海鞘素类化合物及其应用

本申请要求申请日为 2024/2/8 的中国专利申请 2024101788699 的优先权；申请日为 2024/7/31 的中国专利申请 2024110452422 的优先权；申请日为 2024/9/30 的中国专利申请 2024113891578 的优先权；申请日为 2025/1/24 的中国专利申请 2025101161329 的优先权。本申请引用上述中国专利申请的全文。

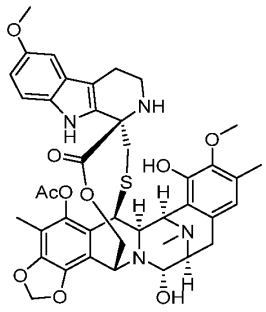
技术领域

本发明属于医药技术领域，具体地涉及海鞘素类化合物及其应用。

背景技术

癌症是一种严重危害人类健康的恶性疾病之一，全世界每年因患癌症死亡的人数在 500 万人以上，而且近年来肿瘤的发病率呈逐年上升的趋势，死亡率居各种疾病之首。化疗是目前临床上常用而且有效的癌症治疗手段，然而由于癌细胞的多药耐药性以及现有的抗癌药物的严重毒副作用等原因，临床上迫切需要新的疗效好副作用轻的抗癌药物。

Et-743(Trabectedin，曲贝替定)是从海洋被囊动物红树海鞘 Ecteinascidia turbinata 分离出来的非常有效的抗肿瘤剂，已获欧盟和美国批准用于晚期软组织肿瘤的治疗。卢比替定(Lurbinectedin，PM01183)是曲贝替定的结构类似物，于 2020 年在美国获批用于治疗小细胞肺癌。卢比替定通过 DNA 小沟中鸟嘌呤的共价修饰来发挥其抗癌作用，最终导致癌细胞中的 DNA 双链断裂、S 期阻滞和细胞凋亡。



卢比替定(Lurbinectedin，PM01183)

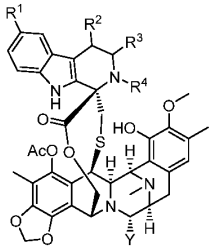
目前仍需要继续开发具有更好疗效，更低毒性的海鞘素类化合物，以满足更多的临床需求。

发明内容

本发明所要解决的技术问题是为了克服现有药物的不足，从而提供了一种海鞘素类化合物及其应用。本发明的海鞘素类化合物具有选自以下组的一种或多种效果：（1）具有对肿瘤细胞的体外增殖的抑制活性；（2）具有体内抑瘤效果；（3）具有体内肿瘤靶向能力；和（4）具有良好的体内安全性。

本发明提供了一种如式(I)所示化合物，或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、互变异构体、

多晶型物、溶剂化物、同位素标记物、代谢物或前药：



I

其中，

R^1 为氢、氘、卤素、-OH、-CN、-NH_2、C_{1-6} 烷基、-OC_{1-6} 烷基、-NHC_{1-6} 烷基、-NH-$S(O)_2$-R^{1-2}、-C(O)R^{1-2}、C(O)-N(R^{1-1})R^{1-2}、-C_{1-6} 亚烷基-N(R^{1-1})-C(O)R^{1-2}、-O-C_{3-12} 环烷基、-O-(4 到 12 元亚杂环烷基)-C(O)R^{1-2}、-O-C_{3-12} 亚环烷基-N(R^{1-1})-C(O)R^{1-2}、-O-C(O)-N(R^{1-1})R^{1-2}、-N(R^{1-1})-C(O)R^{1-2}、-N(R^{1-1})-C(O)-OR^{1-2}、-N(R^{1-1})-(4 到 12 元亚杂环烷基)-C(O)R^{1-2}、-N(R^{1-1})-C_{3-12} 亚环烷基-N(R^{1-3})-C(O)R^{1-2}、-(4 到 12 元亚杂环烷基)-C(O)R^{1-2}、-(4 到 12 元亚杂环烷基)-N(R^{1-1})-C(O)R^{1-2}、-N(R^{1-1})C(O)C_{3-12} 环烷基、(4 到 12 元亚杂环烷基)或-N(R^{1-1})C(O)(4 到 12 元杂环烷基)，所述的 C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 亚烷基、C_{3-12} 环烷基、C_{3-12} 亚环烷基、4 到 12 元亚杂环烷基和 4 到 12 元杂环烷基各自任选地被一个或多个选自卤素、-OH、-SH、-NH_2、-NHC_{1-6} 烷基、-SC_{1-6} 烷基、-C_{1-6} 亚烷基-OH、-C_{1-6} 亚烷基-SH、-C_{1-6} 亚烷基-S(C_{1-6} 烷基)和-C_{1-6} 亚烷基-NH_2 的取代基取代；

R^2 为氢、氘、卤素、-C_{1-6} 烷基、-OH、-O-C(O)-N(R^{2-1})R^{2-2}、-C(O)R^{2-2}、C(O)-N(R^{2-1})R^{2-2}、-NH_2、-NHC_{1-6} 烷基、-NHC(O)C_{1-6} 烷基、-N(R^{2-1})-C(O)-OR^{2-2}、-N(R^{2-1})-C(O)-N(R^{2-1})R^{2-2}、-NHC(O)C_{3-12} 环烷基、-NHC(O)(4 到 12 元杂环烷基)、-N(C_{1-6} 烷基)C(O)C_{1-6} 烷基、-N(C_{1-6} 烷基)C(O)C_{3-12} 环烷基、C(O)(4 到 12 元杂环烷基)、-N(C_{1-6} 烷基)C(O)(4 到 12 元杂环烷基)或-NH-$S(O)_2$-R^{2-2}，所述的 C_{1-6} 烷基、C_{3-12} 环烷基和 4 到 12 元杂环烷基各自任选地被一个或多个选自卤素、-OH、-O-$NHCH_3$、-SH、-NH_2、-NHC_{1-6} 烷基和-SC_{1-6} 烷基的取代基取代；

R^3 为氢、氘、-C_{1-6} 烷基、-CH_2-NHC_{1-6} 烷基、-CH_2-NHC(O)C_{1-6} 烷基、-CH_2-OC(O)-$NR^{3-1}R^{3-2}$、-CH_2-NR^{3-1}C(O)NR^{3-1}-R^{3-2}、-CH_2-NR^{3-1}C(O)O-R^{3-2}、-CH_2-NHC(O)C_{3-12} 环烷基、-CH_2-NHC(O)(4 到 12 元杂环烷基)、-CH_2-N(C_{1-6} 烷基)C(O)C_{1-6} 烷基、-CH_2-N(C_{1-6} 烷基)C(O)C_{3-12} 环烷基、-CH_2-N(C_{1-6} 烷基)C(O)(4 到 12 元杂环烷基)、-CH_2NH-$S(O)_2$-R^{3-2}、-CH_2-$S(O)_2$-R^{3-2} 或-C(O)R^{3-2}，所述的 C_{1-6} 烷基、C_{3-12} 环烷基和 4 到 12 元杂环烷基各自任选地被一个或多个选自卤素、环丙基、-OH、-O-$NHCH_3$、-SH、-NH_2、-NHC_{1-6} 烷基和-SC_{1-6} 烷基的取代基取代；

R^4 为氢、氘、-C_{1-6} 烷基、-C(O)C_{1-6} 烷基、-C(O)C_{3-12} 环烷基或-C(O)(4 到 12 元杂环烷基)，所述的 C_{1-6} 烷基、C_{3-12} 环烷基和 4 到 12 元杂环烷基各自任选地被一个或多个选自卤素、-OH、-SH、-NH_2、-NHC_{1-6} 烷基和-SC_{1-6} 烷基的取代基取代；

或者 R^3 与 R^4 与其相连的原子一起形成 5-12 元杂环烷基；所述的 5-12 元杂环烷基各自任选地被一个或多个选自卤素、氧代基、-OH、-CN、-NH_2、-NHC_{1-6} 烷基、-N(C_{1-6} 烷基)$_2$、-C_{1-6} 烷基、-C_{1-6} 亚

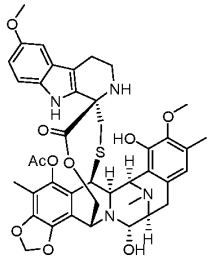
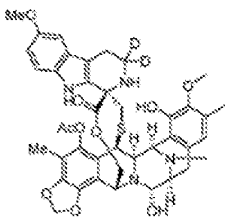
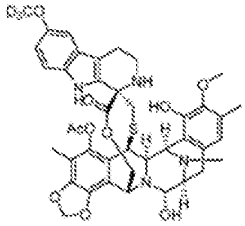
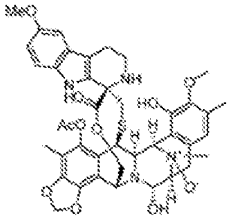
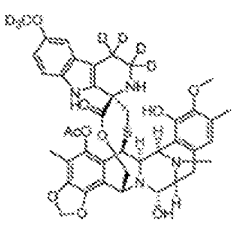
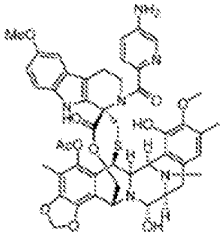
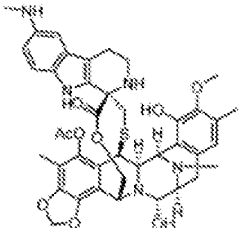
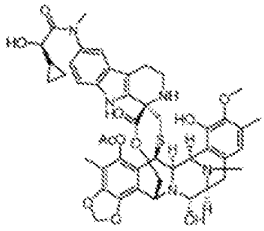
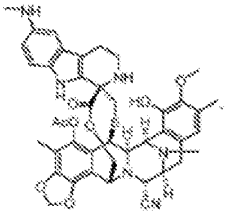
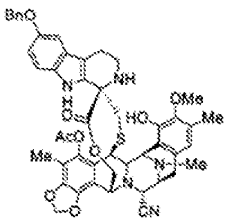
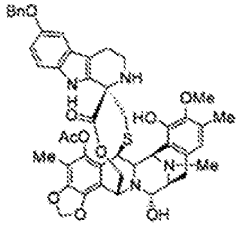
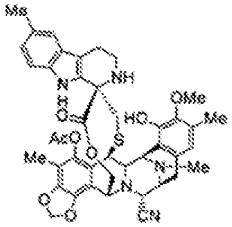
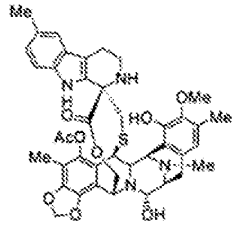
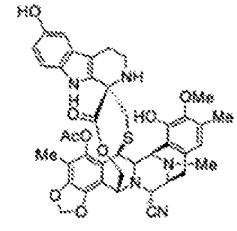
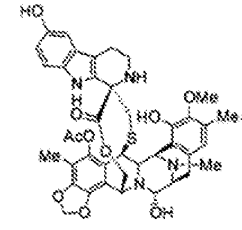
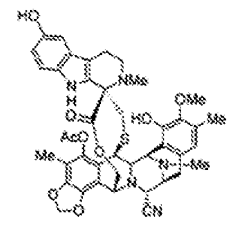
烷基-OH、-C(O)C_{1-6}亚烷基-OH、-C(O)-C_{3-12}亚环烷基-OH 和-C(O)-(4 到 12 元亚杂环烷基)-OH 的取代基取代；

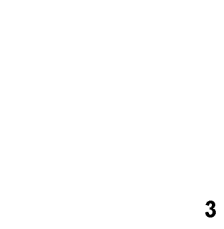
R^{1-1}、R^{2-1}、R^{3-1}各自独立地为氢、氘、C_{1-6}烷基或卤代 C_{1-6}烷基；

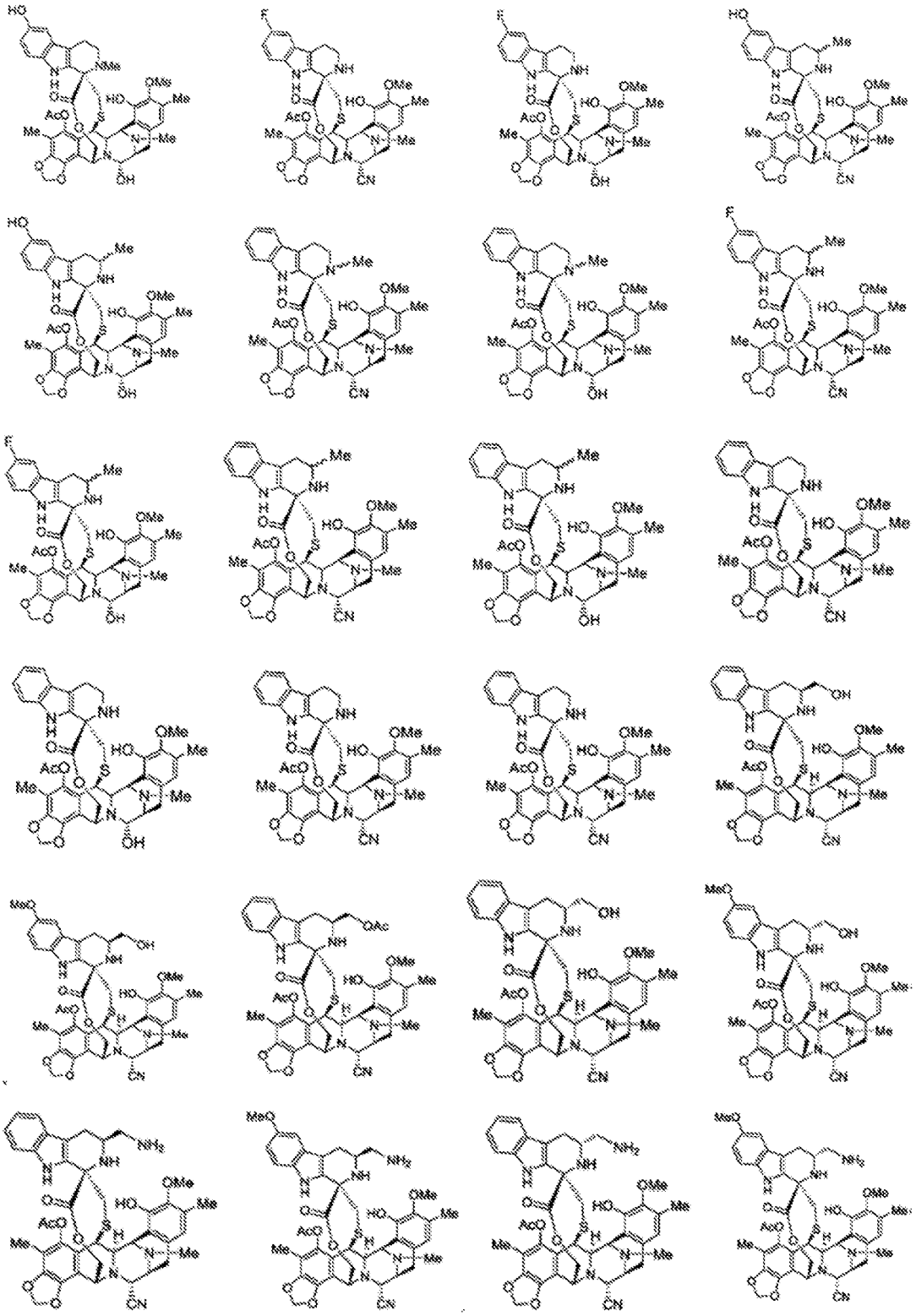
R^{1-2}、R^{2-2}、R^{3-2}各自独立地为 C_{1-6}烷基、C_{3-12}环烷基或 4 到 12 元杂环烷基；所述的 C_{1-6}烷基、C_{3-12}环烷基和 4 到 12 元杂环烷基各自任选地被一个或多个独立地选自卤素、-OH、-O-$NHCH_3$、-SH、-NH_2、-NHC_{1-6}烷基和-SC_{1-6}烷基的取代基取代；

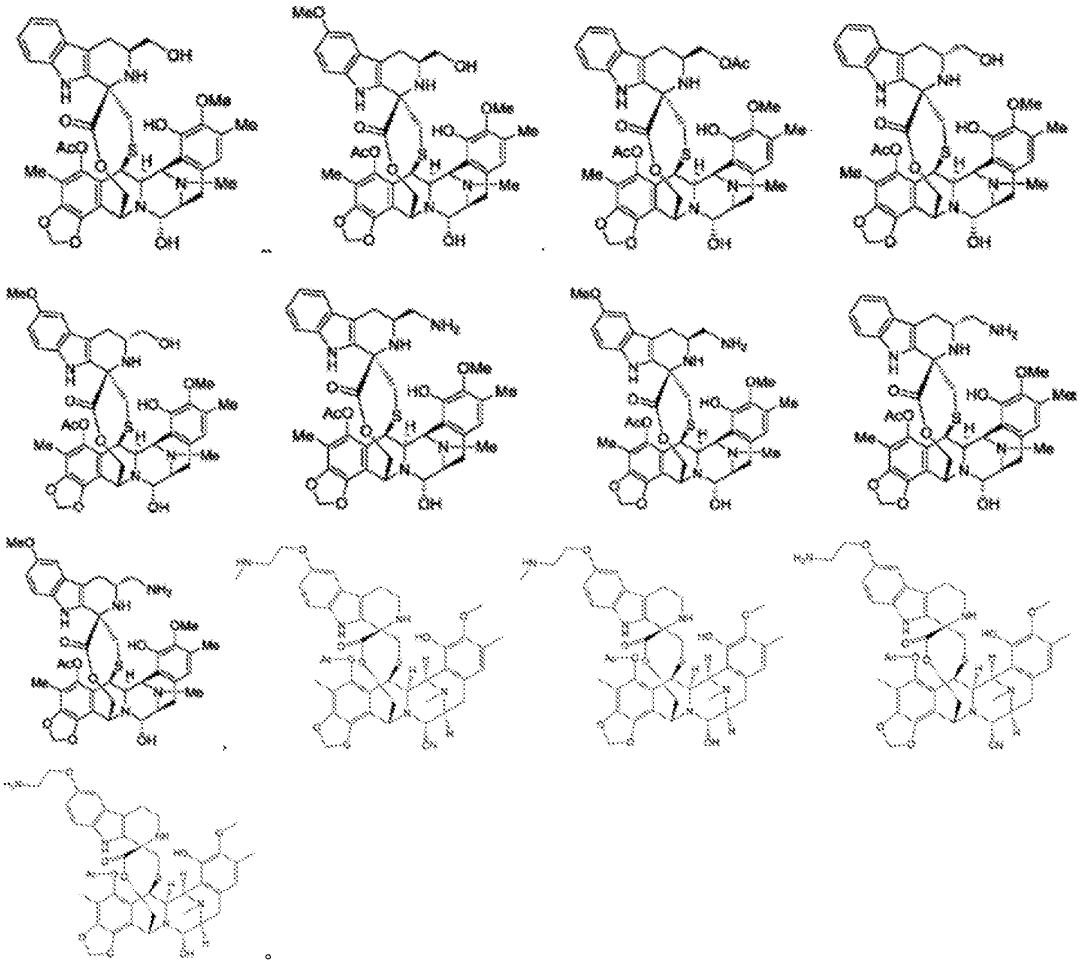
Y 为-OH 或-CN。

在一些实施方案中，所述的如式(I)所示化合物不为如下化合物：







在一些实施方案中，所述的如式(I)所示化合物中，

R^1 为氢、氘、卤素、-OH、-CN、$-NH_2$、C_{1-6} 烷基、$-OC_{1-6}$ 烷基、$-NHC_{1-6}$ 烷基、$-NH-S(O)_2-R^{1-2}$、$-C(O)R^{1-2}$、$C(O)-N(R^{1-1})R^{1-2}$、$-C_{1-6}$ 亚烷基$-N(R^{1-1})-C(O)R^{1-2}$、$-O-C_{3-12}$ 环烷基、-O-(4 到 12 元亚杂环烷基)$-C(O)R^{1-2}$、$-O-C_{3-12}$ 亚环烷基$-N(R^{1-1})-C(O)R^{1-2}$、$-O-C(O)-N(R^{1-1})R^{1-2}$、$-N(R^{1-1})-C(O)R^{1-2}$、$-N(R^{1-1})-C(O)-OR^{1-2}$、$-N(R^{1-1})$-(4 到 12 元亚杂环烷基)$-C(O)R^{1-2}$、$-N(R^{1-1})-C_{3-12}$ 亚环烷基$-N(R^{1-3})-C(O)R^{1-2}$、-(4 到 12 元亚杂环烷基)$-C(O)R^{1-2}$、-(4 到 12 元亚杂环烷基)$-N(R^{1-1})-C(O)R^{1-2}$、$-N(R^{1-1})C(O)C_{3-12}$ 环烷基或$-N(R^{1-1})C(O)$(4 到 12 元杂环烷基)，所述的 C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 亚烷基、C_{3-12} 环烷基、C_{3-12} 亚环烷基、4 到 12 元亚杂环烷基和 4 到 12 元杂环烷基各自任选地被一个或多个选自卤素、-OH、-SH、$-NH_2$、$-NHC_{1-6}$ 烷基、$-SC_{1-6}$ 烷基、$-C_{1-6}$ 亚烷基-OH、$-C_{1-6}$ 亚烷基-SH、$-C_{1-6}$ 亚烷基$-S(C_{1-6}$ 烷基)和$-C_{1-6}$ 亚烷基$-NH_2$ 的取代基取代；

R^2 为氢、氘、卤素、$-C_{1-6}$ 烷基、-OH、$-O-C(O)-N(R^{2-1})R^{2-2}$、$-C(O)R^{2-2}$、$C(O)-N(R^{2-1})R^{2-2}$、$-NH_2$、$-NHC_{1-6}$ 烷基、$-NHC(O)C_{1-6}$ 烷基、$-N(R^{2-1})-C(O)-OR^{2-2}$、$-N(R^{2-1})-C(O)-N(R^{2-1})R^{2-2}$、$-NHC(O)C_{3-12}$ 环烷基、$-NHC(O)$(4 到 12 元杂环烷基)、$-N(C_{1-6}$ 烷基$)C(O)C_{1-6}$ 烷基、$-N(C_{1-6}$ 烷基$)C(O)C_{3-12}$ 环烷基、$-N(C_{1-}$

$_6$烷基)C(O)(4到12元杂环烷基)或-NH-S(O)$_2$-R$^{2-2}$，所述的C$_{1-6}$烷基、C$_{3-12}$环烷基和4到12元杂环烷基各自任选地被一个或多个选自卤素、-OH、-O-NHCH$_3$、-SH、-NH$_2$、-NHC$_{1-6}$烷基和-SC$_{1-6}$烷基的取代基取代；

R^{3}为氢、氘、-C$_{1-6}$烷基、-CH$_2$-NHC$_{1-6}$烷基、-CH$_2$-NHC(O)C$_{1-6}$烷基、-CH$_2$-OC(O)-NR$^{3-1}$R$^{3-2}$、-CH$_2$-NR$^{3-1}$C(O)NR$^{3-1}$-R$^{3-2}$、-CH$_2$-NR$^{3-1}$C(O)O-R$^{3-2}$、-CH$_2$-NHC(O)C$_{3-12}$环烷基、-CH$_2$-NHC(O)(4到12元杂环烷基)、-CH$_2$-N(C$_{1-6}$烷基)C(O)C$_{1-6}$烷基、-CH$_2$-N(C$_{1-6}$烷基)C(O)C$_{3-12}$环烷基、-CH$_2$-N(C$_{1-6}$烷基)C(O)(4到12元杂环烷基)、-CH$_2$-S(O)$_2$-R$^{3-2}$或-C(O)R$^{3-2}$，所述的C$_{1-6}$烷基、C$_{3-12}$环烷基和4到12元杂环烷基各自任选地被一个或多个选自卤素、-OH、-O-NHCH$_3$、-SH、-NH$_2$、-NHC$_{1-6}$烷基和-SC$_{1-6}$烷基的取代基取代；

R^{4}为氢、氘、-C$_{1-6}$烷基、-C(O)C$_{1-6}$烷基、-C(O)C$_{3-12}$环烷基或-C(O)(4到12元杂环烷基)，所述的C$_{1-6}$烷基、C$_{3-12}$环烷基和4到12元杂环烷基各自任选地被一个或多个选自卤素、-OH、-SH、-NH$_2$、-NHC$_{1-6}$烷基和-SC$_{1-6}$烷基的取代基取代；

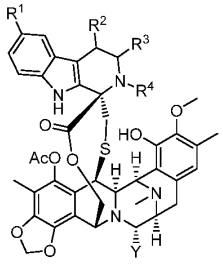
或者R^{3}与R^{4}与其相连的原子一起形成5-12元杂环烷基；所述的5-12元杂环烷基各自任选地被一个或多个选自卤素、氧代基、-OH、-CN、-NH$_2$、-NHC$_{1-6}$烷基、-N(C$_{1-6}$烷基)$_2$、-C$_{1-6}$烷基、-C$_{1-6}$亚烷基-OH、-C(O)C$_{1-6}$亚烷基-OH、-C(O)-C$_{3-12}$亚环烷基-OH和-C(O)-(4到12元亚杂环烷基)-OH的取代基取代；

R$^{1-1}$、R$^{2-1}$、R$^{3-1}$各自独立地为氢、氘、C$_{1-6}$烷基或卤代C$_{1-6}$烷基；

R$^{1-2}$、R$^{2-2}$、R$^{3-2}$各自独立地为C$_{1-6}$烷基、C$_{3-12}$环烷基或4到12元杂环烷基；所述的C$_{1-6}$烷基、C$_{3-12}$环烷基和4到12元杂环烷基各自任选地被一个或多个独立地选自卤素、-OH、-O-NHCH$_3$、-SH、-NH$_2$、-NHC$_{1-6}$烷基和-SC$_{1-6}$烷基的取代基取代；

Y为-OH或-CN。

在一些实施方案中，



I

其中，

R^{1}为氢、氘、卤素、-OH、-CN、-NH$_2$、C$_{1-6}$烷基、-OC$_{1-6}$烷基、-NHC$_{1-6}$烷基、-C$_{1-6}$亚烷基-N(R$^{1-1}$)-C(O)R$^{1-2}$、-O-C$_{3-12}$环烷基、-O-(4到12元亚杂环烷基)-C(O)R$^{1-2}$、-O-C$_{3-12}$亚环烷基-N(R$^{1-1}$)-C(O)R$^{1-2}$、-N(R$^{1-1}$)-C(O)R$^{1-2}$、-N(R$^{1-1}$)-(4到12元亚杂环烷基)-C(O)R$^{1-2}$、-N(R$^{1-1}$)-C$_{3-12}$亚环烷基-N(R$^{1-3}$)-C(O)R$^{1-2}$、-(4到12元亚杂环烷基)-C(O)R$^{1-2}$、-(4到12元亚杂环烷基)-N(R$^{1-1}$)-C(O)R$^{1-2}$、-N(R$^{1-1}$)C(O)C$_{3-12}$环烷基或-N(R$^{1-1}$)C(O)(4到12元杂环烷基)，所述的C$_{1-6}$烷基、C$_{1-6}$亚烷基、C$_{3-12}$环烷基、C$_{3-12}$亚环烷

基、4 到 12 元亚杂环烷基和 4 到 12 元杂环烷基各自任选地被一个或多个选自卤素、-OH、-SH、-NH_2、-NHC_{1-6}烷基、-SC_{1-6}烷基、-C_{1-6}亚烷基-OH、-C_{1-6}亚烷基-SH、-C_{1-6}亚烷基-S(C_{1-6}烷基)和-C_{1-6}亚烷基-NH_2的取代基取代；

R^{1-1}为氢、氘、C_{1-6}烷基或卤代C_{1-6}烷基；

R^{1-2}为C_{1-6}烷基、C_{3-12}环烷基或 4 到 12 元杂环烷基；所述的C_{1-6}烷基、C_{3-12}环烷基和 4 到 12 元杂环烷基各自任选地被一个或多个独立地选自卤素、-OH、-SH、-NH_2、-NHC_{1-6}烷基和-SC_{1-6}烷基的取代基取代；

R^2为氢、氘、卤素、-C_{1-6}烷基、-OH、-NH_2、-NHC_{1-6}烷基、-NHC(O)C_{1-6}烷基、-NHC(O)C_{3-12}环烷基、-NHC(O)(4 到 12 元杂环烷基)、-N(C_{1-6}烷基)C(O)C_{1-6}烷基、-N(C_{1-6}烷基)C(O)C_{3-12}环烷基或-N(C_{1-6}烷基)C(O)(4 到 12 元杂环烷基)，所述的C_{1-6}烷基、C_{3-12}环烷基和 4 到 12 元杂环烷基各自任选地被一个或多个选自卤素、-OH、-SH、-NH_2、-NHC_{1-6}烷基和-SC_{1-6}烷基的取代基取代；

R^3为氢、氘、-C_{1-6}烷基、-CH_2-NHC_{1-6}烷基、-CH_2-NHC(O)C_{1-6}烷基、-CH_2-NHC(O)C_{3-12}环烷基、-CH_2-NHC(O)(4 到 12 元杂环烷基)、-CH_2-N(C_{1-6}烷基)C(O)C_{1-6}烷基、-CH_2-N(C_{1-6}烷基)C(O)C_{3-12}环烷基或-CH_2-N(C_{1-6}烷基)C(O)(4 到 12 元杂环烷基)，所述的C_{1-6}烷基、C_{3-12}环烷基和 4 到 12 元杂环烷基各自任选地被一个或多个选自卤素、-OH、-SH、-NH_2、-NHC_{1-6}烷基和-SC_{1-6}烷基的取代基取代；

R^4为氢、氘、-C_{1-6}烷基、-C(O)C_{1-6}烷基、-C(O)C_{3-12}环烷基或-C(O)(4 到 12 元杂环烷基)，所述的C_{1-6}烷基、C_{3-12}环烷基和 4 到 12 元杂环烷基各自任选地被一个或多个选自卤素、-OH、-SH、-NH_2、-NHC_{1-6}烷基和-SC_{1-6}烷基的取代基取代；

或者R^3与R^4与其相连的原子一起形成 5-12 元杂环烷基；所述的 5-12 元杂环烷基各自任选地被一个或多个选自卤素、氧代基、-OH、-CN、-NH_2、-NHC_{1-6}烷基、-N(C_{1-6}烷基)$_2$、-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}亚烷基-OH、-C(O)C_{1-6}亚烷基-OH、-C(O)-C_{3-12}亚环烷基-OH 和-C(O)-(4 到 12 元亚杂环烷基)-OH 的取代基取代；

Y 为-OH 或-CN。

在一些实施方案中，所述的式（I）所示化合物、或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、互变异构体、多晶型物、溶剂化物、同位素标记物、代谢物或前药中的某些基团如下定义，未提及的基团同本申请任一方案所述（简称“在一些实施方案中”），其至少满足如下条件中的一种：

（1）R^1为氘、卤素、-OH、-CN、-NH_2、C_{1-6}烷基、-NH-S(O)$_2$-R^{1-2}、-C(O)R^{1-2}、C(O)-N(R^{1-1})R^{1-2}、-C_{1-6}亚烷基-N(R^{1-1})-C(O)R^{1-2}、-O-C_{3-12}环烷基、-O-(4 到 12 元亚杂环烷基)-C(O)R^{1-2}、-O-C_{3-12}亚环烷基-N(R^{1-1})-C(O)R^{1-2}、-O-C(O)-N(R^{1-1})R^{1-2}、-N(R^{1-1})-C(O)R^{1-2}、-N(R^{1-1})-C(O)-OR^{1-2}、-N(R^{1-1})-(4 到 12 元亚杂环烷基)-C(O)R^{1-2}、-N(R^{1-1})-C_{3-12}亚环烷基-N(R^{1-3})-C(O)R^{1-2}、-(4 到 12 元亚杂环烷基)-C(O)R^{1-2}、-(4 到 12 元亚杂环烷基)-N(R^{1-1})-C(O)R^{1-2}、-N(R^{1-1})C(O)C_{3-12}环烷基、(4 到 12 元亚杂环烷基)或-N(R^{1-1})C(O)(4 到 12 元杂环烷基)，所述的C_{1-6}烷基、C_{1-6}亚烷基、C_{3-12}环烷基、C_{3-12}亚环烷基、4 到 12 元亚杂环烷基和 4 到 12 元杂环烷基各自任选地被一个或多个选自卤素、-OH、-SH、-NH_2、-O-$NHCH_3$、-NHC_{1-6}烷基、-SC_{1-6}烷基、-C_{1-6}亚烷基-OH、-C_{1-6}亚烷基-SH、-C_{1-6}亚烷基-S(C_{1-6}烷基)和-C_{1-6}亚烷基

-NH_2的取代基取代；

（2）R^2为卤素、-C_{1-6}烷基、-OH、-O-C(O)-N(R^{2-1})R^{2-2}、-C(O)R^{2-2}、C(O)-N(R^{2-1})R^{2-2}、-NH_2、-NHC_{1-6}烷基、-NHC(O)C_{1-6}烷基、-N(R^{2-1})-C(O)-OR^{2-2}、-N(R^{2-1})-C(O)-N(R^{2-1})R^{2-2}、-NHC(O)C_{3-12}环烷基、-NHC(O)(4到12元杂环烷基)、-N(C_{1-6}烷基)C(O)C_{1-6}烷基、-N(C_{1-6}烷基)C(O)C_{3-12}环烷基、C(O)(4到12元杂环烷基)、-N(C_{1-6}烷基)C(O)(4到12元杂环烷基)或-NH-S(O)$_2$-R^{2-2}，所述的C_{1-6}烷基、C_{3-12}环烷基和4到12元杂环烷基各自任选地被一个或多个选自卤素、-OH、-O-NHCH_3、-SH、-NH_2、-NHC_{1-6}烷基和-SC_{1-6}烷基的取代基取代；

（3）R^3为-CH_2-NHC_{1-6}烷基、-CH_2-NHC(O)C_{1-6}烷基、-CH_2-OC(O)-N$R^{3-1}R^{3-2}$、-CH_2-NR^{3-1}C(O)NR^{3-1}-R^{3-2}、-CH_2-NR^{3-1}C(O)O-R^{3-2}、-CH_2-NHC(O)C_{3-12}环烷基、-CH_2-NHC(O)(4到12元杂环烷基)、-CH_2-NHC(O)C_{3-12}环烷基、-CH_2-N(C_{1-6}烷基)C(O)C_{1-6}烷基、-CH_2-N(C_{1-6}烷基)C(O)C_{3-12}环烷基、-CH_2-N(C_{1-6}烷基)C(O)(4到12元杂环烷基)、-CH_2NH-S(O)$_2$-R^{3-2}、-CH_2-S(O)$_2$-R^{3-2}或-C(O)R^{3-2}，所述的C_{1-6}烷基、C_{3-12}环烷基和4到12元杂环烷基各自任选地被一个或多个选自卤素、环丙基、-OH、-O-NHCH_3、-SH、-NH_2、-NHC_{1-6}烷基和-SC_{1-6}烷基的取代基取代；

（4）R^4为-C(O)C_{1-6}烷基、-C(O)C_{3-12}环烷基或-C(O)(4到12元杂环烷基)，所述的C_{1-6}烷基、C_{3-12}环烷基和4到12元杂环烷基各自任选地被一个或多个选自卤素、-OH、-SH、-NH_2、-NHC_{1-6}烷基和-SC_{1-6}烷基的取代基取代；

（5）R^3与R^4与其相连的原子一起形成5-12元杂环烷基；所述的5-12元杂环烷基各自任选地被一个或多个选自卤素、氧代基、-OH、-CN、-NH_2、-NHC_{1-6}烷基、-N(C_{1-6}烷基)$_2$、-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}亚烷基-OH、-C(O)C_{1-6}亚烷基-OH、-C(O)-C_{3-12}亚环烷基-OH和-C(O)-(4到12元亚杂环烷基)-OH的取代基取代。

在一些实施方案中，式（I）所示化合物，至少满足如下条件中的一种：

（1）R^1为氘、卤素、-OH、-CN、-NH_2、C_{1-6}烷基、-C_{1-6}亚烷基-N(R^{1-1})-C(O)R^{1-2}、-O-C_{3-12}环烷基、-O-(4到12元亚杂环烷基)-C(O)R^{1-2}、-O-C_{3-12}亚环烷基-N(R^{1-1})-C(O)R^{1-2}、-N(R^{1-1})-C(O)R^{1-2}、-N(R^{1-1})-(4到12元亚杂环烷基)-C(O)R^{1-2}、-N(R^{1-1})-C_{3-12}亚环烷基-N(R^{1-3})-C(O)R^{1-2}、-(4到12元亚杂环烷基)-C(O)R^{1-2}、-(4到12元亚杂环烷基)-N(R^{1-1})-C(O)R^{1-2}、-N(R^{1-1})C(O)C_{3-12}环烷基或-N(R^{1-1})C(O)(4到12元杂环烷基)，所述的C_{1-6}烷基、C_{1-6}亚烷基、C_{3-12}环烷基、C_{3-12}亚环烷基、4到12元亚杂环烷基和4到12元杂环烷基各自任选地被一个或多个选自卤素、-OH、-SH、-NH_2、-NHC_{1-6}烷基、-SC_{1-6}烷基、-C_{1-6}亚烷基-OH、-C_{1-6}亚烷基-SH、-C_{1-6}亚烷基-S(C_{1-6}烷基)和-C_{1-6}亚烷基-NH_2的取代基取代；

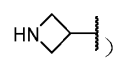
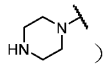
（2）R^2为氘、卤素、C_{1-6}烷基、-OH、-NH_2、-NHC_{1-6}烷基、-NHC(O)C_{1-6}烷基、-NHC(O)C_{3-12}环烷基、-NHC(O)(4到12元杂环烷基)、-N(C_{1-6}烷基)C(O)C_{1-6}烷基、-N(C_{1-6}烷基)C(O)C_{3-12}环烷基或-N(C_{1-6}烷基)C(O)(4到12元杂环烷基)，所述的C_{1-6}烷基、C_{3-12}环烷基和4到12元杂环烷基各自任选地被一个或多个选自卤素、-OH、-SH、-NH_2、-NHC_{1-6}烷基和-SC_{1-6}烷基的取代基取代；

（3）R^3为-CH_2-NHC_{1-6}烷基、-CH_2-NHC(O)C_{1-6}烷基、-CH_2-NHC(O)C_{3-12}环烷基、-CH_2-NHC(O)(4到12元杂环烷基)、-CH_2-N(C_{1-6}烷基)C(O)C_{1-6}烷基、-CH_2-N(C_{1-6}烷基)C(O)C_{3-12}环烷基或-CH_2-N(C_{1-6}

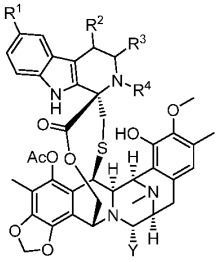
烷基)C(O)(4 到 12 元杂环烷基)，所述的 C_{1-6} 烷基、C_{3-12} 环烷基和 4 到 12 元杂环烷基各自任选地被一个或多个选自卤素、-OH、-SH、$-NH_2$、$-NHC_{1-6}$ 烷基和$-SC_{1-6}$ 烷基的取代基取代；

（4）R^4 为 C_{1-6} 烷基、$-C(O)C_{1-6}$ 烷基、$-C(O)C_{3-12}$ 环烷基或-C(O)(4 到 12 元杂环烷基)，所述的 C_{1-6} 烷基、C_{3-12} 环烷基和 4 到 12 元杂环烷基各自任选地被一个或多个选自卤素、-OH、-SH、$-NH_2$、$-NHC_{1-6}$ 烷基和$-SC_{1-6}$ 烷基的取代基取代；

（5）R^3 与 R^4 与其相连的原子一起形成 5-12 元杂环烷基；所述的 5-12 元杂环烷基各自任选地被一个或多个选自卤素、氧代基、-OH、-CN、$-NH_2$、$-NHC_{1-6}$ 烷基、$-N(C_{1-6}$ 烷基$)_2$、C_{1-6} 烷基、$-C_{1-6}$ 亚烷基-OH、$-C(O)C_{1-6}$ 亚烷基-OH、$-C(O)-C_{3-12}$ 亚环烷基-OH 和-C(O)-(4 到 12 元亚杂环烷基)-OH 的取代基取代。

在一些实施方案中，所述的 4 到 12 元亚杂环烷基和 4 到 12 元杂环烷基中的杂原子个数为一个或多个，每个杂原子独立地选自 N、O 和 S；优选地，所述的 4 到 12 元亚杂环烷基和 4 到 12 元杂环烷基为 4 到 6 元亚杂环烷基和 4 到 6 元杂环烷基；杂原子个数为一个或二个，杂原子独立地选自 N；例如，为 N 杂环丁基（  、  ）、哌啶基（  、  ）、哌嗪基（  、  ），或其二价基团。

在一些实施方案中，通式（I）所示化合物为式(IA)所示结构的化合物：



IA

其中，

R^1 为氢、卤素、-OH、$-OC_{1-6}$ 烷基；

R^2 为氢、氘；R^3 为$-CH_2-NHC_{1-6}$ 烷基、$-CH_2-NHC(O)C_{1-6}$ 烷基、$-CH_2-OC(O)-NR^{3-1}R^{3-2}$、$-CH_2-NR^{3-1}C(O)NR^{3-1}-R^{3-2}$、$-CH_2-NR^{3-1}C(O)O-R^{3-2}$、$-CH_2-NHC(O)C_{3-12}$ 环烷基、$-CH_2-NHC(O)$(4 到 12 元杂环烷基)、$-CH_2-NHC(O)C_{3-12}$ 环烷基、$-CH_2-N(C_{1-6}$ 烷基$)C(O)C_{1-6}$ 烷基、$-CH_2-N(C_{1-6}$ 烷基$)C(O)C_{3-12}$ 环烷基、$-CH_2-N(C_{1-6}$ 烷基$)C(O)$(4 到 12 元杂环烷基)、$-CH_2NH-S(O)_2-R^{3-2}$、$-CH_2-S(O)_2-R^{3-2}$ 或$-C(O)R^{3-2}$，所述的 C_{1-6} 烷基、C_{3-12} 环烷基和 4 到 12 元杂环烷基各自任选地被一个或多个选自卤素、环丙基、-OH、$-ONHCH_3$、-SH、$-NH_2$、$-NHC_{1-6}$ 烷基和$-SC_{1-6}$ 烷基的取代基取代；R^4 为氢、C_{1-6} 烷基；

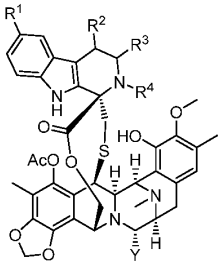
或者，R^2 为氢、氘；R^3 与 R^4 与其相连的原子一起形成 5-12 元杂环烷基；所述的 5-12 元杂环烷基各自任选地被一个或多个选自$-C(O)C_{1-6}$ 亚烷基-OH；

或者，R^2 为卤素、$-C_{1-6}$ 烷基、-OH、$-O-C(O)-N(R^{2-1})R^{2-2}$、$-C(O)R^{2-2}$、$C(O)-N(R^{2-1})R^{2-2}$、$-NH_2$、$-NHC_{1-6}$ 烷基、$-NHC(O)C_{1-6}$ 烷基、$-N(R^{2-1})-C(O)-OR^{2-2}$、$-N(R^{2-1})-C(O)-N(R^{2-1})R^{2-2}$、$-NHC(O)C_{3-12}$ 环烷基、

-NHC(O)(4 到 12 元杂环烷基)、-N(C_{1-6}烷基)C(O)C_{1-6}烷基、-N(C_{1-6}烷基)C(O)C_{3-12}环烷基、C(O)(4 到 12 元杂环烷基)、-N(C_{1-6}烷基)C(O)(4 到 12 元杂环烷基)或-NH-S$(O)_2$-R^{2-2}，所述的 C_{1-6}烷基、C_{3-12}环烷基和 4 到 12 元杂环烷基各自任选地被一个或多个选自卤素、-OH、-O-$NHCH_3$、-SH、-NH_2、-NHC_{1-6}烷基和-SC_{1-6}烷基的取代基取代；R^3为氢、氘；R^4为氢、C_{1-6}烷基；

Y 为-OH 或-CN。

在一些实施方案中，通式（I）所示化合物为式(Ia)所示结构的化合物：



Ia

其中，

R^1为氢、氘、卤素、-OH、-CN、-NH_2、C_{1-6}烷基、卤代 C_{1-6}烷基、-OC_{1-6}烷基、-O-卤代 C_{1-6}烷基、-NHC_{1-6}烷基、-O-卤代 C_{1-6}烷基或-NH-卤代 C_{1-6}烷基；

R^2为氢、氘、卤素、C_{1-6}烷基、-OH、-NH_2、-NHC_{1-6}烷基、-NHC(O)C_{1-6}烷基、-NHC(O)C_{3-12}环烷基、-NHC(O)(4 到 12 元杂环烷基)、-N(C_{1-6}烷基)C(O)C_{1-6}烷基、-N(C_{1-6}烷基)C(O)C_{3-12}环烷基或-N(C_{1-6}烷基)C(O)(4 到 12 元杂环烷基)，所述的 C_{1-6}烷基、C_{3-12}环烷基或 4 到 12 元杂环烷基各自任选地被一个或多个选自卤素、-OH、-SH、-NH_2、-NHC_{1-6}烷基和-SC_{1-6}烷基的取代基取代；

R^3为 H 或-CH_2-$NR^{3a}R^{3b}$；

R^{3a}为氢或 C_{1-6}烷基；所述的 C_{1-6}烷基任选地被一个或多个选自卤素、-OH、-SH、-NH_2、-NHC_{1-6}烷基和-SC_{1-6}烷基的取代基取代；

R^{3b}为-C(O)C_{1-6}烷基、-C(O)C_{3-12}环烷基或-C(O)(4 到 12 元杂环烷基)，所述的 C_{1-6}烷基、C_{3-12}环烷基或 4 到 12 元杂环烷基各自任选地被一个或多个选自卤素、-OH、-SH、-NH_2、-NHC_{1-6}烷基和-SC_{1-6}烷基的取代基取代；

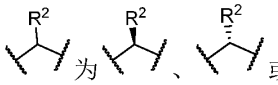
R^4为氢、氘、C_{1-6}烷基、-C(O)C_{1-6}烷基、-C(O)C_{3-12}环烷基或-C(O)(4 到 12 元杂环烷基)，所述的 C_{1-6}烷基、C_{3-12}环烷基或 4 到 12 元杂环烷基各自任选地被一个或多个选自卤素、-OH、-SH、-NH_2、-NHC_{1-6}烷基和-SC_{1-6}烷基的取代基取代；

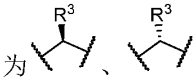
或者 R^3与 R^4与其相连的原子一起形成 5-12 元杂环烷基；所述的 5-12 元杂环烷基各自任选地被一个或多个选自卤素、氧代基、-OH、-CN、-NH_2、-NHC_{1-6}烷基、-N(C_{1-6}烷基)$_2$、-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}亚烷基-OH、-C(O)C_{1-6}亚烷基-OH、-C(O)-C_{3-12}亚环烷基-OH 和-C(O)-(4 到 12 元亚杂环烷基)-OH 的取代基取代；

Y 选自-OH 或-CN；

前提是，R^2和 R^3不能同时为 H。

在一些实施方案中，R^2 和 R^3 中的一个为 H，另一个不为 H。

在一些实施方案中，式(I)、式(Ia)所示结构的化合物，其中，  为、或其组合。

在一些实施方案中，式(I)、式(Ia)所示结构的化合物，其中，  为  、或其组合。

在一些实施方案中，式(I)、式(Ia)所示结构的化合物，其中，R^1 为氢、卤素、-OH、-CN、-NH_2、-CH_3、-OCH_3 或-$NHCH_3$。

在一些实施方案中，式(I)、式(Ia)所示结构的化合物，其中，R^1 为氢、氘、-F、-Cl、-OH、-CH_3、-OCH_3、-NH_2 或-$NHCH_3$。

在一些实施方案中，R^1 为氢、氘、卤素、-OH、-CN、-CH_3 或-$NHCH_3$。

在一些实施方案中，式(I)、式(Ia)所示结构的化合物，其中，R^1 为氢。

在一些实施方案中，式(I)所示结构的化合物，其中，R^1 为-OH。

在一些实施方案中，式(I)所示结构的化合物，其中，R^1 为-$OC_{1\text{-}6}$ 烷基；优选地-OCH_3。

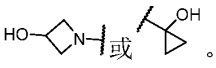
在一些实施方案中，式(I)所示结构的化合物，其中，R^1 为 F。

在一些实施方案中，式(I)所示结构的化合物，其中，R^2 为 H。

在一些实施方案中，式(I)、式(Ia)所示结构的化合物，其中，$R^{2\text{-}1}$ 为氢或 $C_{1\text{-}3}$ 烷基。

在一些实施方案中，式(I)、式(Ia)所示结构的化合物，其中，$R^{2\text{-}1}$ 为 H、CH_3。

在一些实施方案中，式(I)、式(Ia)所示结构的化合物，其中，$R^{2\text{-}2}$ 为 $C_{1\text{-}6}$ 烷基、$C_{3\text{-}12}$ 环烷基或 4 到 12 元杂环烷基；所述的 $C_{1\text{-}6}$ 烷基、$C_{3\text{-}12}$ 环烷基、4 到 12 元杂环烷基；任选地被一个或多个独立地选自卤素、-OH 的取代基取代；例如-OH 取代。

在一些实施方案中，式(I)、式(Ia)所示结构的化合物，其中，$R^{2\text{-}2}$ 为-CH_2OH、-CH_2CH_2OH、-$CH(OH)CH_3$、-$CH_2ONH(CH_3)$、  或。

在一些实施方案中，式(I)、式(Ia)所示结构的化合物，其中，R^2 为-OH、-NH_2、$C_{1\text{-}6}$ 烷基、-$NHC_{1\text{-}6}$ 烷基、-$NHC(O)C_{1\text{-}6}$ 烷基、-$N(C_{1\text{-}6}$ 烷基$)C(O)C_{1\text{-}6}$ 烷基或-$N(C_{1\text{-}6}$ 烷基$)C(O)C_{3\text{-}12}$ 环烷基，所述的 $C_{1\text{-}6}$ 烷基、$C_{3\text{-}12}$ 环烷基或 4 到 12 元杂环烷基各自任选地被一个或多个选自-OH、-SH、-NH_2、-$NHCH_3$ 和-SCH_3 的取代基取代。

在一些实施方案中，式(I)、式(Ia)所示结构的化合物，其中，R^2 为-OH、-NH_2、$C_{1\text{-}6}$ 烷基、-$NHC(O)C_{1\text{-}6}$ 烷基或-$N(C_{1\text{-}6}$ 烷基$)C(O)C_{1\text{-}6}$ 烷基，所述的 $C_{1\text{-}6}$ 烷基各自任选地被一个或多个选自-OH、-SH、-NH_2、-$NHCH_3$ 和-SCH_3 的取代基取代。

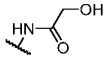
在一些实施方案中，式(I)、式(Ia)所示结构的化合物，其中，R^2 为-OH、-NH_2、-$C_{1\text{-}6}$ 亚烷基-OH、-$NHC(O)C_{1\text{-}6}$ 亚烷基-OH 或-$N(C_{1\text{-}6}$ 烷基$)C(O)C_{1\text{-}6}$ 亚烷基-OH。

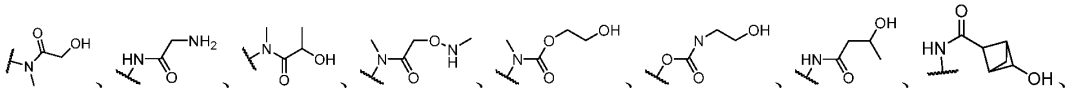
在一些实施方案中，式(I)、式(Ia)所示结构的化合物，其中，R^2 为-$NHC(O)C_{1\text{-}6}$ 亚烷基-NH_2 或-$N(C_{1\text{-}6}$ 烷基$)C(O)C_{1\text{-}6}$ 亚烷基-NH_2。

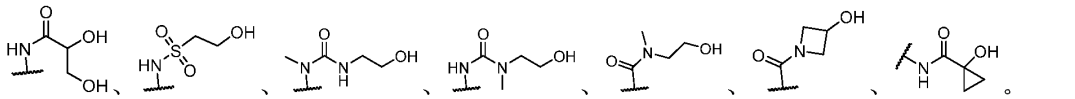
在一些实施方案中，式(I)、式(Ia)所示结构的化合物，其中，R^2 为-$NHC(O)C_{1\text{-}3}$ 亚烷基-NH_2 或-$N(C_{1\text{-}}$

$_{6}$烷基)C(O)C_{1-3}亚烷基-NH_2。在一些实施方案中，式(I)、式(Ia)所示结构的化合物，其中，R^2为-O-C(O)-$N(R^{2-1})R^{2-2}$、-$C(O)R^{2-2}$、-$NHC(O)C_{3-12}$环烷基、C(O)(4 到 12 元杂环烷基)、$C(O)-N(R^{2-1})R^{2-2}$、-$N(R^{2-1})$-$C(O)-OR^{2-2}$、-$N(R^{2-1})$-$C(O)-N(R^{2-1})R^{2-2}$或-$NH-S(O)_2-R^{2-2}$。

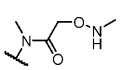
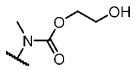
在一些实施方案中，式(I)、式(Ia)所示结构的化合物，其中，R^2为NH_2、OH、-C_{1-6}烷基、-$NHC(O)C_{1-6}$烷基、-$N(C_{1-6}$烷基)$C(O)C_{1-6}$烷基、-$N(R^{2-1})$-$C(O)-OR^{2-2}$、-O-$C(O)-N(R^{2-1})R^{2-2}$、-$N(R^{2-1})$-$C(O)-N(R^{2-1})R^{2-2}$、-$NHC(O)C_{3-12}$环烷基、C(O)(4 到 12 元杂环烷基)、$C(O)-N(R^{2-1})R^{2-2}$、-$NH-S(O)_2-R^{2-2}$。

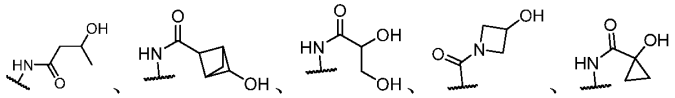
在一些实施方案中，式(I)、式(Ia)所示结构的化合物，其中，R^2为NH_2、OH、CH_2OH、  、



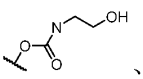
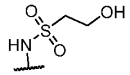


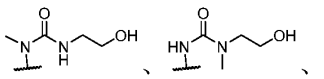
。

在一些实施方案中，式(I)、式(Ia)所示结构的化合物，其中，R^2为  、  、



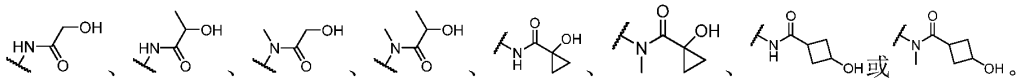
。

在一些实施方案中，式(I)、式(Ia)所示结构的化合物，其中，R^2为  、  、



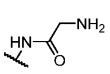
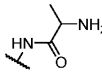
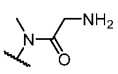
。

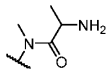
在一些实施方案中，式(I)、式(Ia)所示结构的化合物，其中，R^2为-OH、-NH_2、-$NHCH_3$、-CH_2OH、



或

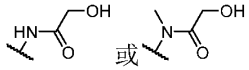
。

在一些实施方案中，式(I)、式(Ia)所示结构的化合物，其中，R^2为  、  、  、



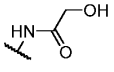
。

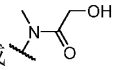
在一些实施方案中，式(I)、式(Ia)所示结构的化合物，其中，R^2为-OH、-NH_2、-$NHCH_3$、-CH_2OH、

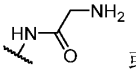
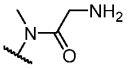


或

。

在一些实施方案中，式(I)、式(Ia)所示结构的化合物，其中，R^2为-OH、-NH_2、-CH_2OH、 

或  。

在一些实施方案中，式(I)、式(Ia)所示结构的化合物，其中，R^2为  或  。

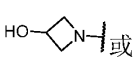
在一些实施方案中，式(I)、式(Ia)所示结构的化合物，其中，R^3为H。

在一些实施方案中，式(I)、式(Ia)所示结构的化合物，其中，R^{3-1}为氢或C_{1-3}烷基。

在一些实施方案中，式(I)、式(Ia)所示结构的化合物，其中，R^{3-1}为氢或-CH_3。

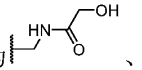
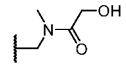
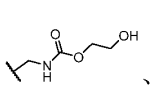
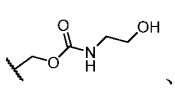
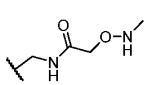
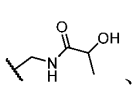
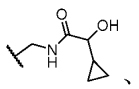
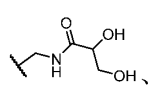
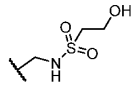
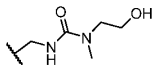
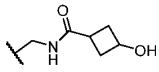
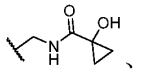
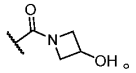
在一些实施方案中，式(I)、式(Ia)所示结构的化合物，其中，R^{3-2}为C_{1-6}烷基；所述的C_{1-6}烷基任选地被一个或多个独立地选自卤素、-OH的取代基取代；例如-OH取代。

在一些实施方案中，式(I)、式(Ia)所示结构的化合物，其中，R^{3-2}为  、  。

在一些实施方案中，式(I)、式(Ib)所示结构的化合物，其中，R^{3-2}为-CH_2OH、-CH_2CH_2OH、-$CH(OH)CH_3$、-CH_2O-$NHCH_3$、-$CH_2ONH(CH_3)$、  或  。

在一些实施方案中，式(I)、式(Ib)所示结构的化合物，其中，R^{3-2}为-CH_2OH、-CH_2CH_2OH、-$CH(OH)CH_3$、-$CH_2ONH(CH_3)$或  。

在一些实施方案中，式(I)、式(Ia)所示结构的化合物，其中，R^3为-$C(O)R^{3-2}$、-CH_2-$NHC(O)C_{1-6}$烷基、-CH_2-$N(C_{1-6}$烷基$)C(O)C_{1-6}$烷基、-CH_2NH-$S(O)_2$-R^{3-2}、-CH_2-$NR^{3-1}C(O)O$-R^{3-2}、-CH_2-$OC(O)$-$NR^{3-1}R^{3-2}$、-CH_2-$NR^{3-1}C(O)NR^{3-1}$-R^{3-2}、-CH_2-$NHC(O)C_{3-12}$环烷基；所述的C_{1-6}烷基、C_{3-12}环烷基和4到12元杂环烷基各自任选地被一个或多个选自环丙基、-OH、-O-$NHCH_3$的取代基取代。

在一些实施方案中，式(I)、式(Ia)所示结构的化合物，其中，R^3为  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  。

在一些实施方案中，式(I)、式(Ia)所示结构的化合物，其中，R^{3a}为氢或C_{1-3}烷基。

在一些实施方案中，式(I)、式(Ia)所示结构的化合物，其中，R^{3a}为氢或-CH_3。

在一些实施方案中，式(I)、式(Ia)所示结构的化合物，其中，

R^{3b}为-$C(O)C_{1-6}$烷基或-$C(O)C_{3-6}$环烷基，所述的C_{1-6}烷基或C_{3-6}环烷基各自任选地被一个或多个选自-OH、-SH、-NH_2、-$NHCH_3$和-SCH_3的取代基取代。

在一些实施方案中，式(I)、式(Ia)所示结构的化合物，其中，

R^{3b}为-$C(O)C_{1-6}$亚烷基-OH。

在一些实施方案中，式(I)、式(Ia)所示结构的化合物，其中，R^{3b} 为  、  、  或  。

在一些实施方案中，式(I)、式(Ia)所示结构的化合物，其中，R^{3b} 为  。

在一些实施方案中，式(I)、式(Ia)所示结构的化合物，其中，$-CH_2-NR^{3a}R^{3b}$ 为  、  。

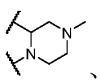
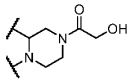
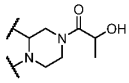
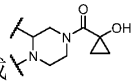
在一些实施方案中，式(I)、式(Ia)所示结构的化合物，其中，R^4 为氢、氘、$-C_{1-6}$ 烷基或$-C(O)C_{1-6}$ 亚烷基-OH。

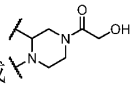
在一些实施方案中，式(I)、式(Ia)所示结构的化合物，其中，R^4 为氢或  。

在一些实施方案中，式(I)、式(Ia)所示结构的化合物，其中，R^4 为氢。

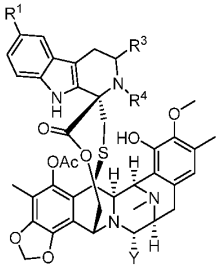
在一些实施方案中，式(Ia)所示结构的化合物，其中，R^3 与 R^4 与其相连的原子一起形成 5 到 6 元杂环烷基，所述的 5 到 6 元杂环烷基各自任选地被一个或多个选自卤素、氧代基、-OH、-CN、$-NH_2$、$-NHC_{1-6}$ 烷基、$-N(C_{1-6}$ 烷基$)_2$、$-C_{1-6}$ 烷基、$-C_{1-6}$ 烷基-OH、$-C(O)C_{1-6}$ 亚烷基-OH、$-C(O)-C_{3-12}$ 亚环烷基-OH、-C(O)-(4 到 12 元亚杂环烷基)-OH 取代基取代。

在一些实施方案中，式(I)、式(Ia)所示结构的化合物，其中，R^3 与 R^4 与其相连的原子一起形成哌嗪基，所述的哌嗪基各自任选地被一个或多个选自卤素、氧代基、-OH、-CN、$-NH_2$、$-NHC_{1-6}$ 烷基、$-N(C_{1-6}$ 烷基$)_2$、$-C_{1-6}$ 烷基、$-C_{1-6}$ 烷基-OH、$-C(O)C_{1-6}$ 亚烷基-OH、$-C(O)-C_{3-12}$ 亚环烷基-OH、-C(O)-(4 到 12 元亚杂环烷基)-OH 取代基取代。

在一些实施方案中，式(I)、式(Ia)所示结构的化合物，其中，R^3 与 R^4 与其相连的原子一起形成  、  、  、  或  。

在一些实施方案中，式(I)、式(Ia)所示结构的化合物，其中，R^3 与 R^4 与其相连的原子一起形成  或  。

在一些实施方案中，式(I)、式(IA)所示结构的化合物为式(IA-1)所示结构的化合物，



IA-1

其中，

R^1为氢、卤素、-OH、-OC_{1-6}烷基；

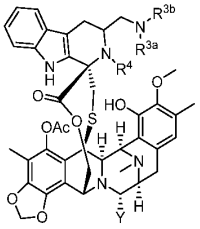
R^3为-CH_2-NHC_{1-6}烷基、-CH_2-NHC(O)C_{1-6}烷基、-CH_2-OC(O)-$NR^{3-1}R^{3-2}$、-CH_2-NR^{3-1}C(O)NR^{3-1}-R^{3-2}、-CH_2-NR^{3-1}C(O)O-R^{3-2}、-CH_2-NHC(O)C_{3-12}环烷基、-CH_2-NHC(O)(4到12元杂环烷基)、-CH_2-NHC(O)C_{3-12}环烷基、-CH_2-N(C_{1-6}烷基)C(O)C_{1-6}烷基、-CH_2-N(C_{1-6}烷基)C(O)C_{3-12}环烷基、-CH_2-N(C_{1-6}烷基)C(O)(4到12元杂环烷基)、-CH_2NH-$S(O)_2$-R^{3-2}、-CH_2-$S(O)_2$-R^{3-2}或-C(O)R^{3-2}，所述的C_{1-6}烷基、C_{3-12}环烷基和4到12元杂环烷基各自任选地被一个或多个选自卤素、环丙基、-OH、-O-$NHCH_3$、-SH、-NH_2、-NHC_{1-6}烷基和-SC_{1-6}烷基的取代基取代；

R^4为氢、C_{1-6}烷基；

或者R^3与R^4与其相连的原子一起形成5-12元杂环烷基；所述的5-12元杂环烷基各自任选地被一个或多个选自-C(O)C_{1-6}亚烷基-OH；

Y为-OH或-CN。

在一些实施方案中，式(I)、式(Ia)所示结构的化合物为式(Ia-1)所示结构的化合物，



Ia-1

其中，

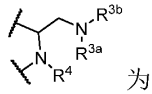
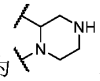
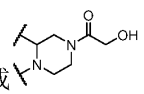
Y、R^{3a}、R^{3b}和R^4定义如本发明式(I)、式(Ia)任一项所述。

在一些实施方案中，式(I)、式(Ia)、式(Ia-1)所示结构的化合物，其中，

R^{3a}为氢或-CH_3；

R^{3b}为-C(O)C_{1-6}亚烷基-OH；

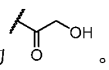
R^4为氢；

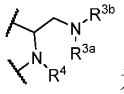
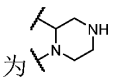
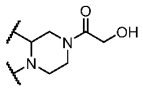
或者，  为  或  ；

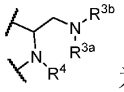
Y为-OH或-CN。

在一些实施方案中，式(I)、式(Ia)、式(Ia-1)所示结构的化合物，其中，R^{3a}为-CH_3。

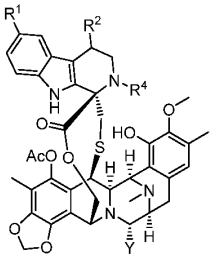
在一些实施方案中，式(I)、式(Ia)、式(Ia-1)所示结构的化合物，其中，R^{3b}为-C(O)C_{1-3}亚烷基-OH。

在一些实施方案中，式(I)、式(Ia)、式(Ia-1)所示结构的化合物，其中，R^{3b}为  。

在一些实施方案中，式(I)、式(Ia)、式(Ia-1)所示结构的化合物，其中，  为  或  。

在一些实施方案中，式(I)、式(Ia)、式(Ia-1)所示结构的化合物，其中，  为  。

在一些实施方案中，式(I)所示化合物为式(IA-2)所示结构的化合物：



IA-2

其中，

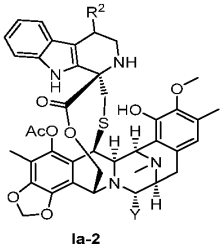
R^1 为氢、卤素、-OH、-OC_{1-6} 烷基；

R^2 为卤素、-C_{1-6} 烷基、-OH、-O-C(O)-N(R^{2-1})R^{2-2}、-C(O)R^{2-2}、C(O)-N(R^{2-1})R^{2-2}、-NH_2、-NHC_{1-6} 烷基、-NHC(O)C_{1-6} 烷基、-N(R^{2-1})-C(O)-OR^{2-2}、-N(R^{2-1})-C(O)-N(R^{2-1})R^{2-2}、-NHC(O)C_{3-12} 环烷基、-NHC(O)(4 到 12 元杂环烷基)、-N(C_{1-6} 烷基)C(O)C_{1-6} 烷基、-N(C_{1-6} 烷基)C(O)C_{3-12} 环烷基、C(O)(4 到 12 元杂环烷基)、-N(C_{1-6} 烷基)C(O)(4 到 12 元杂环烷基)或-NH-S$(O)_2$-R^{2-2}，所述的 C_{1-6} 烷基、C_{3-12} 环烷基和 4 到 12 元杂环烷基各自任选地被一个或多个选自卤素、-OH、-O-$NHCH_3$、-SH、-NH_2、-NHC_{1-6} 烷基和-SC_{1-6} 烷基的取代基取代；

R^4 为氢、C_{1-6} 烷基；

Y 为-OH 或-CN。

在一些实施方案中，式(I)、式(Ia)所示化合物为式(Ia-2)所示结构的化合物：



Ia-2

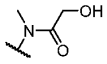
其中，Y 和 R^2 定义如本发明式(Ia)任一项所述。

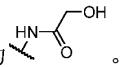
在一些实施方案中，式(I)、式(Ia)、式(Ia-2)所示结构的化合物，其中，R^2 为-OH、-NH_2、-C_{1-6} 亚

烷基-OH、-NHC(O)C_{1-6}亚烷基-OH或-N(C_{1-6}烷基)C(O)C_{1-6}亚烷基-OH。

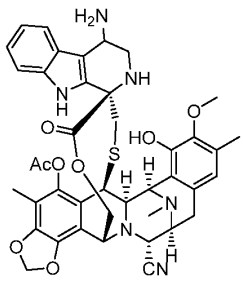
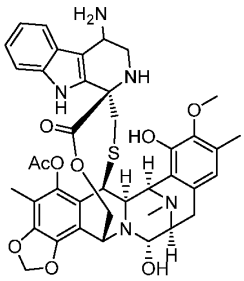
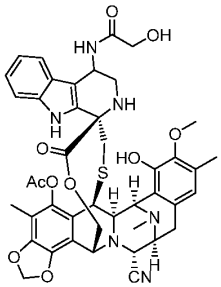
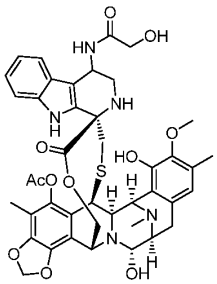
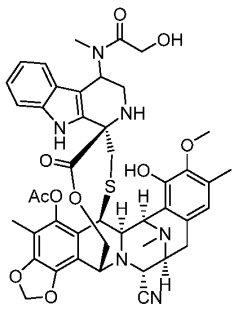
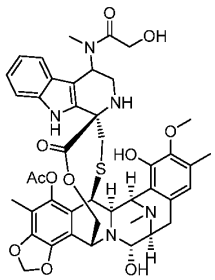
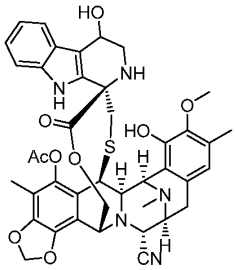
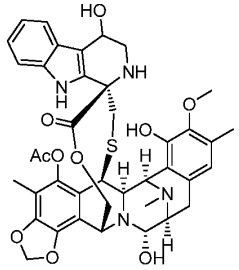
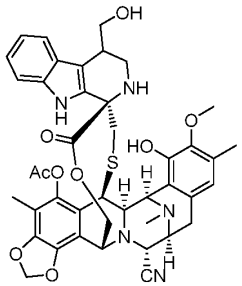
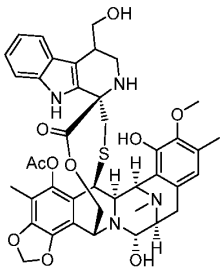
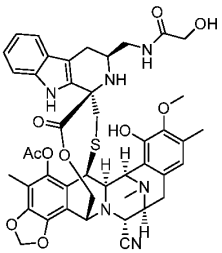
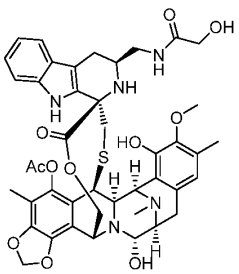
在一些实施方案中，式(I)、式(Ia)、式(Ia-2)所示结构的化合物，其中，R^2为-NHC(O)C_{1-6}亚烷基-NH_2或-N(C_{1-6}烷基)C(O)C_{1-6}亚烷基-NH_2；优选地，R^2为-NHC(O)C_{1-3}亚烷基-NH_2或-N(C_{1-3}烷基)C(O)C_{1-3}亚烷基-NH_2。

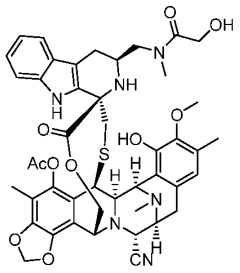
在一些实施方案中，式(I)、式(Ia)、式(Ia-2)所示结构的化合物，其中，R^2为-OH、-NH_2、-C_{1-3}亚烷基-OH、-NHC(O)C_{1-3}亚烷基-OH或-N(C_{1-3}烷基)C(O)C_{1-3}亚烷基-OH。

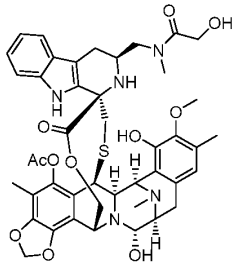
在一些实施方案中，式(I)、式(Ia)、式(Ia-2)所示结构的化合物，其中，R^2为-NH_2、-CH_2OH或  。

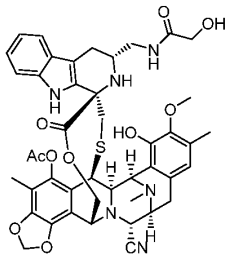
在一些实施方案中，式(I)、式(Ia)、式(Ia-2)所示结构的化合物，其中，R^2为  。

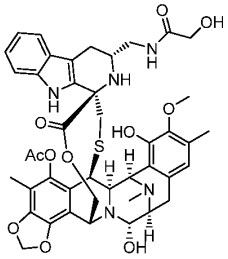
在一些实施方案中，本发明式(I)、式(Ia)的化合物为：

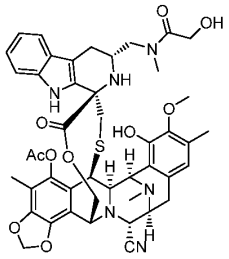

13、

14、

15、

16、

17、

18、

19、

20、

21、

22、

23、

24、

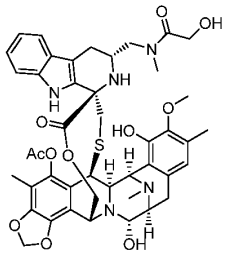

25

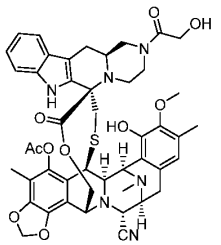

26

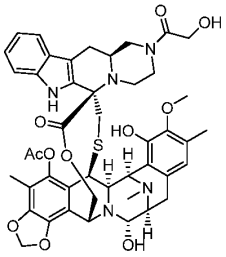

27

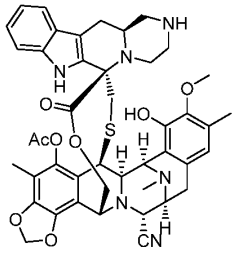

28

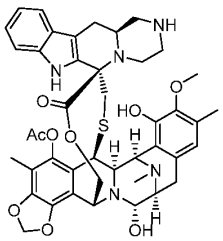

29

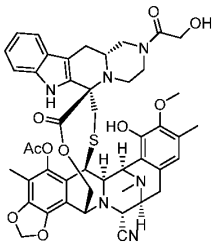

30

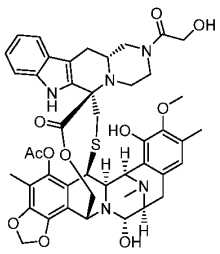

31

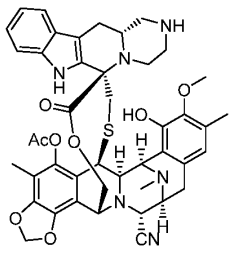

32

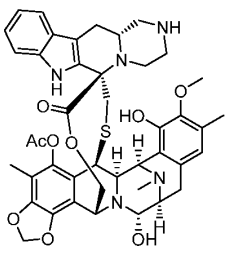

33

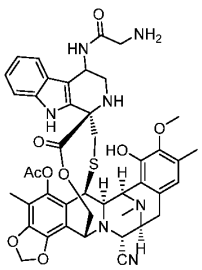

34

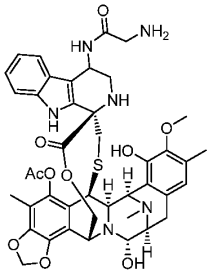

35

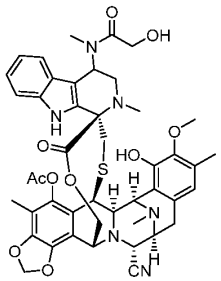

36

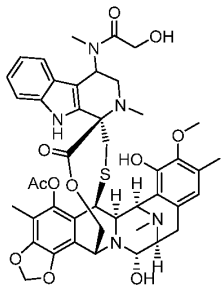

37

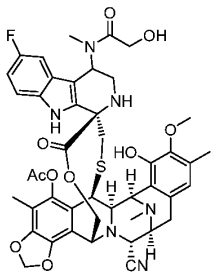

38

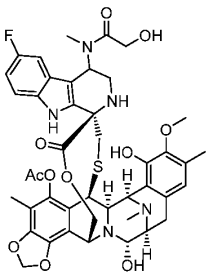

39

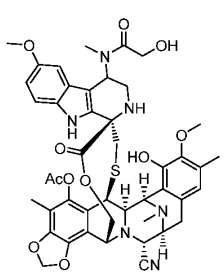

40

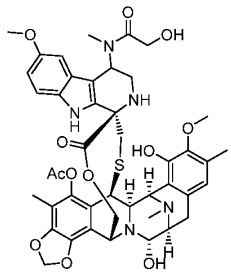

45

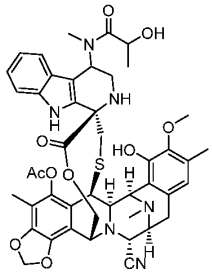

46

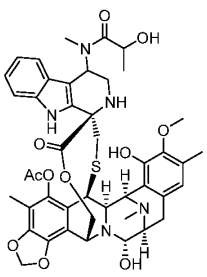

47

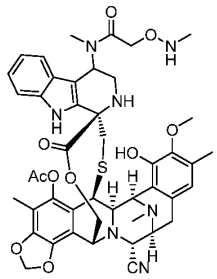

48

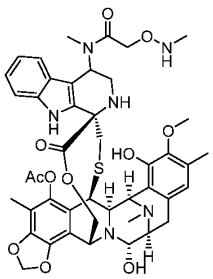

49

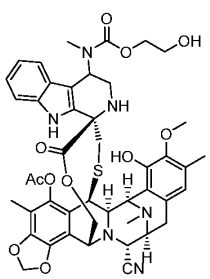

50

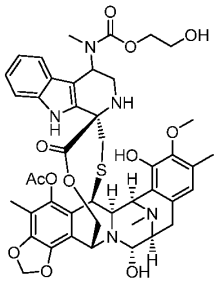

51

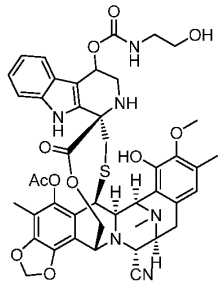

52

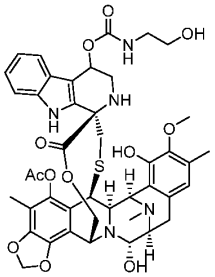

53

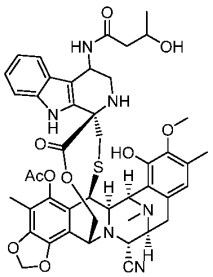

54

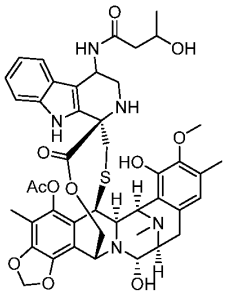

55

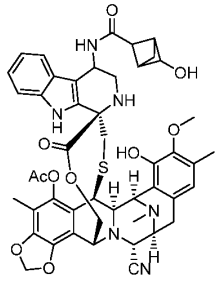

56

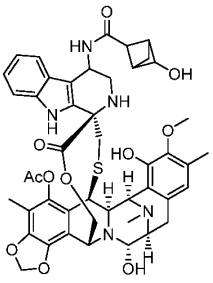

57

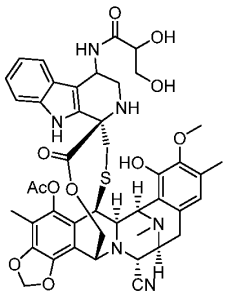

58

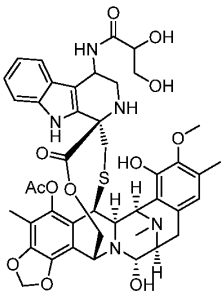

59

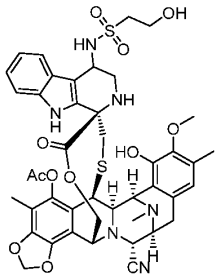

60


61

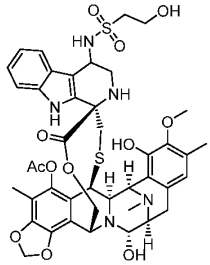

62


63

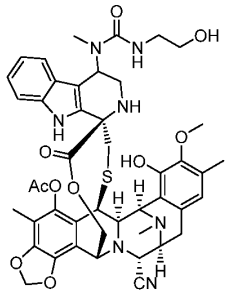

64



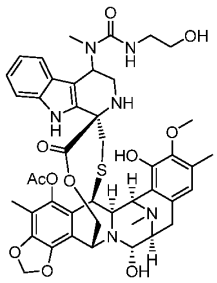
65



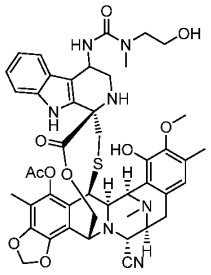
66



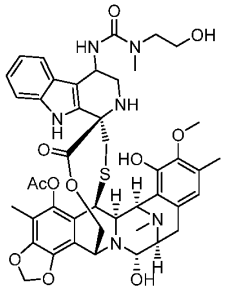
67



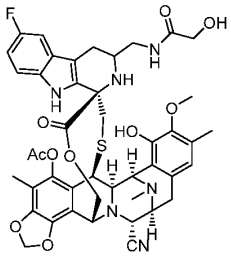
68



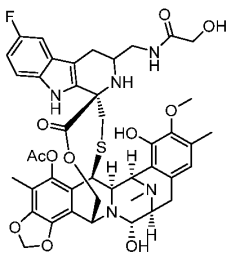
69



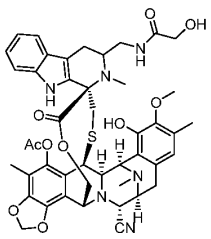
70



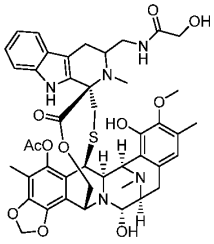
81



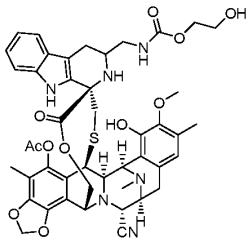
82



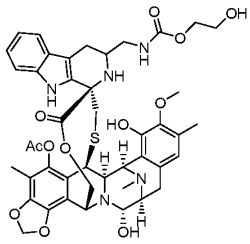
83



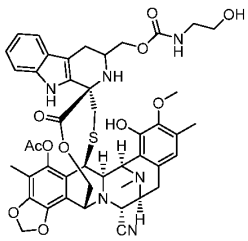
84



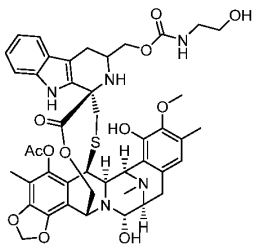
85



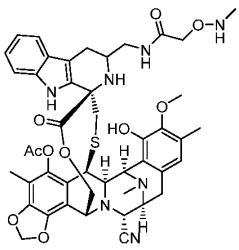
86



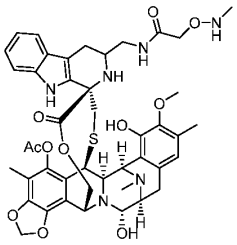
87



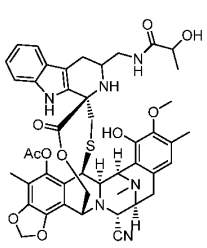
88

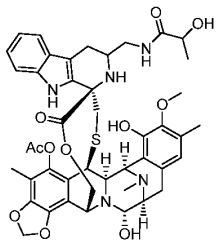


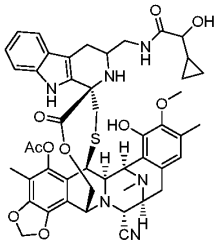
89

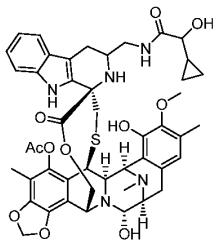


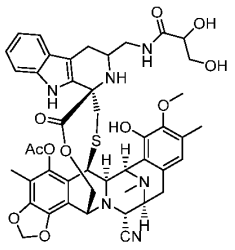
90

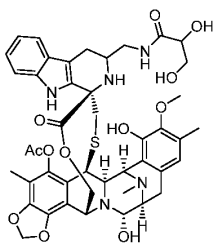

91

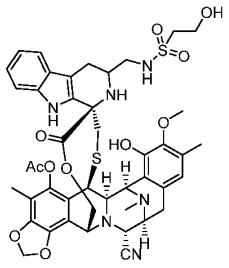

92

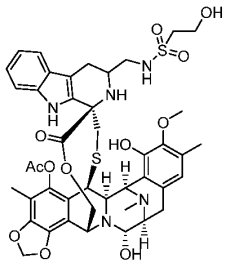

93

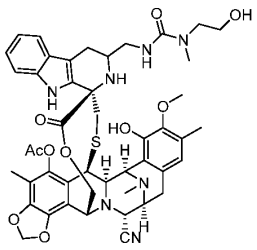

94

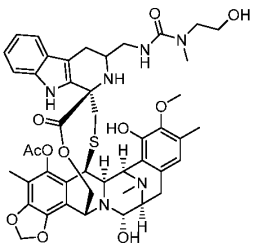

95

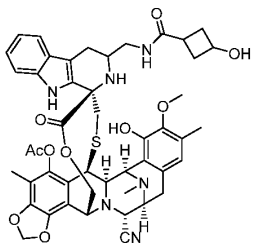

96

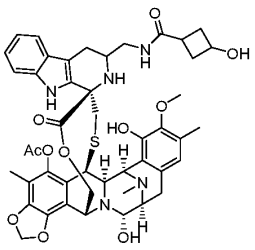

97

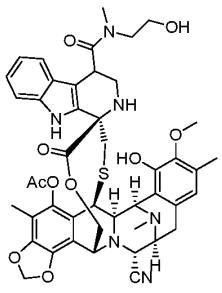

98

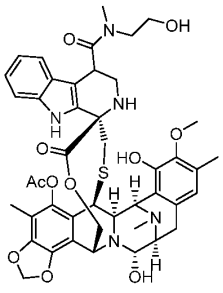

99

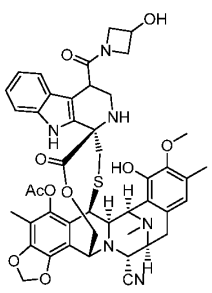

100

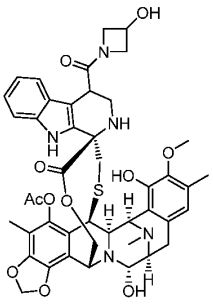

101

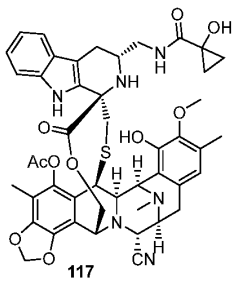

102

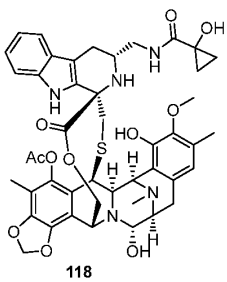

107

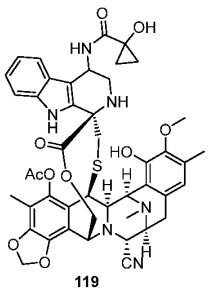

108

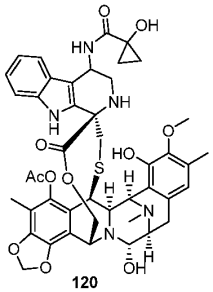

109

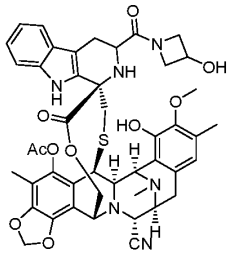
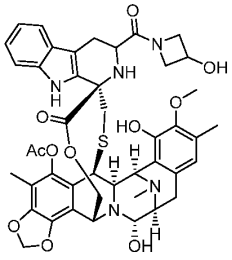
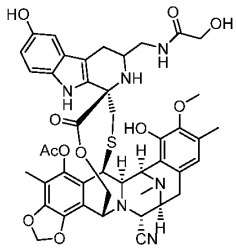
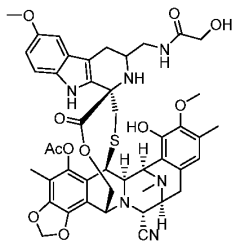
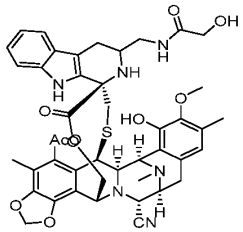

110


117

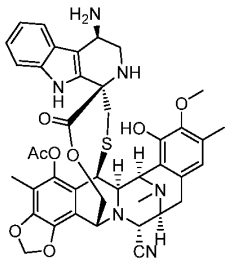
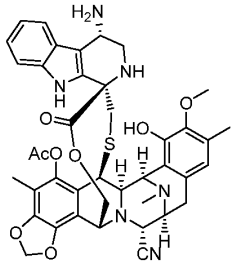
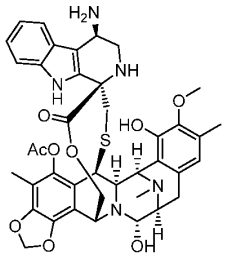
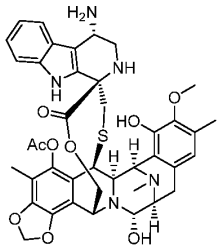
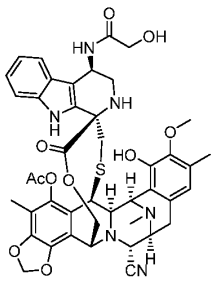
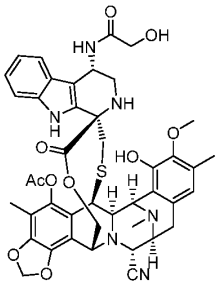
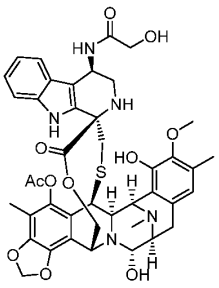
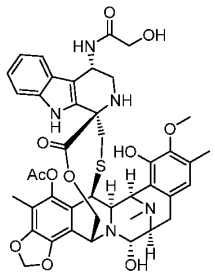

118

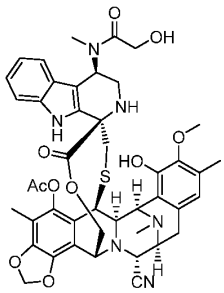

119


120

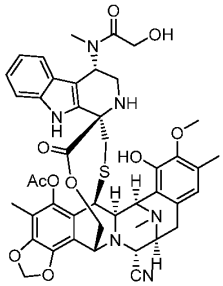

121、

122、

124、

125或

126。

在一些实施方案中，本发明式(Ia)的化合物为：

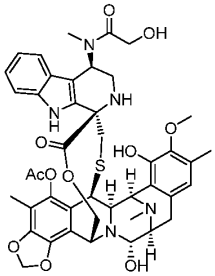

13R、

13S、

14R、

14S、

15R、

15S、

16R、

16S、



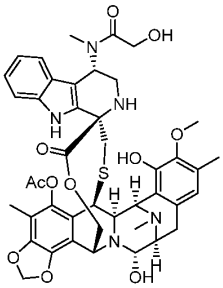
17R



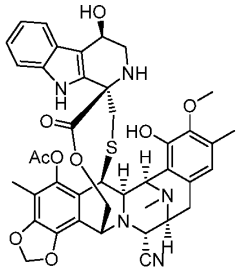
17S



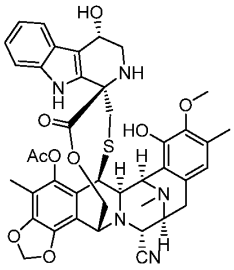
18R



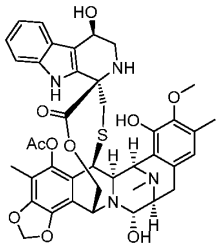
18S



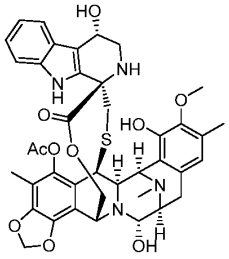
19R



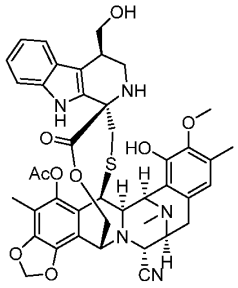
19S



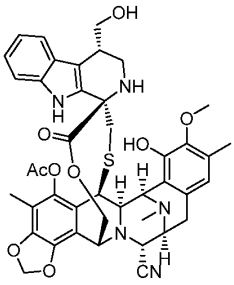
20R



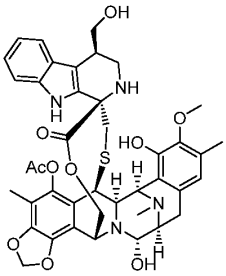
20S



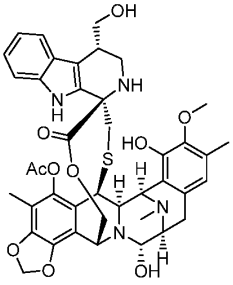
21R



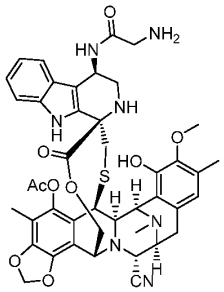
21S



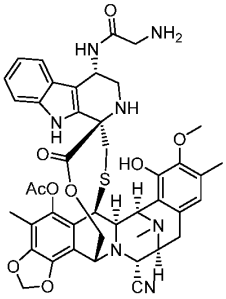
22R



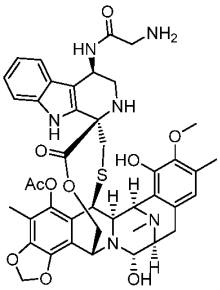
22S



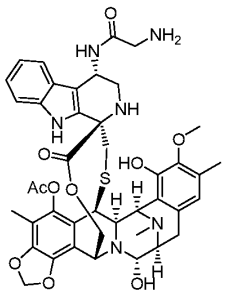
39R



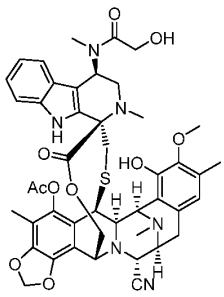
39S

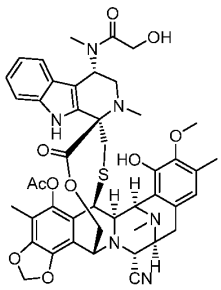


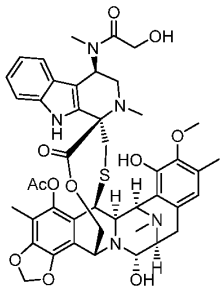
40R

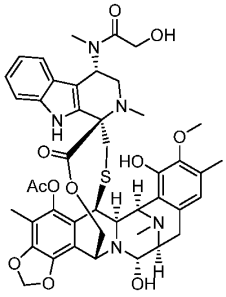


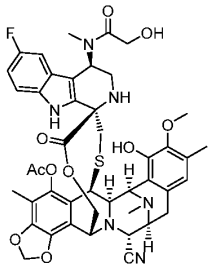
40S

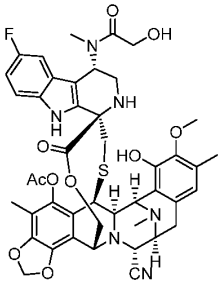

45R、

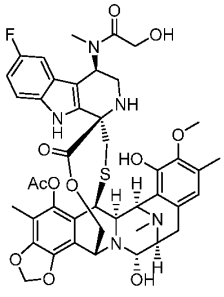

45S、

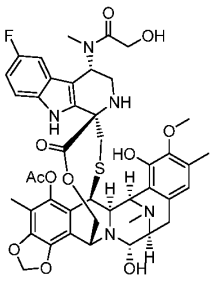

46R、

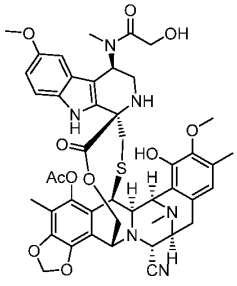

46S、

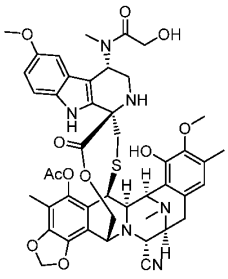

47R、

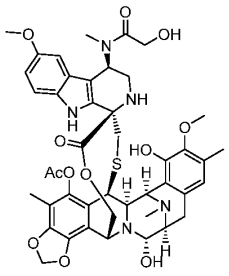

47S、

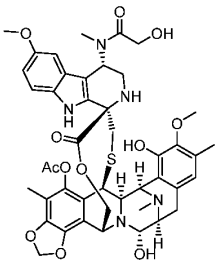

48R、

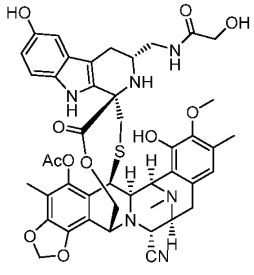

48S、

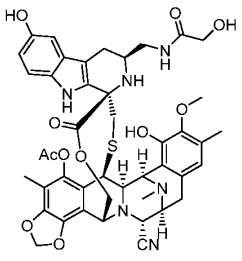

49R、

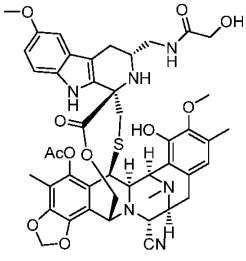

49S、

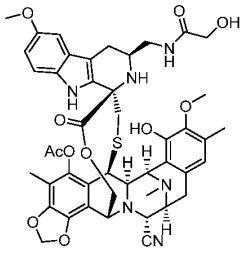

50R、


50S、

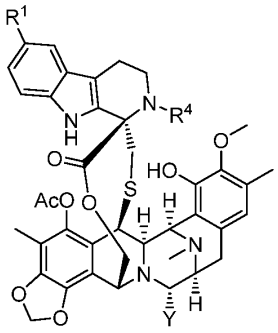

124S、


124R、


125S 或


125R。

在一些实施方案中，通式（I）所示化合物为式(IB)所示结构的化合物：



IB

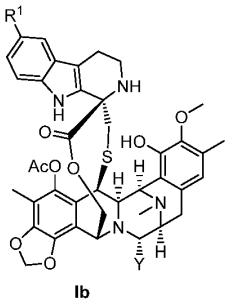
其中，

R^1 为-OH、-CN、-NH_2、C_{1-6} 烷基、-NH-$S(O)_2$-R^{1-2}、-$C(O)R^{1-2}$、$C(O)$-$N(R^{1-1})R^{1-2}$、-C_{1-6} 亚烷基-$N(R^{1-1})$-$C(O)R^{1-2}$、-O-C_{3-12} 环烷基、-O-(4 到 12 元亚杂环烷基)-$C(O)R^{1-2}$、-O-C_{3-12} 亚环烷基-$N(R^{1-1})$-$C(O)R^{1-2}$、-O-$C(O)$-$N(R^{1-1})R^{1-2}$、-$N(R^{1-1})$-$C(O)R^{1-2}$、-$N(R^{1-1})$-$C(O)$-OR^{1-2}、-$N(R^{1-1})$-(4 到 12 元亚杂环烷基)-$C(O)R^{1-2}$、-$N(R^{1-1})$-C_{3-12} 亚环烷基-$N(R^{1-3})$-$C(O)R^{1-2}$、-(4 到 12 元亚杂环烷基)-$C(O)R^{1-2}$、-(4 到 12 元亚杂环烷基)-$N(R^{1-1})$-$C(O)R^{1-2}$、-$N(R^{1-1})C(O)C_{3-12}$ 环烷基、(4 到 12 元亚杂环烷基)或-$N(R^{1-1})C(O)$(4 到 12 元杂环烷基)，所述的 C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 亚烷基、C_{3-12} 环烷基、C_{3-12} 亚环烷基、4 到 12 元亚杂环烷基和 4 到 12 元杂环烷基各自任选地被一个或多个选自卤素、-OH、-SH、-NH_2、-O-$NHCH_3$、-NHC_{1-6} 烷基、-SC_{1-6} 烷基、-C_{1-6} 亚烷基-OH、-C_{1-6} 亚烷基-SH、-C_{1-6} 亚烷基-S(C_{1-6} 烷基)和-C_{1-6} 亚烷基-NH_2 的取代基取代；

R^4 为氢、-C_{1-6} 烷基；

Y 为-OH 或-CN。

在一些实施方案中，通式（I）所示化合物为式(Ib)所示结构的化合物：



Ib

其中，

R^1 为-NH_2、-C_{1-6} 亚烷基-$N(R^{1-1})$-$C(O)R^{1-2}$、-O-C_{3-12} 环烷基、-O-(4 到 12 元亚杂环烷基)-$C(O)R^{1-2}$、-O-C_{3-12} 亚环烷基-$N(R^{1-1})$-$C(O)R^{1-2}$、-$N(R^{1-1})$-(4 到 12 元亚杂环烷基)-$C(O)R^{1-2}$、-$N(R^{1-1})$-C_{3-12} 亚环烷基-$N(R^{1-3})$-$C(O)R^{1-2}$、-(4 到 12 元亚杂环烷基)-$C(O)R^{1-2}$、-(4 到 12 元亚杂环烷基)-$N(R^{1-1})$-$C(O)R^{1-2}$、-$N(R^{1-1})C(O)C_{3-12}$ 环烷基或-$N(R^{1-1})C(O)$(4 到 12 元杂环烷基)，所述的 C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 亚烷基、C_{3-12} 环烷基、C_{3-12} 亚环烷基、4 到 12 元亚杂环烷基或 4 到 12 元杂环烷基各自任选地被一个或多个选自卤素、-OH、-SH、-NH_2、-NHC_{1-6} 烷基、-SC_{1-6} 烷基、-C_{1-6} 亚烷基-OH、-C_{1-6} 亚烷基-SH、-C_{1-6} 亚烷基-S(C_{1-6} 烷基)

和-C_{1-6}亚烷基-NH_2的取代基取代；

R^{1-1}为氢、氘、C_{1-6}烷基或卤代C_{1-6}烷基；

R^{1-2}为C_{1-6}烷基、C_{3-12}环烷基或4到12元杂环烷基；所述的C_{1-6}烷基、C_{3-12}环烷基或4到12元杂环烷基各自任选地被一个或多个选自卤素、-OH、-SH、-NH_2、-NHC_{1-6}烷基和-SC_{1-6}烷基的取代基取代；

Y为-OH或-CN。

在一些实施方案中，式(I)、式(Ib)所示结构的化合物，其中，

R^1为-C_{1-6}亚烷基-$N(R^{1-1})$-C(O)R^{1-2}、-O-C_{3-12}环烷基、-O-(4到12元亚杂环烷基)-C(O)R^{1-2}、-O-C_{3-12}亚环烷基-$N(R^{1-1})$-C(O)R^{1-2}、-$N(R^{1-1})$-(4到12元亚杂环烷基)-C(O)R^{1-2}、-$N(R^{1-1})$-C_{3-12}亚环烷基-$N(R^{1-3})$-C(O)R^{1-2}、-(4到12元亚杂环烷基)-C(O)R^{1-2}、-(4到12元亚杂环烷基)-$N(R^{1-1})$-C(O)R^{1-2}、-$N(R^{1-1})$C(O)C_{3-12}环烷基或-$N(R^{1-1})$C(O)(4到12元杂环烷基)，所述的C_{1-6}烷基、C_{1-6}亚烷基、C_{3-12}环烷基、C_{3-12}亚环烷基、4到12元亚杂环烷基或4到12元杂环烷基各自任选地被一个或多个选自卤素、-OH、-SH、-NH_2、-NHC_{1-6}烷基、-SC_{1-6}烷基、-C_{1-6}亚烷基-OH、-C_{1-6}亚烷基-SH、-C_{1-6}亚烷基-S(C_{1-6}烷基)和-C_{1-6}亚烷基-NH_2的取代基取代；

R^{1-1}为氢、氘、C_{1-6}烷基或卤代C_{1-6}烷基；

R^{1-2}为C_{1-6}烷基、C_{3-12}环烷基或4到12元杂环烷基；所述的C_{1-6}烷基、C_{3-12}环烷基或4到12元杂环烷基各自任选地被一个或多个选自卤素、-OH、-SH、-NH_2、-NHC_{1-6}烷基和-SC_{1-6}烷基的取代基取代；

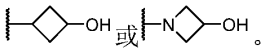
Y为-OH或-CN。

在一些实施方案中，式(I)、式(Ib)所示结构的化合物，其中，R^{1-1}为氢、氘或-C_{1-6}烷基。

在一些实施方案中，式(I)、式(Ib)所示结构的化合物，其中，R^{1-1}为氢、氘或-CH_3。

在一些实施方案中，式(I)、式(Ib)所示结构的化合物，其中，R^{1-2}为C_{1-6}烷基、C_{3-6}环烷基或4到6元杂环烷基；所述的C_{1-6}烷基、C_{3-6}环烷基或4到6元杂环烷基各自任选地被一个或多个选自卤素、-OH、-SH、-NH_2、-NHC_{1-6}烷基和-SC_{1-6}烷基的取代基取代。

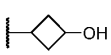
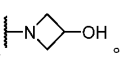
在一些实施方案中，式(I)、式(Ib)所示结构的化合物，其中，R^{1-2}为-C_{1-6}亚烷基-OH或-C_{3-6}亚环烷基-OH。

在一些实施方案中，式(I)、式(Ib)所示结构的化合物，其中，R^{1-2}为-CH_2OH、-$CH(CH_3)OH$、  、  。

在一些实施方案中，式(I)、式(Ib)所示结构的化合物，其中，R^{1-2}为-CH_2OH、-$CH(CH_3)OH$或  。

在一些实施方案中，式(I)、式(Ib)所示结构的化合物，其中，R^{1-2}为-CH_2CH_2OH、-$CH_2ONH(CH_3)$。

在一些实施方案中，式(I)、式(Ib)所示结构的化合物，其中，R^{1-2}为-CH_2OH、-$CH(CH_3)OH$、-

CH_2CH_2OH、$-CH_2ONH(CH_3)$、  、  或  。

在一些实施方案中，式(I)、式(Ib)所示结构的化合物，其中，R^1为$-NH_2$、$-C_{1-6}$亚烷基$-N(R^{1-1})-C(O)R^{1-2}$、-O-(4到6元亚杂环烷基)$-C(O)R^{1-2}$、$-O-C_{3-6}$亚环烷基$-N(R^{1-1})-C(O)R^{1-2}$、$-N(R^{1-1})$-(4到6元亚杂环烷基)$-C(O)R^{1-2}$、-(4到6元亚杂环烷基)$-C(O)R^{1-2}$、-(4到6元亚杂环烷基)$-N(R^{1-1})-C(O)R^{1-2}$或$-N(R^{1-1})C(O)C_{3-6}$环烷基或$-N(R^{1-1})C(O)$(4到6元杂环烷基)，所述的C_{1-6}亚烷基、C_{3-6}环烷基、C_{3-6}亚环烷基、4到6元杂环烷基或4到6元亚杂环烷基各自任选地被一个或多个选自卤素、-OH、-SH、$-NH_2$、$-NHC_{1-6}$烷基、$-SC_{1-6}$烷基、$-C_{1-6}$亚烷基-OH、$-C_{1-6}$亚烷基-SH、$-C_{1-6}$亚烷基$-S(C_{1-6}$烷基)和$-C_{1-6}$亚烷基$-NH_2$取代基取代；R^{1-1}如本发明式(Ib)任一项所定义，R^{1-2}如本发明式(Ib)任一项所定义。

在一些实施方案中，式(I)、式(Ib)所示结构的化合物，其中，R^1为$-NH_2$、$-C_{1-6}$亚烷基$-NH-C(O)R^{1-2}$、$-C_{1-6}$亚烷基$-N(CH_3)-C(O)R^{1-2}$、-O-(4到6元亚杂环烷基)$-C(O)R^{1-2}$、$-O-C_{3-6}$亚环烷基$-NH-C(O)R^{1-2}$、$-O-C_{3-6}$亚环烷基$-N(CH_3)-C(O)R^{1-2}$、$-NH$-(4到6元亚杂环烷基)$-C(O)R^{1-2}$、$-N(CH_3)$-(4到6元亚杂环烷基)$-C(O)R^{1-2}$、$-NHC(O)C_{3-6}$环烷基、$-N(CH_3)C(O)C_{3-6}$环烷基、$-NHC(O)$(4到6元杂环烷基)或$-N(CH_3)C(O)$(4到6元杂环烷基)，所述的C_{1-6}亚烷基、C_{3-6}环烷基、C_{3-6}亚环烷基、4到6元杂环烷基或4到6元亚杂环烷基各自任选地被一个或多个选自卤素、-OH、$-NH_2$、$-NHCH_3$、$-C_{1-6}$亚烷基-OH的取代基取代；R^{1-1}如本发明式(Ib)任一项所定义，R^{1-2}如本发明式(Ib)任一项所定义。

在一些实施方案中，式(I)、式(Ib)所示结构的化合物，其中，R^1为$-C_{1-6}$亚烷基$-N(R^{1-1})-C(O)R^{1-2}$、-O-(4到6元亚杂环烷基)$-C(O)R^{1-2}$、$-O-C_{3-6}$亚环烷基$-N(R^{1-1})-C(O)R^{1-2}$、$-N(R^{1-1})$-(4到6元亚杂环烷基)$-C(O)R^{1-2}$、-(4到6元亚杂环烷基)$-C(O)R^{1-2}$、-(4到6元亚杂环烷基)$-N(R^{1-1})-C(O)R^{1-2}$或$-N(R^{1-1})C(O)C_{3-6}$环烷基或$-N(R^{1-1})C(O)$(4到6元杂环烷基)，所述的C_{1-6}亚烷基、C_{3-6}环烷基、C_{3-6}亚环烷基、4到6元杂环烷基或4到6元亚杂环烷基各自任选地被一个或多个选自卤素、-OH、-SH、$-NH_2$、$-NHC_{1-6}$烷基、$-SC_{1-6}$烷基、$-C_{1-6}$亚烷基-OH、$-C_{1-6}$亚烷基-SH、$-C_{1-6}$亚烷基$-S(C_{1-6}$烷基)和$-C_{1-6}$亚烷基$-NH_2$取代基取代；R^{1-1}如本发明式(Ib)任一项所定义，R^{1-2}如本发明式(Ib)任一项所定义。

在一些实施方案中，式(I)、式(Ib)所示结构的化合物，其中，R^1为$-C_{1-6}$亚烷基$-NH-C(O)R^{1-2}$、$-C_{1-6}$亚烷基$-N(CH_3)-C(O)R^{1-2}$、-O-(4到6元亚杂环烷基)$-C(O)R^{1-2}$、$-O-C_{3-6}$亚环烷基$-NH-C(O)R^{1-2}$、$-O-C_{3-6}$亚环烷基$-N(CH_3)-C(O)R^{1-2}$、$-NH$-(4到6元亚杂环烷基)$-C(O)R^{1-2}$、$-N(CH_3)$-(4到6元亚杂环烷基)$-C(O)R^{1-2}$、$-NHC(O)C_{3-6}$环烷基、$-N(CH_3)C(O)C_{3-6}$环烷基、$-NHC(O)$(4到6元杂环烷基)或$-N(CH_3)C(O)$(4到6元杂环烷基)，所述的C_{1-6}亚烷基、C_{3-6}环烷基、C_{3-6}亚环烷基、4到6元杂环烷基或4到6元亚杂环烷基各自任选地被一个或多个选自卤素、-OH、$-NH_2$、$-NHCH_3$、$-C_{1-6}$亚烷基-OH的取代基取代；R^{1-1}如本发明式(Ib)任一项所定义，R^{1-2}如本发明式(Ib)任一项所定义。

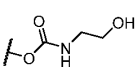
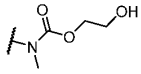
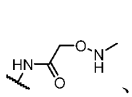
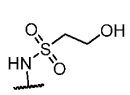
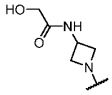
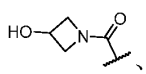
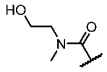
在一些实施方案中，式(I)、式(Ib)所示结构的化合物，其中，R^1为$-NH_2$、-O-(4到6元亚杂环烷基)$-C(O)R^{1-2}$或$-C_{1-6}$亚烷基$-N(CH_3)-C(O)R^{1-2}$；R^{1-2}如本发明式(Ib)任一项所定义。

在一些实施方案中，式(I)、式(Ib)所示结构的化合物，其中，R^1为-O-(4到6元亚杂环烷基)$-C(O)R^{1-2}$或$-C_{1-6}$亚烷基$-N(CH_3)-C(O)R^{1-2}$；R^{1-2}如本发明式(Ib)任一项所定义。

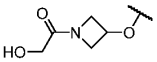
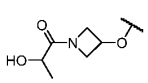
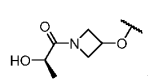
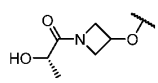
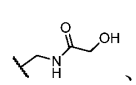
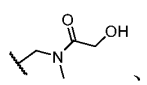
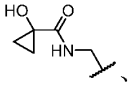
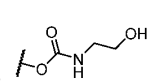
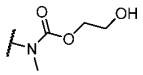
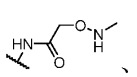
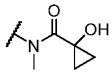
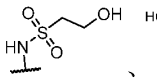
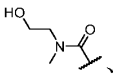
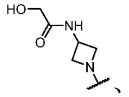
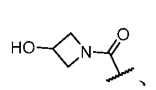
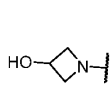
在一些实施方案中，式(I)、式(Ib)所示结构的化合物，其中，R^1为(4到12元亚杂环烷基)。

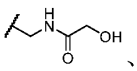
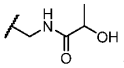
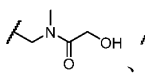
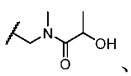
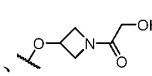
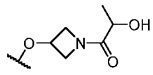
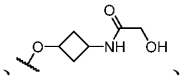
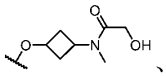
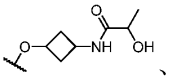
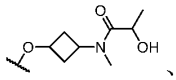
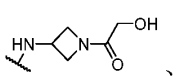
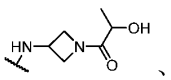
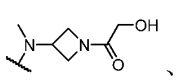
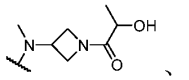
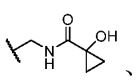
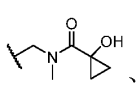
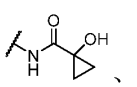
在一些实施方案中，式(I)、式(Ib)所示结构的化合物，其中，R^1为-NH-$S(O)_2$-R^{1-2}、-C(O)R^{1-2}、C(O)-$N(R^{1-1})R^{1-2}$、-O-C(O)-$N(R^{1-1})R^{1-2}$、-$N(R^{1-1})$-C(O)-OR^{1-2}。

在一些实施方案中，式(I)、式(Ib)所示结构的化合物，其中，R^1为-OH。

在一些实施方案中，式(I)、式(Ib)所示结构的化合物，其中，R^1为  、  、  、  、  、  、  。

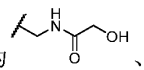
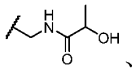
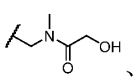
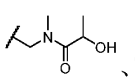
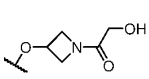
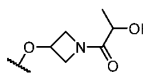
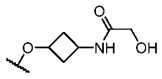
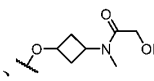
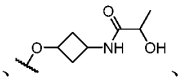
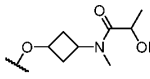
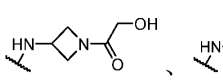
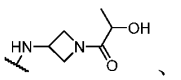
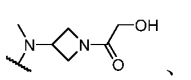
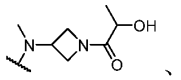
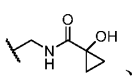
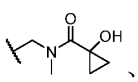
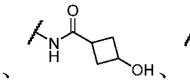
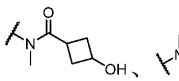
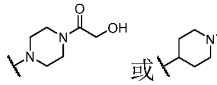
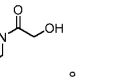
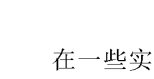
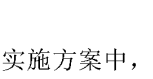
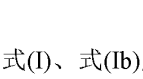
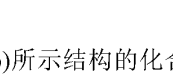
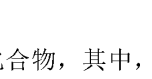
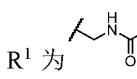
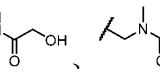
在一些实施方案中，式(I)、式(Ib)所示结构的化合物，其中，R^1为NH_2、-OH、-O-(4到12元亚杂环烷基)-C(O)R^{1-2}、-C_{1-6}亚烷基-$N(R^{1-1})$-C(O)R^{1-2}、-O-C(O)-$N(R^{1-1})R^{1-2}$、-$N(R^{1-1})$-C(O)-OR^{1-2}、-$N(R^{1-1})$-C(O)R^{1-2}、-NH-$S(O)_2$-R^{1-2}、C(O)-$N(R^{1-1})R^{1-2}$、-(4到12元亚杂环烷基)-$N(R^{1-1})$-C(O)R^{1-2}、-C(O)R^{1-2}、(4到12元亚杂环烷基)。

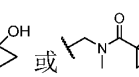
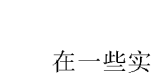
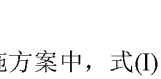
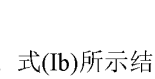
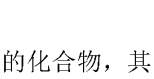
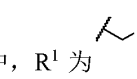
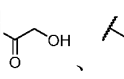
在一些实施方案中，式(I)、式(Ib)所示结构的化合物，其中，R^1为NH_2、-OH、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  。

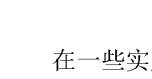
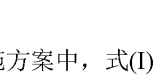
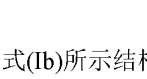
在一些实施方案中，式(I)、式(Ib)所示结构的化合物，其中，R^1为-NH_2、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、、、、或。

在一些实施方案中，式(I)、式(Ib)所示结构的化合物，其中，R^1为-NH_2、、、、、、、或。

在一些实施方案中，式(I)、式(Ib)所示结构的化合物，其中，R^1为-NH_2、、、、、或。

在一些实施方案中，式(I)、式(Ib)所示结构的化合物，其中，R^1 为  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  或  。

在一些实施方案中，式(I)、式(Ib)所示结构的化合物，其中，R^1 为  、  、  、  、  、  、  或  。

在一些实施方案中，式(I)、式(Ib)所示结构的化合物，其中，R^1 为、、  、  、  或。

在一些实施方案中，式(I)、式(Ib)所示结构的化合物，其中，R^1 为、、、、或。

在一些实施方案中，式(I)、式(Ib)所示结构的化合物，其中，R^1 为、。

在一些实施方案中，式(I)、式(Ib)所示结构的化合物，其中，R^1 为。

在一些实施方案中，式(I)、式(Ib)所示结构的化合物，其中，

R^1 为-NH_2、-O-(4 到 6 元亚杂环烷基)-C(O)R^{1-2} 或-C_{1-6} 亚烷基-$N(CH_3)$-C(O)R^{1-2}；

R^{1-2} 为-C_{1-6} 亚烷基-OH 或-C_{3-6} 亚环烷基-OH。

在一些实施方案中，式(I)、式(Ib)所示结构的化合物，其中，

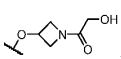
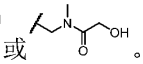
R^1 为-O-(4 到 6 元亚杂环烷基)-C(O)R^{1-2} 或-C_{1-6} 亚烷基-$N(CH_3)$-C(O)R^{1-2}；

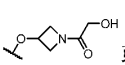
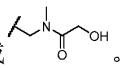
R^{1-2} 为-C_{1-6} 亚烷基-OH 或-C_{3-6} 亚环烷基-OH。

在一些实施方案中，式(I)、式(Ib)所示结构的化合物，其中，R^{1-2} 为-NH_2、-C_{1-3} 亚烷基-OH 或-C_{3-4} 亚环烷基-OH。

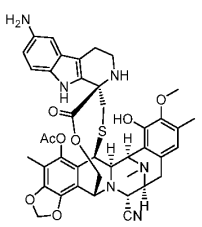
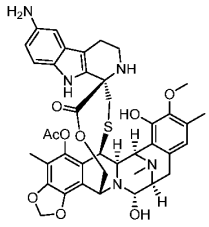
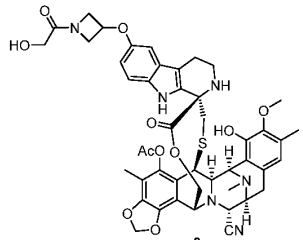
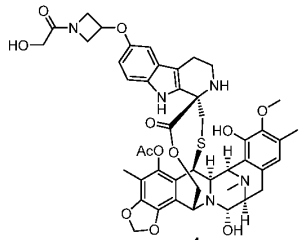
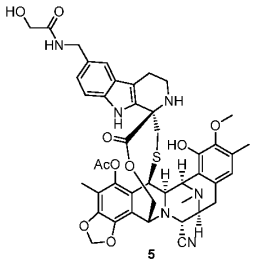
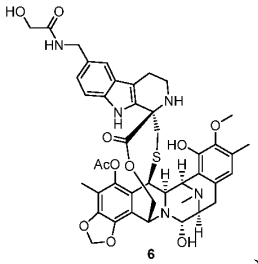
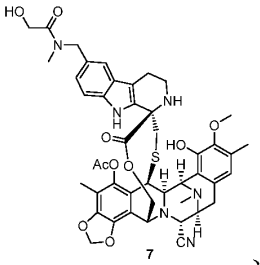
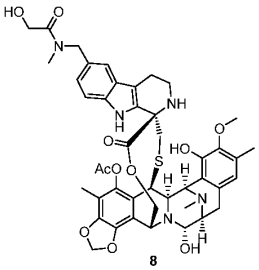
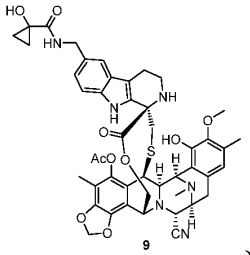
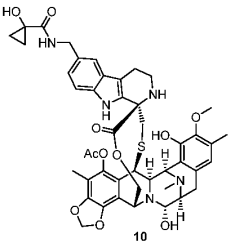
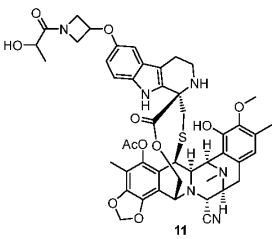
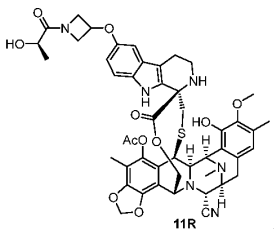
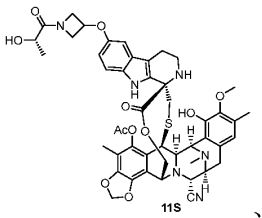
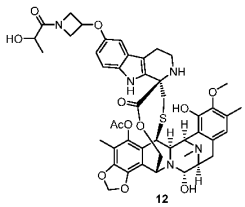
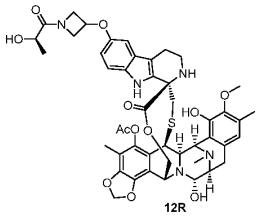
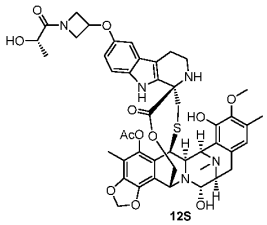
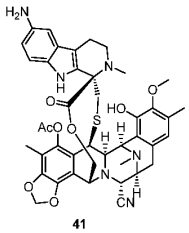
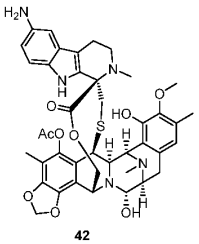
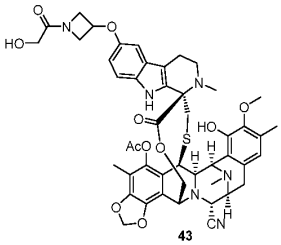
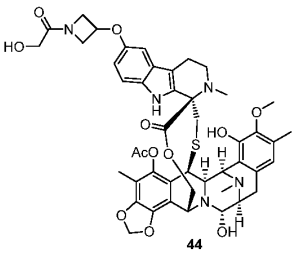
在一些实施方案中，式(I)、式(Ib)所示结构的化合物，其中，R^1 为-NH_2、、、、或。

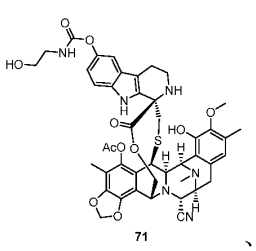
在一些实施方案中，式(I)、式(Ib)所示结构的化合物，其中，R^1 为、、、或。

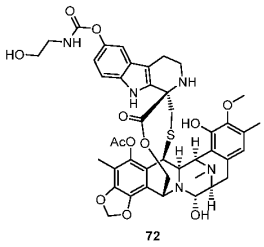
在一些实施方案中，式(I)、式(Ib)所示结构的化合物，其中，R^1为-NH_2、  或  。

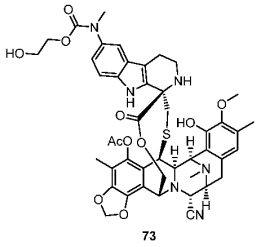
在一些实施方案中，式(I)、式(Ib)所示结构的化合物，其中，R^1为  或  。

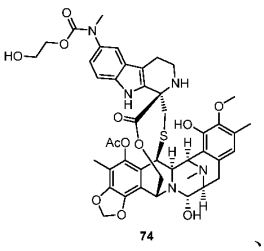
在一些实施方案中，本发明式(I)、式(Ib)的化合物为：

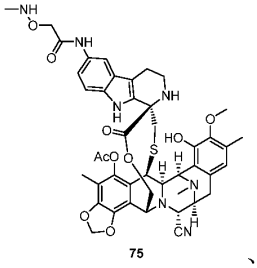

1、

2、

3、

4、

5、

6、

7、

8、

9、

10、

11、

11R、

11S、

12、

12R、

12S、

41、

42、

43、

44、

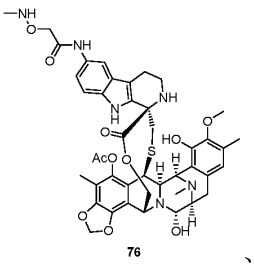

71

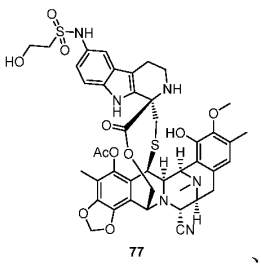

72

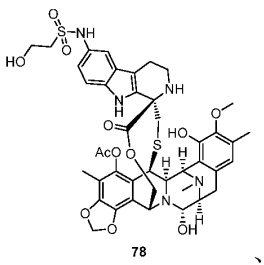

73

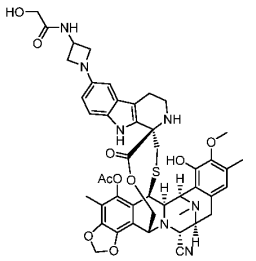

74

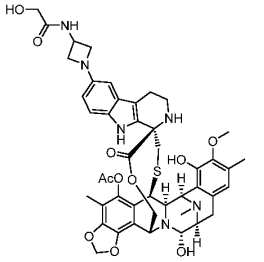

75

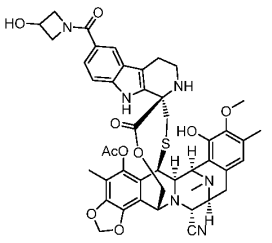

76

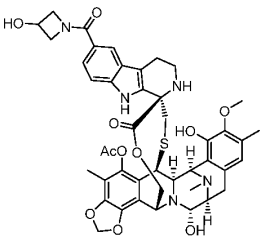

77

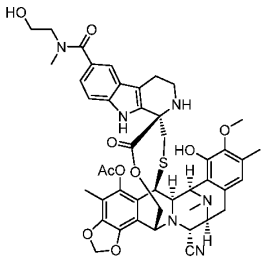

78

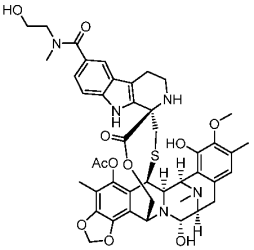

79

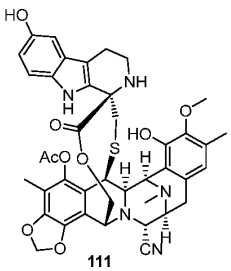

80

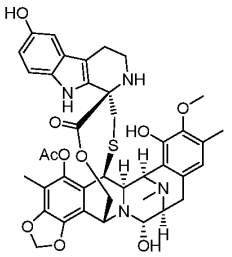

103

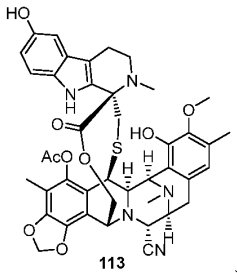

104

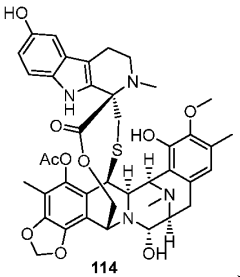

105

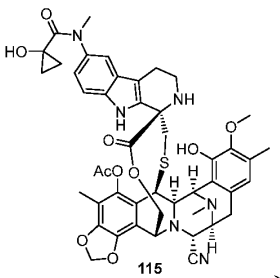

106

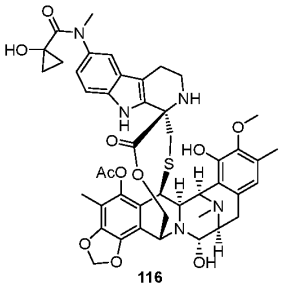

111

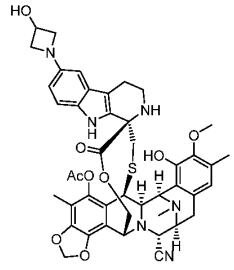

112


113


114


115

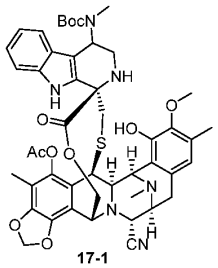

116



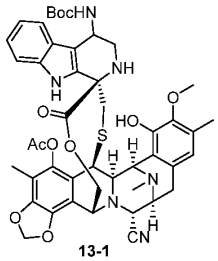
或 123 。

本领域技术人员应当理解，本发明涵盖对各个实施方案进行任意组合所得的化合物。由一个实施方案中的技术特征或优选技术特征与另外的实施方案中的技术特征或优选技术特征组合得到的实施方案也包括在本发明的范围内。

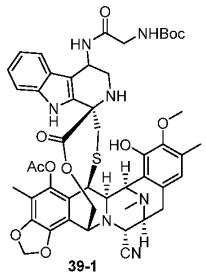
又一方面，本发明提供了一种如下所示结构的（制备如式(I)所示化合物的中间体）化合物：



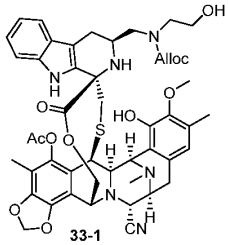
17-1 、



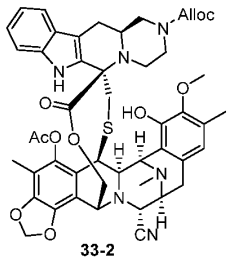
13-1 、



39-1 、



33-1 或



33-2 。

又一方面，本发明提供了一种药物组合物，其包含（预防或治疗有效量的）本文所述的化合物或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、互变异构体、多晶型物、溶剂化物、同位素标记物、代谢物或前药，以及一种或多种药学上可接受的载体。

本发明的进一步的目的在于提供一种制备本发明的药物组合物的方法，所述方法包括将本发明所述化合物或其药学上可接受的形式、或者它们的混合物、与一种或多种药学上可接受的载体组合。

在本发明的药物组合物中可使用的药学上可接受的载体为药学上可接受的载体，适合的药学上可接受的载体的实例如在 Remington's Pharmaceutical Sciences (2005)中所述。

药物组合物可以以任意形式施用，只要其实现预防、减轻、防止或者治愈人类或动物患者的症状即可。例如，可根据给药途径制成各种适宜的剂型。

在另一些实施方案中，本发明的化合物或药物组合物的施用可以与另外的治疗方法组合。所述另外的治疗方法可以选自，但不限于：放射疗法、化疗疗法、免疫疗法，或其组合。

本发明还涉及一种药物制剂，其包含本发明化合物或其药学上可接受的形式、或它们的混合物作为活性成分，或者本发明的药物组合物。在一些实施方案中，所述制剂的形式为固体制剂、半固体制剂、液体制剂或气态制剂。

本发明的进一步的目的在于提供一种制品，例如以试剂盒形式提供。本文所用的制品意图包括但不限于药盒和包装。本发明的制品包含：(a)第一容器；(b)位于第一容器中的药物组合物，其中所述组合物包含：第一治疗剂，所述第一治疗剂包括：本发明化合物或其药学上可接受的形式、或者它们的混合物；(c)任选存在的包装说明书，其说明所述药物组合物可用于治疗肿瘤病症(如下文所定义)；和(d)第二容器。

所述第一容器为用于容纳药物组合物的容器。此容器可用于制备、储存、运输和/或独立/批量销售。第一容器意图涵盖瓶、罐、小瓶、烧瓶、注射器、管(例如用于乳膏制品)，或者用于制备、容纳、储存或分配药物产品的任何其它容器。

所述第二容器为用于容纳所述第一容器和任选包装说明书的容器。所述第二容器的实例包括但不限于盒(例如纸盒或塑料盒)、箱、纸箱、袋(例如纸袋或塑料袋)、小袋和粗布袋。所述包装说明书可经由扎带、胶水、U 形钉或别的粘附方式物理粘附于所述第一容器的外部，或者其可放在所述第二容器的内部，而无需与所述第一容器粘附的任何物理工具。或者，所述包装说明书位于所述第二容器的外面。当位于所述第二容器的外面时，优选的是所述包装说明书经由扎带、胶水、U 形钉或别的粘附方式物理粘附。或者，其可邻接或接触所述第二容器的外部，而无需物理粘附。

所述包装说明书为商标、标签、标示等，其列举了与位于所述第一容器内的药物组合物相关的信息。所列出的信息通常由管辖待销售所述制品的区域的管理机构(例如美国食品与药品管理局)决定。优选所述包装说明书具体列出了所述药物组合物获准用于的适应症。所述包装说明书可由任何材料制成，可从所述材料上读取包含于其中或其上的信息。优选所述包装说明书为可印刷材料(例如纸、塑料、卡纸板、箔、胶粘纸或塑料等)，其上可形成(例如印刷或施涂)所需信息。

又一方面，本发明提供本文所述的化合物或其药学上可接受的形式、或者本发明的药物组合物在制备药物中的用途。

又一方面，本发明提供本文所述的化合物或其药学上可接受的形式、或者本发明的药物组合物在制备用于预防或治疗肿瘤或癌症的药物中的用途。

又一方面，本发明提供一种预防或治疗肿瘤的方法，所述方法包括向有需要的个体施用（预防或治疗有效量的）如本文所述化合物或其药学上可接受的形式、或者本发明的药物组合物。

又一方面，本发明提供（预防或治疗有效量的）如本文所述的化合物或其药学上可接受的形式、或者本发明的药物组合物，用于预防或治疗肿瘤或癌症。

又一方面，本发明提供（预防或治疗有效量的）如本文所述的化合物或其药学上可接受的形式或者本发明的药物组合物与另外的治疗方法组合用于预防或治疗肿瘤或癌症的方法，所述另外的治疗方法包括但不限于：放射疗法、化疗疗法，免疫疗法、或其组合。

在一些实施方案中，所述的肿瘤或癌症包括但不限于乳腺癌、结肠直肠癌、结肠癌、肺癌和前列

腺癌，以及胆管癌、骨癌、膀胱癌、头颈癌、肾癌、肝癌、胃肠组织癌、食道癌、卵巢癌、胰腺癌、皮肤癌、睾丸癌、甲状腺癌、子宫癌、宫颈癌和外阴癌，以及白血病(包括慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、急性淋巴细胞性白血病(ALL)和慢性骨髓性白血病(CML))、多发性骨髓瘤和淋巴瘤。

在进一步优选的实施方案中，本发明的化合物可以与放化疗或免疫疗法联用以预防或治疗肿瘤或癌症。

可调整给药方案以提供最佳所需响应。例如，以注射剂形式用药时，可给药单次推注、团注和/或连续输注，等等。例如，可随时间给药数个分剂量，或可如治疗情况的急需所表明而按比例减少或增加剂量。要注意，剂量值可随要减轻的病况的类型及严重性而变化，且可包括单次或多次剂量。一般地，治疗的剂量是变化的，这取决于所考虑的事项，例如：待治疗患者的年龄、性别和一般健康状况；治疗的频率和想要的效果的性质；组织损伤的程度；症状的持续时间；以及可由各个医师调整的其它变量。要进一步理解，对于任何特定个体，具体的给药方案应根据个体需要及给药组合物或监督组合物的给药的人员的专业判断来随时间调整。可以通过临床领域的普通技术人员容易地确定所述药物组合物的施用量和施用方案。例如，本发明的组合物或化合物可以以分剂量每天 4 次至每 3 天给药 1 次，给药量可以是例如 0.01～1000 mg/次。可以以一次或多次施用需要的剂量，以获得需要达到的结果。也可以以单位剂量形式提供根据本发明的药物组合物。

一般术语和定义

除非在下文中另有定义，本文中所用的所有技术术语和科学术语的含义意图与本领域技术人员通常所理解的相同。提及本文中使用的技术意图指在本领域中通常所理解的技术，包括那些对本领域技术人员显而易见的技术的变化或等效技术的替换。虽然相信以下术语对于本领域技术人员很好理解，但仍然阐述以下定义以更好地解释本发明。

术语“包括”、“包含”、“具有”、“含有”或“涉及”及其在本文中的其它变体形式为包含性的或开放式的，且不排除其它未列举的元素或方法步骤。本领域技术人员应当理解，上述术语如“包括”涵盖“由…组成”的含义。

术语“约”是指在所述数值的±10%范围内，优选±5%范围内，更优选±2%范围内。

除非另有声明，浓度以重量计，比例(包括百分比)以摩尔量计。

术语“一个(种)或多个(种)”或者类似的表述“至少一个(种)”可以表示例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10个(种)或更多个(种)。

当公开了数值范围的下限和上限时，落入该范围中的任何数值和任何包括的范围都被具体公开。特别地，本文公开的值的每个取值范围(以形式“约a至b”，或同等的，“大约a至b”，或同等的，“约a-b”)，应理解为表示涵盖于较宽范围中的每个数值和范围。

例如，表述“C_{1-6}”应理解为涵盖其中的任意亚范围以及每个点值，例如C_{2-5}、C_{3-4}、C_{1-2}、C_{1-3}、C_{1-4}、C_{1-5}等，以及C_1、C_2、C_3、C_4、C_5、C_6等。例如，表述“C_{3-10}”也应当以类似的方式理解，例如可以涵盖包含于其中的任意亚范围和点值，例如C_{3-9}、C_{6-9}、C_{6-8}、C_{6-7}、C_{7-10}、C_{7-9}、C_{7-8}、C_{8-9}等以及C_3、C_4、C_5、C_6、C_7、C_8、C_9、C_{10}等。又例如，表述“3-10元”应理解为涵盖其中的任意亚范围以及的每个

点值，例如3-4元、3-5元、3-6元、3-7元、3-8元、3-9元、4-5元、4-6元、4-7元、4-8元、5-7元、5-8元、6-7元等以及3、4、5、6、7、8、9、10元等。还例如，表述“5-10元”也应当以类似的方式理解，例如可以涵盖包含于其中的任意亚范围和点值，例如5-6元、5-7元、5-8元、5-9元、5-10元、6-7元、6-8元、6-9元、6-10元、7-8元等以及5、6、7、8、9、10元等。

在本说明书中，可由本领域技术人员选择基团及其取代基以提供稳定的结构部分和化合物。当通过从左向右书写的常规化学式描述取代基时，该取代基也同样包括从右向左书写结构式时所得到的在化学上等同的取代基。

在本文中单独或与其它基团组合使用时，术语“烷基”指饱和的直链或支链烃基。如本文中所使用，术语“C_{1-6}烷基”指具有1-6个碳原子(例如1、2、3、4、5或6个碳原子)的饱和直链或支链烃基。“C_{1-6}烷基”为例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、新戊基或正己基等。本发明中的烷基任选地被一个或多个本发明所描述的取代基取代。

在本发明的各部分，描述了连接取代基。当该结构清楚地需要连接基团时，针对该基团所列举的马库什变量应理解为连接基团。例如，如果该结构需要连接基团并且针对该变量的马库什基团定义列举了“烷基”，则应该理解，该“烷基”代表连接的亚烷基基团。例如，在一些具体的结构中，当烷基基团清楚地表示为连接基团时，则该烷基基团代表连接的亚烷基基团，例如，基团“卤代-C_{1-6}烷基”中的C_{1-6}烷基应当理解为C_{1-6}亚烷基。

在本文中单独或与其它基团组合使用时，术语“亚烷基”指饱和的直链或支链的二价烃基。如本文中所使用，术语“C_{1-6}亚烷基”指具有1-6个碳原子的饱和的直链或支链的二价烃基。“C_{1-6}亚烷基”例如包括但不限于亚甲基、亚乙基、亚丙基或亚丁基等。本发明中的亚烷基任选地被一个或多个本发明所描述的取代基取代。

在本申请中，术语“环烷基”是指饱和或部分饱和的，单环或多环(诸如双环)的非芳香族烃基。例如，“C_{3-12}环烷基”或“3-12元环烷基”是指具有3-12个环碳原子(如3、4、5、6、7、8、9、10、11或12个)的环烷基。常见的环烷基包括(但不限于)单环环烷基，诸如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环丁烯、环戊烯、环己烯等；或双环环烷基，包括稠环、桥环或螺环，诸如双环[1.1.1]戊基、双环[2.2.1]庚基、双环[3.2.1]辛基、双环[5.2.0]壬基、十氢化萘基等。

在本申请中，术语“亚环烷基”是指饱和或部分饱和的，单环或多环(诸如双环)的非芳香族二价环状基团。例如，“C_{3-12} 亚环烷基”或“3-12 元亚环烷基”指具有 3-12 个环碳原子(如 3、4、5、6、7、8、9、10、11 或 12 个)的亚环烷基。常见的亚环烷基包括(但不限于)单环环烷基，诸如亚环丙基、亚环丁基、亚环戊基、亚环己基、亚环庚基、亚环丁烯、亚环戊烯、亚环己烯等；或双环亚环烷基，包括稠环、桥环或螺环，诸如亚双环[1.1.1]戊基、亚双环[2.2.1]庚基、亚双环[3.2.1]辛基、亚双环[5.2.0]壬基、亚十氢化萘基等。

术语“杂环烷基”是指含有至少一个环成员为选自 N、O、P 和 S 的杂原子的饱和或部分饱和的不具有芳香性的环状基团，优选地，所述杂原子的个数为 1、2、3 或 4 个（例如杂原子个数为 1 个或 2 个，杂原子独立地选自 N）。例如 3-8 元、3-6 元、4-12 元、4-6 元杂环烷基。此外，所述的杂环烷基

可以含有 0、1、2 或 3 个氧代基。具体的实例包括但不限于环氧乙烷基、氧代环丁烷基、吡咯烷基、四氢呋喃基、哌啶基、哌嗪基、四氢吡喃基、高哌嗪基、吡咯烷酮基等。

术语“亚杂环烷基”是指含有至少一个环成员为选自 N、O、P 和 S 的杂原子的饱和或部分饱和的不具有芳香性的二价环状基团，优选地，所述杂原子的个数为 1、2、3 或 4 个（例如杂原子个数为 1 个或 2 个，杂原子独立地选自 N）。例如 3-8 元、3-6 元、4-12 元、4-6 元亚杂环烷基。此外，所述的杂环烷基可以含有 0、1、2 或 3 个氧代基。具体的实例包括但不限于亚环氧乙烷基、亚氧代环丁烷基、亚吡咯烷基、亚四氢呋喃基、亚哌啶基、亚哌嗪基、亚四氢吡喃基、亚高哌嗪基、亚吡咯烷酮基等。

在本申请中，术语“卤素”是指氟（F）、氯（Cl）、溴（Br）或碘（I）。

在本申请中，术语“羟基”是指-OH。

在本申请中，术语“氰基”是指-CN。

在本申请中，术语“硝基”是指-NO_2。

在本申请中，术语“氨基”是指-NH_2。

在本申请中，“氧代基”是指 C(O)，即羰基。

在本申请中单独或与其它基团组合使用时，术语“卤代烷基”指上文所述的烷基，其中一个或多个氢原子被卤素代替。例如，术语“C_{1-6}卤代烷基”或“卤代的C_{1-6}烷基”指任选地被一个或多个(如1-3个)卤素取代的C_{1-6}烷基。本领域技术人员应当理解，当卤素取代基多于一个时，卤素可以相同也可以不同，并且可以位于相同或不同的C原子上。卤代烷基的实例有例如-CH_2F、-CHF_2、-CF_3、-CCl_3、-C_2F_5、-C_2Cl_5、-CH_2CF_3、-CH_2Cl或-$CH_2CH_2CF_3$等。本发明中的卤代烷基任选地被一个或多个本发明所描述的取代基取代。

在本申请中单独或与其它基团组合使用时，术语“烷氧基”意指氧原子连接至母体分子部分的如上文所述的烷基。烷氧基的实例包括但不限于甲氧基、乙氧基、丙氧基、正丁氧基、叔丁氧基、戊氧基等。

在本申请中所使用的术语“各自独立地”是指结构中存在的取值范围相同或相近的至少两个基团（或片段）可以在特定情形下具有相同或不同的含义。例如，取代基A和取代基B各自独立地为氢、卤素、羟基、氰基、烷基或芳基，则当取代基A为氢时，取代基B既可以为氢，也可以为卤素、羟基、氰基、烷基或芳基；同理，当取代基B为氢时，取代基A既可以为氢，也可以为卤素、羟基、氰基、烷基或芳基

在本申请中所使用的术语“取代”及其在本文中的其它变体形式是指所指定的原子上的一个或多个（如1、2、3或4个）原子或原子团（如氢原子）被其他等同物代替，条件是未超过所指定的原子或原子团在当前情况下的正常化合价，并且能够形成稳定的化合物。如果某一原子或原子团被描述为“任选地被……取代”，则其既可以被取代，又可以未被取代。除非另有说明，本文中取代基的连接位点可以来自取代基的任意适宜位置。当取代基中的连接键显示为穿过环系中相互连接的两个原子之间的化学键时，则表示该取代基可以连接该环系中的任意一个成环原子。

当任意变量（例如R^a）在化合物的定义中多次出现时，该变量每一位置出现的定义与其余位置出

现的定义无关，它们的含义互相独立、互不影响。因此，若某基团被1个、2个或3个R^a基团取代，也就是说，该基团可能会被最多3个R^a取代，其中某一位置R^a的定义与其余位置R^a的定义是互相独立的。另外，取代基和/或变量的组合只有在该组合产生稳定的化合物时才被允许。术语“任选地被一个或多个R^a取代”表示未被R^a取代和被一个或多个R^a取代两种情形。例如，“所述C_{1-6}烷基任选地被一个或多个R^a取代”表示C_{1-6}烷基和(被一个或多个R^a取代的)C_{1-6}烷基。

当所列举的基团中没有明确指明其具有取代基时，这种基团仅指未被取代。例如当“C_{1-6}烷基”没有“取代或未取代的”的限定时，仅指“C_{1-6}烷基”本身或“未取代的C_{1-6}烷基”。

如本文中所使用的，本发明所示的化合物可以含有一个或多个手性中心，并以不同的光学活性形式存在。当化合物含有一个手性中心时，化合物包含对映异构体。本发明包括这两种异构体和异构体的混合物，如外消旋混合物。对映异构体可以通过本专业已知的方法拆分，例如结晶以及手性色谱等方法。当式 I 所示的化合物含有多于一个手性中心时，可以存在非对映异构体。本发明包括拆分过的光学纯的特定异构体以及非对映异构体的混合物。非对映异构体可由本专业已知方法拆分，比如结晶以及手性色谱。

术语“立体异构体”包括构象异构体和构型异构体，其中构型异构体主要包括顺反异构体和旋光异构体。本发明所述化合物可以以立体异构体的形式存在，并因此涵盖所有可能的立体异构体形式，包括但不限于顺反异构体、对映异构体、非对映异构体、阻转异构体等，本发明所述化合物也可以以前述的立体异构体的任何组合或任何混合物等形式存在，例如内消旋体、外消旋体、阻转异构体的等量混合物，又例如单一对映异构体，单一非对映异构体或以上的混合物，或单一阻转异构体或其混合物。

术语“互变异构体”是指因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。

在本申请中可使用实线(——)、实楔形()或虚楔形()描绘本发明的化合物的碳-碳键。使用实线以描绘键连至不对称碳原子的键欲表明，包括该碳原子处的所有可能的立体异构体(例如，特定的对映异构体、外消旋混合物等)。使用实或虚楔形以描绘键连至不对称碳原子的键欲表明，存在所示的立体异构体。当存在于外消旋混合物中时，使用实及虚楔形以定义相对立体化学，而非绝对立体化学。除非另外指明，否则本发明的化合物可以以立体异构体(其包括顺式及反式异构体、光学异构体(例如R及S对映异构体)、非对映异构体、几何异构体、旋转异构体、构象异构体、阻转异构体及其混合物)的形式存在。本发明的化合物可表现一种以上类型的异构现象，且由其混合物(例如外消旋混合物及非对映异构体对)组成。

在本申请中，除非另有指明，否则本申请所述的结构还可以包括仅在是否存在一个或多个同位素富集原子方面存在差别的化合物。举例而言，除了氢原子被氘或氚所取代，或碳原子被碳13或碳14所取代之外，其余部分均与本申请结构一致的化合物均在本申请的范围之内。

本发明还涵盖本发明的化合物的所有可能的结晶形式或多晶型物，其可为单一多晶型物或多于一种多晶型物的任意比例的混合物。

如无另外说明，本文使用“或”或“和”指“和/或”。

如无另外说明，本文具体基团中出现的“”或“”是指连接位置；两者可以互换。

术语“药学上可接受的形式”是指包括但不限于其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、互变异构体、多晶型物、溶剂化物、同位素标记物、代谢物或前药。

还应当理解，本发明的某些化合物可以游离形式存在用于治疗，或适当时，以其药学上可接受的衍生物形式存在。在本发明中，药学上可接受的衍生物包括但不限于，药学上可接受的盐、酯、溶剂合物、代谢物或前药，在将它们向需要其的患者给药后，能够直接或间接提供本发明的化合物或其代谢物。因此，当在本文中提及“本发明的化合物”时，也意在涵盖化合物的上述各种衍生物形式。

本发明的化合物的药学上可接受的盐包括其酸加成盐及碱加成盐。适合的酸加成盐由形成药学可接受盐的酸来形成。适合的碱加成盐由形成药学可接受盐的碱来形成。适合的盐的综述参见例如“*Remington's Pharmaceutical Sciences*”，Mack Publishing Company, Easton, Pa., (2005)；和“药用盐手册：性质、选择和应用” (*Handbook of Pharmaceutical Salts：Properties, Selection, and Use*)，Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002)。用于制备本发明的化合物的药学上可接受的盐的方法为本领域技术人员已知的。

如本文中所使用，术语“酯”意指衍生自本文所描述的化合物的酯，其包括生理上可水解的酯(可在生理条件下水解以释放游离酸或醇形式的本发明的化合物)。本发明的化合物本身也可以是酯。

本发明的化合物可以溶剂合物(优选水合物)的形式存在，其中本发明的化合物包含作为所述化合物晶格的结构要素的极性溶剂，特别是例如水、甲醇或乙醇。极性溶剂特别是水的量可以化学计量比或非化学计量比存在。

本领域技术人员会理解，由于氮需要可用的孤对电子来氧化成氧化物，因此并非所有的含氮杂环都能够形成氮氧化物。本领域技术人员会识别能够形成氮氧化物的含氮杂环。本领域技术人员还会认识到叔胺能够形成氮氧化物。用于制备杂环和叔胺的氮氧化物的合成方法是本领域技术人员熟知的，包括用过氧酸如过氧乙酸和间氯过氧苯甲酸(mCPBA)、过氧化氢、烷基过氧化氢如叔丁基过氧化氢、过硼酸钠和双环氧乙烷(dioxirane)如二甲基双环氧乙烷来氧化杂环和叔胺。这些用于制备氮氧化物的方法已在文献中得到广泛描述和综述，参见例如：T. L. Gilchrist, *Comprehensive Organic Synthesis*, vol. 7, pp 748-750 (A. R. Katritzky和A. J. Boulton, Eds., Academic Press)；以及G. W. H. Cheeseman和E. S. G. Werstiuk，*Advances in Heterocyclic Chemistry*, vol. 22, pp 390-392 (A. R. Katritzky和A. J. Boulton, Eds., Academic Press)。

在本发明的范围内还包括本发明的化合物的代谢物，即在给药本发明的化合物时体内形成的物质。化合物的代谢产物可以通过所属领域公知的技术来进行鉴定，其活性可以通过试验的方法进行表征。这样的产物可由例如被给药的化合物的氧化、还原、水解、酰胺化、脱酰胺化、酯化、酶解等产生。因此，本发明包括本发明的化合物的代谢物，包括通过使本发明的化合物与哺乳动物接触足以产生其代谢产物的时间的方法制得的化合物。

本发明在其范围内进一步包括本发明的化合物的前药，其为自身可具有较小药理学活性或无药理学活性的本发明的化合物的某些衍生物当被给药至身体中或其上时可通过例如水解裂解转化成具有期望活性的本发明的化合物。通常这样的前药会是所述化合物的官能团衍生物，其易于在体内转化成

期望的治疗活性化合物。关于前药的使用的其它信息可参见“Pro-drugs as Novel Delivery Systems”，第14卷，ACS Symposium Series (T. Higuchi及V. Stella)。本发明的前药可例如通过用本领域技术人员已知作为“前-部分(pro-moiety) (例如“Design of Prodrugs”，H. Bundgaard (Elsevier, 1985)中所述)”的某些部分替代本发明的化合物中存在的适当官能团来制备。

本发明还涵盖含有保护基的本发明的化合物。在制备本发明的化合物的任何过程中，保护在任何有关分子上的敏感基团或反应基团可能是必需的和/或期望的，由此形成本发明的化合物的化学保护的形式。这可以通过常规的保护基实现，例如，在T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 2006中所述的那些保护基，这些参考文献通过援引加入本文。使用本领域已知的方法，在适当的后续阶段可以移除保护基。

本发明还涵盖本文所述化合物的制备方法。应当理解，本发明的化合物可使用下文描述的方法以及合成有机化学领域中已知的合成方法或本领域技术人员所了解的其变化形式来合成。优选方法包括(但不限于)下文所述那些。反应可在适于所使用的试剂和材料且适合于实现转化的溶剂或溶剂混合物中进行。

术语“活性成分”、“治疗剂”、“活性物质”或“活性剂”是指一种化学实体，它可以有效地治疗目标病症或病况的一种或多种症状。

如本文中所使用的术语“有效量”(例如“治疗有效量”或“预防有效量”)指给药后会在一定程度上实现预期效果的活性成分的量，例如缓解所治疗病症的一种或多种症状或预防病症或其症状的出现。

除非另外说明，否则如本文中所使用，术语“治疗”意指逆转、减轻、抑制这样的术语所应用的病症或病况或者这样的病症或病况的一种或多种症状的进展，或预防这样的病症或病况或者这样的病症或病况的一种或多种症状。

如本文所使用的“个体”包括人或非人动物。示例性人个体包括患有疾病(例如本文所述的疾病)的人个体(称为患者)或正常个体。本发明中“非人动物”包括所有脊椎动物，例如非哺乳动物(例如鸟类、两栖动物、爬行动物)和哺乳动物，例如非人灵长类、家畜和/或驯化动物(例如绵羊、犬、猫、奶牛、猪等)。

在不违背本领域常识的基础上，上述各优选条件，可任意组合，即得本发明各较佳实例。

本发明所用试剂和原料均市售可得。

本发明的积极进步效果在于：本发明提供的新型的高活性海鞘素衍生物，能够实现下述至少一种技术效果：(1) 对肿瘤细胞的高抑制活性；(2) 优异的物理化学性质(例如溶解度、物理和/或化学稳定性)；(3) 优异的安全性(较低的毒性和/或较少的副作用，较宽的治疗窗)等。

附图说明

图 1 为效果测试例 2 中，SD 大鼠在第一次静注 0.04 mg/kg 及 9 天后分别注射 0.3mg/kg 化合物 26、化合物 25 或卢比替定后的体重变化。

图 2 为效果测试例 2 中，SD 大鼠在第一次静注 0.04 mg/kg 及 9 天后分别注射 0.3mg/kg 化合物

26、化合物 25 或卢比替定后的食物摄入量变化。

图 3 为效果测试例 2 中，SD 大鼠在第一次静注 0.1 mg/kg 及 9 天后分别注射 0.1mg/kg 化合物 26、化合物 25 或卢比替定后的食物摄入量变化。

具体实施方式

本发明包括所叙述特定实施方式的所有组合。本发明的进一步实施方式及可应用性的完整范畴将自下文所提供的详细描述变得显而易见。然而，应理解，尽管详细描述及特定实施例指示本发明的优选实施方式，但仅以说明的方式提供这些描述及实施例，因为本发明的精神及范畴内的各种改变及修改将自此详细描述对熟悉此项技术者变得显而易见。出于所有目的，包括引文在内的本文所引用的所有公开物、专利及专利申请将以引用的方式全部并入本文。下面通过实施例的方式进一步说明本发明，但并不因此将本发明限制在所述的实施例范围之中。下列实施例中未注明具体条件的实验方法，按照常规方法和条件，或按照商品说明书选择。

质谱(MS)的测定使用 Agilent (ESI)质谱仪，生产商：Agilent，型号：Agilent 6120B。

制备高效液相色谱法(HPLC)使用岛津 LC-8A 制备液相色谱仪(YMC, ODS, 250 × 20 mm 色谱柱)。

薄层色谱法纯化采用烟台产 GF 254 (0.4 ~ 0.5 nm)硅胶板。

反应的监测采用薄层色谱法(TLC)或液相色谱质谱联用(LC-MS)，使用的展开剂体系包括但不限于：二氯甲烷和甲醇体系、正己烷和乙酸乙酯体系以及石油醚和乙酸乙酯体系，溶剂的体积比根据化合物的极性不同而进行调节，或者加入三乙胺等进行调节。

柱色谱法一般使用青岛海洋 200 ~ 300 目硅胶为固定相。洗脱剂体系包括但不限于二氯甲烷和甲醇体系以及正己烷和乙酸乙酯体系，溶剂的体积比根据化合物的极性不同而进行调节，也可以加入少量的三乙胺等进行调节。

如实施例中无特殊说明，则反应的温度为室温(20°C~30°C)。

除非特别指明，实施例中所使用的试剂购自 Acros Organics、Aldrich Chemical Company、南京药石科技、安耐吉或者上海书亚医药科技等公司。

上述实施例不以任何方式限定本申请的方案。除本文中描述的那些外，根据前述描述，本发明的多种修改对本领域技术人员而言会是显而易见的。这样的修改也意图落入所附权利要求书的范围内。本申请中所引用的各参考文献(包括所有专利、专利申请、期刊文章、书籍及任何其它公开)均以其整体援引加入。

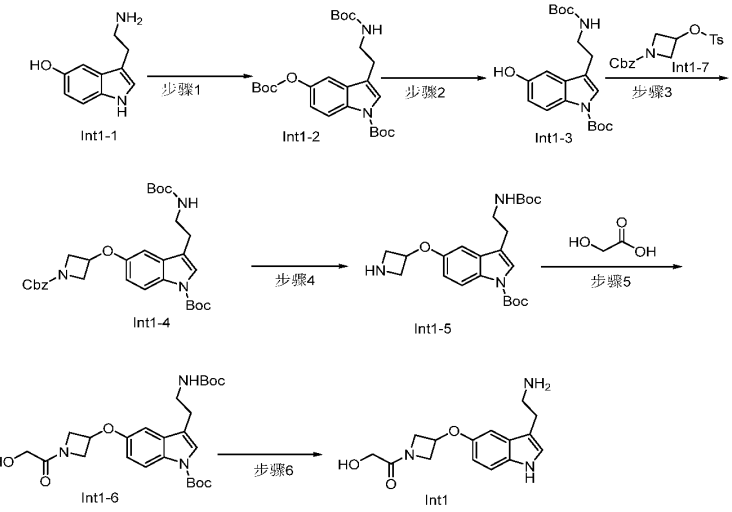
在常规的合成法、制备例以及实施例和中间体合成例中，起始原料商业可行，采购自上海乐研、上海韶远、毕德生物、阿拉丁试剂等。其中关键起始物料 M24、对照化合物卢比替定均采购自浙江中科创越。各缩写的含义如下表所示。

缩写	含义	缩写	含义
DMF	N,N-二甲基甲酰胺	HOBT	1-羟基苯并三唑
DIEA	二异丙基乙基胺	LC-MS	液相色谱-质谱联用

HPLC	高效液相色谱	TLC	薄层色谱
HATU	O-(7-氮杂苯并三氮唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸盐	AcOH	醋酸
乙酸乙酯	EA	DMSO	二甲亚砜
DIPEA	N,N-二异丙基乙胺	EtOH	乙醇
Boc_2O	二碳酸二叔丁酯	AllocCl	氯甲酸烯丙酯
ACN	乙腈	$Pd(PPh_3)_4$	四三苯基膦钯
$NaCNBH_3$	氰基硼氢化钠	THF	四氢呋喃
SO3.Py	三氧化硫吡啶	p-TsOH	对甲苯磺酸
Pd/C	钯/碳	DCM	二氯甲烷
TMP	2,2,6,6-四甲基哌啶	HOAT	N-羟基-7-氮杂苯并三氮唑

中间体的合成：

中间体制备例1:化合物**Int1**的制备



步骤1：化合物**Int1-2**的制备

将化合物**Int1-1** (2.00 g,11.35 mmol)溶于无水四氢呋喃(50 mL)中，加入Boc_2O(6.40 g, 29.5 mmol)，三乙胺(2.50 g，25 mmol)，DMAP (0.70 g, 5.7mmol)，室温反应两个小时。TLC监控反应完全后，减压浓缩除去四氢呋喃，剩余物中加入乙酸乙酯及水，搅拌后分液，有机相分离后经无水硫酸钠干燥，减压浓缩得到粗品**Int1-2** (3 g，收率70%)，直接用于下一步反应。

步骤2：化合物**Int1-3**的制备

将氢氧化锂 (1.3g，54.27 mmol)溶于甲醇(30mL)及水(10 mL)混合溶液中，搅拌溶解。随后加入化合物**Int1-2** (3.0g, 6.3mmol)，室温搅拌反应2小时。TLC监控反应完全后，用1M的稀盐酸溶液调节pH到6-7，加入乙酸乙酯，搅拌后分液，有机相分离后经无水硫酸钠干燥，减压浓缩，残留物经柱层析纯化

得到**Int1-3** (1.5 g，收率63%)。

步骤3：化合物**Int1-4**的制备

将化合物**Int1-3** (1.5g, 4.0mmol，1.0eq)、**Int1-7**(1.6g, 4.38mmol)溶于DMF(30mL)中，再加入碳酸铯(2.60 g, 8.00 mmol)。反应液搅拌下加热至65℃反应6小时。LCMS监控反应完全后，反应液降温至室温，向反应液中加入乙酸乙酯及水，搅拌后分液，有机相分离后经无水硫酸钠干燥，减压浓缩，残留物经柱层析纯化得到**Int1-4**(2.0 g,收率89%)。

步骤4：化合物**Int1-5**的制备

将化合物**Int1-4** (2.0 g，3.54mmol)溶于无水四氢呋喃(50 mL)中，加入10% Pd/C(0.2 g)，氢气置换后,加热至35℃搅拌过夜。LCMS监控反应后，降温至室温，反应液直接过滤，甲醇淋洗滤饼，有机相浓缩得到**Int1-5** (1.4 g,收率93%)，直接用于下一步反应。

步骤5：化合物**Int1-6**的制备

将化合物**Int1-5** (1.1 g，2.55 mmol)、加入乙醇酸(0.21 g, 2.8 mmol)、HATU (1.14 g, 3.01 mmol)、DIEA (0.98 g, 7.65mmol) 溶于DMF(20 mL)中，室温搅拌反应2h。LCMS监控反应完全后，向反应液中加入乙酸乙酯及水，搅拌后分液，有机相分离后经无水硫酸钠干燥，减压浓缩，残留物经柱层析纯化得到**Int1-6** (1.1 g,收率63%)。

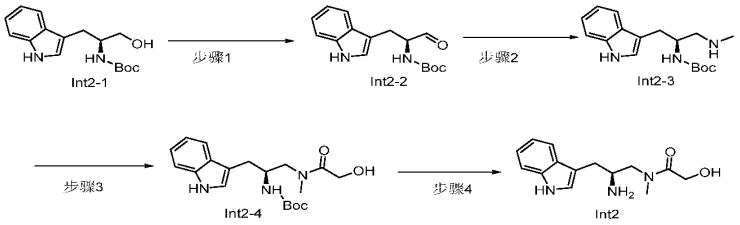
步骤6：化合物**Int1**盐酸盐的制备

将化合物**Int1-6** (1.1g，2.24 mmol)溶于1，4-二氧六环(3 mL)中，加入氯化氢/1，4二氧六环(3 mL, 10mmol)，室温搅拌2h。LCMS监控反应后，反应液减压浓缩得到**Int1**的盐酸盐(0.67 g，收率92%)。

MS m/z (ESI): 290.0 $[M+H]^+$

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.90 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.03 (s, 3H), 7.31 (dd, *J* = 8.7, 5.0 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.97 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.73 (dd, *J* = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 5.10 – 5.05 (m, 1H), 4.70 – 4.65 (m, 1H), 4.42 – 4.38 (m 1H), 4.18 – 4.14 (m, 1H), 3.96 (s, 2H), 3.83 – 3.80 (m, 1H), 3.10 – 2.97 (m, 4H).

中间体制备例2:化合物**Int2**的制备



步骤1：化合物**Int2-2**的制备

将化合物**Int2-1** (4.0 g, 13.78 mmol)溶于DMSO (20 mL)及DCM (10 mL)混合溶剂中，加入TEA (3.2 g, 31.4 mmol), 反应液氮气置换后，降温至0℃，慢慢滴加SO_3.Py(4.4 g, 27.56 mmol)的DMSO(20 mL)溶液，控温0℃反应2h。LCMS监控反应完全后，加入冰水及乙酸乙酯，搅拌后分液，有机相分离后经无水硫酸钠干燥，减压浓缩，残留物经柱层析纯化得到**Int2-2** (3.8 g, 收率90%)。

步骤2：化合物**Int2-3**的制备

将化合物**Int2-2** (3.50 g, 0.012mol)、NaOAc (4.92g, 0.060mol)、甲胺盐酸盐(3.96g, 0.060 mol)加入

到MeOH(40 mL)中，室温反应2h。随后加入$NaCNBH_3$(1.50 g, 0.024 mmol)后继续搅拌2h。TLC监控反应后将反应液减压浓缩，剩余物加入饱和碳酸氢钠和DCM，搅拌后分液，有机相分离后经无水硫酸钠干燥，减压浓缩，残留物经柱层析纯化得到**Int2-3** (1.9 g,收率52.7%)。

步骤3：化合物**Int2-4**的制备

将化合物**Int2-3** (1.2 g,3.96 mmol)、羟基乙酸（0.34 g,4.35 mmol）、HATU(1.65 g,4.35 mmol)、DIEA(0.78 g,9.90 mmol) 溶于DMF(8 mL)中，室温反应2h。LCMS监控反应完全后，反应液中加入饱和碳酸氢钠和乙酸乙酯，搅拌后分液，有机相分离后经无水硫酸钠干燥，减压浓缩，残留物经柱层析纯化得到**Int2-4** (1.0 g,收率71.4%)。

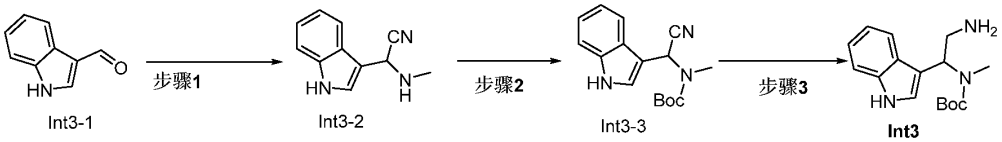
步骤4：化合物**Int2**的制备

将化合物**Int2-4** (500mg,1.38mmol)溶于乙酸乙酯(5mL)，降温至0℃，加入氯化氢/乙酸乙酯（2N, 10mL)中。加完后自然升温至室温反应2h。LCMS监控反应完全，反应液减压浓缩干得到化合物**Int2**的盐酸盐(400 mg)，不用纯化直接用下一步。

MS m/z (ESI): 261.9 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.05 (s, 1H), 7.97 (s, 3H), 7.61 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.11 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.03 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 4.06 (s, 2H), 4.03 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 3.63 – 3.64 (m, 1H), 3.39 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 3.11 – 2.92 (m, 2H), 2.83 (s, 3H).

中间体制备例3:化合物**Int3**的制备



Int3-1 Int3-2 Int3-3 **Int3**

步骤1：化合物**Int3-2**的制备

将化合物**Int3-1** (5.0 g, 0.034mol)溶于甲醇(50 mL),降温至0℃，依次加入醋酸钠(14.0 g, 0.170 mol)、甲胺盐酸盐(11.0 g, 0.170 mol)，随后将反应液加热至45度反应4h。LCMS监控反应完全，将反应液降温后过滤，滤液减压浓缩干。残留物溶于二氯甲烷(60 mL)中，加入醋酸(1.9 g,0.032 mol)，降温至0℃，搅拌下后慢慢滴加TMSCN(9.5 g, 0.096 mol), 加完自然升温至室温反应16h。LCMS监控反应完全，反应液加入饱和碳酸氢钠及DCM萃取，搅拌后分液，有机相分离后经无水硫酸钠干燥，减压浓缩，残留物经柱层析纯化得到**Int3-2** (4 g,收率63.4%)。

步骤2：化合物**Int3-3**的制备

将化合物**Int3-2** (4.0 g, 0.021 mol)溶于THF(40 mL)，加入DIEA(5.4g,0.042mol)、$(Boc)_2O$(5.5 g，0.025 mol)。搅拌下60℃反应16h，反应液降温至室温，减压浓缩后残余物经柱层析纯化得到**Int3-3** (0.6 g,收率10%)。

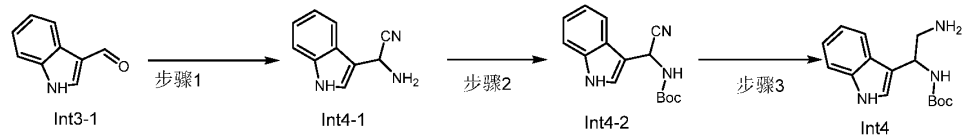
步骤3：化合物**Int3**的制备

将化合物**Int3-3** (600 mg,2.1mmol)溶于EtOH(40 mL)及氨水(30%，10 mL)的混合溶液中，加入RanyNi(100 mg)，氢气置换3次后加压至1.5Mpa于50℃反应16h，LCMS监控反应完全。将反应液减压

浓缩后残余物经柱层析纯化得到**Int3** (410 mg,67.7%)。

MS m/z (ESI): 290.2 $[M+H]^+$

中间体制备例4:化合物**Int4**的制备

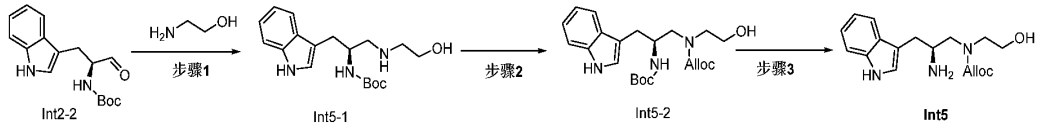


参照中间体制备例3类似的方法合成化合物**Int4**。

MS m/z (ESI): 276.4 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.32 (s, 1H), 7.65 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.24 – 7.18 (m, 1H), 7.15 – 7.08 (m, 2H), 5.09 (s, 1H), 4.98 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 3.21 – 3.13 (m, 2H), 1.45 (s, 9H).

中间体制备例5:化合物**Int5**的制备



步骤1：化合物**Int5-1**的制备

将化合物**Int2-2** (2.5 g，8.6 mmol)溶于EtOH(40 mL)，依次加入AcOH(1.0 g, 17.2 mmol)、乙醇胺(1.1 g，17.2 mol)、$NaCNBH_3$(1.6 g，25.8 mmol)。室温下搅拌4h，TLC监控反应完全。反应液减压浓缩，残留物加入反应液中加入饱和碳酸氢钠和乙酸乙酯，搅拌后分液，有机相分离后经无水硫酸钠干燥，减压浓缩，残留物经柱层析纯化得到**Int5-1** (2.6 g,收率91%)。

步骤2：化合物**Int5-2**的制备

将化合物**Int5-1** (2.6 g,7.80 mmol)、DIEA(2.0g ,15.61 mmol)溶于ACN(30mL)。氮气保护下降温至0度，慢慢滴加AllocCl(1.8 g,15.61 mmol)后，加完后自然升温室温反应16h，LCMS监控反应完全。反应加入饱和碳酸氢钠和乙酸乙酯，搅拌后分液，有机相分离后经无水硫酸钠干燥，减压浓缩，残留物经柱层析纯化得到**Int5-2** (1 g,收率71%)。

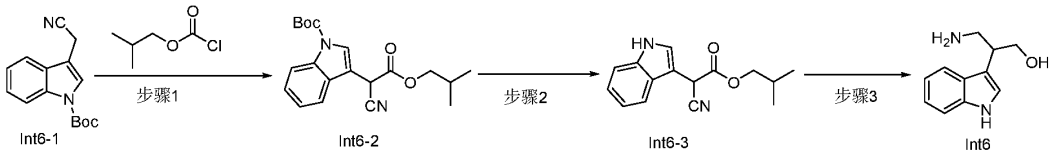
MS m/z (ESI): 418.2 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.10 (s, 1H), 7.60 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.38 – 7.36 (s, 1H), 7.22 – 7.17(m, 1H), 7.16 – 7.04 (m, 2H), 5.94 – 5.79 (m, 1H), 5.25 – 5.12 (m, 2H), 4.60 – 4.45 (m, 2H), 4.37 – 4.25 (m, 1H), 3.79 – 3.56 (m, 4H), 3.28 – 2.97 (m, 2H), 2.99 – 2.88 (m, 2H), 1.40 (s, 9H).

步骤3：化合物**Int5**的制备

将化合物**Int5-2** (0.5 g,1.57 mmol)溶于DCM (3mL)中，加入三氟乙酸 (1mL),室温搅拌1h。LCMS监控反应完全后，反应液减压浓缩干得化合物**Int5**的三氟乙酸盐(0.33 g),直接用于下一步反应。

中间体制备例6:化合物**Int6**的制备



步骤1：化合物**Int6-2**的制备

将LiHMDS(1.12 mL,6.06mmol，2N)加入反应瓶中，氮气保护，降温至-78℃，随后滴加Int6-1 (776.1 mg,3.03mmol)的四氢呋喃溶液(5 mL)，加完后保温反应1.5h。随后保温滴入氯甲酸异丁酯(0.32 mL, 3.64mmol)的四氢呋喃溶(3mL)，加完后自然升温至室温反应2h。LCMS显示反应完全，降温至0℃，向反应液中加入饱和的NH_4Cl溶液及乙酸乙酯，搅拌后分液，有机相分离后经无水硫酸钠干燥，减压浓缩，残留物经柱层析纯化得到**Int6-2** (0.82 g,收率76%)。

步骤2：化合物**Int6-3**的制备

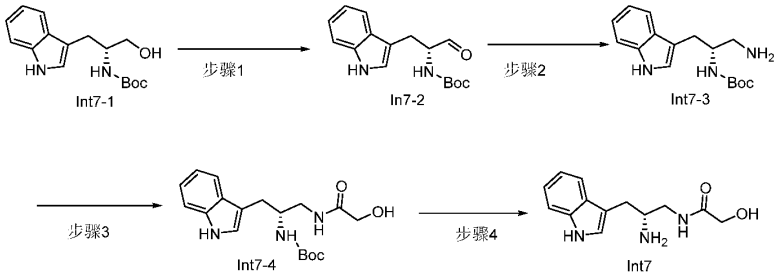
将化合物**Int6-2** (500 mg,1.40mmol)溶解于二氯甲烷/三氟乙酸(5ml, 二氯甲烷/三氟乙酸=4/1)的混合溶液中，并在室温下反应2h。反应完成后减压浓缩，向残余物中加入饱和的碳酸氢钠溶液及DCM，搅拌后分液，有机相分离后经无水硫酸钠干燥，减压浓缩，残留物经Pre-TLC纯化得到**Int6-3** (250 mg, 收率69%)。

步骤3：化合物**Int6**的制备

将化合物**Int6-3** (300 mg,1.17mmol)溶解于四氢呋喃(4 mL)中，降温至0℃，滴入氢化铝锂(2.3mL, 5.85mmol)四氢呋喃溶液，室温反应2 h。LCMS检测反应完全后，滴加水进行淬灭，过滤，甲醇洗涤，浓缩，剩余物经制备HPLC纯化得到化合物**Int6** (50 mg,收率22%)。

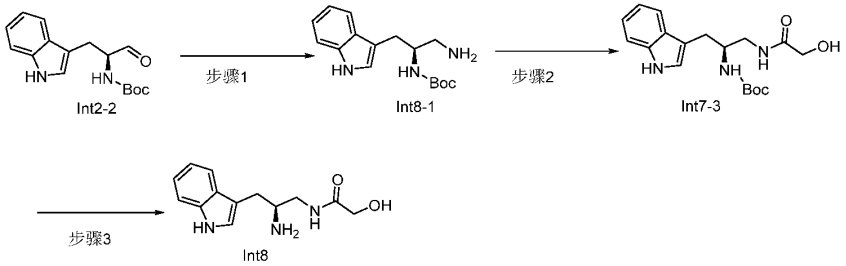
MS m/z (ESI): 191.1 $[M+H]^+$

中间体制备例7：化合物**Int7**的制备



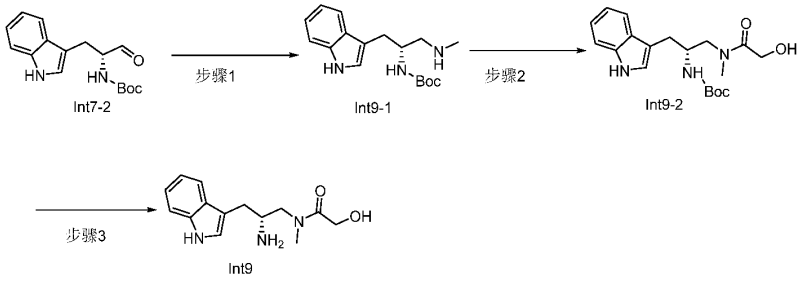
参照中间体制备例2的类似方法合成化合物Int7。

中间体制备例8:化合物**Int8**的制备



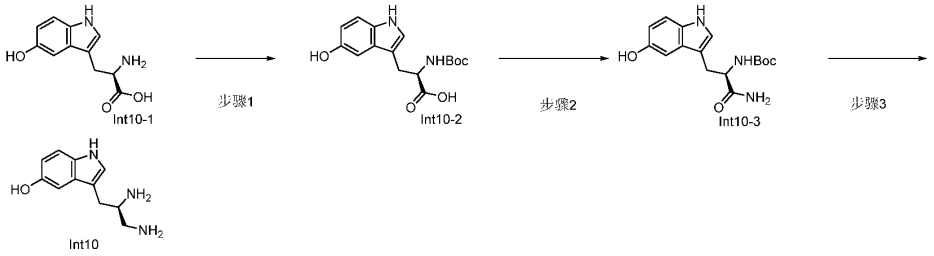
参照中间体制备例2的方法合成化合物Int8。

中间体制备例9:化合物**Int9**的制备



参照中间体制备例2的方法合成化合物Int9。

中间体制备例10：化合物**Int10**的制备



步骤1：化合物**Int10-2**的制备

将化合物**Int10-1** (2.0 g，9.1 mmol)溶于THF(40 mL)，加入2 N 碳酸氢钠水溶液(30 mL)。室温下搅拌均匀后加入二碳酸二叔丁酯(2.4 g，10.9 mmol)，加完后继续反应2h。LCMS监控反应完全后，反应液减压浓缩除去THF，残余物加入乙酸乙酯，搅拌下用饱和柠檬酸水溶液调节pH至6左右，分液，有机相分离后经无水硫酸钠干燥，减压浓缩，残留物经柱层析纯化得到**Int10-2** (2.5 g,收率86%)。

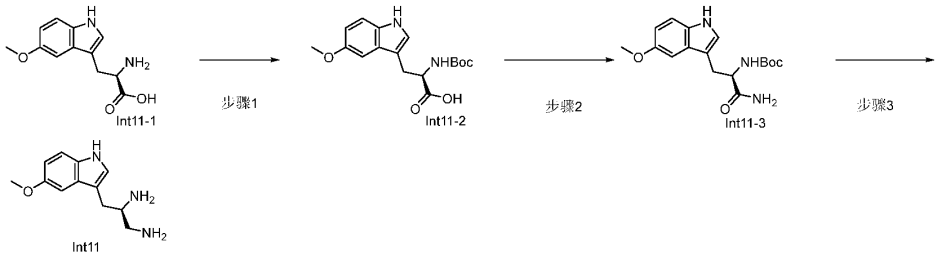
步骤2：化合物**Int10-3**的制备

将化合物**Int10-2** (2.50 g，7.8 mmol)以及氯化铵(0.54 g，10.1 mmol)溶于DMF(20 mL)，依次加入HATU(3.56 g,9.36 mmol)、DIEA(2.6 g, 20.2 mmol)。搅拌下室温反应4h，LCMS监控反应完全。加入乙酸乙酯及饱和氯化铵水溶液，搅拌后分液，有机相分离后经无水硫酸钠干燥，减压浓缩，残留物经经柱层析纯化得到**Int10-3** (2 g,收率80%)。

步骤3：化合物**Int10**的制备

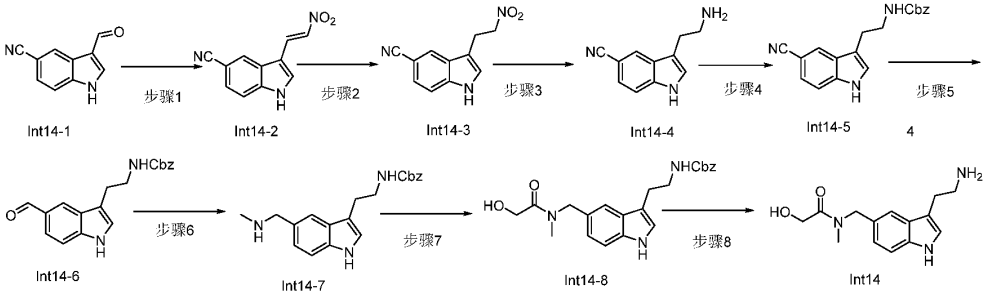
将化合物**Int10-3** (2 g，6.26 mmol)溶于无水四氢呋喃(10 mL)，降温至0℃，缓慢加入硼烷四氢呋喃溶液(1N，50 mL)。加完后自然升温至室温继续反应4h。LCMS监控反应完全，反应液降温至0℃，控温下缓慢加入无水甲醇至硼烷完全淬灭。随后继续控温，缓慢加入2N 盐酸水溶液至混合物pH为3左右，加完后自然升温至室温继续搅拌2h。反应混合物减压浓缩，残余物经反向柱层析纯化得到化合物**Int10** (0.83 g,收率65%)。

中间体制备例11：化合物**Int11**的制备



参照**中间体制备例10**的方法合成化合物**Int11**。

中间体制备例12：化合物Int14的制备



步骤1：化合物**Int14-2**的制备

将乙酸铵(13.50g,176.47 mmol)溶于硝基甲烷(200 mL)中，加入化合物**Int14-1**(10.00g,58.80 mmol)，氮气保护下升温至105 ℃反应2个小时。TLC监控反应完全后，降温至室温，过滤。滤饼用H_2O/MeOH(V/V=1/1)洗涤， 固体旋干得到化合物**Int14-2** (10.30 g,收率82%)。

步骤2：化合物**Int14-3**的制备

将化合物**Int14-2** (5.00g，23.47 mmol)溶于MeOH(25ml)及DMF(25 ml)混合溶液中。在0℃下加入硼氢化钠(4.30g,117.30mmol)，室温搅拌反应2小时。TLC监控反应完全后，用2N的稀盐酸溶液调节pH到7，加入DCM，搅拌后分液，有机相分离后经无水硫酸钠干燥，减压浓缩，残留物经柱层析纯化得到化合物**Int14-3** (1.77 g,收率35%)。

步骤3：化合物**Int14-4**的制备

将化合物**Int14-3**(1.77g,8.20mmol)溶于MeOH(20mL)中，再加入锌粉(5.00 g,82.00 mmol)的2N HCl(20mL)悬浮液。反应液搅拌下加热至85℃反应2小时。LCMS监控反应完全后，反应液降温至室温，向反应液中加入1N NaOH溶液，调节pH到11，加入DCM, 搅拌后分液，有机相分离后经无水硫酸钠干燥，减压浓缩得到化合物**Int14-4** (800 mg,收率53%),直接用于下一步。

步骤4：化合物**Int14-5**的制备

将化合物**Int14-4** (750 mg，4.00mmol)溶于无水四氢呋喃(2 mL)中，加入$NaCO_3$ (510 mg，4.86mmol)的水溶液(6 mL)，氮气置换后,0℃加入氯甲酸苄酯(884 mg，5.20mmol)， 室温搅拌过夜。LCMS监控反应后，加入乙酸乙酯，搅拌后分液，有机相分离后经无水硫酸钠干燥，减压浓缩，残留物经柱层析纯化得到化合物**Int14-5** (700 mg,收率55%)。

步骤5：化合物**Int14-6**的制备

将化合物**Int14-5** (650 mg，2.00 mmol)溶于吡啶(8 mL)，加入醋酸(4 mL)、次磷酸钠水溶液(4

mL,10g/35mL)、雷尼镍 (4 g) ，氮气保护下室温搅拌反应3h。LCMS监控反应完全后，反应液过滤，滤液中加入乙酸乙酯及硫酸铜水溶液，分液后有机相再用水洗，有机相分离后经无水硫酸钠干燥，减压浓缩得到化合物**Int14-6** (600 mg,收率91%)。

步骤6：化合物**Int14-7**的制备

将化合物**Int14-6** (550mg，1.71 mmol)溶于MeOH(5 mL)中，加入甲胺盐酸盐(572 mg,8.54mmol)，醋酸钠(700 mg,8.54mmol)，室温搅拌1h， 加入氰基硼氢化钠(211 mg,3.41mmol)，室温搅拌1h。LCMS监控反应后，向反应液中加入水和DCM，搅拌后分液，有机相分离后经无水硫酸钠干燥，减压浓缩，残留物经柱层析纯化得到化合物**Int14-7** (240 mg，收率38%)。

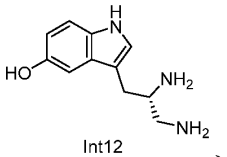
步骤7：化合物**Int14-8**的制备

将化合物**Int14-7**(220 mg，0.65 mmol)溶于DMF(2 mL)，加入羟基乙酸(54 mg，0.70 mmol)、DMAP(39 mg，0.32 mmol)、HOAT(442mg，3.25 mmol)、EDCI(620mg，3.25 mmol) ，室温搅拌反应2h。LCMS监控反应完全后。反应液经过反相中压制备柱纯化得到化合物**Int14-8** (200 mg,收率78%)。

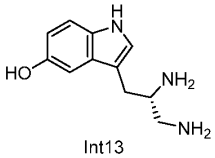
步骤7：化合物**Int14**的制备

将化合物**Int14-8** (170 mg，0.43 mmol)溶于三氟乙醇(2 mL)，加入乙酸(25 mg，0.43 mmol)、Pd/C(85 mg，10%) ，氢气保护下室温搅拌反应过夜。LCMS监控反应完全后，反应液过滤，滤液减压浓缩得到化合物**Int14**(100mg, 收率89%)，直接用于下一步反应。

参照中间体制备例10，采用对应的起始原料分别合成中间体Int12, Int13,结构如下：

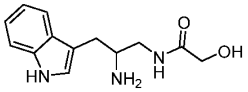


Int12



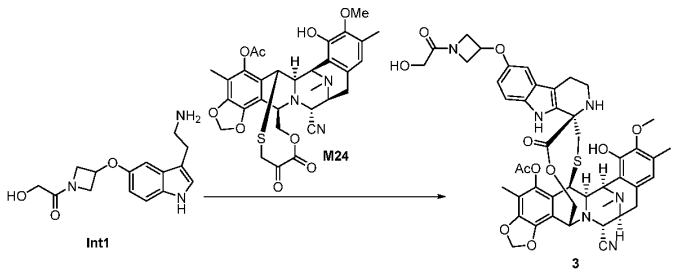
Int13

参照中间体制备例2的方法，采用对应原料合成中间体Int15



Int15

实施例1：化合物**3**的合成



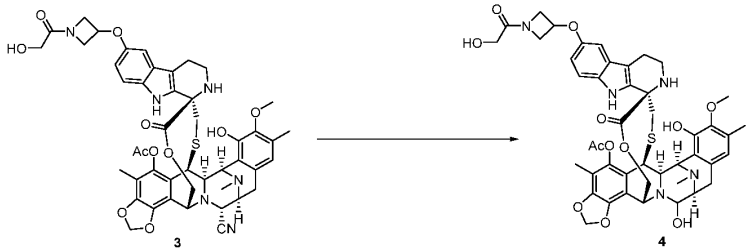
将化合物**M24** (100 mg，0.16mmol)、化合物**Int1**盐酸盐 (260 mg,0.80mmol)溶于无水乙醇(5 mL)中，加入乙酸钠(164 mg, 2.00 mmol)，乙酸(120 mg, 2.00 mmol)，60℃搅拌过夜。LCMS监控反应完全后，

降温至室温，将反应液减压浓缩。剩余物加入乙酸乙酯及饱和碳酸氢钠水溶液，搅拌后分液，有机相分离后经无水硫酸钠干燥，减压浓缩，残留物经Pre-TLC纯化得到化合物**3** (65mg，收率45%)。

MS m/z (ESI): 893.4 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.74 (s, 1H), 7.17 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.66 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.59 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.22 (s, 1H), 6.02 (s, 1H), 5.81 (s, 1H), 5.08 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 5.00 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 4.56 (s, 1H), 4.48 – 4.36 (m, 2H), 4.33 (s, 1H), 4.27 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 4.17 – 4.07 (m, 3H), 4.00 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.42 (d, *J* = 9.9 Hz, 2H), 3.15 –3.05 (m, 2H), 2.97 – 2.75 (m, 3H), 2.58 – 2.52 (m, 4H), 2.37 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.06 (s, 3H).

实施例2：化合物**4**的合成

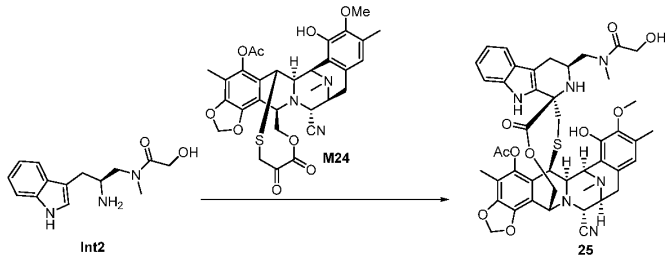


将化合物**3** (30 mg,0.034 mmol)溶于ACN (3mL)及水(2 mL)中，再加入硝酸银(143 mg,0.840 mmol)，避光室温搅拌12小时。LCMS监控反应完全后，加入及饱和碳酸氢钠水溶液，搅拌后分液。有机相保留，水相用二氯甲烷萃取一次，合并有机相，无水硫酸钠干燥，减压浓缩，剩余物经制备HPLC纯化得到化合物**26** (1.5 mg,收率4%)。

MS m/z (ESI): 866.3 $[M-OH]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.71 (s, 1H), 7.19 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.68 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.61 (s, 1H), 6.22 (s, 1H), 6.01 (s, 1H), 5.22 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 5.04 – 5.02 (m, 1H), 4.86 (s, 1H), 4.52 – 4.43 (m, 4H), 4.23 – 4.09 (m, 4H), 4.03 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.55 – 3.52 (m, 1H), 3.25 – 3.17 (m, 2H), 3.05 – 2.83 (m, 3H), 2.62 – 2.53 (m, 4H), 2.40 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.07 (s, 3H).

实施例3：化合物**25**的合成

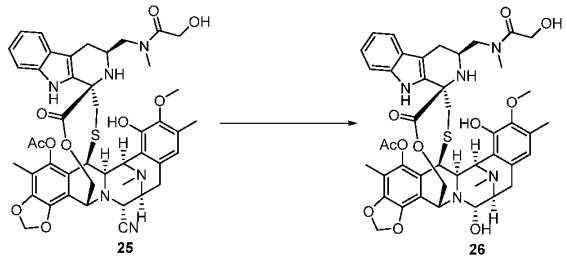


将化合物**M24** (40 mg,0.06 mmol)、化合物**Int2**盐酸盐 (100 mg,0.35 mmol)溶于无水乙醇(1 mL)及醋酸 (2mL)中，加入乙酸钠(7.38 mg, 0.09 mmol)，60℃搅拌过夜。LCMS监控反应完全后，反应液降温至室温，剩余物加入乙酸乙酯及饱和碳酸氢钠水溶液，搅拌后分液，有机相分离后经无水硫酸钠干燥，减压浓缩，残留物经Pre-TLC纯化得到化合物**25** (20 mg，收率43%)。

MS m/z (ESI): 865.3 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.78 (s, 1H), 7.36 – 7.32 (m, 1H), 7.25 – 7.20 (m, 1H), 7.16 – 7.08 (m, 1H), 7.04 – 6.99(m, 1H), 6.59 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.25 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 6.04 (s, 1H), 5.82 (s, 1H), 5.15 – 5.09 (m, 1H), 4.63 – 4.58 (m, 1H), 4.43 – 4.15 (m, 5H), 4.11 – 4.05 (m, 1H), 3.83 (d, *J* = 13.1 Hz, 3H), 3.64 – 3.62 (m, 1H), 3.55 – 3.41 (m, 3H), 3.40 – 3.20 (m, 1H), 3.04 (s, 2H), 2.96 – 2.91 (m, 4H), 2.63 – 2.35 (m, 4H), 2.30 (s, 6H), 2.15 (s, 3H), 2.05 (s, 3H).

实施例4：化合物**26**的合成



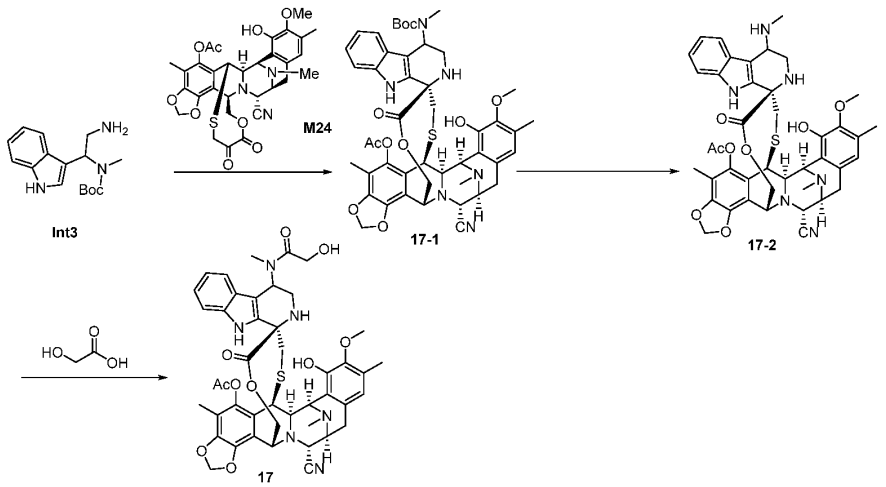
25 **26**

将化合物**25** (20mg,0.023mmol)溶于ACN (3mL)及水(2 mL)中，再加入硝酸银(98mg,0.577mmol)，避光室温搅拌12小时。LCMS监控反应完全后，加入及饱和碳酸氢钠水溶液，搅拌后分液。有机相保留，水相用二氯甲烷萃取一次，合并有机相，无水硫酸钠干燥，减压浓缩，剩余物经制备HPLC纯化得到化合物**26** (3 mg,收率15.6%)。

MS m/z (ESI): 838.3 $[M-OH]^+$

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.34 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 7.13 – 7.06 (m, 1H), 7.06 – 6.94 (m, 1H), 6.65 – 6.54 (m, 1H), 6.24 – 6.18 (m, 1H), 6.01 (t, *J* = 1.7 Hz, 1H), 5.22 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 4.90 (s, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.26 (dd, *J* = 15.8, 11.4 Hz, 2H), 4.17 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 4.11 (s, 1H), 3.84 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 3.81 (s, 2H), 3.56 (s, 1H), 3.24 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 3.04 (d, *J* = 3.3 Hz, 2H), 2.99 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 2.93 (d, *J* = 4.0 Hz, 2H), 2.86 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 2.64 – 2.46 (m, 3H), 2.43 – 2.32 (m, 3H), 2.30 (d, J = 3.0 Hz, 6H), 2.27 – 2.19 (m, 2H), 2.16 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 2.13-2.08 (m, 3H).

实施例5：化合物**17**的合成



步骤1：化合物**17-1**的制备

参照实施例1类似的方法合成化合物**17-1**。

MS m/z (ESI): 893.6 $[M+H]^+$

步骤2：化合物**17-2**的制备

将化合物**17-1** (48 mg, 2.1 mmol)溶于DCM (2mL)，加入TFA(0.5 mL)中，室温反应2h，LCMS监控反应完全。反应液减压浓缩干，用饱和碳酸氢钠溶液调节pH至8后，用DCM萃取3次，有机相合并，无水硫酸钠干燥，减压浓缩得粗品**17-2**(40mg),直接用下一步反应。

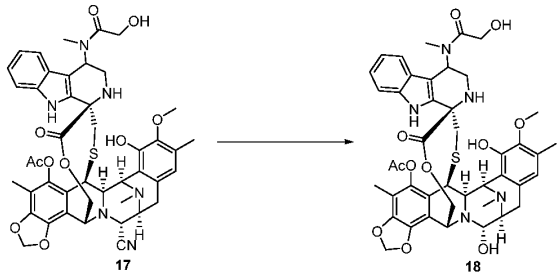
步骤3：化合物**17**的制备

将化合物**17-2** (23.8 mg,0.030 mmol) 溶于DMF(1.5 mL)中，依次加入羟基乙酸(3.0 mg,0.039 mol)、HATU(14.9 mg,0.039 mmol)、DIEA(11.6 mg,0.090 mmol)。搅拌下室温反应2h，LCMS监控反应完全。加入乙酸乙酯及饱和碳酸氢钠水溶液，搅拌后分液，有机相分离后经无水硫酸钠干燥，减压浓缩，残留物经Pre-TLC纯化得到化合物**17** (16 mg，收率62%)。

MS m/z (ESI): 851.5 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.56 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.47 – 6.42 (m, 1H), 6.05 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 5.98 (s, 1H), 5.75 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 5.49 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 5.35 (s, 1H), 5.03 – 4.95 (m, 1H), 4.59 (s, 1H), 4.33 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 4.28 – 4.20 (m, 2H), 4.16 – 4.09 (m, 3H), 3.81 – 3.77 (m, 3H), 3.74 – 3.70 (m, 1H), 3.65 (d, *J* = 3.2 Hz, 3H), 3.52 – 3.49 (m, 1H), 3.43 – 3.39 (m, 1H), 2.93 – 2.82 (m, 3H), 2.61 – 2.58 (m, 1H), 2.48 (s, 1H), 2.45 (s, 1H), 2.31 (dd, *J* = 6.5, 2.9 Hz, 4H), 2.29 – 2.23 (m, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.05 (s, 3H).

实施例6：化合物**18**的合成



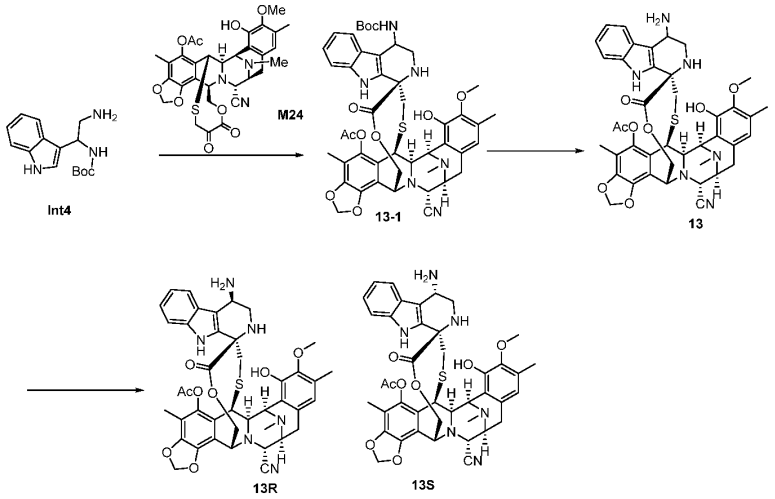
17 18

参照实施例2类似的方法合成化合物**18**。

MS m/z (ESI): 824.4 $[M\text{-}OH]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.27 – 7.21 (m, 2H), 7.07 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.95 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.56 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.15 (s, 1H), 5.93 (s, 1H), 5.73 – 5.68 (m, 1H), 5.10 – 5.05 (m, 1H), 4.79 – 4.74 (m, 1H), 4.44 – 4.37 (m, 2H), 4.26 – 4.22 (m, 1H), 4.12 – 4.01 (m, 3H), 3.77 – 3.70 (m, 3H), 3.62 – 3.59(m, 1H), 3.43 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 3.19 – 3.12 (m, 1H), 3.08 – 2.96 (m, 1H), 2.96 – 2.72 (m, 4H), 2.60 (d, *J* = 2.6 Hz, 2H), 2.48 (d, *J* = 3.8 Hz, 2H), 2.34 – 2.27 (m, 3H), 2.27 – 2.22 (m, 3H), 2.19 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.13 (d, *J* = 2.6 Hz, 2H), 2.00 (s, 3H).

实施例7：化合物**13**、**13R**、**13S**的合成



Int4 M24 13-1 13 13R 13S

步骤1：化合物**13-1**的制备

参照实施例1类似的方法合成化合物**13-1**。

步骤2：化合物**13**的制备

参照实施例5步骤2类似的方法合成粗品化合物**13**。**化合物13经Pre-TLC纯化得到化合物13.**

MS m/z (ESI): 779.3$[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.47 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.56 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.11 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.03 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.25 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 6.03 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 5.10 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 4.53 (s, 1H), 4.35 (s, 1H), 4.33 – 4.24 (m, 2H), 4.17 (s, 2H), 3.78 (s, 4H),

3.43 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 3.39 (s, 1H), 2.90 (d, *J* = 5.1 Hz, 4H), 2.78 (d, *J* = 11.9 Hz, 2H), 2.46 (d, *J* = 16.0 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.21 (d, *J* = 3.3 Hz, 3H), 2.04 (s, 3H).

纯品化合物13再经反向中压制备柱纯化，纯化条件如下：

色谱柱：Agela technologies C18,20-35uM,100A,120g

流动相：纯水（0.1%盐酸）/乙腈

梯度：100%纯水-100%乙腈，50%乙腈出产物

Peak1和Peak2 在 LCMS 上保留时间分别为1.415 min和1.392 min

第一个峰（1.415 min）表征如下: 13R 或 13S:

MS m/z (ESI): 779.3[M+H]$^+$

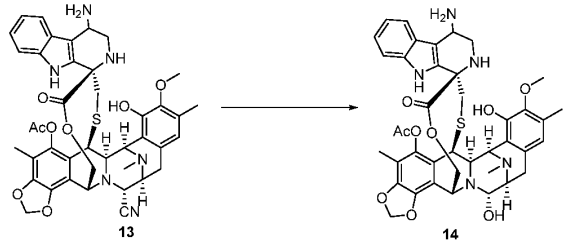
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.81 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 7.93 (s, 3H), 7.64 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.11 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.02 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.25 (d, *J* = 16.8 Hz, 2H), 5.06 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 4.71-4.57 (m, 1H), 4.55-4.47 (m, 1H), 4.44-4.38 (m, 1H), 4.37-4.28 (m, 1H), 4.09 (s, 1H), 4.07-4.04 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.43-3.40 (m, 1H), 3.35-3.25 (m, 1H), 2.99-2.92 (m, 3H), 2.73 – 2.69 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.22-2.08 (m, 4H), 2.00 (s, 3H), 1.99-1.94 (m, 1H).

第二个峰（1.392 min）表征如下: 13R 或 13S:

MS m/z (ESI): 779.3[M+H]$^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.67 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.24 (s, 3H), 7.74 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.12 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 7.02 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.25 (d, J = 16.8 Hz, 2H), 5.15 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 4.68-4.57 (m, 1H), 4.54-4.42 (m, 1H), 4.38-4.26 (brs, 2H), 4.23-4.20 (m, 1H), 4.14 (s, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.34-3.26 (m, 1H), 3.14-3.03 (m, 1H), 3.01-2.84 (m, 3H), 2.56 – 2.53(m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.22-2.11 (m, 3H), 2.10-2.01 (m, 2H), 1.97 (s, 3H).

实施例8：化合物**14**的合成

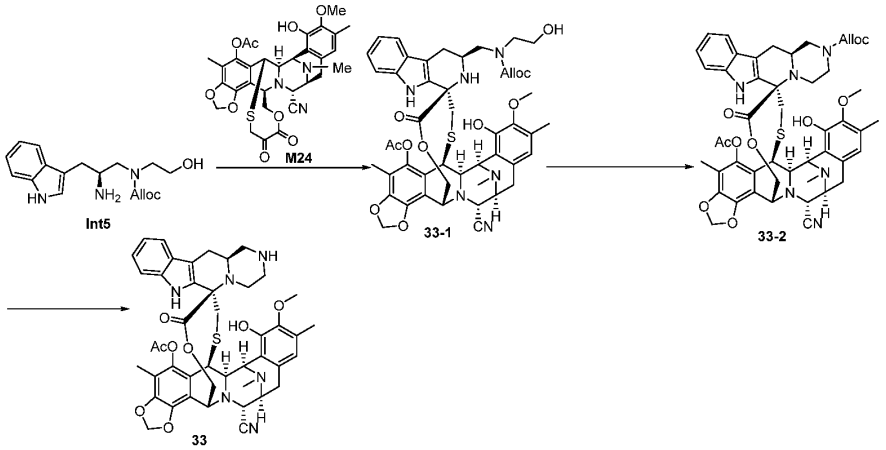


参照制备例2类似的方法合成化合物**14**。

MS m/z (ESI): 770.9 [M+H]$^+$

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.48 (d, *J* = 25.9 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.08 – 6.94 (m, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.16 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 5.92 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 5.00 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 4.76 (d, *J* = 26.5 Hz, 1H), 4.37 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H), 4.21 (s, 1H), 4.14 (s, 1H), 4.10 (s, 1H), 4.01 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 3.74 (d, *J* = 5.5 Hz, 3H), 3.62 (d, *J* = 18.1 Hz, 1H), 3.42 (s, 1H), 3.23 (s, 1H), 3.13 (s, 1H), 2.99 – 2.69 (m, 7H), 2.34 (s, 2H), 2.32 (s, 2H), 2.28 (s, 2H), 2.21 (s, 2H), 2.13 (d, *J* = 5.5 Hz, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.96 (s, 2H).

实施例9：化合物**33**的合成



步骤1：化合物**33-1**的制备

参照制备例1类似的方法合成化合物**33-1**。

步骤2：化合物**33-2**的制备

将化合物**33-1**(85 mg,0.09 mmol)、TEA (27 mg,0.27 mmol)溶于无水DCM(4mL)中，降温至0°C。随后加入Ms_2O (32.5 mg,0.184 mmol)，自然升温至室温反应2h。加入饱和碳酸氢钠溶液(3ml)淬灭并将混合液加热至45度反应过夜，LCMS监控反应完全。反应液直接加DCM萃取，有机相分离后经无水硫酸钠干燥，减压浓缩，残留物经Pre-TLC纯化得到化合物**33-2** (28 mg，收率25%)。

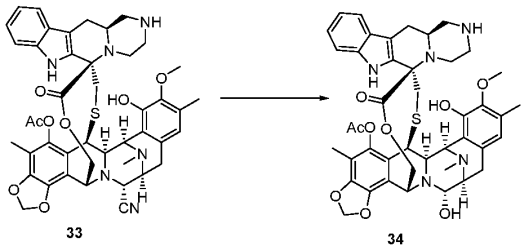
步骤3：化合物**33**的制备

将化合物**33-2** (16mg,0.018mmol)、醋酸(5.4 mg,0.09 mmol)、$Pd(PPh_3)_4$ (2.0mg,0.002mmol)加入DCM(2mL)中，氮气保护下加入Bu_3SnH(52mg,0.18mmol)，加完后室温反应2h。LCMS监控反应完全，反应液加入饱和氯化铵及二氯甲烷，搅拌后分液，有机相分离后经无水硫酸钠干燥，减压浓缩，剩余物经制备HPLC纯化得到化合物**33** (8 mg,收率50%)。

MS m/z (ESI): 819.4 $[M+H]^+$

H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.36 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.19 – 6.99 (m, 4H), 6.50 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 5.03 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 4.48 – 4.41 (m, 2H), 4.28 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 4.21 – 4.18 (m, 1H), 4.05 – 4.02 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.69 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 3.44 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 3.18 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 3.00 – 2.69 (m, 7H), 2.61– 2.55 (m, 2H), 2.49 – 2.36 (m, 2H), 2.32 (s, 6H), 2.20 (s, 3H), 2.02 (s, 3H).

实施例10：化合物**34**的合成



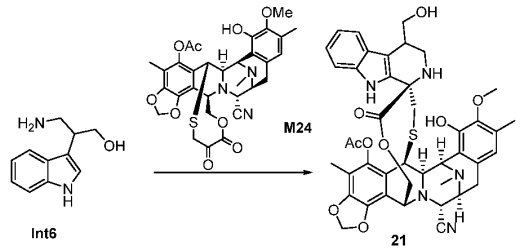
33 34

参照实施例2类似的方法合成化合物**34**。

MS m/z (ESI): 810.3 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.25 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.00 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 6.95 – 6.92 (m, 1H), 6.40 (s, 1H), 6.20 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 6.00 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 5.04 – 4.96 (m, 1H), 4.29 – 4.23 (m, 1H), 4.16 – 3.98 (m, 2H), 3.87 – 3.80 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.71 (s, 1H), 3.65 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 3.42 (s, 1H), 3.19 – 3.03 (m, 3H), 2.90 – 2.82 (m, 3H), 2.82 – 2.44 (m, 7H), 2.36 – 2.25 (m, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.19 – 2.14 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 2.06 – 1.96 (m, 1H).

实施例11：化合物**21**的合成



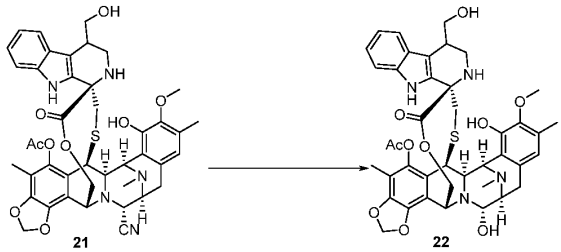
Int6 M24 21

参照实施例1类似的方法合成化合物**21**。

MS m/z (ESI): 794.3 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.07 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 7.42 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.00 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.89 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.23 (d, *J* = 19.4 Hz, 2H), 5.11 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.69 (s, 1H), 4.51 – 4.37 (m, 2H), 4.20 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 4.14 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.09 (s, 1H), 3.82 (d, *J* = 9.8 Hz, 2H), 3.66 (s, 3H), 2.98 – 2.92 (m, 1H), 2.82 – 2.71 (m, 5H), 2.67 (s, 1H), 2.33 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 2.27 (d, *J* = 7.2 Hz, 6H), 2.06 (s, 3H), 2.00 – 1.98 (m, 1H), 1.96 (s, 3H).

实施例12：化合物**22**的合成



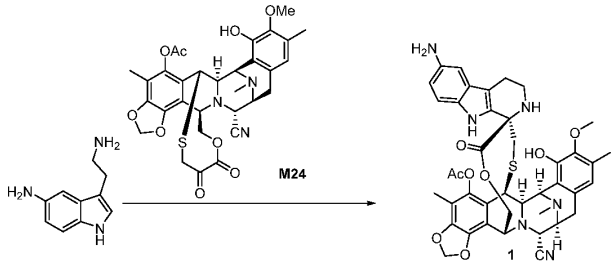
21 22

参照实施例2类似的方法合成化合物**22**。

MS m/z (ESI): 785.4 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6):δ 10.05 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.56 – 7.19 (m, 2H), 6.99 – 6.90 (m, 2H), 6.48 (s, 1H), 6.23 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.13 (s, 1H), 5.04 (dd, J = 22.9, 11.4 Hz, 1H), 4.68 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 4.35 – 4.30 (m, 2H), 4.12 – 4.09 (m, 2H), 3.83 – 3.81 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.64 – 3.51 (m, 2H), 3.11– 2.99 (m, 4H), 2.78 – 2.69 (m, 4H), 2.29 (s, 3H), 2.27(s, 3H), 2.07 – 2.03 (m, 4H), 1.96 – 1.92 (m, 4H).

实施例13：化合物**1**的合成

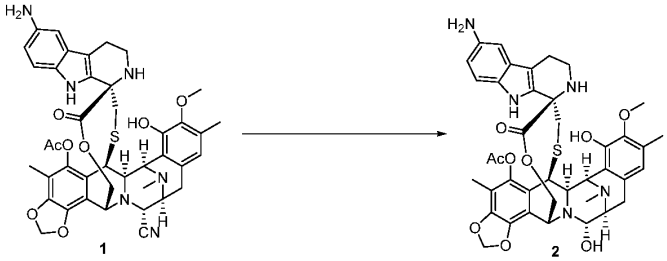


参照实施例1类似的方法合成化合物**1**。

MS m/z (ESI): 779.4 $[M+H]^+$；

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.62 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 7.03 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.52 – 6.46 (m, 2H), 6.42 (dd, J = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 6.23 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 5.34 (t, J = 4.7 Hz, 1H), 5.07 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 4.47 (d, J = 2.7 Hz, 2H), 4.22 – 4.19 (m, 1H), 4.10 (s, 1H), 4.07 (s, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.21– 3.08 (m, 2H), 2.85 – 2.69 (m, 6H), 2.36 – 2.33 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 2.04 – 2.02 (s, 1H), 1.99 (s, 3H).

实施例14：化合物**2**的合成

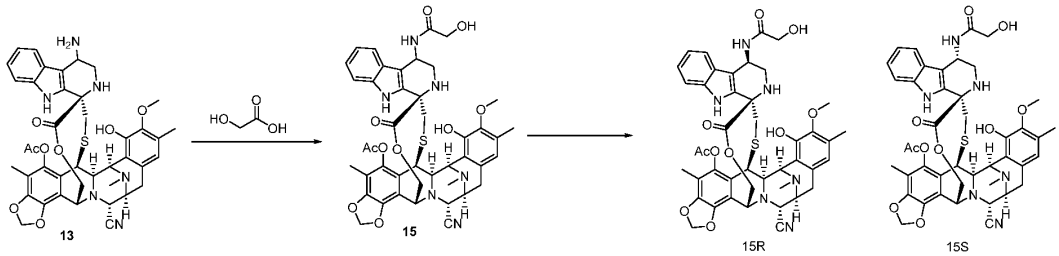


参照实施例2类似的方法合成化合物**2**。

MS m/z (ESI): 770.4 $[M+H]^+$。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.03 (s, 1H), 6.68 (s, 2H), 6.56 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.19 (s, 1H), 5.99 (s, 1H), 5.34 – 5.28 (m, 2H), 5.19 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 4.89 – 4.84 (m, 1H), 4.52 – 4.50 (m, 2H), 4.22 – 4.08 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.23– 3.08 (m, 2H), 2.92 – 2.42 (m, 6H), 2.37 (s, 3H), 2.26 – 2.22 (m, 7H), 2.05 (s, 3H), 2.04 – 2.02 (m, 1H).

实施例15：化合物**15**、**15R**、**15S**的合成



将化合物**13** (50 mg,0.064 mmol) 溶于DMF(1.5 mL)中，依次加入羟基乙酸(5.8 mg,0.077 mol)、HATU(29.4 mg,0.077 mmol)、DIEA(16.5 mg,0.128 mmol)。搅拌下室温反应2h，LCMS监控反应完全。加入乙酸乙酯及饱和碳酸氢钠水溶液，搅拌后分液，有机相分离后经无水硫酸钠干燥，减压浓缩，残留物经Pre-TLC纯化得到化合物**15** (40 mg， 收率75%)。

化合物15：

MS m/z (ESI): 837.2 $[M+H]^+$

化合物15再经反向中压制备柱纯化，纯化条件如下：

色谱柱：Agela technologies C18,20-35uM,100A,120g

流动相：纯水（0.1%甲酸）/乙腈

梯度：100%纯水-100%乙腈，50%乙腈出产物

Peak1和Peak2 在 LCMS 上保留时间分别为1.651 min和1.587 min。

第一个峰（1.651 min）表征如下: 15R 或 15S (15 mg，收率 28%):

MS m/z (ESI): 837.2 $[M+H]^+$

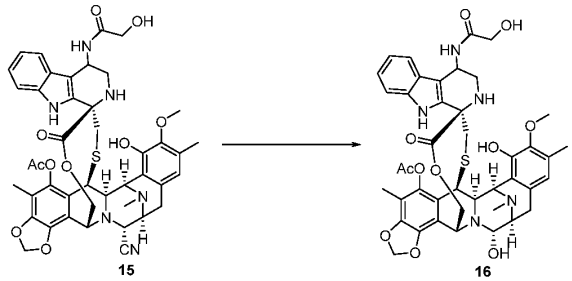
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.49 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 7.43 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.04 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 6.92 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.24 (d, *J* = 16.8 Hz, 2H), 5.43 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 5.10-5.07 (m, 1H), 4.98-4.96 (m, 1H), 4.48-4.47 (m, 2H), 4.21-4.20 (m, 1H), 4.08-4.05 (m, 3H), 3.81-3.68 (m, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.45-3.42 (m, 1H), 3.38-3.35 (m, 1H), 3.23-3.19 (m, 1H), 2.90-2.78 (m, 2H), 2.76-2.72 (m, 1H), 2.69-2.66 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.98-1.96 (m, 1H), 1.85-1.83 (m, 1H).

第二个峰（1.587 min）表征如下: 15R 或 15S (12mg，收率 22.6%):

MS m/z (ESI): 837.2 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.39 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 7.50 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.04 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 6.90 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.24 (d, *J* = 16.8 Hz, 2H), 5.39 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 5.13-5.10 (m, 1H), 4.97-4.92 (m, 1H), 4.48-4.47 (m, 2H), 4.21-4.20 (m, 1H), 4.14-4.09 (m, 2H), 3.86-3.85 (m, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.40-3.38 (m, 1H), 3.21-3.20 (m, 1H), 2.95-2.76 (m, 4H), 2.63-2.59 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 2.05-2.02 (m, 1H), 1.98 (s, 3H), 1.93-1.82 (m, 1H).

实施例16：化合物**16**的合成



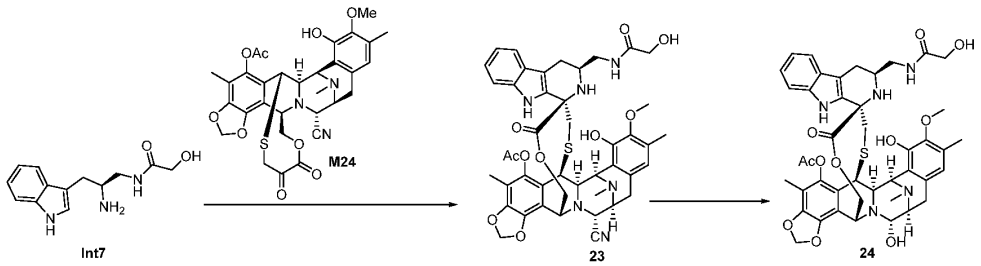
15 16

参照实施例2类似的方法合成化合物**16**。

MS m/z (ESI): 828.7 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.96 (d, *J* = 24.5 Hz, 1H), 7.61-7.43 (m, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.14 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.09-6.97 (m, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.23 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 6.01 (s, 1H), 5.97-5.64 (m, 1H), 5.46-5.08 (m, 3H), 4.94 (s, 1H), 4.70-4.44 (m, 2H), 4.29-4.03 (m, 4H), 3.92-3.79 (m, 5H), 3.53-3.40 (m, 2H), 2.94-2.67 (m, 4H), 2.58-2.16 (m, 9H), 2.18-1.94 (m, 5H).

实施例17：化合物**23**和**化合物24**的合成



Int7 M24 23 24

步骤1：**化合物23的合成**

将化合物**M24** (50 mg,0.08 mmol)、化合物**Int7** (40 mg,0.16 mmol)溶于无水乙醇(1 mL)及醋酸 (2mL)中，加入乙酸钠(7.38 mg, 0.09 mmol)，60℃搅拌过夜。LCMS监控反应完全后，反应液降温至室温，剩余物加入乙酸乙酯及饱和碳酸氢钠水溶液，搅拌后分液，有机相分离后经无水硫酸钠干燥，减压浓缩，残留物经反向制备HPLC纯化得到化合物**23** (37 mg，收率55%)。

MS m/z (ESI): 851.2 $[M+H]^+$

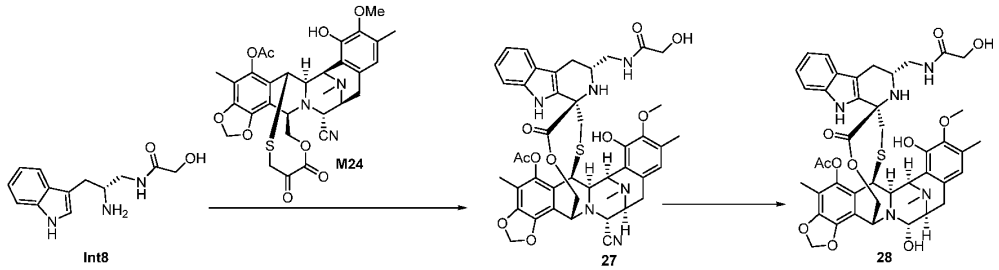
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.92 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 7.74 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.36 – 7.25 (m, 2H), 7.02 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.91 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.29 – 6.20 (m, 2H), 5.58 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 5.17 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 4.60 – 4.43 (m, 2H), 4.30 – 4.18 (m, 2H), 4.15 (s, 1H), 3.90 – 3.84 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.46 – 3.39 (m, 2H), 3.26 – 3.19 (m, 2H), 3.00 – 2.88 (m, 1H), 2.85 – 2.70 (m, 3H), 2.42 – 2.34 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.24 – 2.14 (m, 5H), 2.01 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 1.86 (s, 1H).

步骤2：**化合物24的合成**

参照实施例 4 类似的方法合成化合物 24。

MS m/z (ESI): 842.2 $[M+H]^+$

实施例18：化合物**27**和**化合物28**的合成



参照实施例2和实施例3类似的方法分别合成化合物27和化合物28。

化合物**27**：

MS m/z (ESI): 851.2 $[M+H]^+$

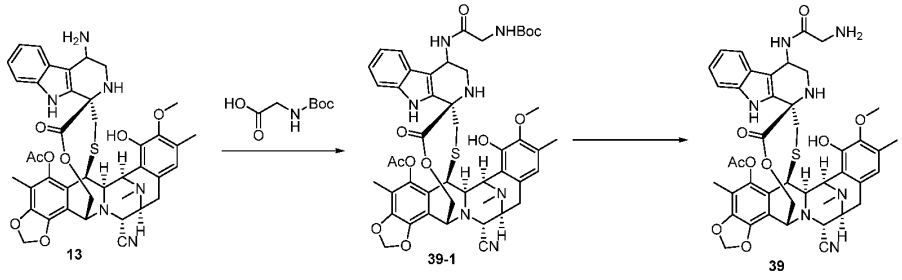
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.16 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 7.60 – 7.50 (m, 1H), 7.40 – 7.25 (m, 2H), 7.03 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.91 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.25 (d, *J* = 11.4 Hz, 2H), 5.55 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 5.08 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 4.60 – 4.43 (m, 2H), 4.20 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 4.15 – 4.04 (m, 2H), 3.87 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H), 3.69 – 3.56 (m, 4H), 3.46 – 3.40 (m, 1H), 3.25 – 3.15 (m, 1H), 3.05 – 2.93 (m, 1H), 2.95 – 2.80 (m, 2H), 2.63 – 2.57 (m, 1H), 2.40 – 2.28 (m, 4H), 2.19 (s, 3H), 2.15 – 2.05 (m, 2H), 2.04 – 1.99 (m, 7H), 1.81 (s, 1H).

化合物28：

MS m/z (ESI): 842.2 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 12.52 (s, 1H), 7.66-7.52 (m, 1H), 7.35-7.26 (m, 2H), 7.18-6.97 (m, 2H), 6.75 (s, 2H), 6.25 (s, 1H), 6.07-6.01 (m, 2H), 5.15 (d, *J* = 11.5 Hz, 2H), 4.90-4.89 (m, 2H), 4.65 (s, 1H), 4.33 (s, 1H), 4.17-4.09 (m, 4H), 3.97-3.83 (m, 6H), 3.51-3.50 (m, 2H), 3.18-3.14 (m, 2H), 2.65-2.58 (m, 4H), 2.38-2.35 (m, 4H), 2.31-2.14 (m, 4H), 2.08 (s, 3H), 2.02 (m, 1H).

实施例19：化合物**39**的合成



步骤1：化合物**39-1**的制备

向化合物 13(95 mg, 0.12 umol)的 DMF(2 mL)溶液中加入 Boc-甘氨酸 (64 mg, 0.36 umol), HATU (45.6 mg, 0.12 umol)和 HOAt (27.2 mg, 0.12 umol)，室温下搅拌，接着加入 TMP (43.6 mg, 0.36 umol) 。此反应液在室温搅拌一个小时。反应混合物直接通过反向制备柱纯化，冻干得化合物 **39-1** (65 mg, 收率 58.0%)。

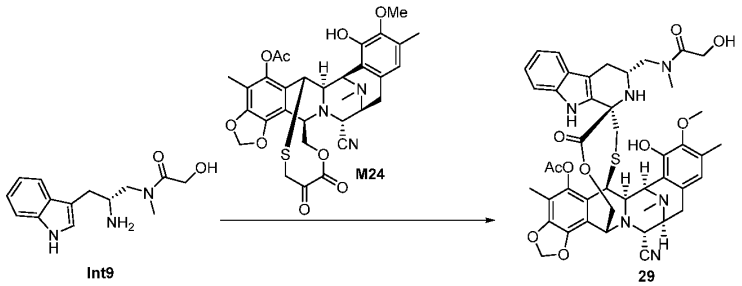
步骤2：化合物**39**的制备

室温下，向39-1 (60 mg, 0.06 mmol)的$MeNO_2$ (1.0 mL)溶液中加入$ZnBr_2$(40.53 mg, 0.18 mmol). 此反应混合物在室温下搅拌3个小时，浓缩。反应混合物通过反向HPLC纯化，冻干得白色固体产物化合物**39** (45 mg, 收率84.9%)。

MS m/z (ESI): 836.2 $[M+H]^+$

^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.49 – 10.37 (m, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.07 – 7.89 (m, 1H), 7.49 – 7.26 (m, 2H), 7.04 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.95 – 6.85 (m, 1H), 6.48 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.36 – 6.17 (m, 2H), 5.17 – 5.01 (m, 1H), 4.94 (s, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.20 (s, 1H), 4.13 – 4.01 (m, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 3.10 (s, 1H), 3.00 – 2.60 (m, 5H), 2.36 – 2.26 (m, 3H), 2.26 – 2.20 (m, 3H), 2.12 – 2.07 (m, 1H), 2.08 – 2.02 (m, 3H), 2.02 – 1.95 (m, 3H), 1.94 – 1.75 (m, 2H).

实施例20：化合物**29**的合成

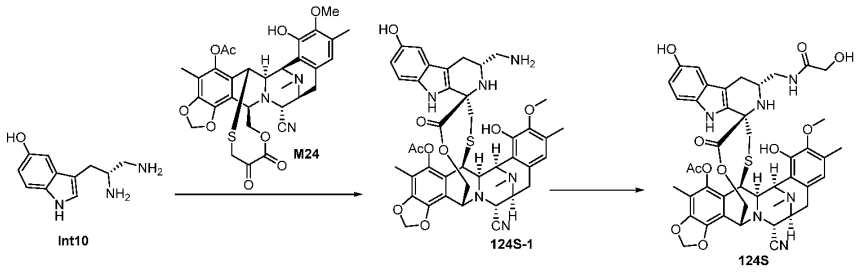


将化合物**M24** (150mg,0.24mmol)、化合物**Int9** (213mg,0.7mmol)溶于无水乙醇(4 mL)及醋酸 (4mL)中，70℃搅拌过夜。LCMS监控反应完全后，反应液降温至室温，剩余物加入乙酸乙酯及饱和碳酸氢钠水溶液，搅拌后分液，有机相分离后经无水硫酸钠干燥，减压浓缩，残留物经反向HPLC纯化得到化合物**29** (18 mg，收率8.6%)。

MS m/z (ESI): 865.3 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.62 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 7.30 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.27 – 7.20 (m, 1H), 7.10 – 7.01 (m, 1H), 6.96 (q, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.49 (d, *J* = 22.3 Hz, 1H), 6.17 (dd, *J* = 2.8, 1.3 Hz, 1H), 5.96 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 5.71 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.96 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.57 (s, 1H), 4.31 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 4.26 – 4.18 (m, 2H), 4.16 (d, *J* = 2.7 Hz, 2H), 4.13 – 4.06 (m, 1H), 3.74 (d, *J* = 1.0 Hz, 3H), 3.66 – 3.54 (m, 2H), 3.44 (s, 1H), 3.40 (d, *J* = 5.1 Hz, 3H), 3.09 (s, 1H), 3.07 – 2.94 (m, 1H), 2.93 (s, 3H), 2.54 (ddd, *J* = 31.3, 14.7, 3.1 Hz, 1H), 2.43 – 2.33 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.10 (d, *J* = 1.3 Hz, 5H), 2.02 (s, 3H).

实施例21：化合物**124S**的合成



步骤1：化合物**124S-1**的制备

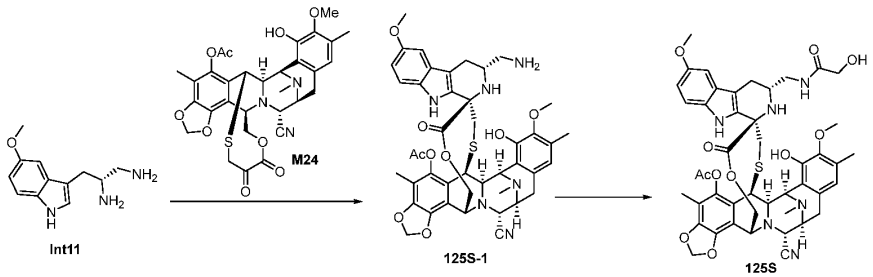
将化合物**M24** (100mg,0.16mmol)、化合物**Int10** (65mg,0.32mmol)、醋酸钠 (138 mg, 1.60 mmol)溶于及醋酸 (4 mL)中，反应液在65℃下搅拌2小时。将溶液浓缩，粗品用乙酸乙酯和水稀释，用饱和碳酸氢钠调节pH到9。水相用乙酸乙酯萃取，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，通过硅胶柱纯化得到化合物**124S-1** (72mg，收率60%)。

步骤2：化合物**124S**的制备

将化合物**124-1** (27 mg,0.033 mmol) 溶于DMF(1.5 mL)中，依次加入羟基乙酸(3.0 mg,0.039 mol)、HATU(14.9 mg,0.039 mmol)、DIEA(11.6 mg,0.090 mmol)。搅拌下室温反应2h，LCMS监控反应完全。加入乙酸乙酯及饱和碳酸氢钠水溶液，搅拌后分液，有机相分离后经无水硫酸钠干燥，减压浓缩，残留物经反向HPLC制备纯化得到化合物**124S** (10 mg，收率35%)。

MS m/z (ESI): 867.5 $[M+H]^+$

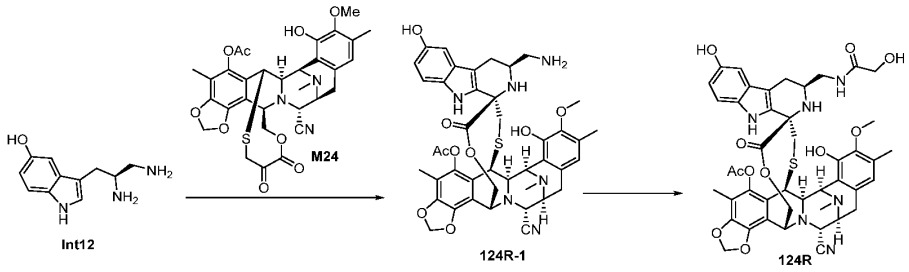
实施例22：化合物**125S**的合成



参照实施例21的方法合成化合物**125S**。

MS m/z (ESI): 881.4 $[M+H]^+$

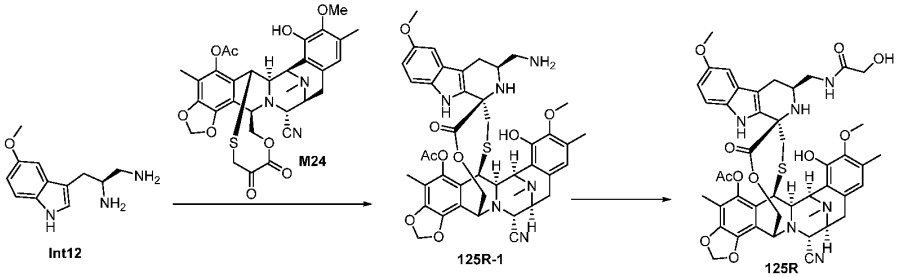
实施例23：化合物**124R**的合成



参照实施例21的方法合成化合物**124R**。

MS m/z (ESI): 867.5 $[M+H]^+$

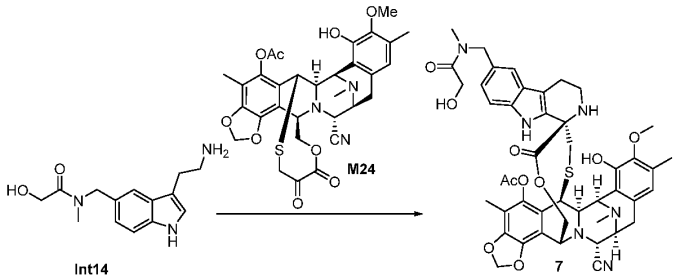
实施例24：化合物**125R**的合成



参照实施例21的方法合成化合物**125R**。

MS m/z (ESI): 881.4 $[M+H]^+$

实施例25：化合物**7**的合成

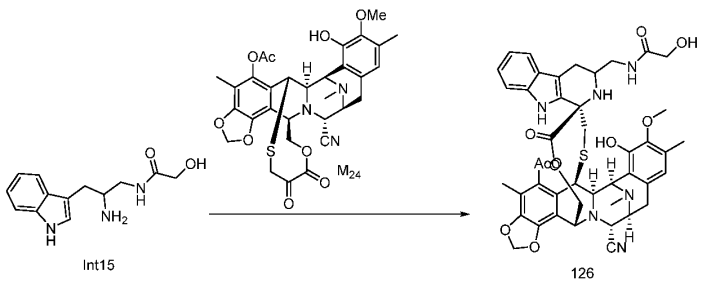


将化合物 Int14 (180 mg，0.43 mmol)溶于三氟乙醇(2 mL)，加入 M24(89 mg，0.14 mmol)，60℃搅拌反应 2h。LCMS 监控反应完全后，反应液送反相 HPLC 制备，制备液冻干得到化合物 7 (38.79 mg，产率 33%)。

MS m/z (ESI): 865.4 $[M+H]^+$

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.19 (d, *J* =14.8Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 7.28 – 7.34 (m, 1H), 7.19 (d, *J*=15.6, 1H), 6.89-6.93 (m, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.24 (d, *J* =15.2, 2H), 5.08 (d, *J* =10.8, 1H), 4.52 (s, 1H), 4.46 (d, *J* =12.8,3H), 4.17-4.21 (m, 2H), 4.08 (d, *J* =11.2Hz, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.12-3.20 (m, 4H),2.62-2.90(m, 9H), 2.39-2.47(m, 1H), 2.28 (d, *J* =12.4Hz, 6H), 2.06 (s, 4H), 1.99 (s, 3H)

实施例 26：化合物 126 的合成



参照实施例 3 类似的方法合成化合物 126。

MS m/z (ESI): 865.3 $[M+H]^+$

效果测试例1：化合物对肿瘤细胞体外增殖抑制测试

测试目的

为了检测药物化合物，对NCI-H82、SKOV-3、OVCAR-3、NCI-H1781、MKN-45、 LS174T和BT474肿瘤细胞体外增殖的抑制活性。以不同浓度的化合物体外处理细胞，经6天培养后，采用CTG（CellTiter-Glo® Luminescent Cell Viability Assay，Promega，货号：G7558）试剂对细胞的增值进行检测，根据IC_{50}值评价该化合物的体外活性。

实验方法

下面以对NCI-H82 细胞体外增殖抑制测试方法为例，用于举例说明本申请中测试本申请化合物对肿瘤细胞进行体外增殖抑制活性测试的方法。本方法同样适用于但不限于对其它肿瘤细胞进行体外增殖抑制活性测试。

1、细胞培养：NCI-H82用10% FBS RPMI-1640 培养基培养。

2、细胞准备：取对数生长期的NCI-H82 细胞，用PBS洗涤1 次之后，加入2-3 ml 胰蛋白酶消化2-3 min，待细胞消化完全后，加入10-15 ml 细胞培养液，将经过消化的细胞洗脱下来，1000 rpm离心5 min,弃上清，接着加入10-20 ml 细胞培养液将细胞重悬，制成单细胞悬液。

3、细胞铺板：将NCI-H82单细胞悬液混匀，用细胞培养液分别调整活细胞密度至$6x10^4$个细胞/ml,将密度调整过后的细胞悬液混匀，以50 ul/孔加入96孔细胞培养板。将培养板在培养箱培养18小时（37℃，5% CO_2）。

4、化合物准备：用DMSO溶解化合物，配制成初始浓度为10 mM 的存储液。小分子化合物共9个浓度，最大浓度为1uM, 3倍稀释。

5、加样操作：向培养板中加入配置的不同浓度的待测样品，每个样品两复孔。将培养板在培养箱孵育6天（37℃，5 % CO_2）。

6、显色操作：取出96孔细胞培养板，向每孔加入50ul CTG试剂，室温孵育10分钟。

7、读板操作：取出96孔细胞培养板，置于酶标仪中，用酶标仪测定化学发光。

数据分析：用Microsoft Excel，Graphpad Prism 5 对数据进行处理分析。

表 1 本申请中的化合物对所述的细胞体外增殖抑制的 IC_{50} 值

化合物编号	NCI-H82	SKOV-3	OVCAR-3	NCI-H1781	MKN-45	LS174T	BT474
	IC_{50} (nM)						
卢比替定	0.19	1.01	0.68	0.38	0.63	0.72	2.81
化合物 1	0.12	0.55	0.24	/	/	/	1.08
化合物 2	0.21	0.85	0.38	0.36	0.46	0.77	/
化合物 3	0.12	0.7	0.26	/	/	/	/
化合物 7	/	/	/	/	/	/	1.00

化合物 15	/	0.62	/	/	/	0.49	1.12
化合物 15 R 或 15S 峰 1	/	0.46	/	/	/	0.43	1.11
化合物 15 R 或 15S 峰 2	/	0.64	/	/	/	0.51	1.15
化合物 17	/	0.93	/	/	/	/	/
化合物 18	/	0.83	/	/	/	/	/
化合物 23	/	/	/	/	/	/	2.66
化合物 25	0.07	0.31	0.24	0.11	0.22	0.24	1.16
化合物 27	/	0.98	0.02	/	0.58	0.43	0.98
化合物 29	/	/	/	/	/	/	0.30

结论：根据表1的结果，本申请中的化合物对NCI-H82、SKOV-3、OVCAR-3、NCI-H1781、MKN-45、LS174T和BT474肿瘤细胞中的至少一种的增殖抑制活性优于对照化合物卢比替宁。

效果测试例2：静脉注射给予SD大鼠不同化合物的毒理学研究

实验目的

Sprague-Dawley大鼠单次静脉注射给予三种供试品，观察三种供试品在SD大鼠体内的急性毒性反应，以对比三种供试品的毒性作用，为后续安全性评价提供数据支持。

剂量：

组别	化合物	供试品					动物数	
		第一次给药剂量（mg/kg）	第一次给药浓度（mg/mL）	***第二次给药剂量（mg/kg）***	***第二次给药浓度（mg/mL）***	给药容量（mL/kg）	雌性	雄性
G1	化合物 26	0.04	0.008	***0.3***	***0.06***	5	3	3
G2	化合物 26	0.1	0.02	***0.1***	***0.02***	5	3	3
G3	化合物 25	0.04	0.008	***0.3***	***0.06***	5	3	3
G4	化合物 25	0.1	0.02	***0.1***	***0.02***	5	3	3
G5	卢比替定	0.04	0.008	***0.3***	***0.06***	5	3	3
G6	卢比替定	0.1	0.02	***0.1***	***0.02***	5	3	3

第一次给药，D1；第二次给药，D9

现象：Sprague-Dawley（SD）大鼠第一次静注 0.04 mg/kg 及 0.1mg/kg 化合物 26、化合物 25 或卢比替定，未出现明显毒性反应。9 天后在 G1、G3 和 G5 组分别注射 0.3mg/kg 化合物 26、化合物 25 或卢比替定，均出现体重下降。化合物 25 和化合物 26 给药组大鼠在给药后第 2 或第 3 天起，逐渐恢

复，但卢比替定给药组则进一步显著下降。卢比替定给药组雌雄大鼠均可见因稀软便而至的肛周污秽，雌性大鼠还见竖毛、弓背、活动减少、眼周和鼻周红色分泌物，其他给药组未见明显临床症状。此外，卢比替定给药组 G5 组雌性大鼠在第 18 天全部死亡，其余各组大鼠均存活。临床病理结果显示：化合物 26 和卢比替定给药后，均可见血清 ALT、AST、GGT 和 DBIL 升高，而卢比替定的改变更为显著；血常规中，化合物 26 和卢比替定给药后，卢比替定给药组可见明显的 EO 和 PLT 下降, 而化合物 26 并未观察到该指标的明显变化。化合物 25 给药后，血清及血常规检测均未出现明显异常。9 天后在 G2、G4、G6 组再次分别注射 0.1mg/kg 化合物 26、化合物 25 或卢比替定，未出现明显毒性反应。实验结果见附图 1-3。

结论：0.3 mpk时化合物25，化合物26在SD大鼠上耐受性较好，毒性表现显著优于卢比替宁。

效果测试例3：静脉注射给予SD大鼠不同化合物的毒理学研究

实验目的

Sprague-Dawley大鼠单次静脉注射给予七种供试品，观察七种供试品在SD大鼠体内的急性毒性反应，以对比七种供试品的毒性作用，为后续安全性评价提供数据支持。

剂量：

组别	化合物	供试品			动物数	
		给药剂量（mg/kg）	给药浓度（mg/mL）	给药容量（mL/kg）	雌性	雄性
G1	化合物 1	2.4	0.48	5	3	3
G2	化合物 15R 或 15S(峰 1)	2.4	0.48	5	3	3
G3	化合物 15R 或 15S(峰 2)	2.4	0.48	5	3	3
G4	化合物 23	2.4	0.48	5	3	3
G5	化合物 27	2.4	0.48	5	3	3
G6	卢比替定	0.3	0.06	5	3	3

。

现象:Sprague-Dawley (SD) 大鼠单次静脉分别给予化合物 1、化合物15、化合物 23、化合物 27、和卢比替定。G6 组雌雄大鼠均可见因稀软便而至的肛周污秽，雌性大鼠还见竖毛、弓背、活动减少. 眼周和鼻周红色分泌物，其他给药组未见明显临床症状。此外，G6组雌性大鼠在第5天全部死亡，雄性死亡1只；其余各组动物均存活至计划解剖日。

Day 3血生化检测指标中，G4组可见CK明显升高；G5组可见CK 明显升高，ALT和AST明显升高，Day7恢复正常；G6组可见血清ALT、AST、GGT 和DBIL升高，血常规中显示 RET、WBC、LYMPH、MONO、EO、PLT 下降。

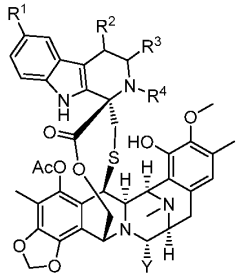
结论：2.4 mpk时化合物1、化合物15R、化合物15S、化合物23、化合物27在SD大鼠上耐受性较好，

毒性表现显著优于卢比替宁。

上述实施例不以任何方式限定本申请的方案。除本文中描述的那些外，根据前述描述，本发明的多种修改对本领域技术人员而言会是显而易见的。这样的修改也意图落入所附权利要求书的范围内。本申请中所引用的各参考文献(包括所有专利、专利申请、期刊文章、书籍及任何其它公开)均以其整体援引加入。

权利要求

1. 一种如式(I)所示化合物，或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、互变异构体、多晶型物、溶剂化物、同位素标记物、代谢物或前药：



I

其中，

R^1 为氢、氘、卤素、-OH、-CN、$-NH_2$、C_{1-6} 烷基、$-OC_{1-6}$ 烷基、$-NHC_{1-6}$ 烷基、$-NH-S(O)_2-R^{1-2}$、$-C(O)R^{1-2}$、$C(O)-N(R^{1-1})R^{1-2}$、$-C_{1-6}$ 亚烷基$-N(R^{1-1})-C(O)R^{1-2}$、$-O-C_{3-12}$ 环烷基、-O-(4 到 12 元亚杂环烷基)$-C(O)R^{1-2}$、$-O-C_{3-12}$ 亚环烷基$-N(R^{1-1})-C(O)R^{1-2}$、$-O-C(O)-N(R^{1-1})R^{1-2}$、$-N(R^{1-1})-C(O)R^{1-2}$、$-N(R^{1-1})-C(O)-OR^{1-2}$、$-N(R^{1-1})$-(4 到 12 元亚杂环烷基)$-C(O)R^{1-2}$、$-N(R^{1-1})-C_{3-12}$ 亚环烷基$-N(R^{1-3})-C(O)R^{1-2}$、-(4 到 12 元亚杂环烷基)$-C(O)R^{1-2}$、-(4 到 12 元亚杂环烷基)$-N(R^{1-1})-C(O)R^{1-2}$、$-N(R^{1-1})C(O)C_{3-12}$ 环烷基、(4 到 12 元亚杂环烷基)或$-N(R^{1-1})C(O)$(4 到 12 元杂环烷基)，所述的 C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 亚烷基、C_{3-12} 环烷基、C_{3-12} 亚环烷基、4 到 12 元亚杂环烷基和 4 到 12 元杂环烷基各自任选地被一个或多个选自卤素、-OH、-SH、$-NH_2$、$-NHC_{1-6}$ 烷基、$-SC_{1-6}$ 烷基、$-C_{1-6}$ 亚烷基-OH、$-C_{1-6}$ 亚烷基-SH、$-C_{1-6}$ 亚烷基$-S(C_{1-6}$ 烷基)和$-C_{1-6}$ 亚烷基$-NH_2$ 的取代基取代；

R^2 为氢、氘、卤素、$-C_{1-6}$ 烷基、-OH、$-O-C(O)-N(R^{2-1})R^{2-2}$、$-C(O)R^{2-2}$、$C(O)-N(R^{2-1})R^{2-2}$、$-NH_2$、$-NHC_{1-6}$ 烷基、$-NHC(O)C_{1-6}$ 烷基、$-N(R^{2-1})-C(O)-OR^{2-2}$、$-N(R^{2-1})-C(O)-N(R^{2-1})R^{2-2}$、$-NHC(O)C_{3-12}$ 环烷基、-NHC(O)(4 到 12 元杂环烷基)、$-N(C_{1-6}$ 烷基$)C(O)C_{1-6}$ 烷基、$-N(C_{1-6}$ 烷基$)C(O)C_{3-12}$ 环烷基、C(O)(4 到 12 元杂环烷基)、$-N(C_{1-6}$ 烷基$)C(O)$(4 到 12 元杂环烷基)或$-NH-S(O)_2-R^{2-2}$，所述的 C_{1-6} 烷基、C_{3-12} 环烷基和 4 到 12 元杂环烷基各自任选地被一个或多个选自卤素、-OH、$-O-NHCH_3$、-SH、$-NH_2$、$-NHC_{1-6}$ 烷基和$-SC_{1-6}$ 烷基的取代基取代；

R^3 为氢、氘、$-C_{1-6}$ 烷基、$-CH_2-NHC_{1-6}$ 烷基、$-CH_2-NHC(O)C_{1-6}$ 烷基、$-CH_2-OC(O)-NR^{3-1}R^{3-2}$、$-CH_2-NR^{3-1}C(O)NR^{3-1}-R^{3-2}$、$-CH_2-NR^{3-1}C(O)O-R^{3-2}$、$-CH_2-NHC(O)C_{3-12}$ 环烷基、$-CH_2-NHC(O)$(4 到 12 元杂环烷基)、$-CH_2-N(C_{1-6}$ 烷基$)C(O)C_{1-6}$ 烷基、$-CH_2-N(C_{1-6}$ 烷基$)C(O)C_{3-12}$ 环烷基、$-CH_2-N(C_{1-6}$ 烷基$)C(O)$(4 到 12 元杂环烷基)、$-CH_2NH-S(O)_2-R^{3-2}$、$-CH_2-S(O)_2-R^{3-2}$ 或$-C(O)R^{3-2}$，所述的 C_{1-6} 烷基、C_{3-12} 环烷基和 4 到 12 元杂环烷基各自任选地被一个或多个选自卤素、环丙基、-OH、$-O-NHCH_3$、-SH、$-NH_2$、$-NHC_{1-6}$ 烷基和$-SC_{1-6}$ 烷基的取代基取代；

R^4 为氢、氘、$-C_{1-6}$ 烷基、$-C(O)C_{1-6}$ 烷基、$-C(O)C_{3-12}$ 环烷基或-C(O)(4 到 12 元杂环烷基)，所述的 C_{1-6} 烷基、C_{3-12} 环烷基和 4 到 12 元杂环烷基各自任选地被一个或多个选自卤素、-OH、-SH、$-NH_2$、

-NHC_{1-6}烷基和-SC_{1-6}烷基的取代基取代；

或者 R^3 与 R^4 与其相连的原子一起形成 5-12 元杂环烷基；所述的 5-12 元杂环烷基各自任选地被一个或多个选自卤素、氧代基、-OH、-CN、-NH_2、-NHC_{1-6}烷基、-$N(C_{1-6}烷基)_2$、-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}亚烷基-OH、-C(O)C_{1-6}亚烷基-OH、-C(O)-C_{3-12}亚环烷基-OH 和-C(O)-(4 到 12 元亚杂环烷基)-OH 的取代基取代；

R^{1-1}、R^{2-1}、R^{3-1} 各自独立地为氢、氘、C_{1-6}烷基或卤代 C_{1-6}烷基；

R^{1-2}、R^{2-2}、R^{3-2} 各自独立地为 C_{1-6}烷基、C_{3-12}环烷基或 4 到 12 元杂环烷基；所述的 C_{1-6}烷基、C_{3-12}环烷基和 4 到 12 元杂环烷基各自任选地被一个或多个独立地选自卤素、-OH、-O-$NHCH_3$、-SH、-NH_2、-NHC_{1-6}烷基和-SC_{1-6}烷基的取代基取代；

Y 为-OH 或-CN。

2. 如权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、互变异构体、多晶型物、溶剂化物、同位素标记物、代谢物或前药，其特征在于，所述的化合物，至少满足如下条件中的一种：

（1）R^1 为氘、卤素、-OH、-CN、-NH_2、C_{1-6}烷基、-NH-S(O)$_2$-R^{1-2}、-C(O)R^{1-2}、C(O)-N(R^{1-1})R^{1-2}、-C_{1-6}亚烷基-N(R^{1-1})-C(O)R^{1-2}、-O-C_{3-12}环烷基、-O-(4 到 12 元亚杂环烷基)-C(O)R^{1-2}、-O-C_{3-12}亚环烷基-N(R^{1-1})-C(O)R^{1-2}、-O-C(O)-N(R^{1-1})R^{1-2}、-N(R^{1-1})-C(O)R^{1-2}、-N(R^{1-1})-C(O)-OR^{1-2}、-N(R^{1-1})-(4 到 12 元亚杂环烷基)-C(O)R^{1-2}、-N(R^{1-1})-C_{3-12}亚环烷基-N(R^{1-3})-C(O)R^{1-2}、-(4 到 12 元亚杂环烷基)-C(O)R^{1-2}、-(4 到 12 元亚杂环烷基)-N(R^{1-1})-C(O)R^{1-2}、-N(R^{1-1})C(O)C_{3-12}环烷基、(4 到 12 元亚杂环烷基)或-N(R^{1-1})C(O)(4 到 12 元杂环烷基)，所述的 C_{1-6}烷基、C_{1-6}亚烷基、C_{3-12}环烷基、C_{3-12}亚环烷基、4 到 12 元亚杂环烷基和 4 到 12 元杂环烷基各自任选地被一个或多个选自卤素、-OH、-SH、-NH_2、-O-$NHCH_3$、-NHC_{1-6}烷基、-SC_{1-6}烷基、-C_{1-6}亚烷基-OH、-C_{1-6}亚烷基-SH、-C_{1-6}亚烷基-S(C_{1-6}烷基)和-C_{1-6}亚烷基-NH_2的取代基取代；

（2）R^2 为卤素、-C_{1-6}烷基、-OH、-O-C(O)-N(R^{2-1})R^{2-2}、-C(O)R^{2-2}、C(O)-N(R^{2-1})R^{2-2}、-NH_2、-NHC_{1-6}烷基、-NHC(O)C_{1-6}烷基、-N(R^{2-1})-C(O)-OR^{2-2}、-N(R^{2-1})-C(O)-N(R^{2-1})R^{2-2}、-NHC(O)C_{3-12}环烷基、-NHC(O)(4 到 12 元杂环烷基)、-N(C_{1-6}烷基)C(O)C_{1-6}烷基、-N(C_{1-6}烷基)C(O)C_{3-12}环烷基、C(O)(4 到 12 元杂环烷基)、-N(C_{1-6}烷基)C(O)(4 到 12 元杂环烷基)或-NH-S(O)$_2$-R^{2-2}，所述的 C_{1-6}烷基、C_{3-12}环烷基和 4 到 12 元杂环烷基各自任选地被一个或多个选自卤素、-OH、-O-$NHCH_3$、-SH、-NH_2、-NHC_{1-6}烷基和-SC_{1-6}烷基的取代基取代；

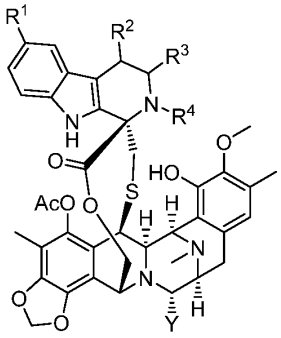
（3）R^3 为-CH_2-NHC_{1-6}烷基、-CH_2-NHC(O)C_{1-6}烷基、-CH_2-OC(O)-N$R^{3-1}R^{3-2}$、-CH_2-NR^{3-1}C(O)NR^{3-1}-R^{3-2}、-CH_2-NR^{3-1}C(O)O-R^{3-2}、-CH_2-NHC(O)C_{3-12}环烷基、-CH_2-NHC(O)(4 到 12 元杂环烷基)、-CH_2-NHC(O)C_{3-12}环烷基、-CH_2-N(C_{1-6}烷基)C(O)C_{1-6}烷基、-CH_2-N(C_{1-6}烷基)C(O)C_{3-12}环烷基、-CH_2-N(C_{1-6}烷基)C(O)(4 到 12 元杂环烷基)、-CH_2NH-S(O)$_2$-R^{3-2}、-CH_2-S(O)$_2$-R^{3-2}或-C(O)R^{3-2}，所述的 C_{1-6}烷基、C_{3-12}环烷基和 4 到 12 元杂环烷基各自任选地被一个或多个选自卤素、环丙基、-OH、-O-$NHCH_3$、-SH、-NH_2、-NHC_{1-6}烷基和-SC_{1-6}烷基的取代基取代；

（4）R^4 为 C_{1-6} 烷基、-C(O)C_{1-6} 烷基、-C(O)C_{3-12} 环烷基或-C(O)(4 到 12 元杂环烷基)，所述的 C_{1-6} 烷基、C_{3-12} 环烷基和 4 到 12 元杂环烷基各自任选地被一个或多个选自卤素、-OH、-SH、$-NH_2$、-NHC_{1-6} 烷基和-SC_{1-6} 烷基的取代基取代；和

（5）R^3 与 R^4 与其相连的原子一起形成 5-12 元杂环烷基；所述的 5-12 元杂环烷基各自任选地被一个或多个选自卤素、氧代基、-OH、-CN、$-NH_2$、-NHC_{1-6} 烷基、-N(C_{1-6} 烷基)$_2$、C_{1-6} 烷基、-C_{1-6} 亚烷基-OH、-C(O)C_{1-6} 亚烷基-OH、-C(O)-C_{3-12} 亚环烷基-OH 和-C(O)-(4 到 12 元亚杂环烷基)-OH 的取代基取代。

3. 如权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、互变异构体、多晶型物、溶剂化物、同位素标记物、代谢物或前药，其特征在于，

所述的式（I）所示化合物为式(IA)、(IB)、式(Ia)、(Ib)所示结构的化合物：



IA

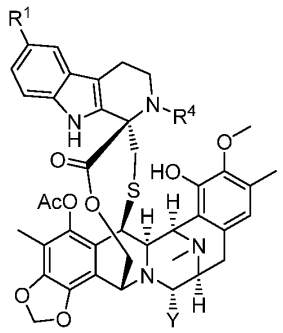
其中，

R^1 为氢、卤素、-OH、-OC_{1-6} 烷基；

R^2 为氢、氘；R^3 为-CH_2-NHC_{1-6} 烷基、-CH_2-NHC(O)C_{1-6} 烷基、-CH_2-OC(O)-$NR^{3-1}R^{3-2}$、-CH_2-NR^{3-1}C(O)NR^{3-1}-R^{3-2}、-CH_2-NR^{3-1}C(O)O-R^{3-2}、-CH_2-NHC(O)C_{3-12} 环烷基、-CH_2-NHC(O)(4 到 12 元杂环烷基)、-CH_2-NHC(O)C_{3-12} 环烷基、-CH_2-N(C_{1-6} 烷基)C(O)C_{1-6} 烷基、-CH_2-N(C_{1-6} 烷基)C(O)C_{3-12} 环烷基、-CH_2-N(C_{1-6} 烷基)C(O)(4 到 12 元杂环烷基)、-CH_2NH-S(O)$_2$-R^{3-2}、-CH_2-S(O)$_2$-R^{3-2} 或-C(O)R^{3-2}，所述的 C_{1-6} 烷基、C_{3-12} 环烷基和 4 到 12 元杂环烷基各自任选地被一个或多个选自卤素、环丙基、-OH、-O-$NHCH_3$、-SH、$-NH_2$、-NHC_{1-6} 烷基和-SC_{1-6} 烷基的取代基取代；R^4 为氢、C_{1-6} 烷基；

或者，R^2 为氢、氘；R^3 与 R^4 与其相连的原子一起形成 5-12 元杂环烷基；所述的 5-12 元杂环烷基各自任选地被一个或多个选自-C(O)C_{1-6} 亚烷基-OH；

或者，R^2 为卤素、-C_{1-6} 烷基、-OH、-O-C(O)-N(R^{2-1})R^{2-2}、-C(O)R^{2-2}、C(O)-N(R^{2-1})R^{2-2}、$-NH_2$、-NHC_{1-6} 烷基、-NHC(O)C_{1-6} 烷基、-N(R^{2-1})-C(O)-OR^{2-2}、-N(R^{2-1})-C(O)-N(R^{2-1})R^{2-2}、-NHC(O)C_{3-12} 环烷基、-NHC(O)(4 到 12 元杂环烷基)、-N(C_{1-6} 烷基)C(O)C_{1-6} 烷基、-N(C_{1-6} 烷基)C(O)C_{3-12} 环烷基、C(O)(4 到 12 元杂环烷基)、-N(C_{1-6} 烷基)C(O)(4 到 12 元杂环烷基)或-NH-S(O)$_2$-R^{2-2}，所述的 C_{1-6} 烷基、C_{3-12} 环烷基和 4 到 12 元杂环烷基各自任选地被一个或多个选自卤素、-OH、-O-$NHCH_3$、-SH、$-NH_2$、-NHC_{1-6} 烷基和-SC_{1-6} 烷基的取代基取代；R^3 为氢、氘；R^4 为氢、C_{1-6} 烷基；



IB

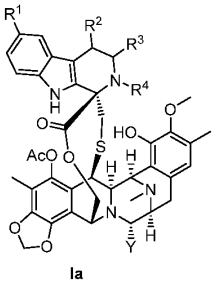
Y 为-OH 或-CN；

其中，

R^1 为-OH、-CN、-NH_2、C_{1-6} 烷基、-NH-S(O)$_2$-R^{1-2}、-C(O)R^{1-2}、C(O)-N(R^{1-1})R^{1-2}、-C_{1-6} 亚烷基-N(R^{1-1})-C(O)R^{1-2}、-O-C_{3-12} 环烷基、-O-(4 到 12 元亚杂环烷基)-C(O)R^{1-2}、-O-C_{3-12} 亚环烷基-N(R^{1-1})-C(O)R^{1-2}、-O-C(O)-N(R^{1-1})R^{1-2}、-N(R^{1-1})-C(O)R^{1-2}、-N(R^{1-1})-C(O)-OR^{1-2}、-N(R^{1-1})-(4 到 12 元亚杂环烷基)-C(O)R^{1-2}、-N(R^{1-1})-C_{3-12} 亚环烷基-N(R^{1-3})-C(O)R^{1-2}、-(4 到 12 元亚杂环烷基)-C(O)R^{1-2}、-(4 到 12 元亚杂环烷基)-N(R^{1-1})-C(O)R^{1-2}、-N(R^{1-1})C(O)C_{3-12} 环烷基、(4 到 12 元亚杂环烷基)或-N(R^{1-1})C(O)(4 到 12 元杂环烷基)，所述的 C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 亚烷基、C_{3-12} 环烷基、C_{3-12} 亚环烷基、4 到 12 元亚杂环烷基和 4 到 12 元杂环烷基各自任选地被一个或多个选自卤素、-OH、-SH、-NH_2、-O-$NHCH_3$、-NHC_{1-6} 烷基、-SC_{1-6} 烷基、-C_{1-6} 亚烷基-OH、-C_{1-6} 亚烷基-SH、-C_{1-6} 亚烷基-S(C_{1-6} 烷基)和-C_{1-6} 亚烷基-NH_2 的取代基取代；

R^4 为氢、-C_{1-6} 烷基；

Y 为-OH 或-CN；



Ia

其中，

R^1 为氢、氘、卤素、-OH、-CN、-NH_2、C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、-OC_{1-6} 烷基、-O-卤代 C_{1-6} 烷基、-NHC_{1-6} 烷基、-O-卤代 C_{1-6} 烷基或-NH-卤代 C_{1-6} 烷基；

R^2 为氢、氘、卤素、C_{1-6} 烷基、-OH、-NH_2、-NHC_{1-6} 烷基、-NHC(O)C_{1-6} 烷基、-NHC(O)C_{3-12} 环烷基、-NHC(O)(4 到 12 元杂环烷基)、-N(C_{1-6} 烷基)C(O)C_{1-6} 烷基、-N(C_{1-6} 烷基)C(O)C_{3-12} 环烷基或-N(C_{1-6} 烷基)C(O)(4 到 12 元杂环烷基)，所述的 C_{1-6} 烷基、C_{3-12} 环烷基或 4 到 12 元杂环烷基各自任选地被一个或多个选自卤素、-OH、-SH、-NH_2、-NHC_{1-6} 烷基和-SC_{1-6} 烷基的取代基取代；

R^3 为 H 或-CH_2-N$R^{3a}R^{3b}$；

R^{3a} 为氢或 C_{1-6} 烷基；所述的 C_{1-6} 烷基任选地被一个或多个选自卤素、-OH、-SH、-NH_2、-NHC_{1-6}

$_{6}$烷基和-SC$_{1-6}$烷基的取代基取代；

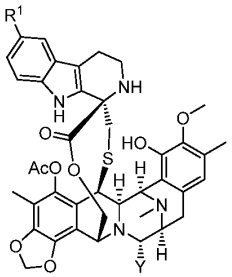
R^{3b}为-C(O)C$_{1-6}$烷基、-C(O)C$_{3-12}$环烷基或-C(O)(4到12元杂环烷基)，所述的C$_{1-6}$烷基、C$_{3-12}$环烷基或4到12元杂环烷基各自任选地被一个或多个选自卤素、-OH、-SH、-NH$_2$、-NHC$_{1-6}$烷基和-SC$_{1-6}$烷基的取代基取代；

R^4为氢、氘、C$_{1-6}$烷基、-C(O)C$_{1-6}$烷基、-C(O)C$_{3-12}$环烷基或-C(O)(4到12元杂环烷基)，所述的C$_{1-6}$烷基、C$_{3-12}$环烷基或4到12元杂环烷基各自任选地被一个或多个选自卤素、-OH、-SH、-NH$_2$、-NHC$_{1-6}$烷基和-SC$_{1-6}$烷基的取代基取代；

或者R^3与R^4与其相连的原子一起形成5-12元杂环烷基；所述的5-12元杂环烷基各自任选地被一个或多个选自卤素、氧代基、-OH、-CN、-NH$_2$、-NHC$_{1-6}$烷基、-N(C$_{1-6}$烷基)$_2$、-C$_{1-6}$烷基、-C$_{1-6}$亚烷基-OH、-C(O)C$_{1-6}$亚烷基-OH、-C(O)-C$_{3-12}$亚环烷基-OH和-C(O)-(4到12元亚杂环烷基)-OH的取代基取代；

Y选自-OH或-CN；

前提是，R^2和R^3不能同时为H；



Ib

其中，

R^1为-NH$_2$、-C$_{1-6}$亚烷基-N(R^{1-1})-C(O)R^{1-2}、-O-C$_{3-12}$环烷基、-O-(4到12元亚杂环烷基)-C(O)R^{1-2}、-O-C$_{3-12}$亚环烷基-N(R^{1-1})-C(O)R^{1-2}、-N(R^{1-1})-(4到12元亚杂环烷基)-C(O)R^{1-2}、-N(R^{1-1})-C$_{3-12}$亚环烷基-N(R^{1-3})-C(O)R^{1-2}、-(4到12元亚杂环烷基)-C(O)R^{1-2}、-(4到12元亚杂环烷基)-N(R^{1-1})-C(O)R^{1-2}、-N(R^{1-1})C(O)C$_{3-12}$环烷基或-N(R^{1-1})C(O)(4到12元杂环烷基)，所述的C$_{1-6}$烷基、C$_{1-6}$亚烷基、C$_{3-12}$环烷基、C$_{3-12}$亚环烷基、4到12元亚杂环烷基或4到12元杂环烷基各自任选地被一个或多个选自卤素、-OH、-SH、-NH$_2$、-NHC$_{1-6}$烷基、-SC$_{1-6}$烷基、-C$_{1-6}$亚烷基-OH、-C$_{1-6}$亚烷基-SH、-C$_{1-6}$亚烷基-S(C$_{1-6}$烷基)和-C$_{1-6}$亚烷基-NH$_2$的取代基取代；

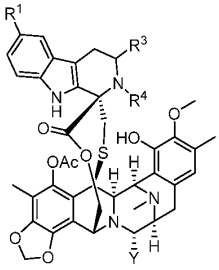
R^{1-1}为氢、氘、C$_{1-6}$烷基或卤代C$_{1-6}$烷基；

R^{1-2}为C$_{1-6}$烷基、C$_{3-12}$环烷基或4到12元杂环烷基；所述的C$_{1-6}$烷基、C$_{3-12}$环烷基或4到12元杂环烷基各自任选地被一个或多个选自卤素、-OH、-SH、-NH$_2$、-NHC$_{1-6}$烷基和-SC$_{1-6}$烷基的取代基取代；

Y为-OH或-CN。

4. 如权利要求1-3中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、互变异构体、多晶型物、溶剂化物、同位素标记物、代谢物或前药，其特征在于，式(I)所示结构的化合物为式(IA-

1)、式(IA-2)、式(Ia-1)、式(Ia-2)所示结构的化合物，



IA-1

其中，

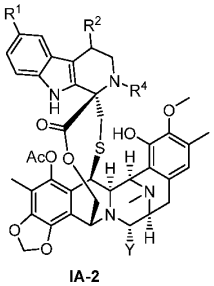
R^1 为氢、卤素、-OH、-OC_{1-6} 烷基；

R^3 为-CH_2-NHC_{1-6} 烷基、-CH_2-NHC(O)C_{1-6} 烷基、-CH_2-OC(O)-$NR^{3-1}R^{3-2}$、-CH_2-NR^{3-1}C(O)NR^{3-1}-R^{3-2}、-CH_2-NR^{3-1}C(O)O-R^{3-2}、-CH_2-NHC(O)C_{3-12} 环烷基、-CH_2-NHC(O)(4 到 12 元杂环烷基)、-CH_2-NHC(O)C_{3-12} 环烷基、-CH_2-N(C_{1-6} 烷基)C(O)C_{1-6} 烷基、-CH_2-N(C_{1-6} 烷基)C(O)C_{3-12} 环烷基、-CH_2-N(C_{1-6} 烷基)C(O)(4 到 12 元杂环烷基)、-CH_2NH-S(O)$_2$-R^{3-2}、-CH_2-S(O)$_2$-R^{3-2} 或-C(O)R^{3-2}，所述的 C_{1-6} 烷基、C_{3-12} 环烷基和 4 到 12 元杂环烷基各自任选地被一个或多个选自卤素、环丙基、-OH、-O-$NHCH_3$、-SH、-NH_2、-NHC_{1-6} 烷基和-SC_{1-6} 烷基的取代基取代；

R^4 为氢、C_{1-6} 烷基；

或者 R^3 与 R^4 与其相连的原子一起形成 5-12 元杂环烷基；所述的 5-12 元杂环烷基各自任选地被一个或多个选自-C(O)C_{1-6} 亚烷基-OH；

Y 为-OH 或-CN ；



IA-2

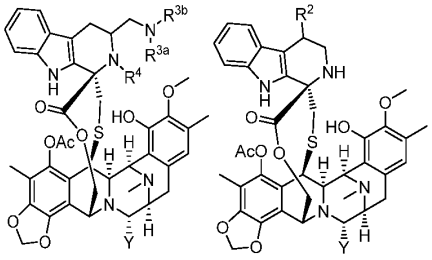
其中，

R^1 为氢、卤素、-OH、-OC_{1-6} 烷基；

R^2 为卤素、-C_{1-6} 烷基、-OH、-O-C(O)-N(R^{2-1})R^{2-2}、-C(O)R^{2-2}、C(O)-N(R^{2-1})R^{2-2}、-NH_2、-NHC_{1-6} 烷基、-NHC(O)C_{1-6} 烷基、-N(R^{2-1})-C(O)-OR^{2-2}、-N(R^{2-1})-C(O)-N(R^{2-1})R^{2-2}、-NHC(O)C_{3-12} 环烷基、-NHC(O)(4 到 12 元杂环烷基)、-N(C_{1-6} 烷基)C(O)C_{1-6} 烷基、-N(C_{1-6} 烷基)C(O)C_{3-12} 环烷基、C(O)(4 到 12 元杂环烷基)、-N(C_{1-6} 烷基)C(O)(4 到 12 元杂环烷基)或-NH-S(O)$_2$-R^{2-2}，所述的 C_{1-6} 烷基、C_{3-12} 环烷基和 4 到 12 元杂环烷基各自任选地被一个或多个选自卤素、-OH、-O-$NHCH_3$、-SH、-NH_2、-NHC_{1-6} 烷基和-SC_{1-6} 烷基的取代基取代；

R^4 为氢、C_{1-6} 烷基；

Y 为-OH 或-CN；



Ia-1 Ia-2

其中，

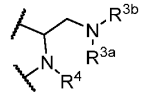
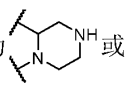
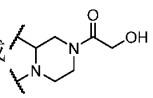
Y、R^2、R^{3a}、R^{3b} 和 R^4 定义如权利要求 1-3 中任一项所述；

优选地，式(Ia)、式(Ia-1)所示结构的化合物中，

R^{3a} 为氢或-CH_3；

R^{3b} 为-C(O)C_{1-6} 亚烷基-OH；

R^4 为氢；

或者，  为  或  ；

Y 为-OH 或-CN。

5. 如权利要求 1-3 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、互变异构体、多晶型物、溶剂化物、同位素标记物、代谢物或前药，其特征在于，其满足如下条件中的至少一种：

（1）所述的 4 到 12 元亚杂环烷基和 4 到 12 元杂环烷基中的杂原子个数为一个或多个，每个杂原子独立地选自 N、O 和 S；

优选地，所述的 4 到 12 元亚杂环烷基和 4 到 12 元杂环烷基为 4 到 6 元亚杂环烷基和 4 到 6 元杂环烷基；杂原子个数为一个或二个，杂原子独立地选自 N；

（2）式(I)、式(Ia)所示结构的化合物中，R^1 为氢、卤素、-OH、-CN、-NH_2、-CH_3、-OCH_3 或-$NHCH_3$；

优选地，R^1 为氢、氘、-F、-Cl、-OH、-CH_3、-OCH_3、-NH_2 或-$NHCH_3$；

（3）式(I)、式(Ia)、式(Ia-2)所示结构的化合物中，R^2 为-OH、-NH_2、C_{1-6} 烷基、-NHC_{1-6} 烷基、-NHC(O)C_{1-6} 烷基、-N(C_{1-6} 烷基)C(O)C_{1-6} 烷基或-N(C_{1-6} 烷基)C(O)C_{3-12} 环烷基，所述的 C_{1-6} 烷基、C_{3-12} 环烷基或 4 到 12 元杂环烷基各自任选地被一个或多个选自-OH、-SH、-NH_2、-$NHCH_3$ 和-SCH_3 的取代基取代；

优选地，R^2 为-OH、-NH_2、-C_{1-6} 亚烷基-OH、-NHC(O)C_{1-6} 亚烷基-OH、-N(C_{1-6} 烷基)C(O)C_{1-6} 亚烷基-OH、-NHC(O)C_{1-6} 亚烷基-NH_2 或-N(C_{1-6} 烷基)C(O)C_{1-6} 亚烷基-NH_2；

优选地，R^2 为-OH、-NH_2、-C_{1-6} 亚烷基-OH、-NHC(O)C_{1-6} 亚烷基-OH 或-N(C_{1-6} 烷基)C(O)C_{1-6} 亚烷基-OH；

更优选地，R^2 为-OH、-NH_2、-C_{1-3} 亚烷基-OH、-NHC(O)C_{1-3} 亚烷基-OH、-N(C_{1-3} 烷基)C(O)C_{1-3} 亚烷基-OH、-NHC(O)C_{1-3} 亚烷基-NH_2 或-N(C_{1-6} 烷基)C(O)C_{1-3} 亚烷基-NH_2；

（4）式(I)、式(Ia)所示结构的化合物中，R^{3a}为氢或C_{1-3}烷基；

优选地，R^{3a}为氢或-CH_3；

（5）式(I)、式(Ia)所示结构的化合物中，R^{3b}为-C(O)C_{1-6}烷基或-C(O)C_{3-6}环烷基，所述的C_{1-6}烷基或C_{3-6}环烷基各自任选地被一个或多个选自-OH、-SH、-NH_2、-$NHCH_3$和-SCH_3的取代基取代；

优选地，R^{3b}为-C(O)C_{1-6}亚烷基-OH；

更优选地，R^{3b}为-C(O)C_{1-3}亚烷基-OH；

（6）式(I)、式(Ia)、式(Ia-1)所示结构的化合物中，R^4为氢、氘、-C_{1-6}烷基或-C(O)C_{1-6}亚烷基-OH；

（7）式(I)、式(Ia)所示结构的化合物中，R^3与R^4与其相连的原子一起形成5到6元杂环烷基，所述的5到6元杂环烷基各自任选地被一个或多个选自卤素、氧代基、-OH、-CN、-NH_2、-NHC_{1-6}烷基、-N(C_{1-6}烷基)$_2$、-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基-OH、-C(O)C_{1-6}亚烷基-OH、-C(O)-C_{3-12}亚环烷基-OH、-C(O)-(4到12元亚杂环烷基)-OH取代基取代；

优选地，R^3与R^4与其相连的原子一起形成哌嗪基，所述的哌嗪基任选地被一个或多个选自卤素、氧代基、-OH、-CN、-NH_2、-NHC_{1-6}烷基、-N(C_{1-6}烷基)$_2$、-C_{1-6}烷基、-C_{1-6}烷基-OH、-C(O)C_{1-6}亚烷基-OH、-C(O)-C_{3-12}亚环烷基-OH、-C(O)-(4到12元亚杂环烷基)-OH取代基取代；

（8）式(I)、式(Ib)所示结构的化合物中，R^{1-1}为氢、氘或-C_{1-6}烷基；

优选地，R^{1-1}为氢、氘或-CH_3；

（9）式(I)、式(Ib)所示结构的化合物中，R^{1-2}为C_{1-6}烷基、C_{3-6}环烷基或4到6元杂环烷基；所述的C_{1-6}烷基、C_{3-6}环烷基或4到6元杂环烷基各自任选地被一个或多个选自卤素、-OH、-SH、-NH_2、-NHC_{1-6}烷基和-SC_{1-6}烷基的取代基取代；

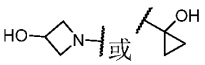
优选地，R^{1-2}为-C_{1-6}亚烷基-OH或-C_{3-6}亚环烷基-OH；

更优选地，R^{1-2}为-NH_2、-C_{1-3}亚烷基-OH或-C_{3-4}亚环烷基-OH；

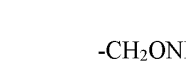
（10）式(I)、式(Ib)所示结构的化合物，其中，R^1为-NH_2、-C_{1-6}亚烷基-NH-C(O)R^{1-2}、-C_{1-6}亚烷基-N(CH_3)-C(O)R^{1-2}、-O-(4到6元亚杂环烷基)-C(O)R^{1-2}、-O-C_{3-6}亚环烷基-NH-C(O)R^{1-2}、-O-C_{3-6}亚环烷基-N(CH_3)-C(O)R^{1-2}、-NH-(4到6元亚杂环烷基)-C(O)R^{1-2}、-N(CH_3)-(4到6元亚杂环烷基)-C(O)R^{1-2}、-NHC(O)C_{3-6}环烷基、-N(CH_3)C(O)C_{3-6}环烷基、-NHC(O)(4到6元杂环烷基)或-N(CH_3)C(O)(4到6元杂环烷基)，所述的C_{1-6}亚烷基、C_{3-6}环烷基、C_{3-6}亚环烷基、4到6元杂环烷基或4到6元亚杂环烷基各自任选地被一个或多个选自卤素、-OH、-NH_2、-$NHCH_3$、-C_{1-6}亚烷基-OH的取代基取代；

优选地，R^1为-NH_2、-O-(4到6元亚杂环烷基)-C(O)R^{1-2}或-C_{1-6}亚烷基-N(CH_3)-C(O)R^{1-2}；

（11）式(I)、式(Ia)所示结构的化合物，其中，R^{2-1}为氢或C_{1-3}烷基；优选地为H、CH_3；

（12）式(I)、式(Ia)所示结构的化合物，其中，R^{2-2}为C_{1-6}烷基、C_{3-12}环烷基或4到12元杂环烷基；所述的C_{1-6}烷基、C_{3-12}环烷基、4到12元杂环烷基；任选地被一个或多个独立地选自卤素、-OH的取代基取代；优选-OH取代；优选地，R^{2-2}为-CH_2OH、-CH_2CH_2OH、-CH(OH)CH_3、-$CH_2ONH(CH_3)$、  ；

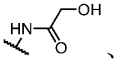
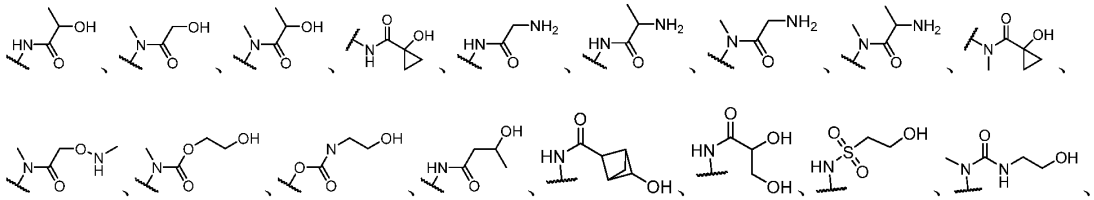
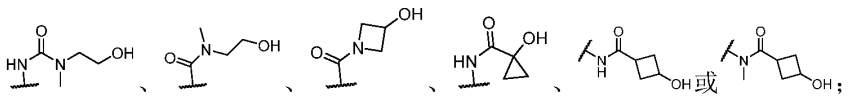
（11）式(I)、式(Ia)所示结构的化合物，其中，R^{3-1}为氢或C_{1-3}烷基；优选氢或-CH_3；

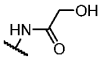
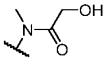
（12）式(I)、式(Ia)所示结构的化合物，其中，R^{3-2}为C_{1-6}烷基、C_{3-12}环烷基或4到12元杂环烷基；所述的C_{1-6}烷基、C_{3-12}环烷基、4到12元杂环烷基；任选地被一个或多个独立地选自卤素、-OH的取代基取代；优选-OH取代；优选地，R^{3-2}为-CH_2OH、-CH_2CH_2OH、-$CH(OH)CH_3$、-CH_2O-$NHCH_3$、-$CH_2ONH(CH_3)$、  或  ；

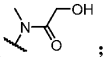
（13）式(I)、式(Ia)所示结构的化合物，其中，R^3为H、-$C(O)R^{3-2}$、-CH_2-$NHC(O)C_{1-6}$烷基、-CH_2-$N(C_{1-6}$烷基$)C(O)C_{1-6}$烷基、-CH_2-$NR^{3-1}C(O)O$-R^{3-2}、-CH_2-$OC(O)$-$NR^{3-1}R^{3-2}$、-CH_2NH-$S(O)_2$-R^{3-2}、-CH_2-$NR^{3-1}C(O)NR^{3-1}$-R^{3-2}、-CH_2-$NHC(O)C_{3-12}$环烷基；所述的C_{1-6}烷基、C_{3-12}环烷基和4到12元杂环烷基各自任选地被一个或多个选自环丙基、-OH、-O-$NHCH_3$的取代基取代。

6. 如权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、互变异构体、多晶型物、溶剂化物、同位素标记物、代谢物或前药，其特征在于，其满足如下条件中的至少一种：

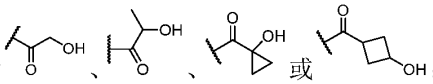
（1）式(I)、式(Ia)所示结构的化合物中，R^1为氢、卤素、-OH、-CN、-NH_2、-CH_3、-OCH_3或-$NHCH_3$，优选氢、F、-OH或-OCH_3；更优选氢；

（2）式(I)、式(Ia)、式(Ia-2)所示结构的化合物中，R^2为-OH、-NH_2、-$NHCH_3$、-CH_2OH、  、  或  ；

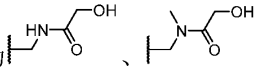
优选地，R^2为-OH、-NH_2、-CH_2OH、  或  ；

更优选地，R^2为-NH_2、-CH_2OH或  ；

（3）式(I)、式(Ia)、式(Ia-1)所示结构的化合物中，R^{3a}为-CH_3；

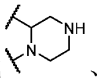
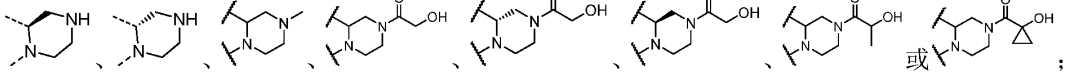
（4）式(I)、式(Ia)、式(Ia-1)所示结构的化合物中，R^{3b}为  ；

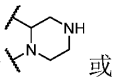
优选地，R^{3b}为  ；

（5）式(I)、式(Ia)、式(Ia-1)所示结构的化合物中，-CH_2-$NR^{3a}R^{3b}$为  ；

（6）式(I)、式(Ia)、式(Ia-1)所示结构的化合物中，R^4为氢或  ；

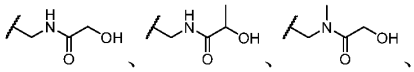
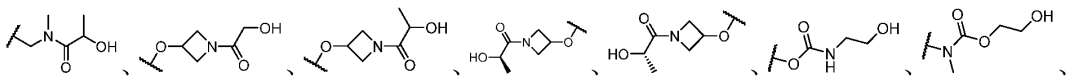
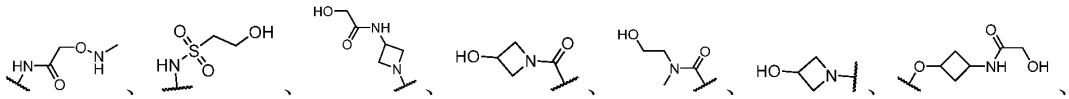
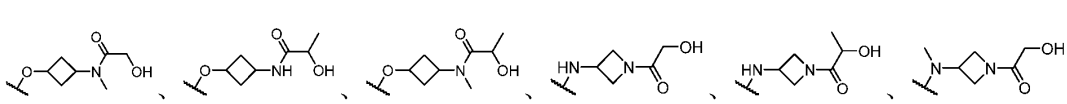
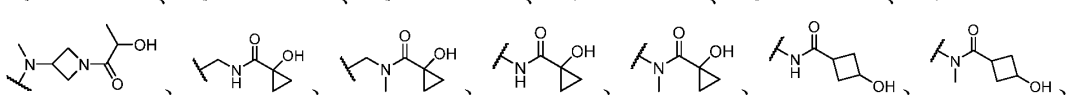
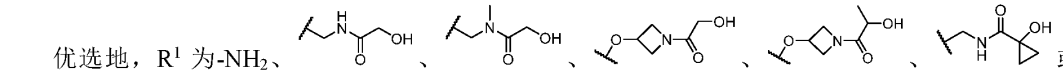
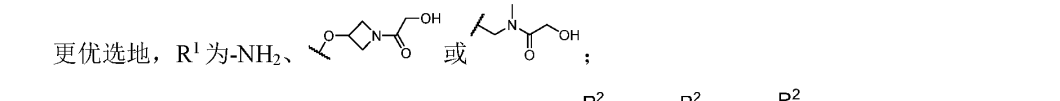
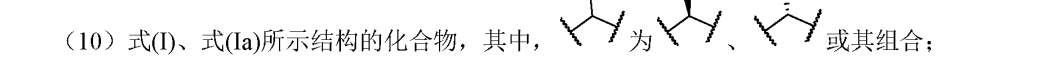
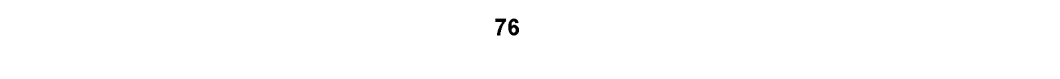
优选地，R^4为氢；

（7）式(I)、式(Ia)、式(Ia-1)所示结构的化合物中，R^3与 R^4与其相连的原子一起形成  、  ；

优选地，为  ；

（8）式(I)、式(Ib)所示结构的化合物中，R^{1-2}为-CH_2OH、-$CH(CH_3)OH$、-CH_2CH_2OH、-$CH_2ONH(CH_3)$、  ；

优选地，R^{1-2}为-CH_2OH、-$CH(CH_3)OH$或  ；

（9）式(I)、式(Ib)所示结构的化合物中，R^1为-NH_2、-OH、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、、或；

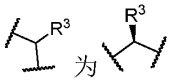
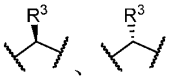
优选地，R^{1-2}为-CH_2OH、-$CH(CH_3)OH$或；

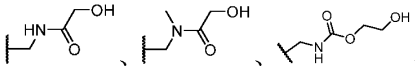
（9）式(I)、式(Ib)所示结构的化合物中，R^1为-NH_2、-OH、、、、、、、、、、、、、或；

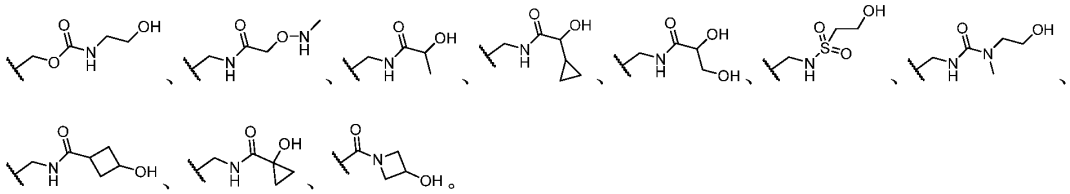
优选地，R^1为-NH_2、或；

更优选地，R^1为-NH_2、或；

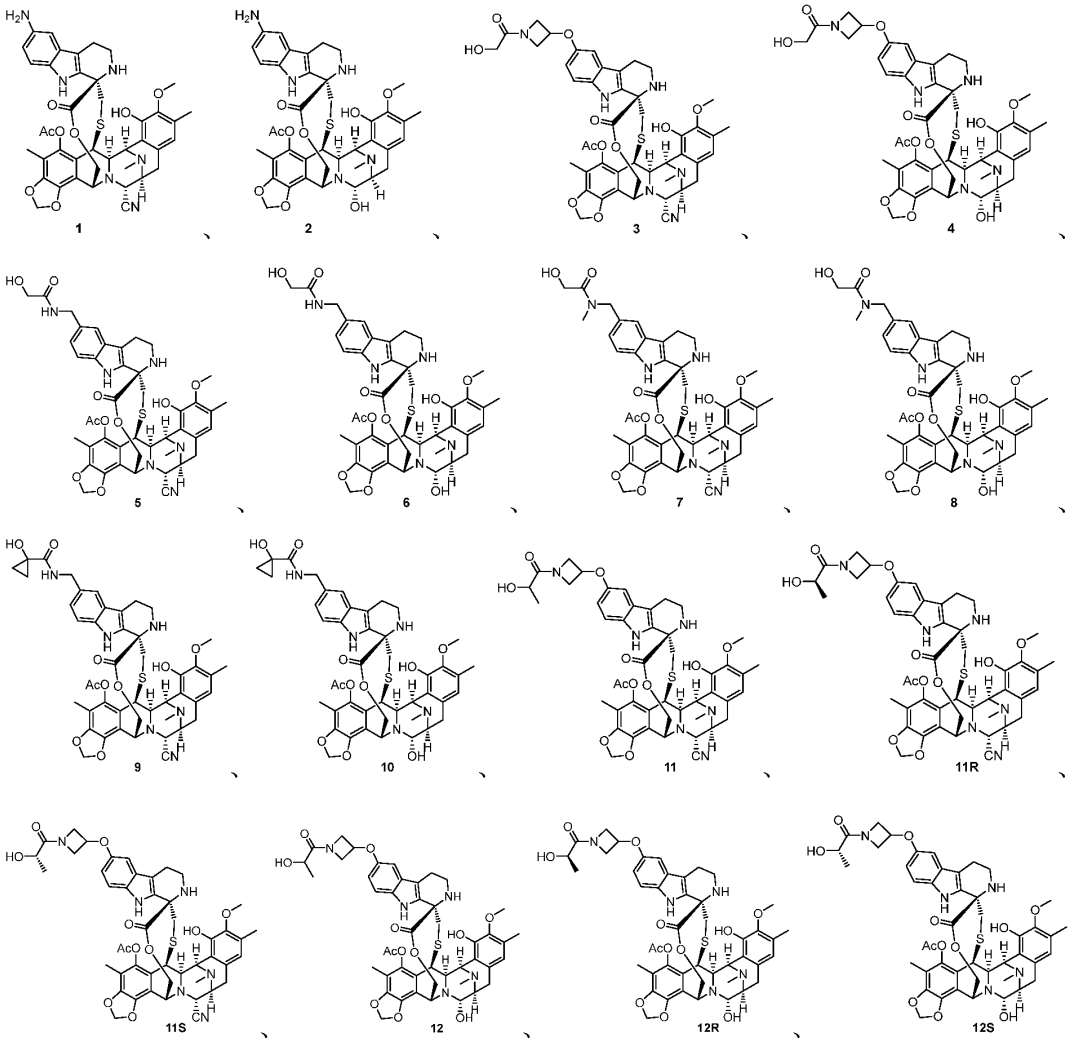
（10）式(I)、式(Ia)所示结构的化合物，其中，为、或其组合；

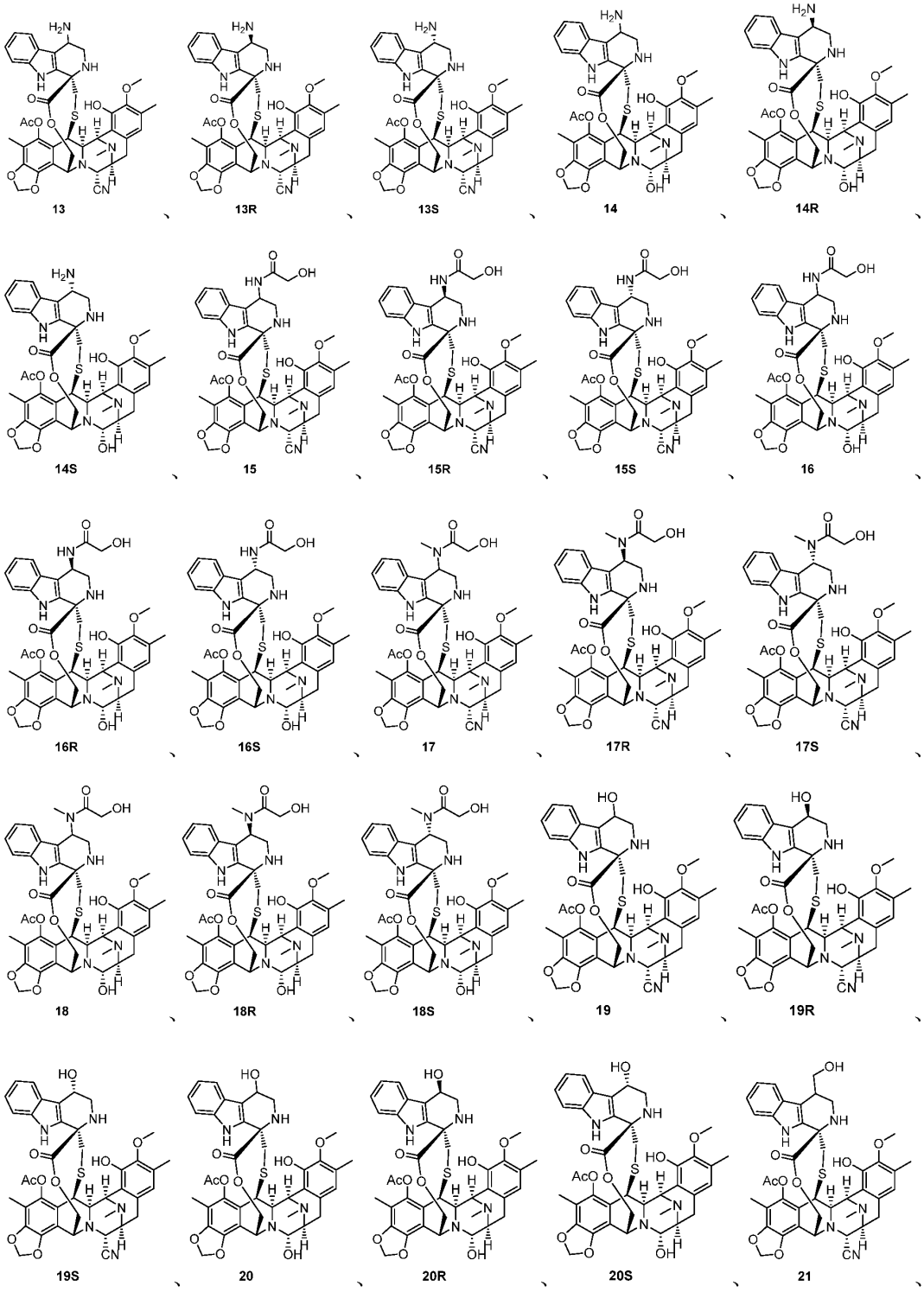
（11）式(I)、式(Ia)所示结构的化合物，其中，  为  或其组合；

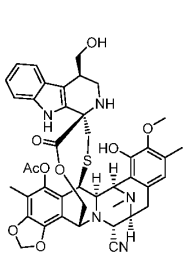
（12）式(I)、式(Ia)所示结构的化合物，其中，R^3 为 H、 

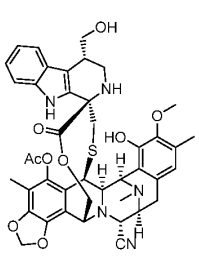


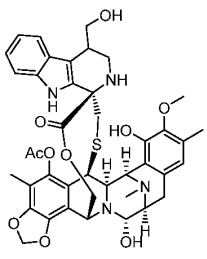
7. 如权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、互变异构体、多晶型物、溶剂化物、同位素标记物、代谢物或前药，其特征在于，所述的化合物为如下任一结构：

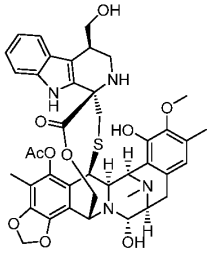


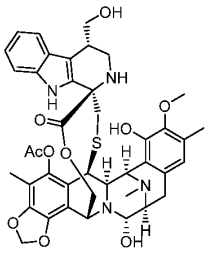

13
13R
13S
14
14R
14S
15
15R
15S
16
16R
16S
17
17R
17S
18
18R
18S
19
19R
19S
20
20R
20S
21

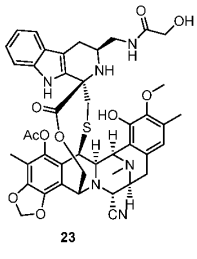

21R、

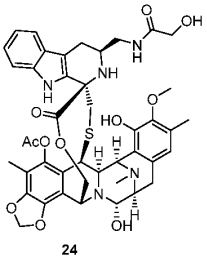

21S、

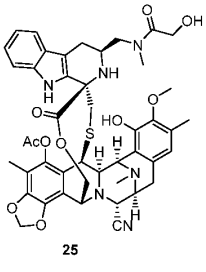

22、

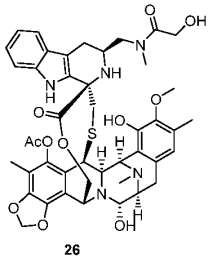

22R、

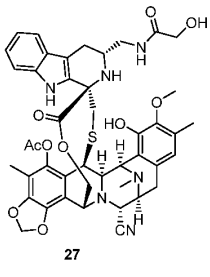

22S、

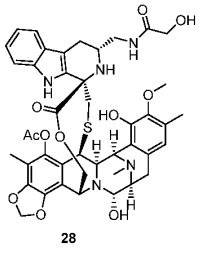

23、

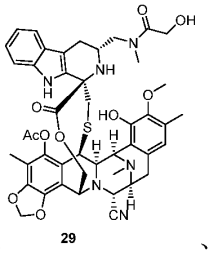

24、

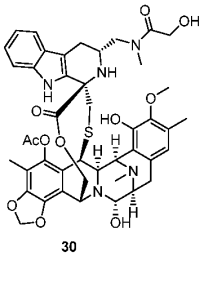

25、

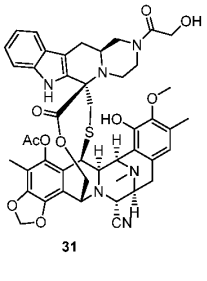

26、

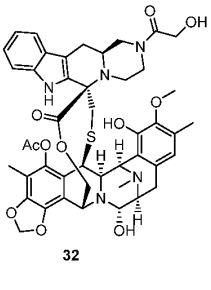

27、

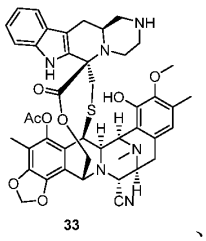

28、

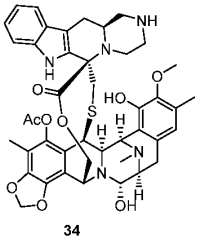

29、

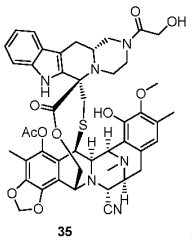

30、

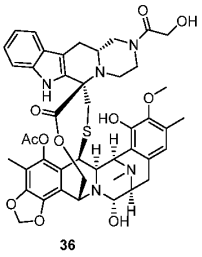

31、

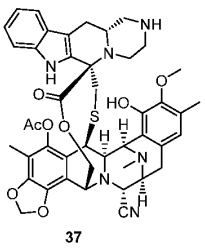

32、

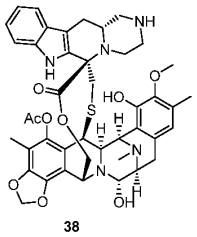

33、

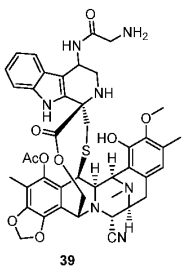

34、

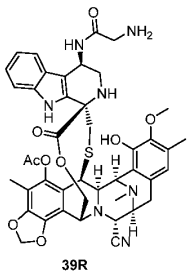

35、

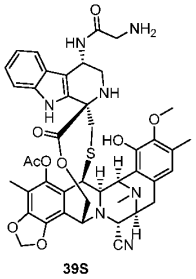

36、

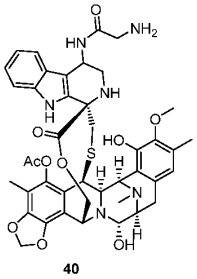

37、

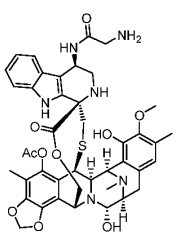

38、

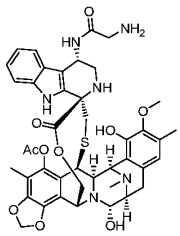

39、

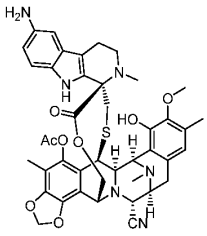

39R、

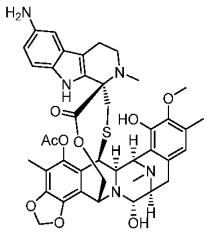

39S、

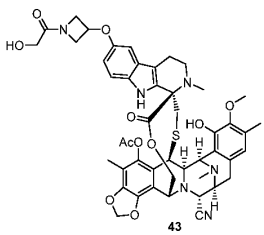

40、

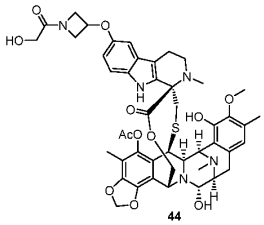

40R

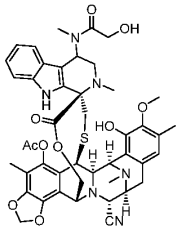

40S

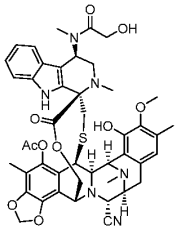

41

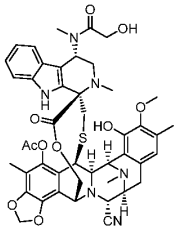

42

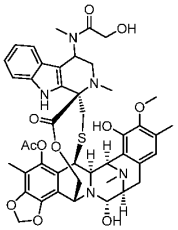

43

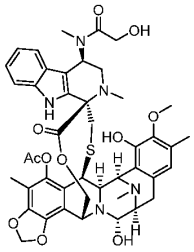

44

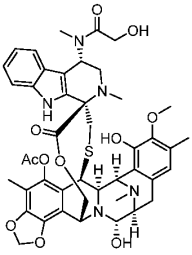

45

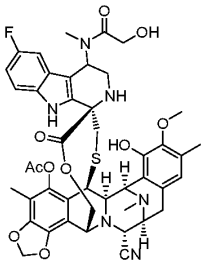

45R

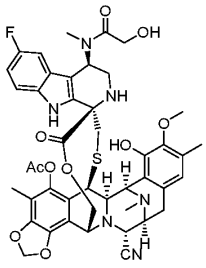

45S

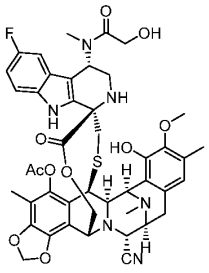

46

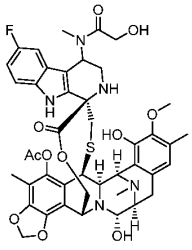

46R

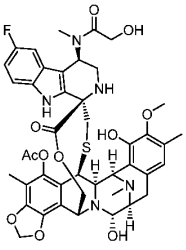

46S

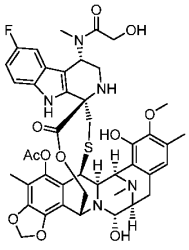

47

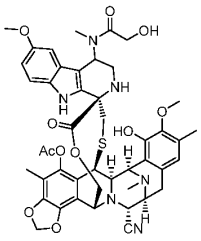

47R

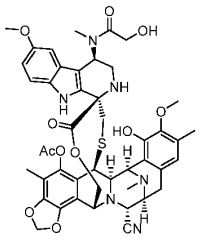

47S

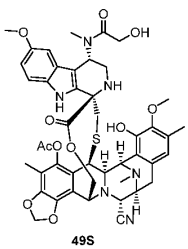

48

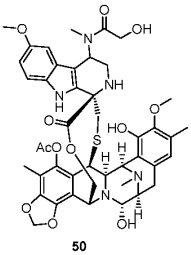

48R

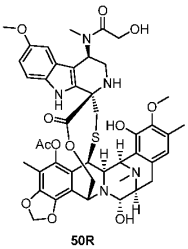

48S

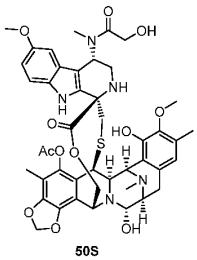

49

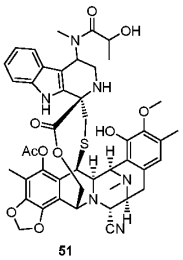

49R

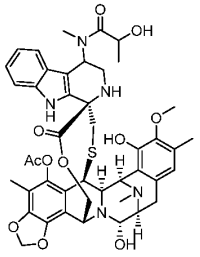

49S

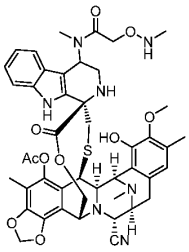

50

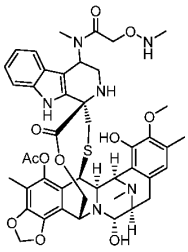

50R

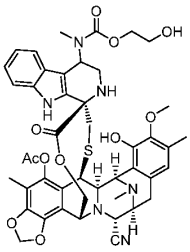

50S

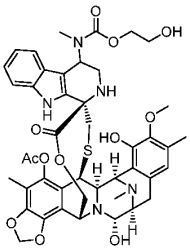

51

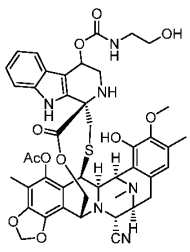

52

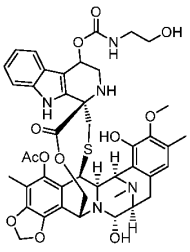

53

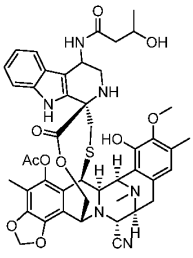

54

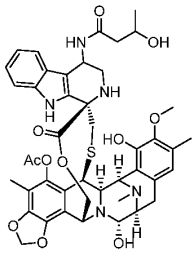

55

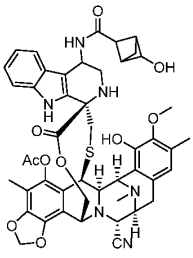

56

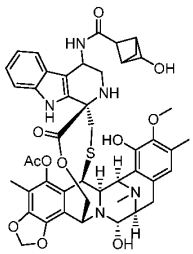

57

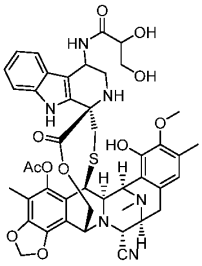

58

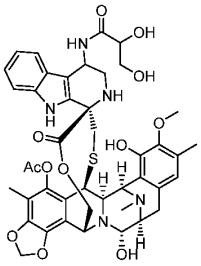

59

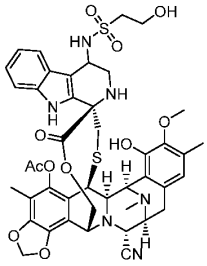

60

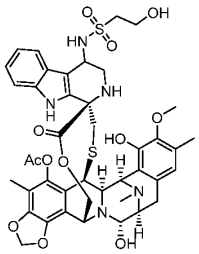

61

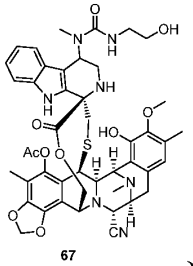

62

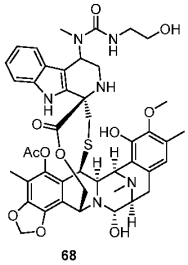

63

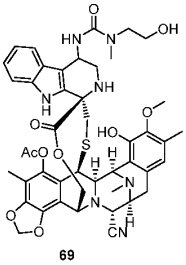

64

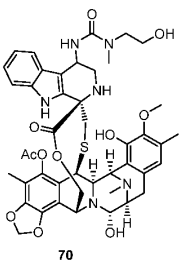

65

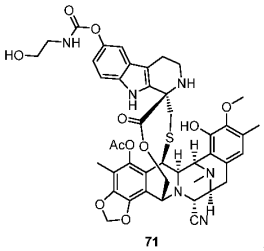

66

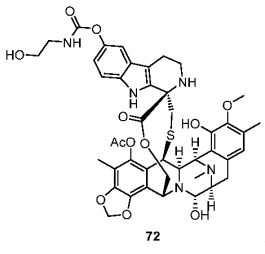

67

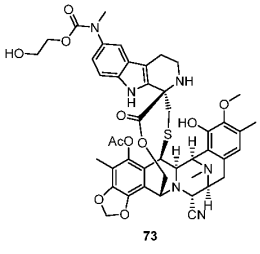

68

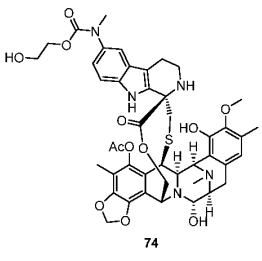

69

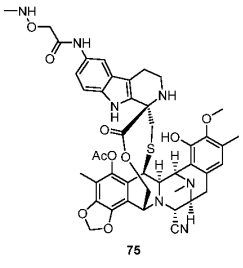

70

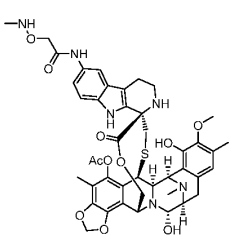

71

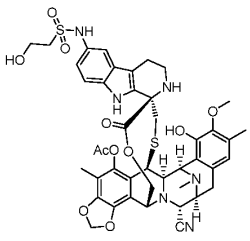

72

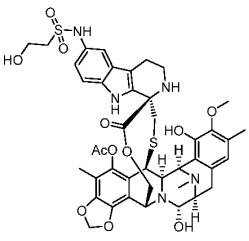

73

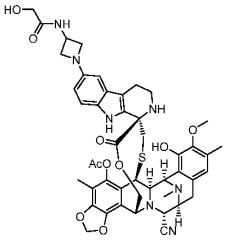

74

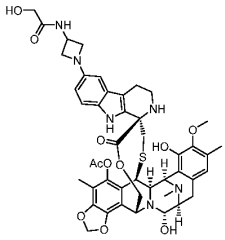

75

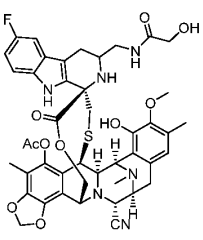

76

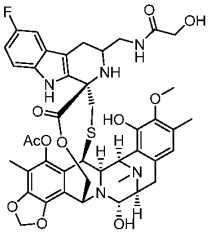

77

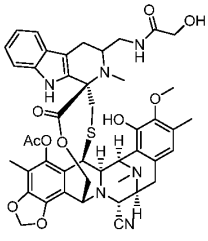

78

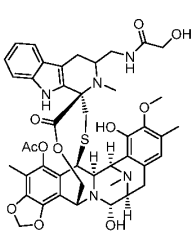

79

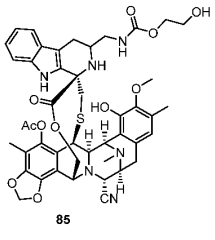

80

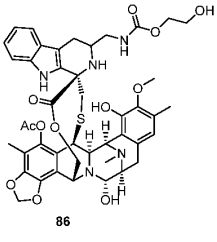

81

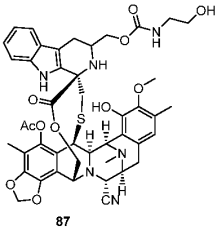

82

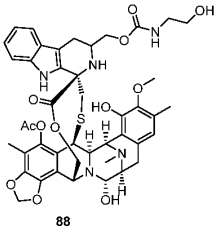

83

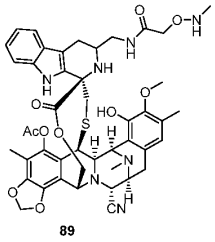

84

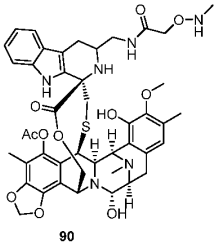

85

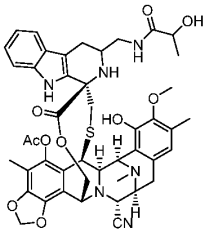

86

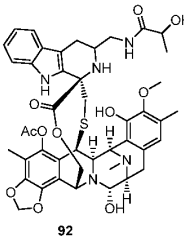

87

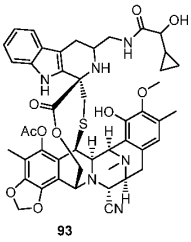

88

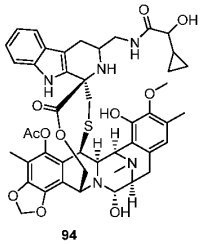

89

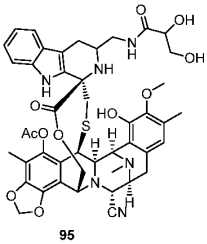

90

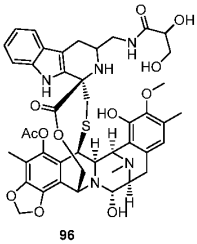

91

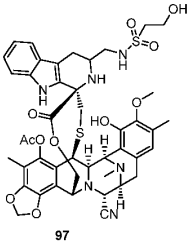

92

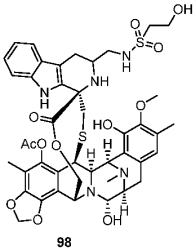

93

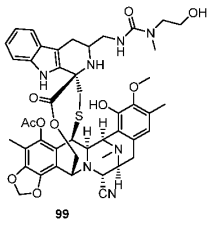

94

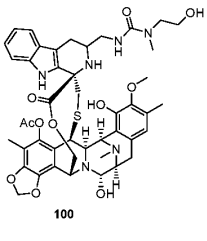

95

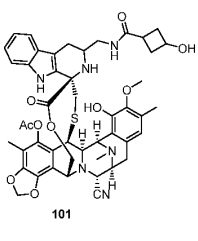

96

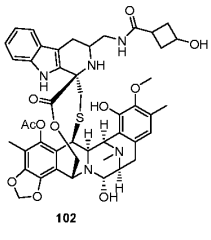

97

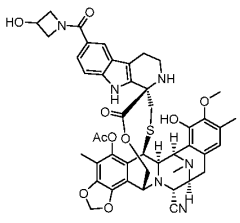

98

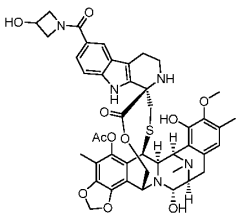

99

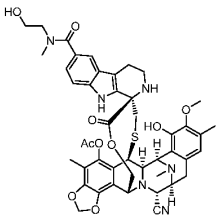

100

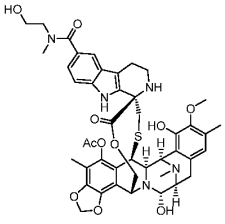

101

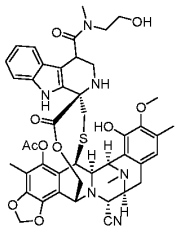

102

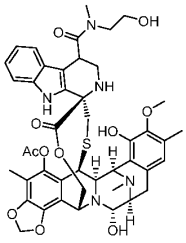

103

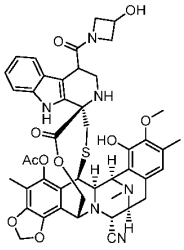

104

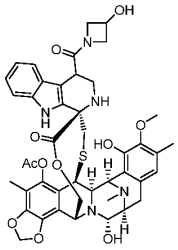

105

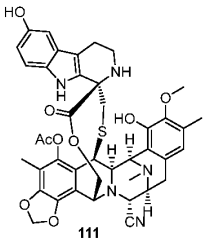

106

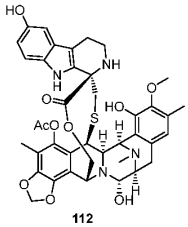

107

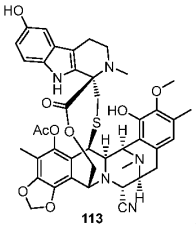

108

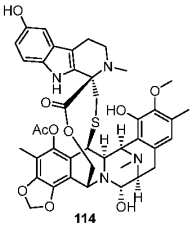

109

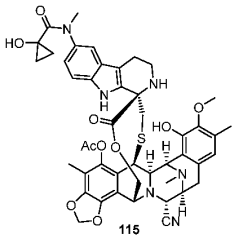

110

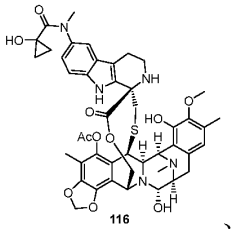

111

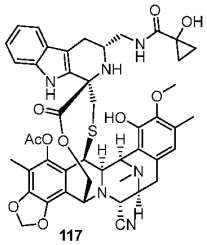

112

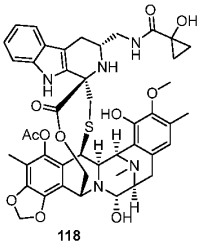

113

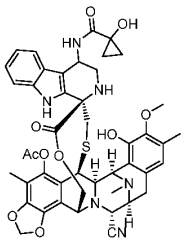

114

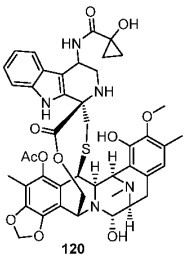

115

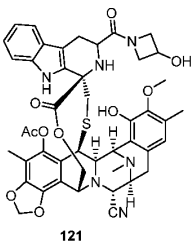

116

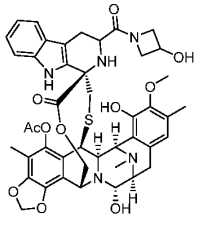

117

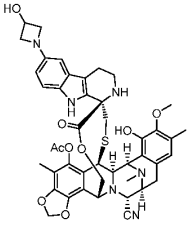

118

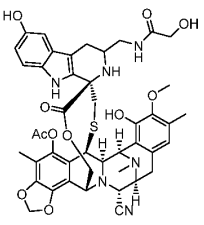

119

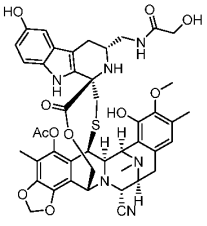

120

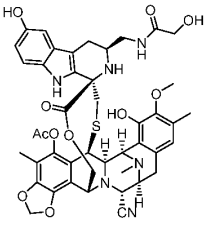

121

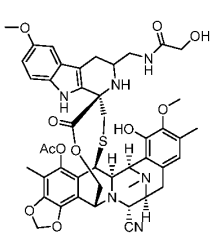

122

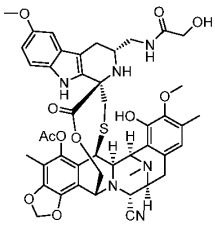

123

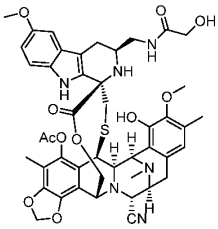

124

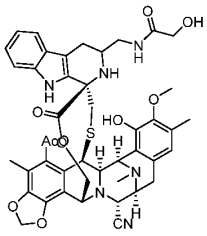

124S


124R


125

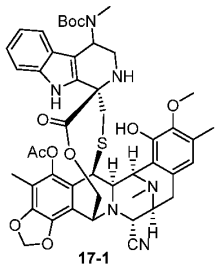
、 
125S

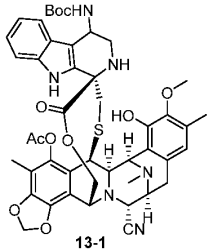
、 
125R

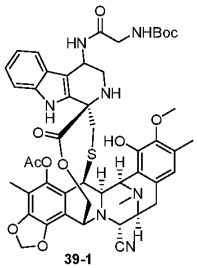
或 
126

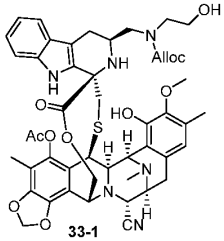
。

8. 一种如下所示结构的化合物：

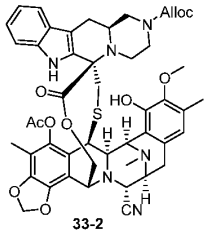

17-1

、 
13-1

、 
39-1

、 
33-1

或


33-2

。

9. 一种药物组合物，其特征在于，其包含如权利要求 1-7 任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、互变异构体、多晶型物、溶剂化物、同位素标记物、代谢物或前药，以及一种或多种药学上可接受的载体。

10. 一种物质 A 在制备用于预防或治疗肿瘤或癌症的药物中的用途，其特征在于，所述的物质 A 为如权利要求 1-7 任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、互变异构体、多晶型物、溶剂化物、同位素标记物、代谢物或前药或如权利要求 9 所述的药物组合物；

所述的肿瘤或癌症优选乳腺癌、结肠直肠癌、结肠癌、肺癌、前列腺癌、胆管癌、骨癌、膀胱癌、头颈癌、肾癌、肝癌、胃肠组织癌、食道癌、卵巢癌、胰腺癌、皮肤癌、睾丸癌、甲状腺癌、子宫癌、宫颈癌、外阴癌、白血病、多发性骨髓瘤和淋巴瘤；

所述的白血病优选慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、急性淋巴细胞性白血病(ALL)和慢性骨髓性白血病(CML)。