

大环化合物及其制法和用途

本申请要求 2023 年 9 月 1 向中国国家知识产权局提交的专利申请号为 202311130834X 的在先申请、2024 年 4 月 17 向中国国家知识产权局提交的专利申请号为 2024104662832 的在先申请、2024 年 5 月 22 向中国国家知识产权局提交的专利申请号为 2024106442663 的在先申请、2024 年 6 月 26 向中国国家知识产权局提交的专利申请号为 2024108449718 的在先申请的优先权、2024 年 8 月 23 向中国国家知识产权局提交的专利申请号为 2024111714441 的在先申请的优先权。五件在先申请的全文通过引用的方式结合于本申请中。

技术领域

本公开属于医药领域，具体涉及能够抑制 RAS 蛋白活性的大环化合物及其制法和用途。

背景技术

RAS 基因 (Rat sarcoma viral oncogene homolog, 大鼠肉瘤病毒癌基因同源物) 编码一类约 21kDa 分子量的小 GTP 水解酶家族蛋白。哺乳动物的 RAS 家族包括 HRAS、KRAS 和 NRAS 三个成员，它们在多种细胞信号传导过程中起到分子开关的作用。当 RAS 结合 GDP 时，其处于休眠或关闭的失活状态。当细胞暴露于某些促生长性刺激物时，RAS 经诱导而使其所结合的 GDP 交换为 GTP 进而被活化，随后招募并激活其他下游靶蛋白(例如 Raf 与 PI3K)，从而促进细胞的增殖。RAS 蛋白内源性具有使 GTP 水解为 GDP(从而使其自身转换为失活状态)的活性，但转化速率较低。但当其与 GTP 酶活化蛋白(GAP)结合时，两者的相互作用极大地加速了 RAS 蛋白将 GTP 转化为 GDP 的速率，从而可以在细胞刺激结束时迅速将 RAS 恢复为失活状态，关闭信号通路传递。

在大约 30% 的人类肿瘤中可以发现 RAS 基因突变；其中 KRAS 突变最为常见，约占 85%，NRAS 和 HRAS 分别占 12% 和 3%。KRAS 突变在胰腺癌(86%)、结直肠癌(41%)和肺癌(32%)中占多数，NRAS 突变多见于黑色素瘤和急性骨髓性白血病，HRAS 突变多见于膀胱癌和头颈癌。在肿瘤中，RAS 基因突变主要是通过点突变的方式发生。已经发现有 150 多种不同的 RAS 点突变，其中以 G12 和 G13 位以及 Q61 的突变最为常见。这些致病性突变通常会影响 RAS 与 GAP 的相互作用以及 RAS 的内源性 GTP 水解酶活性，导致突变的 RAS 蛋白在细胞内主要以结合 GTP 的活化形式存在，令其介导的信号通路处于持续的激活状态，继而导致细胞增殖失控，最终促进肿瘤的形成。

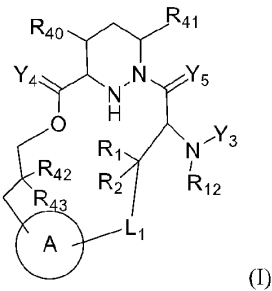
目前，针对 KRAS G12C 突变，已有靶向药物 AMG510 与 MRTX849 获批上市，用于 KRAS G12C 突变的非小细胞肺癌的治疗。但对于胰腺癌以及结直肠癌中经常出现的 KRAS G12D，KRAS G12V 突变，以及黑色素瘤和头颈癌中常见的 NRAS 和 HRAS 突变，均无相应的靶向药物获批。因此，研发高效的针对多种 RAS 突变的抑制剂具有重要的临床价值，也是新药研发领域的热点与难点。

发明内容

本公开提供了一类 RAS 抑制剂，其通过驱动 RAS 蛋白和细胞质伴侣蛋白(例如 cyclophilinA)之间形成高亲和力三元复合物，其与 RAS 蛋白和细胞质伴侣蛋白之间的非共价作用可以抑制 RAS 活性。

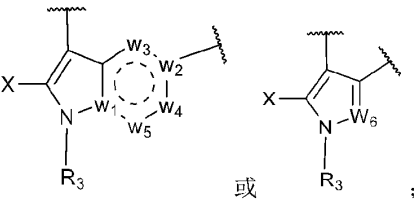
本公开的 RAS 抑制剂具有活性高、毒副作用低等优点，预期具有良好的理化性质和成药特性。

本公开的第一方面提供了式(I)所示化合物或其稳定的氘代衍生物或其立体异构体，或其药学上可接受的盐、溶剂合物或前药：



(I)

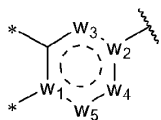
式中，



环 A 为

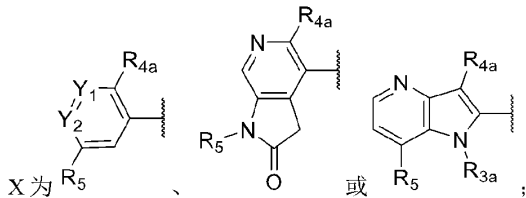
或

；



为苯基、5或6元杂芳基或5或6元杂环基；所述5或6元杂芳基的1个或2个环原子为选自氮、氧或硫的杂原子；所述5或6元杂环基的1个或2个环原子为选自氮、氧或硫的杂原子；所述5或6元杂环基为完全饱和杂环基或部分不饱和杂环基；或其中，W₁为CH、C或N；W₂为CH、C或N；W₃为CR₁₃、O、S、N或NH；W₄为CR₁₃、O、S、N或NH；W₅为不存在、O或CR₁₄；*表示与左侧部分连接位点；

5 W₆选自CR₁₃或N；



X为R₅、或

Y₁为N或CH；其中N可以被氧化(N⁺-O)；

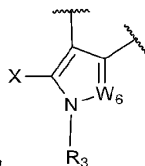
Y₂为N或CH；其中N可以被氧化(N⁺-O)；

R₄₂为氢、卤素、取代或未取代的C₁₋₆烷基；R₄₃为氢、卤素、取代或未取代的C₁₋₆烷基；或者

10 R₄₂和R₄₃与相连的碳原子共同形成取代或未取代的C₃₋₆环烷基或者取代或未取代的3到8元杂环基；

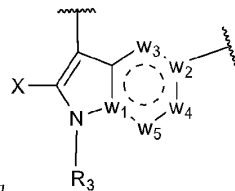
R₄₀为氢、卤素、取代或未取代的C₁₋₆烷基；R₄₁为氢、卤素、取代或未取代的C₁₋₆烷基；或者

R₄₀和R₄₁相连形成-CH₂-或-CH₂CH₂-；其中-CH₂-或-CH₂CH₂-任选地被一个或多个选自氘、卤素、C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷基、氘代C₁₋₆烷基的基团取代；



当环A为时，L₁为-N(R₀₀)C(=O)-、-N(R₀₀)C(=O)-O-、-C₁₋₄烷基-N(R₀₀)C(=O)-、-C(=O)N(R₀₀)-C₁₋

15 4烷基-、-C₁₋₄烷基-N(R₀₀)C(=S)-、-取代或未取代的C₁₋₆烷基-O-、-取代或未取代的C₂₋₆烯基-O-、取代或未取代的C₃₋₆环烷基、取代或未取代的3到8元杂环基、取代或未取代的C₆₋₁₀芳基、取代或未取代的5或6元单环杂芳基、取代或未取代的8至10元双环杂芳基、-L₂-取代或未取代的C₆₋₁₀芳基-、-L₂-取代或未取代的5或6元单环杂芳基-、-L₂-取代或未取代的8或10元双环杂芳基-或者-L₂-取代或未取代的3到8元杂环基-；L₂为C₃₋₆环烷基、3到8元杂环基、-O-、-C₁₋₄烷基-、-N(R₀₀)-、-C(=O)-、-CR₀₉=CR₁₀-、-N(R₀₀)C(=O)-或-N(R₀₀)C(=S)-；



20 当环A为时；

当W₁、W₂、W₃、W₄、W₅中至少有一个为选自O、S、N或NH的杂原子时；L₁为-N(R₀₀)C(=O)-、-N(R₀₀)C(=O)-O-、-C₁₋₄烷基-N(R₀₀)C(=O)-、-C(=O)N(R₀₀)-C₁₋₄烷基-、-C₁₋₄烷基-N(R₀₀)C(=S)-、-取代或未取代的C₁₋₆烷基-O-、-取代或未取代的C₂₋₆烯基-O-、取代或未取代的C₃₋₆环烷基、取代或未取代的3到8元杂环基、取代或未取代的C₆₋₁₀芳基、取代或未取代的5或6元单环杂芳基、取代或未取代的8至10元双环杂芳基、-L₂-取代或未取代的C₆₋₁₀芳基-、-L₂-取代或未取代的5或6元单环杂芳基-或者-L₂-取代或未取代的3到8元杂环基-；

25 L₂为-O-、-C₁₋₄烷基-、-N(R₀₀)-、-C(=O)-、-CR₀₉=CR₁₀-、-N(R₀₀)C(=O)-或-N(R₀₀)C(=S)-；

或者，

当W₁、W₂均为C；W₃、W₄、W₅均为CH时，L₁为-N(R₀₀)C(=O)-O-、-C₁₋₄烷基-N(R₀₀)C(=O)-、-N(R₀₀)C(=O)-C₁₋₄烷基-、-C₁₋₄烷基-N(R₀₀)C(=S)-、-取代或未取代的C₁₋₆烷基-O-或取代或未取代的C₂₋₆烯基-O-；

30 R₀₀为氢或C₁₋₆烷基；

R₁为氢、氘、卤素、羟基、C₁₋₆烷基或取代或未取代的C₁₋₆杂烷基；

R₂为氢、氘、卤素、C₁₋₆烷基或取代或未取代的C₁₋₆杂烷基；

R_{3a}为C₁₋₆烷基或氘代C₁₋₆烷基；

R_{4a}为取代或未取代的C₁₋₆烷基、取代或未取代的C₃₋₆环烷基或取代或未取代的3到8元杂环基；

35 R₅为氢、-NR₀₁R₀₂、-C(R₀₅)R₀₃R₀₄、-C₁₋₄烷基-NR₀₁R₀₂、-C₁₋₄烷基-C(R₀₅)R₀₃R₀₄、-C₁₋₄烷基-C(=O)-NR₀₁R₀₂、-C₁₋₄烷基-C(=O)-C(R₀₅)R₀₃R₀₄、-C₁₋₄烷基-C(=O)-C₁₋₄烷基-NR₀₁R₀₂、-C₁₋₄烷基-C(=O)-C₁₋₄烷基-C(R₀₅)R₀₃R₀₄、-C₁₋₄烷

基-N(R₀₆)C(=O)-NR₀₁R₀₂、-C₁₋₄烷基-N(R₀₆)C(=O)-C(R₀₅)R₀₃R₀₄、-C₁₋₄烷基-N(R₀₆)C(=O)-C₁₋₄烷基-NR₀₁R₀₂、-C₁₋₄烷基-N(R₀₆)C(=O)-C₁₋₄烷基-C(R₀₅)R₀₃R₀₄、-O-C₁₋₄烷基-NR₀₁R₀₂、-O-C₁₋₄烷基-C(R₀₅)R₀₃R₀₄、-O-C₁₋₄烷基-N(R₀₆)C(=O)-R₀₃、-O-C(R₀₅)R₀₃R₀₄、-C₁₋₄烷基-NR₀₁R₀₂、-C₁₋₄烷基-C(R₀₅)R₀₃R₀₄、-N(R₀₆)C(=O)-NR₀₁R₀₂、-N(R₀₆)C(=O)-C(R₀₅)R₀₃R₀₄、-C₂₋₄炔基-NR₀₁R₀₂、-C₂₋₄炔基-C(=O)-NR₀₁R₀₂、-C₂₋₄炔基-C(R₀₅)R₀₃R₀₄、-C₁₋₄烷基-C₂₋₄炔基-NR₀₁R₀₂、
5 -C₁₋₄烷基-C₂₋₄炔基-C(R₀₅)R₀₃R₀₄、-C₂₋₄炔基-C₁₋₄烷基-NR₀₁R₀₂、-C₂₋₄炔基-C₁₋₄烷基-C(R₀₅)R₀₃R₀₄、-C₁₋₄烷基-C₂₋₄炔基-C₁₋₄烷基-NR₀₁R₀₂、-CH=CR₀₁R₀₂、-C₂₋₄烯基-NR₀₁R₀₂、-C₂₋₄烯基-C(R₀₅)R₀₃R₀₄、-C₁₋₄烷基-C₂₋₄烯基-NR₀₁R₀₂、-C₁₋₄烷基-C₂₋₄烯基-C(R₀₅)R₀₃R₀₄、-C₂₋₄烯基-C₁₋₄烷基-NR₀₁R₀₂、-C₂₋₄烯基-C₁₋₄烷基-C(R₀₅)R₀₃R₀₄、-C₁₋₄烷基-C₂₋₄烯基-C₁₋₄烷基-NR₀₁R₀₂、-C=CR₀₃R₀₄、-O-C₁₋₄烷基-取代或未取代的3至8元单环杂环基、-O-C₁₋₄烷基-取代或未取代的5
10 至15元三环杂环基、-O-C₁₋₄烷基-取代或未取代的7至12元双环杂环基、-O-取代或未取代的3至8元单环杂环基、
-O-取代或未取代的5至15元三环杂环基、-O-取代或未取代的7至12元双环杂环基、-N=S(=O)(R₀₆)(-C₁₋₄烷基-NR₀₁R₀₂)、-N(R₀₆)-S(=O)(-C₁₋₄烷基-NR₀₁R₀₂)、-S(=O)(R₀₆)(=N-R₀₆)、-S(=O)(-C₁₋₄烷基-NR₀₁R₀₂)(=N-R₀₆)、-S(=O)₂(-C₁₋₄烷基-NR₀₁R₀₂)、-S(=O)(-C₁₋₄烷基-NR₀₁R₀₂)、-S(=O)₂(-C₁₋₄烷基-C(R₀₅)R₀₃R₀₄)、-S(=O)(-C₁₋₄烷基-C(R₀₅)R₀₃R₀₄)、
-C₂₋₄炔基-取代或未取代的5或6元单环杂芳基、-C₂₋₄炔基-取代或未取代的8至10元双环杂芳基、-C₂₋₄炔基-取代
15 或未取代的6至12元杂芳基并杂环基、取代或未取代的C₆₋₁₀芳基、取代或未取代的5或6元单环杂芳基、取代或
未取代的8至10元双环杂芳基、取代或未取代的C₆₋₁₀芳基-取代或未取代的3至8元单环杂环基、取代或未取代的
5或6元单环杂芳基-取代或未取代的3至8元单环杂环基、取代或未取代的C₆₋₁₀芳基-C₁₋₄烷基-取代或未取代的3
至8元单环杂环基、取代或未取代的5或6元单环杂芳基-取代或未取代的3至8元单环杂环基、取代或未取代的
C₆₋₁₀芳基并取代或未取代的3至8元单环杂环基、取代或未取代的5或6元单环杂芳基并取代或未取代的3
20 至8元单环杂环基、取代或未取代的C₆₋₁₀芳基-C₁₋₄烷基-NR₀₁R₀₂或取代或未取代的5或6元单环杂芳基-C₁₋₄烷基-
NR₀₁R₀₂;

R₀₁、R₀₂各自独立地选自氢、取代或未取代的C₁₋₆烷基、取代或未取代的C₁₋₆烷氧基、取代或未取代的C₃₋₆环
烷基、取代或未取代的C₂₋₆烯基、取代或未取代的C₂₋₆炔基;或,

R₀₁、R₀₂与相连的氮原子共同形成取代或未取代的5至15元三环杂环基、取代或未取代的7至12元双环杂
环基或取代或未取代的3至8元单环杂环基;

25 R₀₃、R₀₄各自独立地选自氢、取代或未取代的C₁₋₆烷基、取代或未取代的C₁₋₆烷氧基、取代或未取代的C₂₋₆烯
基、取代或未取代的C₂₋₆炔基;其中所述C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基上同一个碳原子的2个氢原子任选地同时被-(CH₂)_j-
取代进而形成环烷基,其中j为2、3、4、5或6;或

R₀₃、R₀₄与相连的碳原子共同形成取代或未取代的5至15元三环杂环基、取代或未取代的7至12元双环杂
环基、取代或未取代的3至8元单环杂环基、取代或未取代的5或6元单环杂芳基或者取代或未取代的8至10元
30 双环杂芳基;

R₀₅为氢、氘、卤素、氘代C₁₋₆烷基或C₁₋₆烷基;

R₀₆为氢、氘或C₁₋₆烷基;

Y₃为-C(=O)R₆、-C(=S)R₆、-S(=O)(R₀₇)(=N-R₀₈)、-S(=O)(R₀₇)(R₀₈)、-S(=O)₂(R₀₇)(R₀₈)、-P(=O)(R₀₇)(R₀₈)、
35 C(=O)-C₁₋₄烷基-NR₆-S(=O)(R₀₇)(=N-R₀₈)、-C(=O)-C₁₋₄烷基-N=S(=O)(R₀₇)(R₀₈)或R₁₁;R₁₂为氢、C₁₋₆烷基或氘代C₁₋₆
烷基;

或者Y₃、R₁₂和与它们相连的氮原子共同形成取代或未取代的含氮的3到8元杂环基;所述含氮的3到8元杂
环基的一个环原子为氮原子以及任选的一个或多个(如1、2或3个)环原子为选自氮、氧、硫或磷的杂原子;

R₆为取代或未取代的C₁₋₆烷基、取代或未取代的C₁₋₆杂烷基、取代或未取代的C₃₋₆环烷基、取代或未取代的3
40 到8元杂环基、取代或未取代的C₆₋₁₀芳基、取代或未取代的5或6元单环杂芳基或者取代或未取代的8至10元
双环杂芳基;

R₁₁为取代或未取代的3到10元杂环基、取代或未取代的5或6元单环杂芳基、取代或未取代的8至10元双
环杂芳基、取代或未取代的6至12元杂芳基并杂环基、取代或未取代的6至12元杂芳基并杂环基、取代或未取代
的7至12元双环杂环基或取代或未取代的5至15元三环杂环基;

R₀₇为氢、氘、取代或未取代的C₁₋₆烷基或取代或未取代的C₃₋₆环烷基;所述取代是指被选自下组的一个或多
45 个(例如1、2、3或4个)基团所取代:氘、C₁₋₆烷基、C₁₋₆杂烷基和5或6元单环杂芳基;

R₀₈为氢、氘、取代或未取代的C₁₋₆烷基或取代或未取代的C₃₋₆环烷基;所述取代是指被选自下组的一个或多
个(例如1、2、3或4个)基团所取代:氘、C₁₋₆烷基、C₁₋₆杂烷基和5或6元单环杂芳基;

R₀₉为氢、氘、卤素或取代或未取代的C₁₋₆烷基;所述取代是指被选自下组的一个或多个(例如1、2、3或4个)
基团所取代:氘和卤素;

50 R₁₀为氢、氘、卤素或取代或未取代的C₁₋₆烷基;所述取代是指被选自下组的一个或多个(例如1、2、3或4个)
基团所取代:氘和卤素;

Y₅为O或S;

Y₄为O或S;

R₃为氢、取代或未取代的C₁₋₆烷基、取代或未取代的C₁₋₆杂烷基、取代或未取代的C₂₋₆烯基、取代或未取代的
55 C₂₋₆炔基、取代或未取代的C₃₋₆环烷基、取代或未取代的3到8元杂环基、取代或未取代的C₆₋₁₀芳基、取代或未取
代的5或6元单环杂芳基或者取代或未取代的8至10元双环杂芳基;

R₁₃ 为氢、卤素、取代或未取代的 C₁₋₆ 烷基或取代或未取代的 C₁₋₆ 烷氧基；R₁₄ 为氢、卤素或取代或未取代的 C₁₋₆ 烷基；或者

W₄ 和 W₅ 中，R₁₃ 和 R₁₄ 与相连的碳原子共同形成取代或未取代的 C₃₋₆ 环烷基、取代或未取代的 C₆₋₁₀ 芳基、取代或未取代的 5 或 6 元单环杂芳基或者取代或未取代的 3 到 8 元杂环基；或者

W₅ 中的 R₁₄ 和 R₃ 与相连的原子共同形成取代或未取代的含氮的 4 至 8 元单环杂环基；所述含氮的 4 至 8 元单环杂环基的一个环原子为氮原子以及任选的一个或多个(如 1、2 或 3 个)环原子为选自氮、氧、硫或磷的杂原子；或者

W₆ 中的 R₁₃ 和 R₃ 与相连的原子共同形成取代或未取代的含氮的 3 至 8 元单环杂环基或取代或未取代的 5 或 6 元单环杂芳基；所述含氮的 3 至 8 元单环杂环基的一个环原子为氮原子以及任选的一个或多个(如 1、2 或 3 个)环原子为选自氮、氧、硫或磷的杂原子；

上述各基团中，所述取代各自独立地指上述基团各自独立地被 1、2、3、4、5 或 6 个选自 S1 组的基团所取代；所述 S1 组的基团各自独立地选自下组：-SF₅、氘、氧代(=O)、硫代(=S)、=CR^aR^f、=NR^e、卤素、氰基、羟基、羧基、硝基、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₂₀ 环烷基、3 到 20 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基、5 或 6 元单环杂芳基、8 至 10 元双环杂芳基、-O-C₃₋₂₀ 环烷基、-O-3 到 20 元杂环基、-O-C₆₋₁₄ 芳基、-O-5 或 6 元单环杂芳基、-O-8 至 10 元双环杂芳基、-C≡C-C₃₋₂₀ 环烷基、-C≡C-3 到 20 元杂环基、-C≡C-C₆₋₁₄ 芳基、-C≡C-5 或 6 元单环杂芳基、-C≡C-8 至 10 元双环杂芳基、-C≡C-C₁₋₄ 烷基-C₃₋₂₀ 环烷基、-C≡C-C₁₋₄ 烷基-3 到 20 元杂环基、-C≡C-C₁₋₄ 烷基-C₆₋₁₄ 芳基、-C≡C-C₁₋₄ 烷基-5 或 6 元单环杂芳基、-C≡C-C₁₋₄ 烷基-8 至 10 元双环杂芳基、-C₁₋₄ 烷基-羟基、-C₁₋₄ 烷基-氰基、-C₁₋₄ 烷基-C₁₋₆ 烷基、-C₁₋₄ 烷基-C₁₋₆ 烷氧基、-C₁₋₄ 烷基-C₃₋₂₀ 环烷基、-C₁₋₄ 烷基-O-C₃₋₂₀ 环烷基、-C₁₋₄ 烷基-3 到 20 元杂环基、-C₁₋₄ 烷基-O-3 到 20 元杂环基、-C₁₋₄ 烷基-C₆₋₁₄ 芳基、-C₁₋₄ 烷基-O-C₆₋₁₄ 芳基、-C₁₋₄ 烷基-5 或 6 元单环杂芳基、-C₁₋₄ 烷基-O-5 或 6 元单环杂芳基、-C₁₋₄ 烷基-8 至 10 元双环杂芳基、-C₁₋₄ 烷基-O-8 至 10 元双环杂芳基、-O-C₁₋₄ 烷基-羟基、-O-C₁₋₄ 烷基-氰基、-O-C₁₋₄ 烷基-C₁₋₆ 烷基、-O-C₁₋₄ 烷基-C₁₋₆ 烷氧基、-O-C₁₋₄ 烷基-C₃₋₂₀ 环烷基、-O-C₁₋₄ 烷基-O-C₃₋₂₀ 环烷基、-O-C₁₋₄ 烷基-3 到 20 元杂环基、-O-C₁₋₄ 烷基-O-3 到 20 元杂环基、-O-C₁₋₄ 烷基-C₆₋₁₄ 芳基、-O-C₁₋₄ 烷基-O-C₆₋₁₄ 芳基、-O-C₁₋₄ 烷基-5 或 6 元单环杂芳基、-O-C₁₋₄ 烷基-O-5 或 6 元单环杂芳基、-O-C₁₋₄ 烷基-8 至 10 元双环杂芳基、-O-C₁₋₄ 烷基-O-8 至 10 元双环杂芳基、-S(=O)₂-C₁₋₆ 烷基、-S(=O)₂-C₃₋₂₀ 环烷基、-S(=O)₂-3 到 20 元杂环基、-C(=O)-O-C₁₋₆ 烷基、-C(=O)-O-C₃₋₂₀ 环烷基、-C(=O)-C₁₋₆ 烷基、-C(=O)-C₃₋₂₀ 环烷基、-C(=O)-C₆₋₁₄ 芳基、-NR^{a1}R^{b1}、-C(=O)-NR^{a1}R^{b1}、-C(=O)-NR^{d1}-C₁₋₄ 烷基-R^{c1}、-OR^{c1}、-C₁₋₄ 烷基-S(=O)₂-C₁₋₆ 烷基、-C₁₋₄ 烷基-S(=O)₂-C₃₋₂₀ 环烷基、-C₁₋₄ 烷基-S(=O)₂-3 到 20 元杂环基、-C₁₋₄ 烷基-C(=O)-O-C₁₋₆ 烷基、-C₁₋₄ 烷基-C(=O)-O-C₃₋₂₀ 环烷基、-C₁₋₄ 烷基-C(=O)-C₁₋₆ 烷基、-C₁₋₄ 烷基-C(=O)-C₃₋₂₀ 环烷基、-C₁₋₄ 烷基-C(=O)-C₆₋₁₄ 芳基、-C(=O)-5 或 6 元单环杂芳基、-C(=O)-8 至 10 元双环杂芳基、-C(=O)-C₁₋₆ 烷基-C₃₋₂₀ 环烷基、-C(=O)-C₁₋₆ 烷基-3 到 20 元杂环基、-C(=O)-C₁₋₆ 烷基-C₆₋₁₄ 芳基、-C(=O)-C₁₋₆ 烷基-5 或 6 元单环杂芳基、-C(=O)-C₁₋₆ 烷基-8 至 10 元双环杂芳基、-C₁₋₄ 烷基-NR^{a1}R^{b1}、-C₁₋₄ 烷基-C(=O)-NR^{a1}R^{b1}、-C≡C-C(=O)-NR^{a1}R^{b1}、-C≡C-C₁₋₄ 烷基-C(=O)-NR^{a1}R^{b1}、-C₁₋₄ 烷基-OR^{c1}、-C₁₋₄ 烷基-P(=O)-(C₁₋₆ 烷基)₂、-P(=O)-(C₁₋₆ 烷基)₂、-C₁₋₄ 烷基-NR^{d1}-C(=O)-R^{c1}、-C₁₋₄ 烷基-NR^{d1}-C(=O)-NR^{a1}R^{b1}、-C₁₋₄ 烷基-NR^{d1}-S(=O)₂-R^{c1}、-C₁₋₄ 烷基-S(=O)₂-NR^{a1}R^{b1}、-C₁₋₄ 烷基-NR^{d1}-S(=O)₂-NR^{a1}R^{b1}、-NR^{d1}-C(=O)-R^{c1}、-NR^{d1}-C(=O)-C₁₋₄ 烷基-R^{c1}、-NR^{d1}-C(=O)-NR^{a1}R^{b1}、-NR^{d1}-S(=O)₂-R^{c1}、-S(=O)₂-NR^{a1}R^{b1}、-NR^{d1}-S(=O)₂-NR^{a1}R^{b1} 和 -P(=O)-(C₁₋₆ 烷基)₂；其中，所述 C₁₋₆ 烷基、所述 C₁₋₆ 烷氧基、所述 C₂₋₆ 烯基、所述 C₂₋₆ 炔基各自独立地任选地被 1 个、2 个或 3 个选自卤素、氘、氰基或羟基的基团所取代；所述 C₃₋₂₀ 环烷基、所述 3 到 20 元杂环基、所述 C₆₋₁₄ 芳基、所述 5 或 6 元单环杂芳基、所述 8 至 10 元双环杂芳基各自独立地任选地被 1、2、3 或 4 个选自 S2 组的基团所取代；

上述各基团中，各个 R^{a1}、R^{b1} 各自独立地为 H、C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷基、氘代 C₁₋₆ 烷基、-C₁₋₄ 烷基-羟基、-C₁₋₄ 烷基-氰基、-C₁₋₄ 烷基-卤代 C₁₋₆ 烷基、-C₁₋₄ 烷基-氘代 C₁₋₆ 烷基、-C₁₋₄ 烷基-C₁₋₆ 烷氧基、-C₁₋₄ 烷基-卤代 C₁₋₆ 烷氧基、-C₁₋₄ 烷基-氘代 C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₆ 单环环烷基、-C₁₋₄ 烷基-C₃₋₆ 单环环烷基、-C₁₋₄ 烷基-O-C₃₋₆ 单环环烷基、3 至 6 元单环杂环基、-C₁₋₄ 烷基-3 至 6 元单环杂环基、-C₁₋₄ 烷基-O-3 至 6 元单环杂环基、苯基、-C₁₋₄ 烷基-苯基、5 或 6 元单环杂芳基、-C₁₋₄ 烷基-5 或 6 元单环杂芳基、8 至 10 元双环杂芳基、-C₁₋₄ 烷基-8 至 10 元双环杂芳基、-S(=O)₂-C₁₋₆ 烷基、-S(=O)₂-C₃₋₆ 单环环烷基、-S(=O)₂-3 至 6 元单环杂环基、-C₁₋₄ 烷基-S(=O)₂-C₁₋₆ 烷基、-C₁₋₄ 烷基-S(=O)₂-C₃₋₆ 单环环烷基、-C₁₋₄ 烷基-S(=O)₂-3 至 6 元单环杂环基、-C(=O)-C₁₋₆ 烷基、-C(=O)-C₃₋₆ 单环环烷基或 -C(=O)-3 至 6 元单环杂环基；其中，所述 C₃₋₆ 单环环烷基、所述 3 至 6 元单环杂环基、所述苯基、所述 5 或 6 元单环杂芳基、所述 8 至 10 元双环杂芳基任选地被 1 或 2 个选自下组的基团所取代：卤素、羟基、羧基、硝基、C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷基、氘代 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基、氘代 C₁₋₆ 烷氧基、-NH₂、-NHC₁₋₆ 烷基、-N(C₁₋₆ 烷基)₂、-C₁₋₄ 烷基-P(=O)-(C₁₋₆ 烷基)₂ 和 -P(=O)-(C₁₋₆ 烷基)₂；或

各个 R^{a1} 和 R^{b1} 与和它们相连的氮原子共同形成 3 到 20 元杂环基；其中，所述 3 到 20 元杂环基各自独立地任选地被 1 或 2 个选自下组的基团所取代：卤素、羟基、羧基、硝基、C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷基、氘代 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基、氘代 C₁₋₆ 烷氧基、-NH₂、-NHC₁₋₆ 烷基、-N(C₁₋₆ 烷基)₂、-C₁₋₄ 烷基-P(=O)-(C₁₋₆ 烷基)₂ 和 -P(=O)-(C₁₋₆ 烷基)₂；

上述各基团中，各个 R^{d1} 各自独立地为 H、C₁₋₆ 烷基或氘代 C₁₋₆ 烷基；

上述各基团中，各个 R^{c1} 各自独立地为 H、C₁₋₆ 烷基、-C₁₋₄ 烷基-羟基、-C₁₋₄ 烷基-NR^{a1}R^{b1}、卤代 C₁₋₆ 烷基、氘代 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基、氘代 C₁₋₆ 烷氧基、-C₁₋₄ 烷基-卤代 C₁₋₆ 烷基、-C₁₋₄ 烷基-氘代 C₁₋₆ 烷基、-C₁₋₄ 烷基-C₁₋₆ 烷氧基、-C₁₋₄ 烷基-卤代 C₁₋₆ 烷氧基、-C₁₋₄ 烷基-氘代 C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₆ 单环环烷基、-C₁₋₄ 烷基-C₃₋₆ 单

环烷基、-C₁₋₄烷基-O-C₃₋₆单环环烷基、3至6元单环杂环基、-C₁₋₄烷基-3至6元单环杂环基、-C₁₋₄烷基-O-3至6元单环杂环基、苯基、-C₁₋₄烷基-苯基、5或6元单环杂芳基、-C₁₋₄烷基-5或6元单环杂芳基、8至10元双环杂芳基或-C₁₋₄烷基-8至10元双环杂芳基；所述C₃₋₆单环环烷基、所述3至6元单环杂环基、所述苯基、所述5或6元单环杂芳基、所述8至10元双环杂芳基任选地被1或2个选自下组的基团所取代：卤素、羟基、羧基、硝基、C₁₋₆烷基、C₃₋₆单环环烷基、卤代C₁₋₆烷基、氘代C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、卤代C₁₋₆烷氧基、氘代C₁₋₆烷氧基、-NH₂、-NHC₁₋₆烷基、-N(C₁₋₆烷基)₂、-C₁₋₄烷基-P(=O)-(C₁₋₆烷基)₂或-P(=O)-(C₁₋₆烷基)₂；

上述各基团中，各个S2组的基团各自独立地选自下组：氘、氧代(=O)、硫代(=S)、=CR^eR^f、=NR^e、卤素、羟基、羧基、硝基、C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷基、氘代C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、卤代C₁₋₆烷氧基、氘代C₁₋₆烷氧基、-NH₂、-NHC₁₋₆烷基、-N(C₁₋₆烷基)₂、-(C=O)-NHC₁₋₆烷基、-(C=O)-N(C₁₋₆烷基)₂、-C₁₋₄烷基-P(=O)-(C₁₋₆烷基)₂、-P(=O)-(C₁₋₆烷基)₂、-(C=O)C₁₋₆烷基和-SF₅；

上述各基团中，所述-C₁₋₄烷基-为未取代的；或者-C₁₋₄烷基-上的1、2、3或4个氢原子各自独立地被选自卤素、氰基、羟基、C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷基、氘代C₁₋₆烷基、-CH₂-羟基、-CH₂-氰基、苯基、C₃₋₆单环环烷基的基团所取代；或者C₁₋₄烷基上同一个碳原子上的2个氢原子同时被-(CH₂)_j-取代进而形成环烷基，其中j为2、3、4、5或6；或者C₁₋₄烷基上同一个碳原子上的2个氢原子同时被=CR^eR^f取代；

上述各基团中，R^e各自独立地为H、卤素、C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷基或氘代C₁₋₆烷基；

上述各基团中，R^f各自独立地为H、卤素、C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷基或氘代C₁₋₆烷基；

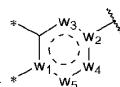
上述各基团中，所述3至8元杂环基、3至10元杂环基或3至8元单环杂环基的一个或多个(如1、2、3或4个)环原子为选自氮、氧、硫或磷的杂原子；所述C₁₋₆杂烷基的一个或多个(如1、2、3或4个)环原子为选自氮、氧、硫或磷的杂原子；所述7至12元双环杂环基的一个或多个(如1、2、3、4或5个)环原子为选自氮、氧、硫或磷的杂原子；所述3至20元杂环基的一个或多个(如1、2、3、4或5个)环原子为选自氮、氧、硫或磷的杂原子；所述5或6元单环杂芳基的一个或多个(如1、2、3或4个)环原子为选自氮、氧、硫或磷的杂原子；所述8至10元双环杂芳基的一个或多个(如1、2、3、4或5个)环原子为选自氮、氧、硫或磷的杂原子；所述3至6元单环杂环基的一个或多个(如1、2、3或4个)环原子为选自氮、氧、硫或磷的杂原子；所述5至15元三环杂环基的一个或多个(如1、2、3、4或5个)环原子为选自氮、氧、硫或磷的杂原子；所述6至12元杂芳基并环烷基的一个或多个(如1、2、3、4或5个)环原子为选自氮、氧、硫或磷的杂原子；

其中，当环原子为硫原子时，该硫原子任选地被一个或两个选自氧代和=NR^e的基团取代；R^e定义同前；

其中，当环原子为磷原子时，该磷原子任选地被一个或两个选自氧代和=NR^e的基团取代；R^e定义同前。



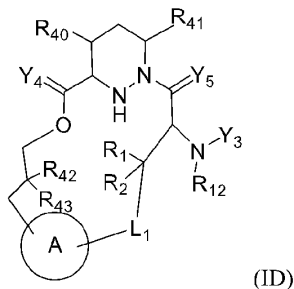
本文中为了进一步说明与分子其它部分的连接位置，可表示为



分连接；中波浪线处与分子其它部分连接。

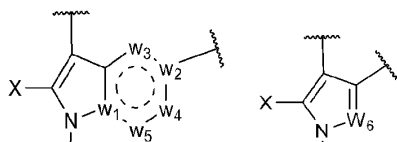
在一实施方案中，R₄₀为氢；R₄₁为氢。

本公开第一方面还提供了式(ID)所示化合物或其稳定的氘代衍生物或其立体异构体，或其药学上可接受的盐、溶剂合物或前药：



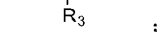
式中，

(ID)

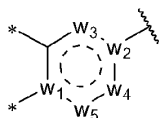


环A为

或



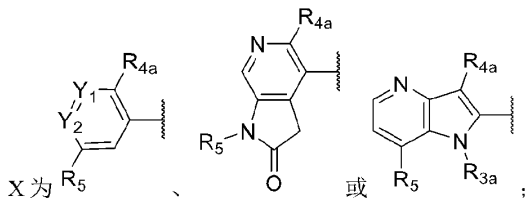
；



为苯基、5或6元单环杂芳基或5或6元单环杂环基；所述5或6元单环杂芳基的1个或2个环原子为选自氮、氧或硫的杂原子；所述5或6元单环杂环基的1个或2个环原子为选自氮、氧或硫的杂原子；所述5或6元单环杂环基为完全饱和杂环基或部分不饱和杂环基；或其中， W_1 为CH、C或N； W_2 为CH、C或N；

W_3 为CR₁₃、O、S、N或NH； W_4 为CR₁₃、O、S、N或NH； W_5 为不存在、O或CR₁₄；*表示与左侧部分连接位点；

W_6 为CR₁₃或N；



Y_1 为N或CH；其中N可以被氧化(N^+-O^-)；

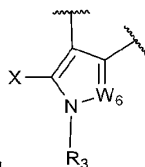
Y_2 为N或CH；其中N可以被氧化(N^+-O^-)；

R_{42} 为氢、卤素、取代或未取代的C₁₋₆烷基； R_{43} 为氢、卤素、取代或未取代的C₁₋₆烷基；或者

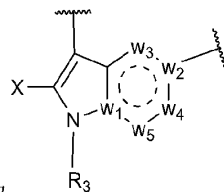
R_{42} 和 R_{43} 与相连的碳原子共同形成取代或未取代的C₃₋₆单环烷基或者取代或未取代的3至8元单环杂环基；

R_{40} 为氢、卤素、取代或未取代的C₁₋₆烷基； R_{41} 为氢、卤素、取代或未取代的C₁₋₆烷基；或者

R_{40} 和 R_{41} 相连形成-CH₂-或-CH₂CH₂-；其中-CH₂-或-CH₂CH₂-任选地被一个或多个选自氘、卤素、C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷基、氘代C₁₋₆烷基的基团取代；



当环A为时， L_1 为-N(R₀₀)C(=O)-、-N(R₀₀)C(=O)-O-、-C₁₋₄烷基-N(R₀₀)C(=O)-、-C(=O)N(R₀₀)-C₁₋₄烷基-、-C₁₋₄烷基-N(R₀₀)C(=S)-、-取代或未取代的C₁₋₆烷基-O-、-取代或未取代的C₂₋₆烯基-O-、取代或未取代的C₃₋₆单环烷基、取代或未取代的3至8元单环杂环基、取代或未取代的C₆₋₁₀芳基、取代或未取代的5或6元单环杂芳基、取代或未取代的8至10元双环杂芳基、-L₂-取代或未取代的C₆₋₁₀芳基-、-L₂-取代或未取代的5或6元单环杂芳基-、-L₂-取代或未取代的8或10元双环杂芳基-或者-L₂-取代或未取代的3至8元单环杂环基-； L_2 为C₃₋₆单环烷基、3至8元单环杂环基、-O-、-C₁₋₄烷基-、-N(R₀₀)-、-C(=O)-、-CR₀₉=CR₁₀-、-N(R₀₀)C(=O)-或-N(R₀₀)C(=S)-；



当环A为时；

当 W_1 、 W_2 、 W_3 、 W_4 、 W_5 中至少有一个为选自O、S、N或NH的杂原子时； L_1 为-N(R₀₀)C(=O)-、-N(R₀₀)C(=O)-O-、-C₁₋₄烷基-N(R₀₀)C(=O)-、-C(=O)N(R₀₀)-C₁₋₄烷基-、-C₁₋₄烷基-N(R₀₀)C(=S)-、-取代或未取代的C₁₋₆烷基-O-、-取代或未取代的C₂₋₆烯基-O-、取代或未取代的C₃₋₆单环烷基、取代或未取代的3至8元单环杂环基、取代或未取代的C₆₋₁₀芳基、取代或未取代的5或6元单环杂芳基、取代或未取代的8至10元双环杂芳基、-L₂-取代或未取代的C₆₋₁₀芳基-、-L₂-取代或未取代的5或6元单环杂芳基-或者-L₂-取代或未取代的3至8元单环杂环基-；

L_2 为-O-、-C₁₋₄烷基-、-N(R₀₀)-、-C(=O)-、-CR₀₉=CR₁₀-、-N(R₀₀)C(=O)-或-N(R₀₀)C(=S)-；

或者，

当 W_1 、 W_2 均为C； W_3 、 W_4 、 W_5 均为CH时， L_1 为-N(R₀₀)C(=O)-O-、-C₁₋₄烷基-N(R₀₀)C(=O)-、-N(R₀₀)C(=O)-C₁₋₄烷基-、-C₁₋₄烷基-N(R₀₀)C(=S)-、-取代或未取代的C₁₋₆烷基-O-或取代或未取代的C₂₋₆烯基-O-；

R_{00} 为氢或C₁₋₆烷基；

R_1 为氢、氘、卤素、羟基、C₁₋₆烷基或取代或未取代的C₁₋₆杂烷基；

R_2 为氢、氘、卤素、C₁₋₆烷基或取代或未取代的C₁₋₆杂烷基；

R_{3a} 为C₁₋₆烷基或氘代C₁₋₆烷基；

R_{4a} 为取代或未取代的C₁₋₆烷基、取代或未取代的C₃₋₆单环烷基或取代或未取代的3至8元单环杂环基；

R_5 为氢、-NR₀₁R₀₂、-C(R₀₅)R₀₃R₀₄、-C₁₋₄烷基-NR₀₁R₀₂、-C₁₋₄烷基-C(R₀₅)R₀₃R₀₄、-C₁₋₄烷基-C(=O)-NR₀₁R₀₂、-

C₁₋₄ 烷基-C(=O)-C(R₀₅)R₀₃R₀₄、-C₁₋₄ 烷基-C(=O)-C₁₋₄ 烷基-NR₀₁R₀₂、-C₁₋₄ 烷基-C(=O)-C₁₋₄ 烷基-C(R₀₅)R₀₃R₀₄、-C₁₋₄ 烷基-N(R₀₆)C(=O)-NR₀₁R₀₂、-C₁₋₄ 烷基-N(R₀₆)C(=O)-C(R₀₅)R₀₃R₀₄、-C₁₋₄ 烷基-N(R₀₆)C(=O)-C₁₋₄ 烷基-NR₀₁R₀₂、-C₁₋₄ 烷基-N(R₀₆)C(=O)-C₁₋₄ 烷基-C(R₀₅)R₀₃R₀₄、-O-C₁₋₄ 烷基-NR₀₁R₀₂、-O-C₁₋₄ 烷基-C(R₀₅)R₀₃R₀₄、-O-C₁₋₄ 烷基-N(R₀₆)C(=O)-R₀₃、-O-C(R₀₅)R₀₃R₀₄、-C₁₋₄ 烷基-NR₀₁R₀₂、-C₁₋₄ 烷基-C(R₀₅)R₀₃R₀₄、-N(R₀₆)C(=O)-NR₀₁R₀₂、-N(R₀₆)C(=O)-C(R₀₅)R₀₃R₀₄、-C₂₋₄ 炔基-NR₀₁R₀₂、-C₂₋₄ 炔基-C(=O)-NR₀₁R₀₂、-C₂₋₄ 炔基-C(R₀₅)R₀₃R₀₄、-C₁₋₄ 烷基-C₂₋₄ 炔基-NR₀₁R₀₂、-C₁₋₄ 烷基-C₂₋₄ 炔基-C(R₀₅)R₀₃R₀₄、-C₂₋₄ 炔基-C₁₋₄ 烷基-NR₀₁R₀₂、-C₂₋₄ 炔基-C₁₋₄ 烷基-C(R₀₅)R₀₃R₀₄、-C₁₋₄ 烷基-C₂₋₄ 炔基-C₁₋₄ 烷基-NR₀₁R₀₂、-CH=CR₀₁R₀₂、-C₂₋₄ 烯基-NR₀₁R₀₂、-C₂₋₄ 烯基-C(R₀₅)R₀₃R₀₄、-C₁₋₄ 烷基-C₂₋₄ 烯基-NR₀₁R₀₂、-C₁₋₄ 烷基-C₂₋₄ 烯基-C(R₀₅)R₀₃R₀₄、-C₂₋₄ 烯基-C₁₋₄ 烷基-NR₀₁R₀₂、-C₂₋₄ 烯基-C₁₋₄ 烷基-C(R₀₅)R₀₃R₀₄、-C₁₋₄ 烷基-C₂₋₄ 烯基-C₁₋₄ 烷基-NR₀₁R₀₂、-C=CR₀₃R₀₄、-O-C₁₋₄ 烷基-取代或未取代的 3 至 8 元单环杂环基、-O-C₁₋₄ 烷基-取代或未取代的 5 至 15 元三环杂环基、-O-C₁₋₄ 烷基-取代或未取代的 7 至 12 元双环杂环基、-O-取代或未取代的 3 至 8 元单环杂环基、-O-取代或未取代的 5 至 15 元三环杂环基、-O-取代或未取代的 7 至 12 元双环杂环基、-N=S(=O)(R₀₆)(-C₁₋₄ 烷基-NR₀₁R₀₂)、-N(R₀₆)-S(=O)(-C₁₋₄ 烷基-NR₀₁R₀₂)、-S(=O)(R₀₆)(=N-R₀₆)、-S(=O)(-C₁₋₄ 烷基-NR₀₁R₀₂)(=N-R₀₆)、-S(=O)₂(-C₁₋₄ 烷基-NR₀₁R₀₂)、-S(=O)(-C₁₋₄ 烷基-NR₀₁R₀₂)、-S(=O)₂(-C₁₋₄ 烷基-C(R₀₅)R₀₃R₀₄)、-S(=O)(-C₁₋₄ 烷基-C(R₀₅)R₀₃R₀₄)、-C₂₋₄ 炔基-取代或未取代的 5 或 6 元单环杂芳基、-C₂₋₄ 炔基-取代或未取代的 8 至 10 元双环杂芳基或-C₂₋₄ 炔基-取代或未取代的 6 至 12 元杂芳基并杂环基、取代或未取代的 C₆₋₁₀ 芳基、取代或未取代的 5 或 6 元单环杂芳基、取代或未取代的 8 至 10 元双环杂芳基、取代或未取代的 C₆₋₁₀ 芳基-取代或未取代的 3 至 8 元单环杂环基、取代或未取代的 5 或 6 元单环杂芳基-取代或未取代的 3 至 8 元单环杂环基、取代或未取代的 C₆₋₁₀ 芳基-取代或未取代的 3 至 8 元单环杂环基、取代或未取代的 5 或 6 元单环杂芳基-取代或未取代的 3 至 8 元单环杂环基、取代或未取代的 C₆₋₁₀ 芳基并取代或未取代的 3 至 8 元单环杂环基、取代或未取代的 5 或 6 元单环杂芳基并取代或未取代的 3 至 8 元单环杂环基、取代或未取代的 C₆₋₁₀ 芳基- C₁₋₄ 烷基-NR₀₁R₀₂、取代或未取代的 5 或 6 元单环杂芳基- C₁₋₄ 烷基-NR₀₁R₀₂;

R₀₁、R₀₂ 各自独立地选自氢、取代或未取代的 C₁₋₆ 烷基、取代或未取代的 C₁₋₆ 烷氧基、取代或未取代的 C₃₋₆ 单环烷基、取代或未取代的 C₂₋₆ 烯基、取代或未取代的 C₂₋₆ 炔基;或;

R₀₁、R₀₂ 与相连的氮原子共同形成取代或未取代的 5 至 15 元三环杂环基、取代或未取代的 7 至 12 元双环杂环基、取代或未取代的 3 至 8 元单环杂环基;

R₀₃、R₀₄ 各自独立地选自氢、取代或未取代的 C₁₋₆ 烷基、取代或未取代的 C₁₋₆ 烷氧基、取代或未取代的 C₂₋₆ 烯基、取代或未取代的 C₂₋₆ 炔基;其中所述 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基上同一个碳原子的 2 个氢原子任选地同时被-(CH₂)_j-取代进而形成环烷基,其中 j 为 2、3、4、5 或 6;或

R₀₃、R₀₄ 与相连的碳原子共同形成取代或未取代的 7 至 12 元双环杂环基、取代或未取代的 5 至 15 元三环杂环基、取代或未取代的 3 至 8 元单环杂环基、取代或未取代的 5 或 6 元单环杂芳基或者取代或未取代的 8 至 10 元双环杂芳基;

R₀₅ 为氢、氘、卤素、氘代 C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 烷基;

R₀₆ 为氢、氘或 C₁₋₆ 烷基;

Y₃ 为-C(=O)R₆、-C(=S)R₆、-S(=O)(R₀₇)(=N-R₀₈)、-S(=O)(R₀₇)(R₀₈)、-S(=O)₂(R₀₇)(R₀₈)、-P(=O)(R₀₇)(R₀₈)、-C(=O)-C₁₋₄ 烷基-NR₆-S(=O)(R₀₇)(=N-R₀₈)、-C(=O)-C₁₋₄ 烷基-N=S(=O)(R₀₇)(R₀₈)或 R₁₁; R₁₂ 为氢、C₁₋₆ 烷基或氘代 C₁₋₆ 烷基;或者

Y₃、R₁₂ 与它们相连的氮原子共同形成取代或未取代的含氮的 3 至 8 元单环杂环基;所述含氮的 3 至 8 元单环杂环基的一个环原子为氮原子以及任选的一个或多个(如 1、2 或 3 个)环原子为选自氮、氧、硫或磷的杂原子;

R₆ 为取代或未取代的 C₁₋₆ 烷基、取代或未取代的 C₁₋₆ 杂烷基、取代或未取代的 C₃₋₆ 单环烷基、取代或未取代的 3 至 8 元单环杂环基、取代或未取代的 C₆₋₁₀ 芳基、取代或未取代的 5 或 6 元单环杂芳基或者取代或未取代的 8 至 10 元双环杂芳基;

R₁₁ 为取代或未取代的 3 至 10 元单环杂环基、取代或未取代的 5 或 6 元单环杂芳基、取代或未取代的 8 至 10 元双环杂芳基、取代或未取代的 6 至 12 元杂芳基并杂环基、取代或未取代的 6 至 12 元杂芳基并杂环基、取代或未取代的 7 至 12 元双环杂环基、取代或未取代的 5 至 15 元三环杂环基;

R₀₇ 为氢、氘、取代或未取代的 C₁₋₆ 烷基或取代或未取代的 C₃₋₆ 单环烷基;所述取代是指被选自下组的一个或多个(例如 1、2、3 或 4 个)基团所取代:氘、C₁₋₆ 烷基, C₁₋₆ 杂烷基、5 或 6 元单环杂芳基;

R₀₈ 为氢、氘、取代或未取代的 C₁₋₆ 烷基或取代或未取代的 C₃₋₆ 单环烷基;所述取代是指被选自下组的一个或多个(例如 1、2、3 或 4 个)基团所取代:氘、C₁₋₆ 烷基, C₁₋₆ 杂烷基、5 或 6 元单环杂芳基;

R₀₉ 为氢、氘、卤素、取代或未取代的 C₁₋₆ 烷基;所述取代是指被选自下组的一个或多个(例如 1、2、3 或 4 个)基团所取代:氘、卤素;

R₁₀ 为氢、氘、卤素、取代或未取代的 C₁₋₆ 烷基;所述取代是指被选自下组的一个或多个(例如 1、2、3 或 4 个)基团所取代:氘、卤素;

Y₅ 为 O 或 S;

Y₄ 为 O 或 S;

R₃ 为氢、取代或未取代的 C₁₋₆ 烷基、取代或未取代的 C₁₋₆ 杂烷基、取代或未取代的 C₂₋₆ 烯基、取代或未取代的 C₂₋₆ 炔基、取代或未取代的 C₃₋₆ 单环烷基、取代或未取代的 3 至 8 元单环杂环基、取代或未取代的 C₆₋₁₀ 芳基、取

代或未取代的 5 或 6 元单环杂芳基或者取代或未取代的 8 至 10 元双环杂芳基；

R₁₃ 为氢、卤素、取代或未取代的 C₁₋₆ 烷氧基、取代或未取代的 C₁₋₆ 烷基；R₁₄ 为氢、卤素、取代或未取代的 C₁₋₆ 烷基；或者

W₄和W₅中，R₁₃和R₁₄与相连的碳原子共同形成取代或未取代的 C₃₋₆ 单环杂烷基、取代或未取代的 C₆₋₁₀ 芳基、取代或未取代的 5 或 6 元单环杂芳基或者取代或未取代的 3 至 8 元单环杂环基；或者

W₅ 中的 R₁₄ 和 R₃ 与相连的原子共同形成取代或未取代的含氮的 4 至 8 元单环杂环基；所述含氮的 4 至 8 元单环杂环基的一个环原子为氮原子以及任选的一个或多个(如 1、2 或 3 个)环原子为选自氮、氧、硫或磷的杂原子；或者

W₆ 中的 R₁₃ 和 R₃ 与相连的原子共同形成取代或未取代的含氮的 3 至 8 元单环杂环基、取代或未取代的 5 或 6 元单环杂芳基；所述含氮的 3 至 8 元单环杂环基的一个环原子为氮原子以及任选的一个或多个(如 1、2 或 3 个)环原子为选自氮、氧、硫或磷的杂原子；

上述各基团中，所述取代各自独立地指上述基团各自独立地被 1、2、3、4、5 或 6 个选自 S1 组的基团所取代；所述 S1 组的基团各自独立地选自下组：-SF₅、氘、氧代(=O)、硫代(=S)、=CR^eR^f、=NR^e、卤素、氰基、羟基、羧基、硝基、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₂₀ 环烷基、3 至 20 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基、5 或 6 元单环杂芳基、8 至 10 元双环杂芳基、-O-C₃₋₂₀ 环烷基、-O-3 至 20 元杂环基、-O-C₆₋₁₄ 芳基、-O-5 或 6 元单环杂芳基、-O-8 至 10 元双环杂芳基、-C≡C-C₃₋₂₀ 环烷基、-C≡C-3 至 20 元杂环基、-C≡C-C₆₋₁₄ 芳基、-C≡C-5 或 6 元单环杂芳基、-C≡C-8 至 10 元双环杂芳基、-C≡C-C₁₋₄ 烷基-C₃₋₂₀ 环烷基、-C≡C-C₁₋₄ 烷基-3 至 20 元杂环基、-C≡C-C₁₋₄ 烷基-C₆₋₁₄ 芳基、-C≡C-C₁₋₄ 烷基-5 或 6 元单环杂芳基、-C≡C-C₁₋₄ 烷基-8 至 10 元双环杂芳基、-C₁₋₄ 烷基-羟基、-C₁₋₄ 烷基-氰基、-C₁₋₄ 烷基-C₁₋₆ 烷基、-C₁₋₄ 烷基-C₁₋₆ 烷氧基、-C₁₋₄ 烷基-C₃₋₂₀ 环烷基、-C₁₋₄ 烷基-O-C₃₋₂₀ 环烷基、-C₁₋₄ 烷基-3 至 20 元杂环基、-C₁₋₄ 烷基-O-3 至 20 元杂环基、-C₁₋₄ 烷基-C₆₋₁₄ 芳基、-C₁₋₄ 烷基-O-C₆₋₁₄ 芳基、-C₁₋₄ 烷基-5 或 6 元单环杂芳基、-C₁₋₄ 烷基-O-5 或 6 元单环杂芳基、-C₁₋₄ 烷基-8 至 10 元双环杂芳基、-C₁₋₄ 烷基-O-8 至 10 元双环杂芳基、-O-C₁₋₄ 烷基-羟基、-O-C₁₋₄ 烷基-氰基、-O-C₁₋₄ 烷基-C₁₋₆ 烷基、-O-C₁₋₄ 烷基-C₁₋₆ 烷氧基、-O-C₁₋₄ 烷基-C₃₋₂₀ 环烷基、-O-C₁₋₄ 烷基-O-C₃₋₂₀ 环烷基、-O-C₁₋₄ 烷基-3 至 20 元杂环基、-O-C₁₋₄ 烷基-O-3 至 20 元杂环基、-O-C₁₋₄ 烷基-C₆₋₁₄ 芳基、-O-C₁₋₄ 烷基-O-C₆₋₁₄ 芳基、-O-C₁₋₄ 烷基-5 或 6 元单环杂芳基、-O-C₁₋₄ 烷基-O-5 或 6 元单环杂芳基、-O-C₁₋₄ 烷基-8 至 10 元双环杂芳基、-O-C₁₋₄ 烷基-O-8 至 10 元双环杂芳基、-S(=O)₂-C₁₋₆ 烷基、-S(=O)₂-C₃₋₂₀ 环烷基、-S(=O)₂-3 至 20 元杂环基、-C(=O)-O-C₁₋₆ 烷基、-C(=O)-O-C₃₋₂₀ 环烷基、-C(=O)-C₁₋₆ 烷基、-C(=O)-C₃₋₂₀ 环烷基、-C(=O)-C₆₋₁₄ 芳基、-NR^{a1}R^{b1}、-C(=O)-NR^{a1}R^{b1}、-C(=O)-NR^{d1}-C₁₋₄ 烷基-R^{c1}、-OR^{c1}、-C₁₋₄ 烷基-S(=O)₂-C₁₋₆ 烷基、-C₁₋₄ 烷基-S(=O)₂-C₃₋₂₀ 环烷基、-C₁₋₄ 烷基-S(=O)₂-3 至 20 元杂环基、-C₁₋₄ 烷基-C(=O)-O-C₁₋₆ 烷基、-C₁₋₄ 烷基-C(=O)-O-C₃₋₂₀ 环烷基、-C₁₋₄ 烷基-C(=O)-C₁₋₆ 烷基、-C₁₋₄ 烷基-C(=O)-C₃₋₂₀ 环烷基、-C₁₋₄ 烷基-C(=O)-C₆₋₁₄ 芳基、-C(=O)-5 或 6 元单环杂芳基、-C(=O)-8 至 10 元双环杂芳基、-C(=O)-C₁₋₆ 烷基-C₃₋₂₀ 环烷基、-C(=O)-C₁₋₆ 烷基-3 至 20 元杂环基、-C(=O)-C₁₋₆ 烷基-C₆₋₁₄ 芳基、-C(=O)-C₁₋₆ 烷基-5 或 6 元单环杂芳基、-C(=O)-C₁₋₆ 烷基-8 至 10 元双环杂芳基、-C₁₋₄ 烷基-NR^{a1}R^{b1}、-C₁₋₄ 烷基-C(=O)-NR^{a1}R^{b1}、-C≡C-C(=O)-NR^{a1}R^{b1}、-C≡C-C₁₋₄ 烷基-C(=O)-NR^{a1}R^{b1}、-C₁₋₄ 烷基-OR^{c1}、-C₁₋₄ 烷基-P(=O)-(C₁₋₆ 烷基)₂、-P(=O)-(C₁₋₆ 烷基)₂、-C₁₋₄ 烷基-NR^{d1}-C(=O)-R^{c1}、-C₁₋₄ 烷基-NR^{d1}-C(=O)-NR^{a1}R^{b1}、-C₁₋₄ 烷基-NR^{d1}-S(=O)₂-R^{c1}、-C₁₋₄ 烷基-S(=O)₂-NR^{a1}R^{b1}、-C₁₋₄ 烷基-NR^{d1}-S(=O)₂-NR^{a1}R^{b1}、-NR^{d1}-C(=O)-R^{c1}、-NR^{d1}-C(=O)-C₁₋₄ 烷基-R^{c1}、-NR^{d1}-C(=O)-NR^{a1}R^{b1}、-NR^{d1}-S(=O)₂-R^{c1}、-S(=O)₂-NR^{a1}R^{b1}、-NR^{d1}-S(=O)₂-NR^{a1}R^{b1}、-P(=O)-(C₁₋₆ 烷基)₂；其中，所述 C₁₋₆ 烷基、所述 C₁₋₆ 烷氧基、所述 C₂₋₆ 烯基、所述 C₂₋₆ 炔基各自独立地任选地被 1 个、2 个或 3 个选自卤素、氘、氰基或羟基的基团所取代；所述 C₃₋₂₀ 环烷基、所述 3 至 20 元杂环基、所述 C₆₋₁₄ 芳基、所述 5 或 6 元单环杂芳基、所述 8 至 10 元双环杂芳基各自独立地任选地被 1、2、3 或 4 个选自 S2 组的基团所取代；

上述各基团中，各个 R^{a1}、R^{b1} 各自独立地为 H、C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷基、氘代 C₁₋₆ 烷基、-C₁₋₄ 烷基-羟基、-C₁₋₄ 烷基-氰基、-C₁₋₄ 烷基-卤代 C₁₋₆ 烷基、-C₁₋₄ 烷基-氘代 C₁₋₆ 烷基、-C₁₋₄ 烷基-C₁₋₆ 烷氧基、-C₁₋₄ 烷基-卤代 C₁₋₆ 烷氧基、-C₁₋₄ 烷基-氘代 C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₆ 单环杂烷基、-C₁₋₄ 烷基-C₃₋₆ 单环杂烷基、-C₁₋₄ 烷基-O-C₃₋₆ 单环杂烷基、3 至 6 元单环杂环基、-C₁₋₄ 烷基-3 至 6 元单环杂环基、-C₁₋₄ 烷基-O-3 至 6 元单环杂环基、苯基、-C₁₋₄ 烷基-苯基、5 或 6 元单环杂芳基、-C₁₋₄ 烷基-5 或 6 元单环杂芳基、8 至 10 元双环杂芳基、-C₁₋₄ 烷基-8 至 10 元双环杂芳基、-S(=O)₂-C₁₋₆ 烷基、-S(=O)₂-C₃₋₆ 单环杂烷基、-S(=O)₂-3 至 6 元单环杂环基、-C₁₋₄ 烷基-S(=O)₂-C₁₋₆ 烷基、-C₁₋₄ 烷基-S(=O)₂-C₃₋₆ 单环杂烷基、-C₁₋₄ 烷基-S(=O)₂-3 至 6 元单环杂环基、-C(=O)-C₁₋₆ 烷基、-C(=O)-C₃₋₆ 单环杂烷基、-C(=O)-3 至 6 元单环杂环基；其中，所述 C₃₋₆ 单环杂烷基、所述 3 至 6 元单环杂环基、所述苯基、所述 5 或 6 元单环杂芳基、所述 8 至 10 元双环杂芳基任选地被 1 或 2 个选自下组的基团所取代：卤素、羟基、羧基、硝基、C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷基、氘代 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基、氘代 C₁₋₆ 烷氧基、-NH₂、-NHC₁₋₆ 烷基、-N(C₁₋₆ 烷基)₂、-C₁₋₄ 烷基-P(=O)-(C₁₋₆ 烷基)₂、-P(=O)-(C₁₋₆ 烷基)₂；或

各个 R^{a1} 和 R^{b1} 与和它们相连的氮原子共同形成 3 至 20 元杂环基；其中，所述 3 至 20 元杂环基各自独立地任选地被 1 或 2 个选自下组的基团所取代：卤素、羟基、羧基、硝基、C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷基、氘代 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基、氘代 C₁₋₆ 烷氧基、-NH₂、-NHC₁₋₆ 烷基、-N(C₁₋₆ 烷基)₂、-C₁₋₄ 烷基-P(=O)-(C₁₋₆ 烷基)₂、-P(=O)-(C₁₋₆ 烷基)₂；

上述各基团中，各个 R^{d1} 各自独立地为 H、C₁₋₆ 烷基或氘代 C₁₋₆ 烷基；

上述各基团中，各个 R^{c1} 各自独立地为 H、C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷基、氘代 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基、氘代 C₁₋₆ 烷氧基、-C₁₋₄ 烷基-卤代 C₁₋₆ 烷基、-C₁₋₄ 烷基-氘代 C₁₋₆ 烷基、-C₁₋₄ 烷基-C₁₋₆ 烷氧基、-C₁₋₄ 烷基-卤代

C₁₋₆ 烷氧基、-C₁₋₄ 烷基-氘代 C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₆ 单环环烷基、-C₁₋₄ 烷基-C₃₋₆ 单环环烷基、-C₁₋₄ 烷基-O-C₃₋₆ 单环环烷基、3 至 6 元单环杂环基、-C₁₋₄ 烷基-3 至 6 元单环杂环基、-C₁₋₄ 烷基-O-3 至 6 元单环杂环基、苯基、-C₁₋₄ 烷基-苯基、5 或 6 元单环杂芳基、-C₁₋₄ 烷基-5 或 6 元单环杂芳基、8 至 10 元双环杂芳基或-C₁₋₄ 烷基-8 至 10 元双环杂芳基；所述 C₃₋₆ 单环环烷基、所述 3 至 6 元单环杂环基、所述苯基、所述 5 或 6 元单环杂芳基、所述 8 至 10 元双环杂芳基任选地被 1 或 2 个选自下组的基团所取代：卤素、羟基、羧基、硝基、C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷基、氘代 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基、氘代 C₁₋₆ 烷氧基、-NH₂、-NHC₁₋₆ 烷基、-N(C₁₋₆ 烷基)₂、-C₁₋₄ 烷基-P(=O)-(C₁₋₆ 烷基)₂、-P(=O)-(C₁₋₆ 烷基)₂；

上述各基团中，各个 S2 组的基团各自独立地选自下组：氘、氧代(=O)、硫代(=S)、=CR^eR^f、=NR^e、卤素、羟基、羧基、硝基、C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷基、氘代 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基、氘代 C₁₋₆ 烷氧基、-NH₂、-NHC₁₋₆ 烷基、-N(C₁₋₆ 烷基)₂、-(C=O)-NHC₁₋₆ 烷基、-(C=O)-N(C₁₋₆ 烷基)₂、-C₁₋₄ 烷基-P(=O)-(C₁₋₆ 烷基)₂、-P(=O)-(C₁₋₆ 烷基)₂、-(C=O)C₁₋₆ 烷基、-SF₅；

上述各基团中，所述-C₁₋₄ 烷基-为未取代的；或者-C₁₋₄ 烷基-上的 1、2、3 或 4 个氢原子各自独立地被选自卤素、氟基、羟基、C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷基、氘代 C₁₋₆ 烷基、-CH₂-羟基、-CH₂-氟基、苯基的基团所取代；或者 C₁₋₄ 烷基上同一个碳原子的 2 个氢原子同时被-(CH₂)_j-取代进而形成环烷基，其中 j 为 2、3、4、5 或 6；或者 C₁₋₄ 烷基上同一个碳原子的 2 个氢原子同时被=CR^eR^f取代；

上述各基团中，R^e 各自独立地为 H、卤素、C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷基或氘代 C₁₋₆ 烷基；

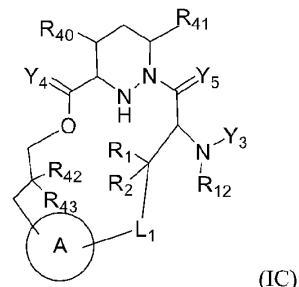
上述各基团中，R^f 各自独立地为 H、卤素、C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷基或氘代 C₁₋₆ 烷基；

上述各基团中，所述 3 至 6 元单环杂环基、3 至 10 元单环杂环基或 3 至 8 元单环杂环基的一个或多个(如 1、2、3 或 4 个)环原子为选自氮、氧、硫或磷的杂原子；所述 C₁₋₆ 杂烷基的一个或多个(如 1、2、3 或 4 个)环原子为选自氮、氧、硫或磷的杂原子；所述 7 至 12 元双环杂环基的一个或多个(如 1、2、3、4 或 5 个)环原子为选自氮、氧、硫或磷的杂原子；所述 3 至 20 元杂环基的一个或多个(如 1、2、3、4 或 5 个)环原子为选自氮、氧、硫或磷的杂原子；所述 5 或 6 元单环杂芳基的一个或多个(如 1、2、3 或 4 个)环原子为选自氮、氧、硫或磷的杂原子；所述 8 至 10 元双环杂芳基的一个或多个(如 1、2、3、4 或 5 个)环原子为选自氮、氧、硫或磷的杂原子；所述 5 至 15 元三环杂环基的一个或多个(如 1、2、3、4 或 5 个)环原子为选自氮、氧、硫或磷的杂原子；所述 6 至 12 元杂芳基并环烷基的一个或多个(如 1、2、3、4 或 5 个)环原子为选自氮、氧、硫或磷的杂原子；所述 6 至 12 元杂芳基并杂环基的一个或多个(如 1、2、3、4 或 5 个)环原子为选自氮、氧、硫或磷的杂原子；

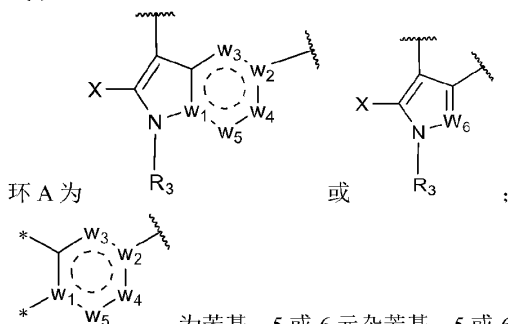
其中，当环原子为硫原子时，该硫原子任选地被一个或两个选自氧代和=NR^e的基团取代；R^e 定义同前；

其中，当环原子为磷原子时，该磷原子任选地被一个或两个选自氧代和=NR^e的基团取代；R^e 定义同前。

本公开第一方面还提供了式(IC)所示化合物或其稳定的氘代衍生物或其立体异构体，或其药学上可接受的盐、溶剂合物或前药：



式中，



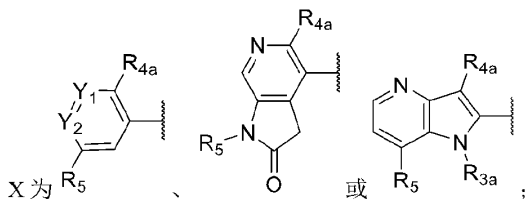
为苯基、5 或 6 元杂芳基、5 或 6 元杂环基；所述 5 或 6 元杂芳基的 1 个或 2 个环原子为选自氮、氧或硫的杂原子；所述 5 或 6 元杂环基的 1 个或 2 个环原子为选自氮、氧或硫的杂原子；所述 5 或 6 元杂环基为完全饱和杂环基或部分不饱和杂环基；* 表示与左侧部分连接位点；

其中，W₁、W₂ 各自独立地选自 C 或 N；

W₃、W₄ 各自独立地选自 CR₁₃、O、S、N 或 NH；

W₆选自 CR₁₃或 N;

W₅选自不存在、O 或 CR₁₄;



X 为 N 或 CH; 其中 N 可以被氧化(N⁺-O⁻);

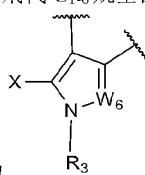
Y₁ 为 N 或 CH; 其中 N 可以被氧化(N⁺-O⁻);

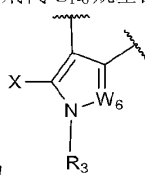
R₄₂ 为氢、卤素、取代或未取代的 C₁₋₆ 烷基; R₄₃ 为氢、卤素、取代或未取代的 C₁₋₆ 烷基; 或者

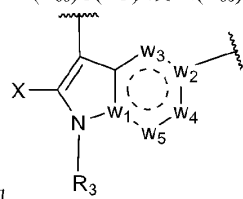
R₄₂ 和 R₄₃ 与相连的碳原子共同形成取代或未取代的 C₃₋₆ 环烷基或者取代或未取代的 3 到 8 元杂环基;

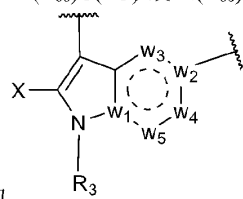
R₄₀ 为氢、卤素、取代或未取代的 C₁₋₆ 烷基; R₄₁ 为氢、卤素、取代或未取代的 C₁₋₆ 烷基; 或者

R₄₀ 和 R₄₁ 相连形成 -CH₂- 或 -CH₂CH₂-; 其中 -CH₂- 或 -CH₂CH₂- 任选地被一个或多个选自氘、卤素、C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷基、氘代 C₁₋₆ 烷基的基团取代;



当环 A 为  时, L₁ 为 -N(R₀₀)C(=O)-、-N(R₀₀)C(=O)-O-、-C₁₋₄ 烷基-N(R₀₀)C(=O)-、-C(=O)N(R₀₀)-C₁₋₄ 烷基-、-C₁₋₄ 烷基-N(R₀₀)C(=S)-、-取代或未取代的 C₁₋₆ 烷基-O-、-取代或未取代的 C₂₋₆ 烯基-O-、取代或未取代的 C₃₋₆ 环烷基、取代或未取代的 3 到 8 元杂环基、取代或未取代的 C₆₋₁₀ 芳基、取代或未取代的 5 或 6 元单环杂芳基、取代或未取代的 8 至 10 元双环杂芳基、-L₂-取代或未取代的 C₆₋₁₀ 芳基-、-L₂-取代或未取代的 5 或 6 元单环杂芳基-或者 -L₂-取代或未取代的 3 到 8 元杂环基-; L₂ 为 C₃₋₆ 环烷基、3 到 8 元杂环基、-O-、-C₁₋₄ 烷基-、-N(R₀₀)-、-C(=O)-、-CR₀₉=CR₁₀-、-N(R₀₀)C(=O)-或 -N(R₀₀)C(=S)-;



当环 A 为  时;

当 W₁、W₂、W₃、W₄、W₅ 中至少有一个为选自 O、S、N 或 NH 的杂原子时; L₁ 为 -N(R₀₀)C(=O)-、-N(R₀₀)C(=O)-O-、-C₁₋₄ 烷基-N(R₀₀)C(=O)-、-C(=O)N(R₀₀)-C₁₋₄ 烷基-、-C₁₋₄ 烷基-N(R₀₀)C(=S)-、-取代或未取代的 C₁₋₆ 烷基-O-、-取代或未取代的 C₂₋₆ 烯基-O-、取代或未取代的 C₃₋₆ 环烷基、取代或未取代的 3 到 8 元杂环基、取代或未取代的 C₆₋₁₀ 芳基、取代或未取代的 5 或 6 元单环杂芳基、取代或未取代的 8 至 10 元双环杂芳基、-L₂-取代或未取代的 C₆₋₁₀ 芳基-、-L₂-取代或未取代的 5 或 6 元单环杂芳基-或者 -L₂-取代或未取代的 3 到 8 元杂环基-;

L₂ 为 -O-、-C₁₋₄ 烷基-、-N(R₀₀)-、-C(=O)-、-CR₀₉=CR₁₀-、-N(R₀₀)C(=O)-或 -N(R₀₀)C(=S)-;

或者,

当 W₁、W₂ 均为 C; W₃、W₄、W₅ 均为 CH 时, L₁ 为 -N(R₀₀)C(=O)-O-、-C₁₋₄ 烷基-N(R₀₀)C(=O)-、-N(R₀₀)C(=O)-C₁₋₄ 烷基-、-C₁₋₄ 烷基-N(R₀₀)C(=S)-、-取代或未取代的 C₁₋₆ 烷基-O-或 -取代或未取代的 C₂₋₆ 烯基-O-;

R₀₀ 为氢或 C₁₋₆ 烷基;

R₁ 为氢、氘、卤素、羟基、C₁₋₆ 烷基或取代或未取代的 C₁₋₆ 杂烷基;

R₂ 为氢、氘、卤素、C₁₋₆ 烷基或取代或未取代的 C₁₋₆ 杂烷基;

R_{3a} 为 C₁₋₆ 烷基或氘代 C₁₋₆ 烷基;

R₃ 为氢、取代或未取代的 C₁₋₆ 烷基、取代或未取代的 C₁₋₆ 杂烷基、取代或未取代的 C₂₋₆ 烯基、取代或未取代的 C₂₋₆ 炔基、取代或未取代的 C₃₋₆ 环烷基、取代或未取代的 3 到 8 元杂环基、取代或未取代的 C₆₋₁₀ 芳基、取代或未取代的 5 或 6 元单环杂芳基或者取代或未取代的 8 至 10 元双环杂芳基;

R_{4a} 为取代或未取代的 C₁₋₆ 烷基、取代或未取代的 C₃₋₆ 环烷基或取代或未取代的 3 到 8 元杂环基;

R₅ 为氢、-NR₀₁R₀₂、-C(R₀₅)R₀₃R₀₄、-C₁₋₄ 烷基-NR₀₁R₀₂、-C₁₋₄ 烷基-C(R₀₅)R₀₃R₀₄、-C₁₋₄ 烷基-C(=O)-NR₀₁R₀₂、-C₁₋₄ 烷基-C(=O)-C(R₀₅)R₀₃R₀₄、-C₁₋₄ 烷基-C(=O)-C₁₋₄ 烷基-NR₀₁R₀₂、-C₁₋₄ 烷基-C(=O)-C₁₋₄ 烷基-C(R₀₅)R₀₃R₀₄、-C₁₋₄ 烷基-N(R₀₆)C(=O)-NR₀₁R₀₂、-C₁₋₄ 烷基-N(R₀₆)C(=O)-C(R₀₅)R₀₃R₀₄、-C₁₋₄ 烷基-N(R₀₆)C(=O)-C₁₋₄ 烷基-NR₀₁R₀₂、-C₁₋₄ 烷基-N(R₀₆)C(=O)-C₁₋₄ 烷基-C(R₀₅)R₀₃R₀₄、-O-C₁₋₄ 烷基-NR₀₁R₀₂、-O-C₁₋₄ 烷基-C(R₀₅)R₀₃R₀₄、-O-C₁₋₄ 烷基-N(R₀₆)C(=O)-R₀₃、-O-C(R₀₅)R₀₃R₀₄、-C₁₋₄ 烷基-NR₀₁R₀₂、-C₁₋₄ 烷基-C(R₀₅)R₀₃R₀₄、-N(R₀₆)C(=O)-NR₀₁R₀₂、-

$N(R_{06})C(=O)-C(R_{05})R_{03}R_{04}$ 、 $-C_{2-4}$ 炔基- $NR_{01}R_{02}$ 、 $-C_{2-4}$ 炔基- $C(=O)-NR_{01}R_{02}$ 、 $-C_{2-4}$ 炔基- $C(R_{05})R_{03}R_{04}$ 、 $-C_{1-4}$ 烷基- C_{2-4} 炔基- $NR_{01}R_{02}$ 、 $-C_{1-4}$ 烷基- C_{2-4} 炔基- $C(R_{05})R_{03}R_{04}$ 、 $-C_{2-4}$ 炔基- C_{1-4} 烷基- $NR_{01}R_{02}$ 、 $-C_{2-4}$ 炔基- C_{1-4} 烷基- $C(R_{05})R_{03}R_{04}$ 、 $-C_{1-4}$ 烷基- C_{2-4} 炔基- C_{1-4} 烷基- $NR_{01}R_{02}$ 、 $-CH=CR_{01}R_{02}$ 、 $-C_{2-4}$ 烯基- $NR_{01}R_{02}$ 、 $-C_{2-4}$ 烯基- $C(R_{05})R_{03}R_{04}$ 、 $-C_{1-4}$ 烷基- C_{2-4} 烯基- $NR_{01}R_{02}$ 、 $-C_{1-4}$ 烷基- C_{2-4} 烯基- $C(R_{05})R_{03}R_{04}$ 、 $-C_{2-4}$ 烯基- C_{1-4} 烷基- $NR_{01}R_{02}$ 、 $-C_{2-4}$ 烯基- C_{1-4} 烷基- $C(R_{05})R_{03}R_{04}$ 、 $-C_{1-4}$ 烷基- C_{2-4} 烯基- C_{1-4} 烷基- $NR_{01}R_{02}$ 、 $-C=CR_{03}R_{04}$ 、 $-O-C_{1-4}$ 烷基-取代或未取代的 3 至 8 元单环杂环基、 $-O-C_{1-4}$ 烷基-取代或未取代的 5 至 15 元三环杂环基、 $-O-C_{1-4}$ 烷基-取代或未取代的 7 至 12 元双环杂环基、 $-O$ -取代或未取代的 3 至 8 元单环杂环基、 $-O$ -取代或未取代的 5 至 15 元三环杂环基、 $-O$ -取代或未取代的 7 至 12 元双环杂环基、 $-N=S(=O)(R_{06})(-C_{1-4}$ 烷基- $NR_{01}R_{02})$ 、 $-N(R_{06})-S(=O)(-C_{1-4}$ 烷基- $NR_{01}R_{02})$ 、 $-S(=O)(R_{06})(=N-R_{06})$ 、 $-S(=O)(-C_{1-4}$ 烷基- $NR_{01}R_{02})(=N-R_{06})$ 、 $-S(=O)_2(-C_{1-4}$ 烷基- $NR_{01}R_{02})$ 、 $-S(=O)(-C_{1-4}$ 烷基- $NR_{01}R_{02})$ 、 $-S(=O)_2(-C_{1-4}$ 烷基- $C(R_{05})R_{03}R_{04})$ 、 $-S(=O)(-C_{1-4}$ 烷基- $C(R_{05})R_{03}R_{04})$;

R_{01} 、 R_{02} 各自独立地选自氢、取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、取代或未取代的 C_{1-6} 烷氧基、取代或未取代的 C_{3-6} 环烷基、取代或未取代的 C_{2-6} 烯基、取代或未取代的 C_{2-6} 炔基；或，

R_{01} 、 R_{02} 与相连的氮原子共同形成取代或未取代的 5 至 15 元三环杂环基、取代或未取代的 7 至 12 元双环杂环基、取代或未取代的 3 至 8 元单环杂环基；

R_{03} 、 R_{04} 各自独立地选自氢、取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、取代或未取代的 C_{1-6} 烷氧基、取代或未取代的 C_{2-6} 烯基、取代或未取代的 C_{2-6} 炔基；其中，所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基上同一个碳原子的 2 个氢原子任选地同时被 $-(CH_2)_j$ -取代进而形成环烷基，其中 j 为 2、3、4、5 或 6；或

R_{03} 、 R_{04} 与相连的碳原子共同形成取代或未取代的 7 至 12 元双环杂环基、取代或未取代的 5 至 15 元三环杂环基、取代或未取代的 3 至 8 元单环杂环基、取代或未取代的 5 或 6 元单环杂芳基或者取代或未取代的 8 至 10 元双环杂芳基；

R_{05} 为氢、氘、卤素、氘代 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷基；

R_{06} 为氢、氘或 C_{1-6} 烷基；

Y_3 为 $-C(=O)R_6$ 、 $-C(=S)R_6$ 、 $-S(=O)(R_{07})(=N-R_{08})$ 、 $-S(=O)(R_{07})(R_{08})$ 、 $-S(=O)_2(R_{07})(R_{08})$ 、 $-P(=O)(R_{07})(R_{08})$ 、 $-C(=O)-C_{1-4}$ 烷基- $NR_6-S(=O)(R_{07})(=N-R_{08})$ 、 $-C(=O)-C_{1-4}$ 烷基- $N=S(=O)(R_{07})(R_{08})$ 或 R_{11} ； R_{12} 为氢、 C_{1-6} 烷基或氘代 C_{1-6} 烷基；

或者 Y_3 、 R_{12} 和与它们相连的氮原子共同形成取代或未取代的含氮的 3 到 8 元杂环基；所述含氮的 3 到 8 元杂环基的一个环原子为氮原子以及任选的一个或多个(如 1、2 或 3 个)环原子为选自氮、氧、硫或磷的杂原子；

R_6 为取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、取代或未取代的 C_{1-6} 杂烷基、取代或未取代的 C_{3-6} 环烷基、取代或未取代的 3 到 8 元杂环基、取代或未取代的 C_{6-10} 芳基、取代或未取代的 5 或 6 元单环杂芳基或者取代或未取代的 8 至 10 元双环杂芳基；

R_{11} 为取代或未取代的 3 到 10 元杂环基、取代或未取代的 5 或 6 元单环杂芳基、取代或未取代的 8 至 10 元双环杂芳基、取代或未取代的 6 至 12 元杂芳基并环烷基、取代或未取代的 6 至 12 元杂芳基并杂环基、取代或未取代的 7 至 12 元双环杂环基、取代或未取代的 5 至 15 元三环杂环基；

R_{07} 为氢、氘、取代或未取代的 C_{1-6} 烷基或取代或未取代的 C_{3-6} 环烷基；所述取代是指被选自下组的一个或多个(例如 1、2、3 或 4 个)基团所取代：氘、 C_{1-6} 烷基， C_{1-6} 杂烷基、5 或 6 元单环杂芳基；

R_{08} 为氢、氘、取代或未取代的 C_{1-6} 烷基或取代或未取代的 C_{3-6} 环烷基；所述取代是指被选自下组的一个或多个(例如 1、2、3 或 4 个)基团所取代：氘、 C_{1-6} 烷基， C_{1-6} 杂烷基、5 或 6 元单环杂芳基；

R_{09} 为氢、氘、卤素、取代或未取代的 C_{1-6} 烷基；所述取代是指被选自下组的一个或多个(例如 1、2、3 或 4 个)基团所取代：氘、卤素；

R_{10} 为氢、氘、卤素、取代或未取代的 C_{1-6} 烷基；所述取代是指被选自下组的一个或多个(例如 1、2、3 或 4 个)基团所取代：氘、卤素；

Y_5 为 O 或 S；

Y_4 为 O 或 S；

R_{13} 为氢、卤素、取代或未取代的 C_{1-6} 烷基； R_{14} 为氢、卤素、取代或未取代的 C_{1-6} 烷基；或者

R_{13} 和 R_{14} 与相连的碳原子共同形成取代或未取代的 C_{3-6} 环烷基或者取代或未取代的 3 到 8 元杂环基；

上述各基团中，所述取代各自独立地指上述基团各自独立地被 1、2、3、4、5 或 6 个选自 S1 组的基团所取代；

所述 S1 组的基团各自独立地选自下组： $-SF_5$ 、氘、氧代($=O$)、硫代($=S$)、 $=CR^eR^f$ 、 $=NR^e$ 、卤素、氰基、羟基、羧基、硝基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-20} 环烷基、3 到 20 元杂环基、 C_{6-14} 芳基、5 或 6 元单环杂芳基、8 至 10 元双环杂芳基、 $-O-C_{3-20}$ 环烷基、 $-O-3$ 到 20 元杂环基、 $-O-C_{6-14}$ 芳基、 $-O-5$ 或 6 元单环杂芳基、 $-O-8$ 至 10 元双环杂芳基、 $-C\equiv C-C_{3-20}$ 环烷基、 $-C\equiv C-3$ 到 20 元杂环基、 $-C\equiv C-C_{6-14}$ 芳基、 $-C\equiv C-5$ 或 6 元单环杂芳基、 $-C\equiv C-8$ 至 10 元双环杂芳基、 $-C\equiv C-C_{1-4}$ 烷基- C_{3-20} 环烷基、 $-C\equiv C-C_{1-4}$ 烷基-3 到 20 元杂环基、 $-C\equiv C-C_{1-4}$ 烷基- C_{6-14} 芳基、 $-C\equiv C-C_{1-4}$ 烷基-5 或 6 元单环杂芳基、 $-C\equiv C-C_{1-4}$ 烷基-8 至 10 元双环杂芳基、 $-C_{1-4}$ 烷基-羟基、 $-C_{1-4}$ 烷基-氰基、 $-C_{1-4}$ 烷基- C_{1-6} 烷基、 $-C_{1-4}$ 烷基- C_{1-6} 烷氧基、 $-C_{1-4}$ 烷基- C_{3-20} 环烷基、 $-C_{1-4}$ 烷基- $O-C_{3-20}$ 环烷基、 $-C_{1-4}$ 烷基-3 至 20 元杂环基、 $-C_{1-4}$ 烷基- $O-3$ 至 20 元杂环基、 $-C_{1-4}$ 烷基- C_{6-14} 芳基、 $-C_{1-4}$ 烷基- $O-C_{6-14}$ 芳基、 $-C_{1-4}$ 烷基-5 或 6 元单环杂芳基、 $-C_{1-4}$ 烷基- $O-5$ 或 6 元单环杂芳基、 $-C_{1-4}$ 烷基-8 至 10 元双环杂芳基、 $-C_{1-4}$ 烷基- $O-8$ 至 10 元双环杂芳基、 $-O-C_{1-4}$ 烷基-羟基、 $-O-C_{1-4}$ 烷基-氰基、 $-O-C_{1-4}$ 烷基- C_{1-6} 烷基、 $-O-C_{1-4}$ 烷基- C_{1-6} 烷氧基、 $-O-C_{1-4}$ 烷基- C_{3-20} 环烷基、 $-O-C_{1-4}$

烷基-O-C₃₋₂₀环烷基、-O-C₁₋₄烷基-3至20元杂环基、-O-C₁₋₄烷基-O-3至20元杂环基、-O-C₁₋₄烷基-C₆₋₁₄芳基、-O-C₁₋₄烷基-O-C₆₋₁₄芳基、-O-C₁₋₄烷基-5或6元单环杂芳基、-O-C₁₋₄烷基-O-5或6元单环杂芳基、-O-C₁₋₄烷基-8至10元双环杂芳基、-O-C₁₋₄烷基-O-8至10元双环杂芳基、-S(=O)₂-C₁₋₆烷基、-S(=O)₂-C₃₋₂₀环烷基、-S(=O)₂-3至20元杂环基、-C(=O)O-C₁₋₆烷基、-C(=O)O-C₃₋₂₀环烷基、-C(=O)-C₁₋₆烷基、-C(=O)-C₃₋₂₀环烷基、-C(=O)-C₆₋₁₄芳基、-NR^{a1}R^{b1}、-C(=O)-NR^{a1}R^{b1}、-C(=O)-NR^{d1}-C₁₋₄烷基-R^{c1}、-OR^{c1}、-C₁₋₄烷基-S(=O)₂-C₁₋₆烷基、-C₁₋₄烷基-S(=O)₂-C₃₋₂₀环烷基、-C₁₋₄烷基-S(=O)₂-3至20元杂环基、-C₁₋₄烷基-C(=O)O-C₁₋₆烷基、-C₁₋₄烷基-C(=O)O-C₃₋₂₀环烷基、-C₁₋₄烷基-C(=O)-C₁₋₆烷基、-C₁₋₄烷基-C(=O)-C₃₋₂₀环烷基、-C₁₋₄烷基-C(=O)-C₆₋₁₄芳基、-C(=O)-5或6元单环杂芳基、-C(=O)-8至10元双环杂芳基、-C(=O)-C₁₋₆烷基-C₃₋₂₀环烷基、-C(=O)-C₁₋₆烷基-3至20元杂环基、-C(=O)-C₁₋₆烷基-C₆₋₁₄芳基、-C(=O)-C₁₋₆烷基-5或6元单环杂芳基、-C(=O)-C₁₋₆烷基-8至10元双环杂芳基、-C₁₋₄烷基-NR^{a1}R^{b1}、-C₁₋₄烷基-C(=O)-NR^{a1}R^{b1}、-C≡C-C(=O)-NR^{a1}R^{b1}、-C≡C-C₁₋₄烷基-C(=O)-NR^{a1}R^{b1}、-C₁₋₄烷基-OR^{c1}、-C₁₋₄烷基-P(=O)-(C₁₋₆烷基)₂、-P(=O)-(C₁₋₆烷基)₂、-C₁₋₄烷基-NR^{d1}-C(=O)-R^{c1}、-C₁₋₄烷基-NR^{d1}-C(=O)-NR^{a1}R^{b1}、-C₁₋₄烷基-NR^{d1}-S(=O)₂-R^{c1}、-C₁₋₄烷基-S(=O)₂-NR^{a1}R^{b1}、-C₁₋₄烷基-NR^{d1}-S(=O)₂-NR^{a1}R^{b1}、-NR^{d1}-C(=O)-R^{c1}、-NR^{d1}-C(=O)-C₁₋₄烷基-R^{c1}、-NR^{d1}-C(=O)-NR^{a1}R^{b1}、-NR^{d1}-S(=O)₂-R^{c1}、-S(=O)₂-NR^{a1}R^{b1}、-NR^{d1}-S(=O)₂-NR^{a1}R^{b1}、-P(=O)-(C₁₋₆烷基)₂；其中，所述C₁₋₆烷基、所述C₁₋₆烷氧基、所述C₂₋₆烯基、所述C₂₋₆炔基各自独立地任选地被1个、2个或3个选自卤素、氘、氚或羟基的基团所取代；所述C₃₋₂₀环烷基、所述3至20元杂环基、所述C₆₋₁₄芳基、所述5或6元单环杂芳基、所述8至10元双环杂芳基各自独立地任选地被1、2、3或4个选自S2组的基团所取代；

上述各基团中，各个R^{a1}、R^{b1}各自独立地为H、C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷基、氘代C₁₋₆烷基、氚代C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、卤代C₁₋₆烷氧基、-C₁₋₄烷基-卤代C₁₋₆烷基、-C₁₋₄烷基-氘代C₁₋₆烷基、-C₁₋₄烷基-C₁₋₆烷氧基、-C₁₋₄烷基-卤代C₁₋₆烷氧基、C₃₋₆单环环烷基、-C₁₋₄烷基-C₃₋₆单环环烷基、-C₁₋₄烷基-O-C₃₋₆单环环烷基、3至6元单环杂环基、-C₁₋₄烷基-3至6元单环杂环基、-C₁₋₄烷基-O-3至6元单环杂环基、苯基、-C₁₋₄烷基-苯基、5或6元单环杂芳基、-C₁₋₄烷基-5或6元单环杂芳基、8至10元双环杂芳基、-C₁₋₄烷基-8至10元双环杂芳基、-S(=O)₂-C₁₋₆烷基、-S(=O)₂-C₃₋₆单环环烷基、-S(=O)₂-3至6元单环杂环基、-C₁₋₄烷基-S(=O)₂-C₁₋₆烷基、-C₁₋₄烷基-S(=O)₂-C₃₋₆单环环烷基、-C₁₋₄烷基-S(=O)₂-3至6元单环杂环基、-C(=O)-C₁₋₆烷基、-C(=O)-C₃₋₆单环环烷基、-C(=O)-3至6元单环杂环基；其中，所述C₃₋₆单环环烷基、所述3至6元单环杂环基、所述苯基、所述5或6元单环杂芳基、所述8至10元双环杂芳基任选地被1或2个选自下组的基团所取代：卤素、羟基、羧基、硝基、C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷基、氘代C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、卤代C₁₋₆烷氧基、氘代C₁₋₆烷氧基、-NH₂、-NHC₁₋₆烷基、-N(C₁₋₆烷基)₂、-C₁₋₄烷基-P(=O)-(C₁₋₆烷基)₂、-P(=O)-(C₁₋₆烷基)₂；或

各个R^{a1}和R^{b1}与和它们相连的氮原子共同形成3至20元杂环基；其中，所述3至20元杂环基各自独立地任选地被1或2个选自下组的基团所取代：卤素、羟基、羧基、硝基、C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷基、氘代C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、卤代C₁₋₆烷氧基、氘代C₁₋₆烷氧基、-NH₂、-NHC₁₋₆烷基、-N(C₁₋₆烷基)₂、-C₁₋₄烷基-P(=O)-(C₁₋₆烷基)₂、-P(=O)-(C₁₋₆烷基)₂；

上述各基团中，各个R^{d1}各自独立地为H、C₁₋₆烷基或氘代C₁₋₆烷基；

上述各基团中，各个R^{c1}各自独立地为H、C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷基、氘代C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、卤代C₁₋₆烷氧基、氘代C₁₋₆烷氧基、-C₁₋₄烷基-卤代C₁₋₆烷基、-C₁₋₄烷基-氘代C₁₋₆烷基、-C₁₋₄烷基-C₁₋₆烷氧基、-C₁₋₄烷基-卤代C₁₋₆烷氧基、-C₁₋₄烷基-氘代C₁₋₆烷氧基、C₃₋₆单环环烷基、-C₁₋₄烷基-C₃₋₆单环环烷基、-C₁₋₄烷基-O-C₃₋₆单环环烷基、3至6元单环杂环基、-C₁₋₄烷基-3至6元单环杂环基、-C₁₋₄烷基-O-3至6元单环杂环基、苯基、-C₁₋₄烷基-苯基、5或6元单环杂芳基、-C₁₋₄烷基-5或6元单环杂芳基、8至10元双环杂芳基或-C₁₋₄烷基-8至10元双环杂芳基；所述C₃₋₆单环环烷基、所述3至6元单环杂环基、所述苯基、所述5或6元单环杂芳基、所述8至10元双环杂芳基任选地被1或2个选自下组的基团所取代：卤素、羟基、羧基、硝基、C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷基、氘代C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、卤代C₁₋₆烷氧基、氘代C₁₋₆烷氧基、-NH₂、-NHC₁₋₆烷基、-N(C₁₋₆烷基)₂、-C₁₋₄烷基-P(=O)-(C₁₋₆烷基)₂、-P(=O)-(C₁₋₆烷基)₂；

上述各基团中，各个S2组的基团各自独立地选自下组：氘、氧代(=O)、硫代(=S)、=CR^eR^f、=NR^e、卤素、羟基、羧基、硝基、C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷基、氘代C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、卤代C₁₋₆烷氧基、氘代C₁₋₆烷氧基、-NH₂、-NHC₁₋₆烷基、-N(C₁₋₆烷基)₂、-(C=O)-NHC₁₋₆烷基、-(C=O)-N(C₁₋₆烷基)₂、-C₁₋₄烷基-P(=O)-(C₁₋₆烷基)₂、-P(=O)-(C₁₋₆烷基)₂、-(C=O)C₁₋₆烷基、-SF₅；

上述各基团中，所述-C₁₋₄烷基-为未取代的；或者-C₁₋₄烷基-上的1、2、3或4个氢原子各自独立地被选自卤素、氘、氚、羟基、C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷基、氘代C₁₋₆烷基、-CH₂-羟基、-CH₂-氘基、苯基的基团所取代；或者C₁₋₄烷基上同一个碳原子的2个氢原子同时被-(CH₂)_j-取代进而形成环烷基，其中j为2、3、4、5或6；或者C₁₋₄烷基上同一个碳原子的2个氢原子同时被=CR^eR^f取代；

上述各基团中，R^e各自独立地为H、卤素、C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷基或氘代C₁₋₆烷基；

上述各基团中，R^f各自独立地为H、卤素、C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷基或氘代C₁₋₆烷基；

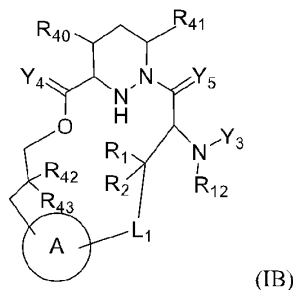
上述各基团中，所述3至8元杂环基、3至10元杂环基或3至8元单环杂环基的一个或多个(如1、2、3或4个)环原子为选自氮、氧、硫或磷的杂原子；所述C₁₋₆杂烷基的一个或多个(如1、2、3或4个)环原子为选自氮、氧、硫或磷的杂原子；所述7至12元双环杂环基的一个或多个(如1、2、3、4或5个)环原子为选自氮、氧、硫或磷的杂原子；所述3至20元杂环基的一个或多个(如1、2、3、4或5个)环原子为选自氮、氧、硫或磷的杂原子；所述5或6元单环杂芳基的一个或多个(如1、2、3或4个)环原子为选自氮、氧、硫或磷的杂原子；所述8至10元

双环杂芳基的一个或多个(如 1、2、3、4 或 5 个)环原子为选自氮、氧、硫或磷的杂原子; 所述 3 至 6 元单环杂环基的一个或多个(如 1、2、3 或 4 个)环原子为选自氮、氧、硫或磷的杂原子; 所述 5 至 15 元三环杂环基的一个或多个(如 1、2、3、4 或 5 个)环原子为选自氮、氧、硫或磷的杂原子; 所述 6 至 12 元杂芳基并环烷基的一个或多个(如 1、2、3、4 或 5 个)环原子为选自氮、氧、硫或磷的杂原子;

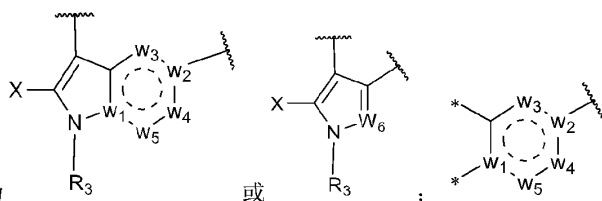
其中, 当环原子为硫原子时, 该硫原子任选地被一个或两个选自氧代和=NR^e的基团取代; R^e定义同前;

其中, 当环原子为磷原子时, 该磷原子任选地被一个或两个选自氧代和=NR^e的基团取代; R^e定义同前。

本公开第一方面还提供了式(1B)所示化合物或其稳定的氘代衍生物或其立体异构体, 或其药学上可接受的盐、溶剂合物或前药:



式中,



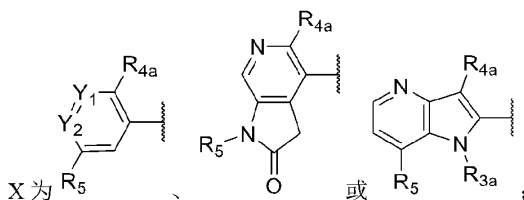
环 A 为 所述 5 或 6 元杂芳基的 1 个或 2 个环原子为选自氮、氧或硫的杂原子; 所述 5 或 6 元杂环基的 1 个或 2 个环原子为选自氮、氧或硫的杂原子; 所述 5 或 6 元杂环基为完全饱和杂环基或部分不饱和杂环基; 或

其中, W₁、W₂ 各自独立地选自 C 或 N;

W₃、W₄ 各自独立地选自 CR₁₃、O、S、N 或 NH;

W₅ 选自不存在、O 或 CR₁₄;

W₆ 选自 CR₁₃ 或 N;



X 为 R₅、

Y₁ 为 N 或 CH; 其中 N 可以被氧化(N⁺-O⁻);

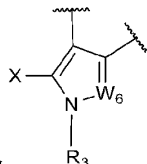
Y₂ 为 N 或 CH; 其中 N 可以被氧化(N⁺-O⁻);

R₄₂ 为氢、卤素、取代或未取代的 C₁₋₆ 烷基; R₄₃ 为氢、卤素、取代或未取代的 C₁₋₆ 烷基; 或者

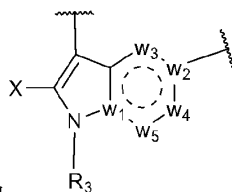
R₄₂ 和 R₄₃ 与相连的碳原子共同形成取代或未取代的 C₃₋₆ 环烷基或者取代或未取代的 3 到 8 元杂环基;

R₄₀ 为氢、卤素、取代或未取代的 C₁₋₆ 烷基; R₄₁ 为氢、卤素、取代或未取代的 C₁₋₆ 烷基; 或者

R₄₀ 和 R₄₁ 相连形成-CH₂-或-CH₂CH₂-; 其中-CH₂-或-CH₂CH₂-任选地被卤素取代;



环 A 为 时, L₁ 为-N(R₀₀)C(=O)-、-N(R₀₀)C(=O)-O-、-C₁₋₄ 烷基-N(R₀₀)C(=O)-、-C(=O)N(R₀₀)-C₁₋₄ 烷基-、-C₁₋₄ 烷基-N(R₀₀)C(=S)-、-取代或未取代的 C₁₋₆ 烷基-O-、-取代或未取代的 C₂₋₆ 烯基-O-、取代或未取代的 C₃₋₆ 环烷基、取代或未取代的 3 到 8 元杂环基、取代或未取代的 C₆₋₁₀ 芳基、取代或未取代的 5 或 6 元单环杂芳基、取代或未取代的 8 至 10 元双环杂芳基、-L₂-取代或未取代的 C₆₋₁₀ 芳基-、-L₂-取代或未取代的 5 或 6 元单环杂芳基-或者-L₂-取代或未取代的 3 到 8 元杂环基-; L₂ 为-O-、-C₁₋₄ 烷基-、-N(R₀₀)-、-C(=O)-、-CR₀₉=CR₁₀-、-N(R₀₀)C(=O)-或-N(R₀₀)C(=S)-;



环 A 为 时;

当 W_1 、 W_2 、 W_3 、 W_4 、 W_5 中至少有一个为选自 O、S、N 或 NH 的杂原子时; L_1 为 $-N(R_{00})C(=O)-$ 、 $-N(R_{00})C(=O)-O-$ 、 $-C_{1-4}$ 烷基- $N(R_{00})C(=O)-$ 、 $-C(=O)N(R_{00})-C_{1-4}$ 烷基-、 $-C_{1-4}$ 烷基- $N(R_{00})C(=S)-$ 、 $-$ 取代或未取代的 C_{1-6} 烷基- $O-$ 、 $-$ 取代或未取代的 C_{2-6} 烯基- $O-$ 、 $-$ 取代或未取代的 C_{3-6} 环烷基、 $-$ 取代或未取代的 3 到 8 元杂环基、 $-$ 取代或未取代的 C_{6-10} 芳基、 $-$ 取代或未取代的 5 或 6 元单环杂芳基、 $-$ 取代或未取代的 8 至 10 元双环杂芳基、 $-L_2$ -取代或未取代的 C_{6-10} 芳基-、 $-L_2$ -取代或未取代的 5 或 6 元单环杂芳基-或者 $-L_2$ -取代或未取代的 3 到 8 元杂环基-;

L_2 为 $-O-$ 、 $-C_{1-4}$ 烷基-、 $-N(R_{00})-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-CR_{09}=CR_{10}-$ 、 $-N(R_{00})C(=O)-$ 或 $-N(R_{00})C(=S)-$;

或者,

当 W_1 、 W_2 均为 C; W_3 、 W_4 、 W_5 均为 CH 时, L_1 为 $-N(R_{00})C(=O)-O-$ 、 $-C_{1-4}$ 烷基- $N(R_{00})C(=O)-$ 、 $-N(R_{00})C(=O)-C_{1-4}$ 烷基-、 $-C_{1-4}$ 烷基- $N(R_{00})C(=S)-$ 、 $-$ 取代或未取代的 C_{1-6} 烷基- $O-$ 或 $-$ 取代或未取代的 C_{2-6} 烯基- $O-$;

R_{00} 为氢或 C_{1-6} 烷基;

R_1 为氢、氘、卤素、羟基、 C_{1-6} 烷基或取代或未取代的 C_{1-6} 杂烷基;

R_2 为氢、氘、卤素、 C_{1-6} 烷基或取代或未取代的 C_{1-6} 杂烷基;

R_{3a} 为 C_{1-6} 烷基或氘代 C_{1-6} 烷基;

R_3 为氢、取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、取代或未取代的 C_{1-6} 杂烷基、取代或未取代的 C_{2-6} 烯基、取代或未取代的 C_{2-6} 炔基、取代或未取代的 C_{3-6} 环烷基、取代或未取代的 3 到 8 元杂环基、取代或未取代的 C_{6-10} 芳基、取代或未取代的 5 或 6 元单环杂芳基或者取代或未取代的 8 至 10 元双环杂芳基;

R_{4a} 为取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、取代或未取代的 C_{3-6} 环烷基或取代或未取代的 3 到 8 元杂环基;

R_5 为氢、 $-NR_{01}R_{02}$ 、 $-C(R_{05})R_{03}R_{04}$ 、 $-C_{1-4}$ 烷基- $NR_{01}R_{02}$ 、 $-C_{1-4}$ 烷基- $C(R_{05})R_{03}R_{04}$ 、 $-C_{1-4}$ 烷基- $C(=O)-NR_{01}R_{02}$ 、 $-C_{1-4}$ 烷基- $C(=O)-C(R_{05})R_{03}R_{04}$ 、 $-C_{1-4}$ 烷基- $C(=O)-C_{1-4}$ 烷基- $NR_{01}R_{02}$ 、 $-C_{1-4}$ 烷基- $C(=O)-C_{1-4}$ 烷基- $C(R_{05})R_{03}R_{04}$ 、 $-C_{1-4}$ 烷基- $N(R_{06})C(=O)-NR_{01}R_{02}$ 、 $-C_{1-4}$ 烷基- $N(R_{06})C(=O)-C(R_{05})R_{03}R_{04}$ 、 $-C_{1-4}$ 烷基- $N(R_{06})C(=O)-C_{1-4}$ 烷基- $NR_{01}R_{02}$ 、 $-C_{1-4}$ 烷基- $N(R_{06})C(=O)-C_{1-4}$ 烷基- $C(R_{05})R_{03}R_{04}$ 、 $-O-C_{1-4}$ 烷基- $NR_{01}R_{02}$ 、 $-O-C_{1-4}$ 烷基- $C(R_{05})R_{03}R_{04}$ 、 $-O-C_{1-4}$ 烷基- $N(R_{06})C(=O)-R_{03}$ 、 $-O-C(R_{05})R_{03}R_{04}$ 、 $-C_{1-4}$ 烷基- $NR_{01}R_{02}$ 、 $-C_{1-4}$ 烷基- $C(R_{05})R_{03}R_{04}$ 、 $-N(R_{06})C(=O)-NR_{01}R_{02}$ 、 $-N(R_{06})C(=O)-C(R_{05})R_{03}R_{04}$ 、 $-C_{2-4}$ 炔基- $NR_{01}R_{02}$ 、 $-C_{2-4}$ 炔基- $C(=O)-NR_{01}R_{02}$ 、 $-C_{2-4}$ 炔基- $C(R_{05})R_{03}R_{04}$ 、 $-C_{1-4}$ 烷基- C_{2-4} 炔基- $NR_{01}R_{02}$ 、 $-C_{1-4}$ 烷基- C_{2-4} 炔基- $C(R_{05})R_{03}R_{04}$ 、 $-C_{2-4}$ 炔基- C_{1-4} 烷基- $NR_{01}R_{02}$ 、 $-C_{2-4}$ 炔基- C_{1-4} 烷基- $C(R_{05})R_{03}R_{04}$ 、 $-C_{1-4}$ 烷基- C_{2-4} 炔基- C_{1-4} 烷基- $NR_{01}R_{02}$ 、 $-CH=CR_{01}R_{02}$ 、 $-C_{2-4}$ 烯基- $NR_{01}R_{02}$ 、 $-C_{2-4}$ 烯基- $C(R_{05})R_{03}R_{04}$ 、 $-C_{1-4}$ 烷基- C_{2-4} 烯基- $NR_{01}R_{02}$ 、 $-C_{1-4}$ 烷基- C_{2-4} 烯基- $C(R_{05})R_{03}R_{04}$ 、 $-C_{2-4}$ 烯基- C_{1-4} 烷基- $NR_{01}R_{02}$ 、 $-C_{2-4}$ 烯基- C_{1-4} 烷基- $C(R_{05})R_{03}R_{04}$ 、 $-C_{1-4}$ 烷基- C_{2-4} 烯基- C_{1-4} 烷基- $NR_{01}R_{02}$ 、 $-C=CR_{03}R_{04}$ 、 $-O-C_{1-4}$ 烷基-取代或未取代的 3 至 8 元单环杂环基、 $-O-C_{1-4}$ 烷基-取代或未取代的 5 至 15 元三环杂环基、 $-O-C_{1-4}$ 烷基-取代或未取代的 7 至 12 元双环杂环基、 $-O$ -取代或未取代的 3 至 8 元单环杂环基、 $-O$ -取代或未取代的 5 至 15 元三环杂环基、 $-O$ -取代或未取代的 7 至 12 元双环杂环基、 $-N=S(O)(R_{06})(-C_{1-4}$ 烷基- $NR_{01}R_{02})$ 、 $-N(R_{06})-S(O)(-C_{1-4}$ 烷基- $NR_{01}R_{02})$ 、 $-S(O)(R_{06})(=N-R_{06})$ 、 $-S(O)(-C_{1-4}$ 烷基- $NR_{01}R_{02})(=N-R_{06})$ 、 $-S(O)_2(-C_{1-4}$ 烷基- $NR_{01}R_{02})$ 、 $-S(O)(-C_{1-4}$ 烷基- $C(R_{05})R_{03}R_{04})$ 、 $-S(O)(-C_{1-4}$ 烷基- $C(R_{05})R_{03}R_{04})$;

R_{01} 、 R_{02} 各自独立地选自氢、取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、取代或未取代的 C_{1-6} 烷氧基、取代或未取代的 C_{3-6} 环烷基、取代或未取代的 C_{2-6} 烯基、取代或未取代的 C_{2-6} 炔基; 或;

R_{01} 、 R_{02} 与相连的氮原子共同形成取代或未取代的 5 至 15 元三环杂环基、取代或未取代的 7 至 12 元双环杂环基、取代或未取代的 3 至 8 元单环杂环基;

R_{03} 、 R_{04} 各自独立地选自氢、取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、取代或未取代的 C_{1-6} 烷氧基、取代或未取代的 C_{2-6} 烯基、取代或未取代的 C_{2-6} 炔基; 其中任选地, 所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基上同一个碳原子的 2 个氢原子同时被 $(CH_2)_j$ -取代进而形成环烷基, 其中 j 为 2、3、4、5 或 6; 或

R_{03} 、 R_{04} 与相连的碳原子共同形成取代或未取代的 7 至 12 元双环杂环基、取代或未取代的 5 至 15 元三环杂环基、取代或未取代的 3 至 8 元单环杂环基、取代或未取代的 5 或 6 元单环杂芳基或者取代或未取代的 8 至 10 元双环杂芳基;

R_{05} 为氢、氘、卤素、氘代 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷基;

R_{06} 为氢、氘或 C_{1-6} 烷基;

Y_3 为 $-C(=O)R_6$ 、 $-C(=S)R_6$ 、 $-S(=O)(R_{07})(=N-R_{08})$ 、 $-S(=O)(R_{07})(R_{08})$ 、 $-S(=O)_2(R_{07})(R_{08})$ 、 $-P(=O)(R_{07})(R_{08})$ 、 $-C(=O)-C_{1-4}$ 烷基- $NR_6-S(=O)(R_{07})(=N-R_{08})$ 、 $-C(=O)-C_{1-4}$ 烷基- $N-S(=O)(R_{07})(R_{08})$ 或 R_{11} ; R_{12} 为氢、 C_{1-6} 烷基或氘代 C_{1-6} 烷基;

或者 Y_3 、 R_{12} 和与它们相连的氮原子共同形成取代或未取代的含氮的 3 到 8 元杂环基; 所述含氮的 3 到 8 元杂环基的一个环原子为氮原子以及任选的一个或多个(如 1、2 或 3 个)环原子为选自氮、氧、硫或磷的杂原子;

R₆为取代或未取代的C₁₋₆烷基、取代或未取代的C₁₋₆杂烷基、取代或未取代的C₃₋₆环烷基、取代或未取代的3到8元杂环基、取代或未取代的C₆₋₁₀芳基、取代或未取代的5或6元单环杂芳基或者取代或未取代的8至10元双环杂芳基；

R₁₁为取代或未取代的3到10元杂环基、取代或未取代的5或6元单环杂芳基、取代或未取代的8至10元双环杂芳基、取代或未取代的6至12元杂芳基并环烷基、取代或未取代的6至12元杂芳基并杂环基、取代或未取代的7至12元双环杂环基、取代或未取代的5至15元三环杂环基；

R₀₇为氢、氖、取代或未取代的C₁₋₆烷基或取代或未取代的C₃₋₆环烷基；所述取代是指被选自下组的一个或多个(例如1、2、3或4个)基团所取代：氖、C₁₋₆烷基，C₁₋₆杂烷基，5或6元单环杂芳基；

R₀₈为氢、氖、取代或未取代的C₁₋₆烷基或取代或未取代的C₃₋₆环烷基；所述取代是指被选自下组的一个或多个(例如1、2、3或4个)基团所取代：氖、C₁₋₆烷基，C₁₋₆杂烷基，5或6元单环杂芳基；

R₀₉为氢、氖、卤素、取代或未取代的C₁₋₆烷基；所述取代是指被选自下组的一个或多个(例如1、2、3或4个)基团所取代：氖、卤素；

R₁₀为氢、氖、卤素、取代或未取代的C₁₋₆烷基；所述取代是指被选自下组的一个或多个(例如1、2、3或4个)基团所取代：氖、卤素；

Y₅为O或S；

Y₄为O或S；

R₁₃为氢、卤素、取代或未取代的C₁₋₆烷基；R₁₄为氢、卤素、取代或未取代的C₁₋₆烷基；或者

R₁₃和R₁₄与相连的碳原子共同形成取代或未取代的C₃₋₆环烷基或者取代或未取代的3到8元杂环基；

上述各基团中，所述取代各自独立地指上述基团各自独立地被1、2、3、4、5或6个选自S1组的基团所取代；

所述S1组的基团各自独立地选自下组：氖、氧代(=O)、硫代(=S)、=CR^aR^b、=NR^c、卤素、氰基、羟基、羧基、硝基、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆烷氧基、C₃₋₂₀环烷基、3到20元杂环基、C₆₋₁₄芳基、5或6元单环杂芳基、8至10元双环杂芳基、-O-C₃₋₂₀环烷基、-O-3到20元杂环基、-O-C₆₋₁₄芳基、-O-5或6元单环杂芳基、-O-8至10元双环杂芳基、-C≡C-C₃₋₂₀环烷基、-C≡C-3到20元杂环基、-C≡C-C₆₋₁₄芳基、-C≡C-5或6元单环杂芳基、-C≡C-8至10元双环杂芳基、-C≡C-C₁₋₄烷基-C₃₋₂₀环烷基、-C≡C-C₁₋₄烷基-3到20元杂环基、-C≡C-C₁₋₄烷基-C₆₋₁₄芳基、-C≡C-C₁₋₄烷基-5或6元单环杂芳基、-C≡C-C₁₋₄烷基-8至10元双环杂芳基、-C₁₋₄烷基-羟基、-C₁₋₄烷基-氰基、-C₁₋₄烷基-C₁₋₆烷基、-C₁₋₄烷基-C₁₋₆烷氧基、-C₁₋₄烷基-C₃₋₂₀环烷基、-C₁₋₄烷基-O-C₃₋₂₀环烷基、-C₁₋₄烷基-3到20元杂环基、-C₁₋₄烷基-O-3到20元杂环基、-C₁₋₄烷基-C₆₋₁₄芳基、-C₁₋₄烷基-O-C₆₋₁₄芳基、-C₁₋₄烷基-5或6元单环杂芳基、-C₁₋₄烷基-O-5或6元单环杂芳基、-C₁₋₄烷基-8至10元双环杂芳基、-C₁₋₄烷基-O-8至10元双环杂芳基、-O-C₁₋₄烷基-羟基、-O-C₁₋₄烷基-氰基、-O-C₁₋₄烷基-C₁₋₆烷基、-O-C₁₋₄烷基-C₁₋₆烷氧基、-O-C₁₋₄烷基-C₃₋₂₀环烷基、-O-C₁₋₄烷基-O-C₃₋₂₀环烷基、-O-C₁₋₄烷基-3到20元杂环基、-O-C₁₋₄烷基-O-3到20元杂环基、-O-C₁₋₄烷基-C₆₋₁₄芳基、-O-C₁₋₄烷基-O-C₆₋₁₄芳基、-O-C₁₋₄烷基-5或6元单环杂芳基、-O-C₁₋₄烷基-O-5或6元单环杂芳基、-O-C₁₋₄烷基-8至10元双环杂芳基、-O-C₁₋₄烷基-O-8至10元双环杂芳基、-S(=O)₂-C₁₋₆烷基、-S(=O)₂-C₃₋₂₀环烷基、-S(=O)₂-3到20元杂环基、-C(=O)O-C₁₋₆烷基、-C(=O)O-C₃₋₂₀环烷基、-C(=O)-C₁₋₆烷基、-C(=O)-C₃₋₂₀环烷基、-C(=O)-C₆₋₁₄芳基、-NR^{a1}R^{b1}、-C(=O)-NR^{a1}R^{b1}、-C(=O)-NR^{d1}-C₁₋₄烷基-R^{c1}、-OR^{c1}、-C₁₋₄烷基-S(=O)₂-C₁₋₆烷基、-C₁₋₄烷基-S(=O)₂-C₃₋₂₀环烷基、-C₁₋₄烷基-S(=O)₂-3到20元杂环基、-C₁₋₄烷基-C(=O)O-C₁₋₆烷基、-C₁₋₄烷基-C(=O)O-C₃₋₂₀环烷基、-C₁₋₄烷基-C(=O)-C₁₋₆烷基、-C₁₋₄烷基-C(=O)-C₃₋₂₀环烷基、-C₁₋₄烷基-C(=O)-C₆₋₁₄芳基、-C(=O)-5或6元单环杂芳基、-C(=O)-8至10元双环杂芳基、-C(=O)-C₁₋₆烷基-C₃₋₂₀环烷基、-C(=O)-C₁₋₆烷基-3到20元杂环基、-C(=O)-C₁₋₆烷基-C₆₋₁₄芳基、-C(=O)-C₁₋₆烷基-5或6元单环杂芳基、-C(=O)-C₁₋₆烷基-8至10元双环杂芳基、-C₁₋₄烷基-NR^{a1}R^{b1}、-C₁₋₄烷基-C(=O)-NR^{a1}R^{b1}、-C≡C-C(=O)-NR^{a1}R^{b1}、-C≡C-C₁₋₄烷基-C(=O)-NR^{a1}R^{b1}、-C₁₋₄烷基-OR^{c1}、-C₁₋₄烷基-P(=O)-(C₁₋₆烷基)₂、-P(=O)-(C₁₋₆烷基)₂、-C₁₋₄烷基-NR^{d1}-C(=O)-R^{c1}、-C₁₋₄烷基-NR^{d1}-C(=O)-NR^{a1}R^{b1}、-C₁₋₄烷基-NR^{d1}-S(=O)₂-R^{c1}、-C₁₋₄烷基-S(=O)₂-NR^{a1}R^{b1}、-C₁₋₄烷基-NR^{d1}-S(=O)₂-NR^{a1}R^{b1}、-NR^{d1}-C(=O)-R^{c1}、-NR^{d1}-C(=O)-C₁₋₄烷基-R^{c1}、-NR^{d1}-C(=O)-NR^{a1}R^{b1}、-NR^{d1}-S(=O)₂-R^{c1}、-S(=O)₂-NR^{a1}R^{b1}、-NR^{d1}-S(=O)₂-NR^{a1}R^{b1}、-P(=O)-(C₁₋₆烷基)₂；其中，所述C₁₋₆烷基、所述C₁₋₆烷氧基、所述C₂₋₆烯基、所述C₂₋₆炔基各自独立地任选地被1个、2个或3个选自卤素、氖、氰基或羟基的基团所取代；所述C₃₋₂₀环烷基、所述3到20元杂环基、所述C₆₋₁₄芳基、所述5或6元单环杂芳基、所述8至10元双环杂芳基各自独立地任选地被1、2、3或4个选自S2组的基团所取代；

上述各基团中，各个R^{a1}、R^{b1}各自独立地为H、C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷基、氖代C₁₋₆烷基、-C₁₋₄烷基-羟基、-C₁₋₄烷基-氰基、-C₁₋₄烷基-卤代C₁₋₆烷基、-C₁₋₄烷基-氖代C₁₋₆烷基、-C₁₋₄烷基-C₁₋₆烷氧基、-C₁₋₄烷基-卤代C₁₋₆烷氧基、-C₁₋₄烷基-氖代C₁₋₆烷氧基、C₃₋₆单环杂环基、-C₁₋₄烷基-C₃₋₆单环杂环基、-C₁₋₄烷基-O-C₃₋₆单环杂环基、3至6元单环杂环基、-C₁₋₄烷基-3至6元单环杂环基、-C₁₋₄烷基-O-3至6元单环杂环基、苯基、-C₁₋₄烷基-苯基、5或6元单环杂芳基、-C₁₋₄烷基-5或6元单环杂芳基、8至10元双环杂芳基、-C₁₋₄烷基-8至10元双环杂芳基、-S(=O)₂-C₁₋₆烷基、-S(=O)₂-C₃₋₆单环杂环基、-S(=O)₂-3至6元单环杂环基、-C₁₋₄烷基-S(=O)₂-C₁₋₆烷基、-C₁₋₄烷基-S(=O)₂-C₃₋₆单环杂环基、-C₁₋₄烷基-S(=O)₂-3至6元单环杂环基、-C(=O)-C₁₋₆烷基、-C(=O)-C₃₋₆单环杂环基、-C(=O)-3至6元单环杂环基；其中，所述C₃₋₆单环杂环基、所述3至6元单环杂环基、所述苯基、所述5或6元单环杂芳基、所述8至10元双环杂芳基任选地被1或2个选自下组的基团所取代：卤素、羟基、羧基、硝基、C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷基、氖代C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、卤代C₁₋₆烷氧基、氖代C₁₋₆烷氧基、-NH₂、-NHC₁₋₆烷基、-N(C₁₋₆烷基)₂、-C₁₋₄烷基-P(=O)-(C₁₋₆烷基)₂、-P(=O)-(C₁₋₆烷基)₂；或

各个 R^{a1} 和 R^{b1} 与和它们相连的氮原子共同形成 3 到 20 元杂环基；其中，所述 3 到 20 元杂环基各自独立地任选地被 1 或 2 个选自下组的基团所取代：卤素、羟基、羧基、硝基、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、氘代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、氘代 C_{1-6} 烷氧基、 $-NH_2$ 、 $-NHC_{1-6}$ 烷基、 $-N(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 、 $-C_{1-4}$ 烷基- $P(=O)-(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 、 $-P(=O)-(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ ；

上述各基团中，各个 R^{d1} 各自独立地为 H、 C_{1-6} 烷基或氘代 C_{1-6} 烷基；

上述各基团中，各个 R^{e1} 各自独立地为 H、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、氘代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、氘代 C_{1-6} 烷氧基、 $-C_{1-4}$ 烷基-卤代 C_{1-6} 烷基、 $-C_{1-4}$ 烷基-氘代 C_{1-6} 烷基、 $-C_{1-4}$ 烷基- C_{1-6} 烷氧基、 $-C_{1-4}$ 烷基-卤代 C_{1-6} 烷氧基、 $-C_{1-4}$ 烷基-氘代 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 单环环烷基、 $-C_{1-4}$ 烷基- C_{3-6} 单环环烷基、 $-C_{1-4}$ 烷基-O- C_{3-6} 单环环烷基、3 至 6 元单环杂环基、 $-C_{1-4}$ 烷基-3 至 6 元单环杂环基、 $-C_{1-4}$ 烷基-O-3 至 6 元单环杂环基、苯基、 $-C_{1-4}$ 烷基-苯基、5 或 6 元单环杂芳基、 $-C_{1-4}$ 烷基-5 或 6 元单环杂芳基、8 至 10 元双环杂芳基或 $-C_{1-4}$ 烷基-8 至 10 元双环杂芳基；所述 C_{3-6} 单环环烷基、所述 3 至 6 元单环杂环基、所述苯基、所述 5 或 6 元单环杂芳基、所述 8 至 10 元双环杂芳基任选地被 1 或 2 个选自下组的基团所取代：卤素、羟基、羧基、硝基、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、氘代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、氘代 C_{1-6} 烷氧基、 $-NH_2$ 、 $-NHC_{1-6}$ 烷基、 $-N(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 、 $-C_{1-4}$ 烷基- $P(=O)-(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 、 $-P(=O)-(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ ；

上述各基团中，各个 S2 组的基团各自独立地选自下组：氘、氧代(=O)、硫代(=S)、 $=CR^eR^f$ 、 $=NR^e$ 、卤素、羟基、羧基、硝基、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、氘代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、氘代 C_{1-6} 烷氧基、 $-NH_2$ 、 $-NHC_{1-6}$ 烷基、 $-N(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 、 $-(C=O)-NHC_{1-6}$ 烷基、 $-(C=O)-N(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 、 $-C_{1-4}$ 烷基- $P(=O)-(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 、 $-P(=O)-(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 、 $-(C=O)C_{1-6}$ 烷基、 $-SF_5$ ；

上述各基团中，所述 $-C_{1-4}$ 烷基-为未取代的；或者 $-C_{1-4}$ 烷基-上的 1、2、3 或 4 个氢原子各自独立地被选自卤素、氰基、羟基、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、氘代 C_{1-6} 烷基、 $-CH_2$ -羟基、 $-CH_2$ -氰基、苯基的基团所取代；或者 C_{1-4} 烷基上同一个碳原子的 2 个氢原子同时被 $-(CH_2)_j$ -取代进而形成环烷基，其中 j 为 2、3、4、5 或 6；或者 C_{1-4} 烷基上同一个碳原子的 2 个氢原子同时被 $=CR^eR^f$ 取代；

上述各基团中， R^e 各自独立地为 H、卤素、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基或氘代 C_{1-6} 烷基；

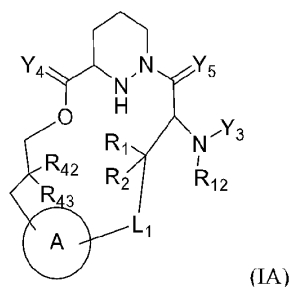
上述各基团中， R^f 各自独立地为 H、卤素、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基或氘代 C_{1-6} 烷基；

上述各基团中，所述 3 到 8 元杂环基、3 到 10 元杂环基或 3 至 8 元单环杂环基的一个或多个(如 1、2、3 或 4 个)环原子为选自氮、氧、硫或磷的杂原子；所述 C_{1-6} 杂烷基的一个或多个(如 1、2、3 或 4 个)环原子为选自氮、氧、硫或磷的杂原子；所述 7 至 12 元双环杂环基的一个或多个(如 1、2、3、4 或 5 个)环原子为选自氮、氧、硫或磷的杂原子；所述 3 到 20 元杂环基的一个或多个(如 1、2、3、4 或 5 个)环原子为选自氮、氧、硫或磷的杂原子；所述 5 或 6 元单环杂芳基的一个或多个(如 1、2、3 或 4 个)环原子为选自氮、氧、硫或磷的杂原子；所述 8 至 10 元双环杂芳基的一个或多个(如 1、2、3、4 或 5 个)环原子为选自氮、氧、硫或磷的杂原子；所述 3 至 6 元单环杂环基的一个或多个(如 1、2、3 或 4 个)环原子为选自氮、氧、硫或磷的杂原子；所述 5 至 15 元三环杂环基的一个或多个(如 1、2、3、4 或 5 个)环原子为选自氮、氧、硫或磷的杂原子；所述 6 至 12 元杂芳基并环烷基的一个或多个(如 1、2、3、4 或 5 个)环原子为选自氮、氧、硫或磷的杂原子；所述 6 至 12 元杂芳基并杂环基的一个或多个(如 1、2、3、4 或 5 个)环原子为选自氮、氧、硫或磷的杂原子；

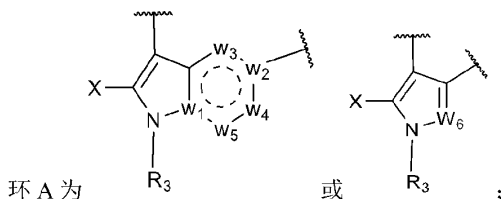
其中，当环原子为硫原子时，该硫原子任选地被一个或两个选自氧代和 $=NR^e$ 的基团取代； R^e 定义同前；

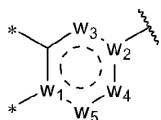
其中，当环原子为磷原子时，该磷原子任选地被一个或两个选自氧代和 $=NR^e$ 的基团取代； R^e 定义同前。

本公开第一方面还提供了式(IA)所示化合物或其稳定的氘代衍生物或其立体异构体，或其药学上可接受的盐、溶剂合物或前药：



式中，





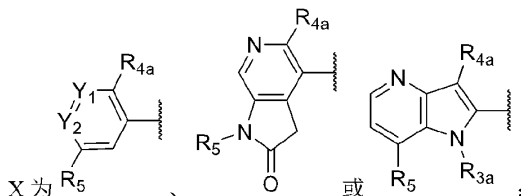
为苯基、5或6元杂芳基、5或6元杂环基；所述5或6元杂芳基的1个或2个环原子为选自氮、氧或硫的杂原子；所述5或6元杂环基的1个或2个环原子为选自氮、氧或硫的杂原子；所述5或6元杂环基为完全饱和杂环基或部分不饱和杂环基；

其中，W₁、W₂各自独立地选自C或N；

5 W₃、W₄各自独立地选自CR₁₃、O、S、N或NH；

W₅选自不存在、O或CR₁₄；

W₆选自CR₁₃或N；



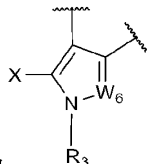
X为

Y₁为N或CH；其中N可以被氧化(N⁺-O⁻)；

10 Y₂为N或CH；其中N可以被氧化(N⁺-O⁻)；

R₄₂为氢、卤素、取代或未取代的C₁₋₆烷基；R₄₃为氢、卤素、取代或未取代的C₁₋₆烷基；或者

R₄₂和R₄₃与相连的碳原子共同形成取代或未取代的C₃₋₆环烷基或者取代或未取代的3到8元杂环基；



环A为

时，L₁为-N(R₀₀)C(=O)-、-N(R₀₀)C(=O)-O-、-C₁₋₄烷基-N(R₀₀)C(=O)-、-C(=O)N(R₀₀)-C₁₋₄

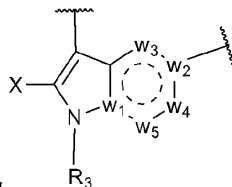
烷基-、-C₁₋₄烷基-N(R₀₀)C(=S)-、-取代或未取代的C₁₋₆烷基-O-、-取代或未取代的C₂₋₆烯基-O-、取代或未取代的C₃₋

15 6环烷基、取代或未取代的3到8元杂环基、取代或未取代的C₆₋₁₀芳基、取代或未取代的5或6元单环杂芳基、取代

或未取代的8至10元双环杂芳基、-L₂-取代或未取代的C₆₋₁₀芳基、-L₂-取代或未取代的5或6元单环杂芳基或者

-L₂-取代或未取代的3到8元杂环基；L₂为-O-、-C₁₋₄烷基-、-N(R₀₀)-、-C(=O)-、-CR₀₉=CR₁₀-、-N(R₀₀)C(=O)-或-

N(R₀₀)C(=S)-；



环A为

时；

20 当W₁、W₂、W₃、W₄、W₅中至少有一个为选自O、S、N或NH的杂原子时；L₁为-N(R₀₀)C(=O)-、-

N(R₀₀)C(=O)-O-、-C₁₋₄烷基-N(R₀₀)C(=O)-、-C(=O)N(R₀₀)-C₁₋₄烷基-、-C₁₋₄烷基-N(R₀₀)C(=S)-、-取代或未取代的C₁₋₆

烷基-O-、-取代或未取代的C₂₋₆烯基-O-、取代或未取代的C₃₋₆环烷基、取代或未取代的3到8元杂环基、取代或未

取代的C₆₋₁₀芳基、取代或未取代的5或6元单环杂芳基、取代或未取代的8至10元双环杂芳基、-L₂-取代或未取

代的C₆₋₁₀芳基、-L₂-取代或未取代的5或6元单环杂芳基或者-L₂-取代或未取代的3到8元杂环基；

25 L₂为-O-、-C₁₋₄烷基-、-N(R₀₀)-、-C(=O)-、-CR₀₉=CR₁₀-、-N(R₀₀)C(=O)-或-N(R₀₀)C(=S)-；

或者，

当W₁、W₂均为C，W₃、W₄、W₅均为CH时，L₁为-N(R₀₀)C(=O)-O-、-C₁₋₄烷基-N(R₀₀)C(=O)-、-N(R₀₀)C(=O)-

C₁₋₄烷基-、-C₁₋₄烷基-N(R₀₀)C(=S)-、-取代或未取代的C₁₋₆烷基-O-或取代或未取代的C₂₋₆烯基-O-；

或者，当W₁、W₂、W₃、W₄、W₅均为C或CH时，L₁为-N(R₀₀)C(=O)-O-、-C₁₋₄烷基-N(R₀₀)C(=O)-、-

30 C(=O)N(R₀₀)-C₁₋₄烷基-、-C₁₋₄烷基-N(R₀₀)C(=S)-、-取代或未取代的C₁₋₆烷基-O-或取代或未取代的C₂₋₆烯基-O-；R₀₀

为氢或C₁₋₆烷基；

R₁为氢、氘、卤素、羟基、C₁₋₆烷基或取代或未取代的C₁₋₆杂烷基；

R₂为氢、氘、卤素、C₁₋₆烷基或取代或未取代的C₁₋₆杂烷基；

R_{3a}为C₁₋₆烷基或氘代C₁₋₆烷基；R₃为氢、取代或未取代的C₁₋₆烷基、取代或未取代的C₁₋₆杂烷基、取代或未

35 取代的C₂₋₆烯基、取代或未取代的C₂₋₆炔基、取代或未取代的C₃₋₆环烷基、取代或未取代的3到8元杂环基、取代

或未取代的C₆₋₁₀芳基、取代或未取代的5或6元单环杂芳基或者取代或未取代的8至10元双环杂芳基；

- R_{4a} 为取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、取代或未取代的 C_{3-6} 环烷基或取代或未取代的 3 到 8 元杂环基； R_5 为氢、- $NR_{01}R_{02}$ 、- $C(R_{05})R_{03}R_{04}$ 、- C_{1-4} 烷基- $NR_{01}R_{02}$ 、- C_{1-4} 烷基- $C(R_{05})R_{03}R_{04}$ 、- C_{1-4} 烷基- $C(=O)-NR_{01}R_{02}$ 、- C_{1-4} 烷基- $C(=O)-C(R_{05})R_{03}R_{04}$ 、- C_{1-4} 烷基- $C(=O)-C_{1-4}$ 烷基- $NR_{01}R_{02}$ 、- C_{1-4} 烷基- $C(=O)-C_{1-4}$ 烷基- $C(R_{05})R_{03}R_{04}$ 、- C_{1-4} 烷基- $N(R_{06})C(=O)-NR_{01}R_{02}$ 、- C_{1-4} 烷基- $N(R_{06})C(=O)-C(R_{05})R_{03}R_{04}$ 、- C_{1-4} 烷基- $N(R_{06})C(=O)-C_{1-4}$ 烷基- $NR_{01}R_{02}$ 、- C_{1-4} 烷基- $N(R_{06})C(=O)-C_{1-4}$ 烷基- $C(R_{05})R_{03}R_{04}$ 、- $O-C_{1-4}$ 烷基- $NR_{01}R_{02}$ 、- $O-C_{1-4}$ 烷基- $C(R_{05})R_{03}R_{04}$ 、- $O-C_{1-4}$ 烷基- $N(R_{06})C(=O)-R_{03}$ 、- $O-C(R_{05})R_{03}R_{04}$ 、- C_{1-4} 烷基- $NR_{01}R_{02}$ 、- C_{1-4} 烷基- $C(R_{05})R_{03}R_{04}$ 、- $N(R_{06})C(=O)-NR_{01}R_{02}$ 、- $N(R_{06})C(=O)-C(R_{05})R_{03}R_{04}$ 、- C_{2-4} 炔基- $NR_{01}R_{02}$ 、- C_{2-4} 炔基- $C(=O)-NR_{01}R_{02}$ 、- C_{2-4} 炔基- $C(R_{05})R_{03}R_{04}$ 、- C_{1-4} 烷基- C_{2-4} 炔基- $NR_{01}R_{02}$ 、- C_{1-4} 烷基- C_{2-4} 炔基- $C(R_{05})R_{03}R_{04}$ 、- C_{2-4} 炔基- C_{1-4} 烷基- $NR_{01}R_{02}$ 、- C_{2-4} 炔基- C_{1-4} 烷基- $C(R_{05})R_{03}R_{04}$ 、- C_{1-4} 烷基- C_{2-4} 炔基- C_{1-4} 烷基- $NR_{01}R_{02}$ 、- $CH=CR_{01}R_{02}$ 、- C_{2-4} 烯基- $NR_{01}R_{02}$ 、- C_{2-4} 烯基- $C(R_{05})R_{03}R_{04}$ 、- C_{1-4} 烷基- C_{2-4} 烯基- $NR_{01}R_{02}$ 、- C_{1-4} 烷基- C_{2-4} 烯基- $C(R_{05})R_{03}R_{04}$ 、- C_{2-4} 烯基- C_{1-4} 烷基- $NR_{01}R_{02}$ 、- C_{2-4} 烯基- C_{1-4} 烷基- $C(R_{05})R_{03}R_{04}$ 、- C_{1-4} 烷基- C_{2-4} 烯基- C_{1-4} 烷基- $NR_{01}R_{02}$ 、- $C=CR_{03}R_{04}$ 、- $O-C_{1-4}$ 烷基-取代或未取代的 3 至 8 元单环杂环基、- $O-C_{1-4}$ 烷基-取代或未取代的 5 至 15 元三环杂环基、- $O-C_{1-4}$ 烷基-取代或未取代的 7 至 12 元双环杂环基、- O -取代或未取代的 3 至 8 元单环杂环基、- O -取代或未取代的 5 至 15 元三环杂环基、- O -取代或未取代的 7 至 12 元双环杂环基、- $N=S(=O)(R_{06})(-C_{1-4}$ 烷基- $NR_{01}R_{02})$ 、- $N(R_{06})S(=O)(-C_{1-4}$ 烷基- $NR_{01}R_{02})$ 、- $S(=O)(R_{06})(=N-R_{06})$ 、- $S(=O)(-C_{1-4}$ 烷基- $NR_{01}R_{02})(=N-R_{06})$ 、- $S(=O)_2(-C_{1-4}$ 烷基- $NR_{01}R_{02})$ 、- $S(=O)(-C_{1-4}$ 烷基- $NR_{01}R_{02})$ 、- $S(=O)_2(-C_{1-4}$ 烷基- $C(R_{05})R_{03}R_{04})$ 、- $S(=O)(-C_{1-4}$ 烷基- $C(R_{05})R_{03}R_{04})$ ；
 R_{01} 、 R_{02} 各自独立地选自氢、取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、取代或未取代的 C_{1-6} 烷氧基、取代或未取代的 C_{3-6} 环烷基、取代或未取代的 C_{2-6} 烯基、取代或未取代的 C_{2-6} 炔基；或，
 R_{01} 、 R_{02} 与相连的氮原子共同形成取代或未取代的 5 至 15 元三环杂环基、取代或未取代的 7 至 12 元双环杂环基、取代或未取代的 3 至 8 元单环杂环基；
 R_{03} 、 R_{04} 各自独立地选自氢、取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、取代或未取代的 C_{1-6} 烷氧基、取代或未取代的 C_{2-6} 烯基、取代或未取代的 C_{2-6} 炔基；其中任选地，所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基上同一个碳原子的 2 个氢原子同时被- $(CH_2)_j$ -取代进而形成环烷基，其中 j 为 2、3、4、5 或 6；或
 R_{03} 、 R_{04} 与相连的碳原子共同形成取代或未取代的 7 至 12 元双环杂环基、取代或未取代的 5 至 15 元三环杂环基、取代或未取代的 3 至 8 元单环杂环基、取代或未取代的 5 或 6 元单环杂芳基或者取代或未取代的 8 至 10 元双环杂芳基；
 R_{05} 为氢、氘、卤素、氘代 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷基；
 R_{06} 为氢、氘或 C_{1-6} 烷基；
 Y_3 为 - $C(=O)R_6$ 、- $C(=S)R_6$ 、- $S(=O)(R_{07})(=N-R_{08})$ 、- $S(=O)(R_{07})(R_{08})$ 、- $S(=O)_2(R_{07})(R_{08})$ 、- $P(=O)(R_{07})(R_{08})$ 、- $C(=O)-C_{1-4}$ 烷基- $NR_6-S(=O)(R_{07})(=N-R_{08})$ 、- $C(=O)-C_{1-4}$ 烷基- $N=S(=O)(R_{07})(R_{08})$ 或 R_{11} ； R_{12} 为氢、 C_{1-6} 烷基或氘代 C_{1-6} 烷基；
或者 Y_3 、 R_{12} 和与它们相连的氮原子共同形成取代或未取代的含氮的 3 到 8 元杂环基；所述含氮的 3 到 8 元杂环基的一个环原子为氮原子以及任选的一个或多个(如 1、2 或 3 个)环原子为选自氮、氧、硫或磷的杂原子；
 R_6 为取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、取代或未取代的 C_{1-6} 杂烷基、取代或未取代的 C_{3-6} 环烷基、取代或未取代的 3 到 8 元杂环基、取代或未取代的 C_{6-10} 芳基、取代或未取代的 5 或 6 元单环杂芳基或者取代或未取代的 8 至 10 元双环杂芳基；
 R_{11} 为取代或未取代的 3 到 10 元杂环基、取代或未取代的 5 或 6 元单环杂芳基、取代或未取代的 8 至 10 元双环杂芳基、取代或未取代的 6 至 12 元杂芳基并环烷基、取代或未取代的 6 至 12 元杂芳基并杂环基、取代或未取代的 7 至 12 元双环杂环基、取代或未取代的 5 至 15 元三环杂环基；
 R_{07} 为氢、氘、取代或未取代的 C_{1-6} 烷基或取代或未取代的 C_{3-6} 环烷基；所述取代是指被选自下组的一个或多个(例如 1、2、3 或 4 个)基团所取代：氘、 C_{1-6} 烷基， C_{1-6} 杂烷基、5 或 6 元单环杂芳基；
 R_{08} 为氢、氘、取代或未取代的 C_{1-6} 烷基或取代或未取代的 C_{3-6} 环烷基；所述取代是指被选自下组的一个或多个(例如 1、2、3 或 4 个)基团所取代：氘、 C_{1-6} 烷基， C_{1-6} 杂烷基、5 或 6 元单环杂芳基；
 R_{09} 为氢、氘、卤素、取代或未取代的 C_{1-6} 烷基；所述取代是指被选自下组的一个或多个(例如 1、2、3 或 4 个)基团所取代：氘、卤素；
 R_{10} 为氢、氘、卤素、取代或未取代的 C_{1-6} 烷基；所述取代是指被选自下组的一个或多个(例如 1、2、3 或 4 个)基团所取代：氘、卤素；
 Y_5 为 O 或 S；
 Y_4 为 O 或 S；
 R_{13} 为氢、卤素、取代或未取代的 C_{1-6} 烷基； R_{14} 为氢、卤素、取代或未取代的 C_{1-6} 烷基；或者
 R_{13} 和 R_{14} 与相连的碳原子共同形成取代或未取代的 C_{3-6} 环烷基或者取代或未取代的 3 到 8 元杂环基；
上述各基团中，所述取代各自独立地指上述基团各自独立地被 1、2、3、4、5 或 6 个选自 S1 组的基团所取代；所述 S1 组的基团各自独立地选自下组：氘、氧代(=O)、硫代(=S)、 $=CR^fR^f$ 、 $=NR^e$ 、卤素、氰基、羟基、羧基、硝基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-20} 环烷基、3 到 20 元杂环基、 C_{6-14} 芳基、5 或 6 元单环杂芳基、8 至 10 元双环杂芳基、- $O-C_{3-20}$ 环烷基、- $O-3$ 到 20 元杂环基、- $O-C_{6-14}$ 芳基、- $O-5$ 或 6 元单环杂芳基、- $O-8$ 至 10 元双环杂芳基、- $C=C-C_{3-20}$ 环烷基、- $C=C-3$ 到 20 元杂环基、- $C=C-C_{6-14}$ 芳基、- $C=C-5$ 或 6 元单环杂芳基、- $C=C-8$ 至 10 元双环杂芳基、- $C\equiv C-C_{1-4}$ 烷基- C_{3-20} 环烷基、- $C\equiv C-C_{1-4}$ 烷基-3 到 20 元杂环基、- $C\equiv C-C_{1-4}$ 烷基- C_{6-14} 芳基、- $C\equiv C-$

C₁₋₄ 烷基-5 或 6 元单环杂芳基、-C≡C-C₁₋₄ 烷基-8 至 10 元双环杂芳基、-C₁₋₄ 烷基-羟基、-C₁₋₄ 烷基-氨基、-C₁₋₄ 烷基-C₁₋₆ 烷基、-C₁₋₄ 烷基-C₁₋₆ 烷氧基、-C₁₋₄ 烷基-C₃₋₂₀ 环烷基、-C₁₋₄ 烷基-O-C₃₋₂₀ 环烷基、-C₁₋₄ 烷基-3 至 20 元杂环基、-C₁₋₄ 烷基-O-3 至 20 元杂环基、-C₁₋₄ 烷基-C₆₋₁₄ 芳基、-C₁₋₄ 烷基-O-C₆₋₁₄ 芳基、-C₁₋₄ 烷基-5 或 6 元单环杂芳基、-C₁₋₄ 烷基-O-5 或 6 元单环杂芳基、-C₁₋₄ 烷基-8 至 10 元双环杂芳基、-C₁₋₄ 烷基-O-8 至 10 元双环杂芳基、-O-C₁₋₄ 烷基-羟基、-O-C₁₋₄ 烷基-氨基、-O-C₁₋₄ 烷基-C₁₋₆ 烷基、-O-C₁₋₄ 烷基-C₁₋₆ 烷氧基、-O-C₁₋₄ 烷基-C₃₋₂₀ 环烷基、-O-C₁₋₄ 烷基-O-C₃₋₂₀ 环烷基、-O-C₁₋₄ 烷基-3 至 20 元杂环基、-O-C₁₋₄ 烷基-O-3 至 20 元杂环基、-O-C₁₋₄ 烷基-C₆₋₁₄ 芳基、-O-C₁₋₄ 烷基-O-C₆₋₁₄ 芳基、-O-C₁₋₄ 烷基-5 或 6 元单环杂芳基、-O-C₁₋₄ 烷基-O-5 或 6 元单环杂芳基、-O-C₁₋₄ 烷基-8 至 10 元双环杂芳基、-O-C₁₋₄ 烷基-O-8 至 10 元双环杂芳基、-S(=O)₂-C₁₋₆ 烷基、-S(=O)₂-C₃₋₂₀ 环烷基、-S(=O)₂-3 至 20 元杂环基、-C(=O)O-C₁₋₆ 烷基、-C(=O)O-C₃₋₂₀ 环烷基、-C(=O)-C₁₋₆ 烷基、-C(=O)-C₃₋₂₀ 环烷基、-C(=O)-C₆₋₁₄ 芳基、-NR^{a1}R^{b1}、-C(=O)-NR^{a1}R^{b1}、-C(=O)-NR^{d1}-C₁₋₄ 烷基-R^{c1}、-OR^{c1}、-C₁₋₄ 烷基-S(=O)₂-C₁₋₆ 烷基、-C₁₋₄ 烷基-S(=O)₂-C₃₋₂₀ 环烷基、-C₁₋₄ 烷基-S(=O)₂-3 至 20 元杂环基、-C₁₋₄ 烷基-C(=O)O-C₁₋₆ 烷基、-C₁₋₄ 烷基-C(=O)O-C₃₋₂₀ 环烷基、-C₁₋₄ 烷基-C(=O)-C₁₋₆ 烷基、-C₁₋₄ 烷基-C(=O)-C₃₋₂₀ 环烷基、-C₁₋₄ 烷基-C(=O)-C₆₋₁₄ 芳基、-C(=O)-5 或 6 元单环杂芳基、-C(=O)-8 至 10 元双环杂芳基、-C(=O)-C₁₋₆ 烷基-C₃₋₂₀ 环烷基、-C(=O)-C₁₋₆ 烷基-3 至 20 元杂环基、-C(=O)-C₁₋₆ 烷基-C₆₋₁₄ 芳基、-C(=O)-C₁₋₆ 烷基-5 或 6 元单环杂芳基、-C(=O)-C₁₋₆ 烷基-8 至 10 元双环杂芳基、-C₁₋₄ 烷基-NR^{a1}R^{b1}、-C₁₋₄ 烷基-C(=O)-NR^{a1}R^{b1}、-C≡C-C(=O)-NR^{a1}R^{b1}、-C≡C-C₁₋₄ 烷基-C(=O)-NR^{a1}R^{b1}、-C₁₋₄ 烷基-OR^{c1}、-C₁₋₄ 烷基-P(=O)-(C₁₋₆ 烷基)₂、-P(=O)-(C₁₋₆ 烷基)₂、-C₁₋₄ 烷基-NR^{d1}-C(=O)-R^{c1}、-C₁₋₄ 烷基-NR^{d1}-C(=O)-NR^{a1}R^{b1}、-C₁₋₄ 烷基-NR^{d1}-S(=O)₂-R^{c1}、-C₁₋₄ 烷基-S(=O)₂-NR^{a1}R^{b1}、-C₁₋₄ 烷基-NR^{d1}-S(=O)₂-NR^{a1}R^{b1}、-NR^{d1}-S(=O)₂-NR^{a1}R^{b1}、-NR^{d1}-C(=O)-R^{c1}、-NR^{d1}-C(=O)-C₁₋₄ 烷基-R^{c1}、-NR^{d1}-C(=O)-NR^{a1}R^{b1}、-NR^{d1}-S(=O)₂-R^{c1}、-S(=O)₂-NR^{a1}R^{b1}、-NR^{d1}-S(=O)₂-NR^{a1}R^{b1}、-P(=O)-(C₁₋₆ 烷基)₂；其中，所述 C₁₋₆ 烷基、所述 C₁₋₆ 烷氧基、所述 C₂₋₆ 烯基、所述 C₂₋₆ 炔基各自独立地任选地被 1 个、2 个或 3 个选自卤素、氧、氨基或羟基的基团所取代；所述 C₃₋₂₀ 环烷基、所述 3 至 20 元杂环基、所述 C₆₋₁₄ 芳基、所述 5 或 6 元单环杂芳基、所述 8 至 10 元双环杂芳基各自独立地任选地被 1、2、3 或 4 个选自 S2 组的基团所取代；

上述各基团中，各个 R^{a1}、R^{b1} 各自独立地为 H、C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷基、氘代 C₁₋₆ 烷基、-C₁₋₄ 烷基-羟基、-C₁₋₄ 烷基-氨基、-C₁₋₄ 烷基-卤代 C₁₋₆ 烷基、-C₁₋₄ 烷基-氘代 C₁₋₆ 烷基、-C₁₋₄ 烷基-C₁₋₆ 烷氧基、-C₁₋₄ 烷基-卤代 C₁₋₆ 烷氧基、-C₁₋₄ 烷基-氘代 C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₆ 单环环烷基、-C₁₋₄ 烷基-C₃₋₆ 单环环烷基、-C₁₋₄ 烷基-O-C₃₋₆ 单环环烷基、3 至 6 元单环杂环基、-C₁₋₄ 烷基-3 至 6 元单环杂环基、-C₁₋₄ 烷基-O-3 至 6 元单环杂环基、苯基、-C₁₋₄ 烷基-苯基、5 或 6 元单环杂芳基、-C₁₋₄ 烷基-5 或 6 元单环杂芳基、8 至 10 元双环杂芳基、-C₁₋₄ 烷基-8 至 10 元双环杂芳基、-S(=O)₂-C₁₋₆ 烷基、-S(=O)₂-C₃₋₆ 单环环烷基、-S(=O)₂-3 至 6 元单环杂环基、-C₁₋₄ 烷基-S(=O)₂-C₁₋₆ 烷基、-C₁₋₄ 烷基-S(=O)₂-C₃₋₆ 单环环烷基、-C₁₋₄ 烷基-S(=O)₂-3 至 6 元单环杂环基、-C(=O)-C₁₋₆ 烷基、-C(=O)-C₃₋₆ 单环环烷基、-C(=O)-3 至 6 元单环杂环基；其中，所述 C₃₋₆ 单环环烷基、所述 3 至 6 元单环杂环基、所述苯基、所述 5 或 6 元单环杂芳基、所述 8 至 10 元双环杂芳基任选地被 1 或 2 个选自下组的基团所取代：卤素、羟基、羧基、硝基、C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷基、氘代 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基、氘代 C₁₋₆ 烷氧基、-NH₂、-NHC₁₋₆ 烷基、-N(C₁₋₆ 烷基)₂、-C₁₋₄ 烷基-P(=O)-(C₁₋₆ 烷基)₂、-P(=O)-(C₁₋₆ 烷基)₂；或

各个 R^{a1} 和 R^{b1} 与和它们相连的氮原子共同形成 3 至 20 元杂环基；其中，所述 3 至 20 元杂环基各自独立地任选地被 1 或 2 个选自下组的基团所取代：卤素、羟基、羧基、硝基、C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷基、氘代 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基、氘代 C₁₋₆ 烷氧基、-NH₂、-NHC₁₋₆ 烷基、-N(C₁₋₆ 烷基)₂、-C₁₋₄ 烷基-P(=O)-(C₁₋₆ 烷基)₂、-P(=O)-(C₁₋₆ 烷基)₂；

上述各基团中，各个 R^{d1} 各自独立地为 H、C₁₋₆ 烷基或氘代 C₁₋₆ 烷基；

上述各基团中，各个 R^{c1} 各自独立地为 H、C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷基、氘代 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基、氘代 C₁₋₆ 烷氧基、-C₁₋₄ 烷基-卤代 C₁₋₆ 烷基、-C₁₋₄ 烷基-氘代 C₁₋₆ 烷基、-C₁₋₄ 烷基-C₁₋₆ 烷氧基、-C₁₋₄ 烷基-卤代 C₁₋₆ 烷氧基、-C₁₋₄ 烷基-氘代 C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₆ 单环环烷基、-C₁₋₄ 烷基-C₃₋₆ 单环环烷基、-C₁₋₄ 烷基-O-C₃₋₆ 单环环烷基、3 至 6 元单环杂环基、-C₁₋₄ 烷基-3 至 6 元单环杂环基、-C₁₋₄ 烷基-O-3 至 6 元单环杂环基、苯基、-C₁₋₄ 烷基-苯基、5 或 6 元单环杂芳基、-C₁₋₄ 烷基-5 或 6 元单环杂芳基、8 至 10 元双环杂芳基或 -C₁₋₄ 烷基-8 至 10 元双环杂芳基；所述 C₃₋₆ 单环环烷基、所述 3 至 6 元单环杂环基、所述苯基、所述 5 或 6 元单环杂芳基、所述 8 至 10 元双环杂芳基任选地被 1 或 2 个选自下组的基团所取代：卤素、羟基、羧基、硝基、C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷基、氘代 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基、氘代 C₁₋₆ 烷氧基、-NH₂、-NHC₁₋₆ 烷基、-N(C₁₋₆ 烷基)₂、-C₁₋₄ 烷基-P(=O)-(C₁₋₆ 烷基)₂、-P(=O)-(C₁₋₆ 烷基)₂；

上述各基团中，各个 S2 组的基团各自独立地选自下组：氧、硫代(=S)、=CR^eR^f、=NR^e、卤素、羟基、羧基、硝基、C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷基、氘代 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基、氘代 C₁₋₆ 烷氧基、-NH₂、-NHC₁₋₆ 烷基、-N(C₁₋₆ 烷基)₂、-(C=O)-NHC₁₋₆ 烷基、-(C=O)-N(C₁₋₆ 烷基)₂、-C₁₋₄ 烷基-P(=O)-(C₁₋₆ 烷基)₂、-P(=O)-(C₁₋₆ 烷基)₂、-(C=O)C₁₋₆ 烷基、-SF₅；

上述各基团中，所述 -C₁₋₄ 烷基-为未取代的；或者 -C₁₋₄ 烷基-上的 1、2、3 或 4 个氢原子各自独立地被选自卤素、氨基、羟基、C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷基、氘代 C₁₋₆ 烷基、-CH₂-羟基、-CH₂-氨基、苯基的基团所取代；或者 C₁₋₄ 烷基上同一个碳原子的 2 个氢原子同时被 -(CH₂)_j-取代进而形成环烷基，其中 j 为 2、3、4、5 或 6；或者 C₁₋₄ 烷基上同一个碳原子的 2 个氢原子同时被 =CR^eR^f 取代；

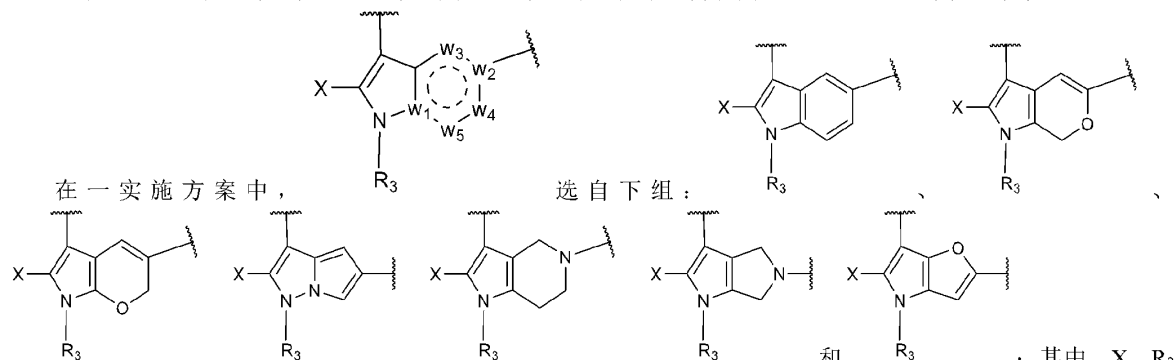
上述各基团中，R^e 各自独立地为 H、卤素、C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷基或氘代 C₁₋₆ 烷基；

上述各基团中，R^f 各自独立地为 H、卤素、C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷基或氘代 C₁₋₆ 烷基；

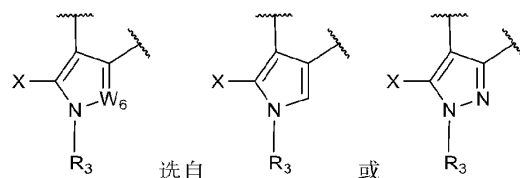
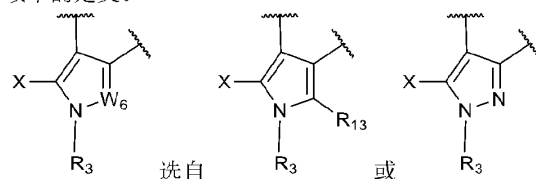
上述各基团中, 所述 3 到 8 元杂环基、3 到 10 元杂环基或 3 至 8 元单环杂环基的一个或多个(如 1、2、3 或 4 个)环原子为选自氮、氧、硫或磷的杂原子; 所述 C_{1-6} 杂烷基的一个或多个(如 1、2、3 或 4 个)环原子为选自氮、氧、硫或磷的杂原子; 所述 7 至 12 元双环杂环基的一个或多个(如 1、2、3、4 或 5 个)环原子为选自氮、氧、硫或磷的杂原子; 所述 3 到 20 元杂环基的一个或多个(如 1、2、3、4 或 5 个)环原子为选自氮、氧、硫或磷的杂原子; 所述 5 或 6 元单环杂芳基的一个或多个(如 1、2、3 或 4 个)环原子为选自氮、氧、硫或磷的杂原子; 所述 8 至 10 元双环杂芳基的一个或多个(如 1、2、3、4 或 5 个)环原子为选自氮、氧、硫或磷的杂原子; 所述 3 至 6 元单环杂环基的一个或多个(如 1、2、3 或 4 个)环原子为选自氮、氧、硫或磷的杂原子; 所述 5 至 15 元三环杂环基的一个或多个(如 1、2、3、4 或 5 个)环原子为选自氮、氧、硫或磷的杂原子; 所述 6 至 12 元杂芳基并环烷基的一个或多个(如 1、2、3、4 或 5 个)环原子为选自氮、氧、硫或磷的杂原子; 所述 6 至 12 元杂芳基并杂环基的一个或多个(如 1、2、3、4 或 5 个)环原子为选自氮、氧、硫或磷的杂原子;

其中, 当环原子为硫原子时, 该硫原子任选地被一个或两个选自氧代和 $=NR^e$ 的基团取代; R^e 定义同前;

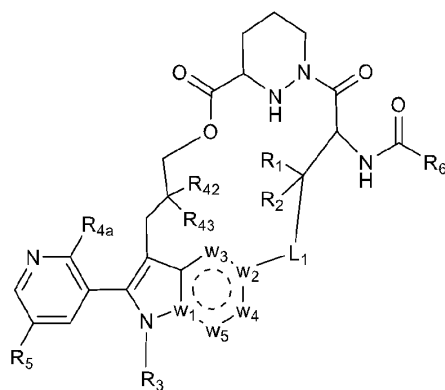
其中, 当环原子为磷原子时, 该磷原子任选地被一个或两个选自氧代和 $=NR^e$ 的基团取代; R^e 定义同前。



各自定义同本公开任一项中的定义。



本公开的第一方面还提供了如式(A)所示的化合物或其稳定的氘代衍生物或其立体异构体, 或其药学上可接受的盐、溶剂合物或前药:

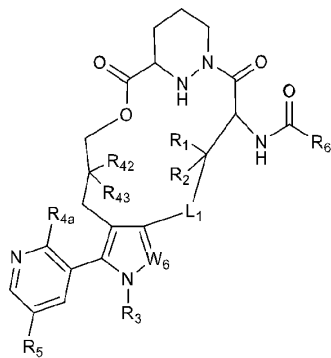


(A)

其中, W_1 为 CH、C 或 N; W_2 为 CH、C 或 N; W_3 为 CR_{13} 、O、S、N 或 NH; W_4 为 CR_{13} 、O、S、N 或 NH; W_5 为不存在、O 或 CR_{14} ;

R₁、R₂、R₃、R₄₂、R₄₃、R_{4a}、R₅、R₆、R₁₃、R₁₄、L₁各自定义同本公开任一项中的定义。

本公开的第一方面还提供了如式(B)所示的化合物或其稳定的氘代衍生物或其立体异构体，或其药学上可接受的盐、溶剂合物或前药：

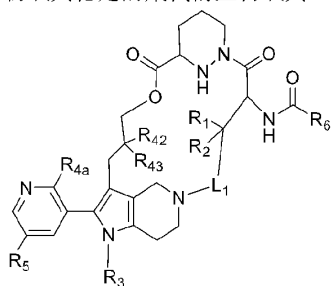


(B)

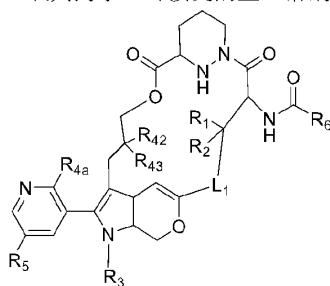
5 其中，W₆选自CR₁₃或N；

R₁、R₂、R₃、R₄₂、R₄₃、R_{4a}、R₅、R₆、R₁₃、L₁各自定义同本公开任一项中的定义。

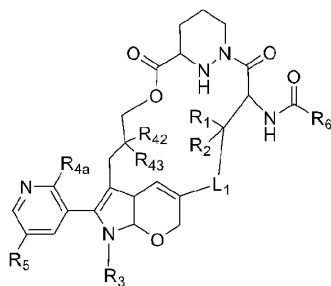
本公开的第一方面还提供了如式(A1)、式(A2)、式(A3)、式(A4)、式(A5)、式(A6)、式(B1)、式(B2)、式(B3)或式(B4)所示的化合物或其稳定的氘代衍生物或其立体异构体，或其药学上可接受的盐、溶剂合物或前药：



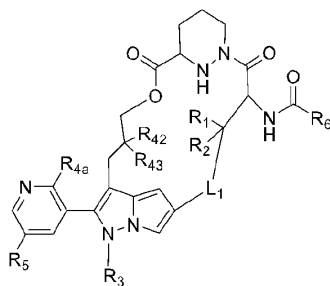
(A1)



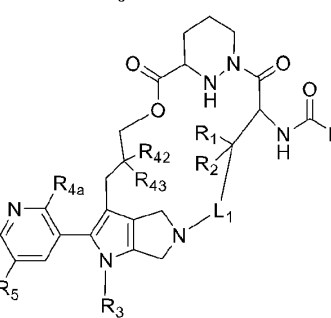
(A2)



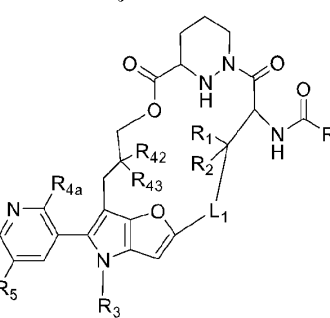
(A3)



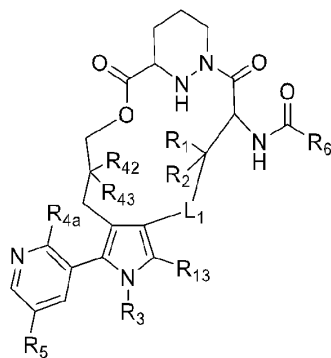
(A4)



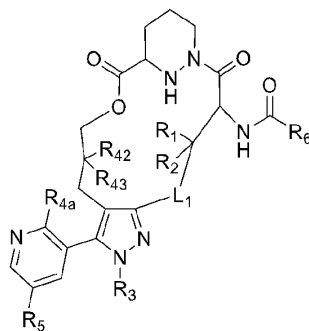
(A5)



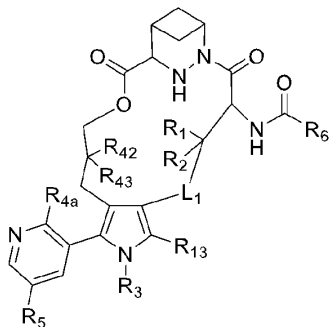
(A6)



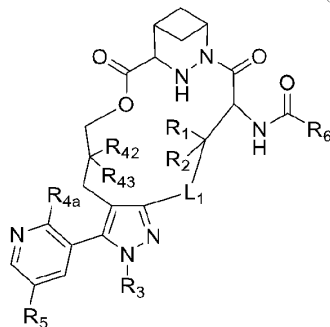
(B1)



(B2)



(B3)



(B4)

各基团定义同本公开任一项中的定义。

在一实施方案中，式(A1)、式(A2)、式(A3)、式(A4)、式(A5)、式(A6)、式(B1)、式(B2)、式(B3)或式(B4)中，

R₁₃ 为氢、卤素或取代或未取代的 C₁₋₆ 烷基；

R₄₂ 为氢、卤素或取代或未取代的 C₁₋₆ 烷基；R₄₃ 为氢、卤素或取代或未取代的 C₁₋₆ 烷基；或者

R₄₂ 和 R₄₃ 与相连的碳原子共同形成取代或未取代的 C₃₋₆ 环烷基或者取代或未取代的 3 到 8 元杂环基；

L₁ 为 -N(R₀₀)C(=O)-、-N(R₀₀)C(=O)-O-、-C₁₋₄ 烷基 -N(R₀₀)C(=O)-、-C(=O)N(R₀₀)-C₁₋₄ 烷基-、-C₁₋₄ 烷基 -N(R₀₀)C(=S)-、取代或未取代的 C₁₋₆ 烷基、-取代或未取代的 C₁₋₆ 烷基-O-、-取代或未取代的 C₂₋₆ 烯基-O-取代或未取代的 C₃₋₆ 环烷基、取代或未取代的 3 到 8 元杂环基、取代或未取代的 C₆₋₁₀ 芳基、取代或未取代的 5 或 6 元单环杂芳基、取代或未取代的 8 至 10 元双环杂芳基、-L₂-取代或未取代的 C₆₋₁₀ 芳基、-L₂-取代或未取代的 5 或 6 元单环杂芳基或者 -L₂-取代或未取代的 3 到 8 元杂环基或者；

L₂ 为 -O-、-C₁₋₄ 烷基-、-N(R₀₀)-、-C(=O)-、-CR₀₉=CR₁₀-、-N(R₀₀)C(=O)-或 -N(R₀₀)C(=S)-；

R₀₀ 为氢或 C₁₋₆ 烷基；

R₁ 为氢、氖、卤素、羟基、C₁₋₆ 烷基或取代或未取代的 C₁₋₆ 杂烷基；

R₂ 为氢、卤素、C₁₋₆ 烷基或取代或未取代的 C₁₋₆ 杂烷基；

R₃ 为氢、取代或未取代的 C₁₋₆ 烷基、取代或未取代的 C₁₋₆ 杂烷基、取代或未取代的 C₂₋₆ 烯基、取代或未取代的 C₂₋₆ 炔基、取代或未取代的 C₃₋₆ 环烷基、取代或未取代的 3 到 8 元杂环基、取代或未取代的 C₆₋₁₀ 芳基、取代或未取代的 5 或 6 元单环杂芳基或者取代或未取代的 8 至 10 元双环杂芳基；

R_{4a} 为取代或未取代的 C₁₋₆ 烷基、取代或未取代的 C₃₋₆ 环烷基或取代或未取代的 3 到 8 元杂环基；

R₅ 为 -NR₀₁R₀₂ 或 -C₂₋₄ 炔基-C₁₋₄ 烷基-NR₀₁R₀₂；

R₀₁、R₀₂ 各自独立地选自氢、取代或未取代的 C₁₋₆ 烷基、取代或未取代的 C₁₋₆ 烷氧基、取代或未取代的 C₃₋₆ 环烷基、取代或未取代的 C₂₋₆ 烯基、取代或未取代的 C₂₋₆ 炔基；或，

R₀₁、R₀₂ 与相连的氮原子共同形成取代或未取代的 5 至 15 元三环杂环基、取代或未取代的 7 至 12 元双环杂环基或取代或未取代的 3 至 8 元单环杂环基；

R₀₉ 为氢、氖、卤素或取代或未取代的 C₁₋₆ 烷基；所述取代是指被选自下组的一个或多个(例如 1、2、3 或 4 个)基团所取代：氖和卤素；

R₁₀ 为氢、氖、卤素或取代或未取代的 C₁₋₆ 烷基；所述取代是指被选自下组的一个或多个(例如 1、2、3 或 4 个)基团所取代：氖和卤素；

R₆ 为取代或未取代的 C₁₋₆ 烷基、取代或未取代的 C₁₋₆ 杂烷基、取代或未取代的 C₃₋₆ 环烷基、取代或未取代的 3 到 8 元杂环基、取代或未取代的 C₆₋₁₀ 芳基、取代或未取代的 5 或 6 元单环杂芳基或者取代或未取代的 8 至 10 元双环杂芳基；

上述各基团中，所述取代各自独立地指上述基团各自独立地被 1、2、3、4、5 或 6 个选自 S1 组的基团所取代；所述 S1 组的基团各自独立地选自下组：氖、氧代(=O)、硫代(=S)、=CR^aR^f、=NR^e、卤素、氰基、羟基、羧基、硝基、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₂₀ 环烷基、3 到 20 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基、5 或 6 元单环杂芳基、

8至10元双环杂芳基、-O-C₃₋₂₀环烷基、-O-3至20元杂环基、-O-C₆₋₁₄芳基、-O-5或6元单环杂芳基、-O-8至10元双环杂芳基、-C≡C-C₃₋₂₀环烷基、-C≡C-3至20元杂环基、-C≡C-C₆₋₁₄芳基、-C≡C-5或6元单环杂芳基、-C≡C-8至10元双环杂芳基、-C≡C-C₁₋₄烷基-C₃₋₂₀环烷基、-C≡C-C₁₋₄烷基-3至20元杂环基、-C≡C-C₁₋₄烷基-C₆₋₁₄芳基、-C≡C-C₁₋₄烷基-5或6元单环杂芳基、-C≡C-C₁₋₄烷基-8至10元双环杂芳基、-C₁₋₄烷基-羟基、-C₁₋₄烷基-氰基、-C₁₋₄烷基-
5 C₁₋₆烷基、-C₁₋₄烷基-C₁₋₆烷氧基、-C₁₋₄烷基-C₃₋₂₀环烷基、-C₁₋₄烷基-O-C₃₋₂₀环烷基、-C₁₋₄烷基-3至20元杂环基、-C₁₋₄烷基-O-3至20元杂环基、-C₁₋₄烷基-C₆₋₁₄芳基、-C₁₋₄烷基-O-C₆₋₁₄芳基、-C₁₋₄烷基-5或6元单环杂芳基、-C₁₋₄烷基-O-5或6元单环杂芳基、-C₁₋₄烷基-8至10元双环杂芳基、-C₁₋₄烷基-O-8至10元双环杂芳基、-O-C₁₋₄烷基-羟基、-O-C₁₋₄烷基-氰基、-O-C₁₋₄烷基-C₁₋₆烷基、-O-C₁₋₄烷基-C₁₋₆烷氧基、-O-C₁₋₄烷基-C₃₋₂₀环烷基、-O-C₁₋₄烷基-O-C₃₋₂₀环烷基、-O-C₁₋₄烷基-3至20元杂环基、-O-C₁₋₄烷基-O-3至20元杂环基、-O-C₁₋₄烷基-C₆₋₁₄芳基、-O-C₁₋₄烷基-O-C₆₋₁₄芳基、-O-C₁₋₄烷基-5或6元单环杂芳基、-O-C₁₋₄烷基-O-5或6元单环杂芳基、-O-C₁₋₄烷基-8至10元双环杂芳基、-O-C₁₋₄烷基-O-8至10元双环杂芳基、-S(=O)₂-C₁₋₆烷基、-S(=O)₂-C₃₋₂₀环烷基、-S(=O)₂-3至20元杂环基、-C(=O)O-C₁₋₆烷基、-C(=O)O-C₃₋₂₀环烷基、-C(=O)-C₁₋₆烷基、-C(=O)-C₃₋₂₀环烷基、-C(=O)-C₆₋₁₄芳基、-NR^{a1}R^{b1}、-C(=O)-NR^{a1}R^{b1}、-C(=O)-NR^{d1}-C₁₋₄烷基-R^{c1}、-OR^{c1}、-C₁₋₄烷基-S(=O)₂-C₁₋₆烷基、-C₁₋₄烷基-S(=O)₂-C₃₋₂₀环烷基、-C₁₋₄烷基-S(=O)₂-3至20元杂环基、-C₁₋₄烷基-C(=O)O-C₁₋₆烷基、-C₁₋₄烷基-C(=O)O-C₃₋₂₀环烷基、-C₁₋₄烷基-C(=O)-C₁₋₆烷基、-C₁₋₄烷基-C(=O)-C₃₋₂₀环烷基、-C₁₋₄烷基-C(=O)-C₆₋₁₄芳基、-C(=O)-5或6元单环杂芳基、-C(=O)-8至10元双环杂芳基、-C(=O)-C₁₋₆烷基-C₃₋₂₀环烷基、-C(=O)-C₁₋₆烷基-3至20元杂环基、-C(=O)-C₁₋₆烷基-C₆₋₁₄芳基、-C(=O)-C₁₋₆烷基-5或6元单环杂芳基、-C(=O)-C₁₋₆烷基-8至10元双环杂芳基、-C₁₋₄烷基-NR^{a1}R^{b1}、-C₁₋₄烷基-C(=O)-NR^{a1}R^{b1}、-C=C-C(=O)-NR^{a1}R^{b1}、-C=C-C₁₋₄烷基-C(=O)-NR^{a1}R^{b1}、-C₁₋₄烷基-OR^{c1}、-C₁₋₄烷基-P(=O)(C₁₋₆烷基)₂、-P(=O)(C₁₋₆烷基)₂、-C₁₋₄烷基-NR^{d1}-C(=O)-R^{c1}、-C₁₋₄烷基-NR^{d1}-C(=O)-NR^{a1}R^{b1}、-C₁₋₄烷基-NR^{d1}-S(=O)₂-R^{c1}、-C₁₋₄烷基-S(=O)₂-NR^{a1}R^{b1}、-C₁₋₄烷基-NR^{d1}-S(=O)₂-NR^{a1}R^{b1}、-NR^{d1}-C(=O)-R^{c1}、-NR^{d1}-C(=O)-C₁₋₄烷基-R^{c1}、-NR^{d1}-C(=O)-NR^{a1}R^{b1}、-NR^{d1}-S(=O)₂-R^{c1}、-S(=O)₂-NR^{a1}R^{b1}、-NR^{d1}-S(=O)₂-NR^{a1}R^{b1}和-P(=O)(C₁₋₆烷基)₂；其中，所述C₁₋₆烷基、所述C₁₋₆烷氧基、所述C₂₋₆烯基、所述C₂₋₆炔基各自独立地任选地被1个、2个或3个选自卤素、氧、氰基或羟基的基团所取代；所述C₃₋₂₀环烷基、所述3至20元杂环基、所述C₆₋₁₄芳基、所述5或6元单环杂芳基、所述8至10元双环杂芳基各自独立地任选地被1、2、3或4个选自S2组的基团所取代；

上述各基团中，各个R^{a1}、R^{b1}各自独立地为H、C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷基、氘代C₁₋₆烷基、-C₁₋₄烷基-羟基、-C₁₋₄烷基-氰基、-C₁₋₄烷基-卤代C₁₋₆烷基、-C₁₋₄烷基-氘代C₁₋₆烷基、-C₁₋₄烷基-C₁₋₆烷氧基、-C₁₋₄烷基-卤代C₁₋₆烷氧基、-C₁₋₄烷基-氘代C₁₋₆烷氧基、C₃₋₆单环环烷基、-C₁₋₄烷基-C₃₋₆单环环烷基、-C₁₋₄烷基-O-C₃₋₆单环环烷基、3至6元单环杂环基、-C₁₋₄烷基-3至6元单环杂环基、-C₁₋₄烷基-O-3至6元单环杂环基、苯基、-C₁₋₄烷基-苯基、5或6元单环杂芳基、-C₁₋₄烷基-5或6元单环杂芳基、8至10元双环杂芳基、-C₁₋₄烷基-8至10元双环杂芳基、-S(=O)₂-C₁₋₆烷基、-S(=O)₂-C₃₋₆单环环烷基、-S(=O)₂-3至6元单环杂环基、-C₁₋₄烷基-S(=O)₂-C₁₋₆烷基、-C₁₋₄烷基-S(=O)₂-C₃₋₆单环环烷基、-C₁₋₄烷基-S(=O)₂-3至6元单环杂环基、-C(=O)-C₁₋₆烷基、-C(=O)-C₃₋₆单环环烷基或-C(=O)-3至6元单环杂环基；其中，所述C₃₋₆单环环烷基、所述3至6元单环杂环基、所述苯基、所述5或6元单环杂芳基、所述8至10元双环杂芳基任选地被1或2个选自下组的基团所取代：卤素、羟基、羧基、硝基、C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷基、氘代C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、卤代C₁₋₆烷氧基、氘代C₁₋₆烷氧基、-NH₂、-NHC₁₋₆烷基、-N(C₁₋₆烷基)₂、-C₁₋₄烷基-P(=O)(C₁₋₆烷基)₂和-P(=O)(C₁₋₆烷基)₂；或

各个R^{a1}和R^{b1}与和它们相连的氮原子共同形成3至20元杂环基；其中，所述3至20元杂环基各自独立地任选地被1或2个选自下组的基团所取代：卤素、羟基、羧基、硝基、C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷基、氘代C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、卤代C₁₋₆烷氧基、氘代C₁₋₆烷氧基、-NH₂、-NHC₁₋₆烷基、-N(C₁₋₆烷基)₂、-C₁₋₄烷基-P(=O)(C₁₋₆烷基)₂和-P(=O)(C₁₋₆烷基)₂；

上述各基团中，各个R^{d1}各自独立地为H、C₁₋₆烷基或氘代C₁₋₆烷基；

上述各基团中，各个R^{c1}各自独立地为H、C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷基、氘代C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、卤代C₁₋₆烷氧基、氘代C₁₋₆烷氧基、-C₁₋₄烷基-卤代C₁₋₆烷基、-C₁₋₄烷基-氘代C₁₋₆烷基、-C₁₋₄烷基-C₁₋₆烷氧基、-C₁₋₄烷基-卤代C₁₋₆烷氧基、-C₁₋₄烷基-氘代C₁₋₆烷氧基、C₃₋₆单环环烷基、-C₁₋₄烷基-C₃₋₆单环环烷基、-C₁₋₄烷基-O-C₃₋₆单环环烷基、3至6元单环杂环基、-C₁₋₄烷基-3至6元单环杂环基、-C₁₋₄烷基-O-3至6元单环杂环基、苯基、-C₁₋₄烷基-苯基、5或6元单环杂芳基、-C₁₋₄烷基-5或6元单环杂芳基、8至10元双环杂芳基或-C₁₋₄烷基-8至10元双环杂芳基；所述C₃₋₆单环环烷基、所述3至6元单环杂环基、所述苯基、所述5或6元单环杂芳基、所述8至10元双环杂芳基任选地被1或2个选自下组的基团所取代：卤素、羟基、羧基、硝基、C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷基、氘代C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、卤代C₁₋₆烷氧基、氘代C₁₋₆烷氧基、-NH₂、-NHC₁₋₆烷基、-N(C₁₋₆烷基)₂、-C₁₋₄烷基-P(=O)(C₁₋₆烷基)₂和-P(=O)(C₁₋₆烷基)₂；

上述各基团中，各个S2组的基团各自独立地选自下组：氧(=O)、硫(=S)、=CR^eR^f、=NR^e、卤素、羟基、羧基、硝基、C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷基、氘代C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、卤代C₁₋₆烷氧基、氘代C₁₋₆烷氧基、-NH₂、-NHC₁₋₆烷基、-N(C₁₋₆烷基)₂、-C(=O)-NHC₁₋₆烷基、-C(=O)-N(C₁₋₆烷基)₂、-C₁₋₄烷基-P(=O)(C₁₋₆烷基)₂、-P(=O)(C₁₋₆烷基)₂、-C(=O)C₁₋₆烷基和-SF₅；

上述各基团中，所述-C₁₋₄烷基-为未取代的；或者-C₁₋₄烷基-上的1、2、3或4个氢原子各自独立地被选自卤素、氰基、羟基、C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷基、氘代C₁₋₆烷基、-CH₂-羟基、-CH₂-氰基、苯基的基团所取代；或者C₁₋₄烷基上同一个碳原子的2个氢原子同时被-(CH₂)_j-取代进而形成环烷基，其中j为2、3、4、5或6；或者C₁₋₄烷基上同

一个碳原子的 2 个氢原子同时被 $=CR^eR^f$ 取代；

上述各基团中， R^e 各自独立地为 H、卤素、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基或氘代 C_{1-6} 烷基；

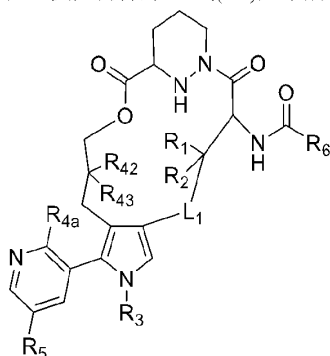
上述各基团中， R^f 各自独立地为 H、卤素、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基或氘代 C_{1-6} 烷基；

上述各基团中，所述 3 到 8 元杂环基、3 到 10 元杂环基或 3 至 8 元单环杂环基的一个或多个(如 1、2、3 或 4 个)环原子为选自氮、氧、硫或磷的杂原子；所述 C_{1-6} 杂烷基的一个或多个(如 1、2、3 或 4 个)环原子为选自氮、氧、硫或磷的杂原子；所述 7 至 12 元双环杂环基的一个或多个(如 1、2、3、4 或 5 个)环原子为选自氮、氧、硫或磷的杂原子；所述 3 到 20 元杂环基的一个或多个(如 1、2、3、4 或 5 个)环原子为选自氮、氧、硫或磷的杂原子；所述 5 或 6 元单环杂芳基的一个或多个(如 1、2、3 或 4 个)环原子为选自氮、氧、硫或磷的杂原子；所述 8 至 10 元双环杂芳基的一个或多个(如 1、2、3、4 或 5 个)环原子为选自氮、氧、硫或磷的杂原子；所述 3 至 6 元单环杂环基的一个或多个(如 1、2、3 或 4 个)环原子为选自氮、氧、硫或磷的杂原子；所述 5 至 15 元三环杂环基的一个或多个(如 1、2、3、4 或 5 个)环原子为选自氮、氧、硫或磷的杂原子；

其中，当环原子为硫原子时，该硫原子任选地被一个或两个选自氧代和 $=NR^e$ 的基团取代； R^e 定义同前；

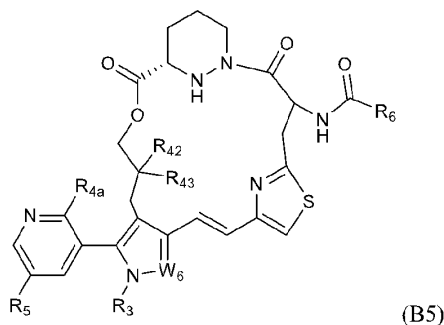
其中，当环原子为磷原子时，该磷原子任选地被一个或两个选自氧代和 $=NR^e$ 的基团取代； R^e 定义同前。

在一实施方案中，式(B1)如下所示：



；其中各基团定义同本公开任一项中的定义。

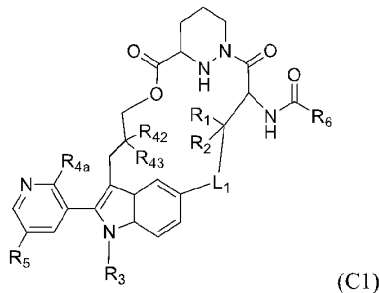
本公开的第一方面还提供了如式(B5)所示的化合物或其稳定的氘代衍生物或其立体异构体，或其药学上可接受的盐、溶剂合物或前药：



其中， W_6 选自 CR_{13} 或 N；

R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_{42} 、 R_{43} 、 R_{4a} 、 R_5 、 R_6 、 R_{13} 、 L_1 各自定义同本公开任一项中的定义。

本公开的第一方面还提供了式(C1)所示化合物或其稳定的氘代衍生物或其立体异构体，或其药学上可接受的盐、溶剂合物或前药：



其中各基团定义同本公开任一项中的定义。

在一实施方案中，式(C1)中，

R_{42} 为氢、卤素或取代或未取代的 C_{1-6} 烷基； R_{43} 为氢、卤素或取代或未取代的 C_{1-6} 烷基；或者

R₄₂和R₄₃与相连的碳原子共同形成取代或未取代的C₃₋₆环烷基或者取代或未取代的3到8元杂环基；

L₁为-N(R₀₀)C(=O)-O-、-C₁₋₄烷基-N(R₀₀)C(=O)-、-C(=O)N(R₀₀)-C₁₋₄烷基-、-C₁₋₄烷基-N(R₀₀)C(=S)-、-取代或未取代的C₁₋₆烷基-O-或-取代或未取代的C₂₋₆烯基-O-；

R₀₀为氢或C₁₋₆烷基；

R₁为氢、氘、卤素、羟基、C₁₋₆烷基或取代或未取代的C₁₋₆杂烷基；

R₂为氢、氘、卤素、C₁₋₆烷基或取代或未取代的C₁₋₆杂烷基；

R₃为氢、取代或未取代的C₁₋₆烷基、取代或未取代的C₁₋₆杂烷基、取代或未取代的C₂₋₆烯基、取代或未取代的C₂₋₆炔基、取代或未取代的C₃₋₆环烷基、取代或未取代的3到8元杂环基、取代或未取代的C₆₋₁₀芳基、取代或未取代的5或6元单环杂芳基或者取代或未取代的8至10元双环杂芳基；

R_{4a}为取代或未取代的C₁₋₆烷基、取代或未取代的C₃₋₆环烷基或取代或未取代的3到8元杂环基；

R₅为-NR₀₁R₀₂或-C₂₋₄炔基-C₁₋₄烷基-NR₀₁R₀₂；

R₀₁、R₀₂各自独立地选自氢、取代或未取代的C₁₋₆烷基、取代或未取代的C₁₋₆烷氧基、取代或未取代的C₃₋₆环烷基、取代或未取代的C₂₋₆烯基或取代或未取代的C₂₋₆炔基；或，

R₀₁、R₀₂与相连的氮原子共同形成取代或未取代的5至15元三环杂环基、取代或未取代的7至12元双环杂环基或取代或未取代的3至8元单环杂环基；

R₆为取代或未取代的C₁₋₆烷基、取代或未取代的C₁₋₆杂烷基、取代或未取代的C₃₋₆环烷基、取代或未取代的3到8元杂环基、取代或未取代的C₆₋₁₀芳基、取代或未取代的5或6元单环杂芳基或者取代或未取代的8至10元双环杂芳基；

上述各基团中，所述取代各自独立地指上述基团各自独立地被1、2、3、4、5或6个选自S1组的基团所取代；

所述S1组的基团各自独立地选自下组：氘、氧代(=O)、硫代(=S)、=CR^aR^b、=NR^c、卤素、氰基、羟基、羧基、硝基、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆烷氧基、C₃₋₂₀环烷基、3到20元杂环基、C₆₋₁₄芳基、5或6元单环杂芳基、8至10元双环杂芳基、-O-C₃₋₂₀环烷基、-O-3到20元杂环基、-O-C₆₋₁₄芳基、-O-5或6元单环杂芳基、-O-8至10元双环杂芳基、-C≡C-C₃₋₂₀环烷基、-C≡C-3到20元杂环基、-C≡C-C₆₋₁₄芳基、-C≡C-5或6元单环杂芳基、-C≡C-8至10元双环杂芳基、-C≡C-C₁₋₄烷基-C₃₋₂₀环烷基、-C≡C-C₁₋₄烷基-3到20元杂环基、-C≡C-C₁₋₄烷基-C₆₋₁₄芳基、-C≡C-C₁₋₄烷基-5或6元单环杂芳基、-C≡C-C₁₋₄烷基-8至10元双环杂芳基、-C₁₋₄烷基-羟基、-C₁₋₄烷基-氰基、-C₁₋₄烷基-C₁₋₆烷基、-C₁₋₄烷基-C₁₋₆烷氧基、-C₁₋₄烷基-C₃₋₂₀环烷基、-C₁₋₄烷基-O-C₃₋₂₀环烷基、-C₁₋₄烷基-3到20元杂环基、-C₁₋₄烷基-O-3到20元杂环基、-C₁₋₄烷基-C₆₋₁₄芳基、-C₁₋₄烷基-O-C₆₋₁₄芳基、-C₁₋₄烷基-5或6元单环杂芳基、-C₁₋₄烷基-O-5或6元单环杂芳基、-C₁₋₄烷基-8至10元双环杂芳基、-C₁₋₄烷基-O-8至10元双环杂芳基、-O-C₁₋₄烷基-羟基、-O-C₁₋₄烷基-氰基、-O-C₁₋₄烷基-C₁₋₆烷基、-O-C₁₋₄烷基-C₁₋₆烷氧基、-O-C₁₋₄烷基-C₃₋₂₀环烷基、-O-C₁₋₄烷基-O-C₃₋₂₀环烷基、-O-C₁₋₄烷基-3到20元杂环基、-O-C₁₋₄烷基-O-3到20元杂环基、-O-C₁₋₄烷基-C₆₋₁₄芳基、-O-C₁₋₄烷基-O-C₆₋₁₄芳基、-O-C₁₋₄烷基-5或6元单环杂芳基、-O-C₁₋₄烷基-O-5或6元单环杂芳基、-O-C₁₋₄烷基-8至10元双环杂芳基、-O-C₁₋₄烷基-O-8至10元双环杂芳基、-S(=O)₂-C₁₋₆烷基、-S(=O)₂-C₃₋₂₀环烷基、-S(=O)₂-3到20元杂环基、-C(=O)O-C₁₋₆烷基、-C(=O)O-C₃₋₂₀环烷基、-C(=O)-C₁₋₆烷基、-C(=O)-C₃₋₂₀环烷基、-C(=O)-C₆₋₁₄芳基、-NR^{a1}R^{b1}、-C(=O)-NR^{a1}R^{b1}、-C(=O)-NR^{d1}-C₁₋₄烷基-R^{c1}、-OR^{c1}、-C₁₋₄烷基-S(=O)₂-C₁₋₆烷基、-C₁₋₄烷基-S(=O)₂-C₃₋₂₀环烷基、-C₁₋₄烷基-S(=O)₂-3到20元杂环基、-C₁₋₄烷基-C(=O)O-C₁₋₆烷基、-C₁₋₄烷基-C(=O)O-C₃₋₂₀环烷基、-C₁₋₄烷基-C(=O)-C₁₋₆烷基、-C₁₋₄烷基-C(=O)-C₃₋₂₀环烷基、-C₁₋₄烷基-C(=O)-C₆₋₁₄芳基、-C(=O)-5或6元单环杂芳基、-C(=O)-8至10元双环杂芳基、-C(=O)-C₁₋₆烷基-C₃₋₂₀环烷基、-C(=O)-C₁₋₆烷基-3到20元杂环基、-C(=O)-C₁₋₆烷基-C₆₋₁₄芳基、-C(=O)-C₁₋₆烷基-5或6元单环杂芳基、-C(=O)-C₁₋₆烷基-8至10元双环杂芳基、-C₁₋₄烷基-NR^{a1}R^{b1}、-C₁₋₄烷基-C(=O)-NR^{a1}R^{b1}、-C≡C-C(=O)-NR^{a1}R^{b1}、-C≡C-C₁₋₄烷基-C(=O)-NR^{a1}R^{b1}、-C₁₋₄烷基-OR^{c1}、-C₁₋₄烷基-P(=O)-(C₁₋₆烷基)₂、-P(=O)-(C₁₋₆烷基)₂、-C₁₋₄烷基-NR^{d1}-C(=O)-R^{c1}、-C₁₋₄烷基-NR^{d1}-C(=O)-NR^{a1}R^{b1}、-C₁₋₄烷基-NR^{d1}-S(=O)₂-R^{c1}、-C₁₋₄烷基-S(=O)₂-NR^{a1}R^{b1}、-C₁₋₄烷基-NR^{d1}-S(=O)₂-NR^{a1}R^{b1}、-NR^{d1}-C(=O)-R^{c1}、-NR^{d1}-C(=O)-C₁₋₄烷基-R^{c1}、-NR^{d1}-C(=O)-NR^{a1}R^{b1}、-NR^{d1}-S(=O)₂-R^{c1}、-S(=O)₂-NR^{a1}R^{b1}、-NR^{d1}-S(=O)₂-NR^{a1}R^{b1}和-P(=O)-(C₁₋₆烷基)₂；其中，所述C₁₋₆烷基、所述C₁₋₆烷氧基、所述C₂₋₆烯基、所述C₂₋₆炔基各自独立地任选地被1个、2个或3个选自卤素、氘、氰基或羟基的基团所取代；所述C₃₋₂₀环烷基、所述3到20元杂环基、所述C₆₋₁₄芳基、所述5或6元单环杂芳基、所述8至10元双环杂芳基各自独立地任选地被1、2、3或4个选自S2组的基团所取代；

上述各基团中，各个R^{a1}、R^{b1}各自独立地为H、C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷基、氘代C₁₋₆烷基、-C₁₋₄烷基-羟基、-C₁₋₄烷基-氰基、-C₁₋₄烷基-卤代C₁₋₆烷基、-C₁₋₄烷基-氘代C₁₋₆烷基、-C₁₋₄烷基-C₁₋₆烷氧基、-C₁₋₄烷基-卤代C₁₋₆烷氧基、-C₁₋₄烷基-氘代C₁₋₆烷氧基、C₃₋₆单环杂环基、-C₁₋₄烷基-C₃₋₆单环杂环基、-C₁₋₄烷基-O-C₃₋₆单环杂环基、3至6元单环杂环基、-C₁₋₄烷基-3至6元单环杂环基、-C₁₋₄烷基-O-3至6元单环杂环基、苯基、-C₁₋₄烷基-苯基、5或6元单环杂芳基、-C₁₋₄烷基-5或6元单环杂芳基、8至10元双环杂芳基、-C₁₋₄烷基-8至10元双环杂芳基、-S(=O)₂-C₁₋₆烷基、-S(=O)₂-C₃₋₆单环杂环基、-S(=O)₂-3至6元单环杂环基、-C₁₋₄烷基-S(=O)₂-C₁₋₆烷基、-C₁₋₄烷基-S(=O)₂-C₃₋₆单环杂环基、-C₁₋₄烷基-S(=O)₂-3至6元单环杂环基、-C(=O)-C₁₋₆烷基、-C(=O)-C₃₋₆单环杂环基或-C(=O)-3至6元单环杂环基；其中，所述C₃₋₆单环杂环基、所述3至6元单环杂环基、所述苯基、所述5或6元单环杂芳基、所述8至10元双环杂芳基任选地被1或2个选自下组的基团所取代：卤素、羟基、羧基、硝基、C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷基、氘代C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、卤代C₁₋₆烷氧基、氘代C₁₋₆烷氧基、-NH₂、-NHC₁₋₆烷基、-N(C₁₋₆烷基)₂、-C₁₋₄烷基-P(=O)-(C₁₋₆烷基)₂或-P(=O)-(C₁₋₆烷基)₂；或

各个 R^{a1} 和 R^{b1} 与和它们相连的氮原子共同形成 3 到 20 元杂环基；其中，所述 3 到 20 元杂环基各自独立地任选地被 1 或 2 个选自下组的基团所取代：卤素、羟基、羧基、硝基、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、氘代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、氘代 C_{1-6} 烷氧基、 $-NH_2$ 、 $-NHC_{1-6}$ 烷基、 $-N(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 、 $-C_{1-4}$ 烷基- $P(=O)-(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 和 $-P(=O)-(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ ；

上述各基团中，各个 R^{d1} 各自独立地为 H、 C_{1-6} 烷基或氘代 C_{1-6} 烷基；

上述各基团中，各个 R^{e1} 各自独立地为 H、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、氘代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、氘代 C_{1-6} 烷氧基、 $-C_{1-4}$ 烷基-卤代 C_{1-6} 烷基、 $-C_{1-4}$ 烷基-氘代 C_{1-6} 烷基、 $-C_{1-4}$ 烷基- C_{1-6} 烷氧基、 $-C_{1-4}$ 烷基-卤代 C_{1-6} 烷氧基、 $-C_{1-4}$ 烷基-氘代 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 单环杂环基、 $-C_{1-4}$ 烷基- C_{3-6} 单环杂环基、 $-C_{1-4}$ 烷基-O- C_{3-6} 单环杂环基、3 至 6 元单环杂环基、 $-C_{1-4}$ 烷基-3 至 6 元单环杂环基、 $-C_{1-4}$ 烷基-O-3 至 6 元单环杂环基、苯基、 $-C_{1-4}$ 烷基-苯基、5 或 6 元单环杂芳基、 $-C_{1-4}$ 烷基-5 或 6 元单环杂芳基、8 至 10 元双环杂芳基或 $-C_{1-4}$ 烷基-8 至 10 元双环杂芳基；所述 C_{3-6} 单环杂环基、所述 3 至 6 元单环杂环基、所述苯基、所述 5 或 6 元单环杂芳基、所述 8 至 10 元双环杂芳基任选地被 1 或 2 个选自下组的基团所取代：卤素、羟基、羧基、硝基、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、氘代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、氘代 C_{1-6} 烷氧基、 $-NH_2$ 、 $-NHC_{1-6}$ 烷基、 $-N(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 、 $-C_{1-4}$ 烷基- $P(=O)-(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 和 $-P(=O)-(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ ；

上述各基团中，各个 S2 组的基团各自独立地选自下组：氘、氧代(=O)、硫代(=S)、 $=CR^eR^f$ 、 $=NR^e$ 、卤素、羟基、羧基、硝基、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、氘代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、氘代 C_{1-6} 烷氧基、 $-NH_2$ 、 $-NHC_{1-6}$ 烷基、 $-N(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 、 $-(C=O)-NHC_{1-6}$ 烷基、 $-(C=O)-N(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 、 $-C_{1-4}$ 烷基- $P(=O)-(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 、 $-P(=O)-(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 、 $-(C=O)C_{1-6}$ 烷基和 $-SF_5$ ；

上述各基团中，所述 $-C_{1-4}$ 烷基-为未取代的；或者 $-C_{1-4}$ 烷基-上的 1、2、3 或 4 个氢原子各自独立地被选自卤素、氰基、羟基、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、氘代 C_{1-6} 烷基、 $-CH_2$ -羟基、 $-CH_2$ -氰基、苯基的基团所取代；或者 C_{1-4} 烷基上同一个碳原子的 2 个氢原子同时被 $-(CH_2)_j$ -取代进而形成环烷基，其中 j 为 2、3、4、5 或 6；或者 C_{1-4} 烷基上同一个碳原子的 2 个氢原子同时被 $=CR^eR^f$ 取代；

上述各基团中， R^e 各自独立地为 H、卤素、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基或氘代 C_{1-6} 烷基；

上述各基团中， R^f 各自独立地为 H、卤素、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基或氘代 C_{1-6} 烷基；

上述各基团中，所述 3 到 8 元杂环基、3 到 10 元杂环基或 3 至 8 元单环杂环基的一个或多个(如 1、2、3 或 4 个)环原子为选自氮、氧、硫或磷的杂原子；所述 C_{1-6} 杂烷基的一个或多个(如 1、2、3 或 4 个)环原子为选自氮、氧、硫或磷的杂原子；所述 7 至 12 元双环杂环基的一个或多个(如 1、2、3、4 或 5 个)环原子为选自氮、氧、硫或磷的杂原子；所述 3 到 20 元杂环基的一个或多个(如 1、2、3、4 或 5 个)环原子为选自氮、氧、硫或磷的杂原子；所述 5 或 6 元单环杂芳基的一个或多个(如 1、2、3 或 4 个)环原子为选自氮、氧、硫或磷的杂原子；所述 8 至 10 元双环杂芳基的一个或多个(如 1、2、3、4 或 5 个)环原子为选自氮、氧、硫或磷的杂原子；所述 3 至 6 元单环杂环基的一个或多个(如 1、2、3 或 4 个)环原子为选自氮、氧、硫或磷的杂原子；所述 5 至 15 元三环杂环基的一个或多个(如 1、2、3、4 或 5 个)环原子为选自氮、氧、硫或磷的杂原子；

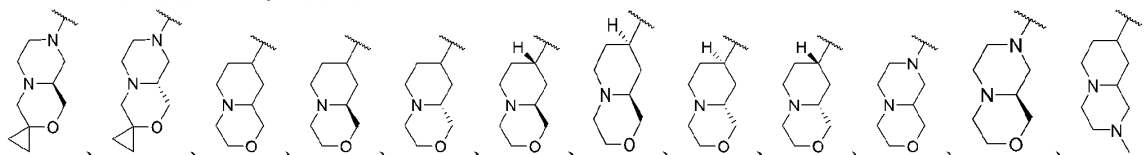
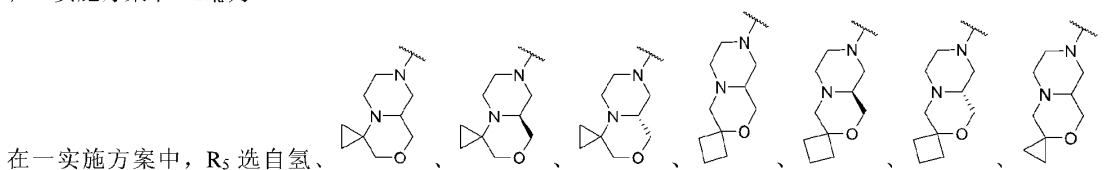
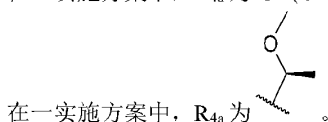
其中，当环原子为硫原子时，该硫原子任选地被一个或两个选自氧代和 $=NR^e$ 的基团取代； R^e 定义同前；

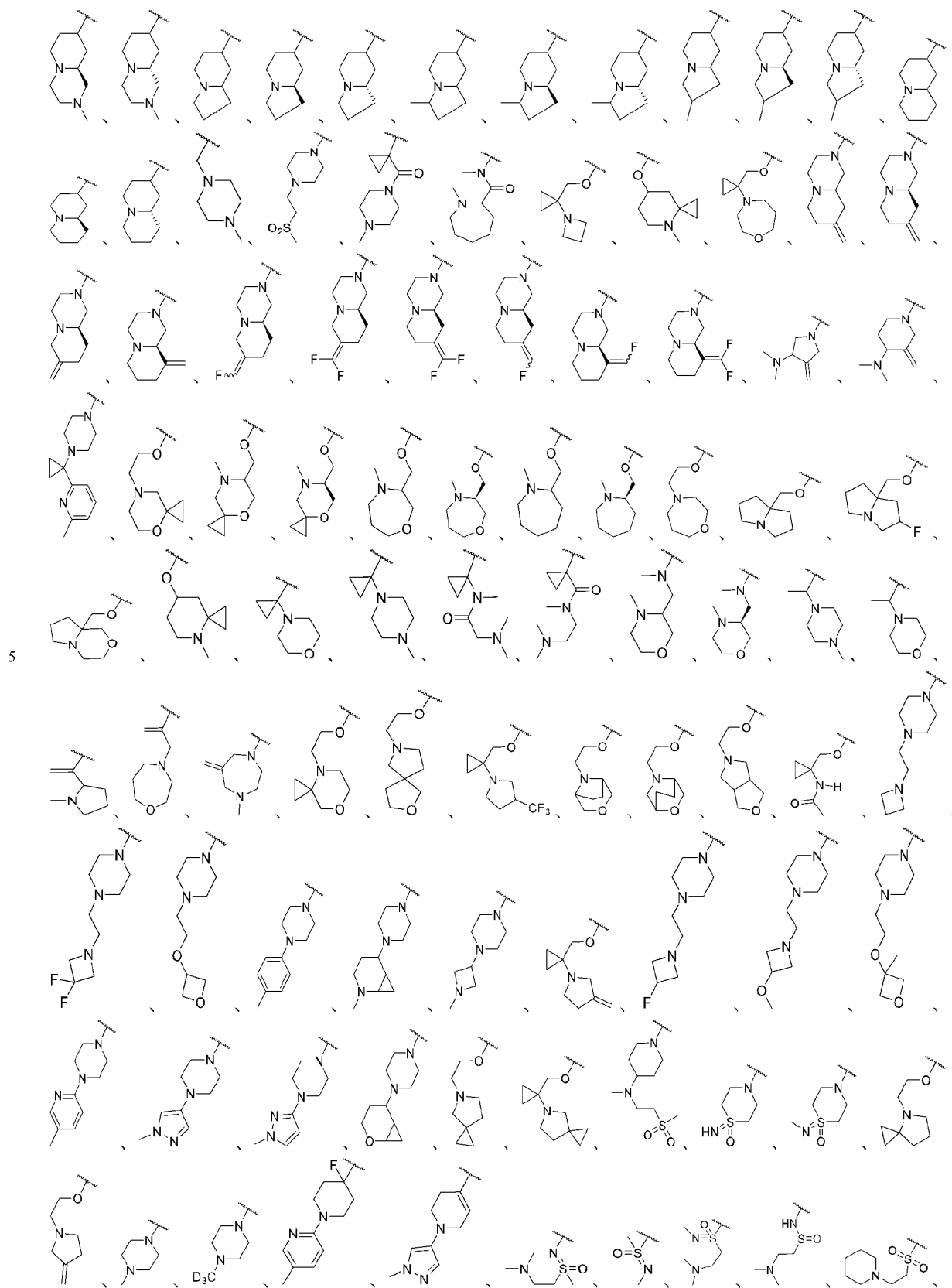
其中，当环原子为磷原子时，该磷原子任选地被一个或两个选自氧代和 $=NR^e$ 的基团取代； R^e 定义同前。

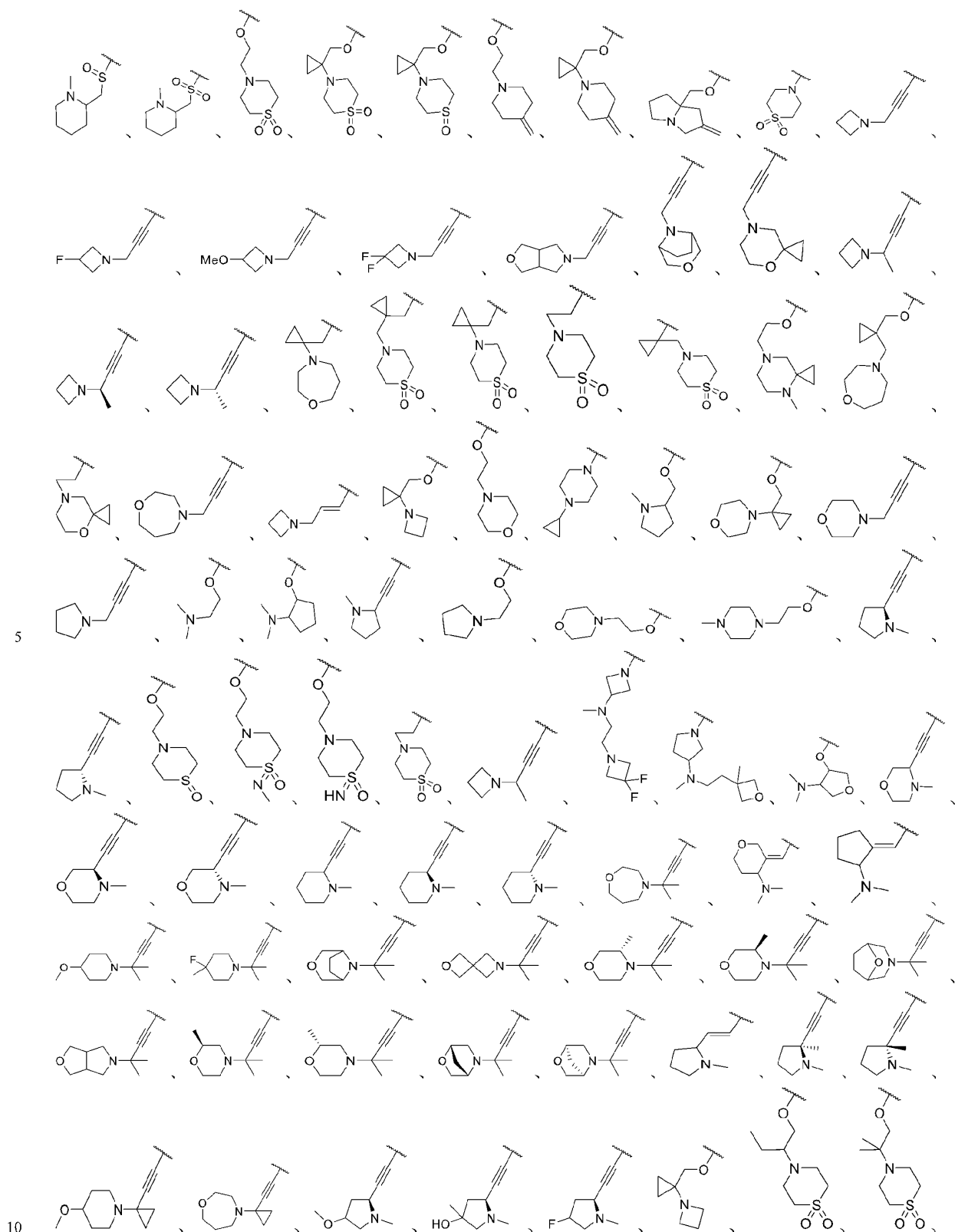
在一实施方案中， R_{4a} 为 $-C_{1-6}$ 烷基- C_{1-6} 烷氧基。

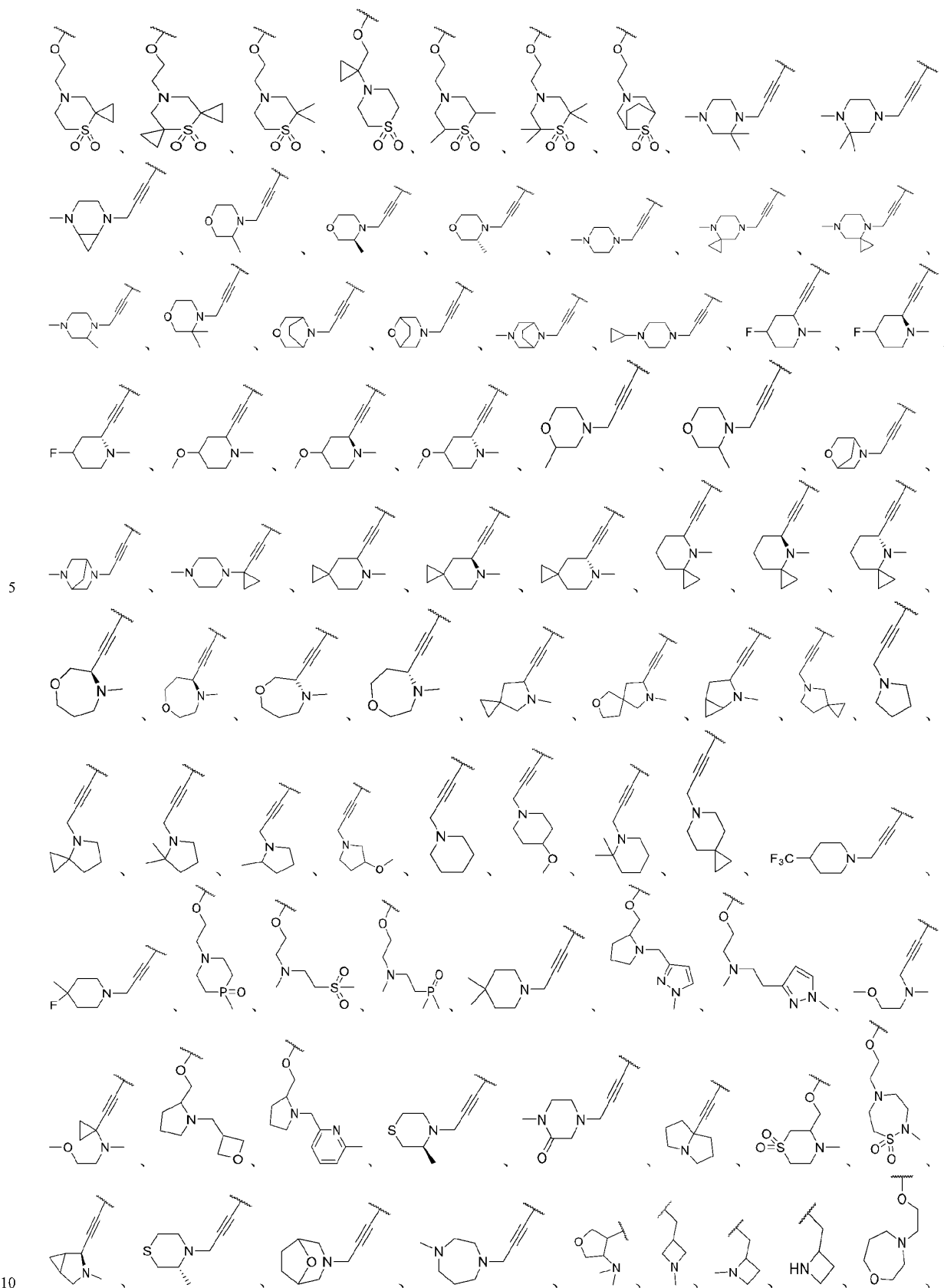
在一实施方案中， R_{4a} 为 $-C_{1-3}$ 烷基- C_{1-3} 烷氧基。

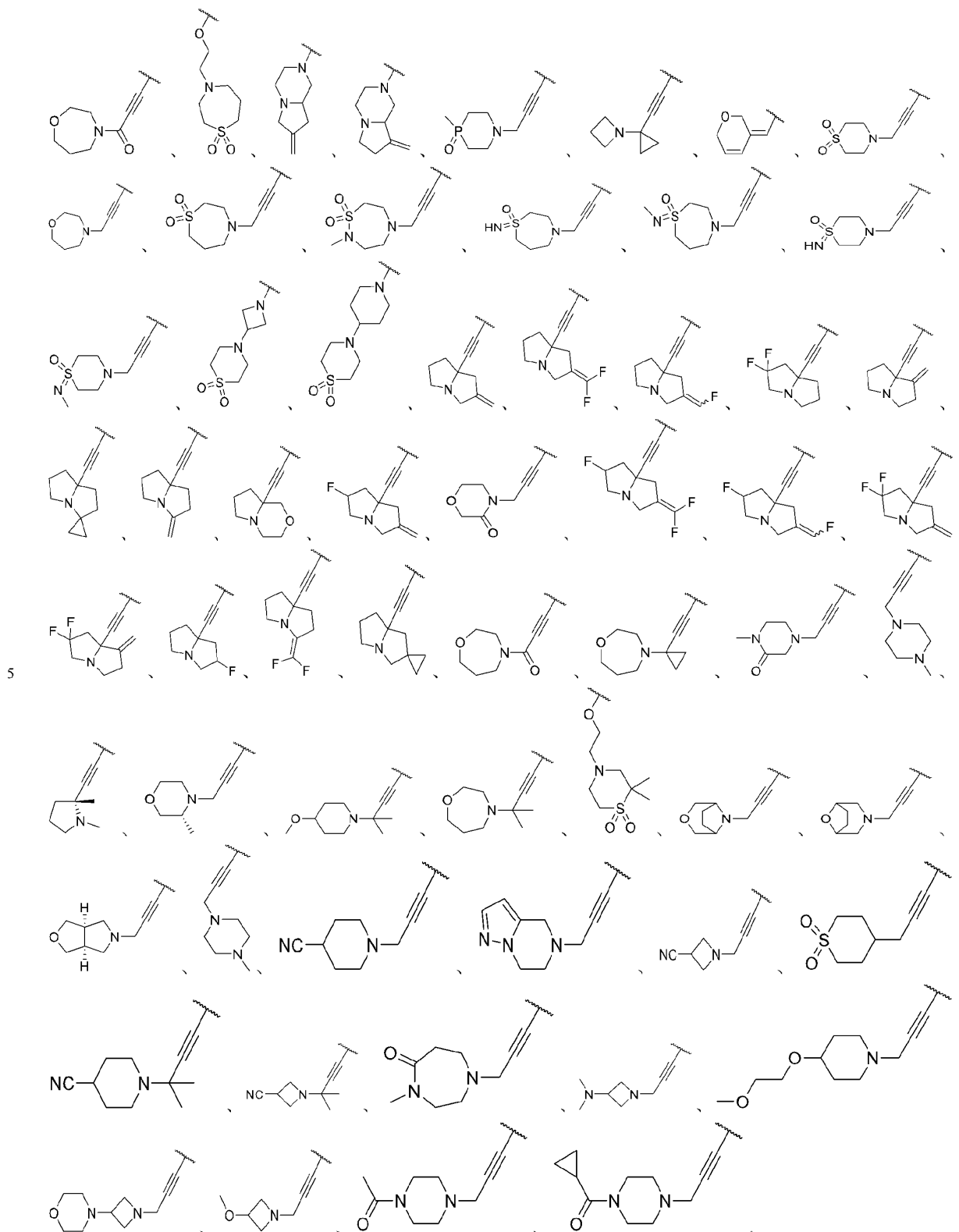
在一实施方案中， R_{4a} 为 $-CH(CH_3)-O-CH_3$ 。

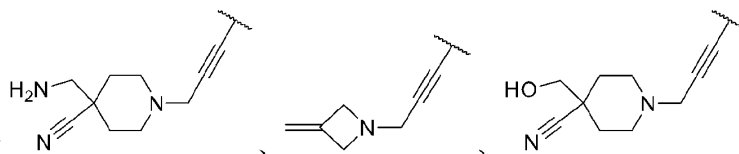












在一实施方案中, R_5 选自

在一实施方案中, R_3 为氢、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、氘代 C_{1-6} 烷基或 C_{3-6} 环烷基。

在一实施方案中, R_3 为氢、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基或氘代 C_{1-6} 烷基。

在一实施方案中, R_3 为氢、 C_{1-3} 烷基、卤代 C_{1-3} 烷基或氘代 C_{1-3} 烷基。

5 在一实施方案中, R_3 为乙基、异丙基或环戊基。

在一实施方案中, R_3 为三氟乙基。

在一实施方案中, R_{13} 为氢或氟。

在一实施方案中, R_{13} 为氢或甲氧基。

在一实施方案中, R_1 为氢; R_2 为氢。

10 在一实施方案中, R_{42} 为甲基; R_{43} 为甲基。

在一实施方案中, Y_4 为 O。

在一实施方案中, Y_5 为 O。

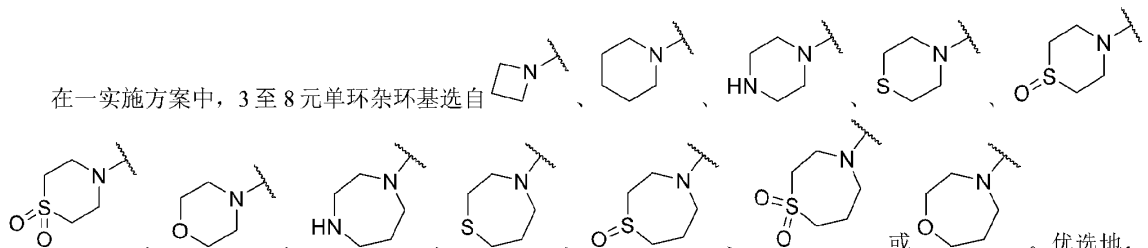
在一实施方案中, R_{12} 为氢。

在一实施方案中, R_5 为 $-NR_{01}R_{02}$; R_{01} 、 R_{02} 与相连的氮原子共同形成取代或未取代的 3 至 8 元单环杂环基。

15 在一实施方案中, R_5 为 $-C_{2-4}$ 炔基- C_{1-4} 烷基- $-NR_{01}R_{02}$; R_{01} 、 R_{02} 与相连的氮原子共同形成取代或未取代的 3 至 8 元单环杂环基。

所述 3 至 8 元单环杂环基的一个或多个(如 1、2、3 或 4 个)环原子为选自氮、氧或硫的杂原子; 所述取代各自独立地指上述基团上的 1、2、3、4、5 或 6 个氢原子被选自 S1 组的基团所取代; 其中, 当环原子为硫原子时, 该硫原子任选地被一个或两个选自氧代和 $=NR^c$ 的基团取代; R^c 各自独立地为 H、卤素、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基或氘代 C_{1-6} 烷基。

在一实施方案中, 3 至 8 元单环杂环基选自



所述 3 至 8 元单环杂环基为未取代的或被选自下组的 1 个或 2 个基团取代: 甲基、 $-CH_2OH$ 、氰基、 $-C(=O)CH_2OH$ 、 $-CH_2NH_2$ 。

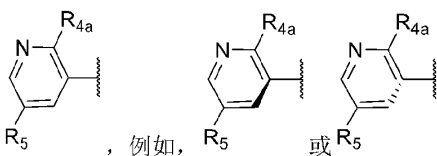
25 在一实施方案中, R_5 选自

在一实施方案中, Y_1 为 N; Y_2 为 CH。

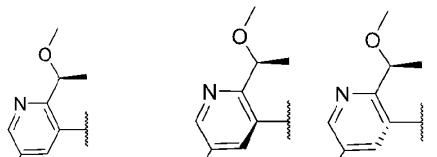
在一实施方案中, Y_1 为 CH; Y_2 为 N。

在一实施方案中, Y_1 为 N^+-O^- ; Y_2 为 CH。

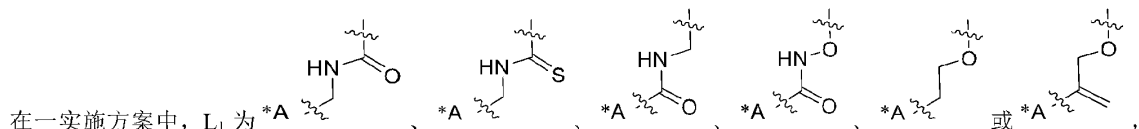
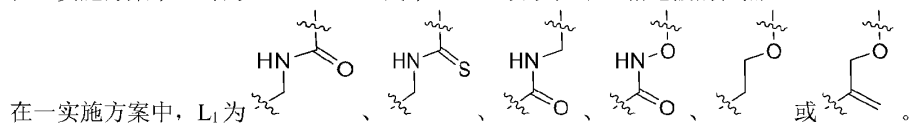
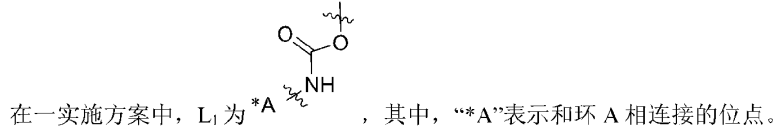
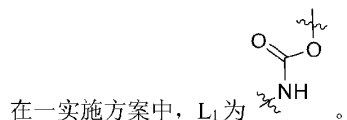
在一实施方案中, Y_1 为 CH; Y_2 为 N^+-O^- 。



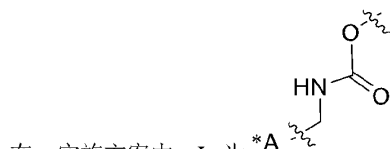
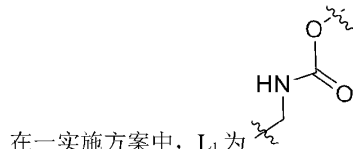
30 在一实施方案中, X 为 R_5 , 例如, R_5 或 R_5 。



在一实施方案中, X 为 R_5 , 例如, R_5 或 R_5 。



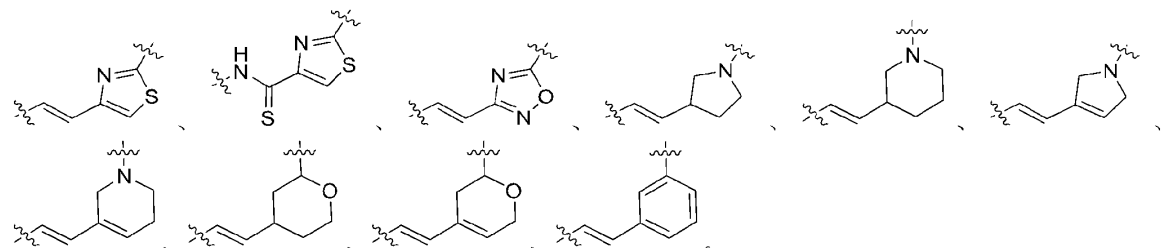
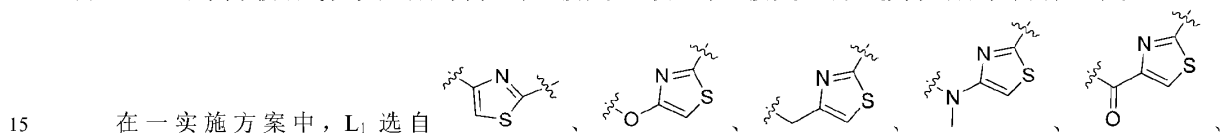
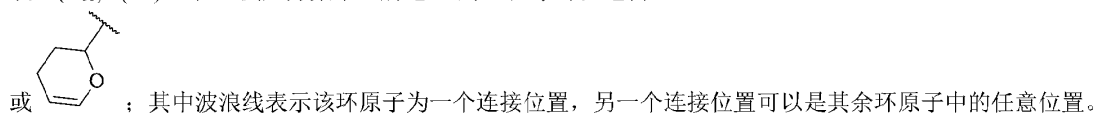
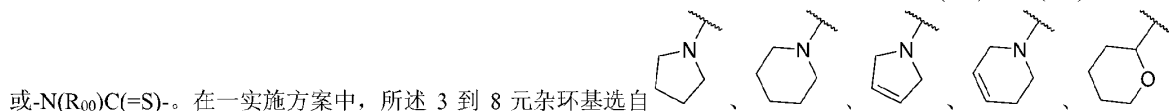
5 其中, “*A”表示和环 A 相连接的位点。



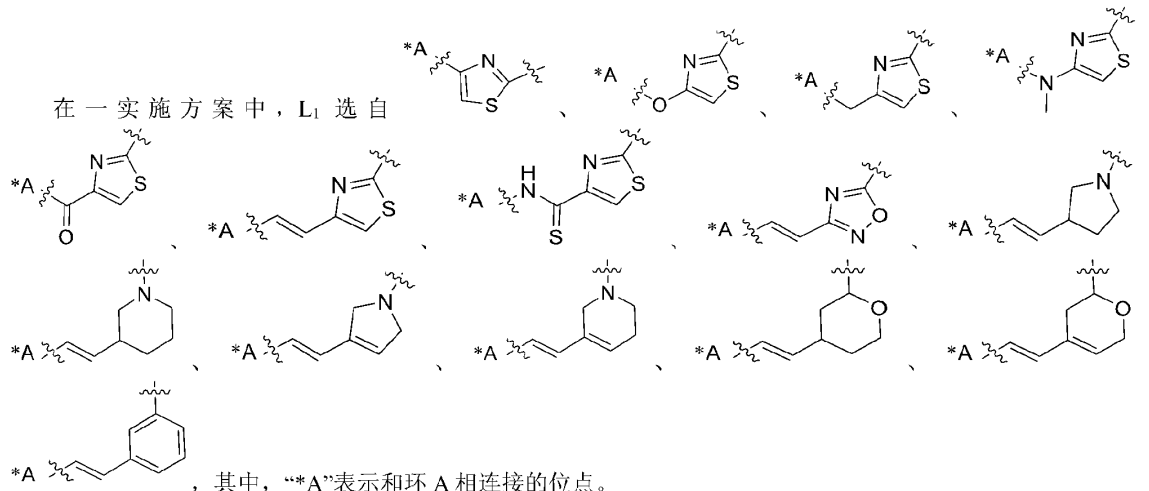
在一实施方案中，L₁ 为-L₂-取代或未取代的 C₆₋₁₀ 芳基-；L₂ 为-O-、-C₁₋₄ 烷基-、-N(R₀₀)-、-C(=O)-、-C=C-或-N(R₀₀)C(=S)-。在一实施方案中，所述 C₆₋₁₀ 芳基为苯基或萘基。

10 在一实施方案中, L₁ 为-L₂-取代或未取代的 5 或 6 元单环杂芳基; L₂ 为-O-、-C₁₋₄ 烷基-、-N(R₀₀)-、-C(=O)-、-C=C-或-N(R₀₀)C(=S)-。在一实施方案中, 所述 5 或 6 元单环杂芳基为噻唑或噁唑。

在一实施方案中， L_1 为 $-L_2$ -取代或未取代的 3 到 8 元杂环基-； L_2 为 $-O-$ 、 $-C_{1-4}$ 烷基-、 $-N(R_{00})-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C=C-$ 、



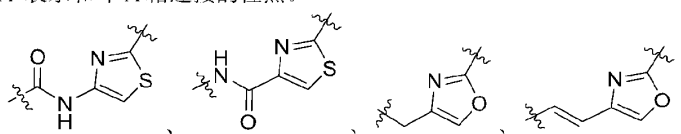
在一实施方案中, L_1 选自



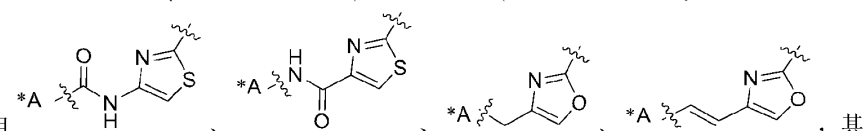
, 其中, “*A”表示和环 A 相连接的位点。

5

在一实施方案中, L_1 选自



在一实施方案中, L_1 选自



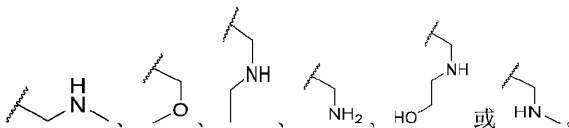
中, “*A”表示和环 A 相连接的位点。

在一实施方案中, R_6 为取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、取代或未取代的 C_{1-6} 杂烷基、取代或未取代的 C_{3-6} 环烷基或取代或未取代的 3 到 8 元杂环基; 所述取代如本文中定义。

10

在一实施方案中, 所述的 C_{1-6} 烷基为异丙基、甲基、仲丁基、异丁基、正丙基、乙基、戊基、新戊基或叔戊基。

在一实施方案中, 所述的 C_{1-6} 杂烷基为



在一实施方案中, 所述的 C_{3-6} 环烷基为环丙基。

在一实施方案中, 所述的 3 到 8 元杂环基为氮杂环丁基、硫杂环丁基、四氢吡咯基、环丙环并四氢呋喃环、环丙环并四氢吡咯环或环丙环并四氢噻吩环。

15

在一实施方案中, 所述取代各自独立地指上述基团各自独立地被 1、2、3、4、5 或 6 个选自 S1 组的基团所取代; 所述 S1 组的基团各自独立地选自下组: 氘、氧代(=O)、 $=NR^e$ 、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、3 到 8 元杂环基、5 或 6 元单环杂芳基、所述 8 至 10 元双环杂芳基、 $-O-C_{3-6}$ 环烷基、苯基、 $-C_{1-4}$ 烷基- C_{3-6} 环烷基、 $-C_{1-4}$ 烷基-苯基和 $-NR^aR^b$; 其中, 所述 C_{1-6} 烷基、所述 C_{1-6} 烷氧基、各自独立地任选地被 1 个、2 个或 3 个选自卤素、氘、氧基或羟基的基团所取代; 所述 C_{3-6} 环烷基、所述 3 到 8 元杂环基、所述苯基、所述 5 或 6 元单环杂芳基、所述 8 至 10 元双环杂芳基各自独立地任选地被 1、2、3 或 4 个选自 S2 组的基团所取代;

上述各基团中, 各个 R^a 、 R^b 各自独立地为 H 或 C_{1-6} 烷基;

上述各基团中, 各个 S2 组的基团各自独立地选自下组: 卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 $-NH_2$ 、 $-NHC_{1-6}$ 烷基、 $-(C=O)C_{1-6}$ 烷基、 $-SF_5$ 和 $-CH_2$ -羟基;

25

上述各基团中, R^e 各自独立地为 H、卤素、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基或氘代 C_{1-6} 烷基;

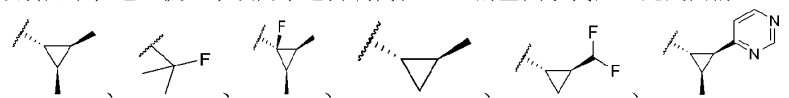
上述各基团中, 所述 3 到 8 元杂环基的一个或多个(如 1、2、3 或 4 个)环原子为选自氮、氧、硫或磷的杂原子; 所述 5 或 6 元单环杂芳基的一个或多个(如 1、2、3 或 4 个)环原子为选自氮、氧、硫或磷的杂原子; 所述 8 至 10 元双环杂芳基的一个或多个(如 1、2、3、4 或 5 个)环原子为选自氮、氧、硫或磷的杂原子;

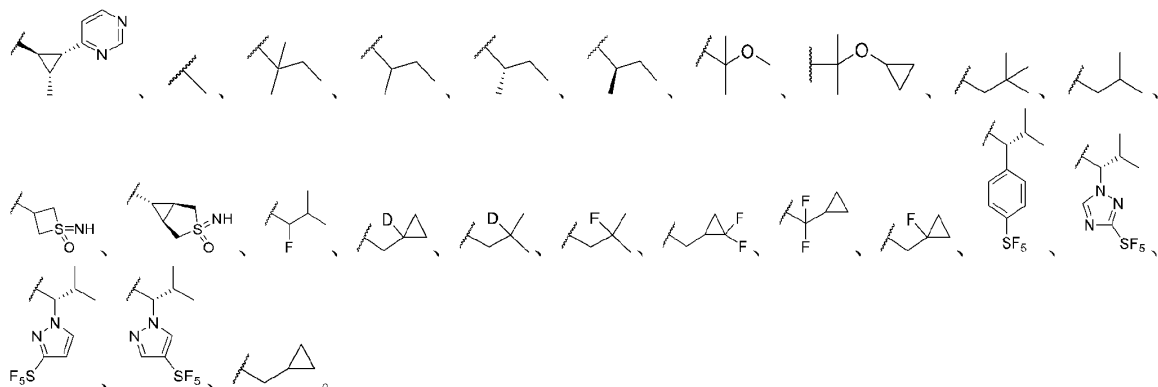
其中, 当环原子为硫原子时, 该硫原子任选地被一个或两个选自氧代和 $=NR^e$ 的基团取代; R^e 定义同前;

30

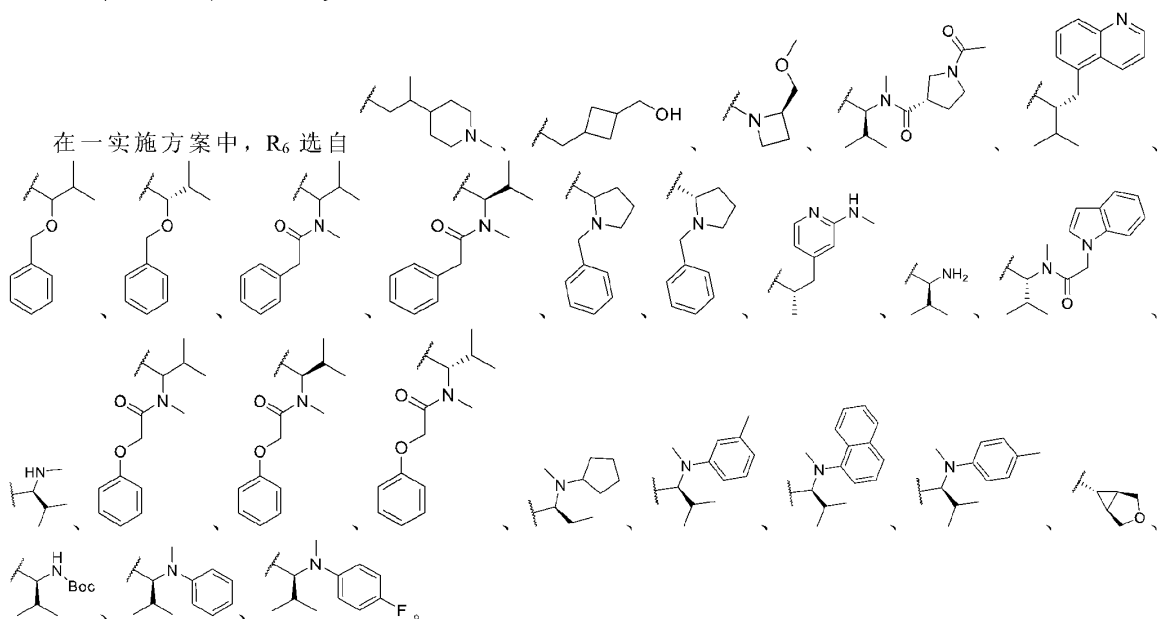
其中, 当环原子为磷原子时, 该磷原子任选地被一个或两个选自氧代和 $=NR^e$ 的基团取代; R^e 定义同前。

在一实施方案中, R_6 选自





在一实施方案中, R_6 选自

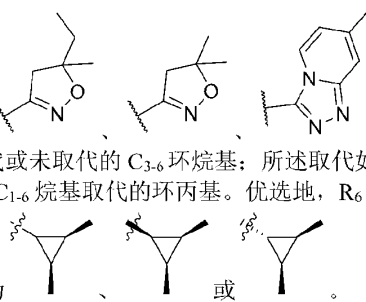


在一实施方案中, R_{11} 选自

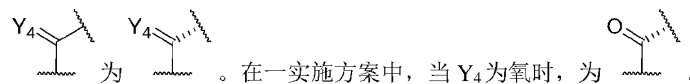
在一实施方案中, R_6 为取代或未取代的 C_{3-6} 环烷基; 所述取代如本文任一项中定义。

在一实施方案中, R_6 为被 C_{1-6} 烷基取代的环丙基。优选地, R_6 为被甲基取代的环丙基。优选地, R_6 为被两个

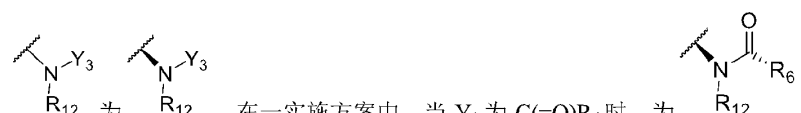
甲基取代的环丙基。例如, R_6 为



在一实施方案中, 上述各式中,



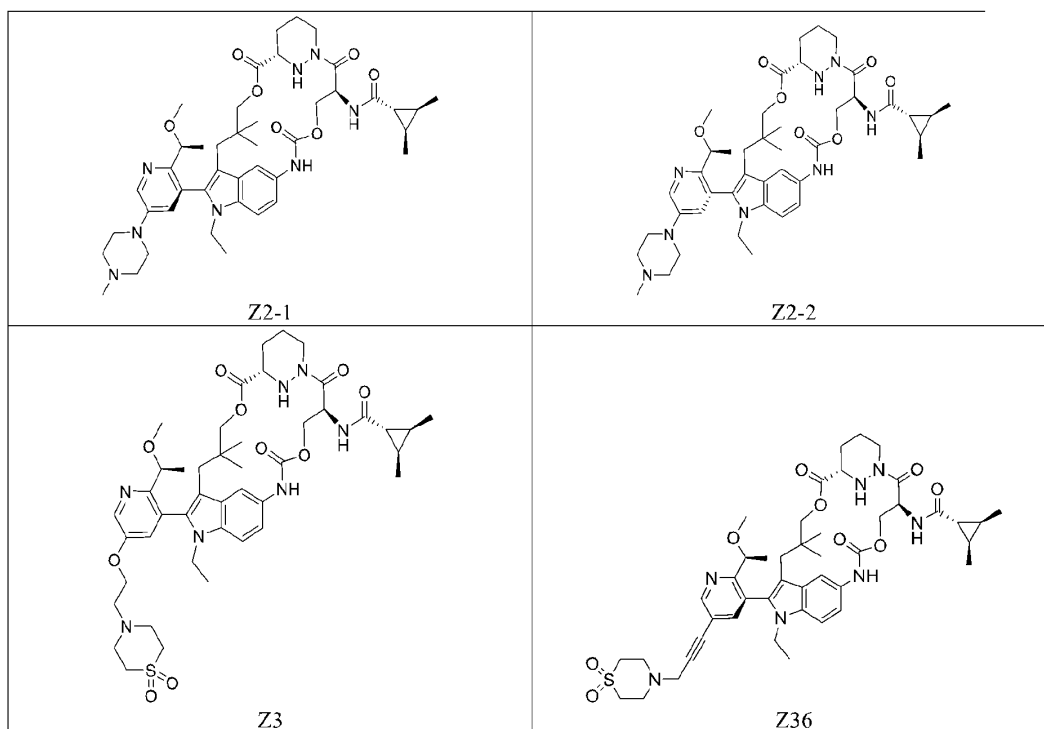
在一实施方案中, 当 Y_4 为氧时, 为



在一实施方案中, 上述各式中,

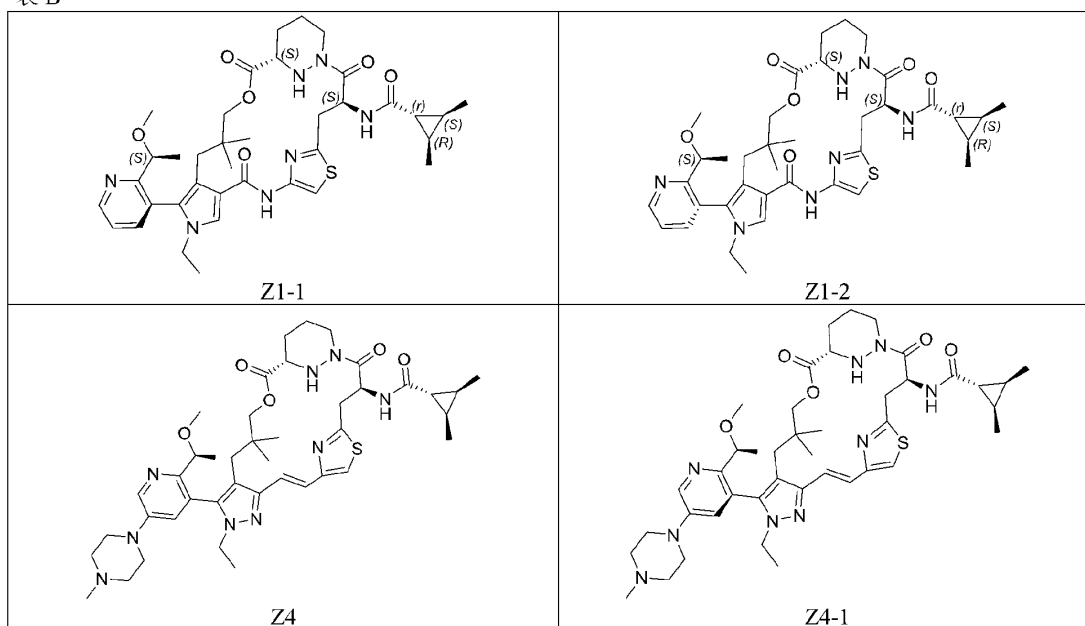
在一实施方案中, 所述化合物选自表 C:

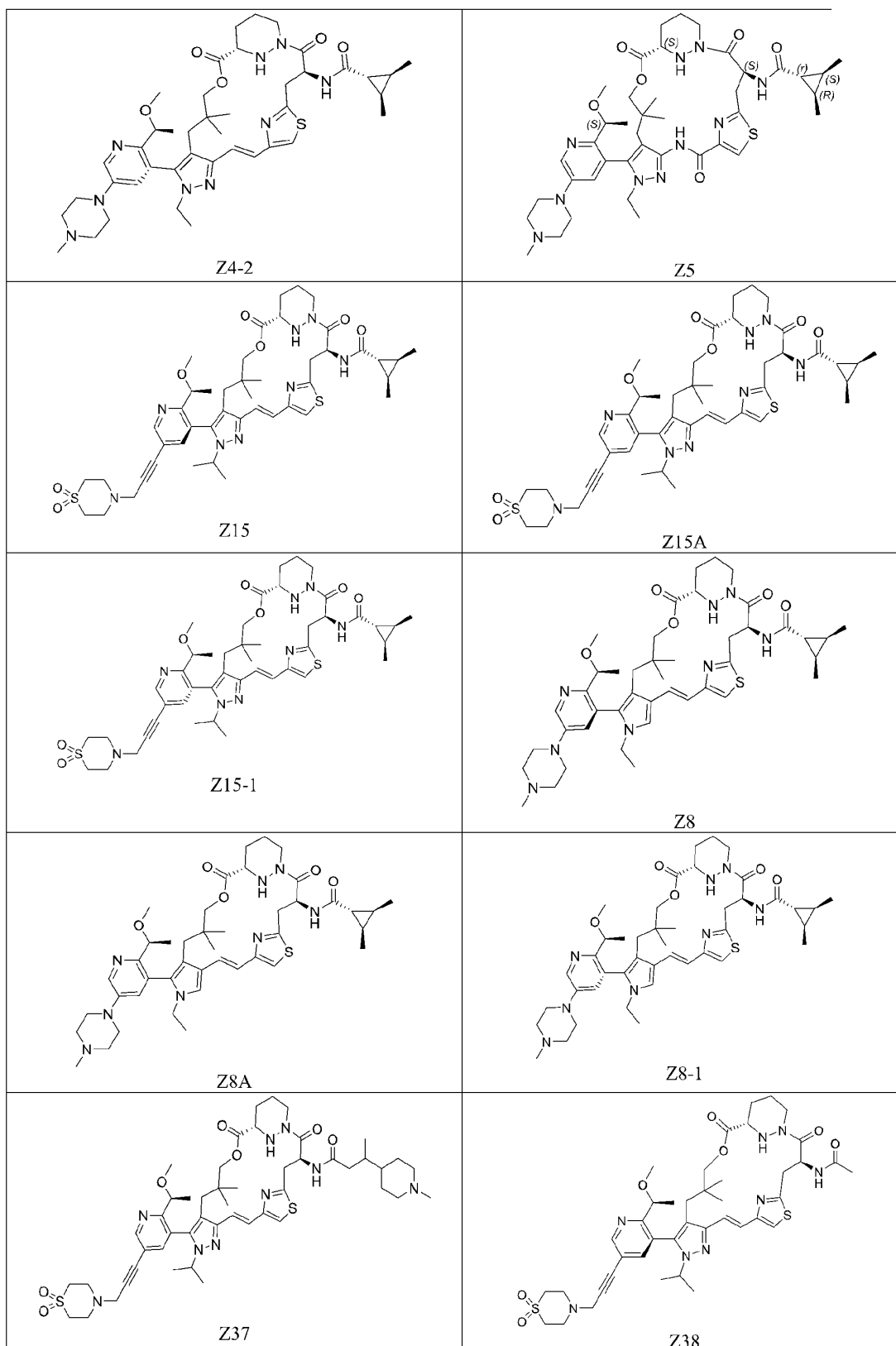
表 C

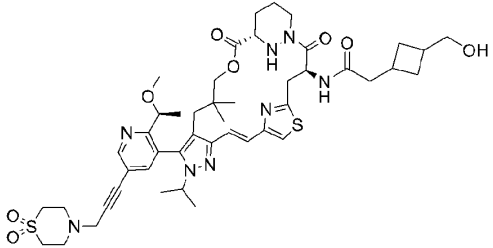
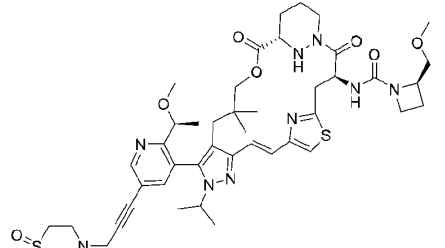
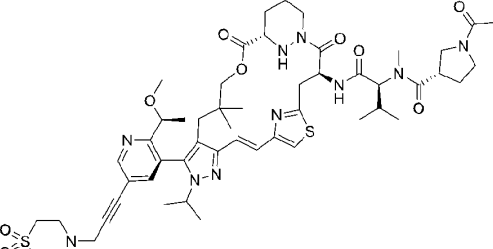
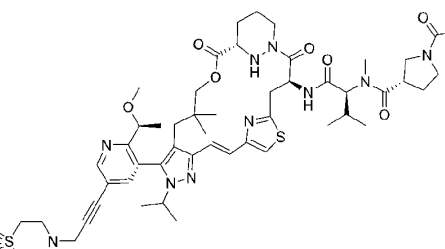
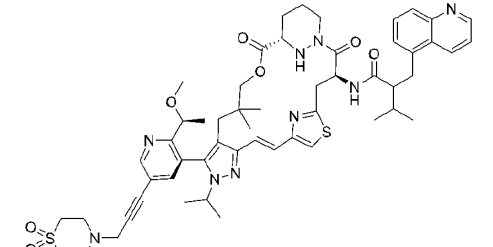
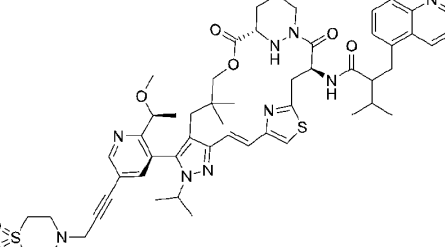
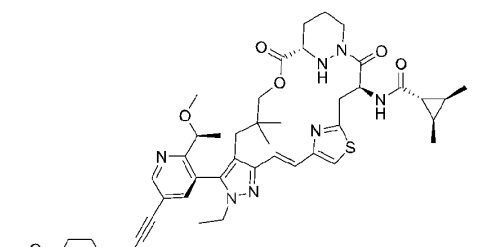
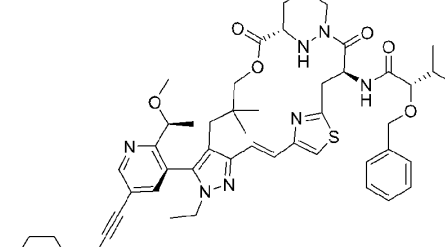
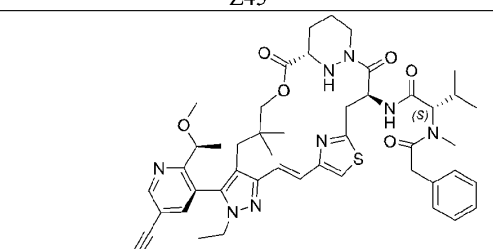
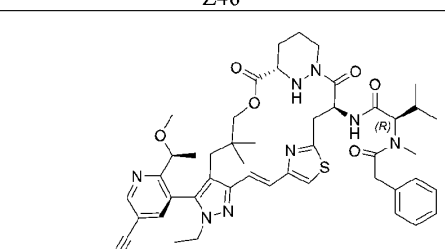


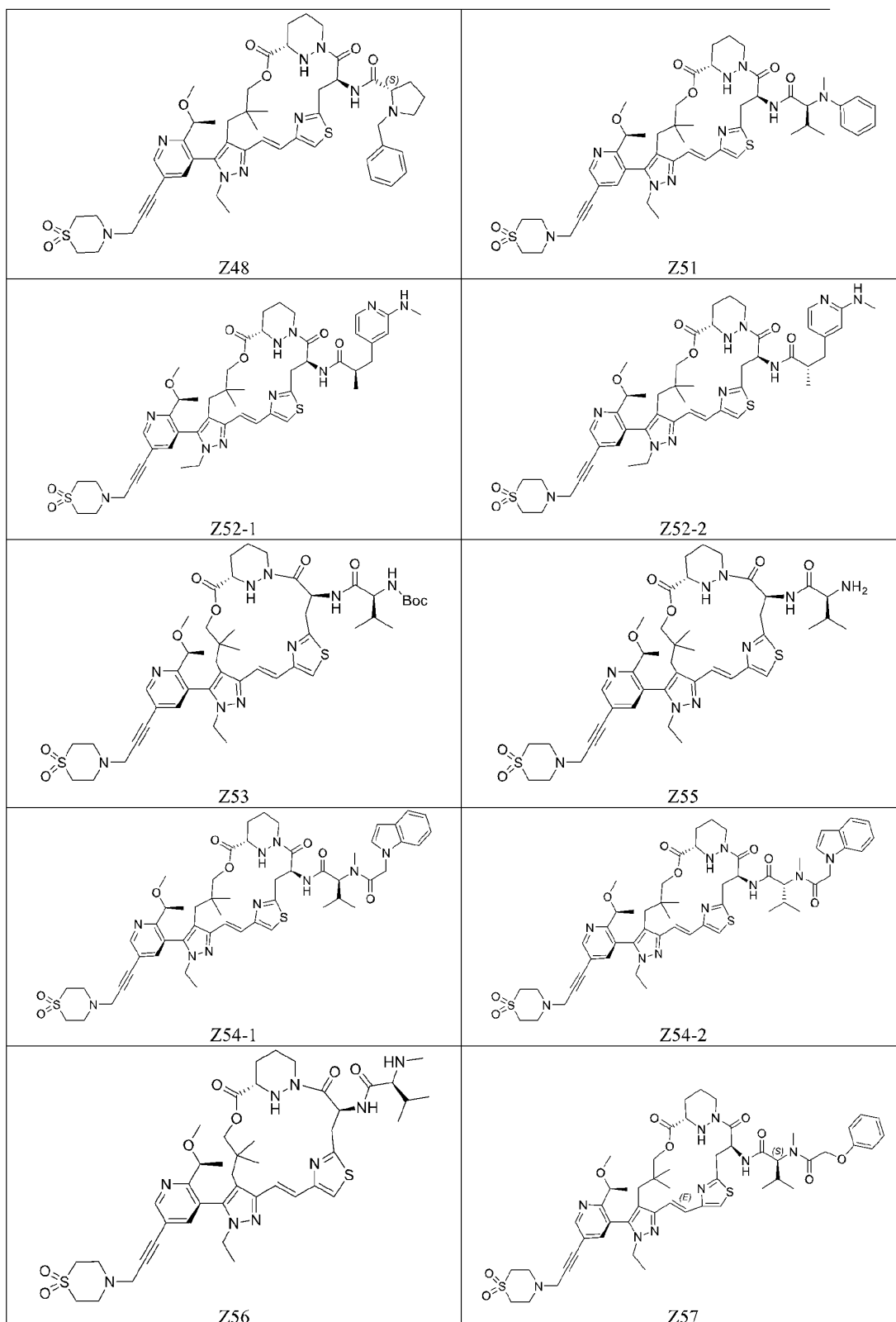
在一实施方案中，所述化合物选自表 B：
表 B

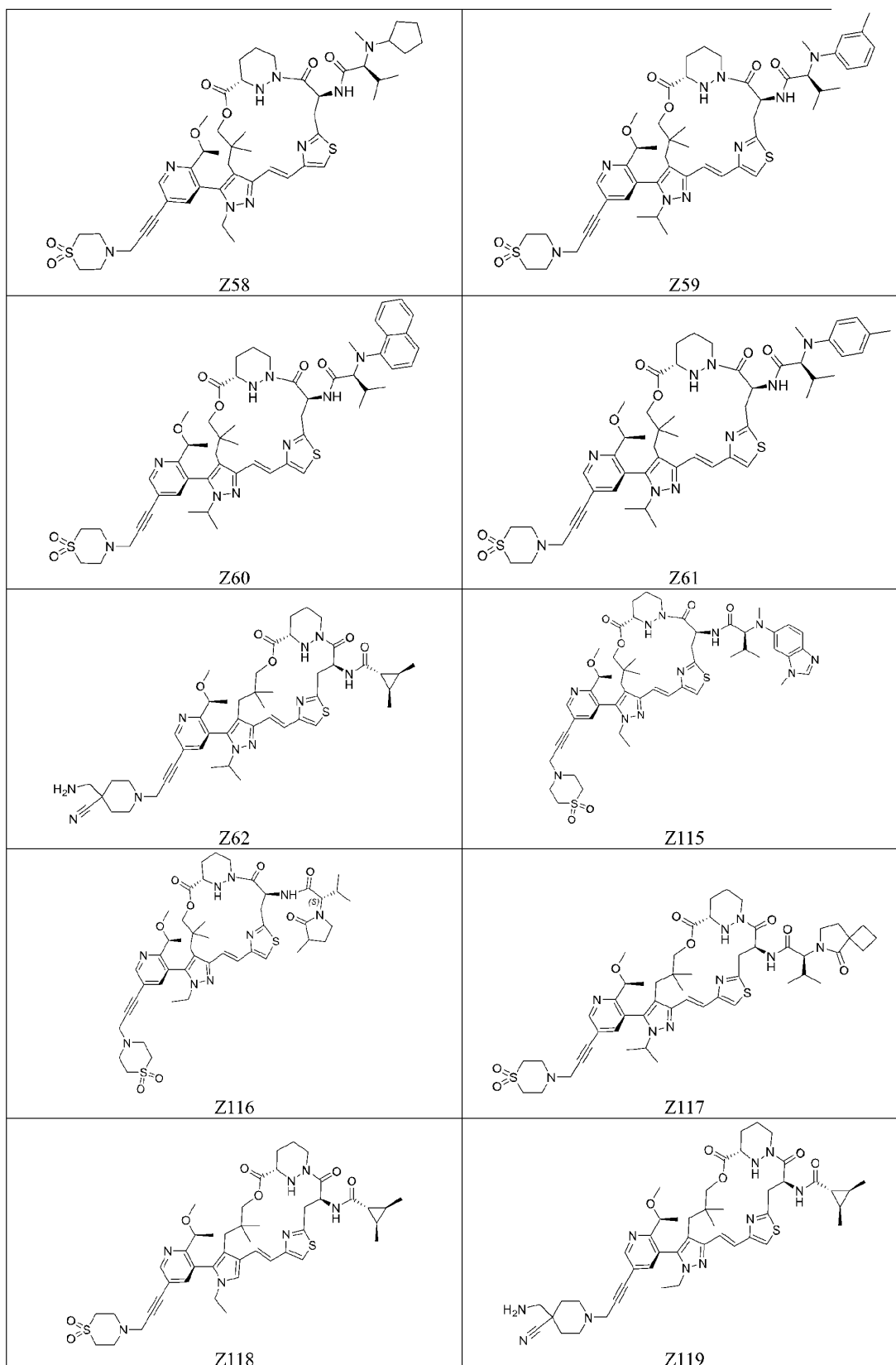
表 B

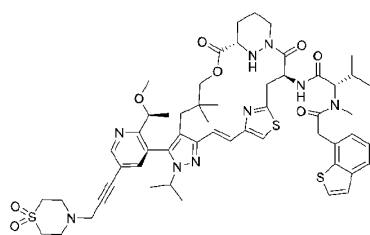




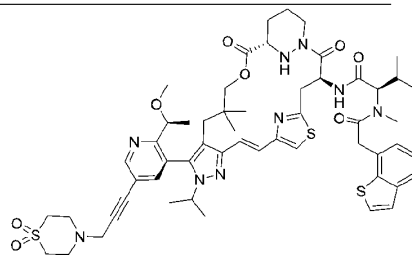
 Z39	 Z41
 Z43-1	 Z43-2
 Z44-1	 Z44-2
 Z45	 Z46
 Z47-1	 Z47-2



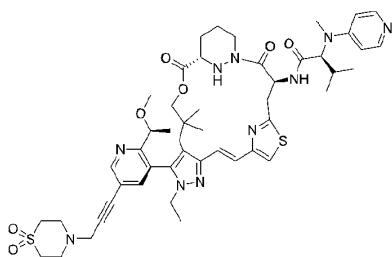




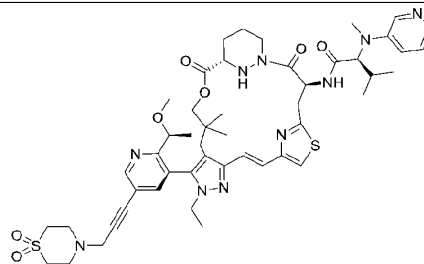
Z120



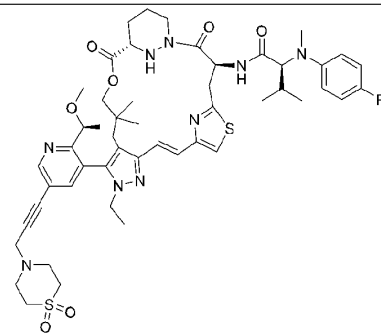
Z121



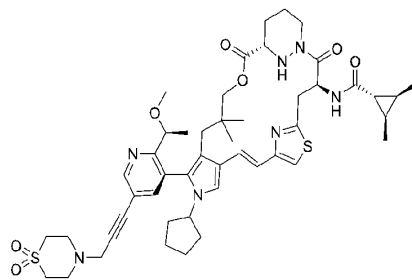
Z122



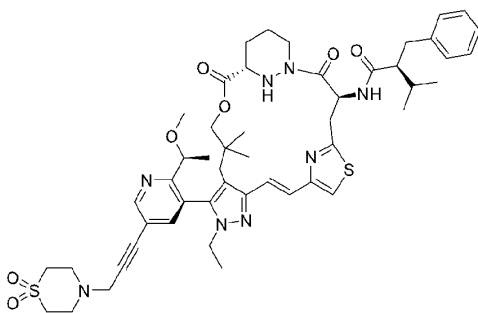
Z123



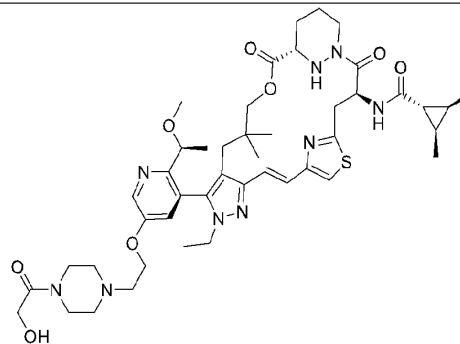
Z124



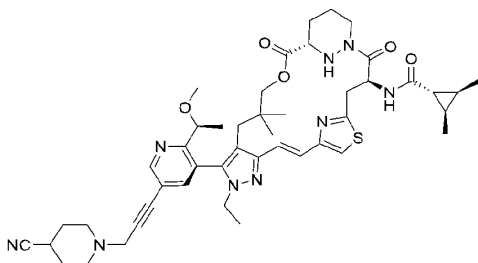
Z125



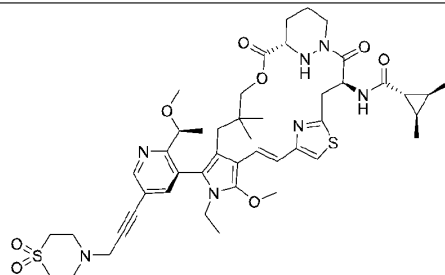
Z127



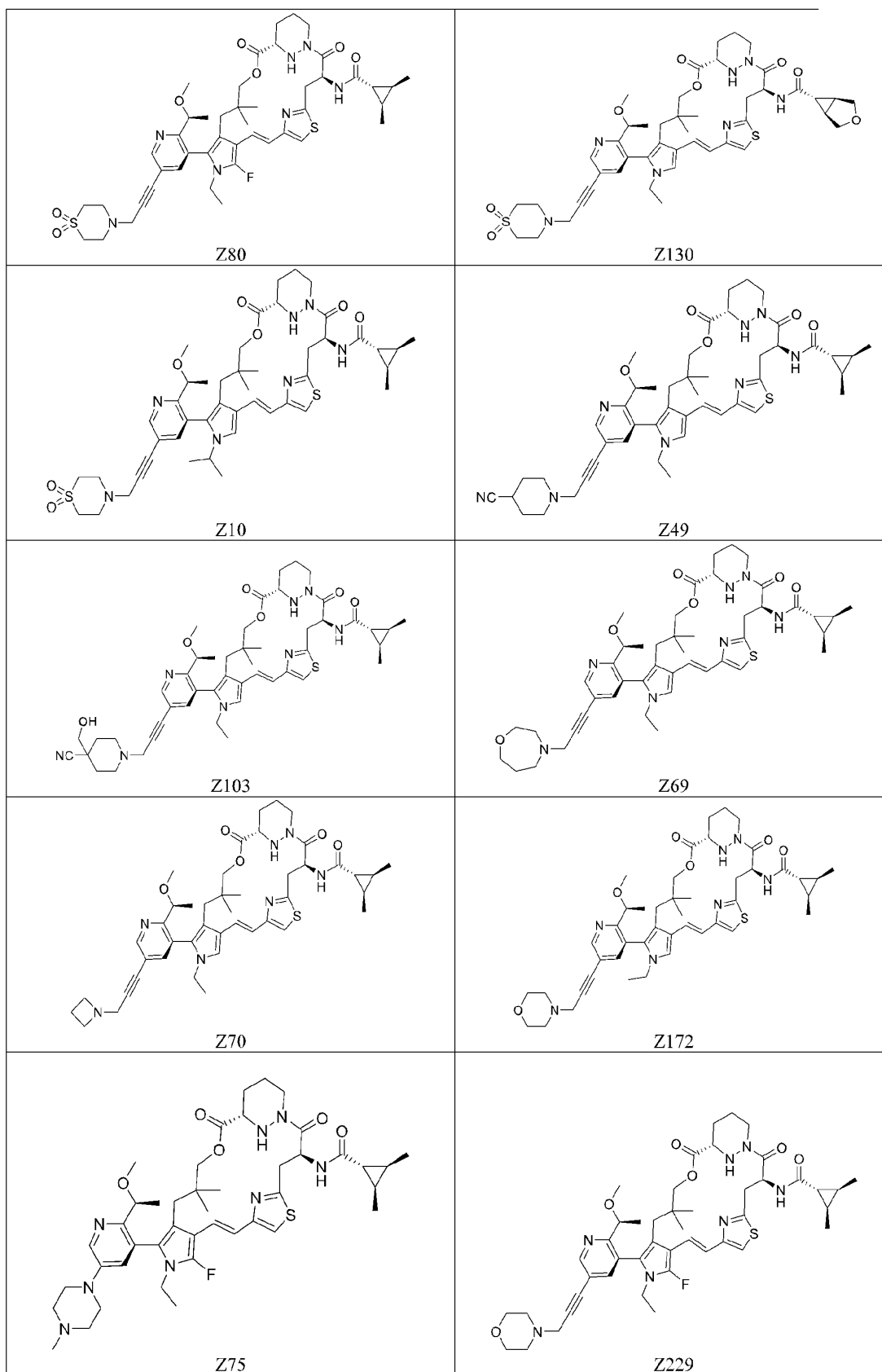
Z128

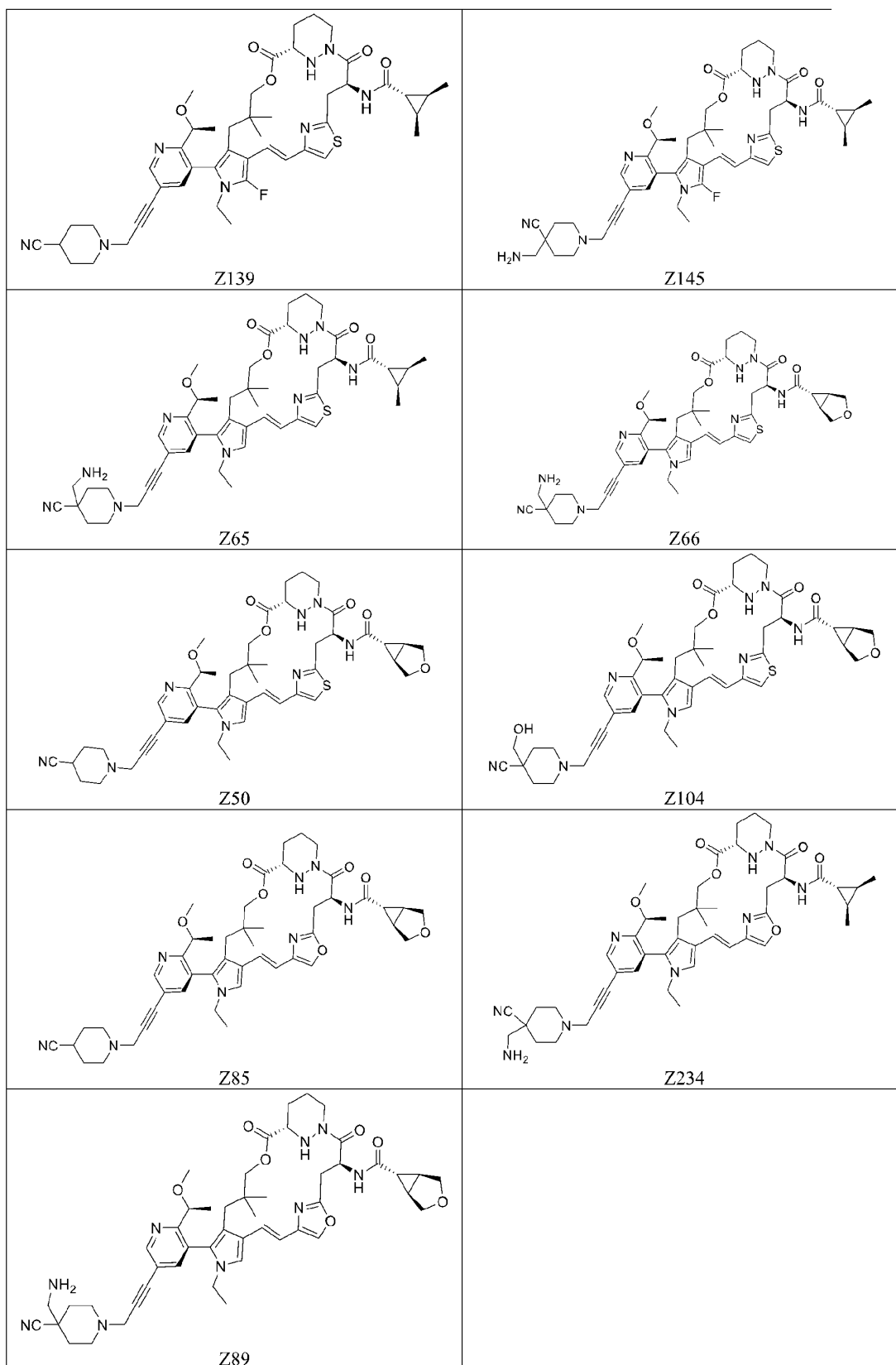


Z73



Z191



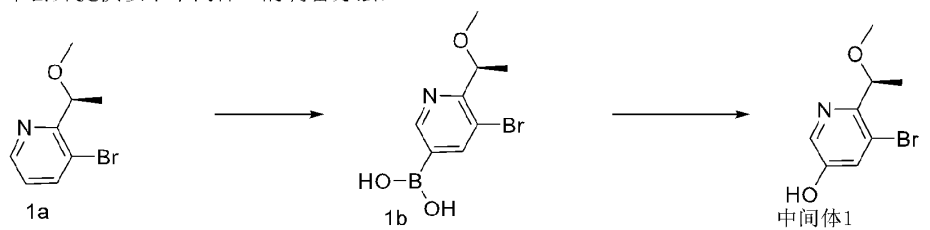


在一实施方案中，所述化合物选自表 A。

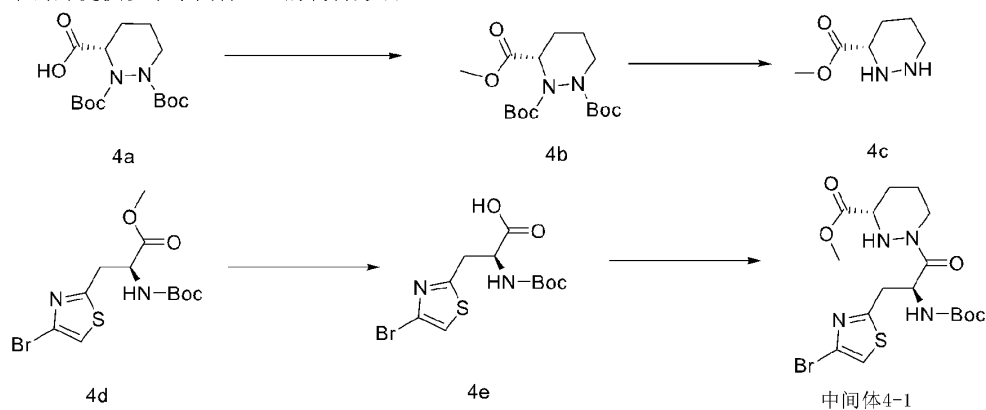
本公开还提供下列制备方法，其中所示的化合物可使用本领域已知的合成方法或使用本领域已知的方法与本公开记载的方法组合制备得到。

本公开提供以下中间体 1 的制备方法：

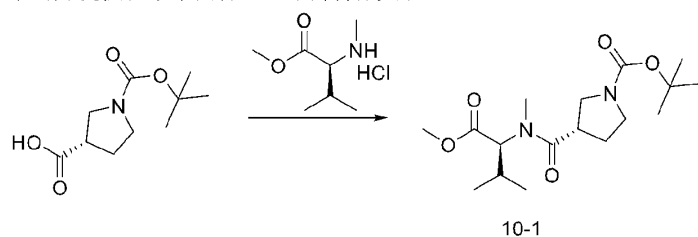
5



本公开提供以下中间体 4-1 的制备方法：

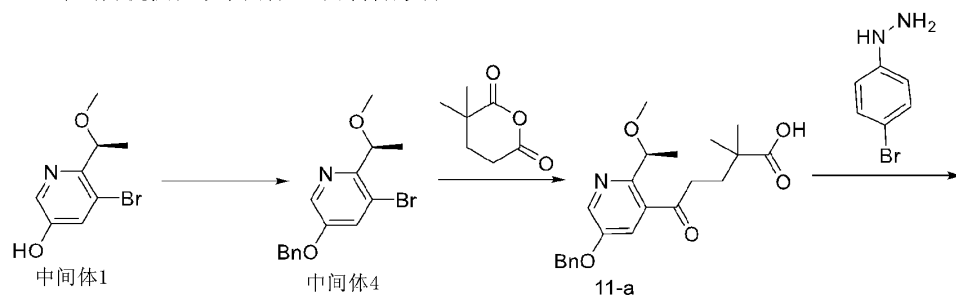


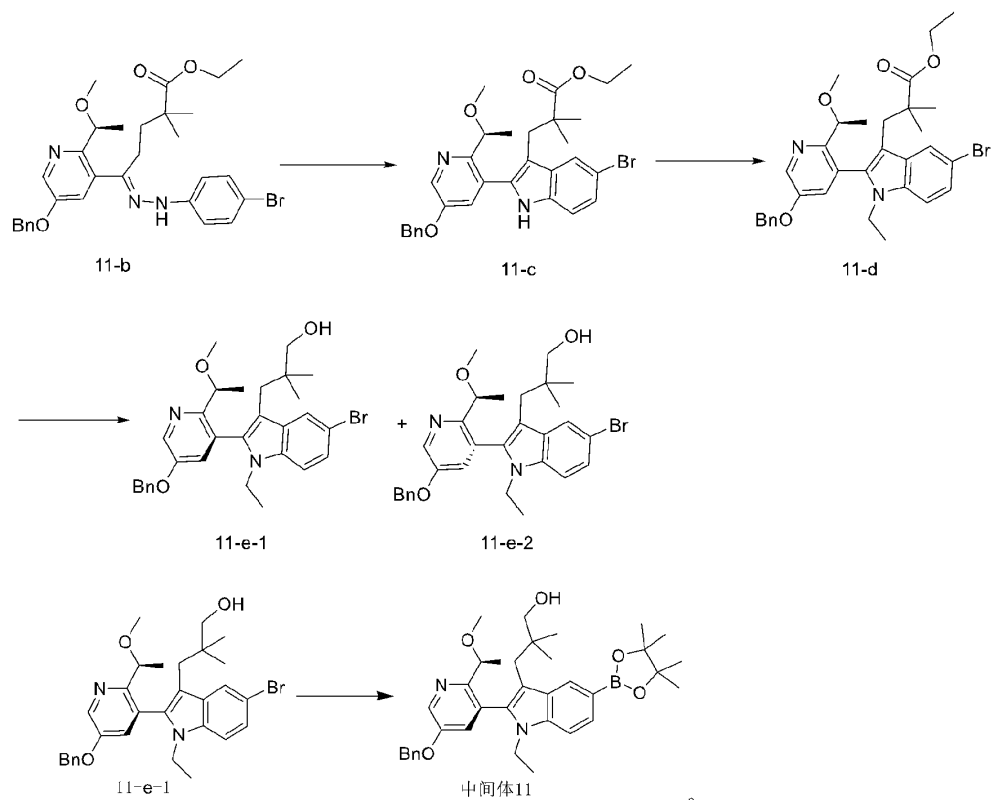
本公开提供以下中间体 10-1 的制备方法：



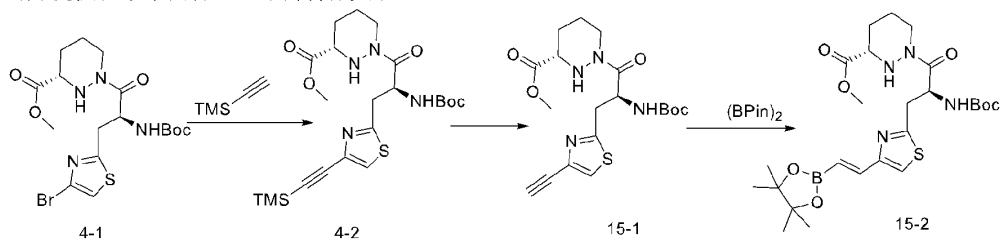
10

本公开提供以下中间体 11 的制备方法：



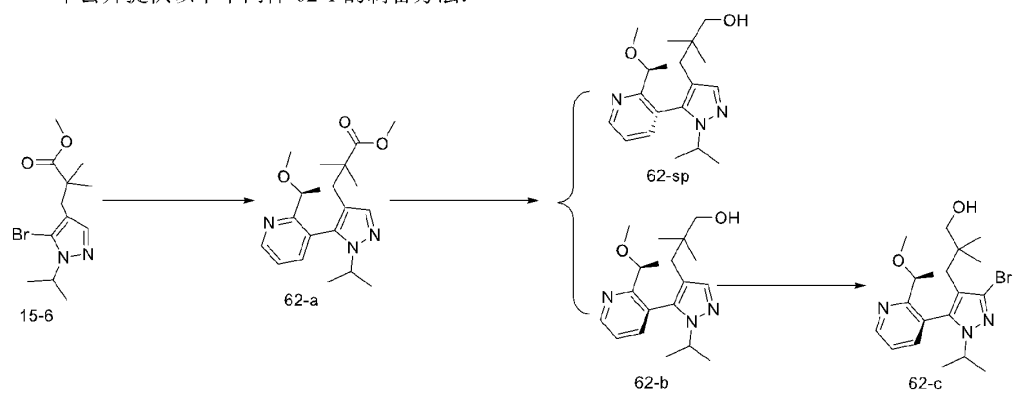


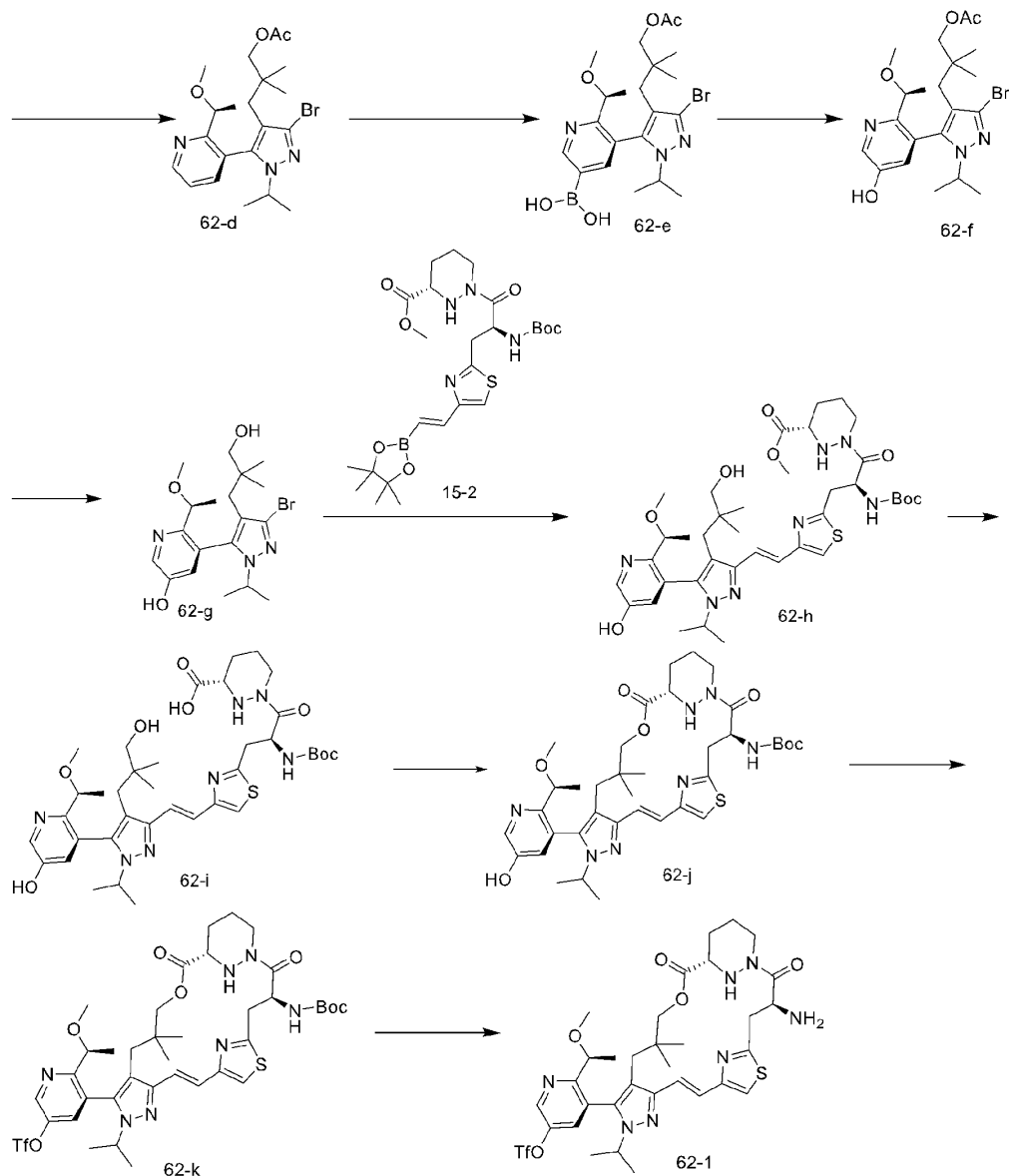
本公开提供以下中间体 15-2 的制备方法:



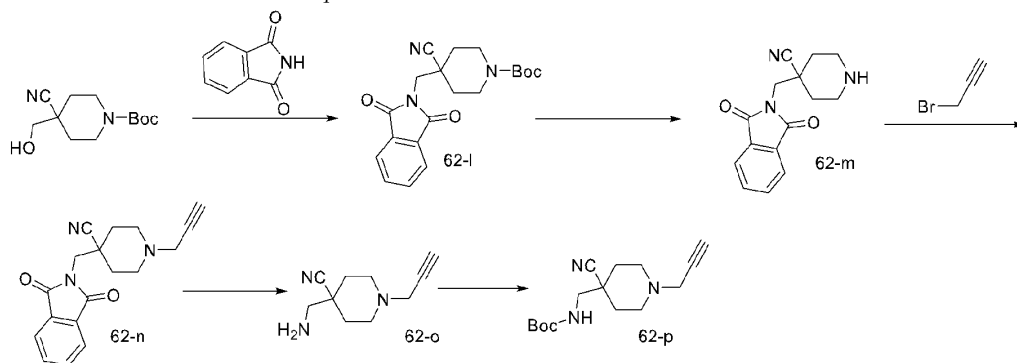
5

本公开提供以下中间体 62-1 的制备方法:

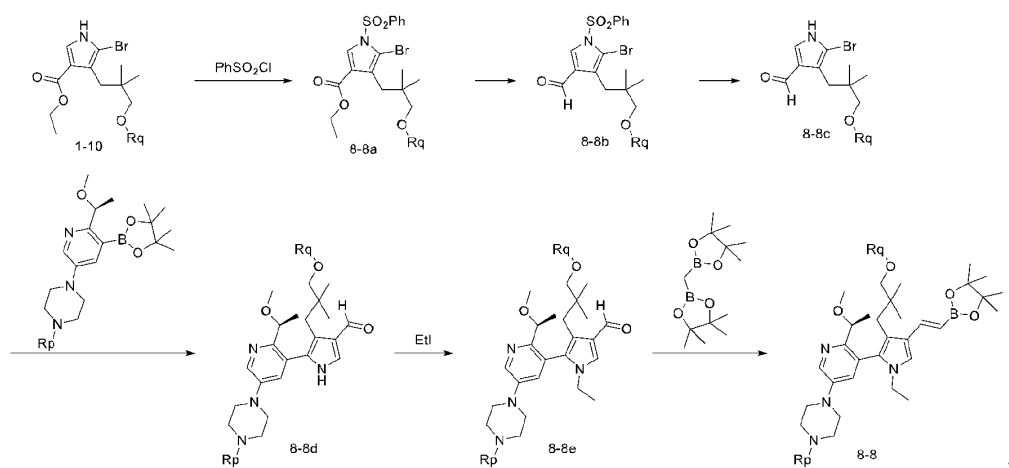




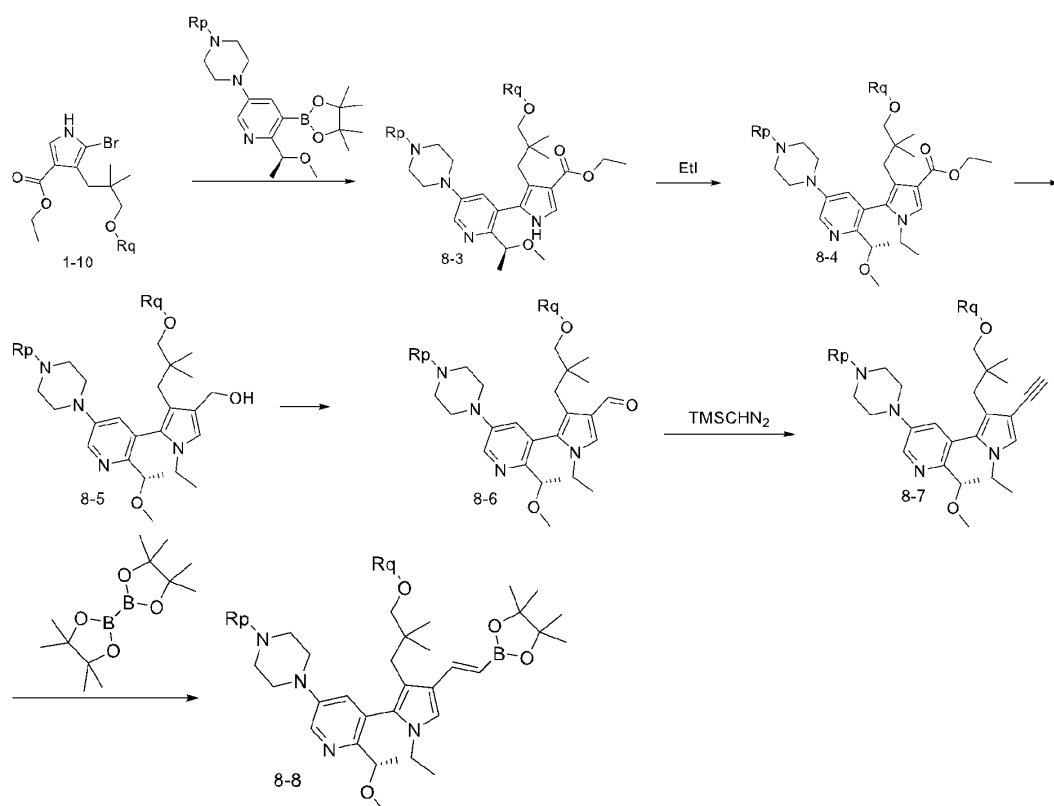
5 本公开提供以下中间体 62-p 的制备方法:



本公开提供以下中间体 8-8 的制备方法:
合成路线 1:



合成路线 2:



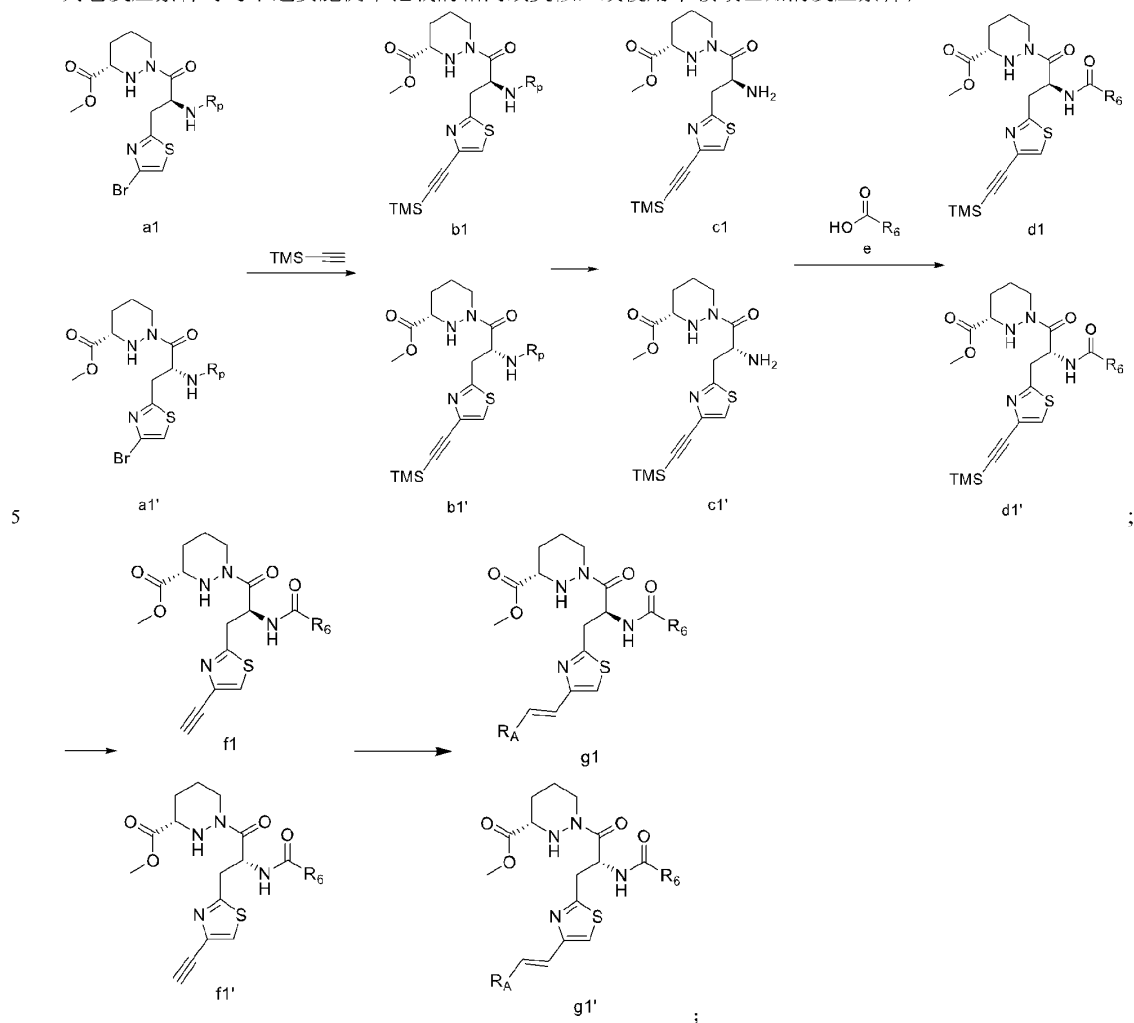
其中, R_p 为本领域熟知的氨基保护基, 例如甲酰基; 酰基, 例如链烷酰基(如乙酰基、三氯乙酰基或三氟乙酰基); 烷氧基羰基, 如叔丁氧基羰基(Boc); 芳基甲氧羰基, 如苄氧羰基(Cbz)和 9-苄氧羰基(Fmoc); 芳基甲基, 如苄基(Bn)、三苯甲基(Tr)、1,1-二-(4'-甲氧基苯基)甲基; 甲硅烷基, 如三甲基甲硅烷基(TMS)和叔丁基二甲基甲硅烷基(TBS)等等。

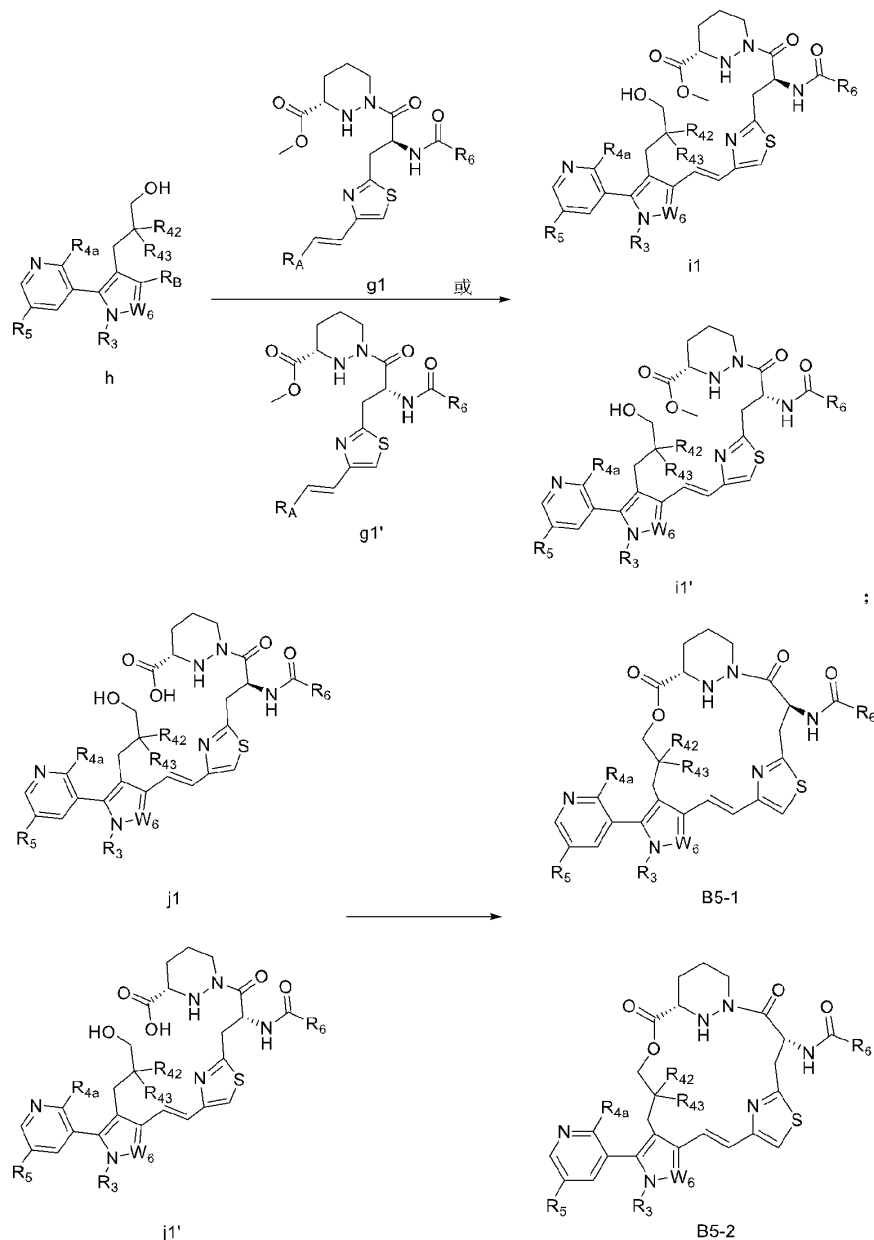
R_q 为本领域熟知的羟基保护基, 例如醚类保护基(甲基醚(ROMe)、叔丁基醚(ROtBu)、苄基醚(ROBn)、对甲氧基苄基醚(ROPMB)、三苯甲基醚(ROTr); 硅醚类保护基(三甲基硅基(TMS)、三乙基硅基(TES)、三异丙基硅基(TIPS)、叔丁基二甲基硅基(TBS)、叔丁基二苯基硅基(TBDPS)、甲氧基甲基醚(MOM)、四氢吡喃醚(THP)等); 酯类保护基(乙酰基(Ac)、苄甲酰基(Bz)、特戊酰基(Piv)等)。

本公开式(I)、式(A)、式(B)所示的化合物可使用本领域已知的方法或使用本领域已知的方法与本公开记载的方法组合制备得到。本公开给出的溶剂、温度和其它反应条件均为示例性的, 可根据本领域熟知的方法而变化。本公开所记载的实施例化合物可根据其具体结构, 使用适当的起始原料按照实施例中记载的方法合成, 也可以使用与实施例中记载的类似方法合成得到。用于合成本公开实施例化合物的起始原料可通过已知合成方法或文献记

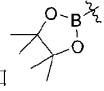
载的类似方法制备得到或从商业来源获得。实施例化合物可根据需要，进一步通过本领域熟知的方法，例如结晶、色谱法等拆分得到其立体异构体。

作为进一步说明，本公开式(B5-1)、式(B5-2)化合物可利用以下的方法合成，其中每个步骤中的溶剂、温度及其它反应条件可与下述实施例中记载的相同或类似，或使用本领域已知的反应条件：





式(B5-1)、式(B5-2)化合物的制备路线中,各式中, R_p 为本领域熟知的氨基保护基,例如甲酰基;酰基,例如链烷酰基(如乙酰基、三氯乙酰基或三氟乙酰基);烷氧基羰基,如叔丁氧基羰基(Boc);芳基甲氧羰基,如苄氧羰基(Cbz)和 9-苄基甲氧羰基(Fmoc);芳基甲基,如苄基(Bn)、三苯甲基(Tr)、1,1-二-(4'-甲氧基苯基)甲基;甲硅烷基,如三甲基甲硅烷基(TMS)和叔丁基二甲基甲硅烷基(TBS)等等。

R_A 、 R_B 各自独立地卤素原子(例如氯或溴)、硼酸基(例如-B(OH)₂)或硼酸酯基(例如 );条件是: R_A 选自卤素原子时, R_B 选自硼酸基或硼酸酯基, R_B 选自卤素原子时, R_A 选自硼酸基或硼酸酯基。

W_6 、 R_3 、 R_{42} 、 R_{43} 、 R_{4a} 、 R_5 、 R_6 各自定义同本公开任一项中的定义(例如同式 I 或式 B5 中各对应基团的定义)。

上述式(B5-1)或式(B5-2)化合物的合成路线为示例性的,具体的制备过程中,本领域技术人员可根据现有技术 & 目标化合物结构对反应路线中各个步骤的顺序作出调整。

本公开第二方面提供了一种药物组合物,所述药物组合物包括上述第一方面所述化合物或其稳定的氘代衍生物或其立体异构体,或其药学上可接受的盐、溶剂合物或前药;以及药学可接受的载体。

本公开第三方面提供作为药物(medicament)的前述化合物。

如文本所用，术语“药学可接受的载体”是指能够递送本发明有效量活性物质、不干扰活性物质的生物活性并且对宿主或者受试者无毒副作用的任何制剂或载体介质代表性的载体，包括水、油、蔬菜和矿物质、膏基、洗剂基质、软膏基质等。这些基质包括悬浮剂、增粘剂、透皮促进剂等。它们的制剂为化妆品领域或局部药物领域的技术人员所周知。

在本发明的实施方案中，所述药物组合物可以以下的任意方式施用：口服、喷雾吸入、直肠用药、鼻腔用药、5 颊部用药、局部用药、非肠道用药，如皮下、静脉、肌内、腹膜内、鞘内、心室内、胸骨内和颅内注射或输入，或借助一种外植储器用药。其中优选口服、腹膜内或静脉内给药方式。水悬浮液制剂则通常是将活性成分与适宜的乳化剂和悬浮剂混合使用。如果需要，以上口服制剂形式中还可加入一些甜味剂、芳香剂或着色剂。当局部用药时，特别是治疗局部外敷容易达到的患面或器官，如眼睛、皮肤或下肠道神经性疾病时，可根据不同的患面或10 器官将本发明化合物制成不同的局部用药制剂形式，当眼部局部施用时，本发明的化合物可配制成为一种微粉化悬浮液或溶液的制剂形式，所使用载体为等渗的一定 pH 的无菌盐水，其中可加入也可不加防腐剂如氯化苄基烷醇盐。对于眼用，也可将化合物制成膏剂形式如凡士林膏。当皮肤局部施用时，本发明的化合物可制成适当的软膏、洗剂或霜剂制剂形式，其中将活性成分悬浮或溶解于一种或多种载体中。软膏制剂可使用的载体包括但不限于：矿物油，液体凡士林，白凡士林，丙二醇，聚氧化乙烯，聚氧化丙烯，乳化蜡和水；洗剂或霜剂可使用的载体包括15 但不限于：矿物油，脱水山梨糖醇单硬脂酸酯，吐温 60，十六烷酯蜡，十六碳烯芳醇，2-辛基十二烷醇，苜醇和水。本发明的化合物还可以无菌注射制剂形式用药，包括无菌注射水或油悬浮液或无菌注射溶液。可使用的载体和溶剂包括水、林格氏溶液和等渗氯化钠溶液。此外灭菌的非挥发油也可用作溶剂或悬浮介质，如单甘油酯或二甘油酯。

本公开另一方面提供了上述第一方面所述化合物或其稳定的氘代衍生物或其立体异构体，或其药学上可接受的20 的盐、溶剂合物或前药或上述第二方面所述药物组合物在制备预防和/或治疗疾病或病症的药物中的用途；所述疾病或病症为 RAS 蛋白活性相关的疾病或病症。

本公开另一方面提供了一种预防和/或治疗 RAS 蛋白活性相关的疾病或病症的方法，所述方法包括步骤：向需要的受试者施用治疗有效量的本公开第一方面所述化合物或其稳定的氘代衍生物或其立体异构体，或其药学上可接受的盐、溶剂合物或前药；或者向需要的受试者施用治疗有效量的发明第二方面所述的药物组合物。

本文中，在一实施方案中，所述 RAS 蛋白活性相关的疾病或病症为癌症，包括但不限于胰腺癌、结肠直肠癌、25 非小细胞肺癌、急性骨髓性白血病、多发性骨髓瘤、甲状腺腺癌、骨髓发育不良综合征、鳞状细胞肺癌、食道癌、卵巢癌、子宫癌、黑色素瘤、膀胱癌或头颈癌。

在一实施方案中，所述癌症包含野生型 RAS 和 RAS 突变。所述 RAS 包括 HRAS、KRAS 和 NRAS。

在一实施方案中，所述 RAS 突变为 KRAS G12C、KRAS G12D、KRAS G12V、KRAS G12S、KRAS G13C、30 KRAS G13D、KRAS Q61L、KRAS Q61H、NRAS G12C、NRAS Q61K、NRAS Q61R 突变或者其它 RAS 突变。

本文中，所述用途或方法进一步包括施用额外抗癌疗法。在一些实施方案中，所述额外抗癌疗法是 HER2 抑制剂、EGFR 抑制剂、第二 RAS 抑制剂、SHP2 抑制剂、SOS1 抑制剂、RAF 抑制剂、MEK 抑制剂、ERK 抑制剂、PI3K 抑制剂、PTEN 抑制剂、AKT 抑制剂、mTORC1 抑制剂、BRAF 抑制剂、PD-L1 抑制剂、PD-1 抑制剂、CDK4/6 抑制剂或其组合。

本公开另一方面提供了一种用于治疗有此需要的受试者的癌症的方法，所述方法包括：

(a) 确定所述癌症与 RAS 蛋白活性相关；和

(b) 向所述受试者施用治疗有效量的本公开第一方面所述化合物或其稳定的氘代衍生物或其立体异构体，或其药学上可接受的盐、溶剂合物或前药；或者向所述受试者施用治疗有效量的本公开第二方面所述的药物组合物。

在一实施方案中，所述施用通过选自肠胃外、腹腔内、皮内、心内、心室内、颅内、脑脊髓内、内腔内、滑40 膜内、鞘内、肌内注射、玻璃体内注射、静脉内注射、动脉内注射、口服、颊、舌下、经皮、局部、气管内、直肠、皮下和局部给药的路线来完成。

本公开另一方面提供了一种抑制细胞中 RAS 蛋白活性的方法，所述方法包括步骤：使所述细胞与本公开第一方面所述化合物或其稳定的氘代衍生物或其立体异构体，或其药学上可接受的盐、溶剂合物或前药接触；或者使所述细胞与本公开第二方面所述的药物组合物接触。所述细胞可以是体内或体外的。

本公开另一方面提供了上述第一方面所述化合物或其稳定的氘代衍生物或其立体异构体，或其药学上可接受的45 的盐、溶剂合物或前药或如上述第二方面所述药物组合物在制备 RAS 蛋白活性抑制剂中的用途。

定义和术语

如文本所用，术语“受试者”是指动物，特别是哺乳动物。优选人。

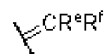
如文本所用，术语“有效量”或“治疗有效量”是指无毒的但能达到预期效果的药物或药剂的足够用量。在本发明的50 实施方式中，在根据本发明对患者进行治疗时，给定药物的量取决于诸多因素，如具体的给药方案、疾病或病症类型及其严重性、需要治疗的受治疗者或宿主的独特性(例如体重)，但是，根据特定的周围情况，包括例如已采用的具体药物、给药途径、治疗的病症、以及治疗的受治疗者或宿主，施用剂量可由本领域已知的方法常规决定。通常，就成人治疗使用的剂量而言，施用剂量典型地在 0.02-5000mg/天，例如约 1-1500mg/天的范围。该所需剂量可以方便地被表现为一剂、或同时给药的(或在短时间内)或在适当的间隔的分剂量，例如每天二、三、四剂或更多55 分剂。本领域技术人员可以理解的是，尽管给出了上述剂量范围，但具体的有效量可根据患者的情况并结合医师诊断而适当调节。

如文本所用，术语“药学上可接受的盐”是指在制药上可接受的并且具有母体化合物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，所述的无机酸诸如硝酸、磷酸、碳酸等；所述的有机酸诸如丙酸、己酸、环戊丙酸、乙醇酸、丙酮酸、葡萄糖酸、硬脂酸、粘康酸等；或在母体化合物上存在的酸性质子被金属离子，例如碱金属离子或碱土金属离子取代时形成的盐；或与有机碱形成的配位化合物，所述的有机碱诸如乙醇胺等。本发明的药学上可接受的盐可由含有酸根或碱基的母体化合物通过常规化学方法合成。一般情况下，这样的盐的制备方法是：在水或有机溶剂或两者的混合物中，经由游离酸或碱形式的这些化合物与化学计量的适当的碱或酸反应来制备。一般地，优选醚、乙酸乙酯、乙醇、异丙醇或乙腈等非水介质。除了盐的形式，本发明所提供的化合物还存在前药形式。本文所描述的化合物的前药容易地在生理条件下发生化学变化从而转化成本发明的化合物。此外，前体药物可以在体内环境中通过化学或生化方法被转换到本发明的化合物。

如文本所用，术语“溶剂化物”是指本发明化合物与制药上可接受的溶剂结合形成的物质。制药上可接受的溶剂包括乙酸等。溶剂化物包括化学计量量的溶剂化物和化学非计量量的溶剂化物。本发明的某些化合物可以以非溶剂化形式或者溶剂化形式存在。一般而言，溶剂化形式与非溶剂化的形式相当，都包含在本发明的范围之内。

如文本所用，术语“立体异构体”包括构象异构体和构型异构体，其中构型异构体主要包括顺反异构体和旋光异构体。本发明所述化合物可以以立体异构体的形式存在，并因此涵盖所有可能的立体异构体形式，包括但不限于顺反异构体、互变异构体、对映异构体、非对映异构体、阻转异构体等，本发明所述化合物也可以以前述的立体异构体的任何组合或任何混合物，例如内消旋体、外消旋体、阻转异构体的等量混合物等形式存在。例如单一对映异构体，单一非对映异构体或以上的混合物，或单一阻转异构体或其混合物。当本发明所述的化合物含有烯键双键时，除非特别说明，否则其包括顺式异构体和反式异构体，以及其任何组合。本发明的阻转异构体为基于分子内旋转受限制而产生的轴向或平面手性的立体异构体。且作为药物，具有优异活性的立体异构体是优选的。本发明化合物具有源于不对称碳等的光学异构体，必要时单一异构体可通过本领域已知的方法，例如结晶或手性色谱等方法进行拆分获得。

如文本所用，所述 $\text{CR}^{\circ}\text{R}^{\text{f}}$ 取代是指该分子的原子通过双键与 $\text{CR}^{\circ}\text{R}^{\text{f}}$ 中碳原子(C)相连。即，该分子的原子被



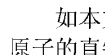
所取代。如文本所用，所述 NR° 取代是指该分子的原子通过双键与 NR° 中氮原子(N)相连。即，该分子的原子被



所取代。如文本所用，所述氧代是指该分子的原子通过双键与氧原子(O)相连。即，该分子的原子被



所取代。如文本所用，所述硫代是指该分子的原子通过双键与硫原子(S)相连。即，该分子的原子被



所取代。如文本所用，当烷基等基团位于结构式中间时，该基团为亚基。例如，烷基为亚烷基等。

如文本所用，术语“烷基”指直链或支链饱和脂肪族烃基基团。术语 C_{1-6} 烷基是指具有1、2、3、4、5或6个碳原子的直链或支链烷基。更优选是 C_{1-4} 烷基。更优选是 C_{1-3} 烷基。具体实例包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、正己基、1-乙基-2-甲基丙基、1,1,2-三甲基丙基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2,3-二甲基丁基，及其各种支链异构体等。本发明所述烷基可以是取代的或非取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个本申请中所记载的取代基团。

如文本所用，术语“杂烷基”是指至少一个碳原子被杂原子(例如O、N或S原子)置换的烷基，其中烷基的定义如上所述。术语“ C_{1-6} 杂烷基”是指具有1、2、3、4、5或6个碳原子的直链或支链的杂烷基。优选是 C_{1-4} 杂烷基。更优选是 C_{1-3} 杂烷基。杂原子可出现在基团的中间或末端。所述杂烷基可以是取代的或非取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个本申请中所记载的取代基团。示例性的杂烷基可以包括烷氧基、烷硫基等。

如文本所用，术语“烷氧基”指具有 $-\text{O}-$ 烷基结构的基团，其中烷基的定义如上所述。术语“ C_{1-6} 烷氧基”指具有1到6个碳原子的烷氧基。优选是 C_{1-4} 烷氧基。更优选是 C_{1-3} 烷氧基。具体实例包括但不限于甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、叔丁氧基、异丁氧基、正戊氧基等。所述烷氧基可以是取代的或非取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个本申请中所记载的取代基团。

如文本所用，术语“烷硫基”指具有 $-\text{S}-$ 烷基结构的基团，其中烷基的定义如上所述。术语“ C_{1-6} 烷硫基”指具有1到6个碳原子的烷硫基。优选是 C_{1-4} 烷硫基。更优选是 C_{1-3} 烷硫基。所述烷硫基可以是取代的或非取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个本申请中所记载的取代基团。

如文本所用，术语“烯基”指在链的任何位点上具有一个或多个碳-碳双键的如上定义的烷基，术语“ C_{2-6} 烯基”指具有2到6个碳原子和至少一个(例如1到2个)碳-碳双键的烯基。优选为 C_{2-4} 烯基(即具有2到4个碳原子和1到2个碳-碳双键的烯基)。具体实例包括但不限于乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、1-、2-或3-丁烯基、戊烯基、己烯基、丁间二烯基等。所述烯基可以是取代的或非取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个本申请中所记载的取代基团。

如文本所用，术语“炔基”指在链的任何位点上具有一个或多个碳-碳三键的如上定义的烷基，术语“ C_{2-6} 炔基”指具有2到6个碳原子和至少一个(例如1到2个)碳-碳三键的炔基。优选为 C_{2-4} 炔基(即具有2到4个碳原子和1到2

个碳-碳三键的炔基)。具体实例包括但不限于乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、1-、2-或 3-丁炔基等。所述炔基可以是取代的或非取代的,当被取代时,取代基优选为一个或多个本申请中所记载的取代基团。

如本文所用,术语“卤素”指氟、氯、溴或碘。

如本文所用,术语“卤代”指氟代、氯代、溴代或碘代。

如本文所用,术语“卤代烷基”指一个或多个(如 1、2、3、4 或 5 个等)氢原子被卤素原子取代的烷基,其中烷基的定义如上所述。术语“卤代 C₁₋₆ 烷基”指具有 1 到 6 个碳原子的卤代烷基。优选为卤代 C₁₋₄ 烷基。更优选为卤代 C₁₋₃ 烷基。具体实例包括但不限于一氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、一氯甲基、1,2-二氯乙基、三氯乙基、一溴乙基、一氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、一氟乙基、二氟乙基、三氟乙基等。所述卤代烷基可以是取代的或非取代的,当被取代时,取代基优选为一个或多个本申请中所记载的取代基团。

如本文所用,术语“卤代烷氧基”指一个或多个(如 1、2、3、4 或 5 个等)氢原子被卤素原子取代的烷氧基,其中烷氧基的定义如上所述。术语“卤代 C₁₋₆ 烷氧基”指具有 1 到 6 个碳原子的卤代烷氧基。优选为卤代 C₁₋₄ 烷氧基。更优选为卤代 C₁₋₃ 烷氧基。具体实例包括但不限于三氟甲氧基、三氟乙氧基、一氟甲氧基、一氟乙氧基、二氟甲氧基、二氟乙氧基等。所述卤代烷氧基可以是取代的或非取代的,当被取代时,取代基优选为一个或多个本申请中所记载的取代基团。

如本文所用,术语“氘代”是指某基团中一个或多个(如 1、2、3、4 或 5 个等)氢原子被氘原子所取代。

如本文所用,术语“氘代烷基”指一个或多个(如 1、2、3、4 或 5 个等)氢原子被氘原子取代的烷基,其中烷基的定义如上所述。术语“氘代 C₁₋₆ 烷基”指具有 1 到 6 个碳原子的氘代烷基。优选为氘代 C₁₋₄ 烷基。更优选为氘代 C₁₋₃ 烷基。具体实例包括但不限于一氘甲基、二氘甲基、三氘甲基、一氘乙基、1,2-二氘乙基、三氘乙基等。所述氘代烷基可以是取代的或非取代的,当被取代时,取代基优选为一个或多个本申请中所记载的取代基团。

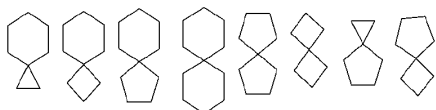
如本文所用,术语“氘代烷氧基”指一个或多个(如 1、2、3、4 或 5 个等)氢原子被氘原子取代的烷氧基,其中烷氧基的定义如上所述。术语“氘代 C₁₋₆ 烷氧基”指具有 1 到 6 个碳原子的氘代烷氧基。更优选为氘代 C₁₋₄ 烷氧基。更优选为氘代 C₁₋₃ 烷氧基。具体实例包括但不限于三氘甲氧基、三氘乙氧基、一氘甲氧基、一氘乙氧基、二氘甲氧基、二氘乙氧基等。所述氘代烷氧基可以是取代的或非取代的,当被取代时,取代基优选为一个或多个本申请中所记载的取代基团。

如本文所用,术语“环烷基”和“环烷基环”可互换使用,指饱和或部分不饱和的单环或多环的环状烃基。所述环烷基的环碳原子可任选地被一个或多个(例如 1、2、3、4、5 个等)氧代基取代形成环酮结构。术语“3 到 20 元环烷基”或“C₃₋₂₀ 环烷基”指具有 3 到 20 个环碳原子的环烷基。可包括单环环烷基、螺环烷基、稠环烷基和桥环烷基。优选为 C₃₋₁₂ 环烷基(例如, C₃₋₈ 环烷基、C₃₋₆ 环烷基、C₃₋₈ 单环环烷基等)、C₅₋₂₀ 螺环烷基、C₅₋₂₀ 稠环烷基、C₅₋₂₀ 桥环烷基等。

如本文所用,术语“C₃₋₆ 环烷基”指具有 3 到 6 个环碳原子的环烷基。可以是单环的(具体实例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基);也可以是双环(具体实例包括但不限于环丙基并环丙基、环丙基并环丁基、环丙基并环戊基等)。

如本文所用,术语“C₃₋₈ 单环环烷基”和“3 到 8 元单环环烷基”指具有 3 到 8 个环碳原子的饱和或部分不饱和的单环环状烃基。优选为 C₃₋₆ 单环环烷基(即 3 至 6 元单环环烷基)或 C₄₋₆ 单环环烷基(即 4 至 6 元单环环烷基)。更优选为 C₃、C₄、C₅ 或 C₆ 单环环烷基。单环环烷基的具体实例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基等。

如本文所用,术语“螺环烷基”和“螺环烷基环”指两个或两个以上的单环之间共用一个碳原子(称螺原子)形成的饱和或部分不饱和的多环环状烃基。根据环与环之间共用螺原子的数目可分为单螺环烷基、双螺环烷基和多螺环烷基。术语“5 到 20 元螺环烷基”或“C₅₋₂₀ 螺环烷基”指具有 5 到 20 个环碳原子的螺环烷基。优选为 6 到 14 元(即 C₆₋₁₄)螺环烷基。更优选为 6 到 14 元单螺环烷基。更优选为 7 到 11 元(即 C₇₋₁₁)螺环烷基。更优选为 7 到 11 元单螺环烷基。更优选为 7 元、8 元、9 元、10 元或 11 元单螺环烷基。螺环烷基的具体实例包括但不限于:



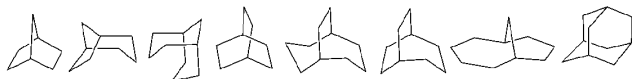
。这些螺环烷基可通过任意一个环原子与分子其余部分连接。

如本文所用,术语“稠环烷基”和“稠环烷基环”指两个或两个以上的单环通过共享毗邻的一对碳原子形成的饱和或部分不饱和的多环环状烃基。根据形成环的数目可分为双环、三环、四环或多环稠环烷基。术语“5 到 20 元稠环烷基”或“C₅₋₂₀ 稠环烷基”指具有 5 到 20 个环碳原子的稠环烷基。优选为 6 到 14 元(即 C₆₋₁₄)稠环烷基。更优选为 6 到 14 元双稠环烷基。更优选为 7 到 10 元(即 C₇₋₁₀)稠环烷基。更优选为 7 到 10 元双稠环烷基。更优选为 8 元、9 元或

10 元双稠环烷基。稠环烷基的具体实例包括但不限于: 。这些稠环烷基可通过任意一个环原子与分子其余部分连接。

如本文所用,术语“桥环烷基”和“桥环烷基环”指两个或两个以上的单环之间通过共用两个不直接连接的碳原子形成的饱和或部分不饱和的多环环状烃基。根据形成环的数目可分为双环、三环、四环或多环桥环烷基。术语“5

到 20 元桥环烷基”和“C₅₋₂₀ 桥环烷基”指具有 5 到 20 个环碳原子的桥环烷基。优选为 6 到 14 元(即 C₆₋₁₄)桥环烷基。更优选为 7 到 10 元(即 C₇₋₁₀)桥环烷基。桥环烷基的具体实例包括但不限于：



。这些桥环烷基可通过任意一个环原子与分子其余部分连接。

上述各类环烷基可以是取代的或非取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个本申请中所记载的取代基团。

如本文所用，术语“杂环基”和“杂环基环”可互换使用，指饱和或部分不饱和单环或多环的环状烃基，其中一个或多个(例如 1、2、3、4、5、6、7、8 个等)环原子为选自磷、氮、氧或硫的杂原子，但不包括 -O-O-、-O-S- 或 -S-S- 的环部分，其余环原子为碳。当环原子为氮原子时，其可以是取代的或未取代的(即 N 或 NR，R 为氢或本文已经定义过的其他取代基)和/或所述氮原子可以形成季铵盐。当杂原子为硫原子时，硫原子可以为任选地被氧化(例如，S(=O)_m，m 是整数 0 至 2)。当杂原子为磷原子时，磷原子可以为任选地被氧化(例如，P(=O)_m，m 是整数 0、1 或 2)。例如包括单环杂环基、螺杂环基、稠杂环基和桥杂环基。所述杂环基的环碳原子可任选地被一个或多个(例如 1、2、3、4 或 5 个等)氧代基取代形成环酮、环内酯或环内酰胺结构。术语“3 到 20 元杂环基”指具有 3 到 20 个环原子的杂环基其中一个或多个(例如为 1、2、3、4、5 个等)环原子为选自磷、氮、氧或硫的杂原子。所述的 3 到 20 元杂环基优选为 3 到 10 元杂环基，3 到 12 元单环杂环基(例如 3 到 8 元单环杂环基)、5 到 20 元螺杂环基、5 到 20 元稠杂环基、5 到 20 元桥杂环基等。

术语“3 到 10 元杂环基”指具有 3 到 10 个环原子，其中一个或多个(例如 1、2、3、4 或 5 个等)环原子为选自磷、氮、氧或硫的杂原子的饱和或部分不饱和的环状烃基。术语“3 到 8 元杂环基”指具有 3 到 8 个环原子，其中一个或多个(例如 1、2、3、4 或 5 个等)环原子为选自磷、氮、氧或硫的杂原子的饱和或部分不饱和的环状烃基。所述杂环基可以是单环的(具体实例例如 3 到 8 元单环杂环基定义中所述)，也可以是双环的(具体实例包括但不限于环丙基环并四氢吡咯环、环丙基环并四氢呋喃环等)。

如本文所用，术语“3 到 8 元单环杂环基”、“3 至 8 元单环杂环基”和“3 到 8 元单环杂环基环”指具有 3 到 8 个环原子，其中一个或多个(例如 1、2、3、4 或 5 个等)环原子为选自磷、氮、氧或硫的杂原子的饱和或部分不饱和的单环环状烃基。优选为具有 3 到 6 个环原子，其中一个或多个(例如 1 或 2 个等)环原子为杂原子的 3 至 6 元单环杂环基。更优选为具有 4 到 6 个环原子，其中一个或多个(例如 1 或 2 个等)环原子为杂原子的 4 至 6 元单环杂环基。更优选为具有 5 或 6 个环原子，其中一个或多个(例如 1 或 2 个等)环原子为杂原子的 5 或 6 元单环杂环基。单环杂环基的具体实例包括但不限于氮丙环、环氧乙烷、氮杂环丁烷、氮杂环丁烷-2-酮、氧杂环丁烷、氧杂环丁烷-2-酮、噁唑烷、吡咯烷-2-酮、吡咯烷-2,5-二酮、1,3-二氧戊环、二氢呋喃-2(3H)-酮、二氢呋喃-2,5-二酮、哌啶-2-酮、哌啶-2,6-二酮、四氢-2H-吡喃-2-酮、咪唑烷、四氢呋喃、四氢噻吩、四氢吡咯、1,3-二氧戊环-2-酮、噁唑烷-2-酮、咪唑烷-2-酮、哌啶、哌嗪、哌嗪-2-酮、吗啉、吗啉-3-酮、吗啉-2-酮、硫代吗啉-3-酮、1,1-二氧化物、硫代吗啉、硫代吗啉-1,1-二氧化物、四氢吡喃、1,2-二氢氮杂环丁二烯、1,2-二氢氧杂环丁二烯、2,5-二氢-1H-吡咯、2,5-二氢呋喃、2,3-二氢呋喃、2,3-二氢-1H-吡咯、3,4-二氢-2H-吡喃、1,2,3,4-四氢吡啶、3,6-二氢-2H-吡喃、1,2,3,6-四氢吡啶、1,3-噁唑烷、六氢噻啶、1,4-二噁烷、四氢噻啶-2(1H)-酮、1,4-二噁烷-2-酮、5,6-二氢-2H-吡喃-2-酮、5,6-二氢噻啶-4(3H)-酮、3,4-二氢吡啶-2(1H)-酮、5,6-二氢吡啶-2(1H)-酮、5,6-二氢噻啶-4(1H)-酮、噻啶-4(3H)-酮、噻啶-4(1H)-酮、4,5-二氢-1H-咪唑、2,3-二氢-1H-咪唑、2,3-二氢噁唑、1,3-二氧杂环戊烯、2,3-二氢噻吩、2,5-二氢噻吩、3,4-二氢-2H-1,4-噁唑、3,4-二氢-2H-1,4-噻唑、1,1-二氧化物、1,2,3,4-四氢吡啶、1,3-二氢-2H-吡咯-2-酮、1,5-二氢-2H-吡咯-2-酮、1H-吡咯-2,5-二酮、呋喃-2(3H)-酮、呋喃-2(5H)-酮、1,3-二氧杂环戊烯-2-酮、噁唑-2(3H)-酮、1,3-二氢-2H-咪唑-2-酮、呋喃-2,5-二酮、3,6-二氢吡啶-2(1H)-酮、吡啶-2,6-(1H, 3H)-二酮、5,6-二氢-2H-吡喃-2-酮、3,6-二氢-2H-吡喃-2-酮、3,4-二氢-2H-1,3-噁唑、3,6-二氢-2H-1,3-噻唑、1,2,3,4-四氢噻啶等。

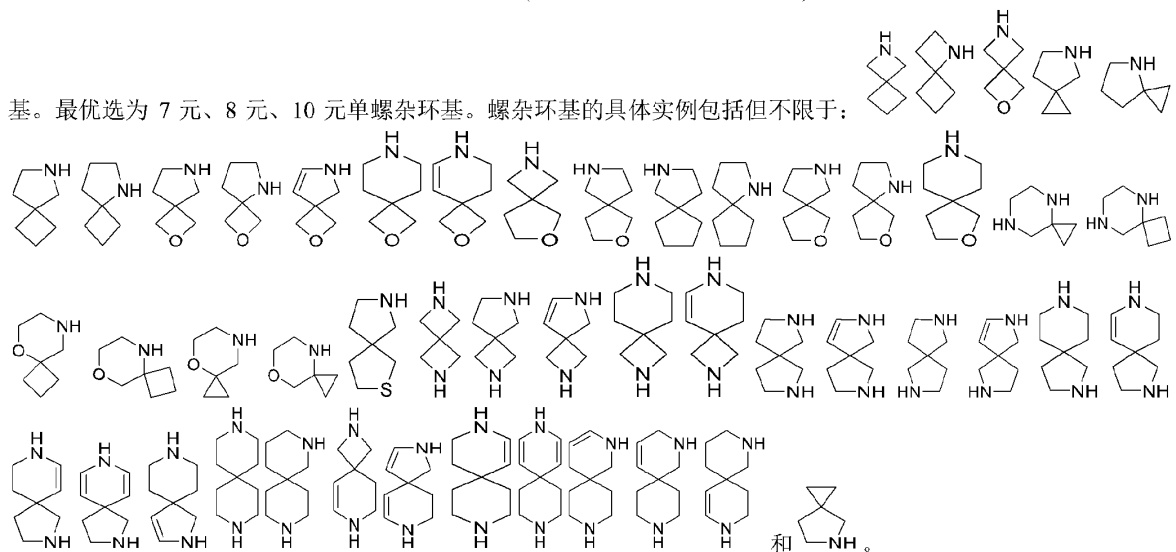
如本文所用，术语“含氮的 3 至 8 元杂环基”指具有 3 到 8 个环原子，其中 1 个环原子为氮原子，其他(例如 1、2、3、4 或 5 个等)环原子为选自磷、氮、氧或硫的杂原子的饱和或部分不饱和的环状烃基。术语“含氮的 4 至 8 元杂环基”指具有 4 到 8 个环原子，其中 1 个环原子为氮原子，其他(例如 1、2、3、4 或 5 个)环原子为选自磷、氮、氧或硫的杂原子的饱和或部分不饱和的环状烃基。所述杂环基可以是单环的，也可以是双环的。具体实例包括但不限于氮杂丙环基、氮杂环丁烷基、氮杂戊环基(即四氢吡咯)、氮杂己环基(即六氢吡啶)、吗啉基、哌嗪基、噁唑烷。

上述单环杂环基环上相连的 2 个环原子，包括 C-C、N-C 均可任选地与本发明所定义的单环环烷基环、单环杂环基环、单芳基环、5 或 6 元单环杂芳基环等环烷基、杂环基、芳基或杂芳基稠合形成稠合多环。与其他环形成稠合环的单环杂环基上相连的 2 个环原子优选地为 C-C。

如本文所用，术语“螺杂环基”和“螺杂环基环”指两个或两个以上的饱和或部分不饱和单环之间共用一个碳原子(称螺原子)形成的多环杂环基，其中一个或多个(例如 1、2、3、4、5、6、7、8 个等)环原子为选自磷、氮、氧或硫的杂原子，其余环原子为碳。每个单环中可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统。根据环与环之间共用螺原子的数目可分为单螺杂环基、双螺杂环基或多螺杂环基。术语“5 到 20 元螺杂环基”指具有 5 到 20 个环原子的螺杂环基，其中一个或多个(例如为 1、2、3、4、5 个等)环原子为选自磷、氮、氧或硫的杂原子。优选为具有 6 到 14 个环原子，其中一个或多个(例如 1、2、3、4 或 5 个等)环原子为杂原子的 6 到 14 元螺杂环基。

更优选为具有 7 到 11 个环原子，其中一个或多个 (例如 1、2、3、4 或 5 个等)环原子为杂原子的 7 至 11 元螺杂环

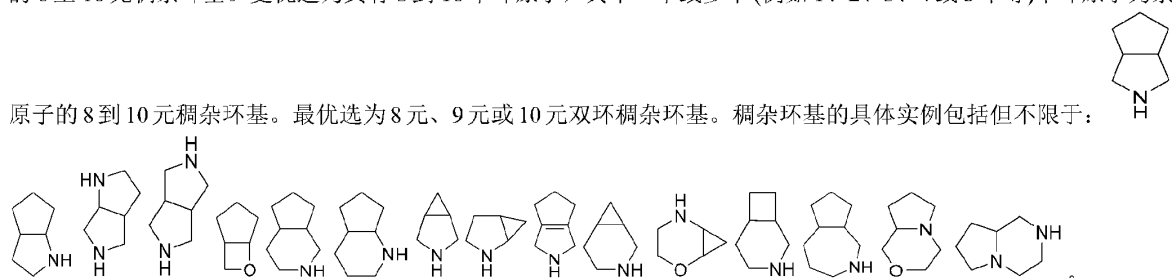
基。最优选为 7 元、8 元、10 元单螺杂环基。螺杂环基的具体实例包括但不限于：



这些螺杂环基可通过任意一个合适的环原子与分子其余部分连接。

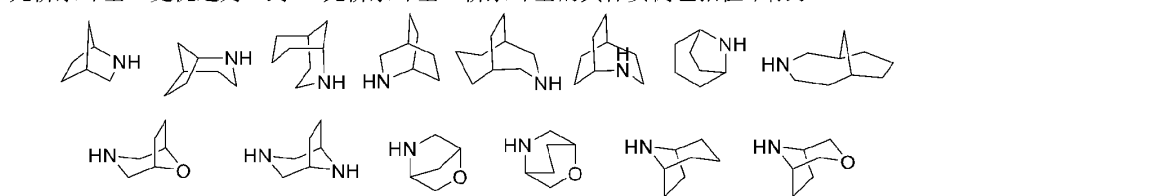
如本文所用，术语“稠杂环基”和“稠杂环基环”指两个或两个以上的饱和或部分不饱和单环通过共享毗邻的一对环原子形成的多环杂环基，其中一个或多个(例如 1、2、3、4、5、6、7、8 个等)环原子为选自磷、氮、氧或硫的杂原子，其余环原子为碳。每个单环中可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统。共享的毗邻环原子对可以是 C-C 或 N-C。根据组成环的数目可分为双环、三环、四环或多环稠杂环基。术语“5 到 20 元稠杂环基”指具有 5 到 20 个环原子的稠杂环基，其中一个或多个(例如为 1、2、3、4、5 个等)环原子为选自磷、氮、氧或硫的杂原子。优选为具有 6 到 14 个环原子，其中一个或多个 (例如 1、2、3、4 或 5 个等)环原子为杂原子的 6 到 14 元稠杂环基。更优选为具有 6 到 10 个环原子，其中一个或多个 (例如 1、2、3、4 或 5 个等)环原子为杂原子的 6 至 10 元稠杂环基。更优选为具有 8 到 10 个环原子，其中一个或多个 (例如 1、2、3、4 或 5 个等)个环原子为杂

原子的 8 到 10 元稠杂环基。最优选为 8 元、9 元或 10 元双环稠杂环基。稠杂环基的具体实例包括但不限于：



这些稠杂环基可通过任意一个合适的环原子与分子其余部分连接。

如本文所用，术语“桥杂环基”和“桥杂环基环”指两个或两个以上的饱和或部分不饱和单环通过共用两个不直接连接的环原子形成的多环杂环基，其中一个或多个(例如 1、2、3、4、5、6、7、8 个等)环原子为选自磷、氮、氧或硫的杂原子，其余环原子为碳。根据形成环的数目可分为双环、三环、四环或多环桥杂环基。术语“5 到 20 元桥杂环基”指具有 5 到 20 个环原子的桥杂环基，其中一个或多个(例如为 1、2、3、4、5 个等)环原子为选自磷、氮、氧或硫的杂原子。每个单环中可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统。优选为 6 到 14 元桥杂环基。更优选为 7 到 10 元桥杂环基。桥杂环基的具体实例包括但不限于：



这些桥杂环基可通过任意一个合适的环原子与分子其余部分连接。

本发明中各类杂环基可以是任取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个本申请中所记载的取代基团。

术语“5 至 15 元三环杂环基”指具有 5 到 15 个环原子的三环杂环基，其中三个环可以通过选自螺接、稠合连接和桥接中一种或多种方式连接。具体实例可以包括但不限于，第一单环为 6 元单环杂环，第二单环为 6 元单环杂

环,第三单环为3至6元单环杂环;且第一单环与第二单环稠合连接,第三单环与第二单环螺接。

术语“7至12元双环杂环基”指具有7到12个环原子的双环杂环基,其中两个环可以通过选自螺接、稠合连接和桥接中一种方式连接。具体实例可选自上述螺杂环基的具体实例、稠杂环基的具体实例、桥杂环基的具体实例。

如本文所用,术语“芳基”、“芳基环”和“芳环”可互换使用,指全碳单环、全碳非稠合多环(环与环通过共价键连接,非稠合)或全碳稠合多环(也就是共享毗邻碳原子对的环)基团,基团中至少一个环为芳香性的,即具有共轭的 π 电子体系。术语“ C_{6-14} 芳基”是指具有6到14个环原子的芳基。优选为 C_{6-10} 芳基。所述 C_{6-14} 芳基包括单环芳基、非稠合多环芳基和芳香稠合多环等,其中单环芳基的实例包括苯基等,非稠合多环芳基的实例包括联苯基等。

本发明中,当 C_{6-14} 芳基为芳香稠合多环时,所述的芳香稠合多环可以为单芳基环与一个或多个单芳基环稠合形成的多环基团,其非限制性实例包括萘基、蒽基等。

在本发明的一些实施方案中,当 C_{6-14} 芳基为芳香稠合多环时,所述的芳香稠合多环也可以为单芳基环(如苯基)与一个或多个非芳香环稠合形成的多环基团,其中与母体结构连接的环为芳香环或非芳香环。所述非芳香环包括但不限于3至6元单环杂环基环(优选为5或6元单环杂环基环,所述单环杂环基环的环碳原子可被1至2个氧代基取代,形成环内酰胺或环内酯结构),3至6元单环环烷基环(优选为5或6元单环环烷基环,所述单环环烷基环的环碳原子可被1或2个氧代基取代,形成环酮结构)。上述单芳基环与一个或多个非芳香环稠合的多环基团可通过氮原子或碳原子与其他基团或母体结构连接,与母体结构连接的环为单芳基环或非芳香环。

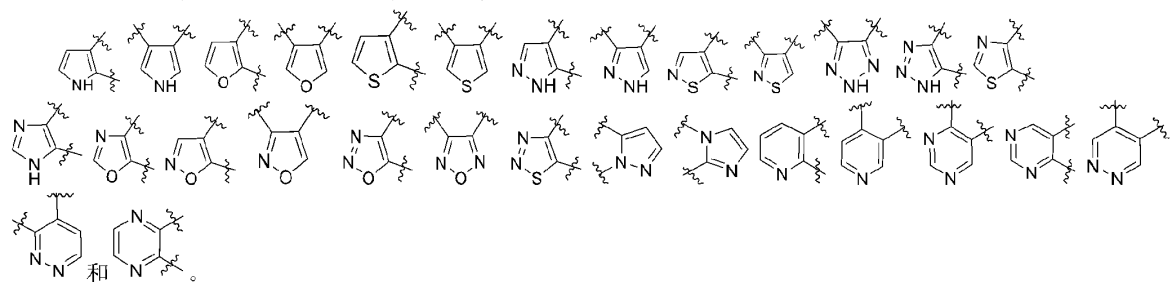
本发明中各类芳基可以是取代的或非取代的,当被取代时,取代基优选为一个或多个本申请中所记载的取代基团。

如本文所用,术语“杂芳基”,“杂芳基环”和“杂芳环”可互换使用,指环原子被至少一个(例如1、2、3、4、5、6、7、8个等)独立选自磷、氮、氧或硫的杂原子取代的单环或稠合多环(即共享毗邻环原子对,共享的毗邻环原子对可以是C-C或N-C)基团。所述杂芳基具有共享的6、10或14个 π 电子,基团中至少一个环是芳族的。当环原子为氮原子时,其可以是取代的或未取代的(即N或NR,R为氢或本文已经定义过的其他取代基)和/或所述氮原子可以形成季铵盐。当杂原子为硫原子时,硫原子可以为任选地被氧化(例如, $S(=O)_m$,'m'是整数0至2)。当杂原子为磷原子时,磷原子可以为任选地被氧化(例如, $P(=O)_m$,"m"是整数0、1或2)。术语“5至14元杂芳基”指具有5到14个环原子,其中一个或多个(例如1、2、3、4或5个等)环原子为选自磷、氮、氧或硫的杂原子的杂芳基。优选为具有5到10个环原子,其中一个或多个(例如1、2、3、4或5个等)环原子为杂原子的5到10元杂芳基。所述5到14元杂芳基可以为单环杂芳基、稠合双环杂芳基、稠合三环杂芳基等。

如本文所用,术语“5或6元单环杂芳基”指具有5或6个环原子,其中一个或多个(例如1、2、3、4或5个等)环原子为选自磷、氮、氧或硫的杂原子的单环杂芳基。单环杂芳基的具体实例包括但不限于噻吩、呋喃、噻唑、异噻唑、咪唑、噁唑、吡咯、吡唑、三唑、1,2,3-三唑、1,2,4-三唑、1,2,5-三唑、1,3,4-三唑、四唑、异噁唑、噁二唑、1,2,3-噁二唑、1,2,4-噁二唑、1,2,5-噁二唑、1,3,4-噁二唑、噻二唑、吡啶、哒嗪、嘧啶、吡嗪等。

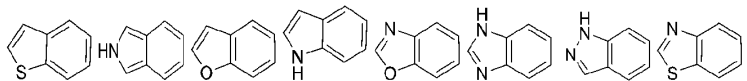
如本文所用,术语“8至10元双环杂芳基”指具有8到10个环原子,其中一个或多个(例如1、2、3、4或5个等)环原子为选自磷、氮、氧或硫的杂原子的稠合双环杂芳基。所述稠合双环杂芳基既可以是单芳基环(如苯基)与单环杂芳基环(优选为5或6元单环杂芳基环)稠合形成的双环基团(优选为9或10元双环杂芳基环),也可以是单环杂芳基环(优选为5或6元单环杂芳基环)与单环杂芳基环(优选为5或6元单环杂芳基环)稠合形成的双环基团。

上述单环杂芳基环上任意相连的2个环原子,包括C-C、N-C、N-N均可与本发明所定义的单环杂芳基环、单环杂芳基环、单芳基环、5或6元单环杂芳基环等环烷基、杂环基、芳基或杂芳基稠合形成稠合多环。与其他环形成稠合环的单环杂芳基环上相连的2个环原子优选地为C-C,非限制性地包括如下形式:



8至10元双环杂芳基的非限制性实例包括:苯并[d]异噻唑、1H-吡啶、异吡啶、1H-苯并[d]咪唑、苯并[d]异噻唑、1H-苯并[d][1,2,3]三唑、苯并[d]噁唑、苯并[d]噻唑、吡啶、苯并呋喃、苯并[b]噻吩、喹啉、异喹啉、喹啉、喹啉、喹啉、吡啶并[3,2-d]嘧啶、吡啶并[2,3-d]嘧啶、吡啶并[3,4-d]嘧啶、吡啶并[4,3-d]嘧啶、1,8-萘啶、1,7-萘啶、1,6-萘啶、1,5-萘啶、吡唑并[1,5-a]嘧啶、咪唑并[1,2-b]哒嗪等。

双环杂芳基具体实例包括但不限于:





与母体结构连接的环可以为单环杂芳基环或苯环。

在本发明的一些实施方案中,所述的稠合双环杂芳基或稠合三环杂芳基可以是单环杂芳基环(优选为 5 或 6 元单环杂芳基环)与一个或多个非芳香环稠合形成的多环基团,其中与母体结构连接的环为单环杂芳基环或非芳香环。所述非芳香环包括但不限于 3 至 6 元单环杂环基环(优选为 5 或 6 元单环杂环基环,所述单环杂环基环的环碳原子可被 1 至 2 个氧代基取代,形成环内酰胺或环内酯结构), 3 至 6 元单环环烷基环(优选为 5 或 6 元单环环烷基环,所述单环环烷基环的环碳原子可被 1 或 2 个氧代基取代,形成环酮结构)等。上述单环杂芳基环与一个或多个非芳香环稠合形成的多环基团可通过氮原子或碳原子与其他基团或母体结构连接,与母体结构连接的环为单环杂芳基环或非芳香环。

所述的 6 至 12 元杂芳基并环烷基为单环杂芳基与环烷基稠合形成,其与母体结构连接的环可以为单环杂芳基,也可以为环烷基。例如,5 元单环杂芳基与 3、4、5、6 或 7 元环烷基稠合形成,或者 6 元单环杂芳基与 3、4、5 或 6 元环烷基稠合形成。

所述的 6 至 12 元杂芳基并杂环基为单环杂芳基与杂环基稠合形成,其与母体结构连接的环可以为单环杂芳基,也可以为杂环基。例如,5 元单环杂芳基与 3、4、5、6 或 7 元杂环基稠合形成,或者 6 元单环杂芳基与 3、4、5 或 6 元杂环基稠合形成。

本发明各类杂芳基可以是取代的或非取代的,当被取代时,取代基优选为一个或多个本申请中所记载的取代基团。

如本文所用,术语“羟基”指-OH。

如本文所用,术语“氰基”指-CN。

如本文所用,术语“硝基”指-NO₂。

如本文所用,术语“苄基”指-CH₂-苯。

如本文所用,术语“氧代基”指=O。

如本文所用,术语“羧基”指-C(=O)OH。

如本文所用,术语“乙酰基”指-COCH₃。

缩写:

Cbz: 苄氧羰基 (Carbamoylbenzyl); TBDPS: 叔丁基二苯基硅基 (tert-butyl(methoxy)diphenylsilane);

NCO: 异氰酸酯基; (Bpin)₂: 联硼酸频那醇酯。

上述烷基、杂烷基、烷氧基、炔基、烯基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基可以是取代的或非取代的。当取代时,取代基优选为一个或多个本申请中所记载的基团。

如本文所用,术语“取代”是指特定原子上的任意一个或多个氢原子被取代基取代,可以包括重氢和氢的变体,只要特定原子的价态是正常的并且取代后的化合物是稳定的。当取代基为氧代基(即=O)时,意味着两个氢原子被取代。术语“任选取代”或“任选被取代的”是指可以被取代,也可以不被取代,除非另有规定,取代基的种类和数目在化学上可以实现的基础上可以是任意的。

“”表示化学键连接位置。

“”表示在环内任意位置可能存在的双键或无,意味着包括了饱和环系、存在双键的不饱和非芳香族环系、芳香族环系多种情况。

本公开中,用“”和“”表示一个立体中心的绝对构型。如无特别说明“”包括可能存在的用“”或“”两种情形,只要结构上允许。

当环中出现“”,且连接位置不确定的情况下,表示连接位点位于“”所在的单环上的任意原子,只要原子价容许。

当任何变量(例如 R)在化合物的组成或结构中出现一次以上时,其在每一种情况下的定义都是独立的。因此,例如,如果一个基团被 0-2 个 R 所取代,则所述基团可以任选地至多被两个 R 所取代,并且每种情况下的 R 都有独立的选项。此外,取代基和/或其变体的组合只有在这样的组合会产生稳定的化合物的情况下才是被允许的。

在任何实施方案中,化合物中存在的任何或所有氢,或化合物内的特定基团或部分中的氢可以被氘或氚代替。该化合物中存在的一个至最大数目的氢可以被氘代替。通式化合物或具体化合物中的任何基团中存在的一个至最大数目的氢可以被氘代替。例如,当描述某一基团为乙基时,该乙基可以是 C₂H₅ 或其中 x 个(1 至 5 个)氢被氘代替的 C₂H₅,例如 C₂D_xH_{5-x}。当描述某一基团为氘代乙基,该氘代乙基可以是 x 个(1 至 5 个)氢被氘代替的 C₂H₅,例如 C₂D_xH_{5-x}。本发明所述稳定的氘代衍生物优选为各式中任意可以氘代的氢原子被 1 到最多数目(例如 1 至 2 个、1 至 3 个、1 至 4 个、1 至 5 个、1 至 6 个、1 至 7 个等)的氘原子取代得到的稳定的氘代同位素衍生物。

除非另外规定，否则本文所描绘的结构也意欲包括仅因一个或多个同位素富集的原子的存在而不同的化合物。可并入本发明化合物中的例示性同位素包括氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟、氯和碘的同位素，如 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{15}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{32}P 、 ^{33}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 、 ^{123}I 和 ^{125}I 。同位素标记的化合物(例如标记 ^3H 和 ^{14}C 的化合物)可用于化合物或底物组织分布测定中。氘化(即， ^3H)和碳-14(即， ^{14}C)同位素因易于制备和侦测而可用。另外，用较重同位素，如氘(即， ^2H)取代可由于代谢稳定性增强(例如体内半衰期增加或剂量需求减小)而提供某些治疗益处。在一些实施方案中，一个或多个氢原子被 ^2H 或 ^3H 置换，或者一个或多个碳原子被 ^{13}C 或 ^{14}C 富集的碳置换。正电子发射同位素，如 ^{15}O 、 ^{15}N 、 ^{11}C 和 ^{18}F 可用于正电子发射断层扫描(PET)研究中以检查底物受体占有情况。同位素标记的化合物的制备是本领域技术人员所知的。例如，同位素标记的化合物一般可遵循与所公开的关于本文所描述的本发明化合物的程序类似的程序，通过用同位素标记的试剂取代未同位素标记的试剂制备。

附图说明

图 1 为中间体 11-c-1 的 X-射线单晶衍射分子立体结构图。

图 2 为中间体 51-7A 的 X-射线单晶衍射分子立体结构图。

图 3 为中间体 118-12 的 X-射线单晶衍射分子立体结构图。

具体实施方式

本发明的化合物可以通过本领域技术人员所熟知的多种合成方法来制备，包括下面列举的具体实施方式、与其他化学合成方法的结合所形成的实施方式以及本领域技术上人员所熟知的等同替换方式。优选的实施方式包括但不限于本发明的实施例。

下面通过实施例对本发明进行详细描述，但并不意味着对本发明任何不利限制。本文已经详细地描述了本发明，其中也公开了其具体实施方式，对本领域的技术人员而言，在不脱离本发明精神和范围的情况下针对本发明具体实施方式进行各种变化和改进将是显而易见的。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。

化合物的结构通过核磁共振(NMR)、质谱(MS)等方法确定。

NMR 的测定采用 Bruker Avance NEO 400 或 Bruker Avance NEO 500 核磁共振仪，化学位移(δ)以百万分之一(ppm)为单位，测定溶剂如各个实施例中所示，内标为四甲基硅烷(TMS)。

MS 的测定采用 Agilent 1100 液相色谱仪。

高效液相色谱法(HPLC)分析采用 Waters 2695 高效液相色谱仪。

高效液相制备使用 Waters 2767 高效液相色谱仪。

手性 HPLC 分析采用 Waters 2695 高效液相色谱仪或 Waters Investigator SFC 系统。

手性制备使用 Gilson gx-281 色谱仪或 Waters SFC-80 色谱仪。

薄层层析硅胶板采用青岛 GF254 或烟台黄海 HSGF254 硅胶板。薄层色谱法(TLC)使用的硅胶板采用的规格是 0.15mm-0.2mm。薄层层析分离纯化产品采用的规格是 0.4mm-0.5mm。

柱层析一般采用 ISCO CombiFlash NextGen 300 柱层析系统，使用 Agela Flash Column Silica-Cs 系列硅胶柱。

以下实施例中所采用的制备 HPLC，若无特殊说明，可采用如下条件：

制备 HPLC(碳酸氢铵法 1)：柱型：Waters XBridge C18, 19*250mm, 5 μm ；流动相体系：A: 5mmol/L 碳酸氢铵水溶液；B: 制备级乙腈；流速：15ml/min；B%=20%-100%；柱温：室温。

制备 HPLC(碳酸氢铵法 2)：色谱柱：Welch Xtimate C18, 21.2*150mm, 5 μm ；流动相 A: 5mmol/L 碳酸氢铵水溶液，流动相 B: 乙腈；流速：15ml/min；柱温：室温。

制备 HPLC(甲酸法 1)：柱型：Waters XBridge C18, 19*250mm, 5 μm ；流动相体系：A: 0.1%甲酸水溶液；B: 制备级乙腈；流速：15ml/min；B%=20%-100%；柱温：室温。

制备 HPLC(甲酸法 2)：色谱柱：Welch Xtimate C18, 21.2*150mm, 5 μm ；流动相 A: 0.1%甲酸水溶液，流动相 B: 乙腈；流速：15ml/min；柱温：室温。

制备 HPLC(三氟乙酸法)：色谱柱：Waters XBridge C18, 190*250mm, 5 μm ；流动相体系：A: 0.1%三氟乙酸水溶液；B: 制备级乙腈；流速：15ml/min；B%=20%-100%；柱温：室温。

制备 HPLC(盐酸法)：色谱柱：Waters XBridge C18, 190*250mm, 5 μm ；流动相体系：A: 0.1%盐酸水溶液；B: 制备级乙腈；流速：15ml/min；B%=20%-100%；柱温：室温。

制备 HPLC(氨水法)：色谱柱：Waters Xbridge C18, 19*150 mm, 5 μm ；流动相 A: 0.1% 氨水溶液，流动相 B: 乙腈；流速：15 mL/min；柱温：室温。

3min LCMS 条件：A: water(0.05%TFA) B: ACN(0.05%TFA) 洗脱梯度：5%-95% B in 3min 流速：1.7 ml/min 柱型：SunFire C18, 4.6*50mm, 3.5 μm 柱温：40 $^{\circ}\text{C}$ 。

分析 HPLC 条件：A: water(0.05%TFA) B: ACN(0.05%TFA) 洗脱梯度：10%-95% B in 15 min 流速：1 ml/min 柱型：SunFire C18, 4.6*150mm, 3.5 μm 柱温：40 $^{\circ}\text{C}$ 。

单晶衍射仪器参数：

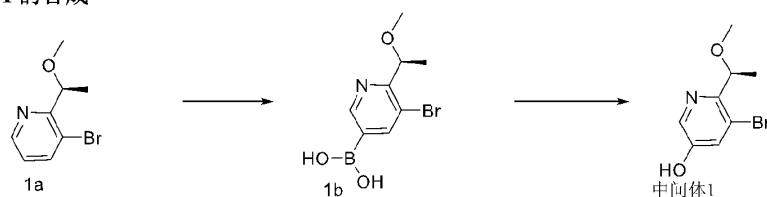
光源：Cu 靶 X 射线：Cu-K α (λ =1.54178 $\text{\AA}$)

探测器：CMOS 面探测器 分辨率：0.86 $\text{\AA}$

电流电压：50 kV, 1.2mA 曝光时间：5 s

面探测器至样品距离：40 mm 测试温度：170(2)K

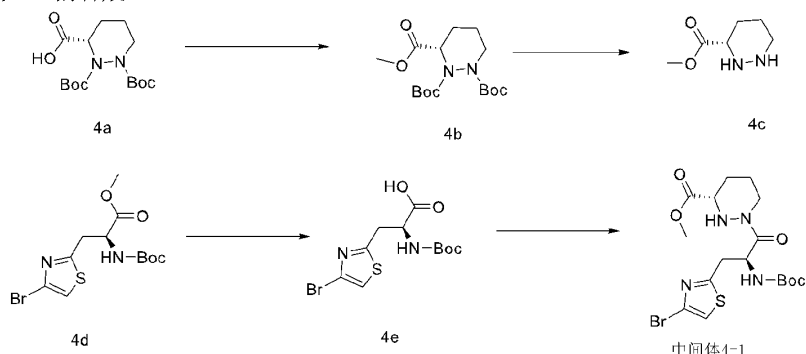
制备例 1 中间体 1 的合成



步骤一：称取化合物 1a (10 g, 46.279 mmol)溶于四氢呋喃 (100 mL) 加入联硼酸频那醇酯 (17.63 g, 69.419 mmol), 1,5-环辛二烯氯化铱二聚体 (0.93 g, 1.388 mmol), 4,4'-二叔丁基-2,2'-二吡啶 (1.86 g, 6.942 mmol), 氮气保护 80 °C 反应 15 小时, 硅藻土过滤, 减压浓缩, 得到粗品化合物 1b, 直接用于下一步反应。ES-API[M+H]⁺=260.0。

步骤二：上一步反应得到的粗品化合物 1b 溶于乙腈 (100 mL), 冰水浴下滴加双氧水 (1308.25 mg, 11.543 mmol), 室温反应 3 小时, 加入饱和亚硫酸钠溶液 (20 mL) 淬灭反应, 减压浓缩, 二氯甲烷 (25 mL*3) 萃取, 有机相水洗 (20 mL), 饱和食盐水洗 (20 mL), 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到粗品, 快速硅胶柱纯化 (石油醚/乙酸乙酯=1/1) 得到中间体 1 (7000 mg, 30.162 mmol, 收率 87.10%), 黄色固体, ES-API[M+H]⁺=232.1, 234.1。

制备例 2 中间体 4-1 的合成



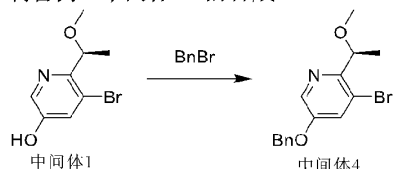
步骤一：取化合物 4a (60 g, 181.609 mmol)溶于 DMF (200 mL) 加入碳酸氢钠 (45.77g, 544.827 mmol), 冰水浴氮气保护下滴加碘甲烷 (33.918 mL, 544.827 mmol), 室温反应过夜。加入水 (200 mL), 乙酸乙酯 (200 mL*3) 萃取, 水 (200 mL) 洗, 饱和食盐水 (200 mL*3) 洗, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到粗品化合物 4b (65 g, 188.729 mmol, 收率 103.92%), 油状液体。ES-API [M-156+H]⁺=189.1。

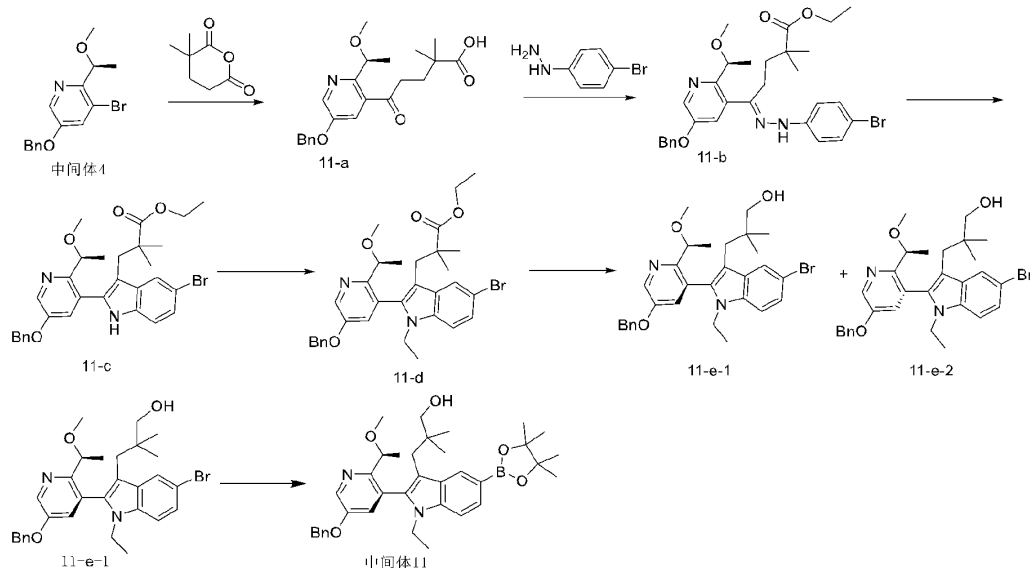
步骤二：取粗品化合物 4b (65 g, 188.729 mmol)溶于二氯甲烷 (200 mL), 冰水浴氮气保护下滴加三氟乙酸 (200 mL), 室温反应过夜, 减压浓缩得到粗品化合物 4c, 无色透明油状液体。直接用于下一步反应。ES-API[M+H]⁺=145.1。

步骤三：化合物 4d (50 g, 136.896 mmol) 溶于四氢呋喃 (300 mL) 和水 (75 mL) 加入一水氢氧化锂 (9.38 g, 223.415 mmol) 室温反应 4 小时, 1N HCl 调节 pH 至 3, 乙酸乙酯 (200 mL*3) 萃取, 水 (200 mL*3) 洗, 饱和食盐水 (200 mL) 洗, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到化合物 4e (48 g, 136.670 mmol, 收率 99.83%), 无色透明油状液体。ES-API M-56+H]⁺=295.0。

步骤四：将步骤二化合物 4c 溶于无水二氯甲烷 (200 mL), 冰水浴氮气保护下滴加 NMM (100 g, 996 mmol), 依次加入化合物 4e (35 g, 99.655 mmol), EDCI (38.07 g, 199.311 mmol), HOBT (4.04 g, 29.897 mmol), 室温反应 4 小时, 依次用水 (200 mL) 洗, 1N HCl (80 mL), 饱和食盐水 (200 mL) 洗, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 打浆 (石油醚/乙酸乙酯=8/1) 得到化合物中间体 4-1 (33 g, 69.129 mmol), 母液再经过快速硅胶柱纯化得到化合物中间体 4-1 (4 g, 8.34 mmol), 共计得到中间体 4-1 (37 g, 77.5 mmol, 收率 78.7%)。白色固体 ES-API M-56+H]⁺=477.1。

制备例 3 中间体 11 的合成





步骤一：将中间体 1(500 mg, 2.154 mmol)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(15 mL)中，向上述溶液中加入溴化苄(737 mg, 4.308 mmol)和碳酸钾(893 mg, 6.462 mmol)。加入完毕后，反应在 80 °C 条件下搅拌 17 小时。反应完毕后，向反应液中加入水(30 mL)并用乙酸乙酯(20 mL*2)萃取。有机相分离后用饱和食盐水(40 mL*3)洗涤后，用无水硫酸钠干燥、过滤、浓缩得到粗品。粗品用快速硅胶柱(甲醇/二氯甲烷：0%-2%)纯化得到化合物中间体 4(600 mg, 1.862 mmol, 收率 86.44%)，白色固体。ES-API: $[M+H]^+=322.1, 324.1$ 。

步骤二：在 0 °C 条件下，向氮气保护的中间体 4 (3 g, 9.311 mmol)的四氢呋喃(20 mL)溶液中缓慢滴加异丙基氯化镁-氯化锂络合物(10.027 mL, 13.035 mmol, 1.3M 四氢呋喃溶液)，将混合物在零下度搅拌 0.5 小时，然后在 -10 °C 下将上述溶液滴加至 3,3-二甲基四氢吡喃-2,6-二酮(1.59 g, 11.173 mmol)的四氢呋喃(20 mL)溶液中，并将混合物在 0 °C 下搅拌 2h。通过滴加 4M 盐酸/二氧六环(4 mL)调溶液 pH 至 4~5 来淬灭反应。反应混合物用乙酸乙酯(20 mL*3)萃取，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩后经硅胶柱(石油醚/乙酸乙酯=1/1)纯化，得到化合物 11-a(2.25 g, 5.837 mmol, 收率 62.69%)。ES-API: $[M+H]^+=386.2$ 。

步骤三：向化合物 11-a (1000 mg, 2.594 mmol)的乙醇(20 mL)溶液中加入(4-溴苯基)肼(970.36 mg, 5.188 mmol)和 4M 盐酸-1,4-二氧六环溶液(3.891 mL)，并将反应物在 90 °C 搅拌 36 小时。将混合物浓缩，并通过加入碳酸氢钠水溶液将 pH 调节至中性，用水稀释并用乙酸乙酯(20 mL*3)萃取，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩后经硅胶柱(石油醚/乙酸乙酯=1/2)纯化，得到化合物 11-b(1.15 g, 1.974 mmol, 收率 76.09%)。ES-API: $[M+H]^+=582.2, 584.2$ 。

步骤四：将化合物 11-b(1.15 g, 1.974 mmol)溶解在三氟乙酸(10 mL)。将混合物加热至 65 °C 并搅拌 2 小时，减压浓缩，乙酸乙酯稀释，用饱和碳酸氢铵将残余物调节 pH 至 7~8，然后用乙酸乙酯(20 mL*3)萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥，过滤，滤液在减压下浓缩，再经硅胶柱色谱(石油醚/乙酸乙酯=1/2)纯化，得到化合物 11-c (780 mg, 1.379 mmol, 收率 69.87%)。ES-API: $[M+H]^+=565.2, 567.2$ 。

步骤五：化合物 11-c(780 mg, 1.379 mmol)溶解在干燥 N,N-二甲基甲酰胺(5 mL)中，依次加入碳酸铯(1347.83 mg, 4.137 mmol)和碘乙烷(1075.41 mg, 6.895 mmol)，氮气保护，在室温下搅拌反应 2 小时。用乙酸乙酯(20 mL*3)萃取。合并有机层，再依次用水(60 mL)和饱和食盐水(60 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液在减压下浓缩，再经硅胶柱色谱(石油醚/乙酸乙酯=1/2)纯化，得到化合物 11-d(750 mg, 1.264 mmol, 收率 91.61%)。ES-API: $[M+H]^+=593.2, 595.2$ 。

步骤六：将化合物 11-d(750 mg, 1.264 mmol)溶解在干燥四氢呋喃(10 mL)中，冰水浴降温到 0 °C，在氮气保护下，缓慢滴加四氢锂铝(3.159 mL, 3.159 mmol, 1M 四氢呋喃溶液)。滴加完毕，继续在 0 °C 搅拌 1h。LCMS 检测反应完全，依次缓慢加水(0.12 mL)，氢氧化钠水溶液(0.12 mL, 15%)和水(0.36 mL)来淬灭反应混合物。并将悬浮液在室温搅拌 30 分钟后，经硅藻土过滤，用乙酸乙酯(100 mL)洗涤。母液用无水硫酸钠干燥、过滤，浓缩后通过快速硅胶柱纯化乙酸乙酯/石油醚=20%~60%，得到化合物 2 个中间体化合物。其中一个中间体化合物结构为：3-((R_a)-2-(5-(苄氧基)-2-((1S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-5-溴-1-乙基咪唑-3-基)-2,2-二甲基丙-1-醇(11-e-1, 300 mg, 0.544 mmol, 收率 43.05%)。11-e-1: Rt=1.847 min (3 min LCMS)。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.48 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.45 - 7.30 (m, 7H), 7.25 - 7.20 (m, 1H), 5.28 - 5.17 (m, 2H), 4.46 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.00 - 3.90 (m, 2H), 3.82 - 3.72 (m, 1H), 3.02 - 2.90 (m, 2H), 2.79 (s, 3H), 2.55 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 2.09 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 1.32 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.00 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.55 - 0.48 (m, 6H)。ES-API: $[M+H]^+=551.2, 553.2$ 。

另一个中间体化合物结构为：3-((S_a)-2-(5-(苄氧基)-2-((1S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-5-溴-1-乙基咪唑-3-基)-2,2-二甲基丙-1-醇(11-e-2, 210 mg, 0.381 mmol, 收率 30.13%)。ES-API: $[M+H]^+=551.2, 553.2$ 。11-e-2: Rt=1.758 min (3 min LCMS)。

步骤七：氮气保护下，化合物 11-e-1 (18 g, 32.6 mmol)、双(频那醇)二硼 (16.6 g, 65.2 mmol)、醋酸钾(6.41 g, 65.27 mmol) 和 Pd(dppf)Cl₂ (2.39 g, 3.26 mmol) 混合在无水甲苯 (200 mL)中，90 °C搅拌 4 h。反应结束后，降温浓缩去除甲苯，倒入 300 mL 乙酸乙酯、500 mL 水，乙酸乙酯萃取 3 次，依次用 500 mL 水和 500 mL 饱和食盐水洗涤，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤浓缩并用快速硅胶柱(0-50%石油醚/乙酸乙酯)纯化，得到化合物中间体 11(20.8g, 收率 85%)。ES-API[M+H]⁺= 599.3。

中间体 11-e-1 的单晶培养

单晶培养：称取约 10 mg 中间体 11-e-1 粉末样品，加入 1 mL 乙腈，超声使完全溶清，放通风橱缓慢挥发，一段时间后析出黄褐色针状晶体，即中间体 11-e-1 的单晶。通过 Bruker D8 Venture 仪器进行 X-射线单晶衍射测试。结果见下表 1 与图 1。图 1 为分子立体结构椭球图。

结构解析与精修过程：

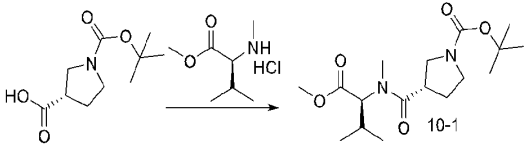
采用 SAINT 程序对衍射数据进行积分还原后，采用 SADABS 程序对数据进行经验吸收校正；采用 SHELXT2014 通过直接法解析单晶结构，并采用最小二乘法对结构进行精修，氢原子精修过程采取各向同性计算处理获得，N 和 O 上氢原子通过残余电子密度获得，C-H 上氢原子通过计算加氢获得，并采取骑式模型对其精修处理。Flack 常数为 0.035(14)，图 1 中 C22 为 S 构型，C9-C17 位轴手性为 R_a 构型。

晶体数据：

表 1

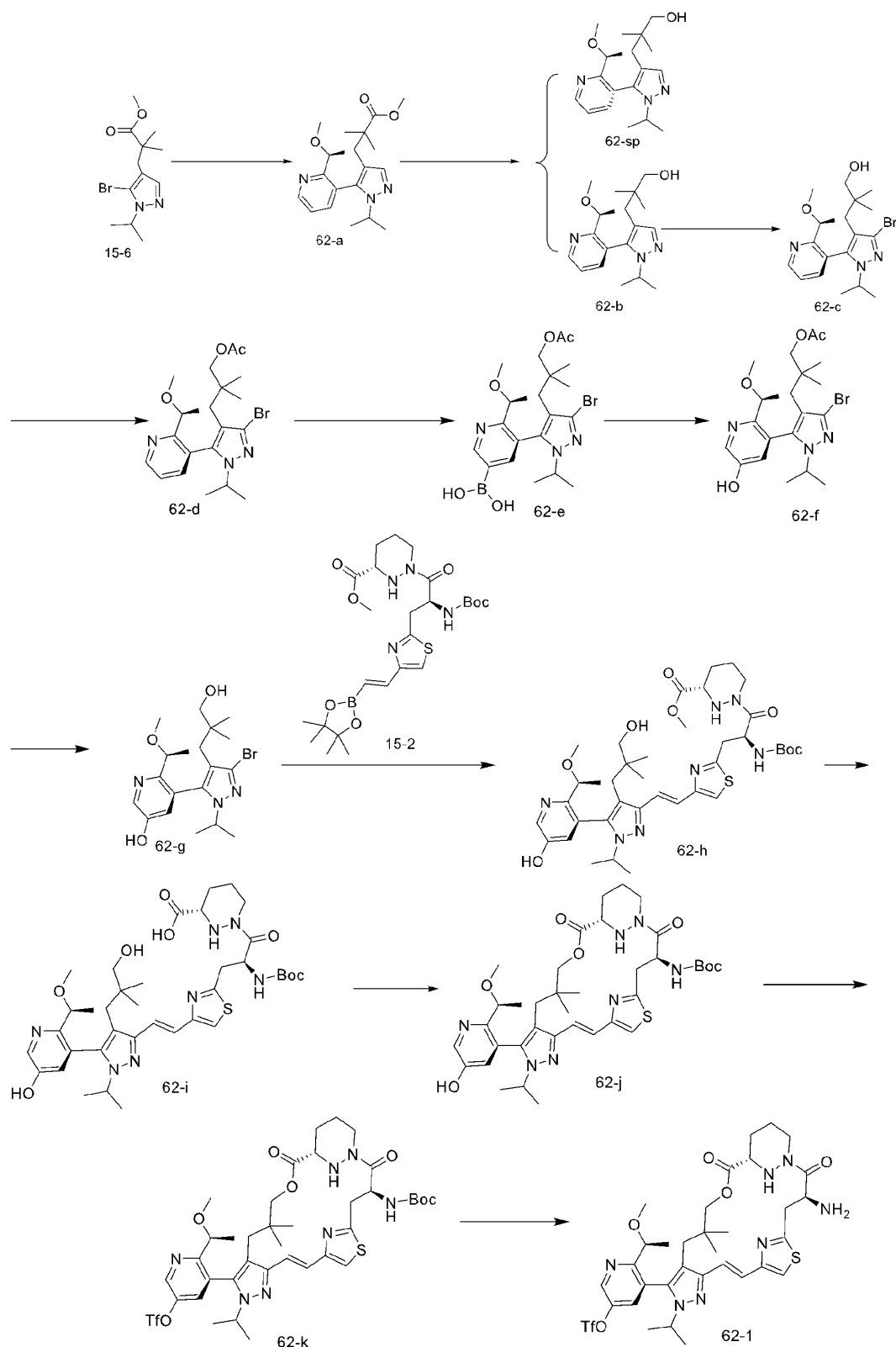
分子式	C ₃₀ H ₃₅ BrN ₂ O ₃
分子量	M _r = 551.51
形状	块状, 无色(Block, colourless)
晶系	斜方晶系(Orthorhombic)
空间群	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
晶胞参数	a = 7.3026(2) Å; b = 17.4557(4) Å; c = 20.6871(5) Å
晶胞体积	V = 2637.03(11) Å ³
晶胞内分子数	Z = 4
晶胞尺寸	0.19 × 0.08 × 0.05 mm
晶胞内电子数	F(000) = 1152
计算密度	D _x = 1.389 Mg m ⁻³
辐射源和波长	Cu Kα radiation, λ = 1.54178 Å
确定晶胞衍射点的数量	Cell parameters from 9899 reflections
数据收集范围	q = 2.5–63.8°
吸收系数	μ = 2.39 mm ⁻¹
温度	T = 170 K

制备例 4 中间体 10-1 的合成



步骤一：(S)-1-Boc-3-羧基吡咯烷(1.14g, 5.285 mmol)溶于二氯甲烷 (40 mL)，0 °C下加入 N-甲基-L-缬氨酸甲酯盐酸盐 (800 mg, 4.404 mmol)，2-(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脒六氟磷酸酯(2.51 g, 6.606 mmol)，N,N'-二异丙基乙基胺 (2.84 g, 22.019 mmol)，反应在室温条件下搅拌 1 小时。向反应液中加入水(15 mL)，用二氯甲烷(25 mL)萃取。有机相用饱和食盐水(15 mL)洗涤后，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩。粗品用快速硅胶柱纯化(四氢呋喃/石油醚：0-30%)得到化合物中间体 10-1 (900 mg, 收率 59.7%)，无色液体。ES-API: [M+Na]⁺= 365.2。

制备例 5 中间体 62-1 的合成



5

步骤一：氮气保护下，化合物 15-6 (10.5 g, 34.63 mmol)，外消旋-(R)-2-(1-甲氧基乙基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂硼烷-2-基)吡啶 (16.6 g, 63.084 mmol)，CataCXium A Pd G3 (2.52 g, 3.463 mmol)，甲苯 (30 mL)，水 (30 mL) 和磷酸钾 (22.05 g, 103.892 mmol) 混合在二氧六环 (90 mL) 中，110 度搅拌 4 h。反应结束后，倒入 300 mL 乙酸乙酯，

依次用 150 mL 水和 150 mL 饱和食盐水洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩并用快速硅胶柱 (0-80%石油醚/乙酸乙酯) 纯化得到化合物 62-a (12 g, 33.382 mmol, 收率 96.40%)。ES-API[M+H]⁺=360.3。

步骤二: 氮气保护下, 将化合物 62-a (9.5 g, 26.428 mmol) 溶解在四氢呋喃 (300 mL) 中并冷却至 0 度, 缓慢加入氢化锂铝溶液 (52.856 mL, 52.856 mmol), 室温搅拌 1h, 用适量四氢呋喃稀释后冷却到 0 °C, 慢慢加入 2 mL 水, 加入 2 mL 15% 氢氧化钠水溶液, 加入 6 mL 水, 升温到室温搅拌 15 分钟, 加入一些无水硫酸钠, 搅拌 15 分钟后过滤除盐。滤饼用乙酸乙酯洗涤后, 浓缩干燥经过硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯=10: 90) 纯化得到化合物 62-b (2.8 g, 8.447 mmol, 收率 31.96%, 保留时间: 1.54 分钟, 结构任意指定), ES-API[M+H]⁺=332.2; 以及 62-sp (2.5g, 7.53 mmol, 收率 28.549, 保留时间 1.51 分钟, 结构任意指定), ES-API[M+H]⁺=332.2。

步骤三: 氮气保护下, 化合物 62-b (2 g, 6.034 mmol), NBS (2.15 g, 12.068 mmol) 混合在 N,N-二甲基甲酰胺 (5 mL) 中, 50 度搅拌 2 h。反应结束后, 倒入 30 mL 乙酸乙酯, 依次用 15 mL 水和 15 mL 饱和食盐水洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩并用快速硅胶柱 (0-80%石油醚/乙酸乙酯) 纯化, 得到化合物 62-c (2.2 g, 5.361 mmol, 收率 88.85%), ES-API[M+H]⁺=410.1/412.1。

步骤四: 氮气保护下, 化合物 62-c (2 g, 4.874 mmol), DMAP (0.06 g, 0.487 mmol), 醋酸酐 (0.915 mL, 9.748 mmol) 和 DIPEA (1.89 g, 14.621 mmol) 混合在二氯甲烷 (50 mL) 中, 60 度搅拌 18 h。反应结束后, 倒入 100 mL 二氯甲烷, 依次用 150 mL 水和 150 mL 饱和食盐水洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩得到化合物 62-d (2.2 g, 4.87 mmol, 收率 100%), ES-API[M+H]⁺=452.1/454.1。

步骤五: 氮气保护下, 化合物 62-d (2.2 g, 4.863 mmol), 联硼酸频那醇酯 (2.47 g, 9.726 mmol), 1,5-环辛二烯氯化铟二聚体 (0.16 g, 0.243 mmol) 和 4,4'-二叔丁基-2,2'-二吡啶 (0.13 g, 0.486 mmol) 混合在环己烷 (50 mL) 中, 80 度搅拌 18 h。反应结束后, 浓缩得到粗品化合物 62-e (2.38 g)。

步骤六: 化合物 62-e (2.38 g, 4.8 mmol) 溶解在乙腈 (60 mL) 中, 0 度下加入 H₂O₂ (1.632 mL, 14.400 mmol), 20 度搅拌 2 h。反应结束后, 倒入 100 mL 乙酸乙酯和过量 Na₂S₂O₃ 溶液, 依次用 150 mL 水和 150 mL 饱和食盐水洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩并用快速硅胶柱 (0-80%石油醚/乙酸乙酯) 纯化得到化合物 62-f (1.4 g, 2.989 mmol, 两步收率: 62%), ES-API[M+H]⁺=468.1/470.1。

步骤七: 将化合物 62-f (800 mg, 1.708 mmol) 溶于甲醇 (3 mL), 四氢呋喃 (3 mL) 和水 (3 mL) 中。向上述溶液中加入氢氧化锂 (286.67 mg, 6.832 mmol)。加入完毕后, 反应在室温条件下搅拌 17 小时。反应完毕后, 反应液用稀盐酸 (1 M) 酸化至弱酸性 (pH=6 左右)。所得溶液用乙酸乙酯 (20 mL*3) 萃取后。有机相用饱和食盐水 (50 mL) 洗涤后, 干燥浓缩得到粗品。粗品用快速硅胶柱纯化 (乙酸乙酯/石油醚: 0-100%) 得到化合物 62-g (700 mg, 1.642 mmol, 收率 96.13%), 浅黄色固体。ES-API: [M+H]⁺= 426.1, 428.1。

步骤八: 将化合物 62-g (700 mg, 1.642 mmol) 溶于甲苯 (15 mL), 二氧六环 (3 mL) 和水 (3 mL) 中。向上述溶液中加入化合物 15-2 (1355.67 mg, 2.463 mmol), 磷酸钾 (871.22 mg, 4.105 mmol), 1,1'-双(二-叔丁基膦)二茂铁二氯合钯 (II) (160.32 mg, 0.246 mmol), 用氮气置换 3 次, 反应在 80 °C 搅拌 3 小时。反应液加入乙酸乙酯 (30 mL) 和水 (20 mL)。有机相分离后用饱和食盐水 (60 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。粗品用快速硅胶柱纯化 (四氢呋喃/石油醚: 0-50%) 得到目标化合物 62-h (1100 mg, 1.429 mmol, 收率 87.02%), 灰色固体。ES-API: [M+H]⁺= 770.3。

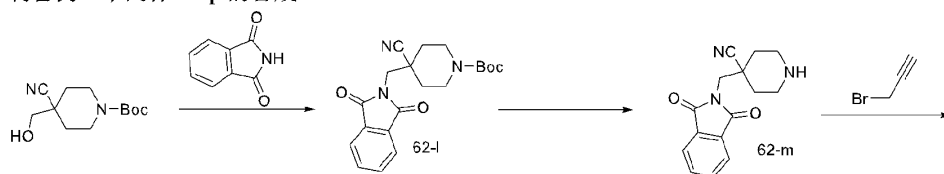
步骤九: 化合物 62-h (1100 mg, 1.429 mmol) 溶于四氢呋喃 (10 mL) 和水 (10 mL), 在 0 °C 加入氢氧化锂 (85.72 mg, 3.572 mmol), 反应在室温下搅拌 18 小时。反应液用 1M 稀盐酸调 pH 到 6, 乙酸乙酯 (20 mL*3) 萃取。有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩得到化合物 62-i (1000 mg, 1.323 mmol, 收率 92.60%), 油状固体。ES-API: [M+H]⁺= 756.3。

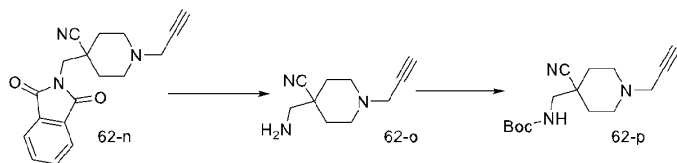
步骤十: 将化合物 62-i (1100 mg, 1.455 mmol) 溶于二氯甲烷 (40 mL) 中, 室温条件下, 向上述溶液中加入 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐 (7811 mg, 40.745 mmol), 1-羟基苯并三唑 (983 mg, 7.276 mmol), 和二异丙基乙胺 (7.6 mL, 43.655 mmol)。加入完毕后, 反应在室温下搅拌 18 小时。反应液加入二氯甲烷 (100 mL), 用稀盐酸 (0.5 M, 20 mL*2), 饱和食盐水洗涤 (100 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。粗品用快速硅胶柱纯化 (四氢呋喃/石油醚: 0-60%) 得到目标化合物 62-j (150 mg, 0.203 mmol, 收率 13.97%), 白色固体。ES-API: [M+H]⁺=738.3。

步骤十一: 将化合物 62-j (290 mg, 0.393 mmol) 溶于二氯甲烷 (10 mL) 中, 向上述溶液中加入三乙胺 (0.164 mL, 1.179 mmol) 和 1,1,1-三氟-N-苯基-N-((三氟甲基)磺酰基)甲磺酰胺 (238.67 mg, 0.668 mmol)。加入完毕后, 反应在室温条件下搅拌 2 小时。反应完毕后, 反应液经浓缩得到粗品。粗品用快速硅胶柱 (甲醇/二氯甲烷: 0%-3%) 纯化得到化合物 62-k (300 mg, 0.345 mmol, 收率 87.75%), 白色固体。ES-API: [M+H]⁺=870.1。

步骤十二: 化合物 62-k (50 mg, 0.057 mmol) 溶于甲醇 (0.5 mL), 加入 4M 盐酸/二氧六环 (3 mL, 0.196 mmol), 室温氮气保护下反应 1 小时, 反应结束后, 减压浓缩得到中间体化合物 62-l (39 mg, 0.045 mmol, 收率 86.68%), 黄色固体, ES-API: [M+H]⁺=770.2。

制备例 6 中间体 62-p 的合成





步骤一：向 4-氰基-4-(羟甲基)六氢吡啶-1-甲酸叔丁酯(3.00 g, 12.4484 mmol)的四氢呋喃(150 mL)溶液中加入 2H-异吲哚-1,3-二酮(2.02 g, 13.733 mmol)、PPh₃(5.87 g, 22.472 mmol)和 DIAD(4.54 g, 22.472 mmol)，并将反应物在 40 °C 下搅拌 3 小时。反应完成后加入水(100 mL)和乙酸乙酯(100 mL)，分离有机层后，进一步用饱和氯化钠溶液(100 mLx3)洗涤，无水硫酸钠干燥后，过滤、浓缩。使用硅胶柱色谱法纯化(乙酸乙酯/石油醚=1/2)得到化合物 62-l(2500 mg, 6.767 mmol, 收率 54.21%)。ES-API: [M+H]⁺=370.1。

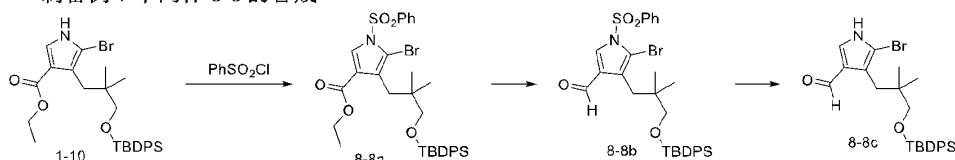
步骤二：将化合物 62-l(2 g, 5.414 mmol)溶解在二氯甲烷(6 mL)中，加入三氟乙酸(6.219 mL, 81.208 mmol)，室温反应 1 小时，将反应物真空浓缩，干燥，得到化合物 62-m(1.45 g, 粗品)。ES-API: [M+H]⁺=270.1。

步骤三：将化合物 62-m(1.45 g, 粗品)溶解在乙腈(15 mL)中，加入碳酸钾(2.31 g, 16.710 mmol)和 3-溴丙-1-炔(0.53 g, 4.456 mmol)，室温反应 3 小时，反应完成后加入水(50 mL)和乙酸乙酯(50 mL)，分离有机层后，进一步用饱和氯化钠溶液(50 mLx3)洗涤，无水硫酸钠干燥后，过滤、浓缩。使用硅胶柱色谱法纯化化合物 62-n(800 mg, 2.603 mmol, 收率 46.73%)。ES-API: [M+H]⁺=308.1。

步骤四：将化合物 62-n(800 mg, 2.603 mmol)溶解在乙醇(15 mL)中，加入 30% 甲胺/甲醇溶液(4 g, 39.045 mmol)，加热到 80 度反应 6 小时，反应完成后浓缩除去多余的甲胺得到化合物 62-o(980 mg, 粗品)。ES-API: [M+H]⁺=178.1。

步骤五：将化合物 62-o(980 mg, 粗品)溶解在四氢呋喃(15 mL)中，加入碳酸氢钠饱和水溶液(5 mL)和二碳酸二叔丁酯(1.12 mL, 5.2 mmol)，反应 1 小时，反应完成后加入水(50 mL)和乙酸乙酯(50 mL)，分离有机层后，进一步用饱和氯化钠溶液(50 mLx3)洗涤，无水硫酸钠干燥后，过滤、浓缩。使用硅胶柱色谱法纯化得到化合物 62-p(500 mg, 1.80 mmol, 两步收率 69.3%)。ES-API: [M+H]⁺=278.1。

制备例 7 中间体 8-8 的合成



步骤一：将化合物 1-10(5 g, 9.22 mmol)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(50 mL)中，冰浴条件下缓慢加入 60% 氢氧化钠固体(0.55 g, 13.82 mmol)，搅拌 0.5 小时。随后加入苯磺酰氯(1.25 mL, 9.77 mmol)，继续搅拌 1 小时。反应液用 50 mL 饱和氯化铵溶液淬灭，50 mL 乙酸乙酯萃取三遍。有机相合并，并用 50 mL 饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，滤过浓缩。残留物用快速硅胶柱(0-5% 四氢呋喃/石油醚)纯化，得到化合物 8-8a(6.1 g)，收率 97%，油状物。ES-API: [M+H]⁺=682.0。

步骤二：冰浴条件下，将 1 M 二异丁基氢化铝正己烷溶液(14.65 mL, 14.65 mmol)加入到吗啡啉(1.31 g, 15.01 mmol)的四氢呋喃(30 mL)溶液中，搅拌 30 分钟。然后将化合物 8-8a(2.5 g, 3.66 mmol)的四氢呋喃(30 mL)溶液加入到上述反应液中，室温搅拌 1 小时。反应结束后，用 60 mL 1M 的盐酸溶液淬灭，60 mL 乙酸乙酯溶液萃取三遍。有机相合并，无水硫酸钠干燥，过滤浓缩并用快速硅胶柱(0-5% 四氢呋喃/石油醚)纯化得到化合物 8-8b(2g, 收率 85%)，油状物。ES-API: [M+H]⁺=638.0。

步骤三：将化合物 8-8b(2 g, 3.13 mmol)溶于四氢呋喃(30 mL)，加入四丁基氟化铵溶液(5 mL, 5.00 mmol)，室温搅拌 1 小时。反应液用 10 mL 饱和氯化铵溶液淬灭，10 mL 乙酸乙酯溶液萃取三遍。有机相合并，无水硫酸钠干燥，过滤浓缩并用快速硅胶柱(0-8% 甲醇/二氯甲烷)纯化，得到化合物 8-8c(1.5 g, 收率 96%)，黄色油状物。ES-API: [M+H]⁺=498.1。

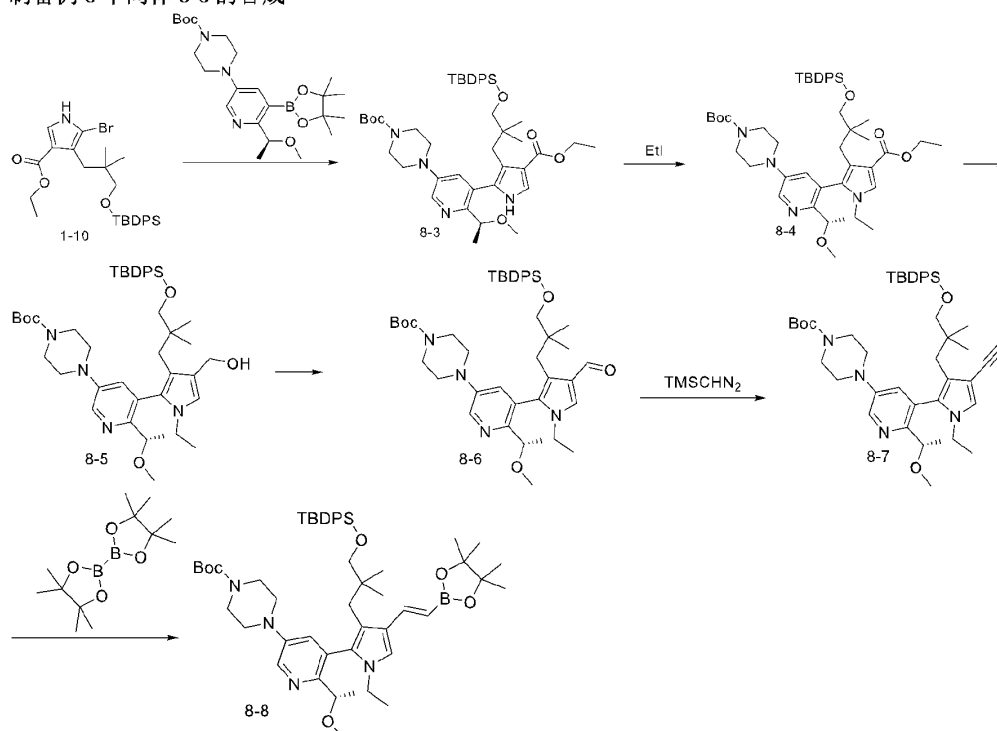
步骤四：氮气保护下，化合物 8-8c(1.5 g, 3.01 mmol)，(S)-4-(6-(1-甲氧基乙基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂

硼烷-2-基)吡啶-3-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(2.02 g, 4.51 mmol, 制备方法参考 US2021130303A1), [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯 (0.44 g, 0.60 mmol)和碳酸钾(1.25 g, 9.03 mmol)的水 (4 mL)和二甲氧基乙烷 (20 mL)溶液 100 °C 搅拌 2 小时。反应液倒入 50 mL 乙酸乙酯中, 依次用 15 mL 水和 15 mL 饱和食盐水洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩并用快速硅胶柱 (0-8% 甲醇/二氯甲烷)纯化得到化合物 8-8d (1800 mg, 收率 81%)。ES-API: $[M+H]^+=739.3$ 。

步骤五: 将化合物 8-8d (1.2 g, 1.62 mmol)溶于四氢呋喃 (15 mL), 冰浴条件下缓慢加入 60% 氢化钠固体 (0.19 g, 4.87 mmol), 搅拌 0.5 小时。随后加入碘乙烷 (0.39 mL, 4.87 mmol), 继续搅拌 1 小时。反应液用 20 mL 饱和氯化铵溶液淬灭, 20 mL 乙酸乙酯萃取三遍。有机相合并, 并用 20 mL 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩。残留物用快速硅胶柱 (0-2.5% 甲醇/二氯甲烷)纯化得到化合物 8-8e (900 mg, 收率 72%), 油状物。ES-API: $[M+H]^+=767.3$ 。

步骤六: -60 °C 下, 将 2.5 M 正丁基锂的四氢呋喃溶液 (0.7 mL, 1.76 mmol)加入到 2,2,6,6-四甲基哌嗪 (250 mg, 1.76 mmol)的四氢呋喃 (20 mL), 搅拌 0.5 小时。然后升温至 0 °C, 双[(频哪醇)硼基]甲烷 (472 mg, 1.76 mmol)的四氢呋喃 (2 mL), 搅拌 10 分钟。重新冷却至 -60 °C, 并加入化合物 8-8e (900 mg, 1.17 mmol)的四氢呋喃 (5 mL)溶液, 搅拌 3 小时。反应液浓缩, 并用快速硅胶柱 (0-6% 四氢呋喃/石油醚)纯化得到中间体化合物 8-8 (1000 mg, 收率 95.67%)。ES-API: $[M+H]^+=891.4$ 。

制备例 8 中间体 8-8 的合成



步骤一: 氮气保护下, 化合物 1-10 (4.5 g, 8.29 mmol), 2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)吡啶(3.71 g, 8.29 mmol, 制备方法参考 US2021130303A1), [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(0.61 g, 0.83 mmol)和碳酸钾 (3.44 g, 24.88 mmol)的二氧六环/水(10 mL/2 mL)溶液在 120 °C 搅拌 2 小时。反应结束后, 加入 30 mL 乙酸乙酯, 并用 15 mL 水和 15 mL 饱和食盐水洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩并用快速硅胶柱 (0-60% 四氢呋喃/石油醚)纯化得到化合物 8-3 (4.3 g, 收率 66%)。ES-API: $[M+H]^+=783.3$ 。

步骤二: 将化合物 8-3 (4.3 g, 5.491 mmol)溶于四氢呋喃 (50 mL)中, 冷却至 0 °C, 缓慢加入到氢化钠 (1.10 g, 27.46 mmol), 搅拌 0.5 小时。随后将碘乙烷 (1 mL, 12.50 mmol)加入到反应液中, 继续搅拌 2 小时。反应液用 10 mL 饱和氯化铵溶液淬灭, 10 mL 乙酸乙酯萃取三遍。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩并用快速硅胶柱 (0-30% 四氢呋喃/石油醚)纯化得到黄色油状物化合物 8-4 (4200 mg, 收率 94.30%)。ES-API: $[M+H]^+=811.3$ 。

步骤三: 氮气保护下, 将化合物 8-4 (500 mg, 0.616 mmol)溶于四氢呋喃 (10 mL), 冷却至 -70 °C, 随后加入二异丁基氢化铝 (3.08 mL, 3.08 mmol), 搅拌 1 小时。反应结束后, 用十水合硫酸钠淬灭反应, 快速硅胶柱 (0-50% 四氢呋喃/石油醚)纯化得到黄色油状物化合物 8-5 (200 mg, 收率 42%)。ES-API: $[M+H]^+=769.3$ 。

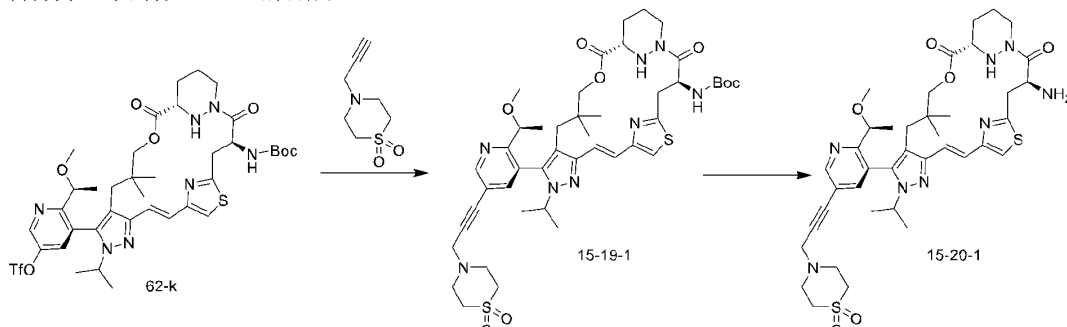
步骤四: 往化合物 8-5 (200 mg, 0.260 mmol)的二氯甲烷 (5 mL)溶液中加入戴斯-马丁氧化剂 (132 mg, 0.31 mmol), 室温搅拌 1 小时。反应结束后, 加入 30 mL 二氯甲烷, 并用 10 mL 水洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩并用快速硅胶柱 (0-50% 四氢呋喃/石油醚)纯化得到化合物 8-6 (200 mg, 收率 100%)。ES-API: $[M+H]^+=767.3$ 。

步骤五: -70 °C 条件下, 将正丁基锂的四氢呋喃溶液 (0.28 mL, 0.70 mmol)缓慢加入到三甲基硅烷化重氮甲烷 (0.35 mL, 0.70 mmol)的四氢呋喃 (2 mL)中, 搅拌 0.5 小时。然后化合物 8-6 (180 mg, 0.24 mmol)的四氢呋喃 (2 mL)溶

液加入到上述溶液中,继续搅拌1小时。反应液用5 mL饱和氯化铵溶液淬灭,5 mL乙酸乙酯萃取三遍。有机相合并,无水硫酸钠干燥,过滤浓缩并用快速硅胶柱(0-80%四氢呋喃/石油醚)纯化得到化合物 8-7 (120 mg, 收率 67.02%)。ES-API: $[M+H]^+=763.4$ 。

步骤六: 氮气保护下,氯化亚铜(8 mg, 0.08 mmol),叔丁醇钠(15 mg, 0.16 mmol)和 4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽 (46 mg, 0.08 mmol)的四氢呋喃(1 mL)溶液室温搅拌30分钟。随后加入联频哪醇硼酸酯(48 mg, 0.19 mmol)的四氢呋喃(1 mL)溶液,继续搅拌10分钟。最后依次加入化合物 8-7 (120 mg, 0.16 mmol)和甲醇(0.013 mL, 0.32 mmol),搅拌三小时。反应液直接浓缩并用快速硅胶柱(0-60% 四氢呋喃/石油醚)纯化得到白色固体化合物 8-8 (80 mg, 收率 57%)。ES-API: $[M+H]^+=891.3$ 。

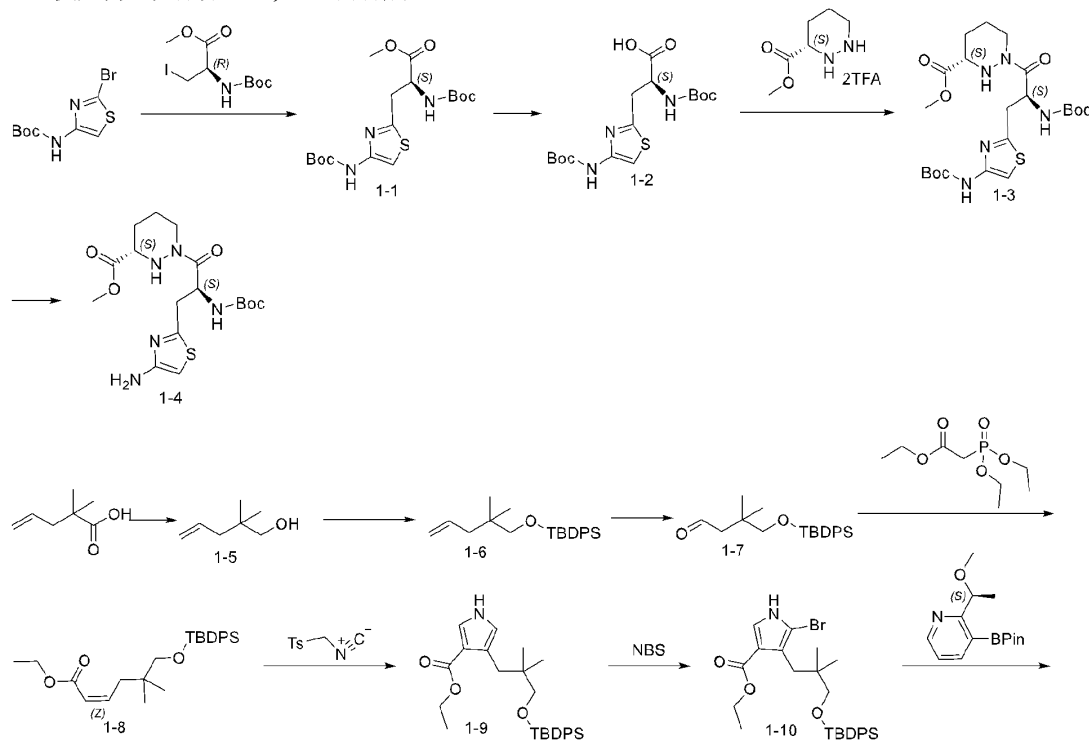
制备例 9 中间体 15-20-1 的合成

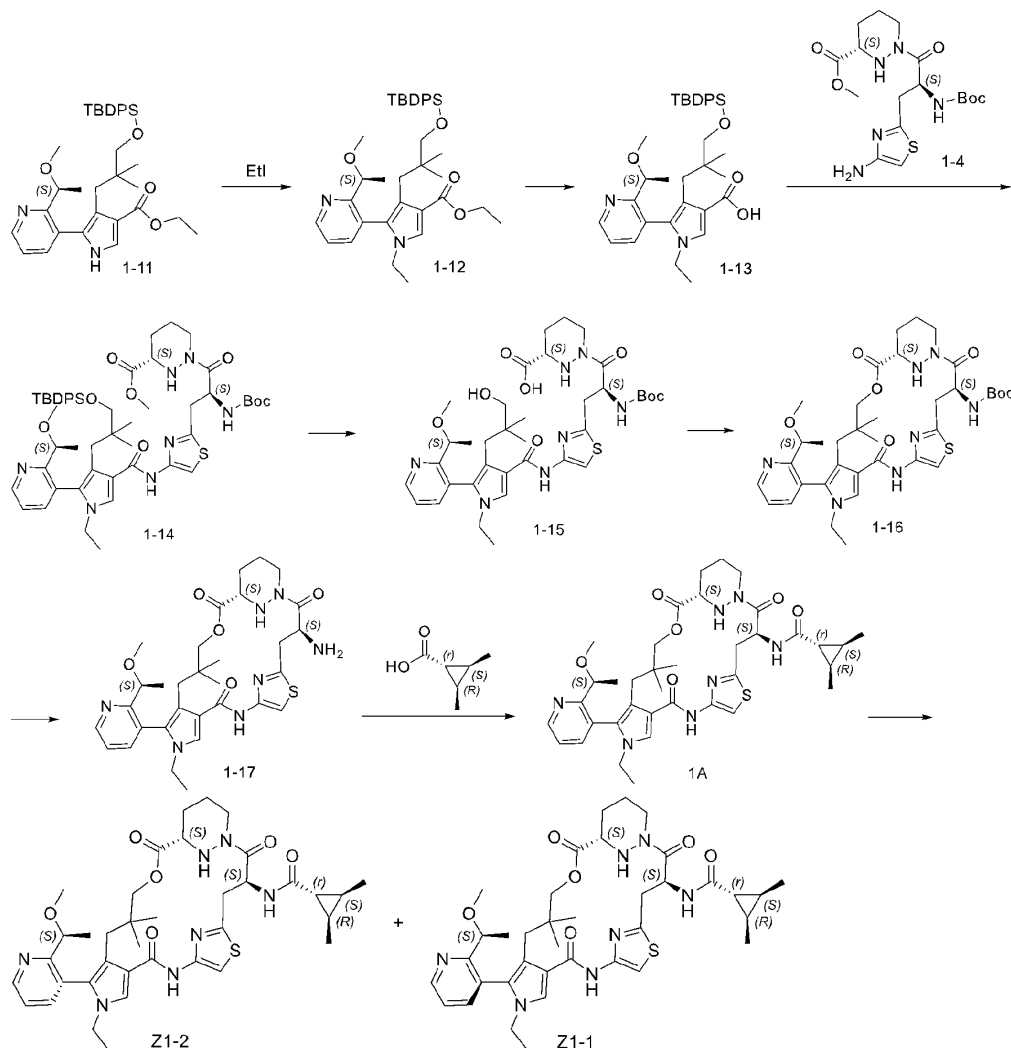


步骤一: 将 62-k (250 mg, 0.287 mmol)溶于乙腈(5 mL)中。室温条件下,向上述溶液中 4-(丙-2-炔-1-基)硫代吗啉 1,1-二氧化物(149.34 mg, 0.862 mmol), 双三苯基膦二氯化钯(40.34 mg, 0.057 mmol), 碘化亚铜 (111.43 mg, 0.862 mmol), N,N'-二异丙基乙胺 (111.43 mg, 0.862 mmol)和氯化锂 (48.73 mg, 1.149 mmol)。加入完毕后,反应在氩气氛围, 80°C 条件下搅拌1个小时。反应完毕后,向反应液中加入水(30 mL)并用乙酸乙酯(30 mL *3)萃取。有机相用饱和食盐水(30 mL *2)洗涤后,干燥浓缩得到粗品。粗品用快速硅胶柱(甲醇/二氯甲烷: 0%-3%)纯化得到中间体 15-19-1(150 mg, 0.168 mmol, 收率 58.31%), 白色固体。ES-API: $[M+H]^+=893.2$ 。

步骤二: 0°C 下,将盐酸二氧六环溶液(4M, 4 mL)加入到化合物 15-19-1(150 mg, 0.168 mmol)的甲醇溶液(8 mL)中,反应液室温搅拌3小时,LCMS 检测反应已经完全。将反应体系 pH 调至 6-7,减压浓缩得到粗品化合物 15-20-1 (125 mg),直接进行下一步反应。ES-API: $[M+H]^+=793.2$ 。

实施例 1 化合物 Z1-1, Z1-2 的合成





5

步骤一：氮气保护下，将干燥的 N,N-二甲基甲酰胺(50 mL)加入到锌粉(20 g, 306 mmol)中。随后加入三甲基氯硅烷(4 mL, 31.55 mmol)，90 °C下搅拌半小时。冷却静置，用注射器除掉大部分的 N,N-二甲基甲酰胺。再次加入 N,N-二甲基甲酰胺(20 mL)，搅拌半分钟，静置并用注射器除掉大部分的 N,N-二甲基甲酰胺，重复操作三遍。将干燥的 N,N-二甲基甲酰胺(50 mL)加入到活化的锌粉中，冷却至 0 °C，缓慢加入(R)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-碘丙酸叔丁酯(11 g, 33.42 mmol)的 N,N-二甲基甲酰胺(50 mL)，搅拌半小时，静置得到相应的锌试剂。将得到的锌试剂溶液(60 mL)加入到(2-溴噻唑-4-基)氨基甲酸叔丁酯(3 g, 10.75 mmol)和[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]氯化钯(0.79 g, 1.08 mmol)的 N,N-二甲基甲酰胺(60 mL)中，70 °C反应 6 小时。反应结束后，加入 400 mL 乙酸乙酯，并依次用 100 mL 饱和食盐水和 100 mL 水洗。有机相用无水硫酸钠干燥，过滤浓缩并用快速硅胶柱(0-40%乙酸乙酯/石油醚)纯化，得到化合物 1-1 (3.6 g, 收率 83%)，黄色固体。ES-API:[M+H]⁺=402.1。

10

步骤二：将氢氧化锂(1.32 g, 31.38 mmol)加入到化合物 1-1 (4.2 g, 10.46 mmol)的四氢呋喃(40 mL)和水(8 mL)中，室温搅拌 2 小时。反应结束后，用 1 M 的盐酸溶液中和至 pH = 6，40 mL 乙酸乙酯萃取三遍。有机相合并，用无水硫酸钠干燥，过滤浓缩得到化合物 1-2(3.9 g)，黄色固体。ES-API:[M+H]⁺=388.1。

15

步骤三：冰浴条件下，将(S)-六氢吡嗪-3-甲酸甲酯二氟乙酸盐(5.62 g, 15 mmol)，N-甲基吗啉(11 mL, 101 mmol)，1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(3.86 g, 20 mmol)和 1-羟基苯并三唑(0.41 g, 3 mmol)依次加入到化合物 1-2(3.9 g, 10 mmol)的二氯甲烷(40 mL)溶液中，室温搅拌三小时。反应结束后，用 40 mL 1M 的盐酸溶液淬灭，20 mL 二氯甲烷萃取三遍。有机相合并，无水硫酸钠干燥，过滤浓缩并用快速硅胶柱(0-45%四氢呋喃/石油醚)纯化，得到化合物 1-3(4 g, 收率 77%)，白色固体。ES-API:[M+H]⁺=514.2。

20

步骤四：将化合物 1-3(1 g, 1.95 mmol)溶于二氯甲烷(3 mL)中，加入三氟乙酸(3 mL)，室温搅拌 2 小时。浓缩并用二氯甲烷(3 mL)溶解，加入 N,N-二异丙基乙胺(3 mL, 17 mmol)和二叔丁基碳酸酯(1 mL, 4.35 mmol)，搅拌 0.5 小时。反应结束后，用 10 mL 水洗，浓缩并用快速硅胶柱(0-10%甲醇/二氯甲烷)纯化得到化合物 1-4 (300 mg, 收率 37%)。ES-API:[M+H]⁺=414.3。

25

步骤五：氮气保护下，冰浴中将四氢锂铝的四氢呋喃溶液(40 mL, 40.000 mmol)滴加到 2,2-二甲基-4-戊烯酸(5 g, 39 mmol)的四氢呋喃(100 mL)溶液中，室温搅拌 4 小时。反应液依次用水(2.6 mL)，10%的氢氧化钠溶液(2.6 mL)和水(7.2 mL)淬灭，无水硫酸钠干燥，过滤浓缩得到化合物 1-5(3.5 g, 收率 78%)，无色油状物。

步骤六：冰浴条件下，将咪唑(2.30 g, 33.72 mmol)和叔丁基二苯基氯硅烷(8 mL, 30.65 mmol)加入到化合物 1-5(3.5 g, 30.65 mmol)的二氯甲烷(50 mL)溶液中，室温搅拌 1 小时。反应液过滤，并用 50 mL 水洗涤。有机相干燥浓缩并用快速硅胶柱(0-30%乙酸乙酯/石油醚)纯化得到化合物 1-6(9 g, 收率 83%)。

步骤七：冰浴条件下，将化合物 1-6(6.9 g, 19.57 mmol)溶于四氢呋喃(30 mL)和水(30 mL)中，依次加入二水合钷酸钾(360 mg, 1 mmol)，2,6-二甲基吡啶(4.6 mL, 39 mmol)和高碘酸钠(25 g, 117 mmol)，室温搅拌 2 小时。反应结束后，过滤，滤液加入 30 mL 水，50 mL 乙酸乙酯萃取三遍。有机相合并，无水硫酸钠干燥，过滤浓缩并用快速硅胶柱(0-5%四氢呋喃/石油醚)纯化，得到 1-7(5.3 g, 收率 76%)，无色油状物化合物。ES-API:[M+H]⁺=355.3。

步骤八：冰浴条件下，将钠氢(0.78 g, 19.44 mmol)加入到磷酰基乙酸三乙酯(4.36 g, 19.43 mmol)的四氢呋喃(20 mL)中，搅拌 0.5 小时。随后加入化合物 1-7(5.3 g, 14.95 mmol)的四氢呋喃溶液，继续搅拌 2 小时。反应结束后，用 20 mL 饱和氯化铵溶液淬灭，20 mL 乙酸乙酯萃取三遍。有机相合并，无水硫酸钠干燥，过滤浓缩并用快速硅胶柱(0-15%四氢呋喃/石油醚)纯化得到化合物 1-8(4.8 g, 收率 76%)，油状物。ES-API:[M+Na]⁺=447.2。

步骤九：冰浴条件下，将叔丁醇钾的四氢呋喃溶液(8 mL, 8 mmol)加入到化合物 1-8(1.14 g, 2.69 mmol)和对甲基苯磺酰甲基异脲(0.68 g, 3.49 mmol)的四氢呋喃(20 mL)中，室温搅拌 2 小时。反应液用 20 mL 饱和氯化铵溶液淬灭，20 mL 乙酸乙酯萃取三遍。有机相合并，无水硫酸钠干燥，过滤浓缩并用快速硅胶柱(0-20%四氢呋喃/石油醚)纯化，得到化合物 1-9(960 mg, 收率 77%)，油状物。ES-API:[M+H]⁺=464.2。

步骤十：冰浴条件下，将 N-溴代丁二酰亚胺(154 mg, 0.86 mmol)加入到化合物 1-9(400 mL, 0.86 mmol)的四氢呋喃(5 mL)溶液中，搅拌 1 小时。反应液倒入到 20 mL 乙酸乙酯中，用 10 mL 水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤浓缩并用快速硅胶柱(0-20%四氢呋喃/石油醚)纯化，得到化合物 1-10(350 mg, 收率 75%)。ES-API:[M+H]⁺=542.2, 544.2。

步骤十一：氮气保护下，将化合物 1-10(2 g, 3.69 mmol)，(S)-2-(1-甲氧基乙基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂硼烷-2-基)吡啶(0.97 g, 3.69 mmol)，1,1'-双(二-叔丁基膦)二茂铁二氯合钯(0.27 g, 0.37 mmol)和碳酸钾(1.53 g, 11.09 mmol)的二氧六环(20 mL)和水(4 mL)的混合物 120 °C 搅拌 2 小时。反应结束后，反应液倒入 50 mL 的乙酸乙酯中，并依次用 10 mL 饱和食盐水和 10 mL 水洗涤，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤浓缩并用快速硅胶柱(0-100%四氢呋喃/石油醚)纯化得到化合物 1-11(1.1 g, 收率 50%)，透明油状物。ES-API:[M+H]⁺=599.3。

步骤十二：冰浴条件下，将化合物 1-11(1.1 g, 1.84 mmol)溶于四氢呋喃(20 mL)，加入钠氢(0.37 g, 9.18 mmol)，搅拌 0.5 小时。随后加入碘乙烷(570 mg, 3.67 mmol)，室温搅拌 2 小时。反应液用 20 mL 饱和氯化铵溶液淬灭，20 mL 乙酸乙酯萃取三遍。有机相合并，无水硫酸钠干燥，过滤浓缩并用快速硅胶柱(0-30%四氢呋喃/石油醚)纯化，得到化合物 1-12(1 g, 收率 87%)，油状物。ES-API:[M+H]⁺=627.4。

步骤十三：将化合物 1-12(200 mg, 0.32 mmol)溶于甲醇(3 mL)和水(0.6 mL)中，加入氢氧化钾(300 mg, 5.4 mmol)，95 °C 下搅拌过夜。反应结束后，浓缩并用 10 mL 水溶解，用 1 M 的盐酸溶液中和至 pH = 6，乙酸乙酯萃取，干燥浓缩并用快速硅胶柱(0-70%四氢呋喃/石油醚)纯化得到化合物 1-13(150 mg, 收率 79%)。ES-API:[M+H]⁺=599.3。

步骤十四：冰浴条件下，将化合物 1-13(210 mg, 0.35 mmol)溶于二氯甲烷(5 mL)中，加入草酰氯(59 μL, 0.70 mmol)和一滴 N,N'-二甲基甲酰胺，搅拌 1 小时。浓缩并重新溶于 5 mL 二氯甲烷，加入吡啶(0.5 mL)，随后加入化合物 1-4(174 mg, 0.42 mmol)，搅拌 1 小时。反应结束后，2 mL 水洗，无水硫酸钠干燥，过滤浓缩并用快速硅胶柱(0-5%甲醇/二氯甲烷)纯化得到化合物 1-14(220 mg)，收率 63%。ES-API:[M+H]⁺=994.2。

步骤十五：将化合物 1-14(210 mg, 0.211 mmol)溶于四丁基氟化铵的四氢呋喃溶液(2 mL, 2 mmol)中，60 °C 搅拌 5 小时。浓缩并用快速硅胶柱(0-10%甲醇/二氯甲烷)纯化得到化合物 1-15(150 mg)，收率 96%。ES-API:[M+H]⁺=742.1。

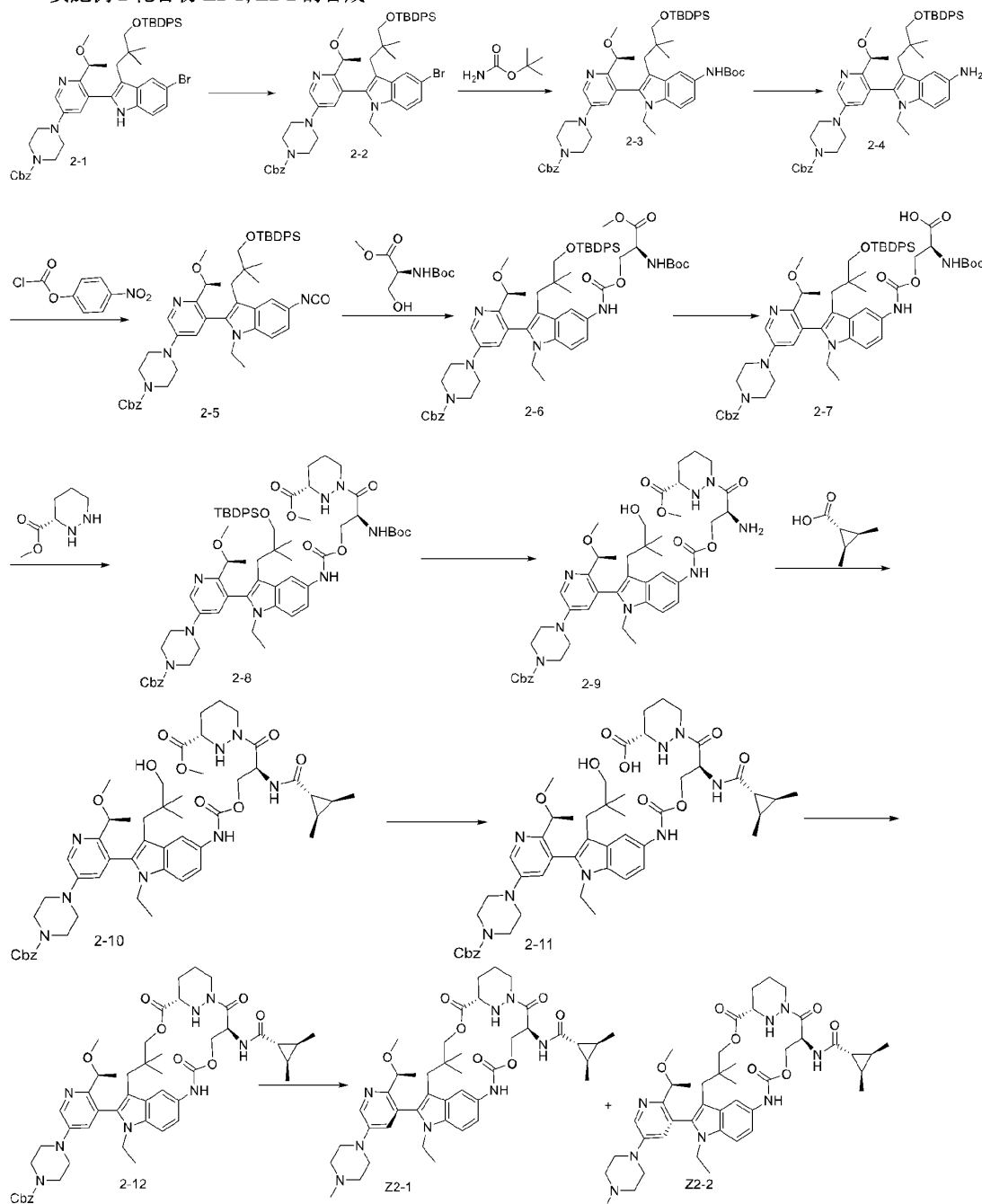
步骤十六：95 °C 下，将化合物 1-15(200 mg, 0.27 mmol)的二氯乙烷(30 mL)溶液缓慢滴加到 N,N'-二环己基碳二亚胺(556 mg, 2.70 mmol)，吡啶(3.43 g, 27 mmol)和 4-甲基苯磺酰吡啶(677 mg, 2.70 mmol)的二氯乙烷(30 mL)中，搅拌三小时。反应结束后，冷却，并用 30 mL 1 M 盐酸洗涤，浓缩并用快速硅胶柱(0-100%四氢呋喃/石油醚)纯化得到化合物 1-16(80 mg)，收率 41%。ES-API:[M+H]⁺=724.2。

步骤十七：将化合物 1-16(70 mg, 0.1 mmol)溶于甲醇(0.2 mL)，加入 4 M 盐酸二氧六环溶液(1 mL, 4 mmol)，搅拌 1 小时。反应液浓缩得到化合物 1-17(60 mg)。ES-API:[M+H]⁺=624.0。

步骤十八：将 N,N'-二异丙基乙胺(0.124 mg, 0.96 mmol)，2-(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯(73 mg, 0.19 mmol)依次加入到(1R,2R,3S)-2,3-二甲基环丙烷-1-羧酸(11 mg, 0.1 mmol)和化合物 1-17(60 mg, 0.1 mmol)的二氯甲烷(2 mL)中，室温搅拌 2 小时。反应结束后，用 2 mL 水洗涤，浓缩得到粗品化合物 1A，该粗品化合物并用制备 HPLC(碳酸氢铵法 1)纯化得到 2 个异构体化合物。其中一个异构体化合物结构任意指定为(1R,2R,3S)-N-((8³S,6S,Z)-(S₃)-1¹-乙基-1⁵-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-12,12-二甲基-2,7,9-三氧代-8¹,8²,8³,8⁴,8⁵,8⁶-六氢-1¹H-10-氧杂-3-氮杂-4(4,2)-噻唑-8(1,3)-吡咯环十三烷-6-基)-2,3-二甲基环丙烷-1-甲酰胺(ZI-2, 1.73 mg, 收率 2.5%，纯度 98%，保留时间=6.68 min)。

另一个异构体化合物结构任意指定为(1R,2R,3S)-N-((8³S,6S,Z)-(R₃)-1¹-乙基-1⁵-(2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-12,12-二甲基-2,7,9-三氧代-8¹,8²,8³,8⁴,8⁵,8⁶-六氢-1¹H-10-氧杂-3-氮杂-4(4,2)-噻唑-8(1,3)-吡咯环十三烷-6-基)-2,3-二甲基环丙烷-1-甲酰胺(ZI-1, 3.73 mg, 收率 5.4%，纯度 98%，保留时间=6.93 min)。

实施例 2 化合物 Z2-1, Z2-2 的合成



步骤一：向化合物 2-1 (5 g, 5.721 mmol, 制备方法参见 WO2022060836A1 中间体 5) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (50 mL) 溶液依次加入碳酸铯 (18.64 g, 57.210 mmol) 和碘乙烷 (8.92 mg, 57.210 mmol)。反应混合物室温搅拌过夜。LCMS 检测反应已经完全，过滤除去不溶物，用乙酸乙酯洗涤。向滤液加入 100 mL 乙酸乙酯稀释，然后用水 (200 mL) 和饱和食盐水 (50 mL * 3) 洗涤，有机相经无水硫酸钠干燥、过滤、浓缩至干得到粗品，该粗品经硅胶柱层析纯化得到化合物 2-2 (4.450 g, 收率：86%)。ES-API: $[M+H]^+ = 901.3$ 。

步骤二：氮气保护下，将化合物 2-2 (4450 mg, 4.933 mmol)，氨基甲酸叔丁酯 (1155.84 mg, 9.866 mmol)，碳酸铯 (4018 mg, 12.333 mmol)，醋酸钯 (111 mg, 0.493 mmol) 和 2-二环己基磷-2',4',6'-三异丙基联苯 (470 mg, 0.987 mmol) 溶解于二氧六环 (100 mL) 中，反应混合物油浴加热至 100 °C 搅拌过夜。LCMS 检测反应已经完全，冷却至室温，减压浓缩至干。残留物经自动快速色谱法在硅胶上 (乙酸乙酯：石油醚 = 0~70%) 纯化得到化合物 2-3 (2.915 g, 收率：63%)。ES-API: $[M+H]^+ = 938.5$ 。

步骤三：冰水浴下，将三氟乙酸 (6.0 mL) 缓慢加入到化合物 2-3 (1.85 g, 1.972 mmol) 的二氯甲烷 (20 mL) 溶液中，

滴加完毕后反应液缓慢升至室温搅拌 3 小时。LCMS 检测反应已经完全。反应液减压浓缩, 粗品溶解于二氯甲烷 (20 mL), 加入氨甲醇溶液调节溶液的 pH 至 8.0 左右, 然后减压浓缩, 残留物经自动快速色谱法在硅胶上(甲醇: 二氯甲烷= 0~10 %)纯化得到化合物 2-4(1.85 g, 收率: 100 %)。ES-API: $[M+H]^+=838.4$ 。

步骤四: 冰水浴下, 依次将 N,N-二异丙基乙胺 (2.18 mL, 12.527 mmol) 和对硝基苯基氯甲酸酯 (631 mg, 3.132 mmol) 加入到化合物 2-4 (1750 mg, 2.088 mmol) 的二氯甲烷 (25 mL) 溶液中, 反应混合物在氮气保护下 0°C 搅拌 10 分钟。LCMS 检测原料消失, 反应已经完全。向反应液中依次加入(叔丁氧羰基)-D-丝氨酸甲酯 (1831 mg, 8.350 mmol) 和 N,N-二异丙基乙胺 (1.46 mL, 8.352 mmol), 反应混合物室温搅拌过夜。LCMS 检测反应已经完全, 反应液用二氯甲烷 (50 mL) 稀释, 饱和食盐水 (20 mL * 3) 洗涤, 有机相经无水硫酸钠干燥、过滤、浓缩至干。残留物经自动快速色谱法在硅胶上(甲醇: 二氯甲烷= 0~7 %)纯化得到化合物 2-6 (1550 mg, 收率: 69 %)。ES-API: $[M+H]^+=1083.5$ 。

步骤五: 冰水浴下, 将氢氧化锂一水合物 (78 mg, 1.869 mmol) 加入到化合物 2-6 (1350 mg, 1.246 mmol) 的四氢呋喃 (12 mL) 和水 (3 mL) 溶液中, 反应混合物搅拌 1 小时。LCMS 检测反应已经完全, 减压浓缩除去溶剂。残留物经稀盐酸调节 pH 至 6.0 左右, 乙酸乙酯 (20 mL * 3) 萃取, 有机相经无水硫酸钠干燥、过滤、浓缩至干。粗品经自动快速色谱法在硅胶上(甲醇: 二氯甲烷= 0~5 %)纯化得到化合物 2-7 (900 mg, 收率: 68 %)。ES-API: $[M+H]^+=1069.5$ 。

步骤六: 冰水浴下, 向化合物 2-7 (800 mg, 0.748 mmol) 的二氯甲烷 (10 mL) 溶液依次加入 (R)-六氢吡嗪-3-羧酸甲酯 (557 mg, 1.496 mmol), N-甲基吗啉 (1.11 mL, 10.099 mmol), 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐 (387 mg, 2.020 mmol) 和 1-羟基苯并三唑 (40 mg, 0.299 mmol)。反应混合物室温搅拌 3 小时。LCMS 检测反应已经完全, 向反应液加入 30 mL 水淬灭反应, 然后用二氯甲烷 (15 mL * 3) 萃取, 有机相用饱和食盐水 (10 mL * 3) 洗涤, 有机相经无水硫酸钠干燥、过滤、浓缩至干。粗品经自动快速色谱法在硅胶上(四氢呋喃: 石油醚= 0~40 %)纯化得到化合物 2-8 (407 mg, 收率: 46 %)。ES-API: $[M+H]^+=1195.6$ 。

步骤七: 将盐酸二氧六环溶液 (5.0 mL) 加入到化合物 2-8 (150 mg, 0.125 mmol) 的甲醇溶液 (1 mL), 反应液室温搅拌 7 小时, LCMS 检测反应已经完全, 减压浓缩得到粗品化合物 2-9 (107 mg, 收率: 99 %)。ES-API: $[M+H]^+=857.3$ 。

步骤八: 冰水浴下, 向化合物 2-9 (107 mg, 0.125 mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (5 mL) 溶液依次加入 (1R, 2R, 3S)-2,3-二甲基环丙基-1-羧酸 (17 mg, 0.150 mmol), N,N-二异丙基乙胺 (0.13 mL, 0.750 mmol) 和 2-(7-氮杂苯并三唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯 (71 mg, 0.188 mmol)。反应混合物升至室温搅拌 10 分钟。LCMS 检测反应已经完全, 向反应液加入 20 mL 乙酸乙酯稀释, 然后用水 (10 mL) 和饱和食盐水 (10 mL * 3) 洗涤, 有机相经无水硫酸钠干燥、过滤、浓缩至干。粗品经自动快速色谱法在硅胶上(四氢呋喃: 石油醚= 0~80 %)纯化得到化合物 2-10 (109 mg, 收率: 92 %)。ES-API: $[M+H]^+=953.3$ 。

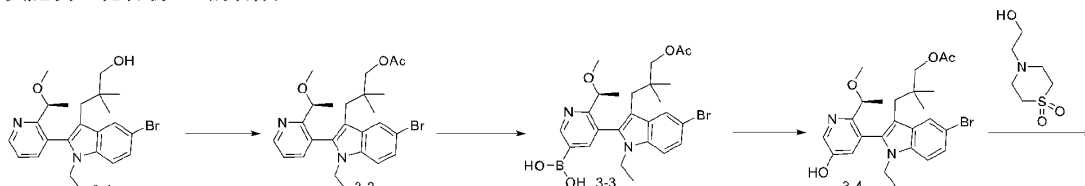
步骤九: 冰水浴下, 将氢氧化锂一水合物 (5.4 mg, 0.129 mmol) 加入到化合物 2-10 (82 mg, 0.086 mmol) 的四氢呋喃 (4 mL), 和水 (1 mL) 溶液中, 反应混合物搅拌 10 分钟。LCMS 检测反应已经完全, 减压浓缩除去溶剂。残留物经稀盐酸调节 pH 至 6.0 左右, 乙酸乙酯 (5 mL * 4) 萃取, 有机相经无水硫酸钠干燥、过滤、浓缩得到粗品化合物 2-11 (91 mg)。ES-API: $[M+H]^+=939.4$ 。

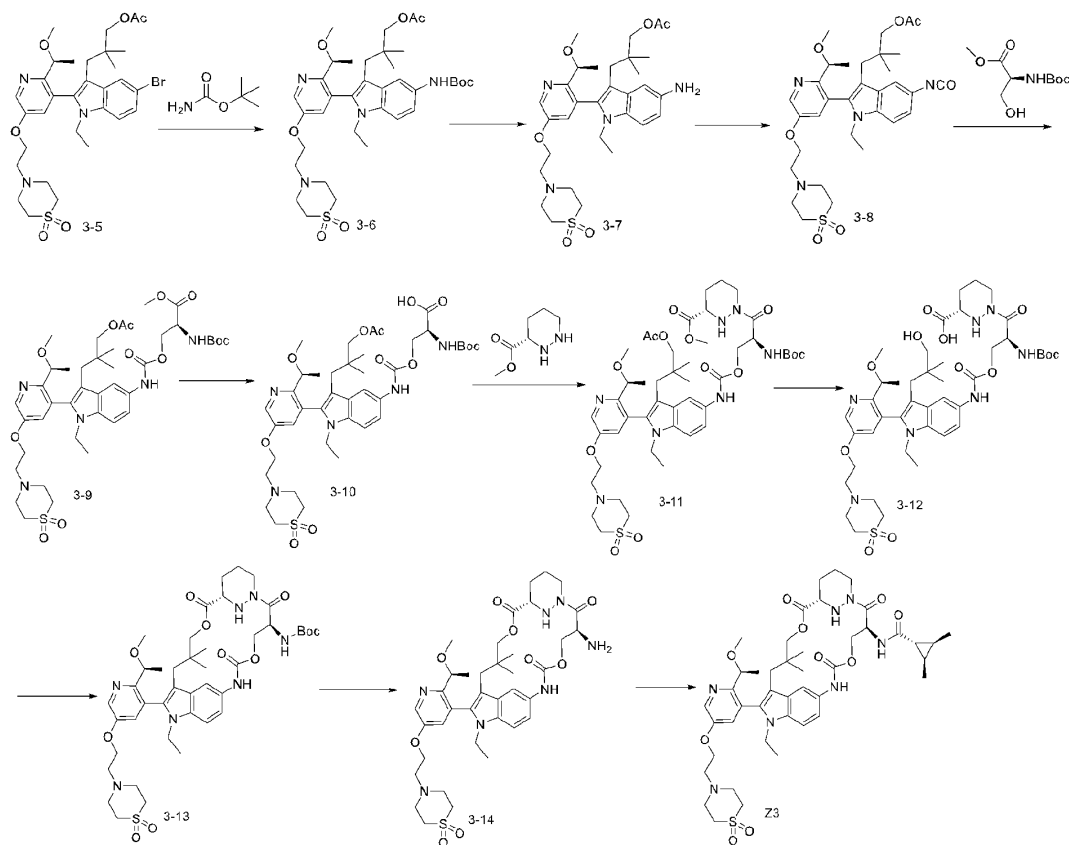
步骤十: 冰水浴下, 向化合物 2-11 (91 mg, 0.096 mmol), N, N-二异丙基乙胺 (0.5 mL, 2.895 mmol) 和 1-羟基苯并三唑 (65 mg, 0.482 mmol) 的二氯甲烷 (8 mL) 溶液加入 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐 (518 mg, 2.702 mmol), 反应混合物室温搅拌 48 小时。LCMS 检测反应已经完全, 反应液用稀盐酸 (10 mL * 2, 0.5 N) 和饱和食盐水 (15 mL * 3) 洗涤, 有机相经无水硫酸钠干燥、过滤、浓缩至干。粗品经自动快速色谱法在硅胶上(四氢呋喃: 石油醚= 0~60 %)纯化得到化合物 2-12 (15 mg, 收率: 17 %)。ES-API: $[M+H]^+=921.5$ 。

步骤十一: 将化合物 2-12 (15 mg, 0.016 mmol) 和多聚甲醛 (7.33 mg, 0.081 mmol) 溶解于甲醇 (5 mL) 中, 氢气保护下, 向反应液中加入氢氧化钡 (15 mg, 0.107 mmol), 反应混合物室温搅拌 24 小时。LCMS 检测反应已经完全, 经硅藻土过滤除去不溶物, 滤液减压浓缩, 残留物用制备 HPLC (甲酸法 1) 纯化得到 2 个异构体化合物。其中一个异构体化合物结构任意指定为: (1R, 2R, 3S)-N-((7³S, 9S)-1¹-乙基-1²-(2-((S)-1-甲氧基乙基)-(R_a)-5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-3,3-二甲基-6,8-12-三氧代-7¹, 7², 7³, 7⁴, 7⁵, 7⁶-六氢-1¹H-5,11-二氧杂-13-氮杂-1(3,5)-吡啶-7(3,1)-哒嗪氮杂环十三烷-9-基)-2,3-二甲环丙烷-1-甲酰胺 (Z2-1, 1.05 mg, 收率: 8 %, 保留时间=1.73 min), 甲酸盐, ES-API $[M+H]^+=801.3$ 。

另一个异构体化合物结构任意指定为: (1R, 2R, 3S)-N-((7³S, 9S)-1¹-乙基-1²-(2-((S)-1-甲氧基乙基)-(S_a)-5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-3,3-二甲基-6,8-12-三氧代-7¹, 7², 7³, 7⁴, 7⁵, 7⁶-六氢-1¹H-5,11-二氧杂-13-氮杂-1(3,5)-吡啶-7(3,1)-哒嗪氮杂环十三烷-9-基)-2,3-二甲环丙烷-1-甲酰胺 (Z2-2, 1.05 mg, 收率: 8 %, 保留时间=1.75 min), 甲酸盐, ES-API $[M+H]^+=801.3$ 。

实施例 3 化合物 Z3 的合成





步骤一：向化合物 3-1(5 g, 11.226 mmol)的二氯甲烷(25 mL)溶液加入醋酸酐(1.05 mL, 11.226 mmol)，三乙胺(2.34 mL, 16.839 mmol)和 4-二甲氨基吡啶(137 mg, 1.123 mmol)。反应混合物室温搅拌 1 小时。LCMS 检测反应已经完全，减压浓缩除去溶剂。向残留物中加入 50 mL 二氯甲烷，然后用水(20 mL)和饱和食盐水(30 mL*3)洗涤，有机相经无水硫酸钠干燥、过滤、浓缩至干得到粗品，残留物经自动快速色谱法在硅胶上(乙酸乙酯：石油醚= 0~100 %)纯化得到化合物 3-2(4.922 g, 收率：90 %)。ES-API: $[M+H]^+=487.1$ 。

步骤二：氮气保护下，将化合物 3-2(4922 mg, 10.098 mmol)，联硼酸频那醇酯(3846.3 mg, 15.146 mmol)，1, 5-环辛二烯氯化铱二聚体(203.48 mg, 0.303 mmol)，和 4,4'-二叔丁基-2,2'-二吡啶(406.53 mg, 1.515 mmol)溶解于环己烷(50 mL)中，反应混合物油浴加热至 85 °C 搅拌过夜。LCMS 检测反应已经完全，冷却至室温，减压浓缩得到粗品化合物 3-3(5.364 g, 收率：99 %)。ES-API: $[M+H]^+=531.2$ 。

步骤三：向化合物 3-3(5.364 g, 10.097 mmol)的乙腈(30 mL)溶液加入双氧水(3.5 mL, 30.291 mmol)，反应混合物室温搅拌 2 小时。LCMS 检测反应已经完全，减压浓缩除去溶剂。向残留物中加入 50 mL 二氯甲烷，然后用水(20 mL)和饱和食盐水(30 mL*3)洗涤，有机相经无水硫酸钠干燥、过滤、浓缩至干得到粗品，残留物经自动快速色谱法在硅胶上(乙酸乙酯：石油醚= 0~50 %)纯化得到化合物 3-4(3.7 g, 收率：73 %)。ES-API: $[M+H]^+=503.2$ 。

步骤四：冰水浴下，向化合物 3-4(3276 mg, 6.507 mmol)的二氯甲烷(10 mL)溶液中依次加入 4-(2-羟乙基)硫代吗啉 1,1-二氧化物(2332 mg, 2.687 mmol)，三苯基膦(3413.56 mg, 13.014 mmol)和偶氮二甲酸二异丙酯(3.2 mL, 16.268 mmol)。反应混合物 0 °C 搅拌 1 小时。LCMS 检测反应已经完全，减压浓缩除去溶剂。残留物经自动快速色谱法在硅胶上(乙酸乙酯：石油醚= 0~25 %)纯化得到化合物 3-5(4.461 g, 收率：99 %)。ES-API: $[M+H]^+=664.2$ 。

步骤五：氮气保护下，将化合物 3-5(4400 mg, 6.620 mmol)，氨基甲酸叔丁酯(1151 mg, 13.240 mmol)，碳酸铯(5392 mg, 16.550 mmol)，醋酸钯(149 mg, 0.662 mmol)和 2-二环己基膦-2',4',6'-三异丙基联苯(631 mg, 1.324 mmol)溶解于二氧六环(10 mL)中，反应混合物油浴加热至 100 °C 搅拌 3 小时。LCMS 检测反应已经完全，冷却至室温，减压浓缩至干。残留物经自动快速色谱法在硅胶上(甲醇：二氯甲烷= 0~2.5 %)纯化得到化合物 3-6(453 mg, 收率：10 %)。ES-API: $[M+H]^+=701.3$ 。

步骤六：冰水浴下，将三氟乙酸(3.0 mL)缓慢加入到化合物 3-6(453 mg, 0.646 mmol)的二氯甲烷(3 mL)溶液中，反应液 0 °C 搅拌 1 小时。LCMS 检测反应已经完全。反应液减压浓缩，粗品溶解于饱和碳酸氢钠溶液(10 mL)，二氯甲烷(15 mL*3)萃取，合并有机相用饱和食盐水(15 mL*3)洗涤。经无水硫酸钠干燥、过滤、浓缩得到粗品化合物 3-7(296 mg, 收率：76 %)。ES-API: $[M+H]^+=601.3$ 。

步骤七：冰水浴下，依次将 N,N-二异丙基乙胺(0.34 mL, 1.971 mmol)和对硝基苯基氯甲酸酯(149 mg, 0.739 mmol)加入到化合物 3-7(149 mg, 0.739 mmol)的二氯甲烷(15 mL)溶液中，反应混合物在氮气保护下 0 °C 搅拌 10 分

钟。LCMS 检测原料消失，反应已经完全。冰水浴下，向上述反应液中依次加入(叔丁氧羰基)-D-丝氨酸甲酯 (431 mg, 1.966 mmol)和 N,N-二异丙基乙胺 (0.34 mL, 1.964 mmol)，反应混合物室温搅拌过夜。LCMS 检测反应已经完全，反应液用二氯甲烷(20 mL)稀释，饱和食盐水(15 mL* 3)洗涤，有机相经无水硫酸钠干燥、过滤、浓缩至干。残留物经自动快速色谱法在硅胶上(甲醇：二氯甲烷= 0~ 2 %)纯化得到化合物 3-9(178 mg, 收率: 43 %)。ES-API: $[M+H]^+=846.3$ 。

步骤八：冰水浴下，将氢氧化锂一水合物 (8.8 mg, 0.210 mmol)加入到化合物 3-9 (178 mg, 0.210 mmol)的四氢呋喃(5 mL)，和水(1 mL)溶液中，反应混合物 0 °C 搅拌 1.5 小时。LCMS 检测反应已经完全，减压浓缩除去溶剂。残留物经稀盐酸调节 pH 至 6.0 左右，乙酸乙酯(20 mL*3)萃取，有机相经无水硫酸钠干燥、过滤、浓缩得到粗品化合物 3-10(102 mg, 收率: 58 %)。ES-API: $[M+H]^+=832.3$ 。

步骤九：冰水浴下，向化合物 3-10(102 mg, 0.123 mmol)的二氯甲烷(10 mL)溶液依次加入(R)-六氢哒嗪-3-羧酸甲酯(91 mg, 0.245 mmol)，N-甲基吗啉(0.19 mL, 1.716 mmol)，1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(59 mg, 0.306 mmol)和 1-羟基苯并三唑(8.3 mg, 0.061 mmol)。反应混合物室温搅拌过夜。LCMS 检测反应已经完全，向反应液加入 15 mL 水淬灭反应，然后用二氯甲烷 (10 mL* 3)萃取，有机相用饱和食盐水(10 mL)洗涤，有机相经无水硫酸钠干燥、过滤、浓缩至干。粗品经自动快速色谱法在硅胶上(甲醇：二氯甲烷= 0~ 3 %)纯化得到化合物 3-11(69 mg, 收率: 59 %)。ES-API: $[M+H]^+=958.3$ 。

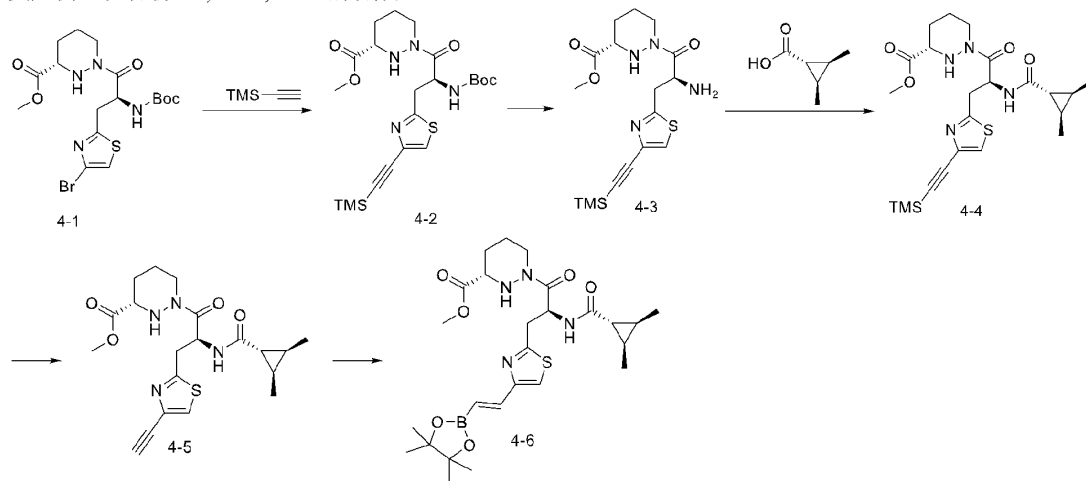
步骤十：冰水浴下，将氢氧化锂一水合物 (12 mg, 0.288 mmol)加入到化合物 3-11 (69 mg, 0.072 mmol)的四氢呋喃(5 mL)，和水(1 mL)溶液中，反应混合物室温搅拌过夜。LCMS 检测反应已经完全，减压浓缩除去溶剂。残留物经稀盐酸调节 pH 至 6.0 左右，乙酸乙酯(5 mL*4)萃取，有机相经无水硫酸钠干燥、过滤、浓缩得到粗品化合物 3-12(64 mg, 收率: 99 %)。ES-API: $[M+H]^+=902.3$ 。

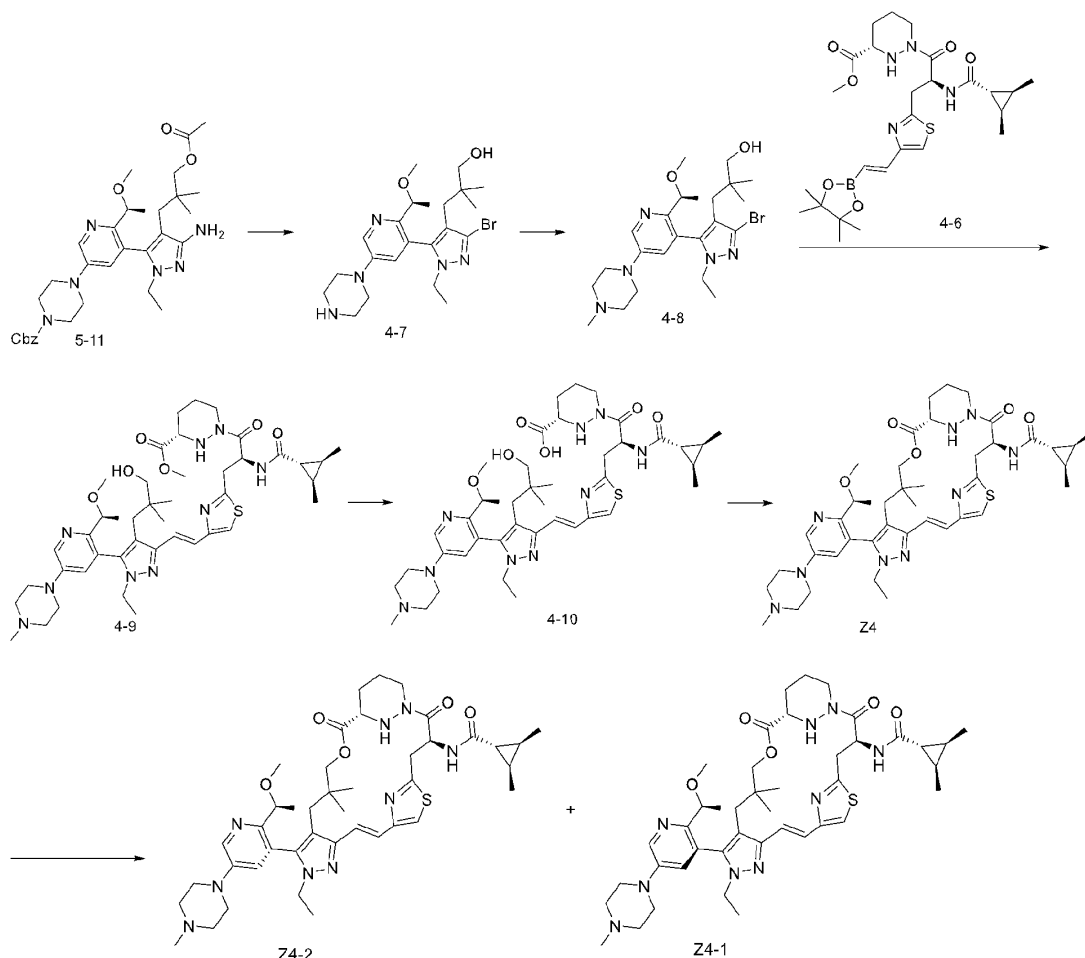
步骤十一：冰水浴下，向化合物 3-12(64 mg, 0.071 mmol)，N, N-二异丙基乙胺(0.37 mL, 2.128 mmol)和 1-羟基苯并三唑(48 mg, 0.355 mmol)的二氯甲烷(5 mL)溶液加入 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(380.8 mg, 1.987 mmol)，反应混合物室温搅拌 18 小时。LCMS 检测反应已经完全，反应液用稀盐酸(10 mL* 2, 1.0 N)和饱和食盐水 (15 mL* 3)洗涤，有机相经无水硫酸钠干燥、过滤、浓缩至干。粗品经自动快速色谱法在硅胶上(四氢呋喃：石油醚 = 0~ 95 %)纯化得到化合物 3-13(28 mg, 收率: 45 %)。ES-API: $[M+H]^+=884.3$ 。

步骤十二：将盐酸二氧六环溶液(1.5 mL) 加入到化合物 3-13(28 mg, 0.032 mmol)的甲醇溶液(0.5 mL)，反应液室温搅拌 0.5 小时，LCMS 检测反应已经完全，减压浓缩得到粗品化合物 3-14 (24 mg, 收率: 97 %)。ES-API: $[M+H]^+=784.3$ 。

步骤十三：冰水浴下，向化合物 3-14(24 mg, 0.031 mmol)的 N,N-二甲基甲酰胺(2 mL)溶液依次加入(1r, 2R, 3S)-2,3-二甲基环丙基-1-羧酸(4 mg, 0.037 mmol)、N,N-二异丙基乙胺(0.03 mL, 0.184 mmol)和 2-(7-氮杂苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯(17 mg, 0.046 mmol)。反应混合物升至室温搅拌 10 分钟。LCMS 检测反应已经完全，向反应液加入 20 mL 乙酸乙酯稀释，然后用水(10 mL)和饱和食盐水 (10 mL* 3)洗涤，有机相经无水硫酸钠干燥、过滤、浓缩至干。残留物用制备 HPLC (甲酸法 1)纯化得到 (1r, 2R, 3S)-N-((7³S, 9S)-12-(5-(2-(1,1-二氧化二吗啉基)乙氧基)-2-(((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1'-乙基-3,3-二甲基-6,8-12-三氧基-7¹,7²,7³,7⁴,7⁵,7⁶-六氢-11H-5,11-二氧杂-13-氮杂-1(3,5)-吡啶-7(3,1)-哒嗪并环十三烷-9-基)-2,3-二甲环丙烷-1-甲酰胺(Z3, 1.11 mg, 收率: 4 %)，甲酸盐。ES-API: $[M+H]^+=880.3$ 。

实施例 4 化合物 Z4, Z4-1, Z4-2 的合成





5

步骤一：氮气保护下，中间体化合物 4-1(1 g, 2.095 mmol)，碘化亚铜(0.04 g, 0.21 mmol)，二氯二苯基膦(0.15 g, 0.21 mmol)，三乙胺(2.91 mL, 21 mmol)和三甲基硅烷(0.89 mL, 6.28 mmol)的N,N-二甲基甲酰胺(10 mL)在120 °C下微波反应 1.5 小时。然后额外的三甲基硅烷(0.89 mL, 6.28 mmol)加入到混合液中，继续微波反应 1.5 小时。反应液倒入到 60 mL 乙酸乙酯中，过滤，滤液依次用 30 mL 水和 30 mL 饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤浓缩并用快速硅胶柱纯化得到化合物 4-2(600 mg)，收率 60%。ES-API:[M+H]⁺=495.3。

10

步骤二：冰浴条件下，往化合物 4-2 (500 mg, 1.01 mmol)的甲醇(1 mL)溶液中加入 4M 盐酸二氧六环 (5 mL, 20 mmol)，室温搅拌 1 小时。反应液浓缩得到化合物 4-3(400 mg)。ES-API:[M+H]⁺=395.2。

步骤三：将N,N-二异丙基乙胺(1.57 g, 12 mmol)，2-(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯(925 mg, 2.43 mmol)依次加入到(1R,2R,3S)-2,3-二甲基环丙烷-1-羧酸(167 mg, 1.46 mmol)和化合物 4-3(480 mg, 1.22 mmol)的二氯甲烷(10 mL)中，室温搅拌 2 小时。反应结束后，用 2 mL 水和 2 mL 的食盐水洗涤，浓缩并用快速硅胶柱(0-70% 乙酸乙酯/石油醚)纯化得到化合物 4-4(450 mg)，收率 75%。ES-API:[M+H]⁺=491.2。

15

步骤四：将碳酸钾(350 mg, 2.53 mmol)加入到化合物 4-4(400 mg, 0.82 mmol)的甲醇 (5 mL)中，室温搅拌 1 小时。反应液溶于 20 mL 的二氯甲烷中，并用 5 mL 的水洗涤，无水硫酸钠干燥并过滤浓缩并用快速硅胶柱(0-100% 乙酸乙酯/石油醚)纯化得到化合物 4-5 (260 mg)，收率 68%，白色固体。ES-API:[M+H]⁺=419.2。

20

步骤五：氯化亚铜(4 mg, 0.04 mmol)，叔丁醇钠(8 mg, 0.08 mmol)和 4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽(22 mg, 0.04 mmol)的四氢呋喃(1 mL)混合物用氮气保护，室温搅拌半小时。随后加入联频哪醇硼酸酯(116 mg, 0.46 mmol)的四氢呋喃(1 mL)溶液，搅拌 10 分钟。最后加入化合物 4-5 (160 mg, 0.38 mmol)和甲醇(31 μL, 0.77 mmol)，继续搅拌 1 小时。反应液过滤浓缩并用快速硅胶柱(0-60% 四氢呋喃/石油醚)纯化得到化合物 4-6(140 mg)，收率 67%，白色固体。ES-API:[M+H]⁺=547.3

25

步骤六：冰浴条件下，将亚硝酸钠(700 mg, 10 mmol)的水(10 mL)溶液和溴化亚铜(1.5 g, 10 mmol)的氢溴酸(20 mL)溶液依次加入到化合物 5-11 (700 mg, 1.18 mmol)的氢溴酸(20 mL)溶液中，随后升温至 70 °C，搅拌 1 小时。反应液冷却至室温，用 1 M 的氢氧化钠溶液中和至 pH = 8，过滤并用 30 mL 的二氯甲烷萃取，浓缩得到化合物 4-7 (600 mg)。ES-API:[M+H]⁺=480.3, 482.2。

步骤七：将化合物 4-7 (600 mg, 1.25 mmol)溶于甲醇 (10 mL)，加入甲醛水溶液 (0.2 mL, 2.69 mmol)和醋酸 (0.07

mL, 1.25 mmol), 室温搅拌 0.5 小时。随后加入三乙酰基硼氢化钠 (790 mg, 3.75 mmol), 继续搅拌 1 小时。反应液用 20 mL 的饱和碳酸氢钠溶液淬灭, 20 mL 二氯甲烷萃取三遍。有机相合并, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩并用快速硅胶柱(0-20% 甲醇(1%胺)/二氯甲烷)纯化得到化合物 4-8 (220 mg), 收率 36%。ES-API:[M+H]⁺=494.1, 496.1。

步骤八: 氮气保护下, 化合物 4-8 (120 mg, 0.24 mmol), 化合物 4-6 (133 mg, 0.24 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (18 mg, 0.02 mmol) 和磷酸钾 (155 mg, 0.73 mmol) 的二氧六环 (2 mL), 甲苯 (0.5 mL) 和水 (0.5 mL) 的混合溶液 90 °C 下微波搅拌 0.5 小时。反应液倒入 30 mL 乙酸乙酯, 并用 15 mL 的水和 15 mL 的饱和食盐水洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩并用快速硅胶柱(0-10% 甲醇(1%胺)/二氯甲烷)纯化得到化合物 4-9 (64 mg), 收率 32%。ES-API:[M+H]⁺=834.1。

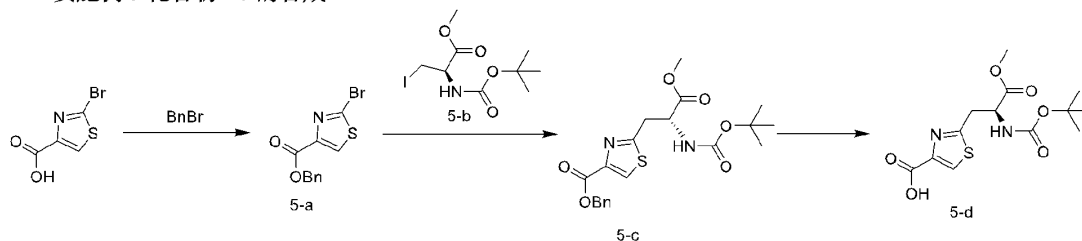
步骤九: 将氢氧化锂 (13 mg, 0.31 mmol) 加入到化合物 4-9 (64 mg, 0.08 mmol) 的四氢呋喃 (2 mL) 和水 (0.5 mL) 溶液中, 室温搅拌 1 小时。反应结束后, 先用 1 M 的盐酸调节 pH = 6, 再用饱和碳酸氢钠溶液调节 pH = 8, 20 mL 二氯甲烷萃取, 干燥浓缩得到化合物 4-10 (60 mg)。ES-API:[M+H]⁺=820.1。

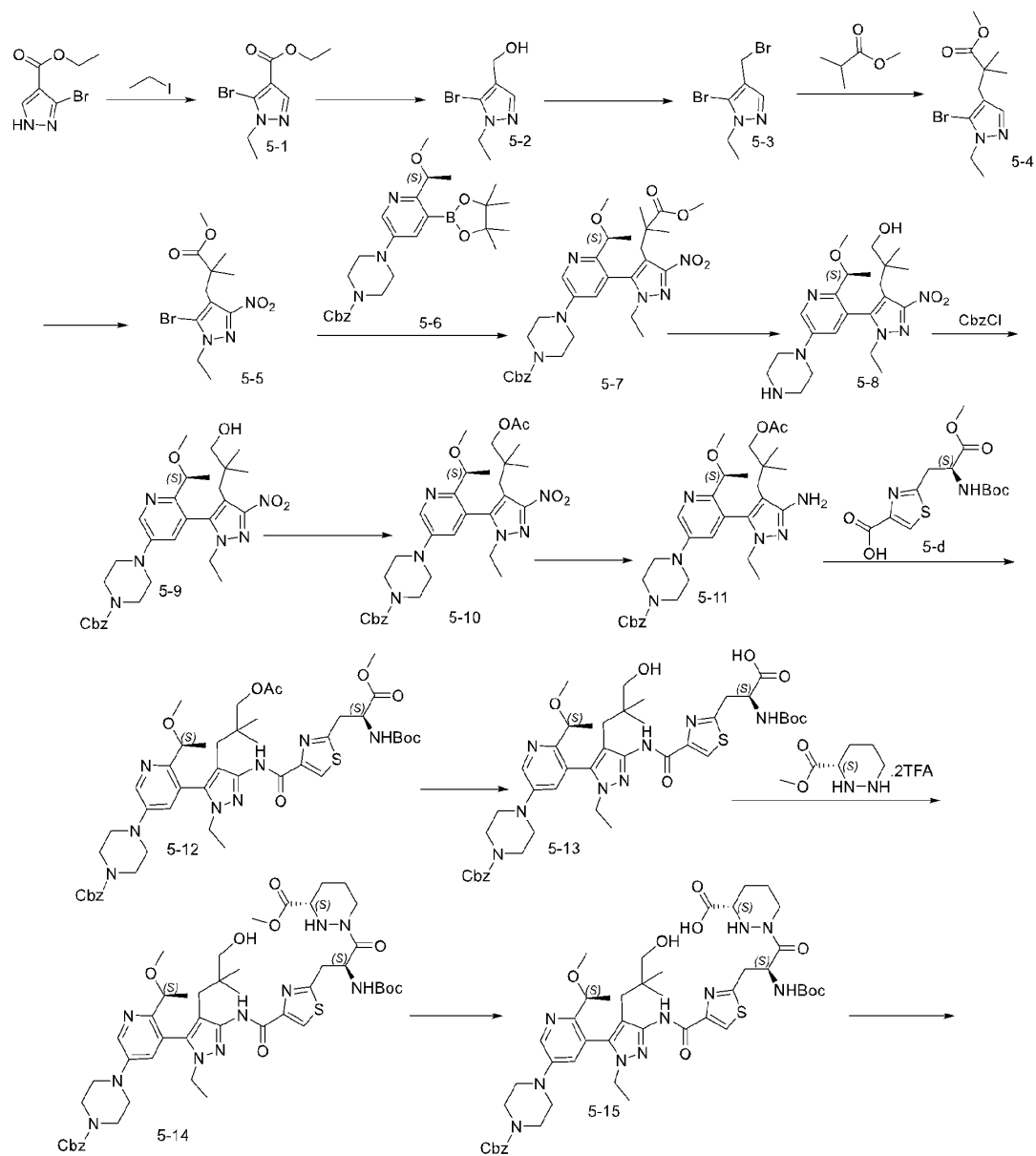
步骤十: 将 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐 (842 mg, 4.39 mmol), 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐 (158 mg, 1.17 mmol) 和 N,N-二异丙基乙胺 (662 mg, 5.12 mmol) 加入到化合物 4-10 (120 mg, 0.15 mmol) 的二氯甲烷 (30 mL) 溶液中, 室温搅拌 5 小时。反应结束后用 10 mL 的水洗涤, 干燥浓缩并用制备 HPLC (碳酸氢铵法 1) 纯化, 得到 (1r,2R,3S)-N-((4Z,8³S,2E,6S)-11-乙基-15-(2-((S)-1-甲氧基乙基)-5-(4-甲基哌嗪-1-基))吡啶-3-基)-12,12-二甲基-7,9-二氧代-8¹,8²,8³,8⁴,8⁵,8⁶-六氢-11H-10-氧杂-4(4,2)-噻唑-8(1,3)-吡啶-1(3,4)-吡啶环十三烷-2-烯-6-基)-2,3-二甲基环丙烷-1-甲酰胺 (Z4, 36.5 mg, 收率 31%, 纯度 98%)。ES-API:[M+H]⁺=802.2。

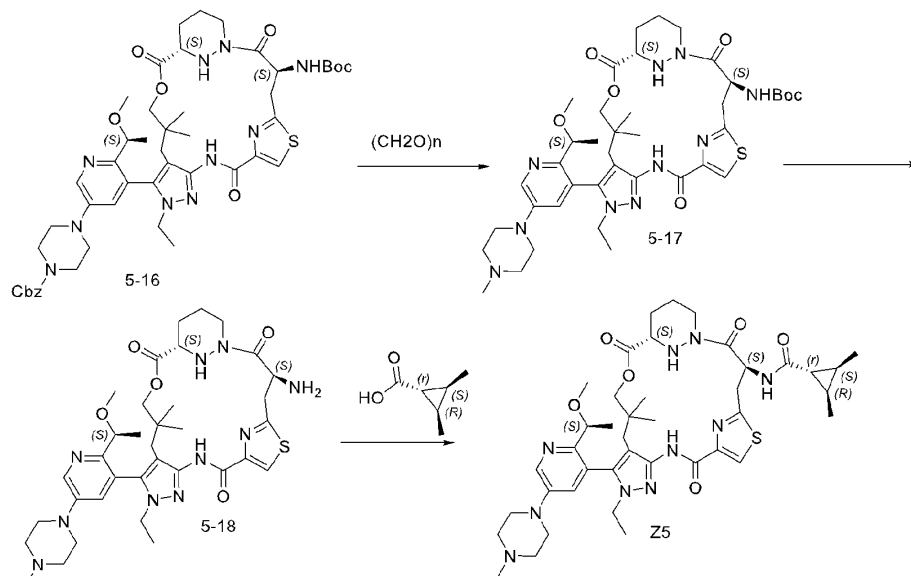
步骤十一: 化合物 Z4 (35 mg) 用手性拆分 (柱型: Chiralpak IB: 10μm, 20*250mm, 流动相: 正己烷: 异丙醇: 二乙胺 = 70:30:0.2, 流速: 15 mL/min, 柱温: 室温) 得到 2 个异构体化合物。其中一个异构体化合物结构任意指定为 (1r,2R,3S)-N-((4Z,8³S,2E,6S)-(S_a)-1¹-乙基-1⁵-(2-((S)-1-甲氧基乙基)-5-(4-甲基哌嗪-1-基))吡啶-3-基)-12,12-二甲基-7,9-二氧代-8¹,8²,8³,8⁴,8⁵,8⁶-六氢-11H-10-氧杂-4(4,2)-噻唑-8(1,3)-吡啶-1(3,4)-吡啶环十三烷-2-烯-6-基)-2,3-二甲基环丙烷-1-甲酰胺 (Z4-2, 12.5 mg, 收率: 35.7%, 保留时间 = 6.66 min, 纯度 100%, de 值: 100%)。ES-API:[M+H]⁺=802.2。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.44 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.37 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 5.48 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.00 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.21 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.13 - 4.00 (m, 1H), 3.94 - 3.84 (m, J = 6.3 Hz, 1H), 3.84 - 3.74 (m, 2H), 3.66 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.55 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.28 - 3.18 (m, 5H), 3.18 - 3.11 (m, 1H), 3.09 (s, 3H), 2.81 - 2.68 (m, 2H), 2.47 (s, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.19 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 2.08 - 1.98 (m, 1H), 1.82 - 1.66 (m, 2H), 1.54 - 1.41 (m, 1H), 1.32 - 1.13 (m, 12H), 1.11 - 1.03 (m, 6H), 0.84 (s, 3H), 0.46 (s, 3H)。

另一个异构体化合物结构任意指定为 (1r,2R,3S)-N-((4Z,8³S,2E,6S)-(R_a)-1¹-乙基-1⁵-(2-((S)-1-甲氧基乙基)-5-(4-甲基哌嗪-1-基))吡啶-3-基)-12,12-二甲基-7,9-二氧代-8¹,8²,8³,8⁴,8⁵,8⁶-六氢-11H-10-氧杂-4(4,2)-噻唑-8(1,3)-吡啶-1(3,4)-吡啶环十三烷-2-烯-6-基)-2,3-二甲基环丙烷-1-甲酰胺 (Z4-1, 12.5 mg, 收率: 35.7%, 保留时间 = 7.66 min, 纯度 100%, de 值: 100%)。ES-API:[M+H]⁺=802.2。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.43 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.36 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 5.53 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 5.03 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.21 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 4.17 - 4.08 (m, 1H), 4.08 - 3.95 (m, 3H), 3.66 - 3.52 (m, 2H), 3.29 - 3.24 (m, 4H), 3.22 (s, 1H), 3.19 (s, 3H), 3.15 - 3.08 (m, 1H), 2.77 - 2.65 (m, 1H), 2.65 - 2.56 (m, 1H), 2.28 - 2.19 (m, 4H), 2.02 - 1.93 (m, 1H), 1.81 - 1.73 (m, 1H), 1.71 - 1.59 (m, 1H), 1.54 - 1.41 (m, 1H), 1.34 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.30 (s, 1H), 1.25 (d, J = 9.2 Hz, 3H), 1.18 - 1.12 (m, 6H), 1.08 - 1.03 (m, 6H), 0.77 (s, 3H), 0.33 (s, 3H)。

实施例 5 化合物 Z5 的合成







步骤一：将 2-溴噻唑-4-甲酸(3 g, 14.421 mmol)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(50 mL)中，向上述溶液中加入溴化苯(2.96 g, 17.305 mmol)和碳酸钾(3.99 g, 28.842 mmol)。加入完毕后，反应在室温条件下搅拌 17 小时。反应完毕后，向反应液中计入水(100 mL)，并用乙酸乙酯(50 mL)萃取。有机相用饱和食盐水(100 mLX4)洗涤后，干燥浓缩得到粗品。粗品用快速硅胶柱(乙酸乙酯/石油醚：0%-20%)纯化得到化合物 5-a(3 g, 10.062 mmol, 收率 69.77%)，无色透明液体。ES-API: $[M+H]^+ = 298.0, 300.0$ 。

步骤二：将锌粉(0.60 g, 9.115 mmol)和干燥的 N,N-二甲基甲酰胺(10 mL)置于三口瓶中，并用氮气置换三次。室温条件下向上述三口瓶中缓慢加入三甲基氯硅烷(0.116 mL, 0.911 mmol)，加入完毕后，反应液在 90 °C 条件下搅拌 30 分钟。停止搅拌，反应液冷却至室温后，锌粉沉淀。将 N,N-二甲基甲酰胺从三口瓶中用双排针移走，移走后再向三口瓶中加入 N,N-二甲基甲酰胺(10 mL)并搅拌 30 秒以洗涤锌粉。而后再沉淀锌粉，再次移走 N,N-二甲基甲酰胺(10 mL)。重复上述洗涤操作两次后，氮气氛围下，将三口瓶中的锌粉用高温枪烘干。将化合物 5-b(1 g, 3.038 mmol)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(10 mL)后，氮气氛围，冰浴条件下，将上述溶液缓慢滴加入活化好的锌粉中。加入完毕后，反应继续搅拌 30 分钟。停止搅拌，将锌粉沉淀，并将上层清液用双排针导入含有双三苯基膦二氯化钯(0.12 g, 0.152 mmol)和化合物 5-a(0.91 g, 3.038 mmol)和 N,N-二甲基甲酰胺(20 mL)的混合反应液中。导入完毕后，反应在 70 °C 条件下搅拌 3 小时。反应完毕后，向反应液中计入水(40 mL)，并用乙酸乙酯(50 mL)萃取。有机相用饱和食盐水(100 mLX3)洗涤后，无水硫酸钠干燥后过滤浓缩得到粗品。粗品用快速硅胶柱(乙酸乙酯/石油醚：0%-20%)纯化得到化合物 5-c(900 mg, 2.140 mmol, 收率 70.44%)，白色固体。ES-API: $[M+H]^+ = 421.1$ 。

步骤三：将化合物 5-c(900 mg, 2.140 mmol)溶于甲醇(20 mL)中，向上述溶液中加入湿钨/碳(10wt%, 455.48 mg, 0.430 mmol)。加入完毕后，反应在氢气氛围(15 psi)，50 °C 条件下搅拌 72 小时。反应液用硅藻土过滤后，滤饼用甲醇(50 mL)洗涤后，滤液经浓缩得到粗品。粗品用快速硅胶柱(甲醇/二氯甲烷：0%-4%)纯化得到化合物 5-d(130 mg, 0.394 mmol, 收率 18.38%)，白色固体。ES-API: $[M+H]^+ = 331.1$ 。

步骤四：3-溴-1-H 吡唑-4-甲酸乙酯(5.0 g, 22.83 mmol)溶于乙腈(50 mL)，室温下加入碳酸钾(9.46 g, 68.48 mmol)和碘乙烷(7.12 g, 45.65 mmol)，反应在 85 °C 搅拌 18 小时。反应液浓缩，加入乙酸乙酯(100 mL)，依次用水(25 mL)，饱和食盐水(25 mL)洗涤，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩。粗品用快速硅胶柱纯化(乙酸乙酯/石油醚：0-30%)得到化合物 5-1(1.6 g, 收率 28.4%)，无色液体。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.85 (s, 1H), 4.29 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.14 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.50 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.34 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。ES-API: $[M+H]^+ = 247.1, 249.1$ 。

步骤五：化合物 5-1(1.35 g, 5.46 mmol)溶于四氢呋喃(25 mL)在 0 °C 滴加 1.0M DIBAL-H 的正己烷溶液(13.66 mL, 13.66 mmol)，反应在室温下搅拌 5 小时。反应液加入饱和酒石酸钠钾溶液淬灭(30 mL)，在室温下搅拌 1 小时，乙酸乙酯萃取(60 mLX2)，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩。粗品用快速硅胶柱纯化(乙酸乙酯/石油醚：0-30%)得到化合物 5-2(1.0 g, 收率 89.3%)，白色固体。ES-API: $[M+H]^+ = 205.1, 207.1$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.53 (s, 1H), 4.92 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.26 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 4.13 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.30 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

步骤六：化合物 5-2(200 mg, 0.97 mmol)和三苯基膦(384 mg, 1.46 mmol)溶于二氯甲烷(5 mL)，0 °C 下加入四溴化碳(582 mg, 1.76 mmol)的二氯甲烷溶液(1 mL)，反应在室温下搅拌 18 小时。反应液浓缩，粗品用快速硅胶柱纯化(乙酸乙酯/石油醚：0-10%)得到目标产物得到化合物 5-3 (175 mg, 收率 67.0%)，白色固体。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.59 (s, 1H), 4.38 (s, 2H), 4.21 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.43 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

步骤七：异丁酸甲酯(457 mg, 4.48 mmol)溶于四氢呋喃(15 mL)在 -70 °C 滴加 2.0M 二异丙基氨基锂的四氢呋喃/正己烷溶液(2.24 mL, 4.48 mmol)，反应在 -70 °C 搅拌 1 小时。滴加化合物 5-3(800 mg, 2.99 mmol)的四氢呋喃溶液(8 mL)，反应在 -70 °C 搅拌 1 小时，然后缓慢升到室温搅拌 3 小时。反应液用饱和氯化铵溶液淬灭(20 mL)，用乙酸乙

酯萃取(60 mL)。有机相用饱和食盐水洗涤(25 mL)，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩。粗品用快速硅胶柱纯化(乙酸乙酯/石油醚：0-20%)得到化合物 5-4(730 mg, 收率 84.5%)，淡黄色液体。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) 7.32 (s, 1H), 4.21 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.68 (s, 3H), 2.68 (s, 2H), 1.36 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.18 (s, 6H)。ES-API: [M+H]⁺ = 289.1, 291.1。

步骤八：化合物 5-4(680 mg, 2.35 mmol)溶于乙酸酐(6 mL)在 0 °C 滴加浓硝酸(0.77 mL, 7.05 mmol)，反应在 0 °C 搅拌 2 小时，然后在室温下搅拌 1 小时。反应液倒入冰水中，缓慢加入饱和碳酸氢钠溶液(25 mL)，乙酸乙酯萃取(25 mL×2)。有机相用水(15 mL×2)，饱和食盐水洗涤(25 mL)，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩。粗品用快速硅胶柱纯化(乙酸乙酯/石油醚：0-30%)得到目标产物浓缩，粗品用快速硅胶柱纯化(四氢呋喃/石油醚：0-20%)得到化合物 5-5 (620 mg, 收率 78.9%)，白色固体。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.31 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.09 (s, 2H), 1.49 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.20 (s, 6H)。ES-API: [M+H]⁺ = 334.0, 336.1。

步骤九：化合物 5-5 (200 mg, 0.60 mmol)，化合物 5-6 (519 mg, 1.08 mmol)溶于甲苯(2 mL)，二氧六环(0.5 mL)和水(0.5 mL)加入磷酸钾(318 mg, 1.50 mmol)，甲磺酰氧基(二金刚烷基-正丁基膦基)-2'-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(II) (65 mg, 0.090 mmol)，用氮气吹 30 秒，反应在微波反应器中 110 °C 搅拌 1 小时。反应液加入乙酸乙酯(40 mL)和水(5 mL)。分离的有机相用饱和食盐水(10 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩。粗品用快速硅胶柱纯化(四氢呋喃/石油醚：0-40%)得到化合物 5-7(200 mg, 收率 54.9%)，棕色固体。ES-API: [M+H]⁺ = 609.3。

步骤十：化合物 5-7(200 mg, 0.33 mmol)溶于四氢呋喃(2 mL)在 -70 °C 滴加 1.0M DIBAL-H 的正己烷溶液 (0.82 mL, 0.82 mmol)，反应在 -70 °C 搅拌 30 分钟，然后缓慢升到 -20 °C 搅拌 1 小时。反应液依次加入水(0.1 mL)，15% 氢氧化钠溶液(0.1 mL)，水(0.3 mL)，反应在室温下搅拌 15 分钟，加入无水硫酸镁，继续搅拌 15 分钟，过滤，滤饼用乙酸乙酯洗涤，滤液减压浓缩得到化合物 5-8(180 mg, 粗品)。ES-API: [M+H]⁺ = 447.3。

步骤十一：化合物 5-8(180 mg, 粗品)溶于四氢呋喃(5 mL)和水(5 mL)加入碳酸氢钠(135 mg, 1.61 mmol)，冷却到 0 °C，加入氯甲酸苄酯 (69 mg, 0.40 mmol)，反应在 0 °C 搅拌 1 小时。反应液用乙酸乙酯萃取(40 mL)。有机相用饱和食盐水洗涤(20 mL)，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩。粗品用快速硅胶柱纯化(乙酸乙酯/石油醚：0-100%)得到化合物 5-9 (90 mg, 两步收率 38.4%)，淡黄色固体。ES-API: [M+H]⁺ = 581.2。

步骤十二：化合物 5-9(90 mg, 0.155 mmol)，二异丙基乙胺(60.10 mg, 0.465 mmol)，和 4-二甲氨基吡啶(2 mg, 0.016 mmol)溶于二氯甲烷(4 mL)在 0 °C 加入乙酸酐(24 mg, 0.24 mmol)，反应在室温下搅拌 1 小时。反应液浓缩，粗品用快速硅胶柱纯化(乙酸乙酯/石油醚：0-100%)得到化合物 5-10 (90 mg, 收率 93.2%)，淡黄色粘稠状液体。ES-API: [M+H]⁺ = 623.2。

步骤十三：化合物 5-10 (300 mg, 0.48 mmol)溶于乙醇(7.5 mL)和水(3 mL)室温下加入铁粉(134 mg, 2.41 mmol)和氯化铵(129 mg, 2.41 mmol)，反应在 80 °C 搅拌 4 小时。反应液过滤，滤饼用甲醇洗涤，滤液减压浓缩，加入二氯甲烷(30 mL)用饱和食盐水洗涤(20 mL)，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩。粗品用快速硅胶柱纯化(甲醇/二氯甲烷：0-3%)得到化合物 5-11 (280 mg, 两步收率 98.0%)，淡黄色粘稠状液体。ES-API: [M+H]⁺ = 593.3。

步骤十四：化合物 5-11 (301 mg, 0.51 mmol) 和化合物 5-d(140 mg, 0.42 mmol)溶于二氯甲烷(8 mL)，室温下加入三乙胺(0.35 mL, 2.54 mmol)，和 50% 1-丙基磷酸环酐的乙酸乙酯溶液(809 mg, 1.27 mmol)，反应在室温下搅拌 18 小时。反应液加入二氯甲烷(30 mL)，依次用水(10 mL)，饱和食盐水洗涤(10 mL)，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩。粗品用快速硅胶柱纯化(四氢呋喃/石油醚：0-50%)得到化合物 5-12 (300 mg, 收率 78.2%)，白色固体。ES-API: [M+H]⁺ = 905.3。

步骤十五：化合物 5-12(270 mg, 0.30 mmol)溶于四氢呋喃(9 mL)和水(3 mL)在 0 °C 加入单水氢氧化锂(50 mg, 1.19 mmol)，反应在室温下搅拌 18 小时。反应液用 1M 稀盐酸调 pH 到 6，乙酸乙酯(30 mL×2)萃取。有机相用无水硫酸钠干燥，浓缩得到化合物 5-13 (250 mg, 收率 98.7%)，淡黄色固体。ES-API: [M+H]⁺ = 849.3。

步骤十六：化合物 5-13 (265 mg, 0.31 mmol)溶于二氯甲烷(10 mL)，0 °C 加入(S)-六氢吡嗪-3-羧酸甲酯三氟乙酸盐(232 mg, 0.62 mmol)，N-甲基吗啉 (0.34 mL, 3.12 mmol)，1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐 (120 mg, 0.62 mmol) 和 1-羟基苯并三唑(13 mg, 0.094 mmol)，反应在室温下搅拌 18 小时。反应液加入水(15 mL)，用乙酸乙酯萃取(50 mL)。有机相用饱和食盐水洗涤(15 mL)，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩。粗品用快速硅胶柱纯化(甲醇/二氯甲烷：0-4%)得到化合物 5-14 (210 mg, 收率 69.0%)，白色固体。ES-API: [M+H]⁺ = 975.3。

步骤十七：化合物 5-14 (200 mg, 0.21 mmol)溶于四氢呋喃(6 mL)和水(1.5 mL)，在 0 °C 加入单水氢氧化锂(17 mg, 0.41 mmol)，反应在室温下搅拌 2 小时。反应液用 1M 稀盐酸调 pH 到 6，乙酸乙酯(30 mL×2)萃取。有机相用无水硫酸钠干燥，浓缩得到化合物 5-15(195 mg, 收率 99.0%)，白色固体。ES-API: [M+H]⁺ = 961.3。

步骤十八：化合物 5-15 (275 mg, 0.37 mmol)溶于二氯甲烷(25 mL)，室温下加入 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐 (1.0 g, 5.24 mmol)，1-羟基苯并三唑(126 mg, 0.94 mmol)，和二异丙基乙胺(726 mg, 5.62 mmol)，反应在室温下搅拌 18 小时。反应液加入二氯甲烷(25 mL)，用水(15 mL×2)，饱和食盐水洗涤(15 mL)，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩。粗品用快速硅胶柱纯化(甲醇/二氯甲烷：0-4%)得到化合物 5-16(130 mg, 收率 73.6%)，白色固体。ES-API: [M+H]⁺ = 943.3。

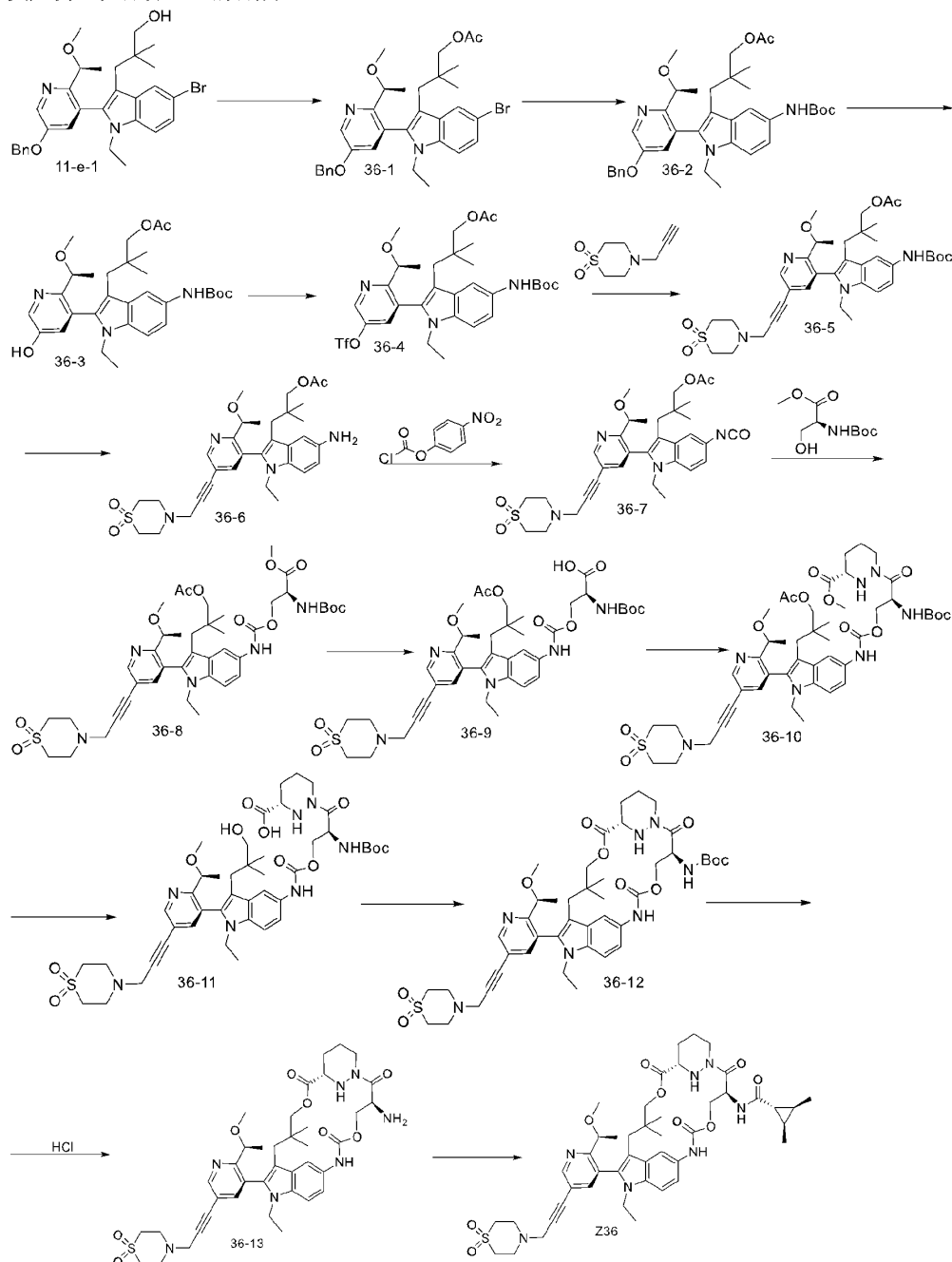
步骤十九：化合物 5-16(130 mg, 0.14 mmol)和多聚甲醛(86 mg, 2.85 mmol)溶于无水甲醇(18 mL)，室温下加入 10% 氢氧化钡碳(150 mg)，反应在氩气球氛围下 30 °C 搅拌 24 小时。反应液用硅藻土过滤，滤液浓缩。粗品用快速硅胶柱纯化(甲醇/二氯甲烷：0-5%)得到化合物 5-17 (100 mg, 收率 88.1%)，白色固体。ES-API: [M+H]⁺ = 823.3。

步骤二十：化合物 5-17(85 mg, 0.103 mmol)溶于无水甲醇(1 mL)，0 °C 下加入 4.0M 氯化氢二氧六环溶液(4.0 mL)，反应在冰浴下搅拌 1 小时。反应液浓缩得到化合物 5-18(74 mg, 收率 100%)，白色固体。ES-API: [M+H]⁺ =

723.3。

步骤二十一：化合物 5-18 (74 mg, 0.10 mmol) 溶于二氯甲烷 (10 mL)，加入 (1r, 2R, 3S)-2,3-二甲基环丙烷-1-甲酸 (18 mg, 0.15 mmol)，2-(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯 (78 mg, 0.20 mmol)，N,N'-二异丙基乙基胺 (79 mg, 0.61 mmol)，反应在室温条件下搅拌 1 小时。向反应液中加入水 (10 mL)，用乙酸乙酯 (40 mL) 萃取。有机相用饱和食盐水 (10 mL) 洗涤后，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩。粗品用制备 HPLC (碳酸氢铵法 1) 得到目标产物 (1r, 2R, 3S)-N-((8³S, 6S, Z)-1'-乙基-1⁵-(2-((S)-1-甲氧基乙基)-5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-12,12-二甲基-3,7,9-三氧代-8¹,8²,8³,8⁴,8⁵,8⁶-六氢-11H-10-氧杂-2-氮杂-4(4,2)-噻唑-8(1,3)-呋喃-1(3,4)-吡啶环十三烷-6-基)-2,3-二甲基环丙烷-1-甲酰胺 (Z5, 60 mg, 收率 71.6%)，白色固体。ES-API: [M+H]⁺ = 819.4。

实施例 6 化合物 Z36 的合成



步骤一：向化合物 11-e-1 (7.0 g, 12.69 mmol) 的二氯甲烷 (25 mL) 溶液中加入醋酸酐 (1.05 mL, 11.226 mmol)，三乙胺 (2.34 mL, 16.839 mmol) 和 4-二甲氨基吡啶 (137 mg, 1.123 mmol)。反应混合物室温搅拌 1 小时。LCMS 检测反应已经完全，减压浓缩除去溶剂。向残留物中加入 100 mL 二氯甲烷，然后用水 (150 mL) 和饱和食盐水 (60 mL * 3) 洗

漆,有机相经无水硫酸钠干燥、过滤、浓缩至干得到粗品,残留物经自动快速色谱法在硅胶上(乙酸乙酯:石油醚=0~100%)纯化得到化合物 36-1(6.1 g, 收率: 94.47%)。ES-API: $[M+H]^+=593.2$ 。

步骤二: 氮气保护下, 化合物 36-1 (4.0 g, 6.739 mmol), 氨基甲酸叔丁酯 (1.58 g, 13.478 mmol), 碳酸铯 (5.5 g, 16.84 mmol), 醋酸钯 (149 mg, 0.662 mmol) 和 2-二环己基膦-2',4',6'-三异丙基联苯 (631 mg, 1.324 mmol) 溶解于二氧六环(10 mL)中, 反应混合物油浴加热至 100 °C 搅拌 3 小时。LCMS 检测反应已经完全, 冷却至室温, 减压浓缩至干。残留物经自动快速色谱法在硅胶上(甲醇: 二氯甲烷=0~2.5%)纯化得到化合物 36-2(3.6 g, 收率: 84.82%)。ES-API: $[M+H]^+=630.3$ 。

步骤三: 向化合物 36-2(3.6 g, 5.716 mmol)的甲醇(50 mL)溶液中加入质量分数为 10%的 Pd/C (6.08 g, 57.161 mmol), 并将反应混合物在室温下搅拌 1 小时。将反应过滤并真空浓缩, 干燥, 得到化合物 36-3 (2.90 g, 5.374 mmol, 收率 94.16%)。ES-API: $[M+H]^+=540.3$ 。

步骤四: 在室温下向化合物 36-3(2.90 g, 5.374 mmol)的二氯甲烷(100.0 mL)溶液中添加三乙胺(3.3 mL, 23.74 mmol)和 N-[二氧代(三氟甲基)- λ 6-硫烷基]-1,1,1-三氟-N-苯基甲磺酰胺(3.85 g, 10.777 mmol)。该反应在氮气气球下于室温搅拌 1 小时。将反应混合物浓缩并通过自动快速色谱法在硅胶上(用二氯甲烷的 0%至 2% 甲醇洗脱)以得到化合物 36-4(3.3 g, 4.913 mmol, 收率 91.42%), 白色固体。ES-API: $[M+H]^+=672.2$ 。

步骤五: 向化合物 36-4(3.3 g, 4.913 mmol)和 4-(丙-2-炔-1-基)硫代吗啉 1,1-二氧化物 (1.80 g, 10.391 mmol)的 N,N-二甲基甲酰胺(70.0 mL)拌溶液中添加双三苯基膦二氯化钯(0.69 g, 0.983 mmol)、碘化亚铜(0.37 g, 1.965 mmol)、N,N-二异丙基乙胺(3.3 mL, 18.945 mmol)和氯化锂(0.83 g, 19.651 mmol)。将反应液在氮气气球下于 80 °C 搅拌 6 小时。反应完毕后, 将反应物用水(80.0 mL)稀释并用乙酸乙酯(100 mL $\times$ 3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。将残余物通过自动快速色谱法在硅胶上纯化(0%至 5% 甲醇/二氯甲烷)得到化合物 36-5 (2.40 g, 3.454 mmol, 收率 70.30%), 白色固体。ES-API: $[M+H]^+=695.3$ 。

步骤六: 在 0 °C 下将三氟乙酸(3 mL)添加至化合物 36-5 (1.40 g, 2.015 mmol)的二氯甲烷(10.0 mL)溶液中并在 0 °C 下搅拌 1 小时。LCMS 显示反应完毕。减压除去溶剂, 将粗品用 10 mL 饱和碳酸氢钠溶液调 pH。再加入 50 mL(饱和碳酸氢钠溶液), 用二氯甲烷(10 mL $\times$ 3)萃取, 合并的有机物用饱和食盐水(10 mL)洗涤, 干燥, 过滤, 浓缩至干得到化合物 36-6(1.10 g, 1.849 mmol, 收率 91.80%)。ES-API: $[M+H]^+=595.4$ 。

步骤七: 在 0 °C 向化合物 36-6(1.10 g, 1.849 mmol)的二氯甲烷(15 mL)溶液中添加 N,N-二异丙基乙胺(1.289 mL, 7.398 mmol), 然后加入氯甲酸 4-硝基苯酯(0.56 g, 2.774 mmol)。反应在 0 °C 下搅拌 10 分钟。LC-MS 显示反应完毕, 得到化合物 36-7, 无需进一步纯化即可用于下一步。

步骤八: 在 0 °C 下, 向化合物 36-7(1.14 g, 1.836 mmol)的二氯甲烷(15 mL)溶液中添加(叔丁氧羰基)-L-丝氨酸甲酯 (431 mg, 1.966 mmol)和 N,N-二异丙基乙胺(0.34 mL, 1.964 mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。将反应液用二氯甲烷(20 mL)稀释, 用饱和食盐水(15 mL $\times$ 2)洗涤。将有机层经无水硫酸钠干燥, 过滤并真空浓缩。将残余物通过自动快速色谱法在硅胶上(0-2% 甲醇/二氯甲烷)纯化得到化合物 36-8(0.60 g, 0.714 mmol, 收率: 38.89%)。

步骤九: 在 0 °C 下, 向化合物 36-8(600.0 mg, 0.714 mmol)的四氢呋喃(15.0 mL)和水(3.0 mL)溶液中添加氢氧化锂(29.97 mg, 0.714 mmol), 并将反应混合物在 0 °C 下搅拌 1.5 小时。LCMS 监测反应完毕后用 1M 盐酸水溶液调节混合物的 pH=3~5, 并用乙酸乙酯(5 mL $\times$ 4)萃取。有机层经无水硫酸钠干燥, 过滤并真空浓缩至干, 得到粗产物化合物 36-9, 不经进一步纯化即用于下一步反应。ES-API $[M+H]^+=826.4$ 。

步骤十: 在 0 °C 向化合物 36-9(500.0 mg, 0.605 mmol)的二氯甲烷(10 mL)溶液中添加(3S)-1,2-二噻-3-羧酸甲酯 (450.64 mg, 1.211 mmol)、NMM(0.632 mL, 8.475 mmol)、1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(290.1 mg, 1.513 mmol)和 1-羟基苯并三唑(41.0 mg, 0.303 mmol)。将溶液温热至室温过夜。反应完毕后用水(15 mL)猝灭反应并用二氯甲烷(10 mL $\times$ 3)萃取。将有机层用盐水(10 mL)洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 过滤, 并减压浓缩。将粗品通过自动快速色谱法在硅胶上 0-3% 甲醇/二氯甲烷)纯化得到化合物 36-10(0.30 g, 0.315 mmol, 收率: 52.05%)。ES-API $[M+H]^+=952.4$ 。

步骤十一: 在 0 °C 下, 向化合物 36-10(300.0 mg, 0.315 mmol)的四氢呋喃(15.0 mL)和水(3.0 mL)的溶液中添加氢氧化锂(13.22 mg, 0.315 mmol), 并将反应混合物在室温下搅拌 18 小时。反应完毕, 用 1M 盐酸水溶液调节混合物的 pH=3~5, 并用乙酸乙酯(25 mL $\times$ 4)萃取。有机层经无水硫酸钠干燥, 过滤并真空浓缩至干, 得到化合物 36-11 (0.28 g, 0.312 mmol, 收率: 99.17%)。ES-API $[M+H]^+=896.3$ 。

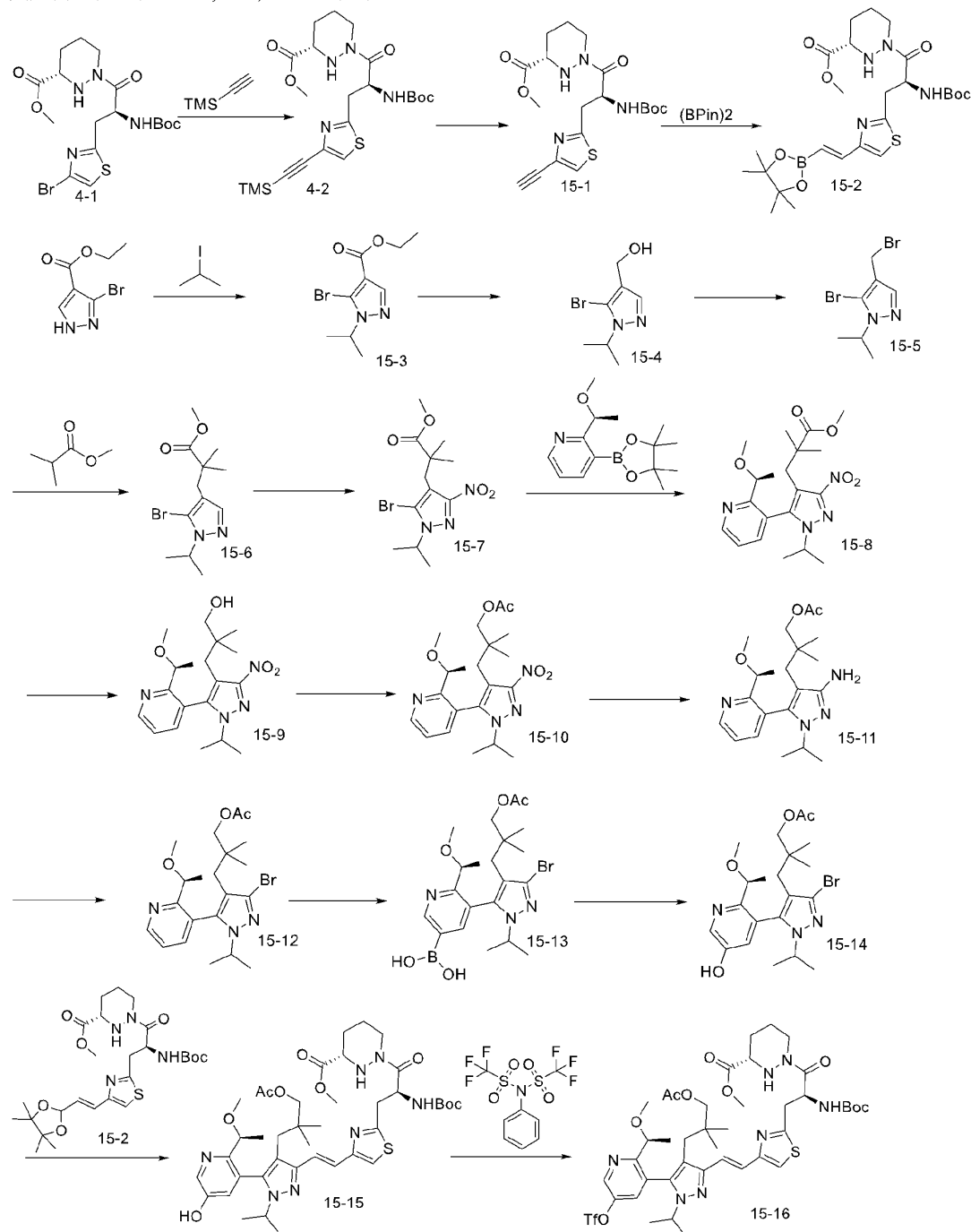
步骤十二: 冰水浴下, 向化合物 36-11(280 mg, 0.312 mmol), N, N-二异丙基乙胺(2019.37 mg, 15.624 mmol)和 1-羟基苯并三唑(0.42 g, 3.125 mmol)的二氯甲烷(5 mL)溶液加入 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(1797.05 mg, 9.374 mmol), 反应混合物室温搅拌 18 小时。LCMS 检测反应已经完全, 反应液用 1M 稀盐酸(100 mL $\times$ 2)和饱和食盐水 (150 mL $\times$ 3)洗涤, 有机相经无水硫酸钠干燥、过滤、浓缩至干。粗品经自动快速色谱法在硅胶上(四氢呋喃: 石油醚=0~95%)纯化得到化合物 36-12(80.0 mg, 0.091 mmol, 收率: 29.0%)。ES-API: $[M+H]^+=878.3$ 。

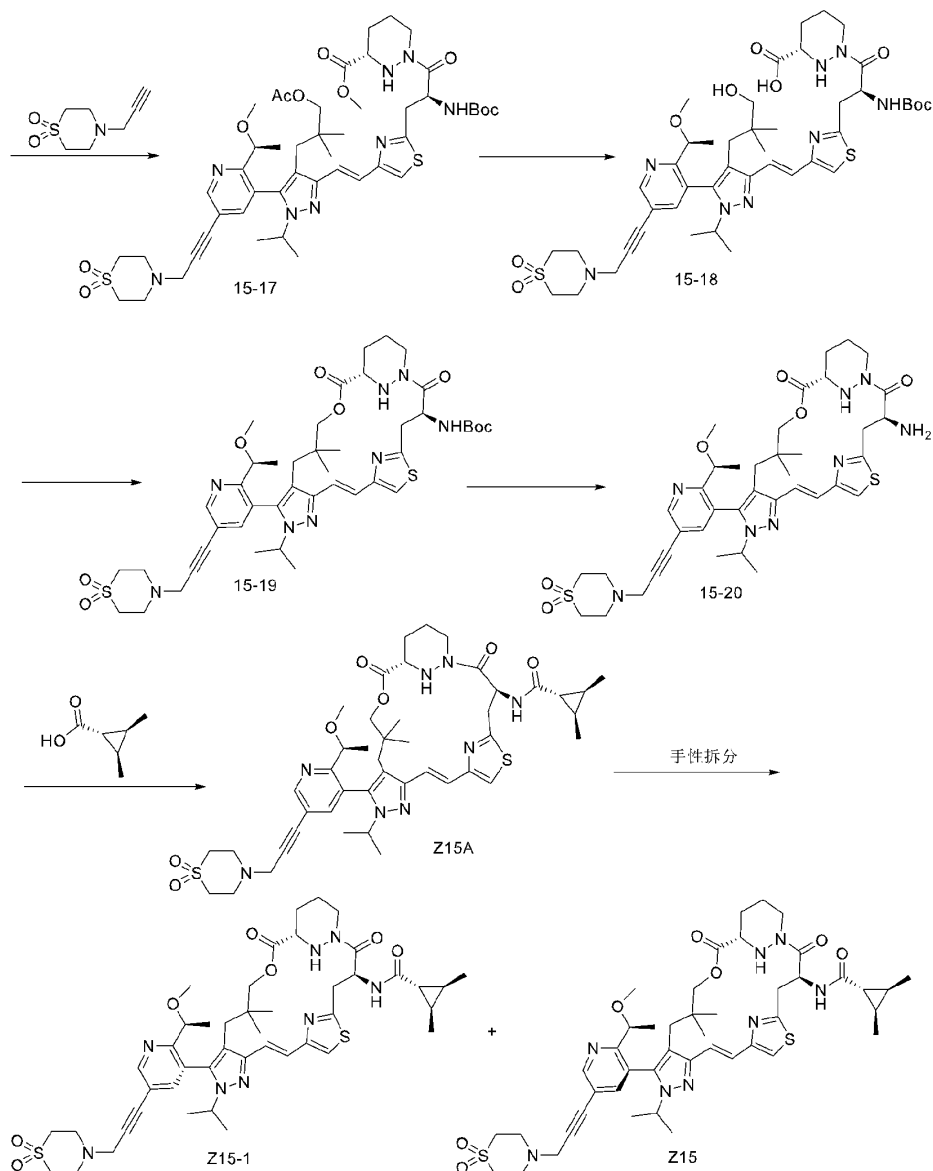
步骤十三: 将盐酸二氧六环溶液(1.5 mL, 4.0M, 6.0 mmol) 加入到化合物 36-12(80.0 mg, 0.091 mmol)的甲醇溶液 (0.5 mL), 反应液室温搅拌 0.5 小时, LCMS 检测反应已经完全, 减压浓缩得到化合物 36-13(88.0 mg, 粗品)。ES-API: $[M+H]^+=778.3$ 。

步骤十四: 冰水浴下, 向化合物 36-13(88.0 mg, 粗品)的 N,N-二甲基甲酰胺(2 mL)溶液依次加入(1r,2R,3S)-2,3-二甲基环丙烷-1-羧酸(15.5 mg, 0.137 mmol)、N,N-二异丙基乙胺(60.0 mL, 0.455 mmol)和 2-(7-氮杂苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯(52.0 mg, 0.137 mmol)。反应混合物升至室温搅拌 10 分钟。LCMS 检测反应已经完

全，向反应液加入 50.0 mL 乙酸乙酯稀释，然后用水(50.0 mL)和饱和食盐水 (20.0 mL* 3)洗涤，有机相经无水硫酸钠干燥、过滤、浓缩至干。残留物用制备 HPLC(碳酸氢铵法 1)纯化得到 (1r,2R,3S)-N-((7³S,9S)-1²-(5-(3-(1,1-二氧化硫代吗啉代)丙-1-炔-1-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1¹-乙基-(Ra)-3,3-二甲基-6,8,12-三氧代-7¹,7²,7³,7⁴,7⁵,7⁶-六氢-1¹H-5,11-二氧杂-13-氮杂-1(3,5)-吡咯-7(3,1)-咪唑环十一烷-9-基)-2,3-二甲基环丙烷-1-甲酰胺(Z36, 13.0 mg, 0.015 mmol, 收率: 16.34 %)。ES-API: [M+H]⁺= 874.3。

实施例 7 化合物 Z15A, Z15, Z15-1 的合成





步骤一：氮气保护下，将化合物 4-1(1.0 g, 2.10 mmol)，双三苯基膦二氯化钯 (150 mg, 0.21 mmol)，碘化亚铜 (40 mg, 0.21 mmol)，三乙胺(4.4 mL, 31.42 mmol)溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (5 mL)，加入三甲基乙炔基硅(1.48 mL, 10.47 mmol)，反应在微波反应器中 80℃ 搅拌 1 个半小时。反应液加入乙酸乙酯(60 mL)，依次用水(30 mL×2)和饱和食盐水(30 mL×2)洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩。粗品用快速硅胶柱纯化(乙酸乙酯/石油醚：0-60%)得到化合物 4-2 (850 mg, 收率 82.0%)，淡棕色固体。ES-API:[M+H]⁺= 495.1。

步骤二：化合物 4-2(850 mg, 1.718 mmol)溶于甲醇(12 mL)，冰浴下加入碳酸钾(712 mg, 5.15 mmol)，反应在室温下搅拌 1 小时。反应液过滤，滤液倒入冰水中，用乙酸乙酯(100 mL)萃取。有机相用饱和食盐水(30 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩。粗品用快速硅胶柱纯化(乙酸乙酯/石油醚：0-80%)得到化合物 15-1 (425 mg, 收率 58.5%)，淡黄色固体。ES-API:[M+H]⁺= 423.1。

步骤三：氮气保护下，氯化亚铜(9 mg, 0.09 mmol)，叔丁醇钠(17 mg, 0.18 mmol)和 4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽(51 mg, 0.09 mmol)溶于无水四氢呋喃(5 mL)，反应在室温下搅拌 30 分钟后，加入频哪醇双联硼酸酯(271 mg, 1.06 mmol)的四氢呋喃溶液(2 mL)，反应在室温下搅拌 10 分钟，然后加入化合物 15-1(375 mg, 0.89 mmol)和无水甲醇 (57 mg, 1.78 mmol) 的四氢呋喃溶液(2 mL)，反应在室温下继续搅拌 4 小时。反应液过滤，滤液浓缩。粗品用快速硅胶柱纯化(四氢呋喃/石油醚：0-60%)得到化合物 15-2(350 mg, 收率 71.6%)，白色固体。ES-API: [M+H]⁺= 551.2。

步骤四：3-溴-1-H-吡唑-4-甲酸乙酯(11.0 g, 50.22 mmol)溶于乙腈(150 mL)，室温下加入碳酸铯(32.72 g, 100.44 mmol)和碘代异丙烷(12.81 g, 75.33 mmol)，反应在 85 °C 搅拌 18 小时。反应液浓缩，加入乙酸乙酯(300 mL)，依次用水(100 mL)，饱和食盐水(100 mL)洗涤，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩。粗品用快速硅胶柱纯

化(乙酸乙酯/石油醚: 0-20%)得到化合物 15-3 (4 g, 收率 30.5%), 无色液体。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.98 (s, 1H), 4.79 (hept, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.31 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.49 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H), 1.36 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。ES-API: [M+H]⁺ = 261.1, 263.1。

步骤五: 化合物 15-3(500 mg, 1.92 mmol)溶于四氢呋喃(10 mL), 在 0 °C 滴加 DIBAL-H (4.21 mL, 4.21 mmol, 1.0M 正己烷溶液), 反应在室温下搅拌 1 小时。反应液冷却到 0 °C, 缓慢加入饱和酒石酸钠钾溶液(20 mL)淬灭反应, 在室温下搅拌 1 小时, 乙酸乙酯萃取(30 mL×2), 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。粗品用快速硅胶柱纯化(甲醇/二氯甲烷: 0-5%)得到化合物 15-4(400 mg, 收率 95.3%), 无色固体。ES-API: [M+H]⁺ = 219.1, 221.1。

步骤六: 化合物 15-4(3.25 g, 14.83 mmol)和三苯基磷(5.84 mg, 22.25 mmol)溶于二氯甲烷(70 mL), 0 °C 下加入四溴化碳(8.36 g, 25.22 mmol)的二氯甲烷溶液(15 mL), 反应在室温下搅拌 18 小时。反应液浓缩, 粗品用快速硅胶柱纯化(乙酸乙酯/石油醚: 0-15%)得到化合物 15-5 (2.53 g, 收率 60.5%), 无色液体。

步骤七: 异丁酸甲酯 (1.09 g, 10.64 mmol)溶于四氢呋喃(40 mL)在-70 °C 滴加 2.0M 二异丙基氨基锂的四氢呋喃/正己烷溶液(5.32 mL, 10.64 mmol), 反应在-70 °C 搅拌 1 小时。滴加化合物 15-5(2 g, 7.09 mmol)的四氢呋喃溶液(3 mL), 反应在-70 °C 搅拌 1 小时, 然后缓慢升到室温搅拌 1 小时。反应液用饱和氯化铵溶液淬灭(25 mL), 用乙酸乙酯萃取(100 mL)。有机相用饱和食盐水洗涤(50 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。粗品用快速硅胶柱纯化(乙酸乙酯/石油醚: 0-20%)得到化合物 15-6 (2.0 g, 收率 93.0%), 淡黄色液体。ES-API: [M+H]⁺ = 303.1, 305.1。

步骤八: 化合物 15-6 (2 g, 6.60 mmol)溶于乙酸酐(15 mL), 在 0 °C 滴加浓硝酸(2.18 mL, 19.79 mmol), 然后在室温下搅拌 1 小时。反应液倒入冰水中, 缓慢加入饱和碳酸氢钠溶液(50 mL), 乙酸乙酯萃取(80 mL×2)。有机相用水(50 mL×2), 饱和食盐水洗涤(50 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。粗品用快速硅胶柱纯化(乙酸乙酯/石油醚: 0-30%)得到粗品, 粗品用快速硅胶柱纯化(乙酸乙酯/石油醚: 0-20%)得到化合物 15-7 (2.0 g, 收率 87.1%), 淡黄色固体。ES-API: [M+H]⁺ = 348.1, 350.1。

步骤九: 化合物 15-7(150 mg, 0.43 mmol), 2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)吡啶 (170 mg, 0.65 mmol)溶于甲苯(2.5 mL), 和水(0.5 mL)加入磷酸钾(274 mg, 1.29 mmol), 甲磺酰氧基(二金刚烷基-正丁基膦基)-2'-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(II) (47 mg, 0.065 mmol), 用氮气吹 30 秒, 反应在微波反应器中 110 °C 搅拌 1 小时。反应液加入乙酸乙酯(40 mL)和水(5 mL)。分离的有机相用饱和食盐水(10 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。粗品用快速硅胶柱纯化(乙酸乙酯/石油醚: 0-60%)得到化合物 15-8(125 mg, 收率 71.7%), 淡棕色液体。ES-API: [M+H]⁺ = 405.3。

步骤十: 化合物 15-8(625 mg, 1.55 mmol)溶于二氯甲烷(15 mL), 在-70 °C 滴加 DIBAL-H (3.40 mL, 3.40 mmol, 1M 正己烷溶液), 反应在-70 °C 搅拌 1 小时。反应液依次加入水(0.1 mL), 15%氢氧化钠溶液(0.1 mL), 水(0.25 mL), 反应在室温下搅拌 15 分钟, 加入无水硫酸镁, 继续搅拌 15 分钟, 过滤, 滤饼用乙酸乙酯洗涤, 滤液减压浓缩。粗品用快速硅胶柱纯化(甲醇/二氯甲烷: 0-5%)得到化合物 15-9(450 mg, 收率 77.4%), 淡棕色液体。ES-API: [M+H]⁺ = 377.2。

步骤十一: 化合物 15-9(450 mg, 1.20 mmol), 二异丙基乙胺(463 mg, 3.59 mmol)和 4-二甲氨基吡啶(15 mg, 0.12 mmol)溶于二氯甲烷(10 mL), 在 0 °C 加入乙酸酐(183 mg, 0.79 mmol), 反应在 0 °C 搅拌 30 分钟。反应液浓缩, 粗品用快速硅胶柱纯化(乙酸乙酯/石油醚: 0-60%)得到化合物 15-10(485 mg, 收率 97.0%), 淡黄色粘稠状液体。ES-API: [M+H]⁺ = 419.2。

步骤十二: 化合物 15-10(485 mg, 1.16 mmol)溶于乙醇(12 mL)和水(4.8 mL), 室温下加入铁粉(323 mg, 5.80 mmol)和氯化铵(310 mg, 5.80 mmol), 反应在 80 °C 搅拌 4 小时。反应液过滤, 滤饼用甲醇洗涤, 滤液减压浓缩, 加入二氯甲烷(30 mL)用饱和食盐水洗涤(20 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得到粗品用快速硅胶柱纯化(甲醇/二氯甲烷: 0-5%)得到化合物 15-11 (360 mg, 收率 80.0%), 淡黄色粘稠状液体。ES-API: [M+H]⁺ = 389.3。

步骤十三: 化合物 15-11 (260 mg, 0.67 mmol)溶于乙腈(15 mL), 冰浴下加入溴化亚铜(192 mg, 1.34 mmol), 溴化铜 (15 mg, 0.07 mmol), 然后滴加亚硝酸叔丁酯(103 mg, 1.00 mmol)的乙腈溶液(0.5 mL), 反应在 50 °C 搅拌 3 小时。反应液加入水(15 mL), 乙酸乙酯萃取(40 mL×2)。合并有机相用饱和食盐水洗涤(30 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得到粗品用快速硅胶柱纯化(乙酸乙酯/石油醚: 0-60%)得到化合物 15-12(220 mg, 收率 72.7%), 淡黄色粘稠状液体。ES-API: [M+H]⁺ = 452.1, 454.1。

步骤十四: 化合物 15-12(170 mg, 0.38 mmol), 双联频哪醇硼酸酯(162 mg, 0.64 mmol), (1,5-环辛二烯)氯化铱(I)二聚体(25 mg, 0.038 mmol)和 4,4'-二叔丁基-2,2'-联吡啶 (20 mg, 0.075 mmol)溶于环己烷(15 mL)中。反应在氮气氛围下 80 °C 搅拌 17 小时。反应液浓缩得到化合物 15-13 (372 mg, 粗品), 黑色油状液体。ES-API: [M+H]⁺ = 496.1, 498.1。

步骤十五: 将化合物 15-13 (372 mg, 粗品)溶于乙腈(6 mL), 冰浴下加入 30%过氧化氢(128 mg, 0.33 mmol), 反应升至室温搅拌 2 小时。反应完毕后, 反应液用饱和亚硫酸钠(30 mL)淬灭。并用乙酸乙酯(50 mL)萃取。有机相用饱和食盐水(30 mL)洗涤后, 干燥浓缩得到粗品。粗品用快速硅胶柱纯化(四氢呋喃/石油醚: 0-50%)得到目标产物化合物 15-14 (150 mg, 两步收率 85.4%), 黄色液体。ES-API: [M+H]⁺ = 468.1, 470.1。

步骤十六: 化合物 15-14 (125 mg, 0.27 mmol)和化合物 15-2 (220 mg, 0.40 mmol)溶于甲苯(0.5 mL), 二氧六环 (1.5 mL)和水(0.5 mL), 加入磷酸钾(142 mg, 0.67 mmol), 1,1'-双(二-叔丁基膦)二茂铁二氯化钯(II) (26 mg, 0.040 mmol), 用氮气置换 3 次, 反应在 80 °C 搅拌 3 小时。反应液加入乙酸乙酯(50 mL)和水(15 mL)。分离的有机相用饱和食盐水(15 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。粗品用快速硅胶柱纯化(四氢呋喃/石油醚: 0-60%)得到化合物 15-15(160 mg, 收率 73.8%), 白色固体。ES-API: [M+H]⁺ = 812.3。

步骤十七：化合物 15-15 (110 mg, 0.135 mmol)溶于二氯甲烷(5 mL)，加入二异丙基乙胺(52 mg, 0.41 mmol)和 1,1,1-三氟-N-苯基-N-((三氟甲基)磺酰基)甲磺酰胺(72 mg, 0.20 mmol)，反应在室温条件下搅拌 2 小时。反应液浓缩。粗品用快速硅胶柱纯化(四氢呋喃/石油醚：0-60%)得到化合物 15-16(120 mg, 收率 93.8%)，白色固体。ES-API: $[M+H]^+=944.2$ 。

步骤十八：化合物 15-16 (120 mg, 0.13 mmol)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(5 mL)，加入 4-丙-2-炔基-硫代吗啉-1, 1-二氧化物(88 mg, 0.51 mmol)，双三苯基膦二氯化铍(4.8 mg, 0.007 mmol)，碘化亚铜 (2.6 mg, 0.014 mmol)，N,N'-二异丙基乙胺 (27 mg, 0.038 mmol)和氯化锂 (22 mg, 0.51 mmol)，反应在氩气氛围下 80 °C 搅拌 18 小时。向反应液中加入水(20 mL)并用乙酸乙酯(30 mL*2)萃取。有机相用饱和食盐水(20 mL*2)洗涤后，干燥浓缩得到粗品。粗品用快速硅胶柱纯化(四氢呋喃/石油醚：0-60%)得到化合物 15-17 (100 mg, 收率 81.3%)，淡棕色固体。ES-API: $[M+H]^+=967.3$ 。

步骤十九：化合物 15-17 (130 mg, 0.134 mmol)溶于四氢呋喃(3 mL)和水(0.5 mL)，在 0 °C 加入单水氢氧化锂(17 mg, 0.40 mmol)，反应在室温下搅拌 18 小时。反应液用 1M 稀盐酸调 pH 到 6，乙酸乙酯(30 mL*2)萃取。有机相用无水硫酸钠干燥，浓缩得到化合物 15-18 (120 mg, 收率 98.0%)，淡黄色固体。ES-API: $[M+H]^+=911.3$ 。

步骤二十：化合物 15-18 (95 mg, 0.10 mmol)溶于二氯甲烷(10 mL)，室温下加入 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐 (560 mg, 2.92 mmol)，1-羟基苯并三唑(70 mg, 0.52 mmol)和二异丙基乙胺(404 mg, 3.13 mmol)，反应在室温下搅拌 18 小时。反应液加入二氯甲烷(25 mL)，用水(15 mL*2)，饱和食盐水洗涤(15 mL)，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩。得到粗品用快速硅胶柱纯化(甲醇/二氯甲烷：0-5%)得到化合物 15-19 (35 mg, 收率 37.6%)，白色固体。ES-API: $[M+H]^+=893.3$ 。

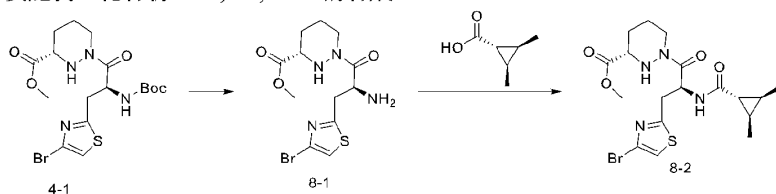
步骤二十一：化合物 15-19(30 mg, 0.034 mmol)溶于无水甲醇(0.2 mL)，0 °C 下加入 4.0M 氯化氢/二氧六环溶液(2.0 mL)，反应在室温下搅拌 1 小时。反应液浓缩得到化合物 15-20 (26 mg, 收率 97.6%)，白色固体。ES-API: $[M+H]^+=793.3$ 。

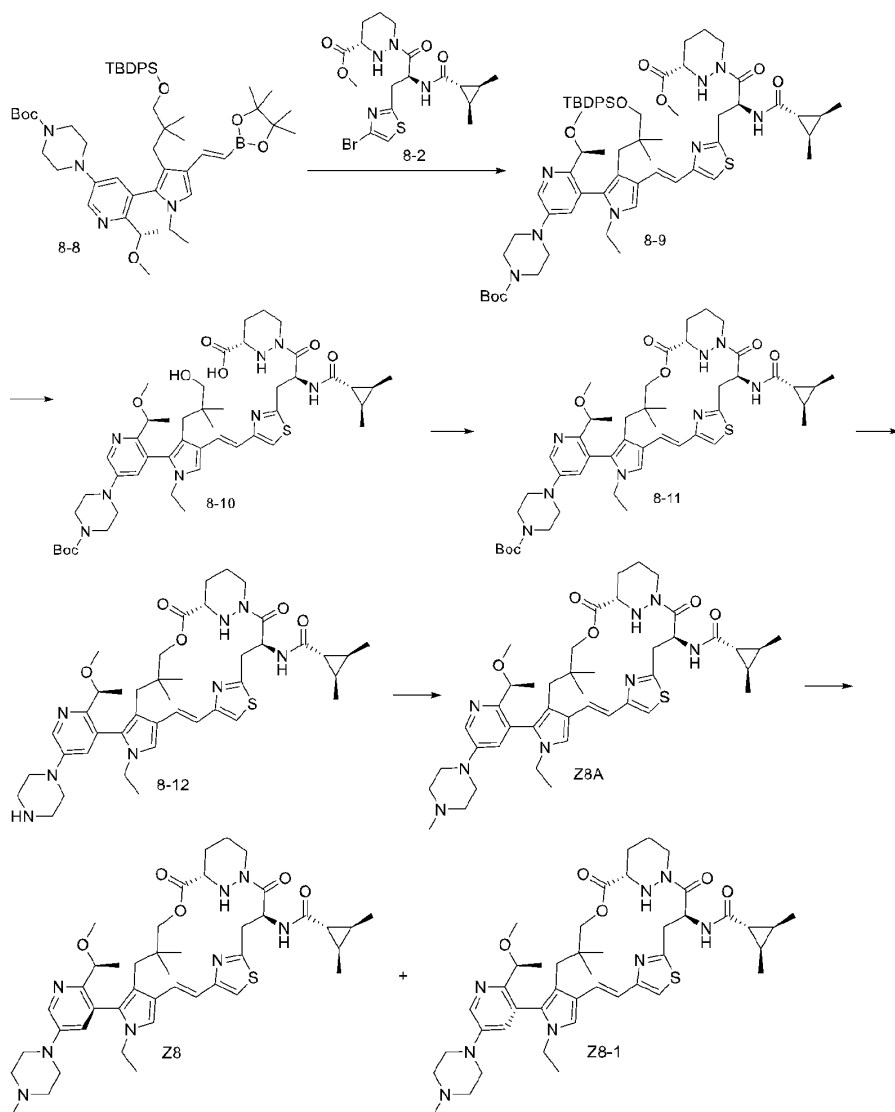
步骤二十二：化合物 15-20 (26 mg, 0.033 mmol)溶于二氯甲烷 (5 mL)，加入 (1r, 2R, 3S)-2,3-二甲基环丙烷-1-甲酸(6 mg, 0.049 mmol)，2-(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯(25 mg, 0.066 mmol)，N,N'-二异丙基乙胺(26 mg, 0.20 mmol)，反应在室温条件下搅拌 1 小时。向反应液中加入水(10 mL)，用乙酸乙酯(40 mL)萃取。有机相用饱和食盐水(10 mL)洗涤后，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩。粗品用制备 HPLC(碳酸氢铵法 1)纯化得到目标产物(1r, 2R, 3S)-N-((4²Z,8³S,2E,6S)-1⁵-(5-(3-(1,1-二氧化硫代吗啉基)丙-1-炔-1-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1¹-异丙基-12,12-二甲基-7,9-二氧代-8¹,8²,8³,8⁴,8⁵,8⁶-六氢-1¹H -10-氧杂-4(4, 2)-噻唑-8(1,3)-哒嗪-1(3,4)-吡唑环十三烷-2-烯-6-基)-2,3-二甲基环丙烷-1-甲酰胺(Z15A, 19 mg, 收率 65.2%)，白色固体。ES-API: $[M+H]^+=889.3$ 。

步骤二十三：化合物 Z15A(18 mg, 0.020 mmol)经手性制备拆分(分离柱：IB, 250mm*4.6mm*5um, 流动相：正己烷：乙醇：二乙胺)=50:50: 2, 流速：1ml/min, 柱温：30 °C)得到 2 个异构体化合物。其中一个异构体化合物结构任意指定为(1r, 2R, 3S)-N-((4²Z,8³S,2E,6S)-1⁵-(R_a)-(5-(3-(1,1-二氧化硫代吗啉基)丙-1-炔-1-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1¹-异丙基-12,12-二甲基-7,9-二氧代-8¹,8²,8³,8⁴,8⁵,8⁶-六氢-1¹H -10-氧杂-4(4, 2)-噻唑-8(1,3)-哒嗪-1(3,4)-吡唑环十三烷-2-烯-6-基)-2,3-二甲基环丙烷-1-甲酰胺(Z15, 5 mg, 保留时间 8.536 min, 收率 27.8%)，白色固体。ES-API: $[M+H]^+=889.3$ ；

另一个异构体化合物结构任意指定为(1r, 2R, 3S)-N-((4²Z,8³S,2E,6S)-1⁵-(S_a)-(5-(3-(1,1-二氧化硫代吗啉基)丙-1-炔-1-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1¹-异丙基-12,12-二甲基-7,9-二氧代-8¹,8²,8³,8⁴,8⁵,8⁶-六氢-1¹H -10-氧杂-4(4, 2)-噻唑-8(1,3)-哒嗪-1(3,4)-吡唑环十三烷-2-烯-6-基)-2,3-二甲基环丙烷-1-甲酰胺(Z15-1, 8 mg, 保留时间 9.778 min, 收率 44.4%)，白色固体。ES-API: $[M+H]^+=889.3$ 。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.80 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.37 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 5.47 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.01 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.21 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.11 – 3.89 (m, 3H), 3.76 (s, 2H), 3.65 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.55 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.26 – 3.08 (m, 9H), 3.07 – 2.99 (m, 4H), 2.80 – 2.70 (m, 2H), 2.13 – 2.00 (m, 2H), 1.77 – 1.66 (m, 2H), 1.50 – 1.40 (m, 4H), 1.28 – 1.23 (m, 6H), 1.19 – 1.12 (m, 3H), 1.09 – 1.02 (m, 6H), 0.83 (s, 3H), 0.43 (s, 3H)。

实施例 8 化合物 Z8A, Z8, Z8-1 的合成





5 步骤一：将 4 M 氯化氢-二氧六环溶液(5 mL)加入到化合物 4-1 (1 g, 2.1 mmol)的甲醇(1 mL) 溶液中，室温搅拌 1 小时。反应结束后，浓缩得到白色固体化合物 8-1(867 mg)。ES-API: $[M+H]^+=377.0$ 。

步骤二：将化合物 8-1 (867 mg, 2.10 mmol)和 N,N-二异丙基乙胺(1.83 mL, 10.45 mmol)溶于二氯甲烷(20 mL)中，依次加入(1*r*,2*R*,3*S*)-2,3-二甲基环丙烷-1-羧酸 (263 mg, 2.31 mmol)和 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯 (1200 mg, 3.15 mmol)，室温搅拌 1 小时。反应液依次用 5 mL 水和 5 mL 饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤浓缩并用快速硅胶柱(0-50% 四氢呋喃/石油醚)纯化得到白色固体化合物 8-2 (900 mg, 收率 91%)。ES-API: $[M+H]^+=473.1, 475.0$ 。

步骤三：氮气保护下，化合物 8-8 (80 mg, 0.09 mmol)，化合物 8-2(430 mg, 0.09 mmol)，[1,1'-双(二叔丁基膦)二茂铁]二氯化钯 (6 mg, 0.01 mmol)和磷酸钾 (57 mg, 0.27 mmol)的甲苯(0.9 mL)，二氧六环(0.3 mL)和水(0.3 mL)混合溶液微波 75 °C 反应 0.5 小时。反应液用 1mL 饱和食盐水，1 mL 水洗，2 mL 乙酸乙酯萃取，有机相合并，无水硫酸钠干燥，过滤浓缩并用快速硅胶柱(0-30%四氢呋喃/石油醚)纯化得到化合物 8-9 (90 mg, 收率 86.60%)。ES-API: $[M+H]^+=1157.2$ 。

步骤四：往化合物 8-9(70 mg, 0.060 mmol)的四氢呋喃溶液 (2 mL)加入四丁基氟化铵 (1 mL, 1.00 mmol)，70 °C 搅拌 5 小时。反应液溶于 5 mL 饱和氯化铵溶液，5 mL 乙酸乙酯萃取三遍。有机相合并，无水硫酸钠干燥，过滤旋干得到化合物 8-10 (40 mg)。ES-API: $[M+H]^+=905.2$ 。

20 步骤五：将化合物 8-10 (120 mg, 0.133 mmol)溶于二氯甲烷(20 mL)，加入 N,N-二异丙基乙胺(0.81 mL, 4.64 mmol)，1-羟基苯并三唑(143 mg, 1.06 mmol)和 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(762 mg, 3.98 mmol)，室温搅拌过夜。反应液用水洗涤，浓缩并用制备薄层色谱板(二氯甲烷:甲醇=20:1)纯化得到白色固体化合物 8-11 (60 mg, 收率 51%)。ES-API: $[M+H]^+=887.2$ 。

步骤六：将氯化氢-二氧六环溶液(1 mL, 4 mmol)滴加到化合物 8-11(30 mg, 0.034 mmol)的甲醇(0.2 mL)溶液中，室温搅拌 1 小时。反应液浓缩，得到化合物 8-12(27 mg, 0.034 mmol)。ES-API: $[M+H]^+=787.3$ 。

步骤七：将化合物 8-12(27 mg, 0.034 mmol)溶于甲醇(1 mL)，冰浴条件下加入一滴的 37% 甲醛水溶液，随后加入醋酸硼氢化钠(11 mg, 0.051 mmol)，室温搅拌 1 小时。反应结束后，用 3 mL 饱和碳酸氢钠溶液淬灭，5 mL 乙酸乙酯萃取三遍。有机相合并，无水硫酸钠干燥，过滤旋干后用制备薄层色谱板(二氯甲烷：甲醇 = 10: 1)纯化得到

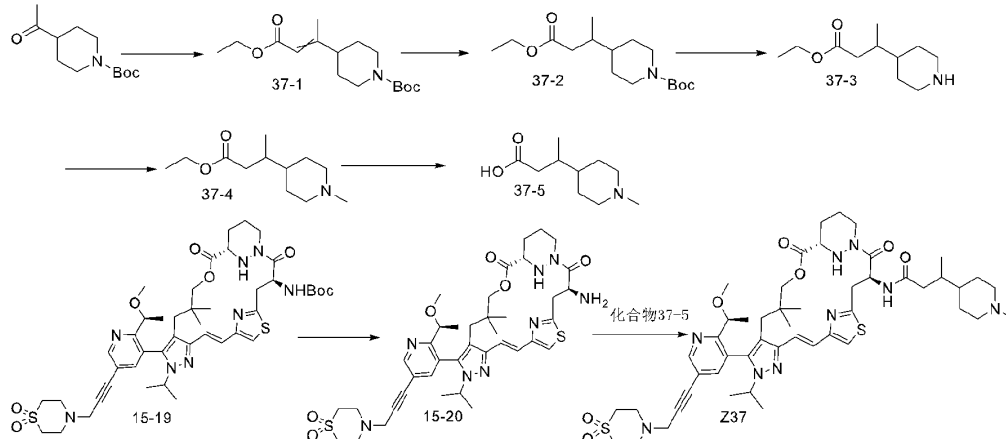
(1r,2S,3R)-N-((4²Z,8³R,2E,6R)-1¹-乙基-1⁵-(2-((S)-1-甲氧基乙基)-5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-12,12-二甲基-7,9-二氧代-8¹,8²,8³,8⁴,8⁵,8⁶-六氢-1¹H-10-氧杂-4(4,2)-噻唑-8(1,3)-吡嗪-1(3,4)-吡咯环十三烷-2-烯-6-基)-2,3-二甲基环丙烷-1-甲酰胺(Z8A, 10 mg, 收率 36%)。ES-API: $[M+H]^+=801.3$ 。

步骤八：将化合物 Z8A(8 mg)用制备 HPLC(碳酸氢铵法 1)纯化得到 2 个异构体化合物。其中一个异构体化合物

结构任意指定为(1r,2R,3S)-N-((4²Z,8³R,2E,6R)-1¹-乙基-(R_a)-1⁵-(2-((S)-1-甲氧基乙基)-5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-12,12-二甲基-7,9-二氧代-8¹,8²,8³,8⁴,8⁵,8⁶-六氢-1¹H-10-氧杂-4(4,2)-噻唑-8(1,3)-吡嗪-1(3,4)-吡咯环十三烷-2-烯-6-基)-2,3-二甲基环丙烷-1-甲酰胺(Z8, 2.77 mg, 收率 35%，保留时间：7.48 min)。ES-API: $[M+H]^+=801.3$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.37 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.41 – 7.29 (m, 2H), 7.11 (s, 1H), 7.08 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 5.53 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 5.00 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 4.21 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.12 (q, J = 6.1 Hz, 1H), 3.95 – 3.76 (m, 3H), 3.67 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 3.53 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.27 – 3.21 (m, 4H), 3.21 – 3.18 (m, 1H), 3.17 (s, 3H), 3.14 – 3.05 (m, 1H), 2.78 – 2.66 (m, 1H), 2.62 – 2.54 (m, 1H), 2.49 – 2.42 (m, 4H), 2.35 – 2.25 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 1.99 – 1.90 (m, 1H), 1.79 – 1.71 (m, 1H), 1.69 – 1.55 (m, 1H), 1.53 – 1.39 (m, 1H), 1.32 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.23 – 1.10 (m, 3H), 1.10 – 1.02 (m, 9H), 0.70 (s, 3H), 0.31 (s, 3H)。

另一个异构体化合物结构任意指定为(1r,2R,3S)-N-((4²Z,8³R,2E,6R)-1¹-乙基-(S_a)-1⁵-(2-((S)-1-甲氧基乙基)-5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-12,12-二甲基-7,9-二氧代-8¹,8²,8³,8⁴,8⁵,8⁶-六氢-1¹H-10-氧杂-4(4,2)-噻唑-8(1,3)-吡嗪-1(3,4)-吡咯环十三烷-2-烯-6-基)-2,3-二甲基环丙烷-1-甲酰胺(Z8-1, 1.30 mg, 收率 16%，保留时间：7.36 min)。ES-API: $[M+H]^+=801.3$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.38 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.34 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.78 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 5.46 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 4.96 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.21 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 4.02 – 3.88 (m, 2H), 3.69 – 3.60 (m, 2H), 3.57 – 3.45 (m, 2H), 3.27 – 3.11 (m, 6H), 3.09 (s, 3H), 2.71 (s, 2H), 2.48 – 2.39 (m, 4H), 2.22 (s, 3H), 2.16 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 2.05 – 1.97 (m, 1H), 1.84 – 1.64 (m, 2H), 1.54 – 1.39 (m, 1H), 1.21 – 1.10 (m, 9H), 1.09 – 1.03 (m, 6H), 0.78 (s, 3H), 0.47 (s, 3H)。

实施例 9 化合物 Z37 的合成



步骤一：将氢氧化钠(1.27 g, 31.67 mmol)加入到 30.0 mL 无水四氢呋喃中。0 °C 下，滴加入膦酰基乙酸三乙酯(7.10 g, 31.676 mmol)的四氢呋喃(10 mL)的溶液。反应 1 小时后，再加入 4-乙酰哌啶-1-甲酸叔丁酯(6.0 g, 26.39 mmol)的四氢呋喃溶液(30 mL)，加完后，将反应液升温至 20 °C，反应 3 小时。反应完全，用饱和氯化铵(60 mL)淬灭反应。加入乙酸乙酯(200 mL)萃取，无水硫酸钠干燥有机相，减压旋干溶剂得到化合物 37-1(5.40 g, 收率：68.79%)。ES-API: $[M-56+H]^+=225.3$ 。

步骤二：向化合物 37-1(5.4 g, 18.158 mmol)的乙醇(20.0 mL)溶液中加入 Pd/C(0.6 g)，氢气氛围下在 25 °C 搅拌 3~12h。LCMS 监测反应完成后，过滤溶液，减压干燥滤液，得到化合物 37-2(4.0 g, 收率：73.57%)。ES-API: $[M-Boc+H]^+=200.1$ 。

步骤三：0 °C 下，向化合物 37-2 (1.11 g, 3.707 mmol)的二氯甲烷(5.0 mL)溶液中加入三氟乙酸(5.0 mL, 65.0 mmol)，搅拌 1h。LCMS 检测反应完毕后减压旋干溶剂，得到化合物 37-3(1.50 g, 粗品)，直接用于下一步反应。ES-API: $[M+H]^+=200.2$ 。

步骤四：向化合物 37-3 (0.74 g, 3.707 mmol)的甲醇(20.0 mL)溶液中加入 Pd/C(0.3 g)和多聚甲醛(1.0 mL, 12.7 mmol)，在氢气氛围下于 25 °C 搅拌 18h。反应完成后，过滤溶液，浓缩滤液得到化合物 37-4(0.50 g, 收率：63.23%)。ES-API: $[M-56+H]^+=214.3$ 。

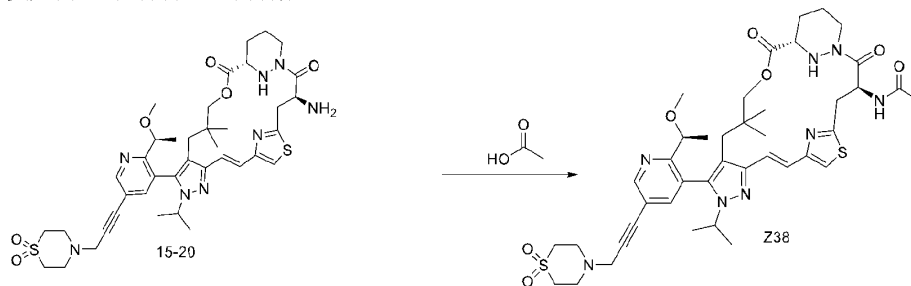
步骤五：向化合物 37-4 (100 mg, 0.469 mmol)的四氢呋喃/水(6.0 mL/1.0 mL)溶液中加入氢氧化锂(118.0 mg, 2.813

mmol), 60 °C 搅拌 12h。LC-MS 监测实验完成后, 减压旋干蒸发溶剂, 得到化合物 37-5(1.50 g, 粗品), 直接用于下一步反应。ES-API: $[M-56+H]^+ = 186.3$ 。

步骤六: 化合物 15-19 (60.0 mg, 0.067 mmol) 中加入 4.0M 盐酸/二氧六环溶液(1 mL, 4.000 mmol), 将混合物在室温下搅拌 1 小时。反应完毕后, 将混合物真空浓缩至干得到化合物 15-20(70.0 mg, 粗品), 白色固体。ES-API: $[M-56+H]^+ = 793.3$ 。

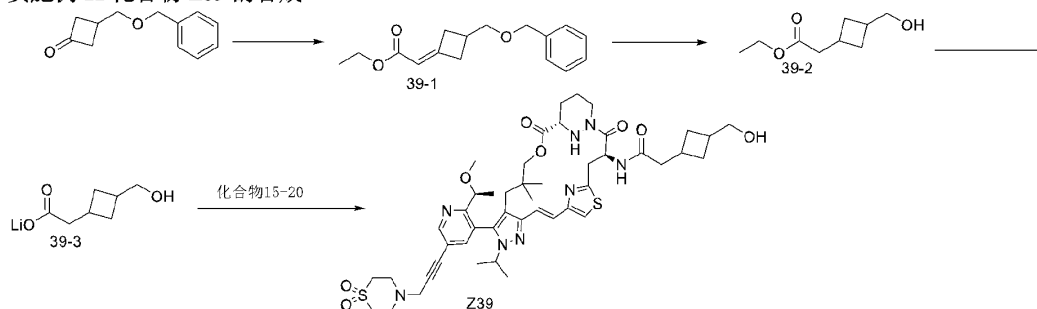
步骤七: 向化合物 15-20 (23.79 mg, 0.03 mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺(2 mL) 溶液中加入化合物 37-5(22.23 mg, 0.120 mmol)、(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯(57.04 mg, 0.150 mmol) 和 N,N-二异丙基二胺(0.030 mL, 0.180 mmol), 并且将反应混合物在室温下搅拌 1 小时。LCMS 监测反应完全, 反应液制备 HPLC(甲酸法 2) 纯化得到 N-((4²Z,8³S,2E,6S)-1⁵-(5-(3-(1,1-二氧化硫代吗啉代)丙-1-炔-1-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基) 吡啶-3-基)-1'-异丙基-12,12-二甲基-7,9-二氧代-8¹,8²,8³,8⁴,8⁵,8⁶-六氢-1¹H-10-氧杂-4(4,2)-噻唑啉-8(1,3)-哒嗪-1(3,4)-吡啶环十三烷-2-烯-6-基)-3-(1-甲基哌啶-4-基)丁酰胺(Z37, 10.0 mg, 收率: 37.49%)。ES-API: $[M+H]^+ = 960.4$ 。

实施例 10 化合物 Z38 的合成



向化合物 15-20 (23.79 mg, 0.03 mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺(2 mL) 溶液中加入乙酸(7.20 mg, 0.120 mmol)、(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯(57.04 mg, 0.150 mmol) 和 N,N-二异丙基二胺(0.030 mL, 0.180 mmol), 并且将反应混合物在室温下搅拌 1 小时。LCMS 监测反应完全, 反应液制备 HPLC(甲酸法 2) 纯化得到 N-((4²Z,8³S,2E,6S)-1⁵-(5-(3-(1,1-二氧化硫代吗啉代)丙-1-炔-1-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基) 吡啶-3-基)-1'-异丙基-(Ra)-12,12-二甲基-7,9-二氧代-8¹,8²,8³,8⁴,8⁵,8⁶-六氢-1¹H-10-氧杂-4(4,2)-噻唑啉-8(1,3)-哒嗪-1(3,4)-吡啶环十三烷-2-烯-6-基)乙酰胺甲酸盐(Z38, 4.46 mg, 收率: 17.84%)。ES-API: $[M+H]^+ = 835.3$ 。

实施例 11 化合物 Z39 的合成



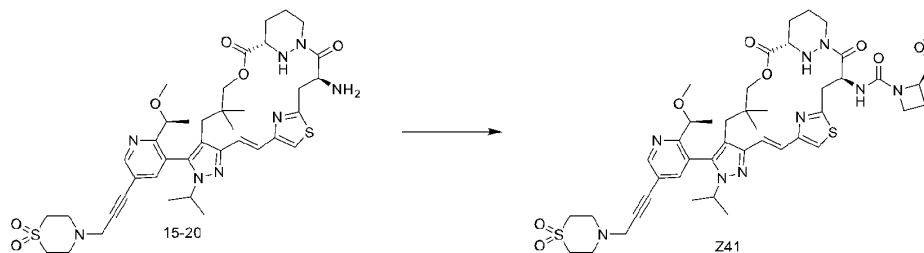
步骤一: 将氢氧化钠(0.50 g, 12.61 mmol)加入到 30.0 mL 无水四氢呋喃中。0 °C 下, 滴加入膦酰基乙酸三乙酯(2.83 g, 12.61 mmol)的四氢呋喃(10 mL)的溶液。反应 1 小时后, 再加入 3-(苄氧基)甲基)环丁烷-1-酮(2.0 g, 10.513 mmol)的四氢呋喃溶液(30 mL), 加完后, 将反应液升温至 20 °C, 反应 3 小时。反应完全, 用饱和氯化铵(30 mL)淬灭反应。加入乙酸乙酯(100 mL)萃取, 无水硫酸钠干燥有机相, 减压旋干溶剂得到化合物 39-1(2.26 g, 收率: 82.58%)。

步骤二: 向化合物 39-1(2.26 g, 8.681 mmol)的乙醇(20.0 mL)溶液中加入 Pd/C(0.6 g), 氢气氛围下在 25 °C 搅拌 3~12h。LCMS 监测反应完成后, 过滤溶液, 减压干燥滤液, 得到化合物 39-2(1.53 g, 粗品)。

步骤三: 向化合物 39-2(300 mg, 0.1742 mmol)的四氢呋喃/水(6.0 mL/1.0 mL)溶液中加入氢氧化锂(250.0 mg, 10.42 mmol), 60 °C 搅拌 12h。LC-MS 监测实验完成后, 减压旋干蒸发溶剂, 得到化合物 39-3(0.45 g, 粗品), 直接用于下一步反应。ES-API: $[M-18+H]^+ = 127.1$ 。

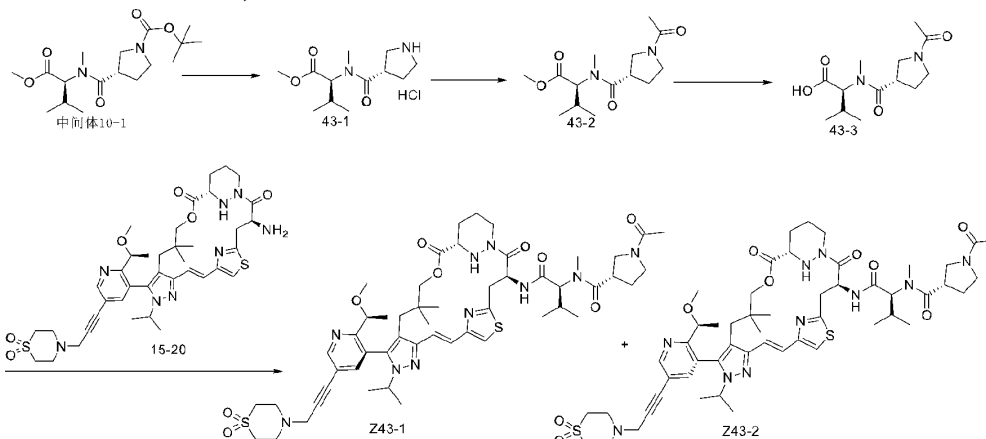
步骤四: 向化合物 15-20 (23.79 mg, 0.03 mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺(2 mL) 溶液中加入化合物 39-3 (17.3 mg, 0.120 mmol)、(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯(57.04 mg, 0.150 mmol) 和 N,N-二异丙基二胺(0.030 mL, 0.180 mmol), 并且将反应混合物在室温下搅拌 1 小时。LCMS 监测反应完全, 反应液用制备 HPLC(碳酸氢铵法 1) 纯化得到 N-((4²Z,8³S,2E,6S)-1⁵-(5-(3-(1,1-二氧化硫代吗啉代)丙-1-炔-1-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基) 吡啶-3-基)-1'-异丙基-12,12-二甲基-7,9-二氧代-8¹,8²,8³,8⁴,8⁵,8⁶-六氢-1¹H-10-氧杂-4(4,2)-噻唑啉-8(1,3)-哒嗪-1(3,4)-吡啶环十三烷-2-烯-6-基)-2-(3-(羟甲基)环丁基)乙酰胺(Z39, 10.41 mg, 收率: 37.74%)。ES-API: $[M+H]^+ = 919.4$ 。

实施例 12 化合物 Z41 的合成



步骤一：化合物 15-20 (22 mg, 0.028 mmol) 和 DIPEA (17.93 mg, 0.139 mmol) 溶于二氯甲烷 (3 mL) 中，在 0 °C 下加入硝基苯基氯甲酸酯 (8.39 mg, 0.042 mmol)，反应在冰浴下搅拌 0.5 小时，然后加入 (2R)-2-(甲氧基甲基)-氮杂丁烷盐酸盐 (7.64 mg, 0.055 mmol)，反应在 0 °C 条件下搅拌 2 小时。反应完毕后，反应液经浓缩除去二氯甲烷。向残留物中加入水 (10 mL) 并用乙酸乙酯 (15 mL*2) 萃取。有机相用饱和食盐水 (10 mL*3) 洗涤后，干燥浓缩得到粗品。粗品经制备 HPLC 纯化 (碳酸氢铵法 1) 得到 (2R)-N-((4²Z,8³S,2E,6S)-1⁵-(5-(3-(1,1-二氧化硫代吗啉基)丙-1-炔-1-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1'-异丙基-12,12-二甲基-7,9-二氧代-8¹,8²,8³,8⁴,8⁵,8⁶-六氢-1¹H-10-氧杂-4(4,2)-噻唑-8(1,3)-哒嗪-1(3,4)-吡啶环十三烷-2-烯-6-基)-2-(甲氧基甲基)氮杂环丁烷-1-甲酰胺 (Z41, 5 mg, 0.005 mmol, 收率 17.99%)，白色固体。ES-API: [M+H]⁺=920.3。

实施例 13 化合物 Z43-1, Z43-2 的合成



步骤一：化合物中间 10-1 (500 mg, 1.460 mmol) 溶于甲醇 (5 mL)，0 °C 加入 4.0 M 氯化氢/二氧六环溶液 (10 mL, 40.000 mmol)，反应在室温条件下搅拌 2 小时。反应液减压浓缩得到化合物 43-1 (407 mg, 收率 100%)，盐酸盐，白色固体。ES-API: [M+H]⁺=243.2。(游离碱)

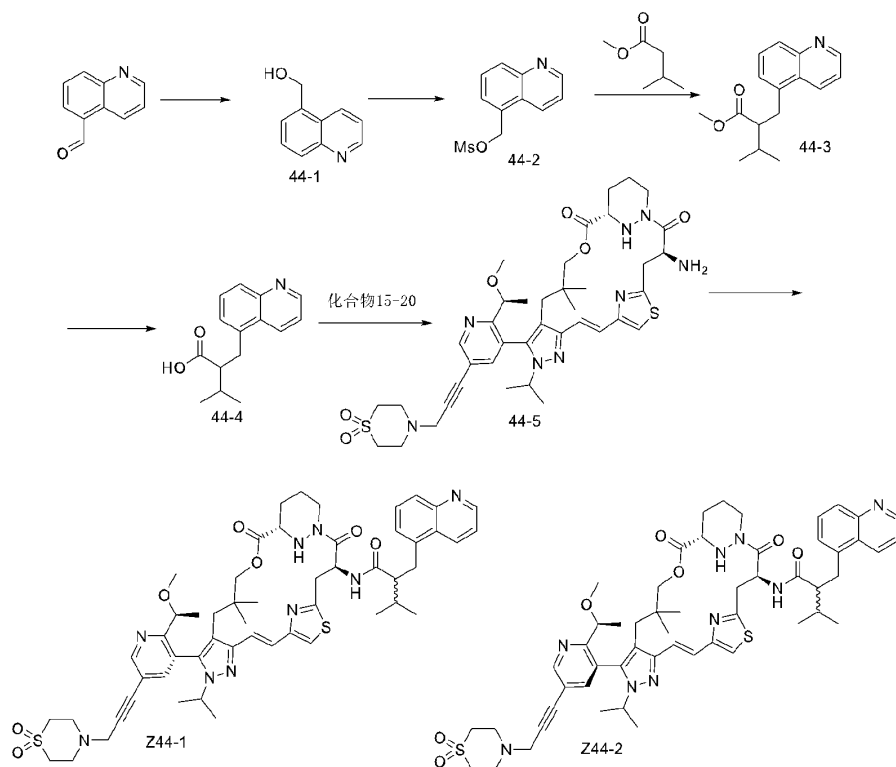
步骤二：化合物 43-1 (407 mg, 1.460 mmol) 和 N,N'-二异丙基乙基胺 (566 mg, 4.380 mmol) 溶于二氯甲烷 (15 mL)，0 °C 加入乙酸酐 (224 mg, 2.190 mmol)，反应在室温条件下搅拌 2 小时。反应液加入二氯甲烷 (25 mL)，依次用 1M 稀盐酸 (20 mL)，饱和碳酸氢钠溶液 (25 mL)，饱和食盐水 (25 mL) 洗涤，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤浓缩。粗品用快速硅胶柱纯化 (甲醇/二氯甲烷：0-10%) 得到化合物 43-2 (300 mg, 收率 mmol, 收率 72.3%)，白色固体。ES-API: [M+H]⁺=285.2。

步骤三：化合物 43-2 (300 mg, 1.055 mmol) 溶于四氢呋喃 (10 mL) 和水 (5 mL)，在 0 °C 加入单水氢氧化锂 (88 mg, 2.110 mmol)，反应在室温下搅拌 2 小时。反应液用 1M 稀盐酸调 pH 到 6，二氯甲烷 (40 mL*3) 萃取。有机相用无水硫酸钠干燥，浓缩得到化合物 43-3 (220 mg, 收率 77.1%)，无色液体。ES-API: [M+H]⁺=271.1。

步骤四：化合物 15-20 (20 mg, 0.025 mmol) 溶于二氯甲烷 (3 mL)，加入化合物 43-3 (14 mg, 0.050 mmol)，2-(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯 (14 mg, 0.038 mmol)，N,N'-二异丙基乙基胺 (16 mg, 0.126 mmol)，反应在室温条件下搅拌 2 小时。向反应液中加入水 (10 mL)，用二氯甲烷 (20 mL) 萃取。有机相用饱和食盐水 (10 mL) 洗涤后，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩得到粗品。该粗品用制备 HPLC (碳酸氢铵法 1) 纯化得到 2 个异构体化合物。其中一个异构体化合物结构任意指定为 (3S)-1-乙酰基-N-((2S)-1-(((4²Z,8³S,2E,6S)-(R_a)-1⁵-(5-(3-(1,1-二氧化硫代吗啉基)丙-1-炔-1-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1'-异丙基-12,12-二甲基-7,9-二氧代-8¹,8²,8⁴,8⁵,8⁶-六氢-1¹H-10-氧杂-4(4,2)-噻唑-8(1,3)-哒嗪-1(3,4)-吡啶环十三烷-2-烯-6-基)氨基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-N-甲基吡咯烷-3-甲酰胺 (Z43-1, 6 mg, 保留时间 6.51 min, 收率 22.8%)，白色固体。ES-API: [M+H]⁺=1045.3。

另一个异构体化合物结构任意指定为 (3S)-1-乙酰基-N-((2S)-1-(((4²Z,8³S,2E,6S)-(S_a)-1⁵-(5-(3-(1,1-二氧化硫代吗啉基)丙-1-炔-1-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1'-异丙基-12,12-二甲基-7,9-二氧代-8¹,8²,8⁴,8⁵,8⁶-六氢-1¹H-10-氧杂-4(4,2)-噻唑-8(1,3)-哒嗪-1(3,4)-吡啶环十三烷-2-烯-6-基)氨基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-N-甲基吡咯烷-3-甲酰胺 (Z43-2, 3 mg, 保留时间 6.73 min, 收率 11.5%)，白色固体。ES-API: [M+H]⁺=1045.3。

实施例 14 化合物 Z44-1, Z44-2 的合成



步骤一：在 0-5 °C 冰水浴中，向喹啉-5-甲醛(2.30 g, 14.63 mmol)的甲醇(50.0 mL)溶液中加入硼氢化钠(0.66 g, 17.561 mmol)，并将混合物搅拌 2 小时。反应完毕后，将反应物倒入乙酸乙酯(300 mL)中，用饱和食盐水(200 mL)洗涤，有机相经无水硫酸钠干燥，并减压浓缩，得到化合物 44-1(2.0 g, 收率：85.85%)。ES-API: $[M+H]^+=160.1$ 。

步骤二：将甲磺酰氯(1.51 g, 13.19 mmol)和三乙胺(2.67 g, 26.38 mmol)滴加至搅拌的化合物 44-1 (1.40 g, 8.795 mmol)二氯甲烷(30.0 mL)溶液中，并在室温下搅拌 16 小时。反应完毕后将反应液倒入水(50.0 mL)中，分离两相，并用溶剂二氯甲烷(15 mL X2)萃取水相。将收集的有机层用饱和食盐水(200 mL)洗涤，经无水硫酸钠干燥，并减压浓缩将得到的粗品用快速硅胶过柱纯化(99:1 ~ 95:5, 二氯甲烷/甲醇, v/v)得到化合物 44-2(600 mg, 收率：28.75%)。ES-API: $[M-OMs+MeCN+H]^+=178.3$ 。

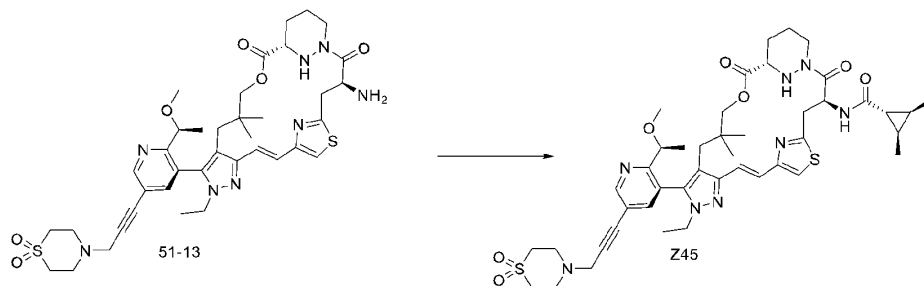
步骤三：在 -70 °C 下将二异丙基氨基锂(0.95 mL, 1.897 mmol)滴加至 3-甲基丁酸甲酯(0.22 g, 1.897 mmol)的四氢呋喃(5.0 mL)溶液中，并在 -70 °C 下搅拌 1 小时。然后逐滴添加化合物 44-2(0.30 g, 1.264 mmol)的四氢呋喃(3 mL)溶液。将该溶液在 -70 °C 下再搅拌 1 小时。反应完毕后，将反应液用饱和碳酸氢钠溶液(30 mL)猝灭。加入饱和氯化铵(25 mL)、水(10 mL)，并用乙酸乙酯(100 mL)萃取。将有机层用饱和食盐水(50 mL)洗涤，经无水硫酸钠干燥，过滤并浓缩。用快速硅胶过柱纯化(0-20% 石油醚/乙酸乙酯)纯化得到化合物 44-3 (70.0 mg, 0.272 mmol, 收率 21.51%)，淡黄色油状物。ES-API: $[M+H]^+=258.2$ 。

步骤四：0 °C 下，向化合物 44-3 (70.0 mg, 0.291 mmol)的水(10.0 mL)溶液中加入氢氧化钠(360.0 mg, 9.0 mmol)，60 °C 下搅拌 12h。在冰水浴下将溶液调节至 pH5~6 并用二氯甲烷(30 mL)萃取并将二氯甲烷相减压蒸发得到化合物 44-4(40.0 mg, 收率：56.41%)。ES-API: $[M+H]^+=244.2$ 。

步骤五：向化合物 15-20 (17.45 mg, 0.022 mmol)的 N,N-二甲基甲酰胺(2 mL)溶液中加入化合物 44-4(10.71 mg, 0.044 mmol)、(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯(15.0 mg, 0.040 mmol)和 N,N-二异丙基二胺(0.030 mL, 0.180 mmol)，并且将反应混合物在室温下搅拌 1 小时。LCMS 监测反应完全，反应液制备 HPLC(甲酸法 2)纯化得到 2 个异构体化合物。其中一个异构体化合物结构任意指定为 N-((4²Z,8³S,2E,6S)-1⁵-(5-(3-(1,1-二氧硫代吗啉代)丙-1-炔-1-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1¹-异丙基-(R_a)-12,12-二甲基-7,9-二氧代-8¹,8²,8³,8⁴,8⁵,8⁶-六氢-1¹H-10-氧杂-4(4,2)-噻唑啉-8(1,3)-噻嗪-1(3,4)-吡唑环十三烷-2-烯-6-基)-3-甲基-2-(喹啉-5-基甲基)丁酰胺甲酸盐(Z44-1, 4.14 mg, 收率：18.48%)。ES-API: $[M+H]^+=1018.3$ 。

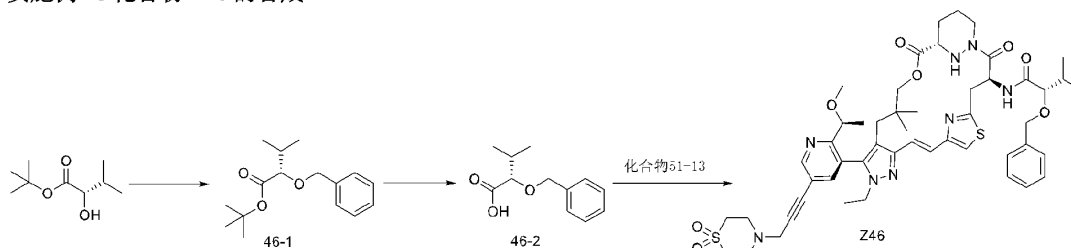
另一个异构体化合物结构任意指定为 (2R)-N-((4²Z,8³S,2E,6S)-1⁵-(5-(3-(1,1-二氧硫代吗啉代)丙-1-炔-1-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1¹-异丙基-12,12-二甲基-7,9-二氧代-8¹,8²,8³,8⁴,8⁵,8⁶-六氢-1¹H-10-氧杂-4(4,2)-噻唑啉-8(1,3)-噻嗪-1(3,4)-吡唑环十三烷-2-烯-6-基)-3-甲基-2-(喹啉-5-基甲基)丁酰胺甲酸盐(Z44-2, 3.21 mg, 收率：14.33%)。ES-API: $[M+H]^+=1018.3$ 。

实施例 15 化合物 Z45 的合成



步骤一：将化合物 51-13(26 mg, 0.033 mmol)溶于二氯甲烷(1.0 mL)中，加入(1R, 2R, 3S)-2,3-二甲基环丙烷-1-羧酸(7.6 mg, 0.067 mmol)，2-(7-氮杂苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯(24.41 mg, 0.064 mmol)和 N,N'-二异丙基乙胺(14.44 mg, 0.112 mmol)，反应在室温条件下搅拌 2 小时。反应完毕后，浓缩向残留物中加入水(4.0 mL)并用二氯甲烷(8.0 mL*2)萃取，有机相用饱和食盐水(5.0 mL*3)洗涤后，干燥浓缩，粗品用制备 HPLC (碳酸氢铵法 2) 纯化得到(1r, 2R, 3S)-N-((4²Z,8³S,2E,6S)-(R_a)-1⁵-(5-(3-(1,1-二氧化硫代吗啉代)丙-1-炔-1-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1¹-异丙基-12,12-二甲基-7,9-二氧代-8¹,8²,8³,8⁴,8⁵,8⁶-六氢-1¹H-10-氧杂-4(4,2)-噻唑-8(1,3)-哒嗪-1(3,4)-吡啶环十三烷-2-烯-6-基)-2,3-二甲基环丙烷-1-甲酰胺(Z45, 8 mg, 0.009 mmol, 收率：27%)。ES-API: [M+H]⁺= 875.3。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.80 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.37 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 5.54 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 5.04 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.30-4.21 (m, 3H), 4.07-3.94 (m, 3H), 3.75 (s, 2H), 3.63-3.55 (m, 3H), 3.22 (s, 3H), 3.19-3.12 (m, 4H), 3.07-2.99 (m, 4H), 2.76-2.70 (m, 1H), 2.66-2.60 (m, 1H), 2.19 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 1.98 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 1.80-1.72 (m, 1H), 1.68-1.60 (m, 1H), 1.54-1.43 (m, 1H), 1.36 (d, J = 4.0 Hz, 3H), 1.20-1.12 (m, 6H), 1.11-0.98 (m, 6H), 0.78 (s, 3H), 0.33 (s, 3H)。

实施例 16 化合物 Z46 的合成

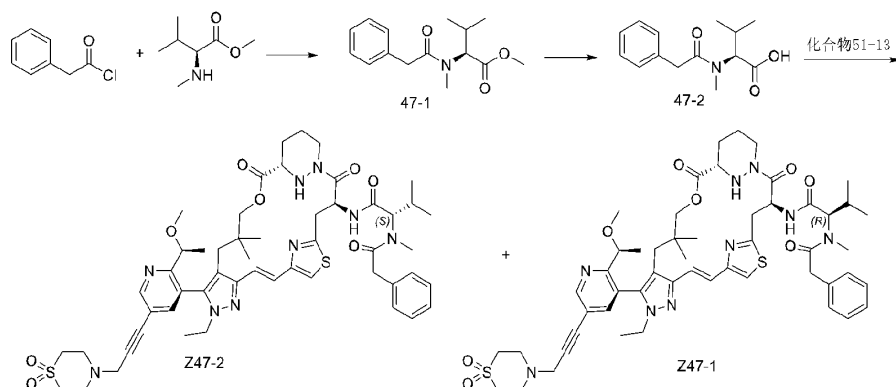


步骤一：将(S)-2-羟基-3-甲基丁酸叔丁酯(400 mg, 2.296 mmol)溶于干燥四氢呋喃(2.0 mL)中，冰浴中缓慢加入钠氢(275.48 mg, 6.887 mmol, 纯度：60%)，冰浴下搅拌 10 分钟后，苄溴(0.6 mL, 4.592 mmol)溶于四氢呋喃(2.0 mL)滴入上述混合液中，在室温条件下搅拌 2 小时。反应完毕后，冰浴下滴入水(4.0 mL)淬灭，并用乙酸乙酯(8.0 mL*2)萃取，有机相用饱和食盐水(5.0 mL*3)洗涤后，干燥浓缩快速硅胶柱纯化(四氢呋喃/石油醚：0-30%)得到化合物 46-1(289 mg, 1.093 mmol, 收率 47.62%)。ES-API: [M+23]⁺= 287.2。

步骤二：将化合物 46-1(243 mg, 0.919 mmol)溶于二氯甲烷(10.0 mL)中。冰浴下，向上述溶液中缓慢加入三氟醋酸(2.0 mL)，反应在室温条件下搅拌 3 小时。反应完毕后，浓缩并用二氯甲烷重复浓缩带走多余三氟醋酸得到化合物 46-2(175 mg, 0.84 mmol, 收率 91.42%)。ES-API: [M+23]⁺= 231.1。

步骤三：将化合物 46-2(15.51 mg, 0.074 mmol)溶于二氯甲烷(1.0 mL)中，加入化合物 51-13(29.0 mg, 0.030 mmol)，2-(7-氮杂苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯(28.31 mg, 0.074 mmol)和 N,N'-二异丙基乙胺(14.44 mg, 0.112 mmol)，反应在室温条件下搅拌 2 小时。反应完毕后，浓缩向残留物中加入水(4.0 mL)并用乙酸乙酯(8.0 mL*2)萃取，有机相用饱和食盐水(5.0 mL*3)洗涤后，干燥浓缩制备 HPLC(碳酸氢铵法 1)纯化得到(2S)-2-(苄氧基)-N-((4²Z,8³S,2E,6S)-1⁵-(R_a)-(5-(3-(1,1-二氧化硫代吗啉代)丙-1-炔-1-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1¹-乙基-12,12-二甲基-7,9-二氧代-8¹,8²,8³,8⁴,8⁵,8⁶-六氢-1¹H-10-氧杂-4(4,2)-噻唑-8(1,3)-哒嗪-1(3,4)-吡啶环十三烷-2-烯-6-基)-3-甲基丁酰胺(Z46, 10.63 mg, 0.011 mmol, 收率 26.57%)。ES-API: [M+H]⁺= 969.3。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.80 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.44 - 7.32 (m, 6H), 7.27 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 5.54 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.12 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.69 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.34 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.29 - 4.20 (m, 2H), 4.17 - 4.08 (m, 1H), 4.07 - 3.95 (m, 2H), 3.75 (s, 2H), 3.63 - 3.53 (m, 2H), 3.50 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 3.45 - 3.37 (m, 1H), 3.30 - 3.20 (m, 4H), 3.18 - 3.15 (m, 4H), 3.07 - 3.00 (m, 4H), 2.82 - 2.72 (m, 1H), 2.70 - 2.62 (m, 1H), 2.17 - 2.10 (m, 1H), 2.06 - 1.97 (m, 2H), 1.90 - 1.70 (m, 2H), 1.55 - 1.45 (m, 1H), 1.36 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.15 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.98 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.91 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.84 (s, 3H), 0.35 - 0.26 (m, 3H)。

实施例 17 化合物 Z47-1, Z47-2 的合成



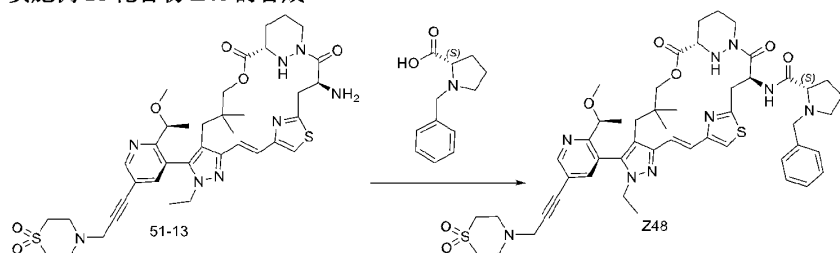
步骤一：将 N-甲基-L-缬氨酸甲酯(676.27 mg, 4.657 mmol) 溶于二氯甲烷(5 mL)中，加入 N,N'-二异丙基乙胺(1504.95 mg, 11.644 mmol)和 2-苯基乙酰氯(600 mg, 3.881 mmol)，室温反应 30 分钟，反应完毕后，向反应中加入水(10.0 mL)并用二氯甲烷(20.0 mL*2)萃取，有机相用饱和食盐水(5.0 mL*3)洗涤后，干燥浓缩，粗品用快速硅胶柱(乙酸乙酯/石油醚：0-20%)纯化得到化合物 47-1(0.82 g, 3.105 mmol, 收率：80%)。ES-API: $[M+H]^+=264.1$ 。

步骤二：将化合物 47-1(0.2 g, 0.759 mmol) 溶于四氢呋喃(5 mL)和水(1 mL)中，加入氢氧化锂(0.16 g, 3.797 mmol)，室温反应 3 小时，冰水浴下，缓慢加入盐酸(1 M)调节反应 pH 值到 3，向反应中加入水(10.0 mL)并用二氯甲烷(20.0 mL*2)萃取，有机相用饱和食盐水(5.0 mL*3)洗涤后，干燥浓缩得到化合物 47-2(189 mg, 粗品)。ES-API: $[M+H]^+=250.1$ 。

步骤三：将化合物 51-13 (26 mg, 0.033 mmol) 溶于二氯甲烷(1.0 mL)中，加入化合物 47-2(24.00 mg, 0.096 mmol)，2-(7-氮杂苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯(24.41 mg, 0.064 mmol)和 N,N'-二异丙基乙胺(14.44 mg, 0.112 mmol)，反应在室温条件下搅拌 2 小时。反应完毕后，浓缩到残留物中加入水(4.0 mL)并用二氯甲烷(8.0 mL*2)萃取，有机相用饱和食盐水(5.0 mL*3)洗涤后，干燥浓缩，粗品用制备 HPLC (碳酸氢铵法 1)纯化得到 2 个异构体化合物。其中一个异构体化合物结构任意指定为(2S)-N-((4²Z,8³S,2E,6S)-(R_a)-1⁵-(5-(3-(1,1-二氧代硫代吗啉代)丙-1-炔-1-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1¹-乙基-12,12-二甲基-7,9-二氧代-8¹,8²,8³,8⁴,8⁵,8⁶-六氢-1¹H-10-氧代-4(4,2)-噻唑-8(1,3)-咪唑-1(3,4)-吡啶环十三烷-2-烯-6-基)-3-甲基-2-(N-甲基-2-苯基乙酰氨基)丁酰胺(Z47-1, 2.5 mg, 收率 7.5%, 保留时间: 7.02 min)。

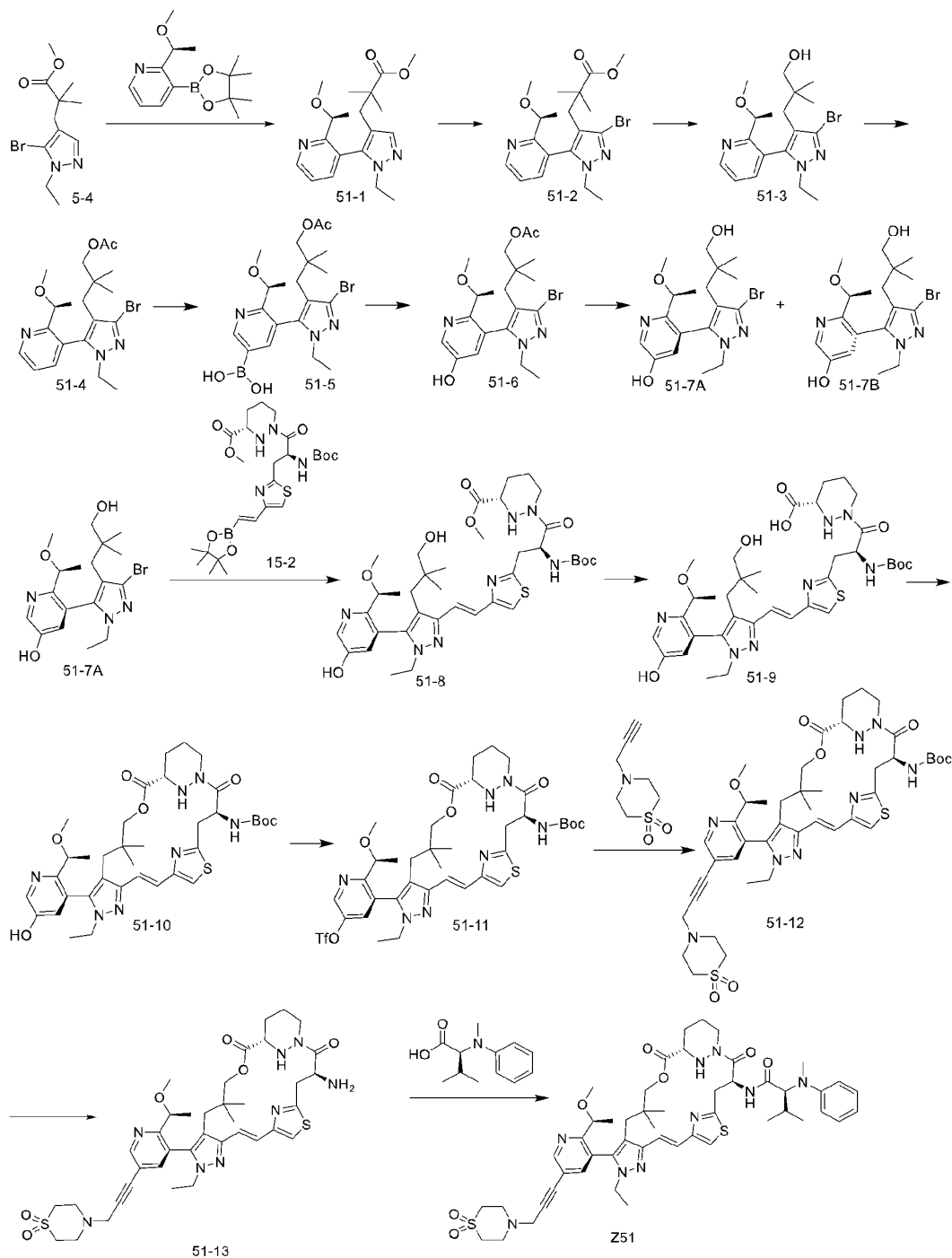
另一个异构体化合物结构任意指定为(2R)-N-((4²Z,8³S,2E,6S)-(R_a)-1⁵-(5-(3-(1,1-二氧代硫代吗啉代)丙-1-炔-1-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1¹-乙基-12,12-二甲基-7,9-二氧代-8¹,8²,8³,8⁴,8⁵,8⁶-六氢-1¹H-10-氧代-4(4,2)-噻唑-8(1,3)-咪唑-1(3,4)-吡啶环十三烷-2-烯-6-基)-3-甲基-2-(N-甲基-2-苯基乙酰氨基)丁酰胺(Z47-2, 3.2 mg, 收率 9.6%, 保留时间: 7.10 min)。ES-API: $[M+H]^+=1010.2$ 。

实施例 18 化合物 Z48 的合成



步骤一：将化合物 51-13 (26 mg, 0.033 mmol) 溶于二氯甲烷(1.0 mL)中，加入(1R, 2R, 3S)-2,3-二甲基环丙烷-1-羧酸(7.6 mg, 0.067 mmol)，2-(7-氮杂苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯(24.41 mg, 0.064 mmol)和 N,N'-二异丙基乙胺(14.44 mg, 0.112 mmol)，反应在室温条件下搅拌 2 小时。反应完毕后，浓缩到残留物中加入水(4.0 mL)并用二氯甲烷(8.0 mL*2)萃取，有机相用饱和食盐水(5.0 mL*3)洗涤后，干燥浓缩，粗品用制备 HPLC (碳酸氢铵法 2)纯化得到(2S)-N-((4²Z,8³S,2E,6S)-(R_a)-1⁵-(5-(3-(1,1-二氧代硫代吗啉代)丙-1-炔-1-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1¹-乙基-12,12-二甲基-7,9-二氧代-8¹,8²,8³,8⁴,8⁵,8⁶-六氢-1¹H-10-氧代-4(4,2)-噻唑-8(1,3)-咪唑-1(3,4)-吡啶环十三烷-2-烯-6-基)吡咯烷-2-甲酰胺(Z48, 10 mg, 收率：32.3%)。ES-API: $[M+H]^+=966.2$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.80 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.35 (m, 3H), 7.27 (m, 2H), 5.60-5.52 (m, 1H), 5.14 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.32-4.20 (m, 2H), 4.16-4.08 (m, 1H), 4.03-3.98 (m, 2H), 3.92 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.75 (s, 2H), 3.65-3.57 (m, 2H), 3.34-3.30 (m, 1H), 3.25 (s, 3H), 3.20-3.14 (m, 4H), 3.08-2.98 (m, 5H), 2.90-2.80 (m, 1H), 2.77-2.70 (m, 1H), 2.67-2.60 (m, 1H), 2.27 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 2.20-2.10 (m, 2H), 2.03 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 1.90-1.70 (m, 6H), 1.55-1.45 (m, 1H), 1.37 (d, J = 4.0 Hz, 3H), 1.23 (s, 1H), 1.16 (t, J = 8.0 Hz, 3H), 0.84 (s, 3H), 0.31 (s, 3H)。

实施例 19 化合物 Z51 的合成



步骤一：将化合物 5-4(7500 mg, 25.936 mmol)溶于甲苯(90 mL)，二氧六环(30 mL)和水(30 mL)中。向上述溶液中加入磷酸钾(16515.72 mg, 77.809 mmol)和甲磺酰氧基(二金刚烷基-正丁基膦基)-2'-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(II) (1888.86 mg, 2.594 mmol)。加入完毕后，反应在 110 °C 反应在微波反应器中 110°C 条件下搅拌 5 小时。反应液加入水(100 mL)并用水(100 mL*2)萃取。分离的有机相用饱和食盐水(100*2 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩。粗品用快速硅胶柱纯化(乙酸乙酯/石油醚：0-60%)得到化合物 51-1(8700 mg, 25.185 mmol, 收率 97.10%)，淡棕色液体。ES-API: $[M+H]^+ = 346.1$ 。

步骤二：将化合物 51-1 (9000 mg, 26.054 mmol)溶于 N,N-二甲基甲酰胺中，向上述溶液中加入溴代丁二酰亚胺 (6955.95 mg, 39.081 mmol)。加入完毕后，反应在 80°C 条件下搅拌 1 小时。反应完毕后，向反应液中加入水(300 mL)并用乙酸乙酯(300 mL)萃取。有机相分离后用饱和食盐水(400 mL*3)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩。粗品用快速硅胶柱纯化(乙酸乙酯/石油醚：0-40%)得到化合物 51-2(8200 mg, 19.233 mmol, 收率 73.82%)。ES-API:

[M+H]⁺= 424.1, 426.1。

步骤三：将化合物 51-2 (8000 mg, 18.853 mmol)溶于二氯甲烷(200 mL)中并冷却至 0 °C。氮气氛围下，向上述溶液中缓慢加入二异丁基氢化铝(80 mL, 80.000 mmol, 1 M 正己烷溶液)。加入完毕后，反应液升温至室温搅拌 1 小时。反应完毕后，用适量四氢呋喃(200 mL)稀释后冷却到 0 °C；慢慢加入水(3.2 mL)；加入 15%氢氧化钠水溶液(3.2 mL)，再加入水(8 mL)，升温到室温搅拌 15 分钟，加入无水硫酸钠(50 g)，搅拌 15 分钟后过滤除盐。滤饼用乙酸乙酯(1000 mL)洗涤后，浓缩干燥得到粗品。粗品经快速硅胶柱纯化(甲醇/二氯甲烷=0~3%)得到化合物 51-3 (5500 mg, 13.877 mmol, 收率 73.61%)，白色固体。ES-API: [M+H]⁺= 396.1, 398.1。

步骤四：将化合物 51-3 (5500 mg, 13.403 mmol)，N,N-二异丙基乙基胺 (5370.52 mg, 41.632 mmol)和 4-二甲氨基吡啶(163.74 mg, 1.340 mmol)溶于二氯甲烷(100 mL)中。0 °C 条件下，向上述溶液中缓慢加入醋酸酐(1.955 mL, 20.816 mmol)。加入完毕后，反应在 0 °C 条件下搅拌半小时。反应完毕后，反应用饱和碳酸氢钠水溶液(100 mL)淬灭，并用二氯甲烷 (100 mL*2)萃取。有机相分离后用饱和食盐水(100 mL*2)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩。粗品用快速硅胶柱纯化(乙酸乙酯/石油醚：0-60%)得到化合物 51-4 (5200 mg, 11.495 mmol, 收率 85.76%)，浅黄色固体。ES-API:[M+H]⁺= 438.1, 440.1。

步骤五：化合物 51-4 (4200 mg, 9.581 mmol)，双联频哪醇硼酸酯(4136.08 mg, 16.288 mmol)，(1,5-环辛二烯)氯化铱(I)二聚体(321.78 mg, 0.479 mmol)和 4,4'-二叔丁基-2,2'-联吡啶 (257.15 mg, 0.958 mmol)溶于环己烷(100 mL)中。反应在氮气氛围下 80 °C 搅拌 17 小时。反应液浓缩得到化合物 51-5 (4620 mg, 粗品)，黑色油状液体。ES-API: [M+H]⁺= 482.1, 484.1。

步骤六：将化合物 51-5 (4620 mg, 粗品)溶于乙腈(100 mL)，冰浴下加入 30%过氧化氢(3.257 mL, 28.738 mmol)，反应升至室温搅拌 2 小时。反应完毕后，用饱和亚硫酸钠(100 mL)淬灭反应。并用乙酸乙酯(100 mL)萃取。有机相用饱和食盐水(100 mL)洗涤后，干燥浓缩得到粗品。粗品用快速硅胶柱纯化(四氢呋喃/石油醚：0-50%)得到化合物 51-6 (3800 mg, 8.363 mmol, 两步收率 87.29%)，黄色油状液体。ES-API: [M+H]⁺= 454.1, 456.1。

步骤七：将化合物 51-6 (3500 mg, 7.703 mmol)溶于甲醇(10 mL)，四氢呋喃(10 mL)和水(10 mL)中。向上述溶液中加入氢氧化锂 (1292.87 mg, 30.812 mmol)。加入完毕后，反应在室温条件下搅拌 17 小时。反应完毕后，反应液用稀盐酸(1 M)酸化至弱酸性(pH=6 左右)。所得溶液用乙酸乙酯(50 mL*3)萃取后。有机相用饱和食盐水(100 mL)洗涤后，干燥浓缩得到粗品。粗品用快速硅胶柱纯化(乙酸乙酯/石油醚：0-100%)得到 2 个异构体化合物。其中一个异构体化合物结构为 (R_a)-5-(3-溴-1-乙基-4-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-1H-吡啶-5-基)-6-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-醇(51-7A, 1800 mg, 4.365 mmol, 收率 56.67%)(乙酸乙酯, R_f=0.5)，浅黄色固体。ES-API: [M+H]⁺= 412.1, 414.1。¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.29 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.13 – 4.06 (m, 1H), 3.98 – 3.83 (m, 2H), 3.19 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.11 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.06 (s, 3H), 2.43 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 2.17 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 1.49 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.35 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.78 (s, 3H), 0.65 (s, 3H)。

另一个异构体化合物结构为(S_a)-5-(3-溴-1-乙基-4-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-1H-吡啶-5-基)-6-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-醇 (51-7B, 1000 mg, 2.425 mmol, 收率 31.48%)(乙酸乙酯, R_f=0.3)，浅黄色固体。ES-API: [M+H]⁺= 412.1, 414.1。¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.30 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.10 – 4.03 (m, 1H), 3.94 – 3.84 (m, 1H), 3.82 – 3.73 (m, 1H), 3.27 (s, 3H), 3.21 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.11 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 2.46 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 2.32 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 1.34 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.27 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.83 (s, 3H), 0.67 (s, 3H)。

步骤八：化合物 51-7A(1800 mg, 4.365 mmol)溶于甲苯(30 mL)，二氧六环(10 mL)和水(10 mL)，加入磷酸钾 (2316.52 mg, 10.914 mmol)，1,1'-双(二-叔丁基膦)二茂铁二氯化钯(II) (426.28 mg, 0.655 mmol)，(S)-1-((S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(4-((E)-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂硼烷-2-基)乙烯基)噻唑-2-基)丙酰基)六氢吡嗪-3-羧酸甲酯 (3604.63 mg, 6.548 mmol)，用氮气置换 3 次，反应在 80 °C 搅拌 3 小时。反应液加入乙酸乙酯(100 mL)和水(50 mL)。有机相分离后用饱和食盐水(60 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩。粗品用快速硅胶柱纯化(四氢呋喃/石油醚：0-60%)得到化合物 51-8 (2800 mg, 3.704 mmol, 收率 84.85%)，白色固体。ES-API: [M+H]⁺= 756.3。

步骤九：化合物 51-8 (2800 mg, 3.704 mmol)溶于四氢呋喃(20 mL)和水(20 mL)，在 0 °C 加入氢氧化锂一水合物 (248.67 mg, 5.926 mmol)，反应在室温下搅拌 18 小时。反应液用 1M 稀盐酸调 pH 到 6，乙酸乙酯(30 mL*2)萃取。有机相用无水硫酸钠干燥，浓缩得到化合物 51-9 (2700 mg, 粗品)，淡黄色固体。ES-API: [M+H]⁺= 742.3。

步骤十：化合物 51-9 (2700 mg, 粗品)溶于二氯甲烷(100 mL)，室温下加入 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐 (19534 mg, 101.90 mmol)，1-羟基苯并三唑(2459 mg, 18.20 mmol)，和二异丙基乙胺(19 mL, 109 mmol)，反应在室温下搅拌 18 小时。反应液加入二氯甲烷(100 mL)，用稀盐酸(0.5 M, 20 mL*2)，饱和食盐水洗涤(100 mL)，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩。粗品用快速硅胶柱纯化(甲醇/二氯甲烷：0-5%)得到化合物 51-10 (1000 mg, 1.381 mmol, 两步收率 37.3%)，白色固体。ES-API: [M+H]⁺=724.3。

步骤十一：将化合物 51-10(700 mg, 0.967 mmol)溶于二氯甲烷(20 mL)中，向上述溶液中加入三乙胺(0.403 mL, 2.901 mmol)和 1,1,1-三氟-N-苯基-N-((三氟甲基)磺酰基)甲磺酰胺(518.18 mg, 1.450 mmol)。加入完毕后，反应在室温条件下搅拌 2 小时。反应完毕后，反应液经浓缩得到粗品。粗品用快速硅胶柱(甲醇/二氯甲烷：0%-3%)纯化得到化合物 51-11 (800 mg, 0.935 mmol, 收率 96.65%)，白色固体。ES-API: [M+H]⁺=856.3。

步骤十二：将化合物 51-11 (750 mg, 0.876 mmol)溶于乙腈(15 mL)中。室温条件下，向上述溶液中加入 4-(丙-2-炔-1-基)硫代吗啉 1,1-二氧化物(455.36 mg, 2.629 mmol)，双三苯基膦二氯化钯(123.00 mg, 0.175 mmol)，碘化亚铜 (66.75 mg, 0.350 mmol)，N,N'-二异丙基乙胺 (339.75 mg, 2.629 mmol)和氯化锂 (148.57 mg, 3.505 mmol)。加入完毕后，反

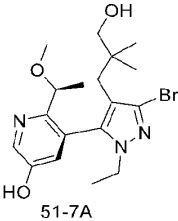
应在氩气氛围，80°C 条件下搅拌 1 小时。反应完毕后，向反应液中加入水(30 mL)并用乙酸乙酯(30 mL*3)萃取。有机相用饱和食盐水(30 mL*2)洗涤后，干燥浓缩得到粗品。粗品用快速硅胶柱(甲醇/二氯甲烷：0%-3%)纯化得到化合物 51-12 (700 mg, 0.794 mmol, 收率 90.69%)，白色固体。ES-API: [M+H]⁺=879.3。

步骤十三：将化合物 51-12(33 mg, 0.038 mmol)溶于甲醇(0.5 mL)中。冰浴下，向上述溶液中缓慢滴入 4M 氯化氢的二氧六环溶液(1.0 mL)，反应在室温条件下搅拌 3 小时。反应完毕后，反应液经浓缩得到盐酸盐，向上述盐酸盐中缓慢滴入饱和碳酸氢钠水溶液(5 mL)和乙酸乙酯(10 mL*2)萃取，有机相分离后用饱和食盐水(5 mL*2)洗涤，干燥浓缩得到化合物 51-13(29 mg, 0.037 mmol, 收率 96.7%)。ES-API: [M+H]⁺=779.2。

步骤十四：化合物 51-13 (25 mg, 0.032 mmol) 溶于二氯甲烷(4 mL)中。向上述溶液中加入 N-甲基-N-苯基-L-缬氨酸(10 mg, 0.05 mmol, 制备方法参考 Journal of the American Chemical Society, 1998, vol. 120, # 48, p. 12459 – 12467)，2-(7-氮杂苯并三唑啉)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯(16 mg, 0.042 mmol)和 N,N'-二异丙基乙基胺(16 mg, 0.124 mmol)。加入完毕后，反应在室温条件下搅拌 24 小时。反应完毕后，反应液经浓缩除去二氯甲烷。向残留物中加入水(10 mL)并用二氯甲烷(15 mL*2)萃取。有机相用饱和食盐水(10 mL*3)洗涤后，干燥浓缩得到粗品。粗品用制备 HPLC(三氟乙酸法)得到 (2*S*)-*N*-((4²Z,8³S,2*E*,6*S*)-(R_a)-1⁵-(5-(3-(1,1-二氧化硫代吗啉)丙-1-炔-1-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1¹-乙基-12,12-二甲基-7,9-二氧代-8¹,8²,8³,8⁴,8⁵,8⁶-六氢-1¹H-10-氧杂-4(4,2)-噻唑-8(1,3)-咕嗪-1(3,4)-吡嗪环十三烷-2-烯-6-基)-3-甲基-2-(甲基(苯基)氨基)丁酰胺 (Z51, 8 mg, 0.007 mmol, 收率 23.10%)，三氟乙酸盐，白色固体。ES-API: [M+H]⁺=968.3。

中间体 51-7A 的单晶培养

5-(3-溴-1-乙基-4-(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-1*H*-吡唑-5-基)-6-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-醇



将 5 mg 中间体 51-7A 溶解在 1mL 乙腈溶液中，室温条件缓慢挥发 24h，得到柱状晶体。通过 Bruker D8 Venture 仪器进行 X-射线单晶衍射测试。结果见下表 2 与图 2。图 2 为分子立体结构椭球图，其中含有一分子结晶水。

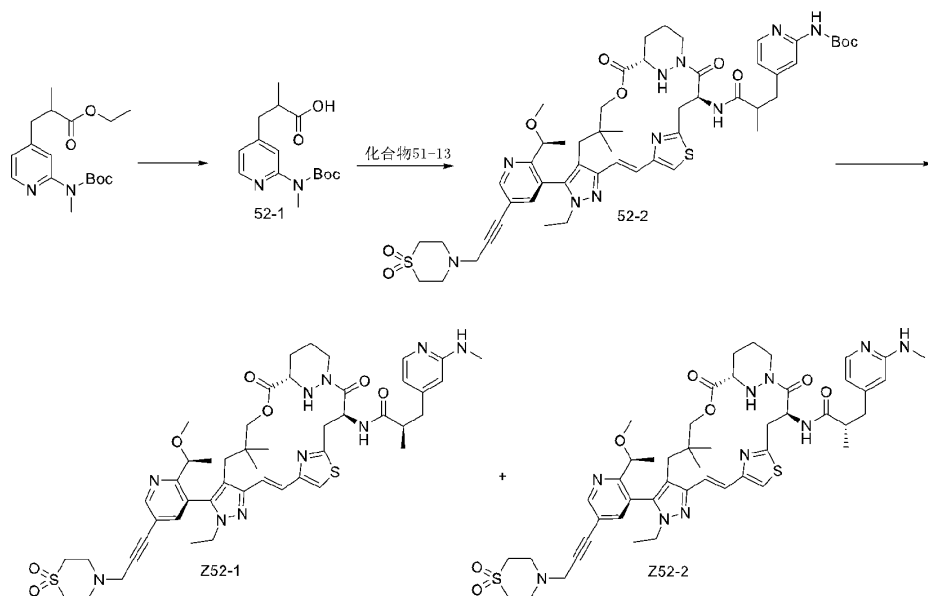
结构解析与精修过程：

采用 SAINT 程序对衍射数据进行积分还原后，采用 SADABS 程序对数据进行经验吸收校正；采用 SHELXT2014 通过直接法解析单晶结构，并采用最小二乘法对结构进行精修，氢原子精修过程采取各向同性计算处理获得，N 上氢原子通过残余电子密度获得，C-H 上氢原子通过计算加氢获得，并采取骑式模型对其精修处理。Flack 常数为 0.069 (16)，图 2 中 C14 为 *S* 构型。C4-C5 位轴手性为 *R_a* 构型。

表 2

分子式	C ₁₈ H ₂₆ BrN ₃ O ₃ ·H ₂ O
分子量	<i>M_r</i> = 430.34
形状	块状，无色 (Block, colourless)
晶系	单斜晶系 (Monoclinic)
空间群	<i>P</i> 2 ₁
晶胞参数	<i>a</i> = 10.8029 (3) Å; <i>b</i> = 8.1107 (2) Å; <i>c</i> = 12.3214 (3) Å
晶胞体积	<i>V</i> = 983.73 (4) Å ³
晶胞内分子数	<i>Z</i> = 2
晶胞尺寸	0.12 × 0.06 × 0.05 mm
晶胞内电子数	<i>F</i> (000) = 448
计算密度	<i>D_x</i> = 1.453 Mg m ⁻³
辐射源和波长	Cu <i>K</i> α radiation, λ = 1.54178 Å
确定晶胞衍射点的数量	Cell parameters from 7110 reflections
数据收集范围	θ = 5.5–63.6°
吸收系数	μ = 3.08 mm ⁻¹
温度	<i>T</i> = 170 K

实施例 20 化合物 Z52-1, Z52-2 的合成

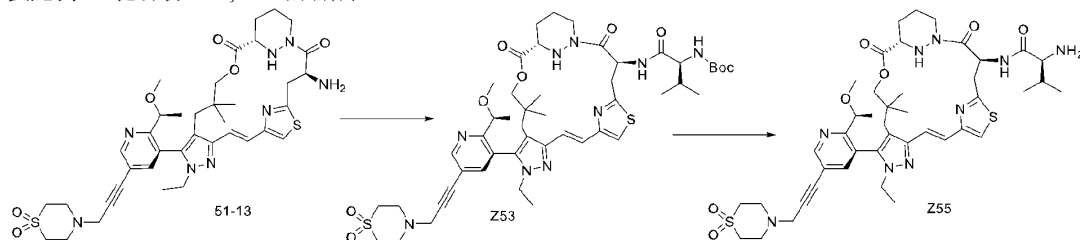


步骤一：将 3-(2-((叔丁氧羰基)(甲基)氨基)吡啶-4-基)-2-甲基丙酸乙酯 (80 mg, 0.248 mmol) 溶于四氢呋喃(5 mL)、甲醇(1 mL)和水(1 mL)中，加入氢氧化锂(31.24 mg, 0.744 mmol)，室温反应 3 小时，冰水浴下，缓慢加入盐酸(1 M)调节反应 pH 值到 3，向反应中加入水(10.0 mL)并用二氯甲烷(20.0 mL*2)萃取，有机相用饱和食盐水(5.0 mL*3)洗涤后，干燥浓缩得到化合物 52-1(73 mg, 粗品)。ES-API: $[M+H]^+=295.1$ 。

步骤二：将化合物 51-13 (26 mg, 0.033 mmol) 溶于二氯甲烷(1.0 mL)中，加入化合物 52-1 (28.0 mg, 0.096 mmol)，2-(7-氮杂苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯(26.9 mg, 0.064 mmol)和 *N,N'*-二异丙基乙胺(14.44 mg, 0.112 mmol)，反应在室温条件下搅拌 2 小时。反应完毕后，浓缩向残留物中加入水(4.0 mL)并用二氯甲烷(8.0 mL*2)萃取，有机相用饱和食盐水(5.0 mL*3)洗涤后，干燥浓缩，得到化合物 52-2(40.64 mg, 粗品)。ES-API: $[M+H]^+=1037.3$ 。

步骤三：化合物 52-2(40.64 mg, 粗品)溶于甲醇(0.5 mL)中，冰浴下，向上述溶液中缓慢滴入 4M 氯化氢的二氧六环溶液(1.0 mL)，反应在室温条件下搅拌 3 小时。反应完毕后，反应液经浓缩得到盐酸盐，向上述盐酸盐中缓慢滴入饱和碳酸氢钠水溶液(5 mL)和乙酸乙酯(10 mL*2)萃取，有机相分离后用饱和食盐水(5 mL*2)洗涤，粗品用制备 HPLC (碳酸氢铵法 2)纯化得到 2 个异构体化合物。其中一个异构体化合物结构任意指定为(2R)-*N*-((4²Z,8³S,2E,6S)-(*R_a*)-1⁵-(5-(3-(1,1-二氧化硫代吗啉)丙-1-炔-1-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-11-乙基-12,12-二甲基-7,9-二氧代-8¹,8²,8³,8⁴,8⁵,8⁶-六氢-1¹H-10-氧代-4(4,2)-噻唑-8(1,3)-哒嗪-1(3,4)-吡啶环十三烷-2-烯-6-基)-2-甲基-3-(2-(甲胺基)吡啶-4-基)丙酰胺)(Z52-1, 4 mg, 收率：11.05%，保留时间：6.85 min)。ES-API: $[M+H]^+=956.2$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.80 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 8.32 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.87 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.36-7.31 (m, 2H), 7.26 (s, 1H), 6.37 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 6.35-6.29 (m, 1H), 6.21 (s, 1H), 5.42 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.05 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.26 (q, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.22-4.15 (m, 1H), 4.10-3.98 (m, 3H), 3.75 (s, 2H), 3.60-3.50 (m, 2H), 3.27-3.22 (m, 4H), 3.16-3.05 (m, 6H), 3.00-2.95 (m, 6H), 2.85-2.76 (m, 4H), 2.72-2.68 (m, 4H), 2.40-2.30 (m, 2H), 2.13 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 2.00 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 1.80-1.71 (m, 3H), 1.55-1.47 (m, 1H), 1.36 (d, *J* = 8.0 Hz, 3H), 1.24-1.20 (m, 1H), 1.15 (t, *J* = 8.0 Hz, 3H), 1.00 (d, *J* = 8.0 Hz, 3H), 0.81 (s, 3H), 0.30 (s, 3H)。另一个异构体化合物结构任意指定为(2S)-*N*-((4²Z,8³S,2E,6S)-(*R_a*)-1⁵-(5-(3-(1,1-二氧化硫代吗啉)丙-1-炔-1-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-11-乙基-12,12-二甲基-7,9-二氧代-8¹,8²,8³,8⁴,8⁵,8⁶-六氢-1¹H-10-氧代-4(4,2)-噻唑-8(1,3)-哒嗪-1(3,4)-吡啶环十三烷-2-烯-6-基)-2-甲基-3-(2-(甲胺基)吡啶-4-基)丙酰胺)(Z52-2, 3 mg, 收率：8.29%，保留时间：6.92 min)。ES-API: $[M+H]^+=955.2$ 。

实施例 21 化合物 Z53, Z55 的合成

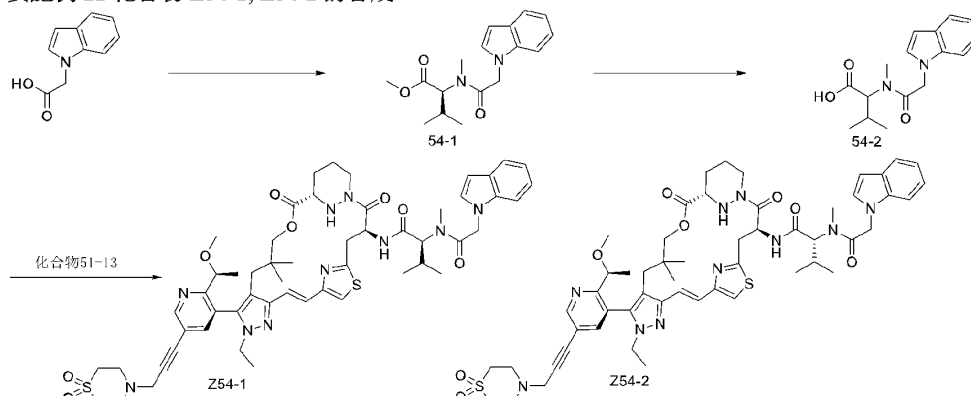


步骤一：将化合物 51-13(29 mg, 0.037 mmol) 溶于二氯甲烷(1.0 mL)中，加入(S)-2-((叔丁氧羰基)氨基)-3-甲基丁酸(8.04 mg, 0.037 mmol)，2-(7-氮杂苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯(28.31 mg, 0.074 mmol)和 *N,N'*-二异丙基乙胺(14.44 mg, 0.112 mmol)，反应在室温条件下搅拌 2 小时。反应完毕后，浓缩向残留物中加入水(4.0 mL)并用乙酸乙酯(8.0 mL*2)萃取，有机相用饱和食盐水(5.0 mL*3)洗涤后，干燥浓缩，得到粗品的一半(10 mg)直接用于下

一步反应, 粗品的另一半用制备 HPLC(碳酸氢铵法 1)纯化得到(2S)-1-(((4²Z,8³S,2E,6S)-1⁵-(R_a)-(5-(3-(1,1-二氧化硫代吗啉代)-1-丙炔-1-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1¹-乙基-12,12-二甲基-7,9-二氧代-8¹,8²,8³,8⁴,8⁵,8⁶-六氢-1¹H-10-氧杂-4(4,2)-噻唑-8(1,3)-哒嗪-1(3,4)-吡啶环十三烷-2-烯-6-基)氨基)-3-甲基-1-氧丁烷-2-基)氨基甲酸叔丁酯(Z53, 5.42 mg, 0.006 mmol, 收率 14.98%)。ES-API: [M + H]⁺=979.3。

步骤二: 将化合物 Z53(10 mg, 0.010 mmol)溶于甲醇(1.0 mL)中, 冰浴下, 缓慢滴入 4M 氯化氢的二氧六环溶液(1.0 mL), 常温条件下搅拌 1.5 小时。反应完毕后, 旋干用制备 HPLC(碳酸氢铵法 1)纯化得到(2S)-2-氨基-N-(((4²Z,8³S,2E,6S)-1⁵-(R_a)-(5-(3-(1,1-二氧化硫代吗啉代)-1-丙炔-1-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1¹-乙基-12,12-二甲基-7,9-二氧代-8¹,8²,8³,8⁴,8⁵,8⁶-六氢-1¹H-10-氧杂-4(4,2)-噻唑-8(1,3)-哒嗪-1(3,4)-吡啶环十三烷-2-烯-6-基)-3-甲基丁酰胺(Z55, 5.73 mg, 0.007 mmol, 收率 63.81%)。ES-API: [M + H]⁺=878.2。

实施例 22 化合物 Z54-1, Z54-2 的合成



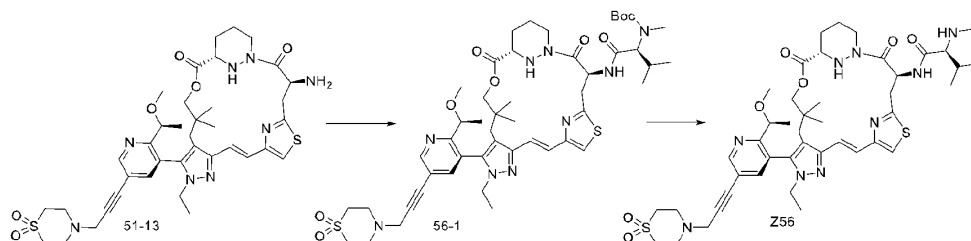
步骤一: 将 2-(1H-咪唑-1-基)乙酸(900 mg, 5.137 mmol)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(10.0 mL)中, 加入 N-甲基-L-缬氨酸甲酯(1.4 g, 7.706 mmol), 2-(7-氮杂苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯(2.34 g, 6.165 mmol)和 N,N'-二异丙基乙胺(1.99 g, 15.412 mmol), 在室温条件下搅拌 2 小时。反应完毕后, 浓缩向残留物中加入水(4.0 mL)并用乙酸乙酯(8.0 mL*2)萃取, 有机相用饱和食盐水(5.0 mL*3)洗涤后, 干燥浓缩快速硅胶柱纯化(四氢呋喃/石油醚: 0-45%)得到化合物 54-1(1.17 g, 3.869 mmol, 收率 75.32%)。ES-API: [M + H]⁺=303.3。

步骤二: 将化合物 54-1(1.12 g, 3.704 mmol)溶于甲醇(4.0 mL)和水(1.0 mL)中。冰浴下, 向上述溶液中缓慢加入无水氢氧化锂(0.78 g, 18.520 mmol), 反应在室温条件下搅拌 3 小时。反应完毕后, 冰浴下缓慢滴入 1M 盐酸直至 pH≈6, 再加入水(3 mL)和乙酸乙酯(5mL*2)萃取, 有机相分离后用饱和食盐水(5 mL*2)洗涤, 干燥浓缩得到化合物 54-2(1.07 g, 3.201 mmol, 收率 86.26%)。ES-API: [M + H]⁺=289.1。

步骤三: 将化合物 54-2(8.65 mg, 0.30 mmol)溶于二氯甲烷(1.0 mL)中, 加入化合物 51-13(23.0 mg, 0.030 mmol), 2-(7-氮杂苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯(22.45 mg, 0.059 mmol)和 N,N'-二异丙基乙胺(11.45 mg, 0.089 mmol), 反应在室温条件下搅拌 2 小时。反应完毕后, 浓缩向残留物中加入水(4.0 mL)并用乙酸乙酯(8.0 mL*2)萃取, 有机相用饱和食盐水(5.0 mL*3)洗涤后, 干燥浓缩得到粗品。该粗品经制备 HPLC(碳酸氢铵法 1)纯化得到 2 个异构体化合物。其中一个异构体化合物结构任意指定为 (2S)-2-(2-(1H-咪唑-1-基)-N-甲基乙酰胺基)-N-(((4²Z,8³S,2E,6S)-1⁵-(R_a)-(5-(3-(1,1-二氧化硫代吗啉代)丙-1-炔-1-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1¹-乙基-12,12-二甲基-7,9-二氧代-8¹,8²,8³,8⁴,8⁵,8⁶-六氢-1¹H-10-氧杂-4(4,2)-噻唑-8(1,3)-哒嗪-1(3,4)-吡啶环十三烷-2-烯-6-基)-3-甲基丁酰胺(Z54-1, 3.98 mg, 0.004 mmol, 收率 12.64%, 保留时间 7.734 min)。

另一个异构体化合物结构任意指定为(2R)-2-(2-(1H-咪唑-1-基)-N-甲基乙酰胺基)-N-(((4²Z,8³S,2E,6S)-1⁵-(R_a)-(5-(3-(1,1-二氧化硫代吗啉代)丙-1-炔-1-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1¹-乙基-12,12-二甲基-7,9-二氧代-8¹,8²,8³,8⁴,8⁵,8⁶-六氢-1¹H-10-氧杂-4(4,2)-噻唑-8(1,3)-哒嗪-1(3,4)-吡啶环十三烷-2-烯-6-基)-3-甲基丁酰胺(Z54-2, 6.20 mg, 0.006 mmol, 收率 19.70%, 保留时间 7.897 min)。ES-API: [M + H]⁺= 1049.3。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.80 (s, 1H), 7.82 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.57 – 7.44 (m, 1H), 7.40 – 7.25 (m, 2H), 7.10 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.01 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.46 – 6.40 (m, 1H), 5.65 – 5.55 (m, 1H), 5.30 – 5.09 (m, 3H), 4.32 – 4.20 (m, 2H), 4.10 – 3.98 (m, 3H), 3.75 (s, 2H), 3.65 – 3.52 (m, 2H), 3.26 – 3.21 (m, 4H), 3.20 – 3.13 (m, 4H), 3.09 (s, 2H), 3.06 – 3.00 (m, 4H), 2.87 – 2.77 (m, 2H), 2.70 – 2.55 (m, 1H), 2.35 – 2.26 (m, 1H), 2.24 – 2.07 (m, 2H), 2.05 – 1.95 (m, 1H), 1.85 – 1.70 (m, 2H), 1.55 – 1.43 (m, 1H), 1.37 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.30 – 1.21 (m, 1H), 1.16 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.07 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 0.99 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 0.92 (s, 1H), 0.86 – 0.76 (m, 5H), 0.36 – 0.27 (m, 3H)。

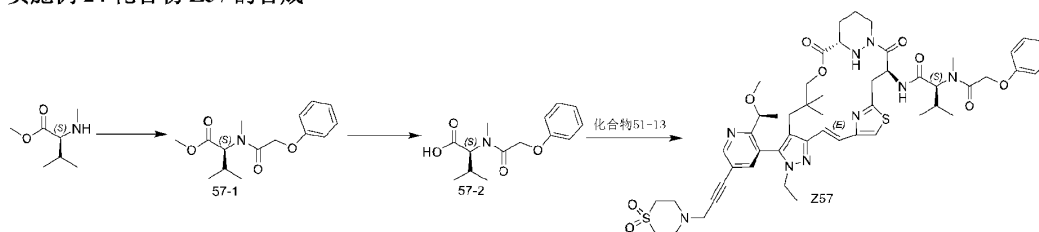
实施例 23 化合物 Z56 的合成



步骤一：将化合物 51-13 (29 mg, 0.037 mmol) 溶于二氯甲烷 (1.0 mL) 中，加入 *N*-(叔丁氧羰基)-*N*-甲基-L-缬氨酸 (17.22 mg, 0.074 mmol)，2-(7-氮杂苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脒六氟磷酸酯 (28.31 mg, 0.074 mmol) 和 *N,N'*-二异丙基乙胺 (14.44 mg, 0.112 mmol)，反应在室温条件下搅拌 2 小时。反应完毕后，浓缩向残留物中加入水 (4.0 mL) 并用乙酸乙酯 (8.0 mL*2) 萃取，有机相用饱和食盐水 (5.0 mL*3) 洗涤后，干燥浓缩得到化合物 56-1 (32 mg, 0.032 mmol, 收率 87.16%)。ES-API: $[M+H]^+ = 992.3$ 。

步骤二：将化合物 56-1 (32 mg, 0.032 mmol) 溶于甲醇 (4.0 mL) 中，冰浴下，缓慢滴入 4M 氯化氢的二氧六环溶液 (1.0 mL)，常温条件下搅拌 2.0 小时。反应完毕后，旋干得到粗品。该粗品经制备 HPLC (碳酸氢铵法 1) 纯化得到 (2*S*)-*N*-((4²*Z*,8³*S*,2*E*,6*S*)-1⁵-(*R_a*)-(5-(3-(1,1-二氧化硫代吗啉代)丙-1-炔-1-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1'-乙基-12,12-二甲基-7,9-二氧代-8¹,8²,8³,8⁴,8⁵,8⁶-六氢-1^H-10-氧杂-4(4,2)-噻唑-8(1,3)-吡嗪-1(3,4)-吡啶环十三烷-2-烯-6-基)-3-甲基-2-(甲氨基)丁酰胺 (Z56, 16.5 mg, 0.018 mmol, 收率 57.35%)。ES-API: $[M+H]^+ = 892.3.2$ 。

实施例 24 化合物 Z57 的合成

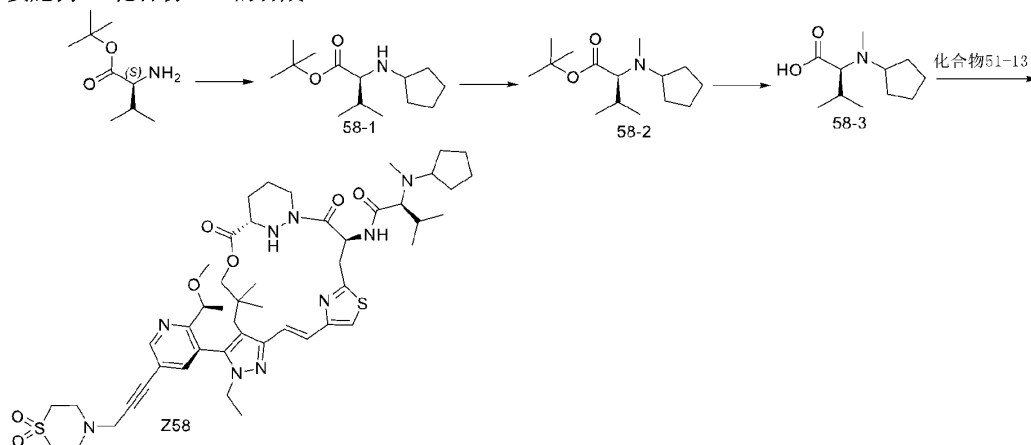


步骤一：*N*-甲基-L-缬氨酸甲酯 (300 mg, 2.066 mmol) 和 DIPEA (1599.17 mg, 12.397 mmol) 混合在二氯甲烷 (10 mL) 中，0 度缓慢加入 (苯氧基) 乙酰氯 (704.92 mg, 4.132 mmol)，20 度搅拌 2 h。反应结束后，倒入 30 mL 乙酸乙酯，依次用 15 mL 水和 15 mL 饱和食盐水洗涤，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤浓缩并用快速硅胶柱 (0-80% 石油醚/乙酸乙酯) 纯化，得到化合物 57-1 (300 mg, 收率 51.98%)，ES-API $[M+H]^+ = 280.1$ 。

步骤二：化合物 57-1 (50 mg, 0.179 mmol)，氢氧化锂 (15.02 mg, 0.358 mmol) 和水 (2 mL) 混合在甲醇 (5 mL) 中，20 度搅拌 3 h。反应结束后，加适量稀盐酸 (1M) 调溶液至弱酸性，浓缩得到粗品化合物 57-2，ES-API $[M+H]^+ = 266.2$ 。

步骤三：化合物 51-13 (20 mg, 0.026 mmol)，粗品化合物 57-2，和 DIPEA (9.96 mg, 0.077 mmol) 混合在二氯甲烷 (3 mL) 中，HATU (19.52 mg, 0.051 mmol) 缓慢加入到溶液中，20 度搅拌 2 h。反应结束后，倒入 30 mL 乙酸乙酯，依次用 15 mL 水和 15 mL 饱和食盐水洗涤，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤浓缩并用制备 HPLC (碳酸氢铵法 1) 纯化得到 (2*S*)-*N*-((4²*Z*,8³*S*,2*E*,6*S*)-(R_a)-1⁵-(5-(3-(1,1-二氧化硫代吗啉代)丙-1-炔-1-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1'-乙基-12,12-二甲基-7,9-二氧代-8¹,8²,8³,8⁴,8⁵,8⁶-六氢-1^H-10-氧杂-4(4,2)-噻唑-8(1,3)-吡嗪-1(3,4)-吡啶环十三烷-2-烯-6-基)-3-甲基-2-(*N*-甲基-2-苯氧基乙酰氨基)丁酰胺 (Z57, 5 mg, 收率 18.70%，纯度 98%)。ES-API $[M+H]^+ = 1026.4$ 。

实施例 25 化合物 Z58 的合成



步骤一：向含有 *L*-缬氨酸叔丁酯 (1.5 g, 8.658 mmol) 的烧瓶中加入二氯甲烷 (20 mL)，然后加入环戊酮 (1.46 g,

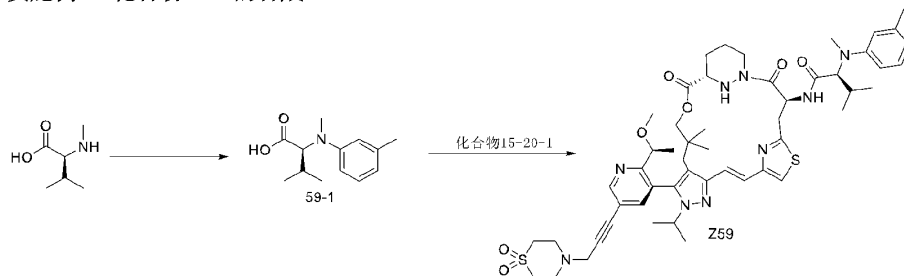
17.315 mmol), 乙酸钠(1.07 g, 12.986 mmol)和三乙酰氧基硼氢化钠(4.57 g, 21.644 mmol)。将混合物在室温下搅拌 6 小时。用碳酸氢钠洗涤并用二氯甲烷萃取, 通过快速硅胶柱(乙酸乙酯/石油醚: 0-20%)纯化得到化合物 58-1(700 mg, 收率 33.50%)。

步骤二: 向含有化合物 58-1(700 mg, 2.898 mmol)的烧瓶中加入乙腈(10 mL), 然后加入碳酸钾(800 mg, 5.8 mmol)和碘甲烷(1.23 g, 8.7 mmol)。将混合物在室温下搅拌过夜。反应混合物用乙酸乙酯稀释。用水洗涤。有机层用无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩得到化合物 58-2(739 mg, 粗品)。ES-API: $[M+H]^+=256.3$ 。

步骤三: 向含有化合物 58-2(739 mg, 2.898 mmol)的烧瓶中加入二氯甲烷(2 mL), 然后在冰浴中加入三氟乙酸(3 mL, 0.315 mmol)。将混合物在室温下搅拌 1.5 小时。浓缩所得的黄色油状化合物, 残余物通过快速硅胶柱(乙酸乙酯/石油醚: 0-50%)纯化得到化合物 58-3(461 mg, 收率: 80%)。ES-API: $[M+H]^+=200.1$ 。

步骤四: 将化合物 51-13 (20 mg, 0.026 mmol) 溶于二氯甲烷(1.0 mL)中, 加入化合物 58-3 (19.0 mg, 0.096 mmol), 2-(7-氮杂苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯(20.0 mg, 0.051 mmol)和 *N,N'*-二异丙基乙胺(9.96 mg, 0.077 mmol), 反应在室温条件下搅拌 2 小时。反应完毕后, 浓缩向残留物中加入水(5.0 mL)并用二氯甲烷(10.0 mL*2)萃取, 有机相用饱和食盐水(5.0 mL*3)洗涤后, 干燥浓缩, 粗品用制备 HPLC (碳酸氢铵法 2)纯化得到(2*S*)-2-(环戊基(甲基)氨基)-*N*-((4*Z*,8*S*,2*E*,6*S*)-(R_a)-1⁵-(5-(3-(1,1-二氧化硫代吗啉代)丙-1-炔-1-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1'-乙基-12,12-二甲基-7,9-二氧代-8¹,8²,8³,8⁴,8⁵,8⁶-六氢-1^H-10-氧杂-4(4,2)-噻唑-8(1,3)-咪唑-1(3,4)-吡啶环十三烷-2-烯-6-基)-3-甲基丁酰胺(Z58, 4.6 mg, 收率: 18.42%)。ES-API: $[M+H]^+=960.2$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 8.80 (d, *J*=4.0, 1H), 8.27 (d, *J*=8.0, 1H), 7.81 (d, *J*=4.0, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.31 (q, *J*=12.0, 2H), 5.45-5.35 (m, 1H), 5.02 (d, *J*=12.0, 1H), 4.30-4.20 (m, 2H), 4.05-3.95 (m, 3H), 3.75 (s, 2H), 3.57 (q, *J*=12.0, 2H), 3.27-3.20 (m, 5H), 3.16-3.10 (m, 5H), 3.03-2.95 (m, 4H), 2.85-2.79 (m, 3H), 2.70-2.60 (m, 1H), 2.25-2.16 (m, 3H), 2.05-2.02 (m, 1H), 1.95-1.89 (m, 1H), 1.80-1.75 (m, 1H), 1.69-1.60 (m, 1H), 1.55-1.45 (m, 3H), 1.36 (d, *J*=8.0, 1H), 1.24-1.20 (m, 1H), 1.15 (t, *J*=8.0, 3H), 0.90 (d, *J*=4.0, 3H), 0.85-0.75 (m, 6H), 0.30 (s, 3H)。

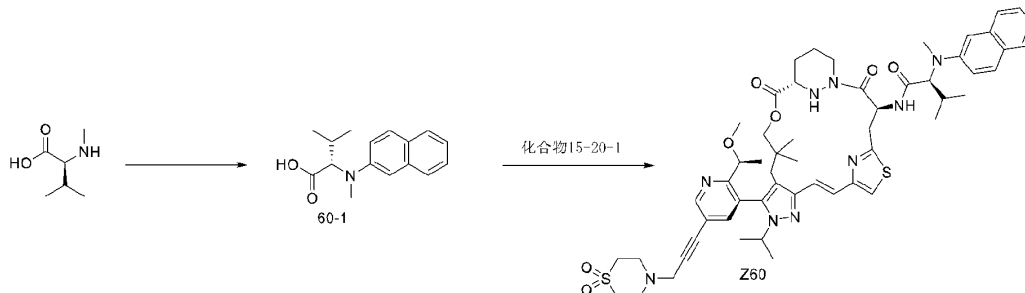
实施例 26 化合物 Z59 的合成



步骤一: 将甲基-L-缬氨酸(1.0 g, 7.623 mmol) 溶于干燥 *N,N*-二甲基乙酰胺(9.0 mL)中, 再加入碘化亚铜 (217.77 mg, 1.143 mmol), 1-碘-3-甲苯(1.994 g, 9.148 mmol)和碳酸钾(2.107 g, 15.246 mmol), 氮气保护下 100 °C 下搅拌 18 小时。反应完毕后, 过滤并用乙酸乙酯冲洗滤饼, 然后将滤饼放入水(4.0 mL)中, 冰浴下用 1M 盐酸调节 PH $\approx$ 6, 用二氯甲烷: 甲醇= 10: 1(8.0 mL*2)萃取, 有机相用饱和食盐水(5.0 mL*3)洗涤后, 干燥浓缩快速硅胶柱纯化(四氢呋喃/石油醚: 0-65%)得到化合物 59-1(272 mg, 1.229 mmol, 收率 16.12%)。ES-API: $[M+H]^+=222.3$ 。

步骤二: 将化合物 59-1(8.37 mg, 0.038 mmol) 溶于二氯甲烷(1.0 mL)中, 加入化合物 15-20-1(15.0 mg, 0.019 mmol), 2-(7-氮杂苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯(14.38 mg, 0.038 mmol)和 *N,N'*-二异丙基乙胺(7.33 mg, 0.057 mmol), 反应在室温条件下搅拌 3 小时。反应完毕后, 浓缩向残留物中加入水(4.0 mL)并用乙酸乙酯(8.0 mL*2)萃取, 有机相用饱和食盐水(5.0 mL*3)洗涤后, 干燥浓缩得到粗品。该粗品用制备 HPLC (甲酸法 1)纯化得到(2*S*)-*N*-((4*Z*,8*S*,2*E*,6*S*)-1⁵-(R_a)-(5-(3-(1,1-二氧化硫代吗啉代)丙-1-炔-1-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1'-异丙基-12,12-二甲基-7,9-二氧代-8¹,8²,8³,8⁴,8⁵,8⁶-六氢-1^H-10-氧杂-4(4,2)-噻唑-8(1,3)-咪唑-1(3,4)-吡啶环十三烷-2-烯-6-基)-3-甲基-2-(甲基(间甲苯基)氨基)丁酰胺(Z59, 3.88 mg, 0.004 mmol, 收率 20.50%), 甲酸盐。ES-API: $[M+H]^+=996.3$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.79 (s, 1H), 8.60 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.39-7.28 (m, 2H), 7.24-7.19 (m, 1H), 7.05 (t, *J*=8.0 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.74 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 6.46 (d, *J*=7.2 Hz, 1H), 5.46-5.37 (m, 1H), 5.06-5.00 (m, 1H), 4.40-4.30 (m, 2H), 4.27-4.17 (m, 1H), 4.09-4.02 (m, 1H), 3.93 (d, *J*=10.8 Hz, 1H), 3.74 (s, 2H), 3.60-3.50 (m, 2H), 3.26 (s, 2H), 3.18-3.06 (m, 6H), 3.05-2.98 (m, 4H), 2.85 (s, 3H), 2.79-2.73 (m, 1H), 2.67-2.61 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.19-2.09 (m, 2H), 2.05-1.90 (m, 1H), 1.81-1.67 (m, 2H), 1.56 (d, *J*=6.0 Hz, 3H), 1.50-1.45 (m, 1H), 1.35 (d, *J*=6.0 Hz, 3H), 1.25-1.20 (m, 1H), 1.01 (d, *J*=6.4 Hz, 3H), 0.96 (d, *J*=6.4 Hz, 3H), 0.85-0.75 (m, 6H), 0.35-0.25 (m, 3H)。

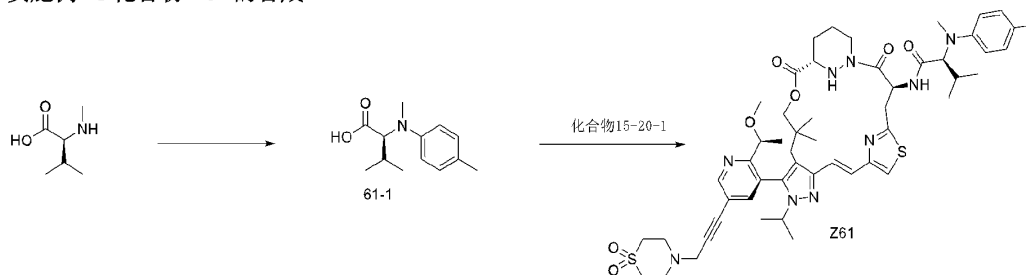
实施例 27 化合物 Z60 的合成



步骤一：将甲基-L-缬氨酸(1.0 g, 7.623 mmol)溶于干燥 N,N-二甲基乙酰胺(10.0 mL)中，再加入碘化亚铜(217.77 mg, 1.143 mmol)，2-溴萘(3.157 g, 15.246 mmol)和碳酸钾(2.107 g, 15.246 mmol)，氮气保护下 100 °C 下搅拌 18 小时。反应完毕后，过滤并用乙酸乙酯冲洗滤饼，然后将滤饼放入水(4.0 mL)中，冰浴下用 1M 盐酸调节 PH≈6，用二氯甲烷：甲醇= 10：1(8.0 mL*2)萃取，有机相用饱和食盐水(5.0 mL*3)洗涤后，干燥浓缩快速硅胶柱纯化(四氢呋喃/石油醚：0-65%)得到化合物 60-1(19 mg, 0.074 mmol, 收率 0.97%)。ES-API: $[M+H]^+=258.1$ 。

步骤二：将化合物 60-1(4.87 mg, 0.019 mmol)溶于二氯甲烷(2.0 mL)中，加入化合物 15-20-1(15.0 mg, 0.019 mmol)，2-(7-氮杂苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯(14.38 mg, 0.038 mmol)和 N,N'-二异丙基乙胺(7.33 mg, 0.057 mmol)，反应在室温条件下搅拌 3 小时。反应完毕后，浓缩向残留物中加入水(4.0 mL)并用乙酸乙酯(8.0 mL*2)萃取，有机相用饱和食盐水(5.0 mL*3)洗涤后，干燥浓缩得到粗品。该粗品用制备 HPLC(甲酸法 1)纯化得到(2S)-N-((4²Z,8³S,2E,6S)-1⁵-(R_a)-(5-(3-(1,1-二氧化硫代吗啉代)丙-1-炔-1-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1¹-异丙基-12,12-二甲基-7,9-二氧代-8¹,8²,8³,8⁴,8⁵,8⁶-六氢-1¹H-10-氧杂-4(4,2)-噻唑-8(1,3)-咪唑-1(3,4)-吡啶环十三烷-2-烯-6-基)-3-甲基-2-(甲基(萘-1-基)氨基)丁酰胺(Z60, 5.15 mg, 0.005 mmol, 收率 26.37%)，甲酸盐。ES-API: $[M+H]^+=1032.3$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.79 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.69 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.77 – 7.65 (m, 4H), 7.55 – 7.47 (m, 1H), 7.38 – 7.28 (m, 2H), 7.20 – 7.10 (m, 4H), 5.43 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.04 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 4.40 – 4.31 (m, 2H), 4.27 – 4.17 (m, 1H), 4.13 – 4.02 (m, 2H), 3.74 (s, 2H), 3.60 – 3.50 (m, 2H), 3.26 (s, 2H), 3.20 – 3.13 (m, 4H), 3.06 – 3.01 (m, 4H), 2.99 (s, 3H), 2.81 – 2.73 (m, 1H), 2.70 – 2.60 (m, 1H), 2.28 – 2.20 (m, 1H), 2.13 – 2.06 (m, 1H), 2.05 – 1.93 (m, 2H), 1.82 – 1.65 (m, 2H), 1.55 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.51 – 1.47 (m, 1H), 1.35 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 1.30 – 1.20 (m, 4H), 1.05 – 0.95 (m, 6H), 0.87 – 0.72 (m, 7H), 0.35 – 0.23 (m, 3H)。

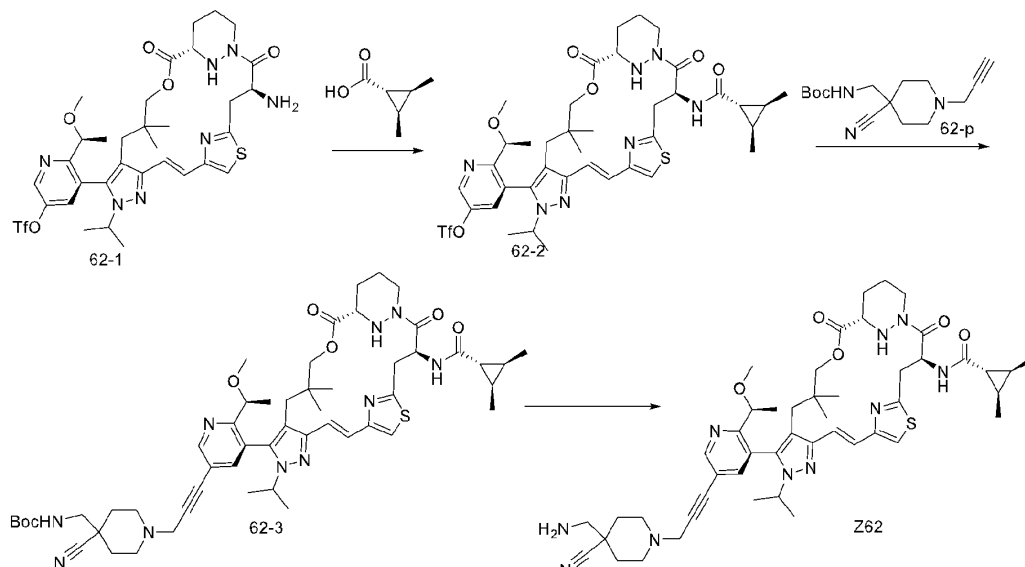
实施例 28 化合物 Z61 的合成



步骤一：将甲基-L-缬氨酸(1.0 g, 7.623 mmol)溶于干燥 N,N-二甲基乙酰胺(8.0 mL)中，再加入碘化亚铜(217.77 mg, 1.143 mmol)，4-碘甲苯(1.828 g, 8.385 mmol)和碳酸钾(2.107 g, 15.246 mmol)，氮气保护下 100 °C 下搅拌 48 小时。反应完毕后，过滤并用乙酸乙酯冲洗滤饼，然后将滤饼放入水(4.0 mL)中，冰浴下用 1M 盐酸调节 PH≈6，用二氯甲烷：甲醇= 10：1(8.0 mL*2)萃取，有机相用饱和食盐水(5.0 mL*3)洗涤后，干燥浓缩快速硅胶柱纯化(四氢呋喃/石油醚：0-65%)得到化合物 61-1(23 mg, 0.104 mmol, 收率 1.36%)。ES-API: $[M+H]^+=222.3$ 。

步骤二：将化合物 61-1(8.37 mg, 0.038 mmol)溶于二氯甲烷(2.0 mL)中，加入化合物 15-20-1 (15.0 mg, 0.019 mmol)，2-(7-氮杂苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯(14.38 mg, 0.038 mmol)和 N,N'-二异丙基乙胺(7.33 mg, 0.057 mmol)，反应在室温条件下搅拌 3 小时。反应完毕后，浓缩向残留物中加入水(4.0 mL)并用乙酸乙酯(8.0 mL*2)萃取，有机相用饱和食盐水(5.0 mL*3)洗涤后，干燥浓缩得到粗品。该粗品用制备 HPLC(甲酸法 1)纯化得到(2S)-N-((4²Z,8³S,2E,6S)-1⁵-(R_a)-(5-(3-(1,1-二氧化硫代吗啉代)丙-1-炔-1-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1¹-异丙基-12,12-二甲基-7,9-二氧代-8¹,8²,8³,8⁴,8⁵,8⁶-六氢-1¹H-10-氧杂-4(4,2)-噻唑-8(1,3)-咪唑-1(3,4)-吡啶环十三烷-2-烯-6-基)-3-甲基-2-(甲基(对甲苯基)氨基)丁酰胺(Z61, 5.02 mg, 0.005 mmol, 收率 26.64%)，甲酸盐。ES-API: $[M+H]^+=996.3$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.79 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.53 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.36 – 7.29 (m, 1H), 7.25 – 7.19 (m, 1H), 7.01 – 6.96 (m, 2H), 6.89 – 6.83 (m, 2H), 5.41 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.06 – 4.99 (m, 1H), 4.42 – 4.30 (m, 2H), 4.25 – 4.17 (m, 1H), 4.10 – 4.00 (m, 1H), 3.93 – 3.85 (m, 1H), 3.75 (s, 2H), 3.61 – 3.51 (m, 2H), 3.28 – 3.23 (m, 3H), 3.17 – 3.13 (m, 4H), 3.04 (s, 4H), 2.83 (s, 3H), 2.79 – 2.73 (m, 1H), 2.67 – 2.60 (m, 1H), 2.22 – 2.13 (m, 5H), 2.05 – 1.95 (m, 1H), 1.81 – 1.65 (m, 2H), 1.56 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.35 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 1.02 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.95 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.85 – 0.75 (m, 6H), 0.32 – 0.26 (m, 3H)。

实施例 29 化合物 Z62 的合成



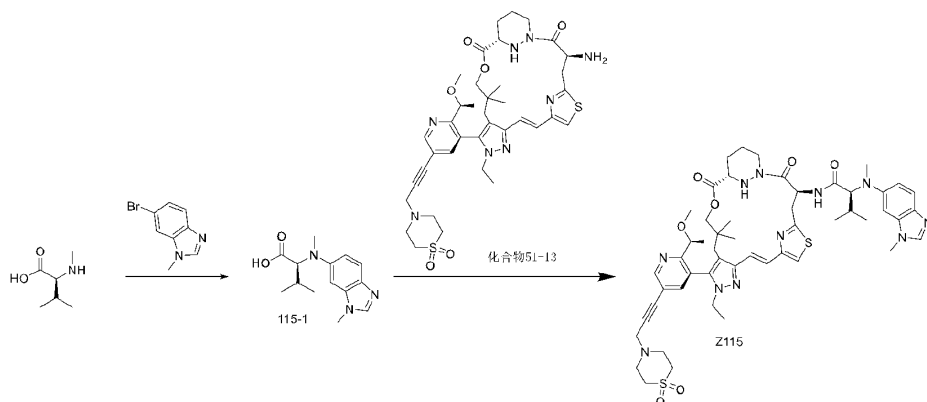
本实施例原料参考 Z51 的合成方法进行，用异丙基替换乙基；或者参照制备例 5 进行合成。

步骤一：将化合物 62-1 (40 mg, 0.052 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (2 mL) 中。向上述溶液中加入 (1*r*,2*S*,3*R*)-2,3-二甲基环丙烷-1-羧酸 (7.71 mg, 0.068 mmol)，2-(7-氮杂苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯 (27.66 mg, 0.073 mmol) 和 N,N'-二异丙基乙基胺 (20.15 mg, 0.156 mmol)。加入完毕后，反应在室温条件下搅拌 2 小时。反应完毕后，加入水 (10 mL) 并用乙酸乙酯 (15 mL*2) 萃取。有机相用饱和食盐水 (10 mL*3) 洗涤后，干燥浓缩得到粗品。粗品经过快速硅胶柱纯化 (甲醇/二氯甲烷：0%-10%) 纯化得到化合物 62-2 (39 mg, 0.045 mmol, 收率 86.68%)，黄色固体，ES-API: $[M+H]^+=866.2$ 。

步骤二：化合物 62-2 (38 mg, 0.044 mmol) 和化合物 62-p (24.34 mg, 0.088 mmol) 溶于乙腈 (3 mL) 加入二氯二三苯基膦钯 (12.82 mg, 0.018 mmol)，碘化亚铜 (5.27 mg, 0.027 mmol)，N,N'-二异丙基乙基胺 (23.59 mg, 0.183 mmol)，无水氯化锂 (7.68 mg, 0.183 mmol)。氮气保护下 80 °C 反应 5 小时，反应结束后，抽滤，减压浓缩得到粗品，粗品经过快速硅胶柱纯化 (甲醇/二氯甲烷：0%-10%) 得到化合物 62-3 (35 mg, 0.035 mmol, 收率 80.30%)，白色固体，ES-API: $[M+H]^+=993.3$ 。

步骤三：化合物 62-3 (35 mg, 0.035 mmol) 溶于二氯甲烷 (2 mL)，加入三氟乙酸 (2 mL, 2.301 mmol)，氮气保护下反应 1 小时，减压浓缩至干，加入水 (10 mL)，加入碳酸氢钠溶液调节 pH 至 8，加入乙酸乙酯 (15 mL*2) 萃取，有机相无水硫酸钠干燥，有机相减压浓缩至干得到粗品，经过制备 HPLC (碳酸氢铵法 1) 纯化得到 (1*r*,2*R*,3*S*)-N-((4*2*Z,8*3*S,2*E*,6*S*))-*R_a*)-1⁵-(5--(3-(4-(氨基甲基)-4-氧基嘧啶-1-基)丙-1-炔-1-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1'-异丙基-12,12-二甲基-7,9-二氧代-8¹,8²,8³,8⁴,8⁵,8⁶-六氢-1^{1*H*}-10-氧杂-4(4,2)-噻唑-8(1,3)-哒嗪-1(3,4)-吡啶环十三烷-2-烯-6-基)-2,3-二甲基环丙烷-1-甲酰胺 (Z62, 15 mg, 0.017 mmol, 收率 55.60%)，白色固体，ES-API: $[M+H]^+=893.3$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.78 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.34 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.37 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 5.55 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.02 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.40 - 4.30 (m, 2H), 4.21 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 4.01-3.99 (m, 1H), 3.65 - 3.53 (m, 4H), 3.23-3.21 (m, 5H), 3.15 - 3.04 (m, 2H), 2.88 (d, *J* = 9.8 Hz, 2H), 2.77 - 2.69 (m, 3H), 2.60 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 2.45-2.43 (m, 2H), 2.18 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 1.97 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 1.88 (d, *J* = 12.6 Hz, 2H), 1.75-1.68 (m, 2H), 1.55 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.51 - 1.45 (m, 2H), 1.37 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 1.23 (s, 1H), 1.19 - 1.12 (m, 3H), 1.10-1.05 (m, 9H), 0.76 (s, 3H), 0.34 (s, 3H)。

实施例 30 化合物 Z115 的合成



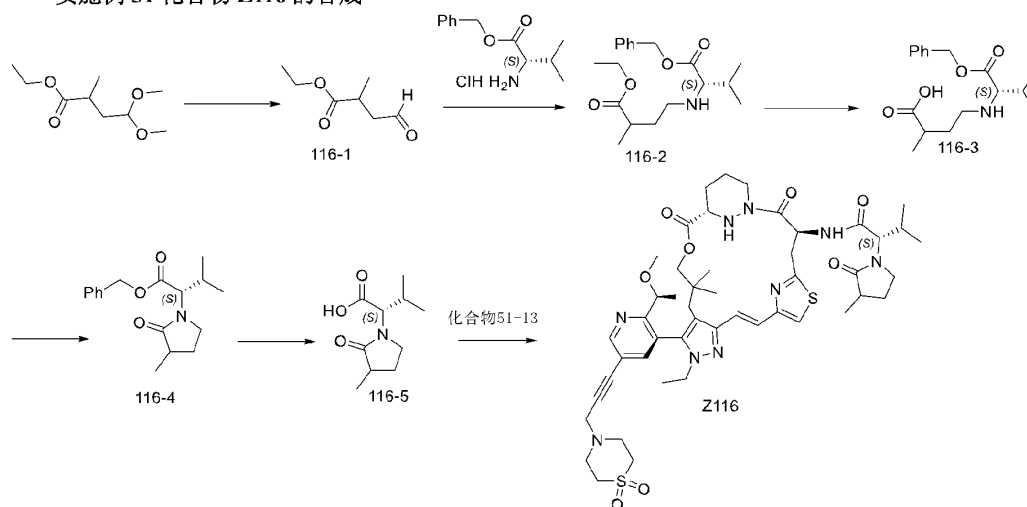
步骤一：将甲基-L-缬氨酸(372.92 mg, 2.843 mmol)和 6-溴-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑(300 mg, 1.421 mmol)溶于 *N,N*-二甲基乙酰胺(10 mL)中。向上述溶液中加入碘化亚铜(54.14 mg, 0.284 mmol)和碳酸钾(392.87 mg, 2.843 mmol)。加入完毕后，反应在 120 °C、氮气氛围下搅拌 18 小时。反应液经砂芯漏斗过滤得到母液。母液用反向柱(乙腈/水：

5 0%-40%)纯化得到化合物 115-1(120 mg, 0.459 mmol, 收率 32.31%)，无色油状液体。ES-API: $[M+H]^+ = 262.2$ 。

步骤二：将化合物 51-13 (20 mg, 0.026 mmol)溶于二氯甲烷(2 mL)中。向上述溶液中加入化合物 115-1(20.38 mg, 0.078 mmol)，2-(7-氮杂苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯(20 mg, 0.052 mmol)和 *N,N'*-二异丙基乙基胺(13 mg, 0.1 mmol)。加入完毕后，反应在室温条件下搅拌 2 小时。反应完毕后，反应液经浓缩除去二氯甲烷。向残留物中加入水(10 mL)并用乙酸乙酯(15 mL*2)萃取。有机相用饱和食盐水(10 mL*3)洗涤后，干燥浓缩得到粗品。粗品经

10 制备 HPLC 纯化(甲酸法 1)得到(2*S*)-*N*-((4²*Z*,8³*S*,2*E*,6*S*)-1⁵-(*R_d*)-(5-(3-(1,1-二氧化硫代吗啉代)丙-1-炔-1-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1¹-乙基-12,12-二甲基-7,9-二氧代-8¹,8²,8³,8⁴,8⁵,8⁶-六氢-1⁴*H*-10-氧杂-4(4,2)-噻唑-8(1,3)-咕嗪-1(3,4)-吡啶环十三烷-2-烯-6-基)-3-甲基-2-(甲基(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)氨基)丁酰胺 (Z115, 3.89 mg, 0.003 mmol, 收率 12.60%)，甲酸盐，白色固体。ES-API: $[M+H]^+ = 1022.3$ 。

实施例 31 化合物 Z116 的合成



步骤一：向含有 4,4-二甲氧基-2-甲基丁酸乙酯(4.6 g, 24.180 mmol)的烧瓶中加入氯仿(40 mL)和水(10 mL)，然后加入三氟乙酸(27.57 g, 241.800 mmol)，并将混合物在室温下搅拌 2 小时。向反应混合物中加入饱和碳酸钾溶液至反应 pH 值为 7.5，混合物加二氯甲烷稀释。用水洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥，过滤并浓缩。通过快速硅胶柱(乙酸乙酯/石油醚：0-20%)纯化得到化合物 116-1(3.2 g, 收率 91.79%)。ES-API: $[M+1]^+ = 145.1$ 。

步骤二：向含有化合物 116-1(3.2 g, 22.196 mmol)和 L-缬氨酸苄酯盐酸盐(6.29 g, 25.803 mmol)的烧瓶中加入甲醇(20 mL)，然后加入氨基硼氢化钠(6.67 g, 107.510 mmol)，并将混合物在室温下搅拌 2 小时。反应混合物用乙酸乙酯稀释。用水洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥，过滤并浓缩。得到粗品通过快速硅胶柱(乙酸乙酯/石油醚：0-20%)纯化得到化合物 116-2(3.6 g, 收率 49.91%)。ES-API: $[M+1]^+ = 336.3$ 。

步骤三：向含有化合物 116-2(3.6 g, 10.732 mmol)的烧瓶中加入四氢呋喃(10 mL)，甲醇(2 mL)和水(2 mL)，然后加入氢氧化锂(0.90 g, 21.464 mmol)，并将混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物倒入加入的 2 M 盐酸悬浮液中直至 pH=3。分离有机相，水层用另一部分乙酸乙酯萃取。将合并的有机提取物用水和盐水洗涤，然后用无水硫酸钠干燥，过滤浓缩，得到化合物 116-3(2.5 g, 8.133 mmol, 收率 75.78%)。ES-API: $[M+1]^+ = 308.2$ 。

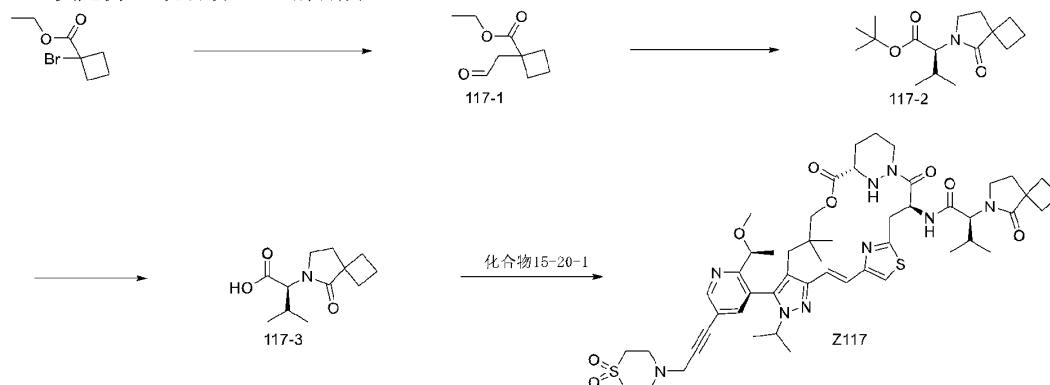
步骤四：向含有化合物 116-3 (2.4 g, 7.808 mmol)烧瓶中加入二氯甲烷(20 mL)，然后加入 2-(7-氮杂苯并三氮唑)-

N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯 (5.93 g, 15.615 mmol) 和 *N,N'*-二异丙基乙胺 (3.03 g, 23.423 mmol), 并将混合物在室温下搅拌 2 小时。反应混合物用二氯甲烷稀释。用水洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。通过快速硅胶柱 (乙酸乙酯/石油醚: 0-50%) 纯化残余物得到化合物 116-4 (600 mg, 收率 26.56%)。ES-API: $[M+1]^+=290.2$ 。

步骤五: 向含有化合物 116-4 (400 mg, 1.382 mmol) 的烧瓶中加入甲醇 (5 mL), 然后加入钨碳 (29.42 mg, 0.276 mmol, 10%)。氢气保护下室温下搅拌过夜。将反应液过滤, 得到滤液, 滤液浓缩所得粗品通过快速硅胶柱 (乙酸乙酯/石油醚: 0-50%) 纯化化合物 116-5 (180 mg, 收率 65.35%)。ES-API: $[M+1]^+=262.2$ 。

步骤六: 将化合物 51-13 (10 mg, 0.013 mmol), 化合物 116-5 (7.67 mg, 0.039 mmol)、2-(7-氮杂苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯 (9.76 mg, 0.026 mmol) 和 *N,N'*-二异丙基乙胺 (4.98 mg, 0.039 mmol), 反应在室温条件下搅拌 2 小时。反应完毕后, 浓缩向残留物中加入水 (5.0 mL) 并用二氯甲烷 (10.0 mL *2) 萃取, 有机相用饱和食盐水 (5.0 mL *3) 洗涤后, 无水硫酸钠干燥并过滤浓缩, 粗品用制备 HPLC (碳酸氢铵法 2) 纯化得到 (2*S*)-*N*-((4²*Z*, 8³*S*, 2*E*, 6*S*)-(Ra)-1⁵-(5-(3-(1,1-二氧化硫代吗啉代)丙-1-炔-1-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1¹-乙基-12,12-二甲基-7,9-二氧化-8¹,8²,8³,8⁴,8⁵,8⁶-六氢-1¹H-10-氧代-4 (4,2)-噻唑-8 (1,3)-咪唑-1 (3,4)-吡啶环十三烷-2-烯-6-基)-3-甲基-2-(3-甲基-2-氧吡咯烷-1-基)丁酰胺 (Z116, 2.5 mg, 收率 20.28%)。ES-API: $[M+1]^+=960.2$ 。

实施例 32 化合物 Z117 的合成



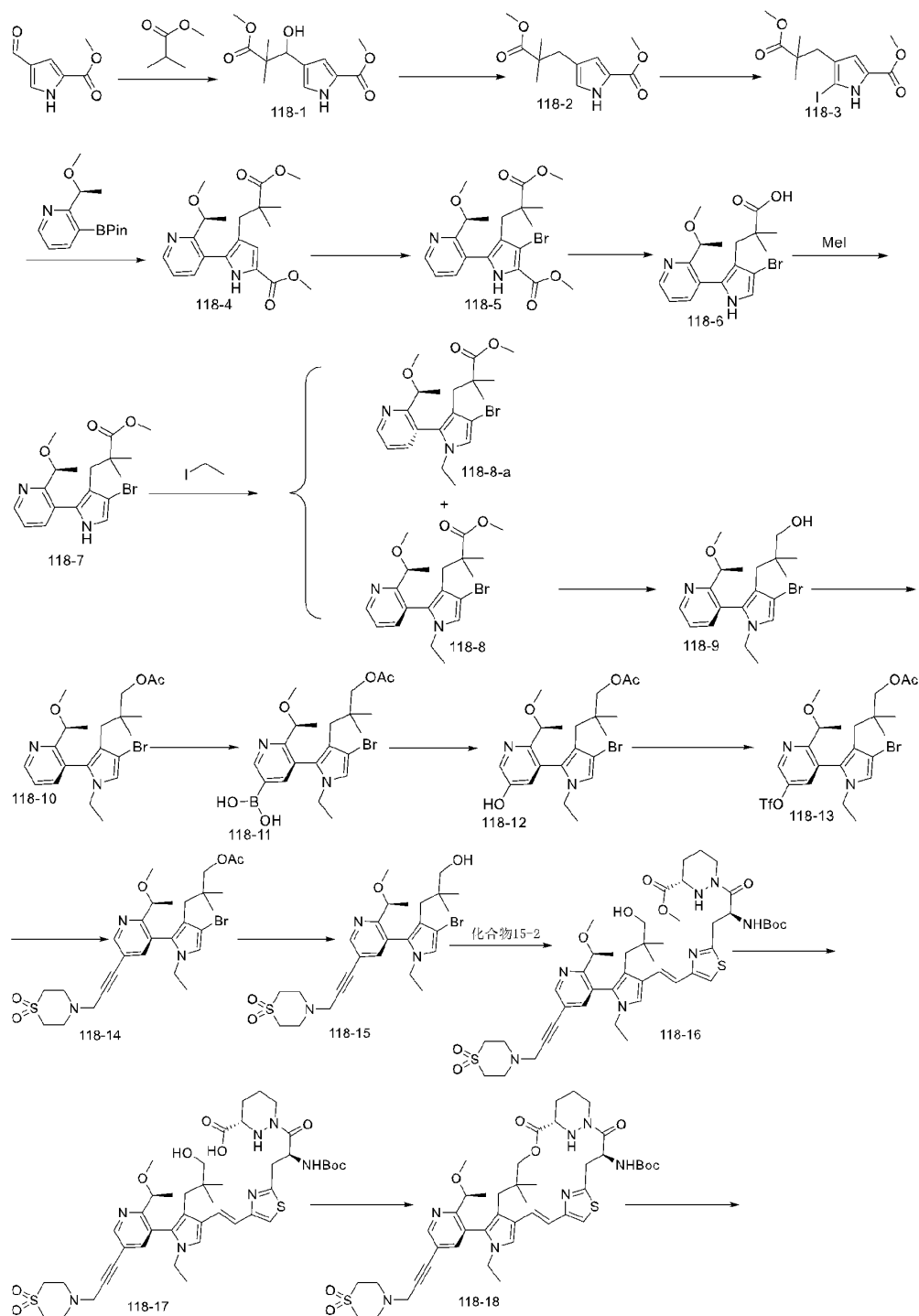
步骤一: 将 1-溴环丁烷-1-甲酸乙酯 (1.0 g, 4.829 mmol) 溶于四氢呋喃 (8.0 mL) 和水 (2.0 mL), 并向其中加入 *N*-甲基-*N*-乙烯基乙酰胺 (0.96 g, 9.659 mmol)、溴化铜 (0.54 g, 2.414 mmol)、*N,N,N',N'',N'''*-五甲基-二亚乙基三胺 (0.42 g, 2.414 mmol) 和 DIPEA (1.87 g, 14.487 mmol), 氮气保护 60 °C 搅拌 24 小时。反应完毕后, 将反应物用 10.0 mL 乙酸乙酯和 4.0 mL 水稀释, 有机层进一步用 5 mL 饱和氯化钠溶液洗涤, 真空浓缩并使用硅胶柱色谱法纯化 (四氢呋喃/石油醚 = 0% - 15%) 得到目标化合物 117-1 (624.0 mg, 3.666 mmol, 产率: 75.91%)。ES-API: $[M+H]^+=171.2$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.60 (s, 1H), 4.06 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.98 (s, 2H), 2.43 - 2.33 (m, 2H), 2.01 - 1.85 (m, 4H), 1.16 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

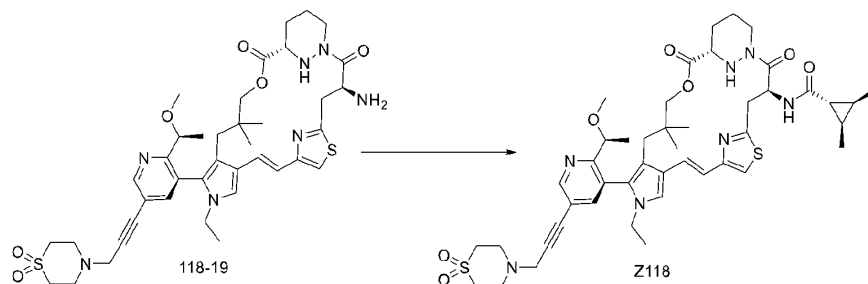
步骤二: 将化合物 117-6 (544 mg, 3.196 mmol) 溶于 1,2-二氯乙烷 (5.0 mL), 并添加 *L*-缬氨酸叔丁酯 (664.50 mg, 3.835 mmol), 常温搅拌 1 小时后, 冰浴下分批加入三乙酰氧基硼氢化钠 (1.685 g, 7.990 mmol), 在室温下搅拌 18 小时。反应完毕后, 用乙酸乙酯 (10.0 mL) 和水 (5.0 mL) 稀释, 有机层用饱和氯化钠溶液 (10.0 mL *2) 洗涤, 真空浓缩, 硅胶柱色谱纯化 (四氢呋喃/石油醚 = 0% - 15%) 得到目标化合物 117-2 (368.0 mg, 1.308 mmol, 收率 40.92%)。

步骤三: 将化合物 117-2 (65.0 mg, 0.231 mmol) 溶于二氯甲烷 (1.0 mL), 冰浴下, 向上述溶液中缓慢加入三氟醋酸 (0.5 mL), 反应在室温条件下搅拌 3 小时。反应完毕后, 浓缩并用二氯甲烷重复浓缩带走多余三氟醋酸得到粗品化合物 117-3 酸 (48.0 mg, 0.213 mmol, 产率: 92.24%)。ES-API: $[M+23]^+=226.1$ 。

步骤四: 将化合物 117-3 (7.95 mg, 0.035 mmol) 溶于二氯甲烷 (1.0 mL) 中, 加入化合物 15-20-1 (14.0 mg, 0.018 mmol), 2-(7-氮杂苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯 (13.43 mg, 0.035 mmol) 和 *N,N'*-二异丙基乙胺 (6.85 mg, 0.053 mmol), 反应在室温条件下搅拌 3 小时。反应完毕后, 浓缩向残留物中加入水 (4.0 mL) 并用乙酸乙酯 (8.0 mL *2) 萃取, 有机相用饱和食盐水 (5.0 mL *3) 洗涤后, 干燥浓缩用制备 HPLC (碳酸氢铵法 1) 纯化得到 (2*S*)-*N*-((4²*Z*, 8³*S*, 2*E*, 6*S*)-(Ra)-1⁵-(5-(3-(1,1-二氧化硫代吗啉代)丙-1-炔-1-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1¹-异丙基-12,12-二甲基-7,9-二氧化-8¹,8²,8³,8⁴,8⁵,8⁶-六氢-1¹H-10-氧杂-4 (4,2)-噻唑-8 (1,3)-咪唑-1 (3,4)-吡啶环十三烷-2-烯-6-基)-3-甲基-2-(5-氧代-6-氮杂螺[3.4]辛-6-基)丁酰胺 (Z117, 4.4 mg, 0.004 mmol, 产率: 24.92%)。ES-API: $[M+H]^+=1000.4$ 。

实施例 33 化合物 Z118 的合成





步骤一：异丁酸甲酯 (14.67 g, 143.66 mmol) 溶于四氢呋喃 (150 mL)，在 -70°C 滴加 2.0M 二异丙基氨基锂的四氢呋喃/正己烷溶液 (71.83 mL, 143.66 mmol)，反应在 -70°C 搅拌 1 小时。滴加 4-醛基-1H-吡咯-2-甲酸甲酯 (10 g, 65.30 mmol) 的四氢呋喃溶液 (15 mL)，反应在 -70°C 搅拌 1 小时，然后缓慢升到 0 °C 搅拌 2 小时。反应液用饱和氯化铵溶液淬灭 (50 mL) 和水 (30 mL)，用乙酸乙酯萃取 (200 mL)。有机相用饱和食盐水洗涤 (100 mL)，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩。粗品用快速硅胶柱纯化 (乙酸乙酯/石油醚：0-50%) 得到化合物 118-1 (16.0 g, 收率 96.0%)，黄色液体。ES-API: [M+H]⁺ = 238.1。

步骤二：化合物 118-1 (9 g, 35.26 mmol) 溶于二氯甲烷 (120 mL)，在 0 °C 加入三氟乙酸 (13.50 mL, 176.28 mmol)，然后缓慢滴加三乙基硅烷 (33.70 mL, 211.54 mmol)，反应在室温下搅拌 18 小时。反应液减压浓缩，加入缓慢加入饱和碳酸氢钠溶液 (50 mL)，用乙酸乙酯 (150 mL) 萃取。有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩。粗品用快速硅胶柱纯化 (乙酸乙酯/石油醚：0-20%) 得到化合物 118-2 (5.7 g, 收率 67.6%)，黄色液体。ES-API: [M+H]⁺ = 240.2。

步骤三：化合物 118-2 (2.9 g, 12.12 mmol) 溶于乙腈 (60 mL)，0 °C 加入 N-碘代丁二酰亚胺 (3.55 g, 15.76 mmol)，反应在 10 °C 搅拌过夜。反应液加入乙酸乙酯 (150 mL)，依次用饱和碳酸氢钠溶液 (80 mL)，饱和食盐水 (80 mL) 洗涤，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩。粗品用快速硅胶柱纯化 (乙酸乙酯/石油醚：0-15%) 得到化合物 118-3 (2.9 g, 收率 65.5%)，白色固体。ES-API: [M+H]⁺ = 366.0。

步骤四：化合物 118-3 (2.7 g, 7.39 mmol) 和 2-[(1S)-1-甲氧基乙基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)吡啶 (2.92 g, 11.09 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (50 mL) 和水 (25 mL)，加入碳酸钾 (2.25 g, 16.27 mmol)，1,1'-二(二苯膦基)二茂铁二氯化钨(II) (0.54 g, 0.739 mmol)，用氮气吹 30 秒，反应在微波反应器中 90 °C 搅拌 8 小时。反应液加入乙酸乙酯 (100 mL)，依次用水 (30 mL × 2)，饱和食盐水 (30 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩。粗品用快速硅胶柱纯化 (乙酸乙酯/石油醚：0-50%) 得到化合物 118-4 (2.7 g, 收率 97.5%)，淡棕色液体。ES-API: [M+H]⁺ = 375.1。

步骤五：化合物 118-4 (2.7 g, 6.95 mmol) 溶于乙腈 (40 mL)，室温下加入 N-溴代丁二酰亚胺 (1.67 g, 9.37 mmol)，反应在 40 °C 搅拌 1 小时。反应液冷却到室温，加入水 (5 mL) 和浓氨水 (1.5 mL)，继续搅拌 15 分钟。反应液加入乙酸乙酯 (100 mL)，用饱和食盐水 (50 mL × 2) 洗涤，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩。粗品用快速硅胶柱纯化 (乙酸乙酯/石油醚：0-50%) 得到化合物 118-5 (3.2 g, 收率 97.9%)，黄色液体。ES-API: [M+H]⁺ = 453.1, 455.1。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.60 (s, 1H), 8.61 (dd, J = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 8.0, 4.8 Hz, 1H), 4.54 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 3.13 (s, 3H), 3.05 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 2.96 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 1.54 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.96 (s, 3H)。

步骤六：化合物 118-5 (2.6 g, 5.74 mmol) 溶于无水乙醇 (50 mL) 和水 (25 mL)，室温下加入单水氢氧化锂 (1.93 g, 45.88 mmol)，反应在 100 °C 搅拌 64 小时。反应液冷却到室温，乙醇溶剂减压浓缩，反应液用 1M 稀盐酸调 pH 到 5，析出的固体过滤，减压真空干燥。有机相用无水硫酸钠干燥，得到粗品用快速硅胶柱纯化 (甲醇/二氯甲烷：0-5%) 得到化合物 118-6 (1.3 g, 收率 59.5%)，白色固体。ES-API: [M+H]⁺ = 381.0, 383.1。

步骤七：将化合物 118-6 (600 mg, 1.57 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (10 mL)，室温下加入碳酸钾 (283 mg, 2.05 mmol)，碘甲烷 (268 mg, 1.89 mmol)，反应在室温下搅拌 2 小时。反应液加入乙酸乙酯 (100 mL)，用饱和食盐水 (30 mL × 3) 洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩得到化合物 118-7 (622 mg, 收率 100%)，淡黄色液体。ES-API: [M+H]⁺ = 395.0, 397.0。

步骤八：将化合物 118-7 (622 mg, 1.57 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (8 mL)，室温下加入碳酸铯 (1.02 g, 3.15 mmol)，碘乙烷 (491 mg, 3.15 mmol)，反应在 60 °C 搅拌 1 小时。反应液加入乙酸乙酯 (100 mL)，用饱和食盐水 (30 mL × 3) 洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩。粗品用快速硅胶柱纯化 (四氢呋喃/石油醚：0-30%) 得到化合物 118-8 (350 mg, 3min LCMS 保留时间 1.96 min, 收率 52.5%，结构任意指定)，无色液体。ES-API: [M+H]⁺ = 423.1, 425.1。和异构体 118-8-a (240 mg, 3min LCMS 保留时间 1.82 min, 收率 36.0%，结构任意指定)，无色液体。ES-API: [M+H]⁺ = 423.1, 425.1。

步骤九：化合物 118-8 (350 mg, 0.83 mmol) 溶于二氯甲烷 (15 mL)，在 -70 °C 滴加 1.0M DIBAL-H 的正己烷溶液 (2.07 mL, 2.07 mmol)，反应在 -70 °C 搅拌 1 小时，然后升到室温搅拌 2 小时。反应液冷却到 0 °C，依次缓慢滴加水 (0.10 mL)，15% 氢氧化钠溶液 (0.10 mL) 和水 (0.25 mL) 淬灭反应，在室温下搅拌 15 分钟，加入无水硫酸镁干燥，过滤，滤液减压浓缩得到化合物 118-9 (326 mg, 收率 99.7%)，淡黄色粘稠状液体。ES-API: [M+H]⁺ = 395.1, 397.1。

步骤十：化合物 118-9 (326 mg, 0.83 mmol)，二异丙基乙胺 (320 mg, 2.47 mmol)，和 4-二甲氨基吡啶 (10 mg, 0.08 mmol) 溶于二氯甲烷 (8 mL)，在 0 °C 加入乙酸酐 (168 mg, 1.65 mmol)，反应在 0 °C 搅拌 30 分钟。反应液浓缩，

粗品用快速硅胶柱纯化(四氢呋喃/石油醚: 0-20%)得到化合物 118-10 (320 mg, 收率 88.7%), 淡黄色粘稠状液体。ES-API: [M+H]⁺= 437.1, 439.1。

步骤十一: 化合物 118-10 (320 mg, 0.73 mmol), 双联频哪醇硼酸酯(334 mg, 1.32 mmol), (1,5-环辛二烯)氯化铯(I)二聚体(59 mg, 0.088 mmol)和 4,4'-二叔丁基-2,2'-联吡啶 (39 mg, 0.146 mmol)溶于环己烷 (20 mL)中。反应在氮气氛围下 85°C 搅拌 18 小时。反应液浓缩得到化合物 118-11 (352 mg, 粗品)。ES-API: [M+H]⁺= 481.1, 483.1。

步骤十二: 化合物 118-11 (352 mg, 粗品)溶于乙腈 (6 mL), 冰浴下加入 30%过氧化氢 (248 mg, 2.19 mmol), 反应升至室温搅拌 3 小时。反应完毕后, 反应用饱和亚硫酸钠 (4 mL)猝灭反应, 并用乙酸乙酯(25 mL×2)萃取, 合并有机相用饱和食盐水(30 mL)洗涤后, 无水硫酸钠干燥并过滤浓缩得到粗品。粗品用快速硅胶柱纯化(四氢呋喃/石油醚: 0-40%)得到化合物 118-12 (200 mg, 两步收率 60.3%), 黄色液体。ES-API: [M+H]⁺= 453.1, 455.0。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.09 (s, 1H), 8.22 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.00 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.03 (dd, J = 12.2, 6.0 Hz, 1H), 3.62-3.55 (m, 3H), 3.43 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 2.86 (s, 3H), 2.31 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 2.11 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 1.82 (s, 3H), 1.38 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.17 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.71 (s, 3H), 0.62 (s, 3H)。

步骤十三: 化合物 118-12 (170 mg, 0.38 mmol)溶于二氯甲烷 (5 mL), 加入二异丙基乙胺 (145 mg, 1.13 mmol)和 1,1,1-三氟-N-苯基-N-((三氟甲基)磺酰基)甲磺酰胺(201 mg, 0.56 mmol), 反应在室温条件下搅拌 2 小时。反应液浓缩, 粗品用快速硅胶柱纯化(四氢呋喃/石油醚: 0-20%)得到化合物 118-13 (165 mg, 收率 75.2%), 无色液体。ES-API: [M+H]⁺= 585.0, 587.0。

步骤十四: 化合物 118-13 (165 mg, 0.28 mmol) 和 4-丙-2-炔基-硫代吗啉-1, 1-二氧化物(98 mg, 0.56 mmol)溶于乙腈(6 mL), 加入双三苯基膦二氯化钯(49 mg, 0.07 mmol), 碘化亚铜 (27 mg, 0.14 mmol), N, N'-二异丙基乙胺 (182 mg, 1.41 mmol)和氯化锂 (48 mg, 1.13 mmol), 反应在氮气氛围下 85°C 搅拌 1 小时。向反应液中加入水(20 mL)并用乙酸乙酯(30 mL *3)萃取。有机相用饱和食盐水(20 mL*3)洗涤后, 干燥浓缩得到粗品。粗品用快速硅胶柱纯化(四氢呋喃/石油醚: 0-60%)得到化合物 118-14(160 mg, 收率 93.3%), 淡棕色固体。ES-API: [M+H]⁺= 608.1, 610.1。

步骤十五: 化合物 118-14 (160 mg, 0.26 mmol)溶于四氢呋喃 (5 mL)和水 (2.5 mL), 在 0 °C 加入单水氢氧化锂(33 mg, 0.79 mmol), 反应在室温下搅拌 16 小时。然后加入甲醇(2 mL), 反应继续在室温下搅拌 4 小时。反应液用 1M 稀盐酸调 pH 到 9, 乙酸乙酯 (15 mL×2)萃取。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩得到化合物 118-15 (145 mg, 收率 97.3%), 淡棕色固体。ES-API: [M+H]⁺= 566.0, 568.1。

步骤十六: 化合物 118-15 (125 mg, 0.22 mmol)和化合物 15-2 (182 mg, 0.33 mmol)溶于甲苯 (3 mL), 二氧六环 (3 mL)和水 (1.5 mL), 加入磷酸钾(117 mg, 0.55 mmol), 1,1'-双(二-叔丁基膦)二茂铁二氯化钯(II) (14 mg, 0.022 mmol), 用氮气置换 3 次, 反应在 85°C 搅拌 2 小时。反应液加入乙酸乙酯 (50 mL)和水 (10 mL)。分离的有机相用饱和食盐水 (15 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。粗品用快速硅胶柱纯化(四氢呋喃/石油醚: 0-70%)得到化合物 118-16 (120 mg, 收率 59.8%), 淡黄色固体。ES-API: [M+H]⁺= 910.3。

步骤十七: 化合物 118-16 (120 mg, 0.132 mmol)溶于四氢呋喃 (2.5 mL)和水 (0.6 mL)在, 0 °C 加入氢氧化锂(5 mg, 0.24 mmol), 反应在室温下搅拌 1 小时。反应液用 1M 稀盐酸调 pH 到 6, 乙酸乙酯 (15 mL×2)萃取。有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩得到化合物 118-17 (118 mg, 收率 99.9%), 淡黄色固体。ES-API: [M+H]⁺= 896.2。

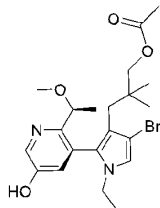
步骤十八: 化合物 118-17 (118 mg, 0.13 mmol)溶于二氯甲烷(12 mL), 室温下加入 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐 (631 mg, 3.29 mmol), 1-羟基苯并三唑(89 mg, 0.66 mmol), 二异丙基乙胺(510 mg, 3.95 mmol), 反应在室温下搅拌 18 小时。反应液加入二氯甲烷(15 mL), 用 0.5M 稀盐酸 (2 mL×2), 饱和食盐水洗涤 (10 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。粗品用快速硅胶柱纯化(四氢呋喃/石油醚: 0-60%)得到化合物 118-18 (70 mg, 收率 60.5%), 白色固体。ES-API: [M+H]⁺= 878.2。

步骤十九: 化合物 118-18(20 mg, 0.023 mmol)溶于无水甲醇 (0.2 mL), 0°C 下加入 4.0M 氯化氢二氧六环溶液 (1.2 mL), 反应在室温下搅拌 1 小时。反应液浓缩得到化合物 118-19 (17 mg, 收率 95.9%), 黄色固体。ES-API: [M+H]⁺= 778.2。

步骤二十: 化合物 118-19 (17 mg, 0.022 mmol)溶于二氯甲烷 (5 mL), 加入 (1r, 2R, 3S)-2,3-二甲基环丙烷-1-甲酸(4 mg, 0.033 mmol), 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯(13 mg, 0.033 mmol), N,N'-二异丙基乙基胺 (14 mg, 0.109 mmol), 反应在室温条件下搅拌 1 小时。向反应液中加入水(10 mL), 用乙酸乙酯(40 mL)萃取。有机相用饱和食盐水(10 mL)洗涤后, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。粗品用制备 HPLC (碳酸氢铵法 1)纯化得到 (1r, 2R, 3S)-N-((4²Z, 8³S, 2E, 6S)-(R_a)-1⁵-(5-(3-(1,1-二氧硫代吗啉基)丙-1-炔-1-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1¹-乙基-12,12-二甲基-7,9-二氧代-8¹,8²,8³,8⁴,8⁵,8⁶-六氢-1¹H-10-氧杂-4 (4, 2)-噻唑-8 (1,3)-哒嗪-1 (3,4)-吡咯环十三烷-2-烯-6-基)-2,3-二甲基环丙烷-1-甲酰胺 (Z118, 6.3 mg, 收率 33.0%), 白色固体。ES-API: [M+H]⁺= 874.3。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.72 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.35 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.81 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 5.53 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 5.01 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.29 - 4.15 (m, 2H), 3.95 - 3.72 (m, 5H), 3.67 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.53 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.25 - 3.14 (m, 8H), 3.13 - 3.00 (m, 5H), 2.78 - 2.67 (m, 1H), 2.59 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 2.23 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 1.95 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 1.80 - 1.57 (m, 2H), 1.52 - 1.39 (m, 1H), 1.35 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.24 - 1.11 (m, 3H), 1.10 - 1.00 (m, 9H), 0.71 (s, 3H), 0.32 (s, 3H)。

化合物中间体 118-12 的单晶培养

乙酸-3-(4-溴-1-乙基-(R_a)-2-(5-羟基-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1H-吡咯-3-基)-2,2-二甲基丙酯



118-12

将 5 mg 中间体 118-12 溶解在 1 mL 甲醇溶液中，室温条件缓慢挥发 24 h，得到柱状晶体。通过 Bruker D8 Venture 仪器进行 X-射线单晶衍射测试。结果见下表 3 与图 3。图 3 为分子立体结构椭圆图。

结构解析与精修过程：

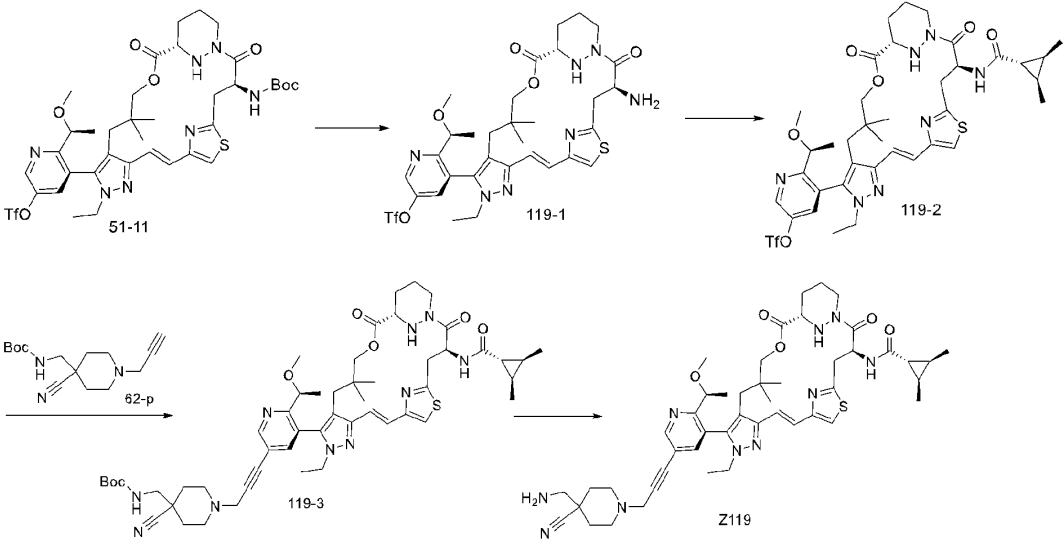
采用 SAINT 程序对衍射数据进行积分还原后，采用 SADABS 程序对数据进行经验吸收校正；采用 SHELXT2014 通过直接法解析单晶结构，并采用最小二乘法对结构进行精修，氢原子精修过程采取各向同性计算处理获得，N 上氢原子通过残余电子密度获得，C-H 上氢原子通过计算加氢获得，并采取骑式模型对其精修处理。Flack 常数为 0.032 (19)，图 3 中 C8 为 S 构型。C5-C9 位轴手性为 R_a 构型。

晶体数据：

表 3

分子式	$C_{21}H_{29}BrN_2O_4$
分子量	$M_r = 453.37$
形状	块状，无色 (Block, colourless)
晶系	六方晶系 (Hexagonal)
空间群	$P6_5$
晶胞参数	$a = 22.7525 (7) \text{ \AA}$; $c = 7.7655 (3) \text{ \AA}$
晶胞体积	$V = 3481.4 (3) \text{ \AA}^3$
晶胞内分子数	$Z = 6$
晶胞尺寸	$0.12 \times 0.08 \times 0.06 \text{ mm}$
晶胞内电子数	$F(000) = 1416$
计算密度	$D_x = 1.297 \text{ Mg m}^{-3}$
辐射源和波长	Cu K α radiation, $\lambda = 1.54178 \text{ \AA}$
确定晶胞衍射点的数量	Cell parameters from 6965 reflections
数据收集范围	$\theta = 2.2 - 63.7^\circ$
吸收系数	$\mu = 2.63 \text{ mm}^{-1}$
温度	$T = 170 \text{ K}$

实施例 34 化合物 Z119 的合成



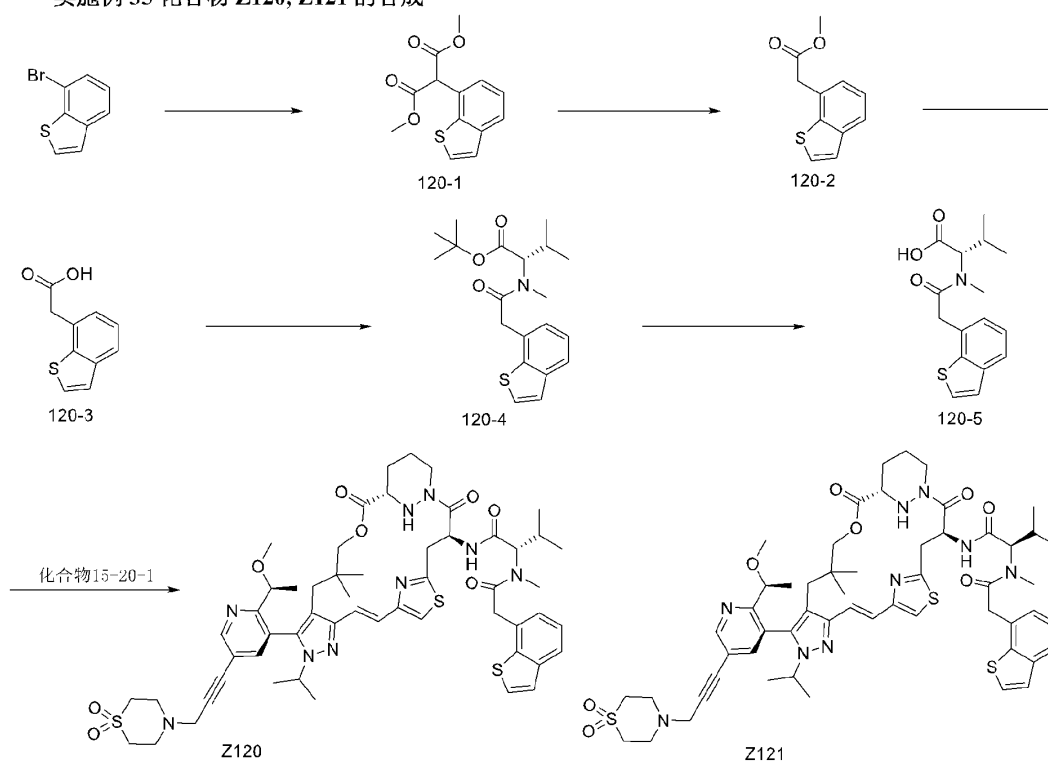
步骤一：向化合物 51-11 (130.0 mg, 0.152 mmol) 的甲醇 (2 mL) 溶液中添加盐酸二氧六环溶液 (2 mL, 4 M, 8.0 mmol) 并将反应液在室温下搅拌 1.0 h。通过 LC-MS 监测该反应完全，将反应浓缩得到粗品化合物 119-1 (150.0 mg, 粗品)。ES-API: $[M+H]^+ = 756.1$ 。

步骤二：在 0 °C 下，将 N,N-二异丙基乙胺 (0.18mL, 1.026mmol) 加入到化合物 119-1 (150.0mg, 粗品) 和 (1r,2R,3S)-2,3-二甲基环丙烷-1-甲酸 (34.7mg, 0.304 mmol) 的干燥 N,N-二甲基甲酰胺 (2.0mL) 溶液中，然后加入 (7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯 (174.0mg, 0.456 mol)，然后将反应温热至室温反应 10 分钟。通过 LCMS 监测反应完全，将反应液用 100mL 乙酸乙酯稀释，用饱和食盐水 (30mL*5) 洗涤，将有机物浓缩，粗品用快速硅胶纯化 (甲醇/二氯甲烷=0~2%) 纯化得到化合物 119-2 (180.0mg, 粗品)。ES-API: $[M+H]^+ = 852.2$ 。

步骤三：向化合物 119-2 (180.0mg, 粗品) 的干燥 N,N-二甲基甲酰胺 (2.0mL) 溶液依次加入中间体 62-p (305mg, 1.10mmol)，再加入双三苯基膦二氯化铯 (50.0mg, 0.071mmol)、碘化亚铜 (30.0mg, 0.158 mmol)、N,N-二异丙基乙胺 (90.0mg, 0.696 mmol) 和氯化锂 (50.0mg, 1.180 mmol)。将反应混合物在氮气球下于 80 °C 搅拌 1.5 小时。LCMS 检测反应已经完全，向反应液加入乙酸乙酯 (15 mL) 稀释，用水 (15 mL)、饱和食盐水 (15 mL*2) 洗涤。有机相经无水硫酸钠干燥、过滤，滤液浓缩至干。粗品用快速硅胶柱 [石油醚/四氢呋喃=100: 0~20: 80 (v/v)] 纯化得到目标化合物 119-3 (230.0mg, 粗品)。ES-API: $[M+H]^+ = 979.3$ 。

步骤四：室温下，向化合物 119-3 (230.0mg, 粗品) 的二氯甲烷 (5.0mL) 溶液中加入三氟乙酸 (2.0mL, 26.12mmol)，反应 1 小时后减压旋干溶剂得到粗品经制备 HPLC (甲法 1) 纯化得到 (1r,2R,3S)-N-((4²Z,8³S,2E,6S)-1⁵-(5-(3-(4-(氨基甲基)-4-氧基哌啶-1-基)丙-1-炔-1-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1¹-乙基-12,12-二甲基-7,9-氧代-8¹,8²,8³,8⁴,8⁵,8⁶-六氢-1¹H-10-氧杂-4(4,2)-噻唑-8(1,3)-咪唑-1(3,4)-吡唑环十三烷-2-烯-6-基)-2,3-二甲基环丙烷-1-甲酰胺甲酸盐 (Z119, 36.6mg, 收率: 26.03%)。ES-API: $[M+H]^+ = 879.4$ 。

实施例 35 化合物 Z120, Z121 的合成



步骤一：将 7-溴苯并[B]噻吩 (4.0 g, 18.771 mmol) 溶于甲苯 (10.0 mL)，并加入丙二酸二甲酯 (4.96 g, 37.542mmol)、三(二亚苄基丙酮)铯 (1.72 g, 1.877 mmol)、碳酸铯 (12.23 g, 37.543mmol) 和三叔丁基膦 (0.76g, 3.754mmol)，氮气保护 90 °C 搅拌 18 小时。反应完毕后，将反应液用 10.0mL 乙酸乙酯和 5.0mL 水稀释，有机相用 10.0mL 饱和氯化钠溶液洗涤，真空浓缩并使用硅胶柱色谱法纯化 (乙酸乙酯:石油醚 = 5% - 25% 洗脱) 得到化合物 120-1 (2.31g, 8.740mmol, 收率 46.56%)。ES-API: $[M+H]^+ = 265.1$ 。

步骤二：将化合物 120-1 (1.786 g, 6.757 mmol) 溶于 2.0 mL 二甲基亚砜和水 8.0mL 水，其中加入氯化锂 (0.86 g, 20.272 mmol)，在 100 °C 搅拌 24 小时。反应完毕后，反应物用 20.0 mL 乙酸乙酯和 5.0 mL 水稀释，有机层用 10.0 mL 饱和氯化钠溶液洗涤，真空浓缩并使用硅胶柱色谱法纯化 (乙酸乙酯:石油醚 = 1% - 32% 洗脱) 得到化合物 120-2 (576 mg, 2.793 mmol, 收率 41.33%)。ES-API: $[M+H]^+ = 207.1$ 。

步骤三：将化合物 120-2 (511 mg, 2.477 mmol) 溶于 6.0 mL 甲醇和 0.5mL 水，冰浴下向其中加入氢氧化锂 (415.82 mg, 9.910 mmol)，室温搅拌 18 小时。反应完毕后，用 1M 稀盐酸将反应液调节至 pH=6-7 并真空浓缩得到粗品化合物 120-3 (432 mg, 2.247 mmol, 收率 90.71%)。ES-API: $[M+H]^+ = 192.3$ 。

步骤四：将化合物 120-3 (401 mg, 2.086 mmol) 溶于 5.0 mL 二氯甲烷，向其中加入甲基-L-缬氨酸叔丁酯 (468.81 mg, 2.503 mmol)、2-(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯 (1586.39 mg, 4.172 mmol) 和 N,N-二异丙基

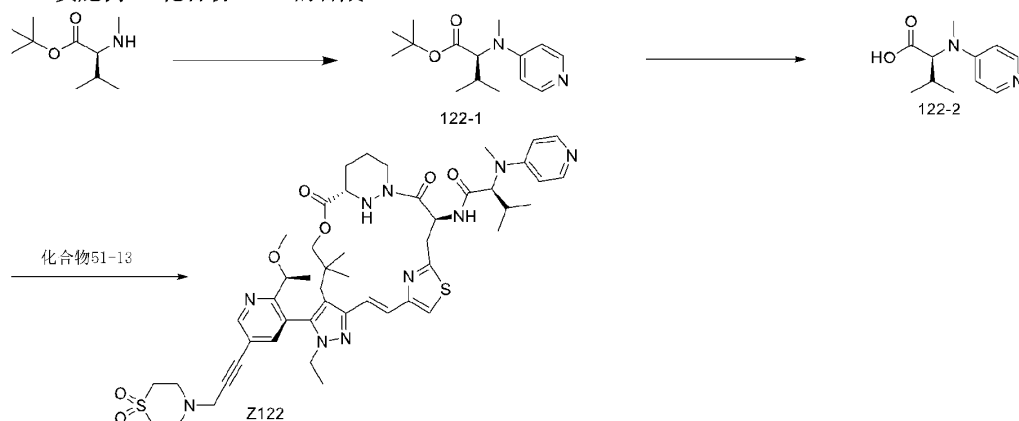
乙胺(1.090 mL, 6.258 mmol), 室温下搅拌 3 小时。反应完毕后, 反应液用乙酸乙酯(10.0 mL×2)和水(5.0 mL)稀释, 有机层用饱和氯化钠溶液(10.0 mL×2)洗涤, 真空浓缩并使用硅胶柱色谱法(四氢呋喃/石油醚 1% - 15%)纯化得到化合物 120-4(645 mg, 1.784 mmol, 收率 85.53%)。ES-API: $[M+H]^+=362.2$ 。

步骤五: 将化合物 120-4 (600 mg, 1.660 mmol)溶于二氯甲烷(10.0 mL), 冰浴下缓慢加入三氟醋酸(3.0 mL), 在
5 室温条件下搅拌 3 小时。反应完毕后, 浓缩并用二氯甲烷重复浓缩带走多余三氟醋酸得到粗品化合物 120-5(235 mg, 0.770 mmol, 收率 46.36%)。ES-API: $[M+23]^+=306.1$ 。

步骤六: 将化合物 120-5(11.55 mg, 0.038 mmol)溶于二氯甲烷(2.0 mL)中, 加入化合物 15-20-1(15 mg, 0.019 mmol), 2-(7-氮杂苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯(14.38 mg, 0.038 mmol)和 *N,N'*-二异丙基乙胺(7.33 mg, 0.057 mmol), 室温条件下搅拌 3 小时。反应完毕后, 浓缩向残留物中加入水(4.0 mL)并用乙酸乙酯(8.0 mL *2)萃取,
10 有机相用饱和食盐水(5.0 mL*3)洗涤后, 干燥浓缩用制备 HPLC(碳酸氢铵法 1)纯化得到 2 个异构体化合物。其中一个异构体化合物结构任意指定为 (2*S*)-2-(2-(苯并[b]噻吩-7-基)-*N*-甲基乙酰胺基)-*N*-((4²*Z*,8³*S*,2*E*,6*S*)-(R_a)-1⁵-(5-(3-(1,1-二氧化硫代吗啉代)丙-1-炔-1-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1'-异丙基-12,12-二甲基-7,9-二氧代-8¹,8²,8³,8⁴,8⁵,8⁶-六氢-1¹H-10-氧杂-4(4,2)-噻唑-8(1,3)-哒嗪-1(3,4)-吡啶环十三烷-2-烯-6-基)-3-甲基丁酰胺(Z120, 4.29 mg, 0.004 mmol, 收率 20.99%, 保留时间: 8.30 min)。

另一个异构体化合物结构任意指定为(2*R*)-2-(2-(苯并[b]噻吩-7-基)-*N*-甲基乙酰胺基)-*N*-((4²*Z*,8³*S*,2*E*,6*S*)-(R_a)-1⁵-(5-(3-(1,1-二氧化硫代吗啉代)丙-1-炔-1-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1'-异丙基-12,12-二甲基-7,9-二氧代-8¹,8²,8³,8⁴,8⁵,8⁶-六氢-1¹H-10-氧杂-4(4,2)-噻唑-8(1,3)-哒嗪-1(3,4)-吡啶环十三烷-2-烯-6-基)-3-甲基丁酰胺(Z121, 0.67 mg, 0.001 mmol, 收率 3.26%)。ES-API: $[M+H]^+=1080.3$ 。

实施例 36 化合物 Z122 的合成

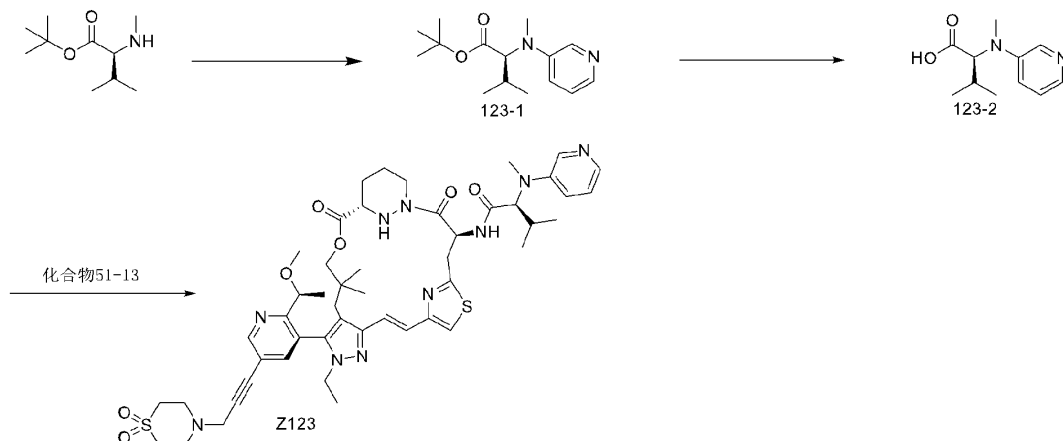


步骤一: 将 2-甲基丙-2-基 *N*-甲基-L-缬氨酸酯 (100 mg, 0.534 mmol) 溶于干燥乙二醇二甲醚(1.0 mL)中, 再加入 4-溴吡啶 (168.73 mg, 1.068 mmol), 二氯[1,3-双(2,6-二-3-戊基苯基)咪唑-2-亚基](3-氯吡啶基)合钯(II) (42.27 mg, 0.053mmol)和碳酸铯(260.96 mg, 0.801 mmol), 氮气保护下 100 °C下搅拌 48 小时。反应完毕后, 用 10.0 mL 和 5.0 mL 水稀释, 有机相用 5.0 mL 饱和氯化钠溶液洗涤, 真空浓缩并使用硅胶柱色谱法纯化(四氢呋喃: 石油醚= 10% - 60%)洗脱得到目标化合物 122-1(135 mg, 0.511 mmol, 收率 95.64%)。ES-API: $[M+H]^+=265.3$ 。

步骤二: 将化合物 122-1 (120 mg, 0.454 mmol)溶于二氯甲烷(6.0 mL), 冰浴下缓慢加入三氟醋酸(3.0 mL), 在室温条件下搅拌 1 小时。反应完毕后, 浓缩并用二氯甲烷重复浓缩带走多余三氟醋酸得到粗品化合物 122-2(75 mg, 0.360 mmol, 收率 79.34%)。ES-API: $[M+23]^+=209.2$ 。

步骤三: 将化合物 122-2(11.25 mg, 0.054 mmol)溶于二氯甲烷(2.0 mL)中, 加入化合物 51-13(21 mg, 0.027 mmol), 2-(7-氮杂苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯(20.53 mg, 0.054 mmol)和 *N,N'*-二异丙基乙胺(10.47 mg, 0.081 mmol), 反应在室温条件下搅拌 2 小时。反应完毕后, 浓缩向残留物中加入水(4.0 mL)并用乙酸乙酯(8.0 mL *2)萃取, 有机相用饱和食盐水(5.0 mL*3)洗涤后, 干燥浓缩用制备 HPLC(碳酸氢铵法 1)纯化得到(2*S*)-*N*-((4²*Z*,8³*S*,2*E*,6*S*)-(R_a)-1⁵-(5-(3-(1,1-二氧化硫代吗啉代)丙-1-炔-1-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1'-乙基-12,12-二甲基-7,9-二氧代-8¹,8²,8³,8⁴,8⁵,8⁶-六氢-1¹H-10-氧杂-4(4,2)-噻唑-8(1,3)-哒嗪-1(3,4)-吡啶环十三烷-2-烯-6-基)-3-甲基-2-(甲基(吡啶-4-基)氨基)丁酰胺(Z122, 9.29 mg, 0.008 mmol, 收率 28.44%)。ES-API: $[M+H]^+=969.3$ 。

实施例 37 化合物 Z123 的合成

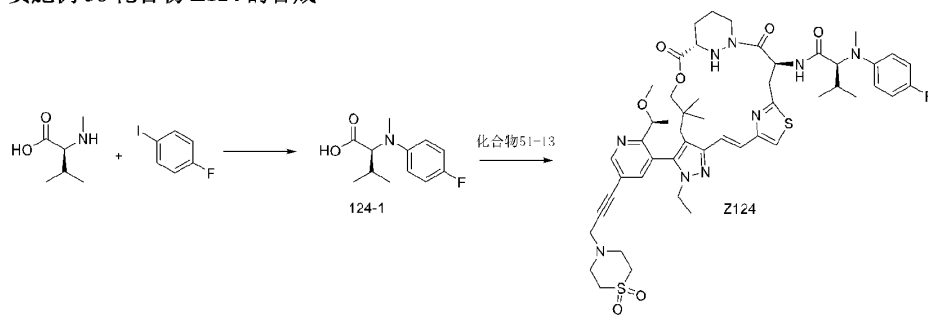


步骤一：将 2-甲基丙-2-基 N-甲基-L-缬氨酸酯 (200 mg, 1.068 mmol) 溶于干燥乙二醇二甲醚(1.0 mL)中，再加入 3-溴吡啶 (337.46 mg, 2.136 mmol)，二氯[1,3-双(2,6-二-3-戊基苯基)咪唑-2-亚基](3-氯吡啶基)合钼(II) (84.55 mg, 0.107 mmol)和碳酸铯(521.92 mg, 1.602 mmol)，氮气保护下 100 °C下搅拌 48 小时。反应完毕后，用 10.0 mL 和 5.0mL 水稀释，有机相用 5.0 mL 饱和氯化钠溶液洗涤，真空浓缩并使用硅胶柱色谱法纯化(四氢呋喃：石油醚= 10% - 60%)得到目标化合物 123-1(30 mg, 0.113 mmol, 收率 10.63%)。ES-API: $[M+H]^+ = 265.1$ 。

步骤二：将化合物 123-1(30 mg, 0.113 mmol)溶于二氯甲烷(2.0 mL)，冰浴下缓慢加入三氟醋酸(1.0 mL)，在室温条件下搅拌 1 小时。反应完毕后，浓缩并用二氯甲烷重复浓缩带走多余三氟醋酸得到粗品化合物 123-2(17 mg, 0.082 mmol, 收率 71.94%)。ES-API: $[M+23]^+ = 209.2$ 。

步骤三：将化合物 123-2(10.69 mg, 0.051 mmol)溶于二氯甲烷(2.0 mL)中，加入化合物 51-13(20 mg, 0.026 mmol)，2-(7-氮杂苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯(19.52 mg, 0.051 mmol)和 N,N'-二异丙基乙胺(9.96 mg, 0.077 mmol)，反应在室温条件下搅拌 0.5 小时。反应完毕后，浓缩向残留物中加入水(4.0 mL)并用乙酸乙酯(8.0 mL *2)萃取，有机相用饱和食盐水(5.0 mL*3)洗涤后，干燥浓缩用制备 HPLC(碳酸氢铵法 1)纯化得到(2S)-N-((4²Z,8³S,2E,6S)-(R_a)-1⁵-(5-(3-(1,1-二氧化硫代吗啉代)丙-1-炔-1-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1¹-乙基-12,12-二甲基-7,9-二氧代-8¹,8²,8³,8⁴,8⁵,8⁶-六氢-1¹H-10-氧杂-4(4,2)-噻唑-8(1,3)-哒嗪-1(3,4)-吡啶环十三烷-2-烯-6-基)-3-甲基-2-(甲基(吡啶-3-基)氨基)丁酰胺(Z123, 5.94 mg, 0.006 mmol, 收率 23.87%)。ES-API: $[M+H]^+ = 969.2$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.79 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.68 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.35 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.39 – 7.28 (m, 3H), 7.24 – 7.16 (m, 2H), 5.43 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.06 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.27 – 4.19 (m, 2H), 4.10 – 3.95 (m, 4H), 3.75 (s, 2H), 3.62 – 3.50 (m, 2H), 3.26 – 3.21 (m, 4H), 3.20 – 3.13 (m, 4H), 3.06 – 3.00 (m, 4H), 2.89 (s, 3H), 2.81 – 2.70 (m, 1H), 2.67 – 2.60 (m, 1H), 2.26 – 2.19 (m, 1H), 2.15 – 2.07 (m, 1H), 2.05 – 1.95 (m, 1H), 1.80 – 1.65 (m, 2H), 1.55 – 1.42 (m, 1H), 1.35 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 1.14 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.96 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.85 – 0.75 (m, 6H), 0.29 (s, 3H)。

实施例 38 化合物 Z124 的合成

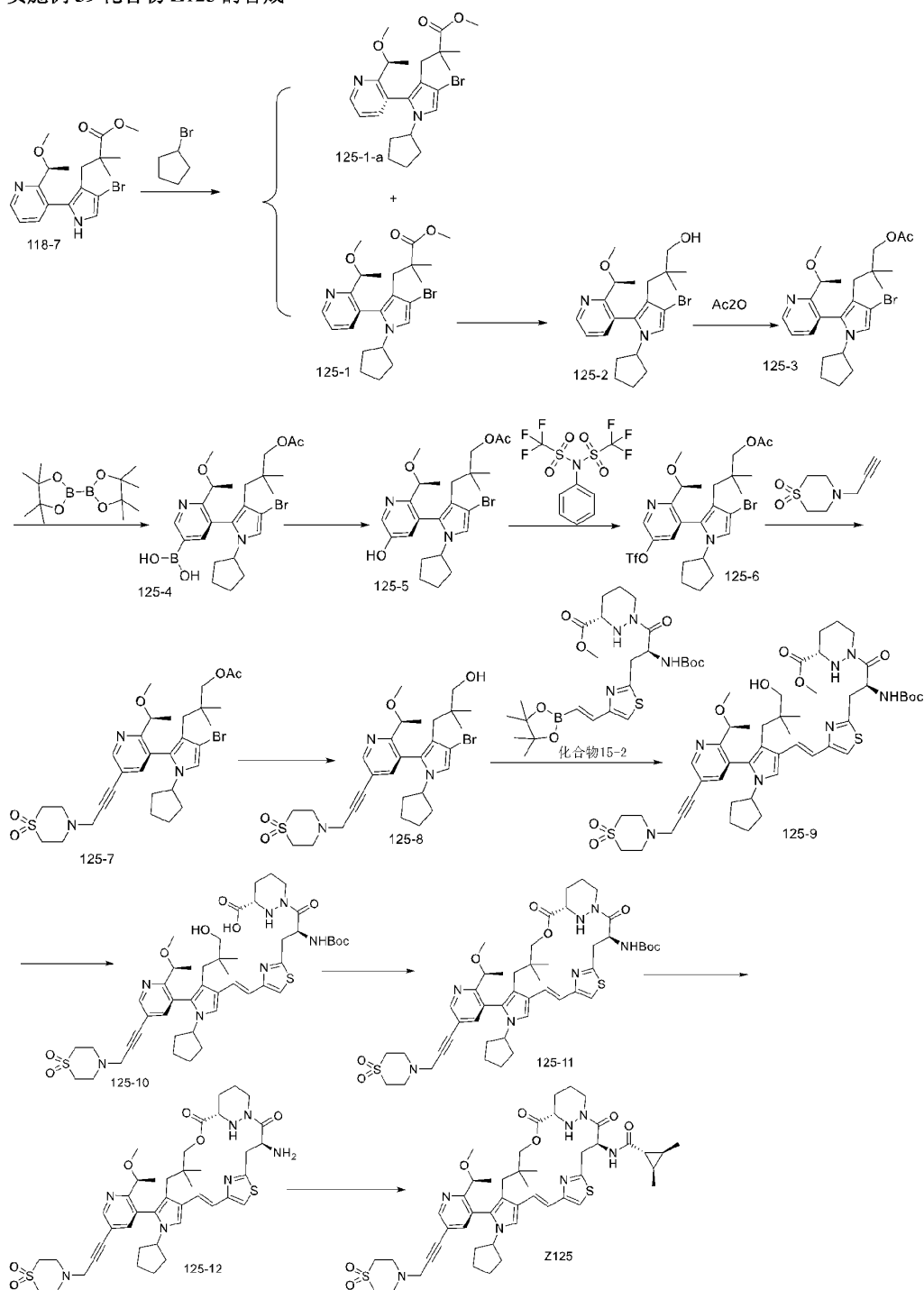


步骤一：将 L-缬氨酸 (1 g, 7.623 mmol) 溶于 N,N-二甲基乙酰胺(20 mL)中，加入对氟碘苯(2.03 g, 9.148 mmol)、碘化亚铜(0.22 g, 1.143 mmol)和碳酸钾(2.10 g, 15.246 mmol)，氮气保护下 100 °C反应 6 小时，反应完毕后，向反应中加入水(30.0 mL)并用乙酸乙酯(50.0 mL *2)萃取，有机相用饱和食盐水(5.0 mL*3)洗涤后，干燥浓缩，粗品用快速硅胶柱(甲醇/二氯甲烷：0-20%)纯化得到化合物 124-1 (0.8 g, 收率 46.59%)。ES-API: $[M+1]^+ = 226.1$ 。

步骤二：将化合物 51-13 (26 mg, 0.033 mmol)溶于二氯甲烷(1.0 mL)中，加入化合物 124-1(12.15 mg, 0.054 mmol)，2-(7-氮杂苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯(26.9 mg, 0.064 mmol)和 N,N'-二异丙基乙胺(14.44 mg, 0.112 mmol)，反应在室温条件下搅拌 2 小时。反应完毕后，浓缩向残留物中加入水(4.0 mL)并用二氯甲烷(8.0 mL *2)萃取，有机相用饱和食盐水(5.0 mL*3)洗涤后，干燥浓缩，粗品用制备 HPLC (碳酸氢铵法 2)纯化得到(2S)-N-((4²Z,8³S,2E,6S)-(R_a)-1⁵-(5-(3-(1,1-二氧化二吗啉基)丙-1-炔-1-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1¹-乙基-12,12-二甲基-7,9-二氧代-8¹,8²,8³,8⁴,8⁵,8⁶-六氢-1¹H-10-氧杂-4(4,2)-噻唑-8(1,3)-哒嗪-1(3,4)-吡啶环十三烷-2-烯-6-基)-2-[(4-氟苯基)(甲

基)氨基]-3-甲基丁酰胺(Z124, 5 mg, 收率 18.79%)。ES-API: $[M+H]^+ = 986.4$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) $\delta = 8.79$ (d, $J=4.0$, 1H), 8.58 (d, $J=8.0$, 1H), 7.80 (d, $J=4.0$, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.25-7.18 (m, 1H), 7.05-7.01 (m, 2H), 6.98-6.90 (m, 2H), 5.42 (t, $J=8.0$, 1H), 5.04 (d, $J=12.0$, 1H), 4.30-4.20 (m, 2H), 4.10-4.02 (m, 3H), 3.87 (d, $J=8.0$, 1H), 3.75 (s, 2H), 3.60-3.55 (m, 2H), 3.28-3.23 (m, 4H), 3.20-3.10 (m, 4H), 3.08-2.98 (m, 4H), 2.84 (s, 3H), 2.80-2.70 (m, 1H), 2.68-2.60 (m, 1H), 2.17-2.10 (m, 2H), 2.05-1.95 (m, 1H), 1.80-1.72 (m, 2H), 1.55-1.47 (m, 1H), 1.35 (d, $J=8.0$, 3H), 1.27-1.22 (m, 1H), 1.14 (t, $J=8.0$, 3H), 0.95 (d, $J=8.0$, 3H), 0.85-0.78 (m, 6H), 0.29 (s, 3H)。

实施例 39 化合物 Z125 的合成



步骤一：将化合物 118-7(500 mg, 1.27 mmol)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(15 mL)，室温下加入碳酸铯(1.24 g, 3.80 mmol)，溴代环戊烷(471 mg, 3.16 mmol)，反应在 85 °C 搅拌 48 小时。反应液加入乙酸乙酯(60 mL)，用饱和食盐水

(30 ml×3)洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩。粗品用快速硅胶柱纯化(四氢呋喃/石油醚：0-30%)得到目标化合物 125-1 (150 mg, 3min LCMS 保留时间 2.05 min, 收率 25.6%，结构任意指定)，黄色液体。ES-API: [M+H]⁺ = 463.1, 465.1。和异构体 125-1-a (120 mg, 3min LCMS 保留时间 1.92 min, 收率 20.5%，结构任意指定)，黄色液体。ES-API: [M+H]⁺ = 463.1, 465.1。

步骤二：化合物 125-1 (150 mg, 0.32 mmol) 溶于二氯甲烷 (8 mL)，在 -70 °C 滴加 1.0M DIBAL-H 的正己烷溶液 (0.65 mL, 0.65 mmol)，反应在 -70 °C 搅拌 1 小时，然后升到室温搅拌 1 小时。反应液冷却到 0 °C，依次缓慢滴加水 (0.10 mL)，15% 氢氧化钠溶液 (0.10 mL) 和水 (0.25 mL) 淬灭，在室温下搅拌 15 分钟，加入无水硫酸镁干燥，过滤，滤液减压浓缩。粗品用快速硅胶柱纯化(四氢呋喃/石油醚：0-35%)得到化合物 125-2 (90 mg, 收率 63.9%)，白色固体。ES-API: [M+H]⁺ = 435.1, 437.1。

步骤三：化合物 125-2 (150 mg, 0.35 mmol)，二异丙基乙胺 (134 mg, 1.03 mmol) 和 4-二甲氨基吡啶 (5 mg, 0.04 mmol) 溶于二氯甲烷 (8 mL)，在 0 °C 加入乙酸酐 (70 mg, 0.69 mmol)，反应在 0 °C 搅拌 30 分钟。反应液浓缩，粗品用快速硅胶柱纯化(四氢呋喃/石油醚：0-20%)得到目标化合物 125-3 (140 mg, 收率 85.1%)，淡黄色粘稠状液体。ES-API: [M+H]⁺ = 477.1, 479.1。

步骤四：化合物 125-3 (140 mg, 0.29 mmol)，双联频哪醇硼酸酯 (149 mg, 0.59 mmol)，(1,5-环辛二烯)氯化铟(I) 二聚体 (24 mg, 0.035 mmol) 和 4,4'-二叔丁基-2,2'-联吡啶 (16 mg, 0.059 mmol) 溶于环己烷 (10 mL) 中。反应在氮气氛围下 85 °C 搅拌 18 小时。反应液浓缩得到粗品化合物 125-4 (152 mg, 粗品)。ES-API: [M+H]⁺ = 521.1, 523.1。

步骤五：化合物 125-4 (152 mg, 粗品) 溶于乙腈 (5 mL)，冰浴下加入 30% 过氧化氢 (100 mg, 0.88 mmol)，反应升至室温搅拌 3 小时。反应完毕后，反应用饱和亚硫酸钠 (4 mL) 淬灭。并用乙酸乙酯 (25 mL×2) 萃取。合并有机相用饱和食盐水 (30 mL) 洗涤后，干燥浓缩得到粗品。粗品用快速硅胶柱纯化(四氢呋喃/石油醚：0-40%)得到化合物 125-5 (75 mg, 两步收率 52.1%)，黄色固体。ES-API: [M+H]⁺ = 493.1, 495.1。

步骤六：化合物 125-5 (75 mg, 0.15 mmol) 溶于二氯甲烷 (5 mL)，加入二异丙基乙胺 (59 mg, 0.46 mmol) 和 1,1,1-三氟-N-苯基-N'-((三氟甲基)磺酰基)甲磺酰胺 (81 mg, 0.23 mmol)，反应在室温条件下搅拌 2 小时。反应液浓缩。粗品用快速硅胶柱纯化(四氢呋喃/石油醚：0-15%)得到目标产物化合物 125-6 (70 mg, 收率 73.6%)，淡黄色液体。ES-API: [M+H]⁺ = 625.0, 627.0。

步骤七：化合物 125-6 (70 mg, 0.11 mmol) 和 4-丙-2-炔基-硫代吗啉-1,1-二氧化物 (39 mg, 0.22 mmol) 溶于乙腈 (3 mL)，加入双三苯基膦二氯化钨 (20 mg, 0.028 mmol)，碘化亚铜 (11 mg, 0.056 mmol)，N,N'-二异丙基乙胺 (72 mg, 0.56 mmol) 和氯化锂 (19 mg, 0.45 mmol)，反应在氩气氛围下 85 °C 搅拌 1 小时。向反应液中加入水 (20 mL) 并用乙酸乙酯 (30 mL×3) 萃取。有机相用饱和食盐水 (20 mL×3) 洗涤后，干燥浓缩得到粗品。粗品用快速硅胶柱纯化(四氢呋喃/石油醚：0-60%)得到目标化合物 125-7 (70 mg, 收率 96.4%)，淡棕色固体。ES-API: [M+H]⁺ = 648.1, 650.1。

步骤八：化合物 125-7 (70 mg, 0.108 mmol) 溶于四氢呋喃 (3 mL)，甲醇 (1 mL)，和水 (1.5 mL)，在 0 °C 加入单水氢氧化锂 (14 mg, 0.324 mmol)，反应在室温下搅拌 16 小时。反应液用 1M 稀盐酸调 pH 到 9，乙酸乙酯 (15 mL×2) 萃取。有机相用无水硫酸钠干燥，浓缩得到目标化合物 125-8 (65 mg, 收率 99.3%)，淡棕色固体。ES-API: [M+H]⁺ = 606.0, 608.1。

步骤九：化合物 125-8 (65 mg, 0.107 mmol) 和化合物 15-2 (88 mg, 0.161 mmol) 溶于甲苯 (2 mL)，二氧六环 (2 mL) 和水 (1 mL)，加入磷酸钾 (57 mg, 0.267 mmol)，1,1'-双(二-叔丁基膦)二茂铁二氯化钨(II) (7 mg, 0.011 mmol)，用氮气置换 3 次，反应在 85 °C 搅拌 2 小时。反应液加入乙酸乙酯 (50 mL) 和水 (10 mL)。分离的有机相用饱和食盐水 (15 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩。粗品用快速硅胶柱纯化(四氢呋喃/石油醚：0-70%)得到目标化合物 125-9 (60 mg, 收率 58.9%)，淡棕色固体。ES-API: [M+H]⁺ = 950.3。

步骤十：化合物 125-9 (60 mg, 0.063 mmol) 溶于四氢呋喃 (2 mL) 和水 (0.5 mL)，在 0 °C 加入氢氧化锂 (3 mg, 0.126 mmol)，反应在室温下搅拌 1 小时。反应液用 1M 稀盐酸调 pH 到 6，乙酸乙酯 (15 mL×2) 萃取。有机相用无水硫酸钠干燥，浓缩得到目标化合物 125-10 (59 mg, 收率 99.8%)，淡黄色固体。ES-API: [M+H]⁺ = 936.3。

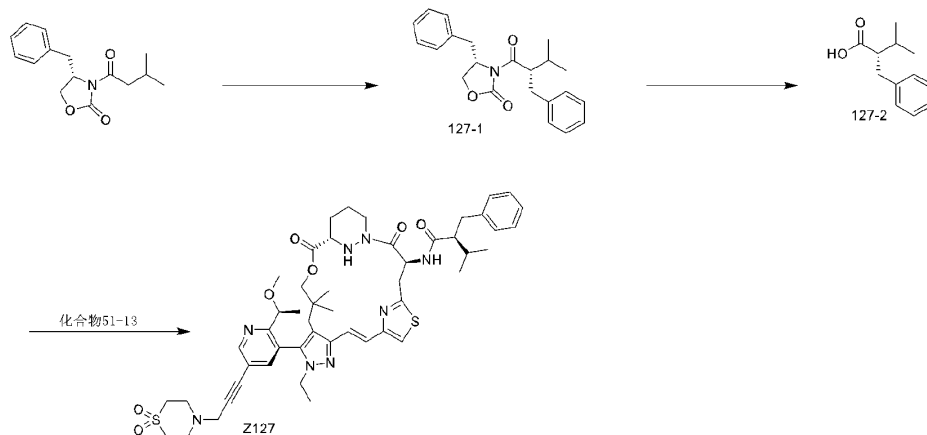
步骤十一：化合物 125-10 (59 mg, 0.063 mmol) 溶于二氯甲烷 (12 mL)，室温下加入 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐 (302 mg, 1.576 mmol)，1-羟基苯并三唑 (43 mg, 0.315 mmol)，和二异丙基乙胺 (244 mg, 1.891 mmol)，反应在室温下搅拌 18 小时。反应液加入二氯甲烷 (15 mL)，用 0.5M 稀盐酸 (2 mL×2)，饱和食盐水洗涤 (10 mL)，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩。粗品用快速硅胶柱纯化(四氢呋喃/石油醚：0-70%)得到目标化合物 125-11 (35 mg, 收率 60.5%)，淡黄色固体。ES-API: [M+H]⁺ = 918.3。

步骤十二：化合物 125-11 (35 mg, 0.038 mmol) 溶于无水甲醇 (0.3 mL)，0 °C 下加入 4.0M 氯化氢/二氧六环溶液 (1.5 mL)，反应在室温下搅拌 1 小时。反应液浓缩得到目标化合物 125-12 (31 mg, 收率 99.1%)，黄色固体。ES-API: [M+H]⁺ = 818.2。

步骤十三：化合物 125-12 (31 mg, 0.038 mmol) 溶于二氯甲烷 (6 mL)，加入 (1R, 2R, 3S)-2,3-二甲基环丙烷-1-甲酸 (6 mg, 0.052 mmol)，2-(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯 (17 mg, 0.045 mmol)，N,N'-二异丙基乙基胺 (24 mg, 0.189 mmol)，反应在室温条件下搅拌 1 小时。向反应液中加入二氯甲烷 (20 mL)，依次用水 (5 mL)，饱和食盐水 (10 mL) 洗涤后，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩。粗品用制备 HPLC (碳酸氢铵法 1) 纯化得到目标产物 (1R, 2R, 3S)-N-((4²Z, 8³S, 2E, 6S)-1¹-环戊基-(R_a)-1⁵-(5-(3-(1,1-二氧化硫代吗啉基)丙-1-炔-1-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-12,12-二甲基-7,9-二氧代-8¹,8²,8³,8⁴,8⁵,8⁶-六氢-1¹H-10-氧杂-4(4, 2)-噻唑-8(1,3)-咪唑-1(3,4)-吡咯环十三噻-2-烯-6-基)-2,3-二甲基环丙烷-1-甲酰胺 (Z125, 17 mg, 收率 49.1%)，白色固体。ES-API: [M+H]⁺ = 914.3。¹H

NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.72 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.34 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.89 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 5.54 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 5.01 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.37 – 4.16 (m, 3H), 3.90 (t, J = 11.2 Hz, 1H), 3.74 (s, 2H), 3.67 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.53 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.24 – 2.98 (m, 13H), 2.72 (t, J = 11.2 Hz, 1H), 2.57 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 2.27 – 1.99 (m, 3H), 1.98 – 1.80 (m, 2H), 1.74 (m, 1H), 1.70 – 1.32 (m, 9H), 1.27 – 1.09 (m, 4H), 1.08 – 0.98 (m, 6H), 0.70 (s, 3H), 0.32 (s, 3H).

实施例 40 化合物 Z127 的合成

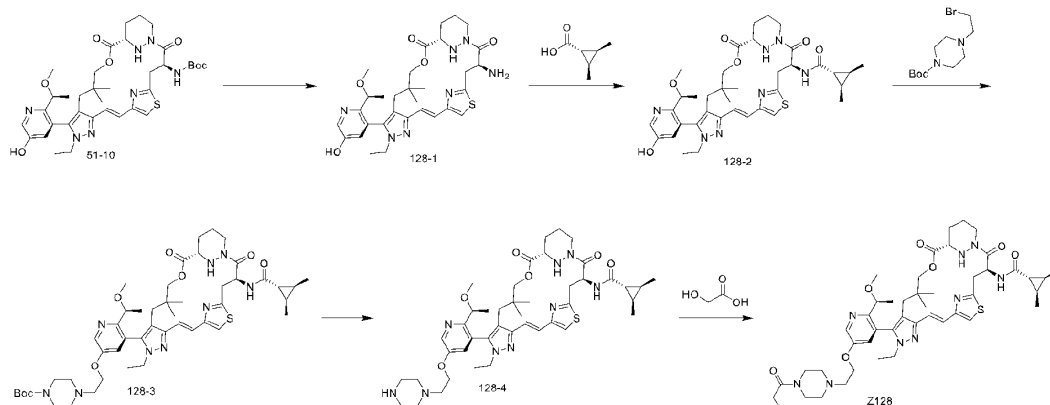


步骤一：将(S)-4-苄基-3-(3-甲基丁酰基)噁唑烷-2-酮(2.0 g, 7.653mmol)溶解于四氢呋喃(8.0 mL)中并将溶液冷却至-78 °C, 缓慢滴加六甲基二硅氮烷锂(9.184 mL, 9.184mmol)并将所得混合物在-78 °C搅拌 45 分钟然后在室温搅拌 15 分钟。之后, 在-78 °C滴加苄溴(1.273 mL, 10.715 mmol)的四氢呋喃(8.0 mL)溶液, 0 °C搅拌 3 小时。反应完毕后, 用 5.0 mL 饱和氯化铵水溶液猝灭反应, 乙酸乙酯(10.0 mL*3)萃取, 有机层用饱和食盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并浓缩, 通过快速硅胶柱色谱法纯化(四氢呋喃: 石油醚 = 0 ~ 70%)得到化合物 127-1(2.1 g, 5.975 mmol, 收率 78.07%)。ES-API: $[M+H]^+$ = 352.2。

步骤二：将化合物 127-1(200 mg, 0.569 mmol)溶解在 4.0 mL 四氢呋喃和 0.5mL 水的混合物并冷却至 0-5°C, 向其中缓慢滴加过氧化氢(0.970 mL, 0.854 mmol), 接着缓慢滴入 1 mol/L 的氢氧化锂水溶液(0.854 mL, 0.854 mmol), 在 20-25 °C搅拌 18h。反应完毕后, 缓慢滴加 1.0 mL 饱和亚硫酸钠溶液, 并用 10.0 mL 乙酸乙酯萃取水层两遍, 将合并的有机层干燥并减压蒸发得到残余物。将该残余物溶解在二氯甲烷中并用一水合氢氧化锂水溶液萃取所需产物, 稀盐酸调节氢氧化锂水溶液 pH 至 2-5-3.0, 用二氯甲烷萃取水层, 经硫酸钠干燥, 真空浓缩, 并通过硅胶柱色谱法纯化(四氢呋喃: 石油醚 = 20% - 60%)得到目标化合物 127-2(71 mg, 0.369 mmol, 收率 64.89%)。ES-API: $[M+23]^+$ = 192.3。

步骤三：将化合物 127-2(10.37 mg, 0.054 mmol)溶于二氯甲烷(2.0 mL)中, 加入化合物 51-13(21 mg, 0.027 mmol), 2-(7-氮杂苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯(20.50 mg, 0.054 mmol)和 *N,N'*-二异丙基乙胺(10.45 mg, 0.081 mmol), 反应在室温条件下搅拌 1.0 小时。反应完毕后, 浓缩向残留物中加入水(4.0 mL)并用乙酸乙酯(8.0 mL *2)萃取, 有机相用饱和食盐水(5.0 mL*3)洗涤后, 干燥浓缩用制备 HPLC(甲酸法 1)纯化得到(2*S*)-2-苄基-*N*-((4²Z,8³S,2*E*,6*S*)-(R_a)-1⁵-(5-(3-(1,1-二氧化硫吗啉)丙-1-炔-1-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1¹-乙基-12,12-二甲基-7,9-二氧化代-8¹,8²,8³,8⁴,8⁵,8⁶-六氢-1¹H-10-氧杂 -4(4,2)-噻唑-8(1,3)-吡啶环十三烷-2-烯-6-基)-3-甲基丁酰胺(Z127, 7.35 mg, 0.008 mmol, 收率 28.60%)。ES-API: $[M+H]^+$ = 953.3。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.80 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.35 – 7.27 (m, 2H), 7.25 – 7.14 (m, 6H), 5.31 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 5.02 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 4.27 (q, J = 6.0 Hz, 1H), 4.21 – 4.17 (m, 1H), 4.09 – 3.96 (m, 3H), 3.76 (s, 2H), 3.61 – 3.50 (m, 2H), 3.26 (s, 3H), 3.18 – 3.14 (m, 4H), 3.06 – 3.01 (m, 4H), 2.88 – 2.64 (m, 4H), 2.15 – 2.07 (m, 1H), 2.01 – 1.97 (m, 1H), 1.81 – 1.74 (m, 2H), 1.70 – 1.60 (m, 1H), 1.52 – 1.40 (m, 1H), 1.36 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.15 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.01 – 0.93 (m, 6H), 0.81 (s, 3H), 0.29 (s, 3H)。

实施例 41 化合物 Z128 的合成



步骤一：将化合物 51-10(100 mg, 0.138 mmol)溶于甲醇(0.5 mL)中，向上述溶液中加入氯化氢的二氧六环溶液(4 M, 2 mL)中。加入完毕后，反应在室温条件下搅拌 1 小时。反应液经浓缩得到化合物 128-1 (86 mg, 粗品)。浅黄色固体，ES-API: $[M+H]^+ = 624.1$ 。

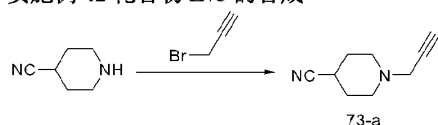
步骤二：将化合物 128-1 (86 mg, 粗品)溶于二氯甲烷(4 mL)中。向上述溶液中加入(1*r*,2*R*,3*S*)-2,3-二甲基环丙烷-1-羧酸(17.31 mg, 0.152 mmol)，2-(7-氮杂苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯(68.15 mg, 0.179 mmol)和 *N,N'*-二异丙基乙基胺(53.46 mg, 0.414 mmol)。加入完毕后，反应在室温条件下搅拌 24 小时。反应完毕后，反应液经浓缩除去二氯甲烷。向残留物中加入水(20 mL)并用二氯甲烷(15 mL*2)萃取。有机相用饱和食盐水(20 mL*2)洗涤后，干燥浓缩得到粗品。粗品用快速硅胶柱(甲醇/二氯甲烷：0%-3%)纯化得到化合物 128-2(70 mg, 0.097 mmol, 两步收率 70.53%)，白色固体。ES-API: $[M+H]^+ = 720.3$ 。

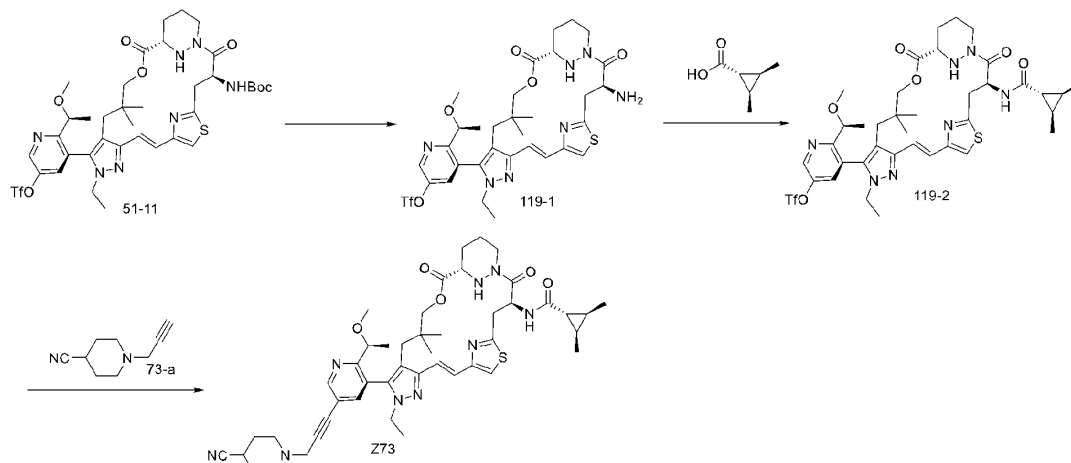
步骤三：将化合物 128-2(60 mg, 0.083 mmol)溶于乙腈(3 mL)中，向上述溶液中加入碳酸钾(34.55 mg, 0.250 mmol)，碘化钾 (13.84 mg, 0.083 mmol)和 4-(2-溴乙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(73.31 mg, 0.250 mmol)。加入完毕后，反应在 70 °C、氮气氛围条件下，搅拌 17 小时。反应完毕后，向反应液中加入水(10 mL)并用乙酸乙酯(10 mL *3)萃取。有机相用饱和食盐水(20 mL*2)洗涤后，干燥浓缩得到粗品。粗品用快速硅胶柱(乙酸乙酯/石油醚：0%-40%)纯化得到化合物 128-3(60 mg, 0.064 mmol, 收率 77.55%)，浅黄色固体。ES-API: $[M+H]^+ = 932.3$ 。

步骤四：将化合物 128-3 (30 mg, 0.032 mmol)溶于甲醇(0.5 mL)中，向上述溶液中加入氯化氢的二氧六环溶液(4 M, 1 mL)中。加入完毕后，反应在室温条件下搅拌 1 小时。反应液经浓缩得到化合物 128-4 (27 mg, 粗品)。浅黄色固体，ES-API: $[M+H]^+ = 832.2$ 。

步骤五：将化合物 128-4 (27 mg, 粗品)溶于二氯甲烷(2 mL)中。向上述溶液中加入 2-羟基乙酸(3.7 mg, 0.049 mmol)，2-(7-氮杂苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯(15 mg, 0.04 mmol)和 *N,N'*-二异丙基乙基胺(13 mg, 0.1 mmol)。加入完毕后，反应在室温条件下搅拌 2 小时。反应完毕后，反应液经浓缩除去二氯甲烷。向残留物中加入水(10 mL)并用乙酸乙酯(15 mL*2)萃取。有机相用饱和食盐水(10 mL*3)洗涤后，干燥浓缩得到粗品。粗品经制备 HPLC 纯化(碳酸氢铵法 1)得到(1*r*,2*R*,3*S*)-*N*-((4²*Z*,8³*S*,2*E*,6*S*)-1¹-乙基-1⁵-(*R*₄)-(5-(2-(4-(2-羟基乙酰基)哌嗪-1-基)乙氧基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-12,12-二甲基-7,9-二氧代-8¹,8²,8³,8⁴,8⁵,8⁶-六氢-1^{1*H*}-10-氧杂-4(4,2)-噻唑啉-8(1,3)-噻嗪-1(3,4)-吡啶环十三烷-2-烯-6-基)-2,3-二甲基环丙烷-1-甲酰胺 (Z128, 6 mg, 0.007 mmol, 两步收率 21%)，白色固体。ES-API: $[M+H]^+ = 890.5$ 。

实施例 42 化合物 Z73 的合成





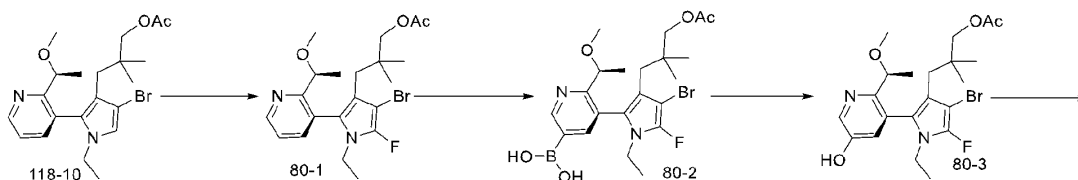
步骤一：将 4-哌啶甲腈(1000 mg, 9.078 mmol)溶解在乙腈(15mL)中，加入碳酸钾 (2509.16 mg, 18.156 mmol)和 3-溴丙-1-炔 (1079.88 mg, 9.078 mmol)，室温反应 3 小时，反应完成后加入水(50 mL)和乙酸乙酯(50mL)，分离有机层后，进一步用饱和氯化钠溶液(50 mLx3)洗涤，无水硫酸钠干燥后，过滤、浓缩。使用硅胶柱色谱法纯化得到化合物 73-a(1000 mg, 6.747 mmol, 收率 74.33%)。ES-API: $[M+H]^+=149.1$ 。

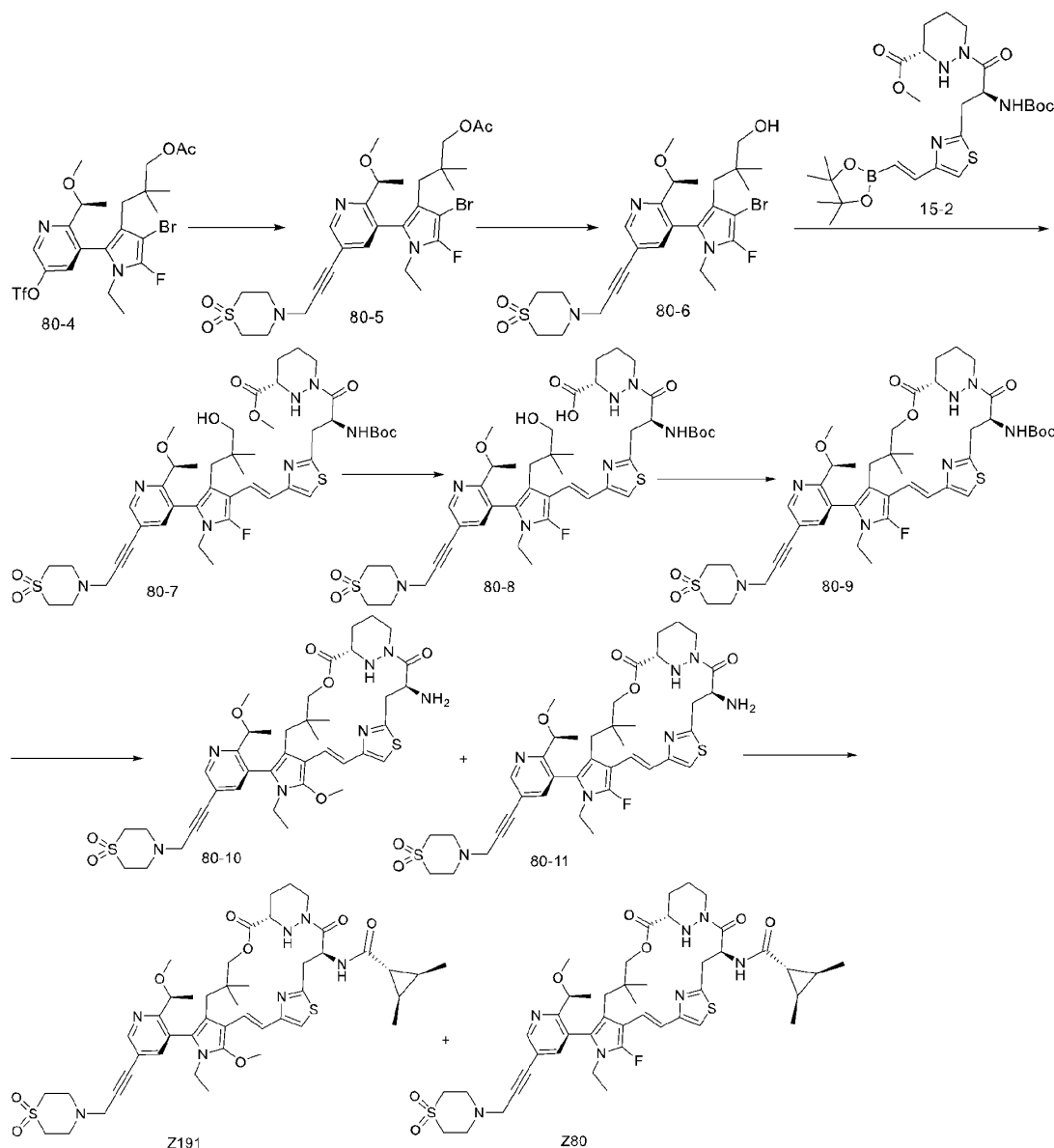
步骤二：向化合物 51-11(250 mg, 0.292 mmol)的甲醇溶液(1.5 mL)加入氯化氢/二氧六环溶液(7.5 mL, 4 M)，反应液室温搅拌 1 小时，LCMS 检测反应已经完全，减压浓缩得到粗品化合物 119-1(220 mg, 收率: 99 %)。ES-API: $[M+H]^+=756.1$ 。

步骤三：冰水浴下，向化合物 119-1(220 mg, 0.291 mmol)的二氯甲烷(5 mL)溶液依次加入 (1r,2R,3S)-2,3-二甲基环丙基-1-羧酸(43.19 mg, 0.378 mmol)、N,N-二异丙基乙胺(0.3 mL, 1.746 mmol)和 2-(7-氮杂苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基胍六氟磷酸酯(144 mg, 0.378 mmol)。反应混合物升至室温搅拌 30 分钟。LCMS 检测反应已经完全，向反应液加入 20 mL 二氯甲烷稀释，然后用水(10 mL)和饱和食盐水 (10 mL* 3)洗涤，有机相经无水硫酸钠干燥、过滤、浓缩至干。残留物经自动快速色谱法在硅胶上(四氢呋喃/ 石油醚= 0~ 40 %)纯化得到化合物 119-2(170 mg, 收率: 69 %)。ES-API: $[M+H]^+=852.2$ 。

步骤四：氮气保护下，将双三苯基膦二氯化钯(11.5 mg, 0.016 mmol)，碘化亚铜(6 mg, 0.033 mmol)，N,N-二异丙基乙胺(0.06 mL, 0.329 mmol)和氯化锂(21 mg, 0.493 mmol)加入到化合物 119-2(70 mg, 0.082 mmol)和 73-a(37 mg, 0.246 mmol)的乙腈(10 mL)溶液中。将反应混合物氮气置换 3 次，加热至 85 °C 搅拌 2 小时。LCMS 检测反应已经完成。反应液冷却至室温，向反应液加入 20 mL 水，然后用乙酸乙酯(10 mL* 3)萃取，合并有机相用饱和食盐水 (10 mL* 3)洗涤，有机相经无水硫酸钠干燥、过滤、浓缩至干。残留物用制备 HPLC (碳酸氢铵法 2)纯化得到(1r, 2R, 3S)-N-((4²Z, 8³S, 2E, 6S)-(R_a)-1⁵-(5-(3-(4-氰基哌啶-1-基)丙-1-炔-1-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1'-乙基-12,12-二甲基-7,9-二氧化-8¹,8²,8³,8⁴,8⁵,8⁶-六氢-1¹H-10-氧杂-4(4,2)-噻唑-8(1,3)-哒嗪-1(3,4)-吡啶环十三烷-2-烯-6-基)-2,3-二甲基环丙烷-1-甲酰胺(Z73, 32.05 mg, 收率: 46 %)。ES-API: $[M+H]^+=850.3$ 。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.79 (d, J= 2.0 Hz, 1 H), 8.36 (d, J= 8.8 Hz, 1 H), 7.79 (d, J= 2.0 Hz, 1 H), 7.44 (s, 1 H), 7.36 (d, J= 15.6 Hz, 1 H), 7.25 (d, J= 15.2 Hz, 1 H), 5.54 (t, J= 8.8 Hz, 1 H), 5.03 (d, J= 12.0 Hz, 1 H), 4.27- 4.20 (m, 2 H), 4.04- 3.96 (m, 3 H), 3.63- 3.54 (m, 4 H), 3.25- 3.22 (m, 4 H), 3.14- 3.08 (m, 1 H), 2.91- 2.85 (m, 1 H), 2.76- 2.59 (m, 4 H), 2.47- 2.45 (m, 2 H), 2.20- 2.17 (m, 1 H), 1.99- 1.96 (m, 1 H), 1.92- 1.87 (m, 2 H), 1.78- 1.64 (m, 4 H), 1.51- 1.45 (m, 1 H), 1.36 (d, J= 6.4 Hz, 3 H), 1.18- 1.12 (m, 6 H), 1.07- 1.04 (m, 6 H), 0.77 (s, 3 H), 0.33 (s, 3 H)。

实施例 43 化合物 Z80, Z191 的合成





- 5 步骤一：化合物 118-10 (160 mg, 0.37 mmol) 溶于乙腈(12 mL)，0℃下加入 1-氯甲基-4-氟-1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷二(四氟硼酸)盐 (142 mg, 0.40 mmol)，反应在 0℃搅拌 1 小时。反应液加入饱和碳酸氢钠溶液(4 mL)，乙酸乙酯(40 mL)萃取。有机相用饱和食盐水(15 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩。粗品用快速硅胶柱纯化(四氢呋喃/石油醚：0-20%)得到化合物 80-1 (75 mg, 收率 45.02%)，淡黄色液体。ES-API: $[M+H]^+ = 455.1, 457.1$ 。
- 10 步骤二化合物 80-1 (75 mg, 0.165 mmol)，双联频哪醇硼酸酯(84 mg, 0.329 mmol)，(1,5-环辛二烯)氯化铟(I)二聚体(13 mg, 0.020 mmol)和 4,4'-二叔丁基-2,2'-联吡啶 (9 mg, 0.033 mmol)溶于环己烷(8 mL)中。反应在氮气氛围下 85℃搅拌 18 小时。反应液浓缩得到化合物 80-2 (82 mg, 粗品)。ES-API: $[M+H]^+ = 499.1, 501.1$ 。
- 15 步骤三：化合物 80-2 (82 mg, 粗品)溶于乙腈(5 mL)，冰浴下加入 30%过氧化氢(99 mg, 0.875 mmol)，反应升至室温搅拌 3 小时。反应完毕后，用饱和亚硫酸钠(4 mL)猝灭反应。并用乙酸乙酯(25 mL×2)萃取。合并有机相用饱和食盐水(30 mL)洗涤后，无水硫酸钠干燥并过滤浓缩得到粗品。粗品用快速硅胶柱纯化(四氢呋喃/石油醚：0-40%)得到化合物 80-3 (35 mg, 两步收率 45.2%)，黄色液体。ES-API: $[M+H]^+ = 471.1, 473.1$ 。
- 20 步骤四：化合物 80-3(35 mg, 0.75 mmol)溶于二氯甲烷(2 mL)，加入二异丙基乙胺(29 mg, 0.223 mmol)和 1,1,1-三氟-N-苯基-N-((三氟甲基)磺酰基)甲磺酰胺(53 mg, 0.149 mmol)，反应在室温条件下搅拌 2 小时。反应液浓缩。粗品用快速硅胶柱纯化(四氢呋喃/石油醚：0-10%)得到化合物 80-4 (30 mg, 收率 67.0%)，无色液体。ES-API: $[M+H]^+ = 603.0, 605.0$ 。
- 步骤五：化合物 80-4 (30 mg, 0.050 mmol)和 4-丙-2-炔基-硫代吗啉-1,1-二氧化物(16 mg, 0.089 mmol)溶于乙腈(2

mL), 加入双三苯基膦二氯化钯(9 mg, 0.012 mmol), 碘化亚铜(5 mg, 0.025 mmol), N,N' -二异丙基乙胺(32 mg, 0.249 mmol)和氯化锂(8 mg, 0.199 mmol), 反应在氩气氛围下 85°C 搅拌 1 小时。向反应液中加入水(20 mL)并用乙酸乙酯(30 mL *3)萃取。有机相用饱和食盐水(20 mL *3)洗涤后, 无水硫酸钠干燥并过滤浓缩得到粗品。粗品用快速硅胶柱纯化(四氢呋喃/石油醚: 0-60%)得到化合物 80-5(30 mg, 收率 96.3%), 淡棕色固体。ES-API: $[M+H]^+ = 626.1, 628.1$ 。

步骤六: 化合物 80-5 (30 mg, 0.048 mmol)溶于四氢呋喃(1.5 mL), 甲醇(0.5 mL), 和水(0.5 mL), 在 0 °C 加入单水氢氧化锂(5 mg, 0.120 mmol), 反应在室温下搅拌 24 小时。反应液用 1M 稀盐酸调 pH 到 9, 乙酸乙酯(15 mL *2)萃取。有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩。粗品用快速硅胶柱纯化(甲醇/二氯甲烷: 0-3%)得到化合物 80-6 (25 mg, 收率 89.3%), 白色固体。ES-API: $[M+H]^+ = 584.2, 586.2$ 。

步骤七: 化合物 80-6 (25 mg, 0.043 mmol)和化合物 15-2 (35 mg, 0.064 mmol)溶于甲苯(1.5 mL), 二氧六环(1.5 mL)和水(0.8 mL), 加入磷酸钾(23 mg, 0.107 mmol), 1,1'-双(二-叔丁基膦)二茂铁二氯合钯(II) (4 mg, 0.005 mmol), 用氮气置换 3 次, 反应在 85°C 搅拌 2 小时。反应液加入乙酸乙酯(50 mL)和水(10 mL)。分离的有机相用饱和食盐水(15 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。粗品用快速硅胶柱纯化(甲醇/二氯甲烷: 0-5%)得到化合物 80-7 (28 mg, 收率 70.5%), 淡棕色固体。ES-API: $[M+H]^+ = 928.3$ 。

步骤八: 化合物 80-7 (28 mg, 0.030 mmol)溶于四氢呋喃(1.5 mL)和水(0.5 mL), 在 0 °C 加入单水氢氧化锂(2 mg, 0.045 mmol), 反应在室温下搅拌 1 小时。反应液用 1M 稀盐酸调 pH 到 6, 乙酸乙酯(15 mL *2)萃取。有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩得到化合物 80-8 (27 mg, 收率 97.9%), 淡黄色固体。ES-API: $[M+H]^+ = 914.2$ 。

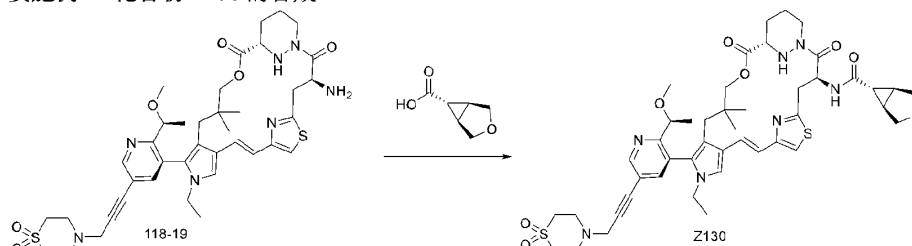
步骤九: 化合物 80-8 (27 mg, 0.030 mmol)溶于二氯甲烷(8 mL), 室温下加入 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(141 mg, 0.738 mmol), 1-羟基苯并三唑(20 mg, 0.148 mmol), 和二异丙基乙胺(114 mg, 0.886 mmol), 反应在室温下搅拌 18 小时。反应液加入二氯甲烷(15 mL), 用 0.5M 稀盐酸(2 mL *2), 饱和食盐水洗涤(10 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。粗品用快速硅胶柱纯化(甲醇/二氯甲烷: 0-5%)得到化合物 80-9 (15 mg, 收率 56.7%), 白色固体。ES-API: $[M+H]^+ = 896.3$ 。

步骤十: 化合物 80-9 (15 mg, 0.017 mmol)溶于无水甲醇(0.2 mL), 0°C 下加入 4.0M 氯化氢/二氧六环溶液(1.0 mL), 反应在室温下搅拌 1 小时。反应液浓缩得到化合物 80-10 和化合物 80-11 的混合物(13 mg, 粗品), 黄色固体。化合物 80-10: ES-API: $[M+H]^+ = 808.3$, 化合物 80-11: ES-API: $[M+H]^+ = 796.3$ 。

步骤十一: 化合物 80-10 和化合物 80-11 的混合物(13 mg, 粗品)溶于二氯甲烷(3 mL), 加入(1r, 2R, 3S)-2,3-二甲基环丙烷-1-甲酸(3 mg, 0.026 mmol), 2-(7-偶氮苯并三氮唑)- N,N,N',N' -四甲基脲六氟磷酸酯(8 mg, 0.021 mmol), N,N' -二异丙基乙胺(11 mg, 0.082 mmol), 反应在室温条件下搅拌 1 小时。向反应液中加入二氯甲烷(20 mL), 依次用水(5 mL), 饱和食盐水(10 mL)洗涤后, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。粗品用制备 HPLC(三氟乙酸法)纯化得到 2 个化合物。其中一个化合物为(1r, 2R, 3S)- $N-((4^2Z, 8^3S, 2E, 6S)-(R_a)-1^5-(5-(3-(1,1-二氧硫代吗啉基)丙-1-炔-1-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1^1-乙基 1^2-甲氧基-12,12-二甲基-7,9-二氧代-8^1,8^2,8^3,8^4,8^5,8^6-六氢-1^1H-10-氧杂-4(4,2)-噻唑-8(1,3)-哒嗪-1(3,4)-吡咯环十三烷-2-烯-6-基)-2,3-二甲基环丙烷-1-甲酰胺(Z191, 3.5 mg, 收率 21.5%), 白色固体。ES-API: $[M+H]^+ = 904.3$ 。$

另一个化合物为(1r, 2R, 3S)- $N-((4^2Z, 8^3S, 2E, 6S)-(R_a)-1^5-(5-(3-(1,1-二氧硫代吗啉基)丙-1-炔-1-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1^1-乙基 1^2-氟-12,12-二甲基-7,9-二氧代-8^1,8^2,8^3,8^4,8^5,8^6-六氢-1^1H-10-氧杂-4(4, 2)-噻唑-8(1,3)-哒嗪-1(3,4)-吡咯环十三烷-2-烯-6-基)-2,3-二甲基环丙烷-1-甲酰胺(Z80, 1.7 mg, 收率 10.6%), 白色固体。ES-API: $[M+H]^+ = 892.3$ 。$

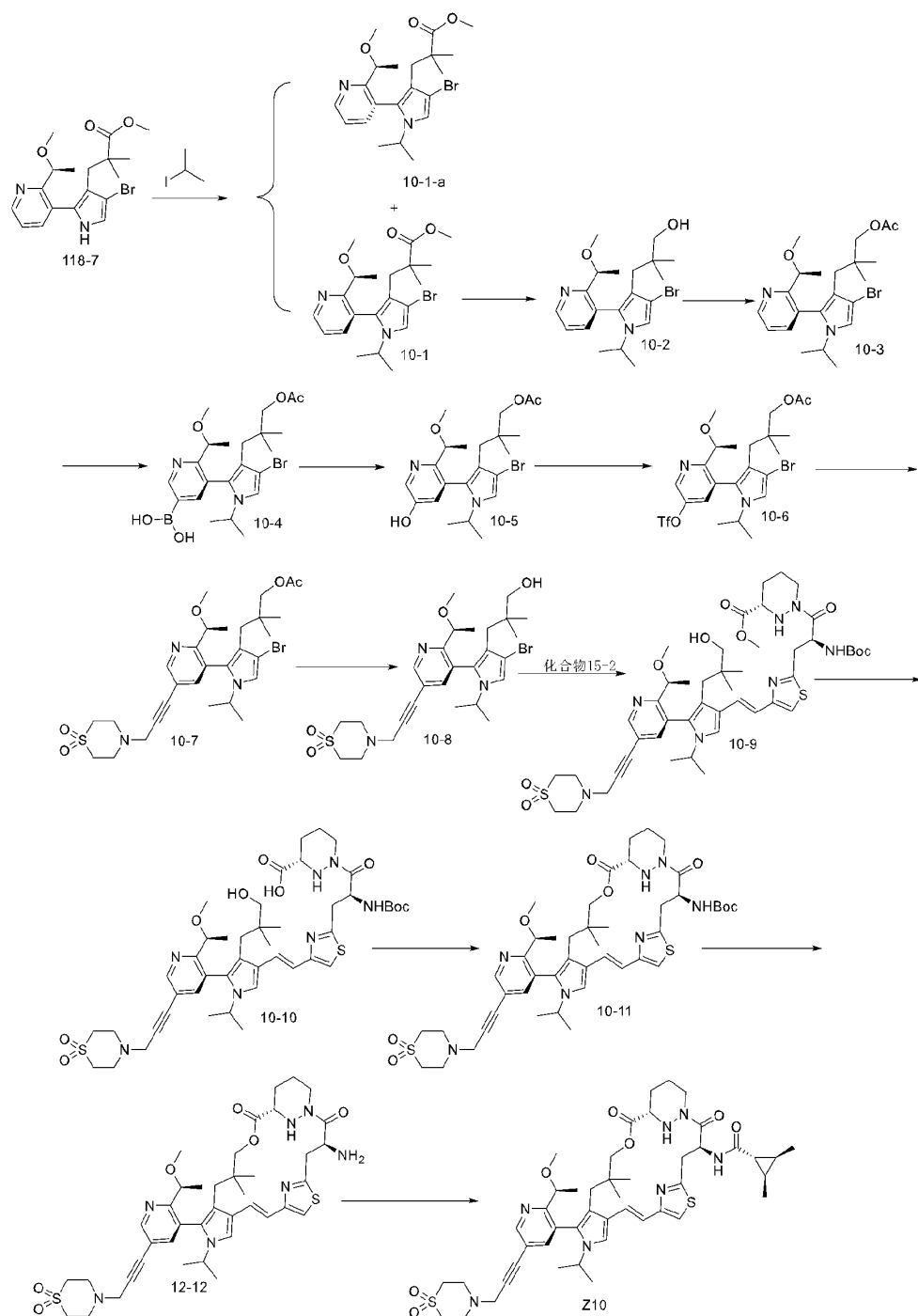
实施例 44 化合物 Z130 的合成



步骤一: 将化合物 118-19 (97 mg, 0.125 mmol)溶于二氯甲烷(5 mL)中, 向上述溶液中加入(1R,5S,6r)-3-氧杂双环[3.1.0]己烷-6-羧酸(16.02 mg, 0.125 mmol), 2-(7-氮杂苯并三氮唑)- N,N,N',N' -四甲基脲六氟磷酸酯(94.82 mg, 0.249 mmol)和 N,N' -二异丙基乙胺(48.34 mg, 0.374 mmol)。加入完毕后, 反应在室温条件下搅拌 1 小时。反应完毕后, 反应液经浓缩除去二氯甲烷。向残留物中加入水(10 mL)并用乙酸乙酯(15 mL *2)萃取。有机相用饱和食盐水(10 mL *3)洗涤后, 无水硫酸钠干燥并过滤浓缩得到粗品。粗品用快速硅胶柱(甲醇/二氯甲烷: 0%-4%)纯化得到(1R,5S,6r)- $N-((4^2Z, 8^3S, 2E, 6S)-(R_a)-1^5-(5-(3-(1,1-二氧硫代吗啉基)丙-1-炔-1-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1^1-乙基-12,12-二甲基-7,9-二氧代-8^1,8^2,8^3,8^4,8^5,8^6-六氢-1^1H-10-氧杂-4(4,2)-噻唑并-8(1,3)-哒嗪并-1(3,4)-吡咯环十三烷-2-烯-6-基)-3-氧杂双环[3.1.0]己烷-6-甲酰胺 (Z130, 80 mg, 0.090 mmol, 收率 72.25%), 浅黄色固体。ES-API: $[M+H]^+ = 888.3$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.72 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.52 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.35 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.81 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 5.54 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.03 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.30 - 4.15 (m, 2H), 3.96 - 3.85 (m, 1H), 3.84 - 3.77 (m, 4H), 3.75 (s, 1H), 3.70 - 3.59 (m, 3H), 3.56 - 3.50 (m, 1H), 3.21 (s, 3H),$

3.19 – 3.14 (m, 4H), 3.10 – 3.00 (m, 5H), 2.78 – 2.67 (m, 1H), 2.63 – 2.56 (m, 1H), 2.23 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H), 2.00 – 1.85 (m, 3H), 1.79 – 1.72 (m, 1H), 1.69 – 1.57 (m, 2H), 1.51 – 1.42 (m, 1H), 1.35 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H), 1.29 – 1.22 (m, 1H), 1.06 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.71 (s, 3H), 0.31 (s, 3H).

实施例 45 化合物 Z10 的合成



步骤一：将化合物 118-7 (1.25 g, 3.16 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (25 mL)，室温下加入碳酸铯 (3.09 g, 9.49 mmol)，碘代异丙烷 (1.61 g, 9.49 mmol)，反应在 60 °C 搅拌 8 小时。反应液加入乙酸乙酯 (100 mL)，用饱和食盐水 (30 mL × 3) 洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩。粗品用快速硅胶柱纯化 (四氢呋喃/石油醚：0-30%) 得到化合物 10-1 (700 mg, 3 min LCMS 保留时间 1.97 min, 收率 50.6%，结构任意指定)，无色液体。ES-API: $[M+H]^+ = 437.1, 439.1$ 。和异构体 10-1-a (600 mg, 3 min LCMS 保留时间 1.85 min, 收率 43.4%，结构任意指定)，

黄色液体。ES-API: [M+H]⁺ = 437.1, 439.1。

步骤二：化合物 10-1 (700 mg, 1.60 mmol) 溶于二氯甲烷(25 mL)，在 -70 °C 滴加 1.0 M DIBAL-H 的正己烷溶液 (4.80 mL, 4.80 mmol)，反应在 -70 °C 搅拌 1 小时，然后升到室温搅拌 1 小时。反应液冷却到 0 °C，依次缓慢滴加水 (0.50 mL)，15% 氢氧化钠溶液(0.50 mL)和水(1.25 mL)淬灭反应，在室温下搅拌 15 分钟，加入无水硫酸镁干燥，过
5 滤，滤液减压浓缩。粗品用快速硅胶柱纯化(四氢呋喃/石油醚：0-35%)得到化合物 10-2 (390 mg, 收率 59.5%)，淡黄色粘稠状液体。ES-API: [M+H]⁺ = 409.1, 411.1。

步骤三：化合物 10-2 (390 mg, 0.95 mmol)，二异丙基乙胺(369 mg, 2.86 mmol)和 4-二甲氨基吡啶(12 mg, 0.095 mmol)溶于二氯甲烷(10 mL)，在 0 °C 加入乙酸酐(146 mg, 1.43 mmol)，反应在 0 °C 搅拌 30 分钟。反应液浓缩，粗品用快速硅胶柱纯化(四氢呋喃/石油醚：0-20%)得到化合物 10-3 (345 mg, 收率 80.2%)，淡黄色粘稠状液体。ES-API: [M+H]⁺ = 451.1, 453.1。

步骤四：化合物 10-3 (345 mg, 0.76 mmol)，双联频哪醇硼酸酯(349 mg, 1.38 mmol)，(1,5-环辛二烯)氯化铟(II)二聚体(62 mg, 0.092 mmol)和 4,4'-二叔丁基-2,2'-联吡啶 (41 mg, 0.153 mmol)溶于环己烷(20 mL)中。反应在氮气氛围下 85 °C 搅拌 18 小时。反应液浓缩得到化合物 10-4 (378 mg, 粗品)。ES-API: [M+H]⁺ = 495.2, 497.2。

步骤五：化合物 10-4 (378 mg, 粗品)溶于乙腈(5 mL)，冰浴下加入 30%过氧化氢(259 mg, 2.29 mmol)，反应升至
15 室温搅拌 3 小时。反应完毕后，用饱和亚硫酸钠(4 mL)淬灭反应。并用乙酸乙酯(25 mL×2)萃取。合并有机相用饱和食盐水(30 mL)洗涤后，无水硫酸钠干燥并过滤浓缩得到粗品。粗品用快速硅胶柱纯化(四氢呋喃/石油醚：0-40%)得到化合物 10-5 (220 mg, 两步收率 61.7%)，黄色固体。ES-API: [M+H]⁺ = 467.1, 469.1。

步骤六：化合物 10-5 (220 mg, 0.47 mmol)溶于二氯甲烷(6 mL)，加入二异丙基乙胺(182 mg, 1.41 mmol)和 1,1,1-三氯-N-苯基-N'-((三氟甲基)磺酰基)甲磺酰胺(252 mg, 0.71 mmol)，反应在室温条件下搅拌 2 小时。反应液浓缩。粗品用快速硅胶柱纯化(四氢呋喃/石油醚：0-20%)得到化合物 10-6 (240 mg, 收率 85.1%)，无色液体。ES-API: [M+H]⁺ = 599.0, 601.0。

步骤七：化合物 10-6 (240 mg, 0.400 mmol)和 4-丙-2-炔基-硫代吗啉-1, 1-二氧化物(125 mg, 0.72 mmol)溶于乙腈 (8 mL)，加入双三苯基膦二氯化钯(70 mg, 0.10 mmol)，碘化亚铜 (38 mg, 0.20 mmol)，N,N'-二异丙基乙胺 (259 mg, 2.0 mmol)和氯化锂 (68 mg, 1.60 mmol)，反应在氮气氛围下 85 °C 搅拌 1 小时。向反应液中加入水(20 mL)并用乙酸
25 乙酯(30 mL×3)萃取。有机相用饱和食盐水(20 mL×3)洗涤后，无水硫酸钠干燥并过滤浓缩得到粗品。粗品用快速硅胶柱纯化(四氢呋喃/石油醚：0-50%)得到化合物 10-7 (245 mg, 收率 98.3%)，淡棕色固体。ES-API: [M+H]⁺ = 622.2, 624.2。

步骤八：化合物 10-7 (245 mg, 0.39 mmol)溶于四氢呋喃(5 mL)，甲醇(2.5 mL)和水(2.5 mL)，在 0 °C 加入单水氢氧化锂(41 mg, 0.98 mmol)，反应在室温下搅拌 16 小时。反应液用 1M 稀盐酸调 pH 到 9，乙酸乙酯(30 mL×2)萃取。
30 有机相用无水硫酸钠干燥，过滤浓缩。粗品用快速硅胶柱纯化(甲醇/二氯甲烷：0-3%)得到化合物 10-8 (200 mg, 收率 87.5%)，白色固体。ES-API: [M+H]⁺ = 580.2, 582.1。

步骤九：化合物 10-8 (200 mg, 0.34 mmol)和化合物 15-2 (284 mg, 0.52 mmol)溶于甲苯(2 mL)，二氧六环(6 mL)和水(2 mL)加入磷酸钾(183 mg, 0.86 mmol)，1,1'-双(二-叔丁基膦)二茂铁二氯化钯(II) (22 mg, 0.034 mmol)，用氮气置换 3 次，反应在 85 °C 搅拌 3 小时。反应液加入乙酸乙酯(50 mL)和水(10 mL)。分离的有机相用饱和食盐水(15 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩。粗品用快速硅胶柱纯化(甲醇/二氯甲烷：0-8%)得到化合物 10-9
35 (245 mg, 收率 77.1%)，淡黄色固体。ES-API: [M+H]⁺ = 924.2。

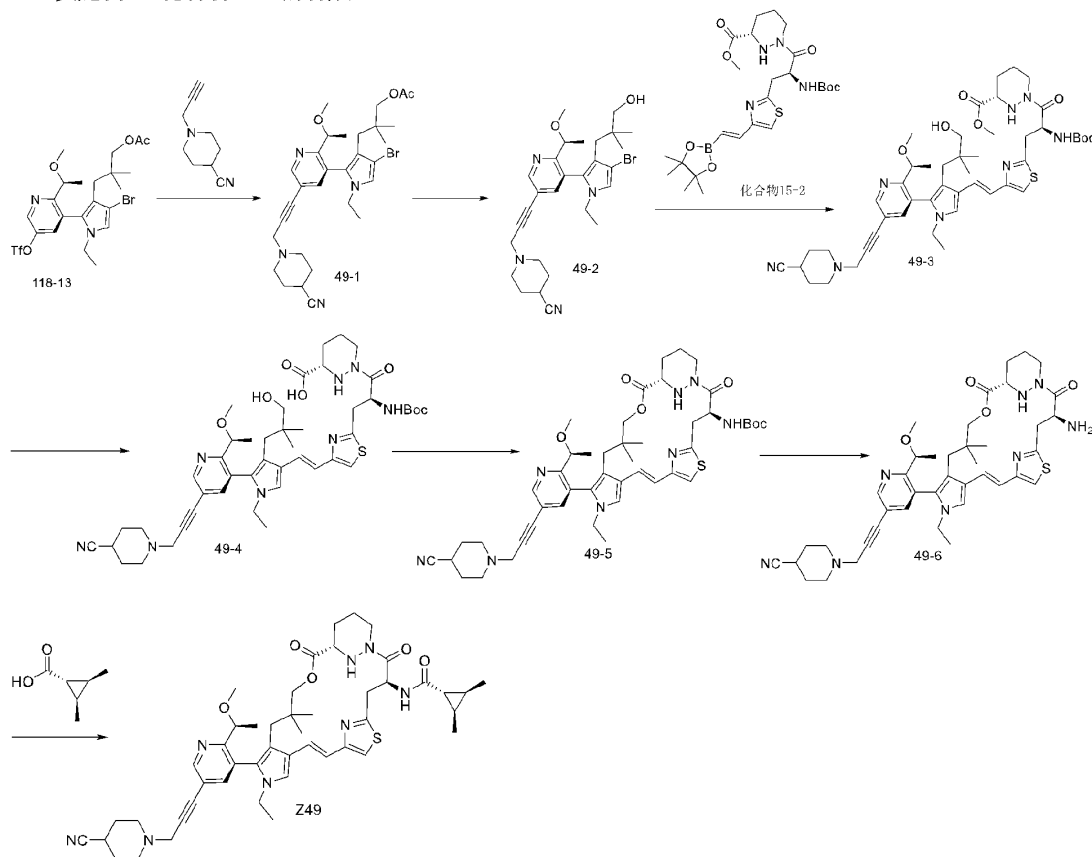
步骤十：化合物 10-9 (245 mg, 0.265 mmol)溶于四氢呋喃(6 mL)和水(1.5 mL)，在 0 °C 加入单水氢氧化锂(17 mg, 0.40 mmol)，反应在室温下搅拌 1 小时。反应液用 1M 稀盐酸调 pH 到 6，乙酸乙酯(15 mL×2)萃取。有机相用无水硫酸钠干燥，过滤浓缩得到化合物 10-10 (240 mg, 收率 99.5%)，淡黄色固体。ES-API: [M+H]⁺ = 910.3。

步骤十一：化合物 10-10 (240 mg, 0.26 mmol)溶于二氯甲烷(25 mL)，室温下加入 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳
40 二亚胺盐酸盐 (1.26 g, 6.59 mmol)，1-羟基苯并三唑(178 mg, 1.32 mmol)，和二异丙基乙胺(1.02 g, 7.91 mmol)，反应在室温下搅拌 18 小时。反应液加入二氯甲烷(15 mL)，用 0.5M 稀盐酸(5 mL×2)，饱和碳酸氢钠洗涤(15 mL)，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩。粗品用快速硅胶柱纯化(四氢呋喃/石油醚：0-70%)得到化合物 10-11 (130 mg, 收率 55.3%)，淡粉色固体。ES-API: [M+H]⁺ = 892.2。

步骤十二：化合物 10-11 (130 mg, 0.146 mmol) 溶于无水甲醇(0.75 mL)，0 °C 下加入 4.0M 氯化氢/二氧六环溶液 (3 mL)，反应在室温下搅拌 1 小时。反应液浓缩得到化合物 10-12 (115 mg, 收率 99.6%)，黄色固体。ES-API: [M+H]⁺ = 792.3。

步骤十三：化合物 10-12 (115 mg, 0.145 mmol)溶于二氯甲烷 (15 mL)，加入 (1r, 2R, 3S)-2,3-二甲基环丙烷-1-甲酸(22 mg, 0.189 mmol)，2-(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯(66 mg, 0.174 mmol)，N,N'-二异丙基
50 乙基胺 (150 mg, 1.162 mmol)，反应在室温条件下搅拌 1 小时。向反应液中加入二氯甲烷(15 mL)，依次用水(5 mL)和饱和食盐水(10 mL)洗涤后，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩。粗品用制备 HPLC(碳酸氢铵法 1)纯化得到目标产物(1r, 2R, 3S)-N-((4²Z, 8³S, 2E, 6S)-(R_a)-1⁵-(5-(3-(1,1-二氧硫代吗啉基)丙-1-炔-1-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1'-异丙基-12,12-二甲基-7,9-二氧代-8¹,8²,8³,8⁴,8⁵,8⁶-六氢-1'H-10-氧杂-4(4, 2)-噻唑-8(1,3)-咪唑-1(3,4)-吡咯环十三烷-2-烯-6-基)-2,3-二甲基环丙烷-1-甲酰胺(Z10, 80 mg, 收率 61.0%)，白色固体。ES-API: [M+H]⁺ = 888.3。 ¹H
55 NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.72 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.35 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.86 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 5.53 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 5.00 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 4.35 (q, J =

5 实施例 46 化合物 Z49 的合成



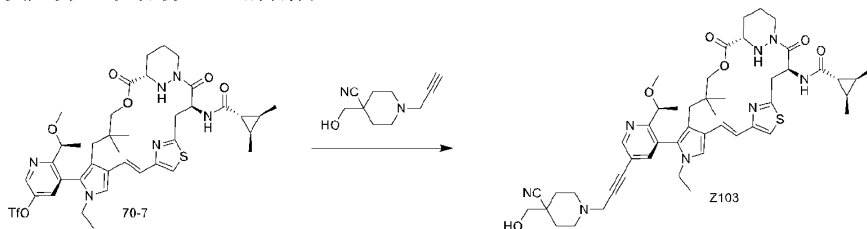
步骤五：化合物 49-4 (165 mg, 0.189 mmol)溶于二氯甲烷(40 mL)，室温下加入 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐 (1072.05 mg, 5.592 mmol)，1-羟基苯并三唑(251.90 mg, 1.864 mmol)，和二异丙基乙胺(1.136 mL, 6.524 mmol)，反应在室温下搅拌 18 小时。反应液加入二氯甲烷(50 mL)，用稀盐酸(0.5 M, 20 mL×2)，饱和食盐水洗涤

(100 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。粗品用快速硅胶柱纯化(乙酸乙酯/石油醚: 0-70%)得到化合物 49-5 (100 mg, 0.117 mmol, 收率 62.88%), 浅黄色固体。ES-API: $[M+H]^+=853.3$ 。

步骤六: 将化合物 49-5 (100 mg, 0.117 mmol) 溶于二氯甲烷 (1 mL) 和三氟乙酸 (1 mL) 中。反应在室温条件下搅拌 2 小时。反应完毕后, 反应液经浓缩除去溶剂。将残留物重新用二氯甲烷 (30 mL) 溶解, 并用饱和碳酸氢钠溶液 (20 mL*2) 洗涤。分离的有机相用饱和食盐水 (20*2 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得到化合物 49-6 (90 mg, 粗品), 浅黄色固体。ES-API: $[M+H]^+=753.2$ 。

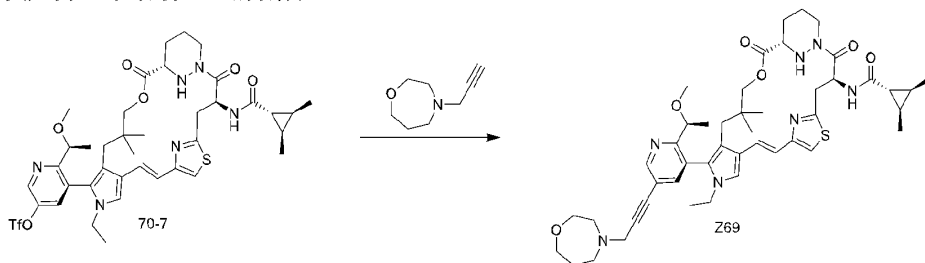
步骤七: 化合物 49-6 (90 mg, 粗品) 溶于二氯甲烷 (3 mL) 中。向上述溶液中加入 (1*r*,2*R*,3*S*)-2,3-二甲基环丙烷-1-羧酸 (20.01 mg, 0.175 mmol), 2-(7-氮杂苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯 (57.77 mg, 0.152 mmol) 和 *N,N'*-二异丙基乙胺 (0.061 mL, 0.351 mmol)。加入完毕后, 反应在室温条件下搅拌 24 小时。反应完毕后, 反应液经浓缩除去二氯甲烷。向残留物中加入水 (10 mL) 并用二氯甲烷 (15 mL *2) 萃取。有机相用饱和食盐水 (10 mL*3) 洗涤后, 无水硫酸钠干燥并过滤浓缩得到粗品。粗品用快速硅胶柱纯化(甲醇/二氯甲烷: 0-4%) 得到目标产物 (1*r*,2*R*,3*S*)-*N*-((4*Z*,8*S*,2*E*,6*S*)-(4*R*)-1⁵-(5-(3-(4-氰基哌啶-1-基)丙-1-炔-1-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1¹-乙基-12,12-二甲基-7,9-二氧代-8¹,8²,8³,8⁴,8⁵,8⁶-六氢-1¹H-10-氧杂-4(4,2)-噻唑-8(1,3)-吡嗪-1(3,4)-吡咯环十三烷-2-烯-6-基)-2,3-二甲基环丙烷-1-甲酰胺 (Z49, 70 mg, 0.082 mmol, 两步收率 70.54%), 白色固体。ES-API: $[M+H]^+=849.3$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.72 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.34 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.35 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.81 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 5.53 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.01 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 4.25 - 4.19 (m, 2H), 3.81 - 3.75 (m, 3H), 3.67 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 3.57 (s, 2H), 3.53 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 3.22 - 3.21 (m, 4H), 3.11 - 3.06 (m, 1H), 2.90 - 2.89 (m, 1H), 2.75 - 2.67 (m, 4H), 2.45 - 2.41 (m, 1H), 2.23 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 1.94 - 1.87 (m, 3H), 1.75 - 1.65 (m, 5H), 1.53 - 1.41 (m, 1H), 1.35 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 1.19 - 1.14 (m, 3H), 1.07 - 1.04 (m, 9H), 0.70 (s, 3H), 0.31 (s, 3H)。

实施例 47 化合物 Z103 的合成



步骤一: 将化合物 70-7 (100 mg, 0.118 mmol) 溶于乙腈 (6 mL) 中。室温条件下, 向上述溶液中加入 4-(羟甲基)-1-(丙-2-炔-1-基)哌啶-4-甲腈 (62.84 mg, 0.353 mmol), 双三苯基膦二氯化钯 (16.50 mg, 0.024 mmol), 碘化亚铜 (4.28 mg, 0.022 mmol), *N,N'*-二异丙基乙胺 (0.082 mL, 0.470 mmol) 和氯化锂 (29.89 mg, 0.705 mmol)。加入完毕后, 反应在氮气氛围, 80 °C 条件下搅拌 1.5 小时。反应完毕后, 向反应液中加入水 (20 mL) 并用乙酸乙酯 (20 mL *2) 萃取。有机相用饱和食盐水 (20 mL*2) 洗涤后, 无水硫酸钠干燥并过滤浓缩得到粗品。粗品用快速硅胶柱(甲醇/二氯甲烷: 0%-4%) 纯化得到 (1*r*,2*R*,3*S*)-*N*-((4*Z*,8*S*,2*E*,6*S*)-(4*R*)-1⁵-(5-(3-(4-氰基-4-(羟甲基)哌啶-1-基)丙-1-炔-1-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1¹-乙基-12,12-二甲基-7,9-二氧代-8¹,8²,8³,8⁴,8⁵,8⁶-六氢-1¹H-10-氧杂-4(4,2)-噻唑-8(1,3)-吡嗪-1(3,4)-吡咯环十三烷-2-烯-6-基)-2,3-二甲基环丙烷-1-甲酰胺 (Z103, 80 mg, 0.091 mmol, 收率 77.44%), 浅黄色固体。ES-API: $[M+H]^+=879.3$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.72 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.34 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.35 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.81 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 5.54 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.43 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 5.01 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.28 - 4.17 (m, 2H), 3.90 (t, *J* = 12.4 Hz, 1H), 3.85 - 3.74 (m, 2H), 3.75 - 3.65 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 3.61 (s, 2H), 3.53 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 3.46 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.25 - 3.17 (m, 4H), 3.13 - 3.05 (m, 1H), 2.94 - 2.85 (m, 2H), 2.78 - 2.67 (m, 1H), 2.63 - 2.54 (m, 1H), 2.50 - 2.42 (m, 2H), 2.30 - 2.20 (m, 1H), 1.95 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 1.87 (d, *J* = 12.8 Hz, 2H), 1.79 - 1.71 (m, 1H), 1.69 - 1.61 (m, 1H), 1.58 - 1.45 (m, 3H), 1.35 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 1.27 - 1.13 (m, 3H), 1.08 - 1.05 (m, 9H), 0.70 (s, 3H), 0.31 (s, 3H)。

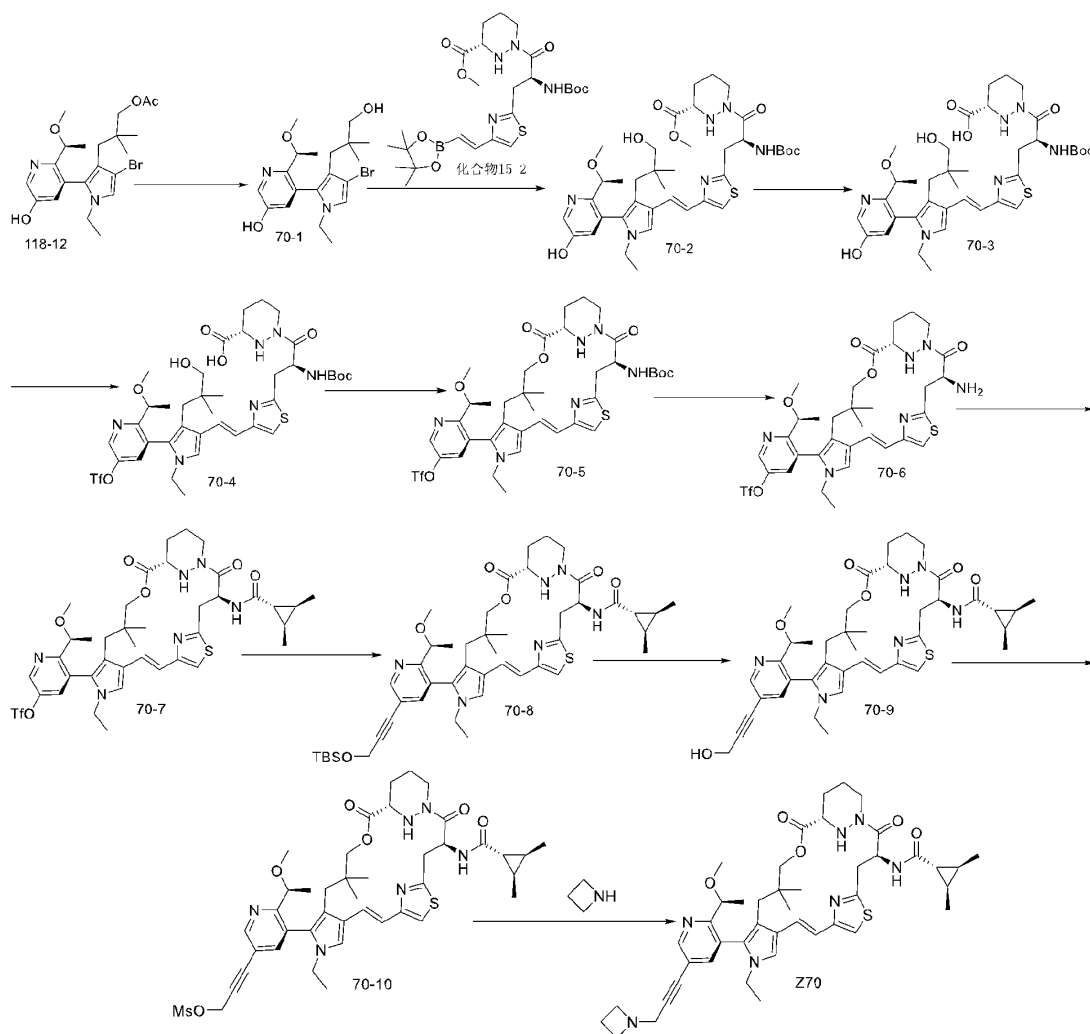
实施例 48 化合物 Z69 的合成



步骤一: 将化合物 70-7 (120 mg, 0.141 mmol) 溶于乙腈 (5 mL) 中。室温条件下, 向上述溶液中加入 4-(丙-2-炔-1-基)-1,4-氧氮杂环庚烷 (58.89 mg, 0.423 mmol), 双三苯基膦二氯化钯 (19.80 mg, 0.028 mmol), 碘化亚铜 (10.74 mg, 0.056 mmol), *N,N'*-二异丙基乙胺 (0.098 mL, 0.564 mmol) 和氯化锂 (35.87 mg, 0.846 mmol)。加入完毕后, 反应在氮气氛围, 80 °C 条件下搅拌 1.5 小时。反应完毕后, 向反应液中加入水 (20 mL) 并用乙酸乙酯 (20 mL *2) 萃取。有机相

用饱和食盐水(20 mL*2)洗涤后, 无水硫酸钠干燥并过滤浓缩得到粗品。粗品用快速硅胶柱(甲醇/二氯甲烷: 0%-4%)纯化得到(1*r*,2*R*,3*S*)-*N*-((4²*Z*,8³*S*,2*E*,6*S*)-(R*a*)-1⁵-(5-(3-(1,4-氧杂氮杂庚烷-4-基)丙-1-炔-1-基)-2-((*S*)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1¹-乙基-12,12-二甲基-7,9-二氧化-8¹,8²,8³,8⁴,8⁵,8⁶-六氢-1¹*H*-10-氧杂-4(4,2)-噻唑并-8(1,3)-咪唑-1(3,4)-吡咯环十三烷-2-烯-6-基)-2,3-二甲基环丙烷-1-甲酰胺(Z69, 90 mg, 0.107 mmol, 收率 75.97%), 白色固体。ES-API: [M+H]⁺=840.3。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.71 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.34 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.35 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.81 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 5.54 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.01 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.27–4.16 (m, 2H), 3.96–3.87 (m, 1H), 3.85–3.75 (m, 2H), 3.64–3.58 (m, 2H), 3.56–3.51 (m, 2H), 3.25–3.18 (m, 4H), 3.14–3.07 (m, 1H), 2.79–2.71 (m, 5H), 2.68–2.59 (m, 3H), 2.30–2.18 (m, 1H), 2.01–1.92 (m, 1H), 1.90–1.72 (m, 5H), 1.69–1.58 (m, 1H), 1.53–1.42 (m, 1H), 1.35 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 1.21–1.12 (m, 3H), 1.09–1.02 (m, 9H), 0.71 (s, 3H), 0.32 (s, 3H).

实施例 49 化合物 Z70 的合成



步骤一: 化合物 118-12 (150 mg, 0.33 mmol)溶于四氢呋喃(4 mL), 甲醇(2 mL)和水(2 mL)在 0 °C加入单水氢氧化锂(41 mg, 0.98 mmol), 反应在室温下搅拌 5 小时。反应液用 1M 稀盐酸调 pH 到 9, 乙酸乙酯(30 mL*2)萃取。有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩。粗品用快速硅胶柱纯化(甲醇/二氯甲烷: 0-5%)得到化合物 70-1 (95 mg, 收率 69.8%), 白色固体。ES-API: [M+H]⁺= 411.2, 413.2。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.07 (s, 1H), 8.22 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.99 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 4.33 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.01 (q, *J* = 6.4 Hz, 1H), 3.62–3.58 (m, 2H), 2.95–2.89 (m, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.26 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 1.99 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 1.36 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.16 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.62 (s, 3H), 0.48 (s, 3H).

步骤二: 化合物 70-1 (95 mg, 0.23 mmol)和化合物 15-2 (191 mg, 0.35 mmol)溶于甲苯(1 mL), 二氧六环(3 mL)和水(1 mL)加入磷酸钾(122 mg, 0.58 mmol), 1,1'-双(二-叔丁基膦)二茂铁二氯合钯(II) (15 mg, 0.023 mmol), 用氮气置换 3 次, 反应在 85 °C 搅拌 3 小时。反应液加入乙酸乙酯(50 mL)和水(10 mL)。分离的有机相用饱和食盐水(15 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。粗品用快速硅胶柱纯化(四氢呋喃/石油醚: 0-50%)得到化合物 70-2

(150 mg, 收率 86.0%), 淡黄色固体。ES-API: $[M+H]^+ = 755.3$ 。

步骤三: 化合物 70-2 (80 mg, 0.106 mmol) 溶于四氢呋喃(2.5 mL)和水(0.8 mL), 在 0 °C 加入一水氢氧化锂(7 mg, 0.16 mmol), 反应在室温下搅拌 1 小时。反应液用 1M 稀盐酸调 pH 到 6, 乙酸乙酯(10 mL×2)萃取。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩得到化合物 70-3 (74 mg, 收率 94.3%), 淡黄色固体。ES-API: $[M+H]^+ = 741.3$ 。

步骤四: 化合物 70-3 (74 mg, 0.10 mmol) 溶于二氯甲烷(5 mL), 加入二异丙基乙胺(39 mg, 3.0 mmol)和 1,1,1-三氟-N-苯基-N-((三氟甲基)磺酰基)甲磺酰胺(53 mg, 0.15 mmol), 反应在室温条件下搅拌 18 小时。反应液加入二氯甲烷(15 mL), 用 0.5M 稀盐酸(2 mL×2), 饱和食盐水洗涤(5 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。粗品用快速硅胶柱纯化(甲醇/二氯甲烷: 0-30%)得到化合物 70-4 (70 mg, 收率 80.3%), 淡黄色固体。ES-API: $[M+H]^+ = 873.3$ 。

步骤五: 化合物 70-4 (130 mg, 0.149 mmol) 溶于二氯甲烷(15 mL), 室温下加入 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(714 mg, 3.72 mmol), 1-羟基苯并三唑(101 mg, 0.745 mmol), 和二异丙基乙胺(577 mg, 4.47 mmol), 反应在室温下搅拌 64 小时。反应液加入二氯甲烷(15 mL), 用 0.5M 稀盐酸(4 mL×2), 饱和碳酸氢钠洗涤(15 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。粗品用快速硅胶柱纯化(四氢呋喃/石油醚: 0-35%)得到化合物 70-5 (55 mg, 收率 43.2%), 淡粉色固体。ES-API: $[M+H]^+ = 855.3$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.90 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 8.07 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.34 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.84 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 5.18 (t, $J = 4.8$ Hz, 1H), 5.01 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 4.31-4.19 (m, 2H), 3.99 (t, $J = 10.8$ Hz, 1H), 3.94-3.81 (m, 2H), 3.85-3.63 (m, 1H), 3.52 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 3.26 (s, 3H), 3.13-3.12 (m, 2H), 2.82-2.59 (m, 2H), 2.28-2.24 (m, 1H), 1.99 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 1.78-1.71 (m, 2H), 1.46-1.43 (m, 1H), 1.40-1.34 (m, 12H), 1.03 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.73 (s, 3H), 0.24 (s, 3H)。

步骤六: 化合物 70-5 (55 mg, 0.064 mmol) 溶于无水甲醇(0.3 mL), 0 °C 下加入 4.0M 氯化氢/二氧六环溶液(1.5 mL), 反应在室温下搅拌 1 小时。反应液浓缩得到化合物 70-6 (48 mg, 收率 98.9%), 黄色固体。ES-API: $[M+H]^+ = 755.1$ 。

步骤七: 化合物 70-6 (48 mg, 0.064 mmol) 溶于二氯甲烷(5 mL), 加入 (1r, 2R, 3S)-2,3-二甲基环丙烷-1-甲酸(9 mg, 0.083 mmol), 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脒六氟磷酸酯(31 mg, 0.083), N,N'-二异丙基乙胺(66 mg, 0.509 mmol), 反应在室温条件下搅拌 1 小时。向反应液中加入二氯甲烷(15 mL), 依次用水(5 mL)和饱和食盐水(10 mL)洗涤后, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。粗品用快速硅胶柱纯化(四氢呋喃/石油醚: 0-40%)得到化合物 70-7 (52 mg, 收率 96.1%), 白色固体。ES-API: $[M+H]^+ = 851.2$ 。

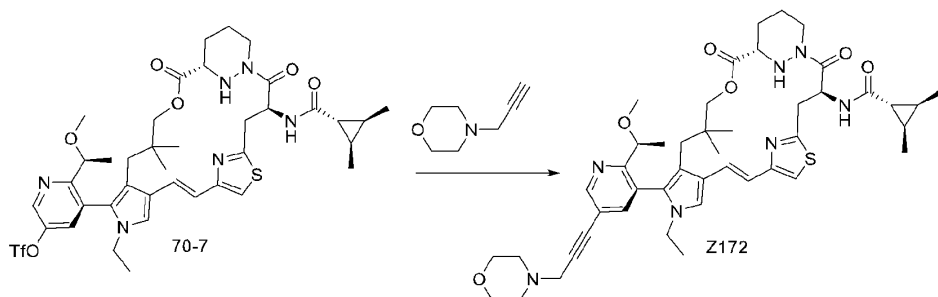
步骤八: 化合物 70-7 (52 mg, 0.061 mmol) 和 4-叔丁基-2-甲基-2-(2-丙炔氧基)硅烷(31 mg, 0.183 mmol)溶于乙腈(4 mL), 加入双三苯基膦二氯化钯(9 mg, 0.012 mmol), 碘化亚铜(4 mg, 0.018 mmol), N,N'-二异丙基乙胺(31 mg, 0.244 mmol)和氯化锂(10 mg, 0.244 mmol), 反应在氩气氛围下 85 °C 搅拌 3 小时。向反应液中加入水(20 mL)并用乙酸乙酯(30 mL×3)萃取。有机相用饱和食盐水(20 mL×3)洗涤后, 无水硫酸钠干燥并过滤浓缩得到粗品。粗品用快速硅胶柱纯化(四氢呋喃/石油醚: 0-50%)得到化合物 70-8 (32 mg, 收率 60.1%), 淡棕色固体。ES-API: $[M+H]^+ = 871.3$ 。

步骤九: 化合物 70-8 (167 mg, 0.192 mmol) 溶于四氢呋喃(3 mL), 在 0 °C 加入 1.0 M 四丁基氟化铵四氢呋喃溶液(0.3 mL, 0.30 mmol), 反应在室温下搅拌 2 小时。反应液加入乙酸乙酯(30 mL), 依次用水(5 mL), 饱和食盐水(5 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩。粗品用快速硅胶柱纯化(甲醇/二氯甲烷: 0-3%)得到化合物 70-9 (125 mg, 收率 86.1%), 淡粉色固体。ES-API: $[M+H]^+ = 757.3$ 。

步骤十: 化合物 70-9 (125 mg, 0.165 mmol) 溶于二氯甲烷(4 mL), 加入二异丙基乙胺(64 mg, 0.495 mmol)和甲磺酸酐(43 mg, 0.247 mmol), 反应在室温条件下搅拌 6 小时。反应液减压浓缩, 粗品用快速硅胶柱纯化(四氢呋喃/石油醚: 0-60%)得到化合物 70-10 (130 mg, 收率 94.3%), 淡黄色固体。ES-API: $[M+H]^+ = 835.3$ 。

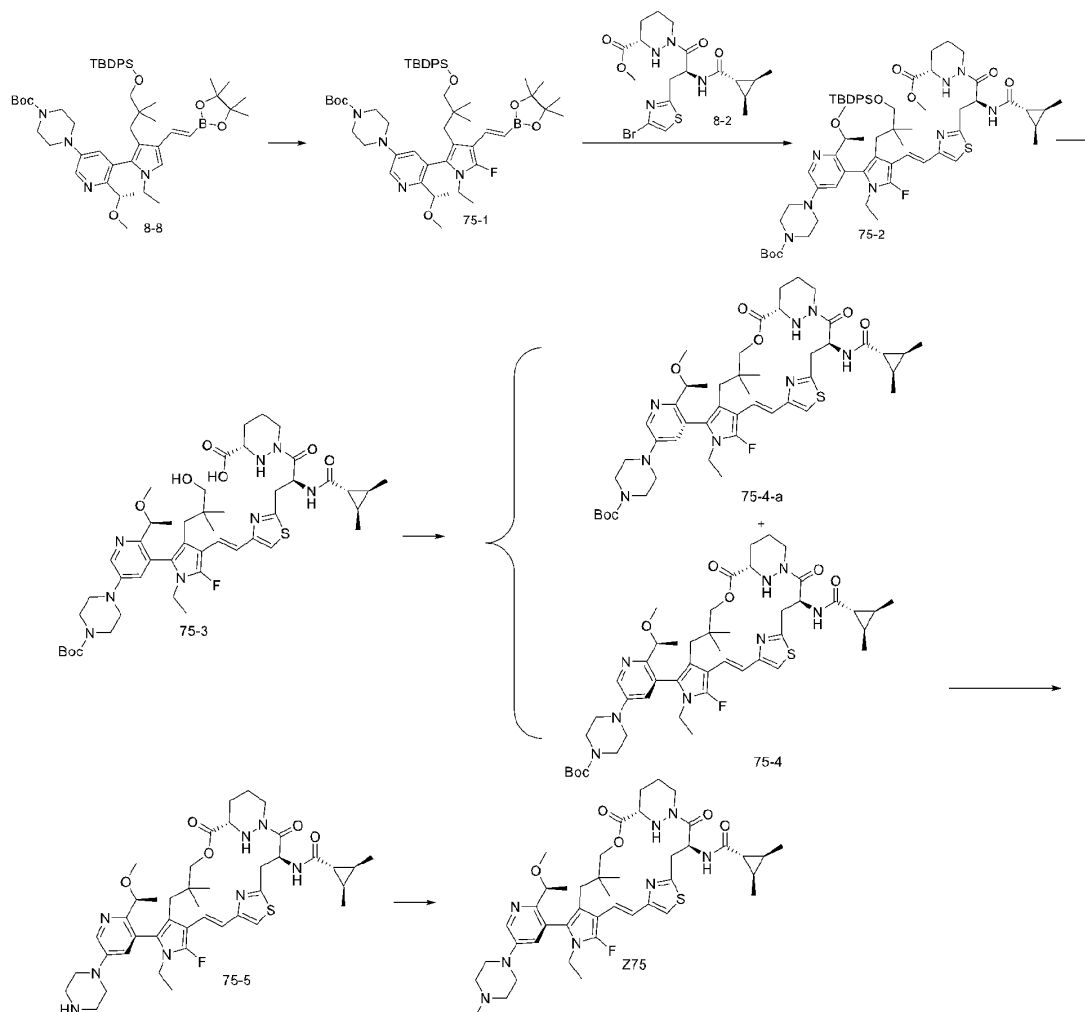
步骤十一: 化合物 70-10 (115 mg, 0.138 mmol) 和二异丙基乙胺(36 mg, 0.275 mmol)溶于二氯甲烷(5 mL), 0 °C 下加入氮杂环丁烷(39 mg, 0.689 mmol), 反应在室温下搅拌 2 小时。反应液浓缩, 粗品用快速硅胶柱纯化(甲醇/二氯甲烷: 0-4%)得到目标产物(1r, 2R, 3S)-N-((4²Z, 8³S, 2E, 6S)-(R₃)-1⁵-(5-(3-(氮杂环丁烷-1-基)丙-1-炔-1-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1¹-乙基-12,12-二甲基-7,9-二氧代-8¹,8²,8³,8⁴,8⁵,8⁶-六氢-1¹H-10-氧杂-4(4, 2)-噻唑-8(1,3)-噻唑-1(3,4)-吡咯环十三烷-2-烯-6-基)-2,3-二甲基环丙烷-1-甲酰胺(Z70, 70 mg, 收率 63.8%), 黄色固体。ES-API: $[M+H]^+ = 796.3$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.73 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.34 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.35 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.80 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 5.53 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 5.01 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.29-4.18 (m, 2H), 3.95-3.75 (m, 3H), 3.67 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 3.53 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 3.44 (s, 2H), 3.27-3.16 (m, 8H), 3.09 (dd, $J = 14.8, 8.8$ Hz, 1H), 2.78-2.69 (m, 1H), 2.58 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 2.23 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 2.03-1.91 (m, 3H), 1.80-1.55 (m, 2H), 1.53-1.42 (m, 1H), 1.35 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H), 1.20-1.11 (m, 3H), 1.09-0.99 (m, 9H), 0.70 (s, 3H), 0.31 (s, 3H)。

实施例 50 化合物 Z172 的合成



步骤一：化合物 70-7(120 mg, 0.141 mmol)和 1-(吗啉-4-基)-2-丙炔(71 mg, 0.564 mmol)溶于乙腈(6 mL)，加入双三苯基膦二氯化钯(20 mg, 0.028 mmol)，碘化亚铜(8 mg, 0.042 mmol)，N,N'-二异丙基乙胺(73 mg, 0.564 mmol)和氯化锂(24 mg, 0.564 mmol)，反应在氩气氛围下 85°C 搅拌 2 小时。向反应液中加入水(20 mL)并用乙酸乙酯(30 mL *3)萃取。有机相用饱和食盐水(20 mL *3)洗涤后，干燥浓缩得到粗品。粗品用制备 HPLC(碳酸氢铵法 1)纯化得到目标产物(1r, 2R, 3S)-N-((4²Z, 8³S, 2E, 6S)-1¹-乙基-(R_a)-1⁵-(2-((S)-1-甲氧基乙基)-5-(3-吗啉丙-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-12,12-二甲基-7,9-二氧代-8¹,8²,8³,8⁴,8⁵,8⁶-六氢-1¹H-10-氧杂-4(4,2)-噻唑-8(1,3)-咕嗪-1(3,4)-吡咯环十三烷-2-烯-6-基)-2,3-二甲基环丙烷-1-甲酰胺 (Z172, 80 mg, 收率 68.7%)，白色固体。ES-API: [M+H]⁺= 826.3。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.72 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.34 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.71 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.35 (d, J=16.0 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.80 (d, J=16.0 Hz, 1H), 5.53 (t, J=8.0 Hz, 1H), 5.01-4.96 (m, 1H), 4.25-4.19 (m, 2H), 3.93-3.86 (m, 3H), 3.62-3.52 (m, 8H), 3.22-3.21 (m, 4H), 3.12-3.06 (m, 1H), 2.75-2.69 (m, 1H), 2.60-2.53 (m, 5H), 2.22 (d, J=14.4 Hz, 1H), 1.95 (d, J=10.0 Hz, 1H), 1.76-1.73 (m, 1H), 1.64-1.61 (m, 1H), 1.44-1.43 (m, 1H), 1.34 (d, J=6.0 Hz, 3H), 1.22-1.13 (m, 3H), 1.07-1.04 (m, 9H), 0.70 (s, 3H), 0.31 (s, 3H)。

实施例 51 化合物 Z75 的合成



步骤一：冰浴条件下，将化合物 8-8 (450 mg, 0.51 mmol) 溶于乙腈 (10 mL)，加入 1-氯甲基-4-氟-1,4-双氮杂二环 2.2.2 辛烷双(四氟硼酸)盐 (179 mg, 0.51 mmol)，搅拌 10 分钟。反应液直接用快速硅胶柱 (0-60% 四氢呋喃/石油醚) 纯化得到化合物 75-1 (250 mg)，黄色油状物。ES-API: $[M+H]^+=909.3$ 。

步骤二：氮气保护下，化合物 75-1 (250 mg, 0.28 mmol)，化合物 8-5 (169 mg, 0.36 mmol)，[1,1'-双(二叔丁基膦)二茂铁]二氯化钯 (18 mg, 0.03 mmol) 和磷酸钾 (175 mg, 0.83 mmol) 的甲苯 (4 mL)，二氧六环 (4 mL) 和水 (2 mL) 混合溶液 85 °C 反应 2 小时。反应液加入 20 mL 乙酸乙酯，用 10 mL 饱和食盐水，10 mL 水洗，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤浓缩并用快速硅胶柱 (0-55% (四氢呋喃：二氯甲烷=5: 4)/石油醚) 纯化得到化合物 75-2 (150 mg)。ES-API: $[M+H]^+=1175.2$ 。

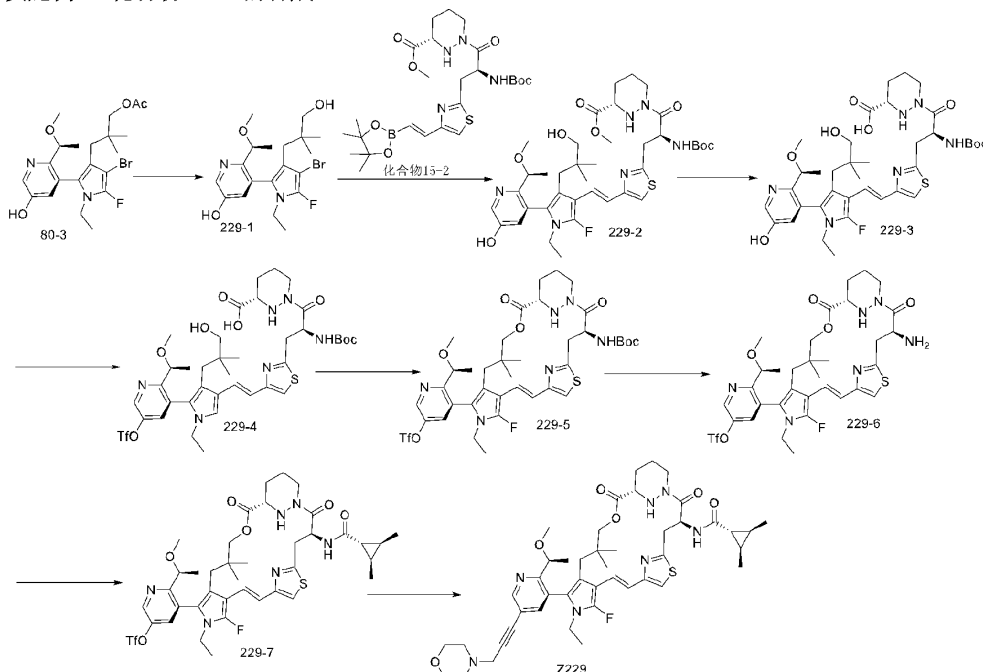
步骤三：将化合物 75-2 (120 mg, 0.1 mmol) 的 1M 的四丁基氟化铵四氢呋喃溶液 (2 mL, 2.00 mmol) 在 70 °C 搅拌 5 小时。反应液溶于 5 mL 饱和氯化铵溶液，5 mL 乙酸乙酯萃取三遍，有机相合并，无水硫酸钠干燥，过滤旋干得到化合物 75-3 (90 mg)。ES-API: $[M+H]^+=923.3$ 。

步骤四：将化合物 75-3 (90 mg, 0.1 mmol) 溶于二氯甲烷 (20 mL)，加入 N,N-二异丙基乙胺 (0.51 mL, 2.93 mmol)，1-羟基苯并三唑 (105 mg, 0.78 mmol) 和 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐 (467 mg, 2.44 mmol)，室温搅拌过夜。反应液用水洗涤，浓缩并用制备色谱板 (四氢呋喃：石油醚=1:1) 纯化得到化合物 75-4 (29 mg, 3min LCMS 保留时间 1.98 min，收率 33%，结构任意指定)，白色固体，ES-API: $[M+H]^+=905.3$ 。和异构体 75-4-a (20 mg, 3min LCMS 保留时间 1.94 min，收率 23%，结构任意指定)，白色固体。ES-API: $[M+H]^+=905.3$ 。

步骤五：将三氟乙酸 (0.1 mL) 滴加到化合物 75-4 (29 mg, 0.032 mmol) 的二氯甲烷 (0.2 mL) 溶液中，室温搅拌 1 小时。用 1 mL 饱和碳酸氢钠溶液淬灭反应液，1 mL 乙酸乙酯萃取，浓缩，得到化合物 75-5 (25 mg)。ES-API: $[M+H]^+=805.2$ 。

步骤六：将化合物 75-5 (25 mg, 0.031 mmol) 溶于乙腈 (1 mL)，冰浴条件下加入一滴的 37% 甲醛水溶液和醋酸 (2 mg)，随后加入醋酸硼氢化钠 (20 mg, 0.093 mmol)，室温搅拌 1 小时。反应结束后，用 3 mL 饱和碳酸氢钠溶液淬灭，5 mL 乙酸乙酯萃取三遍。有机相合并，无水硫酸钠干燥，过滤旋干后制备 HPLC (碳酸氢铵法 1) 纯化得到 (1r,2S,3R)-N-((4²Z,8³R,2E,6R)-1¹-乙基-1⁵-氟-1⁵-(2-((S)-1-甲氧基乙基)-5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-12,12-二甲基-7,9-二氧代-8¹,8²,8³,8⁴,8⁵,8⁶-六氢-1¹H-10-氧杂-4(4,2)-噻唑-8(1,3)-咪唑-1(3,4)-吡咯环十三烷-2-烯-6-基)-2,3-二甲基环丙烷-1-甲酰胺 (Z75, 3.7 mg, 收率 13%)。ES-API: $[M+H]^+=820.3$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.43 – 8.30 (m, 2H), 7.30 – 7.21 (m, 2H), 7.16 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.77 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 5.53 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.02 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.27 – 4.11 (m, 2H), 3.96 – 3.78 (m, 3H), 3.70 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 3.54 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 3.30 – 3.21 (m, 5H), 3.19 (s, 3H), 3.13 – 3.05 (m, 1H), 2.78 – 2.64 (m, 1H), 2.57 – 2.53 (m, 1H), 2.48 – 2.42 (m, 4H), 2.31 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.01 – 1.87 (m, 1H), 1.81 – 1.55 (m, 2H), 1.51 – 1.39 (m, 1H), 1.35 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 1.21 – 1.11 (m, 3H), 1.09 – 1.01 (m, 6H), 0.97 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.70 (s, 3H), 0.34 (s, 3H)。ES-API: $[M+H]^+=819.3$ 。

实施例 52 化合物 Z229 的合成



步骤一：化合物 80-3 (2.3 g, 4.89 mmol) 溶于四氢呋喃 (50 mL)，甲醇 (10 mL) 和水 (20 mL)，在 0 °C 加入单水氢氧化锂 (0.51 g, 12.20 mmol)，反应在室温下搅拌 18 小时。反应液用 1M 稀盐酸调 pH 到 7，乙酸乙酯 (50 mL×2) 萃取。有机相用无水硫酸钠干燥，浓缩。粗品用快速硅胶柱纯化 (甲醇/二氯甲烷：0-5%) 得到化合物 229-1 (1.69 g, 收

率 80.7%), 白色固体。ES-API: $[M+H]^+ = 429.1, 431.1$ 。

步骤二: 化合物 229-1 (1.64 g, 3.82 mmol) 和化合物 15-2 (3.36 g, 6.11 mmol) 溶于甲苯 (17 mL), 二氧六环 (50 mL) 和水 (17 mL), 加入磷酸钾 (2.03 g, 9.55 mmol), 1,1'-双(二叔丁基膦)二茂铁二氯合钯(II) (0.25 g, 0.38 mmol), 用氮气置换 3 次, 反应在 85°C 搅拌 23 小时。反应液加入乙酸乙酯 (150 mL) 和水 (10 mL)。分离的有机相用饱和食盐水 (60 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。粗品用快速硅胶柱纯化 (四氢呋喃/石油醚: 0-70%) 得到化合物 229-2 (2.45 g, 收率 83.0%), 淡黄色固体。ES-API: $[M+H]^+ = 773.2$ 。

步骤三: 化合物 229-2 (2.45 g, 3.17 mmol) 溶于四氢呋喃 (25 mL) 和水 (10 mL), 在 0 °C 加入单水氢氧化锂 (0.27 g, 6.34 mmol), 反应在室温下搅拌 1 小时。反应液用 1M 稀盐酸调 pH 到 6, 乙酸乙酯 (80 mL×2) 萃取。有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩得到化合物 229-3 (2.40 g, 收率 99.8%), 黄色固体。ES-API: $[M+H]^+ = 759.3$ 。

步骤四: 化合物 229-3 (2.2 g, 2.90 mmol) 溶于二氯甲烷 (40 mL) 加入二异丙基乙胺 (1.50 g, 11.60 mmol) 和 1,1,1-三氟-N-苯基-N'-((三氟甲基)磺酰基)甲磺酰胺 (1.55 g, 4.35 mmol), 反应在室温条件下搅拌 4 小时。反应液加入二氯甲烷 (50 mL), 用 0.5M 稀盐酸 (15 mL×2), 饱和食盐水洗涤 (30 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。粗品用快速硅胶柱纯化 (甲醇/二氯甲烷: 0-30%) 得到化合物 229-4 (2.37 g, 收率 91.8%), 淡棕色固体。ES-API: $[M+H]^+ = 891.2$ 。

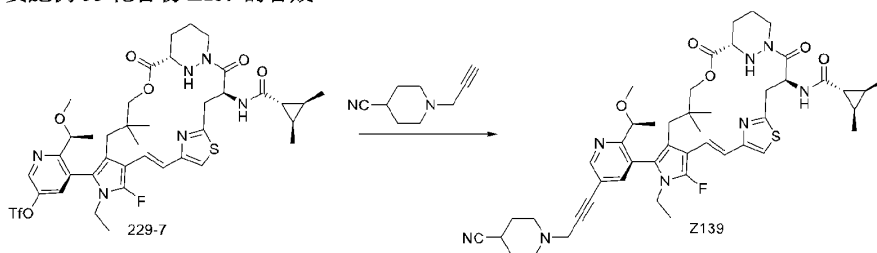
步骤五: 化合物 229-4 (2.37 g, 2.66 mmol) 溶于二氯甲烷 (150 mL), 室温下加入 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐 (7.65 g, 39.90 mmol), 1-羟基苯并三唑 (1.80 g, 13.30 mmol), 和二异丙基乙胺 (6.88 g, 53.20 mmol), 反应在室温下搅拌 18 小时。反应液用 0.5M 稀盐酸 (50 mL×2), 饱和碳酸氢钠洗涤 (50 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。粗品用快速硅胶柱纯化 (四氢呋喃/石油醚: 0-35%) 得到化合物 229-5 (1.55 g, 收率 66.8%), 白色固体。ES-API: $[M+H]^+ = 873.1$ 。

步骤六: 化合物 229-5 (100 mg, 0.115 mmol) 溶于二氯甲烷 (2.5 mL), 在 0 °C 加入三氟乙酸 (0.5 mL), 反应在室温下搅拌 1 小时。反应液浓缩, 加入饱和碳酸氢钠溶液 (5 mL), 用二氯甲烷 (15 mL×2) 萃取。合并有机相用饱和食盐水 (15 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得到化合物 229-6 (88 mg, 收率 99.4%), 淡黄色固体。ES-API: $[M+H]^+ = 773.2$ 。

步骤七: 化合物 229-6 (88 mg, 0.114 mmol) 溶于二氯甲烷 (5 mL), 加入 (1r, 2R, 3S)-2,3-二甲基环丙烷-1-甲酸 (17 mg, 0.148 mmol), 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯 (56 mg, 0.148 mmol), N,N'-二异丙基乙胺 (44 mg, 0.342 mmol), 反应在室温条件下搅拌 1 个小时。向反应液中加入二氯甲烷 (20 mL), 依次用水 (5 mL) 和饱和食盐水 (10 mL) 洗涤后, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。粗品用快速硅胶柱纯化 (四氢呋喃/石油醚: 0-40%) 得到化合物 229-7 (80 mg, 收率 80.8%), 白色固体。ES-API: $[M+H]^+ = 869.2$ 。

步骤八: 化合物 229-7 (200 mg, 0.23 mmol) 和 1-(吗啉-4-基)-2-丙炔 (86 mg, 0.69 mmol) 溶于乙腈 (10 mL), 加入双三苯基膦二氯化钯 (24 mg, 0.035 mmol), 碘化亚铜 (10 mg, 0.053 mmol), N,N'-二异丙基乙胺 (119 mg, 0.92 mmol) 和氯化锂 (39 mg, 0.92 mmol), 反应在氮气氛围下 85 °C 搅拌 2 个小时。向反应液中加入水 (20 mL) 并用乙酸乙酯 (30 mL×3) 萃取。有机相用饱和食盐水 (20 mL×3) 洗涤后, 干燥浓缩得到粗品。粗品用制备 HPLC (碳酸氢铵法 1) 得到 (1r, 2R, 3S)-N-((4²Z, 8³S, 2E, 6S)-1¹-乙基-1²-氟-(R₃)-1⁵-(2-((S)-1-甲氧基乙基)-5-(3-吗啉丙烷-1-基)吡啶-3-基)-12,12-二甲基-7,9-二氧代-8¹,8²,8³,8⁴,8⁵,8⁶-六氢-1¹H-10-氧杂-4 (4, 2)-噻唑-8 (1,3)-哒嗪-1 (3,4)-吡咯环十三烷-2-烯-6-基)-2,3-二甲基环丙烷-1-甲酰胺 (Z229, 105 mg, 收率 54.0%), 白色固体。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.74 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.34 - 7.16 (m, 2H), 6.78 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 5.53 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.02 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.33 - 4.14 (m, 2H), 3.96 - 3.66 (m, 4H), 3.64 - 3.48 (m, 7H), 3.27 - 3.17 (m, 4H), 3.14 - 3.04 (m, 1H), 2.77 - 2.66 (m, 1H), 2.60 - 2.51 (m, 5H), 2.26 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 1.94 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 1.82 - 1.55 (m, 2H), 1.51 - 1.30 (m, 4H), 1.22 - 1.11 (m, 3H), 1.10 - 1.00 (m, 6H), 0.95 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 0.70 (s, 3H), 0.34 (s, 3H)。ES-API: $[M+H]^+ = 844.3$ 。

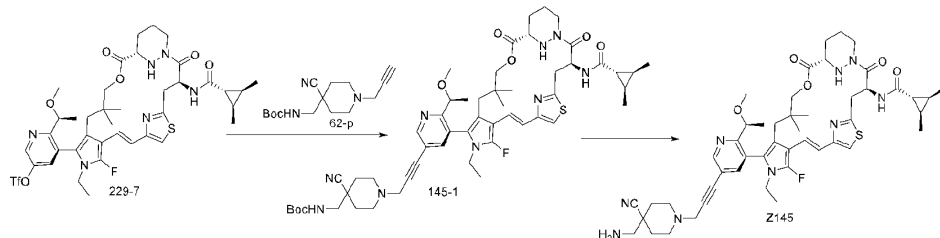
实施例 53 化合物 Z139 的合成



步骤一: 化合物 229-7 (200 mg, 0.23 mmol) 和 1-(丙-2-炔-1-基)哌啶-4-腈 (68 mg, 0.46 mmol) 溶于乙腈 (10 mL), 加入双三苯基膦二氯化钯 (24 mg, 0.035 mmol), 碘化亚铜 (10 mg, 0.053 mmol), N,N'-二异丙基乙胺 (119 mg, 0.92 mmol) 和氯化锂 (39 mg, 0.92 mmol), 反应在氮气氛围下 85 °C 搅拌 2 个小时。向反应液中加入水 (20 mL) 并用乙酸乙酯 (30 mL×3) 萃取。有机相用饱和食盐水 (20 mL×3) 洗涤后, 干燥浓缩得到粗品。粗品用制备 HPLC (碳酸氢铵法 1) 纯化得到目标产物 (1r, 2R, 3S)-N-((4²Z, 8³S, 2E, 6S)-1¹-(5-(3-(4-氧基哌啶-1-基)丙-1-炔-1-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1¹-乙基-1²-氟-12,12-二甲基-7,9-二氧代-8¹,8²,8³,8⁴,8⁵,8⁶-六氢-1¹H-10-氧杂-4 (4,2)-噻唑-8 (1,3)-哒嗪-1 (3,4)-吡咯环十三烷-2-烯-6-基)-2,3-二甲基环丙烷-1-甲酰胺 (Z139, 120 mg, 收率 60.2%), 白色固体。¹H NMR (400 MHz, DMSO-

δ 8.74 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.34 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.32 – 7.16 (m, 2H), 6.78 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 5.53 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.02 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.38 – 4.16 (m, 2H), 3.99 – 3.65 (m, 4H), 3.62 – 3.48 (m, 3H), 3.27 – 3.16 (m, 4H), 3.14 – 3.04 (m, 1H), 2.96 – 2.85 (m, 1H), 2.80 – 2.64 (m, 3H), 2.62 – 2.53 (m, 1H), 2.48 – 2.40 (m, 2H), 2.26 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 2.01 – 1.83 (m, 3H), 1.80 – 1.56 (m, 4H), 1.53 – 1.30 (m, 4H), 1.21 – 1.10 (m, 3H), 1.10 – 1.01 (m, 6H), 0.95 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.70 (s, 3H), 0.34 (s, 3H). ES-API: $[M+H]^+ = 867.3$.

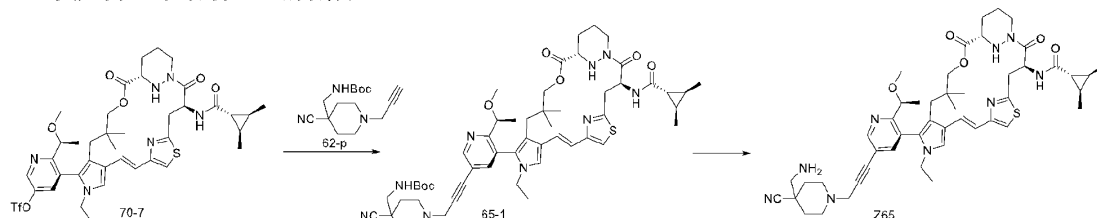
实施例 54 化合物 Z145 的合成



步骤一：化合物 229-7 (180 mg, 0.21 mmol) 和中间体 62-p (115 mg, 0.41 mmol) 溶于乙腈 (10 mL)，加入双三苯基膦二氯化钯 (22 mg, 0.031 mmol)，碘化亚铜 (9 mg, 0.048 mmol)，N,N'-二异丙基乙胺 (107 mg, 0.83 mmol) 和氯化锂 (35 mg, 0.83 mmol)，反应在氮气氛围下 85 °C 搅拌 2 个小时。向反应液中加入水 (20 mL) 并用乙酸乙酯 (30 mL *3) 萃取。有机相用饱和食盐水 (20 mL *3) 洗涤后，干燥浓缩得到粗品。粗品用快速硅胶柱纯化 (四氢呋喃/石油醚：20-80%) 得到化合物 145-1 (200 mg, 收率 96.9%)，淡棕色固体。ES-API: $[M+H]^+ = 996.3$ 。

步骤二：化合物 145-1 (200 mg, 0.20 mmol) 溶于二氯甲烷 (4 mL)，在 0 °C 加入三氟乙酸 (1 mL)，反应在室温下搅拌 1 小时。反应液浓缩，加入饱和碳酸氢钠溶液 (10 mL)，用二氯甲烷 (40 mL *2) 萃取。合并有机相用饱和食盐水 (15 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩。粗品用快速硅胶柱纯化 (7M 氨甲醇溶液/二氯甲烷：0-8%) 得到目标产物 (1r, 2R, 3S)-N-((4²Z, 8³S, 2E, 6S)-(R_a)-1⁵-(5-(3-(4-(氨基甲基)-4-氧基哌啶-1-基)丙-1-炔-1-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1¹-乙基-1²-氟-12,12-二甲基-7,9-二氧代-8¹,8²,8³,8⁴,8⁵,8⁶-六氢-1¹H-10-氧杂-4(4,2)-噻唑-8(1,3)-哒嗪-1(3,4)-吡咯并环十三烷-2-烯-6-基)-2,3-二甲基环丙烷-1-甲酰胺 (Z145, 150 mg, 收率 83.4%)，淡黄色固体。ES-API: $[M+H]^+ = 896.3$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.73 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.34 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.29 – 7.19 (m, 2H), 6.78 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 5.53 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.02 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.29 (q, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.21 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 3.96 – 3.67 (m, 4H), 3.61 (s, 2H), 3.54 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 3.25 – 3.18 (m, 4H), 3.13 – 3.06 (m, 1H), 2.88 (d, $J = 11.6$ Hz, 2H), 2.77 – 2.65 (m, 3H), 2.57 – 2.52 (m, 1H), 2.48 – 2.39 (m, 2H), 2.26 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H), 2.10 – 1.80 (m, 5H), 1.74 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 1.69 – 1.57 (m, 1H), 1.55 – 1.40 (m, 3H), 1.38 – 1.32 (m, 3H), 1.20 – 1.11 (m, 3H), 1.09 – 1.02 (m, 6H), 0.95 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.69 (s, 3H), 0.34 (s, 3H)。

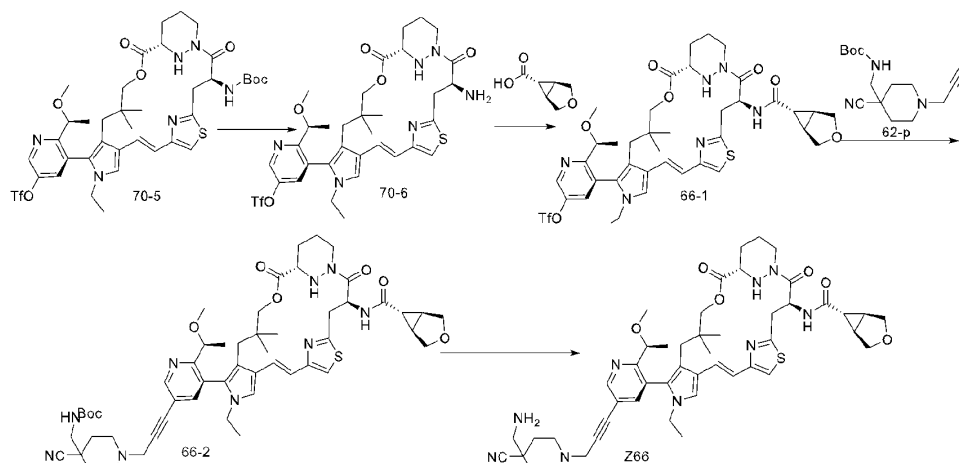
实施例 55 化合物 Z65 的合成



步骤一：化合物 70-7 (350 mg, 0.411 mmol) 和中间体 62-p (228 mg, 0.82 mmol) 溶于乙腈 (10 mL)，加入双三苯基膦二氯化钯 (43 mg, 0.06 mmol)，碘化亚铜 (18.2 mg, 0.095 mmol)，N,N'-二异丙基乙胺 (212 mg, 1.65 mmol) 和氯化锂 (69 mg, 1.64 mmol)，反应在氮气氛围下 85 °C 搅拌 2 个小时。向反应液中加入水 (20 mL) 并用乙酸乙酯 (30 mL *3) 萃取。有机相用饱和食盐水 (20 mL *3) 洗涤后，干燥浓缩得到粗品。粗品用快速硅胶柱纯化 (四氢呋喃/石油醚：0-60%) 得到化合物 65-1 (340 mg, 0.348 mmol, 收率 84.50%)，淡黄色固体。ES-API: $[M+H]^+ = 978.4$ 。

步骤二：化合物 65-1 (340 mg, 0.348 mmol) 溶于二氯甲烷 (5 mL)，冰水浴下加入三氟乙酸 (2 mL)，反应在氮气氛围下 85 °C 搅拌 2 个小时，减压浓缩，加入二氯甲烷 (15 mL)，饱和碳酸氢钠溶液 (10 mL)，有机相水 (15 mL) 洗，饱和食盐水 (15 mL) 洗，无水硫酸钠干燥，浓缩得到粗品。粗品用快速硅胶柱纯化 (甲醇/二氯甲烷：0-10%) 得到 (1r, 2R, 3S)-N-((4²Z, 8³S, 2E, 6S)-(R_a)-1⁵-(5-(3-(4-(氨基甲基)-4-氧基哌啶-1-基)丙-1-炔-1-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1¹-乙基-12,12-二甲基-7,9-二氧代-8¹,8²,8³,8⁴,8⁵,8⁶-六氢-1¹H-10-氧杂-4(4,2)-噻唑-8(1,3)-哒嗪-1(3,4)-吡咯并环十三烷-2-烯-6-基)-2,3-二甲基环丙烷-1-甲酰胺 (Z65, 250 mg, 0.285 mmol, 收率 81.91%)，白色固体。ES-API: $[M+H]^+ = 878.3$ 。ES-API: $[M+H]^+ = 878.3$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.71 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.33 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.34 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.80 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 5.53 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 5.01 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.25-4.22 (m, 2H), 3.92-3.78 (m, 3H), 3.69-3.51 (m, 4H), 3.23-3.21 (m, 4H), 3.13-3.09 (m, 1H), 2.88 (d, $J = 12.0$ Hz, 2H), 2.71-2.66 (m, 4H), 2.57-2.54 (m, 1H), 2.45-2.41 (m, 2H), 2.25-2.22 (m, 1H), 1.93-1.91 (m, 3H), 1.73-1.70 (m, 1H), 1.51-1.48 (m, 4H), 1.34 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H), 1.25-1.23 (m, 1H), 1.19-1.14 (m, 3H), 1.06-1.03 (m, 9H), 0.70 (s, 3H), 0.31 (s, 3H)。

实施例 56 化合物 Z66 的合成



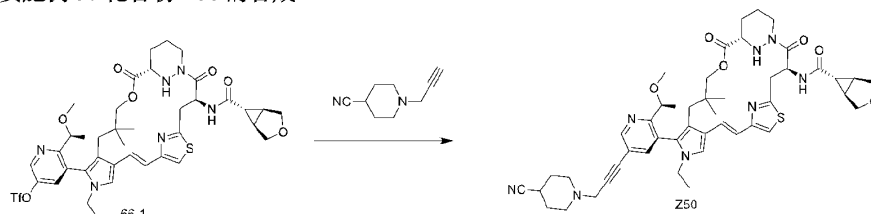
步骤一：向化合物 70-5 (300.0 mg, 0.351 mmol) 的甲醇(2 mL)溶液中添加盐酸二氧六环溶液(2 mL, 4M, 8.0 mmol)并将反应液在室温下搅拌 1.0 h。通过 LC-MS 监测该反应完全，将反应浓缩得到粗品化合物 70-6 (310.0mg, 粗品)。ES-API: $[M+H]^+ = 755.2$ 。

步骤二：在 0 °C 下，将 N,N-二异丙基乙胺 (453.67 mg, 3.510 mmol) 加入到化合物 70-6 (310.0 mg, 粗品) 和 (1R, 5S, 6r)-3-氧杂二环[3.1.0]己烷-6-羧酸 (67.46 mg, 0.526 mmol) 的干燥 N,N-二甲基甲酰胺 (2.0 mL) 溶液中，然后加入 (7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脒六氟磷酸酯 (400.0 mg, 1.053 mmol)，然后将反应液升温至室温反应 10 分钟。通过 LCMS 监测反应完全，将反应液用 100 mL 乙酸乙酯稀释，用饱和食盐水(30 mL*5)洗涤，将有机物浓缩，粗品用快速硅胶纯化(甲醇/二氯甲烷=0~2%)纯化得到化合物 66-1 (240.0 mg, 0.277 mmol, 收率 79.05%)。ES-API: $[M+H]^+ = 865.2$ 。

步骤三：向化合物 66-1 (63.0 mg, 0.073 mmol) 的干燥 N,N-二甲基甲酰胺 (2.0 mL) 溶液依次加入中间体 62-p (60.0 mg, 0.216 mmol)，再加入双三苯基膦二氯化钯(15.0 mg, 0.021 mmol)、碘化亚铜(10.0 mg, 0.052 mmol)、N,N-二异丙基乙胺(40.0 mg, 0.310 mmol)和氯化锂(15.0 mg, 0.357 mmol)。将反应混合物在氮气球下于 85 °C 搅拌 1.5 小时。LCMS 检测反应已经完全，向反应液加入乙酸乙酯 (15 mL) 稀释，用水 (15 mL)、饱和食盐水 (15 mL*2) 洗涤。有机相经无水硫酸钠干燥、过滤，滤液浓缩至干。粗品用快速硅胶柱 (石油醚/四氢呋喃=100: 0~20: 80, v/v) 纯化得到化合物 66-2 (60.0 mg, 0.060 mmol, 收率 83.02%)。ES-API: $[M+H]^+ = 992.3$ 。

步骤四：室温下，向化合物 66-2 (60.0 mg, 0.060 mmol) 的二氯甲烷 (2.0 mL) 溶液中加入三氟乙酸 (0.5 mL, 6.530 mmol)，反应 1 小时后减压旋干溶剂得到粗品经制备 HPLC (碳酸氢铵法 1) 纯化得到 (1R, 5S, 6r)-N-((4²Z, 8³S, 2E, 6S)-(R_a)-1⁵-(5-(3-(4-(氨基甲基)-4-氧基哌啶-1-基)丙-1-炔-1-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1¹-乙基-12,12-二甲基-7,9-二氧代-8¹, 8², 8³, 8⁴, 8⁵, 8⁶-六氢-1¹H-10-氧杂-4(4,2)-噻唑-8(1,3)-噻吩-1(3,4)-吡咯环十三烷-2-烯-6-基)-3-氧杂双环[3.1.0]己烷-6-甲酰胺 (Z66, 25.0 mg, 收率 46.34%)。ES-API: $[M+H]^+ = 892.3$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.47~8.40 (m, 1H), 8.28~8.26 (m, 1H), 7.45~7.42 (m, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.12~7.08 (m, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.58~6.54 (m, 1H), 5.33~5.28 (m, 1H), 4.79~4.75 (m, 1H), 3.99~3.96 (m, 2H), 3.68~3.60 (m, 1H), 3.57~3.55 (m, 4H), 3.42~3.35 (m, 1H), 3.29~3.26 (m, 1H), 3.09 (s, 10H), 2.96 (s, 3H), 2.88~2.79 (m, 1H), 2.65~2.62 (m, 2H), 2.47~2.43 (m, 3H), 2.22~2.18 (m, 2H), 2.01~1.95 (m, 1H), 1.67~1.64 (m, 7H), 1.49 (s, 1H), 1.38 (s, 2H), 1.32~1.18 (m, 3H), 1.12~1.09 (m, 3H), 0.83~0.79 (m, 3H), 0.46 (s, 3H)。

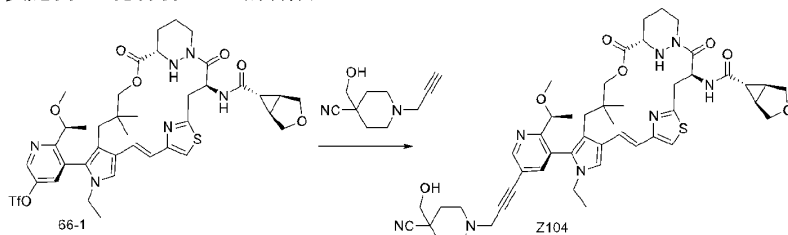
实施例 57 化合物 Z50 的合成



步骤一：将化合物 66-1 (35 mg, 0.040 mmol) 溶于乙腈(2 mL)中。室温条件下，向上述溶液中加入 1-(丙-2-炔-1-基)哌啶-4-甲腈(17.99 mg, 0.121 mmol)，双三苯基膦二氯化钯(4.26 mg, 0.006 mmol)，碘化亚铜(2.31 mg, 0.012 mmol)，N,N-二异丙基乙胺(15.69 mg, 0.121 mmol)和氯化锂 (6.86 mg, 0.162 mmol)。加入完毕后，反应在氮气氛围，80 °C 条件下搅拌 1.5 个小时。反应完毕后，向反应液中加入水(20 mL)并用乙酸乙酯(20 mL *2)萃取。有机相用饱和食盐水(20 mL*2)洗涤后，干燥浓缩得到粗品。粗品用快速硅胶柱(甲醇/二氯甲烷：0%~7%)纯化得到 (1R, 5S, 6r)-N-((4²Z, 8³S, 2E, 6S)-(R_a)-1⁵-(5-(3-(4-氧基哌啶-1-基)丙-1-炔-1-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1¹-乙基-12,12-二甲基-7,9-二氧代-8¹, 8², 8³, 8⁴, 8⁵, 8⁶-六氢-1¹H-10-氧杂-4(4,2)-噻唑-8(1,3)-噻吩-1(3,4)-吡咯环十三烷-2-烯-6-基)-3-氧杂双环[3.1.0]己烷-6-甲酰胺 (Z50, 25 mg, 0.029 mmol, 收率 71.58%)，浅黄色固体。ES-API: $[M+H]^+ = 863.2$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.47 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.10 (d, J = 15.6 Hz, 1H),

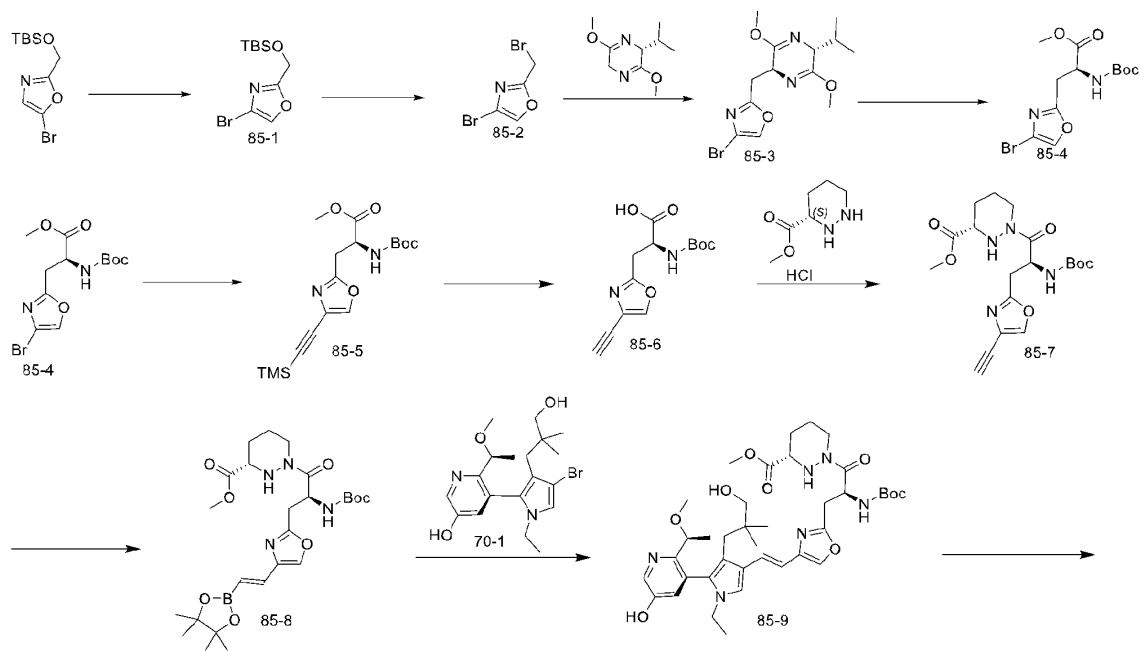
6.88 (s, 1H), 6.56 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 5.29 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.78 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.03 – 3.91 (m, 2H), 3.67 (t, $J = 12.0$ Hz, 1H), 3.60 – 3.49 (m, 4H), 3.46 – 3.24 (m, 6H), 2.96 (s, 3H), 2.87 – 2.78 (m, 1H), 2.70 – 2.60 (s, 1H), 2.52 – 2.31 (m, 4H), 2.03 – 1.92 (m, 1H), 1.75 – 1.60 (m, 5H), 1.54 – 1.39 (m, 4H), 1.29 – 1.19 (m, 1H), 1.10 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H), 1.04 – 0.89 (m, 4H), 0.81 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.47 (s, 3H), 0.07 (s, 3H).

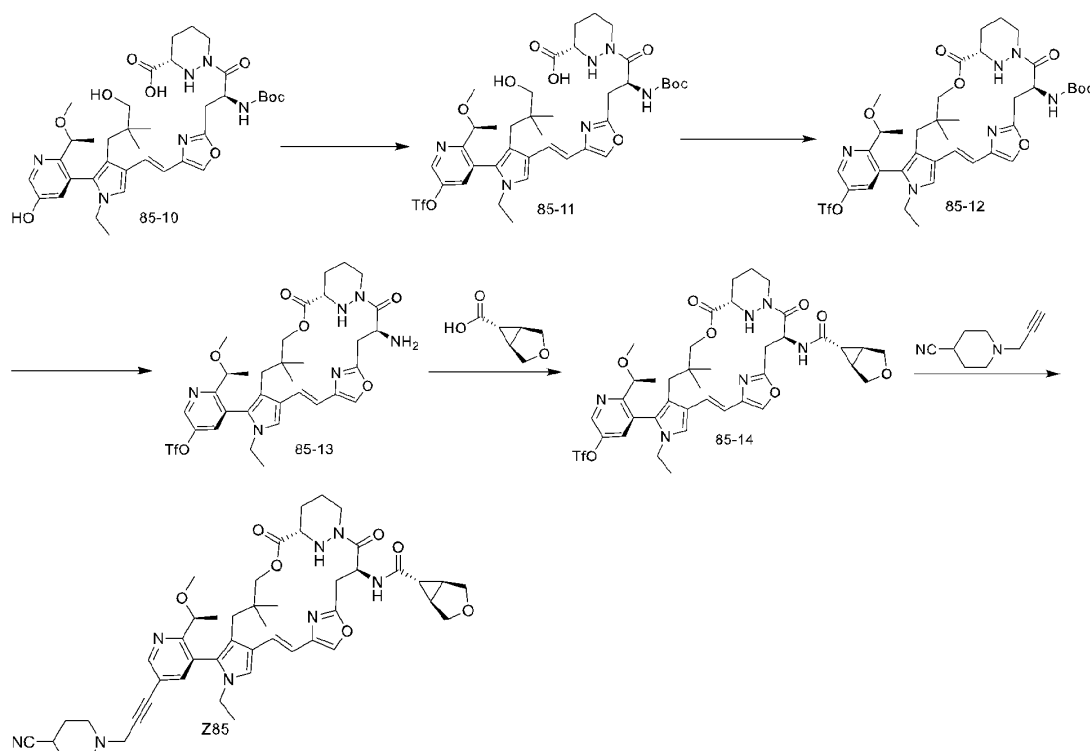
实施例 58 化合物 Z104 的合成



步骤一：化合物 66-1 (20 mg, 0.023 mmol) 和 4-(羟甲基)-1-(丙-2-炔基)六氢吡啶-4-腈 (12.36 mg, 0.069 mmol) 溶于乙腈 (2 mL)，加入双三苯基膦二氯化钯 (6.48 mg, 0.009 mmol)，碘化亚铜 (2.66 mg, 0.014 mmol)， N,N' -二异丙基乙胺 (0.016 mL, 0.092 mmol) 和氯化锂 (3.88 mg, 0.092 mmol)，反应在氮气氛围下 85°C 搅拌 2 个小时。向反应液中加入水 (20 mL) 并用乙酸乙酯 (30 mL * 3) 萃取。有机相用饱和食盐水 (20 mL * 3) 洗涤后，干燥浓缩得到粗品。粗品用快速硅胶柱纯化 (甲醇/二氯甲烷：0-10%) 得到 (1R,5S,6r)- N -((4²Z,8³S,2E,6S)-(R_a)-1⁵-(5-(3-(4-氰基-4-(羟甲基)哌啶-1-基)丙-1-炔-1-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1¹乙基-12,12-二甲基-7,9-二氧代-8¹,8²,8³,8⁴,8⁵,8⁶-六氢-1¹H-10-氧杂-4(4,2)-噻唑并-8(1,3)-吡啶-3(4)-吡咯环十三烷-2-烯-6-基)-3-氧杂双环[3.1.0]己烷-6-甲酰胺 (Z104, 10 mg, 0.011 mmol, 收率 48.43%)，白色固体。ES-API: $[M+H]^+ = 893.2$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.72 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.52 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.35 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.81 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 5.55 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.43 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 5.03 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.27 – 4.17 (m, 2H), 3.94–3.88 (m, 1H), 3.85 – 3.71 (m, 4H), 3.71 – 3.60 (m, 5H), 3.53 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H), 3.47 (d, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.28–3.23 (m, 1H), 3.21 (s, 3H), 3.10–3.04 (m, 1H), 2.90–2.87 (m, 2H), 2.76–2.67 (m, 1H), 2.59–2.56 (m, 1H), 2.45–2.42 (m, 2H), 2.24 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 1.95–1.85 (m, 5H), 1.76–1.74 (m, 1H), 1.63–1.62 (m, 2H), 1.57 – 1.43 (m, 3H), 1.35 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H), 1.06 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.71 (s, 3H), 0.32 (s, 3H).

实施例 59 化合物 Z85 的合成





步骤一：在-78 °C干冰浴条件下，将二异丙基氨基锂(12.318 mL, 24.636 mmol)的四氢呋喃 (2 M)溶液滴加到 5-溴-2-(3,3,4,4 -四甲基-2-氧杂-3-硅戊-1-基)-1,3-噁唑(4.8 g, 16.424 mmol)的四氢呋喃 (100 mL)。30 分钟后，加入湿四氢呋喃并将反应混合物升至室温。乙酸乙酯 (50mL)稀释并用饱和碳酸氢钠水溶液(20 mL x1)和饱和氯化钠水溶液 (20 mLx1)洗涤，并经无水硫酸钠干燥、过滤、浓缩，粗品通过硅胶柱层析纯化 (0-5%乙酸乙酯/石油醚)得到化合物 85-1(2 g, 6.843 mmol, 收率 41.67%)。ES-API: $[M+H]^+=292.0, 294.0$ 。

步骤二：在冰水浴条件下，向化合物 85-1 (1500 mg, 5.133 mmol)的二氯甲烷 (5mL) 溶液中滴加三溴化磷 (1.042 mL, 15.398 mmol)，氮气保护，室温反应 4 小时后，缓慢加入碳酸氢钠水溶液 (50 mL)，乙酸乙酯(3x40 mL)萃取，氯化钠水溶液(100mLx1)洗涤，并经 Na_2SO_4 干燥、过滤、浓缩，粗品通过硅胶柱层析纯化 (0-5%乙酸乙酯/石油醚)得到化合物 85-2(433 mg, 1.8 mmol, 收率 35%)。ES-API: $[M+H]^+=239.9, 241.9$ 。

步骤三：在-78 °C干冰浴条件下，向 (2R)-3,6-二甲基-2-(丙-2-基)-2,5-二氢吡嗪 (300 mg, 1.628 mmol) 的四氢呋喃 (5 mL) 溶液中滴加 n-BuLi (0.651 mL, 2.5 M 正己烷)，在此条件下反应 30 分钟后，用注射器缓慢滴加化合物 85-2(392.15 mg, 1.628 mmol)的四氢呋喃 (2 mL) 溶液。在此条件下继续反应 30 分钟，用 10 mL of 氯化铵水溶液猝灭。乙酸乙酯(3x40 mL)萃取，NaCl 水溶液(100mLx1)洗涤，并经 Na_2SO_4 干燥、过滤、浓缩，粗品通过硅胶柱层析纯化 (30%乙酸乙酯/石油醚)得到化合物 85-3(360 mg, 1.05 mmol, 收率 64.4%)。ES-API: $[M+H]^+=344.1, 346.1$ 。

步骤四：向化合物 85-3(360 mg, 1.05 mmol)的乙腈 (8 mL)溶液加入 0.5M HCl (8.4 mL)。室温反应 3 小时。冷却至零度，加入碳酸氢钠水溶液(8 mL)和(Boc) $_2$ O (0.719 mL, 3.132 mmol)，室温反应 1h。乙酸乙酯(3x20 mL)萃取，NaCl 水溶液(100 mLx1)洗涤，并经 Na_2SO_4 干燥、过滤、浓缩，粗品通过硅胶柱层析纯化 (30%乙酸乙酯/石油醚)得到化合物 85-4(260.52 mg, 1.046 mmol, 收率 100%)。ES-API: $[M+H]^+=349.0, 351.0$ 。

步骤五：将化合物 85-4 (650 mg, 1.592 mmol)溶解到乙腈 (5 mL)，加入乙炔基三甲基硅烷 (675.09 mg, 6.873 mmol)、碘化亚铜 (32.73 mg, 0.172 mmol)、 $\text{PdCl}_2(\text{pPh}_3)_2$ (120.63 mg, 0.172 mmol) 和 DIPEA (1.197 mL, 6.873 mmol)。将混合物在 80 °C下搅拌 5 小时。用乙酸乙酯 (50mL)稀释，并用饱和食盐水(20mL x1)洗涤，经 Na_2SO_4 干燥、过滤、浓缩，粗品通过硅胶柱层析纯化 (0-15%四氢呋喃/石油醚)得到化合物 85-5(450 mg, 1.228 mmol, 收率 71.46%)。ES-API: $[M+H]^+=367.1$ 。

步骤六：将化合物 85-5(450 mg, 1.228 mmol)溶解到四氢呋喃 (5 mL)、甲醇 (1 mL)和水 (1 mL)，后加入一水合氢氧化锂 (51.57 mg, 1.228 mmol)，室温下搅拌 2 小时，LC-MS 检测显示反应完全，加入 1M HCl 至 pH=6，加入乙酸乙酯 (10 mL)，分液后得到的有机相经过无水硫酸钠干燥，过滤、浓缩，得到化合物 85-6(360 mg, 粗品)。ES-API: $[M+H]^+=281.0$ 。

步骤七：将化合物 85-6(360 mg, 粗品)溶于干燥二氯甲烷 (5mL)中，依次加入 NMM (372.60 mg, 3.684 mmol)，HOBt (33.18 mg, 0.246 mmol)、EDCI (353.08 mg, 1.842 mmol)和(S)-六氢吡嗪-3-羧酸甲酯盐酸盐 (288.33 mg, 1.596 mmol)。室温反应 1 小时。加入二氯甲烷 (30 mL)，依次用水 (20 mLx1)和饱和食盐水 (20mLx1)洗涤，无水硫酸钠干燥，浓缩后经硅胶柱色谱纯化 (四氢呋喃/石油醚=1/3)得到化合物 85-7 (350 mg, 0.861 mmol, 收率 70.13%)。ES-API: [M+H]⁺ = 407.2。

步骤八：将 CuCl₂ (14.61 mg, 0.148 mmol)、t-BuONa (14.17 mg, 0.148 mmol) 和 Xantphos (85.42 mg, 0.148 mmol) 放入氮气下烘干的三口瓶中，加入干燥四氢呋喃(9 mL)。将反应混合物在 35 °C下搅拌 30 分钟，然后加入 4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-1,3,2-二氧杂硼烷 (337.39 mg, 1.329 mmol) 的四氢呋喃 (2 mL) 溶液。将反应混合物搅拌 10 分钟后，加入化合物 85-7 (300 mg, 0.738 mmol)和甲醇(0.060 mL, 1.476 mmol) 的四氢呋喃 (2 mL)溶液。保持 35 °C反应 3 小时。反应完毕，硅藻土过滤后浓缩，经硅胶柱色谱纯化 (石油醚/乙酸乙酯=1/5)得到化合物 85-8 (250 mg, 0.468 mmol, 收率 63.38%)，ES-API: [M+H]⁺ = 535.3。

步骤九：将化合物 85-8 (250 mg, 0.468 mmol) 和化合物 70-1(250.15 mg, 0.608 mmol) 溶于 1,4-二氧六环(6 mL)、甲苯 (2 mL)和水 (2 mL) 中，加入磷酸钾(248.04 mg, 1.170 mmol) 和 Pd(dtbpf)Cl₂ (30.47 mg, 0.047 mmol)，氮气保护，混合物在 85 °C下搅拌 3 小时。然后加入水 (20 mL) 淬灭反应，用乙酸乙酯 (20 mLx2) 萃取，用盐水(30 mLx2) 洗涤有机层，用 Na₂SO₄干燥，过滤，减压浓缩。将残余物通过硅胶柱纯化(0-8% MeOH / DCM 洗脱) 纯化得到化合物 85-9 (230 mg, 0.311 mmol, 收率 66.54%)，ES-API: [M+H]⁺ = 739.3。

步骤十：将化合物 85-9 (230 mg, 0.311 mmol)溶于四氢呋喃 (3 mL)、甲醇 (1 mL)和水(1 mL) 中，加入一水合氢氧化锂 (14.37 mg, 0.342 mmol)，氮气保护，室温下搅拌 2 小时。然后加入 1M HCl 水溶液至 pH=5~6，用 EtOAc (20 mLx3) 萃取，用盐水(10 mLx1) 洗涤有机层，用 Na₂SO₄干燥，过滤，减压浓缩得到化合物 85-10(205 mg, 粗品)，ES-API: [M+H]⁺ = 725.3。

步骤十一：向化合物 85-10 (205 mg, 粗品) 的二氯甲烷(10 mL)溶液中加入 DIPEA (0.159 mL, 0.911 mmol) 和 N-苯基双(三氟甲磺酰)亚胺(184.62 mg, 0.517 mmol)，N₂ 气球保护下室温搅拌 5 小时。将反应混合物用二氯甲烷 (30 mL)稀释，用 0.5 M HCl 水溶液 (5mLx2)、盐水 (20 mL) 洗涤，经过 Na₂SO₄干燥，过滤并浓缩后通过硅胶柱色谱(0-30 % MeOH / DCM 洗脱)纯化得到化合物 85-11 (130 mg, 0.149 mmol, 两步收率 47.9%)。ES-API: [M+H]⁺ = 857.2。

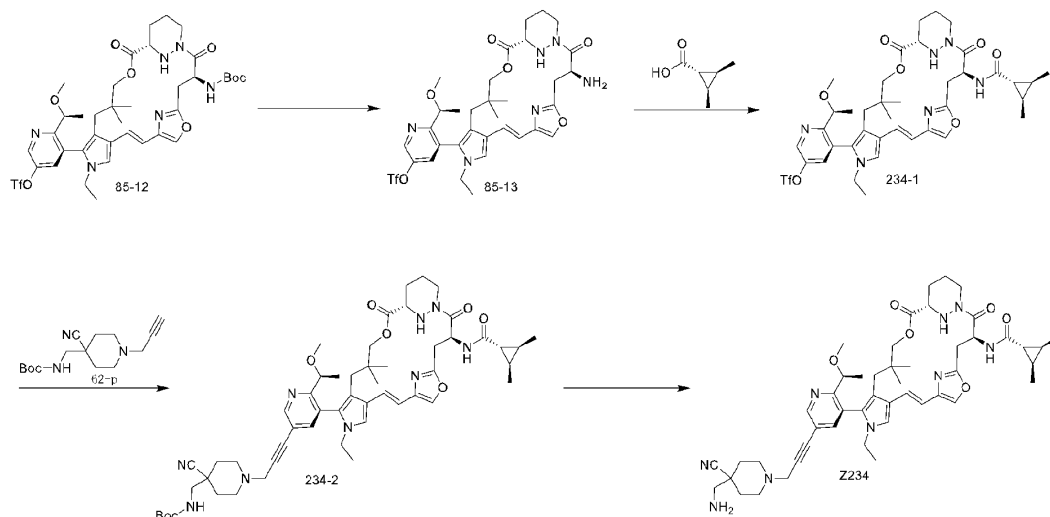
步骤十二：将化合物 85-11 (130 mg, 0.149 mmol)溶于干燥的二氯甲烷 (30mL)中，依次加入 HOBt (205.00 mg, 1.517 mmol) and DIPEA (686.29 mg, 5.310 mmol) 和 EDCI (872.47 mg, 4.551 mmol)。室温反应过夜，加入水(10mL)，依次用 0.5 M HCl (2 x 20 mL)和饱和食盐水 (20 mLx1)洗涤。并经 Na₂SO₄干燥、过滤、浓缩，粗品通过硅胶柱层析纯化 (70%乙酸乙酯/石油醚)得到化合物 85-12(69 mg, 0.082 mmol, 收率 54.22%)。ES-API: [M+H]⁺ = 839.2。

步骤十三：将化合物 85-12 (69 mg, 0.082 mmol)溶于二氯甲烷 (1mL)，加入 TFA (0.5mL)，室温反应 1 小时。浓缩得到化合物 85-13 (70 mg, 粗品)，直接用于下一步反应。ES-API: [M+H]⁺ = 739.3。

步骤十四：向化合物 85-13 (35mg, 粗品)的二氯甲烷 (5mL)依次加入反式-3-氧杂双环[3.1.0]己烷-6-羧酸(9.09 mg, 0.071 mmol)，DIPEA (18.3 mg, 0.142 mmol)H 和 HATU (27 mg, 0.071 mmol)，室温反应 1 小时。二氯甲烷(3x20 mL)萃取，氯化钠水溶液(30mLx1)洗涤，并经无水硫酸钠干燥、过滤、浓缩。经硅胶柱色谱 (5%MeOH/DCM)纯化得到化合物 85-14 (18 mg, 0.0212 mmol, 两步收率 51.7%)。ES-API: [M+H]⁺ = 849.3。

步骤十五：向化合物 85-14 (18 mg, 0.0212 mmol)和 1-(丙-2-炔-1-基)哌啶-4-甲腈(14.23 mg, 0.096 mmol)的乙腈 (1mL)溶液中依次加入 Pd(PPh₃)₂Cl₂ (8.41 mg, 0.012 mmol)，CuI (2.30 mg, 0.012 mmol)，DIPEA (12.16 mg, 0.094 mmol)，氯化锂 (3.96 mg, 0.094 mmol)。氮气保护，加热到 85 度，反应 1 小时。乙酸乙酯(5 mLx2)萃取，依次用饱和氯化铵水溶液 (5 mLx1)和氯化钠水溶液(5 mLx1)洗涤，并经 Na₂SO₄干燥、过滤、浓缩。经过制备 HPLC (碳酸氢铵法 1)纯化得到 (1R, 5S, 6r)-N-((4²Z, 8³S, 2E, 6S)-(R_a)-1⁵-(5-(3-(4-氰基哌啶-1-基)丙-1-炔-1-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1'-乙基-12,12-二甲基-7,9-二氧-8¹,8²,8³,8⁴,8⁵,8⁶六氢-1'H-10-氧杂-4(4,2)-噁唑-8(1,3)-吡嗪-1(3,4)-吡咯烷环十三烷-2-烯-6-基)-3-氧杂二环[3.1.0]己烷-6-甲酰胺 (Z85, 5.6 mg, 收率 31.2%)。ES-API: [M+H]⁺ = 847.4。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.65 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.62 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.08 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 6.54 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 5.54 – 5.43 (m, 1H), 4.91 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.14 (dd, J = 10.8, 7.6 Hz, 2H), 3.96 (td, J = 12.0, 3.1 Hz, 1H), 3.72 (q, J = 9.8, 8.8 Hz, 4H), 3.55 (dt, J = 8.5, 2.9 Hz, 3H), 3.50 (s, 2H), 3.37 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 3.13 (s, 3H), 2.99 – 2.96 (m, 1H), 2.85 – 2.80 (m, 2H), 2.64 – 2.60 (m, 3H), 2.51 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 2.38 (d, J = 10.7 Hz, 2H), 2.14 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 1.93 – 1.77 (m, 6H), 1.71 – 1.65 (m, 3H), 1.53 (t, J = 3.2 Hz, 2H), 1.27 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 0.97 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.66 (s, 3H), 0.20 (s, 3H)。

实施例 60 化合物 Z234 的合成



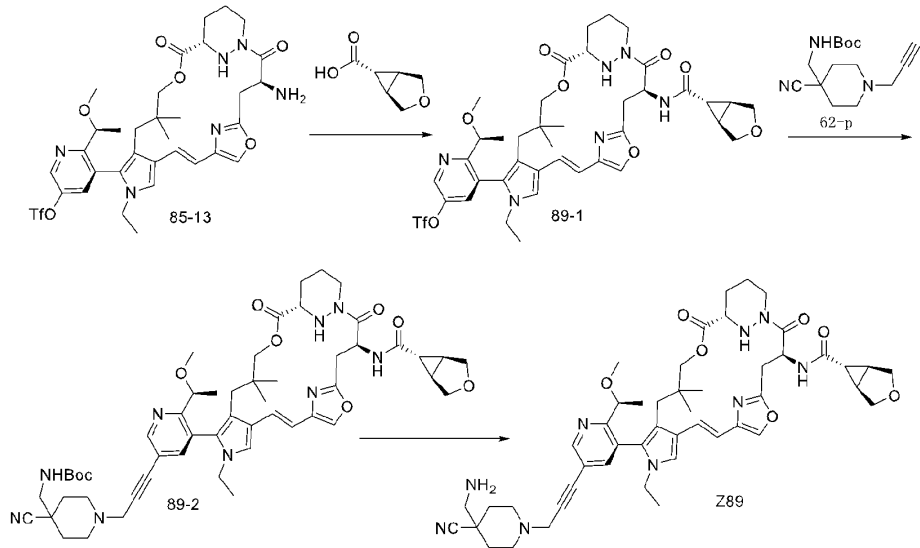
步骤一：将化合物 85-12(69 mg, 0.082 mmol)溶于二氯甲烷 (1mL)，加入三氟乙酸 (0.5mL)，室温反应 1 小时。浓缩得到化合物 85-13 (70mg, 粗品)，直接用于下一步反应。ES-API: $[M+H]^+=739.3$ 。

步骤二：向化合物 85-13 (35mg, 粗品)的二氯甲烷 (5mL)依次加入(1r,2R,3S)-2,3-二甲基环丙烷-1-羧酸(8.09 mg, 0.071 mmol)，DIPEA (18.3 mg, 0.142 mmol)和 HATU (27 mg, 0.071 mmol)，室温反应 1 小时。二氯甲烷(3x20 mL)萃取，氯化钠水溶液(30 mLx1)洗涤，并经无水硫酸钠干燥、过滤、浓缩。经硅胶柱色谱 (乙酸乙酯/石油醚=1/1)纯化得到化合物 234-1 (15 mg, 0.018 mmol, 两步收率 44%)。ES-API: $[M+H]^+=835.3$ 。

步骤三：向化合物 234-1 (15 mg, 0.018 mmol)和化合物中间体 62-p(23.3 mg, 0.084 mmol)的乙腈(1.5mL)溶液中依次加入 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (4.2 mg, 0.006 mmol)，碘化亚铜(2.30 mg, 0.012 mmol)，DIPEA (12.16 mg, 0.094 mmol)，氯化锂 (3.96 mg, 0.094 mmol)。加热到 85 度，反应 1 小时。乙酸乙酯(2x5 mL)萃取，依次用饱和氯化铵水溶液 (5mL)和饱和 NaCl 水溶液(30mLx1)洗涤，并经 Na_2SO_4 干燥、过滤、浓缩，粗品通过硅胶柱层析纯化 (5%MeOH/DCM)得到化合物 234-2 (15 mg, 0.0156 mmol, 收率 86.6%)。ES-API: $[M+H]^+=962.4$ 。

步骤四：向化合物 234-2 (15 mg, 0.0156 mmol)的二氯甲烷 (1mL)溶液中加入三氟乙酸(0.5mL)，室温反应 1 小时。浓缩后经过制备 HPLC (碳酸氢铵法 1)纯化得到(1r,2R,3S)-N-((4²Z,8³S,2E,6S)-(R_a)-1⁵-(5-(3-(4-(氨基甲基)-4-氰基哌啶-1-基)丙-1-炔-1-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1¹-乙基-12,12-二甲基-7,9-二氧代-8¹,8²,8³,8⁴,8⁵,8⁶-六氢-1¹H-10-氧杂-4(4,2)-噁唑-8(1,3)-咕嗪-1(3,4)-吡咯环十三烷-2-烯-6-基)-2,3-二甲基环丙烷-1-甲酰胺(Z234, 5.4 mg, 收率 40.1%)。ES-API: $[M+H]^+=862.5$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.64 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 8.27 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.61 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.08 (d, $J=15.8$ Hz, 1H), 6.53 (d, $J=15.8$ Hz, 1H), 5.51–5.46 (m, 1H), 4.89 (d, $J=12.0$ Hz, 1H), 4.17–4.12 (m, 2H), 3.94 (td, $J=12.0, 3.2$ Hz, 1H), 3.77–3.66 (m, 2H), 3.57–3.54 (m, 3H), 3.37 (d, $J=10.9$ Hz, 2H), 3.13 (s, 3H), 2.98-2.93 (m, 1H), 2.88–2.76 (m, 2H), 2.64–2.60 (m, 3H), 2.38–2.35 (m, 2H), 2.15 (d, $J=14.5$ Hz, 1H), 1.97–1.75 (m, 4H), 1.66 (d, $J=12.5$ Hz, 1H), 1.54–1.32 (m, 4H), 1.27 (d, $J=6.1$ Hz, 3H), 1.21–1.10 (m, 3H), 1.08–1.03 (m, 2H), 0.99–0.96 (m, 9H), 0.65 (s, 3H), 0.20 (s, 3H)。

实施例 61 化合物 Z89 的合成



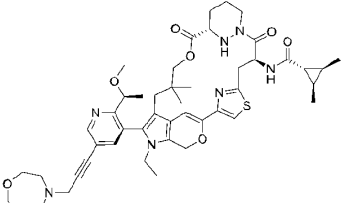
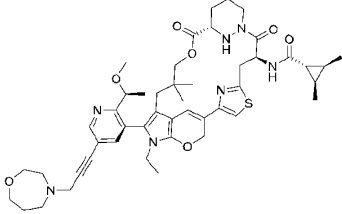
步骤一：化合物 85-13 (35 mg, 0.047 mmol)溶于二氯甲烷(4 mL)加入 反式-3-氧杂双环[3.1.0]己烷-6-羧酸(9 mg, 0.071 mmol), 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脒六氟磷酸酯(23 mg, 0.062 mmol), N,N'-二异丙基乙基胺(37 mg, 0.284 mmol),反应在室温条件下搅拌 1 个小时。向反应液中加入二氯甲烷(15 mL), 依次用水(5 mL)和饱和食盐水(5 mL)洗涤后, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。粗品用快速硅胶柱纯化 (四氢呋喃/石油醚: 0-75%)得到化合物 89-1(35 mg,收率 87.0%), 淡棕色固体。ES-API: $[M+H]^+=849.3$ 。

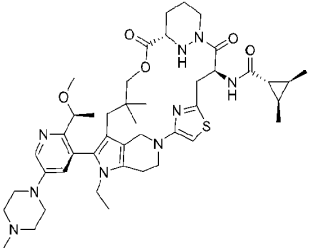
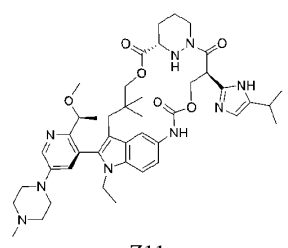
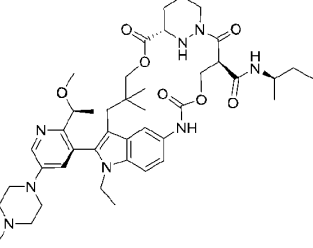
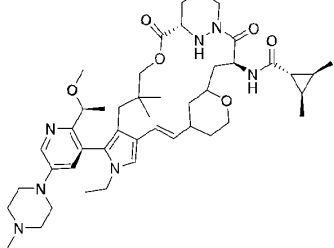
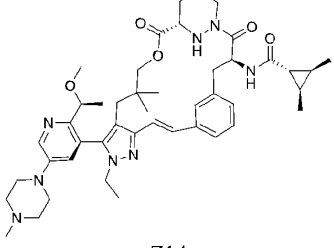
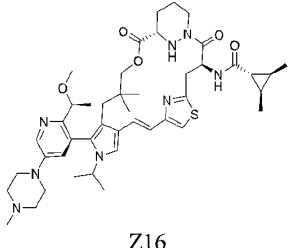
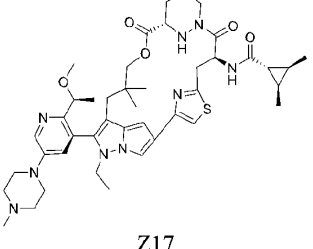
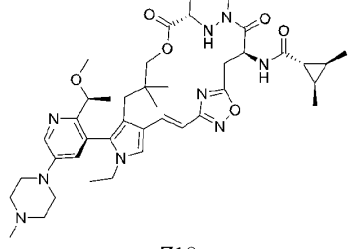
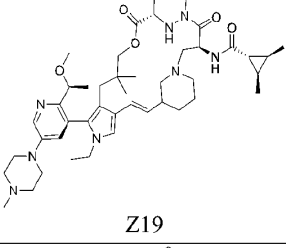
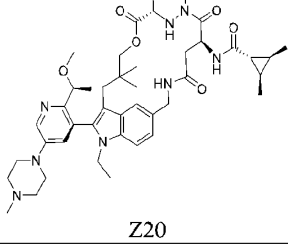
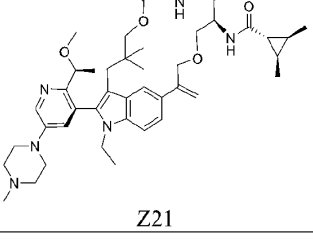
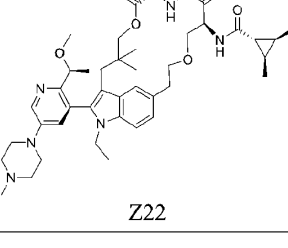
步骤二：化合物 89-1 (20 mg, 0.024 mmol) 和 化合物中间体 62-p(20 mg, 0.071 mmol)溶于乙腈(2 mL)加入双三苯基膦二氯化钯(3 mg, 0.004 mmol), 碘化亚铜 (1 mg, 0.005 mmol), N,N'-二异丙基乙基胺 (12 mg,0.094 mmol)和氯化锂 (4 mg, 0.094 mmol), 反应在氮气氛围下 85°C 搅拌 2 个小时。向反应液中加入水(5 mL)并用乙酸乙酯(20 mL)萃取。有机相用饱和食盐水(5 mL)洗涤后, 干燥浓缩得到粗品。粗品用快速硅胶柱纯化(甲醇/二氯甲烷: 0-8%)得到化合物 89-2 (23 mg,收率 100%), 淡棕色固体。ES-API: $[M+H]^+=976.3$ 。

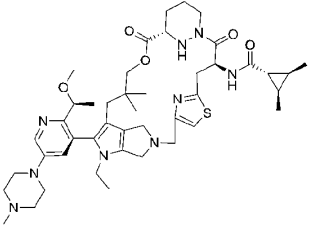
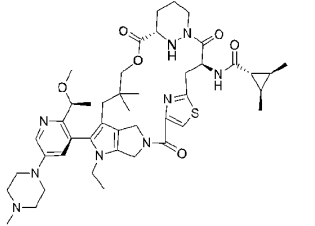
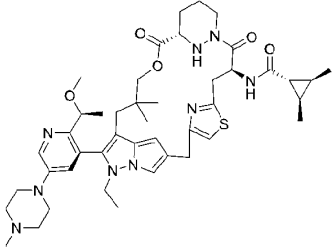
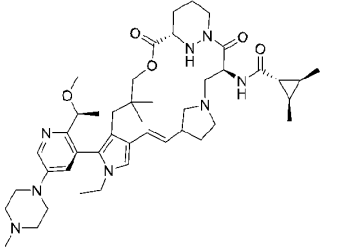
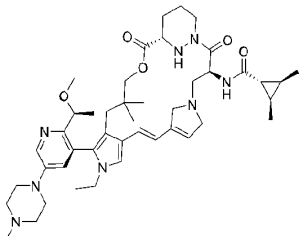
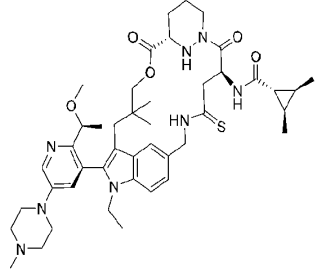
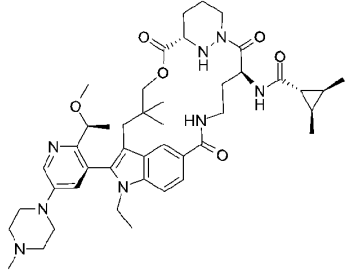
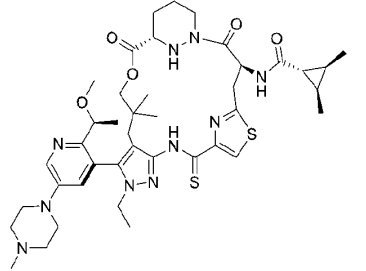
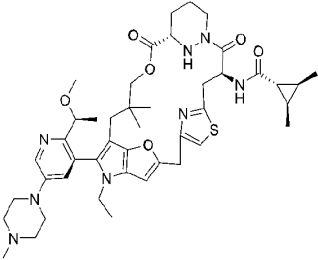
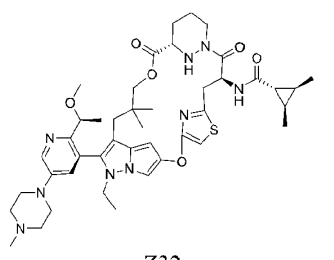
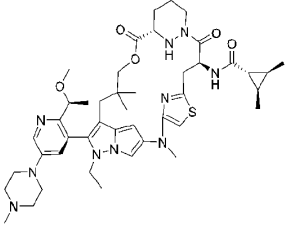
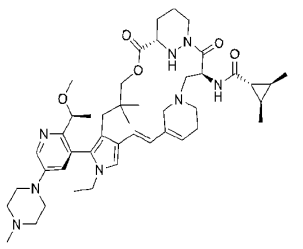
步骤三：化合物 89-2 (23 mg, 0.024 mmol)溶于二氯甲烷(1 mL)在 0 °C加入三氟乙酸 (0.3 mL), 反应在室温下搅拌 1 小时。反应液浓缩, 加入饱和碳酸氢钠溶液(2 mL), 用二氯甲烷(10 mL×2)萃取。合并有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。粗品用制备 HPLC (碳酸氢铵法 1)得到目标产物 (1R,5S,6r)-N-((4Z, 8³S, 2E, 6S)-(R_a)-1⁵-(5-(3-(4-(氨基甲基)-4-氧基哌啶-1-基)丙-1-炔-1-基)-2-((S)-1-甲氧基乙基)吡啶-3-基)-1¹-乙基-12,12-二甲基-7,9-二氧代-8¹,8²,8³,8⁴,8⁵,8⁶-六氢-1¹H-10-氧杂-4(4,2)-噁唑-8(1,3)-咪唑-1(3,4)-吡咯环十三烷-2-烯-6-基)-3-氧杂二环[3.1.0]己烷-6-甲酰胺(Z89,6 mg,收率 29.1%), 白色固体。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.71 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.52 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.67 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.15 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.60 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 5.61 – 5.45 (m, 1H), 4.98 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.31 – 4.13 (m, 2H), 4.08 – 3.96 (m, 1H), 3.89 – 3.69 (m, 4H), 3.67 – 3.53 (m, 5H), 3.44 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 3.20 (s, 3H), 3.05 (dd, *J* = 15.2, 4.8 Hz, 1H), 2.96 – 2.82 (m, 3H), 2.75 – 2.62 (m, 3H), 2.57 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 2.47 – 2.40 (m, 2H), 2.21 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 1.99 – 1.68 (m, 8H), 1.64 – 1.38 (m, 5H), 1.34 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 1.04 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.72 (s, 3H), 0.27 (s, 3H).ES-API: $[M+H]^+=876.3$ 。

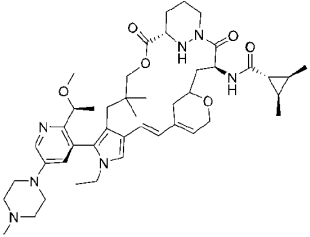
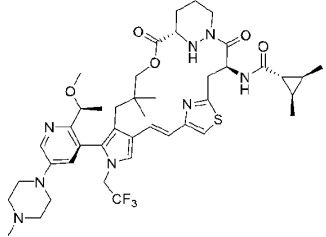
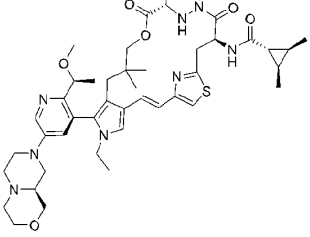
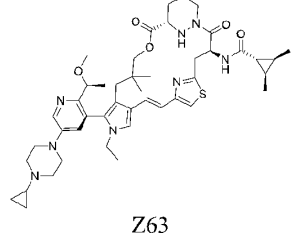
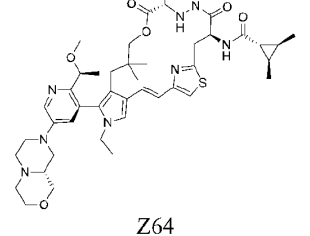
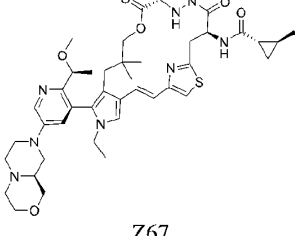
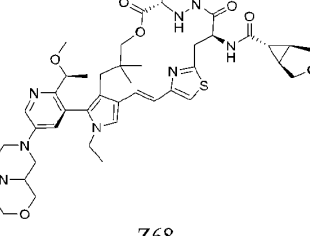
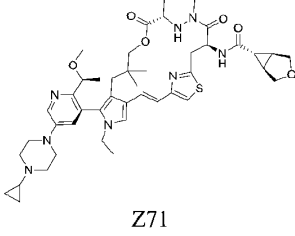
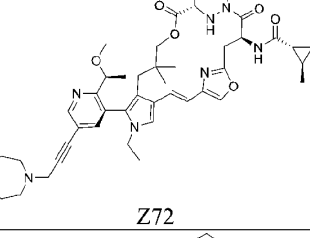
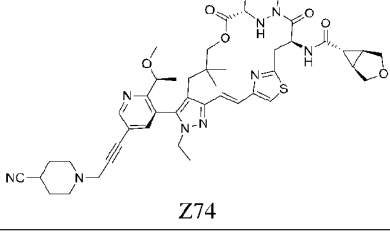
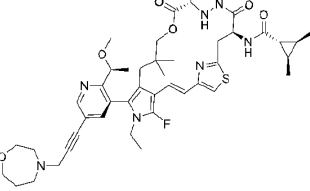
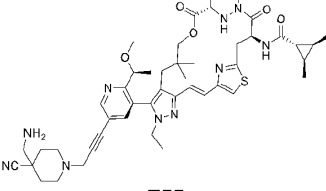
参照以上实施例的方法通过更改部分原料和/或结合已知合成方法来合成以下表 A 的化合物:

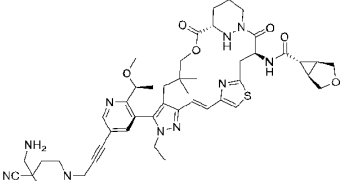
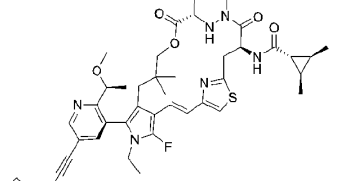
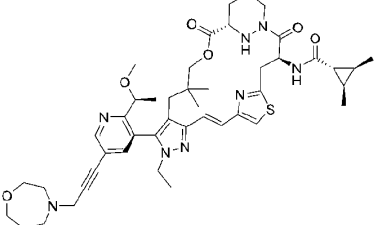
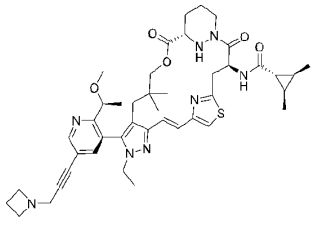
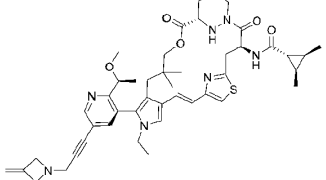
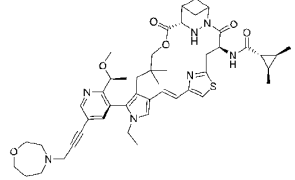
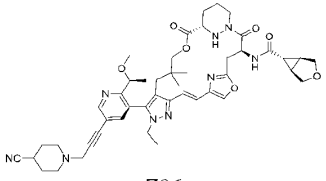
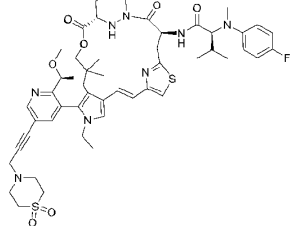
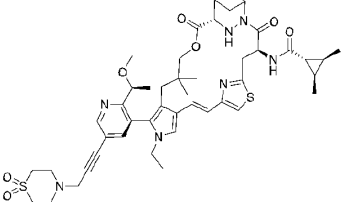
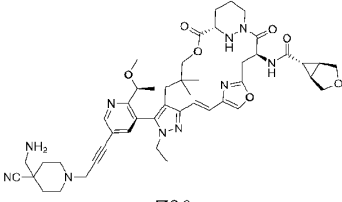
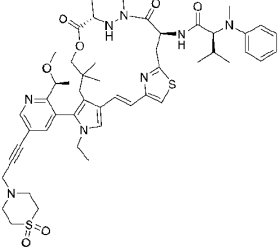
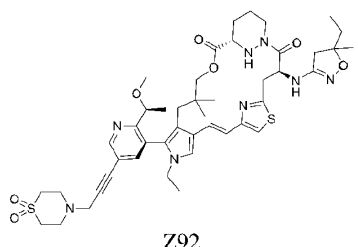
表 A

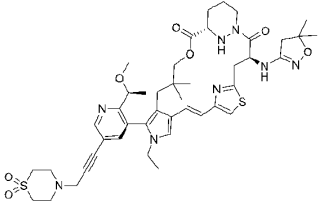
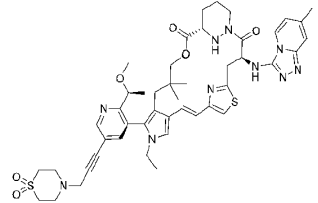
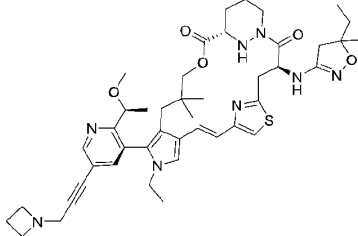
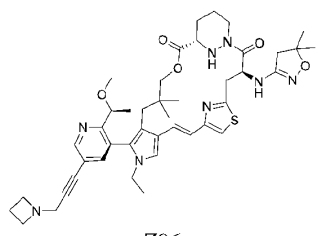
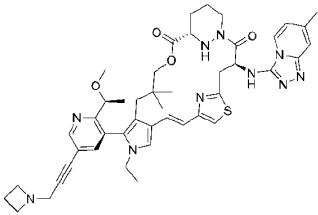
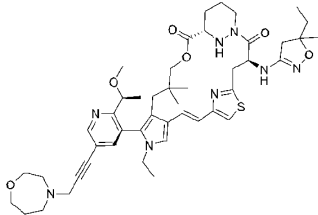
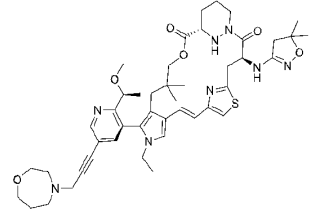
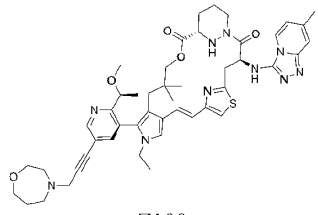
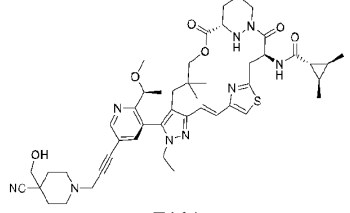
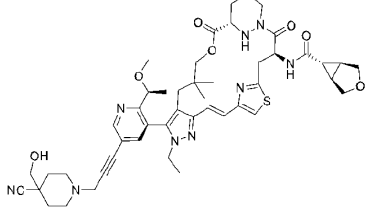
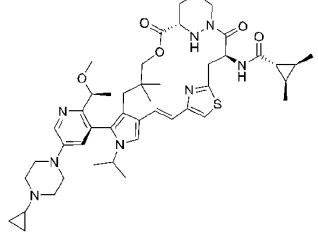
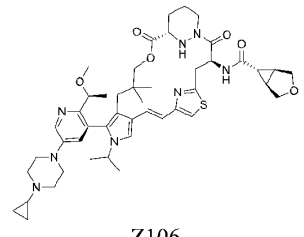
结构和编号	MS $[M+H]^+$	结构和编号	MS $[M+H]^+$
 Z6	868.4	 Z7	868.4

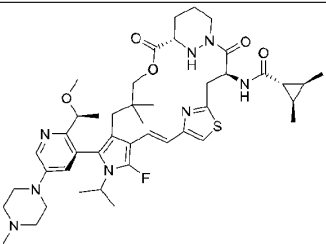
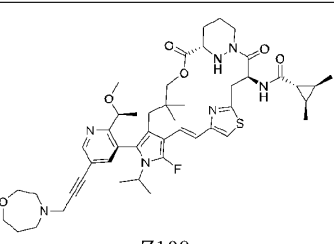
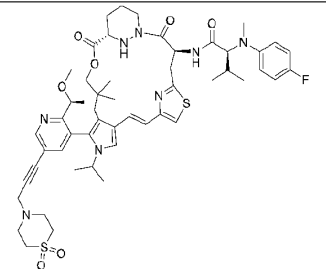
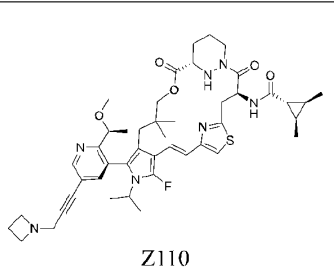
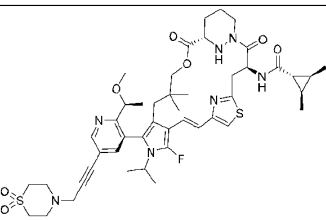
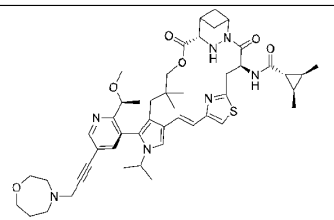
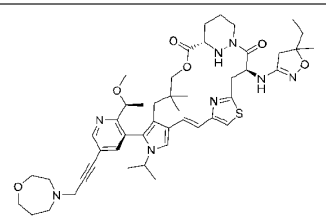
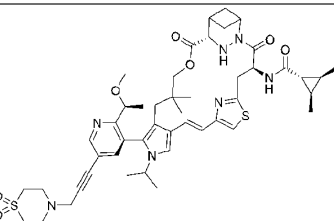
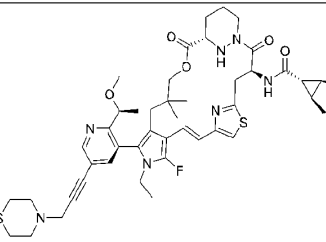
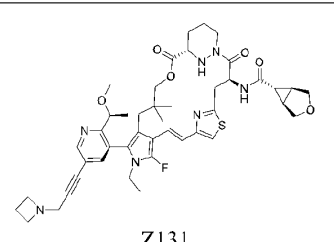
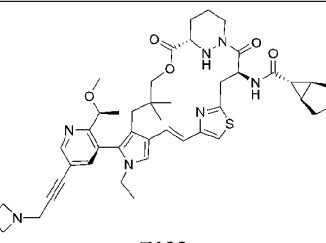
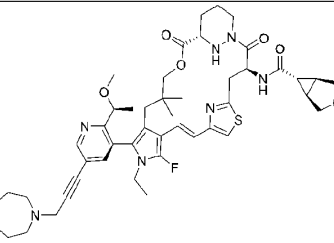
 Z9	830.5	 Z11	798.5
 Z12	789.5	 Z13	802.5
 Z14	795.5	 Z16	815.5
 Z17	814.4	 Z18	786.5
 Z19	801.5	 Z20	799.5
 Z21	798.5	 Z22	786.5

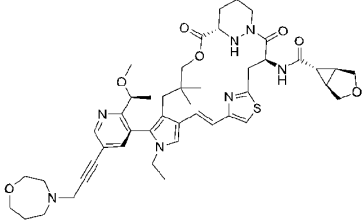
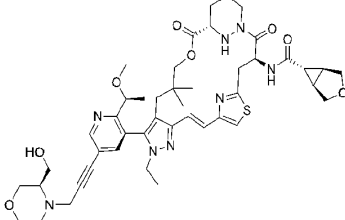
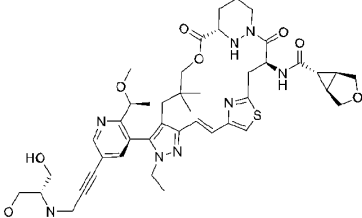
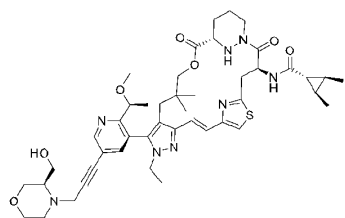
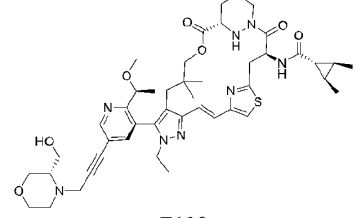
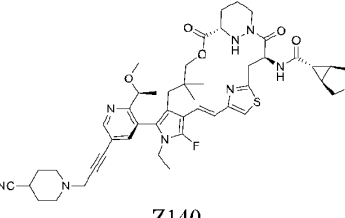
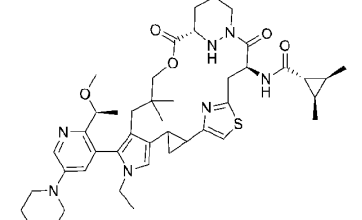
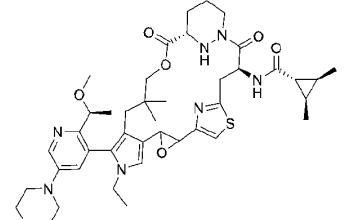
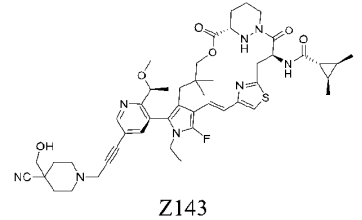
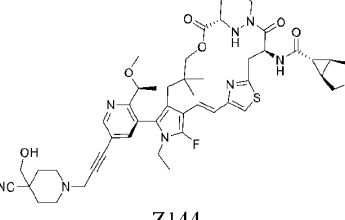
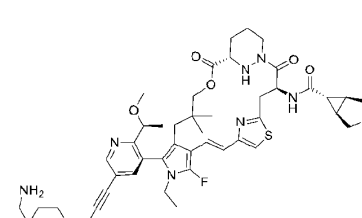
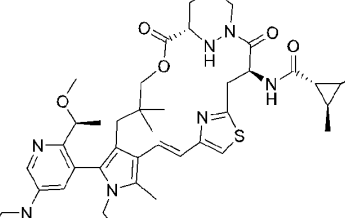
 Z23	830.5	 Z24	844.4
 Z25	828.5	 Z26	787.5
 Z27	785.5	 Z28	815.5
 Z29	799.5	 Z30	835.4
 Z31	829.4	 Z32	829.4
 Z33	843.5	 Z34	799.5

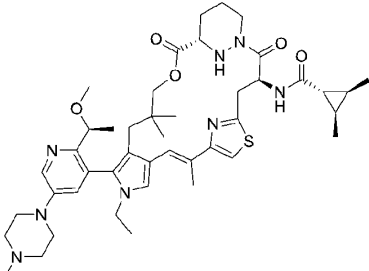
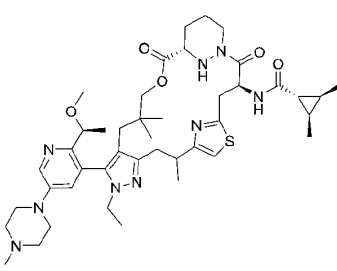
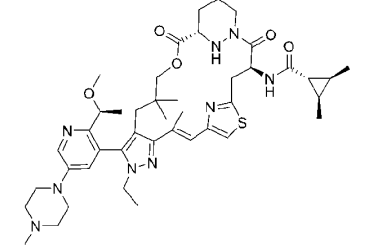
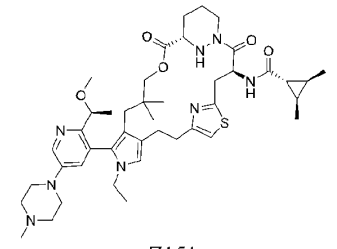
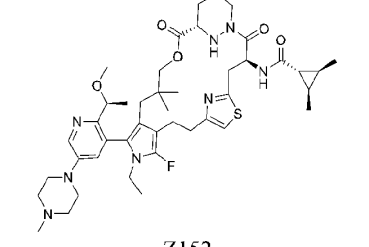
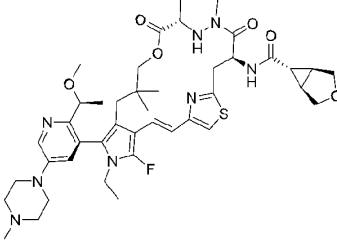
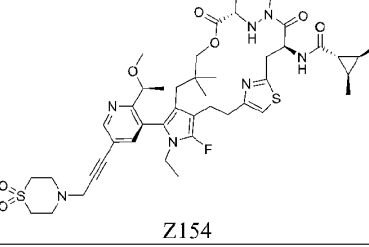
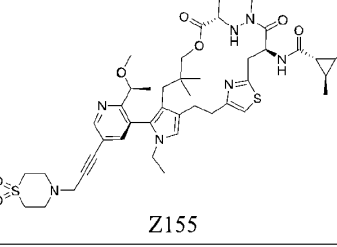
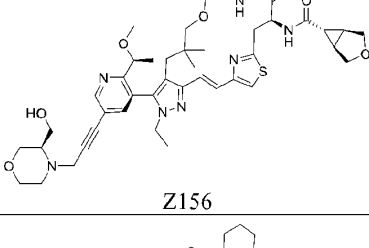
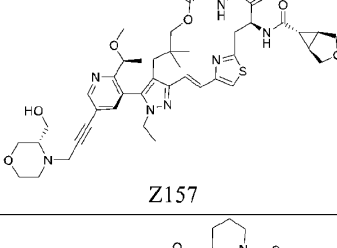
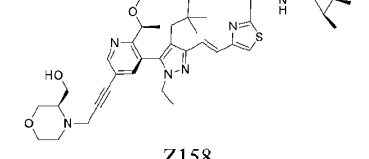
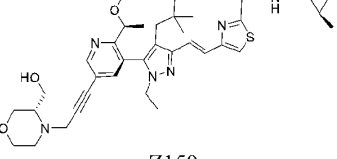
 Z35	800.5	 Z34	855.4
 Z42	843.5	 Z40	827.5
 Z64	843.5	 Z67	829.4
 Z68	857.4	 Z71	841.4
 Z72	824.5	 Z74	864.4
 Z76	858.4	 Z77	879.5

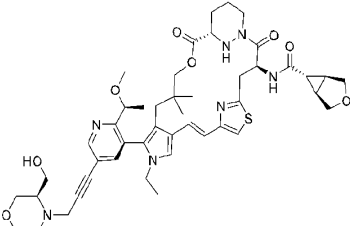
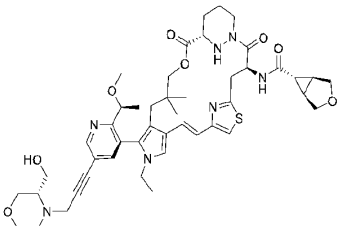
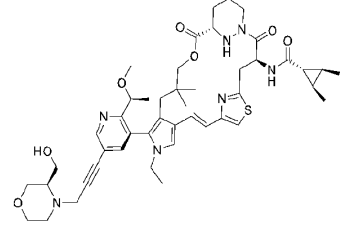
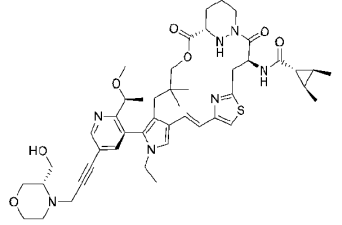
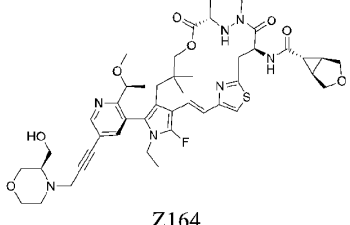
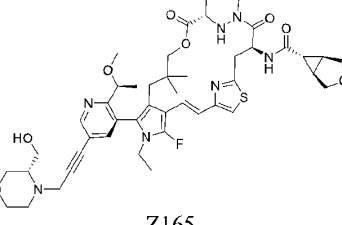
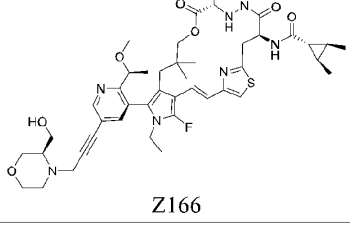
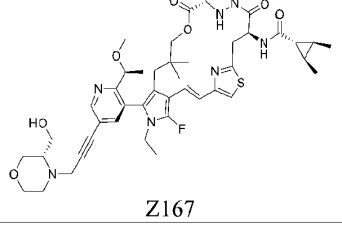
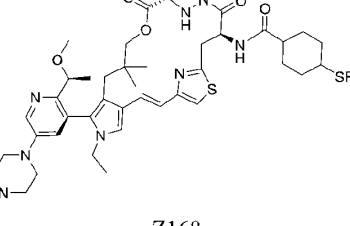
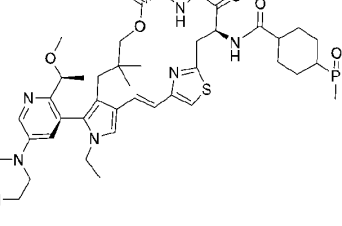
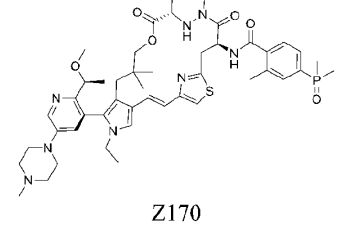
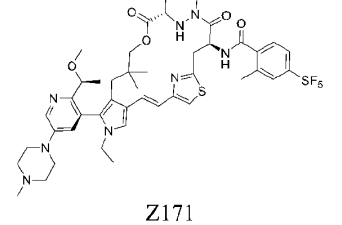
 Z78	893.4	 Z79	814.4
 Z81	841.4	 Z82	797.4
 Z83	808.4	 Z84	852.4
 Z86	848.4	 Z87	985.4
 Z88	886.4	 Z90	877.5
 Z91	967.4	 Z92	889.4

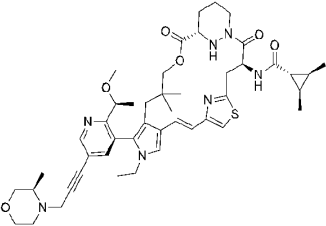
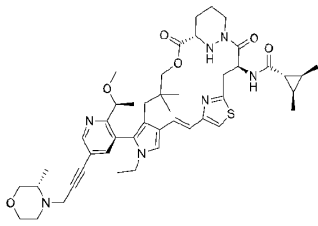
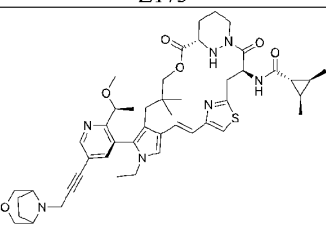
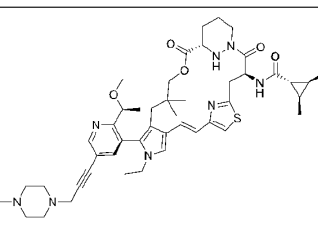
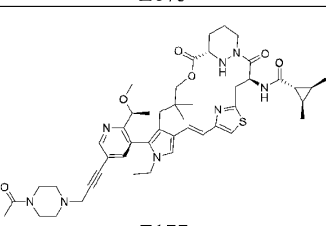
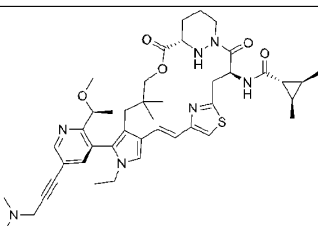
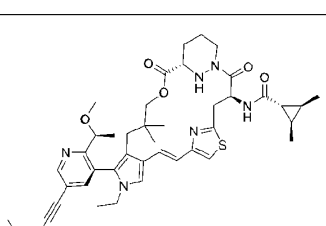
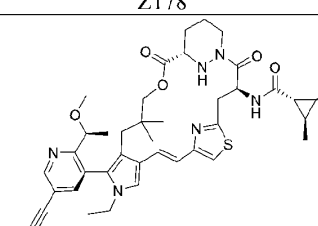
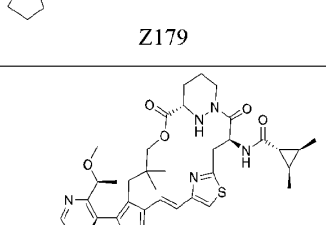
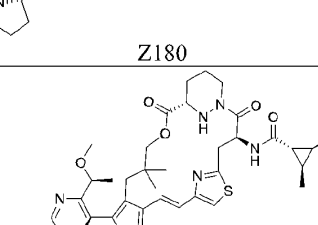
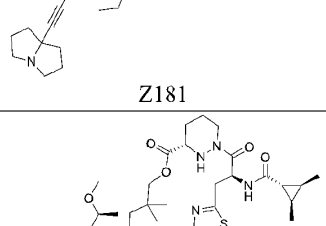
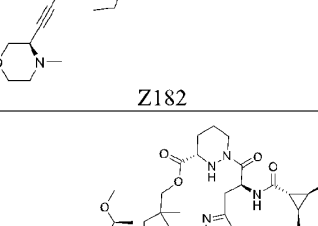
 Z93	875.5	 Z94	909.4
 Z95	811.4	 Z96	797.4
 Z97	831.4	 Z98	855.5
 Z99	841.4	 Z100	875.4
 Z101	880.4	 Z102	894.4
 Z105	841.5	 Z106	855.5

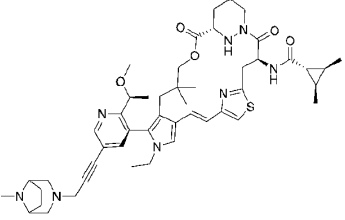
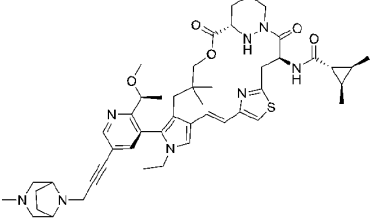
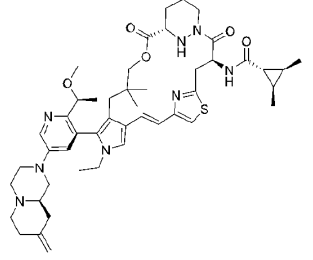
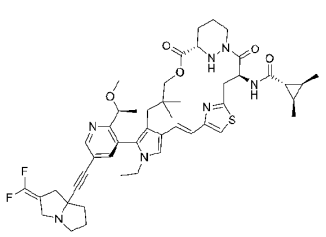
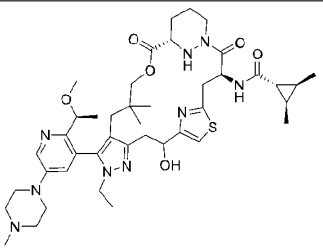
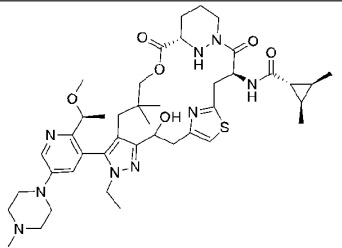
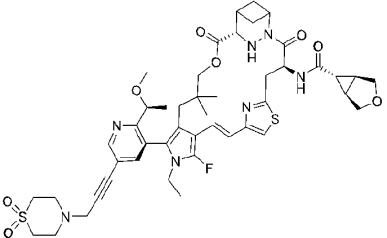
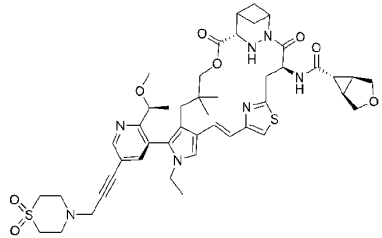
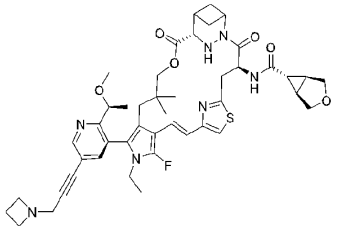
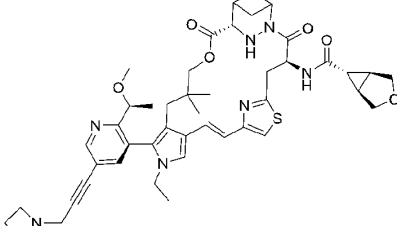
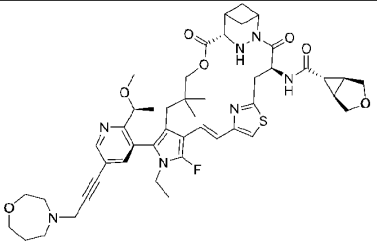
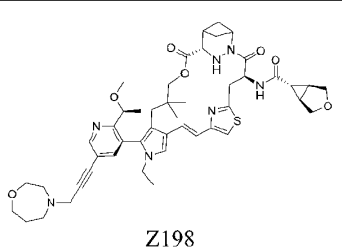
 Z107	833.4	 Z108	872.4
 Z109	999.5	 Z110	828.4
 Z111	906.4	 Z112	866.5
 Z113	869.5	 Z114	900.4
 Z129	906.4	 Z131	828.4
 Z132	810.4	 Z133	872.4

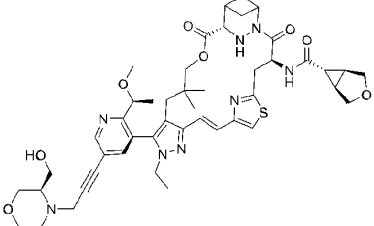
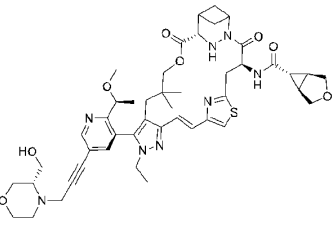
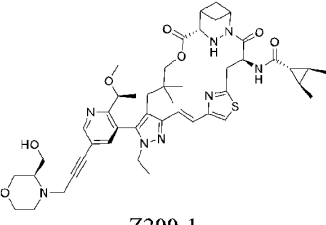
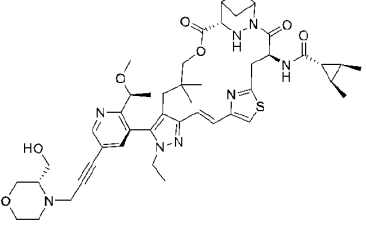
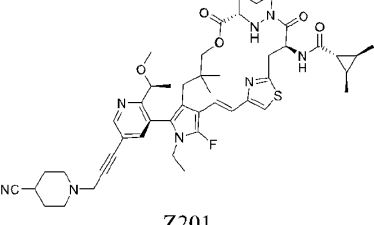
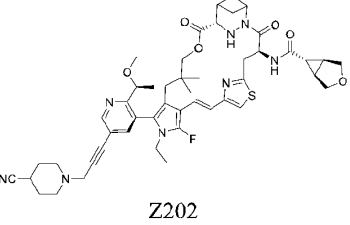
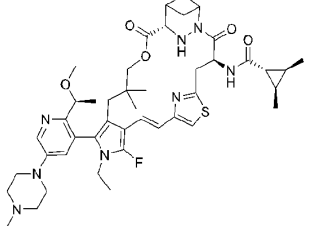
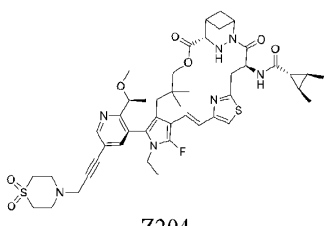
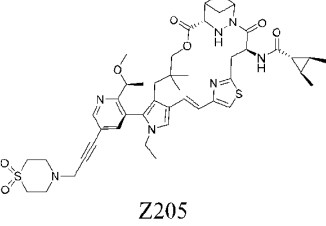
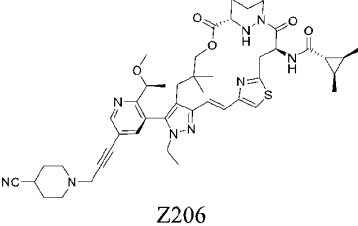
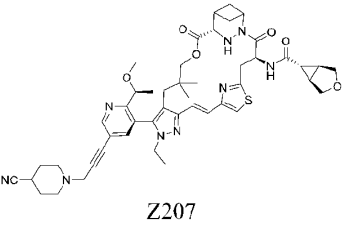
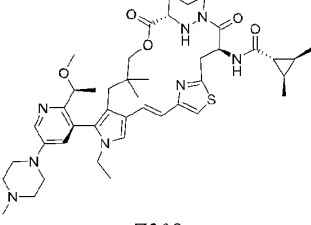
 Z134	854.4	 Z135	871.4
 Z136	871.4	 Z137	857.4
 Z138	857.4	 Z140	881.4
 Z141	815.5	 Z142	817.4
 Z143	897.4	 Z144	911.4
 Z146	910.4	 Z147	815.5

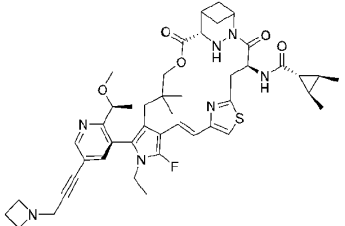
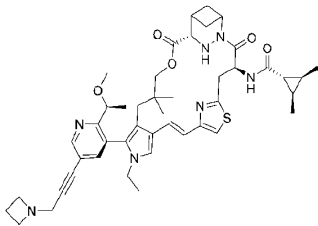
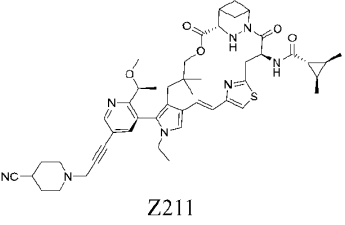
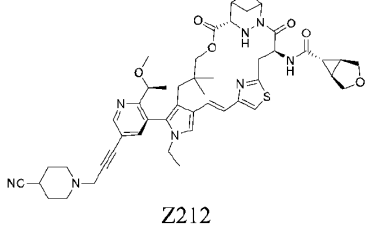
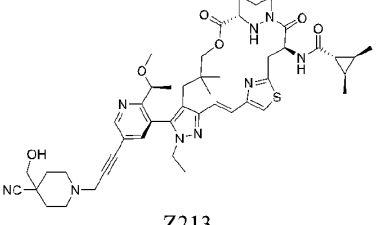
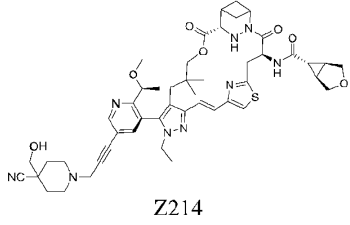
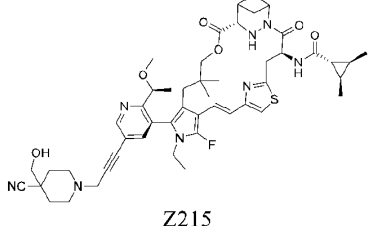
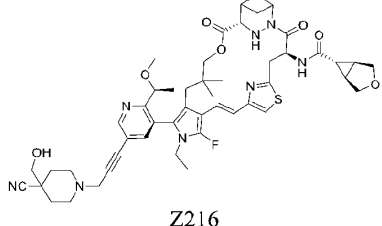
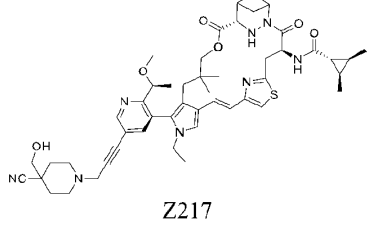
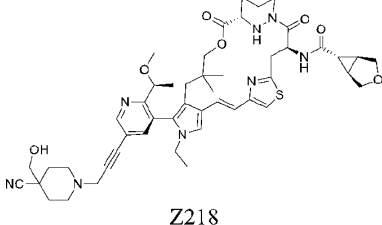
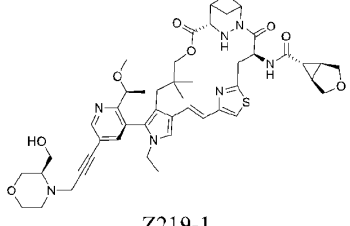
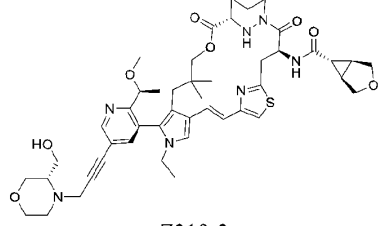
 Z148	815.5	 Z149	818.5
 Z150	816.5	 Z151	803.5
 Z152	821.4	 Z153	833.4
 Z154	894.4	 Z155	876.4
 Z156	871.4	 Z157	871.4
 Z158	857.4	 Z159	857.4

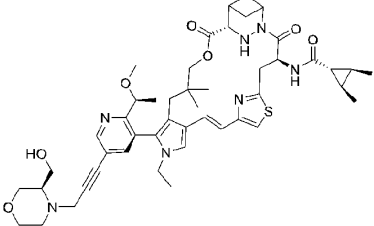
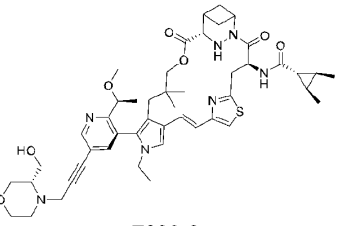
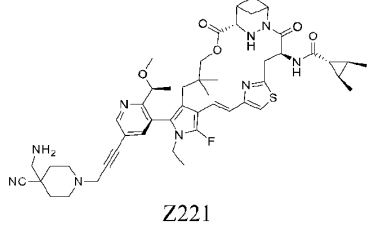
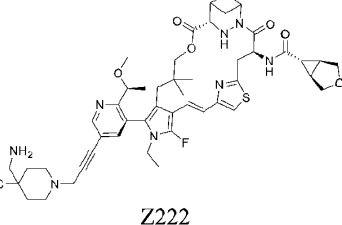
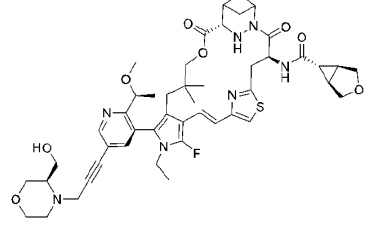
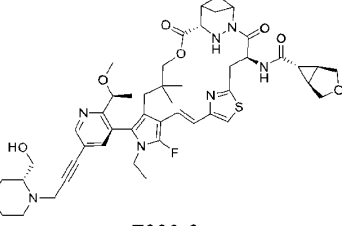
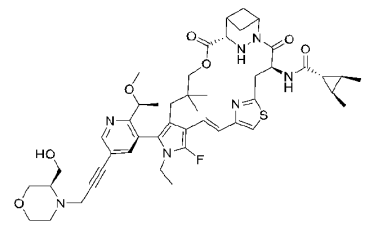
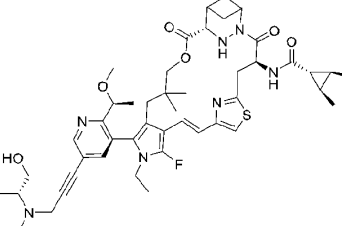
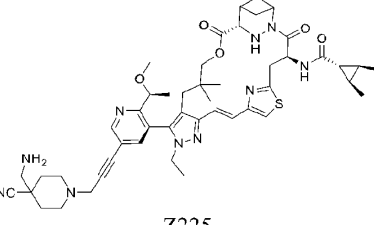
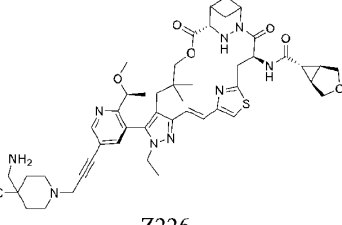
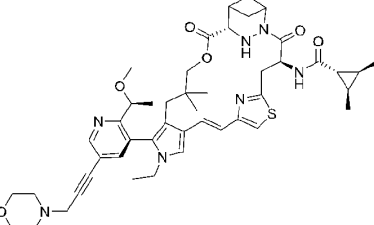
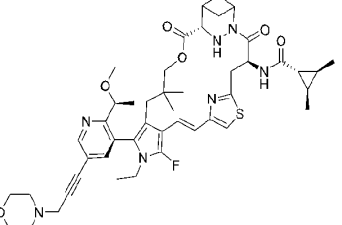
 Z160	570.4	 Z161	870.4
 Z162	856.4	 Z163	856.4
 Z164	888.4	 Z165	888.4
 Z166	874.4	 Z167	874.4
 Z168	941.4	 Z169	891.5
 Z170	899.4	 Z171	949.4

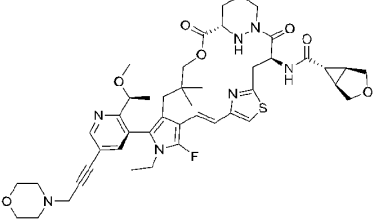
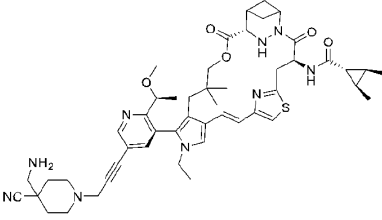
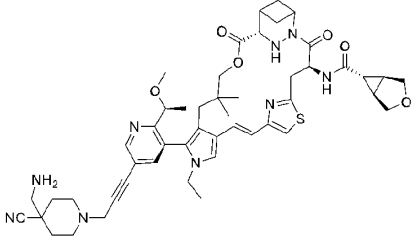
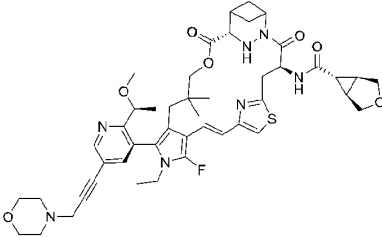
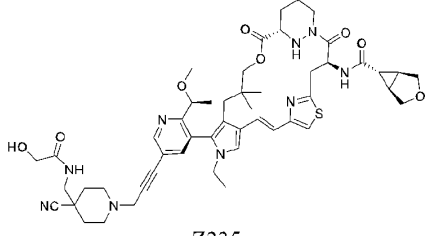
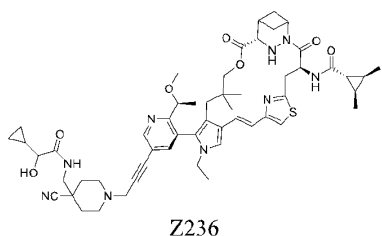
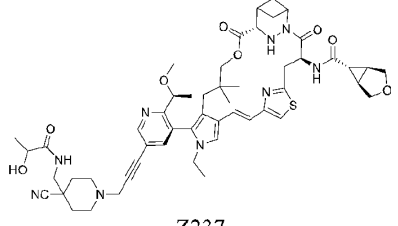
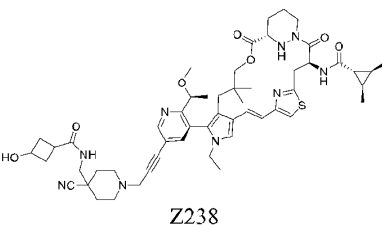
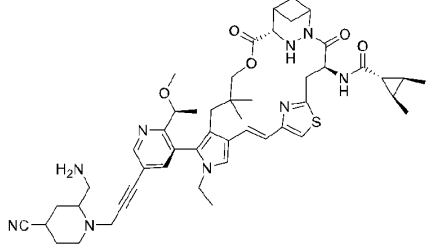
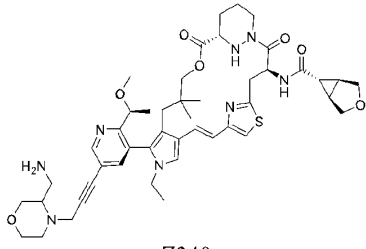
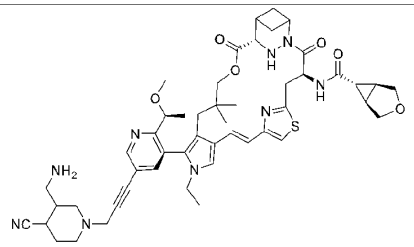
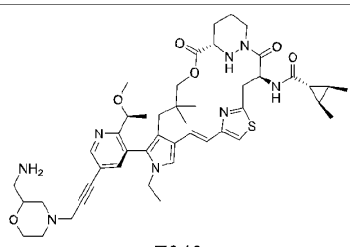
 Z173	840.4	 Z174	840.4
 Z175	852.4	 Z176	839.5
 Z177	867.5	 Z178	784.4
 Z179	810.4	 Z180	810.4
 Z181	836.4	 Z182	826.4
 Z183	826.4	 Z184	852.4

 Z185	865.5	 Z186	865.5
 Z187	853.5	 Z188	884.4
 Z189	820.4	 Z190	820.4
 Z193	918.4	 Z194	900.4
 Z195	840.4	 Z196	822.4
 Z197	884.4	 Z198	866.4

 Z199-1	883.4	 Z199-2	883.4
 Z200-1	869.4	 Z200-2	869.4
 Z201	879.4	 Z202	893.4
 Z203	831.4	 Z204	904.4
 Z205	886.4	 Z206	862.4
 Z207	876.4	 Z208	813.4

 Z209	826.4	 Z210	808.4
 Z211	861.4	 Z212	875.4
 Z213	892.4	 Z214	906.4
 Z215	909.4	 Z216	923.4
 Z217	891.5	 Z218	905.4
 Z219-1	882.4	 Z219-2	882.4

 Z220-1	868.4	 Z220-2	868.4
 Z221	908.5	 Z222	922.4
 Z223-1	900.4	 Z223-2	900.4
 Z224-1	886.4	 Z224-2	886.4
 Z225	891.5	 Z226	905.4
 Z227	838.4	 Z228	856.4

 Z230	858.4	 Z231	890.5
 Z232	894.4	 Z233	844.4
 Z235	950.4	 Z236	988.5
 Z237	976.4	 Z238	976.5
 Z239	890.5	 Z240	869.5
 Z241	904.4	 Z242	855.4

测试例 1：细胞 p-ERK 检测实验

AsPC-1 细胞购自 ATCC，货号：CRL-1682；NCI-H441 细胞购自 ATCC，货号：HTB-174；RPMI-1640 培养基购自 Gibco，货号：11875-093；FBS 购自 Gibco，货号：10099-141C；青霉素/链霉素双抗溶液(PS)购自 Gibco，货号：15140-122；胰酶(含 EDTA)购自 Gibco，货号：25200-072；DMSO 购自 VWRAMRESCO，货号：0231-500ML；

96 孔细胞培养板购自 Corning，货号：3599；白色底不透光的 96 孔板购自 Cisbio，货号：66PL96025；Advance ERK phospho-T202/Y204 kit 试剂盒购自 Cisbio，货号：64AERPEH；细胞计数仪购自 CHEMOMETEC，型号：NC-200；酶标仪购自 PerkinElmer，型号：EnVision。

AsPC-1 为内源性含有 KRAS^{G12D} 突变的人胰腺癌细胞株，培养于含 RPMI-1640 +10% FBS+1% PS 的完全培养基中。NCI-H441 为内源性含有 KRAS^{G12V} 突变的人非小细胞肺癌细胞株，培养于含 RPMI-1640 +10% FBS+1% PS 的完全培养基中。

用胰酶(含 EDTA)消化细胞，用对应的完全培养基收集细胞并计数，用相应的完全培养基调整细胞悬液密度并接种 10000 个 AsPC-1 细胞或 20000 个 NCI-H441 细胞/孔于 96 孔细胞培养板中，每孔内培养基的体积为 80 μL。将细胞培养板置于 37°C、5% CO₂ 培养箱中培养过夜。使用 DMSO 配制一系列 3.16 倍梯度稀释的 1000×化合物储液，然后使用上述完全培养基稀释 200 倍得到 5×化合物储液。于细胞接种后的第二天，向每个细胞培养孔加入 20 μL 5×化合物储液，则化合物在细胞培养孔内的终浓度为 1×，孔内 DMSO 含量为 0.1%。除了上述化合物处理孔外，同时另设含细胞的 DMSO 对照孔，向每孔内加入 20 μL 含 0.5% DMSO 的完全培养基。混合均匀后，将培养板继续在 37°C、5% CO₂ 培养箱中培养 3 小时之后，去除培养孔中的培养基，向每孔加入 50 μL 细胞裂解缓冲液(来自 Advance ERK phospho-T202/Y204 kit)，混匀孵育 30 分钟后转移 16 μL 混合液至白色底不透光的 96 孔测试板中，并在测试板另外取孔加入 16 μL 细胞裂解缓冲液作为空白孔。转移完毕之后，向测试板上各孔加入 4 μL p-ERK HTRF 抗体混合液(来自 Advance ERK phospho-T202/Y204 kit)，孵育 4 小时后在酶标仪上读取 HTRF 信号值(RLU)，并计算化合物对 p-ERK 水平的抑制率：IR (%) = (RLU_{DMSO} - RLU_{化合物}) / (RLU_{DMSO} - RLU_{空白}) × 100%，其中 RLU_{DMSO} 为来自 DMSO 对照孔样品的 HTRF 信号值均值，RLU_{空白} 为来自空白孔样品的 HTRF 信号值均值，RLU_{化合物} 为来自化合物处理孔样品的 HTRF 信号值。使用 XLfit 软件，用 IR (%) 对化合物浓度对数作图，并使用四参数法拟合 dose-response 曲线，并计算出 IC₅₀ 值。

本公开化合物对上述癌细胞 p-ERK 的抑制活性较高。部分化合物的 IC₅₀ 小于 1μM；部分化合物的 IC₅₀ 小于 500 nM 或 100nM。部分示例性化合物的结果如下表 4、表 5 所示。

表 4

编号	H441 p-ERK IC ₅₀ (nM)	编号	H441 p-ERK IC ₅₀ (nM)
Z2-1	239.34	Z60	260.54
Z4	157.12	Z61	69.88
Z4-1	71.77	Z62	3.5
Z36	40.39	Z115	3.97
Z15A	7.99	Z116	115.46
Z8A	8.08	Z118	0.47
Z15	6.74	Z119	1.81
Z8-1	98.6	Z120	513.03
Z8	4.74	Z122	181.18
Z41	356.06	Z123	4.63
Z44-2	15.38	Z124	2.05
Z45	11.06	Z125	0.53
Z46	167.81	Z126	403.29
Z47-2	17.27	Z127	104.23
Z48	78.62	Z73	0.88
Z51	3.02	Z191	3.92
Z52-1	52.31	Z80	0.2
Z52-2	32.03	Z130	0.54
Z53	182.44	Z10	0.83
Z54-1	150.06	Z49	0.17
Z56	125.76	Z103	0.32
Z57	87.96	Z69	0.9
Z58	55.72	Z70	2.03
Z59	49.19	Z172	0.75
Z39	177.27	Z75	1.3
Z229	0.6	Z139	0.42
Z145	0.29	Z65	0.58
Z66	0.38	Z50	0.29
Z104	0.47	Z89	0.23
Z85	0.20	Z234	0.36

表 5

编号	AsPC-1 p-ERK IC ₅₀ (nM)	编号	AsPC-1 p-ERK IC ₅₀ (nM)
Z4	366.77	Z125	0.51
Z4-1	190.88	Z73	1.73

Z36	230.37	Z80	0.24
Z15A	30.02	Z130	0.94
Z8A	8.19	Z10	1.2
Z15	20.29	Z49	0.13
Z8-1	102.73	Z103	0.08
Z8	4.98	Z69	1.54
Z39	506.34	Z70	3.6
Z229	1.04	Z172	0.74
Z145	0.15	Z75	1.46
Z66	0.16	Z139	0.4
Z104	0.17	Z65	0.14
Z62	4.9	Z50	0.11
Z118	0.2	Z89	0.13
Z119	2.29	Z234	0.07
Z85	0.04		

测试例 2：3D 细胞增殖检测实验

MIA PaCa-2 细胞购自 ATCC，货号：CRL-1420；AsPC-1 细胞购自 ATCC，货号：CRL-1682；NCI-H441 细胞
购自 ATCC，货号：HTB-174；NCI-H1975 细胞购自 ATCC，货号：CRL-5908；DMEM 培养基购自 Gibco，货号：
11995-065；RPMI-1640 培养基购自 Gibco，货号：11875-093；FBS 购自 Gibco，货号：10099-141C；青霉素/链霉
素双抗溶液(PS)购自 Gibco，货号：15140-122；Horse serum 购自 Gibco，货号：16050130；胰酶(含 EDTA)购自
Gibco，货号：25200-072；DMSO 购自 VWRAMRESCO，货号：0231-500ML；384 孔细胞培养板购自 Corning，货
号：3830；白色底不透光的 384 孔测试板购自 Corning，货号：3570；CellTiter Glo-3D 试剂盒购自 Promega，货号：
G9683；细胞计数仪购自 CHEMOMETEC，型号：NC-200；酶标仪购自 PerkinElmer，型号：EnVision。

MIA PaCa-2 为内源性含有 KRAS^{G12C} 突变的人胰腺癌细胞株，培养于含 DMEM+10% FBS + 2.5% Horse serum +
1% PS 的完全培养基中。AsPC-1 为内源性含有 KRAS^{G12D} 突变的人胰腺癌细胞株，培养于含 RPMI-1640 +10%
FBS+1% PS 的完全培养基中。NCI-H441 细胞为内源性含有 KRAS^{G12V} 突变的人肺癌细胞株，培养于含 RPMI-
1640+10% FBS+1% PS 的完全培养基中。NCI-H1975 为 KRAS 野生型的人肺癌细胞株，其细胞增殖依赖于 KRAS 的
活性，培养于含 RPMI-1640+10% FBS+1% PS 的完全培养基中。

用胰酶(含 EDTA)消化细胞，用各自含有 2% FBS 的低血清完全培养基(MIA PaCa-2 细胞培养采用 DMEM+2% FBS
+ 0.5% Horse serum + 1% PS)收集细胞，并计数细胞，根据需要调整细胞密度后接种 200 个 MIA PaCa-2 细胞、800
个 AsPC-1 细胞、800 个 NCI-H441 细胞或 400 个 NCI-H1975 细胞/孔于 384 孔细胞培养板中，每孔内培养基的体积
为 45 μ L。将细胞培养板置于 37 $^{\circ}$ C、5% CO₂ 培养箱中培养过夜。使用 DMSO 配制一系列 3.16 倍梯度稀释的 1000 $\times$
化合物储液，然后使用上述含 2% FBS 的完全培养基稀释 100 倍得到 10 $\times$ 化合物储液。于细胞接种后的第二天，向
每个细胞培养孔加入 5 μ L 10 $\times$ 化合物储液，则化合物在细胞培养孔内的终浓度为 1 $\times$ ，孔内 DMSO 含量为 0.1%。除
了上述化合物处理孔外，同时另设含细胞的 DMSO 对照孔(向每孔内加入 5 μ L 含 1% DMSO 的完全培养基)和不含
细胞的培养基对照孔(含有 50 μ L 2% FBS 完全培养基)。将培养板继续在 37 $^{\circ}$ C、5% CO₂ 培养箱中培养 5 天后，向每
孔加入 30 μ L CellTiter-Glo 工作液，混匀孵育 30 分钟，室温静止 30 分钟后转移 40 μ L 混合液到白色底不透 384 孔测
试板中，在酶标仪上读取 luminescence 化学发光值(RLU)，并计算每孔的细胞增殖抑制率： $IR(\%) = (RLU_{DMSO} -$
 $RLU_{化合物}) / (RLU_{DMSO} - RLU_{空白}) \times 100\%$ ，其中 RLU_{DMSO} 为来自 DMSO 对照孔样品的 RLU 信号值均值，RLU_{空白}为
来自培养基对照孔样品的 RLU 信号值均值，RLU_{化合物}为来自化合物处理孔样品的 RLU 信号值。使用 XLfit 软件，
用 IR (%)对化合物浓度对数作图，并使用四参数法拟合 dose-response 曲线，并计算出 IC₅₀ 值。

本公开化合物对 KRAS 突变癌细胞增殖具有较高的抑制活性，部分化合物 IC₅₀ 低于 1000 nM；部分化合物 IC₅₀
低于 500nM 或者甚至低于 100 nM。部分示例性化合物的结果如下表 6、表 7 所示。

表 6

编号	H441 AP IC ₅₀ (nM)	编号	H441 AP IC ₅₀ (nM)
Z2-1	373.66	Z56	195.56
Z36	40.61	Z57	244.78
Z15A	7.63	Z62	4.56
Z8A	3.98	Z115	18.87
Z15	4.31	Z116	385.63
Z8-1	62.66	Z118	0.28
Z8	2.39	Z119	1.45
Z44-2	76.28	Z125	0.36
Z45	4.74	Z73	0.91
Z46	176.11	Z191	7.19
Z47-2	37.56	Z80	0.18
Z48	122.72	Z130	0.41

Z51	3.46	Z10	0.42
Z52-1	76.46	Z49	0.14
Z52-2	25	Z103	0.11
Z53	115.3	Z69	0.58
Z54-1	239.67	Z70	1.12
Z75	1.85	Z172	0.41
Z229	0.56	Z139	0.12
Z145	0.2	Z65	0.17
Z66	0.18	Z50	0.14
Z104	0.14	Z89	0.15

表 7

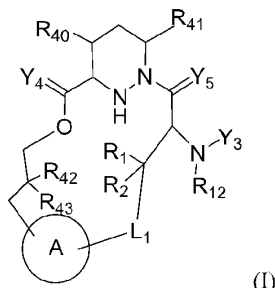
编号	AsPC-1 AP IC ₅₀ (nM)	编号	AsPC-1 AP IC ₅₀ (nM)
Z36	373.59	Z125	0.35
Z15A	22.72	Z73	1.34
Z8A	3.71	Z80	0.16
Z15	10.58	Z130	0.36
Z8-1	64.26	Z10	0.56
Z8	2.37	Z49	0.08
Z75	2.17	Z103	0.05
Z229	0.56	Z69	0.67
Z145	0.15	Z70	1.54
Z66	0.24	Z172	0.4
Z104	0.19	Z139	0.1
Z62	5.12	Z65	0.1
Z118	0.24	Z50	0.19
Z119	2.39	Z89	0.11

尽管本公开的具体实施方式已经得到详细的描述，根据已经公开的所有教导，本领域技术人员可以对本公开技术方案的细节进行各种修改和替换，这些改变均在本公开的保护范围之内。本公开的全部范围由所附权利要求及其任何等同物给出。

5

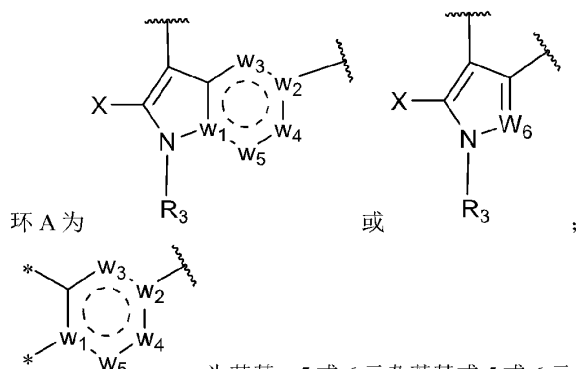
权利要求书

1. 式(I)所示化合物或其稳定的氘代衍生物或其立体异构体, 或其药学上可接受的盐、溶剂合物或前药:



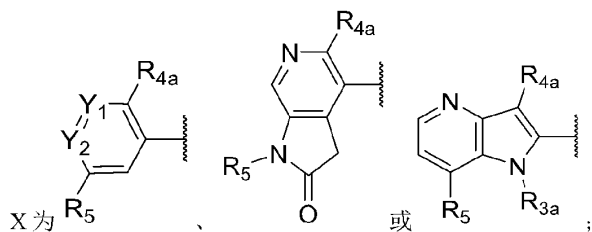
(I)

5 式中,



为苯基、5或6元杂芳基或5或6元杂环基; 所述5或6元杂芳基的1个或2个环原子为选自氮、氧或硫的杂原子; 所述5或6元杂环基的1个或2个环原子为选自氮、氧或硫的杂原子; 所述5或6元杂环基为完全饱和杂环基或部分不饱和杂环基; 或其中, W₁为CH、C或N; W₂为CH、C或N; W₃为CR₁₃、O、S、

10 N或NH; W₄为CR₁₃、O、S、N或NH; W₅为不存在、O或CR₁₄; * 表示与左侧部分连接位点; W₆选自CR₁₃或N;



X为

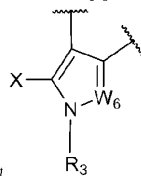
Y₁为N或CH; 其中N可以被氧化(N⁺-O);

Y₂为N或CH; 其中N可以被氧化(N⁺-O);

15 R₄₂为氢、卤素、取代或未取代的C₁₋₆烷基; R₄₃为氢、卤素、取代或未取代的C₁₋₆烷基; 或者R₄₂和R₄₃与相连的碳原子共同形成取代或未取代的C₃₋₆环烷基或者取代或未取代的3到8元杂环基;

R₄₀为氢、卤素、取代或未取代的C₁₋₆烷基; R₄₁为氢、卤素、取代或未取代的C₁₋₆烷基; 或者

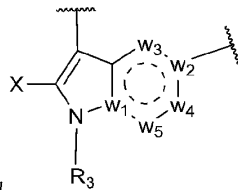
R₄₀和R₄₁相连形成-CH₂-或-CH₂CH₂-; 其中-CH₂-或-CH₂CH₂-任选地被一个或多个选自氮、卤素、C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷基、氘代C₁₋₆烷基的基团取代;



20 当环A为 时, L₁为-N(R₀₀)C(=O)-、-N(R₀₀)C(=O)-O-、-C₁₋₄烷基-N(R₀₀)C(=O)-、-C(=O)N(R₀₀)-C₁₋₄烷基-、-C₁₋₄烷基-N(R₀₀)C(=S)-、-取代或未取代的C₁₋₆烷基-O-、-取代或未取代的C₂₋₆烯基-O-、取代或未取代的

C₃₋₆ 环烷基、取代或未取代的 3 到 8 元杂环基、取代或未取代的 C₆₋₁₀ 芳基、取代或未取代的 5 或 6 元单环杂芳基、取代或未取代的 8 至 10 元双环杂芳基、-L₂-取代或未取代的 C₆₋₁₀ 芳基-、-L₂-取代或未取代的 5 或 6 元单环杂芳基-、-L₂-取代或未取代的 8 或 10 元双环杂芳基-或者-L₂-取代或未取代的 3 到 8 元杂环基-

5 L₂ 为 C₃₋₆ 环烷基、3 到 8 元杂环基、-O-、-C₁₋₄ 烷基-、-N(R₀₀)-、-C(=O)-、-CR₀₉=CR₁₀-、-N(R₀₀)C(=O)-或-
N(R₀₀)C(=S)-;



当环 A 为 R_3 时:

当 W_1 、 W_2 、 W_3 、 W_4 、 W_5 中至少有一个为选自 O、S、N 或 NH 的杂原子时； L_1 为 $N(R_{00})C(=O)-$ 、 $-N(R_{00})C(=O)-O-$ 、 $-C_{1-4}$ 烷基- $N(R_{00})C(=O)-$ 、 $-C(=O)N(R_{00})-C_{1-4}$ 烷基-、 $-C_{1-4}$ 烷基- $N(R_{00})C(=S)-$ 、-取代或未取代的 C_{1-6} 烷基-O-、-取代或未取代的 C_{2-6} 烯基-O-、取代或未取代的 C_{3-6} 环烷基、取代或未取代的 3 到 8 元杂环基、取代或未取代的 C_{6-10} 芳基、取代或未取代的 5 或 6 元单环杂芳基、取代或未取代的 8 至 10 元双环杂芳基、 $-L_2$ -取代或未取代的 C_{6-10} 芳基-、 $-L_2$ -取代或未取代的 5 或 6 元单环杂芳基-或者 $-L_2$ -取代或未取代的 3 到 8 元杂环基-；

L₂为-O-、-C₁₋₄烷基-、-N(R₀₀)-、-C(=O)-、-CR₀₉=CR₁₀-、-N(R₀₀)C(=O)-或-N(R₀₀)C(S)-;

或者，

当 W_1 、 W_2 均为 C； W_3 、 W_4 、 W_5 均为 CH 时， L_1 为 $-N(R_{00})C(=O)-O-$ 、 $-C_{1-4}$ 烷基- $N(R_{00})C(=O)-$ 、 $-N(R_{00})C(=O)-C_{1-4}$ 烷基-、 $-C_{1-4}$ 烷基- $N(R_{00})C(=S)-$ 、-取代或未取代的 C_{1-6} 烷基-O-或-取代或未取代的 C_{2-6} 烯基-O-；

R₀₀ 为氢或 C₁₋₆ 烷基:

R₁ 为氢、氘、卤素、羟基、C₁₋₆ 烷基或取代或未取代的 C₁₋₆ 杂烷基;

R₂为氢、氘、卤素、C₁₋₆烷基或取代或未取代的C₁₋₆杂烷基;

R_{3a} 为 C₁₋₆ 烷基或氘代 C₁₋₆ 烷基;

R_{4a}为取代或未取代的C₁₋₆烷基、取代或未取代的C₃₋₆环烷基或取代或未取代的3到8元杂环基;

R₅ 为氢、-NR₀₁R₀₂、-C(R₀₅)R₀₃R₀₄、-C₁₋₄ 烷基-NR₀₁R₀₂、-C₁₋₄ 烷基-C(R₀₅)R₀₃R₀₄、-C₁₋₄ 烷基-C(=O)-NR₀₁R₀₂、-C₁₋₄ 烷基-C(=O)-C(R₀₅)R₀₃R₀₄、-C₁₋₄ 烷基-C(=O)-C₁₋₄ 烷基-NR₀₁R₀₂、-C₁₋₄ 烷基-C(=O)-C₁₋₄ 烷基-C(R₀₅)R₀₃R₀₄、-C₁₋₄ 烷基-N(R₀₆)C(=O)-NR₀₁R₀₂、-C₁₋₄ 烷基-N(R₀₆)C(=O)-C(R₀₅)R₀₃R₀₄、-C₁₋₄ 烷基-N(R₀₆)C(=O)-C₁₋₄ 烷基-NR₀₁R₀₂、-C₁₋₄ 烷基-N(R₀₆)C(=O)-C₁₋₄ 烷基-C(R₀₅)R₀₃R₀₄、-O-C₁₋₄ 烷基-NR₀₁R₀₂、-O-C₁₋₄ 烷基-C(R₀₅)R₀₃R₀₄、-O-C₁₋₄ 烷基-N(R₀₆)C(=O)-R₀₃、-O-C(R₀₅)R₀₃R₀₄、-C₁₋₄ 烷基-NR₀₁R₀₂、-C₁₋₄ 烷基-C(R₀₅)R₀₃R₀₄、-N(R₀₆)C(=O)-NR₀₁R₀₂、-N(R₀₆)C(=O)-C(R₀₅)R₀₃R₀₄、-C₂₋₄ 炔基-NR₀₁R₀₂、-C₂₋₄ 炔基-C(=O)-NR₀₁R₀₂、-C₂₋₄ 炔基-C(R₀₅)R₀₃R₀₄、-C₁₋₄ 烷基-C₂₋₄ 炔基-NR₀₁R₀₂、-C₁₋₄ 烷基-C₂₋₄ 炔基-C(R₀₅)R₀₃R₀₄、-C₂₋₄ 炔基-C₁₋₄ 烷基-NR₀₁R₀₂、-C₂₋₄ 炔基-C₁₋₄ 烷基-C(R₀₅)R₀₃R₀₄、-C₁₋₄ 烷基-C₂₋₄ 炔基-C₁₋₄ 烷基-NR₀₁R₀₂、-CH=CR₀₁R₀₂、-C₂₋₄ 烯基-NR₀₁R₀₂、-C₂₋₄ 烯基-C(R₀₅)R₀₃R₀₄、-C₁₋₄ 烷基-C₂₋₄ 烯基-NR₀₁R₀₂、-C₁₋₄ 烷基-C₂₋₄ 烯基-C(R₀₅)R₀₃R₀₄、-C₂₋₄ 烯基-C₁₋₄ 烷基-NR₀₁R₀₂、-C₂₋₄ 烯基-C₁₋₄ 烷基-C(R₀₅)R₀₃R₀₄、-C₁₋₄ 烷基-C₂₋₄ 烯基-C₁₋₄ 烷基-NR₀₁R₀₂、-C=CR₀₁R₀₂、-O-C₁₋₄ 烷基-取代或未取代的 3 至 8 元单环杂环基、-O-C₁₋₄ 烷基-取代或未取代的 5 至 15 元三环杂环基、-O-C₁₋₄ 烷基-取代或未取代的 7 至 12 元双环杂环基、-O-取代或未取代的 3 至 8 元单环杂环基、-O-取代或未取代的 5 至 15 元三环杂环基、-O-取代或未取代的 7 至 12 元双环杂环基、-N=S(=O)(R₀₆)(-C₁₋₄ 烷基-NR₀₁R₀₂)、-N(R₀₆)-S(=O)(-C₁₋₄ 烷基-NR₀₁R₀₂)、-S(=O)(R₀₆)=(-N-R₀₆)、-S(=O)(-C₁₋₄ 烷基-NR₀₁R₀₂)=(N-R₀₆)、-S(=O)₂(-C₁₋₄ 烷基-NR₀₁R₀₂)、-S(=O)(-C₁₋₄ 烷基-NR₀₁R₀₂)、-S(=O)(-C₁₋₄ 烷基-NR₀₁R₀₂)、-S(=O)₂(-C₁₋₄ 烷基-C(R₀₅)R₀₃R₀₄)、-S(=O)(-C₁₋₄ 烷基-C(R₀₅)R₀₃R₀₄)、-C₂₋₄ 炔基-取代或未取代的 5 或 6 元单环杂芳基、-C₂₋₄ 炔基-取代或未取代的 8 至 10 元双环杂芳基、-C₂₋₄ 炔基-取代或未取代的 6 至 12 元杂芳基并杂环基、取代或未取代的 C₆₋₁₀ 芳基、取代或未取代的 5 或 6 元单环杂芳基、取代或未取代的 8 至 10 元双环杂芳基、取代或未取代的 C₆₋₁₀ 芳基-取代或未取代的 3 至 8 元单环杂环基、取代或未取代的 5 或 6 元单环杂芳基-取代或未取代的 3 至 8 元单环杂环基、取代或未取代的 C₆₋₁₀ 芳基-取代或未取代的 3 至 8 元单环杂环基、取代或未取代的 5 或 6 元单环杂芳基-C₁₋₄ 烷基-取代或未取代的 3 至 8 元单环杂环基、取代或未取代的 C₆₋₁₀ 芳基并取代或未取代的 3 至 8 元单环杂环基、取代或未取代的 5 或 6 元单环杂芳基并取代或未取代的 3 至 8 元单环杂环基、取代或未取代的 C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₄ 烷基-NR₀₁R₀₂、取代或未取代的 5 或 6 元单环杂芳基-C₁₋₄ 烷基-NR₀₁R₀₂;

R₀₁、R₀₂各自独立地选自氢、取代或未取代的 C₁₋₆烷基、取代或未取代的 C₁₋₆烷氧基、取代或未取代的 C₃₋₆环烷基、取代或未取代的 C₂₋₆烯基、取代或未取代的 C₂₋₆炔基；或，

45 R₀₁、R₀₂与相连的氮原子共同形成取代或未取代的 5 至 15 元三环杂环基、取代或未取代的 7 至 12 元双环杂环基、取代或未取代的 3 至 8 元单环杂环基；

R₀₃、R₀₄各自独立地选自氢、取代或未取代的 C₁₋₆ 烷基、取代或未取代的 C₁₋₆ 烷氧基、取代或未取代的 C₂₋₆ 烯基、取代或未取代的 C₂₋₆ 炔基；其中所述 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基上同一个碳原子上的 2 个氢原子任选地同时被-

(CH₂)_j-取代进而形成环烷基, 其中j为2、3、4、5或6; 或

R₀₃、R₀₄与相连的碳原子共同形成取代或未取代的取代或未取代的5至15元三环杂环基、7至12元双环杂环基、取代或未取代的3至8元单环杂环基、取代或未取代的5或6元单环杂芳基或者取代或未取代的8至10元双环杂芳基;

5 R₀₅为氢、氘、卤素、氘代C₁₋₆烷基或C₁₋₆烷基;

R₀₆为氢、氘或C₁₋₆烷基;

Y₃为-C(=O)R₆、-C(=S)R₆、-S(=O)(R₀₇)(=N-R₀₈)、-S(=O)(R₀₇)(R₀₈)、-S(=O)₂(R₀₇)(R₀₈)、-P(=O)(R₀₇)(R₀₈)、-C(=O)-C₁₋₄烷基-NR₆-S(=O)(R₀₇)(=N-R₀₈)、-C(=O)-C₁₋₄烷基-N-S(=O)(R₀₇)(R₀₈)或R₁₁; R₁₂为氢、C₁₋₆烷基或氘代C₁₋₆烷基;

10 或者Y₃、R₁₂和与它们相连的氮原子共同形成取代或未取代的含氮的3到8元杂环基; 所述含氮的3到8元杂环基的一个环原子为氮原子以及任选的一个或多个(如1、2或3个)环原子为选自氮、氧、硫或磷的杂原子;

R₆为取代或未取代的C₁₋₆烷基、取代或未取代的C₁₋₆杂烷基、取代或未取代的C₃₋₆环烷基、取代或未取代的3到8元杂环基、取代或未取代的C₆₋₁₀芳基、取代或未取代的5或6元单环杂芳基或者取代或未取代的8至10元双环杂芳基;

15 R₁₁为取代或未取代的3到10元杂环基、取代或未取代的5或6元单环杂芳基、取代或未取代的8至10元双环杂芳基、取代或未取代的6至12元杂芳基并环烷基、取代或未取代的6至12元杂芳基并杂环基、取代或未取代的7至12元双环杂环基或取代或未取代的5至15元三环杂环基;

R₀₇为氢、氘、取代或未取代的C₁₋₆烷基或取代或未取代的C₃₋₆环烷基; 所述取代是指被选自下组的一个或多个(例如1、2、3或4个)基团所取代: 氘、C₁₋₆烷基、C₁₋₆杂烷基和5或6元单环杂芳基;

20 R₀₈为氢、氘、取代或未取代的C₁₋₆烷基或取代或未取代的C₃₋₆环烷基; 所述取代是指被选自下组的一个或多个(例如1、2、3或4个)基团所取代: 氘、C₁₋₆烷基、C₁₋₆杂烷基和5或6元单环杂芳基;

R₀₉为氢、氘、卤素或取代或未取代的C₁₋₆烷基; 所述取代是指被选自下组的一个或多个(例如1、2、3或4个)基团所取代: 氘和卤素;

25 R₁₀为氢、氘、卤素或取代或未取代的C₁₋₆烷基; 所述取代是指被选自下组的一个或多个(例如1、2、3或4个)基团所取代: 氘和卤素;

Y₅为O或S;

Y₄为O或S;

30 R₃为氢、取代或未取代的C₁₋₆烷基、取代或未取代的C₁₋₆杂烷基、取代或未取代的C₂₋₆烯基、取代或未取代的C₂₋₆炔基、取代或未取代的C₃₋₆环烷基、取代或未取代的3到8元杂环基、取代或未取代的C₆₋₁₀芳基、取代或未取代的5或6元单环杂芳基或者取代或未取代的8至10元双环杂芳基;

R₁₃为氢、卤素、取代或未取代的C₁₋₆烷基或取代或未取代的C₁₋₆烷氧基; R₁₄为氢、卤素、取代或未取代的C₁₋₆烷基; 或者

W₄和W₅中, R₁₃和R₁₄与相连的碳原子共同形成取代或未取代的C₃₋₆环烷基、取代或未取代的C₆₋₁₀芳基、取代或未取代的5或6元单环杂芳基或者取代或未取代的3到8元杂环基; 或者

35 W₅中的R₁₄和R₃与相连的原子共同形成取代或未取代的含氮的4至8元单环杂环基; 所述含氮的4至8元单环杂环基的一个环原子为氮原子以及任选的一个或多个(如1、2或3个)环原子为选自氮、氧、硫或磷的杂原子; 或者

40 W₆中的R₁₃和R₃与相连的原子共同形成取代或未取代的含氮的3至8元单环杂环基或取代或未取代的5或6元单环杂芳基; 所述含氮的3至8元单环杂环基的一个环原子为氮原子以及任选的一个或多个(如1、2或3个)环原子为选自氮、氧、硫或磷的杂原子;

上述各基团中, 所述取代各自独立地指上述基团各自独立地被1、2、3、4、5或6个选自S1组的基团所取代; 所述S1组的基团各自独立地选自下组: -SF₅、氘、氧代(=O)、硫代(=S)、=CR^cR^f、=NR^c、卤素、氰基、羟基、羧基、硝基、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆烷氧基、C₃₋₂₀环烷基、3到20元杂环基、C₆₋₁₄芳基、5或6元单环杂芳基、8至10元双环杂芳基、-O-C₃₋₂₀环烷基、-O-3到20元杂环基、-O-C₆₋₁₄芳基、-O-5或6元单环杂芳基、-O-8至10元双环杂芳基、-C≡C-C₃₋₂₀环烷基、-C≡C-3到20元杂环基、-C≡C-C₆₋₁₄芳基、-C≡C-5或6元单环杂芳基、-C≡C-8至10元双环杂芳基、-C≡C-C₁₋₄烷基-C₃₋₂₀环烷基、-C≡C-C₁₋₄烷基-3到20元杂环基、-C≡C-C₁₋₄烷基-C₆₋₁₄芳基、-C≡C-C₁₋₄烷基-5或6元单环杂芳基、-C≡C-C₁₋₄烷基-8至10元双环杂芳基、-C₁₋₄烷基-羟基、-C₁₋₄烷基-氰基、-C₁₋₄烷基-C₁₋₆烷基、-C₁₋₄烷基-C₁₋₆烷氧基、-C₁₋₄烷基-C₃₋₂₀环烷基、-C₁₋₄烷基-O-C₃₋₂₀环烷基、-C₁₋₄烷基-3至20元杂环基、-C₁₋₄烷基-O-3至20元杂环基、-C₁₋₄烷基-C₆₋₁₄芳基、-C₁₋₄烷基-O-C₆₋₁₄芳基、-C₁₋₄烷基-5或6元单环杂芳基、-C₁₋₄烷基-O-5或6元单环杂芳基、-C₁₋₄烷基-8至10元双环杂芳基、-C₁₋₄烷基-O-8至10元双环杂芳基、-O-C₁₋₄烷基-羟基、-O-C₁₋₄烷基-氰基、-O-C₁₋₄烷基-C₁₋₆烷基、-O-C₁₋₄烷基-C₁₋₆烷氧基、-O-C₁₋₄烷基-C₃₋₂₀环烷基、-O-C₁₋₄烷基-O-C₃₋₂₀环烷基、-O-C₁₋₄烷基-3至20元杂环基、-O-C₁₋₄烷基-O-3至20元杂环基、-O-C₁₋₄烷基-C₆₋₁₄芳基、-O-C₁₋₄烷基-O-C₆₋₁₄芳基、-O-C₁₋₄烷基-5或6元单环杂芳基、-O-C₁₋₄烷基-O-5或6元单环杂芳基、-O-C₁₋₄烷基-8至10元双环杂芳基、-O-C₁₋₄烷基-O-8至10元双环杂芳基、-S(=O)₂-C₁₋₆烷基、-S(=O)₂-C₃₋₂₀环烷基、-S(=O)₂-3至20

元杂环基、-C(=O)O-C₁₋₆烷基、-C(=O)O-C₃₋₂₀环烷基、-C(=O)-C₁₋₆烷基、-C(=O)-C₃₋₂₀环烷基、-C(=O)-C₆₋₁₄芳基、-NR^{a1}R^{b1}、-C(=O)-NR^{a1}R^{b1}、-C(=O)-NR^{d1}-C₁₋₄烷基-R^{c1}、-OR^{c1}、-C₁₋₄烷基-S(=O)₂-C₁₋₆烷基、-C₁₋₄烷基-S(=O)₂-C₃₋₂₀环烷基、-C₁₋₄烷基-S(=O)₂-3至20元杂环基、-C₁₋₄烷基-C(=O)O-C₁₋₆烷基、-C₁₋₄烷基-C(=O)O-C₃₋₂₀环烷基、-C₁₋₄烷基-C(=O)-C₁₋₆烷基、-C₁₋₄烷基-C(=O)-C₃₋₂₀环烷基、-C₁₋₄烷基-C(=O)-C₆₋₁₄芳基、-C(=O)-5或6元单环杂芳基、-C(=O)-8至10元双环杂芳基、-C(=O)-C₁₋₆烷基-C₃₋₂₀环烷基、-C(=O)-C₁₋₆烷基-3至20元杂环基、-C(=O)-C₁₋₆烷基-C₆₋₁₄芳基、-C(=O)-C₁₋₆烷基-5或6元单环杂芳基、-C(=O)-C₁₋₆烷基-8至10元双环杂芳基、-C₁₋₄烷基-NR^{a1}R^{b1}、-C₁₋₄烷基-C(=O)-NR^{a1}R^{b1}、-C≡C-C(=O)-NR^{a1}R^{b1}、-C≡C-C₁₋₄烷基-C(=O)-NR^{a1}R^{b1}、-C₁₋₄烷基-OR^{c1}、-C₁₋₄烷基-P(=O)-(C₁₋₆烷基)₂、-P(=O)-(C₁₋₆烷基)₂、-C₁₋₄烷基-NR^{d1}-C(=O)-R^{c1}、-C₁₋₄烷基-NR^{d1}-C(=O)-NR^{a1}R^{b1}、-C₁₋₄烷基-S(=O)₂-R^{c1}、-C₁₋₄烷基-S(=O)₂-NR^{a1}R^{b1}、-C₁₋₄烷基-NR^{d1}-S(=O)₂-NR^{a1}R^{b1}、-NR^{d1}-C(=O)-R^{c1}、-NR^{d1}-C(=O)-C₁₋₄烷基-R^{c1}、-NR^{d1}-C(=O)-NR^{a1}R^{b1}、-NR^{d1}-S(=O)₂-R^{c1}、-S(=O)₂-NR^{a1}R^{b1}、-NR^{d1}-S(=O)₂-NR^{a1}R^{b1}和-P(=O)-(C₁₋₆烷基)₂；其中，所述C₁₋₆烷基、所述C₁₋₆烷氧基、所述C₂₋₆烯基、所述C₂₋₆炔基各自独立地任选地被1个、2个或3个选自卤素、氘、氰基或羟基的基团所取代；所述C₃₋₂₀环烷基、所述3至20元杂环基、所述C₆₋₁₄芳基、所述5或6元单环杂芳基、所述8至10元双环杂芳基各自独立地任选地被1、2、3或4个选自S2组的基团所取代；

上述各基团中，各个R^{a1}、R^{b1}各自独立地为H、C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷基、氘代C₁₋₆烷基、-C₁₋₄烷基-羟基、-C₁₋₄烷基-氰基、-C₁₋₄烷基-卤代C₁₋₆烷基、-C₁₋₄烷基-氘代C₁₋₆烷基、-C₁₋₄烷基-C₁₋₆烷氧基、-C₁₋₄烷基-卤代C₁₋₆烷氧基、-C₁₋₄烷基-氘代C₁₋₆烷氧基、C₃₋₆单环环烷基、-C₁₋₄烷基-C₃₋₆单环环烷基、-C₁₋₄烷基-O-C₃₋₆单环环烷基、3至6元单环杂环基、-C₁₋₄烷基-3至6元单环杂环基、-C₁₋₄烷基-O-3至6元单环杂环基、苯基、-C₁₋₄烷基-苯基、5或6元单环杂芳基、-C₁₋₄烷基-5或6元单环杂芳基、8至10元双环杂芳基、-C₁₋₄烷基-8至10元双环杂芳基、-S(=O)₂-C₁₋₆烷基、-S(=O)₂-C₃₋₆单环环烷基、-S(=O)₂-3至6元单环杂环基、-C₁₋₄烷基-S(=O)₂-C₁₋₆烷基、-C₁₋₄烷基-S(=O)₂-C₃₋₆单环环烷基、-C₁₋₄烷基-S(=O)₂-3至6元单环杂环基、-C(=O)-C₁₋₆烷基、-C(=O)-C₃₋₆单环环烷基、-C(=O)-3至6元单环杂环基；其中，所述C₃₋₆单环环烷基、所述3至6元单环杂环基、所述苯基、所述5或6元单环杂芳基、所述8至10元双环杂芳基任选地被1或2个选自下组的基团所取代：卤素、羟基、羧基、硝基、C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷基、氘代C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、卤代C₁₋₆烷氧基、氘代C₁₋₆烷氧基、-NH₂、-NHC₁₋₆烷基、-N(C₁₋₆烷基)₂、-C₁₋₄烷基-P(=O)-(C₁₋₆烷基)₂和-P(=O)-(C₁₋₆烷基)₂；或

各个R^{a1}和R^{b1}与和它们相连的氮原子共同形成3至20元杂环基；其中，所述3至20元杂环基各自独立地任选地被1或2个选自下组的基团所取代：卤素、羟基、羧基、硝基、C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷基、氘代C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、卤代C₁₋₆烷氧基、氘代C₁₋₆烷氧基、-NH₂、-NHC₁₋₆烷基、-N(C₁₋₆烷基)₂、-C₁₋₄烷基-P(=O)-(C₁₋₆烷基)₂和-P(=O)-(C₁₋₆烷基)₂；

上述各基团中，各个R^{d1}各自独立地为H、C₁₋₆烷基或氘代C₁₋₆烷基；

上述各基团中，各个R^{c1}各自独立地为H、C₁₋₆烷基、-C₁₋₄烷基-羟基、-C₁₋₄烷基-NR^{a1}R^{b1}、卤代C₁₋₆烷基、氘代C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、卤代C₁₋₆烷氧基、氘代C₁₋₆烷氧基、-C₁₋₄烷基-卤代C₁₋₆烷基、-C₁₋₄烷基-氘代C₁₋₆烷基、-C₁₋₄烷基-C₁₋₆烷氧基、-C₁₋₄烷基-卤代C₁₋₆烷氧基、-C₁₋₄烷基-氘代C₁₋₆烷氧基、C₃₋₆单环环烷基、-C₁₋₄烷基-C₃₋₆单环环烷基、-C₁₋₄烷基-O-C₃₋₆单环环烷基、3至6元单环杂环基、-C₁₋₄烷基-3至6元单环杂环基、-C₁₋₄烷基-O-3至6元单环杂环基、苯基、-C₁₋₄烷基-苯基、5或6元单环杂芳基、-C₁₋₄烷基-5或6元单环杂芳基、8至10元双环杂芳基或-C₁₋₄烷基-8至10元双环杂芳基；所述C₃₋₆单环环烷基、所述3至6元单环杂环基、所述苯基、所述5或6元单环杂芳基、所述8至10元双环杂芳基任选地被1或2个选自下组的基团所取代：卤素、羟基、羧基、硝基、C₁₋₆烷基、C₃₋₆单环环烷基、卤代C₁₋₆烷基、氘代C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、卤代C₁₋₆烷氧基、氘代C₁₋₆烷氧基、-NH₂、-NHC₁₋₆烷基、-N(C₁₋₆烷基)₂、-C₁₋₄烷基-P(=O)-(C₁₋₆烷基)₂和-P(=O)-(C₁₋₆烷基)₂；

上述各基团中，各个S2组的基团各自独立地选自下组：氘、氧代(=O)、硫代(=S)、=CR^aR^b、=NR^c、卤素、羟基、羧基、硝基、C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷基、氘代C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、卤代C₁₋₆烷氧基、氘代C₁₋₆烷氧基、-NH₂、-NHC₁₋₆烷基、-N(C₁₋₆烷基)₂、-(C=O)-NHC₁₋₆烷基、-(C=O)-N(C₁₋₆烷基)₂、-C₁₋₄烷基-P(=O)-(C₁₋₆烷基)₂、-P(=O)-(C₁₋₆烷基)₂、-(C=O)C₁₋₆烷基、-SF₅和-C₁₋₄烷基-羟基；

上述各基团中，所述-C₁₋₄烷基-为未取代的；或者-C₁₋₄烷基-上的1、2、3或4个氢原子各自独立地被选自卤素、氰基、羟基、C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷基、氘代C₁₋₆烷基、-CH₂-羟基、-CH₂-氰基、苯基、C₃₋₆单环环烷基的基团所取代；或者C₁₋₄烷基上同一个碳原子上的2个氢原子同时被-(CH₂)_j-取代进而形成环烷基，其中j为2、3、4、5或6；或者C₁₋₄烷基上同一个碳原子上的2个氢原子同时被=CR^aR^b取代；

上述各基团中，R^a各自独立地为H、卤素、C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷基或氘代C₁₋₆烷基；

上述各基团中，R^b各自独立地为H、卤素、C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷基或氘代C₁₋₆烷基；

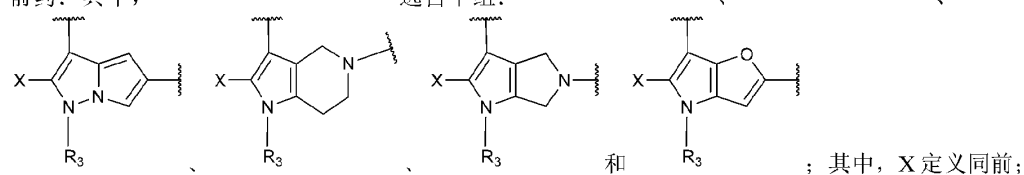
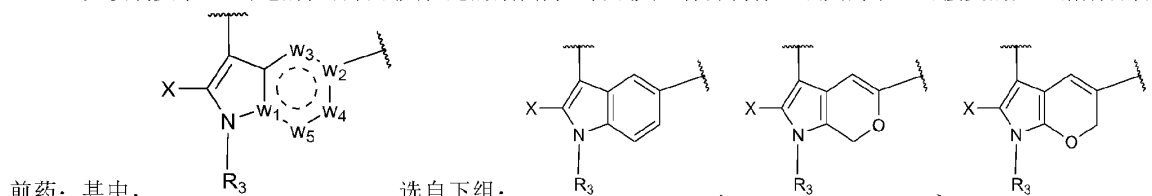
上述各基团中，所述3至8元杂环基、3至10元杂环基或3至8元单环杂环基的一个或多个(如1、2、3或4个)环原子为选自氮、氧、硫或磷的杂原子；所述C₁₋₆杂烷基的一个或多个(如1、2、3或4个)环原子为选自氮、氧、硫或磷的杂原子；所述7至12元双环杂环基的一个或多个(如1、2、3、4或5个)环原子为选自氮、氧、硫或磷的杂原子；所述3至20元杂环基的一个或多个(如1、2、3、4或5个)环原子为选自氮、氧、硫或磷的杂原子；所述5或6元单环杂芳基的一个或多个(如1、2、3或4个)环原子为选自氮、氧、硫或磷的杂原子；所述8至10元双环杂芳基的一个或多个(如1、2、3、4或5个)环原子为选自氮、氧、硫或磷的杂原子；所述3至6元单环杂

环基的一个或多个(如 1、2、3 或 4 个)环原子为选自氮、氧、硫或磷的杂原子;所述 5 至 15 元三环杂环基的一个或多个(如 1、2、3、4 或 5 个)环原子为选自氮、氧、硫或磷的杂原子;所述 6 至 12 元杂芳基并环烷基的一个或多个(如 1、2、3、4 或 5 个)环原子为选自氮、氧、硫或磷的杂原子;所述 6 至 12 元杂芳基并杂环基的一个或多个(如 1、2、3、4 或 5 个)环原子为选自氮、氧、硫或磷的杂原子;

其中,当环原子为硫原子时,该硫原子任选地被一个或两个选自氧代和=NR[°]的基团取代;R[°]定义同前;

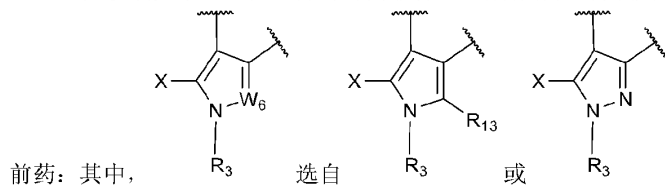
其中,当环原子为磷原子时,该磷原子任选地被一个或两个选自氧代和=NR[°]的基团取代;R[°]定义同前。

2. 如权利要求 1 所述的化合物或其稳定的氘代衍生物或其立体异构体,或其药学上可接受的盐、溶剂合物或



R₃为氢、取代或未取代的 C₁₋₆ 烷基、取代或未取代的 C₁₋₆ 杂烷基、取代或未取代的 C₂₋₆ 烯基、取代或未取代的 C₂₋₆ 炔基、取代或未取代的 C₃₋₆ 环烷基、取代或未取代的 3 至 8 元杂环基、取代或未取代的 C₆₋₁₀ 芳基、取代或未取代的 5 或 6 元单环杂芳基或者取代或未取代的 8 至 10 元双环杂芳基。

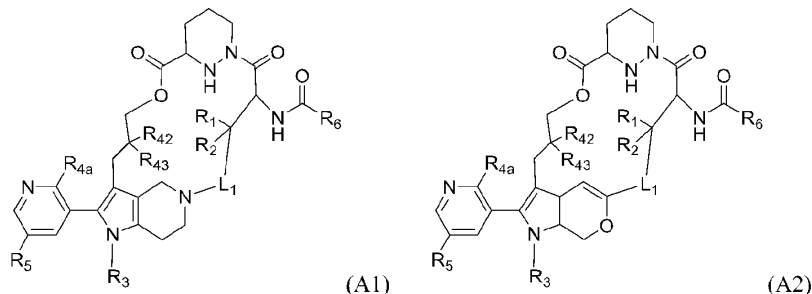
3. 如权利要求 1 所述的化合物或其稳定的氘代衍生物或其立体异构体,或其药学上可接受的盐、溶剂合物或

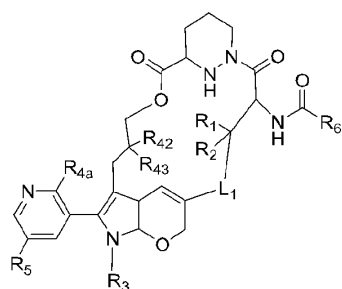


R₃为氢、取代或未取代的 C₁₋₆ 烷基、取代或未取代的 C₁₋₆ 杂烷基、取代或未取代的 C₂₋₆ 烯基、取代或未取代的 C₂₋₆ 炔基、取代或未取代的 C₃₋₆ 环烷基、取代或未取代的 3 至 8 元杂环基、取代或未取代的 C₆₋₁₀ 芳基、取代或未取代的 5 或 6 元单环杂芳基或者取代或未取代的 8 至 10 元双环杂芳基; R₁₃为氢、卤素、取代或未取代的 C₁₋₆ 烷基、取代或未取代的 C₁₋₆ 烷氧基;或者

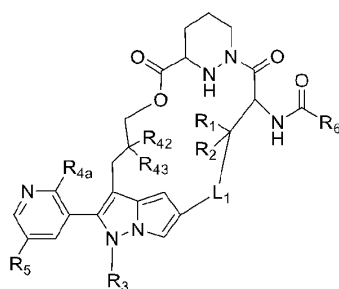
R₁₃和 R₃与相连的原子共同形成取代或未取代的含氮的 3 至 8 元单环杂环基或取代或未取代的 5 或 6 元单环杂芳基;所述含氮的 3 至 8 元单环杂环基的一个环原子为氮原子以及任选的一个或多个(如 1、2 或 3 个)环原子为选自氮、氧、硫或磷的杂原子。

4. 如权利要求 1 所述的化合物或其稳定的氘代衍生物或其立体异构体,或其药学上可接受的盐、溶剂合物或前药: 其中,所述式(I)化合物如式(A1)、式(A2)、式(A3)、式(A4)、式(A5)、式(A6)、式(B1)、式(B2)、式(B3)或式(B4)所示:

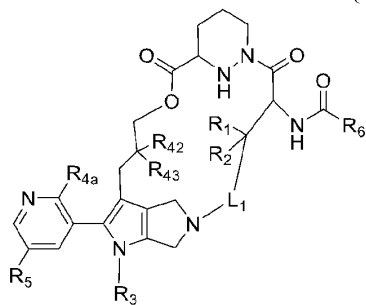




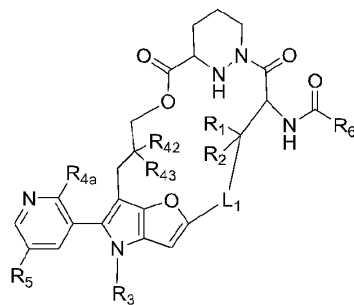
(A3)



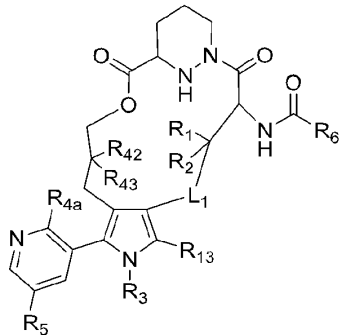
(A4)



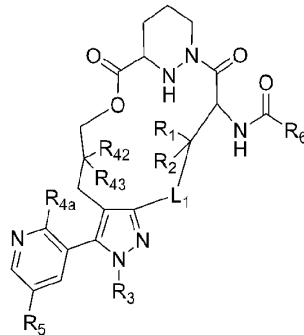
(A5)



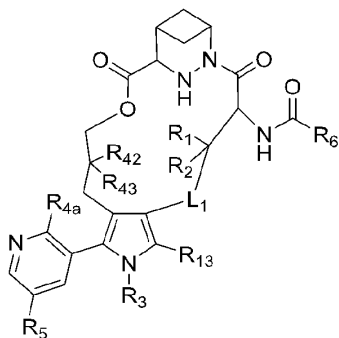
(A6)



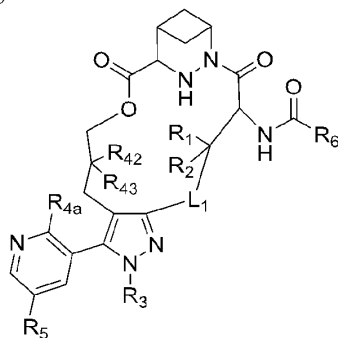
(B1)



(B2)



(B3)



(B4)

5

式中,

R_3 为氢、取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、取代或未取代的 C_{1-6} 杂烷基、取代或未取代的 C_{2-6} 烯基、取代或未取代的 C_{2-6} 炔基、取代或未取代的 C_{3-6} 环烷基、取代或未取代的 3 至 8 元杂环基、取代或未取代的 C_{6-10} 芳基、取代或未取代的 5 或 6 元单环杂芳基或者取代或未取代的 8 至 10 元双环杂芳基;

R_{13} 为氢、卤素、取代或未取代的 C_{1-6} 烷基或取代或未取代的 C_{1-6} 烷氧基; 或者

10

R_{13} 和 R_3 与相连的原子共同形成取代或未取代的含氮的 3 至 8 元单环杂环基;

R_{42} 为氢、卤素、取代或未取代的 C_{1-6} 烷基; R_{43} 为氢、卤素、取代或未取代的 C_{1-6} 烷基; 或者

R_{42} 和 R_{43} 与相连的碳原子共同形成取代或未取代的 C_{3-6} 环烷基或者取代或未取代的 3 到 8 元杂环基;

L_1 为 $-N(R_{00})C(=O)-$ 、 $-N(R_{00})C(=O)-O-$ 、 $-C_{1-4}$ 烷基 $-N(R_{00})C(=O)-$ 、 $-C(=O)N(R_{00})-C_{1-4}$ 烷基、 $-C_{1-4}$ 烷基 $-N(R_{00})C(=S)-$ 、取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、-取代或未取代的 C_{1-6} 烷基- $O-$ 、-取代或未取代的 C_{2-6} 烯基- $O-$ 取代或未取代的 C_{3-6} 环烷基、取代或未取代的 3 到 8 元杂环基、取代或未取代的 C_{6-10} 芳基、取代或未取代的 5 或 6 元单环杂

15

芳基、取代或未取代的 8 至 10 元双环杂芳基、-L₂-取代或未取代的 C₆₋₁₀ 芳基、-L₂-取代或未取代的 5 或 6 元单环杂芳基或者 -L₂-取代或未取代的 3 到 8 元杂环基；

L₂ 为 -O-、-C₁₋₄ 烷基、-N(R₀₀)-、-C(=O)-、-CR₀₉=CR₁₀-、-N(R₀₀)C(=O)-或 -N(R₀₀)C(=S)-；

R₀₀ 为氢或 C₁₋₆ 烷基；

5 R₁ 为氢、氖、卤素、羟基、C₁₋₆ 烷基或取代或未取代的 C₁₋₆ 杂烷基；

R₂ 为氢、氖、卤素、C₁₋₆ 烷基或取代或未取代的 C₁₋₆ 杂烷基；

R_{4a} 为取代或未取代的 C₁₋₆ 烷基、取代或未取代的 C₃₋₆ 环烷基或取代或未取代的 3 到 8 元杂环基；

R₅ 为 -NR₀₁R₀₂ 或 -C₂₋₄ 炔基-C₁₋₄ 烷基-NR₀₁R₀₂；

10 R₀₁、R₀₂ 各自独立地选自氢、取代或未取代的 C₁₋₆ 烷基、取代或未取代的 C₁₋₆ 烷氧基、取代或未取代的 C₃₋₆ 环烷基、取代或未取代的 C₂₋₆ 烯基、取代或未取代的 C₂₋₆ 炔基；或；

R₀₁、R₀₂ 与相连的氮原子共同形成取代或未取代的 5 至 15 元三环杂环基、取代或未取代的 7 至 12 元双环杂环基、取代或未取代的 3 至 8 元单环杂环基；

R₀₉ 为氢、氖、卤素或取代或未取代的 C₁₋₆ 烷基；所述取代是指被选自下组的一个或多个(例如 1、2、3 或 4 个)基团所取代：氖和卤素；

15 R₁₀ 为氢、氖、卤素或取代或未取代的 C₁₋₆ 烷基；所述取代是指被选自下组的一个或多个(例如 1、2、3 或 4 个)基团所取代：氖和卤素；

R₆ 为取代或未取代的 C₁₋₆ 烷基、取代或未取代的 C₁₋₆ 杂烷基、取代或未取代的 C₃₋₆ 环烷基、取代或未取代的 3 到 8 元杂环基、取代或未取代的 C₆₋₁₀ 芳基、取代或未取代的 5 或 6 元单环杂芳基或者取代或未取代的 8 至 10 元双环杂芳基；

20 上述各基团中，所述取代各自独立地指上述基团各自独立地被 1、2、3、4、5 或 6 个选自 S1 组的基团所取代；所述 S1 组的基团各自独立地选自下组：-SF₅、氖、氧代(=O)、硫代(=S)、=CR^aR^f、=NR^e、卤素、氰基、羟基、羧基、硝基、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₂₀ 环烷基、3 到 20 元杂环基、C₆₋₁₄ 芳基、5 或 6 元单环杂芳基、8 至 10 元双环杂芳基、-O-C₃₋₂₀ 环烷基、-O-3 到 20 元杂环基、-O-C₆₋₁₄ 芳基、-O-5 或 6 元单环杂芳基、-O-8 至 10 元双环杂芳基、-C≡C-C₃₋₂₀ 环烷基、-C≡C-3 到 20 元杂环基、-C≡C-C₆₋₁₄ 芳基、-C≡C-5 或 6 元单环杂芳基、-C≡C-8 至 10 元双环杂芳基、-C≡C-C₁₋₄ 烷基-C₃₋₂₀ 环烷基、-C≡C-C₁₋₄ 烷基-3 到 20 元杂环基、-C≡C-C₁₋₄ 烷基-C₆₋₁₄ 芳基、-C≡C-C₁₋₄ 烷基-5 或 6 元单环杂芳基、-C≡C-C₁₋₄ 烷基-8 至 10 元双环杂芳基、-C₁₋₄ 烷基-羟基、-C₁₋₄ 烷基-氰基、-C₁₋₄ 烷基-C₁₋₆ 烷基、-C₁₋₄ 烷基-C₁₋₆ 烷氧基、-C₁₋₄ 烷基-C₃₋₂₀ 环烷基、-C₁₋₄ 烷基-O-C₃₋₂₀ 环烷基、-C₁₋₄ 烷基-3 至 20 元杂环基、-C₁₋₄ 烷基-O-3 至 20 元杂环基、-C₁₋₄ 烷基-C₆₋₁₄ 芳基、-C₁₋₄ 烷基-O-C₆₋₁₄ 芳基、-C₁₋₄ 烷基-5 或 6 元单环杂芳基、-C₁₋₄ 烷基-O-5 或 6 元单环杂芳基、-C₁₋₄ 烷基-8 至 10 元双环杂芳基、-C₁₋₄ 烷基-O-8 至 10 元双环杂芳基、-O-C₁₋₄ 烷基-羟基、-O-C₁₋₄ 烷基-氰基、-O-C₁₋₄ 烷基-C₁₋₆ 烷基、-O-C₁₋₄ 烷基-C₁₋₆ 烷氧基、-O-C₁₋₄ 烷基-C₃₋₂₀ 环烷基、-O-C₁₋₄ 烷基-O-C₃₋₂₀ 环烷基、-O-C₁₋₄ 烷基-3 至 20 元杂环基、-O-C₁₋₄ 烷基-O-3 至 20 元杂环基、-O-C₁₋₄ 烷基-C₆₋₁₄ 芳基、-O-C₁₋₄ 烷基-O-C₆₋₁₄ 芳基、-O-C₁₋₄ 烷基-5 或 6 元单环杂芳基、-O-C₁₋₄ 烷基-O-5 或 6 元单环杂芳基、-O-C₁₋₄ 烷基-8 至 10 元双环杂芳基、-O-C₁₋₄ 烷基-O-8 至 10 元双环杂芳基、-S(=O)₂-C₁₋₆ 烷基、-S(=O)₂-C₃₋₂₀ 环烷基、-S(=O)₂-3 至 20 元杂环基、-C(=O)O-C₁₋₆ 烷基、-C(=O)O-C₃₋₂₀ 环烷基、-C(=O)-C₁₋₆ 烷基、-C(=O)-C₃₋₂₀ 环烷基、-C(=O)-C₆₋₁₄ 芳基、-NR^{a1}R^{b1}、-C(=O)-NR^{a1}R^{b1}、-C(=O)-NR^{d1}-C₁₋₄ 烷基-R^{c1}、-OR^{c1}、-C₁₋₄ 烷基-S(=O)₂-C₁₋₆ 烷基、-C₁₋₄ 烷基-S(=O)₂-C₃₋₂₀ 环烷基、-C₁₋₄ 烷基-S(=O)₂-3 至 20 元杂环基、-C₁₋₄ 烷基-C(=O)O-C₁₋₆ 烷基、-C₁₋₄ 烷基-C(=O)O-C₃₋₂₀ 环烷基、-C₁₋₄ 烷基-C(=O)-C₁₋₆ 烷基、-C₁₋₄ 烷基-C(=O)-C₃₋₂₀ 环烷基、-C₁₋₄ 烷基-C(=O)-C₆₋₁₄ 芳基、-C(=O)-5 或 6 元单环杂芳基、-C(=O)-8 至 10 元双环杂芳基、-C(=O)-C₁₋₆ 烷基-C₃₋₂₀ 环烷基、-C(=O)-C₁₋₆ 烷基-3 到 20 元杂环基、-C(=O)-C₁₋₆ 烷基-C₆₋₁₄ 芳基、-C(=O)-C₁₋₆ 烷基-5 或 6 元单环杂芳基、-C(=O)-C₁₋₆ 烷基-8 至 10 元双环杂芳基、-C₁₋₄ 烷基-NR^{a1}R^{b1}、-C₁₋₄ 烷基-C(=O)-NR^{a1}R^{b1}、-C≡C-C(=O)-NR^{a1}R^{b1}、-C≡C-C₁₋₄ 烷基-C(=O)-NR^{a1}R^{b1}、-C₁₋₄ 烷基-OR^{c1}、-C₁₋₄ 烷基-P(=O)-(C₁₋₆ 烷基)₂、-P(=O)-(C₁₋₆ 烷基)₂、-C₁₋₄ 烷基-NR^{d1}-C(=O)-R^{c1}、-C₁₋₄ 烷基-NR^{d1}-C(=O)-NR^{a1}R^{b1}、-C₁₋₄ 烷基-NR^{d1}-S(=O)₂-R^{c1}、-C₁₋₄ 烷基-S(=O)₂-NR^{a1}R^{b1}、-C₁₋₄ 烷基-NR^{d1}-S(=O)₂-NR^{a1}R^{b1}、-NR^{d1}-C(=O)-R^{c1}、-NR^{d1}-C(=O)-C₁₋₄ 烷基-R^{c1}、-NR^{d1}-C(=O)-NR^{a1}R^{b1}、-NR^{d1}-S(=O)₂-R^{c1}、-S(=O)₂-NR^{a1}R^{b1}、-NR^{d1}-S(=O)₂-NR^{a1}R^{b1} 和 -P(=O)-(C₁₋₆ 烷基)₂；其中，所述 C₁₋₆ 烷基、所述 C₁₋₆ 烷氧基、所述 C₂₋₆ 烯基、所述 C₂₋₆ 炔基各自独立地任选地被 1 个、2 个或 3 个选自卤素、氖、氰基或羟基的基团所取代；所述 C₃₋₂₀ 环烷基、所述 3 到 20 元杂环基、所述 C₆₋₁₄ 芳基、所述 5 或 6 元单环杂芳基、所述 8 至 10 元双环杂芳基各自独立地任选地被 1、2、3 或 4 个选自 S2 组的基团所取代；

上述各基团中，各个 R^{a1}、R^{b1} 各自独立地为 H、C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷基、氖代 C₁₋₆ 烷基、-C₁₋₄ 烷基-羟基、-C₁₋₄ 烷基-氰基、-C₁₋₄ 烷基-卤代 C₁₋₆ 烷基、-C₁₋₄ 烷基-氖代 C₁₋₆ 烷基、-C₁₋₄ 烷基-C₁₋₆ 烷氧基、-C₁₋₄ 烷基-卤代 C₁₋₆ 烷氧基、-C₁₋₄ 烷基-氖代 C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₆ 单环环烷基、-C₁₋₄ 烷基-C₃₋₆ 单环环烷基、-C₁₋₄ 烷基-O-C₃₋₆ 单环环烷基、3 至 6 元单环杂环基、-C₁₋₄ 烷基-3 至 6 元单环杂环基、-C₁₋₄ 烷基-O-3 至 6 元单环杂环基、苯基、-C₁₋₄ 烷基-苯基、5 或 6 元单环杂芳基、-C₁₋₄ 烷基-5 或 6 元单环杂芳基、8 至 10 元双环杂芳基、-C₁₋₄ 烷基-8 至 10 元双环杂芳基、-S(=O)₂-C₁₋₆ 烷基、-S(=O)₂-C₃₋₆ 单环环烷基、-S(=O)₂-3 至 6 元单环杂环基、-C₁₋₄ 烷基-S(=O)₂-C₁₋₆ 烷基、-C₁₋₄ 烷基-S(=O)₂-C₃₋₆ 单环环烷基、-C₁₋₄ 烷基-S(=O)₂-3 至 6 元单环杂环基、-C(=O)-C₁₋₆ 烷基、-C(=O)-C₃₋₆ 单环环烷基或 -C(=O)-3 至 6 元单环杂环基；其中，所述 C₃₋₆ 单环环烷基、所述 3 至 6 元单环杂环基、所述苯基、所述 5 或 6 元单环杂芳基、所

述 8 至 10 元双环杂芳基任选地被 1 或 2 个选自下组的基团所取代：卤素、羟基、羧基、硝基、C₁₋₆烷基、卤代 C₁₋₆烷基、氘代 C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、卤代 C₁₋₆烷氧基、氘代 C₁₋₆烷氧基、-NH₂、-NHC₁₋₆烷基、-N(C₁₋₆烷基)₂、-C₁₋₄烷基-P(=O)-(C₁₋₆烷基)₂和-P(=O)-(C₁₋₆烷基)₂；或

各个 R^{d1} 和 R^{d1} 与和它们相连的氮原子共同形成 3 到 20 元杂环基；其中，所述 3 到 20 元杂环基各自独立地任选地被 1 或 2 个选自下组的基团所取代：卤素、羟基、羧基、硝基、C₁₋₆烷基、卤代 C₁₋₆烷基、氘代 C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、卤代 C₁₋₆烷氧基、氘代 C₁₋₆烷氧基、-NH₂、-NHC₁₋₆烷基、-N(C₁₋₆烷基)₂、-C₁₋₄烷基-P(=O)-(C₁₋₆烷基)₂和-P(=O)-(C₁₋₆烷基)₂；

上述各基团中，各个 R^{d1} 各自独立地为 H、C₁₋₆烷基或氘代 C₁₋₆烷基；

上述各基团中，各个 R^{d1} 各自独立地为 H、C₁₋₆烷基、卤代 C₁₋₆烷基、氘代 C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、卤代 C₁₋₆烷氧基、氘代 C₁₋₆烷氧基、-C₁₋₄烷基-卤代 C₁₋₆烷基、-C₁₋₄烷基-氘代 C₁₋₆烷基、-C₁₋₄烷基-C₁₋₆烷氧基、-C₁₋₄烷基-卤代 C₁₋₆烷氧基、-C₁₋₄烷基-氘代 C₁₋₆烷氧基、C₃₋₆单环环烷基、-C₁₋₄烷基-C₃₋₆单环环烷基、-C₁₋₄烷基-O-C₃₋₆单环环烷基、3 至 6 元单环杂环基、-C₁₋₄烷基-3 至 6 元单环杂环基、-C₁₋₄烷基-O-3 至 6 元单环杂环基、苯基、-C₁₋₄烷基-苯基、5 或 6 元单环杂芳基、-C₁₋₄烷基-5 或 6 元单环杂芳基、8 至 10 元双环杂芳基或-C₁₋₄烷基-8 至 10 元双环杂芳基；所述 C₃₋₆单环环烷基、所述 3 至 6 元单环杂环基、所述苯基、所述 5 或 6 元单环杂芳基、所述 8 至 10 元双环杂芳基任选地被 1 或 2 个选自下组的基团所取代：卤素、羟基、羧基、硝基、C₁₋₆烷基、卤代 C₁₋₆烷基、氘代 C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、卤代 C₁₋₆烷氧基、氘代 C₁₋₆烷氧基、-NH₂、-NHC₁₋₆烷基、-N(C₁₋₆烷基)₂、-C₁₋₄烷基-P(=O)-(C₁₋₆烷基)₂和-P(=O)-(C₁₋₆烷基)₂；

上述各基团中，各个 S2 组的基团各自独立地选自下组：氘、氧代(=O)、硫代(=S)、=CR^fR^f、=NR^e、卤素、羟基、羧基、硝基、C₁₋₆烷基、卤代 C₁₋₆烷基、氘代 C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、卤代 C₁₋₆烷氧基、氘代 C₁₋₆烷氧基、-NH₂、-NHC₁₋₆烷基、-N(C₁₋₆烷基)₂、-(C=O)-NHC₁₋₆烷基、-(C=O)-N(C₁₋₆烷基)₂、-C₁₋₄烷基-P(=O)-(C₁₋₆烷基)₂、-P(=O)-(C₁₋₆烷基)₂、-(C=O)C₁₋₆烷基和-SF₅；

上述各基团中，所述-C₁₋₄烷基-为未取代的；或者-C₁₋₄烷基-上的 1、2、3 或 4 个氢原子各自独立地被选自卤素、氰基、羟基、C₁₋₆烷基、卤代 C₁₋₆烷基、氘代 C₁₋₆烷基、-CH₂-羟基、-CH₂-氰基、苯基的基团所取代；或者 C₁₋₄烷基上同一个碳原子的 2 个氢原子同时被-(CH₂)_j-取代进而形成环烷基，其中 j 为 2、3、4、5 或 6；或者 C₁₋₄烷基上同一个碳原子的 2 个氢原子同时被=CR^fR^f取代；

上述各基团中，R^e 各自独立地为 H、卤素、C₁₋₆烷基、卤代 C₁₋₆烷基或氘代 C₁₋₆烷基；

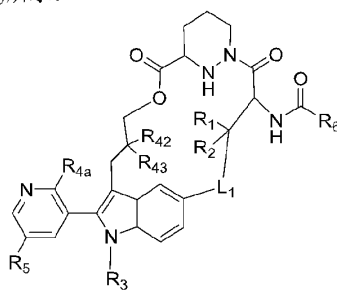
上述各基团中，R^f 各自独立地为 H、卤素、C₁₋₆烷基、卤代 C₁₋₆烷基或氘代 C₁₋₆烷基；

上述各基团中，所述 3 到 8 元杂环基、3 到 10 元杂环基或 3 至 8 元单环杂环基的一个或多个(如 1、2、3 或 4 个)环原子为选自氮、氧、硫或磷的杂原子；所述 C₁₋₆杂烷基的一个或多个(如 1、2、3 或 4 个)环原子为选自氮、氧、硫或磷的杂原子；所述 7 至 12 元双环杂环基的一个或多个(如 1、2、3、4 或 5 个)环原子为选自氮、氧、硫或磷的杂原子；所述 3 到 20 元杂环基的一个或多个(如 1、2、3、4 或 5 个)环原子为选自氮、氧、硫或磷的杂原子；所述 5 或 6 元单环杂芳基的一个或多个(如 1、2、3 或 4 个)环原子为选自氮、氧、硫或磷的杂原子；所述 8 至 10 元双环杂芳基的一个或多个(如 1、2、3、4 或 5 个)环原子为选自氮、氧、硫或磷的杂原子；所述 3 至 6 元单环杂环基的一个或多个(如 1、2、3 或 4 个)环原子为选自氮、氧、硫或磷的杂原子；所述 5 至 15 元三环杂环基的一个或多个(如 1、2、3、4 或 5 个)环原子为选自氮、氧、硫或磷的杂原子；

其中，当环原子为硫原子时，该硫原子任选地被一个或两个选自氧代和=NR^e的基团取代；R^e 定义同前；

其中，当环原子为磷原子时，该磷原子任选地被一个或两个选自氧代和=NR^e的基团取代；R^e 定义同前。

5. 如权利要求 1 所述的化合物或其稳定的氘代衍生物或其立体异构体，或其药学上可接受的盐、溶剂合物或前药；其中，所述式(I)化合物如式(C1)所示：



(C1)

R₄₂ 为氢、卤素、取代或未取代的 C₁₋₆烷基；R₄₃ 为氢、卤素、取代或未取代的 C₁₋₆烷基；或者

R₄₂ 和 R₄₃ 与相连的碳原子共同形成取代或未取代的 C₃₋₆环烷基或者取代或未取代的 3 到 8 元杂环基；

L₁ 为-N(R₀₀)C(=O)-O-、-C₁₋₄烷基-N(R₀₀)C(=O)-、-C(=O)N(R₀₀)-C₁₋₄烷基-、-C₁₋₄烷基-N(R₀₀)C(=S)-、-取代或未取代的 C₁₋₆烷基-O-或-取代或未取代的 C₂₋₆烯基-O-；

R₀₀为氢或C₁₋₆烷基;

R₁为氢、氘、卤素、羟基、C₁₋₆烷基或取代或未取代的C₁₋₆杂烷基;

R₂为氢、氘、卤素、C₁₋₆烷基或取代或未取代的C₁₋₆杂烷基;

R₃为氢、取代或未取代的C₁₋₆烷基、取代或未取代的C₁₋₆杂烷基、取代或未取代的C₂₋₆烯基、取代或未取代的C₂₋₆炔基、取代或未取代的C₃₋₆环烷基、取代或未取代的3到8元杂环基、取代或未取代的C₆₋₁₀芳基、取代或未取代的5或6元单环杂芳基或者取代或未取代的8至10元双环杂芳基;

R_{4a}为取代或未取代的C₁₋₆烷基、取代或未取代的C₃₋₆环烷基或取代或未取代的3到8元杂环基;

R₅为-NR₀₁R₀₂或-C₂₋₄炔基-C₁₋₄烷基-NR₀₁R₀₂;

R₀₁、R₀₂各自独立地选自氢、取代或未取代的C₁₋₆烷基、取代或未取代的C₁₋₆烷氧基、取代或未取代的C₃₋₆环烷基、取代或未取代的C₂₋₆烯基、取代或未取代的C₂₋₆炔基;或;

R₀₁、R₀₂与相连的氮原子共同形成取代或未取代的5至15元三环杂环基、取代或未取代的7至12元双环杂环基、取代或未取代的3至8元单环杂环基;

R₆为取代或未取代的C₁₋₆烷基、取代或未取代的C₁₋₆杂烷基、取代或未取代的C₃₋₆环烷基、取代或未取代的3到8元杂环基、取代或未取代的C₆₋₁₀芳基、取代或未取代的5或6元单环杂芳基或者取代或未取代的8至10元双环杂芳基;

上述各基团中,所述取代各自独立地指上述基团各自独立地被1、2、3、4、5或6个选自S1组的基团所取代;所述S1组的基团各自独立地选自下组:-SF₅、氘、氧代(=O)、硫代(=S)、=CR^aR^f、=NR^c、卤素、氰基、羟基、羧基、硝基、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆烷氧基、C₃₋₂₀环烷基、3到20元杂环基、C₆₋₁₄芳基、5或6元单环杂芳基、8至10元双环杂芳基、-O-C₃₋₂₀环烷基、-O-3到20元杂环基、-O-C₆₋₁₄芳基、-O-5或6元单环杂芳基、-O-8至10元双环杂芳基、-C≡C-C₃₋₂₀环烷基、-C≡C-3到20元杂环基、-C≡C-C₆₋₁₄芳基、-C≡C-5或6元单环杂芳基、-C≡C-8至10元双环杂芳基、-C≡C-C₁₋₄烷基-C₃₋₂₀环烷基、-C≡C-C₁₋₄烷基-3到20元杂环基、-C≡C-C₁₋₄烷基-C₆₋₁₄芳基、-C≡C-C₁₋₄烷基-5或6元单环杂芳基、-C≡C-C₁₋₄烷基-8至10元双环杂芳基、-C₁₋₄烷基-羟基、-C₁₋₄烷基-氰基、-C₁₋₄烷基-C₁₋₆烷基、-C₁₋₄烷基-C₁₋₆烷氧基、-C₁₋₄烷基-C₃₋₂₀环烷基、-C₁₋₄烷基-O-C₃₋₂₀环烷基、-C₁₋₄烷基-3至20元杂环基、-C₁₋₄烷基-O-3至20元杂环基、-C₁₋₄烷基-C₆₋₁₄芳基、-C₁₋₄烷基-O-C₆₋₁₄芳基、-C₁₋₄烷基-5或6元单环杂芳基、-C₁₋₄烷基-O-5或6元单环杂芳基、-C₁₋₄烷基-8至10元双环杂芳基、-C₁₋₄烷基-O-8至10元双环杂芳基、-O-C₁₋₄烷基-羟基、-O-C₁₋₄烷基-氰基、-O-C₁₋₄烷基-C₁₋₆烷基、-O-C₁₋₄烷基-C₁₋₆烷氧基、-O-C₁₋₄烷基-C₃₋₂₀环烷基、-O-C₁₋₄烷基-O-C₃₋₂₀环烷基、-O-C₁₋₄烷基-3至20元杂环基、-O-C₁₋₄烷基-O-3至20元杂环基、-O-C₁₋₄烷基-C₆₋₁₄芳基、-O-C₁₋₄烷基-O-5或6元单环杂芳基、-O-C₁₋₄烷基-8至10元双环杂芳基、-S(=O)₂-C₁₋₆烷基、-S(=O)₂-C₃₋₂₀环烷基、-S(=O)₂-3至20元杂环基、-C(=O)-O-C₁₋₆烷基、-C(=O)-O-C₃₋₂₀环烷基、-C(=O)-C₁₋₆烷基、-C(=O)-C₃₋₂₀环烷基、-C(=O)-C₆₋₁₄芳基、-NR^{a1}R^{b1}、-C(=O)-NR^{a1}R^{b1}、-C(=O)-NR^{d1}-C₁₋₄烷基-R^{c1}、-OR^{c1}、-C₁₋₄烷基-S(=O)₂-C₁₋₆烷基、-C₁₋₄烷基-S(=O)₂-C₃₋₂₀环烷基、-C₁₋₄烷基-S(=O)₂-3至20元杂环基、-C₁₋₄烷基-C(=O)-O-C₁₋₆烷基、-C₁₋₄烷基-C(=O)-O-C₃₋₂₀环烷基、-C₁₋₄烷基-C(=O)-C₁₋₆烷基、-C₁₋₄烷基-C(=O)-C₃₋₂₀环烷基、-C₁₋₄烷基-C(=O)-C₆₋₁₄芳基、-C(=O)-5或6元单环杂芳基、-C(=O)-8至10元双环杂芳基、-C(=O)-C₁₋₆烷基-C₃₋₂₀环烷基、-C(=O)-C₁₋₆烷基-3到20元杂环基、-C(=O)-C₁₋₆烷基-C₆₋₁₄芳基、-C(=O)-C₁₋₆烷基-5或6元单环杂芳基、-C(=O)-C₁₋₆烷基-8至10元双环杂芳基、-C₁₋₄烷基-NR^{a1}R^{b1}、-C₁₋₄烷基-C(=O)-NR^{a1}R^{b1}、-C≡C-C(=O)-NR^{a1}R^{b1}、-C≡C-C₁₋₄烷基-C(=O)-NR^{a1}R^{b1}、-C₁₋₄烷基-OR^{c1}、-C₁₋₄烷基-P(=O)-(C₁₋₆烷基)₂、-P(=O)-(C₁₋₆烷基)₂、-C₁₋₄烷基-NR^{d1}-C(=O)-R^{c1}、-C₁₋₄烷基-NR^{d1}-C(=O)-NR^{a1}R^{b1}、-C₁₋₄烷基-NR^{d1}-S(=O)₂-R^{c1}、-C₁₋₄烷基-S(=O)₂-NR^{a1}R^{b1}、-C₁₋₄烷基-NR^{d1}-S(=O)₂-NR^{a1}R^{b1}、-NR^{d1}-C(=O)-R^{c1}、-NR^{d1}-C(=O)-C₁₋₄烷基-R^{c1}、-NR^{d1}-C(=O)-NR^{a1}R^{b1}、-NR^{d1}-S(=O)₂-R^{c1}、-S(=O)₂-NR^{a1}R^{b1}、-NR^{d1}-S(=O)₂-NR^{a1}R^{b1}和-P(=O)-(C₁₋₆烷基)₂;其中,所述C₁₋₆烷基、所述C₁₋₆烷氧基、所述C₂₋₆烯基、所述C₂₋₆炔基各自独立地任选地被1个、2个或3个选自卤素、氘、氰基或羟基的基团所取代;所述C₃₋₂₀环烷基、所述3到20元杂环基、所述C₆₋₁₄芳基、所述5或6元单环杂芳基、所述8至10元双环杂芳基各自独立地任选地被1、2、3或4个选自S2组的基团所取代;

上述各基团中,各个R^{a1}、R^{b1}各自独立地为H、C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷基、氘代C₁₋₆烷基、-C₁₋₄烷基-羟基、-C₁₋₄烷基-氰基、-C₁₋₄烷基-卤代C₁₋₆烷基、-C₁₋₄烷基-氘代C₁₋₆烷基、-C₁₋₄烷基-C₁₋₆烷氧基、-C₁₋₄烷基-卤代C₁₋₆烷氧基、-C₁₋₄烷基-氘代C₁₋₆烷氧基、C₃₋₆单环杂烷基、-C₁₋₄烷基-C₃₋₆单环杂烷基、-C₁₋₄烷基-O-C₃₋₆单环杂烷基、3至6元单环杂环基、-C₁₋₄烷基-3至6元单环杂环基、-C₁₋₄烷基-O-3至6元单环杂环基、苯基、-C₁₋₄烷基-苯基、5或6元单环杂芳基、-C₁₋₄烷基-5或6元单环杂芳基、8至10元双环杂芳基、-C₁₋₄烷基-8至10元双环杂芳基、-S(=O)₂-C₁₋₆烷基、-S(=O)₂-C₃₋₆单环杂烷基、-S(=O)₂-3至6元单环杂环基、-C₁₋₄烷基-S(=O)₂-C₁₋₆烷基、-C₁₋₄烷基-S(=O)₂-C₃₋₆单环杂烷基、-C₁₋₄烷基-S(=O)₂-3至6元单环杂环基、-C(=O)-C₁₋₆烷基、-C(=O)-C₃₋₆单环杂烷基或-C(=O)-3至6元单环杂环基;其中,所述C₃₋₆单环杂烷基、所述3至6元单环杂环基、所述苯基、所述5或6元单环杂芳基、所述8至10元双环杂芳基任选地被1或2个选自下组的基团所取代:卤素、羟基、羧基、硝基、C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷基、氘代C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、卤代C₁₋₆烷氧基、氘代C₁₋₆烷氧基、-NH₂、-NHC₁₋₆烷基、-N(C₁₋₆烷基)₂、-C₁₋₄烷基-P(=O)-(C₁₋₆烷基)₂和-P(=O)-(C₁₋₆烷基)₂;或

各个R^{a1}和R^{b1}与和它们相连的氮原子共同形成3到20元杂环基;其中,所述3到20元杂环基各自独立地任

选地被 1 或 2 个选自下组的基团所取代：卤素、羟基、羧基、硝基、C₁₋₆烷基、卤代 C₁₋₆烷基、氘代 C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、卤代 C₁₋₆烷氧基、氘代 C₁₋₆烷氧基、-NH₂、-NHC₁₋₆烷基、-N(C₁₋₆烷基)₂、-C₁₋₄烷基-P(=O)-(C₁₋₆烷基)₂和 -P(=O)-(C₁₋₆烷基)₂；

上述各基团中，各个 R^{d1} 各自独立地为 H、C₁₋₆烷基或氘代 C₁₋₆烷基；

- 5 上述各基团中，各个 R^{d1} 各自独立地为 H、C₁₋₆烷基、卤代 C₁₋₆烷基、氘代 C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、卤代 C₁₋₆烷氧基、氘代 C₁₋₆烷氧基、-C₁₋₄烷基-卤代 C₁₋₆烷基、-C₁₋₄烷基-氘代 C₁₋₆烷基、-C₁₋₄烷基-C₁₋₆烷氧基、-C₁₋₄烷基-卤代 C₁₋₆烷氧基、-C₁₋₄烷基-氘代 C₁₋₆烷氧基、C₃₋₆单环杂烷基、-C₁₋₄烷基-C₃₋₆单环杂烷基、-C₁₋₄烷基-O-C₃₋₆单环杂烷基、3 至 6 元单环杂烷基、-C₁₋₄烷基-3 至 6 元单环杂烷基、-C₁₋₄烷基-O-3 至 6 元单环杂烷基、苯基、-C₁₋₄烷基-苯基、5 或 6 元单环杂芳基、-C₁₋₄烷基-5 或 6 元单环杂芳基、8 至 10 元双环杂芳基或 -C₁₋₄烷基-8 至 10 元双环杂芳基；所述 C₃₋₆单环杂烷基、所述 3 至 6 元单环杂烷基、所述苯基、所述 5 或 6 元单环杂烷基、所述 8 至 10 元双环杂芳基任选地被 1 或 2 个选自下组的基团所取代：卤素、羟基、羧基、硝基、C₁₋₆烷基、卤代 C₁₋₆烷基、氘代 C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、卤代 C₁₋₆烷氧基、氘代 C₁₋₆烷氧基、-NH₂、-NHC₁₋₆烷基、-N(C₁₋₆烷基)₂、-C₁₋₄烷基-P(=O)-(C₁₋₆烷基)₂和 -P(=O)-(C₁₋₆烷基)₂；

- 10 上述各基团中，各个 S2 组的基团各自独立地选自下组：氘、氧代(=O)、硫代(=S)、=CR^fR^f、=NR^e、卤素、羟基、羧基、硝基、C₁₋₆烷基、卤代 C₁₋₆烷基、氘代 C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、卤代 C₁₋₆烷氧基、氘代 C₁₋₆烷氧基、-NH₂、-NHC₁₋₆烷基、-N(C₁₋₆烷基)₂、-(C=O)-NHC₁₋₆烷基、-(C=O)-N(C₁₋₆烷基)₂、-C₁₋₄烷基-P(=O)-(C₁₋₆烷基)₂、-P(=O)-(C₁₋₆烷基)₂、-(C=O)C₁₋₆烷基和-SF₅；

- 15 上述各基团中，所述 -C₁₋₄烷基-为未取代的；或者 -C₁₋₄烷基-上的 1、2、3 或 4 个氢原子各自独立地被选自卤素、氰基、羟基、C₁₋₆烷基、卤代 C₁₋₆烷基、氘代 C₁₋₆烷基、-CH₂-羟基、-CH₂-氰基、苯基的基团所取代；或者 C₁₋₄烷基上同一个碳原子的 2 个氢原子同时被 -(CH₂)_j-取代进而形成环烷基，其中 j 为 2、3、4、5 或 6；或者 C₁₋₄烷基上同一个碳原子的 2 个氢原子同时被 =CR^fR^f取代；

上述各基团中，R^e 各自独立地为 H、卤素、C₁₋₆烷基、卤代 C₁₋₆烷基或氘代 C₁₋₆烷基；

上述各基团中，R^f 各自独立地为 H、卤素、C₁₋₆烷基、卤代 C₁₋₆烷基或氘代 C₁₋₆烷基；

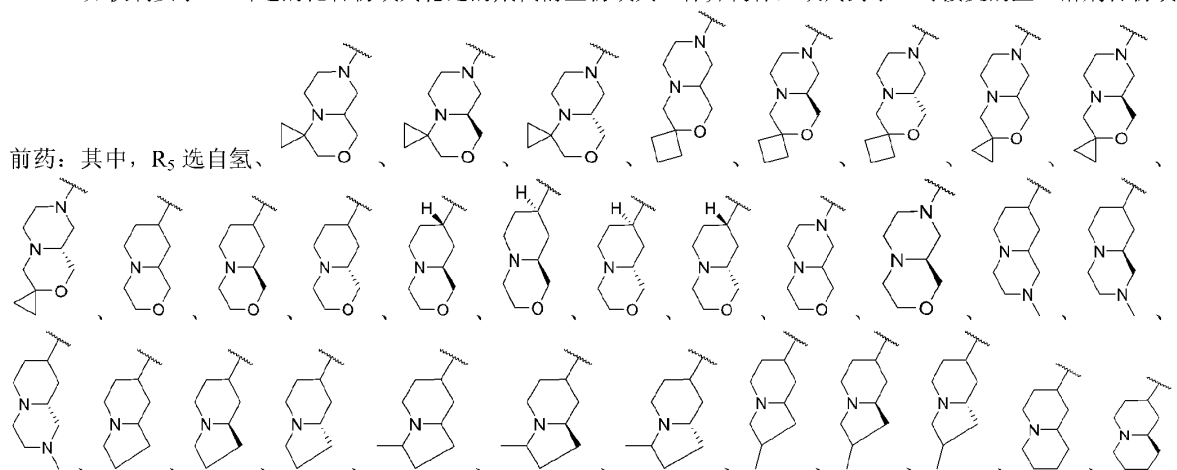
- 20 上述各基团中，所述 3 到 8 元杂烷基、3 到 10 元杂烷基或 3 至 8 元单环杂烷基的一个或多个(如 1、2、3 或 4 个)环原子为选自氮、氧、硫或磷的杂原子；所述 C₁₋₆杂烷基的一个或多个(如 1、2、3 或 4 个)环原子为选自氮、氧、硫或磷的杂原子；所述 7 至 12 元双环杂烷基的一个或多个(如 1、2、3、4 或 5 个)环原子为选自氮、氧、硫或磷的杂原子；所述 3 到 20 元杂烷基的一个或多个(如 1、2、3、4 或 5 个)环原子为选自氮、氧、硫或磷的杂原子；所述 5 或 6 元单环杂芳基的一个或多个(如 1、2、3 或 4 个)环原子为选自氮、氧、硫或磷的杂原子；所述 8 至 10 元双环杂芳基的一个或多个(如 1、2、3、4 或 5 个)环原子为选自氮、氧、硫或磷的杂原子；所述 3 至 6 元单环杂烷基的一个或多个(如 1、2、3 或 4 个)环原子为选自氮、氧、硫或磷的杂原子；所述 5 至 15 元三环杂烷基的一个或多个(如 1、2、3、4 或 5 个)环原子为选自氮、氧、硫或磷的杂原子；

其中，当环原子为硫原子时，该硫原子任选地被一个或两个选自氧代和=NR^e的基团取代；R^e 定义同前；

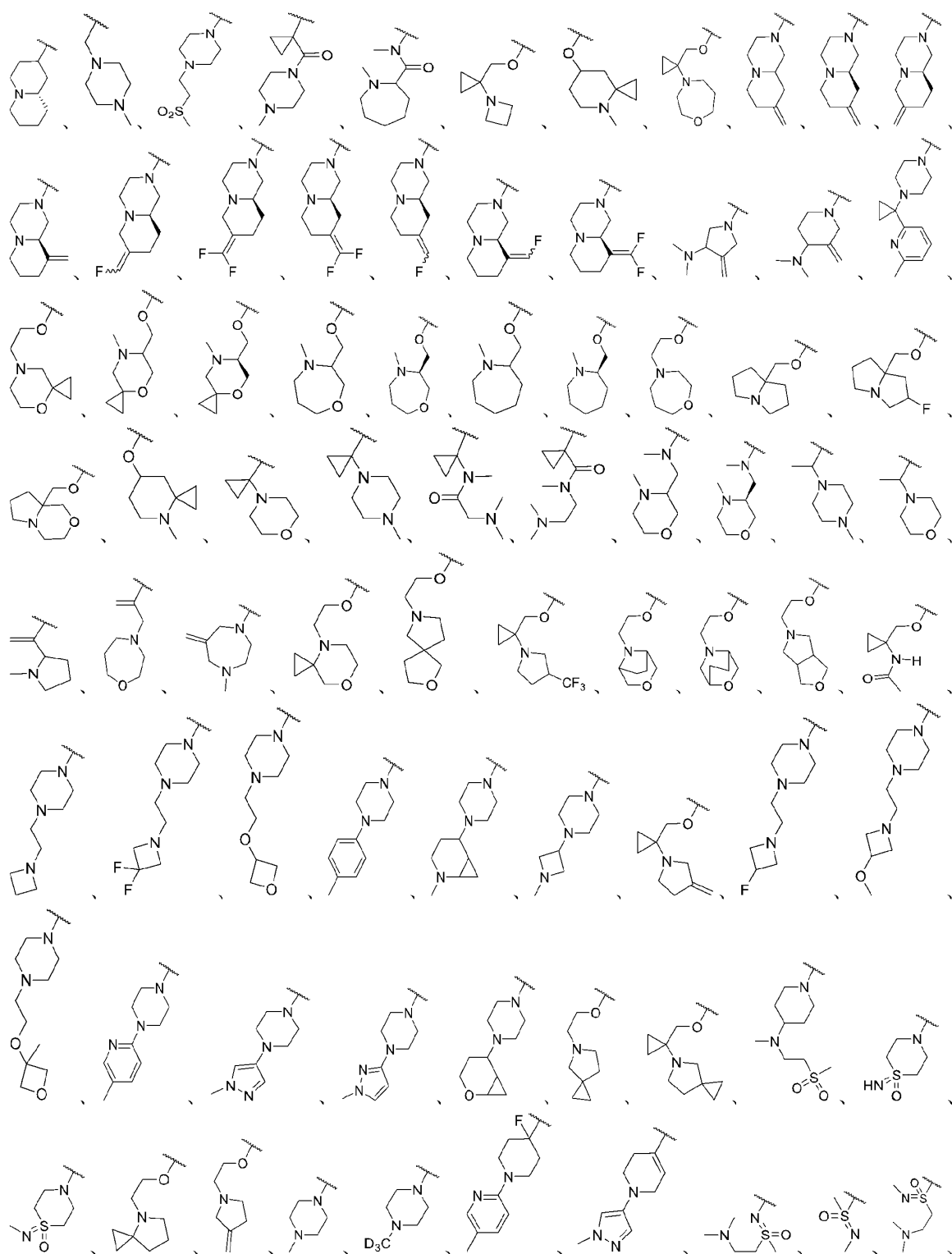
其中，当环原子为磷原子时，该磷原子任选地被一个或两个选自氧代和=NR^e的基团取代；R^e 定义同前。

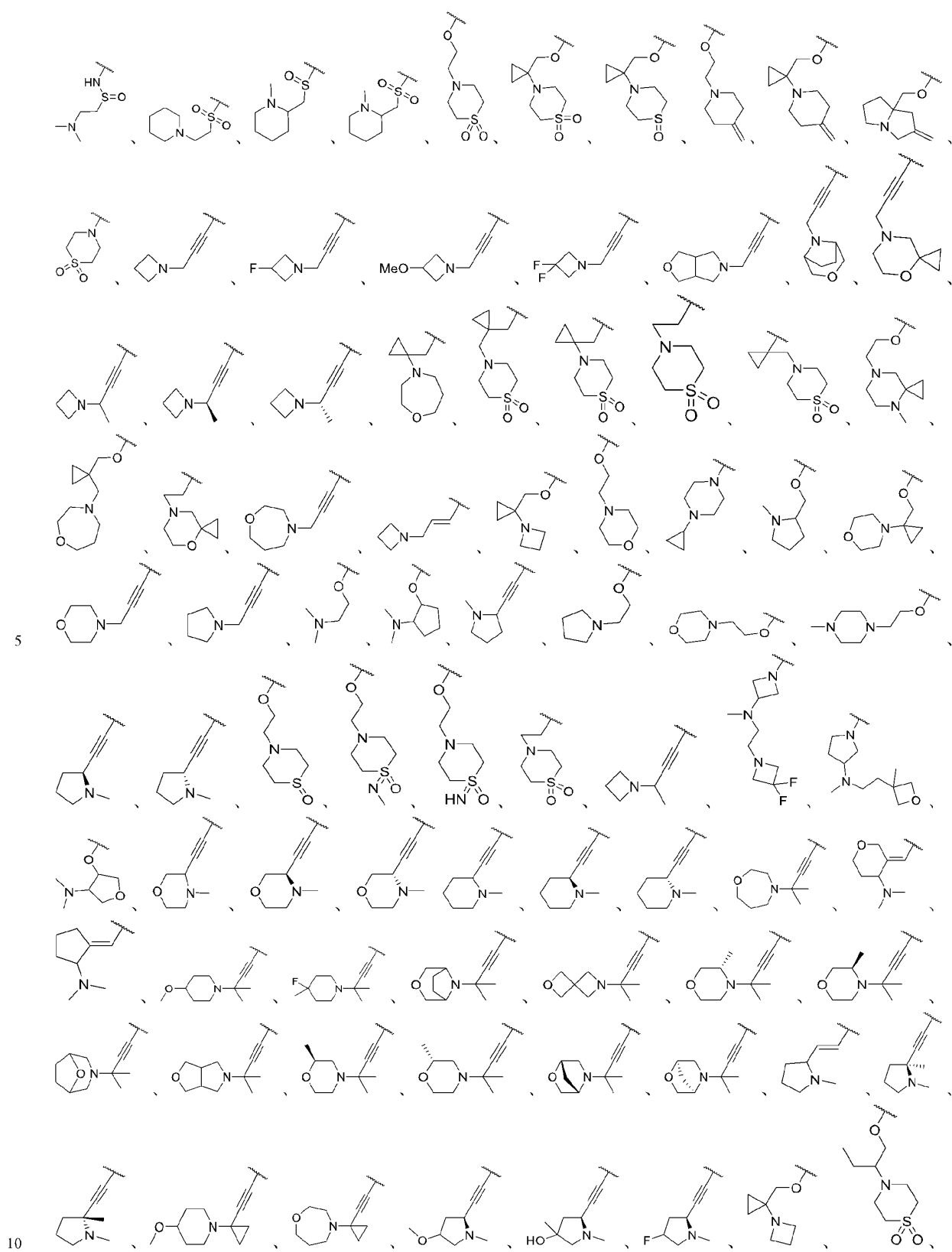
- 35 6. 如权利要求 1 所述的化合物或其稳定的氘代衍生物或其立体异构体，或其药学上可接受的盐、溶剂合物或前药；其中，R_{4a} 为 -C₁₋₆烷基-C₁₋₆烷氧基。

7. 如权利要求 1 所述的化合物或其稳定的氘代衍生物或其立体异构体，或其药学上可接受的盐、溶剂合物或

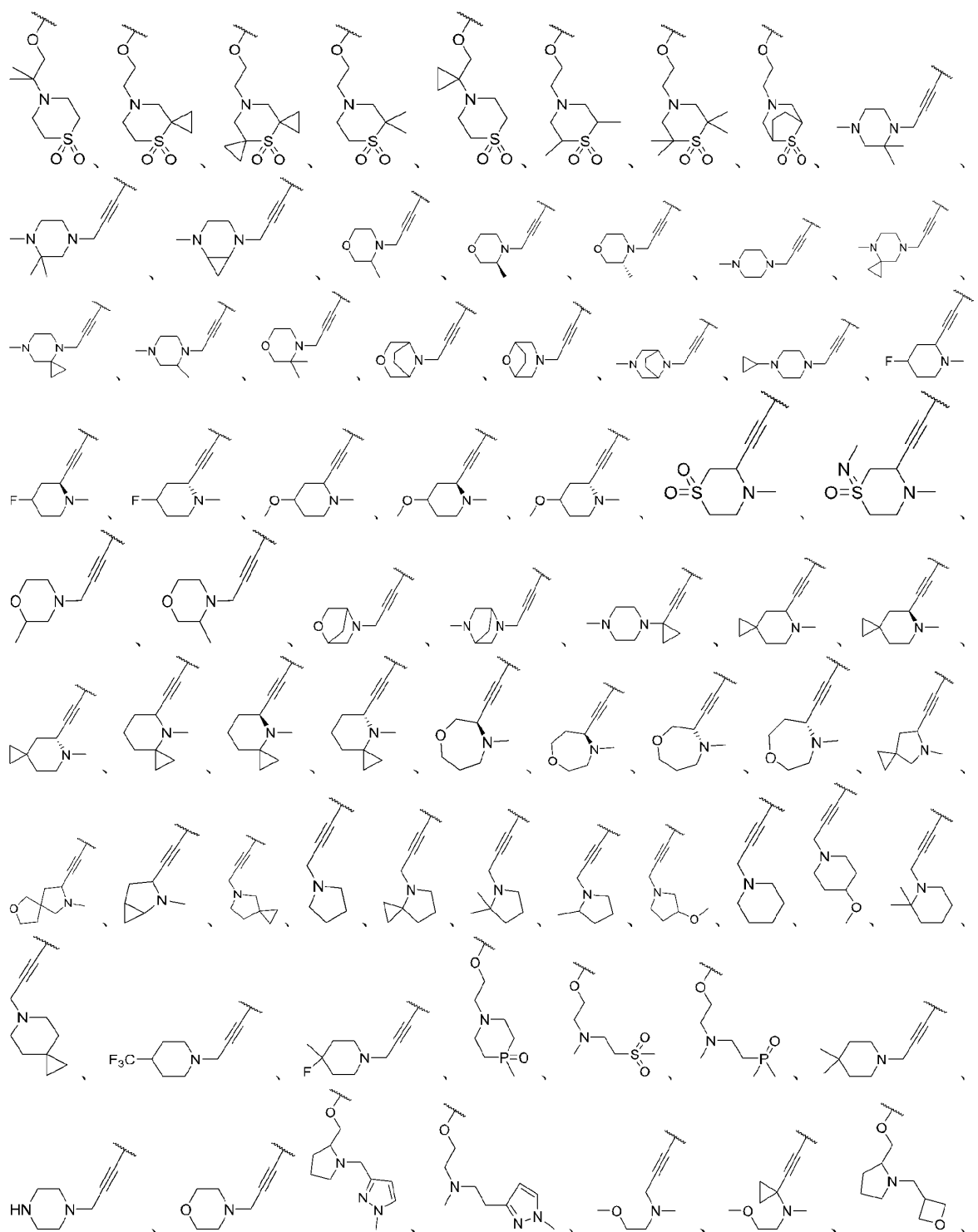


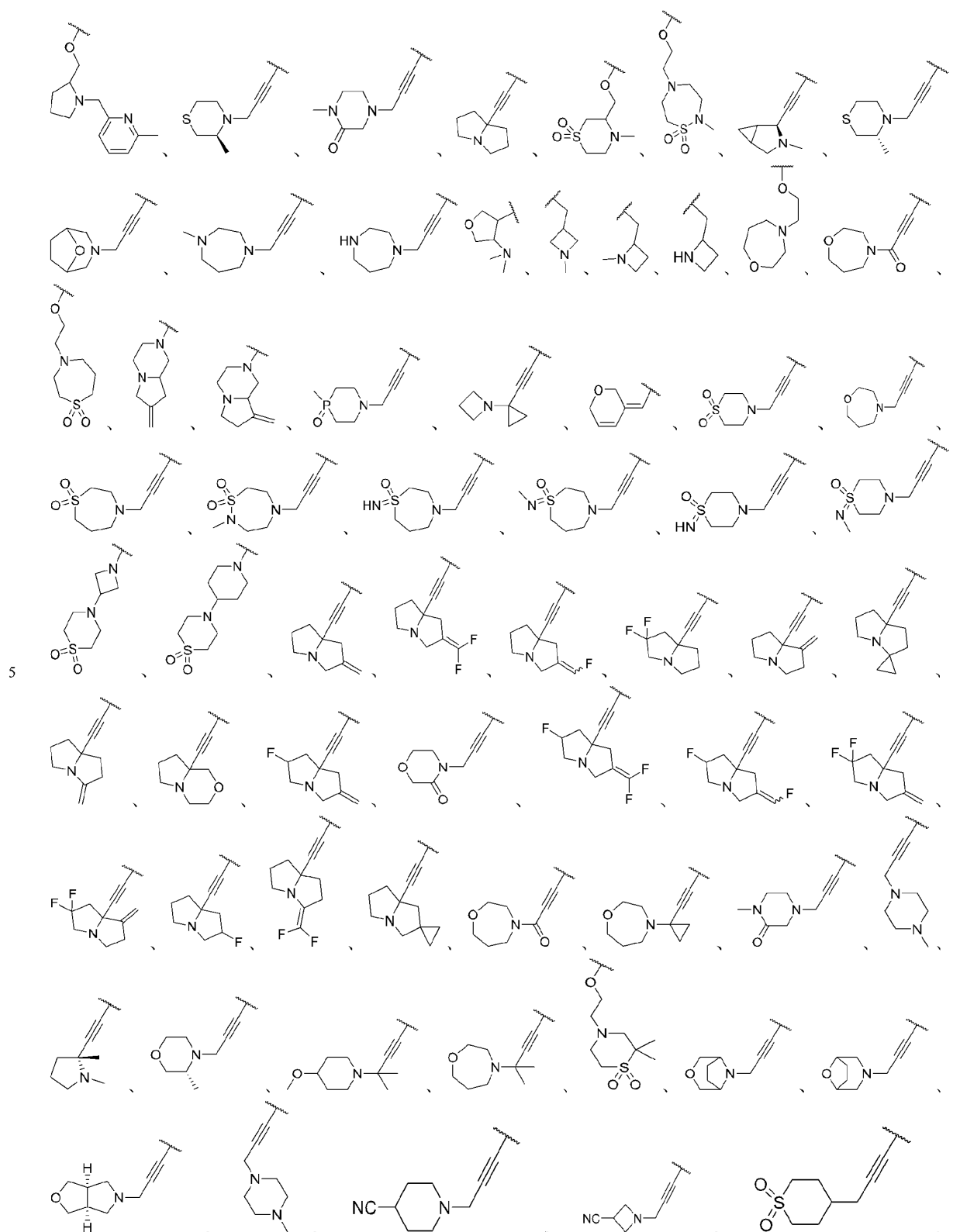
5

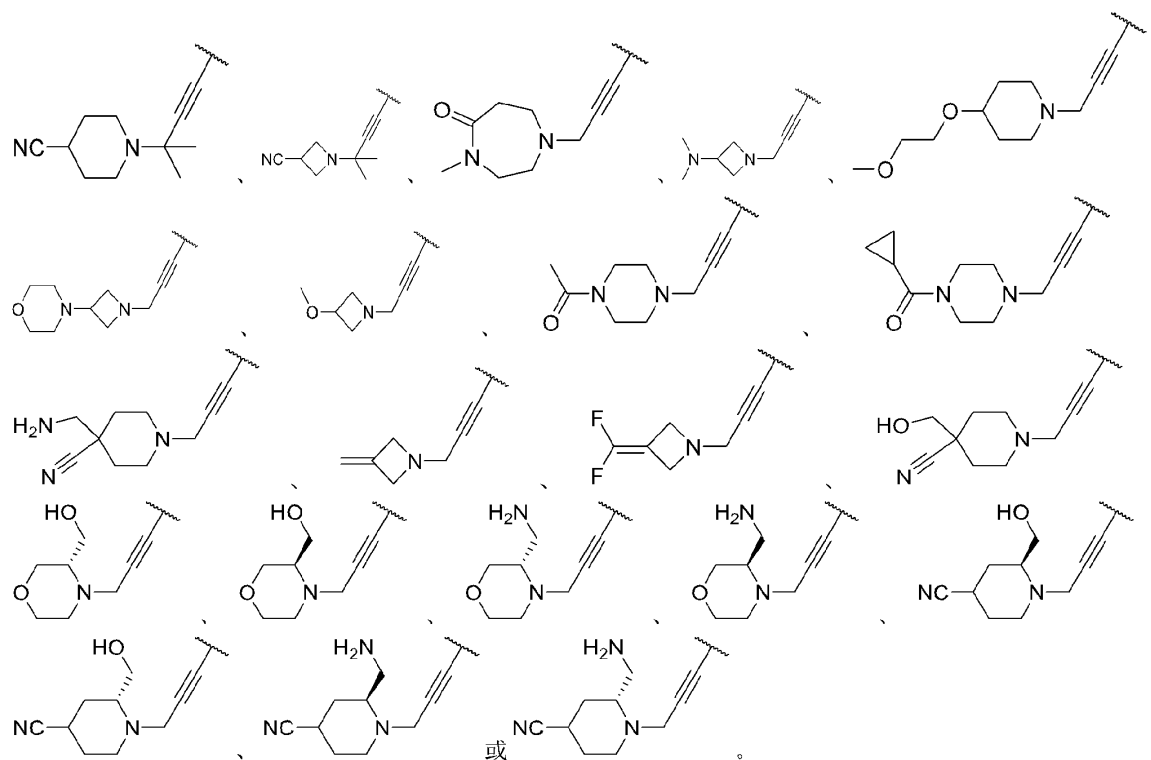




5



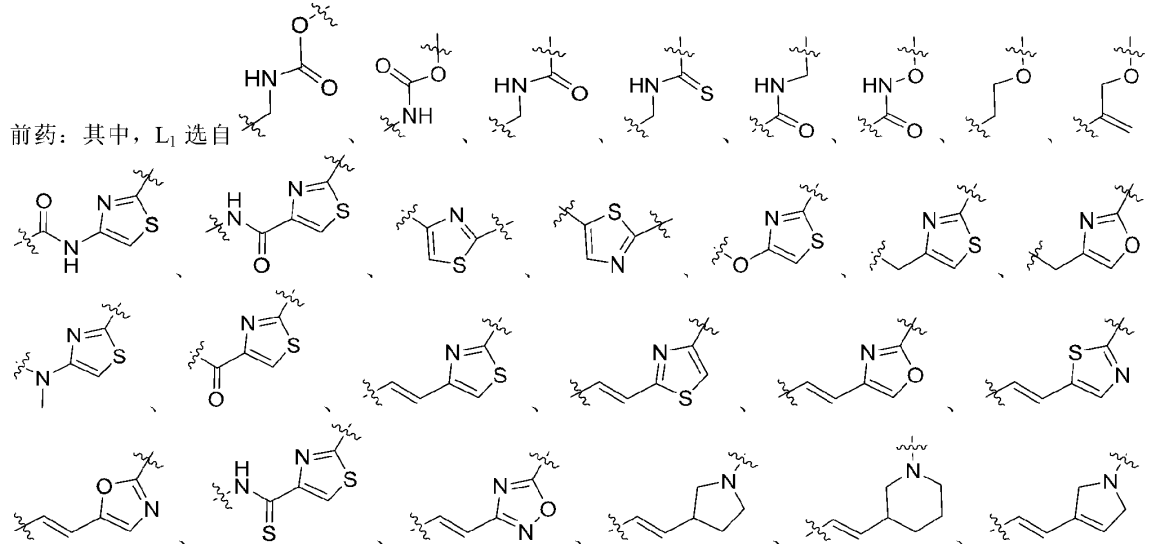


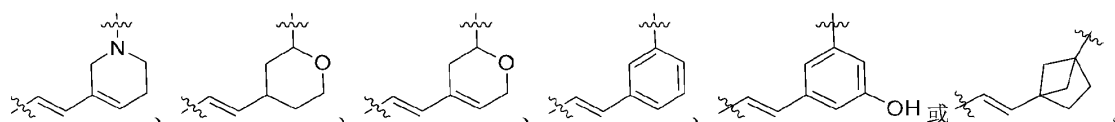


8. 如权利要求 1 所述的化合物或其稳定的氘代衍生物或其立体异构体，或其药学上可接受的盐、溶剂合物或前药：其中， R_3 为氢、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、氘代 C_{1-6} 烷基或 C_{3-6} 环烷基。

10 9. 如权利要求 1 所述的化合物或其稳定的氘代衍生物或其立体异构体，或其药学上可接受的盐、溶剂合物或前药：其中， R_1 为氢； R_2 为氢。

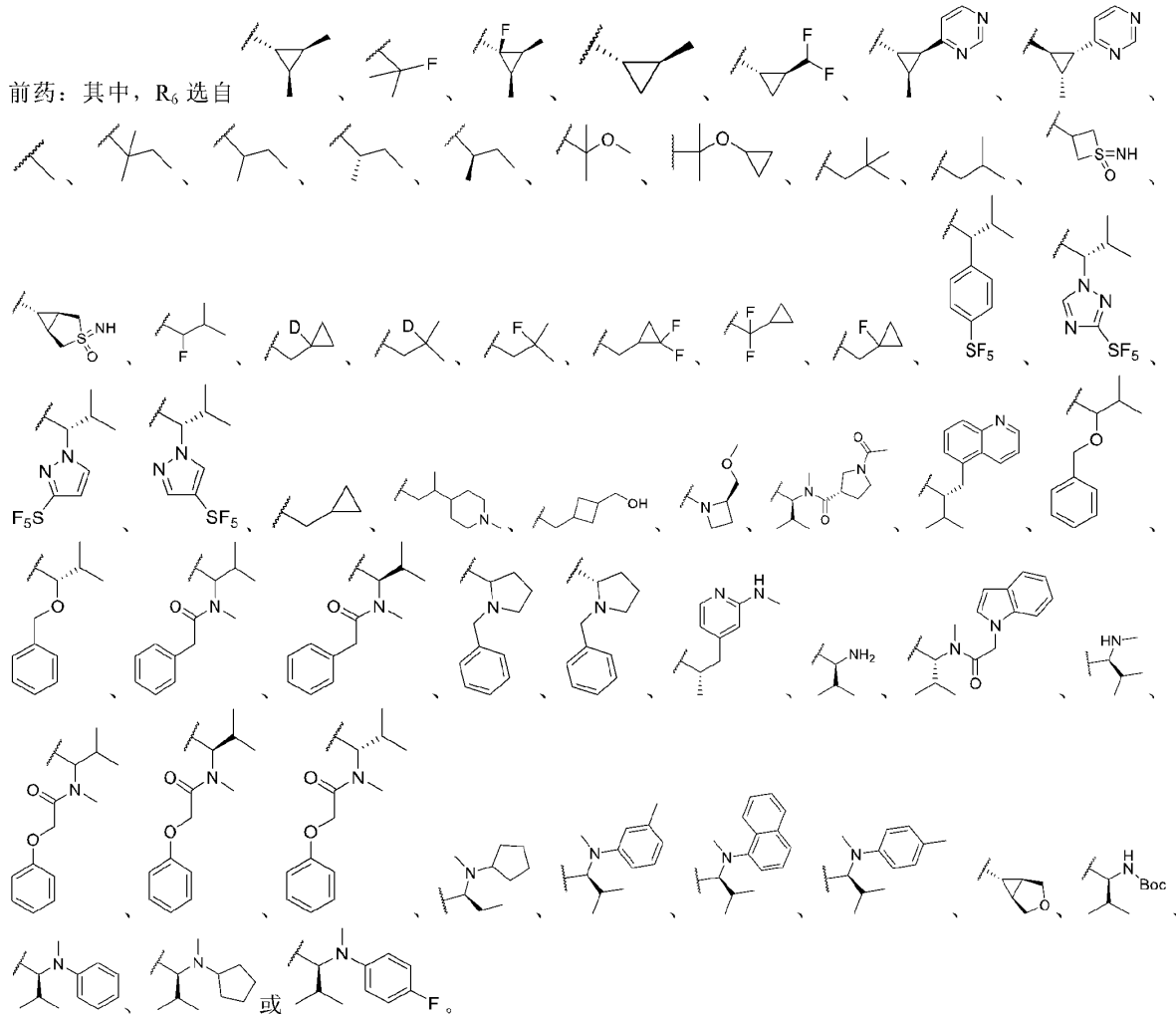
10. 如权利要求 1 所述的化合物或其稳定的氘代衍生物或其立体异构体，或其药学上可接受的盐、溶剂合物或





11. 如权利要求 1 所述的化合物或其稳定的氘代衍生物或其立体异构体, 或其药学上可接受的盐、溶剂合物或

前药: 其中, R_6 选自



12. 如权利要求 1 所述的化合物或其稳定的氘代衍生物或其立体异构体, 或其药学上可接受的盐、溶剂合物或前药: 其中, 所述化合物选自表 A、表 B 或表 C。

13. 一种药物组合物, 所述药物组合物包括权利要求 1 至 12 中任一项所述化合物或其稳定的氘代衍生物或其立体异构体, 或其药学上可接受的盐、溶剂合物或前药; 以及药学可接受的载体。

14. 如权利要求 1 至 12 中任一项所述化合物或其稳定的氘代衍生物或其立体异构体, 或其药学上可接受的盐、溶剂合物或前药或如权利要求 13 所述药物组合物在制备预防和/或治疗与 RAS 蛋白活性相关的疾病或病症的药物中的用途。

15. 如权利要求 14 所述的用途, 其中, 所述与 RAS 蛋白活性相关的疾病或病症为癌症。

16. 如权利要求 15 所述的用途, 其中, 所述癌症为胰腺癌、结肠直肠癌、非小细胞肺癌、急性骨髓性白血病、多发性骨髓瘤、甲状腺腺癌、骨髓发育不良综合征、鳞状细胞肺癌、食道癌、卵巢癌、子宫癌、黑色素瘤、膀胱癌或头颈癌。