体 (20 mg, 收率: 38%)。LCMS [M+1]⁺ = 669.2。

步骤 3: 将化合物 4B 的外消旋体 (12 mg, 0.02 mmol) 溶于 THF/6M HCl = 1/1 (4 mL) 溶液中, 室温搅拌 1h。溶液经硅胶 (DCM/MeOH) 浓缩纯化, 得到白色固体 4 的外消旋体 (2.2 mg, 收率: 22%), 进一步通过手性柱拆分得到白色固体 4。

LCMS [M+H]⁺ = 569.1。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.25 (s, 1H), 7.53 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.31 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.20 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.66 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 6.16 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.06 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.61 (s, 1H), 5.07 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.83 (s, 2H), 4.78 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 4.32 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 4.16 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.09 (s, 3H)。

化合物 5



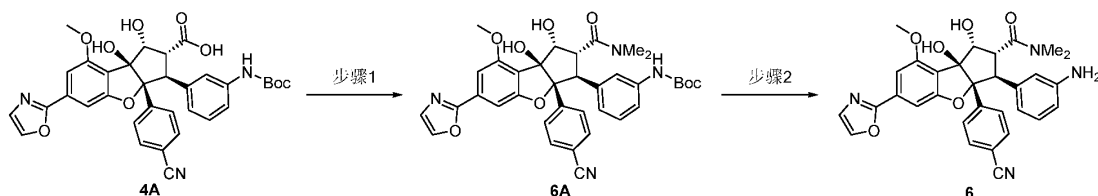
步骤 1: 将 HATU (36.4 mg, 0.1 mmol) 和 DIEA (18.6 mg, 0.14 mmol) 与化合物 4A 的外消旋体 (30 mg, 0.05 mmol) 的 DMF (3 mL) 溶液在 N₂ 下混合, 然后加入 O-甲基羟胺 (8 mg, 0.10 mmol), 在室温下搅拌 3h。将混合物浓缩, 用硅胶 (DCM/MeOH) 层析纯化, 得到白色固体 5A 的外消旋体 (20 mg, 收率: 65%)。LCMS [M+1]⁺ = 655.2。

步骤 2: 将化合物 5A 的外消旋体 (12 mg, 0.03 mmol) 溶于 THF/6M HCl = 1/1 (4 mL) 溶液中, 室温搅拌 1h。将溶液浓缩, 用硅胶(DCM/MeOH)层析纯化得到白色固体 5 的外消旋体(2.6 mg, 产率 31%), 进一步手性柱拆分得到化合物 5。

LCMS $[M+H]^+ = 555.1$ 。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.27 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.54 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.30 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.20 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.11 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 18.2 Hz, 3H), 5.65 (s, 1H), 5.27 (s, 1H), 4.60 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.46 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.74 (dd, J = 14.1, 4.1 Hz, 1H), 3.54 (s, 3H)。

10 化合物 6



步骤 1: 将化合物 4A 的外消旋体 (30.0 mg, 0.05 mmol)、HATU(36.5 mg, 0.10 mmol)、DIEA(18.6 mg, 0.14 mmol)在 DMF (3 mL)中搅拌 5 min。将二甲胺盐酸盐(7.8 mg, 0.10 mmol)加入混合物中, 搅拌 10 分钟。

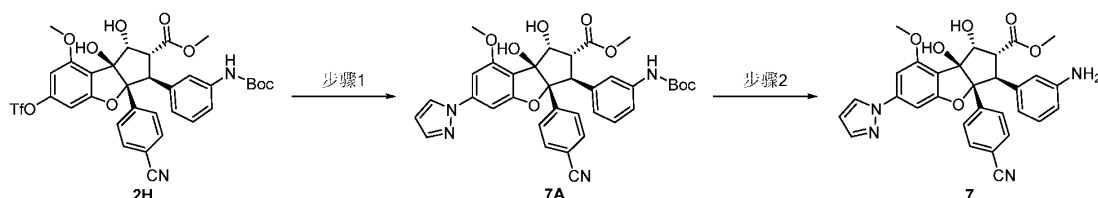
15 用 EA 萃取溶液两次。有机层用饱和食盐水洗涤, Na₂SO₄ 干燥, 减压浓缩, 硅胶柱(DCM/MeOH=10/1)纯化, 得到化合物 6A 的外消旋体(16.0 mg, 产率 51%)。LCMS $[M+H]^+ = 653.2$ 。

步骤 2: 将化合物 6A 的外消旋体 (16.0 mg, 0.02 mmol)与 THF (0.5 mL)混合, 在 0℃ 下加入 6M HCl (0.5 mL), 室温搅拌 4 小时。浓缩液经制备高效液相色谱纯化得到白色固体 6 的外消旋体(5.9 mg, 收率: 46 %), 进一步手性柱拆分得到化合物 6。

LCMS $[M+H]^+ = 553.2$ 。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.25 (s, 1H), 7.51 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.35 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.18 (d, J = 19.6 Hz, 2H), 6.73 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.40 – 6.17 (m, 3H), 5.62 (s, 1H), 4.98 (s, 1H), 4.73 (s, 1H), 4.39 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 4.15 (dd, J = 13.3, 4.9 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.29 (s, 3H), 2.79 (s, 3H)。

化合物 7

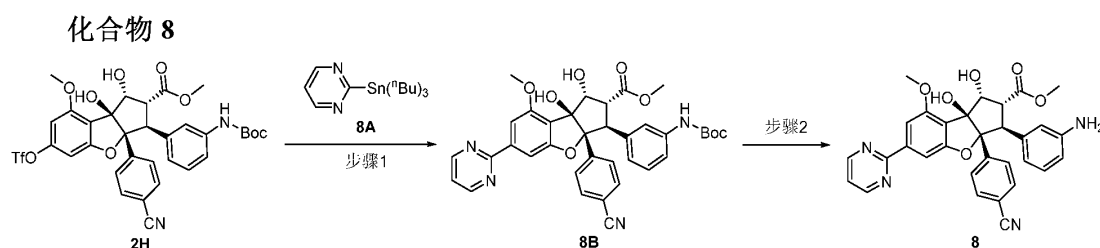


步骤 1: 将化合物 2H 的外消旋体 (50 mg, 2.2 mmol)、吡啶(3.7 g, 13.3 mmol)、tBuXPhos-Pd-G3 (4.8 mg, 0.01 mmol)、tBuXPhos(12.78 mg, 0.03 mmol)和 Cs₂CO₃ (67 mg, 0.21 mmol)溶于 1,4-二氧六环(2 mL)中。将反应混合在氮气保护下, 于 100℃ 搅拌 16 小时。反应结束后加水淬灭, 用 EA 萃取, 分液。有机相浓缩后, 用硅胶柱

(DCM/EA=1/1) 纯化, 得到淡黄色固体 7A 的外消旋体 (10 mg, 收率: 20%)。
LCMS $[M+H]^+ = 639.2$ 。

步骤 2: 将化合物 7A 的外消旋体 (10 mg, 0.016 mmol) 溶于 THF (0.5 mL) 中, 加入 6M HCl (0.5 mL), 在室温下搅拌 4 小时, 反应液通过快速柱层析 (ACN-H₂O=0-100%) 纯化得到白色固体 7 的外消旋体 (4 mg, 收率: 47%), 进一步手性柱拆分得到化合物 7。
LCMS $[M+H]^+ = 539.1$ 。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.58 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.68 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.58 – 6.54 (m, 1H), 6.23 (s, 1H), 6.14 (m, 2H), 5.54 (s, 1H), 5.39 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.82 (s, 2H), 4.64 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.26 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.58 (s, 3H)。



步骤 1: 向化合物 2H 的外消旋体 (54 mg, 0.075 mmol), 化合物 8A (215 mg, 0.6 mmol) 的 DMF (5 mL) 溶液中加入 Pd(PPh₃)₄ (9 mg, 0.0075 mmol), 和 CuI (28.5 mg, 0.015 mmol), 然后置换氮气 2 分钟, 在 120°C 下微波反应 2 小时。浓缩得到的粗品, 用制备色谱柱纯化得到白色固体状 8B 的外消旋体 (20 mg, 40.9%)。

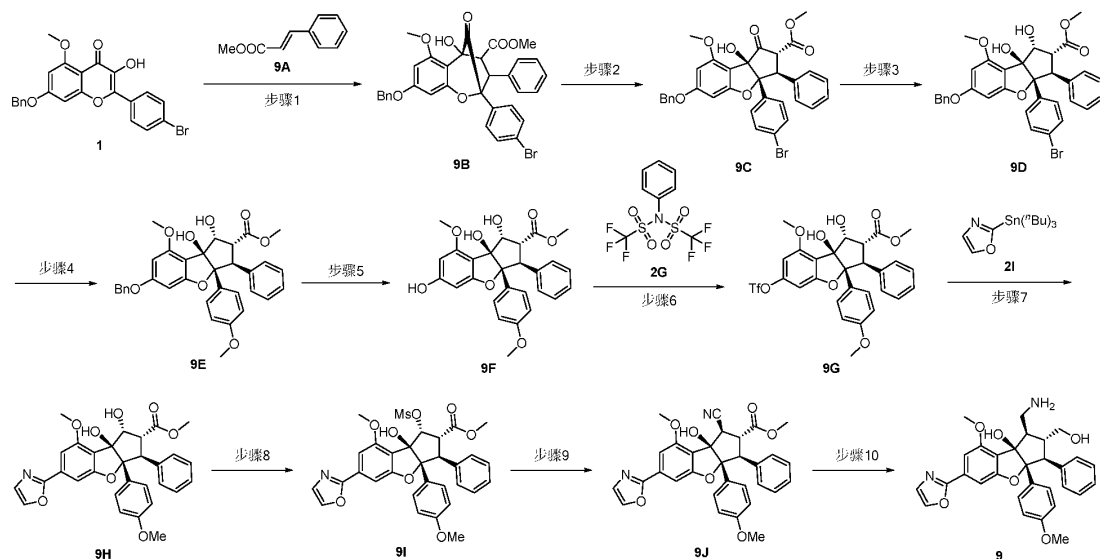
LCMS: $[M+H-C_4H_8]^+ = 595.2$ 。

步骤 2: 向化合物 8B 的外消旋体 (20 mg, 0.0308 mmol) 的 THF (1 mL) 溶液中加入 HCl 水溶液 (0.5 mL, 6M)。反应液室温反应 3 小时。浓缩得到的粗品, 用制备 HPLC 纯化, 得到白色固体 8 的外消旋体 (9 mg, 收率: 53.1%), 进一步手性柱拆分得到化合物 8。

LCMS: $[M+H]^+ = 551.2$ 。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.53 (s, 2H), 8.94 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 2.8 Hz, 2H), 7.55 – 7.43 (m, 3H), 7.36 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.14 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.06 – 6.82 (m, 3H), 5.66 (d, J = 58.4 Hz, 2H), 4.74 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 4.41 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 4.18 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.60 (s, 3H)。

化合物 9



步骤 1: 化合物 1 (1.00 g, 2.21 mmol) 和化合物 9A (3.58 g, 22.08 mmol) 溶于 TFE/三氯甲烷溶液 (CHCl₃/TFE=9/1, 18 mL) 后, 用 20 mL 注射器架设在注射泵上, 并将注射泵与 FEP 管连接, FEP 管先后缠绕在两个石英柱套上, 每个石英柱套内各有一个 250W 的紫外灯管。通过低温循环泵将两个柱套温度冷却至 -5 °C, 并在整个灯柱套体系外增加常温水浴。当紫外灯被稳定激发后, 开启注射泵, 将反应液以 30 mL/h 注入 FEP 管, 反应液的光照时间稳定为 1 小时。反应结束后, 浓缩反应液, 并通过柱层析分离 (乙酸乙酯/石油醚=3/1), 除去多余的肉桂酸酯原料, 得到粗产物, 该粗产物加入乙酸乙酯稀释, 并在 65°C 条件下反应 1 小时。再次浓缩后得到黄色油状目标粗产物 9B 的外消旋体 (0.96 g, 收率 71 %)。

LCMS [M+H]⁺=615.5。

步骤 2: 化合物 9B 的外消旋体 (1.4 g, 2.27 mmol) 溶于甲醇 (100 mL) 后在 0°C 下加入 NaOMe (0.3 g, 5.7 mmol), 然后反应液在 65°C 下反应 1 小时。反应液浓缩后通过柱层析分离 (0.5% 甲酸溶于乙酸乙酯/石油醚=1/3) 得到黄色油状目标产物 9C 的外消旋体 (0.96 g, 收率 68%)。

LCMS [M+H]⁺=615.1。

步骤 3: 将化合物 9C 的外消旋体 (0.60 g, 0.977 mmol), AcOH (1.06 g, 17.586 mmol) 溶于 MeCN (40 mL)、DCM (40 mL), 然后冷却至 0°C, 用 N₂ 保护, 分批次加入 STAB (1.04 g, 4.89 mmol), 室温搅拌 1 小时。反应液用水淬灭, 加入 NaHCO₃ 水溶液, 用 DCM 萃取 2 次。有机层干燥, 减压浓缩, 通过硅胶柱 (PE: EA) 纯化得到白色固体 9D 的外消旋体 (0.32 g, 53% 收率)。

LCMS: [M+H]⁺=617.2。

步骤 4: 化合物 9D 的外消旋体 (2.00 g, 3.24 mmol)、Cs₂CO₃ (1.58 g, 4.86 mmol) 以及 MeOH (0.21 g, 6.48 mmol) 溶于甲苯 (30 mL) 后加入 tBuXPhos Pd G3 (51 mg, 0.06 mmol) 并加热至 85°C 反应 3 小时。将反应液浓缩, 用 MeOH/DCM 溶液 (MeOH/DCM=1/1) 稀释并过滤, 滤液浓缩后, 通过柱层析 (EA/PE=60%) 分离得到棕色油状目标产物 9E 的外消旋体 (810 mg, 收率 44%)。

LCMS: [M-H]⁻=567.0。

步骤 5: 将化合物 9E 的外消旋体 (300 mg, 0.53 mmol), Pd/C (10%, 150 mg) 溶于 MeOH (15 mL), 然后在 H₂ 条件下室温反应 2 小时。反应液过滤, 滤液浓缩后通过柱层析分离得到白色固体目标产物 9F 的外消旋体 (270 mg, 粗品不计收率)。

LCMS: [M+H]⁺=479.4。

5 步骤 6: 在 5 mL DMF 中加入化合物 9F 的外消旋体 (360 mg, 0.75 mmol)、化合物 2G (268 mg, 0.75 mmol) 和 K₂CO₃ (207 mg, 1.5 mmol), 在 60℃ 下搅拌 1.5 小时。冷却至室温, 用乙酸乙酯和水萃取混合物, 分离有机相, 无水 Na₂SO₄ 干燥。过滤后浓缩, 粗品用硅胶柱纯化 (EA/DCM 从 0 到 50%), 得到黄色固体 9G 的外消旋体 (360 mg, 收率: 78%)。

10 LCMS: [M-H]⁻=609.2。

步骤 7: 将化合物 9G 的外消旋体 (340 mg, 0.56 mmol) 溶于 DMF (5 mL) 中, 加入化合物 2I (1600 mg, 4.46 mmol)、Pd(PPh₃)₄ (65 mg, 0.06 mmol) 和 CuI (21 mg, 0.11 mmol), 氮气保护下, 在 110℃ 下反应 16 小时。冷却至室温, 反应液直接用硅胶柱 (PE/EA=1/1) 纯化, 得到白色固体 9H 的外消旋体 (180 mg, 收率: 61%)。

15 LCMS [M+H]⁺=530.0。

步骤 8: 0℃ 下, 往化合物 9H 的外消旋体 (80 mg, 0.15 mmol)、吡啶 (0.5 mL) 的混合物中加入 MsCl (171 mL, 1.5 mmol), 在 0℃ 下反应 1 小时。用乙酸乙酯 (5 mL) 稀释, 用 1M HCl (5 mL) 洗涤, 分液。有机相用硅胶柱纯化 (DCM/EA=1/1), 得到白色固体 9I 的外消旋体 (90 mg, 收率: 97%)。

20 LCMS [M+H]⁺=608.1。

步骤 9: 将化合物 9I 的外消旋体 (90 mg, 0.15 mmol) 溶于 DMF (0.5 mL) 中, 加入 NaCN (36 mg, 0.75 mmol), 室温搅拌 16 小时。用乙酸乙酯萃取, 分离有机相, 无水 Na₂SO₄ 干燥。过滤后浓缩, 粗品用硅胶柱纯化 (DCM/EA=1/1), 得到白色固体 9J 的外消旋体 (70 mg, 收率: 88%)。

25 LCMS [M+H]⁺=539.1。

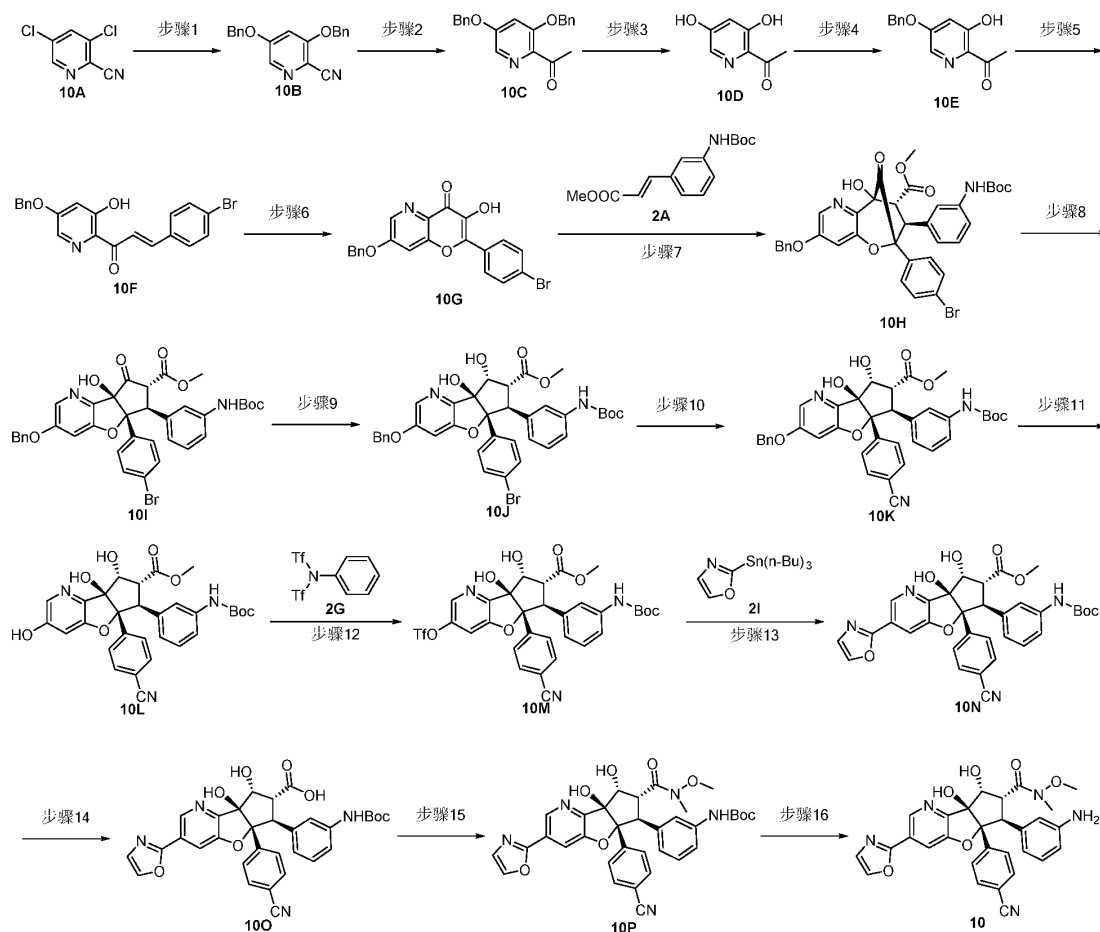
步骤 10: 将化合物 9J 的外消旋体 (10 mg, 0.016 mmol) 溶于 THF (0.5 mL) 中, 在 0℃ 下加入 2M 氢化铝锂的 THF 溶液 (0.08 mL), 缓慢升至室温, 搅拌 1 小时。加入 Na₂SO₄·10H₂O 淬灭, 将所得混合液过滤, 滤液经中压制备柱纯化 (ACN/H₂O=0%-100%, 含 0.1% 甲酸), 得到白色固体 9 的外消旋体 (7 mg, 收率: 70%), 进一步手性柱拆分得到化合物 9。

30 LCMS [M+H]⁺=515.1。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.26 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.22 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.09 – 7.04 (m, 3H), 6.81 – 6.76 (m, 2H), 6.71 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.23 (d, J = 13.6 Hz, 5H), 3.13 (m, 1H), 2.93 (s, 1H)。

35

化合物 10



步骤 1: 在0℃下, 向10A (12.11 g, 70 mmol) 的THF (120 mL) 溶液中缓慢加入NaH (9.06 g, 234.6 mmol)。将混合物在室温下搅拌0.5小时。再加入BnOH (16.2 g, 150 mmol), 并在室温下搅拌3小时。将混合物在0℃下用水缓慢淬灭, 用EtOAc萃取。分离有机相, 用无水Na₂SO₄干燥, 过滤, 减压浓缩, 得到19.6 g化合物10B, 收率: 89%。
LCMS [M+H]⁺=317.2。

步骤 2: 在-30℃下向10B (13.16 g, 41.6 mmol) 的THF (150 mL) 溶液中缓慢滴加MeMgBr溶液 (124.9 mL, 124.9 mmol)。再将混合物在室温下搅拌4.3小时。将混合物用6N HCl淬灭并继续搅拌2小时。有机相用1N NaOH和水洗涤, 分离, 用无水Na₂SO₄干燥, 过滤, 减压浓缩。粗产物通过硅胶色谱法纯化, 得到7.12 g化合物10C, 收率: 46%。
LCMS [M+H]⁺=334.2。

步骤 3: 取化合物10C (8.5 g, 25.5 mmol) 溶在EA (60 mL) 中, 加入Pd(OH)₂ (850 mg), 在氢气球作用下室温搅拌18h。浓缩得到3.9 g白色固体10D, 收率: 100%。LCMS [M+H]⁺ = 154.2。

步骤 4: 向化合物10D(3.9 g, 25.5 mmol)、K₂CO₃ (9.85 g, 71.4 mmol) 的丙酮 (40 mL) 溶液中滴入BnBr(4.36 g, 25.5 mmol), 室温搅拌48h, 醋酸酸化, 用水稀释, EA萃取, 有机层浓缩, 石油醚洗涤, 得到4.80 g黄白色固体10E, 收率: 77%。LCMS [M+H]⁺ = 244.1。

步骤 5: 在化合物10E (4800 mg, 19.73 mmol) 的MeOH (60 mL) 溶液中加入NaOH

(2.368 g, 59.2 mmol) 和 4-溴苯甲醛 (3.65 g, 19.73 mol)。将反应液在 70℃ 下搅拌 18 小时。冷却并用 AcOH 酸化。用二氯甲烷萃取。有机层用水和盐水洗涤, 干燥并浓缩。将粗产品用 PE/EA 打浆粗产物, 得到 5.0 g 白色固体 10F, 收率: 60%。LCMS $[M+H]^+ = 410.2$ 。

步骤 6: 向化合物 10F (1150 mg, 2.8 mmol, 1.0 eq) 的 MeOH/H₂O (130 mL/65 mL) 溶液中加入 NaOH (785 mg, 19.6 mmol, 7.0 eq) 和 H₂O₂ (12.5 mL)。反应液在 50℃ 下搅拌 3 小时。冷却并过滤混合物, 用少量二氯甲烷洗涤固体。将固体用 AcOH 酸化并用 DCM 萃取。用水和盐水洗涤有机层, 干燥并浓缩, 得到 670 mg 白色固体 10G, 收率: 57%。LCMS $[M+H]^+ = 424.0$ 。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.99 (s, 1H), 8.56 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.18 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.94 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.60 – 7.37 (m, 5H), 5.34 (s, 2H)。

步骤 7: 将化合物 10G (2.5 g, 5.9 mmol) 和化合物 2A (9.8 g, 35.38 mmol) 溶于 CHCl₃/TFE (7/3, 20 mL), 用注射器将反应混合物以 12 mL/h 的速率通过注射泵打入缠绕在装有 250W 紫外灯的夹套玻璃筒上的线圈。调节外接循环冷却温度, 使内部反应温度为 0-5℃, 同时打开 UV 灯, 照射反应混合物 1 小时。减压除去溶剂, 并使用硅胶柱色谱 (EtOAc/己烷) 纯化残余物以除去过量的肉桂酸酯, 得到浅黄色油状产物 10H 的外消旋体 (3.6 g, 75% 产率)。LCMS $[M+H]^+ = 700.9$ 。

步骤 8: 将化合物 10H 的外消旋体 (2.5 g, 3.56 mmol) 溶于甲醇 (60 mL) 中, 然后在 0℃ 下加入 NaOMe (481 mg, 8.91 mmol), 随后将反应液在 65℃ 下搅拌 1.5 小时。反应完成后, 将反应液浓缩并用 EA 萃取, 用水、NH₄Cl 溶液和饱和食盐水进行洗涤, 最后用无水硫酸钠干燥并减压浓缩后, 用硅胶柱 (0.2% FA, EA/PE=1/3) 进行纯化, 得到化合物 10I 的外消旋体 (3.0 g, 粗品)。LCMS $[M+H]^+ = 701.0$ 。

步骤 9: 将化合物 10I 的外消旋体 (3.0 g, 4.28 mmol) 溶于 ACN/CHCl₃=1/1 (40 mL/40 mL) 混合溶剂中, 在 0℃ 下加入 Na(AcO)₃BH (4.533 g, 21.38 mmol) 和 AcOH (2.566 g, 47.0 mmol), 然后将反应液在室温下搅拌 2 小时。反应完成后, 将反应液浓缩并用 EA 进行萃取, 用水和饱和食盐水进行洗涤, 最后用无水硫酸钠干燥并减压浓缩后, 用硅胶柱 (0.2% FA, EA/PE=3/2) 进行纯化, 得到 500 mg 化合物 10J 的外消旋体。LCMS $[M+H]^+ = 703.0$ 。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.06 (s, 1H), 7.86 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 4.4$ Hz, 4H), 7.40 (dd, $J = 8.2, 5.0$ Hz, 2H), 7.28 (s, 2H), 7.15 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.00 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.57 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.35 (s, 1H), 5.14 (s, 2H), 5.06 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.41 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H), 3.95 (dd, $J = 14.0, 6.0$ Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 1.51 (s, 9H)。

步骤 10: 在化合物 10J 的外消旋体 (500 mg, 0.71 mmol), DPPF (155 mg, 0.28 mmol) 和 Zn(CN)₂ (208 mg, 1.80 mmol) 的 NMP (25 mL) 溶液中加入 Pd₂(dba)₃ (128 mg, 0.14 mmol)。反应液在 N₂ 保护下加热至 150℃ 反应 1.2 小时。用水稀释溶液, 用 EA 萃取, 再用水和盐水洗涤有机层, 干燥、浓缩并通过硅胶柱 (EA/PE=1/1) 纯化, 获得 300 mg 黄色固体 10K 的外消旋体, 收率: 65%。LCMS: $[M+H]^+ = 650.0$ 。

步骤 11: 向化合物 10K 的外消旋体 (300 mg, 0.46 mol) 的 EA/MeOH/THF/DCM = 20:2:2:0.2 (7 mL) 溶液中加入 Pd(OH)₂/C (10%, 0.1 g)。将混合物在氢气球作用下在室温搅拌 18 小时。过滤, 去除固体, 并用 MeOH/DCM (1/10) 洗涤滤饼。将合并的滤液浓缩, 得到 0.22 g 白色固体 10L 的外消旋体, 收率: 87.0%。LCMS: $[M+H]^+ = 560.2$ 。

步骤 12: 向化合物10L的外消旋体 (220 mg, 0.39mmol) 和化合物2G (150 mg, 0.39mmol) 的DMF (3 mL) 溶液中加入 K_2CO_3 (116 mg, 0.78mmol)。将混合物在60℃下搅拌1小时。加入水淬灭, 用EtOAc提取混合物。分离有机相, 用无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩。残留物通过柱色谱法 (EA-PE/DCM=0-50%) 纯化, 得到221 mg黄色固体10M的外消旋体, 收率: 82%。LCMS $[M+H-C_4H_8]^+=636.1$ 。

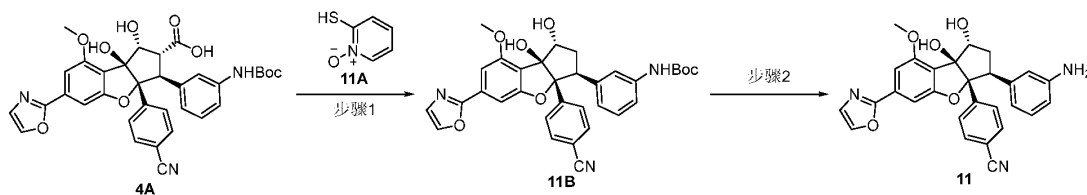
步骤 13: 在DMF (3mL) 中加入化合物10M的外消旋体 (70mg, 0.1mmol), 化合物2I (280mg, 0.8mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (12 mg, 0.01 mmol) 和CuI (4 mg, 0.02 mmol), 然后在 N_2 保护下微波135℃搅拌5小时。加入水并用EA提取, 用水、饱和食盐水洗涤有机层, 然后干燥、浓缩。将粗产物溶解在DCM中, 加入 Boc_2O (2当量) 和DIPEA (3当量) 以及DMAP (0.2当量)。将混合物在40℃下搅拌18小时。将其浓缩并通过快速色谱法 (DCM/EA=1:1, DCM:MeOH=20:1) 纯化, 得到60mg白色固体10N的外消旋体, 收率: 98%。LCMS $[M+H]^+=611.2$ 。

步骤 14: 向化合物10N的外消旋体 (60 mg, 0.1 mmol) 的THF (2 mL) 溶液中加入 H_2O (2 mL)、MeOH (2 mL) 和LiOH (12.6 mg, 0.30 mmol), 然后在室温下搅拌5小时。通过反相色谱法 (MeCH/ HCO_2H/H_2O) 纯化, 得到30mg白色固体10O的外消旋体, 收率: 51%。LCMS $[M+H]^+=597.2$ 。

步骤 15: 在DMF (1 mL) 中加入化合物10O的外消旋体 (30 mg, 0.048 mmol)、N,O-二甲基羟胺 (9 mg, 0.096 mmol)、HATU (18 mg, 0.048mmol) 和TMP (24 mg, 0.192 mmol), 然后将溶液在50℃下搅拌18小时。反相柱色谱 (ACN/ H_2O =0%-100%) 纯化, 得到10 mg白色固体10P的外消旋体, 收率: 33%。LCMS: $[M+H]^+=640.3$ 。

步骤 16: 向化合物10P的外消旋体 (10 mg, 0.016 mmol) 的 THF (0.5 mL) 溶液中滴加入 6 M HCl (0.5 mL), 然后将溶液在室温下搅拌4小时。反应液用反相制备柱色谱 ACN/ H_2O = (5%-95%, +0.1% NH_4HCO_3) 分离得到1.1 mg白色固体10的外消旋体, 收率: 10%, 进一步手性柱拆分得到化合物10。LCMS: $[M+H]^+=540.2$ 。

化合物 11



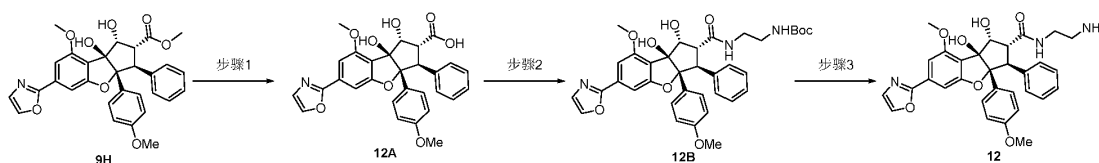
步骤 1: 将化合物 4A 的外消旋体(10 mg, 0.02 mmol), 化合物 11A (12.7mg, 0.1 mmol), 叔十二硫醇(38.4 mg, 0.2 mmol), TMP (0.4 mg, 0.04 mmol) 和 meso-四苯基卟啉锌(1.3 mg, 0.001 mmol)的 DMF (1 mL)溶液转移至微波管中。将微波管在 25w 红灯下照射并保持温度在 80℃。向反应体系中逐滴加入 EDCI (36.6 mg, 0.2 mmol 溶解在 1 mL DMF 中)。反应液在 80℃并且 25w 红灯照射下持续搅拌 30 分钟。合并三个平行反应的反应液, 然后经过反相柱层析 (H_2O : ACN=0-100%)纯化得到 9 mg 白色固体 11B 的外消旋体, 收率: 33%。LCMS: $[M+H-C_4H_8]^+=526.2$ 。

步骤 2: 向化合物 11B 的外消旋体(25 mg, 0.04 mmol) 的 THF (1 mL)溶液中加入 6M HCl (1 mL)。反应液室温搅拌过夜, 减压浓缩后经过反相柱层析 (H_2O : ACN=0-100%)纯

化得到 9 mg 白色固体 11 的外消旋体, 收率: 40%, 进一步手性柱拆分得到化合物 11。
LCMS $[M+H]^+=482.0$ 。

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.25 (s, 1H), 7.53 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.30 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.16 (d, $J = 12.3$ Hz, 2H), 6.73 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.35 (s, 1H), 6.22 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 5.34 (s, 1H), 4.90 – 4.73 (m, 3H), 4.47 (s, 1H), 4.03 (dd, $J = 14.3, 6.1$ Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.78 – 2.60 (m, 1H), 2.08 (dd, $J = 12.8, 6.1$ Hz, 1H)。

化合物 12



步骤 1: 将化合物 9H 的外消旋体(42.3 mg, 0.08 mmol)和 LiOH(16.8 mg, 0.4 mmol) 溶于 MeOH/H₂O(5 mL / 1 mL)中, 在室温下搅拌 12h, 用 1M 盐酸水溶液调节 pH=2-3, 用乙酸乙酯(20 mL)萃取。有机相用硫酸钠干燥, 浓缩, 得到 35 mg 白色固体 12A 的外消旋体, 收率: 84.6%。LCMS $[M+H]^+ = 516.2$ 。

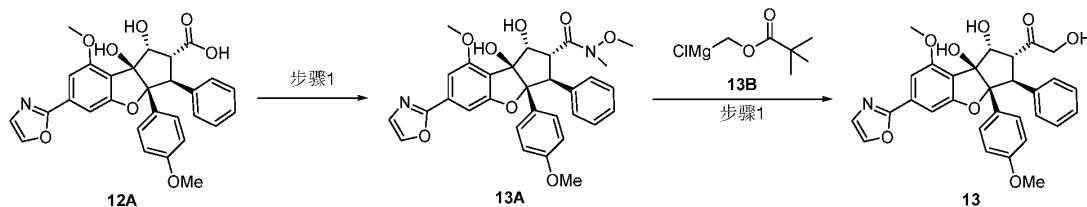
步骤 2: 将化合物 12A 的外消旋体 (31 mg, 0.06 mmol)与 Boc 乙二胺(19 mg, 0.12 mmol)、2,4,6-三甲基吡啶(22 mg, 0.18 mmol)和 HATU (34 mg, 0.09 mmol)在 DMF (3 mL)中混合, 室温搅拌 12 小时。然后向反应液中加入 50 mL 水, 用乙酸乙酯萃取, 饱和食盐水洗涤, 干燥, 浓缩, 粗品用硅胶柱 (PE/EA=1/2) 纯化, 得到 33 mg 白色固体 12B 的外消旋体, 收率: 83.7%。LCMS $[M+H]^+=658.2$ 。

步骤 3: 向化合物 12B 的外消旋体(33 mg, 0.05 mmol) 的 THF (3 mL)溶液中加入 HCl 水溶液 (1 mL, 6M), 反应液于室温反应 12 小时。浓缩得到的粗品, 制备色谱柱纯化得到 20 mg 白色固体 12 的外消旋体, 收率: 71.4%, 进一步手性柱拆分得到化合物 12。

LCMS $[M+H]^+=558.2$ 。

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.45 (s, 2H), 8.24 (d, $J = 0.6$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J = 0.6$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 7.10 – 7.01 (m, 4H), 6.97 (dd, $J = 10.1, 7.4$ Hz, 3H), 6.59 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 5.32 (s, 1H), 4.65 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 4.30 (d, $J = 14.1$ Hz, 1H), 3.90 – 3.86 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 3.14 (s, 2H), 2.65 (s, 2H)。

化合物 13

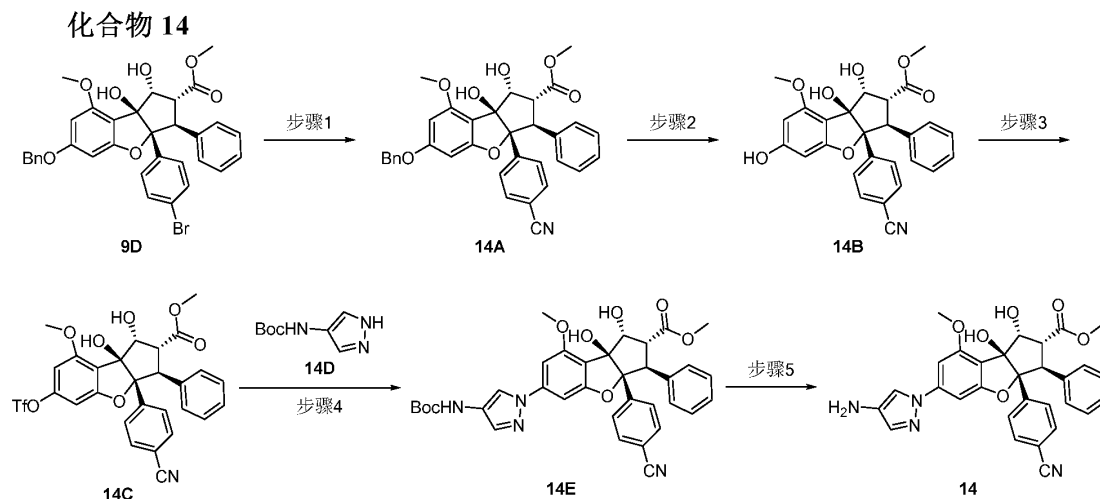


步骤 1: 将化合物 12A 的外消旋体 (350 mg, 0.68 mmol) 溶解在 DMF (2 mL) 中, 再依次加入 N,O-二甲基羟胺盐酸盐 (132.5 mg, 1.36 mmol)、HATU (310 mg, 0.82 mmol) 和 DIEA (263.2 mg, 2.04 mmol)。将反应液在室温下搅拌 2 小时, 然后直接旋

干，通过反相色谱（乙腈/水=5%-95%，214nm，20min）纯化得到 300 mg 白色固体 13A 的外消旋体，收率：79%。LCMS $[M+Na]^+=581.2$ 。

步骤 2：将碘代甲基新戊酸酯（2000 mg，8.26 mmol）溶解在无水四氢呋喃（15 mL）溶液中，在 -70℃ 下加入异丙基氯化镁（2.0 M，8.26 mL，16.52 mmol）。将反应混合物在 -70℃ 搅拌 2 小时，得到化合物 13B 的溶液。将化合物 13A 的外消旋体（100 mg，0.18 mmol）溶解在 1 mL 无水四氢呋喃中，在 -70℃ 下加入化合物 13B 的溶液（5 mL）。将反应混合物在室温下搅拌过夜。用水（15 mL）稀释反应混合物，用二氯甲烷（15 mL×2）萃取，用盐水（15 mL×2）洗涤，用无水硫酸钠干燥，过滤并浓缩。粗产品通过制备色谱柱纯化得到 5.5 mg 白色固体 13 的外消旋体，收率：5.8%，进一步手性柱拆分得到化合物 13。LCMS $[M+H]^+=530.0$ 。

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.25 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.43-7.41 (m, 3H), 7.37-7.35 (m, 2H), 7.31-7.27 (m, 2H), 7.22 – 7.24 (m, 1H), 7.17 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.93-6.91 (m, 2H), 5.40 (s, 1H), 4.83 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.40-4.36 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.76-3.73 (m, 4H), 3.10 (t, J = 12.0 Hz, 2H)。



步骤 1：将化合物 9D 的外消旋体（2.30 g，3.7 mmol）、 $Zn(CN)_2$ （1.09 g，9.3 mmol）、 $Pd(dba)_3$ （0.68 g，0.75 mmol）和 DPPF（0.83 g，1.49 mmol）的 NMP（160 mL）溶液在 150℃ 下搅拌 4 小时。将混合物用 H_2O 和 EA 萃取，合并的有机层用盐水（2×10 mL）洗涤。快速柱色谱法（PE/EA=1/1）纯化混合物，得到黄色固体 14A 的外消旋体（1.9 g，90% 收率）。

LCMS: $[M+H]^+=564.2$ 。

步骤 2：在 N_2 保护下向化合物 14A 的外消旋体（2.8 g，4.97 mmol）的 EA/MeOH/THF/DCM 溶液（EA/MeOH/THF/DCM=20:2:0.2:0.2，120 mL）中加入 $Pd(OH)_2/C$ （10%，1.4 g）。将悬浊液在 H_2 环境下在室温下搅拌 4 小时。过滤反应液并用 MeOH/DCM 溶液（MeOH/DCM=1/10）洗涤滤饼。将合并的滤液浓缩并通过快速柱色谱法（DCM/MeOH=10/1）纯化，得到黄色固体 14B 的外消旋体（1.6 g，68% 收率）。

LCMS: $[M-H]^+=474.2$ 。

步骤 3: 在 0°C 下, 向化合物 14B 的外消旋体 (1.6 g, 3.38 mmol) 和二异丙基乙胺 (0.7 g, 5.75 mmol) 的 150 mL DCM 溶液中缓慢滴加三氟甲磺酸酐 (1.1 g, 4.06 mmol, 1.2 当量), 将混合物搅拌 45 分钟。用 25 mL 饱和碳酸氢钠洗涤, 收集有机层, 再用 DCM (20mL) 提取水层。将合并的有机层依次用 10% 柠檬酸 (20mL)、水 (20mL) 洗涤、干燥。滤液减压浓缩, 并通过快速柱色谱法 (DCM/EA=10/1) 纯化得到白色粉末形式的化合物 14C 的外消旋体 (1.7g, 83% 收率)。LCMS: $[M+H]^+=606.2$ 。

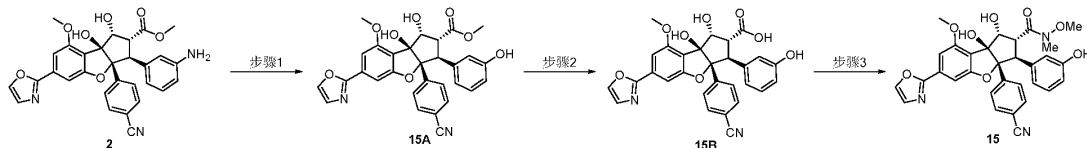
步骤 4: 将化合物 14C 的外消旋体 (50 mg, 2.2 mmol)、化合物 14D (30.26mg, 0.16 mmol)、tBuXPhos-Pd-G3 (4.8 mg, 0.01 mmol)、tBuXPhos (12.78 mg, 0.03 mmol) 和 Cs₂CO₃ (67 mg, 0.21 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (2 mL) 中。将反应混合在氮气保护下 100°C 搅拌 16 小时。反应结束后 EA 萃取, 浓缩, 得到 50 mg 化合物 14E 的外消旋体, 粗品不计收率。LCMS $[M+H]^+=639.2$ 。

步骤 5: 将化合物 14E 的外消旋体 (50 mg) 溶于 THF (0.5 mL) 的溶液加入 6M HCl (0.5 mL), 在室温下搅拌 4 h, 反应液通过快速柱层析 (ACN-H₂O=0-100%) 纯化得到 6 mg 白色固体 14 的外消旋体, 收率: 12%, 进一步手性柱拆分得到化合物 14。

LCMS $[M+H]^+=539.2$ 。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.78 (s, 1H), 7.47 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.31 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.09 – 7.03 (m, 2H), 7.02 – 6.94 (m, 4H), 6.92 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 5.51 (s, 1H), 5.39 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 4.67 (t, $J = 5.1$ Hz, 1H), 4.39 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H), 4.18 (d, $J = 18.8$ Hz, 2H), 4.15 – 4.07 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.58 (s, 3H)。

化合物 15



步骤 1: 在室温下, 将 HBF₄ (0.85 mL, 4.79 mmol) 滴加到化合物 2 的外消旋体 (170 mg, 0.32 mmol) 的乙醇 (5 mL) 中。搅拌 15 min 后, 反应液澄清, 冷却至 0°C, 加入亚硝酸叔丁酯 (65.0 mg, 0.63 mmol)。30 分钟后, 用乙醚 (8mL) 稀释反应混合物。过滤, 得到固体, 用乙醚 (5 mL) 洗涤 2 次并干燥。将该固体加入含有硝酸铜 (17.7 g, 94.5 mmol)、氧化亚铜 (45.0 mg, 0.32 mmol) 的水 (500 mL) 中, 在室温下搅拌 1 小时。水溶液经过滤后为棕色固体, 固体经快速柱层析 (ACN/H₂O) 纯化, 得到 20 mg 黄色固体 15A 的外消旋体, 收率: 12.3%。LCMS $[M+H]^+=541.0$ 。

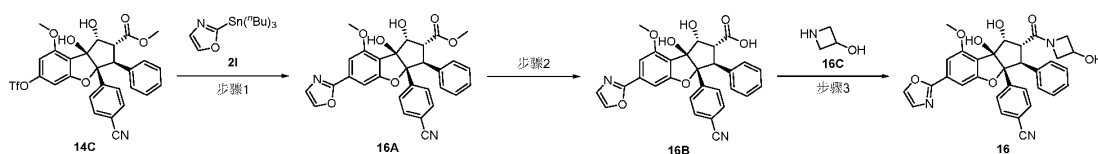
步骤 2: 将化合物 15A 的外消旋体 (20.0 mg, 0.04 mmol) 和 LiOH (34.8 mg, 0.40 mmol) 溶于 THF/H₂O (5 mL / 1 mL), 在室温下搅拌 6h。经快速柱层析 (ACN/H₂O) 纯化, 得到 17.0 mg 白色固体 15B, 收率: 85.3%。LCMS $[M+H]^+=527.0$ 。

步骤 3: 将化合物 15B (15.0 mg, 0.03 mmol), N,O-二甲羟胺盐酸盐 (2.92 mg, 0.03 mmol), HATU (13.0 mg, 0.03 mmol), HOAT (2.25 mg, 0.03 mmol), TMP (10.3 mg, 0.09 mmol) 加入 DMF (1.0 mL) 中, 室温搅拌 16 h, 经快速柱层析 (ACN/H₂O) 纯化, 得到 9.0 mg 白色固体 15 的外消旋体, 收率: 55.4%, 进一步手性柱拆分得到化合物 15。

LCMS $[M+H]^+ = 570.0$ 。

1H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.09 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.53 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.30 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.21 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.83 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.56 - 6.36 (m, 3H), 5.63 (s, 1H), 5.11 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 4.79 (t, $J = 4.8$ Hz, 1H), 4.38 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.18 - 4.13 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.09 (s, 3H)。

化合物 16



步骤 1: 向化合物 14C 的外消旋体(2.00g, 3.30mmol)的 DMF (10 mL)溶液中加入化合物 2I(8.04g, 22.46mmol)、Pd (PPh_3)₄ (763.35mg, 0.6 mmol) 和 CuI (629.03mg, 3.30mmol), 在微波 115℃氮气下搅拌 2 h, 经硅胶柱纯化 (PE/EA=1/1) 得到 1.5g 白色固体 16A 的外消旋体, 收率: 86%。LCMS $[M+H]^+ = 525.0$ 。

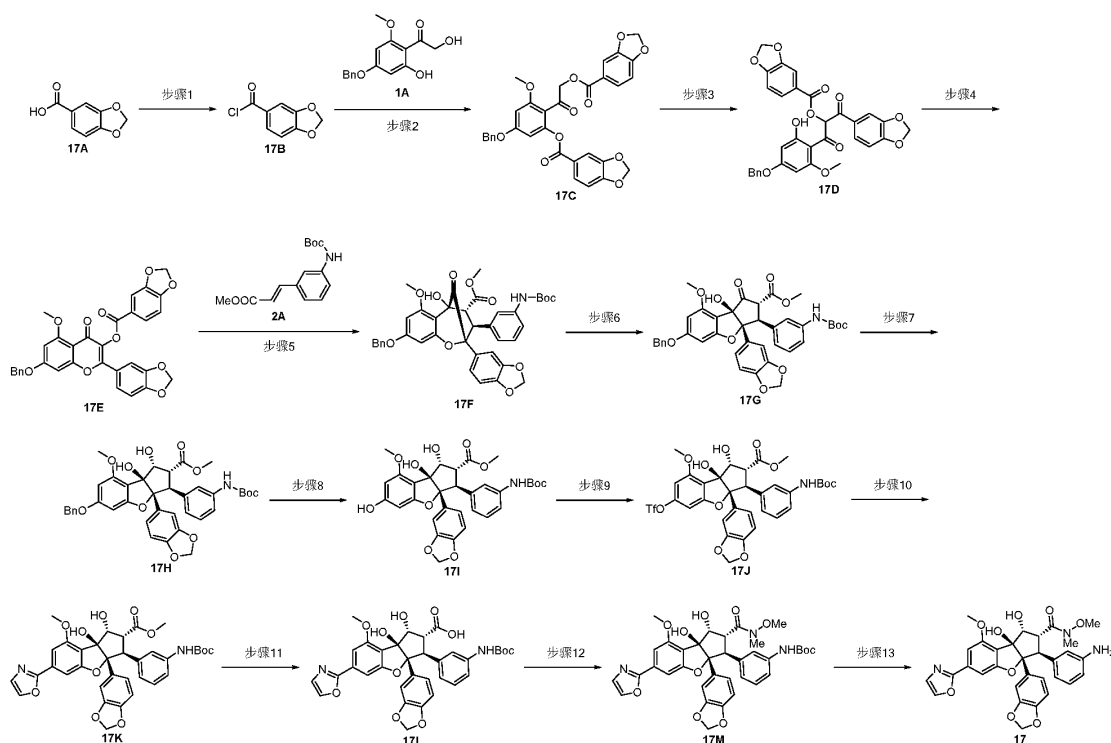
步骤 2 和 3: 将化合物 16A 的外消旋体(100.00mg, 0.19mmol)和 LiOH(20.00mg, 0.25mmol) 溶于 MeOH/ H_2O (5 mL / 1 mL), 在室温下搅拌 12h, 用 1M 盐酸水溶液调节 pH=2-3, 用乙酸乙酯 (20 mL) 萃取。有机相用硫酸钠干燥, 浓缩得到粗产品 16B 的外消旋体。

将该粗产品 16B 的外消旋体溶于 DMF (3 mL), 加入 HATU (144.50mg, 0.38mmol)、化合物 16C (27.78mg, 0.38 mmol)和 DIEA (73.67mg, 0.57 mmol), 室温搅拌 12 小时。向反应液中加 50 mL 水, 用乙酸乙酯萃取, 饱和的食盐水洗, 干燥, 浓缩, 粗品用硅胶柱 (PE/EA=1/2) 纯化, 得到 20 mg 白色固体 16 的外消旋体, 收率: 17%, 进一步手性柱拆分得到化合物 16。

LCMS $[M+H]^+ = 566.2$ 。

1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.25 (s, 1H), 7.47 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.32 (dd, $J = 8.0, 5.0$ Hz, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.04 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 6.96 (s, 3H), 5.77 (dd, $J = 15.3, 5.4$ Hz, 1H), 5.62 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 5.06 (dd, $J = 11.7, 5.0$ Hz, 1H), 4.77 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.67 (s, 1H), 4.62 - 4.50 (m, 2H), 4.47 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H), 4.34 - 4.06 (m, 1H), 4.01 (dd, $J = 16.6, 9.9$ Hz, 1H), 3.93 (dd, $J = 12.8, 6.8$ Hz, 1H), 3.85 (d, $J = 3.9$ Hz, 3H), 3.59 (dd, $J = 17.2, 7.4$ Hz, 1H)。

化合物 17



步骤1: 在冰水浴下将化合物17A (5.0 g, 30.10 mmol) 溶解在氯仿 (50 mL) 中, 依次加入 N,N-二甲基甲酰胺 (0.5 mL) 和氯化亚砷 (5.37 g, 45.14 mmol)。将混合物在75℃下搅拌12小时。将反应混合物浓缩, 得到6.0 g黄色固体17B。LCMS $[M+H]^+ = 185.2$ 。

- 5 步骤2: 在冰水浴下将化合物1A (4.0 g, 13.87 mmol) 溶解在二氯甲烷 (30 mL) 中, 加入三乙胺 (4.2 g, 41.61 mmol) 和 DMAP (1.69 g, 13.8 mmol) 以及化合物17B (5.63 g, 30.52 mmol)。将混合物在室温下搅拌1.5小时。将混合物用水 (30 mL) 稀释并用二氯甲烷 (30 mL $\times$ 2) 萃取。有机相用盐水 (30 mL $\times$ 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤、浓缩并通过硅胶色谱法 (PE/EA=1/1) 纯化, 得到6.92 g白色固体17C, 收率: 85%。
- 10 LCMS $[M+H]^+ = 585.0$ 。

- 步骤3: 将化合物17C (3.5 g, 5.99 mmol) 溶解在无水四氢呋喃 (30 mL) 中, 在-78℃下滴加LiHMDS的THF溶液 (1M, 17.96 mL, 17.96 mmol), 并在-78℃下搅拌反应1小时。混合物用水 (50 mL) 稀释, 用乙酸乙酯 (50 mL $\times$ 2) 萃取, 用盐水 (50 mL $\times$ 2) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩, 用乙醚搅拌, 得到2.67 g白色固体17D, 收率: 78%。
- 15 LCMS $[M+H]^+ = 585.0$ 。

步骤4: 将化合物17D (900 mg, 1.54 mmol) 溶在AcOH (15 mL) 中, 加入醋酸钠 (316 mg, 3.85 mmol), 并将反应物在100℃下搅拌过夜。将反应混合物浓缩并用二氯甲烷 (20 mL) 萃取, 用水 (20 mL $\times$ 2)、盐水 (20 mL $\times$ 2) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩, 用乙醚搅拌, 得到800 mg黄色固体17E, 收率: 92%。

- 20 步骤5: 将化合物17E (100 mg, 0.24 mmol) 和化合物2A (397 mg, 1.44 mmol) 溶于CHCl₃/TFE (7/3, 5 mL) 中, 用注射器将反应混合物以12 mL/h的速率通过注射泵打入缠绕在装有250W紫外灯的夹套玻璃筒上的线圈。调节外接循环冷却温度, 使内部反应温度为0-5℃, 同时打开UV灯。将反应混合物照射1小时, 减压除去溶剂, 用硅胶柱

(EtOAc/己烷)纯化残留物, 去除多余的化合物2A, 得到190 mg淡黄色固体17F的外消旋体, 收率: 75 %。LCMS $[M+H]^+ = 696.1$ 。

步骤 6: 将化合物 17F 的外消旋体(4.8 g, 6.91 mmol)溶于 MeOH (40 mL)中, 在 0℃下加入 NaOMe (932.4 mg, 17.27 mmol), 在 65℃下搅拌 1.5 h。将溶液浓缩, 用 H₂O、NH₄Cl(aq)、盐水洗涤, 用无水 Na₂SO₄ 干燥, 减压浓缩, 硅胶柱纯化(0.2% FA, EA/PE=1/3)得到 2.8 g 化合物 17G 的外消旋体, 收率: 58%。LCMS $[M+H-H_2O]^+ = 677.9$ 。

步骤 7: 将化合物 17G 的外消旋体(2.85 g, 4.10 mmol)溶于 ACN/CHCl₃ (1/1, 30 mL/30 mL)中, 在 0℃下加入 Na(AcO)₃BH (4.3 g, 20.50 mmol)和 AcOH (2.5 g, 41.01 mmol), 在室温下搅拌 2h。浓缩, 然后用 EA 萃取, 水和盐水洗涤, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 硅胶柱(A:PE, B:0.2% FA, EA)纯化, 得 1.6 g 化合物 17H 的外消旋体, 收率 56%。LCMS $[M+H-H_2O]^+ = 680.0$ 。

步骤8:将化合物17H的外消旋体(400 mg, 0.57 mmol)溶解在MeOH(10 mL)中, 向溶液中加入氢氧化钡(40 mg), 并将反应物在氢气球下在室温下搅拌过夜。过滤反应液, 用甲醇(10 mL)洗涤, 浓缩滤液, 得到320 mg黄色固体17I的外消旋体, 收率: 91%。LCMS $[M+H-H_2O]^+ = 590.0$ 。

步骤 9: 将化合物 17I 的外消旋体 (320 mg, 0.53 mmol) 溶解在 DMF (5 mL) 中, 向混合物加入 1,1,1-三氟-N-苯基-N-((三氟甲基)磺酰基)甲磺酰胺(189.3 mg, 0.53 mmol)和碳酸钾(146.3 mg, 1.06 mmol)。将反应溶液在 60℃下搅拌 1 小时。反应液通过反相纯化(乙腈/水=5%-95%, 214nm, 20 分钟)得到 320 mg 白色固体 17J 的外消旋体, 收率: 82%。LCMS $[M+H]^+ = 740.2$ 。

步骤 10: 将化合物 17J 的外消旋体 (50 mg, 0.07 mmol) 溶解在 DMF (1.5 mL) 中, 依次向溶液中加入 2-(三丁基锡基)噻唑(190 mg, 0.54 mmol)、四三苯基磷钯(8 mg, 0.007 mmol)和 CuI (2.6 mg, 0.014 mmol)。将溶液在微波下 100℃搅拌 1.5 小时。过滤反应混合物, 用 MeOH (5mL) 洗涤并收缩。残留物通过反相纯化(乙腈/水=5%-95%, 214nm, 20 分钟)得到 30 mg 黄色固体 17K 的外消旋体, 收率: 34%。LCMS $[M+H]^+ = 659.2$ 。

步骤 11: 将化合物 17K 的外消旋体 (35 mg, 0.05 mmol) 溶解在四氢呋喃/水 (3 mL/1 mL) 中, 向溶液中加入氢氧化锂 (4.20 mg, 0.1 mmol)。将反应混合物在室温下搅拌 2 小时。浓缩反应混合物, 并通过反相纯化(乙腈/水=5%-95%, 214nm, 20 分钟)得到 30 mg 黄色固体 17L 的外消旋体, 收率: 88%。LCMS $[M+H]^+ = 645.2$ 。

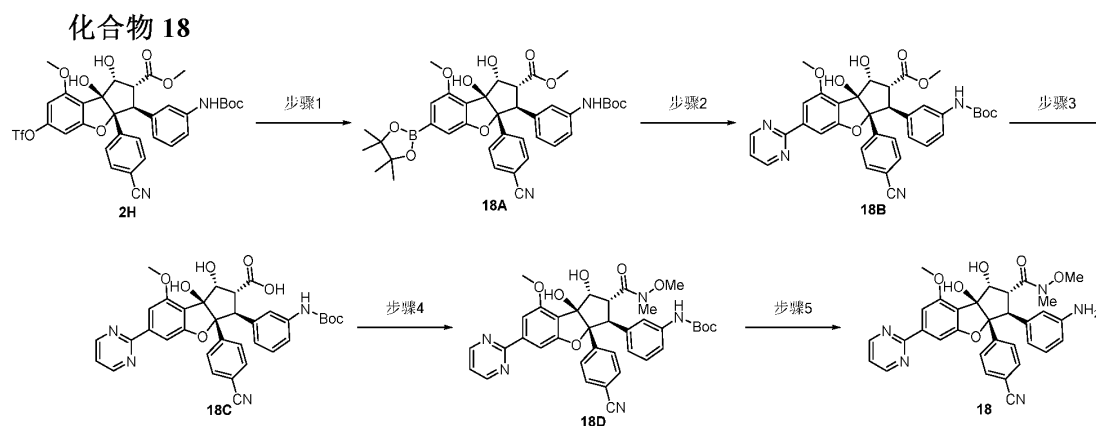
步骤 12: 在 DMF (1.5 mL) 中, 依次加入化合物 17L 的外消旋体 (30 mg, 0.05 mmol)、N,O-二甲基羟胺 (10 mg, 0.1 mmol)、HATU (22.8 mg, 0.06 mmol) 和 DIEA (19.35 mg, 0.15 mmol)。将反应混合物在室温下搅拌 2 小时。通过反相纯化(乙腈/水=5%-95%, 214nm, 20 分钟)得到黄色固体 17M 的外消旋体 (15 mg, 47%产率)。LCMS $[M+H]^+ = 688.2$

步骤 13: 向化合物 17M 的外消旋体 (15 mg, 0.02 mmol) 的四氢呋喃 (0.5mL) 溶液中加入 6N/HCl (0.3 mL)。将该混合物在室温下搅拌 12 小时。将该混合物进行制备色谱柱纯化得到 3.8 mg 白色固体 17 的外消旋体, 收率: 30%, 进一步手性柱拆分得到化合物 17。

LCMS $[M+H]^+ = 588.2$ 。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.36 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.15 (d, $J = 12.4$ Hz, 2H), 6.72-6.60 (m, 4H), 6.23-6.18 (m, 3H), 6.04 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.86 (d, $J = 3.2$ Hz, 2H), 5.37 (s, 1H), 4.92 (s, 1H), 4.83-4.73 (m, 3H), 4.16 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 4.08 (brs, 1H), 3.88-3.85 (m, 6H), 3.06 (s, 3H)。

5



步骤 1: 在化合物 2H 的外消旋体 (50 mg, 0.07 mmol) 的二氧六环(5 mL)溶液中, 加入双联硼(35.2 mg, 0.14 mmol)、醋酸钾 (20.4 mg, 0.21 mmol) 和 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (5.62 mg, 0.01 mmol)。混合物在减压下脱气, 用氮气置换 3 次。混合物在 85°C 下搅拌 10 h, 将反应液浓缩, 残渣用 $\text{PE}/\text{EA}=5/1$ 经硅胶柱纯化得到化合物 18A 的外消旋体(40.0 mg, 得率 83%), 为黄色固体。LC-MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 699.3$ 。 ^1H NMR: (400 MHz, CDCl_3) δ 7.36 (dd, $J = 8.4, 28.4$ Hz, 4H), 7.22 (s, 1H), 7.14(d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.99 - 6.95 (m, 2H), 6.86 (s, 1H), 6.53 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.30 (s, 1H), 5.01 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.36 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.53 (s, 1H), 1.51 (s, 9H), 1.37 (s, 12H)。

步骤 2: 将化合物 18A 的外消旋体 (40 mg, 0.06 mmol)在二氧六环/ H_2O (5 mL/1 mL) 的溶液中加入 2-溴嘧啶(9.1 mg, 0.09 mmol), Na_2CO_3 (18.2 mg, 0.17 mmol) 和 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (4.62 mg, 0.01 mmol), 在微波加热 100°C 氮气下搅拌 1 h。将反应液浓缩, 残渣经 快速柱层析 ($\text{ACN}/\text{H}_2\text{O}$) 纯化, 得到化合物 18B 的外消旋体(30.0 mg, 得率 80.5%), 为白色固体。LC-MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 651.0$ 。 ^1H NMR: (400 MHz, CDCl_3) δ 8.92 (d, $J = 4.8$ Hz, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.40 (dd, $J = 8.4, 22.0$ Hz, 5H), 7.14 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.01 - 6.96 (m, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.57 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.31 (s, 1H), 5.05 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.45 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.97 (dd, $J = 6.0, 14.0$ Hz, 1H), 3.69 (s, 1H), 1.52 (s, 9H)。

步骤 3: 将化合物 18B 的外消旋体(30 mg, 0.05 mmol)和 LiOH (20.2 mg, 0.23 mmol)溶于 $\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$ (1 mL / 1 mL), 在室温下搅拌 6h。经快速柱层析 ($\text{ACN}/\text{H}_2\text{O}$) 纯化, 得到化合物 18C 的外消旋体(21.0 mg, 得率 69.0%), 为白色固体。LC-MS: $[\text{M}+\text{H}-\text{C}_4\text{H}_8]^+ = 581.0$ 。

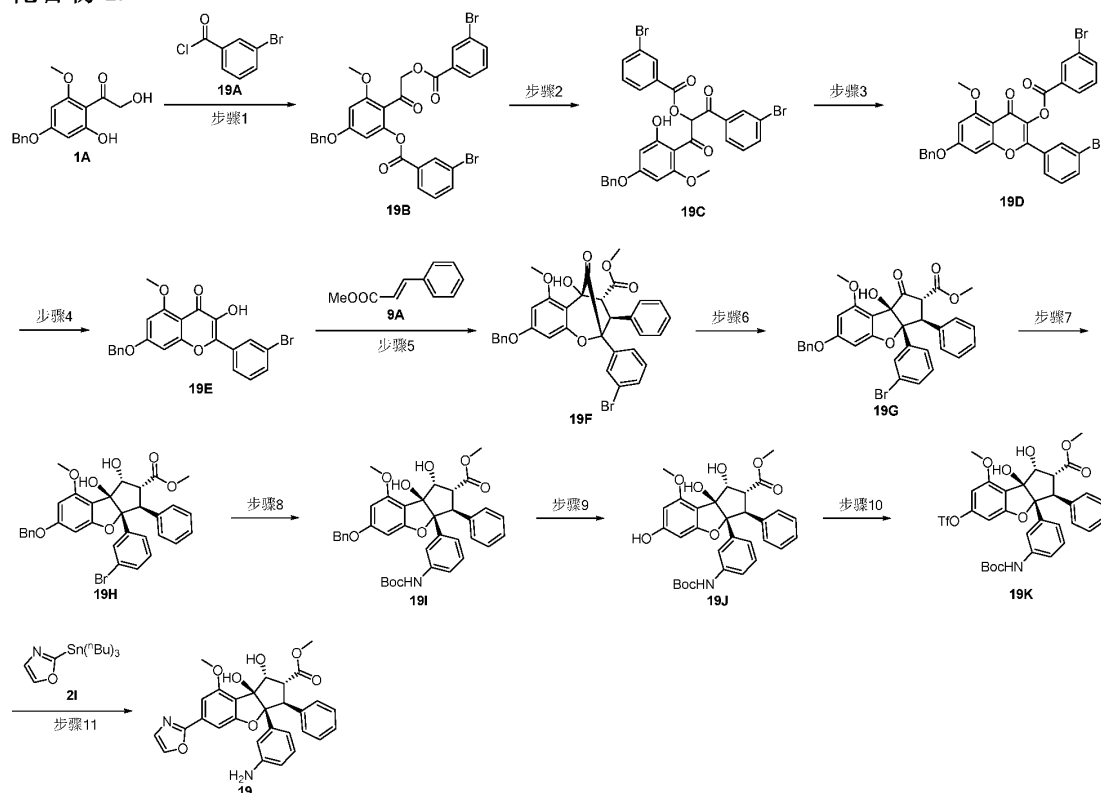
步骤 4: 将化合物 18C 的外消旋体 (20.0 mg, 0.03 mmol), N,O -二甲羟胺盐酸盐 (3.22 mg, 0.03 mmol), HATU (14.3 mg, 0.04 mmol), HOAT (2.25 mg, 0.03 mmol), TMP (11.4 mg, 0.09 mmol)加入 DMF (5.0 mL) 中, 搅拌 16 h, 经快速柱层析 ($\text{ACN}/\text{H}_2\text{O}$) 纯化, 得到化合物 18D 的外消旋体 (20.0 mg, 得率 93.6%), 为白色固体。LCMS $[\text{M}+1]$

$^+ = 680.1$ 。

步骤 5: 向化合物 18D 的外消旋体 (43.0 mg, 0.08 mmol) THF (1 mL) 的溶液中加入 HCl (6 N, 1mL), 在室温下搅拌过夜。经快速柱层析 (ACN/H₂O) 纯化, 得到化合物 18 的外消旋体 (70 mg, 收率: 41%), 进一步手性柱拆分得到化合物 18, 为白色固体。

5 LCMS $[M+H]^+ = 580.0$ 。

化合物 19



10 步骤 1: 化合物 1A (3.5 g, 12.1 mmol), DMAP (148 mg, 1.21 mmol) 和 TEA (3667 mg, 36.3 mmol) 溶于 DCM (40 mL), 冷却到 0℃, 分批加入化合物 19A (5860 mg, 26.7 mmol), 于 25℃ 搅拌 1 小时。溶液经 EA 浓缩提取, 水和盐水洗涤, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 硅胶柱 (PE:EA=3/1) 纯化, 得黄色固体 19B (5 g, 收率 63%)。LCMS: $[M+H]^+ = 655.0$ 。

15 步骤 2: 化合物 19B (5 g, 7.64 mmol) 溶于 THF (50 mL), 冷却到 -78℃, N₂ 保护下, 将 LiHMDS (23 mL, 23 mmol) 滴加到前述搅拌液中, -78℃ 搅拌 2 小时。反应液用饱和 NH₄Cl 水溶液淬灭, EA 萃取, 水和饱和食盐水洗, 有机层用无水 Na₂SO₄ 干燥, 旋干, 硅胶柱 (PE:EA=3/1) 纯化, 得黄色固体 19C (4.1g, 收率 82%) LCMS: $[M+H]^+ = 654.9$ 。

20 步骤 3: 化合物 19C (6.1g, 9.32mmol) 和 AcONa (1912 mg, 23.31 mmol) 溶于 AcOH (183 mL), 100℃ 搅拌过夜。TLC 显示没有原料, 有新点产生。溶液先旋干再经 EA 提取, 水和盐水洗涤, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 浓缩, 硅胶柱 (PE:EA=1/1) 纯化, 得黄色固体 19D (4g, 收率 67%)。LCMS: $[M+H]^+ = 636.9$ 。

步骤 4: 化合物 19D (4 g, 6.29 mmol) 溶于 CHCl₃ (120 mL), 冷却到 0℃, 加入 MeONa (3396 mg, 18.86 mmol), 25℃ 搅拌 1 小时。TLC 显示没有原料, 有新点产生。

反应液用醋酸调节 pH=5, 旋干, 用 EA 萃取, 用 MeOH 洗, 得到滤饼, 为灰色固体 19E(2.5 g, 收率 88%)。

LCMS: $[M+H]^+=453.0$ 。

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.33 (s, 1H), 8.17 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.48 – 7.34 (m, 6H), 6.66 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 5.17 (s, 2H), 3.97 (s, 3H)。

步骤 5: 将化合物 19E(1 g, 2.2 mmol)和化合物 9A (2.1 g, 13.25 mmol) 溶于 $CHCl_3$ /TFE(7/3, 15 mL), 用注射器将反应混合物以 12 mL/h 的速率通过注射泵打入缠绕在装有 250W 紫外灯的夹套玻璃筒上的线圈。调节外接循环冷阱温度, 使内部反应温度为 0-5°C, 同时打开 UV 灯, 照射反应混合物 1 小时。减压除去溶剂, 并用硅胶柱(EtOAc/己烷)纯化残留物, 去除多余的肉桂酸酯, 得到化合物 19F 的外消旋体 (2.9 g, 收率 64%), 为淡黄色固体。LCMS $[M+H+H_2O]^+ = 633.1$ 。

步骤 6: 将化合物 19F 的外消旋体(2.96 g, 4.81 mmol)的 MeOH (50 mL)混合物加入 MeONa (649.76 g, 12.03 mmol)中, 在 65°C 下搅拌 2 h, 用 EA 浓缩提取, 用饱和 NH_4Cl 溶液和盐水洗涤, 用无水 Na_2SO_4 干燥, 用硅胶柱(0.5% FA, EA/PE=31/69)分离纯化, 得到化合物 19G 的外消旋体 (1.2 g, 收率 75%), 为淡黄色固体。LCMS $[M+H]^+ = 597.1$ 。

步骤 7: 将化合物 19G 的外消旋体(1.7 g, 2.76 mmol)在 MeCN/ $CHCl_3$ =1/1 (50 mL/50 mL)的条件下, 在 0°C 下加入 $Na(AcO)_3BH$ (2.9 g, 13.82 mmol)和 AcOH (1.7 g, 27.64 mmol), 室温搅拌 2h。溶液经 EA 浓缩提取, 水和盐水洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥, 硅胶柱(A:PE, B:DCM/EA=1/1)纯化, 得化合物 19H 的外消旋体(919 mg, 收率 54%)。

LCMS $[M+H-H_2O]^+ = 599.0$ 。

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.49 – 7.32 (m, 6H), 7.24 (ddd, $J = 7.9, 2.0, 1.0$ Hz, 1H), 7.15 – 7.11 (m, 1H), 7.10 – 7.05 (m, 3H), 7.00 (dd, $J = 9.1, 6.7$ Hz, 1H), 6.89 (dd, $J = 7.0, 2.2$ Hz, 2H), 6.38 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 6.23 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 5.02 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 4.36 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 3.95 – 3.88 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.66 (d, $J = 3.6$ Hz, 3H)。

步骤 8: 将化合物 19H 的外消旋体 (300.0 mg, 0.49 mmol)、 NH_2Boc (170.7 mg, 1.46 mmol)、 $Pd_2(dba)_3$ (44.5 mg, 0.05 mmol)、Xantphos (56.2 mg, 0.10 mmol)、 Cs_2CO_3 (316.0 mg, 0.97 mmol)混合于 1,4-二氧六环(20 mL)中, 在 100°C、 N_2 下搅拌 16 h。经硅胶柱(PE/EA)浓缩纯化, 得到化合物 19I 的外消旋体(219 mg, 收率 69%)。

LCMS $[M-H]^- = 652.2$ 。

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.48 – 7.35 (m, 6H), 7.10 – 7.03 (m, 4H), 6.96 (t, $J = 1.8$ Hz, 1H), 6.92 – 6.83 (m, 3H), 6.36 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 6.22 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 5.03 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 4.33 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 3.95 (dd, $J = 14.2, 6.7$ Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.65 (d, $J = 3.7$ Hz, 3H), 1.49 (s, 9H)。

步骤 9: 将 $Pd(OH)_2/C$ (10%, 200 mg)加入到 EA/MeOH/THF/DCM= 20:2:2:0.2 (10 mL)的化合物 19I 的外消旋体 (219.0 mg, 0.34 mmol)溶液中。用 H_2 多次置换。将混合物在室温下搅拌 16 小时。将悬浮液过滤, 滤饼用 MeOH/DCM(1/10)洗涤。混合滤液浓缩干燥得到化合物 19J 的外消旋体 (180 mg, 95%收率)。

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.23 – 7.02 (m, 7H), 6.95 – 6.86 (m, 3H), 6.47 (s, 1H),

6.11 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 5.91 (s, 1H), 4.99 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 4.31 (d, $J = 14.1$ Hz, 1H), 3.97 (dd, $J = 14.1, 7.1$ Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 1.50 (s, 9H)。

LCMS $[M+Na]^+ = 586.1$ 。

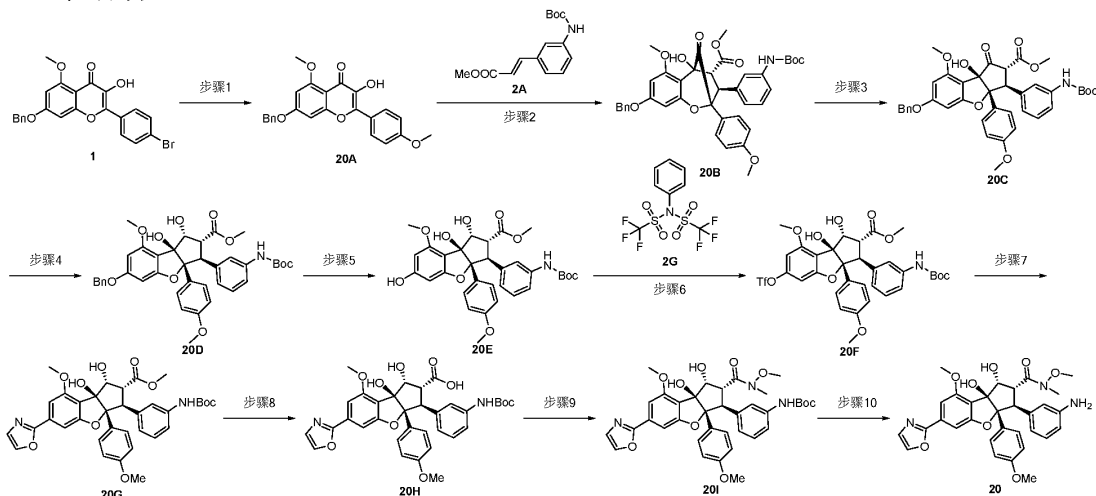
步骤 10: 将化合物 19J 的外消旋体(180 mg, 0.32 mmol)和 K_2CO_3 (88 mg, 0.64 mmol) 在 DMF (10 mL) 中搅拌。加入 N-苯基双(三氟甲磺酰亚胺) (114 mg, 0.32 mmol), 60℃ 搅拌 20 min。溶液经 EA 浓缩提取, 水和盐水洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥, 硅胶柱 (DCM/MeOH=10/1) 纯化, 得化合物 19K 的外消旋体(190 mg, 产率 86%)。LCMS: $[M+Na]^+ = 718.0$ 。

步骤 11: 向化合物 19K 的外消旋体 (70 mg, 0.1 mmol) 的 DMF (3 mL) 溶液中加入化合物 2I (288.55 mg, 0.8 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (11.6 mg, 0.01 mmol) 和 CuI (3.84 mg, 0.02 mmol), 反应液用氮气置换三次然后使用微波反应器 100℃ 反应 1.5 小时。反应液通过反相柱层析 ($H_2O: ACN=0-100\%$) 进行纯化得到化合物 19 的外消旋体(2.3 mg, 收率: 5%), 进一步手性柱拆分得到化合物 19, 为白色固体。

LCMS $[M+H]^+ = 515.0$ 。

1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.25 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.21 – 7.10 (m, 2H), 7.10 – 6.89 (m, 5H), 6.64 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.26 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.17 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 5.31 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 5.25 (s, 1H), 4.70 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 4.20 (d, $J = 14.1$ Hz, 1H), 4.01 (dd, $J = 14.0, 5.2$ Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.55 (s, 3H)。

化合物 20



步骤 1: 将化合物 1 (1000mg, 2.21mmol)、 Cs_2CO_3 (1.08g, 3.32mmol) 溶于无水甲醇 (10mL) 和无水甲苯 (30 mL) 中, 加入 $t-BuXPhosPdG3$ (35.13mg, 0.04mmol) 溶液, 85℃ 搅拌 13 小时。将溶液用 MeOH/DCM=1/1 进行浓缩稀释, 过滤后浓缩滤液经硅胶柱 (DCM/MeOH=10/1) 纯化, 得到 0.65g 黄色固体 20A, 收率: 73%。

步骤 2: 化合物 20A (1 g, 2.2 mmol) 以及化合物 2A (4.1g, 13.3mmol) 溶于 $CHCl_3/TFE$ (9/1, 15mL) 后, 用 20 mL 注射器将反应混合物以 (12 mL/h) 的速率通过注射泵打入缠绕在装有 250W 紫外灯的夹套玻璃筒上的线圈。调节外接循环冷阱温度, 使内部反应温度为 0-5℃, 同时打开 UV 灯, 使得反应混合物辐照 1 小时, 减压除去溶剂后

通过柱层析分离(EA/PE=1/3)除去多余的肉桂酸酯,得到所需的黄色油状粗产物 20B 的外消旋体(3.9 g, 80% 收率)。LCMS $[M+H]^+=682.3$ 。

步骤 3: 将化合物 20B 的外消旋体 (3.7 g, 5.43 mmol) 与 MeOH (50 mL)混合, 在 0℃ 下加入 NaOMe (733.5 mg, 13.58 mmol), 在 65℃下搅拌 1.5 h。将溶液浓缩, 用 H₂O、NH₄Cl(aq)、盐水洗涤, 用 Na₂SO₄ 干燥, 减压浓缩, 硅胶柱(0.2% FA, EA/PE=1/3)纯化, 得到 2.5 g 化合物 20C 的外消旋体, 收率: 67%。LCMS $[M+H-H_2O]^+=664.2$ 。

步骤 4: 将化合物 20C 的外消旋体 (2.5 g, 3.67 mmol)溶于 MeCN/CHCl₃(1/1, 50 mL/50 mL), 在 0℃下加入 Na(AcO)₃BH (3.9 g, 18.36 mmol)和 AcOH (2.2 g, 36.71 mmol), 室温下搅拌 2h。反应液经 EA 提取, 用水和盐水洗涤, 无水 Na₂SO₄干燥, 硅胶柱(A:PE, B:EA=1/1)纯化, 得 1.5 g 化合物 20D 的外消旋体, 收率: 60 %。LCMS $[M+H-H_2O]^+=666.3$ 。

步骤 5: 将 Pd(OH)₂/C (10%, 100 mg)加入到化合物 20D 的外消旋体(200 mg, 0.29 mmol)的 EA/MeOH/THF/DCM (20:2:2:0.2, 10 mL)溶液中。用 H₂置换 3 次, 将混合物在室温下搅拌 16 小时。将悬浮液过滤, 滤饼用 MeOH/DCM(1/10)洗涤。滤液浓缩, 经硅胶柱(DCM/MeOH=10/1)纯化, 得 155 mg 化合物 20E 的外消旋体, 收率: 89%。LCMS $[M+Na]^+=616.1$ 。

步骤 6: 将化合物 20E 的外消旋体(155.0 mg, 0.26 mmol)和 K₂CO₃ (72.1 mg, 0.52 mmol)在 DMF (2 mL)中搅拌。加入化合物 2G(93.3 mg, 0.26 mmol), 反应液在 60℃搅拌 20 min。溶液用水稀释, EA 提取, 水和盐水洗涤, 无水 Na₂SO₄干燥, 硅胶柱 (EA/PE=1/1)纯化, 得到 160 mg 化合物 20F 的外消旋体, 收率: 84%。LCMS: $[M+Na]^+=748.1$ 。

步骤 7: 将化合物 20F 的外消旋体 (50 毫克, 0.07 毫摩尔)溶解在 DMF (1.5 毫升)中, 依次向溶液中加入 2-(三丁基锡基)噁唑 (190 毫克, 0.54 毫摩尔)、四三苯基磷钨 (8 毫克, 0.007 毫摩尔)和 CuI (2.6 毫克, 0.014 毫摩尔)。将溶液在微波下 100℃搅拌 1.5 小时。过滤反应混合物, 用 MeOH (5mL)洗涤并浓缩。残留物通过反相纯化 (乙腈/水=5%-95%, 214nm, 20 分钟)得到 17 mg 黄色固体 20G 的外消旋体, 收率: 38%。LCMS: $[M+Na]^+=667.2$ 。

步骤 8: 将化合物 20G 的外消旋体 (35 毫克, 0.05 毫摩尔)溶解在四氢呋喃/水 (3 毫升/1 毫升)中, 然后向溶液中加入氢氧化锂 (4.56 毫克, 0.1 毫摩尔)。将反应混合物在室温下搅拌 2 小时。浓缩反应混合物, 并通过反相纯化 (乙腈/水=5%-95%, 214nm, 20 分钟)得到 21 mg 黄色固体 20H 的外消旋体, 收率: 61%。LCMS: $[M+Na]^+=653.2$ 。

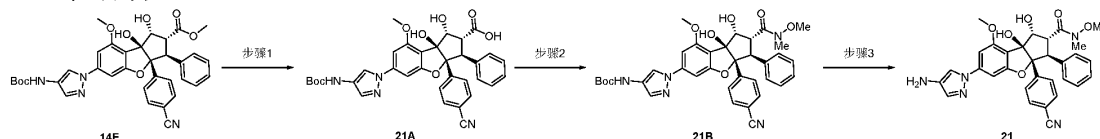
步骤 9: 在 DMF (1.5 毫升)中, 加入化合物 20H 的外消旋体 (21 毫克, 0.03 毫摩尔)、N,O-二甲基羟胺 (3.25 毫克, 0.06 毫摩尔)、HATU (17.1 毫克, 0.05 毫摩尔)和 DIEA (11.61 毫克, 0.09 毫摩尔)。将反应混合物在室温下搅拌 2 小时。通过反相纯化 (乙腈/水=5%-95%, 214nm, 20 分钟)得到 12 mg 黄色固体 20I 的外消旋体, 收率: 54%。LCMS: $[M+Na]^+=696.3$ 。

步骤 10: 向化合物 20I 的外消旋体 (12 毫克, 0.02 毫摩尔)的四氢呋喃 (0.5mL)溶液中加入 6N/HCl (0.3 毫升)。将该混合物在室温下搅拌 12 小时。将该混合物进行制备色谱纯化得到 3.2 mg 白色固体 20 的外消旋体, 收率: 22%, 进一步手性柱拆分得

到化合物 20。LCMS: $[M+H]^+ = 574.2$ 。

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.24 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.08-7.05 (m, 2H), 6.67-6.63 (m, 3H), 6.23 (brs, 1H), 6.16 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 6.01 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.30 (s, 1H), 4.86 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 4.80-4.79 (m, 3H), 4.15-4.08 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 3.06 (s, 3H)。

化合物 21



步骤 1: 向化合物 14E 的外消旋体 (60 mg, 0.1 mmol) 的 THF (2 mL) 溶液中加入 LiOH 水溶液 (12 mg, 0.3 mmol, 0.5 mL H₂O)。反应液于室温搅拌 18 小时。反应液通过反相柱层析 (H₂O: ACN=0-100%) 纯化得到 45 mg 白色固体 21A 的外消旋体, 收率: 77.5%。LCMS: $[M+H]^+ = 625.2$ 。

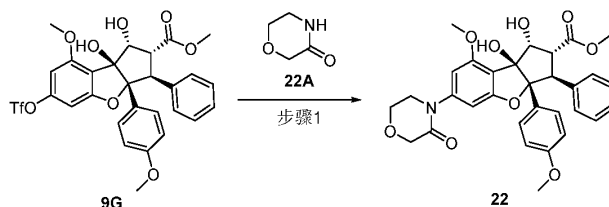
步骤 2: 向化合物 21A 的外消旋体 (45 mg, 0.07 mmol)、N,O-二甲基羟胺 (14 mg, 0.14 mmol)、HATU (54.72 mg, 0.14 mmol) 和 HOAT (19.58 mg, 0.14 mmol) 的 DMF (4 mL) 溶液中加入 TMP (35 mg, 0.28 mmol)。反应液在 50℃ 下搅拌 18 小时。反应液通过正相柱层析 (DCM/MeOH=10/1) 纯化得到 24 mg 白色固体 21B 的外消旋体, 收率: 50%。LCMS: $[M+H]^+ = 668.2$ 。

步骤 3: 向化合物 21B 的外消旋体 (24 mg, 0.03 mmol) 的 THF (1 mL) 溶液中加入 6M HCl (2 mL)。反应液室温搅拌 18 小时。反应液通过反相柱层析 (H₂O: ACN=0-100%) 纯化得到 14 mg 白色固体 21 的外消旋体, 收率: 70%, 进一步手性柱拆分得到化合物 21。

LCMS $[M+H]^+ = 568.2$ 。

1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.78 (s, 1H), 7.52 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.34 – 7.24 (m, 3H), 7.06 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 6.99 (t, $J = 4.4$ Hz, 2H), 6.91 (dd, $J = 18.8, 4.5$ Hz, 3H), 5.50 (s, 1H), 5.01 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 4.80 (t, $J = 5.1$ Hz, 1H), 4.43 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H), 4.19 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.81 (s, 2H), 3.09 (s, 3H)。

化合物 22



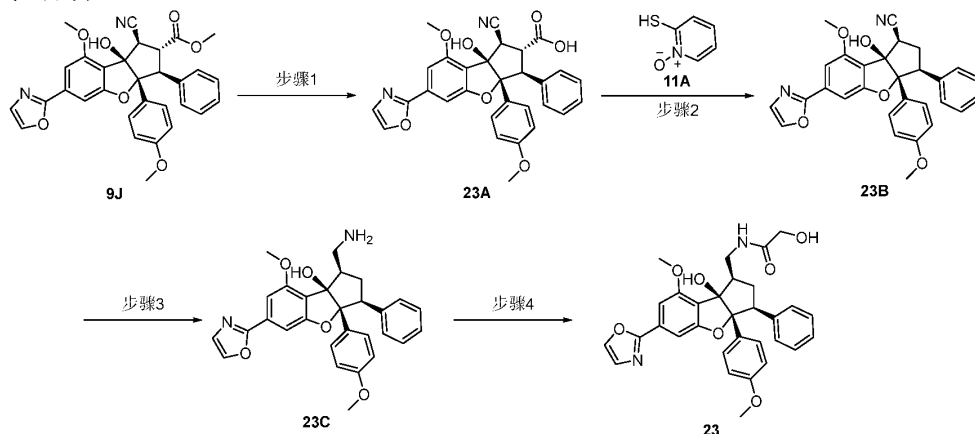
步骤 1: 将化合物 9G 的外消旋体 (50.0 mg, 0.08 mmol)、化合物 22A (24.8 mg, 0.25 mmol)、t-BuXPhos PdG3 (13.0 mg, 0.02 mmol)、t-BuNEt₃ (7.7 mg, 0.02 mmol)、Na₂CO₃ (26.1 mg, 0.25 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (5 mL) 中, 反应液在 100℃, N₂ 保护下搅拌 16 小时。浓缩液经制备高效液相色谱纯化得到 1.2 mg 白色固体 22 的外消旋体, 收率: 6.7%,

进一步手性柱拆分得到化合物 22。

LCMS $[M+H]^+ = 562.2$ 。

1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.11 – 6.94 (m, 5H), 6.89 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 6.68 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 6.62 – 6.54 (m, 3H), 5.29 (s, 1H), 5.26 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 4.71 (t, $J = 5.2$ Hz, 1H),
5 4.23 – 4.15 (m, 3H), 4.00 – 3.92 (m, 3H), 3.78 (dd, $J = 11.2, 6.2$ Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 3.55 (s, 3H)。

化合物 23



步骤 1: 向化合物 9J 的外消旋体(200 mg, 0.37 mmol)的 THF (5 mL) 溶液中加入 LiOH (47 mg, 1.12 mmol)的水溶液 (0.5 mL)。反应液室温搅拌 18 小时。反应液通过反相柱层析(H_2O : ACN = 0-100%) 纯化得到白色固体状 23A 的外消旋体 (180 mg, 收率: 92%)。LCMS $[M+H]^+ = 525.3$ 。

步骤 2: 将化合物 23A 的外消旋体(10 mg, 0.02 mmol), 化合物 11A(24.3 mg, 0.2 mmol),叔十二烷基硫醇(38.4 mg, 0.2 mmol)和 meso-四苯基卟啉锌 (1.3 mg, 0.001 mmol) 的 DMF (1 mL)溶液加入微波管中。将微波管置于 80 °C 水浴中并使用 25W 红光灯进行光照。将 EDCI (36.6 mg, 0.2 mmol, 溶解在 DMF 中)逐滴加入反应体系中。之后继续搅拌 30 分钟。平行投 3 个反应, 将反应液合并, 通过反相柱层析 (H_2O : ACN = 0-100%) 纯化得到白色固体 23B 的外消旋体(10 mg, 收率: 30%)。LCMS $[M+H]^+ = 481.2$ 。

步骤 3: 将化合物 23B 的外消旋体(30 mg, 0.06 mmol)的 THF (2 mL)溶液冷却至 0 °C。向反应体系中逐滴加入 $LiAlH_4$ (30 μ L, 0.12 mmol), 然后在 0 °C 下继续反应 1 小时。向反应体系中加入 $Na_2SO_4 \cdot 10H_2O$ 之后在室温下搅拌半小时。将悬浊液进行过滤, 滤饼使用 MeOH/DCM (1/10)清洗三次。得到的滤液旋干并通过薄层色谱(DCM/MeOH = 7/1)纯化得到白色固体 23C 的外消旋体 (5 mg, 收率: 16.7%)。LCMS $[M+H]^+ = 485.2$ 。

步骤 4: 向化合物 23C 的外消旋体 (4 mg, 0.008 mmol), 乙醇酸(1.2 mg, 0.008 mmol), HATU(6.4 mg, 0.016 mmol) 和 HOAT(2.4 mg, 0.016 mmol)的 DMF (1 mL)溶液中加入 TMP (4 mg, 0.032 mmol), 室温下反应 1 小时。反应液通过反相柱层析 (H_2O : ACN = 0-100%)纯化得到白色固体 23 的外消旋体(2.2 mg, 收率: 50 %), 进一步手性柱拆分得到化合物 23。

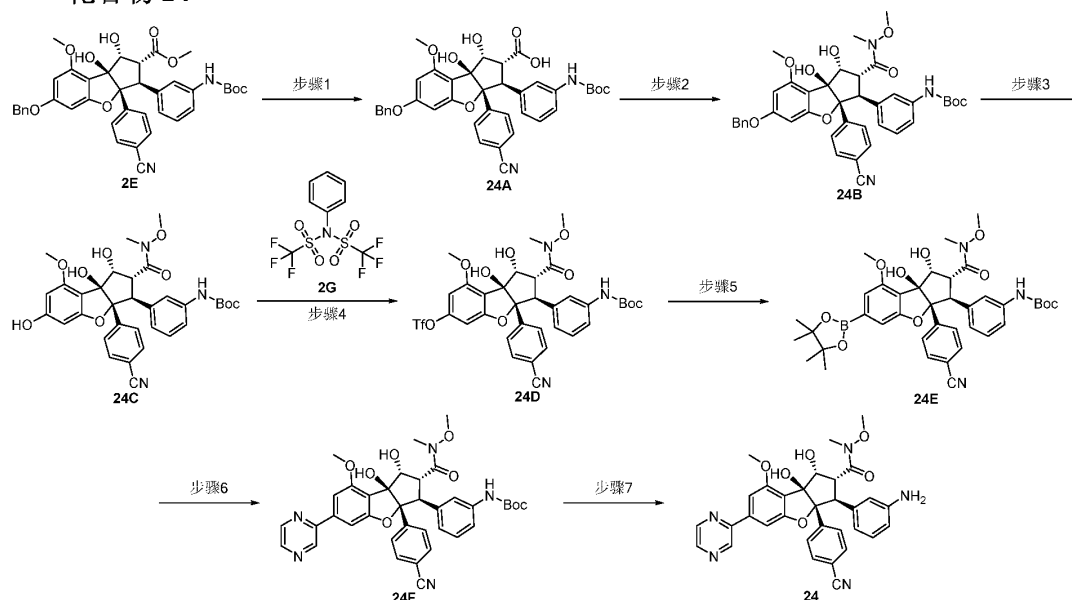
LCMS $[M+H-H_2O]^+ = 525.0$ 。

1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.26 (d, $J = 0.6$ Hz, 1H), 7.79 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H), 7.41

(d, $J = 0.7$ Hz, 1H), 7.22 (dd, $J = 8.9, 1.1$ Hz, 2H), 7.14 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.11 – 7.00 (m, 3H), 6.91 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 6.69 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 5.64 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 5.42 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.91 (d, $J = 5.3$ Hz, 2H), 3.70 (t, $J = 5.3$ Hz, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.39 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 2.90 (td, $J = 14.0, 6.8$ Hz, 1H), 2.24 – 2.01 (m, 2H).

5

化合物 24



步骤 1: 将化合物 2E 的外消旋体 (3200 mg, 4.715 mmol) 溶于 THF (30 mL), MeOH (10 mL), H₂O (10 mL) 中, 加入 LiOH (594 mg, 14.14 mmol), 氮气保护下室温搅拌 8 小时。这反应混合物用 3M HCl 调节 pH = 5, 浓缩得粗品, 硅胶柱层析 (DCM/MeOH = 10/1), 得到白色固体 24A 的外消旋体 (2.8 g, 收率: 89%)。LCMS $[M+H]^+ = 665.2$ 。

步骤 2: 将化合物 24A 的外消旋体 (2800 mg, 4.2124 mmol) 溶于 DMF (120 mL) 中, 加入二甲羟胺盐酸盐 (1233 mg, 12.6371 mmol), HATU (4802 mg, 12.6371 mmol), HOAT (1719 mg, 12.6371 mmol), TMP (1539 mg, 12.6371 mmol), 氮气保护下加热至 50 °C 下搅拌 16 小时。反应液加入水 (100 mL), 用乙酸乙酯 (150 mL) 萃取 2 次, 合并有机相, 饱和食盐水 (150 mL) 洗, 无水硫酸钠干燥。过滤浓缩得粗品, 用硅胶柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚 = 1/10), 得到黄色固体 24B 的外消旋体 (2.9 g, 收率: 97%)。LCMS $[M+H-C_4H_8]^+ = 652.2$ 。

步骤 3: 将化合物 24B 的外消旋体 (2900 mg, 4.10 mmol) 溶于 EA/MeOH/THF/DCM = 20: 2: 2: 0.2 的混合溶液 (40 mL) 中, 加入 Pd(OH)₂ (870 mg), 氢气条件下, 室温搅拌 16 小时。反应液过滤, 浓缩得到粗品, 用硅胶柱层析纯化 (DCM/MeOH = 10/1), 得到黄色固体 24C 的外消旋体 (1.8 g, 收率: 71%)。LCMS $[M+H-C_4H_8]^+ = 562.2$ 。

步骤 4: 将化合物 24C 的外消旋体 (1800 mg, 2.9142 mmol) 溶于 DMF (50 mL) 中, 加入化合物 2G (1041 mg, 2.9142 mmol) 和 K₂CO₃ (804 mg, 5.8284 mmol), 氮气保护下于 60 °C 搅拌 40 分钟。反应液过滤, 滤液加入水 (100 mL), 用乙酸乙酯 (150 mL) 萃取 2 次, 合并有机相, 饱和食盐水 (150 mL) 洗, 无水硫酸钠干燥。过滤, 浓缩得粗

品, 硅胶柱层析纯化 (EA/PE = 1/1), 得到黄色油状物 24D 的外消旋体 (1.6 g, 收率: 74%)。LCMS $[M+H-C_4H_8]^+ = 694.1$ 。

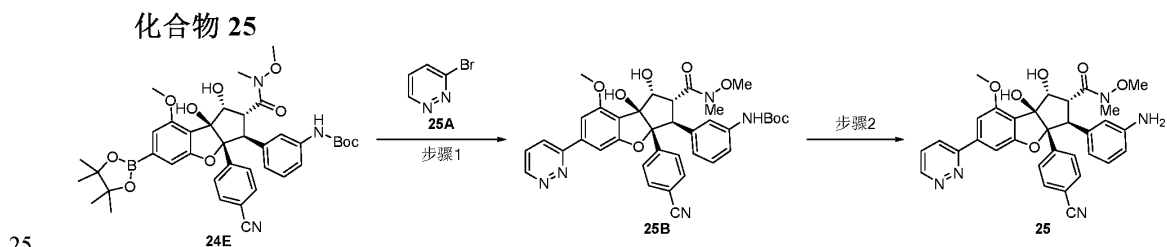
步骤 5: 将化合物 24D 的外消旋体 (860 mg, 1.15 mmol) 溶于二氧六环 (12 mL) 中加入双联频哪醇硼酸酯 (876 mg, 3.45 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (188 mg, 0.23 mmol), KOAc (432 mg, 4.60 mmol), 氮气保护下于 85 °C 搅拌 4 小时。将反应液过滤, 浓缩得粗品, 硅胶柱层析纯化 (EA/PE = 1/1), 得到为黄色油状物 24E 的外消旋体 (700 mg, 收率: 84%)。LCMS $[M+H-C_4H_8]^+ = 672.2$ 。

步骤 6: 将化合物 24E 的外消旋体 (20 mg, 0.0300 mmol) 溶于二氧六环 (1.5 mL) 和水 (0.3 mL) 中, 加入 2-溴吡嗪 (8.74 mg, 0.0500 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (2.24 mg, 0.0030 mmol), Na₂CO₃ (11.65 mg, 0.1099 mmol), 氮气保护下于 100 °C 微波反应 1 小时。反应液过滤, 浓缩得到黄色固体 24F 的外消旋体 (17 g, 收率: 84%)。LCMS $[M+H]^+ = 680.4$ 。

步骤 7: 将化合物 24F 的外消旋体 (17 mg, 0.0250 mmol) 溶于 THF (1 mL) 加入 6M-HCl (1 mL), 氮气保护下, 于室温搅拌 16 小时。反应液过滤, 浓缩得粗品, 反相柱纯化 (H₂O/ACN) 得到白色固体 24 的外消旋体 (1.4 mg, 收率: 9.6%), 进一步手性柱拆分得到化合物 24。

LCMS $[M+H]^+ = 580.2$ 。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.38 (d, J = 0.7 Hz, 2H), 7.70 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.66 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 6.16 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.05 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 5.65 (s, 1H), 5.09 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 4.84 – 4.78 (m, 2H), 4.33 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 4.13 (dd, J = 15.2, 9.8 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.09 (s, 3H)。



步骤 1: 将化合物 24E 的外消旋体 (10 mg, 0.01 mmol) 溶解在二氧六环/水 (5 mL/1 mL) 中, 加入化合物 25A (2.19 mg, 0.02 mmol), Na₂CO₃ (4.37 mg, 0.04 mmol) 和 Pd(dppf)Cl₂ (1.11 mg, 0.001 mmol)。氮气保护下用微波加热至 100 °C, 反应 1 小时。将反应液过滤, 乙酸乙酯 (2 mL × 3) 洗涤滤饼, 浓缩后得到黄色固体 25B 的外消旋体 (12 mg), 直接用于下一步反应。LCMS $[M+H-C_4H_8]^+ = 624.3$ 。

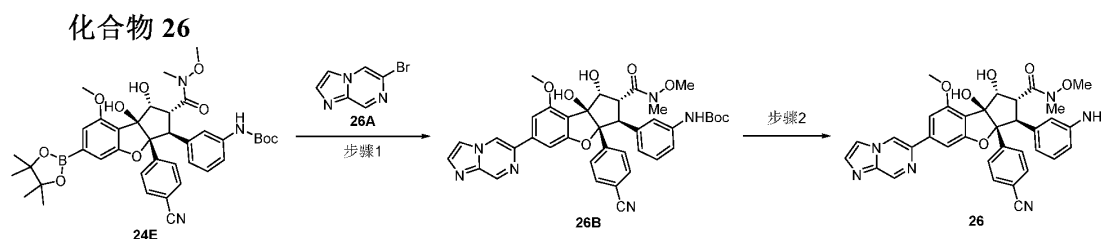
步骤 2: 向化合物 25B 的外消旋体 (12 mg, 0.02 mmol) 的四氢呋喃 (0.5 mL) 溶液中加入 6N HCl (0.3 mL), 室温下搅拌 12 小时。反应液直接用制备 HPLC 纯化, 得到白色固体 25 的外消旋体 (6.3 mg, 收率: 73%), 进一步手性柱拆分得到化合物 25。

LCMS $[M+H]^+ = 580.0$ 。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.25-9.23 (m, 1H), 8.33-8.31 (m, 1H), 7.83-7.80 (m,

1H), 7.55 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.40 (d, $J = 4.8$ Hz, 2H), 7.34 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.68 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.22-6.17 (m, 2H), 6.08 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 5.59 (s, 1H), 4.80 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 4.33 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 4.17-4.13 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.09 (s, 3H).

5

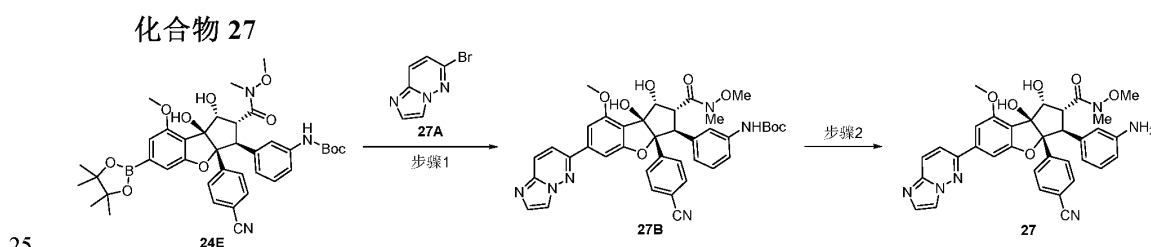


步骤 1: 将化合物 24E 的外消旋体 (20 mg, 0.03 mmol) 溶解在二氧六环/水 (5 mL/1 mL) 中, 加入化合物 26A (8.17 mg, 0.04 mmol), Na_2CO_3 (8.74 mg, 0.08 mmol) 和 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (2.23 mg, 0.001 mmol)。氮气保护下用微波加热至 100 °C, 反应 1 小时。将反应液过滤, 乙酸乙酯 (2 mL $\times$ 3) 洗涤滤饼, 浓缩后得到黄色固体 26B 的外消旋体 (19 mg), 直接用于下一步反应。LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 719.3$ 。

步骤 2: 向化合物 26B 的外消旋体 (19 mg, 0.02 mmol) 的四氢呋喃 (0.5 mL) 溶液中加入 6N HCl (0.3 mL), 室温下搅拌 12 小时。反应液直接用制备 HPLC 纯化, 得到白色固体 26 的外消旋体 (2.3 mg, 收率: 17%), 进一步手性柱拆分得到化合物 26。

LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 619.2$ 。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.32 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.88 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.33 (d, $J = 8.4$ Hz, 3H), 7.28 (s, 1H), 6.67 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.20-6.16 (m, 2H), 6.05 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.53 (s, 1H), 4.98 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 4.82-4.80 (m, 3H), 4.30 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 4.15-4.11 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.09 (s, 3H)。



步骤 1: 将化合物 24E 的外消旋体 (20 mg, 0.03 mmol) 溶解在二氧六环/水 (5 mL/1 mL) 中, 加入化合物 27A (8.17 mg, 0.04 mmol), Na_2CO_3 (8.74 mg, 0.08 mmol) 和 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (2.23 mg, 0.001 mmol)。氮气保护下用微波加热至 100 °C, 反应 1 小时。将反应液过滤, 乙酸乙酯 (2 mL $\times$ 3) 洗涤滤饼, 浓缩后得到黄色固体 27B 的外消旋体 (18 mg), 直接用于下一步反应。LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 719.3$ 。

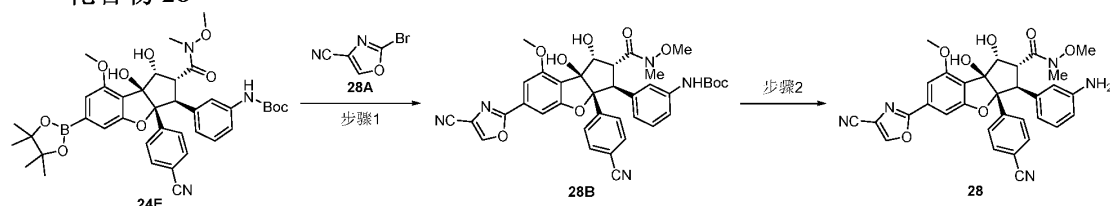
步骤 2: 向化合物 27B 的外消旋体 (18 mg, 0.03 mmol) 的四氢呋喃 (0.5 mL) 溶液中加入 6N HCl (0.3 mL), 室温下搅拌 12 小时。反应液直接用制备 HPLC 纯化,

得到白色固体 27 的外消旋体 (1.5 mg, 收率: 9.7%), 进一步手性柱拆分得到化合物 27。

LCMS $[M+H]^+ = 619.2$ 。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.38 (s, 1H), 8.24 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.55 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.35 (s, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.67 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 6.17 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.07 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.60 (s, 1H), 5.05 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 4.82-4.79 (m, 3H), 4.33 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 4.17-4.09 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.09 (s, 3H)。

10 化合物 28



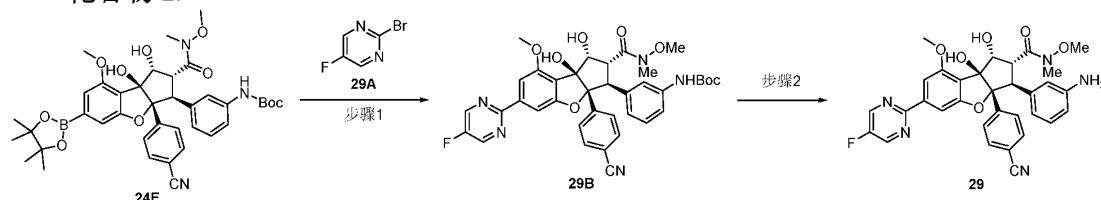
步骤 1: 将化合物 24E 的外消旋体 (20 mg, 0.03 mmol) 溶解在二氧六环/水 (3 mL/1 mL) 中, 加入化合物 28A (7.13 mg, 0.04 mmol), Na_2CO_3 (8.74 mg, 0.08 mmol) 和 Pd(dppf)Cl_2 (2.23 mg, 0.001 mmol)。氮气保护下用微波加热至 100 °C, 反应 1 小时。将反应液过滤, 乙酸乙酯 (2 mL $\times$ 3) 洗涤滤饼, 浓缩后得到黄色固体粗化合物 28B 的外消旋体 (20 mg), 直接用于下一步反应。LCMS $[M+H-C_4H_8]^+ = 638.2$ 。

步骤 2: 向化合物 28B 的外消旋体 (20 mg, 0.03 mmol) 的四氢呋喃 (0.5 mL) 溶液中加入 6N HCl (0.5 mL), 室温下搅拌 12 小时。反应液直接用制备 HPLC 纯化, 得到白色固体 28 的外消旋体 (3.8 mg, 收率: 22%), 进一步手性柱拆分得到化合物 28。

LCMS $[M+H]^+ = 594.0$ 。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.25 (s, 1H), 7.53 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.30 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.24 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 6.66 (t, $J = 15.2$ Hz, 1H), 6.20 (s, 1H), 6.16 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.06 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.67 (s, 1H), 5.13 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 4.83-4.76 (m, 3H), 4.34 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 4.17-4.10 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.09 (s, 3H)。

30 化合物 29

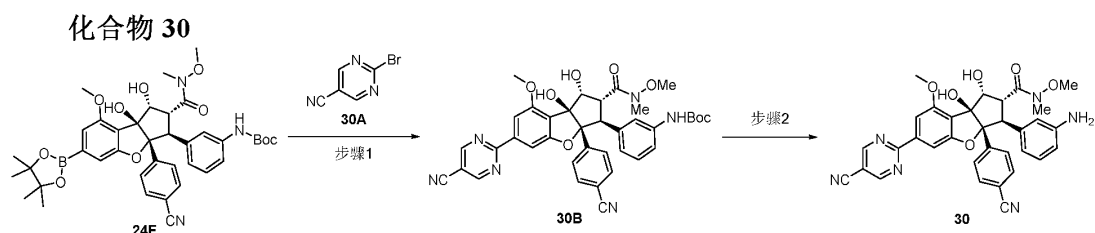


步骤 1: 将化合物 24E 的外消旋体 (20 mg, 0.03 mmol) 溶解在二氧六环/水 (3 mL/1 mL) 中, 加入化合物 29A (7.30 mg, 0.04 mmol), Na_2CO_3 (8.74 mg, 0.08 mmol) 和 Pd(dppf)Cl_2 (2.23 mg, 0.001 mmol)。氮气保护下用微波加热至 100 °C, 反应 1 小时。

将反应液过滤，乙酸乙酯（2 mL×3）洗涤滤饼，浓缩后得到黄色固体 29B 的外消旋体（20 mg），直接用于下一步反应。LCMS $[M+H-C_4H_8]^+ = 642.2$ 。

步骤 2：向化合物 29B 的外消旋体（20 mg，0.03 mmol）的四氢呋喃（0.5 mL）溶液中加入 6N HCl（0.3 mL），室温下搅拌 12 小时。反应液直接用制备 HPLC 纯化，得到白色固体 29 的外消旋体（1.5 mg，收率：9%），进一步手性柱拆分得到化合物 29。
LCMS $[M+H]^+ = 598.2$ 。

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.01 (s, 2H), 7.57-7.53 (m, 4H), 7.32 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.66 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 6.17 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 6.04 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.59 (s, 1H), 5.03 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 4.87-4.79 (m, 3H), 4.30 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 4.16-4.09 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.09 (s, 3H).

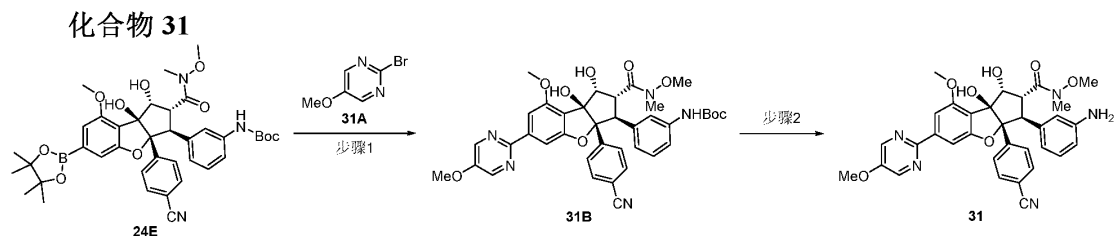


步骤 1：将化合物 24E 的外消旋体（20 mg，0.03 mmol）溶解在二氧六环/水（3 mL/1 mL）中，加入化合物 30A（7.59 mg，0.04 mmol）， Na_2CO_3 （8.74 mg，0.08 mmol）和 $Pd(dppf)Cl_2$ （2.23 mg，0.001 mmol）。氮气保护下用微波加热至 100 °C，反应 1 小时。将反应液过滤，乙酸乙酯（2 mL×3）洗涤滤饼，浓缩后得到黄色固体 30B 的外消旋体（20 mg），直接用于下一步反应。LCMS $[M+H-C_4H_8]^+ = 649.2$ 。

步骤 2：向化合物 30B 的外消旋体（20 mg，0.03 mmol）的四氢呋喃（0.5 mL）溶液中加入 6N HCl（0.3 mL），室温下搅拌 12 小时。反应液直接用制备 HPLC 纯化，得到白色固体 30 的外消旋体（1.1 mg，收率：6.4%），进一步手性柱拆分得到化合物 30。

LCMS $[M+H]^+ = 605.2$ 。

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.68 (s, 2H), 7.55-7.53 (m, 4H), 7.33 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.66 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.22 (s, 1H), 6.17-6.15 (m, 1H), 6.03 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.54 (s, 1H), 4.98 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 4.83-4.79 (m, 3H), 4.29 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 4.16-4.10 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.08 (s, 3H).



步骤 1：将化合物 24E 的外消旋体（20 mg，0.03 mmol）溶解在二氧六环/水（3 mL/1 mL）中，加入化合物 31A（7.80 mg，0.04 mmol）， Na_2CO_3 （8.74 mg，0.08 mmol）和 $Pd(dppf)Cl_2$ （2.23 mg，0.001 mmol）。氮气保护下用微波加热至 100 °C，反应 1 小时。

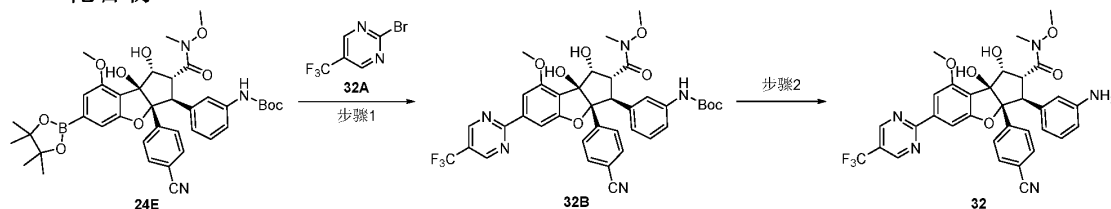
将反应液过滤，乙酸乙酯（2 mL×3）洗涤滤饼，浓缩后得到黄色固体 31B 的外消旋体（20 mg），直接用于下一步反应。LCMS $[M+H-C_4H_8]^+ = 654.2$ 。

步骤 2：向化合物 31B 的外消旋体（20 mg，0.03 mmol）的四氢呋喃（0.5 mL）溶液中加入 6N HCl（0.3 mL），室温下搅拌 12 小时。反应液直接用制备 HPLC 纯化，得到白色固体 31 的外消旋体（3.3 mg，收率：19%），进一步手性柱拆分得到化合物 31。

LCMS $[M+H]^+ = 610.2$ 。

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.68 (s, 2H), 7.55-7.53 (m, 4H), 7.33 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.66 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.22 (s, 1H), 6.17-6.15 (m, 1H), 6.03 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.54 (s, 1H), 4.98 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 4.83-4.79 (m, 3H), 4.29 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 4.16-4.10 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.08 (s, 3H)。

化合物 32



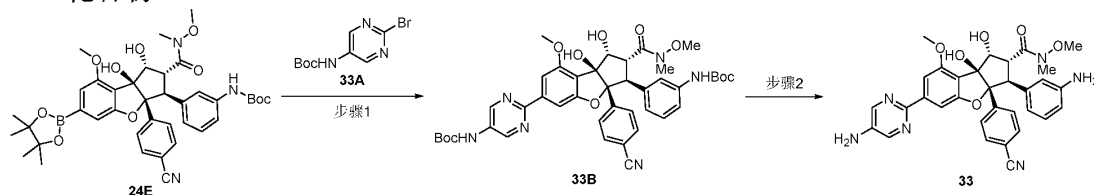
步骤 1：将化合物 24E 的外消旋体（20 mg，0.0300 mmol）溶于二氧六环（2.0 mL）和水（0.5 mL）中，加入化合物 32A（9.00 mg，0.0550 mmol），Pd(dppf)Cl₂（2.24 mg，0.0027 mmol），Na₂CO₃（12.00 mg，0.1099 mmol），氮气保护下用微波加热至 100 °C，反应 1 小时。反应液过滤，浓缩得到黄色固体 32B 的外消旋体（17 mg，收率：84%）。LCMS $[M+H-C_4H_8]^+ = 692.2$ 。

步骤 2：将化合物 32B 的外消旋体（17 mg，0.0269 mmol）溶于 THF（1 mL）加入 6M-HCl（1 mL），室温搅拌 16 小时。反应液过滤，浓缩得粗品，用反相制备柱纯化[H₂O（含 0.1%FA）/ACN]，得到白色固体 32 的外消旋体（1.1 mg，收率：7.5%），进一步手性柱拆分得到化合物 32。

LCMS $[M+H]^+ = 648.2$ 。

1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.38 (d, $J = 0.7$ Hz, 2H), 7.70 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.33 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.66 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 6.16 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.05 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 5.65 (s, 1H), 5.09 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 4.84 – 4.78 (m, 2H), 4.33 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H), 4.13 (dd, $J = 15.2, 9.8$ Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.09 (s, 3H)。

化合物 33



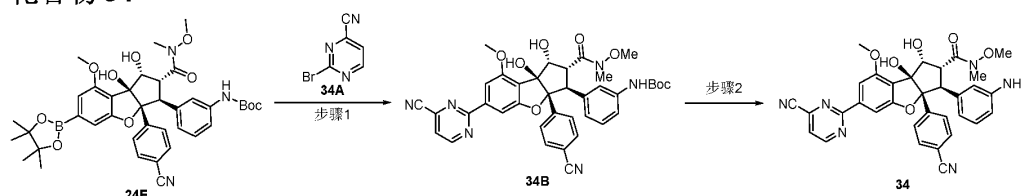
步骤 1: 将化合物 24E 的外消旋体(20 mg, 0.03 mmol)溶解在二氧六环/水(3 mL/1 mL)中, 加入化合物 33A(11.26 mg, 0.04 mmol), Na_2CO_3 (8.74 mg, 0.08 mmol) 和 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (2.23 mg, 0.001 mmol)。氮气保护下用微波加热至 100 °C, 反应 1 小时。将反应液过滤, 乙酸乙酯 (2 mL×3) 洗涤滤饼, 浓缩后得到黄色固体 33B 的外消旋体 (23 mg), 直接用于下一步反应。LCMS $[\text{M}+\text{H}-\text{C}_4\text{H}_8]^+ = 739.3$ 。

步骤 2: 向化合物 33B 的外消旋体 (23 mg, 0.03 mmol) 的四氢呋喃 (0.5 mL) 溶液中加入 6N HCl (0.5 mL), 室温下搅拌 12 小时。反应液直接用制备 HPLC 纯化, 得到白色固体 33 的外消旋体 (1.1 mg, 收率: 6.4%), 进一步手性柱拆分得到化合物 33。

LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 595.2$ 。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.22 (s, 2H), 7.54 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.44 (d, $J = 4.8$ Hz, 2H), 7.32 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.65 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.22 (s, 1H), 6.16 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.01 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.75 (s, 2H), 5.47 (s, 1H), 4.89 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 4.84-4.77 (m, 3H), 4.26 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.08 (s, 3H)。

化合物 34



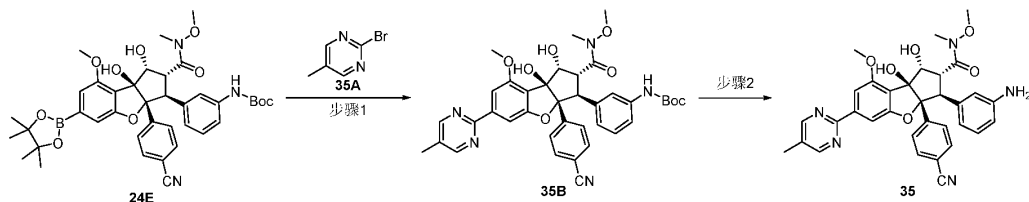
步骤 1: 将化合物 24E 的外消旋体 (20 mg, 0.03 mmol)溶解在二氧六环/水(3 mL/1 mL)中, 加入化合物 34A(6.51 mg, 0.04 mmol), Na_2CO_3 (5.83 mg, 0.08 mmol) 和 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (4.89 mg, 0.001 mmol)。氮气保护下用微波加热至 100 °C, 反应 1 小时。将反应液过滤, 乙酸乙酯 (2 mL×3) 洗涤滤饼, 浓缩后得到黄色固体 34B 的外消旋体 (20 mg), 直接用于下一步反应。LCMS $[\text{M}+\text{H}-\text{C}_4\text{H}_8]^+ = 649.2$ 。

步骤 2: 向化合物 34B 的外消旋体 (20 mg, 0.03 mmol) 的四氢呋喃 (0.5 mL) 溶液中加入 6N HCl (0.5 mL), 室温下搅拌 12 小时。反应液直接用制备 HPLC 纯化, 得到白色固体 34 的外消旋体 (4.6 mg, 收率: 27%), 进一步手性柱拆分得到化合物 34。

LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 605.2$ 。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.26 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 7.58 – 7.52 (m, 3H), 7.33 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.66 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 6.16 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.04 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.64 (s, 1H), 5.08 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 4.93 – 4.76 (m, 3H), 4.31 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 4.17 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.09 (s, 3H)。

化合物 35



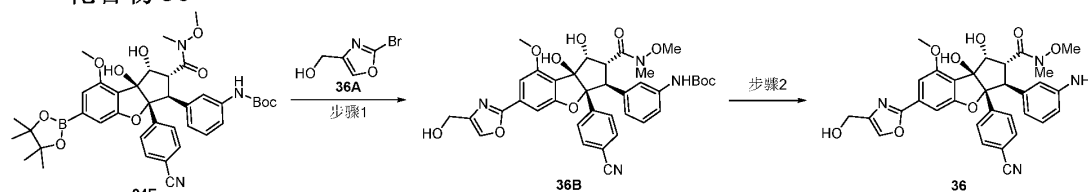
步骤 1: 将化合物 24E 的外消旋体(20 mg, 0.0275 mmol) 溶于二氧六环 (2.0 mL)和水(0.4mL)中, 加入化合物 35A (9.00 mg, 0.0550 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (2.24 mg, 0.0027 mmol), Na₂CO₃ (12.00 mg, 0.1099 mmol), 氮气保护下用微波加热至 100 °C, 反应 1 小时。反应液过滤, 浓缩得粗品, 反相柱纯化(H₂O/ACN)得到化合物黄色固体 35B 的外消旋体 (12 mg, 收率: 63%)。LCMS [M+H-C₄H₈]⁺ = 638.2。

步骤 2: 将化合物 35B(12 mg, 0.0173 mmol) 溶于 THF (1 mL) 加入 6M HCl (1 mL), 室温搅拌 16 小时。反应液过滤, 浓缩得粗品, 用反相柱纯化[H₂O (含 0.1%FA) /ACN), 得到白色固体 35 (2.6 mg, 收率: 25%), 进一步手性柱拆分得到化合物 35。

LCMS [M+H]⁺ = 594.2。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.38 (d, J = 0.7 Hz, 2H), 7.70 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.66 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 6.16 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.05 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 5.65 (s, 1H), 5.09 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 4.84 – 4.78 (m, 2H), 4.33 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 4.13 (dd, J = 15.2, 9.8 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.09 (s, 3H)。

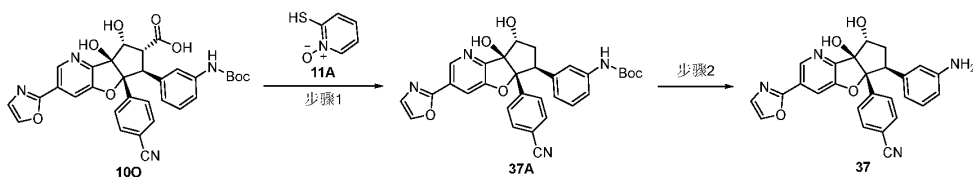
化合物 36



步骤 1: 将化合物 24E 的外消旋体 (20 mg, 0.03 mmol)在二氧六环/H₂O (2.5 mL/0.5 mL)的溶液中加入化合物 36A (9.8 mg, 0.05 mmol), Na₂CO₃ (8.8 mg, 0.08 mmol) 和 Pd(dppf)Cl₂ (2.5 mg, 0.00 mmol), 氮气保护下用微波加热至 100 °C, 反应 1 小时。将反应液浓缩, 粗品经反相柱(ACN/H₂O) 纯化, 得到白色固体 36B 的外消旋体 (10.0 mg, 收率: 52.1%)。LCMS [M+H-C₄H₈]⁺ = 643.2。

步骤 2: 将化合物 36B 的外消旋体 (10.0 mg, 0.01 mmol) THF (2 mL)的溶液中加入 HCl (6 N, 2mL), 在室温下搅拌过夜。反应液直接用反相柱 (ACN/H₂O) 纯化, 得到白色固体 36 的外消旋体(6.4 mg, 收率: 74.7%), 进一步手性柱拆分得到化合物 36。LCMS [M+H]⁺ = 599.3。

化合物 37



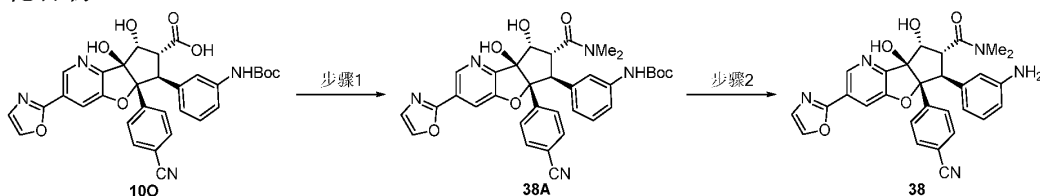
步骤 1: 将化合物 100 的外消旋体(20 mg, 0.03 mmol)、化合物 11A(42.6mg, 0.3 mmol)、HOAT(6.12mg, 0.045mmol)、叔十二烷基硫醇 (60.6 mg, 0.3 mmol)、TMP (5.48 mg, 0.045mmol)、Meso-四苯基卟啉锌 (2.03 mg, 0.003 mmol)与 DMF (2 mL)加入微波管中。将反应体系置换氮气后, 将微波管置于 80 °C 热水浴中搅拌, 同时用 25W 红光照射, 将 EDCI(57.3 mg, 0.3 mmol)的 DMF (2mL) 溶液缓慢滴入反应液中, 然后搅拌 30 分钟。反应完成后, 将反应液用硅胶柱(H₂O/ACN = 40%: 60%)纯化, 得到化合物 37A 的外消旋体(8.6 mg, 收率: 46%)。LCMS [M+H]⁺ = 553.2。

步骤 2: 将化合物 37A 的外消旋体 (8.6mg, 0.015mmol) 溶于 THF(1mL)中, 加入 6M HCl (2mL)。将反应液在室温(20 °C)下搅拌 2 小时。将反应液旋干, 用硅胶柱 (H₂O/ACN = 55: 45)纯化, 得到化合物 37 的外消旋体(3.7 mg, 收率: 52%), 进一步手性柱拆分得到化合物 37。

LCMS [M+H]⁺ = 453.2。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.80 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.87 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.47 (d, *J* = 0.6 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.88 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.47 (d, *J* = 23.6 Hz, 2H), 6.03 (s, 1H), 5.21 (s, 1H), 4.51 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 4.24 (dd, *J* = 14.0, 6.0 Hz, 1H), 2.80 (td, *J* = 13.4, 4.3 Hz, 1H), 2.16 (dd, *J* = 12.6, 6.3 Hz, 1H)。

化合物 38



步骤 1: 向化合物 100 的外消旋体 (24 mg, 0.04 mmol) 的 DMF (2 mL) 溶液中加入二甲胺溶液 (0.1 mL, 0.2 mmol), HATU (15 mg, 0.04 mmol) 和 TMP (5 mg, 0.04 mmol), 在 20 °C 下搅拌 2 小时。反应液直接用反相色谱柱 (MeCN/H₂O/FA) 纯化, 得到白色固体 38A 的外消旋体 (12 mg, 收率: 48%)。LCMS [M+H]⁺ = 624.3。

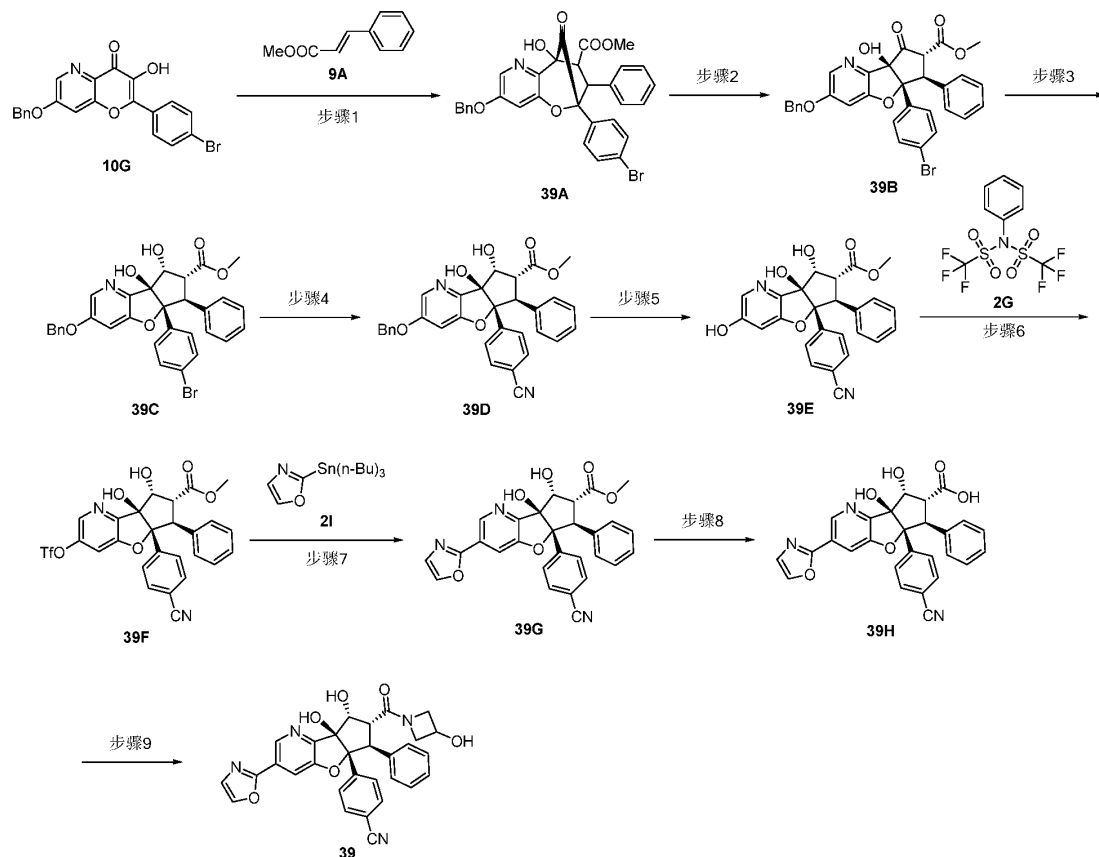
步骤 2: 向化合物 38A 的外消旋体 (12 mg, 0.02 mmol) 的 THF (2 mL) 溶液中加入 6 M HCl (2 mL), 在 25 °C 搅拌 18 小时。反应液直接用反相色谱柱 (MeCN/H₂O/FA) 纯化, 得到白色固体 38 的外消旋体(4.7 mg, 收率: 47%), 进一步手性柱拆分得到化合物 38。

LCMS [M+H]⁺ = 524.2。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.78 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.89 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.37 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.66 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.22 (s, 1H), 6.20 (s, 1H), 6.14 (dd, *J* = 17.3, 7.6 Hz, 2H), 5.28 (d, *J* = 5.5 Hz,

1H), 4.79 (s, 2H), 4.73 (t, $J = 5.3$ Hz, 1H), 4.54 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H), 4.21 (dd, $J = 13.3, 5.3$ Hz, 1H), 3.28 (s, 3H), 2.79 (s, 3H).

化合物 39



5

步骤 1: 将化合物 10G (1 g, 2.36 mmol) 和化合物 9A (2.3 g, 14.14 mmol) 溶于 $\text{CHCl}_3/\text{TFE}=7/3$ (15 mL) 后, 用 20 mL 注射器将反应混合物以 12 mL/h 的速率通过注射泵打入缠绕在装有 250W 紫外灯的夹套玻璃筒上的线圈。调节外接循环冷却温度, 使内部反应温度为 $0-5^\circ\text{C}$, 同时打开 UV 灯, 使得反应混合物辐照 1 小时, 减压除去溶剂后通过柱层析分离(EA/PE=1/3)除去多余的肉桂酸酯, 得到浅黄色固体 39A 的外消旋体 (7 g, 收率: 51 %)。LCMS $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+=568.1$ 。

步骤 2: 将化合物 39A 的外消旋体(4.9 g, 8.37 mmol)溶于甲醇(60 mL)中并在 0°C 下加入 NaOMe (1.135 g, 20.94 mmol), 在 65°C 下搅拌 1.5 小时。将反应液浓缩并用 EA 萃取, 用水、 NH_4Cl 溶液和饱和食盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥。过滤后浓缩, 用硅胶柱纯化(0.2% FA in EA/PE=1/3), 得到化合物 39B 的外消旋体 (3.6 g, 73%)。LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+=586.1$ 。

步骤 3: 将化合物 39B 的外消旋体(3.6 g, 6.15 mmol)溶于 $\text{ACN}/\text{CHCl}_3=1/1$ (40 mL/40 mL)混合溶剂中, 在 0°C 下加入 $\text{Na}(\text{AcO})_3\text{BH}$ (6.525 g, 30.77 mmol) 和 AcOH (3.695 g, 61.53 mmol), 在室温下搅拌 2 小时。将反应液浓缩并用 EA 进行萃取, 用水和饱和食盐水进行洗涤, 用无水硫酸钠干燥。过滤后浓缩, 用硅胶柱纯化(0.2% FA in EA/PE=3/2), 得到化合物 39C 的外消旋体 (1.9 g, 收率: 53%)。LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+=588.1$ 。

20

步骤 4: 氮气保护下, 将化合物 39C 的外消旋体 (1500 mg, 2.55 mmol)、 $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (7745.6 mg, 6.37 mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (468 mg, 0.5 mmol) 和 DPPF (564 mg, 1.02 mmol) 的 DMP (30 mL) 溶液在 150°C 下搅拌 1 小时。用水稀释, EA 萃取三次 ($50\text{ mL} \times 3$), 有机相浓缩, 粗品用 FLASH 柱 (中低压快速制备液相) 纯化 (DCM/MeOH=0-10%), 得到黄色固体 39D 的外消旋体 (1100 mg, 收率: 80.7%)。LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+=535.6$ 。

步骤 5: 在 EA/MeOH (20/20 mL) 的溶液中加入 39D 的外消旋体 (1100 mg, 2.06 mmol) 和 Pd/C (700 mg), 置换氢气三次, 室温下搅拌 16 小时。反应液用 FLASH 柱 (中低压快速制备液相) 纯化 (MeOH/DCM = 0-10%), 得到化合物 39E 的外消旋体 (350 mg, 收率: 38.2%)。LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+=445.6$ 。

步骤 6: 将化合物 39E 的外消旋体 (350 mg, 0.79 mmol) 和 K_2CO_3 (108 mg, 0.79 mmol) 加入 DMF (5 mL) 中, 然后加入化合物 2G (281 mg, 0.79 mmol), 于 60°C 搅拌 1.5 小时。用 EA (30 mL) 稀释反应液, 用 H_2O ($20\text{ mL} \times 2$) 洗涤。然后用 FLASH 柱 (中低压快速制备液相) 纯化 (MeOH/DCM = 0-10%), 得到化合物 39F 的外消旋体 (310 mg, 收率: 68.3%)。LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+=577.6$ 。

步骤 7: 将化合物 39F 的外消旋体 (300 mg, 0.7 mmol), 化合物 2I (756 mg, 2.1 mmol) 和 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (81 mg, 0.05 mmol) 加入 DMF (4 mL) 中, 加入 CuI (26.5 mg, 0.14 mmol), 在 135°C 微波下搅拌 5 小时。用 EA (30 mL) 稀释反应液, 用 H_2O ($20\text{ mL} \times 2$) 洗涤所得混合物。溶液用 FLASH 柱 (中低压快速制备液相) 纯化 (MeOH/DCM = 0-15%), 得到黄色固体 39G 的外消旋体 (250 mg, 收率: 71%)。LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+=496.2$ 。

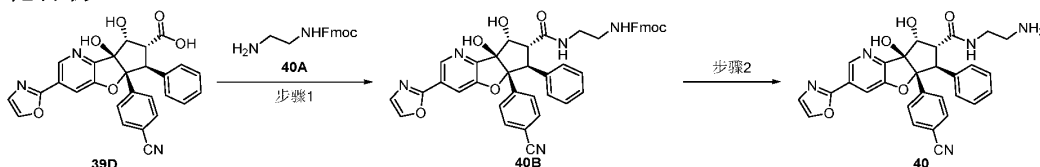
步骤 8: 将化合物 39G 的外消旋体 (250 mg, 0.5 mmol) 和 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (60 mg, 1.5 mmol) 加入到 THF/MeOH/ H_2O (1.5/1.5/1.5 mL) 混合液中, 在 20°C 下搅拌 5 小时。反应液用 FLASH 柱 (中低压快速制备液相) 纯化 (ACN- H_2O), 得到黄色固体 39H 的外消旋体 (170 mg, 收率: 70%)。LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+=482.7$ 。

步骤 9: 将化合物 39H 的外消旋体 (20 mg, 0.04 mmol)、HATU (16 mg, 0.04 mmol) 和 TMP (15 mg, 0.12 mmol) 溶于 DMF (2 mL), 加入 3-羟基氮杂环丁烷 (5.8 mg, 0.08 mmol), 在 20°C 搅拌 2 小时。反应液用 FLASH 柱 (中低压快速制备液相) 纯化 (MeOH/DCM = 0-10%), 得到白色固体 39 的外消旋体 (19 mg, 收率: 86%), 进一步手性柱拆分得到化合物 39。

LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+=537.7$ 。

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.79 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.93 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H), 7.37 – 7.30 (m, 2H), 7.06 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 7.02 – 6.93 (m, 3H), 6.28 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 5.82 (s, 1H), 5.41 (m, 1H), 4.67 (m, 2H), 4.53 (m, 2H), 4.07 – 3.96 (m, 3H), 3.62 – 3.55 (m, 1H)。

化合物 40



步骤 1: 将化合物 39D 的外消旋体 (20 mg, 0.04 mmol)、HATU (12 mg, 0.04 mmol)

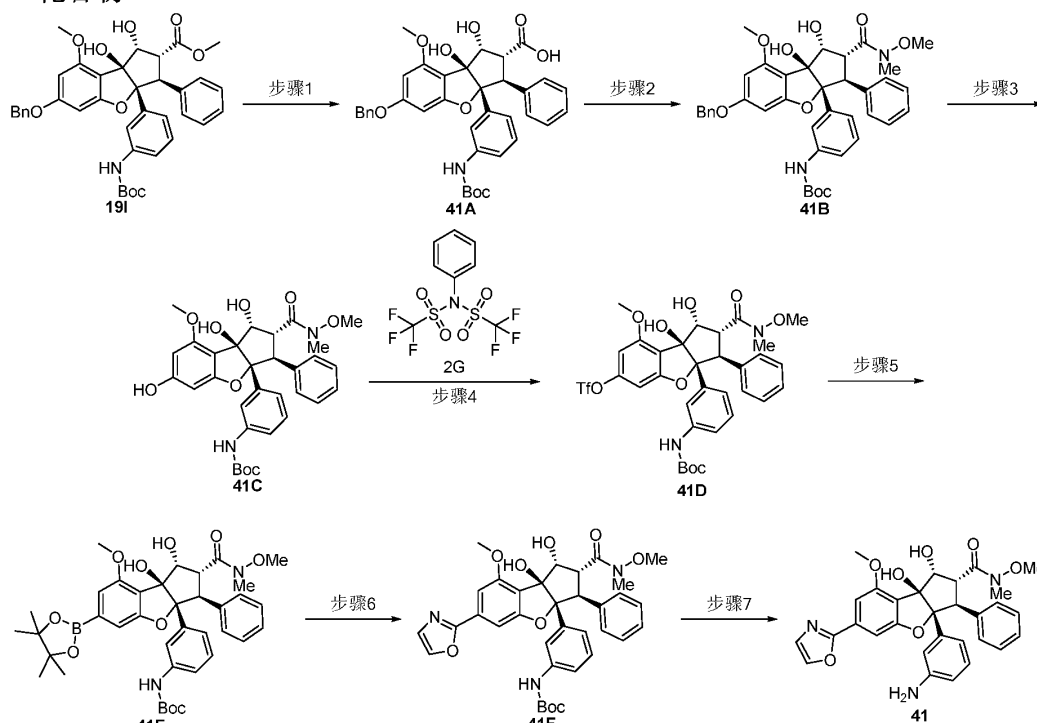
和 TMP (14.5 mg, 0.12 mmol) 在 DMF (2 mL) 中搅拌。加入化合物 40A (12 mg, 0.04 mmol), 在 20 °C 下搅拌 2 小时, 用正相色谱柱(MeOH/DCM = 0-10%)纯化, 得到白色固体 40B 的外消旋体(30 mg, 收率: 94%)。LCMS $[M+H]^+ = 747.0$ 。

步骤 2: 将化合物 40B 的外消旋体 (30mg, 0.04 mmol) 和哌啶 (10mg, 0.12 mol) 溶于 DMF (1mL) 中, 20 °C 下反应 1 小时。将反应液冻干, 得到白色固体 40 的外消旋体 (20mg, 收率: 87%), 进一步手性柱拆分得到化合物 40。

LCMS $[M+H]^+ = 524.2$ 。

1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.80 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 8.41 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.93 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.30 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.04 (ddd, $J = 21.9, 14.9, 7.3$ Hz, 6H), 6.26 (s, 1H), 4.67 (dd, $J = 18.3, 9.1$ Hz, 2H), 3.25 (dd, $J = 12.6, 6.5$ Hz, 3H), 2.75 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H)。

化合物 41



步骤 1: 向化合物 19I 的外消旋体(100.0 mg, 0.15 mmol)的 THF/H₂O/MeOH (3ml/1mL/1mL)溶液中加入 LiOH·H₂O(19.3 mg, 0.46 mmol), 在 40 °C 下搅拌 3 小时。用 3M HCl 将反应液的 pH 调节至 5 左右, 将反应液旋干并通过正相柱层析纯化 (DCM/MeOH), 得到化合物 41A 的外消旋体(75mg, 收率: 77%)。LCMS $[M-H]^- = 638.2$ 。

步骤 2: 向化合物 41A 的外消旋体 (75.0 mg, 0.12 mmol), 二甲羟胺盐酸盐(22.8 mg, 0.23 mmol), HOAT(16.0 mg, 0.12 mmol)和 HATU(89.2 mg, 0.23 mmol)的 DMF(mL)溶液中加入 TMP (56.8 mg, 0.47 mmol)。在 40 °C 搅拌 16 小时。将反应液通过正相柱层析纯化 (DCM/MeOH), 得到化合物 41B 的外消旋体(85 mg, 收率: 110%)。LCMS $[M+H]^+ = 683.1$ 。

步骤 3：向化合物 41B 的外消旋体 (85.0 mg, 0.13 mmol) 的 EA/MeOH/THF/DCM(20:2:2:0.2, 10 mL) 混合溶液中加入 Pd(OH)₂/C (10%, 50 mg)，用氢气置换三次，在室温下搅拌 16 小时。将反应液过滤，滤饼通过 MeOH/DCM (1/10) 淋洗三次，将滤液旋干得到化合物 41C 的外消旋体(50 mg，粗品不计收率)，直接用于下一步反应。LCMS[M+H]⁺ = 593.1。

步骤 4：向化合物 41C 的外消旋体 (50.0 mg, 0.08 mmol) 和 K₂CO₃ (23.3 mg, 0.169 mmol)的 DMF (2mL)溶液中加入化合物 2G (30.2 mg, 0.084 mmol)，在 60℃下搅拌 1 小时。将反应液通过水和乙酸乙酯进行萃取，有机相用无水硫酸钠干燥。过滤后浓缩，得到的粗品通过正相柱层析纯化 (PE/EA)，得到化合物 41D 的外消旋体(45 mg，收率：73%)。LCMS: [M+H]⁺ = 725.1。

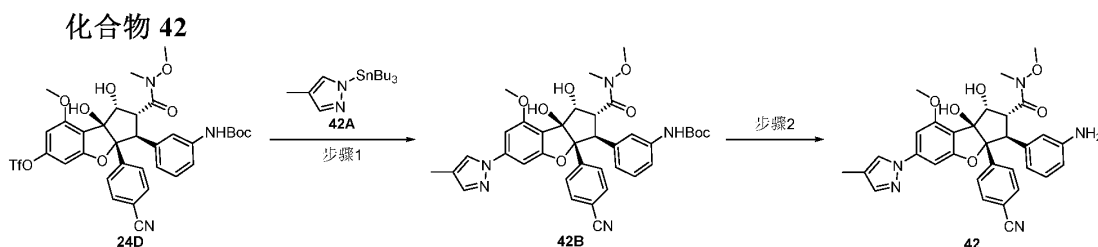
步骤 5：将化合物 41D 的外消旋体(33.0 mg, 0.05 mmol)溶于二氧六环(5 mL)溶液中，加入 Pin₂B₂ (34.5 mg, 0.14 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (7.4 mg, 0.01 mmol)、KOAc (13.4 mg, 0.18 mmol)。混合物在 85 °C，N₂ 保护下搅拌 16 小时。反应液过滤，滤饼用 EA 洗涤，滤液浓缩后用硅胶柱纯化(DCM/MeOH)，得到化合物 41E 的外消旋体(43 mg，粗品不计收率)，直接用于下一步反应。LCMS [M+H]⁺ = 703.3。

步骤 6：将化合物 41E 的外消旋体(43.0 mg, 0.06 mmol)，2-溴噻唑 (13.6 mg, 0.09 mmol)、Na₂CO₃ (19.5 mg, 0.184 mmol)和 Pd(dppf)Cl₂ (5.0 mg, 0.01 mmol)加入到二氧六环/水(2 mL/1 mL)溶液中。反应混合物在减压下脱气，用 N₂ 置换三次，用微波在 100 °C 下搅拌 2 小时。将反应液浓缩后，用硅胶柱纯化(DCM/MeOH)，得到化合物 41F 的外消旋体(7 mg，收率：17.7%)。LCMS [M+H]⁺ = 644.1。

步骤 7：将化合物 41F 的外消旋体(7.0 mg, 0.01 mmol)与 THF (1 mL)混合，在 0 °C 下加入 6M HCl (2 mL)，于 10 °C 搅拌 16 小时。将反应液浓缩，用制备 HPLC 纯化，得到白色固体 41 的外消旋体 (0.8 mg，收率：13.5%)，进一步手性柱拆分得到化合物 41。

LCMS [M+H]⁺ = 544.2。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.25 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.17 (d, *J* = 14.2 Hz, 2H), 7.04 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 6.98 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.69 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.28 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.19 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 5.23 (s, 1H), 4.90 (s, 1H), 4.84 (s, 1H), 4.76 (s, 1H), 4.21 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.06 (s, 3H)。

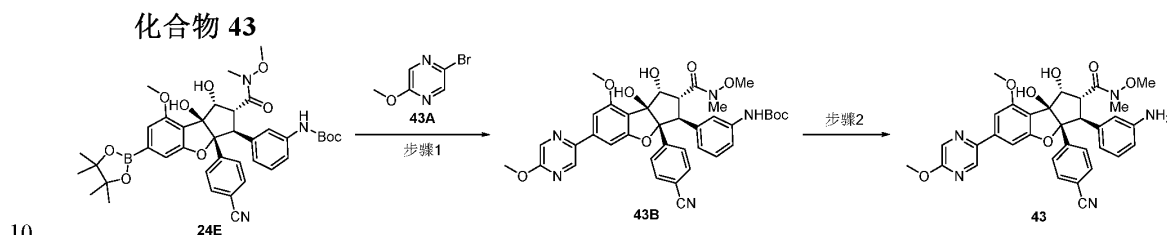


步骤 1：将化合物 24D 的外消旋体(50 mg, 0.07 mmol)，t-BuXPhos-PdG3 (7.94 mg, 0.01 mmol)和 K₂CO₃ (450 mg, 3.26 mmol)加入 DMF (3mL)中，加入化合物 42A (582 mg, 1.63 mmol)，于 120 °C 反应 5 小时。反应液用水稀释，EA(10 mL*3)萃取三次，有机相浓缩，制备 HPLC 纯化(ACN/H₂O)，得到白色固体 42B 的外消旋体(8 mg，收率：

18%)。LCMS $[M+H]^+ = 682.1$ 。

步骤 2: 将化合物 42B 的外消旋体 (10 mg, 0.01 mmol) 和 6 M HCl (1.5 mol) 加入 THF (1 mL) 中, 于 40 °C 下反应 5 小时。将反应液冻干, 得到白色固体 42 的外消旋体 (8mg, 收率: 94%)。LCMS $[M+H]^+ = 582.1$, 进一步手性柱拆分得到化合物 42。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.36 (s, 1H), 7.63 – 7.50 (m, 3H), 7.31 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.13 – 6.98 (m, 3H), 6.80 (s, 3H), 5.60 (s, 1H), 4.81 (s, 1H), 4.42 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H), 4.17 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.08 (s, 3H), 2.12 (s, 3H)。

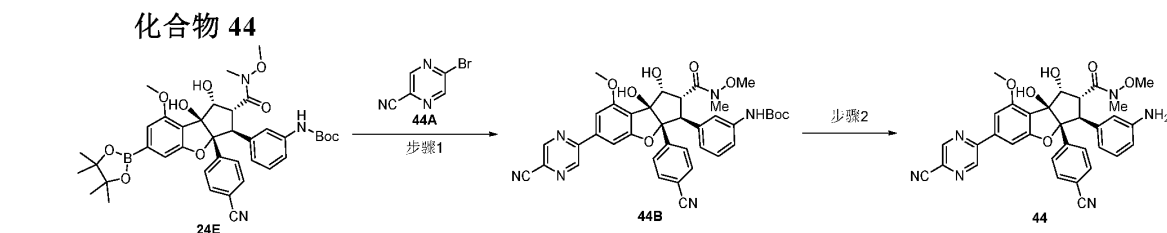


步骤 1: 将化合物 24E 的外消旋体 (20 mg, 0.03 mmol) 溶解在二氧六环/水 (3 mL/1 mL) 中, 加入化合物 43A (7.79 mg, 0.04 mmol), Na_2CO_3 (5.83 mg, 0.06 mmol) 和 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (4.89 mg, 0.001 mmol)。氮气保护下用微波加热至 100 °C, 反应 1 小时。将反应液过滤, 乙酸乙酯 (2 mL $\times$ 3) 洗涤滤饼, 浓缩后得到黄色固体 43B 的外消旋体 (20 mg), 直接用于下一步反应。LCMS $[M+H]^+ = 710.2$ 。

步骤 2: 向化合物 43B 的外消旋体 (20 mg, 0.03 mmol) 的四氢呋喃 (0.5 mL) 溶液中加入 6N HCl (0.5 mL), 室温下搅拌 12 小时。反应液直接用制备 HPLC 纯化, 得到白色固体 43 的外消旋体 (3.1 mg, 收率: 18%), 进一步手性柱拆分得到化合物 43。

LCMS $[M+H]^+ = 610.2$ 。

¹H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.89 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 8.41 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.31 (s, 2H), 7.24 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 6.67 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.22–6.15 (m, 2H), 6.05 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.51 (s, 1H), 4.98 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 4.82–4.78 (m, 3H), 4.30 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 4.13 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.85 (s, 3H)。



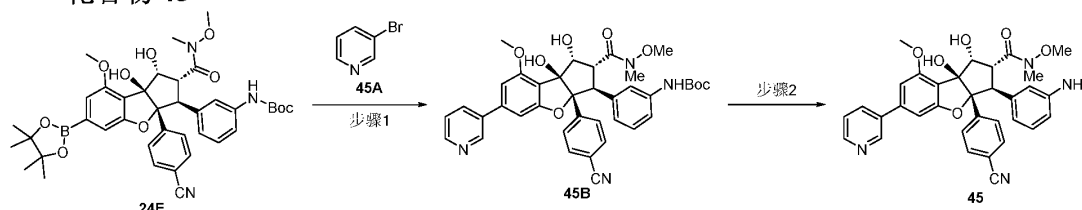
步骤 1: 将化合物 24E 的外消旋体 (20 mg, 0.03 mmol) 溶解在二氧六环/水 (3 mL/1 mL) 中, 加入化合物 44A (7.59 mg, 0.04 mmol), Na_2CO_3 (5.83 mg, 0.08 mmol) 和 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (4.89 mg, 0.001 mmol)。氮气保护下用微波加热至 100 °C, 反应 1 小时。将反应液过滤, 乙酸乙酯 (2 mL $\times$ 3) 洗涤滤饼, 浓缩后得到黄色固体 44B 的外消旋体 (20 mg), 直接用于下一步反应。LCMS $[M+H]^+ = 705.0$ 。

步骤 2: 向化合物 44B 的外消旋体 (20 mg, 0.03 mmol) 的四氢呋喃 (0.5 mL) 溶液中加入 6N HCl (0.5 mL), 室温下搅拌 12 小时。反应液直接用制备 HPLC 纯化, 得到白色固体 44 的外消旋体 (1.4 mg, 收率: 8.2%), 进一步手性柱拆分得到化合物 44。

LCMS $[M+H]^+ = 605.2$ 。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.57 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 9.28 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.55-7.53 (m, 3H), 7.42 (s, 1H), 7.33-7.31 (m, 2H), 6.67 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.20-6.15 (m, 2H), 6.07 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.64 (s, 1H), 5.10 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.82-4.78 (m, 3H), 4.34 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 4.15 (d, $J = 18.8$ Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.09 (s, 3H)。

化合物 45

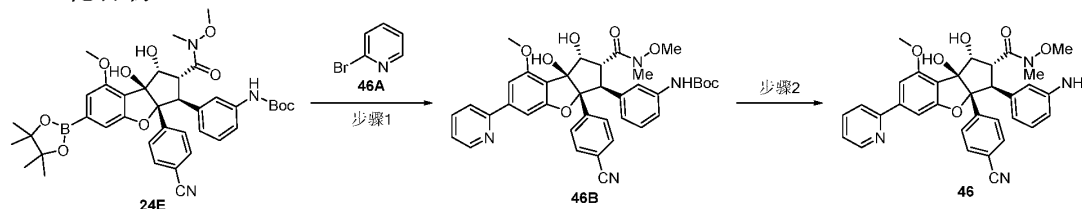


步骤 1: 将化合物 24E 的外消旋体 (20 mg, 0.03 mmol) 溶解在二氧六环/水 (3 mL/1 mL) 中, 加入化合物 45A (6.51 mg, 0.04 mmol), Na_2CO_3 (5.83 mg, 0.08 mmol) 和 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (4.89 mg, 0.001 mmol)。氮气保护下用微波加热至 100 °C, 反应 1 小时。将反应液过滤, 乙酸乙酯 (2 mL $\times$ 3) 洗涤滤饼, 浓缩后得到黄色固体 45B 的外消旋体 (20 mg), 直接用于下一步反应。

步骤 2: 向化合物 45B 的外消旋体 (20 mg, 0.03 mmol) 的四氢呋喃 (0.5 mL) 溶液中加入 6N HCl (0.5 mL), 室温下搅拌 12 小时。反应液直接用制备 HPLC 纯化, 得到白色固体 45 的外消旋体 (1.5 mg, 收率: 8.8%), 进一步手性柱拆分得到化合物 45。LCMS $[M+H]^+ = 579.2$

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.96 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.59 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 8.14 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.70-7.46 (m, 3H), 7.33 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.00 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.79-6.57 (m, 1H), 6.23-6.12 (m, 2H), 6.06 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.51 (s, 1H), 4.99 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 4.88-4.64 (m, 3H), 4.30 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H), 4.14 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.09 (s, 3H)。

化合物 46



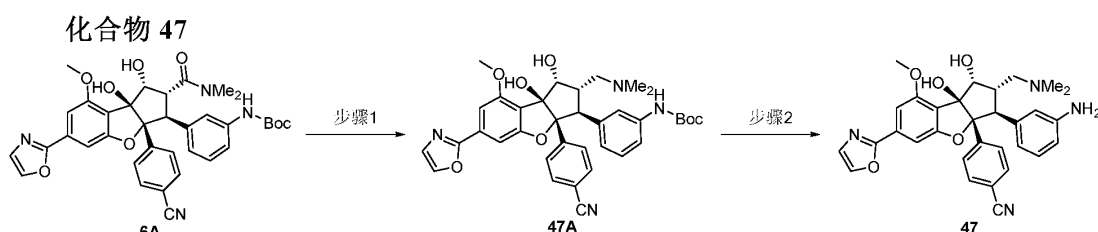
步骤 1: 将化合物 24E 的外消旋体 (20 mg, 0.03 mmol) 溶解在二氧六环/水 (3 mL/1 mL) 中, 加入化合物 46A (6.51 mg, 0.04 mmol), Na_2CO_3 (5.83 mg, 0.08 mmol) 和 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (4.89 mg, 0.001 mmol)。该反应用微波在 100 °C 下反应 1 小时。过滤反应

液，滤饼用乙酸乙酯（2 mL×3）洗涤并将滤液合并浓缩，得到黄色固体 46B 的外消旋体（20 mg），直接用于下一步反应。LCMS $[M+H]^+ = 679.0$ 。

步骤 2：向化合物 46B 的外消旋体（20 mg，0.03 mmol）的四氢呋喃（0.5 mL）溶液中加入 6N HCl（0.5 mL），室温下搅拌 12 小时。反应液直接用制备 HPLC 纯化，得到白色固体 46 的外消旋体（1.4 mg，收率：8.2%），进一步手性柱拆分得到化合物 46。

LCMS $[M+H]^+ = 579.1$ 。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.69-8.68 (m, 1H), 8.04 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.92-7.88 (m, 1H), 7.54 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.40-7.32 (m, 5H), 6.66 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.20-6.15 (m, 2H), 6.05 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 5.52 (s, 1H), 4.97 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 4.82-4.79 (m, 3H), 4.30 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 4.16-4.11 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.09 (s, 3H)。

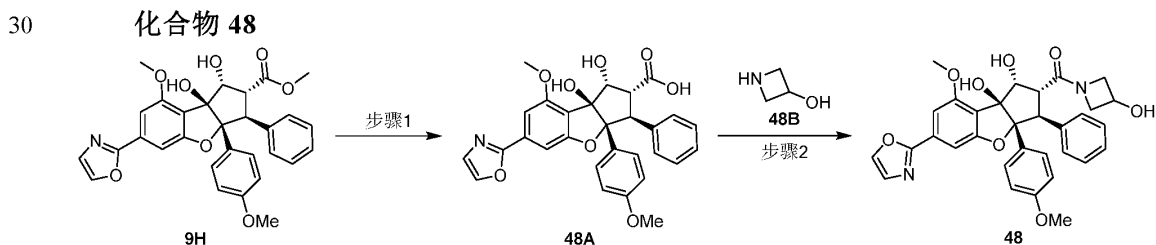


步骤 1：向化合物 6A 的外消旋体（30 mg，0.05 mmol）的四氢呋喃溶液（5 mL）中加入 $\text{BH}_3 \cdot \text{DMS}$ （70 μL ，0.14 mmol）。反应体系在 60 $^\circ\text{C}$ 下搅拌 2 小时。向反应体系中加入甲醇（15 mL）继续在 60 $^\circ\text{C}$ 下搅拌 18 小时。将反应液旋干，之后通过正相柱层析（DCM: MeOH）进行纯化得到白色固体 47A 的外消旋体（20 mg，收率：69%）。LCMS $[M+H]^+ = 639.2$ 。

步骤 2：向化合物 47A 的外消旋体（20 mg，0.03 mmol）的 THF（1 mL）溶液中加入 6M HCl（1 mL）。反应体系在室温下搅拌 18 小时。反应液通过反相柱层析（ $\text{H}_2\text{O}/\text{ACN}$ ）纯化，得到白色固体 47 的外消旋体（14 mg，收率：69%），进一步手性柱拆分得到化合物 47。

LCMS $[M+H]^+ = 539.2$ 。

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.68 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.57 – 7.36 (m, 5H), 7.18 (s, 2H), 6.85 (s, 1H), 6.45 (d, $J = 39.4$ Hz, 3H), 5.74 (s, 1H), 5.30 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 4.68 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.68 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 3.24 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H), 2.95 (d, $J = 3.3$ Hz, 3H), 2.84 (t, $J = 12.9$ Hz, 4H), 1.24 (s, 1H)。



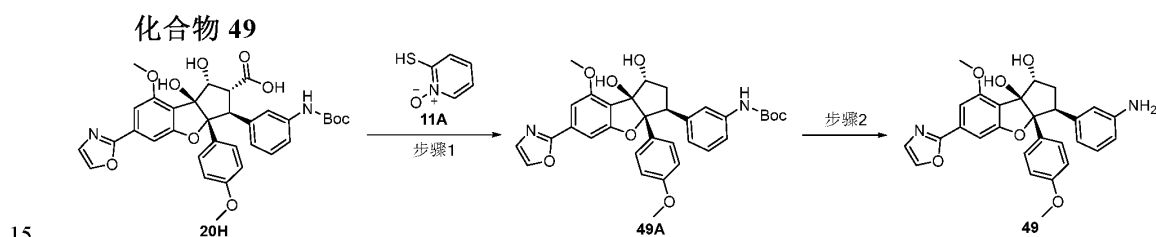
步骤 1：将化合物 9H 的外消旋体（210 mg，0.4 mmol）、 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ （48 mg，1.19

mmol) 加入到 THF/MeOH/H₂O (1.5/1.5/1.5 mL) 中。在 20 °C 下搅拌 16 小时。溶液经反相柱 (MeCN/H₂O/FA) 纯化, 得到白色固体 48A 的外消旋体 (150 mg, 收率: 75%)。LCMS [M+H]⁺ = 516.7。

步骤 2: 将化合物 48A 的外消旋体 (20 mg, 0.04 mmol)、HATU (15 mg, 0.04 mmol) 和 TMP (14 mg, 0.12 mmol) 在 DMF (2 mL) 中搅拌。在混合物中加入化合物 48B 的外消旋体 (9 mg, 0.08 mmol), 在 20 °C 下搅拌 2 小时, 用硅胶柱 (MeOH/DCM = 0-10%) 纯化, 得到白色固体 48 (10 mg, 收率: 50%), 进一步手性柱拆分得到化合物 48。

LCMS [M+H]⁺ = 571.2。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.25 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.17 (d, J = 20.4 Hz, 2H), 7.05 (m, 4H), 7.00 – 6.94 (m, 1H), 6.91 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 6.58 (m, 2H), 5.77 (m, 1H), 5.34 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.91 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 4.72 – 4.45 (m, 3H), 4.31 (m, 1H), 4.23 – 4.05 (m, 1H), 4.03 – 3.93 (m, 1H), 3.88 – 3.76 (m, 4H), 3.61 – 3.50 (m, 4H)。



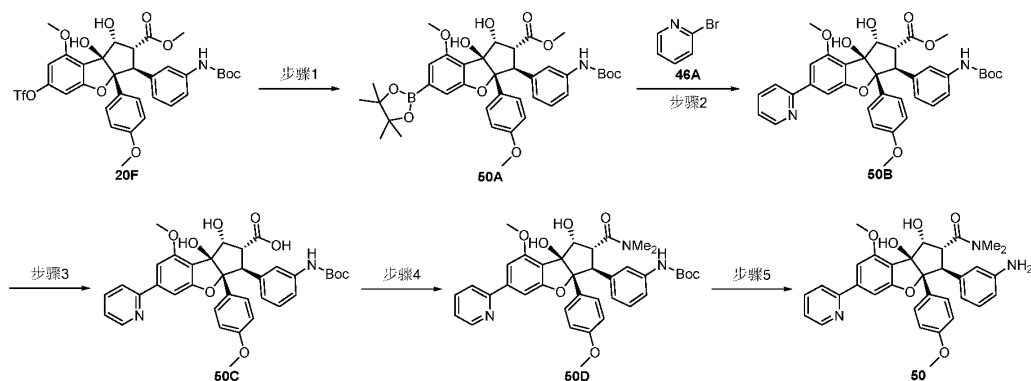
步骤 1: 将化合物 20H 的外消旋体 (25 mg, 0.04 mmol), 化合物 11A (50.38 mg, 0.4 mmol)、HOAT (8.09 mg, 0.06 mmol)、叔十二烷基硫醇 (80.13 mg, 0.40 mmol)、TMP (7.25 mg, 0.06 mmol)、Meso-四苯基卟啉锌 (2.69 mg, 0.001 mmol) 与 DMF (2 mL) 混合置于微波管中。将反应体系置换氮气后, 将微波管置于 80 °C 热水中搅拌, 同时用 25W 红光照射, 将 EDCI (75.77 mg, 0.40 mmol, 溶于 2 mL DMF) 缓慢滴入反应液中, 然后搅拌 30 分钟。反应完成后, 将反应液用硅胶柱 (H₂O/ACN = 40%: 60%) 纯化, 得到目标产物 49A 的外消旋体 (16 mg, 收率: 69%)。LCMS [M+H-C₄H₈-H₂O]⁺ = 513.2。

步骤 2: 将化合物 49A 的外消旋体 (13 mg, 0.02 mmol) 溶于 THF (2 mL) 中, 加入 6M HCl (4 mL)。将反应液在室温 (20 °C) 下搅拌 4 小时。将反应液旋干, 用硅胶柱纯化 (H₂O/ACN = 55: 45), 得到化合物 49 的外消旋体 (10 mg, 收率: 93%), 进一步手性柱拆分得到化合物 49。

LCMS [M+H]⁺ = 487.2。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.24 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 5.1, 1.1 Hz, 2H), 7.04 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.75 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.40 (s, 1H), 6.26 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 5.06 (s, 1H), 5.01 (s, 1H), 4.65 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 4.47 (s, 1H), 3.93 – 3.87 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 2.64 (td, J = 13.4, 4.9 Hz, 1H), 2.00 (dd, J = 12.7, 6.1 Hz, 1H)。

化合物 50



步骤 1: 将化合物 20F 的外消旋体(2.8 g, 3.86 mmol)溶于二氧六环(30 mL)中, 加入 Pin_2B_2 (2.9 g, 11.59 mmol)、 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (630.3 mg, 0.77 mmol)、 KOAc (1.1 g, 15.45 mmol)。氮气置换三次, 在 85 °C 下搅拌 16 小时。将反应液进行过滤, 用 EA 洗涤滤饼, 滤液浓缩后用硅胶柱(DCM/MeOH)纯化, 得到化合物 50A 的外消旋体 (1.8 g, 收率: 66%)。LCMS $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 726.8$ 。

步骤 2、步骤 3: 将化合物 50A 的外消旋体(200.0 mg, 0.28 mmol)溶于二氧六环/水 (2mL / 1mL) 中, 加入化合物 46A (67.4 mg, 0.43 mmol)、 Na_2CO_3 (90.5 mg, 0.85 mmol) 和 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (23.0 mg, 0.03 mmol)。氮气置换三次, 将反应液在 130 °C 下搅拌 2 小时。浓缩后用硅胶柱(DCM/MeOH)纯化, 得到化合物 50C 的外消旋体(110 mg, 两步收率: 60%)。LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 641.8$ 。

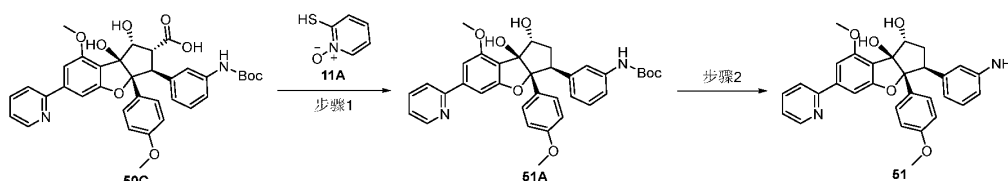
步骤 4: 将 HATU (26.7 mg, 0.07 mmol)、DIEA (30.2 mg, 0.24 mmol)、化合物 50C 的外消旋体 (30.0 mg, 0.05 mmol) 溶于 DMF (2 mL) 中, 在 10 °C 下搅拌 10 分钟, 将二甲胺 (0.1 mL, 0.23 mmol, 2M in THF) 加入混合物中, 在 10 °C 下反应 1 小时。溶液用水稀释, EA 萃取, 水和盐水洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥。过滤浓缩后用硅胶柱纯化 (DCM/MeOH), 得到化合物 50D 的外消旋体(20 mg, 收率: 64%)。LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 669.0$ 。

步骤 5: 将化合物 50D 的外消旋体(20.0 mg, 0.02 mmol)溶于 THF (1 mL) 中, 在 0 °C 条件下加入 6M HCl (1 mL), 25 °C 搅拌 16 小时。浓缩后用制备 HPLC 纯化, 得到白色固体 50 的外消旋体(4.1 mg, 收率: 24%), 进一步手性柱拆分得到化合物 50。

LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 568.2$ 。

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.69 (dd, $J = 4.7, 0.9$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.90 (td, $J = 7.8, 1.8$ Hz, 1H), 7.41 – 7.34 (m, 1H), 7.32 (dd, $J = 6.4, 1.1$ Hz, 2H), 7.10 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 6.69 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.64 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 6.32 (s, 1H), 6.25 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 6.10 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 5.23 (s, 1H), 4.79 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 4.73 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 4.20 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H), 4.01 (dd, $J = 13.4, 6.1$ Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 2.76 (s, 3H)。

化合物 51



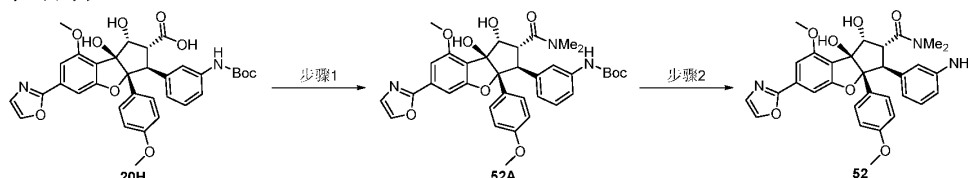
步骤 1: 将化合物 50C 的外消旋体(25 mg, 0.04 mmol)、化合物 11A (49.59mg, 0.39 mmol)、HOAT(7.97mg,0.06mmol)、叔十二烷基硫醇 (78.88 mg, 0.39 mmol)、TMP (7.13 mg, 0.06 mmol)、Meso-四苯基卟啉锌 (2.65 mg, 0.004 mmol)与 DMF (2 mL)混合置于微波管中。将反应体系置换氮气后, 将微波管置于 80 °C热水中搅拌, 同时用 25W 红光照射, 将 EDCI(74.58 mg, 0.39 mmol)的 DMF(2mL)溶液缓慢滴入反应液中, 然后搅拌 30 分钟。反应完成后, 将反应液用硅胶柱(H₂O/ACN = 40: 60)纯化, 得到目标产物 51A 的外消旋体(14 mg, 收率: 60%)。LCMS [M+H]⁺ = 597.2。

步骤 2: 将化合物 51A 的外消旋体 (12mg, 0.02mmol) 溶于 THF(2mL)中, 加入 6M HCl (4mL)。将反应液在室温(20 °C)下搅拌 4 小时。将反应液旋干, 用硅胶柱 (H₂O/ACN = 55%: 45%)纯化, 得到目标产物 51 的外消旋体(3 mg,收率: 30%), 进一步手性柱拆分得到化合物 51。

LCMS [M+H]⁺ = 497.2。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.68 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.89 (td, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.40 – 7.35 (m, 1H), 7.33 – 7.27 (m, 2H), 7.07 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.73 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.37 (s, 1H), 6.23 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 5.33 (t, J = 4.6 Hz, 1H), 4.92 (s, 1H), 4.80 (s, 1H), 4.57 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.50 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 2.00 (dd, J = 15.0, 7.3 Hz, 3H)。

化合物 52



步骤 1: 将化合物 20H 的外消旋体 (30 mg, 0.048mmol)溶于 DMF (3 mL)中, 加入二甲胺溶液 (0.12 mL, 0.24 mmol, 2M 于 THF 中), HATU (36.18 mg, 0.095mmol),HOAT (12.95mg, 0.095mmol)和 TMP(17.27mg,0.14mmol), 25 °C搅拌 2 小时。加水淬灭反应, 乙酸乙酯萃取两次, 有机相浓缩后, 用硅胶柱 (EA/PE)纯化, 得到黄色固体 52A 的外消旋体(20 mg, 收率: 65%)。LCMS [M+H]⁺ = 658.2。

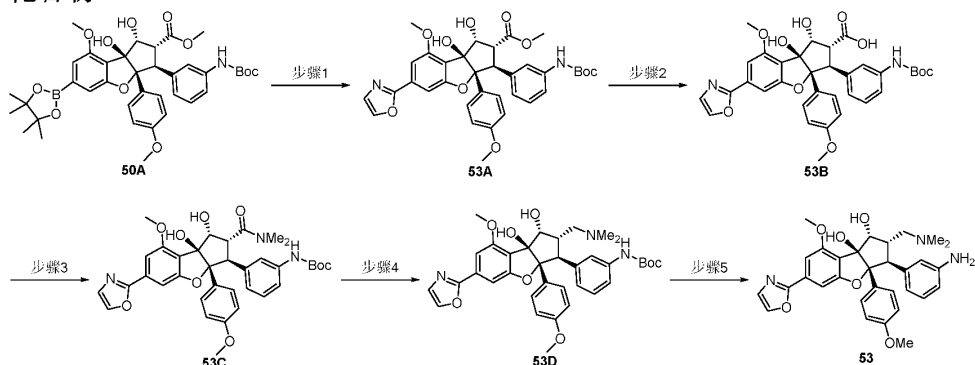
步骤 2: 将化合物 52A 的外消旋体(20 mg, 0.030 mmol)溶于 THF (1 mL)中, 加入 6M HCl(1mL), 25 °C搅拌 16 小时。将反应液过滤, 用反相柱纯化 (ACN: 0.1%FA-H₂O), 得到黄色固体 52 的外消旋体(9.4 mg, 收率: 55%), 进一步手性柱拆分得到化合物 52。

LCMS [M+H]⁺ = 558.2。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.24 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.16 (d, J = 15.0 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.63 (t, J = 8.4 Hz, 3H), 6.23 (s, 1H), 6.15 (d, J = 7.9 Hz, 1H),

6.01 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.28 (s, 1H), 4.80 – 4.69 (m, 4H), 4.20 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H), 4.02 (dd, $J = 13.5, 5.5$ Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 2.77 (s, 3H).

化合物 53



5

步骤 1: 将化合物 50A 的外消旋体 (250 mg, 0.3553 mmol) 溶于二氧六环 (3 mL)、水 (0.6 mL) 中, 加入 2-溴噁唑 (525.73 mg, 3.5532 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (28.99 mg, 0.0355 mmol), Na₂CO₃ (150.78 mg, 1.4225 mmol), 微波 130 °C 搅拌 2.5 小时。过滤反应液, 浓缩后用硅胶柱纯化 (EA/PE), 得到黄色固体 53A 的外消旋体 (200 mg, 收率: 87%)。

10 LCMS $[M+H-C_4H_8]^+ = 589.2$ 。

步骤 2: 将化合物 53A 的外消旋体 (200 mg, 0.3102 mmol) 溶于 THF (6 mL) 和 H₂O (2 mL) 中, 加入 LiOH (40 mg, 0.9307 mmol), 20 °C 搅拌 16 小时。反应液用 3M HCl 调 pH 至 5, 浓缩后用硅胶柱纯化 (DCM: MeOH = 10: 1), 得到黄色固体 53B 的外消旋体 (150 mg, 收率: 77%)。LCMS $[M-C_4H_8+H]^+ = 575.1$ 。

15 步骤 3: 将化合物 53B 的外消旋体 (150 mg, 0.238 mmol) 溶于 DMF (5 mL) 中, 加入二甲胺溶液 (0.6 mL, 1.2 mmol, 2M 于 THF 中), HATU (180.99 mg, 0.476 mmol), HOAT (64.79 mg, 0.476 mmol) 和 TMP (86.43 mg, 0.714 mmol), 25 °C 搅拌 2 小时。将反应液过滤, 浓缩后用反相柱纯化 (ACN: 0.1% FA-H₂O), 得到黄色固体 53C 的外消旋体 (120 mg, 收率: 77%)。LCMS $[M+H]^+ = 658.2$ 。

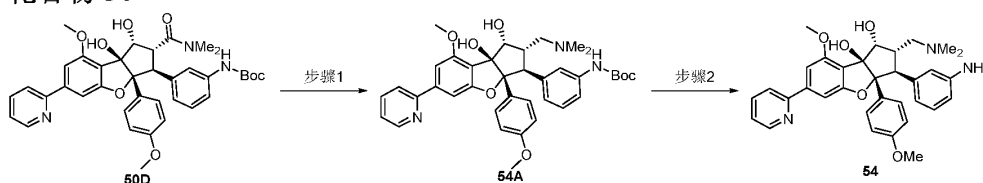
20 步骤 4: 将化合物 53C 的外消旋体 (60 mg, 0.091 mmol) 溶于 THF (2 mL) 中, 在氮气保护下加入 BH₃·THF (0.45 mL), 60 °C 搅拌 3 小时, 再加入 MeOH 于 60 °C 搅拌 16 小时。将反应液浓缩, 用反相柱纯化 (ACN: 0.1% FA-H₂O), 得到黄色固体 53D 的外消旋体 (30 mg, 收率: 52%)。LCMS $[M+H]^+ = 644.2$ 。

25 步骤 5: 将化合物 53D 的外消旋体 (30 mg, 0.05 mmol) 溶于 THF (1 mL) 中, 加入 6M HCl (1 mL), 25 °C 搅拌 16 小时。反应液直接用反相柱纯化 (ACN: 0.1% FA-H₂O), 得到白色固体 53 的外消旋体 (17 mg, 收率: 68%), 进一步手性柱拆分得到化合物 53。

LCMS $[M+H]^+ = 544.2$ 。

30 ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.25 (d, $J = 0.7$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.19 – 7.15 (m, 4H), 6.88 (s, 3H), 6.64 (d, $J = 9.0$ Hz, 3H), 5.41 (d, $J = 111.7$ Hz, 2H), 4.71 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 3.24 (s, 1H), 2.95 (d, $J = 4.3$ Hz, 4H), 2.81 (d, $J = 4.7$ Hz, 4H), 1.24 (s, 1H)。

化合物 54



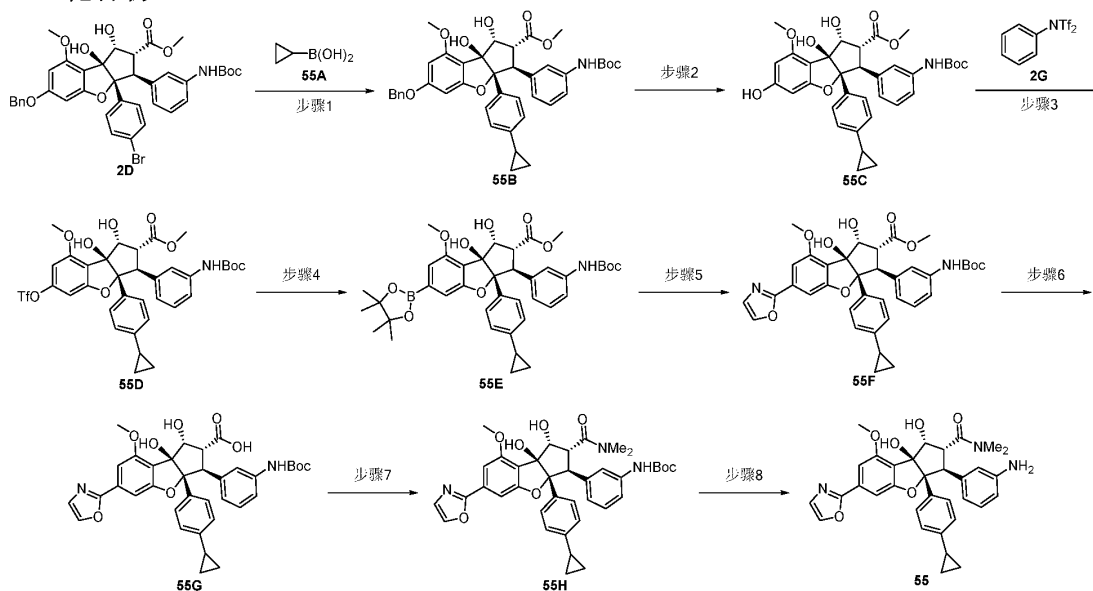
步骤 1: 将化合物 50D 的外消旋体 (25.0 mg, 0.04 mmol) 溶于 THF (1 mL) 中加入 BH₃·DMS (0.04 mL, 0.11 mmol), 在 60 °C 下搅拌 2 小时。加入甲醇 (1 mL), 在 60 °C 下搅拌 18 小时。将反应液浓缩, 用硅胶柱纯化 (DCM/MeOH), 得到化合物 54A 的外消旋体 (10 mg, 收率: 41%)。LCMS [M+H]⁺ = 654.2。

步骤 2: 将化合物 54A 的外消旋体 (10.0 mg, 0.015 mmol) 与 THF (1 mL) 混合, 在 0 °C 下加入 6M HCl (1 mL), 于 25 °C 搅拌 16 小时。将反应液浓缩后, 用制备 HPLC 纯化, 得到白色固体 54 的外消旋体 (1.2 mg, 收率: 14%), 进一步手性柱拆分得到化合物 54。

LCMS [M+H]⁺ = 554.2。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.67 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 8.01 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.89 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.39 – 7.33 (m, 1H), 7.27 (s, 2H), 7.18 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.70 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.62 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 6.30 (s, 1H), 6.20 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.10 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.33 (d, *J* = 4.7 Hz, 2H), 5.14 (s, 1H), 4.81 (s, 1H), 4.54 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 3.48 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H), 2.04 – 1.98 (m, 8H), 1.29 – 1.29 (m, 1H)。

化合物 55



步骤 1: 向化合物 2D 的外消旋体 (600 mg, 0.82 mmol) 的甲苯 (25 mL) 和 H₂O (10 mL) 的混合物中加入化合物 55A (212 mg, 2.46 mmol)、K₃PO₄ (695 mg, 3.28 mmol)、Cy₃P (92 mg, 0.33 mmol) 和 Pd(OAc)₂ (37 mg, 0.164 mmol), 氮气保护下, 反应液在 120 °C 搅拌 3 小时。将反应物倒入水中 (20 mL), 并用 EA (50 mL) 萃取, 有机相用 20 mL 盐水洗涤。将有机相干燥并浓缩, 通过硅胶柱层析纯化

(PE/EA = 2/1)，得到黄色油状物 55B 的外消旋体 (450 mg, 收率: 79%)。LCMS $[M+Na]^+ = 716.4$ 。

步骤 2: 向化合物 55B 的外消旋体 (450 mg, 0.65 mol) 的 EA/MeOH(1: 1, 25 mL) 混合溶液中加入 $Pd(OH)_2/C$ (10%, 100 mg)。抽换氢气三次, 于 25 °C 搅拌 18 小时。重复操作三次, 直到原料消耗完全。将反应液过滤, 并用 MeOH/DCM (1/10) 洗涤滤饼。将合并的滤液浓缩, 得到白色固体 55C 的外消旋体 (380 mg, 收率: 97%)。LCMS $[M+Na]^+ = 626.2$ 。

步骤 3: 向化合物 55C 的外消旋体 (380 mg, 0.63 mmol) 和化合物 2G (225 mg, 0.63 mmol) 的 DMF (15 mL) 溶液中加入 K_2CO_3 (174 mg, 1.26 mmol), 在 60 °C 搅拌 2 小时。将混合物倒入 H_2O (15 mL) 中, 并用 EtOAc (30 mL) 萃取。有机相用水 (15 mL) 和盐水 (15 mL) 洗涤, 用无水 Na_2SO_4 干燥。过滤后浓缩, 粗品通过硅胶柱层析纯化 (DCM/EA = 0-30%), 得到白色固体 55D 的外消旋体 (350 mg, 收率: 76%)。LCMS $[M+Na]^+ = 758.0$ 。

步骤 4: 氮气保护下, 向化合物 55D 的外消旋体 (50 mg, 0.068 mmol) 的二氧六环 (20 mL) 溶液中加入双联硼片哪醇酯 (69 mg, 0.272 mmol)、乙酸钾 (40 mg, 0.408 mmol) 和 $Pd(dppf)Cl_2 \cdot DCM$ (17 mg, 0.02 mmol), 在 105 °C 搅拌 18 小时。将反应液浓缩, 用硅胶柱层析纯化 (DCM/EA = 3/1), 得到油状物 55E 的外消旋体 (40 mg, 收率: 83%)。LCMS $[M+Na]^+ = 736.4$ 。

步骤 5: 氮气保护下, 向化合物 55E 的外消旋体 (58 mg, 0.084 mmol) 的二氧六环 (4 mL) 和 H_2O (2 mL) 的混合物中加入 2-溴噻唑 (50 mg, 0.34 mmol)、 $Pd(dppf)Cl_2 \cdot DCM$ (14 mg, 0.017 mmol) 和 Na_2CO_3 (27 mg, 0.25 mmol), 微波 90 °C 搅拌 2 小时。加入水 (10 mL), 并用 EA (50 mL) 萃取。将有机相用水 (20 mL) 和盐水 (20 mL) 洗涤, 干燥并浓缩。粗品用快速硅胶柱色谱纯化 (DCM/EA = 2: 1), 得到白色固体 55F 的外消旋体 (38 mg, 收率: 70%)。LCMS $[M+Na]^+ = 677.3$ 。

步骤 6: 向化合物 55F 的外消旋体 (38 mg, 0.058 mmol) 的 THF (2 mL) 溶液中加入 H_2O (2 mL)、MeOH (2 mL) 和 LiOH (8 mg, 0.174 mmol), 在 25 °C 下搅拌 18 小时。将反应液直接用反相柱纯化 (MeCN/FA/ H_2O), 得到白色固体 55G 的外消旋体 (25 mg, 收率: 68%)。LCMS $[M+Na]^+ = 663.3$ 。

步骤 7: 向化合物 55G 的外消旋体 (25 mg, 0.04 mmol) 的 DMF (2 mL) 溶液中加入二甲胺溶液 (0.1 mL, 0.2 mmol, 2M in THF)、HATU (15 mg, 0.04 mol) 和 TMP (10 mg, 0.08 mmol), 在 20 °C 下搅拌 2 小时。将反应液直接用反相柱纯化 (MeCN/ H_2O /FA), 得到白色固体 55H 的外消旋体 (18 mg, 收率: 69%)。LCMS $[M+H]^+ = 668.3$ 。

步骤 8: 将化合物 55H 的外消旋体 (18 mg, 0.027 mmol) 溶解在 THF (2 mL) 中, 加入 6M HCl (2 mL) 中, 在 25 °C 下搅拌 18 小时。反应液用反相柱色谱纯化 (MeCN/FA/ H_2O), 得到白色固体 55 的外消旋体 (6.0 mg, 收率: 40%), 进一步手性柱拆分得到化合物 55。

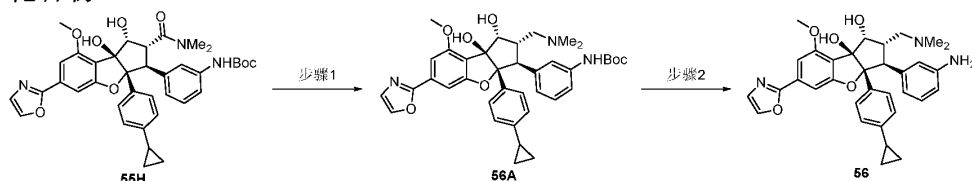
LCMS $[M+H]^+ = 568.3$ 。

1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.25 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.04 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 6.76 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 6.63 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.24 (s, 1H),

6.15 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.02 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 5.29 (s, 1H), 4.78 (d, $J = 4.3$ Hz, 2H), 4.74 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.22 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H), 4.08 – 4.00 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 2.77 (s, 3H), 1.74 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 0.87 – 0.81 (m, 2H), 0.53 (d, $J = 5.1$ Hz, 2H).

5

化合物 56



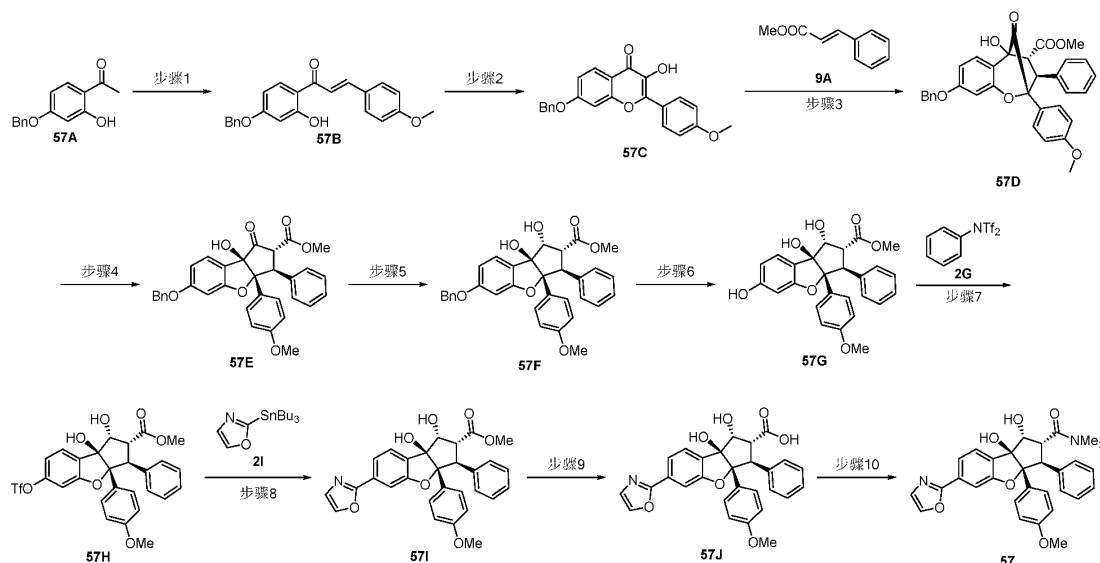
步骤 1: 向化合物 55H 的外消旋体 (3 mg, 0.004 mmol) 的 THF (1 mL) 混合物中加入 1 M DIBAL-H 溶液 (0.1 mL, 0.1 mmol)。将混合物在 20 °C 下搅拌 5 小时。继续加入 DIBAL-H 溶液 (0.1 mL, 0.1 mmol)，并在 60 °C 下继续搅拌 4 小时。用甲醇淬灭反应，浓缩反应液。粗品用制备 TLC 纯化 (DCM/MeOH)，得到白色固体 56A 的外消旋体 (2.5 mg, 收率: 80%)。LCMS $[M+H]^+ = 654.3$ 。

步骤 2: 向化合物 56A 的外消旋体 (3 mg, 0.005 mmol) 的 THF (2 mL) 溶液中加入 6M HCl (2 mL)，在 25 °C 下搅拌 18 小时。将反应液用反相色谱柱纯化 (MeCN/FA/H₂O)，得到白色固体 56 的外消旋体 (1.5 mg, 收率: 60%)，进一步手性柱拆分得到化合物 56。

LCMS: $[M+H]^+ = 554.2$ 。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.37 (s, 4H), 8.22 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.10 (d, $J = 9.0$ Hz, 4H), 6.75 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.68 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 6.28 (s, 1H), 6.18 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.11 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 5.33 (t, $J = 4.6$ Hz, 1H), 5.16 (s, 1H), 4.77 (s, 1H), 4.46 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.53 (s, 2H), 2.20 (s, 6H), 1.97 (s, 1H), 1.73 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 0.85-0.83 (m, 2H), 0.53-0.51 (m, 2H)。

化合物 57



步骤 1: 将化合物 57A (24 g, 99.06 mmol) 和 4-甲氧基苯甲醛 (16.19 g, 118.87 mmol) 溶解在 EtOH (1 L) 中, 在 50 °C 下加入 50% 的 NaOH (80 mL), 并将混合物在 50 °C 搅拌 12 小时。将反应液浓缩, 得到的粗品用 H₂O (500 mL) 稀释, 用 DCM (500 mL × 2) 萃取, 用食盐水 (500 mL × 2) 洗涤, 用 Na₂SO₄ 干燥。过滤浓缩, 得到黄色固体 57B (19.87 g, 收率: 56%)。LCMS [M+H]⁺ = 361.2。

步骤 2: 将化合物 57B (18.8 g, 52.16 mmol) 溶解在 MeOH/H₂O (100 mL/50 mL) 中, 加入 NaOH (14.61 g, 365.10 mmol) 和 H₂O₂ (80 mL), 并将混合物在 50 °C 下搅拌 12 小时。将反应液过滤, 用乙醚 (100 mL) 洗涤滤饼。将滤饼溶解在 200 mL 的 DCM 中, 并用 1N HCl (100 mL) 将 pH 调至 5, 用食盐水 (100 mL × 2) 洗涤, 用 Na₂SO₄ 干燥。过滤浓缩, 得到黄色固体 57C (8.9 g, 收率: 46%)。LCMS [M+H]⁺ = 375.0。

步骤 3: 将化合物 57C (2 g, 5.35 mmol) 和化合物 9A (5.197 g, 32.09 mmol) 溶于 CHCl₃/TFE = 7/3 (15 mL × 2) 中, 用注射器将反应混合物 (12 mL/h) 通过注射泵打入缠绕在装有 250W 紫外灯的夹套玻璃筒上的线圈。调节温度, 使内部反应温度为 0-5 °C, 同时打开 UV 灯。将反应混合物照射 1 小时, 在减压下除去溶剂, 并用硅胶塞 (EtOAc/己烷) 纯化残留物, 去除多余的肉桂酸酯, 得到淡黄色固体 57D 的外消旋体 (8.1 g, 总收率: 75%)。LCMS [M+H]⁺ = 537.7。

步骤 4: 将化合物 57D 的外消旋体 (8.6 g, 16.03 mmol) 溶于甲醇 (120 mL) 中, 并在冰水浴 (0 °C) 下缓慢加入甲醇钠固体 (2.163 g, 40.07 mmol), 将反应液置于 65 °C 油浴中搅拌 1.5 小时。反应完成后, 将反应液中的甲醇旋干, 再用乙酸乙酯进行萃取 (200 mL × 3), 有机相用氯化铵溶液 (100 mL) 和饱和食盐水 (100 mL) 各洗涤一次, 用无水硫酸钠干燥。过滤浓缩后, 用硅胶柱纯化 (0.2% FA 于 EA/PE (65%/35%) 中), 得到化合物 57E 的外消旋体 (7.0 g, 收率: 81%)。LCMS [M+H-H₂O]⁺ = 519.7。

步骤 5: 将化合物 57E 的外消旋体 (7.0 g, 9.39 mmol) 溶于乙腈/氯仿 (80 mL/80 mL) 混合溶液中, 并在冰水浴 (0 °C) 下缓慢加入乙酸 (7.827 g, 130.46 mmol) 和 STAB (13.828 g, 65.23 mmol), 将反应液置于室温中搅拌 2 小时。反应完成后, 将反应液中的溶剂旋干, 再用乙酸乙酯进行萃取 (200 mL × 3), 有机相饱和食盐水 (100 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥。

过滤浓缩后,用硅胶柱纯化(0.2% FA in EA/PE = 50%/50%),得到化合物 57F 的外消旋体(3.8 g,收率: 54%)。LCMS $[M+H-H_2O]^+ = 521.8$ 。

步骤 6: 将化合物 57F 的外消旋体(3.8 g, 7.06mmol)溶于甲醇(50mL)中,加入 10% Pd/C(1.14 g),置换氢气三次,在 20 °C 下搅拌 16 小时。将反应液过滤浓缩,用硅胶柱纯化(PE: EA = 40: 60),得到化合物 57G 的外消旋体(3.0g,收率: 85%)。LCMS $[M+H-H_2O]^+ = 431.2$ 。

步骤 7: 氮气保护下,将化合物 57G 的外消旋体 (2.8g, 6.24mmol)溶于 DMF (30mL) 中,加入化合物 2G(2.23g,6.24mmol)和 K_2CO_3 (1.723g,12.49mmol),在 60 °C 加热反应 1 小时。反应完成后,加水(100mL)淬灭,用 EA(200mL)萃取三次,有机相用饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥。过滤浓缩后,用硅胶柱纯化(PE: EA = 60: 40),得到化合物 57H 的外消旋体(2.7g,收率: 75%)。LCMS $[M+H-H_2O]^+ = 563.0$ 。

步骤 8: 氮气保护下,将化合物 57H 的外消旋体(200.0 mg, 0.34 mmol)溶于 DMF (3mL),加入化合物 2I(333.3 mg, 0.93 mmol)、Pd(PPh₃)₄ (139.9 mg, 0.03 mmol)和 CuI (13.1 mg, 0.069 mmol),在 100 °C 搅拌 1h。加水淬灭,EA 萃取,有机层用水洗,食盐水洗,无水 Na₂SO₄ 干燥。过滤浓缩后,用硅胶柱纯化(DCM/MeOH = 20: 1),得到化合物 57I 的外消旋体(100 mg, 收率: 58%)。LCMS $[M+H]^+ = 500.7$ 。

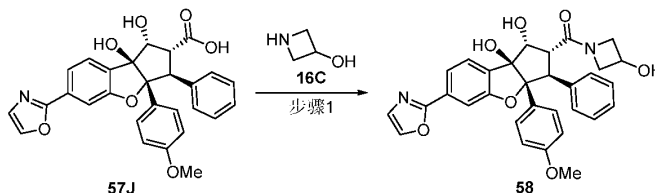
步骤 9: 将化合物 57I 的外消旋体 (100.0 mg, 0.20 mmol)溶于 THF/H₂O/MeOH (3mL / 1mL / 1mL)中,加入 LiOH (25.3 mg, 0.60 mmol),在 40 °C 搅拌 3h。用 3M 盐酸调节 pH 至 5,浓缩后用硅胶柱纯化(DCM/MeOH),得到化合物 57J 的外消旋体(90 mg, 收率: 92%)。LCMS $[M+H]^+ = 486.7$ 。

步骤 10: 将化合物 57J 的外消旋体 (90.0 mg, 0.19 mmol)、HATU (105.8 mg, 0.28 mmol)和 DIEA (119.7 mg, 0.93 mmol)溶于 DMF (2 mL)中,在 25 °C 下搅拌 10 分钟,加入 DMA (0.6 μL, 0.93 mmol, 2M 于 THF 中),在 25 °C 下反应 1 小时。溶液用水稀释,EA 萃取,水和食盐水洗涤,无水 Na₂SO₄ 干燥。过滤浓缩后,用硅胶柱纯化(DCM/MeOH),得到化合物 57 的外消旋体 (6.5 mg, 收率: 6.8%),进一步手性柱拆分得到化合物 57。

LCMS $[M+H]^+ = 513.8$ 。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.25 (s, 1H), 7.73 – 7.50 (m, 3H), 7.41 (s, 1H), 7.12 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.06 – 6.95 (m, 3H), 6.83 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 6.68 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 4.94 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.19 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 4.02 (dd, *J* = 13.1, 8.1 Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 2.72 (s, 3H)。

化合物 58



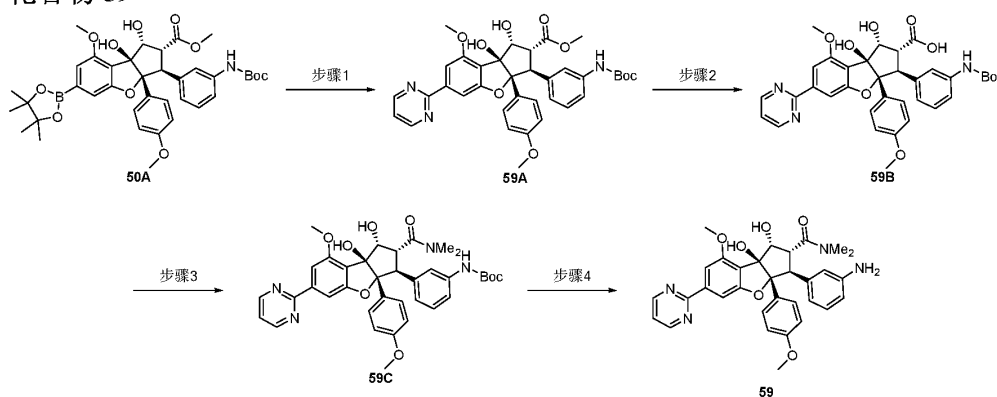
步骤 1: 将化合物 57J 的外消旋体(30.0 mg, 0.06 mmol)、HATU (70.5 mg, 0.19 mmol)、DIEA (39.9 mg, 0.31 mmol)溶于 DMF (2 mL)中,25 °C 下搅拌 10 分钟,加入

化合物 16C(34.0 mg, 0.31 mmol), 于 25 °C 下反应 1 小时。用水稀释反应液, EA 萃取, 水和食盐水洗涤, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 用硅胶柱纯化(DCM/MeOH), 得到化合物 58 的外消旋体 (14.1 mg, 收率: 42%), 进一步手性柱拆分得到化合物 58。

LCMS [M+H]⁺ = 541.2。

- 5 ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.24 (s, 1H), 7.58 (d, *J* = 14.3 Hz, 3H), 7.40 (s, 1H), 7.05 (ddd, *J* = 21.5, 11.8, 6.0 Hz, 5H), 6.86 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 6.67 (dd, *J* = 8.6, 7.0 Hz, 2H), 5.73 (dd, *J* = 10.7, 5.7 Hz, 1H), 5.59 (dd, *J* = 5.8, 2.5 Hz, 1H), 5.53 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 4.83 (dt, *J* = 10.3, 7.7 Hz, 1H), 4.53 (dt, *J* = 40.9, 11.6 Hz, 2H), 4.15 (dd, *J* = 13.2, 7.7 Hz, 1H), 4.10 – 4.03 (m, 1H), 3.93 (ddd, *J* = 25.7, 13.2, 8.3 Hz, 1H), 3.78 – 3.66 (m, 1H), 3.65 (t, *J* = 5.7 Hz, 3H), 3.50 (ddd, *J* = 33.5, 10.0, 4.2 Hz, 1H).
- 10

化合物 59



- 步骤 1: 将化合物 50A 的外消旋体(100 mg, 0.1421 mmol) 溶于二氧六环(2 mL)和水 (0.4 mL) 中, 加入 2- 溴 嘧 啶 (112.98 mg, 0.7106 mmol), Pd(dppf)Cl₂(11.60mg, 0.0142mmol), Na₂CO₃(60.26mg, 0.5685 mmol), 微波 130 °C 下搅拌 2 小时。将反应液过滤, 浓缩后用硅胶柱纯化 (EA/PE), 得到黄色固体 59A 的外消旋体 (70 mg, 收率: 75%)。LCMS [M+H-H₂O]⁺ = 638.2。
- 15

- 步骤 2: 将化合物 59A 的外消旋体(60 mg, 0.09 mmol)溶于 THF (2 mL)和 H₂O(0.7 mL)中, 加入 LiOH (11.5 mg, 0.27mmol), 20 °C 搅拌 16 小时。将反应液用 3M HCl 调 pH 至 5, 浓缩后用硅胶柱纯化 (DCM: MeOH = 10: 1), 得到黄色固体 59B 的外消旋体 (40 mg, 收率: 69%)。LCMS [M+H-C₄H₈]⁺ = 586.2。
- 20

- 步骤 3: 将化合物 59B 的外消旋体 (40mg, 0.062 mmol 溶于 DMF (2 mL)中, 加入 二甲胺溶液(0.16 mL, 0.32 mmol, 2M 于 THF 中), HATU (47.40 mg, 0.312mmol), HOAT (16.97mg, 0.125mmol)和 TMP(22.62mg, 0.187mmol), 25 °C 搅拌 2 小时。将反应液过滤, 浓缩后用反相柱纯化(ACN: 0.1%FA-H₂O), 得到黄色固体 59C 的外消旋体(31mg, 收率: 76%)。LCMS [M+H]⁺ = 669.2。
- 25

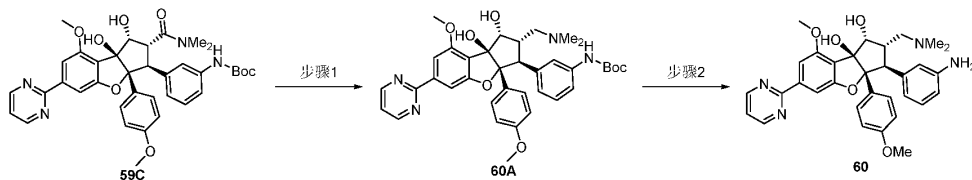
- 步骤 4: 将化合物 59C 的外消旋体(7 mg, 0.01 mmol)溶于 THF (1mL)中, 加入 6M HCl (0.5mL), 20 °C 搅拌 16 小时, 反应液直接用反相柱纯化(ACN: 0.1%FA-H₂O), 得到白色固体 59 的外消旋体 (4.0 mg, 收率: 67%), 进一步手性柱拆分得到化合物 59。
- 30
- LCMS [M+H]⁺ = 569.2。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.94 (d, *J* = 4.9 Hz, 2H), 7.65 – 7.61 (m, 2H), 7.48 (t,

$J = 4.9$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 6.65 – 6.60 (m, 3H), 6.27 (s, 1H), 6.17 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 6.00 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 5.26 (s, 1H), 4.78 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 4.74 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 4.19 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 4.01 (dd, $J = 13.6, 6.0$ Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 2.76 (s, 3H).

5

化合物 60



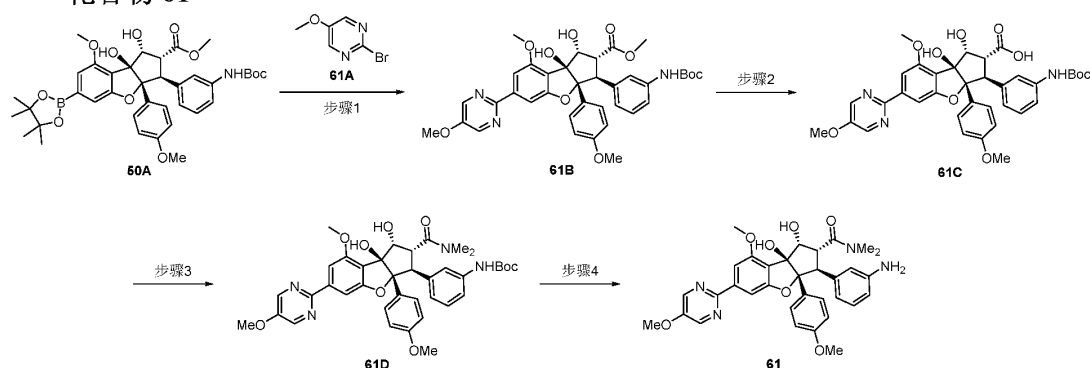
步骤 1: 将化合物 59C 的外消旋体(10 mg, 0.015mmol)溶于 THF (1.5mL)中, 在 0 °C 氮气保护下加入 DIBAL-H (0.045mL, 0.045 mmol), 于 22 °C 反应 1 小时。在 0 °C 氮气保护下再加入 DIBAL-H (0.045mL, 0.045 mmol), 于 22 °C 反应 1 小时。在 0 °C 氮气保护下再加入 DIBAL-H (0.045mL, 0.045 mmol), 于 22 °C 反应 1 小时。反应液加冰水淬灭, 浓缩后用反相柱纯化(ACN: 0.1%FA-H₂O), 得到黄色固体 60A 的外消旋体 (5mg, 收率: 51%)。LCMS $[M+H]^+ = 655.5$ 。

步骤 2: 将化合物 60A 的外消旋体(5 mg, 0.008 mmol)溶于 THF (1 mL)中, 加入 6M HCl(1mL), 25 °C 搅拌 16 小时。反应液直接用反相柱纯化(ACN: 0.1%FA-H₂O), 得到白色固体 60 的外消旋体(2.5mg, 收率: 59%), 进一步手性柱拆分得到化合物 60。

LCMS $[M+H]^+ = 555.5$ 。

¹H NMR (400 MHz,) δ 8.92 (d, $J = 4.8$ Hz, 2H), 8.13 (s, 1H), 7.57 (d, $J = 16.0$ Hz, 2H), 7.46 (t, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 6.69 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.62 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 6.28 (s, 1H), 6.20 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.07 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 5.20 (s, 1H), 4.81 (s, 2H), 4.54 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 3.47 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H), 3.06 (s, 2H), 2.37 (s, 6H)。

化合物 61



25

步骤 1: 往化合物 50A 的外消旋体 (100 mg, 0.142 mmol)的二氧六环(2 mL)溶液中加入化合物 61A (189 mg, 0.71 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (11.6 mg, 0.014 mmol)、Na₂CO₃(30.13 mg, 0.2842 mmol)的水溶液(0.4 mL)。氮气保护下, 在 100 °C 搅拌 16 小时。反应液直接用硅胶柱纯化(PE/EA), 得到化合物 61B 的外消旋体(50mg, 收率:

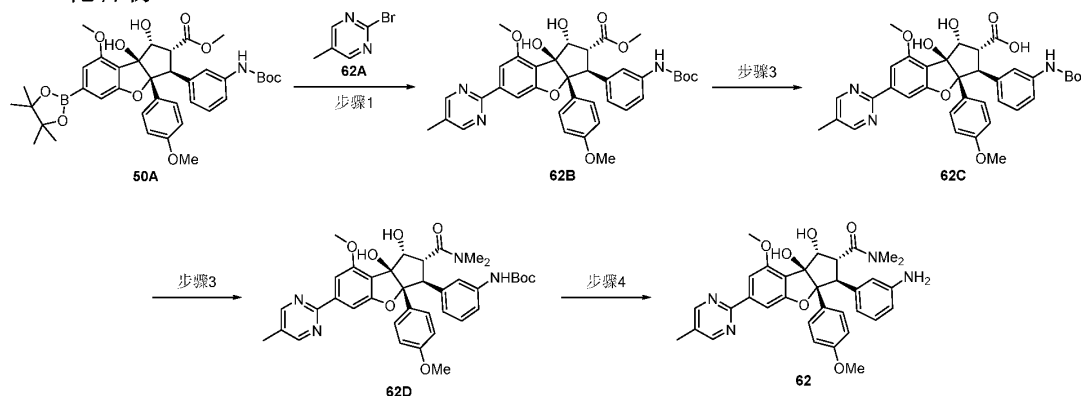
50%)。LCMS $[M+H]^+ = 687.0$ 。

步骤 2: 将化合物 61B 的外消旋体 (50mg, 0.07mmol), $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (9 mg, 0.22 mmol) 加入到 THF/MeOH/ H_2O (1/1/1, 3 mL) 的混合溶液中, 20 °C 下搅拌 16 小时。反应液用反相柱纯化(ACN- H_2O) (FA), 得到白色固体 61C 的外消旋体(34 mg, 收率: 69%)。LCMS $[M+H]^+ = 673.0$ 。

步骤 3: 将化合物 61C 的外消旋体 (34 mg, 0.05 mmol)、HATU (19 mg, 0.05 mmol) 和 TMP (14 mg, 0.12 mmol) 在 DMF (2 mL) 中搅拌。在混合物中加入二甲胺(11 mg, 0.1 mmol), 在 20 °C 下搅拌 2 小时。将反应液用反相柱纯化(ACN/ H_2O = 0-100%), 得到白色固体 61D 的外消旋体 (10 mg, 收率: 50%)。LCMS $[M+H]^+ = 700.1$ 。

步骤 4: 将化合物 61D 的外消旋体 (6mg, 0.0086 mmol) 溶于 THF (1mL) 中, 加入 6M HCl (1mL), 在 20 °C 下搅拌 5h。反应液直接用反相柱纯化 (ACN- H_2O), 得到白色固体 61 的外消旋体 (3.8 mg, 收率: 70%), 进一步手性柱拆分得到化合物 61。LCMS $[M+H]^+ = 600.0$ 。

15 化合物 62



步骤 1: 向化合物 50A 的外消旋体 (70 mg, 0.1 mmol) 的二氧六环/水 (3 mL/0.6 mL) 溶液中加入化合物 62A (25.82 mg, 0.15 mmol), Na_2CO_3 (31.64 mg, 0.3 mmol) 和 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (8.06 mg, 0.01 mmol)。反应体系用氮气置换三次, 微波 130 °C 下反应 1 小时。反应液通过反相柱层析纯化 (H_2O +0.1% FA) / ACN), 得到黄色固体 62B 的外消旋体(50 mg, 收率: 75 %)。LCMS $[M+H]^+ = 670.9$ 。

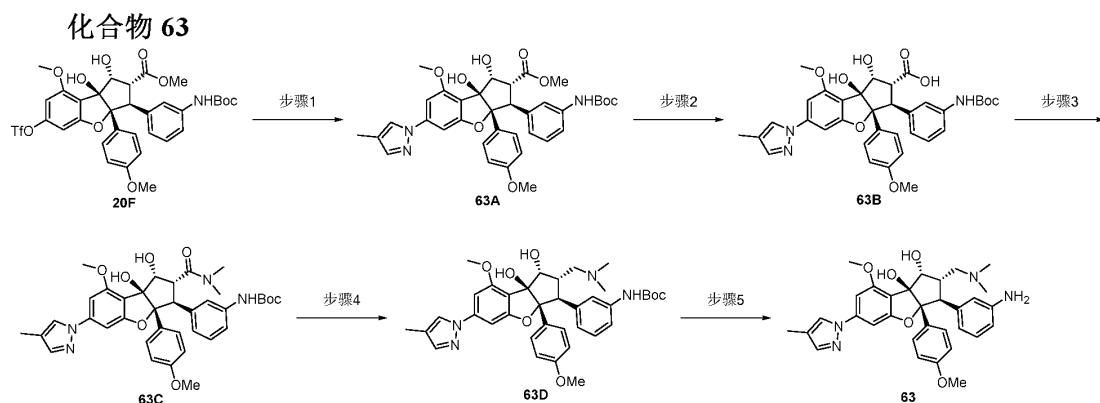
步骤 2: 向化合物 62B 的外消旋体 (50 mg, 0.08 mmol) 的 THF/ H_2O (1/1, 2 mL) 溶液中加入 $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (6.41 mg, 0.15 mmol), 室温搅拌 18 小时。反应液用反相柱层析纯化(H_2O /ACN), 得到白色固体 62C 的外消旋体 (25 mg, 收率: 51%)。LCMS $[M+\text{H}-\text{C}_4\text{H}_8]^+ = 600.9$ 。

步骤 3: 往化合物 62C 的外消旋体(20 mg, 0.03 mmol), 二甲胺 (12.44 mg, 0.15 mmol) 和 HATU(17.4 mg, 0.05 mmol) 的 DMF (1 mL) 溶液中加入 DIEA (7.88 mg, 0.06 mmol), 室温搅拌 1 小时。反应液通过反相柱层析纯化 (H_2O /ACN), 得到白色固体 62D 的外消旋体 (25 mg, 收率: 90%)。LCMS $[M+H]^+ = 684.1$ 。

步骤 4: 向化合物 62D 的外消旋体 (5 mg, 0.01 mmol) 的 THF (1 mL) 溶液中, 加入 6M HCl (1 mL), 室温搅拌 5 小时。将反应液通过反相柱层析纯化 (H_2O /ACN), 得到白色固体 62 的外消旋体(2.5 mg, 收率: 60%), 进一步手性柱拆分得到化合物 62。

LCMS $[M+H]^+ = 583.2$ 。

1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.78 (s, 2H), 7.59 (d, $J = 4.3$ Hz, 2H), 7.10 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.63 (t, $J = 7.8$ Hz, 3H), 6.25 (s, 1H), 6.16 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.98 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 5.25 (s, 1H), 4.86 – 4.63 (m, 4H), 4.17 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 3.99 (dd, $J = 13.4$, 6.0 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 2.76 (s, 3H), 2.34 (s, 3H).



步骤 1: 将化合物 20F 的外消旋体 (200 mg, 0.28 mmol) 溶解在 1,4-二氧六环 (20 mL) 中, 然后加入 K_2CO_3 (77.28mg, 1.38mmol)、4-甲基-1H-吡啶 (113.70mg, 1.38mol)、 $Pd_2(dba)_3$ (51.28mg, 0.01mmol) 和 t-Buxphos (67.31mg, 0.14mmol), 在 120℃下搅拌 12 小时。将反应液浓缩, 得到的粗品通过 FLASH 柱 (中低压快速制备液相) 纯化 (PE/EA=2/1), 得到黄色固体 63A 的外消旋体 (133.7 mg, 收率: 73%)。LCMS $[M+H-C_4H_8]^+ = 602.2$ 。

步骤 2: 将化合物 63A 的外消旋体 (133.7 mg, 0.20 mmol) 溶于 THF/ H_2O (3mL/1mL) 中, 加入 $LiOH \cdot H_2O$ (25.60 mg, 0.60 mmol), 于 15℃下反应 12 小时。将反应液用制备 HPLC 纯化 (H_2O /ACN), 得到黄色固体 63B 的外消旋体 (92.9 mg, 收率: 71%)。LCMS $[M+H-C_4H_8]^+ = 588.2$ 。

步骤 3: 将化合物 63B 的外消旋体 (92.9mg, 0.14mmol) 溶解在 DMF (2 mL) 中, 加入二甲胺/THF (0.1 mL, 0.29 mmol)、HATU (65.86 mg, 0.17 mmol)、HOAT (23.57 mg, 0.17 mol) 和 TMP (52.47 mg, 0.43 mmol), 室温下反应 2 小时。将反应液用制备 HPLC 纯化 (H_2O /ACN), 得到白色固体 63C 的外消旋体 (71.9mg, 收率: 74%)。LCMS $[M+H]^+ = 671.3$ 。

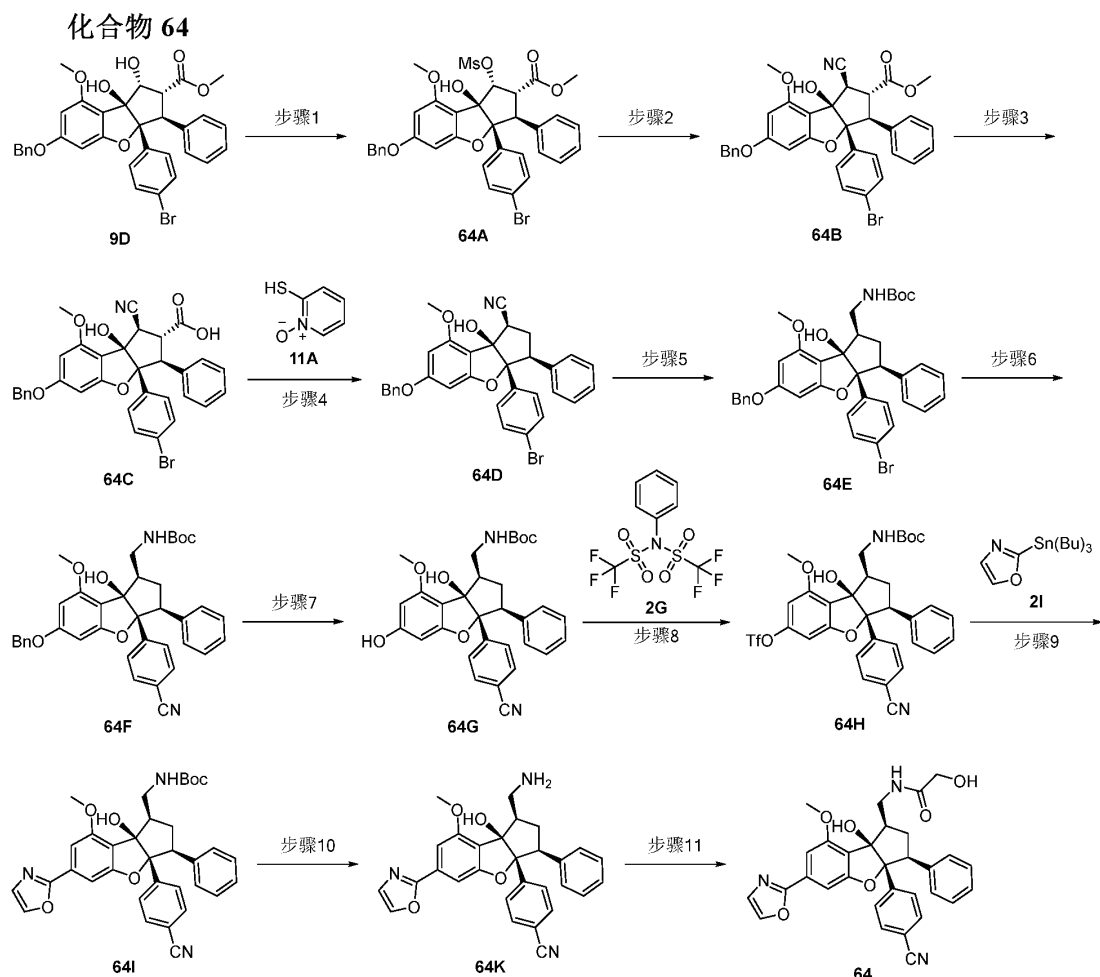
步骤 4: 向化合物 63C 的外消旋体 (72 mg, 0.11 mmol) 的 THF (2.5 mL) 溶液中加入 BH_3/DMS (0.13 mL, 0.33 mmol) 和 TFA (12.50 mg, 0.11mmol), 在 20℃下反应 12 小时。将反应液用制备 HPLC 纯化 (H_2O /ACN), 得到黄色油状物 63D 的外消旋体 (28.4 mg, 收率: 40%)。LC-MS: $[M+H]^+ = 657.2$ 。

步骤 5: 向化合物 63D 的外消旋体 (28.3 mg, 0.04 mmol) 的 THF (1 mL) 溶液中加入 6N HCl (1 mL), 在 15℃下反应 12 小时。将反应液用制备 HPLC 纯化 (H_2O /ACN), 得到白色固体 63 的外消旋体 (5.8 mg, 收率: 24%), 进一步手性柱拆分得到化合物 63。

LCMS $[M+H]^+ = 557.2$ 。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.31 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.14 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.95 (s, 2H), 6.68 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.62 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 6.25 (s, 1H), 6.19-6.17 (m, 1H), 6.07 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.05 (s, 1H), 4.80 (brs, 1H), 4.45 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 3.82 (s, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.48-3.44 (m, 2H), 3.02-2.95 (m, 1H), 2.33 (s, 6H), 2.11 (s, 3H).

5



步骤 1: 在 0°C 下向化合物 9D 的外消旋体 (2300 mg, 3.73 mmol) 的吡啶 (30 mL) 混合物中加入 MsCl (4250 mg, 37.3 mmol), 在 0°C 下反应 3 小时。向反应液中加入 EA (50 mL), 用水洗涤 (20 mL), 将有机相干燥。过滤浓缩后, 粗品用硅胶柱纯化 (PE/EA=2/1), 得到白色固体 64A 的外消旋体 (2400 mg, 收率: 93%)。LCMS [M+Na]⁺=717.1。

步骤 2: 向化合物 64A 的外消旋体 (2.4 g, 3.45 mmol) 的 DMF (20 mL) 溶液中加入 NaCN (423 mg, 8.63 mmol), 在 25°C 下反应 18 小时。向反应液中加入 EA (30 mL), 分别用水 (20 mL) 和饱和食盐水洗涤。将有机相干燥并浓缩, 通过 FLASH 柱 (中低压快速制备液相) 纯化 (PE/EA=2/1), 得到白色固体 64B 的外消旋体 (2200 mg, 收率: 100%)。LCMS [M+H]⁺=626.1。

步骤 3: 向化合物 64B 的外消旋体 (2200 mg, 3.51 mmol) 的 THF (5 mL) 溶液

中加入 H₂O (5 mL)、MeOH (5 mL) 和 LiOH·H₂O (443 mg, 10.54 mmol), 在 25℃下反应 18 小时。将反应液通过反相色谱柱纯化 (MeCN/FA/H₂O), 得到白色固体 64C 的外消旋体 (1.9 g, 收率: 88%)。LCMS [M+H]⁺=612.2。

步骤 4: 将化合物 64C 的外消旋体 (100 mg, 0.16 mmol)、化合物 11A (207.3 mg, 1.63 mmol)、HOAT(33.3 mg, 0.24 mmol)、叔十二烷基硫醇(329.8 mg, 1.63mmol)、TMP (29.8 mg, 0.24 mmol)、Meso-四苯基卟啉锌(11.0 mg, 0.02 mmol)与 DMF (2 mL) 混合置于微波管中。将反应体系置换氮气后, 将微波管置于 80℃热水中搅拌, 同时用 25 瓦红光照射, 将 EDCI (311.8 mg, 1.63 mmol) 的 DMF (4 mL) 溶液缓慢滴入反应液中, 搅拌 30 分钟。将混合物用反相色谱柱纯化(H₂O/ACN=40%~60%), 得到白色固体 64D 的外消旋体 (35 mg, 收率: 38%)。LCMS [M+H-H₂O]⁺=550.4。

步骤 5: 向化合物 64D 的外消旋体 (210 mg, 0.37 mmol) 的 THF (10mL) 混合物中加入 10M BH₃·DMS 溶液 (0.4mL, 3.7mmol), 在 70℃下搅拌 3 小时。冷却反应液, 缓慢加入 MeOH, 浓缩后得到粗产物。将粗品溶解在 DCM (15mL) 中, 加入 DIPEA (90mg, 0.70mmol) 和 Boc₂O (150mg, 0.70 mmol), 在 25℃下搅拌 5 小时。将反应液浓缩并通过 FLASH 柱 (中低压快速制备液相) 纯化 (PE:EA=5:1), 得到白色固体 64E 的外消旋体 (200 mg, 收率: 85%)。LCMS [M+Na]⁺=694.2。

步骤 6: 将化合物 64E 的外消旋体 (160 mg, 0.24 mmol)、Pd₂(dba)₃ (46 mg, 0.05 mmol)、DPPF (55 mg, 0.1 mmol) 和 Zn(CN)₂ (74 mg, 0.63 mmol) 加入 NMP (20 ml) 中, 在 N₂ 保护下加热至 140℃, 搅拌 2 小时。反应液用水稀释, 用 EA 萃取, 有机相用分别水和盐水洗涤, 干燥并浓缩。粗品通过 FLASH 柱 (中低压快速制备液相) 纯化 (PE:EA=2:1), 得到白色固体 64F 的外消旋体 (130mg, 收率: 88%)。LCMS: [M+H-H₂O-C₄H₈]⁺=545.3。

步骤 7: 向化合物 64F 的外消旋体 (130 mg, 0.21 mol) 的 EA/MeOH=1:1 (25mL) 溶液中加入 Pd(OH)₂/C (10%, 50mg), 用 H₂ 置换数次, 在 25℃下搅拌 5 小时。将反应液过滤, 用 MeOH/DCM (1/10) 洗涤滤饼。将合并的滤液浓缩并通过 FLASH 柱 (中低压快速制备液相) 纯化, 得到白色固体 64G 的外消旋体 (60mg, 收率: 54%)。LCMS: [M+Na]⁺=551.0。

步骤 8: 向化合物 64G 的外消旋体 (60mg, 0.114mmol) 和化合物 2G (41mg, 0.114mol) 的 DMF (5mL) 溶液中加入 K₂CO₃ (32mg, 0.228mmol), 在 60℃下搅拌 1 小时。将混合物倒入水中, 用 EA 萃取, 用水和盐水洗涤有机相, 有机相干燥并浓缩。浓缩物通过硅胶色谱柱纯化 (EA-PE.DCM/0-50%), 得到的粗产品通过反相色谱柱二次纯化, 得到白色固体 64H 的外消旋体 (40mg, 收率: 53%)。LCMS [M+H-CO₂-C₄H₈]⁺=561.0。

步骤 9: 向化合物 64H 的外消旋体 (5 mg, 0.007 mmol) 的 DMF (1 mL) 溶液中加入化合物 2I (11 mg, 0.03 mmol)、Pd(PPh₃)₄ (3 mg, 0.002 mmol) 和 CuI (1 mg, 0.004 mmol), 在氮气保护下在 100℃搅拌 2 小时。加入 EA (10 mL), 分别用水 (10 mL) 和盐水 (10 mL) 洗涤, 有机相干燥并浓缩。粗产品通过制备硅胶板纯化, 得到白色固体 64I 的外消旋体 (3 mg, 收率: 75%)。LCMS [M+Na]⁺= 602.2。

步骤 10: 将化合物 64I 的外消旋体 (3 mg, 0.044 mmol) 溶于 6 M HCl (1 ml) 和 THF (1 ml) 中, 在 25℃下搅拌 5 小时。将反应液通过反相色谱柱纯化

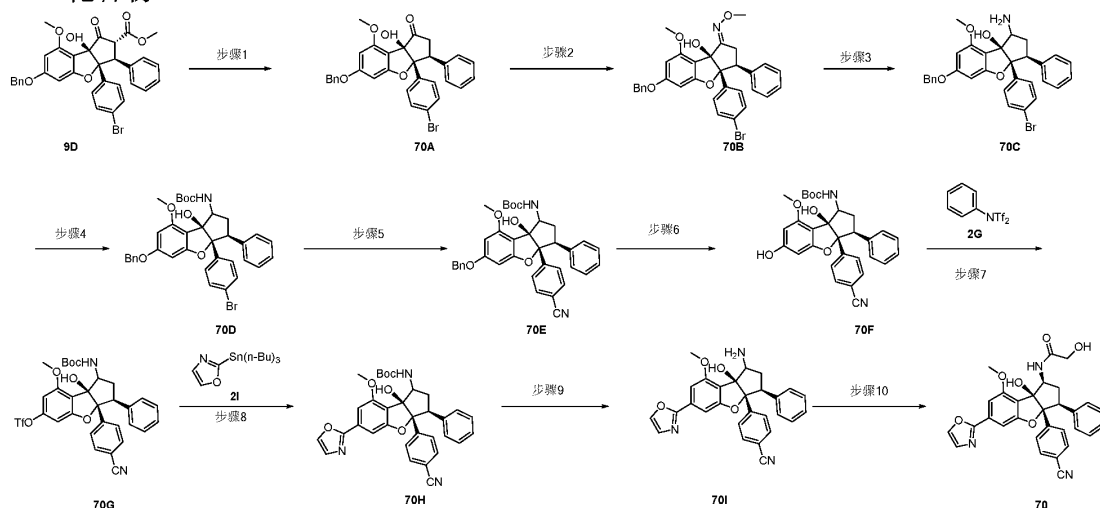
(MeCN/FA/H₂O)，得到白色固体 64K 的外消旋体 (3 mg, 收率: 100%)。LCMS [M+Na]⁺=480.2。

步骤 11: 向化合物 64K 的外消旋体 (3 mg, 0.01 mmol) 的 DMF (1 mL) 混合物中加入羟基乙酸 (4 mg, 0.05 mmol)、HATU (4 mg, 0.01 mmol) 和 TMP (3 mg, 0.02 mmol)，在 20 °C 下搅拌 2 小时。将反应液通过反相色谱柱纯化 (MeCN/H₂O/FA)，得到白色固体 64 的外消旋体 (2 mg, 收率: 59%)，进一步手性柱拆分得到化合物 64。

LCMS [M+Na]⁺=560.0。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.41 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.45 – 7.37 (m, 3H), 7.26 (d, *J* = 16.1 Hz, 2H), 7.07 (td, *J* = 14.1, 7.0 Hz, 3H), 6.95 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 5.66 (s, 2H), 5.33 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 3.98-3.90 (m, 3H), 3.92 (d, *J* = 5.0 Hz, 2H), 3.79 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.73 – 3.66 (m, 1H), 2.29 – 2.20 (m, 1H), 2.19-2.13 (m, 1H)。

15 化合物 70



步骤 1: 向化合物 9D 的外消旋体 (1900 mg, 3.18 mmol) 的 H₂O/甲苯 (6 mL/30 mL) 混合物中加入 DMAP (113 mg, 0.93 mmol)，然后将溶液在 110 °C 下搅拌 2 小时。将混合物浓缩并通过硅胶柱 (PE/EA = 2/1) 纯化，得到目标产物 70A 的外消旋体 (1200 mg, 收率: 70%)。LCMS [M+H]⁺ = 557.2。

步骤 2: 将化合物 70A 的外消旋体 (1000 mg, 1.8 mmol) 和二甲羟胺盐酸盐 (500 mg, 5.4 mmol) 溶解在吡啶 (20 mL) 和 EtOH (20 mL) 中，在氮气保护下加热至 70 °C 并搅拌 4 小时。用水稀释溶液，EA 萃取，用食盐水洗涤有机相，有机相干燥并浓缩。用硅胶柱层析 (EA/PE = 0~1/2) 纯化，得到黄色固体 70B 的外消旋体 (650 mg, 收率: 71%)。LCMS [M+H-H₂O]⁺ = 568.1。

步骤 3: 向化合物 70B 的外消旋体 (650 mg, 0.17 mmol) 的 THF (10 mL) 溶液中加入 BH₃·DMS 溶液 (2.78 mL, 5.55 mmol)，在 65 °C 下搅拌 4 小时。将反应液冷却到室温，用 MeOH 缓慢淬灭，浓缩得到白色固体 70C 的外消旋体 (420 mg, 收率: 68%)。LCMS [M+H]⁺ = 558.2。

步骤 4: 向化合物 70C 的外消旋体 (420 mg, 0.75 mmol) 的 DCM (10 mL) 溶液中加入 DIPEA (291 mg, 2.26 mmol) 和 Boc_2O (194 mg, 0.9 mmol), 在 25°C 下搅拌 4 小时。将混合物浓缩并通过快速色谱法纯化, 得到白色固体 70D 的外消旋体 (300 mg, 收率: 61%)。LCMS $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 680.2$ 。

5 步骤 5: 将化合物 70D 的外消旋体 (345 mg, 0.52 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (92 mg, 0.1 mmol), DPPF (111 mg, 0.2 mmol) 和 $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (152 mg, 1.3 mmol) 悬浮在 NMP (20 mL) 中, 氮气保护下加热至 130°C 搅拌 2 小时。加水稀释, 用 EA 萃取, 有机相用水和食盐水洗涤, 干燥后浓缩, 用硅胶柱层析纯化 (EA/DCM = 0 - 1/1), 得到黄色固体 70E 的外消旋体 (280 mg, 收率: 89%)。LCMS $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+ = 587.2$ 。

10 步骤 6: 将化合物 70E 的外消旋体 (230 mg, 0.38 mmol) 和 $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (80 mg) 的 EA (10 mL) 和 MeOH (10 mL) 混合物在 25°C, 氢气条件下搅拌 3 小时。过滤并浓缩滤液, 得到白色固体 70F 的外消旋体 (170 mg, 收率: 87%)。LCMS $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 537.2$ 。

步骤 7: 将化合物 70F 的外消旋体 (200 mg, 0.39 mmol), K_2CO_3 (135 mg, 0.98 mmol) 和化合物 2G (167 mg, 0.47 mmol) 加入 DMF (10 mL) 中, 在 60°C 下搅拌 2 小时。加入 30 mL EA, 用 10 mL 水洗涤。有机相用 10 mL 水和 10 mL 食盐水洗涤, 干燥并浓缩, 通过快速柱色谱法纯化 (PE/EA = 3/1), 得到白色固体 70G 的外消旋体 (150 mg, 收率: 60%)。LCMS $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 669.0$ 。

20 步骤 8: 向化合物 70G 的外消旋体 (35 mg, 0.054 mmol) 的 DMF (3 mL) 混合物加入化合物 2I (78 mg, 0.216 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (12 mg, 0.01 mmol) 和 CuI (4 mg, 0.02 mmol), 氮气保护下于 100°C 搅拌 1.5 小时。冷却至室温, 将反应液倒入 30 mL EA 中, 用 10 mL 水洗涤。有机相再用 10 mL 水和 10 mL 食盐水洗涤, 干燥并浓缩。制备 TLC 纯化, 得到白色固体 70H 的外消旋体 (25 mg, 收率: 83%)。LCMS $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 588.2$ 。

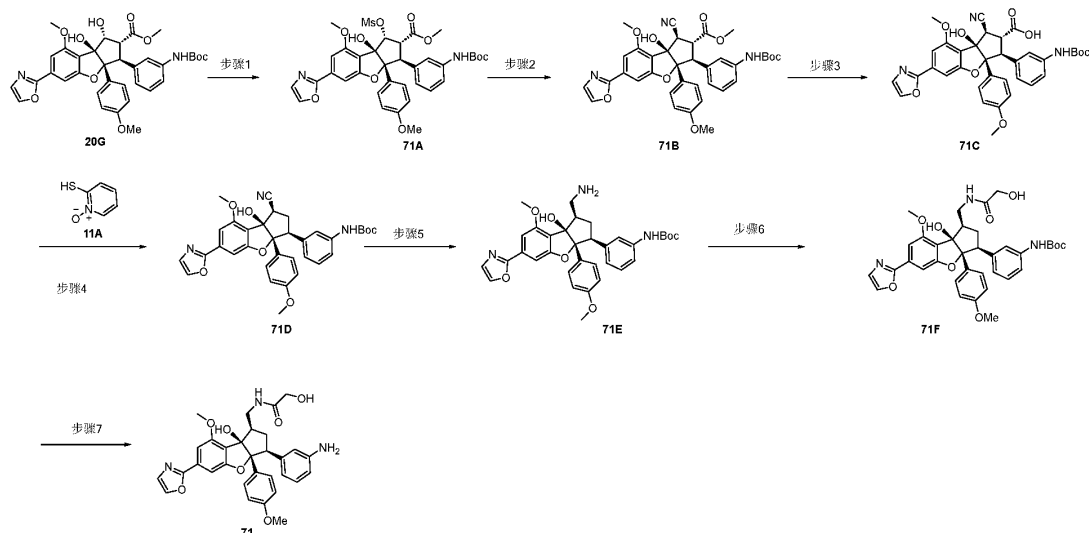
25 步骤 9: 将化合物 70H 的外消旋体 (25 mg, 0.044 mmol) 和 6 M HCl (1 mL) 加入 THF (1 mL) 中, 在 25°C 下搅拌 5 小时。将反应液直接通过反相色谱柱纯化 (MeCN/FA/ H_2O), 得到白色固体 70I 的外消旋体 (25 mg, 收率: 100%)。LCMS $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 466.0$ 。

30 步骤 10: 向化合物 70I 的外消旋体 (5 mg, 0.01 mmol) 的 DMF (1 mL) 混合物中加入乙醇酸 (4 mg, 0.05 mmol), HATU (4 mg, 0.01 mmol) 和 TMP (3 mg, 0.02 mmol)。在 20°C 下搅拌 2 小时。将反应液通过反相色谱柱纯化 (MeCN/ H_2O /FA), 得到白色固体 70 的外消旋体 (4 mg, 收率: 67%), 进一步手性柱拆分得到化合物 70。

LCMS $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 546.0$ 。

35 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.26 (s, 1H), 8.02 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.37 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.29 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.12 - 7.07 (m, 2H), 7.03 (dd, $J = 15.2, 7.3$ Hz, 3H), 6.15 (s, 1H), 5.81 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 4.65 - 4.52 (m, 1H), 3.95 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.68 (dd, $J = 14.3, 5.7$ Hz, 1H), 2.40 - 2.38 (m, 1H), 2.03 - 1.97 (m, 1H)。

40 化合物 71



步骤 1: 将化合物 20G 的外消旋体 (197 mg, 0.31 mmol) 溶解在吡啶 (2 mL) 中, 在冰水浴下加入 MsCl (1.07 g, 9.30 mmol)。将反应液在 10°C 下搅拌 3 小时。用 6N HCl (20 mL) 稀释反应液, 用 EA (20 mL $\times$ 2) 萃取, 用食盐水 (20 mL) 洗涤, 通过制备 HPLC 纯化 (H_2O (0.1%FA) /ACN), 得到白色固体 71A 的外消旋体 (150 mg, 收率: 68%)。LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 723.2$ 。

步骤 2: 将化合物 71A 的外消旋体 (150 mg, 0.21 mmol) 溶解在 DMF (2 mL) 中, 加入 NaCN (51.45 mg, 1.05 mmol)。将反应液在 10°C 下搅拌 12 小时。用 NaHCO_3 溶液 (20 mL) 稀释反应液, 用 EA (20 mL $\times$ 2) 萃取, 用食盐水 (20 mL) 洗涤, 通过制备 HPLC 纯化 (H_2O (0.1%FA) /ACN), 得到黄色固体 71B 的外消旋体 (115 mg, 收率: 85%)。LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 654.2$ 。

步骤 3: 将化合物 71B 的外消旋体 (115 mg, 0.18 mmol) 溶解在在 THF (2 mL) 中的溶液中, 加入 $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (22.68 mg, 0.54 mmol)。将反应液在 10°C 下搅拌 3 小时。将反应液浓缩, 通过制备 HPLC 纯化 (H_2O (0.1%FA) /ACN), 得到黄色固体 71C 的外消旋体 (95 mg, 收率: 84%)。LCMS $[\text{M}+\text{H}-\text{C}_4\text{H}_8]^+ = 584.7$ 。

步骤 4: 将化合物 71C 的外消旋体 (10 mg, 0.02 mmol), 化合物 11A (19.85 mg, 0.16 mmol), 叔十二烷基硫醇 (31.58 mg, 0.16 mmol), TMP (2.86 mg, 0.02 mmol) 和 meso-四苯基卟啉锌 (1.06 mg, 0.001 mmol) 的 DMF (1 mL) 溶液置于 Schlenk 管中, 反应体系在 25W 红光环境中并且保持反应温度在 80°C 。将 EDCI (29.86 mg, 0.16 mmol) 溶解在 1 mL DMF 中, 逐滴加入反应体系中。反应液继续搅拌 0.5 小时。反应液通过反相柱层析纯化 (H_2O /ACN), 得到白色固体 71D 的外消旋体 (20 mg, 收率: 24.7%)。LCMS $[\text{M}+\text{H}-\text{C}_4\text{H}_8]^+ = 541.2$ 。

步骤 5: 将化合物 71D 的外消旋体 (15 mg, 0.03 mmol) 的 THF (1 mL) 溶液冷却至 0°C 。向反应体系中逐滴加入 LiAlH_4 (12.6 μL , 0.05 mmol), 于 0°C 搅拌 1 小时。将 $\text{Na}_2\text{SO}_4\cdot 10\text{H}_2\text{O}$ 加入反应体系, 继续在室温下搅拌 0.5 小时。将反应液过滤, 滤饼使用 DMF 清洗。将得到的滤液旋干, 得到黄色固体 71E 的外消旋体 (20 mg, 粗品不计收率), 直接用于下一步反应。LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 600.9$ 。

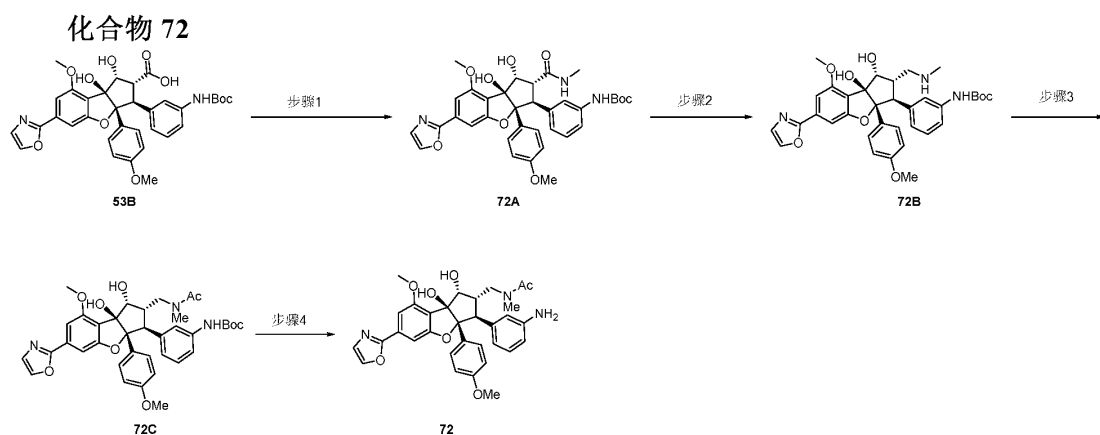
步骤 6: 向化合物 71E 的外消旋体 (18 mg, 0.03 mmol), 乙醇酸 (4.57 mg, 0.06 mmol),

HATU (22.84 mg, 0.06 mmol)和 HOAT (8.17 mg, 0.06 mmol)的 DMF (1 mL)溶液中加入 TMP (14.64 mg, 0.121 mmol), 室温搅拌 1 小时。反应液通过反相柱层析纯化($\text{H}_2\text{O}/\text{ACN}$), 得到白色固体 71F 的外消旋体 (4 mg, 收率: 13.8%)。LCMS $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+ = 640.9$ 。

- 5 步骤 7: 向化合物 71F 的外消旋体 (4 mg, 0.01 mmol)的 THF (1 mL) 溶液中加入 6 M HCl (1 mL), 室温搅拌过夜。反应液通过反相柱层析纯化($\text{H}_2\text{O}/\text{ACN}$), 得到白色固体 71 的外消旋体 (1.2 mg, 收率: 36.4%), 进一步手性柱拆分得到化合物 71。

LCMS $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+ = 540.9$ 。

- 10 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.25 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.19 (dd, $J = 12.7, 6.6$ Hz, 4H), 6.73 (dd, $J = 18.4, 7.8$ Hz, 3H), 6.42 – 6.24 (m, 2H), 6.16 (s, 1H), 5.63 (s, 1H), 5.35 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.66 (s, 5H), 2.86 (s, 1H), 2.15 – 1.98 (m, 2H)。

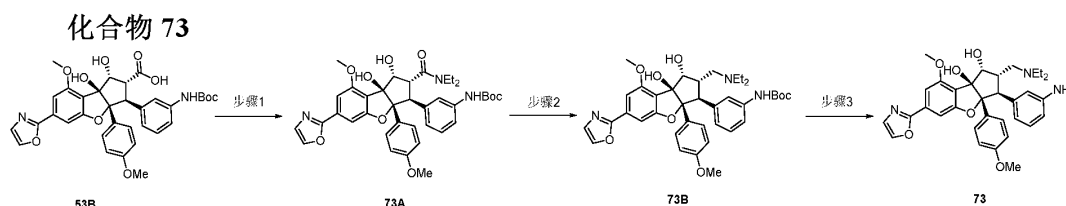


- 15 步骤 1: 在 DMF (5 mL)的溶液中加入 53B 的外消旋体 (100 mg, 0.16 mmol)、HATU (90 mg, 0.24 mmol)、HOAT (32 mg, 0.24 mmol)和 TMP (58 mg, 0.48 mmol), 于 17°C 搅拌 0.5 小时。加入甲胺盐酸盐 (21 mg, 0.32 mmol), 于 28°C 搅拌 1 小时。反应液经硅胶柱纯化(DCM/MeOH), 得到黄色固体 72A 的外消旋体 (90 mg, 收率: 82%)。LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 644.4$ 。

- 20 步骤 2: 将化合物 72A 的外消旋体 (80 mg, 0.124 mmol)溶于 THF (1 mL)溶液中, 加入 $\text{BH}_3 \cdot \text{DMS}$ (0.19 mL, 2M 于 THF 中)的溶液, 在氮气保护下于 60°C 搅拌 4 小时。加入 MeOH (3 mL), 于 60°C 搅拌 16 小时。反应液通过硅胶柱纯化(DCM/MeOH), 得到黄色固体 72B 的外消旋体 (15 mg, 收率: 19%)。LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 630.4$ 。

- 25 步骤 3: 向化合物 72B 的外消旋体 (15 mg, 0.023 mmol)和 TEA (7.06 mg, 0.070 mmol)的 DMF (1 mL)溶液中加入醋酸酐 (3.7 mg, 0.035 mmol), 于 27°C 搅拌 2 小时。反应液经硅胶柱纯化(DCM/MeOH), 得到黄色固体 72C 的外消旋体 (8 mg, 收率: 54%)。LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 672.3$ 。

- 30 步骤 4: 将化合物 72C 的外消旋体 (8 mg, 0.008 mmol)加入 THF/6M HCl = 1/1 (3 mL)中, 28°C 搅拌 5 小时。将反应液浓缩, 用反相柱纯化($\text{H}_2\text{O}/\text{ACN}$), 得到白色固体 72 的外消旋体 (2.9 mg, 收率: 39%), 进一步手性柱拆分得到化合物 72。LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 572.4$ 。



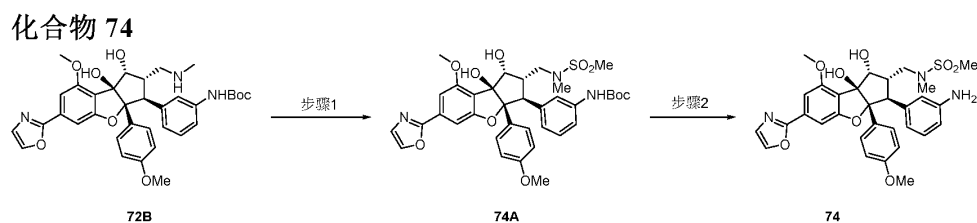
步骤 1: 将化合物 53B 的外消旋体 (50 mg, 0.08 mmol) 和 HATU (60.29 mg, 0.16 mmol)、DIEA (30.74 mg, 0.24 mmol) 溶解于 DMF (2 mL) 中, 再加入二乙胺 (5.8 mg, 0.08 mmol), 在室温下搅拌 0.5 小时。将反应液旋干, 用反相硅胶柱纯化(FA-H₂O/ACN = 45:55), 得到目标产物 73A 的外消旋体 (35 mg, 收率: 74%)。LCMS [M+H]⁺ = 686.3。

步骤 2: 将化合物 73A 的外消旋体 (25 mg, 0.04 mmol) 溶于 THF (2 mL) 中, 加入 BH₃·DMS (0.12 mL, 2M 于 THF 中), 在 60°C 下搅拌 2 小时。加入 MeOH (2 mL) 并搅拌 14 小时。反应液旋干后用硅胶柱纯化(DCM:MeOH = 85:15), 得到化合物 73B 的外消旋体 (20 mg, 收率: 74.5%)。LCMS [M+H]⁺ = 672.3。

步骤 3: 将化合物 73B 的外消旋体 (15 mg, 0.02 mmol) 溶于 THF (3 mL) 中, 加入 6M HCl (3 mL), 室温下搅拌 2 小时。将反应液旋干, 用反相硅胶柱纯化(FA-H₂O/ACN = 70:30), 得到目标产物 73 的外消旋体 (1 mg, 收率: 8.7%), 进一步手性柱拆分得到化合物 73。

LCMS [M+H]⁺ = 572.2。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.23 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.39 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.11 (s, 2H), 6.69 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.29 (s, 1H), 6.19 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.10 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.22 (s, 1H), 4.81 (s, 1H), 4.51 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 3.05 (s, 2H), 2.74 (s, 2H), 1.24 (s, 4H), 1.00 (d, J = 5.2 Hz, 6H)。



步骤 1: 将 MsCl (1.5 mg, 0.014 mmol) 加入到 72B 的外消旋体 (6 mg, 0.009 mmol) 和 TEA (2.82 mg, 0.028 mmol) 的 DMF (1 mL) 溶液中, 27°C 搅拌 2 小时。浓缩液经制备 TLC 纯化(DCM/MeOH = 10/1), 得到黄色固体 74A 的外消旋体 (3.3 mg, 收率: 50%)。LCMS [M+H]⁺ = 708.5。

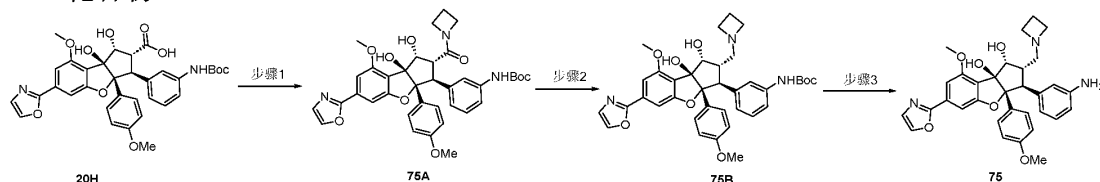
步骤 2: 将化合物 74A 的外消旋体 (3 mg, 0.004 mmol) 溶于 THF/6M HCl (1/1, 3 mL), 28°C 搅拌 5 小时。将反应液浓缩, 用反相柱纯化(H₂O/ACN), 得到白色固体 74 的外消旋体 (1 mg, 收率: 39%), 进一步手性柱拆分得到化合物 74。

LCMS [M+H]⁺ = 608.5。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.23 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.11 (d, J = 2.1 Hz, 3H), 6.70 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 6.61 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.32 (s, 1H),

6.22 – 6.18 (m, 2H), 5.33 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 5.27 (s, 1H), 4.78 (d, $J = 5.0$ Hz, 3H), 4.47 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 2.90 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 2.00 (dd, $J = 14.4, 6.8$ Hz, 6H), 1.46 (d, $J = 7.4$ Hz, 3H)。

5 化合物 75



步骤 1: 将化合物 20H 的外消旋体 (50mg, 0.08 mmol) 和 HATU (30.15mg, 0.08 mmol)、HOAT (10.79 mg, 0.08 mmol) 和 TMP (38.43 mg, 0.32 mmol) 溶于 DMF (2 mL) 中, 加入环丁胺 (4.53 mg, 0.08 mmol), 室温下搅拌 2 小时。将反应液旋干, 用反相硅胶柱纯化($\text{H}_2\text{O}/\text{ACN} = 50:50$), 得到目标产物 75A 的外消旋体 (25 mg, 收率: 70%)。LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 670.2$ 。

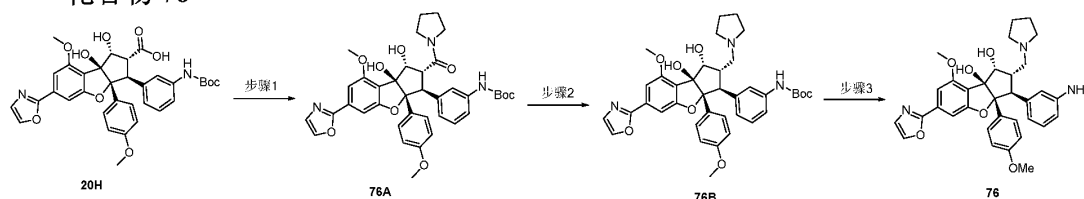
步骤 2: 将化合物 75A 的外消旋体 (25 mg, 0.04 mmol) 溶于 THF (2 mL) 中, 加入 $\text{BH}_3 \cdot \text{DMS}$ (0.12 mL, 2N 于 THF 中), 在 60°C 下搅拌 2 小时。加入 MeOH (2 mL) 并搅拌 14 小时。反应液旋干后用硅胶柱纯化($\text{DCM}:\text{MeOH} = 85:15$), 得到化合物 75B 的外消旋体 (9 mg, 收率: 39%)。LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 656.2$ 。

步骤 3: 将化合物 75B 的外消旋体 (9 mg, 0.01 mmol) 溶于 THF (1 mL) 中, 加入 6M HCl (1 mL), 室温下搅拌 2 小时。将反应液旋干, 用反相硅胶柱纯化($\text{H}_2\text{O}/\text{ACN} = 70:30$), 得到化合物 75 的外消旋体 (1 mg, 收率: 18%), 进一步手性柱拆分得到化合物 75。

LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 556.2$ 。

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.23 (d, $J = 0.7$ Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.39 (d, $J = 0.7$ Hz, 1H), 7.15 – 7.08 (m, 4H), 6.70 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.61 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 6.27 (s, 1H), 6.19 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.10 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.17 (s, 1H), 4.79 (s, 1H), 4.43 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.61 (d, $J = 2.2$ Hz, 3H), 3.51 (d, $J = 14.1$ Hz, 1H), 2.82 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 2.69 (dd, $J = 17.5, 6.7$ Hz, 1H), 2.42 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 2.03 – 1.92 (m, 3H), 1.24 (s, 5H)。

化合物 76



步骤 1: 往化合物 20H 的外消旋体 (50.0 mg, 0.08 mmol)、环戊胺 (5.6 mg, 0.08 mmol)、HATU (120.6 mg, 0.32 mmol) 和 HOAT (21.6 mg, 0.16 mmol) 的 DMF (2 mL) 溶液中加入 TMP (19.2 mg, 0.16 mmol), 在 25°C 下搅拌 2 小时。反应液经硅胶柱纯化 (DCM/MeOH), 得到化合物 76A 的外消旋体 (40 mg, 收率: 74%)。LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ =$

684.6。

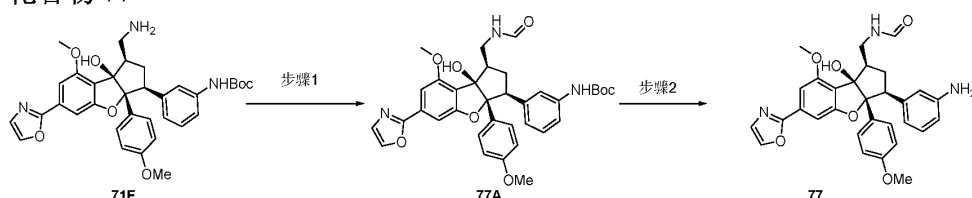
步骤 2: 往化合物 76A 的外消旋体 (40.0 mg, 0.06 mmol) 的 THF (2 mL) 混合物中加入 $\text{BH}_3 \cdot \text{DMS}$ (0.09 mL, 0.18 mmol, 2N 于 THF 中), 在 60°C 下搅拌 2 小时。加入甲醇 (8 mL), 在 60°C 下搅拌 18 小时。将反应液浓缩, 用硅胶柱纯化 (DCM/MeOH), 得到化合物 76B 的外消旋体 (30 mg, 收率: 76%)。LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 670.2$ 。

步骤 3: 将化合物 76B 的外消旋体 (30.0 mg, 0.04 mmol) 溶于 THF (1 mL) 中, 在 0°C 下加入 6M HCl (2 mL), 于 25°C 搅拌 1 小时。反应液经硅胶柱纯化 (DCM/MeOH), 得到化合物 76 的外消旋体 (23.3 mg, 收率: 91%), 进一步手性柱拆分得到化合物 76。

LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 570.2$ 。

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.57 (s, 1H), 10.01 (s, 2H), 8.25 (d, $J = 0.7$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 0.7$ Hz, 1H), 7.21 – 7.09 (m, 6H), 7.09 – 6.94 (m, 2H), 6.62 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 5.53 (s, 1H), 5.37 (s, 1H), 4.74 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.79 (s, 1H), 3.70 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.32 (dd, $J = 16.9, 6.7$ Hz, 4H), 3.06 (s, 1H), 2.96 – 2.86 (m, 1H), 2.10 – 1.91 (m, 4H)。

化合物 77



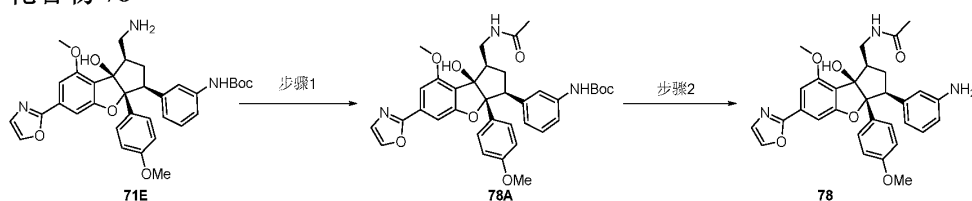
步骤 1: 将化合物 71E 的外消旋体 (10 mg, 0.017 mmol) 和甲酸乙酯 (63 mg, 0.85 mmol) 溶于 DMF (5 mL), 在 60°C 下搅拌 18 小时。通过反相色谱柱纯化 (MeCN/FA/ H_2O), 得到白色固体 77A 的外消旋体 (2.5 mg, 收率: 23%)。LCMS $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+ = 610.2$ 。

步骤 2: 将化合物 77A 的外消旋体 (2.5 mg, 0.034 mmol) 和甲酸 (4 mL) 的 THF (0.5 mL) 混合物在 25°C 下搅拌 5 小时。通过反相色谱柱纯化 (MeCN/FA/ H_2O), 得到白色固体 77 的外消旋体 (1.5 mg, 收率: 71%), 进一步手性柱拆分得到化合物 77。

LCMS $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 550.2$ 。

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.25 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.19 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 7.15 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 6.69 (t, $J = 7.9$ Hz, 4H), 6.28 (s, 1H), 6.23 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.09 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.32 (t, $J = 4.6$ Hz, 1H), 5.21 (s, 1H), 4.80 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 2.09 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 2.00 (d, $J = 7.5$ Hz, 3H)。

化合物 78



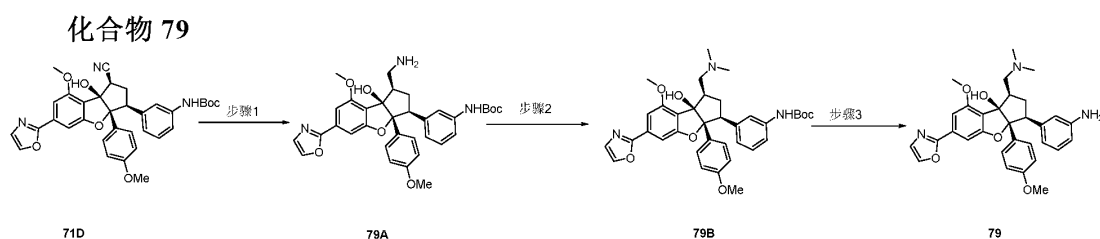
步骤 1: 将化合物 71E 的外消旋体 (10 mg, 0.017 mmol) 和 Ac_2O (48 mg, 0.034

mmol) 的 DMF (5 mL) 混合物在 25°C 下搅拌 18 小时。通过反相色谱柱纯化 (MeCN/FA/H₂O), 得到白色固体 78A 的外消旋体 (5 mg, 收率: 45%)。LCMS $[M+Na]^+ = 664.3$ 。

步骤 2: 将化合物 78A 的外消旋体 (5 mg, 0.008 mmol) 和 6 M HCl (1 mL) 的 THF (1 mL) 混合物在 25°C 下搅拌 5 小时。通过反相色谱柱 (纯化 MeCN/FA/H₂O), 得到白色固体 78 的外消旋体 (2 mg, 收率: 50%), 进一步手性柱拆分得到化合物 78。

LCMS $[M+Na]^+ = 564.2$ 。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.25 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.20 (d, $J = 4.5$ Hz, 3H), 7.15 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 6.69 (dd, $J = 8.3, 5.0$ Hz, 4H), 6.29 (s, 1H), 6.23 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.10 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 5.33 (t, $J = 4.6$ Hz, 1H), 5.16 (s, 1H), 4.80 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.51 (s, 2H), 2.00 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.87 (s, 3H)。



步骤 1: 将氨水 (1 滴) 加入到化合物 71D 的外消旋体 (20 mg, 0.034 mmol) 和雷尼镍 (100 mg) 的 DMF (5 mL) 混合物中, 反应在 25°C 下搅拌 18 小时。将反应液过滤, 滤液浓缩得到白色粗产物 79A 的外消旋体 (20 mg, 粗品不计收率), 直接用于下一步反应。LCMS $[M+H]^+ = 600.2$ 。

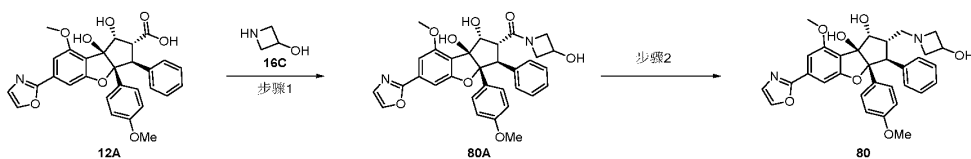
步骤 2: 将醋酸硼氢化钠 (20 mg, 0.09 mmol) 加入到化合物 79A 的外消旋体 (18 mg, 0.03 mmol)、AcOH (18 mg, 0.3 mmol) 和 30% 甲醛 (150 mg, 1.5 mmol) 的 DMF (2 mL) 溶液中, 在 25°C 下搅拌 18 小时。通过反相色谱柱纯化 (MeCN/FA/H₂O), 得到白色固体 79B 的外消旋体 (8 mg, 收率: 42%)。LCMS $[M+H]^+ = 628.2$ 。

步骤 3: 向化合物 79B 的外消旋体 (8 mg, 0.013 mmol) 的 THF (0.5 mL) 溶液中加入 6 M HCl (1 mL), 在 25°C 下搅拌 5 小时。通过反相色谱柱纯化 (MeCN/FA/H₂O), 得到白色固体 79 的外消旋体 (3 mg, 收率: 45%), 进一步手性柱拆分得到化合物 79。

LCMS $[M+H]^+ = 528.2$ 。

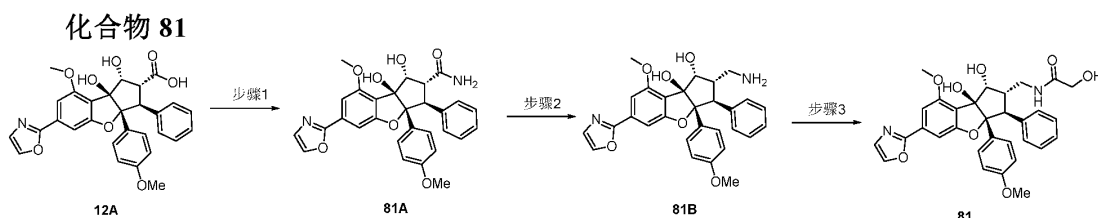
¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.25 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.19 (d, $J = 4.5$ Hz, 2H), 7.15 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 6.73 – 6.66 (m, 4H), 6.32 (s, 1H), 6.23 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.13 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 5.32 (s, 1H), 4.80 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 2.89 (s, 1H), 2.37 (s, 6H), 2.20–2.18 (m, 1H), 2.08 – 1.95 (m, 3H)。

化合物 80



步骤 1: 向化合物 12A 的外消旋体 (50 mg, 0.097 mmol), 化合物 16C (12.75 mg, 0.116 mmol), HATU (55.28 mg, 0.145 mmol), HOAt (19.79 mg, 0.145 mmol) 的 DMF (5 mL) 溶液中, 加入 DIEA (46.94 mg, 0.388 mmol), 在 20°C 下搅拌 1 小时。反应液用水 (100 mL) 稀释, 乙酸乙酯 (50 mL*3) 萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥。过滤浓缩后, 硅胶柱层析纯化 (DCM: MeOH = 10:1), 得到白色固体 80A 的外消旋体 (45 mg, 收率: 73.7%)。LCMS $[M+H]^+ = 571$ 。

步骤 2: 向化合物 80A 的外消旋体 (95 mg, 0.166 mmol) 的 THF (10 mL) 溶液中加入 $BH_3 \cdot DMS$ (0.8 mL, 1.665 mmol, 2N 于 THF 中), 三氟乙酸 (63 mg, 0.549 mmol) 的 THF (1 mL) 溶液, 在 0°C 下搅拌 1 小时。向反应液加入 MeOH (20 mL), 搅拌 1 小时。将反应液浓缩, 通过反相制备柱纯化 (H_2O (0.1% FA) / CH_3CN), 得到化合物 80 的外消旋体 (80 mg, 收率: 86.3%), 进一步手性柱拆分得到化合物 80。



步骤 1: 将化合物 12A 的外消旋体 (100.0 mg, 0.19 mmol), HATU (88.5 mg, 0.23 mmol), DIEA (30.1 mg, 0.23 mmol) 溶于 DMF (2 mL) 中, 加入 NH_4Cl (20.58 mg, 0.39 mmol), 25°C 搅拌 2 小时。用水稀释, DCM 萃取, 有机相用水和食盐水洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥。过滤浓缩后, 通过硅胶柱纯化 (DCM/MeOH), 得到化合物 81A 的外消旋体 (90 mg, 收率: 90%)。LCMS $[M+H]^+ = 515.5$ 。

步骤 2: 将化合物 81A 的外消旋体 (70.0 mg, 0.14 mmol) 溶于 THF (2 mL) 中, 加入 TFA (15.5 mg, 0.14 mmol)。加入 $BH_3 \cdot DMS$ (0.21 mL, 0.41 mmol), 在 25°C 下搅拌 2 小时。溶液用 NaOH 水溶液稀释, 25°C 搅拌 30 分钟。浓缩后, 用硅胶柱纯化 (DCM/MeOH), 得到化合物 81B 的外消旋体 (23 mg, 收率: 33%)。LCMS $[M+H]^+ = 501.2$ 。

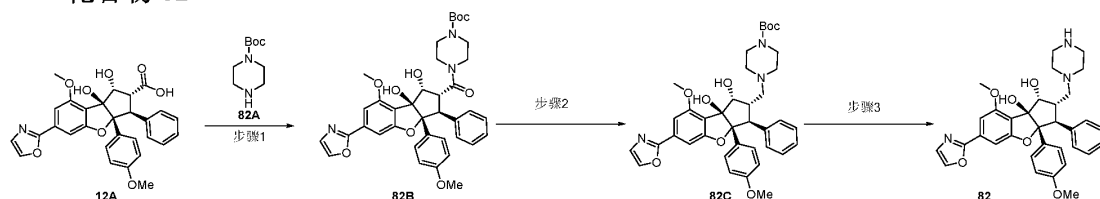
步骤 3: 将 TMP (9.7 mg, 0.08 mmol) 加入到化合物 81B 的外消旋体 (10.0 mg, 0.02 mmol)、乙醇酸 (1.5 mg, 0.02 mmol)、HATU (15.2 mg, 0.04 mmol) 和 HOAT (5.4 mg, 0.04 mmol) 的 DMF (0.5 mL) 溶液中, 在 25°C 下搅拌 2 小时。用反相色谱柱纯化 (0.02% FA/ H_2O :乙腈 = 0-100%), 得到化合物 81 的外消旋体 (1.1 mg, 收率: 9.8%), 进一步手性柱拆分得到化合物 81。

LCMS $[M+H]^+ = 559.2$ 。

1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.23 (d, $J = 0.6$ Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.40 (d, $J = 0.7$ Hz, 1H), 7.15 – 7.07 (m, 7H), 7.05 – 6.93 (m, 2H), 6.57 (t, $J = 8.1$ Hz, 2H), 5.69 (s, 1H), 5.32 (t, $J = 4.7$ Hz, 1H), 5.27 (s, 1H), 5.09 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 4.39 (t, $J = 4.1$ Hz, 1H), 3.91 – 3.82 (m, 5H), 3.65 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.27 – 3.25 (m, 1H), 1.29 (s,

1H)。

化合物 82



5 步骤 1: 将化合物 12A 的外消旋体 (25 mg, 0.05 mmol), HATU (36.88 mg, 0.05 mmol) 和 DIEA (18.8 mg, 0.15 mmol) 溶解于 DMF (2 mL) 中, 再加入化合物 82A (9.03 mg, 0.05 mmol), 室温下搅拌 0.5 小时。将反应液旋干, 用反相硅胶柱纯化 (H₂O/ACN = 50:50), 得到目标产物 82B 的外消旋体 (20 mg, 收率: 60%)。LCMS [M+H]⁺ = 684.5。

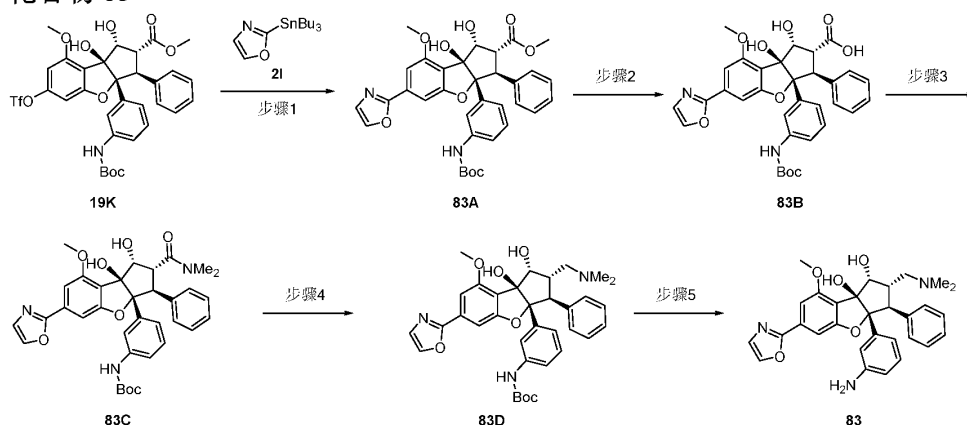
10 步骤 2: 将化合物 82B 的外消旋体 (10 mg, 0.015 mmol) 溶于 THF (0.5 mL) 中, 并加入 BH₃·DMS (3.4 mg, 2N 于 THF 中), 室温下搅拌 2 小时。将反应液旋干后, 用制备 TLC 纯化 (DCM:MeOH = 15:1), 得到化合物 82C 的外消旋体 (11.5 mg, 收率: 65%)。LCMS [M+H]⁺ = 670.3。

15 步骤 3: 将化合物 82C 的外消旋体 (11.5 mg, 0.02 mmol) 溶于 THF (2 mL) 中, 加入 6M HCl (2 mL), 室温下搅拌 2 小时。将反应液旋干, 用反相硅胶柱纯化 (FA-H₂O/ACN = 80:20), 得到化合物 82 的外消旋体 (3 mg, 收率: 26.3%), 进一步手性柱拆分得到化合物 82。

LCMS [M+H]⁺ = 570.2。

20 ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.23 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.39 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.16 – 7.04 (m, 7H), 7.00 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 6.59 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 5.26 (s, 1H), 4.79 (s, 1H), 4.50 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.67 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.13 (s, 2H), 2.94 (s, 4H), 2.44 – 2.35 (m, 4H), 2.05 (d, J = 9.7 Hz, 1H)。

化合物 83



25 步骤 1: 向化合物 19K 的外消旋体 (500 mg, 0.72 mmol) 在 DMF (5 mL) 溶液中加入化合物 2I (695 mg, 1.9 mmol)、Pd(PPh₃)₄ (83 mg, 0.07 mmol) 和 CuI (27 mg, 0.14 mmol),

于 100°C 下搅拌 1 小时。将反应液过滤，浓缩后经硅胶柱纯化(DCM/MeOH = 10/1)，得到灰黄色固体 83A 的外消旋体 (370 mg, 收率: 84%)。LCMS $[M+H]^+ = 615.6$ 。

步骤 2: 将化合物 83A 的外消旋体 (400 mg, 0.65 mmol) 和 LiOH (68 mg, 1.63 mmol) 溶于 THF/H₂O/MeOH (3/1/1, 10 mL) 中, 30°C 搅拌 3 小时。将反应液用 3M HCl 调节 pH 至 5, 浓缩后用纯化硅胶柱(DCM/MeOH), 得到白色固体 83B 的外消旋体 (250 mg, 收率: 64%)。LCMS $[M+Na]^+ = 623.6$ 。

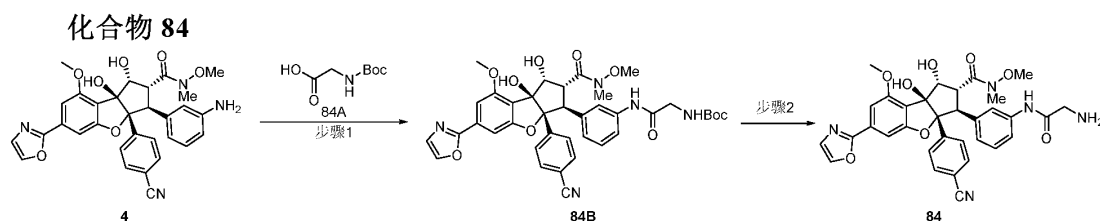
步骤 3: 在 DMF (5 mL) 中加入化合物 83B 的外消旋体 (100 mg, 0.17 mmol)、HATU (95 mg, 0.25 mmol)、HOAT (34 mg, 0.25 mmol) 和 TMP (60 mg, 0.50 mmol), 25°C 搅拌 0.5 小时。加入二甲胺 (27 mg, 0.33 mmol), 28°C 搅拌 1 小时。反应液浓缩后, 经硅胶柱纯化(DCM/MeOH), 得到黄色固体 83C 的外消旋体 (43 mg, 收率: 41%)。LCMS $[M+H]^+ = 628.7$ 。

步骤 4: 将化合物 83C 的外消旋体 (20 mg, 0.032 mmol) 溶于 THF (1 mL) 中, 加入 TFA (3.6 mg, 0.032 mmol), BH₃·DMS (0.048 mL, 2N 于 THF 中), 氮气保护下于 25°C 搅拌 2 小时。加入饱和 NaOH 水溶液 (1 mL), 25°C 搅拌 2 小时。将反应液通过制备 TLC 纯化 (DCM/MeOH = 10/1), 得到白色固体 83D 的外消旋体 (10 mg, 收率: 51%)。LCMS $[M+H]^+ = 614.2$ 。

步骤 5: 将化合物 83D 的外消旋体 (10 mg, 0.016 mmol) 溶于 THF/6M HCl (1/1, 3 mL) 溶液中, 28°C 搅拌 5 小时。将反应液浓缩后, 通过反相柱纯化(H₂O/ACN), 得到白色固体 83 的外消旋体 (4.6 mg, 收率: 55%), 进一步手性柱拆分得到化合物 83。

LCMS $[M+H]^+ = 514.5$ 。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.46 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.18 – 7.05 (m, 5H), 7.01 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 6.72 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.45 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.22 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.37 (s, 1H), 5.10 (s, 1H), 4.67 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.61 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H), 2.91 (s, 7H)。

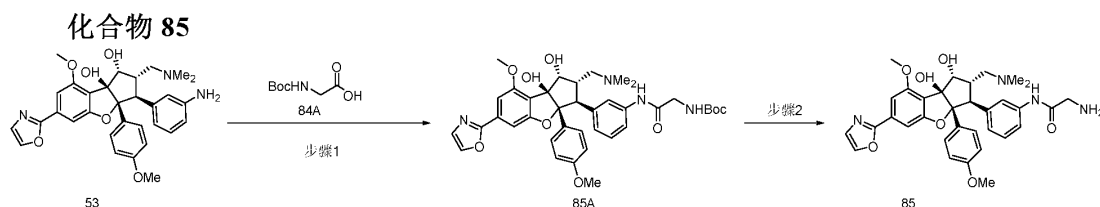


步骤 1: 将化合物 4 的外消旋体 (25 mg, 0.044 mmol) 溶于 DMF (2 mL) 中, 加入化合物 84A (11.54 mg, 0.066 mmol), HATU (33.44 mg, 0.088 mmol), HOAT (11.97 mg, 0.088 mmol), TMP (15.96 mg, 0.132 mmol), 氮气保护下于 25°C 搅拌 1 小时。将反应液浓缩, 通过反相柱纯化(ACN/0.1%FA-H₂O), 得到白色固体 84B 的外消旋体 (25 mg, 收率: 78%)。LCMS $[M+H]^+ = 726.6$ 。

步骤 2: 将化合物 84B 的外消旋体 (25 mg, 0.034 mmol) 溶于 THF (2 mL) 中, 加入 6M HCl (2 mL), 氮气保护下于 25°C 搅拌 2 小时。将反应液浓缩, 通过反相柱纯化(ACN/0.1%FA-H₂O), 得到白色固体 84 的外消旋体 (19.4 mg, 收率: 90%), 进一步手性柱拆分得到化合物 84。

LCMS $[M+H]^+ = 626.2$ 。

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.74 (s, 1H), 8.25 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.36 – 7.29 (m, 3H), 7.23 (dd, J = 10.3, 4.4 Hz, 2H), 7.16 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 6.97 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.68 (s, 1H), 5.17 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 4.83 (s, 1H), 4.43 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 4.20 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.35 (s, 2H), 3.09 (s, 3H)。



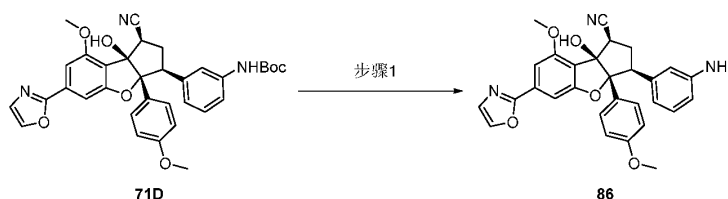
步骤 1: 向化合物 53 的外消旋体 (45 mg, 0.08 mmol), 化合物 84A (29.01 mg, 0.17 mmol), HATU (62.98 mg, 0.17 mmol) 和 HOAT (22.54 mg, 0.17 mmol) 的 DMF (3 mL) 溶液中加入 TMP (20.19 mg, 0.17 mmol), 室温下搅拌 1 小时。反应液用水和乙酸乙酯萃取, 有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥。过滤浓缩后, 通过硅胶柱层析纯化 (DCM/MeOH = 10/1), 得到黄色固体 85A 的外消旋体 (36 mg, 收率: 62%)。LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 701.6$ 。

步骤 2: 向化合物 85A 的外消旋体 (36 mg, 0.05 mmol) 的 THF (3 mL) 溶液中加入 6 M HCl (3 mL), 室温下搅拌过夜。将反应液通过反相柱层析纯化 ($\text{H}_2\text{O}/\text{ACN}$), 得到白色固体 85 的外消旋体 (12 mg, 收率: 38.7%), 进一步手性柱拆分得到化合物 85。

LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 601.5$ 。

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.26 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 8.23 (s, 1H), 7.41 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 21.2, 10.2 Hz, 2H), 7.20 – 7.08 (m, 5H), 7.01 (td, J = 7.9, 4.0 Hz, 1H), 6.71 – 6.63 (m, 2H), 6.60 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 4.53 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.79 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 3.64 (s, 1H), 3.62 – 3.58 (m, 3H), 3.52 (s, 2H), 3.03 (s, 1H), 2.31 (d, J = 8.3 Hz, 6H), 2.10 (s, 3H)。

化合物 86



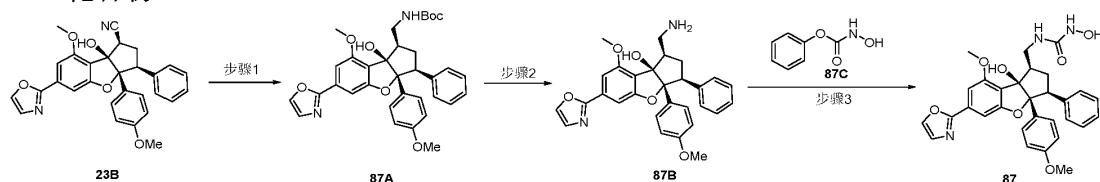
步骤 1: 将化合物 71D 的外消旋体 (18 mg, 0.02 mmol) 溶于 THF (2 mL) 中, 加入 6M HCl (2 mL), 室温下搅拌 2 小时。将反应液浓缩, 用反相硅胶柱纯化 ($\text{FA}-\text{H}_2\text{O}/\text{ACN}$ = 65%:35%), 得到目标产物 86 的外消旋体 (6.1 mg, 收率: 37%), 进一步手性柱拆分得到化合物 86。

LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 496.2$ 。

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.27 (s, 1H), 7.43 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 1.7 Hz, 2H), 7.17 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.76 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.71 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.28

(d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.25 (s, 1H), 6.01 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.94 (s, 2H), 4.04 (dd, $J = 10.8, 8.4$ Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.28 – 3.22 (m, 1H), 2.41 (dd, $J = 12.4, 8.3$ Hz, 1H), 1.24 (s, 1H)。

5 化合物 87



步骤 1: 将化合物 23B 的外消旋体 (60 mg, 0.54 mmol), Raney-Ni (21.75 mg, 0.375 mmol), TEA (25 mg, 0.25 mmol), (Boc)₂O (136 mg, 0.625 mmol) 溶于 DMF/THF (2.0 mL/2.0 mL) 中, 氢气下 25°C 搅拌 12 小时。将反应液过滤, 加入水, 用乙酸乙酯萃取两次, 有机相浓缩, 通过正相柱纯化 (DCM/MeOH), 得到白色固体 87A 的外消旋体 (40 mg, 收率: 55%)。LCMS $[M+H-H_2O-C_4H_8]^+ = 511.3$ 。

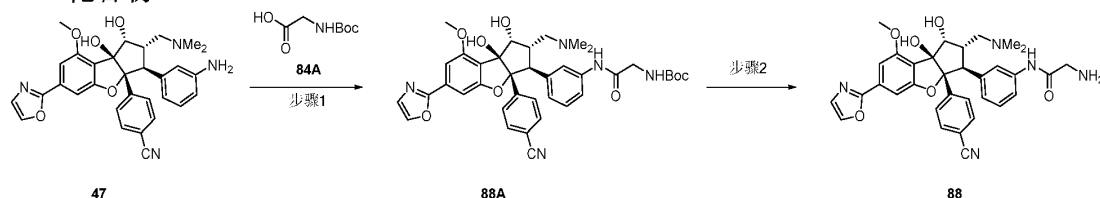
步骤 2: 将化合物 87A 的外消旋体 (40 mg, 0.068 mmol) 溶于 THF (2 mL) 中, 加入 6M HCl (2 mL), 氮气下 25°C 搅拌 2 小时。将反应液浓缩, 通过反相柱纯化 (ACN: 0.1% FA-H₂O), 得到白色固体 87B 的外消旋体 (27 mg, 收率: 82%)。LCMS $[M+H-H_2O]^+ = 467.3$ 。

步骤 3: 将化合物 87B 的外消旋体 (10.0 mg, 0.021 mmol) 溶于 THF (2 mL) 中, 加入化合物 87C (9.47 mg, 0.062 mmol), 咪唑 (14 mg, 0.21 mmol), 氮气保护下于 70°C 搅拌 5 小时。将反应液浓缩, 通过反相柱纯化 (ACN/0.1% FA-H₂O), 得到白色固体 87 的外消旋体 (27 mg, 收率: 24%), 进一步手性柱拆分得到化合物 87。

LCMS $[M+H]^+ = 526.2$ 。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.63 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.25 (d, $J = 0.7$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 0.7$ Hz, 1H), 7.22 (dd, $J = 2.8, 1.1$ Hz, 1H), 7.21 – 7.19 (m, 1H), 7.14 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 7.10 – 7.03 (m, 3H), 6.91 (d, $J = 6.7$ Hz, 2H), 6.78 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H), 6.70 – 6.66 (m, 2H), 5.42 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.68 – 3.61 (m, 5H), 3.42 – 3.34 (m, 1H), 2.89 (dd, $J = 11.2, 5.7$ Hz, 1H), 2.23 – 2.12 (m, 1H), 2.10 – 2.01 (m, 1H)。

化合物 88



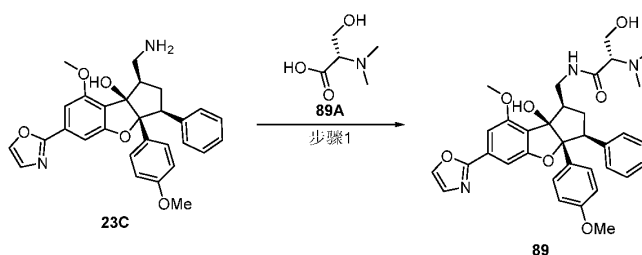
步骤 1: 将化合物 47 的外消旋体 (18 mg, 0.03 mmol), HATU (12.72 mg, 0.03 mmol), HOAT (4.55 mg, 0.03 mmol) 和 TMP (16.21 mg, 0.13 mmol) 溶于 DMF (3 mL) 中, 加入化合物 84A (5.86 mg, 0.03 mmol), 室温下搅拌 2 小时。将反应液旋干, 用反相硅胶柱纯化 (ACN:FA-H₂O = 30%:70%), 得到目标产物 88A 的外消旋体 (18 mg, 收率: 75%)。LCMS $[M+H]^+ = 696.3$ 。

步骤 2: 将化合物 88A 的外消旋体 (16 mg, 0.02 mmol) 溶于 THF (3 mL) 中, 加入 6M HCl (3 mL), 室温下搅拌 2 小时。将反应液旋干, 用反相硅胶柱纯化 (ACN:FA-H₂O = 30:70), 得到目标产物 88 的外消旋体 (14 mg, 收率: 93%), 进一步手性柱拆分得到化合物 88。

LCMS $[M+H]^+ = 596.2$ 。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.76 (s, 1H), 8.24 (d, $J = 0.7$ Hz, 1H), 8.20 (s, 2H), 7.49 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.40 (dd, $J = 4.7, 3.9$ Hz, 3H), 7.36 (s, 1H), 7.29 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.15 – 7.12 (m, 2H), 7.02 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.72 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.57 (s, 1H), 4.51 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.81 – 3.75 (m, 1H), 3.44 (s, 2H), 3.16 (s, 2H), 2.62 (t, $J = 11.3$ Hz, 1H), 2.25 (s, 7H), 2.04 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H)。

化合物 89

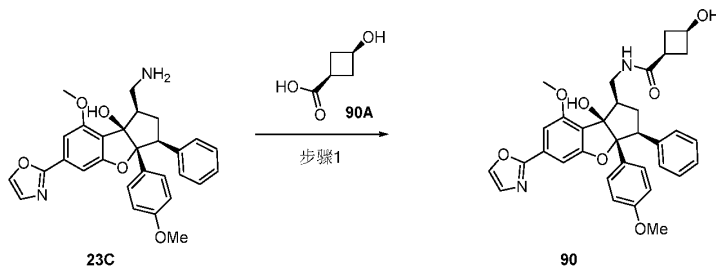


步骤 1: 将 TMP (15.0 mg, 0.12 mmol) 加入到化合物 23C 的外消旋体 (15.0 mg, 0.03 mmol)、化合物 89A (4.1 mg, 0.03 mmol)、HATU (23.6 mg, 0.06 mmol) 和 HOAT (8.4 mg, 0.06 mmol) 的 DMF (0.5 mL) 溶液中, 在 25°C 下搅拌 2 小时。反应液直接用反相柱纯化 (H₂O:乙腈 = 0-100%), 得到化合物 89 的外消旋体 (2.8 mg, 收率: 15%), 进一步手性柱拆分得到化合物 89。

LCMS $[M+H]^+ = 600.2$ 。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.25 (d, $J = 0.6$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 0.6$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.17 – 7.00 (m, 5H), 6.92 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H), 6.68 (dd, $J = 9.0, 2.6$ Hz, 2H), 5.25 (dd, $J = 5.5, 2.0$ Hz, 1H), 3.97 (d, $J = 3.6$ Hz, 3H), 3.79 (dd, $J = 18.1, 9.4$ Hz, 2H), 3.64 (s, 4H), 3.35 (s, 2H), 2.84 (s, 1H), 2.66 (dd, $J = 6.7, 4.8$ Hz, 1H), 2.32 (dd, $J = 5.6, 3.8$ Hz, 6H), 2.22 (d, $J = 4.0$ Hz, 2H)。

化合物 90



步骤 1: 将 TMP (15.0 mg, 0.12 mmol) 加入到化合物 23C 的外消旋体 (15.0 mg, 0.03 mmol)、化合物 90A (3.6 mg, 0.03 mmol)、HATU (23.6 mg, 0.06 mmol) 和 HOAT (8.4 mg, 0.06 mmol) 的 DMF (0.5 mL) 溶液中, 在 25°C 下搅拌 2 小时。反应液直接用反相柱

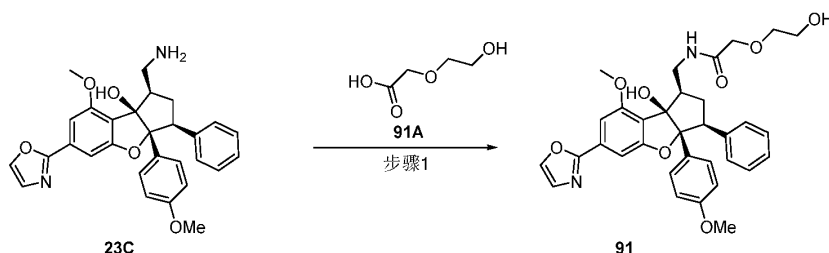
纯化(H_2O :乙腈 = 0-100%), 得到化合物 90 的外消旋体 (4.7 mg, 收率: 26%), 进一步手性柱拆分得到化合物 90。

LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 565.2$ 。

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.25 (d, $J = 0.6$ Hz, 1H), 7.55 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 0.7$ Hz, 1H), 7.21 (dd, $J = 8.9, 1.0$ Hz, 2H), 7.14 – 7.01 (m, 5H), 6.90 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 6.68 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 5.26 (s, 1H), 5.09 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 3.98 – 3.87 (m, 4H), 3.70 (dt, $J = 13.3, 5.2$ Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.62 – 3.53 (m, 1H), 3.37 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 2.81 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 2.47 – 2.37 (m, 1H), 2.37 – 2.25 (m, 2H), 2.10 (dt, $J = 13.1, 9.1$ Hz, 2H), 1.99 (dd, $J = 18.2, 9.5$ Hz, 2H)。

10

化合物 91

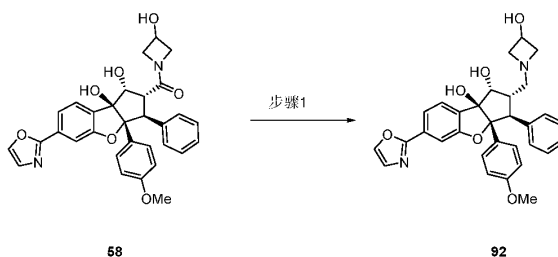


步骤 1: 将 TMP (15.0 mg, 0.12 mmol) 加入到化合物 23C 的外消旋体 (15.0 mg, 0.03 mmol)、化合物 91A (3.7 mg, 0.03 mmol)、HATU (23.6 mg, 0.06 mmol) 和 HOAT (8.4 mg, 0.06 mmol) 的 DMF (0.5 mL) 溶液中, 在 25°C 下搅拌 2 小时。将反应液直接用反相柱纯化(H_2O :乙腈 = 0-100%), 得到化合物 91 的外消旋体 (4.8 mg, 收率: 26%), 进一步手性柱拆分得到化合物 91。

LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 569.2$ 。

20

化合物 92



步骤 1: 将化合物 58 的外消旋体 (10 mg, 0.018 mmol) 溶于 THF (1 mL) 中, 加入 $\text{BH}_3 \cdot \text{DMS}$ (0.028 mL, 2N 于 THF 中), TFA (2.0 mg, 0.018 mmol), 氮气下于 25°C 搅拌 2 小时。加入 NaOH 水溶液 (0.5 mL) 淬灭, 过滤浓缩后, 通过反相柱纯化 (ACN: 0.1% FA- H_2O), 得到白色固体 92 的外消旋体 (3.2 mg, 收率: 51%), 进一步手性柱拆分得到化合物 92。

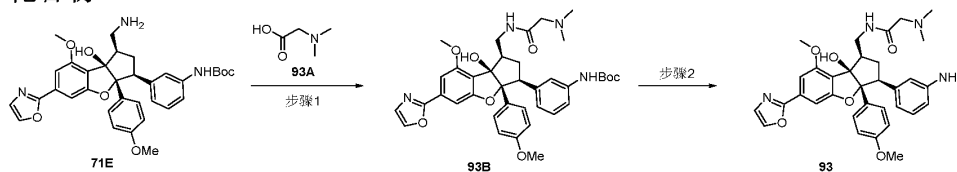
LCMS $[\text{M}+1]^+ = 527.2$ 。

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.26 (s, 1H), 8.23 (d, $J = 0.7$ Hz, 1H), 7.57 (dd, $J = 7.8, 1.4$ Hz, 1H), 7.49 (dd, $J = 10.1, 4.5$ Hz, 2H), 7.39 (d, $J = 0.7$ Hz, 1H), 7.09 (dd, $J = 8.1, 5.9$ Hz, 4H), 7.03 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 6.64 (d, $J = 9.0$ Hz,

30

2H), 5.55 (s, 1H), 4.52 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 4.10 (s, 1H), 3.61 (d, $J = 7.7$ Hz, 5H), 3.53 (d, $J = 13.9$ Hz, 2H), 2.85 (s, 2H), 2.62 (s, 2H), 2.22 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H)。

化合物 93



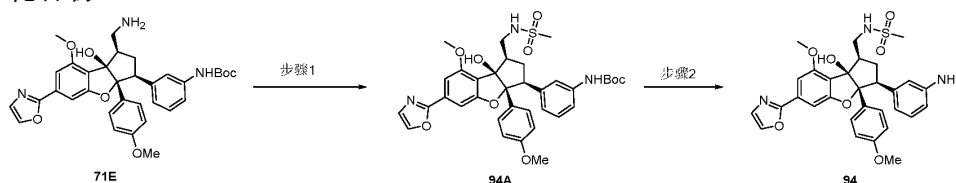
步骤 1: 向化合物 71E 的外消旋体(16.0 mg, 0.03 mmol)的 DMF (1 mL)溶液中, 加入化合物 93A (2.89 mg, 0.03 mmol), HATU (12.19 mg, 0.03 mmol), HOAT (4.36 mg, 0.03 mmol) 和 TMP (9.71 mg, 0.08 mmol), 30°C 温搅拌 2 小时。反应液直接通过反相柱纯化(H_2O/ACN), 得到白色固体 93B 的外消旋体 (8.0 mg, 收率: 38.4%)。LC-MS: $(M+H)^+ = 685.7$ 。

步骤 2: 向化合物 93B 的外消旋体 (8.0 mg, 2.21 mmol)的 THF (0.5 mL)溶液中加入 6N HCl (0.5 mL), 30°C 搅拌 2 小时。反应液通过反相柱纯化(H_2O/ACN), 得到白色固体 93 的外消旋体 (3.0 mg, 收率: 43.9%), 进一步手性柱拆分得到化合物 93。

LCMS $[M+H]^+ = 585.5$ 。

1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.79 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.42 (d, $J = 0.6$ Hz, 1H), 7.22 (s, 2H), 7.15 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.04 (s, 1H), 6.71 (d, $J = 8.9$ Hz, 4H), 5.31 (s, 1H), 3.96 (s, 5H), 3.90-3.86 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.63-3.57 (m, 1H), 2.83 (s, 7H), 2.19-2.10 (m, 2H), 1.24 (s, 1H)。

化合物 94



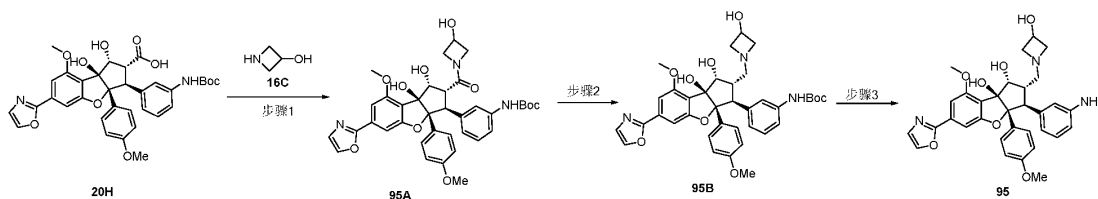
步骤 1: 向化合物 71E 的外消旋体(16.0 mg, 0.03 mmol)的 DCM (1 mL)溶液中, 加入 TMP (0.1 mL), 然后在冰浴下缓慢滴加 $MsCl$ (0.1 mL), 0°C 温搅拌 1 小时。反应液通过反相柱纯化(H_2O/ACN), 得到白色固体 94A 的外消旋体 (2.0 mg, 收率: 29.4%)。

LC-MS: $[M+H-H_2O]^+ = 660.6$ 。

步骤 2: 向化合物 94A 的外消旋体(4.0 mg, 0.01 mmol)的 THF (0.1 mL)溶液中加入 HCl (6N, 0.1 mL), 25°C 搅拌 2 小时。将反应液浓缩, 通过制备 TLC 纯化, 得到白色固体 94 的外消旋体 (2.0 mg, 收率: 58.6%), 进一步手性柱拆分得到化合物 94。

LCMS $[M+H]^+ = 579.2$ 。

化合物 95



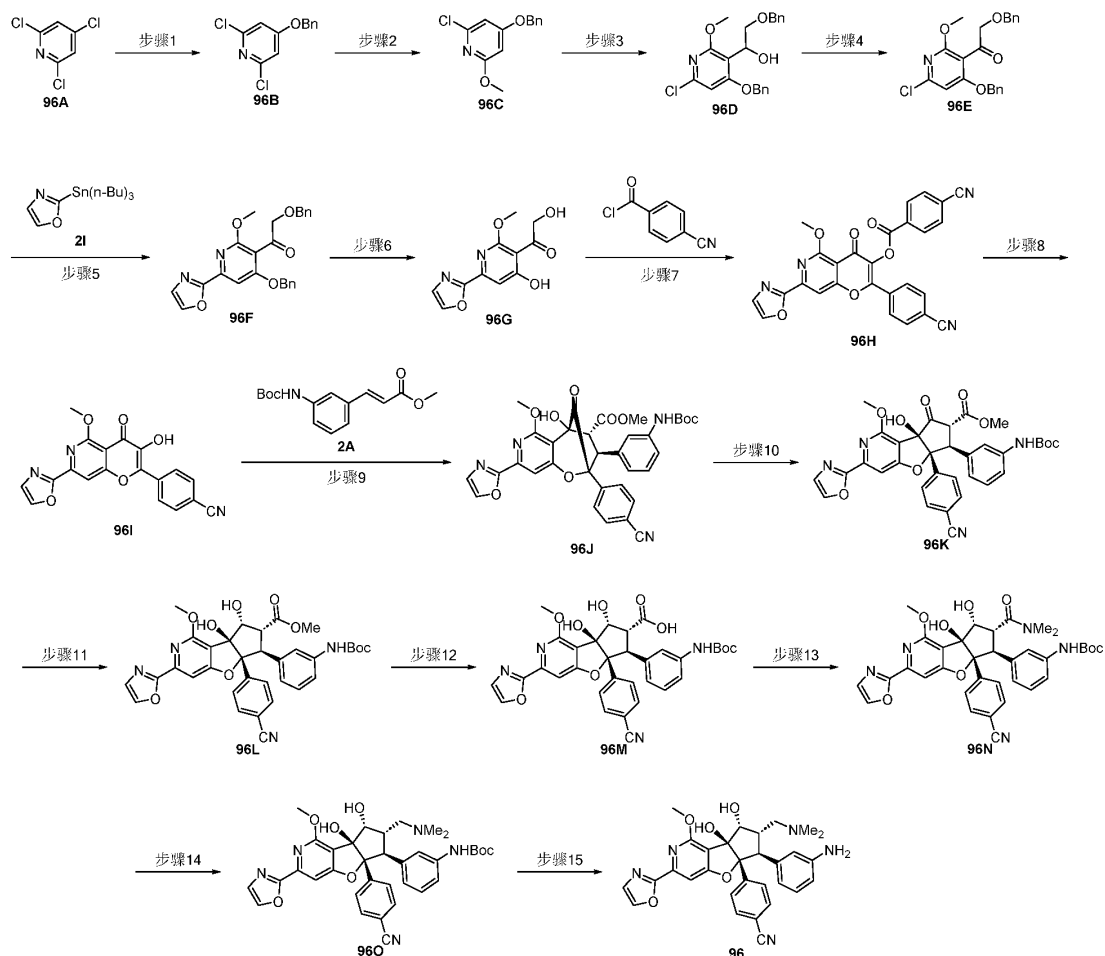
步骤 1: 在 DMF (10 mL) 中加入化合物 20H 的外消旋体 (200 mg, 0.32 mmol)、HATU (181 mg, 0.48 mmol)、HOAT (65 mg, 0.48 mmol) 和 TMP (115 mg, 0.95 mmol), 25°C 搅拌 0.5 小时。加入化合物 16C (69 mg, 0.63 mmol), 28°C 搅拌 1 小时。将反应液
5 浓缩, 通过硅胶柱纯化(DCM/MeOH), 得到黄色固体 95A 的外消旋体 (150 mg, 收率: 69%)。LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 686.6$ 。

步骤 2: 将化合物 95A 的外消旋体 (10 mg, 0.015 mmol) 溶于 THF (1 mL) 溶液中, 加入 TFA (1.7 mg, 0.015 mmol), $\text{BH}_3 \cdot \text{DMS}$ (0.022 mL, 2N in THF), 氮气保护下于 25°C 搅拌 2 小时。加入饱和 NaOH 水溶液 (1 mL), 25°C 搅拌 2 小时。将反应液浓缩后用硅
10 胶柱层析纯化(DCM/MeOH = 10/1), 得到白色固体 95B 的外消旋体 (5 mg, 收率: 51%)。LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 672.2$ 。

步骤 3: 将化合物 95B 的外消旋体 (5 mg, 0.007 mmol) 溶于 THF/6M HCl (1/1, 3 mL), 28°C 搅拌 5 小时。将反应液浓缩, 通过反相柱纯化($\text{H}_2\text{O}/\text{ACN}$), 得到白色固体 95 的外消旋体 (3.2 mg, 收率: 74%), 进一步手性柱拆分得到化合物 95。
15 LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 572.5$ 。

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.24 (d, $J = 0.6$ Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.13 (t, $J = 6.9$ Hz, 4H), 6.71 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.62 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.32 (s, 1H), 6.22 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.14 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 5.31 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 4.85 (s, 2H), 4.49 (s, 1H), 4.36 (s, 1H), 4.16 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 3.47 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 3.07 (s, 2H), 2.80 (s, 1H)。
20

化合物 96



步骤 1: 在 0℃下将 60% NaH (50.00g, 301.49mmol)加入化合物 96A (50.00g, 274.08mmol)的 DMF(250 ml)溶液, 搅拌 20 分钟, 滴加苄醇(31.12g, 287.78mmol), 继续搅拌 3 小时。将反应液倒入水中, 析出大量白色固体。过滤后得到滤饼, 用石油醚打浆, 过滤得到白色固体 96B (50 g, 收率: 72%)。LCMS $[M+H]^+ = 254.0$ 。

步骤 2: 将化合物 96B (118.00g, 464.37mmol)溶解于甲苯(300mL)中, 加入甲醇钠 (67.99g, 1.26mol), 在 60℃搅拌 5 小时。加水淬灭, 乙酸乙酯萃取, 合并有机相。浓缩后用石油醚打浆, 得到化合物 96C (90.0 g, 收率: 77%)。LCMS $[M+H]^+ = 250.2$ 。

步骤 3: 将化合物 96C (10.00g, 40.05mmol)溶解于乙醚(300mL)中, 在-78℃下滴加正丁基锂(16.82 mL, 42.05mmol, 2.50M), 继续于-78℃搅拌 2 小时。将 2-苄氧基乙醛 (6.62g, 44.05mmol)溶解在乙醚中, 滴加到上述反应液中, 搅拌过夜, 加水淬灭, 萃取, 干燥旋干, 用硅胶柱纯化, 得到化合物 96D (5.30 g, 收率: 33.1%)。LCMS $[M+H]^+ = 400.0$ 。

步骤 4: 将化合物 96D (10.00g, 25.01mmol)溶于 DMSO (60mL) 中, 在 10℃下加入乙酸酐(39.57g, 387.63mmol), 搅拌过夜。加水淬灭, 萃取, 干燥旋干过柱纯化, 得到化合物 96E (6.0g, 收率: 60%)。LCMS $[M+H]^+ = 398.2$ 。

步骤 5: 将化合物 96E (4000 mg, 10.054 mmol) 溶于 NMP (40 mL)溶液中, 加入化合物在 150℃下搅拌 4 小时。将反应液旋干, 加水(150 mL), 用 EA (200 mL)萃取三

次, 有机相用饱和食盐水(150 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥。有机相旋干后用硅胶柱纯化(EA/PE =50%/50%), 得到化合物 96F (1000mg, 收率: 23%)。LCMS $[M+H]^+ = 431.3$

5 步骤 6: 将化合物 96F (800.0 mg, 1.858 mmol)溶于 DCM (10 mL)溶液中, 并在-10℃下缓慢加入 BCl_3 (11.15 mL), 在-10℃下搅拌 1 小时。将反应液旋干, 加入 MeOH(10 mL), 旋干。用反相柱纯化(ACN/0.1%FA- H_2O =40%/60%), 得到化合物 96G (260 mg, 收率: 45%)。LCMS $[M+H]^+ = 251.2$ 。

10 步骤 7: 将化合物 96G (150 mg, 0.5995mmol)溶于 DCM (10 mL)溶液中, 加入 DBU (274mg, 1.8mmol), 并分批加入 4-氰基苯甲酰氯 (248mg,1.5mmol), 在室温 (25℃下)搅拌 16 小时。将反应液旋干, 用硅胶柱纯化(DCM: EA=0:1), 得到化合物 96H (150 mg, 收率: 51%)。LCMS $[M+H]^+ = 491.2$ 。

步骤 8: 将化合物 96H (250 mg, 0.51 mmol)溶于 MeOH (6 mL)溶液中, 加入甲醇钠 (83 mg, 1.53 mmol), 在 60℃下搅拌 1 小时。将反应液用醋酸调 pH 小于 7, 过滤, 收集滤饼得到化合物 96I (147 mg, 收率: 80%)。LCMS $[M+H]^+ = 362.3$

15 步骤 9: 将化合物 96I (170 mg, 0.47 mmol)和化合物 2A (781.99 mg, 2.82 mmol)溶于 $CHCl_3$ /TFE=7/3 (15 mL)中, 用注射器将反应混合物(12 mL/h)打入缠绕在装有 250W 紫外灯的夹套玻璃筒上的线圈。调节夹套温度, 使内部反应温度为 0-5℃, 同时打开 UV 灯。将反应混合物照射 1 小时, 在减压下除去溶剂, 并用硅胶塞(EtOAc/己烷)纯化残留物, 去除多余的肉桂酸酯, 得到淡黄色固体 96J 的外消旋体 (120 mg, 收率: 75 %)。LCMS $[M+H]^+ = 639.5$ 。

20 步骤 10: 将化合物 96J 的外消旋体 (130 mg, 0.20 mmol)溶于甲醇(5 mL)中, 在 0℃下加入甲醇钠(27.48 mg, 0.51 mmol)。反应液在 65℃搅拌 1.5 小时。将反应液旋干并直接用硅胶柱纯化(0.2% FA 于 EA/PE = 60%/40%中), 得到化合物 96K 的外消旋体 (68 mg,收率: 52%)。LCMS: $[M+H]^+ = 639.6$ 。

25 步骤 11: 将化合物 96K 的外消旋体 (68 mg, 0.11 mmol)溶于 ACN/ $CHCl_3$ (4 mL/4mL)混合溶液中, 并在 0℃下缓慢加入 AcOH (63.89 mg, 1.06 mmol) 和 STAB(112.87 mg, 0.53 mmol), 在室温 (20℃)下搅拌 2 小时。将反应液旋干, 加水(30 mL), 用 EA (100 mL)萃取三次, 有机相用饱和食盐水 (50 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥。有机相旋干后用纯化硅胶柱(0.2% FA 于 EA/PE = 55%/45%中), 得到产物 96L 的外消旋体 (35mg,收率: 51%)。LCMS: $[M+H]^+ = 641.7$ 。

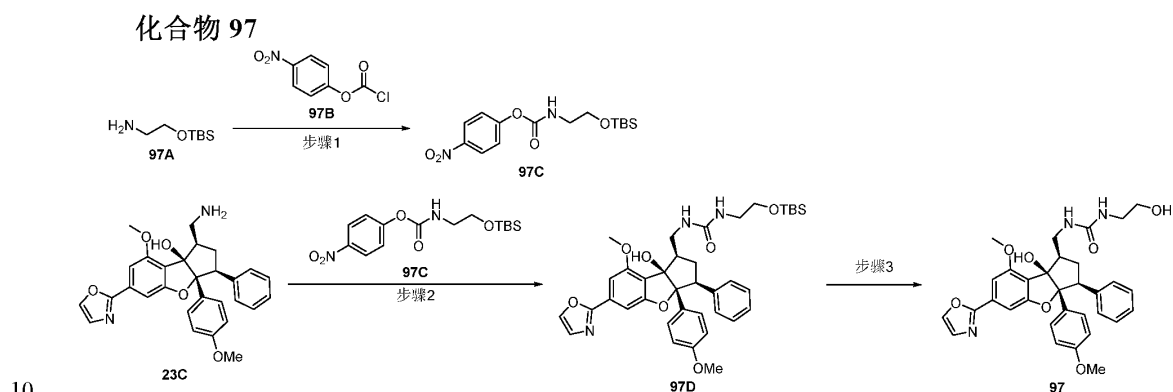
30 步骤 12: 向化合物 96L 的外消旋体 (30 mg, 0.05 mmol)的 THF/MeOH/ H_2O =3/1/1 (2 mL)溶液中加入 $LiOH \cdot H_2O$ (6 mg, 0.02 mmol), 在室温下搅拌 1 小时。用 3M HCl 将反应液 pH 调节至 5 左右, 旋干并通过制备硅胶板纯化(DCM/MeOH=8:1), 得到白色固体 96M 的外消旋体 (30 mg, 收率: 100%)。LCMS $[M+H]^+ = 627.5$ 。

35 步骤 13: 向化合物 96M 的外消旋体 (28 mg, 0.04 mmol), DMA (4.03 mg, 0.09 mmol) 和 HATU(33.99 mg, 0.09 mmol)的 DMF (1 mL)溶液中加入 DIEA (14.42 mg, 0.11 mmol), 在室温下搅拌 1 小时。反应液用水和乙酸乙酯进行萃取, 有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥。过滤浓缩后, 粗品通过制备硅胶板纯化(DCM/MeOH=14/1), 得到白色固体 96N 的外消旋体 (30 mg, 收率: 96.15%)。LCMS: $[M+H]^+ = 654.6$ 。

40 步骤 14: 向化合物 96N 的外消旋体 (26 mg, 0.04 mmol)的 THF (1 mL)溶液中加入

$\text{BH}_3 \cdot \text{DMS}$ (60 μl , 0.12 mmol), 在室温下搅拌 2 小时。向反应液中加入甲醇并继续搅拌 2 小时。反应液经过正相色谱柱纯化(PE/EA=0-100%), 得到白色固体 96Q 的外消旋体 (7 mg, 收率: 27.48%)。LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 640.6$ 。

步骤 15: 向化合物 96Q 的外消旋体 (7 mg, 0.01 mmol) 的 THF (1 mL) 溶液中加入 6 M HCl (1 mL), 在室温下搅拌 1 小时。将反应液旋干, 得到的混合物用乙醚打浆三次, 得到化合物 96 的外消旋体 (5 mg, 收率: 84.7%), 进一步手性柱拆分得到化合物 96。LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 540.2$ 。



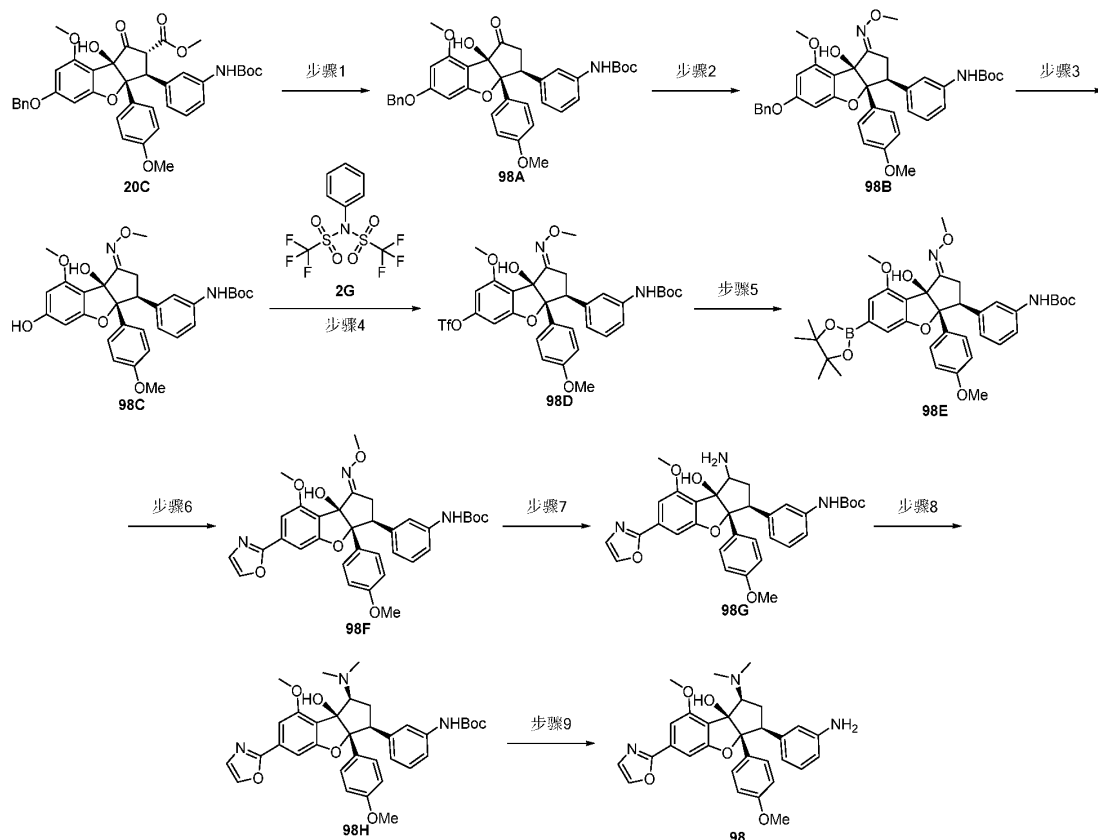
步骤 1: 将化合物 97A 的外消旋体 (50 mg, 0.285 mmol) 溶于 DCM (8 mL) 中, 加入化合物 97B (86 mg, 0.428 mmol), TEA (87 mg, 0.86 mmol), 氮气保护下, 于 25°C 搅拌 3 小时。将反应液减压浓缩, 用正相柱纯化(PE:EA=2:1), 得到白色固体 97C 的外消旋体 (60 mg, 收率: 66%)。LCMS $[\text{M}+\text{H}-56]^+ = 341.3$ 。

15 步骤 2: 将化合物 23C 的外消旋体 (10.0 mg, 0.021 mmol) 溶于 THF (1.5 mL) 中, 加入 97C (8.4 mg, 0.025 mmol), TEA (4.1 mg, 0.041 mmol), 氮气保护下, 于 25°C 搅拌 2 小时。将反应液减压浓缩, 用反相柱纯化(ACN: 0.1% FA-H₂O), 得到白色固体 97D 的外消旋体 (10 mg, 收率: 72%)。LCMS $[\text{M}+\text{H}-\text{C}_4\text{H}_8]^+ = 668.2$ 。

20 步骤 3: 将化合物 97D 的外消旋体 (9.0 mg, 0.013 mmol) 溶于 THF (0.5 mL) 中, 加入甲酸 (0.5 mL), 氮气保护下, 于 25°C 搅拌 1 小时。将反应液减压浓缩, 用反相柱纯化(ACN: 0.1% FA-H₂O), 得到白色固体 97 的外消旋体 (2.6 mg, 收率: 35%), 进一步手性柱拆分得到化合物 97。LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 572.5$ 。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.25 (d, $J = 0.7$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 0.7$ Hz, 1H), 7.20 (dd, $J = 11.3, 1.1$ Hz, 2H), 7.16 – 7.00 (m, 5H), 6.90 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 6.68 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 6.14 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 5.97 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H), 5.33 (s, 1H), 4.69 (t, $J = 5.1$ Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.73 – 3.61 (m, 4H), 3.50 (dt, $J = 13.1, 6.5$ Hz, 1H), 3.42 (dd, $J = 10.8, 5.6$ Hz, 2H), 3.37 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 3.12 (qd, $J = 5.9, 2.0$ Hz, 2H), 2.82 – 2.71 (m, 1H), 2.23 – 2.00 (m, 2H)。

30 化合物 98



步骤 1: 向化合物 20C 的外消旋体 (5 g, 7.33 mmol) 的 H₂O/甲苯 (10/50 mL) 溶液中加入 DMAP (268 mg, 2.2 mmol), 在 60°C 下搅拌 1 小时。将反应液旋干, 用水和乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥。过滤浓缩后通过正相柱层析纯化(A:PE, B: EA), 得到黄色固体 98A 的外消旋体 (4 g, 收率: 87.45%)。LCMS: [M+Na]⁺=646.6。

步骤 2: 将化合物 98A 的外消旋体 (200 mg, 0.32 mmol) 和 O-甲基羟胺盐酸盐 (134 mg, 1.61 mmol) 的 EtOH/吡啶 (1/1 mL) 加热至 60 °C 搅拌 2 小时。将反应液旋干, 通过正相柱层析纯化(PE, EA), 得到白色固体 98B 的外消旋体 (120 mg, 收率: 57.4%)。LCMS: [M+Na]⁺=675.7。

步骤 3: 向化合物 98B 的外消旋体 (600 mg, 0.92 mmol) 的 AcOH (10 mL) 溶液中, 加入 Pd(OH)₂/C (300 mg), 氢气置换三次, 室温搅拌 1 小时。将反应液过滤, 滤液直接旋干得到化合物 98C 的外消旋体 (600 mg, 粗品不计收率), 直接用于下一步反应。LCMS: [M+H]⁺=563.6。

步骤 4: 向化合物 98C 的外消旋体 (500 mg, 0.89 mmol) 和化合物 2G (317.05 mg, 0.89 mmol) 的 DMF 溶液中加入 K₂CO₃ (674.96 mg, 1.78 mmol), 在 60°C 下反应 0.5 小时。将反应液旋干, 并用水和乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥。过滤浓缩后, 通过正相柱层析纯化(PE: EA), 得到黄色固体 98D 的外消旋体 (330 mg, 收率: 47.55%)。LCMS: [M+H]⁺=695.6。

步骤 5: 向化合物 98D 的外消旋体 (320 mg, 0.46 mmol) 的 1,4-二氧六环 (5 mL) 溶液中加入联硼酸频那醇酯 (351.27 mg, 1.38 mmol), Pd(dppf)Cl₂·DCM (75.25 mg, 0.09

mmol)和 KOAc (173.63 mg, 1.84 mmol), 在 85°C下搅拌 5 小时。将反应液过滤, 滤液通过正相柱层析纯化(PE/EA=1/1), 得到黄色固体 98E 的外消旋体 (300 mg, 收率: 96.77%)。LCMS $[M+H-H_2O]^+ = 655.2$ 。

5 步骤 6: 向化合物 98E 的外消旋体 (210 mg, 0.31 mmol)的 1,4-二氧六环(10 mL)和 H₂O (2 mL) 混合溶液中加入 2-溴噻唑 (231.08 mg, 1.56 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (25.49 mg, 0.03 mmol)和 Na₂CO₃ (66.21 mg, 0.62 mmol), 用微波反应器 135°C反应 2.5 小时。将反应液过滤, 滤液通过正相柱层析纯化(PE/EA=1/1), 得到黄色固体 98F 的外消旋体 (90 mg, 收率: 50.33%)。LCMS $[M+H]^+ = 614.6$ 。

10 步骤 7: 向化合物 98F 的外消旋体 (70 mg, 0.11 mmol)的 AcOH (5 mL)溶液中加入 Raney Ni (30 mg), 用氢气置换三次, 室温下搅拌 1 小时。将反应液过滤, 滤液浓缩后得到黄色固体 98G 的外消旋体 (60 mg, 粗品不计收率), 直接用于下一步反应。LCMS: $[M+H]^+=600.6$ 。

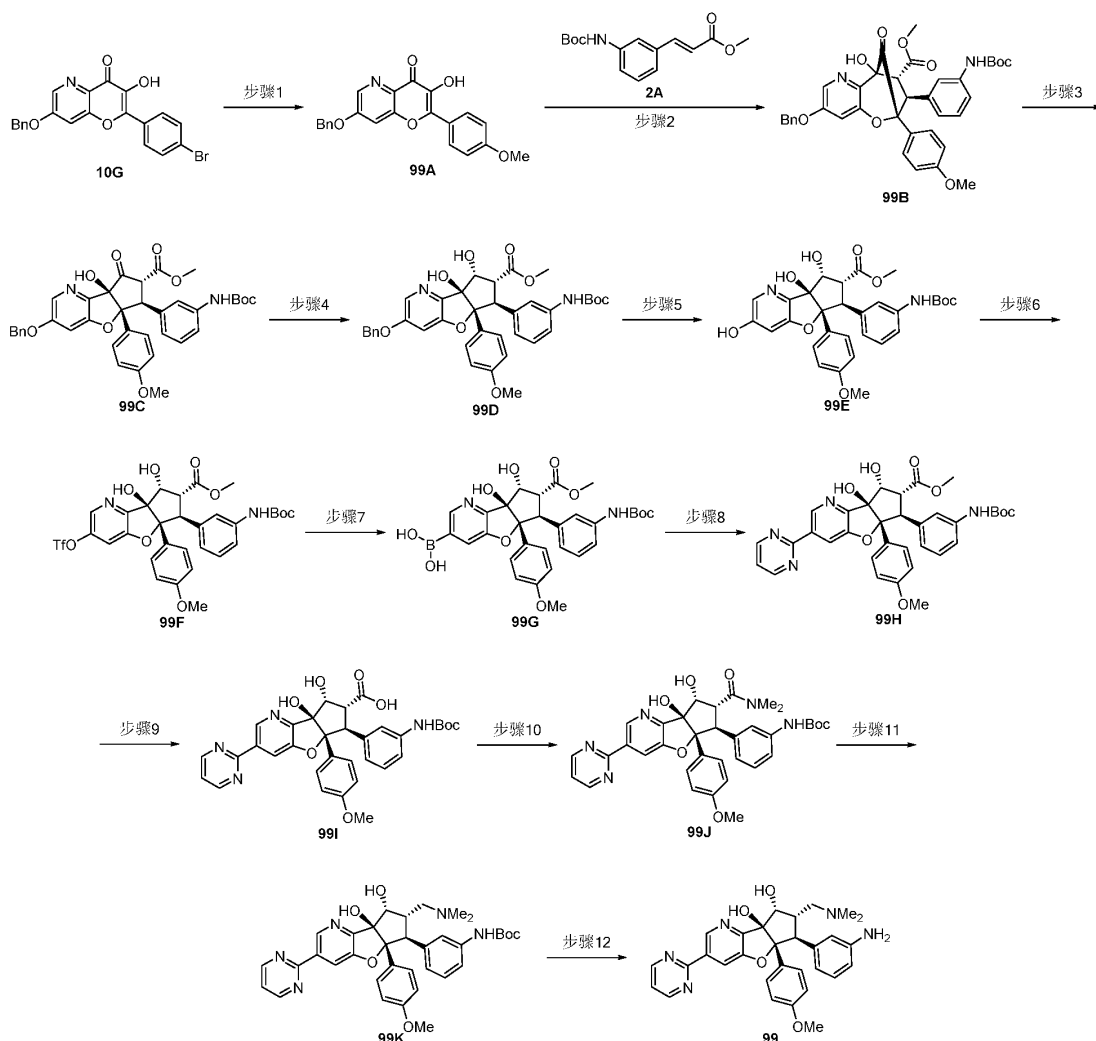
15 步骤 8: 向化合物 98G 的外消旋体 (20 mg, 0.03 mmol)的 DMF (1 mL)溶液中加入甲醛水溶液 (1 ml), 室温搅拌 1 小时。向反应液中加入 Na(AcO)₃BH (36.23 mg, 0.17 mmol), 继续搅拌 1 小时。将反应液旋干, 通过正相柱层析纯化(PE, EA), 得到白色固体 98H 的外消旋体 (15 mg, 收率: 71.4%)。LCMS $[M+H]^+=614.6$ 。

20 步骤 9: 向化合物 98H 的外消旋体 (10 mg, 0.02 mmol)的 DCM (1 mL)溶液中加入 HCl 的 1,4-二氧六环溶液 (1 ml), 室温反应 1 小时。将反应液通过反相柱层析纯化(H₂O/ACN), 得到白色固体 98 的外消旋体 (1.1 mg, 收率: 13.75%), 进一步手性柱拆分得到化合物 98。

LCMS $[M+H]^+=514.2$

25 ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.23 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.06 (dd, *J* = 29.7, 11.4 Hz, 4H), 6.74 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.58 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.39 (s, 1H), 6.25 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 5.08 (s, 1H), 4.82 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.71 (s, 1H), 3.61 (s, 3H), 2.19 (s, 6H), 1.20 (d, *J* = 31.1 Hz, 2H)。

化合物 99



步骤 1: 室温下, 向化合物 10G (6.0 g, 14.18 mmol) 的 MeOH (45 mL) 和甲苯 (90 mL) 的溶液中加入 tBuXPhos Pd G3 (225.0 mg, 0.28 mmol), Cs₂CO₃ (6.936 g, 21.28 mmol), 置换氮气 3 次, 在 85°C 下反应 5 小时。将反应液过滤, 通过正向柱纯化, 得到黄色固体 99A (2.9 g, 收率: 54.5%)。LC-MS: [M+H]⁺ = 376.3。

步骤 2-4: 参考化合物 96 步骤 9-11 的类似合成方法合成化合物 99D 的外消旋体。LCMS: [M+H]⁺ = 655.6。

步骤 5: 将化合物 99D 的外消旋体 (0.8 g, 1.22 mmol) 的 MeOH (10 mL) 溶液中加入 Pd/C (10%, 0.2 g) 和 AcOH (0.22 g, 3.67 mmol), 置换氢气三次, 在室温下搅拌 12 小时。将反应液过滤, 用 DCM/MeOH=10:1 淋洗滤饼, 将滤液浓缩, 得到白色固体 99E 的外消旋体 (0.5 g, 收率: 72.5%)。LCMS: [M+H]⁺ = 565.2。

步骤 6: 向化合物 99E 的外消旋体 (0.5 g, 0.89 mmol) DMF (7 mL) 的溶液中加入化合物 2G (316.49 mg, 0.89 mmol), K₂CO₃ (244.68 mg, 1.77 mmol), 在 60°C 下搅拌 2 小时。将反应液用水和乙酸乙酯萃取, 干燥浓缩。将得到的粗品通过正相柱纯化, 得到白色固体 99F 的外消旋体 (0.5 g, 收率: 81.0%)。LCMS: [M+H]⁺ = 697.5

步骤 7: 向化合物 99F 的外消旋体 (0.5 g, 0.72 mmol) 的 1,4-二氧六环 (10 mL) 溶液中

加入联硼酸频那醇酯 (545.26 mg, 2.16 mmol), Pd(dppf)Cl₂(117.24 mg, 0.14 mmol), KOAc (270.11 mg, 2.87 mmol), 在氮气保护下, 在 85°C 下搅拌 24 小时。将反应液过滤, 用乙酸乙酯洗涤滤饼。将滤液浓缩, 通过正相柱纯化, 得到白色固体 99G 的外消旋体 (0.2 g, 收率:47.0%)。LCMS: [M+H]⁺ = 593.5。

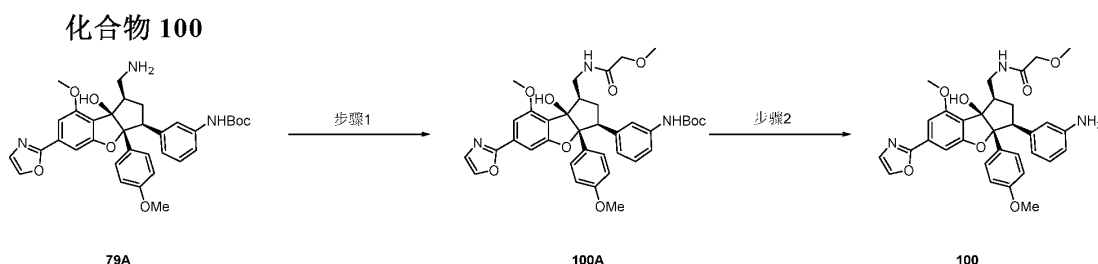
5 步骤 8: 向化合物 99G 的外消旋体 (0.2 g, 0.337 mmol) ACN (1 mL), H₂O(0.25 mL) 溶液中加入 2-溴嘧啶 (63.6 mg, 0.4 mmol), Pd(PPh₃)₄ (34.65 mg, 0.03 mmol), Na₂CO₃(71.44 mg, 0.67 mmol),用氮气鼓气泡 1 分钟, 在 110°C 下搅拌 0.5 小时。将反应液过滤, 用乙酸乙酯洗涤滤渣。滤饼。将滤液浓缩, 通过正相柱纯化, 得到白色固体 99H 的外消旋体 (0.1 g, 收率: 47.2%)。LCMS: [M+H]⁺ = 627.6。

10 步骤 9: 向化合物 99H 的外消旋体 (0.1 g, 0.159 mmol)的 THF/H₂O/MeOH (1 mL/0.25 mL/0.25 mL)溶液中加入 LiOH·H₂O (20.03 mg, 0.477 mmol),在 40°C 下搅拌 3 小时。将反应液用 1M HCl 调节 pH 到 5, 浓缩, 粗品通过正相柱纯化, 得到白色固体 99I 的外消旋体 (90.0 mg, 收率: 92.0%)。LCMS: [M+H]⁺ = 613.5

步骤 10: 向化合物 99I 的外消旋体 (90.0 mg, 0.147 mmol)的 DMF(1 mL)的溶液中加入二甲胺 (9.9 mg, 0.22 mmol), HATU(64.6 mg,0.17 mmol), HOAT(23.12 mg, 0.17 mmol)和 TMP(53.2 mg, 0.44 mmol), 室温下搅拌 2 小时。将反应液通过反相柱纯化, 得到白色固体 99J 的外消旋体 (70.0 mg, 收率: 74.4%)。LCMS: [M+H]⁺ = 640.6。

步骤 11: 氮气保护下, 于 0°C 下, 向化合物 99J 的外消旋体 (60.0 mg, 0.09 mmol)的 THF(0.5mL)溶液中缓慢滴加 DIBAL-H (0.36 mg, 0.36 mmol), 室温下搅拌 2 小时。将反应液加水淬灭, 通过反相柱纯化, 得到白色固体 99K 的外消旋体 (4.0 mg, 收率: 6.8%)。LCMS: [M+H]⁺ = 626.6。

步骤 12: 向化合物 99K 的外消旋体 (4.0 mg, 0.01 mmol)的 THF(0.5mL)溶液中滴加 6N HCl (0.5 mL),在室温下搅拌 2 小时。将反应液通过制备硅胶板纯化得到白色固体 99 的外消旋体 (0.8 mg, 收率: 23.8%), 进一步手性柱拆分得到化合物 99。LCMS: [M+H]⁺ = 526.2。



步骤 1: 向化合物 79A 的外消旋体 (10 mg, 0.017 mmol) 的 DMF (1mL) 混合物中加入甲氧基乙酸 (5 mg, 0.051 mmol)、HATU (7 mg, 0.018 mmol) 和 TMP (4 mg, 0.034 mmol), 在 20 °C 下搅拌 2 小时。将反应液通过反相色谱柱纯化 (MeCN/H₂O/FA), 得到白色固体 100A 的外消旋体 (8 mg, 收率: 73%)。LCMS [M+H-H₂O]⁺=654.2。

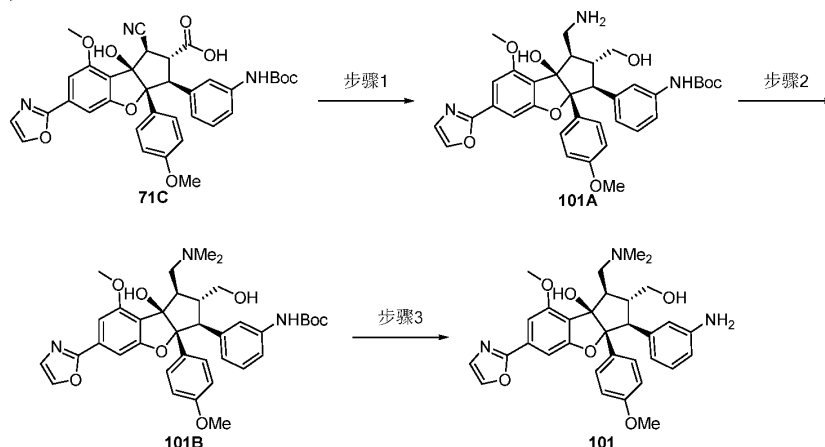
步骤 2: 将化合物 100A 的外消旋体 (8 mg, 0.012 mmol) 溶于 6 M HCl (1 ml) 和 THF (1 ml) 混合溶液中, 在 25°C 下搅拌 5 小时。将反应液通过反相色谱柱纯化 (MeCN/FA/H₂O), 得到白色固体 100 的外消旋体 (3 mg, 收率: 43%), 进一步手

性柱拆分得到化合物 100。

LCMS $[M+H-H_2O]^+=554.0$.

1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.25 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.21 (d, $J=3.0$ Hz, 2H), 7.17 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.70 (d, $J=8.9$ Hz, 3H), 6.31 (s, 1H), 6.26 (s, 1H), 6.13 (s, 1H), 5.33 (d, $J=4.8$ Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.89 (d, $J=4.8$ Hz, 2H), 3.64-3.66 (m, 4H), 3.38 (s, 3H), 2.02 – 1.97 (m, 3H).

化合物 101



步骤 1: $0^\circ C$ 下, 向原料 71C 的外消旋体 (100 mg, 0.156 mmol) 的 THF (2 mL) 溶液中加入 $BH_3 \cdot THF$ (1M, 2 mL), 在 $0^\circ C \sim 20^\circ C$ 反应 4 小时。向反应液中慢慢滴加 MeOH (2 mL), 继续 室温下搅拌 1 小时。将反应液浓缩后得到粗品 101A (100 mg, 粗品不计收率), 直接用于下一步反应。LCMS $[M+H]^+=630.6$ 。

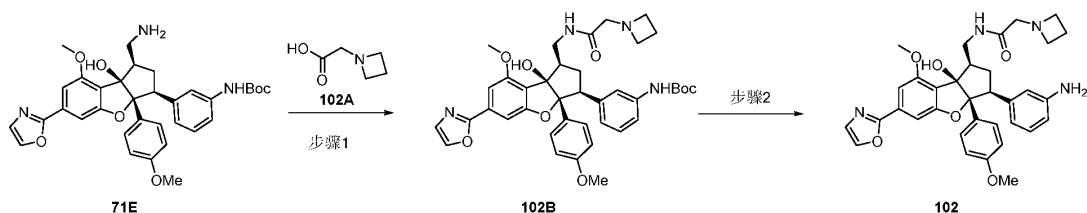
步骤 2: 向化合物 101A 的外消旋体 (100 mg, 0.156 mmol) 的 MeOH (3 mL) 中加入 Pd/C (100 mg) 和甲醛水溶液 (3 mL, 37 %), 置换氢气三次, 在 $20^\circ C$ 下反应 8 小时。将反应液过滤除去钯碳, 用反相柱纯化 (MeCN/0.1%FA/ H_2O), 得到黄色固体 101B 的外消旋体 (65 mg, 收率: 63 %)。LCMS $[M+H]^+=658.2$ 。

步骤 3: 向化合物 101B 的外消旋体 (65 mg, 0.099 mmol) 的 DCM (1 mL) 中加入 HCl 的 1,4-二氧六环溶液 (4 N, 1 mL), 在 $20^\circ C$ 下反应 2 小时。将反应液浓缩, 用 EA 打浆两次, 得到黄色固体 101 的外消旋体 (45 mg, 收率: 69%), 进一步手性柱拆分得到化合物 101。

LCMS $[M+H]^+=658.2$

1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.34 (s, 2H), 8.89 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.30 – 7.24 (m, 2H), 7.20 – 7.10 (m, 4H), 7.03 (s, 1H), 6.74 (d, $J=8.9$ Hz, 2H), 6.66 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 6.02 (s, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.54 – 3.43 (m, 3H), 3.28 – 3.14 (m, 4H), 3.10 (d, $J=4.7$ Hz, 3H), 3.00 (d, $J=4.6$ Hz, 3H), 2.72 – 2.59 (m, 1H), 1.23 (s, 1H).

化合物 102



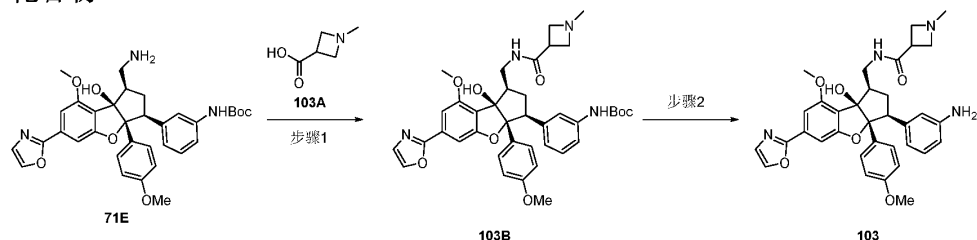
步骤 1: 向化合物 71E 的外消旋体 (10 mg, 0.017 mmol) 的 DMF (1 mL) 溶液中加入化合物 102A (6 mg, 0.051 mmol)、HATU (7 mg, 0.018 mmol) 和 TMP (4 mg, 0.034 mmol), 在 20℃ 下搅拌 2 小时。将反应液通过反相柱色谱法纯化 (MeCN/H₂O/FA), 得到白色固体 102B 的外消旋体 (7 mg, 收率: 58%)。LCMS [M+H]⁺=697.2.

步骤 2: 将化合物 102B 的外消旋体 (7 mg, 0.01 mmol) 溶于 6 M HCl (1 ml) 和 THF (1 ml) 混合溶液中, 在 25℃ 下搅拌 5 小时。将反应液通过反相柱色谱法纯化 (MeCN/FA/H₂O), 得到白色固体 102 的外消旋体 (3 mg, 收率: 50%), 进一步手性柱拆分得到化合物 102。

LCMS [M+H]⁺=597.0.

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.26 (s, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.21 (s, 2H), 7.16 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.70 (dd, *J* = 8.0, 6.0 Hz, 3H), 6.30 (s, 1H), 6.23 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.10 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 5.29 (s, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.66-3.60 (m, 4H), 3.24-3.20 (m, 4H), 3.08 (d, *J* = 5.0 Hz, 2H), 2.84 (s, 1H), 2.06-2.00 (m, 5H).

化合物 103



步骤 1: 向化合物 71E 的外消旋体 (10 mg, 0.017 mmol) 的 DMF (1 mL) 溶液中加入化合物 103A (6 mg, 0.051 mmol)、HATU (7 mg, 0.018 mmol) 和 TMP (4 mg, 0.034 mmol), 在 20℃ 下搅拌 2 小时。将反应液通过反相柱色谱法纯化 (MeCN/H₂O/FA), 得到白色固体 103B 的外消旋体 (8 mg, 收率: 67%)。LCMS [M+H]⁺=697.2.

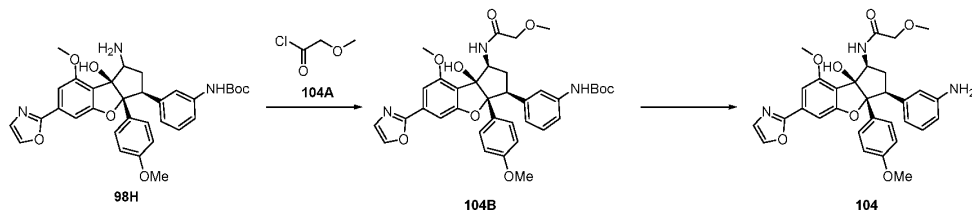
步骤 2: 将化合物 103B 的外消旋体 (8 mg, 0.012 mmol) 溶于 6 M HCl (1 ml) 和 THF (1 ml) 混合溶液中, 在 25℃ 下搅拌 5 小时。将反应液通过反相柱色谱法纯化 (MeCN/FA/H₂O), 得到白色固体 103 的外消旋体 (3 mg, 收率: 43%), 进一步手性柱拆分得到化合物 103。

LCMS [M+H]⁺=597.2.

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.25 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.19 (d, *J* = 3.5 Hz, 2H), 7.15 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.69-6.60 (m, 3H), 6.28 (s, 1H), 6.23 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.08 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 5.32 (s, 1H), 5.17 (s, 1H), 4.79 (s, 1H), 3.97-3.90

(m, 4H), 3.71 (s, 1H), 3.68-3.60 (m, 4H), 3.61 (s, 3H), 2.74 (s, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.01 – 1.97 (m, 2H).

化合物 104

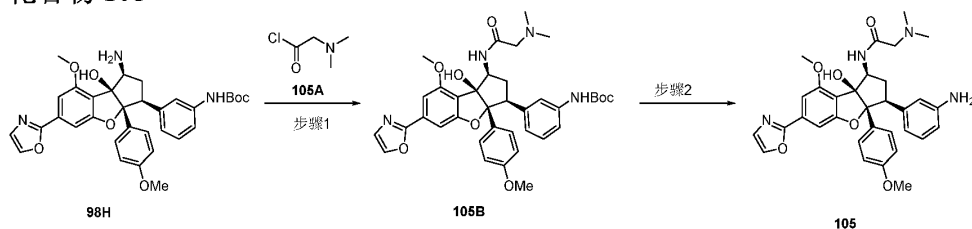


参考化合物 100 的类似合成方法合成化合物 104 的外消旋体，进一步手性柱拆分得到化合物 104。

LCMS: $[M+Na]^+=580.2$

1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.27 (s, 1 H), 8.07 (d, $J = 7.4$ Hz, 1 H), 7.43 (s, 1 H), 7.21 (d, $J = 6.2$ Hz, 2 H), 7.11 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 6.75 (t, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 6.67 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 6.35 (s, 1 H), 6.30 – 6.23 (m, 2 H), 5.45 (s, 1 H), 5.32 (s, 1 H), 3.88 (s, 3 H), 3.81 (d, $J = 4.3$ Hz, 2 H), 3.65 (s, 3 H), 3.29 (s, 3 H), 2.03 – 1.99 (m, 2 H).

化合物 105

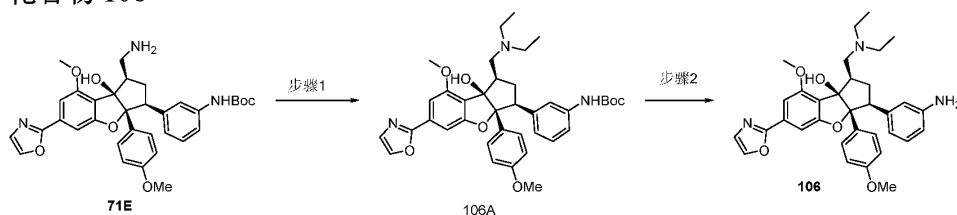


参考化合物 100 的类似合成方法合成化合物 105 的外消旋体，进一步手性柱拆分得到化合物 105。

LCMS: $[M+H]^+=571.2$.

1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.33 (s, 1 H), 8.26 (d, $J = 6.5$ Hz, 1 H), 8.16 (d, $J = 7.1$ Hz, 1 H), 7.42 (d, $J = 5.0$ Hz, 1 H), 7.21 (d, $J = 8.1$ Hz, 2 H), 7.10 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 6.76 (t, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 6.66 (d, $J = 8.9$ Hz, 2 H), 6.36 (s, 1 H), 6.30 (d, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 6.24 (d, $J = 7.9$ Hz, 1 H), 5.45 (s, 1 H), 4.76 (dd, $J = 13.8, 6.9$ Hz, 1 H), 3.88 (d, $J = 5.8$ Hz, 3 H), 3.64 (s, 3 H), 2.83 (s, 2 H), 2.13 (s, 6 H), 2.00 (d, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 1.89 (dd, $J = 12.8, 6.9$ Hz, 1 H).

化合物 106



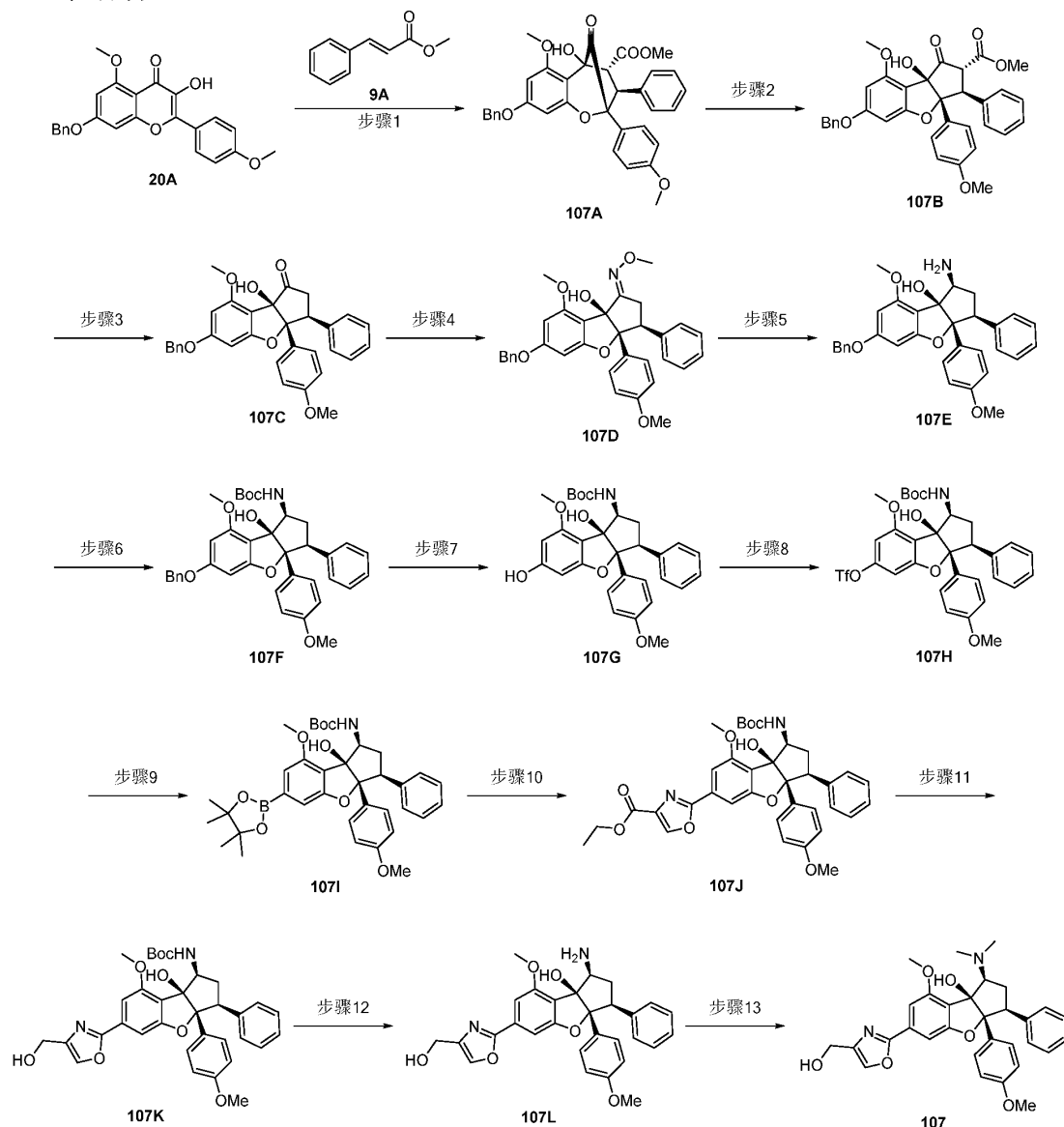
参考化合物 79 的类似合成方法合成化合物 106 的外消旋体，进一步手性柱拆分得

到化合物 106。

LCMS $[M+H]^+ = 557.2$.

1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.34 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.17 (m 5H), 6.70 (d, $J = 8.8$ Hz, 3H), 6.34 (s, 1H), 6.23 (m, 1H), 6.17 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.80 (s, 1H),
 5 3.92 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.00 (dd, $J = 12.8, 5.4$ Hz, 1H), 2.91 – 2.83 (m, 1H), 2.63 – 2.58 (m, 2H), 2.23 – 1.97 (m, 4H), 1.01 (t, $J = 7.2$ Hz, 6H).

化合物 107



10 步骤 1 和 2: 参考化合物 96 步骤 9 和 10 类似的合成方法合成化合物 107B 的外消旋体。LCMS $[M+H]^+ = 549.6$ 。

步骤 3 和 4: 参考化合物 98 步骤 1 和 2 类似的合成方法合成化合物 107D 的外消旋体。LCMS: $[M+H-H_2O]^+ = 520.5$ 。

步骤 5: 向化合物 107D 的外消旋体 (1 g, 1.86 mmol) 的 THF (20 mL) 溶液中加入 10M BH₃·DMS (1.9 ml), 在 65°C 下搅拌 6 小时。反应液用甲醇淬灭, 浓缩后得到化合物 107E 的外消旋体, 直接用于下一步反应。LCMS [M+H]⁺ = 510.5。

步骤 6: 向化合物 107E 的外消旋体 (948 mg, 1.86 mmol) 和 TEA (752 mg, 7.4 mmol) 的 DCM (20 mL) 溶液中加入 Boc₂O (1.01 g, 4.65 mmol), 室温搅拌 2 小时。将反应液浓缩, 用水和乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥。过滤浓缩后通过正相色谱柱纯化 (PE/EA), 得到白色固体 107F 的外消旋体 (350 mg, 收率: 31%)。LCMS [M-H₂O-t-Bu+H]⁺ = 536.5。

步骤 7-10: 参考化合物 98 步骤 3-6 似的合成方法合成化合物 107J 的外消旋体。LCMS [M+H-C₄H₈]⁺ = 587.4。

步骤 11: 将化合物 107J 的外消旋体 (30 mg, 0.046 mmol) 的 THF 溶液冷却至 0°C, 向反应液中缓慢滴加 LiAlH₄ 的溶液 (0.48 ml, 0.46 mmol, 1 N in THF), 在 0°C 下搅拌 2 小时。向反应液中加入甲醇淬灭反应, 通过正相柱层析纯化 (DCM/MeOH=10/1), 得到白色固体 107K 的外消旋体 (20 mg, 收率: 71.4%)。LCMS [M+H]⁺ = 601.2。

步骤 12: 向化合物 107K 的外消旋体 (20 mg, 0.033 mmol) 的 THF (1 ml) 溶液中加入 4M HCl (0.3 ml), 在室温下搅拌 2 小时。将反应液通过反相柱层析纯化, 得到白色固体 107L 的外消旋体 (15 mg, 收率: 90.4%)。LCMS [M+H]⁺ = 501.5。

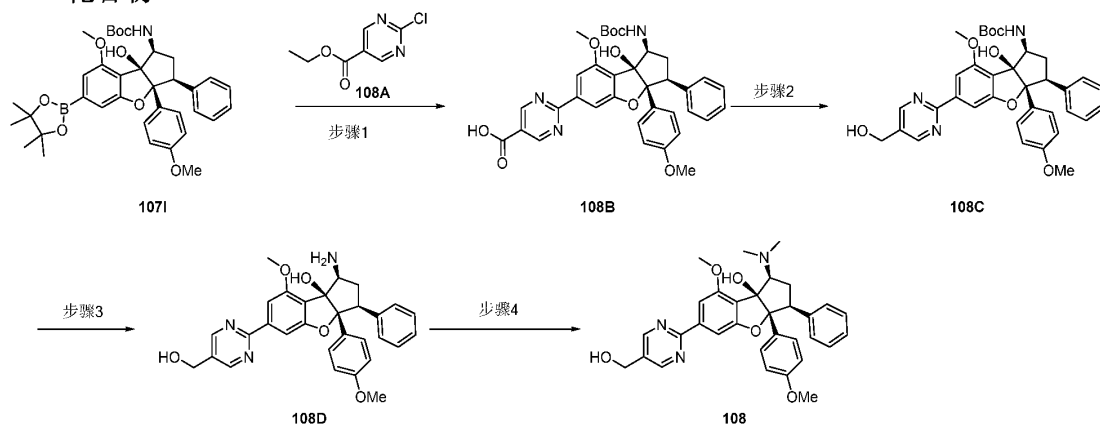
步骤 13: 向化合物 107L 的外消旋体 (15 mg, 0.03 mmol) 和甲醛水溶液 (30%, 0.3 ml) 的 DMF (2 ml) 溶液中加入两滴醋酸, 在室温下搅拌 2 小时。向反应液中加入 NaBH(AcO)₃ (19 mg, 0.09 mmol), 继续在室温下搅拌 2 小时。将反应液通过反相柱层析纯化 (H₂O/ACN), 得到白色固体 107 的外消旋体 (1 mg, 收率: 13.1%), 进一步手性柱拆分得到化合物 107。

LCMS [M+H]⁺ = 529.2。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.05 (s, 1H), 7.21 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 7.10 (dd, *J* = 9.5, 7.0 Hz, 5H), 7.00 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 6.69 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 5.31 (dd, *J* = 6.6, 4.5 Hz, 2H), 4.46 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.94 (d, *J* = 12.0 Hz, 3H), 3.66 (s, 3H), 2.53 (s, 6H), 2.31 – 2.24 (m, 1H), 1.97 (s, 1H)。

30

化合物 108

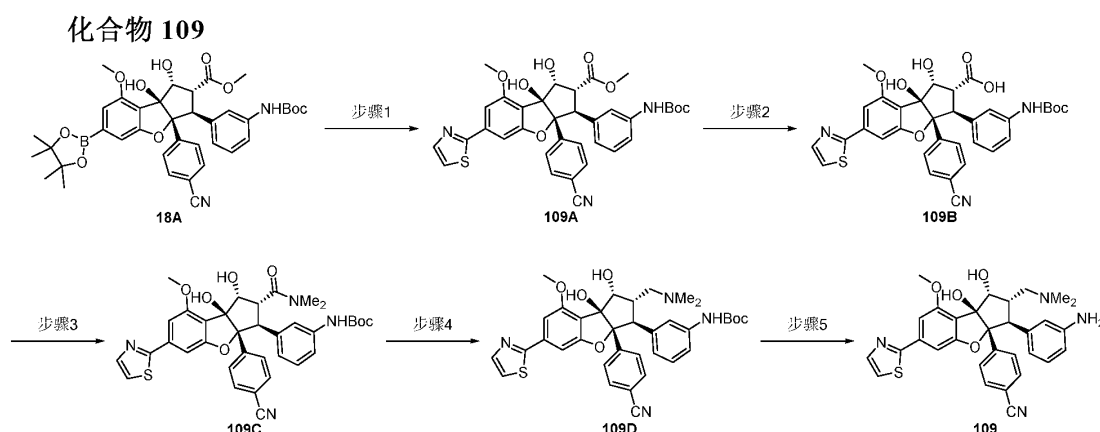


步骤 1: 将化合物 107I 的外消旋体 (20.0 mg, 31.8 μ mol)、化合物 108A (17.8 mg, 95.3 μ mol)、Pd(PPh₃)₄ (3.7 mg, 3.2 μ mol)和 K₂CO₃ (13.17 mg, 95.3 μ mol)溶于 1,4-二氧六环(1.5 ml)和 H₂O (0.5 ml)的混合溶液中, 在氮气保护下, 微波加热至 70℃反应 30 min。将反应液用制备 HPLC 纯化 (CH₃CN/H₂O, 0.1% FA), 得到白色固体 108B 的外消旋体 (15.0 mg, 收率: 75.5%)。LCMS: [M/2+H]⁺ = 626.5。

步骤 2: 将化合物 108B 的外消旋体 (14.0 mg, 22.4 μ mol)溶于 THF (1 mL), 在 0℃下加入 LiAlH₄(2 滴), 在 0℃下搅拌 2 小时。加入水(1 滴), NaOH 水溶液(1 滴)和水(1 滴), 得到的混合溶液用无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩, 得到化合物 108C 的外消旋体粗品, 直接用于下一步反应。LCMS: [M+H]⁺ = 566.5。

步骤 3: 将化合物 108C 的外消旋体粗品溶于 DCM (1 mL)中, 搅拌下加入 TFA (1 mL), 在 20℃下搅拌 1 小时。将反应液旋干, 得到化合物 108D 的外消旋体粗品, 直接用于下一步反应。LCMS: [M+H]⁺ = 512.5。

步骤 4: 将化合物 108E 外消旋体的粗品溶于 MeOH (1.5 mL)和甲醛 (1.5 mL)中搅拌后, 加入 Pd/C (10.0 mg), 氢气置换三次, 在 20℃下搅拌 2 小时。将反应液过滤, 将滤液浓缩, 用制备 HPLC 纯化(CH₃CN/H₂O, 0.1% FA), 得到白色固体 108E 的外消旋体 (1.0 mg), 进一步手性柱拆分得到化合物 108。LCMS: [M+H]⁺ = 540.5。



步骤 1: 将化合物 18A 的外消旋体 (30.0 mg, 0.04 mmol)溶于二氧六环/水(1 mL/ 2mL)中, 加入 2-溴噻唑(10.6 mg, 0.06 mmol)、Na₂CO₃ (13.7 mg, 0.13 mmol)和 Pd(dppf)Cl₂ (3.5 mg, 0.004 mmol), 用氮气置换三次, 在 85℃下搅拌 16 小时。将反应液浓缩, 用硅胶柱层析纯化(DCM/MeOH), 得到化合物 109A 的外消旋体(20.0 mg, 收率: 35%)。LCMS[M+H]⁺=600.5。

步骤 2: 将化合物 109A 的外消旋体 (20.0 mg, 0.03 mmol)和 LiOH·H₂O (5.1 mg, 0.12 mmol)溶于 THF/H₂O/MeOH (1 mL/0.1 mL/0.1 mL)中, 在 40℃搅拌 3 小时。将反应液用 3M 盐酸调节 pH 至 5, 用硅胶柱纯化(DCM/MeOH), 得到化合物 109B 的外消旋体 (10 mg, 收率: 52%)。LCMS[M+H]⁺ = 642.7。

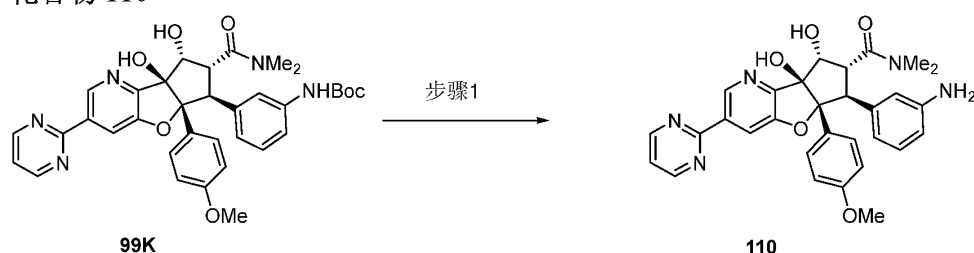
步骤 3: 将化合物 109B 的外消旋体 (10.0 mg, 0.02 mmol)、HATU (17.8 mg, 0.05 mmol)、DIEA (10.1 mg, 0.08 mmol)加入 DMF (1 mL)中, 在 25℃下搅拌 10 min。加入 DMA (0.04 mL, 0.08 mmol, 2M in THF), 在 25℃下搅拌 1 小时。反应液用水稀释, EA 萃取, 有机相用水和饱和食盐水洗涤, 无水 Na₂SO₄ 干燥。过滤浓缩后, 用硅胶柱纯化

(DCM/MeOH)，得到化合物 109C 的外消旋体 (8 mg，收率：80%)。LCMS $[M+H]^+=669.3$ 。

步骤 4: 在 THF (1 mL) 中加入化合物 109C 的外消旋体 (8.0 mg, 0.01 mmol)，TFA (1.4 mg, 0.012 mmol)，60℃ 搅拌 30 min，加入 $BH_3 \cdot DMS$ (0.04 mL, 0.036 mmol)，在 25℃ 下搅拌 2 小时。用 NaOH (aq) 稀释反应液，25℃ 搅拌 30 min，浓缩后用硅胶柱纯化 (DCM/MeOH)，得到化合物 109D 的外消旋体 (6 mg，收率：77%)。LCMS: $[M+H]^+=655.7$ 。

步骤 5: 将化合物 109D 的外消旋体 (6.0 mg, 0.01 mmol) 与 THF (1 mL) 混合，在 0℃ 下加入 6M HCl (0.5 mL)，于 25℃ 搅拌 1 小时。将反应液通过硅胶柱纯化 (DCM/MeOH)，得到化合物 109 的外消旋体 (0.8 mg，收率：15%)，进一步手性柱拆分得到化合物 109。

化合物 110

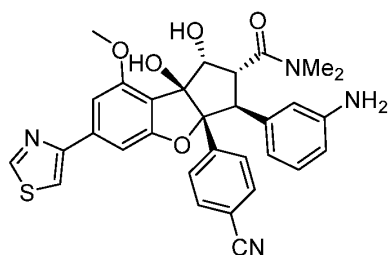


步骤 1: 向化合物 99K 的外消旋体 (5.0 mg, 0.01 mmol) 的 THF (0.5 mL) 溶液中滴加 6N HCl (0.5 mL)，在室温下搅拌 2 小时。将反应液通过制备硅胶板纯化，得到白色固体 110 (3.0 mg，收率：71.1%)，进一步手性柱拆分得到化合物 110。

LCMS: $[M+H]^+ = 540.2$ 。

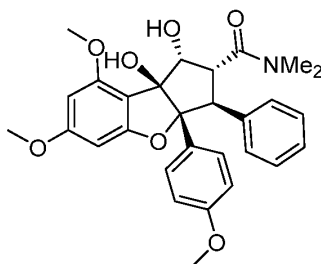
1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.18 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 8.99 (d, $J = 4.8$ Hz, 2H), 8.26 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.56 (t, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.22 – 6.96 (m, 6H), 6.66 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 4.88 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.55–4.51 (m, 1H), 4.27–4.22 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.39 (s, 1H), 3.28 (s, 3H), 2.78 (s, 3H), 1.77 (s, 1H)。

化合物 111



参考化合物 18 的类似合成方法合成化合物 111 的外消旋体，进一步手性柱拆分得到化合物 111。LCMS $[M+H]^+=569.2$ 。

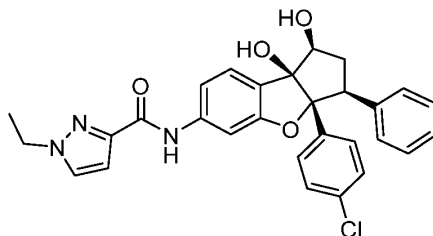
对照化合物 1 (Rocaglamide) :



CAS: 84573-16-0, 购买自 MedChemExpress LLC。

Santagata S, Mendillo ML, Tang YC, Subramanian A, Perley CC, Roche SP, Wong B, Narayan R, Kwon H, Koeva M, Amon A, Golub TR, Porco JA Jr, Whitesell L, Lindquist S. Tight coordination of protein translation and HSF1 activation supports the anabolic malignant state. Science. 2013 Jul 19;341(6143):1238303. doi: 10.1126/science.1238303.

对照化合物 2:



参考专利 WO2005113529A2 合成。

实施例 2: 小分子化合物 (毒素) 对肿瘤细胞体外增殖抑制测试

测试目的: 为了检测药物化合物, 对肿瘤细胞增殖抑制作用, 例如对 NCI-H716、NCI-H1975、NCI-H1373、NCI-H647、NCI-H520、BT474、DLD-1、NCI-N87、NUGC-4、SNU-423、MKN-45、SK-OV-3、OVCAR3、Ls174T、HCC1954 和 ES2 肿瘤细胞体外增殖的抑制活性。以不同浓度的化合物体外处理细胞, 经 5 天培养后, 采用 CTG (CellTiter-Glo® Luminescent Cell Viability Assay, Promega, 货号: G7558) 试剂对细胞的增殖进行检测, 根据 IC₅₀ 值评价该化合物的体外活性。

1、细胞准备: 取对数生长期的 NCI-H716、NCI-H1975、NCI-H1373、NCI-H647、NCI-H520、BT474、DLD-1、NCI-N87、NUGC-4、SNU-423、MKN-45、SK-OV-3、OVCAR3、Ls174T、HCC1954 和 ES2 细胞, 用 PBS 洗涤 1 次之后, 加入 2-3 mL 胰蛋白酶消化 2-3 min, 待细胞消化完全后, 加入 10-15 mL 细胞培养液, 将经过消化的细胞洗脱下来, 1000 rpm 离心 5 min, 弃上清, 接着加入 10-20 mL 细胞培养液将细胞重悬, 制成单细胞悬液。

2、细胞铺板: 将 NCI-H716、NCI-H1975、NCI-H1373、NCI-H647、NCI-H520、NCI-N87、BT474、DLD-1、NCI-N87、NUGC-4、SNU-423、MKN-45、SK-OV-3、OVCAR3、Ls174T、HCC1954 和 ES2 单细胞悬液混匀, 用细胞培养液分别调整活细胞密度至 6×10^4 cells/mL, 将密度调整过后的细胞悬液混匀, 以 50 μ L/孔加入 96 孔细胞培养板。将培养板在培养箱培养过夜 (37°C, 5% CO₂)。

3、化合物准备: 用 DMSO 溶解化合物, 配制成初始浓度为 10 mM 的存储液。小

分子化合物共 6 个浓度，分别为：1000、333、111、37.03、12.34、4.11nM。

4、加样操作：向培养板中加入配置的不同浓度的待测样品，每个样品两复孔。将培养板在培养箱孵育 5 天（37℃，5% CO₂）。

5、显色操作：取出 96 孔细胞培养板，向每孔加入 50μL CTG 试剂，室温孵育 10 分钟。

6、读板操作：取出 96 孔细胞培养板，置于酶标仪中，用酶标仪测定化学发光。

7、数据分析：细胞存活率计算公式=(Lum_{待测药}-Lum_{空白对照})/(Lum_{溶剂空白对照}-Lum_{空白对照})×100%。应用 GraphPad Prism 软件,使用非线性回归模型绘制 S 型剂量-存活率曲线并计算 IC₅₀ 值，结果如表 2 所示。

10 表 2 本申请中的小分子化合物的外消旋体对肿瘤细胞体外增殖抑制的 IC₅₀ 值

化合物编号	增殖抑制活性 IC ₅₀ (nM)								
	BT474	DLD-1	NCI-N87	NUGC-4	SNU-423	MKN-45	SK-OV-3	Ls174T	HCC1954
Rocaglamide	5.4861	8.1856	9.3239	8.2530	14.4404	5.7543	8.5247	6.0846	2.6620
对照化合物 2 的外消旋体	>100	>100	/	/	/	/	/	/	/
化合物 2 的外消旋体	3.3268	/	2.0679	1.9845	3.6709	/	2.0485	/	/
化合物 3 的外消旋体	/	/	3.6290	3.5126	8.1778	/	/	/	/
化合物 4 的外消旋体	3.0366	/	/	/	/	1.4044	/	/	/
化合物 8 的外消旋体	/	5.0368	/	/	/	2.1198	/	/	/
化合物 9 的外消旋体	0.8287	/	/	/	/	0.6949	/	/	/
化合物 11 的外消旋体	/	/	/	/	/	1.4427	/	/	/
化合物 14 的外消旋体	/	/	/	/	/	0.8174	/	/	/
化合物 15 的外消旋体	/	/	/	/	/	2.6460	/	/	/
化合物 16 的外消旋体	/	/	/	/	/	2.3389	/	/	/
化合物 18 的外消旋体	/	/	/	/	/	1.9069	/	/	/
化合物 21 的外消旋体	/	/	/	/	/	1.1019	/	/	/
化合物 23 的外消旋体	1.8021	1.2848	0.8970	/	/	1.5023	/	1.1043	/
化合物 29 的外消旋体	/	/	/	/	/	1.2286	/	/	/
化合物 30 的外消旋体	/	/	/	/	/	1.5008	/	/	/
化合物 31 的外消旋体	/	/	/	/	/	1.3219	/	/	/
化合物 32 的外消旋体	/	/	/	/	/	/	/	5.4461	/
化合物 35 的外消旋体	/	/	/	/	/	/	/	3.0302	/

化合物编号	增殖抑制活性 IC ₅₀ (nM)								
	BT474	DLD-1	NCI-N87	NUGC-4	SNU-423	MKN-45	SK-OV-3	Ls174T	HCC1954
化合物 41 的外消旋体	4.649	/	/	/	/	/	/	/	/
化合物 43 的外消旋体	/	/	/	/	/	2.0029	/	/	/
化合物 47 的外消旋体	4.4376	/	2.0096	/	/	3.1216	/	/	/
化合物 48 的外消旋体	2.2505	/	/	/	/	/	/	/	/
化合物 57 的外消旋体	/	2.3515	/	/	/	/	/	/	/
化合物 64 的外消旋体	/	1.5363	/	/	/	/	/	/	/
化合物 70 的外消旋体	/	2.0437	/	/	/	/	/	/	/
化合物 75 的外消旋体	4.25	/	/	/	/	/	/	/	/
化合物 79 的外消旋体	/	2.486	/	/	/	/	/	/	0.7217
化合物 86 的外消旋体	/	2.989	/	/	/	/	/	/	2.1475
化合物 87 的外消旋体	/	2.839	/	/	/	/	/	/	/
化合物 89 的外消旋体	/	1.35	/	/	/	/	/	/	/
化合物 90 的外消旋体	/	2.747	/	/	/	/	/	/	/
化合物 91 的外消旋体	/	2.161	/	/	/	/	/	/	/
化合物 93 的外消旋体	/	/	/	/	/	/	/	/	1.4969
化合物 97 的外消旋体	/	3.083	/	/	/	/	/	/	/
化合物 107 的外消旋体	/	0.9205	/	/	/	/	/	/	/
化合物 111 的外消旋体	/	/	/	/	/	/	/	/	2.981

/: 表示未进行检测。

表 3 本申请中的小分子化合物的对肿瘤细胞体外增殖抑制的 IC₅₀ 值

化合物编号	增殖抑制活性 IC ₅₀ (nM)	
	BT474	DLD-1
对照化合物 2	>50	>50
化合物 4	<10	<10
化合物 11	<10	/
化合物 47	<10	/
化合物 49	<10	/

化合物 79	<10	<10
化合物 93	<10	<10
化合物 98	<10	<10
化合物 106	<10	<10

/: 表示未进行检测。

结论：根据表 2 和表 3 的结果，本申请的小分子化合物对 BT474、DLD-1、NCI-N87、NUGC-4、SNU-423、MKN-45、SK-OV-3、Ls174T 和 HCC1954 具有明显增强的增殖抑制活性。

5

实施例 3：小分子化合物在 BALB/c 裸小鼠皮下异种移植瘤模型的体内药效学研究
测试目的：评价受试化合物在 BALB/c 裸小鼠皮下异种移植瘤模型上的药效，肿瘤细胞株选自 NCI-H716、BT474、DLD-1、NCI-N87、NUGC-4、SNU-423、MKN-45、SK-OV-3、Ls174T 或 HCC1954。

10

3.1 实验操作：

从细胞库中取出 NCI-H716、BT474、DLD-1、NCI-N87、NUGC-4、SNU-423、MKN-45、SK-OV-3、Ls174T 或 HCC1954 细胞，复苏后加入完全培养基中(RPMI1640+10%FBS+1%P/S)置于 CO₂ 培养箱中培养(培养箱温度为 37℃，CO₂ 浓度为 5%)，待细胞数量扩增到体内接种所需数量时，收集 NCI-H716 细胞。用全自动细胞
15 计数仪计数，根据计数结果用 PBS 和基质胶混合液(1：1)重悬细胞，制成细胞悬液(密度 5×10⁷/mL)，置于冰盒中待用。

15

使用 6-8 周龄雌性 BALB/c nude 小鼠(18-20g，上海市计划生育科学研究所实验动物经营部)。小鼠饲养于 SPF 级动物房中，单笼饲养，每笼 5 只小鼠。所有的笼子、垫料和水在使用前进行高温消毒，所有动物均可自由饮食、饮水。实验开始前用一次性
20 大小鼠通用耳标标记裸鼠，接种前用 75% 医用酒精消毒接种部位皮肤，每只小鼠在右后背皮下接种 0.1mL(含 5×10⁶ 个细胞) NCI-H716、BT474、DLD-1、NCI-N87、NUGC-4、SNU-423、MKN-45、SK-OV-3、Ls174T 或 HCC1954 细胞。当肿瘤体积达到 60-200mm³ 时开始分组给药，每组 5 只。各受试化合物每周尾静脉给药 2 次，共 5 次(分别于 D0，D4，D7，D11，D14)。每周 2 次测量肿瘤体积、称量小鼠体重，并计算
25 肿瘤 TGI(%), 并计算肿瘤 TGI(%)。

25

3.2 数据处理：

肿瘤体积(mm³)，计算公式为：V=0.5*D*d*d，其中 D 和 d 分别是肿瘤的长径和短径。

TGI(%)的计算：

30

当肿瘤无消退时，TGI(%)=[(1-(某处理组给药结束时平均瘤体积-该处理组开始给药时平均瘤体积))/(溶剂对照组治疗结束时平均瘤体积-溶剂对照组开始治疗时平均瘤体积)]×100%；

当肿瘤有消退时，TGI(%)=[1-(某处理组给药结束时平均瘤体积-该处理组开始给药时平均瘤体积)/该处理组开始给药时平均瘤体积]×100%。

3.3 实验结论：
数据显示本发明实施例在给药后，体现出较显著的肿瘤抑制作用。

实施例 4：小鼠药代动力学评价试验

5 测试目的：研究化合物单次尾静脉给药在小鼠体内(肿瘤)的 PKPD 行为。

4.1 试验动物：

种属：小鼠

品系：BALB/c 裸鼠

周龄及体重：8-10 周龄，体重 17-25 克

10 性别：雌性

供应商：上海西普尔-必凯实验动物有限公司

4.2 药物配制：

称取 1mg 待测化合物，加入 0.098mL DMA，充分溶解药物。从中取 0.045ml 再加入 2.55mL 溶媒，涡旋得到 1.5mg/mL 的药液。

15 4.3 给药方案：

4.3.1.肿瘤接种后，待肿瘤体积为 300-500mm³时，开始进行 PDPK 实验。

4.3.2.荷瘤小鼠禁食不禁水过夜，给药后按时间点安乐死小时。

4.4 样品采集：

4.4.1.小鼠安乐死后，心脏采血，将采集的血液加入含 EDTA-2K 的离心管中，手

20 动颠倒数次后置于冰上静置，4℃、8000 转/分，离心 5 分钟。离心后的血浆取 100 μL 转移至新的标记好的离心管中，干冰速冻后置于-80℃冰箱保存，用于 PK 检测。

4.4.2.取血后剥取瘤组织，将剥下的瘤组织分为 2 份(~0.1g 每份)，放入标记好的 2mL 离心管中，然后转入-80℃冰箱保存。一份用于 PK 检测(需称重)；1 份用于 PD 检测。

25 4.5 液相分析

液相条件：Shimadzu LC-20AD 泵

质谱条件:AB Sciex API 4000 质谱仪

色谱柱：XBridge® C18(50*4.6mm，5 μm 粒径)

移动相：A 液为 0.1%甲酸水溶液，B 液为甲醇

30 流速：1.0mL/min

洗脱时间：0-4.0 分钟，洗脱液如下：

时间/分钟	A 液	B 液
0.2	90%	10%
1.2	2%	98%
3.0	2%	98%
3.1	90%	10%
4.0	Stop	

4.6 试验结果与分析

药代动力学主要参数用 WinNonlin 8.2 计算得到。

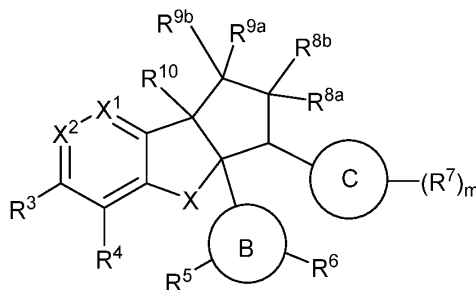
4.7 实验结论：

数据显示，在小鼠药代动力学评价实验中，本发明实施例化合物尾静脉给药后显示出较高的暴露量，且在肿瘤中的分布更有优势。

- 最后应当说明的是：以上实施例仅用以说明本发明的技术方案而非对其限制；尽管参照较佳实施例对本发明进行了详细的说明，所属领域的普通技术人员应当理解：依然可以对本发明的具体实施方式进行修改或者对部分技术特征进行等同替换；而不脱离本发明技术方案的精神，其均应涵盖在本发明请求保护的技术方案范围当中。
- 5

权 利 要 求

1. 式 II 所示化合物或其消旋体、对映异构体、非对映异构体、可药用的盐、同位素标记化合物，或前述形式的混合物



式 II

其中，

X^1 选自 N 和 $C(R^1)$ ， R^1 选自氢、卤素、氰基、-OH、-(C₁-C₆)烷基和-O-(C₁-C₆)烷基；

X^2 选自 N 和 $C(R^2)$ ， R^2 选自氢、卤素、氰基、-OH、-(C₁-C₆)烷基和-O-(C₁-C₆)烷基；

R^3 选自-(C₃-C₆)环烷基、-(3-8 元)杂环基、-(C₆-C₁₀)芳基和-(5-12 元)杂芳基，所述-(C₃-C₆)环烷基、-(3-8 元)杂环基、-(C₆-C₁₀)芳基和-(5-12 元)杂芳基任选被一个或多个 R^{31} 取代；

R^{31} 各自独立地选自氧代、氢、卤素、氰基、硝基、-OH、-SH、-NH₂、-(C₁-C₆)烷基、-(C₁-C₆)亚烷基-OH、-(C₁-C₆)亚烷基-NH₂、-(C₁-C₆)亚烷基-NH[(C₁-C₆)烷基]、-(C₁-C₆)亚烷基-N[(C₁-C₆)烷基]₂、-(C₂-C₆)烯基、-(C₂-C₆)炔基、-(C₁-C₆)卤代烷基、-O-(C₁-C₆)烷基、-O-(C₁-C₆)卤代烷基、-S-(C₁-C₆)烷基、-NH(C₁-C₆)烷基、-N[(C₁-C₆)烷基]₂、-(C₃-C₆)环烷基、-(4-10 元)杂环基、-O-(C₃-C₆)环烷基、-O-(4-10 元)杂环基、-C(=O)-(C₁-C₆)烷基、-C(=O)-(C₃-C₆)环烷基、-C(=O)-O-(C₁-C₆)烷基、-C(=O)-O-(C₃-C₆)环烷基、-C(=O)-NH₂、-C(=O)-NH(C₁-C₆)烷基、-C(=O)-N[(C₁-C₆)烷基]₂、-(C₆-C₁₀)芳基、-(5-12 元)杂芳基、-S(=O)₂-NH₂、-S(=O)₂-NH(C₁-C₆)烷基、-S(=O)₂-N[(C₁-C₆)烷基]₂、-NH-C(=O)H、-NH-C(=O)-(C₁-C₆)烷基、-N[(C₁-C₆)烷基]-C(=O)-(C₁-C₆)烷基、-N[(C₁-C₆)烷基]-C(=O)H、-NH-S(=O)₂-(C₁-C₆)烷基、-N[(C₁-C₆)烷基]-S(=O)₂-(C₁-C₆)烷基、-P(=O)[(C₁-C₆)烷基]₂、-P(=O)[(C₁-C₆)烷基]-NH₂、-P(=O)[(C₁-C₆)烷基]-NH(C₁-C₆)烷基和-P(=O)[(C₁-C₆)烷基]-N[(C₁-C₆)烷基]₂，所述-(C₁-C₆)烷基、-(C₂-C₆)烯基、-(C₂-C₆)炔基、-(C₃-C₆)环烷基、-(4-10 元)杂环基、-(C₆-C₁₀)芳基和-(5-12 元)杂芳基任选被一个或多个选自氢、卤素、-OH、-O-(C₁-C₄)烷基、-(C₁-C₆)亚烷基-OH、-NH₂、-NH(C₁-C₄)烷基、-N[(C₁-C₄)烷基]₂、-(C₁-C₆)亚烷基-NH₂、-(C₁-C₆)亚烷基-NH[(C₁-C₆)烷基]、-(C₁-C₆)亚烷基-N[(C₁-C₆)烷基]₂、-(C₆-C₁₀)芳基和-(5-12 元)杂芳基、-(C₁-C₆)亚烷基-O-(C₁-C₆)烷基、氧代的基团取代；

R^4 选自氢、卤素、氰基、-OH、-NH₂、-(C₁-C₆)烷基、-(C₁-C₆)卤代烷基、-O-(C₁-C₆)烷基、-O-(C₁-C₆)卤代烷基、-(C₃-C₆)环烷基、-O-(C₃-C₆)环烷基、-(4-10 元)杂环基、

-O-(4-10 元)杂环基、-(C₆-C₁₀)芳基、-O-(C₆-C₁₀)芳基、-(5-12 元)杂芳基和-O-(5-12 元)杂芳基；

X 选自 O、S、NH、N[(C₁-C₆)烷基]、N[C(=O)-R^c]、C(R^a)(R^b)、C(=O)、C[=C(R^a)R^b]、S(=O)和 S(=O)₂；

R^a和 R^b各自独立地选自氢、卤素、氰基、-OR^c、-SR^c、-N(R^c)R^c、-(C₁-C₆)烷基和-(C₁-C₆)卤代烷基；

R^c选自氢、-(C₁-C₆)烷基、-(C₁-C₆)卤代烷基、-O-(C₁-C₆)烷基、-O-(C₁-C₆)卤代烷基、-(C₃-C₆)环烷基、-O-(C₃-C₆)环烷基、-(4-10 元)杂环基、-O-(4-10 元)杂环基、-(C₆-C₁₀)芳基、-O-(C₆-C₁₀)芳基、-(5-12 元)杂芳基和-O-(5-12 元)杂芳基；

环 B 选自-(C₆-C₁₀)芳基和-(5-12 元)杂芳基；

R⁵和 R⁶各自独立地选自氢、卤素、氰基、硝基、-OH、-SH、-NH₂、-(C₁-C₆)烷基、-(C₂-C₆)烯基、-(C₂-C₆)炔基、-(C₁-C₆)卤代烷基、-O-(C₁-C₆)烷基、-O-(C₁-C₆)卤代烷基、-S-(C₁-C₆)烷基、-NH(C₁-C₆)烷基、-N[(C₁-C₆)烷基]₂、-(C₃-C₆)环烷基、-(4-10 元)杂环基、-O-(C₃-C₆)环烷基、-O-(4-10 元)杂环基、-C(=O)-(C₁-C₆)烷基、-C(=O)-(C₃-C₆)环烷基、-C(=O)-O-(C₁-C₆)烷基、-C(=O)-O-(C₃-C₆)环烷基、-C(=O)-NH₂、-C(=O)-NH(C₁-C₆)烷基、-C(=O)-N[(C₁-C₆)烷基]₂、-C(=O)-H 和-C(=N-OH)-H，所述-(C₁-C₆)烷基、-(C₂-C₆)烯基、-(C₂-C₆)炔基、-(C₃-C₆)环烷基和-(4-10 元)杂环基任选被一个或多个选自氢、卤素、氧代、-OH、-O-(C₁-C₄)烷基、-NH₂、-NH(C₁-C₄)烷基和 N[(C₁-C₄)烷基]₂的基团取代，或者，

R⁵和 R⁶与其相连的碳原子形成 5 元杂环基；

环 C 选自-(C₆-C₁₀)芳基和-(5-12 元)杂芳基；

R⁷各自独立地选自氢、卤素、氰基、硝基、-OH、-SH、-NH₂、-(C₁-C₆)烷基、-(C₂-C₆)烯基、-(C₂-C₆)炔基、-(C₁-C₆)卤代烷基、-O-(C₁-C₆)烷基、-O-(C₁-C₆)卤代烷基、-S-(C₁-C₆)烷基、-NH(C₁-C₆)烷基、-N[(C₁-C₆)烷基]₂、-(C₃-C₆)环烷基、-(4-10 元)杂环基、-O-(C₃-C₆)环烷基、-O-(4-10 元)杂环基、-C(=O)-(C₁-C₆)烷基、-C(=O)-(C₃-C₆)环烷基、-C(=O)-O-(C₁-C₆)烷基、-C(=O)-O-(C₃-C₆)环烷基、-C(=O)-NH₂、-C(=O)-NH(C₁-C₆)烷基、-C(=O)-N[(C₁-C₆)烷基]₂和-NHC(=O)-(C₁-C₆)烷基，所述-(C₁-C₆)烷基、-(C₂-C₆)烯基、-(C₂-C₆)炔基、-(C₃-C₆)环烷基和-(4-10 元)杂环基任选被一个或多个选自氢、卤素、氧代、-OH、-O-(C₁-C₄)烷基、-NH₂、-NH(C₁-C₄)烷基和-N[(C₁-C₄)烷基]₂的基团取代；

m 为 1、2、3、4、5、6、7、8 或 9；

R^{8a}、R^{8b}、R^{9a}和 R^{9b}各自独立地选自氢、卤素、氰基、-(C₁-C₆)烷基、-(C₁-C₆)卤代烷基、-(C₂-C₆)烯基、-(C₂-C₆)炔基、-OR、-N(R)R、-[(C₁-C₈)亚烷基]R、-[(C₁-C₈)亚烷基]OR、-[(C₁-C₈)亚烷基]N(R)R、-[(C₁-C₈)亚烷基]N(R)C(=O)R、-[(C₁-C₈)亚烷基]N(R)C(=O)N(R)R、-C(=O)R、-C(=O)N(R)R、-C(=O)[(C₁-C₈)亚烷基]N(R)R、-C(=O)OR、-C(=S)N(R)R、-SR、-S(=O)R、-S(=O)₂R、-S(=O)₂N(R)R、-N(R)C(=O)R、-N(R)C(=O)N(R)R、-P(=O)(OR)(OR)、-(C₆-C₁₀)芳基、-(5-12 元)杂芳基、-(C₃-C₆)环烷基和-(4-10 元)杂环基，

R 各自独立地选自氢、-OH、-NH₂、-(C₁-C₆)烷基、-(C₂-C₆)烯基、-(C₂-C₆)炔基、-

(C₁-C₆)卤代烷基、-O-(C₁-C₆)烷基、-(C₁-C₄)亚烷基-O-(C₁-C₆)烷基、-O-(C₁-C₆)卤代烷基、-S-(C₁-C₆)烷基、-S(=O)₂-(C₁-C₆)烷基、-(C₃-C₆)环烷基、-(4-10 元)杂环基、-O-(C₃-C₆)环烷基、-O-(4-10 元)杂环基、-C(=O)-H、-C(=O)-(C₁-C₆)烷基、-C(=O)-(C₃-C₆)环烷基、-C(=O)-O-(C₁-C₆)烷基、-C(=O)-O-(C₃-C₆)环烷基、-C(=O)-NH₂、-C(=O)-NH(C₁-C₆)烷基、-C(=O)-N[(C₁-C₆)烷基]₂、-[(C₁-C₆)亚烷基]-(C₃-C₆)环烷基、-[(C₁-C₆)亚烷基]-(4-10 元)杂环基、-(C₆-C₁₀)芳基、-[(C₁-C₆)亚烷基]-(C₆-C₁₀)芳基和-(5-12 元)杂芳基, 所述-(C₁-C₆)亚烷基、-(C₁-C₆)烷基、-(C₂-C₆)烯基、-(C₂-C₆)炔基、-(C₃-C₆)环烷基、-(4-10 元)杂环基、-(C₆-C₁₀)芳基、-(5-12 元)杂芳基任选被一个或多个选自氢、卤素、-OH、-O-(C₁-C₄)烷基、-NH₂、-NH(C₁-C₄)烷基、N[(C₁-C₄)烷基]₂和(C₁-C₄)烷基的基团取代,

或者, R^{8a} 和 R^{8b} 组合形成氧代、-(C₂-C₆)烯基、-(C₃-C₆)环烷基或-(4-10 元)杂环基,

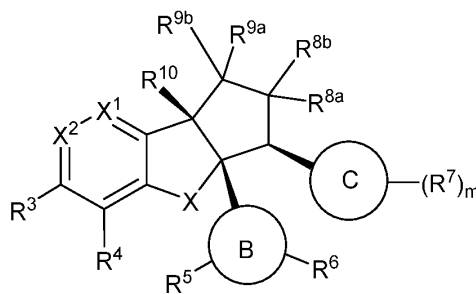
或者, R^{9a} 和 R^{9b} 组合形成氧代、-(C₂-C₆)烯基、-(C₃-C₆)环烷基或-(4-10 元)杂环基,

或者, R^{8a} 和 R^{9a} 与其相连的碳原子共同形成(C₃-C₆)环烷基、(4-10 元)杂环基或(5-10 元)杂芳基, 前述基团任选被一个或多个选自氢、卤素、-OH、-O-(C₁-C₄)烷基、-NH₂、-NH(C₁-C₄)烷基、-N[(C₁-C₄)烷基]₂、-(C₃-C₆)环烷基、-(4-8 元)杂环基、-(5-6 元)杂芳基和-(C₆-C₁₀)芳基的基团取代,

或者, R^{8b} 和 R^{9b} 与其相连的碳原子共同形成(C₃-C₆)环烷基、(4-10 元)杂环基或(5-10 元)杂芳基, 前述基团任选被一个或多个选自氢、卤素、-OH、-O-(C₁-C₄)烷基、-NH₂、-NH(C₁-C₄)烷基、-N[(C₁-C₄)烷基]₂、-(C₃-C₆)环烷基、-(4-8 元)杂环基、-(5-6 元)杂芳基和-(C₆-C₁₀)芳基的基团取代;

R¹⁰ 选自氢、氰基、-OH 和-NH₂, 或者 R¹⁰ 和 R^{9a} 与其相连的原子形成(5-6 元)杂环基, 所述(5-6 元)杂环基任选被一个或多个选自氢、卤素、-OH、-(C₁-C₄)烷基、-(C₃-C₆)环烷基、-O-(C₁-C₄)烷基、-NH₂、-NH(C₁-C₄)烷基和-N[(C₁-C₄)烷基]₂的基团取代。

2. 权利要求 1 所述化合物或其消旋体、对映异构体、非对映异构体、可药用的盐、同位素标记化合物, 或前述形式的混合物, 其中, 所述化合物选自式 I 所示化合物,



式 I

其中,

X¹ 选自 N 和 C(R¹), R¹ 选自氢、卤素、氰基、-OH、-(C₁-C₆)烷基和-O-(C₁-C₆)烷基;

X² 选自 N 和 C(R²), R² 选自氢、卤素、氰基、-OH、-(C₁-C₆)烷基和-O-(C₁-C₆)烷基;

R^3 选自-(C₃-C₆)环烷基、-(3-8 元)杂环基、-(C₆-C₁₀)芳基和-(5-12 元)杂芳基, 所述-(C₃-C₆)环烷基、-(3-8 元)杂环基、-(C₆-C₁₀)芳基和-(5-12 元)杂芳基任选被一个或多个 R^{31} 取代;

R^{31} 各自独立地选自氧代、氢、卤素、氰基、硝基、-OH、-SH、-NH₂、-(C₁-C₆)烷基、-(C₁-C₆)亚烷基-OH、-(C₁-C₆)亚烷基-NH₂、-(C₁-C₆)亚烷基-NH[(C₁-C₆)烷基]、-(C₁-C₆)亚烷基-N[(C₁-C₆)烷基]₂、-(C₂-C₆)烯基、-(C₂-C₆)炔基、-(C₁-C₆)卤代烷基、-O-(C₁-C₆)烷基、-O-(C₁-C₆)卤代烷基、-S-(C₁-C₆)烷基、-NH(C₁-C₆)烷基、-N[(C₁-C₆)烷基]₂、-(C₃-C₆)环烷基、-(4-10 元)杂环基、-O-(C₃-C₆)环烷基、-O-(4-10 元)杂环基、-C(=O)-(C₁-C₆)烷基、-C(=O)-(C₃-C₆)环烷基、-C(=O)-O-(C₁-C₆)烷基、-C(=O)-O-(C₃-C₆)环烷基、-C(=O)-NH₂、-C(=O)-NH(C₁-C₆)烷基、-C(=O)-N[(C₁-C₆)烷基]₂、-(C₆-C₁₀)芳基、-(5-12 元)杂芳基、-S(=O)₂-NH₂、-S(=O)₂-NH(C₁-C₆)烷基、-S(=O)₂-N[(C₁-C₆)烷基]₂、-NH-C(=O)H、-NH-C(=O)-(C₁-C₆)烷基、-N[(C₁-C₆)烷基]-C(=O)-(C₁-C₆)烷基、-N[(C₁-C₆)烷基]-C(=O)H、-NH-S(=O)₂-(C₁-C₆)烷基、-N[(C₁-C₆)烷基]-S(=O)₂-(C₁-C₆)烷基、-P(=O)[(C₁-C₆)烷基]₂、-P(=O)[(C₁-C₆)烷基]-NH₂、-P(=O)[(C₁-C₆)烷基]-NH(C₁-C₆)烷基和-P(=O)[(C₁-C₆)烷基]-N[(C₁-C₆)烷基]₂, 所述-(C₁-C₆)烷基、-(C₂-C₆)烯基、-(C₂-C₆)炔基、-(C₃-C₆)环烷基、-(4-10 元)杂环基、-(C₆-C₁₀)芳基和-(5-12 元)杂芳基任选被一个或多个选自氢、卤素、-OH、-O-(C₁-C₄)烷基、-(C₁-C₆)亚烷基-OH、-NH₂、-NH(C₁-C₄)烷基、-N[(C₁-C₄)烷基]₂、-(C₁-C₆)亚烷基-NH₂、-(C₁-C₆)亚烷基-NH[(C₁-C₆)烷基]、-(C₁-C₆)亚烷基-N[(C₁-C₆)烷基]₂、-(C₆-C₁₀)芳基和-(5-12 元)杂芳基、-(C₁-C₆)亚烷基-O(C₁-C₆)烷基、氧代的基团取代;

R^4 选自氢、卤素、氰基、-OH、-NH₂、-(C₁-C₆)烷基、-(C₁-C₆)卤代烷基、-O-(C₁-C₆)烷基、-O-(C₁-C₆)卤代烷基、-(C₃-C₆)环烷基、-O-(C₃-C₆)环烷基、-(4-10 元)杂环基、-O-(4-10 元)杂环基、-(C₆-C₁₀)芳基、-O-(C₆-C₁₀)芳基、-(5-12 元)杂芳基和-O-(5-12 元)杂芳基;

X 选自 O、S、NH、N[(C₁-C₆)烷基]、N[C(=O)-R^c]、C(R^a)(R^b)、C(=O)、C[=C(R^a)R^b]、S(=O)和 S(=O)₂;

R^a 和 R^b 各自独立地选自氢、卤素、氰基、-OR^c、-SR^c、-N(R^c)R^c、-(C₁-C₆)烷基和-(C₁-C₆)卤代烷基;

R^c 选自氢、-(C₁-C₆)烷基、-(C₁-C₆)卤代烷基、-O-(C₁-C₆)烷基、-O-(C₁-C₆)卤代烷基、-(C₃-C₆)环烷基、-O-(C₃-C₆)环烷基、-(4-10 元)杂环基、-O-(4-10 元)杂环基、-(C₆-C₁₀)芳基、-O-(C₆-C₁₀)芳基、-(5-12 元)杂芳基和-O-(5-12 元)杂芳基;

环 B 选自-(C₆-C₁₀)芳基和-(5-12 元)杂芳基;

R^5 和 R^6 各自独立地选自氢、卤素、氰基、硝基、-OH、-SH、-NH₂、-(C₁-C₆)烷基、-(C₂-C₆)烯基、-(C₂-C₆)炔基、-(C₁-C₆)卤代烷基、-O-(C₁-C₆)烷基、-O-(C₁-C₆)卤代烷基、-S-(C₁-C₆)烷基、-NH(C₁-C₆)烷基、-N[(C₁-C₆)烷基]₂、-(C₃-C₆)环烷基、-(4-10 元)杂环基、-O-(C₃-C₆)环烷基、-O-(4-10 元)杂环基、-C(=O)-(C₁-C₆)烷基、-C(=O)-(C₃-C₆)环烷基、-C(=O)-O-(C₁-C₆)烷基、-C(=O)-O-(C₃-C₆)环烷基、-C(=O)-NH₂、-C(=O)-NH(C₁-C₆)烷基、-C(=O)-N[(C₁-C₆)烷基]₂、-C(=O)-H 和 -C(=N-OH)-H, 所述-(C₁-C₆)烷基、-(C₂-C₆)烯基、-(C₂-C₆)炔基、-(C₃-C₆)环烷基和-(4-10 元)杂环基任选被一个或多个

个选自氢、卤素、氧代、-OH、-O-(C₁-C₄)烷基、-NH₂、-NH(C₁-C₄)烷基和 N[(C₁-C₄)烷基]₂ 的基团取代, 或者,

R⁵ 和 R⁶ 与其相连的碳原子形成 5 元杂环基;

环 C 选自-(C₆-C₁₀)芳基和-(5-12 元)杂芳基;

R⁷ 各自独立地选自氢、卤素、氰基、硝基、-OH、-SH、-NH₂、-(C₁-C₆)烷基、-(C₂-C₆)烯基、-(C₂-C₆)炔基、-(C₁-C₆)卤代烷基、-O-(C₁-C₆)烷基、-O-(C₁-C₆)卤代烷基、-S-(C₁-C₆)烷基、-NH(C₁-C₆)烷基、-N[(C₁-C₆)烷基]₂、-(C₃-C₆)环烷基、-(4-10 元)杂环基、-O-(C₃-C₆)环烷基、-O-(4-10 元)杂环基、-C(=O)-(C₁-C₆)烷基、-C(=O)-(C₃-C₆)环烷基、-C(=O)-O-(C₁-C₆)烷基、-C(=O)-O-(C₃-C₆)环烷基、-C(=O)-NH₂、-C(=O)-NH(C₁-C₆)烷基、-C(=O)-N[(C₁-C₆)烷基]₂ 和-NHC(=O)-(C₁-C₆)烷基, 所述-(C₁-C₆)烷基、-(C₂-C₆)烯基、-(C₂-C₆)炔基、-(C₃-C₆)环烷基和-(4-10 元)杂环基任选被一个或多个选自氢、卤素、氧代、-OH、-O-(C₁-C₄)烷基、-NH₂、-NH(C₁-C₄)烷基和-N[(C₁-C₄)烷基]₂ 的基团取代;

m 为 1、2、3、4、5、6、7、8 或 9;

R^{8a}、R^{8b}、R^{9a} 和 R^{9b} 各自独立地选自氢、卤素、氰基、-(C₁-C₆)烷基、-(C₁-C₆)卤代烷基、-(C₂-C₆)烯基、-(C₂-C₆)炔基、-OR、-N(R)R、-[(C₁-C₈)亚烷基]R、-[(C₁-C₈)亚烷基]OR、-[(C₁-C₈)亚烷基]N(R)R、-[(C₁-C₈)亚烷基]NHC(=O)R、-[(C₁-C₈)亚烷基]N(R)C(=O)N(R)R、-C(=O)R、-C(=O)N(R)R、-C(=O)[(C₁-C₈)亚烷基]N(R)R、-C(=O)OR、-C(=S)N(R)R、-SR、-S(=O)R、-S(=O)₂R、-S(=O)₂N(R)R、-N(R)C(=O)R、-N(R)C(=O)N(R)R、-P(=O)(OR)(OR)、-(C₆-C₁₀)芳基、-(5-12 元)杂芳基、-(C₃-C₆)环烷基和-(4-10 元)杂环基,

R 各自独立地选自氢、-OH、-NH₂、-(C₁-C₆)烷基、-(C₂-C₆)烯基、-(C₂-C₆)炔基、-(C₁-C₆)卤代烷基、-O-(C₁-C₆)烷基、-(C₁-C₄)亚烷基-O-(C₁-C₆)烷基、-O-(C₁-C₆)卤代烷基、-S-(C₁-C₆)烷基、-S(=O)₂-(C₁-C₆)烷基、-(C₃-C₆)环烷基、-(4-10 元)杂环基、-O-(C₃-C₆)环烷基、-O-(4-10 元)杂环基、-C(=O)-H、-C(=O)-(C₁-C₆)烷基、-C(=O)-(C₃-C₆)环烷基、-C(=O)-O-(C₁-C₆)烷基、-C(=O)-O-(C₃-C₆)环烷基、-C(=O)-NH₂、-C(=O)-NH(C₁-C₆)烷基、-C(=O)-N[(C₁-C₆)烷基]₂、-[(C₁-C₆)亚烷基]-(C₃-C₆)环烷基、-[(C₁-C₆)亚烷基]-(4-10 元)杂环基、-(C₆-C₁₀)芳基、-[(C₁-C₆)亚烷基]-(C₆-C₁₀)芳基和-(5-12 元)杂芳基, 所述-(C₁-C₆)亚烷基、-(C₁-C₆)烷基、-(C₂-C₆)烯基、-(C₂-C₆)炔基、-(C₃-C₆)环烷基、-(4-10 元)杂环基、-(C₆-C₁₀)芳基、-(5-12 元)杂芳基任选被一个或多个选自氢、卤素、-OH、-O-(C₁-C₄)烷基、-NH₂、-NH(C₁-C₄)烷基、N[(C₁-C₄)烷基]₂ 和(C₁-C₄)烷基的基团取代,

或者, R^{8a} 和 R^{8b} 组合形成氧代、-(C₂-C₆)烯基、-(C₃-C₆)环烷基或-(4-10 元)杂环基,

或者, R^{9a} 和 R^{9b} 组合形成氧代、-(C₂-C₆)烯基、-(C₃-C₆)环烷基或-(4-10 元)杂环基,

或者, R^{8a} 和 R^{9a} 与其相连的碳原子共同形成(C₃-C₆)环烷基、(4-10 元)杂环基或(5-10 元)杂芳基, 前述基团任选被一个或多个选自氢、卤素、-OH、-O-(C₁-C₄)烷基、-NH₂、-NH(C₁-C₄)烷基、-N[(C₁-C₄)烷基]₂、-(C₃-C₆)环烷基、-(4-8 元)杂环基、-(5-6 元)杂芳基和-(C₆-C₁₀)芳基的基团取代,

或者, R^{8b} 和 R^{9b} 与其相连的碳原子共同形成(C₃-C₆)环烷基、(4-10 元)杂环基或(5-

10 元)杂芳基, 前述基团任选被一个或多个选自氢、卤素、-OH、-O-(C₁-C₄)烷基、-NH₂、-NH(C₁-C₄)烷基、-N[(C₁-C₄)烷基]₂、-(C₃-C₆)环烷基、-(4-8 元)杂环基、-(5-6 元)杂芳基和-(C₆-C₁₀)芳基的基团取代;

R¹⁰ 选自氢、氰基、-OH 和-NH₂, 或者 R¹⁰ 和 R^{9a} 与其相连的原子形成(5-6 元)杂环基, 所述(5-6 元)杂环基任选被一个或多个选自氢、卤素、-OH、-(C₁-C₄)烷基、-(C₃-C₆)环烷基、-O-(C₁-C₄)烷基、-NH₂、-NH(C₁-C₄)烷基和-N[(C₁-C₄)烷基]₂的基团取代。

3. 权利要求 1 或 2 所述的化合物或其消旋体、对映异构体、非对映异构体、可药用盐、同位素标记化合物, 或前述形式的混合物, 其中, R¹ 选自氢、卤素、氰基、-OH、-(C₁-C₄)烷基和-O-(C₁-C₄)烷基;

优选地, R¹ 选自氢、氟、氯、氰基、-OH、甲基、乙基、丙基、-O-甲基、-O-乙基和-O-丙基;

优选地, R¹ 选自氢和-O-甲基;

优选地, R¹ 为-O-甲基, X¹ 选自 N 和 C(OCH₃)。

4. 权利要求 1-3 任一项所述的化合物或其消旋体、对映异构体、非对映异构体、可药用盐、同位素标记化合物, 或前述形式的混合物, 其中, R² 选自氢、卤素、氰基、-OH、-(C₁-C₄)烷基和-O-(C₁-C₄)烷基;

优选地, R² 选自氢、氟、氯、氰基、-OH、甲基、乙基、丙基、-O-甲基、-O-乙基和-O-丙基;

优选地, R² 为氢, X² 选自 N 和 CH。

5. 权利要求 1-4 任一项所述的化合物或其消旋体、对映异构体、非对映异构体、可药用盐、同位素标记化合物, 或前述形式的混合物, 其中,

R³¹ 选自氧代、氢、卤素、氰基、硝基、-OH、-SH、-NH₂、-(C₁-C₄)烷基、-(C₁-C₄)亚烷基-OH、-(C₁-C₄)亚烷基-N[(C₁-C₄)烷基]₂、-(C₂-C₄)烯基、-(C₂-C₄)炔基、-(C₁-C₄)卤代烷基、-O-(C₁-C₄)烷基、-O-(C₁-C₄)卤代烷基、-S-(C₁-C₄)烷基、-NH(C₁-C₄)烷基、-N[(C₁-C₄)烷基]₂、-(C₃-C₆)环烷基、-(4-8 元)杂环基、-O-(C₃-C₆)环烷基、-O-(4-8 元)杂环基、-C(=O)-(C₁-C₄)烷基、-C(=O)-(C₃-C₆)环烷基、-C(=O)-O-(C₁-C₄)烷基、-C(=O)-O-(C₃-C₆)环烷基、-C(=O)-NH₂、-C(=O)-NH(C₁-C₄)烷基和-C(=O)-N[(C₁-C₄)烷基]₂,

优选地, R³¹ 选自氢、氟、氯、氰基、-OH、-SH、-NH₂、-(C₁-C₄)烷基、-O-(C₁-C₄)烷基、-NH-(C₁-C₄)烷基、-(C₁-C₄)亚烷基-OH、-(C₁-C₄)卤代烷基、-(C₁-C₄)亚烷基-NH₂、-(C₁-C₄)亚烷基-NH(C₁-C₄)烷基和-(C₁-C₄)亚烷基-N[(C₁-C₄)烷基]₂,

优选地, R³¹ 选自氢、氟、氯、氰基、-OH、-SH、-NH₂、甲基、卤代甲基、-O-甲基、-CH₂OH、-CH₂NH₂和-CH₂CH₂N(CH₃)₂,

优选地, R³¹ 选自氢、氟、氯、氰基、-OH、-SH 和-NH₂;

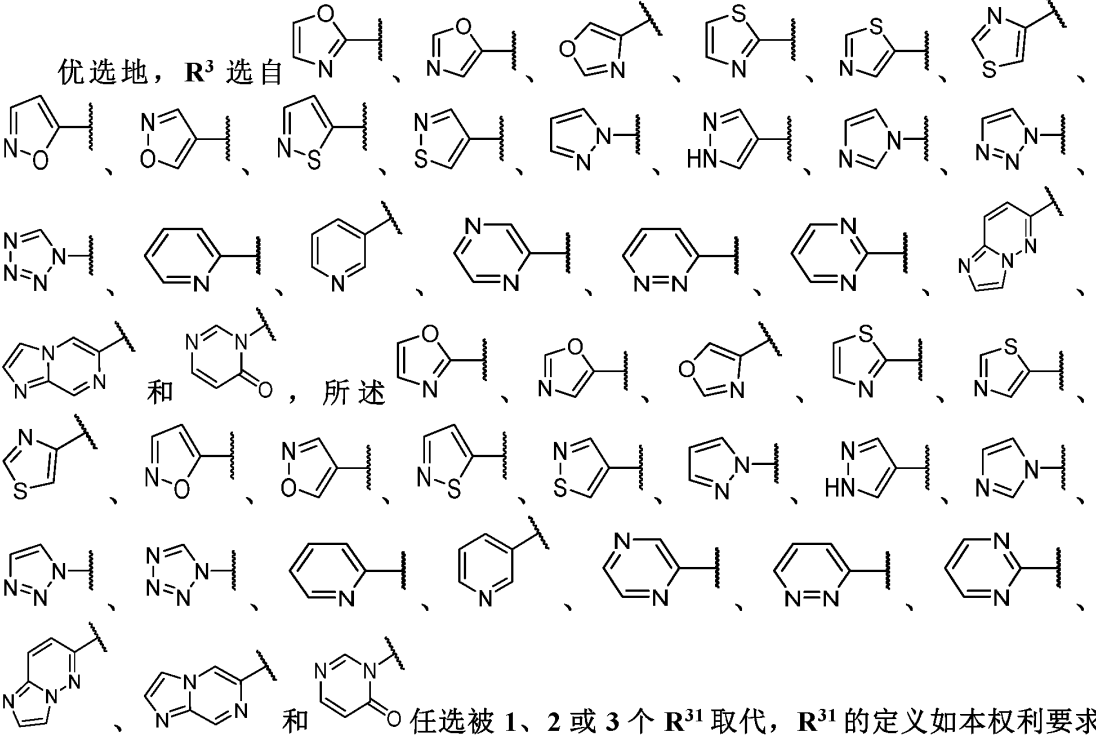
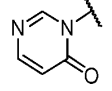
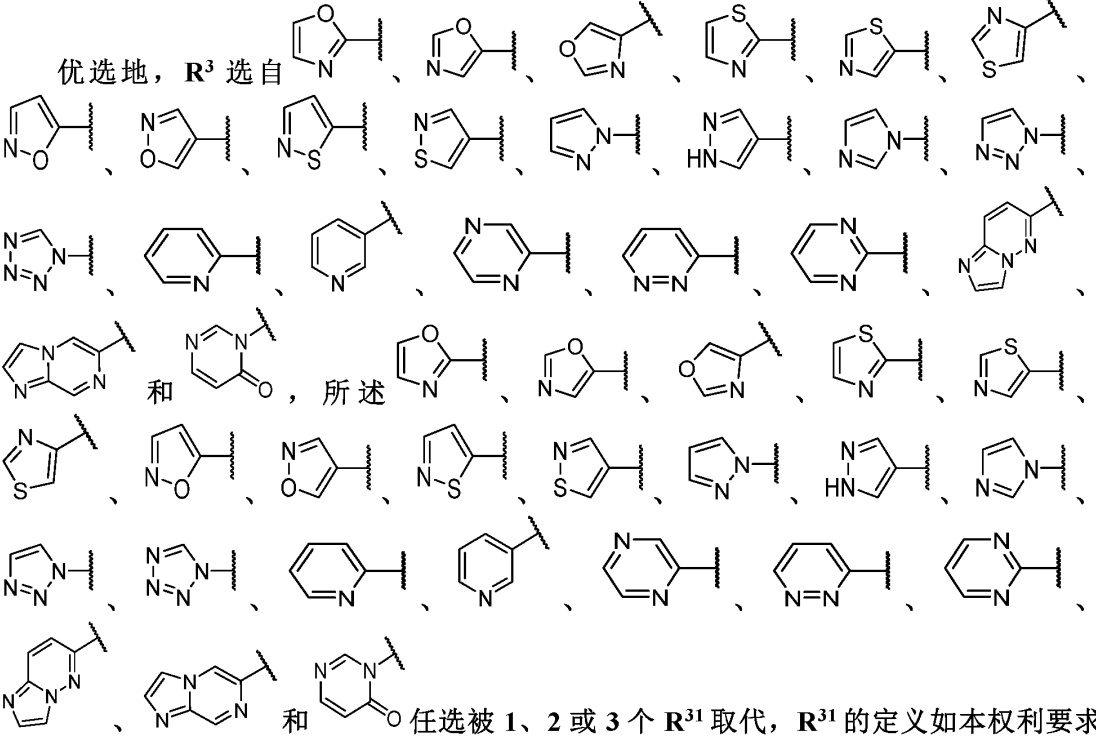
R³ 选自-(C₃-C₆)环烷基、-(3-6 元)杂环基、-(C₆-C₁₀)芳基和-(5-12 元)杂芳基, 所述-(C₃-C₆)环烷基、-(3-6 元)杂环基、-(C₆-C₁₀)芳基和-(5-12 元)杂芳基任选被一个或多个 R³¹ 取代, R³¹ 的定义如本权利要求所述,

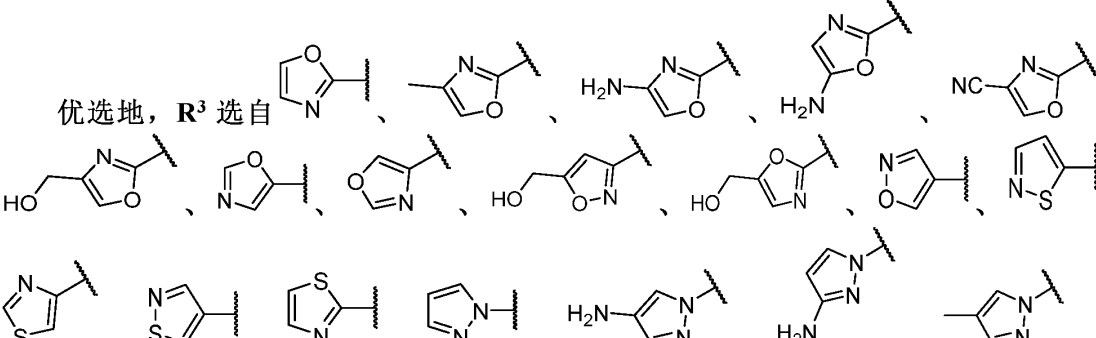
优选地, R^3 选自 $-(C_6-C_{10})$ 芳基和 $-(5-12)$ 元杂芳基, 所述 $-(C_6-C_{10})$ 芳基和 $-(5-12)$ 元杂芳基任选被一个或多个 R^{31} 取代, R^{31} 的定义如本权利要求所述,

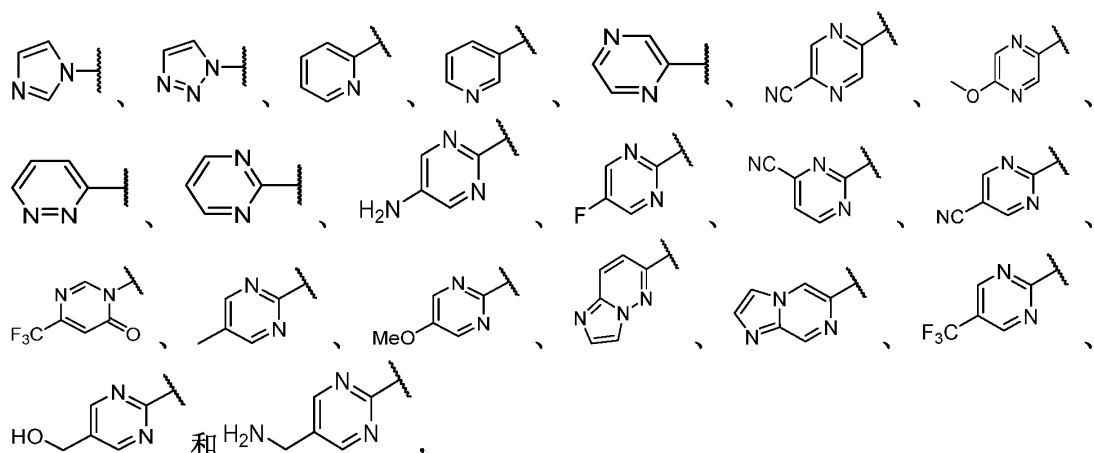
优选地, R^3 选自苯基和 $-(5-10)$ 元杂芳基, 所述苯基和 $-(5-10)$ 元杂芳基任选被一个或多个 R^{31} 取代, R^{31} 的定义如本权利要求所述,

优选地, R^3 选自 $-(5-6)$ 元杂芳基, 所述 $-(5-6)$ 元杂芳基任选被 1、2、3 或 4 个 R^{31} 取代, R^{31} 的定义如本权利要求所述,

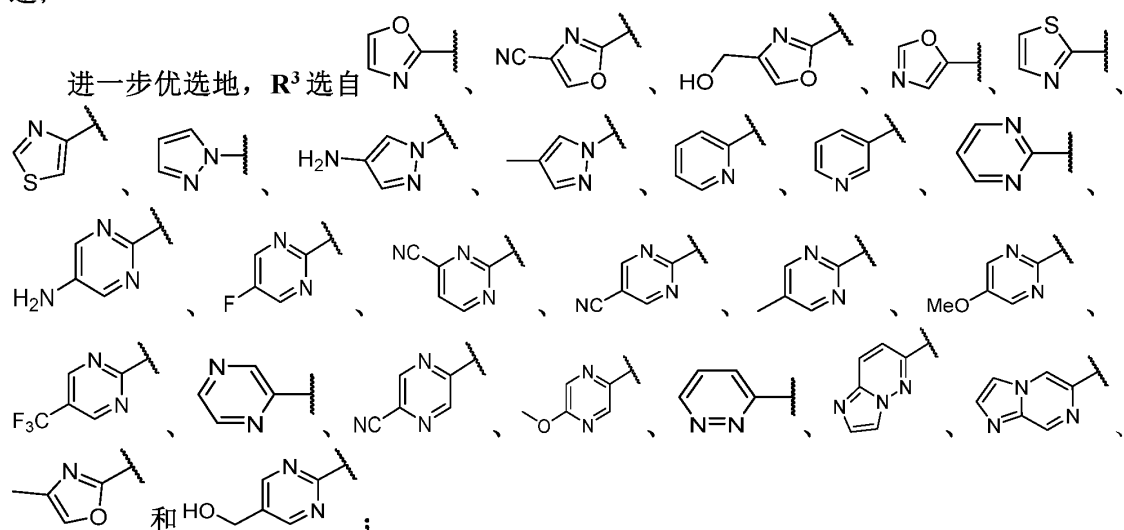
优选地, R^3 选自噁唑基、噻唑基、吡唑基、异噁唑基、异噻唑基、咪唑基、三氮唑基、四氮唑基、吡啶基、吡嗪基、哒嗪基、嘧啶基、哒嗪并咪唑基、吡嗪并咪唑基和嘧啶酮基, 所述噁唑基、噻唑基、吡唑基、异噁唑基、异噻唑基、咪唑基、三氮唑基、四氮唑基、吡啶基、吡嗪基、哒嗪基、嘧啶基、哒嗪并咪唑基、吡嗪并咪唑基和嘧啶酮基任选被 1、2 或 3 个 R^{31} 取代, R^{31} 的定义如本权利要求所述,

优选地, R^3 选自  和 , 所述  任选被 1、2 或 3 个 R^{31} 取代, R^{31} 的定义如本权利要求所述,

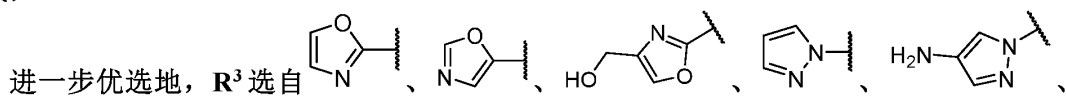
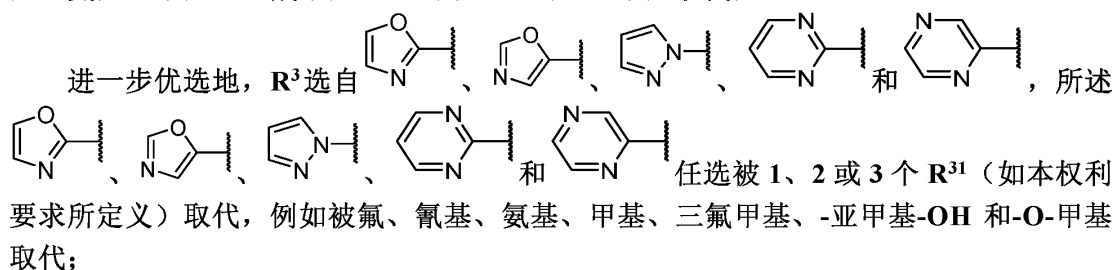
优选地, R^3 选自 

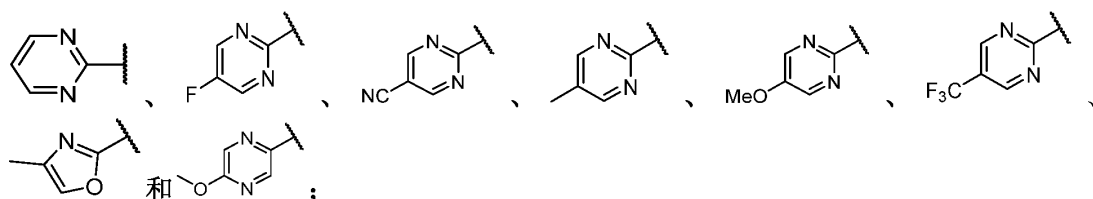


进一步优选地， R^3 选自噁唑基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、哒嗪并咪唑基、吡嗪并咪唑基，所述噁唑基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、哒嗪并咪唑基、吡嗪并咪唑基任选被 1、2 或 3 个 R^{31} 取代， R^{31} 的定义如本权利要求所述；

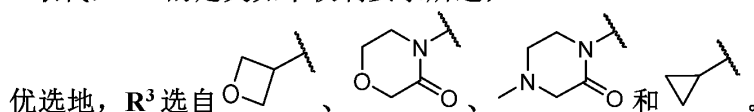


进一步优选地， R^3 选自噁唑基、吡唑基、嘧啶基和吡嗪基，所述噁唑基、吡唑基、嘧啶基和吡嗪基任选被 1、2 或 3 个 R^{31} （如本权利要求所定义）取代，例如被氟、氰基、氨基、甲基、三氟甲基、-亚甲基-OH 和-O-甲基取代；





优选地, R^3 选自环丙基、氧杂环丁基、氮杂环丁基、四氢呋喃基、吡咯烷基、四氢吡喃基、哌啶基、哌嗪基、哌嗪酮基、吗啉基和吗啉酮基, 前述基团任选被一个或多个 R^{31} 取代, R^{31} 的定义如本权利要求所述;



6. 权利要求 1-5 任一项所述的化合物或其消旋体、对映异构体、非对映异构体、可药用盐、同位素标记化合物, 或前述形式的混合物, 其中, R^4 选自氢、卤素、氰基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-(C_1-C_4)$ 烷基、 $-(C_1-C_4)$ 卤代烷基、 $-O-(C_1-C_4)$ 烷基、 $-O-(C_1-C_4)$ 卤代烷基、 $-(C_3-C_6)$ 环烷基、 $-O-(C_3-C_6)$ 环烷基、 $-(4-8)$ 元杂环基、 $-O-(4-8)$ 元杂环基、 $-(C_6-C_{10})$ 芳基、 $-O-(C_6-C_{10})$ 芳基、 $-(5-10)$ 元杂芳基和 $-O-(5-10)$ 元杂芳基;

优选地, R^4 选自氢、氟、氯、氰基、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、甲基、卤代甲基、 $-O$ -甲基、 $-NH$ -甲基和环丙基;

优选地, R^4 选自氢、氟、氯、氰基、 $-OH$ 和 $-NH_2$;

优选地, R^4 为氢。

7. 权利要求 1-6 任一项所述的化合物或其消旋体、对映异构体、非对映异构体、可药用盐、同位素标记化合物, 或前述形式的混合物, 其中,

优选地, X 选自 O 、 S 、 NH 、 $N(CH_3)$ 、 $N(CH_2CH_3)$ 、 $N[C(=O)-CH_3]$ 、 CH_2 、 $C(CH_3)_2$ 、 $C(CH_3)(CH_2CH_3)$ 、 $C(CH_2CH_3)_2$ 、 $C(=O)$ 、 $C(=CH_2)$ 、 $C(=CF_2)$ 、 $C(=CHCF_3)$ 、 $S(=O)$ 和 $S(=O)_2$,

优选地, X 选自 O 、 S 和 NH ,

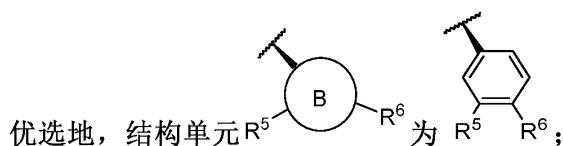
进一步优选地, X 为 O 。

8. 权利要求 1-7 任一项所述的化合物或其消旋体、对映异构体、非对映异构体、可药用盐、同位素标记化合物, 或前述形式的混合物, 其中,

环 B 选自 $-(C_6-C_{10})$ 芳基和 $5-10$ 元杂芳基,

优选地, 环 B 选自苯基、萘基、噁唑基、噻唑基、吡唑基、咪唑基、三氮唑基、四氮唑基、吡啶基、嘧啶基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、吲哚基、喹啉基和异喹啉基,

优选地, 环 B 为苯基,



R^5 和 R^6 各自独立地选自氢、卤素、氰基、硝基、-OH、-SH、-NH₂、-(C₁-C₄)烷基、-(C₂-C₄)烯基、-(C₂-C₄)炔基、-(C₁-C₄)卤代烷基、-O-(C₁-C₄)烷基、-O-(C₁-C₄)卤代烷基、-S-(C₁-C₄)烷基、-NH(C₁-C₄)烷基、-N[(C₁-C₄)烷基]₂、-(C₃-C₆)环烷基、-(4-8 元)杂环基、-O-(C₃-C₆)环烷基、-O-(4-8 元)杂环基、-C(=O)-(C₁-C₄)烷基、-C(=O)-(C₃-C₆)环烷基、-C(=O)-O-(C₁-C₄)烷基、-C(=O)-O-(C₃-C₆)环烷基、-C(=O)-NH₂、-C(=O)-NH(C₁-C₄)烷基、-C(=O)-N[(C₁-C₄)烷基]₂、-C(=O)-H 和 -C(=N-OH)-H，所述-(C₁-C₄)烷基、-(C₂-C₄)烯基、-(C₂-C₄)炔基、-(C₃-C₆)环烷基和-(4-8 元)杂环基任选被 1、2、3、4 或 5 个选自氢、卤素、-OH、-O-甲基、-O-乙基、-O-丙基、-NH₂、-NH-甲基、-NH-乙基、-NH-丙基、-N(甲基)₂、-N(甲基)-乙基、-N(甲基)-丙基、-N(乙基)₂ 和 -N(乙基)-丙基的基团取代，

优选地， R^5 和 R^6 各自独立地选自氢、氟、氯、溴、氰基、-OH、-NH₂、甲基、乙基、-O-甲基、-NH-甲基、-N(甲基)₂、-N(甲基)-乙基、环丙基、氮杂环丁基、-O-环丙基、-C(=O)-甲基、-C(=O)-环丙基、-C(=O)-H 和 -C(=N-OH)-H；

优选地， R^5 和 R^6 各自独立地选自氢、氟、氯、溴、氰基、-OH、-NH₂、-(C₁-C₄)烷基、-(C₁-C₄)烷基-OH、-(C₁-C₄)烷基-NH₂、-(C₁-C₄)卤代烷基、-O-(C₁-C₄)烷基、-O-(C₁-C₄)卤代烷基和-(C₃-C₆)环烷基，

优选地， R^5 选自氢、氟、氯、溴、氰基、-OH、-NH₂ 和 -CH₂NH₂，

优选地， R^5 选自氢和 -NH₂；

优选地， R^6 选自氢、氟、氯、溴、氰基、-OH、-NH₂、-O-甲基和环丙基；

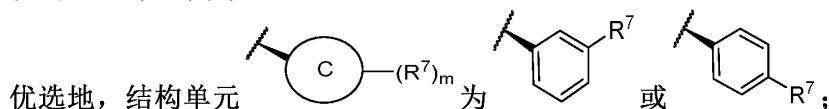
或者， R^5 和 R^6 与其相连的原子形成 ，其中*表示相连的原子位置。

9. 权利要求 1-8 任一项所述的化合物或其消旋体、对映异构体、非对映异构体、可药用盐、同位素标记化合物，或前述形式的混合物，其中，

环 C 选自-(C₆-C₁₀)芳基和-(5-10 元)杂芳基，

优选地，环 C 选自苯基、萘基、噁唑基、噻唑基、吡唑基、咪唑基、三氮唑基、四氮唑基、吡啶基、嘧啶基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、吲哚基、喹啉基和异喹啉基，

优选地，环 C 为苯基，



R^7 各自独立地选自氢、卤素、氰基、硝基、-OH、-SH、-NH₂、-(C₁-C₄)烷基、-(C₂-C₄)烯基、-(C₂-C₄)炔基、-(C₁-C₄)卤代烷基、-O-(C₁-C₄)烷基、-O-(C₁-C₄)卤代烷基、-S-(C₁-C₄)烷基、-NH(C₁-C₄)烷基、-N[(C₁-C₄)烷基]₂、-(C₃-C₆)环烷基、-(4-8 元)杂环基、-O-(C₃-C₆)环烷基、-O-(4-8 元)杂环基、-C(=O)-(C₁-C₄)烷基、-C(=O)-(C₃-C₆)环烷基、-C(=O)-O-(C₁-C₄)烷基、-C(=O)-O-(C₃-C₆)环烷基、-C(=O)-NH₂、-C(=O)-NH(C₁-C₄)烷

基、-C(=O)-N[(C₁-C₄)烷基]₂和-NHC(=O)-(C₁-C₄)烷基, 所述-(C₁-C₄)烷基、-(C₂-C₄)烯基、-(C₂-C₄)炔基、-(C₃-C₆)环烷基和-(4-8元)杂环基任选被1、2、3、4或5个选自氢、卤素、-OH、-O-甲基、-O-乙基、-O-丙基、-NH₂、-NH-甲基、-NH-乙基、-NH-丙基、-N(甲基)₂、-N(甲基)-乙基、-N(甲基)-丙基、-N(乙基)₂和-N(乙基)-丙基的基团取代,

优选地, R⁷各自独立地选自氢、氟、氯、溴、氰基、-OH、-NH₂、-(C₁-C₄)亚烷基、-OH、-(C₁-C₄)亚烷基-NH(C₁-C₄)烷基、-(C₁-C₄)亚烷基-N[(C₁-C₄)烷基]₂、-(C₁-C₄)亚烷基-NH₂和-NHC(=O)-(C₁-C₄)亚烷基-NH₂,

优选地, R⁷各自独立地选自氢、氟、氯、溴、-OH、-NH₂、-亚甲基-OH、-亚乙基-OH、-亚丙基-OH、-亚甲基-NH₂、-亚乙基-NH₂、-亚丙基-NH₂、-NHC(=O)-亚甲基-NH₂和-NHC(=O)-亚乙基-NH₂,

优选地, R⁷各自独立地选自氢、-OH、-NH₂,

进一步优选地, R⁷各自独立地选自氢和-NH₂;

优选地, m为1、2或3。

10. 权利要求1-9任一项所述的化合物或其消旋体、对映异构体、非对映异构体、可药用盐、同位素标记化合物, 或前述形式的混合物, 其中,

R各自独立地选自氢、-OH、-NH₂、-(C₁-C₄)烷基、-(C₂-C₄)烯基、-(C₂-C₄)炔基、-(C₁-C₄)卤代烷基、-O-(C₁-C₄)烷基、-(C₁-C₄)亚烷基-O-(C₁-C₄)烷基、-O-(C₁-C₄)卤代烷基、-S-(C₁-C₄)烷基、-S(=O)₂-(C₁-C₄)烷基、-(C₃-C₆)环烷基、-(4-8元)杂环基、-O-(C₃-C₆)环烷基、-O-(4-8元)杂环基、-C(=O)-H、-C(=O)-(C₁-C₄)烷基、-C(=O)-(C₃-C₆)环烷基、-C(=O)-O-(C₁-C₄)烷基、-C(=O)-O-(C₃-C₆)环烷基、-C(=O)-NH₂、-C(=O)-NH(C₁-C₄)烷基、-C(=O)-N[(C₁-C₄)烷基]₂、-[(C₁-C₄)亚烷基]-(C₃-C₆)环烷基、-[(C₁-C₄)亚烷基]-(4-8元)杂环基、-(C₆-C₁₀)芳基、-[(C₁-C₄)亚烷基]-(C₆-C₁₀)芳基和-(5-10元)杂芳基, 所述-(C₁-C₄)亚烷基、-(C₁-C₄)烷基、-(C₂-C₄)烯基、-(C₂-C₄)炔基、-(C₃-C₆)环烷基、-(4-8元)杂环基、-(C₆-C₁₀)芳基和-(5-10元)杂芳基任选被1、2、3、4、5、6或7个选自氢、卤素、-OH、-O-(C₁-C₄)烷基、-NH₂、-NH(C₁-C₄)烷基、N[(C₁-C₄)烷基]₂和(C₁-C₄)烷基的基团取代,

优选地, R各自独立地选自氢、-OH、-NH₂、-(C₁-C₄)烷基、-(C₁-C₄)卤代烷基、-O-(C₁-C₄)烷基、-(C₁-C₄)亚烷基-O-(C₁-C₆)烷基、-O-(C₁-C₄)卤代烷基、-S(=O)₂-(C₁-C₄)烷基、-(C₃-C₆)环烷基、-(4-8元)杂环基、-C(=O)-H、-C(=O)-(C₁-C₄)烷基、-C(=O)-(C₃-C₆)环烷基、-[(C₁-C₄)亚烷基]-(C₃-C₆)环烷基和-[(C₁-C₄)亚烷基]-(4-8元)杂环基, 所述-(C₁-C₄)亚烷基、-(C₁-C₄)烷基、-(C₃-C₆)环烷基和-(4-8元)杂环基任选被1、2、3、4或5个选自氢、卤素、-OH、-O-甲基、-O-乙基、-O-丙基、-NH₂、-NH-甲基、-NH-乙基、-NH-丙基、-N(甲基)₂、-N(甲基)-乙基、-N(甲基)-丙基、-N(乙基)₂、-N(乙基)-丙基、甲基和乙基的基团取代,

优选地, R各自独立地选自氢、-OH、-NH₂、甲基、乙基、丙基、卤代甲基、卤代乙基、卤代丙基、-亚甲基-O-甲基、-亚甲基-O-乙基、-亚乙基-O-甲基、-亚乙基-O-乙基、-O-甲基、-O-乙基、-O-丙基、-O-卤代甲基、-O-卤代乙基、-O-卤代丙基、-C(=O)-H、-C(=O)-甲基、-C(=O)-乙基、-C(=O)-丙基、-S(=O)₂-甲基、-S(=O)₂-乙基、-

S(=O)₂-丙基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氧杂环丁基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、氮杂环丁基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、-亚甲基-环丁基、-亚甲基-氧杂环丁基和-亚甲基-氮杂环丁基，所述甲基、乙基、丙基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氧杂环丁基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、氮杂环丁基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基和吗啉基任选被 1、2 或 3 个选自-OH、-OCH₃、-NH₂、NHCH₃、N(CH₃)₂ 和-CH₃的基团取代，

优选地，R 各自独立地选自氢、-OH、-NH₂、-CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂OH、-CH₂CH₂OH、-CH₂OCH₃、-CH₂NH₂、-CH₂CH₂NH₂、-CH₂CH₂NHCH₃、-CH₂N(CH₃)₂、-CH(N(CH₃)₂)CH₂OH、-CH₂OCH₂CH₂OH、-OCH₃、-C(=O)-H、-C(=O)CH₃、-C(=O)CH₂OH、-S(=O)₂CH₃、环丁基-OH、氧杂环丁基、氮杂环丁基、氮杂环丁基-OH、吡咯烷基、哌嗪基、氮杂环丁基-CH₃、哌嗪基-CH₃和-CH₂-氮杂环丁基；

进一步优选地，R 各自独立地选自氢、-OH、-NH₂、-(C₁-C₄)烷基、-O-(C₁-C₄)烷基、-C(=O)-(C₁-C₄)烷基、-S(=O)₂(C₁-C₄)烷基、-(C₃-C₆)环烷基、-(4-8 元)杂环基、-亚甲基-(C₃-C₆)环烷基和-亚甲基-(4-8 元)杂环基，所述-(C₁-C₄)烷基、-(C₃-C₆)环烷基和-(4-8 元)杂环基分别任选被 1、2、3、4 或 5 个选自氢、卤素、-OH、-NH₂、-NH(C₁-C₄)烷基、-N[(C₁-C₄)烷基]₂、-O-(C₁-C₄)烷基和-(C₁-C₄)烷基的基团取代，

进一步优选地，R 各自独立地选自氢、-OH、甲基、乙基、丙基、-O-甲基、-O-乙基、-O-丙基、-亚甲基-O-乙基、-C(=O)-甲基、-S(=O)₂-甲基、环丁基、氧杂环丁基、氮杂环丁基、吡咯烷基、哌嗪基、-亚甲基-环丁基、-亚甲基-氧杂环丁基和-亚甲基-氮杂环丁基，前述基团各自独立地任选被 1、2 或 3 选自-OH、-NH₂、OCH₃、NHCH₃、N(CH₃)₂ 和 CH₃的基团取代；

R^{8a}、R^{8b}、R^{9a} 和 R^{9b} 各自独立地选自氢、卤素、氰基、-(C₁-C₄)烷基、-(C₁-C₄)卤代烷基、-(C₂-C₄)烯基、-(C₂-C₄)炔基、-OR、-N(R)R、-[(C₁-C₆)亚烷基]R、-[(C₁-C₆)亚烷基]OR、-[(C₁-C₆)亚烷基]N(R)R、-[(C₁-C₆)亚烷基]N(R)C(=O)R、-[(C₁-C₆)亚烷基]N(R)C(=O)N(R)R、-C(=O)R、-C(=O)N(R)R、-C(=O)[(C₁-C₆)亚烷基]N(R)R、-C(=O)OR、-C(=S)N(R)R、-SR、-S(=O)R、-S(=O)₂R、-S(=O)₂N(R)R、-N(R)C(=O)R、-N(R)C(=O)N(R)R、-P(=O)(OR)(OR)、-(C₆-C₁₀)芳基、-(5-10 元)杂芳基、-(C₃-C₆)环烷基和-(4-8 元)杂环基，R 的定义如本权利要求所述，

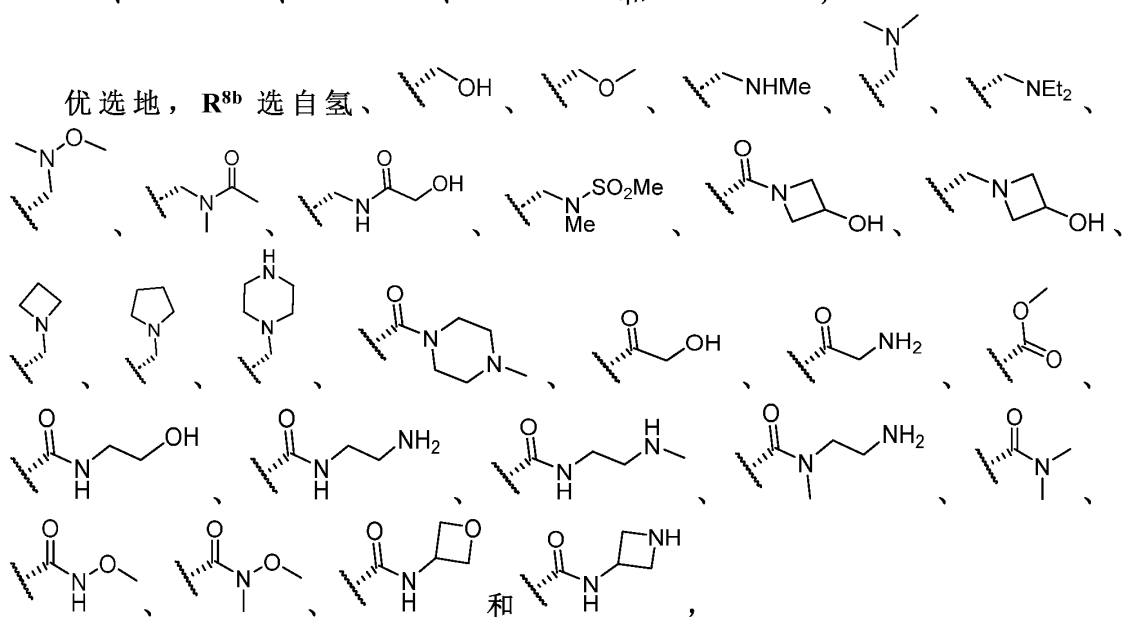
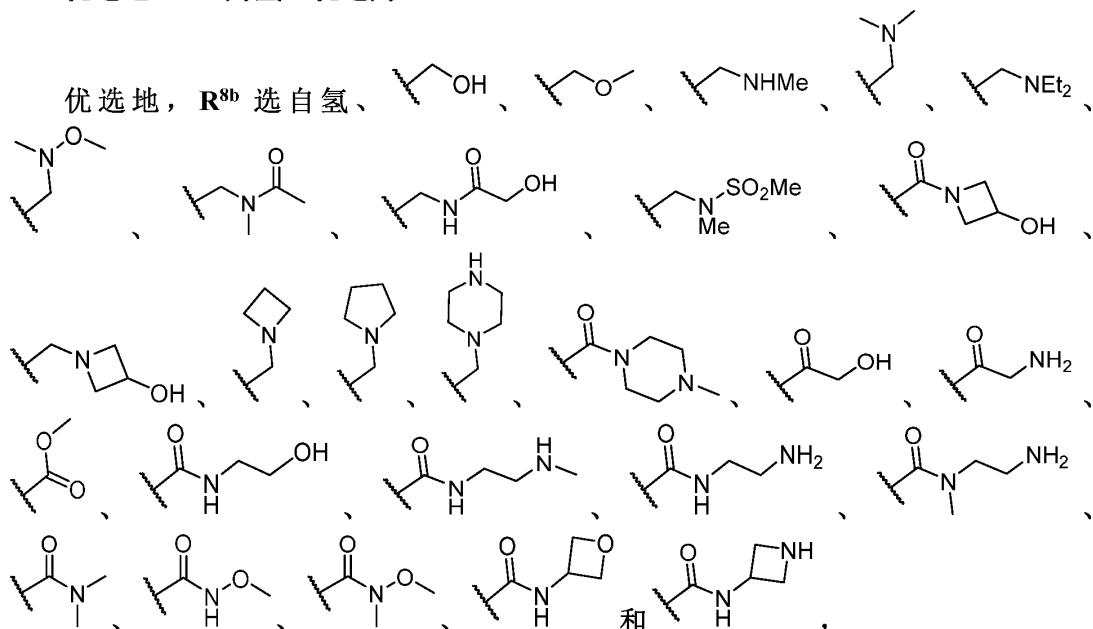
优选地，R^{8a}、R^{8b}、R^{9a} 和 R^{9b} 各自独立地选自氢、氰基、-OR、-N(R)R、-[(C₁-C₄)亚烷基]R、-[(C₁-C₄)亚烷基]OR、-[(C₁-C₄)亚烷基]N(R)R、-[(C₁-C₄)亚烷基]N(R)C(=O)R、-[(C₁-C₄)亚烷基]N(R)C(=O)N(R)R、-C(=O)R、-C(=O)N(R)R、-C(=O)[(C₁-C₄)亚烷基]N(R)R、-C(=O)OR、-C(=S)N(R)R、-S(=O)R、-S(=O)₂R、-S(=O)₂N(R)R、-N(R)C(=O)R 和 -N(R)C(=O)N(R)R，R 的定义如本权利要求所述；

优选地，R^{8a} 和 R^{8b} 各自独立地选自氢、-亚甲基-R、-亚乙基-R、-亚丙基-R、-亚甲基-OR、-亚乙基-OR、-亚丙基-OR、-亚甲基-N(R)R、-亚乙基-N(R)R、-亚丙基-N(R)R、-C(=O)R、-C(=O)N(R)R 和 -C(=O)OR，R 的定义如本权利要求所述，

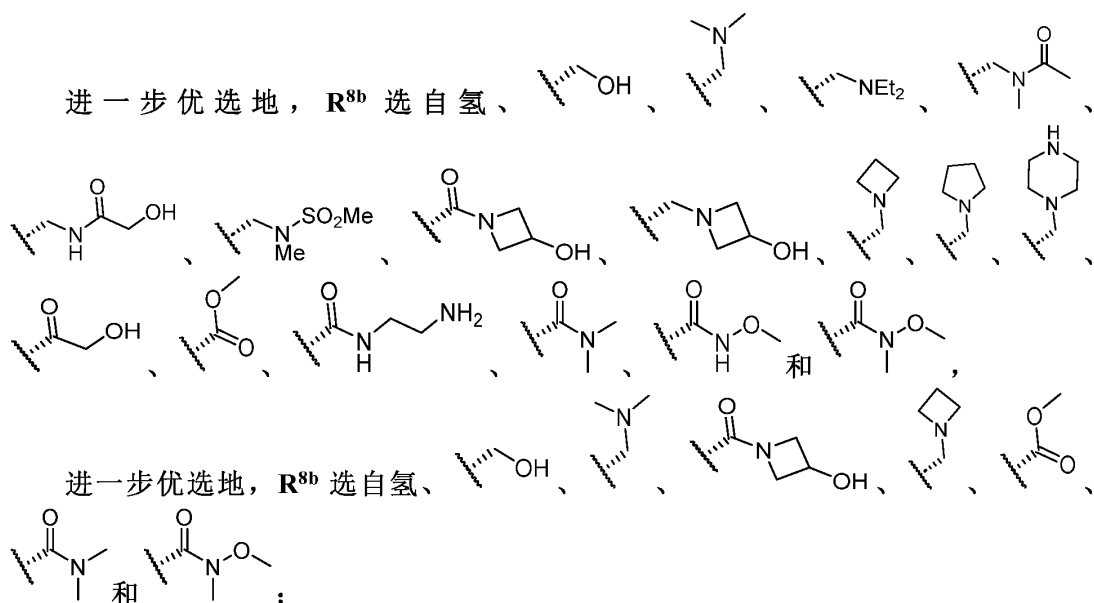
优选地，R^{8a} 和 R^{8b} 各自独立地选自氢、-亚甲基-R、-亚甲基-OR、-亚甲基-N(R)R、-C(=O)R、-C(=O)OR 和 -C(=O)N(R)R，R 的定义如本权利要求所述，例如，R 各自独

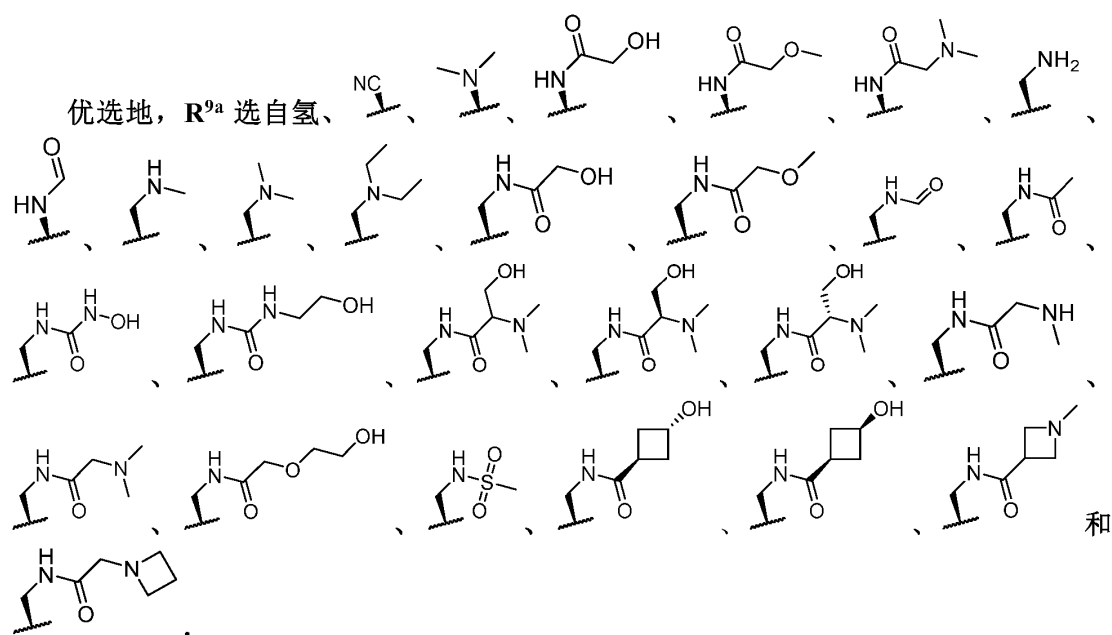
立地选自氢、-OH、-NH₂、-(C₁-C₄)烷基、-O-(C₁-C₄)烷基、-C(=O)-(C₁-C₄)烷基、-S(=O)₂(C₁-C₄)烷基和-(4-8 元)杂环基，所述-(C₁-C₄)烷基和-(4-8 元)杂环基分别任选被 1、2、3、4 或 5 个选自氢、卤素、-OH、-NH₂、-NHCH₃和 CH₃的基团取代；

优选地，R^{8a}为氢，优选为 ，



优选地，R^{8b}选自氢、-亚甲基-R、-亚甲基-N(R)R、-C(=O)OR、-C(=O)N(R)R 和 -C(=O)R，R 的定义如本权利要求所述，例如，R 各自独立地选自氢、-OH、甲基、乙基、-O-甲基、-C(=O)-甲基、-S(=O)₂-甲基、氮杂环丁基、吡咯烷基和哌嗪基，前述基团各自独立地任选被 1、2 或 3 选自-OH 和-NH₂的基团取代，





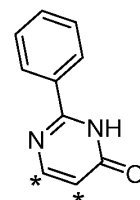
烷基、-NH₂、-NH(C₁-C₄)烷基、-N[(C₁-C₄)烷基]₂、-(C₃-C₆)环烷基和-(C₆-C₁₀)芳基的基团取代，

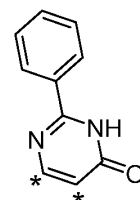
优选地，R^{8a}和R^{9a}与其相连的碳原子共同形成(4-8元)杂环基或(5-9元)杂芳基，前述基团任选被1、2、3、4或5个选自氢、氟、氯、-OH、-O-甲基、-O-乙基、-NH₂、-NH-甲基、-NH-乙基、-N(甲基)₂、-N(甲基)-乙基、-N(乙基)₂、环丙基、环丁基、环戊基、苯基和萘基的基团取代，

优选地，R^{8b}和R^{9b}与其相连的碳原子共同形成(4-8元)杂环基或(5-9元)杂芳基，前述基团任选被1、2、3、4或5个选自氢、氟、氯、-OH、-O-甲基、-O-乙基、-NH₂、-NH-甲基、-NH-乙基、-N(甲基)₂、-N(甲基)-乙基、-N(乙基)₂、环丙基、环丁基、环戊基、苯基和萘基的基团取代，

优选地，R^{8a}和R^{9a}与其相连的碳原子共同形成氧杂环丁基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、氮杂环丁基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吡啶酮基、嘧啶酮基、噁唑基、噻唑基、吡唑基、咪唑基、三氮唑基、四氮唑基、吡啶基、嘧啶基、苯并噁吩基或吡啶基，前述基团任选被1、2或3个选自氢、氟、氯、-OH、-O-甲基、-O-乙基、-NH₂、-NH-甲基、-NH-乙基、-N(甲基)₂、-N(甲基)-乙基、-N(乙基)₂、环丙基、环丁基、环戊基、苯基和萘基的基团取代，

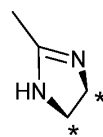
优选地，R^{8b}和R^{9b}与其相连的碳原子共同形成氧杂环丁基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、氮杂环丁基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吡啶酮基、嘧啶酮基、噁唑基、噻唑基、吡唑基、咪唑基、三氮唑基、四氮唑基、吡啶基、嘧啶基、苯并噁吩基或吡啶基，前述基团任选被1、2或3个选自氢、氟、氯、-OH、-O-甲基、-O-乙基、-NH₂、-NH-甲基、-NH-乙基、-N(甲基)₂、-N(甲基)-乙基、-N(乙基)₂、环丙基、环丁基、环戊基、苯基和萘基的基团取代，



优选地，R^{8a}和R^{9a}不存在，R^{8b}和R^{9b}与其相连的原子形成 ，其中*表示相连的原子位置。

11. 权利要求1-10任一项所述的化合物或其消旋体、对映异构体、非对映异构体、可药用盐、同位素标记化合物，或前述形式的混合物，其中，R¹⁰选自-OH，或者R¹⁰和R^{9a}与其相连的原子形成5元含氮杂环基，所述5元含氮杂环基任选被1、2、3、4或5个选自氢、卤素、-OH、甲基、乙基、-O-甲基、-O-乙基、-NH₂、-NH-甲基、-NH-乙基、-N(甲基)₂、-N(甲基)-乙基和-N(乙基)₂的基团取代，

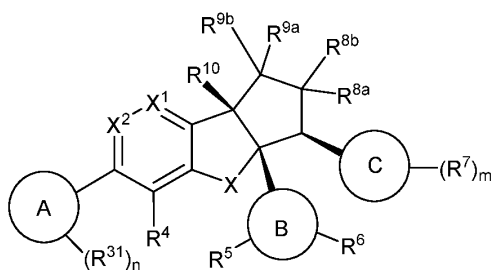
优选地，R¹⁰为-OH，或者，R¹⁰和R^{9a}与其相连的原子形成咪唑啉基，所述咪唑啉基任选被1、2或3个选自卤素、-OH、甲基、-NH₂、-NH-甲基和-N(甲基)₂的基团取代，



优选地, R^{10} 为 -OH, 或者, R^{10} 和 R^{9a} 与其相连的原子形成

优选地, R^{10} 为 -OH, 优选为 。

12. 权利要求 1-11 任一项所述的化合物或其消旋体、对映异构体、非对映异构体、可药用盐、同位素标记化合物, 或前述形式的混合物, 其中, 所述化合物选自式 I-1 所示化合物,

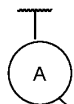


式 I-1

其中,

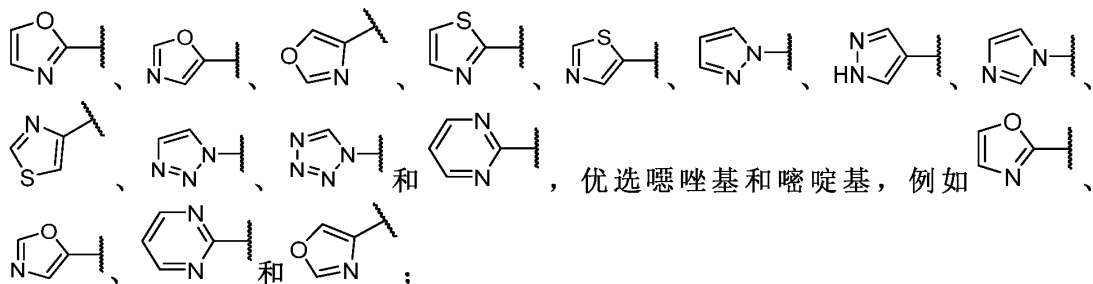
X、X¹、X²、环 B、环 C、 R^{31} 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{9a} 、 R^{9b} 、 R^{10} 和 m 的定义如权利要求 1-11 任一项所述,

n 为 0、1、2、3、4 或 5,

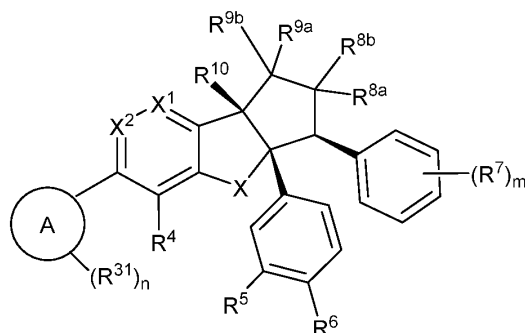


结构片段 $(R^{31})_n$ 的定义如 R^3 所定义, R^3 的定义如权利要求 1-11 任一项所述,

优选地, 环 A 选自 5-10 元杂芳基, 优选 5-9 元杂芳基, 优选 5-6 元杂芳基, 优选噁唑基、噻唑基、吡唑基、咪唑基、三氮唑基、四氮唑基、吡啶基和嘧啶基, 优选



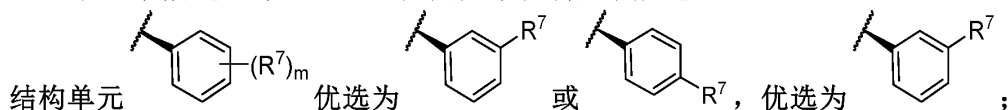
优选地, 所述化合物选自式 I-1-A 所示化合物,



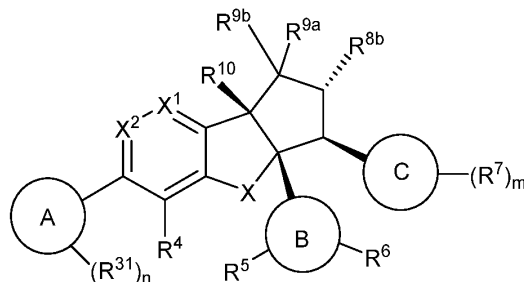
式 I-1-A

其中,

X、X¹、X²、R³¹、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R^{8a}、R^{8b}、R^{9a}、R^{9b}、R¹⁰和m的定义如权利要求1-11任一项所述,环A和n的定义如本权利要求所述,



优选地,所述化合物选自式 I-1-B 所示化合物,

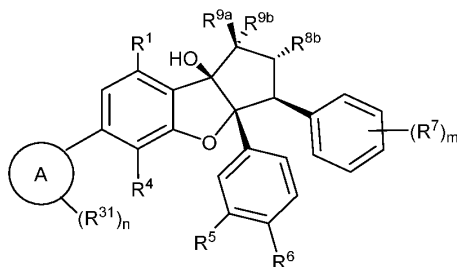


式 I-1-B

其中,

X、X¹、X²、环B、环C、R³¹、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R^{8b}、R^{9a}、R^{9b}、R¹⁰和m的定义如权利要求1-11任一项所述,环A和n的定义如本权利要求所述;

优选地,所述化合物选自式 I-1-AB-1D 所示化合物,



式 I-1-AB-1D

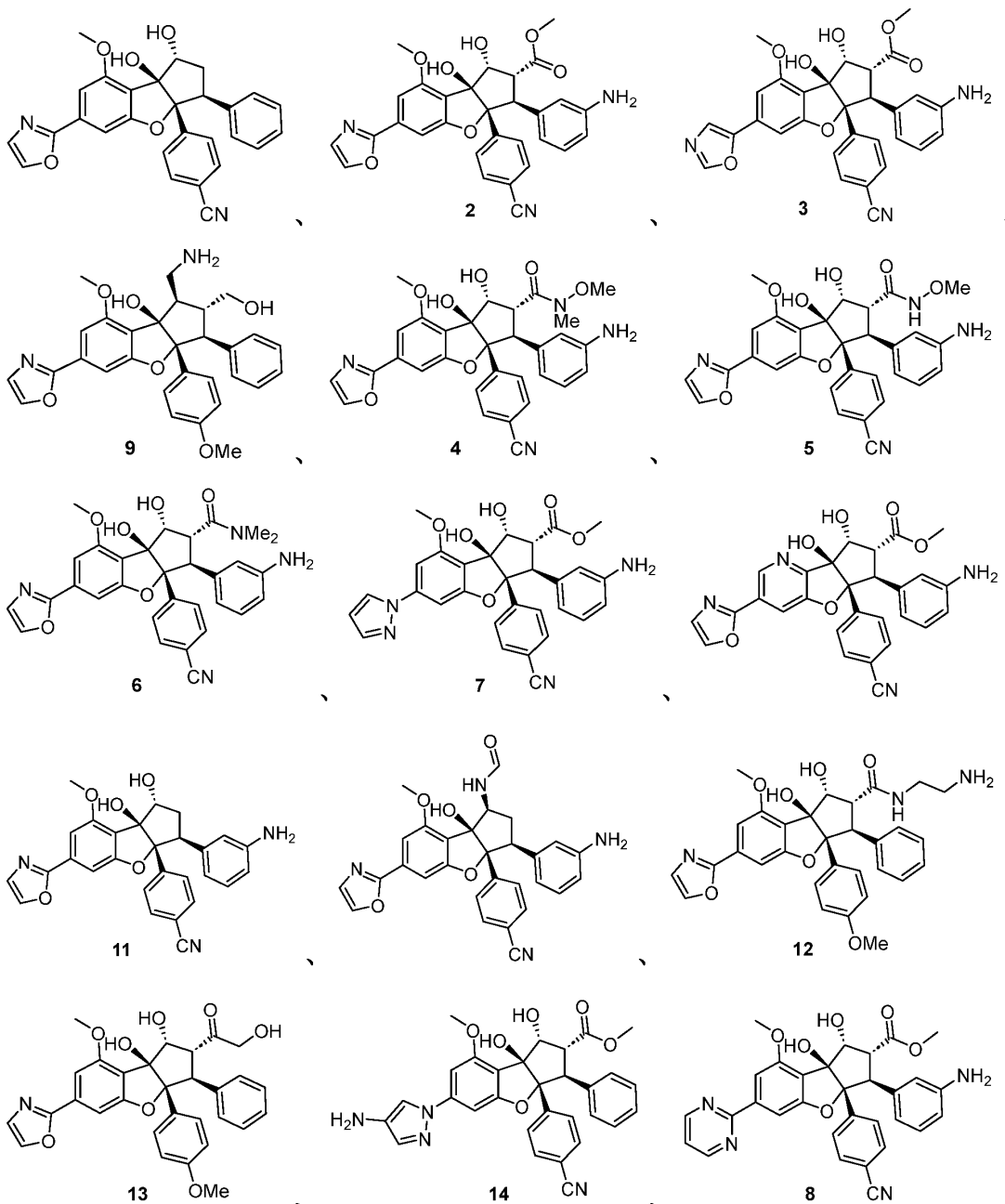
其中,

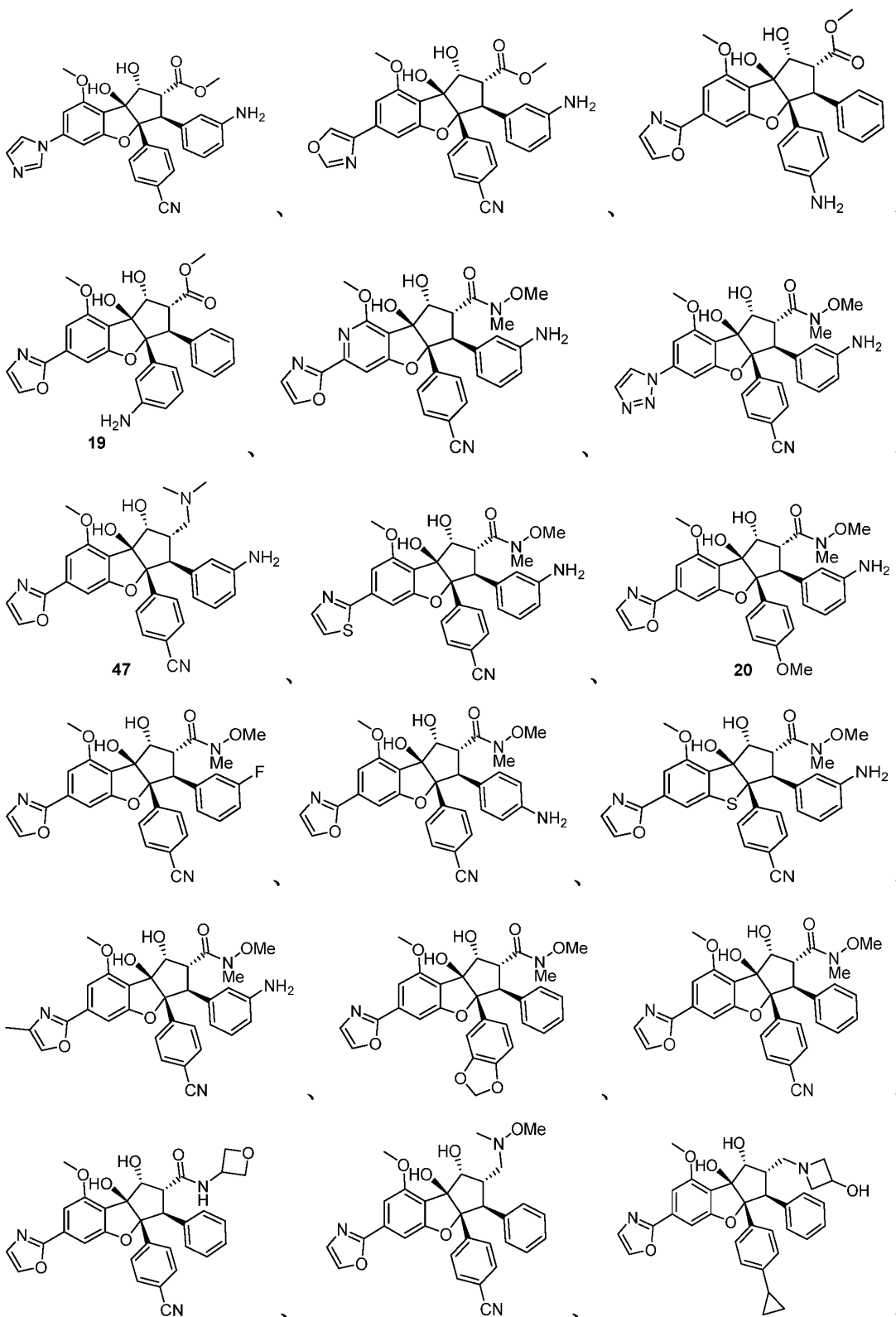
R³¹、R¹、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R^{8b}、R^{9a}、R^{9b}和m的定义如权利要求1-11任一项所

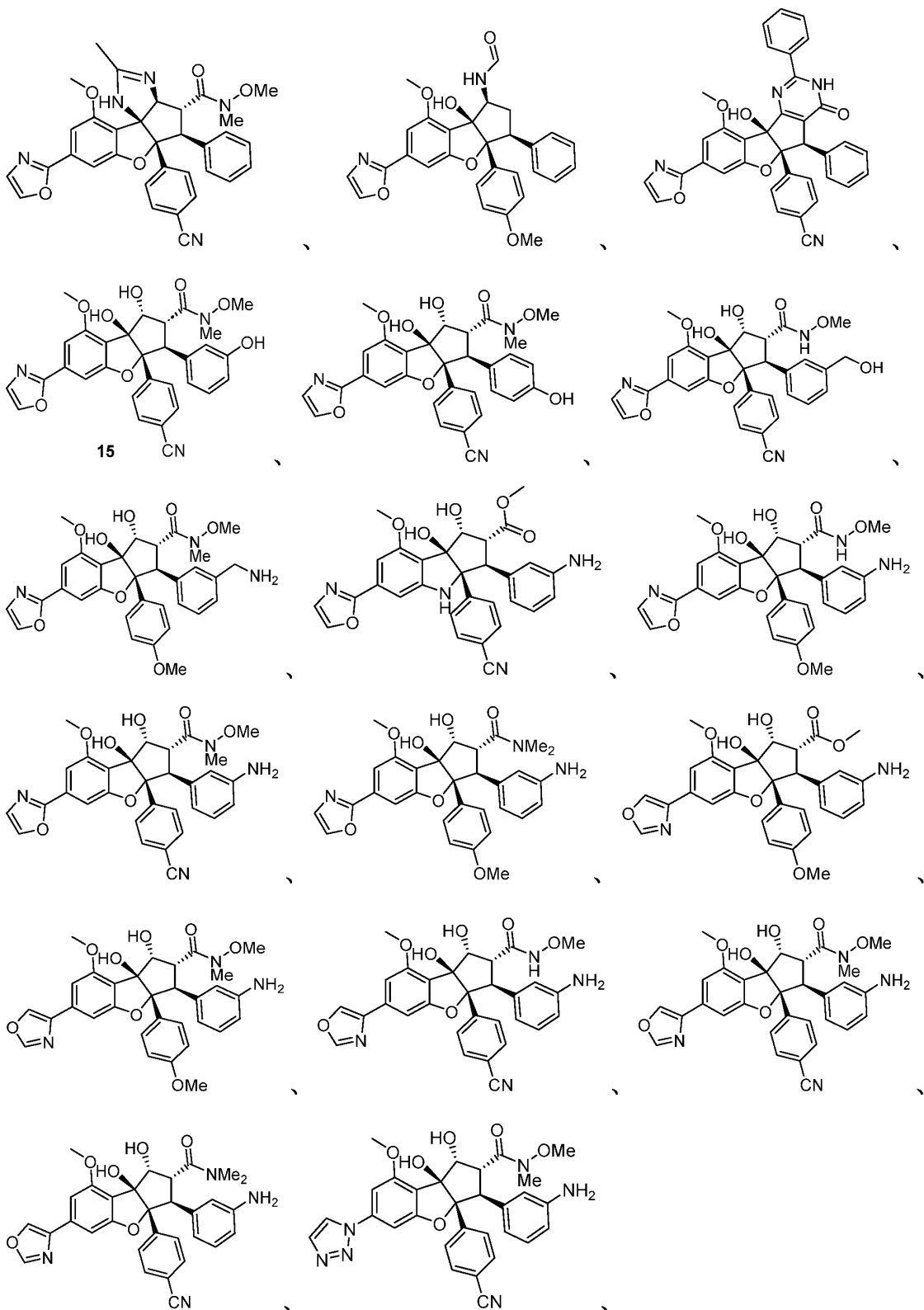
述, 环 A 和 n 的定义如本权利要求所述;

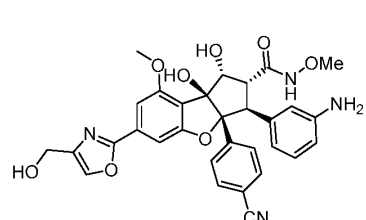
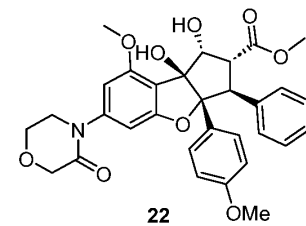
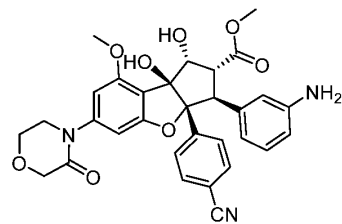
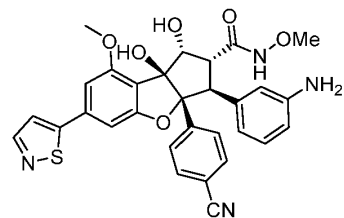
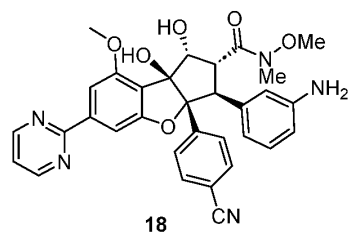
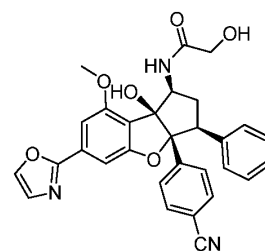
R^{8b1} 选自 **R** 和 **N(R)R**, **R** 的定义如权利要求 1、2 或 10 所述。

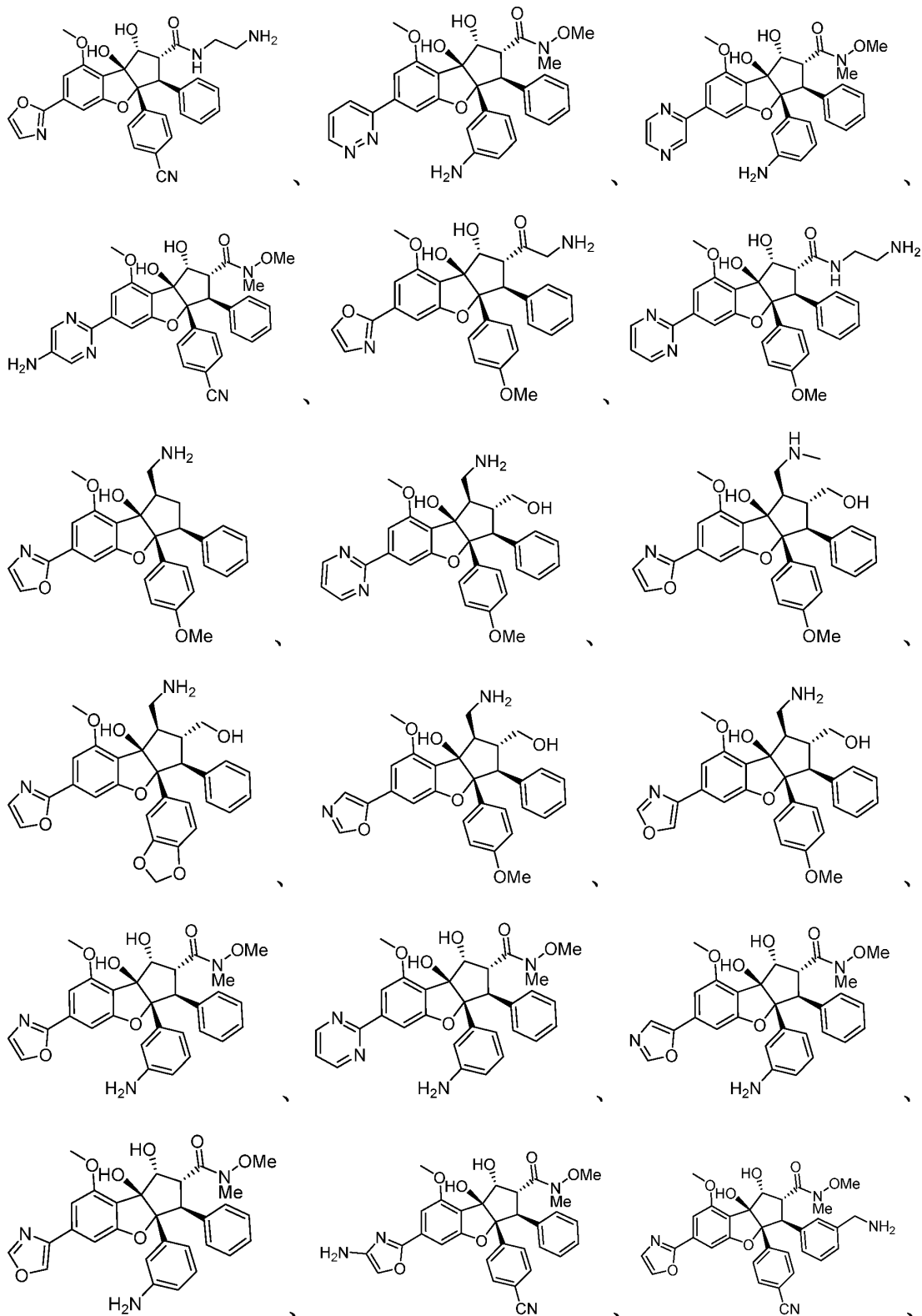
13. 权利要求 1-12 任一项所述的化合物或其消旋体、对映异构体、非对映异构体、可药用盐、同位素标记化合物，或前述形式的混合物，其中，所述化合物选自

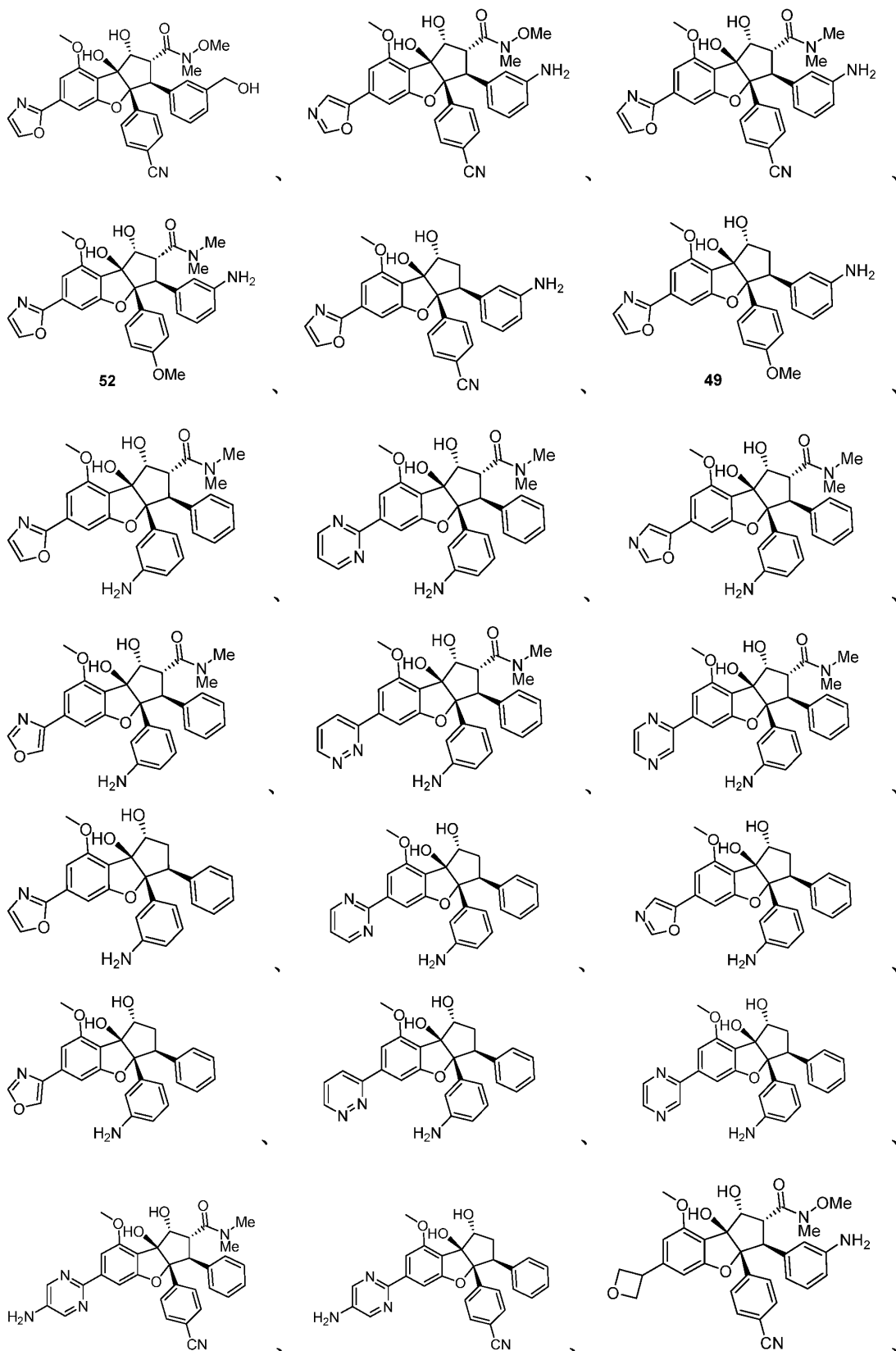


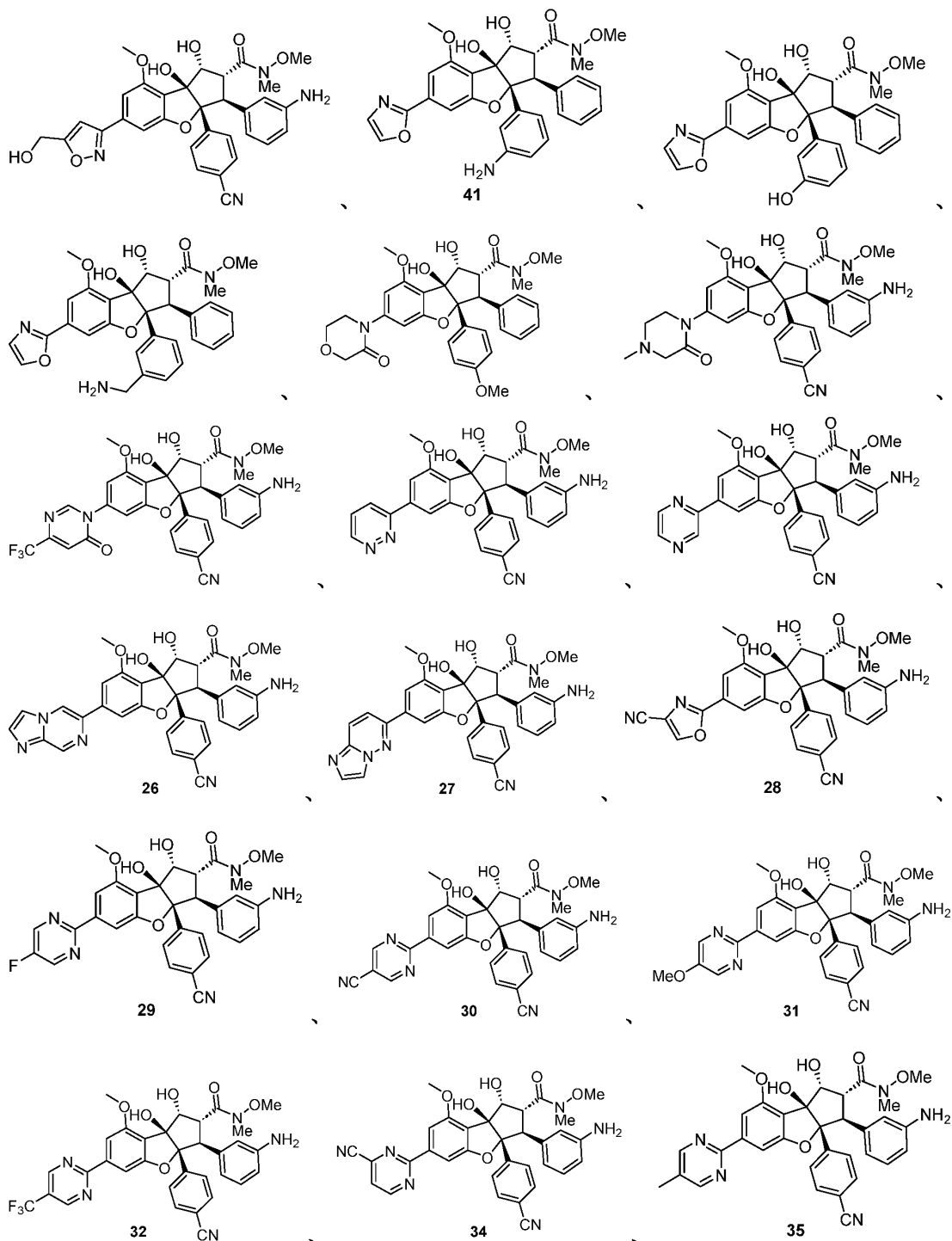


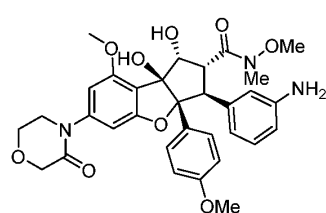
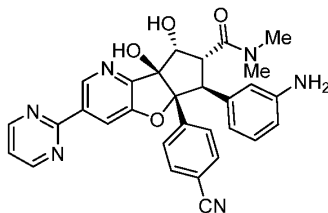
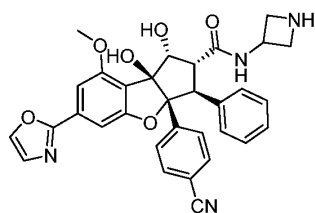
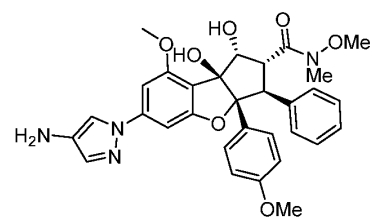
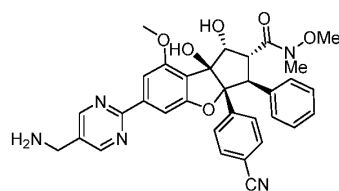
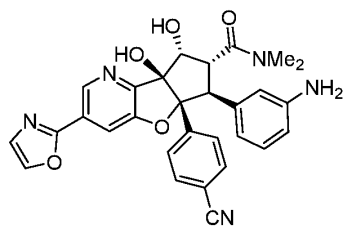
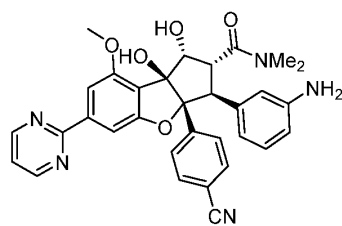
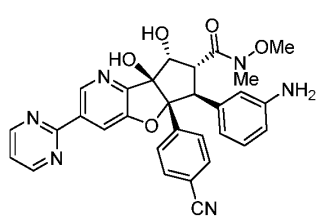
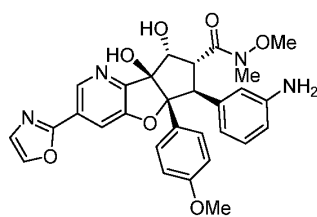
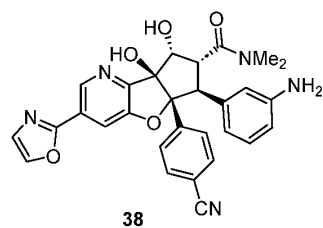
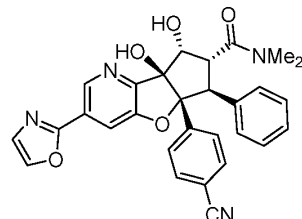
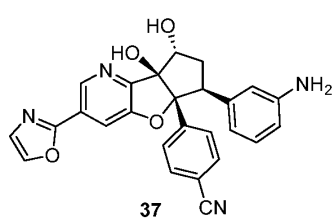
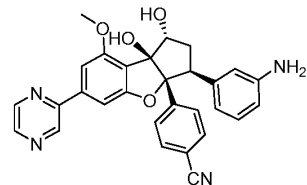
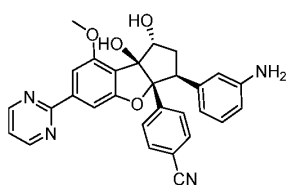
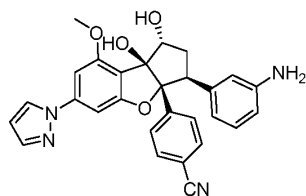
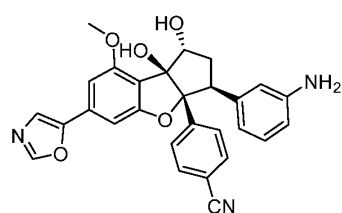
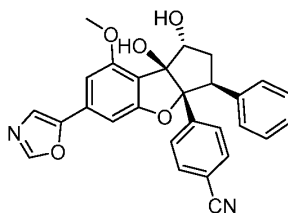
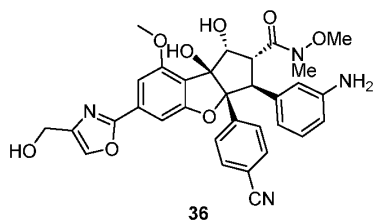


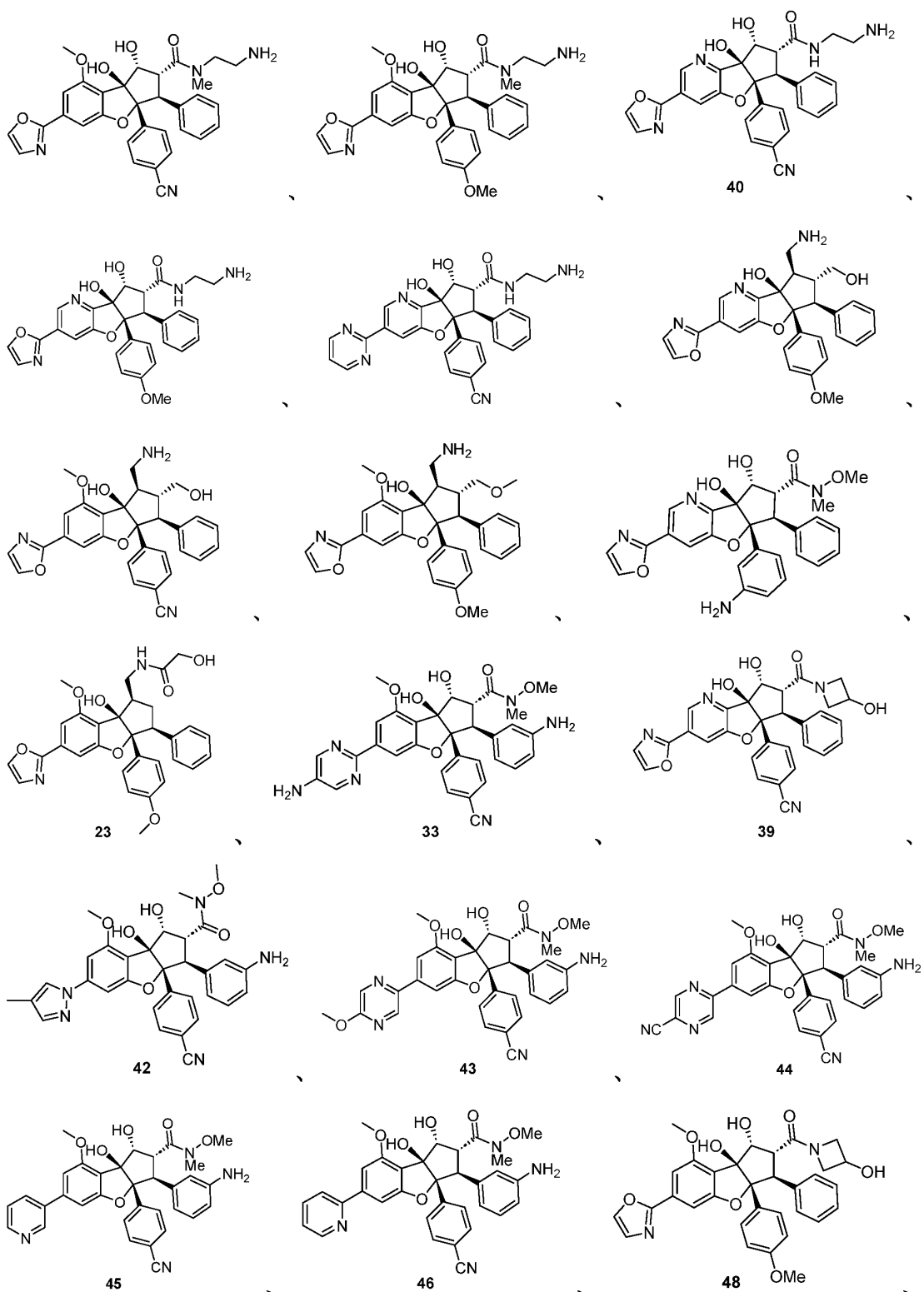


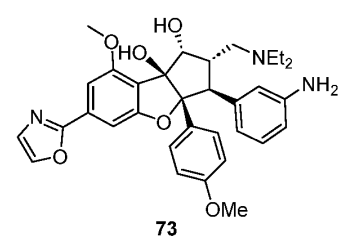
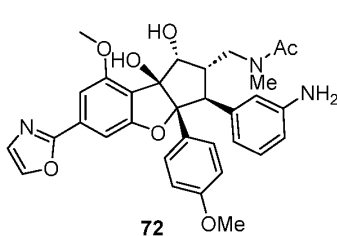
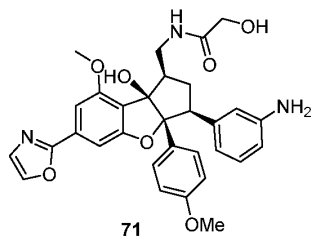
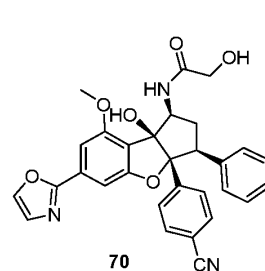
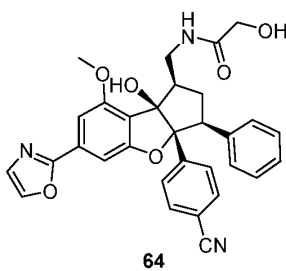
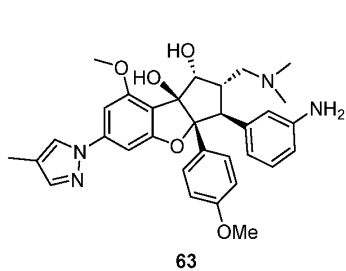
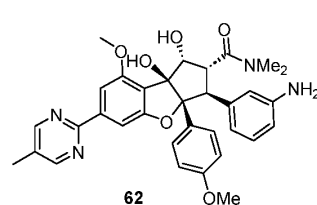
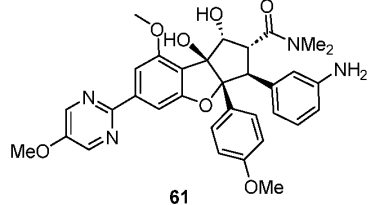
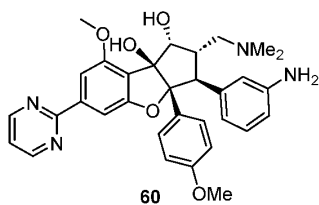
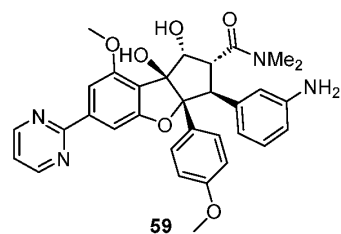
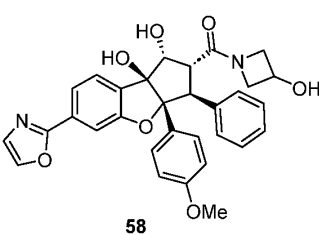
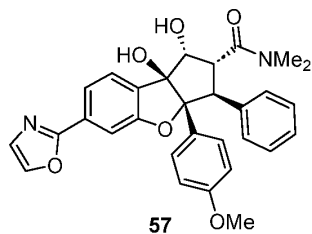
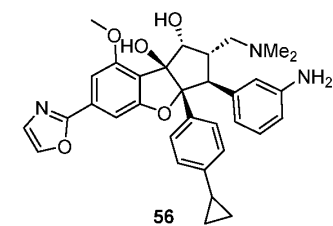
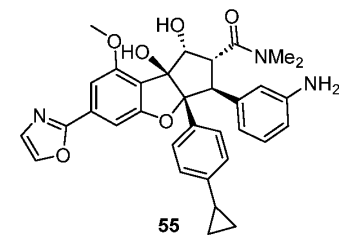
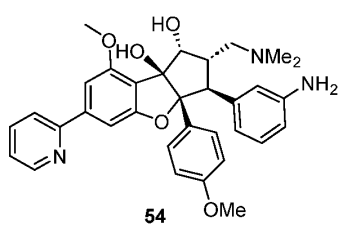
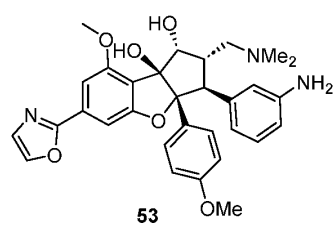
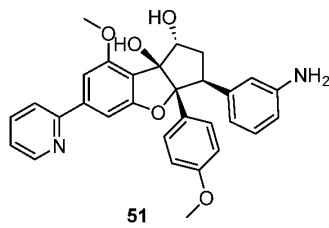
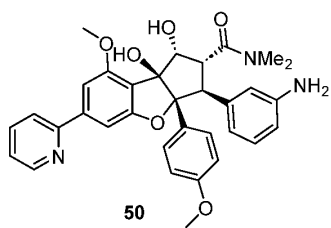


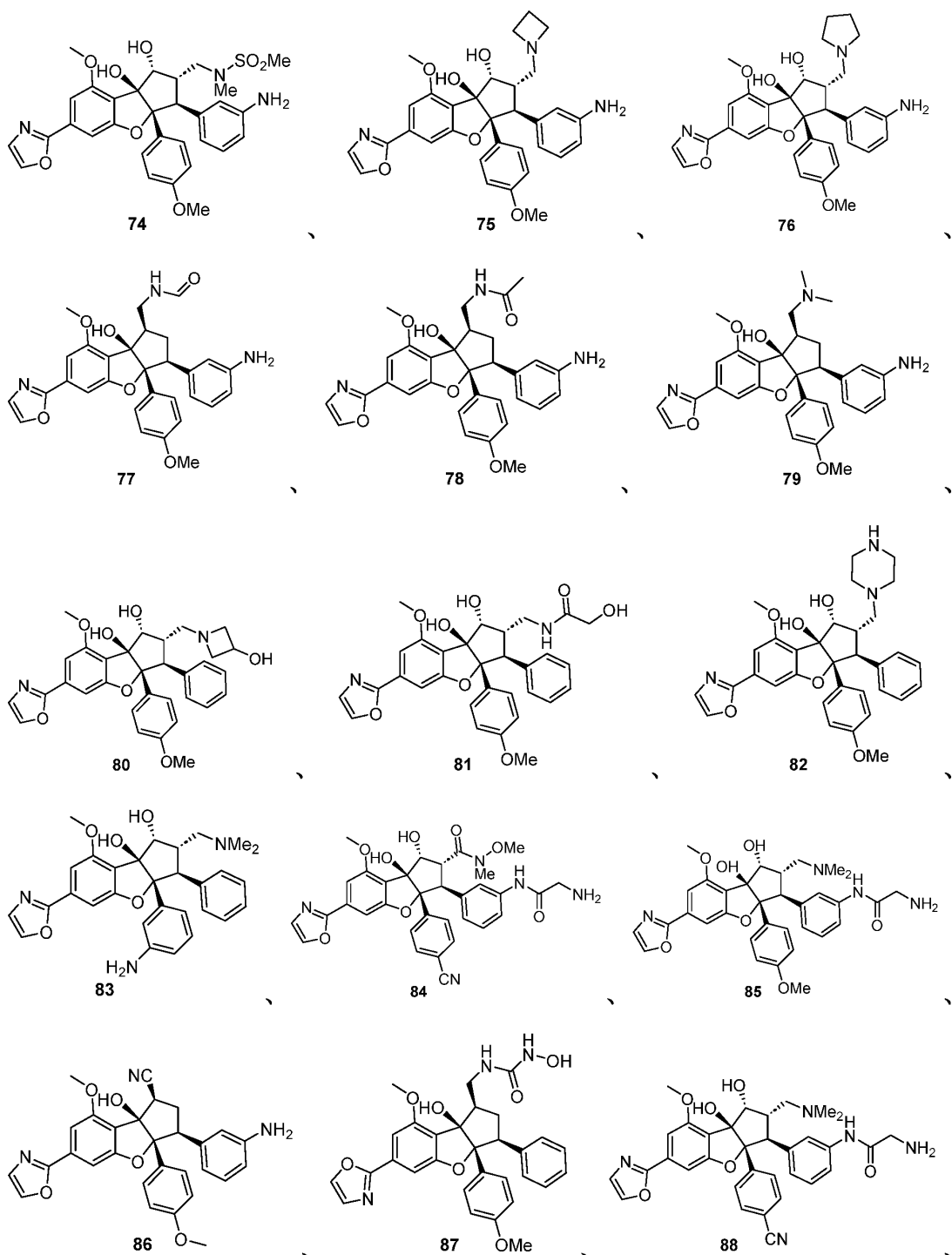


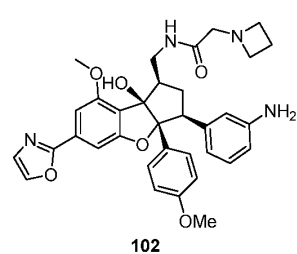
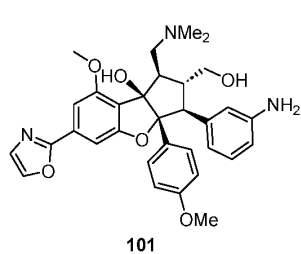
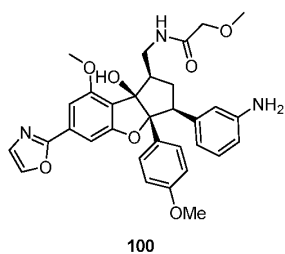
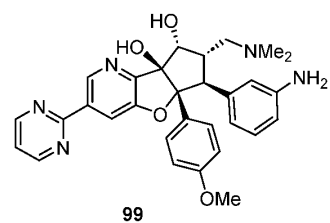
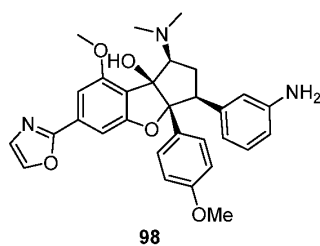
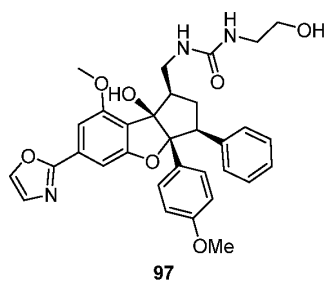
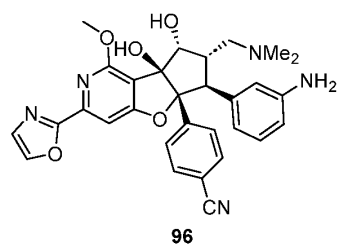
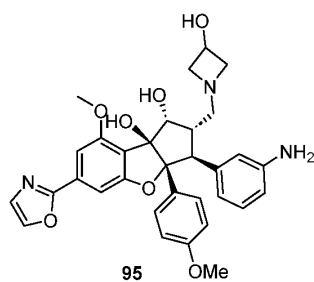
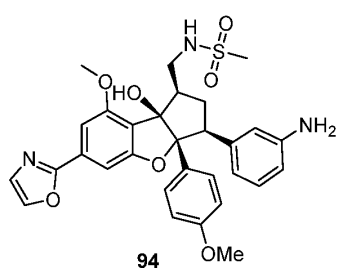
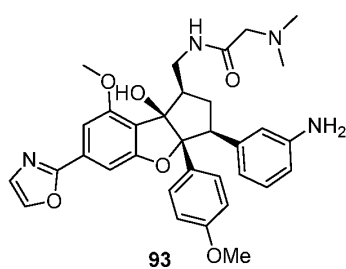
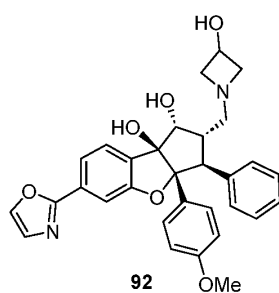
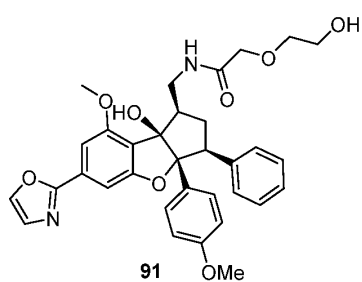
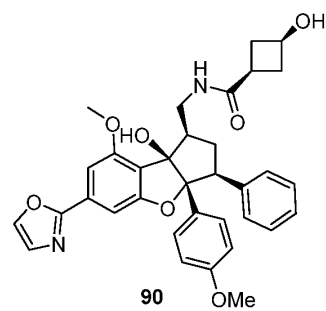
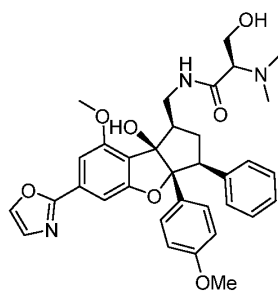
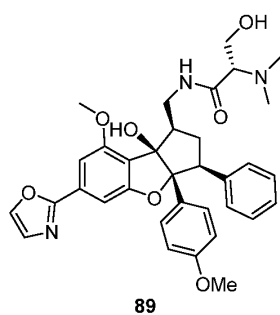


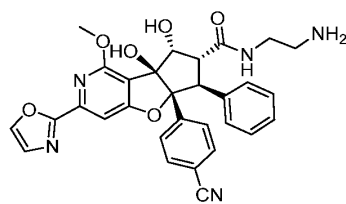
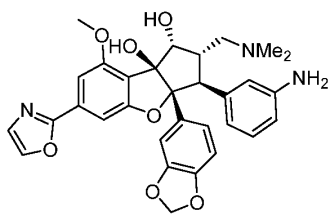
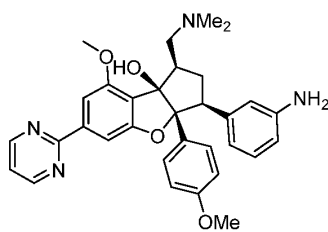
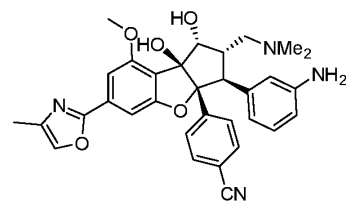
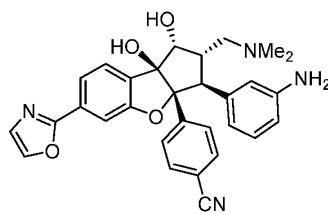
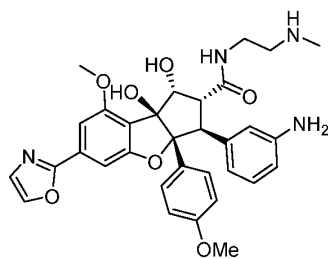
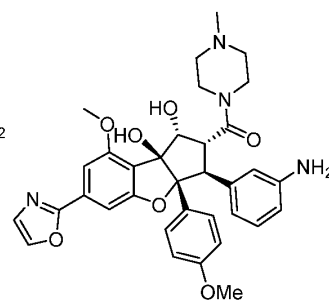
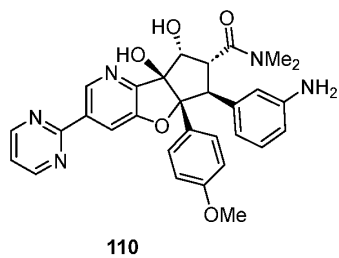
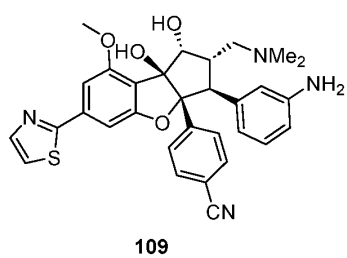
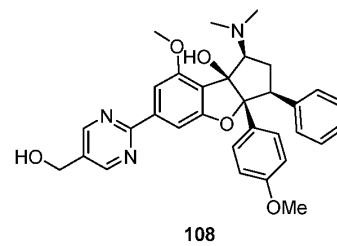
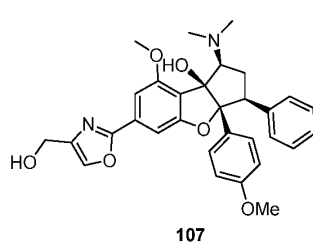
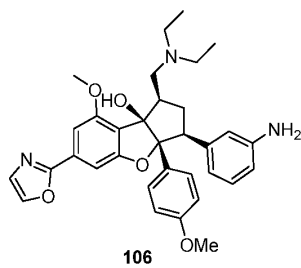
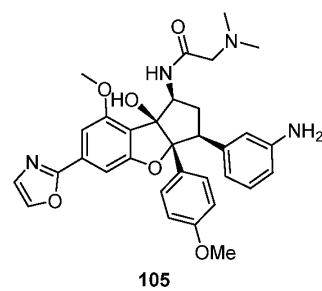
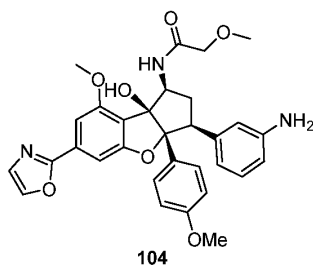
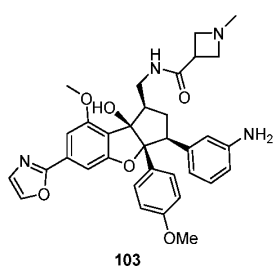


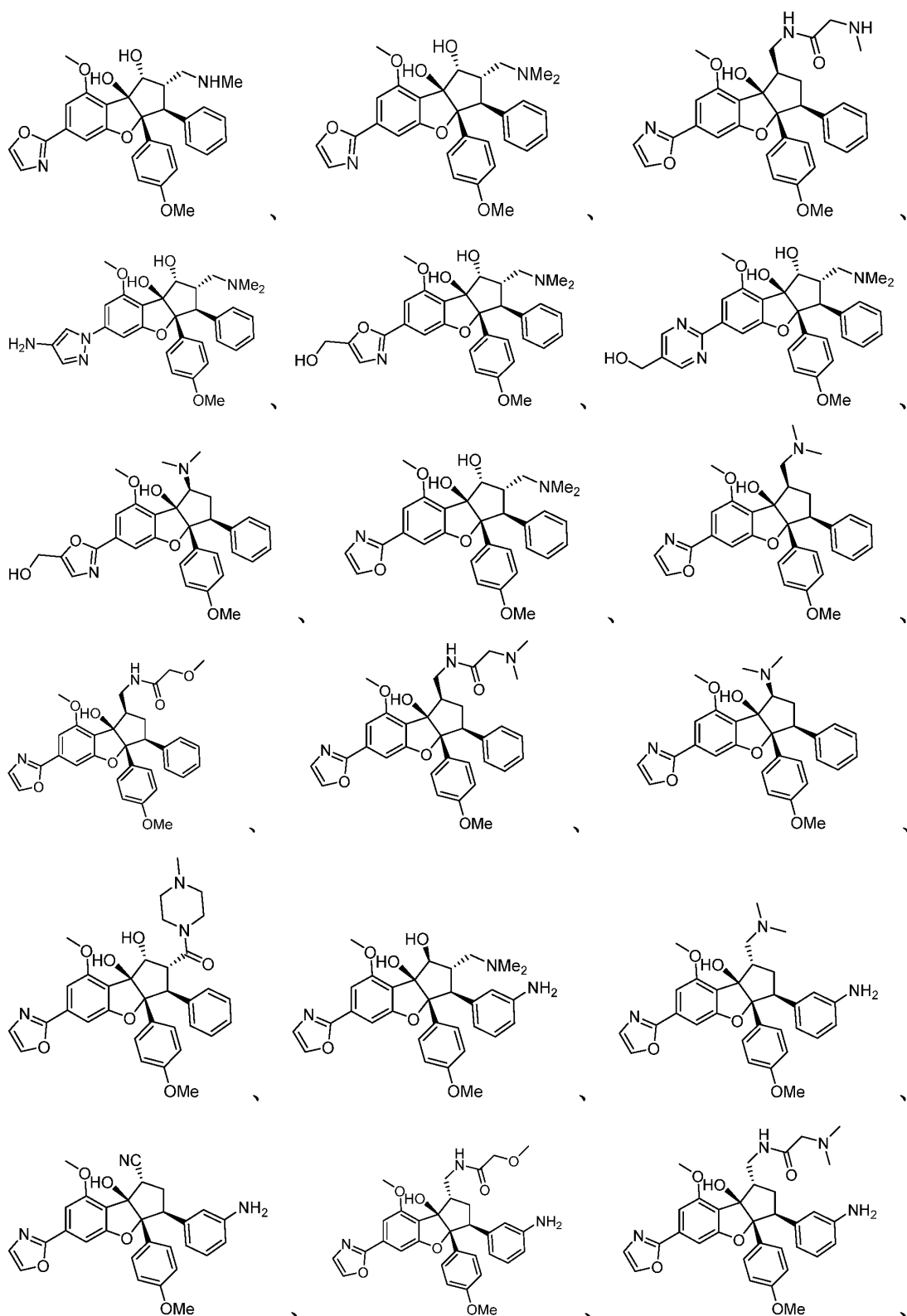


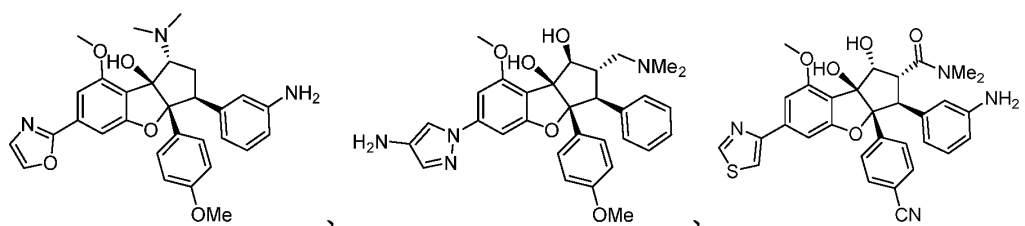












14. 药物组合物，其包含至少一种权利要求 1 至 13 任一项所述的化合物或其消旋体、对映异构体、非对映异构体、可药用盐、同位素标记化合物，或前述形式的混合物，以及一种或多种药用载体和/或赋形剂。

15. 权利要求 1 至 13 任一项所述的化合物或其消旋体、对映异构体、非对映异构体、可药用盐、同位素标记化合物，或前述形式的混合物，或权利要求 14 所述的药物组合物在制备用于治疗 and/或预防疾病或病症或减轻所述疾病或病症严重性的药物中的用途，其中所述疾病或病症为肿瘤或癌症；

优选地，所述肿瘤或癌症选自胃癌、大肠癌、乳腺癌、卵巢癌和肝癌。