

IRAK 降解剂及其用途

本申请要求于 2023 年 09 月 21 日提交中国专利局的申请号为 202311229384X 名称为 IRAK4 降解剂及其用途、2024 年 04 月 24 日提交中国专利局的申请号为 202410504738.5 名称为 IRAK 降解剂及其用途的中国专利申请的优先权，其全部内容通过引用结合在本申请中。

技术领域

本发明属于医药领域，具体涉及一类具有 IRAK 降解作用的化合物及其在制备药物中的用途。

背景技术

蛋白质降解是一种高度受调和必需的维持细胞稳态的进程。泛素-蛋白水解酶复合体通路(Ubiquitin-proteasome pathway, UPP)在体内的作用在于将过量蛋白质的选择性鉴别和去除，并且使错误折叠或异常蛋白质降解。泛素分子通过 E3 泛素连接酶与末端赖氨酸残基通过共价键进行连接，从而对蛋白质进行标记再通过蛋白酶体进行降解成为小肽，并最终消化成其组成氨基酸，产生的氨基酸再用作新蛋白质的构建模块。UPP 在多个细胞过程的占有中心地位，并且如果有缺陷或不平衡，那么其引起多种疾病的发病机理。UPP 是调节几乎所有细胞进程的核心，所述细胞进程包括抗原加工、凋亡、细胞器生物发生、细胞周期、DNA 转录和修复、分化和发育、免疫反应和炎症、神经和肌肉退化、神经网络的形态发生、细胞表面受体的调节、离子通道和分泌途径、对应激和细胞外调节剂的响应、核糖体生物发生和病毒感染。有缺陷的蛋白酶体降解与多种临床病症有关，所述病症包括阿尔茨海默病、帕金森病、亨廷顿病、肌营养不良、心血管疾病和癌症等。

蛋白降解靶向嵌合体 (PROTAC) 是一种有效的降解致病蛋白的手段，将与靶蛋白可结合的小分子通过链接部分与 E3 连接酶包括 CRBN、VHL、MDM2、DRAF 等可结合的小分子形成异双功能分子，通过模拟泛素-蛋白酶体途径 (UPP) 将目标蛋白泛素化，从而实现蛋白酶体对目标蛋白的降解。相比小分子抑制剂，蛋白降解靶向嵌合体一个潜在的优势在于其可以除去致病蛋白所有的功能。

目前发现有超过 600 种 E3 泛素连接酶促进不同蛋白质的体内泛素化，其可分为四个家：HECT 结构域 E3 家族、U-box E3 家族、单体 RING E3 家族和多亚基 E3 家族。Cereblon (CRBN)连接酶是 PROTAC 技术中应用最为广泛的 E3 连接酶。Cereblon 属于 Cullin RING

E3 泛素连接酶，是一种 442 个氨基酸的蛋白质，形成 Cullin-4-RING E3 ubiquitin ligase (CRL4)复合物，并与适配器蛋白受损的 DNA 结合蛋白 1 (DDB1) 相互作用。在 CRL4 复合物中，CRBN 充当底物特异性受体。已知的 CRBN 配体包括沙利度胺和其他衍生的免疫调节酰亚胺药物。CRBN 与配体结合后，CRBN 的 E3 泛素连接酶活性被重新调节，导致转录因子 Ikaros 和 Aiolos 的募集增加，从而引发随后的泛素化和蛋白酶体降解。目前，CRBN 作为 PROTAC 中的 E3 连接酶，已经成功地用于靶向 30 多种不同的蛋白质，包括与各种癌症有关的蛋白质(Sun X. et al., 2019)、免疫功能紊乱相关蛋白质(Bassi et al., 2018)、神经退行性疾病相关蛋白(Silva et al., 2019)和丙型肝炎病毒蛋白(de Wispelaere et al., 2019)。大多数以 CRBN 为靶向的 PROTAC 采用泊马利多明、4-羟基沙利度胺、烷基连接的沙利度胺衍生物或来那度胺的衍生物。然而，开发更优的 CRBN 配体是可能的。这些全新的 CRBN 配体将为 PROTAC 技术的发展提供了更多的选择。

IRAK4 属于一种丝氨酸/苏氨酸激酶，是介导白介素-1 (IL-1) 受体家族 (IL-1, IL-18 和 IL-33 受体) 和病原体识别 Toll 样受体 (TLR) 信号的关键蛋白。研究表明，当识别外来病原体和炎症应激时，在胞外配体作用下，白介素-1 受体或 TLR 受体招募衔接蛋白髓样分化初级反应蛋白 (Myd88)，进而与 IRAK4 形成复合物，激活 NF- κ B 轻链增强子和激活蛋白 1 (AP-1)，导致细胞产生各种炎症因子的，如肿瘤坏死因子 α (TNF α)、IL-6 等，从而诱发各种免疫性疾病，如银屑病、化脓性汗腺炎、特异性皮炎、类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮等的发生。此外，IRAK4 已被证实与淋巴细胞性白血病和淋巴瘤、阿尔茨海默病、纤维化疾病有关。因此，IRAK4 是一个极具吸引力药物开发靶标。

现阶段，各大制药公司，包括辉瑞 (Pfizer)、吉利德 (Gilead)、拜耳 (Bayer)、居里 (Curis) 等相继推进 IRAK4 小分子抑制剂进入临床，用于血液瘤、银屑病、类风湿性关节炎、肠炎、系统性红斑狼疮等。其中，辉瑞公司研究的 IRAK4 抑制剂 PF-06650833 进入了二期临床研究阶段。早期的临床结果表明，PF-06650833 有良好的安全性，药效显示 PF-06650833 能够抑制 IRAK4 所介导的炎症通路，这些临床数据充分说明了 IRAK4 是一个经临床验证的成药靶点，有望治疗多种疾病。

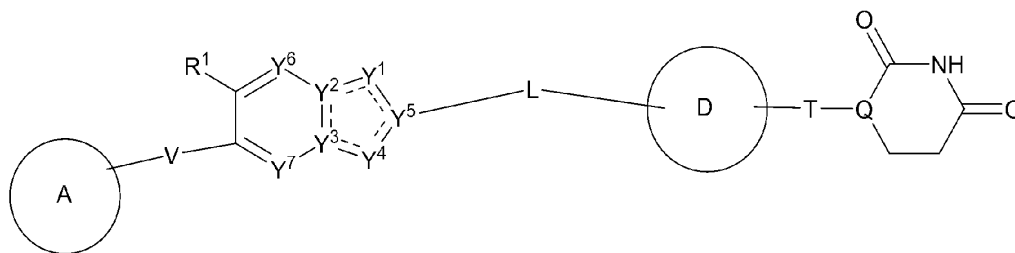
近来研究表明，除了 IRAK4 的激酶活性介导的炎症信号通路，IRAK4 蛋白骨架同样可激活某些炎症信号通路。在人皮肤成纤维细胞中，通过 ATP 竞争性的小分子抑制 IRAK4 不能够有效抑制 IL-1 β 刺激下 IL-6 和 TNF- α 的释放。这意味着，虽然 ATP 竞争性抑制剂可以抑制 IRAK4 的激酶活性，但可能无法完全破坏其蛋白骨架功能，从而影响对 IL-6 和 TNF- α 释放的抑制效果。此外，IRAK4 的敲除可有效去除 IL-1、IL-8 及 TLR 配体介导的

炎症反应。因此，通过 ATP 竞争性的小分子抑制剂不能够完全去除由 IRAK4 蛋白介导的炎症信号通路。由此可见，通过小分子抑制剂靶向 IRAK4 有其治疗局限性。

蛋白降解靶向嵌合体 (PROTAC) 是一种有效的降解致病蛋白的手段，将与目标蛋白可结合的小分子通过链接部分与 E3 连接酶包括 CRBN、VHL、MDM2、DRAF 等可结合的小分子形成异双功能分子，通过模拟泛素-蛋白酶体途径 (UPP) 将目标蛋白泛素化，从而实现蛋白酶体对目标蛋白的降解。相比小分子抑制剂，蛋白降解靶向嵌合体一个潜在的优势在于其可以除去致病蛋白所有的功能。此外，GSK 的科学家证明了将 IRAK4 小分子抑制剂通过链接片段与 E3 连接酶 CRBN 及 VHL 的配体相结合组成蛋白降解靶向嵌合体 (PROTAC) 可实现 IRAK4 蛋白的降解。同时 Kymera 及 Avinas 针对 IRAK4 进行了相应的 PROTAC 设计。这些新兴的技术为靶向 IRAK4 提供了一种全新的治疗手段。

发明内容

本发明首先提供了一种式 I 所示的化合物、或其立体异构体、或其氘代化合物、或其药学上可接受的盐：



式 I

其中，

V 选自 -C(O)NH- 或 -NHC(O)-；

T 选自 -NH- 或化学键；

===== 表示单键或双键；

Y²、Y³ 分别独立选自 C 或 N；

Y¹、Y⁴ 分别独立选自 CR^Y、CR^YR^Y、N、NR^Y、O、S、C(O)、S(O) 或 S(O)₂；

Y⁵ 选自 C 或 N；

Y⁶、Y⁷ 分别独立选自 CR⁴ 或 N；

每个 R^Y 选自氢、氘、卤素、氰基、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、卤素取代的 C₁₋₆ 烷基、卤素取代的 C₂₋₆ 烯基、卤素取代的 C₂₋₆ 炔基；

Q 选自 CR^Q 或 N；

R^Q 选自氢、氘、卤素、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤素取代的 C_{1-6} 烷基、卤素取代的 C_{1-6} 烷氧基；

A环选自5-10元芳杂环；其中，所述芳杂环任选被1个、2个或3个 R^{A1} 取代；

每个 R^{A1} 分别独立选自氢、氘、卤素、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、卤素取代的 C_{1-6} 烷基、卤素取代的 C_{2-6} 烯基、卤素取代的 C_{2-6} 炔基、 $-C_{0-2}$ 亚烷基- OR^{A2} 、 $-C_{0-2}$ 亚烷基- $NR^{A2}R^{A3}$ 、 $-C_{0-2}$ 亚烷基-3~10元碳环基、 $-C_{0-2}$ 亚烷基-4~10元杂环基；

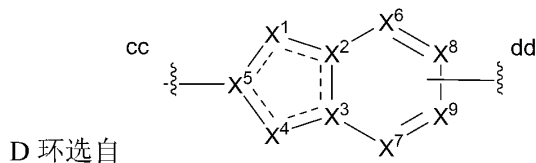
R^{A2} 、 R^{A3} 分别独立选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、卤素取代的 C_{1-6} 烷基、卤素取代的 C_{2-6} 烯基、卤素取代的 C_{2-6} 炔基、氘代 C_{1-6} 烷基、氘代 C_{2-6} 烯基、氘代 C_{2-6} 炔基；

R^1 、 R^4 分别独立选自为氢、氘、卤素、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、卤素取代的 C_{1-6} 烷基、卤素取代的 C_{2-6} 烯基、卤素取代的 C_{2-6} 炔基、 $-C_{0-2}$ 亚烷基- OR^{11} 、 $-C_{0-2}$ 亚烷基- $NR^{11}R^{12}$ 、 $-C_{0-2}$ 亚烷基- $NR^{11}C(O)R^{12}$ 、 $-C_{0-2}$ 亚烷基- $C(O)R^{11}$ 、 $-C_{0-2}$ 亚烷基- $C(O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-C_{0-2}$ 亚烷基-3~10元碳环基、 $-C_{0-2}$ 亚烷基-4~10元杂环基、 $-C_{0-2}$ 亚烷基-4~10元桥环、 $-C_{0-2}$ 亚烷基-4~10元桥杂环、 $-C_{0-2}$ 亚烷基-5~12元螺环、 $-C_{0-2}$ 亚烷基-5~12元螺杂环、 $-C_{0-2}$ 亚烷基-6~10元芳环、 $-C_{0-2}$ 亚烷基-5~10元芳杂环；其中，所述碳环基、杂环基、桥环、桥杂环、螺环、螺杂环、芳环、芳杂环任选被1个、2个或3个 R^{13} 取代；

R^{11} 、 R^{12} 分别独立选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、卤素取代的 C_{1-6} 烷基、卤素取代的 C_{2-6} 烯基、卤素取代的 C_{2-6} 炔基、氘代 C_{1-6} 烷基、氘代 C_{2-6} 烯基、氘代 C_{2-6} 炔基；

每个 R^{13} 分别独立选自氢、氘、卤素、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、卤素取代的 C_{1-6} 烷基、卤素取代的 C_{2-6} 烯基、卤素取代的 C_{2-6} 炔基、 $-C_{0-2}$ 亚烷基- OR^{14} 、 $-C_{0-2}$ 亚烷基- $NR^{14}R^{15}$ 、 $-C_{0-2}$ 亚烷基- $NR^{14}C(O)R^{15}$ 、 $-C_{0-2}$ 亚烷基- $C(O)R^{14}$ 、 $-C_{0-2}$ 亚烷基- $C(O)NR^{14}R^{15}$ ；

R^{14} 、 R^{15} 分别独立选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、卤素取代的 C_{1-6} 烷基、卤素取代的 C_{2-6} 烯基、卤素取代的 C_{2-6} 炔基、氘代 C_{1-6} 烷基、氘代 C_{2-6} 烯基、氘代 C_{2-6} 炔基；



；其中cc端与L相连，dd端与Q相连；

-----表示单键或双键；

X^2 、 X^3 分别独立选自 C 或 N；

X^1 、 X^4 分别独立选自 CR^X 、 $CR^X R^X$ 、N、 NR^X 、O、S、 $C(O)$ 、 $S(O)$ 或 $S(O)_2$ ；

X^5 选自 C 或 N；

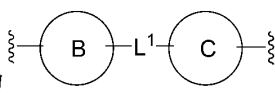
X^6 、 X^7 分别独立选自 CR^2 或 N；

X^8 、 X^9 分别独立选自 C、 CR^2 或 N；

每个 R^X 选自氢、氘、卤素、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、卤素取代的 C_{1-6} 烷基、卤素取代的 C_{2-6} 烯基、卤素取代的 C_{2-6} 炔基；

每个 R^2 分别独立选自氢、氘、卤素、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、卤素取代的 C_{1-6} 烷基、卤素取代的 C_{2-6} 烯基、卤素取代的 C_{2-6} 炔基、 $-C_{0-2}$ 亚烷基- OR^{21} 、 $-C_{0-2}$ 亚烷基- $NR^{21}R^{22}$ 、 $-C_{0-2}$ 亚烷基-3~10 元碳环基、 $-C_{0-2}$ 亚烷基-4~10 元杂环基；

R^{21} 、 R^{22} 分别独立选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、卤素取代的 C_{1-6} 烷基、卤素取代的 C_{2-6} 烯基、卤素取代的 C_{2-6} 炔基、氘代 C_{1-6} 烷基、氘代 C_{2-6} 烯基、氘代 C_{2-6} 炔基；

L 为 ，其中 B 环与 R^1 端芳杂环氮原子相连，C 环与 D 环相连；

B 环选自 3~10 元碳环基、4~10 元杂环基、4~10 元桥环、4~10 元桥杂环、5~12 元螺环、5~12 元螺杂环、6~10 元芳环、5~10 元芳杂环；其中，所述碳环基、杂环基、桥环、桥杂环、螺环、螺杂环、芳环、芳杂环任选被 1 个、2 个或 3 个 R^B 取代；

优选地，B 环选自 4 元碳环基、5 元碳环基、6 元碳环基、7 元碳环基、4 元杂环基、5 元杂环基、6 元杂环基、7 元杂环基、8 元杂环基、5 元桥环、6 元桥环、7 元桥环、8 元桥环、5 元桥杂环、6 元桥杂环、7 元桥杂环、8 元桥杂环、7 元螺环、8 元螺环、9 元螺环、10 元螺环、11 元螺环、7 元螺杂环、8 元螺杂环、9 元螺杂环、10 元螺杂环、11 元螺杂环；其中，所述碳环基、杂环基、桥环、桥杂环、螺环、螺杂环任选被 1 个、2 个或 3 个 R^B 取代；

C 环选自 3~10 元碳环基、4~10 元杂环基、4~10 元桥环、4~10 元桥杂环、5~12 元螺环、5~12 元螺杂环、6~10 元芳环、5~10 元芳杂环；其中，所述碳环基、杂环基、桥环、桥杂环、螺环、螺杂环、芳环、芳杂环任选被 1 个、2 个或 3 个 R^C 取代；

优选地，C 环选自 4 元碳环基、5 元碳环基、6 元碳环基、7 元碳环基、4 元杂环基、5 元杂环基、6 元杂环基、7 元杂环基、8 元杂环基、5 元桥环、6 元桥环、7 元桥环、8

元桥环、5元桥杂环、6元桥杂环、7元桥杂环、8元桥杂环、7元螺环、8元螺环、9元螺环、10元螺环、11元螺环、7元螺杂环、8元螺杂环、9元螺杂环、10元螺杂环、11元螺杂环；其中，所述碳环基、杂环基、桥环、桥杂环、螺环、螺杂环任选被1个、2个或3个 R^C 取代；

R^B 、 R^C 分别独立选自氢、氘、卤素、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、卤素取代的 C_{1-6} 烷基、卤素取代的 C_{2-6} 烯基、卤素取代的 C_{2-6} 炔基、 $-C_{0-2}$ 亚烷基- OR^{B1} 、 $-C_{0-2}$ 亚烷基- $NR^{B1}R^{B2}$ ；

R^{B1} 、 R^{B2} 分别独立选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、卤素取代的 C_{1-6} 烷基、卤素取代的 C_{2-6} 烯基、卤素取代的 C_{2-6} 炔基、氘代 C_{1-6} 烷基、氘代 C_{2-6} 烯基、氘代 C_{2-6} 炔基；

L^1 选自化学键、 C_{1-6} 亚烷基、 C_{2-6} 亚烯基、 C_{2-6} 亚炔基；其中所述亚烷基、亚烯基、亚炔基中的碳原子可任选被1个、2个或3个杂原子取代，所述亚烷基、亚烯基、亚炔基任选被1个、2个或3个 R^{L1} 取代；

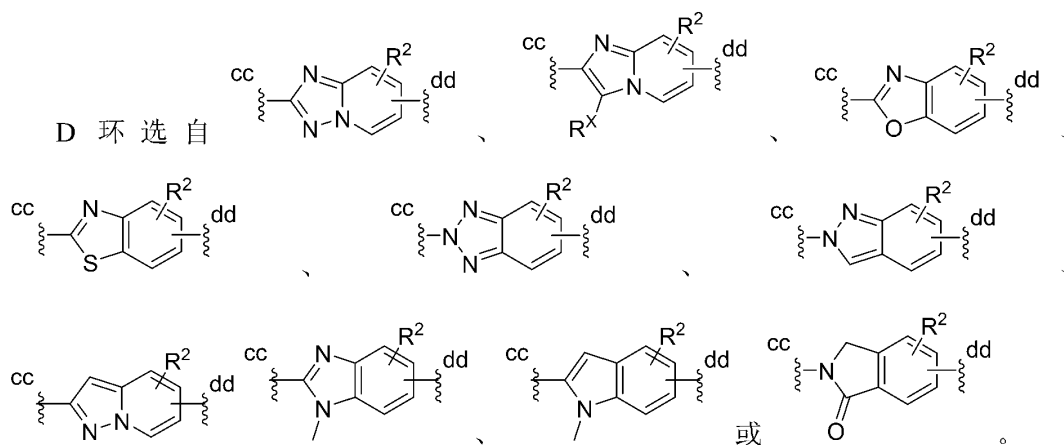
每个 R^{L1} 分别独立选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、卤素取代的 C_{1-6} 烷基、卤素取代的 C_{2-6} 烯基、卤素取代的 C_{2-6} 炔基、氘代 C_{1-6} 烷基、氘代 C_{2-6} 烯基、氘代 C_{2-6} 炔基。

在本发明的一些实施方案中，

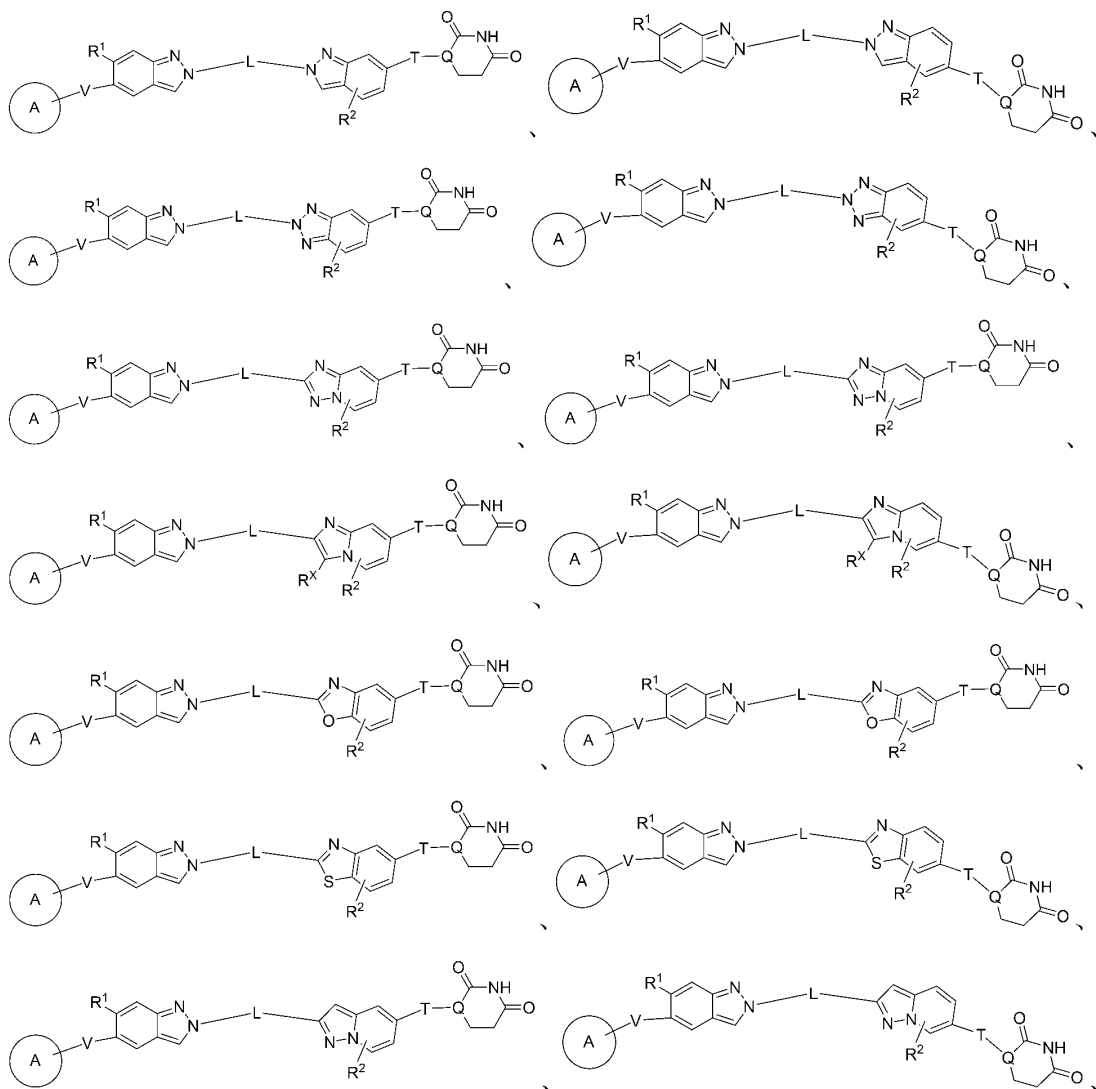
Y^1 选自N， Y^2 选自C， Y^3 选自C， Y^4 选自CH， Y^5 选自N， Y^6 选自CH， Y^7 选自CH；
或 Y^1 选自N， Y^2 选自C， Y^3 选自N， Y^4 选自CH， Y^5 选自C， Y^6 选自CH， Y^7 选自CH；
或 Y^1 选自N， Y^2 选自C， Y^3 选自N， Y^4 选自N， Y^5 选自C， Y^6 选自CH， Y^7 选自CH；
或 Y^1 选自N， Y^2 选自C， Y^3 选自N， Y^4 选自CH， Y^5 选自C， Y^6 选自CH， Y^7 选自N；
或 Y^1 选自N， Y^2 选自C， Y^3 选自N， Y^4 选自CH， Y^5 选自C， Y^6 选自N， Y^7 选自CH；

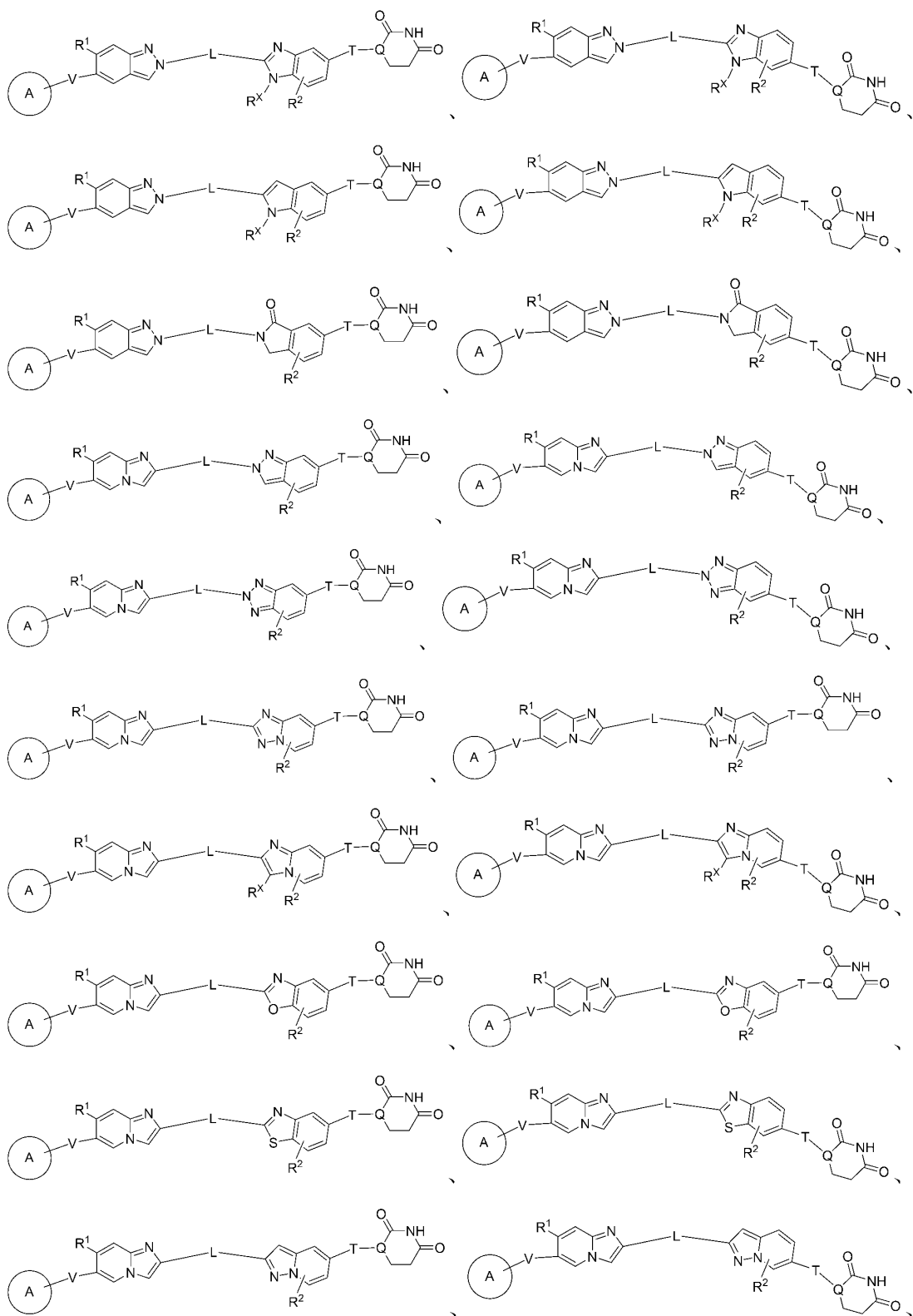
在本发明的一些实施方案中，

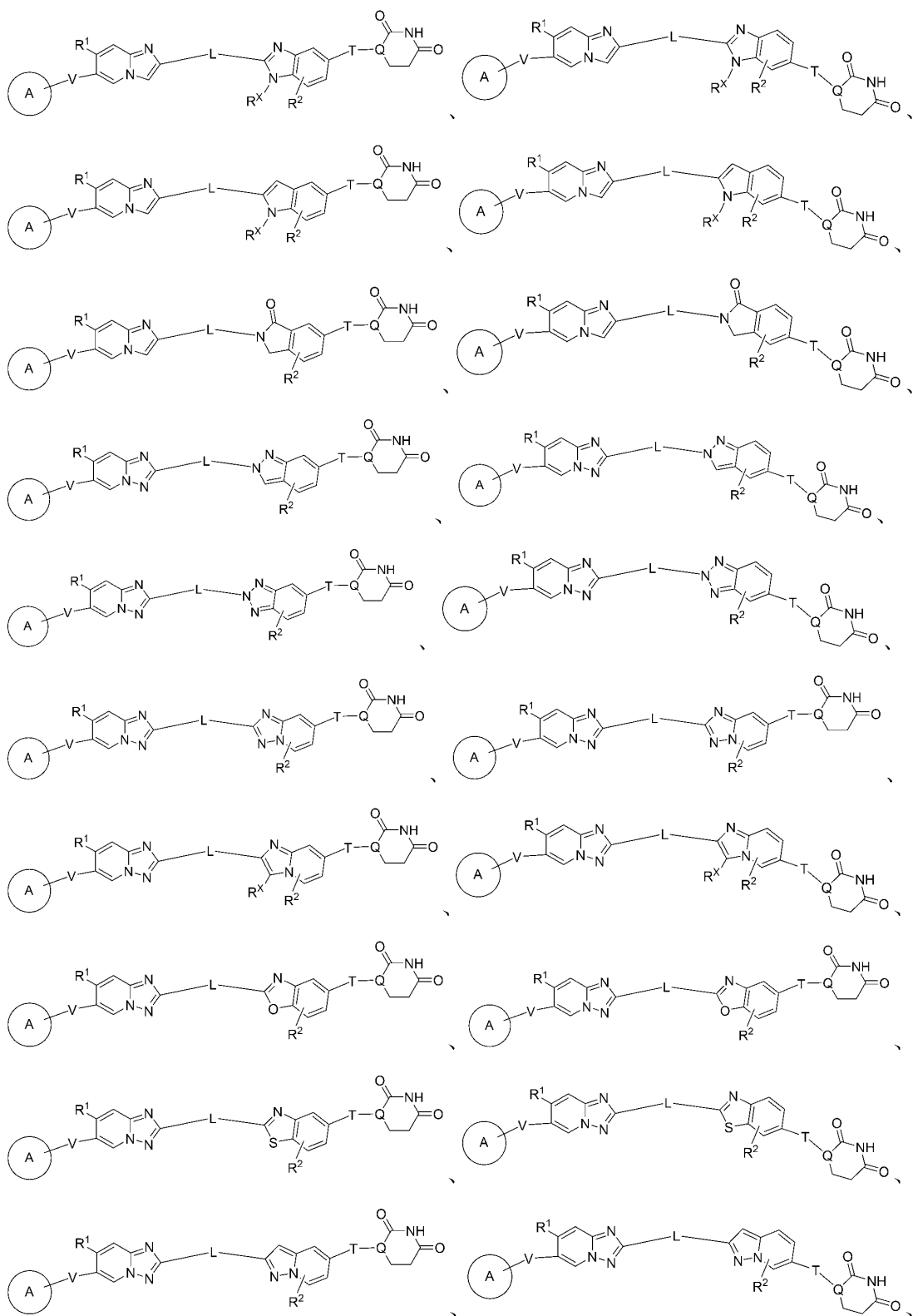
D 环选自

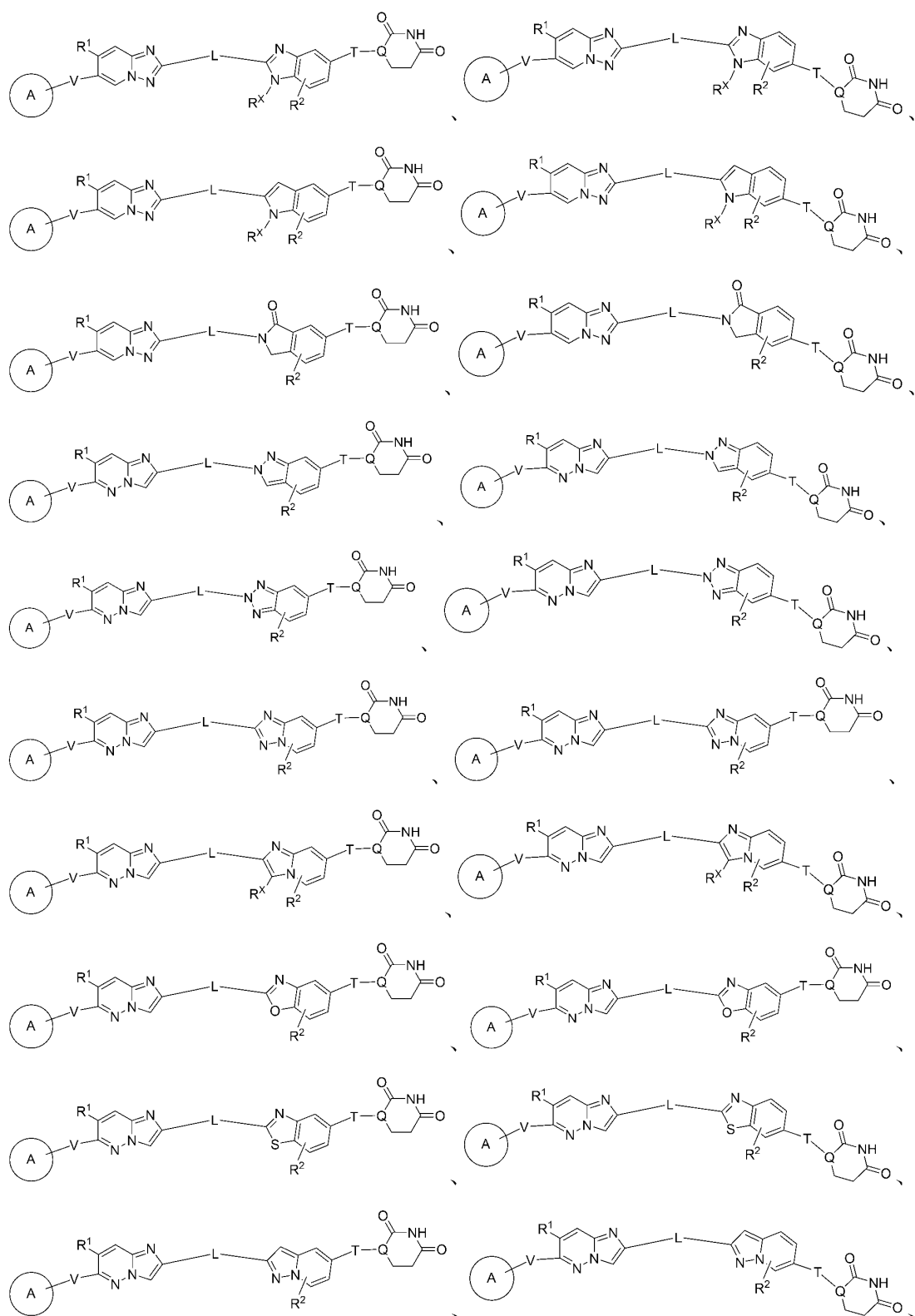


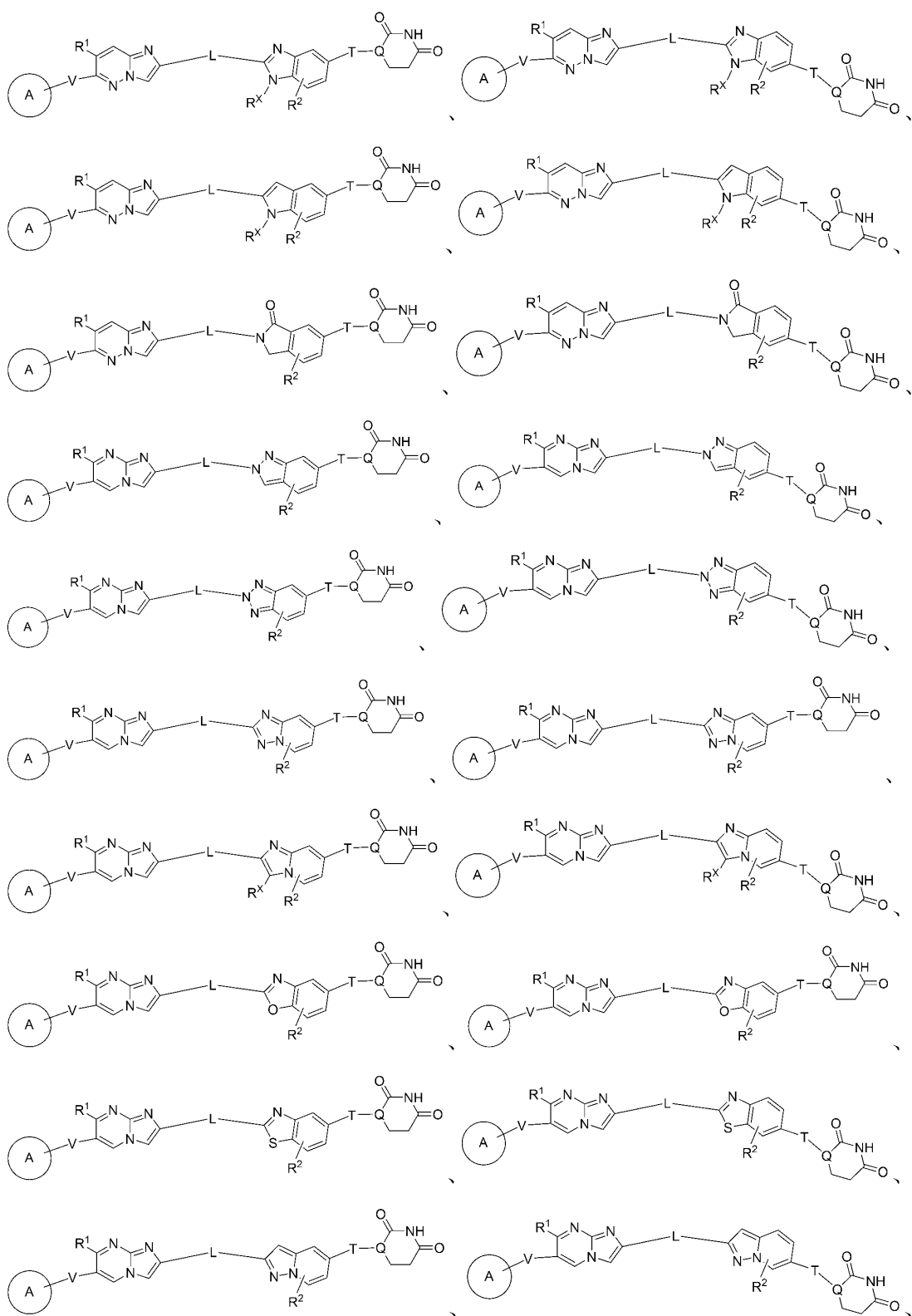
在本发明的一些实施方案中, 优选地, 式 I 所示的化合物如下式所示:

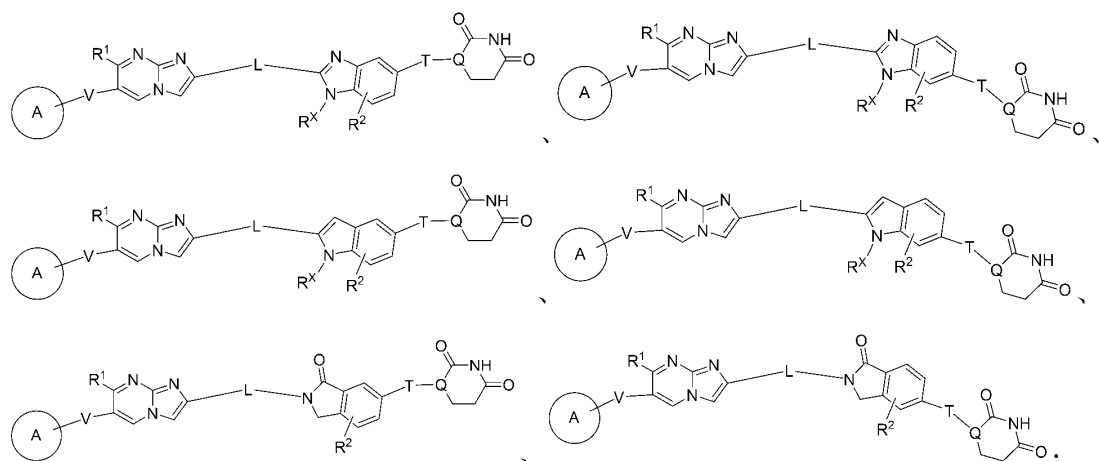




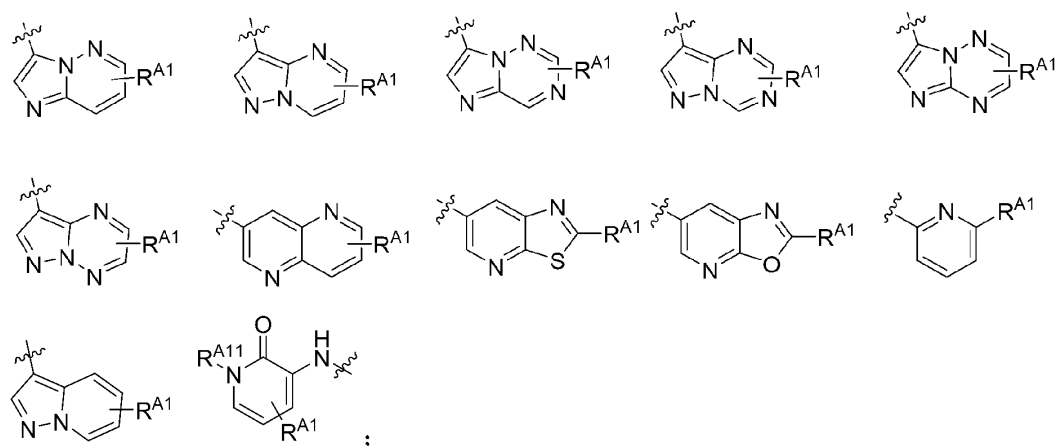








其中, V 、 T 、 Q 、 A 环、 R^1 、 R^2 、 L 的定义如上所述。



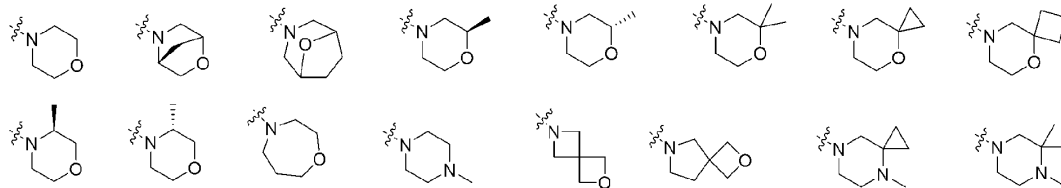
R^{Al}选自氢、氘、卤素、氰基、甲基、乙基、丙基、环丙基、环丁基、环戊基、羟甲基、三氟甲基、二氟甲基、单氟甲基、甲氧甲基、乙氧甲基、单甲胺基或二甲胺基。

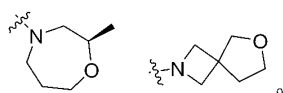
R^{Al1} 选自甲基、乙基、丙基、环丙基、及卤素取代的甲基、乙基、丙基、环丙基。

在本发明的一些实施方案中，

R¹选自氢、氘、卤素、氰基、甲基、乙基、丙基、环丙基、环丁基、环戊基、羟甲基、甲氧基、乙氧基、三氟甲基、二氟甲基、单氟甲基、甲氧甲基、乙氧甲基、单胺基、二甲胺基、氘代单胺基、氘代二甲胺基；

或者, R^1 选自如下的环:



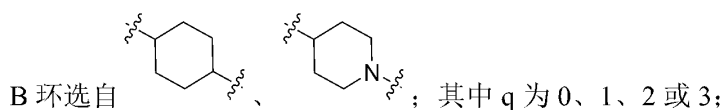


在本发明的一些实施方案中，

R^2 选氢、氘、卤素、氰基、甲基、乙基、丙基、环丙基、环丁基、环戊基、羟甲基、三氟甲基、二氟甲基、单氟甲基、甲氧甲基、乙氧甲基、单甲胺基或二甲胺基。

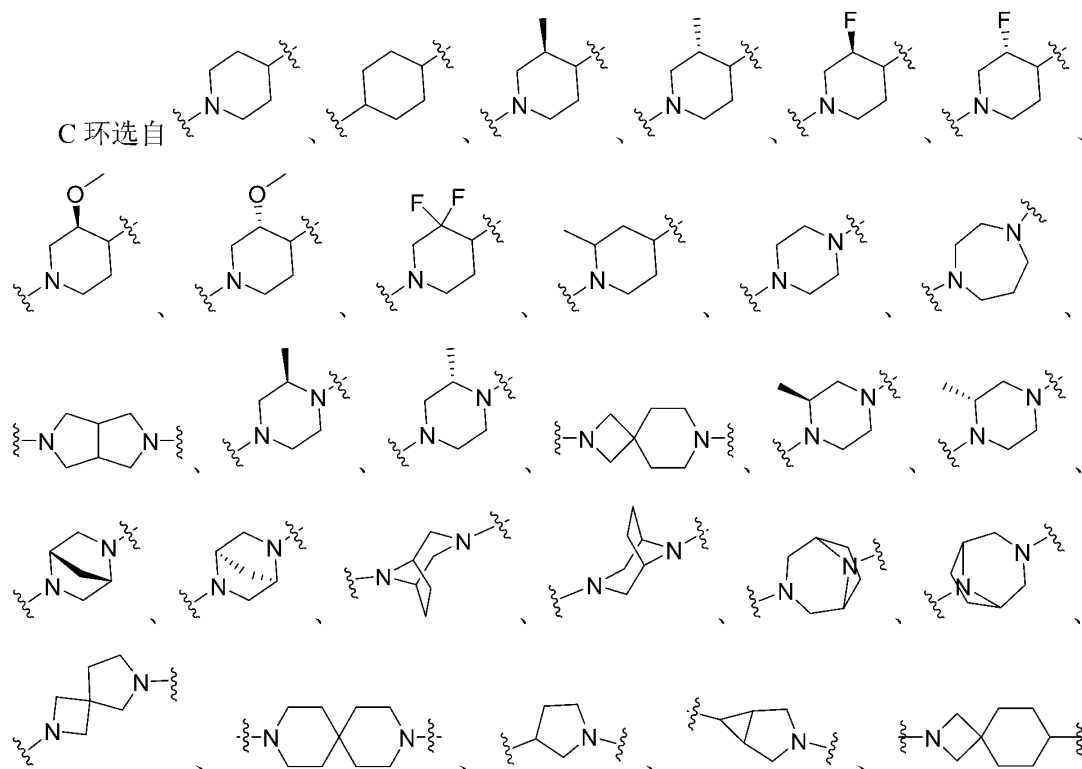
在本发明的一些实施方案中，Q 选自 CH 或 N。

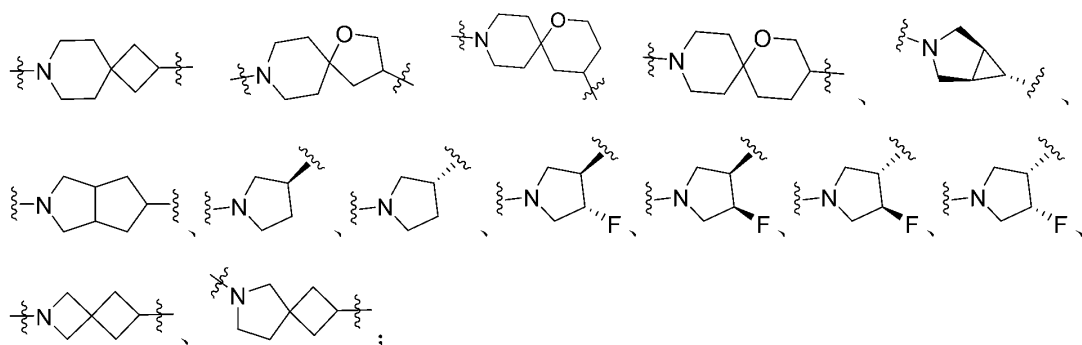
在本发明的一些实施方案中，



每个 R^B 分别独立选自氢、氘、卤素、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、卤素取代的 C_{1-6} 烷基、卤素取代的 C_{2-6} 烯基、卤素取代的 C_{2-6} 炔基、 $-C_{0-2}$ 亚烷基- OR^{B1} 、 $-C_{0-2}$ 亚烷基- $NR^{B1}R^{B2}$;

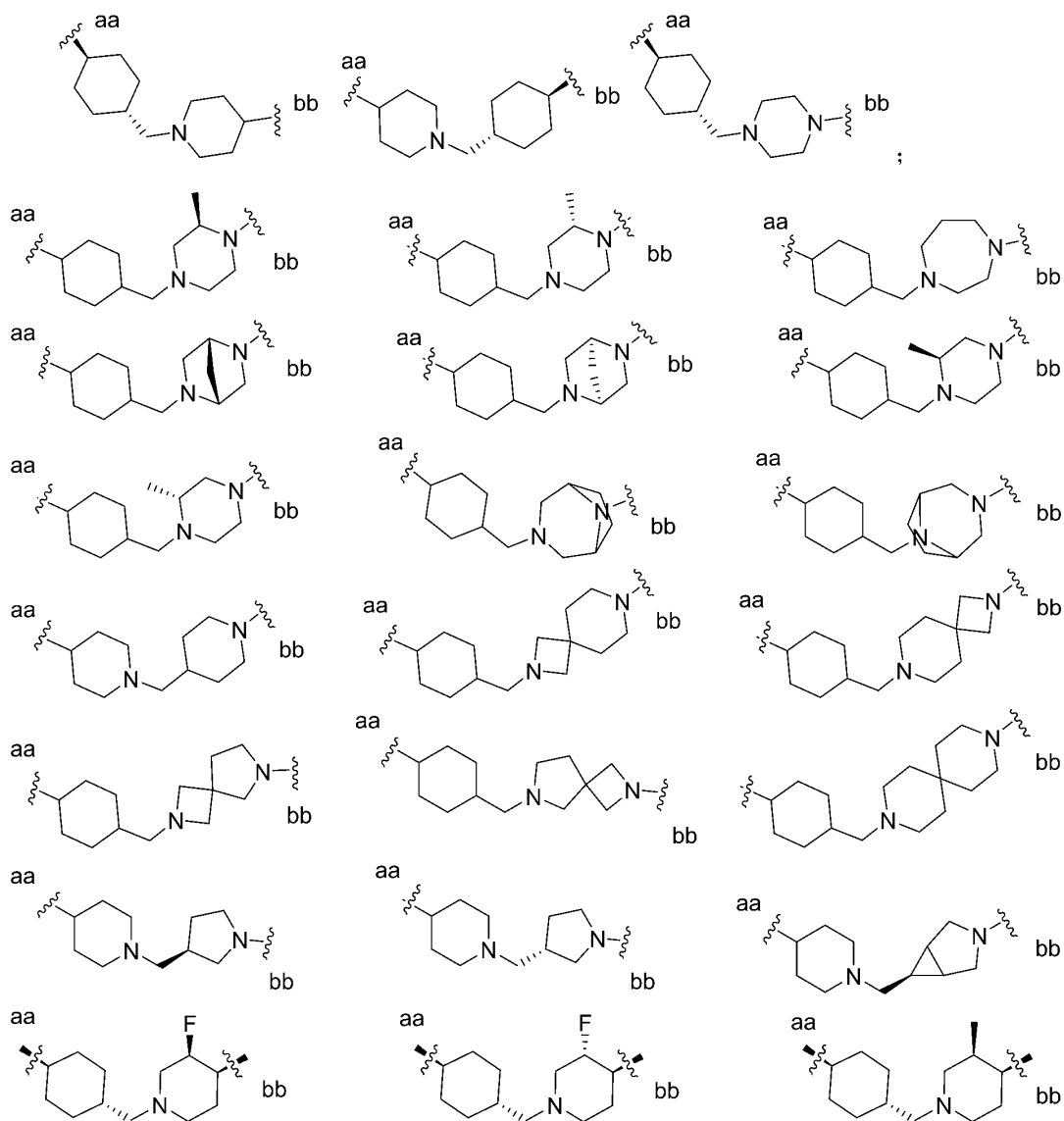
R^{B1} 、 R^{B2} 分别独立选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、卤素取代的 C_{1-6} 烷基、卤素取代的 C_{2-6} 烯基、卤素取代的 C_{2-6} 炔基、氘代 C_{1-6} 烷基、氘代 C_{2-6} 烯基、氘代 C_{2-6} 炔基;

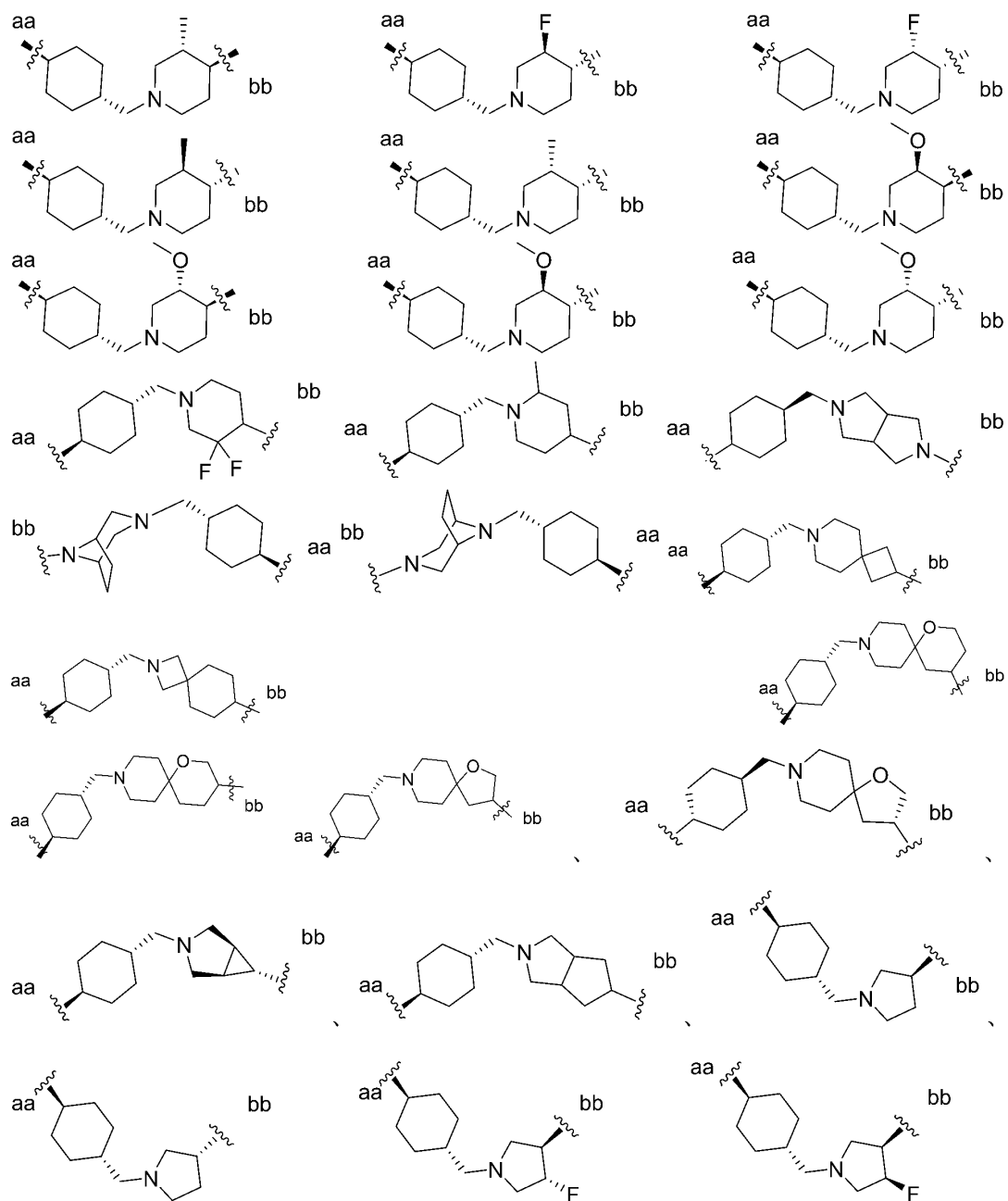


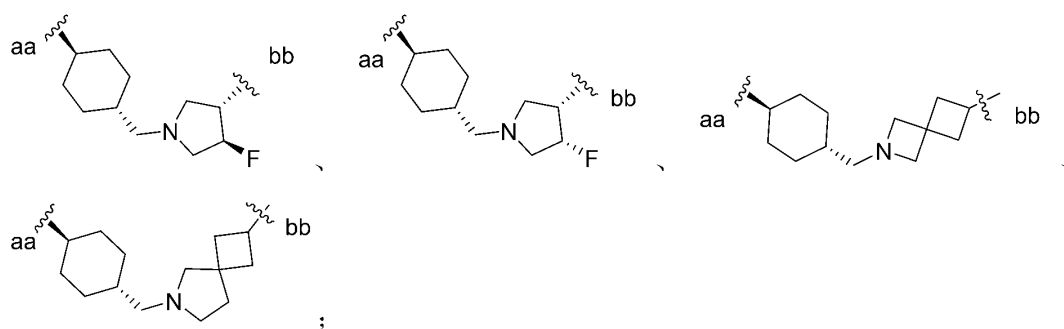


L¹ 选自化学键、亚甲基、亚乙基。

在本发明的一些实施方案中，优选地，L 选自如下结构：

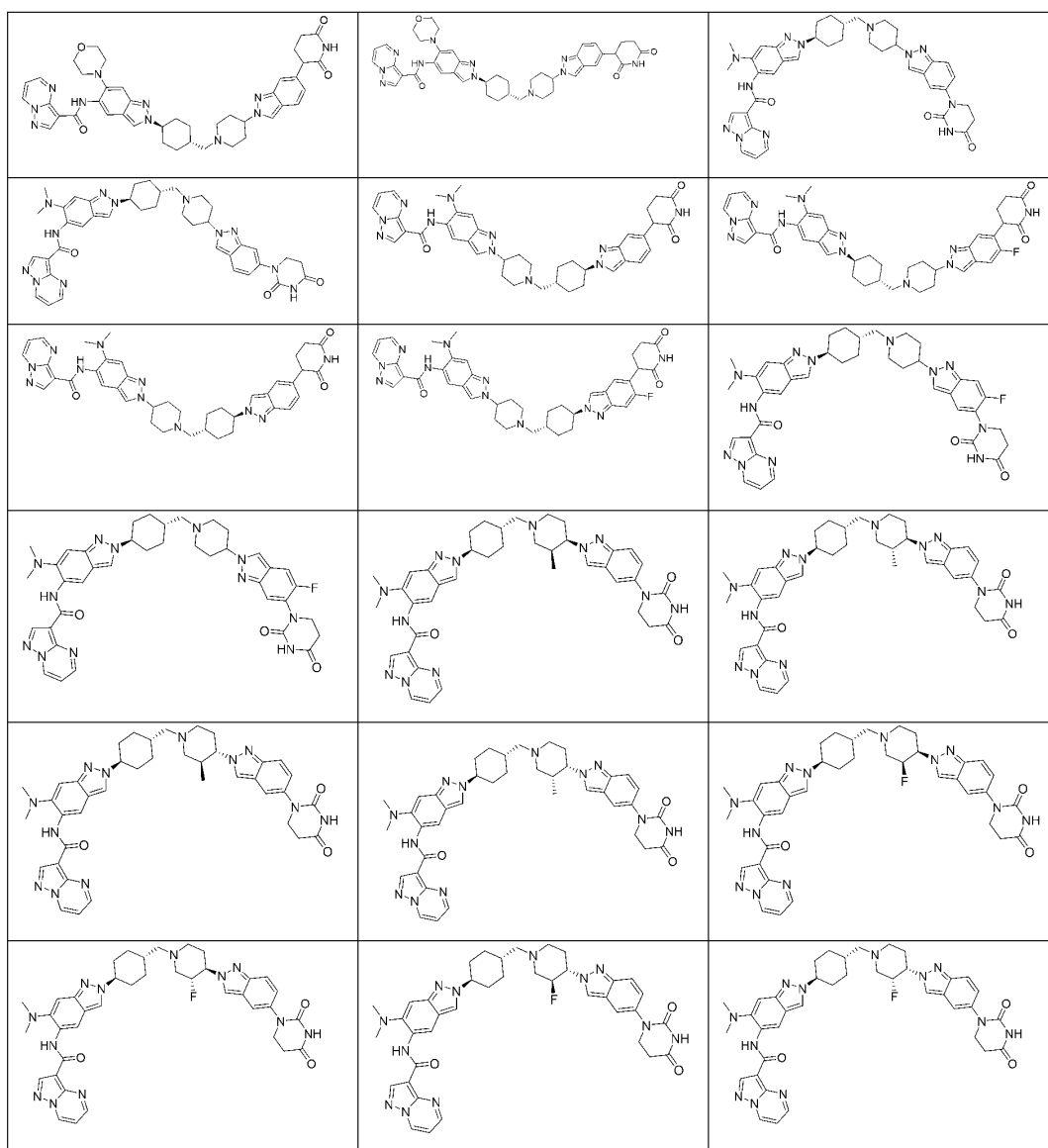


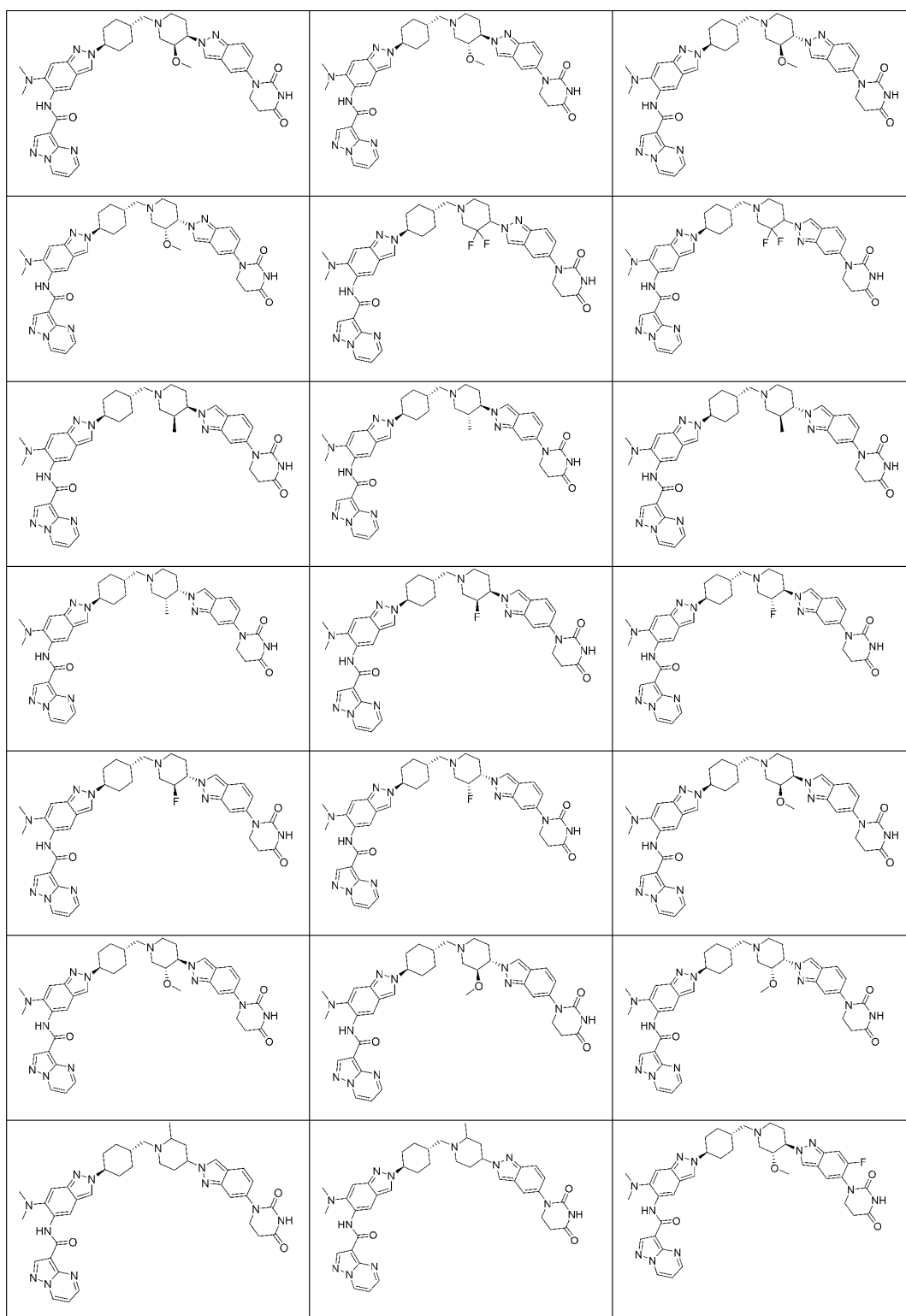


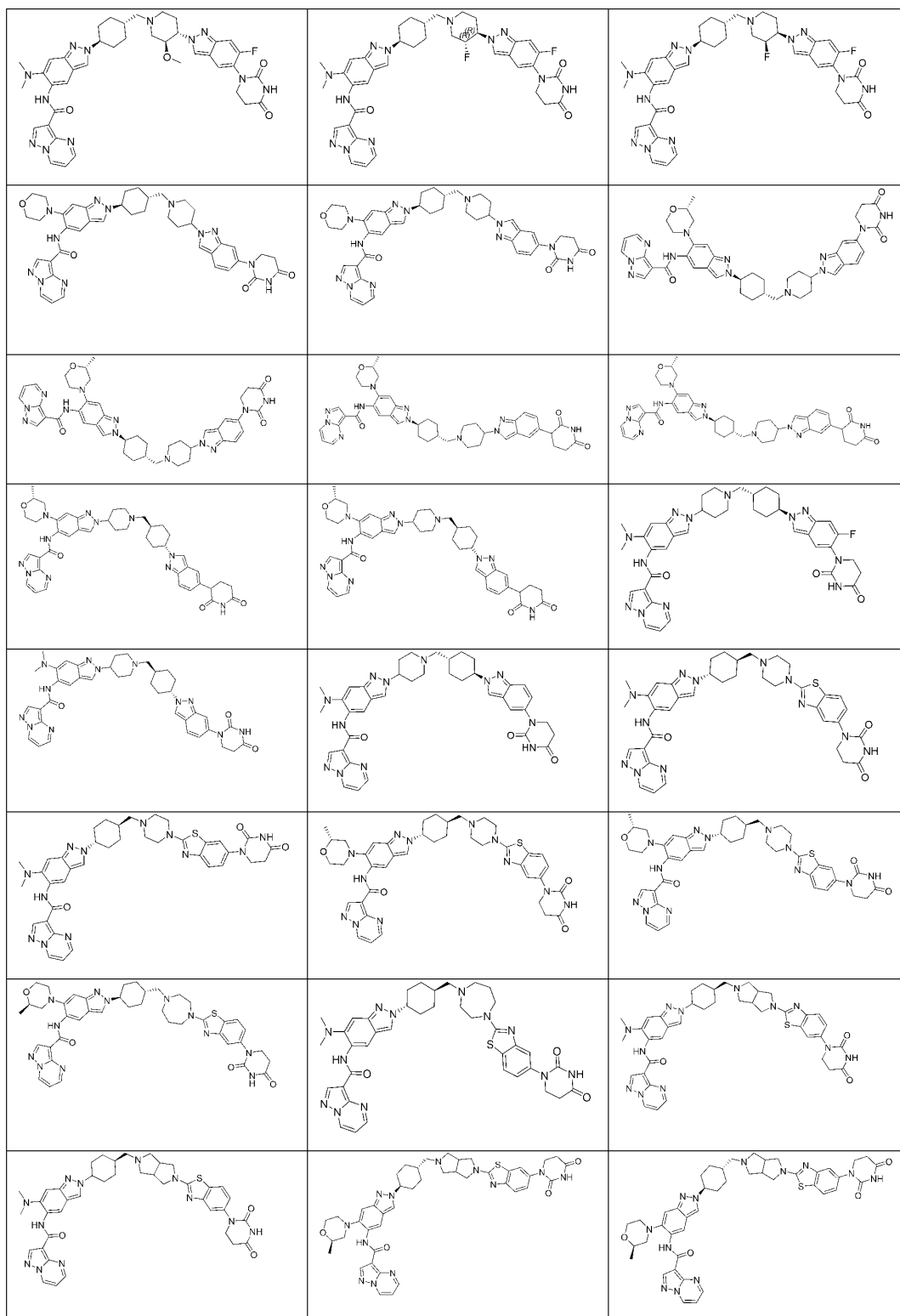


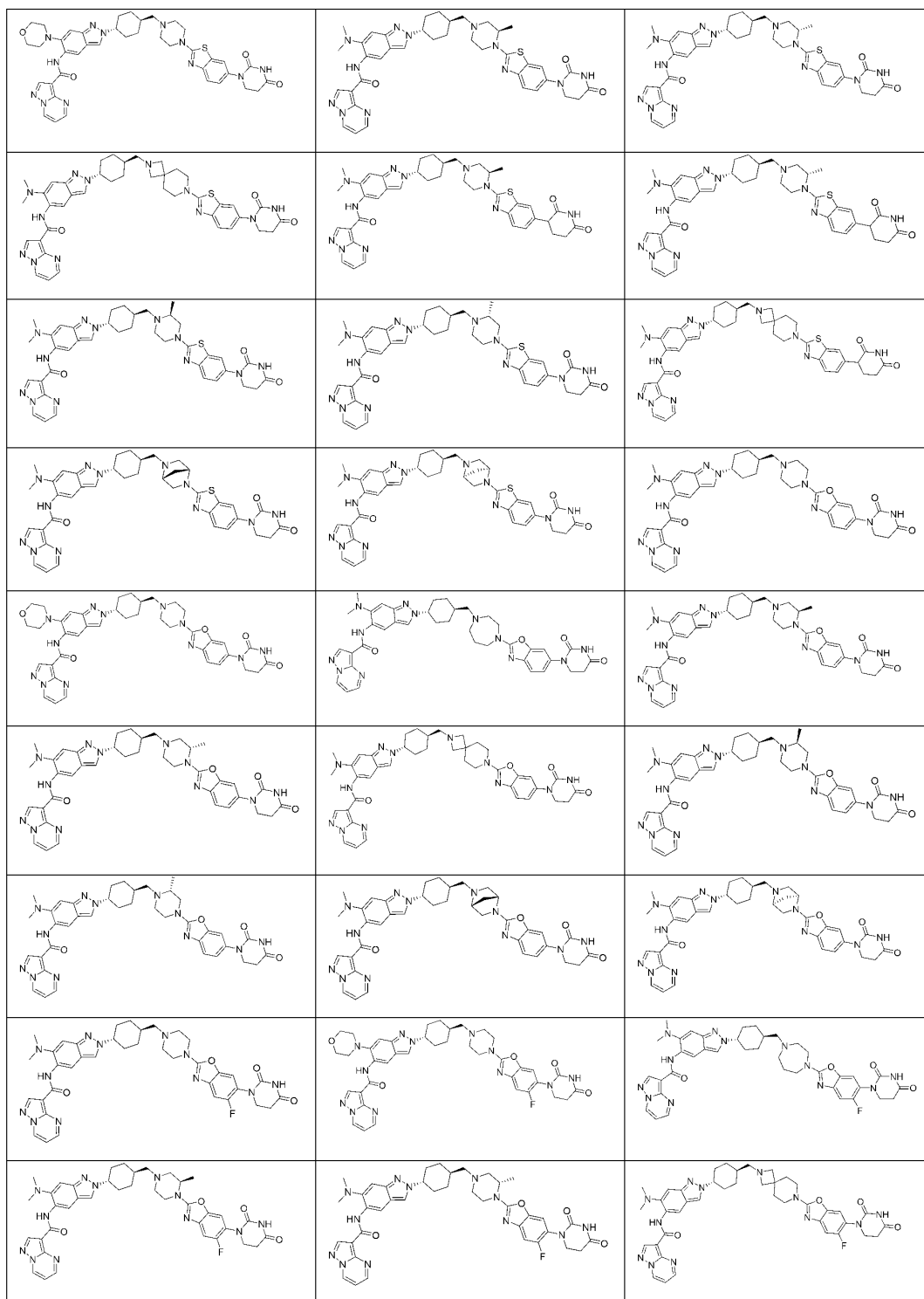
其中，aa 端与 R¹ 端芳杂环氮原子相连，bb 端与 D 环相连。

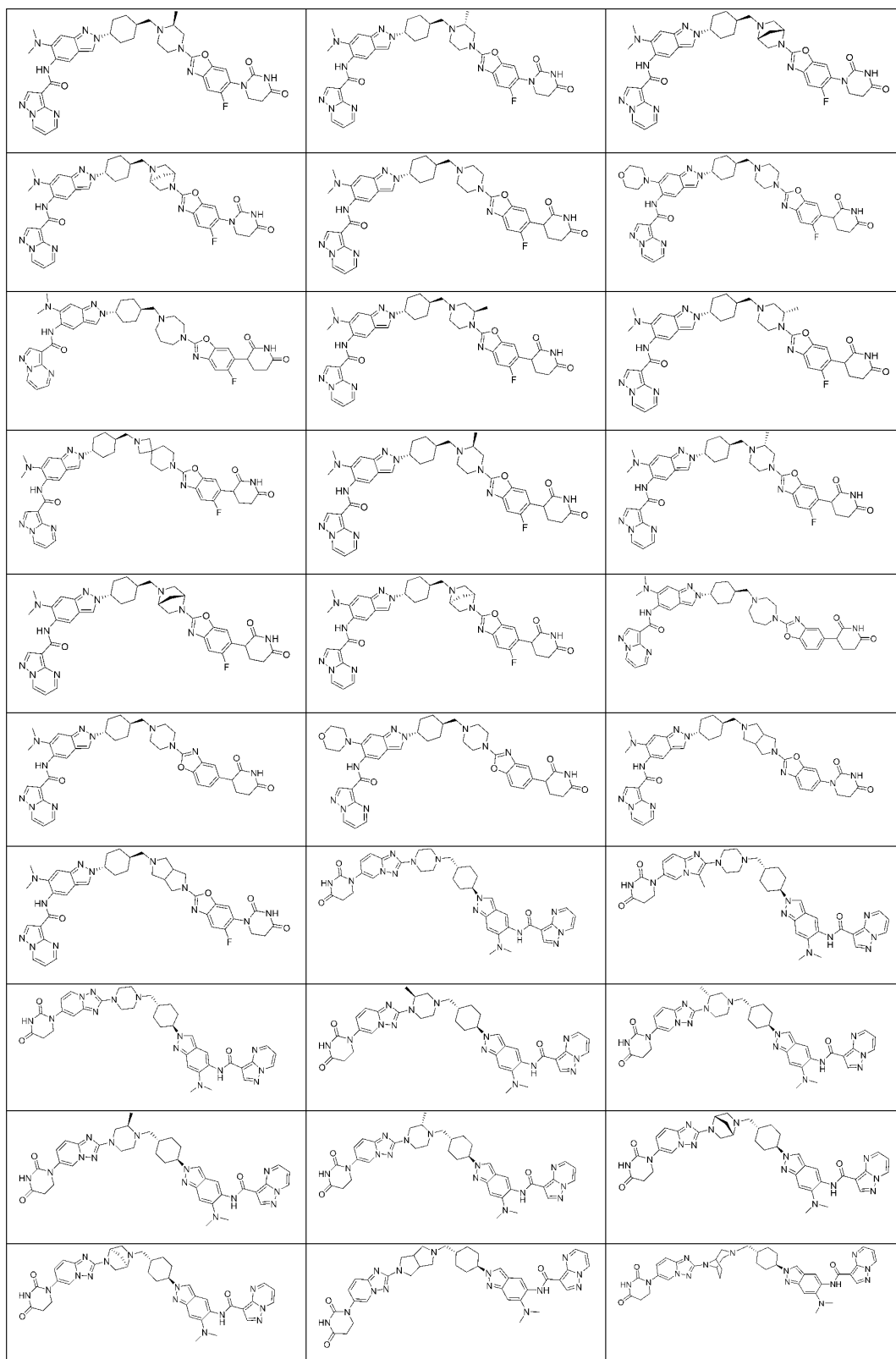
在本发明的一些具体实施方案中，式 I 所示的化合物具体为：

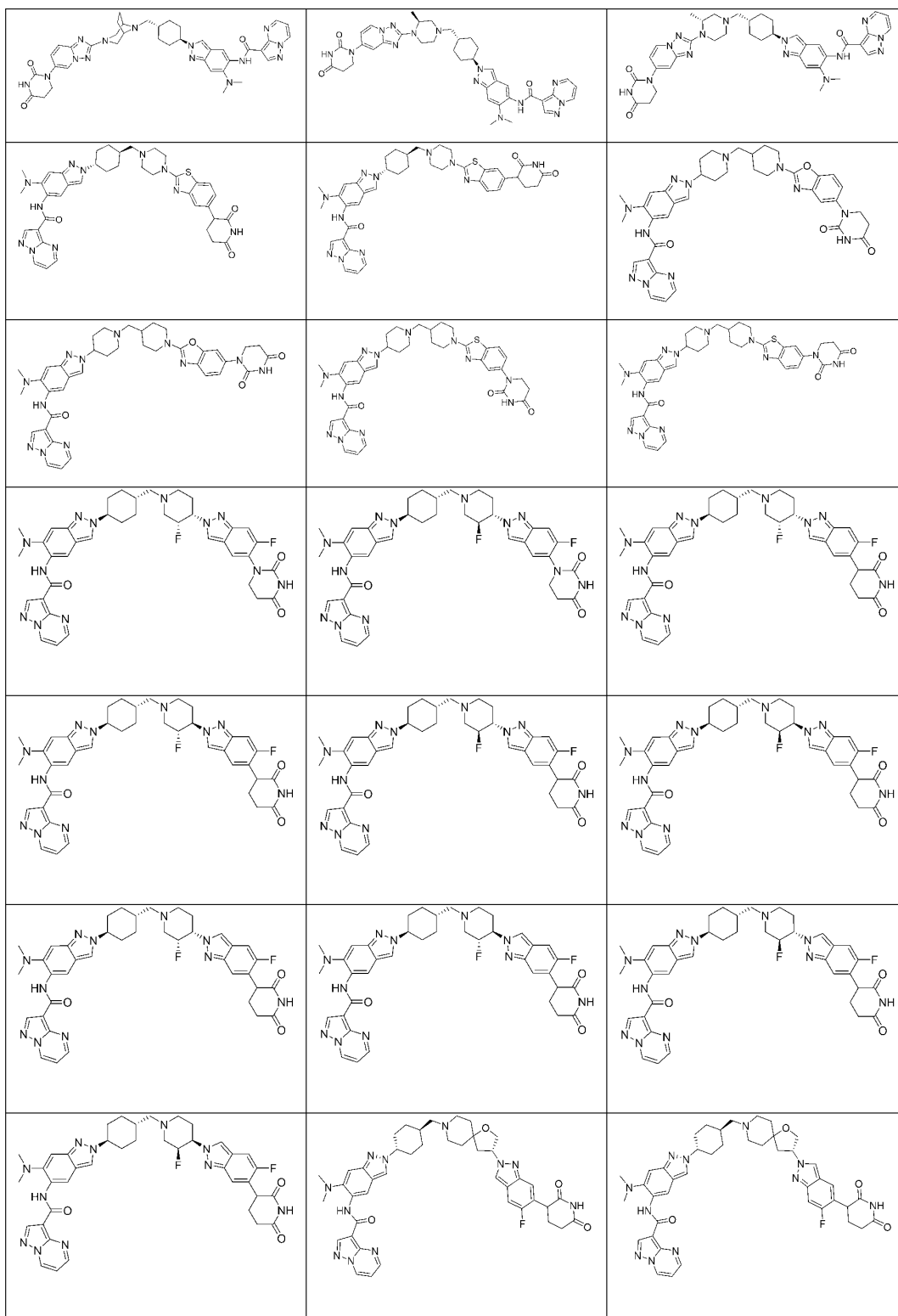


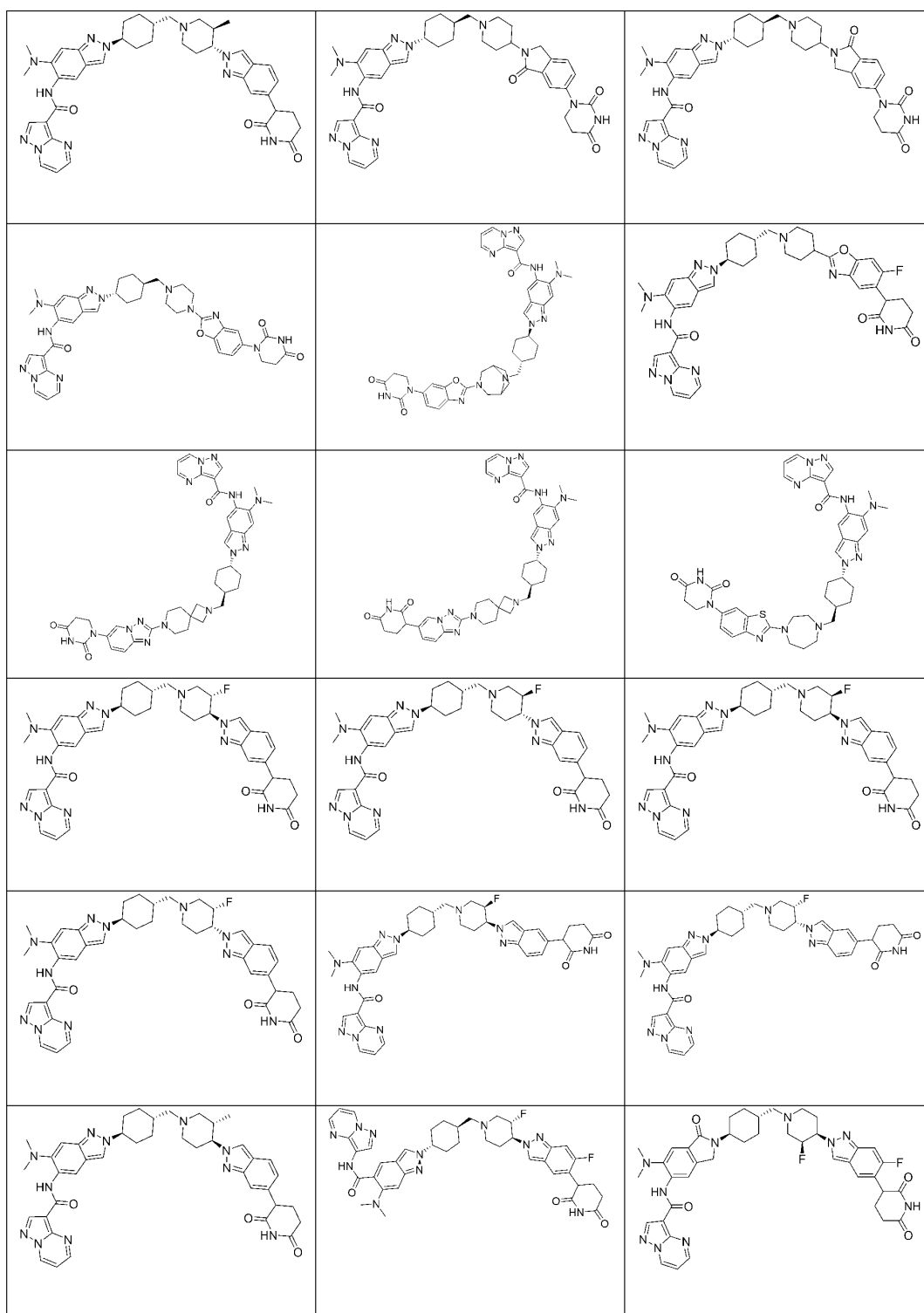


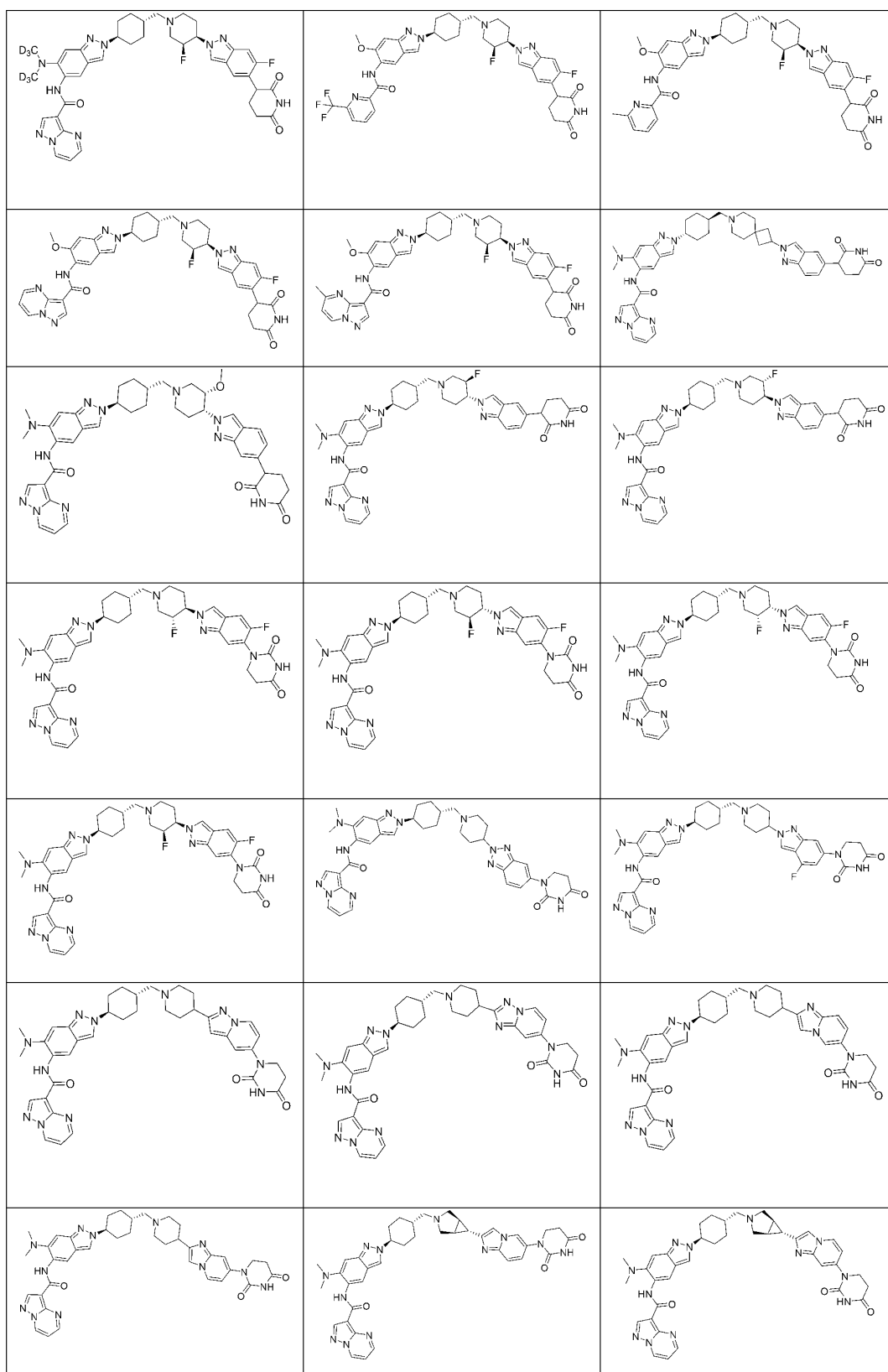


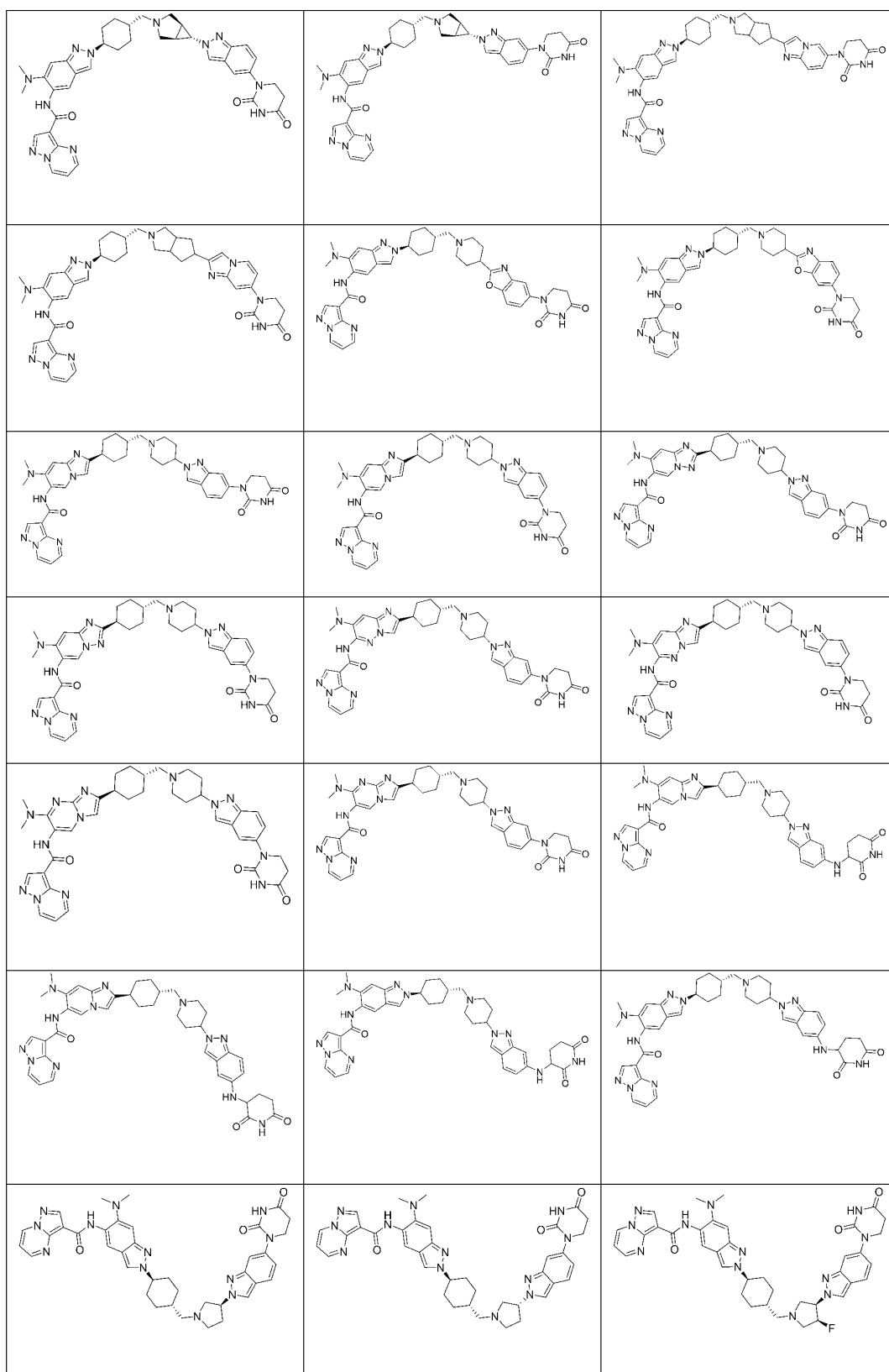


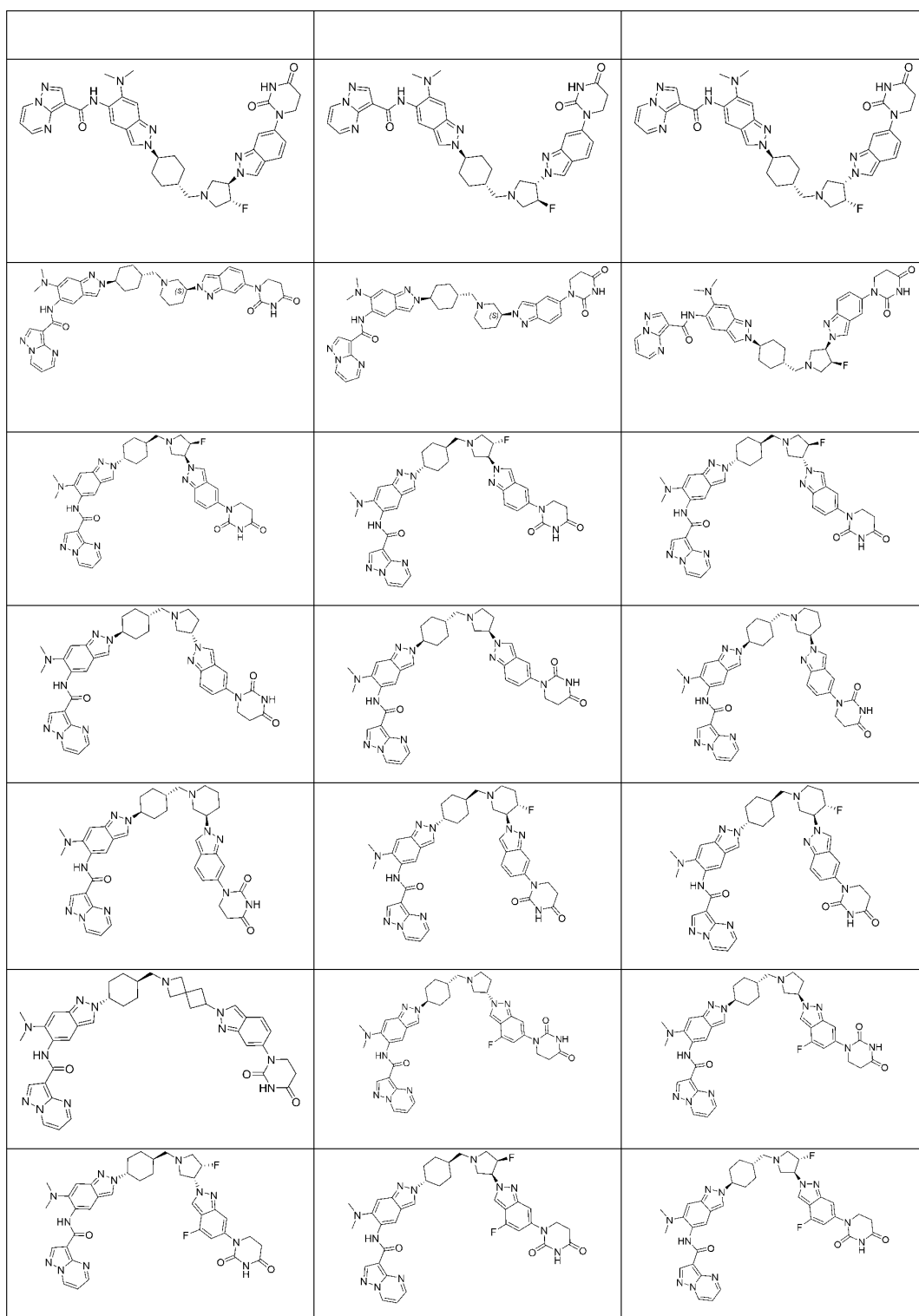


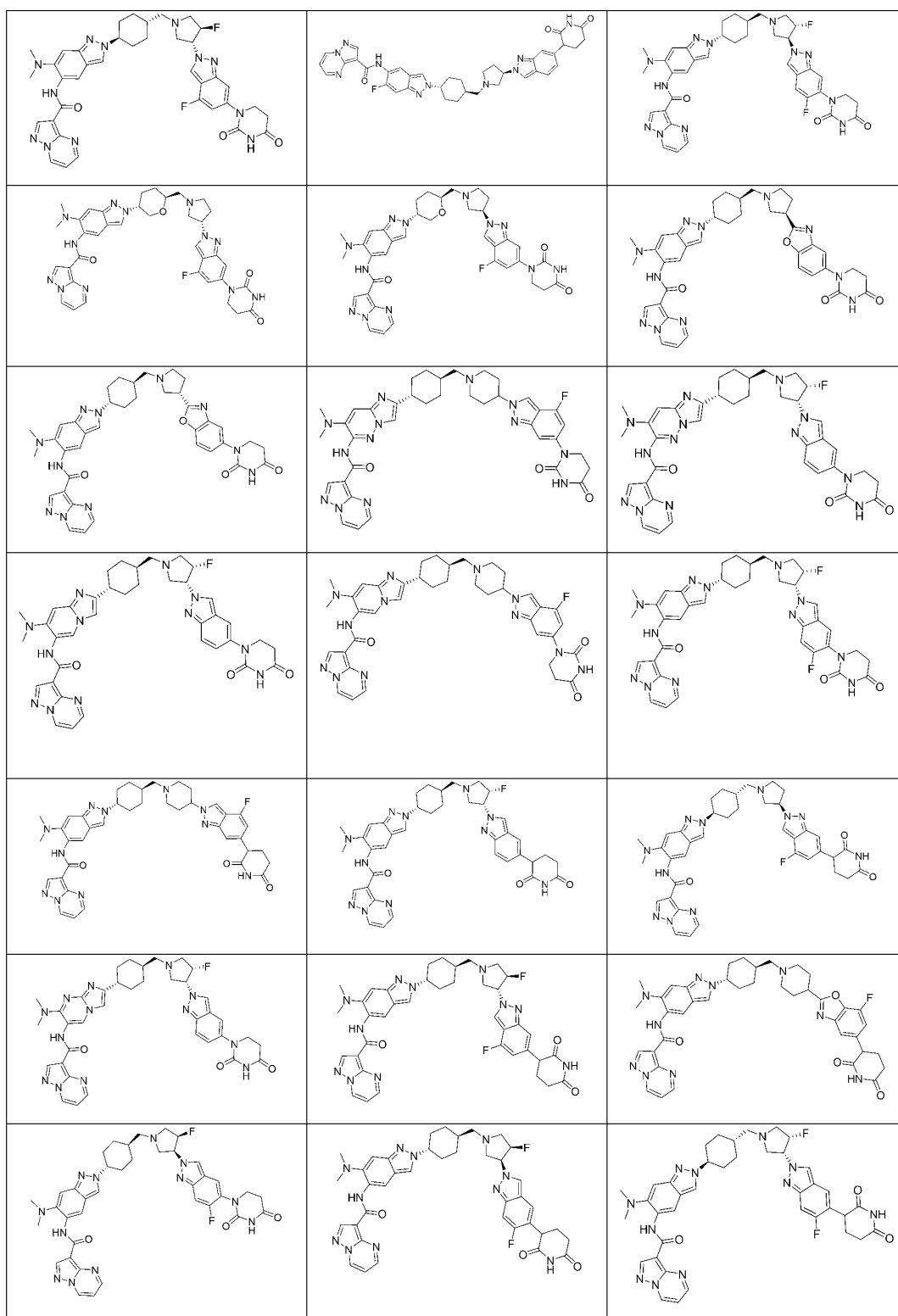


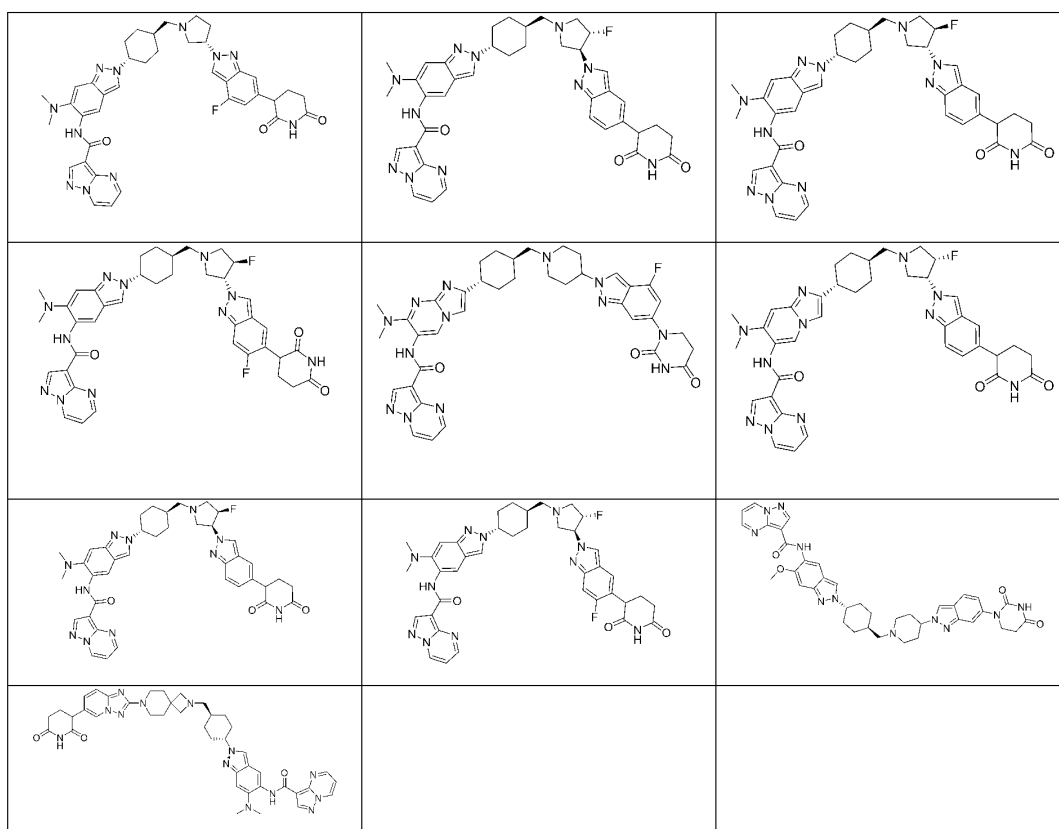












o

本发明还提供了任一上述的化合物、或其立体异构体、或其氙代化合物、或其药学上可接受的盐在制备用于治疗 and 预防白介素-1 受体相关激酶 4 (IRAK4) 信号转导通路、白细胞介素-6 (IL-6) 受体和肿瘤坏死因子 α (TNF α) 中的一种或多种相关或介导的疾病中的用途。

进一步地, 所述的疾病包括癌症、神经退行性疾病、病毒性疾病、自身免疫性疾病、炎性疾病、遗传性疾病、激素相关疾病、代谢紊乱性疾病、与器官移植有关的疾病、免疫缺陷疾病、骨破坏性疾病、增生性疾病、传染病、凝血酶诱导的血小板聚集、肝病、T 细胞活化导致的病变、心血管疾病。

本发明还提供了一种药物组合物, 包括任一上述的化合物、或其立体异构体、或其氙代化合物、或其药学上可接受的盐, 加上药学上可接受的辅料制备而成的制剂。

本发明还提供了一种治疗方法, 所述治疗方法是将上述药物组合物施用于患者。

所述施用的方式包括口服, 外用和/或注射。

本发明中提供的化合物和衍生物可以根据 IUPAC(国际纯粹与应用化学联合会)或 CAS(化学文摘服务社, CoLumbus, OH)命名系统命名。

关于本发明的使用术语的定义：除非另有说明，本文中基团或者术语提供的初始定义适用于整篇说明书的该基团或者术语；对于本文没有具体定义的术语，应该根据公开内容和上下文，给出本领域技术人员能够给予它们的含义。

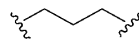
“取代”是指分子中的氢原子被其它不同的原子或分子所替换。

“可任选被取代”是指“取代”可以但不必须发生，该说明包括发生或不发生的情形。

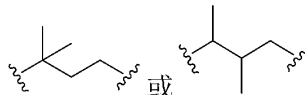
碳氢基团中碳原子含量的最小值和最大值通过前缀表示，例如，前缀 C_{a-b} 烷基表明任何含“a”至“b”个碳原子的烷基。因此，例如，“ C_{1-4} 烷基”是指包含 1~4 个碳原子的烷基。

本发明中所述的“烷基”是指具有指定数目的成员原子的饱和烃链。例如， C_{1-6} 烷基是指具有 1 至 6 个成员原子，例如 1 至 4 个成员原子的烷基基团。烷基基团可以是直链或支链的。代表性的支链烷基基团具有一个、两个或三个支链。烷基基团可任选地被一个或多个如本文所定义的取代基取代。烷基包括甲基、乙基、丙基(正丙基和异丙基)、丁基(正丁基、异丁基和叔丁基)、戊基(正戊基、异戊基和新戊基)和己基。烷基基团也可以是其他基团的一部分，所述其他基团为例如 C_{1-6} 烷氧基。

本发明中所述的“亚烷基”是指具有指定数目个碳原子的二价饱和脂族烃基。“ C_{a-b} 亚烷基”是指具有 a 至 b 个碳原子的亚烷基基团。亚烷基基团包括支链和直链烃基基团。例如，“ C_{1-6} 亚烷基”意在包括亚甲基、亚乙基、亚丙基、2-甲基亚丙基、二甲基亚乙基、亚戊基等等。因此，术语“亚丙基”可以通过下列结构例举：



同样地，术语“二甲基亚丁基”可以例如通过下列结构的任一种例举：



“ C_0 亚烷基”意在指此处为化学键，通过化学键直接连接两部分。

本发明中所述的“烯基”是指具有指定数目个碳原子且具有至少 1 个乙烯基不饱和位点 ($>C=C<$) 的直链或支链烃基基团。例如， C_{a-b} 烯基是指具有 a 至 b 个碳原子的烯基基团并且意在包括例如乙烯基、丙烯基、异丙烯基、1,3-丁二烯基等。

本发明中所述的“炔基”是指含有至少一个三键的直链一价烃基或支链一价烃基。术语“炔基”还意在包括具有一个三键和一个双键的那些烃基基团。例如， C_{2-6} 炔基意在包括乙炔基、丙炔基等。

本发明中所述的“化学键”是指该处通过化学单键直接相连；

本发明中所述的“卤素”为氟、氯、溴或碘。

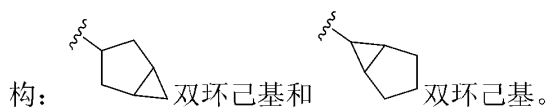
本发明中所述的“卤素烷基”、“卤素取代的烷基”指烷基中的氢原子可被一个或多个卤素原子取代。例如 C_{1-4} 卤素烷基指氢原子被一个或多个卤素原子取代的包含 1~4 个碳原子的烷基。还例如三氟甲基、二氟甲基等。

本发明中所述的“=O”、“=S”等取代基是指氧原子或硫原子取代两个氢原子以形成双键，或取代孤对电子以形成双键。

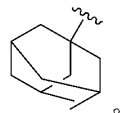
本发明中所述的“-OR”、“-NRR”等是指 R 基团与氧原子或氮原子以单键相连。

本发明中所述的“-C(O)R”、“-S(O)₂R”等中的氧原子是与碳原子或硫原子或磷原子以双键相连，R 与碳原子或硫原子以单键相连。本发明中所述的“-C(O)NRR”、“-S(O)₂NRR”等中的氧原子是与碳原子或硫原子以双键相连，氮原子与碳原子或硫原子以单键相连，R 与氮原子以单键相连。本发明中所述的“-NRC(O)R”、“-NRS(O)₂R”等中一个 R 是与氮原子以单键相连，另一个 R 是与碳原子或硫原子以单键相连，氮原子与碳原子或硫原子以单键相连，氧原子是与碳原子或硫原子以双键相连。

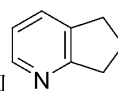
本发明中所述的“碳环”、“碳环基”是指具有多个碳原子且没有环杂原子且具有单个环或多个环（稠合）的饱和或部分饱和的环状基团。其中，碳原子包含其氧化态，例如 C(O)。对于具有不含环杂原子的芳族和非芳族环的多环体系，当连接点位于非芳族碳原子时，适用术语的“碳环”、“碳环基”（例如 5,6,7,8-四氢化萘-5-基）。术语的“碳环”、“碳环基”包括环烯基基团，诸如环己烯基。碳环基基团的实例包括例如，环丙基、环丁基、环己基、环戊基、环辛基、环戊烯基和环己烯基。包括多双碳环基环体系的碳环基基团的实例是双环己基、双环戊基、双环辛基等。下面例举并命名两种此类双碳环基多环结

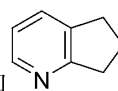


本发明中所述的“桥环”是指具有多个碳原子且没有环杂原子的多个环桥连形成的饱和或部分饱和的环状基团。术语“桥环”还包括金刚烷体系金刚烷基包括但不限于以下结构



本发明中所述的“杂环”、“杂环基”是指包含至少一个杂原子的且具有单个环或多个环（稠合）的饱和环或非芳香性的不饱和环；其中杂原子指氮原子、氧原子、硫原子等。其中，碳原子、杂原子包含其氧化态，例如 C(O)、S(O)、S(O)₂ 等。对于具有含有环杂原



子的芳族和非芳族环的多环体系，也适用术语“杂环”、“杂环基”，例如 。通常表示多个环原子的饱和或部分不饱和单环或二环环系统。单环饱和杂环基的实例是氧杂环丁基、氮杂环丁基、吡咯烷基、2-氧代-吡咯烷-3-基、四氢呋喃基、四氢-噻吩基、吡唑烷基、咪唑烷基、噻唑烷基、哌啶基、四氢吡喃基、四氢噻喃基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、1, 1-二氧化-硫代吗啉-4-基、氮杂环庚基、二氮杂环庚基、高哌嗪基或氧杂氮杂环庚基。二环饱和杂环基的实例是 8-氮杂-二环[3.2.1]辛基、奎宁环基、8-氧杂-3-氮杂-二环[3.2.1]辛基、9-氮杂-二环[3.3.1]壬基、部分不饱和杂环基的实例是二氢呋喃基、咪唑基、四氢-吡啶基或二氢吡喃基。

本发明中所述的“桥杂环”是指包含至少一个杂原子的多个环桥连形成的饱和或部分饱和的环状基团。

本发明中所述的“芳环”、“芳基”是指具有多个碳原子的芳烃基团。芳基通常包含单环、二环或三环芳基。此外，本文所用的术语“芳基”是指可以是单个芳环或耦合在一起的多个芳环的芳族取代基。非限制性实例包括苯基、萘基或四氢萘基。

本发明中所述的“芳杂环”、“芳杂环基”是指包含至少一个杂原子的芳香性不饱和环；其中杂原子指氮原子、氧原子、硫原子等。通常包含多个环原子的、其中一个或多个环原子选自 O、N、S 的杂原子的芳族单环或双环烃。优选地有一到三个杂原子。杂环芳基例如代表：吡啶基、吡咯基、喹啉基、喹啉基、异喹啉基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并吡喃基、苯并噻吡喃基、呋喃基、吡咯基、噻唑基、噻唑基、异噻唑基、三唑基、四唑基、吡唑基、咪唑基、噻吩基、噻二唑基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并噻唑基。

“立体异构体”包括对映异构体和非对映异构体，以及其消旋或部分消旋的混合物形式；

术语“药学上可接受的”是指某载体、运载物、稀释剂、辅料，和/或所形成的盐通常在化学上或物理上与构成某药物剂型的其它成分相兼容，并在生理上与受体相兼容。

术语“盐”和“可药用的盐”是指上述化合物或其立体异构体，与无机和/或有机酸和碱形成的酸式和/或碱式盐，也包括两性离子盐(内盐)，还包括季铵盐，例如烷基铵盐。这些盐可以是在化合物的最后分离和纯化中直接得到。也可以是通过将上述化合物，或其立体异构体，与一定数量的酸或碱适当(例如等当量)进行混合而得到。这些盐可能在溶液中形成沉淀而以过滤方法收集，或在溶剂蒸发后回收而得到，或在水介质中反应后冷冻干燥制得。本发明中所述盐可以是化合物的盐酸盐、硫酸盐、枸橼酸盐、苯磺酸盐、氢溴

酸盐、氢氟酸盐、磷酸盐、乙酸盐、丙酸盐、丁二酸盐、草酸盐、苹果酸盐、琥珀酸盐、富马酸盐、马来酸盐、酒石酸盐或三氟乙酸盐。

在本发明中提及的“多种”是指两种或两种以上。“和/或”，描述关联对象的关联关系，表示可以存在三种关系，例如，A 和/或 B，可以表示：单独存在 A，同时存在 A 和 B，单独存在 B 这三种情况。字符“/”一般表示前后关联对象是一种“或”的关系。

在某些实施方式中，本发明的一种或多种化合物可以彼此联合使用。也可选择将本发明的化合物与任何其它的活性试剂结合使用，用于制备调控细胞功能或治疗疾病的药物或药物组合物。如果使用的是一组化合物，则可将这些化合物同时、分别或有序地对受试对象进行给药。

显然，根据本发明的上述内容，按照本领域的普通技术知识和惯用手段，在不脱离本发明上述基本技术思想前提下，还可以做出其它多种形式的修改、替换或变更。

附图说明

图 1 为本发明化合物 TM-174 对 IMQ 银屑病模型的治疗效果。

图 2 为本发明化合物 TM-205 对 IMQ 银屑病模型的治疗效果。

图 3 为本发明化合物 TM-4 对 DSS 诱导的肠炎模型的治疗效果统计图。

图 4 为本发明化合物 TM-174 对 DSS 诱导的肠炎模型的治疗效果统计图。

图 5 为本发明化合物 TM-205 对 DSS 诱导的肠炎模型的治疗效果统计图。

图 6 为本发明化合物 TM-221 对 DSS 诱导的肠炎模型的治疗效果统计图。

图 7 为本发明化合物 TM-135 对 CIA 诱导的类风湿性关节炎模型的治疗效果统计图。

图 8 为本发明化合物第 14 天对 MC903 诱导的特发炎模型的治疗结果统计图。

具体实施方式

以下通过实施例的方式进一步说明本发明，但并不因此将本发明限制在所述的实施例范围之中。下列实施例中未注明具体条件的实验方法，按照常规方法和条件，或按照商品说明书选择。

本发明具体实施方式中使用的原料、设备均为已知产品，通过购买市售产品获得。

实施例中无特殊说明，反应的温度为室温，室温是指 20~25℃。所有温度以℃(摄氏度)表示。

过夜为 14±1h。

高效液相色谱(HPLC)测定条件: Waters 高压液相色谱仪(e2695/e2487)。分析型高效液相色谱条件: C18 柱 (3.5 μm , 4.6x 75 mm), 紫外检测波段为 220 和 254 nm, 洗脱条件 5-95% 乙腈(含 0.1% V/V TFA)梯度洗 10 分钟。

反相纯化使用 Gilson GX-281 反相制备色谱仪或者 Biotage IsoLera One 快速纯化系统。

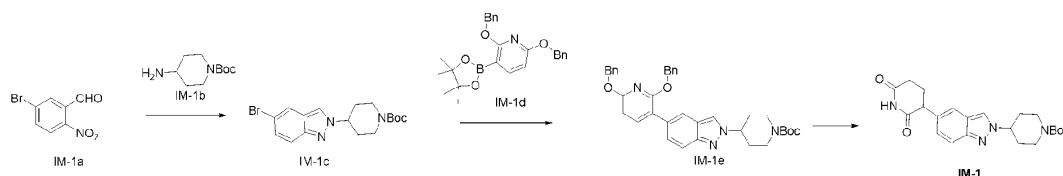
NMR 的测定是用 Bruker AvanceIII 400 或 600 核磁仪, NMR 位移(δ)以 10^{-6} (ppm) 的单位给出。溶剂为氘代二甲基亚砷(DMSO- d_6), 氘代氯仿(CDCl_3) 和氘代甲醇(CD_3OD)等, 内标为四甲基硅烷(TMS)。

本发明的已知的起始原料、试剂和溶剂等可以采用或按照本领域已知的方法来合成, 或可购买于成都金山化学试剂有限公司、上海毕得医药科技有限公司和上海泰坦科技股份有限公司等。

本发明的已知的起始原料、试剂和溶剂等可以采用或按照本领域已知的方法来合成, 或可购买于成都金山化学试剂有限公司、上海毕得医药科技有限公司和上海泰坦科技股份有限公司等。

实施例

中间体 IM-1 的合成



步骤一: IM-1c 的合成

将 IM-1a(876 mg)溶于 16 mL 异丙醇,加入 IM-1b(919.60 mg),在 80 °C 下加热回流 4h, 点板检测, 有新点生成后将反应液冷却至室温, 最后加入三丁基磷 (1.62 g), 80 °C 下加热回流过夜。LC-MS 检测原料反应完毕, 有目标产物生成。将反应液减压浓缩后加水稀释用 EA 萃取, 收集有机相, 饱和食盐水洗涤, 硫酸钠干燥, 减压浓缩得粗品。粗产品经柱层析纯化 (PE/EA=20:1~10:1), 得产品 1.23 g。LCMS (ESI) m/z : $[\text{M}+1] = 380.09$ 。

步骤二: IM-1e 的合成

将 IM-1c (2 g), M-1d(2.19g)溶于 20 mL dioxane/ H_2O (4/1), 相继加入 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (300mg) 和磷酸钾 (2.23 g), 氮气置换, 在 90 °C 下加热回流搅拌过夜。LC-MS 检测原料反应完毕, 有目标产物生成。反应液用 EA 萃取, 收集有机相, 饱和食盐水洗涤, 硫酸钠干燥, 减压

浓缩得粗品。粗产品经柱层析纯化(PE/EA=5:1~1:1),得产品 2.53 g。LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 591.4。

步骤三: IM-1 的合成

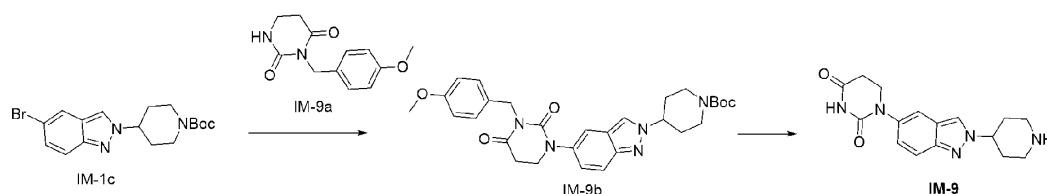
IM-1e (4.1 g)溶于混合溶剂 MeOH (164 mL)和 DCM (82 mL), 加入 Pd(OH)₂/C (1.23 g), 氢气置换后再氢气球下室温氢化 4 小时。LCMS 检测反应完全(。通过硅藻土过滤, 二氯甲烷/甲醇=1/1 (100 ml*2) 洗涤滤饼。合并滤液, 旋干。粗品 2.8 g 高压反相制备纯化得 IM-1 (1.5 g)。LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 413.3。

中间体 IM-2 到 IM-8 的合成: 中间体 IM-2 到 IM-8 的制备方法类似于中间体 IM-1 的制备, 如表 1 所示。

表 1 化合物编号及结构

化合物编号	结构	化合物编号	结构
IM-2		IM-6	
IM-3		IM-7	
IM-4		IM-8	
IM-5			

中间体 IM-9 的合成



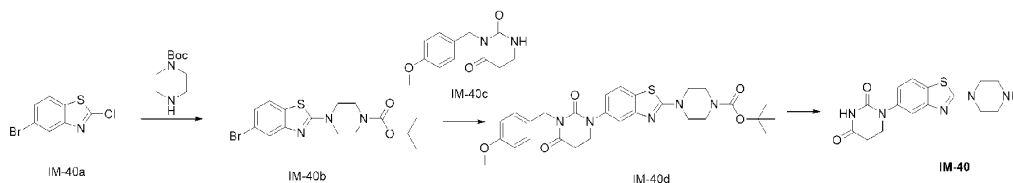
中间体 IM-9 到 IM-39 的合成: 中间体 IM-9 到 IM-39 的制备方法类似于中间体 IM-9 的制备, 如表 2 所示。

表 2 化合物编号及结构

化合物编号	结构	化合物编号	结构
IM-9		IM-25	
IM-10		IM-26	
IM-11		IM-27	
IM-12		IM-28	
IM-13		IM-29	
IM-14		IM-30	
IM-15		IM-31	
IM-16		IM-32	
IM-17		IM-33	
IM-18		IM-34	

IM-19		IM-35	
IM-20		IM-36	
IM-21		IM-37	
IM-22		IM-38	
IM-23		IM-39	
IM-24			

中间体 IM-40 的合成



步骤一：IM-40b 的合成

在 25 mL 茄形瓶中加入反应物 IM-40a (1 g), Boc 哌嗪 (0.79 g) 和 Na_2CO_3 (0.51 g), 及溶剂 DMF (10 mL), 反应 100°C 搅拌过夜。加 4-5 倍 H_2O 稀释, EA 萃取三次, 收集有机相, 加入 H_2O 洗涤两次, 再用饱和食盐水洗涤两次, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩。粗品使用柱层析法纯化 (PE/EA=3:1) 得目标产物 (1.44 g)。LCMS (ESI) m/z : $[\text{M}+1] = 398.10$ 。

步骤二：IM-40c 的合成

将 IM-40b (300 mg)、IM-40c (194 mg) 溶于 dioxane (2 mL), 加入 Cs_2CO_3 (613.49 mg)、Xantphos (43.58 mg), 置换 N_2 三次, 在 N_2 保护下加入 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (8.45 mg), 继续置换 N_2 三次, 将反应体系至于 100°C 搅拌过夜。反应液用硅藻土过滤, 浓缩。粗产品使用柱层析法纯化 (PE/EA=1:1) 得目标化合物 (145 mg)。LCMS (ESI) m/z : $[\text{M}+1] = 552.49$ 。

步骤三：IM-40 的合成

将 IM-40d (140 mg, 0.254 mmol) 溶于 TFA (1 mL)，加入甲烷磺酸 (0.5 mL, 0.009 mmol)，反应 70°C 搅拌 4 小时。直接浓缩反应液，用饱和 NaOH 溶液调节 pH 值至中性后直接冻干，冻干后加入 DCM/MeOH=10:1 复溶，过滤，浓缩。未经纯化，直接投下一步反应。LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 332.29。

中间体 IM-41 到 IM-110 的合成：中间体 IM-41 到 IM-110 的制备方法类似于中间体 IM-40 的制备，如表 3 所示。

表 3 化合物编号及结构

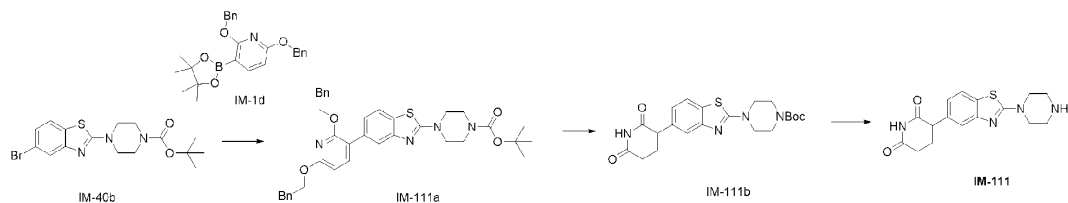
化合物编号	结构	化合物编号	结构
IM-41		IM-76	
IM-42		IM-77	
IM-43		IM-78	
IM-44		IM-79	
IM-45		IM-80	
IM-46		IM-81	
IM-47		IM-82	

IM-48		IM-83	
IM-49		IM-84	
IM-50		IM-85	
IM-51		IM-86	
IM-52		IM-87	
IM-53		IM-88	
IM-54		IM-89	
IM-55		IM-90	
IM-56		IM-91	
IM-57		IM-92	
IM-58		IM-93	
IM-59		IM-94	

IM-60		IM-95	
IM-61		IM-96	
IM-62		IM-97	
IM-63		IM-98	
IM-64		IM-99	
IM-65		IM-100	
IM-66		IM-101	
IM-67		IM-102	
IM-68		IM-103	
IM-69		IM-104	
IM-70		IM-105	

IM-71		IM-106	
IM-72		IM-107	
IM-73		IM-108	
IM-74		IM-109	
IM-75		IM-110	

中间体 IM-111 的合成



步骤一：IM-111a 的合成

将 IM-40b (1 g), M-1d(1.15 g) 溶于 20 mL dioxane/H₂O(4/1),相继加入 Pd(PPh₃)₄(145 mg)和磷酸钾 (1.07 g),氮气置换,在 90 °C 下加热回流搅拌过夜。LC-MS 检测原料反应完毕,有目标产物生成。反应液用 EA 萃取,收集有机相,饱和食盐水洗涤,硫酸钠干燥,减压浓缩得粗品。粗产品经柱层析纯化,得产品 1.2 g。LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 637.3。

步骤二：IM-111b 的合成

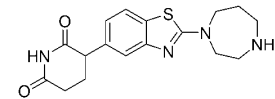
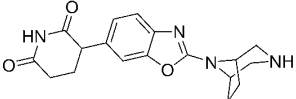
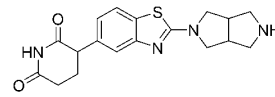
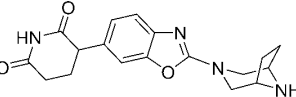
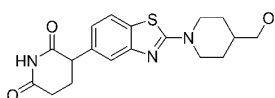
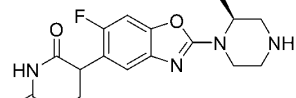
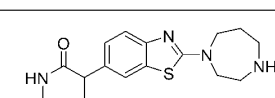
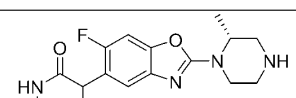
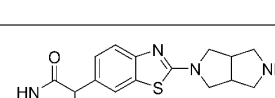
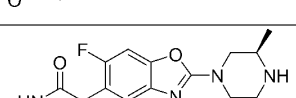
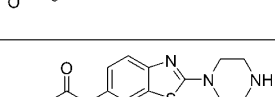
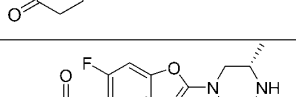
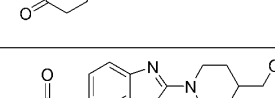
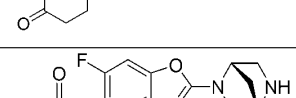
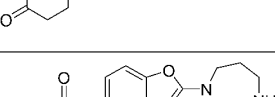
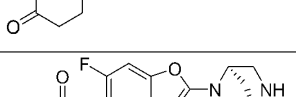
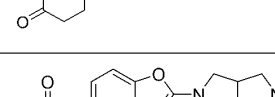
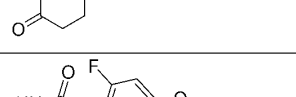
将 IM-111a (500 mg)溶于 20 mL 甲醇中, 加入 100 mg Pd/C, 置换氢气 3 次, 室温反应过夜。抽滤, 浓缩滤液, 得粗品 190 mg, 未经纯化, 直接用于下一步。LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 431.1。

步骤三：IM-111 的合成

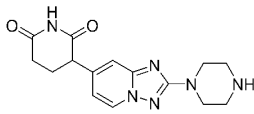
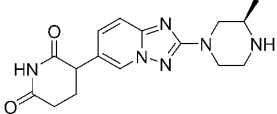
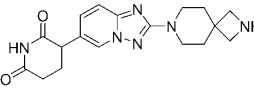
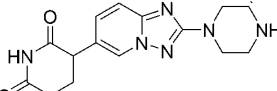
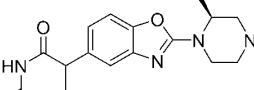
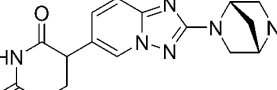
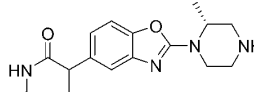
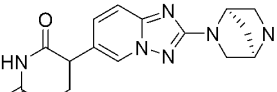
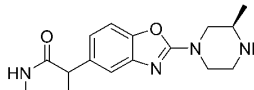
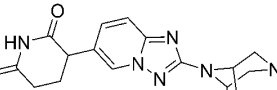
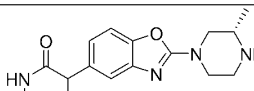
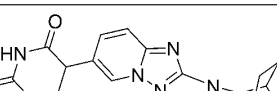
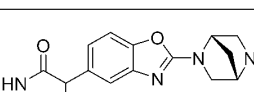
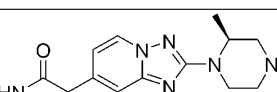
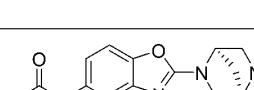
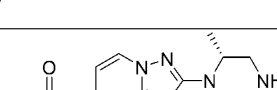
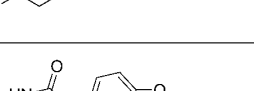
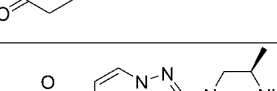
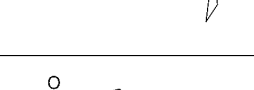
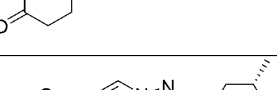
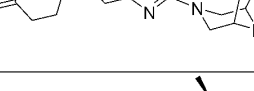
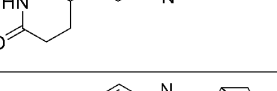
将 IM-111b(120 mg)溶于 2 mL 二氯甲烷中，用冰浴冷却，加入 0.5 mL 三氟乙酸，室温反应 1 小时，浓缩得粗品，未经纯化，直接用于下一步。LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 331.1。

中间体 IM-112 到 IM-180 的合成：中间体 IM-112 到 IM-180 的制备方法类似于中间体 IM-111 的制备，如表 4 所示。

表 4 化合物编号及结构

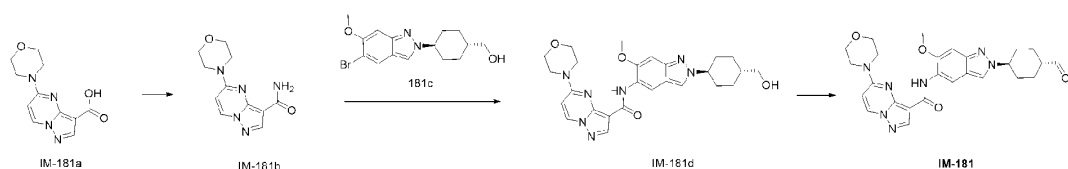
化合物编号	结构	化合物编号	结构
IM-112		IM-147	
IM-113		IM-148	
IM-114		IM-149	
IM-115		IM-150	
IM-116		IM-151	
IM-117		IM-152	
IM-118		IM-153	
IM-119		IM-154	
IM-120		IM-155	

IM-121		IM-155	
IM-122		IM-156	
IM-123		IM-157	
IM-124		IM-158	
IM-125		IM-159	
IM-126		IM-160	
IM-127		IM-161	
IM-128		IM-162	
IM-129		IM-163	
IM-130		IM-164	
IM-131		IM-165	

IM-132		IM-166	
IM-133		IM-167	
IM-134		IM-168	
IM-135		IM-169	
IM-136		IM-170	
IM-137		IM-171	
IM-138		IM-172	
IM-139		IM-173	
IM-140		IM-174	
IM-141		IM-175	
IM-142		IM-176	

IM-143		IM-177	
IM-144		IM-178	
IM-145		IM-179	
IM-146		IM-180	

中间体 IM-181 的合成



步骤一：中间体 IM-181b 的合成

将 IM-181a(2 g)，吡啶(1.3 g)，碳酸氢胺(1.3 g)分散于 15 mL 二氧六环中，加入 Boc_2O (2.6 g)。加毕，反应液加热至 60 °C，反应 3 小时。于反应液中加入 45 mL 水，抽滤，滤饼用少许二氧六环洗涤，收集固体，干燥，得 1.85 g 白色固体。LCMS (ESI) m/z : $[\text{M}+1] = 248.1$ 。

步骤二：中间体 IM-181d 的合成

将 IM-181c(1.56 g, 制备方法源自 WO2020/264499), IM-181b(1.25 g), Cs_2CO_3 (3.60 g), Xantphos(532 mg)分散于 20 mL 二氧六环中，在氮气保护下，加入 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (421 mg)，氮气置换反应体系中的空气，在氮气保护并且在 80 °C 反应 72 小时。于反应液中加入 20 mL 二氧六环，超声分散均匀后，通过硅藻土抽滤，浓缩滤液，将残余物经柱层析得 320 mg 目标产物。LCMS (ESI) m/z : $[\text{M}+1] = 506.2$ 。

步骤三：中间体 IM-181 的合成

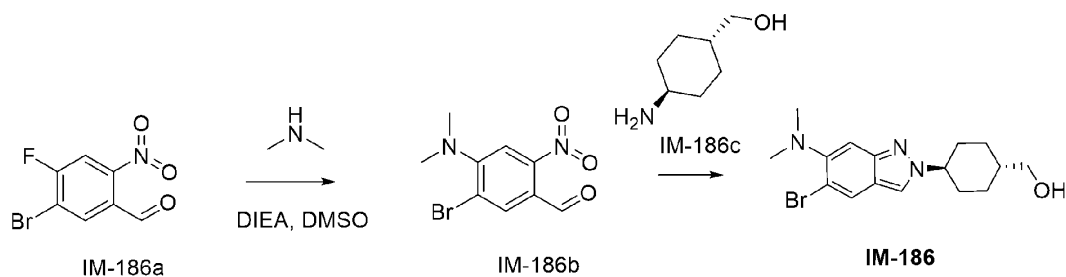
化合物 IM-181d (100 mg) 溶于 3 mL DCM，冰水浴下，加入 DMP (1.3 eq)，搅拌 3h。反应完全后，饱和碳酸氢钠调 PH 到 7，过滤，分液，无水硫酸钠干燥，浓缩，过层析柱得化合物 IM-181(80 mg)。LCMS (ESI) m/z : $[\text{M}+1] = 504.2$ 。

中间体 IM-182 到 IM-185 的合成：中间体 IM-182 到 IM-185 的制备方法类似于中间体 IM-181 的制备，如表 5 所示。

表 5 化合物编号及结构

化合物编号	结构	化合物编号	结构
IM-182		IM-184	
IM-183		IM-185	

中间体 IM-186 的合成



步骤一：IM-186b 的合成

将 5-溴-4-氟-2-硝基苯甲醛(15 g)，二甲胺盐酸盐 (9.86 g)溶于 150 mL 的 DMSO 中，加入二异丙基乙胺(15.63 g)，反应液在 90 度反应过夜。反应完成后用水（600 mL）稀释，EA（100mL*3）萃取，有机相用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，浓缩干燥，柱层析纯化（PE/DCM=5/1）得目标产物，得到产品 7.53 g。LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 272.98。

步骤二：IM-186 的合成

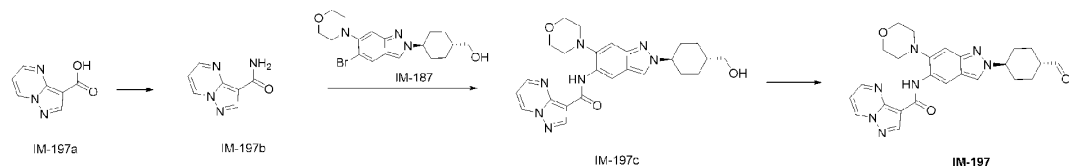
将 IM-186b（2.5 g）溶于 30 mL 的异丙醇中，再加入 IM-186c(1.43 g),氮气保护 80 度反应四小时后自然降温到 25 °C，再向反应液中加入三丁基膦(5.56 g)，氮气保护 80 度反应 16h。反应完成后旋去有机溶剂，加水（100 mL）稀释，EA(50 mL*3)萃取，有机相用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩。柱层析纯化（PE/EA=1:1）,得到产品 4.5 g。LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 352.1。

中间体 IM-187 到 IM-196 的合成：中间体 IM-187 到 IM-196 的制备方法类似于中间体 IM-186 的制备，如表 6 所示。

表 6 化合物编号及结构

化合物编号	结构	化合物编号	结构
IM-187		IM-192	
IM-188		IM-193	
IM-189		IM-194	
IM-190		IM-195	
IM-191		IM-196	

中间体 IM-197 的合成



步骤一：IM-197b 的合成

将吡唑并[1, 5-a]嘧啶-3-羧酸(1.5g, 9.20 mmol)溶于 15 mL 1,4-二氧六环中,搅拌溶清, 加入吡啶 (0.727 g, 9.19mmol), BOC 酸酐 (3.01 g, 13.79 mmol), NH_4HCO_3 (1.45 g, 18.34 mmol), 反应液室温水浴搅拌 12 h。反应完成后,用硅藻土过滤, 水洗, 1,4-dioxane 洗, 真空干燥箱烘干至恒重得目标产物, 产率 67%。LCMS (ESI) m/z : $[M+1] = 163.19$ 。

步骤二：IM-197c 的合成

将 IM-197b (1 g, 6.17 mmol), IM-175 (2.21 g, 5.60 mmol), Cs_2CO_3 (4.38 g, 13.44 mmol), Xantphos (0.649 g, 1.12 mmol) 溶于 19 mL 的 1,4-二氧六环中, 最后快速加入 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$

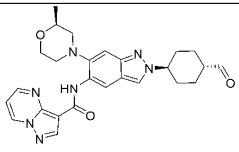
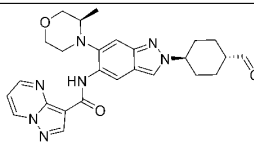
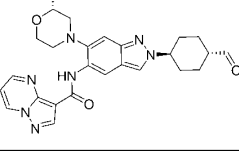
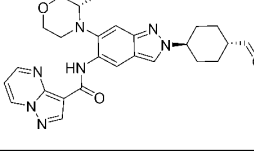
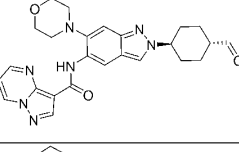
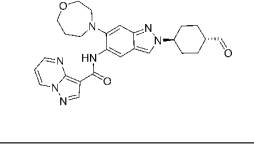
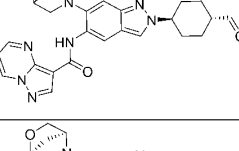
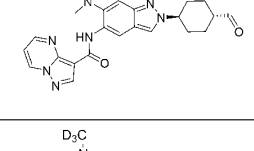
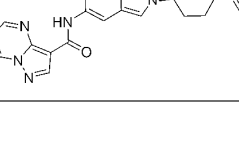
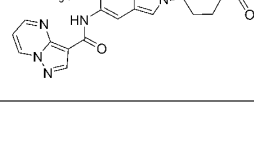
(0.513 g, 0.56 mmol), 氮气置换 5 次, 100°C 反应 16 h。反应完成后用硅藻土过滤, 真空旋干, 经柱层析纯化 (DCM/MeOH=100/1 to 20/1) 得到目标产物, 得到 1.168 g 产品。产率 61.47%。LCMS (ESI) m/z : $[M+1] = 476.49$ 。

步骤三: IM-197 的合成

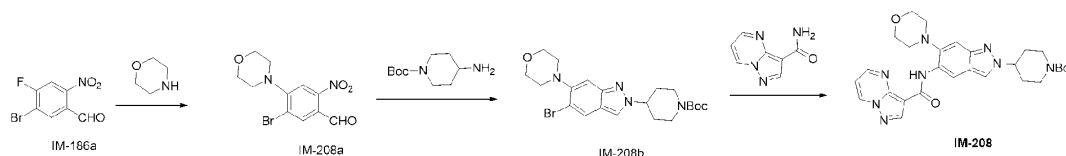
在 DCM (18 mL) 中加入草酰氯 (0.434 g, 3.42 mmol), 在干冰乙醇浴-70 度的条件下, 滴加 DMSO (0.544 g, 6.96 mmol)/DCM (1 mL) 溶液, 搅拌 0.5 h, 加入 IM-47c (1.1 g, 2.28 mmol)/DCM (7 mL) 溶液, 搅拌 30 min, DIPEA (1.47 g, 11.37 mmol)/DCM (2 mL), 搅拌 15-30 min 用乙腈送 LCMS 检测, 反应完成后加水 (20 mL), DCM (30 mL*3) 萃取, 有机层用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得目标产物。得到 1 g 产品, 产率 93.46%。LCMS (ESI) m/z : $[M+1] = 476.49$ 。

中间体 IM-198 到 IM-207 的合成: 中间体 IM-198 到 IM-207 的制备方法类似于中间体 IM-197 的制备, 如表 7 所示。

表 7 化合物编号及结构

化合物编号	结构	化合物编号	结构
IM-198		IM-203	
IM-199		IM-204	
IM-200		IM-205	
IM-201		IM-206	
IM-202		IM-207	

中间体 IM-208 的合成



步骤一：IM-208a 的合成

将 5-溴-4-氟-2-硝基苯甲醛 (35.6 g, 143.43 mmol), 吗啉 (50.1 g, 575.06 mmol) 溶于 445 mL 的 DMSO 中, 反应液在 80 度反应 1h。反应完成后用水 (890 mL) 稀释, EA (900 mL*3) 萃取, 有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩干燥, 柱层析纯化 (PE/EA=10/1 to 1/4) 得目标产物, 得到产品 35g, 产率 77.6%。LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 316.12。

步骤二：IM-208b 的合成

将 IM-208a (7 g, 22.22 mmol) 溶于 231 mL 的异丙醇中, 再加入 4-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯 (5.34 g, 26.66 mmol), 氮气保护 80 度反应四小时后自然降温到 25 °C, 再向反应液中加入三丁基膦 (13.48 g, 66.63 mmol), 氮气保护 80 度反应 16h。反应完成后旋去有机溶剂, 加水 (200 mL) 稀释, EA (200 mL*3) 萃取, 有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩。柱层析纯化 (PE/EA=10:1 to PE/EA=5/1), 得到产品 10 g, 产率 96.7%。LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 467.29。

步骤三：IM-208 的合成

将 IM-208b (2 g, 4.30 mmol), 吡啶并 [1, 5-a] 嘧啶-3-甲酰胺 (0.77 g, 4.75 mmol), Cs₂CO₃ (3.36 g, 10.31 mmol), Xantphos (0.50 g, 0.864 mmol) 溶于 20 mL 1,4-二氧六环, 最后快速加 Pd₂(dba)₃ (0.39 g, 0.426 mmol), 氮气置换 5 次, 反应液在 100 °C 反应 16 h。反应完成后用硅藻土过滤, 旋干, 柱层析纯化 (DCM/MeOH=100:1 to DCM/MeOH=40:1), 得到产品 156 mg, 产率为 6.8%。LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 547.63。

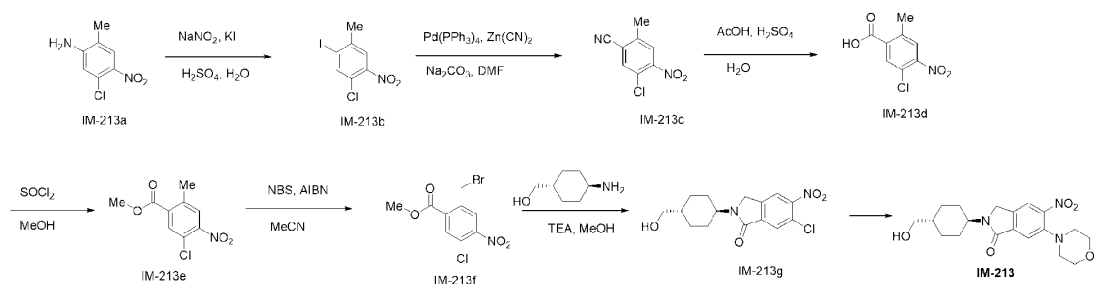
中间体 IM-209 到 IM-212 的合成: 中间体 IM-209 到 212 的制备方法类似于中间体 IM-208 的制备, 如表 8 所示。

表 8 化合物编号及结构

化合物编号	结构	化合物编号	结构
-------	----	-------	----

IM-209		IM-211	
IM-210		IM-212	

中间体 IM-213 的合成



步骤一：中间体 IM-213b 的合成

将 5-氯-2-甲基-4-硝基苯胺（10 g, 53.6 mmol）的硫酸溶液（3 M, 100 mL）置于 0 °C 冰浴条件下，缓慢滴加（大约 1 小时）亚硝酸钠（3.70 g, 53.6 mmol）的水溶液（10 mL）。滴加完毕后冰浴条件下搅拌 10 分钟，加入碘化钾（10.7 g, 64.3 mmol）的水溶液。反应温度保持 0 °C 冰浴条件搅拌 1 小时后缓慢升至室温 25 °C，室温 25 °C 继续搅拌 1 小时，TLC 检测反应完全。反应混合物用水（500 mL）稀释，乙酸乙酯（3 X 200 mL）萃取三次。合并有机层，饱和氯化钠溶液洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩。硅胶柱层析（石油醚:乙酸乙酯 1:0 至 100:1）纯化化合物得到黄色固体 1-氯-5-碘-4-甲基-2-硝基苯（11.6 g, 产率 72%）。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.24 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 2.43 (s, 3H)。

步骤二：中间体 IM-213c 的合成

将 1-氯-5-碘-4-甲基-2-硝基苯（11.6 g, 39.2 mmol）溶于 DMF 溶液（80 mL），加入四三苯基膦钯（4.53 g, 3.92 mmol）和碳酸钠（8.31 g, 78.4 mmol）后，加入氰化锌固体（2.76 g, 23.5 mmol），抽真空，氮气交换三次。氮气保护条件下，50 °C 搅拌 24 小时，TLC 监测反应完全。反应混合物用水（500 mL）稀释，乙酸乙酯（3 X 300 mL）萃取三次。合并有机层，饱和氯化钠溶液洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩。硅胶柱层析（石

油醚:乙酸乙酯 1:0 至 80: 1) 纯化化合物得到黄色固体 5-氯-2-甲基-4-硝基苯甲腈 (5.99 g, 产率 78%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.82-7.79 (m, 2H), 2.64 (s, 3H)。

步骤三: 中间体 IM-213d 的合成

将 5-氯-2-甲基-4-硝基苯甲腈 (1 g, 5 mmol) 溶于冰醋酸溶液 (10 mL), 加入水 (10 mL) 和浓硫酸 (10 mL) 后加热至 120 °C 反应过夜, TLC 监测反应完全后停止反应。反应混合物温度降至室温后用水 (100 mL) 稀释, 固体析出, 抽滤干燥得灰白色固体 5-氯-2-甲基-4-硝基苯甲酸 (0.86 g, 产率 80%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.22 (1H), 7.76 (s, 1H), 2.70 (s, 3H)。

步骤四: 中间体 IM-213e 的合成

将 5-氯-2-甲基-4-硝基苯甲酸 (0.90 g, 4.15 mmol) 溶于甲醇溶液 (10 mL), 缓慢滴加 (大约 1 小时) 氯化亚砷溶液 (0.3 mL, 4.15 mmol) 后加热至 80 °C 回流过夜, TLC 监测反应完全后停止反应。反应混合物减压蒸馏, 蒸干溶剂后加入二氯甲烷 (10 mL) 及饱和碳酸氢钠溶液 (20 mL), 二氯甲烷 (3 X 50 mL) 萃取三次。合并有机层, 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。硅胶柱层析纯化得到浅白色固体 5-氯-2-甲基-4-硝基苯甲酸甲酯 (0.84 g, 产率 87%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.08 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.64 (s, 3H)。

步骤五: 中间体 IM-213f 的合成

将 5-氯-2-甲基-4-硝基苯甲酸甲酯 (3.1 g, 13.5 mmol) 溶于乙腈溶液 (60 mL), 加入 NBS (2.88 g, 16.2 mmol) 和 AIBN (0.11 g, 0.68 mmol) 后, 氮气保护, 加热至 70 °C 回流 16 小时, TLC 监测反应完全后停止反应。反应混合物减压蒸馏, 蒸干溶剂后加入乙酸乙酯 (100 mL) 及水 (100 mL), 乙酸乙酯 (3 X 100 mL) 萃取三次。合并有机层, 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。硅胶柱层析纯化得到黄色固体 2-溴甲基-5-氯-4-硝基苯甲酸甲酯 (3.80 g, 产率 91%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.15 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 4.92 (s, 2H), 4.01 (s, 3H)。

步骤六: 中间体 IM-213g 的合成

将 2-溴甲基-5-氯-4-硝基苯甲酸甲酯 (3.1 g, 13.5 mmol) 溶于甲醇溶液 (40 mL), 加入 (4-氨基环己基) 甲醇 (2.01 g, 15.6 mmol) 后, 加入三乙胺溶液 (3.61 mL, 25.9 mmol) 氮气保护, 加热至 80 °C 回流 16 小时, TLC 监测反应完全后停止反应。反应混合物减压蒸馏, 蒸干溶剂后硅胶柱层析纯化得到黄色固体 (2.40 g, 产率 57%)。¹H NMR (400 MHz,

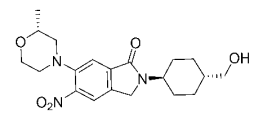
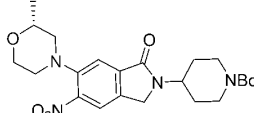
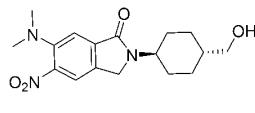
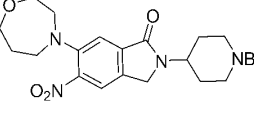
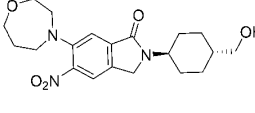
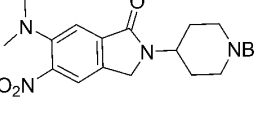
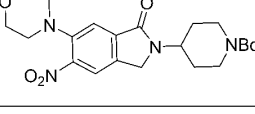
CDCl_3) δ 8.01 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.25 (tt, $J = 3.6, 12.1$ Hz, 1H), 3.53 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H), 2.01-1.93 (m, 4H), 1.62-1.55 (m, 2H), 1.55-1.49 (m, 1H), 1.46 (s, 1H), 1.28-1.17 (m, 2H)。

步骤七：中间体 IM-213 的合成

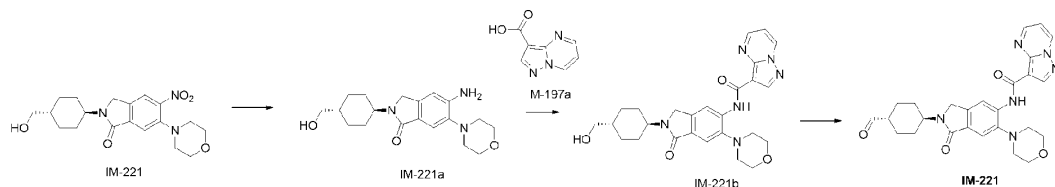
将 IM-213g(4.5 g)，二异丙基乙胺(7.2 mL)溶于 45 mL DMSO，于反应液中加入吗啉(2.42 mL)，加热至 90 °C，反应 12 小时。向反应液中加入 150 mL 水，用乙酸乙酯萃取，收集有机层，相继用水洗，饱和氯化钠洗涤，无水硫酸钠干燥，减压浓缩。粗品用经柱层析(PE/EA = 1/1)，得 3.3 g。LCMS (ESI) m/z : $[M+1] = 376.2$ 。

中间体 IM-214 到 IM-220 的合成: 中间体 IM-214 到 220 的制备方法类似于中间体 IM-213 的制备，如表 9 所示。

表 9 化合物编号及结构

化合物编号	结构	化合物编号	结构
IM-214		IM-218	
IM-215		IM-219	
IM-216		IM-220	
IM-217			

中间体 IM-221 的合成



步骤一：中间体 IM-221a 的合成

将 IM-221(5 g)溶于 50 mL MeOH/H₂O(4/1)，相继加入铁粉(7.4 g)和氯化铵(7.1 g)，在 70 °C 加热下回流，反应 4 小时。LC-MS 检测原料反应完毕。将反应液通过硅藻土过滤，滤饼用 DCM/MeOH (10/1)溶液洗涤，收集滤液，减压浓缩，残余物用 DCM 萃取。收集有机层，饱和食盐水洗涤，硫酸钠干燥，减压浓缩得粗品 4 g。未经纯化，直接用于下一步。LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 346.2。

步骤二：中间体 IM-221b 的合成

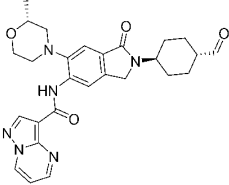
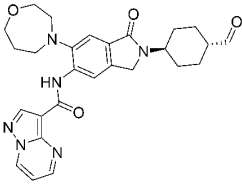
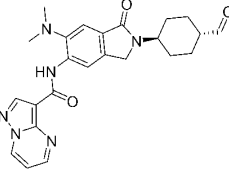
IM-197a (2.36 g)溶于 30 mL 乙腈中，加入氮甲基咪唑(3.57 g)，冷却至 0 °C，加入 TCFH(4.26 g)，搅拌 10 min，加入 IM-209a (5.00 g)。加毕后，反应在室温下反应 2 h，加水淬灭反应。蒸除有机溶剂，乙酸乙酯萃取。收集有机层，用无水硫酸钠干燥，减压浓缩。残余物经柱层析分离得到目标化合物 IM-221b(700 mg)。LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 491.24。

步骤三：中间体 IM-221 的合成

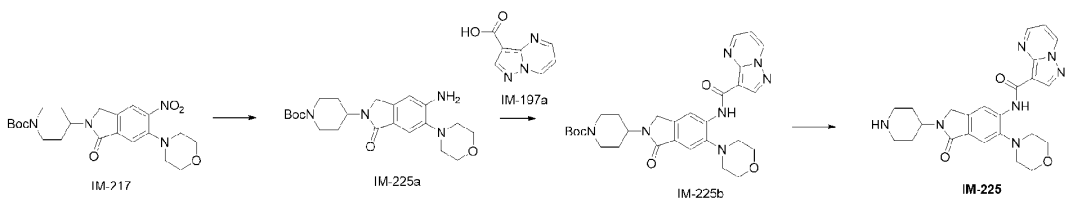
IM-221 的制备方法类似于制备中间体 IM-197 的步骤三。LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 489.24。

中间体 IM-222 到 IM-224 的合成: 中间体 IM-222 到 224 的制备方法类似于中间体 IM-221 的制备，如表 10 所示。

表 10 化合物编号及结构

化合物编号	结构	化合物编号	结构
IM-222		IM-224	
IM-223			

中间体 IM-225 的合成



步骤一：中间体 225a 的合成

将 IM-217(3.5 g)溶于 50 mL MeOH/H₂O(4/1)，相继加入铁粉(4.4 g)和氯化铵(4.2 g)，在 70 °C 加热下回流，反应过夜。LC-MS 检测原料反应完毕。将反应液通过硅藻土过滤，滤饼用 DCM/MeOH (10/1)溶液洗涤，收集滤液，减压浓缩，残余物用 DCM 萃取。收集有机层，饱和食盐水洗涤，硫酸钠干燥，减压浓缩得粗品 2.68 g。未经纯化，直接用于下一步。LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 417.2。

步骤二：中间体 225b 的合成

IM-197a (1.1 g)溶于 30 mL 乙腈中，加入氮甲基咪唑(2.04 g)，冷却至 0 °C，加入 TCFH(2.27 g)，搅拌 10 min，加入 IM-225a (2.6 g)。加毕后，反应在 40 °C 下反应 2 h，抽滤，滤饼相继用水洗，乙腈洗涤，干燥，得产品 2.6 g。LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 562.2。

步骤三：中间体 225 的合成

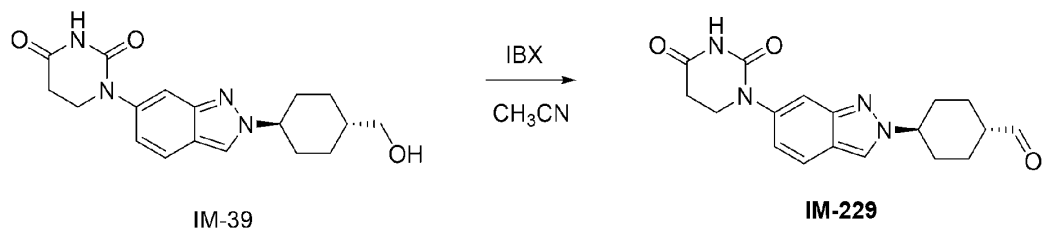
IM-225b(200 mg)溶于 4 mL DCM 中，冷却至 0 °C，加入 1 mL TFA。回温搅拌 2 小时，LC-MS 检测反应完毕。浓缩，残余物直接用于下一步。LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 462.2。

中间体 IM-226 到 IM-228 的合成: 中间体 IM-226 到 228 的制备方法类似于中间体 IM-225 的制备，如表 11 所示。

表 11 化合物编号及结构

化合物编号	结构	化合物编号	结构
IM-226		IM-228	
IM-227			

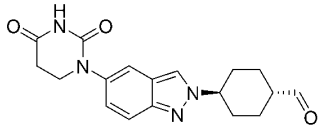
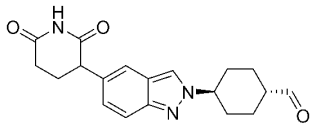
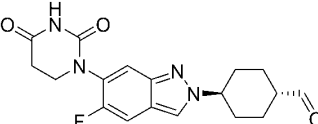
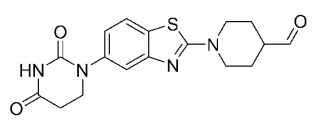
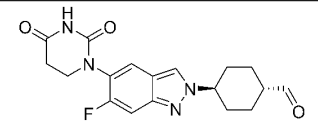
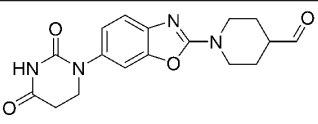
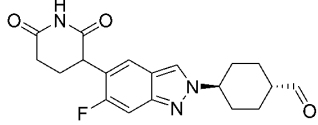
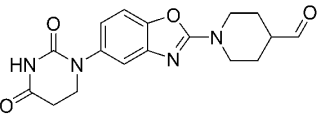
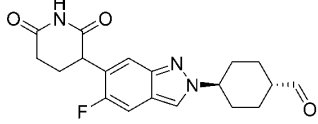
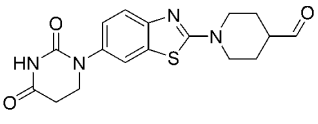
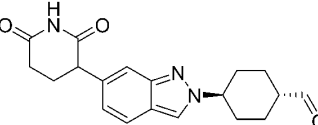
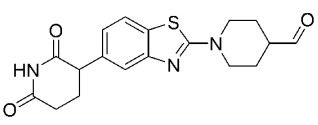
中间体 IM-229 的合成

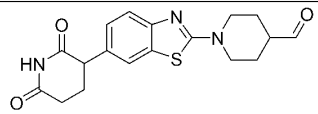
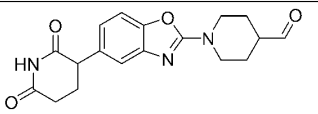
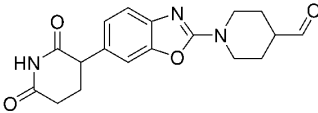


IM-39(170 mg)溶于 2 mL 乙腈,加入 IBX (208 mg),加热至 60 °C,反应 2 小时,LC-MS 显示反应完毕。冷却至室温,经硅胶垫过滤,得粗品,未经纯化,直接用于一步反应。
LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 341.15。

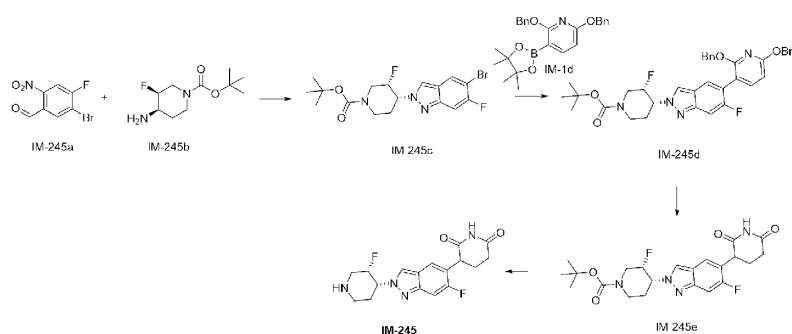
中间体 IM-230 到 IM-244 的合成:中间体 IM-230 到 244 的制备方法类似于中间体 IM-229 的制备,如表 12 所示。

表 12 化合物编号及结构

化合物编号	结构	化合物编号	结构
IM-230		IM-238	
IM-231		IM-239	
IM-232		IM-240	
IM-233		IM-241	
IM-234		IM-242	
IM-235		IM-243	

IM-236		IM-244	
IM-237			

中间体 IM-245 的合成



步骤一：中间体 IM-245c 的合成

将 IM-245a(3 g)溶于 iPrOH (30 mL), 加入 IM-245b (3.17 g)后, 反应至于 80°C搅拌 1 小时, 点板监测, 将反应体系冷却至室温加入 nBu₃P (9 mL, 36.289 mmol), 继续 80°C 反应 2h。浓缩去除 iPrOH, 加入 MTBT 升温到 50 度打浆, 搅拌 30min 后, 在冰乙醇浴下搅拌 30min 后过滤得到产品(3 g)。LCMS (ESI) m/z: [M-55] = 360.66。

步骤二：中间体 IM-245d 的合成

在 50 mL 茄形瓶中加入反应物 IM-245c (615 mg), IM-1d (616.54 mg), K₃PO₄ (627.19 mg)和溶剂二氧六环/H₂O (7 mL, v/v = 4/1), 加入 Pd(PPh₃)₄ (85.36 mg), 置换氮气三次, 在 90°C下反应搅拌 12 h。LCMS 上显示原料被消耗完全, t=1.96 min 处监测到目标产物 mass 值。加 H₂O (15mL)稀释反应液, 用乙酸乙酯 (5mL*3)萃取, 收集有机相, 用饱和食盐水洗涤两次, 最后用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩称重。粗品使用柱层析法纯化 (PE/EA=3/1-1/1), 得产品(665 mg)。LCMS (ESI) m/z: [M+H] = 627.56。

步骤三：中间体 IM-245e 的合成

将 IM-245d(100 mg)溶于 DCM/EtOH=1:1 (100 mL), 加入醋酸钨 (10 mg)、活性炭 (100 mg), 置换 H₂ 三次, 40°C反应 12h。LCMS 显示原料被消耗, t=1.35min 处监测到目标产物 mass-56 的值。反应液经硅藻土过滤, 反复使用 DCM/MeOH=10: 1 冲洗, 收集滤液, 浓缩。未经纯化, 按照理论产量投下一步。LCMS (ESI) m/z: [M+H] = 449.49。

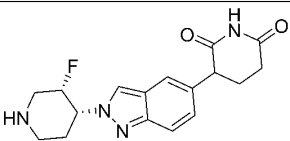
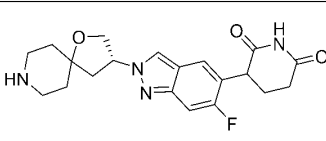
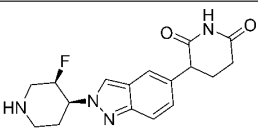
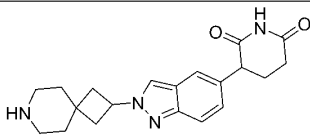
步骤四：中间体 IM-245 的合成

将 IM-245e (70 mg)溶于 DCM (1 mL)，在冰水浴下加入 TFA (0.5 mL)，反应搅拌半小时。浓缩反应液，未经纯化，直接用于下一步。LCMS (ESI) m/z: [M+H] = 349.29。

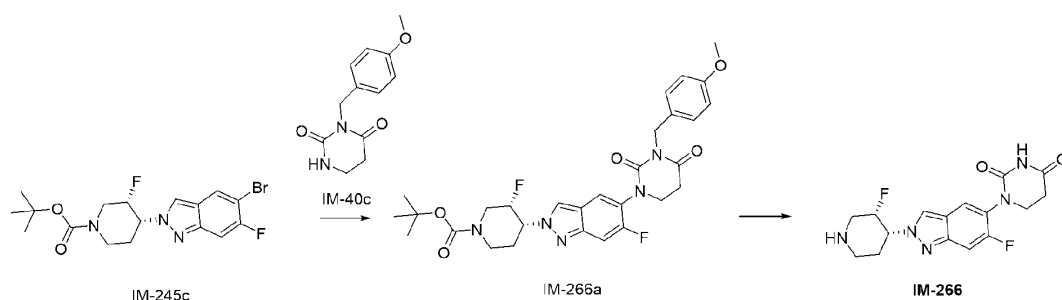
中间体 IM-246 到 IM-265 的合成：中间体 IM-246 到 265 的制备方法类似于中间体 IM-245 的制备，如表 13 所示。

表 13 化合物编号及结构

化合物编号	结构	化合物编号	结构
IM-247		IM-257	
IM-248		IM-258	
IM-249		IM-259	
IM-250		IM-260	
IM-251		IM-261	
IM-252		IM-262	
IM-253		IM-263	

IM-254		IM-264	
IM-255		IM-265	

中间体 IM-266 的合成



步骤一：中间体 IM-266a 的合成

将 IM-245c (1.9 g), 4A 分子筛 (1 g), K_3PO_4 (1.94 g), IM-40c (0.13 g) 分散于二氧六环 (20 mL) 中, 加入 CuI (0.17 g, 0.913 mmol), 氮气置换三次后升温到 120 度, 反应 48 小时。反应液用硅藻土过滤, 二氧六环洗涤, 旋干得粗品。经柱层析纯化 (PE/EA=3:1~0:1), 得产物 (1.5 g)。LCMS (ESI) m/z : $[M+23] = 592.36$ 。

步骤二：中间体 IM-266 的合成

将 IM-266a (1.5 g), 依次加入 TFA (27 mL) 和 TfOH (2.7 mL), 然后升温到 70 度搅拌 12h。反应液直接真空浓缩后得到残余物, 在 0 度下用 TEA 调 PH 到 7-8, 浓缩后得到粗品, 将粗品用 EA 进行打浆, 搅拌 0.5h 后, 过滤, 滤饼为产物。LCMS (ESI) m/z : $[M+H] = 350.29$ 。

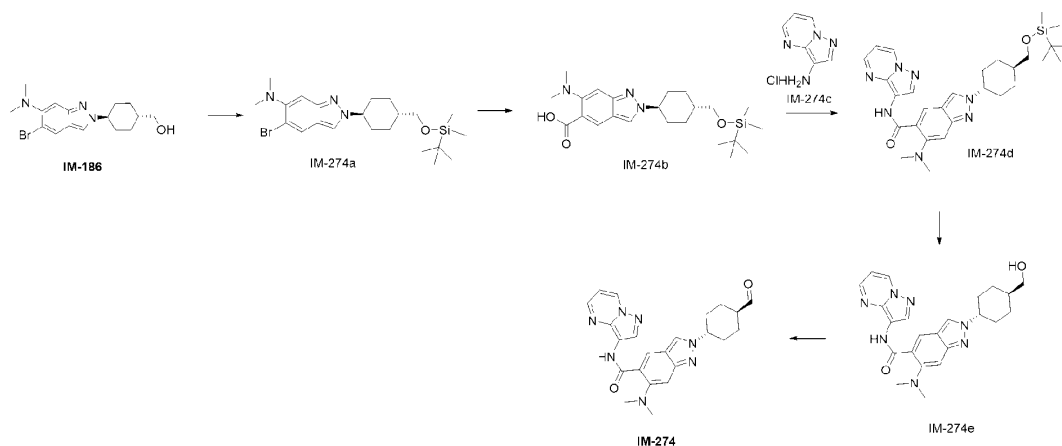
中间体 IM-267 到 IM-273 的合成: 中间体 IM-267 到 273 的制备方法类似于中间体 IM-266 的制备, 如表 14 所示。

表 14 化合物编号及结构

化合物编号	结构	化合物编号	结构
-------	----	-------	----

IM-267		IM-271	
IM-268		IM-272	
IM-269		IM-273	
IM-270			

中间体 IM-274 的合成



步骤一：中间体 IM-274a 的合成

IM-186 (534 g) 溶于 DMF (3000 mL)，加入咪唑 (154.80 g)，在冰浴下加入 TBSCl (239.89 g)，室温搅拌过夜。加水稀释，EA 萃取。收集有机相，水洗两遍，饱和食盐水洗两遍，无水硫酸钠干燥，减压浓缩干燥得粗品。柱层析纯化(PE/EA=10:1~5:1)得到产品 (510.67 g)。LCMS (ESI) m/z: [M+H] = 466.34。

步骤二：中间体 IM-274b 的合成

在 100 mL 三颈瓶中加入反应物 IM-24a (1.71 g, 2.876 mmol) 和溶剂无水 THF (20 mL)，冷却至 -75 °C。用注射器滴加 n-BuLi (5.573 mL, 13.932 mmol)，滴毕，搅拌 1

小时。在氮气保护下，加入碎干冰。加毕，逐渐回温至室温，搅拌过夜。加入饱和氯化铵淬灭反应，EA 萃取，收集有机相，水洗两遍，饱和食盐水洗两遍，无水硫酸钠干燥，减压浓缩干燥得粗品。LCMS (ESI) m/z: [M+H] = 432.18。

步骤三：中间体 IM-274d 的合成

IM-274b (300 mg)溶于 DMF (3 mL)中，加入 DIEA (0.233 mL)在 0 度下加入 HATU (244.57 mg)，加毕，反应 5-10min 后，送 LCMS 监测，活化好后加入 IM-274c (91.44 mg)，整个体系常温反应过夜。加水稀释，用 EA 萃取，收集有机相，用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤得粗品。纯化：湿法上样，柱层析纯化 (PE/EA=10:1~5:1)，得到目标产物 150 mg。LCMS (ESI) m/z: [M+H] = 548.18。

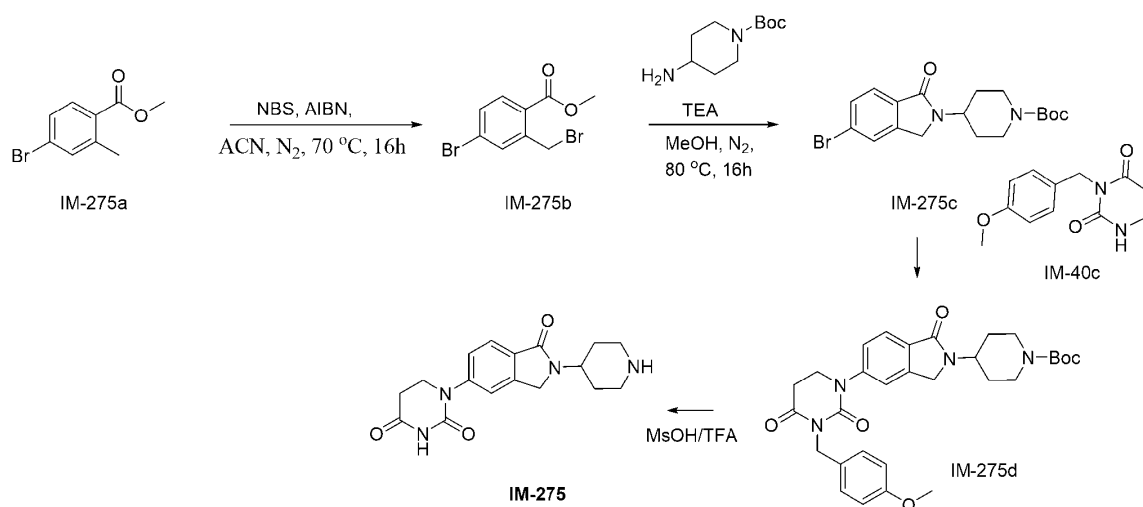
步骤四：中间体 IM-274e 的合成

IM-274d(1 g)溶于 CH₃CN (14 mL)中，在冰浴下加入 HF.Py (0.164 mL)，自然回温反应 4h。LCMS(N230736-441 1.17 min 435.24)显示原料反应完全。加入饱和 Na₂CO₃ 溶液，EA 萃取，收集有机相，用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，得粗品。柱层析纯化 (DCM:MeOH=60:1~20:1)，得到产品 400 mg。LCMS (ESI) m/z: [M+H] = 434.66。

步骤五：中间体 IM-274 的合成

IM-274e (30 mg, 0.069 mmol)溶于 DCM (1 mL)，在冰水浴下加入 DMP (38.16 mg, 0.090 mmol)，自然回温搅拌 3h 后检测。加水稀释，DCM 萃取。收集有机相，饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，减压浓缩干燥得粗品。柱层析纯化 (DCM:MeOH = 80:1~60:1)，得到产品 11 mg。LCMS (ESI) m/z: [M+H] = 432.2。

中间体 IM-275 的合成



步骤一：中间体 IM-275b 的合成

将 IM-275a (5 g) 加入进盛有 ACN 的反应瓶中，依次加入 NBS(5 g)、AIBN(358 mg)，在氮气保护下 70 °C 反应 16 小时。反应完成后冷却至室温，EA 萃取，饱和盐水洗，无水 Na₂SO₄ 干燥，抽滤，旋干，过硅胶柱 (PE-PE: EA 50:1 过柱)，得目标产物 3 g。

步骤二：中间体 IM-275c 的合成

将 IM-275b (2 g) 加入反应瓶中，加入甲醇溶液，加入 1-Boc-4-氨基哌啶 (1.56 g)，搅拌情况下滴加 TEA (1.81 mL)，氮气保护下 80 °C 反应 16 小时。反应完成后冷却至室温，EA 萃取，饱和盐水洗，无水 Na₂SO₄ 干燥，抽滤，旋干，过硅胶柱 (PE: EA = 6:1-3:1 过柱) 得 2.2 g。LCMS (ESI) m/z: [M+H] = 395.10。

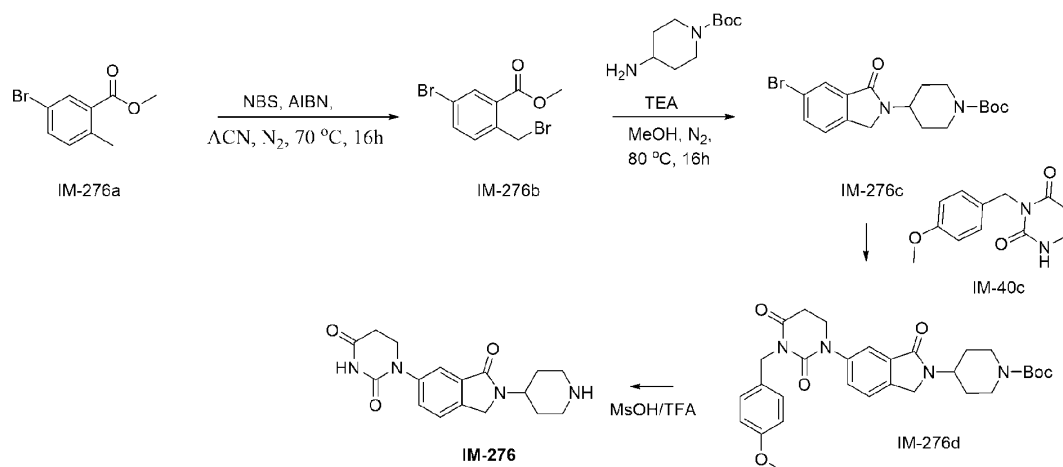
步骤三：IM-275d 的合成

将 IM-275c (1 g)、IM-40c (0.65 g) 溶于二氧六环 (10 mL)，加入 Cs₂CO₃ (2.06 g)、Xantphos (0.15 g)，置换 N₂ 三次，在 N₂ 保护下加入 Pd(OAc)₂ (0.03 g)，继续置换 N₂ 三次，将反应体系至于 100 °C 搅拌过夜。反应液用硅藻土过滤，浓缩。粗产品使用柱层析法纯化 (纯 EA 出)，得白色固体 1.34 g。LCMS (ESI) m/z: [M+H] = 549.53。

步骤四：IM-275 的合成

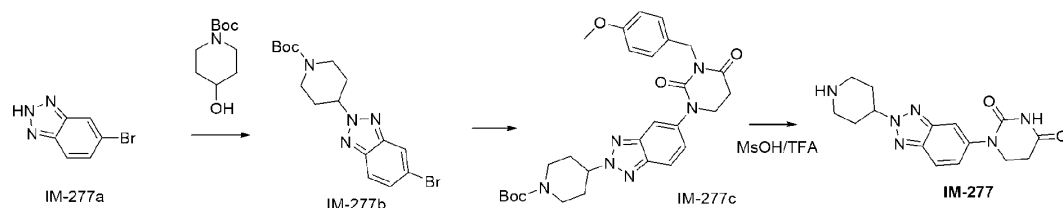
将 IM-275d (100 mg) 溶于 TFA (1 mL)，加入甲烷磺酸 (0.5 mL)，将反应在 70 °C 下搅拌 4 小时。LCMS 监测显示原料被消耗完全，除去一部分溶剂，用饱和氢氧化钠溶液调节 pH 至中性，冻干，然后使用 DCM/MeOH=10:1 冲洗，过滤，浓缩滤液。得粗品，未经纯化，直接投入下一步。LCMS (ESI) m/z: [M+H] = 329.36。

中间体 IM-276 的合成



中间体 IM-276 的制备方法类似于 IM-275 的制备。LCMS (ESI) m/z : $[M+H] = 329.37$ 。

中间体 IM-277 的合成



步骤一：中间体 IM-277b 的合成

将 IM-277a(5 g)、N-Boc-4-羟基哌啶(5.08 g)、三苯基磷(6.62 g)溶于 50 mL 无水四氢呋喃中，用冰浴冷却，滴加 DIAD(5 mL)，滴毕，室温搅拌过夜。浓缩，拌样，经柱层析 (PE/EA = 1/1)，得目标化合物 4 g。LCMS (ESI) m/z : $[M+H] = 381.06$ 。

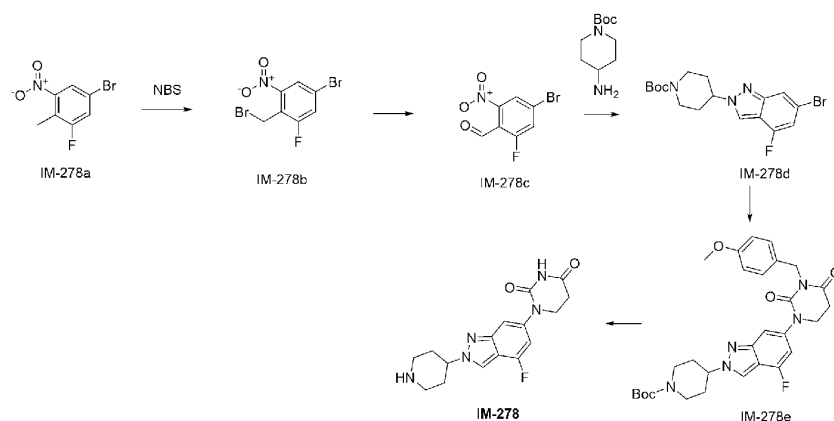
步骤二：中间体 IM-277c 的合成

将 IM-276c 替换成 IM-277b, IM-277c 制备方法同 IM-276d。LCMS (ESI) m/z : $[M+H] = 535.15$ 。

步骤三：中间体 IM-277 的合成

将 IM-276d 替换成 IM-277c, IM-277 的制备方法同 IM-276。LCMS (ESI) m/z : $[M+H] = 315.08$ 。

中间体 IM-278 的合成



步骤一：中间体 IM-278b 的合成

在 250 mL 茄形瓶中加入反应物 IM-278a (10 g), NBS (9.13 g) 和溶剂 CH_3CN (100 mL), 随后加入过氧化二苯甲酰 (0.69 g)。回流 6 h, 补加 0.6 eq NBS, 加毕, 反应过夜, 浓缩, 加入二氯甲烷打浆, 过滤, 将滤液浓缩, 柱层析 (0-20% EA in PE), 得目标产物 (10 g)。

步骤二：中间体 IM-278c 的合成

在 100 mL 茄形瓶中加入反应物 IM-278b (5 g), 4 Å 分子筛和溶剂 CH_3CN (50 mL), 随后加入 N-甲基吗啉氧化物 (3.74 g)。室温搅拌 3 小时, EA 萃取。合并有机层, 稀盐酸洗涤, 饱和食盐水洗涤, 硫酸钠干燥。过滤, 浓缩, 柱层析 (0-10% EA in PE), 得目标产物 (3.2 g)。

步骤三：中间体 IM-278d 的合成

将 IM-278c (2 g) 溶于 20 mL 异丙醇, 加入 1-Boc-4-氨基哌啶 (1.94 g), 在 80 °C 下加热回流 2 h, 加入三丁基磷 (4.08 g), 80 °C 下加热回流过夜。LC-MS 检测原料反应完毕, 有目标产物生成。将反应液减压浓缩后加水稀释用 EA 萃取, 收集有机相, 饱和食盐水洗涤, 硫酸钠干燥, 减压浓缩得粗品。粗产品经柱层析纯化 (PE/EA=20:1~10:1), 得产品 2.5 g。LCMS (ESI) m/z: $[\text{M}+1] = 398.10$ 。

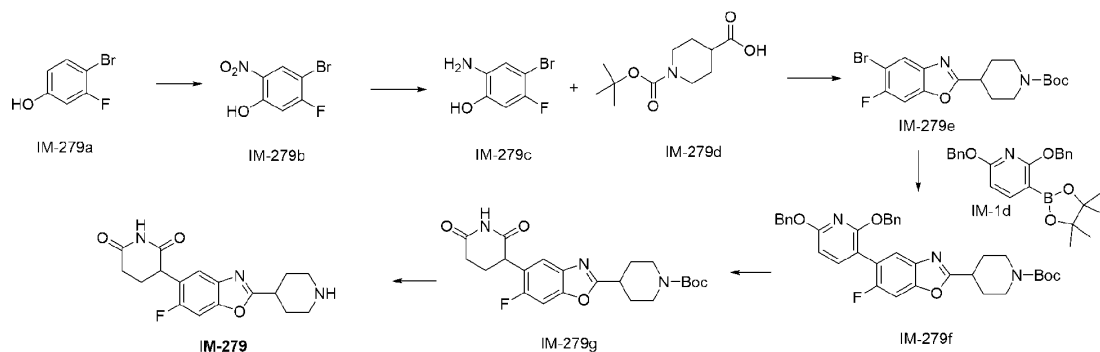
步骤四：中间体 IM-278e 的合成

将 IM-277b 替换成 IM-278d, IM-278e 制备方法同 IM-276d。LCMS (ESI) m/z: $[\text{M}+\text{H}] = 552.14$ 。

步骤五：中间体 IM-278 的合成

将 IM-277c 替换成 IM-278e, IM-278 的制备方法同 IM-276。LCMS (ESI) m/z: $[\text{M}+\text{H}] = 332.16$ 。

中间体 IM-279 的合成



步骤一：中间体 IM-279b 的合成

将 IM-279a(10 g)溶于 DCM 中，0℃下搅拌 10min，之后向其滴加 68%的 HNO₃(6.93 mL)，溶液由淡黄色转为澄清的橙红色，rt 反应 4h。反应完全后 DCM 萃取，无水硫酸钠干燥，抽滤，旋干，过柱（PE-PE:EA = 30:1）。产物为黄色固体。

步骤二：中间体 IM-279c 的合成

将 IM-279b（5 g）溶于 DMF 中，加入 4,4'-联吡啶（0.17 g），分批加入 B₂(OH)₄（5.7 g），有剧烈放热现象，反应液由黄色变为紫红色。室温反应 20min，反应完全后加水稀释溶液，EA 萃取，饱和盐水洗，无水硫酸钠干燥，抽滤，旋干得产物。产物为黑色油状物。未经纯化，直接用于下一步。LCMS (ESI) m/z: [M+H] = 207。

步骤三：中间体 IM-279e 的合成

将 IM-279c（4 g）和 IM-279d（4.45 g）加入反应瓶中，加入多聚磷酸和甲苯（1:1），190℃下反应 6h，之后用 NaOH 溶液调至 PH=9，加入二碳酸二叔丁酯（6.36 g）反应 3h。反应液 EA 萃取，无水硫酸钠干燥，抽滤，过柱（PE:EA10:1- 6:1）得 5 g 目标产物。LCMS (ESI) m/z: [M+H] = 399.06。

步骤四：中间体 IM-279f 的合成

在 25 mL 茄形瓶中加入反应物 IM-279 e(190 mg), IM-1d (198.59 mg), K₃PO₄ (202.02 mg)和溶剂 dioxane - water =4:1 (3 mL)，最后加入 Pd(PPh₃)₄ (27.50 mg)，反应 90℃，置换氮气三次，N₂ 保护搅拌 12h. LCMS 上显示原料被消耗完全，t=2.10min 处监测到目标产物 mass 值。加 H₂O（15mL）稀释反应液，用乙酸乙酯（5mL*3）萃取，收集有机相，用饱和食盐水洗涤两次，最后用无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩称重。粗品使用柱层析法纯化（PE/EA=10/1-3/1），得产物(145 mg)。LCMS (ESI) m/z: [M+H] = 610.3。

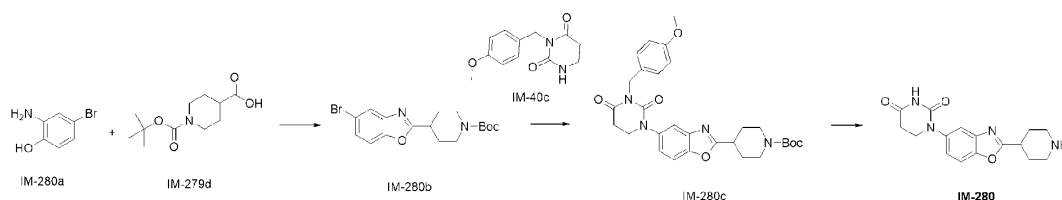
步骤五：中间体 IM-279g 的合成

将 IM-279f (145 mg, 0.238 mmol) 溶于 DCM/EtOH=1:1 (100 mL)，加入 Pd(OAc)₂ (15 mg, 0.067 mmol)、活性炭 (145 mg, 0.033 mmol)，置换 H₂ 三次，40°C 反应 12h。硅藻土过滤反应液，反复使用 DCM/EtOH=1:1 冲洗，收集滤液，浓缩。得粗品，直接用于下一步。LCMS (ESI) m/z: [M+Na] = 454.25。

步骤六：中间体 IM-279 的合成

将 IM-279g (40 mg) 溶于 DCM (1 mL)，在冰水浴下加入 TFA (0.5 mL)，反应搅拌半小时。浓缩反应液，未经纯化，直接用于下一步。LCMS (ESI) m/z: [M+H] = 332.09。

中间体 IM-280 的合成



步骤一：中间体 IM-280b 的合成

将 IM-279c 替换成 IM-280a, IM-280b 的制备方法同 IM-279c。LCMS (ESI) m/z: [M+H] = 381.01。

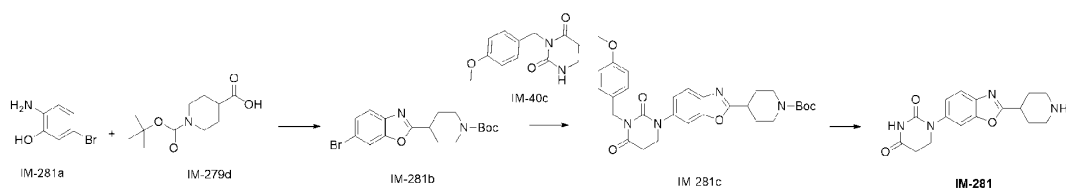
步骤二：中间体 IM-280c 的合成

将 IM-280b (1 g), IM-40c (0.74 g) 溶于 dioxane (10 mL)，加入 K₃PO₄ (1.11 g)、CuI (100 mg)、(1R,2R)-(-)-N,N'-二甲基-1,2-环己二胺 (CAS: 68737-65-5, 70 mg)、4A (500 mg)，加毕，置换 N₂，将反应体系至于 100°C 搅拌过夜。反应液用硅藻土过滤，浓缩。粗产品使用柱层析法纯化，得产品 700 mg。LCMS (ESI) m/z: [M+H] = 535.14。

步骤三：中间体 IM-280 的合成

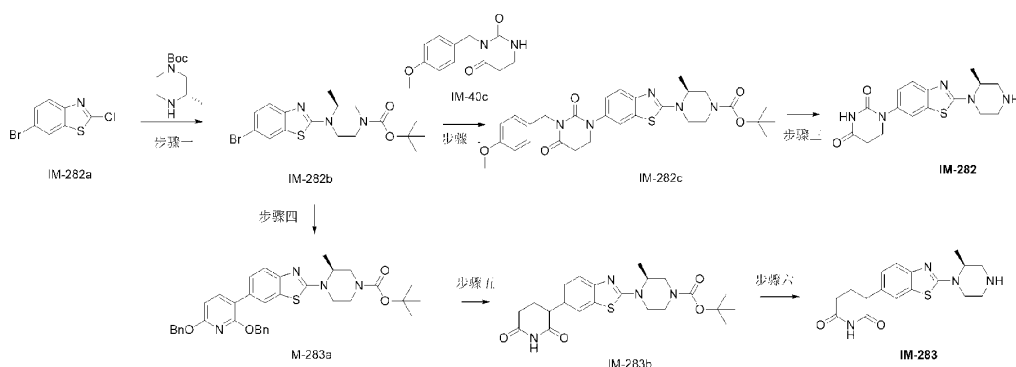
将 IM-280c (500 mg) 溶于 TFA (5 mL) 和 TfOH (0.5 mL)，然后升温到 70 度搅拌 12h。反应液直接真空浓缩后得到残渣，在 0 度下用 TEA 调 PH 到 7-8，浓缩后得到粗品。再使用 EA 进行打浆，过滤得到产品。LCMS (ESI) m/z: [M+H] = 315.10。

中间体 IM-281 的合成



将 IM-280a 替换成 IM-281a, IM-281 的制备方法同 IM-280。LCMS (ESI) m/z: [M+H]
= 315.13。

中间体 IM-282 和 IM-283 的合成



步骤一：中间体 IM-282b 的合成

将 IM-282a(1 g), (S)-4-N-叔丁氧羰基-2-甲基哌嗪(0.85 g)溶于溶于 10 mL DMF 中, 加入 K_2CO_3 (0.67 g), 在 100 °C 下搅拌过夜。将水 (50mL) 缓慢加入反应体系, 再用 EtOAc 萃取三次, 水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩旋干得粗品。柱层析 (PE:EA=1:0 to PE:EA=10:1) 得产品 830 mg。LCMS (ESI) m/z: [M+H] = 412.13。

步骤二：中间体 IM-282c 的合成

将 IM-280b 替换成 IM-282c, IM-282c 的制备方法同 IM-280c。LCMS (ESI) m/z: [M+H]
= 566.52。

步骤三：中间体 IM-282 的合成

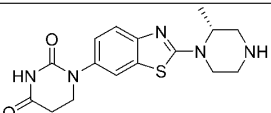
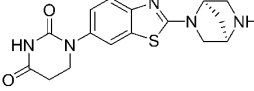
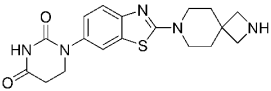
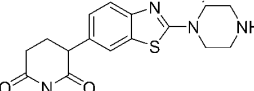
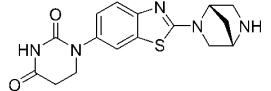
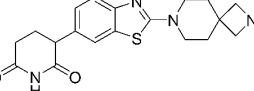
将 IM-282c(80 mg)溶于 2 mL TFA:MsOH(1:2)的溶液中, 70 度搅拌过夜。浓缩反应液, 用 NaOH 水溶液调 pH=7~8, 冻干, 配置 DCM: MeOH=10:1 溶液, 将样品溶解, 过滤, 浓缩滤液得产品。LCMS (ESI) m/z: [M+H] = 346.33。

步骤四到六：中间体 IM-283 的合成

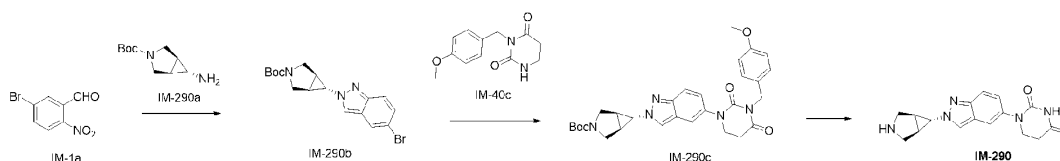
将 IM-279e 替换成 IM-282b, IM-283 的制备方法同 IM-279。LCMS (ESI) m/z: [M+H]
= 345.14。

中间体 IM-284 到 IM-289 的合成: 中间体 IM-284 到 287 的制备方法类似于中间体 IM-282 的制备、中间体 IM-288 到 289 的制备方法类似于中间体 IM-283 的制备, 如表 15 所示。

表 15 化合物编号及结构

化合物编号	结构	化合物编号	结构
IM-284		IM-287	
IM-285		IM-288	
IM-286		IM-289	

中间体 IM-290 的合成



步骤一: 中间体 IM-290b 的合成

将 IM-1a (2 g) 溶于异丙醇 (20 mL), 加入 IM-290a (2.07 g), 升温至 80 度反应 2 小时, 降温加入三丁基磷 (6.515 mL), 升温至 80 度搅拌过夜, 减压浓缩反应反应, 加入 MTBE 打浆, 过滤, 收集滤饼, 得产物 2 g。LCMS (ESI) m/z: [M+H] = 378.29。

步骤二到三: 中间体 IM-290 的合成

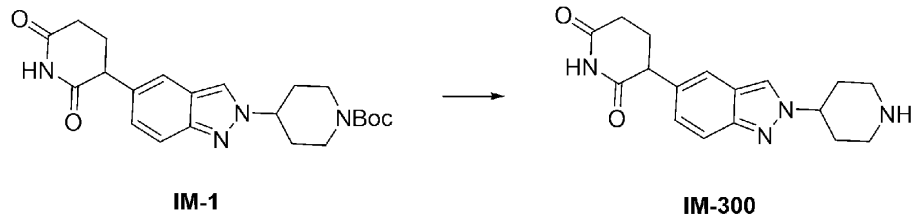
将 IM-280b 替换成 IM-290b, IM-290 的制备方法同 IM-280。LCMS (ESI) m/z: [M+H] = 312.34。

中间体 IM-291 到 IM-299 的合成: 中间体 IM-281 到 299 的制备方法类似于中间体 IM-290 的制备, 如表 16 所示。

表 16 化合物编号及结构

化合物编号	结构	化合物编号	结构
IM-291		IM-296	
IM-292		IM-297	
IM-293		IM-298	
IM-294		IM-299	
IM-295			

中间体 IM-300 的合成



将 IM-1 (70 mg)溶于 DCM (3 mL)中, 0 度加入 TFA (1 mL), 室温反应两小时。DCM 多次复溶旋干, 得产品, 未经纯化, 直接用于下一步。LCMS (ESI) m/z: [M+H] = 313.41。

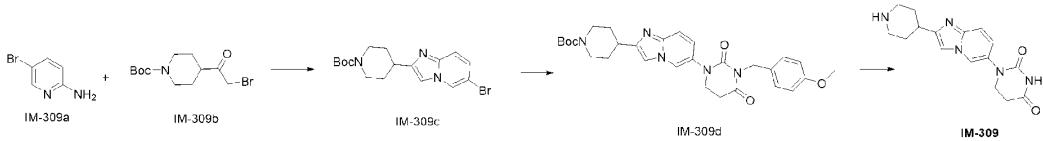
中间体 IM-301 到 IM-308 的合成: 中间体 IM-301 到 308 的制备方法类似于中间体 IM-300 的制备, 如表 17 所示。

表 17 化合物编号及结构

化合物编号	结构	化合物	结构
-------	----	-----	----

号		编号	
IM-301		IM-305	
IM-302		IM-306	
IM-303		IM-307	
IM-304		IM-308	

中间体 IM-309 的合成



步骤一：中间体 IM-309c 的合成

将 IM-309b (500 mg)，IM-309a (282.5 mg)溶于 EtOH (5 mL)，氮气置换三次后升温至 60 度反应过周末。浓缩，加入饱和 NaHCO₃ 溶液。EA 萃取，有机层用硫酸钠干燥，浓缩，柱层析(25% EA in PE)，得产品 496 mg。LCMS (ESI) m/z: [M+H] = 380.10。

步骤二到三：中间体 IM309 的合成

将 IM-280b 替换成 IM-309c，IM-309 的制备方法同 IM-280。LCMS (ESI) m/z: [M+H] = 314.14。

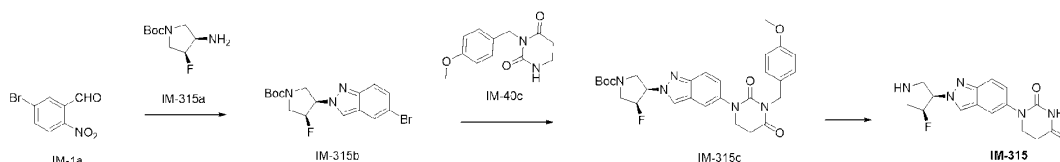
中间体 IM-310 到 IM-314 的合成: 中间体 IM-310 到 314 的制备方法类似于中间体 IM-309 的制备，如表 18 所示。

表 18 化合物编号及结构

化合物编号	结构	化合物编号	结构

IM-310		IM-313	
IM-311		IM-314	
IM-312			

中间体 IM-315 的合成



步骤一：中间体 IM-315b 的合成

IM-1a(2.5 g)溶于 iPrOH (25 mL)，加入 IM-315a (2.66 g)后，反应至于 80℃搅拌 2 小时，点板监测，将反应体系冷却至室温加入 nBu₃P (8.14 mL)，继续 80℃反应 16h。浓缩去除 iPrOH (25 mL)，加 H₂O (30mL) 稀释，用 EA(20mL*3)萃取，收集有机相用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，浓缩称重得到粗产品。经柱层析纯化 (PE/EA=20: 1-PE/EA=5: 1)，得产品 4 克。LCMS (ESI) m/z: [M+H] = 383.98, 386.42。

步骤二：中间体 IM-315c 的合成

IM-315b(430 mg)，IM-40c (288.35 mg) 溶于 dioxane (5 mL) 中，加入 Cs₂CO₃ (437.54 mg)、Xantphos (64.75 mg)、Pd(OAc)₂ (12.56 mg)，氮气置换三次，100 度反应过夜。反应液用硅藻土过滤，1,4-dioxane 洗涤，旋干得粗品。柱层析纯化 (PE/EA=1:1~0:1)，得产物(100 mg)。LCMS (ESI) m/z: [M+H] = 538.59。

步骤三：中间体 IM-315 的合成

IM-315c (200 mg)，依次加入 TFA (2 mL)和 TfOH (0.2 mL)，然后升温到 70 度搅拌 3h。反应液直接真空浓缩后得到残渣，在 0 度下用 TEA 调 PH 到 7-8，浓缩后得到粗品。未经纯化，直接用于下一步。LCMS (ESI) m/z: [M+H] = 318.26。

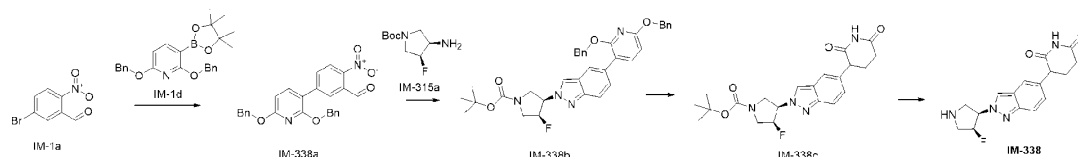
中间体 IM-316 到 IM-337 的合成: 中间体 IM-316 到 337 的制备方法类似于中间体 IM-315 的制备, 如表 19 所示。

表 19 化合物编号及结构

化合物编号	结构	化合物编号	结构
IM-316		IM-327	
IM-317		IM-328	
IM-318		IM-329	
IM-319		IM-330	
IM-320		IM-331	
IM-321		IM-332	
IM-322		IM-333	
IM-323		IM-334	
IM-324		IM-335	

IM-325		IM-336	
IM-326		IM-337	

中间体 338 的合成



步骤一：中间体 IM-338a 的合成

IM-1a (3 g), IM-1d (6.53 g)溶于 dioxane:H₂O=4:1 (30 mL)中, 加入 K₃PO₄ (5.54 g), 及 Pd(PPh₃)₄ (0.75 g), 氮气置换 3 次后升温 90 度反应 12h。加水稀释, 用 EA 萃取, 收集有机相, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤得粗品。经柱层析纯化 (PE/EA=10:1~5:1), 得产品(5.78 g)。LCMS (ESI) m/z: [M+H] = 441.04。

步骤二：中间体 IM-338b 的合成

IM-338a (2.5 g)溶于异丙醇 (40 mL)中, 加入 IM-315a (1.28 g), 80 度回流 30min, 之后加入三正丁基膦 (15.107 mL, 60.481 mmol), 80 度反应过夜。将反应液倒入水中, 乙酸乙酯萃取 (40mL) 三次, 合并有机相, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋干得粗品。柱层析纯化 (PE/EA=5:1~1:1), 得产品 1.24 g。LCMS (ESI) m/z: [M+H] = 595.63。

步骤三：中间体 IM-338c 的合成

IM-338b (500 mg)溶于 DCM:EtOH (500 mL)中, 加入活性炭 (20 mg)和醋酸钯 (50 mg), 氢气置换三次后升温至 40 度反应 48 h。硅藻土过滤, 旋干得到产物。LCMS (ESI) m/z: [M+H] = 417.57。

步骤四：中间体 IM-338 的合成

在 25ml 的圆底烧瓶中把 IM-338c(170 mg)溶于 DCM (2 mL), 在 0-10 度下加入 TFA (1 mL, 13.059 mmol), 反应 1h。反应液直接真空浓缩旋干, 再用 DCM 带 3 次, 按照百分之百收率直接投下一步。LCMS (ESI) m/z: [M+H] = 317.18。

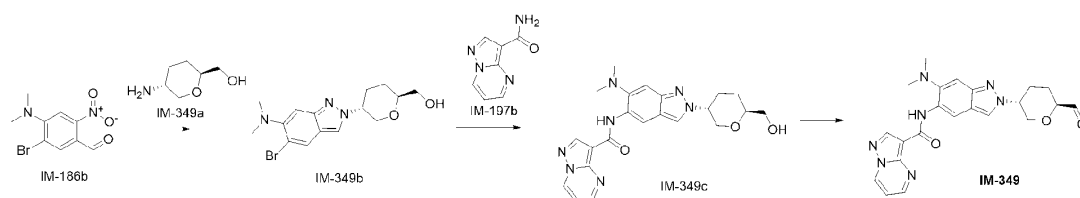
中间体 IM-339 到 IM-345 的合成：中间体 IM-339 到 IM-345 的制备方法类似于中间体 IM-338 的制备，如表 20 所示。

化合物编号	结构	化合物编号	结构
IM-339		IM-343	
IM-340		IM-344	
IM-341		IM-345	
IM-342			

中间体 IM-346 到 IM-348 的合成：中间体 IM-346 到 IM-348 的制备方法类似于中间体 IM-280 的制备，如表 21 所示。

化合物编号	结构	化合物编号	结构
IM-346		IM-348	
IM-347			

中间体 IM-349 的合成



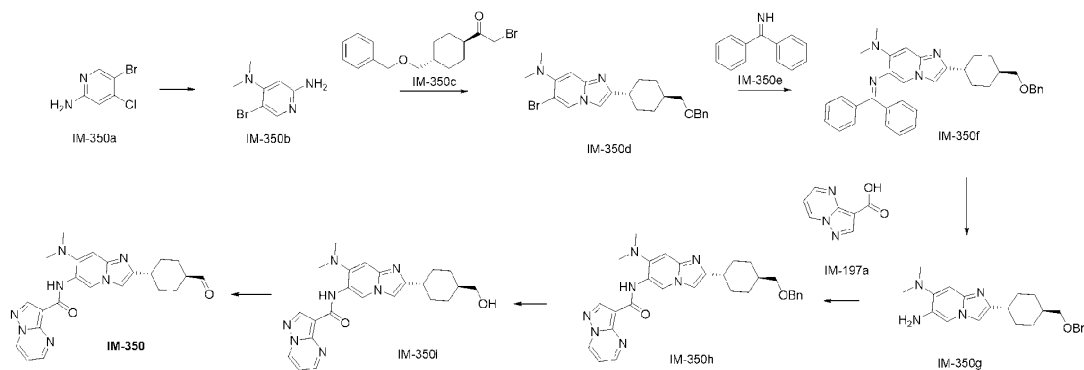
步骤一：中间体 IM-349b 的合成

IM-186b (5.0 g)溶于异丙醇 (60 mL)中,加入 IM-349a (2.88 g), 80 度回流 4 h, 之后加入三正丁基磷 (13.72mL), 80 度反应过夜。旋去部分有机试剂, 将反应液倒入水中, 乙酸乙酯萃取 (40 mL) 三次, 合并有机相, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋干得粗品。柱层析纯化 (PE/EA=5:1~0:1), 得产品 4 g。LCMS (ESI) m/z: [M+H] = 355.13。

步骤二到三：中间体 IM-349 的合成

将 IM-187 用替换成 IM-349b, IM-349 的制备同 IM-197。LCMS (ESI) m/z: [M+H] = 434.49。

中间体 IM-350 的合成



步骤一：中间体 IM-350b 的合成

IM-350a (4.8 g)溶于 DMSO (48 mL), 加入二甲胺 (48 mL)的水溶液, 加入 DIEA (4.030 mL), 100 度反应 48 h。于反应液加水稀释, 乙酸乙酯: 四氢呋喃=4:1 萃取三次, 收集有机相, 最后使用无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩。粗品使用柱层析法纯化, 干法上样 (PE/EA=10:1-PE/EA=1:1), 得产品(1.76 g)。LCMS (ESI) m/z: [M+H] = 216.17。

步骤二：中间体 IM-350d 的合成

IM-350b (670 mg)溶于 EtOH (10 mL), 加入 IM-350c (1008.50 mg)、四氢吡咯 (0.026 mL, 升温至 80°回流过夜。直接反应液, 柱层析 PE/EA=10/1-1/1, 得目标产物。LCMS (ESI) m/z: [M+H] = 442.34。

步骤三：中间体 IM-350f 的合成

IM-350d (757 mg)、IM-350e (0.316 mL)溶于甲苯 (8 mL), 加入叔丁醇钠 (246.66 mg)、XantPhos (99.01 mg、醋酸钯 (19.21 mg), 置换氮气三次升温至 110°回

流过夜。硅藻土过滤，浓缩，柱层析 (DCM/MeOH=50/1-20/1)，得产品(0.92 g)。LCMS (ESI) m/z: [M+H] = 543.77。

步骤四：中间体 IM-350g 的合成

IM-350f (920 mg)溶于 THF/3N HCl=1/1 (10 mL)，室温搅拌过夜。浓缩反应液除去 THF，加入乙酸乙酯萃取，收集水相，使用 NaOH 溶液调节 PH 值至中性，继续使用 DCM/MeOH=10/1 萃取，收集有机相，使用无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩得到粗品。柱层析 (DCM/50/1-20/1)，得产品 640 mg。LCMS (ESI) m/z: [M+H] = 379.33。

步骤五：中间体 IM-350h 的合成

IM-350g (640 mg, 1.691 mmol)溶于 DCM (8 mL)，加入 IM-197a (689.59 mg)、吡啶 (0.684 mL)，在冰盐浴下加入三氯氧磷 (0.394 mL, 4.227 mmol)，搅拌过夜。反应液加水淬灭，用 DCM 萃取三次，收集有机相，使用无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩。柱层析纯化 (DCM/MeOH=100/1-50/1)，得产品 246 mg。LCMS (ESI) m/z: [M+H] = 524.44。

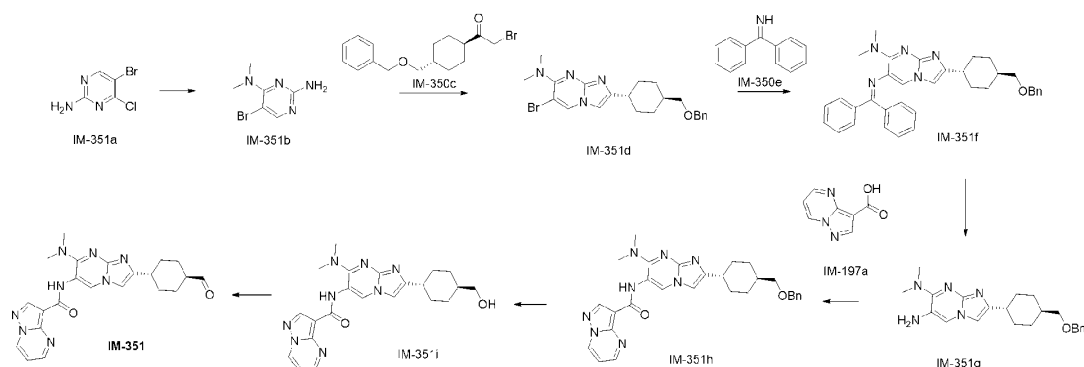
步骤六：中间体 IM-350i 的合成

IM-350h (246 mg)溶于 DCM (3 mL)，在零°下加入三氯化硼 (1.719 mL)反应搅拌过夜。反应液使用碳酸氢钠溶液淬灭，使用 DCM/MeOH=10/1 萃取，因萃取不干净继续使用 EA/THF=4/1 萃取三次，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩。柱层析 (DCM/MeOH=50/1-20/1)，得产品 190 mg。LCMS (ESI) m/z: [M+H] = 434.41。

步骤七：中间体 IM-350 的合成

IM-350i (190 mg)溶于 DCM (3 mL)，在零度下加入 DMP (241.66 mg)，反应三小时。反应液使用饱和碳酸氢钠溶液洗涤，DCM 萃取三次，收集有机相，继续用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，浓缩。柱层析 (DCM/MeOH=50/1-30/1)，得产品 100 mg。LCMS (ESI) m/z: [M+H] = 432.47。

中间体 IM-351 的合成



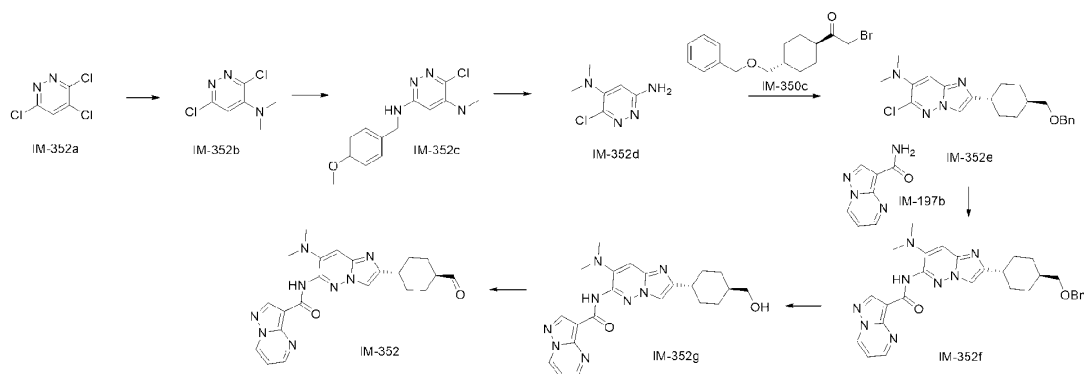
步骤一：中间体 IM-351b 的合成

IM-351a (3 g) 溶于 EtOH (30 mL), 加入二甲胺盐酸盐 (1.76 g)、DIEA (3.761 mL), 反应体系升温至 60° 回流反应过夜, 浓缩反应液。柱层析 (PE/EA=10/1-1/1), 得产品 1.6 g。LCMS (ESI) m/z: [M+H] = 216.80, 218.80。

步骤二到七：中间体 IM-351 的合成

将 IM-350b 用替换成 IM-350b, IM-351 的制备方法同 IM-350。LCMS (ESI) m/z: [M+H] = 433.34。

中间体 IM-352 的合成



步骤一：中间体 IM-352b 的合成

IM-352a (25 g) 溶于 DCM (250 mL) 中, 0 度加入盐酸二甲胺 (12.23 g) 和 DIEA (47.484 mL), 室温反应过夜。将反应液倒入水中, DCM 萃取 (10 mL) 三次, 合并有机相, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋干得粗品 26 g。未经纯化, 直接投入下一步。LCMS (ESI) m/z: [M+H] = 193.53。

步骤二：中间体 IM-352c 的合成

IM-352b(26 g)和 4-甲氧基苄胺 (26.5mL)溶于 DMSO (400 mL)中, 加入 DIEA (67.3 mL), 置换氮气三次, 120 度反应过夜。将反应液倒入水中, 乙酸乙酯萃取三次, 有机相饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤旋干。柱层析纯化 (PE/EA=10:1~2:1), 得 15.6 g 产品。LCMS (ESI) m/z: [M+H] = 293.96。

步骤三: 中间体 IM-352d 的合成

IM-352c (14 g)溶于 TFA (11.770 mL)中, 100 度反应过夜。将反应液倒入水中, TEA 调节 PH 至中性, 乙酸乙酯 (10mL) 萃取三次, 有机相饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤旋干。粗品过正相柱。经纯 EA 得淡黄固体。LCMS (ESI) m/z: [M+H] = 173.64。

步骤四: 中间体 IM-352e 的合成

IM-352d (1.5 g)和 IM-350c (3.11 g)溶于乙醇 (15 mL)中, 加入四氢吡咯 (0.073 mL, 0.869 mmol), NaHCO₃ (2.19 g), 置换氮气三次, 80 度反应过夜。将反应液倒入水中, 乙酸乙酯 (10mL) 萃取三次, 有机相饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤旋干。粗品过正相柱。经 PE/EA=1:1 得淡黄色油状物(1.1 g)。LCMS (ESI) m/z: [M+H] = 399.2。

步骤五: 中间体 IM-352f 的合成

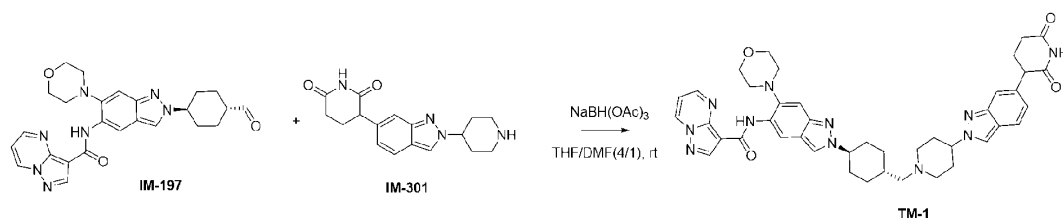
IM-352e (1.6 g), IM-197b (0.72 g), 叔丁醇钠 (0.54 g), BINAP (0.50 g), Pd₂(dba)₃ (0.37 g)溶于 dioxane (20 mL)中, 氮气置换三次后升温 110 度反应 12 h。反应液用硅藻土过滤, 1,4-dioxane 洗, 旋干得粗品。柱层析纯化 (PE/EA=2:1~1:1 转 DCM:MEoh=80:1~40:1)。得到产物黄色固体 IM-352f (170 mg, 0.324 mmol, 8.08%)。LCMS (ESI) m/z: [M+H] = 525.48。

步骤六到七: 中间体 IM-352 的合成

将 IM-350b 用替换成 IM-352f, IM-352 的制备方法同 IM-350。LCMS (ESI) m/z: [M+H] = 433.21。

以下是本发明化合物的合成。

实施例一: TM-1 的合成

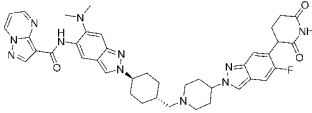
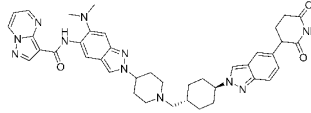
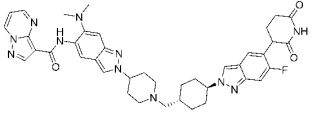
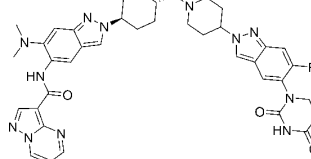


IM-197(106 mg)和 IM-301(70 mg)溶于 5 mL(THF/DMF = 4/1)中, 在冰盐浴下, 相继加入 100 mg 分子筛, DIPEA(43 mg), NaBH(OAc)₃(71 mg)。逐渐回温至室温, 反应过夜。加水使溶液有固体析出, 过滤, 取出滤饼溶于 DCM/MEOH(10:1)溶液, 硅藻土过滤, 浓缩滤液。将粗品经制备分离纯化, 得白色固体 48.8 mg。LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 770.95。¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.84 (s, 1H), 10.67 (s, 1H), 9.39 (dd, *J* = 7.0, 1.6 Hz, 1H), 8.98 (dd, *J* = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.40 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 8.33 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.36 (dd, *J* = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 6.88 (dd, *J* = 8.6, 1.4 Hz, 1H), 4.58 – 4.27 (m, 2H), 4.03 – 3.69 (m, 5H), 3.29 (s, 2H), 3.01 (br, 2H), 2.97 – 2.82 (m, 4H), 2.72-2.65 (m, 1H), 2.53-2.50 (m, 1H), 2.34 – 2.20 (m, 3H), 2.20 – 2.03 (m, 7H), 2.03 – 1.87 (m, 4H), 1.70-1.59 (m, 1H), 1.19 – 1.09 (m, 2H)。

化合物 TM-2 到 TM-251 的合成: 化合物 TM-2 到 TM-251 的制备方法类似产物 TM-1 的制备, 如表 22 所示。

表 22 化合物编号及结构

实施例 编号	化合物 编号	结构	实施例 编号	化合物编 号	结构
实施 例 二	TM-2		实施 例 三	TM-3	
表征			表征		
LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 770.88。 ¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.83 (s, 1H), 10.67 (s, 1H), 9.39 (dd, <i>J</i> = 6.9, 1.7 Hz, 1H), 8.97 (dd, <i>J</i> = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.56 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.36 (dd, <i>J</i> = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 7.08 (dd, <i>J</i> = 9.0, 1.7 Hz, 1H), 4.60 – 4.31 (m, 2H), 3.94-3.84 (m, 5H), 3.29 (s, 2H), 3.09 – 2.97 (m, 2H), 2.96-2.87 (m, 4H), 2.71-2.63 (m, 1H), 2.33 – 2.04 (m, 1H), 2.02 – 1.88 (m, 4H), 1.72-1.61(m, 1H), 1.20-1.09 (m, 2H)。			LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 729.73。 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.85 (s, 1H), 10.33 (s, 1H), 9.36 (dd, <i>J</i> = 7.0, 1.7 Hz, 1H), 8.95 (dd, <i>J</i> = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.63 – 7.53 (m, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.33 (dd, <i>J</i> = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 7.19 (dd, <i>J</i> = 9.1, 2.0 Hz, 1H), 4.52 – 4.30 (m, 2H), 3.79 (t, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2H), 3.07-2.96 (m, 2H), 2.77 (s, 6H), 2.73 (t, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2H), 2.33 – 2.05 (m, 10H), 2.04 – 1.83 (m, 4H), 1.72-1.60 (m, 1H), 1.20 – 1.07 (m, 2H)。		
实施 例 编号	化合物 编号	结构	实施 例 编号	化合物编 号	结构
实施 例 四	TM-4		实施 例 五	TM-5	

表征			表征		
LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 729.43。 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.85 (s, 1H), 10.35 (s, 1H), 9.36 (dd, <i>J</i> = 7.0, 1.6 Hz, 1H), 8.95 (dd, <i>J</i> = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.44 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 8.29 (d, <i>J</i> = 1.0 Hz, 1H), 7.72 – 7.60 (m, 1H), 7.53 – 7.46 (m, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.33 (dd, <i>J</i> = 7.1, 4.2 Hz, 1H), 7.02 (dd, <i>J</i> = 8.9, 1.8 Hz, 1H), 4.53-4.33 (m, 2H), 3.83 (t, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2H), 3.01 (s, 2H), 2.83-2.70 (m, 8H), 2.26-2.06 (m, 10H), 2.03-1.86 (m, 4H), 1.73-1.58(m, 1H), 1.20-1.05 (m, 2H).			LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 728.2。 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.86 (s, 1H), 10.85 (s, 1H), 9.37 (dd, <i>J</i> = 7.0, 1.7 Hz, 1H), 8.95 (dd, <i>J</i> = 4.1, 1.7 Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.63 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.33 (dd, <i>J</i> = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 6.88 (dd, <i>J</i> = 8.6, 1.4 Hz, 1H), 4.51 – 4.33 (m, 2H), 3.93 (dd, <i>J</i> = 11.4, 4.9 Hz, 1H), 2.99 (br, 2H), 2.77 (s, 6H), 2.74-2.64 (m, 1H), 2.54 (t, <i>J</i> = 4.1 Hz, 1H), 2.34 – 1.87 (m, 16H), 1.72-1.57 (m, 1H), 1.21 – 1.03 (m, 2H).		
实施例 编号	化合物 编号	结构	实施例 编号	化合物编 号	结构
实施 例 六	TM-6		实施 例 七	TM-7	
表征			表征		
LCMS (ESI) m/z: [M+1] =746.27。 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.88 (s, 1H), 10.86 (s, 1H), 9.36 (dd, <i>J</i> = 7.0, 1.6 Hz, 1H), 8.95 (dd, <i>J</i> = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.40 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 8.29 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 7.57 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 7.42 (d, <i>J</i> = 11.1 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.33 (dd, <i>J</i> = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 4.57 – 4.31 (m, 2H), 4.08 (dd, <i>J</i> = 12.6, 4.9 Hz, 1H), 3.05-2.94 (m, 2H), 2.83-2.69 (m, 7H), 2.62 – 2.53 (m, 2H), 2.35 – 2.01 (m, 11H), 2.01-1.85 (m, 4H), 1.72-1.58 (m, 1H), 1.09-1.07 (m, 2H).			LCMS (ESI) m/z: [M+1] =728.2。 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.86 (s, 1H), 10.84 (s, 1H), 9.37 (dd, <i>J</i> = 7.0, 1.7 Hz, 1H), 8.95 (dd, <i>J</i> = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.56 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.33 (dd, <i>J</i> = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 7.08 (dd, <i>J</i> = 8.9, 1.7 Hz, 1H), 4.51 – 4.35 (m, 2H), 3.90 (dd, <i>J</i> = 11.3, 4.9 Hz, 1H), 3.00 (br, 2H), 2.77 (s, 6H), 2.73-2.61(m, 1H), 2.54 (d, <i>J</i> = 2.9 Hz, 1H), 2.30 – 1.84 (m, 16H), 1.73-1.58 (m, 1H), 1.25 – 1.05 (m, 2H).		
实施 例 编号	化合物 编号	结构	实施 例 编号	化合物编 号	结构
实施 例 八	TM-8		实施 例 九	TM-9	
表征			表征		
LCMS (ESI) m/z: [M+1] =746.24。 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.85 (s, 2H), 9.36 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 8.95 (d, <i>J</i> = 4.1 Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.63 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 7.44 – 7.16 (m, 3H), 4.54-4.31 (m, 2H), 4.09 – 3.98 (m, 1H), 3.04-2.94 (br, 3H),			LCMS (ESI) m/z: [M+1] =747.45。 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.85 (s, 1H), 10.45 (s, 1H), 9.36 (dd, <i>J</i> = 7.0, 1.7 Hz, 1H), 8.95 (dd, <i>J</i> = 4.1, 1.7 Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.78 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.46 (d, <i>J</i> = 11.3 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.33 (dd, <i>J</i> = 7.0, 4.2		

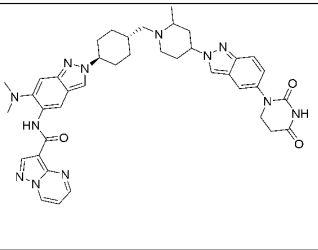
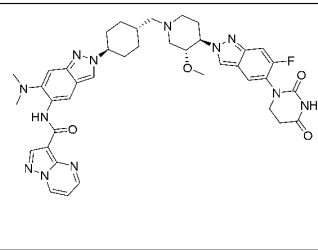
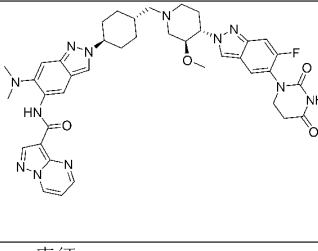
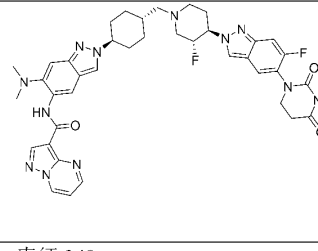
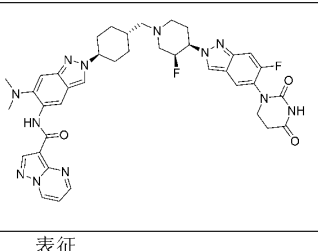
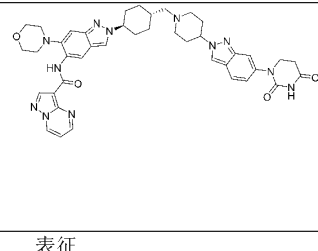
2.83-2.68 (m, 7H), 2.61-2.52 (m, 2H), 2.35 – 1.81 (m, 14H), 1.70-1.60 (m, 1H), 1.20 – 1.00 (m, 2H).			Hz, 1H), 4.66 – 4.11 (m, 2H), 3.72 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 3.00 (br, 2H), 2.80-2.68 (m, 8H), 2.28-1.82 (m, 14H), 1.73-1.58 (m, 1H), 1.22-1.06 (m, 2H).		
实施例 编号	化合物 编号	结构	实施例 编号	化合物编 号	结构
实施例 十	TM-10		实施例 十一	TM-11	
表征			表征		
LCMS (ESI) m/z: [M+1] =747.40。 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.85 (s, 1H), 10.48 (s, 1H), 9.37 (dd, $J = 7.0$, 1.7 Hz, 1H), 8.95 (dd, $J = 4.2$, 1.7 Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.72 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.33 (dd, $J = 7.0$, 4.1 Hz, 1H), 4.56-4.33 (m, 2H), 3.76 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 3.00 (br, 2H), 2.80-2.72(m, 8H), 2.23 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.19-2.06 (m, 8H), 2.04-1.84 (m, 4H), 1.71-1.61 (m, 1H), 1.21-1.08 (m, 2H).			LCMS (ESI) m/z: [M+1] =743.38。		
实施例 编号	化合物 编号	结构	实施例 编号	化合物编 号	结构
实施 例 十二	TM-12		实施 例 十三	TM-13	
表征			表征		
LCMS (ESI) m/z: [M+1] =743.40。			LCMS (ESI) m/z: [M+1] =743.34。		
实施例 编号	化合物 编号	结构	实施例 编号	化合物编 号	结构
实施 例 十四	TM-14		实施 例 十五	TM-15	
表征			表征		
LCMS (ESI) m/z: [M+1] =743.37。			LCMS (ESI) m/z: [M+1] =747.36。 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.85 (s, 1H), 10.33 (s, 1H), 9.36 (dd, $J = 7.0$, 1.7 Hz, 1H), 8.95 (dd, $J = 4.2$, 1.7 Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.70		

			(s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.70 – 7.51 (m, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.33 (dd, $J = 7.0, 4.1$ Hz, 1H), 7.22 (dd, $J = 9.4, 1.8$ Hz, 1H), 5.12 (d, $J = 49.9$ Hz, 1H), 4.76 (dd, $J = 30.3, 12.7$ Hz, 1H), 4.52 – 4.30 (m, 1H), 3.80 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 3.26 – 3.15 (m, 1H), 3.08 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 2.77 (s, 6H), 2.73 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 2.61-2.45 (m, 1H), 2.38-2.20 (m, 4H), 2.19-2.09 (m, 3H), 2.04 – 1.84 (m, 4H), 1.74-1.59 (m, 1H), 1.19-1.07 (m, 2H).		
实施例 编号	化合物 编号	结构	实施例 编号	化合物编 号	结构
实 施 例 十六	TM-16		实 施 例 十七	TM-17	
表征			表征		
LCMS (ESI) m/z : $[M+1] = 747.32$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.85 (s, 1H), 10.33 (s, 1H), 9.36 (dd, $J = 7.0, 1.7$ Hz, 1H), 8.95 (dd, $J = 4.2, 1.6$ Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.69 – 7.53 (m, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.33 (dd, $J = 7.0, 4.2$ Hz, 1H), 7.22 (dd, $J = 9.0, 2.1$ Hz, 1H), 5.27 – 4.93 (m, 1H), 4.82 – 4.56 (m, 1H), 4.44-4.32 (m, 1H), 3.80 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 2.97 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 2.77 (s, 6H), 2.73 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 2.39 – 1.86 (m, 13H), 1.71-1.59 (m, 1H), 1.19-1.07 (m, 2H).			LCMS (ESI) m/z : $[M+1] = 747.39$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.85 (s, 1H), 10.33 (s, 1H), 9.36 (dd, $J = 7.0, 1.7$ Hz, 1H), 8.95 (dd, $J = 4.2, 1.7$ Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.66 – 7.49 (m, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.33 (dd, $J = 7.0, 4.2$ Hz, 1H), 7.26 – 7.17 (m, 1H), 5.20-4.97 (m, 1H), 4.78-4.58 (m, 1H), 4.48-4.33 (m, 1H), 3.80 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 3.02-2.91 (m, 1H), 2.77 (s, 6H), 2.73 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 2.41 – 1.87 (m, 13H), 1.73-1.60 (m, 1H), 1.21-1.08 (m, 2H).		
实施例 编号	化合物 编号	结构	实施例 编号	化合物编 号	结构
实 施 例 十八	TM-18		实 施 例 十九	TM-19	
表征			表征		
LCMS (ESI) m/z : $[M+1] = 747.35$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.85 (s, 1H), 10.33 (s, 1H), 9.37 (dd, $J = 7.0, 1.7$ Hz, 1H), 8.95 (dd, $J = 4.2, 1.7$ Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.64-7.57 (m, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.33 (dd, $J = 7.0, 4.2$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 5.12 (d, $J = 50.0$ Hz, 1H), 4.89 – 4.61 (m, 1H), 4.47-4.32 (m, 1H), 3.80 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 3.48-3.24 (m, 1H), 3.09 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 2.77 (s, 6H), 2.73 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 2.62-2.54 (m, 1H), 2.38 – 2.23 (m, 4H), 2.21-2.09			LCMS (ESI) m/z : $[M+1] = 759.38$ 。		

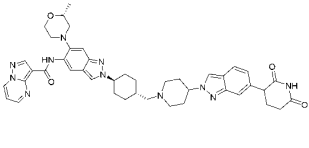
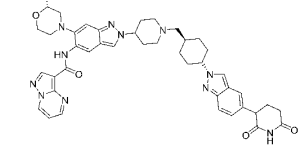
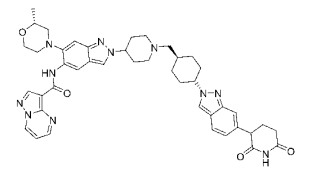
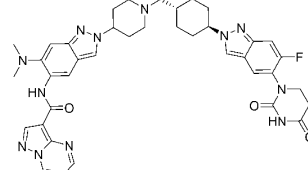
(m, 3H), 2.06 – 1.85 (m, 4H), 1.73-1.60 (m, 1H), 1.21-1.10 (m, 2H).					
实施例 编号	化合物 编号	结构	实施例 编号	化合物编 号	结构
实 施 例 二十	TM-20		实 施 例 二十一	TM-21	
表征			表征		
LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 759.39。			LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 759.35。		
实施例 编号	化合物 编号	结构	实施例 编号	化合物编 号	结构
实 施 例 二十二	TM-22		实 施 例 二十三	TM-23	
表征			表征		
LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 759.36。			LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 765.35。		
实施例 编号	化合物 编号	结构	实施例 编号	化合物编 号	结构
实 施 例 二十四	TM-24		实 施 例 二十五	TM-25	
表征			表征		
LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 765.34。			LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 743.38。		
实施例 编号	化合物 编号	结构	实施例 编号	化合物编 号	结构
实 施 例 二十六	TM-26		实 施 例 二十七	TM-27	
表征			表征		
LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 743.34。			LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 743.30。 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.85 (s, 1H), 10.35 (s, 1H), 9.36 (dd, <i>J</i> = 7.0,		

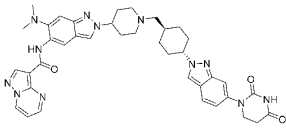
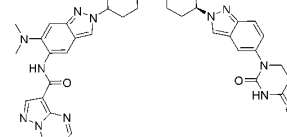
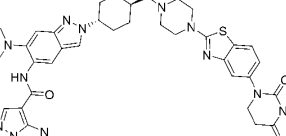
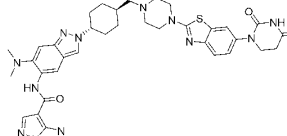
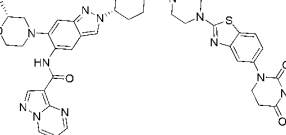
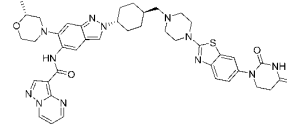
			1.7 Hz, 1H), 8.95 (dd, $J = 4.2, 1.7$ Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.67 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.33 (dd, $J = 7.0, 4.2$ Hz, 1H), 7.02 (dd, $J = 8.9, 1.8$ Hz, 1H), 4.45-4.32 (m, 1H), 4.15-4.04 (td, $J = 11.3, 4.1$ Hz, 1H), 3.83 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 3.01 (t, $J = 10.8$ Hz, 2H), 2.82 – 2.65 (m, 8H), 2.38 – 1.55 (m, 14H), 1.18 – 1.06 (m, 2H), 0.58 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H).		
实施例 编号	化合物 编号	结构	实施例 编号	化合物编 号	结构
实施例 二十八	TM-28		实 施 例 二十九	TM-29	
表征			表征		
LCMS (ESI) m/z: [M+1] =743.36。			LCMS (ESI) m/z: [M+1] =747.35 。 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.85 (s, 1H), 10.36 (s, 1H), 9.36 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.69 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.04 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 5.12 (d, $J = 50.0$ Hz, 1H), 4.85-4.69 (m, 1H), 4.46-4.31 (m, 1H), 3.84 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 3.11-3.01 (m, 1H), 2.80-2.71 (m, 8H), 2.30 – 1.87 (m, 11H), 1.75-1.61 (m, 1H), 1.21-1.05 (m, 2H).		
实施例 编号	化合物 编号	结构	实施例 编号	化合物编 号	结构
实施例 三十	TM-30		实 施 例 三十一	TM-31	
表征			表征		
LCMS (ESI) m/z: [M+1] =747.34 。 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.85 (s, 1H), 10.36 (s, 1H), 9.36 (dd, $J = 7.0, 1.6$ Hz, 1H), 8.95 (dd, $J = 4.2, 1.7$ Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.69 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.33 (dd, $J = 7.0, 4.2$ Hz, 1H), 7.04 (dd, $J = 8.9, 1.8$ Hz, 1H), 5.27 – 4.92 (m, 1H), 4.75-4.62 (m, 1H), 4.44-4.35 (m, 1H), 3.84 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 2.97 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 2.77 (s, 6H), 2.74 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 2.37 – 1.83 (m, 13H), 1.77-1.57 (m, 1H), 1.22 – 1.09 (m, 2H).			LCMS (ESI) m/z: [M+1] =747.30 。 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.85 (s, 1H), 10.36 (s, 1H), 9.37 (dd, $J = 7.0, 1.7$ Hz, 1H), 8.95 (dd, $J = 4.2, 1.7$ Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.51 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 8.30 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.76 – 7.63 (m, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.33 (dd, $J = 7.0, 4.2$ Hz, 1H), 7.04 (dd, $J = 8.9, 1.8$ Hz, 1H), 5.08 (d, $J = 52.1$ Hz, 1H), 4.76-4.64 (m, 1H), 4.45-4.33 (m, 1H), 3.84 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 2.97 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 2.80-2.69 (m, 8H), 2.39-1.84 (m, 13H), 1.74-1.62 (m, 1H), 1.20-1.08 (m, 2H).		
实施例	化合物	结构	实施例	化合物编	结构

编号	编号		编号	号	
实施例三十二	TM-32		实施例三十三	TM-33	
表征			表征		
LCMS (ESI) m/z: [M+1] =747.33。 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.85 (s, 1H), 10.36 (s, 1H), 9.37 (dd, <i>J</i> = 7.0, 1.7 Hz, 1H), 8.95 (dd, <i>J</i> = 4.1, 1.6 Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.70 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.51 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.33 (dd, <i>J</i> = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 7.04 (dd, <i>J</i> = 8.9, 1.7 Hz, 1H), 5.13 (d, <i>J</i> = 49.7 Hz, 1H), 4.87-4.68 (m, 1H), 4.46-4.34 (m, 1H), 3.84 (t, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2H), 3.10 (s, 1H), 2.77 (s, 6H), 2.74 (t, <i>J</i> = 6.9 Hz, 2H), 2.61-2.53 (m, 1H), 2.37-2.21 (m, 4H), 2.19-2.08 (m, 3H), 2.04-1.08 (m, 4H), 1.75-1.61 (m, 1H), 1.21-1.05 (m, 2H).			LCMS (ESI) m/z: [M+1] =759.38。 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.85 (s, 1H), 10.36 (s, 1H), 9.37 (dd, <i>J</i> = 7.0, 1.7 Hz, 1H), 8.95 (dd, <i>J</i> = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.69 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.33 (dd, <i>J</i> = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 7.02 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.71-4.57 (m, 1H), 4.44-4.33 (m, 1H), 3.84 (t, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2H), 3.09-2.99 (m, 4H), 2.77 (s, 6H), 2.73 (t, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2H), 2.30 – 2.09 (m, 7H), 2.07 – 1.79 (m, 6H), 1.75-1.68 (m, 1H), 1.37 – 1.15 (m, 2H).		
实施例编号	化合物编号	结构	实施例编号	化合物编号	结构
实施例三十四	TM-34		实施例三十五	TM-35	
表征			表征		
LCMS (ESI) m/z: [M+1] =759.34。			LCMS (ESI) m/z: [M+1] =759.36。		
实施例编号	化合物编号	结构	实施例编号	化合物编号	结构
实施例三十六	TM-36		实施例三十七	TM-37	
表征			表征		
LCMS (ESI) m/z: [M+1] =759.35。			LCMS (ESI) m/z: [M+1] =743.38。		
实施例编号	化合物编号	结构	实施例编号	化合物编号	结构

实施例三十八	TM-38		实施例三十九	TM-39	
表征			表征		
LCMS (ESI) m/z: [M+1] =743.36。			LCMS (ESI) m/z: [M+1] =777.37。		
实施例编号	化合物编号	结构	实施例编号	化合物编号	结构
实施例四十	TM-40		实施例四十一	TM-41	
表征			表征 348		
LCMS (ESI) m/z: [M+1] =777.35。			LCMS (ESI) m/z: [M+1] =765.72 。 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.85 (s, 1H), 10.47 (s, 1H), 9.37 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 8.95 (d, <i>J</i> = 4.2 Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.83 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.51 (d, <i>J</i> = 11.1 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.33 (dd, <i>J</i> = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 5.21-4.95 (m, 1H), 4.81-4.65 (m, 1H), 4.51-4.35 (m, 1H), 3.73 (t, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2H), 3.02-2.91 (m, 1H), 2.81-2.70 (m, 8H), 2.37-1.84 (m, 13H), 1.78-1.57 (m, 1H), 1.20-1.15 (m, 2H).		
实施例编号	化合物编号	结构	实施例编号	化合物编号	结构
实施例四十二	TM-42		实施例四十三	TM-43	
表征			表征		
LCMS (ESI) m/z: [M+1] =765.57 。 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.85 (s, 1H), 10.47 (s, 1H), 9.36 (dd, <i>J</i> = 7.0, 1.6 Hz, 1H), 8.94 (dd, <i>J</i> = 4.1, 1.6 Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.81 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.48 (d, <i>J</i> = 11.2 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.33 (dd, <i>J</i> = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 5.11 (d, <i>J</i> = 49.9 Hz, 1H), 4.76 (dd, <i>J</i> =			LCMS (ESI) m/z: [M+1] =771.74 。 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.67 (s, 1H), 10.35 (s, 1H), 9.38 (dd, <i>J</i> = 7.0, 1.6 Hz, 1H), 8.97 (dd, <i>J</i> = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.67 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.36 (dd, <i>J</i> = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 7.01 (dd, <i>J</i> = 8.9, 1.8 Hz, 1H), 4.54-4.33 (m, 2H), 3.89 (t, <i>J</i> = 4.6		

30.4, 12.5 Hz, 1H), 4.49 – 4.27 (m, 1H), 3.73 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 3.24 (t, $J = 11.3$ Hz, 1H), 3.07 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 2.82-2.71 (m, 8H), 2.62 – 2.21 (m, 5H), 2.20 – 2.07 (m, 3H), 2.04-1.83 (m, 4H), 1.73-1.57 (m, 1H), 1.21 – 1.05 (m, 2H).			Hz, 4H), 3.83 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 3.06-2.97 (m, 2H), 2.92 (t, $J = 4.5$ Hz, 4H), 2.73 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.28-2.04 (m, 10H), 2.04-1.82 (m, 4H), 1.73-1.57 (m, 1H), 1.21-1.06 (m, 2H).		
实施例 编号	化合物 编号	结构	实施例 编号	化合物编 号	结构
实施例 四十四	TM-44		实施例 四十五	TM-45	
表征			表征		
LCMS (ESI) m/z : $[M+1] = 771.73$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.67 (s, 1H), 10.32 (s, 1H), 9.38 (dd, $J = 7.0$, 1.6 Hz, 1H), 8.97 (dd, $J = 4.2$, 1.7 Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.45 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 8.32 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 7.63 – 7.53 (m, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.36 (dd, $J = 7.0$, 4.2 Hz, 1H), 7.19 (dd, $J = 9.1$, 2.1 Hz, 1H), 4.53-4.33 (m, 2H), 3.89 (dd, $J = 5.8$, 4H), 3.79 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 3.01 (br, 2H), 2.92 (t, $J = 4.6$ Hz, 4H), 2.73 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 2.32 – 2.04 (m, 10H), 2.03-1.85 (m, 4H), 1.73-1.62 (m, 1H), 1.19-1.06 (m, 2H).			LCMS (ESI) m/z : $[M+1] = 785.91$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.67 (s, 1H), 10.36 (s, 1H), 9.38 (dd, $J = 7.0$, 1.7 Hz, 1H), 8.94 (dd, $J = 4.2$, 1.6 Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.67 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.36 (dd, $J = 7.0$, 4.2 Hz, 1H), 7.02 (dd, $J = 8.8$, 1.8 Hz, 1H), 4.54-4.34 (m, 2H), 4.03 – 3.85 (m, 3H), 3.83 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 3.06 – 2.77 (m, 5H), 2.73 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 2.56 (t, $J = 10.7$ Hz, 1H), 2.30 – 2.07 (m, 10H), 2.04-1.85 (m, 4H), 1.73-1.60 (m, 1H), 1.21-1.08 (m, 5H).		
实施例 编号	化合物 编号	结构	实施例 编号	化合物编 号	结构
实施例 四十六	TM-46		实施例 四十七	TM-47	
表征			表征		
LCMS (ESI) m/z : $[M+1] = 785.23$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.66 (s, 1H), 10.32 (s, 1H), 9.38 (dd, $J = 7.0$, 1.6 Hz, 1H), 8.94 (dd, $J = 4.2$, 1.6 Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.65 – 7.55 (m, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.36 (dd, $J = 7.0$, 4.2 Hz, 1H), 7.19 (dd, $J = 9.1$, 2.1 Hz, 1H), 4.56-4.35 (m, 2H), 4.04-3.85 (m, 3H), 3.79 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 3.10 – 2.79 (m, 5H), 2.73 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 2.56 (t, $J = 10.9$ Hz, 1H), 2.30-2.04 (m, 10H), 2.03-1.85 (m, 4H), 1.72-1.61 (m, 1H), 1.18-1.08 (m, 5H).			LCMS (ESI) m/z : $[M+1] = 784.47$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.84 (s, 1H), 10.67 (s, 1H), 9.38 (dd, $J = 7.0$, 1.6 Hz, 1H), 8.94 (dd, $J = 4.2$, 1.7 Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.55 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.35 (dd, $J = 7.0$, 4.2 Hz, 1H), 7.08 (dd, $J = 9.0$, 1.7 Hz, 1H), 4.53-4.35 (m, 2H), 4.10 – 3.77 (m, 4H), 3.12 – 2.76 (m, 7H), 2.73-2.62 (m, 2H), 2.60 – 2.53 (m, 1H), 2.29 – 2.06 (m, 10H), 2.02-1.86 (m, 4H), 1.72-1.59 (m, 1H), 1.21 – 1.00 (m, 5H).		
实施例 编号	化合物 编号	结构	实施例 编号	化合物编 号	结构

实施例四十八	TM-48		实施例四十九	TM-49	
表征			表征		
LCMS (ESI) m/z: [M+1] =784.86。 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.85 (s, 1H), 10.67 (s, 1H), 9.38 (dd, <i>J</i> = 7.0, 1.7 Hz, 1H), 8.94 (dd, <i>J</i> = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.40 (d, <i>J</i> = 1.0 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.67 – 7.57 (m, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.36 (dd, <i>J</i> = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 6.88 (dd, <i>J</i> = 8.7, 1.4 Hz, 1H), 4.52-4.33 (m, 2H), 4.05 – 3.84 (m, 4H), 3.09 – 2.75 (m, 7H), 2.74 – 2.63 (m, 2H), 2.60-2.53 (m, 1H), 2.29 – 2.06 (m, 10H), 2.02-1.86 (m, 4H), 1.75-1.60 (m, 1H), 1.21-1.07 (m, 5H).			LCMS (ESI) m/z: [M+1] =784.5。 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.89 (s, 1H), 10.73 (s, 1H), 9.44 (dd, <i>J</i> = 7.0, 1.7 Hz, 1H), 9.00 (dd, <i>J</i> = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.40 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 7.62 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.55 (d, <i>J</i> = 1.4 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.42 (dd, <i>J</i> = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 7.14 (dd, <i>J</i> = 9.0, 1.7 Hz, 1H), 4.57 – 4.41 (m, 2H), 4.11 – 3.92 (m, 4H), 3.04 (d, <i>J</i> = 11.1 Hz, 3H), 2.97 (d, <i>J</i> = 11.3 Hz, 1H), 2.88 (td, <i>J</i> = 11.3, 3.4 Hz, 1H), 2.74 (ddd, <i>J</i> = 16.9, 11.5, 5.2 Hz, 1H), 2.68 – 2.58 (m, 2H), 2.36 – 2.25 (m, 3H), 2.23 – 2.10 (m, 9H), 2.08 – 1.94 (m, 4H), 1.72 (s, 1H), 1.19 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 5H).		
实施例编号	化合物编号	结构	实施例编号	化合物编号	结构
实施例五十	TM-50		实施例五十一	TM-51	
表征			表征		
LCMS (ESI) m/z: [M+1] =784.4。 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.85 (s, 1H), 10.67 (s, 1H), 9.38 (dd, <i>J</i> = 7.0, 1.6 Hz, 1H), 8.94 (dd, <i>J</i> = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.37 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 8.35 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 7.63 (dd, <i>J</i> = 8.6, 0.8 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.36 (dd, <i>J</i> = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 6.88 (dd, <i>J</i> = 8.7, 1.5 Hz, 1H), 4.51 – 4.36 (m, 2H), 4.06 – 3.83 (m, 4H), 2.98 (d, <i>J</i> = 11.1 Hz, 3H), 2.91 (d, <i>J</i> = 10.5 Hz, 1H), 2.82 (td, <i>J</i> = 11.3, 3.4 Hz, 1H), 2.69 (ddd, <i>J</i> = 17.0, 11.7, 5.3 Hz, 1H), 2.62 – 2.52 (m, 2H), 2.34 – 2.20 (m, 3H), 2.12 (q, <i>J</i> = 10.6, 7.6 Hz, 9H), 2.02 – 1.87 (m, 4H), 1.66 (s, 1H), 1.12 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 5H).			LCMS (ESI) m/z: [M+1] =747.36。		
实施例编号	化合物编号	结构	实施例编号	化合物编号	结构

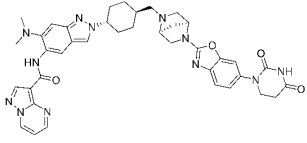
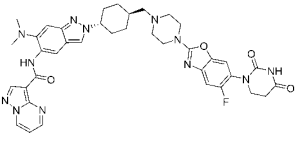
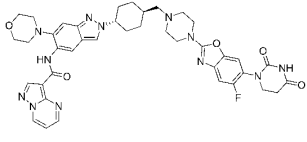
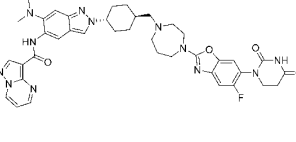
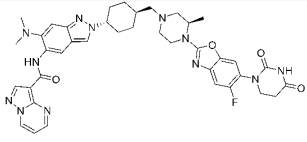
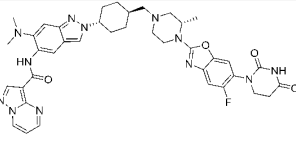
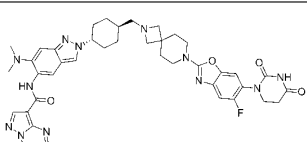
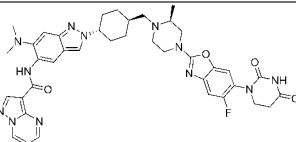
实施例 五十二	TM-52		实施例 五十三	TM-53	
表征			表征		
LCMS (ESI) m/z: [M+1] =729.59。 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.85 (s, 1H), 10.35 (s, 1H), 9.36 (dd, <i>J</i> = 7.0, 1.6 Hz, 1H), 8.95 (dd, <i>J</i> = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.40 (d, <i>J</i> = 1.0 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.67 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.49 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.33 (dd, <i>J</i> = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 7.01 (dd, <i>J</i> = 8.9, 1.8 Hz, 1H), 4.54-4.33 (m, 2H), 3.83 (t, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2H), 3.09-2.94 (m, 2H), 2.77 (s, 6H), 2.73 (t, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2H), 2.28 – 2.05 (m, 10H), 2.05-1.87 (m, 4H), 1.74-1.59 (m, 1H), 1.21-1.07 (m, 2H).			LCMS (ESI) m/z: [M+1] =729.75。 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.85 (s, 1H), 10.32 (s, 1H), 9.36 (dd, <i>J</i> = 7.0, 1.6 Hz, 1H), 8.95 (dd, <i>J</i> = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.33 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 7.70 – 7.52 (m, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.33 (dd, <i>J</i> = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 7.18 (dd, <i>J</i> = 8.9, 2.2 Hz, 1H), 4.52-4.34 (m, 2H), 3.79 (t, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2H), 3.04-2.93 (m, 2H), 2.77 (s, 6H), 2.73 (t, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2H), 2.27 – 2.05 (m, 10H), 2.05 – 1.82 (m, 4H), 1.74-1.60 (m, 1H), 1.22-1.06 (m, 2H).		
实施例 编号	化合物 编号	结构	实施例 编号	化合物编 号	结构
实施例 五十四	TM-54		实施例 五十五	TM-55	
表征			表征		
LCMS (ESI) m/z: [M+1] =747.18。 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.85 (s, 1H), 10.35 (s, 1H), 9.36 (dd, <i>J</i> = 7.0, 1.7 Hz, 1H), 8.95 (dd, <i>J</i> = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.75 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.41 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.33 (dd, <i>J</i> = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 7.05 (dd, <i>J</i> = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 4.44-4.30 (m, 1H), 3.80 (t, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2H), 3.57 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 4H), 2.77 (s, 6H), 2.72 (t, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2H), 2.23 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H), 2.02-1.84 (m, 4H), 1.73-1.60 (m, 1H), 1.21-1.06 (m, 2H).			LCMS (ESI) m/z: [M+1] =747.33。 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.85 (s, 1H), 10.34 (s, 1H), 9.35 (dd, <i>J</i> = 7.0, 1.7 Hz, 1H), 8.94 (dd, <i>J</i> = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.74 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 7.44 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.33 (dd, <i>J</i> = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 7.23 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 4.46 – 4.27 (m, 1H), 3.77 (t, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2H), 3.57 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 4H), 2.76 (s, 6H), 2.71 (t, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2H), 2.23 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 2.14 (d, <i>J</i> = 12.1 Hz, 2H), 2.03-1.84 (m, 4H), 1.73-1.58 (m, 1H), 1.21-1.06 (m, 2H).		
实施例 编号	化合物 编号	结构	实施例 编号	化合物编 号	结构
实施例 五十六	TM-56		实施例 五十七	TM-57	
表征			表征		
LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 803.40。 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.66 (s, 1H), 10.35 (s, 1H), 9.37 (dd, <i>J</i> = 7.0,			LCMS (ESI) m/z: [M+1] =803.76。 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.65 (s, 1H), 10.32 (s, 1H), 9.37 (dd, <i>J</i> = 7.0,		

1.6 Hz, 1H), 8.93 (dd, $J = 4.3$, 1.7 Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.75 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.41 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.35 (dd, $J = 7.0$, 4.2 Hz, 1H), 7.05 (dd, $J = 8.4$, 2.1 Hz, 1H), 4.45-4.33 (m, 1H), 4.09 – 3.86 (m, 3H), 3.80 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 3.66-3.54 (m, 4H), 2.98 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H), 2.93 – 2.76 (m, 2H), 2.72 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.56 (t, $J = 10.7$ Hz, 1H), 2.23 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.14 (d, $J = 11.6$ Hz, 2H), 2.03-1.84 (m, 4H), 1.74-1.60 (m, 1H), 1.20-1.07 (m, 5H).			1.6 Hz, 1H), 8.93 (dd, $J = 4.2$, 1.7 Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.72 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.48 – 7.41 (m, 2H), 7.35 (dd, $J = 7.0$, 4.2 Hz, 1H), 7.21 (dd, $J = 8.6$, 2.2 Hz, 1H), 4.42 – 4.29 (m, 1H), 4.08 – 3.85 (m, 3H), 3.80-3.70 (m, 4H), 3.05 – 2.75 (m, 6H), 2.68 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 2.58 (t, $J = 10.7$ Hz, 3H), 2.26 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.17 – 2.03 (m, 2H), 1.99 – 1.81 (m, 4H), 1.64-1.49 (m, 1H), 1.17-1.01 (m, 5H).		
实施例 编号	化合物 编号	结构	实施例 编号	化合物编 号	结构
实施例 五十八	TM-58		实施例 五十九	TM-59	
表征			表征		
LCMS (ESI) m/z : $[M+1] = 817.22$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.66 (s, 1H), 10.33 (s, 1H), 9.37 (dd, $J = 7.0$, 1.6 Hz, 1H), 8.93 (dd, $J = 4.2$, 1.7 Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.71 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.47 – 7.34 (m, 2H), 7.35 (dd, $J = 7.0$, 4.2 Hz, 1H), 6.99 (dd, $J = 8.4$, 2.1 Hz, 1H), 4.41-4.30 (m, 1H), 4.10 – 3.83 (m, 3H), 3.84 – 3.54 (m, 6H), 3.15 – 2.77 (m, 5H), 2.77 – 2.53 (m, 5H), 2.32 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.24 – 2.05 (m, 2H), 2.0-1.77 (m, 6H), 1.64-1.51 (m, 1H), 1.09-1.01 (m, 5H).			LCMS (ESI) m/z : $[M+1] = 761.69$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.85 (s, 1H), 10.33 (s, 1H), 9.36 (dd, $J = 7.0$, 1.7 Hz, 1H), 8.94 (dd, $J = 4.1$, 1.6 Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.27 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.44 – 7.32 (m, 2H), 7.33 (dd, $J = 7.0$, 4.2 Hz, 1H), 6.99 (dd, $J = 8.4$, 2.1 Hz, 1H), 4.39-4.29 (m, 1H), 3.89 – 3.59 (m, 6H), 2.88-2.79 (br, 2H), 2.76 (s, 6H), 2.67-2.60 (m, 2H), 2.63 (d, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2.32 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.22 – 2.04 (m, 2H), 1.99-1.79 (m, 6H), 1.66-1.49 (m, 1H), 1.16-1.01 (m, 2H).		
实施例 编号	化合物 编号	结构	实施例 编号	化合物编 号	结构
实施例 六十	TM-60		实施例 六十一	TM-61	
表征			表征		
LCMS (ESI) m/z : $[M+1] = 773.49$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.84 (s, 1H), 10.32 (s, 1H), 9.36 (dd, $J = 7.0$, 1.7 Hz, 1H), 8.94 (dd, $J = 4.3$, 1.7 Hz, 1H), 8.70 (d, $J = 1.5$ Hz, 2H), 8.26 (s, 1H), 7.72 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.33 (dd, $J = 7.0$, 4.2 Hz, 1H), 7.21 (dd, $J = 8.6$, 2.2 Hz, 1H), 4.39-4.28 (m, 1H), 3.88 – 3.66 (m, 4H), 2.97 (s, 2H), 2.76 (s, 6H), 2.68 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.60 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H), 2.26 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.11 – 2.01 (m, 2H), 1.88 (dt, $J = 25.8$, 11.7 Hz, 4H), 1.61-1.47 (m, 1H),			LCMS (ESI) m/z : $[M+1] = 773.71$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.84 (s, 1H), 10.33 (s, 1H), 9.36 (dd, $J = 7.0$, 1.7 Hz, 1H), 8.94 (dd, $J = 4.2$, 1.7 Hz, 1H), 8.70 (d, $J = 1.3$ Hz, 2H), 8.26 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.33 (dd, $J = 7.0$, 4.2 Hz, 1H), 7.01 (dd, $J = 8.4$, 2.1 Hz, 1H), 4.40-4.26 (m, 1H), 3.76 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.97 (s, 2H), 2.76 (s, 6H), 2.68 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2.60 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 2.26 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.12-2.03 (m, 2H), 1.97-1.78 (m, 4H), 1.63-1.47 (m,		

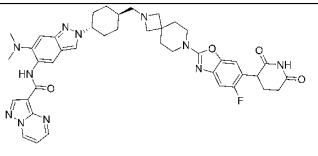
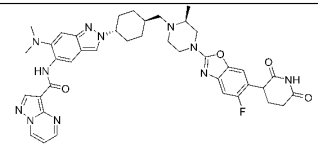
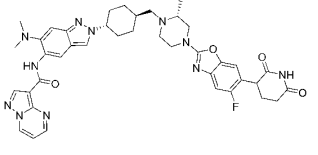
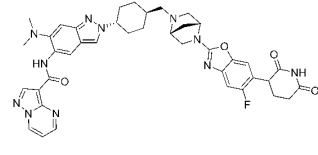
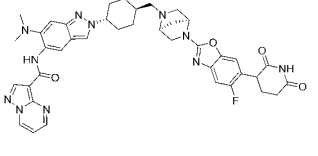
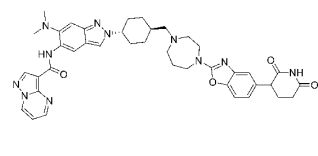
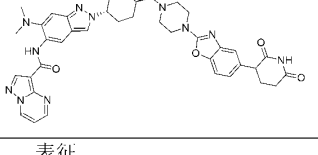
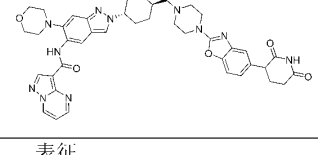
1.14-1.02 (m, 2H).			1H), 1.16 – 1.00 (m, 2H).		
实施例 编号	化合物 编号	结构	实施例 编号	化合物编 号	结构
实施例 六十二	TM-62		实施例 六十三	TM-63	
表征			表征		
LCMS (ESI) m/z: [M+1] =829.17。 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.66 (s, 1H), 10.34 (s, 1H), 9.38 (dd, <i>J</i> = 7.0, 1.7 Hz, 1H), 8.94 (dd, <i>J</i> = 4.3, 1.7 Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.75 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.47-7.42 (m, 2H), 7.36 (dd, <i>J</i> = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 7.23 (dd, <i>J</i> = 8.6, 2.2 Hz, 1H), 4.47-4.33 (m, 1H), 4.08 – 3.85 (m, 3H), 3.77 (t, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2H), 3.63-3.53 (m, 4H), 2.98 (d, <i>J</i> = 11.2 Hz, 1H), 2.91 (d, <i>J</i> = 11.2 Hz, 1H), 2.86-2.78 (m, 1H), 2.71 (t, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H), 2.56 (t, <i>J</i> = 10.8 Hz, 2H), 2.23 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H), 2.14 (d, <i>J</i> = 11.8 Hz, 2H), 2.03-1.86 (m, 4H), 1.73-1.61 (m, 1H), 1.21-1.08 (m, 5H).			LCMS (ESI) m/z: [M+1] =829.89。 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.65 (s, 1H), 10.33 (s, 1H), 9.37 (dd, <i>J</i> = 6.9, 1.6 Hz, 1H), 8.93 (dd, <i>J</i> = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.73 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.44 – 7.38 (m, 2H), 7.35 (dd, <i>J</i> = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 7.01 (dd, <i>J</i> = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 4.41-4.30 (m, 1H), 4.05-3.84 (m, 3H), 3.76 (t, <i>J</i> = 6.7 Hz, 4H), 3.03 – 2.78 (m, 6H), 2.68 (t, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H), 2.58 (t, <i>J</i> = 10.6 Hz, 3H), 2.26 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H), 2.07 (d, <i>J</i> = 11.5 Hz, 2H), 2.00 – 1.80 (m, 4H), 1.64-1.44 (m, 1H), 1.17 – 0.98 (m, 5H).		
实施例 编号	化合物 编号	结构	实施例 编号	化合物编 号	结构
实施例 六十四	TM-64		实施例 六十五	TM-65	
表征			表征		
LCMS (ESI) m/z: [M+1] =789.33。			LCMS (ESI) m/z: [M+1] =761.12。		
实施例 编号	化合物 编号	结构	实施例 编号	化合物编 号	结构
实施例 六十六	TM-66		实施例 六十七	TM-67	
表征			表征		
LCMS (ESI) m/z: [M+1] =761.30。 ¹ H NMR (400 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 10.83 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.82 (dd, <i>J</i> = 7.1, 1.8 Hz, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.72 (dd, <i>J</i> = 4.1, 1.8 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.61 – 7.50 (m, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.17			LCMS (ESI) m/z: [M+1] =787.23。 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.85 (s, 1H), 10.34 (s, 1H), 9.36 (dd, <i>J</i> = 7.1, 1.7 Hz, 1H), 8.94 (dd, <i>J</i> = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.72 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.41 (d, <i>J</i> = 8.6		

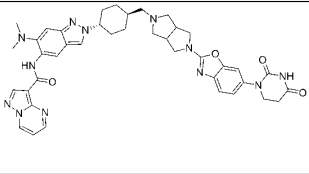
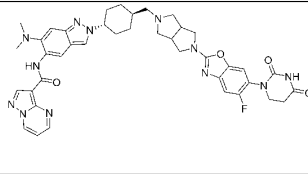
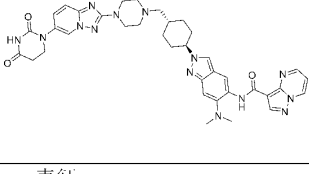
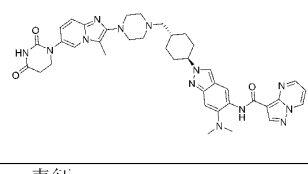
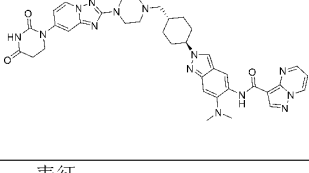
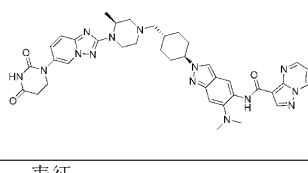
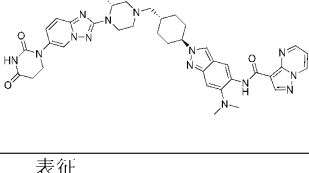
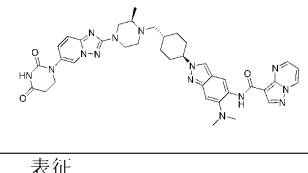
(dd, $J = 8.5, 2.3$ Hz, 1H), 7.03 (dd, $J = 7.0, 4.1$ Hz, 1H), 4.42-4.30 (m, 1H), 4.30-4.16 (m, 1H), 3.87 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 3.49 (br, 7H), 2.95-2.69 (m, 8H), 2.39 – 1.93 (m, 8H), 1.74-1.62 (m, 1H), 1.42 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.25-1.09 (m, 2H), 1.03-0.92 (m, 2H).			Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.33 (dd, $J = 7.0, 4.2$ Hz, 1H), 7.21 (dd, $J = 8.6, 2.2$ Hz, 1H), 4.39-4.28 (m, 1H), 3.76 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 3.58-3.51 (m, 4H), 3.00 (s, 4H), 2.76 (s, 6H), 2.71 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.15 – 2.05 (m, 3H), 1.97-1.72 (m, 8H), 1.65-1.59 (m, 1H), 1.20-1.08 (m, 2H).		
实施例编号	化合物编号	结构	实施例编号	化合物编号	结构
实施例六十八	TM-68		实施例六十九	TM-69	
表征			表征		
LCMS (ESI) m/z: [M+1] =760.24。			LCMS (ESI) m/z: [M+1] =760.20。		
实施例编号	化合物编号	结构	实施例编号	化合物编号	结构
实施例七十	TM-70		实施例七十一	TM-71	
表征			表征		
LCMS (ESI) m/z: [M+1] =761.22。			LCMS (ESI) m/z: [M+1] =761.13。		
实施例编号	化合物编号	结构	实施例编号	化合物编号	结构
实施例七十二	TM-72		实施例七十三	TM-73	
表征			表征		
LCMS (ESI) m/z: [M+1] =786.14。			LCMS (ESI) m/z: [M+1] =759.22。		
实施例编号	化合物编号	结构	实施例编号	化合物编号	结构
实施例七十四	TM-74		实施例七十五	TM-75	
表征			表征		
LCMS (ESI) m/z: [M+1] =759.12。 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.84 (s, 1H), 10.34 (s, 1H), 9.36 (dd, $J = 7.0, 1.7$ Hz, 1H), 8.94 (dd, $J = 4.2, 1.7$ Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.27 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 2.3$ Hz,			LCMS (ESI) m/z: [M+1] =731.12。 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.85 (s, 1H), 10.34 (s, 1H), 9.36 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 8.95 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.35 – 7.29 (m, 1H), 7.27		

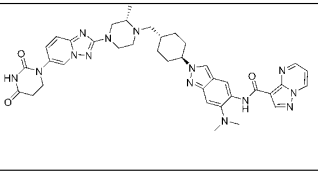
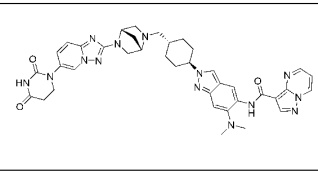
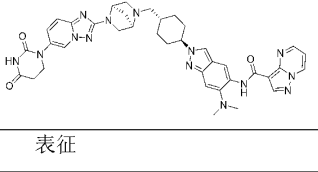
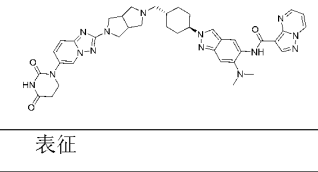
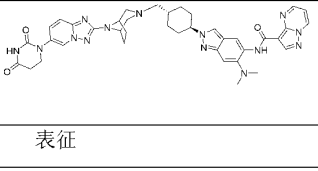
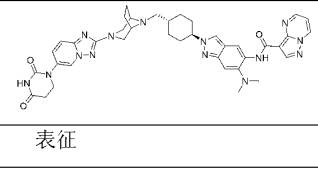
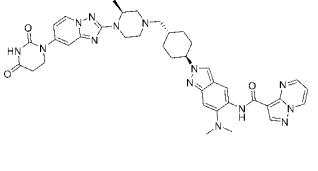
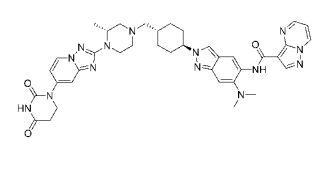
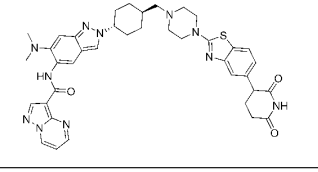
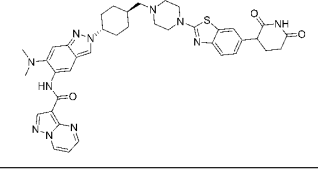
1H), 7.44 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.33 (dd, <i>J</i> = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 7.22 (dd, <i>J</i> = 8.6, 2.2 Hz, 1H), 4.51-4.31 (m, 2H), 3.76 (t, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2H), 3.67-3.52 (m, 2H), 3.46 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 3.01 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 2.76 (s, 6H), 2.71 (t, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2H), 2.59 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 2.41 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 2.16-2.04 (m, 1H), 2.02-1.79 (m, 6H), 1.49-1.39 (m, 1H), 1.18 – 0.97 (m, 2H).			(d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.11 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 4.45-4.31 (m, 1H), 3.76 (t, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2H), 3.68-3.57 (m, 4H), 2.80-2.68 (m, 8H), 2.23 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2H), 2.14 (d, <i>J</i> = 11.7 Hz, 2H), 2.02-1.68 (m, 4H), 1.74-1.61 (m, 1H), 1.22-1.60 (m, 2H).		
实施例 编号	化合物 编号	结构	实施例 编号	化合物编 号	结构
实施例 七十六	TM-76		实施例 七十七	TM-77	
表征			表征		
LCMS (ESI) m/z: [M+1] =773.12。			LCMS (ESI) m/z: [M+1] =745.18。		
实施例 编号	化合物 编号	结构	实施例 编号	化合物编 号	结构
实施例 七十八	TM-78		实施例 七十九	TM-79	
表征			表征		
LCMS (ESI) m/z: [M+1] =745.26。			LCMS (ESI) m/z: [M+1] =745.18。		
实施例 编号	化合物 编号	结构	实施例 编号	化合物编 号	结构
实施例 八十	TM-80		实施例 八十一	TM-81	
表征			表征		
LCMS (ESI) m/z: [M+1] =771.28。			LCMS (ESI) m/z: [M+1] =745.14。		
实施例 编号	化合物 编号	结构	实施例 编号	化合物编 号	结构
实施例 八十二	TM-82		实施例 八十三	TM-83	
表征			表征		
LCMS (ESI) m/z: [M+1] =745.16。			LCMS (ESI) m/z: [M+1] =743.16。		
实施例	化合物	结构	实施例	化合物编	结构

编号	编号		编号	号	
实施例八十四	TM-84		实施例八十五	TM-85	
表征			表征		
LCMS (ESI) m/z: [M+1] =743.18。			LCMS (ESI) m/z: [M+1] =749.23 。 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.85 (s, 1H), 10.45 (s, 1H), 9.36 (dd, <i>J</i> = 7.0, 1.7 Hz, 1H), 8.95 (dd, <i>J</i> = 4.3, 1.7 Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.43 (s, 2H), 8.29 (s, 1H), 7.53 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.33 (dd, <i>J</i> = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 7.23 (d, <i>J</i> = 10.2 Hz, 1H), 4.43-4.33 (m, 1H), 3.79 – 3.59 (m, 6H), 2.77 (s, 6H), 2.72 (t, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2H), 2.22 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 2.14 (d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 2H), 2.03-1.86 (m, 5H), 1.74-1.61 (m, 1H), 1.20-1.06 (m, 2H).		
实施例编号	化合物编号	结构	实施例编号	化合物编号	结构
实施例八十六	TM-86		实施例八十七	TM-87	
表征			表征		
LCMS (ESI) m/z: [M+1] =791.35。			LCMS (ESI) m/z: [M+1] =763.05。		
实施例编号	化合物编号	结构	实施例编号	化合物编号	结构
实施例八十八	TM-88		实施例八十九	TM-89	
表征			表征		
LCMS (ESI) m/z: [M+1] =763.10。			LCMS (ESI) m/z: [M+1] =763.14。		
实施例编号	化合物编号	结构	实施例编号	化合物编号	结构
实施例九十	TM-90		实施例九十一	TM-91	
表征			表征		
LCMS (ESI) m/z: [M+1] =789.18 。 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.85 (s, 1H), 10.45 (s, 1H), 9.36 (dd, <i>J</i> = 7.0, 1.7 Hz, 1H), 8.94 (dd, <i>J</i> = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.71 (s, 1H),			LCMS (ESI) m/z: [M+1] =763.04。		

8.70 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.51 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.33 (dd, $J = 7.1, 4.2$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 4.39-4.20 (m, 1H), 3.67 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 3.58 (s, 4H), 3.03 (s, 4H), 2.76 (s, 6H), 2.72 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 2.40-2.30 (m, 2H), 2.16-2.05 (m, 2H), 1.95-1.74 (m, 8H), 1.47-1.34 (m, 1H), 1.20-1.06 (m, 2H).					
实施例 编号	化合物 编号	结构	实施例 编号	化合物编 号	结构
实施例 九十二	TM-92		实施例 九十三	TM-93	
表征			表征		
LCMS (ESI) m/z: [M+1] =763.08。			LCMS (ESI) m/z: [M+1] =761.22。		
实施例 编号	化合物 编号	结构	实施例 编号	化合物编 号	结构
实施例 九十四	TM-94		实施例 九十五	TM-95	
表征			表征		
LCMS (ESI) m/z: [M+1] =761.22。			LCMS (ESI) m/z: [M+1] =748.12。		
实施例 编号	化合物 编号	结构	实施例 编号	化合物编 号	结构
实施例 九十六	TM-96		实施例 九十七	TM-97	
表征			表征		
LCMS (ESI) m/z: [M+1] =790.16。			LCMS (ESI) m/z: [M+1] =762.14。		
实施例 编号	化合物 编号	结构	实施例 编号	化合物编 号	结构
实施例 九十八	TM-98		实施例 九十九	TM-99	
表征			表征		
LCMS (ESI) m/z: [M+1] =762.18。			LCMS (ESI) m/z: [M+1] =762.14。		
实施例 编号	化合物 编号	结构	实施例 编号	化合物编 号	结构

实施例一百	TM-100		实施例一百零一	TM-101	
表征			表征		
LCMS (ESI) m/z: [M+1] =788.17。			LCMS (ESI) m/z: [M+1] =762.12。		
实施例编号	化合物编号	结构	实施例编号	化合物编号	结构
实施例一百零二	TM-102		实施例一百零三	TM-103	
表征			表征		
LCMS (ESI) m/z: [M+1] =762.08。			LCMS (ESI) m/z: [M+1] =760.18。		
实施例编号	化合物编号	结构	实施例编号	化合物编号	结构
实施例一百零四	TM-104		实施例一百零五	TM-105	
表征			表征		
LCMS (ESI) m/z: [M+1] =760.13。			LCMS (ESI) m/z: [M+1] =744.28。		
实施例编号	化合物编号	结构	实施例编号	化合物编号	结构
实施例一百零六	TM-106		实施例一百零七	TM-107	
表征			表征		
LCMS (ESI) m/z: [M+1] =730.24。 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.85 (s, 1H), 10.81 (s, 1H), 9.36 (dd, <i>J</i> = 7.0, 1.7 Hz, 1H), 8.95 (dd, <i>J</i> = 4.1, 1.6 Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.40 – 7.29 (m, 3H), 7.14 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 6.87 (dd, <i>J</i> = 8.3, 1.7 Hz, 1H), 4.46-4.32 (m, 1H), 3.88 (dd, <i>J</i> = 11.5, 4.9 Hz, 1H), 3.68-3.54 (m, 4H), 2.77 (s, 6H), 2.72-2.60 (m, 1H), 2.29-1.84 (m, 10H), 1.74-1.60 (m, 2H), (dd, <i>J</i> = 32.6, 9.2 Hz, 2H), 2.10 – 1.83 (m, 10H), 1.67-1.54 (m, 1H), 1.21-1.07 (m, 2H)。			LCMS (ESI) m/z: [M+1] =772.16。		
实施例编号	化合物编号	结构	实施例编号	化合物编号	结构

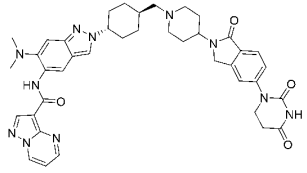
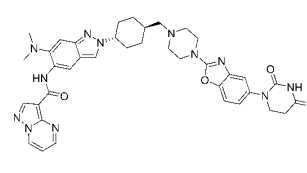
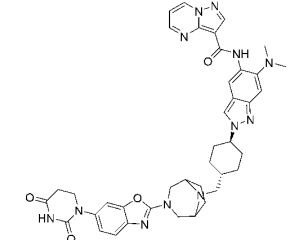
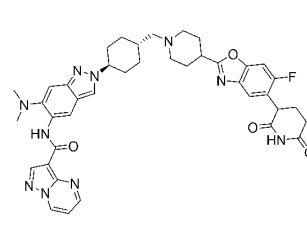
实施例一百零八	TM-108		实施例一百零九	TM-109	
表征			表征		
LCMS (ESI) m/z: [M+1] =757.18。			LCMS (ESI) m/z: [M+1] =775.15。		
实施例编号	化合物编号	结构	实施例编号	化合物编号	结构
实施例一百一十	TM-110		实施例一百一十一	TM-111	
表征			表征		
LCMS (ESI) m/z: [M+1] =731.14。 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.85 (s, 1H), 10.50 (s, 1H), 9.37 (dd, <i>J</i> = 7.0, 1.6 Hz, 1H), 8.95 (dd, <i>J</i> = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.78 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.54 (dd, <i>J</i> = 9.4, 2.0 Hz, 1H), 7.47 (d, <i>J</i> = 9.4 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.33 (dd, <i>J</i> = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 4.43-4.32 (m, 1H), 3.80 (t, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2H), 3.51 (s, 4H), 2.80-2.72 (m, 8H), 2.25-2.10 (m, 4H), 2.04-1.84 (m, 5H), 1.73-1.60 (m, 1H), 1.19-1.07 (m, 2H).			LCMS (ESI) m/z: [M+1] =744.28。		
实施例编号	化合物编号	结构	实施例编号	化合物编号	结构
实施例一百一十二	TM-112		实施例一百一十三	TM-113	
表征			表征		
LCMS (ESI) m/z: [M+1] =731.17。			LCMS (ESI) m/z: [M+1] =745.08。		
实施例编号	化合物编号	结构	实施例编号	化合物编号	结构
实施例一百一十四	TM-114		实施例一百一十五	TM-115	
表征			表征		
LCMS (ESI) m/z: [M+1] =745.06。			LCMS (ESI) m/z: [M+1] =745.18。		
实施例编号	化合物编号	结构	实施例编号	化合物编号	结构

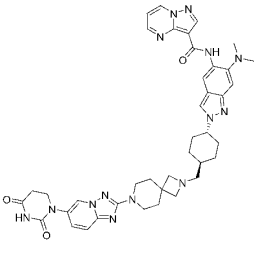
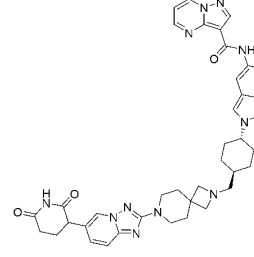
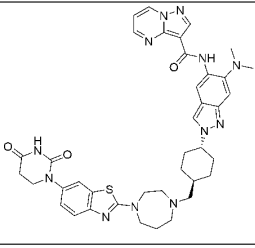
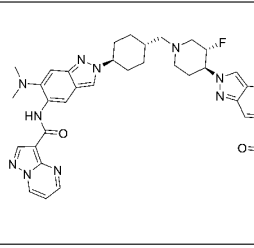
实施例一百一十六	TM-116		实施例一百一十七	TM-117	
表征			表征		
LCMS (ESI) m/z: [M+1] =745.24。			LCMS (ESI) m/z: [M+1] =743.24。		
实施例编号	化合物编号	结构	实施例编号	化合物编号	结构
实施例一百一十八	TM-118		实施例一百一十九	TM-119	
表征			表征		
LCMS (ESI) m/z: [M+1] =743.21。			LCMS (ESI) m/z: [M+1] =757.23。		
实施例编号	化合物编号	结构	实施例编号	化合物编号	结构
实施例一百二十	TM-120		实施例一百二十一	TM-121	
表征			表征		
LCMS (ESI) m/z: [M+1] =757.15。			LCMS (ESI) m/z: [M+1] =757.12。		
实施例编号	化合物编号	结构	实施例编号	化合物编号	结构
实施例一百二十二	TM-122		实施例一百二十三	TM-123	
表征			表征		
LCMS (ESI) m/z: [M+1] =745.18。			LCMS (ESI) m/z: [M+1] =745.16。		
实施例一百二十四	TM-124		实施例一百二十五	TM-125	
表征			表征		
LCMS (ESI) m/z: [M+1] =746.12。			LCMS (ESI) m/z: [M+1] =746.15。		
实施例编号	化合物编号	结构	实施例编号	化合物编号	结构

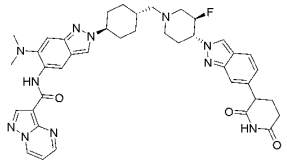
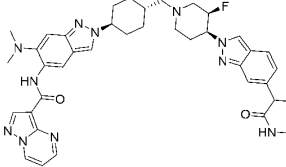
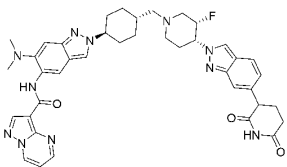
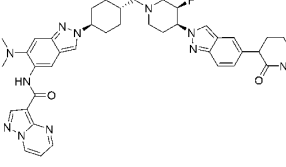
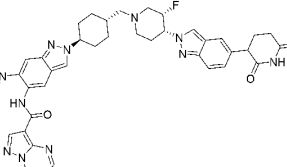
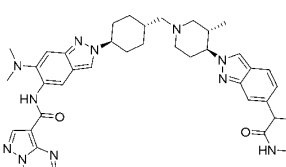
实施例一百二十六	TM-126		实施例一百二十七	TM-127	
表征			表征		
LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 731.34。			LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 731.28。		
实施例编号	化合物编号	结构	实施例编号	化合物编号	结构
实施例一百二十八	TM-128		实施例一百二十九	TM-129	
表征			表征		
LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 747.62。 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.86 (s, 1H), 10.34 (s, 1H), 9.36 (dd, <i>J</i> = 7.0, 1.6 Hz, 1H), 8.95 (dd, <i>J</i> = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.33 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 7.73 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.39 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.33 (dd, <i>J</i> = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 7.02 (dd, <i>J</i> = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 4.47-4.33 (m, 1H), 4.04 (d, <i>J</i> = 12.7 Hz, 2H), 3.80 (t, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2H), 3.25 – 3.14 (m, 2H), 3.05-2.93 (m, 2H), 2.77 (s, 6H), 2.72 (t, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2H), 2.24 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2H), 2.16-2.04 (m, 6H), 1.94-1.86 (m, 3H), 1.29-1.14 (m, 3H)。			LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 747.23。		
实施例编号	化合物编号	结构	实施例编号	化合物编号	结构
实施例一百三十	TM-130		实施例一百三十一	TM-131	
表征			表征		
LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 765.71。 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.85 (s, 1H), 10.46 (s, 1H), 9.36 (dd, <i>J</i> = 7.1, 1.7 Hz, 1H), 8.95 (dd, <i>J</i> = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.81 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.48 (d, <i>J</i> = 11.2 Hz, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.33 (dd, <i>J</i> = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 5.12 (d, <i>J</i> = 49.8 Hz, 1H), 4.77 (dd, <i>J</i> = 30.7, 12.6 Hz, 1H), 4.37 (d, <i>J</i> = 12.7 Hz, 1H), 3.73 (t, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2H), 3.24-3.16 (m, 1H), 3.11-3.04 (m, 1H), 2.81-2.71 (m, 8H), 2.61-1.82 (m, 12H), 1.76-1.56 (m, 1H),			LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 765.68。 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.79 (s, 1H), 10.40 (s, 1H), 9.30 (dd, <i>J</i> = 7.0, 1.7 Hz, 1H), 8.96 – 8.75 (m, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.76 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.43 (d, <i>J</i> = 11.1 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.27 (dd, <i>J</i> = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 5.13-4.90 (m, 1H), 4.72-4.57 (m, 1H), 4.40-4.25 (m, 1H), 3.67 (t, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2H), 2.97-2.85 (m, 1H), 2.74-2.64 (m, 8H), 2.30-1.80 (m, 13H), 1.68-1.52 (m, 1H), 1.15-1.03 (m, 2H)。		

1.20-1.06 (m, 2H).					
实施例 编号	化合物 编号	结构	实施例 编号	化合物编 号	结构
实施例 一百三 十二	TM-132		实施例 一百三 十三	TM-133	
表征			表征		
LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 764.23. ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.87 (s, 1H), 10.85 (s, 1H), 9.36 (dd, <i>J</i> = 7.0, 1.6 Hz, 1H), 8.95 (dd, <i>J</i> = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.29 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 7.66 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 7.39-7.31 (m, 3H), 5.11 (d, <i>J</i> = 49.9 Hz, 1H), 4.74 (dd, <i>J</i> = 30.3, 12.5 Hz, 1H), 4.42 – 4.33 (m, 1H), 4.09-4.04 (m, 1H), 3.29 – 3.21 (m, 1H), 3.12-3.03 (m, 1H), 2.77 (s, 6H), 2.60-1.83 (m, 16H), 1.74-1.65 (m, 1H), 1.23-1.06 (m, 2H).			LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 764.76. ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.87 (s, 1H), 10.85 (s, 1H), 9.36 (dd, <i>J</i> = 7.1, 1.7 Hz, 1H), 8.95 (dd, <i>J</i> = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.67 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.50 – 7.18 (m, 3H), 5.07 (d, <i>J</i> = 48.8 Hz, 1H), 4.73-4.62 (m, 1H), 4.45-4.33 (m, 1H), 4.06 (dd, <i>J</i> = 12.4, 4.9 Hz, 1H), 3.14 – 3.06 (m, 1H), 3.02-2.90 (m, 1H), 2.77 (s, 6H), 2.60-2.53 (m, 2H), 2.39 – 1.08 (m, 17H).		
实施例 编号	化合物 编号	结构	实施例 编号	化合物编 号	结构
实施例 一百三 十四	TM-134		实施例 一百三 十五	TM-135	
表征			表征		
LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 764.76. ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.87 (s, 1H), 10.85 (s, 1H), 9.36 (dd, <i>J</i> = 7.0, 1.7 Hz, 1H), 8.95 (dd, <i>J</i> = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.67 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 7.39 – 7.26 (m, 3H), 5.06 (d, <i>J</i> = 53.1 Hz, 1H), 4.74-4.61 (m, 1H), 4.44-4.32 (m, 1H), 4.06 (dd, <i>J</i> = 12.4, 4.9 Hz, 1H), 3.14-3.06 (m, 1H), 3.00-2.93 (m, 1H), 2.77 (s, 6H), 2.61-2.52 (m, 2H), 2.38-1.08 (m, 17H).			LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 764.65. ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.87 (s, 1H), 10.85 (s, 1H), 9.36 (dd, <i>J</i> = 7.0, 1.6 Hz, 1H), 8.95 (dd, <i>J</i> = 4.3, 1.6 Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.66 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 7.41 – 7.28 (m, 3H), 5.11 (d, <i>J</i> = 49.8 Hz, 1H), 4.82-4.67 (m, 1H), 4.45-4.33 (m, 1H), 4.06 (dd, <i>J</i> = 12.4, 4.9 Hz, 1H), 3.15-3.03 (m, 2H), 2.77 (s, 6H), 2.60-2.53 (m, 2H), 2.35 – 1.08 (m, 17H).		
实施例 编号	化合物 编号	结构	实施例 编号	化合物编 号	结构
实施例 一百三 十六	TM-136		实施例 一百三 十七	TM-137	
表征			表征		

LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 764.59. ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.88 (s, 1H), 10.85 (s, 1H), 9.36 (dd, <i>J</i> = 7.0, 1.6 Hz, 1H), 8.95 (dd, <i>J</i> = 4.1, 1.6 Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.29 (d, <i>J</i> = 1.1 Hz, 1H), 7.59 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 1H), 7.44 (d, <i>J</i> = 11.1 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.33 (dd, <i>J</i> = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 5.10 (d, <i>J</i> = 49.7 Hz, 1H), 4.76 (dd, <i>J</i> = 30.2, 12.5 Hz, 1H), 4.45-4.29 (m, 1H), 4.10 (dd, <i>J</i> = 12.7, 5.0 Hz, 1H), 3.13-3.01 (m, 2H), 2.76 (s, 6H), 2.63-2.51 (m, 2H), 2.41-1.02 (m, 17H).			LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 764.95. ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.88 (s, 1H), 10.85 (s, 1H), 9.36 (dd, <i>J</i> = 7.0, 1.7 Hz, 1H), 8.95 (dd, <i>J</i> = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.60 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 7.45 (d, <i>J</i> = 11.1 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.33 (dd, <i>J</i> = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 5.07 (d, <i>J</i> = 49.4 Hz, 1H), 4.75-4.62 (m, 1H), 4.45-4.31 (m, 1H), 4.10 (dd, <i>J</i> = 12.7, 4.9 Hz, 1H), 3.01-2.91 (m, 1H), 2.81-2.71 (m, 7H), 2.62-2.52 (m, 2H), 2.37-1.06 (m, 17H).		
实施例 编号	化合物 编号	结构	实施例 编号	化合物编 号	结构
实施例 一百三 十八	TM-138		实施例 一百三 十九	TM-139	
表征			表征		
LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 764.71.			LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 764.69.		
实施例 编号	化合物 编号	结构	实施例 编号	化合物编 号	结构
实施例 一百四 十	TM-140		实施例 一百四 十一	TM-141	
表征			表征		
LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 803.18.			LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 802.68.		
实施例 编号	化合物 编号	结构	实施例 编号	化合物编 号	结构
实施例 一百四 十二	TM-142		实施例 一百四 十三	TM-143	
表征			表征		
LCMS (ESI) m/z: [M+Na] = 764.78. ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.85 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 2H), 9.37 (dd, <i>J</i> = 7.0, 1.7 Hz, 1H), 8.95 (dd, <i>J</i> = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.70 (s, 0H), 8.41 (s, 1H), 8.30 (s, 0H), 7.66 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.36 (s, 0H), 7.34 (dd, <i>J</i> = 7.0, 4.2 Hz,			LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 744.43. ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.85 (s, 1H), 10.41 (s, 1H), 9.37 (dd, <i>J</i> = 7.0, 1.7 Hz, 1H), 8.95 (dd, <i>J</i> = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.66 – 7.50 (m, 3H), 7.37 (s, 1H), 7.33		

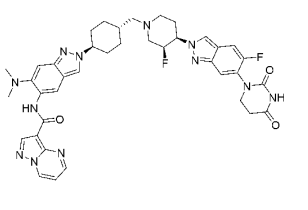
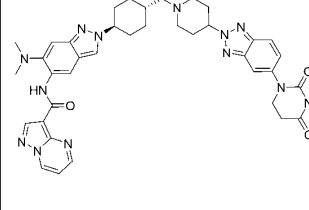
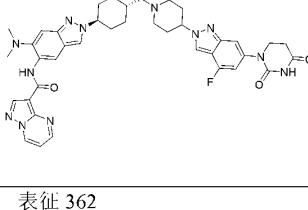
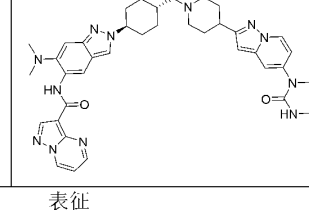
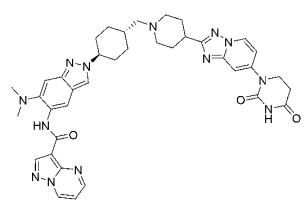
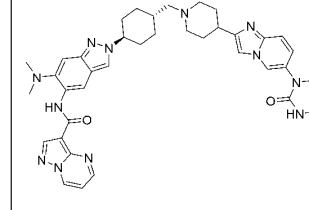
1H), 6.91 (d, $J = 8.7$ Hz, 0H), 4.46-4.32 (m, 1H), 3.93 (dd, $J = 11.6, 4.9$ Hz, 1H), 2.77 (s, 6H), 2.70-2.64 (m, 1H), 2.58-2.52 (m, 1H), 2.37-1.88 (m, 12H), 1.32-1.11 (m, 2H), 0.63 (s, 3H).			(dd, $J = 7.0, 4.2$ Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.43-4.32 (m, 1H), 4.07-3.97 (m, 1H), 3.84 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.97 (d, $J = 11.0$ Hz, 2H), 2.81-2.70 (m, 8H), 2.23-1.59 (m, 15H), 1.18 – 1.06 (m, 2H).		
实施例 编号	化合物 编号	结构	实施例 编号	化合物编 号	结构
实施例 一百四 十四	TM-144		实施例 一百四 十五	TM-145	
表征			表征		
LCMS (ESI) m/z : $[M+1] = 744.77$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.85 (s, 1H), 10.46 (s, 1H), 9.37 (dd, $J = 7.0, 1.7$ Hz, 1H), 8.95 (dd, $J = 4.2, 1.7$ Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.68 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.43 (dd, $J = 8.2, 1.8$ Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.33 (dd, $J = 7.0, 4.2$ Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.43-4.36 (m, 1H), 4.07-3.95 (m, 1H), 3.85 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.97 (d, $J = 10.8$ Hz, 2H), 2.84-2.70 (m, 8H), 2.25-1.57 (m, 15H), 1.18-1.06 (m, 2H).			LCMS (ESI) m/z : $[M+1] = 731.55$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.85 (s, 1H), 10.32 (s, 1H), 9.36 (dd, $J = 7.0, 1.6$ Hz, 1H), 8.95 (dd, $J = 4.2, 1.6$ Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.40 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.33 (dd, $J = 7.0, 4.2$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.97 (dd, $J = 8.5, 2.1$ Hz, 1H), 4.45 – 4.32 (m, 1H), 3.76 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 3.69-3.57 (m, 4H), 2.77 (s, 6H), 2.71 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 2.22 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.14 (d, $J = 11.8$ Hz, 2H), 2.05-1.85 (m, 4H), 1.75-1.59 (m, 4H), 1.74-1.60 (m, 1H), 1.14 (q, $J = 12.5$ Hz, 2H).		
实施例 编号	化合物 编号	结构	实施例 编号	化合物编 号	结构
实施例 一百四 十六	TM-146		实施例 一百四 十七	TM-147	
表征			表征		
LCMS (ESI) m/z : $[M+1] = 757.86$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.85 (s, 1H), 10.34 (s, 1H), 9.36 (dd, $J = 7.0, 1.7$ Hz, 1H), 8.95 (dd, $J = 4.2, 1.7$ Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.44 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.34 – 7.25 (m, 2H), 7.12 (dd, $J = 8.3, 2.0$ Hz, 1H), 4.45-4.30 (m, 3H), 3.77 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.88 – 2.63 (m, 10H), 2.40 – 2.27 (m, 2H), 2.20-2.09 (m, 3H), 2.01-1.82 (m, 8H), 1.69-1.54 (m, 1H), 1.19-1.03 (m, 2H).			LCMS (ESI) m/z : $[M+1] = 747.59$.		
实施例 编号	化合物 编号	结构	实施例 编号	化合物编 号	结构

实施例一百四十八	TM-148		实施例一百四十九	TM-149	
表征			表征		
LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 772.18. ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.85 (s, 1H), 10.49 (s, 1H), 9.36 (dd, <i>J</i> = 7.0, 1.7 Hz, 1H), 8.95 (dd, <i>J</i> = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.77 – 8.73 (m, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.51 (dd, <i>J</i> = 9.3, 2.0 Hz, 1H), 7.44 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.33 (dd, <i>J</i> = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 4.40-4.29 (m, 1H), 3.79 (t, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2H), 3.46 (s, 4H), 2.97 (s, 4H), 2.80-2.69 (m, 8H), 2.34-2.29 (m, 2H), 2.20 – 2.07 (m, 2H), 1.96-1.80 (m, 5H), 1.76-1.60 (m, 4H), 1.44-1.33 (m, 1H), 1.19-1.05 (m, 2H).			LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 770.85. ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.90 (s, 1H), 10.85 (s, 1H), 9.36 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 9.04 – 8.85 (m, 1H), 8.72-8.68 (m, 2H), 8.55 (s, 1H), 8.30 (d, <i>J</i> = 21.9 Hz, 1H), 7.43-7.35 (m, 2H), 7.33 (dd, <i>J</i> = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 4.41-4.28 (m, 1H), 3.94 (dd, <i>J</i> = 12.8, 4.8 Hz, 1H), 3.45 (s, 4H), 2.97 (s, 4H), 2.76 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 6H), 2.73-2.64 (m, 1H), 2.61-2.54 (m, 1H), 2.47-2.40 (m, 1H), 2.36-2.29 (m, 3H), 2.18-2.00 (m, 4H), 1.95-1.80 (m, 4H), 1.76-1.58 (m, 6H), 1.45-1.32 (m, 1H), 1.19-1.03 (m, 2H).		
实施例编号	化合物编号	结构	实施例编号	化合物编号	结构
实施例一百五十	TM-150		实施例一百五十一	TM-151	
表征			表征		
LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 761.33. ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.85 (s, 1H), 10.32 (s, 1H), 9.36 (dt, <i>J</i> = 7.1, 1.4 Hz, 1H), 8.95 (dt, <i>J</i> = 4.2, 1.2 Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.71 (dd, <i>J</i> = 2.3, 1.0 Hz, 1H), 7.41 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.33 (ddd, <i>J</i> = 7.1, 4.2, 1.1 Hz, 1H), 7.20 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 4.41-4.29 (m, 1H), 3.85 – 3.54 (m, 6H), 2.87-2.79 (m, 2H), 2.76 (s, 6H), 2.72 – 2.60 (m, 4H), 2.32 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2H), 2.21 – 2.05 (m, 2H), 1.97-1.80 (m, 6H), 1.64-1.50 (m, 1H), 1.15-1.02 (m, 2H).			LCMS (ESI) m/z: [M+23] = 768.84. ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.85 (s, 2H), 9.37 (dd, <i>J</i> = 7.0, 1.7 Hz, 1H), 8.95 (dd, <i>J</i> = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.67 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.34 (dd, <i>J</i> = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 6.93 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 5.38-4.78 (m, 2H), 4.41 (s, 1H), 3.95 (dd, <i>J</i> = 11.5, 4.9 Hz, 1H), 2.77 (s, 6H), 2.71-2.64 (m, 1H), 2.69 (dd, <i>J</i> = 11.1, 6.1 Hz, 1H), 2.56-1.88 (m, 16H), 1.30-1.09 (m, 5H).		
实施例编号	化合物编号	结构	实施例编号	化合物编号	结构

实施例一百五十二	TM-152		实施例一百五十三	TM-153	
表征			表征		
LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 746.96. ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.85 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 2H), 9.37 (dd, <i>J</i> = 7.0, 1.6 Hz, 1H), 8.95 (dd, <i>J</i> = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.66 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.33 (dd, <i>J</i> = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 6.92 (dd, <i>J</i> = 8.7, 1.4 Hz, 1H), 5.33-5.00 (m, 1H), 4.83-4.63 (m, 1H), 4.46-4.33 (m, 1H), 3.94 (dd, <i>J</i> = 11.6, 4.9 Hz, 1H), 2.77 (s, 6H), 2.72 – 2.65 (m, 1H), 2.57-1.85 (m, 16H), 1.82-1.59 (m, 2H), 1.28-1.10 (m, 2H).			LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 746.74. ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.85 (s, 2H), 9.36 (dd, <i>J</i> = 7.1, 1.7 Hz, 1H), 8.95 (dd, <i>J</i> = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.66 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.33 (dd, <i>J</i> = 7.1, 4.2 Hz, 1H), 6.90 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 5.11 (d, <i>J</i> = 49.4 Hz, 1H), 4.84 – 4.68 (m, 1H), 4.45-4.32 (m, 1H), 3.94 (dd, <i>J</i> = 11.5, 4.9 Hz, 1H), 3.15-3.05 (m, 1H), 2.77 (s, 6H), 2.71 – 2.63 (m, 1H), 2.38 – 1.59 (m, 16H), 1.72-1.58 (m, 2H), 1.21-1.07 (m, 2H).		
实施例编号	化合物编号	结构	实施例编号	化合物编号	结构
实施例一百五十四	TM-154		实施例一百五十五	TM-155	
表征			表征 349		
LCMS (ESI) m/z: [M+23] = 768.85. ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.85 (s, 2H), 9.36 (dd, <i>J</i> = 7.0, 1.7 Hz, 1H), 8.95 (dd, <i>J</i> = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.66 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.33 (dd, <i>J</i> = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 6.90 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 5.11 (d, <i>J</i> = 49.8 Hz, 1H), 4.86 – 4.55 (m, 1H), 4.43-4.34 (m, 1H), 3.94 (dd, <i>J</i> = 11.5, 4.8 Hz, 1H), 3.13-3.04 (m, 1H), 2.77 (s, 6H), 2.72 – 2.63 (m, 1H), 2.40 – 1.88 (m, 16H), 1.74-1.57 (m, 1H), 1.21-1.06 (m, 1H).			LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 746.61. ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.85 (s, 1H), 10.83 (s, 1H), 9.36 (dd, <i>J</i> = 7.0, 1.6 Hz, 1H), 8.94 (dd, <i>J</i> = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.57 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.33 (dd, <i>J</i> = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 7.11 (dd, <i>J</i> = 9.0, 1.7 Hz, 1H), 5.25 – 4.61 (m, 2H), 4.43-4.31 (m, 1H), 3.24-2.95 (m, 3H), 2.77 (s, 6H), 2.73-2.61 (m, 1H), 2.40 – 1.83 (m, 14H), 1.72-1.58 (m, 1H), 1.19-1.04 (m, 2H).		
实施例编号	化合物编号	结构	实施例编号	化合物编号	结构
实施例一百五十六	TM-156		实施例一百五十七	TM-157	
表征 350			表征 327		

LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 746.68. ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.85 (s, 1H), 10.83 (s, 1H), 9.37 (dd, <i>J</i> = 7.0, 1.6 Hz, 1H), 8.95 (dd, <i>J</i> = 4.1, 1.5 Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.57 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.33 (dd, <i>J</i> = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 7.11 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 1H), 5.24 – 4.69 (m, 2H), 4.44-4.32 (m, 1H), 3.91 (dd, <i>J</i> = 11.2, 4.8 Hz, 1H), 3.27 – 2.94 (m, 3H), 2.77 (s, 6H), 2.73-2.63 (m, 1H), 2.40-1.77 (m, 14H), 1.73-1.58 (m, 1H), 1.21-1.04 (m, 2H).			LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 742.19.		
实施例 编号	化合物 编号	结构	实施例 编号	化合物编 号	结构
实施例 一百五 十八	TM-158		实施例 一百五 十九	TM-159	
表征			表征		
LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 764.38.			LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 779.36.		
实施例 编号	化合物 编号	结构	实施例 编号	化合物编 号	结构
实施例 一百六 十	TM-160		实施例 一百六 十一	TM-161	
表征			表征		
LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 770.35			LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 779.31		
实施例 编号	化合物 编号	结构	实施例 编号	化合物编 号	结构
实施例 一百六 十二	TM-162		实施例 一百六 十三	TM-163	
表征			表征		
LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 725.33			LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 751.34		
实施例 编号	化合物 编号	结构	实施例 编号	化合物编 号	结构
实施例 一百六 十四	TM-164		实施例 一百六 十五	TM-165	

表征			表征		
LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 765.35			LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 768.36		
实施例 编号	化合物 编号	结构	实施例 编号	化合物编 号	结构
实施例 一百六 十六	TM-166		实施例 一百六 十七	TM-167	
表征			表征		
LCMS (ESI) m/z: [M+Na] = 780.95			LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 746.68.		
实施例 编号	化合物 编号	结构	实施例 编号	化合物编 号	结构
实施例 一百六 十八	TM-168		实施例 一百六 十九	TM-169	
表征 351			表征		
LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 746.46. ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.85 (s, 1H), 10.84 (s, 1H), 9.37 (dd, <i>J</i> = 7.0, 1.7 Hz, 1H), 8.95 (dd, <i>J</i> = 4.1, 1.7 Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.61 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.33 (dd, <i>J</i> = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 7.15 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 5.67-5.39 (m, 1H), 5.12-4.88 (m, 1H), 4.49-4.36 (m, 1H), 3.92 (dd, <i>J</i> = 11.4, 4.9 Hz, 1H), 3.28-3.04 (m, 2H), 2.77 (s, 6H), 2.71 – 2.60 (m, 1H), 2.38-1.84 (m, 15H), 1.36-1.14 (m, 2H).			LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 765.58.		
实施例 编号	化合物 编号	结构	实施例 编号	化合物编 号	结构
实施例 一百七 十	TM-170		实施例 一百七 十一	TM-171	
表征			表征		
LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 765.45.			LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 765.33.		
实施例 编号	化合物 编号	结构	实施例 编号	化合物编 号	结构

实施例一百七十二	TM-172		实施例一百七十三	TM-173	
表征			表征		
LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 765.56.			LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 730.82. ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.85 (s, 1H), 10.49 (s, 1H), 9.36 (dd, <i>J</i> = 7.0, 1.7 Hz, 1H), 8.94 (dd, <i>J</i> = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.02 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.92 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 7.41 (dd, <i>J</i> = 8.9, 1.8 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.32 (dd, <i>J</i> = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 5.03 – 4.67 (m, 1H), 4.38 (t, <i>J</i> = 11.7 Hz, 1H), 3.91 (t, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H), 3.04 (d, <i>J</i> = 9.5 Hz, 2H), 2.80-2.71 (m, 8H), 2.34 – 2.06 (m, 10H), 2.04 – 1.83 (m, 4H), 1.66 (s, 1H), 1.20-1.07 (m, 2H).		
实施例编号	化合物编号	结构	实施例编号	化合物编号	结构
实施例一百七十四	TM-174		实施例一百七十五	TM-175	
表征 362			表征		
LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 746.44. ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.85 (s, 1H), 10.41 (s, 1H), 9.37 (dd, <i>J</i> = 7.0, 1.7 Hz, 1H), 8.95 (dd, <i>J</i> = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.41 – 7.30 (m, 3H), 6.88 (dd, <i>J</i> = 11.8, 1.5 Hz, 1H), 4.59 – 4.33 (m, 2H), 3.84 (t, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H), 3.08-2.95 (m, 2H), 2.77 (s, 6H), 2.73(t, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H), 2.26-2.07 (m, 10H), 1.99 – 1.85 (m, 4H), 1.72-1.60 (m, 1H), 1.20-1.08 (m, 2H).			LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 729.42		
实施例编号	化合物编号	结构	实施例编号	化合物编号	结构
实施例一百七十六	TM-176		实施例一百七十七	TM-177	
表征			表征		
LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 730.65.			LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 729.34. ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.85 (s, 1H), 10.46 (s, 1H), 9.36 (dd, <i>J</i> = 7.1,		

			1.6 Hz, 1H), 8.95 (dd, $J = 4.3, 1.6$ Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.54 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.47 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.33 (dd, $J = 7.0, 4.1$ Hz, 1H), 7.20 (dd, $J = 9.6, 2.0$ Hz, 1H), 4.42-4.34 (m, 1H), 3.77 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.98-2.88 (m, 2H), 2.79-2.71 (m, 8H), 2.70-2.62 (m, 1H), 2.27 – 1.85 (m, 12H), 1.77-1.57 (m, 4H), 1.20-1.04 (m, 2H).		
实施例 编号	化合物 编号	结构	实施例 编号	化合物编 号	结构
实施例 一百七 十八	TM-178		实施例 一百七 十九	TM-179	
表征			表征		
LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 729.38. ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.85 (s, 1H), 10.48 (s, 1H), 9.36 (dd, $J = 6.9, 1.7$ Hz, 1H), 8.95 (dd, $J = 4.2, 1.6$ Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.40 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.42 – 7.29 (m, 3H), 6.91 (dd, $J = 7.3, 2.1$ Hz, 1H), 4.43-4.33 (m, 1H), 3.85 (t, $J = 6.6$ Hz, 3H), 3.03-2.88 (m, 2H), 2.80-2.71 (m, 8H), 2.70-2.62 (m, 1H), 2.28 – 1.85 (m, 12H), 1.76-1.59 (m, 4H), 1.19-1.03 (m, 2H).			LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 727.34		
实施例 编号	化合物 编号	结构	实施例 编号	化合物编 号	结构
实施例 一百八 十	TM-180		实施例 一百八 十一	TM-181	
表征			表征		
LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 727.28			LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 727.42. ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.85 (s, 1H), 10.32 (s, 1H), 9.36 (dd, $J = 7.0, 1.6$ Hz, 1H), 8.94 (dd, $J = 4.2, 1.6$ Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.54 (dd, $J = 5.6, 3.5$ Hz, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.33 (dd, $J = 7.0, 4.2$ Hz, 1H), 7.18 (dd, $J = 9.2, 1.9$ Hz, 1H), 4.47 – 4.31 (m, 1H), 4.25 (s, 1H), 3.78 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 3.23 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 2.77 (s, 6H), 2.72 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 2.47 – 2.39 (m, 2H), 2.37 – 2.26 (m, 4H), 2.13 (d, $J = 12.0$ Hz, 2H), 1.95 (dd, $J = 25.8, 12.9$ Hz, 4H), 1.61-1.49 (m, 1H), 1.18-1.03 (m, 2H).		

实施例 编号	化合物 编号	结构	实施例 编号	化合物编 号	结构
实施例 一百八 十二	TM-182		实施例 一百八 十三	TM-183	
表征			表征		
LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 727.52. ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.85 (s, 1H), 10.35 (s, 1H), 9.37 (dd, <i>J</i> = 7.0, 1.7 Hz, 1H), 8.95 (dd, <i>J</i> = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.63 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.34 – 7.30 (m, 1H), 7.01 (dd, <i>J</i> = 8.9, 1.8 Hz, 1H), 4.43-4.35 (m, 1H), 4.24 (s, 1H), 3.82 (t, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2H), 3.24 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H), 2.46-1.53 (m, 13H), 1.19-1.08 (m, 2H).			LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 755.32		
实施例 编号	化合物 编号	结构	实施例 编号	化合物编 号	结构
实施例 一百八 十四	TM-184		实施例 一百八 十五	TM-185	
表征			表征		
LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 755.42			LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 730.73. ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.85 (s, 1H), 10.42 (s, 1H), 9.36 (dd, <i>J</i> = 7.0, 1.6 Hz, 1H), 8.94 (dd, <i>J</i> = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.68 (dd, <i>J</i> = 5.2, 3.2 Hz, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.34 – 7.29 (m, 2H), 4.41 – 4.31 (m, 2H), 3.82 (t, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H), 3.05-2.95 (m, 1H), 2.93-2.82 (m, 2H), 2.80-2.70 (m, 8H), 2.76 (s, 6H), 2.73 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H), 2.22 – 2.04 (m, 8H), 1.99-1.77 (m, 6H), 1.69-1.56 (m, 1H), 1.16 – 1.05 (m, 2H).		
实施例 编号	化合物 编号	结构	实施例 编号	化合物编 号	结构
实施例 一百八 十六	TM-186		实施例 一百八 十七	TM-187	
表征			表征		
LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 730.45. ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.85 (s, 1H), 10.38 (s, 1H), 9.36 (dd, <i>J</i> = 7.0,			LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 729.38		

1.6 Hz, 1H), 8.94 (dd, $J = 4.2, 1.7$ Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.72 – 7.63 (m, 2H), 7.43 – 7.28 (m, 3H), 4.44 – 4.28 (m, 1H), 3.81 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 3.07-2.96 (m, 1H), 2.96 – 2.82 (m, 2H), 2.81-2.71 (m, 8H), 2.22-2.03 (m, 8H), 1.99 – 1.79 (m, 6H), 1.70-1.57 (m, 1H), 1.17 – 1.03 (m, 2H).					
实施例 编号	化合物 编号	结构	实施例 编号	化合物编 号	结构
实施例 一百八 十八	TM-188		实施例 一百八 十九	TM-189	
表征			表征		
LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 729.46			LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 730.44		
实施例 编号	化合物 编号	结构	实施例 编号	化合物编 号	结构
实施例 一百九 十	TM-190		实施例 一百九 十一	TM-191	
表征			表征		
LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 730.53			LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 730.62.		
实施例 编号	化合物 编号	结构	实施例 编号	化合物编 号	结构
实施例 一百九 十二	TM-192		实施例 一百九 十三	TM-193	
表征			表征		
LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 730.52			LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 730.46		
实施例 编号	化合物 编号	结构	实施例 编号	化合物编 号	结构
实施例 一百九 十四	TM-194		实施例 一百九 十五	TM-195	
表征			表征		
LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 730.48			LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 743.73. ¹ H NMR (400 MHz,		

			DMSO- <i>d</i> ₆ δ 10.91 (s, 1H), 10.88 (s, 1H), 9.42 (dd, <i>J</i> = 7.0, 1.7 Hz, 1H), 9.01 (dd, <i>J</i> = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.81 – 8.75 (m, 2H), 8.39 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.47-7.37 (m, H), 7.39 (dd, <i>J</i> = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 6.70 (dd, <i>J</i> = 9.0, 1.9 Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 5.86 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 4.55 – 4.33 (m, 3H), 3.04 (s, 2H), 2.92 – 2.79 (m, 7H), 2.73 – 2.63 (m, 1H), 2.40 – 2.12 (m, 10H), 2.07 – 1.87 (m, 6H), 1.80-1.63 (m, 1H), 1.25-1.13 (m, 2H).		
实施例 编号	化合物 编号	结构	实施例 编号	化合物编 号	结构
实施例 一百九 十六	TM-196		实施例 一百九 十七	TM-197	
表征			表征		
LCMS (ESI) <i>m/z</i> : [M+1] = 743.87. ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.85 (s, 1H), 10.80 (s, 1H), 9.36 (dd, <i>J</i> = 7.0, 1.6 Hz, 1H), 8.94 (dd, <i>J</i> = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.40-7.35 (m, 2H), 7.33 (dd, <i>J</i> = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 6.87 (dd, <i>J</i> = 9.2, 2.1 Hz, 1H), 6.58 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 5.60 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 4.43 – 4.25 (m, 3H), 3.02 (br, 2H), 2.82-2.71 (m, 7H), 2.68-2.57 (m, 1H), 2.23 – 2.05 (m, 10H), 2.00 – 1.81 (m, 6H), 1.72-1.58 (m, 1H), 1.13 (q, <i>J</i> = 12.3 Hz, 2H).			LCMS (ESI) <i>m/z</i> : [M+1] = 715.36. ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.85 (s, 1H), 10.36 (s, 1H), 9.36 (dd, <i>J</i> = 7.0, 1.7 Hz, 1H), 8.94 (dd, <i>J</i> = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.71(s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.68 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.33 (dd, <i>J</i> = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 7.02 (dd, <i>J</i> = 8.9, 1.9 Hz, 1H), 5.26 – 5.18 (m, 1H), 4.42 – 4.33 (m, 1H), 3.83 (t, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2H), 3.02 (dd, <i>J</i> = 9.8, 7.3 Hz, 1H), 2.95-2.87 (m, 2H), 2.76 (s, 6H), 2.73 (t, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H), 2.65-2.57 (m, 1H), 2.38 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 2.25 – 1.86 (m, 8H), 1.72-1.55 (m, 1H), 1.15 (q, <i>J</i> = 12.1 Hz, 2H).		
实施例 编号	化合物 编号	结构	实施例 编号	化合物编 号	结构
实施例 一百九 十八	TM-198		实施例 一百九 十九	TM-199	
表征			表征		
LCMS (ESI) <i>m/z</i> : [M+1] = 715.51. ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.85 (s, 1H), 10.36 (s, 1H), 9.36 (dd, <i>J</i> = 7.0, 1.7 Hz, 1H), 8.95 (dd, <i>J</i> = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.68 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.50 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.33 (dd, <i>J</i> = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 7.02 (dd, <i>J</i> = 8.9, 1.8 Hz, 1H), 5.26-5.16 (m, 1H), 4.44-4.33 (m, 1H), 3.83 (t, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2H), 3.08-3.03 (m, 1H), 2.97-2.86 (m, 2H), 2.76 (s, 6H), 2.73 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 2.68 – 2.62 (m, 1H), 2.39 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 2.23 – 1.87 (m, 8H), 1.61 (s, 1H), 1.22 – 1.11 (m, 2H).			LCMS (ESI) <i>m/z</i> : [M+1] = 733.32. ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.85 (s, 1H), 10.34 (s, 1H), 9.36 (dd, <i>J</i> = 7.0, 1.6 Hz, 1H), 8.95 (dd, <i>J</i> = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.72 (s, H), 8.70 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.65 – 7.57 (m, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.33 (dd, <i>J</i> = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 7.22 (dd, <i>J</i> = 9.1, 2.1 Hz, 1H), 5.54 – 5.28 (m, 2H), 4.45 – 4.36 (m, 1H), 3.80 (t, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2H), 3.44-3.36 (m, 1H), 3.24 – 3.14 (m, 2H), 3.12 – 2.91 (m, 2H), 2.81-2.68 (m, 8H), 2.16 (d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 2H), 2.09 – 1.86 (m, 4H), 1.77-1.56 (m, 1H), 1.26-1.12 (m, 2H).		

实施例 编号	化合物 编号	结构	实施例 编号	化合物编 号	结构
实 施 例 两 百	TM-200		实 施 例 两 百 零 一	TM-201	
表征			表征		
LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 733.33. ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.85 (s, 1H), 10.37 (s, 1H), 9.36 (dd, <i>J</i> = 7.0, 1.7 Hz, 1H), 8.95 (dd, <i>J</i> = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.71 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.33 (dd, <i>J</i> = 7.0, 4.1 Hz, 1H), 7.06 (dd, <i>J</i> = 8.9, 1.8 Hz, 1H), 5.59-5.31 (m, 2H), 5.47 – 5.31 (m, 2H), 4.44 – 4.34 (m, 1H), 3.84 (t, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2H), 3.49 (t, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 3.15 (dd, <i>J</i> = 23.3, 11.4 Hz, 1H), 2.98-2.84 (m, 1H), 2.80-2.70 (m, 8H), 2.43-2.38 (m, 2H), 2.14 (d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 2H), 2.04 – 1.87 (m, 4H), 1.73-1.55 (m, 1H), 1.25-1.10 (m, 2H).			LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 733.53. ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.84 (s, 1H), 10.37 (s, 1H), 9.34 (dd, <i>J</i> = 7.0, 1.6 Hz, 1H), 8.93 (dd, <i>J</i> = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.76 – 7.63 (m, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.32 (dd,), 7.32 (dd, <i>J</i> = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 7.05 (dt, <i>J</i> = 8.9, 1.7 Hz, 1H), 5.59 – 5.29 (m, 2H), 4.43 – 4.32 (m, 1H), 3.83 (t, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2H), 3.48 (t, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 3.13 (dd, <i>J</i> = 23.4, 11.5 Hz, 1H), 2.99 – 2.82 (m, 1H), 2.80 – 2.67 (m, 9H), 2.42-2.36 (m, 1H), 2.23-2.08 (m, 2H), 2.02 – 1.85 (m, 4H), 1.74-1.52 (m, 2H), 1.23-1.08 (m, 2H).		
实施例 编号	化合物 编号	结构	实施例 编号	化合物编 号	结构
实 施 例 两 百 零 二	TM-202		实 施 例 两 百 零 三	TM-203	
表征			表征		
LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 733.45. ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.85 (s, 1H), 10.37 (s, 1H), 9.36 (dd, <i>J</i> = 7.0, 1.7 Hz, 1H), 8.95 (dd, <i>J</i> = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.71 (dd, <i>J</i> = 8.9, 0.7 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.33 (dd, <i>J</i> = 7.0, 4.1 Hz, 1H), 7.04 (dd, <i>J</i> = 8.9, 1.8 Hz, 1H), 5.52-5.27 (m, 2H), 5.33 (tt, <i>J</i> = 12.9, 6.9 Hz, 2H), 4.46 – 4.33 (m, 1H), 3.84 (t, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2H), 3.43-3.36 (m, 1H), 3.26 – 2.88 (m, 3H), 2.77 (s, 6H), 2.74 (t, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2H), 2.22 – 1.87 (m, 6H), 1.73-1.56 (m, 1H), 1.18 (q, <i>J</i> = 12.3 Hz, 2H).			LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 729.66. ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.85 (s, 1H), 10.36 (s, 1H), 9.37 (dd, <i>J</i> = 7.0, 1.7 Hz, 1H), 8.95 (dd, <i>J</i> = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.68 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.33 (dd, <i>J</i> = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 7.03 (dd, <i>J</i> = 8.9, 1.8 Hz, 1H), 4.69 – 4.59 (m, 1H), 4.42-4.33 (m, 1H), 3.83 (t, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2H), 3.14 (d, <i>J</i> = 10.8 Hz, 1H), 2.83 (d, <i>J</i> = 10.5 Hz, 1H), 2.76 (s, 6H), 2.74 (t, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2H), 2.27 – 1.68 (m, 15H), 1.18 – 1.09 (m, 2H).		
实施例 编号	化合物 编号	结构	实施例 编号	化合物编 号	结构
实 施 例 两 百 零 四	TM-204		实 施 例 两 百 零 五	TM-205	
表征			表征		

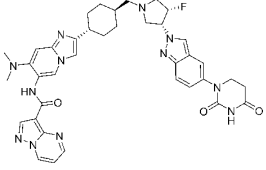
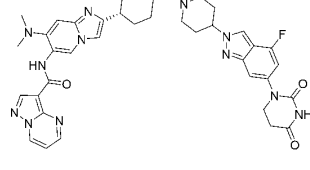
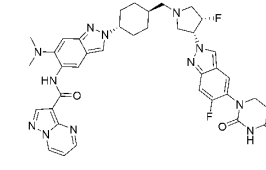
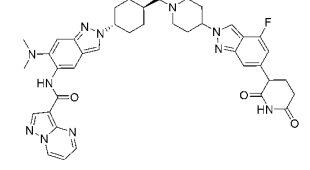
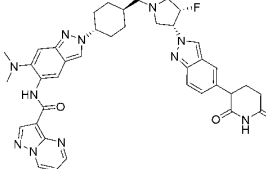
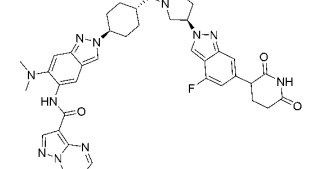
LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 729.66. ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.85 (s, 1H), 10.33 (s, 1H), 9.37 (dd, <i>J</i> = 7.0, 1.7 Hz, 1H), 8.95 (dd, <i>J</i> = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.63-7.57 (m, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.33 (dd, <i>J</i> = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 7.20 (dd, <i>J</i> = 9.1, 2.0 Hz, 1H), 4.70-4.58 (m, 1H), 4.42 – 4.31 (m, 1H), 3.79 (t, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2H), 3.14 (d, <i>J</i> = 9.9 Hz, 1H), 2.82 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 1H), 2.76 (s, 6H), 2.73 (t, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2H), 2.27 – 1.63 (m, 15H), 1.20-1.07 (m, 2H).			LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 733.44. ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.85 (s, 1H), 10.33 (s, 1H), 9.36 (dd, <i>J</i> = 7.0, 1.7 Hz, 1H), 8.95 (dd, <i>J</i> = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.75 – 8.67 (m, 2H), 8.45 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.64 – 7.55 (m, 2H), 7.41 – 7.31 (m, 2H), 7.22 (dt, <i>J</i> = 9.0, 1.9 Hz, 1H), 5.52-5.28 (m, 1H), 4.54 – 4.32 (m, 1H), 4.45-4.35 (m, 1H), 3.80 (td, <i>J</i> = 6.7, 2.0 Hz, 2H), 3.27 – 2.90 (m, 4H), 2.76 (s, 6H), 2.73 (t, <i>J</i> = 6.92, 2H), 2.65-2.58 (m, 1H), 2.29 – 1.84 (m, 7H), 1.67 (d, <i>J</i> = 23.8 Hz, 2H), 1.28 – 1.11 (m, 2H).		
实施例 编号	化合物 编号	结构	实施例 编号	化合物编 号	结构
实施 例 两 百 零 六	TM-206		实施 例 两 百 零 七	TM-207	
表征			表征		
LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 733.62. ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.85 (s, 1H), 10.33 (s, 1H), 9.35 (dt, <i>J</i> = 7.1, 1.3 Hz, 1H), 8.94 (dd, <i>J</i> = 4.2, 1.9 Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.65 – 7.57 (m, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.32 (dd, <i>J</i> = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 7.21 (dt, <i>J</i> = 9.1, 2.0 Hz, 1H), 5.53 – 5.28 (m, 2H), 4.44 – 4.34 (m, 1H), 3.80 (t, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2H), 3.27 – 2.90 (m, 4H), 2.76 (s, 6H), 2.73 (t, <i>J</i> = 6.92, 2H), 2.64-2.58 (m, 1H), 2.27-1.58 (m, 9H), 1.26-1.10 (m, 2H).			LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 733.47. ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.85 (s, 1H), 10.34 (s, 1H), 9.37 (dd, <i>J</i> = 7.0, 1.6 Hz, 1H), 8.95 (dd, <i>J</i> = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.71 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.33 (dd, <i>J</i> = 7.0, 4.1 Hz, 1H), 7.06 (dd, <i>J</i> = 8.9, 1.8 Hz, 1H), 5.59-5.31 (m, 2H), 5.47 – 5.31 (m, 2H), 4.44 – 4.34 (m, 1H), 3.84 (t, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2H), 3.49 (t, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 3.15 (dd, <i>J</i> = 23.3, 11.4 Hz, 1H), 2.98-2.84 (m, 1H), 2.80-2.70 (m, 8H), 2.43-2.38 (m, 2H), 2.14 (d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 2H), 2.04 – 1.87 (m, 4H), 1.73-1.55 (m, 1H), 1.25-1.10 (m, 2H).		
实施例 编号	化合物 编号	结构	实施例 编号	化合物编 号	结构
实施 例 两 百 零 八	TM-208		实施 例 两 百 零 九	TM-209	
表征			表征		
LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 733.87. ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.85 (s, 1H), 10.34 (s, 1H), 9.36 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 8.95 (d, <i>J</i> = 3.5 Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.66-7.60 (m, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.33 (dd, <i>J</i> = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 7.24 (d, <i>J</i> = 10.5 Hz, 1H), 5.64 – 5.24 (m, 2H), 4.46-4.32 (m, 1H), 3.80 (t, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H), 3.49 (t, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 3.14 (dd, <i>J</i> = 23.6,			LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 715.55. ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.85 (s, 1H), 10.32 (s, 1H), 9.36 (dd, <i>J</i> = 7.0, 1.7 Hz, 1H), 8.94 (dd, <i>J</i> = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.79 – 8.65 (m, 2H), 8.45 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.64 – 7.54 (m, 2H), 7.40 – 7.30 (m, 2H), 7.20 (dt, <i>J</i> = 9.2, 1.7 Hz, 1H), 5.29-5.22 (m, 1H), 4.43 – 4.31 (m, 1H), 3.78 (td, <i>J</i> = 6.7, 1.8 Hz, 2H), 3.11-2.86 (m, 3H), 2.76 (s, 6H), 2.72 (t, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2H),		

11.1 Hz, 1H), 3.00-2.83 (m, 1H), 2.79-2.71 (m, 8H), 2.43-2.36 (m, 2H), 2.18-2.09 (m, 2H), 2.05-1.87(m, 4H), 1.71-1.57 (m, 1H), 1.14-1.12 (m, 2H).			2.69-2.60 (m, 1H), 2.44 -2.35 (m, 2H), 2.40 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 2.28 – 2.09 (m, 3H), 2.05 – 1.84 (m, 4H), 1.73-1.55 (m, 2H), 1.29 – 1.08 (m, 2H).		
实施例编号	化合物编号	结构	实施例编号	化合物编号	结构
实施例二百一十	TM-210		实施例二百一十一	TM-211	
表征			表征		
LCMS (ESI) m/z : $[M+1] = 715.67$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.85 (s, 1H), 10.33 (s, 1H), 9.36 (dd, $J = 7.0$, 1.6 Hz, 1H), 8.95 (dd, $J = 4.2$, 1.6 Hz, 1H), 8.76 – 8.65 (m, 2H), 8.45 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.69 – 7.55 (m, 2H), 7.46 – 7.29 (m, 2H), 7.20 (dt, $J = 9.1$, 1.8 Hz, 1H), 5.27-5.18 (m, 1H), 4.53 – 4.23 (m, 1H), 3.79 (td, $J = 6.7$, 1.8 Hz, 2H), 3.10 – 2.86 (m, 3H), 2.77 (s, 6H), 2.72 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 2.67 – 2.58 (m, 1H), 2.39 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.33 – 2.10 (m, 2H), 2.08 – 1.84 (m, 4H), 1.74-1.55 (m, 2H), 1.31 – 1.07 (m, 2H).			LCMS (ESI) m/z : $[M+1] = 729.64$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.85 (s, 1H), 10.33 (s, 1H), 9.36 (dd, $J = 7.0$, 1.7 Hz, 1H), 8.94 (dd, $J = 4.2$, 1.7 Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.65 – 7.49 (m, 2H), 7.42 – 7.26 (m, 2H), 7.20 (dd, $J = 9.0$, 2.1 Hz, 1H), 4.69-4.59 (m, 1H), 4.42-4.30 (m, 1H), 3.79 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 3.13 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 2.85-2.69 (m, 9H), 2.24 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.17-2.05 (m, 4H), 2.01 – 1.74 (m, 6H), 1.72-1.58 (m, 2H), 1.19-1.04 (m, 2H).		
实施例编号	化合物编号	结构	实施例编号	化合物编号	结构
实施例二百一十二	TM-212		实施例二百一十三	TM-213	
表征			表征		
LCMS (ESI) m/z : $[M+1] = 729.80$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.85 (s, 1H), 10.36 (s, 1H), 9.35 (dt, $J = 7.0$, 1.5 Hz, 1H), 8.93 (dd, $J = 4.1$, 1.7 Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.67 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.48 – 7.28 (m, 2H), 7.02 (dd, $J = 8.9$, 1.8 Hz, 1H), 4.63 (tt, $J = 9.8$, 4.0 Hz, 1H), 4.44 – 4.30 (m, 1H), 3.83 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 3.13 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 2.87-2.70 (m, 9H), 2.50-2.42 (m, 1H), 2.30-2.01 (m, 6H), 2.01-1.73 (m, 5H), 1.73-1.55 (m, 2H), 1.18-1.02 (m, 2H).			LCMS (ESI) m/z : $[M+1] = 747.37$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.85 (s, 1H), 10.38 (s, 1H), 9.35 (dd, $J = 7.0$, 1.7 Hz, 1H), 8.93 (dd, $J = 4.2$, 1.7 Hz, 1H), 8.71 (d, $J = 5.1$ Hz, 2H), 8.55 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.70 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.55 – 7.49 (m, 1H), 7.39 – 7.30 (m, 2H), 7.05 (dd, $J = 8.9$, 1.8 Hz, 1H), 5.26 – 5.03 (m, 1H), 4.82 (qd, $J = 10.1$, 4.4 Hz, 1H), 4.43 – 4.28 (m, 1H), 3.84 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 3.20 – 3.10 (m, 1H), 2.97 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 2.76 (s, 8H), 2.63 (t, $J = 11.0$ Hz, 1H), 2.37 – 2.03 (m, 6H), 1.92 (dd, $J = 32.2$, 12.8 Hz, 5H), 1.61 (s, 1H), 1.10 (q, $J = 12.4$ Hz, 2H).		
实施例编号	化合物编号	结构	实施例编号	化合物编号	结构

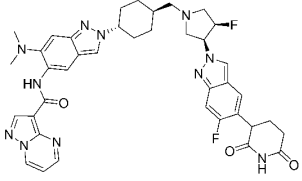
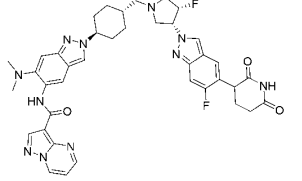
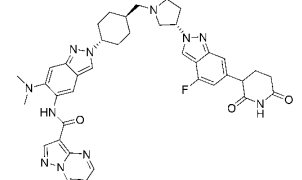
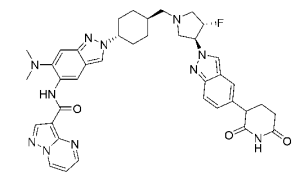
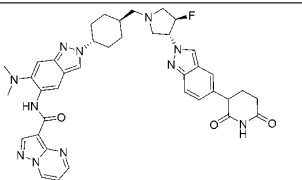
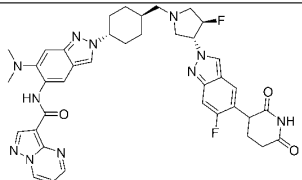
实施例 两百一 十四	TM-214		实施例 两百一 十五	TM-215	
表征			表征		
LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 747.68. ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.85 (s, 1H), 10.34 (s, 1H), 9.36 (dd, <i>J</i> = 7.0, 1.6 Hz, 1H), 8.94 (dd, <i>J</i> = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.70 (d, <i>J</i> = 3.9 Hz, 2H), 8.57 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.62 (dd, <i>J</i> = 5.7, 3.5 Hz, 2H), 7.40 – 7.30 (m, 2H), 7.23 (dd, <i>J</i> = 9.3, 1.9 Hz, 1H), 5.15 (ddd, <i>J</i> = 50.9, 15.8, 9.9 Hz, 1H), 4.81 (td, <i>J</i> = 10.0, 4.4 Hz, 1H), 4.35 (d, <i>J</i> = 11.5 Hz, 1H), 3.80 (t, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2H), 3.15 (d, <i>J</i> = 10.8 Hz, 1H), 2.98 (d, <i>J</i> = 10.7 Hz, 1H), 2.75 (d, <i>J</i> = 9.7 Hz, 8H), 2.69 – 2.58 (m, 1H), 2.36 – 2.07 (m, 6H), 2.03 – 1.77 (m, 5H), 1.62 (s, 1H), 1.19 – 1.01 (m, 2H).			LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 741.84. ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.85 (s, 1H), 10.36 (s, 1H), 9.36 (dd, <i>J</i> = 7.0, 1.7 Hz, 1H), 8.95 (dd, <i>J</i> = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.71 (d, <i>J</i> = 3.8 Hz, 2H), 8.42 – 8.26 (m, 2H), 7.65 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.40 – 7.30 (m, 2H), 7.02 (dd, <i>J</i> = 8.9, 1.8 Hz, 1H), 5.06 (q, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 4.40 – 4.29 (m, 1H), 3.83 (t, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H), 2.80 – 2.66 (m, 12H), 2.29 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H), 2.16 – 2.06 (m, 3H), 1.89 (t, <i>J</i> = 11.4 Hz, 4H), 1.62 (s, 2H), 1.37 (s, 1H), 1.26 – 1.02 (m, 3H).		
实施例 编号	化合物 编号	结构	实施例 编号	化合物编 号	结构
实施例 两百一 十六	TM-216		实施例 两百一 十七	TM-217	
表征			表征		
LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 733.33. ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.85 (s, 1H), 10.42 (s, 1H), 9.36 (dd, <i>J</i> = 7.0, 1.7 Hz, 1H), 8.94 (dd, <i>J</i> = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.78 – 8.67 (m, 2H), 8.61 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.46 – 7.22 (m, 3H), 6.88 (dt, <i>J</i> = 11.8, 1.7 Hz, 1H), 5.29-5.19 (m, 1H), 4.46 – 4.32 (m, 1H), 3.84 (t, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H), 3.09-2.87 (m, 3H), 2.73 (t, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2H), 2.65-2.59 (m, 1H), 2.38 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H), 2.30 – 2.08 (m, 3H), 2.06-1.08 (m, 4H), 1.72-1.54 (m, 2H), 1.21-1.08 (m, 2H).			LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 733.54. ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.85 (s, 1H), 10.42 (s, 1H), 9.36 (dd, <i>J</i> = 7.0, 1.7 Hz, 1H), 8.94 (dd, <i>J</i> = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.80 – 8.68 (m, 2H), 8.61 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.46 – 7.21 (m, 3H), 6.88 (dt, <i>J</i> = 11.8, 1.8 Hz, 1H), 5.29-5.18 (m, 1H), 4.43-4.33 (m, 1H), 3.84 (t, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H), 3.08-2.87 (m, 3H), 2.76 (s, 6H), 2.73 (t, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2H), 2.62 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 0H), 2.38 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 2.30 – 2.08 (m, 3H), 2.05-1.83 (m, 4H), 1.71-1.56 (m, 2H), 1.22-1.07 (m, 2H).		
实施例 编号	化合物 编号	结构	实施例 编号	化合物编 号	结构
实施例 两百一 十八	TM-218		实施例 两百一 十九	TM-219	
表征			表征		

LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 751.32. ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.85 (s, 1H), 10.43 (s, 1H), 9.37 (dd, <i>J</i> = 7.0, 1.7 Hz, 1H), 8.95 (dd, <i>J</i> = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.41 – 7.36 (m, 2H), 7.33 (dd, <i>J</i> = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 6.91 (dd, <i>J</i> = 11.8, 1.5 Hz, 1H), 5.54-5.28 (m, 1H), 4.47 – 4.36 (m, 1H), 3.86 (t, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2H), 3.44 (t, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 3.28 – 3.09 (m, 2H), 3.05-2.90 (m, 2H), 2.77 (s, 6H), 2.74 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 2.20-1.86 (m, 6H), 1.75-1.54 (m, 2H), 1.46-1.30 (m, 1H), 1.27-1.12 (m, 2H).			LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 751.47. ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.85 (s, 1H), 10.43 (s, 1H), 9.37 (dd, <i>J</i> = 7.0, 1.7 Hz, 1H), 8.95 (dd, <i>J</i> = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.41 – 7.37 (m, 2H), 7.33 (dd, <i>J</i> = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 6.91 (dd, <i>J</i> = 11.8, 1.5 Hz, 1H), 5.56-5.28 (m, 2H), 4.46-4.34 (m, 1H), 3.86 (t, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2H), 3.44 (t, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 3.27 – 3.18 (m, 2H), 3.05-2.89 (m, 2H), 2.77 (s, 6H), 2.74 (t, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2H), 2.24-1.86 (m, 6H), 1.76-1.52 (m, 1H), 1.47-1.28 (m, 1H), 1.26-1.12 (m, 2H).		
实施例 编号	化合物 编号	结构	实施例 编号	化合物编 号	结构
实 施 例 两 百 二 十	TM-220		实 施 例 两 百 二 十 一	TM-221	
表征			表征		
LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 751.65. ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.85 (s, 1H), 10.44 (s, 1H), 9.35 (dd, <i>J</i> = 7.0, 1.7 Hz, 1H), 8.94 (dd, <i>J</i> = 4.3, 1.6 Hz, 1H), 8.79 – 8.60 (m, 3H), 8.28 (s, 1H), 7.52 – 7.25 (m, 3H), 6.93 (dd, <i>J</i> = 11.8, 1.5 Hz, 1H), 5.60-5.31 (m, 1H), 4.44-4.33 (m, 1H), 3.85 (t, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H), 3.50 (t, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 3.14 (dd, <i>J</i> = 23.5, 11.4 Hz, 2H), 2.91 (ddd, <i>J</i> = 30.8, 11.5, 5.6 Hz, 1H), 2.76 (s, 7H), 2.73 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H), 2.43-2.35 (m, 2H), 2.24-1.84 (m, 6H), 1.73-1.54 (m, 1H), 1.26-1.08 (m, 2H).			LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 751.35. ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.85 (s, 1H), 10.44 (s, 1H), 9.35 (dd, <i>J</i> = 7.0, 1.6 Hz, 1H), 9.02 – 8.89 (m, 1H), 8.79 – 8.65 (m, 3H), 8.28 (s, 1H), 7.43 – 7.28 (m, 3H), 6.93 (d, <i>J</i> = 11.8 Hz, 1H), 5.63-5.29 (m, 1H), 4.45-4.31 (m, 1H), 5.51 – 5.38 (m, 1H), 4.46 – 4.30 (m, 1H), 3.85 (t, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2H), 3.50 (t, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 3.14 (dd, <i>J</i> = 23.3, 11.4 Hz, 1H), 2.98-2.83 (m, 1H), 2.76 (s, 7H), 2.72 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2H), 2.44-2.34 (m, 2H), 2.23-1.83 (m, 6H), 1.71-1.55 (m, 1H), 1.29-1.08 (m, 2H).		
实施例 编号	化合物 编号	结构	实施例 编号	化合物编 号	结构
实 施 例 两 百 二 十 二	TM-222		实 施 例 两 百 二 十 三	TM-223	
表征			表征		
LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 690.28. ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.35 (s, 1H), 10.18 (d, <i>J</i> = 3.5 Hz, 1H), 9.39 (dd, <i>J</i> = 7.0, 1.6 Hz, 1H), 8.92 (dd, <i>J</i> = 4.3, 1.6 Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.65 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 8.46 – 8.41 (m, 1H), 7.67 (dd, <i>J</i> = 8.9, 4.1 Hz, 1H), 7.59 – 7.47 (m, 2H), 7.35 (dd, <i>J</i> = 7.0, 4.3 Hz, 1H), 7.02 (dd, <i>J</i> = 8.9, 1.9 Hz, 1H), 3.82 (t, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H), 3.08 – 2.83 (m, 5H), 2.73 (t, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H), 2.69 – 2.57 (m, 2H), 2.42 – 2.31 (m, 2H), 2.27			LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 751.23.		

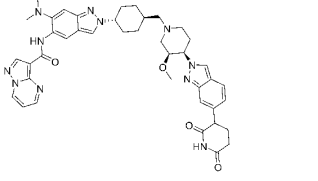
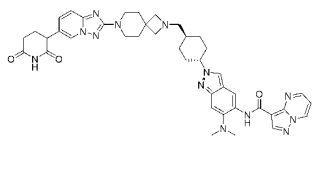
- 1.82 (m, 8H), 1.66 (s, 2H), 1.18 (dd, <i>J</i> = 24.2, 11.4 Hz, 2H).					
实施例 编号	化合物 编号	结构	实施例 编号	化合物编 号	结构
实施 例 两 百 二 十 四	TM-224		实施 例 两 百 二 十 五	TM-225	
表征			表征		
LCMS (ESI) <i>m/z</i> : [M+1] = 735.18.			LCMS (ESI) <i>m/z</i> : [M+1] = 735.38.		
实施例 编号	化合物 编号	结构	实施例 编号	化合物编 号	结构
实施 例 两 百 二 十 六	TM-226		实施 例 两 百 二 十 七	TM-227	
表征			表征		
LCMS (ESI) <i>m/z</i> : [M+1] = 716.54. ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.85 (s, 1H), 10.38 (s, 1H), 9.35 (dd, <i>J</i> = 7.0, 1.7 Hz, 1H), 8.94 (dd, <i>J</i> = 4.1, 1.6 Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.71 – 7.64 (m, 2H), 7.41 – 7.28 (m, 3H), 4.43 – 4.32 (m, 1H), 3.81 (t, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H), 3.75-3.67 (m, 1H), 3.07 – 2.96 (m, 1H), 2.87-2.80 (m, 1H), 2.78-2.71 (m, 8H), 2.71-2.58 (m, 2H), 2.37-2.07 (m, 6H), 2.02-1.83 (m, 4H), 1.71-1.54 (m, 2H), 1.18-1.06 (m, 2H).			LCMS (ESI) <i>m/z</i> : [M+1] = 716.30. ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.84 (s, 1H), 10.37 (s, 1H), 9.34 (dd, <i>J</i> = 7.0, 1.7 Hz, 1H), 8.93 (dd, <i>J</i> = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.70 – 7.62 (m, 2H), 7.38 – 7.28 (m, 3H), 4.47 – 4.30 (m, 1H), 3.79 (t, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2H), 3.74-3.65 (m, 1H), 3.06-2.96 (m, 1H), 2.81 – 2.57 (m, 11H), 2.37 – 2.03 (m, 6H), 1.99 – 1.78 (m, 4H), 1.69-1.51 (m, 2H), 1.18-1.04 (m, 2H).		
实施例 编号	化合物 编号	结构	实施例 编号	化合物编 号	结构
实施 例 两 百 二 十 八	TM-228		实施 例 两 百 二 十 九	TM-229	
表征			表征		
LCMS (ESI) <i>m/z</i> : [M+1] = 748.71.			LCMS (ESI) <i>m/z</i> : [M+1] = 734.44.		
实施例 编号	化合物 编号	结构	实施例 编号	化合物编 号	结构

实施例 两百二 三十	TM-230		实施例 两百二 三十一	TM-231	
表征			表征		
LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 733.44. ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.49 (s, 1H), 10.34 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 9.40 (dd, <i>J</i> = 7.1, 1.7 Hz, 1H), 8.98 – 8.95 (m, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.45 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 8.10 (d, <i>J</i> = 27.8 Hz, 1H), 7.66-7.57 (m, 2H), 7.36 (dd, <i>J</i> = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 7.24 – 7.16 (m, 2H), 5.50-5.24 (m, 1H), 3.80 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 3.23-2.87 (m, 4H), 2.79 (s, 6H), 2.73 (t, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H), 2.13 – 1.04 (m, 12H).			LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 747.58. ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.48 (s, 1H), 10.42 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), (d, <i>J</i> = 26.9 Hz, 2H), 9.40 (dd, <i>J</i> = 7.0, 1.6 Hz, 1H), 8.97 (dd, <i>J</i> = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.98 (dd, <i>J</i> = 7.9, 1.2 Hz, 1H), 7.70 (dd, <i>J</i> = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.48 (td, <i>J</i> = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.40 – 7.35 (m, 2H), 7.23 (td, <i>J</i> = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 6.88 (dd, <i>J</i> = 11.8, 1.4 Hz, 1H), 4.60 (d, <i>J</i> = 46.0 Hz, 3H), 4.03 (q, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 3.84 (t, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H), 2.93 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2H), 2.72 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 3H), 2.11 (d, <i>J</i> = 34.6 Hz, 8H), 1.92 (d, <i>J</i> = 11.0 Hz, 3H), 1.59 – 1.38 (m, 5H).		
实施例 编号	化合物 编号	结构	实施例 编号	化合物 号	结构
实施例 两百二 三十二	TM-232		实施例 两百二 三十三	TM-233	
表征			表征		
LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 751.36. ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.85 (s, 1H), 10.47 (s, 1H), 9.37 (dd, <i>J</i> = 7.0, 1.6 Hz, 1H), 8.95 (dd, <i>J</i> = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.84 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 7.48 (d, <i>J</i> = 11.4 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.33 (dd, <i>J</i> = 7.0, 4.1 Hz, 1H), 5.51 – 5.29 (m, 2H), 4.47-4.35 (m, 1H), 3.74 (t, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H), 3.45-3.36 (m, 2H), 3.24-3.05 (m, 3H), 3.04-2.91 (m, 1H), 2.77 (s, 6H), 2.73 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2H), 2.23-1.11 (m, 9H).			LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 746.61. ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.85 (s, 1H), 9.36 (dd, <i>J</i> = 7.0, 1.6 Hz, 1H), 8.94 (dd, <i>J</i> = 4.1, 1.7 Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.43 – 7.20 (m, 3H), 6.71 (d, <i>J</i> = 11.6 Hz, 1H), 4.67 – 4.21 (m, 1H), 3.96 (dd, <i>J</i> = 11.9, 4.8 Hz, 1H), 2.99 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H), 2.77 (s, 6H), 2.74-2.62 (m, 1H), 2.58-2.53 (m, 1H), 2.39-1.83 (m, 14H), 1.71-1.57 (m, 1H), 1.20-1.04 (m, 2H).		
实施例 编号	化合物 编号	结构	实施例 编号	化合物 号	结构
实施例 两百二 三十四	TM-234		实施例 两百二 三十五	TM-235	
表征			表征		
LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 732.64. ¹ H NMR (400 MHz,			LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 732.90.		

DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.85 (s, 1H), 10.83 (s, 1H), (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 9.36 (dd, <i>J</i> = 7.0, 1.7 Hz, 1H), 8.94 (dd, <i>J</i> = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.77 – 8.66 (m, 2H), 8.44 – 8.26 (m, 2H), 7.61 – 7.49 (m, 2H), 7.42 – 7.28 (m, 2H), 7.10 (dd, <i>J</i> = 8.9, 1.8 Hz, 1H), 5.50-5.26 (m, 2H), 4.53 – 4.34 (m, 1H), 3.90 (dd, <i>J</i> = 11.3, 4.9 Hz, 1H), 3.45-2.89 (m, 4H), 2.76 (s, 6H), 2.73-2.58 (m, 2H), 2.28-1.57 (m, 11H), 1.19-1.12 (m, 2H).					
实施例 编号	化合物 编号	结构	实施例 编号	化合物编 号	结构
实施 例 两 百 二 三 十 六	TM-236		实施 例 两 百 二 三 十 七	TM-237	
表征			表征		
LCMS (ESI) <i>m/z</i> : [M+1] = 734.33.			LCMS (ESI) <i>m/z</i> : [M+1] = 750.75. ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.85 (s, 1H), 10.66 (s, 1H), 9.37 (dd, <i>J</i> = 7.0, 1.7 Hz, 1H), 8.95 (dd, <i>J</i> = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.73-8.69 (m, 2H), 8.29 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.44 – 7.23 (m, 3H), 5.37-5.17 (m, 1H), 4.97-4.81 (m, 1H), 4.45-4.31 (m, 1H), 3.12-2.99 (m, 2H), 2.77 (s, 6H), 2.65-1.08 (m, 15H).		
实施例 编号	化合物 编号	结构	实施例 编号	化合物编 号	结构
实施 例 两 百 二 三 十 八	TM-238		实施 例 两 百 二 三 十 九	TM-239	
表征			表征		
LCMS (ESI) <i>m/z</i> : [M+1] = 747.41. ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.87 (s, 1H), 10.85 (s, 1H), 9.37 (dd, <i>J</i> = 6.9, 1.7 Hz, 1H), 8.95 (dd, <i>J</i> = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.33 (dd, <i>J</i> = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 7.23 (dd, <i>J</i> = 11.5, 1.3 Hz, 1H), 4.43-4.31 (m, 1H), 4.01 (dd, <i>J</i> = 12.4, 4.8 Hz, 1H), 3.11-3.01 (m, 1H), 2.94-2.84 (m, 2H), 2.77 (s, 6H), 2.72 – 2.56 (m, 2H), 2.41-2.29 (m, 1H), 2.24-2.20 (m, 9H), 2.00-1.80 (m, 6H), 1.71-1.57 (m, 1H), 1.19-1.04 (m, 2H).			LCMS (ESI) <i>m/z</i> : [M+1] = 751.61. ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.86 (s, 1H), 10.47 (s, 1H), 9.37 (dd, <i>J</i> = 7.0, 1.7 Hz, 1H), 8.95 (dd, <i>J</i> = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.84 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.48 (d, <i>J</i> = 11.2 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.33 (dd, <i>J</i> = 7.1, 4.1 Hz, 1H), 5.50 – 5.26 (m, 2H), 4.45 – 4.35 (m, 1H), 3.74 (t, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H), 3.25-2.91 (m, 3H), 2.77 (s, 6H), 2.74 (t, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H), 2.23-1.11 (m, 9H).		
实施例 编号	化合物 编号	结构	实施例 编号	化合物编 号	结构

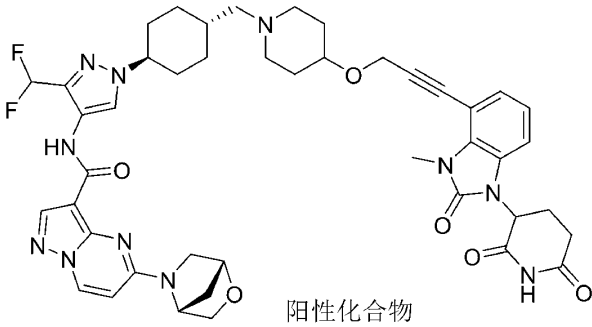
实施例 两百二 四十	TM-240		实施例 两百二 四十一	TM-241	
表征			表征		
LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 750.93. ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.86 (s, 1H), 10.85 (s, 1H), 9.37 (dd, <i>J</i> = 7.0, 1.7 Hz, 1H), 8.96 – 8.94 (m, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.69 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.36 – 7.31 (m, 2H), 5.51-5.23 (m, 2H), 4.47-4.33 (m, 1H), 4.06 (dd, <i>J</i> = 12.5, 5.1 Hz, 1H), 3.25-2.90 (m, 4H), 2.77 (s, 6H), 2.62-1.12 (m, 15H).			LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 750.79. ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.87 (s, 1H), 10.85 (s, 1H), 9.36 (dd, <i>J</i> = 7.0, 1.7 Hz, 1H), 8.94 (dd, <i>J</i> = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.49 – 7.18 (m, 3H), 5.58 – 5.15 (m, 1H), 4.59 – 4.27 (m, 1H), 4.06 (dd, <i>J</i> = 12.4, 4.9 Hz, 1H), 3.29 – 2.88 (m, 4H), 2.77 (s, 6H), 2.62-1.12 (m, 15H).		
实施例 编号	化合物 编号	结构	实施例 编号	化合物编 号	结构
实施例 两百二 四十二	TM-242		实施例 两百二 四十三	TM-243	
表征			表征		
LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 732.44. ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.85 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 2H), 9.36 (dd, <i>J</i> = 7.0, 1.6 Hz, 1H), 9.05 – 8.88 (m, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.43-7.28 (m, 2H), 6.72 (d, <i>J</i> = 11.7 Hz, 1H), 5.27-5.19 (m, 1H), 5.23 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 0H), 4.53 – 4.27 (m, 1H), 3.96 (dd, <i>J</i> = 11.9, 4.7 Hz, 1H), 3.07-2.86 (m, 4H), 2.76 (s, 6H), 2.72-1.07 (m, 15H).			LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 732.10. ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.85 (s, 1H), 10.83 (s, 1H), 9.36 (dd, <i>J</i> = 7.0, 1.7 Hz, 1H), 8.95 (dd, <i>J</i> = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.59 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.33 (dd, <i>J</i> = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 7.13 (dd, <i>J</i> = 8.9, 1.6 Hz, 1H), 5.59-5.28 (m, 1H), 4.44-4.31 (m, 1H), 3.91 (dd, <i>J</i> = 11.4, 4.9 Hz, 1H), 3.48 (t, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 3.2-2.84 (m, 3H), 2.76 (s, 6H), 2.72-1.06 (m, 15H).		
实施例 编号	化合物 编号	结构	实施例 编号	化合物编 号	结构
实施例 两百二 四十四	TM-244		实施例 两百二 四十五	TM-245	
表征			表征		
LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 732.36. ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.97 – 10.50 (m, 2H), 9.36 (dd, <i>J</i> = 7.0, 1.6			LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 750.88. ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.87 (s, 1H), 10.85 (s, 1H), 9.36 (dd, <i>J</i> = 7.0,		

Hz, 1H), 8.94 (dd, $J = 4.2, 1.7$ Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.49 (s, 0.5 H), 8.29 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.64 – 7.09 (m, 5H), 5.66 – 5.16 (m, 2H), 4.94-4.79 (m, 1H), 4.48 – 4.35 (m, 1H), 3.91 (dd, $J = 11.4, 4.9$ Hz, 1H), 3.51-2.83 (m, 4H), 2.76 (s, 6H), 2.73-1.08 (m, 15H).			1.6 Hz, 1H), 8.95 (dd, $J = 4.2, 1.5$ Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.69 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.46 – 7.27 (m, 3H), 5.48 – 5.23 (m, 2H), 4.57 – 4.34 (m, 1H), 4.06 (dd, $J = 12.5, 4.9$ Hz, 1H), 3.47-2.83 (m, 4H), 2.76 (s, 6H), 2.73-1.09 (m, 15H).		
实施例 编号	化合物 编号	结构	实施例 编号	化合物编 号	结构
实施 例 两 百 二 四 十 六	TM-246		实 施 例 两 百 二 四 十 七	TM-247	
表征			表征		
LCMS (ESI) m/z : $[M+1] = 748.66$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.41 (s, 1H), 9.79 (s, 1H), 9.40 (dd, $J = 7.0, 1.6$ Hz, 1H), 8.97 – 8.90 (m, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.98 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 6.88 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 3.83 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 3.02 (d, $J = 12.5$ Hz, 6H), 2.73 (t, $J = 6.6$ Hz, 3H), 2.30 – 2.00 (m, 9H), 1.90 (s, 3H), 1.47 – 1.10 (m, 8H).			LCMS (ESI) m/z : $[M+1] = 732.46$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.83 (s, 1H), 10.48 (s, 1H), 9.47 – 9.36 (m, 2H), 8.96 (dd, $J = 4.2, 1.6$ Hz, 1H), 8.73 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.58 – 7.51 (m, 2H), 7.36 (dd, $J = 7.0, 4.3$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 7.10 (dd, $J = 9.0, 1.8$ Hz, 1H), 5.51 – 5.22 (m, 3H), 3.90 (dd, $J = 11.3, 4.9$ Hz, 1H), 2.75 – 2.56 (m, 4H), 2.25 (q, $J = 11.4$ Hz, 4H), 2.14 – 1.92 (m, 6H), 1.83 – 1.34 (m, 8H), 1.17 – 1.00 (m, 3H).		
实施例 编号	化合物 编号	结构	实施例 编号	化合物编 号	结构
实施 例 两 百 二 四 十 八	TM-248		实 施 例 两 百 二 四 十 九	TM-249	
表征			表征		
LCMS (ESI) m/z : $[M+1] = 732.46$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.87 (s, 1H), 10.85 (s, 1H), 9.37 (dd, $J = 7.0, 1.7$ Hz, 1H), 8.96 – 8.94 (m, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.69 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.36 – 7.31 (m, 3H), 5.50-5.24 (m, 2H), 4.46-4.35 (m, 1H), 4.06 (dd, $J = 12.5, 5.1$ Hz, 1H), 3.25-2.91 (m, 4H), 2.77 (s, 6H), 2.71-1.10 (m, 15H).			LCMS (ESI) m/z : $[M+1] = 750.71$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.87 (s, 1H), 10.85 (s, 1H), 9.36 (dd, $J = 7.0, 1.7$ Hz, 1H), 8.95 (dd, $J = 4.2, 1.7$ Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.70 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.43-7.30 (m, 3H), 5.58-5.28 (m, 1H), 4.46-4.33 (m, 1H), 4.07 (dd, $J = 12.5, 4.9$ Hz, 1H), 3.52-2.83 (m, 4H), 2.77 (s, 6H), 2.62-1.10 (m, 15H).		
实施例 编号	化合物 编号	结构	实施例 编号	化合物编 号	结构

实施例 两百二十五	TM-250		实施例 两百五十一	TM-251	
表征			表征		
LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 716.41. ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.53 (s, 1H), 10.35 (s, 1H), 9.38 (dd, <i>J</i> = 6.9, 1.7 Hz, 1H), 8.95 (dd, <i>J</i> = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.69 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 8.44 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.66 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.35 (dd, <i>J</i> = 7.0, 4.3 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.01 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1H), 4.55-4.31 (m, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.83 (t, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H), 3.00 (s, 1H), 2.73 (t, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H), 2.29-2.01 (m, 9H), 2.03-1.81 (m, 4H), 1.73-1.57 (m, 1H), 1.20-1.27 (m, 2H).			LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 770.85. ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.90 (s, 1H), 10.85 (s, 1H), 9.36 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 9.02 – 8.92 (m, 1H), 8.71 (dd, <i>J</i> = 3.6, 1.9 Hz, 2H), 8.55 (s, 1H), 8.30 (d, <i>J</i> = 21.9 Hz, 1H), 7.48 – 7.21 (m, 3H), 4.48-4.27 (m, 1H), 3.94 (dd, <i>J</i> = 12.8, 4.8 Hz, 1H), 3.45 (s, 4H), 2.97 (s, 4H), 2.76 (s, 6H), 2.74 – 2.64 (m, 2H), 2.39-2.27 (m, 2H), 2.19-2.00 (m, 3H), 1.98-1.80 (m, 4H), 1.78-1.68 (m, 4H), 1.66-1.56 (m, 2H), 1.42-1.32 (m, 1H), 1.20-1.04 (m, 2H).		

以下用测试例说明本发明化合物的有益效果。

发明所用阳性化合物出自 Kymera Therapeutics, Inc.的专利，专利号 WO2020113233。结构如下：



测试例一： 本发明化合物对 R848 诱导人源外周血单核细胞（PBMC）IL-6 分泌的抑制效果

(1) 实验方法：

本实验在含有 10% FBS 和 1%青霉素-链霉素的 RPMI 1640 培养基中进行，化合物起始测定浓度为 1μM。取化合物 DMSO 溶解成储液，用培养基按照 4 倍浓度梯度稀释成一系列工作液，加入 96 孔板，每孔 10μL；取 PBMC（批号：P122101102C，秒顺生物科技有限公司）细胞计数，并稀释成细胞浓度为 1.25×10⁶个/mL，加入上述含化合物的 96 孔板中，每孔 160μL，混匀，于 37℃，5% CO₂ 培养箱中培养 20h。然后加入 10μL 的 R848(终

浓度为 2.5μg/mL), 并于 37℃, 5% CO₂ 培养箱中继续培养 24h。培养结束后将 96 孔板按照 2000 rpm 的速度离心 4min, 取上清液并稀释 120 倍, 按 IL-6 ELISA 检测试剂盒进行检测, 读取 OD₄₅₀ 值, 根据标准曲线换算成 IL-6 浓度, 并用 GraphPad 8.0 拟合量-效曲线计算 IC₅₀ 值, 如表 23 所示。

表 23 化合物 R848 诱导 PBMC 细胞 IL-6 分泌的抑制效果

化合物编号	IC ₅₀ (nM)	化合物编号	IC ₅₀ (nM)
阳性化合物	12.11 (两次测试平均结果)	TM-222	13.98
TM-003	3.53	TM-223	10.81
TM-004	10.49	TM-224	15.5
TM-132	7.83	TM-225	12.26
TM-135	4.53	TM-226	4.281
TM-167	4.3	TM-227	13.79
TM-174	3.19	TM-228	14.69
TM-185	8.82	TM-229	19.46
TM-196	2.94	TM-230	6.97
TM-197	4.932	TM-231	11.59
TM-198	20.75	TM-232	18.87
TM-199	25.59	TM-233	3.34
TM-202	3.606	TM-234	14.42
TM-205	3.78	TM-235	6.078
TM-206	5.49	TM-236	22.36
TM-207	10.33	TM-237	25.02
TM-208	10.76	TM-238	4.18
TM-211	1.73	TM-239	10.44
TM-216	13.42	TM-240	2.68
TM-217	8.59	TM-241	9.08
TM-218	15.57	TM-243	7.67
TM-219	14.83	TM-244	14.43
TM-220	8.10	TM-245	4.02
TM-221	7.101	TM-249	4.37

测试例二：本发明化合物对 LPS/IL-1β诱导人源外周血单核细胞（PBMC）IL-6 分泌的抑制效果

本实验在含有 10% FBS 和 1%青霉素-链霉素的 RPMI 1640 培养基中进行, 化合物起始测定浓度为 1μM。

取化合物 DMSO 溶解成储液，用培养基按照 5 倍浓度梯度稀释成一系列工作液，加入 96 孔板，每孔 10μL；取 PBMC（批号：P122101102C，秒顺生物科技有限公司）细胞计数，并稀释成细胞浓度约为 1.3×10⁶ 个/mL，加入上述含化合物的 96 孔板中，每孔 150μL，混匀，于 37℃，5% CO₂ 培养箱中培养 24h。然后每孔分别加入 5 μL 的 LPS（终浓度为 10ng/mL）和 5 μL 的 IL-1β（终浓度为 20ng/mL），于 37℃，5%CO₂ 培养箱中继续培养 20h。培养结束后将 96 孔板按照 2000 rpm 的速度离心 4min，取上清液并稀释 200 倍，按 IL-6 ELISA 检测试剂盒进行检测，读取 OD₄₅₀ 值，根据标准曲线换算成 IL-6 浓度，并用 GraphPad 8.0 拟合量-效曲线计算 IC₅₀ 值，实验结果见下表 24。

表 24 化合物对 LPS/IL-1β诱导 PBMC 细胞 IL-6 分泌的抑制效果

化合物编号	IC ₅₀ (nM)	化合物编号	IC ₅₀ (nM)
阳性化合物	2.99 (两次测试平均结果)	TM-85	8.41
TM-1	5.86	TM-90	1.44
TM-2	5.07	TM-106	2.52
TM-3	0.39	TM-110	21.59
TM-4	0.27	TM-128	36.59
TM-5	0.26	TM-130	5.12
TM-6	1.15	TM-131	5.07
TM-7	0.18	TM-132	3.52
TM-8	0.84	TM-133	3.55
TM-9	2.03	TM-134	2.59
TM-10	1.34	TM-135	2.66
TM-15	4	TM-136	6.63
TM-16	4.59	TM-137	2.4
TM-17	3.37	TM-138	6.96
TM-18	3.72	TM-139	4.35
TM-26	0.54	TM-141	4.49
TM-27	1.49	TM-142	0.88
TM-29	0.88	TM-143	11.89
TM-30	1.05	TM-144	38.36
TM-31	3.29	TM-145	2.62
TM-32	1.21	TM-146	44.13

TM-33	0.87	TM-148	11.59
TM-41	3.89	TM-149	2.19
TM-42	1.65	TM-150	6.94
TM-43	8.92	TM-151	7.13
TM-44	10.24	TM-152	9.43
TM-45	8.81	TM-153	6.79
TM-46	7.46	TM-154	1.45
TM-47	3.06	TM-155	1.00
TM-48	1.61	TM-156	1.17
TM-49	1.33	TM-157	1.46
TM-50	4.65	TM-158	14.59
TM-51	3.14	TM-166	0.89
TM-52	18.69	TM-174	1.49
TM-53	6.14	TM-175	13.25
TM-54	3.06	TM-205	2.47
TM-55	1.61	TM-207	40.87
TM-56	8.81	TM-221	1.88
TM-57	10.24	TM-233	0.83
TM-59	10.87	TM-234	8.165
TM-60	1.94	TM-237	16.54
TM-61	1.15	TM-239	7.309
TM-62	2.48	TM-240	1.092
TM-63	8.91	TM-241	6.349
TM-65	2.26	TM-243	3.96
TM-66	19.62	TM-244	4.953
TM-67	4.01	TM-245	2.576
TM-74	0.86	TM-249	3.084
TM-75	13.25	TM-251	2.19
TM-83	44.13		

测试例三：化合物在 THP1 细胞中对 IRAK4 蛋白降解效果

本实验在含有 10% FBS 和 1%青霉素-链霉素的 RPMI 1640 培养基中进行，化合物起始测定浓度为 1μM。将 THP-1 细胞接种到 96 孔细胞培养板中，每孔含有 2×10⁵ 个细胞，90 μL 培养基。细胞培养板在 37℃，5% CO₂ 培养箱中培养过夜。取化合物 DMSO 溶解成储液，用培养基按照 5 倍浓度梯度稀释成一系列工作液，并加入上述 96 孔板中，每孔 10 μL。将细胞培养板在 37℃，5% CO₂ 培养箱中继续培养 24 小时。培养结束后将 96 孔板离心弃掉上清，每孔加入 40μL 含有蛋白酶体/磷酸酶抑制剂的细胞裂解液冰浴上充分裂解。采用 BCA 蛋白定量试剂盒进行蛋白质定量，然后制备蛋白免疫印迹 (Western-blot) 样品。将样品按照每个泳道 10μL 上样量加至含 10 泳道，4%~12%梯度的 Tris SDS-page 凝胶上进行电泳。电泳结束后，使用 PVDF 膜在冰浴条件下进行蛋白转印 1 小时。转印结束后，将 PVDF 膜于 5%脱脂牛奶中室温条件下摇荡封闭 1 小时。封闭结束后，将 PVDF 膜和初级抗体混合，于 4℃条件下摇荡孵育过夜。将 PVDF 膜用 TBST 洗涤 3 次，加入二级抗体，并在室温条件下摇荡孵育 1 小时，随后使用 TBST 洗涤 PVDF 膜 3 次。洗涤完成后加入发光液，使用勤翔显影仪扫描 PVDF 膜，并用 ImagJ 软件进行半定量分析，GraphPad Prism8.0 计算 DC₅₀。

表 25 化合物对 THP1 细胞中 IRAK4 蛋白降解效果

化合物编号	DC ₅₀ (nM)	化合物编号	DC ₅₀ (nM)
阳性化合物	6.54	TM-147	11
TM-003	2.76	TM-151	1.66
TM-004	3.03	TM-152	1.09
TM-005	4.62	TM-153	0.79
TM-006	0.70	TM-154	1.27
TM-007	3.73	TM-155	0.31
TM-008	3.58	TM-156	0.32
TM-009	5.41	TM-157	1.12
TM-010	4.00	TM-158	1.41
TM-015	1.41	TM-166	1.58
TM-016	0.41	TM-167	1.17
TM-017	1.19	TM-168	1.78
TM-018	1.20	TM-174	1.24

TM-027	4.27	TM-182	3.82
TM-029	1.13	TM-185	3.22
TM-030	1.33	TM-186	0.98
TM-031	4.06	TM-196	2.84
TM-032	1.40	TM-197	3.29
TM-033	2.86	TM-198	0.86
TM-041	< 1	TM-199	0.87
TM-042	0.93	TM-200	1.79
TM-043	4.31	TM-202	0.95
TM-051	23.29	TM-204	1.69
TM-059	9.64	TM-205	1.56
TM-067	19.9	TM-208	3.77
TM-106	3.82	TM-211	3.23
TM-130	4.26	TM-213	1.74
TM-131	0.81	TM-214	1.21
TM-132	0.31	TM-215	0.95
TM-133	1.6	TM-221	8.45
TM-134	3	TM-230	1.42
TM-135	1.23	TM-231	< 1
TM-136	1.71	TM-240	2.61
TM-137	9.41	TM-241	11.65
TM-139	< 1	TM-244	3.21
TM-140	13.9	TM-245	1.41
TM-141	4.33	TM-249	2.38
TM-142	0.77	TM-251	18.15
TM-143	135.2		

上述结果表明：本发明化合物在 THP1 细胞中具有更优的降解效果。

测试例四：代谢稳定性测试

将干净孵化板 T60 和 NCF60 在 37 度条件下预热 10 分钟。将肝微粒体用 100 mM 磷酸盐缓冲液稀释成 0.56 mg/mL，取 445μL 微粒体工作溶液 (0.56 mg/mL) 转移到预热的孵化板 T60 和 NCF60 中，然后将孵化板 T60 和 NCF60 于 37°C 条件下持续摇动孵育 10

分钟。孵育结束后，取 54 μL 肝微粒体转移到空白板，将 6 μL 的 NADPH 辅因子添加到空白板中，随后将 180 μL 淬灭溶液添加到空白板。将 5 μL 复合工作溶液 (100 μM) 添加到含有微粒体的孵化板 T60 和 NCF60 中，并彻底混合 3 次。对于 NCF60 板，添加 50 μL 缓冲液并彻底混合 3 次后开始计时，并将板在 37 $^{\circ}\text{C}$ 振荡孵育 60 分钟。在淬灭板中，添加 180 μL 淬灭溶液和 6 μL 的 NADPH 辅因子并确保板已冷却以防止蒸发。对于 T60 板，彻底混合 3 次后，并在 0 分钟时间点立即将 54 μL 混合物移至淬灭板。然后将 44 μL 的 NADPH 辅因子添加到孵化板 (T60) 中。开始计时，并将板在 37 $^{\circ}\text{C}$ 振荡孵育 60 分钟。在 5、15、30、45 和 60 分钟时间点，分别将 180 μL 淬灭溶液添加到淬灭板中，混合一次后，将每个时间点的 60 μL 样品从 T60 板连续转移到淬灭板。就 NCF60 而言，混合一次，并在 60 分钟的时间点将 60 μL 样品从 NCF60 孵化转移到含有淬灭溶液的淬灭板。将所有采样板振摇 10 分钟，然后在 4 $^{\circ}\text{C}$ 下以 4000 rpm 的速度离心 20 分钟，将 80 μL 上清液转移到 240 μL 的 HPLC 水中，并通过板振动器混合 10 分钟；在 LC-MS/MS 分析之前，将每个生物分析板密封并振摇 10 分钟。

表 26 化合物在人肝微粒体中的代谢稳定性

化合物	人肝微粒体($t_{1/2}$, min)	化合物	人肝微粒体($t_{1/2}$, min)
阳性化合物	39.4	TM-137	92.3
TM-3	>145	TM-138	91.0
TM-4	>145	TM-152	103.8
TM-6	124.3	TM-233	138.1
TM-8	>145	TM-240	98.6
TM-132	93.1	TM-241	105.8
TM-133	106.9	TM-244	79.5
TM-134	114.2	TM-245	87.4
TM-135	65.0	TM-249	139.1
TM-136	100.8		

结果表明：本发明化合物在肝微粒体稳定性比阳性化合物（阳性药）更佳。

测试例五：本发明化合物在体内的药物代谢测试

SD 大鼠药代动力学实验：本实验选择口服灌胃给药和尾静脉注射给药两种给药方式。口服的给药剂量为 5 mg/kg，用本发明化合物给药。给药体积为 10 mL/kg。临用前，精密称取适量药物，先以二甲基亚砜（DMSO）溶解，按照终体积比为 5% 的 DMSO，10%

的 Solutol， 和 85%的 H₂O 的比例依次加入适量 Solutol 和 H₂O，超声、涡漩混匀，配制成 0.5 mg/mL 的澄清药物溶液。静注的给药剂量为 1 mg/kg，用本专利发明化合物给药。给药体积为 10 mL/kg。临用前，分别精密称取适量药物，按照终体积比为 20%的 PEG 400，80% Saline 的比例依次加入适量 PEG 400 和 Saline，超声、涡漩混匀，配制成 0.1 mg/mL 的澄清药物溶液。

SD 大鼠 6 只，体重 180-220 g，随机分成 2 组。禁食但可自由饮水过夜，第一组灌胃给药，于给药后 15 分钟、30 分钟、1 小时、2 小时、4 小时、6 小时、8 小时、24 小时分别于每个时间点于每个时间点经眼眶采血 200 μL 于抗凝管中，血液样品一小时以内 在 4 °C 条件以 10000 rpm 转速离心 20 分钟（离心前至于冰盒上保存）取上层清液即血浆，于-20 °C 冰箱保存，以备 LC-MS/MS 分析；第二组静注给药，于给药后 5 分钟、15 分钟、30 分钟、1 小时、2 小时、4 小时、8 小时、24 小时分别于每个时间点于每个时间点经眼眶采血 200 μL 于抗凝管中，血液样品一小时以内 在 4 °C 条件下，以 10000 rpm 转速离心 20 分钟（离心前至于冰盒上保存）取上层清液即血浆，于-20 °C 冰箱保存，以备 LC-MS/MS 分析。

表 27 化合物在大鼠体内的药物代谢

化合物	参数 Parameters		剂量 dose(mg/kg)	AUC _{all} (ng*h/mL)	AUC _{inf} (ng*h/mL)	血药峰浓度 C _{max} (ng/ml)	口服生物 利用度 F _{obs} (%)
TM-4	SD Rats	iv	1.00	963.53±123.07	995.74±142.87	634.00±138.79	
		ig	5.00	1353.75±515.03	1377.38±512.87	466.67±225.85	27.7
TM-135	SD Rats	iv	1.00	1169.70±260.28	1220.33±332.94	790.00±65.87	
		ig	5.00	1900.75±564.62	2025.27±528.61	433.00±197.82	33.2
TM-174	SD Rats	iv	1.00	1481.89±167.24	1700.29±254.34	271.77±34.55	
		ig	10.00	3631.55±1495.75	4160.20±1444.41	355.57±201.32	24.5
TM-240	SD Rats	iv	1.00	2626.63±171.73	2669.17±175.00	652.33±31.97	
		ig	10.00	7985.09±3137.10	7985.67±3118.74	976.13±545.34	29.9
TM-241	SD Rats	iv	1.00	4139.78±1285.37	4223.33 ±1296.29	919.98±123.88	

		ig	10.00	14213.55±4656.22	14864.92±4692.20	1648.97 ±640.56	35.20
TM-244	SD Rats	iv	1.00	2014.17±360.84	2437.32 ±585.14	784.30±125.94	
		ig	10.00	13010.04±2901.02	13209.96±2956.88	1326.33±294.0 1	54.2
TM-245	SD Rats	iv	1.00	2907.79±62.84	2984.42±113.77	554.50±60.66	
		ig	10.00	14486.50±1423.03	19014.62±5056.76	1191.73±92.32	63.7
TM-249	SD Rats	iv	1.00	2280.25±189.98	2400.61±353.62	612.53±39.84	
		ig	10.00	8610.23±4002.29	9307.62±4684.55	814.30±186.72	38.8

结果如下：本发明化合物在大鼠体内具有优异的口服生物利用度。

测试例六：本发明化合物对银屑病模型的治疗作用

雄性 BALB/c 小鼠，6-8 周龄，适应性饲养 1 周后随机分为 9 组，即空白组、咪喹莫特模型组（即 IMQ 组，对应图 1 和 2 的模型组）、丙酸氯倍他索乳膏组（即 CLO 组）、TYKI（BMS-986165）组、IRAK4 蛋白降解剂 KT-474(来自专利 WO2020113233)组（100 mg/kg）和本发明化合物（适宜剂量），每组 6~7 只。造模前一天在小鼠背部用脱毛膏脱毛，脱毛面积为 2 × 2 cm²。造模当天使用 IMQ 乳膏造模，并灌胃相应的药物治疗。本发明化合物（适宜剂量）每日一次灌胃给药，并在首次给药 2h 后将 IMQ 乳膏涂抹于小鼠背部脱毛部位及左耳。阳性化合物 KT-474(来自专利 WO2020113233)组在首次给药 4h 后将 IMQ 乳膏涂抹于小鼠背部脱毛部位及左耳。空白组和 IMQ 组每日早晚两次灌胃溶媒，两次灌胃间隔 8 h，并在首次灌胃 2h 后于分别在小鼠背部脱毛部位及耳朵涂抹凡士林和 IMQ 乳膏。背部脱毛部位和左耳 IMQ 乳膏给药剂量分别为 80 mg 和 10 mg，各组小鼠连续给药 5 天。

参考银屑病面积与严重性指数（PASI）评分标准。从造模第 1 天开始，每日上午对背部皮肤皮损处银屑、红斑和厚度按 0~4 评分，评分标准见表 28。将 3 项得分相加得到总分，即为 PASI 总分。从造模第 1 天开始，每日上午使用数显游标卡尺测量小鼠左耳耳厚，测量三次，取平均值。

表 28 银屑病面积与严重性指数（PASI）评分标准

	0 分	1 分	2 分	3 分	4 分
鳞屑	表面无鳞屑	部分皮损表	大多数皮损	皮损部位几	皮损部位全

		面上覆有鳞屑	表面覆盖有鳞屑	乎全部被鳞屑覆盖	部被鳞屑覆盖
红斑	无红斑	淡红色	红色	深红色	紫红色
厚度	皮损与正常皮肤齐平	皮损较正常皮肤表面稍高	皮损中等度隆起	皮损肥厚，隆起明显	皮损高度肥厚，明显凸起

本发明化合物对 IMQ 银屑病模型的治疗效果见图 1 和图 2。

其中图 1A 为本发明化合物 TM-174 对 IMQ 银屑病模型的治疗效果中银屑病面积与严重性指数（PASI）评分结果统计图，图 1B 为为本发明化合物 TM-174 对 IMQ 银屑病模型的治疗效果中皮厚实验结果的统计图。

图 2A 为本发明化合物 TM-205 对 IMQ 银屑病模型的治疗效果中银屑病面积与严重性指数（PASI）评分结果统计图。图 2B 为本发明化合物 TM-205 的皮厚实验结果的统计图。

其中 control 为空白组，model 为咪喹莫特模型组，CLO 是丙酸氯倍他索组，TYKI（30mg/kg,BID）为 BMS-986165 组。

丙酸氯倍他索是一种有机化合物，化学式为 C₂₅H₃₂ClFO₅，为白色结晶性粉末，为抗炎皮质类固醇，可作用于各种皮肤病，外用适用于慢性湿疹、神经性皮炎、银屑病、掌跖脓疱病、扁平苔藓、盘状红斑狼疮等糖皮质激素外用治疗有效的瘙痒性及非感染炎症性皮肤病。

BMS-986165(又名 Deucravacitinib)是一种新型、口服、选择性 TYK2 抑制剂。

KT-474（100mg/kg,QD）是 IRAK4 蛋白降解剂 KT-474(来自专利 WO2020113233)组。本发明化合物 TM-174 按照不同剂量 TM-174（3mg/kg,QD）、TM-174（10mg/kg,QD），TM-174（30mg/kg,QD）进行灌胃处理。

与图 1 和图 2 相关的具体实验数据见表 29。

表 29. 本发明化合物对 IMQ 银屑病模型 PASI 评分和耳厚差值的影响（Mean±SD, n=7）

组别 (n=7)	剂量 (mg/kg)	PASI Score	ΔSkin Thickness Change (μm)
		d6	d6
Control	-	0.93±0.25	22.38±6.10
Model	-	8.85±1.66	80.95±6.16

CLO	160mg/只	1.17±0.85****	-18.10±6.33****
TYKi（30 mg/kg， BID）	30	4.32±2.42****	53.57±15.87****
KT474（100 mg/kg， BID）	100	6.93±2.36*	31.90±9.90****
TM-174（3 mg/kg， QD）	3	6.69±1.07**	58.10±17.31***
TM-174（10 mg/kg， QD）	10	7.31±1.87*	59.29±18.23***
TM-174（30 mg/kg， QD）	30	4.38±1.24****	43.81±16.66****
TM-205（3 mg/kg， QD）	3	7.29±1.99*	65.71±10.23**
TM-205（10 mg/kg， QD）	10	6.75±1.28**	52.62±9.59****
TM-205（30 mg/kg， QD）	30	4.84±0.80****	53.10±12.95****

注：vs model， **p*<0.05， ***p*<0.01， ****p*<0.001， *****p*<0.0001。

结果表明：本专利化合物对 IMQ 诱导的银屑病模型有优异的控制效果并对皮厚有明确的治疗效果。

测试例七：本发明化合物对肠炎的治疗作用(DSS 模型)

将实验小鼠于动物房预适应一周；实验开始时，每天根据小鼠体重灌胃给药。每组小鼠灌胃给药结束后直接插回水瓶让其自由饮水，其中空白组引用正常水，其余组引用预先配制的 DSS 水；每日下午对小鼠腹部进行按摩刺激，接一粒粪便到白瓷板中，判断粪便性状根据表 30 判读记录。采用粪便隐血定性检测试剂盒（源叶生物，#R24187-300T）测试粪便中隐血情况并根据表 31 判读记录。

表 30 DSS 模型评分方法

计分	体重下降（%）	大便性状	血便
0	无	正常	阴性
1	1~5	/	/
2	6~10	半稀便	潜血
3	10~15	/	/
4	>15	稀便	肉眼血便

表 31 DSS 模型大便隐血评判方法

颜色变化	判读
加入试剂后立即呈紫色	++++
加入试剂后显紫色，并颜色逐渐呈深紫色	+++
加入试剂后初显紫色，颜色逐渐呈明显紫色	++
加入试剂 10s 后由无色渐变为浅紫色或紫色	+

加入试剂 2min 内不显色	阴性
----------------	----

图 3 为本发明化合物 TM-4 对 DSS 诱导的肠炎模型的治疗效果统计图。

图 4 为本发明化合物 TM-174 对 DSS 诱导的肠炎模型的治疗效果统计图。

图 5 为本发明化合物 TM-205 对 DSS 诱导的肠炎模型的治疗效果统计图。

图 6 为本发明化合物 TM-221 对 DSS 诱导的肠炎模型的治疗效果统计图。

其中，Normal 组为正常组，Model 组为模型组。Cyclosporine,20mpk,ip,QD 为环孢素组。环孢素(Cyclosporine)是一种广泛应用于临床的免疫抑制剂，它通过抑制 T 细胞和 B 细胞的增殖和功能，达到治疗多种疾病的目的。

与图 3-6 相关的具体实验数据见表 32。

表 32. 本发明化合物对结肠炎小鼠 DAI 评分的影响 (Mean±SD, n=7)

组别 (n=7)	剂量 (mpk)	DAI Score
		d8
Normal	-	0.14±0.35
Model	-	10.33±1.11
Cyclosporine, 20 mpk, ip, QD	20	2.00±1.31****
KT474, 100 mpk, po, BID	100	5.71±1.28****
TM-4, 10 mpk, po, QD	10	4.57±1.18****
TM-4, 20 mpk, po, QD	20	3.71±1.58****
TM-4, 40 mpk, po, QD	40	3.14±2.53****
TM-174, 3 mpk, po, QD	3	3.57±2.26****
TM-174, 10 mpk, po, QD	10	2.71±1.39****
TM-174, 30 mpk, po, QD	30	2.71±0.70****
TM-205, 3 mpk, po, QD	3	4.86±1.55****
TM-205, 10 mpk, po, QD	10	3.29±1.67****
TM-205, 30 mpk, po, QD	30	2.71±0.70****
TM-221, 3 mpk, po, QD	3	4.43±1.68****
TM-221, 10 mpk, po, QD	10	3.00±1.07****
TM-221, 30 mpk, po, QD	30	2.57±2.50****

注：vs model, **p*<0.05, ***p*<0.01, ****p*<0.001, *****p*<0.0001。

结果表明，本发明化合物对 DSS 诱导的肠炎模型有优异的治疗效果。

测试例八：本发明化合物对类风湿性关节炎的治疗作用(CIA 模型)

- 1、DBA/1J 小鼠，雄性，SPF 级，实验动物于动物房预适应一周。
- 2、第 1 天，首次免疫时将 2 mg/mL 的牛 II 型胶原与等体积的弗氏完全佐剂在冰面上使用

- 匀浆器充分搅拌混匀，完全混合、乳化，于小鼠尾根部 2cm 处皮内注射 100μL 胶原乳剂（终浓度为 1mg/mL），注射完成后用医用碘伏消毒鼠尾避免出现烂尾现象，持续 3 天。
- 3、第 21 天，牛 II 型胶原溶液与等体积的弗氏不完全佐剂充分混匀、乳化，方法同首次免疫。
- 4、第 26 天，按照 50 μg/只的剂量腹腔注射 LPS 诱导疾病发生。
- 5、第 28 天，将发病小鼠按照表 33 进行评分并测量小鼠踝关节直径。根据评分及踝关节直径，将小鼠随机分组并进行给药治疗。

表 33 关节炎指数（AI）计算评分

症状	分数
无红肿	0 分
小趾关节轻度肿胀	1 分
趾关节和足趾肿胀	2 分
踝关节以下的足爪肿胀	3 分
包括踝关节以内的全部足爪关节肿胀	4 分

图 7 为本发明化合物 TM-135 对 CIA 诱导的类风湿性关节炎模型的治疗效果统计图。

其中，Normal 组为正常组，Model 组为模型组。tofacitinib（30mg/kg）-BID 为托法替尼组。托法替尼(tofacitinib)是辉瑞公司开发的一种 JAK 抑制剂，可有效抑制 JAK1 和 JAK3 的活性，阻断多种炎症细胞因子的信号转导。与图 7 相关的具体实验数据见表 34。

表 34. 本发明化合物对 CIA 诱导的类风湿性关节炎模型 AI 评分的影响(Mean±SD, n=7)

组别 (n=7)	剂量 (mpk)	DAI Score
		d42
Normal	-	0.00±0.00
Model	-	12.31±2.97
tofacitinib (30mg/kg)-BID	30	10.67±3.13
KT474 (100mg/kg)-BID	100	11.63±2.55
TM-135 (15mg/kg)-QD	15	11.17±2.36
TM-135 (45mg/kg)-QD	45	9.60±3.33

结果表明本发明化合物对 CIA 诱导的类风湿性关节炎模型有优异的治疗效果。

测试例九：本发明化合物对特发性皮炎的治疗作用(AD 模型)

- 1、Balb/c 小鼠，雌性，SPF 级，实验动物于动物房预适应一周。

2、实验开始时，称取体重并记录，并以 0.1ml/10g 体积灌胃。每天测量小鼠的耳厚(d1 给药前测耳厚)。

3、灌胃 2h 后涂抹 MC903，MC903 ($2 \text{ nmol} \cdot \text{ear}^{-1}$) 溶于 95%的乙醇涂布于每个小鼠左耳，右耳涂等剂量乙醇溶剂，每耳涂布体积为 10 μL 。从 d1 起每天连续处理至 d14。

本发明化合物第 14 天对 MC903 诱导的特发炎模型的治疗结果见图 8。

其中 Control 为空白组，MC903 (2nmol) 为卡泊三醇组，Upadacitinib (3mg/kg) -BID 为乌帕替尼组，Upadacitinib (10mg/kg) -BID 为乌帕替尼组。

卡泊三醇(MC903)是一种人工合成维生素 D3 的类似物,广泛用于治疗银屑病,并且能够抑制白血病细胞的增殖分化。

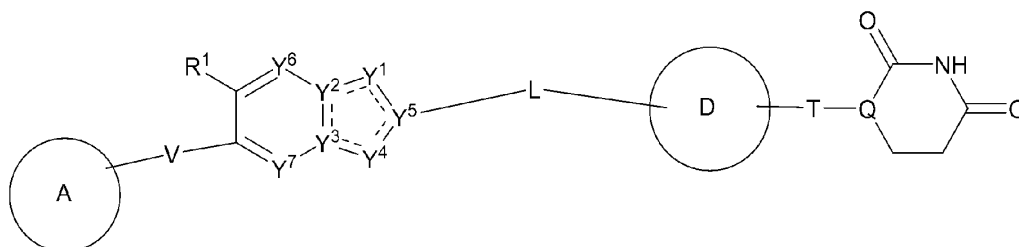
乌帕替尼(upadacitinib)是由美国艾伯维公司研发生产的一种选择性 JAK 抑制剂，主要用于治疗多种炎症性疾病。

结果表明本发明化合物对特发性皮炎具有良好的治疗效果。

综上，本发明公开了式 I 所示化合物，该类化合物能够有效降解 IRAK4 或者以其他方式抑制 IRAK4 的活性。在 IRAK4 介导的疾病包括免疫性疾病(如银屑病、化脓性汗腺炎、特异性皮炎、类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮等，酒精肝、自身免疫性肝病、痤疮等)、肿瘤（如多发性骨髓瘤、淋巴细胞性白血病和淋巴瘤等）、阿尔茨海默病和纤维化疾病等疾病中具有非常好的应用前景，为临床上筛选和/或制备与 IRAK4 活性相关的疾病的药物提供了一种新的选择。

权 利 要 求 书

1、式 I 所示的化合物、或其立体异构体、或其氘代化合物、或其药学上可接受的盐：



式 I

其中，

V 选自 -C(O)NH- 或 -NHC(O)-；

T 选自 -NH- 或化学键；

===== 表示单键或双键；

Y²、Y³ 分别独立选自 C 或 N；

Y¹、Y⁴ 分别独立选自 CR^Y、CR^YR^Y、N、NR^Y、O、S、C(O)、S(O) 或 S(O)₂；

Y⁵ 选自 C 或 N；

Y⁶、Y⁷ 分别独立选自 CR⁴ 或 N；

每个 R^Y 选自氢、氘、卤素、氰基、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、卤素取代的 C₁₋₆ 烷基、卤素取代的 C₂₋₆ 烯基、卤素取代的 C₂₋₆ 炔基；

Q 选自 CR^Q 或 N；

R^Q 选自氢、氘、卤素、氰基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、卤素取代的 C₁₋₆ 烷基、卤素取代的 C₁₋₆ 烷氧基；

A 环选自 5-10 元芳杂环；其中，所述芳杂环任选被 1 个、2 个或 3 个 R^{A1} 取代；

每个 R^{A1} 分别独立选自氢、氘、卤素、氰基、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、卤素取代的 C₁₋₆ 烷基、卤素取代的 C₂₋₆ 烯基、卤素取代的 C₂₋₆ 炔基、-C₀₋₂ 亚烷基-OR^{A2}、-C₀₋₂ 亚烷基-NR^{A2}R^{A3}、-C₀₋₂ 亚烷基-3~10 元碳环基、-C₀₋₂ 亚烷基-4~10 元杂环基；

R^{A2}、R^{A3} 分别独立选自氢、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、卤素取代的 C₁₋₆ 烷基、卤素取代的 C₂₋₆ 烯基、卤素取代的 C₂₋₆ 炔基、氘代 C₁₋₆ 烷基、氘代 C₂₋₆ 烯基、氘代 C₂₋₆ 炔基；

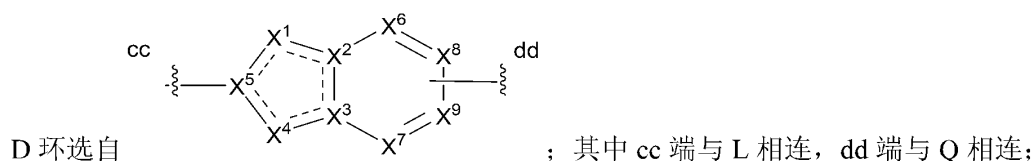
R¹、R⁴ 分别独立选自为氢、氘、卤素、氰基、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、卤素取代的 C₁₋₆ 烷基、卤素取代的 C₂₋₆ 烯基、卤素取代的 C₂₋₆ 炔基、-C₀₋₂ 亚烷基-OR¹¹、-C₀₋₂

亚烷基-NR¹¹R¹²、-C₀₋₂亚烷基-NR¹¹C(O)R¹²、-C₀₋₂亚烷基-C(O)R¹¹、-C₀₋₂亚烷基-C(O)NR¹¹R¹²、-C₀₋₂亚烷基-3~10元碳环基、-C₀₋₂亚烷基-4~10元杂环基、-C₀₋₂亚烷基-4~10元桥环、-C₀₋₂亚烷基-4~10元桥杂环、-C₀₋₂亚烷基-5~12元螺环、-C₀₋₂亚烷基-5~12元螺杂环、-C₀₋₂亚烷基-6~10元芳环、-C₀₋₂亚烷基-5~10元芳杂环；其中，所述碳环基、杂环基、桥环、桥杂环、螺环、螺杂环、芳环、芳杂环任选被1个、2个或3个R¹³取代：

R¹¹、R¹²分别独立选自氢、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、卤素取代的C₁₋₆烷基、卤素取代的C₂₋₆烯基、卤素取代的C₂₋₆炔基、氘代C₁₋₆烷基、氘代C₂₋₆烯基、氘代C₂₋₆炔基；

每个R¹³分别独立选自氢、氘、卤素、氰基、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、卤素取代的C₁₋₆烷基、卤素取代的C₂₋₆烯基、卤素取代的C₂₋₆炔基、-C₀₋₂亚烷基-OR¹⁴、-C₀₋₂亚烷基-NR¹⁴R¹⁵、-C₀₋₂亚烷基-NR¹⁴C(O)R¹⁵、-C₀₋₂亚烷基-C(O)R¹⁴、-C₀₋₂亚烷基-C(O)NR¹⁴R¹⁵；

R¹⁴、R¹⁵分别独立选自氢、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、卤素取代的C₁₋₆烷基、卤素取代的C₂₋₆烯基、卤素取代的C₂₋₆炔基、氘代C₁₋₆烷基、氘代C₂₋₆烯基、氘代C₂₋₆炔基；



=====表示单键或双键；

X²、X³分别独立选自C或N；

X¹、X⁴分别独立选自CR^X、CR^XR^X、N、NR^X、O、S、C(O)、S(O)或S(O)₂；

X⁵选自C或N；

X⁶、X⁷分别独立选自CR²或N；

X⁸、X⁹分别独立选自C、CR²或N；

每个R^X选自氢、氘、卤素、氰基、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、卤素取代的C₁₋₆烷基、卤素取代的C₂₋₆烯基、卤素取代的C₂₋₆炔基；

每个R²分别独立选自氢、氘、卤素、氰基、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、卤素取代的C₁₋₆烷基、卤素取代的C₂₋₆烯基、卤素取代的C₂₋₆炔基、-C₀₋₂亚烷基-OR²¹、-C₀₋₂亚烷基-NR²¹R²²、-C₀₋₂亚烷基-3~10元碳环基、-C₀₋₂亚烷基-4~10元杂环基；

R^{21} 、 R^{22} 分别独立选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、卤素取代的 C_{1-6} 烷基、卤素取代的 C_{2-6} 烯基、卤素取代的 C_{2-6} 炔基、氘代 C_{1-6} 烷基、氘代 C_{2-6} 烯基、氘代 C_{2-6} 炔基；



B 环选自 3~10 元碳环基、4~10 元杂环基、4~10 元桥环、4~10 元桥杂环、5~12 元螺环、5~12 元螺杂环、6~10 元芳环、5~10 元芳杂环；其中, 所述碳环基、杂环基、桥环、桥杂环、螺环、螺杂环、芳环、芳杂环任选被 1 个、2 个或 3 个 R^B 取代；

优选地, B 环选自 4 元碳环基、5 元碳环基、6 元碳环基、7 元碳环基、4 元杂环基、5 元杂环基、6 元杂环基、7 元杂环基、8 元杂环基、5 元桥环、6 元桥环、7 元桥环、8 元桥环、5 元桥杂环、6 元桥杂环、7 元桥杂环、8 元桥杂环、7 元螺环、8 元螺环、9 元螺环、10 元螺环、11 元螺环、7 元螺杂环、8 元螺杂环、9 元螺杂环、10 元螺杂环、11 元螺杂环；其中, 所述碳环基、杂环基、桥环、桥杂环、螺环、螺杂环任选被 1 个、2 个或 3 个 R^B 取代；

C 环选自 3~10 元碳环基、4~10 元杂环基、4~10 元桥环、4~10 元桥杂环、5~12 元螺环、5~12 元螺杂环、6~10 元芳环、5~10 元芳杂环；其中, 所述碳环基、杂环基、桥环、桥杂环、螺环、螺杂环、芳环、芳杂环任选被 1 个、2 个或 3 个 R^C 取代；

优选地, C 环选自 4 元碳环基、5 元碳环基、6 元碳环基、7 元碳环基、4 元杂环基、5 元杂环基、6 元杂环基、7 元杂环基、8 元杂环基、5 元桥环、6 元桥环、7 元桥环、8 元桥环、5 元桥杂环、6 元桥杂环、7 元桥杂环、8 元桥杂环、7 元螺环、8 元螺环、9 元螺环、10 元螺环、11 元螺环、7 元螺杂环、8 元螺杂环、9 元螺杂环、10 元螺杂环、11 元螺杂环；其中, 所述碳环基、杂环基、桥环、桥杂环、螺环、螺杂环任选被 1 个、2 个或 3 个 R^C 取代；

R^B 、 R^C 分别独立选自氢、氘、卤素、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、卤素取代的 C_{1-6} 烷基、卤素取代的 C_{2-6} 烯基、卤素取代的 C_{2-6} 炔基、 $-C_{0-2}$ 亚烷基- OR^{B1} 、 $-C_{0-2}$ 亚烷基- $NR^{B1}R^{B2}$ ；

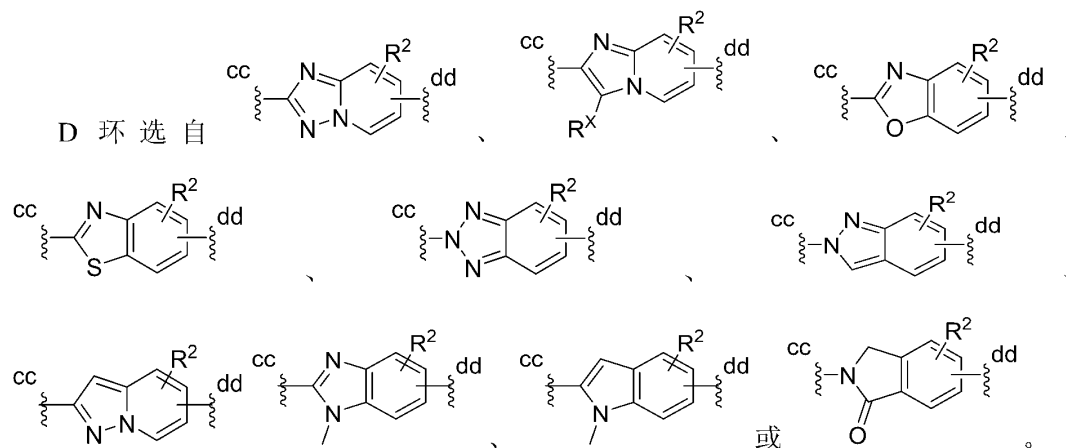
R^{B1} 、 R^{B2} 分别独立选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、卤素取代的 C_{1-6} 烷基、卤素取代的 C_{2-6} 烯基、卤素取代的 C_{2-6} 炔基、氘代 C_{1-6} 烷基、氘代 C_{2-6} 烯基、氘代 C_{2-6} 炔基；

L¹ 选自化学键、C₁₋₆亚烷基、C₂₋₆亚烯基、C₂₋₆亚炔基；其中所述亚烷基、亚烯基、亚炔基中的碳原子可任选被1个、2个或3个杂原子取代，所述亚烷基、亚烯基、亚炔基任选被1个、2个或3个R^{L1}取代；

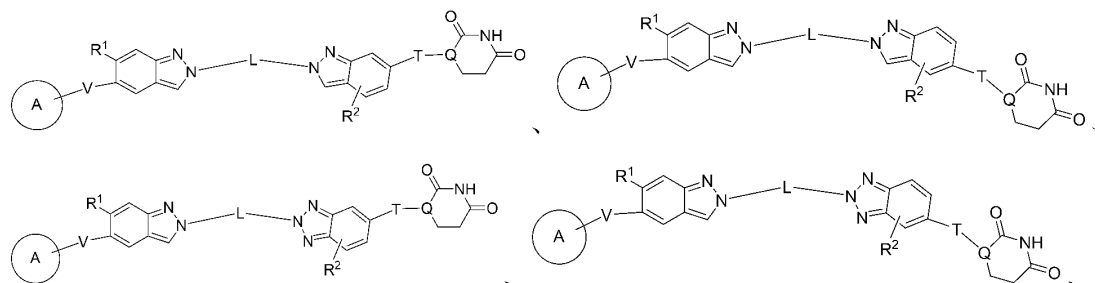
每个R^{L1}分别独立选自氢、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、卤素取代的C₁₋₆烷基、卤素取代的C₂₋₆烯基、卤素取代的C₂₋₆炔基、氘代C₁₋₆烷基、氘代C₂₋₆烯基、氘代C₂₋₆炔基。

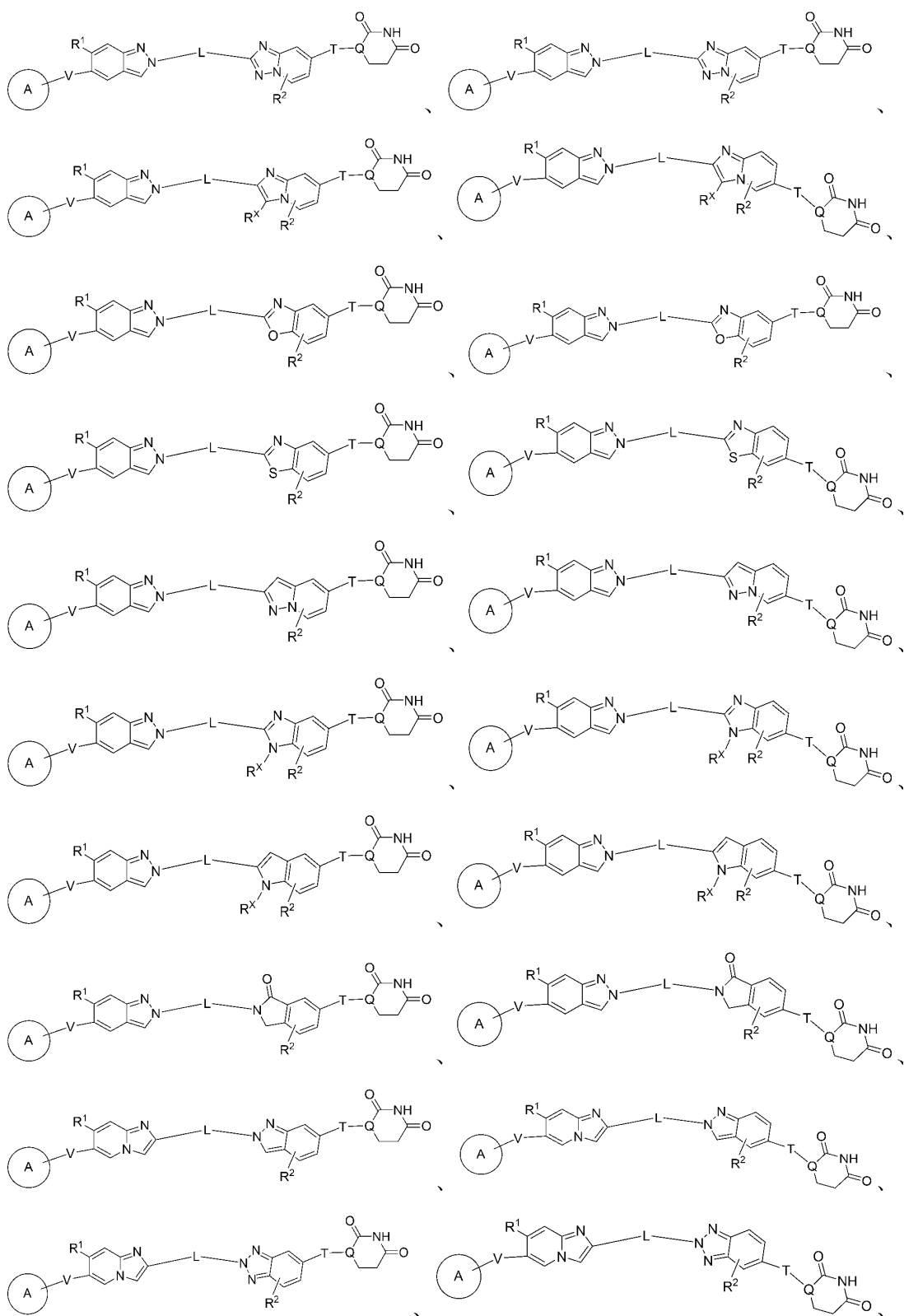
2、根据权利要求1所述的化合物、或其立体异构体、或其氘代化合物、或其药学上可接受的盐，其特征在于：

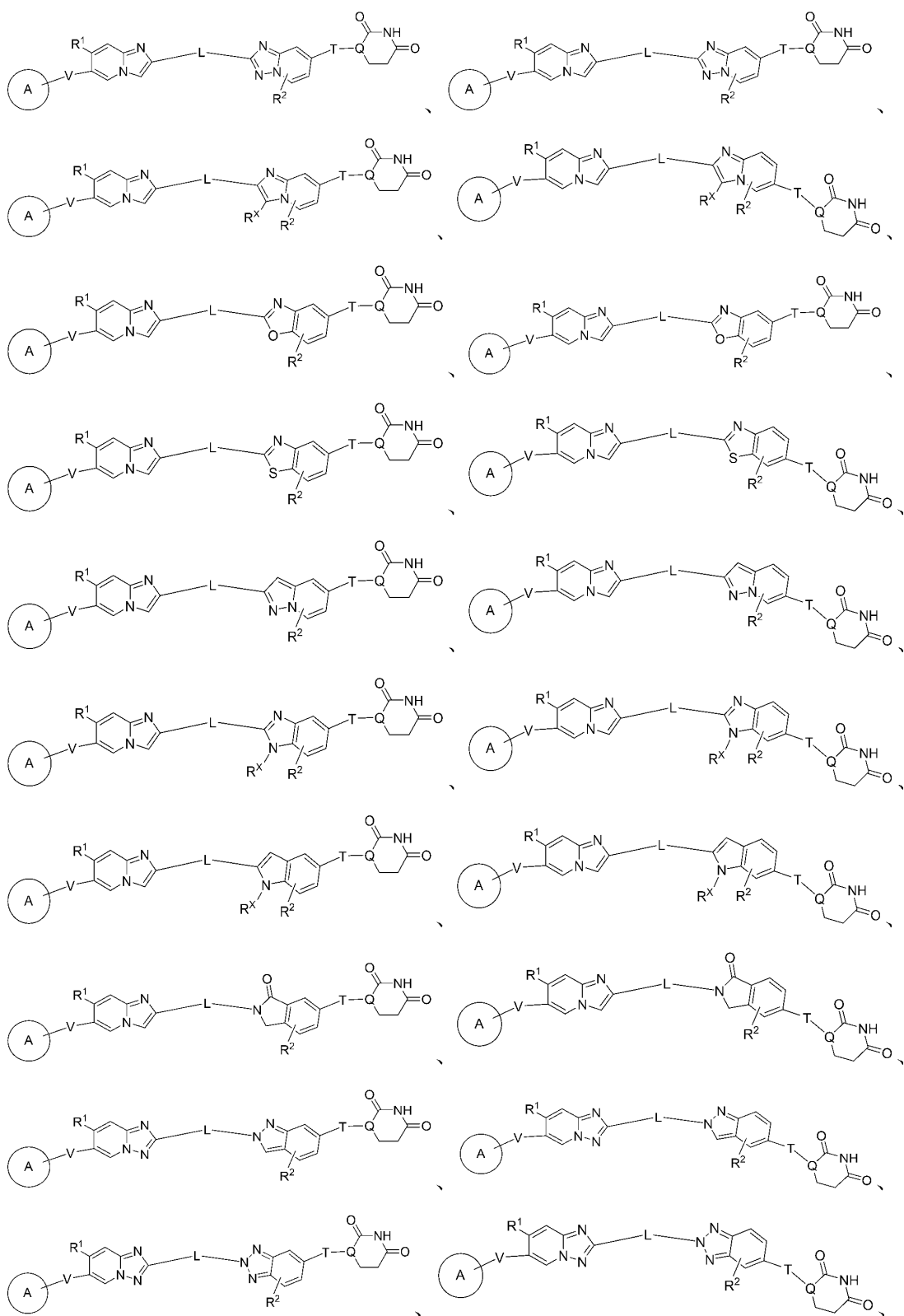
Y¹选自N，Y²选自C，Y³选自C，Y⁴选自CH，Y⁵选自N，Y⁶选自CH，Y⁷选自CH；
或Y¹选自N，Y²选自C，Y³选自N，Y⁴选自CH，Y⁵选自C，Y⁶选自CH，Y⁷选自CH；
或Y¹选自N，Y²选自C，Y³选自N，Y⁴选自N，Y⁵选自C，Y⁶选自CH，Y⁷选自CH；
或Y¹选自N，Y²选自C，Y³选自N，Y⁴选自CH，Y⁵选自C，Y⁶选自CH，Y⁷选自N；
或Y¹选自N，Y²选自C，Y³选自N，Y⁴选自CH，Y⁵选自C，Y⁶选自N，Y⁷选自CH；

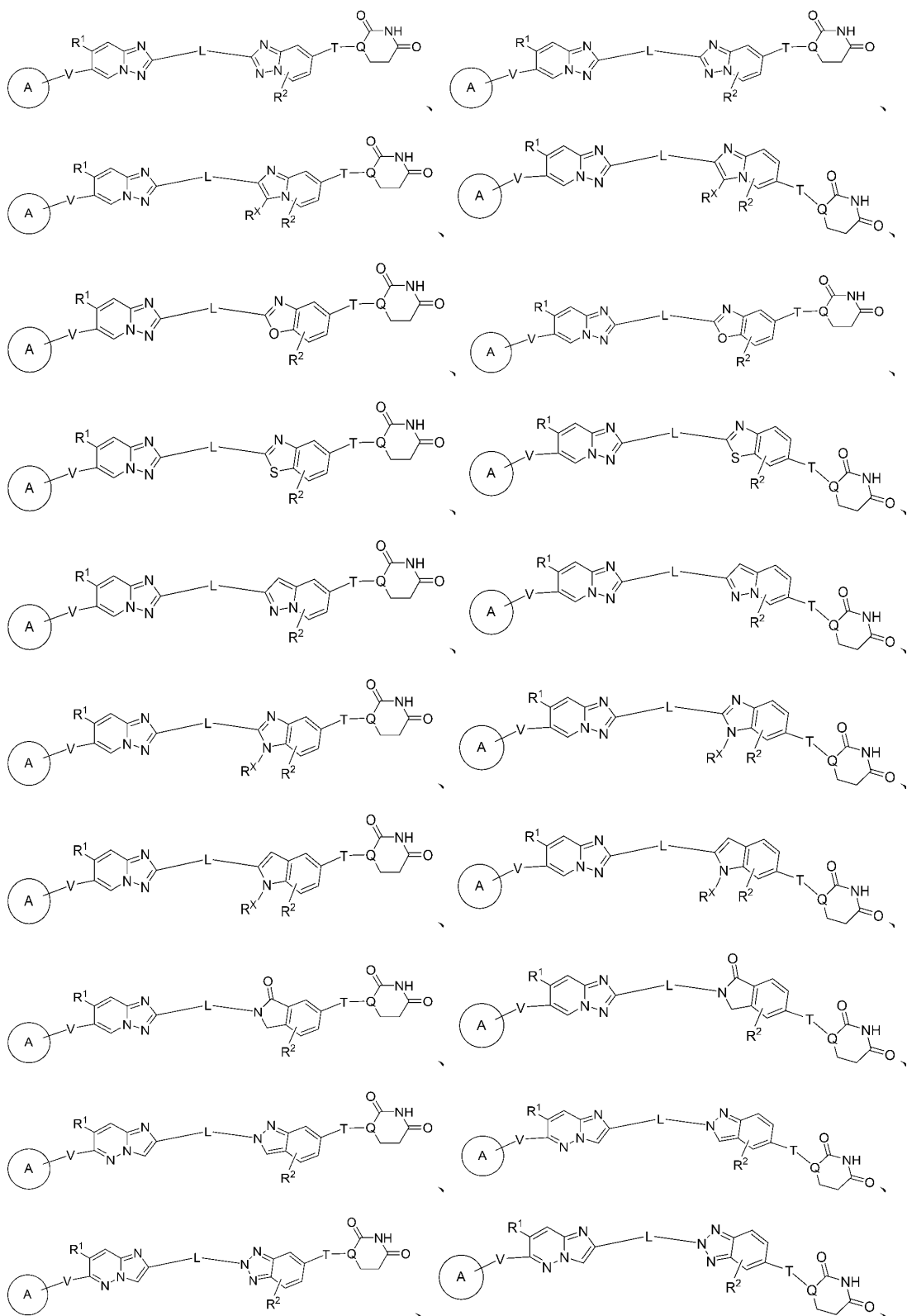


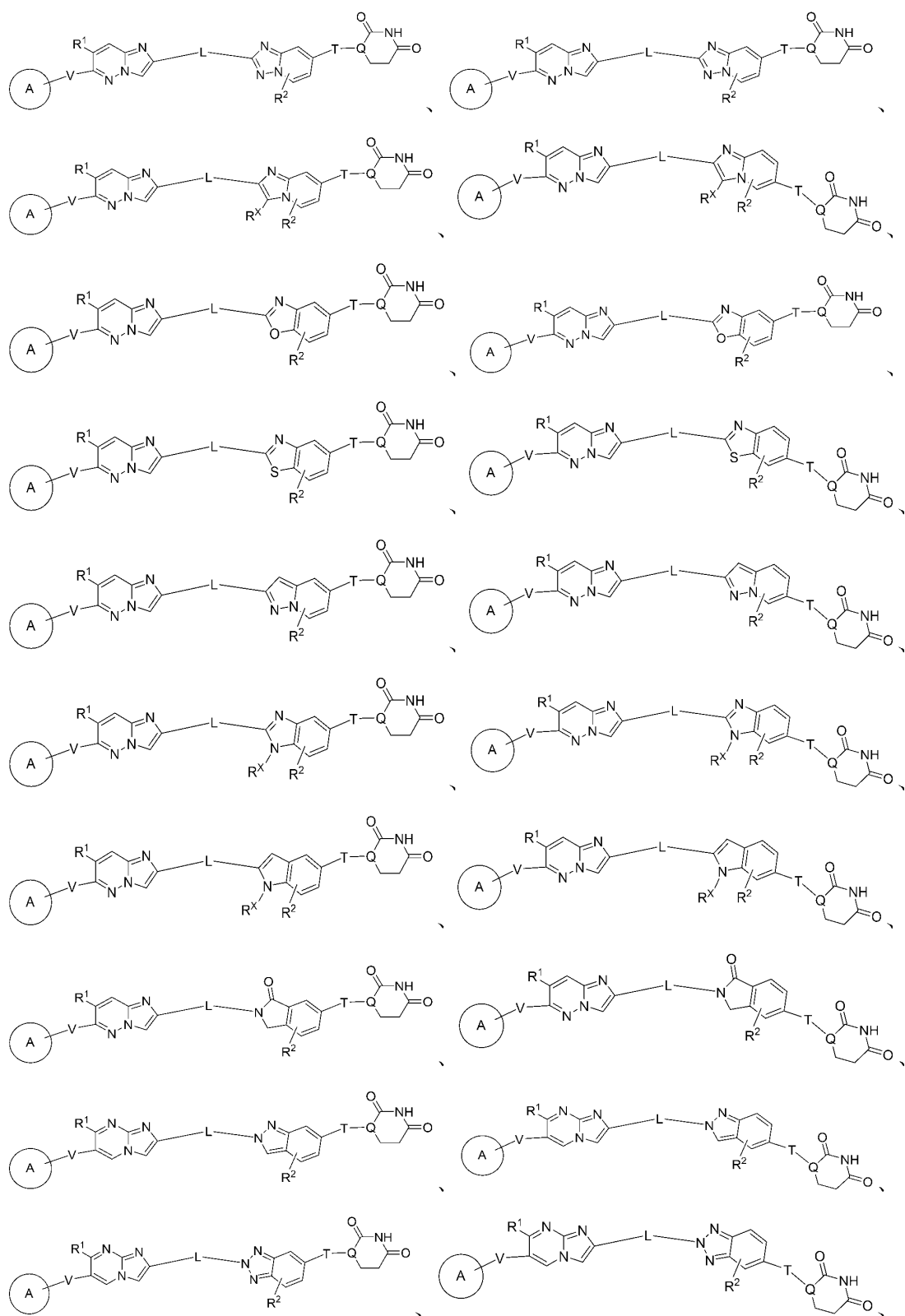
3、根据权利要求1所述的化合物、或其立体异构体、或其氘代化合物、或其药学上可接受的盐，其特征在于：式I所示的化合物如下式所示：

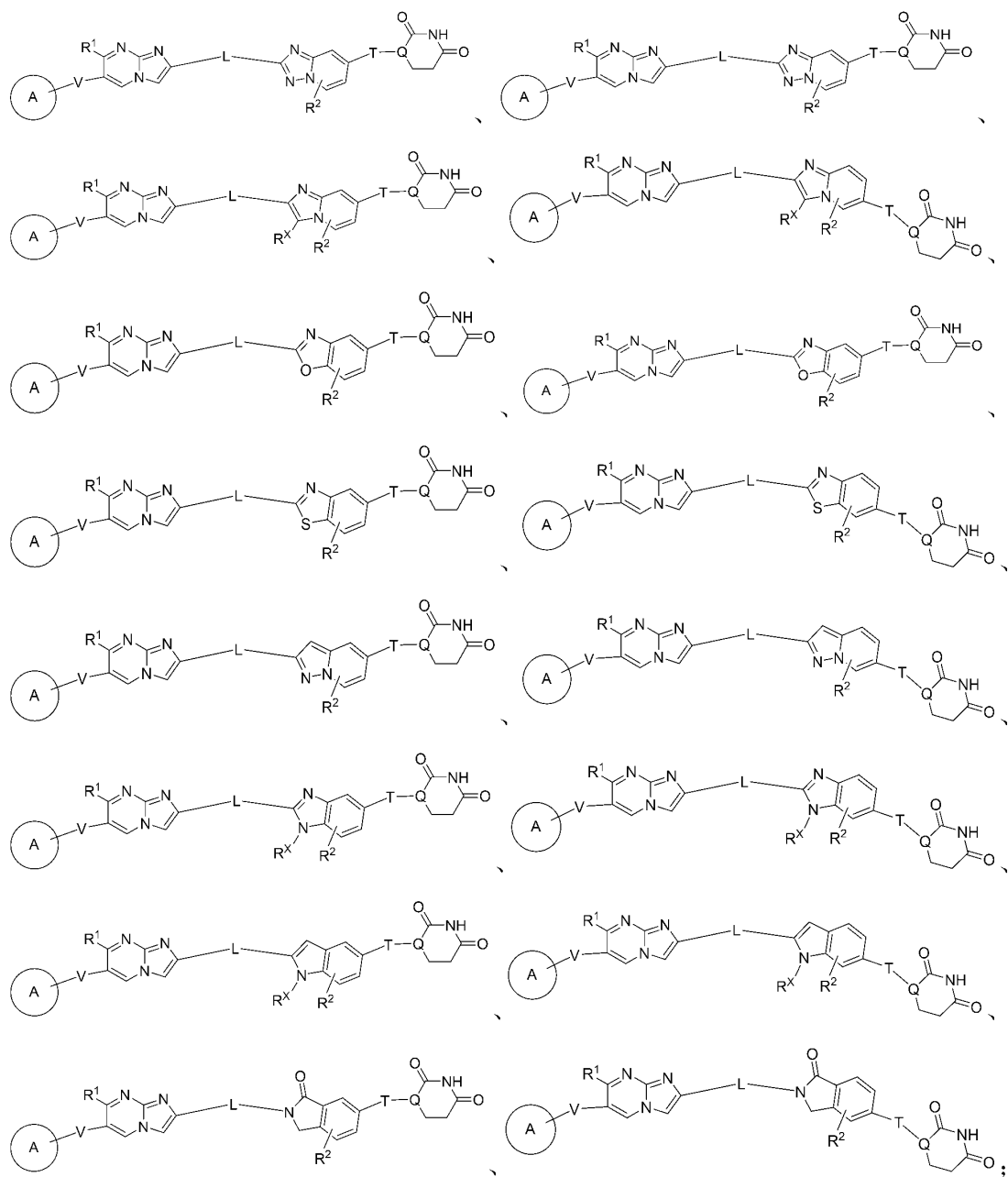






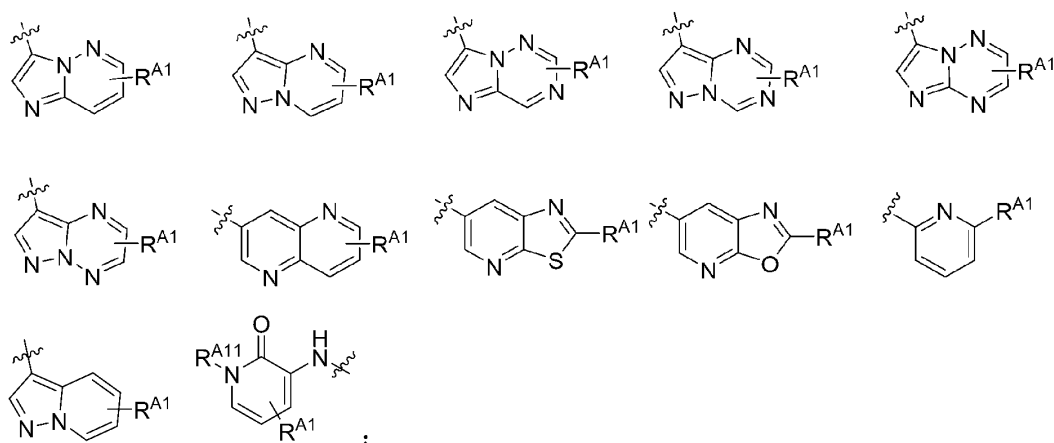






其中，V、T、Q、A 环、R¹、R²、L 的定义如权利要求 1 所述。

4、根据权利要求 1-3 任一所述的化合物、或其立体异构体、或其氘代化合物、或其药学上可接受的盐，其特征在于：A 环选自：



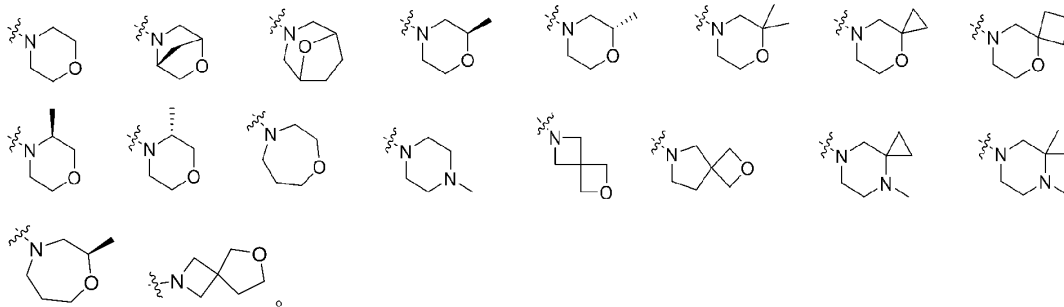
R^{A1} 选自氢、氘、卤素、氰基、甲基、乙基、丙基、环丙基、环丁基、环戊基、羟甲基、三氟甲基、二氟甲基、单氟甲基、甲氧甲基、乙氧甲基、单甲胺基或二甲胺基。

R^{A11} 选自甲基、乙基、丙基、环丙基、及卤素取代的甲基、乙基、丙基、环丙基。

5、根据权利要求 1-3 任一所述的化合物、或其立体异构体、或其氘代化合物、或其药学上可接受的盐，其特征在于：

R^1 选自氢、氘、卤素、氰基、甲基、乙基、丙基、环丙基、环丁基、环戊基、羟甲基、甲氧基、乙氧基、三氟甲基、二氟甲基、单氟甲基、甲氧甲基、乙氧甲基、单甲胺基、二甲胺基、氘代单甲胺基、氘代二甲胺基；

或者， R^1 选自如下的环：

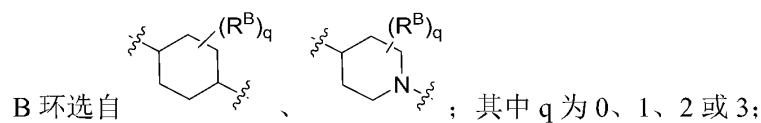


6、根据权利要求 1-3 任一所述的化合物、或其立体异构体、或其氘代化合物、或其药学上可接受的盐，其特征在于：

R^2 选氢、氘、卤素、氰基、甲基、乙基、丙基、环丙基、环丁基、环戊基、羟甲基、三氟甲基、二氟甲基、单氟甲基、甲氧甲基、乙氧甲基、单甲胺基或二甲胺基。

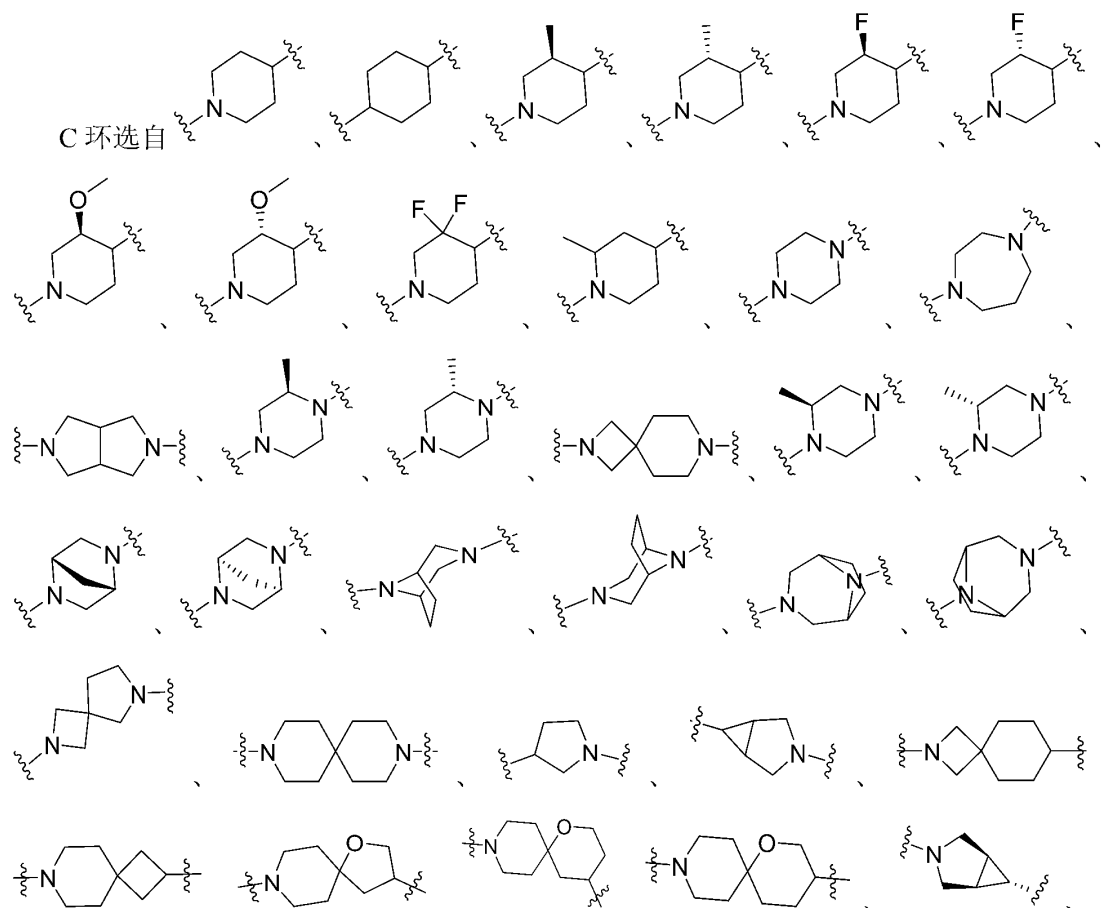
7、根据权利要求 1-3 任一所述的化合物、或其立体异构体、或其氘代化合物、或其药学上可接受的盐，其特征在于：Q 选自 CH 或 N。

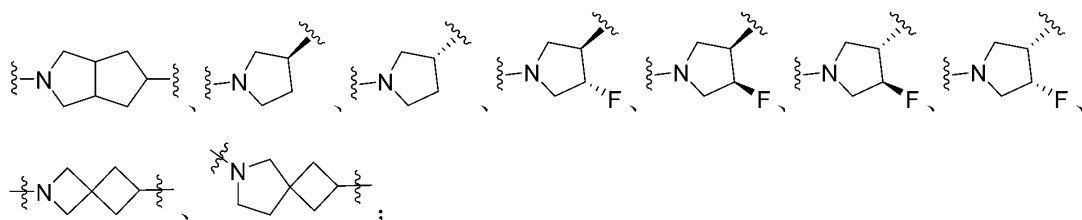
8、根据权利要求 1-3 任一所述的化合物、或其立体异构体、或其氘代化合物、或其药理学上可接受的盐，其特征在于：



每个 R^B 分别独立选自氢、氘、卤素、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、卤素取代的 C_{1-6} 烷基、卤素取代的 C_{2-6} 烯基、卤素取代的 C_{2-6} 炔基、 $-C_{0-2}$ 亚烷基- OR^{B1} 、 $-C_{0-2}$ 亚烷基- $NR^{B1}R^{B2}$;

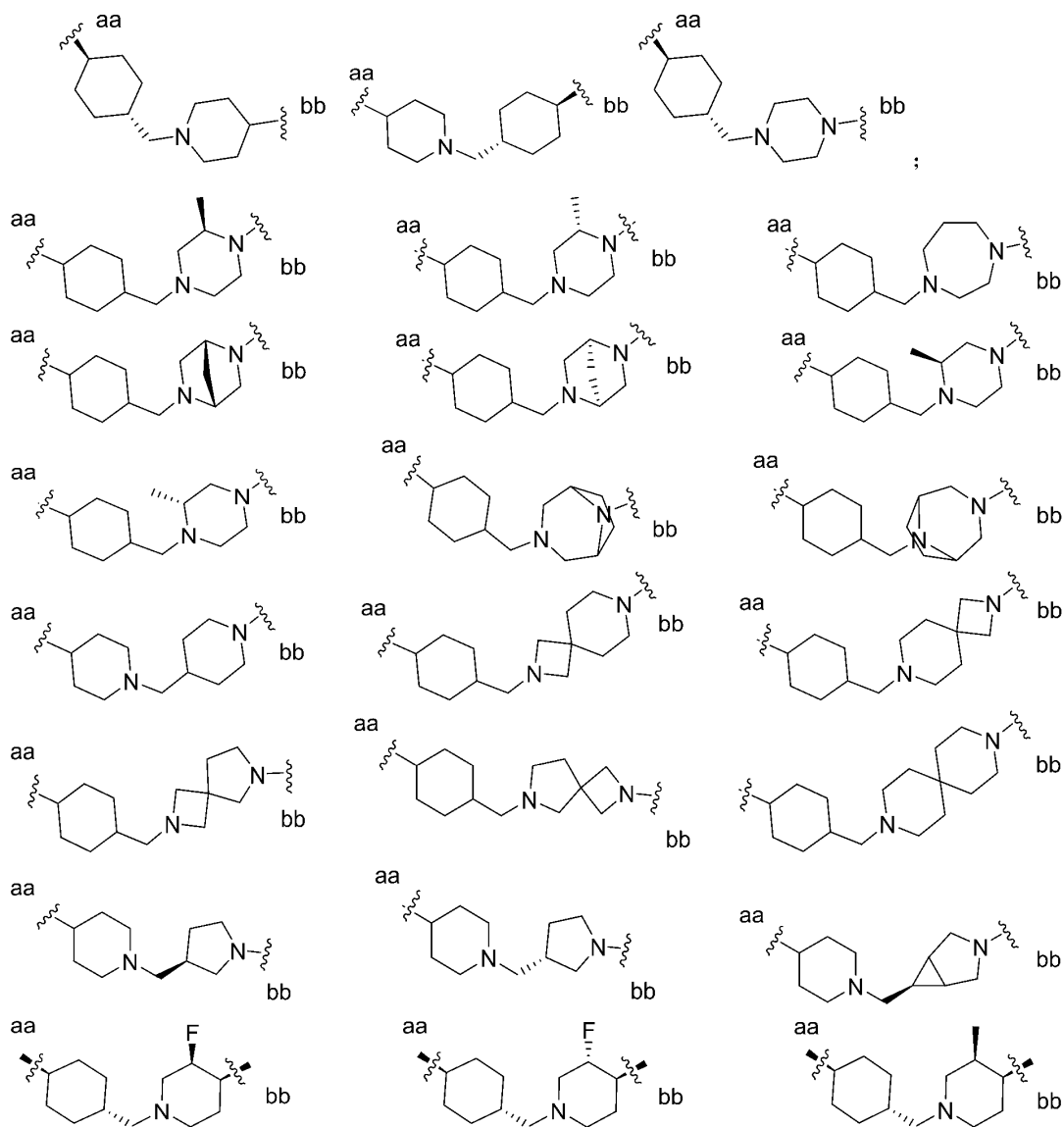
R^{B1} 、 R^{B2} 分别独立选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、卤素取代的 C_{1-6} 烷基、卤素取代的 C_{2-6} 烯基、卤素取代的 C_{2-6} 炔基、氘代 C_{1-6} 烷基、氘代 C_{2-6} 烯基、氘代 C_{2-6} 炔基;

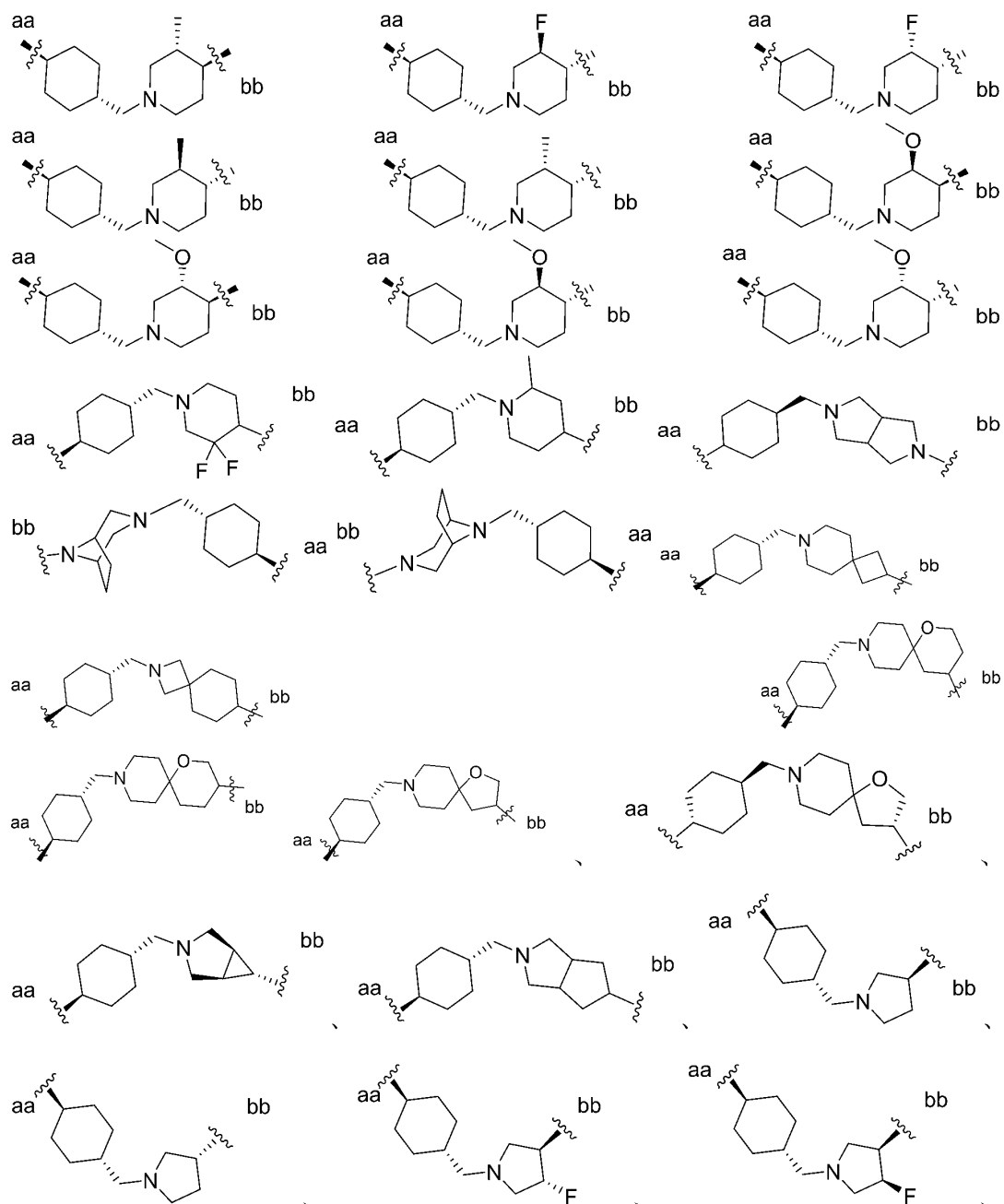


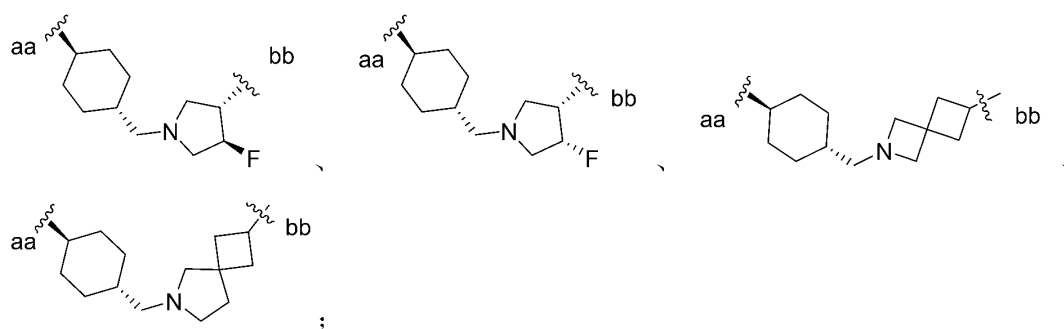


L¹选自化学键、亚甲基、亚乙基。

9、根据权利要求8所述的化合物、或其立体异构体、或其氘代化合物、或其药学上可接受的盐，其特征在于：L选自如下结构：

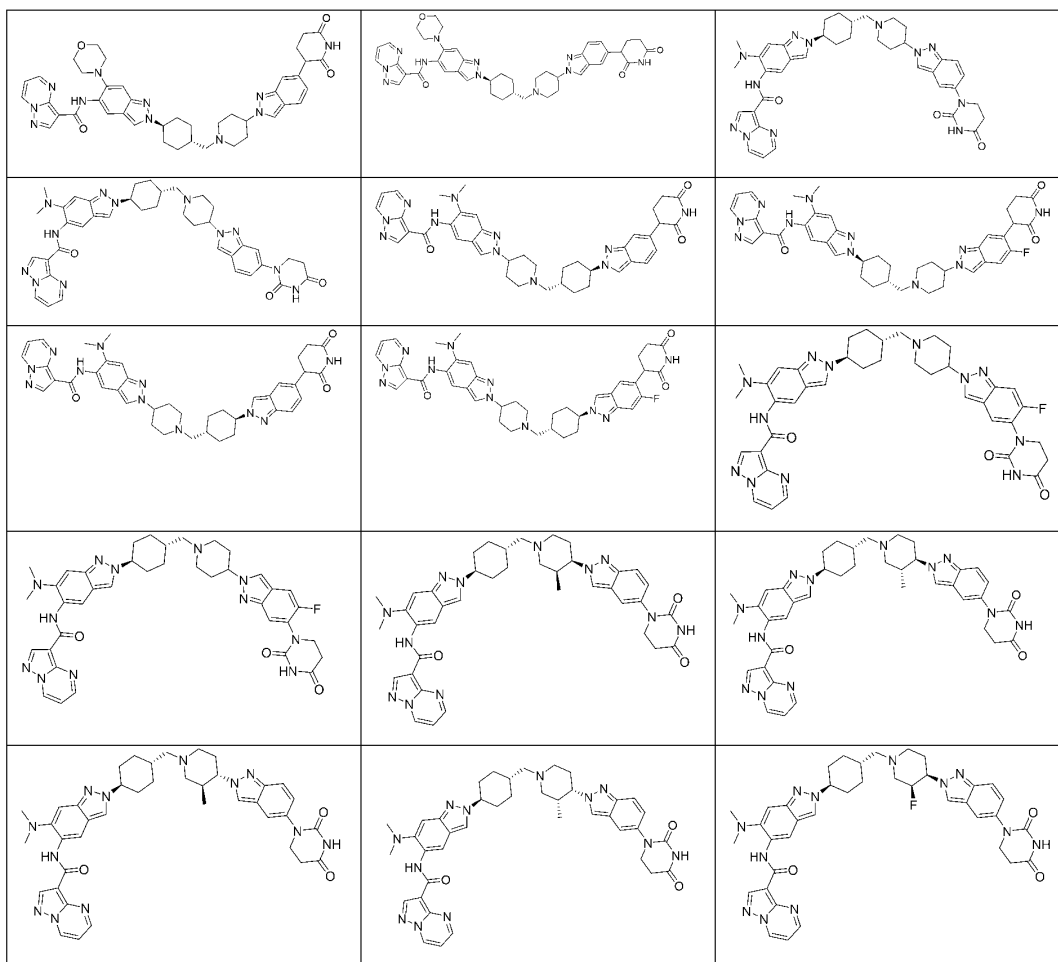


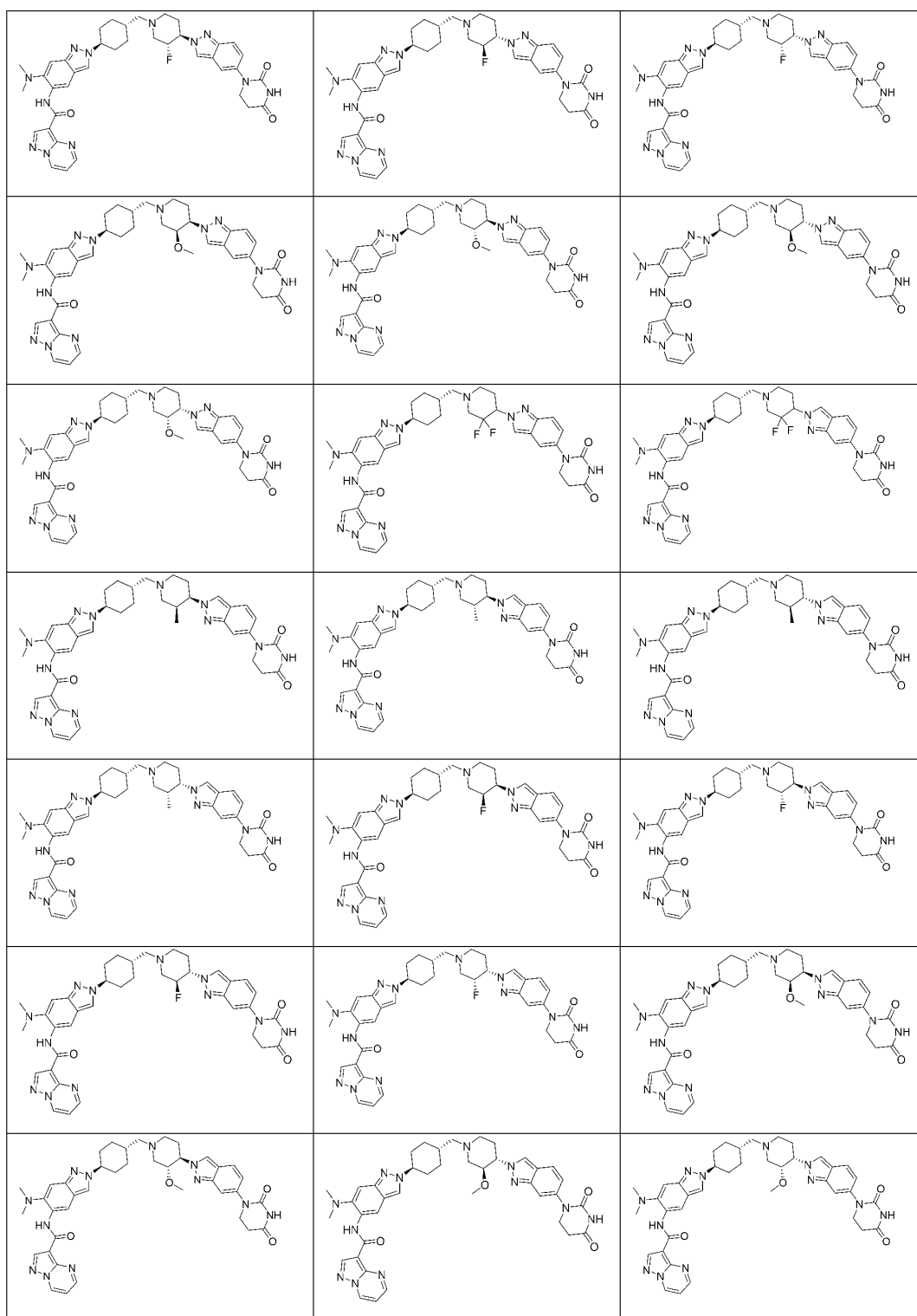


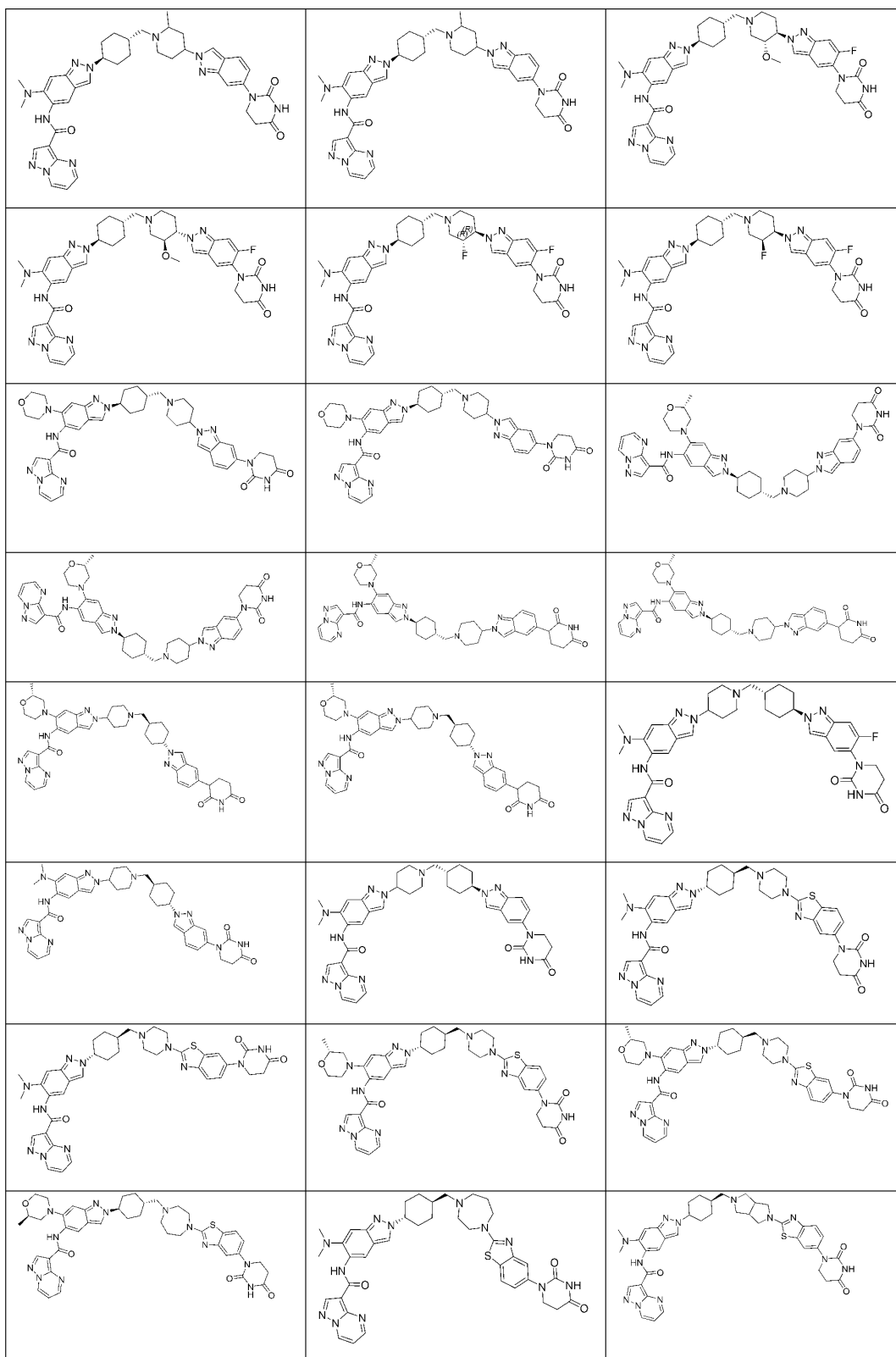


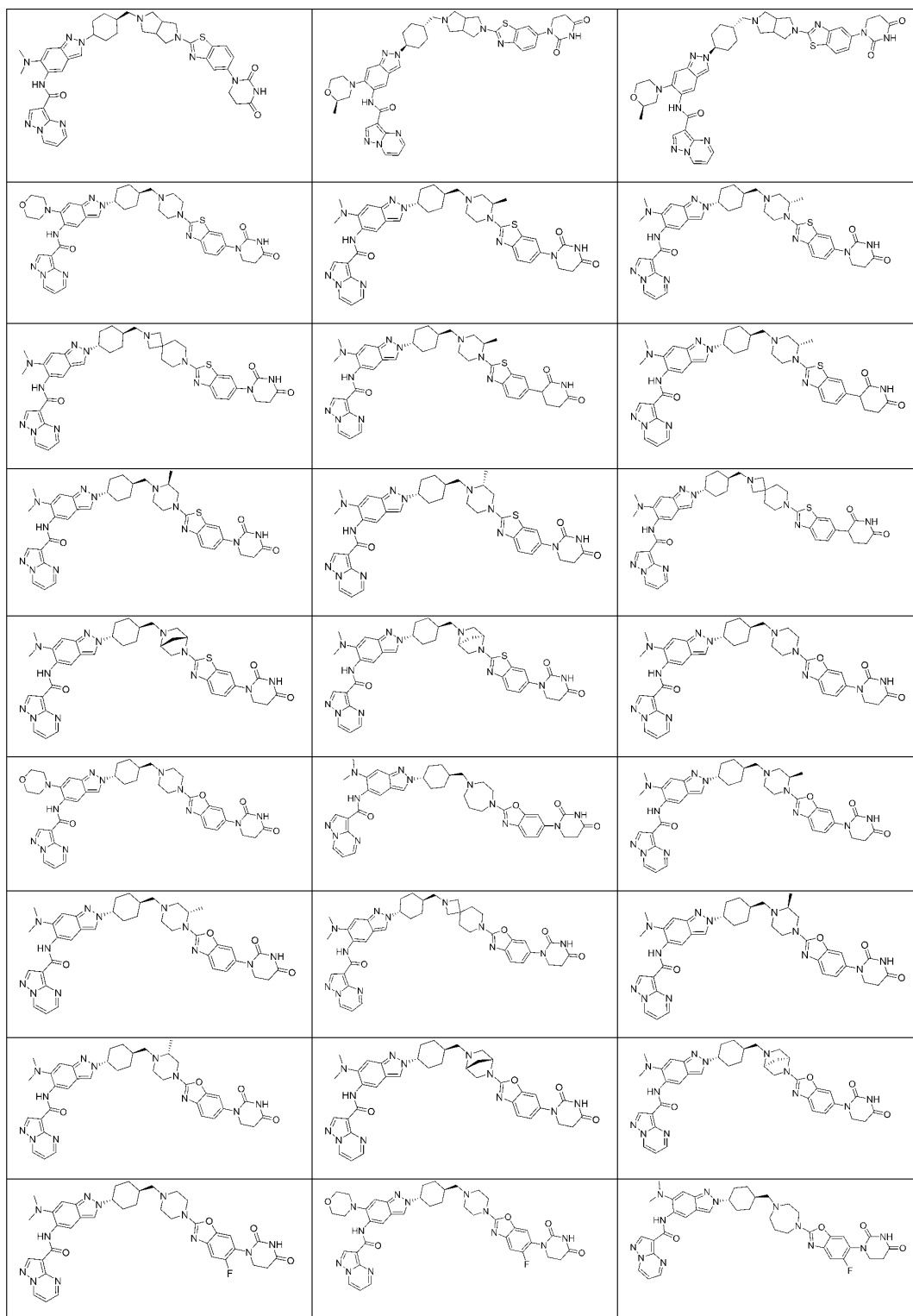
其中，aa 端与 R¹ 端芳杂环氮原子相连，bb 端与 D 环相连。

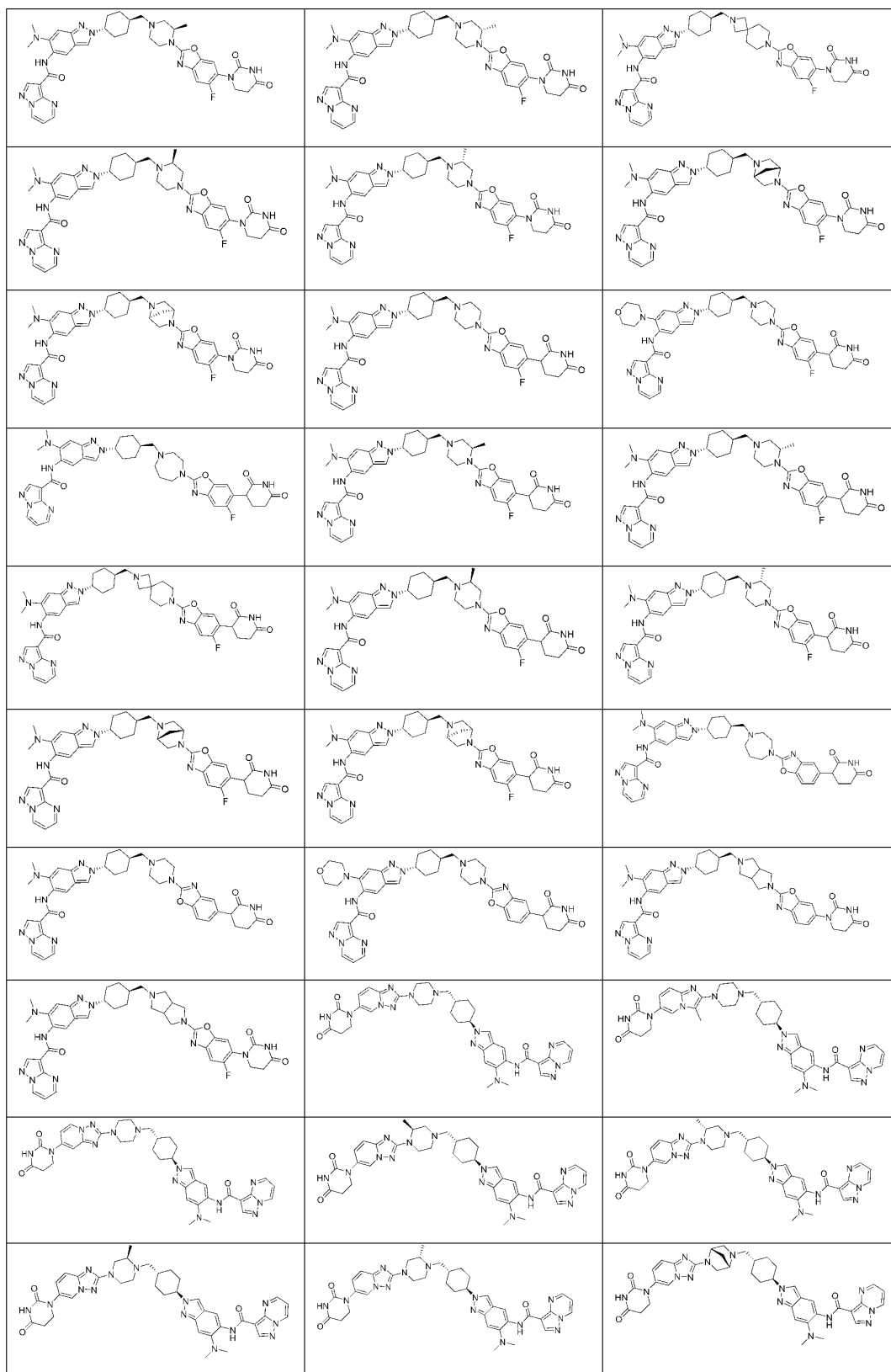
10、根据权利要求 1~9 任一所述的化合物、或其立体异构体、或其氘代化合物、或其药学上可接受的盐，其特征在于：所述化合物具体为：

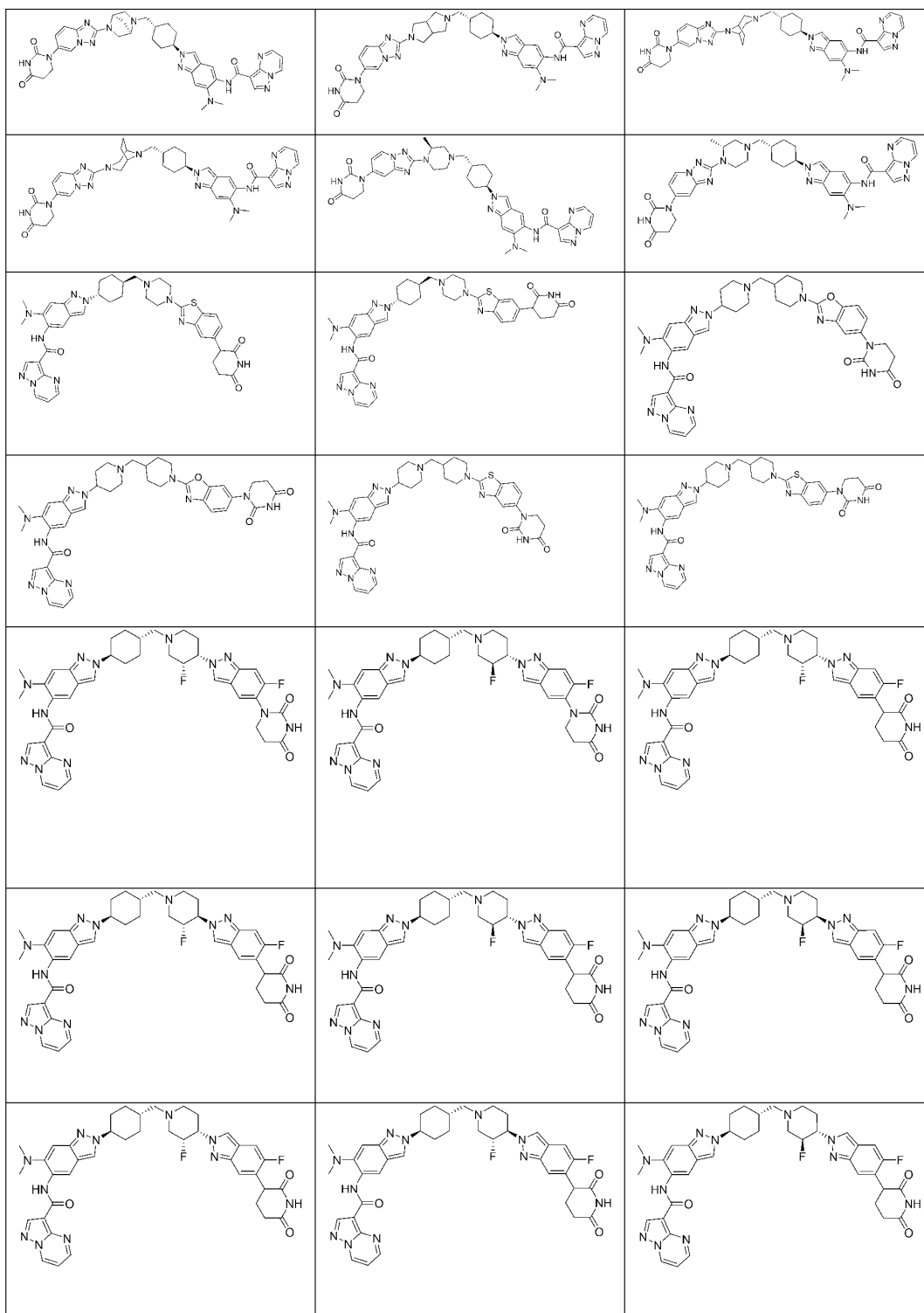


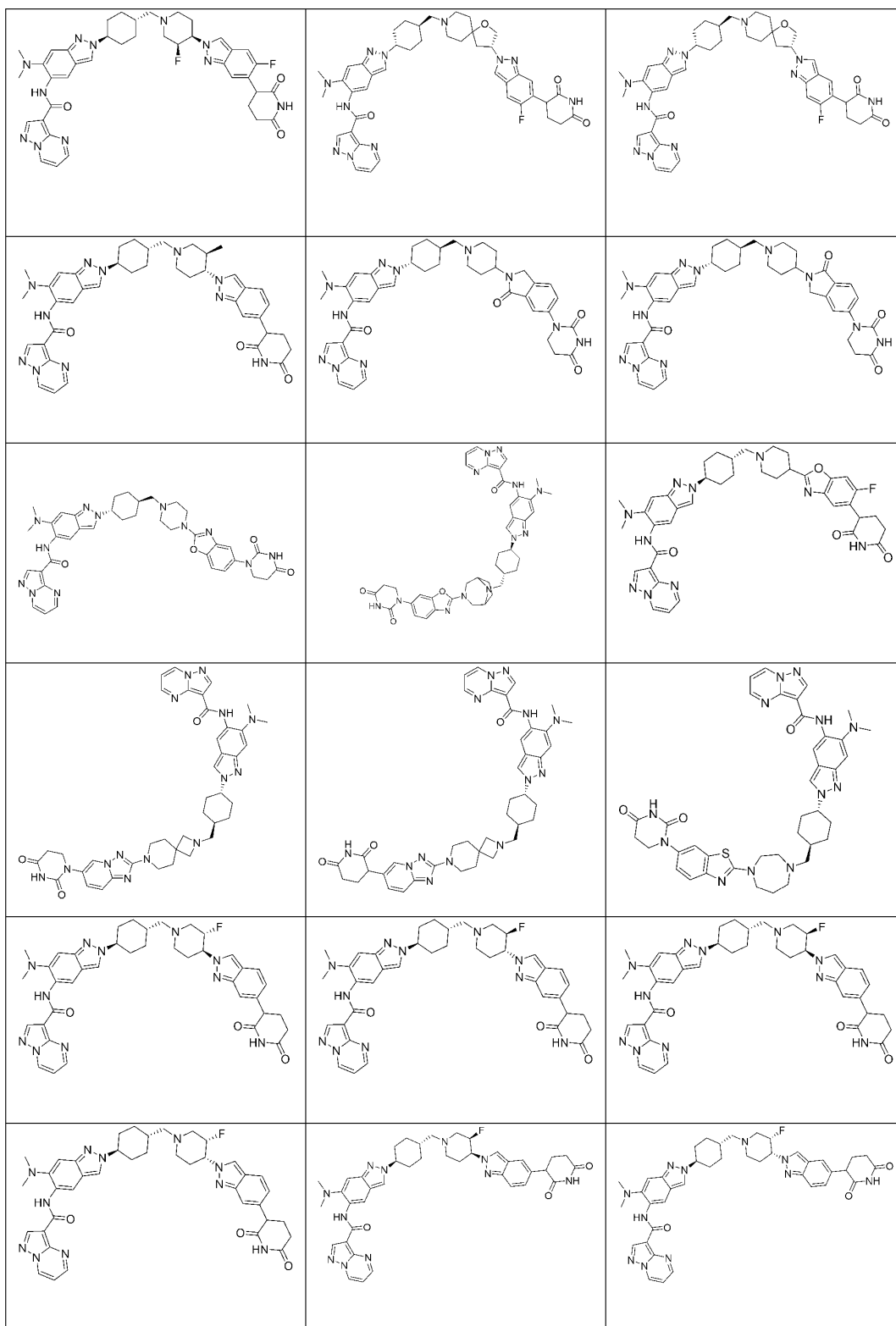


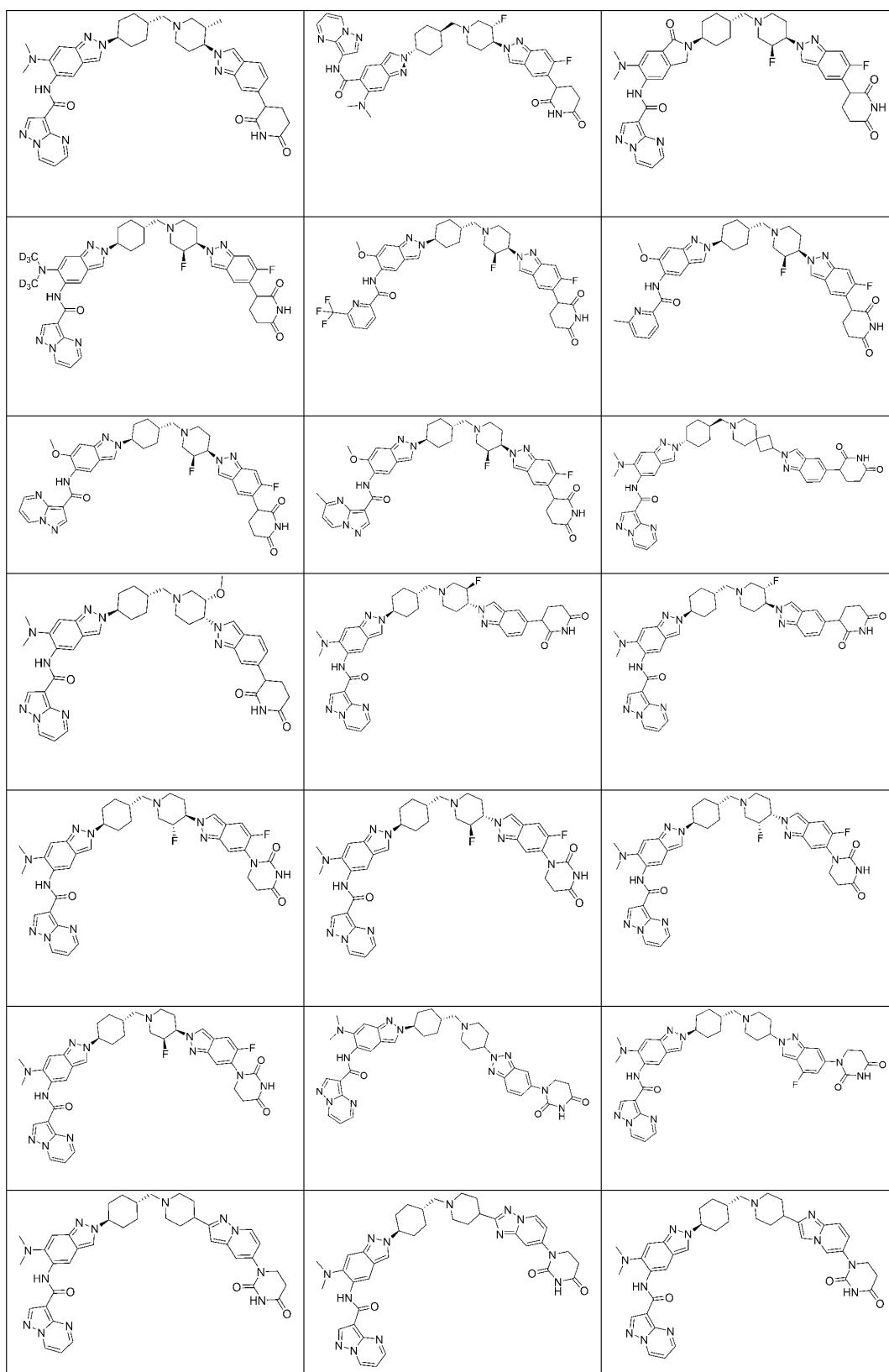


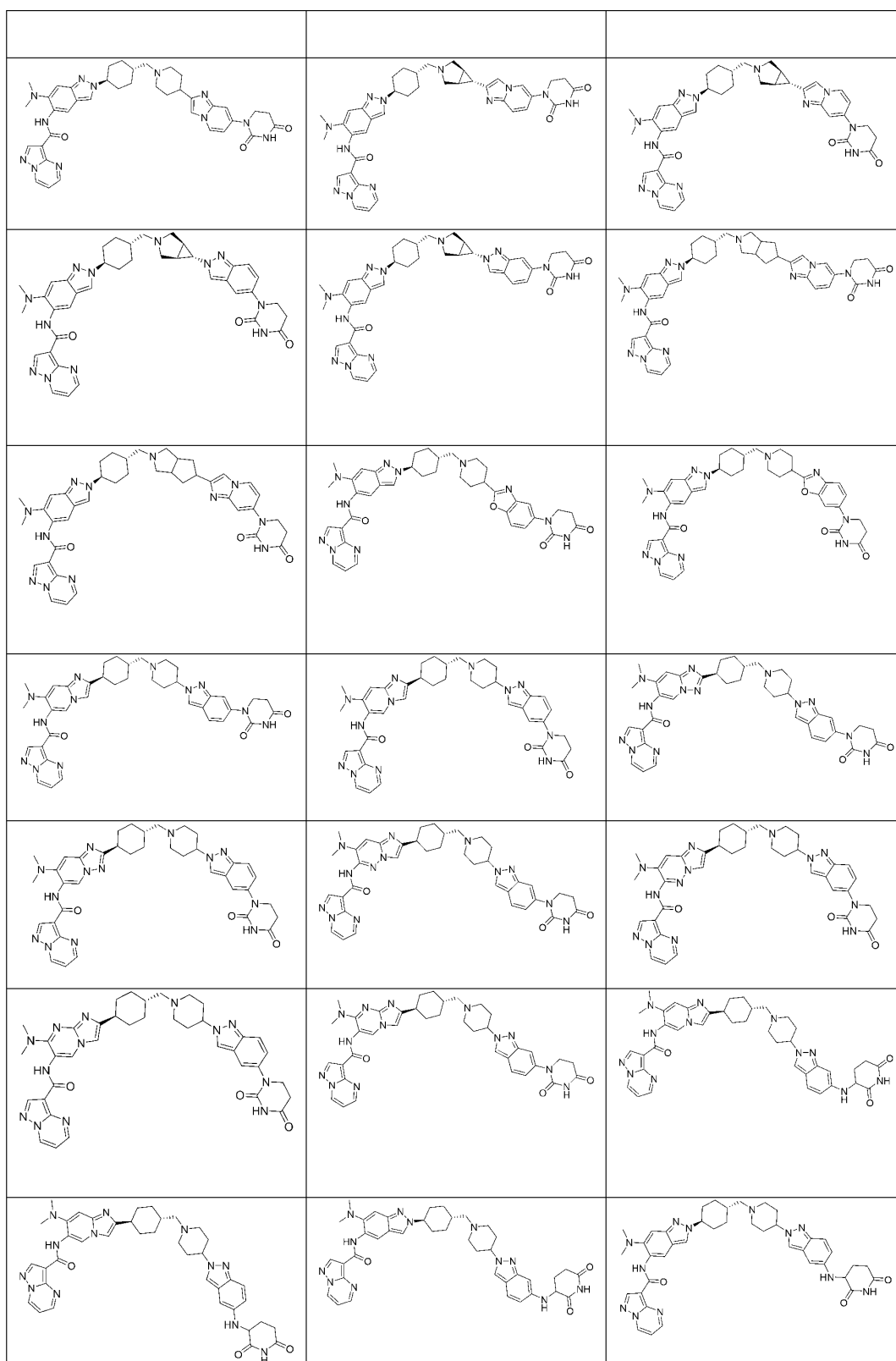


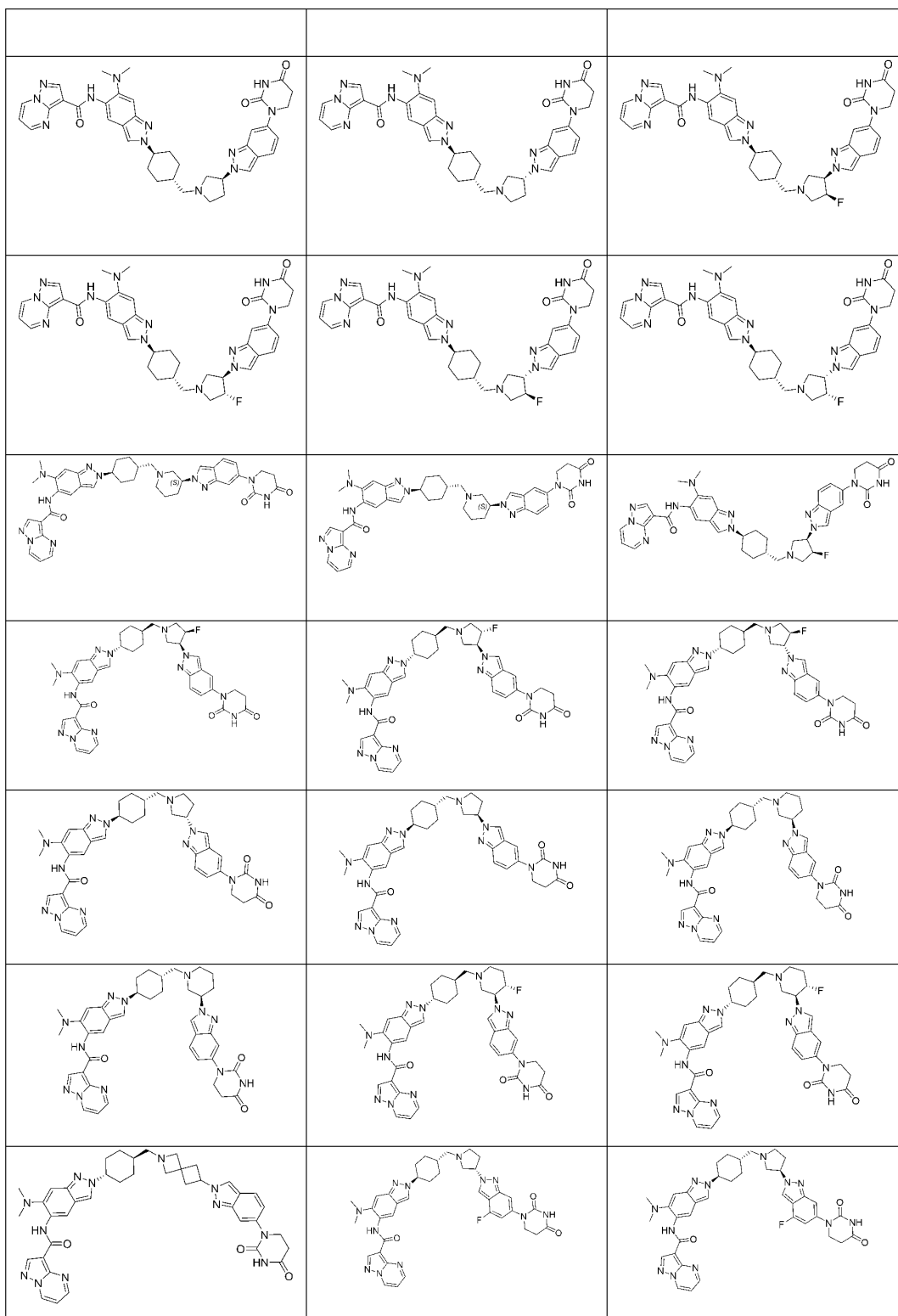


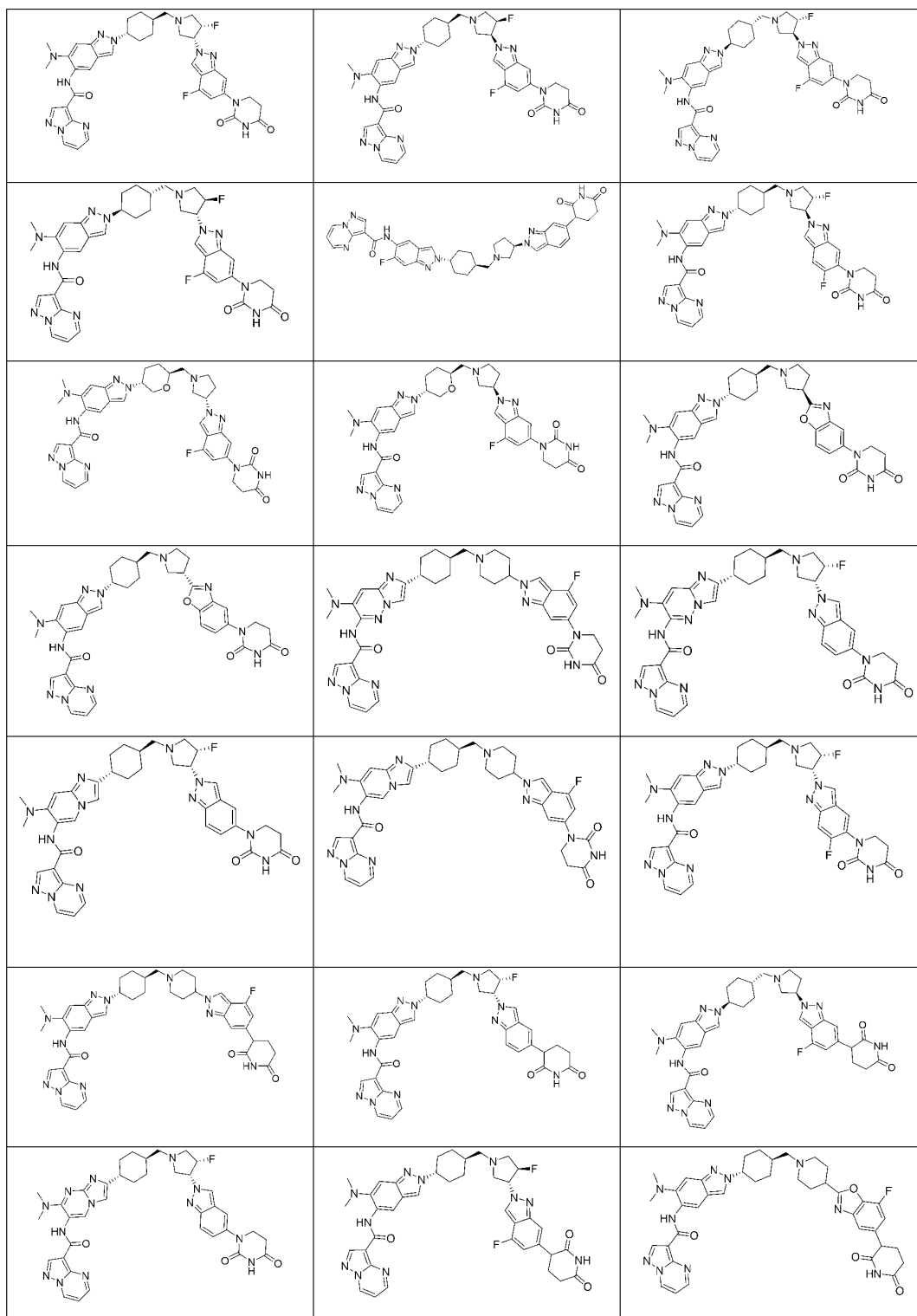


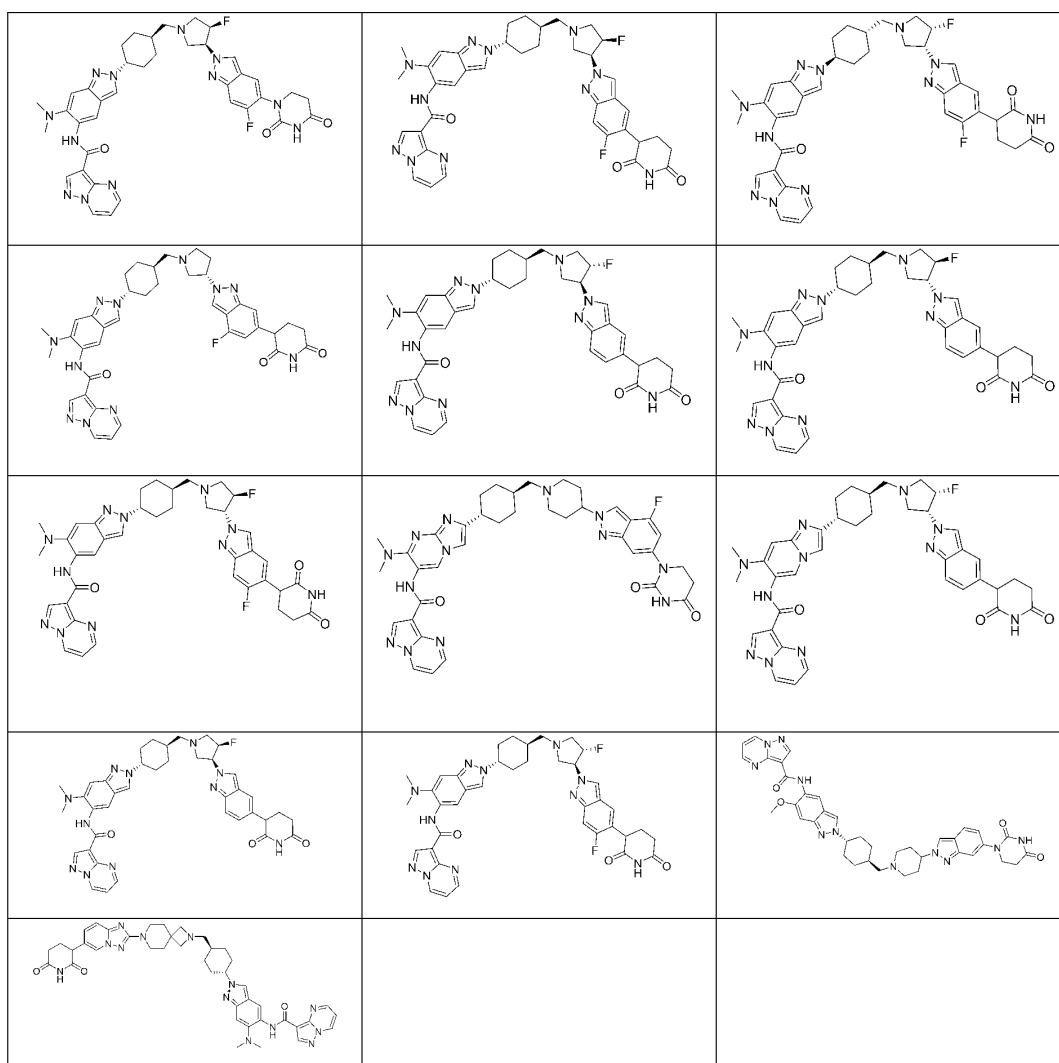












11、权利要求 1-10 任一项所述的化合物、或其立体异构体、或其氘代化合物、或其药学上可接受的盐在制备用于治疗 and 预防白介素-1 受体相关激酶 4 (IRAK4) 信号转导通路、白细胞介素-6 (IL-6) 受体和肿瘤坏死因子 α (TNF α) 中的一种或多种相关或介导的疾病中的用途。

12、根据权利要求 11 所述的用途，其特征在于：所述的疾病包括癌症、神经退行性疾病、病毒性疾病、自身免疫性疾病、炎症性疾病、遗传性疾病、激素相关疾病、代谢紊乱性疾病、与器官移植有关的疾病、免疫缺陷疾病、骨破坏性疾病、增生性疾病、传染病、凝血酶诱导的血小板聚集、肝病、T 细胞活化导致的病变、心血管疾病。

13、一种药物组合物，包括权利要求 1-10 任一项所述的化合物、或其立体异构体、或其氘代化合物、或其药学上可接受的盐，加上药学上可接受的辅料制备而成的制剂。