

一种抑制或降解 Bcl6 的化合物及其在医药中的应用

技术领域

5 本发明涉及一种通式 (I) 所述的化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶，及其中间体及药物组合物，以及在 Bcl6 相关疾病如癌症中的用途。

背景技术

10 Bcl6 是一种可以调节生发中心 B 细胞发育和功能的转录抑制因子。由于外显子突变、调控通路突变、体细胞 Bcl6 易位和启动因子突变等各种影响因素导致的 Bcl6 蛋白高表达能使生发中心 B 细胞迅速增殖，从而促进 B 细胞淋巴瘤的生成。同时，Bcl6 能对细胞周期检查点和分化相关的基因与 DNA 损伤反应均有抑制作用，临床前研究表明淋巴瘤细胞中 Bcl6 的缺失会引起肿瘤发展的停滞。因此，Bcl6 是一个具有潜在治疗多种淋巴瘤的合适靶标。

15 PROTAC (proteolysis targeting chimera) 分子是一类能够同时结合靶向蛋白和 E3 泛素连接酶的双功能化合物，此类化合物能够被细胞的蛋白酶体识别，引起靶向蛋白的降解，能够有效地降低靶向蛋白在细胞中的含量。通过在 PROTAC 分子引入能结合不同靶向蛋白的配体，使 PROTAC 技术应用于各种疾病的治疗成为可能，该技术近年来同时得到了广泛的关注。

因此，有必要开发新型靶向 Bcl6 蛋白和 E3 泛素连接酶的 PROTAC 药物，用于治疗与 Bcl6 相关的肿瘤疾病。

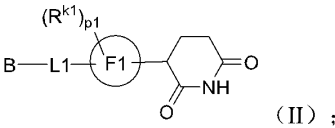
发明内容

20 本发明的目的在于提供一种结构新颖的、药效好、生物利用度高、更安全、能抑制并降解 Bcl6 的化合物，用于治疗与 Bcl6 相关疾病如癌症。

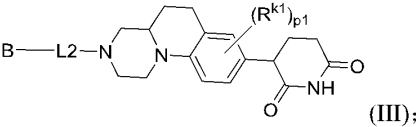
本发明提供一种化合物或者其立体异构体、互变异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶，其中，化合物选自通式(I)所示的化合物，

B-L-K (I);

25 在某些实施方案中，通式(I)所示的化合物选自通式(II)所示的化合物，



在某些实施方案中，通式(I)所示的化合物选自通式(III)所示的化合物，



30 在某些实施方案中，L 选自键或-C₁₋₅₀烷基-，所述烷基中有 0 至 20 个亚甲基单元任选进一步被-Ak-、-Cy-替换；

在某些实施方案中, L 选自键或-C₁₋₂₀烷基-, 所述烷基中有 0 至 20 个亚甲基单元任选进一步被-Ak-、-Cy-替换;

在某些实施方案中, L 选自键或-C₁₋₁₀烷基-, 所述烷基中有 0 至 10 个(例如 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10)亚甲基单元任选进一步被-Ak-、-Cy-替换;

- 5 在某些实施方案中, 每个-Ak-各自独立地选自 Ak1、Ak2、Ak3、Ak4、Ak5、Ak6、Ak7、Ak8 或 Ak9;

在某些实施方案中, 每个-Ak-各自独立地选自-(CH₂)_q-、-(CH₂)_q-O-、-O-(CH₂)_q-、-(CH₂)_q-NR^L-、-NR^L-(CH₂)_q-、-(CH₂)_q-NR^LC(=O)-、-NR^L(CH₂)_qC(=O)-、-(CH₂)_q-C(=O)NR^L-、-C(=O)-、-C(=O)-(CH₂)_q-NR^L-、-(C≡C)_q-、-CH=CH-、-Si(R^L)₂-、-Si(OH)(R^L)-、-Si(OH)₂-、-P(=O)(OR^L)-、-P(=O)(R^L)-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)₂-或者键, 所述的-CH₂-任选被 1 至 2 个选自卤素、OH、CN、NH₂、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、卤素取代的 C₁₋₆烷基、羟基取代的 C₁₋₆烷基、氰基取代的 C₁₋₆烷基的取代基所取代;

在某些实施方案中, Ak1、Ak2、Ak3、Ak4、Ak5、Ak6、Ak7、Ak8、Ak9 各自独立的选自-(CH₂)_q-、-(CH₂)_q-O-、-O-(CH₂)_q-、-(CH₂)_q-NR^L-、-NR^L-(CH₂)_q-、-(CH₂)_q-NR^LC(=O)-、-NR^L(CH₂)_qC(=O)NR^L-、-C(=O)-、-C(=O)-(CH₂)_q-NR^L-、-(C≡C)_q-或者键, 所述的-CH₂-任选被 1 至 2 个选自卤素、OH、CN、NH₂、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、卤素取代的 C₁₋₄烷基、羟基取代的 C₁₋₄烷基、氰基取代的 C₁₋₄烷基的取代基所取代;

在某些实施方案中, Ak1、Ak2、Ak3、Ak4、Ak5、Ak6、Ak7、Ak8、Ak9 各自独立的选自-(CH₂)_q-、-(CH₂)_q-O-、-O-(CH₂)_q-、-(CH₂)_q-NR^L-、-NR^L-(CH₂)_q-、-(CH₂)_q-NR^LC(=O)-、-NR^L(CH₂)_qC(=O)NR^L-、-C(=O)-、-C(=O)-(CH₂)_q-NR^L-、-(C≡C)_q-或者键, 所述的-CH₂-任选被 1 至 2 个选自 F、Cl、Br、I、OH、CN、NH₂、CF₃、羟甲基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基的取代基所取代;

在某些实施方案中, Ak1、Ak2、Ak3、Ak4、Ak5、Ak6、Ak7、Ak8、Ak9 各自独立的选自-(CH₂)_q-、-(CH₂)_q-O-、-O-(CH₂)_q-、-(CH₂)_q-NR^L-、-NR^L-(CH₂)_q-、-(CH₂)_q-NR^LC(=O)-、-NR^L(CH₂)_qC(=O)NR^L-、-C(=O)-、-C(=O)-(CH₂)_q-NR^L-、-(C≡C)_q-或者键, 所述的-CH₂-任选被 1 至 2 个选自 F、Cl、Br、I、OH、CN、NH₂、CF₃、羟甲基、甲基、乙基、甲氧基或乙氧基的取代基所取代;

在某些实施方案中, Ak1、Ak2、Ak3、Ak4、Ak5、Ak6、Ak7、Ak8、Ak9 各自独立的选自键、-O-、-OCH₂-、-CH₂O-、-OCH₂CH₂-、-CH₂CH₂O-、-C≡C-、-C(CH₃)₂-、-CF₂-、-CH₂-、-CH₂CH₂-、-CH₂CH₂CH₂-、-N(CH₃)-、-NH-、-CH₂N(CH₃)-、-CH₂NH-、-NHCH₂-、-CH₂CH₂N(CH₃)-、-CH₂CH₂NH-、-NHCH₂CH₂-、-C(=O)-、-C(=O)CH₂NH-、-CH₂C(=O)NH-、-C(=O)NH-或-NHC(=O)-;

在某些实施方案中, Ak1 选自-CH₂-、-O-、-CH₂-CH₂-;

在某些实施方案中, R^L各自独立的选自 H、C₁₋₆烷基、3-7 元杂环基、3-7 元环烷基、苯基或 5-6 元杂芳基, 所述杂环基或杂芳基含有 1 至 4 个选自 O、S、N 的杂原子;

在某些实施方案中, R^L各自独立的选自 H 或 C₁₋₆烷基;

35 在某些实施方案中, R^L各自独立的选自 H 或 C₁₋₄烷基;

在某些实施方案中, R^L选自 H、甲基或乙基;

在某些实施方案中, q 各自独立的选自 0、1、2、3、4、5 或 6;

在某些实施方案中, q 各自独立的选自 0、1、2、3 或 4;

在某些实施方案中，q 各自独立的选自 0、1、2 或 3；

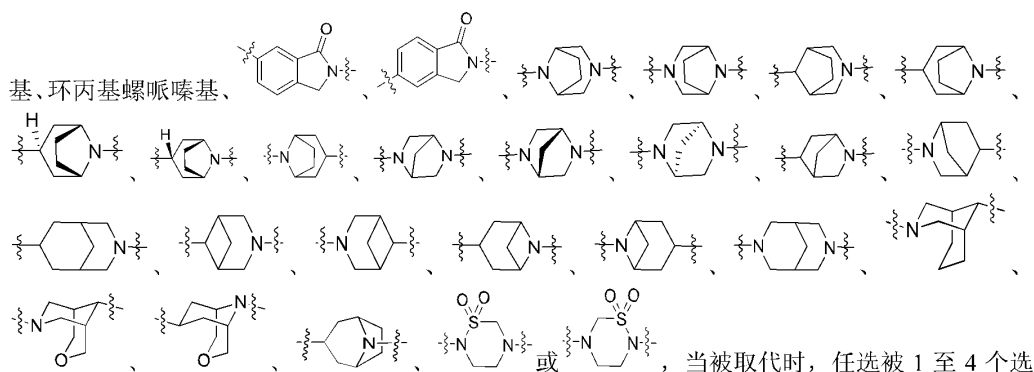
在某些实施方案中，每个-Cy-各自独立地选自 Cy1、Cy2、Cy3、Cy4 或 Cy5；

在某些实施方案中，每个-Cy-各自独立地选自键、4-8 元杂单环、4-10 元杂并环、5-12 元杂螺环、7-10 元杂桥环、C₃₋₇ 单环烷基、C₄₋₁₀ 并环烷基、C₅₋₁₂ 螺环烷基、C₇₋₁₀ 桥环烷基、5-10 元杂芳基或 6-10 元芳基，所述芳基、杂芳基、环烷基、杂单环、杂并环、杂螺环或杂桥环任选被 1 至 2 个选自卤素、OH、COOH、CN、NH₂、=O、C₁₋₄ 烷基、卤素取代的 C₁₋₄ 烷基、羟基取代的 C₁₋₄ 烷基或 C₁₋₄ 烷氧基的取代基所取代，所述的杂芳基、杂单环、杂并环、杂螺环或杂桥环含有 1 至 4 个选自 O、S、N 的杂原子，当杂原子选自 S 时，任选被 1 或 2 个=O 取代；

在某些实施方案中，Cy1、Cy2、Cy3、Cy4 或 Cy5 各自独立地选自键、4-7 元杂单环、4-10 元杂并环、5-12 元杂螺环、7-10 元杂桥环、C₃₋₇ 单环烷基、C₄₋₁₀ 并环烷基、C₅₋₁₂ 元螺环烷基、C₇₋₁₀ 元桥环烷基、5-10 元杂芳基或 6-10 元芳基，所述芳基、杂芳基、环烷基、杂单环、杂并环、杂螺环或杂桥环任选被 1 至 2 个选自 F、Cl、Br、I、OH、COOH、CN、NH₂、=O、C₁₋₄ 烷基、卤素取代的 C₁₋₄ 烷基、羟基取代的 C₁₋₄ 烷基或 C₁₋₄ 烷氧基的取代基所取代，所述的杂芳基、杂单环、杂并环、杂螺环或杂桥环含有 1 至 4 个选自 O、S、N 的杂原子，当杂原子选自 S 时，任选被 1 或 2 个=O 取代；

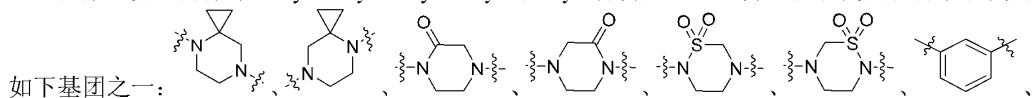
在某些实施方案中，Cy1、Cy2、Cy3、Cy4 或 Cy5 各自独立的选自键、4-7 元含氮杂单环、4-10 元含氮杂并环、5-12 元含氮杂螺环、7-10 元含氮杂桥环、C₃₋₇ 单环烷基、C₄₋₁₀ 并环烷基、C₅₋₁₂ 螺环烷基、C₇₋₁₀ 桥环烷基、5-10 元杂芳基或 6-10 元芳基，所述杂单环、杂并环、杂桥环、杂螺环、环烷基、芳基或杂芳基任选被 1 至 2 个选自 F、Cl、Br、I、OH、COOH、CN、NH₂、=O、C₁₋₄ 烷基、卤素取代的 C₁₋₄ 烷基、羟基取代的 C₁₋₄ 烷基或 C₁₋₄ 烷氧基的取代基所取代，所述的杂单环、杂并环、杂桥环、杂螺环或杂芳基含有 1 至 4 个选自 O、S、N 的杂原子，当杂原子选自 S 时，任选被 1 或 2 个=O 取代；

在某些实施方案中，Cy1、Cy2、Cy3、Cy4 或 Cy5 各自独立的选自键或取代的或者未取代的如下基团之一：环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氮杂环丁基、吡咯烷基、氮杂环己烯基、哌啶基、吗啉基、哌嗪基、1,4-二氮杂庚烷基、苯基、吡啶基、环丙基并环丙基、环丙基并环丁基、环丙基并环戊基、环丙基并环己基、环丁基并环丁基、环丁基并环戊基、环丁基并环己基、环戊基并环戊基、环戊基并环己基、环己基并环己基、环丙基螺环丙基、环丙基螺环丁基、环丙基螺环戊基、环丙基螺环己基、环丁基螺环丁基、环丁基螺环戊基、环丁基螺环己基、环戊基螺环戊基、环戊基螺环己基、环己基螺环己基、环丙基并氮杂环丁基、环丙基并吡咯烷基、环丙基并哌啶基、环丁基并氮杂环丁基、环丁基并吡咯烷基、环丁基并哌啶基、环戊基并氮杂环丁基、环戊基并吡咯烷基、环戊基并哌啶基、环己基并氮杂环丁基、环己基并吡咯烷基、环己基并哌啶基、氮杂环丁基并氮杂环丁基、氮杂环丁基并吡咯烷基、氮杂环丁基并哌啶基、吡咯烷基并氮杂环丁基、吡咯烷基并吡咯烷基、吡咯烷基并哌啶基、哌啶基并氮杂环丁基、哌啶基并吡咯烷基、哌啶基并哌啶基、环丙基螺氮杂环丁基、环丙基螺吡咯烷基、环丙基螺哌啶基、环丙基螺哌嗪基、环丁基螺氮杂环丁基、环丁基螺吡咯烷基、环丁基螺哌啶基、环戊基螺氮杂环丁基、环戊基螺吡咯烷基、环戊基螺哌啶基、环己基螺氮杂环丁基、环己基螺吡咯烷基、环己基螺哌啶基、氮杂环丁基螺氮杂环丁基、氮杂环丁基螺吡咯烷基、氮杂环丁基螺哌啶基、吡咯烷基螺氮杂环丁基、吡咯烷基螺吡咯烷基、吡咯烷基螺哌啶基、哌啶基螺氮杂环丁基、哌啶基螺吡咯烷基、哌啶基螺哌啶基

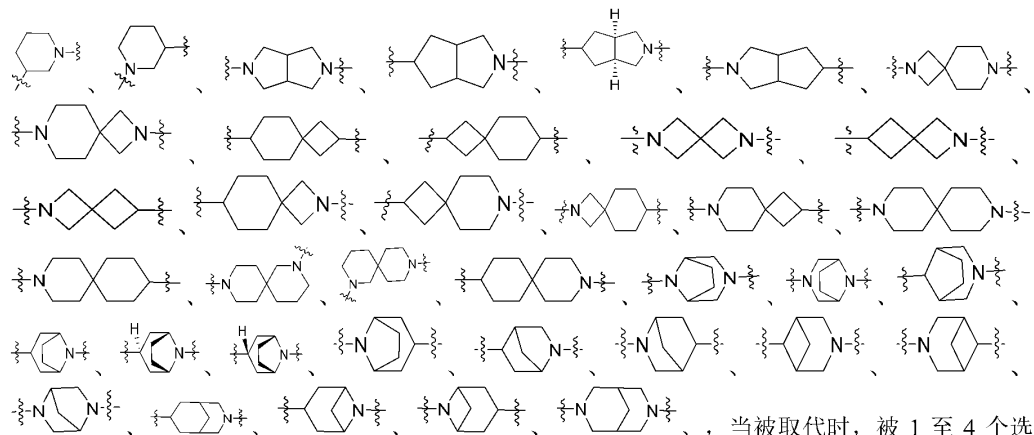


- 5 自 F、Cl、Br、I、OH、NH₂、COOH、CN、=O、C₁₋₄ 烷基、卤素取代的 C₁₋₄ 烷基、羟基取代的 C₁₋₄ 烷基或 C₁₋₄ 烷氧基的取代基所取代；

在某些实施方案中，Cy1、Cy2、Cy3、Cy4 或 Cy5 各自独立的选自键或取代的或者未取代的



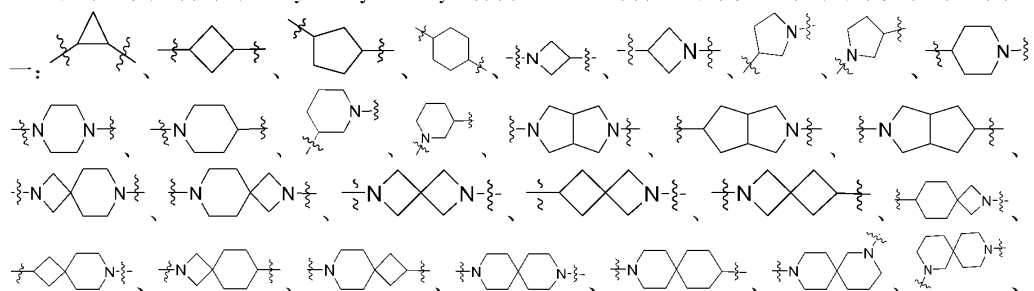
10



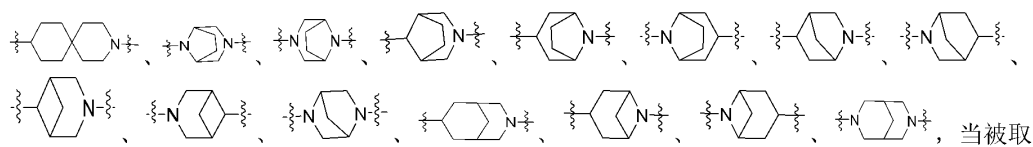
15

自 F、CF₃、OH、甲基、=O、羟甲基、COOH、CN 或 NH₂ 的取代基所取代；

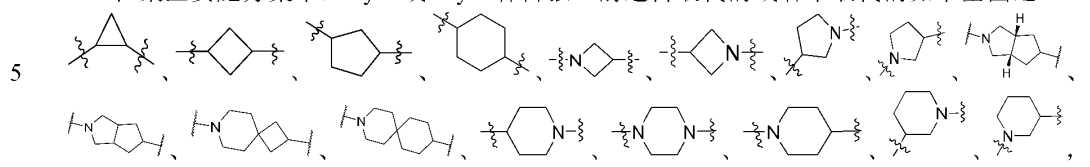
在某些实施方案中，Cy1、Cy2 或 Cy3 各自独立的选自键或取代的或者未取代的如下基团之



20


 , 当被取代时, 被 1 至 4 个选自 F、CF₃、OH、甲基、=O、羟甲基、COOH、CN 或 NH₂ 的取代基所取代;

在某些实施方案中, Cy1 或 Cy2 各自独立的选自取代的或者未取代的如下基团之一:

5 
 , 当被取代时, 被 1 至 4 个选自 F、CF₃、OH、甲基、=O、羟甲基、COOH、CN 或 NH₂ 的取代基所取代;

在某些实施方案中, L 选自 -Cy1-Ak1-Cy2-Ak2-Cy3-Ak3-Cy4-Ak4-Cy5-Ak5-、
 10 -Cy1-Cy2-Cy3-Cy4-Ak1-Ak2-Ak3-Ak4-Ak5-、-Cy1-Ak1-Cy2-Ak2-Cy3-Ak3-Cy4-Ak4-Ak5-、
 -Ak1-Cy1-Ak2-Cy2-Ak3-Cy3-Ak4-Cy4-Ak5-、-Cy1-Ak1-Cy2-Ak2-Cy3-Cy4-Ak3-Ak4-Ak5-、
 -Cy1-Ak1-Cy2-Ak2-Ak3-Cy3-Cy4-Ak4-Ak5-、-Cy1-Ak1-Ak2-Ak3-Ak4-Ak5-Cy2-Cy3-Cy4-、
 -Cy1-Cy2-Ak1-Ak2-Ak3-Ak4-Ak5-Cy3-Cy4-、-Cy1-Cy2-Cy3-Ak1-Ak2-Ak3-Ak4-Ak5-Cy4-、
 -Cy1-Cy2-Cy3-Cy4-Ak1-Ak2-Ak3-Ak4-Ak5-、-Cy1-Ak1-Cy2-Cy3-Cy4-Ak2-Ak3-Ak4-Ak5-、
 15 -Cy1-Cy2-Ak1-Cy3-Cy4-Ak2-Ak3-Ak4-Ak5-、-Cy1-Cy2-Cy3-Ak1-Cy4-Ak2-Ak3-Ak4-Ak5-、
 -Cy1-Ak1-Ak2-Cy2-Cy3-Cy4-Ak3-Ak4-Ak5-、-Cy1-Cy2-Ak1-Ak2-Cy3-Cy4-Ak3-Ak4-Ak5-、
 -Cy1-Cy2-Cy3-Ak1-Ak2-Cy4-Ak3-Ak4-Ak5-、-Cy1-Ak1-Ak2-Ak3-Cy2-Cy3-Cy4-Ak4-Ak5-、
 -Cy1-Cy2-Ak1-Ak2-Ak3-Cy3-Cy4-Ak4-Ak5-、-Cy1-Cy2-Cy3-Ak1-Ak2-Ak3-Cy4-Ak4-Ak5-、
 -Cy1-Ak1-Ak2-Ak3-Ak4-Cy2-Cy3-Cy4-Ak5-、-Cy1-Cy2-Ak1-Ak2-Ak3-Ak4-Cy3-Cy4-Ak5-、
 20 -Cy1-Cy2-Cy3-Ak1-Ak2-Ak3-Ak4-Cy4-Ak5-、-Ak1-Ak2-Ak3-Ak4-Ak5-Cy1-Cy2-Cy3-Cy4-、
 -Ak1-Cy1-Cy2-Cy3-Cy4-Ak2-Ak3-Ak4-Ak5-、-Ak1-Ak2-Cy1-Cy2-Cy3-Cy4-Ak3-Ak4-Ak5-、
 -Ak1-Ak2-Ak3-Cy1-Cy2-Cy3-Cy4-Ak4-Ak5-、-Ak1-Ak2-Ak3-Ak4-Cy1-Cy2-Cy3-Cy4-Ak5-、
 -Ak1-Cy1-Ak2-Ak3-Ak4-Ak5-Cy2-Cy3-Cy4-、-Ak1-Cy1-Cy2-Ak2-Ak3-Ak4-Ak5-Cy3-Cy4-、
 -Ak1-Cy1-Cy2-Cy3-Ak2-Ak3-Ak4-Ak5-Cy4-、-Ak1-Ak2-Cy1-Ak3-Ak4-Ak5-Cy2-Cy3-Cy4-、
 25 -Ak1-Ak2-Cy1-Cy2-Ak3-Ak4-Ak5-Cy3-Cy4-、-Ak1-Ak2-Cy1-Cy2-Cy3-Ak3-Ak4-Ak5-Cy4-、
 -Ak1-Ak2-Ak3-Cy1-Ak4-Ak5-Cy2-Cy3-Cy4-、-Ak1-Ak2-Ak3-Cy1-Cy2-Ak4-Ak5-Cy3-Cy4-、
 -Ak1-Ak2-Ak3-Cy1-Cy2-Cy3-Ak4-Ak5-Cy4-、-Ak1-Ak2-Ak3-Ak4-Cy1-Ak5-Cy2-Cy3-Cy4-、
 -Ak1-Ak2-Ak3-Ak4-Cy1-Cy2-Ak5-Cy3-Cy4-、-Ak1-Ak2-Ak3-Ak4-Cy1-Cy2-Cy3-Ak5-Cy4-、-Ak1-、
 -Ak1-Ak2-、-Ak1-Ak2-Ak3-、-Ak1-Ak2-Ak3-Ak4-、-Ak1-Ak2-Ak3-Ak4-Ak5-、
 30 -Ak1-Ak2-Ak3-Ak4-Ak5-Ak6-、-Ak1-Ak2-Ak3-Ak4-Ak5-Ak6-Ak7-、
 -Ak1-Ak2-Ak3-Ak4-Ak5-Ak6-Ak7-Ak8-、-Ak1-Ak2-Ak3-Ak4-Ak5-Ak6-Ak7-Ak8-Ak9;

在某些实施方案中, L 选自键、-Ak1-、-Ak1-Ak2-、-Ak1-Ak2-Ak3-、-Ak1-Ak2-Ak3-Ak4-、
 -Ak1-Ak2-Ak3-Ak4-Ak5-、-Ak1-Ak2-Ak3-Ak4-Ak5-Ak6-、-Cy1-、-Cy1-Ak1-、-Cy1-Ak1-Ak2-、
 -Cy1-Ak1-Ak2-Ak3-、-Cy1-Ak1-Ak2-Ak3-Ak4-、-Cy1-Cy2-、-Cy1-Ak1-Cy2-、-Cy1-Cy2-Ak2-、

- Cy1-Ak1-Cy2-Ak2-、-Cy1-Ak1-Cy2-Ak2-Ak3-、-Cy1-Ak1-Cy2-Ak2-Ak3-Ak4-、-Cy1-Cy2-Ak2-Ak3-、
 -Cy1-Cy2-Ak2-Ak3-Ak4-、-Cy1-Ak1-Cy2-Ak2-Ak3-Ak4-、-Cy1-Ak1-Ak2-Cy3-、
 -Cy1-Ak1-Ak2-Cy3-Ak3-、-Cy1-Cy2-Cy3-、-Cy1-Ak1-Cy2-Cy3-、-Cy1-Cy2-Ak2-Cy3-、
 -Cy1-Cy2-Cy3-Ak3-、-Cy1-Ak1-Cy2-Cy3-Ak3-、-Cy1-Cy2-Ak2-Cy3-Ak3-、-Cy1-Ak1-Cy2-Ak2-Cy3-、
 5 -Cy1-Ak1-Cy2-Ak2-Cy3-Ak3-、-Cy1-Cy2-Cy3-Ak3-Ak4-、-Cy1-Cy2-Cy3-Ak3-Cy4-、
 -Cy1-Cy2-Cy3-Cy4-、-Cy1-Ak1-Cy2-Cy3-Cy4-、-Cy1-Cy2-Ak2-Cy3-Cy4-、-Cy1-Cy2-Cy3-Ak3-Cy4-、
 -Cy1-Cy2-Cy3-Cy4-Ak4-、-Cy1-Ak1-Cy2-Ak2-Cy3-Ak3-Cy4-、-Cy1-Ak1-Cy2-Ak2-Cy3-Cy4-、
 -Ak1-Cy2-、-Ak1-Cy2-Cy3-、-Ak1-Ak2-Cy3-、-Ak1-Ak2-Cy3-Cy4-、-Ak1-Cy2-Ak2-Cy3-、
 -Ak1-Cy2-Cy3-Ak3-Cy4-、-Ak1-Cy2-Cy3-Cy4-Ak4-Cy5-、-Ak1-Cy2-Ak2-、
 10 -Cy1-Cy2-Cy3-Ak3-Ak4-Ak5-、-Cy1-Cy2-Ak2-Cy3-Ak3-Ak4-Ak5-、
 -Cy1-Ak1-Cy2-Ak2-Ak3-Ak4-Ak5-、-Cy1-Cy2-Cy3-Cy4-Ak4-Ak5-、-Cy1-Ak1-Ak2-Ak3-Ak4-Ak5-、
 -Ak1-Cy2-Ak2-Ak3-Ak4-Ak5-、-Ak1-Cy2-Ak2-Ak3-Ak4-、-Ak1-Cy2-Ak2-Ak3-、

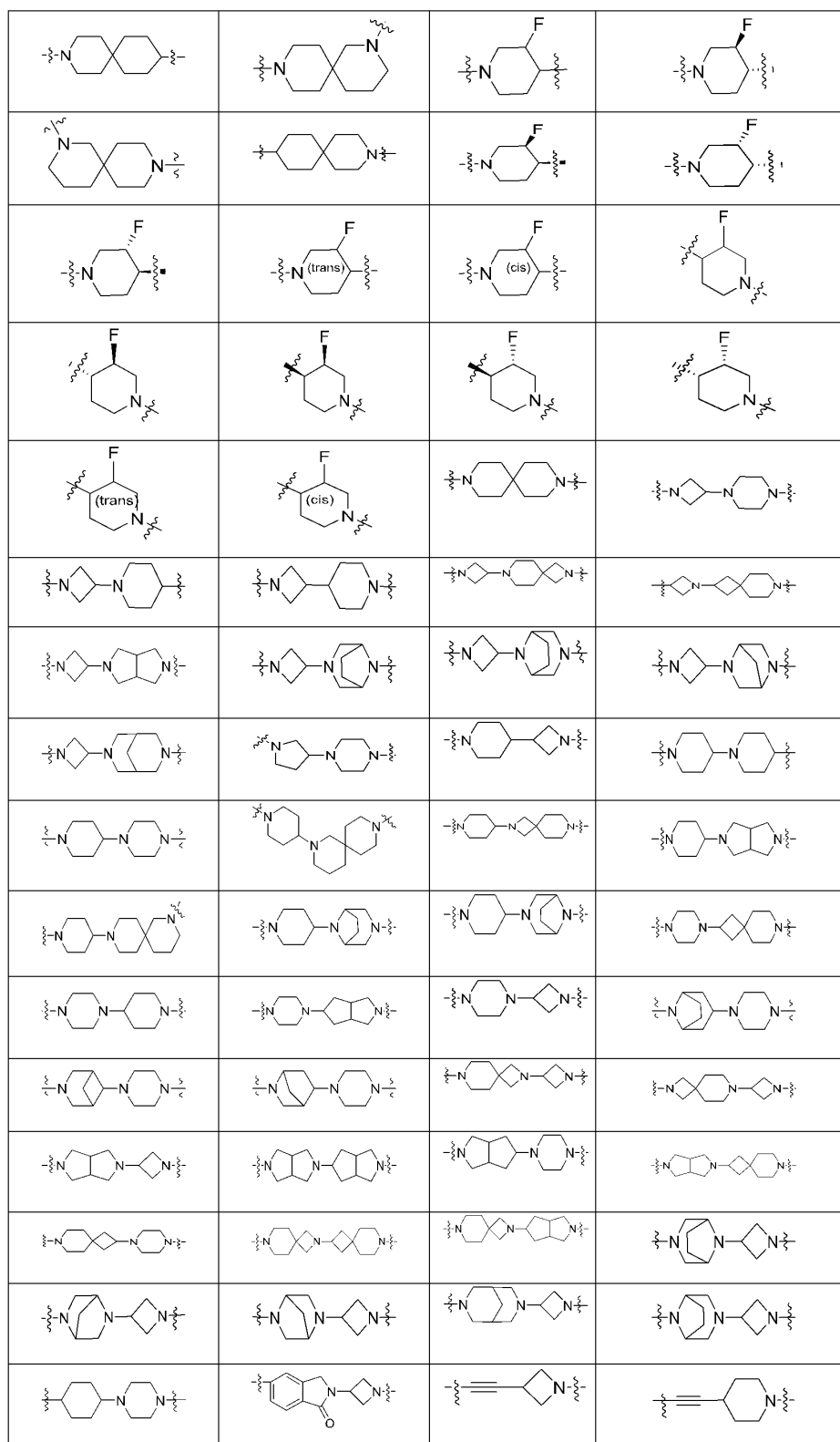
在某些实施方案中，L 选自 -Cy1-Ak1-、-Cy1-Ak1-Ak2-、-Cy1-Cy2-、-Cy1-Cy2-Ak2-、

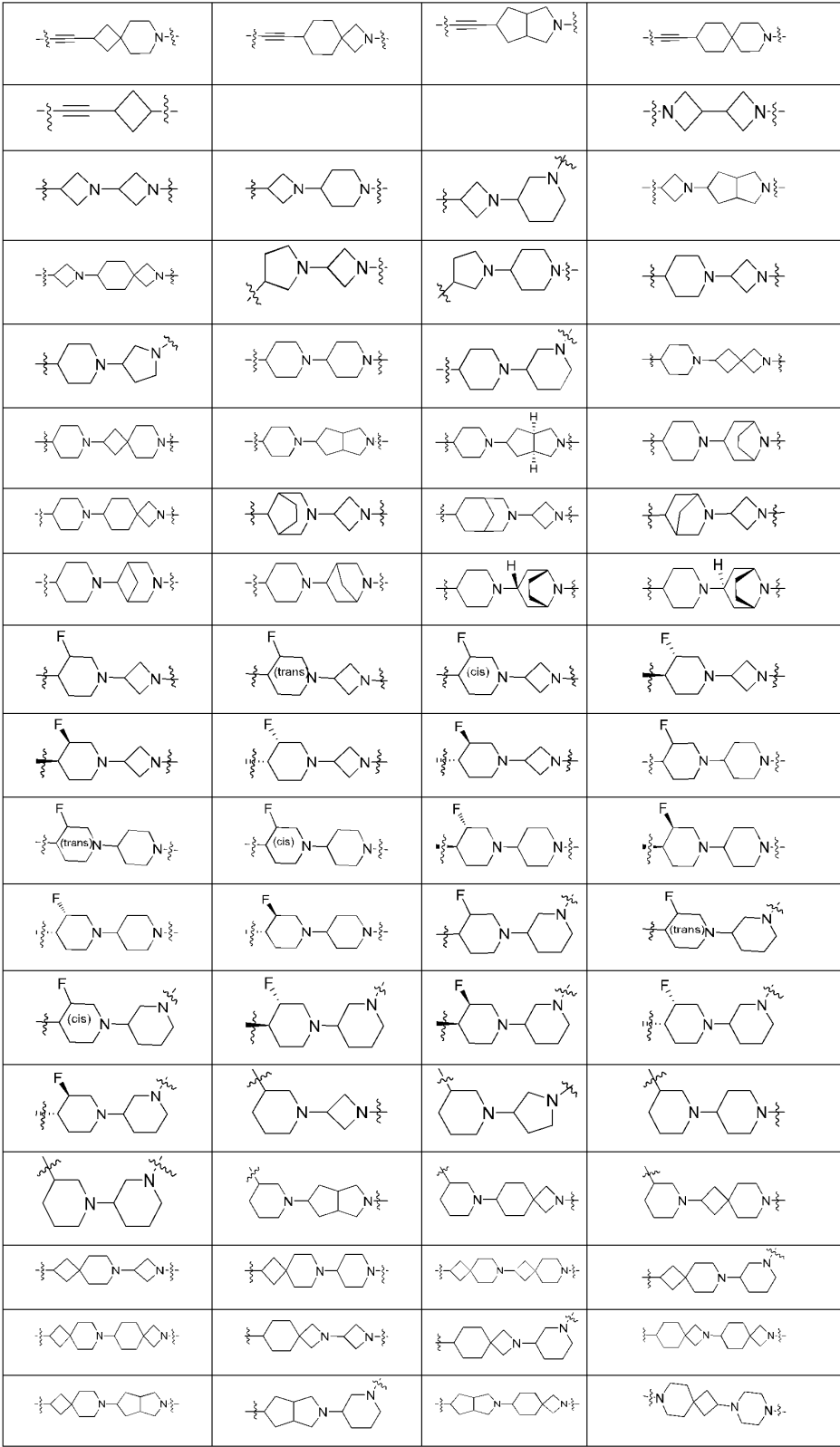
- Cy1-Ak1-Cy2-、-Cy1-Ak1-Cy2-Ak2-、-Cy1-Cy2-Cy3-、-Cy1-Ak1-Cy2-Cy3-、-Cy1-Cy2-Ak2-Cy3-、
 15 -Ak1-Cy2-Cy3-；

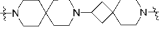
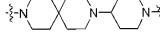
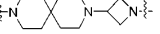
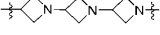
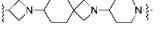
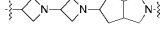
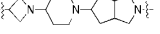
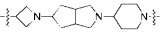
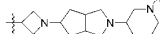
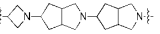
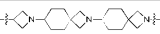
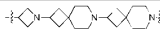
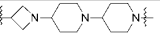
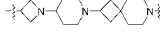
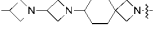
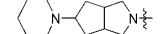
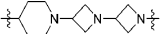
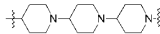
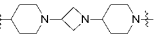
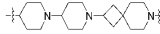
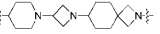
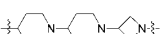
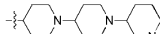
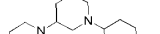
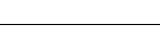
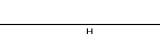
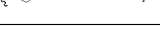
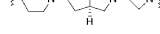
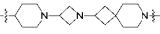
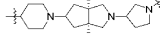
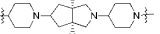
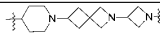
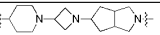
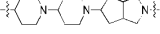
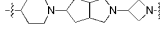
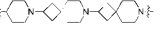
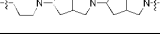
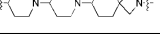
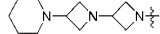
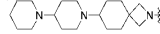
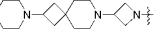
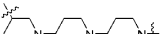
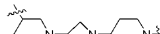
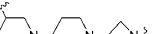
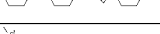
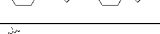
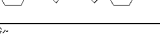
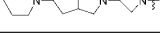
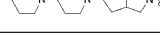
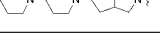
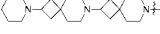
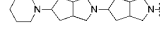
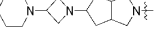
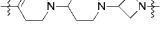
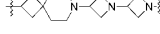
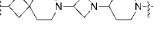
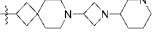
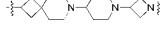
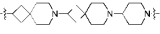
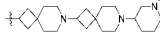
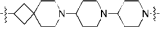
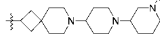
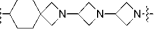
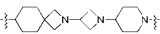
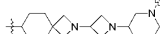
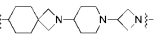
在某些实施方案中，L 选自键或表 L-1 所示的基团，其中基团左侧与 B 连接；

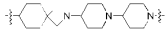
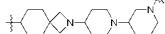
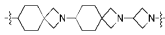
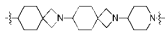
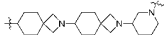
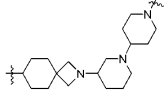
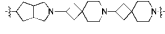
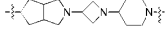
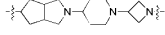
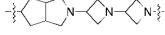
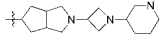
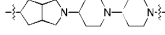
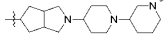
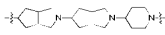
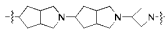
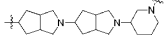
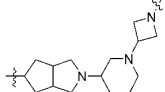
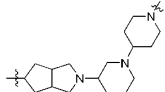
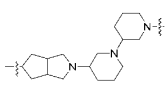
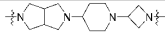
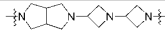
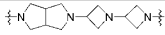
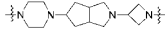
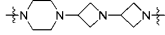
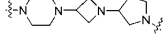
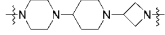
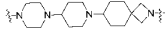
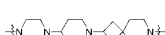
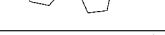
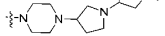
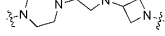
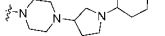
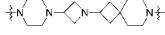
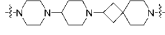
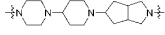
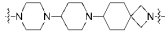
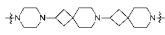
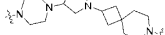
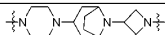
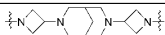
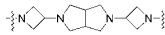
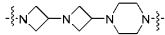
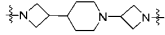
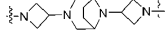
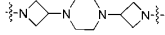
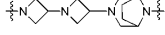
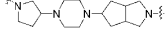
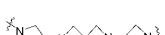
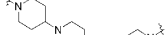
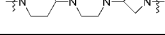
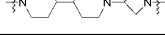
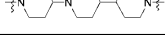
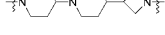
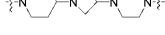
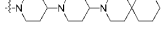
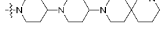
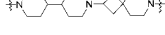
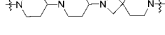
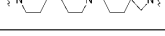
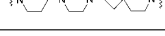
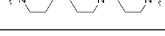
在某些实施方案中，L 选自键或表 L-2 所示的基团，其中基团左侧与 B 连接；

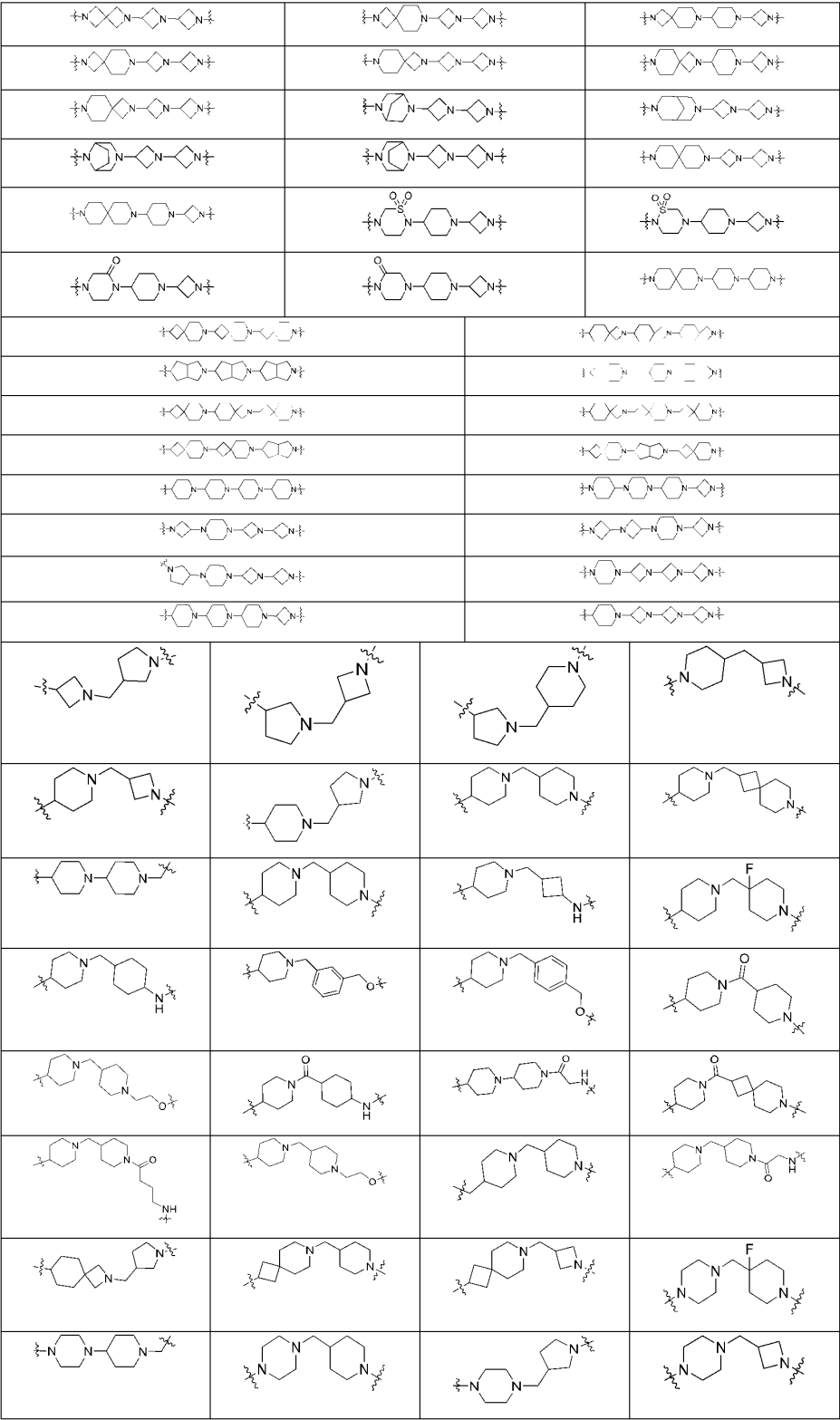
表 L-1 L 基团

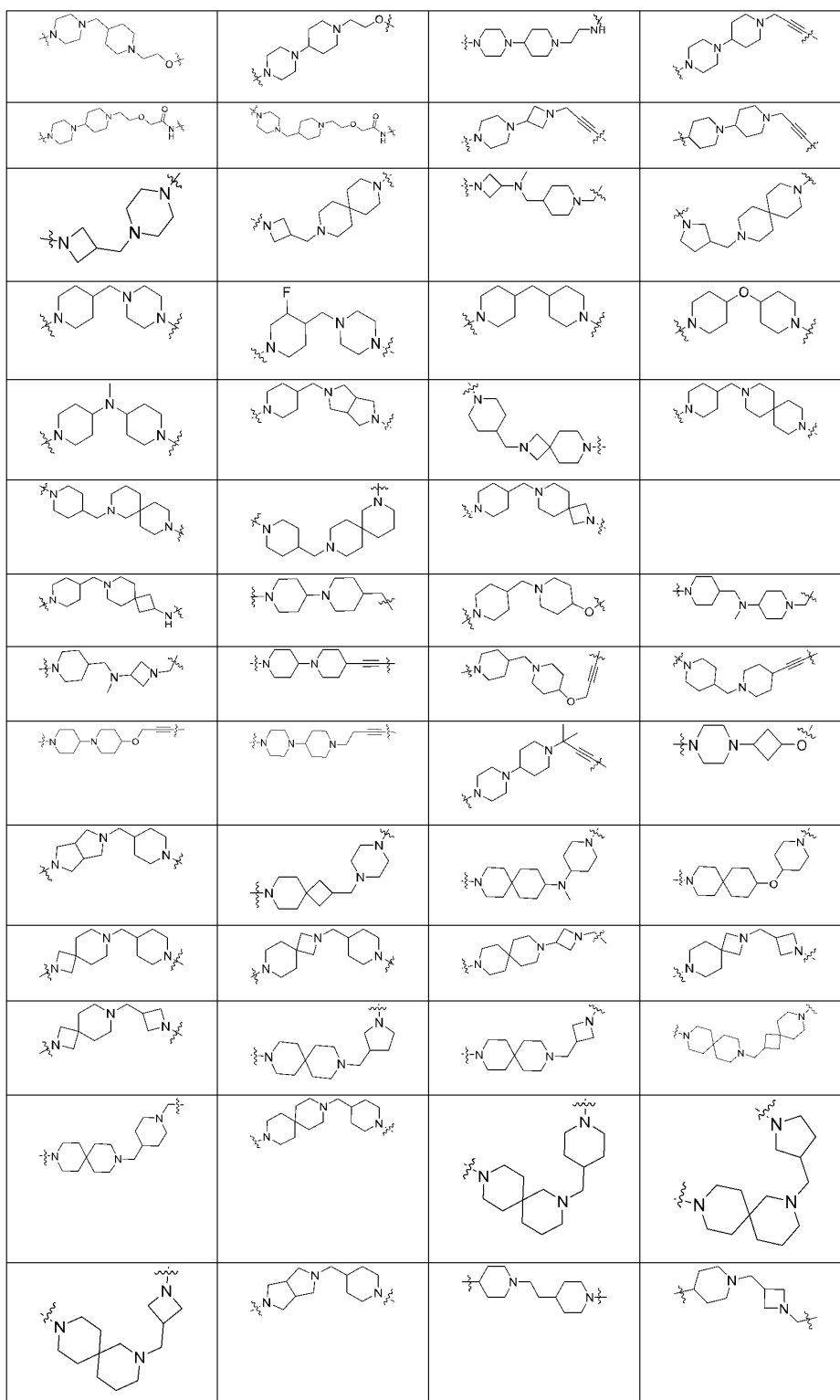


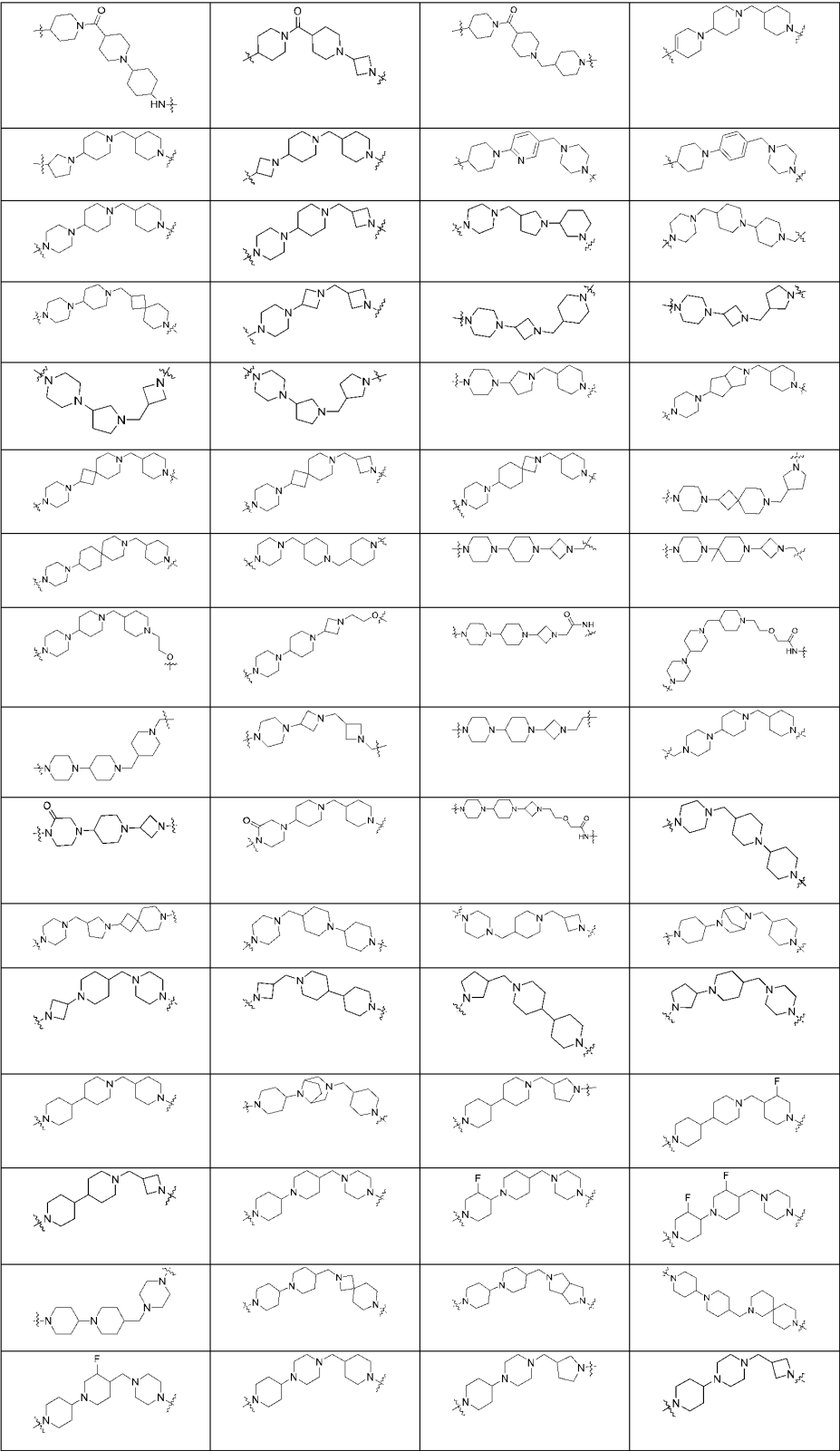


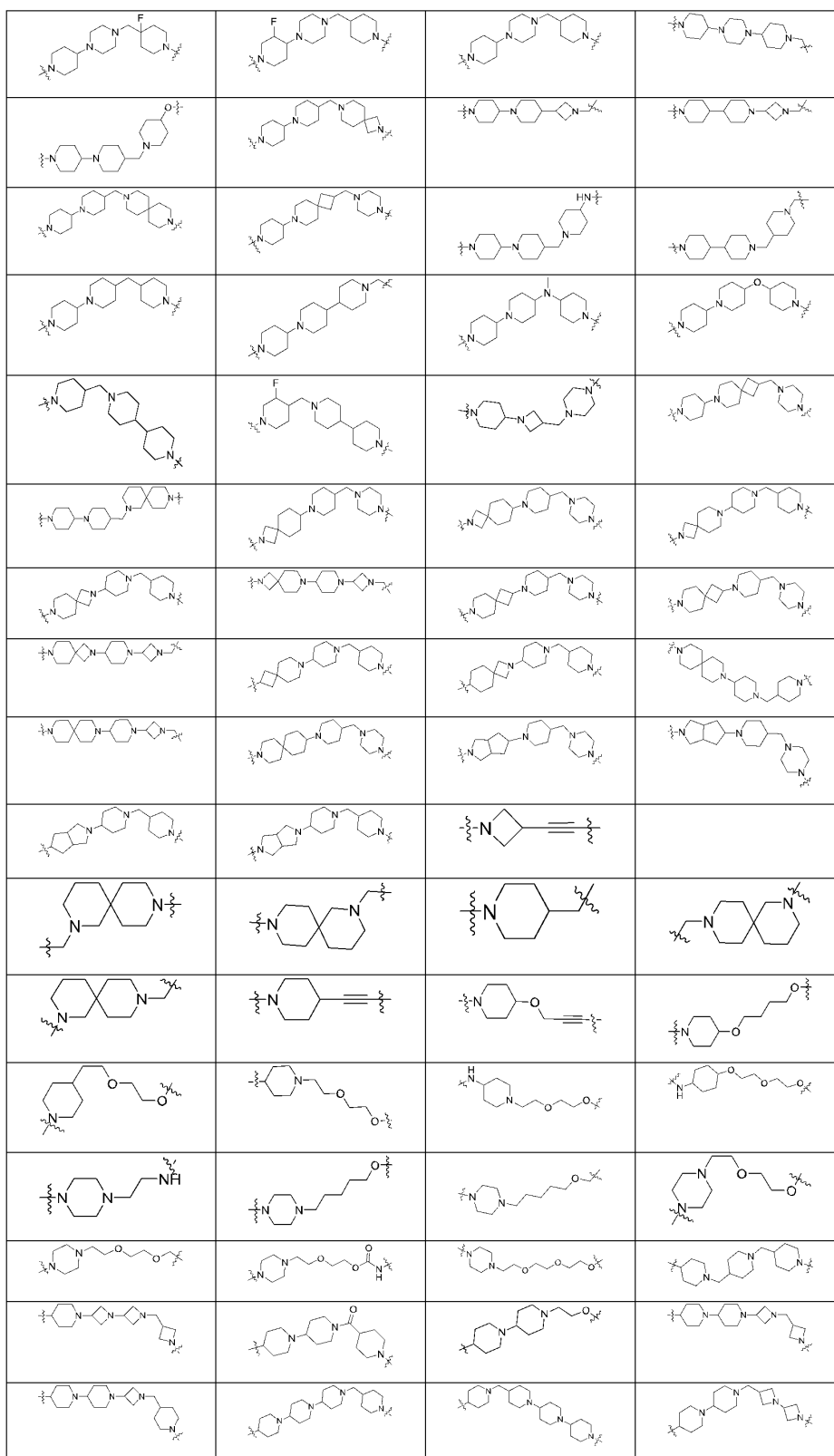
		
		
		
		
		
		
		
		
		
		
		
		
		
		
		
		
		
		
		
		
		
		
		
		
		
		
		
		

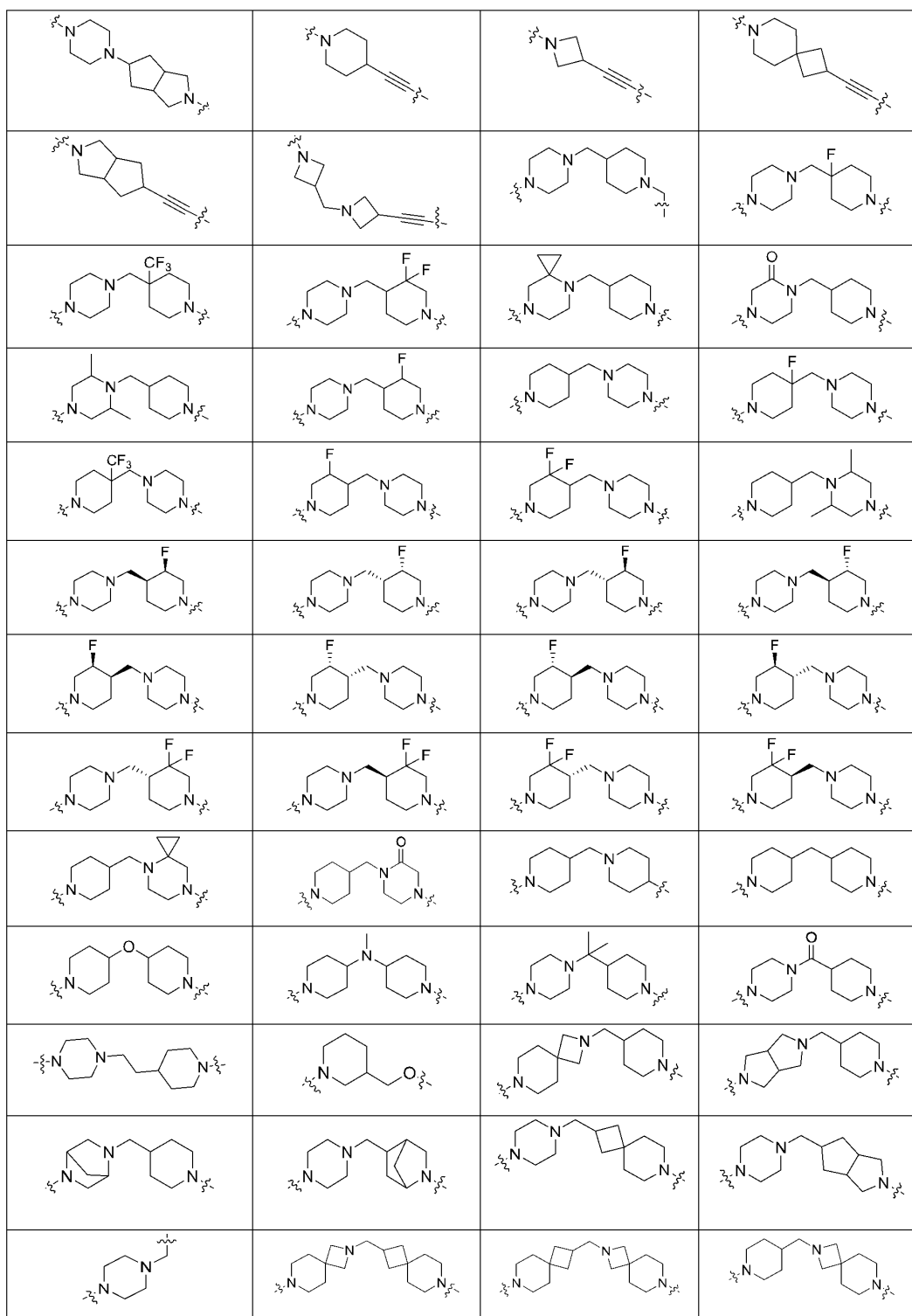
		
		
		
		
		
		
		
		
		
		
		
		
		
		
		
		
		
		
		
		
		
		
		
		
		
		

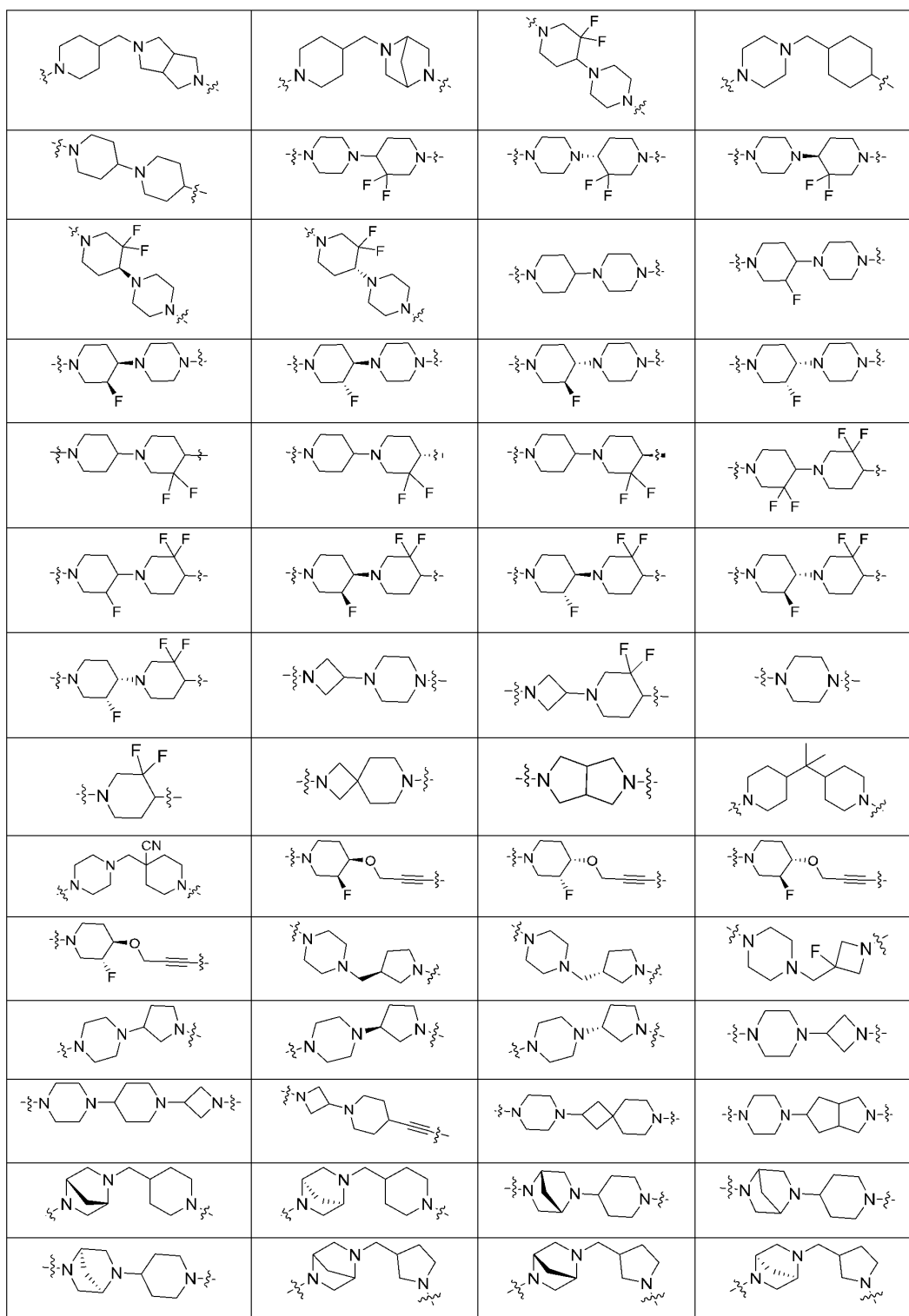


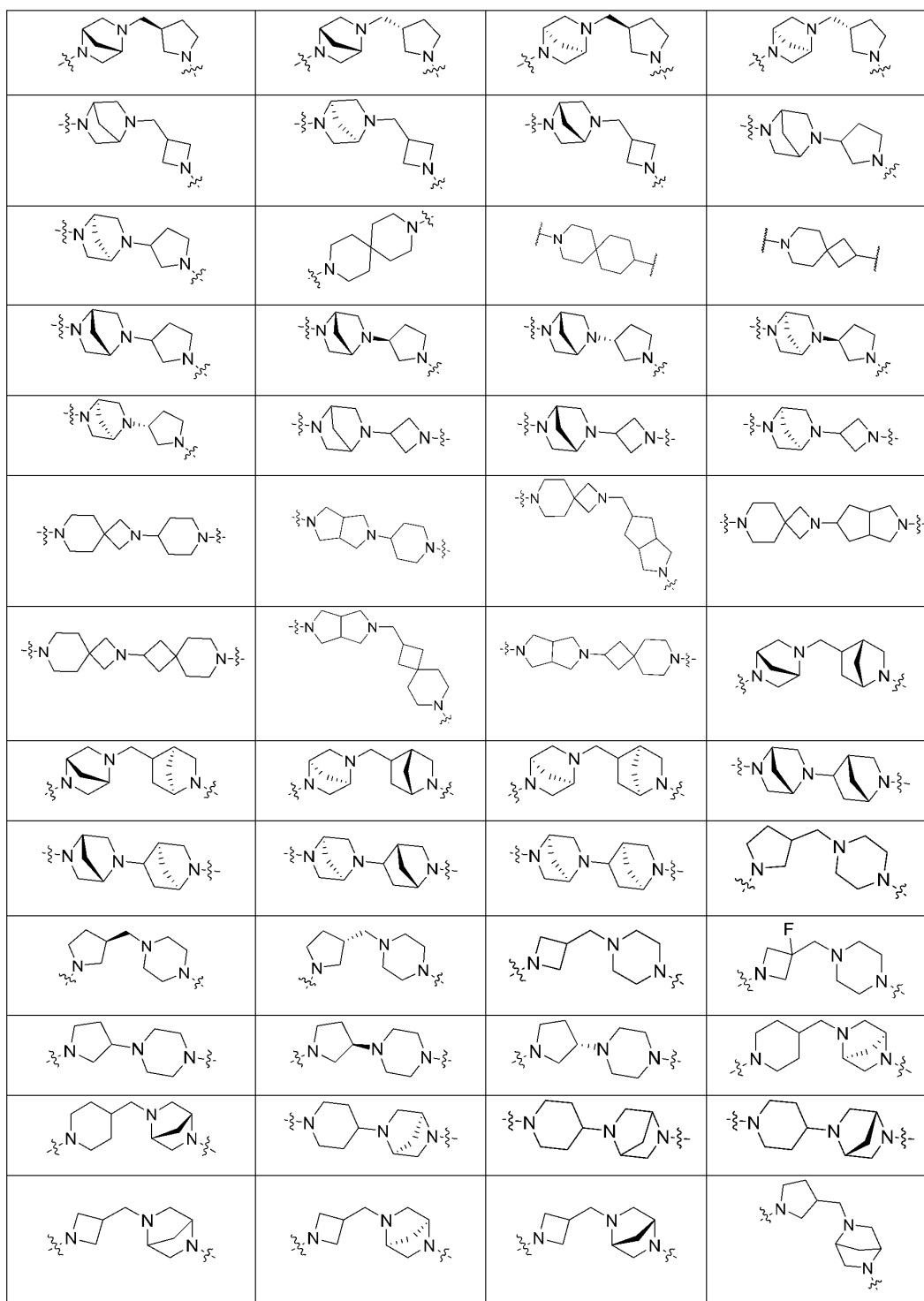


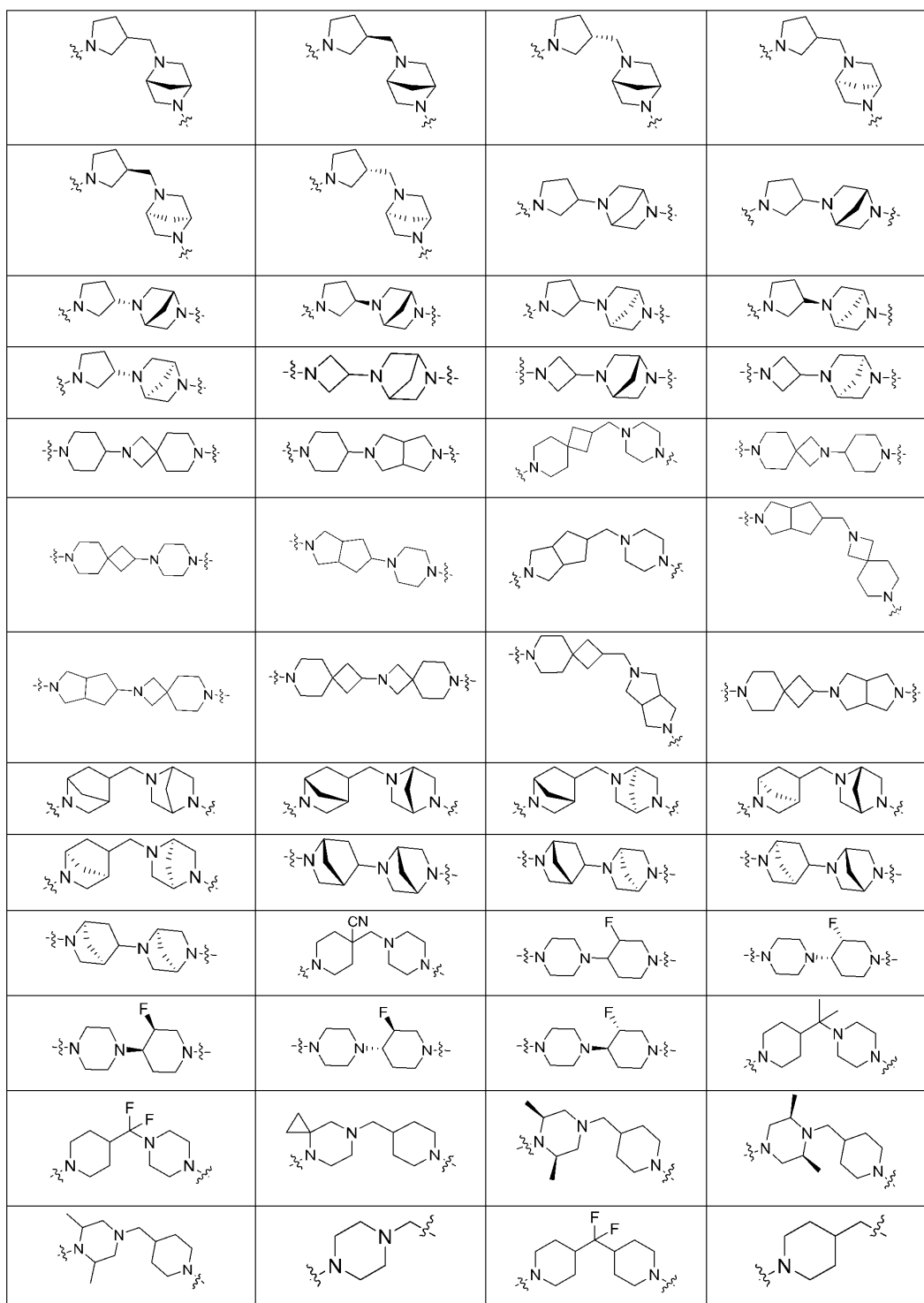












;

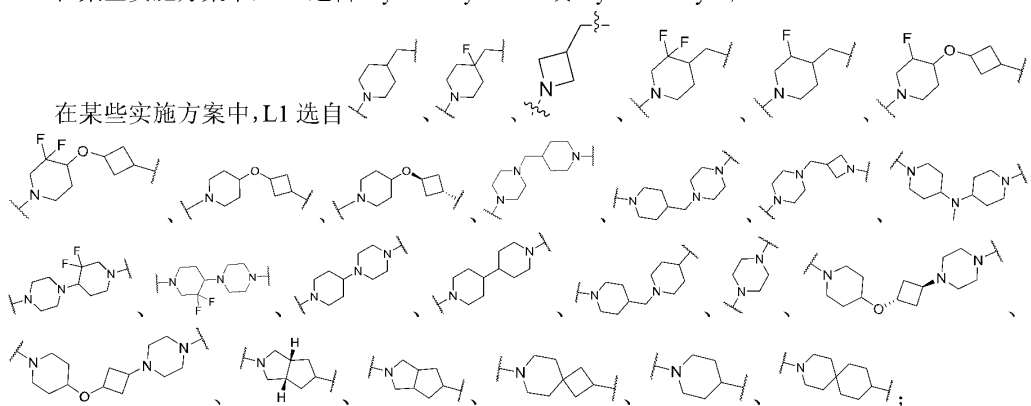
在某些实施方案中, L 选自 L1 或 L2;

在某些实施方案中, L1 选自 -Cy1-、-Cy1-Cy2-、-Cy1-Ak1-、-Cy1-Ak1-Cy2-、-Cy1-Ak1-Cy2-Cy3-;

在某些实施方案中, L2 选自 -Cy1-、-Cy1-Ak1-或 -Cy1-Ak1-Cy2-;

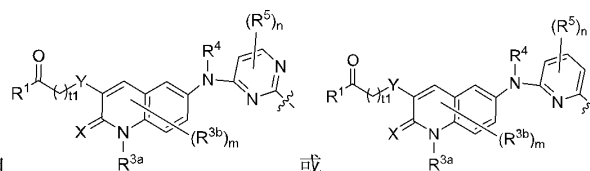
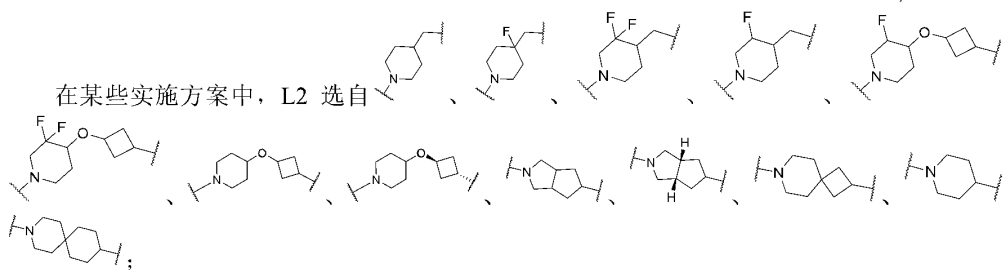
5

在某些实施方案中, L1 选自



在某些实施方案中, L2 选自

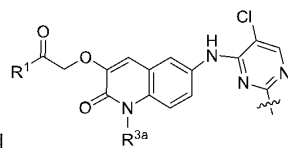
10



在某些实施方案中, B 选自

或

;



在某些实施方案中，B 选自

在某些实施方案中，X 选自 O、S 或 CH₂；

在某些实施方案中，X 选自 O 或 S；

在某些实施方案中，Y 选自 NR^Y 或 O；

5 在某些实施方案中，Y 选自 NH 或 O；

在某些实施方案中，R^Y 选自 H、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₁₀ 碳环或 3 至 10 元杂环，所述的烷基、碳环或杂环任选被 1 至 3 个选自卤素、OH、氰基、NH₂、C₁₋₆ 烷基、卤素取代的 C₁₋₆ 烷基、羟基取代的 C₁₋₆ 烷基、氰基取代的 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₆ 碳环或 3 至 8 元杂环的取代基所取代，所述的杂环含有 1 至 3 个选自 O、S、N 的杂原子；

10 在某些实施方案中，在某些实施方案中，R^Y 选自 H、C₁₋₄ 烷基、C₃₋₆ 碳环或 3 至 6 元杂环，所述的烷基、碳环或杂环任选被 1 至 3 个选自卤素、OH、氰基、NH₂、C₁₋₄ 烷基、卤素取代的 C₁₋₄ 烷基、羟基取代的 C₁₋₄ 烷基、氰基取代的 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₃₋₆ 碳环或 3 至 8 元杂环的取代基所取代，所述的杂环含有 1 至 3 个选自 O、S、N 的杂原子；

在某些实施方案中，R^Y 选自 H、甲基、乙基、丙基、异丙基、环丙基，所述甲基、乙基、丙基、异丙基、环丙基任选被 1 至 3 个选自卤素、OH、氰基、NH₂、C₁₋₄ 烷基、卤素取代的 C₁₋₄ 烷基、羟基取代的 C₁₋₄ 烷基、氰基取代的 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₃₋₆ 碳环或 3 至 6 元杂环的取代基所取代，所述的杂环含有 1 至 3 个选自 O、S、N 的杂原子；

在某些实施方案中，R^Y 选自 H；

在某些实施方案中，R¹ 选自 H、OH、-(CH₂)₁₂NR^{1a}R^{1b}、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基，所述的烷基或烷氧基任选被 1 至 4 个选自卤素、OH、氰基、NH₂、C₁₋₆ 烷基、卤素取代的 C₁₋₆ 烷基、羟基取代的 C₁₋₆ 烷基、氰基取代的 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基的取代基所取代；

在某些实施方案中，R¹ 选自 H、OH、-(CH₂)₁₂NR^{1a}R^{1b}、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基，所述的烷基或烷氧基任选被 1 至 4 个选自卤素、OH、氰基、NH₂、C₁₋₄ 烷基、卤素取代的 C₁₋₄ 烷基、羟基取代的 C₁₋₄ 烷基、氰基取代的 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基的取代基所取代；

25 在某些实施方案中，R¹ 选自 H、OH、NR^{1a}R^{1b}、甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基，所述的甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基任选被 1 至 3 个选自卤素、OH、氰基、NH₂、C₁₋₄ 烷基、卤素取代的 C₁₋₄ 烷基、羟基取代的 C₁₋₄ 烷基、氰基取代的 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基的取代基所取代；

在某些实施方案中，R¹ 选自 H、OH、NR^{1a}R^{1b}、甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基，所述的甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基任选被 1 至 3 个选自 F、Cl、Br、I、OH、氰基、NH₂、甲

30 基、乙基、CF₃ 的取代基所取代；

在某些实施方案中，R¹ 选自 H、OH、NH₂、NH(CH₃)、N(CH₃)₂、NH(CH₂CH₃)、N(CH₂CH₃)₂、甲基、乙基、丙基、异丙基；在某些实施方案中，R^{1a}、R^{1b} 各自独立的选自 H、OH、NH₂、C₁₋₄ 烷基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₄ 烷氧基，所述的烷基、炔基、烷氧基任选被 1 至 4 个选自卤素、OH、氰基、NH₂、C₁₋₆ 烷基、卤素取代的 C₁₋₆ 烷基、羟基取代的 C₁₋₆ 烷基、氰基取代的 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、

35 C₂₋₆ 炔基的取代基所取代；

在某些实施方案中, R^{1a} 、 R^{1b} 与其相连的原子共同形成 3-10 元环;

在某些实施方案中, R^{1a} 、 R^{1b} 各自独立的选自 H、OH、 NH_2 、甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基、炔丙基、丙炔基, 所述的甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基、炔丙基、丙炔基任选被 1 至 3 个选自卤素、OH、氰基、 NH_2 、 C_{1-4} 烷基、卤素取代的 C_{1-4} 烷基、羟基取代的 C_{1-4} 烷基、

5 氰基取代的 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{2-4} 炔基、的取代基所取代;

在某些实施方案中, R^{1a} 、 R^{1b} 各自独立的选自 H、OH、 NH_2 、甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基、炔丙基、丙炔基, 所述的甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基、炔丙基、丙炔基任选被 1 至 3 个选自 F、Cl、Br、I、OH、氰基、 NH_2 、甲基、乙基、甲氧基、乙炔基、 CF_3 的取代基所取代;

10 在某些实施方案中, R^{3a} 或 R^4 各自独立的选自 H、OH、 NH_2 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-10} 碳环或 3 至 10 元杂环, 所述的烷基、烷氧基、炔基、碳环或杂环任选被 1 至 4 个选自卤素、OH、氰基、 $NH(CH_3)$ 、 $N(CH_3)_2$ 、 $NH(CH_2CH_3)$ 、 $N(CH_2CH_3)_2$ 、 NH_2 、 C_{1-6} 烷基、卤素取代的 C_{1-6} 烷基、羟基取代的 C_{1-6} 烷基、氰基取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基氧基、 C_{3-6} 碳环或 3 至 8 元杂环的取代基所取代, 所述的杂环含有 1 至 3 个选自 O、S、N 的杂原子;

15 在某些实施方案中, R^{3a} 或 R^4 各自独立的选自 H、OH、 NH_2 、甲基、乙基、丙基、炔丙基、丙炔基、异丙基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、氮杂环丁基、吡咯烷基、哌啶基, 所述的甲基、乙基、丙基、异丙基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、氮杂环丁基、吡咯烷基、哌啶基、炔丙基、丙炔基任选被 1 至 3 个选自卤素、OH、氰基、 NH_2 、 C_{1-4} 烷基、卤素取代的 C_{1-4} 烷基、羟基取代的 C_{1-4} 烷基、氰基取代的 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基氧基、

20 C_{2-4} 炔基、 C_{3-6} 碳环或 3 至 6 元杂环的取代基所取代, 所述的杂环含有 1 至 3 个选自 O、S、N 的杂原子;

在某些实施方案中, R^{3a} 选自 H、OH、 NH_2 、甲基、乙基、丙基、异丙基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、氮杂环丁基、吡咯烷基、哌啶基、炔丙基、丙炔基, 所述的甲基、乙基、丙基、异丙基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、氮杂环丁基、吡咯烷基、哌啶基、炔丙基、丙炔基任选被 1 至 3 个选自 F、Cl、Br、I、OH、氰基、 NH_2 、甲基、乙基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、乙炔基、甲氧基、环丙基氧基的取代基所取代; 在某些实施方案中, R^4 各自独立的选自 H、甲基、乙基、环丙基;

在某些实施方案中, R^{3b} 或 R^5 各自独立的选自 H、卤素、氰基、 NH_2 、 NO_2 、OH、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-10} 碳环或 3 至 10 元杂环, 所述的烷基、烷氧基、碳环或杂环任选被 1 至 4 个选自卤素、OH、氰基、 NH_2 、 C_{1-6} 烷基、卤素取代的 C_{1-6} 烷基、羟基取代的 C_{1-6} 烷基、氰基取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 碳环或 3 至 8 元杂环的取代基所取代, 所述的杂环含有 1 至 3 个选自 O、S、N 的杂原子;

在某些实施方案中, R^{3b} 或 R^5 各自独立的选自 H、卤素、氰基、 NH_2 、 NO_2 、OH、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-6} 碳环或 3 至 6 元杂环, 所述的烷基、烷氧基、碳环或杂环任选被 1 至 4 个选自卤素、OH、氰基、 NH_2 、 C_{1-4} 烷基、卤素取代的 C_{1-4} 烷基、羟基取代的 C_{1-4} 烷基、氰基取代的 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-6} 碳环或 3 至 6 元杂环的取代基所取代, 所述的杂环含有 1 至 3 个选自 O、S、N 的杂原子;

在某些实施方案中, R^{3b} 或 R^5 各自独立的选自 H、F、Cl、Br、I、氰基、 NH_2 、OH、甲基、

- 乙基、丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、氮杂环丁基、吡咯烷基、哌啶基、乙炔基，所述的甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、氮杂环丁基、吡咯烷基、哌啶基、乙炔基任选被 1 至 3 个选自卤素、OH、氰基、NH₂、C₁₋₄ 烷基、卤素取代的 C₁₋₄ 烷基、羟基取代的 C₁₋₄ 烷基、氰基取代的 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₃₋₆ 碳环或 3 至 6 元杂环的取代基所取代，所述的杂环含有 1 至 3 个选自 O、S、N 的杂原子；

- 在某些实施方案中，R^{3b} 或 R⁵ 各自独立的选自 H、F、Cl、Br、I、氰基、NH₂、OH、甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、氮杂环丁基、吡咯烷基、哌啶基，所述的甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、氮杂环丁基、吡咯烷基、哌啶基任选被 1 至 3 个选自卤素、OH、氰基、NH₂、C₁₋₄ 烷基、卤素取代的 C₁₋₄ 烷基、羟基取代的 C₁₋₄ 烷基、氰基取代的 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₃₋₆ 碳环或 3 至 6 元杂环的取代基所取代，所述的杂环含有 1 至 3 个选自 O、S、N 的杂原子；

- 在某些实施方案中，R^{3b} 各自独立的选自 H、F、Cl、Br、I、OH、CN、甲氧基、甲基、乙基、环丙基；

在某些实施方案中，R^{3b} 各自独立的选自 H、F、Cl、Br、I、OH、甲基、乙基、环丙基；

- 在某些实施方案中，R⁵ 各自独立的选自 H、F、Cl、Br、I、氰基、NH₂、OH、甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、环丙基、乙炔基，所述的甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、环丙基、乙炔基任选被 1 至 3 个选自 F、Cl、Br、I、OH、氰基、NH₂、甲基、乙基、环丙基的取代基所取代；

在某些实施方案中，R⁵ 各自独立的选自 H、F、Cl、Br、I、氰基、NH₂、OH、甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、环丙基，所述的甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、环丙基任选被 1 至 3 个选自 F、Cl、Br、I、OH、氰基、NH₂、甲基、乙基、环丙基的取代基取代；

- 在某些实施方案中，t1 选自 1、2、3、4 或 5；在某些实施方案中，t1 选自 1、2 或 3；在某些实施方案中，t1 选自 1；

在某些实施方案中，t2 选自 0、1、2、3、4 或 5；在某些实施方案中，t2 选自 0、1、2、3；在某些实施方案中，t2 选自 0；

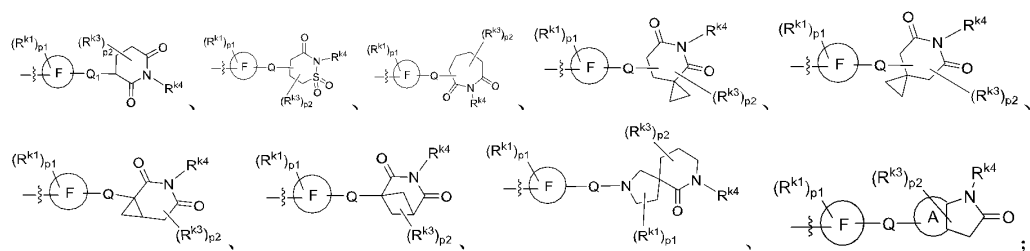
在某些实施方案中，m 选自 0、1、2、3 或 4；在某些实施方案中，m 选自 0、1、2 或 3；

- 在某些实施方案中，m 选自 0 或 1；

在某些实施方案中，n 选自 0、1 或 2；在某些实施方案中，n 选自 0 或 1；

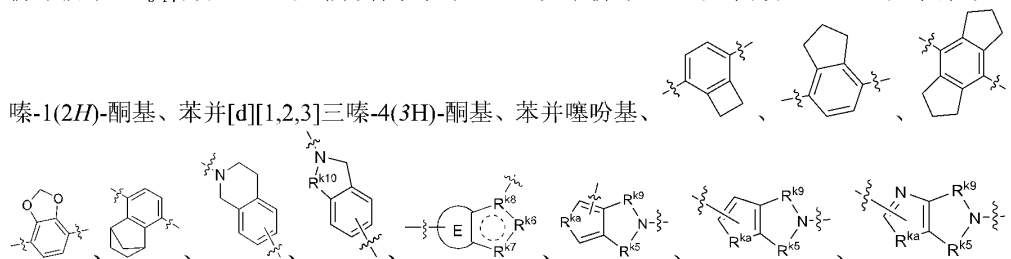
在某些实施方案中，B 选自表 B-1 所示的结构片段之一；

表 B-1



在某些实施方案中，F1 各自独立地选自 C₃₋₇ 单环碳环、C₄₋₁₄ 并环碳环、C₅₋₁₂ 螺环碳环、C₅₋₁₀ 桥环碳环、C₆₋₁₄ 芳基、6-7 元非芳香杂单环、5-14 元杂桥环、5-6 元杂芳基、11-20 元杂并环、酞

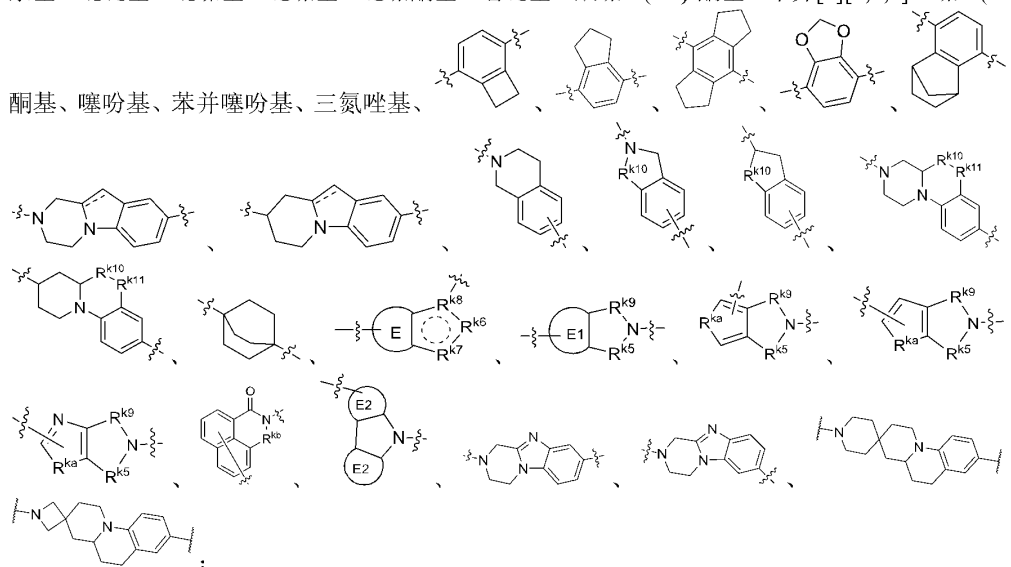
5 噻-1(2H)-酮基、苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮基、苯并噻吩基、



所述杂单环、杂并环、杂螺环、杂桥环或杂芳环含有 1 至 4 个选自 O、S、N 的杂原子，条件是当 F1 选自 6 元杂芳基时，其环上右侧连接位点为碳原子；

在某些实施方案中， 表示环选自芳香环或非芳香环；

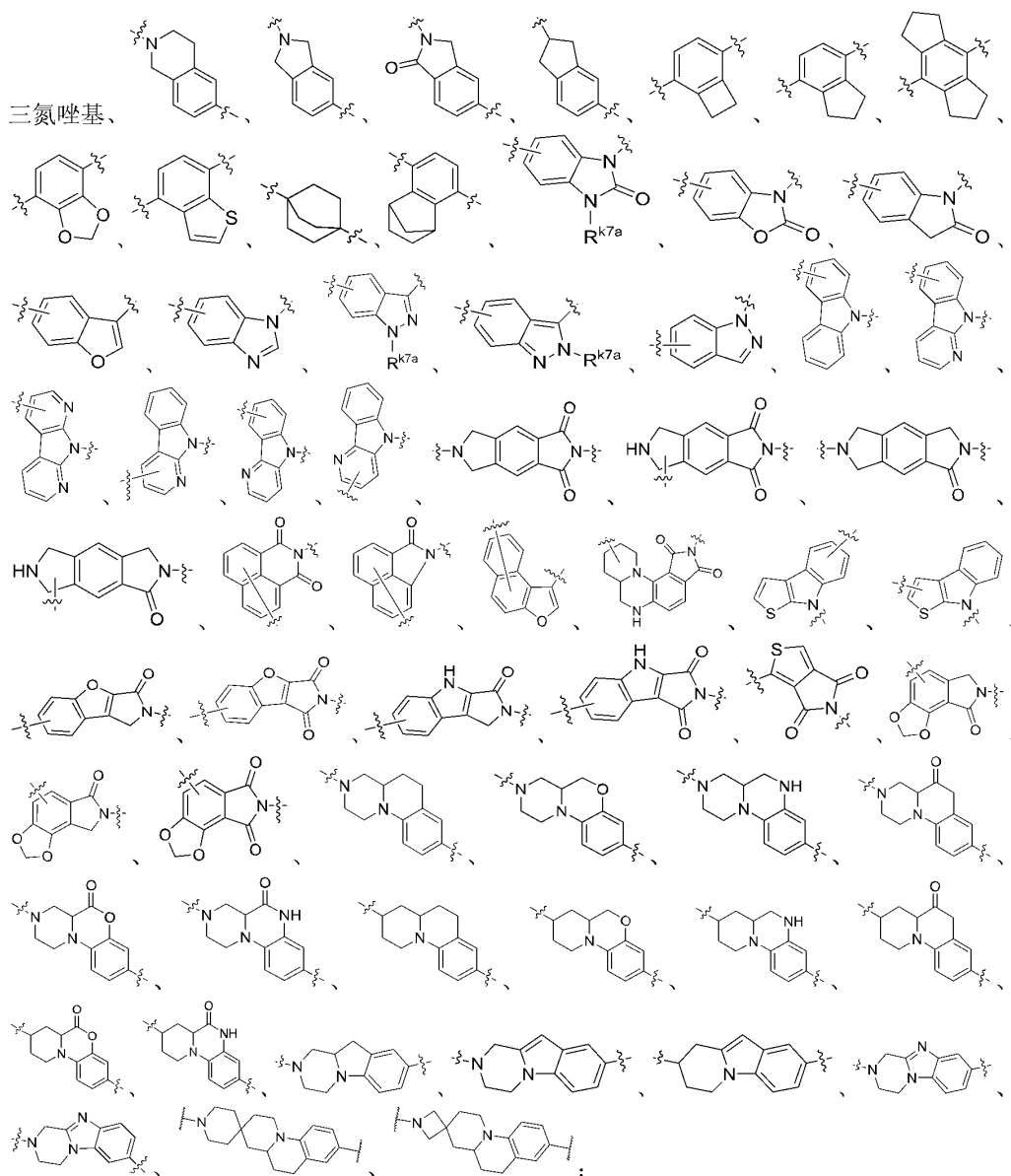
10 在某些实施方案中，F1 各自独立地选自环丁基、环戊基、环己基、哌啶基、哌嗪基、苯基、萘基、吡啶基、吡嗪基、哒嗪基、哒嗪酮基、嘧啶基、酞嗪-1(2H)-酮基、苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-



15

==== 选自单键或双键；

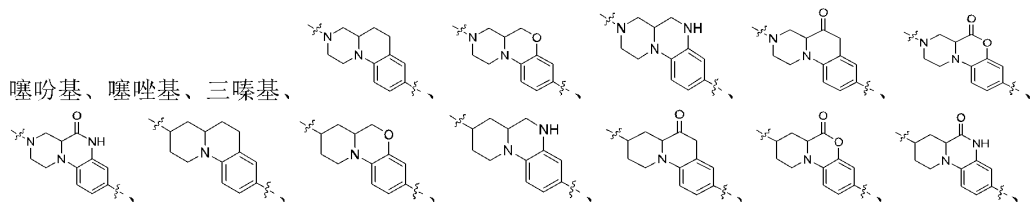
在某些实施方案中，F1 各自独立地选自环己烷基、哌啶基、哌嗪基、苯基、萘基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、哒嗪酮基、酞嗪-1(2H)-酮基、苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮基、噻吩基、

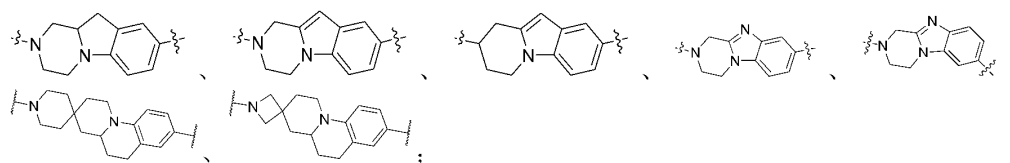


在某些实施方案中，F1 选自苯基、5-6 元杂芳基或 13-14 元杂三并环；

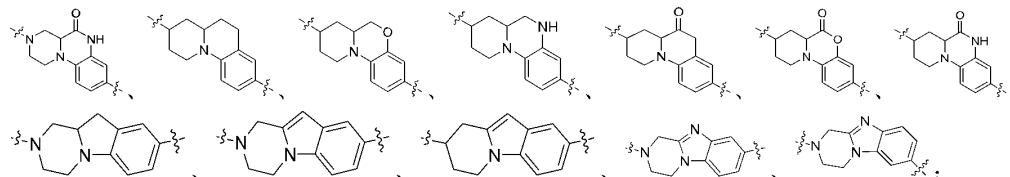
在某些实施方案中，F1 选自 13-14 元杂三并环；

在某些实施方案中，F1 选自苯基、吡咯基、吡唑基、三氮唑基、吡啶基、哒嗪基、吡嗪基、

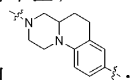




在某些实施方案中, F1 选自

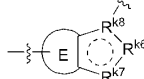


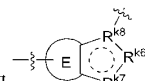
在某些实施方案中, F1 选自苯基;

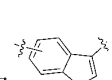
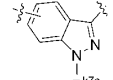
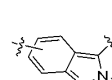


在某些实施方案中, F1 选自

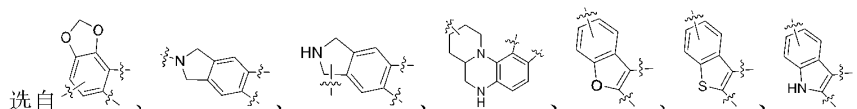
在某些实施方案中, F2 各自独立地选自 C₃₋₇ 单环非芳香碳环、C₄₋₁₀ 并环非芳香碳环、C₅₋₁₂ 螺环碳环、C₅₋₁₀ 桥环碳环、C₁₂₋₁₄ 芳基、4-7 元非芳香杂单环、5-14 元杂螺环、5-14 元杂桥环、11-20

10 元杂并环、, 所述杂单环、杂并环、杂螺环、杂桥环或杂芳环含有 1 至 4 个选自 O、

S、N 的杂原子; 在某些实施方案中, F2 各自独立地选自 ; 在某些实施方案中, F2

各自独立地选自 , , ;

在某些实施方案中, E1 各自独立地选自 8-15 元杂并环; 在某些实施方案中, E1 各自独立地

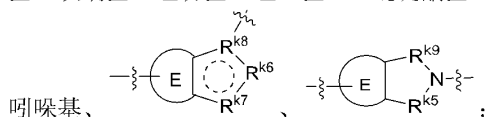


15 在某些实施方案中, E2 各自独立地选自苯环或 5-6 元杂芳环;

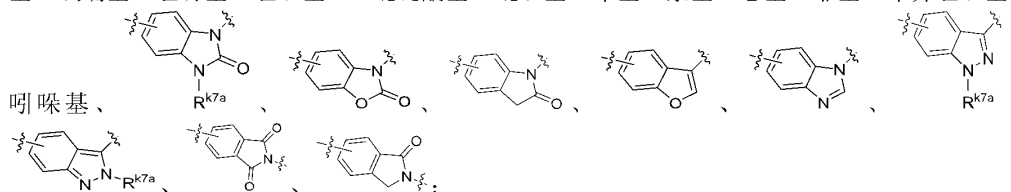
在某些实施方案中, E2 各自独立地选自苯环、吡啶环、嘧啶环、噻唑环、噻吩环、呋喃环;

在某些实施方案中, F 各自独立地选自 C₃₋₇ 单环碳环、C₄₋₂₀ 并环碳环、C₅₋₂₀ 螺环碳环、C₅₋₂₀ 桥环碳环、4-7 元杂单环、4-20 元杂并环、5-20 元杂螺环、5-20 元杂桥环, 所述杂单环、杂并环、杂螺环、杂桥环或杂芳环含有 1 至 4 个选自 O、S、N 的杂原子;

20 在某些实施方案中, F 各自独立地选自环丁基、环戊基、环己基、氮杂环丁基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吡啶基、嘧啶基、噻唑基、吡嗪基、三嗪基、吡咯基、咪唑基、三唑基、噻唑基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、2-吡啶酮基、吡唑基、苯基、萘基、蒽基、菲基、苯并噻唑基、



在某些实施方案中, F各自独立地选自环丁基、环戊基、环己基、氮杂环丁基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、吡嗪基、三嗪基、吡咯基、咪唑基、三唑基、噁唑基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、2-吡啶酮基、吡唑基、苯基、萘基、蒽基、菲基、苯并噻唑基、



在某些实施方案中, E各自独立地选自 C₅₋₁₂ 碳环、5-12 元杂环、5-12 元杂芳环, 所述杂环或杂芳环含有 1 至 4 个选自 O、S 或 N 的杂原子;

在某些实施方案中, E各自独立地选自 C₃₋₁₀ 碳环、苯环、4-12 元杂环、5-12 元杂芳环, 所述杂环或杂芳环含有 1 至 4 个(例如 1、2、3、4 个)选自 O、S、N 的杂原子;

10 在某些实施方案中, E各自独立地选自苯环、萘环、5-6 元杂芳环, 所述杂环或杂芳环含有 1 至 3 个(例如 1、2、3 个)选自 O、S、N 的杂原子;

在某些实施方案中, E各自独立地选自苯环、萘环、吡啶环、哒嗪环、吡嗪环、嘧啶环、吡咯环、吡唑环、咪唑环、噻唑环、呋喃环、噻吩环、噁唑环、吡唑啉环、异吡唑啉环、1,2,3,4-四氢喹啉环或 1,2,3,4-四氢异喹啉环;

15 在某些实施方案中, E各自独立地选自苯环、萘环、吡啶环、哒嗪环、吡嗪环、嘧啶环、吡咯环、吡唑环、咪唑环、噻唑环、呋喃环、噻吩环或噁唑环;

在某些实施方案中, E各自独立地选自苯环、萘环、吡啶环、哒嗪环、吡嗪环、嘧啶环;

在某些实施方案中, E各自独立的选自苯环、萘环或吡啶环;

20 在某些实施方案中, A 选自 C₃₋₁₀ 碳环、C₆₋₁₀ 芳环、3-10 元杂环或 5-10 元杂芳环, 所述杂环或杂芳环含有 1 至 4 个(例如 1、2、3 或 4 个)选自 O、S、N 的杂原子;

在某些实施方案中, A 选自 C₃₋₈ 碳环、苯环、萘环、4-7 元杂环或 5-6 元杂芳环, 所述杂环或杂芳环含有 1 至 4 个(例如 1、2、3 或 4 个)选自 O、S、N 的杂原子;

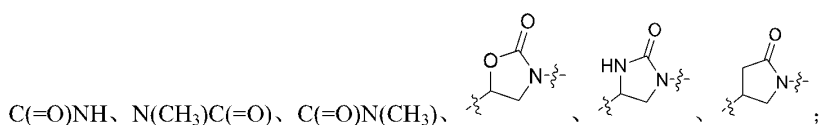
在某些实施方案中, A 选自苯环、萘环、吡啶环、哒嗪环、吡嗪环、嘧啶环、吡咯环、吡唑环、咪唑环、噻唑环、呋喃环、噻吩环或噁唑环;

25 在某些实施方案中, A 选自苯环、萘环或吡啶环;

在某些实施方案中, Q各自独立地选自键、-O-、-S-、-CH₂-、-NR^q-、-CO-、-NR^qCO-、-CONR^q-或 3-12 元杂环, 所述的杂环任选被 1 至 4 个(例如 1、2、3、4 个)选自 F、Cl、Br、I、OH、=O、NH₂、CN、COOH、CONH₂、C₁₋₄ 烷基或 C₁₋₄ 烷氧基的取代基所取代, 所述杂环含有 1 至 4 个(例如 1、2、3、4 个)选自 O、S、N 的杂原子;

30 在某些实施方案中, Q各自独立地选自键、-O-、-S-、-CH₂-、-NR^q-、-CO-、-NR^qCO-、-CONR^q-或 4-7 元杂环, 所述的杂环任选被 1 至 4 个(例如 1、2、3、4 个)选自 F、Cl、Br、I、OH、=O、NH₂、CN、COOH、CONH₂、C₁₋₄ 烷基或 C₁₋₄ 烷氧基的取代基所取代, 所述杂环含有 1 至 4 个(例如 1、2、3、4 个)选自 O、S、N 的杂原子;

在某些实施方案中, Q各自独立地选自键、CH₂、NH、N(CH₃)、O、S、C(=O)、NHC(=O)、



在某些实施方案中, Q1 选自 -O-、-S-、-CH₂-、NH、N(CH₃) 或 -CO-;

在某些实施方案中, R^q 选自 H 或 C₁₋₆ 烷基; 在某些实施方案中, R^q 选自 H 或 C₁₋₄ 烷基;

在某些实施方案中, R^q 选自 H、甲基、乙基;

- 5 在某些实施方案中, R^{k1} 各自独立地选自 H、D、F、Cl、Br、I、OH、=O、NH₂、CN、COOH、CONH₂、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₆ 环烷基、R^{k7a}, 所述的烷基、烷氧基、环烷基任选被 1 至 4 个(例如 1、2、3、4 个)选自 D、F、Cl、Br、I、OH、=O、NH₂、CN、COOH、CONH₂、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₃₋₆ 环烷基的取代基所取代;

在某些实施方案中, R^{k1} 选自 R^{k7a};

- 10 在某些实施方案中, R^{k3} 各自独立地选自 H、D、F、Cl、Br、I、OH、=O、NH₂、CN、COOH、CONH₂、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₈ 环烷基或 3-8 元杂环基, 所述的烷基、烷氧基、环烷基或杂环基任选被 1 至 4 个(例如 1、2、3、4 个)选自 D、F、Cl、Br、I、OH、=O、NH₂、CN、COOH、CONH₂、C₁₋₄ 烷基或 C₁₋₄ 烷氧基的取代基所取代, 所述杂环基含有 1 至 4 个(例如 1、2、3、4 个)选自 O、S、N 的杂原子;

- 15 在某些实施方案中, R^{k1}、R^{k3} 各自独立的选自 H、D、F、Cl、Br、I、OH、=O、NH₂、CF₃、CN、COOH、CONH₂、C₁₋₄ 烷基或 C₁₋₄ 烷氧基、R^{k7a}, 所述烷基或烷氧基任选被 1 至 4 个选自 D、F、Cl、Br、I、OH 或 NH₂ 的取代基所取代;

R^{k1}、R^{k3} 各自独立的选自 H、D、F、Cl、Br、I、OH、=O、NH₂、CF₃、CN、COOH、CONH₂、甲基、乙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、乙炔基、环丙基、氮杂环丁基, 所述甲基、乙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、乙炔基、环丙基、氮杂环丁基任选被 1 至 4 个选自 D、F、Cl、Br、I、OH、NH₂、CN、环丙基、甲氧基的取代基所取代;

在某些实施方案中, R^{k1}、R^{k3} 各自独立的选自 H、D、F、Cl、Br、I、OH、=O、NH₂、CF₃、CN、COOH、CONH₂、C₁₋₄ 烷基或 C₁₋₄ 烷氧基, 所述烷基或烷氧基任选被 1 至 4 个(例如 1、2、3 或 4 个)选自 D、F、Cl、Br、I、OH、NH₂ 的取代基所取代;

- 25 在某些实施方案中, R^{k1}、R^{k3} 各自独立的选自 H、D、F、Cl、Br、I、OH、=O、NH₂、CF₃、CN、COOH、CONH₂、甲基、乙基、异丙基、甲氧基、乙氧基或异丙氧基, 所述甲基、乙基、异丙基、甲氧基、乙氧基或异丙氧基任选被 1 至 4 个(例如 1、2、3 或 4 个)选自 D、F、Cl、Br、I、OH、NH₂ 的取代基所取代;

在某些实施方案中, R^{k1} 各自独立的选自 H、D、F、Cl、Br、I、OH、=O、NH₂、CF₃、CN、

- 30 COOH、CONH₂、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基;

在某些实施方案中, R^{k1} 各自独立的选自 H、D、F、Cl、Br;

在某些实施方案中, 两个 R^{k3} 和与二者直接相连的碳原子或环骨架共同形成 C₃₋₈ 碳环或 3-8 元杂环, 或者两个 R^{k1} 和与二者直接相连的碳原子或环骨架共同形成 C₃₋₈ 碳环或 3-8 元杂环, 所述碳环或杂环任选被 1 至 4 个(例如 1、2、3、4 个)选自 F、Cl、Br、I、OH、=O、NH₂、CN、COOH、

- 35 CONH₂、C₁₋₄ 烷基或 C₁₋₄ 烷氧基的取代基所取代, 所述杂环含有 1 至 4 个(例如 1、2、3、4 个)选自 O、S、N 的杂原子;

在某些实施方案中,或者两个 R^{k3} 和与二者直接相连的碳原子或环骨架共同形成 C_{3-7} 碳环或 3-7 元杂环,或者两个 R^{k1} 和与二者直接相连的碳原子或环骨架共同形成 C_{3-7} 碳环或 3-7 元杂环,所述碳环或杂环任选被 1 至 4 个选自 F、Cl、Br、I、OH、=O、 NH_2 、CN、COOH、CONH₂、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基的取代基所取代,所述杂环含有 1 至 4 个选自 O、S、N 的杂原子;

- 5 在某些实施方案中,两个 R^{k3} 和与二者直接相连的碳原子或环骨架共同形成 C_{3-6} 碳环或 3-7 元杂环,或者两个 R^{k1} 和与二者直接相连的碳原子或环骨架共同形成 C_{3-6} 碳环或 3-7 元杂环,所述碳环或杂环任选被 1 至 4 个(例如 1、2、3、4 个)选自 F、Cl、Br、I、OH、=O、 NH_2 、CN、COOH、CONH₂、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基的取代基所取代,所述杂环含有 1 至 4 个(例如 1、2、3、4 个)选自 O、S、N 的杂原子;

- 10 在某些实施方案中, R^{k4} 各自独立地选自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基或 3-8 元杂环基,所述的烷基、环烷基或杂环基任选被 1 至 4 个(例如 1、2、3、4 个)选自 F、Cl、Br、I、OH、=O、 NH_2 、CN、COOH、CONH₂、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基的取代基所取代,所述杂环基含有 1 至 4 个(例如 1、2、3、4 个)选自 O、S、N 的杂原子;

在某些实施方案中, R^{k4} 各自独立的选自 H、 C_{1-4} 烷基;

- 15 在某些实施方案中, R^{k4} 各自独立的选自 H、甲基、乙基或丙基;

在某些实施方案中, R^{k5} 各自独立地选自 、 $C(CH_3)_2$ 、CO、CH₂、SO₂、、、; 在某些实施方案中, R^{k5} 各自独立地选自 CO、CH₂、SO₂ 或 ;

在某些实施方案中, R^{k6} 各自独立地选自 CO、CH、SO、SO₂、CH₂、N 或 NR^{k7a} ;

在某些实施方案中, R^{k7} 各自独立地选自 、 $C(CH_3)_2$ 、CO、CH、N、CH₂、O、S、 NR^{k7a} ;

- 20 在某些实施方案中, R^{k7} 各自独立地选自 、 $C(CH_3)_2$ 、CO、CH、N、CH₂、O、S、 $N(CH_3)$ 、 $N(CH_2CH_3)$ 、 N (环丙基)或 NH;

在某些实施方案中, R^{k7} 各自独立地选自 CO、CH、N、CH₂、O、S、 $N(CH_3)$ 或 NH;

在某些实施方案中, R^{k7} 各自独立地选自 CH₂、O、 $N(CH_3)$ 或 NH;

- 25 在某些实施方案中, R^{k7a} 选自 H、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环烷基,所述烷基、环烷基、杂环烷基任选被 1 至 4 个选自 F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 、CN、CF₃、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基的取代基所取代;

在某些实施方案中, R^{k7a} 选自 H、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环烷基,所述烷基、环烷基、杂环烷基任选被 1 至 4 个选自 F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 、CN、CF₃、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{3-6} 环烷基的取代基所取代;

- 30 在某些实施方案中, R^{k7a} 选自 H、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基,所述的烷基或环烷基任选被 1 至 4 个选自 F、Cl、Br、I、OH、CN、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基的取代基所取代;

在某些实施方案中, R^{k7a} 选自 H、甲基、乙基、丙基、异丙基、乙烯基、丙烯基、烯丙基、乙炔基、丙炔基、炔丙基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氮杂环丁基、吡咯烷基、哌啶基、氧杂环丁基、四氢呋喃基、四氢吡喃基,所述甲基、乙基、丙基、异丙基、环丙基、环丁基、环

戊基、环己基、氮杂环丁基、吡咯烷基、哌啶基、氧杂环丁基、四氢呋喃基、四氢吡喃基任选被 1 至 4 个选自 F、Cl、Br、I、OH、CN、CF₃、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、乙烯基、丙烯基、烯丙基、乙炔基、丙炔基、炔丙基、C₃₋₆ 环烷基的取代基所取代；

在某些实施方案中，R^{k7a} 选自 H、甲基、乙基、异丙基、环丙基、氧杂环丁基、四氢吡喃基、
5 -CH₂CF₃、-CH(CH₃)CF₃、-CH(CH₃)-环丙基、-CH₂-环丙基、-CH₂-乙烯基、-CH₂-乙炔基、-CH₂CH₂-
甲氧基；

在某些实施方案中，R^{k7a} 选自 H、CF₃、甲基、乙基、环丙基、-CH₂-环丙基；

在某些实施方案中，R^{k7a} 选自 H、CH₃、CH₂CH₃、环丙基；

在某些实施方案中，R^{k8} 各自独立地选自 C、N 或 CH；

10 在某些实施方案中，R^{k9} 各自独立地选自键、、C(CH₃)₂、CO、CH₂、CH₂CH₂ 或 SO₂；
在某些实施方案中，R^{k9} 各自独立地选自 CO、SO₂ 或 CH₂；

在某些实施方案中，R^{ka} 选自 O、S 或 NH；

在某些实施方案中，R^{kb} 选自键或 CO；

在某些实施方案中，R^{k10} 选自 CH₂ 或 CO；

15 在某些实施方案中，R^{k11} 选自 NH、O 或 CH₂；

在某些实施方案中，p1 或 p2 各自独立的选自 0、1、2、3、4 或 5；

在某些实施方案中，p1 或 p2 各自独立的选自 0、1、2 或 3；

在某些实施方案中，p1 选自 0、1 或 2；

在某些实施方案中，K 选自表 K-1 所示的结构片段之一；

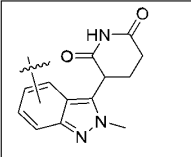
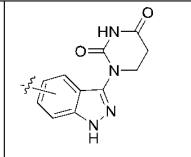
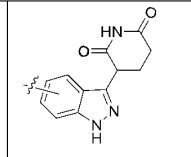
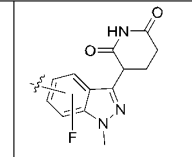
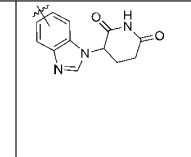
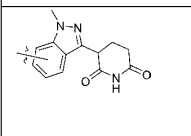
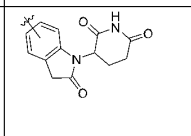
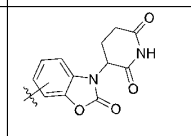
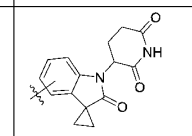
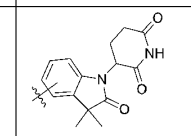
20 在某些实施方案中，K 选自表 K-2 所示的结构片段之一；

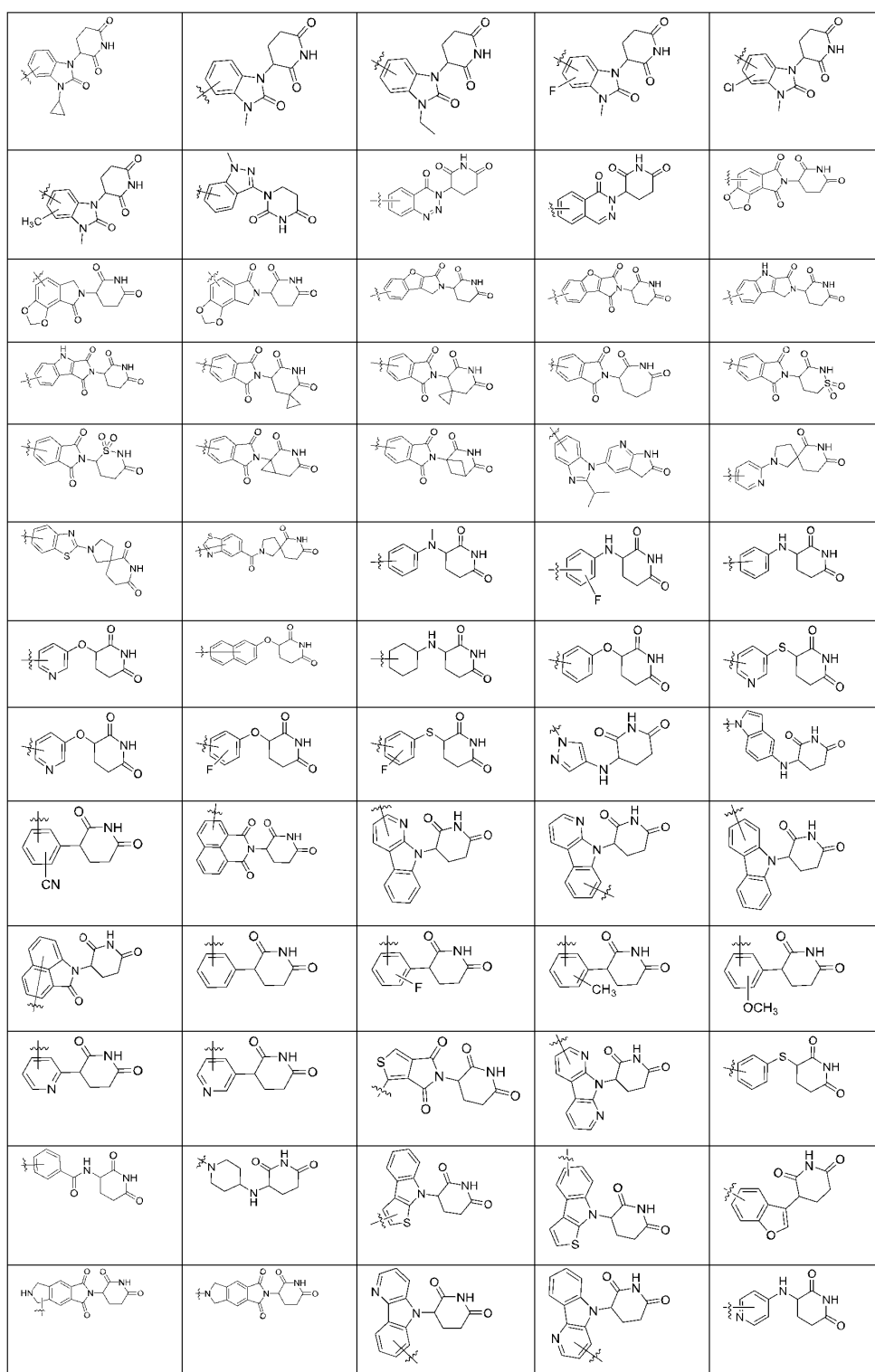
在某些实施方案中，所述化合物被 1~30 个 D（例如 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、
12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29 或 30 个 D）取
代；

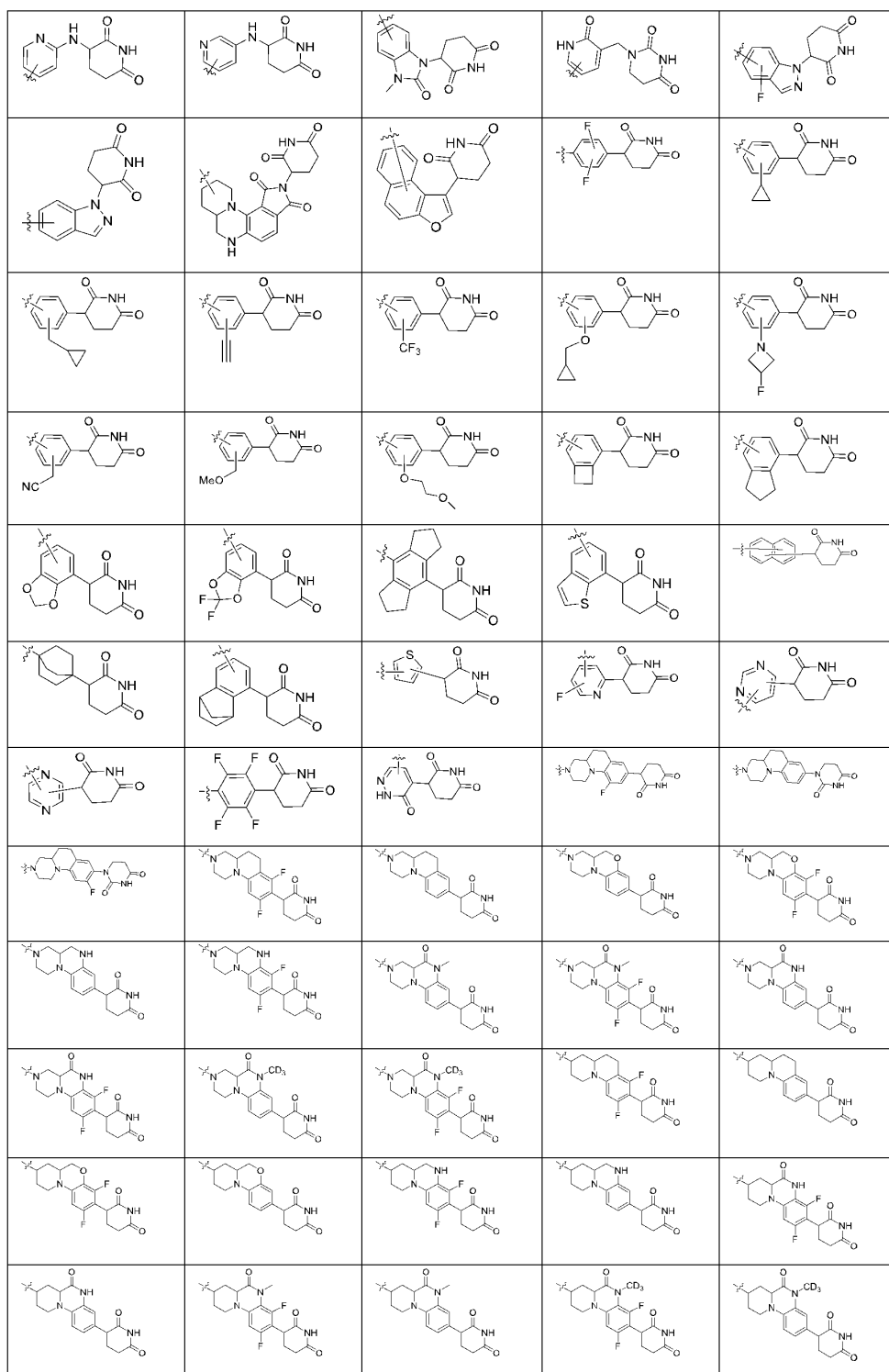
在某些实施方案中，所述化合物被 1~20 个 D（例如 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、
25 12、13、14、15、16、17、18、19 或 20 个 D）取代；

在某些实施方案中，所述化合物被 1~15 个 D（例如 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、
12、13、14 或 15 个 D）取代；

表 K-1





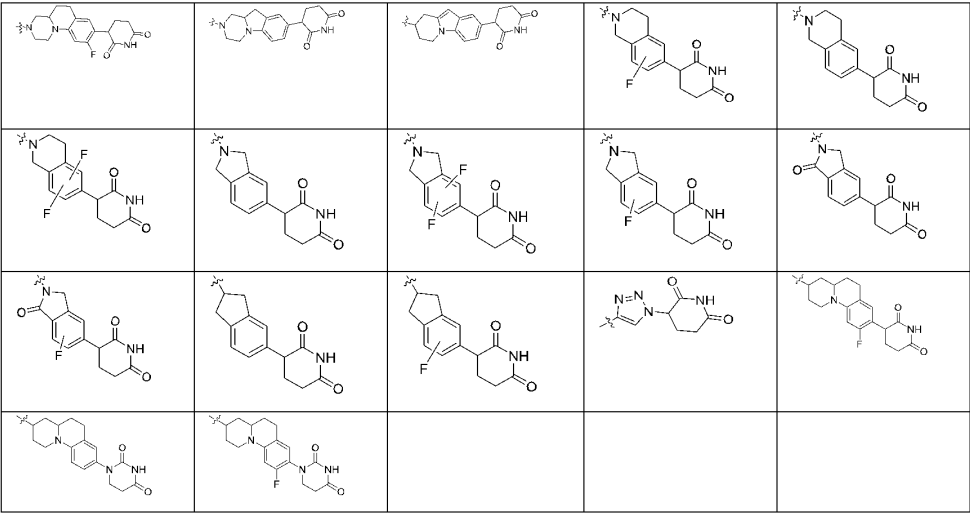
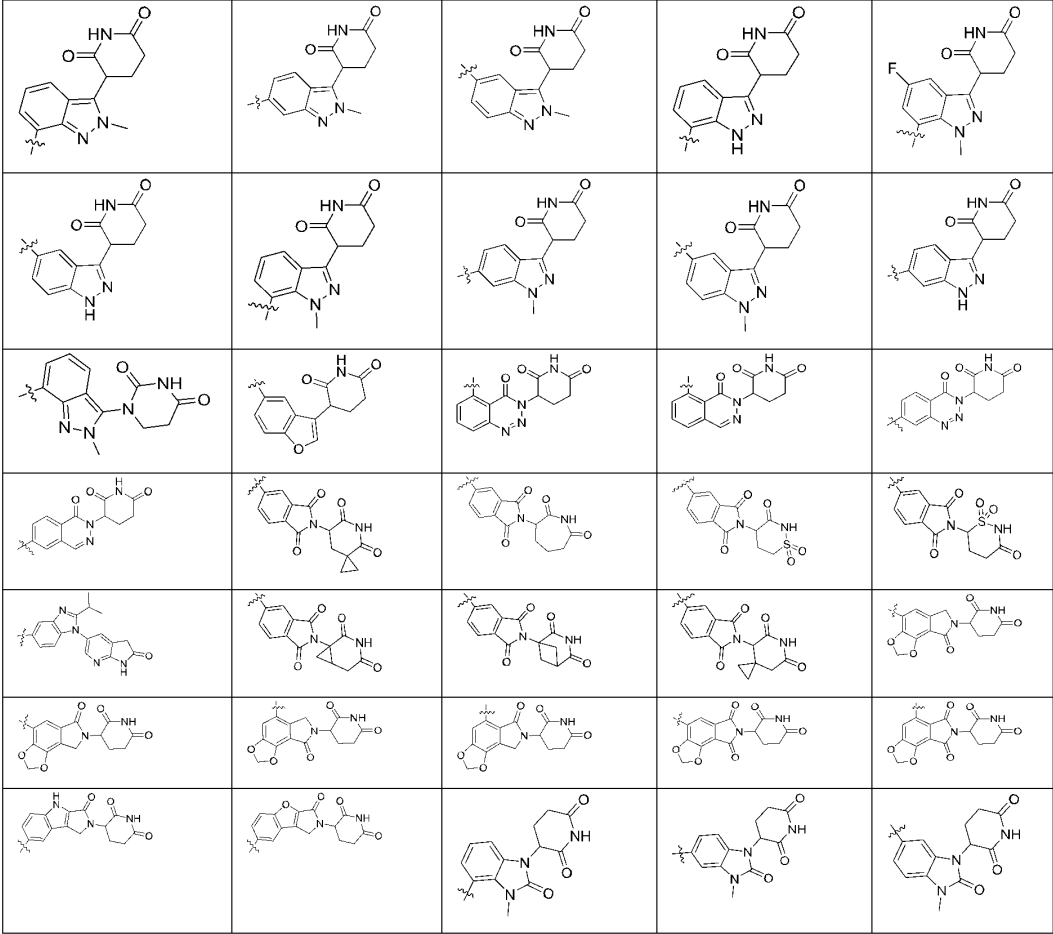
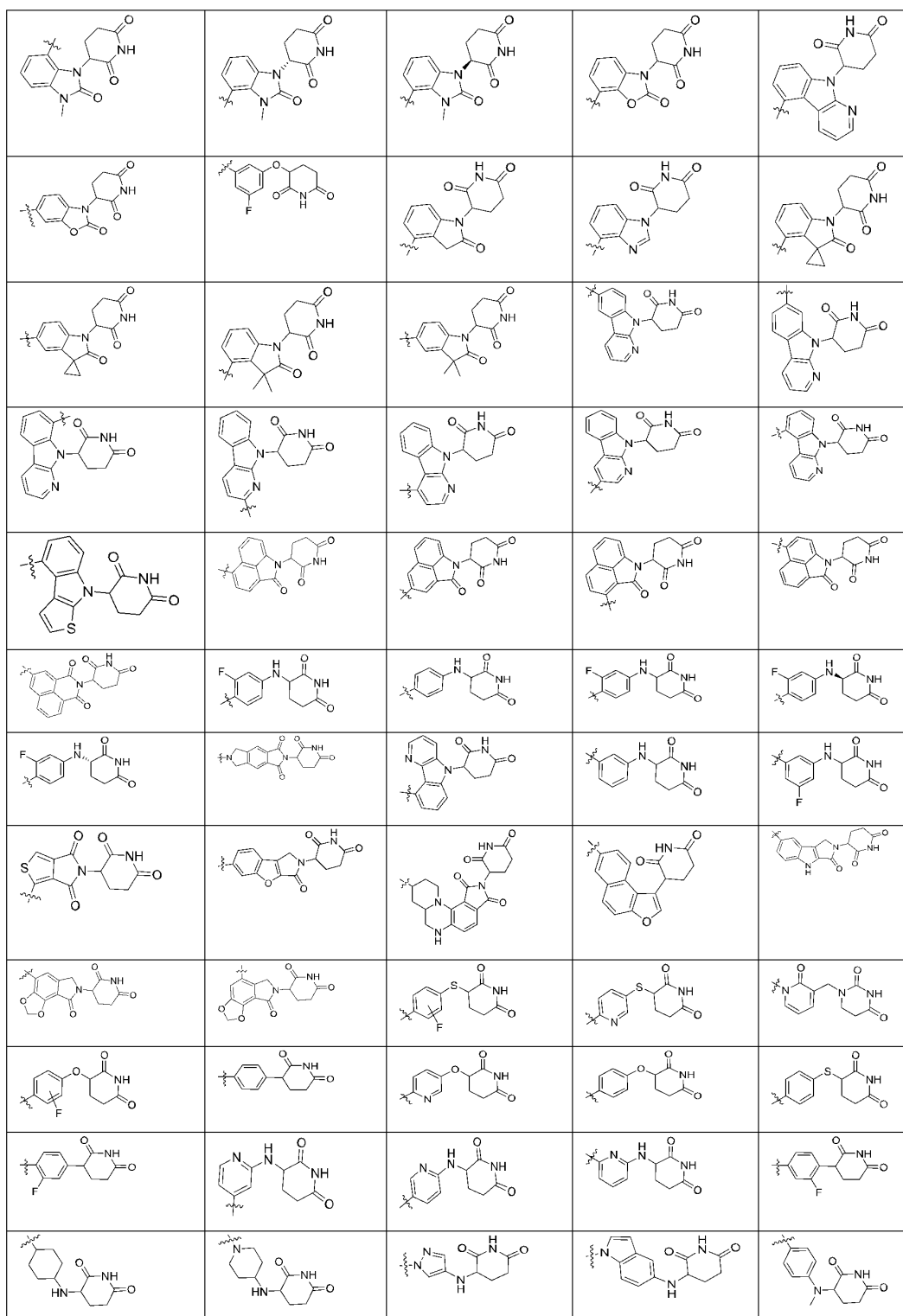
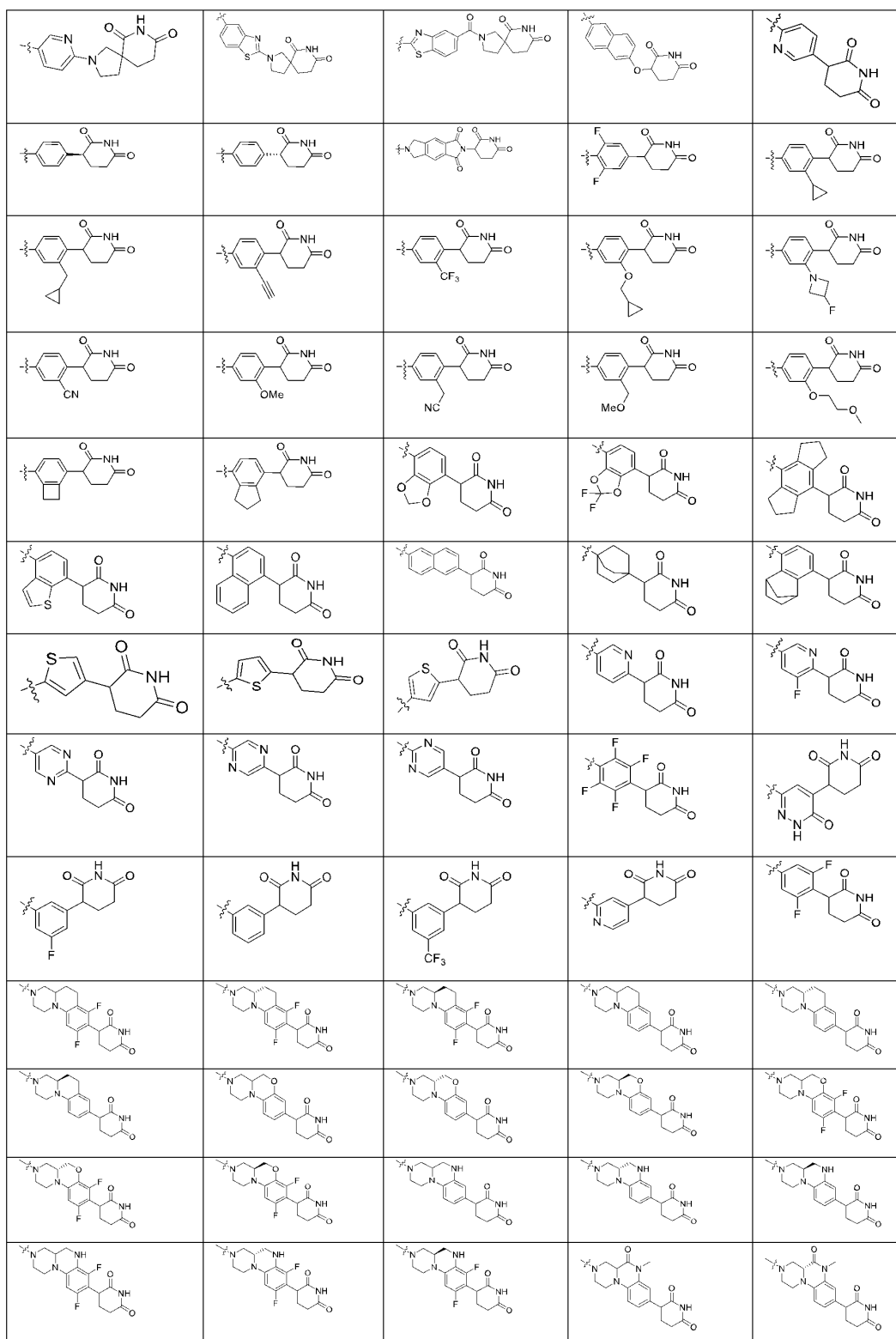
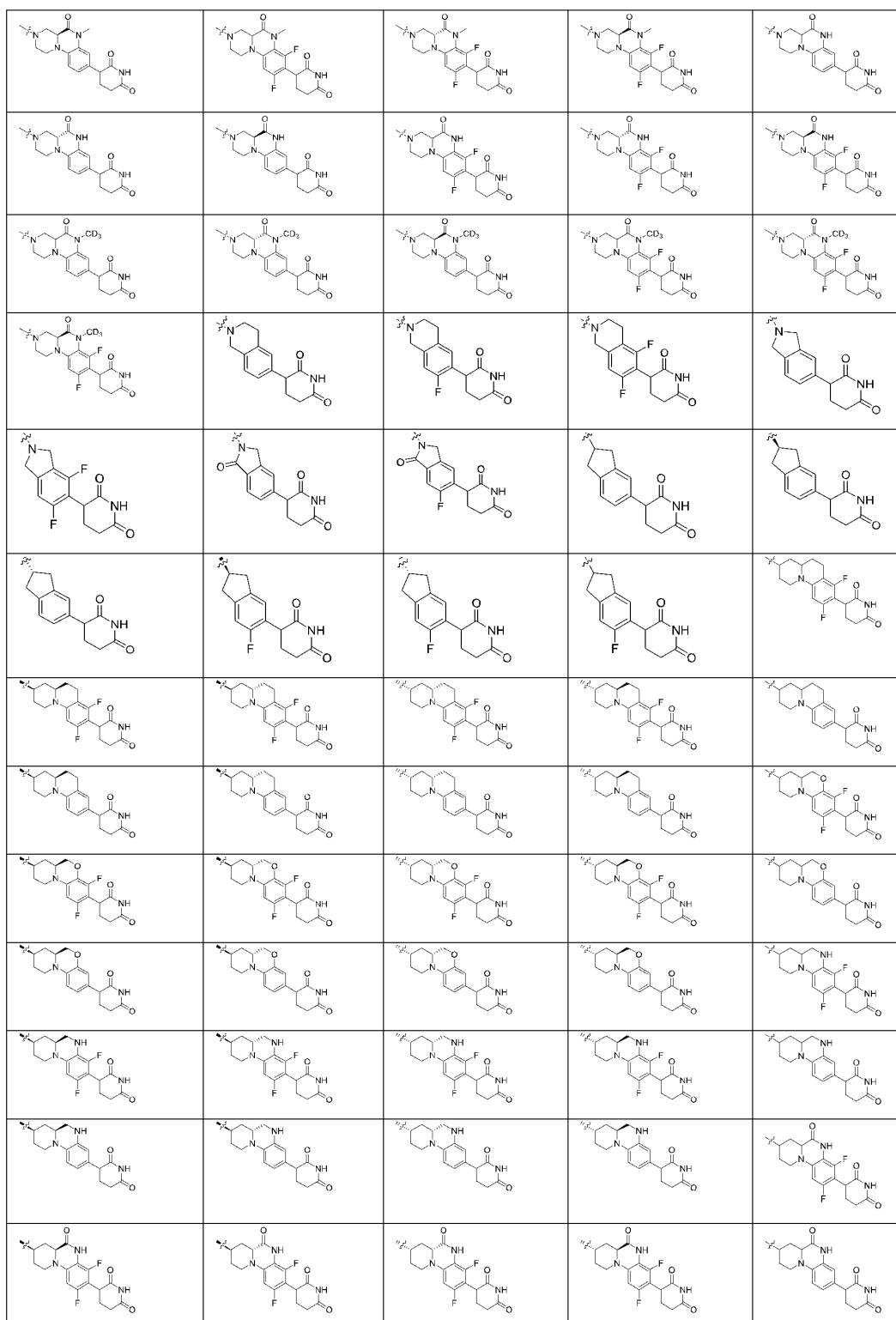


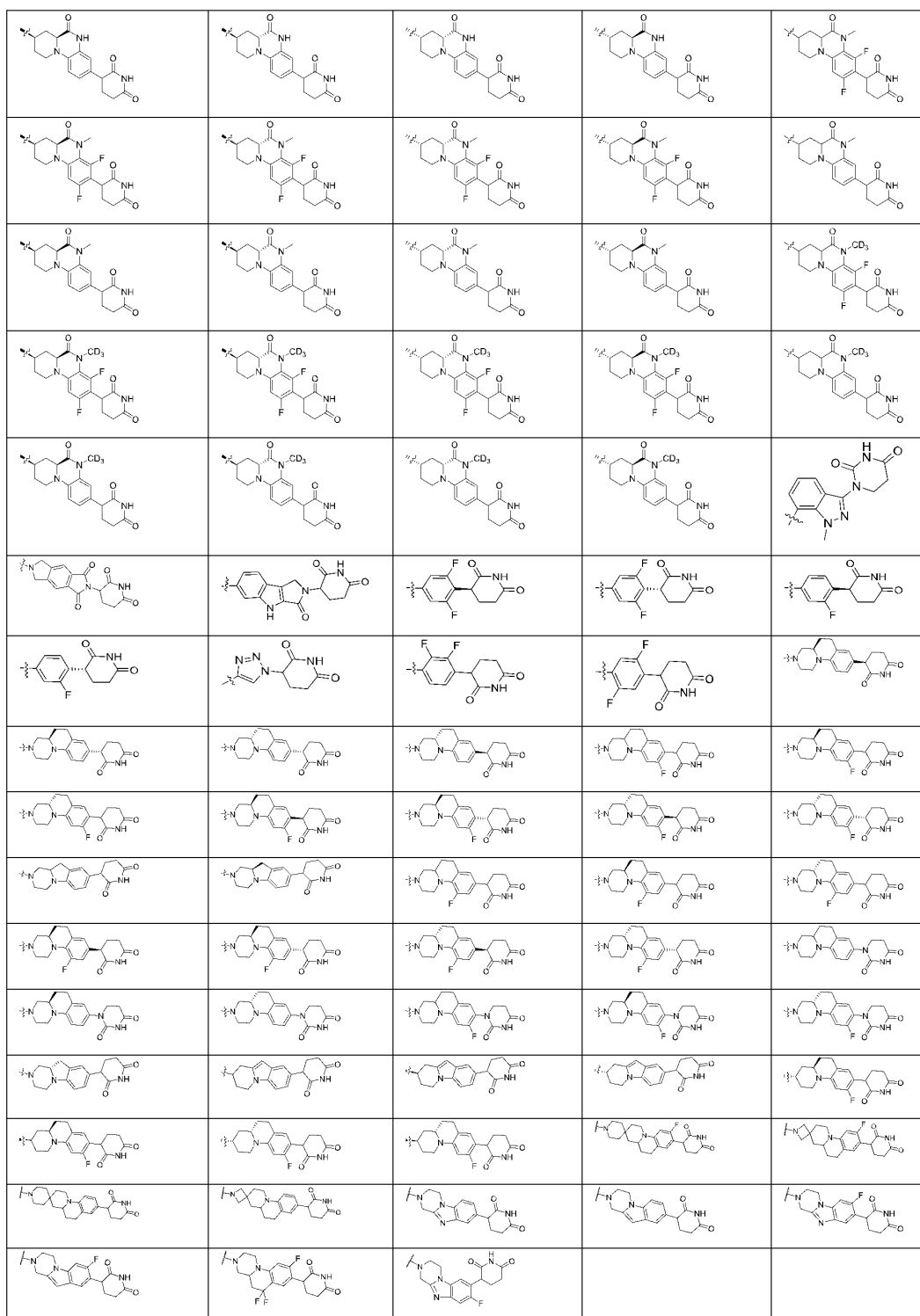
表 K-2











作为本发明的第一种实施方案，前述通式(I)所示的化合物或者其立体异构体、互变异构体、

氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶，

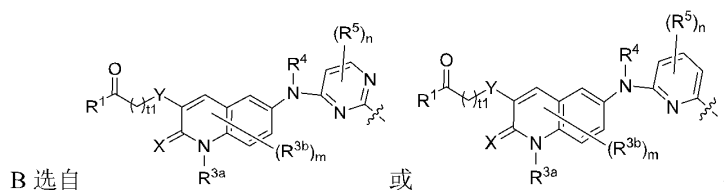
L 选自键或-C₁₋₅₀烷基-，所述烃基中有 1 至 20 个亚甲基单元任选被-Ak-、-Cy-替换；

每个-Ak-各自独立地选自-(CH₂)_q-、-(CH₂)_q-O-、-O-(CH₂)_q-、-(CH₂)_q-NR^L-、-NR^L-(CH₂)_q-、
 5 -(CH₂)_q-NR^LC(=O)-、-NR^L(CH₂)_qC(=O)-、-(CH₂)_q-C(=O)NR^L-、-C(=O)-、-C(=O)-(CH₂)_q-NR^L-、
 -(C≡C)_q-、-CH=CH-、-Si(R^L)₂-、-Si(OH)(R^L)-、-Si(OH)₂-、-P(=O)(OR^L)-、-P(=O)(R^L)-、-S-、-S(=O)-、
 -S(=O)₂-或者键，所述的-CH₂-任选被 1 至 2 个选自卤素、OH、CN、NH₂、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、
 卤素取代的 C₁₋₆烷基、羟基取代的 C₁₋₆烷基、氰基取代的 C₁₋₆烷基的取代基所取代；

q 各自独立的选自 0、1、2、3、4、5 或 6；

R^L各自独立的选自 H、C₁₋₆烷基、3-7 元杂环基、3-7 元环烷基、苯基或 5-6 元杂芳基，所述
 10 的杂环基或杂芳基含有 1 至 4 个选自 O、S、N 的杂原子；

每个-Cy-各自独立地选自键、4-8 元杂单环、4-10 元杂并环、5-12 元杂螺环、7-10 元杂桥环、
 C₃₋₇单环烷基、C₄₋₁₀并环烷基、C₅₋₁₂螺环烷基、C₇₋₁₀桥环烷基、5-10 元杂芳基或 6-10 元芳基，所
 述芳基、杂芳基、环烷基、杂单环、杂并环、杂螺环或杂桥环任选被 1 至 2 个选自卤素、OH、
 COOH、CN、NH₂、=O、C₁₋₄烷基、卤素取代的 C₁₋₄烷基、羟基取代的 C₁₋₄烷基或 C₁₋₄烷氧基的
 15 取代基所取代，所述的杂芳基、杂单环、杂并环、杂螺环或杂桥环含有 1 至 4 个选自 O、S、N
 的杂原子，当杂原子选自 S 时，任选被 1 或 2 个=O 取代；



至 8 元杂环的取代基所取代, 所述的杂环含有 1 至 3 个选自 O、S、N 的杂原子;

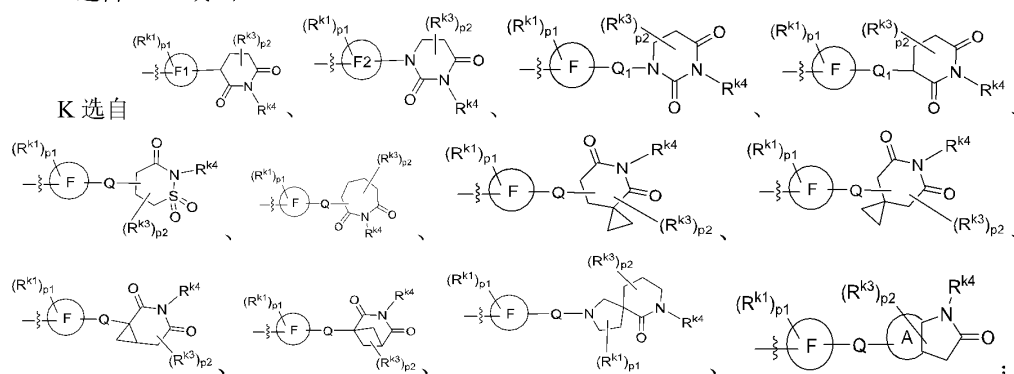
- R^{3b} 或 R^5 各自独立的选自 H、卤素、氰基、 NH_2 、 NO_2 、OH、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-10} 碳环或 3 至 10 元杂环, 所述的烷基、烷氧基、碳环或杂环任选被 1 至 4 个选自卤素、OH、氰基、 NH_2 、 C_{1-6} 烷基、卤素取代的 C_{1-6} 烷基、羟基取代的 C_{1-6} 烷基、氰基取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 碳环或 3 至 8 元杂环的取代基所取代, 所述的杂环含有 1 至 3 个选自 O、S、N 的杂原子;

t1 选自 1、2、3、4 或 5;

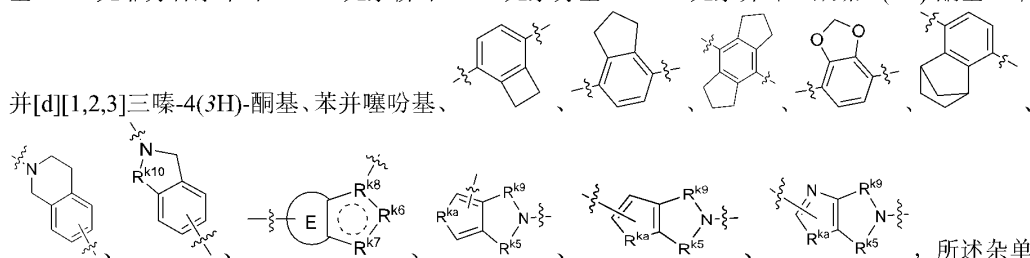
t2 选自 0、1、2、3、4 或 5;

m 选自 0、1、2、3 或 4;

- 10 n 选自 0、1 或 2;



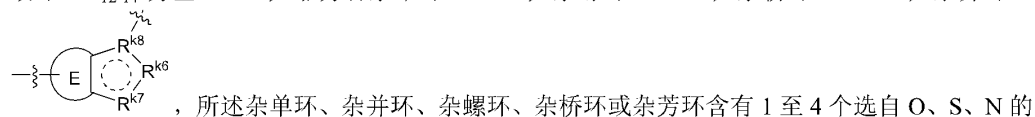
- F1 各自独立地选自 C_{3-7} 单环碳环、 C_{4-14} 并环碳环、 C_{5-12} 螺环碳环、 C_{5-10} 桥环碳环、 C_{6-14} 芳基、6-7 元非芳香杂单环、5-14 元杂桥环、5-6 元杂芳基、11-20 元杂并环、酞嗪-1(2H)-酮基、苯



所述杂单环、杂并环、杂螺环、杂桥环或杂芳环含有 1 至 4 个选自 O、S、N 的杂原子, 条件是当 F1 选自 6 元杂芳基时, 其环上右侧连接位点为碳原子;

- 20 E 各自独立地选自 C_{5-12} 碳环、5-12 元杂环、5-12 元杂芳环, 所述杂环或杂芳环含有 1 至 4 个选自 O、S 或 N 的杂原子;

F2 各自独立地选自 C_{3-7} 单环非芳香碳环、 C_{4-10} 并环非芳香碳环、 C_{5-12} 螺环碳环、 C_{5-10} 桥环碳环、 C_{12-14} 芳基、4-7 元非芳香杂单环、5-14 元杂螺环、5-14 元杂桥环、11-20 元杂并环、



- 25 杂原子;

表示环选自芳香环或非芳香环;

F各自独立地选自C₃₋₇单环碳环、C₄₋₂₀并环碳环、C₅₋₂₀螺环碳环、C₅₋₂₀桥环碳环、4-7元杂单环、4-20元杂并环、5-20元杂螺环、5-20元杂桥环,所述杂单环、杂并环、杂螺环、杂桥环或杂芳环含有1至4个选自O、S、N的杂原子;

- 5 A选自C₃₋₈碳环、苯环、4-7元杂环或5-6元杂芳环,所述杂环或杂芳环含有1至4个选自O、S或N的杂原子;

Q1各自独立地选自-O-、-S-、-CH₂-、-NR^q-或-CO-;

Q各自独立地选自键、-O-、-S-、-CH₂-、-NR^q-、-CO-、-NR^qCO-、-CONR^q-或4-7元杂环,所述的杂环任选被1至4个选自F、Cl、Br、I、OH、=O、NH₂、CN、COOH、CONH₂、C₁₋₄烷基或C₁₋₄烷氧基的取代基所取代,所述杂环含有1至4个选自O、S或N的杂原子;

- 10 R^q选自H或C₁₋₄烷基;

R^{k1}各自独立地选自H、D、F、Cl、Br、I、OH、=O、NH₂、CN、COOH、CONH₂、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₃₋₆环烷基、R^{k7a},所述的烷基、烷氧基、环烷基任选被1至4个选自D、F、Cl、Br、I、OH、=O、NH₂、CN、COOH、CONH₂、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、C₃₋₆环烷基的取代基所取代;

- 15 R^{k3}各自独立地选自H、D、F、Cl、Br、I、OH、=O、NH₂、CN、COOH、CONH₂、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₃₋₈环烷基或3-8元杂环基,所述的烷基、烷氧基、环烷基或杂环基任选被1至4个选自D、F、Cl、Br、I、OH、=O、NH₂、CN、COOH、CONH₂、C₁₋₄烷基或C₁₋₄烷氧基的取代基所取代,所述杂环基含有1至4个选自O、S、N的杂原子;

- 20 或者两个R^{k3}和与二者直接相连的碳原子或环骨架共同形成C₃₋₈碳环或3-8元杂环,或者两个R^{k1}和与二者直接相连的碳原子或环骨架共同形成C₃₋₈碳环或3-8元杂环,所述碳环或杂环任选被1至4个选自F、Cl、Br、I、OH、=O、NH₂、CN、COOH、CONH₂、C₁₋₄烷基或C₁₋₄烷氧基的取代基所取代,所述杂环含有1至4个选自O、S、N的杂原子;

R^{k4}各自独立的选自H或C₁₋₄烷基;

R^{k5}各自独立地选自 、C(CH₃)₂、CO、CH₂、SO₂、、、;

- 25 R^{k6}各自独立地选自CO、CH、SO、SO₂、CH₂、N或NR^{k7a};

R^{k7}各自独立地选自 、C(CH₃)₂、CO、CH、N、CH₂、O、S、NR^{k7a};

R^{k7a}选自H、C₁₋₄烷基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基、C₃₋₆环烷基、3-6元杂环烷基,所述烷基、环烷基、杂环烷基任选被1至4个选自F、Cl、Br、I、OH、NH₂、CN、CF₃、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基、C₃₋₆环烷基的取代基所取代;

- 30 R^{k8}各自独立地选自C、N或CH;

R^{k9}各自独立地选自键、、C(CH₃)₂、CO、CH₂、CH₂CH₂或SO₂;

R^{ka}选自O、S或NH;

R^{k10}选自CH₂或CO;

p1或p2各自独立的选自0、1、2、3、4或5;

- 35 所述化合物任选被1~30个D取代。

作为本发明的第二种实施方案, 前述通式(I)所示的化合物或者其立体异构体、互变异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶,

- L 选自 -Cy1-Ak1-Cy2-Ak2-Cy3-Ak3-Cy4-Ak4-Cy5-Ak5-、
 -Cy1-Cy2-Cy3-Cy4-Ak1-Ak2-Ak3-Ak4-Ak5-、-Cy1-Ak1-Cy2-Ak2-Cy3-Ak3-Cy4-Ak4-Ak5-、
 5 -Ak1-Cy1-Ak2-Cy2-Ak3-Cy3-Ak4-Cy4-Ak5-、-Cy1-Ak1-Cy2-Ak2-Cy3-Cy4-Ak3-Ak4-Ak5-、
 -Cy1-Ak1-Cy2-Ak2-Ak3-Cy3-Cy4-Ak4-Ak5-、-Cy1-Ak1-Ak2-Ak3-Ak4-Ak5-Cy2-Cy3-Cy4-、
 -Cy1-Cy2-Ak1-Ak2-Ak3-Ak4-Ak5-Cy3-Cy4-、-Cy1-Cy2-Cy3-Ak1-Ak2-Ak3-Ak4-Ak5-Cy4-、
 -Cy1-Cy2-Cy3-Cy4-Ak1-Ak2-Ak3-Ak4-Ak5-、-Cy1-Ak1-Cy2-Cy3-Cy4-Ak2-Ak3-Ak4-Ak5-、
 -Cy1-Cy2-Ak1-Cy3-Cy4-Ak2-Ak3-Ak4-Ak5-、-Cy1-Cy2-Cy3-Ak1-Cy4-Ak2-Ak3-Ak4-Ak5-、
 10 -Cy1-Ak1-Ak2-Cy2-Cy3-Cy4-Ak3-Ak4-Ak5-、-Cy1-Cy2-Ak1-Ak2-Cy3-Cy4-Ak3-Ak4-Ak5-、
 -Cy1-Cy2-Cy3-Ak1-Ak2-Cy4-Ak3-Ak4-Ak5-、-Cy1-Ak1-Ak2-Ak3-Cy2-Cy3-Cy4-Ak4-Ak5-、
 -Cy1-Cy2-Ak1-Ak2-Ak3-Cy3-Cy4-Ak4-Ak5-、-Cy1-Cy2-Cy3-Ak1-Ak2-Ak3-Cy4-Ak4-Ak5-、
 -Cy1-Ak1-Ak2-Ak3-Ak4-Cy2-Cy3-Cy4-Ak5-、-Cy1-Cy2-Ak1-Ak2-Ak3-Ak4-Cy3-Cy4-Ak5-、
 -Cy1-Cy2-Cy3-Ak1-Ak2-Ak3-Ak4-Cy4-Ak5-、-Ak1-Ak2-Ak3-Ak4-Ak5-Cy1-Cy2-Cy3-Cy4-、
 15 -Ak1-Cy1-Cy2-Cy3-Cy4-Ak2-Ak3-Ak4-Ak5-、-Ak1-Ak2-Cy1-Cy2-Cy3-Cy4-Ak3-Ak4-Ak5-、
 -Ak1-Ak2-Ak3-Cy1-Cy2-Cy3-Cy4-Ak4-Ak5-、-Ak1-Ak2-Ak3-Ak4-Cy1-Cy2-Cy3-Cy4-Ak5-、
 -Ak1-Cy1-Ak2-Ak3-Ak4-Ak5-Cy2-Cy3-Cy4-、-Ak1-Cy1-Cy2-Ak2-Ak3-Ak4-Ak5-Cy3-Cy4-、
 -Ak1-Cy1-Cy2-Cy3-Ak2-Ak3-Ak4-Ak5-Cy4-、-Ak1-Ak2-Cy1-Ak3-Ak4-Ak5-Cy2-Cy3-Cy4-、
 -Ak1-Ak2-Cy1-Cy2-Ak3-Ak4-Ak5-Cy3-Cy4-、-Ak1-Ak2-Cy1-Cy2-Cy3-Ak3-Ak4-Ak5-Cy4-、
 20 -Ak1-Ak2-Ak3-Cy1-Ak4-Ak5-Cy2-Cy3-Cy4-、-Ak1-Ak2-Ak3-Cy1-Cy2-Ak4-Ak5-Cy3-Cy4-、
 -Ak1-Ak2-Ak3-Cy1-Cy2-Cy3-Ak4-Ak5-Cy4-、-Ak1-Ak2-Ak3-Ak4-Cy1-Ak5-Cy2-Cy3-Cy4-、
 -Ak1-Ak2-Ak3-Ak4-Cy1-Cy2-Ak5-Cy3-Cy4-、-Ak1-Ak2-Ak3-Ak4-Cy1-Cy2-Cy3-Ak5-Cy4-、-Ak1-、
 -Ak1-Ak2-、-Ak1-Ak2-Ak3-、-Ak1-Ak2-Ak3-Ak4-、-Ak1-Ak2-Ak3-Ak4-Ak5-、
 -Ak1-Ak2-Ak3-Ak4-Ak5-Ak6-、-Ak1-Ak2-Ak3-Ak4-Ak5-Ak6-Ak7-、
 25 -Ak1-Ak2-Ak3-Ak4-Ak5-Ak6-Ak7-Ak8-、-Ak1-Ak2-Ak3-Ak4-Ak5-Ak6-Ak7-Ak8-Ak9;

- Ak1、Ak2、Ak3、Ak4、Ak5、Ak6、Ak7、Ak8、Ak9 各自独立的选自 $-(CH_2)_q-$ 、 $-(CH_2)_q-O-$ 、
 $-O-(CH_2)_q-$ 、 $-(CH_2)_q-NR^L-$ 、 $-NR^L-(CH_2)_q-$ 、 $-(CH_2)_q-NR^L-C(=O)-$ 、 $-(CH_2)_q-C(=O)NR^L-$ 、 $-C(=O)-$ 、
 $-C(=O)-(CH_2)_q-NR^L-$ 、 $-(C\equiv C)_q-$ 或者键, 所述的 $-CH_2-$ 任选被 1 至 2 个选自卤素、OH、CN、NH₂、
 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、卤素取代的 C₁₋₄ 烷基、羟基取代的 C₁₋₄ 烷基、氰基取代的 C₁₋₄ 烷基的取
 30 代基所取代;

- Cy1、Cy2、Cy3、Cy4 或 Cy5 各自独立地选自键、4-7 元杂单环、4-10 元杂并环、5-12 元杂
 螺环、7-10 元杂桥环、C₃₋₇ 单环烷基、C₄₋₁₀ 并环烷基、C₅₋₁₂ 元螺环烷基、C₇₋₁₀ 元桥环烷基、5-10
 元杂芳基或 6-10 元芳基, 所述芳基、杂芳基、环烷基、杂单环、杂并环、杂螺环或杂桥环任选被
 1 至 2 个选自 F、Cl、Br、I、OH、COOH、CN、NH₂、=O、C₁₋₄ 烷基、卤素取代的 C₁₋₄ 烷基、羟
 35 基取代的 C₁₋₄ 烷基或 C₁₋₄ 烷氧基的取代基所取代, 所述的杂芳基、杂单环、杂并环、杂螺环或杂
 桥环含有 1 至 4 个选自 O、S、N 的杂原子, 当杂原子选自 S 时, 任选被 1 或 2 个=O 取代;

q 各自独立的选自 0、1、2、3 或 4;

R^L 各自独立的选自 H 或 C₁₋₆ 烷基;

其余定义与本发明第一种实施方案相同。

作为本发明的第三种实施方案，前述通式(I)所示的化合物或者其立体异构体、互变异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶，

- 5 Ak1、Ak2、Ak3、Ak4、Ak5、Ak6、Ak7、Ak8、Ak9 各自独立的选自 $-(CH_2)_q-$ 、 $-(CH_2)_q-O-$ 、 $-O-(CH_2)_q-$ 、 $-(CH_2)_q-NR^L-$ 、 $-NR^L-(CH_2)_q-$ 、 $-(CH_2)_q-NR^LC(=O)-$ 、 $-(CH_2)_q-C(=O)NR^L-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-(CH_2)_q-NR^L-$ 、 $-(C\equiv C)_q$ -或者键，所述的 $-CH_2-$ 任选被 1 至 2 个选自 F、Cl、Br、I、OH、CN、 NH_2 、 CF_3 、羟甲基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基的取代基所取代；

R^L 各自独立的选自 H 或 C_{1-4} 烷基；

- 10 Cy1、Cy2、Cy3、Cy4 或 Cy5 各自独立的选自键、4-7 元含氮杂单环、4-10 元含氮杂并环、5-12 元含氮杂螺环、7-10 元含氮杂桥环、 C_{3-7} 单环烷基、 C_{4-10} 并环烷基、 C_{5-12} 螺环烷基、 C_{7-10} 桥环烷基、5-10 元杂芳基或 6-10 元芳基，所述杂单环、杂并环、杂桥环、杂螺环、环烷基、芳基或杂芳基任选被 1 至 2 个选自 F、Cl、Br、I、OH、COOH、CN、 NH_2 、 $=O$ 、 C_{1-4} 烷基、卤素取代的 C_{1-4} 烷基、羟基取代的 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基的取代基所取代，所述的杂单环、杂并环、杂桥环、杂螺环或杂芳基含有 1 至 4 个选自 O、S、N 的杂原子，当杂原子选自 S 时，任选被 1 或 2 个 $=O$ 取代；

R^Y 选自 H、甲基、乙基、丙基、异丙基、环丙基，所述甲基、乙基、丙基、异丙基、环丙基任选被 1 至 3 个选自卤素、OH、氰基、 NH_2 、 C_{1-4} 烷基、卤素取代的 C_{1-4} 烷基、羟基取代的 C_{1-4} 烷基、氰基取代的 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-6} 碳环或 3 至 6 元杂环的取代基所取代，所述的杂环含有 1 至 3 个选自 O、S、N 的杂原子；

- 20 R^I 选自 H、OH、 $NR^{1a}R^{1b}$ 、甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基，所述的甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基任选被 1 至 3 个选自卤素、OH、氰基、 NH_2 、 C_{1-4} 烷基、卤素取代的 C_{1-4} 烷基、羟基取代的 C_{1-4} 烷基、氰基取代的 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基的取代基所取代；

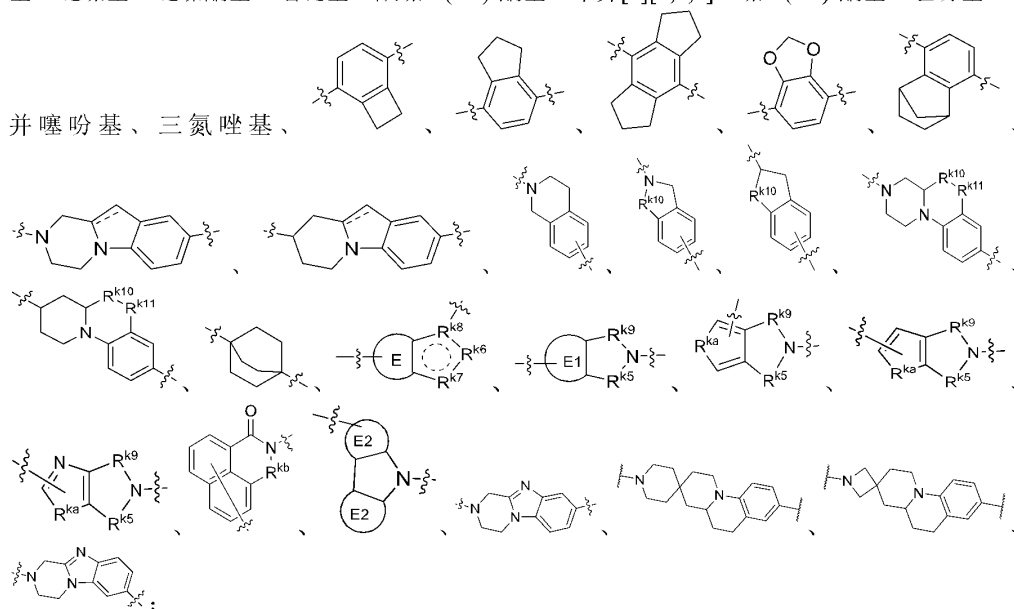
- 25 R^{1a} 、 R^{1b} 各自独立的选自 H、OH、 NH_2 、甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基、炔丙基、丙炔基，所述的甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基、炔丙基、丙炔基任选被 1 至 3 个选自卤素、OH、氰基、 NH_2 、 C_{1-4} 烷基、卤素取代的 C_{1-4} 烷基、羟基取代的 C_{1-4} 烷基、氰基取代的 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{2-4} 炔基、的取代基所取代；

- 30 R^{3a} 或 R^4 各自独立的选自 H、OH、 NH_2 、甲基、乙基、丙基、炔丙基、丙炔基、异丙基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、氮杂环丁基、吡咯烷基、哌啶基，所述的甲基、乙基、丙基、异丙基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、氮杂环丁基、吡咯烷基、哌啶基、炔丙基、丙炔基任选被 1 至 3 个选自卤素、OH、氰基、 NH_2 、 C_{1-4} 烷基、卤素取代的 C_{1-4} 烷基、羟基取代的 C_{1-4} 烷基、氰基取代的 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{2-4} 炔基、 C_{3-6} 环烷基氧基、 C_{3-6} 碳环或 3 至 6 元杂环的取代基所取代，所述的杂环含有 1 至 3 个选自 O、S、N 的杂原子；

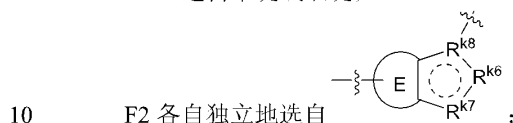
- 35 R^{3b} 或 R^5 各自独立的选自 H、F、Cl、Br、I、氰基、 NH_2 、OH、甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、氮杂环丁基、吡咯烷基、哌啶基、乙炔基，所述的甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、氮杂环丁基、吡咯烷基、哌啶基、乙炔基任选被 1 至 3 个选自卤素、OH、氰基、 NH_2 、 C_{1-4} 烷基、卤素取代的 C_{1-4} 烷基、羟基取代的 C_{1-4} 烷基、氰基取代的 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-6} 碳环或 3 至 6 元杂环的取代基所取代，所述的杂环

含有 1 至 3 个选自 O、S、N 的杂原子；

F1 各自独立地选自环丁基、环戊基、环己基、哌啶基、哌嗪基、苯基、萘基、吡啶基、吡嗪基、哒嗪基、哒嗪酮基、嘧啶基、酞嗪-1(2*H*)-酮基、苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3*H*)-酮基、噻吩基、苯

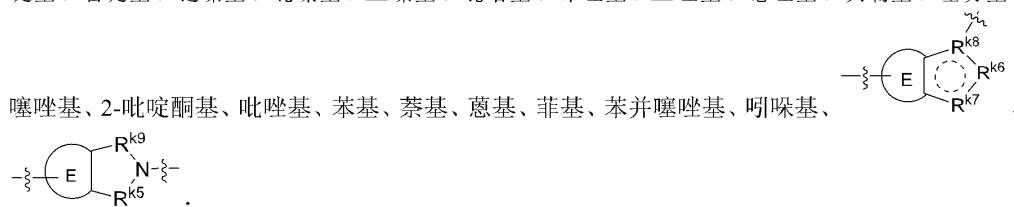


==== 选自单键或双键；

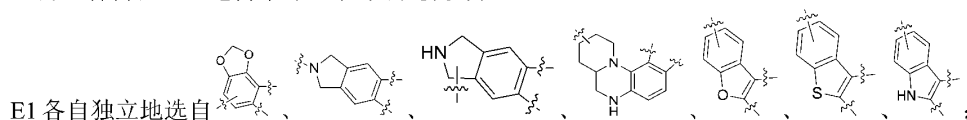


F2 各自独立地选自

F 各自独立地选自环丁基、环戊基、环己基、氮杂环丁基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、吡嗪基、三嗪基、吡咯基、咪唑基、三唑基、噁唑基、呋喃基、噻吩基、



15 E 或 A 各自独立地选自苯环、萘环或吡啶环；



E2 各自独立地选自苯环、吡啶环、嘧啶环、噻唑环、噻吩环、呋喃环；

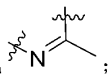
R^q 选自 H、甲基、乙基；

R^{k1}、R^{k3} 各自独立的选自 H、D、F、Cl、Br、I、OH、=O、NH₂、CF₃、CN、COOH、CONH₂、

20 C₁₋₄ 烷基或 C₁₋₄ 烷氧基、R^{k7a}，所述烷基或烷氧基任选被 1 至 4 个选自 D、F、Cl、Br、I、OH 或 NH₂ 的取代基所取代；

或者两个 R^{k3} 和与二者直接相连的碳原子或环骨架共同形成 C_{3-7} 碳环或 3-7 元杂环, 或者两个 R^{k1} 和与二者直接相连的碳原子或环骨架共同形成 C_{3-7} 碳环或 3-7 元杂环, 所述碳环或杂环任选被 1 至 4 个选自 F、Cl、Br、I、OH、=O、 NH_2 、CN、COOH、CONH₂、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基的取代基所取代, 所述杂环含有 1 至 4 个选自 O、S、N 的杂原子;

- 5 R^{k4} 各自独立的选自 H、甲基、乙基或丙基;

R^{k5} 各自独立地选自 CO、CH₂、SO₂ 或  ;

R^{k7a} 选自 H、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环基, 所述的烷基、烯基、炔基、杂环基或环烷基任选被 1 至 4 个选自 F、Cl、Br、I、OH、CN、CF₃、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{3-6} 环烷基的取代基所取代; R^{k9} 各自独立地选自 CO、SO₂ 或 CH₂;

- 10 R^{kb} 选自键或 CO;

R^{k10} 选自 CH₂ 或 CO;

R^{k11} 选自 NH、O 或 CH₂;

其余定义与本发明第一种或第二种实施方案相同。

作为本发明的第四种实施方案, 前述通式(I)所示的化合物或者其立体异构体、互变异构体、

- 15 衍生物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶,

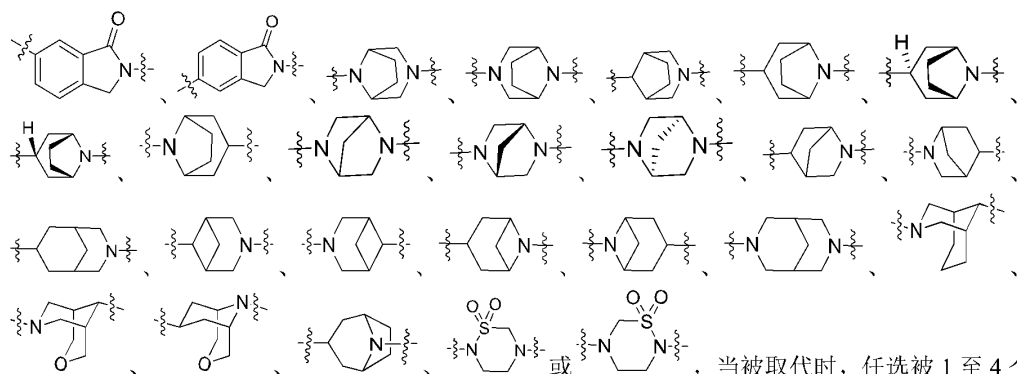
Ak1、Ak2、Ak3、Ak4、Ak5、Ak6、Ak7、Ak8、Ak9 各自独立的选自 $-(CH_2)_q-$ 、 $-(CH_2)_q-O-$ 、 $-O-(CH_2)_q-$ 、 $-(CH_2)_q-NR^L-$ 、 $-NR^L-(CH_2)_q-$ 、 $-(CH_2)_q-NR^L-C(=O)-$ 、 $-(CH_2)_q-C(=O)NR^L-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-(CH_2)_q-NR^L-$ 、 $-(C\equiv C)_q-$ 或者键, 所述的 $-CH_2-$ 任选被 1 至 2 个选自 F、Cl、Br、I、OH、CN、 NH_2 、CF₃、羟甲基、甲基、乙基、甲氧基或乙氧基的取代基所取代;

- 20 R^L 选自 H、甲基或乙基;

q 各自独立的选自 0、1、2 或 3;

Cy1、Cy2、Cy3、Cy4 或 Cy5 各自独立的选自键或取代的或者未取代的如下基团之一: 环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氮杂环丁基、吡咯烷基、氮杂环己烯基、哌啶基、吗啉基、哌嗪基、1,4-二氮杂庚烷基、苯基、吡啶基、环丙基并环丙基、环丙基并环丁基、环丙基并环戊基、

- 25 环丙基并环己基、环丁基并环丁基、环丁基并环戊基、环丁基并环己基、环戊基并环戊基、环戊基并环己基、环己基并环己基、环丙基螺环丙基、环丙基螺环丁基、环丙基螺环戊基、环丙基螺环己基、环丁基螺环丁基、环丁基螺环戊基、环丁基螺环己基、环戊基螺环戊基、环戊基螺环己基、环己基螺环己基、环丙基并氮杂环丁基、环丙基并吡咯烷基、环丙基并哌啶基、环丁基并氮杂环丁基、环丁基并吡咯烷基、环丁基并哌啶基、环戊基并氮杂环丁基、环戊基并吡咯烷基、环戊基并哌啶基、环己基并氮杂环丁基、环己基并吡咯烷基、环己基并哌啶基、氮杂环丁基并氮杂环丁基、氮杂环丁基并吡咯烷基、氮杂环丁基并哌啶基、吡咯烷基并氮杂环丁基、吡咯烷基并吡咯烷基、吡咯烷基并哌啶基、哌啶基并氮杂环丁基、哌啶基并吡咯烷基、哌啶基并哌啶基、环丙基螺氮杂环丁基、环丙基螺吡咯烷基、环丙基螺哌啶基、环丙基螺哌嗪基、环丁基螺氮杂环丁基、环丁基螺吡咯烷基、环丁基螺哌啶基、环戊基螺氮杂环丁基、环戊基螺吡咯烷基、环戊基螺哌啶基、环己基螺氮杂环丁基、环己基螺吡咯烷基、环己基螺哌啶基、氮杂环丁基螺氮杂环丁基、氮杂环丁基螺吡咯烷基、氮杂环丁基螺哌啶基、吡咯烷基螺氮杂环丁基、吡咯烷基螺吡咯烷基、吡咯烷基螺哌啶基、哌啶基螺氮杂环丁基、哌啶基螺吡咯烷基、哌啶基螺哌啶基、环丙基螺哌嗪基、
- 30 戊基并哌啶基、环己基并氮杂环丁基、环己基并吡咯烷基、环己基并哌啶基、氮杂环丁基并氮杂环丁基、氮杂环丁基并吡咯烷基、氮杂环丁基并哌啶基、吡咯烷基并氮杂环丁基、吡咯烷基并吡咯烷基、吡咯烷基并哌啶基、哌啶基并氮杂环丁基、哌啶基并吡咯烷基、哌啶基并哌啶基、环丙基螺氮杂环丁基、环丙基螺吡咯烷基、环丙基螺哌啶基、环丙基螺哌嗪基、环丁基螺氮杂环丁基、环丁基螺吡咯烷基、环丁基螺哌啶基、环戊基螺氮杂环丁基、环戊基螺吡咯烷基、环戊基螺哌啶基、环己基螺氮杂环丁基、环己基螺吡咯烷基、环己基螺哌啶基、氮杂环丁基螺氮杂环丁基、氮杂环丁基螺吡咯烷基、氮杂环丁基螺哌啶基、吡咯烷基螺氮杂环丁基、吡咯烷基螺吡咯烷基、吡咯烷基螺哌啶基、哌啶基螺氮杂环丁基、哌啶基螺吡咯烷基、哌啶基螺哌啶基、环丙基螺哌嗪基、
- 35 基、环己基螺氮杂环丁基、环己基螺吡咯烷基、环己基螺哌啶基、氮杂环丁基螺氮杂环丁基、氮杂环丁基螺吡咯烷基、氮杂环丁基螺哌啶基、吡咯烷基螺氮杂环丁基、吡咯烷基螺吡咯烷基、吡咯烷基螺哌啶基、哌啶基螺氮杂环丁基、哌啶基螺吡咯烷基、哌啶基螺哌啶基、环丙基螺哌嗪基、



- 5 选自 F、Cl、Br、I、OH、NH₂、COOH、CN、=O、C₁₋₄ 烷基、卤素取代的 C₁₋₄ 烷基、羟基取代的 C₁₋₄ 烷基或 C₁₋₄ 烷氧基的取代基所取代；

X 选自 O 或 S；

Y 选自 NH 或 O；

- 10 R¹ 选自 H、OH、NR^{1a}R^{1b}、甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基，所述的甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基任选被 1 至 3 个选自 F、Cl、Br、I、OH、氰基、NH₂、甲基、乙基、CF₃ 的取代基所取代；

R^{1a}、R^{1b} 各自独立的选自 H、OH、NH₂、甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基、炔丙基、丙炔基，所述的甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基、炔丙基、丙炔基任选被 1 至 3 个选自 F、Cl、Br、I、OH、氰基、NH₂、甲基、乙基、甲氧基、乙炔基、CF₃ 的取代基所取代；

- 15 R^{3a} 选自 H、OH、NH₂、甲基、乙基、丙基、异丙基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、氮杂环丁基、吡咯烷基、哌啶基、炔丙基、丙炔基，所述的甲基、乙基、丙基、异丙基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、氮杂环丁基、吡咯烷基、哌啶基、炔丙基、丙炔基任选被 1 至 3 个选自 F、Cl、Br、I、OH、氰基、NH₂、甲基、乙基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、乙炔基、环丙基氧基、甲氧基的取代基所取代；

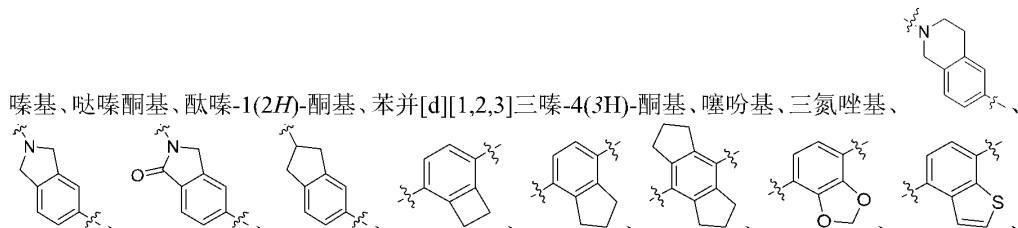
- 20 R⁴ 各自独立的选自 H、甲基、乙基、环丙基；

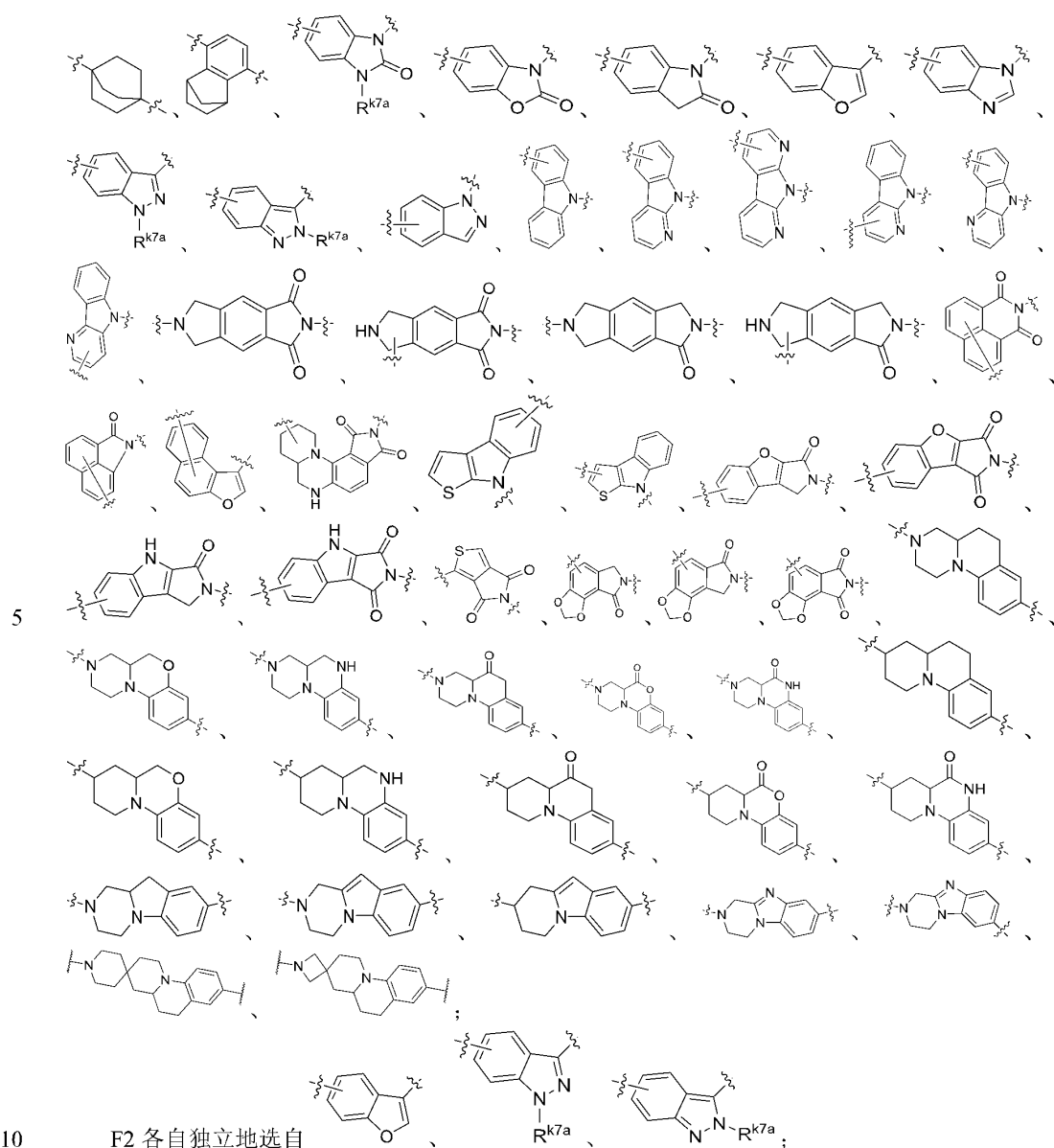
R^{3b} 各自独立的选自 H、F、Cl、Br、I、OH、CN、甲氧基、甲基、乙基、环丙基；

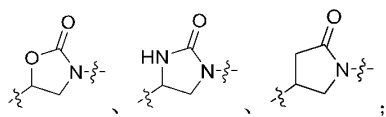
R⁵ 各自独立的选自 H、F、Cl、Br、I、氰基、NH₂、OH、甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、环丙基、乙炔基，所述的甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、环丙基、乙炔基任选被 1 至 3 个选自 F、Cl、Br、I、OH、氰基、

- 25 NH₂、甲基、乙基、环丙基的取代基所取代；

F1 各自独立地选自环己烷基、哌啶基、哌嗪基、苯基、萘基、噻啶基、吡啶基、吡嗪基、哒







R^{k7a} 选自 H、甲基、乙基、丙基、异丙基、乙烯基、丙烯基、烯丙基、乙炔基、丙炔基、炔丙基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氮杂环丁基、吡咯烷基、哌啶基、氧杂环丁基、四氢呋喃基、四氢吡喃基，所述甲基、乙基、丙基、异丙基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氮杂环丁基、吡咯烷基、哌啶基、氧杂环丁基、四氢呋喃基、四氢吡喃基任选被 1 至 4 个选自 F、Cl、Br、I、OH、CN、CF₃、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、乙烯基、丙烯基、烯丙基、乙炔基、丙炔基、炔丙基、C₃₋₆ 环烷基的取代基所取代；

R^{k1} 、 R^{k3} 各自独立的选自 H、D、F、Cl、Br、I、OH、=O、NH₂、CF₃、CN、COOH、CONH₂、甲基、乙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、乙炔基、环丙基、氮杂环丁基，所述甲基、乙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、乙炔基、环丙基、氮杂环丁基任选被 1 至 4 个选自 D、F、Cl、Br、I、OH、NH₂、CN、环丙基、甲氧基的取代基所取代；或者两个 R^{k3} 与二者直接相连的碳原子或环骨架共同形成 C₃₋₆ 碳环或 3-7 元杂环，或者两个 R^{k1} 与二者直接相连的碳原子或环骨架共同形成 C₃₋₆ 碳环或 3-7 元杂环，所述碳环或杂环任选被 1 至 4 个选自 D、F、Cl、Br、I、OH、=O、NH₂、CN、COOH、CONH₂、C₁₋₄ 烷基或 C₁₋₄ 烷氧基的取代基所取代，所述杂环含有 1 至 4 个选自 O、S 或 N 的杂原子；

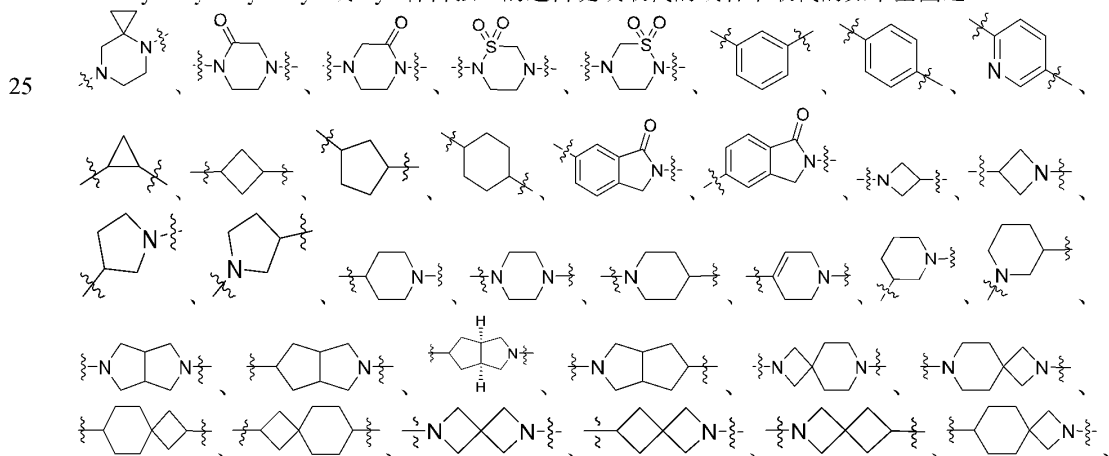
p1 或 p2 各自独立的选自 0、1、2 或 3；

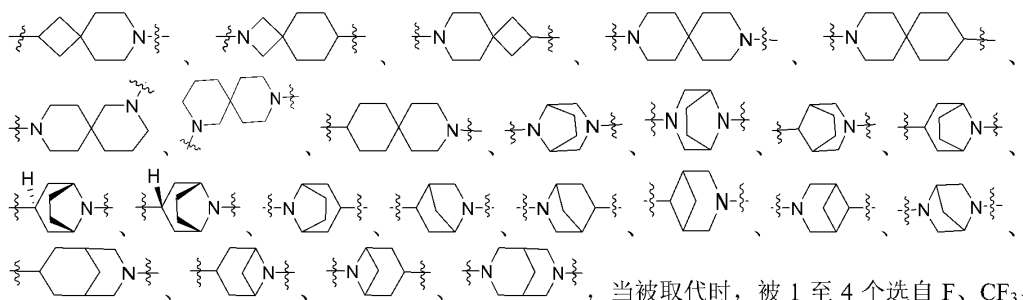
其余定义与本发明第一种、第二种或第三种实施方案相同。

作为本发明的第五种实施方案，前述通式(I)所示的化合物或者其立体异构体、互变异构体、前代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶，

Ak1、Ak2、Ak3、Ak4、Ak5、Ak6、Ak7、Ak8、Ak9 各自独立的选自键、-O-、-OCH₂-、-CH₂O-、-OCH₂CH₂-、-CH₂CH₂O-、-C≡C-、-C(CH₃)₂-、-CF₂-、-CH₂-、-CH₂CH₂-、-CH₂CH₂CH₂-、-N(CH₃)-、-NH-、-CH₂N(CH₃)-、-CH₂NH-、-NHCH₂-、-CH₂CH₂N(CH₃)-、-CH₂CH₂NH-、-NHCH₂CH₂-、-C(=O)-、-C(=O)CH₂NH-、-CH₂C(=O)NH-、-C(=O)NH-或-NHC(=O)-；

Cy1、Cy2、Cy3、Cy4 或 Cy5 各自独立的选自键或取代的或者未取代的如下基团之一：





- 5 OH、甲基、=O、羟甲基、COOH、CN 或 NH₂ 的取代基所取代；

B 选自表 B-1 所示的结构片段之一；

K 选自表 K-1 或 K-2 所示的结构片段之一；

其余定义与本发明第一种、第二种、第三种或第四种实施方案相同。

- 10 作为本发明的第六种实施方案，前述通式(I)所示的化合物或者其立体异构体、互变异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶，

- L 选自键、-Ak1-、-Ak1-Ak2-、-Ak1-Ak2-Ak3-、-Ak1-Ak2-Ak3-Ak4-、-Ak1-Ak2-Ak3-Ak4-Ak5-、-Ak1-Ak2-Ak3-Ak4-Ak5-Ak6-、-Cy1-、-Cy1-Ak1-、-Cy1-Ak1-Ak2-、-Cy1-Ak1-Ak2-Ak3-、-Cy1-Ak1-Ak2-Ak3-Ak4-、-Cy1-Cy2-、-Cy1-Ak1-Cy2-、-Cy1-Cy2-Ak2-、-Cy1-Ak1-Cy2-Ak2-、-Cy1-Ak1-Cy2-Ak2-Ak3-、-Cy1-Ak1-Cy2-Ak2-Ak3-Ak4-、-Cy1-Cy2-Ak2-Ak3-、-Cy1-Cy2-Ak2-Ak3-Ak4-、-Cy1-Ak1-Cy2-Ak2-Ak3-Ak4-、-Cy1-Ak1-Ak2-Cy3-、-Cy1-Ak1-Ak2-Cy3-Ak3-、-Cy1-Cy2-Cy3-、-Cy1-Ak1-Cy2-Cy3-、-Cy1-Cy2-Ak2-Cy3-、-Cy1-Cy2-Cy3-Ak3-、-Cy1-Ak1-Cy2-Cy3-Ak3-、-Cy1-Cy2-Ak2-Cy3-Ak3-、-Cy1-Ak1-Cy2-Ak2-Cy3-、-Cy1-Ak1-Cy2-Ak2-Cy3-Ak3-、-Cy1-Cy2-Cy3-Ak3-Ak4-、-Cy1-Cy2-Cy3-Ak3-Cy4-、-Cy1-Cy2-Cy3-Cy4-、-Cy1-Ak1-Cy2-Cy3-Cy4-、-Cy1-Cy2-Ak2-Cy3-Cy4-、-Cy1-Cy2-Cy3-Ak3-Cy4-、-Cy1-Cy2-Cy3-Cy4-Ak4-、-Cy1-Ak1-Cy2-Ak2-Cy3-Ak3-Cy4-、-Cy1-Ak1-Cy2-Ak2-Cy3-Cy4-、-Ak1-Cy2-、-Ak1-Cy2-Cy3-、-Ak1-Ak2-Cy3-、-Ak1-Ak2-Cy3-Cy4-、-Ak1-Cy2-Ak2-Cy3-、-Ak1-Cy2-Cy3-Ak3-Cy4-、-Ak1-Cy2-Cy3-Cy4-Ak4-Cy5-、-Ak1-Cy2-Ak2-、-Cy1-Cy2-Cy3-Ak3-Ak4-Ak5-、-Cy1-Cy2-Ak2-Cy3-Ak3-Ak4-Ak5-、-Cy1-Ak1-Cy2-Ak2-Ak3-Ak4-Ak5-、-Ak1-Cy2-Ak2-Ak3-Ak4-Ak5-、-Ak1-Cy2-Ak2-Ak3-Ak4-、-Ak1-Cy2-Ak2-Ak3-；

其余定义与本发明第一种、第二种、第三种、第四种或第五种实施方案相同。

作为本发明的第七种实施方案，前述通式(I)所示的化合物或者其立体异构体、互变异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶，

L 选自键或表 L-1 所示的结构片段之一，其中基团左侧与 B 连接；

- 30 其余定义与本发明第一种、第二种、第三种、第四种、第五种或第六种实施方案相同。

作为本发明的第八种实施方案，前述通式(I)所示的化合物或者其立体异构体、互变异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶，

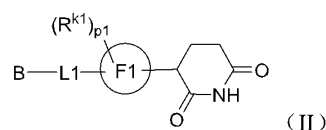
L 选自键或表 L-2 所示的结构片段之一，其中基团左侧与 B 连接；

K 选自表 K-2 所示的结构片段之一；

其余定义与本发明第一种、第二种、第三种、第四种、第五种、第六种或第七种实施方案相同。

作为本发明的第九种实施方案，前述通式(I)所示的化合物或者其立体异构体、互变异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶，通式(I)化合物选自通式(II)

5 化合物，



其中 L1 选自 -Cy1-、-Cy1-Ak1-、-Cy1-Cy2-、-Cy1-Ak1-Cy2-、-Cy1-Ak1-Cy2-Cy3-;

Ak1 选自 -CH₂-、-O-、-CH₂-CH₂-;

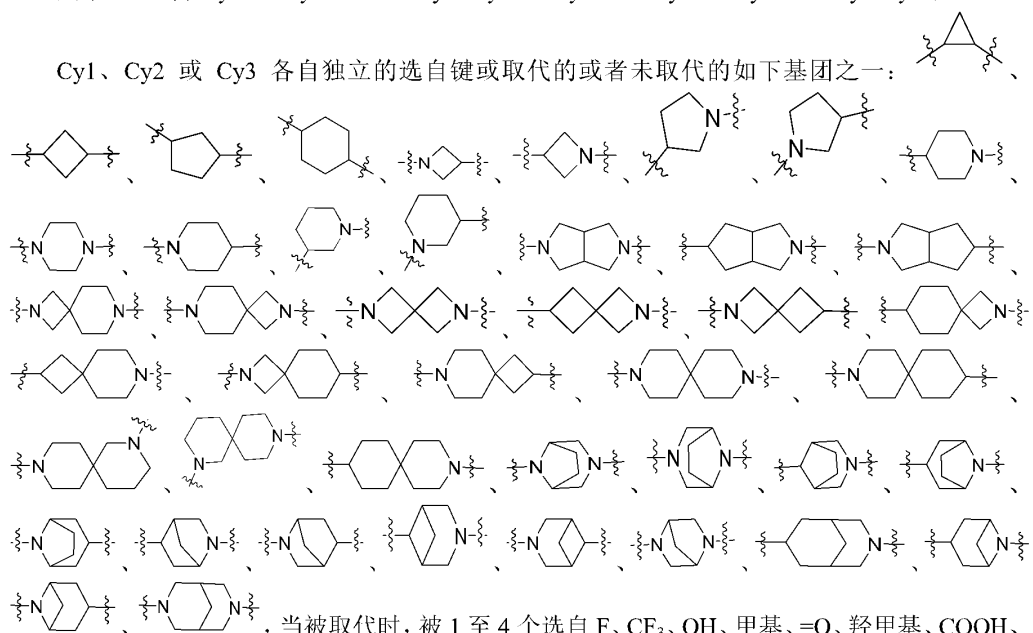
10 F1 选自苯基、5-6 元杂芳基或 13-14 元杂并环;

其余定义与本发明第一种、第二种、第三种、第四种、第五种、第六种、第七种或第八种实施方案相同。

作为本发明的第十种实施方案，前述通式(II)所示的化合物或者其立体异构体、互变异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶，

15 其中 L1 选自 -Cy1-、-Cy1-Ak1-、-Cy1-Cy2-、-Cy1-Ak1-Cy2-、-Cy1-Ak1-Cy2-Cy3-;

Cy1、Cy2 或 Cy3 各自独立的选自键或取代的或者未取代的如下基团之一:



20

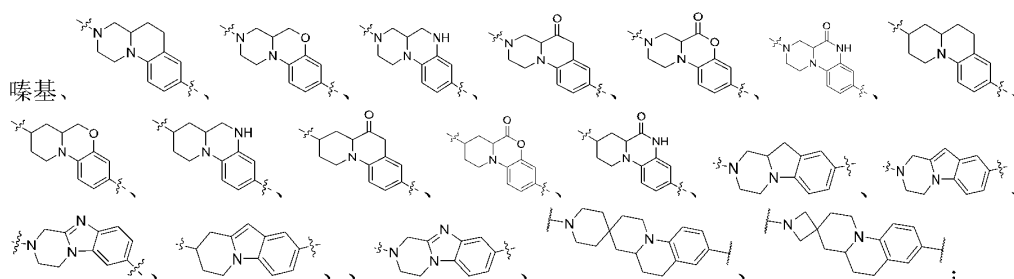
当被取代时，被 1 至 4 个选自 F、CF₃、OH、甲基、=O、羟甲基、COOH、

CN 或 NH₂ 的取代基所取代;

25 Ak1 选自 -CH₂-、-O-、-CH₂-CH₂-;

B 选自表 B-1 所示的结构片段之一;

F1 选自苯基、吡咯基、吡唑基、三氮唑基、吡啶基、哒嗪基、吡嗪基、噻吩基、噻唑基、三

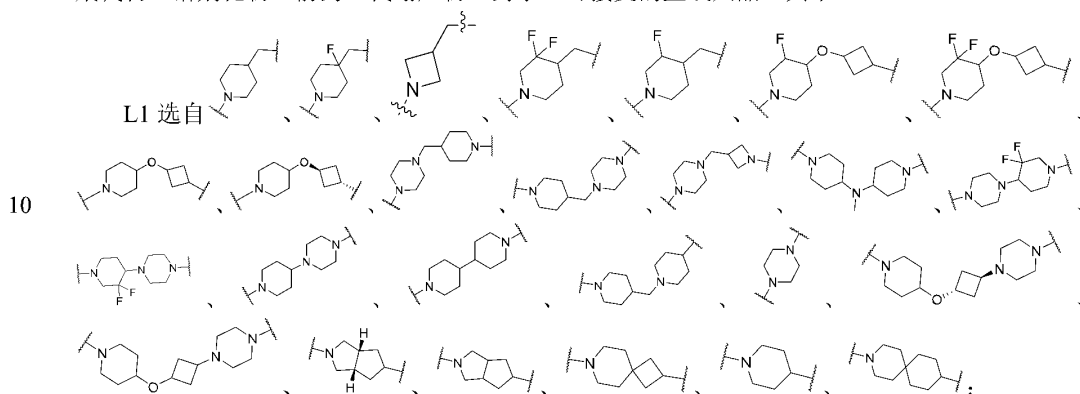


R^{k1} 各自独立的选自 H、D、F、Cl、Br、I、OH、=O、 NH_2 、 CF_3 、CN、COOH、CONH₂、

5 甲基、乙基、甲氧基、乙氧基；

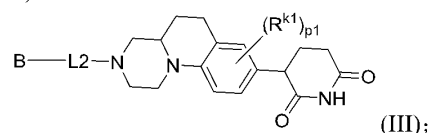
$p1$ 选自 0、1 或 2。

作为本发明的第十一种实施方案，前述通式(II)所示的化合物或者其立体异构体、互变异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶，其中，

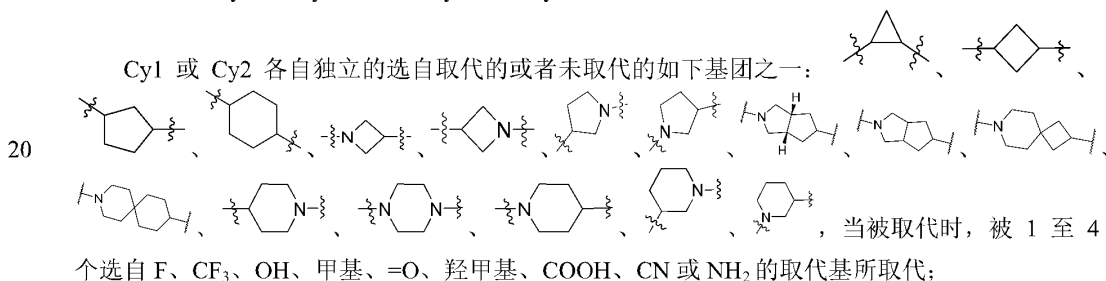


其余定义与第十种实施方案中相应定义相同。

作为本发明的第十二种实施方案，前述通式(I)或通式(II)所示的化合物或者其立体异构体、互变异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶，其中，通式(I)或通式(II)所示的化合物选自通式(III)所示的化合物，



L2 选自 -Cy1-、-Cy1-Ak1-或 -Cy1-Ak1-Cy2-;



Ak1 选自 -CH₂-、-O-、-CH₂-CH₂-;

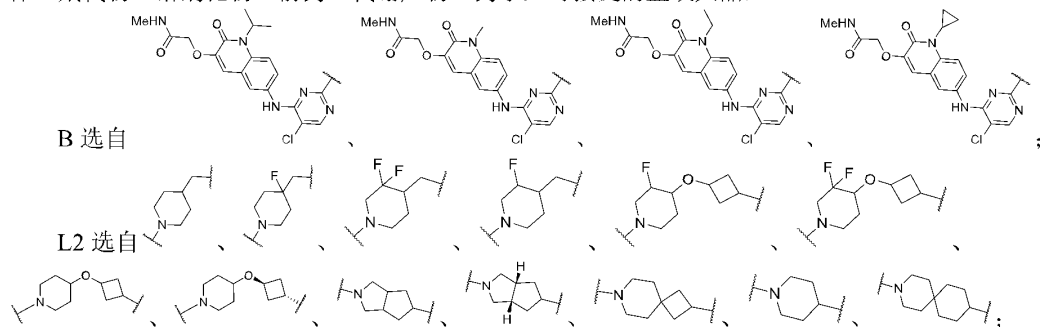
R^{k1} 各自独立的选自 H、D、F、Cl、Br、I、OH、=O、 NH_2 、 CF_3 、CN、COOH、CONH₂、

甲基、乙基、甲氧基、乙氧基；

p1 选自 0、1 或 2。

B 的定义与本发明第一种、第二种、第三种、第四种、第五种、第六种、第七种或第八种实施方案相同。

- 5 作为本发明的第十三种实施方案，前述通式(III)所示的化合物或者其立体异构体、互变异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶，



- 10 R^{k1} 各自独立的选自 H、D、F、Cl、Br、I、OH、=O、 NH_2 、 CF_3 、CN、COOH、CONH $_2$ 、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基；

p1 选自 0、1 或 2。

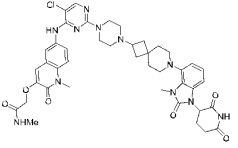
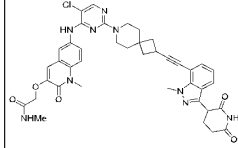
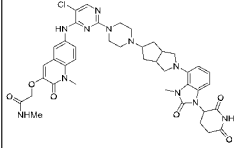
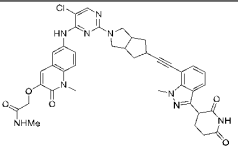
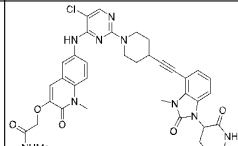
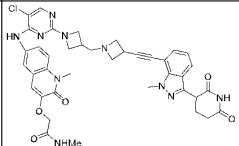
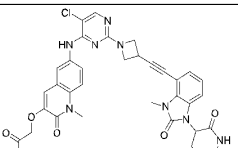
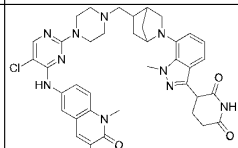
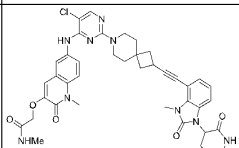
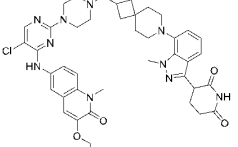
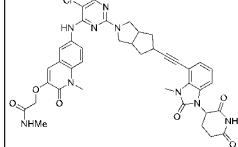
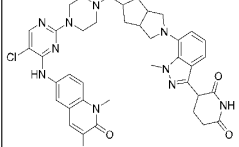
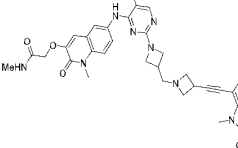
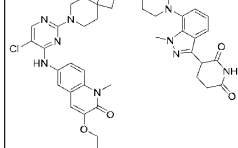
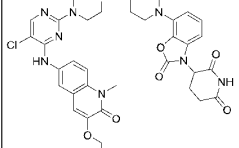
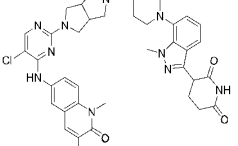
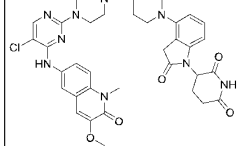
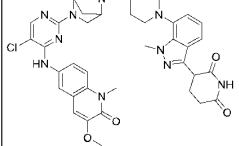
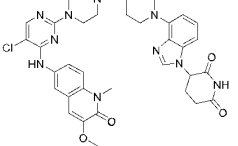
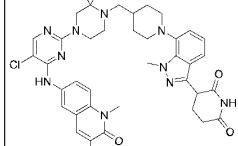
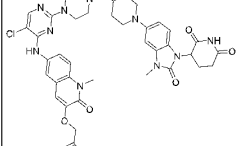
本发明涉及一种下述化合物或者其立体异构体、互变异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶，其中该化合物选自如下表 S-1 结构之一：

15

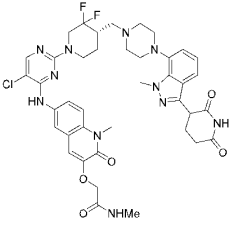
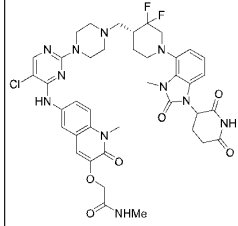
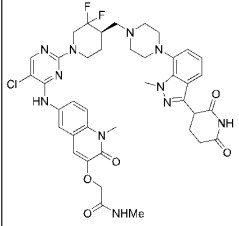
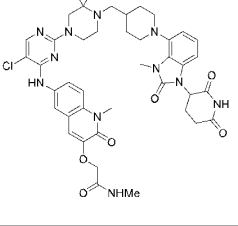
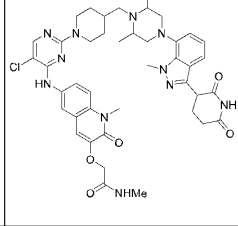
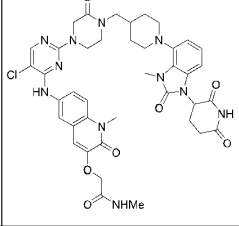
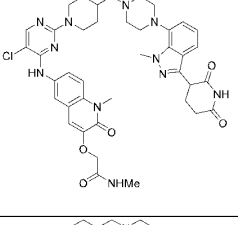
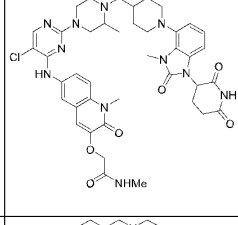
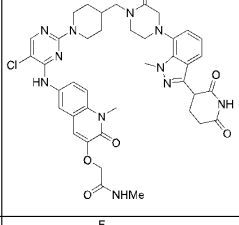
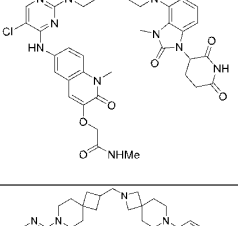
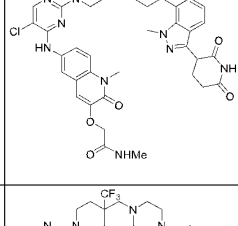
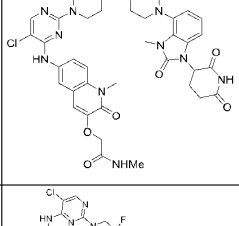
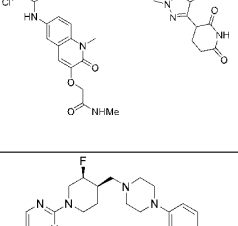
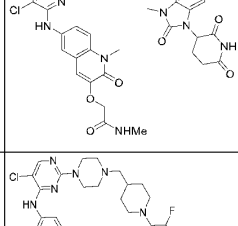
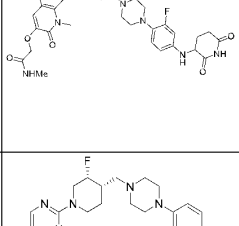
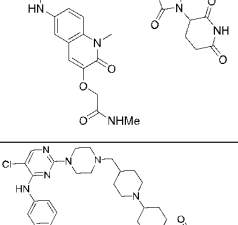
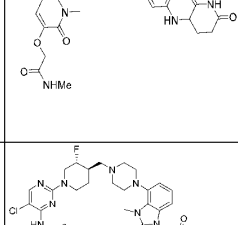
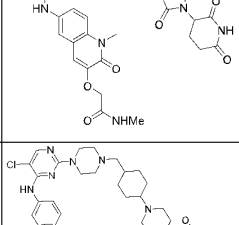
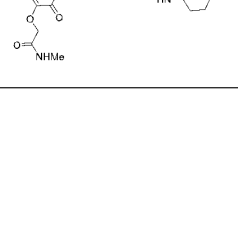
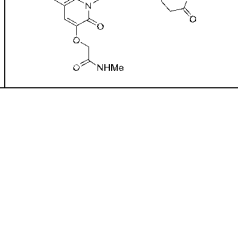
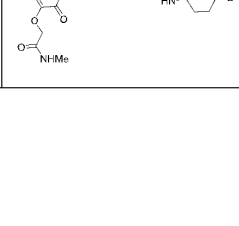
表 S-1

1			
2			
3			

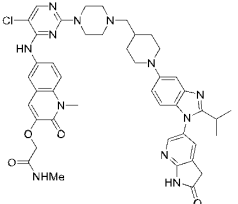
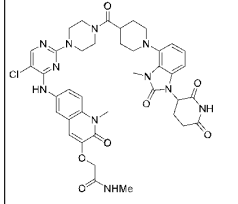
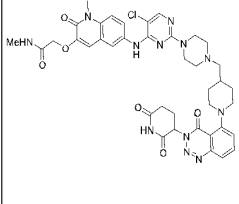
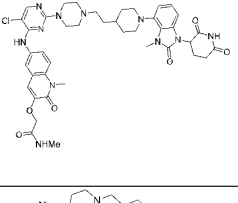
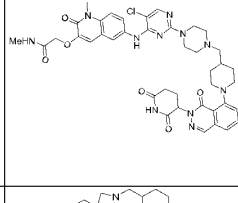
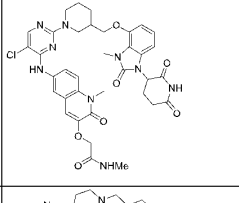
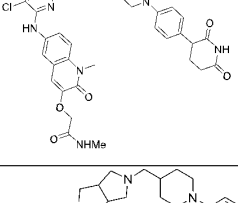
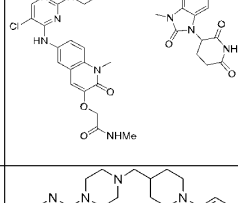
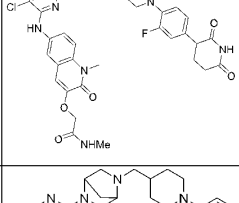
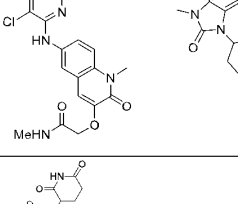
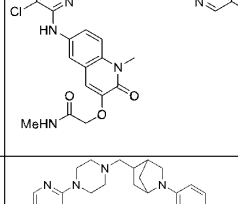
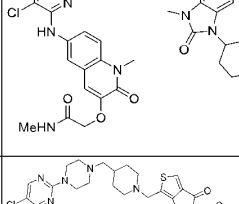
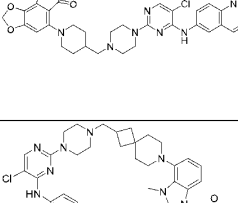
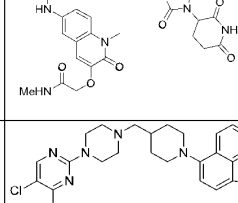
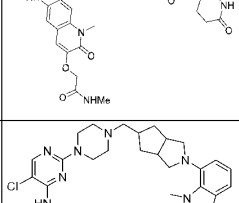
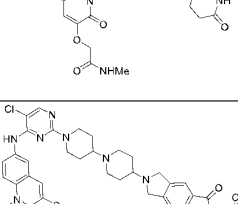
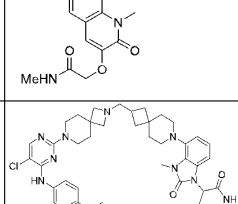
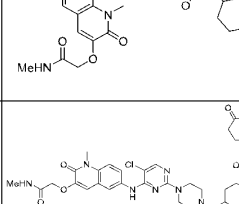
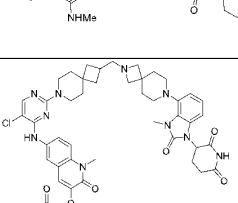
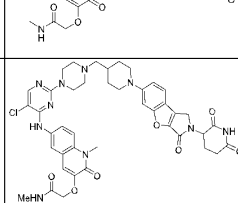
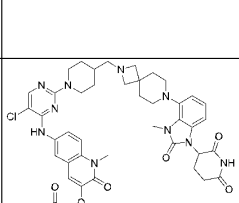
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			

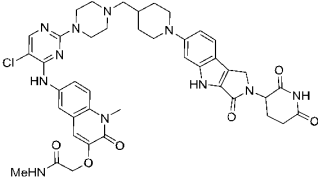
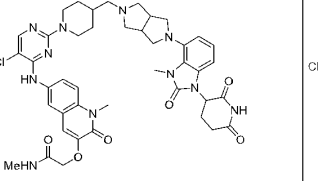
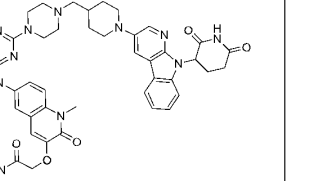
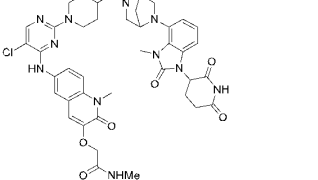
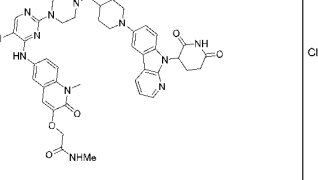
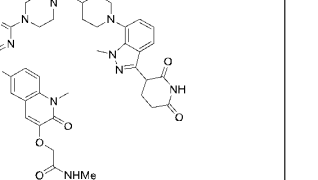
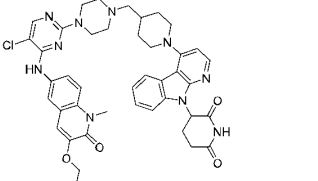
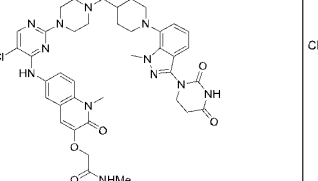
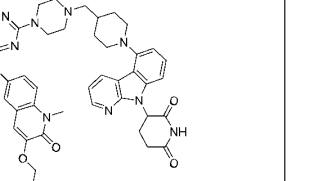
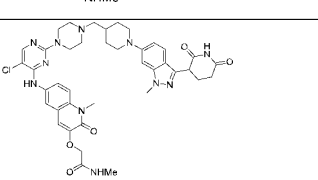
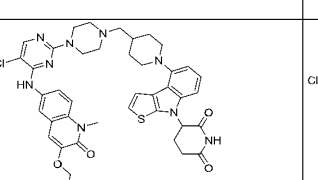
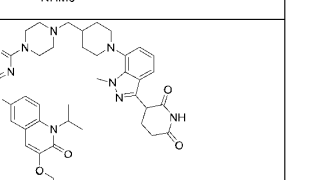
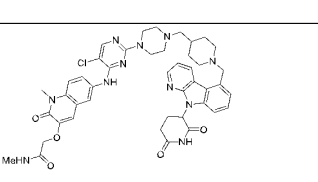
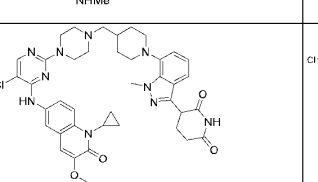
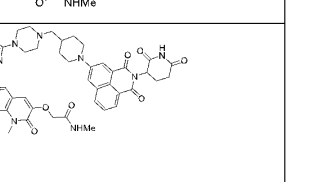
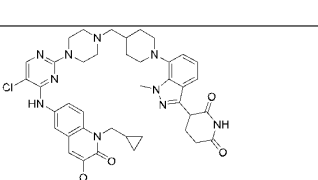
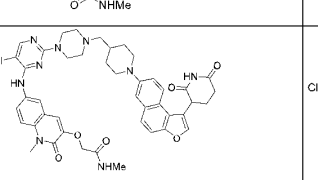
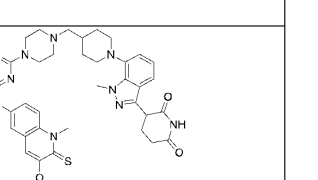
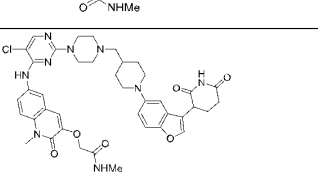
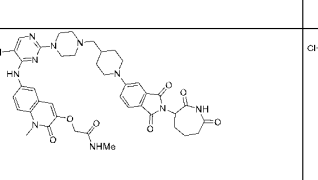
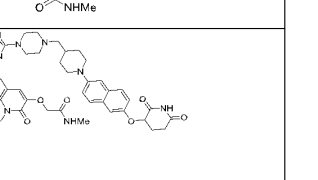
11			
12			
13			
14			
15			
16			
17			

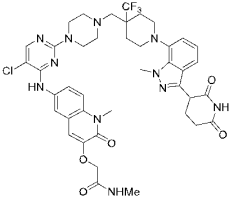
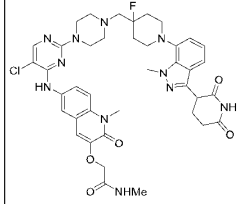
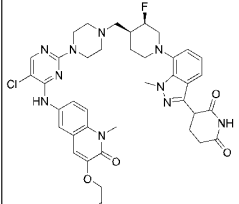
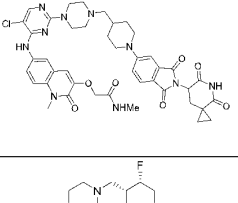
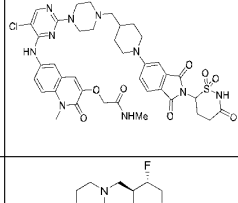
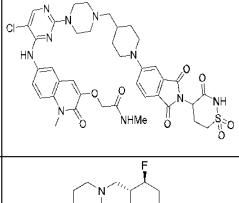
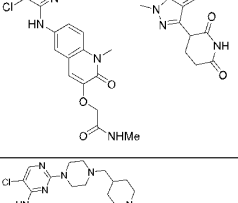
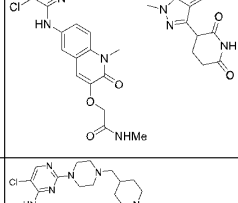
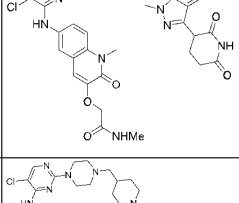
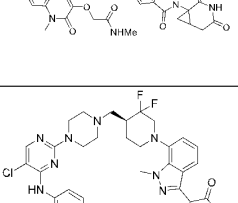
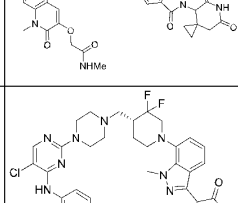
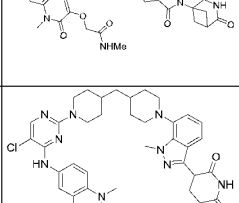
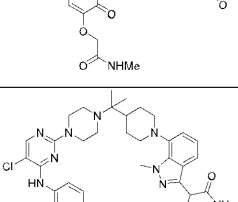
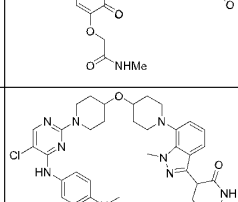
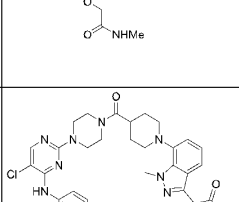
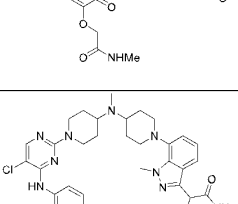
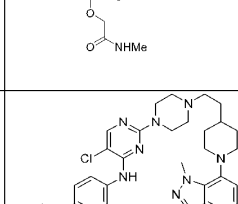
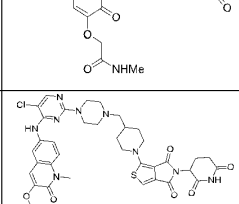
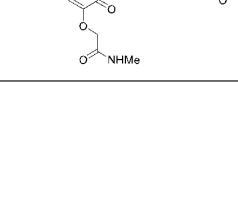
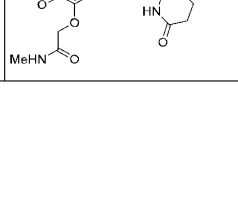
18			
19			
20			
21			
22			
23			

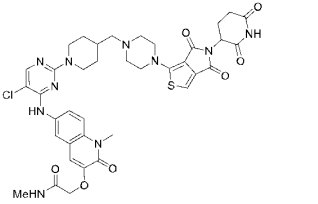
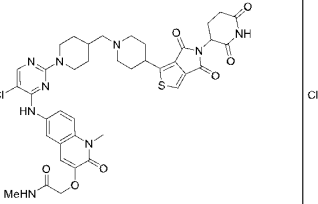
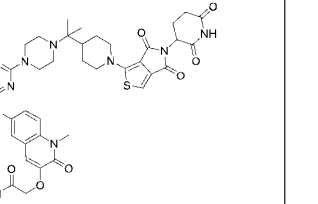
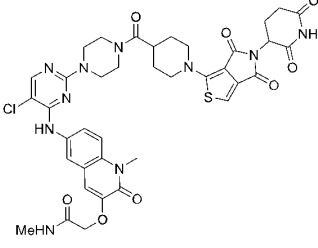
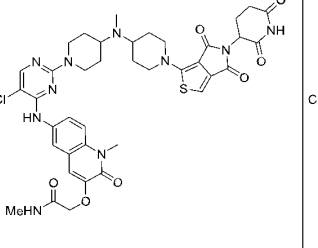
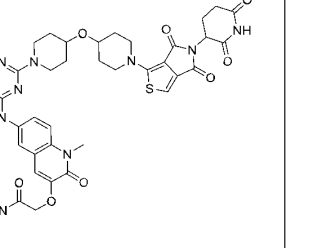
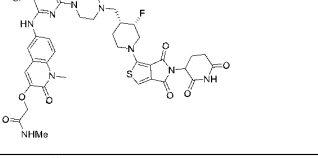
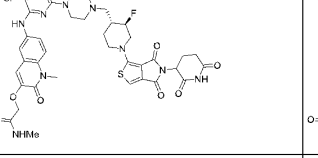
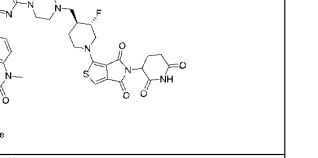
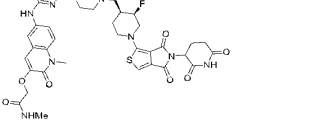
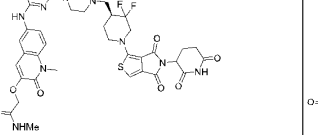
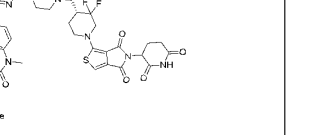
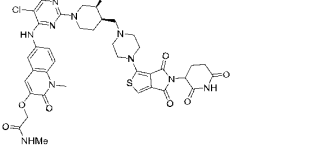
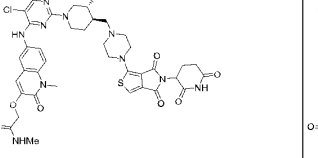
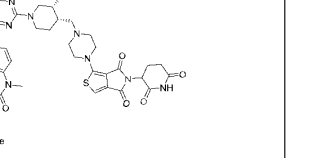
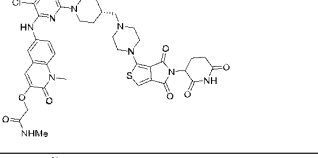
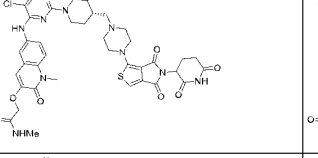
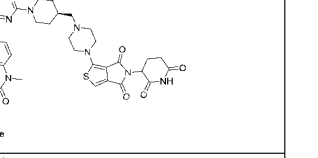
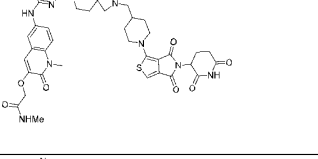
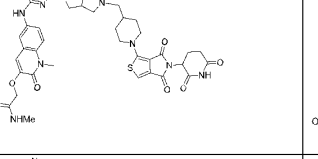
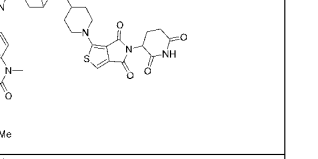
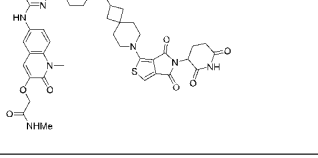
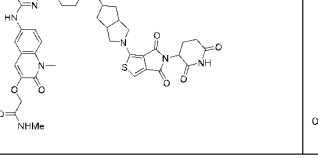
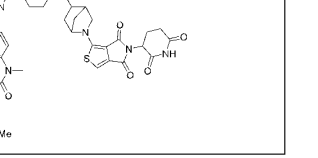
24			
25			
26			
27			
28			
29			
30			

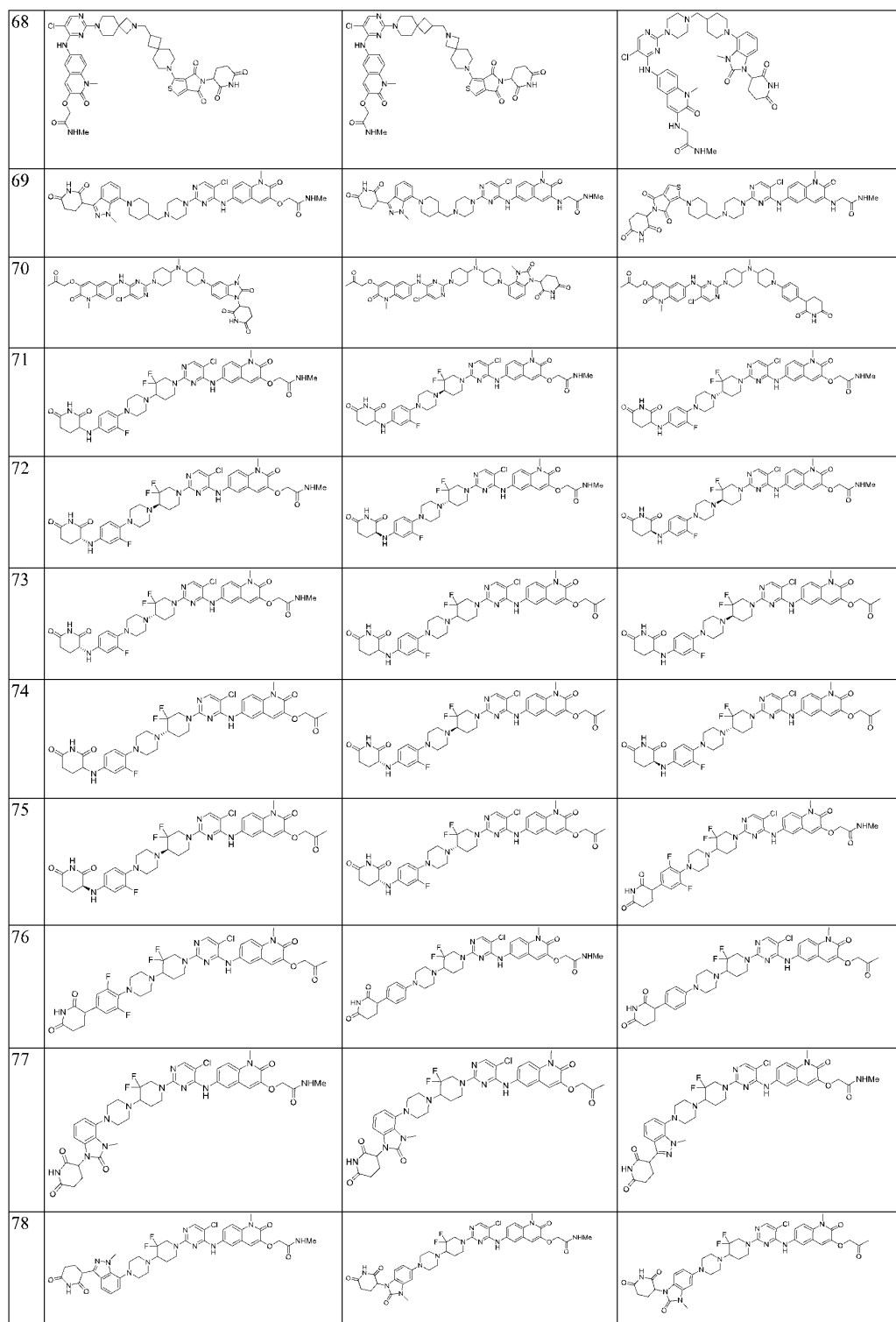
31			
32			
33			
34			
35			
36			
37			

38			
39			
40			
41			
42			
43			
44			
45			

46			
47			
48			
49			
50			
51			
52			

53			
54			
55			
56			
57			
58			
59			

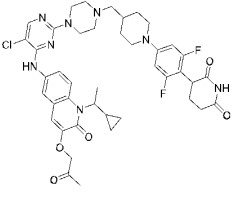
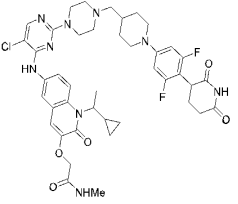
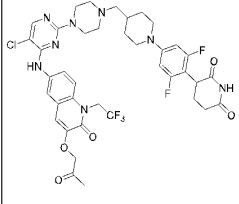
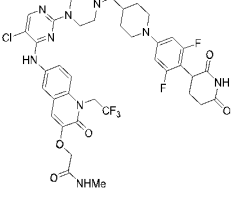
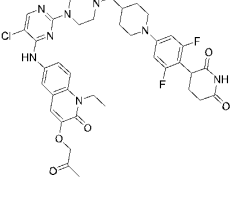
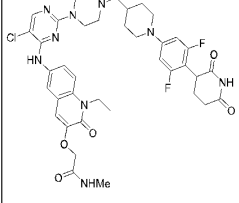
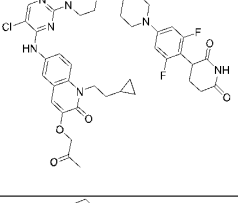
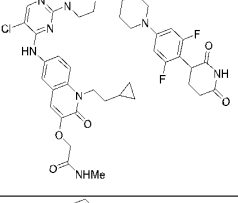
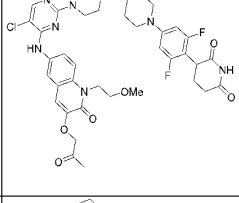
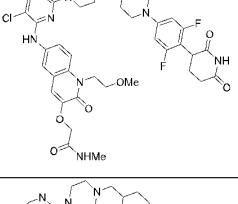
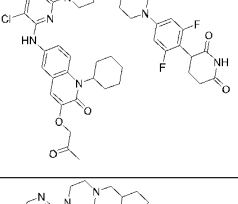
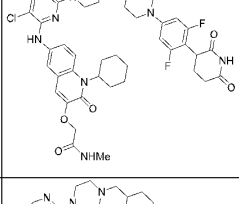
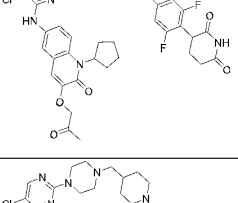
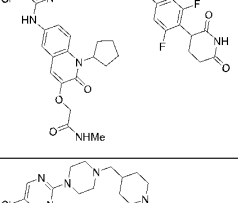
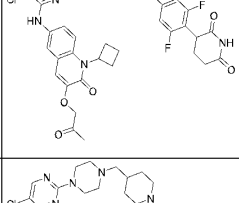
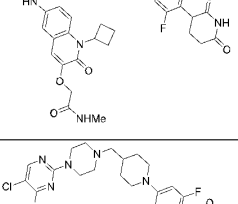
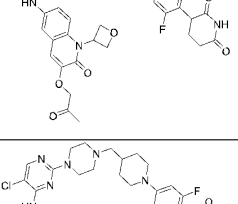
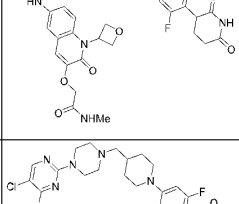
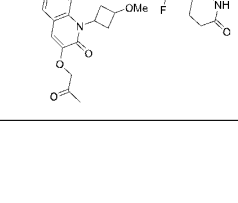
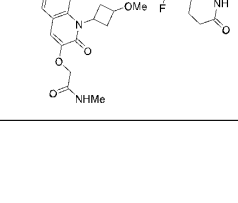
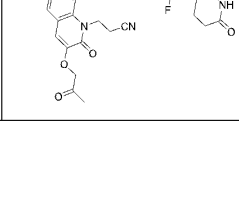
60			
61			
62			
63			
64			
65			
66			
67			



79			
80			
81			
82			
83			
84			
85			
86			
87			
88			
89			
90			

91			
92			
93			
94			
95			
96			
97			
98			
99			
100			
101			
102			
103			

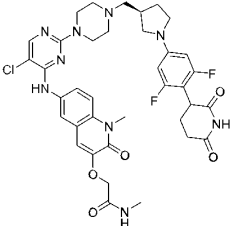
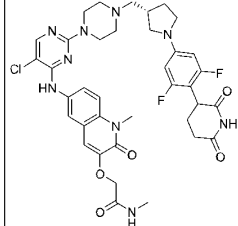
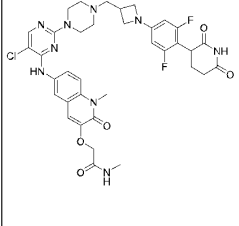
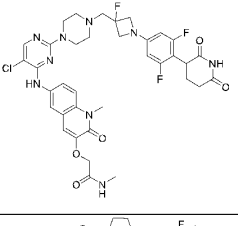
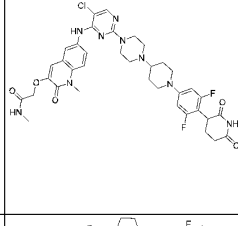
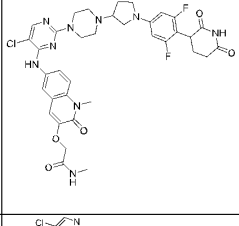
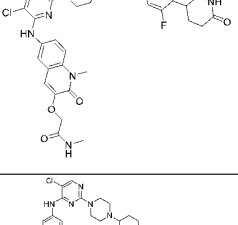
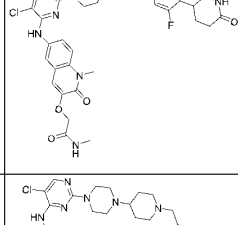
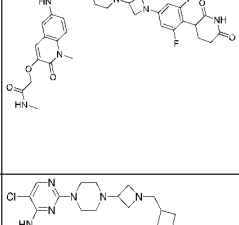
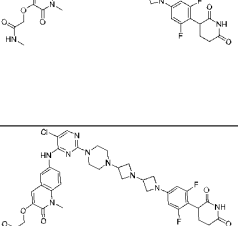
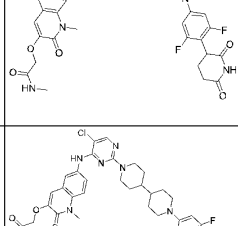
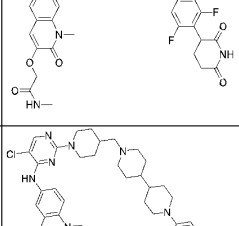
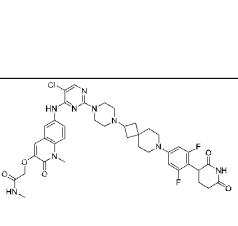
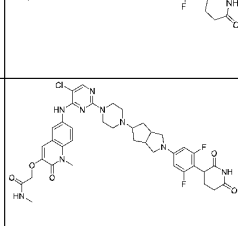
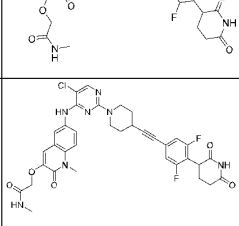
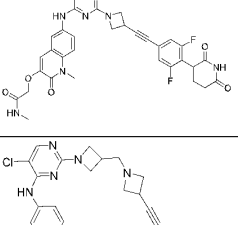
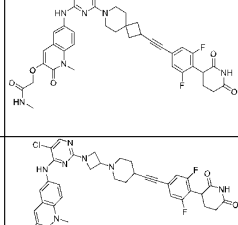
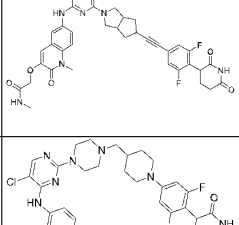
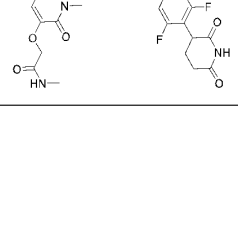
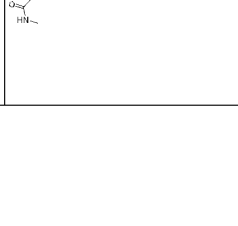
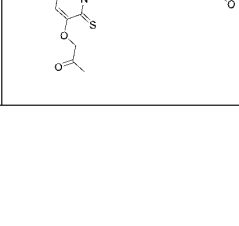
104			
105			
106			
107			
108			
109			
110			
111			
112			

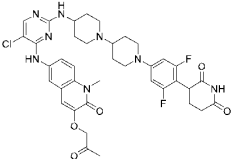
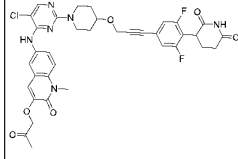
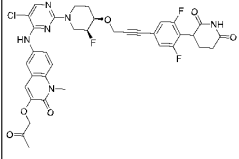
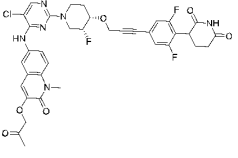
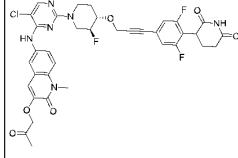
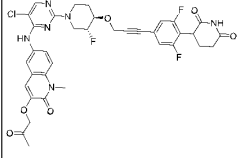
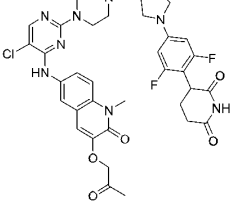
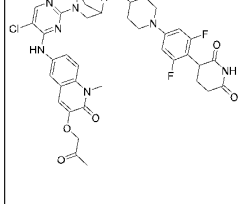
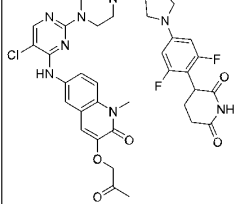
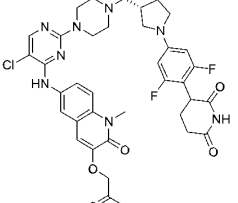
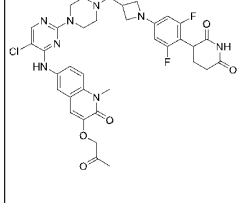
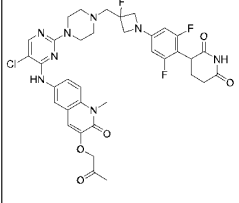
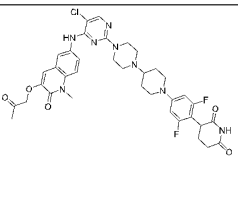
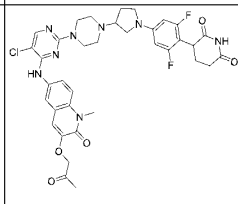
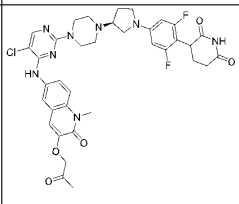
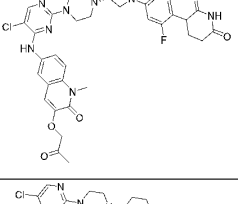
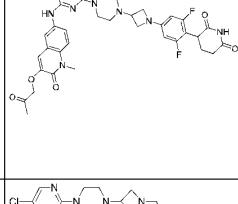
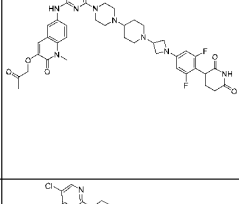
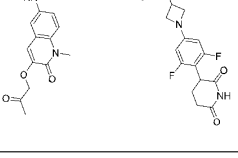
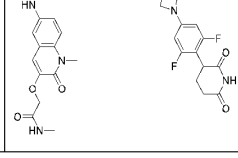
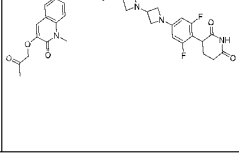
113			
114			
115			
116			
117			
118			
119			

120			
121			
122			
123			
124			
125			
126			

127			
128			
129			
130			
131			
132			
133			

134			
135			
136			
137			
138			
139			
140			
141			

142			
143			
144			
145			
146			
147			
148			
149			

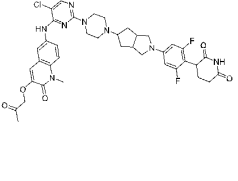
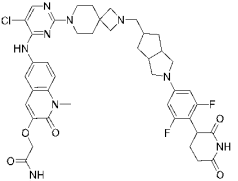
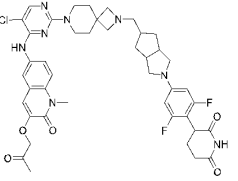
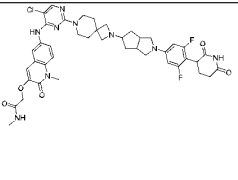
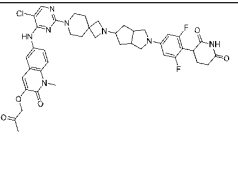
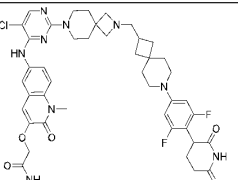
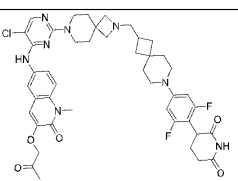
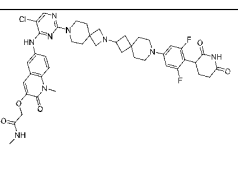
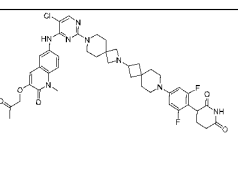
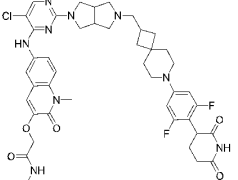
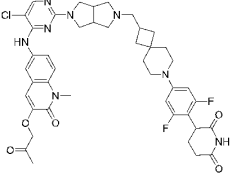
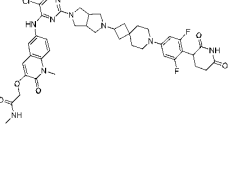
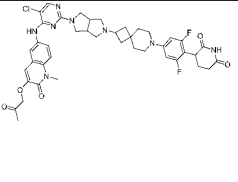
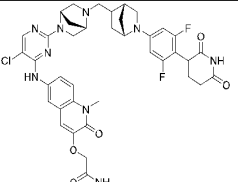
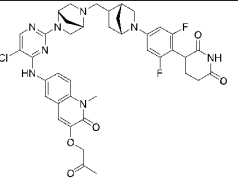
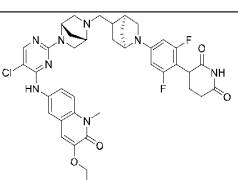
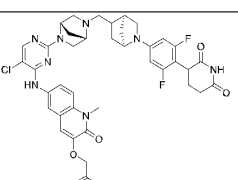
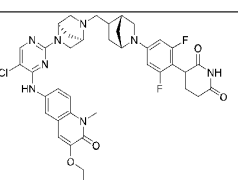
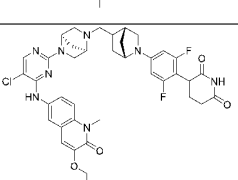
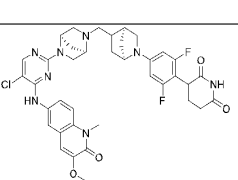
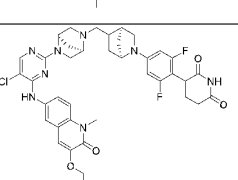
150			
151			
152			
153			
154			
155			
156			

157			
158			
159			
160			
161			
162			
163			

164			
165			
166			
167			
168			
169			

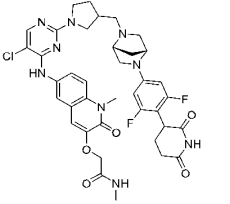
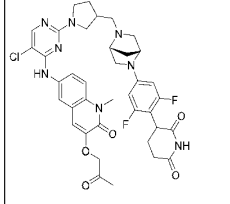
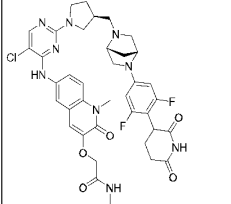
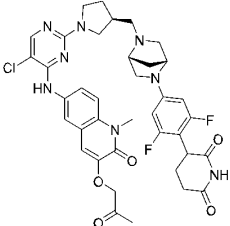
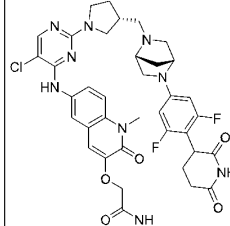
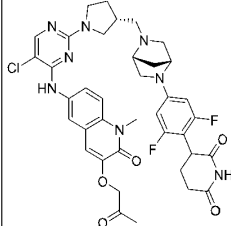
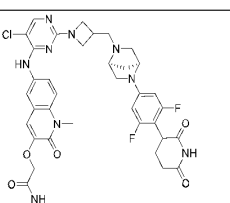
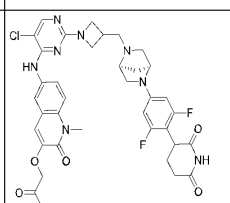
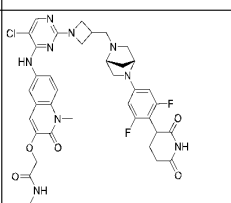
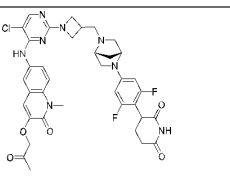
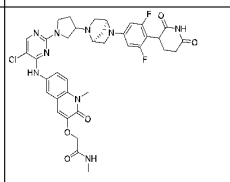
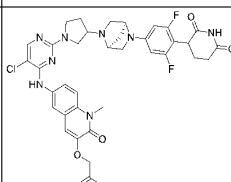
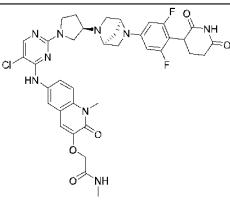
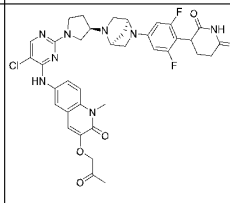
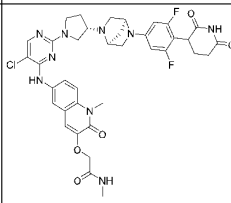
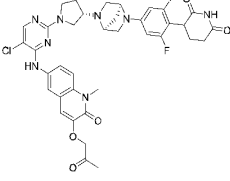
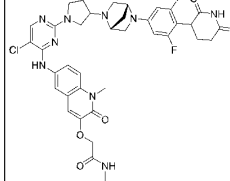
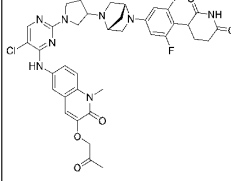
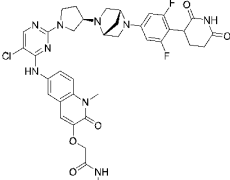
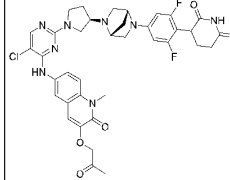
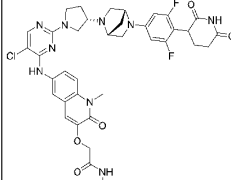
170			
171			
172			
173			
174			
175			

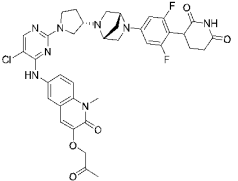
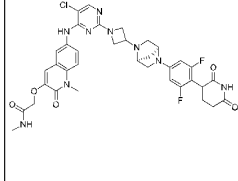
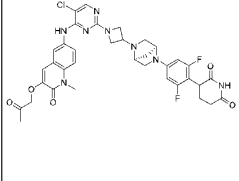
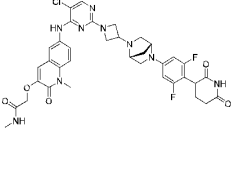
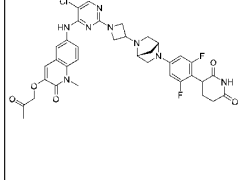
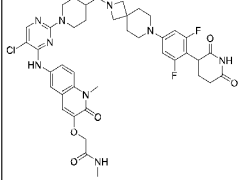
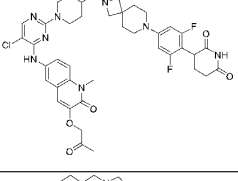
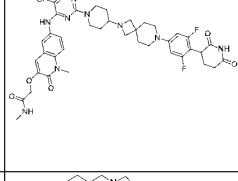
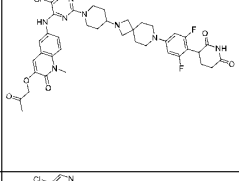
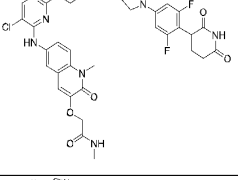
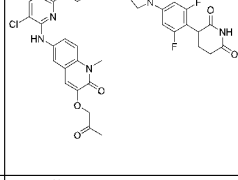
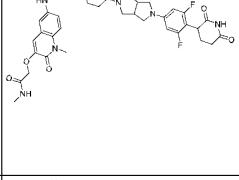
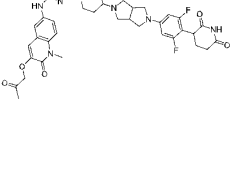
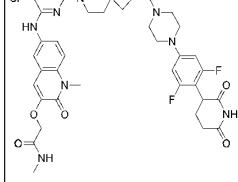
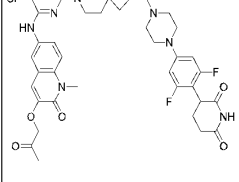
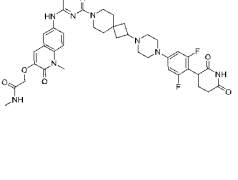
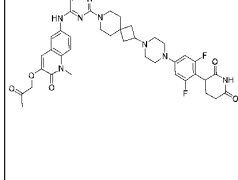
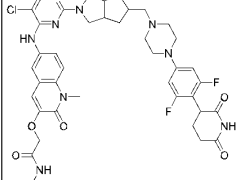
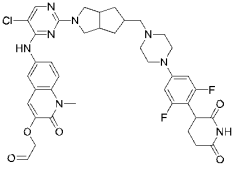
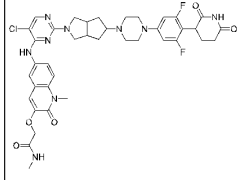
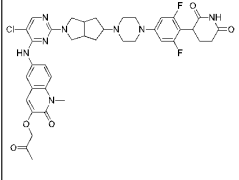
176			
177			
178			
179			
180			
181			
182			
183			

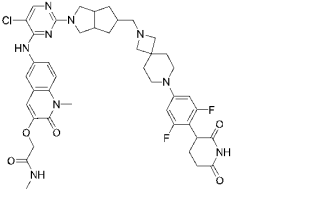
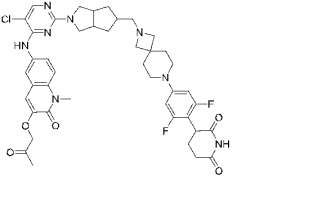
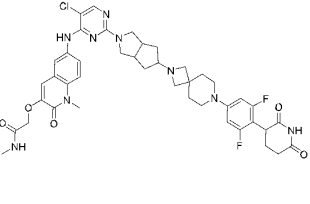
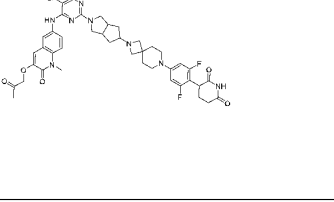
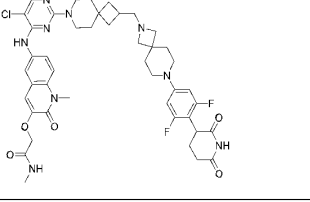
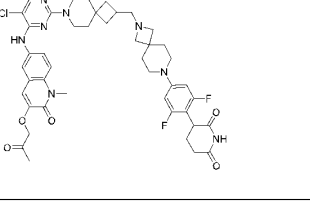
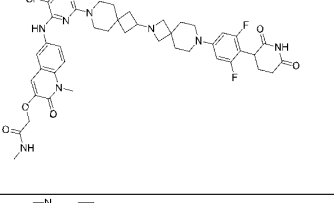
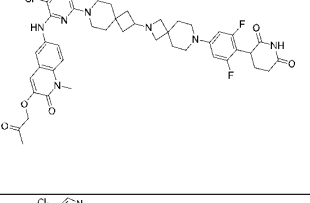
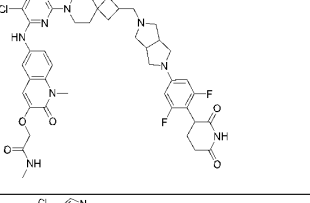
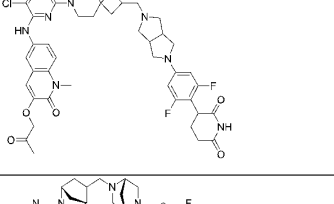
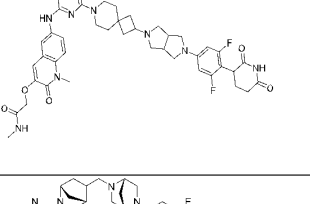
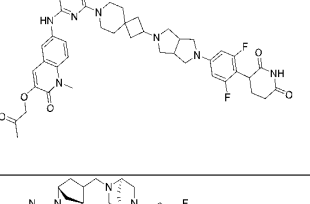
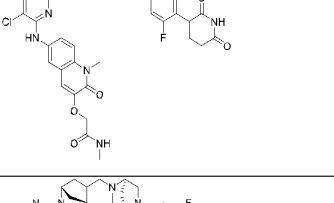
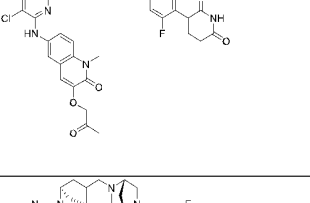
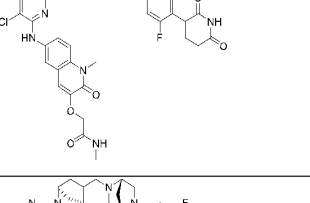
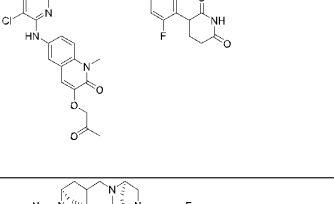
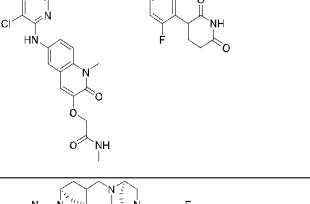
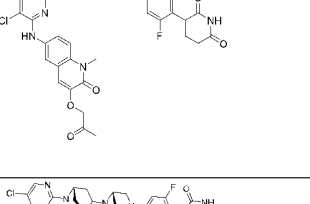
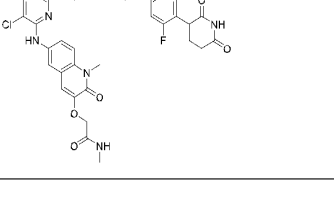
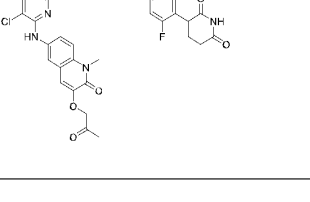
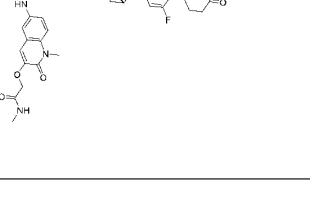
184			
185			
186			
187			
188			
189			
190			

191			
192			
193			
194			
195			
196			
197			

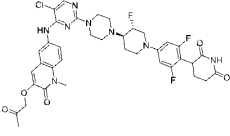
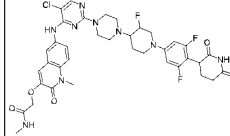
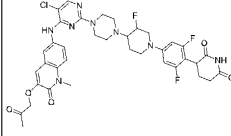
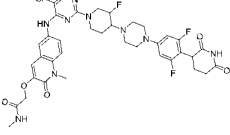
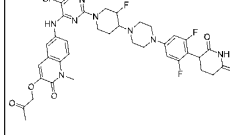
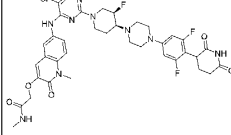
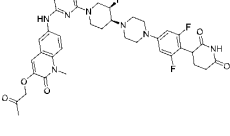
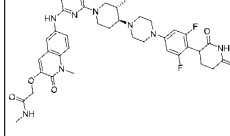
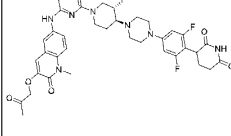
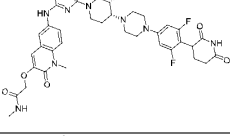
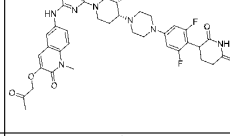
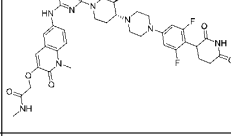
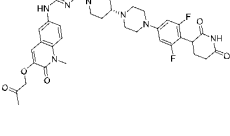
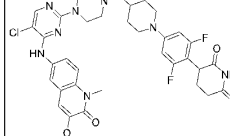
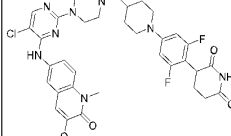
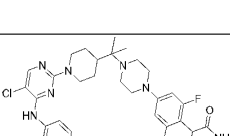
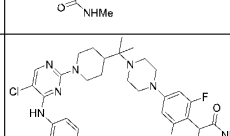
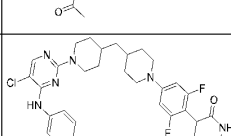
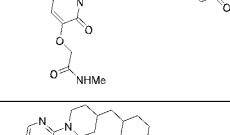
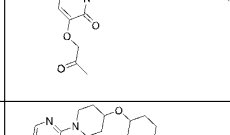
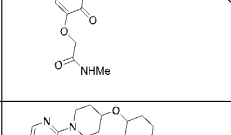
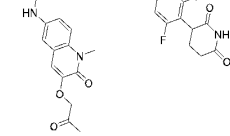
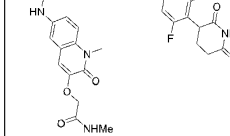
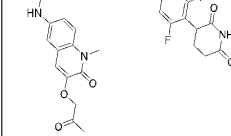
198			
199			
200			
201			
202			
203			
204			

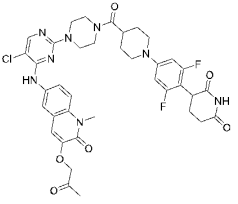
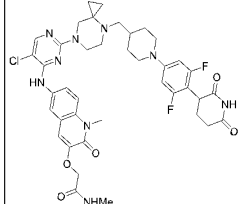
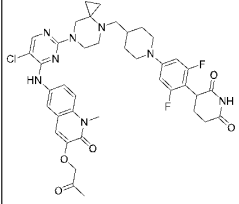
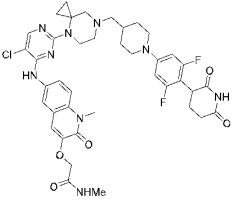
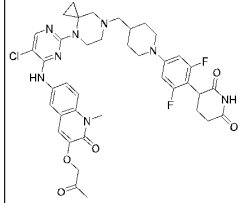
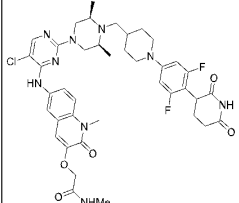
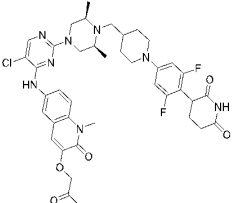
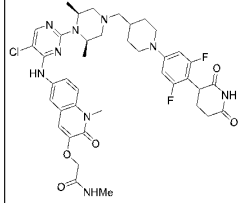
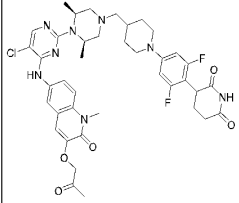
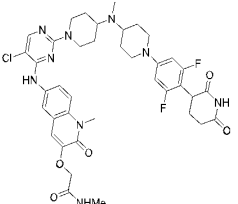
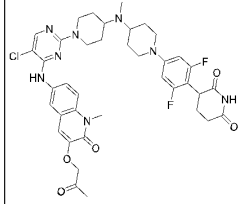
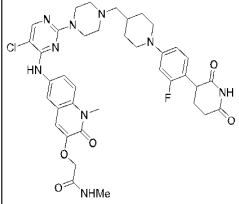
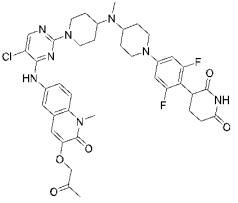
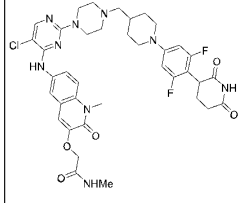
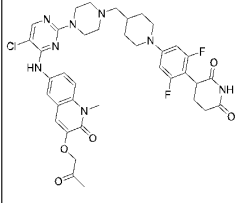
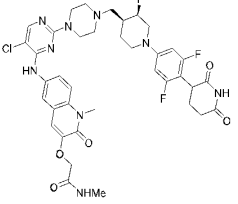
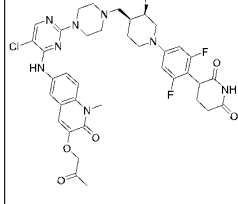
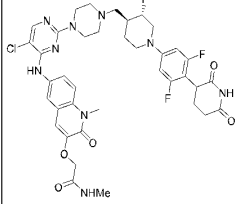
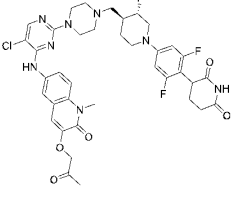
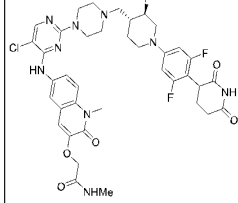
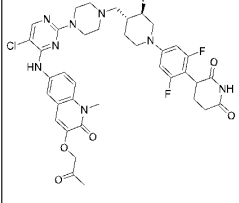
205			
206			
207			
208			
209			
210			
211			

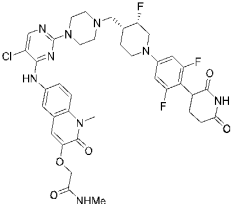
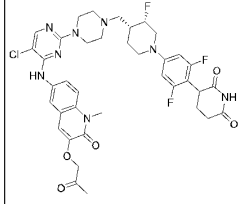
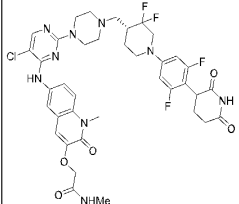
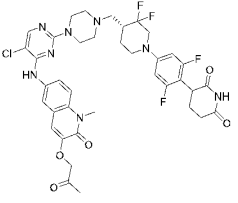
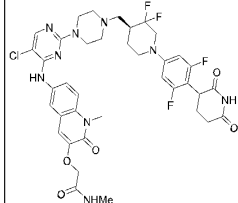
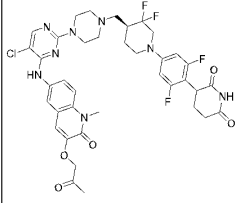
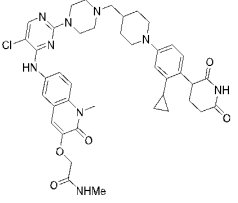
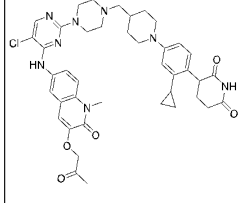
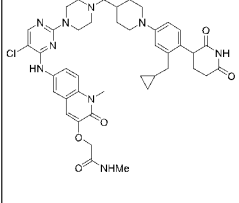
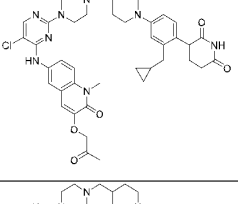
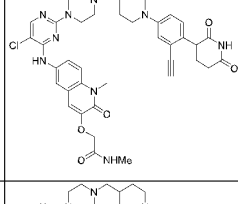
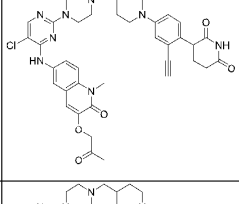
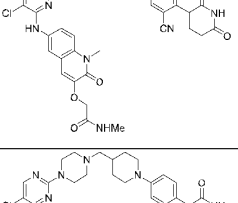
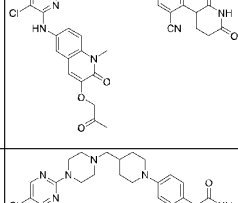
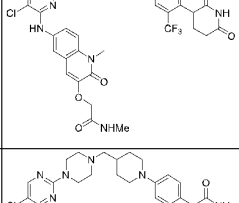
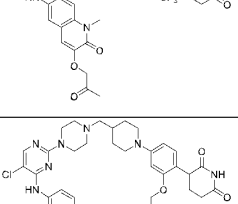
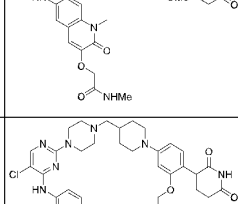
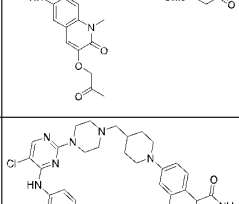
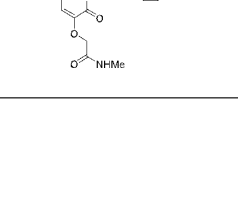
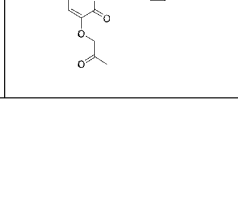
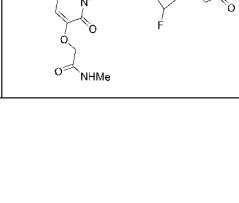
212			
213			
214			
215			
216			
217			
218			

219			
220			
221			
222			
223			
224			
225			

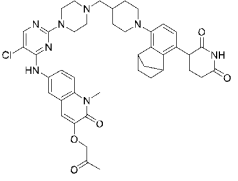
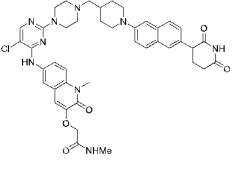
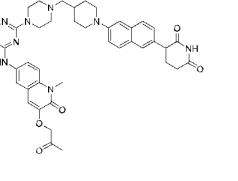
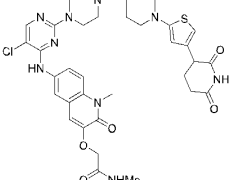
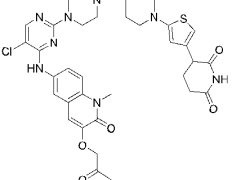
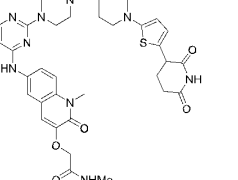
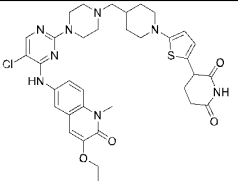
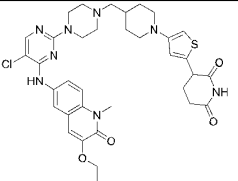
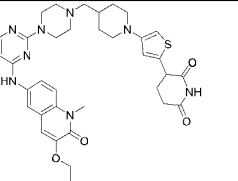
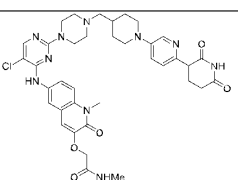
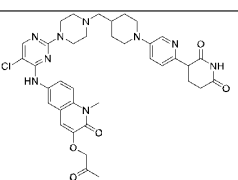
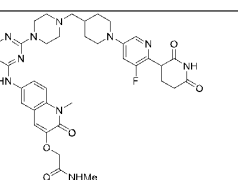
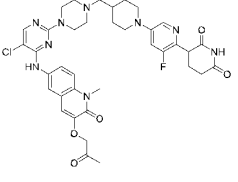
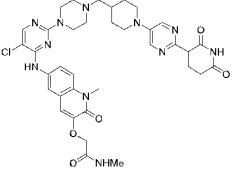
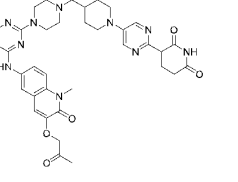
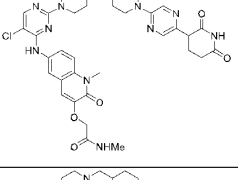
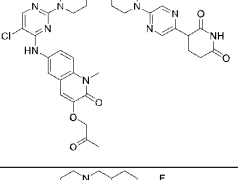
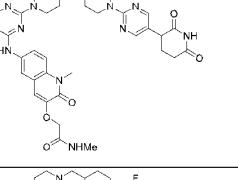
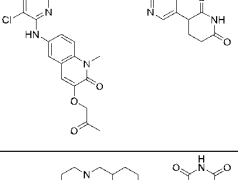
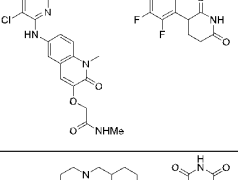
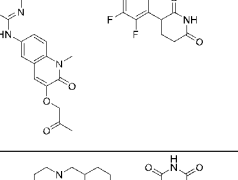
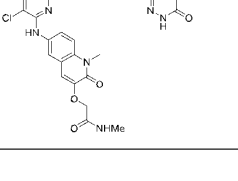
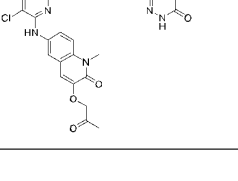
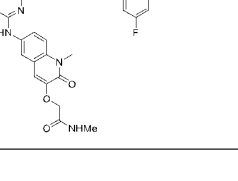
226			
227			
228			
229			
230			
231			
232			
233			

234			
235			
236			
237			
238			
239			
240			
241			

242			
243			
244			
245			
246			
247			
248			

249			
250			
251			
252			
253			
254			
255			

256			
257			
258			
259			
260			
261			
262			
263			

264			
265			
266			
267			
268			
269			
270			
271			

272			
273			
274			
275			
276			
277			
278			

279			
280			
281			
282			
283			
284			
285			

286			
287			
288			
289			
290			
291			
292			

293			
294			
295			
296			
297			
298			
299			

300			
301			
302			
303			
304			
305			
306			

307			
308			
309			
310			
311			
312			
313			

314			
315			
316			
317			
318			
319			
320			

321			
322			
323			
324			
325			
326			
327			

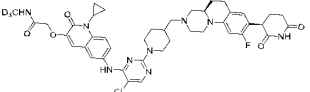
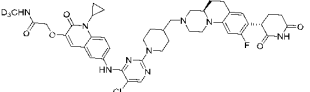
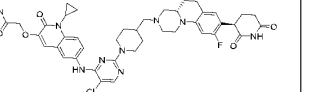
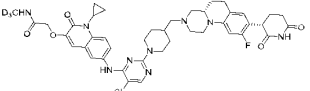
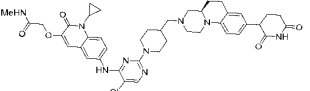
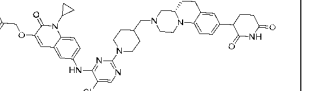
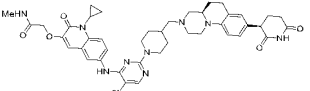
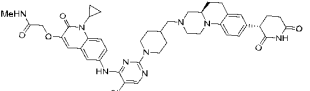
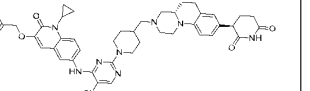
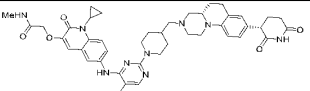
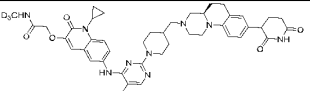
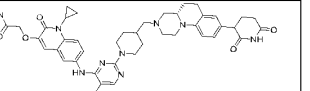
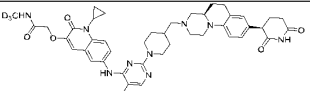
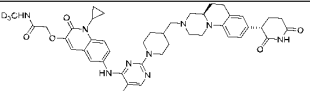
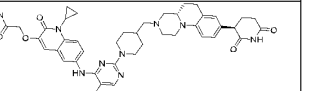
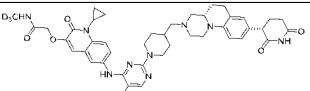
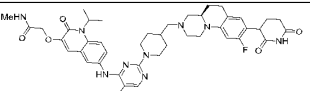
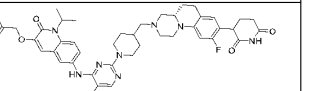
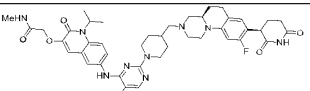
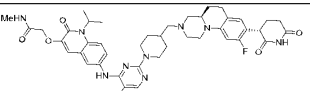
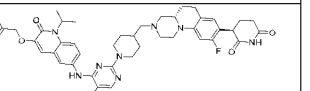
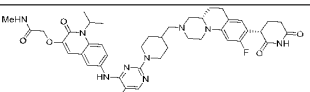
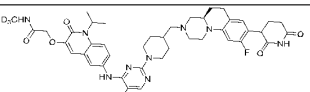
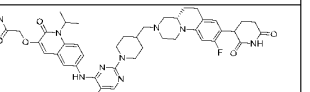
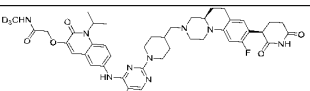
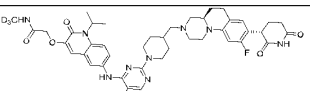
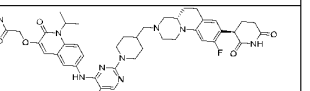
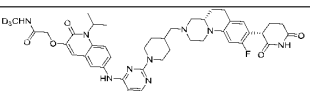
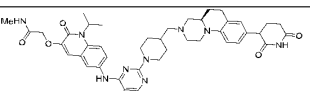
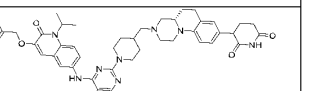
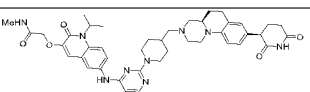
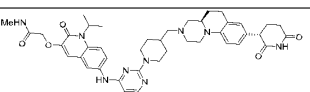
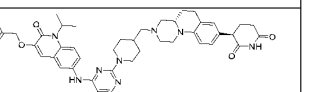
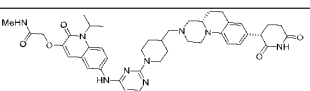
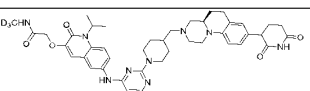
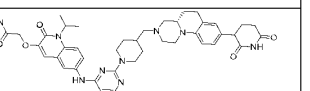
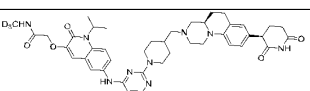
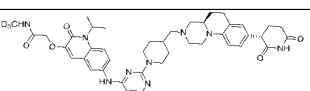
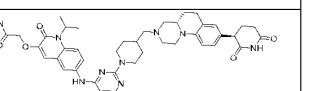
328			
329			
330			
331			
332			
333			
334			
335			

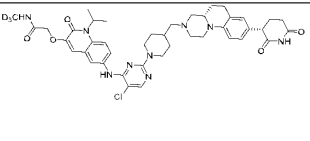
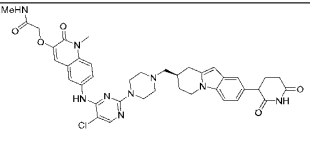
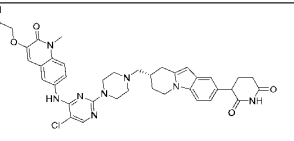
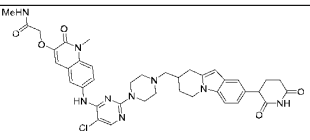
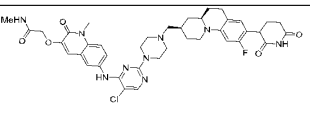
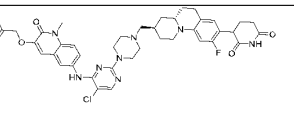
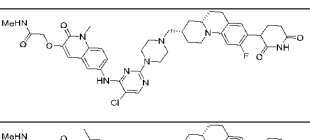
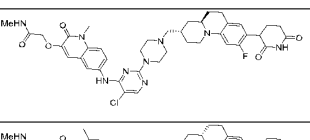
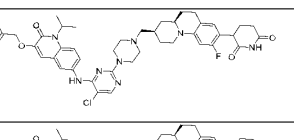
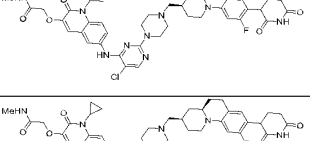
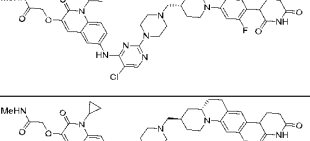
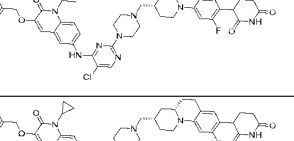
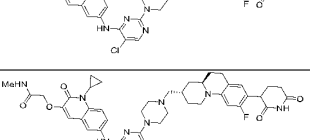
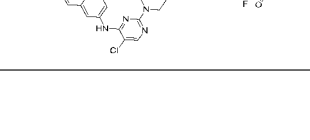
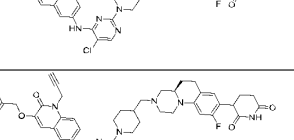
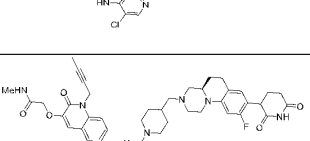
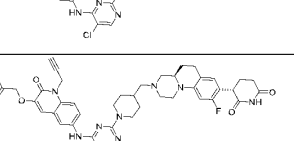
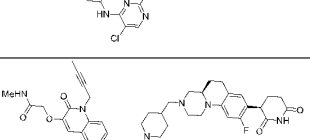
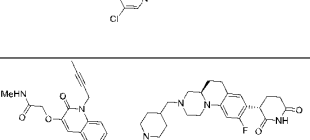
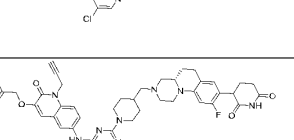
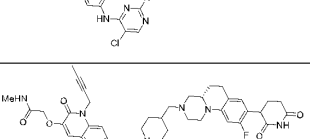
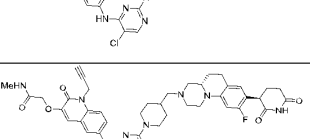
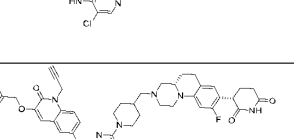
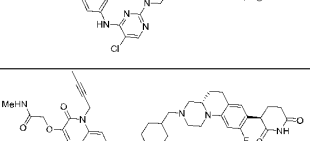
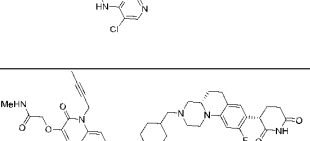
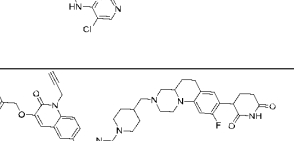
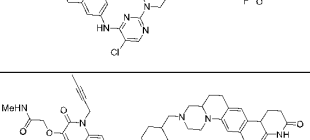
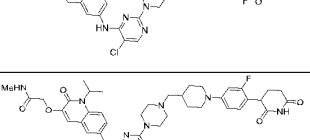
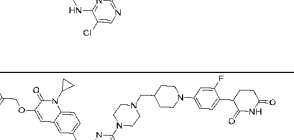
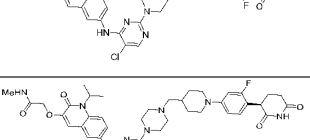
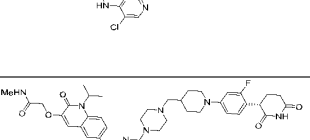
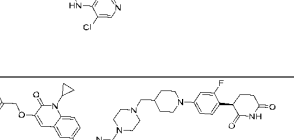
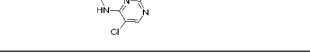
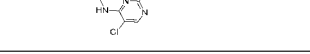
336			
337			
338			
339			
340			
341			
342			
343			
344			
345			
346			
347			

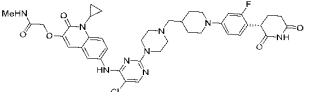
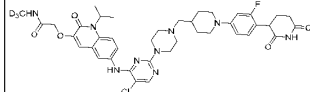
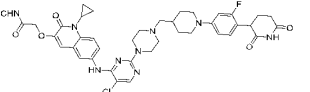
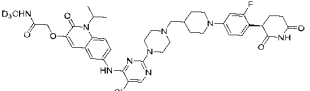
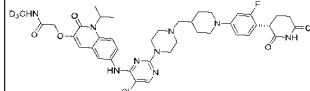
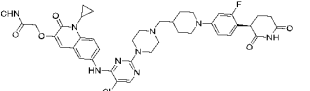
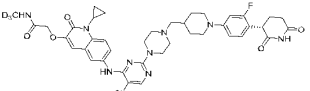
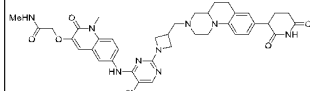
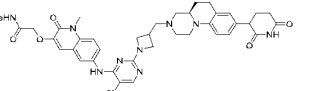
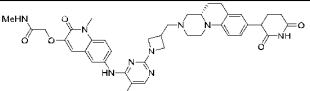
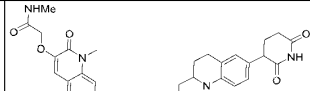
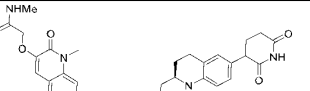
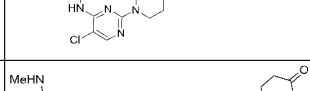
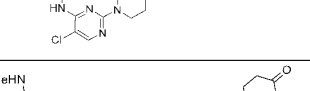
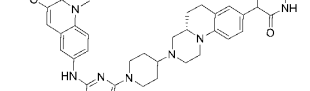
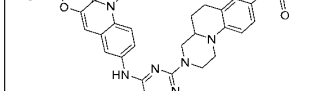
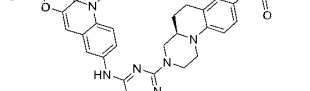
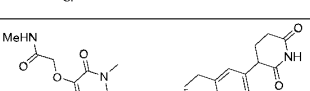
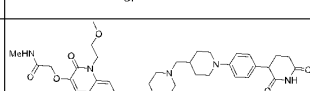
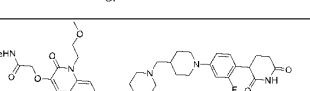
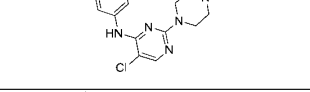
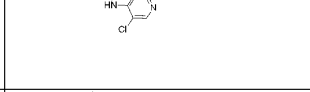
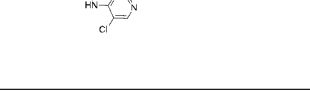
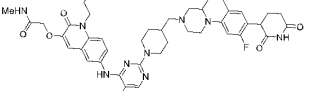
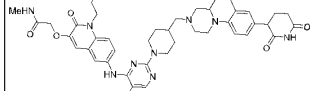
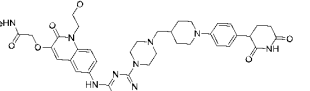
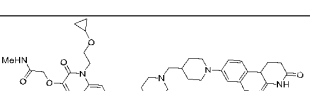
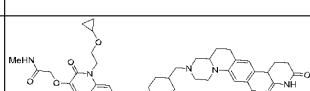
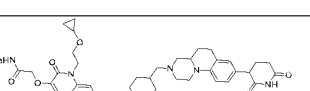
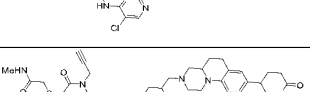
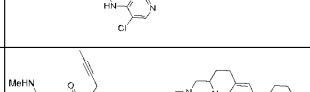
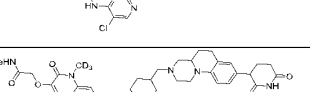
348			
349			
350			
351			
352			
353			
354			
355			
356			
357			
358			
359			
360			
361			

362			
365			
368			
371			
374			

375			
376			
377			
378			
379			
380			
381			
382			
383			
384			
385			
386			
387			
388			

389			
390			
391			
392			
393			
394			
395			
396			
397			
398			
399			
400			
401			

402			
403			
404			
405			
406			
407			
408			
409			
410			
411			
412			
413			

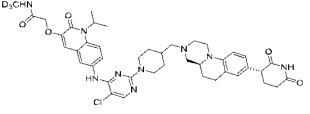
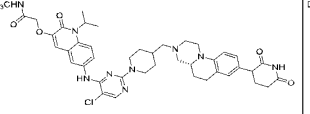
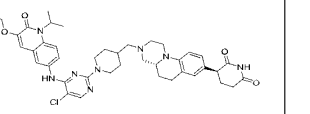
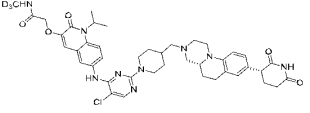
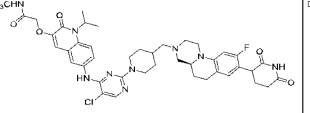
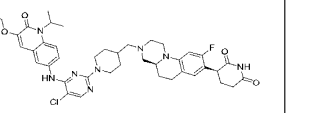
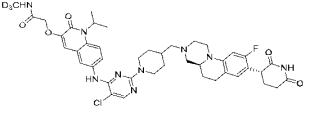
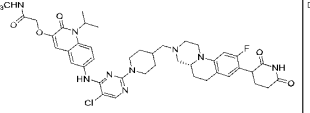
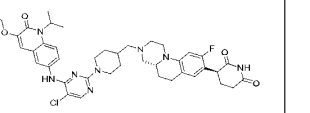
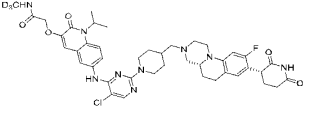
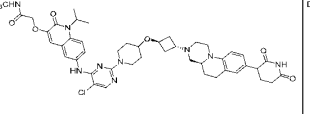
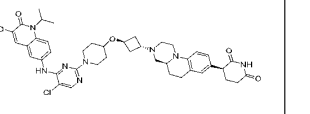
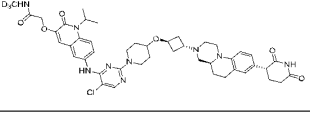
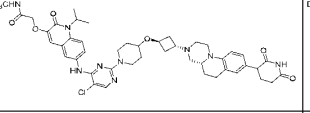
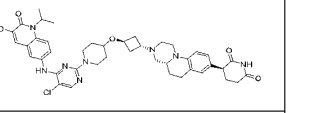
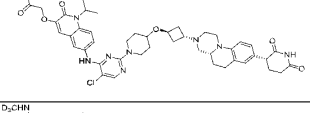
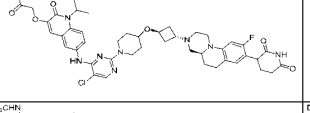
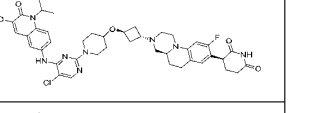
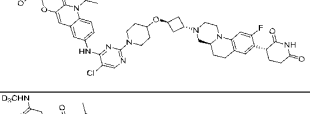
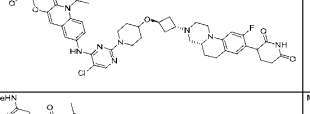
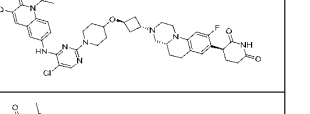
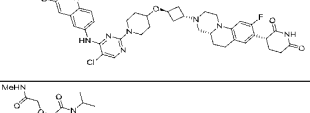
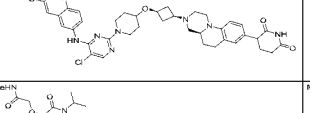
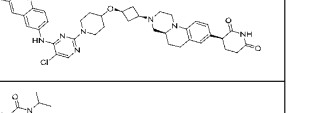
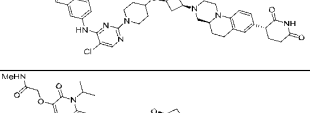
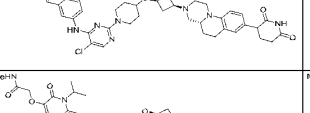
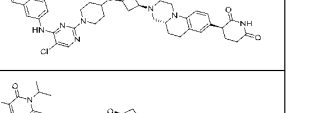
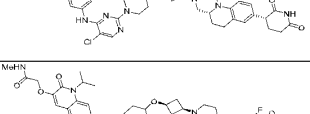
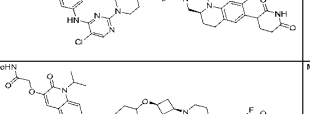
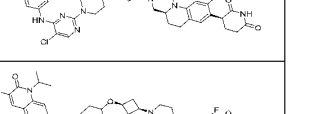
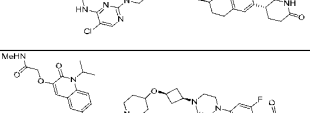
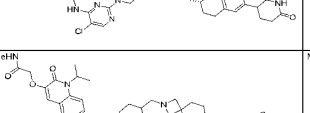
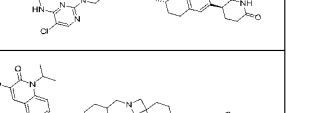
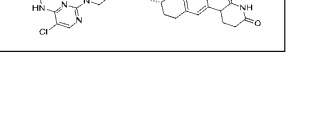
414			
415			
416			
417			
418			
419			
420			
421			
422			
423			
424			

425			
428			
431			
434			

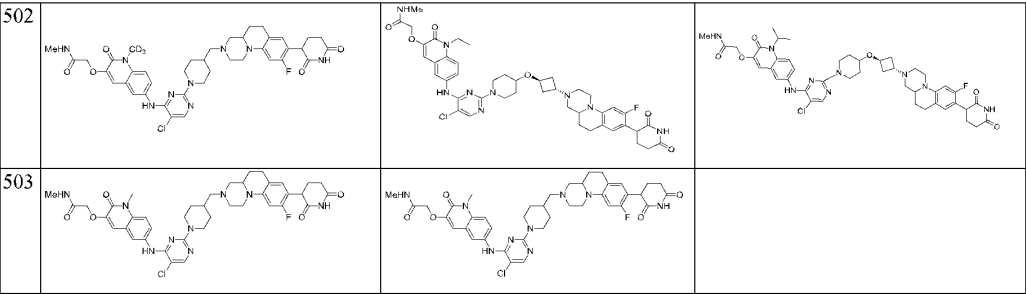
437			
438			
439			
440			
441			
442			
443			
444			
445			
446			
447			
448			
449			
450			

451			
452			
453			
454			
455			
456			
457			
458			
459			
460			
461			
462			
463			

464			
465			
466			
467			
468			
469			
470			
471			
472			
473			
474			
475			
476			

477			
478			
479			
480			
481			
482			
483			
484			
485			
486			
487			
488			

489			
490			
491			
492			
493			
494			
495			
496			
497			
498			
499			
500			
501			



本发明涉及一种药物组合物，包括本发明上述的化合物或者其立体异构体、互变异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶，以及药学上可接受的载体。

5 本发明涉及一种本发明上述的化合物或者其立体异构体、互变异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶在用于制备治疗与 Bcl6 活性或表达量相关疾病的药物中的应用。

本发明涉及一种本发明上述的化合物或者其立体异构体、互变异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶在用于制备治疗与抑制或降解 Bcl6 相关疾病的药物中的应用。

10 本发明涉及的本发明上述的化合物或者其立体异构体、互变异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶的应用，所述的疾病选自癌症。

15 本发明涉及一种药物组合物或药物制剂，所述的药物组合物或药物制剂包含治疗有效量的本发明所述的化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶和药用赋型剂。该药物组合物可以为单位制剂形式(单位制剂中主药的量也被称为“制剂规格”)。

本发明还提供一种用于治疗哺乳动物的疾病的方法，其包括向所述哺乳动物给予治疗有效量的本发明所述的化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶或药物组合物。一些实施方案中，本发明中所述哺乳动物包括人。

20 本申请中所述“有效量”或“治疗有效量”是指给予足够量的本申请公开的化合物，其将在某种程度上缓解所治疗的疾病或病症(例如癌症)的一种或多种症状。在一些实施方案中，结果是减少和/或缓和疾病的体征、症状或原因，或生物系统的任何其它希望改变。例如，针对治疗用途的“有效量”是提供临床上显著的疾病症状降低所需的包含本申请公开的化合物的量。治疗有效量的实例包括但不限于 1-1500mg、1-600mg、2-600mg、3-600mg、4-600mg、5-600mg、6-600mg、10-600mg、20-600mg、25-600mg、30-600mg、40-600mg、50-600mg、60-600mg、70-600mg、75-600mg、80-600mg、90-600mg、100-600mg、200-600mg、1-500mg、2-500mg、3-500mg、4-500mg、5-500mg、6-500mg、10-500mg、20-500mg、25-500mg、30-500mg、40-500mg、50-500mg、60-500mg、70-500mg、75-500mg、80-500mg、90-500mg、100-500mg、125-500mg、150-500mg、200-500mg、250-500mg、300-500mg、400-500mg、5-400mg、10-400mg、20-400mg、25-400mg、30-400mg、40-400mg、50-400mg、60-400mg、70-400mg、75-400mg、80-400mg、90-400mg、100-400mg、125-400mg、150-400mg、200-400mg、250-400mg、300-400mg、1-300mg、2-300mg、5-300mg、10-300mg、20-300mg、25-300mg、30-300mg、40-300mg、50-300mg、60-300mg、70-300mg、75-300mg、80-300mg、

90-300mg、100-300mg、125-300mg、150-300mg、200-300mg、250-300mg、1-200mg、2-200mg、5-200mg、10-200mg、20-200mg、25-200mg、30-200mg、40-200mg、50-200mg、60-200mg、70-200mg、75-200mg、80-200mg、90-200mg、100-200mg、125-200mg、150-200mg;

5 在一些实施方案中,该药物组合物包括但不限于 1-1500mg、1-600mg、20-400mg、25-200mg、1mg、5mg、10mg、15mg、20mg、25mg、30mg、35mg、40mg、45mg、50mg、55mg、65mg、70mg、75mg、80mg、85mg、90mg、95mg、100mg、110mg、120mg、125mg、130mg、140mg、150mg、160mg、170mg、180mg、190mg、200mg、210mg、220mg、230mg、240mg、250mg、300mg 的本发明化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶。

10 一种用于治疗哺乳动物的疾病的方法,所述方法包括给予受试者治疗有效量的本发明化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶,治疗有效量优选 1-1500mg,所述的疾病优选癌症。

一种用于治疗哺乳动物的疾病的方法所述方法包括,将药物本发明化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶以 1-1500mg/天的日剂量给予受
15 试者,所述日剂量可以为单剂量或分剂量,在一些实施方案中,日剂量包括但不限于 10-1500mg/天、10-800mg/天、25-800mg/天、50-800mg/天、100-800mg/天、200-800mg/天、25-400mg/天、50-400mg/天、100-400mg/天、200-400mg/天,在一些实施方案中,日剂量包括但不限于 10mg/天、20mg/天、25mg/天、50mg/天、100mg/天、125mg/天、150mg/天、200mg/天、400mg/天、600mg/天、800mg/天、1500mg/天、2000mg/天。

20 本发明涉及一种试剂盒,该试剂盒可以包括单剂量或多剂量形式的组合物,该试剂盒包含本发明化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶,本发明化合物的或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶量与上述药物组合物中其量相同。

25 本发明中本发明化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶的量在每种情况下以游离碱的形式换算。

除非有相反的陈述,在本申请说明书和权利要求书中使用的术语具有下述含义。

“制剂规格”是指每一支、片或其他每一个单位制剂中含有主药的重量。

30 本发明所述基团和化合物中所涉及的碳、氢、氧、硫、氮或 F、Cl、Br、I 均包括它们的同位素情况,及本发明所述基团和化合物中所涉及的碳、氢、氧、硫或氮任选进一步被一个或多个它们对应的同位素所替代,其中碳的同位素包括 ^{12}C 、 ^{13}C 和 ^{14}C ,氢的同位素包括氕(H)、氘(D,又叫重氢)、氚(T,又叫超重氢),氧的同位素包括 ^{16}O 、 ^{17}O 和 ^{18}O ,硫的同位素包括 ^{32}S 、 ^{33}S 、 ^{34}S 和 ^{36}S ,氮的同位素包括 ^{14}N 和 ^{15}N ,氟的同位素包括 ^{17}F 和 ^{19}F ,氯的同位素包括 ^{35}Cl 和 ^{37}Cl ,溴的同位素包括 ^{79}Br 和 ^{81}Br 。

“卤素”是指 F、Cl、Br 或 I。

35 “卤素取代的”是指 F、Cl、Br 或 I 取代,包括但不限于 1 至 10 个选自 F、Cl、Br 或 I 的取代基所取代,1 至 6 个选自 F、Cl、Br 或 I 的取代基所取代,优选为 1 至 4 个选自 F、Cl、Br 或 I 的取代基所取代。“卤素取代的”简称为“卤代”。

“烷基”是指取代的或者未取代的直链或支链饱和脂肪族烃基,包括但不限于 1 至 20 个碳原

子的烷基、1至8个碳原子的烷基、1至6个碳原子的烷基、1至4个碳原子的烷基。非限制性实施例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、新丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、新戊基、正己基及其各种支链异构体；本文中出现的烷基，其定义与本定义一致。烷基可以是一价、二价、三价或四价。

- 5 “亚烷基”是指取代的或者未取代的直链和支链的二价饱和烃基，包括 $-(CH_2)_v-$ (v 为1至10的整数)，亚烷基实施例包括但不限于亚甲基、亚乙基、亚丙基和亚丁基等。

“环烷基”是指取代的或者未取代的饱和的碳环烃基，通常有3至10个碳原子，非限制性实施例包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基或环庚基等。本文中出现的环烷基，其定义如上所述。环烷基可以是一价、二价、三价或四价。

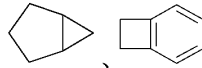
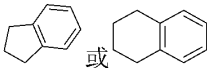
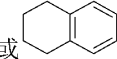
- 10 “杂环烷基”是指取代的或者未取代的饱和的含有杂原子的环烃基，包括但不限于3至10个原子、3至8个原子，包含1至3个选自N、O或S的杂原子，杂环烷基的环中选择性取代的N、S可被氧化成各种氧化态。杂环烷基可以连接在杂原子或者碳原子上，杂环烷基可以连接在芳香环上或者非芳香环上，杂环烷基可以连接有桥环或者螺环，非限制性实施例包括环氧乙基、氮杂环丙基、氧杂环丁基、氮杂环丁基、四氢呋喃基、四氢-2H-吡喃基、二氧戊环基、二氧六环基、吡咯烷基、哌啶基、咪唑烷基、噁唑烷基、噁嗪烷基、吗啉基、六氢嘧啶基、哌嗪基。杂环烷基可以是一价、二价、三价或四价
- 15

“烯基”是指取代的或者未取代的直链和支链的不饱和烃基，其具有至少1个，通常有1、2或3个碳碳双键，主链包括但不限于2至10个、2至6个或2至4个碳原子，烯基实施例包括但不限于乙烯基、烯丙基、1-丙烯基、2-丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、1-戊烯基、2-戊烯基、3-戊烯基、4-戊烯基、1-甲基-1-丁烯基、2-甲基-1-丁烯基、2-甲基-3-丁烯基、1-己烯基、2-己烯基、3-己烯基、4-己烯基、5-己烯基、1-甲基-1-戊烯基、2-甲基-1-戊烯基、1-庚烯基、2-庚烯基、3-庚烯基、4-庚烯基、1-辛烯基、3-辛烯基、1-壬烯基、3-壬烯基、1-癸烯基、4-癸烯基、1,3-丁二烯、1,3-戊二烯、1,4-戊二烯和1,4-己二烯等；本文中出现的烯基，其定义与本定义一致。烯基可以是一价、二价、三价或四价。

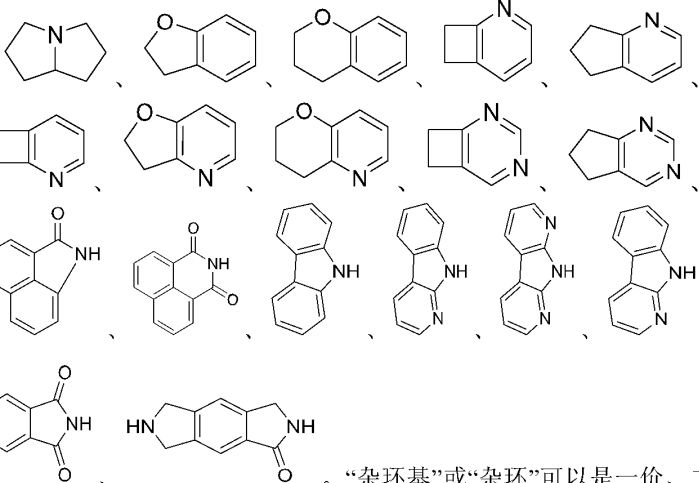
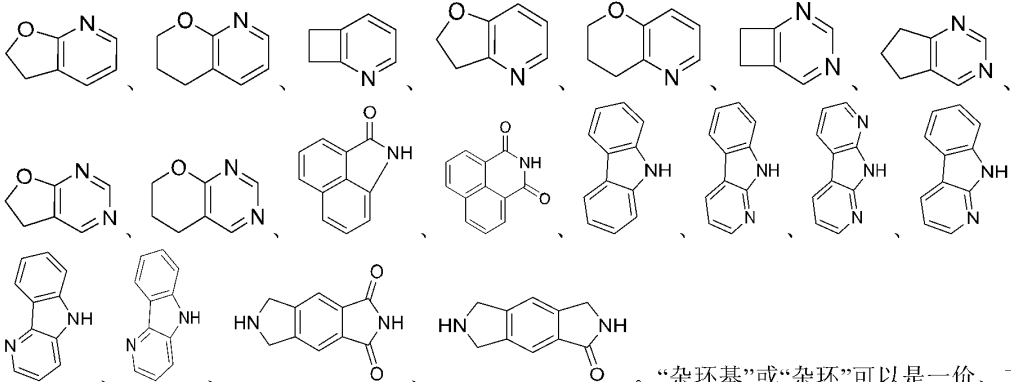
- 25 “炔基”是指取代的或者未取代的直链和支链的不饱和烃基，其具有至少1个，通常有1、2或3个碳碳三键，主链包括2至10个碳原子，包括但不限于在主链上有2至6个碳原子，主链上有2至4个碳原子，炔基实施例包括但不限于乙炔基、炔丙基、1-丙炔基、2-丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基、3-丁炔基、1-戊炔基、2-戊炔基、3-戊炔基、4-戊炔基、1-甲基-1-丁炔基、2-甲基-1-丁炔基、2-甲基-3-丁炔基、1-己炔基、2-己炔基、3-己炔基、4-己炔基、5-己炔基、1-甲基-1-戊炔基、2-甲基-1-戊炔基、1-庚炔基、2-庚炔基、3-庚炔基、4-庚炔基、1-辛炔基、3-辛炔基、1-壬炔基、3-壬炔基、1-癸炔基、4-癸炔基等；炔基可以是一价、二价、三价或四价。
- 30

“烷氧基”是指取代的或者未取代的-O-烷基。非限制性实施例包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、正戊氧基、正己氧基、环丙氧基和环丁氧基。

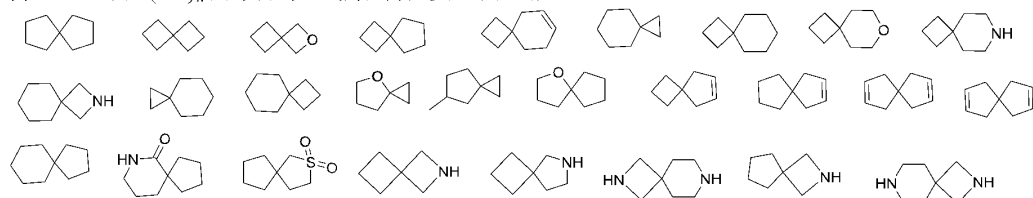
- “碳环基”或“碳环”是指取代的或未取代的饱和或不饱和的芳香环或者非芳香环，芳香环或者非芳香环可以是3至8元的单环、4至12元双环或者10至15元三环体系，碳环基可以连接在芳香环上或者非芳香环上，芳香环或者非芳香环任选为单环、桥环或者螺环。非限制性实施例包括环丙烷、环丁烷、环戊烷、环己烷、环庚烷、1-环戊基-1-烯基、1-环戊基-2-烯基、1-环戊基-3-
- 35

烯基、环己基、1-环己基-2-烯基、1-环己基-3-烯基、环己烯基、苯环、萘环、
、
或。“碳环基”或“碳环”可以是一价、二价、三价或四价。

- “杂环基”或“杂环”是指取代的或未取代的饱和或不饱和的芳香环或者非芳香环，芳香环或者非芳香环可以是 3 至 8 元的单环、4 至 12 元双环或者 10 至 15 元三环体系，且包含 1 个或多个(包括但不限于 2、3、4 或 5 个)个选自 N、O 或 S 的杂原子，杂环基的环中选择性取代的 C、N、S 可被氧化成各种氧化态。杂环基可以连接在杂原子或者碳原子上，杂环基可以连接在芳香环上或者非芳香环上，杂环基可以连接有桥环或者螺环，非限制性实施例包括环氧乙基、氮杂环丙基、氧杂环丁基、氮杂环丁基、1,3-二氧戊环基、1,4-二氧戊环基、1,3-二氧六环基、氮杂环庚基、吡啶基、呋喃基、噻吩基、吡喃基、N-烷基吡咯基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、咪唑基、哌啶基、吗啉基、硫代吗啉基、1,3-二噻基、二氢呋喃基、二氢吡喃基、二噻戊环基、四氢呋喃基、四氢吡咯基、四氢咪唑基、四氢噻唑基、四氢吡喃基、苯并咪唑基、苯并吡啶基、吡咯并吡啶基、苯并二氢呋喃基、吡咯基、吡唑基、噻唑基、噁唑基、吡嗪基、呋唑基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、苯并吡咯基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、苯并吡啶基、苯并嘧啶基、苯并吡嗪基、哌嗪基、氮杂二环[3.2.1]辛烷基、氮杂二环[5.2.0]壬烷基、氧杂三环[5.3.1.1]十二烷基、氮杂金刚

- 15 烷基、氧杂螺[3.3]庚烷基、
。
。“杂环基”或“杂环”可以是一价、二价、三价或四价。

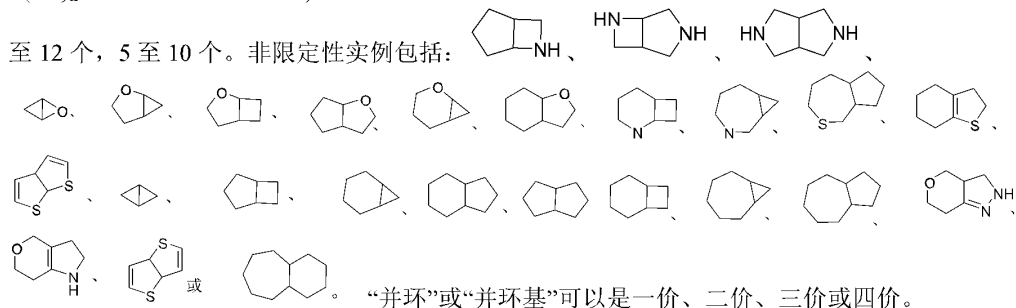
- 20 “螺环”或“螺环基”是指取代的或未取代的单环之间共用一个原子(称螺原子)的多环基团，螺环体系中环原子的个数包括但不限于含有 5 至 20 个、6 至 14 个、6 至 12 个、6 至 10 个，其中一个或多个环可以含有 0 个或多个(包括但不限于 1、2、3 或 4)双键，且任选可以含有 0 至 5 个选自 N、O 或 S(=O)_n 的杂原子。非限制性实施例包括：



。“螺环”或“螺环基”可以是一价、二价、三价或四价。

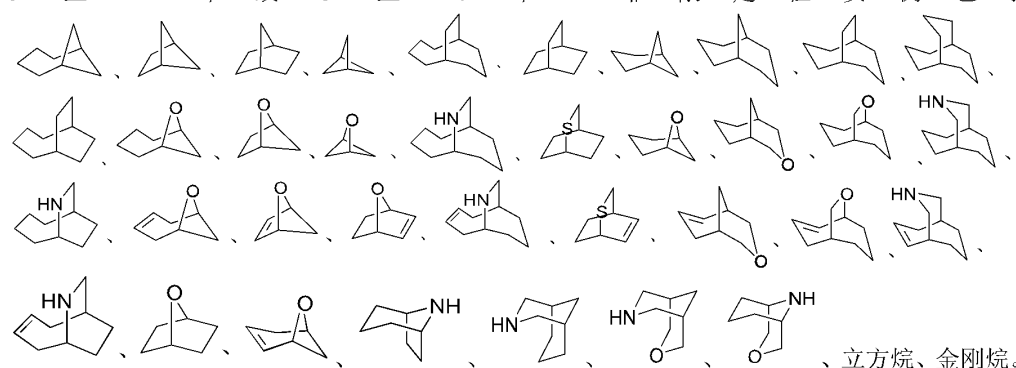
“并环”或“并环基”是指系统中的每个环与体系中的其他环共享毗邻的一对原子的多环基团，其中一个或多个环可以含有 0 个或多个(包括但不限于 1、2、3 或 4)双键，且可以是取代的或未取代，并环体系中的各个环可以含 0 至 5 个杂原子或含有杂原子的基团(包括但不限于选自 N、S(=O)_n 或 O, n 为 0、1 或 2)。并环体系中环原子的个数包括但不限于 5 至 20 个，5 至 14 个，5

至 12 个，5 至 10 个。非限定性实例包括：



“并环”或“并环基”可以是一价、二价、三价或四价。

- 10 “桥环”或“桥环基”是指取代的或未取代的含有任意两个不直接连接的原子的多环基团，可以含有 0 个或多个双键，桥环体系中的任意环可以含 0 至 5 个选自杂原子或含有杂原子的基团(包括但不限于 N、S(=O)_n 或 O, 其中 n 为 0、1、2)。环原子个数包括但不限于 5 至 20 个、5 至 14 个、5 至 12 个或 5 至 10 个。非限定性实例包括



- 15 “桥环”或“桥环基”可以是一价、二价、三价或四价。

“碳螺环”、“螺环碳环基”、“螺碳环基”或者“碳螺环基”是指环体系仅有碳原子组成的“螺环”。本文中出现的“碳螺环”、“螺环碳环基”、“螺碳环基”或者“碳螺环基”，其定义与螺环一致。

“碳并环”、“并环碳环基”、“并碳环基”或者“碳并环基”是指环体系仅有碳原子组成的“并环”。本文中出现的“碳并环”、“并环碳环基”、“并碳环基”或者“碳并环基”，其定义与并环一致。

- 20 “碳桥环”、“桥环碳环基”、“桥碳环基”或者“碳桥环基”是指环体系仅有碳原子组成的“桥环”。本文中出现的“碳桥环”、“桥环碳环基”、“桥碳环基”或者“碳桥环基”，其定义与桥环一致。

“杂单环”、“单环杂环基”或“杂单环基”是指单环体系的“杂环基”或“杂环”，本文中出现的杂环基、“单环杂环基”或“杂单环基”，其定义与杂环一致。

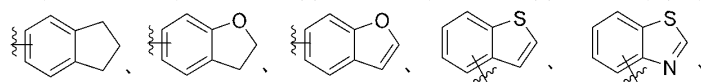
- 25 “杂并环”、“杂并环基”、“并环杂环基”或“杂并环基”是指含有杂原子的“并环”。本文中出现的杂并环、“杂并环基”、“并环杂环基”或“杂并环基”，其定义与并环一致。

“杂螺环”、“杂螺环基”、“螺环杂环基”或“杂螺环基”是指含有杂原子的“螺环”。本文中出现的

的杂螺环、“杂螺环基”、“螺环杂环基”或“杂螺环基”，其定义与螺环一致。

“杂桥环”、“杂桥环基”、“桥环杂环基”或“杂桥环基”是指含有杂原子的“桥环”。本文中出现的杂桥环、“杂桥环基”、“桥环杂环基”或“杂桥环基”，其定义与桥环一致。

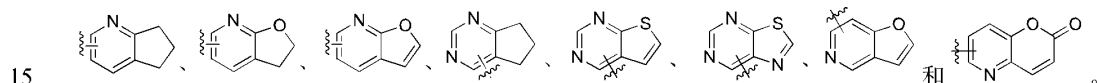
- “芳基”或“芳环”是指取代的或者未取代的具有单环或稠合环的芳香族烃基，芳香环中环原子个数包括但不限于 6 至 18、6 至 12 或 6 至 10 个碳原子。芳基环可以稠合于饱和或不饱和的碳环或杂环上，其中与母体结构连接在一起的环为芳基环，非限制性实施例包含苯环、萘环、



“芳基”或“芳环”可以是一价、

二价、三价或四价。当为二价、三价或四价时，连接位点位于芳基环上。

- “杂芳基”或“杂芳环”是指取代或未取代的芳香族烃基，且含有 1 至 5 个选杂原子或含有杂原子的基团(包括但不限于 N、O 或 S(=O)_n, n 为 0、1、2)，杂芳香环中环原子个数包括但不限于 5 至 15、5 至 10 或 5 至 6 个。杂芳基的非限制性实施例包括但不限于吡啶基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、吡喃基、N-烷基吡咯基、噻啶基、吡嗪基、哒嗪基、咪唑基、苯并吡啶基、苯并咪唑基、苯并吡啶基、吡咯并吡啶基等。所述杂芳基环可以稠合于饱和或不饱和的碳环或杂环上，其中与母体结构连接在一起的环为杂芳基环，非限制性实施例包含



本文中出现的杂芳基，其定义与本定义一致。杂芳基可以是一价、二价、三价或四价。当为二价、三价或四价时，连接位点位于杂芳基环上。

- “5 元环并 5 元杂芳环”是指 5 并 5 元的稠合杂芳环，2 个并环中至少有 1 个环含有 1 个以上的杂原子(包括但不限于 O、S 或 N)，整个基团具有芳香性，非限制实施例包括了吡咯并吡咯环、吡啶并吡咯环、吡啶并吡啶环、吡咯并呋喃环、吡啶并呋喃环、吡咯并噻吩环、吡啶并噻吩环。

“5 并 6 元杂芳环”是指 5 并 6 元的稠合杂芳环，2 个并环中至少有 1 个环含有 1 个以上的杂原子(包括但不限于 O、S 或 N)，整个基团具有芳香性，非限制实施例包括了苯并 5 元杂芳基、6 元杂芳环并 5 元杂芳环。

- “取代”或“取代的”是指被 1 个或多个(包括但不限于 2、3、4 或 5 个)取代基所取代，取代基包括但不限于 H、F、Cl、Br、I、烷基、环烷基、烷氧基、卤代烷基、硫醇、羟基、硝基、巯基、氨基、氰基、异氰基、芳基、杂芳基、杂环基、桥环基、螺环基、并环基、羟基烷基、=O、羰基、醛、羧酸、甲酸酯、 $-(CH_2)_m-C(=O)-R^a$ 、 $-O-(CH_2)_m-C(=O)-R^a$ 、 $-(CH_2)_m-C(=O)-NR^bR^c$ 、 $-(CH_2)_mS(=O)_nR^a$ 、 $-(CH_2)_m-烯基-R^a$ 、 OR^d 或 $-(CH_2)_m-炔基-R^a$ (其中 m、n 为 0、1 或 2)、芳基硫基、硫代羰基、硅烷基或 $-NR^bR^c$ 等基团，其中 R^b 与 R^c 独立选自包括 H、羟基、氨基、羰基、烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、磺酰基、三氟甲磺酰基，作为选择， R^b 与 R^c 可形成五或六元环烷基或杂环基。 R^a 与 R^d 各自独立选自芳基、杂芳基、烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、羰基、酯基、桥环基、螺环基或并环基。

“含有 1 至 5 个选自 O、S、N 的杂原子”是指含有 1、2、3、4 或 5 个选自 O、S、N 的杂原子。

- “1 至 X 个取代基所取代”是指被 1、2、3...X 个取代基所取代，X 选自 2 至 10 之间的任意整

数。如“1至4个取代基所取代”是指被1、2、3或4个取代基所取代。如“1至5个取代基所取代”是指被1、2、3、4或5个取代基所取代。如“杂桥环任选被1至4个选自H或F的取代基所取代”是指杂桥环任选进一步被1、2、3或4个选自H或F的取代基所取代。

- 5 X-Y元的环(X选自小于Y大于3的整数,Y选自4至12之间的任意整数)包括了X、X+1、X+2、X+3、X+4...Y元的环。环包括了杂环、碳环、芳环、芳基、杂芳基、环烷基、杂单环、杂并环、杂螺环或杂桥环。如“4-7元杂单环”是指4元、5元、6元或7元的杂单环,“5-10元杂并环”是指5元、6元、7元、8元、9元或10元的杂并环。

- “任选”或“任选地”是指随后所描述的事件或环境可以但不必须发生,该说明包括该事件或环境发生或不发生的场合。如:“任选被F取代的烷基”指烷基可以但不必须被F取代,说明包括烷基被F取代的情形和烷基不被F取代的情形。
- 10

“药学上可接受的盐”或者“其药学上可接受的盐”是指本发明化合物保持游离酸或者游离碱的生物有效性和特性,且所述的游离酸通过与无毒的无机碱或者有机碱,所述的游离碱通过与无毒的无机酸或者有机酸反应获得的盐。

- “药物组合物”是指一种或多种本发明所述化合物、或者其立体异构体、互变异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶和其它化学组分形成的混合物,其中,“其它化学组分”是指药学上可接受的载体、赋形剂和/或一种或多种其它治疗剂。
- 15

“载体”是指不会对生物体产生明显刺激且不会消除所给予化合物的生物活性和特性的材料。

- “赋形剂”是指加入到药物组合物中以促进化合物给药的惰性物质。非限制性实施例包括碳酸钙、磷酸钙、糖、淀粉、纤维素衍生物(包括微晶纤维素)、明胶、植物油、聚乙二醇类、稀释剂、成粒剂、润滑剂、粘合剂和崩解剂。
- 20

“前药”是指可经体内代谢转化为具有生物活性的本发明化合物。本发明的前药通过修饰本发明化合物中的氨基或者羧基来制备,该修饰可以通过常规的操作或者在体内被除去,而得到母体化合物。当本发明的前药被施予哺乳动物个体时,前药被割裂形成游离的氨基或者羧基。

- “共晶”是指活性药物成分(API)和共晶形成物(CCF)在氢键或其他非共价键的作用下结合而成的晶体,其中API和CCF的纯态在室温下均为固体,并且各组分间存在固定的化学计量比。共晶是一种多组分晶体,既包含两种中性固体之间形成的二元共晶,也包含中性固体与盐或溶剂化物形成的多元共晶。
- 25

“动物”是指包括哺乳动物,例如人、陪伴动物、动物园动物和家畜,优选人、马或者犬。

- “立体异构体”是指由分子中原子在空间上排列方式不同所产生的异构体,包括顺反异构体、对映异构体、非对映异构体和构象异构体。
- 30

“互变异构体”是指分子中某一原子在两个位置迅速移动而产生的官能团异构体,如酮式-烯醇式异构和酰胺-亚胺醇式异构等。

“IC₅₀”是对指定的生物过程(或该过程中的某个组分比如酶、受体、细胞等)抑制一半时所需的药物或者抑制剂的浓度。

35 附图说明

图1为化合物46b的MicroED测试的单胞中的非对称单元图。

具体实施方式

以下结合实施例详细说明本发明的技术方案，但本发明的保护范围包括但不限于此。

化合物的结构是通过核磁共振 (NMR) 或 (和) 质谱 (MS) 来确定的。NMR 位移 (δ) 以 10^{-6} (ppm) 的单位给出。NMR 的测定是用 (Bruker Avance III 400 和 Bruker Avance 300) 核磁仪，测定溶剂为氘代二甲基亚砷 (DMSO-d_6)，氘代氯仿 (CDCl_3)，氘代甲醇 (CD_3OD)，内标为四甲基硅烷(TMS)；

MS 的测定用(Agilent 6120B(ESI) 和 Agilent 6120B(APCI))；

HPLC 的测定使用 Agilent 1260DAD 高压液相色谱仪 (Zorbax SB-C18 $100 \times 4.6 \text{ mm}$, $3.5 \mu\text{M}$)；

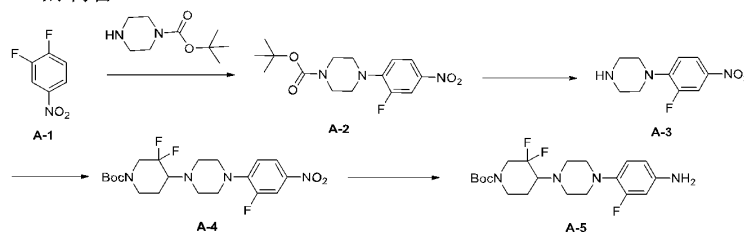
MicroED 测定使用赛默飞 Thermo Scientific Glacios 200kv 冷冻透射电镜；

薄层层析硅胶板使用烟台黄海 HSGF₂₅₄ 或青岛 GF₂₅₄ 硅胶板，薄层色谱法 (TLC) 使用的硅胶板采用的规格是 0.15 mm - 0.20 mm ，薄层层析分离纯化产品采用的规格是 0.4 mm - 0.5 mm ；

柱层析一般使用烟台黄海硅胶 200-300 目硅胶为载体；

Boc: 叔丁氧基羰基; Ts: 对甲苯磺酰基; Cbz: 苄氧羰基; TMS: 三甲基硅基; DMF: N,N-二甲基甲酰胺; DIPEA: N,N-二异丙基乙胺。

15 中间体 A-5 的制备:



第一步: A-2 的制备

将哌嗪-1-甲酸叔丁酯 (82 g, 0.44 mol) 溶解于 500 mL DMF 中, 加入碳酸铯 (215 g, 0.66 mol), 室温搅拌 20 min 后, 加入化合物 A-1 (70 g, 0.44 mol), 氮气保护 50°C 反应 16 h。将反应液冷却至室温, 加入 1.5 L 冰水淬灭, 析出大量黄色固体, 过滤, 滤饼用 500 mL 水洗涤两次, 烘干, 得到化合物 A-2 (135 g, 产率: 95%)。

LCMS $m/z = 326.1$ $[\text{M}+1]^+$ 。

第二步: A-3 的制备

氮气保护下, 将化合物 A-2 (83.0 g, 0.255 mol) 溶于 400 mL 乙腈中, 置于冰浴下搅拌 20 min, 加入 200 mL 盐酸 1,4-二氧六环溶液, 随后自然升至室温反应 1 h。将反应体系减压浓缩, 得到粗品 A-3 的盐酸盐 (72 g)。

LCMS $m/z = 226.1$ $[\text{M}+1]^+$ 。

第三步: A-4 的制备

将上述粗品 A-3 的盐酸盐 (72 g) 溶于 800 mL 甲苯中, 氮气保护下依次加入醋酸钠 (52 g, 0.64 mol) 和 60 mL 醋酸, 室温下搅拌 20 min 后, 加入 3,3-二氟-4-氧代哌啶-1-甲酸叔丁酯 (66 g, 0.28 mol), 100°C 分水反应 6 h。将反应体系冷却至室温, 垫硅藻土过滤, 将滤液减压浓缩, 得到粗品。氮气保护下, 将上述粗品溶于 200 mL 超干甲醇和 200 mL 超干 1,2-二氯乙烷的混合溶剂中, 加入氰基硼氢化钠 (41.4 g, 1.275 mol), 室温反应 16 h。将滤液减压浓缩, 粗品用硅胶色谱柱分

离提纯 (石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 1:1), 得到化合物 A-4 (65 g, 两步收率: 57%)。

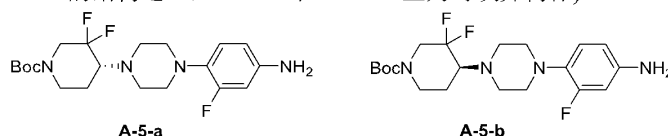
LCMS $m/z = 445.2 [M+1]^+$ 。

第四步: A-5 的制备

- 5 将 A-4 (55 g, 0.124 mol) 溶于 1000 mL 乙酸乙酯中, 加入 5.5 g 10% 钯碳, 置换氢气三次, 氢气球氛围室温反应 16 h。将反应体系硅藻土过滤, 滤液减压浓缩, 得到 A-5 (50.5 g, 产率: 98%)。

LCMS $m/z = 415.2 [M+1]^+$ 。

- 10 化合物 A-5 经 SFC 制备分离纯化后得到手性异构体 A-5-P1 (23.15 g, SFC 制备保留时间为 0.946 min; 手性 HPLC 保留时间为 20.460 min; $[\alpha]_D^{20} = +31.1^\circ$) 和异构体 A-5-P2 (19.94 g, SFC 制备保留时间为 1.883 min, 手性 HPLC 保留时间为 17.221 min; $[\alpha]_D^{20} = -27.1^\circ$) (A-5-P1 和 A-5-P2 为化合物 A-5-a 和 A-5-b 的结构之一, A-5-P1 和 A-5-P2 互为对映异构体)。



SFC 手性制备方法:

仪器: Waters 150 SFC; 制备柱型号: Chiralpak IC-3 Column (250×30 mm, I.D 50 mm, 10 μm particle size); 流动相: A 为 CO₂; B 为异丙醇和含 0.1%氨水的乙腈溶液。

- 15 洗脱条件: 35% B 等度洗脱; 流速: 200 mL/min; 柱压: 100 bar 柱温: 25 °C; 检测波长: 220 nm; 后处理: 经制备分离后, 合并相同保留时间的组分, 减压浓缩分别得到 A-5-P1 和 A-5-P2。

手性 HPLC 分析条件:

仪器: 岛津 LC-20A; 手性柱: CHIRALCEL OD-H, 4.6 × 250 mm, 5 μm; 流动相: 正己烷 (含 0.1%二乙胺)-异丙醇 (v/v) = 70:30; 流速: 1 mL/min; 柱温: 35 °C; 检测波长: 210 nm;

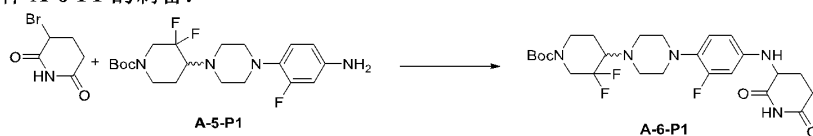
- 20 进样量: 10 μL; 运行时间: 30 min。

旋光测量方法: 仪器型号: Anton Paar MCP 4100; 测定管长度: 1 dm; 检测溶剂: 甲醇;

样品量: A-5-P1: 100.66 mg; A-5-P2: 104.50 mg;

样品浓度: A-5-P1: 3.8024 mg/mL; A-5-P2: 3.8024 mg/mL。

中间体 A-6-P1 的制备:



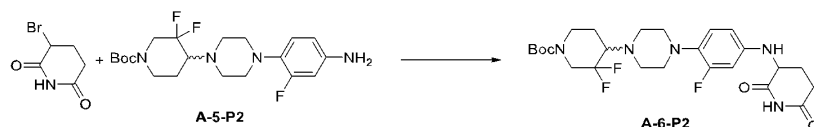
25

注: 本申请结构中波浪线是指构型 R 或者 S;

- 30 向反应瓶中分别加入 A-5-P1 (0.50 g, 1.21 mmol)、3-溴吡啶-2,6-二酮 (0.70 g, 3.65 mmol)、碳酸氢钠 (0.61 g, 7.26 mmol) 和 100 mg 4 Å 分子筛, 加入 5 mL DMF, 80 °C 反应 2 h。将反应液冷却至室温, 倒入 20 mL 水中, 用乙酸乙酯萃取 (20 mL×3), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 粗品用硅胶色谱柱分离纯化 (石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 1:1), 得 A-6-P1 (0.30 g, 收率: 47%)。

LCMS $m/z = 526.7 [M+1]^+$ 。

中间体 A-6-P2 的制备:

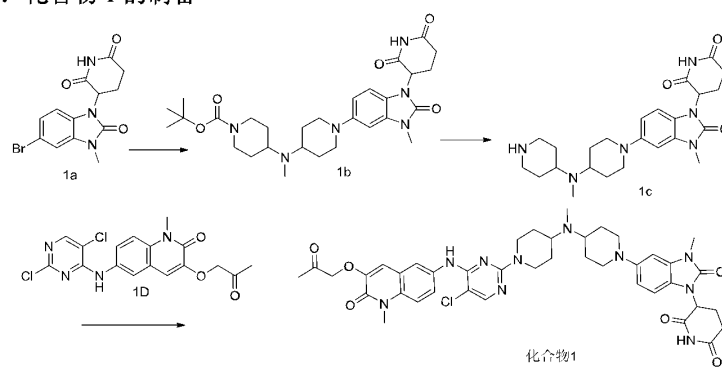


注：本申请结构中波浪线是指构型 R 或者 S；

- 将 A-5-P2 (2.62 g, 6.33 mmol) 和 3-溴哌啶-2,6-二酮 (3.65 g, 19 mmol) 置于封管中，加入 20 mL DMF 溶解，加入碳酸氢钠 (3.19 g, 37.98 mmol)，90°C 反应 16 h。将反应体系冷却至室温，
- 5 加入 100 mL 乙酸乙酯稀释，用 50 mL 水洗涤有机相三次，有机相再用 50 mL 饱和氯化钠水溶液洗涤，无水硫酸钠干燥，减压浓缩，残余物用硅胶柱色谱分离纯化 (二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 75:1)，得到化合物 A-6-P2 (2.5 g, 产率：75%)。

LCMS $m/z = 526.2 [M+1]^+$ 。

实施例 1：化合物 1 的制备



10

第一步：1b 的制备

- 在氮气氛围下，在反应瓶中分别加入 1a (0.50 g, 1.48 mmol) (合成方法见 WO2019060742)、4-(甲基(哌啶-4-基)氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (0.66 g, 2.22 mmol) (合成方法见 WO2021058017)、RuPhos Pd G3 (CAS: 1445085-77-7) (0.25 g, 0.30 mmol) 和 RuPhos (CAS: 787618-22-8) (0.14 g, 0.30 mmol)，加入 5 mL 甲苯与 1 mol/L LiHMDS 的 THF 溶液 (8.8 mL, 8.8 mmol)，80°C 反应 1.5 h。将反应液冰浴降温至 0°C，滴加 10 mL 饱和氯化铵水溶液淬灭反应体系，用乙酸乙酯萃取 (30 mL×3)，合并有机相，有机相用无水硫酸钠干燥，减压浓缩，所得粗品用硅胶柱色谱分离提纯 (石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 1:1-1:2)，得到 1b (0.19 g, 收率：23%)。

LCMS $m/z = 555.4 [M+1]^+$ 。

- 20 第二步：1c 三氟乙酸盐的制备

向反应瓶中加入 1b (0.13 g, 0.23 mmol)、0.5 mL 三氟乙酸和 2 mL 二氯甲烷，室温反应 2 h。将反应体系减压浓缩，得到粗品 1c 的三氟乙酸盐 (0.15 g)。

LCMS $m/z = 455.3 [M+1]^+$ 。

第三步：化合物 1 的制备

- 25 向反应瓶中分别加入上述粗品 1c 的三氟乙酸盐 (0.15 g)、碳酸氢钠 (0.097 g, 1.15 mmol) 和 5 mL DMSO，室温搅拌 0.5 h 后，加入 1D (0.090 g, 0.23 mmol) (合成方法见 WO2021077010) 与 0.19 mL DIPEA，100°C 搅拌 7 h。将反应体系冷却至室温，倒入到 50 mL 水中，过滤，收集滤饼，将滤饼用 50 mL 二氯甲烷/甲醇混合溶剂 (v/v) = 2:1 溶解，无水硫酸钠干燥，减压浓缩，粗品过

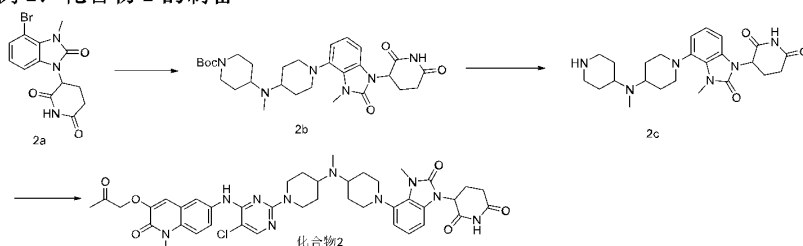
Pre-HPLC (仪器及制备柱: 采用 SHIMADZULC-20AP 制备液相, 制备柱型号是 PhenomenexC18)。

制备方法: 粗品用乙腈和水溶解, 并用 0.45 μm 滤膜过滤, 制备成样品液。流动相体系: 含 10 mmol/L 碳酸氢铵水溶液/乙腈。梯度洗脱方法: 乙腈由 27% 梯度洗脱 57% (洗脱时间 10 min), 冻干得到化合物 1 (25 mg, 收率: 13%)。

- 5 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.03 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.71 (dd, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.92 (d, 1H), 6.81 (d, 1H), 6.62 (dd, 1H), 5.34 – 5.22 (m, 1H), 4.90 (s, 2H), 4.59 – 4.45 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.65 – 3.54 (m, 2H), 3.40 – 3.20 (m, 3H), 2.97 – 2.75 (m, 4H), 2.75 – 2.55 (m, 5H), 2.23 – 2.14 (m, 6H), 2.05 – 1.92 (m, 1H), 1.85 – 1.55 (m, 6H), 1.50 – 1.32 (m, 2H)。

LCMS $m/z = 811.3$ $[\text{M}+1]^+$ 。

10 实施例 2: 化合物 2 的制备

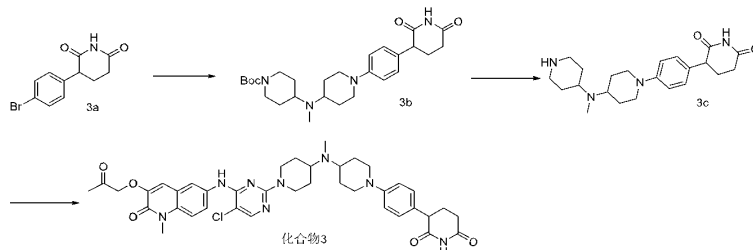


化合物 2 以 2a (合成方法见 WO2021158634) 为原料, 参照实施例 1 的合成方法的得到。

- ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.07 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.94 – 7.88 (m, 1H), 7.71 (dd, 1H), 7.52 – 7.41 (m, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.01 – 6.82 (m, 3H), 5.34 (dd, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.62 – 4.42 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 3.19 – 3.05 (m, 2H), 2.96 – 2.56 (m, 9H), 2.26 – 2.15 (m, 6H), 2.08 – 1.92 (m, 1H), 1.90 – 1.58 (m, 6H), 1.52 – 1.31 (m, 2H)。

LCMS $m/z = 811.9$ $[\text{M}+1]^+$ 。

实施例 3: 化合物 3 的制备

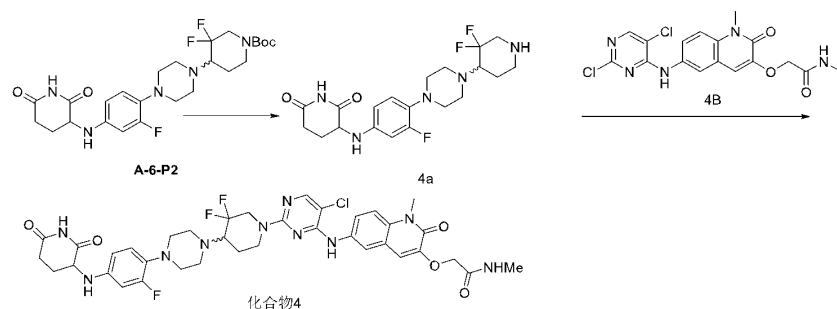


- 20 化合物 3 以 3a (合成方法见 WO2017197046) 为原料, 参照实施例 1 的合成方法得到。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.74 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.94 – 7.87 (m, 1H), 7.71 (dd, 1H), 7.50 – 7.41 (m, 1H), 7.08 – 6.97 (m, 3H), 6.94 – 6.82 (m, 2H), 4.90 (s, 2H), 4.59 – 4.44 (m, 2H), 3.77 – 3.60 (m, 6H), 2.92 – 2.74 (m, 3H), 2.72 – 2.56 (m, 4H), 2.49 – 2.37 (m, 1H), 2.24 – 1.94 (m, 8H), 1.84 – 1.30 (m, 8H)。

- 25 LCMS $m/z = 741.3$ $[\text{M}+1]^+$ 。

实施例 4: 制备化合物 4



注：本申请结构中波浪线是指构型 R 或者 S；

第一步：4a 的三氟乙酸盐的制备

向反应瓶中加入 A-6-P2 (100 mg, 0.19 mmol)、1 mL 三氟乙酸与 2 mL 二氯甲烷，室温反应 2 h。

- 5 将反应液减压浓缩，得粗品 4a 的三氟乙酸盐 (100 mg)。

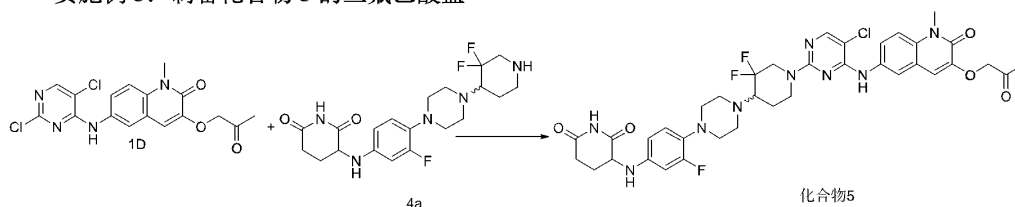
第二步：化合物 4 的制备

向反应瓶中分别加入上述粗品 4a 的三氟乙酸盐 (100 mg)、固体碳酸氢钠 (80 mg, 0.95 mmol) 和 5 mL DMSO，室温反应 0.5 h 后，加入 4B (78 mg, 0.19 mmol) (合成方法参考 WO2021077010) 与 0.16 mL DIPEA，100℃ 反应 7 h。将反应体系冷却至室温，将反应液过 Pre-HPLC (仪器及制备柱：

- 10 采用 Waters 2767 制备液相，制备柱型号是 SunFire@Prep C18, 5 μ m, 内径×长度 = 19 mm×250 mm)。制备方法：将粗品的 DMSO 溶液用 0.45 μ m 滤膜过滤，制备成样品液。流动相体系：乙酸铵的水溶液 (5 mmol/L)/乙腈。梯度洗脱方法：乙腈由 10% 梯度洗脱 70% (洗脱时间 18 min)，冻干得到化合物 4 (24 mg, 收率：16%)。

LCMS m/z = 797.2 $[M+1]^+$ 。

- 15 实施例 5：制备化合物 5 的三氟乙酸盐

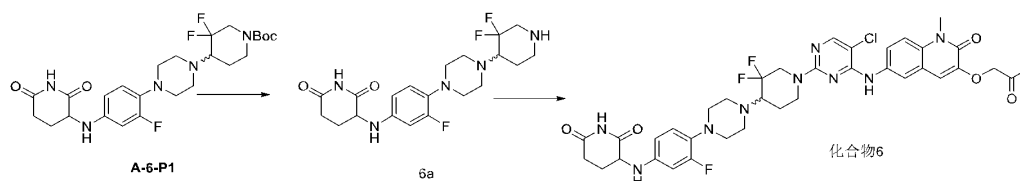


注：本申请结构中波浪线是指构型 R 或者 S；

向反应瓶中分别加入粗品 4a 的三氟乙酸盐 (100 mg)、碳酸氢钠 (80 mg, 0.95 mmol) 和 5 mL DMSO，室温反应 0.5 h 后，加入 1D (75 mg, 0.19 mmol) 与 0.16 mL DIPEA，100℃ 反应 7 h。冷却至室温，将反应液过 Pre-HPLC (仪器及制备柱：采用 Waters 2767 制备液相，制备柱型号是 SunFire@Prep C18, 5 μ m, 内径×长度 = 19 mm×250 mm)。制备方法：将粗品的 DMSO 溶液用 0.45 μ m 滤膜过滤，制备成样品液。流动相体系：水 (含 0.1% 三氟乙酸)/乙腈。梯度洗脱方法：乙腈由 10% 梯度洗脱 50% (洗脱时间 12 min)，冻干得到化合物 5 的三氟乙酸盐 (4.2 mg)。

LCMS m/z = 782.2 $[M+1]^+$ 。

- 25 实施例 6：制备化合物 6



注：本申请结构中波浪线是指构型 **R** 或者 **S**；

第一步：6a 的三氟乙酸盐的制备

向反应瓶中加入 A-6-P1 (100 mg, 0.19 mmol)、1 mL 三氟乙酸与 2 mL 二氯甲烷，室温反应 2 h。

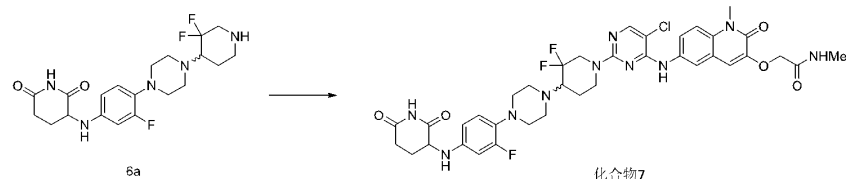
- 5 将反应液减压浓缩，得粗品 6a 的三氟乙酸盐 (100 mg)。

第二步：化合物 6 的制备

- 向反应瓶中分别加入上述粗品 6a 的三氟乙酸盐 (100 mg)、碳酸氢钠 (80 mg, 0.95 mmol) 和 5 mL DMSO，室温反应 0.5 h 后，加入 1D (75 mg, 0.19 mmol) 与 0.16 mL DIPEA，100°C 反应 7 h。冷却至室温，将反应液过 Pre-HPLC (仪器及制备柱：采用 Waters 2767 制备液相，制备柱型号是 SunFire@Prep C18, 5 μ m, 内径×长度 = 19 mm×250 mm)。制备方法：将粗品的 DMSO 溶液用 0.45 μ m 滤膜过滤，制备成样品液。流动相体系：乙酸铵水溶液 (5 mmol/L)/乙腈。梯度洗脱方法：乙腈由 10% 梯度洗脱 70% (洗脱时间 15 min)，冻干得到化合物 6 (15.0 mg, 收率：10%)。

LCMS $m/z = 782.2 [M+1]^+$ 。

实施例 7：制备化合物 7 的三氟乙酸盐



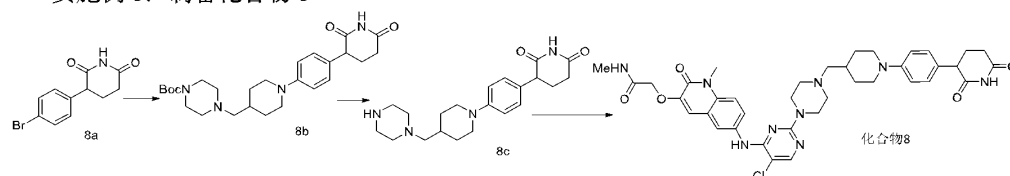
15

注：本申请结构中波浪线是指构型 **R** 或者 **S**；

- 向反应瓶中加入上述粗品 6a 的三氟乙酸盐 (100 mg)、0.31 mL DIPEA、50 mg 4 Å 分子筛和 5 mL DMSO，室温反应 0.5 h 后，加入 4B (78 mg, 0.19 mmol)，90°C 反应 7 h。冷却至室温，将反应液过 Pre-HPLC (仪器及制备柱：采用 Waters 2767 制备液相，制备柱型号是 SunFire@Prep C18, 5 μ m, 内径×长度 = 19 mm×250 mm)。制备方法：将粗品的 DMSO 溶液用 0.45 μ m 滤膜过滤，制备成样品液。流动相体系：水 (含 0.1% 三氟乙酸)/乙腈。梯度洗脱方法：乙腈由 10% 梯度洗脱 50% (洗脱时间 15 min)，冻干得到化合物 7 的三氟乙酸盐 (10 mg, 收率：7%)。

LCMS $m/z = 797.2 [M+1]^+$ 。

实施例 8：制备化合物 8



25

第一步：8b 的制备

在氮气氛围下，在反应瓶中分别加入 8a (0.2 g, 0.75 mmol) (合成方法见 WO2017197046)、4-(哌啶-4-基甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (0.32 g, 1.13 mmol) (合成方法见 WO2020201080)、RuPhos Pd G3

(0.13 g, 0.16 mmol) 和 RuPhos (0.07 g, 0.15 mmol), 加入 5 mL 甲苯与 LiHMDS 的 THF 溶液 (4.5 mL, 1 mol/L), 80°C 反应 1.5 h。将反应液冷却至 0°C, 滴加饱和氯化铵水溶液 (10 mL) 淬灭反应, 用乙酸乙酯萃取 (30 mL×3), 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 粗品用硅胶柱色谱分离提纯 (二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 10:1), 得到 8b (0.09 g, 收率: 25%)。

5 LCMS $m/z = 471.6 [M+1]^+$ 。

第二步: 8c 三氟乙酸盐的制备

向反应瓶中加入 8b (0.09 g, 0.19 mmol)、1.0 mL 三氟乙酸和 2 mL 二氯甲烷, 室温反应 2 h。将反应液减压浓缩, 得到粗品 8c 的三氟乙酸盐 (0.09 g)。

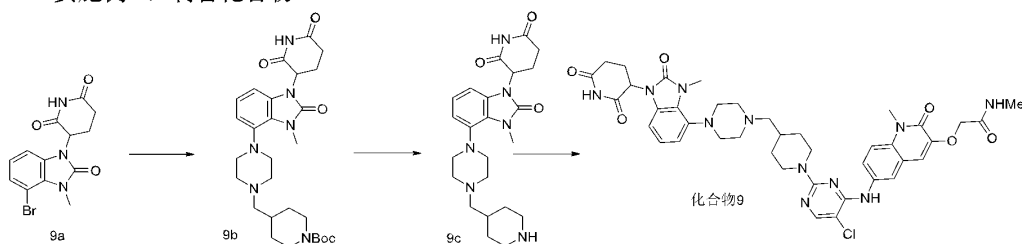
第三步: 化合物 8 的制备

10 向反应瓶中分别加入粗品 8c 的三氟乙酸盐 (90 mg)、碳酸氢钠 (80 mg, 0.95 mmol) 和 5 mL DMSO, 室温搅拌 0.5 h 后, 加入 4B (78 mg, 0.19 mmol) (合成方法参考 WO2021077010) 与 0.16 mL DIPEA, 100°C 反应 7 h。将反应体系冷却至室温, 过 Pre-HPLC (仪器及制备柱: 采用 Waters 2767 制备液相, 制备柱型号是 SunFire@Prep C18, 5 μ m, 内径×长度 = 19 mm×250 mm)。制备方法: 粗品的 DMSO 溶液用 0.45 μ m 滤膜过滤, 制备成样品液。流动相体系: 乙酸铵水溶液 (5 mmol/L) / 乙腈。梯度洗脱方法: 乙腈由 10% 梯度洗脱 70% (洗脱时间 15 min), 冻干得到化合物 8 (20 mg, 收率: 14%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.80 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.01 – 7.93 (m, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.72 (dd, 1H), 7.52 – 7.46 (m, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.14 – 7.06 (m, 2H), 7.06 – 6.94 (m, 2H), 4.60 (s, 2H), 4.56 – 4.42 (m, 2H), 3.80 – 3.65 (m, 6H), 3.64 – 3.52 (m, 2H), 3.40 – 3.23 (m, 2H), 3.15 – 2.97 (m, 4H), 2.89 – 2.71 (m, 2H), 2.71 – 2.57 (m, 4H), 2.50 – 2.42 (m, 1H), 2.24 – 1.94 (m, 3H), 1.92 – 1.79 (m, 2H), 1.46 – 1.28 (m, 2H)。

LCMS $m/z = 742.3 [M+1]^+$ 。

实施例 9: 制备化合物 9



25 第一步: 9b 的制备

在氮气氛围下, 在反应瓶中分别加入 9a (0.60 g, 1.78 mmol) (合成方法见 WO2021158634)、4-(吡啶-1-基甲基)吡啶-1-甲酸叔丁酯 (0.75 g, 2.65 mmol)、RuPhos Pd G3 (0.30 g, 0.36 mmol) 和 RuPhos (0.17 g, 0.36 mmol), 加入 10 mL 甲苯与 1 mol/L LiHMDS 的 THF 溶液 (10.6 mL, 10.6 mmol), 80°C 反应 1.5 h。将反应液冰浴冷却至 0°C, 滴加 10 mL 饱和氯化铵水溶液淬灭反应体系, 用乙酸乙酯萃取 (30 mL×3), 合并有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 所得粗品使用硅胶柱色谱分离提纯 (二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 20:1-10:1), 得到 9b (0.14 g, 收率: 15%)。

第二步: 9c 的三氟乙酸盐的制备

向反应瓶中加入 9b (0.07 g, 0.13 mmol)、1.0 mL 三氟乙酸和 2 mL 二氯甲烷, 室温反应 2 h。

将反应液减压浓缩, 得到粗品 9c 的三氟乙酸盐 (0.07 g)。

第三步: 化合物 9 的制备

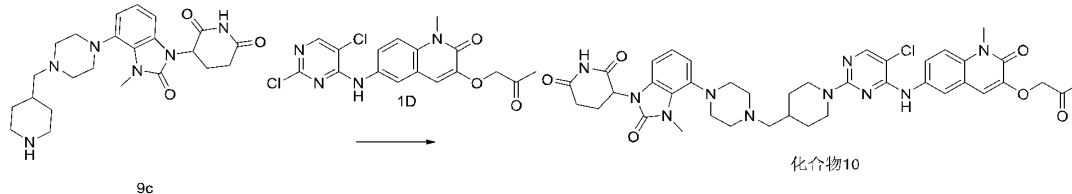
向反应瓶中分别加入粗品 9c 的三氟乙酸盐 (70 mg)、碳酸氢钠 (55 mg, 0.65 mmol) 和 5 mL DMSO, 室温搅拌 0.5 h 后, 加入 **4B** (53 mg, 0.13 mmol) (合成方法参考 WO2021077010) 与 0.11 mL DIPEA, 100°C 反应 7 h。将反应体系冷却至室温, 将反应液过 Pre-HPLC (仪器及制备柱: 采用 Waters 2767 制备液相, 制备柱型号是 SunFire@Prep C18, 5 μ m, 内径 $\times$ 长度 = 19 mm $\times$ 250 mm)。

5 制备方法: 粗品的 DMSO 溶液用 0.45 μ m 滤膜过滤, 制备成样品液。流动相体系: 乙酸铵的水溶液 (5 mmol/L)/乙腈。梯度洗脱方法: 乙腈由 10% 梯度洗脱 70% (洗脱时间 14 min), 冻干得到化合物 9 (22 mg, 收率: 21%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.06 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.99 – 7.89 (m, 2H), 7.82 – 7.71 (m, 1H), 7.54 – 7.44 (m, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.03 – 6.84 (m, 3H), 5.41 – 5.29 (m, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.54 – 4.41 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 3.10 – 2.55 (m, 14H), 2.40 – 1.68 (m, 8H), 1.14 – 0.96 (m, 2H)。

LCMS m/z = 812.3 [M+1]⁺。

15 实施例 10: 制备化合物 10



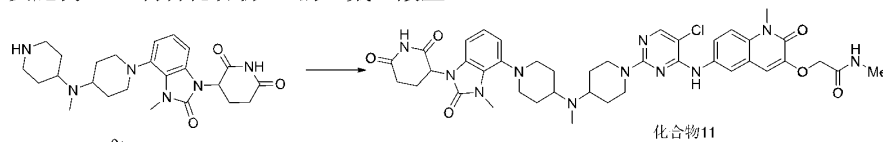
向反应瓶中分别加入粗品 9c 的三氟乙酸盐 (70 mg)、碳酸氢钠 (55 mg, 0.65 mmol) 和 5 mL DMSO, 室温搅拌 0.5 h 后, 加入 1D (51 mg, 0.13 mmol) (合成方法见 WO2021077010) 与 0.11 mL DIPEA, 100°C 搅拌 7 h。将反应体系冷却至室温, 将反应液过 Pre-HPLC (仪器及制备柱: 采用 Waters 2767 制备液相, 制备柱型号是 SunFire@Prep C18, 5 μ m, 内径 $\times$ 长度 = 19 mm $\times$ 250 mm)。

20 制备方法: 粗品的 DMSO 溶液用 0.45 μ m 滤膜过滤, 制备成样品液。流动相体系: 乙酸铵的水溶液 (5 mmol/L)/乙腈。梯度洗脱方法: 乙腈由 10% 梯度洗脱 70% (洗脱时间 18 min), 冻干得到化合物 10 (20 mg, 收率 19%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.06 (br.s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.94 – 7.85 (m, 1H), 7.78 – 7.67 (m, 1H), 7.52 – 7.42 (m, 1H), 7.06 – 6.82 (m, 4H), 5.40 – 5.29 (m, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.56 – 4.42 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 3.11 – 2.55 (m, 11H), 2.35 – 2.10 (m, 7H), 2.06 – 1.93 (m, 1H), 1.88 – 1.70 (m, 3H), 1.15 – 0.97 (m, 2H)。

LCMS m/z = 797.3 [M+1]⁺。

实施例 11: 制备化合物 11 的三氟乙酸盐



30

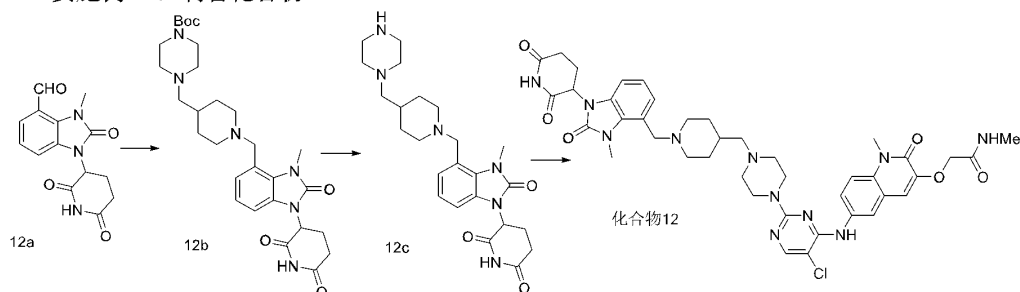
向反应瓶中分别加入上述粗品 2c 的三氟乙酸盐 (0.11 g)、碳酸氢钠 (0.09 g, 1.07 mmol) 和 5

mL DMSO, 室温搅拌 0.5 h 后, 加入 **4B** (0.09 g, 0.22 mmol) (合成方法参考 WO2021077010) 与 0.18 mL DIPEA, 100°C 反应 7 h。将反应体系冷却至室温, 将反应液倒入 50 mL 水中, 过滤, 收集滤饼, 加入 50 mL 二氯甲烷/甲醇 (v/v = 2:1) 的混合溶剂溶解, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 粗品过 Pre-HPLC (仪器及制备柱: 采用 Waters 2767 制备液相, 制备柱型号是 SunFire@Prep C18, 5 μ m, 内径 $\times$ 长度 = 19 mm $\times$ 250 mm)。制备方法: 粗品的 DMSO 溶液用 0.45 μ m 滤膜过滤, 制备成样品液。流动相体系: 水 (含 0.1%TFA)/乙腈。梯度洗脱方法: 乙腈由 10%梯度洗脱 50% (洗脱时间 15 min), 冻干得到化合物 11 的三氟乙酸盐 (24 mg)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.08 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.02 – 7.90 (m, 2H), 7.78 – 7.70 (m, 1H), 7.53 – 7.44 (m, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.04 – 6.86 (m, 3H), 5.41 – 5.31 (m, 1H), 4.70 – 4.56 (m, 4H), 3.86 – 3.48 (m, 8H), 3.28 – 3.15 (m, 2H), 3.04 – 2.56 (m, 13H), 2.25 – 1.47 (m, 9H)。

LCMS m/z = 827.0 $[\text{M}+1]^+$ 。

实施例 12: 制备化合物 12



第一步: 12b 的制备

向反应瓶中分别加入 4-(哌啶-4-基甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯 (0.18 g, 0.64 mmol) (合成方法见 WO2020201080)、12a (0.12 g, 0.41 mmol) (合成方法见 WO2020113233)、0.1 mL 冰醋酸、3 mL 1,2-二氯乙烷与 1 mL DMSO, 室温搅拌 0.5 h 后, 加入三乙酰氧基硼氢化钠 (0.18 g, 0.85 mmol), 室温反应 16 h。向反应体系中加入 10 mL 饱和碳酸氢钠水溶液, 用乙酸乙酯萃取 (20 mL $\times$ 3), 合并有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 粗品用硅胶色谱柱分离纯化 (二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 10:1), 得 12b (95 mg, 收率: 42%)。

LCMS m/z = 555.8 $[\text{M}+1]^+$ 。

第二步: 12c 的三氟乙酸盐的制备

向反应瓶中加入 12b (95 mg, 0.17 mmol)、0.5 mL 三氟乙酸和 2 mL 二氯甲烷, 室温反应 2 h。将反应液减压浓缩, 得到粗品 12c 的三氟乙酸盐 (90 mg)。

第三步: 化合物 12 的制备

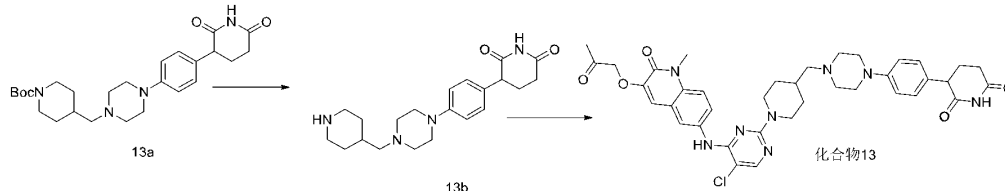
向反应瓶中分别加入上述粗品 12c 的三氟乙酸盐 (90 mg)、碳酸氢钠 (71 mg, 0.85 mmol) 和 5 mL DMSO, 室温搅拌 0.5 h 后, 加入 **4B** (69 mg, 0.17 mmol) 与 0.14 mL DIPEA, 100°C 反应 7 h。将反应体系冷却至室温, 将反应液过 Pre-HPLC (仪器及制备柱: 采用 Waters 2767 制备液相, 制备柱型号是 SunFire@Prep C18, 5 μ m, 内径 $\times$ 长度 = 19 mm $\times$ 250 mm)。制备方法: 粗品的 DMSO 溶液用 0.45 μ m 滤膜过滤, 制备成样品液。流动相体系: 乙酸铵的水溶液 (5 mmol/L)/乙腈。梯度洗脱方法: 乙腈由 10%梯度洗脱 70% (洗脱时间 12 min), 冻干得到化合物 12 (20 mg, 收率: 14%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.83 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.99 – 7.89 (m, 2H), 7.77 – 7.70 (m,

1H), 7.50 – 7.42 (m, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.09 – 7.02 (m, 1H), 6.99 – 6.91 (m, 1H), 6.90 – 6.83 (m, 1H), 5.44 – 5.30 (m, 1H), 4.58 (s, 2H), 3.72 – 3.54 (m, 12H), 2.96 – 2.56 (m, 8H), 2.41 – 2.28 (m, 4H), 2.18 – 1.90 (m, 5H), 1.74 – 1.46 (m, 3H), 1.14 – 0.98 (m, 2H)。

LCMS $m/z = 826.3 [M+1]^+$ 。

5 实施例 13: 制备化合物 13 的三氟乙酸盐



第一步: 13b 的三氟乙酸盐的制备

在 50 mL 反应瓶中, 依次加入 13a (0.10 g, 0.21 mmol) (合成方法见 WO2022133285)、二氯甲烷 (2 mL) 和三氟乙酸 (0.5 mL), 室温反应 1 h。将反应液减压浓缩, 得粗品 13b 的三氟乙酸盐 (0.10 g)。

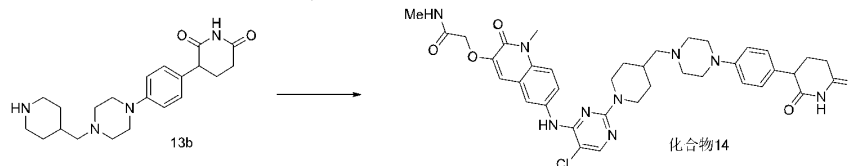
第二步: 化合物 13 的三氟乙酸盐的制备

在 25 mL 反应瓶中, 依次加入上述粗品 13b 的三氟乙酸盐 (0.10 g)、1D (0.075 g, 0.19 mmol) (合成方法见 WO2021077010)、DIPEA (0.31 mL) 与 DMSO (5 mL), 100℃反应 7 h。将反应体系冷却至室温, 将反应液过 Pre-HPLC (仪器及制备柱: 采用 Waters 2767 制备液相, 制备柱型号是 SunFire@Prep C18, 5 μm, 内径×长度 = 19 mm×250 mm)。制备方法: 粗品的 DMSO 溶液用 0.45 μm 滤膜过滤, 制备成样品液。流动相体系: 水 (含 0.1%三氟乙酸)/乙腈。梯度洗脱方法: 乙腈由 10%梯度洗脱 50% (洗脱时间 12 min), 冻干得到化合物 13 的三氟乙酸盐 (15 mg)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.77 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.72 (dd, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.15 – 7.06 (m, 3H), 7.01 – 6.94 (m, 2H), 4.93 – 4.87 (m, 2H), 4.53 – 4.39 (m, 2H), 4.00 – 3.50 (m, 8H), 3.25 – 2.83 (m, 8H), 2.73 – 2.57 (m, 1H), 2.50 – 2.42 (m, 1H), 2.24 – 1.94 (m, 6H), 1.84 – 1.69 (m, 2H), 1.27 – 1.07 (m, 2H)。

LCMS $m/z = 727.3 [M+1]^+$ 。

实施例 14: 制备化合物 14 的三氟乙酸盐



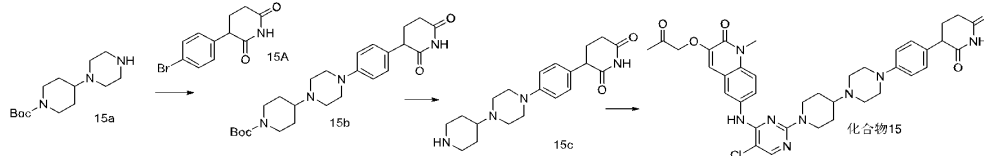
在 25 mL 反应瓶中, 依次加入上述粗品 13b 的三氟乙酸盐 (0.10 g)、4B (0.078 g, 0.19 mmol)、DIPEA (0.31 mL) 与 DMSO (5 mL), 100℃反应 7 h。将反应体系冷却至室温, 将反应液过 Pre-HPLC (仪器及制备柱: 采用 Waters 2767 制备液相, 制备柱型号是 SunFire@Prep C18, 5 μm, 内径×长度 = 19 mm×250 mm)。制备方法: 粗品的 DMSO 溶液用 0.45 μm 滤膜过滤, 制备成样品液。流动相体系: 水 (含 0.1%三氟乙酸)/乙腈。梯度洗脱方法: 乙腈由 10%梯度洗脱 50% (洗脱时间 13 min), 冻干得到化合物 14 的三氟乙酸盐 (20 mg)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.78 (s, 1H), 9.00 – 8.91 (m, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.01 – 7.88 (m,

2H), 7.74 (dd, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.16 – 7.06 (m, 3H), 7.02 – 6.93 (m, 2H), 4.59 (s, 2H), 4.55 – 4.40 (m, 2H), 3.87 – 3.72 (m, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.65 – 3.54 (m, 2H), 3.26 – 2.84 (m, 8H), 2.71 – 2.58 (m, 4H), 2.49 – 2.41 (m, 1H), 2.23 – 2.08 (m, 2H), 2.07 – 1.95 (m, 1H), 1.85 – 1.71 (m, 2H), 1.27 – 1.11 (m, 2H)。

LCMS $m/z = 742.3 [M+1]^+$ 。

5 实施例 15: 制备化合物 15



第一步: 15b 的制备

向反应瓶中分别加入 15A (合成方法见 WO2017197046) (0.30 g, 1.12 mmol)、15a (合成方法见 WO2022019597) (0.30 g, 1.11 mmol) 与 10 mL 甲苯, 氮气保护下依次加入 RuPhos (0.10 g, 0.21 mmol)、RuPhos Pd G3 (0.19 g, 0.227 mmol)、1 mol/L LiHMDS 的 THF 溶液 (6.72 mL, 6.72 mmol), 80°C 反应 1.5 h。将反应液冷却至室温, 加入 15 mL 饱和氯化铵水溶液, 用乙酸乙酯萃取 (10 mL×3), 合并有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 粗品用硅胶色谱柱分离纯化 (二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 10:1), 得 15b (0.23 g, 收率: 45%)。

LCMS $m/z = 457.6 [M+1]^+$ 。

15 第二步: 15c 的三氟乙酸盐的制备

向反应瓶中加入 15b (0.28 g, 0.61 mmol)、1.5 mL 三氟乙酸和 5 mL 二氯甲烷, 室温反应 2 h。将反应液减压浓缩, 得到粗品 15c 的三氟乙酸盐 (0.30 g)。

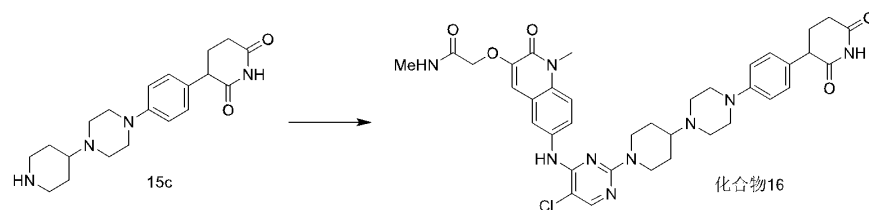
第三步: 化合物 15 的制备

向反应瓶中分别加入上述粗品 15c 的三氟乙酸盐 (0.15 g)、DIPEA (0.54 g, 4.2 mmol) 和 5 mL DMSO, 室温搅拌 0.5 h 后, 加入 1D (0.15 g, 0.38 mmol) (合成方法参考 WO2021077010), 100°C 反应 7 h。将反应体系冷却至室温, 将反应液过 Pre-HPLC (仪器及制备柱: 采用 Waters 2767 制备液相, 制备柱型号是 SunFire@Prep C18, 5 μ m, 内径×长度 = 19 mm×250 mm)。制备方法: 粗品的 DMSO 溶液用 0.45 μ m 滤膜过滤, 制备成样品液。流动相体系: 乙酸铵的水溶液 (5 mmol/L)/乙腈。梯度洗脱方法: 乙腈由 10% 梯度洗脱 70% (洗脱时间 12 min), 冻干得到化合物 15 (10 mg, 收率: 4%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.74 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.94 – 7.86 (m, 1H), 7.70 (dd, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.08 – 6.99 (m, 3H), 6.93 – 6.82 (m, 2H), 4.90 (s, 2H), 4.60 – 4.40 (m, 2H), 3.76 – 3.64 (m, 4H), 3.14 – 3.04 (m, 4H), 2.92 – 2.77 (m, 2H), 2.71 – 2.56 (m, 5H), 2.49 – 2.39 (m, 2H), 2.24 – 1.94 (m, 5H), 1.89 – 1.75 (m, 2H), 1.52 – 1.20 (m, 2H)。

LCMS $m/z = 713.8 [M+1]^+$ 。

30 实施例 16: 制备化合物 16

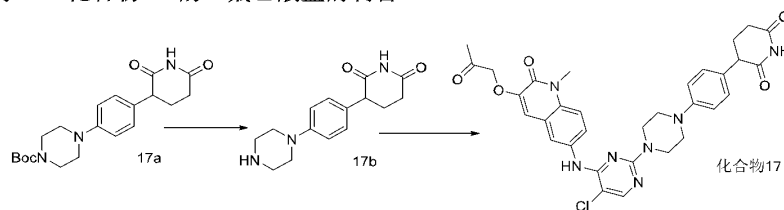


向反应瓶中分别加入上述粗品 15c 的三氟乙酸盐 (0.15 g)、DIPEA (0.54 g, 4.2 mmol) 和 5 mL DMSO, 室温搅拌 0.5 h 后, 加入 **4B** (0.15 g, 0.37 mmol) (合成方法参考 WO2021077010), 100℃ 反应 7 h。将反应体系冷却至室温, 将反应液过 Pre-HPLC (仪器及制备柱: 采用 Waters 2767 制备液相, 制备柱型号是 SunFire@Prep C18, 5 μm, 内径×长度 = 19 mm×250 mm)。制备方法: 粗品的 DMSO 溶液用 0.45 μm 滤膜过滤, 制备成样品液。流动相体系: 乙酸铵的水溶液 (5 mmol/L)/乙腈。梯度洗脱方法: 乙腈由 10%梯度洗脱 70% (洗脱时间 12 min), 冻干得到化合物 16 (15 mg, 收率: 6%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.75 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.07 – 7.89 (m, 3H), 7.80 – 7.72 (m, 1H), 7.52 – 7.45 (m, 1H), 7.18 – 6.98 (m, 3H), 6.94 – 6.82 (m, 2H), 4.63 – 4.42 (m, 4H), 3.77 – 3.61 (m, 4H), 3.15 – 3.03 (m, 4H), 2.94 – 2.80 (m, 2H), 2.73 – 2.56 (m, 8H), 2.55 – 2.38 (m, 2H), 2.20 – 1.92 (m, 2H), 1.90 – 1.80 (m, 2H), 1.54 – 1.18 (m, 2H)。

LCMS *m/z* = 728.3 [M+1]⁺。

实施例 17: 化合物 17 的三氟乙酸盐的制备



15

第一步: 17b 的三氟乙酸盐的制备

在 50 mL 反应瓶中, 依次加入 17a (0.22 g, 0.59 mmol) (合成方法参考 WO2022133285)、二氯甲烷 (2 mL) 和三氟乙酸 (1.0 mL), 室温反应 1 h。将反应体系减压浓缩, 得粗品 17b 的三氟乙酸盐 (0.22 g)。

第二步: 化合物 17 的三氟乙酸盐的制备

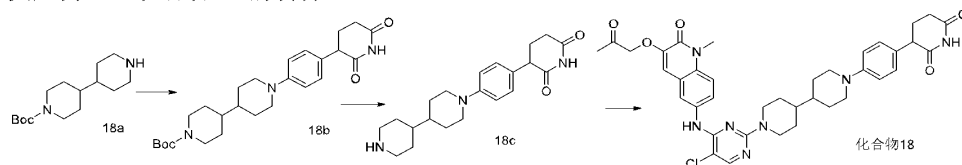
在 25 mL 反应瓶中, 依次加入上述粗品 17b 的三氟乙酸盐 (0.11 g)、1D (0.11 g, 0.28 mmol) (合成方法参考 WO2021077010)、DIPEA (0.46 mL) 与 DMSO (5 mL), 100℃ 反应 7 h。将反应体系冷却至室温, 将反应液过 Pre-HPLC (仪器及制备柱: 采用 Waters 2767 制备液相, 制备柱型号是 SunFire@Prep C18, 5 μm, 内径×长度 = 19 mm×250 mm)。制备方法: 粗品的 DMSO 溶液用 0.45 μm 滤膜过滤, 制备成样品液。流动相体系: 水 (含 0.1%三氟乙酸)/乙腈。梯度洗脱方法: 乙腈由 10%梯度洗脱 50% (洗脱时间 11 min), 冻干得到化合物 17 的三氟乙酸盐 (10 mg)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.75 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.71 (dd, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.13 – 7.03 (m, 3H), 7.00 – 6.92 (m, 2H), 4.91 (s, 2H), 3.84 – 3.70 (m, 5H), 3.68 (s, 3H), 3.24 – 3.13 (m, 4H), 2.71 – 2.56 (m, 1H), 2.50 – 2.41 (m, 1H), 2.24 – 1.95 (m, 5H)。

LCMS *m/z* = 630.2 [M+1]⁺。

30

实施例 18: 化合物 18 的制备

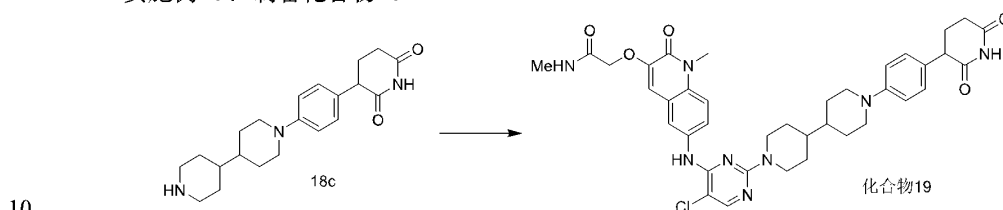


化合物 18 以化合物 18a 为原料, 参照实施例 15 的合成方法得到。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.74 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.94 – 7.88 (m, 1H), 7.71 (dd, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.07 – 6.97 (m, 3H), 6.93 – 6.83 (m, 2H), 4.90 (s, 2H), 4.60 – 4.45 (m, 2H), 3.78 – 3.61 (m, 6H), 2.84 – 2.51 (m, 5H), 2.49 – 2.40 (m, 1H), 2.25 – 1.92 (m, 5H), 1.85 – 1.65 (m, 4H), 1.46 – 1.02 (m, 6H)。

LCMS m/z = 356.7 $[\text{M}/2+1]^+$ 。

实施例 19: 制备化合物 19



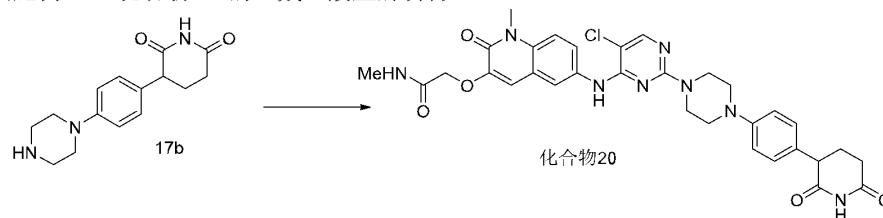
10

向反应瓶中分别加入上述粗品 18c 的三氟乙酸盐 (0.15 g)、DIPEA (0.39 g, 3.02 mmol) 和 5 mL DMSO, 室温搅拌 0.5 h 后, 加入 **4B** (0.11 g, 0.27 mmol), 100°C 反应 7 h。将反应体系冷却至室温, 将反应液过 Pre-HPLC (仪器及制备柱: 采用 Waters 2767 制备液相, 制备柱型号是 SunFire@Prep C18, 5 μm , 内径 $\times$ 长度 = 19 mm $\times$ 250 mm)。制备方法: 粗品的 DMSO 溶液用 0.45 μm 滤膜过滤, 制备成样品液。流动相体系: 乙酸铵的水溶液 (5 mmol/L)/乙腈。梯度洗脱方法: 乙腈由 10% 梯度洗脱 70% (洗脱时间 12 min), 冻干得到化合物 19 (15 mg, 收率: 8%)。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.83 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.02 – 7.88 (m, 2H), 7.74 (dd, 1H), 7.54 – 7.46 (m, 1H), 7.34 – 6.95 (m, 5H), 4.58 (s, 2H), 4.55 – 4.42 (m, 2H), 3.90 – 3.77 (m, 1H), 3.73 – 3.57 (m, 5H), 3.25 – 2.95 (m, 2H), 2.94 – 2.76 (m, 2H), 2.74 – 2.57 (m, 4H), 2.50 – 2.42 (m, 1H), 2.27 – 2.10 (m, 1H), 2.07 – 1.95 (m, 1H), 1.95 – 1.82 (m, 2H), 1.82 – 1.70 (m, 2H), 1.60 – 1.27 (m, 4H), 1.25 – 1.05 (m, 2H)。

20

实施例 20: 化合物 20 的三氟乙酸盐的制备



在 25 mL 反应瓶中, 依次加入粗品 17b 的三氟乙酸盐 (0.11 g)、**4B** (0.11 g, 0.27 mmol)、DIPEA (0.46 mL) 与 DMSO (5 mL), 100°C 反应 7 h。将反应体系冷却至室温, 将反应液过 Pre-HPLC (仪器及制备柱: 采用 Waters 2767 制备液相, 制备柱型号是 SunFire@Prep C18, 5 μm , 内径 $\times$ 长度 = 19

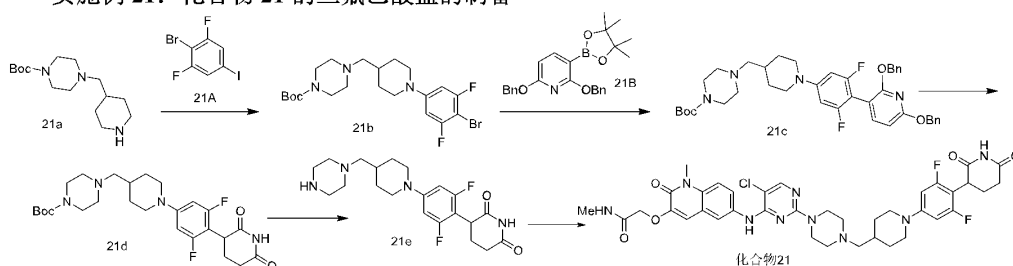
25

mm×250 mm)。制备方法：粗品的 DMSO 溶液用 0.45 μm 滤膜过滤，制备成样品液。流动相体系：水（含 0.1% 三氟乙酸）/乙腈。梯度洗脱方法：乙腈由 10% 梯度洗脱 50%（洗脱时间 13 min），冻干得到化合物 20 的三氟乙酸盐（18 mg）。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.76 (s, 1H), 9.21 – 9.07 (m, 1H), 8.17 – 8.10 (m, 1H), 8.03 – 7.92 (m, 2H), 7.75 (dd, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.13 – 7.04 (m, 2H), 7.03 – 6.94 (m, 2H), 4.60 (s, 2H), 4.00 – 3.68 (m, 8H), 3.28 – 3.15 (m, 4H), 2.72 – 2.57 (m, 4H), 2.50 – 2.39 (m, 1H), 2.22 – 1.94 (m, 2H)。

LCMS $m/z = 645.2$ $[\text{M}+1]^+$ 。

实施例 21：化合物 21 的三氟乙酸盐的制备



第一步：21b 的制备

将 21a (2.93 g, 10.34 mmol)、碳酸钾 (6.49 g, 46.96 mmol)、21A (3.0 g, 9.41 mmol)、L-脯氨酸 (0.43 g, 3.73 mmol) 和 CuI (0.36 g, 1.89 mmol) 加入到反应瓶中，加入 DMSO (80 mL)，置换氮气三次，90℃ 反应 12 h。将反应液冷却到室温，加入乙酸乙酯 (100 mL) 和水 (100 mL)，水相用乙酸乙酯萃取 (20 mL×2)，合并有机相，无水硫酸钠干燥，减压浓缩，粗品用硅胶色谱柱分离提纯（石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 100:1-1:1），得到 21b (2.0 g, 收率：45%)。

LCMS $m/z = 474.6$ $[\text{M}+1]^+$ 。

第二步：21c 的制备

将 21b (1.50 g, 3.16 mmol)、21B (合成方法见 WO2021262812) (1.45 g, 3.47 mmol)、Pd(dppf)Cl₂·DCM (CAS: 95464-05-4) (0.26 g, 0.32 mmol) 和碳酸铯 (2.06 g, 6.32 mmol) 加入到反应瓶中，加入 1,4-二氧六环 (10 mL) 和水 (2 mL)，置换氮气三次，100℃ 反应 20 h。将反应液冷却到室温，加入 100 mL 水和 100 mL 乙酸乙酯，分液，水相用乙酸乙酯萃取 (20 mL×2)，合并有机相，有机相用 20 mL 饱和氯化钠水溶液洗涤，无水硫酸钠干燥，减压浓缩，粗品用硅胶柱色谱分离提纯（石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 1:0-20:1），得到 21c (0.85 g, 收率：39%)。

LCMS $m/z = 685.4$ $[\text{M}+1]^+$ 。

第三步：21d 的制备

将 21c (450 mg, 0.66 mmol)、10% 钨碳 (330 mg) 和甲醇 (15 mL) 依次加入到反应瓶中，置换氢气三次，置于氢气氛围下 45℃ 反应 20 h。将反应体系冷却至室温，抽滤，将滤液减压浓缩，得到粗品 21d (0.30 g)。

LCMS $m/z = 507.3$ $[\text{M}+1]^+$ 。

第四步：21e 的三氟乙酸盐的制备

将上述粗品 21d (150 mg) 溶于二氯甲烷 (4 mL)，加入三氟乙酸 (2 mL)，室温反应 3 h。将反

应体系减压浓缩, 得到粗品 21e 的三氟乙酸盐 (160 mg)。

LCMS $m/z = 407.5 [M+1]^+$ 。

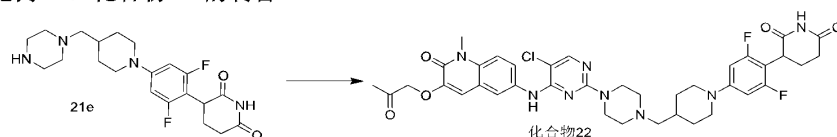
第五步: 化合物 21 的三氟乙酸盐的制备

向反应瓶中分别加入上述粗品 21e 的三氟乙酸盐 (78 mg)、DIPEA (200 mg, 1.55 mmol) 和 15 mL DMSO, 加入 4B (61 mg, 0.15 mmol), 100℃ 反应 7 h。将反应体系冷却至室温, 粗品过 Pre-HPLC (仪器及制备柱: 采用 Waters 2767 制备液相, 制备柱型号是 SunFire@Prep C18, 5 μ m, 内径×长度 = 19 mm×250 mm)。制备方法: 粗品的 DMSO 溶液用 0.45 μ m 滤膜过滤, 制备成样品液。流动相体系: 水 (含 0.1%TFA)/乙腈。梯度洗脱方法: 乙腈由 10%梯度洗脱 50% (洗脱时间 15 min), 冻干得到化合物 21 的三氟乙酸盐 (15 mg)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.86 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.01 – 7.87 (m, 2H), 7.72 (dd, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.71 – 6.59 (m, 2H), 4.59 (s, 2H), 4.55 – 4.40 (m, 2H), 4.10 – 4.00 (m, 1H), 3.87 – 3.75 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.63 – 3.51 (m, 2H), 3.41 – 3.23 (m, 2H), 3.14 – 2.97 (m, 4H), 2.86 – 2.71 (m, 3H), 2.66 (d, 3H), 2.56 – 2.51 (m, 1H), 2.20 – 1.70 (m, 5H), 1.37 – 1.15 (m, 2H)。

LCMS $m/z = 778.8 [M+1]^+$ 。

实施例 22: 化合物 22 的制备

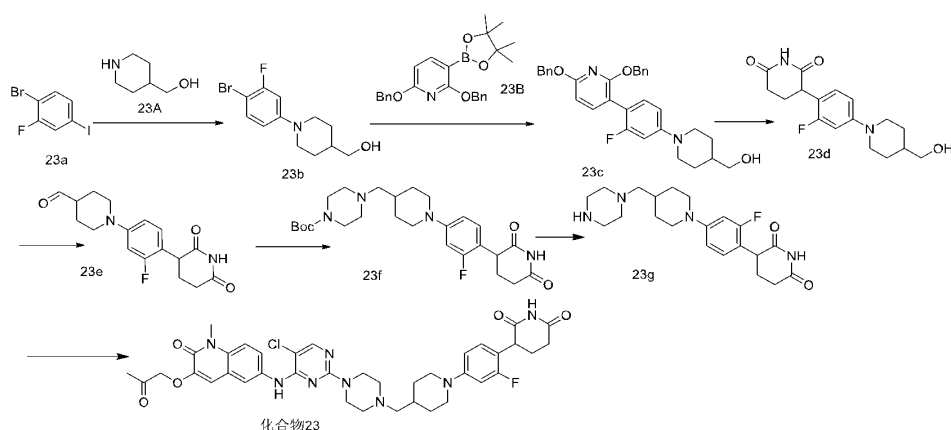


向反应瓶中分别加入上述粗品 21e 的三氟乙酸盐 (78 mg)、DIPEA (200 mg, 1.55 mmol) 和 15 mL DMSO, 加入 1D (60 mg, 0.15 mmol) (合成方法参考 WO2021077010), 100℃ 反应 7 h。将反应体系冷却至室温, 将反应液过 Pre-HPLC (仪器及制备柱: 采用 Waters 2767 制备液相, 制备柱型号是 SunFire@Prep C18, 5 μ m, 内径×长度 = 19 mm×250 mm)。制备方法: 粗品的 DMSO 溶液用 0.45 μ m 滤膜过滤, 制备成样品液。流动相体系: 乙酸铵的水溶液 (5 mmol/L)/乙腈。梯度洗脱方法: 乙腈由 10%梯度洗脱 70% (洗脱时间 12 min), 冻干得到化合物 22 (4.5 mg, 收率: 4%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.85 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.93 – 7.86 (m, 1H), 7.70 (dd, 1H), 7.50 – 7.42 (m, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.70 – 6.53 (m, 2H), 4.91 (s, 2H), 4.09 – 3.98 (m, 1H), 3.81 – 3.70 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.65 – 3.58 (m, 4H), 2.85 – 2.64 (m, 4H), 2.44 – 2.30 (m, 4H), 2.24 – 1.90 (m, 7H), 1.85 – 1.67 (m, 3H), 1.20 – 1.05 (m, 2H)。

LCMS $m/z = 763.9 [M+1]^+$ 。

实施例 23: 化合物 23 的制备



第一步：23b 的制备

在反应瓶中加入 23A (1.5 g, 13.02 mmol)、碳酸钾 (3.6 g, 26.05 mmol)、23a (3.92 g, 13.03 mmol)、L-脯氨酸 (0.6 g, 5.21 mmol) 和 CuI (0.5 g, 2.63 mmol)，加入 DMSO (30 mL)，置换氮气三次，

5 50℃ 反应 16 h。将反应液冷却至室温，加入 50 mL 水，用乙酸乙酯萃取 (30 mL×3)，有机相用无水硫酸钠干燥，减压浓缩，粗品用硅胶色谱柱分离纯化 (石油醚:乙酸乙酯 (v/v) = 3:2)，得 23b (2.5 g，产率：67%)。

LCMS $m/z = 288.3 [M+1]^+$ 。

第二步：23c 的制备

10 氮气保护下，向反应瓶中加入 23b (2.5 g, 8.70 mmol)、23B (合成方法见 WO2021262812) (12.68 g, 30.34 mmol)、Pd(dppf)Cl₂·DCM (CAS: 95464-05-4) (0.71 g, 0.87 mmol) 和碳酸铯 (11.31 g, 34.71 mmol)，加入 40 mL 1,4-二氧六环和 8 mL 水，置换氮气三次，100℃ 反应 6 h。将反应液冷却至室温，加入 30 mL 水，用乙酸乙酯萃取 (50 mL×3)，有机相用无水硫酸钠干燥，减压浓缩，粗品用硅胶色谱柱分离提纯 (石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 1:1)，得 23c (3.2 g，收率：74%)。

15 LCMS $m/z = 499.3 [M+1]^+$ 。

第三步：23d 的制备

将 23c (3.2 g, 6.42 mmol) 和 10%钯碳 (3 g) 加入到 100 mL THF 中，置换氢气三次，置于氢气氛围下室温反应 16 h。将反应体系垫硅藻土过滤，将滤液减压浓缩，粗品用硅胶色谱柱分离提纯 (二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 20:1)，得到 23d (0.91 g，收率：44%)。

20 LCMS $m/z = 321.4 [M+1]^+$ 。

第四步：23e 的制备

将 23d (0.30 g, 0.94 mmol) 溶于 DMSO (3 mL) 中，加入 2-碘酰基苯甲酸 (0.42 g, 1.50 mmol)，50℃ 反应 2 h。将反应液冷却至室温，加入 30 mL 水，用乙酸乙酯萃取 (30 mL×3)，有机相用无水硫酸钠干燥，减压浓缩，得到粗品 23e (0.28 g)。

25 LCMS $m/z = 319.3 [M+1]^+$ 。

第五步：23f 的制备

将上述粗品 23e (0.28 g) 溶于 1,2-二氯乙烷 (30 mL)，加入哌嗪-1-甲酸叔丁酯 (0.25 g, 1.34 mmol)，加入 0.33 mL 乙酸，室温搅拌 1 h 后，加入三乙酰氧基硼氢化钠 (0.56 g, 2.64 mmol)，室

温反应 16 h。向反应液中缓慢加入 50 mL 饱和碳酸氢钠水溶液, 用 30 mL 二氯甲烷萃取, 有机相用 50 mL 饱和氯化钠水溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 粗品用硅胶柱色谱分离提纯 (二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 10:1), 得到 23f (0.33 g, 收率: 50%)。

LCMS $m/z = 489.3 [M+1]^+$ 。

5 第六步: 23g 的三氟乙酸盐的制备

将 23f (330 mg, 0.676 mmol) 溶于二氯甲烷 (4 mL), 加入三氟乙酸 (2 mL), 室温反应 3 h。将反应液减压浓缩, 得到粗品 23g 的三氟乙酸盐 (340 mg)。

LCMS $m/z = 389.3 [M+1]^+$ 。

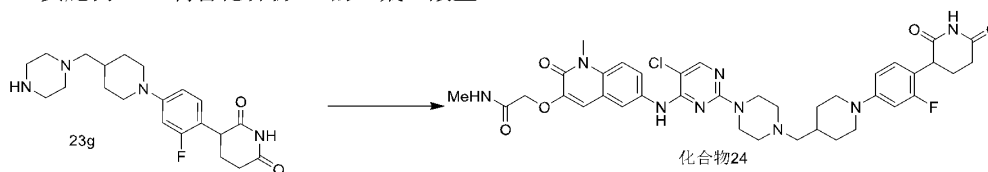
第七步: 化合物 23 的制备

- 10 向反应瓶中分别加入上述粗品 23g 的三氟乙酸盐 (150 mg)、DIPEA (301 mg, 2.33 mmol) 和 10 mL DMSO, 加入 1D (100 mg, 0.25 mmol) (合成方法参考 WO2021077010), 100℃ 反应 7 h。将反应体系冷却至室温, 将反应液过 Pre-HPLC (仪器及制备柱: 采用 Waters 2767 制备液相, 制备柱型号是 SunFire@Prep C18, 5 μ m, 内径×长度 = 19 mm×250 mm)。制备方法: 粗品的 DMSO 溶液用 0.45 μ m 滤膜过滤, 制备成样品液。流动相体系: 乙酸铵的水溶液 (5 mmol/L)/乙腈。梯度洗脱方法: 乙腈由 10% 梯度洗脱 70% (洗脱时间 12 min), 冻干得到化合物 23 (24 mg, 收率: 13%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.78 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.70 (dd, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.12 – 7.00 (m, 2H), 6.77 – 6.63 (m, 2H), 4.91 (s, 2H), 3.93 – 3.82 (m, 1H), 3.77 – 3.55 (m, 9H), 2.78 – 2.60 (m, 3H), 2.58 – 2.45 (m, 1H), 2.44 – 2.30 (m, 4H), 2.25 – 2.06 (m, 6H), 2.03 – 1.90 (m, 1H), 1.85 – 1.63 (m, 3H), 1.28 – 1.08 (m, 2H)。

- 20 LCMS $m/z = 745.3 [M+1]^+$ 。

实施例 24: 制备化合物 24 的三氟乙酸盐



向反应瓶中分别加入上述粗品 23g 的三氟乙酸盐 (140 mg)、DIPEA (301 mg, 2.33 mmol) 和 10 mL DMSO, 加入 4B (100 mg, 0.24 mmol), 100℃ 反应 7 h。将反应体系冷却至室温, 将反应液过 Pre-HPLC (仪器及制备柱: 采用 Waters 2767 制备液相, 制备柱型号是 SunFire@Prep C18, 5 μ m, 内径×长度 = 19 mm×250 mm)。制备方法: 粗品的 DMSO 溶液用 0.45 μ m 滤膜过滤, 制备成样品液。流动相体系: 水 (含 0.1% TFA)/乙腈。梯度洗脱方法: 乙腈由 10% 梯度洗脱 50% (洗脱时间 15 min), 冻干得到化合物 24 的三氟乙酸盐 (50 mg)。

- 30 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.80 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.00 – 7.86 (m, 2H), 7.72 (dd, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.13 – 7.03 (m, 1H), 6.82 – 6.68 (m, 2H), 4.62 – 4.38 (m, 4H), 3.94 – 3.83 (m, 1H), 3.83 – 3.70 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.64 – 3.50 (m, 2H), 3.40 – 3.22 (m, 2H), 3.15 – 2.95 (m, 4H), 2.80 – 2.60 (m, 6H), 2.57 – 2.47 (m, 1H), 2.25 – 1.89 (m, 3H), 1.88 – 1.73 (m, 2H), 1.43 – 1.20 (m, 2H)。

LCMS $m/z = 760.8 [M+1]^+$ 。

将化合物 24 的三氟乙酸盐进行手性拆分, 分别得到手性异构体 1 和手性异构体 2。拆分条件如下:

1. 仪器: Waters 150 Prep-SFC E; 色谱柱: Chiralcel AD column。
2. 样品用乙腈溶解, 用 0.45 μm 滤头过滤, 制成样品液。
- 5 3. 制备色谱条件: a. 流动相由 A 和 B 体系组成: 流动相 A: CO_2 ; 流动相 B: 含 0.1% 氨水的甲醇/乙腈的混合溶剂; b. 等梯度洗脱, 流动相 B 含量为 65%; c. 流量为 100 mL/min。

手性分析方法:

1. 仪器: SHIMAZU LC-30AD; 色谱柱: Chiral AD column。
2. 分析色谱条件: a. 流动相由 A 和 B 体系组成: 流动相 A: CO_2 ; 流动相 B: 0.05% 二乙胺的异丙醇和乙腈溶液; b. 等梯度洗脱, 流动相 B 含量为 60%; c. 流量为 3 mL/min。

出峰时间: 手性异构体 1: 1.028 min, 手性异构体 2: 1.431 min。

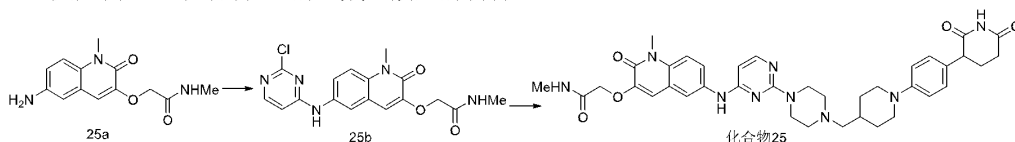
手性异构体 1 的核磁表征:

- ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.77 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.20 – 8.00 (m, 1H), 7.98 – 7.87 (m, 2H), 7.74 (dd, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.17 – 7.00 (m, 2H), 6.75 – 6.62 (m, 2H), 4.58 (s, 2H), 3.94 – 3.82 (m, 1H), 3.76 – 3.58 (m, 9H), 2.80 – 2.59 (m, 6H), 2.56 – 2.45 (m, 1H), 2.44 – 2.32 (m, 4H), 2.25 – 2.05 (m, 3H), 2.03 – 1.88 (m, 1H), 1.86 – 1.64 (m, 3H), 1.30 – 1.10 (m, 2H).

手性异构体 2 的核磁表征:

- ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.77 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.20 – 8.00 (m, 1H), 7.98 – 7.87 (m, 2H), 7.74 (dd, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.17 – 7.00 (m, 2H), 6.75 – 6.62 (m, 2H), 4.58 (s, 2H), 3.94 – 3.82 (m, 1H), 3.76 – 3.58 (m, 9H), 2.80 – 2.59 (m, 6H), 2.56 – 2.45 (m, 1H), 2.44 – 2.32 (m, 4H), 2.25 – 2.05 (m, 3H), 2.03 – 1.88 (m, 1H), 1.86 – 1.64 (m, 3H), 1.30 – 1.10 (m, 2H).

实施例 25: 化合物 25 的三氟乙酸盐的制备



第一步: 25b 的制备

- 25 在 50 mL 反应瓶中, 分别加入 25a (0.3 g, 1.15 mmol) (合成方法见 WO2019119138)、2,4-二氯嘧啶 (0.21 g, 1.41 mmol)、DIPEA (0.45 g, 3.48 mmol) 和 DMF (5 mL), 置换氮气三次, 80°C 反应 2 h。将反应体系冷却至室温, 析出固体, 过滤, 将滤饼用 6 mL 二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 2:1 的混合溶剂洗涤, 将滤饼减压干燥, 得 25b (0.23 g, 收率: 54%)。

LCMS m/z = 374.1 $[\text{M}+1]^+$ 。

- 30 第二步: 化合物 25 的三氟乙酸盐的制备

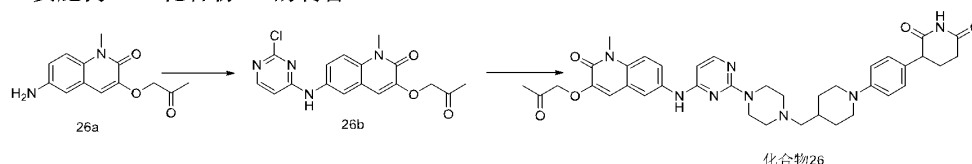
- 向反应瓶中分别加入上述粗品 8c 的三氟乙酸盐 (70 mg)、25b (71 mg, 0.19 mmol)、DIPEA (0.12 g, 0.93 mmol) 和 DMSO (5 mL), 置换氮气三次, 100°C 反应 16 h。将反应体系冷却至室温, 将反应液过 Pre-HPLC (仪器及制备柱: 采用 Waters 2767 制备液相, 制备柱型号是 SunFire@Prep C18, 5 μm , 内径×长度 = 19 mm×250 mm)。制备方法: 粗品的 DMSO 溶液用 0.45 μm 滤膜过滤, 35 制备成样品液。流动相体系: 水 (含 0.1% 三氟乙酸)/乙腈。梯度洗脱方法: 乙腈由 10% 梯度洗脱

50% (洗脱时间 20 min), 冻干得到化合物 25 的三氟乙酸盐 (10.0 mg)。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.36 (s, 1H), 8.01 – 7.88 (m, 3H), 7.67 (dd, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.07 – 6.99 (m, 2H), 6.93 – 6.84 (m, 2H), 6.05 (d, 1H), 4.58 (s, 2H), 3.76 – 3.62 (m, 10H), 2.71 – 2.57 (m, 6H), 2.49 – 2.38 (m, 5H), 2.26 – 1.94 (m, 4H), 1.90 – 1.60 (m, 3H), 1.33 – 1.12 (m, 2H)。

5 LCMS $m/z = 355.0$ $[\text{M}/2+1]^+$ 。

实施例 26: 化合物 26 的制备

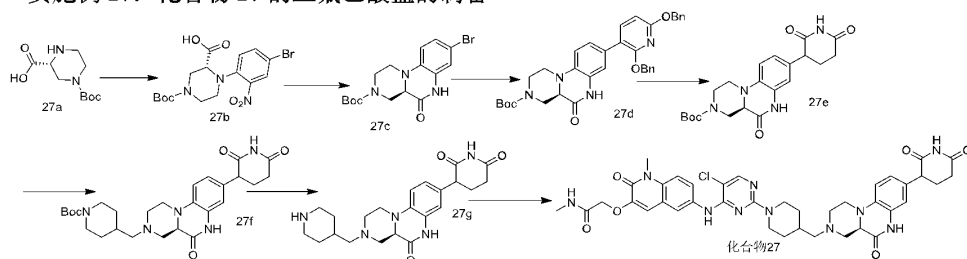


化合物 26 以 26a (合成方法见 WO2021077010) 为原料, 参照实施例 25 的合成方法得到。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.75 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.66 (dd, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.08 – 6.98 (m, 3H), 6.93 – 6.84 (m, 2H), 6.04 (d, 1H), 4.91 (s, 2H), 3.80 – 3.58 (m, 10H), 2.72 – 2.57 (m, 3H), 2.50 – 2.35 (m, 5H), 2.26 – 1.94 (m, 7H), 1.90 – 1.61 (m, 3H), 1.33 – 1.14 (m, 2H)。

LCMS $m/z = 693.4$ $[\text{M}+1]^+$ 。

实施例 27: 化合物 27 的三氟乙酸盐的制备



15

第一步: 27b 的制备

向反应瓶中加入 27a (5.00 g, 21.71 mmol)、4-溴-1-氟-2-硝基苯 (7.16 g, 32.55 mmol)、碳酸铯 (21.22 g, 65.13 mmol) 和 30 mL DMSO, 110℃ 反应 2 h。将反应液冷却至室温, 加入 50 mL 乙酸乙酯和 50 mL 水, 用 3 mol/L 盐酸调 pH 至 5, 分液, 水相用乙酸乙酯萃取 (20 mL×2), 合并有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 粗品用硅胶色谱柱分离纯化 (石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 1:1), 得 27b (7.6 g, 收率: 81%)。

20

第二步: 27c 的制备

向反应瓶中加入 27b (6.60 g, 15.34 mmol)、锌粉 (5.02 g, 77.234 mmol)、氯化铵 (8.21 g, 153.48 mmol) 和 80 mL 乙醇, 回流反应 4 h。将反应液冷却至室温, 垫硅藻土过滤, 将滤液减压浓缩, 加入 50 mL 乙酸乙酯和 50 mL 水, 分液, 水相用乙酸乙酯萃取 (20 mL×2), 合并有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 粗品用硅胶色谱柱分离纯化 (石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 3:1), 得 27c (2.30 g, 收率: 39%)。

25

第三步: 27d 的制备

向反应瓶中分别加入 27c (1.40 g, 3.66 mmol)、20 mL 1,4-二氧六环和 5 mL 水, 氮气保护下加入 2,6-双(苯氧基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环硼戊-2-基)吡啶 (4.58 g, 10.98 mmol) (合成方法

30

见 WO2021262812)、碳酸铯 (3.58 g, 10.99 mmol) 和 Pd(dppf)Cl₂ (0.27 g, 0.37 mmol), 置换氮气三次, 100°C 反应 16 h。将反应体系冷却至室温, 垫硅藻土过滤, 向滤液中加入 50 mL 乙酸乙酯和 50 mL 水, 水相用乙酸乙酯萃取 (20 mL×3), 合并有机相, 有机相用 20 mL 饱和氯化钠水溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 粗品用硅胶色谱柱分离提纯 (石油醚:乙酸乙酯 (v/v) = 2:1), 得 27d (2.0 g, 收率: 92%)。

第四步: 27e 的制备

向反应瓶中分别加入 27d (2.0 g, 3.37 mmol)、40 mL THF 和 10% Pd/C (1.00 g), 置换氢气三次, 置于氢气氛围下室温反应 16 h。将反应体系垫硅藻土过滤, 将滤液减压浓缩, 粗品用硅胶色谱柱分离提纯 (二氯甲烷:甲醇 (v/v) = 10:1), 得 27e (0.85 g, 收率: 61%)。

第五步: 27f 的制备

向反应瓶中加入 27e (0.30 g, 0.72 mmol)、1.5 mL 三氟乙酸和 5 mL 二氯甲烷, 室温反应 2 h。将反应液减压浓缩, 加入三乙胺调 pH 至 7, 减压浓缩, 向残余物中加入 6 mL THF, 依次加入 4-甲酰基哌啶-1-甲酸叔丁酯 (0.20 g, 0.94 mmol)、0.5 mL 乙酸和三乙酰氧基硼氢化钠 (0.31 g, 1.46 mmol), 室温反应 16 h。向反应液加入 10 mL 乙酸乙酯和 10 mL 饱和碳酸氢钠水溶液, 水相用乙酸乙酯萃取 (5 mL×3), 合并有机相, 有机相用 10 mL 饱和氯化钠水溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 粗品用硅胶色谱柱分离提纯 (二氯甲烷:甲醇 (v/v) = 20:1), 得 27f (0.31 g, 收率: 84%)。

LCMS m/z = 512.3 [M+1]⁺。

第六步: 27g 的三氟乙酸盐的制备

向反应瓶中加入 27f (0.31 g, 0.61 mmol)、1.5 mL 三氟乙酸和 5 mL 二氯甲烷, 室温反应 2 h。将反应液减压浓缩, 得到粗品 27g 的三氟乙酸盐 (0.38 g)。

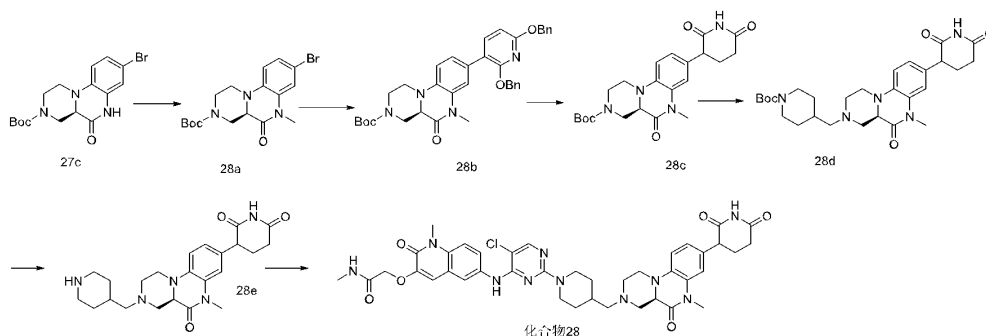
第七步: 化合物 27 的三氟乙酸盐的制备

向反应瓶中分别加入上述粗品 27g 的三氟乙酸盐 (0.19 g)、DIPEA (0.47 g, 3.64 mmol) 和 5 mL DMSO, 室温搅拌 0.5 h 后, 加入 4B (0.12 g, 0.29 mmol), 100°C 反应 7 h。将反应体系冷却至室温, 将反应液过 Pre-HPLC (仪器及制备柱: 采用 Waters 2767 制备液相, 制备柱型号是 SunFire@Prep C18, 5 μm, 内径×长度 = 19 mm×250 mm)。制备方法: 粗品的 DMSO 溶液用 0.45 μm 滤膜过滤, 制备成样品液。流动相体系: 水 (含 0.1%TFA)/乙腈。梯度洗脱方法: 乙腈由 10% 梯度洗脱 50% (洗脱时间 15 min), 冻干得到化合物 27 的三氟乙酸盐 (66 mg)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.81 (s, 2H), 8.99 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.02 – 7.89 (m, 2H), 7.75 (dd, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.93 – 6.82 (m, 2H), 6.76 – 6.69 (m, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.54 – 4.40 (m, 2H), 4.00 – 3.62 (m, 8H), 3.35 – 2.86 (m, 7H), 2.74 – 2.58 (m, 4H), 2.54 – 2.42 (m, 1H), 2.35 – 1.92 (m, 3H), 1.89 – 1.71 (m, 2H), 1.30 – 1.10 (m, 2H)。

LCMS m/z = 392.2 [M/2+1]⁺。

实施例 28: 化合物 28 的制备



第一步：28a 的制备

向反应瓶中加入 27c (1.3 g, 3.40 mmol)、碘甲烷 (1.45 g, 10.22 mmol)、碳酸铯 (3.32 g, 10.19 mmol) 和 30 mL DMF, 室温反应 16 h。将反应液冷却至室温, 加入 20 mL 乙酸乙酯和 20 mL 水, 5 分液, 水相用乙酸乙酯萃取 (10 mL×2), 合并有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 粗品用硅胶色谱柱分离纯化 (石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 3:1), 得 28a (1.25 g, 收率: 93%)。

第二步：28b 的制备

向反应瓶中分别加入 28a (1.30 g, 3.28 mmol)、20 mL 1,4-二氧六环和 5 mL 水, 氮气保护下加入 2,6-双(苄氧基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环硼戊-2-基)吡啶 (4.11 g, 9.85 mmol) (合成方法 10 见 WO2021262812)、碳酸铯 (3.21 g, 9.85 mmol) 和 Pd(dppf)Cl₂ (0.24 g, 0.33 mmol), 置换氮气三次, 100℃反应 16 h。将反应体系冷却至室温, 垫硅藻土过滤, 向滤液加入 50 mL 乙酸乙酯和 50 mL 水, 水相用乙酸乙酯萃取 (20 mL×3), 合并有机相, 有机相用 20 mL 饱和氯化钠水溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 粗品用硅胶色谱柱分离提纯 (石油醚:乙酸乙酯 (v/v) = 2:1), 得 28b (1.80 g, 收率: 90%)。

第三步：28c 的制备

向反应瓶中分别加入 28b (1.8 g, 2.97 mmol)、40 mL THF 和 10% Pd/C (0.9 g), 置换氢气三次, 置于氢气球氛围下室温反应 16 h。将反应体系垫硅藻土过滤, 将滤液减压浓缩, 粗品用硅胶色谱柱分离提纯 (二氯甲烷:甲醇 (v/v) = 10:1), 得 28c (0.90 g, 收率: 71%)。

第四步：28d 的制备

向反应瓶中加入 28c (0.30 g, 0.70 mmol)、1.5 mL 三氟乙酸和 5 mL 二氯甲烷, 室温反应 2 h。将反应液减压浓缩, 加入三乙胺调 pH 至 7, 减压浓缩, 加入 6 mL THF, 依次加入 4-甲酰基哌啶-1-甲酸叔丁酯 (0.19 g, 0.891 mmol)、0.5 mL 乙酸和三乙酰氧基硼氢化钠 (0.30 g, 1.42 mmol), 室温反应 16 h。向反应液中加入 10 mL 乙酸乙酯和 10 mL 饱和碳酸氢钠水溶液, 水相用乙酸乙酯萃取 (5 mL×3), 合并有机相, 有机相用 10 mL 饱和氯化钠水溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压 25 浓缩, 粗品用硅胶色谱柱分离提纯 (二氯甲烷:甲醇 (v/v) = 20:1), 得 28d (0.30 g, 收率: 82%)。

LCMS m/z = 526.3 [M+1]⁺。

第五步：28e 的三氟乙酸盐的制备

向反应瓶中加入 28d (0.30 g, 0.57 mmol)、1.5 mL 三氟乙酸和 5 mL 二氯甲烷, 室温反应 2 h。将反应液减压浓缩, 得到粗品 28e 的三氟乙酸盐 (0.36 g)。

第六步：化合物 28 的制备

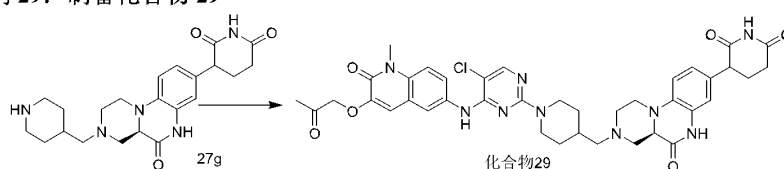
向反应瓶中分别加入上述粗品 28e 的三氟乙酸盐 (0.18 g)、DIPEA (0.43 g, 3.30 mmol) 和 5 mL

DMSO, 室温搅拌 0.5 h 后, 加入 **4B** (0.11 g, 0.27 mmol), 100℃ 反应 7 h。将反应体系冷却至室温, 将反应液过 Pre-HPLC (仪器及制备柱: 采用 Waters 2767 制备液相, 制备柱型号是 SunFire@Prep C18, 5 μm, 内径×长度 = 19 mm×250 mm)。制备方法: 粗品的 DMSO 溶液用 0.45 μm 滤膜过滤, 制备成样品液。流动相体系: 乙酸铵的水溶液 (5 mmol/L)/乙腈。梯度洗脱方法: 乙腈由 10%梯度洗脱 70% (洗脱时间 12 min), 冻干得到化合物 **28** (70 mg, 收率: 33%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.78 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.98 – 7.88 (m, 2H), 7.77 (dd, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.98 – 6.92 (m, 1H), 6.91 – 6.77 (m, 2H), 4.63 – 4.41 (m, 4H), 3.85 – 3.74 (m, 1H), 3.73 – 3.63 (m, 3H), 3.58 – 3.47 (m, 1H), 3.47 – 3.37 (m, 1H), 3.25 (s, 3H), 3.00 – 2.78 (m, 3H), 2.76 – 2.58 (m, 5H), 2.56 – 2.43 (m, 2H), 2.34 – 2.16 (m, 3H), 2.14 – 1.95 (m, 3H), 1.90 – 1.70 (m, 3H), 1.15 – 0.97 (m, 2H)。

LCMS $m/z = 399.5 [M/2+1]^+$.

实施例 29：制备化合物 29

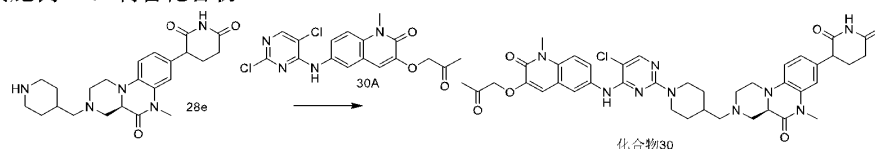


向反应瓶中分别加入上述粗品 27g 的三氟乙酸盐 (0.19 g)、DIPEA (0.47 g, 3.64 mmol) 和 5 mL DMSO, 室温搅拌 0.5 h 后, 加入 1D (0.12 g, 0.31 mmol) (合成方法参考 WO2021077010), 100℃ 反应 7 h。将反应体系冷却至室温, 将反应液过 Pre-HPLC (仪器及制备柱: 采用 Waters 2767 制备液相, 制备柱型号是 SunFire@Prep C18, 5 μm, 内径×长度 = 19 mm×250 mm)。制备方法: 粗品的 DMSO 溶液用 0.45 μm 滤膜过滤, 制备成样品液。流动相体系: 乙酸铵的水溶液 (5 mmol/L) / 乙腈。梯度洗脱方法: 乙腈由 10% 梯度洗脱 70% (洗脱时间 12 min), 冻干得到化合物 29 (20 mg, 20 收率: 8%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.78 (s, 1H), 10.46 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.72 (dd, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.83 – 6.73 (m, 2H), 6.66 (s, 1H), 4.89 (s, 2H), 4.55 – 4.40 (m, 2H), 3.77 – 3.68 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.63 – 3.51 (m, 1H), 3.47 – 3.37 (m, 1H), 3.30 – 3.22 (m, 1H), 2.99 – 2.77 (m, 3H), 2.75 – 2.57 (m, 2H), 2.50 – 2.41 (m, 1H), 2.30 – 2.21 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.14 – 1.92 (m, 4H), 1.90 – 1.65 (m, 3H), 1.14 – 0.96 (m, 2H)。

LCMS $m/z = 384.6 [M/2+1]^+$.

实施例 30: 制备化合物 30



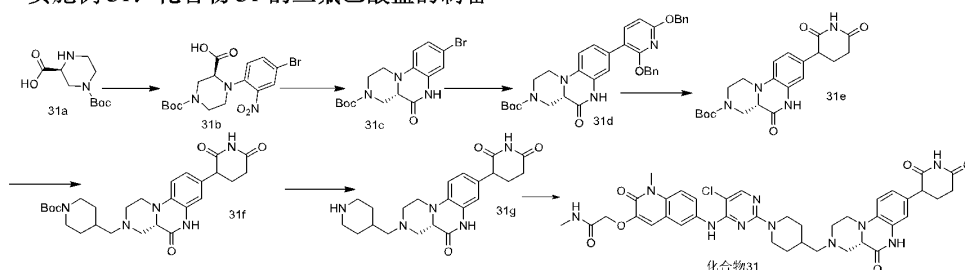
向反应瓶中分别加入上述粗品 28e 的三氟乙酸盐 (0.18 g)、DIPEA (0.43 g, 3.30 mmol) 和 5 mL DMSO, 室温搅拌 0.5 h 后, 加入 30A (0.10 g, 0.26 mmol) (合成方法参考 WO2021077010), 100℃ 反应 7 h。将反应体系冷却至室温, 将反应液过 Pre-HPLC (仪器及制备柱: 采用 Waters 2767 制备液相, 制备柱型号是 SunFire@Prep C18, 5 μm, 内径×长度 = 19 mm×250 mm)。制备方法: 粗品

的 DMSO 溶液用 0.45 μm 滤膜过滤, 制备成样品液。流动相体系: 乙酸铵的水溶液 (5 mmol/L)/ 乙腈。梯度洗脱方法: 乙腈由 10% 梯度洗脱 70% (洗脱时间 12 min), 冻干得到化合物 30 (20 mg, 收率: 10%)。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.78 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.72 (dd, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.98 – 6.92 (m, 1H), 6.91 – 6.78 (m, 2H), 4.89 (s, 2H), 4.56 – 4.40 (m, 2H), 3.85 – 3.75 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.58 – 3.48 (m, 1H), 3.42 (dd, 1H), 3.37 – 3.28 (m, 1H), 3.25 (s, 3H), 3.02 – 2.77 (m, 3H), 2.77 – 2.57 (m, 2H), 2.55 – 2.42 (m, 1H), 2.35 – 2.14 (m, 6H), 2.14 – 1.95 (m, 3H), 1.92 – 1.65 (m, 3H), 1.14 – 0.95 (m, 2H)。

LCMS $m/z = 391.7$ $[\text{M}/2+1]^+$ 。

10 实施例 31: 化合物 31 的三氟乙酸盐的制备

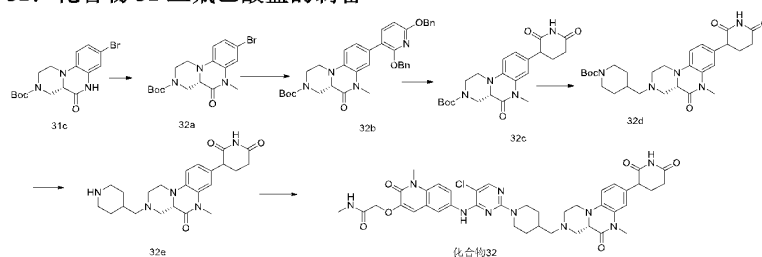


化合物 31 的三氟乙酸盐以化合物 31a 为原料, 参照实施例 27 的合成方法得到。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.81 (s, 2H), 8.94 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.02 – 7.90 (m, 2H), 7.75 (dd, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.93 – 6.81 (m, 2H), 6.73 (s, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.54 – 4.40 (m, 2H), 4.05 – 3.45 (m, 8H), 3.34 – 2.85 (m, 7H), 2.74 – 2.57 (m, 4H), 2.55 – 2.40 (m, 1H), 2.37 – 1.93 (m, 3H), 1.88 – 1.70 (m, 2H), 1.30 – 1.10 (m, 2H)。

LCMS $m/z = 392.4$ $[\text{M}/2+1]^+$ 。

实施例 32: 化合物 32 三氟乙酸盐的制备

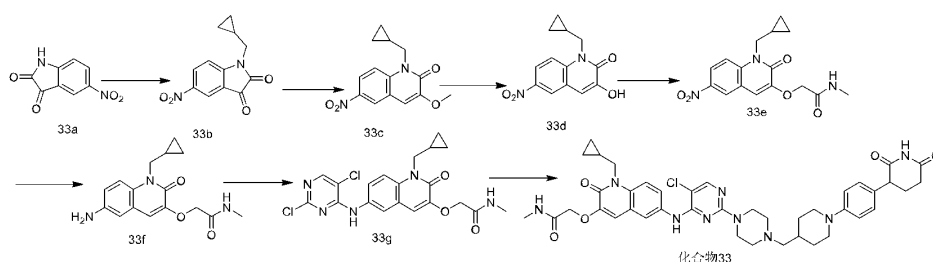


20 化合物 32 三氟乙酸盐以化合物 31c 为原料, 参照实施例 28 的合成方法得到。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.81 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.04 – 7.86 (m, 2H), 7.79 – 7.69 (m, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.99 – 6.90 (m, 2H), 4.59 (s, 2H), 4.52 – 4.39 (m, 2H), 4.03 – 3.71 (m, 5H), 3.68 (s, 3H), 3.37 – 2.88 (m, 10H), 2.74 – 2.61 (m, 4H), 2.58 – 2.47 (m, 1H), 2.37 – 2.13 (m, 2H), 2.08 – 1.93 (m, 1H), 1.90 – 1.72 (m, 2H), 1.30 – 1.10 (m, 2H)。

25 LCMS $m/z = 399.4$ $[\text{M}/2+1]^+$ 。

实施例 33: 化合物 33 的三氟乙酸盐的制备



第一步：33b 的制备

向反应瓶中加入 33a (9.90 g, 51.53 mmol)、溴甲基环丙烷 (10.43 g, 77.26 mmol)、碳酸钾 (17.80 g, 128.8 mmol) 和 100 mL DMF, 室温反应 16 h。向反应液加入 100 mL 乙酸乙酯和 100 mL 饱和氯化钠水溶液, 用 1 mol/L 盐酸溶液调 pH 至 6, 分液, 水相用乙酸乙酯萃取 (100 mL×3), 合并有机相, 有机相用 100 mL 饱和氯化钠水溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 得粗品 (12 g)。向反应瓶中分别加入上述粗品 (12 g)、DIPEA (11.74 g, 90.83 mmol)、HATU (18.99 g, 49.94 mmol) 和 200 mL 二氯甲烷, 室温反应 2 h。向反应液中加入 100 mL 水, 分液, 水相用二氯甲烷萃取 (50 mL×2), 合并有机相, 有机相用 50 mL 饱和氯化钠水溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 粗品用硅胶色谱柱分离提纯 (石油醚:乙酸乙酯 (v/v) = 1:1), 得 33b (5.2 g, 两步收率: 41%)。

LCMS $m/z = 247.0 [M+1]^+$ 。

第二步：33c 的制备

向反应瓶中加入 33b (5.2 g, 21.14 mmol)、三乙胺 (4.45 g, 43.98 mmol) 和 100 mL 乙醇, 氮气保护下滴加 2 mol/L 三甲基硅烷化重氮甲烷的正己烷溶液 (22.00 mL, 44 mmol), 室温反应 3 h。向反应液中加入 300 mL 乙酸乙酯和 300 mL 饱和氯化钠水溶液, 分液, 水相用乙酸乙酯萃取 (50 mL×3), 合并有机相, 有机相用 100 mL 饱和氯化钠水溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 粗品用硅胶色谱柱分离提纯 (石油醚:乙酸乙酯 (v/v) = 1:1), 得 33c (3.1 g, 收率: 53%)。

LCMS $m/z = 275.1 [M+1]^+$ 。

第三步：33d 的制备

向反应瓶中加入 33c (3.1 g, 11.30 mmol) 和 50 mL 二氯甲烷, 氮气保护下降温至 0℃, 滴加 1 mol/L 三溴化硼的二氯甲烷溶液 (33.90 mL, 33.90 mmol), 室温反应 2 h。向反应液中加入 30 mL 二氯甲烷, 分液, 水相用二氯甲烷萃取 (20 mL×3), 合并有机相, 有机相用 30 mL 饱和氯化钠水溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 粗品用硅胶色谱柱分离提纯 (石油醚:乙酸乙酯 (v/v) = 1:1), 得 33d (2.3 g, 收率: 78%)。

LCMS $m/z = 261.2 [M+1]^+$ 。

第四步：33e 的制备

向反应瓶中加入 33d (2.1 g, 8.07 mmol)、碳酸铯 (5.26 g, 16.14 mmol)、2-溴-N-甲基乙酰胺 (1.47 g, 9.67 mmol) 和 40 mL DMF, 室温反应 2 h。将反应液中倒入 200 mL 冰水中, 过滤, 滤饼用 10 mL 水洗涤, 得到粗品 33e (9.0 g)。

第五步：33f 的制备

向反应瓶中加入上述粗品 33e (9.0 g)、70 mL 二氯甲烷、70 mL 甲醇和 10% Pd/C (1.6 g), 置换氢气三次, 置于氢气球氛围下室温反应 16 h。将反应体系垫硅藻土过滤, 将滤液减压浓缩, 得粗品 33f (2.1 g)。

LCMS $m/z = 302.3 [M+1]^+$ 。

第六步：33g 的制备

向反应瓶中加入上述粗品 33f (2.1 g)、2,4,5-三氯嘧啶 (1.53 g, 8.34 mmol) 和 30 mL DMF, 70 °C 反应 2 h。将反应液冷却至室温, 倒入 150 mL 冰水中, 过滤, 将滤饼用 20 mL 水洗涤, 将滤饼 50 °C 下鼓风干燥, 得粗品 33g (2.9 g)。

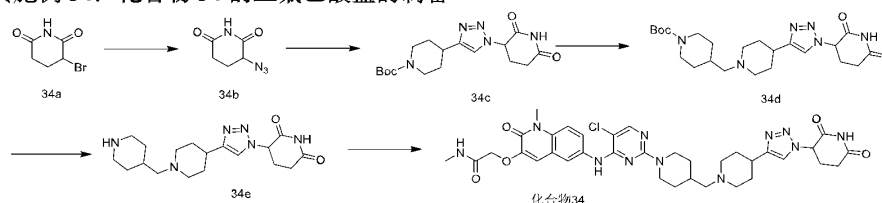
第七步：化合物 33 的三氟乙酸盐的制备

向反应瓶中分别加入上述粗品 8c 的三氟乙酸盐 (0.25 g)、DIPEA (0.67 g, 5.18 mmol) 和 5 mL DMSO, 室温搅拌 0.5 h 后, 加入上述粗品 33g (0.19 g), 100 °C 反应 7 h。将反应体系冷却至室温, 将反应液过 Pre-HPLC (仪器及制备柱: 采用 Waters 2767 制备液相, 制备柱型号是 SunFire@Prep C18, 5 μ m, 内径 $\times$ 长度 = 19 mm $\times$ 250 mm)。制备方法: 粗品的 DMSO 溶液用 0.45 μ m 滤膜过滤, 制备成样品液。流动相体系: 水 (含 0.1% TFA)/乙腈。梯度洗脱方法: 乙腈由 10% 梯度洗脱 50% (洗脱时间 15 min), 冻干得到化合物 33 的三氟乙酸盐 (200 mg)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.83 – 10.77 (m, 1H), 9.16 – 9.06 (m, 1H), 8.19 – 8.14 (m, 1H), 8.05 – 7.91 (m, 2H), 7.77 – 7.69 (m, 1H), 7.65 – 7.58 (m, 1H), 7.27 – 7.09 (m, 5H), 4.65 – 4.40 (m, 4H), 4.30 – 4.18 (m, 2H), 3.88 – 3.50 (m, 5H), 3.45 – 3.22 (m, 2H), 3.20 – 2.88 (m, 6H), 2.74 – 2.57 (m, 4H), 2.55 – 2.43 (m, 1H), 2.28 – 1.80 (m, 5H), 1.60 – 1.18 (m, 3H), 0.54 – 0.40 (m, 4H)。

LCMS $m/z = 391.7 [M/2+1]^+$ 。

实施例 34: 化合物 34 的三氟乙酸盐的制备



第一步：34b 的制备

向反应瓶中加入 34a (1.50 g, 7.81 mmol)、12 mL 丙酮和 6 mL 水, 氮气保护下, 加入叠氮钠 (2.55 g, 39.2 mmol), 室温反应 16 h。将反应液冷却至室温, 加入 30 mL 乙酸乙酯和 50 mL 饱和氯化钠水溶液, 分液, 水相用乙酸乙酯萃取 (15 mL $\times$ 2), 合并有机相, 有机相用 50 mL 饱和氯化钠水溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 得粗品 34b (0.92 g)。

第二步：34c 的制备

向反应瓶中分别加入上述粗品 34b (0.20 g)、1-Boc-4-乙炔基哌啶 (0.33 g, 1.58 mmol)、无水硫酸铜 (0.02 g, 0.125 mmol)、抗坏血酸钠 (0.10 g, 0.505 mmol)、3 mL THF 和 1 mL 水, 室温反应 3 h。将反应体系过滤, 向滤液中加入 10 mL 乙酸乙酯和 10 mL 水, 水相用乙酸乙酯萃取 (10 mL $\times$ 3), 合并有机相, 有机相用 20 mL 饱和氯化钠水溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 粗品用硅胶色谱柱分离提纯 (二氯甲烷:甲醇 (v/v) = 10:1), 得 34c (0.45 g, 收率: 78%)。

第三步：34d 的制备

向反应瓶中加入 34c (0.45 g, 1.24 mmol)、2 mL 三氟乙酸和 5 mL 二氯甲烷, 室温反应 2 h。将反应液减压浓缩, 用三乙胺调 pH 至 7, 减压浓缩, 加入 10 mL THF, 依次加入 4-甲酰基哌啶-1-甲酸叔丁酯 (0.29 g, 1.36 mmol)、0.5 mL 乙酸和三乙酰氧基硼氢化钠 (0.53 g, 2.50 mmol), 室温

反应 16 h。向反应液中加入 20 mL 乙酸乙酯和 20 mL 饱和碳酸氢钠水溶液，水相用乙酸乙酯萃取 (10 mL×3)，合并有机相，有机相用 20 mL 饱和氯化钠水溶液洗涤，无水硫酸钠干燥，减压浓缩，粗品用硅胶色谱柱分离提纯 (二氯甲烷:甲醇 (v/v) = 5:1)，得 34d (0.38 g，收率: 67%)。

第四步: 34e 的三氟乙酸盐的制备

- 5 向反应瓶中加入 34d (0.19 g, 0.41 mmol)、1 mL 三氟乙酸和 3 mL 二氯甲烷，室温反应 2 h。将反应液减压浓缩，得到粗品 34e 的三氟乙酸盐 (0.23 g)。

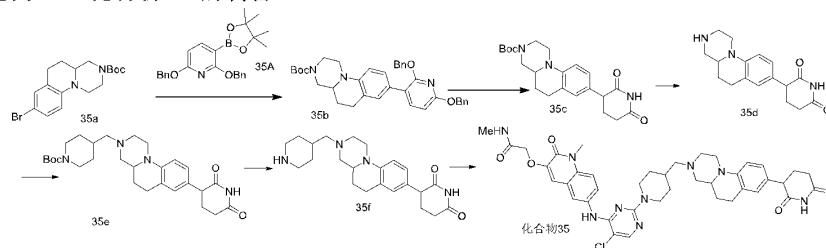
第五步: 化合物 34 的三氟乙酸盐的制备

- 向反应瓶中分别加入上述粗品 34e 的三氟乙酸盐 (0.38 g)、DIPEA (0.62 g, 4.8 mmol) 和 5 mL DMSO，室温搅拌 0.5 h 后，加入 4B (0.16 g, 0.39 mmol)，100℃ 反应 7 h。将反应体系冷却至室温，
10 将反应液过 Pre-HPLC (仪器及制备柱: 采用 Waters 2767 制备液相，制备柱型号是 SunFire@Prep C18, 5 μm, 内径×长度 = 19 mm×250 mm)。制备方法: 粗品的 DMSO 溶液用 0.45 μm 滤膜过滤，制备成样品液。流动相体系: 水 (含 0.1% TFA)/乙腈。梯度洗脱方法: 乙腈由 10% 梯度洗脱 50% (洗脱时间 15 min)，冻干得到化合物 34 的三氟乙酸盐 (60 mg)。

- ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.23 (s, 1H), 9.09 – 8.97 (m, 1H), 8.17 – 7.89 (m, 4H), 7.88 –
15 7.68 (m, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.12 (s, 1H), 5.84 – 5.72 (m, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.53 – 4.40 (m, 2H), 3.74 – 3.55 (m, 5H), 3.26 – 2.77 (m, 8H), 2.75 – 2.55 (m, 5H), 2.37 – 1.69 (m, 8H), 1.30 – 1.05 (m, 2H)。

LCMS *m/z* = 732.9 [M+1]⁺。

实施例 35: 化合物 35 的制备



- 20 第一步: 35b 的制备

- 将 35a (合成方法见 *Bioorg. Med. Chem.*, **2016**, 26, 5877) (1.50 g, 4.08 mmol)、35A (合成方法见 WO2022171123) (3.41 g, 8.16 mmol)、Pd(dppf)Cl₂·DCM (0.33 g, 0.41 mmol) 和碳酸铯 (2.66 g, 8.16 mmol) 依次加入到反应瓶中，加入 1,4-二氧六环 (30 mL) 和水 (3 mL)，置换氮气三次，100℃ 反应 20 h。将反应体系冷却至室温，加入 200 mL 水和 200 mL 乙酸乙酯，分液，水相用乙酸乙酯 (50
25 mL) 萃取，合并有机相，有机相用 50 mL 饱和氯化钠水溶液洗涤，无水硫酸钠干燥，减压浓缩，粗品用硅胶柱色谱分离提纯 (石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 1:0-9:1)，得 35b (2.36 g，收率: >99%)。

第二步: 35c 的制备

- 将 35b (0.95 g, 1.64 mmol) 溶于 THF (30 mL) 中，加入 10% 钯碳 (0.87 g)，置换氢气三次，置于氢气球下氛围下 45℃ 反应 20 h。将反应液冷却至室温，垫硅藻土过滤，将滤液减压浓缩，粗
30 品用硅胶色谱柱分离提纯 (甲醇:二氯甲烷 (v/v) = 0:1-5:95)，得 35c (0.60 g，收率: 92%)。

LCMS *m/z* = 400.4 [M+1]⁺。

第三步: 35d 的制备

将 35c (600 mg, 1.50 mmol) 溶于二氯甲烷 (4 mL) 中，加入三氟乙酸 (2 mL)，室温反应 3 h。

将反应体系减压浓缩，加入 5 mL 二氯甲烷和 1 mL 三乙胺，减压浓缩，得粗品 35d (450 mg)。

LCMS $m/z = 300.4 [M+1]^+$ 。

第四步：35c 的制备

将上述粗品 35d (0.45 g) 溶于二氯乙烷 (30 mL)，加入 4-甲酰基哌啶-1-甲酸叔丁酯 (0.48 g, 2.25 mmol)，加入 3 mL 乙酸，室温搅拌 1 h 后，加入三乙酰氧基硼氢化钠 (0.64 g, 3.0 mmol)，室温反应 16 h。向反应液中缓慢加入 50 mL 饱和碳酸氢钠水溶液，用 50 mL 二氯甲烷萃取两次，有机相用 100 mL 饱和氯化钠水溶液洗涤，无水硫酸钠干燥，减压浓缩，粗品用硅胶柱色谱分离提纯 (二氯甲烷:甲醇 (v/v) = 10:1)，得 35c (0.33 g, 收率: 30%)。

LCMS $m/z = 497.3 [M+1]^+$ 。

第五步：35f 的三氟乙酸盐的制备

将 35c (100 mg, 6.65 mmol) 溶于二氯甲烷 (2 mL)，加入三氟乙酸 (1 mL)，室温反应 3 h。将反应体系减压浓缩，得到粗品 35f 的三氟乙酸盐 (100 mg)。

LCMS $m/z = 397.3 [M+1]^+$ 。

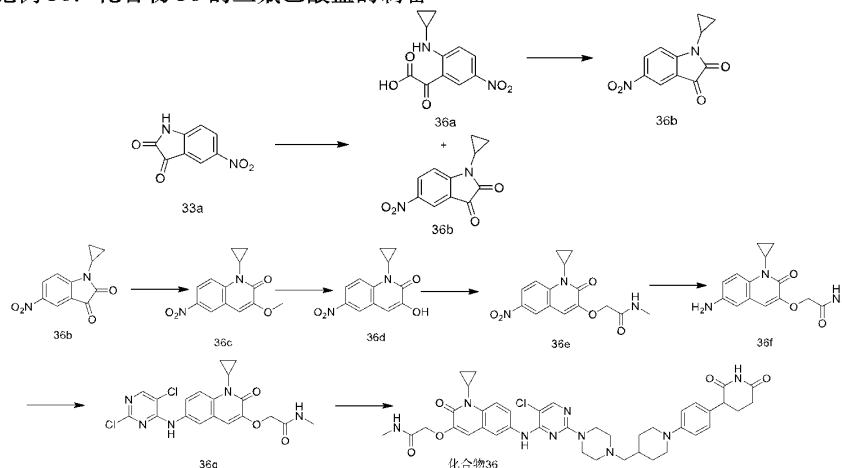
第六步：化合物 35 的制备

向反应瓶中分别加入上述粗品 35f 的三氟乙酸盐 (100 mg)、DIPEA (200 mg, 1.55 mmol) 和 15 mL DMSO，加入 4B (80 mg, 0.20 mmol)，100℃ 反应 7 h。将反应体系冷却至室温，将反应液过 Pre-HPLC (仪器及制备柱: 采用 Waters 2767 制备液相, 制备柱型号是 SunFire@Prep C18, 5 μ m, 内径×长度 = 19 mm×250 mm)。制备方法: 粗品的 DMSO 溶液用 0.45 μ m 滤膜过滤, 制备成样品液。流动相体系: 乙酸铵的水溶液 (5 mmol/L) / 乙腈。梯度洗脱方法: 乙腈由 10% 梯度洗脱 70% (洗脱时间 12 min)，冻干得到化合物 35 (10 mg, 收率: 7%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.72 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.08 – 7.86 (m, 3H), 7.77 (dd, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.90 – 6.70 (m, 3H), 4.64 – 4.38 (m, 4H), 3.78 – 3.60 (m, 6H), 2.97 – 2.55 (m, 12H), 2.50 – 2.37 (m, 1H), 2.22 – 1.92 (m, 5H), 1.90 – 1.50 (m, 5H), 1.14 – 0.94 (m, 2H)。

LCMS $m/z = 768.3 [M+1]^+$ 。

实施例 36: 化合物 36 的三氟乙酸盐的制备



第一步：36a 和 36b 的制备

向反应瓶中加入 33a (10 g, 52.05 mmol)、环丙基硼酸 (8.94 g, 104.07 mmol)、碳酸钠 (11.03 g,

- 104.07 mmol)、2,2'-联吡啶 (8.13 g, 52.06 mmol)、无水醋酸铜 (9.45 g, 52.03 mmol) 和 1,2-二氯乙烷 (200 mL), 置于空气氛围下 70℃ 反应 16 h。将反应液冷却至室温, 加入 200 mL 氯化铵水溶液, 用 1 mol/L 盐酸调 pH 至 6, 分液, 水相用乙酸乙酯萃取 (100 mL×3), 合并有机相, 有机相用 100 mL 饱和氯化钠水溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 粗品用硅胶色谱柱分离提纯 (先用石油醚:乙酸乙酯 (v/v) = 2:1 洗脱, 再用二氯甲烷:甲醇 (v/v) = 5:1 洗脱), 分别得 36b (0.79 g, 收率: 7%) 和粗品 36a (3.5 g)。

第二步: 从 36a 到 36b 的制备

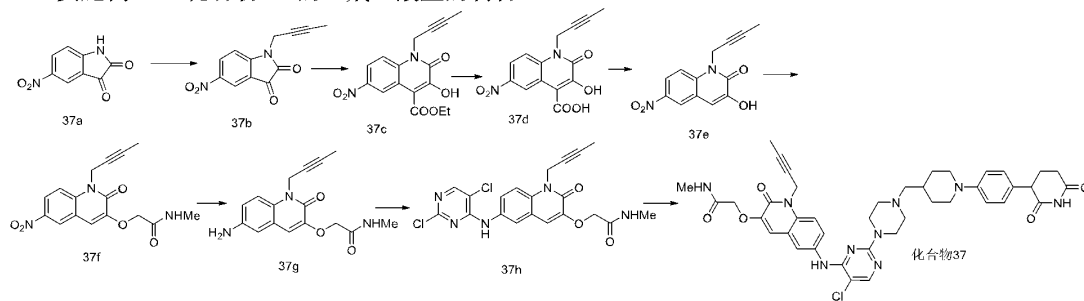
- 向反应瓶中分别加入上述粗品 36a (3.5 g)、DIPEA (5.42 g, 41.93 mmol)、HATU (7.98 g, 20.99 mmol) 和 100 mL 二氯甲烷, 室温反应 2 h。向反应液中加入 100 mL 水, 分液, 水相用二氯甲烷萃取 (50 mL×2), 合并有机相, 有机相用 50 mL 饱和氯化钠水溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 粗品用硅胶色谱柱分离提纯 (石油醚:乙酸乙酯 (v/v) = 2:1), 得 36b (1.2 g, 从化合物 33a 算两步收率: 10%)。

化合物 36 三氟乙酸盐以化合物 36b 为原料, 参照实施例 33 的合成方法, 经酸性制备 (水 (含 0.1%TFA)/乙腈) 冻干得到。

- ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.78 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.04 – 7.93 (m, 1H), 7.93 – 7.84 (m, 1H), 7.83 – 7.73 (m, 1H), 7.72 – 7.63 (m, 1H), 7.23 – 7.04 (m, 5H), 4.64 – 4.40 (m, 4H), 3.86 – 3.50 (m, 5H), 3.45 – 3.21 (m, 2H), 3.17 – 2.82 (m, 7H), 2.75 – 2.57 (m, 4H), 2.55 – 2.40 (m, 1H), 2.24 – 1.82 (m, 5H), 1.55 – 1.20 (m, 4H), 0.87 – 0.73 (m, 2H)。

LCMS *m/z* = 385.0 [M/2+1]⁺。

- 20 实施例 37: 化合物 37 的三氟乙酸盐的制备



第一步: 37b 的制备

- 在反应瓶中, 分别加入 37a (10.0 g, 52.05 mmol) 和 100 mL DMF, 冷却至 0℃, 分批加入 60% 氢氧化钠 (3.12 g), 室温反应 30 min 后, 滴加 1-溴-2-丁炔 (10.38 g, 78.05 mmol), 室温反应 16 h。将反应液倒入 300 mL 冰水中, 过滤, 用 100 mL 水洗涤滤饼, 收集滤饼, 将滤饼减压干燥, 得粗品 37b (8.20 g)。

第二步: 37c 的制备

- 在反应瓶中, 分别加入 37b (8.20 g, 33.58 mmol)、1,8-二氮杂环[5.4.0]十一碳-7-烯 (1.02 g, 6.70 mmol)、重氮乙酸乙酯 (4.84 g, 42.42 mmol) 和 150 mL 乙醇, 室温反应 3 h 后, 加入二聚醋酸铈 (74 mg, 0.167 mmol), 室温反应 16 h。将反应体系过滤, 收集滤饼, 滤饼用 50 mL 乙醇洗涤, 收集滤饼, 将滤饼减压干燥, 得粗品 37c (4.92 g)。

第三步: 37d 的制备

在反应瓶中, 分别加入上述粗品 37c (4.00 g)、氢氧化钠 (1.94 g, 48.5 mmol) 和 100 mL 水, 回流反应 16 h, 将反应体系冷却至室温, 加入 1 mol/L 盐酸调 pH 至 1, 过滤, 收集滤饼, 将滤饼用 50 mL 水洗涤, 收集滤饼, 将滤饼减压干燥, 得粗品 37d (4.03 g)。

LCMS $m/z = 303.2 [M+1]^+$ 。

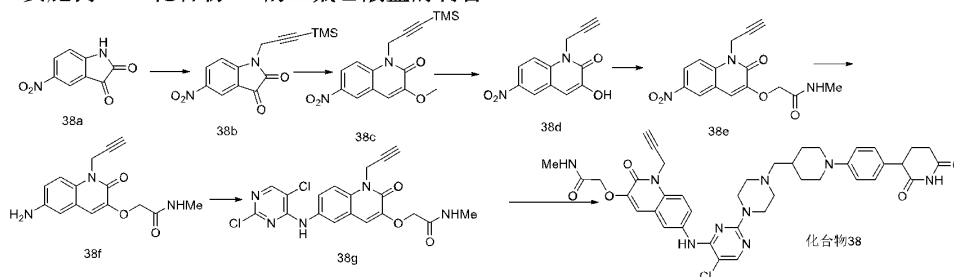
5 第四步: 37e 的制备

在反应瓶中分别加入上述粗品 37d (4.03 g)、氯化锂 (1.70 g, 40.1 mmol)、7 mL 水与 70 mL DMSO, 130°C 反应 3 h, 将反应体系冷却至室温, 倒入到 300 mL 水中, 过滤, 收集滤饼, 将滤饼用 100 mL 水洗涤, 收集滤饼, 将滤饼减压干燥, 得粗品 37e (3.50 g)。

10 化合物 37 三氟乙酸盐以化合物 37e 为原料, 参照实施例 33 的合成方法, 经酸性制备 (水 (含 0.1% TFA)/乙腈) 冻干得到。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.76 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.99 – 7.91 (m, 2H), 7.73 (dd, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.12 – 7.04 (m, 2H), 7.01 – 6.90 (m, 2H), 5.13 – 5.02 (m, 2H), 4.60 (s, 2H), 4.57 – 4.42 (m, 2H), 3.78 – 3.65 (m, 3H), 3.63 – 3.51 (m, 2H), 3.40 – 3.25 (m, 2H), 3.17 – 2.98 (m, 4H), 2.82 – 2.56 (m, 6H), 2.50 – 2.40 (m, 1H), 2.20 – 1.95 (m, 3H), 1.90 – 1.78 (m, 2H), 1.78 – 1.73 (m, 3H), 1.45 – 1.27 (m, 2H)。LCMS $m/z = 780.3 [M+1]^+$ 。

实施例 38: 化合物 38 的三氟乙酸盐的制备



第一步: 38b 的制备

20 在反应瓶中, 分别加入 38a (10.0 g, 52.05 mmol) 和 100 mL DMF, 冷却至 0°C, 分批加入 60% 氢氧化钠 (3.12 g), 室温反应 30 min 后, 滴加 3-溴-1-三甲基硅基-1-丙炔 (14.92 g, 78.06 mmol), 室温反应 16 h。将反应液倒入到 300 mL 冰水中, 过滤, 滤饼用 100 mL 水洗涤, 收集滤饼, 将滤饼减压干燥得粗品 38b (8.40 g)。

第二步: 38c 的制备

25 在反应瓶中, 分别加入上述粗品 38b (0.50 g) 与 7 mL 乙醇, 搅拌中加入三乙胺 (0.37 g, 3.66 mmol) 和 2 mol/L 三甲基硅基重氮甲烷的正己烷溶液 (1.81 mL, 3.62 mmol), 室温反应 3 h。向反应液中加入 30 mL 水, 水相用乙酸乙酯萃取 (30 mL×2), 合并有机相, 有机相用 50 mL 饱和氯化钠水溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 粗品用硅胶色谱柱分离提纯 (石油醚: 乙酸乙酯 (v/v) = 4:1), 得 38c (0.25 g, 从化合物 38a 算两步收率: 24%)。

LCMS $m/z = 331.1 [M+1]^+$ 。

30 第三步: 38d 的制备

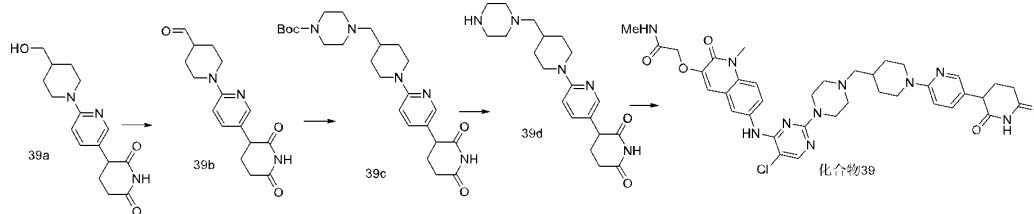
向反应瓶中分别加入 38c (0.25 g, 0.76 mmol) 和 2 mL 二氯甲烷, 冷却至 0°C, 滴加 1 mol/L 三溴化硼的二氯甲烷溶液 (2.28 mL), 室温反应 2 h。向反应体系中加入 10 mL 饱和碳酸氢钠水溶

液,水相用乙酸乙酯萃取 (30 mL×2),合并有机相,有机相用 50 mL 饱和氯化钠水溶液洗涤,无水硫酸钠干燥,减压浓缩,得粗品 38d (0.05 g)。

化合物 38 三氟乙酸盐以化合物 38d 为原料,参照实施例 33 的合成方法,经酸性制备 (水 (含 0.1%TFA)/乙腈) 冻干得到。

- 5 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.76 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.02 – 7.90 (m, 2H), 7.73 (dd, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.13 – 7.04 (m, 2H), 7.02 – 6.90 (m, 2H), 5.18 – 5.10 (m, 2H), 4.64 – 4.57 (m, 2H), 4.56 – 4.40 (m, 2H), 3.80 – 3.65 (m, 3H), 3.65 – 3.50 (m, 2H), 3.40 – 3.25 (m, 3H), 3.17 – 2.97 (m, 4H), 2.84 – 2.57 (m, 6H), 2.50 – 2.41 (m, 1H), 2.20 – 1.93 (m, 3H), 1.90 – 1.77 (m, 2H), 1.44 – 1.27 (m, 2H)。
- 10 LCMS $m/z = 383.8$ $[\text{M}/2+1]^+$ 。

实施例 39: 化合物 39 的制备



第一步: 39b 的制备

- 将 39a (0.25 g, 0.82 mmol) (合成方法参考 WO2021113557) 溶于 DMSO (3 mL) 中, 加入 2-碘酰基苯甲酸 (0.37 g, 1.32 mmol), 55°C 反应 2 h。将反应体系冷却至室温, 加入水 (100 mL), 用 100 mL 乙酸乙酯萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 得到粗品 39b (0.24 g)。
- 15 LCMS $m/z = 302.3$ $[\text{M}+1]^+$ 。

第二步: 39c 的制备

- 将上述粗品 39b (0.24 g) 溶于 1,2-二氯乙烷 (30 mL), 加入哌嗪-1-甲酸叔丁酯 (0.22 g, 1.18 mmol), 加入 0.3 mL 乙酸, 室温反应 1 h 后, 加入三乙氧基硼氢化钠 (0.56 g, 2.64 mmol), 室温反应 16 h。向反应液中缓慢加入 50 mL 饱和碳酸氢钠水溶液, 用 30 mL 二氯甲烷萃取, 有机相用 50 mL 饱和氯化钠水溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 粗品用硅胶柱色谱分离提纯 (二氯甲烷/甲醇 (v:v) = 10:1), 得到 39c (0.20 g, 收率: 36%)。
- 20 LCMS $m/z = 472.6$ $[\text{M}+1]^+$ 。

- 25 第三步: 39d 的三氟乙酸盐的制备

将 39c (200 mg, 0.42 mmol) 溶于二氯甲烷 (4 mL) 中, 加入三氟乙酸 (2 mL), 室温反应 3 h。将反应体系减压浓缩, 得到粗品 39d 的三氟乙酸盐 (200 mg)。

LCMS $m/z = 372.3$ $[\text{M}+1]^+$ 。

第四步: 化合物 39 的制备

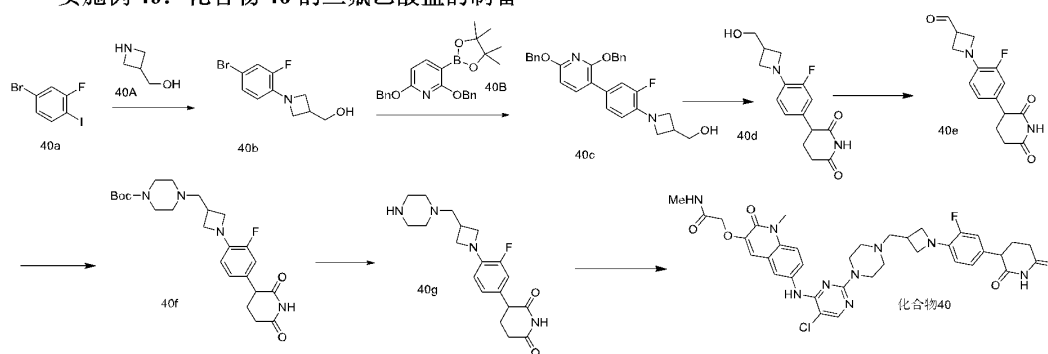
- 30 向反应瓶中分别加入上述粗品 39d 的三氟乙酸盐 (200 mg)、DIPEA (140 mg, 1.08 mmol) 和 10 mL DMSO, 加入 4B (150 mg, 0.375 mmol) (合成方法参考 WO2021077010), 100°C 反应 7 h。将反应体系冷却至室温, 将反应液过 Pre-HPLC (仪器及制备柱: 采用 Waters 2767 制备液相, 制备柱型号是 SunFire@Prep C18, 5 μm , 内径×长度 = 19 mm×250 mm)。制备方法: 粗品的 DMSO

溶液用 0.45 μm 滤膜过滤, 制备成样品液。流动相体系: 乙酸铵的水溶液 (5 mmol/L)/乙腈。梯度洗脱方法: 乙腈由 10% 梯度洗脱 70% (洗脱时间 12 min), 冻干得到化合物 39 (30 mg, 收率: 11%)。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.77 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.98 – 7.86 (m, 3H), 7.74 (dd, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.35 (dd, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.77 (d, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.34 – 4.17 (m, 2H), 3.79 – 3.55 (m, 8H), 2.85 – 2.60 (m, 6H), 2.57 – 2.45 (m, 1H), 2.45 – 2.30 (m, 4H), 2.25 – 2.10 (m, 3H), 2.04 – 1.92 (m, 1H), 1.88 – 1.70 (m, 3H), 1.17 – 0.98 (m, 2H)。

LCMS $m/z = 743.3$ $[\text{M}+1]^+$ 。

实施例 40: 化合物 40 的三氟乙酸盐的制备

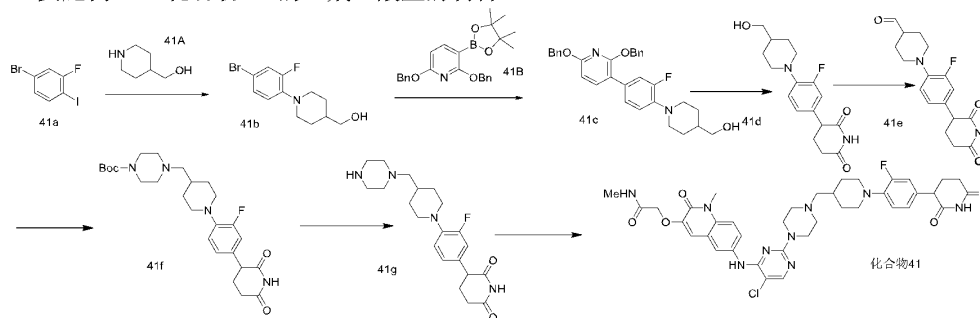


化合物 40 三氟乙酸盐以化合物 40a 和 40A 为原料, 参照实施例 23 和 24 的合成方法, 经酸性制备 (水 (含 0.1%TFA)/乙腈) 冻干得到。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.77 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.00 – 7.91 (m, 1H), 7.91 – 7.84 (m, 1H), 7.73 (dd, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.02 – 6.84 (m, 2H), 6.51 (t, 1H), 4.63 – 4.42 (m, 4H), 4.15 – 4.02 (m, 2H), 3.84 – 3.60 (m, 6H), 3.55 – 3.42 (m, 4H), 3.33 – 2.95 (m, 5H), 2.72 – 2.56 (m, 4H), 2.53 – 2.42 (m, 1H), 2.24 – 2.06 (m, 1H), 2.04 – 1.89 (m, 1H)。

LCMS $m/z = 732.8$ $[\text{M}+1]^+$ 。

实施例 41: 化合物 41 的三氟乙酸盐的制备



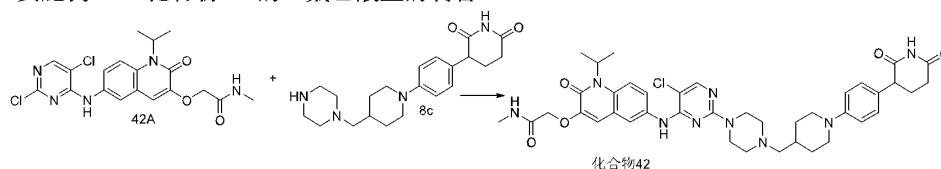
化合物 41 三氟乙酸盐以化合物 41a 和 41A 为原料, 参照实施例 23 和 24 的合成方法, 经酸性制备 (水 (含 0.1%TFA)/乙腈) 冻干得到。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.79 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.03 – 7.85 (m, 2H), 7.72 (dd, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.07 – 6.92 (m, 3H), 4.59 (s, 2H), 4.56 – 4.40 (m, 2H), 3.85 – 3.76 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.65 – 3.52 (m, 2H), 3.45 – 3.25 (m, 4H), 3.20 – 2.95 (m, 4H), 2.77 – 2.60 (m, 6H), 2.55 – 2.44 (m, 1H), 2.27 – 2.10 (m, 1H), 2.10 – 1.94 (m, 2H), 1.94 – 1.80 (m, 2H), 1.51 – 1.33

(m, 2H)。

LCMS $m/z = 760.3 [M+1]^+$ 。

实施例 42: 化合物 42 的三氟乙酸盐的制备

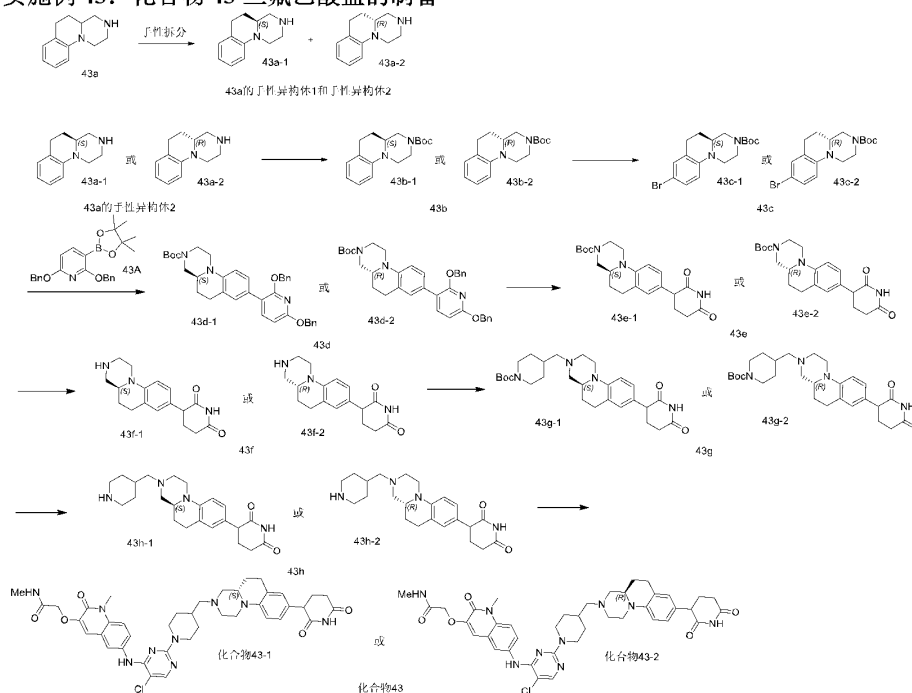


- 5 向反应瓶中分别加入上述粗品 8c 的三氟乙酸盐 (0.17 g)、DIPEA (0.30 g, 2.32 mmol) 和 5 mL DMSO, 加入 42A (0.20 g, 0.46 mmol) (合成方法见 WO2022221673), 100℃反应 7 h。将反应体系冷却至室温, 将反应液过 Pre-HPLC (仪器及制备柱: 采用 Waters 2767 制备液相, 制备柱型号是 SunFire@Prep C18, 5 μm, 内径×长度 = 19 mm×250 mm)。制备方法: 粗品的 DMSO 溶液用 0.45 μm 滤膜过滤, 制备成样品液。流动相体系: 水 (含 0.1%TFA)/乙腈。梯度洗脱方法: 乙腈由 10% 梯度洗脱 50% (洗脱时间 15 min), 冻干得到化合物 42 的三氟乙酸盐 (150 mg)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.78 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.00 – 7.86 (m, 2H), 7.75 – 7.60 (m, 2H), 7.20 – 6.93 (m, 5H), 5.60 – 5.00 (m, 1H), 4.68 – 4.38 (m, 4H), 3.82 – 3.51 (m, 5H), 3.43 – 3.25 (m, 2H), 3.20 – 2.97 (m, 4H), 2.93 – 2.73 (m, 2H), 2.72 – 2.58 (m, 4H), 2.51 – 2.42 (m, 1H), 2.24 – 1.95 (m, 3H), 1.94 – 1.80 (m, 2H), 1.58 (d, 6H), 1.48 – 1.31 (m, 2H)。

- 15 LCMS $m/z = 385.8 [M/2+1]^+$ 。

实施例 43: 化合物 43 三氟乙酸盐的制备



第一步: 43a 手性异构体 1 和手性异构体 2 的制备

将 43a (合成方法见 WO2022007866) 进行手性拆分。手性拆分方法如下:

1. 仪器: SFC Prep 150 AP; 色谱柱: 大赛璐 AD-H (19 mm × 250 mm)。
 2. 样品用甲醇溶解, 用 0.45 μm 滤头过滤, 制成样品液。
 3. 制备色谱条件: a. 流动相由 A 和 B 体系组成: 流动相 A: CO₂; 流动相 B: 甲醇; b. 等梯度洗脱, 流动相 B 含量为 25%; c. 流量为 40 mL/min。
- 5 出峰时间: 手性异构体 1: 4.65 min, 手性异构体 2: 5.85 min。
- 化合物 43a 的手性异构体 1 和手性异构体 2 分别为结构 43a-1 或 43a-2 的其中一个异构体。
- 第二步: 43b 的制备
- 将 43a 的手性异构体 2 (0.55 g, 2.92 mmol) 溶于二氯甲烷 (30 mL), 加入 Boc₂O (1.27 g, 5.82 mmol), 加入 DMAP (0.71 g, 5.81 mmol), 室温反应 16 h。将反应体系用 0.5 mol/L 盐酸 (50 mL) 洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 粗品用硅胶柱色谱分离提纯 (乙酸乙酯:石油醚 (v/v) = 0:1-1:9), 得到 43b (0.78 g, 收率: 93%)。
- LCMS m/z = 289.3 [M+1]⁺。
- 化合物 43b 为结构 43b-1 或 43b-2 的其中一个异构体。
- 第三步: 43c 的制备
- 15 将 43b (0.78 g, 2.71 mmol) 溶于乙腈 (20 mL), 加入 NBS (0.53 g, 2.98 mmol), 室温反应 1 h。将反应体系减压浓缩, 粗品用硅胶柱色谱分离提纯 (乙酸乙酯:石油醚 (v/v) = 0:1-1:9), 得到 43c (0.85 g, 收率: 86%)。
- LCMS m/z = 367.3 [M+1]⁺。
- 化合物 43c 为结构 43c-1 或 43c-2 的其中一个异构体。
- 20 第四步: 43d 的制备
- 将 43c (1.50 g, 4.10 mmol)、43A (2.89 g, 6.93 mmol) (合成方法见 WO2022235945)、Pd(dppf)Cl₂·DCM (0.19 g, 0.23 mmol) 和碳酸铯 (1.51 g, 4.63 mmol) 加入到反应瓶中, 加入 1,4-二氧六环 (30 mL) 和水 (3 mL), 氮气氛围下 100℃反应 20 h。将反应体系冷却到室温, 加入 50 mL 水和 50 mL 乙酸乙酯, 水相用 50 mL 乙酸乙酯萃取, 有机相用 30 mL 饱和氯化钠水溶液洗涤,
- 25 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 粗品用硅胶柱色谱分离提纯 (石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 1:0-9:1), 得到 43d (0.55 g, 收率: 23%)。
- 化合物 43d 为结构 43d-1 或 43d-2 的其中一个异构体。
- 第五步: 43e 的制备
- 将 43d (0.55 g, 0.95 mmol) 溶于 THF (20 mL), 加入 10%钯碳 (0.51 g), 置于氢气球氛围下 45℃
- 30 反应 20 h。将反应体系冷却至室温, 抽滤, 将滤液减压浓缩, 粗品用硅胶色谱柱分离提纯 (MeOH/DCM (v/v) = 0:1-5:95), 得到 43e (0.22 g, 收率: 58%)。
- LCMS m/z = 400.2 [M+1]⁺。
- 化合物 43e 为结构 43e-1 或 43e-2 的其中一个异构体。
- 第六步: 43f 的制备
- 35 将 43e (110 mg, 0.276 mmol) 溶于二氯甲烷 (2 mL), 加入三氟乙酸 (1 mL), 室温反应 3 h。将反应体系减压浓缩, 加入 5 mL 二氯甲烷和 1 mL 三乙胺, 减压浓缩, 得到粗品 43f (84 mg)。
- LCMS m/z = 300.3 [M+1]⁺。
- 化合物 43f 为结构 43f-1 或 43f-2 的其中一个异构体。

第七步：43g 的制备

- 将上述粗品 43f (0.084 g) 溶于 1,2-二氯乙烷 (30 mL), 加入 4-甲酰基哌啶-1-甲酸叔丁酯 (0.090 g, 0.42 mmol), 加入 3 mL 乙酸, 室温搅拌 1 h 后, 加入三乙酰氧基硼氢化钠 (0.12 g, 0.57 mmol), 室温反应 16 h。向反应液中缓慢加入 50 mL 饱和碳酸氢钠水溶液, 用 50 mL 二氯甲烷萃取, 有机相用 100 mL 饱和氯化钠水溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 粗品用硅胶柱色谱分离提纯 (二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 10:1), 得到 43g (0.13 g, 收率: 62%)。

LCMS $m/z = 497.3 [M+1]^+$ 。

化合物 43g 为结构 43g-1 或 43g-2 的其中一个异构体。

第八步：43h 的三氟乙酸盐的制备

- 将 43g (130 mg, 0.26 mmol) 溶于二氯甲烷 (2 mL), 加入三氟乙酸 (1 mL), 室温反应 3 h。将反应体系减压浓缩, 得到粗品 43h 的三氟乙酸盐 (130 mg)。

LCMS $m/z = 397.3 [M+1]^+$ 。

化合物 43h 为结构 43h-1 或 43h-2 的其中一个异构体。

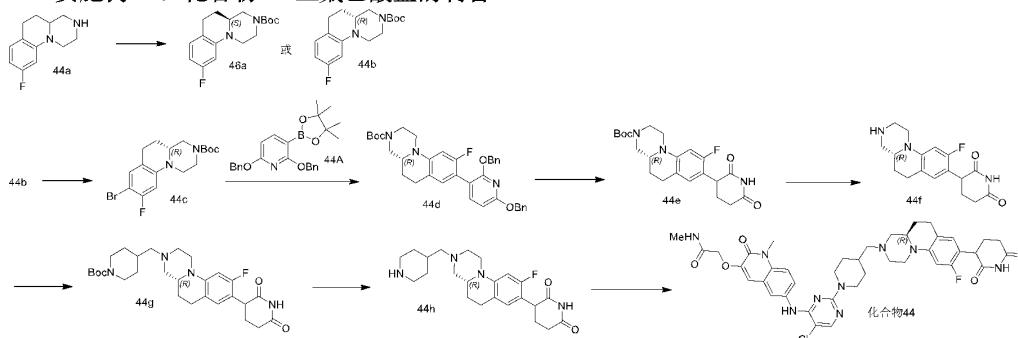
第九步：化合物 43 三氟乙酸盐的制备

- 向反应瓶中分别加入上述粗品 43h 的三氟乙酸盐 (120 mg)、DIPEA (300 mg, 2.32 mmol) 和 10 mL DMSO, 加入 4B (100 mg, 0.25 mmol), 100°C 反应 7 h。将反应体系冷却至室温, 粗品过 Pre-HPLC (仪器及制备柱: 采用 Waters 2767 制备液相, 制备柱型号是 SunFire@Prep C18, 5 μ m, 内径×长度 = 19 mm×250 mm)。制备方法: 粗品的 DMSO 溶液用 0.45 μ m 滤膜过滤, 制备成样品液。流动相体系: 水 (含 0.1% TFA)/乙腈。梯度洗脱方法: 乙腈由 10% 梯度洗脱 70% (洗脱时间 12 min), 冻干得到化合物 43 三氟乙酸盐 (20 mg)。

- ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.76 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.03 – 7.89 (m, 2H), 7.80 – 7.70 (m, 1H), 7.50 – 7.42 (m, 1H), 7.14 – 7.07 (m, 1H), 6.95 – 6.80 (m, 3H), 4.63 – 4.55 (m, 2H), 4.55 – 4.42 (m, 2H), 4.13 – 4.02 (m, 1H), 3.74 – 3.54 (m, 6H), 3.35 – 3.20 (m, 1H), 3.17 – 2.73 (m, 8H), 2.72 – 2.57 (m, 5H), 2.49 – 2.40 (m, 1H), 2.25 – 2.05 (m, 2H), 2.05 – 1.91 (m, 2H), 1.87 – 1.70 (m, 2H), 1.70 – 1.54 (m, 1H), 1.30 – 1.07 (m, 2H)。

化合物 43 为化合物 43-1 或 43-2 的其中一个异构体。

实施例 44：化合物 44 三氟乙酸盐的制备



第一步：44b 的制备

- 将 44a (2.8 g, 13.58 mmol) (合成方法参考 *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **2016**, 26, 5877-5882) 溶于二氯甲烷 (50 mL), 加入 Boc_2O (5.93 g, 27.17 mmol), 加入 DMAP (3.32 g, 27.18

mmol), 室温反应 16 h。将反应体系用 0.5 mol/L 盐酸 (50 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 粗品用硅胶柱色谱分离提纯(乙酸乙酯:石油醚 (v/v) = 0:1-1:9), 得到 44b 的消旋体 (3.4 g, 收率: 82%)。

将 44b 的消旋体进行手性拆分, 手性拆分方法如下:

- 5 1. 仪器: SFC Prep 150 AP; 色谱柱: 大赛璐 IC-H (19 mm × 250 mm)。
2. 样品用甲醇溶解, 用 0.45 μm 滤头过滤, 制成样品液。
3. 制备色谱条件: a. 流动相由 A 和 B 体系组成: 流动相 A: CO₂; 流动相 B: 甲醇/异丙醇 (v/v) = 1:1; b. 等梯度洗脱, 流动相 B 含量为 20%; c. 流量为 40 mL/min。

出峰时间: 手性异构体 1 (化合物 44b): 5.7 min, 手性异构体 2 (化合物 46a): 6.47 min。

- 10 根据化合物 46b 的 MicroED 结构测定, 化合物 44b 为 R 构型, 化合物 46a 为 S 构型。

LCMS m/z = 307.3 [M+1]⁺。

第二步: 44c 的制备

将 44b (1.8 g, 5.88 mmol) 溶于乙腈 (50 mL), 加入 NBS (1.05 g, 5.90 mmol), 室温反应 1 h。将反应体系减压浓缩, 粗品用硅胶柱色谱分离提纯 (乙酸乙酯:石油醚 (v/v) = 0:1-1:9), 得到 44c (1.6 g, 收率: 71%)。

- 15 LCMS m/z = 385.3 [M+1]⁺。

第三步: 44d 的制备

将 44c (0.77 g, 2.0 mmol)、44A (1.67 g, 4.0 mmol) (合成方法见 WO2022235945)、Pd(dppf)Cl₂·DCM (0.16 g, 0.20 mmol) 和碳酸铯 (1.30 g, 4.0 mmol) 加入到反应瓶中, 加入 1,4-二氧六环 (30 mL) 和水 (3 mL), 氮气氛围下 100℃反应 20 h。将反应体系冷却到室温, 加入 50 mL 水和 50 mL 乙酸乙酯, 水相用 50 mL 乙酸乙酯萃取, 有机相用 30 mL 饱和氯化钠水溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 粗品用硅胶柱色谱分离提纯 (石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 1:0-9:1), 得到 44d (0.70 g, 收率: 59%)。

- 20 第四步: 44e 的制备

将 44d (0.70 g, 1.18 mmol) 溶于 THF (20 mL), 加入 10%钯碳 (0.63 g), 置于氢气球氛围下 45℃反应 20 h。将反应体系冷却至室温, 抽滤, 将滤液减压浓缩, 粗品用硅胶色谱柱分离提纯 (MeOH:DCM (v/v) = 0:1-5:95), 得到 44e (0.25 g, 收率: 51%)。

LCMS m/z = 418.1 [M+1]⁺。

第五步: 44f 的制备

- 30 将 44e (250 mg, 0.6 mmol) 溶于二氯甲烷 (2 mL), 加入三氟乙酸 (2 mL), 室温反应 3 h。将反应体系减压浓缩, 加入 5 mL 二氯甲烷和 1 mL 三乙胺, 减压浓缩, 得到粗品 44f (190 mg)。

LCMS m/z = 318.3 [M+1]⁺。

第六步: 44g 的制备

- 35 将上述粗品 44f (0.19 g) 溶于 1,4-二氯乙烷 (30 mL), 加入 4-甲酰基哌啶-1-甲酸叔丁酯 (0.20 g, 0.93 mmol), 加入 3 mL 乙酸, 室温搅拌 1 h 后, 加入三乙酰氧基硼氢化钠 (0.40 g, 1.89 mmol), 室温反应 16 h。向反应体系中缓慢加入 10 mL 饱和碳酸氢钠水溶液, 用 50 mL 二氯甲烷萃取, 有机相用 100 mL 饱和氯化钠水溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 粗品用硅胶柱色谱分离提纯 (二氯甲烷:甲醇 (v/v) = 10:1), 得到 44g (0.30 g, 收率: 63%)。

LCMS $m/z = 515.3$ $[M+1]^+$.

第七步：44h 的制备

将 44g (300 mg, 0.58 mmol) 溶于二氯甲烷 (2 mL), 加入三氟乙酸 (2 mL), 室温反应 3 h。将反应体系减压浓缩, 用饱和碳酸氢钠水溶液调 pH 至 9, 用二氯甲烷萃取 (100 mL×2), 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 得粗品 44h (180 mg)。

LCMS m/z = 415.3 $[M+1]^+$.

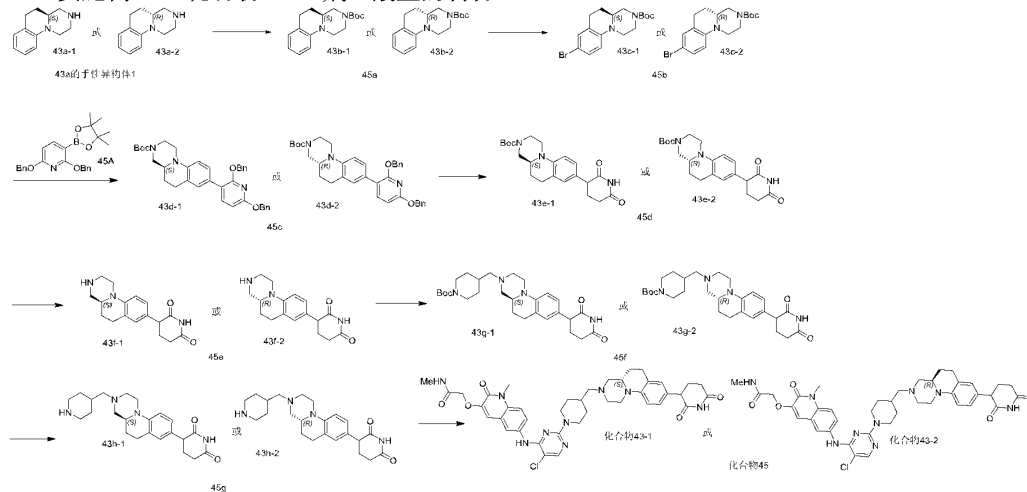
第八步：化合物 44 三氟乙酸盐的制备

向反应瓶中分别加入上述粗品 **44h** (91 mg)、DIPEA (85 mg, 0.66 mmol) 和 10 mL DMSO, 加入 **4B** (90 mg, 0.23 mmol), 100℃反应 7 h。将反应体系冷却至室温, 粗品过 Pre-HPLC (仪器及制备柱: 采用 Waters 2767 制备液相, 制备柱型号是 SunFire@Prep C18, 5 μm, 内径×长度 = 19 mm×250 mm)。制备方法: 粗品的 DMSO 溶液用 0.45 μm 滤膜过滤, 制备成样品液。流动相体系: 水 (含 0.1% TFA)/乙腈。梯度洗脱方法: 乙腈由 10%梯度洗脱 70% (洗脱时间 12 min), 冻干得到化合物 **44** 三氟乙酸盐 (80 mg)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.79 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.02 – 7.89 (m, 2H), 7.74 (dd, 1H), 7.50 – 7.43 (m, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.87 (d, 1H), 6.79 (d, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.54 – 4.40 (m, 2H), 4.14 – 4.00 (m, 1H), 3.93 – 3.80 (m, 1H), 3.73 – 3.55 (m, 5H), 3.40 – 3.27 (m, 1H), 3.20 – 2.80 (m, 7H), 2.80 – 2.58 (m, 6H), 2.58 – 2.50 (m, 1H), 2.27 – 2.05 (m, 2H), 2.05 – 1.87 (m, 2H), 1.87 – 1.70 (m, 2H), 1.70 – 1.53 (m, 1H), 1.28 – 1.06 (m, 2H).

LCMS m/z = 786.3 [M+1]⁺.

20 实施例 45: 化合物 45 三氟乙酸盐的制备



第一步：45a 的制备

将 43a 的手性异构体 1 (0.6 g, 3.19 mmol) 溶于二氯甲烷 (30 mL), 加入 Boc_2O (1.39 g, 6.4 mmol), 加入 DMAP (0.39 g, 3.2 mmol), 室温反应 16 h。将反应体系用 0.5 mol/L 盐酸 (50 mL) 洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 粗品用硅胶柱色谱分离提纯 (乙酸乙酯:石油醚 (v/v) = 0:1-1:9), 得到 45a (0.8 g, 收率: 87%)。

化合物 45a 为结构 43b-1 或 43b-2 的其中一个异构体。

第二步：45b 的制备

将 45a (0.78 g, 2.70 mmol) 溶于乙腈 (20 mL), 加入 NBS (0.53 g, 2.98 mmol), 室温反应 1 h。将反应体系减压浓缩, 粗品用硅胶柱色谱分离提纯 (乙酸乙酯:石油醚 (v/v) = 0:1-1:9), 得到 45b (0.86 g, 收率: 87%)。

5 LCMS $m/z = 367.5 [M+1]^+$ 。

化合物 45b 为结构 43c-1 或 43c-2 的其中一个异构体。

第三步：45c 的制备

将 45b (0.85 g, 2.32 mmol)、45A (2.89 g, 6.93 mmol)、Pd(dppf)Cl₂·DCM (0.19 g, 0.23 mmol) 和碳酸铯 (1.51 g, 4.63 mmol) 加入到反应瓶中, 加入 1,4-二氧六环 (30 mL) 和水 (3 mL), 氮气氛围下 100℃ 反应 20 h。将反应体系冷却到室温, 加入 50 mL 水和 50 mL 乙酸乙酯, 水相用 50 mL 乙酸乙酯萃取, 有机相用 30 mL 饱和氯化钠水溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 粗品用硅胶柱色谱分离提纯 (石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 1:0-9:1), 得到 45c (0.9 g, 收率: 67%)。

化合物 45c 为结构 43d-1 或 43d-2 的其中一个异构体。

第四步：45d 的制备

15 将 45c (0.7 g, 1.21 mmol) 溶于 THF (20 mL), 加入 10% 钯碳 (0.51 g), 置于氢气球氛围下 45℃ 反应 20 h。将反应体系冷却至室温, 抽滤, 将滤液减压浓缩, 粗品用硅胶色谱柱分离提纯 (MeOH:DCM (v/v) = 0:1-5:95), 得到 45d (0.4 g, 收率: 83%)。

化合物 45d 为结构 43e-1 或 43e-2 的其中一个异构体。

第五步：45e 的制备

20 将 45d (120 mg, 0.3 mmol) 溶于二氯甲烷 (2 mL), 加入三氟乙酸 (1 mL), 室温反应 3 h。将反应体系减压浓缩, 加入 5 mL 二氯甲烷和 1 mL 三乙胺, 减压浓缩, 得到粗品 45e (90 mg)。

LCMS $m/z = 300.3 [M+1]^+$ 。

化合物 45e 为结构 43f-1 或 43f-2 的其中一个异构体。

第六步：45f 的制备

25 将上述粗品 45e (0.09 g) 溶于 1,2-二氯乙烷 (20 mL), 加入 4-甲酰基哌啶-1-甲酸叔丁酯 (0.090 g, 0.42 mmol), 加入 1.5 mL 乙酸, 室温搅拌 1 h 后, 加入三乙酰氧基硼氢化钠 (0.12 g, 0.57 mmol), 室温反应 16 h。向反应液中缓慢加入 50 mL 饱和碳酸氢钠水溶液, 用 50 mL 二氯甲烷萃取, 有机相用 100 mL 饱和氯化钠水溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 粗品用硅胶柱色谱分离提纯 (二氯甲烷/甲醇 (v:v) = 10:1), 得到 45f (0.13 g, 收率: 62%)。

30 LCMS $m/z = 497.3 [M+1]^+$ 。

化合物 45f 为结构 43g-1 或 43g-2 的其中一个异构体。

第七步：45g 三氟乙酸盐的制备

将 45f (130 mg, 0.26 mmol) 溶于二氯甲烷 (2 mL), 加入三氟乙酸 (1 mL), 室温反应 3 h。将反应体系减压浓缩, 得到粗品 45g 的三氟乙酸盐 (100 mg)。

35 LCMS $m/z = 397.3 [M+1]^+$ 。

化合物 45g 为结构 43h-1 或 43h-2 的其中一个异构体。

第八步：化合物 45 三氟乙酸盐的制备

向反应瓶中分别加入上述粗品 45g 的三氟乙酸盐 (100 mg)、DIPEA (78 mg, 0.60 mmol) 和 10

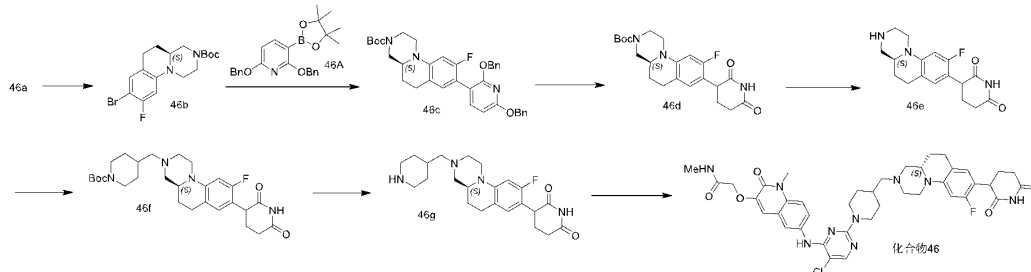
mL DMSO, 加入 **4B** (80 mg, 0.20 mmol), 100℃反应 7 h。将反应体系冷却至室温, 粗品过 Pre-HPLC (仪器及制备柱: 采用 Waters 2767 制备液相, 制备柱型号是 SunFire@Prep C18, 5 μm, 内径×长度 = 19 mm×250 mm)。制备方法: 粗品的 DMSO 溶液用 0.45 μm 滤膜过滤, 制备成样品液。流动相体系: 水 (含 0.1% TFA)/乙腈。梯度洗脱方法: 乙腈由 10%梯度洗脱 70% (洗脱时间 12 min),

5 冻干得到化合物 45 三氟乙酸盐 (20 mg)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.75 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.03 – 7.89 (m, 2H), 7.80 – 7.70 (m, 1H), 7.50 – 7.42 (m, 1H), 7.14 – 7.07 (m, 1H), 6.95 – 6.80 (m, 3H), 4.63 – 4.55 (m, 2H), 4.55 – 4.42 (m, 2H), 4.13 – 4.02 (m, 1H), 3.74 – 3.54 (m, 6H), 3.35 – 3.20 (m, 1H), 3.17 – 2.73 (m, 8H), 2.72 – 2.57 (m, 5H), 2.49 – 2.40 (m, 1H), 2.25 – 2.05 (m, 2H), 2.05 – 1.91 (m, 2H), 1.87 – 1.70 (m, 2H),
10 1.70 – 1.54 (m, 1H), 1.30 – 1.07 (m, 2H)。

化合物 45 为化合物 43-1 或 43-2 的其中一个异构体。

实施例 46: 化合物 46 三氟乙酸盐的制备



第一步: 46b 的制备

15 将 46a (1.4 g, 4.57 mmol) 溶于乙腈 (50 mL), 加入 NBS (0.81 g, 4.55 mmol), 室温反应 1 h。将反应体系减压浓缩, 粗品用硅胶柱色谱分离提纯 (乙酸乙酯:石油醚 (v/v) = 0:1-1:9), 得到 46b (1.6 g, 收率: 92%)。

LCMS *m/z* = 385.3 [*M*+1]⁺。

化合物 46b 经 MicroED 结构测定, 为 S 构型。

20 第二步: 46c 的制备

将 46b (1.6 g, 4.16 mmol)、46A (3.46 g, 8.29 mmol)、Pd(dppf)Cl₂·DCM (0.34 g, 0.42 mmol) 和碳酸铯 (2.70 g, 8.3 mmol) 加入到反应瓶中, 加入 1,4-二氧六环 (50 mL) 和水 (5 mL), 氮气氛围下 100℃反应 20 h。将反应体系冷却到室温, 加入 50 mL 水和 50 mL 乙酸乙酯, 水相用乙酸乙酯 (50 mL) 萃取, 有机相用 30 mL 饱和氯化钠水溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 粗品用硅胶柱色谱分离提纯 (石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 1:0-9:1), 得到 46c (1.4 g, 收率: 56%)。

第三步: 46d 的制备

将 46c (1.4 g, 2.35 mmol) 溶于 THF (50 mL), 加入 10%钯碳 (1.25 g), 置于氢气球氛围下 45℃反应 20 h。将反应体系冷却至室温, 抽滤, 将滤液减压浓缩, 粗品用硅胶色谱柱分离提纯 (MeOH:DCM (v/v) = 0:1-5:95), 得到 46d (0.85 g, 收率: 87%)。

30 LCMS *m/z* = 418.1 [*M*+1]⁺。

第四步: 46e 的制备

将 46d (620 mg, 1.49 mmol) 溶于二氯甲烷 (5 mL), 加入三氟乙酸 (3 mL), 室温反应 3 h。

将反应体系减压浓缩, 加入 5 mL 二氯甲烷和 1 mL 三乙胺, 减压浓缩, 得到粗品 46e (460 mg)。

LCMS $m/z = 318.3 [M+1]^+$ 。

第五步: 46f 的制备

将上述粗品 46e (0.46 g) 溶于 1,2-二氯乙烷 (30 mL), 加入 4-甲酰基哌啶-1-甲酸叔丁酯 (0.46 g, 2.14 mmol), 加入 3 mL 乙酸, 室温搅拌 1 h 后, 加入三乙酰氧基硼氢化钠 (0.92 g, 4.34 mmol), 室温反应 16 h。向反应液中缓慢加入 20 mL 饱和碳酸氢钠水溶液, 用 50 mL 二氯甲烷萃取, 有机相用 100 mL 饱和氯化钠水溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 粗品用硅胶柱色谱分离提纯 (二氯甲烷: 甲醇 (v/v) = 10:1), 得到 46f (0.70 g, 收率: 64%)。

LCMS $m/z = 515.3 [M+1]^+$ 。

第六步: 46g 的制备

将 46f (700 mg, 1.36 mmol) 溶于二氯甲烷 (4 mL), 加入三氟乙酸 (2 mL), 室温反应 3 h。将反应体系减压浓缩, 用饱和碳酸氢钠水溶液调 pH 至 9, 用二氯甲烷萃取 (100 mL × 2), 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 得粗品 46g (520 mg)。

LCMS $m/z = 415.3 [M+1]^+$ 。

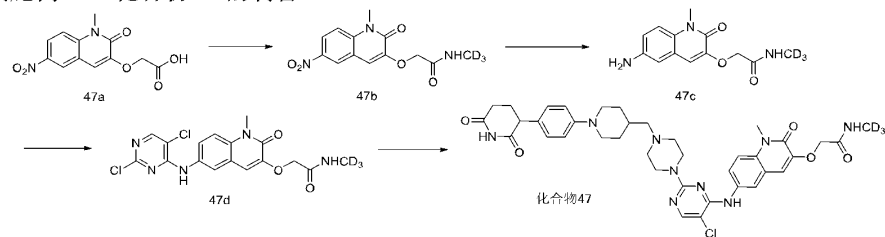
第七步: 化合物 46 三氟乙酸盐的制备

向反应瓶中分别加入上述粗品 46g (90 mg)、DIPEA (85 mg, 0.66 mmol) 和 10 mL DMSO, 加入 4B (90 mg, 0.23 mmol), 100°C 反应 7 h。将反应体系冷却至室温, 粗品过 Pre-HPLC (仪器及制备柱: 采用 Waters 2767 制备液相, 制备柱型号是 SunFire@Prep C18, 5 μ m, 内径 × 长度 = 19 mm × 250 mm)。制备方法: 粗品的 DMSO 溶液用 0.45 μ m 滤膜过滤, 制备成样品液。流动相体系: 水 (含 0.1% TFA)/乙腈。梯度洗脱方法: 乙腈由 10% 梯度洗脱 50% (洗脱时间 15 min), 冻干得到化合物 46 的三氟乙酸盐 (70 mg)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.79 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.02 – 7.90 (m, 2H), 7.74 (dd, 1H), 7.51 – 7.43 (m, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.87 (d, 1H), 6.79 (d, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.54 – 4.41 (m, 2H), 4.13 – 4.00 (m, 1H), 3.92 – 3.80 (m, 1H), 3.73 – 3.54 (m, 5H), 3.40 – 3.27 (m, 1H), 3.20 – 2.80 (m, 7H), 2.80 – 2.58 (m, 6H), 2.58 – 2.50 (m, 1H), 2.27 – 2.05 (m, 2H), 2.05 – 1.87 (m, 2H), 1.87 – 1.70 (m, 2H), 1.70 – 1.53 (m, 1H), 1.30 – 1.06 (m, 2H)。

LCMS $m/z = 786.3 [M+1]^+$ 。

实施例 47: 化合物 47 的制备



第一步: 47b 的制备

向反应瓶中分别加入 47a (2.00 g, 7.19 mmol) (合成方法参考 CN112538083)、HATU (4.10 g, 10.78 mmol) 和 30 mL DMF, 室温搅拌 2 min 后, 加入氟代甲胺盐酸盐 (1.52 g, 21.55 mmol) 与 DIPEA (2.79 g, 21.59 mmol), 室温反应 16 h。将反应体系倒入到 200 mL 水中, 过滤, 将滤饼减压

干燥, 得粗品 47b (1.03 g)。

第二步: 47c 的制备

向反应瓶中分别加入上述粗品 47b (1.03 g)、10%钨碳 (0.6 g)、30 mL 二氯甲烷与 30 mL 甲醇, 置于氢气氛围下室温反应 16 h。将反应体系垫硅藻土过滤, 将滤液减压浓缩, 得粗品 47c (0.62 g)。

LCMS $m/z = 265.2 [M+1]^+$ 。

第三步: 47d 的制备

向反应瓶中分别加入上述粗品 47c (0.62 g)、2,4,5-三氯嘧啶 (0.47 g, 2.56 mmol)、三乙胺 (0.48 g, 4.74 mmol) 和 5 mL DMF, 70℃反应 2 h。将反应体系冷却至室温, 倒入 50 mL 水中, 过滤, 将滤饼用 20 mL 水洗涤, 将滤饼减压干燥, 得粗品 47d (0.70 g)。

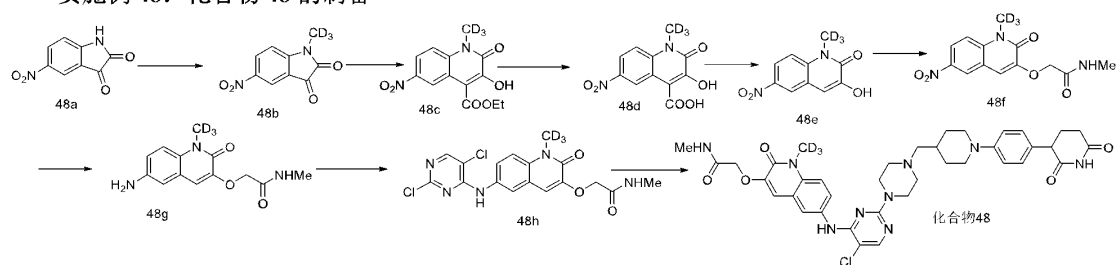
第四步: 化合物 47 的制备

向反应瓶中分别加入粗品 8c 的三氟乙酸盐 (90 mg)、碳酸氢钠 (80 mg, 0.95 mmol) 和 5 mL DMSO, 室温搅拌 0.5 h 后, 加入上述粗品 47d (78 mg) 与 DIPEA (0.12 g, 0.93 mmol), 100℃反应 7 h。将反应体系冷却至室温, 过 Pre-HPLC (仪器及制备柱: 采用 Waters 2767 制备液相, 制备柱型号是 SunFire@Prep C18, 5 μ m, 内径 $\times$ 长度 = 19 mm $\times$ 250 mm)。制备方法: 粗品的 DMSO 溶液用 0.45 μ m 滤膜过滤, 制备成样品液。流动相体系: 乙酸铵水溶液 (5 mmol/L)/乙腈。梯度洗脱方法: 乙腈由 10%梯度洗脱 70% (洗脱时间 15 min), 冻干得到化合物 47 (20 mg, 从化合物 47a 算四步收率: 3%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.75 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.97 – 7.87 (m, 2H), 7.74 (dd, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.06 – 6.99 (m, 2H), 6.92 – 6.84 (m, 2H), 4.58 (s, 2H), 3.76 – 3.57 (m, 10H), 2.70 – 2.56 (m, 3H), 2.49 – 2.29 (m, 5H), 2.23 – 1.97 (m, 4H), 1.85 – 1.63 (m, 3H), 1.29 – 1.11 (m, 2H)。

LCMS $m/z = 745.3 [M+1]^+$ 。

实施例 48: 化合物 48 的制备



第一步: 48b 的制备

向反应瓶中加入 48a (20.0 g, 104.10 mmol) 与 200 mL DMF, 0℃分批加入 60%氢化钠 (4.16 g), 室温反应 30 min 后, 滴加氘代碘甲烷 (15.09 g, 104.10 mmol), 室温反应 16 h。将反应液倒入 1.0 L 冰水中, 过滤, 将滤饼用 300 mL 水洗涤, 将滤饼减压干燥, 得粗品 48b (10.2 g)。

第二步: 48c 的制备

向反应瓶中分别加入上述粗品 48b (12.5 g)、DBU (1.82 g, 11.95 mmol)、重氮乙酸乙酯 (8.61 g, 75.46 mmol) 和 200 mL 乙醇, 室温反应 3 h, 加入二聚醋酸铈 (0.13 g, 0.29 mmol), 室温反应 16 h。

将反应体系过滤，将滤饼用 50 mL 乙醇洗涤，将滤饼减压干燥，得粗品 48c (14.5 g)。

第三步：48d 的制备

向反应瓶中分别加入上述粗品 48c (14.5 g)、氢氧化钠 (9.82 g, 245.5 mmol) 和 200 mL 水，回流反应 16 h。将反应体系冷却至室温，用 1 mol/L 盐酸调 pH 至 1，过滤，将滤饼用 50 mL 水洗涤，将滤饼减压干燥，得粗品 48d (11.5 g)。

LCMS $m/z = 266.2 [M-1]^-$ 。

第四步：48e 的制备

向反应瓶中分别加入上述粗品 48d (11.5 g)、LiCl (5.47 g, 129.04 mmol)、10 mL 水与 200 mL DMSO，130℃反应 3 h。将反应体系冷却至室温，倒入 500 mL 水中，过滤，将滤饼用 100 mL 水洗涤，将滤饼减压干燥，得粗品 48e (7.4 g)。

第五步：48f 的制备

向反应瓶中分别加入上述粗品 48e (1.0 g)、2-溴-N-甲基乙酰胺 (0.82 g, 5.40 mmol) 和碳酸铯 (2.92 g, 8.96 mmol)，加入 15 mL DMF，室温反应 2 h。将反应液倒入 100 mL 水中，过滤，将滤饼依次用 50 mL 水和 5 mL 乙醇洗涤，将滤饼减压干燥，得粗品 48f (1.20 g)。

第六步：48g 的制备

向反应瓶中分别加入粗品 48f (1.20 g)、10%钨碳 (0.6 g)、30 mL 二氯甲烷和 30 mL 甲醇，氢气球氛围室温反应 16 h。将反应体系垫硅藻土过滤，将滤液减压浓缩，得粗品 48g (0.56 g)。

LCMS $m/z = 265.2 [M+1]^+$ 。

第七步：48h 的制备

向反应瓶中分别加入上述粗品 48g (0.56 g)、2,4,5-三氯嘧啶 (0.43 g, 2.34 mmol)、三乙胺 (0.43 g, 4.25 mmol) 和 5 mL DMF，70℃反应 2 h。将反应液冷却至室温，倒入 50 mL 水中，过滤，将滤饼用 20 mL 水洗涤，将滤饼减压干燥，得粗品 48h (0.71 g)。

LCMS $m/z = 411.1 [M+1]^+$ 。

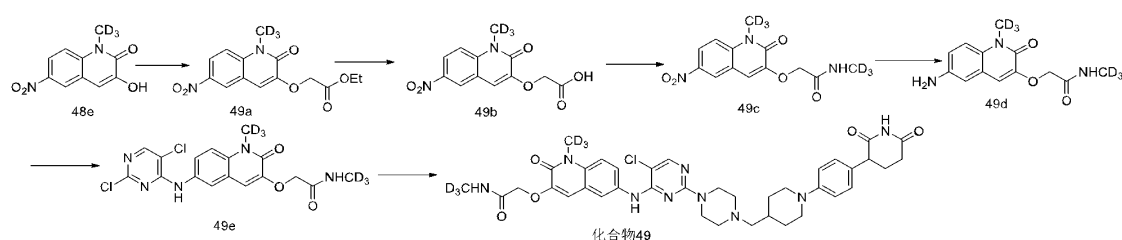
第八步：化合物 48 的制备

向反应瓶中分别加入上述粗品 8c 的三氟乙酸盐 (90 mg)、碳酸氢钠 (80 mg, 0.95 mmol) 和 5 mL DMSO，室温搅拌 0.5 h 后，加入上述粗品 48h (78 mg) 与 DIPEA (0.12 g, 0.93 mmol)，100℃反应 7 h。将反应体系冷却至室温，过 Pre-HPLC (仪器及制备柱：采用 Waters 2767 制备液相，制备柱型号是 SunFire@Prep C18, 5 μ m, 内径×长度 = 19 mm×250 mm)。制备方法：粗品的 DMSO 溶液用 0.45 μ m 滤膜过滤，制备成样品液。流动相体系：乙酸铵水溶液 (5 mmol/L) / 乙腈。梯度洗脱方法：乙腈由 10%梯度洗脱 70% (洗脱时间 15 min)，冻干得到化合物 48 (8 mg, 从化合物 48a 算八步收率：0.6%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.75 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.97 – 7.87 (m, 2H), 7.74 (dd, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.06 – 6.99 (m, 2H), 6.92 – 6.84 (m, 2H), 4.58 (s, 2H), 3.76 – 3.57 (m, 7H), 2.70 – 2.56 (m, 6H), 2.49 – 2.29 (m, 5H), 2.23 – 1.96 (m, 4H), 1.85 – 1.63 (m, 3H), 1.29 – 1.11 (m, 2H)。

LCMS $m/z = 373.2 [M/2+1]^+$ 。

实施例 49：化合物 49 的制备



第一步：49a 的制备

向反应瓶中分别加入上述粗品 48c (3.0 g)、溴乙酸乙酯 (2.69 g, 16.11 mmol)、碳酸铯 (8.76 g, 26.89 mmol) 和 50 mL DMF, 室温反应 3 h。将反应体系倒入 200 mL 水中, 过滤, 将滤饼减压干燥, 得粗品 49a (4.00 g)。

第二步：49b 的制备

向反应瓶中分别加入上述粗品 49a (4.00 g)、氢氧化锂 (1.56 g, 65.14 mmol)、72 mL 甲醇和 18 mL 水, 室温反应 2 h。将反应液倒入 200 mL 水中, 用 1 mol/L 盐酸调 pH 至 1, 过滤, 将滤饼减压干燥, 得粗品 49b (2.35 g)。

第三步：49c 的制备

向反应瓶中分别加入上述粗品 49b (1.50 g)、HATU (3.04 g, 8.00 mmol) 和 30 mL DMF, 室温搅拌 2 min 后, 加入氘代甲胺盐酸盐 (1.13 g, 16.02 mmol) 与 DIPEA (2.07 g, 16.02 mmol), 室温反应 16 h。将反应体系倒入 200 mL 水中, 过滤, 将滤饼减压干燥, 得粗品 49c (1.06 g)。

第四步：49d 的制备

向反应瓶中分别加入上述粗品 49c (1.20 g)、10% 钯碳 (0.5 g)、30 mL 二氯甲烷与 30 mL 甲醇, 置于氢气球氛围下室温反应 16 h。将反应体系垫硅藻土过滤, 将滤液减压浓缩, 得粗品 49d (0.60 g)。

LCMS $m/z = 268.2 [M+1]^+$ 。

第五步：49e 的制备

向反应瓶中分别加入上述粗品 49d (0.60 g)、2,4,5-三氯嘧啶 (0.45 g, 2.45 mmol)、三乙胺 (0.45 g, 4.45 mmol) 和 5 mL DMF, 70°C 反应 2 h。将反应液冷却至室温, 倒入 50 mL 水中, 过滤, 将滤饼用 20 mL 水洗涤, 将滤饼减压干燥, 得粗品 49e (0.70 g)。

第六步：化合物 49 的制备

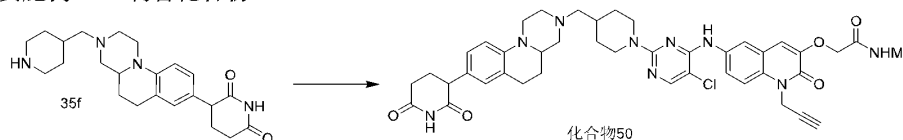
向反应瓶中分别加入上述粗品 8c 的三氟乙酸盐 (90 mg)、碳酸氢钠 (80 mg, 0.95 mmol) 和 5 mL DMSO, 室温搅拌 0.5 h 后, 加入上述粗品 49e (79 mg) 与 DIPEA (0.12 g, 0.93 mmol), 100°C 反应 7 h。将反应体系冷却至室温, 过 Pre-HPLC (仪器及制备柱: 采用 Waters 2767 制备液相, 制备柱型号是 SunFire@Prep C18, 5 μ m, 内径×长度 = 19 mm×250 mm)。制备方法: 粗品的 DMSO 溶液用 0.45 μ m 滤膜过滤, 制备成样品液。流动相体系: 乙酸铵水溶液 (5 mmol/L)/乙腈。梯度洗脱方法: 乙腈由 10% 梯度洗脱 70% (洗脱时间 15 min), 冻干得到化合物 49 (100 mg, 从化合物 8b 算两步产率 70%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.75 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.97 – 7.87 (m, 2H), 7.74 (dd, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.06 – 6.99 (m, 2H), 6.92 – 6.84 (m, 2H), 4.58 (s, 2H), 3.76 – 3.57 (m, 7H), 2.70 – 2.56 (m, 3H), 2.49 – 2.29 (m, 5H), 2.23 – 1.96 (m, 4H), 1.85 – 1.63 (m, 3H), 1.29 –

1.11 (m, 2H)。

LCMS $m/z = 748.6 [M+1]^+$ 。

实施例 50: 制备化合物 50

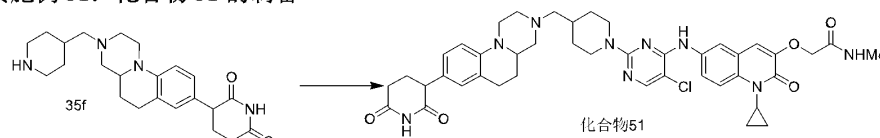


- 5 向反应瓶中分别加入上述粗品 35f 的三氟乙酸盐 (57 mg)、DIPEA (47 mg, 0.36 mmol) 和 5 mL DMSO, 加入上述粗品 38g (52 mg), 100℃ 反应 7 h。将反应体系冷却至室温, 粗品过 Pre-HPLC (仪器及制备柱: 采用 Waters 2767 制备液相, 制备柱型号是 SunFire@Prep C18, 5 μ m, 内径×长度 = 19 mm×250 mm)。制备方法: 粗品的 DMSO 溶液用 0.45 μ m 滤膜过滤, 制备成样品液。流动相体系: 乙酸铵的水溶液 (5 mmol/L)/乙腈。梯度洗脱方法: 乙腈由 10% 梯度洗脱 70% (洗脱时间 12 min), 冻干得到化合物 50 (35 mg, 从化合物 38f 算两步收率: 35%)。

- ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.72 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.00 – 7.90 (m, 2H), 7.78 (dd, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.87 – 6.80 (m, 1H), 6.80 – 6.72 (m, 2H), 5.20 – 5.05 (m, 2H), 4.65 – 4.40 (m, 4H), 3.78 – 3.58 (m, 2H), 3.29 – 3.23 (m, 1H), 2.97 – 2.71 (m, 6H), 2.71 – 2.53 (m, 6H), 2.48 – 2.38 (m, 1H), 2.24 – 2.13 (m, 2H), 2.13 – 1.93 (m, 3H), 1.90 – 1.69 (m, 5H), 1.67 – 1.52 (m, 1H), 1.11 – 0.95 (m, 2H)。

LCMS $m/z = 792.3 [M+1]^+$ 。

实施例 51: 化合物 51 的制备

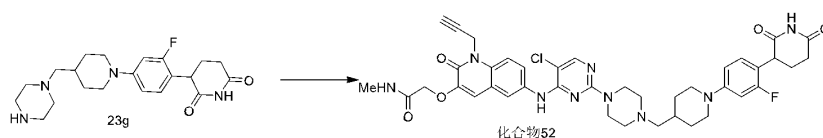


- 20 向反应瓶中分别加入上述粗品 35f 的三氟乙酸盐 (57 mg)、DIPEA (47 mg, 0.36 mmol) 和 5 mL DMSO, 加入上述粗品 36g (50 mg), 100℃ 反应 7 h。将反应体系冷却至室温, 粗品过 Pre-HPLC (仪器及制备柱: 采用 Waters 2767 制备液相, 制备柱型号是 SunFire@Prep C18, 5 μ m, 内径×长度 = 19 mm×250 mm)。制备方法: 粗品的 DMSO 溶液用 0.45 μ m 滤膜过滤, 制备成样品液。流动相体系: 乙酸铵的水溶液 (5 mmol/L)/乙腈。梯度洗脱方法: 乙腈由 10% 梯度洗脱 70% (洗脱时间 12 min), 冻干得到化合物 51 (25 mg, 从 36d 算四步收率: 17%)。

- 25 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.72 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.97 – 7.87 (m, 2H), 7.78 – 7.67 (m, 2H), 7.03 (s, 1H), 6.87 – 6.80 (m, 1H), 6.80 – 6.72 (m, 2H), 4.57 – 4.40 (m, 4H), 3.79 – 3.60 (m, 2H), 3.05 – 2.96 (m, 1H), 2.96 – 2.71 (m, 6H), 2.71 – 2.53 (m, 6H), 2.48 – 2.39 (m, 1H), 2.20 – 1.92 (m, 5H), 1.91 – 1.68 (m, 5H), 1.67 – 1.51 (m, 1H), 1.35 – 1.27 (m, 2H), 1.12 – 0.95 (m, 2H), 0.83 – 0.73 (m, 2H)。

- 30 LCMS $m/z = 794.3 [M+1]^+$ 。

实施例 52: 化合物 52 三氟乙酸盐的制备

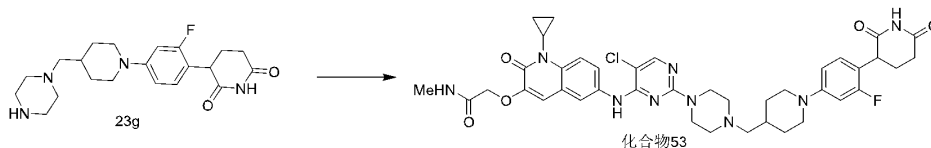


向反应瓶中分别加入上述粗品 23g 的三氟乙酸盐 (47 mg)、DIPEA (160 mg, 1.24 mmol) 和 5 mL DMSO, 加入上述粗品 38g (50 mg), 100℃反应 7 h。将反应体系冷却至室温, 粗品过 Pre-HPLC (仪器及制备柱: 采用 Waters 2767 制备液相, 制备柱型号是 SunFire@Prep C18, 5 μ m, 内径×长度 = 19 mm×250 mm)。制备方法: 粗品的 DMSO 溶液用 0.45 μ m 滤膜过滤, 制备成样品液。流动相体系: 水 (含 0.1%TFA)/乙腈。梯度洗脱方法: 乙腈由 10%梯度洗脱 50% (洗脱时间 15 min), 冻干得到化合物 52 的三氟乙酸盐 (40 mg)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.79 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.00 – 7.92 (m, 2H), 7.74 (dd, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.12 – 7.04 (m, 1H), 6.80 – 6.69 (m, 2H), 5.18 – 5.09 (m, 2H), 4.60 (s, 2H), 4.56 – 4.43 (m, 2H), 3.93 – 3.84 (m, 1H), 3.83 – 3.69 (m, 2H), 3.64 – 3.50 (m, 2H), 3.41 – 3.24 (m, 3H), 3.15 – 2.96 (m, 4H), 2.82 – 2.60 (m, 6H), 2.56 – 2.50 (m, 1H), 2.23 – 1.89 (m, 3H), 1.88 – 1.73 (m, 2H), 1.38 – 1.20 (m, 2H)。

LCMS m/z = 784.3 $[\text{M}+1]^+$ 。

实施例 53: 化合物 53 三氟乙酸盐的制备

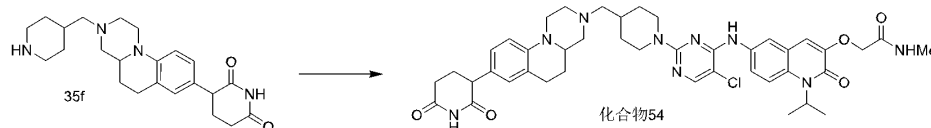


向反应瓶中分别加入上述粗品 23g 的三氟乙酸盐 (47 mg)、DIPEA (47 mg, 0.36 mmol) 和 5 mL DMSO, 加入上述粗品 36g (50 mg), 100℃反应 7 h。将反应体系冷却至室温, 粗品过 Pre-HPLC (仪器及制备柱: 采用 Waters 2767 制备液相, 制备柱型号是 SunFire@Prep C18, 5 μ m, 内径×长度 = 19 mm×250 mm)。制备方法: 粗品的 DMSO 溶液用 0.45 μ m 滤膜过滤, 制备成样品液。流动相体系: 水 (含 0.1%TFA)/乙腈。梯度洗脱方法: 乙腈由 10%梯度洗脱 50% (洗脱时间 15 min), 冻干得到化合物 53 的三氟乙酸盐 (50 mg)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.79 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.98 – 7.91 (m, 1H), 7.90 – 7.84 (m, 1H), 7.82 – 7.74 (m, 1H), 7.68 (dd, 1H), 7.14 – 7.03 (m, 2H), 6.80 – 6.70 (m, 2H), 4.60 – 4.40 (m, 4H), 3.94 – 3.83 (m, 1H), 3.82 – 3.70 (m, 2H), 3.65 – 3.50 (m, 2H), 3.41 – 3.23 (m, 2H), 3.15 – 2.95 (m, 5H), 2.81 – 2.62 (m, 6H), 2.56 – 2.49 (m, 1H), 2.22 – 1.88 (m, 3H), 1.88 – 1.74 (m, 2H), 1.40 – 1.20 (m, 4H), 0.85 – 0.73 (m, 2H)。

LCMS m/z = 786.3 $[\text{M}+1]^+$ 。

实施例 54: 化合物 54 三氟乙酸盐的制备



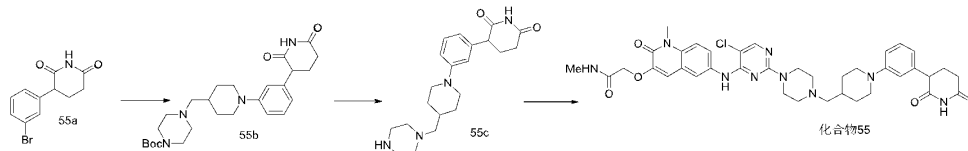
向反应瓶中分别加入上述粗品 35f 的三氟乙酸盐 (61 mg)、DIPEA (54 mg, 0.42 mmol) 和 5 mL DMSO, 加入 42A (61 mg, 0.14 mmol), 100℃反应 7 h。将反应体系冷却至室温, 粗品过 Pre-HPLC

(仪器及制备柱: 采用 Waters 2767 制备液相, 制备柱型号是 SunFire@Prep C18, 5 μm , 内径 $\times$ 长度 = 19 mm $\times$ 250 mm)。制备方法: 粗品的 DMSO 溶液用 0.45 μm 滤膜过滤, 制备成样品液。流动相体系: 水 (含 0.1%TFA)/乙腈。梯度洗脱方法: 乙腈由 10%梯度洗脱 50% (洗脱时间 15 min), 冻干得到化合物 54 的三氟乙酸盐 (25 mg)。

5 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10.75 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.03 – 7.90 (m, 2H), 7.76 – 7.63 (m, 2H), 7.03 (s, 1H), 6.96 – 6.78 (m, 3H), 5.55 – 5.15 (m, 1H), 4.60 – 4.42 (m, 4H), 4.15 – 4.00 (m, 1H), 3.75 – 3.54 (m, 3H), 3.35 – 3.21 (m, 1H), 3.18 – 2.74 (m, 8H), 2.74 – 2.57 (m, 5H), 2.50 – 2.41 (m, 1H), 2.27 – 2.05 (m, 2H), 2.05 – 1.92 (m, 2H), 1.89 – 1.70 (m, 2H), 1.70 – 1.50 (m, 7H), 1.28 – 1.10 (m, 2H)。

10 LCMS m/z = 796.3 $[\text{M}+1]^+$ 。

实施例 55: 化合物 55 三氟乙酸盐的制备

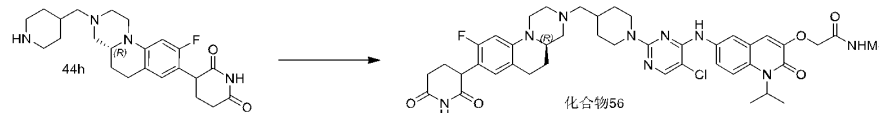


化合物 55 三氟乙酸盐以化合物 55a 为原料, 参照实施例 8 的合成方法, 经酸性制备 (三氟乙酸水溶液 (0.1% TFA)/乙腈) 冻干得到。

15 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10.80 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.99 – 7.88 (m, 2H), 7.71 (dd, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.24 – 7.13 (m, 2H), 6.94 – 6.80 (m, 2H), 6.70 – 6.60 (m, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.56 – 4.42 (m, 2H), 3.83 – 3.65 (m, 6H), 3.64 – 3.51 (m, 2H), 3.39 – 3.25 (m, 2H), 3.15 – 2.97 (m, 4H), 2.82 – 2.57 (m, 6H), 2.55 – 2.42 (m, 1H), 2.28 – 2.13 (m, 1H), 2.13 – 1.95 (m, 2H), 1.93 – 1.75 (m, 2H), 1.45 – 1.25 (m, 2H)。

20 LCMS m/z = 742.2 $[\text{M}+1]^+$ 。

实施例 56: 化合物 56 三氟乙酸盐的制备

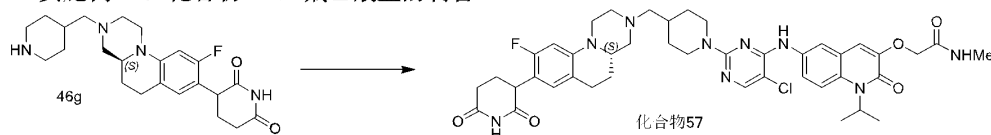


向反应瓶中分别加入上述粗品 44h (91 mg)、DIPEA (280 mg, 2.17 mmol) 和 10 mL DMSO, 加入 42A (96 mg, 0.22 mmol), 100 $^{\circ}\text{C}$ 反应 7 h。将反应体系冷却至室温, 将反应液过 Pre-HPLC (仪器及制备柱: 采用 Waters 2767 制备液相, 制备柱型号是 SunFire@Prep C18, 5 μm , 内径 $\times$ 长度 = 19 mm $\times$ 250 mm)。制备方法: 粗品的 DMSO 溶液用 0.45 μm 滤膜过滤, 制备成样品液。流动相体系: 水 (含 0.1%三氟乙酸)/乙腈。梯度洗脱方法: 乙腈由 10%梯度洗脱 70% (洗脱时间 12 min), 冻干得到化合物 56 的三氟乙酸盐 (60 mg)。

30 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10.80 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.04 – 7.90 (m, 2H), 7.75 – 7.64 (m, 2H), 7.03 (s, 1H), 6.88 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 5.70 – 4.90 (m, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.54 – 4.42 (m, 2H), 4.15 – 4.00 (m, 1H), 3.92 – 3.80 (m, 1H), 3.70 – 3.53 (m, 2H), 3.42 – 3.25 (m, 1H), 3.18 – 3.00 (m, 4H), 3.00 – 2.80 (m, 3H), 2.80 – 2.57 (m, 6H), 2.57 – 2.50 (m, 1H), 2.28 – 2.05 (m, 2H), 2.05 – 1.87 (m, 2H), 1.87 – 1.70 (m, 2H), 1.70 – 1.50 (m, 7H), 1.29 – 1.10 (m, 2H)。

LCMS $m/z = 814.2 [M+1]^+$ 。

实施例 57: 化合物 57 三氟乙酸盐的制备



向反应瓶中分别加入上述粗品 46g (91 mg)、DIPEA (280 mg, 2.17 mmol) 和 10 mL DMSO,

- 5 加入 42A (96 mg, 0.22 mmol), 100°C 反应 7 h。将反应体系冷却至室温, 粗品过 Pre-HPLC (仪器及制备柱: 采用 Waters 2767 制备液相, 制备柱型号是 SunFire@Prep C18, 5 μ m, 内径 $\times$ 长度 = 19 mm $\times$ 250 mm)。制备方法: 粗品的 DMSO 溶液用 0.45 μ m 滤膜过滤, 制备成样品液。流动相体系: 水 (含 0.1%三氟乙酸)/乙腈。梯度洗脱方法: 乙腈由 10%梯度洗脱 70% (洗脱时间 12 min), 冻干得到化合物 57 的三氟乙酸盐 (50 mg)。

- 10 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.06 (s, 1H), 8.04 – 7.99 (m, 1H), 7.84 – 7.75 (m, 1H), 7.72 – 7.64 (m, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.98 – 6.88 (m, 1H), 6.73 (d, 1H), 5.75 – 5.05 (m, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.56 – 4.44 (m, 2H), 4.18 – 4.04 (m, 1H), 3.95 – 3.85 (m, 1H), 3.81 – 3.62 (m, 2H), 3.44 – 3.34 (m, 1H), 3.30 – 3.05 (m, 6H), 3.05 – 2.92 (m, 1H), 2.92 – 2.80 (m, 4H), 2.80 – 2.62 (m, 3H), 2.40 – 2.17 (m, 2H), 2.17 – 2.02 (m, 2H), 2.01 – 1.88 (m, 2H), 1.86 – 1.75 (m, 1H), 1.75 – 1.67 (m, 6H), 1.48 – 1.32 (m, 2H)。

- 15 LCMS $m/z = 814.2 [M+1]^+$ 。

将化合物 57 的三氟乙酸盐进行手性拆分, 分别得到手性异构体 1 的三氟乙酸盐和手性异构体 2。拆分条件如下:

1. 仪器: Waters 150 Prep-SFC A; 色谱柱: Chiralcel OJ column。
2. 样品用乙腈溶解, 用 0.45 μ m 滤头过滤, 制成样品液。
- 20 3. 制备色谱条件: a. 流动相由 A 和 B 体系组成: 流动相 A: CO_2 ; 流动相 B: 甲醇/乙腈的混合溶剂; b. 等梯度洗脱, 流动相 B 含量为 40%; c. 流量为 100 mL/min。

手性分析方法:

1. 仪器: SHIMAZU LC-20AD; 色谱柱: Whelk column。
2. 分析色谱条件: a. 流动相由 A 和 B 体系组成: 流动相 A: 正己烷; 流动相 B: 含 0.1% 异丙胺的异丙醇和乙腈溶液; b. 等梯度洗脱, 流动相 B 含量为 80%; c. 流量为 1 mL/min。
- 25 出峰时间: 手性异构体 1: 1.963 min, 手性异构体 2: 3.594 min。

手性异构体 1 的三氟乙酸盐核磁表征:

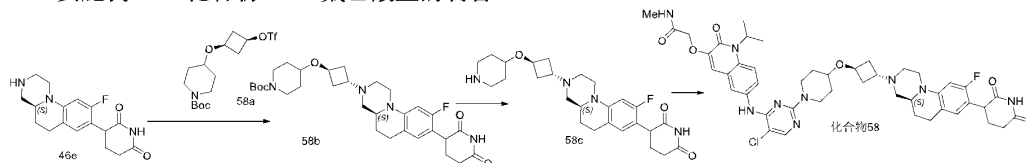
- ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.77 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.02 – 7.88 (m, 2H), 7.76 – 7.60 (m, 2H), 7.03 (s, 1H), 6.94 – 6.70 (m, 2H), 5.55 – 4.95 (m, 1H), 4.63 – 4.37 (m, 4H), 4.18 – 3.97 (m, 1H), 3.92 – 3.77 (m, 1H), 3.70 – 3.52 (m, 2H), 3.45 – 3.22 (m, 1H), 3.17 – 2.98 (m, 4H), 2.98 – 2.80 (m, 3H), 2.80 – 2.59 (m, 6H), 2.57 – 2.50 (m, 1H), 2.25 – 2.05 (m, 2H), 2.05 – 1.87 (m, 2H), 1.87 – 1.70 (m, 2H), 1.68 – 1.50 (m, 7H), 1.30 – 1.10 (m, 2H)。

手性异构体 2 的核磁表征:

- ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.75 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.98 – 7.85 (m, 2H), 7.78 – 7.62 (m, 2H), 7.02 (s, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.61 (d, 1H), 5.55 – 5.05 (m, 1H), 4.58 – 4.42 (m, 4H),

3.86 – 3.76 (m, 1H), 3.75 – 3.64 (m, 1H), 3.02 – 2.79 (m, 5H), 2.79 – 2.52 (m, 7H), 2.50 – 2.42 (m, 1H), 2.25 – 1.68 (m, 10H), 1.66 – 1.49 (m, 7H), 1.13 – 0.95 (m, 2H)。

实施例 58：化合物 58 三氟乙酸盐的制备



5 第一步：58b 的制备

将上述粗品 46e (0.24 g) 和 58a (0.46 g, 1.14 mmol) (合成方法参考 WO2022221673) 溶于乙腈 (10 mL)，加入三乙胺 (0.38 g, 3.76 mmol)，25℃ 搅拌 20 h。将反应体系减压浓缩，粗品用硅胶柱色谱分离提纯 (甲醇/二氯甲烷 (v/v) = 0:1-1:9)，得到 58b (0.30 g，收率：46%)。

LCMS $m/z = 571.2 [M+1]^+$ 。

10 第二步：58c 的制备

将 58b (300 mg, 0.53 mmol) 溶于二氯甲烷 (2 mL)，加入三氟乙酸 (1 mL)，室温反应 3 h。将反应体系减压浓缩，用饱和碳酸氢钠水溶液调 pH 至 9，用二氯甲烷萃取 (50 mL×2)，有机相用无水硫酸钠干燥，减压浓缩，得粗品 58c (150 mg)。

LCMS $m/z = 471.3 [M+1]^+$ 。

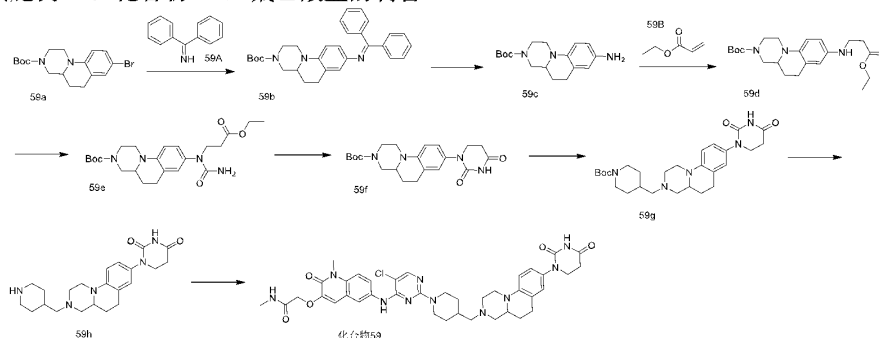
15 第三步：化合物 58 三氟乙酸盐的制备

向反应瓶中分别加入上述粗品 58c (61 mg)、DIPEA (170 mg, 1.32 mmol) 和 10 mL DMSO，加入 42A (55 mg, 0.13 mmol)，100℃ 反应 20 h。将反应体系冷却至室温，粗品过 Pre-HPLC (仪器及制备柱：采用 Waters 2767 制备液相，制备柱型号是 SunFire@Prep C18，5 μ m，内径×长度 = 19 mm×250 mm)。制备方法：粗品的 DMSO 溶液用 0.45 μ m 滤膜过滤，制备成样品液。流动相体系：水 (含 0.1%TFA)/乙腈。梯度洗脱方法：乙腈由 10%梯度洗脱 50% (洗脱时间 15 min)，冻干得到化合物 58 的三氟乙酸盐 (40 mg)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.78 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.00 – 7.90 (m, 2H), 7.73 – 7.62 (m, 2H), 7.03 (s, 1H), 6.87 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 5.52 – 5.15 (m, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.38 – 4.25 (m, 1H), 4.18 – 4.03 (m, 3H), 3.97 – 3.80 (m, 2H), 3.65 – 3.43 (m, 3H), 3.34 – 3.18 (m, 3H), 3.05 – 2.85 (m, 2H), 2.82 – 2.50 (m, 10H), 2.36 – 1.77 (m, 7H), 1.71 – 1.50 (m, 7H), 1.49 – 1.33 (m, 2H)。

LCMS $m/z = 870.3 [M+1]^+$ 。

实施例 59：化合物 59 三氟乙酸盐的制备



第一步：59b 的制备

将 59a (1.28 g, 3.48 mmol) (合成方法见 *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2016**, 26, 5877-5882)、碳酸铯 (2.27 g, 6.97 mmol)、醋酸铷 (0.16 g, 0.71 mmol)、XantPhos (0.20 g, 0.35 mmol) 和 59A (0.89 g, 4.91 mmol) 加入到 1,4-二氧六环溶液 (40 mL) 中, 氮气氛围下 105°C 反应 3 h。将反应体系冷却至室温, 加入水 (100 mL), 用乙酸乙酯萃取 (80 mL×3), 将有机相减压浓缩, 粗品用硅胶柱色谱分离纯化 (石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 1:0-7:3), 得到 59b (1.30 g, 产率: 80%)。

LCMS $m/z = 468.4 [M+1]^+$ 。

第二步：59c 的制备

将 59b (1.30 g, 2.78 mmol) 加入到甲醇 (10 mL) 中, 加入 10% 钨碳 (1.33 g) 和醋酸铵 (1.32 g, 17.13 mmol), 置于氢气球氛围下室温反应 12 h。将反应体系垫硅藻土过滤, 将滤液减压浓缩, 粗品用硅胶柱色谱分离纯化 (石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 1:0-1:1), 得到 59c (0.76 g, 产率: 90%)。

LCMS $m/z = 304.4 [M+1]^+$ 。

第三步：59d 的制备

将 59c (0.76 g, 2.55 mmol)、59B (0.75 g, 7.49 mmol) 和 DIPEA (0.97 g, 7.50 mmol) 依次加入到乙醇 (50 mL) 中, 100°C 反应 48 h。将反应体系冷却至室温, 减压浓缩, 粗品用硅胶色谱柱分离提纯 (甲醇/二氯甲烷 (v/v) = 0:1-6:94), 得到 59d (0.70 g, 收率: 68%)。

LCMS $m/z = 404.2 [M+1]^+$ 。

第四步：59e 的制备

将 59d (700 mg, 1.74 mmol) 和 DIPEA (671 mg, 5.19 mmol) 加入到 THF (20 mL) 中, 缓慢加入三光气 (565 mg, 1.90 mmol), 室温反应 1 h。向反应体系中加入氨水 (5 mL), 50°C 反应 2 h。将反应体系冷却至室温, 加入水 (50 mL), 用乙酸乙酯萃取 (50 mL×2), 将有机相减压浓缩, 粗品用硅胶色谱柱分离提纯 (甲醇/二氯甲烷 (v/v) = 0:1-1:9), 得到 59e (700 mg, 收率: 90%)。

第五步：59f 的制备

将 59f (0.70 g, 1.57 mmol) 加入到乙腈 (30 mL) 中, 加入 40% 苄基三甲基氢氧化铵的甲醇溶液 (2 mL), 60°C 反应 2 h。将反应体系冷却至室温, 减压浓缩, 粗品用硅胶色谱柱分离提纯 (甲醇/二氯甲烷 (v/v) = 0:1-8:92), 得到 59f (530 mg, 收率: 84%)。

LCMS $m/z = 401.4 [M+1]^+$ 。

第六步：59g 的制备

向反应瓶中加入 59f (0.18 g, 0.45 mmol)、1 mL 三氟乙酸和 3 mL 二氯甲烷, 室温反应 2 h。将反应液减压浓缩, 加入三乙胺调 pH 至 7, 减压浓缩, 残留物用 10 mL THF 溶解, 依次加入 4-甲酰基哌啶-1-甲酸叔丁酯 (0.12 g, 0.56 mmol)、0.3 mL 乙酸和三乙酰氧基硼氢化钠 (0.19 g, 0.90 mmol), 室温反应 16 h。向反应液中加入 12 mL 乙酸乙酯和 12 mL 饱和碳酸氢钠水溶液, 水相用乙酸乙酯萃取 (5 mL×3), 有机相用 5 mL 饱和氯化钠水溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 粗品用硅胶色谱柱分离提纯 (二氯甲烷:甲醇 (v/v) = 20:1), 得 59g (0.20 g, 收率: 89%)。

LCMS $m/z = 498.2 [M+1]^+$ 。

第七步：59h 三氟乙酸盐的制备

向反应瓶中加入 59g (0.20 g, 0.40 mmol)、1 mL 三氟乙酸和 3 mL 二氯甲烷, 室温反应 2 h。将反应液减压浓缩, 得到粗品 59h 的三氟乙酸盐 (0.20 g)。

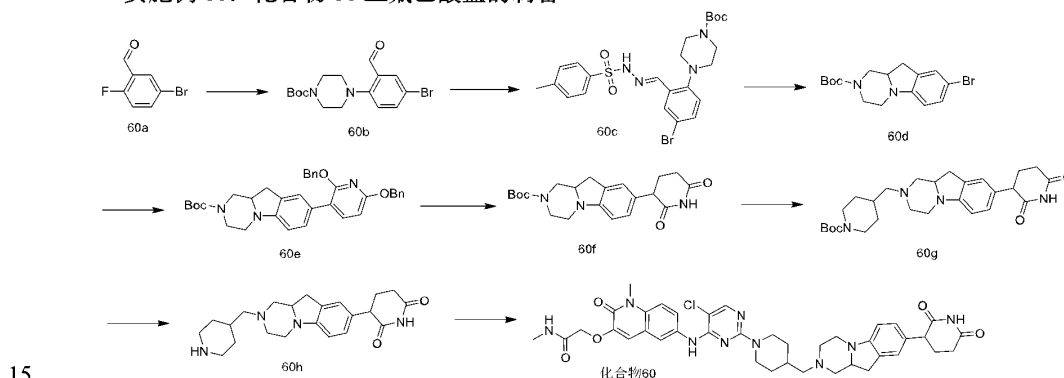
第八步：化合物 59 的三氟乙酸盐的制备

向反应瓶中分别加入上述粗品 59h 的三氟乙酸盐 (0.20 g)、DIPEA (0.25 g, 1.93 mmol) 和 5 mL DMSO，室温搅拌 0.5 h 后，加入 4B (0.13 g, 0.33 mmol)，100℃ 反应 7 h。将反应体系冷却至室温，将反应液过 Pre-HPLC (仪器及制备柱：采用 Waters 2767 制备液相，制备柱型号是 SunFire@Prep C18, 5 μm, 内径×长度 = 19 mm×250 mm)。制备方法：粗品的 DMSO 溶液用 0.45 μm 滤膜过滤，制备成样品液。流动相体系：水 (含 0.1%TFA)/乙腈。梯度洗脱方法：乙腈由 10% 梯度洗脱 50% (洗脱时间 15 min)，冻干得到化合物 59 的三氟乙酸盐 (130 mg)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.24 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.03 – 7.87 (m, 2H), 7.78 – 7.69 (m, 1H), 7.53 – 7.42 (m, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.06 – 6.88 (m, 3H), 4.65 – 4.55 (m, 2H), 4.54 – 4.35 (m, 2H), 4.17 – 4.02 (m, 1H), 3.75 – 3.55 (m, 7H), 3.40 – 3.23 (m, 1H), 3.23 – 2.75 (m, 8H), 2.75 – 2.60 (m, 6H), 2.28 – 2.10 (m, 1H), 2.08 – 1.93 (m, 1H), 1.90 – 1.72 (m, 2H), 1.72 – 1.56 (m, 1H), 1.31 – 1.11 (m, 2H)。

LCMS *m/z* = 385.3 [M/2+1]⁺。

实施例 60：化合物 60 三氟乙酸盐的制备



第一步：60b 的制备

向反应瓶中加入 60a (10 g, 49.26 mmol)、1-叔丁氧羰基哌嗪 (9.18 g, 49.29 mmol)、碳酸钾 (8.17 g, 59.18 mmol) 和 100 mL DMSO，氮气保护下 95℃ 反应 12 h。将反应液冷却至室温，加入 200 mL 乙酸乙酯和 200 mL 水，有机相用饱和氯化钠水溶液洗涤 (50 mL×3)，无水硫酸钠干燥，减压浓缩，粗品用硅胶色谱柱分离提纯 (石油醚:乙酸乙酯 (v/v) = 10:1)，得 60b (6.0 g, 收率: 33%)。

LCMS *m/z* = 369.1 [M+1]⁺。

第二步：60c 的制备

向反应瓶中加入 60b (6.0 g, 16.3 mmol)、对甲苯磺酰肼 (3.03 g, 16.27 mmol) 和 60 mL 乙醇，氮气保护下室温反应 2 h。将反应液减压浓缩，得到粗品 60c (5.0 g)。

LCMS *m/z* = 537.1 [M+1]⁺。

第三步：60d 的制备

向反应瓶中加入上述粗品 60c (4.0 g) 和 20 mL 甲苯，氮气保护下分批加入 60% 氢化钠 (0.36 g)，氮气氛围下室温反应 20 min 后，135℃ 反应 2 h。将反应液冷却至室温，加入 100 mL 乙酸乙酯和 100 mL 水，有机相用饱和氯化钠水溶液洗涤 (50 mL)，减压浓缩，粗品用硅胶色谱柱分离提纯 (石油醚:乙酸乙酯 (v/v) = 10:1)，得 60d (1.6 g, 从 60b 算两步收率: 35%)。

LCMS $m/z = 353.3 [M+1]^+$ 。

第四步：60e 的制备

向反应瓶中分别加入 60d (1.6 g, 4.54 mmol)、20 mL 1,4-二氧六环和 5 mL 水，氮气保护下加入 2,6-双(苯氧基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环硼戊-2-基)吡啶 (3.78 g, 9.06 mmol) (合成方法见 WO2021262812)、碳酸铯 (4.43 g, 13.60 mmol) 和 Pd(dppf)Cl₂ (0.33 g, 0.45 mmol)，氮气氛围下 100℃ 反应 16 h。将反应体系冷却至室温，垫硅藻土过滤，向滤液加入 50 mL 乙酸乙酯和 50 mL 水，水相用乙酸乙酯萃取 (20 mL×3)，有机相用 20 mL 饱和氯化钠水溶液洗涤，无水硫酸钠干燥，减压浓缩，粗品用硅胶色谱柱分离提纯 (石油醚:乙酸乙酯 (v/v) = 3:1)，得 60e (1.80 g, 收率: 70%)。

第五步：60f 的制备

向反应瓶中分别加入 60e (1.8 g, 3.19 mmol)、40 mL THF 和 10% Pd/C (1.02 g)，置于氢气球氛围下室温反应 16 h。将反应体系垫硅藻土过滤，将滤液减压浓缩，粗品用硅胶色谱柱分离提纯 (二氯甲烷:甲醇 (v/v) = 10:1)，得 60f (0.9 g, 收率: 73%)。

LCMS $m/z = 386.1 [M+1]^+$

第六步：60g 的制备

向反应瓶中加入 60f (0.9 g, 2.34 mmol)、3 mL 三氟乙酸和 9 mL 二氯甲烷，室温反应 2 h。将反应液减压浓缩，加入三乙胺调 pH 至 7，减压浓缩，将残余物用 30 mL THF 溶解，依次加入 4-甲酰基吡啶-1-甲酸叔丁酯 (0.54 g, 2.53 mmol)、1 mL 乙酸和三乙酰氧基硼氢化钠 (0.99 g, 4.67 mmol)，室温反应 16 h。向反应液加入 30 mL 乙酸乙酯和 30 mL 饱和碳酸氢钠水溶液，水相用乙酸乙酯萃取 (15 mL×3)，有机相用 10 mL 饱和氯化钠水溶液洗涤，无水硫酸钠干燥，减压浓缩，粗品用硅胶色谱柱分离提纯 (二氯甲烷:甲醇 (v/v) = 20:1)，得 60g (1.01 g, 收率: 89%)。

LCMS $m/z = 483.6 [M+1]^+$ 。

第七步：60h 三氟乙酸盐的制备

向反应瓶中加入 60g (0.15 g, 0.31 mmol)、1 mL 三氟乙酸和 3 mL 二氯甲烷，室温反应 2 h。将反应液减压浓缩，得到粗品 60h 的三氟乙酸盐 (0.20 g)。

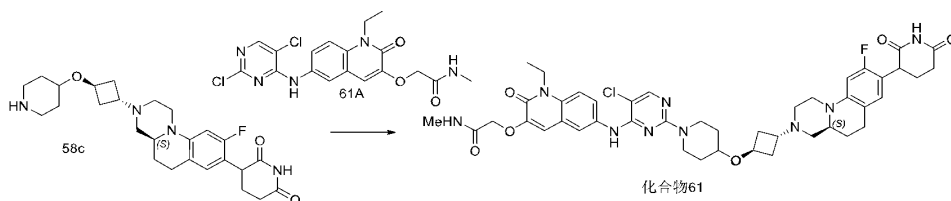
第八步：化合物 60 三氟乙酸盐的制备

向反应瓶中分别加入上述粗品 60h 的三氟乙酸盐 (0.20 g)、DIPEA (0.26 g, 2.01 mmol) 和 5 mL DMSO，室温搅拌 0.5 h 后，加入 4B (0.11 g, 0.28 mmol)，100℃ 反应 7 h。将反应体系冷却至室温，将反应液过 Pre-HPLC (仪器及制备柱: 采用 Waters 2767 制备液相，制备柱型号是 SunFire@Prep C18, 5 μm, 内径×长度 = 19 mm×250 mm)。制备方法: 粗品的 DMSO 溶液用 0.45 μm 滤膜过滤，制备成样品液。流动相体系: 水 (含 0.1%TFA)/乙腈。梯度洗脱方法: 乙腈由 10% 梯度洗脱 50% (洗脱时间 15 min)，冻干得到化合物 60 的三氟乙酸盐 (43 mg)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.74 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.02 – 7.88 (m, 2H), 7.74 (dd, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.02 – 6.95 (m, 1H), 6.95 – 6.87 (m, 1H), 6.62 (d, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.54 – 4.40 (m, 2H), 3.94 – 3.80 (m, 2H), 3.76 – 3.62 (m, 4H), 3.62 – 3.42 (m, 2H), 3.35 – 3.20 (m, 1H), 3.15 – 2.77 (m, 7H), 2.72 – 2.55 (m, 5H), 2.50 – 2.38 (m, 1H), 2.24 – 1.91 (m, 3H), 1.84 – 1.66 (m, 2H), 1.24 – 1.06 (m, 2H)。

LCMS $m/z = 377.8 [M/2+1]^+$

实施例 61: 化合物 61 三氟乙酸盐的制备

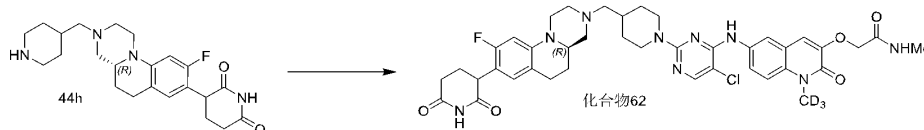


向反应瓶中分别加入上述粗品 58c (52 mg)、DIPEA (140 mg, 1.08 mmol) 和 3 mL DMSO, 加入 61A (45 mg, 0.107 mmol) (合成方法参考 WO2022221673), 100℃ 反应 20 h。将反应体系冷却至室温, 将反应液过 Pre-HPLC (仪器及制备柱: 采用 Waters 2767 制备液相, 制备柱型号是 SunFire@Prep C18, 5 μ m, 内径 $\times$ 长度 = 19 mm $\times$ 250 mm)。制备方法: 粗品的 DMSO 溶液用 0.45 μ m 滤膜过滤, 制备成样品液。流动相体系: 水 (含 0.1%TFA)/乙腈。梯度洗脱方法: 乙腈由 10% 梯度洗脱 50% (洗脱时间 15 min), 冻干得到化合物 61 的三氟乙酸盐 (40 mg)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.78 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.00 – 7.92 (m, 2H), 7.71 (dd, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.87 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 4.60 – 4.54 (m, 2H), 4.40 – 4.25 (m, 3H), 4.18 – 4.03 (m, 3H), 3.95 – 3.79 (m, 2H), 3.63 – 3.42 (m, 3H), 3.32 – 3.16 (m, 3H), 3.04 – 2.85 (m, 2H), 2.80 – 2.50 (m, 10H), 2.36 – 1.77 (m, 7H), 1.70 – 1.54 (m, 1H), 1.48 – 1.32 (m, 2H), 1.29 – 1.19 (m, 3H)。

LCMS m/z = 856.3 $[\text{M}+1]^+$ 。

实施例 62: 化合物 62 三氟乙酸盐的制备

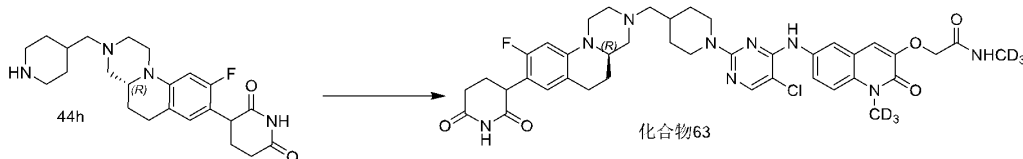


向反应瓶中分别加入上述粗品 44h (50 mg)、DIPEA (160 mg, 1.24 mmol) 和 10 mL DMSO, 加入上述粗品 48h (50 mg), 100℃ 反应 7 h。将反应体系冷却至室温, 粗品过 Pre-HPLC (仪器及制备柱: 采用 Waters 2767 制备液相, 制备柱型号是 SunFire@Prep C18, 5 μ m, 内径 $\times$ 长度 = 19 mm $\times$ 250 mm)。制备方法: 粗品的 DMSO 溶液用 0.45 μ m 滤膜过滤, 制备成样品液。流动相体系: 水 (含 0.1%TFA)/乙腈。梯度洗脱方法: 乙腈由 10% 梯度洗脱 50% (洗脱时间 15 min), 冻干得到化合物 62 的三氟乙酸盐 (20 mg)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.79 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.98 – 7.91 (m, 2H), 7.74 (dd, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.87 (d, 1H), 6.79 (d, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.54 – 4.42 (m, 2H), 4.15 – 4.00 (m, 1H), 3.92 – 3.80 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.66 – 3.56 (m, 2H), 3.41 – 3.28 (m, 1H), 3.18 – 2.80 (m, 7H), 2.80 – 2.59 (m, 3H), 2.56 – 2.51 (m, 1H), 2.27 – 2.05 (m, 2H), 2.05 – 1.87 (m, 2H), 1.87 – 1.70 (m, 2H), 1.70 – 1.53 (m, 1H), 1.30 – 1.07 (m, 2H)。

LCMS m/z = 789.2 $[\text{M}+1]^+$ 。

实施例 63: 化合物 63 三氟乙酸盐的制备



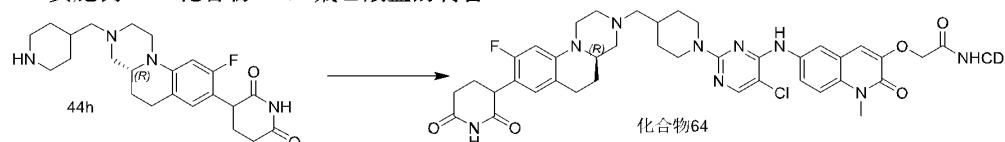
向反应瓶中分别加入上述粗品 44h (50 mg)、DIPEA (160 mg, 1.24 mmol) 和 10 mL DMSO, 加入上述粗品 49e (50 mg), 100℃反应 7 h。将反应体系冷却至室温, 粗品过 Pre-HPLC (仪器及制备柱: 采用 Waters 2767 制备液相, 制备柱型号是 SunFire@Prep C18, 5 μm, 内径×长度 = 19 mm×250 mm)。制备方法: 粗品的 DMSO 溶液用 0.45 μm 滤膜过滤, 制备成样品液。

5 流动相体系: 水 (含 0.1%TFA)/乙腈。梯度洗脱方法: 乙腈由 10%梯度洗脱 50% (洗脱时间 15 min), 冻干得到化合物 63 的三氟乙酸盐 (30 mg)。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.79 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.98 – 7.90 (m, 2H), 7.74 (dd, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.87 (d, 1H), 6.79 (d, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.55 – 4.39 (m, 2H), 4.13 – 4.00 (m, 1H), 3.93 – 3.79 (m, 1H), 3.69 – 3.55 (m, 2H), 3.42 – 3.26 (m, 1H), 3.20 – 2.58 (m, 10H), 2.57 – 2.51 (m, 1H), 2.28 – 2.05 (m, 2H), 2.05 – 1.87 (m, 2H), 1.87 – 1.70 (m, 2H), 1.70 – 1.53 (m, 1H), 1.30 – 1.05 (m, 2H)。

LCMS $m/z = 792.2$ $[\text{M}+1]^+$ 。

实施例 64: 化合物 64 三氟乙酸盐的制备



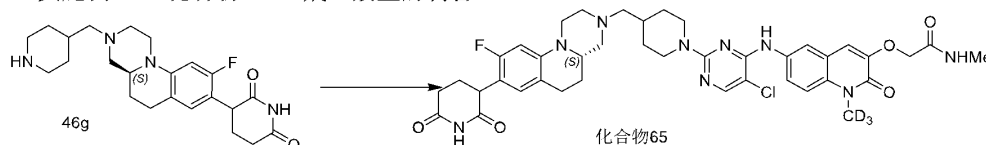
15 向反应瓶中分别加入上述粗品 44h (50 mg)、DIPEA (160 mg, 1.24 mmol) 和 10 mL DMSO, 加入上述粗品 47d (50 mg), 100℃反应 7 h。将反应体系冷却至室温, 粗品过 Pre-HPLC (仪器及制备柱: 采用 Waters 2767 制备液相, 制备柱型号是 SunFire@Prep C18, 5 μm, 内径×长度 = 19 mm×250 mm)。制备方法: 粗品的 DMSO 溶液用 0.45 μm 滤膜过滤, 制备成样品液。

20 流动相体系: 水 (含 0.1% TFA)/乙腈。梯度洗脱方法: 乙腈由 10%梯度洗脱 50% (洗脱时间 15 min), 冻干得到化合物 64 的三氟乙酸盐 (25 mg)。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.79 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.98 – 7.91 (m, 2H), 7.74 (dd, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.87 (d, 1H), 6.79 (d, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.55 – 4.40 (m, 2H), 4.13 – 4.00 (m, 1H), 3.91 – 3.80 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.66 – 3.55 (m, 2H), 3.44 – 3.26 (m, 1H), 3.18 – 2.58 (m, 10H), 2.56 – 2.51 (m, 1H), 2.28 – 2.05 (m, 2H), 2.05 – 1.88 (m, 2H), 1.88 – 1.70 (m, 2H), 1.70 – 1.52 (m, 1H), 1.29 – 1.08 (m, 2H)。

LCMS $m/z = 789.2$ $[\text{M}+1]^+$ 。

实施例 65: 化合物 65 三氟乙酸盐的制备



30 向反应瓶中分别加入上述粗品 46g (50 mg)、DIPEA (160 mg, 1.24 mmol) 和 10 mL DMSO, 加入上述粗品 48h (50 mg), 100℃反应 7 h。将反应体系冷却至室温, 粗品过 Pre-HPLC (仪器及制备柱: 采用 Waters 2767 制备液相, 制备柱型号是 SunFire@Prep C18, 5 μm, 内径×长度 = 19 mm×250 mm)。制备方法: 粗品的 DMSO 溶液用 0.45 μm 滤膜过滤, 制备成样品液。

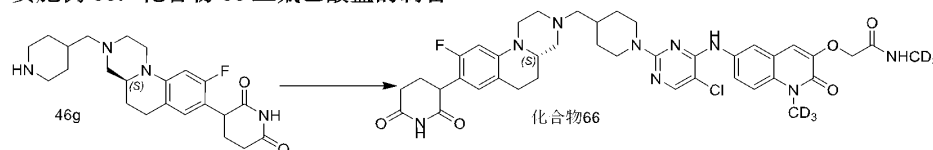
流动相体系: 水 (含 0.1%TFA)/乙腈。梯度洗脱方法: 乙腈由 10%梯度洗脱 50% (洗脱时间 15 min),

冻干得到化合物 65 的三氟乙酸盐 (50 mg)。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.79 (s, 1H), 9.02 – 8.88 (m, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.02 – 7.90 (m, 2H), 7.74 (dd, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.87 (d, 1H), 6.79 (d, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.54 – 4.41 (m, 2H), 4.13 – 4.02 (m, 1H), 3.92 – 3.77 (m, 1H), 3.68 – 3.54 (m, 2H), 3.42 – 3.26 (m, 1H), 3.18 – 2.80 (m, 7H), 2.80 – 2.57 (m, 6H), 2.56 – 2.51 (m, 1H), 2.27 – 2.05 (m, 2H), 2.05 – 1.87 (m, 2H), 1.87 – 1.70 (m, 2H), 1.70 – 1.53 (m, 1H), 1.28 – 1.05 (m, 2H)。

LCMS $m/z = 789.2$ $[\text{M}+1]^+$ 。

实施例 66: 化合物 66 三氟乙酸盐的制备

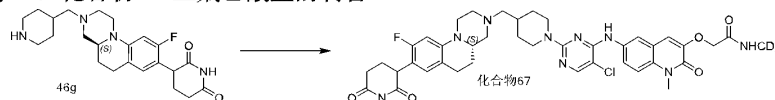


向反应瓶中分别加入上述粗品 46g (50 mg)、DIPEA (160 mg, 1.24 mmol) 和 10 mL DMSO, 加入上述粗品 49e (50 mg), 100℃反应 7 h。将反应体系冷却至室温, 粗品过 Pre-HPLC (仪器及制备柱: 采用 Waters 2767 制备液相, 制备柱型号是 SunFire@Prep C18, 5 μm , 内径×长度 = 19 mm×250 mm)。制备方法: 粗品的 DMSO 溶液用 0.45 μm 滤膜过滤, 制备成样品液。流动相体系: 水 (含 0.1%TFA)/乙腈。梯度洗脱方法: 乙腈由 10%梯度洗脱 50% (洗脱时间 15 min), 冻干得到化合物 66 的三氟乙酸盐 (45 mg)。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.79 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.98 – 7.90 (m, 2H), 7.74 (dd, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.14 – 7.09 (m, 1H), 6.87 (d, 1H), 6.79 (d, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.53 – 4.41 (m, 2H), 4.14 – 4.01 (m, 1H), 3.93 – 3.77 (m, 1H), 3.70 – 3.53 (m, 2H), 3.42 – 3.26 (m, 1H), 3.18 – 2.80 (m, 7H), 2.80 – 2.57 (m, 3H), 2.57 – 2.50 (m, 1H), 2.27 – 2.05 (m, 2H), 2.05 – 1.87 (m, 2H), 1.87 – 1.70 (m, 2H), 1.70 – 1.53 (m, 1H), 1.30 – 1.08 (m, 2H)。

LCMS $m/z = 792.2$ $[\text{M}+1]^+$ 。

实施例 67: 化合物 67 三氟乙酸盐的制备



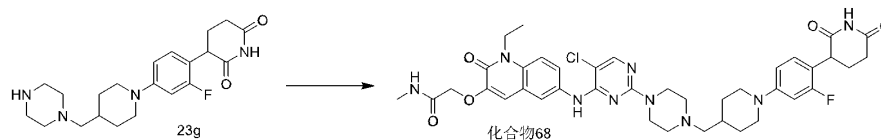
向反应瓶中分别加入上述粗品 46g (50 mg)、DIPEA (160 mg, 1.24 mmol) 和 10 mL DMSO, 加入上述粗品 47d (50 mg), 100℃反应 7 h。将反应体系冷却至室温, 粗品过 Pre-HPLC (仪器及制备柱: 采用 Waters 2767 制备液相, 制备柱型号是 SunFire@Prep C18, 5 μm , 内径×长度 = 19 mm×250 mm)。制备方法: 粗品的 DMSO 溶液用 0.45 μm 滤膜过滤, 制备成样品液。流动相体系: 水 (含 0.1%TFA)/乙腈。梯度洗脱方法: 乙腈由 10%梯度洗脱 50% (洗脱时间 15 min), 冻干得到化合物 67 的三氟乙酸盐 (50 mg)。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.82 (s, 1H), 9.06 – 8.94 (m, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.02 – 7.89 (m, 2H), 7.74 (dd, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.88 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.54 – 4.42 (m, 2H), 4.13 – 4.01 (m, 1H), 3.91 – 3.79 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.65 – 3.56 (m, 2H), 3.40 – 3.26 (m, 1H), 3.20 – 2.80 (m, 7H), 2.80 – 2.58 (m, 3H), 2.57 – 2.50 (m, 1H), 2.28 – 2.05 (m, 2H), 2.05 – 1.88 (m, 2H),

1.88 – 1.70 (m, 2H), 1.70 – 1.52 (m, 1H), 1.29 – 1.05 (m, 2H)。

LCMS $m/z = 789.2 [M+1]^+$ 。

实施例 68：化合物 68 三氟乙酸盐的制备

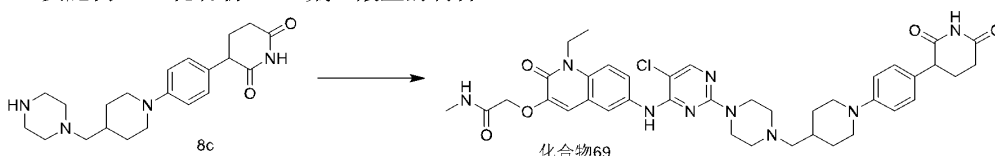


- 5 向反应瓶中加入粗品 23g 的三氟乙酸盐 (0.19 g)、DIPEA (0.39 g, 3.02 mmol) 和 5 mL DMSO, 加入 61A (0.089 g, 0.21 mmol) (合成方法参考 WO2022221673), 100℃ 反应 7 h。将反应体系冷却至室温, 将反应液过 Pre-HPLC (仪器及制备柱: 采用 Waters 2767 制备液相, 制备柱型号是 SunFire@Prep C18, 5 μm , 内径 $\times$ 长度 = 19 mm $\times$ 250 mm)。制备方法: 粗品的 DMSO 溶液用 0.45 μm 滤膜过滤, 制备成样品液。流动相体系: 水 (含 0.1%TFA)/乙腈。梯度洗脱方法: 乙腈由 10% 梯度洗脱 50% (洗脱时间 15 min), 冻干得到化合物 68 的三氟乙酸盐 (55 mg)。

- ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.79 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.03 – 7.90 (m, 2H), 7.72 (dd, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.09 (t, 1H), 6.81 – 6.70 (m, 2H), 4.58 (s, 2H), 4.55 – 4.42 (m, 2H), 4.33 (q, 2H), 3.95 – 3.83 (m, 1H), 3.83 – 3.70 (m, 2H), 3.67 – 3.51 (m, 2H), 3.44 – 3.25 (m, 2H), 3.17 – 2.95 (m, 4H), 2.83 – 2.62 (m, 6H), 2.57 – 2.50 (m, 1H), 2.24 – 1.90 (m, 3H), 1.88 – 1.75 (m, 2H), 1.40 – 1.17 (m, 5H)。

LCMS $m/z = 388.0 [M/2+1]^+$ 。

实施例 69：化合物 69 三氟乙酸盐的制备

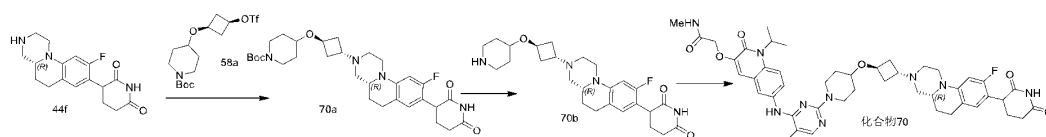


- 20 向反应瓶中分别加入上述粗品 8c 的三氟乙酸盐 (0.084 g)、DIPEA (0.12 g, 0.93 mmol) 和 5 mL DMSO, 加入 61A (0.08 g, 0.19 mmol), 100℃ 反应 7 h。将反应体系冷却至室温, 将反应液过 Pre-HPLC (仪器及制备柱: 采用 Waters 2767 制备液相, 制备柱型号是 SunFire@Prep C18, 5 μm , 内径 $\times$ 长度 = 19 mm $\times$ 250 mm)。制备方法: 粗品的 DMSO 溶液用 0.45 μm 滤膜过滤, 制备成样品液。流动相体系: 水 (含 0.1%TFA)/乙腈。梯度洗脱方法: 乙腈由 10%梯度洗脱 50% (洗脱时间 15 min), 冻干得到化合物 69 的三氟乙酸盐 (20 mg)。

- 25 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.80 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.04 – 7.96 (m, 1H), 7.96 – 7.91 (m, 1H), 7.72 (dd, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.19 – 7.02 (m, 5H), 4.65 – 4.41 (m, 4H), 4.33 (q, 2H), 3.84 – 3.66 (m, 3H), 3.66 – 3.52 (m, 2H), 3.44 – 3.25 (m, 2H), 3.18 – 2.96 (m, 4H), 2.96 – 2.76 (m, 2H), 2.73 – 2.57 (m, 4H), 2.50 – 2.42 (m, 1H), 2.24 – 1.95 (m, 3H), 1.95 – 1.82 (m, 2H), 1.51 – 1.34 (m, 2H), 1.25 (t, 3H)。

- 30 LCMS $m/z = 379.0 [M/2+1]^+$ 。

实施例 70：化合物 70 三氟乙酸盐的制备

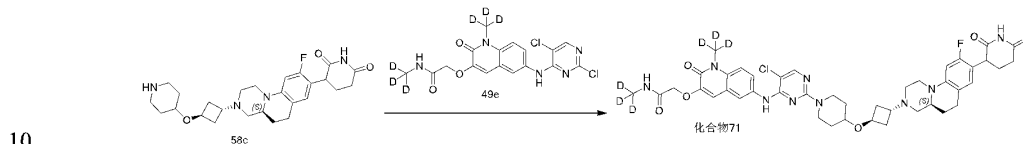


化合物 70 三氟乙酸盐以 44f 和 58a 为原料, 参照实施例 58 的合成方法, 经酸性制备 [水 (含 0.1%TFA)/乙腈] 冻干得到。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.79 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.00 – 7.90 (m, 2H), 7.73 – 7.62 (m, 2H), 7.03 (s, 1H), 6.87 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 5.55 – 5.15 (m, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.37 – 4.25 (m, 1H), 4.20 – 4.03 (m, 3H), 3.97 – 3.80 (m, 2H), 3.65 – 3.43 (m, 3H), 3.34 – 3.18 (m, 3H), 3.05 – 2.85 (m, 2H), 2.82 – 2.50 (m, 10H), 2.36 – 1.77 (m, 7H), 1.71 – 1.50 (m, 7H), 1.49 – 1.33 (m, 2H)。

LCMS $m/z = 870.3$ $[\text{M}+1]^+$ 。

实施例 71: 化合物 71 三氟乙酸盐的制备

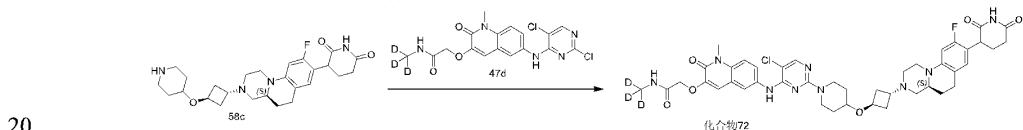


化合物 71 三氟乙酸盐以化合物 58c 和 49e 为原料, 参照实施例 58 的合成方法, 经酸性制备 [水 (含 0.1%TFA)/乙腈] 冻干得到。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.82 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.99 – 7.89 (m, 2H), 7.71 (dd, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.93 – 6.75 (m, 2H), 4.58 (s, 2H), 4.38 – 4.23 (m, 1H), 4.20 – 4.01 (m, 3H), 3.97 – 3.78 (m, 2H), 3.65 – 3.43 (m, 3H), 3.34 – 3.15 (m, 3H), 3.05 – 2.86 (m, 2H), 2.83 – 2.50 (m, 7H), 2.38 – 2.21 (m, 2H), 2.21 – 2.05 (m, 1H), 2.05 – 1.76 (m, 4H), 1.70 – 1.52 (m, 1H), 1.48 – 1.32 (m, 2H)。

LCMS $m/z = 425.1$ $[\text{M}/2+1]^+$ 。

实施例 72: 化合物 72 三氟乙酸盐的制备

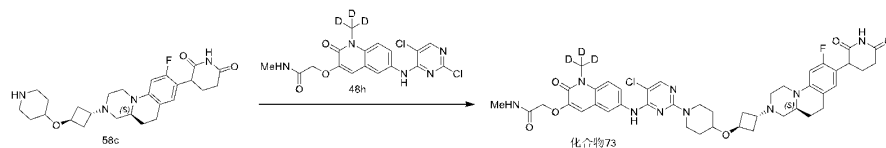


化合物 72 三氟乙酸盐以化合物 58c 和 47d 为原料, 参照实施例 58 的合成方法, 经酸性制备 [水 (含 0.1%三氟乙酸)/乙腈] 冻干得到。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.82 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.98 – 7.90 (m, 2H), 7.71 (dd, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.92 – 6.77 (m, 2H), 4.59 (s, 2H), 4.36 – 4.25 (m, 1H), 4.20 – 4.04 (m, 3H), 3.93 – 3.80 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.63 – 3.44 (m, 3H), 3.32 – 3.15 (m, 3H), 3.05 – 2.85 (m, 2H), 2.83 – 2.50 (m, 7H), 2.37 – 2.21 (m, 2H), 2.21 – 2.05 (m, 1H), 2.05 – 1.76 (m, 4H), 1.70 – 1.53 (m, 1H), 1.48 – 1.32 (m, 2H)。

LCMS $m/z = 845.3$ $[\text{M}+1]^+$ 。

实施例 73: 化合物 73 三氟乙酸盐的制备

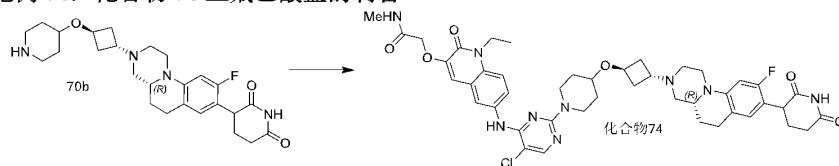


化合物 73 三氟乙酸盐以化合物 58c 和 48h 为原料, 参照实施例 58 的合成方法, 经酸性制备 [水 (含 0.1%TFA)/乙腈] 冻干得到。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.81 (s, 1H), 9.10 – 8.96 (m, 1H), 8.10 – 8.05 (m, 1H), 8.01 – 7.91 (m, 2H), 7.71 (dd, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.93 – 6.76 (m, 2H), 4.58 (s, 2H), 4.37 – 4.25 (m, 1H), 4.18 – 4.02 (m, 3H), 3.95 – 3.80 (m, 2H), 3.64 – 3.44 (m, 3H), 3.34 – 3.15 (m, 3H), 3.04 – 2.85 (m, 2H), 2.82 – 2.50 (m, 10H), 2.37 – 2.20 (m, 2H), 2.20 – 2.05 (m, 1H), 2.05 – 1.77 (m, 4H), 1.72 – 1.52 (m, 1H), 1.50 – 1.32 (m, 2H)。

LCMS $m/z = 423.5$ $[\text{M}/2+1]^+$ 。

10 实施例 74: 化合物 74 三氟乙酸盐的制备

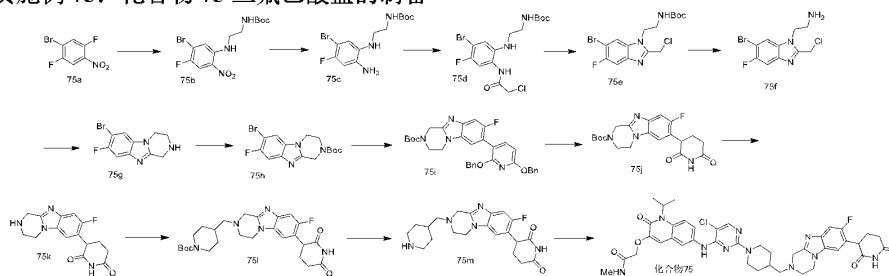


化合物 74 三氟乙酸盐以化合物 70b 和 61A 为原料, 参照实施例 58 的合成方法, 经酸性制备 [水 (含 0.1%TFA)/乙腈] 冻干得到。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.80 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.10 – 8.04 (m, 1H), 8.02 – 7.92 (m, 2H), 7.79 – 7.63 (m, 1H), 7.61 – 7.48 (m, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.92 – 6.75 (m, 2H), 4.58 (s, 2H), 4.40 – 4.23 (m, 3H), 4.20 – 4.03 (m, 3H), 3.97 – 3.77 (m, 2H), 3.63 – 3.42 (m, 3H), 3.34 – 3.15 (m, 3H), 3.05 – 2.85 (m, 2H), 2.82 – 2.50 (m, 10H), 2.37 – 2.21 (m, 2H), 2.21 – 2.05 (m, 1H), 2.05 – 1.75 (m, 4H), 1.70 – 1.53 (m, 1H), 1.48 – 1.32 (m, 2H), 1.24 (t, 3H)。

LCMS $m/z = 856.3$ $[\text{M}+1]^+$ 。

20 实施例 75: 化合物 75 三氟乙酸盐的制备



第一步: 75b 的制备

将 75a (2.0 g, 8.40 mmol)、N-Boc-乙二胺 (1.35 g, 8.43 mmol) 和 DIPEA (3.26 g, 25.22 mmol) 加入到反应瓶中, 加入 DMSO (20 mL), 50°C 反应 3 h。将反应体系冷却到室温, 加入 100 mL 水和 50 mL 乙酸乙酯, 有机相用 50 mL 饱和氯化钠水溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 得到粗品 75b (3.2 g)。

第二步: 75c 的制备

将上述粗品 75b (3.1 g)、铁粉 (4.58 g, 81.79 mmol) 和氯化铵 (4.39 g, 82.07 mmol) 加入到反应瓶中, 加入甲醇 (150 mL), 70℃ 反应 20 h。将反应体系冷却到室温, 垫硅藻土过滤, 将滤液减压浓缩, 粗品用硅胶柱色谱分离提纯 (甲醇:二氯甲烷 (v/v) = 0:1-1:9), 得到 75c (2.7 g, 从化合物 75a 算两步收率: 96%)。

5 第三步: 75d 的制备

将 75c (2.7 g, 7.75 mmol) 和 TEA (2.35 g, 23.22 mmol) 溶于 25 mL 二氯甲烷, 滴加氯乙酰氯 (1.31 g, 11.6 mmol), 室温反应 20 h。向反应液中加入 50 mL 水, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 得到 75d (3.2 g, 收率: 98%)。

LCMS $m/z = 424.2 [M+1]^+$ 。

10 第四步: 75e 的制备

将 75d (3.5 g, 8.27 mmol) 加入到乙酸 (50 mL) 中, 40℃ 反应 7 h。将反应体系冷却到 0℃, 加入 25%氨水调 pH 至 8, 用 100 mL 乙酸乙酯萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 粗品用硅胶柱色谱分离提纯 (甲醇:二氯甲烷 (v/v) = 0:1-1:9), 得到 75e (3.0 g, 收率: 89%)。

第五步: 75f 盐酸盐的制备

15 将 75e (3.0 g, 7.38 mmol) 溶于二氯甲烷 (50 mL), 加入 50 mL 4 mol/L 盐酸 1,4-二氧六环溶液, 室温反应 20 h。将反应体系减压浓缩, 得到粗品 75f 盐酸盐 (3.12 g)。

第六步: 75g 的制备

将上述粗品 75f 盐酸盐 (3.0 g)、碳酸钾 (3.48 g, 25.18 mmol) 和 KI (0.3 g, 1.81 mmol) 加入到反应瓶中, 加入乙腈 (50 mL), 80℃ 反应 7 h。将反应体系冷却到室温, 加入 20 mL 甲醇/二氯甲烷 (v/v) = 1:4 的混合溶剂, 过滤, 将滤液减压浓缩, 粗品用硅胶柱色谱分离提纯 (甲醇:二氯甲烷 (v/v) = 0:1-1:9), 得到 75g (0.50 g, 从化合物 75e 算两步收率: 26%)。

第七步: 75h 的制备

25 将 75g (0.50 g, 1.85 mmol) 溶于二氯甲烷 (10 mL), 加入 Boc 酸酐 (0.81 g, 3.71 mmol), 加入 DMAP (0.45 g, 3.68 mmol), 室温反应 16 h。将反应体系用 20 mL 0.5 mol/L 盐酸洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 粗品用硅胶柱色谱分离提纯 (乙酸乙酯:石油醚 (v/v) = 0:1-1:9), 得到 75h (0.2 g, 收率: 29%)。

第八步: 75i 的制备

30 将 75h (0.20 g, 0.54 mmol)、2,6-双苄氧基吡啶-3-硼酸频哪醇酯 (0.34 g, 0.81 mmol)、Pd(dppf)Cl₂·DCM (0.044 g, 0.054 mmol) 和碳酸铯 (0.35 g, 1.07 mmol) 依次加入到反应瓶中, 加入 1,4-二氧六环 (10 mL) 和水 (1 mL), 氮气氛围下 100℃ 反应 20 h。冷却到室温, 加入 50 mL 水和 50 mL 乙酸乙酯, 有机相用 50 mL 饱和氯化钠水溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 粗品用硅胶柱色谱分离提纯 (石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 1:0-9:1), 得到 75i (0.23 g, 收率: 73%)。

LCMS $m/z = 581.2 [M+1]^+$ 。

第九步: 75j 的制备

35 将 75i (0.23 g, 0.396 mmol) 溶于 THF (10 mL) 中, 加入 10%钯碳 (0.20 g), 氢气球氛围下 45℃ 反应 20 h。将反应体系冷却至室温, 过滤, 将滤液减压浓缩, 得到粗品 75j (0.16 g)。

LCMS $m/z = 403.5 [M+1]^+$ 。

第十步: 75k 的制备

将粗品 75j (250 mg) 溶于二氯甲烷 (2 mL), 加入三氟乙酸 (1 mL), 室温反应 3 h。将反应体系减压浓缩, 加入 5 mL 二氯甲烷, 加入 1 mL 三乙胺, 减压浓缩, 得到粗品 75k (120 mg)。

LCMS $m/z = 303.3 [M+1]^+$ 。

第十一步: 75l 的制备

- 5 将上述粗品 75k (0.12 g) 溶于 1,2-二氯乙烷 (5 mL), 加入 4-甲酰基哌啶-1-甲酸叔丁酯 (0.077 g, 0.36 mmol), 加入 1 mL 乙酸, 室温搅拌 1 h 后, 加入三乙酰氧基硼氢化钠 (0.13 g, 0.61 mmol), 室温反应 16 h。向反应液中缓慢加入 30 mL 饱和碳酸氢钠水溶液, 用 50 mL 二氯甲烷萃取, 有机相用 100 mL 饱和氯化钠水溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 粗品用硅胶柱色谱分离提纯 (二氯甲烷: 甲醇 (v/v) = 10:1), 得到 75l (0.06 g, 收率: 33%)。

- 10 LCMS $m/z = 500.2 [M+1]^+$ 。

第十二步: 75m 的制备

将 75l (60 mg, 0.12 mmol) 溶于二氯甲烷 (2 mL), 加入三氟乙酸 (1 mL), 室温反应 3 h。将反应体系减压浓缩, 用饱和碳酸氢钠水溶液调 pH 至 9, 用二氯甲烷萃取 (20 mL×2), 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 得粗品 75m (48 mg)。

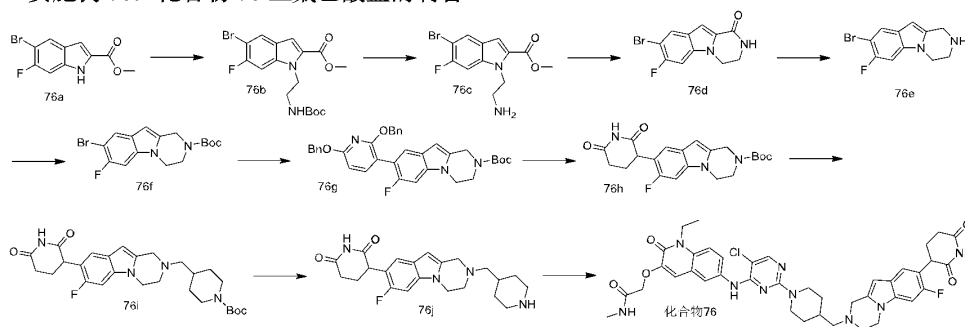
- 15 LCMS $m/z = 400.3 [M+1]^+$ 。

第十三步: 化合物 75 三氟乙酸盐的制备

向反应瓶中分别加入上述粗品 75m (48 mg)、DIPEA (160 mg, 1.24 mmol) 和 3 mL DMSO, 加入 42A (52 mg, 0.12 mmol), 100°C 反应 7 h。将反应体系冷却至室温, 粗品过 Pre-HPLC (仪器及制备柱: 采用 Waters 2767 制备液相, 制备柱型号是 SunFire@Prep C18, 5 μ m, 内径×长度 = 19 mm×250 mm)。制备方法: 粗品的 DMSO 溶液用 0.45 μ m 滤膜过滤, 制备成样品液。流动相体系: 水 (含 0.1% TFA)/乙腈。梯度洗脱方法: 乙腈由 10% 梯度洗脱 70% (洗脱时间 12 min), 冻干得到化合物 75 三氟乙酸盐 (25 mg)。

- 25 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.05 (s, 1H), 8.00 – 7.93 (m, 1H), 7.84 – 7.75 (m, 1H), 7.70 – 7.57 (m, 1H), 7.30 – 7.12 (m, 1H), 6.89 (d, 1H), 6.70 (d, 1H), 5.70 – 5.10 (m, 1H), 4.65 – 4.53 (m, 2H), 4.51 – 4.38 (m, 2H), 4.15 – 4.00 (m, 1H), 3.95 – 3.82 (m, 1H), 3.79 – 3.55 (m, 1H), 3.45 – 3.31 (m, 1H), 3.26 – 3.05 (m, 7H), 3.01 – 2.58 (m, 5H), 2.40 – 1.86 (m, 5H), 1.74 – 1.62 (m, 6H), 1.48 – 1.30 (m, 2H)。

实施例 76: 化合物 76 三氟乙酸盐的制备



第一步: 76b 的制备

- 30 向反应瓶中加入 76a (3.0 g, 11.03 mmol) 和 30 mL DMSO, 氮气氛围下 0°C 分批加入 60% 氢氧化钠 (0.66 g), 室温反应 0.5 h 后, 加入 (2-溴乙基) 氨基甲酸叔丁酯 (3.21 g, 14.32 mmol), 70°C 反应

16 h。将反应体系冷却至室温，倒入到 100 mL 冰水中，用乙酸乙酯萃取 (50 mL×3)，有机相用饱和氯化钠水溶液洗涤 (50 mL×3)，无水硫酸钠干燥，减压浓缩，粗品用硅胶色谱柱分离提纯 (石油醚:乙酸乙酯 (v/v) = 10:1)，得 76b (2.6 g，收率: 57%)。

第二步: 76c 三氟乙酸盐的制备

- 5 向反应瓶中加入 76b (3.4 g, 8.19 mmol)、15 mL 二氯甲烷和 5 mL 三氟乙酸，室温反应 2 h。将反应液减压浓缩，得到粗品 76c 的三氟乙酸盐 (5.0 g)。

第三步: 76d 的制备

- 10 向反应瓶中加入上述粗品 76c 三氟乙酸盐 (5.0 g)、70 mL THF 和 30 mL 水，分批加入碳酸氢钠 (7.74 g, 92.14 mmol)，氮气氛围下 60℃ 反应 16 h。将反应液冷却至室温，加入 100 mL 乙酸乙酯和 100 mL 水，有机相用 50 mL 饱和氯化钠水溶液洗涤，减压浓缩，粗品用硅胶色谱柱分离提纯 (二氯甲烷:甲醇 (v/v) = 20:1)，得 76d (2.2 g，从化合物 76b 算两步收率: 95%)。

LCMS $m/z = 283.0 [M+1]^+$ 。

第四步: 76e 的制备

- 15 向反应瓶中分别加入 76d (1.6 g, 5.67 mmol)、硼氢化钠 (0.64 g, 16.92 mmol) 和 60 mL THF，50℃ 缓慢滴加 1 mol/L 硼烷 THF 溶液 (22.6 mL, 22.6 mmol)，70℃ 反应 16 h。将反应体系冷却至室温，依次缓慢滴加 16 mL 水和 20 mL 盐酸 (2 mol/L)，用 5 mol/L 氢氧化钠水溶液调 pH 至 10，加入 50 mL 乙酸乙酯，过滤，滤饼用 50 mL 乙酸乙酯洗涤，将滤液分液，水相用乙酸乙酯萃取 (30 mL×2)，有机相用 50 mL 饱和氯化钠水溶液洗涤，无水硫酸钠干燥，减压浓缩，得到粗品 76e (1.4 g)。

- 20 第五步: 76f 的制备

- 向反应瓶中分别加入上述粗品 76e (1.4 g)、二碳酸二叔丁酯 (2.27 g, 10.4 mmol)、DMAP (1.27 g, 10.4 mmol) 和 40 mL THF，室温反应 16 h。向反应液中加入 20 mL 1 mol/L 盐酸水溶液，分液，有机相用 1 mol/L 盐酸水溶液洗涤 (50 mL×2) 和 50 mL 饱和氯化钠水溶液洗涤，减压浓缩，粗品用硅胶色谱柱分离提纯 (石油醚:乙酸乙酯 (v/v) = 3:1)，得 76f (1 g，从化合物 76d 算两步收率: 48%)。

LCMS $m/z = 369.3 [M+1]^+$ 。

第六步: 76g 的制备

- 30 向反应瓶中分别加入 76f (1.0 g, 2.72 mmol)、20 mL 1,4-二氧六环和 5 mL 水，氮气保护下加入 2,6-双(苯氧基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环硼戊-2-基)吡啶 (1.70 g, 4.07 mmol)、碳酸铯 (2.65 g, 8.13 mmol) 和 Pd(dppf)Cl₂ (0.20 g, 0.276 mmol)，氮气氛围下 100℃ 反应 16 h。将反应体系冷却至室温，垫硅藻土过滤，向滤液中加入 50 mL 乙酸乙酯和 50 mL 水，水相用乙酸乙酯萃取 (20 mL×3)，有机相用 20 mL 饱和氯化钠水溶液洗涤，无水硫酸钠干燥，减压浓缩，粗品用硅胶色谱柱分离提纯 (石油醚:乙酸乙酯 (v/v) = 3:1)，得 76g (1.10 g，收率: 70%)。

第七步: 76h 的制备

- 35 向反应瓶中分别加入 76g (1.1 g, 1.90 mmol)、30 mL THF 和 10% Pd/C (1 g)，置于氢气氛围下 40℃ 反应 16 h。将反应体系冷却至室温，垫硅藻土过滤，将滤液减压浓缩，粗品用硅胶色谱柱分离提纯 (石油醚:乙酸乙酯 (v/v) = 1:1)，得 76h (0.52 g，收率: 68%)。

LCMS $m/z = 402.1 [M+1]^+$ 。

第八步：76i 的制备

向反应瓶中加入 76h (0.27 g, 0.67 mmol)、1 mL 三氟乙酸和 3 mL 二氯甲烷，室温反应 2 h。将反应液减压浓缩，用三乙胺调 pH 至 8，减压浓缩，向残留物中加入 10 mL THF，依次加入 4-甲酰基哌啶-1-甲酸叔丁酯 (0.16 g, 0.75 mmol)、0.3 mL 乙酸和三乙酰氧基硼氢化钠 (0.28 g, 1.32 mmol)，室温反应 16 h。向反应液中加入 30 mL 乙酸乙酯和 30 mL 饱和碳酸氢钠水溶液，水相用乙酸乙酯萃取 (15 mL×3)，有机相用 10 mL 饱和氯化钠水溶液洗涤，无水硫酸钠干燥，减压浓缩，粗品用硅胶色谱柱分离提纯 (二氯甲烷:甲醇 (v/v) = 20:1)，得 76i (0.27 g，收率：81%)。

第九步：76j 的制备

向反应瓶中加入 76i (0.27 g, 0.54 mmol)、1 mL 三氟乙酸和 3 mL 二氯甲烷，室温反应 2 h。将反应液减压浓缩，加入 15 mL 二氯甲烷和 15 mL 饱和碳酸氢钠水溶液，水相用二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 10:1 的混合溶剂萃取 (15 mL×5)，有机相用 15 mL 饱和氯化钠水溶液洗涤，无水硫酸钠干燥，减压浓缩，得到粗品 76j (0.21 g)。

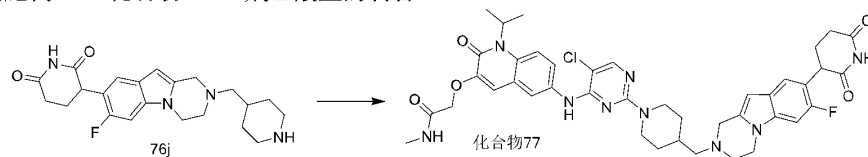
第十步：化合物 76 三氟乙酸盐的制备

向反应瓶中分别加入上述粗品 76j (0.07 g)、DIPEA (0.12 g, 0.93 mmol) 和 5 mL DMSO，加入 61A (0.084 g, 0.20 mmol) (合成方法参考 WO2022221673)，100℃反应 16 h。将反应体系冷却至室温，将反应液过 Pre-HPLC (仪器及制备柱：采用 Waters 2767 制备液相，制备柱型号是 SunFire@Prep C18, 5 μm，内径×长度 = 19 mm×250 mm)。制备方法：粗品的 DMSO 溶液用 0.45 μm 滤膜过滤，制备成样品液。流动相体系：水 (含 0.1%TFA)/乙腈。梯度洗脱方法：乙腈由 10%梯度洗脱 50% (洗脱时间 15 min)，冻干得到化合物 76 的三氟乙酸盐 (26 mg)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.86 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.04 – 7.90 (m, 2H), 7.74 (dd, 1H), 7.56 – 7.34 (m, 3H), 7.09 (s, 1H), 6.43 (s, 1H), 5.00 – 3.50 (m, 13H), 3.35 – 3.05 (m, 2H), 3.01 – 2.85 (m, 2H), 2.85 – 2.69 (m, 1H), 2.69 – 2.60 (m, 3H), 2.60 – 2.51 (m, 1H), 2.34 – 2.15 (m, 2H), 2.10 – 1.95 (m, 1H), 1.90 – 1.75 (m, 2H), 1.30 – 1.11 (m, 5H)。

LCMS *m/z* = 392.8 [M/2+1]⁺。

实施例 77：化合物 77 三氟乙酸盐的制备

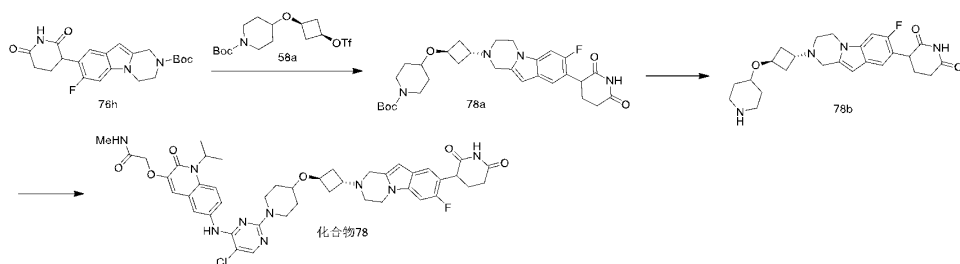


化合物 77 三氟乙酸盐以化合物 76j 和 42A 为原料，参照实施例 76 的合成方法，经酸性制备 [水 (含 0.1%TFA)/乙腈] 冻干得到。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.04 (s, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.81 – 7.73 (m, 1H), 7.66 (dd, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.27 – 7.15 (m, 2H), 6.48 (s, 1H), 5.70 – 5.10 (m, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.56 (s, 2H), 4.54 – 4.43 (m, 2H), 4.42 – 4.30 (m, 2H), 4.11 – 4.00 (m, 1H), 3.97 – 3.84 (m, 2H), 3.30 – 3.22 (m, 2H), 3.18 – 3.02 (m, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.80 – 2.72 (m, 1H), 2.72 – 2.62 (m, 1H), 2.43 – 2.25 (m, 2H), 2.25 – 2.10 (m, 1H), 2.00 – 1.85 (m, 2H), 1.74 – 1.62 (m, 6H), 1.48 – 1.26 (m, 2H)。

LCMS *m/z* = 399.7 [M/2+1]⁺。

实施例 78：化合物 78 三氟乙酸盐的制备



第一步：78a 的制备

向反应瓶中加入 76h (0.27 g, 0.67 mmol)、1 mL 三氟乙酸和 3 mL 二氯甲烷，室温反应 2 h。将反应液减压浓缩，用三乙胺调 pH 至 8，减压浓缩，向残留物中加入 10 mL 二氯甲烷，加入 58a (0.54 g, 1.34 mmol) 和 TEA (0.34 g, 3.36 mmol)，室温反应 16 h。向反应液中加入 30 mL 二氯甲烷和 30 mL 饱和碳酸氢钠水溶液，水相用二氯甲烷萃取 (15 mL×3)，有机相用 10 mL 饱和氯化钠水溶液洗涤，无水硫酸钠干燥，减压浓缩，粗品用硅胶色谱柱分离提纯 (二氯甲烷:甲醇 (v/v) = 20:1)，得 78a (0.1 g，收率：27%)。

第二步：78b 三氟乙酸盐的制备

向反应瓶中加入 78a (0.1 g, 0.18 mmol)、0.5 mL 三氟乙酸和 1.5 mL 二氯甲烷，室温反应 2 h。将反应液减压浓缩，得到粗品 78b 的三氟乙酸盐 (0.14 g)。

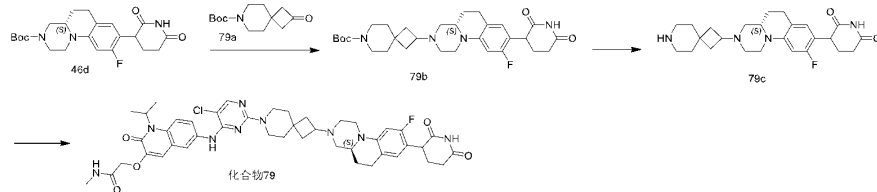
第三步：化合物 78 三氟乙酸盐的制备

向反应瓶中分别加入上述粗品 78b 的三氟乙酸盐 (0.07 g)、DIPEA (0.078 g, 0.60 mmol) 和 3 mL DMSO，加入 42A (0.042 g, 0.097 mmol)，100℃反应 16 h。将反应体系冷却至室温，将反应液过 Pre-HPLC (仪器及制备柱: 采用 Waters 2767 制备液相, 制备柱型号是 SunFire@Prep C18, 5 μm, 内径×长度 = 19 mm×250 mm)。制备方法: 粗品的 DMSO 溶液用 0.45 μm 滤膜过滤, 制备成样品液。流动相体系: 水 (含 0.1%TFA)/乙腈。梯度洗脱方法: 乙腈由 10%梯度洗脱 50% (洗脱时间 15 min)，冻干得到化合物 78 的三氟乙酸盐 (39 mg)。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.05 – 7.97 (m, 2H), 7.83 – 7.74 (m, 1H), 7.64 (dd, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.28 – 7.18 (m, 2H), 6.50 (s, 1H), 5.70 – 5.10 (m, 1H), 4.58 (s, 4H), 4.48 – 4.28 (m, 3H), 4.18 – 3.95 (m, 4H), 3.88 – 3.63 (m, 3H), 3.52 – 3.38 (m, 2H), 2.88 – 2.61 (m, 7H), 2.61 – 2.47 (m, 2H), 2.43 – 2.26 (m, 1H), 2.24 – 2.12 (m, 1H), 2.03 – 1.87 (m, 2H), 1.74 – 1.58 (m, 8H)。

LCMS m/z = 427.9 $[\text{M}/2+1]^+$ 。

实施例 79: 化合物 79 三氟乙酸盐的制备



第一步：79b 的制备

向反应瓶中加入 46d (0.15 g, 0.36 mmol)、1 mL 三氟乙酸和 3 mL 二氯甲烷，室温反应 3 h。将反应液减压浓缩，用三乙胺调 pH 至 8，减压浓缩，向残留物中加入 10 mL THF，依次加入 79a (0.17 g, 0.71 mmol)、0.3 mL 乙酸和三乙氧基硼氢化钠 (0.15 g, 0.71 mmol)，室温反应 16 h。向

反应液中加入 30 mL 乙酸乙酯和 30 mL 饱和碳酸氢钠水溶液, 水相用乙酸乙酯萃取 (15 mL×3), 有机相用 15 mL 饱和氯化钠水溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 粗品用硅胶色谱柱分离提纯 (二氯甲烷:甲醇 (v/v) = 20:1), 得 79b (0.16 g, 收率: 82%)。

LCMS $m/z = 541.3 [M+1]^+$ 。

5 第二步: 79c 的制备

向反应瓶中加入 79b (0.16 g, 0.30 mmol)、1 mL 三氟乙酸和 3 mL 二氯甲烷, 室温反应 3 h。将反应液减压浓缩, 加入 15 mL 二氯甲烷, 用饱和碳酸氢钠水溶液调 pH 至 9, 水相用二氯甲烷和甲醇 (v/v) = 10:1 的混合溶剂萃取 (15 mL×5), 有机相用 15 mL 饱和氯化钠水溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 得到粗品 79c (0.12 g)。

10 第三步: 化合物 79 三氟乙酸盐的制备

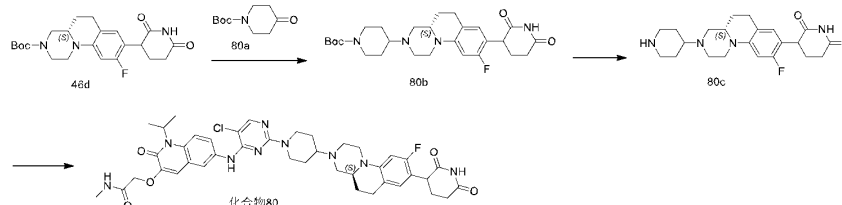
向反应瓶中分别加入上述粗品 79c (0.06 g)、DIPEA (0.09 g, 0.70 mmol) 和 5 mL DMSO, 加入 42A (0.061 g, 0.14 mmol), 100°C 反应 16 h。将反应体系冷却至室温, 将反应液过 Pre-HPLC (仪器及制备柱: 采用 Waters 2767 制备液相, 制备柱型号是 SunFire@Prep C18, 5 μ m, 内径×长度 = 19 mm×250 mm)。制备方法: 粗品的 DMSO 溶液用 0.45 μ m 滤膜过滤, 制备成样品液。流动相体系:

15 水 (含 0.1%TFA)/乙腈。梯度洗脱方法: 乙腈由 10%梯度洗脱 50% (洗脱时间 15 min), 冻干得到化合物 79 的三氟乙酸盐 (70 mg)。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.81 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.02 – 7.94 (m, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.76 – 7.64 (m, 2H), 7.05 (s, 1H), 6.93 – 6.75 (m, 2H), 5.70 – 4.90 (m, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.22 – 4.08 (m, 1H), 3.93 – 3.72 (m, 2H), 3.72 – 3.40 (m, 6H), 3.33 – 3.16 (m, 1H), 3.06 – 2.82 (m, 2H), 2.82 – 2.58 (m, 7H), 2.57 – 2.51 (m, 1H), 2.32 – 1.86 (m, 7H), 1.72 – 1.48 (m, 11H)。

LCMS $m/z = 420.9 [M/2+1]^+$ 。

实施例 80: 化合物 80 三氟乙酸盐的制备

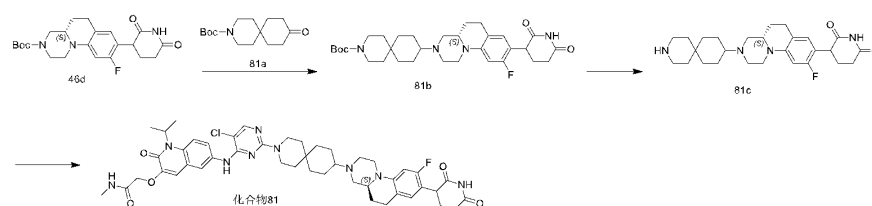


化合物 80 三氟乙酸盐以化合物 46d 和 80a 为原料, 参考实施例 79 的合成方法得到。

25 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.79 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.02 – 7.92 (m, 2H), 7.76 – 7.62 (m, 2H), 7.05 (s, 1H), 6.92 – 6.74 (m, 2H), 5.70 – 5.00 (m, 1H), 4.73 – 4.59 (m, 2H), 4.56 (s, 2H), 4.20 – 4.04 (m, 1H), 3.90 – 3.80 (m, 1H), 3.72 – 3.47 (m, 3H), 3.33 – 3.07 (m, 2H), 3.07 – 2.81 (m, 4H), 2.81 – 2.58 (m, 6H), 2.58 – 2.50 (m, 1H), 2.25 – 2.05 (m, 3H), 2.05 – 1.86 (m, 2H), 1.72 – 1.50 (m, 9H)。

30 LCMS $m/z = 400.7 [M/2+1]^+$ 。

实施例 81: 化合物 81 三氟乙酸盐的制备

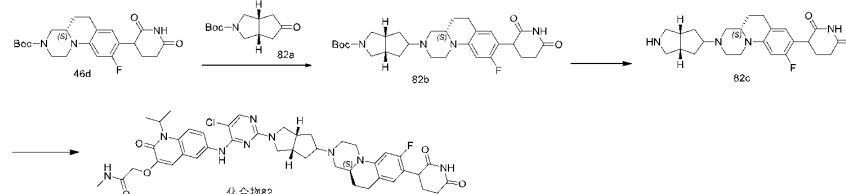


化合物 81 三氟乙酸盐以化合物 46d 和 81a 为原料，参考实施例 79 的合成方法得到。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.79 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.04 – 7.90 (m, 2H), 7.69 (s, 2H), 7.00 (s, 1H), 6.93 – 6.74 (m, 2H), 5.60 – 5.10 (m, 1H), 4.61 – 4.51 (m, 2H), 4.18 – 4.05 (m, 1H), 3.92 – 3.80 (m, 1H), 3.73 – 3.52 (m, 6H), 3.35 – 3.07 (m, 3H), 3.07 – 2.95 (m, 1H), 2.95 – 2.82 (m, 1H), 2.82 – 2.58 (m, 6H), 2.57 – 2.50 (m, 1H), 2.24 – 2.05 (m, 1H), 2.05 – 1.80 (m, 6H), 1.80 – 1.47 (m, 11H), 1.40 – 1.29 (m, 2H), 1.27 – 1.08 (m, 2H)。

LCMS $m/z = 434.9$ $[\text{M}/2+1]^+$ 。

实施例 82：化合物 82 三氟乙酸盐的制备

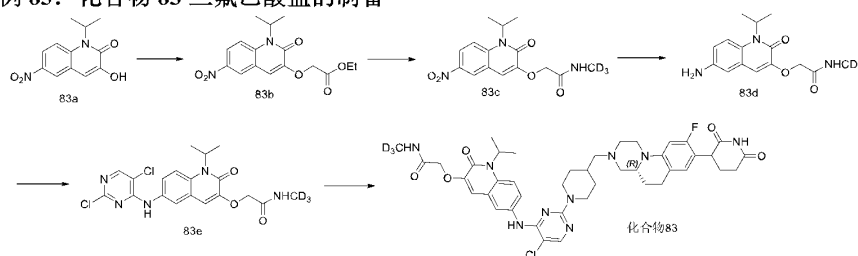


化合物 82 三氟乙酸盐以化合物 46d 和 82a 为原料，参考实施例 79 的合成方法得到。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.78 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.16 – 8.11 (m, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.00 – 7.90 (m, 1H), 7.79 (dd, 1H), 7.73 – 7.64 (m, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.86 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 5.60 – 5.05 (m, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.17 – 4.02 (m, 1H), 3.92 – 3.78 (m, 1H), 3.75 – 3.47 (m, 7H), 3.28 – 3.02 (m, 2H), 3.01 – 2.82 (m, 2H), 2.82 – 2.57 (m, 8H), 2.55 – 2.50 (m, 1H), 2.47 – 2.30 (m, 2H), 2.23 – 1.85 (m, 3H), 1.78 – 1.50 (m, 9H)。

LCMS $m/z = 413.8$ $[\text{M}/2+1]^+$ 。

实施例 83：化合物 83 三氟乙酸盐的制备



第一步：83b 的制备

向反应瓶中分别加入 83a (2.00 g, 8.06 mmol) (合成方法见 WO2022221673)、2-溴乙酸乙酯 (1.62 g, 9.70 mmol)、碳酸铯 (5.25 g, 16.11 mmol) 和 50 mL DMF，室温反应 3 h。将反应体系倒入到 200 mL 水中，过滤，将滤饼减压干燥，得粗品 83b (2.40 g)。

第二步：83c 的制备

向反应瓶中分别加入上述粗品 83b (2.40 g)、氢氧化锂 (0.86 g, 35.9 mmol)、36 mL 甲醇和 9 mL

水, 室温反应 2 h。将反应液倒入到 100 mL 水中, 用 1 mol/L 盐酸调 pH 至 1, 过滤, 将滤饼减压干燥, 得粗品 (2.20 g)。向反应瓶中分别加入上述粗品 (2.20 g)、HATU (4.10 g, 10.78 mmol) 和 15 mL DMF, 室温搅拌 2 min 后, 加入氘代甲胺盐酸盐 (1.52 g, 21.55 mmol) 和 DIPEA (2.78 g, 21.51 mmol), 室温反应 16 h。将反应体系倒入到 200 mL 水中, 过滤, 将滤饼减压干燥, 得粗品 83c (2.30 g)。

第三步: 83d 的制备

向反应瓶中分别加入上述粗品 83c (2.30 g)、10% 钨碳 (0.4 g)、50 mL 二氯甲烷与 50 mL 甲醇, 置于氢气氛围下室温反应 16 h。将反应体系垫硅藻土过滤, 将滤液减压浓缩, 得粗品 83d (2.00 g)。

10 LCMS $m/z = 293.2 [M+1]^+$ 。

第四步: 83e 的制备

向反应瓶中分别加入上述粗品 83d (2.00 g)、2,4,5-三氯嘧啶 (1.38 g, 7.52 mmol)、TEA (1.38 g, 13.64 mmol) 和 25 mL DMF, 70°C 反应 2 h。将反应体系冷却至室温, 倒入到 100 mL 水中, 过滤, 将滤饼用 20 mL 水洗涤, 减压干燥, 得粗品 83e (2.1 g)。

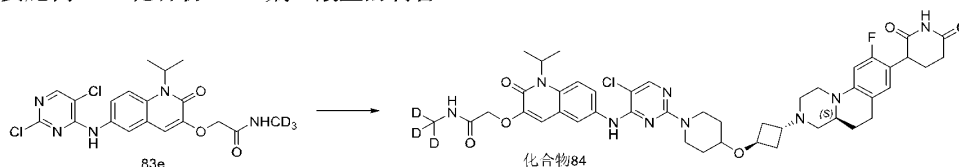
15 LCMS $m/z = 439.1 [M+1]^+$ 。

第五步: 化合物 83 三氟乙酸盐的制备

向反应瓶中分别加入上述粗品 44h (58 mg)、DIPEA (180 mg, 1.39 mmol) 和 3 mL DMSO, 加入上述粗品 83e (60 mg), 100°C 反应 7 h。将反应体系冷却至室温, 粗品过 Pre-HPLC (仪器及制备柱: 采用 Waters 2767 制备液相, 制备柱型号是 SunFire@Prep C18, 5 μ m, 内径 $\times$ 长度 = 19 mm $\times$ 250 mm)。制备方法: 粗品的 DMSO 溶液用 0.45 μ m 滤膜过滤, 制备成样品液。流动相体系: 水 (含 0.1%TFA)/乙腈。梯度洗脱方法: 乙腈由 10% 梯度洗脱 50% (洗脱时间 15 min), 冻干得到化合物 83 的三氟乙酸盐 (40 mg)。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.06 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.69 (dd, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.93 (d, 1H), 6.74 (d, 1H), 5.70 – 5.10 (m, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.58 – 4.47 (m, 2H), 4.18 – 4.05 (m, 1H), 3.95 – 3.86 (m, 1H), 3.82 – 3.63 (m, 2H), 3.45 – 3.35 (m, 1H), 3.30 – 3.05 (m, 6H), 3.05 – 2.62 (m, 5H), 2.40 – 2.18 (m, 2H), 2.18 – 2.02 (m, 2H), 2.02 – 1.88 (m, 2H), 1.88 – 1.75 (m, 1H), 1.75 – 1.66 (m, 6H), 1.48 – 1.28 (m, 2H)。

实施例 84: 化合物 84 三氟乙酸盐的制备



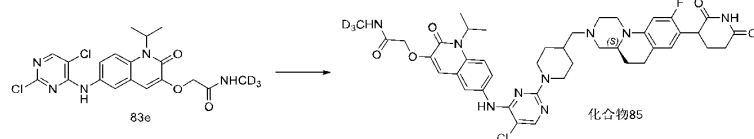
30 化合物 84 三氟乙酸盐以 83e 和 58c 为原料, 参照实施例 58 的合成方法, 经酸性制备 [水 (含 0.1%TFA)/乙腈] 冻干得到。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.79 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.02 – 7.95 (m, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.74 – 7.62 (m, 2H), 7.02 (s, 1H), 6.87 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 5.70 – 5.10 (m, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.38 – 4.25 (m, 1H), 4.20 – 4.05 (m, 3H), 3.95 – 3.75 (m, 2H), 3.68 – 3.42 (m, 3H), 3.35 – 3.15 (m, 3H), 3.05 – 2.85 (m, 2H), 2.84 – 2.50 (m, 7H), 2.38 – 2.21 (m, 2H), 2.21 – 2.05 (m, 1H), 2.05 – 1.90 (m,

2H), 1.90 – 1.77 (m, 2H), 1.70 – 1.52 (m, 7H), 1.47 – 1.34 (m, 2H)。

LCMS $m/z = 437.4 [M/2+1]^+$ 。

实施例 85：化合物 85 三氟乙酸盐的制备

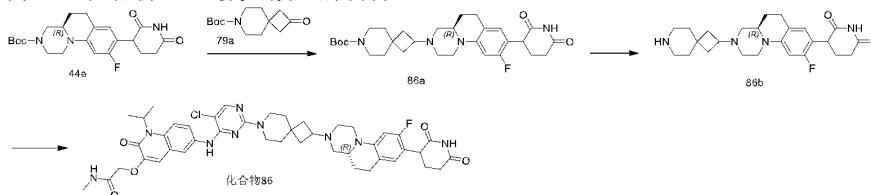


- 5 化合物 85 三氟乙酸盐以 83e 和 46g 为原料，参照实施例 83 的合成方法，经酸性制备 [水 (含 0.1%TFA)/乙腈] 冻干得到。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.05 (s, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.66 (dd, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.89 (d, 1H), 6.70 (d, 1H), 5.70 – 5.10 (m, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.51 – 4.36 (m, 2H), 4.15 – 4.00 (m, 1H), 3.95 – 3.81 (m, 1H), 3.80 – 3.60 (m, 2H), 3.45 – 3.30 (m, 1H), 3.27 – 3.05 (m, 6H), 3.00 – 2.58 (m, 5H), 2.40 – 2.15 (m, 2H), 2.15 – 2.00 (m, 2H), 2.00 – 1.88 (m, 2H), 1.83 – 1.72 (m, 1H), 1.72 – 1.63 (m, 6H), 1.47 – 1.29 (m, 2H)。

LCMS $m/z = 409.3 [M/2+1]^+$ 。

实施例 86：化合物 86 三氟乙酸盐的制备

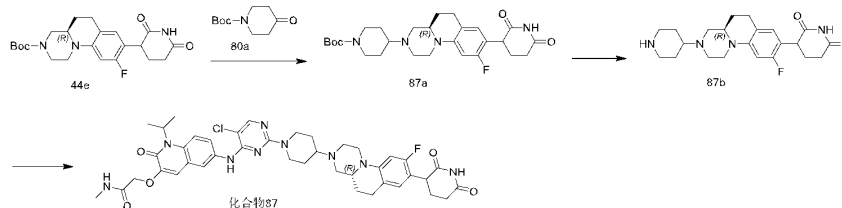


- 15 化合物 86 三氟乙酸盐以化合物 44c 和 79a 为原料，参考实施例 79 的合成方法得到。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.78 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.02 – 7.88 (m, 2H), 7.76 – 7.64 (m, 2H), 7.06 (s, 1H), 6.93 – 6.75 (m, 2H), 5.60 – 5.10 (m, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.22 – 4.08 (m, 1H), 3.93 – 3.72 (m, 2H), 3.72 – 3.40 (m, 6H), 3.33 – 3.16 (m, 1H), 3.06 – 2.82 (m, 2H), 2.82 – 2.58 (m, 7H), 2.57 – 2.51 (m, 1H), 2.32 – 1.86 (m, 7H), 1.72 – 1.48 (m, 11H)。

- 20 LCMS $m/z = 420.8 [M/2+1]^+$ 。

实施例 87：化合物 87 三氟乙酸盐的制备



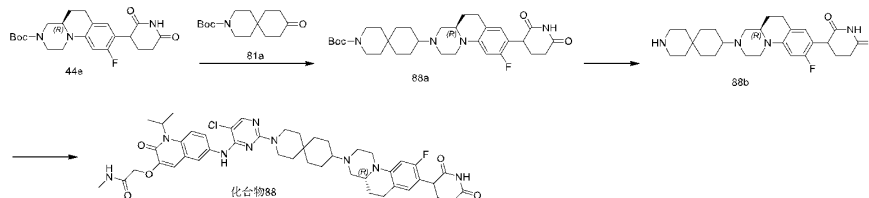
化合物 87 三氟乙酸盐以化合物 44c 和 80a 为原料，参考实施例 79 的合成方法得到。

- ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.79 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.02 – 7.92 (m, 2H), 7.76 – 7.62 (m, 2H), 7.05 (s, 1H), 6.92 – 6.74 (m, 2H), 5.60 – 5.00 (m, 1H), 4.73 – 4.59 (m, 2H), 4.56 (s, 2H), 4.20 – 4.04 (m, 1H), 3.90 – 3.80 (m, 1H), 3.72 – 3.47 (m, 3H), 3.33 – 3.07 (m, 2H), 3.07 – 2.81 (m,

4H), 2.81 – 2.58 (m, 6H), 2.58 – 2.50 (m, 1H), 2.25 – 2.05 (m, 3H), 2.05 – 1.86 (m, 2H), 1.72 – 1.50 (m, 9H)。

LCMS $m/z = 400.8 [M/2+1]^+$ 。

实施例 88: 化合物 88 三氟乙酸盐的制备



5

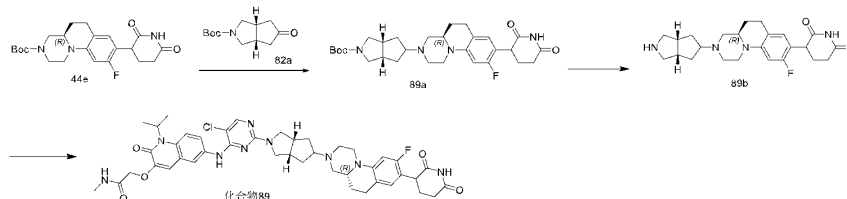
化合物 88 三氟乙酸盐以化合物 44e 和 81a 为原料, 参考实施例 79 的合成方法得到。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.79 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.04 – 7.90 (m, 2H), 7.74 – 7.64 (m, 2H), 7.01 (s, 1H), 6.93 – 6.74 (m, 2H), 5.60 – 5.10 (m, 1H), 4.61 – 4.51 (m, 2H), 4.18 – 4.05 (m, 1H), 3.92 – 3.80 (m, 1H), 3.73 – 3.52 (m, 6H), 3.35 – 3.07 (m, 3H), 3.07 – 2.95 (m, 1H), 2.95 – 2.82 (m, 1H), 2.82 – 2.58 (m, 6H), 2.57 – 2.50 (m, 1H), 2.24 – 2.05 (m, 1H), 2.05 – 1.80 (m, 6H), 1.80 – 1.47 (m, 11H), 1.40 – 1.29 (m, 2H), 1.27 – 1.08 (m, 2H)。

10

LCMS $m/z = 434.9 [M/2+1]^+$ 。

实施例 89: 化合物 89 三氟乙酸盐的制备



15

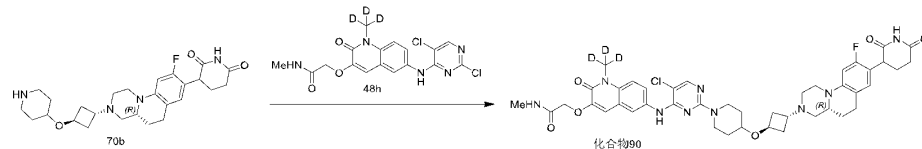
化合物 89 三氟乙酸盐以化合物 44e 和 82a 为原料, 参考实施例 79 的合成方法得到。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.78 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.16 – 8.07 (m, 2H), 8.01 – 7.90 (m, 1H), 7.85 – 7.75 (m, 1H), 7.73 – 7.64 (m, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.86 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 5.60 – 5.10 (m, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.17 – 4.02 (m, 1H), 3.92 – 3.78 (m, 1H), 3.75 – 3.47 (m, 7H), 3.28 – 3.02 (m, 2H), 3.01 – 2.82 (m, 2H), 2.82 – 2.57 (m, 8H), 2.55 – 2.50 (m, 1H), 2.47 – 2.30 (m, 2H), 2.23 – 1.85 (m, 3H), 1.78 – 1.50 (m, 9H)。

20

LCMS $m/z = 413.8 [M/2+1]^+$ 。

实施例 90: 化合物 90 三氟乙酸盐的制备



25

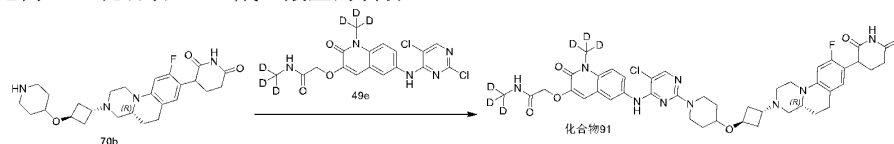
化合物 90 三氟乙酸盐以化合物 70b 和 48h 为原料, 参照实施例 58 的合成方法, 经酸性制备 [水 (含 0.1%TFA)/乙腈] 冻干得到。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.78 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.99 – 7.89 (m, 2H), 7.71 (dd, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.93 – 6.75 (m, 2H), 4.58 (s, 2H), 4.37 – 4.25 (m, 1H), 4.18 – 4.02 (m, 3H), 3.95 – 3.80 (m, 2H), 3.64 – 3.44 (m, 3H), 3.34 – 3.15 (m, 3H), 3.04 – 2.85 (m, 2H), 2.82 –

2.50 (m, 10H), 2.37 – 2.20 (m, 2H), 2.20 – 2.05 (m, 1H), 2.05 – 1.77 (m, 4H), 1.72 – 1.52 (m, 1H), 1.50 – 1.32 (m, 2H)。

LCMS $m/z = 423.3 [M/2+1]^+$ 。

实施例 91：化合物 91 三氟乙酸盐的制备



5

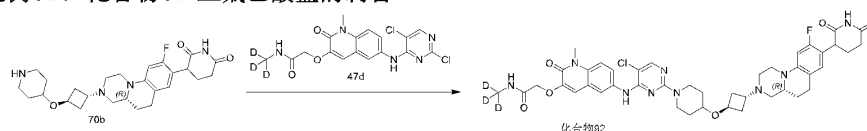
化合物 91 三氟乙酸盐以化合物 70b 和 49e 为原料，参照实施例 58 的合成方法，经酸性制备 [水 (含 0.1%TFA)/乙腈] 冻干得到。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.79 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.99 – 7.88 (m, 2H), 7.71 (dd, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.93 – 6.75 (m, 2H), 4.58 (s, 2H), 4.38 – 4.23 (m, 1H), 4.20 – 4.01 (m, 3H), 3.97 – 3.78 (m, 2H), 3.65 – 3.43 (m, 3H), 3.34 – 3.15 (m, 3H), 3.05 – 2.86 (m, 2H), 2.83 – 2.50 (m, 7H), 2.38 – 2.21 (m, 2H), 2.21 – 2.05 (m, 1H), 2.05 – 1.76 (m, 4H), 1.70 – 1.52 (m, 1H), 1.48 – 1.32 (m, 2H)。

10

LCMS $m/z = 424.8 [M/2 + 1]^+$ 。

实施例 92：化合物 92 三氟乙酸盐的制备



15

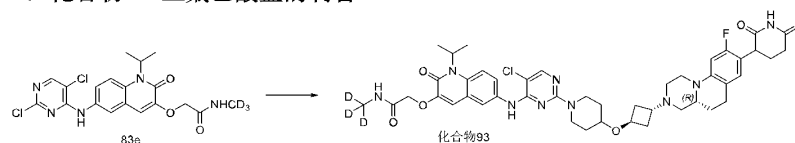
化合物 92 三氟乙酸盐以化合物 70b 和 47d 为原料，参照实施例 58 的合成方法，经酸性制备 [水 (含 0.1%三氟乙酸)/乙腈] 冻干得到。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.78 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.98 – 7.89 (m, 2H), 7.72 (dd, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.92 – 6.75 (m, 2H), 4.58 (s, 2H), 4.36 – 4.25 (m, 1H), 4.20 – 4.04 (m, 3H), 3.93 – 3.80 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.63 – 3.44 (m, 3H), 3.32 – 3.15 (m, 3H), 3.05 – 2.85 (m, 2H), 2.83 – 2.50 (m, 7H), 2.37 – 2.21 (m, 2H), 2.21 – 2.05 (m, 1H), 2.05 – 1.76 (m, 4H), 1.70 – 1.53 (m, 1H), 1.48 – 1.32 (m, 2H)。

20

LCMS $m/z = 845.3 [M+1]^+$ 。

实施例 93：化合物 93 三氟乙酸盐的制备



25

化合物 93 三氟乙酸盐以化合物 83e 和 70b 为原料，参照实施例 58 的合成方法，经酸性制备 [水 (含 0.1%TFA)/乙腈] 冻干得到。

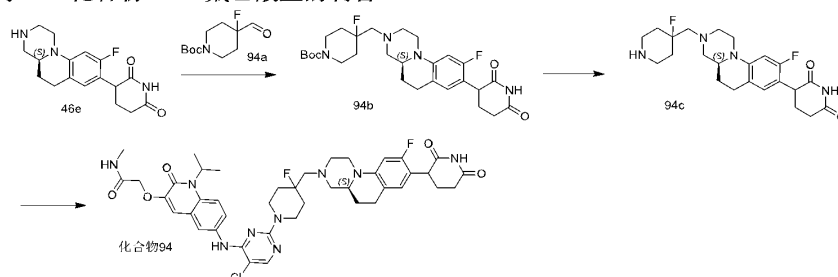
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.84 – 10.74 (m, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.02 – 7.86 (m, 2H), 7.74 – 7.62 (m, 2H), 7.02 (s, 1H), 6.87 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 5.65 – 5.05 (m, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.38 – 4.25 (m, 1H), 4.20 – 4.05 (m, 3H), 3.95 – 3.75 (m, 2H), 3.68 – 3.42 (m, 3H), 3.35 – 3.15 (m, 3H), 3.05 – 2.85 (m, 2H), 2.84 – 2.50 (m, 7H), 2.38 – 2.21 (m, 2H), 2.21 – 2.05 (m, 1H), 2.05 – 1.90 (m, 2H),

30

1.90 – 1.77 (m, 2H), 1.70 – 1.52 (m, 7H), 1.48 – 1.34 (m, 2H)。

LCMS $m/z = 437.2 [M/2+1]^+$ 。

实施例 94：化合物 94 三氟乙酸盐的制备



5 第一步：94b 的制备

将上述粗品 46e (0.15 g) 溶于 1,2-二氯乙烷 (10 mL)，加入 94a (0.16 g, 0.69 mmol) (合成方法见 CN114591312)，加入 1 mL 乙酸，室温搅拌 0.5 h 后，加入三乙酰氧基硼氢化钠 (0.30 g, 1.42 mmol)，室温反应 16 h。向反应液中缓慢加入 30 mL 饱和碳酸氢钠水溶液，用二氯甲烷萃取 (50 mL×2)，有机相用 50 mL 饱和氯化钠水溶液洗涤，无水硫酸钠干燥，减压浓缩，粗品用硅胶柱色谱分离提纯 (二氯甲烷:甲醇 (v/v) = 10:1)，得到 94b (0.22 g，收率：60%)。

LCMS $m/z = 533.3 [M+1]^+$ 。

第二步：94c 的制备

将 94b (220 mg, 0.41 mmol) 溶于二氯甲烷 (4 mL)，加入三氟乙酸 (2 mL)，室温反应 3 h。将反应体系减压浓缩，用饱和碳酸氢钠水溶液调 pH 至 9，用二氯甲烷萃取 (50 mL×2)，有机相用无水硫酸钠干燥，减压浓缩，得粗品 94c (140 mg)。

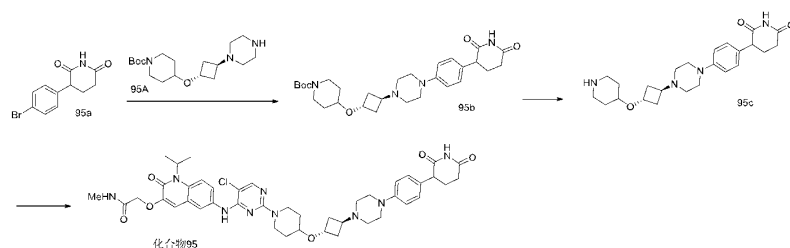
第三步：化合物 94 三氟乙酸盐的制备

向反应瓶中分别加入上述粗品 94c (61 mg)、DIPEA (180 mg, 1.39 mmol) 和 3 mL DMSO，加入 42A (60 mg, 0.14 mmol)，100℃反应 7 h。将反应体系冷却至室温，粗品过 Pre-HPLC (仪器及制备柱：采用 Waters 2767 制备液相，制备柱型号是 SunFire@Prep C18, 5μm, 内径×长度 = 19 mm×250 mm)。制备方法：粗品的 DMSO 溶液用 0.45 μm 滤膜过滤，制备成样品液。流动相体系：水 (含 0.1%TFA)/乙腈。梯度洗脱方法：乙腈由 10%梯度洗脱 50% (洗脱时间 15 min)，冻干得到化合物 94 三氟乙酸盐 (25 mg)。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.05 (s, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.67 (dd, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.88 (d, 1H), 6.68 (d, 1H), 5.75 – 5.10 (m, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.48 – 4.34 (m, 2H), 4.07 – 3.95 (m, 1H), 3.93 – 3.82 (m, 1H), 3.80 – 3.69 (m, 1H), 3.68 – 3.58 (m, 1H), 3.58 – 3.45 (m, 2H), 3.45 – 3.31 (m, 3H), 3.30 – 3.23 (m, 1H), 3.23 – 3.11 (m, 1H), 3.09 – 2.97 (m, 1H), 2.90 – 2.77 (m, 4H), 2.77 – 2.57 (m, 3H), 2.32 – 1.60 (m, 14H)。

LCMS $m/z = 832.7 [M+1]^+$ 。

实施例 95：化合物 95 的制备



第一步：95b 的制备

氮气氛围下向反应瓶中分别加入 95a (0.50 g, 1.86 mmol) (合成方法见 WO2022235715)、95A (0.76 g, 2.24 mmol) (合成方法参考 WO2022221673)、RuPhos Pd G3 (0.31 g, 0.37 mmol) 和 2-二环己基磷-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯 (0.17 g, 0.36 mmol)，加入 15 mL 甲苯与 1 mol/L 双三甲基硅基氨基锂的四氢呋喃溶液 (11.16 mL, 11.16 mmol)，80℃反应 1 h。将反应液冷却至 0℃，滴加 20 mL 饱和氯化铵水溶液淬灭反应，用乙酸乙酯萃取 (50 mL×3)，有机相用无水硫酸钠干燥，减压浓缩，粗品用硅胶柱色谱分离提纯 (二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 10:1)，得到 95b (0.45 g，收率：46%)。

LCMS $m/z = 527.7 [M+1]^+$ 。

第二步：95c 三氟乙酸盐的制备

向反应瓶中加入 95b (0.30 g, 0.57 mmol)、1.5 mL 三氟乙酸和 2 mL 二氯甲烷，室温反应 2 h。将反应体系减压浓缩，得到粗品 95c 的三氟乙酸盐 (0.30 g)。

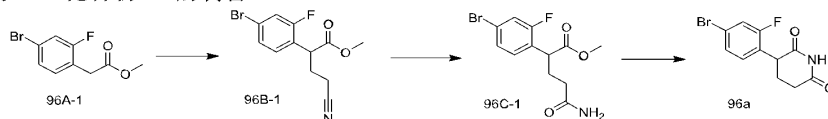
第三步：化合物 95 的制备

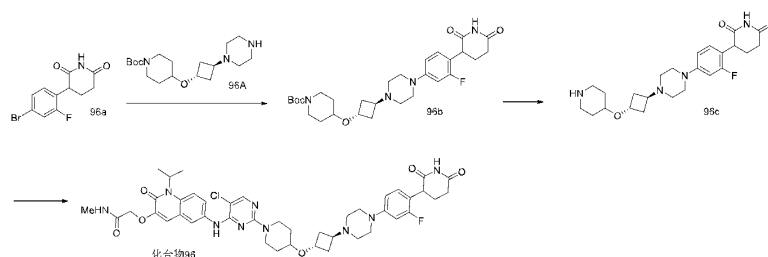
向反应瓶中分别加入上述粗品 95c 的三氟乙酸盐 (0.30 g)、碳酸氢钠 (0.48 g, 5.71 mmol) 和二甲基亚砜 (5 mL)，室温搅拌 0.5 h 后，加入 42A (0.30 g, 0.69 mmol) 与 TEA (0.48 g, 4.74 mmol)，100℃反应 16 h。将反应体系冷却至室温，将反应液过 Pre-HPLC (仪器及制备柱：采用 SHIMADZU LC-20AP 制备液相，制备柱型号是 Phenomenex C18，5 μm，内径×长度 = 30 mm×150 mm)。制备方法：粗品的乙腈水溶液用 0.45 μm 滤膜过滤，制备成样品液。流动相体系：碳酸氢铵的水溶液 (10 mmol/L)/乙腈。梯度洗脱方法：乙腈由 35% 梯度洗脱 65% (洗脱时间 10 min)，冻干得到化合物 95 (89 mg，收率：16%)。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.74 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.98 – 7.86 (m, 2H), 7.69 (s, 2H), 7.08 – 6.98 (m, 3H), 6.93 – 6.84 (m, 2H), 5.60 – 5.10 (m, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.23 – 4.15 (m, 1H), 4.15 – 4.05 (m, 2H), 3.78 – 3.67 (m, 1H), 3.60 – 3.47 (m, 1H), 3.30 – 3.17 (m, 2H), 3.16 – 3.05 (m, 4H), 2.85 – 2.75 (m, 1H), 2.72 – 2.57 (m, 4H), 2.50 – 2.35 (m, 5H), 2.25 – 2.06 (m, 3H), 2.05 – 1.92 (m, 3H), 1.88 – 1.77 (m, 2H), 1.62 – 1.52 (m, 6H), 1.45 – 1.30 (m, 2H)。

LCMS $m/z = 826.2 [M+1]^+$ 。

实施例 96：化合物 96 的制备





第一步：96B-1 的制备

将 96A-1 (14.8 g, 59.90 mmol) 溶于 100 mL 甲苯中, 加入丙烯腈 (4.77 g, 89.9 mmol), 室温下滴加 40% 苄基三甲基氢氧化铵的甲醇溶液 (1.18 mL), 室温反应 16 h。向反应体系中加入 200 mL 乙酸乙酯和 200 mL 水, 水相用 100 mL 乙酸乙酯萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 粗品用硅胶色谱柱分离纯化 (石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 4:1-2:1), 得 96B-1 (14.2 g, 收率: 79%)。

LCMS $m/z = 300.2 [M+1]^+$ 。

第二步：96C-1 的制备

将 96B-1 (14.2 g, 47.46 mmol) 溶于 100 mL 甲苯中, 加入乙醛肟 (8.38 g, 141.87 mmol) 和氯化铟 (5.23 g, 23.65 mmol), 130°C 反应 2 h。将反应液冷却至室温, 减压浓缩, 粗品用硅胶色谱柱分离纯化 (二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 1:0-10:1), 得 96C-1 (14 g, 收率: 93%)。

LCMS $m/z = 318.1 [M+1]^+$ 。

第三步：96a 的制备

将 96C-1 (14 g, 44.15 mmol) 溶于 120 mL 乙腈中, 室温下加入 40% 苄基三甲基氢氧化铵甲醇溶液 (34.72 mL), 60°C 反应 1 h。将反应液冷却至室温, 减压浓缩, 粗品用硅胶色谱柱分离纯化 (二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 1:0-10:1), 得 96a (4 g, 收率: 32%)。

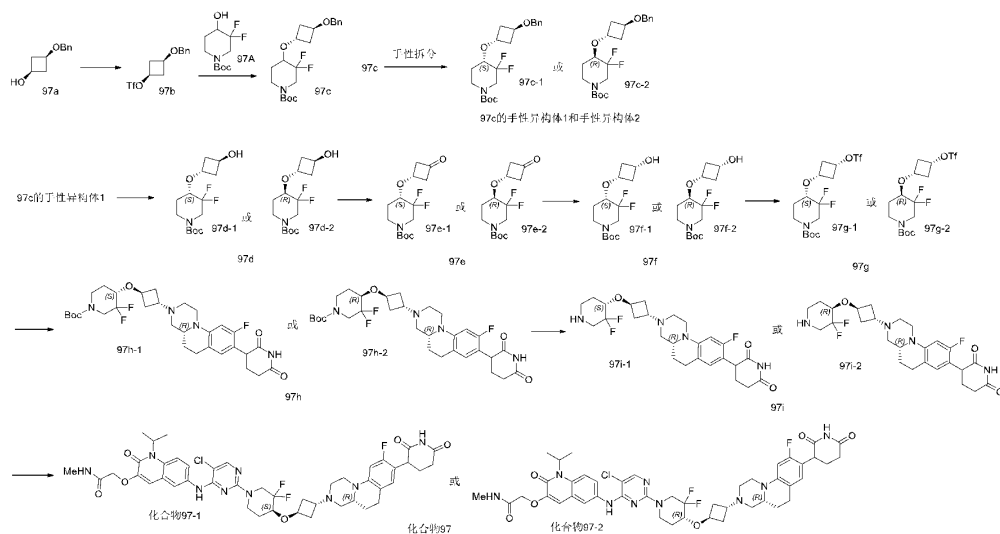
LCMS $m/z = 286.2 [M+1]^+$ 。

化合物 96 以化合物 96a 和 96A (合成方法参考 WO2022221673) 为起始原料, 参考实施例 95 的合成方法得到。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.77 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.98 – 7.88 (m, 2H), 7.68 (s, 2H), 7.14 – 7.00 (m, 2H), 6.77 – 6.66 (m, 2H), 5.60 – 5.10 (m, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.25 – 4.05 (m, 3H), 3.94 – 3.82 (m, 1H), 3.60 – 3.47 (m, 1H), 3.30 – 3.18 (m, 2H), 3.18 – 3.09 (m, 4H), 2.84 – 2.76 (m, 1H), 2.72 – 2.64 (m, 4H), 2.44 – 2.30 (m, 5H), 2.24 – 2.10 (m, 3H), 2.05 – 1.90 (m, 3H), 1.87 – 1.75 (m, 2H), 1.63 – 1.52 (m, 6H), 1.45 – 1.30 (m, 2H)。

LCMS $m/z = 844.2 [M+1]^+$ 。

实施例 97：化合物 97 三氟乙酸盐的制备



第一步：97b 的制备

氮气氛围下向反应瓶中分别加入 97a (15 g, 84.16 mmol) (合成方法见 WO2022109580)、TEA (25.55 g, 252.5 mmol) 和 200 mL 二氯甲烷, 0℃下缓慢滴加三氟甲磺酸酐 (35.62 g, 126.25 mmol), 5 室温反应 1 h。将反应体系减压浓缩, 粗品用硅胶柱色谱分离提纯 (石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 20:1), 得到 97b (8.60 g, 收率: 33%)。

第二步：97c 的制备

氮气氛围下向反应瓶中分别加入 97A (3.00 g, 12.64 mmol) 与 20 mL DMF, 0℃下加入 60%氢氧化钠 (1.00 g), 室温搅拌 1 h 后, 0℃下加入 97b (4.71 g, 15.18 mmol), 室温反应 2 h。向反应体系
10 中加入 50 mL 冰水, 用乙酸乙酯萃取 (50 mL×3), 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 粗品用硅胶柱色谱分离提纯 (石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 3:1), 得到粗品 97c (5.00 g)。

第三步：97c 手性异构体 1 和手性异构体 2 的制备

将上述粗品 97c 进行手性拆分, 制备条件如下:

1. 仪器: Waters 150 ap; 色谱柱: ChiralPak IC 19×250 5 μm。
- 15 2. 制备色谱条件: a. 流动相由 A 和 B 体系组成: 流动相 A: CO₂; 流动相 B: 异丙醇; b. 等梯度洗脱, 流动相 B 含量为 10%; c. 流量为 40 mL/min。

出峰时间: 手性异构体 1: 5.0 min, 手性异构体 2: 5.95 min。

化合物 97c 的手性异构体 1 和手性异构体 2 分别为结构 97c-1 或 97c-2 的其中一个异构体。

第四步：97d 的制备

20 向高压反应釜中分别加入 97c 手性异构体 1 (1.70 g, 4.28 mmol)、10%氢氧化钡碳 (1.70 g)、10%钡碳 (1.70 g) 与 10 mL 甲醇, 置换氢气三次并保持压力为 2 MPa, 70℃反应 16 h。将反应体系冷却至室温, 垫硅藻土过滤, 将滤液减压浓缩, 粗品用硅胶柱色谱分离纯化 (石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 1:0-1:1), 得到 97d (1.20 g, 收率: 91%)。

化合物 97d 为结构 97d-1 或 97d-2 的其中一个异构体。

- 25 第五步：97e 的制备

向反应瓶中分别加入 97d (1.20 g, 3.90 mmol)、Dess-Martin 氧化剂 (6.00 g, 14.15 mmol) 与 20

mL 二氯甲烷, 室温反应 0.5 h。将反应体系减压浓缩, 粗品用硅胶柱色谱分离纯化 (石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 1:0-2:1), 得到 97e (1.10 g, 收率 92%)。

化合物 97e 为结构 97e-1 或 97e-2 的其中一个异构体。

第六步: 97f 的制备

- 5 在反应瓶中分别加入 97e (1.10 g, 3.60 mmol) 与 10 mL 甲醇, 0℃下加入硼氢化钠 (0.14 g, 3.70 mmol), 0℃反应 0.5 h。向反应体系中滴加 20 mL 饱和氯化铵水溶液, 用乙酸乙酯萃取 (30 mL×3), 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 粗品用硅胶柱色谱分离提纯 (石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 1:0-1:1), 得 97f (0.92 g, 收率: 83%)。

化合物 97f 为结构 97f-1 或 97f-2 的其中一个异构体。

- 10 第七步: 97g 的制备

氮气氛围下向反应瓶中分别加入 97f (0.50 g, 1.63 mmol)、TEA (0.82 g, 8.10 mmol) 和 10 mL 二氯甲烷, 0℃下缓慢滴加三氟甲磺酸酐 (0.69 g, 2.45 mmol), 室温反应 1 h。将反应体系减压浓缩, 得粗品 97g (0.62 g)。

化合物 97g 为结构 97g-1 或 97g-2 的其中一个异构体。

- 15 第八步: 97h 的制备

向反应瓶中分别加入上述粗品 97g (0.31 g)、TEA (0.32 g, 3.16 mmol)、上述粗品 44f (0.25 g) 和 10 mL 乙腈, 室温反应 16 h。将反应体系减压浓缩, 粗品用硅胶柱色谱分离提纯 (二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 98:2), 得到 97h (0.14 g, 从化合物 97f 算两步收率: 28%)。

LCMS $m/z = 607.9 [M+1]^+$

- 20 化合物 97h 为结构 97h-1 或 97h-2 的其中一个异构体。

第九步: 97i 三氟乙酸盐的制备

向反应瓶中分别加入化合物 97h (0.14 g, 0.23 mmol)、三氟乙酸 (1.53 g, 13.42 mmol) 与 2 mL 二氯甲烷, 室温反应 2 h。将反应体系减压浓缩, 得粗品 97i 的三氟乙酸盐 (0.15 g)。

化合物 97i 为结构 97i-1 或 97i-2 的其中一个异构体。

- 25 第十步: 化合物 97 三氟乙酸盐的制备

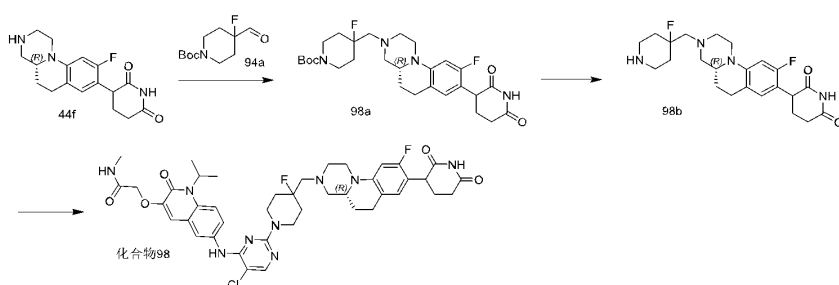
氮气氛围下向反应瓶中分别加入上述粗品 97i 的三氟乙酸盐 (0.15 g)、碳酸氢钠 (0.097 g, 1.15 mmol) 和二甲基亚砜 (5 mL), 室温搅拌 0.5 h 后, 加入 42A (0.10 g, 0.23 mmol) 与 TEA (0.12 g, 1.19 mmol), 100℃反应 16 h。将反应体系冷却至室温, 将反应液过 Pre-HPLC (仪器及制备柱: 采用 SHIMADZU LC-20AP 制备液相, 制备柱型号是 Phenomenex C18)。制备方法: 粗品的乙腈水溶液用 0.45 μm 滤膜过滤, 制备成样品液。流动相体系: 含 0.1% 三氟乙酸的水溶液/乙腈。梯度洗脱方法: 乙腈由 20% 梯度洗脱 40% (洗脱时间 16 min), 冻干得到化合物 97 三氟乙酸盐 (54 mg)。

- 30 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 8.17 – 8.11 (m, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.58 (dd, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.71 (d, 1H), 5.70 – 5.10 (m, 1H), 4.60 – 4.53 (m, 2H), 4.53 – 4.44 (m, 1H), 4.34 – 4.06 (m, 2H), 4.06 – 3.79 (m, 5H), 3.76 – 3.50 (m, 3H), 3.32 – 3.20 (m, 1H), 3.16 – 2.98 (m, 2H), 2.93 – 2.45 (m, 12H), 2.33 – 2.15 (m, 1H), 2.15 – 1.95 (m, 3H), 1.94 – 1.73 (m, 2H), 1.73 – 1.65 (m, 6H)。

LCMS $m/z = 906.2 [M+1]^+$ 。

化合物 97 为化合物 97-1 或 97-2 的其中一个异构体。

实施例 98: 化合物 98 三氟乙酸盐的制备

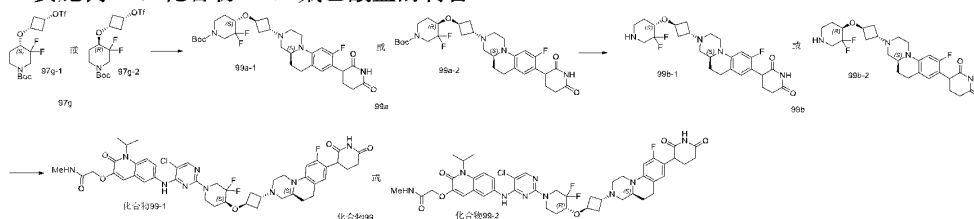


化合物 98 三氟乙酸盐以化合物 44f 和 94a 为起始原料，参照实施例 94 的合成方法得到。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.07 (s, 1H), 7.97 – 7.91 (m, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.67 (dd, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.88 (d, 1H), 6.68 (d, 1H), 5.75 – 5.10 (m, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.48 – 4.29 (m, 2H), 4.08 – 3.95 (m, 1H), 3.93 – 3.82 (m, 1H), 3.82 – 3.71 (m, 1H), 3.71 – 3.61 (m, 1H), 3.61 – 3.47 (m, 2H), 3.47 – 3.31 (m, 3H), 3.31 – 3.23 (m, 1H), 3.23 – 3.11 (m, 1H), 3.10 – 2.97 (m, 1H), 2.90 – 2.77 (m, 4H), 2.77 – 2.57 (m, 3H), 2.32 – 1.60 (m, 14H)。

LCMS $m/z = 832.3$ $[\text{M}+1]^+$ 。

实施例 99：化合物 99 三氟乙酸盐的制备



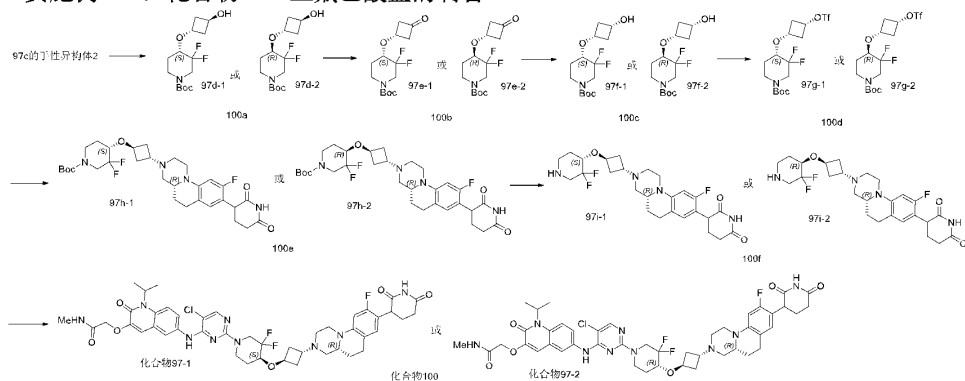
化合物 99 三氟乙酸盐以化合物 97g 和 46e 为起始原料，参照实施例 97 的合成方法得到。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.14 (d, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.80 – 7.70 (m, 1H), 7.57 (dd, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.70 (d, 1H), 5.70 – 5.10 (m, 1H), 4.61 – 4.52 (m, 2H), 4.52 – 4.44 (m, 1H), 4.34 – 4.06 (m, 2H), 4.06 – 3.79 (m, 5H), 3.76 – 3.50 (m, 3H), 3.32 – 3.20 (m, 1H), 3.16 – 2.98 (m, 2H), 2.93 – 2.45 (m, 12H), 2.33 – 2.15 (m, 1H), 2.15 – 1.95 (m, 3H), 1.94 – 1.73 (m, 2H), 1.73 – 1.65 (m, 6H)。

LCMS $m/z = 906.3$ $[\text{M}+1]^+$ 。

化合物 99 为化合物 99-1 或 99-2 的其中一个异构体。

实施例 100：化合物 100 三氟乙酸盐的制备



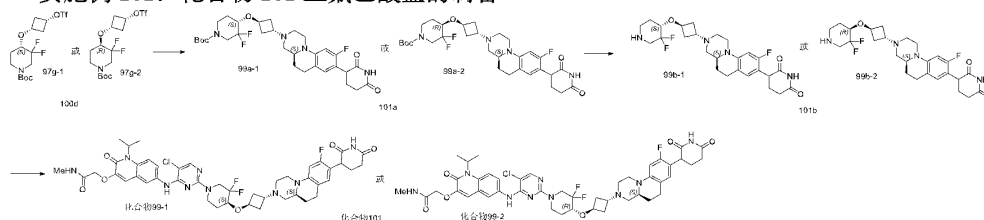
化合物 100 三氟乙酸盐以 97c 的手性异构体 2 为起始原料,参照实施例 97 的合成方法得到。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.18 – 8.08 (m, 1H), 8.06 – 8.00 (m, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.63 – 7.53 (m, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.70 (d, 1H), 5.75 – 5.10 (m, 1H), 4.60 – 4.53 (m, 2H), 4.53 – 4.44 (m, 1H), 4.34 – 4.06 (m, 2H), 4.06 – 3.79 (m, 5H), 3.76 – 3.50 (m, 3H), 3.32 – 3.20 (m, 1H), 3.16 – 2.98 (m, 2H), 2.93 – 2.45 (m, 12H), 2.33 – 2.15 (m, 1H), 2.15 – 1.95 (m, 3H), 1.94 – 1.73 (m, 2H), 1.73 – 1.63 (m, 6H)。

LCMS $m/z = 453.8$ $[\text{M}/2+1]^+$ 。

化合物 100 为化合物 97-1 或 97-2 的其中一个异构体。

实施例 101: 化合物 101 三氟乙酸盐的制备



10

化合物 101 三氟乙酸盐以化合物 100d 和 46c 为起始原料,参照实施例 99 的合成方法得到。

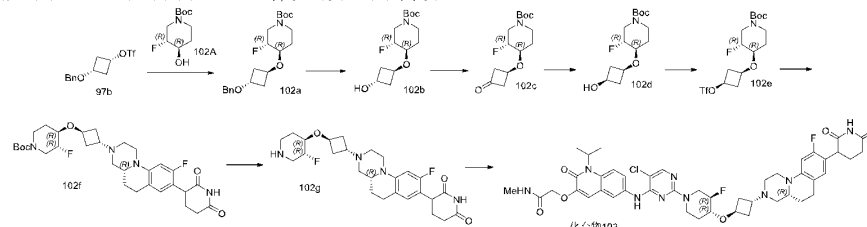
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.13 (d, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.58 (dd, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.71 (d, 1H), 5.70 – 5.10 (m, 1H), 4.60 – 4.53 (m, 2H), 4.53 – 4.44 (m, 1H), 4.34 – 4.06 (m, 2H), 4.06 – 3.79 (m, 5H), 3.76 – 3.50 (m, 3H), 3.32 – 3.20 (m, 1H), 3.16 – 2.98 (m, 2H), 2.93 – 2.45 (m, 12H), 2.33 – 2.15 (m, 1H), 2.15 – 1.95 (m, 3H), 1.94 – 1.73 (m, 2H), 1.73 – 1.65 (m, 6H)。

15

LCMS $m/z = 454.1$ $[\text{M}/2+1]^+$ 。

化合物 101 为化合物 99-1 或 99-2 的其中一个异构体。

实施例 102: 化合物 102 三氟乙酸盐的制备



20

第一步: 102a 的制备

氮气氛围下向反应瓶中分别加入 102A (2.54 g, 11.58 mmol) 与 20 mL DMF, 0°C 加入 60% 氢氧化钠 (1.00 g), 室温搅拌 1 h 后, 0°C 加入 97b (3.00 g, 9.67 mmol), 室温反应 2 h。向反应体系中滴加 50 mL 冰水, 用乙酸乙酯萃取 (50 mL $\times$ 3), 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 粗品用硅胶柱色谱分离提纯 (石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 3:1), 得到 102a (2.20 g, 收率: 60%)。

25

第二步: 102b 的制备

向高压反应釜中分别加入 102a (2.20 g, 5.80 mmol)、10% 氢氧化钡碳 (2.20 g)、10% 钡碳 (2.20 g) 与 10 mL 甲醇, 置换氢气三次并保持压力为 2 MPa, 70°C 反应 16 h。将反应体系冷却至室温, 垫硅藻土过滤, 将滤液减压浓缩, 粗品用硅胶柱色谱分离纯化 (石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 1:0-1:1), 得到 102b (1.40 g, 收率: 83%)。

第三步：102c 的制备

在反应瓶中分别加入 102b (1.40 g, 4.84 mmol)、Dess-Martin 氧化剂 (3.70 g, 8.72 mmol) 与 20 mL 二氯甲烷, 室温反应 0.5 h。将反应体系减压浓缩, 粗品用硅胶柱色谱分离纯化 (石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 1:0-2:1), 得到 102c (1.30 g, 收率: 93%)。

5 第四步：102d 的制备

在反应瓶中分别加入 102c (1.30 g, 4.52 mmol) 与 10 mL 甲醇, 0℃加入硼氢化钠 (0.17 g, 4.49 mmol), 0℃反应 0.5 h。向反应体系中滴加 20 mL 饱和氯化铵水溶液, 用乙酸乙酯萃取 (30 mL×3), 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 粗品用硅胶柱色谱分离提纯 (石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 1:0-1:1), 得 102d (0.92 g, 收率: 71%)。

10 第五步：102e 的制备

氮气氛围下向反应瓶中分别加入 102d (0.40 g, 1.38 mmol)、TEA (0.42 g, 4.15 mmol) 和 10 mL 二氯甲烷, 0℃缓慢滴加三氟甲磺酸酐 (0.58 g, 2.06 mmol), 室温反应 1 h。将反应体系减压浓缩, 得粗品 102e (0.60 g)。

第六步：102f 的制备

15 在反应瓶中分别加入上述粗品 102e (0.30 g)、TEA (0.35 g, 3.46 mmol)、上述粗品 44f (0.24 g) 和 10 mL 乙腈, 室温反应 16 h。将反应体系减压浓缩, 粗品用硅胶柱色谱分离提纯 (二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 98:2), 得到 102f (0.10 g, 从化合物 102d 算两步收率: 25%)。

LCMS $m/z = 589.3 [M+1]^+$ 。

第七步：102g 三氟乙酸盐的制备

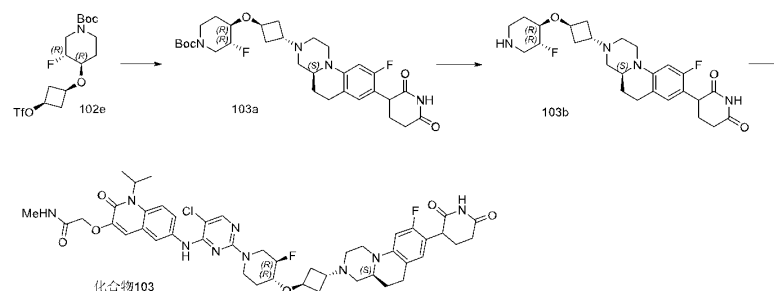
20 向反应瓶中分别加入 102f (0.10 g, 0.17 mmol)、三氟乙酸 (1.53 g, 13.42 mmol) 与 2 mL 二氯甲烷, 室温反应 2 h。将反应体系减压浓缩, 得粗品 102g 的三氟乙酸盐 (0.10 g)。

第八步：化合物 102 三氟乙酸盐的制备

25 氮气氛围下向反应瓶中分别加入上述粗品 102g 的三氟乙酸盐 (0.10 g)、碳酸氢钠 (0.071 g, 0.85 mmol) 和二甲基亚砜 (5 mL), 室温搅拌 0.5 h 后, 加入 42A (0.074 g, 0.17 mmol) 与 TEA (0.086 g, 0.85 mmol), 100℃反应 16 h。将反应体系冷却至室温, 将反应液过 Pre-HPLC (仪器及制备柱: 采用 SHIMADZU LC-20AP 制备液相, 制备柱型号是 Phenomenex C18)。制备方法: 粗品的乙腈水溶液用 0.45 μm 滤膜过滤, 制备成样品液。流动相体系: 含 0.1% 三氟乙酸的水溶液/乙腈。梯度洗脱方法: 乙腈由 16% 梯度洗脱 46% (洗脱时间 15 min), 冻干得到化合物 102 三氟乙酸盐 (90 mg)。30 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.13 (d, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.59 (dd, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.71 (d, 1H), 5.70 – 5.10 (m, 1H), 4.66 – 4.34 (m, 5H), 4.24 – 4.07 (m, 2H), 4.05 – 3.82 (m, 2H), 3.77 – 3.50 (m, 3H), 3.47 – 3.31 (m, 2H), 3.30 – 3.19 (m, 1H), 3.13 – 3.00 (m, 2H), 2.92 – 2.42 (m, 12H), 2.32 – 2.15 (m, 1H), 2.15 – 2.00 (m, 3H), 1.88 – 1.55 (m, 8H)。

LCMS $m/z = 444.8 [M/2+1]^+$ 。

35 实施例 103: 化合物 103 三氟乙酸盐的制备

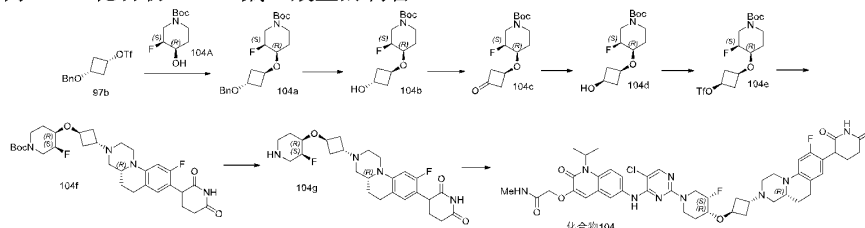


化合物 103 三氟乙酸盐以化合物 102e 和 46e 为起始原料, 参照实施例 102 的合成方法得到。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.11 (d, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.60 (dd, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.70 (d, 1H), 5.70 – 5.10 (m, 1H), 4.67 – 4.30 (m, 5H), 4.22 – 4.04 (m, 2H), 4.04 – 3.82 (m, 2H), 3.77 – 3.53 (m, 3H), 3.52 – 3.31 (m, 2H), 3.30 – 3.21 (m, 1H), 3.14 – 3.00 (m, 2H), 2.94 – 2.40 (m, 12H), 2.32 – 2.15 (m, 1H), 2.15 – 2.00 (m, 3H), 1.88 – 1.55 (m, 8H)。

LCMS $m/z = 444.8$ $[\text{M}/2+1]^+$ 。

实施例 104: 化合物 104 三氟乙酸盐的制备

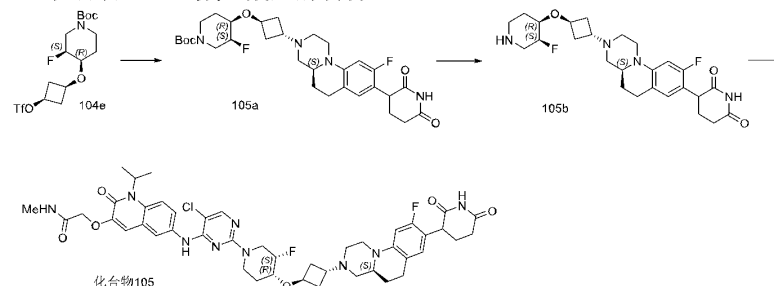


化合物 104 三氟乙酸盐以化合物 97b 和 104A 为原料, 参照实施例 102 的合成方法得到。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.13 (d, 1H), 8.07 – 8.03 (m, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.63 (dd, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.92 (d, 1H), 6.73 (d, 1H), 5.70 – 5.15 (m, 1H), 4.98 – 4.75 (m, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.52 – 4.33 (m, 2H), 4.24 – 4.07 (m, 2H), 4.07 – 3.95 (m, 1H), 3.95 – 3.73 (m, 2H), 3.72 – 3.52 (m, 3H), 3.52 – 3.39 (m, 1H), 3.33 – 3.24 (m, 1H), 3.16 – 3.02 (m, 2H), 2.92 – 2.62 (m, 10H), 2.62 – 2.45 (m, 2H), 2.33 – 2.17 (m, 1H), 2.17 – 2.04 (m, 2H), 2.02 – 1.75 (m, 3H), 1.75 – 1.67 (m, 6H)。

LCMS $m/z = 888.3$ $[\text{M}+1]^+$ 。

实施例 105: 化合物 105 三氟乙酸盐的制备



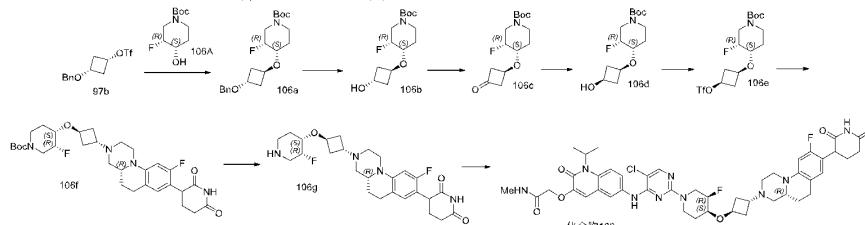
化合物 105 三氟乙酸盐以化合物 104e 和 46e 为起始原料, 参照实施例 104 的合成方法得到。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.13 (d, 1H), 8.07 – 8.03 (m, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.63 (dd, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.92 (d, 1H), 6.73 (d, 1H), 5.70 – 5.15 (m, 1H), 4.98 – 4.75 (m, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.52 – 4.33

(m, 2H), 4.24 – 4.07 (m, 2H), 4.07 – 3.95 (m, 1H), 3.95 – 3.73 (m, 2H), 3.72 – 3.52 (m, 3H), 3.52 – 3.39 (m, 1H), 3.33 – 3.24 (m, 1H), 3.16 – 3.02 (m, 2H), 2.92 – 2.62 (m, 10H), 2.62 – 2.45 (m, 2H), 2.33 – 2.17 (m, 1H), 2.17 – 2.04 (m, 2H), 2.02 – 1.75 (m, 3H), 1.75 – 1.67 (m, 6H)。

LCMS $m/z = 888.3 [M+1]^+$ 。

5 实施例 106: 化合物 106 三氟乙酸盐的制备

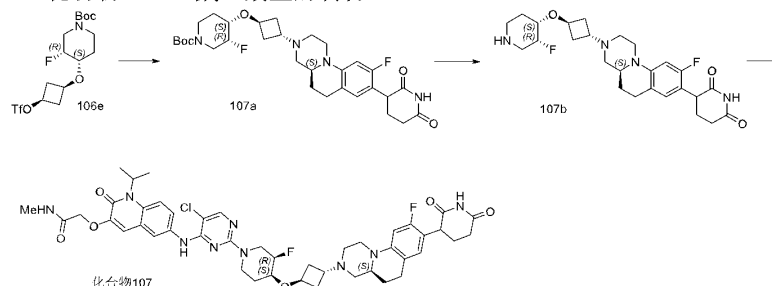


化合物 106 三氟乙酸盐以化合物 97b 和 106A 为原料, 参照实施例 102 的合成方法得到。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.11 – 8.02 (m, 2H), 7.80 (d, 1H), 7.64 (dd, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.91 (d, 1H), 6.72 (d, 1H), 5.70 – 5.15 (m, 1H), 4.98 – 4.75 (m, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.52 – 4.33 (m, 2H), 4.24 – 4.07 (m, 2H), 4.07 – 3.95 (m, 1H), 3.95 – 3.73 (m, 2H), 3.72 – 3.52 (m, 3H), 3.52 – 3.39 (m, 1H), 3.33 – 3.24 (m, 1H), 3.16 – 3.02 (m, 2H), 2.92 – 2.62 (m, 10H), 2.62 – 2.45 (m, 2H), 2.33 – 2.17 (m, 1H), 2.17 – 2.04 (m, 2H), 2.02 – 1.75 (m, 3H), 1.75 – 1.67 (m, 6H)。

LCMS $m/z = 445.0 [M/2+1]^+$ 。

10 实施例 107: 化合物 107 三氟乙酸盐的制备



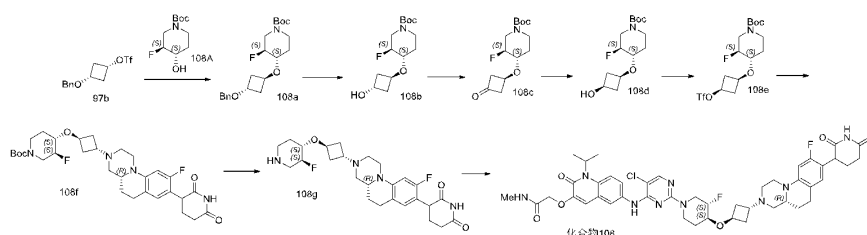
15

化合物 107 三氟乙酸盐以化合物 106e 和 46e 为起始原料, 参照实施例 103 的合成方法得到。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.12 – 8.02 (m, 2H), 7.80 (d, 1H), 7.64 (dd, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.92 (d, 1H), 6.72 (d, 1H), 5.70 – 5.20 (m, 1H), 4.98 – 4.74 (m, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.52 – 4.33 (m, 2H), 4.24 – 4.07 (m, 2H), 4.07 – 3.94 (m, 1H), 3.94 – 3.73 (m, 2H), 3.72 – 3.53 (m, 3H), 3.52 – 3.38 (m, 1H), 3.33 – 3.24 (m, 1H), 3.18 – 3.00 (m, 2H), 2.95 – 2.61 (m, 10H), 2.61 – 2.45 (m, 2H), 2.34 – 2.17 (m, 1H), 2.17 – 2.03 (m, 2H), 2.02 – 1.74 (m, 3H), 1.74 – 1.66 (m, 6H)。

LCMS $m/z = 445.1 [M/2+1]^+$ 。

20 实施例 108: 化合物 108 三氟乙酸盐的制备

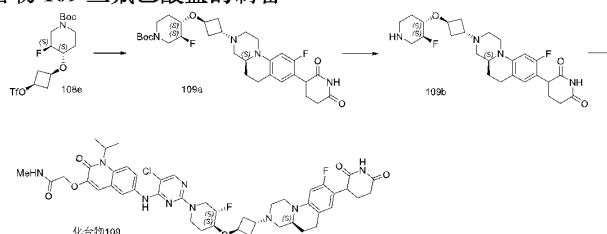


化合物 108 三氟乙酸盐以化合物 97b 和 108A 为原料，参照实施例 102 的合成方法得到。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.12 (d, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.59 (dd, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.70 (d, 1H), 5.70 – 5.10 (m, 1H), 4.67 – 4.32 (m, 5H), 4.21 – 4.05 (m, 2H), 4.05 – 3.82 (m, 2H), 3.78 – 3.53 (m, 3H), 3.52 – 3.31 (m, 2H), 3.30 – 3.21 (m, 1H), 3.14 – 3.00 (m, 2H), 2.94 – 2.40 (m, 12H), 2.32 – 2.15 (m, 1H), 2.15 – 2.00 (m, 3H), 1.88 – 1.55 (m, 8H)。

LCMS $m/z = 444.7$ $[\text{M}/2+1]^+$ 。

实施例 109：化合物 109 三氟乙酸盐的制备

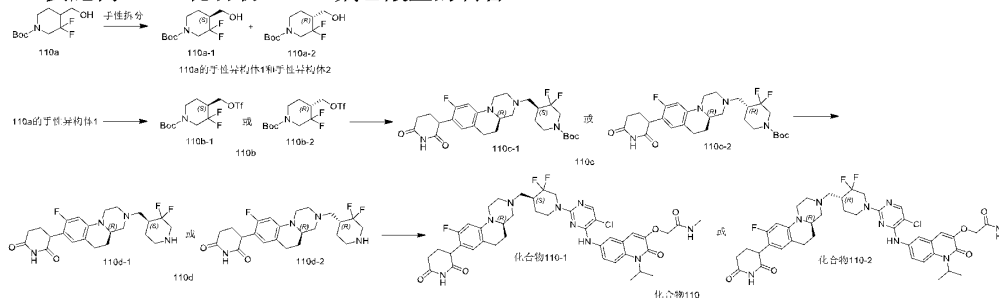


10 化合物 109 三氟乙酸盐以化合物 108e 和 46e 为起始原料，参照实施例 103 的合成方法得到。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.09 (d, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.60 (dd, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.70 (d, 1H), 5.70 – 5.10 (m, 1H), 4.67 – 4.27 (m, 5H), 4.22 – 4.04 (m, 2H), 4.04 – 3.82 (m, 2H), 3.77 – 3.32 (m, 5H), 3.30 – 3.21 (m, 1H), 3.14 – 3.00 (m, 2H), 2.92 – 2.40 (m, 12H), 2.32 – 2.15 (m, 1H), 2.15 – 2.00 (m, 3H), 1.88 – 1.55 (m, 8H)。

15 LCMS $m/z = 444.8$ $[\text{M}/2+1]^+$ 。

实施例 110：化合物 110 三氟乙酸盐的制备



第一步：110a 手性异构体 1 和手性异构体 2 的制备

将 110a (合成方法见 WO2021023105) 进行手性拆分，制备条件如下：

- 20 1. 仪器：Waters 150 Prep-SFC E；色谱柱：Chiralcel AD column。
2. 样品用乙腈溶解，用 0.45 μm 滤头过滤，制成样品液。
3. 制备色谱条件：a. 流动相由 A 和 B 体系组成：流动相 A： CO_2 ；流动相 B：甲醇；b. 等梯度洗脱，流动相 B 含量为 10%；c. 流量为 120 mL/min。

手性分析条件如下:

1. 仪器: SHIMADZU LC-30AD; 色谱柱: Chiralcel AD column。

2. 分析色谱条件: a. 流动相由 A 和 B 体系组成: 流动相 A: CO₂; 流动相 B: 甲醇 (含 0.05% 二乙胺); b. 等梯度洗脱, 流动相 B 含量为 5-40%; c. 流量为 3 mL/min。

5 出峰时间: 手性异构体 1: 0.60 min, 手性异构体 2: 0.78 min。

化合物 110a 的手性异构体 1 和手性异构体 2 分别为结构 110a-1 或 110a-2 的其中一个异构体。

第二步: 110b 的制备

10 将 110a 的手性异构体 1 (0.25 g, 0.99 mmol) 和 TEA (0.50 g, 4.94 mmol) 溶于 10 mL 二氯甲烷中, -10°C 缓慢滴加三氟甲磺酸酐 (0.42 g, 1.49 mmol), -10°C 反应 30 min。将反应体系减压浓缩 (控制温度 < 30°C), 得到粗品 110b (1.04 g)。

化合物 110b 分别为结构 110b-1 或 110b-2 的其中一个异构体。

第三步: 110c 的制备

15 将上述粗品 110b (0.52 g) 溶解于 8 mL 乙腈中, 加入 TEA (0.25 g, 2.47 mmol) 和上述粗品 44f (0.16 g), 室温反应 16 h。将反应体系减压浓缩, 粗品用硅胶色谱柱分离提纯 (二氯甲烷: 甲醇 (v/v) = 30:1), 得 110c (0.18 g, 从化合物 110a 的手性异构体 1 算两步收率: 66%)。

LCMS $m/z = 551.8 [M+1]^+$ 。

化合物 110c 分别为结构 110c-1 或 110c-2 的其中一个异构体。

第四步: 110d 三氟乙酸盐的制备

20 将 110c (0.18 g, 0.33 mmol) 溶于 5 mL 二氯甲烷中, 加入 2 mL 三氟乙酸, 室温反应 2 h。将反应体系减压浓缩, 得到粗品 110d 的三氟乙酸盐 (0.27 g)。

LCMS $m/z = 451.7 [M+1]^+$ 。

化合物 110d 分别为结构 110d-1 或 110d-2 的其中一个异构体。

第五步: 化合物 110 三氟乙酸盐的制备

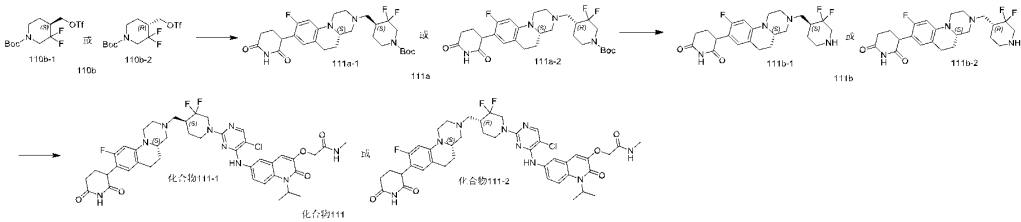
25 将上述粗品 110d 的三氟乙酸盐 (0.27 g) 溶于 5 mL DMSO 中, 加入碳酸氢钠 (0.11 g, 1.31 mmol), 室温搅拌 15 min 后, 加入 TEA (0.17 g, 1.68 mmol) 和 42A (0.14 g, 0.32 mmol), 100°C 反应 16 h。将反应体系冷却至室温, 将反应液过 Pre-HPLC (仪器及制备柱: 采用 SHIMADZU LC-20AP 制备液相, 制备柱型号是 Phenomenex C18)。制备方法: 粗品的乙腈水溶液用 0.45 μ m 滤膜过滤, 制备成样品液。流动相体系: 含 0.1% 三氟乙酸的水溶液/乙腈。梯度洗脱方法: 乙腈由 22% 梯度洗脱 42% (洗脱时间 15 min), 冻干得到化合物 110 的三氟乙酸盐 (138 mg)。

30 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.12 – 8.07 (m, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.61 (dd, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.72 (d, 1H), 5.70 – 5.20 (m, 1H), 5.04 – 4.89 (m, 1H), 4.72 – 4.61 (m, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.17 – 4.05 (m, 1H), 3.94 – 3.75 (m, 2H), 3.75 – 3.60 (m, 2H), 3.46 – 3.31 (m, 2H), 3.31 – 2.98 (m, 5H), 2.96 – 2.79 (m, 5H), 2.79 – 2.59 (m, 3H), 2.32 – 2.16 (m, 1H), 2.16 – 2.01 (m, 3H), 1.88 – 1.63 (m, 8H)。

35 LCMS $m/z = 850.2 [M+1]^+$ 。

化合物 110 分别为化合物 110-1 或化合物 110-2 的其中一个异构体。

实施例 111: 化合物 111 三氟乙酸盐的制备



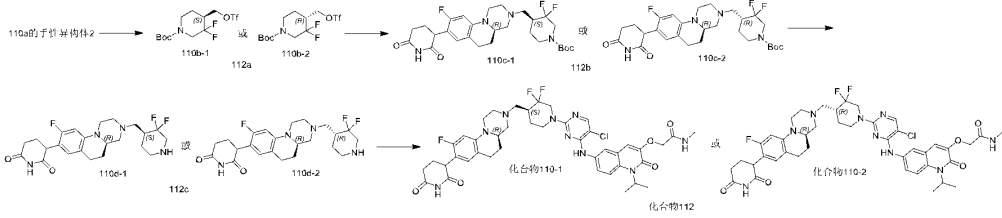
化合物 111 三氟乙酸盐以化合物 110b 和 46e 为起始原料,参照实施例 110 的合成方法得到。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.10 (d, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.60 (dd, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.72 (d, 1H), 5.70 – 5.20 (m, 1H), 5.04 – 4.89 (m, 1H), 4.73 – 4.62 (m, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.18 – 4.05 (m, 1H), 3.94 – 3.83 (m, 1H), 3.83 – 3.62 (m, 3H), 3.46 – 3.31 (m, 2H), 3.31 – 3.21 (m, 2H), 3.21 – 3.06 (m, 2H), 3.06 – 2.94 (m, 1H), 2.94 – 2.79 (m, 5H), 2.79 – 2.59 (m, 3H), 2.32 – 2.16 (m, 1H), 2.16 – 2.01 (m, 3H), 1.88 – 1.63 (m, 8H)。

LCMS m/z = 850.3 [M+1]⁺。

化合物 111 分别为化合物 111-1 或化合物 111-2 的其中一个异构体。

10 实施例 112: 化合物 112 三氟乙酸盐的制备



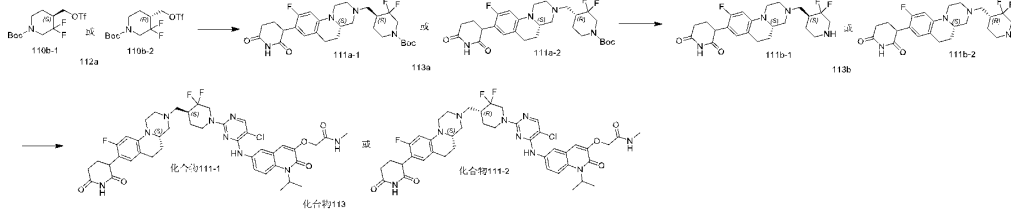
化合物 112 三氟乙酸盐以化合物 110a 的手性异构体 2 为起始原料, 参照实施例 110 的合成方法得到。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.12 (d, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.60 (dd, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.91 (d, 1H), 6.72 (d, 1H), 5.70 – 5.20 (m, 1H), 5.05 – 4.92 (m, 1H), 4.78 – 4.65 (m, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.18 – 4.05 (m, 1H), 3.94 – 3.83 (m, 1H), 3.83 – 3.62 (m, 3H), 3.46 – 2.94 (m, 7H), 2.94 – 2.80 (m, 5H), 2.80 – 2.59 (m, 3H), 2.32 – 2.16 (m, 1H), 2.16 – 2.01 (m, 3H), 1.88 – 1.63 (m, 8H)。

LCMS m/z = 425.7 [M/2+1]⁺

化合物 112 分别为化合物 110-1 或化合物 110-2 的其中一个异构体。

20 实施例 113: 化合物 113 三氟乙酸盐的制备



化合物 113 三氟乙酸盐以化合物 112a 和 46e 为起始原料,参照实施例 110 的合成方法得到。

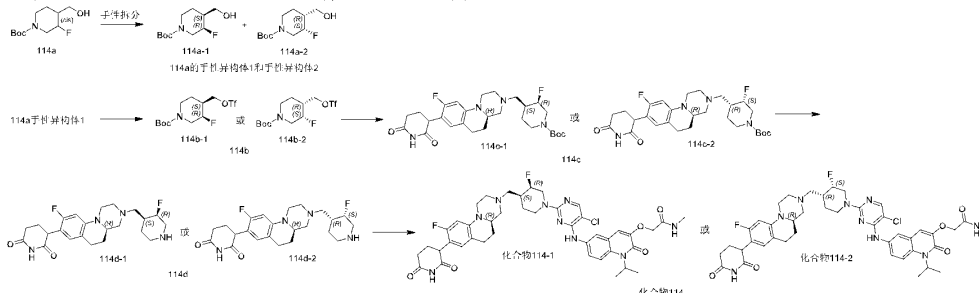
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.15 – 8.07 (m, 1H), 8.07 – 8.00 (m, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.65 – 7.56 (m, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.72 (d, 1H), 5.70 – 5.20 (m, 1H), 5.05 – 4.90 (m, 1H), 4.75 – 4.62 (m, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.18 – 4.05 (m, 1H), 3.94 – 3.75 (m, 2H), 3.75 – 3.62 (m, 2H), 3.44 – 3.31 (m,

2H), 3.31 – 3.00 (m, 5H), 2.96 – 2.79 (m, 5H), 2.79 – 2.59 (m, 3H), 2.32 – 2.16 (m, 1H), 2.16 – 2.01 (m, 3H), 1.88 – 1.63 (m, 8H)。

LCMS $m/z = 425.6 [M/2+1]^+$ 。

化合物 113 分别为化合物 111-1 或化合物 111-2 的其中一个异构体。

5 实施例 114: 化合物 114 三氟乙酸盐的制备



第一步: 114a 手性异构体 1 和手性异构体 2 的制备

将 114a (合成方法见 WO2012066488) 进行手性拆分, 制备条件如下:

1. 仪器: Waters 150 ap; 色谱柱: ChiralPak OZ 19×250 5 μm 。
2. 制备色谱条件: a. 流动相由 A 和 B 体系组成: 流动相 A: CO_2 ; 流动相 B: 甲醇; b. 梯度洗脱, 流动相 B 含量为 6%; c. 流量为 400 mL/min。

出峰时间: 手性异构体 1: 7.43 min, 手性异构体 2: 8.87 min。

化合物 114a 的手性异构体 1 和手性异构体 2 分别为结构 114a-1 或 114a-2 的其中一个异构体。

第二步: 114b 的制备

- 15 将 114a 的手性异构体 1 (0.4 g, 1.71 mmol) 和 TEA (0.87 g, 8.60 mmol) 溶于 10 mL 二氯甲烷中, -20°C 缓慢滴加三氟甲磺酸酐 (0.72 g, 2.55 mmol), -20°C 反应 30 min。将反应体系减压浓缩 (控制温度 $<30^\circ\text{C}$), 得到粗品 114b (1.2 g)。

化合物 114b 分别为结构 114b-1 或 114b-2 的其中一个异构体。

第三步: 114c 的制备

- 20 将上述粗品 114b (0.6 g) 溶解于 10 mL 乙腈中, 加入 TEA (0.43 g, 4.25 mmol) 和上述粗品 44f (1.5 g), 室温反应 16 h。将反应体系减压浓缩, 粗品用硅胶色谱柱分离提纯 (二氯甲烷: 甲醇 (v/v) = 20:1), 得 114c (0.29 g, 从化合物 114a 的手性异构体 1 算两步收率: 64%)。

LCMS $m/z = 533.3 [M+1]^+$

化合物 114c 分别为结构 114c-1 或 114c-2 的其中一个异构体。

- 25 第四步: 114d 三氟乙酸盐的制备

将 114c (0.15 g, 0.28 mmol) 溶于 3 mL 二氯甲烷中, 加入 1 mL 三氟乙酸, 室温反应 2 h。将反应体系减压浓缩, 得到粗品 114d 的三氟乙酸盐 (0.27 g)。

化合物 114d 分别为结构 114d-1 或 114d-2 的其中一个异构体。

第五步: 化合物 114 三氟乙酸盐的制备

- 30 将上述粗品 114d 的三氟乙酸盐 (0.27 g) 溶于 5 mL DMSO 中, 加入 DIPEA (0.27 g, 3.21 mmol), 室温搅拌 15 min 后, 加入 42A (0.09 g, 0.21 mmol), 100°C 反应 16 h。将反应体系冷却至室温, 将反应液过 Pre-HPLC (仪器及制备柱: 采用 SHIMADZU LC-20AP 制备液相, 制备柱型号是

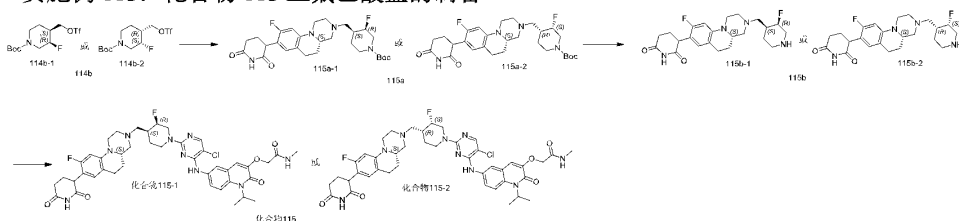
Phenomenex C18)。制备方法：粗品的乙腈水溶液用 0.45 μm 滤膜过滤，制备成样品液。流动相体系：含 0.1% 三氟乙酸的水溶液/乙腈。梯度洗脱方法：乙腈由 20% 梯度洗脱 40% (洗脱时间 15 min)，冻干得到化合物 114 的三氟乙酸盐 (110 mg)。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.06 (s, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.67 (dd, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.92 (d, 1H), 6.73 (d, 1H), 5.80 – 5.20 (m, 1H), 5.10 – 4.83 (m, 2H), 4.68 – 4.52 (m, 3H), 4.17 – 4.05 (m, 1H), 3.94 – 3.85 (m, 1H), 3.84 – 3.65 (m, 2H), 3.53 – 3.35 (m, 2H), 3.33 – 3.08 (m, 5H), 3.08 – 2.93 (m, 1H), 2.93 – 2.80 (m, 4H), 2.80 – 2.63 (m, 3H), 2.63 – 2.43 (m, 1H), 2.33 – 2.18 (m, 1H), 2.18 – 2.01 (m, 2H), 1.94 – 1.63 (m, 9H)。

LCMS $m/z = 417.0$ $[\text{M}/2+1]^+$ 。

化合物 114 分别为化合物 114-1 或化合物 114-2 的其中一个异构体。

实施例 115：化合物 115 三氟乙酸盐的制备



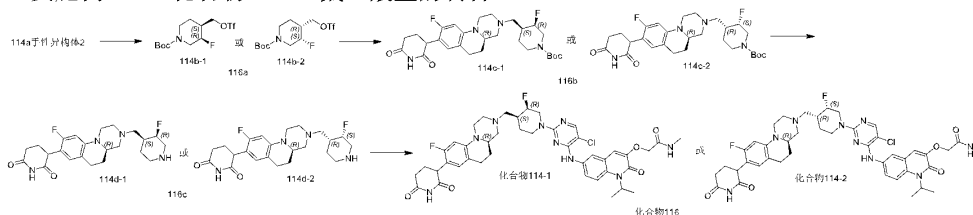
化合物 115 以化合物 114b 和 46e 为起始原料，参照实施例 114 的合成方法得到。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.07 (s, 1H), 8.05 – 8.01 (m, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.67 (dd, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.92 (d, 1H), 6.73 (d, 1H), 5.80 – 5.20 (m, 1H), 5.10 – 4.83 (m, 2H), 4.68 – 4.52 (m, 3H), 4.17 – 4.05 (m, 1H), 3.94 – 3.85 (m, 1H), 3.84 – 3.65 (m, 2H), 3.55 – 3.35 (m, 2H), 3.33 – 3.10 (m, 5H), 3.10 – 2.94 (m, 1H), 2.94 – 2.80 (m, 4H), 2.80 – 2.65 (m, 3H), 2.65 – 2.43 (m, 1H), 2.33 – 2.18 (m, 1H), 2.18 – 2.01 (m, 2H), 1.94 – 1.63 (m, 9H)。

LCMS $m/z = 416.9$ $[\text{M}/2+1]^+$ 。

化合物 115 分别为化合物 115-1 或化合物 115-2 的其中一个异构体。

实施例 116：化合物 116 三氟乙酸盐的制备



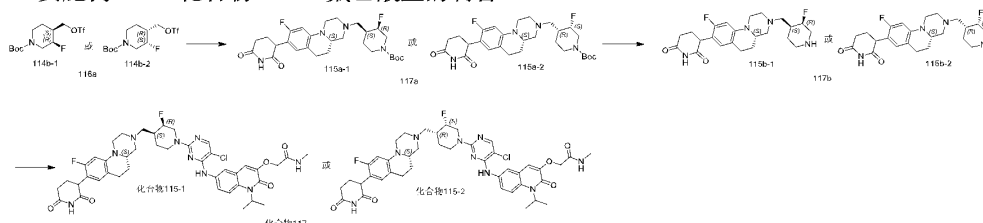
化合物 116 三氟乙酸盐以化合物 114a 手性异构体 2 为起始原料，参照实施例 114 的合成方法得到。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.08 – 7.94 (m, 2H), 7.82 – 7.72 (m, 1H), 7.70 – 7.60 (m, 1H), 7.21 – 7.15 (m, 1H), 6.89 (d, 1H), 6.76 – 6.66 (m, 1H), 5.70 – 5.20 (m, 1H), 5.10 – 4.82 (m, 2H), 4.65 – 4.47 (m, 3H), 4.16 – 4.02 (m, 1H), 3.94 – 3.83 (m, 1H), 3.83 – 3.65 (m, 2H), 3.52 – 3.33 (m, 2H), 3.30 – 3.07 (m, 5H), 3.07 – 2.92 (m, 1H), 2.92 – 2.78 (m, 4H), 2.78 – 2.64 (m, 3H), 2.64 – 2.42 (m, 1H), 2.32 – 2.15 (m, 1H), 2.15 – 2.00 (m, 2H), 1.90 – 1.62 (m, 9H)。

LCMS $m/z = 416.7 [M/2+1]^+$ 。

化合物 116 分别为化合物 114-1 或化合物 114-2 的其中一个异构体。

实施例 117: 化合物 117 三氟乙酸盐的制备



5 化合物 117 以化合物 116a 和 46e 为起始原料，参照实施例 114 的合成方法得到。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.10 – 7.97 (m, 2H), 7.82 – 7.73 (m, 1H), 7.69 – 7.61 (m, 1H), 7.21 – 7.14 (m, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.71 (d, 1H), 5.70 – 5.15 (m, 1H), 5.10 – 4.83 (m, 2H), 4.68 – 4.50 (m, 3H), 4.17 – 4.03 (m, 1H), 3.92 – 3.83 (m, 1H), 3.83 – 3.64 (m, 2H), 3.52 – 3.32 (m, 2H), 3.32 – 3.07 (m, 5H), 3.07 – 2.91 (m, 1H), 2.91 – 2.79 (m, 4H), 2.79 – 2.64 (m, 3H), 2.64 – 2.40 (m, 1H), 2.32 – 2.16 (m, 1H), 2.16 – 2.00 (m, 2H), 1.92 – 1.63 (m, 9H)。

LCMS $m/z = 416.9 [M/2+1]^+$ 。

化合物 117 分别为化合物 115-1 或化合物 115-2 的其中一个异构体。

生物测试例

1、SU-DHL-6 细胞增殖实验

15 购自 ATCC 的淋巴瘤 SU-DHL-6 细胞置于 RPMI-1640 完全培养基 (含 15% 胎牛血清, 100 U/mL 青霉素和 100 $\mu\text{g/mL}$ 链霉素) 中, 在 37 $^\circ\text{C}$ 、5% CO_2 条件下培养。收集处于对数生长期的细胞, 用培养基将细胞悬液调整到适当密度, 以 3000 个/孔加入 96 孔培养板中, 再加入不同浓度的受试化合物, 在 37 $^\circ\text{C}$ 、5% CO_2 条件下继续培养。5 天后, 用移液器混匀细胞, 移取 1/10 的细胞至新的 96 孔培养板中, 加入含药培养基, 继续孵育 5 天。孵育结束后, 按照 CellTiter-Glo 试剂盒 (Promega, 20 G7573) 操作说明, 每孔加入 75 μL 平衡到室温的 CTG 溶液, 用微孔板震荡器混匀 2 分钟, 于室温放置 10 分钟后用 BMG 多功能酶标仪 (PHERAstar FSX) 测定荧光信号值。按式 (1) 计算细胞增殖抑制率, 其中 $\text{RLU}_{\text{compound}}$ 为药物处理组的读数, $\text{RLU}_{\text{control}}$ 为溶剂对照组的平均值, $\text{RLU}_{\text{blank}}$ 为无细胞孔平均值。应用 GraphPad Prism 软件分析数据并计算 IC_{50} 值。

$$\text{抑制率}\% = [1 - (\text{RLU}_{\text{compound}} - \text{RLU}_{\text{blank}}) / (\text{RLU}_{\text{control}} - \text{RLU}_{\text{blank}})] \times 100\% \quad (\text{式 } 1)$$

25 结论: 本发明化合物, 例如实施例化合物, 对 SU-DHL-6 细胞增殖具有良好的抑制作用。

2、Farage 细胞 Bcl-6 蛋白降解实验

30 购自 ATCC 的 Farage 细胞置于 RPMI-1640 完全培养基 (含 10% 胎牛血清, 100 U/mL 青霉素和 100 $\mu\text{g/mL}$ 链霉素) 中, 在 37 $^\circ\text{C}$ 、5% CO_2 条件下培养。收集处于对数生长期的细胞, 用培养基将细胞悬液调整到适当密度, 以 1 mL/孔的体积加入 6 孔细胞培养板中。配制待测化合物至终浓度的 2 倍, 给药孔加入 1 mL 不同浓度的化合物, 对照孔加入含 0.2% DMSO 的培养基, 于 37 $^\circ\text{C}$ 条件下孵育 24 小时。收集细胞于 1.5 mL 离心管中, 加入 25 μL RIPA 裂解液 (含 1X 蛋白酶抑制剂混合物), 于冰上裂解 15 分钟后, 在 12000 转/分钟、4 $^\circ\text{C}$ 条件下离心 10 分钟, 收集上清, 用 BCA 法测定蛋白含量。将待测蛋白样品稀释至 0.8 mg/mL , 用全自动蛋白质表达定量分析仪

(ProteinSimple) 检测 Bcl6, 内参蛋白为 β -actin (抗体均来源于 CST)。使用全自动蛋白质表达定量分析仪的软件 (Compass for SW) 进行原始数据处理, 计算峰面积以及相对于对照组的 Bcl6 表达率。使用 Graphpad 8.3.0 软件中的四参数非线性拟合模型计算 DC_{50} 值。

本发明化合物对 Farage 细胞中 Bcl-6 降解的 DC_{50} 结果见表 1。

5 表 1 Farage 细胞中降解 Bcl6 的 DC_{50}

化合物	Bcl6 DC_{50} (nM)	化合物	Bcl6 DC_{50} (nM)
化合物 1	<10	化合物 63 的三氟乙酸盐	<10
化合物 2	<10	化合物 64 的三氟乙酸盐	<10
化合物 4	<10	化合物 65 的三氟乙酸盐	<10
化合物 5 的三氟乙酸盐	<10	化合物 66 的三氟乙酸盐	<10
化合物 6	<10	化合物 67 的三氟乙酸盐	<10
化合物 7 的三氟乙酸盐	<10	化合物 68 的三氟乙酸盐	<10
化合物 8	<10	化合物 69 的三氟乙酸盐	<10
化合物 9	<10	化合物 70 的三氟乙酸盐	<10
化合物 10	<10	化合物 71 的三氟乙酸盐	<10
化合物 11 的三氟乙酸盐	<10	化合物 72 的三氟乙酸盐	<10
化合物 12	<10	化合物 73 的三氟乙酸盐	<10
化合物 13 的三氟乙酸盐	<10	化合物 74 的三氟乙酸盐	<10
化合物 14 的三氟乙酸盐	<10	化合物 75 的三氟乙酸盐	<10
化合物 17 的三氟乙酸盐	<10	化合物 76 的三氟乙酸盐	<10
化合物 20 的三氟乙酸盐	<10	化合物 77 的三氟乙酸盐	<10
化合物 21 的三氟乙酸盐	<10	化合物 78 的三氟乙酸盐	<10
化合物 22	<10	化合物 79 的三氟乙酸盐	<10
化合物 24 的三氟乙酸盐	<10	化合物 80 的三氟乙酸盐	<10
化合物 24 的手性异构体 1	<10	化合物 81 的三氟乙酸盐	<10
化合物 24 的手性异构体 2	<10	化合物 82 的三氟乙酸盐	<10
化合物 31 的三氟乙酸盐	<10	化合物 83 的三氟乙酸盐	<10
化合物 32 的三氟乙酸盐	<10	化合物 84 的三氟乙酸盐	<10
化合物 33 的三氟乙酸盐	<10	化合物 85 的三氟乙酸盐	<10
化合物 35	<10	化合物 86 的三氟乙酸盐	<10
化合物 36 的三氟乙酸盐	<10	化合物 87 的三氟乙酸盐	<10
化合物 37 的三氟乙酸盐	<10	化合物 88 的三氟乙酸盐	<10
化合物 38 的三氟乙酸盐	<10	化合物 89 的三氟乙酸盐	<10
化合物 39	<10	化合物 90 的三氟乙酸盐	<10
化合物 40 的三氟乙酸盐	<10	化合物 91 的三氟乙酸盐	<10
化合物 41 的三氟乙酸盐	<10	化合物 92 的三氟乙酸盐	<10
化合物 42 的三氟乙酸盐	<10	化合物 93 的三氟乙酸盐	<10

化合物 43 的三氟乙酸盐	<10	化合物 94 的三氟乙酸盐	<10
化合物 44 的三氟乙酸盐	<10	化合物 95	<10
化合物 45 的三氟乙酸盐	<10	化合物 96	<10
化合物 46 的三氟乙酸盐	<10	化合物 98 的三氟乙酸盐	<10
化合物 47	<10	化合物 99 的三氟乙酸盐	<10
化合物 49	<10	化合物 101 的三氟乙酸盐	<10
化合物 50	<10	化合物 102 的三氟乙酸盐	<10
化合物 51	<10	化合物 103 的三氟乙酸盐	<10
化合物 52 的三氟乙酸盐	<10	化合物 104 的三氟乙酸盐	<10
化合物 53 的三氟乙酸盐	<10	化合物 105 的三氟乙酸盐	<10
化合物 54 的三氟乙酸盐	<10	化合物 106 的三氟乙酸盐	<10
化合物 55 的三氟乙酸盐	<10	化合物 107 的三氟乙酸盐	<10
化合物 56 的三氟乙酸盐	<10	化合物 108 的三氟乙酸盐	<10
化合物 57 的三氟乙酸盐	<10	化合物 109 的三氟乙酸盐	<10
化合物 57 手性异构体 1 的三氟乙酸盐	<10	化合物 112 的三氟乙酸盐	<10
化合物 57 手性异构体 2	<10	化合物 113 的三氟乙酸盐	<10
化合物 58 的三氟乙酸盐	<10	化合物 114 的三氟乙酸盐	<10
化合物 59 的三氟乙酸盐	<10	化合物 115 的三氟乙酸盐	<10
化合物 60 的三氟乙酸盐	<10	化合物 116 的三氟乙酸盐	<10
化合物 61 的三氟乙酸盐	<10	化合物 117 的三氟乙酸盐	<10
化合物 62 的三氟乙酸盐	<10		

结论: 本发明化合物, 例如实施例化合物, 对 Farage 细胞中 Bcl-6 蛋白具有良好的降解作用。

3、小鼠药代动力学测试

1.1 试验动物: 雄性 ICR 小鼠, 25~30 g, 6 只/化合物。购于成都达硕实验动物有限公司。

1.2 试验设计: 试验当天, ICR 小鼠按体重随机分组。给药前 1 天禁食不禁水 12~14 h, 给药后 4 h 给食。

表 2 小鼠药代动力学测试给药信息

组别	数量	给药信息					
	雄性	测试化合物	给药剂量 (mg/kg)	给药浓度 (mg/mL)	给药体积 (mL/kg)	采集样本	给药方式
G1	3	本发明化合物	2	0.4	5	血浆	静脉
G2	3		5	0.5	10	血浆	灌胃

注: 静脉给药溶媒: 10% DMA+10% Solutol+80% NS; 灌胃给药溶媒: PO: 5% DMSO+5% Solutol+30% PEG 400+60% (20%SBE-β-CD)

于给药前及给药后异氟烷麻醉经眼眶取血 0.03 mL, 置于 EDTAK2 离心管中, 5000 rpm, 4℃

离心 10 min，收集血浆。静脉组和灌胃组采血时间点均为: 0, 5, 15, 30 min, 1, 2, 4, 7, 24 h。分析检测前，所有样品存于-80℃，用 LC-MS/MS 对样品进行定量分析。

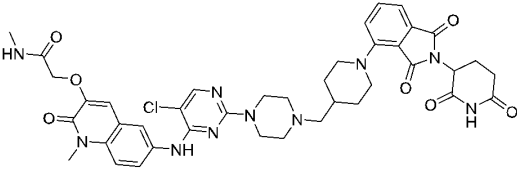
表 3. 本发明化合物在小鼠血浆中的药代动力学参数

受试化合物	给药方式	AUC ₀₋₄ (hr*ng/mL)	F (%)
化合物 8	i.g. (5 mg/kg)	>1000	>50%
化合物 13 的三氟乙酸盐	i.g. (5 mg/kg)	>1000	
化合物 14 的三氟乙酸盐	i.g. (5 mg/kg)	>1000	
化合物 15	i.g. (5 mg/kg)	>1000	
化合物 21 的三氟乙酸盐	i.g. (5 mg/kg)	>1000	>50%
化合物 23	i.g. (5 mg/kg)	>1000	
化合物 24 的三氟乙酸盐	i.g. (5 mg/kg)	>1000	>50%
化合物 35	i.g. (5 mg/kg)	>1000	
化合物 44 的三氟乙酸盐	i.g. (5 mg/kg)	>1000	
化合物 46 的三氟乙酸盐	i.g. (5 mg/kg)	>1000	
化合物 56 的三氟乙酸盐	i.g. (5 mg/kg)	>1000	
化合物 57 的三氟乙酸盐	i.g. (5 mg/kg)	>1000	
化合物 58 的三氟乙酸盐	i.g. (5 mg/kg)	>1000	>50%
化合物 62 的三氟乙酸盐	i.g. (5 mg/kg)	>1000	>50%
化合物 63 的三氟乙酸盐	i.g. (5 mg/kg)	>1000	
化合物 64 的三氟乙酸盐	i.g. (5 mg/kg)	>1000	
化合物 65 的三氟乙酸盐	i.g. (5 mg/kg)	>1000	
化合物 66 的三氟乙酸盐	i.g. (5 mg/kg)	>1000	>50%
化合物 67 的三氟乙酸盐	i.g. (5 mg/kg)	>1000	>50%
对照化合物 1	i.g. (5 mg/kg)	<100	<5%

结论：本发明化合物，例如实施例化合物，在小鼠体内有良好的口服吸收。

5

对照化合物 1 结构：



合成方法见 WO2021077010。

4. OCI-LY1 细胞中 Bcl-6 蛋白降解实验

购自 DSMZ 的 OCI-LY1 细胞置于 IMDM 完全培养基（含 10%胎牛血清，100 U/mL 青霉素，100 μg/mL 链霉素和 50 μM 巯基乙醇）中，在 37 °C、5% CO₂ 条件下培养。收集处于对数生长期

的细胞，用培养基将细胞悬液调整到适当密度，以 1 mL/孔的体积加入 6 孔细胞培养板中。配制待测化合物至终浓度的 2 倍，给药孔加入 1 mL 不同浓度的化合物，对照孔加入含 0.2% DMSO 的培养基，于 37 ℃条件下孵育 24 小时。收集细胞于 1.5 mL 离心管中，加入 25 μL RIPA 裂解液（含 1X 蛋白酶抑制剂混合物），于冰上裂解 15 分钟后，在 12000 转/分钟、4 ℃条件下离心 10 分钟，收集上清，用 BCA 法测定蛋白含量。将待测蛋白样品稀释至 0.8 mg/mL，用全自动蛋白质表达定量分析仪（ProteinSimple）检测 Bcl6，内参蛋白为 β-actin（抗体均来源于 CST）。使用全自动蛋白质表达定量分析仪的软件（Compass for SW）进行原始数据处理，计算峰面积以及相对于对照组的 Bcl6 表达率。使用 Graphpad 8.3.0 软件中的四参数非线性拟合模型计算 DC₅₀ 值。

本发明化合物对 OCI-LY1 细胞中 Bcl-6 降解的 DC₅₀ 结果见表 4。

10

表 4 OCI-LY1 细胞中降解 Bcl6 的 DC₅₀

化合物	Bcl6 DC ₅₀ (nM)
化合物 8	<100
化合物 15	<100
化合物 16	<100
化合物 18	<100
化合物 23	<100
化合物 24 的三氟乙酸盐	<100
化合物 27 的三氟乙酸盐	<100
化合物 28	<100
化合物 57 的三氟乙酸盐	<100
化合物 58 的三氟乙酸盐	<100

结论：本发明化合物，例如实施例化合物，对 OCI-LY1 细胞中 Bcl-6 蛋白具有良好的降解作用，具体的如化合物 8，化合物 24 的三氟乙酸盐，化合物 57 的三氟乙酸盐，化合物 58 的三氟乙酸盐对 OCI-LY1 细胞中 Bcl-6 蛋白的 DC₅₀ 小于 5nM。

5. 大鼠药代动力学测试

15

实验目的：本试验通过单剂量静脉和灌胃给予受试物于 SD 大鼠，测定大鼠血浆中受试物的浓度，评价受试物在大鼠体内药代特征。

试验动物：雄性 SD 大鼠，200~220g，6~8 周龄，6 只/化合物。购于成都达硕实验动物有限公司。

20 试验方法：试验当天，SD 大鼠按体重随机分组。给药前 1 天禁食不禁水 12~14 h，给药后 4 h 给食。

表 5 大鼠药代动力学测试给药信息

组别	数量	给药信息						
	雄性	受试物	给药剂量* (mg/kg)	给药浓度 (mg/mL)	给药体积 (mL/kg)	采集样本	给药方式	溶媒
G1	3	本发明化合物	5	0.5	10	血浆	口服 (灌胃)	5% DMSO+ 5%Solutol+ 30%PEG-400+60%

								(20%SBE-β-CD)
G2	3	本发明化合物	2	0.4	5	血浆	静脉注射	5% DMA+5% HS-15+90% NS

*剂量以游离碱计。

取样:于给药前及给药后异氟烷麻醉经眼眶取血 0.1 mL,置于 EDTAK2 离心管中。5000 rpm, 4℃ 离心 10 min, 收集血浆。

IV&PO 组采集血浆时间点: 0, 5 min, 15 min, 30 min, 1, 2, 4, 7, 24 h。

5 分析检测前,所有样品存于-60℃。用 LC-MS/MS 对样品进行定量分析。

表 6 本发明化合物在大鼠血浆中的药代动力学参数

受试化合物	给药方式	AUC ₀₋₄ (hr*ng/mL)	F (%)
化合物 8	i.g. (5 mg/kg)	>1000	>50%
化合物 35	i.g. (5 mg/kg)	>1000	>50%
化合物 71 的三氟乙酸盐	i.g. (5 mg/kg)	>1000	-
化合物 72 的三氟乙酸盐	i.g. (5 mg/kg)	>1000	-
化合物 73 的三氟乙酸盐	i.g. (5 mg/kg)	>1000	-
化合物 74 的三氟乙酸盐	i.g. (5 mg/kg)	>1000	-
化合物 78 的三氟乙酸盐	i.g. (5 mg/kg)	>1000	-
化合物 79 的三氟乙酸盐	i.g. (5 mg/kg)	>1000	-
化合物 83 的三氟乙酸盐	i.g. (5 mg/kg)	>1000	-

结论:本发明化合物,例如实施例化合物,在大鼠体内具有良好的口服吸收,具体的如化合物 35 的生物利用度(F)大于 90%。

6. 比格犬药代动力学测试

10 试验动物:雄性比格犬,8~10 kg 左右,6 只/化合物,购于北京玛斯生物技术有限公司。

试验方法:试验当天,比格犬按体重随机分组。给药前 1 天禁食不禁水 14~18 h,给药后 4 h 给食。

表 7. 比格犬药代动力学测试给药信息

组别	数量	给药信息					
	雄性	测试化合物	给 药 剂 量 (mg/kg)	给药浓度 (mg/mL)	给药体积 (mL/kg)	采集样本	给药 方式
G1	3	本发明化合物	0.5	0.5	1	血浆	静脉
G2	3	本发明化合物	2	0.4	5	血浆	口服(灌胃)

注:静脉给药溶媒:5%DMA+5%Solulol+90%Saline;

15 口服(灌胃)给药溶媒:5%DMSO+5%Solulol+30%PEG400+60%(20%SBE-CD);

*剂量以游离碱计。

于给药前及给药后通过颈静脉或四肢静脉取血 1 ml,置于 EDTAK2 离心管中。5000 rpm,4 ℃ 离心 10 min,收集血浆。静脉组和灌胃组采血时间点均为:0, 5, 15, 30min, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 24, 48 h。分析检测前,所有样品存于-80℃,用 LC-MS/MS 对样品进行定量分析。

结论：本发明化合物，例如实施例化合物，在犬体内具有良好的口服吸收。

7. 猴药代动力学测试

试验动物：雄性食蟹猴，3~5 kg，3~6 年龄，4 只/化合物。购于苏州西山生物技术有限公司。

试验方法：试验当天，猴按体重随机分组。给药前 1 天禁食不禁水 14~18 h，给药后 4 h 给食。

5表 8. 猴药代动力学测试给药信息

组别	数量	给药信息					
	雄性	测试化合物	给 药 剂 量 (mg/kg)	给药浓度 (mg/mL)	给药体积 (mL/kg)	采 集 样本	给药 方式
G1	2	本发明化合物	0.5	0.5	1	血浆	静脉
G2	2	本发明化合物	2	0.4	5	血浆	口服(灌胃)

注：静脉给药溶媒：5%DMA+5%Solutol+90%Saline；

口服（灌胃）给药溶媒：5%DMSO+5%Solutol+30%PEG400+60%(20%SBE-CD)；

*剂量以游离碱计。

于给药前及给药后通过颈静脉取血 1.0 mL，置于 EDTAK2 离心管中。5000 rpm，4 °C 离心
10 10 min，收集血浆。静脉组和灌胃组采血时间点均为:0, 5, 15, 30 min, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 24, 48 h。
分析检测前，所有样品存于-60℃，用 LC-MS/MS 对样品进行定量分析。

结论：本发明化合物，例如实施例化合物，在猴体内具有良好的口服吸收。

8. hERG 钾离子通道作用测试

实验平台：电生理手动膜片钳系统

15 细胞系：稳定表达 hERG 钾离子通道的中国仓鼠卵巢 (CHO) 细胞系

实验方法：稳定表达 hERG 钾通道的 CHO (Chinese Hamster Ovary) 细胞，在室温下用全细胞膜片钳技术记录 hERG 钾通道电流。玻璃微电极由玻璃电极毛胚 (BF150-86-10, Sutter) 经拉制仪拉制而成，灌注电极内液后的尖端电阻为 2-5 MΩ 左右，将玻璃微电极插入放大器探头即可连接至膜片钳放大器。钳制电压和数据记录由 pClamp 10 软件通过电脑控制和记录，采样频率为
20 10 kHz，滤波频率为 2kHz。在得到全细胞记录后，细胞钳制在-80 mV，诱发 hERG 钾电流(I_{hERG})
的步阶电压从-80 mV 给予一个 2 s 的去极化电压到+20 mV，再复极化到-50 mV，持续 1 s 后回到-80 mV。每 10 s 给予此电压刺激，确定 hERG 钾电流稳定后 (至少 1 分钟) 开始给药过程。
化合物每个测试浓度至少给予 1 分钟，每个浓度至少测试 2 个细胞 ($n \geq 2$)。

25 数据处理：数据分析处理采用 pClamp 10, GraphPad Prism 5 和 Excel 软件。不同化合物浓度对 hERG 钾电流 (-50 mV 时诱发的 hERG 尾电流峰值) 的抑制程度用以下公式计算：

$$\text{Inhibition \%} = [1 - (I / I_0)] \times 100\%$$

其中，Inhibition %代表化合物对 hERG 钾电流的抑制百分率， I 和 I_0 分别表示在加药后和加药前 hERG 钾电流的幅度。

化合物 IC_{50} 使用 GraphPad Prism 5 软件通过以下方程拟合计算得出：

30
$$Y = \text{Bottom} + (\text{Top} - \text{Bottom}) / (1 + 10^{((\text{Log}IC_{50} - X) * \text{HillSlope}))}$$

其中， X 为供试品检测浓度的 Log 值， Y 为对应浓度下抑制百分率，Bottom 和 Top 分别为最小和最大抑制百分率。

本发明化合物对 hERG 钾通道电流抑制作用的 IC₅₀ 值见表 9。

表 9 对 hERG 钾通道电流抑制作用的 IC₅₀ 值

化合物	IC ₅₀ (μ M)
化合物 8	>40
化合物 35	>30
化合物 46 的三氟乙酸盐	>30
化合物 67 的三氟乙酸盐	>40
化合物 71 的三氟乙酸盐	>40
化合物 72 的三氟乙酸盐	>40
化合物 73 的三氟乙酸盐	>40
化合物 75 的三氟乙酸盐	>40
化合物 76 的三氟乙酸盐	>40
化合物 77 的三氟乙酸盐	>40
化合物 78 的三氟乙酸盐	>40

结论：本发明化合物，例如实施例化合物，对 hERG 钾通道电流没有明显的抑制作用。

9. 肝微粒体稳定性测试

5 本实验采用人、犬、大鼠和小鼠五种属肝微粒体作为体外模型来评价受试物的代谢稳定性。在 37°C 条件下，1 μM 的受试物与微粒体蛋白、辅酶 NADPH 共同孵育，反应至一定时间（5, 10, 20, 30, 60 min）加入冰冷含内标的乙腈终止反应，采用 LC-MS/MS 方法检测样品中受试物浓度，以孵育体系中药物剩余率的 ln 值和孵育时间求得 T_{1/2}，并进一步计算肝微粒体固有清除率 CL_{int(mic)}和肝固有清除率 CL_{int(Liver)}。

10 结论：本发明化合物，例如实施例化合物，具有良好的肝微粒体稳定性。

10. CYP450 酶抑制测试

本项研究的目的是应用体外测试体系评价受试物对人肝微粒体细胞色素 P450（CYP）的 5 种同工酶（CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 和 CYP3A4）活性的影响。CYP450 同工酶的特异性探针底物分别与人肝微粒体以及不同浓度的受试物共同孵育，加入还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸（NADPH）启动反应，在反应结束后，通过处理样品并采用液相色谱-串联质谱联用（LC-MS/MS）法定量检测特异性底物产生的代谢产物，测定 CYP 酶活性的变化，计算 IC₅₀ 值，评价受试物对各 CYP 酶亚型的抑制潜能。

15 结论：本发明化合物，例如实施例化合物，对人肝微粒体细胞色素 P450 的 5 种同工酶没有明显的抑制作用。

20 11. Caco2 渗透性测试

试验使用单层 Caco-2 细胞，在 96 孔 Transwell 板中采用三平行孵育。将含有本发明化合物（2 μM）或对照化合物地高辛（10 μM）、纳多洛尔（2 μM）和美托洛尔（2 μM）的转运缓冲溶液（HBSS, 10 mM HEPES, pH 7.4±0.05）加入顶端侧或基底侧的给药端孔中。对应接收端孔中加入含 DMSO 的转运缓冲溶液。在 37±1°C 条件下孵育 2 小时后，取出细胞板并从顶端和底端
25 各取出适量样品至新的 96 孔板中。随后加入含内标的乙腈沉淀蛋白。使用 LC MS/MS 分析样品

并测定本发明化合物和对照化合物的浓度。浓度数据用于计算从单层细胞顶端侧向基底侧、以及基底侧向顶端转运的表观渗透系数，从而计算外排率。用荧光黄的渗漏评价孵育 2 小时后单层细胞的完整性。

结论：本发明化合物，例如实施例化合物，具有良好的 Caco2 渗透性。

权利要求书

1. 一种化合物或者其立体异构体、互变异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药理学上可接受的盐或共晶，其中，化合物选自通式(I)所示的化合物，

B-L-K (I);

5 L 选自键或-C₁₋₅₀烃基-，所述烃基中有 1 至 20 个亚甲基单元任选被-Ak-、-Cy-替换；

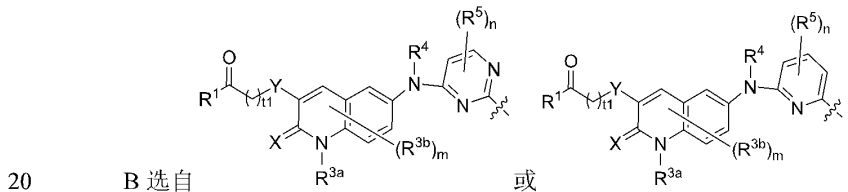
每个-Ak-各自独立地选自-(CH₂)_q-、-(CH₂)_q-O-、-O-(CH₂)_q-、-(CH₂)_q-NR^L-、-NR^L-(CH₂)_q-、-(CH₂)_q-NR^LC(=O)-、-NR^L(CH₂)_qC(=O)-、-(CH₂)_q-C(=O)NR^L-、-C(=O)-、-C(=O)-(CH₂)_q-NR^L-、-(C≡C)_q-、-CH=CH-、-Si(R^L)₂-、-Si(OH)(R^L)-、-Si(OH)₂-、-P(=O)(OR^L)-、-P(=O)(R^L)-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)₂-或者键，所述的-CH₂-任选被 1 至 2 个选自卤素、OH、CN、NH₂、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、

10 卤素取代的 C₁₋₆烷基、羟基取代的 C₁₋₆烷基、氰基取代的 C₁₋₆烷基的取代基所取代；

q 各自独立的选自 0、1、2、3、4、5 或 6；

R^L各自独立的选自 H、C₁₋₆烷基、3-7 元杂环基、3-7 元杂环烷基、苯基或 5-6 元杂芳基，所述的杂环基或杂芳基含有 1 至 4 个选自 O、S、N 的杂原子；

每个-Cy-各自独立地选自键、4-8 元杂单环、4-10 元杂并环、5-12 元杂螺环、7-10 元杂桥环、C₃₋₇单环烷基、C₄₋₁₀并环烷基、C₅₋₁₂螺环烷基、C₇₋₁₀桥环烷基、5-10 元杂芳基或 6-10 元芳基，所述芳基、杂芳基、环烷基、杂单环、杂并环、杂螺环或杂桥环任选被 1 至 2 个选自卤素、OH、COOH、CN、NH₂、=O、C₁₋₄烷基、卤素取代的 C₁₋₄烷基、羟基取代的 C₁₋₄烷基或 C₁₋₄烷氧基的取代基所取代，所述的杂芳基、杂单环、杂并环、杂螺环或杂桥环含有 1 至 4 个选自 O、S、N 的杂原子，当杂原子选自 S 时，任选被 1 或 2 个=O 取代；



X 选自 O、S 或 CH₂；

Y 选自 NR^Y或 O；

R^Y选自 H、C₁₋₆烷基、C₃₋₁₀碳环或 3 至 10 元杂环，所述的烷基、碳环或杂环任选被 1 至 3 个选自卤素、OH、氰基、NH₂、C₁₋₆烷基、卤素取代的 C₁₋₆烷基、羟基取代的 C₁₋₆烷基、氰基取代的 C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₃₋₆碳环或 3 至 8 元杂环的取代基所取代，所述的杂环含有 1 至 3 个选自 O、S、N 的杂原子；

R¹选自 H、OH、-(CH₂)₂NR^{1a}R^{1b}、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基，所述的烷基、烷氧基任选被 1 至 4 个选自卤素、OH、氰基、NH₂、C₁₋₆烷基、卤素取代的 C₁₋₆烷基、羟基取代的 C₁₋₆烷基、氰基取代的 C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基的取代基所取代；

30 R^{1a}、R^{1b}各自独立的选自 H、OH、NH₂、C₁₋₄烷基、C₂₋₆炔基、C₁₋₄烷氧基，所述的烷基、炔基、烷氧基任选被 1 至 4 个选自卤素、OH、氰基、NH₂、C₁₋₆烷基、卤素取代的 C₁₋₆烷基、羟基取代的 C₁₋₆烷基、氰基取代的 C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₂₋₆炔基的取代基所取代；

或者 R^{1a}、R^{1b}与其相连的原子共同形成 3-10 元环；

R^{3a} 或 R^4 各自独立的选自 H、OH、 NH_2 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-10} 碳环或 3 至 10 元杂环, 所述的烷基、烷氧基、炔基、碳环或杂环任选被 1 至 4 个选自卤素、OH、氰基、 $NH(CH_3)$ 、 $N(CH_3)_2$ 、 $NH(CH_2CH_3)$ 、 $N(CH_2CH_3)_2$ 、 NH_2 、 C_{1-6} 烷基、卤素取代的 C_{1-6} 烷基、羟基取代的 C_{1-6} 烷基、氰基取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基氧基、 C_{3-6} 碳环或 3 至 8 元杂环的取代基所取代, 所述的杂环含有 1 至 3 个选自 O、S、N 的杂原子;

R^{3b} 或 R^5 各自独立的选自 H、卤素、氰基、 NH_2 、 NO_2 、OH、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-10} 碳环或 3 至 10 元杂环, 所述的烷基、烷氧基、碳环或杂环任选被 1 至 4 个选自卤素、OH、氰基、 NH_2 、 C_{1-6} 烷基、卤素取代的 C_{1-6} 烷基、羟基取代的 C_{1-6} 烷基、氰基取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 碳环或 3 至 8 元杂环的取代基所取代, 所述的杂环含有 1 至 3 个选自 O、S、N 的杂原子;

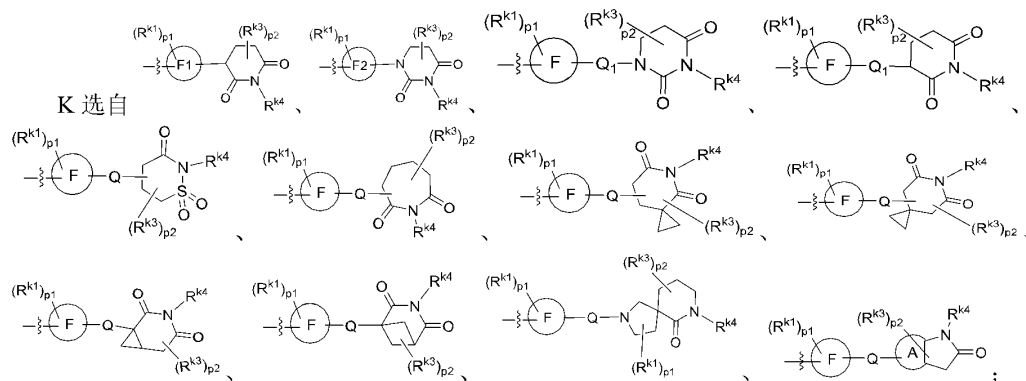
t1 选自 1、2、3、4 或 5;

t2 选自 0、1、2、3、4 或 5;

m 选自 0、1、2、3 或 4;

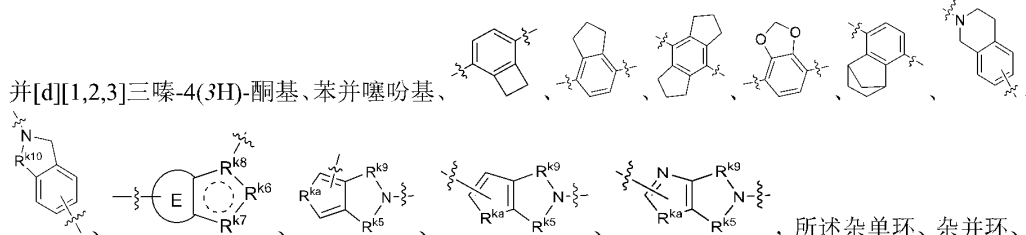
n 选自 0、1 或 2;

15 K 选自



$F1$ 各自独立地选自 C_{3-7} 单环碳环、 C_{4-14} 并环碳环、 C_{5-12} 螺环碳环、 C_{5-10} 桥环碳环、 C_{6-14} 芳基、6-7 元非芳香杂单环、5-14 元杂桥环、5-6 元杂芳基、11-20 元杂并环、酞嗪-1(2H)-酮基、苯

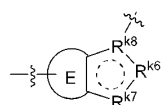
20 并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮基、苯并噻吩基、



所述杂单环、杂并环、杂螺环、杂桥环或杂芳基含有 1 至 4 个选自 O、S、N 的杂原子, 条件是当 $F1$ 选自 6 元杂芳基时, 其环上右侧连接位点为碳原子;

E 各自独立地选自 C_{5-12} 碳环、5-12 元杂环、5-12 元杂芳环, 所述杂环或杂芳环含有 1 至 4 个选自 O、S 或 N 的杂原子;

$F2$ 各自独立地选自 C_{3-7} 单环非芳香碳环、 C_{4-10} 并环非芳香碳环、 C_{5-12} 螺环碳环、 C_{5-10} 桥环碳环、 C_{12-14} 芳基、4-7 元非芳香杂单环、5-14 元杂螺环、5-14 元杂桥环、11-20 元杂并环、



, 所述杂单环、杂并环、杂螺环、杂桥环或杂芳环含有 1 至 4 个选自 O、S、N 的杂原子;

表示环选自芳香环或非芳香环;

- F 各自独立地选自 C₃₋₇ 单环碳环、C₄₋₂₀ 并环碳环、C₅₋₂₀ 螺环碳环、C₅₋₂₀ 桥环碳环、4-7 元杂单环、4-20 元杂并环、5-20 元杂螺环、5-20 元杂桥环, 所述杂单环、杂并环、杂螺环、杂桥环或杂芳环含有 1 至 4 个选自 O、S、N 的杂原子;

A 选自 C₃₋₈ 碳环、苯环、4-7 元杂环或 5-6 元杂芳环, 所述杂环或杂芳环含有 1 至 4 个选自 O、S 或 N 的杂原子;

Q1 各自独立地选自 -O-、-S-、-CH₂-、-NR^q-或-CO-;

- 10 Q 各自独立地选自键、-O-、-S-、-CH₂-、-NR^q-、-CO-、-NR^qCO-、-CONR^q-或 4-7 元杂环, 所述的杂环任选被 1 至 4 个选自 F、Cl、Br、I、OH、=O、NH₂、CN、COOH、CONH₂、C₁₋₄ 烷基或 C₁₋₄ 烷氧基的取代基所取代, 所述杂环含有 1 至 4 个选自 O、S 或 N 的杂原子;

R^q 选自 H 或 C₁₋₄ 烷基;

- 15 R^{k1} 各自独立地选自 H、D、F、Cl、Br、I、OH、=O、NH₂、CN、COOH、CONH₂、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₆ 环烷基、R^{k7a}, 所述的烷基、烷氧基、环烷基任选被 1 至 4 个选自 D、F、Cl、Br、I、OH、=O、NH₂、CN、COOH、CONH₂、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₃₋₆ 环烷基的取代基所取代;

- 20 R^{k3} 各自独立地选自 H、D、F、Cl、Br、I、OH、=O、NH₂、CN、COOH、CONH₂、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₈ 环烷基或 3-8 元杂环基, 所述的烷基、烷氧基、环烷基或杂环基任选被 1 至 4 个选自 D、F、Cl、Br、I、OH、=O、NH₂、CN、COOH、CONH₂、C₁₋₄ 烷基或 C₁₋₄ 烷氧基的取代基所取代, 所述杂环基含有 1 至 4 个选自 O、S、N 的杂原子;

- 25 或者两个 R^{k3} 和与二者直接相连的碳原子或环骨架共同形成 C₃₋₈ 碳环或 3-8 元杂环, 或者两个 R^{k1} 和与二者直接相连的碳原子或环骨架共同形成 C₃₋₈ 碳环或 3-8 元杂环, 所述碳环或杂环任选被 1 至 4 个选自 F、Cl、Br、I、OH、=O、NH₂、CN、COOH、CONH₂、C₁₋₄ 烷基或 C₁₋₄ 烷氧基的取代基所取代, 所述杂环含有 1 至 4 个选自 O、S、N 的杂原子;

R^{k4} 各自独立的选自 H 或 C₁₋₄ 烷基;

R^{k5} 各自独立地选自 、C(CH₃)₂、CO、CH₂、SO₂、、、;

R^{k6} 各自独立地选自 CO、CH、SO、SO₂、CH₂、N 或 NR^{k7a};

R^{k7} 各自独立地选自 、C(CH₃)₂、CO、CH、N、CH₂、O、S、NR^{k7a};

- 30 R^{k7a} 选自 H、C₁₋₄ 烷基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、C₃₋₆ 环烷基、3-6 元杂环烷基, 所述烷基、环烷基、杂环烷基任选被 1 至 4 个选自 F、Cl、Br、I、OH、NH₂、CN、CF₃、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、C₃₋₆ 环烷基的取代基所取代;

R^{k8} 各自独立地选自 C、N 或 CH;

R^{k9} 各自独立地选自键、、C(CH₃)₂、CO、CH₂、CH₂CH₂ 或 SO₂;

R^{ka} 选自 O、S 或 NH;

R^{k10} 选自 CH₂ 或 CO;

p1 或 p2 各自独立的选自 0、1、2、3、4 或 5;

所述化合物任选被 1~30 个 D 取代。

- 5 2. 根据权利要求 1 所述的化合物或者其立体异构体、互变异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶, 其中,

- L 选自 -Cy1-Ak1-Cy2-Ak2-Cy3-Ak3-Cy4-Ak4-Cy5-Ak5-、
-Cy1-Cy2-Cy3-Cy4-Ak1-Ak2-Ak3-Ak4-Ak5-、-Cy1-Ak1-Cy2-Ak2-Cy3-Ak3-Cy4-Ak4-Ak5-、
-Ak1-Cy1-Ak2-Cy2-Ak3-Cy3-Ak4-Cy4-Ak5-、-Cy1-Ak1-Cy2-Ak2-Cy3-Cy4-Ak3-Ak4-Ak5-、
10 -Cy1-Ak1-Cy2-Ak2-Ak3-Cy3-Cy4-Ak4-Ak5-、-Cy1-Ak1-Ak2-Ak3-Ak4-Ak5-Cy2-Cy3-Cy4-、
-Cy1-Cy2-Ak1-Ak2-Ak3-Ak4-Ak5-Cy3-Cy4-、-Cy1-Cy2-Cy3-Ak1-Ak2-Ak3-Ak4-Ak5-Cy4-、
-Cy1-Cy2-Cy3-Cy4-Ak1-Ak2-Ak3-Ak4-Ak5-、-Cy1-Ak1-Cy2-Cy3-Cy4-Ak2-Ak3-Ak4-Ak5-、
-Cy1-Cy2-Ak1-Cy3-Cy4-Ak2-Ak3-Ak4-Ak5-、-Cy1-Cy2-Cy3-Ak1-Cy4-Ak2-Ak3-Ak4-Ak5-、
-Cy1-Ak1-Ak2-Cy2-Cy3-Cy4-Ak3-Ak4-Ak5-、-Cy1-Cy2-Ak1-Ak2-Cy3-Cy4-Ak3-Ak4-Ak5-、
15 -Cy1-Cy2-Cy3-Ak1-Ak2-Cy4-Ak3-Ak4-Ak5-、-Cy1-Ak1-Ak2-Ak3-Cy2-Cy3-Cy4-Ak4-Ak5-、
-Cy1-Cy2-Ak1-Ak2-Ak3-Cy3-Cy4-Ak4-Ak5-、-Cy1-Cy2-Cy3-Ak1-Ak2-Ak3-Cy4-Ak4-Ak5-、
-Cy1-Ak1-Ak2-Ak3-Ak4-Cy2-Cy3-Cy4-Ak5-、-Cy1-Cy2-Ak1-Ak2-Ak3-Ak4-Cy3-Cy4-Ak5-、
-Cy1-Cy2-Cy3-Ak1-Ak2-Ak3-Ak4-Cy4-Ak5-、-Ak1-Ak2-Ak3-Ak4-Ak5-Cy1-Cy2-Cy3-Cy4-、
-Ak1-Cy1-Cy2-Cy3-Cy4-Ak2-Ak3-Ak4-Ak5-、-Ak1-Ak2-Cy1-Cy2-Cy3-Cy4-Ak3-Ak4-Ak5-、
20 -Ak1-Ak2-Ak3-Cy1-Cy2-Cy3-Cy4-Ak4-Ak5-、-Ak1-Ak2-Ak3-Ak4-Cy1-Cy2-Cy3-Cy4-Ak5-、
-Ak1-Cy1-Ak2-Ak3-Ak4-Ak5-Cy2-Cy3-Cy4-、-Ak1-Cy1-Cy2-Ak2-Ak3-Ak4-Ak5-Cy3-Cy4-、
-Ak1-Cy1-Cy2-Cy3-Ak2-Ak3-Ak4-Ak5-Cy4-、-Ak1-Ak2-Cy1-Ak3-Ak4-Ak5-Cy2-Cy3-Cy4-、
-Ak1-Ak2-Cy1-Cy2-Ak3-Ak4-Ak5-Cy3-Cy4-、-Ak1-Ak2-Cy1-Cy2-Cy3-Ak3-Ak4-Ak5-Cy4-、
-Ak1-Ak2-Ak3-Cy1-Ak4-Ak5-Cy2-Cy3-Cy4-、-Ak1-Ak2-Ak3-Cy1-Cy2-Ak4-Ak5-Cy3-Cy4-、
25 -Ak1-Ak2-Ak3-Cy1-Cy2-Cy3-Ak4-Ak5-Cy4-、-Ak1-Ak2-Ak3-Ak4-Cy1-Ak5-Cy2-Cy3-Cy4-、
-Ak1-Ak2-Ak3-Ak4-Cy1-Cy2-Ak5-Cy3-Cy4-、-Ak1-Ak2-Ak3-Ak4-Cy1-Cy2-Cy3-Ak5-Cy4-、-Ak1-、
-Ak1-Ak2-、-Ak1-Ak2-Ak3-、-Ak1-Ak2-Ak3-Ak4-、-Ak1-Ak2-Ak3-Ak4-Ak5-、
-Ak1-Ak2-Ak3-Ak4-Ak5-Ak6-、-Ak1-Ak2-Ak3-Ak4-Ak5-Ak6-Ak7-、
-Ak1-Ak2-Ak3-Ak4-Ak5-Ak6-Ak7-Ak8-、-Ak1-Ak2-Ak3-Ak4-Ak5-Ak6-Ak7-Ak8-Ak9;
- 30 Ak1、Ak2、Ak3、Ak4、Ak5、Ak6、Ak7、Ak8、Ak9 各自独立的选自 -(CH₂)_q-、-(CH₂)_q-O-、
-O-(CH₂)_q-、-(CH₂)_q-NR^L-、-NR^L-(CH₂)_q-、-(CH₂)_q-NR^LC(=O)-、-(CH₂)_q-C(=O)NR^L-、-C(=O)-、
-C(=O)-(CH₂)_q-NR^L-、-(C≡C)_q-或者键, 所述的-CH₂-任选被 1 至 2 个选自卤素、OH、CN、NH₂、
C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、卤素取代的 C₁₋₄ 烷基、羟基取代的 C₁₋₄ 烷基、氰基取代的 C₁₋₄ 烷基的取
代基所取代;
- 35 Cy1、Cy2、Cy3、Cy4 或 Cy5 各自独立地选自键、4-7 元杂单环、4-10 元杂并环、5-12 元杂
螺环、7-10 元杂桥环、C₃₋₇ 单环烷基、C₄₋₁₀ 并环烷基、C₅₋₁₂ 元螺环烷基、C₇₋₁₀ 元桥环烷基、5-10
元杂芳基或 6-10 元芳基, 所述芳基、杂芳基、环烷基、杂单环、杂并环、杂螺环或杂桥环任选被

1 至 2 个选自 F、Cl、Br、I、OH、COOH、CN、NH₂、=O、C₁₋₄ 烷基、卤素取代的 C₁₋₄ 烷基、羟基取代的 C₁₋₄ 烷基或 C₁₋₄ 烷氧基的取代基所取代, 所述的杂芳基、杂单环、杂并环、杂螺环或杂桥环含有 1 至 4 个选自 O、S、N 的杂原子, 当杂原子选自 S 时, 任选被 1 或 2 个=O 取代;

q 各自独立的选自 0、1、2、3 或 4;

5 R^L 各自独立的选自 H 或 C₁₋₆ 烷基。

3. 根据权利要求 2 所述的化合物或者其立体异构体、互变异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶, 其中,

Ak1、Ak2、Ak3、Ak4、Ak5、Ak6、Ak7、Ak8、Ak9 各自独立的选自 -(CH₂)_q-, -(CH₂)_q-O-, -O-(CH₂)_q-, -(CH₂)_q-NR^L-, -NR^L-(CH₂)_q-, -(CH₂)_q-NR^LC(=O)-, -(CH₂)_q-C(=O)NR^L-, -C(=O)-, -C(=O)-(CH₂)_q-NR^L-, -(C≡C)_q-或者键, 所述的-CH₂-任选被 1 至 2 个选自 F、Cl、Br、I、OH、CN、NH₂、CF₃、羟甲基、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基的取代基所取代;

R^L 各自独立的选自 H 或 C₁₋₄ 烷基;

Cy1、Cy2、Cy3、Cy4 或 Cy5 各自独立的选自键、4-7 元含氮杂单环、4-10 元含氮杂并环、5-12 元含氮杂螺环、7-10 元含氮杂桥环、C₃₋₇ 单环烷基、C₄₋₁₀ 并环烷基、C₅₋₁₂ 螺环烷基、C₇₋₁₀ 桥环烷基、5-10 元杂芳基或 6-10 元芳基, 所述杂单环、杂并环、杂桥环、杂螺环、环烷基、芳基或杂芳基任选被 1 至 2 个选自 F、Cl、Br、I、OH、COOH、CN、NH₂、=O、C₁₋₄ 烷基、卤素取代的 C₁₋₄ 烷基、羟基取代的 C₁₋₄ 烷基或 C₁₋₄ 烷氧基的取代基所取代, 所述的杂单环、杂并环、杂桥环、杂螺环或杂芳基含有 1 至 4 个选自 O、S、N 的杂原子, 当杂原子选自 S 时, 任选被 1 或 2 个=O 取代;

20 R^Y 选自 H、甲基、乙基、丙基、异丙基、环丙基, 所述甲基、乙基、丙基、异丙基、环丙基任选被 1 至 3 个选自卤素、OH、氰基、NH₂、C₁₋₄ 烷基、卤素取代的 C₁₋₄ 烷基、羟基取代的 C₁₋₄ 烷基、氰基取代的 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₃₋₆ 碳环或 3 至 6 元杂环的取代基所取代, 所述的杂环含有 1 至 3 个选自 O、S、N 的杂原子;

25 R¹ 选自 H、OH、NR^{1a}R^{1b}、甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基, 所述的甲基、乙基、丙基、异丙基或甲氧基任选被 1 至 3 个选自卤素、OH、氰基、NH₂、C₁₋₄ 烷基、卤素取代的 C₁₋₄ 烷基、羟基取代的 C₁₋₄ 烷基、氰基取代的 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基的取代基所取代;

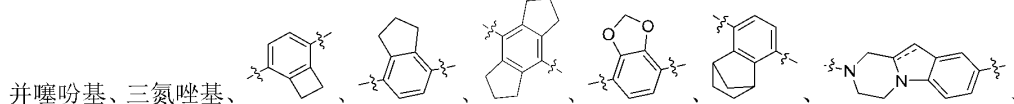
30 R^{1a}、R^{1b} 各自独立的选自 H、OH、NH₂、甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基、炔丙基、丙炔基, 所述的甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基、炔丙基、丙炔基任选被 1 至 3 个选自卤素、OH、氰基、NH₂、C₁₋₄ 烷基、卤素取代的 C₁₋₄ 烷基、羟基取代的 C₁₋₄ 烷基、氰基取代的 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₂₋₄ 炔基、的取代基所取代;

35 R^{3a} 或 R⁴ 各自独立的选自 H、OH、NH₂、甲基、乙基、丙基、炔丙基、丙炔基、异丙基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、氮杂环丁基、吡咯烷基、哌啶基, 所述的甲基、乙基、丙基、异丙基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、氮杂环丁基、吡咯烷基、哌啶基、炔丙基、丙炔基任选被 1 至 3 个选自卤素、OH、氰基、NH₂、C₁₋₄ 烷基、卤素取代的 C₁₋₄ 烷基、羟基取代的 C₁₋₄ 烷基、氰基取代的 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₃₋₆ 环烷基氧基、C₂₋₄ 炔基、C₃₋₆ 碳环或 3 至 6 元杂环的取代基所取代, 所述的杂环含有 1 至 3 个选自 O、S、N 的杂原子;

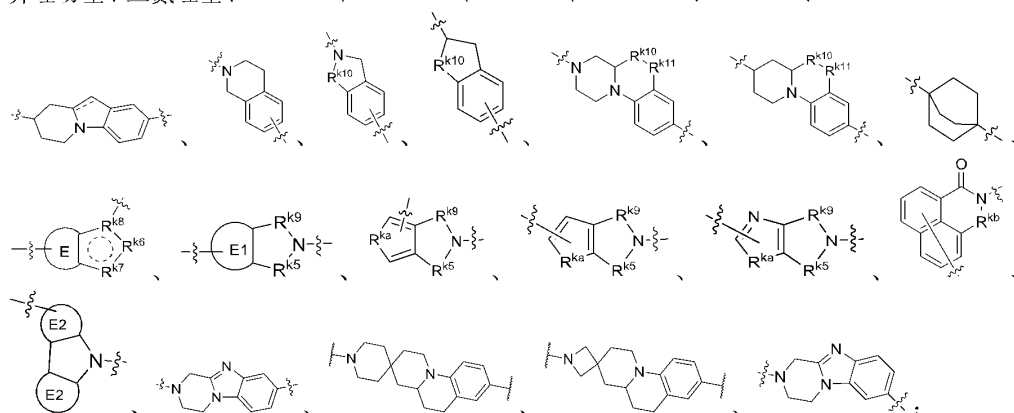
R^{3b} 或 R⁵ 各自独立的选自 H、F、Cl、Br、I、氰基、NH₂、OH、甲基、乙基、丙基、异丙基、

- 甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、氮杂环丁基、吡咯烷基、哌啶基、乙炔基，所述的甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、氮杂环丁基、吡咯烷基、哌啶基、乙炔基任选被 1 至 3 个选自卤素、OH、氰基、NH₂、C₁₋₄ 烷基、卤素取代的 C₁₋₄ 烷基、羟基取代的 C₁₋₄ 烷基、氰基取代的 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₃₋₆ 碳环或 3 至 6 元杂环的取代基所取代，所述的杂环含有 1 至 3 个选自 O、S、N 的杂原子；

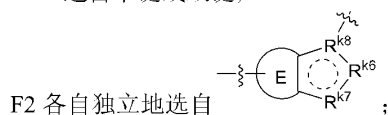
F1 各自独立地选自环丁基、环戊基、环己基、哌啶基、哌嗪基、苯基、萘基、吡啶基、吡嗪基、哒嗪基、哒嗪酮基、嘧啶基、酞嗪-1(2*H*)-酮基、苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3*H*)-酮基、噻吩基、苯



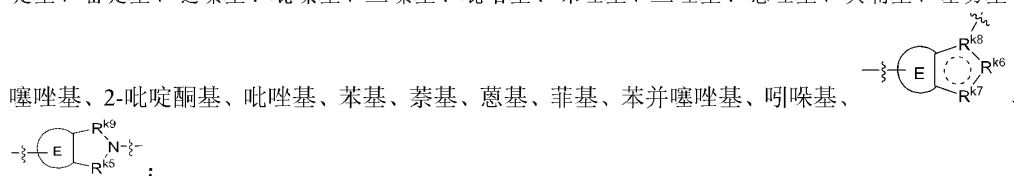
10



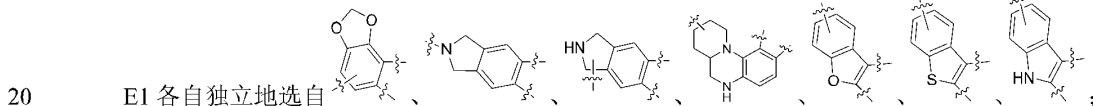
----- 选自单键或双键；



- 15 F 各自独立地选自环丁基、环戊基、环己基、氮杂环丁基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、吡嗪基、三嗪基、吡咯基、咪唑基、三唑基、噁唑基、呋喃基、噻吩基、



E 或 A 各自独立地选自苯环、萘环或吡啶环；



E2 各自独立地选自苯环、吡啶环、嘧啶环、噻唑环、噻吩环、呋喃环；

R^q 选自 H、甲基、乙基；

R^{k1}、R^{k3} 各自独立的选自 H、D、F、Cl、Br、I、OH、=O、NH₂、CF₃、CN、COOH、CONH₂、

C₁₋₄ 烷基或 C₁₋₄ 烷氧基、R^{k7a}，所述烷基或烷氧基任选被 1 至 4 个选自 D、F、Cl、Br、I、OH 或 NH₂ 的取代基所取代；

- 或者两个 R^{k3} 和与二者直接相连的碳原子或环骨架共同形成 C₃₋₇ 碳环或 3-7 元杂环，或者两个 R^{k1} 和与二者直接相连的碳原子或环骨架共同形成 C₃₋₇ 碳环或 3-7 元杂环，所述碳环或杂环任
5 选被 1 至 4 个选自 F、Cl、Br、I、OH、=O、NH₂、CN、COOH、CONH₂、C₁₋₄ 烷基或 C₁₋₄ 烷氧基的取代基所取代，所述杂环含有 1 至 4 个选自 O、S、N 的杂原子；

R^{k4} 各自独立的选自 H、甲基、乙基或丙基；

R^{k5} 各自独立地选自 CO、CH₂、SO₂ 或 ；

- R^{k7a} 选自 H、C₁₋₄ 烷基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、C₃₋₆ 环烷基、3-6 元杂环基，所述的烷基、烯基、
10 炔基、杂环基或环烷基任选被 1 至 4 个选自 F、Cl、Br、I、OH、CN、CF₃、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、C₃₋₆ 环烷基的取代基所取代；

R^{k9} 各自独立地选自 CO、SO₂ 或 CH₂；

R^{kb} 选自键或 CO；

R^{k10} 选自 CH₂ 或 CO；

- 15 R^{k11} 选自 NH、O 或 CH₂。

4. 根据权利要求 3 所述的化合物或者其立体异构体、互变异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶，其中，

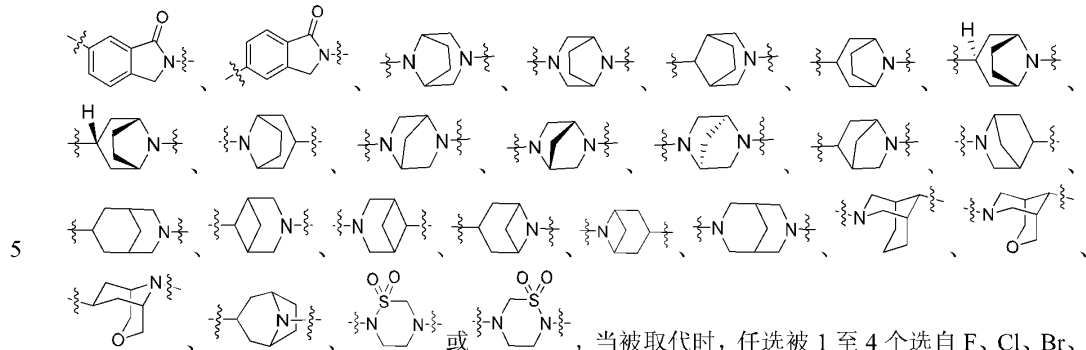
- Ak1、Ak2、Ak3、Ak4、Ak5、Ak6、Ak7、Ak8、Ak9 各自独立的选自 -(CH₂)_q-、-(CH₂)_q-O-、
-O-(CH₂)_q-、-(CH₂)_q-NR^L-、-NR^L-(CH₂)_q-、-(CH₂)_q-NR^LC(=O)-、-(CH₂)_q-C(=O)NR^L-、-C(=O)-、
20 -C(=O)-(CH₂)_q-NR^L-、-(C≡C)_q-或者键，所述的-CH₂-任选被 1 至 2 个选自 F、Cl、Br、I、OH、CN、NH₂、CF₃、羟甲基、甲基、乙基、甲氧基或乙氧基的取代基所取代；

R^L 选自 H、甲基或乙基；

q 各自独立的选自 0、1、2 或 3；

- Cy1、Cy2、Cy3、Cy4 或 Cy5 各自独立的选自键或取代的或者未取代的如下基团之一：环丙
25 基、环丁基、环戊基、环己基、氮杂环丁基、吡咯烷基、氮杂环己烯基、哌啶基、吗啉基、哌嗪基、1,4-二氮杂庚烷基、苯基、吡啶基、环丙基并环丙基、环丙基并环丁基、环丙基并环戊基、
环丙基并环己基、环丁基并环丁基、环丁基并环戊基、环丁基并环己基、环戊基并环戊基、环戊基并环己基、环己基并环己基、环丙基螺环丙基、环丙基螺环丁基、环丙基螺环戊基、环丙基螺
30 环己基、环丁基螺环丁基、环丁基螺环戊基、环丁基螺环己基、环戊基螺环戊基、环戊基螺环己基、环己基螺环己基、环丙基并氮杂环丁基、环丙基并吡咯烷基、环丙基并哌啶基、环丁基并氮
杂环丁基、环丁基并吡咯烷基、环丁基并哌啶基、环戊基并氮杂环丁基、环戊基并吡咯烷基、环戊基并哌啶基、环己基并氮杂环丁基、环己基并吡咯烷基、环己基并哌啶基、氮杂环丁基并氮杂
环丁基、氮杂环丁基并吡咯烷基、氮杂环丁基并哌啶基、吡咯烷基并氮杂环丁基、吡咯烷基并吡
35 咯烷基、吡咯烷基并哌啶基、哌啶基并氮杂环丁基、哌啶基并吡咯烷基、哌啶基并哌啶基、环丙基螺氮杂环丁基、环丙基螺吡咯烷基、环丙基螺哌啶基、环丙基螺哌嗪基、环丁基螺氮杂环丁基、
环丁基螺吡咯烷基、环丁基螺哌啶基、环戊基螺氮杂环丁基、环戊基螺吡咯烷基、环戊基螺哌啶基、环己基螺氮杂环丁基、环己基螺吡咯烷基、环己基螺哌啶基、氮杂环丁基螺氮杂环丁基、氮

杂环丁基螺吡咯烷基、氮杂环丁基螺哌啶基、吡咯烷基螺氮杂环丁基、吡咯烷基螺吡咯烷基、吡咯烷基螺哌啶基、哌啶基螺氮杂环丁基、哌啶基螺吡咯烷基、哌啶基螺哌啶基、环丙基螺哌啶基、



I、OH、NH₂、COOH、CN、=O、C₁₋₄ 烷基、卤素取代的 C₁₋₄ 烷基、羟基取代的 C₁₋₄ 烷基或 C₁₋₄ 烷氧基的取代基所取代;

X 选自 O 或 S;

10 Y 选自 NH 或 O;

R¹ 选自 H、OH、NR^{1a}R^{1b}、甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基, 所述的甲基、乙基、丙基、异丙基或甲氧基任选被 1 至 3 个选自 F、Cl、Br、I、OH、氰基、NH₂、甲基、乙基、CF₃ 的取代基所取代;

15 R^{1a}、R^{1b} 各自独立的选自 H、OH、NH₂、甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基、炔丙基、丙炔基, 所述的甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基、炔丙基、丙炔基任选被 1 至 3 个选自 F、Cl、Br、I、OH、氰基、NH₂、甲基、乙基、甲氧基、乙炔基、CF₃ 的取代基所取代;

20 R^{3a} 选自 H、OH、NH₂、甲基、乙基、丙基、异丙基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、氮杂环丁基、吡咯烷基、哌啶基、炔丙基、丙炔基, 所述的甲基、乙基、丙基、异丙基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、氮杂环丁基、吡咯烷基、哌啶基、炔丙基、丙炔基任选被 1 至 3 个选自 F、Cl、Br、I、OH、氰基、NH₂、甲基、乙基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、乙炔基、甲氧基、环丙基氧基的取代基所取代;

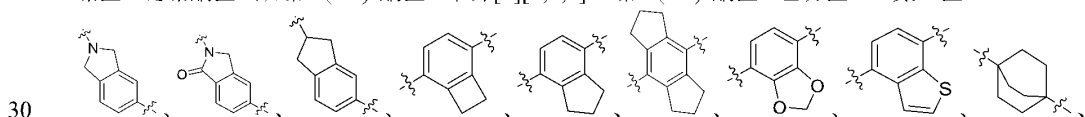
R⁴ 各自独立的选自 H、甲基、乙基、环丙基;

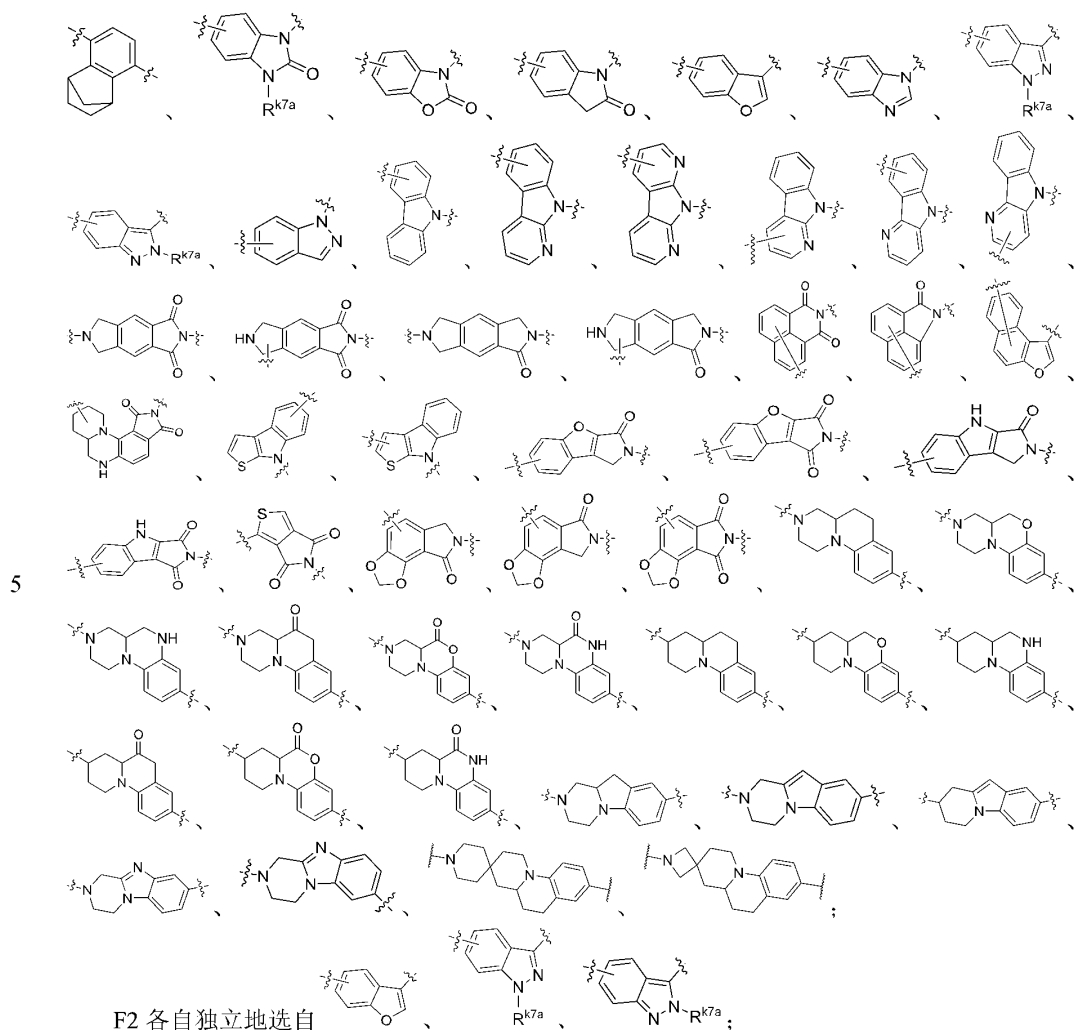
R^{3b} 各自独立的选自 H、F、Cl、Br、I、OH、CN、甲氧基、甲基、乙基、环丙基;

25 R⁵ 各自独立的选自 H、F、Cl、Br、I、氰基、NH₂、OH、甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、环丙基、乙炔基, 所述的甲基、乙基、丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、环丙基、乙炔基任选被 1 至 3 个选自 F、Cl、Br、I、OH、氰基、NH₂、甲基、乙基、环丙基的取代基所取代;

F1 各自独立地选自环己烷基、哌啶基、哌嗪基、苯基、萘基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒

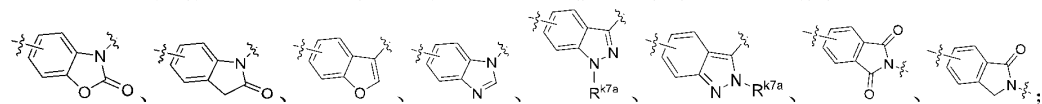
嗪基、哒嗪酮基、酞嗪-1(2H)-酮基、苯并[d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮基、噻吩基、三氮唑基、





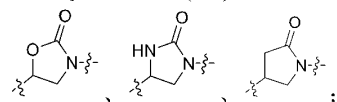
- 10 F 各自独立地选自环丁基、环戊基、环己基、氮杂环丁基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、吡嗪基、三嗪基、吡咯基、咪唑基、三唑基、噁唑基、呋喃基、噻吩基、

噻唑基、2-吡啶酮基、吡啶基、苯基、萘基、蒽基、菲基、苯并噻唑基、吲哚基、



Q1 选自 -O-、-S-、-CH₂-、NH、N(CH₃) 或 -CO-;

- 15 Q 选自键、C(=O)、CH₂、NH、N(CH₃)、O、S、NHC(=O)、C(=O)NH、N(CH₃)C(=O)、C(=O)N(CH₃)、



R^{k7a} 选自 H、甲基、乙基、丙基、异丙基、乙烯基、丙烯基、烯丙基、乙炔基、丙炔基、炔

- 丙基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氮杂环丁基、吡咯烷基、哌啶基、氧杂环丁基、四氢呋喃基、四氢吡喃基，所述甲基、乙基、丙基、异丙基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氮杂环丁基、吡咯烷基、哌啶基、氧杂环丁基、四氢呋喃基、四氢吡喃基任选被 1 至 4 个选自 F、Cl、Br、I、OH、CN、CF₃、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、乙烯基、丙烯基、烯丙基、乙炔基、丙炔基、炔丙基、C₃₋₆ 环烷基的取代基所取代；

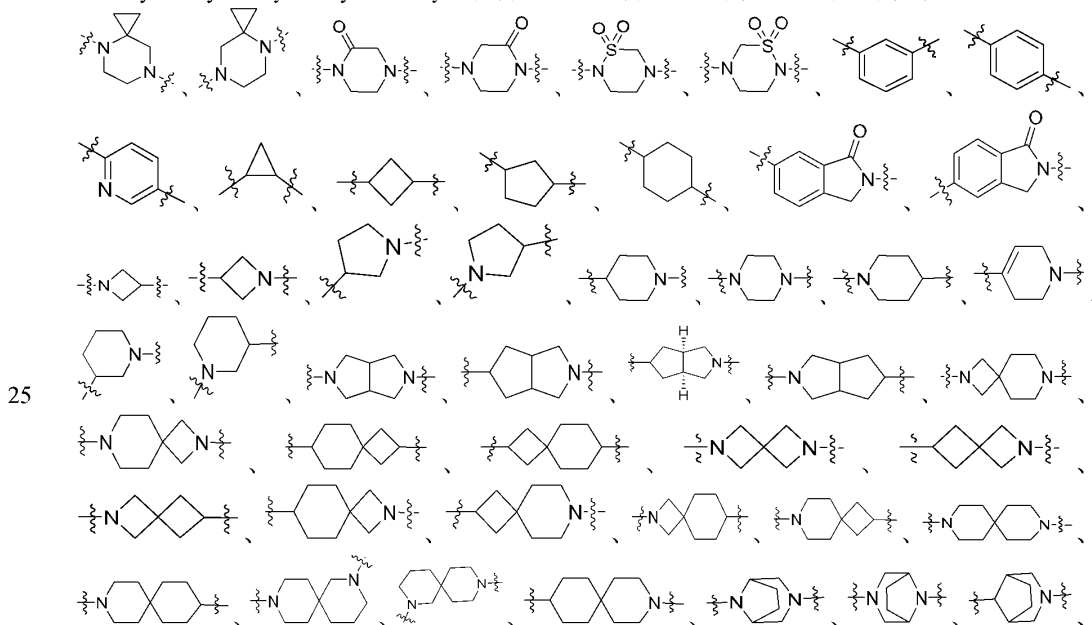
- 5 R^{k1} 、 R^{k3} 各自独立的选自 H、D、F、Cl、Br、I、OH、=O、NH₂、CF₃、CN、COOH、CONH₂、甲基、乙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、乙炔基、环丙基、氮杂环丁基，所述甲基、乙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、乙炔基、环丙基、氮杂环丁基任选被 1 至 4 个选自 D、F、Cl、Br、I、OH、NH₂、CN、环丙基、甲氧基的取代基所取代；
- 10 或者两个 R^{k3} 和与二者直接相连的碳原子或环骨架共同形成 C₃₋₆ 碳环或 3-7 元杂环，或者两个 R^{k1} 和与二者直接相连的碳原子或环骨架共同形成 C₃₋₆ 碳环或 3-7 元杂环，所述碳环或杂环任选被 1 至 4 个选自 D、F、Cl、Br、I、OH、=O、NH₂、CN、COOH、CONH₂、C₁₋₄ 烷基或 C₁₋₄ 烷氧基的取代基所取代，所述杂环含有 1 至 4 个选自 O、S 或 N 的杂原子；

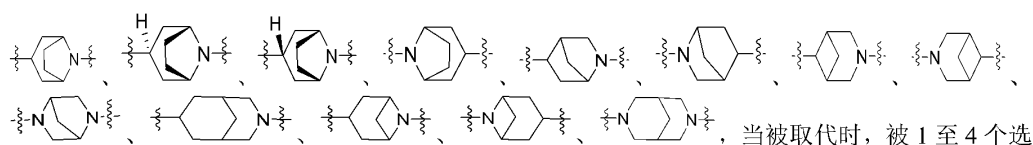
p1 或 p2 各自独立的选自 0、1、2 或 3。

- 15 5. 根据权利要求 4 所述的化合物或者其立体异构体、互变异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶，其中，

- Ak1、Ak2、Ak3、Ak4、Ak5、Ak6、Ak7、Ak8、Ak9 各自独立的选自键、-O-、-OCH₂-、-CH₂O-、-OCH₂CH₂-、-CH₂CH₂O-、-C≡C-、-C(CH₃)₂-、-CF₂-、-CH₂-、-CH₂CH₂-、-CH₂CH₂CH₂-、-N(CH₃)-、-NH-、-CH₂N(CH₃)-、-CH₂NH-、-NHCH₂-、-CH₂CH₂N(CH₃)-、-CH₂CH₂NH-、-NHCH₂CH₂-、-C(=O)-、-C(=O)CH₂NH-、-CH₂C(=O)NH-、-C(=O)NH-或-NHC(=O)-；

- 20 Cy1、Cy2、Cy3、Cy4 或 Cy5 各自独立的选自键或取代的或者未取代的如下基团之一：




 , 当被取代时, 被 1 至 4 个选自 F、CF₃、OH、甲基、=O、羟甲基、COOH、CN 或 NH₂ 的取代基所取代;

B 选自表 B-1 所示的结构片段之一;

5 K 选自表 K-1 或 K-2 所示的结构片段之一。

6. 根据权利要求 5 所述的化合物或者其立体异构体、互变异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶, 其中,

L 选自键、-Ak1-、-Ak1-Ak2-、-Ak1-Ak2-Ak3-、-Ak1-Ak2-Ak3-Ak4-、-Ak1-Ak2-Ak3-Ak4-Ak5-、
 -Ak1-Ak2-Ak3-Ak4-Ak5-Ak6-、-Cy1-、-Cy1-Ak1-、-Cy1-Ak1-Ak2-、-Cy1-Ak1-Ak2-Ak3-、
 10 -Cy1-Ak1-Ak2-Ak3-Ak4-、-Cy1-Cy2-、-Cy1-Ak1-Cy2-、-Cy1-Cy2-Ak2-、-Cy1-Ak1-Cy2-Ak2-、
 -Cy1-Ak1-Cy2-Ak2-Ak3-、-Cy1-Ak1-Cy2-Ak2-Ak3-Ak4-、-Cy1-Cy2-Ak2-Ak3-、
 -Cy1-Cy2-Ak2-Ak3-Ak4-、-Cy1-Ak1-Cy2-Ak2-Ak3-Ak4-、-Cy1-Ak1-Ak2-Cy3-、
 -Cy1-Ak1-Ak2-Cy3-Ak3-、-Cy1-Cy2-Cy3-、-Cy1-Ak1-Cy2-Cy3-、-Cy1-Cy2-Ak2-Cy3-、
 -Cy1-Cy2-Cy3-Ak3-、-Cy1-Ak1-Cy2-Cy3-Ak3-、-Cy1-Cy2-Ak2-Cy3-Ak3-、-Cy1-Ak1-Cy2-Ak2-Cy3-、
 15 -Cy1-Ak1-Cy2-Ak2-Cy3-Ak3-、-Cy1-Cy2-Cy3-Ak3-Ak4-、-Cy1-Cy2-Cy3-Ak3-Cy4-、
 -Cy1-Cy2-Cy3-Cy4-、-Cy1-Ak1-Cy2-Cy3-Cy4-、-Cy1-Cy2-Ak2-Cy3-Cy4-、-Cy1-Cy2-Cy3-Ak3-Cy4-、
 -Cy1-Cy2-Cy3-Cy4-Ak4-、-Cy1-Ak1-Cy2-Ak2-Cy3-Ak3-Cy4-、-Cy1-Ak1-Cy2-Ak2-Cy3-Cy4-、
 -Ak1-Cy2-、-Ak1-Cy2-Cy3-、-Ak1-Ak2-Cy3-、-Ak1-Ak2-Cy3-Cy4-、-Ak1-Cy2-Ak2-Cy3-、
 -Ak1-Cy2-Cy3-Ak3-Cy4-、-Ak1-Cy2-Cy3-Cy4-Ak4-Cy5-、-Ak1-Cy2-Ak2-、
 20 -Cy1-Cy2-Cy3-Ak3-Ak4-Ak5-、-Cy1-Cy2-Ak2-Cy3-Ak3-Ak4-Ak5-、
 -Cy1-Ak1-Cy2-Ak2-Ak3-Ak4-Ak5-、-Cy1-Cy2-Cy3-Cy4-Ak4-Ak5-、-Cy1-Ak1-Ak2-Ak3-Ak4-Ak5-、
 -Ak1-Cy2-Ak2-Ak3-Ak4-Ak5-、-Ak1-Cy2-Ak2-Ak3-Ak4-、-Ak1-Cy2-Ak2-Ak3-。

7. 根据权利要求 6 所述的化合物或者其立体异构体、互变异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶, 其中,

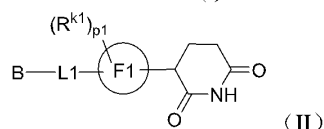
25 L 选自键或表 L-1 所示的结构片段之一, 其中基团左侧与 B 连接。

8. 根据权利要求 6 所述的化合物或者其立体异构体、互变异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶, 其中,

L 选自键或表 L-2 所示的结构片段之一, 其中基团左侧与 B 连接;

K 选自表 K-2 所示的结构片段之一。

30 9. 根据权利要求 1 所述的化合物或者其立体异构体、互变异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶, 其中, 通式(I)化合物选自通式(II)化合物,



L1 选自-Cy1-、-Cy1-Ak1-、-Cy1-Cy2-、-Cy1-Ak1-Cy2-、-Cy1-Ak1-Cy2-Cy3-;

Ak1 选自-CH₂-、-O-、-CH₂-CH₂-;

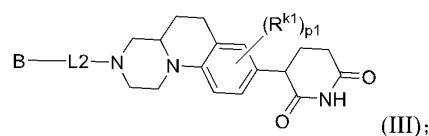
Cy1、Cy2、Cy3 的定义与权利要求 5 中定义相同;

F1 选自苯基、5-6 元杂芳基或 13-14 元杂三并环;

5 B 的定义与权利要求 1 中定义相同;

R^{k1}、p1 的定义与权利要求 4 中定义相同。

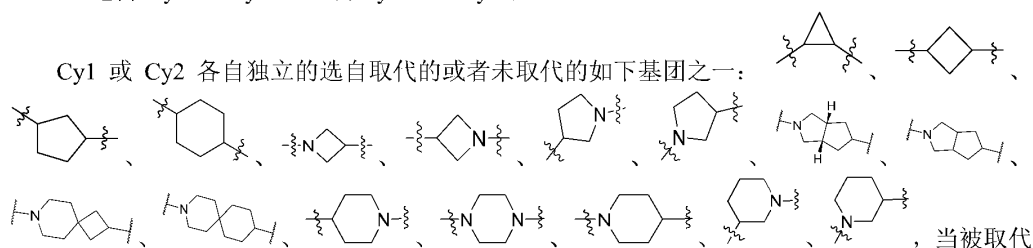
10. 根据权利要求 1 所述的化合物或者其立体异构体、互变异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶, 其中, 通式 (I) 化合物选自通式 (III) 化合物,



10 B 的定义与权利要求 1 中定义相同;

L2 选自-Cy1-、-Cy1-Ak1-或-Cy1-Ak1-Cy2-;

Cy1 或 Cy2 各自独立的选自取代的或者未取代的如下基团之一:



15 时, 被 1 至 4 个选自 F、CF₃、OH、甲基、=O、羟甲基、COOH、CN 或 NH₂ 的取代基所取代;

Ak1 选自-CH₂-、-O-、-CH₂-CH₂-;

R^{k1} 各自独立的选自 H、D、F、Cl、Br、I、OH、=O、NH₂、CF₃、CN、COOH、CONH₂、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基;

p1 选自 0、1 或 2。

20 11. 根据权利要求 1 所述的化合物或者其立体异构体、互变异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶, 其中该化合物选自表 S-1 结构之一。

12. 一种药物组合物, 包括权利要求 1-11 任意一项所述的化合物或者其立体异构体、互变异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶, 以及药学上可接受的载体。

25 13. 一种药物组合物或药物制剂, 所述的药物组合物或药物制剂包含选 1-1500mg 的权利要求 1-11 任意一项所述的化合物或者其立体异构体、互变异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶和药用赋型剂。

30 14. 根据权利要求 1-11 任意一项所述的化合物或者其立体异构体、互变异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶或 12-13 任一项所述的药物组合物在用于制备治疗与 Bcl6 活性或表达量相关疾病的药物中的应用。

15. 根据权利要求 1-11 任意一项所述的化合物或者其立体异构体、互变异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶或 12-13 任一项所述的药物组合物在用于制备治疗与抑制或降解 Bcl6 相关疾病的药物中的应用。

16. 根据权利要求 14 或 15 所述的应用，所述的疾病选自癌症。

- 5 17. 一种用于治疗哺乳动物的疾病的方法，所述方法包括给予受试者治疗有效量的权利要求 1-11 任意一项所述的化合物或者其立体异构体、互变异构体、氘代物、溶剂化物、前药、代谢产物、药学上可接受的盐或共晶或 12-13 任一项所述的药物组合物，治疗有效量优选 1-1500mg，所述的疾病优选癌症。