

CYP11A1 抑制剂及其用途

本申请要求享有：

- 于 2023 年 3 月 29 日向中国国家知识产权局提交的，专利申请号为 202310320916.4，名称为
- 5 “CYP11A1 抑制剂及其用途”的在先申请的优先权；
- 于 2023 年 4 月 20 日向中国国家知识产权局提交的，专利申请号为 202310428094.1，名称为
- “CYP11A1 抑制剂及其用途”的在先申请的优先权；
- 于 2023 年 6 月 7 日向中国国家知识产权局提交的，专利申请号为 202310667272.6，名称为
- “CYP11A1 抑制剂及其用途”的在先申请的优先权；
- 10 于 2023 年 7 月 6 日向中国国家知识产权局提交的，专利申请号为 202310821299.6，名称为
- “CYP11A1 抑制剂及其用途”的在先申请的优先权；
- 于 2023 年 8 月 4 日向中国国家知识产权局提交的，专利申请号为 202310979027.9，名称为
- “CYP11A1 抑制剂及其用途”的在先申请的优先权；
- 于 2023 年 8 月 22 日向中国国家知识产权局提交的，专利申请号为 202311059482.3，名称为
- 15 “CYP11A1 抑制剂及其用途”的在先申请的优先权；
- 于 2023 年 9 月 20 日向中国国家知识产权局提交的，专利申请号为 202311216619.1，名称为
- “CYP11A1 抑制剂及其用途”的在先申请的优先权；
- 于 2023 年 12 月 7 日向中国国家知识产权局提交的，专利申请号为 202311669033.0，名称为
- “CYP11A1 抑制剂及其用途”的在先申请的优先权；
- 20 以上优先权内容整体援引加入本文。

技术领域

- 本发明属于药物领域，尤其涉及一种具有 CYP11A1 选择性抑制活性的小分子化合物，其立
- 体异构体、互变异构体、氘代物、溶剂化物、共晶或药学上可接受的盐，及其在制备治疗相关
- 25 疾病的药物中的用途。

背景技术

- 细胞色素 p450 单加氧酶 11a1(CYP11A1)，也称作胆固醇侧链裂解酶，主要参与药物代谢相
- 关催化反应，以及合成胆固醇、类固醇和其他脂质。CYP11A1 蛋白定位于线粒体内膜，催化胆
- 固醇转化为孕烯醇酮，是类固醇激素合成的第一步和限速步骤。该反应是在肾上腺皮质线粒体
- 30 中进行的，由细胞色素 CYP11A1（也叫做 P450_{scc}）催化，与 CYP11A1 一起发挥作用的还包括
- Adx 和 AdR。CYP11A1、Adx 和 AdR 属于胆固醇羟化酶/裂解酶系统（CH/L），催化哺乳动物中
- 类固醇合成的起始步骤，即由胆固醇生成孕烯醇酮的过程。孕烯醇酮是类固醇激素的重要前
- 体。该反应过程包括三个连续的单加氧反应，即生成 22R-羟基胆固醇（22HC），生成 20R,22R-
- 二羟基胆固醇、以及 C20-C22 键的切割。每个单加氧反应过程中，需要两个电子以及一个分子
- 35 氧的参与。电子由 NADPH 提供，通过 NADPH-AdR 和 Adx 传递给 P450_{scc}。Adx 与 P450_{scc} 形

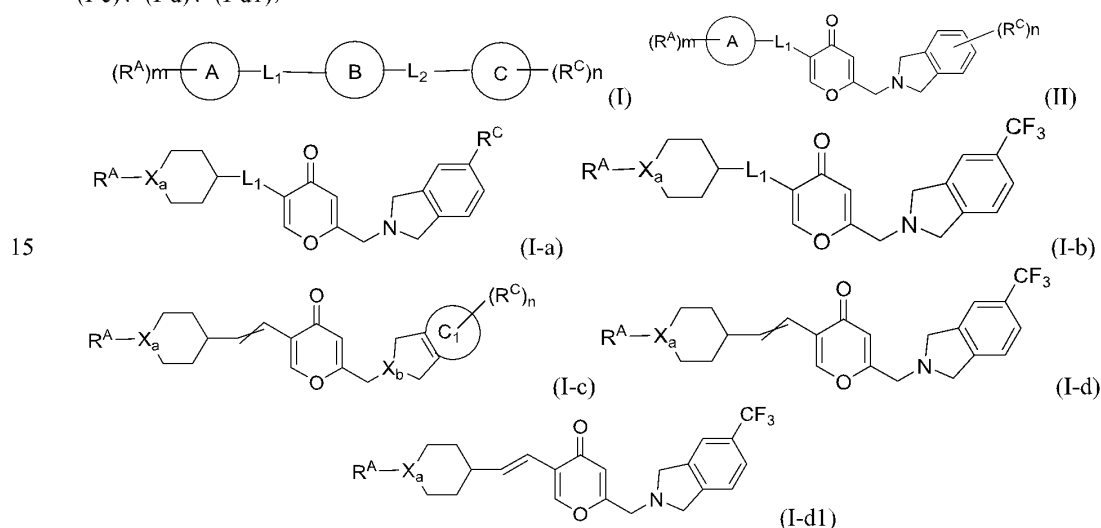
成复合体, 并且可作为可以移动的电子转运体。

CYP11A1 主要在胎盘表达, 响应胎盘源性激素如孕酮和睾酮等的合成, 同时也在肾上腺和睾丸高表达, 而几乎不在其它组织中表达。通过抑制 CYP11A1 (其是 CYP17a1 的类固醇生物合成上游的关键酶), 可以实现整个类固醇生物合成的完全阻断。因此 CYP11A1 抑制剂可以具有治疗类固醇激素依赖性癌症例如前列腺癌的巨大潜能, 甚至是在所述疾病的晚期阶段, 尤其是在那些表现出激素难治性的患者中。最近已经证实, 具有 CYP11A1 抑制作用的化合物在小鼠 crpc 异种移植模型中体内显著抑制肿瘤生长。

亟需发现具有活性好、安全性高、副作用小的 CYP11A1 抑制剂, 其具有良好的临床发展前景, 可用于治疗癌症或其它增殖性疾病或病症。

10 发明内容

本发明提供了一种具有 CYP11A1 抑制活性的小分子化合物, 其立体异构体、互变异构体、氘代物、溶剂化物、共晶或药学上可接受的盐, 所述化合物如式(I)、式(II)、式(I-a)、式(I-b)、式(I-c)、(I-d)、(I-d1),



Xa 选自 CH 或者 N; 在一些实施方案中, Xa 选自 CH; 在一些实施方案中, Xa 选自 N;

X_b 选自 CH 或者 N; 在一些实施方案中, X_b 选自 CH; 在一些实施方案中, X_b 选自 N;

20 C₁ 环选自 5-6 元杂芳基、苯基或者苯并 5-6 元环烷基; 在一些实施方案中, C₁ 环选自 5-6 元杂芳基、苯基; 在一些实施方案中, C₁ 环选自 5 元杂芳基、苯基; 在一些实施方案中, C₁ 环选自苯基;

A 环选自 4-8 元环烷基、4-7 元单环杂环烷基、6-12 元双环杂环烷基、8-14 元三环杂环烷基;

在一些实施方案中, A 环选自 5-8 元环烷基、4-7 元单环杂环烷基、6-12 元双环杂环烷基、

25 8-14 元三环杂环烷基;

在一些实施方案中, A 环选自 4-8 元环烷基、4-7 元单环杂环烷基、5-6 元杂环烷基并 5-6 元杂环烷基、4-6 元杂环烷基螺 5-6 元杂环烷基、5-6 元杂环烷基螺 4-6 元杂环烷基、5-6 元杂环烷基螺 5-6 元杂环烷基、5-6 元杂环烷基并 3-6 元杂环烷基、10-14 元部分不饱和三环杂环烷基、7-8 元双

环桥杂环基:

在一些实施方案中，A 环选自 5-8 元环烷基、4-7 元单环杂环烷基、5-6 元杂环烷基并 5-6 元杂环烷基、4-6 元杂环烷基螺 5-6 元杂环烷基、5-6 元杂环烷基螺 4-6 元环烷基、5-6 元杂环烷基螺 5-6 元环烷基、5-6 元杂环烷基并 3-6 元环烷基、10-14 元部分不饱和三环杂环烷基、7-8 元双

5 环桥杂环基:

在一些实施方案中，A 环选自 5-8 元环烷基、4-7 元单环杂环烷基、5-6 元杂环烷基并 5-6 元杂环烷基、4-6 元杂环烷基螺 5-6 元杂环烷基、5-6 元杂环烷基螺 5-6 元环烷基、5-6 元杂环烷基并 5-6 元环烷基、10-14 元部分不饱和三环杂环烷基；

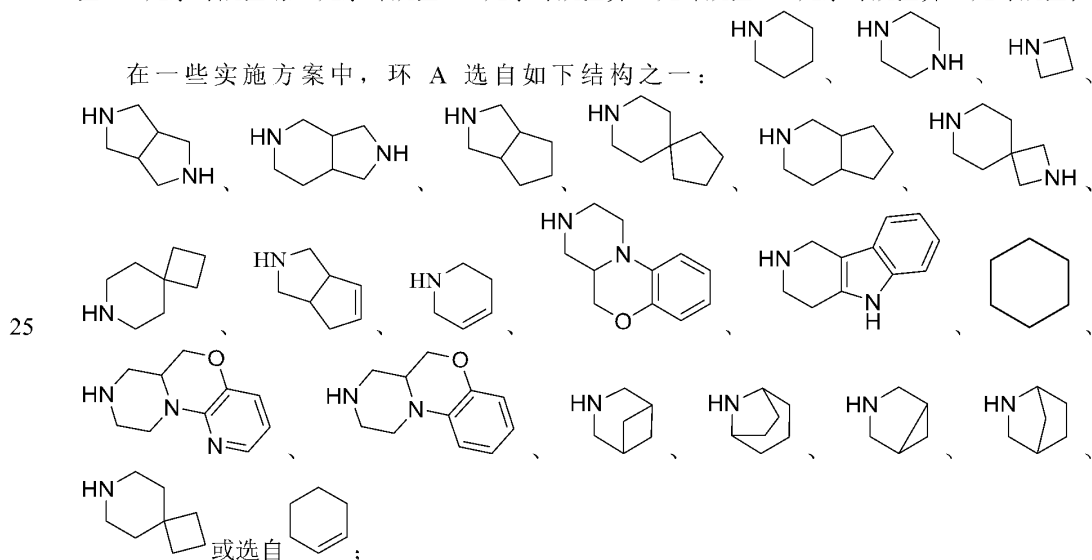
10 在一些实施方案中，A 环选自 5-8 元环烷基、4-7 元单环杂环烷基、5-6 元杂环烷基并 5-6 元杂环烷基、4-6 元杂环烷基螺 5-6 元杂环烷基、5-6 元杂环烷基螺 4-6 元环烷基、5-6 元杂环烷基螺 5-6 元环烷基、5-6 元杂环烷基并 5-6 元环烷基、10-14 元部分不饱和三环杂环烷基；

15 在一些实施方案中，A 环选自 4-6 元环烷基、4-7 元单环杂环烷基、5 元杂环烷基并 5 元杂环烷基、5 元杂环烷基并 6 元杂环烷基、5 元杂环烷基螺 5 元杂环烷基、5 元杂环烷基螺 6 元杂环烷基、4 元杂环烷基螺 6 元杂环烷基、4 元环烷基螺 6 元杂环烷基、5 元环烷基螺 6 元杂环烷基、5 元杂环烷基并 5 元环烷基、6 元杂环烷基并 5 元环烷基、10-14 元部分不饱和三环杂环烷基；

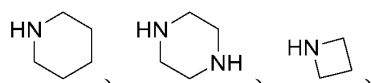
在一些实施方案中，A 环选自 5-6 元环烷基、4-7 元单环杂环烷基、5 元杂环烷基并 5 元杂环烷基、5 元杂环烷基并 6 元杂环烷基、5 元杂环烷基螺 5 元杂环烷基、5 元杂环烷基螺 6 元杂环烷基、4 元杂环烷基螺 6 元杂环烷基、4 元环烷基螺 6 元杂环烷基、5 元环烷基螺 6 元杂环烷基、5 元杂环烷基并 5 元环烷基、6 元杂环烷基并 5 元环烷基、10-14 元部分不饱和三环杂环烷基；

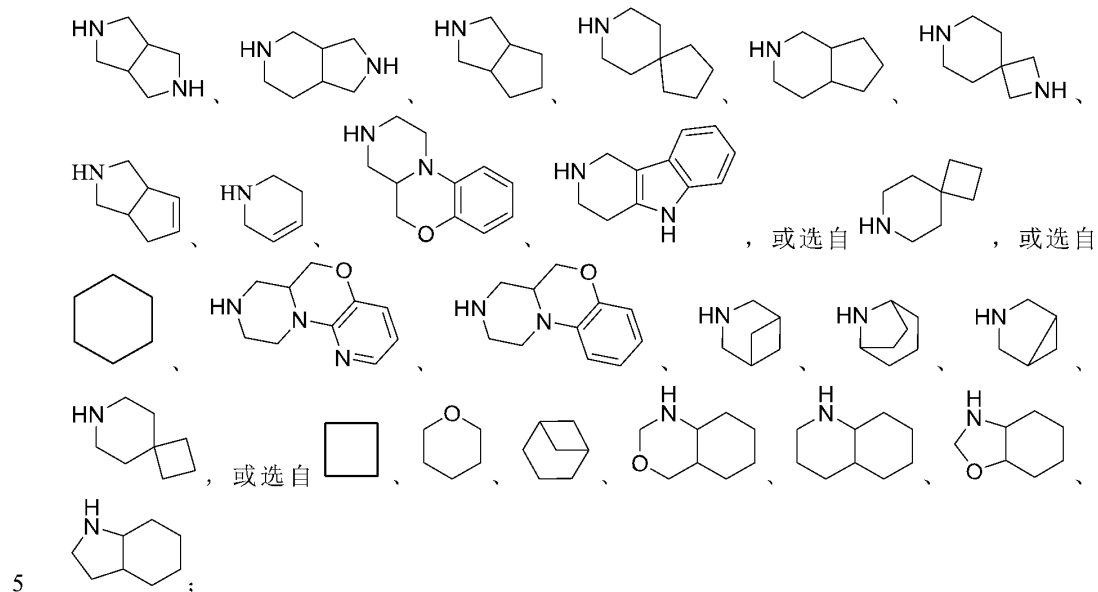
20 在一些实施方案中，A 环选自 5-6 元环烷基、4-7 元单环杂环烷基、5 元杂环烷基并 5 元杂环烷基、5 元杂环烷基并 6 元杂环烷基、5 元杂环烷基螺 5 元杂环烷基、5 元杂环烷基螺 6 元杂环烷基、4 元杂环烷基螺 6 元杂环烷基、5 元杂环烷基并 5 元环烷基、6 元杂环烷基并 5 元环烷基；

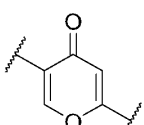
在一些实施方案中，环 A 选自如下结构之一：

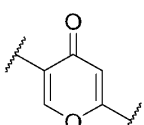


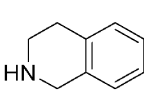
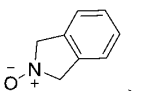
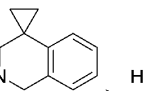
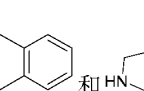
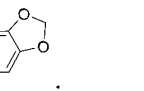
在一些实施方案中，环 A 选自如下结构之一：



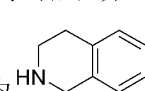
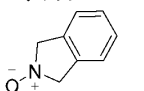
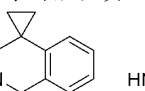
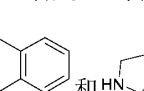
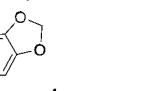




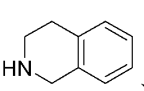
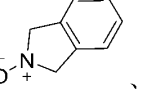
 B 环选自 ，B 环左边与 L₁ 连接；

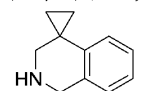
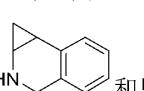
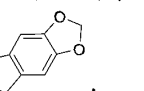
C 环选自苯基、5 至 6 元杂芳基、6-12 元双环杂环基、6-12 元双环杂环基、8-14 元三环杂
 环烷基，且环 C 不为 、、、和 ；

10 在一些实施方案中，C 环选自苯基、五元杂芳基、六元杂芳基、5-7 元杂环烷基并苯基、5-6
 元碳环基并苯基、5-6 元杂环烷基并 5-6 元杂芳基、5-6 元杂环烷基并 3-6 元环烷基、或 9-12 元三

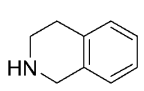
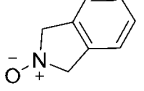
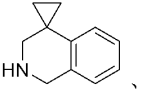
环杂环烷基，且环 C 不为 、、、和 ；

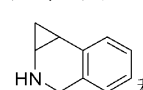
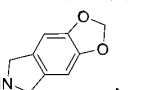
在一些实施方案中，C 环选自 5-7 元杂环烷基并苯基、5-6 元杂环烷基并 5-6 元杂芳基、5-6

元杂环烷基并 3-6 元环烷基、9-12 元三环杂环烷基，且环 C 不为 、、

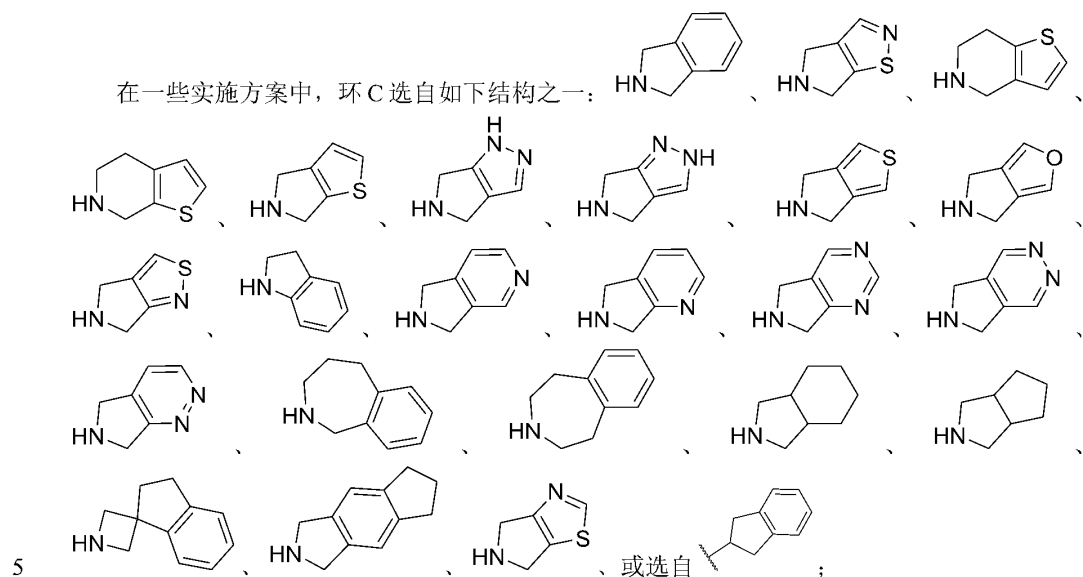
、和 ；

15 在一些实施方案中，C 环选自 5-7 元杂环烷基并苯基、5-6 元杂环烷基并 5-6 元杂芳基、5-6

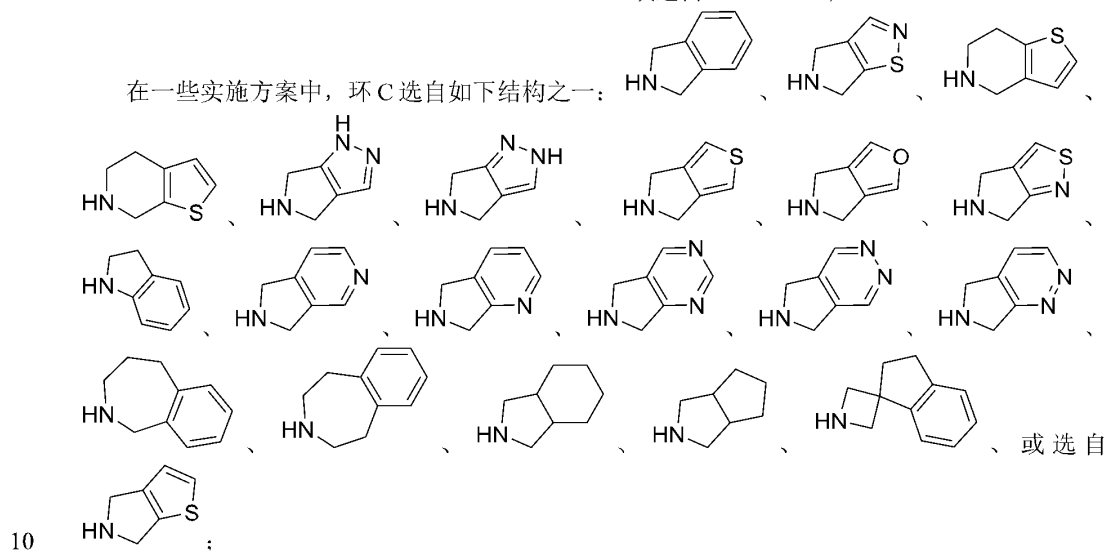
元杂环烷基并 3-6 元环烷基，且环 C 不为 、、、

和 ；

在一些实施方案中, 环 C 选自如下结构之一:



在一些实施方案中, 环 C 选自如下结构之一:



L_1 选自 $W_1-R^{La}-W_2$, L_1 左边与 A 连接;

L_2 选自 $W_3-R^{Lb}-W_4$, L_2 左边与 B 连接, L_1 与 L_2 不同时为键;

R^{La} 、 R^{Lb} 各自独立地选自键、 C_{1-4} 亚烷基、 C_{2-4} 亚烯基、 C_{2-4} 亚炔基, 所述的亚烷基、亚烯基任选进一步被 1-4 个 R^{L1} 取代;

15 在一些实施方案中, R^{La} 、 R^{Lb} 各自独立地选自键、 C_{1-4} 亚烷基、 C_{2-4} 亚烯基, 所述的亚烷基、亚烯基任选进一步被 1-4 个 R^{L1} 取代;

在一些实施方案中, R^{La} 、 R^{Lb} 各自独立地选自键、 C_{1-2} 亚烷基、 C_{2-4} 亚烯基, 所述的亚烷基、亚烯基任选进一步被 1-4 个 R^{L1} 取代;

20 在一些实施方案中, R^{La} 、 R^{Lb} 各自独立地选自键、 C_{1-2} 亚烷基、 C_{2-4} 亚烯基, 所述的亚烷基、亚烯基任选进一步被 1-4 个 R^{L1} 取代;

在一些实施方案中, R^{La} 、 R^{Lb} 各自独立地选自键、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH=CH-$ 、

-CH₂-CH=CH-、-CH₂CH₂-CH=CH-、-CH(CH₃)-CH=CH-、-CH₂-CH=CH-CH₂-、或选自 -C(CH₃)=CH-、-CH=C(CH₃)-, 所述的 CH₃、CH₂、CH 任选进一步被 1-4 个 R^{L1} 取代;

- R^{L1} 各自独立地选自卤素、=O、C₁₋₄ 烷基、C₂₋₄ 烯基、C₁₋₄ 烷氧基、3-6 元环烷基, 所述的烷基、烯基、烷氧基、环烷基任选进一步被 1-4 个选自卤素、CN、OH 和 NH₂ 的取代基取代, 或者
- 5 同一个碳原子或相邻两个碳原子上的两个 R^{L1} 及其连接原子一起形成 3-8 元环烷基、5-10 元杂环烷基、或者 5-6 元杂芳基;

- 在一些实施方案中, R^{L1} 各自独立地选自卤素、C₁₋₄ 烷基、C₂₋₄ 烯基、C₁₋₄ 烷氧基、3-6 元环烷基, 所述的烷基、烯基、烷氧基、环烷基任选进一步被 1-4 个选自卤素、CN、OH 和 NH₂ 的取代基取代, 或者同一个碳原子或相邻两个碳原子上的两个 R^{L1} 及其连接原子一起形成 3-8 元环烷基、5-10 元杂环烷基、或者 5-6 元杂芳基;
- 10 基、5-10 元杂环烷基、或者 5-6 元杂芳基;

在一些实施方案中, R^{L1} 各自独立地选自卤素、=O、C₁₋₄ 烷基、C₂₋₄ 烯基、C₁₋₄ 烷氧基、3-6 元环烷基, 所述的烷基、烷氧基、环烷基任选进一步被 1-4 个选自卤素、CN、OH 和 NH₂ 的取代基取代, 或者同一个碳原子或相邻两个碳原子上的两个 R^{L1} 及其连接原子一起形成 3-8 元环烷基、5-10 元杂环烷基、或者 5-6 元杂芳基;

- 15 在一些实施方案中, R^{L1} 各自独立地选自卤素、=O、C₁₋₄ 烷基、C₂₋₄ 烯基、C₁₋₄ 烷氧基、3-6 元环烷基, 所述的烷基、烷氧基、环烷基任选进一步被 1-4 个选自卤素、CN、OH 和 NH₂ 的取代基取代, 或者相邻的两个 R^{L1} 及其连接原子一起形成 3-8 元环烷基、5-10 元杂环烷基、或者 5-6 元杂芳基;

- 在一些实施方案中, R^{L1} 各自独立地选自卤素、=O、C₁₋₂ 烷基、C₂₋₄ 烯基、C₁₋₂ 烷氧基、3-6 元环烷基, 所述的烷基、烷氧基、环烷基任选进一步被 1-4 个选自卤素、CN、OH 和 NH₂ 的取代基取代, 或者同一个碳原子或相邻两个碳原子上的两个 R^{L1} 及其连接原子一起形成 3-6 元环烷基;
- 20 元环烷基, 所述的烷基、烷氧基、环烷基任选进一步被 1-4 个选自卤素、CN、OH 和 NH₂ 的取代基取代, 或者同一个碳原子或相邻两个碳原子上的两个 R^{L1} 及其连接原子一起形成 3-6 元环烷基;

- 在一些实施方案中, R^{L1} 各自独立地选自卤素、C₁₋₂ 烷基、C₂₋₄ 烯基、C₁₋₂ 烷氧基、3-6 元环烷基, 所述的烷基、烷氧基、环烷基任选进一步被 1-4 个选自卤素、CN、OH 和 NH₂ 的取代基取代, 或者同一个碳原子或相邻两个碳原子上的两个 R^{L1} 及其连接原子一起形成 3-6 元环烷基;
- 25 元环烷基, 所述的烷基、烷氧基、环烷基任选进一步被 1-4 个选自卤素、CN、OH 和 NH₂ 的取代基取代, 或者同一个碳原子或相邻两个碳原子上的两个 R^{L1} 及其连接原子一起形成 3-6 元环烷基;

在一些实施方案中, R^{L1} 各自独立地选自卤素、=O、C₁₋₂ 烷基、C₂₋₄ 烯基、C₁₋₂ 烷氧基、3-6 元环烷基, 所述的烷基、烷氧基、环烷基任选进一步被 1-4 个选自卤素、CN、OH 和 NH₂ 的取代基取代, 或者相邻的两个 R^{L1} 及其连接原子一起形成 3-6 元环烷基;

- 在一些实施方案中, R^{L1} 各自独立地选自卤素、=O、C₁₋₂ 烷基、卤代 C₁₋₂ 烷基、C₂₋₄ 烯基、C₁₋₂ 烷氧基、卤代 C₁₋₂ 烷氧基、3-6 元环烷基, 或者同一个碳原子或相邻两个碳原子上的两个 R^{L1} 及其连接原子一起形成 3-6 元环烷基;
- 30 C₁₋₂ 烷氧基、卤代 C₁₋₂ 烷氧基、3-6 元环烷基, 或者同一个碳原子或相邻两个碳原子上的两个 R^{L1} 及其连接原子一起形成 3-6 元环烷基;

在一些实施方案中, R^{L1} 各自独立地选自卤素、C₁₋₂ 烷基、卤代 C₁₋₂ 烷基、C₂₋₄ 烯基、C₁₋₂ 烷氧基、卤代 C₁₋₂ 烷氧基、3-6 元环烷基, 或者同一个碳原子或相邻两个碳原子上的两个 R^{L1} 及其连接原子一起形成 3-6 元环烷基;

- 35 在一些实施方案中, R^{L1} 各自独立地选自卤素、=O、C₁₋₂ 烷基、卤代 C₁₋₂ 烷基、C₂₋₄ 烯基、C₁₋₂ 烷氧基、卤代 C₁₋₂ 烷氧基、3-6 元环烷基, 或者同一个碳原子或相邻两个碳原子上的两个 R^{L1} 及其连接原子一起形成环丙基、环丁基、环戊基、环己基;

在一些实施方案中, R^{L1} 各自独立地选自卤素、=O、C₁₋₂ 烷基、卤代 C₁₋₂ 烷基、C₂₋₄ 烯基、

C₁₋₂烷氧基、卤代C₁₋₂烷氧基、3-6元环烷基，或者相邻两个R^{L1}及其连接原子一起形成环丙基、环丁基、环戊基、环己基；

在一些实施方案中，R^{L1}各自独立地选自F、Cl、Br、=O、甲基、乙基、-CF₃、-CHF₂、-CH₂F、乙烯基、丙烯基、甲氧基、乙氧基、-OCF₃、-OCHF₂、-OCH₂F、环丙基、环丁基，或者

5 者相邻两个R^{L1}及其连接原子一起形成环丙基、环丁基、环戊基、环己基；

W₁、W₂、W₃、W₄各自独立地选自键、-O-、-S-、-NR^{W1}-、-Se-、-C(O)-；

在一些实施方案中，W₁、W₂、W₃、W₄各自独立地选自键、-O-、-S-、-NR^{W1}-、-Se-；

在一些实施方案中，W₁、W₂、W₃、W₄各自独立地选自键、-O-、-S-、-NR^{W1}-；

在一些实施方案中，W₁、W₂、W₃、W₄各自独立地选自键、-O-、-NR^{W1}-；

10 在一些实施方案中，W₁、W₂、W₃、W₄各自独立地选自键、-O-；

R^{W1}选自H、卤素、C₁₋₄烷基；

在一些实施方案中，R^{W1}选自H、卤素、C₁₋₂烷基；

在一些实施方案中，R^{W1}选自H、F、Cl、Br、甲基、乙基；

在一些实施方案中，L₁选自键、-(C₁₋₂亚烷基)-O-、C₁₋₂亚烷基、-O-(C₁₋₂亚烷基)-、C₂₋₄亚烯基、-C(=O)-N(C₁₋₂亚烷基)-、-O-、-C(=O)-O-、C₂₋₄亚炔基，所述的亚烷基、亚烯基任选进一步被1-3个R^{L1}取代；

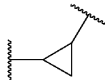
在一些实施方案中，L₁选自键、-(C₁₋₂亚烷基)-O-、C₁₋₂亚烷基、-O-(C₁₋₂亚烷基)-、C₂₋₄亚烯基、-C(=O)-N(C₁₋₂亚烷基)-、-O-、-C(=O)-O-，所述的亚烷基、亚烯基任选进一步被1-3个R^{L1}取代；

20 在一些实施方案中，L₁选自键、-(C₁₋₂亚烷基)-O-、-(C₁₋₂亚烷基)-Se-、C₁₋₂亚烷基、-O-(C₁₋₂亚烷基)-、C₂₋₄亚烯基、-O-、C₂₋₄亚炔基，所述的亚烷基、亚烯基任选进一步被1-3个R^{L1}取代；

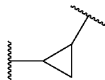
在一些实施方案中，L₁选自键、-(C₁₋₂亚烷基)-O-、-(C₁₋₂亚烷基)-Se-、C₁₋₂亚烷基、-O-(C₁₋₂亚烷基)-、C₂₋₄亚烯基、-O-，所述的亚烷基、亚烯基任选进一步被1-3个R^{L1}取代；

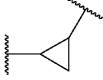
25 在一些实施方案中，L₁选自键、-CH₂O-、-CH₂CH₂O-、-CH₂-、-CH₂CH₂-、-OCH₂-、-OCH₂CH₂-、-CH=CH-、-CH₂-CH=CH-、-CH₂CH₂-CH=CH-、-CH(CH₃)-CH=CH-、-CH₂-CH=CH-CH₂-、-C(=O)-N(CH₃)-、-C(=O)-N(CH₂CH₃)-、-O-、-C(=O)-O-、或选自-C(CH₃)=CH-、-CH=C(CH₃)-，所述的CH₃、CH₂、CH任选进一步被1-3个R^{L1}取代；

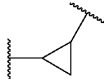
在一些实施方案中，L₁选自键、-CH₂-O-、-CH₂-Se-、-CH=CH-、-CF=CH-、-CH₂-、

-CH₂CH₂-、、-O-、-C(CH₃)=CH-、-CH=C(CH₃)-、；

30 在一些实施方案中，L₁选自键、-CH₂-O-、-CH₂-Se-、-CH=CH-、-CF=CH-、-CH₂-、

-CH₂CH₂-、、-O-；

在一些实施方案中，L₁选自键、-CH₂-O-、-CH=CH-、-CH₂-、-CH₂CH₂-、、-O-；

在一些实施方案中，L₁选自键、-CH₂-O-、-CH=CH-、-CH₂-、；

在一些实施方案中， L_1 选自 $-CH_2O-$ 、 $-CH=CH-$ ；

在一些实施方案中， L_1 选自 $-\text{CH}=\text{CH}-$ ；

L₂选自键、C₁₋₂亚烷基、-C(=O)-、-NH-、-O-，所述的亚烷基任选进一步被1-3个R^{L1}取代；

在一些实施方案中, L₂选自键、C₁₋₂亚烷基、-NH-、-O-, 所述的亚烷基任选进一步被1-3个

5 R^{L1} 取代:

在一些实施方案中, L₂ 选自键、-CH₂-、-CH₂CH₂-、-C(=O)-、-NH-、-O-, 所述的 CH₃、CH₂ 任选进一步被 1-3 个 R^{L1} 取代:

在一些实施方案中，L₂选自-CH₂-；

10 R^A 各自独立地选自卤素、=O、CN、COOH、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、-O- C_{1-4} 烷基、
-S(O)₂- C_{1-4} 烷基、-S(O)₂-(CH₂)₁₋₃-R^a、-P(O)-(C₁₋₄烷基)₂、-C(O)-O-(CH₂)_p-R^a、-(CH₂)₁₋₂-C(O)-R^a、
-C(O)-(CH₂)₁₋₂-R^a、-C(O)-O-卤代 C_{1-4} 烷基、-C(O)-(6-9 元双环杂环烷基)、-NH-C(O)-(CH₂)_p-R^a、
-NH-R^a、-N(CH₃)-C(O)-(CH₂)_p-R^a、-NH-SO₂-(CH₂)₁₋₂-R^a、-NH-C(O)-O-R^a、-C(O)-(CH₂)_p-(4-6 元
15 单环杂环烷基)、-C(O)-(CH₂)_p-(4-6 元单环环烷基)、-NH-C(O)-NH-R^a、-C(O)-氘代 C_{1-4} 烷基、
-C(O)-NH-(4-6 元单环环烷基)、-C(O)-NH-(4-6 元单环杂环烷基)、-C(O)-NH-S(O)₂- C_{1-4} 烷基、
-NH-C(O)氘代 C_{1-2} 烷基、-NH-C(O)-NH- C_{1-2} 烷基或-NH-C(O)- C_{1-2} 烷基，所述的烷基、烯基、炔
基、环烷基、杂环烷基任选进一步被 1-4 个选自卤素、OH、NH₂、CN、-S(O)₂-CH₃、-O-卤代
 C_{1-4} 烷基、-NH-S(O)₂-CH₃的基团取代；

20 25 在一些实施方案中，R^A各自独立地选自卤素、=O、CN、COOH、C₁₋₄烷基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基、-OC₁₋₄烷基、-S(O)₂-C₁₋₄烷基、-S(O)₂-(CH₂)₁₋₃-R^a、-P(O)-(C₁₋₄烷基)₂、-C(O)-O-(CH₂)_p-R^a、-(CH₂)₁₋₂-C(O)-R^a、-C(O)-(CH₂)₁₋₂-R^a、-NH-R^a、-C(O)-O-卤代C₁₋₄烷基、-C(O)-(6-9元双环杂环烷基)、-NH-C(O)-(CH₂)_p-R^a、-N(CH₃)-C(O)-(CH₂)_p-R^a、-NH-SO₂-(CH₂)₁₋₂-R^a、-NH-C(O)-O-R^a、-C(O)-(CH₂)_p-(4-6元单环杂环烷基)、-C(O)-(CH₂)_p-(4-6元单环杂环烷基)、-NH-C(O)-NH-R^a、-C(O)-氘代C₁₋₄烷基、-C(O)-NH-(4-6元单环杂环烷基)、-C(O)-NH-(4-6元单环杂环烷基)、-C(O)-NH-S(O)₂-C₁₋₄烷基、-NH-C(O)氘代C₁₋₂烷基、-NH-C(O)-NH-C₁₋₂烷基或-NH-C(O)-C₁₋₂烷基，所述的烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基任选进一步被1-4个选自卤素、OH、NH₂、CN、-S(O)₂-CH₃、-NH-S(O)₂-CH₃的基团取代；

30 在一些实施方案中， R^A 各自独立地选自卤素、 $=O$ 、 CN 、 $COOH$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 $-OC_{1-4}$ 烷基、 $-S(O)_2-C_{1-4}$ 烷基、 $-S(O)_2-(CH_2)_{1-3}-R^A$ 、 $-C(O)-O-(CH_2)_p-R^A$ 、 $-(CH_2)_{1-2}-C(O)-R^A$ 、 $-C(O)-(CH_2)_{1-2}-R^A$ 、 $-C(O)-O$ -卤代 C_{1-4} 烷基、 $-NH-R^A$ 、 $-C(O)$ -(6-9元双环杂环烷基)、 $-N(CH_3)-C(O)-(CH_2)_p-R^A$ 、 $-NH-C(O)-O-R^A$ 、 $-C(O)-(CH_2)_p$ -(4-6元单环杂环烷基)、 $-C(O)-(CH_2)_p$ -(4-6元单环环烷基)、 $-NH-C(O)-NH-R^A$ 、 $-C(O)$ -氘代 C_{1-4} 烷基、 $-C(O)-NH$ -(4-6元单环环烷基)、 $-C(O)-NH$ -(4-6元单环杂环烷基)、 $-C(O)-NH-S(O)_2-C_{1-4}$ 烷基、 $-NH-C(O)$ 氘代 C_{1-2} 烷基、 $-NH-C(O)-NH-C_{1-2}$ 烷基或 $-NH-C(O)-C_{1-2}$ 烷基，所述的烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基任选进一步被1-4个选自卤素、 OH 、 NH_2 、 CN 、 $-S(O)_2-CH_3$ 、 $-NH-S(O)_2-CH_3$ 的基团取代；

35 在一些实施方案中， R^A 各自独立地选自 $=O$ 、 C_{1-4} 烷基、 $-S(O)_2-C_{1-4}$ 烷基、 $-S(O)_2-(CH_2)_{1-3}-R^a$ 、 $-C(O)-O-(CH_2)_p-R^a$ 、 $-(CH_2)_{1-2}-C(O)-R^a$ 、 $-C(O)-(CH_2)_{1-2}-R^a$ 、 $-C(O)-O$ -卤代 C_{1-3} 烷基、 $-C(O)$ -(6-9 元双环杂环烷基)、 $-NH-C(O)-(CH_2)_p-R^a$ 、 $-NH-R^a$ 、 $-N(CH_3)-C(O)-(CH_2)_p-R^a$ 、 $-NH-SO_2-(CH_2)_{1-2}-R^a$ 、 $-NH-C(O)-O-R^a$ 、 $-C(O)-(CH_2)_p$ -(4-6 元单环杂环烷基)、 $-C(O)-(CH_2)_p$ -(4-6 元

单环环烷基)、-NH-C(O)-NH-R^a、-C(O)-氘代 C₁₋₂ 烷基、-C(O)-NH-(4-6 元单环环烷基)、-C(O)-NH-(4-6 元单环杂环烷基)、-C(O)-NH-S(O)₂-C₁₋₄ 烷基、-NH-C(O) 氘代 C₁₋₂ 烷基、-NH-C(O)-NH-C₁₋₂ 烷基或-NH-C(O)-C₁₋₂ 烷基,所述的烷基、环烷基、杂环烷基任选进一步被 1-4 个选自卤素、OH、NH₂、CN、-S(O)₂-CH₃、-NH-S(O)₂-CH₃ 的基团取代;

- 5 在一些实施方案中, R^A 选自 -S(O)₂-(CH₂)₁₋₃-R^a、-C(O)-O-(CH₂)_p-R^a、-(CH₂)₁₋₂-C(O)-R^a、-C(O)-(CH₂)₁₋₂-R^a、-C(O)-O-卤代 C₁₋₄ 烷基、-C(O)-(6-9 元双环杂环烷基)、-NH-C(O)-(CH₂)_p-R^a、-N(CH₃)-C(O)-(CH₂)_p-R^a、-NH-SO₂-(CH₂)₁₋₂-R^a、-NH-C(O)-O-R^a、-NH-R^a、-C(O)-(CH₂)_p-(4-6 元单环杂环烷基)、-C(O)-(CH₂)_p-(4-6 元单环环烷基)、-NH-C(O)-NH-R^a、-C(O)-氘代 C₁₋₄ 烷基、-C(O)-NH-(4-6 元单环环烷基)、-C(O)-NH-(4-6 元单环杂环烷基)、-C(O)-NH-S(O)₂-C₁₋₄ 烷基、
10 -NH-C(O) 氘代 C₁₋₂ 烷基、-NH-C(O)-NH-C₁₋₂ 烷基或-NH-C(O)-C₁₋₂ 烷基,所述的烷基、环烷基、杂环烷基任选进一步被 1-3 个选自卤素、OH、NH₂、CN、-S(O)₂-CH₃、-O-卤代 C₁₋₄ 烷基、-NH-S(O)₂-CH₃ 的基团取代;

- 在一些实施方案中, R^A 各自独立地选自卤素、=O、CN、COOH、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、-O-C₁₋₄ 烷基、-S(O)₂-C₁₋₄ 烷基、-S(O)₂-(CH₂)₁₋₃-R^a、-P(O)-(C₁₋₄ 烷基)₂、
15 -C(O)-O-(CH₂)_p-R^a、-(CH₂)₁₋₂-C(O)-R^a、-C(O)-(CH₂)₁₋₂-R^a、-C(O)-O-卤代 C₁₋₄ 烷基、-C(O)-(6-9 元双环杂环烷基)、-NH-C(O)-(CH₂)_p-R^a、-N(CH₃)-C(O)-(CH₂)_p-R^a、-NH-SO₂-(CH₂)₁₋₂-R^a、-NH-C(O)-O-R^a、-C(O)-(CH₂)_p-(4-6 元单环杂环烷基)、-C(O)-(CH₂)_p-(4-6 元单环环烷基)、-NH-C(O)-NH-R^a、-C(O)-氘代 C₁₋₄ 烷基或-C(O)-NH-(4-6 元单环环烷基)、-C(O)-NH-(4-6 元单环杂环烷基)、-C(O)-NH-S(O)₂-C₁₋₄ 烷基、-NH-C(O) 氘代 C₁₋₂ 烷基、-NH-C(O)-NH-C₁₋₂ 烷基或
20 -NH-C(O)-C₁₋₂ 烷基,所述的烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基任选进一步被 1-4 个选自卤素、OH、NH₂、CN、-S(O)₂-CH₃、-O-卤代 C₁₋₄ 烷基、-NH-S(O)₂-CH₃ 的基团取代;

- 在一些实施方案中, R^A 各自独立地选自 -S(O)₂-C₁₋₄ 烷基、-S(O)₂-(CH₂)₁₋₃-R^a、-C(O)-O-(CH₂)_p-R^a、-(CH₂)₁₋₂-C(O)-R^a、-C(O)-(CH₂)₁₋₂-R^a、-C(O)-O-卤代 C₁₋₃ 烷基、-C(O)-6-8 元双环杂环烷基、-NH-C(O)-(CH₂)_p-R^a、-N(CH₃)-C(O)-(CH₂)_p-R^a、-NH-SO₂-(CH₂)₁₋₂-R^a, 所述的烷基、杂环烷基任选进一步被 1-4 个选自卤素、OH、NH₂、CN、-S(O)₂-CH₃ 的基团取代;

- 在一些实施方案中, R^A 各自独立地选自卤素、CN、COOH、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、-O-C₁₋₄ 烷基、-S(O)₂-C₁₋₄ 烷基、-S(O)₂-(CH₂)₁₋₃-R^a、-P(O)-(C₁₋₄ 烷基)₂、-C(O)-O-(CH₂)_p-R^a、-(CH₂)₁₋₂-C(O)-R^a、-C(O)-(CH₂)₁₋₂-R^a、-C(O)-O-卤代 C₁₋₄ 烷基、-NH-C(O)-(CH₂)_p-R^a、-NH-SO₂-(CH₂)₁₋₂-R^a, 所述的烷基、烯基、炔基任选进一步被 1-4 个选自卤素、OH、NH₂、CN、
30 -O-卤代 C₁₋₄ 烷基的基团取代;

- 在一些实施方案中, R^A 各自独立地选自卤素、CN、COOH、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、-O-C₁₋₄ 烷基、-S(O)₂-C₁₋₄ 烷基、-S(O)₂-(CH₂)₁₋₃-R^a、-P(O)-(C₁₋₄ 烷基)₂、-C(O)-O-(CH₂)_p-R^a、-(CH₂)₁₋₂-C(O)-R^a、-C(O)-(CH₂)₁₋₂-R^a、-C(O)-O-卤代 C₁₋₄ 烷基, 所述的烷基、烯基、炔基任选进一步被 1-4 个选自卤素、OH、NH₂、CN、-O-卤代 C₁₋₄ 烷基的基团取代;

- 在一些实施方案中, R^A 各自独立地选自卤素、=O、CN、COOH、C₁₋₄ 烷基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、-OC₁₋₄ 烷基、-S(O)₂-C₁₋₄ 烷基、-S(O)₂-(CH₂)₁₋₃-R^a、-P(O)-(C₁₋₄ 烷基)₂、-C(O)-O-(CH₂)_p-R^a、-(CH₂)₁₋₂-C(O)-R^a、-C(O)-(CH₂)₁₋₂-R^a、-C(O)-O-卤代 C₁₋₄ 烷基、-C(O)-(6-9 元双环杂环烷基)、-NH-C(O)-(CH₂)_p-R^a、-N(CH₃)-C(O)-(CH₂)_p-R^a、-NH-SO₂-(CH₂)₁₋₂-R^a、-NH-C(O)-O-R^a、

-C(O)-(CH₂)_p-(4-6 元单环杂环烷基)、-C(O)-(CH₂)_p-(4-6 元单环环烷基)、-NH-C(O)-NH-R^a、-C(O)-氘代 C₁₋₄ 烷基, 所述的烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基任选进一步被 1-4 个选自卤素、OH、NH₂、CN、-S(O)₂-CH₃、-NH-S(O)₂-CH₃ 的基团取代;

- 5 在一些实施方案中, R^A 各自独立地选自卤素、=O、CN、COOH、C₁₋₄ 烷基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、-OC₁₋₄ 烷基、-S(O)₂-C₁₋₄ 烷基、-S(O)₂-(CH₂)₁₋₃-R^a、-C(O)-O-(CH₂)_p-R^a、-(CH₂)₁₋₂-C(O)-R^a、-C(O)-(CH₂)₁₋₂-R^a、-C(O)-O-卤代 C₁₋₄ 烷基、-C(O)-(6-9 元双环杂环烷基)、-N(CH₃)-C(O)-(CH₂)_p-R^a、-NH-C(O)-O-R^a、-C(O)-(CH₂)_p-(4-6 元单环杂环烷基)、-C(O)-(CH₂)_p-(4-6 元单环环烷基)、-NH-C(O)-NH-R^a、-C(O)-氘代 C₁₋₄ 烷基, 所述的烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基任选进一步被 1-4 个选自卤素、OH、NH₂、CN、-S(O)₂-CH₃、-NH-S(O)₂-CH₃ 的基团取代;

- 10 在一些实施方案中, R^A 各自独立地选自卤素、CN、COOH、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、-O-C₁₋₄ 烷基、-S(O)₂-C₁₋₄ 烷基、-S(O)₂-(CH₂)₁₋₃-R^a、-P(O)-(C₁₋₄ 烷基)₂、-C(O)-O-(CH₂)_p-R^a、-(CH₂)₁₋₂-C(O)-R^a、-C(O)-(CH₂)₁₋₂-R^a、-C(O)-O-卤代 C₁₋₄ 烷基、-NH-C(O)-(CH₂)_p-R^a、-NH-SO₂-(CH₂)₁₋₂-R^a, 所述的烷基、烯基、炔基任选进一步被 1-4 个选自卤素、OH、NH₂、CN 的基团取代;

15 在一些实施方案中, R^A 各自独立地选自卤素、CN、COOH、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、-O-C₁₋₄ 烷基、-S(O)₂-C₁₋₄ 烷基、-S(O)₂-(CH₂)₁₋₃-R^a、-P(O)-(C₁₋₄ 烷基)₂、-C(O)-O-(CH₂)_p-R^a、-(CH₂)₁₋₂-C(O)-R^a、-C(O)-(CH₂)₁₋₂-R^a、-C(O)-O-卤代 C₁₋₄ 烷基, 所述的烷基、烯基、炔基任选进一步被 1-4 个选自卤素、OH、NH₂、CN 的基团取代;

- 20 在一些实施方案中, R^A 各自独立地选自卤素、CN、COOH、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、-O-C₁₋₄ 烷基、-S(O)₂-C₁₋₄ 烷基、-S(O)₂-(CH₂)₁₋₃-R^a、-C(O)-O-(CH₂)_p-R^a、-(CH₂)₁₋₂-C(O)-R^a、-C(O)-(CH₂)₁₋₂-R^a、-C(O)-O-卤代 C₁₋₄ 烷基, 所述的烷基、烯基、炔基任选进一步被 1-4 个选自卤素、OH、NH₂、CN 的基团取代;

- 25 在一些实施方案中, R^A 各自独立地选自卤素、CN、COOH、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、-O-C₁₋₄ 烷基、-S(O)₂-C₁₋₄ 烷基、-S(O)₂-(CH₂)₁₋₃-R^a、-C(O)-O-(CH₂)_p-R^a、-(CH₂)₁₋₂-C(O)-R^a、-C(O)-(CH₂)₁₋₂-R^a, 所述的烷基、烯基、炔基任选进一步被 1-4 个选自卤素、OH、NH₂、CN 的基团取代;

- 30 在一些实施方案中, R^A 各自独立地选自 -S(O)₂-C₁₋₄ 烷基、-S(O)₂-(CH₂)₁₋₃-R^a、-C(O)-O-(CH₂)_p-R^a、-(CH₂)₁₋₂-C(O)-R^a、-C(O)-(CH₂)₁₋₂-R^a、-C(O)-O-卤代 C₁₋₃ 烷基, 所述的烷基任选进一步被 1-4 个选自卤素、OH、NH₂、CN 的基团取代; 在一些实施方案中, R^A 各自独立地选自 -S(O)₂-C₁₋₄ 烷基、-S(O)₂-(CH₂)₁₋₃-R^a、-C(O)-O-(CH₂)_p-R^a、-(CH₂)₁₋₂-C(O)-R^a、-C(O)-(CH₂)₁₋₂-R^a, 所述的烷基任选进一步被 1-4 个选自卤素、OH、NH₂、CN 的基团取代;

- 35 在一些实施方案中, R^A 各自独立地选自 -S(O)₂-CH₃、-S(O)₂-CH₂CH₃、-S(O)₂-CH₂(CH₃)₂、-S(O)₂-CH₂CH₂CH₃、-S(O)₂-CH₂-R^a、-S(O)₂-(CH₂)₂-R^a、-C(O)-O-R^a、-C(O)-O-CH₂-R^a、-CH₂-C(O)-R^a、-(CH₂)₂-C(O)-R^a、-C(O)-CH₂-R^a、-C(O)-(CH₂)₂-R^a、-C(O)-O-卤代 C₁₋₃ 烷基, 所述的 CH₃、CH₂ 任选进一步被 1-4 个选自卤素、OH、NH₂、CN 的基团取代;

在一些实施方案中, R^A 各自独立地选自 -S(O)₂-CH₃、-S(O)₂-CH₂CH₃、-S(O)₂-CH₂(CH₃)₂、-S(O)₂-CH₂CH₂CH₃、-S(O)₂-CH₂-R^a、-S(O)₂-(CH₂)₂-R^a、-C(O)-O-R^a、-C(O)-O-CH₂-R^a、

-CH₂-C(O)-R^a、-(CH₂)₂-C(O)-R^a、-C(O)-CH₂-R^a、-C(O)-(CH₂)₂-R^a，所述的 CH₃、CH₂ 任选进一步被 1-4 个选自卤素、OH、NH₂、CN 的基团取代；

在一些实施方案中，R^a 各自独立地选自 -S(O)₂-CH₃、-S(O)₂-CH₂CH₃、-S(O)₂-CH₂(CH₃)₂、-S(O)₂-CH₂CH₂CH₃、-S(O)₂-CH₂-R^a、-S(O)₂-(CH₂)₂-R^a、-C(O)-O-R^a、-C(O)-O-CH₂-R^a、
5 -CH₂-C(O)-R^a、-(CH₂)₂-C(O)-R^a、-C(O)-CH₂-R^a、-C(O)-(CH₂)₂-R^a、-C(O)-O-卤代 C₁₋₃ 烷基；

在一些实施方案中，R^a 各自独立地选自 -S(O)₂-CH₃、-S(O)₂-CH₂CH₃、-S(O)₂-CH₂(CH₃)₂、-S(O)₂-CH₂CH₂CH₃、-S(O)₂-CH₂-R^a、-S(O)₂-(CH₂)₂-R^a、-C(O)-O-R^a、-C(O)-O-CH₂-R^a、
-CH₂-C(O)-R^a、-(CH₂)₂-C(O)-R^a、-C(O)-CH₂-R^a、-C(O)-(CH₂)₂-R^a；

在一些实施方案中，R^a 各自独立地选自 -S(O)₂-CH₃、-S(O)₂-CH₂CH₃、-S(O)₂-CH₂(CH₃)₂、
10 -S(O)₂-CH₂CH₂CH₃、-S(O)₂-CH₂-3-5 元环烷基、-S(O)₂-CH₂-4-6 元杂环烷基、-S(O)₂-CH₂-5-6 元杂芳基、-S(O)₂-(CH₂)₂-3-5 元环烷基、-S(O)₂-(CH₂)₂-4-6 元杂环烷基、-S(O)₂-(CH₂)₂-5-6 元杂芳基、-C(O)-O-3-5 元环烷基、-C(O)-O-4-6 元杂环烷基、-C(O)-O-5-6 元杂芳基、-C(O)-O-CH₂-3-5 元环烷基、-C(O)-O-CH₂-4-6 元杂环烷基、-C(O)-O-CH₂-5-6 元杂芳基、-CH₂-C(O)-3-5 元环烷基、
-CH₂-C(O)-4-6 元杂环烷基、-CH₂-C(O)-5-6 元杂芳基、-(CH₂)₂-C(O)-3-5 元环烷基、
15 -(CH₂)₂-C(O)-4-6 元杂环烷基、-(CH₂)₂-C(O)-5-6 元杂芳基、-C(O)-CH₂-3-5 元环烷基、-C(O)-CH₂-4-6 元杂环烷基、-C(O)-CH₂-5-6 元杂芳基、-C(O)-(CH₂)₂-3-5 元环烷基、-C(O)-(CH₂)₂-4-6 元杂环烷基、-C(O)-(CH₂)₂-5-6 元杂芳基、-C(O)-O-卤代 C₁₋₃ 烷基，所述环烷基、杂环烷基、杂芳基任选进一步的被 F、Cl、Br、OH、甲基、乙基的基团取代；

在一些实施方案中，R^a 各自独立地选自 -S(O)₂-CH₃、-S(O)₂-CH₂CH₃、-S(O)₂-CH₂(CH₃)₂、
20 -S(O)₂-CH₂CH₂CH₃、-S(O)₂-CH₂-3-5 元环烷基、-S(O)₂-CH₂-4-6 元杂环烷基、-S(O)₂-CH₂-5-6 元杂芳基、-S(O)₂-(CH₂)₂-3-5 元环烷基、-S(O)₂-(CH₂)₂-4-6 元杂环烷基、-S(O)₂-(CH₂)₂-5-6 元杂芳基、-C(O)-O-3-5 元环烷基、-C(O)-O-4-6 元杂环烷基、-C(O)-O-5-6 元杂芳基、-C(O)-O-CH₂-3-5 元环烷基、-C(O)-O-CH₂-4-6 元杂环烷基、-C(O)-O-CH₂-5-6 元杂芳基、-CH₂-C(O)-3-5 元环烷基、
-CH₂-C(O)-4-6 元杂环烷基、-CH₂-C(O)-5-6 元杂芳基、-(CH₂)₂-C(O)-3-5 元环烷基、
25 -(CH₂)₂-C(O)-4-6 元杂环烷基、-(CH₂)₂-C(O)-5-6 元杂芳基、-C(O)-CH₂-3-5 元环烷基、-C(O)-CH₂-4-6 元杂环烷基、-C(O)-CH₂-5-6 元杂芳基、-C(O)-(CH₂)₂-3-5 元环烷基、-C(O)-(CH₂)₂-4-6 元杂环烷基、-C(O)-(CH₂)₂-5-6 元杂芳基，所述环烷基、杂环烷基、杂芳基任选进一步的被 F、Cl、Br、OH、甲基、乙基的基团取代；

在一些实施方案中，R^a 各自独立地选自 -S(O)₂-CH₃、-S(O)₂-CH₂CH₃、-C(O)-O-4-6 元杂环烷基、
30 -C(O)-O-3-5 元环烷基、-C(O)-CH₂-3-5 元环烷基、-S(O)₂-CH₂-3-5 元环烷基、-C(O)-O-卤代 C₁₋₃ 烷基，所述环烷基、杂环烷基任选进一步的被 F、Cl、Br、OH、甲基、乙基的基团取代；

在一些实施方案中，R^a 各自独立地选自 -S(O)₂-CH₃、-S(O)₂-CH₂CH₃、-C(O)-O-4-6 元杂环烷基、-C(O)-O-3-5 元环烷基、-C(O)-CH₂-3-5 元环烷基、-S(O)₂-CH₂-3-5 元环烷基，所述环烷基、杂环烷基任选进一步的被 F、Cl、Br、OH、甲基、乙基的基团取代；

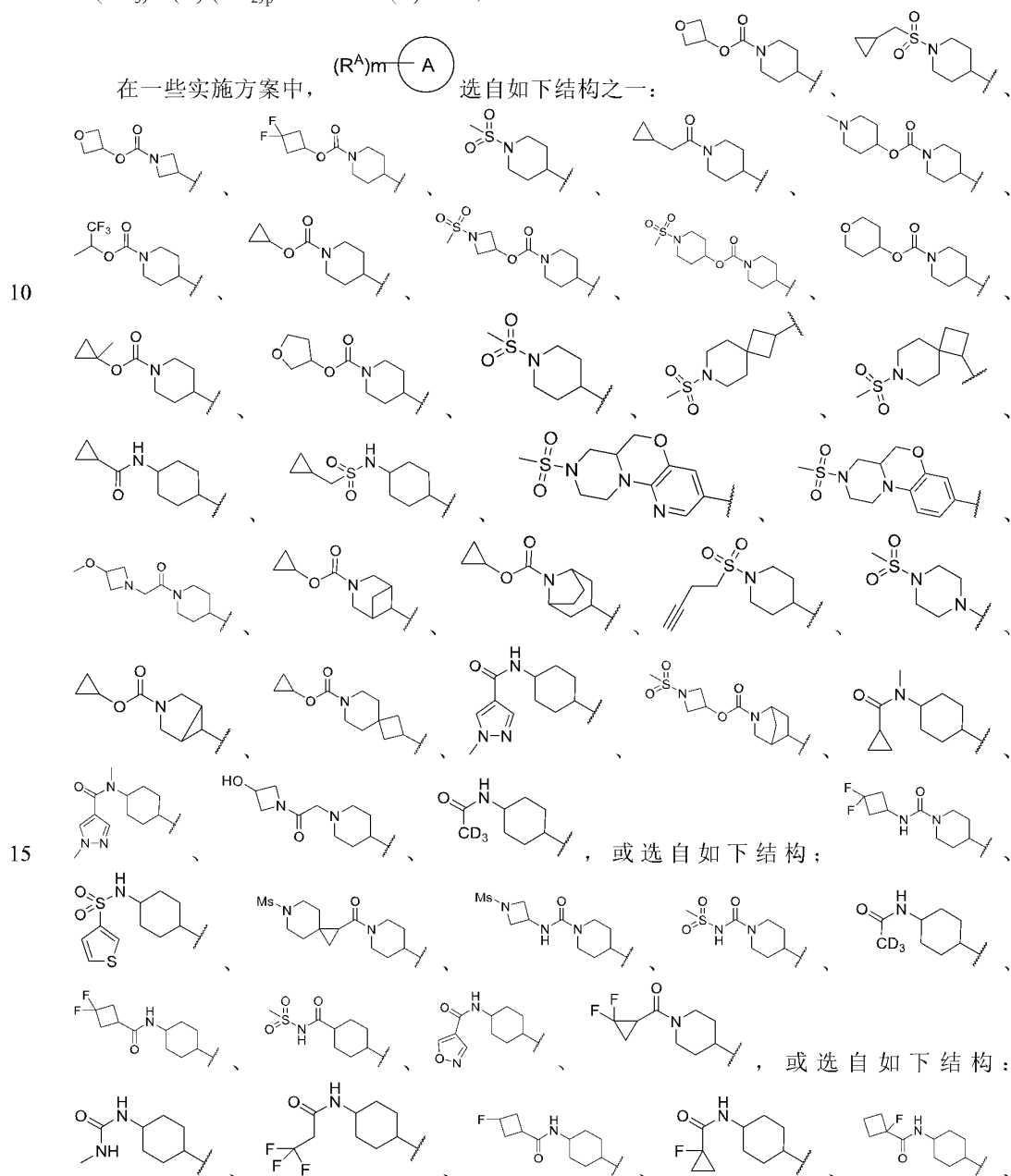
在一些实施方案中，R^a 各自独立地选自 -S(O)₂-CH₃、-S(O)₂-CH₂CH₃、-C(O)-O-氧杂环丁基、-C(O)-O-氮杂环丁基、-C(O)-O-环丁基、-C(O)-O-哌啶基、-C(O)-CH₂-环丙基、-S(O)₂-CH₂-环丙基、-S(O)₂-CH₂-环丁基、-S(O)₂-CH₂-环戊基、-C(O)-O-卤代 C₁₋₃ 烷基，所述氧杂环丁基、氮杂环丁基、环丁基、哌啶基、环丙基、环戊基任选进一步的被 F、Cl、Br、OH、甲基、乙基的

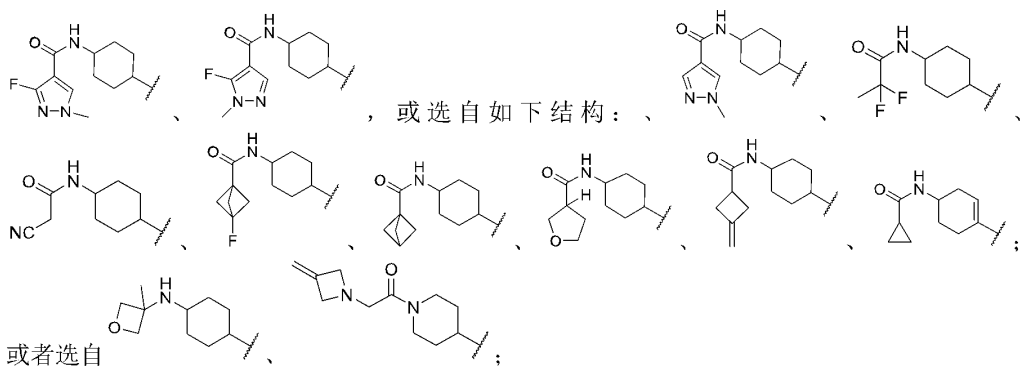
基团取代；

在一些实施方案中， R^A 各自独立地选自 $-S(O)_2-CH_3$ 、 $-S(O)_2-CH_2CH_3$ 、 $-C(O)-O$ -氧杂环丁基、 $-C(O)-O$ -氮杂环丁基、 $-C(O)-O$ -环丁基、 $-C(O)-O$ -哌啶基、 $-C(O)-CH_2$ -环丙基、 $-S(O)_2-CH_2$ -环丙基、 $-S(O)_2-CH_2$ -环丁基、 $-S(O)_2-CH_2$ -环戊基，所述氧杂环丁基、氮杂环丁基、环丁基、哌啶基、环丙基、环戊基任选进一步的被 F、Cl、Br、OH、甲基、乙基的基团取代；

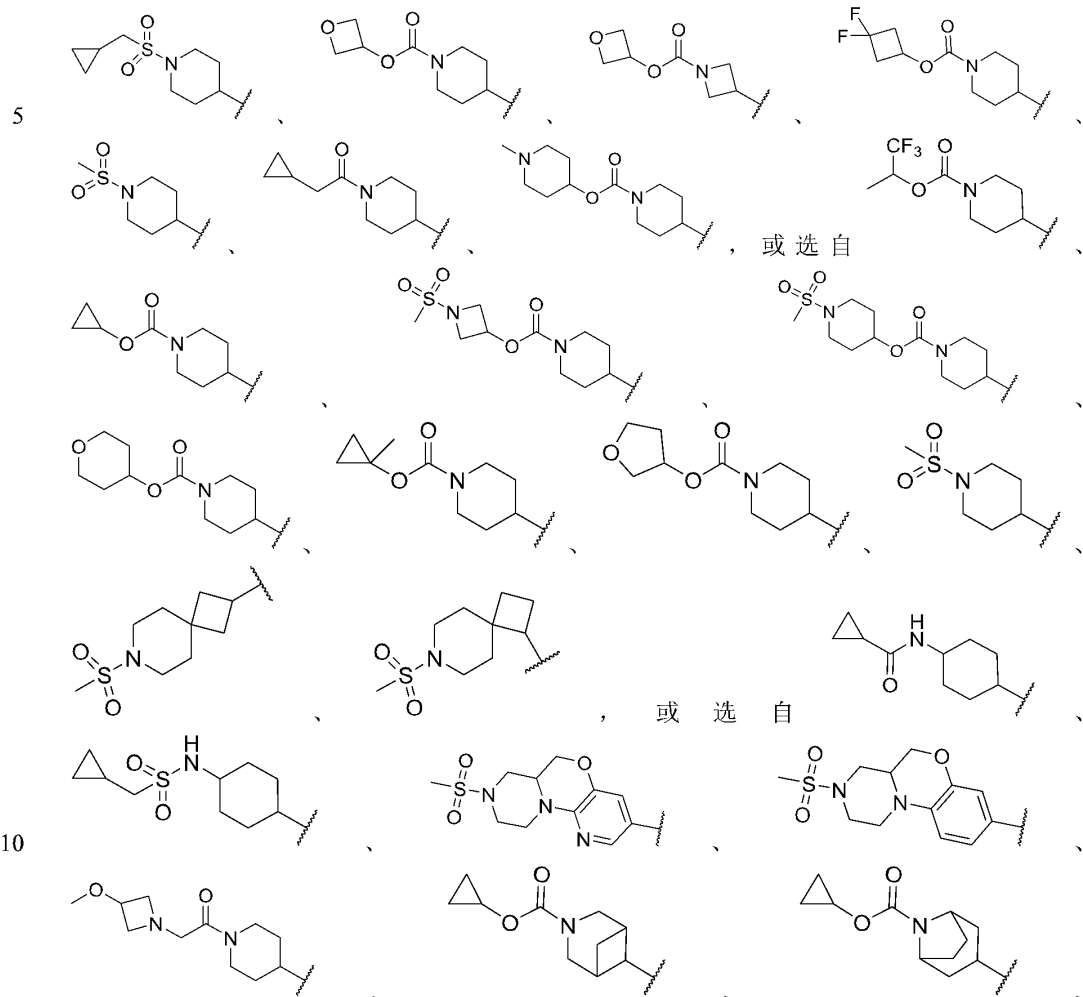
在一些实施方案中， R^A 选自 $-C(O)-O-(CH_2)_p-R^a$ 、 $-C(O)-(CH_2)_{1-2}-R^a$ 、 $-NH-C(O)-(CH_2)_p-R^a$ 、 $-N(CH_3)-C(O)-(CH_2)_p-R^a$ 、 $-NH-C(O)-O-R^a$ ；

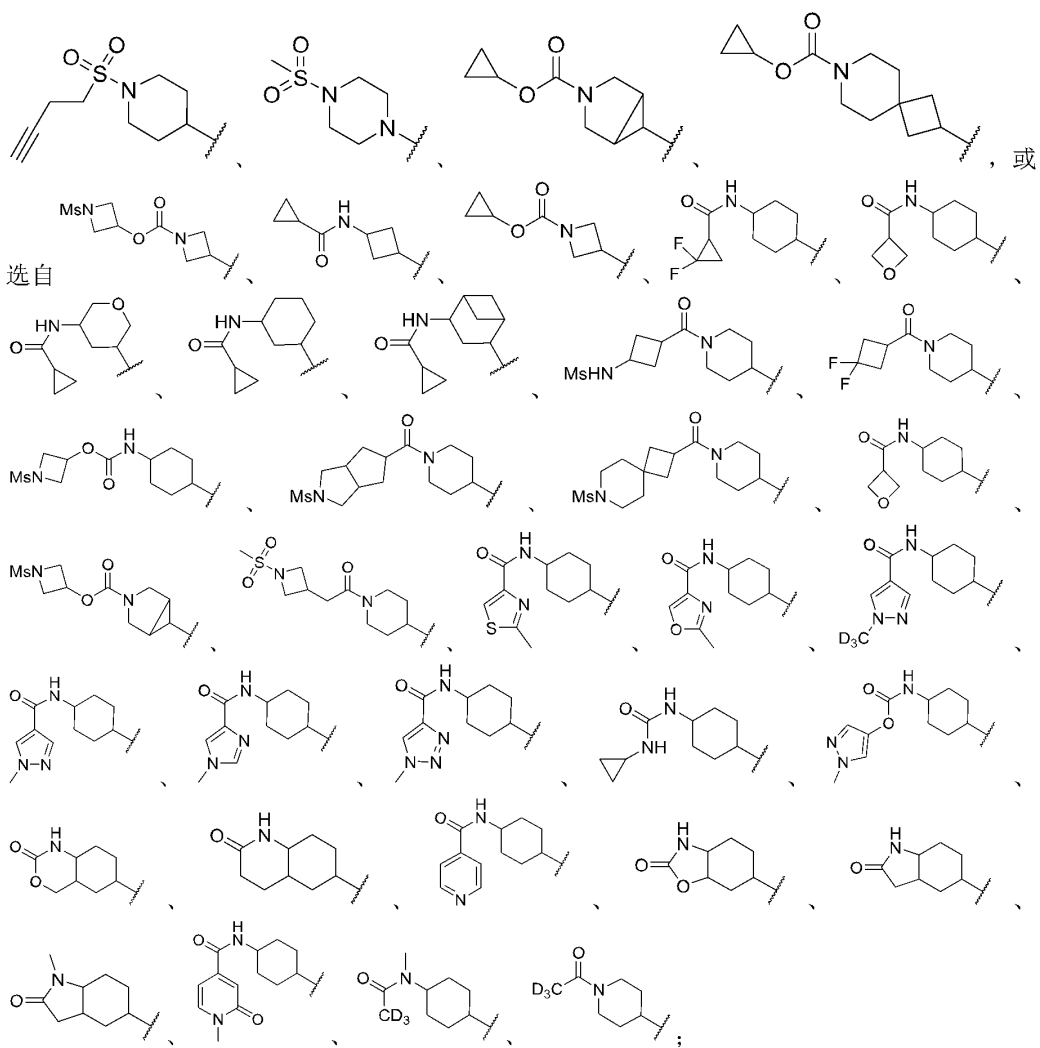
在一些实施方案中， $(R^A)_m$  选自如下结构之一：





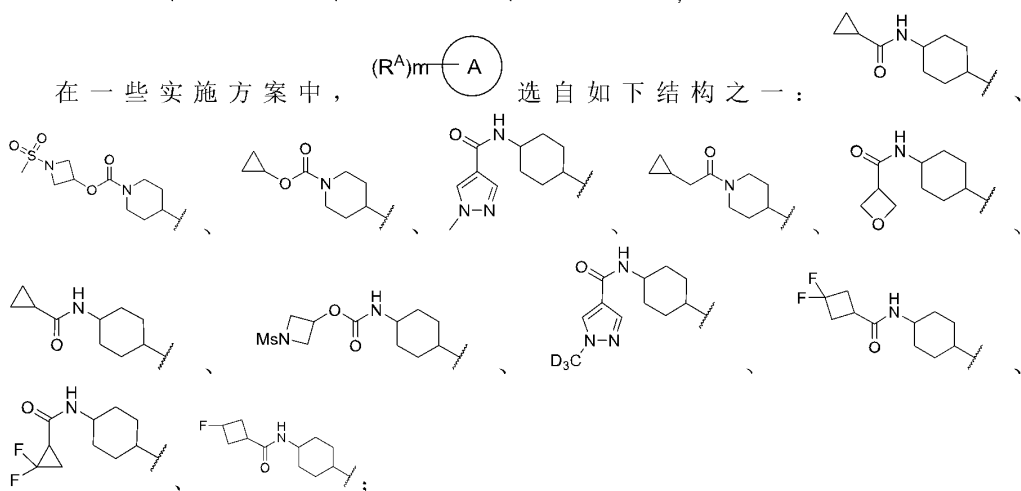
在一些实施方案中, $(R^A)_m$ 选自如下结构之一:





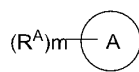
5

在一些实施方案中, $(R^A)_m$ 选自如下结构之一:

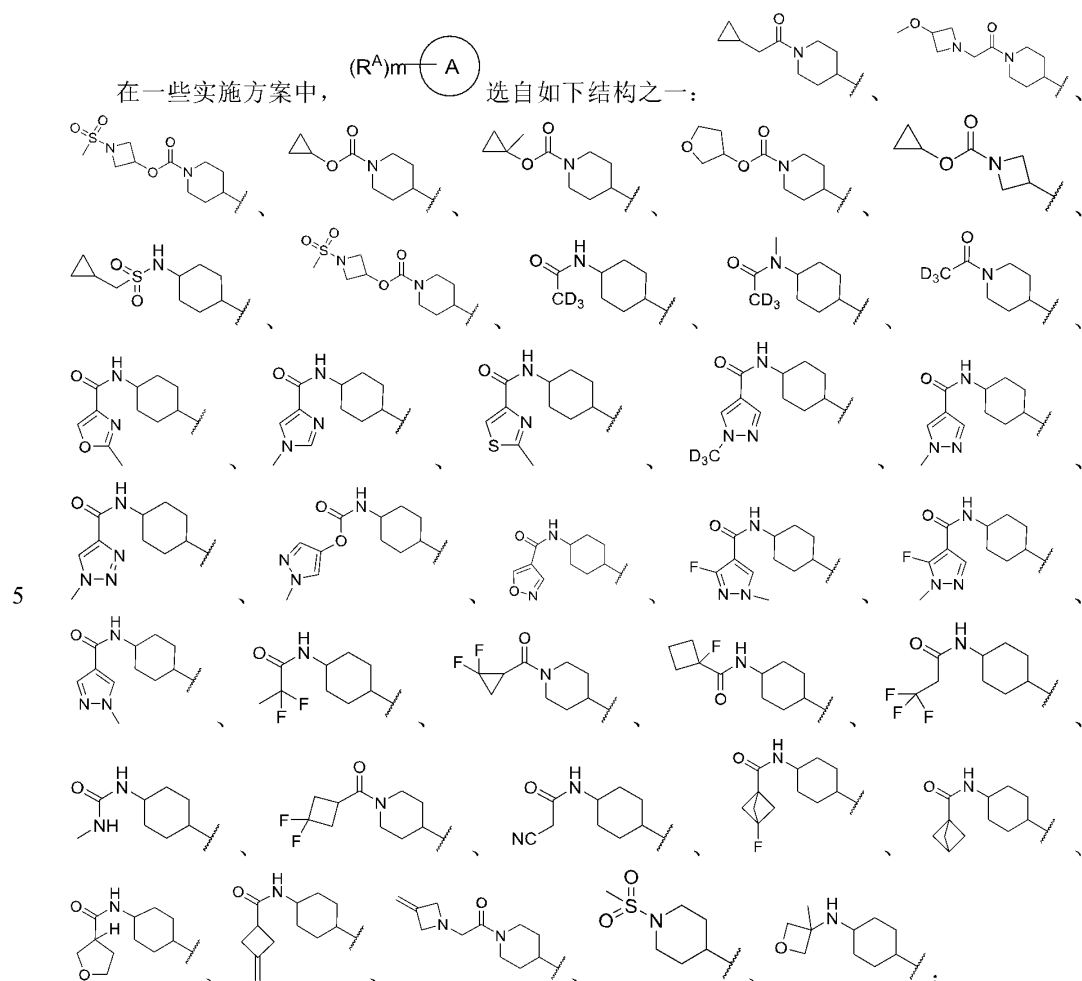


10

在一些实施方案中，选自如下结构之一：



选自如下结构之一:



R³选自氘代 C₁₋₄烷基、C₂₋₄炔基、3-5 元环烷基、3-6 元杂环烷基、5-6 元杂芳基, 所述的炔基、环烷基、杂环烷基、杂芳基任选进一步被 1-4 个选自卤素、OH、=O、C₁₋₄烷基、氘代 C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、C₂₋₄炔基、-O-卤代 C₁₋₄烷基、-S(O)_n-CH₃或=CH₂的基团取代;

在一些实施方案中, R^a选自氘代 C₁₋₄ 烷基、C₂₋₄ 炔基、3-5 元环烷基、3-6 元杂环烷基、5-6 元杂芳基, 所述的炔基、环烷基、杂环烷基、杂芳基任选进一步被 1-4 个选自卤素、OH、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₂₋₄ 炔基、-O-卤代 C₁₋₄ 烷基、-S(O)₂-CH₃ 的基团取代;

在一些实施方案中, R^a选自 C₂₋₄ 炔基、3-5 元环烷基、3-6 元杂环烷基、5-6 元杂芳基, 所述的炔基、环烷基、杂环烷基、杂芳基任选进一步被 1-4 个选自卤素、OH、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₂₋₄ 炔基、-O-卤代 C₁₋₄ 烷基、-S(O)₂-CH₃ 的基团取代;

在一些实施方案中, R^a选自 3-5 元环烷基、3-6 元杂环烷基、5-6 元杂芳基, 所述的环烷基、杂环烷基、杂芳基任选进一步被 1、2、3 或 4 个选自卤素、C₁₋₄ 烷基、氘代 C₁₋₄ 烷基、或 -S(O)₂-CH₃ 的基团取代;

在一些实施方案中, R^a选自 C₂₋₄ 炔基、3-5 元环烷基、3-6 元杂环烷基、5-6 元杂芳基, 所述的炔基、环烷基、杂环烷基、杂芳基任选进一步被 1-4 个选自卤素、OH、C₁₋₄ 烷基、C₂₋₄ 炔基、

-O-卤代 C₁₋₄ 烷基、-S(O)₂-CH₃ 的基团取代；

在一些实施方案中，R^a 选自 C₂₋₄ 炔基、3-5 元环烷基、4-6 元杂环烷基、5 元杂芳基、六元杂芳基，所述的环烷基、杂环烷基、杂芳基任选进一步的被卤素、C₁₋₂ 烷基、OH、-S(O)₂-CH₃ 的基团取代；

- 5 在一些实施方案中，R^a 选自氘代 C₁₋₂ 烷基、C₂₋₄ 炔基、3-5 元环烷基、4-6 元杂环烷基、5 元杂芳基，所述的环烷基、杂环烷基、杂芳基任选进一步的被卤素、C₁₋₂ 烷基、OH、=O、-S(O)₂-CH₃、C₁₋₂ 烷氧基、氘代 C₁₋₂ 烷基的基团取代；

- 10 在一些实施方案中，R^a 选自 C₂₋₄ 炔基、3-5 元环烷基、4-6 元杂环烷基、5 元杂芳基，所述的环烷基、杂环烷基、杂芳基任选进一步的被卤素、C₁₋₂ 烷基、OH、-S(O)₂-CH₃、C₁₋₂ 烷氧基的基团取代；

在一些实施方案中，R^a 选自 C₂₋₄ 炔基、3-5 元环烷基、4-6 元杂环烷基、5 元杂芳基，所述的环烷基、杂环烷基、杂芳基任选进一步的被卤素、C₁₋₂ 烷基、OH、-S(O)₂-CH₃ 的基团取代；

- 15 在一些实施方案中，R^a 选自氘代 C₁₋₂ 烷基、乙炔基、3-5 元环烷基、4-6 元杂环烷基、5 元杂芳基，所述的环烷基、杂环烷基、杂芳基任选进一步的被卤素、OH、=O、C₁₋₂ 烷基、氘代 C₁₋₂ 烷基、C₁₋₂ 烷氧基、-S(O)₂-CH₃ 的基团取代；

在一些实施方案中，R^a 选自氘代 C₁₋₂ 烷基、乙炔基、3-5 元环烷基、4-6 元杂环烷基、5-6 元杂芳基，所述的环烷基、杂环烷基、杂芳基任选进一步的被卤素、甲基、氘代甲基、甲氧基、乙氧基、OH、=O、-S(O)₂-CH₃ 的基团取代；

- 20 在一些实施方案中，R^a 选自乙炔基、3-5 元环烷基、4-6 元杂环烷基、5 元杂芳基，所述的环烷基、杂环烷基、杂芳基任选进一步的被卤素、OH、C₁₋₂ 烷基、C₁₋₂ 烷氧基、-S(O)₂-CH₃ 的基团取代；

在一些实施方案中，R^a 选自乙炔基、3-5 元环烷基、4-6 元杂环烷基，所述的环烷基、杂环烷基任选进一步的被卤素、甲基、甲氧基、乙氧基、OH、-S(O)₂-CH₃ 的基团取代；

- 25 在一些实施方案中，R^a 选自 3-5 元环烷基、4-6 元杂环烷基、5 元杂芳基，所述的环烷基、杂环烷基、杂芳基任选进一步的被卤素、OH、C₁₋₂ 烷基、-S(O)₂-CH₃ 的基团取代；

在一些实施方案中，R^a 选自 3-5 元环烷基、4-6 元杂环烷基、5 元杂芳基，所述的环烷基、杂环烷基、杂芳基任选进一步的被卤素、OH、C₁₋₂ 烷基的基团取代；在一些实施方案中，R^a 选自 3-5 元环烷基、4-6 元杂环烷基，所述的环烷基、杂环烷基任选进一步的被 F、Cl、Br、OH、甲基、乙基、-S(O)₂-CH₃ 的基团取代；

- 30 在一些实施方案中，R^a 选自 3-5 元环烷基、4-6 元杂环烷基，所述的环烷基、杂环烷基任选进一步的被 F、Cl、Br、OH、甲基、乙基的基团取代；

在一些实施方案中，R^a 选自环丙基、环丁基、环戊基、氧杂环丁基、氮杂环丁基、氧杂环戊基、氧杂环戊基，所述的环丙基、环丁基、环戊基、氧杂环丁基、氮杂环丁基、氧杂环戊基、氧杂环戊基任选进一步的被 F、Cl、Br、OH、甲基、乙基、-S(O)₂-CH₃ 的基团取代；

- 35 在一些实施方案中，R^a 选自环丙基、环丁基、环戊基、氧杂环丁基、氮杂环丁基、氧杂环戊基、氧杂环戊基，所述的环丙基、环丁基、环戊基、氧杂环丁基、氮杂环丁基、氧杂环戊基、氧杂环戊基任选进一步的被 F、Cl、Br、OH、甲基、乙基的基团取代；

R^C 各自独立地选自 H、CN、卤素、OH、C₁₋₄ 烷基、卤代 C₁₋₄ 烷基、-O-卤代 C₁₋₄ 烷基、-Se-

卤代 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 $=O$ 、 C_{3-6} 环烷基、 $-SCF_3$ 、 $-SF_5$ 、 $-(NH)_q-P(O)(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 、 $-(CH_2)_p-O-C_{1-4}$ 烷基、 $-O-(CH_2)_p-C_{3-6}$ 环烷基或 $-(CH_2)_p-O-C_{3-6}$ 环烷基，或者任意两个 R^C 及其连接原子一起形成 3-8 元环烷基；

- 5 在一些实施方案中， R^C 各自独立地选自 H、卤素、OH、 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基、 $-O$ -卤代 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 $=O$ 、 C_{3-6} 环烷基、 $-SCF_3$ 、 $-SF_5$ 、 $-(NH)_q-P(O)(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 、 $-(CH_2)_p-O-C_{1-4}$ 烷基、 $-O-(CH_2)_p-C_{3-6}$ 环烷基或 $-(CH_2)_p-O-C_{3-6}$ 环烷基，或者任意两个 R^C 及其连接原子一起形成 3-8 元环烷基；

- 10 在一些实施方案中， R^C 各自独立地选自 H、卤素、OH、 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基、 $-O$ -卤代 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 $=O$ 、 C_{3-6} 环烷基、 $-SCF_3$ 、 $-SF_5$ 、 $-(NH)_q-P(O)(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 、 $-(CH_2)_p-O-C_{1-4}$ 烷基、或 $-(CH_2)_p-O-C_{3-6}$ 环烷基，或者任意两个 R^C 及其连接原子一起形成 3-8 元环烷基；

- 15 在一些实施方案中， R^C 各自独立地选自 H、CN、卤素、OH、 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基、 $-O$ -卤代 C_{1-4} 烷基、 $-Se$ -卤代 C_{1-2} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 $=O$ 、 C_{3-6} 环烷基、 $-SCF_3$ 、 $-SF_5$ 、 $-(NH)_q-P(O)(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 、 $-(CH_2)_p-O-C_{1-4}$ 烷基、 $-O-(CH_2)_p-C_{3-6}$ 环烷基或 $-(CH_2)_p-O-C_{3-6}$ 环烷基，或者任意两个 R^C 及其连接原子一起形成 3-6 元环烷基；

- 20 在一些实施方案中， R^C 各自独立地选自 H、卤素、OH、 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基、 $-O$ -卤代 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 $=O$ 、 C_{3-6} 环烷基、 $-SCF_3$ 、 $-SF_5$ 、 $-(NH)_q-P(O)(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 、 $-(CH_2)_p-O-C_{1-4}$ 烷基、或 $-(CH_2)_p-O-C_{3-6}$ 环烷基，或者任意两个 R^C 及其连接原子一起形成 3-6 元环烷基；

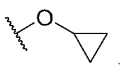
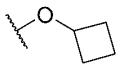
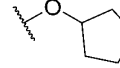
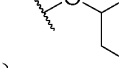
- 25 在一些实施方案中， R^C 选自 F、Cl、卤代 C_{1-2} 烷基、 C_{2-4} 炔基、3-4 元环烷基、 $-O-C_{3-4}$ 环烷基；

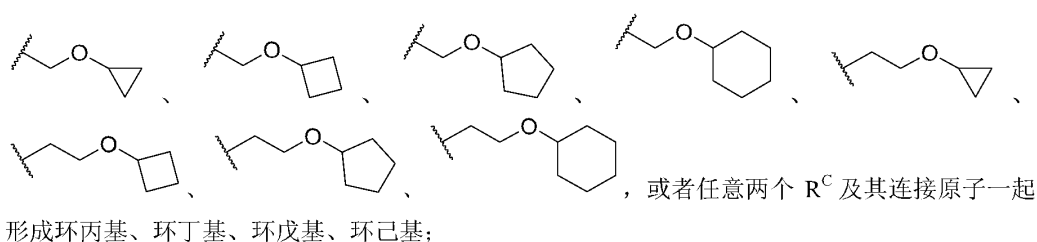
在一些实施方案中， R^C 选自 F、Cl、 CHF_2 、 CF_3 、乙炔基、环丙基、环丁基、 $-O$ -环丙基、 $-O$ -环丁基；

在一些实施方案中， R^C 选自 CF_3 ；

- 25 在一些实施方案中， R^C 各自独立地选自 H、CN、F、Cl、Br、OH、 $-SF_5$ 、甲基、二氟甲基、三氟甲基、乙基、乙炔基、环丙基、 $-O$ -环丙基、 $-O-CH_2$ -环丙基、环丁基、 $-O$ -环丁基、 $-O-CH_2$ -环丁基、 $-Se$ -三氟甲基，或者任意两个 R^C 及其连接原子一起形成 3-6 元环烷基；

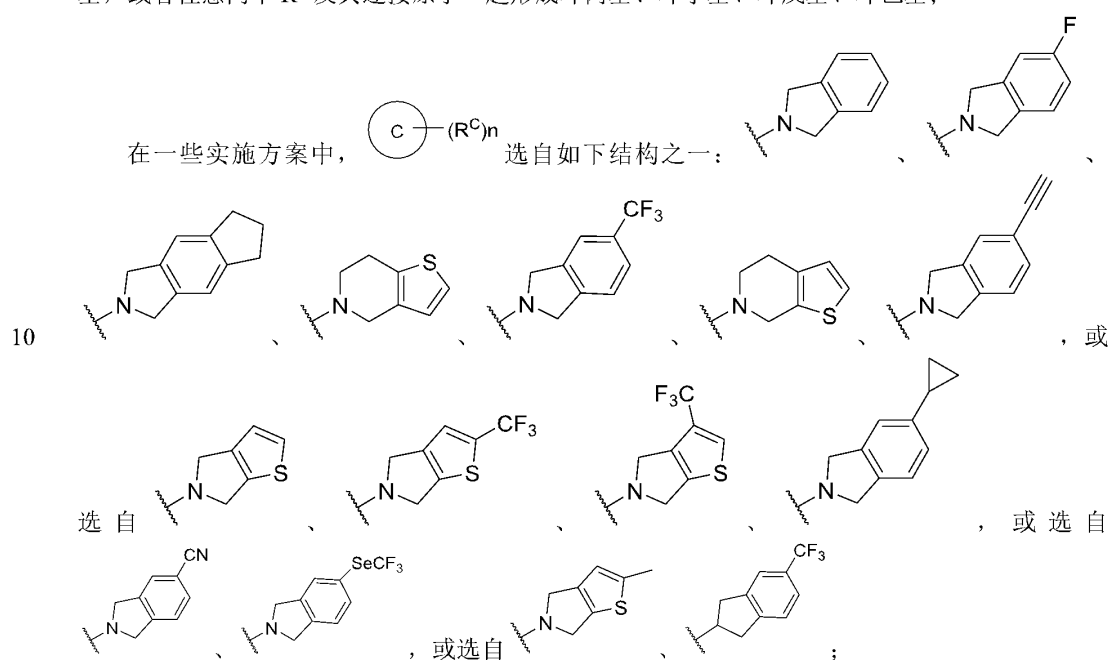
- 30 在一些实施方案中， R^C 各自独立地选自 F、Cl、Br、OH、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CHFCH_3$ 、 $-CF_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2F$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CHClCH_3$ 、 $-CCl_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2Cl$ 、 $-CH_2CHCl_2$ 、 $-CH_2CCl_3$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCHFCH_3$ 、 $-OCF_2CH_3$ 、 $-OCH_2CH_2F$ 、 $-OCH_2CHF_2$ 、 $-OCH_2CF_3$ 、 $-OCHClCH_3$ 、 $-OCCl_2CH_3$ 、 $-OCH_2CH_2Cl$ 、 $-OCH_2CHCl_2$ 、 $-OCH_2CCl_3$ 、乙炔基、 $=O$ 、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、 $-SCF_3$ 、 $-SF_5$ 、 $-P(O)(CH_3)_2$ 、 $-P(O)(CH_2CH_3)_2$ 、 $-NH-P(O)(CH_3)_2$ 、 $-NH-P(O)(CH_2CH_3)_2$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2OCH_2CH_3$ 、

- 35 $-CH_2CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2CH_2OCH_2CH_3$ 、、、、、



5 在一些实施方案中， R^C 各自独立地选自 H、F、Cl、Br、OH、甲基、乙基、环丙基、环丁基、三氟甲基、乙炔基，或者任意两个 R^C 及其连接原子一起形成环丙基、环丁基、环戊基、环己基；

在一些实施方案中， R^C 各自独立地选自 H、F、Cl、Br、OH、甲基、乙基、环丙基、环丁基，或者任意两个 R^C 及其连接原子一起形成环丙基、环丁基、环戊基、环己基；



q 选自 0、或 1;

在一些实施方案中, q 选自 0;

15 在一些实施方案中, q 选自 1;

p 各自独立地选自 0、1、2、3、或 4;

在一些实施方案中，p 各自独立地选自 0、1、2、或 3；

在一些实施方案中，p 各自独立地选自 0、1、或 2；

m 选自 1、2、3、或 4;

20 在一些实施方案中，m 选自 1、2、或 3；

在一些实施方案中，m 选自 1、或 2：

在一些实施方案中，m 选自 1:

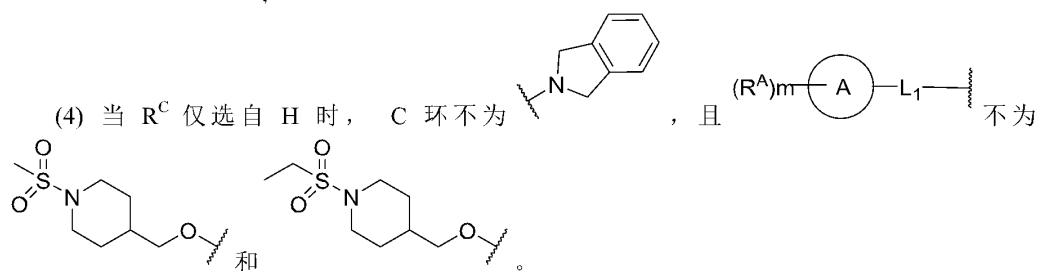
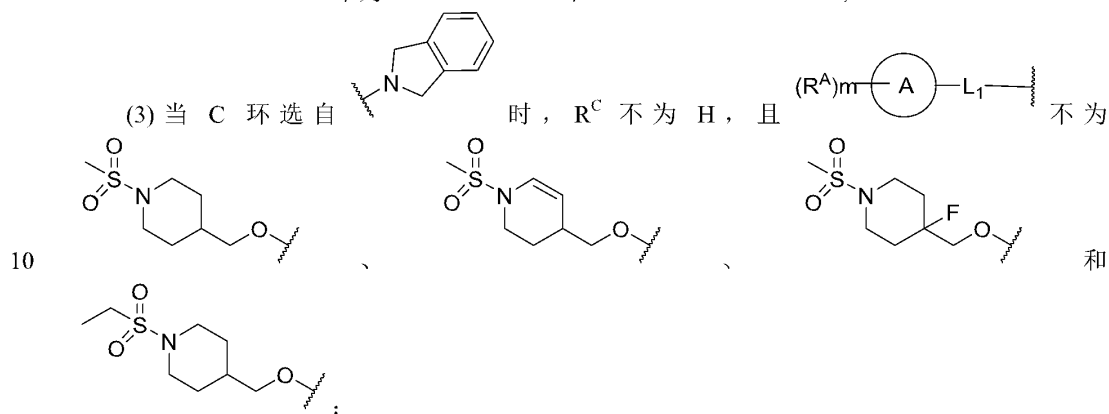
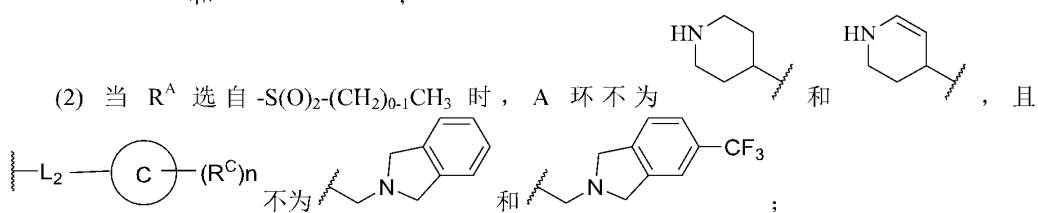
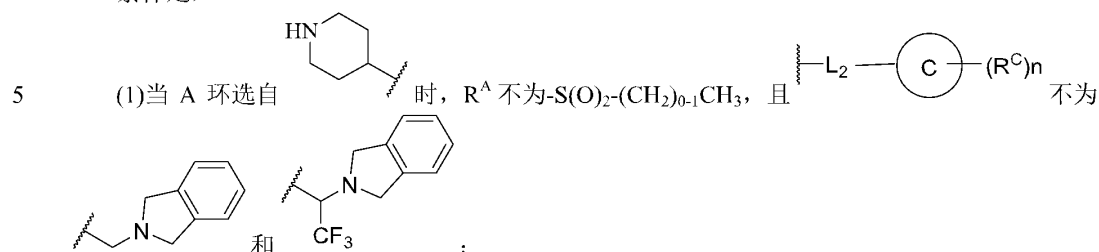
n 选自 1、2、3、或 4:

在一些实施方案中, n 选自 1、2、或 3;

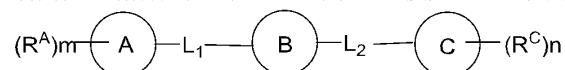
在一些实施方案中, n 选自 1、或 2;

在一些实施方案中, n 选自 1;

条件是,



15 作为本发明的更具体的第一技术方案, 一种式(I)所示的化合物, 其立体异构体、互变异构体、氘代物、溶剂化物、共晶或药学上可接受的盐, 其中,

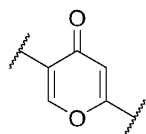


(I)

A 环选自 4-8 元环烷基、4-7 元单环杂环烷基、6-12 元双环杂环烷基、8-14 元三环杂环烷基;

在一些实施方案中, A 环选自 5-8 元环烷基、4-7 元单环杂环烷基、6-12 元双环杂环烷基、8-14

元三环杂环烷基；



B 环选自 ，B 环左边与 L_1 连接；

C 环选自苯基、5 至 6 元杂芳基、6-12 元双环碳环基、6-12 元双环杂环烷基、8-14 元三环杂

环烷基，且环 C 不为 、、、和 ；

5 L_1 选自 $W_1-R^{La}-W_2$ ， L_1 左边与 A 连接；

L_2 选自 $W_3-R^{Lb}-W_4$ ， L_2 左边与 B 连接， L_1 与 L_2 不同时为键；

R^{La} 、 R^{Lb} 各自独立地选自键、 C_{1-4} 亚烷基、 C_{2-4} 亚烯基或 C_{2-4} 亚炔基，所述的亚烷基、亚烯基任选进一步被 1-4 个 R^{L1} 取代；

R^{L1} 各自独立地选自卤素、 $=O$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{1-4} 烷氧基、3-6 元环烷基，所述的烷基、烯基、烷氧基、环烷基任选进一步被 1-4 个选自卤素、CN、OH 和 NH_2 的取代基取代，或者同一个碳原子或相邻两个碳原子上的两个 R^{L1} 及其连接原子一起形成 3-8 元环烷基、5-10 元杂环烷基、或者 5-6 元杂芳基；在一些实施方案中， R^{L1} 各自独立地选自卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{1-4} 烷氧基、3-6 元环烷基，所述的烷基、烯基、烷氧基、环烷基任选进一步被 1-4 个选自卤素、CN、OH 和 NH_2 的取代基取代，或者同一个碳原子或相邻两个碳原子上的两个 R^{L1} 及其连接原子一起形成 3-8 元环烷基、5-10 元杂环烷基、或者 5-6 元杂芳基；在一些实施方案中， R^{L1} 各自独立地选自卤素、 $=O$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{1-4} 烷氧基、3-6 元环烷基，所述的烷基、烷氧基、环烷基任选进一步被 1-4 个选自卤素、CN、OH 和 NH_2 的取代基取代，或者同一个碳原子或相邻两个碳原子上的两个 R^{L1} 及其连接原子一起形成 3-8 元环烷基、5-10 元杂环烷基、或者 5-6 元杂芳基；在一些实施方案中， R^{L1} 各自独立地选自卤素、 $=O$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{1-4} 烷氧基、3-6 元环烷基，所述的烷基、烷氧基、环烷基任选进一步被 1-4 个选自卤素、CN、OH 和 NH_2 的取代基取代，或者相邻的两个 R^{L1} 及其连接原子一起形成 3-8 元环烷基、5-10 元杂环烷基、或者 5-6 元杂芳基；

W_1 、 W_2 、 W_3 、 W_4 各自独立地选自键、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^{W1}-$ 、 $-Se-$ 或 $-C(O)-$ ；在一些实施方案中， W_1 、 W_2 、 W_3 、 W_4 各自独立地选自键、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^{W1}-$ ；

25 R^{W1} 选自 H、卤素、 C_{1-4} 烷基；

R^A 各自独立地选自卤素、 $=O$ 、CN、COOH、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 $-O-C_{1-4}$ 烷基、 $-S(O)_2-C_{1-4}$ 烷基、 $-S(O)_2-(CH_2)_{1-3}-R^a$ 、 $-P(O)-(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 、 $-C(O)-O-(CH_2)_p-R^a$ 、 $-(CH_2)_{1-2}-C(O)-R^a$ 、 $-C(O)-(CH_2)_{1-2}-R^a$ 、 $-C(O)-O$ -卤代 C_{1-4} 烷基、 $-C(O)-(6-9 \text{ 元双环杂环烷基})$ 、 $-NH-C(O)-(CH_2)_p-R^a$ 、 $-NH-R^a$ 、 $-N(CH_3)-C(O)-(CH_2)_p-R^a$ 、 $-NH-SO_2-(CH_2)_{1-2}-R^a$ 、 $-NH-C(O)-O-R^a$ 、 $-C(O)-(CH_2)_p-(4-6 \text{ 元单环杂环烷基})$ 、 $-C(O)-(CH_2)_p-(4-6 \text{ 元单环环烷基})$ 、 $-NH-C(O)-NH-R^a$ 、 $-C(O)$ -氘代 C_{1-4} 烷基、 $-C(O)-NH-(4-6 \text{ 元单环环烷基})$ 、 $-C(O)-NH-(4-6 \text{ 元单环杂环烷基})$ 、 $-C(O)-NH-S(O)_2-C_{1-4}$ 烷基、 $-NH-C(O)$ -氘代 C_{1-2} 烷基、 $-NH-C(O)-NH-C_{1-2}$ 烷基或 $-NH-C(O)-C_{1-2}$ 烷基，所述的烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基任选进一步被 1-4 个选自卤素、OH、 NH_2 、CN、 $-S(O)_2-CH_3$ 、 $-O$ -卤代 C_{1-4} 烷基、 $-NH-S(O)_2-CH_3$ 的基团取代；在一些实施方案中， R^A 各自独立地选自卤素、 $=O$ 、

- CN、COOH、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、-O-C₁₋₄ 烷基、-S(O)₂-C₁₋₄ 烷基、-S(O)₂-(CH₂)₁₋₃-R^a、-P(O)-(C₁₋₄ 烷基)₂、-C(O)-O-(CH₂)_p-R^a、-(CH₂)₁₋₂-C(O)-R^a、-C(O)-(CH₂)₁₋₂-R^a、-C(O)-O-卤代 C₁₋₄ 烷基、-C(O)-(6-9 元双环杂环烷基)、-NH-C(O)-(CH₂)_p-R^a、-N(CH₃)-C(O)-(CH₂)_p-R^a、-NH-SO₂-(CH₂)₁₋₂-R^a、-NH-C(O)-O-R^a、-C(O)-(CH₂)_p-(4-6 元单环杂环烷基)、-C(O)-(CH₂)_p-(4-6 元单环环烷基)、-NH-C(O)-NH-R^a、-C(O)-氘代 C₁₋₄ 烷基或 -C(O)-NH-(4-6 元单环环烷基)、-C(O)-NH-(4-6 元单环杂环烷基)、-C(O)-NH-S(O)₂-C₁₋₄ 烷基、-NH-C(O)氘代 C₁₋₂ 烷基、-NH-C(O)-NH-C₁₋₂ 烷基或 -NH-C(O)-C₁₋₂ 烷基，所述的烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基任选进一步被 1-4 个选自卤素、OH、NH₂、CN、-S(O)₂-CH₃、-O-卤代 C₁₋₄ 烷基、-NH-S(O)₂-CH₃ 的基团取代；在一些实施方案中，R^a 各自独立地选自卤素、CN、COOH、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、-OC₁₋₄ 烷基、-S(O)₂-C₁₋₄ 烷基、-S(O)₂-(CH₂)₁₋₃-R^a、-P(O)-(C₁₋₄ 烷基)₂、-C(O)-O-(CH₂)_p-R^a、-(CH₂)₁₋₂-C(O)-R^a、-C(O)-(CH₂)₁₋₂-R^a、-C(O)-O-卤代 C₁₋₄ 烷基、-C(O)-6-8 元双环杂环烷基、-NH-C(O)-(CH₂)_p-R^a、-N(CH₃)-C(O)-(CH₂)_p-R^a、-NH-SO₂-(CH₂)₁₋₂-R^a，所述的烷基、烯基、炔基、杂环烷基任选进一步被 1-4 个选自卤素、OH、NH₂、CN、-S(O)₂-CH₃、-O-卤代 C₁₋₄ 烷基的基团取代；在一些实施方案中，R^a 各自独立地选自卤素、CN、COOH、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、-OC₁₋₄ 烷基、-S(O)₂-C₁₋₄ 烷基、-S(O)₂-(CH₂)₁₋₃-R^a、-P(O)-(C₁₋₄ 烷基)₂、-C(O)-O-(CH₂)_p-R^a、-(CH₂)₁₋₂-C(O)-R^a、-C(O)-(CH₂)₁₋₂-R^a、-C(O)-O-卤代 C₁₋₄ 烷基、-NH-C(O)-(CH₂)_p-R^a、-NH-SO₂-(CH₂)₁₋₂-R^a，所述的烷基、烯基、炔基任选进一步被 1-4 个选自卤素、OH、NH₂、CN、-O-卤代 C₁₋₄ 烷基的基团取代；在一些实施方案中，R^a 各自独立地选自卤素、CN、COOH、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、-OC₁₋₄ 烷基、-S(O)₂-C₁₋₄ 烷基、-S(O)₂-(CH₂)₁₋₃-R^a、-P(O)-(C₁₋₄ 烷基)₂、-C(O)-O-(CH₂)_p-R^a、-(CH₂)₁₋₂-C(O)-R^a、-C(O)-(CH₂)₁₋₂-R^a、-C(O)-O-卤代 C₁₋₄ 烷基，所述的烷基、烯基、炔基任选进一步被 1-4 个选自卤素、OH、NH₂、CN、-O-卤代 C₁₋₄ 烷基的基团取代；

- R^a 选自氘代 C₁₋₄ 烷基、C₂₋₄ 炔基、3-5 元环烷基、3-6 元杂环烷基、5-6 元杂芳基，所述的炔基、环烷基、杂环烷基、杂芳基任选进一步被 1-4 个选自卤素、OH、=O、C₁₋₄ 烷基、氘代 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₂₋₄ 炔基、-O-卤代 C₁₋₄ 烷基、-S(O)₂-CH₃ 或 =CH₂ 的基团取代；在一些实施方案中，R^a 选自氘代 C₁₋₄ 烷基、C₂₋₄ 炔基、3-5 元环烷基、3-6 元杂环烷基、5-6 元杂芳基，所述的炔基、环烷基、杂环烷基、杂芳基任选进一步被 1-4 个选自卤素、OH、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₂₋₄ 炔基、-O-卤代 C₁₋₄ 烷基、-S(O)₂-CH₃ 的基团取代；在一些实施方案中，R^a 选自 C₂₋₄ 炔基、3-5 元环烷基、3-6 元杂环烷基、5-6 元杂芳基，所述的炔基、环烷基、杂环烷基、杂芳基任选进一步被 1-4 个选自卤素、OH、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₂₋₄ 炔基、-O-卤代 C₁₋₄ 烷基、-S(O)₂-CH₃ 的基团取代；在一些实施方案中，R^a 选自 C₂₋₄ 炔基、3-5 元环烷基、3-6 元杂环烷基、5-6 元杂芳基，所述的炔基、环烷基、杂环烷基、杂芳基任选进一步被 1-4 个选自卤素、OH、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₂₋₄ 炔基、-O-卤代 C₁₋₄ 烷基、-S(O)₂-CH₃ 的基团取代；

- R^c 各自独立地选自 H、CN、卤素、OH、C₁₋₄ 烷基、卤代 C₁₋₄ 烷基、-O-卤代 C₁₋₄ 烷基、-Se-卤代 C₁₋₄ 烷基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、=O、C₃₋₆ 环烷基、-SCF₃、-SF₅、-(NH)_q-P(O)(C₁₋₄ 烷基)₂、-(CH₂)_p-O-C₁₋₄ 烷基、-O-(CH₂)_p-C₃₋₆ 环烷基或 -(CH₂)_p-O-C₃₋₆ 环烷基，或者任意两个 R^c 及其连接原子一起形成 3-8 元环烷基；在一些实施方案中，R^c 各自独立地选自 H、卤素、OH、C₁₋₄ 烷基、卤代 C₁₋₄ 烷基、-O-卤代 C₁₋₄ 烷基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、=O、C₃₋₆ 环烷基、-SCF₃、-SF₅、

$-(NH)_q-P(O)(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 、 $-(CH_2)_p-O-C_{1-4} \text{ 烷基}$ 、 $-O-(CH_2)_p-C_{3-6} \text{ 环烷基}$ 或 $-(CH_2)_p-O-C_{3-6} \text{ 环烷基}$ ，或者任意两个 R^C 及其连接原子一起形成 3-8 元环烷基；在一些实施方案中， R^C 各自独立地选自 H、卤素、OH、 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基、 $-O$ -卤代 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 $=O$ 、 C_{3-6} 环烷基、 $-SCF_3$ 、 $-SF_5$ 、 $-(NH)_q-P(O)(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 、 $-(CH_2)_p-O-C_{1-4} \text{ 烷基}$ 、或 $-(CH_2)_p-O-C_{3-6} \text{ 环烷基}$ ，或者任意两个 R^C 及其连接原子一起形成 3-8 元环烷基；

5 者任意两个 R^C 及其连接原子一起形成 3-8 元环烷基；

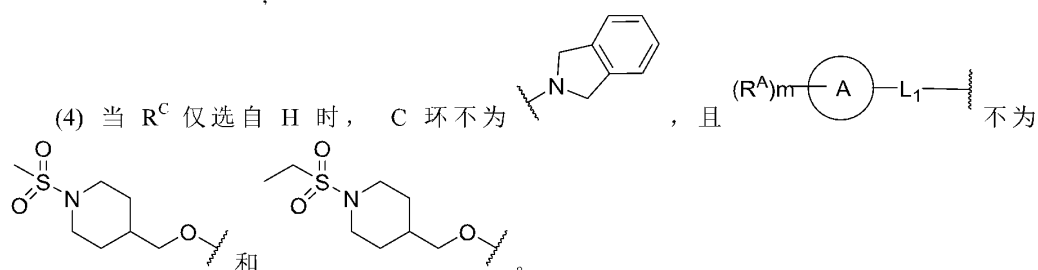
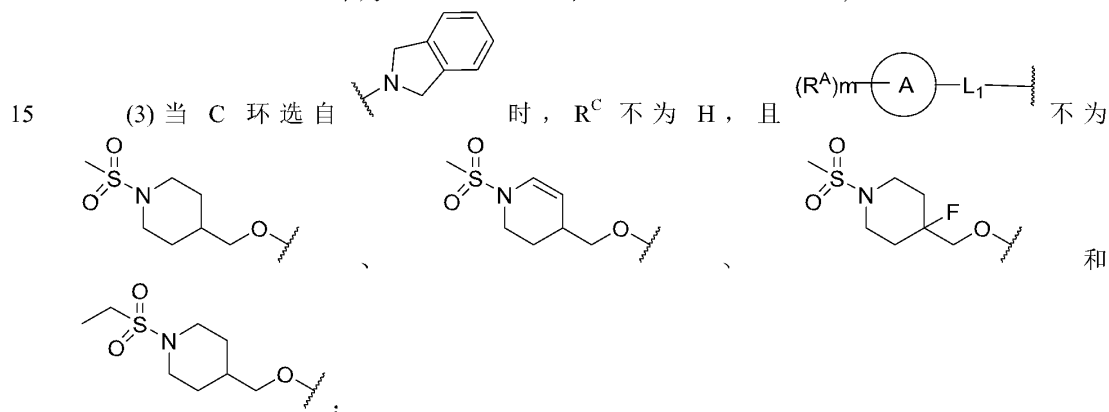
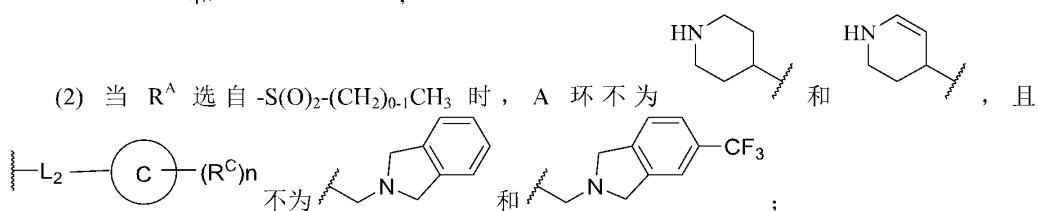
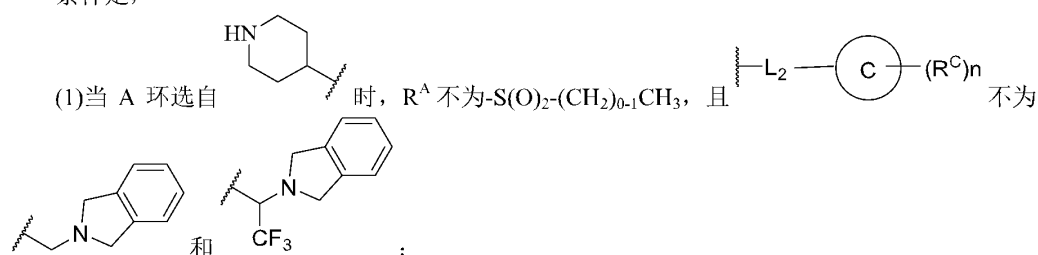
q 选自 0、或 1；

p 各自独立地选自 0、1、2、3、或 4；

m 选自 1、2、3、或 4；

n 选自 1、2、3、或 4；

10 条件是，



20 作为本发明的更具体的第二技术方案，一种式(I)所示的化合物，其立体异构体、互变异构

体、氘代物、溶剂化物、共晶或药学上可接受的盐，其中，

A 环选自 4-8 元环烷基、4-7 元单环杂环烷基、5-6 元杂环烷基并 5-6 元杂环烷基、4-6 元杂环烷基螺 5-6 元杂环烷基、5-6 元杂环烷基螺 4-6 元环烷基、5-6 元杂环烷基螺 5-6 元环烷基、5-6 元杂环烷基并 3-6 元环烷基、10-14 元部分不饱和三环杂环烷基、7-8 元双环桥杂环基；在一些实施方案中，A 环选自 5-8 元环烷基、4-7 元单环杂环烷基、5-6 元杂环烷基并 5-6 元杂环烷基、4-6 元杂环烷基螺 5-6 元杂环烷基、5-6 元杂环烷基螺 4-6 元环烷基、5-6 元杂环烷基螺 5-6 元环烷基、5-6 元杂环烷基并 3-6 元环烷基、10-14 元部分不饱和三环杂环烷基、7-8 元双环桥杂环基；在一些实施方案中，A 环选自 5-8 元环烷基、4-7 元单环杂环烷基、5-6 元杂环烷基并 5-6 元杂环烷基、4-6 元杂环烷基螺 5-6 元杂环烷基、5-6 元杂环烷基螺 5-6 元环烷基、5-6 元杂环烷基并 5-6 元环烷基、10-14 元部分不饱和三环杂环烷基、5-6 元杂环烷基螺 4-6 元环烷基；在一些实施方案中，A 环选自 5-8 元环烷基、4-7 元单环杂环烷基、5-6 元杂环烷基并 5-6 元杂环烷基、4-6 元杂环烷基螺 5-6 元杂环烷基、5-6 元杂环烷基螺 5-6 元环烷基、5-6 元杂环烷基并 5-6 元环烷基、10-14 元部分不饱和三环杂环烷基；

C 环选自苯基、五元杂芳基、六元杂芳基、5-7 元杂环烷基并苯基、5-6 元碳环基并苯基、5-6 元杂环烷基并 5-6 元杂芳基、5-6 元杂环烷基并 3-6 元环烷基、或 9-12 元三环杂环烷基；

R^{La} 、 R^{Lb} 各自独立地选自键、 C_{1-2} 亚烷基、 C_{2-4} 亚烯基或 C_{2-4} 亚炔基，所述的亚烷基、亚烯基任选进一步被 1-4 个 R^{L1} 取代；

R^{L1} 各自独立地选自卤素、 $=O$ 、 C_{1-2} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{1-2} 烷氧基、3-6 元环烷基，所述的烷基、烷氧基、环烷基任选进一步被 1-4 个选自卤素、CN、OH 和 NH_2 的取代基取代，或者同一个碳原子或相邻两个碳原子上的两个 R^{L1} 及其连接原子一起形成 3-6 元环烷基；在一些实施方案中， R^{L1} 各自独立地选自卤素、 C_{1-2} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{1-2} 烷氧基、3-6 元环烷基，所述的烷基、烷氧基、环烷基任选进一步被 1-4 个选自卤素、CN、OH 和 NH_2 的取代基取代，或者同一个碳原子或相邻两个碳原子上的两个 R^{L1} 及其连接原子一起形成 3-6 元环烷基；在一些实施方案中， R^{L1} 各自独立地选自卤素、 $=O$ 、 C_{1-2} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{1-2} 烷氧基、3-6 元环烷基，所述的烷基、烷氧基、环烷基任选进一步被 1-4 个选自卤素、CN、OH 和 NH_2 的取代基取代，或者相邻的两个 R^{L1} 及其连接原子一起形成 3-6 元环烷基；

R^{W1} 选自 H、卤素、 C_{1-2} 烷基；

R^A 各自独立地选自卤素、 $=O$ 、CN、COOH、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 $-OC_{1-4}$ 烷基、 $-S(O)_2-C_{1-4}$ 烷基、 $-S(O)_2-(CH_2)_{1-3}-R^a$ 、 $-P(O)-(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 、 $-C(O)-O-(CH_2)_p-R^a$ 、 $-(CH_2)_{1-2}-C(O)-R^a$ 、 $-C(O)-(CH_2)_{1-2}-R^a$ 、 $-NH-R^a$ 、 $-C(O)-O-$ 卤代 C_{1-4} 烷基、 $-C(O)-(6-9 \text{ 元双环杂环烷基})$ 、 $-NH-C(O)-(CH_2)_p-R^a$ 、 $-N(CH_3)-C(O)-(CH_2)_p-R^a$ 、 $-NH-SO_2-(CH_2)_{1-2}-R^a$ 、 $-NH-C(O)-O-R^a$ 、 $-C(O)-(CH_2)_p-(4-6 \text{ 元单环杂环烷基})$ 、 $-C(O)-(CH_2)_p-(4-6 \text{ 元单环环烷基})$ 、 $-NH-C(O)-NH-R^a$ 、 $-C(O)-\text{氘代 } C_{1-4} \text{ 烷基}$ 、 $-C(O)-NH-(4-6 \text{ 元单环杂环烷基})$ 、 $-C(O)-NH-(4-6 \text{ 元单环杂环烷基})$ 、 $-C(O)-NH-S(O)_2-C_{1-4} \text{ 烷基}$ 、 $-NH-C(O)-\text{氘代 } C_{1-2} \text{ 烷基}$ 、 $-NH-C(O)-NH-C_{1-2} \text{ 烷基}$ 或 $-NH-C(O)-C_{1-2} \text{ 烷基}$ ，所述的烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基任选进一步被 1-4 个选自卤素、OH、 NH_2 、CN、 $-S(O)_2-CH_3$ 、 $-NH-S(O)_2-CH_3$ 的基团取代；在一些实施方案中， R^A 各自独立地选自卤素、 $=O$ 、CN、COOH、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 $-OC_{1-4}$ 烷基、 $-S(O)_2-C_{1-4}$ 烷基、 $-S(O)_2-(CH_2)_{1-3}-R^a$ 、 $-P(O)-(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 、 $-C(O)-O-(CH_2)_p-R^a$ 、 $-(CH_2)_{1-2}-C(O)-R^a$ 、

- C(O)-(CH₂)₁₋₂-R^a、-C(O)-O-卤代 C₁₋₄ 烷基、-C(O)-(6-9 元双环杂环烷基)、-NH-C(O)-(CH₂)_p-R^a、-N(CH₃)-C(O)-(CH₂)_p-R^a、-NH-SO₂-(CH₂)₁₋₂-R^a、-NH-C(O)-O-R^a、-C(O)-(CH₂)_p-(4-6 元单环杂环烷基)、-C(O)-(CH₂)_p-(4-6 元单环环烷基)、-NH-C(O)-NH-R^a、-C(O)-氧代 C₁₋₄ 烷基或 -C(O)-NH-(4-6 元单环环烷基)、-C(O)-NH-(4-6 元单环杂环烷基)、-C(O)-NH-S(O)₂-C₁₋₄ 烷基、
- 5 -NH-C(O)氧代 C₁₋₂ 烷基、-NH-C(O)-NH-C₁₋₂ 烷基或-NH-C(O)-C₁₋₂ 烷基, 所述的烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基任选进一步被 1-4 个选自卤素、OH、NH₂、CN、-S(O)₂-CH₃、-NH-S(O)₂-CH₃ 的基团取代; 在一些实施方案中, R^A 各自独立地选自卤素、CN、COOH、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、-OC₁₋₄ 烷基、-S(O)₂-C₁₋₄ 烷基、-S(O)₂-(CH₂)₁₋₃-R^a、-P(O)-(C₁₋₄ 烷基)₂、-C(O)-O-(CH₂)_p-R^a、-(CH₂)₁₋₂-C(O)-R^a、-C(O)-(CH₂)₁₋₂-R^a、-C(O)-O-卤代 C₁₋₄ 烷基、-C(O)-6-8 元
- 10 双环杂环烷基、-NH-C(O)-(CH₂)_p-R^a、-N(CH₃)-C(O)-(CH₂)_p-R^a、-NH-SO₂-(CH₂)₁₋₂-R^a, 所述的烷基、烯基、炔基、杂环烷基任选进一步被 1-4 个选自卤素、OH、NH₂、CN、-S(O)₂-CH₃ 的基团取代; 在一些实施方案中, R^A 各自独立地选自卤素、CN、COOH、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、-OC₁₋₄ 烷基、-S(O)₂-C₁₋₄ 烷基、-S(O)₂-(CH₂)₁₋₃-R^a、-P(O)-(C₁₋₄ 烷基)₂、-C(O)-O-(CH₂)_p-R^a、-(CH₂)₁₋₂-C(O)-R^a、-C(O)-(CH₂)₁₋₂-R^a、-C(O)-O- 卤代 C₁₋₄ 烷基、-NH-C(O)-(CH₂)_p-R^a、
- 15 -NH-SO₂-(CH₂)₁₋₂-R^a, 所述的烷基、烯基、炔基任选进一步被 1-4 个选自卤素、OH、NH₂、CN 的基团取代; 在一些实施方案中, R^A 各自独立地选自卤素、CN、COOH、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、-OC₁₋₄ 烷基、-S(O)₂-C₁₋₄ 烷基、-S(O)₂-(CH₂)₁₋₃-R^a、-P(O)-(C₁₋₄ 烷基)₂、-C(O)-O-(CH₂)_p-R^a、-(CH₂)₁₋₂-C(O)-R^a、-C(O)-(CH₂)₁₋₂-R^a、-C(O)-O-卤代 C₁₋₄ 烷基, 所述的烷基、烯基、炔基任选进一步被 1-4 个选自卤素、OH、NH₂、CN 的基团取代;
- 20 R^a 选自氧代 C₁₋₂ 烷基、C₂₋₄ 炔基、3-5 元环烷基、4-6 元杂环烷基、5 元杂芳基, 所述的环烷基、杂环烷基、杂芳基任选进一步的被卤素、C₁₋₂ 烷基、OH、=O、-S(O)₂-CH₃、C₁₋₂ 烷氧基、氧代 C₁₋₂ 烷基或=CH₂ 的基团取代; 在一些实施方案中, R^a 选自氧代 C₁₋₂ 烷基、C₂₋₄ 炔基、3-5 元环烷基、4-6 元杂环烷基、5 元杂芳基, 所述的环烷基、杂环烷基、杂芳基任选进一步的被卤素、C₁₋₂ 烷基、OH、-S(O)₂-CH₃、C₁₋₂ 烷氧基的基团取代; 在一些实施方案中, R^a 选自 C₂₋₄ 炔基、3-5
- 25 元环烷基、4-6 元杂环烷基、5 元杂芳基, 所述的环烷基、杂环烷基、杂芳基任选进一步的被卤素、C₁₋₂ 烷基、OH、-S(O)₂-CH₃、C₁₋₂ 烷氧基的基团取代; 在一些实施方案中, R^a 选自 C₂₋₄ 炔基、3-5 元环烷基、4-6 元杂环烷基、5 元杂芳基, 所述的环烷基、杂环烷基、杂芳基任选进一步的被卤素、C₁₋₂ 烷基、OH、-S(O)₂-CH₃ 的基团取代;
- R^C 各自独立地选自 H、CN、卤素、OH、C₁₋₄ 烷基、卤代 C₁₋₄ 烷基、-O-卤代 C₁₋₄ 烷基、-Se-
- 30 卤代 C₁₋₂ 烷基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、=O、C₃₋₆ 环烷基、-SCF₃、-SF₅、-(NH)_q-P(O)(C₁₋₄ 烷基)₂、-(CH₂)_p-O-C₁₋₄ 烷基、-O-(CH₂)_p-C₃₋₆ 环烷基或-(CH₂)_p-O-C₃₋₆ 环烷基, 或者任意两个 R^C 及其连接原子一起形成 3-6 元环烷基; 在一些实施方案中, R^C 各自独立地选自 H、卤素、OH、C₁₋₄ 烷基、卤代 C₁₋₄ 烷基、-O-卤代 C₁₋₄ 烷基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、=O、C₃₋₆ 环烷基、-SCF₃、-SF₅、-(NH)_q-P(O)(C₁₋₄ 烷基)₂、-(CH₂)_p-O-C₁₋₄ 烷基、-O-(CH₂)_p-C₃₋₆ 环烷基或-(CH₂)_p-O-C₃₋₆ 环烷基, 或
- 35 者任意两个 R^C 及其连接原子一起形成 3-6 元环烷基; 在一些实施方案中, R^C 各自独立地选自 H、卤素、OH、C₁₋₄ 烷基、卤代 C₁₋₄ 烷基、-O-卤代 C₁₋₄ 烷基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、=O、C₃₋₆ 环烷基、-SCF₃、-SF₅、-(NH)_q-P(O)(C₁₋₄ 烷基)₂、-(CH₂)_p-O-C₁₋₄ 烷基、或-(CH₂)_p-O-C₃₋₆ 环烷基, 或者任意两个 R^C 及其连接原子一起形成 3-6 元环烷基;

p 各自独立地选自 0、1、2、或 3；

m 选自 1、2、或 3；

n 选自 1、2、或 3；

其余基团如前述第一技术方案所述。

- 5 作为本发明的更具体的第三技术方案，一种式(I)所示的化合物，其立体异构体、互变异构体、氘代物、溶剂化物、共晶或药学上可接受的盐，其中，

A 环选自 4-6 元环烷基、4-7 元单环杂环烷基、5 元杂环烷基并 5 元杂环烷基、5 元杂环烷基并 6 元杂环烷基、5 元杂环烷基螺 5 元杂环烷基、5 元杂环烷基螺 6 元杂环烷基、4 元杂环烷基螺 6 元杂环烷基、4 元环烷基螺 6 元杂环烷基、5 元环烷基螺 6 元杂环烷基、5 元杂环烷基并 5 元环烷基、10-14 元部分不饱和三环杂环烷基；在一些实施方案中，A 环选自 5-6 元环烷基、4-7 元单环杂环烷基、5 元杂环烷基并 5 元杂环烷基、5 元杂环烷基并 6 元杂环烷基、5 元杂环烷基螺 5 元杂环烷基、5 元杂环烷基螺 6 元杂环烷基、4 元杂环烷基螺 6 元杂环烷基、5 元杂环烷基并 5 元环烷基、6 元杂环烷基并 5 元环烷基、4 元环烷基螺 6 元杂环烷基、5 元环烷基螺 6 元杂环烷基、10-14 元部分不饱和三环杂环烷基；在一些实施方案中，A 环选自 5-6 元环烷基、4-7 元单环杂环烷基、5 元杂环烷基并 5 元杂环烷基、5 元杂环烷基并 6 元杂环烷基、5 元杂环烷基螺 5 元杂环烷基、5 元杂环烷基螺 6 元杂环烷基、4 元杂环烷基螺 6 元杂环烷基、5 元杂环烷基并 5 元环烷基、6 元杂环烷基并 5 元环烷基；

C 环选自 5-7 元杂环烷基并苯基、5-6 元杂环烷基并 5-6 元杂芳基、5-6 元杂环烷基并 3-6 元环烷基、9-12 元三环杂环烷基；在一些实施方案中，C 环选自 5-7 元杂环烷基并苯基、5-6 元杂环烷基并 5-6 元杂芳基、5-6 元杂环烷基并 3-6 元环烷基；

R^A 各自独立地选自卤素、=O、CN、COOH、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 $-OC_{1-4}$ 烷基、 $-S(O)_2-C_{1-4}$ 烷基、 $-S(O)_2-(CH_2)_{1-3}-R^a$ 、 $-C(O)-O-(CH_2)_p-R^a$ 、 $-(CH_2)_{1-2}-C(O)-R^a$ 、 $-C(O)-(CH_2)_{1-2}-R^a$ 、 $-C(O)-O-$ 卤代 C_{1-4} 烷基、 $-NH-R^a$ 、 $-C(O)-(6-9 \text{ 元双环杂环烷基})$ 、 $-N(CH_3)-C(O)-(CH_2)_p-R^a$ 、 $-NH-C(O)-O-R^a$ 、 $-C(O)-(CH_2)_p-(4-6 \text{ 元单环杂环烷基})$ 、 $-C(O)-(CH_2)_p-(4-6 \text{ 元单环环烷基})$ 、 $-NH-C(O)-NH-R^a$ 、 $-C(O)-$ 氘代 C_{1-4} 烷基、 $-C(O)-NH-(4-6 \text{ 元单环环烷基})$ 、 $-C(O)-NH-(4-6 \text{ 元单环杂环烷基})$ 、 $-C(O)-NH-S(O)_2-C_{1-4}$ 烷基、 $-NH-C(O)$ 氘代 C_{1-2} 烷基、 $-NH-C(O)-NH-C_{1-2}$ 烷基或 $-NH-C(O)-C_{1-2}$ 烷基，所述的烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基任选进一步被 1-4 个选自卤素、OH、 NH_2 、CN、 $-S(O)_2-CH_3$ 、 $-NH-S(O)_2-CH_3$ 的基团取代；在一些实施方案中， R^A 各自独立地选自卤素、=O、CN、COOH、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 $-OC_{1-4}$ 烷基、 $-S(O)_2-C_{1-4}$ 烷基、 $-S(O)_2-(CH_2)_{1-3}-R^a$ 、 $-C(O)-O-(CH_2)_p-R^a$ 、 $-(CH_2)_{1-2}-C(O)-R^a$ 、 $-C(O)-(CH_2)_{1-2}-R^a$ 、 $-C(O)-O-$ 卤代 C_{1-4} 烷基、 $-C(O)-(6-9 \text{ 元双环杂环烷基})$ 、 $-N(CH_3)-C(O)-(CH_2)_p-R^a$ 、 $-NH-C(O)-O-R^a$ 、 $-C(O)-(CH_2)_p-(4-6 \text{ 元单环杂环烷基})$ 、 $-C(O)-(CH_2)_p-(4-6 \text{ 元单环环烷基})$ 、 $-NH-C(O)-NH-R^a$ 、 $-C(O)-$ 氘代 C_{1-4} 烷基或 $-C(O)-NH-(4-6 \text{ 元单环环烷基})$ 、 $-C(O)-NH-(4-6 \text{ 元单环杂环烷基})$ 、 $-C(O)-NH-S(O)_2-C_{1-4}$ 烷基、 $-NH-C(O)$ 氘代 C_{1-2} 烷基、 $-NH-C(O)-NH-C_{1-2}$ 烷基或 $-NH-C(O)-C_{1-2}$ 烷基，所述的烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基任选进一步被 1-4 个选自卤素、OH、 NH_2 、CN、 $-S(O)_2-CH_3$ 、 $-NH-S(O)_2-CH_3$ 的基团取代；在一些实施方案中， R^A 各自独立地选自卤素、CN、COOH、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 $-OC_{1-4}$ 烷基、 $-S(O)_2-C_{1-4}$ 烷基、 $-S(O)_2-(CH_2)_{1-3}-R^a$ 、 $-C(O)-O-(CH_2)_p-R^a$ 、 $-(CH_2)_{1-2}-C(O)-R^a$ 、 $-C(O)-(CH_2)_{1-2}-R^a$ 、 $-C(O)-O-$ 卤代 C_{1-4} 烷基、 $-C(O)-6-8 \text{ 元}$

双环杂环烷基、 $-N(CH_3)-C(O)-(CH_2)_p-R^A$ ，所述的烷基、烯基、炔基、杂环烷基任选进一步被 1-4 个选自卤素、OH、 NH_2 、CN、 $-S(O)_2-CH_3$ 的基团取代；在一些实施方案中， R^A 各自独立地选自卤素、CN、COOH、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 $-OC_{1-4}$ 烷基、 $-S(O)_2-C_{1-4}$ 烷基、 $-S(O)_2-(CH_2)_{1-3}-R^A$ 、 $-C(O)-O-(CH_2)_p-R^A$ 、 $-(CH_2)_{1-2}-C(O)-R^A$ 、 $-C(O)-(CH_2)_{1-2}-R^A$ 或选自 $-C(O)-O$ -卤代 C_{1-4} 烷基，所述的烷基、烯基、炔基任选进一步被 1-4 个选自卤素、OH、 NH_2 、CN 的基团取代；在一些实施方案中， R^A 各自独立地选自卤素、CN、COOH、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 $-OC_{1-4}$ 烷基、 $-S(O)_2-C_{1-4}$ 烷基、 $-S(O)_2-(CH_2)_{1-3}-R^A$ 、 $-C(O)-O-(CH_2)_p-R^A$ 、 $-(CH_2)_{1-2}-C(O)-R^A$ 、 $-C(O)-(CH_2)_{1-2}-R^A$ ，所述的烷基、烯基、炔基任选进一步被 1-4 个选自卤素、OH、 NH_2 、CN 的基团取代；

R^a 选自氘代 C_{1-2} 烷基、乙炔基、3-5 元环烷基、4-6 元杂环烷基、5 元杂芳基，所述的环烷基、杂环烷基、杂芳基任选进一步的被卤素、OH、=O、 C_{1-2} 烷基、氘代 C_{1-2} 烷基、 C_{1-2} 烷氧基、 $-S(O)_2-CH_3$ 或 $=CH_2$ 的基团取代；在一些实施方案中， R^a 选自氘代 C_{1-2} 烷基、乙炔基、3-5 元环烷基、4-6 元杂环烷基、5 元杂芳基，所述的环烷基、杂环烷基、杂芳基任选进一步的被卤素、OH、 C_{1-2} 烷基、 C_{1-2} 烷氧基、 $-S(O)_2-CH_3$ 的基团取代；在一些实施方案中， R^a 选自乙炔基、3-5 元环烷基、4-6 元杂环烷基、5 元杂芳基，所述的环烷基、杂环烷基、杂芳基任选进一步的被卤素、OH、 C_{1-2} 烷基、 C_{1-2} 烷氧基、 $-S(O)_2-CH_3$ 的基团取代；在一些实施方案中， R^a 选自 3-5 元环烷基、4-6 元杂环烷基、5 元杂芳基，所述的环烷基、杂环烷基、杂芳基任选进一步的被卤素、OH、 C_{1-2} 烷基或 $-S(O)_2-CH_3$ 的基团取代；在一些实施方案中， R^a 选自 3-5 元环烷基、4-6 元杂环烷基、5 元杂芳基，所述的环烷基、杂环烷基、杂芳基任选进一步的被卤素、OH、 C_{1-2} 烷基的基团取代；

20 p 各自独立地选自 0、1、或 2;

m 选自 1、2、或 3:

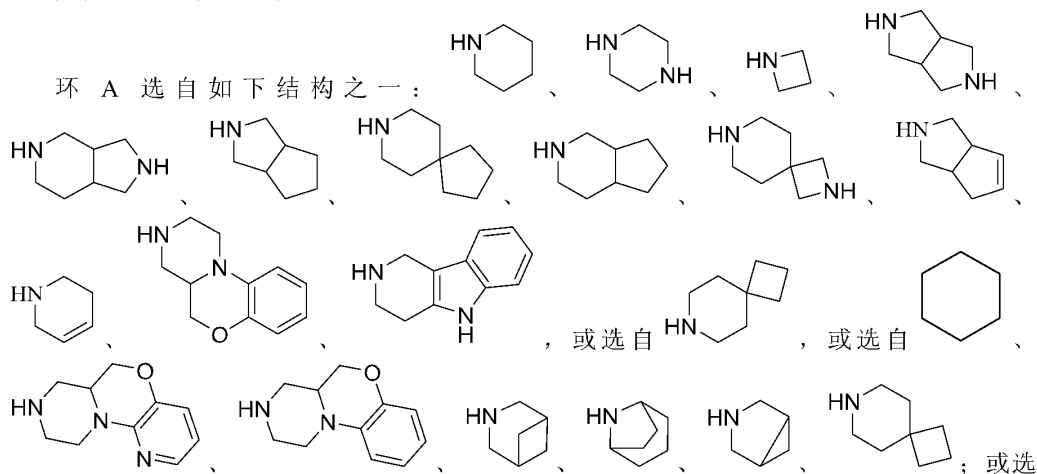
n 选自 1、2、或 3;

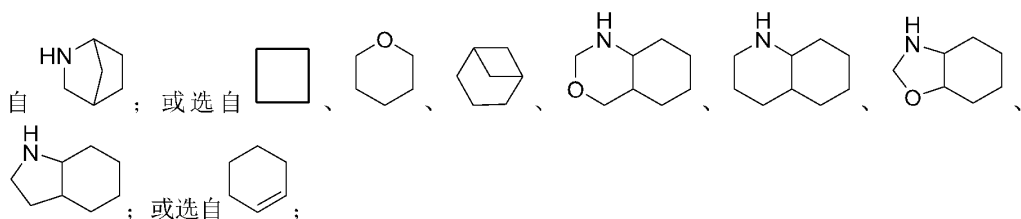
其余基团如前述第二技术方案所述。

作为本发明的更具体的第四技术方案，一种式(I)所示的化合物，其立体异构体、互变异构

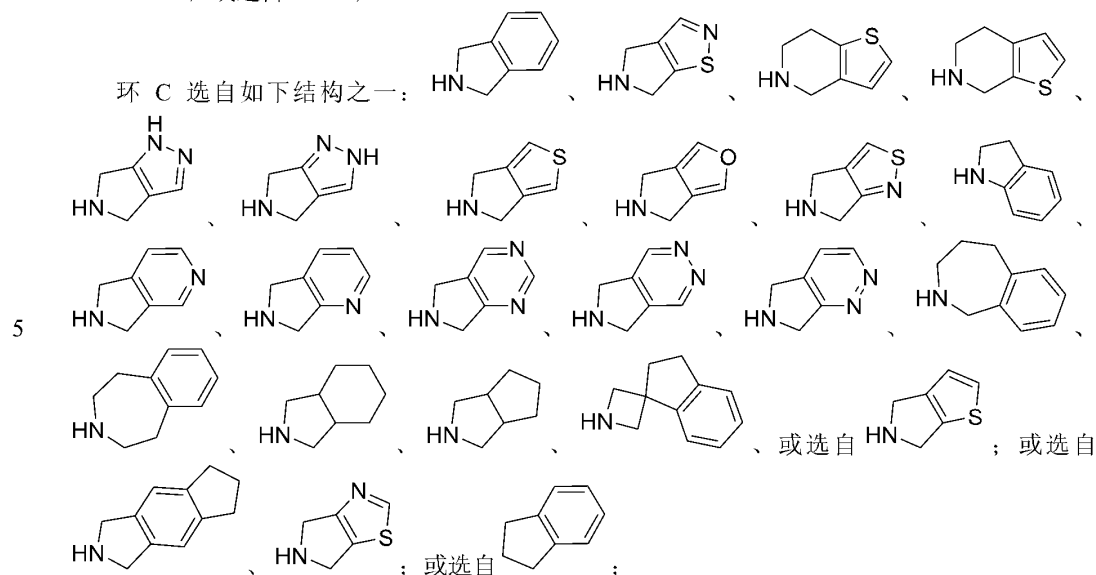
25 体、氘代物、溶剂化物、共晶或药学上可接受的盐, 其中,

环 A 选自如下结构之一:





环 C 选自如下结构之一:



L_1 选自键、 $-(C_{1-2} \text{ 亚烷基})-O-$ 、 $-(C_{1-2} \text{ 亚烷基})-Se-$ 、 C_{1-2} 亚烷基、 $-O-(C_{1-2} \text{ 亚烷基})-$ 、 C_{2-4} 亚烯基、 $-C(=O)-N(C_{1-2} \text{ 亚烷基})-$ 、 $-O-$ 、 $-C(=O)-O-$ 或 C_{2-4} 亚炔基, 所述的亚烷基、亚烯基任选进一步被 1-3 个 R^{L1} 取代; 在一些实施方案中, 在有些实施方案中, L_1 选自键、 $-(C_{1-2} \text{ 亚烷基})-O-$ 、 $-(C_{1-2} \text{ 亚烷基})-Se-$ 、 C_{1-2} 亚烷基、 $-O-(C_{1-2} \text{ 亚烷基})-$ 、 C_{2-4} 亚烯基、 $-O-$ 或 C_{2-4} 亚炔基, 所述的亚烷基、亚烯基任选进一步被 1-3 个 R^{L1} 取代; 在一些实施方案中, L_1 选自键、 $-(C_{1-2} \text{ 亚烷基})-O-$ 、 C_{1-2} 亚烷基、 $-O-(C_{1-2} \text{ 亚烷基})-$ 、 C_{2-4} 亚烯基、 $-C(=O)-N(C_{1-2} \text{ 亚烷基})-$ 、 $-O-$ 、 $-C(=O)-O-$, 所述的亚烷基、亚烯基任选进一步被 1-3 个 R^{L1} 取代;

15 L_2 选自键、 C_{1-2} 亚烷基、 $-C(=O)-$ 、 $-NH-$ 、 $-O-$, 所述的亚烷基任选进一步被 1-3 个 R^{L1} 取代; 在一些实施方案中, L_2 选自键、 C_{1-2} 亚烷基、 $-NH-$ 、 $-O-$, 所述的亚烷基任选进一步被 1-3 个 R^{L1} 取代;

R^{L1} 各自独立地选自卤素、 $=O$ 、 C_{1-2} 烷基、卤代 C_{1-2} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{1-2} 烷氧基、卤代 C_{1-2} 烷氧基、3-6 元环烷基, 或者同一个碳原子或相邻两个碳原子上的两个 R^{L1} 及其连接原子一起形成 3-6 元环烷基; 在一些实施方案中, R^{L1} 各自独立地选自卤素、 C_{1-2} 烷基、卤代 C_{1-2} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{1-2} 烷氧基、卤代 C_{1-2} 烷氧基、3-6 元环烷基, 或者同一个碳原子或相邻两个碳原子上的两个 R^{L1} 及其连接原子一起形成 3-6 元环烷基; 在一些实施方案中, R^{L1} 各自独立地选自卤素、 $=O$ 、 C_{1-2} 烷基、卤代 C_{1-2} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{1-2} 烷氧基、卤代 C_{1-2} 烷氧基、3-6 元环烷基;

25 R^A 各自独立地选自 $=O$ 、 C_{1-4} 烷基、 $-S(O)_2-C_{1-4}$ 烷基、 $-S(O)_2-(CH_2)_{1-3}-R^A$ 、 $-C(O)-O-(CH_2)_p-R^A$ 、 $-(CH_2)_{1-2}-C(O)-R^A$ 、 $-C(O)-(CH_2)_{1-2}-R^A$ 、 $-C(O)-O-$ 卤代 C_{1-3} 烷基、 $-C(O)-(6-9 \text{ 元双环杂环烷基})$ 、 $-NH-C(O)-(CH_2)_p-R^A$ 、 $-NH-R^A$ 、 $-N(CH_3)-C(O)-(CH_2)_p-R^A$ 、 $-NH-SO_2-(CH_2)_{1-2}-R^A$ 、

- NH-C(O)-O-R^a、-C(O)-(CH₂)_p-(4-6 元单环杂环烷基)、-C(O)-(CH₂)_p-(4-6 元单环环烷基)、-NH-C(O)-NH-R^a、-C(O)-氘代 C₁₋₂ 烷基、-C(O)-NH-(4-6 元单环环烷基)、-C(O)-NH-(4-6 元单环杂环烷基)、-C(O)-NH-S(O)₂-C₁₋₄ 烷基、-NH-C(O) 氘代 C₁₋₂ 烷基、-NH-C(O)-NH-C₁₋₂ 烷基或 -NH-C(O)-C₁₋₂ 烷基, 所述的烷基、环烷基、杂环烷基任选进一步被 1-4 个选自卤素、OH、NH₂、CN、-S(O)₂-CH₃、-NH-S(O)₂-CH₃ 的基团取代; 在一些实施方案中, R^a 各自独立地选自 =O、C₁₋₄ 烷基、-S(O)₂-C₁₋₄ 烷基、-S(O)₂-(CH₂)₁₋₃-R^a、-C(O)-O-(CH₂)_p-R^a、-(CH₂)₁₋₂-C(O)-R^a、-C(O)-(CH₂)₁₋₂-R^a、-C(O)-O-卤代 C₁₋₃ 烷基、-C(O)-(6-9 元双环杂环烷基)、-NH-C(O)-(CH₂)_p-R^a、-N(CH₃)-C(O)-(CH₂)_p-R^a、-NH-SO₂-(CH₂)₁₋₂-R^a、-NH-C(O)-O-R^a、-C(O)-(CH₂)_p-(4-6 元单环杂环烷基)、-C(O)-(CH₂)_p-(4-6 元单环环烷基)、-NH-C(O)-NH-R^a、-C(O)-氘代 C₁₋₂ 烷基或 -C(O)-NH-(4-6 元单环环烷基)、-C(O)-NH-(4-6 元单环杂环烷基)、-C(O)-NH-S(O)₂-C₁₋₄ 烷基、-NH-C(O) 氘代 C₁₋₂ 烷基、-NH-C(O)-NH-C₁₋₂ 烷基或 -NH-C(O)-C₁₋₂ 烷基, 所述的烷基、环烷基、杂环烷基任选进一步被 1-4 个选自卤素、OH、NH₂、CN、-S(O)₂-CH₃、-NH-S(O)₂-CH₃ 的基团取代; 在一些实施方案中, R^a 各自独立地选自 -S(O)₂-C₁₋₄ 烷基、-S(O)₂-(CH₂)₁₋₃-R^a、-C(O)-O-(CH₂)_p-R^a、-(CH₂)₁₋₂-C(O)-R^a、-C(O)-(CH₂)₁₋₂-R^a、-C(O)-O-卤代 C₁₋₃ 烷基、-C(O)-6-8 元双环杂环烷基、-NH-C(O)-(CH₂)_p-R^a、-N(CH₃)-C(O)-(CH₂)_p-R^a、-NH-SO₂-(CH₂)₁₋₂-R^a, 所述的烷基、杂环烷基任选进一步被 1-4 个选自卤素、OH、NH₂、CN、-S(O)₂-CH₃ 的基团取代; 在一些实施方案中, R^a 各自独立地选自 -S(O)₂-C₁₋₄ 烷基、-S(O)₂-(CH₂)₁₋₃-R^a、-C(O)-O-(CH₂)_p-R^a、-(CH₂)₁₋₂-C(O)-R^a、-C(O)-(CH₂)₁₋₂-R^a、-C(O)-O-卤代 C₁₋₃ 烷基、-NH-C(O)-(CH₂)_p-R^a、-NH-SO₂-(CH₂)₁₋₂-R^a, 所述的烷基任选进一步被 1-4 个选自卤素、OH、NH₂、CN 的基团取代; 在一些实施方案中, R^a 各自独立地选自 -S(O)₂-C₁₋₄ 烷基、-S(O)₂-(CH₂)₁₋₃-R^a、-C(O)-O-(CH₂)_p-R^a、-(CH₂)₁₋₂-C(O)-R^a、-C(O)-(CH₂)₁₋₂-R^a、-C(O)-O-卤代 C₁₋₃ 烷基, 所述的烷基任选进一步被 1-4 个选自卤素、OH、NH₂、CN 的基团取代; 在一些实施方案中, R^a 各自独立地选自 -S(O)₂-C₁₋₄ 烷基、-S(O)₂-(CH₂)₁₋₃-R^a、-C(O)-O-(CH₂)_p-R^a、-(CH₂)₁₋₂-C(O)-R^a、-C(O)-(CH₂)₁₋₂-R^a, 所述的烷基任选进一步被 1-4 个选自卤素、OH、NH₂、CN 的基团取代;
- 25 R^a 选自氘代 C₁₋₂ 烷基、乙炔基、3-5 元环烷基、4-6 元杂环烷基、5-6 元杂芳基, 所述的环烷基、杂环烷基、杂芳基任选进一步的被卤素、甲基、氘代甲基、甲氧基、乙氧基、OH、=O、-S(O)₂-CH₃ 或 =CH₂ 的基团取代; 在一些实施方案中, R^a 选自氘代 C₁₋₂ 烷基、乙炔基、3-5 元环烷基、4-6 元杂环烷基、5-6 元杂芳基, 所述的环烷基、杂环烷基、杂芳基任选进一步的被卤素、甲基、甲氧基、乙氧基、OH、-S(O)₂-CH₃ 的基团取代; 在一些实施方案中, R^a 选自乙炔基、3-5 元环烷基、4-6 元杂环烷基, 所述的环烷基、杂环烷基任选进一步的被卤素、甲基、甲氧基、乙氧基、OH、-S(O)₂-CH₃ 的基团取代; 在一些实施方案中, R^a 选自 3-5 元环烷基、4-6 元杂环烷基, 所述的环烷基、杂环烷基任选进一步的被卤素、甲基、OH 或 -S(O)₂-CH₃ 的基团取代; 在一些实施方案中, R^a 选自 3-5 元环烷基、4-6 元杂环烷基, 所述的环烷基、杂环烷基任选进一步的被卤素、甲基、OH 的基团取代;
- 35 R^c 各自独立地选自 H、CN、F、Cl、Br、OH、-SF₅、甲基、二氟甲基、三氟甲基、乙基、乙炔基、环丙基、-O-环丙基、-O-CH₂-环丙基、环丁基、-O-环丁基、-O-CH₂-环丁基、-Se-三氟甲基, 或者任意两个 R^c 及其连接原子一起形成 3-6 元环烷基; 在一些实施方案中, R^c 各自独立地选自 H、F、Cl、Br、OH、-SF₅、甲基、二氟甲基、三氟甲基、乙基、乙炔基、环丙基、-O-

环丙基、-O-CH₂-环丙基、环丁基、-O-环丁基、-O-CH₂-环丁基，或者任意两个 R^C 及其连接原子一起形成 3-6 元环烷基；在一些实施方案中，R^C 各自独立地选自 H、F、Cl、Br、OH、甲基、乙基、环丙基、环丁基、三氟甲基、乙炔基，或者任意两个 R^C 及其连接原子一起形成 3-6 元环烷基；在一些实施方案中，R^C 各自独立地选自 H、F、Cl、Br、OH、甲基、乙基、环丙基、环丁基，或者任意两个 R^C 及其连接原子一起形成 3-6 元环烷基；

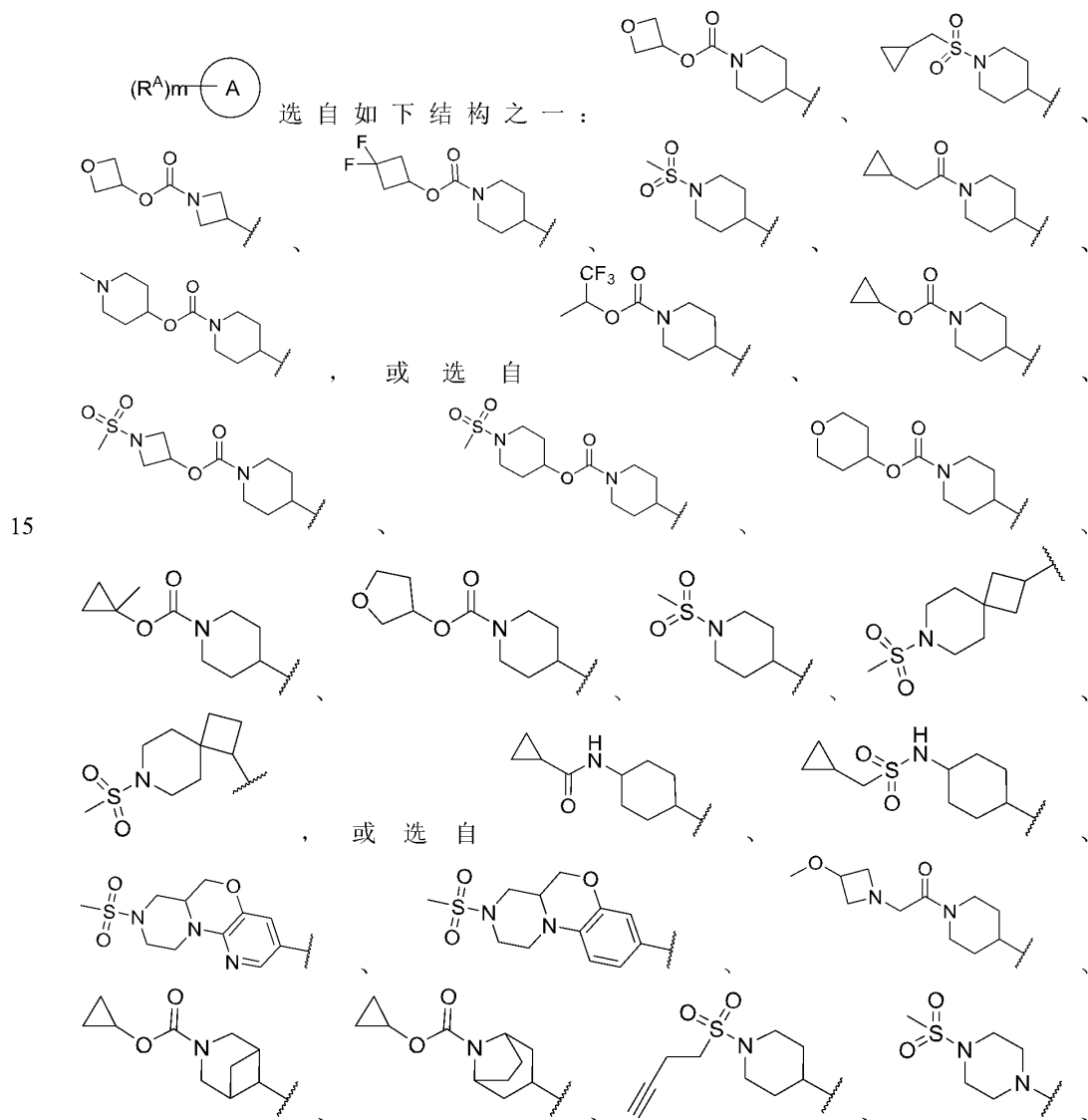
p 各自独立地选自 0、1、或 2；

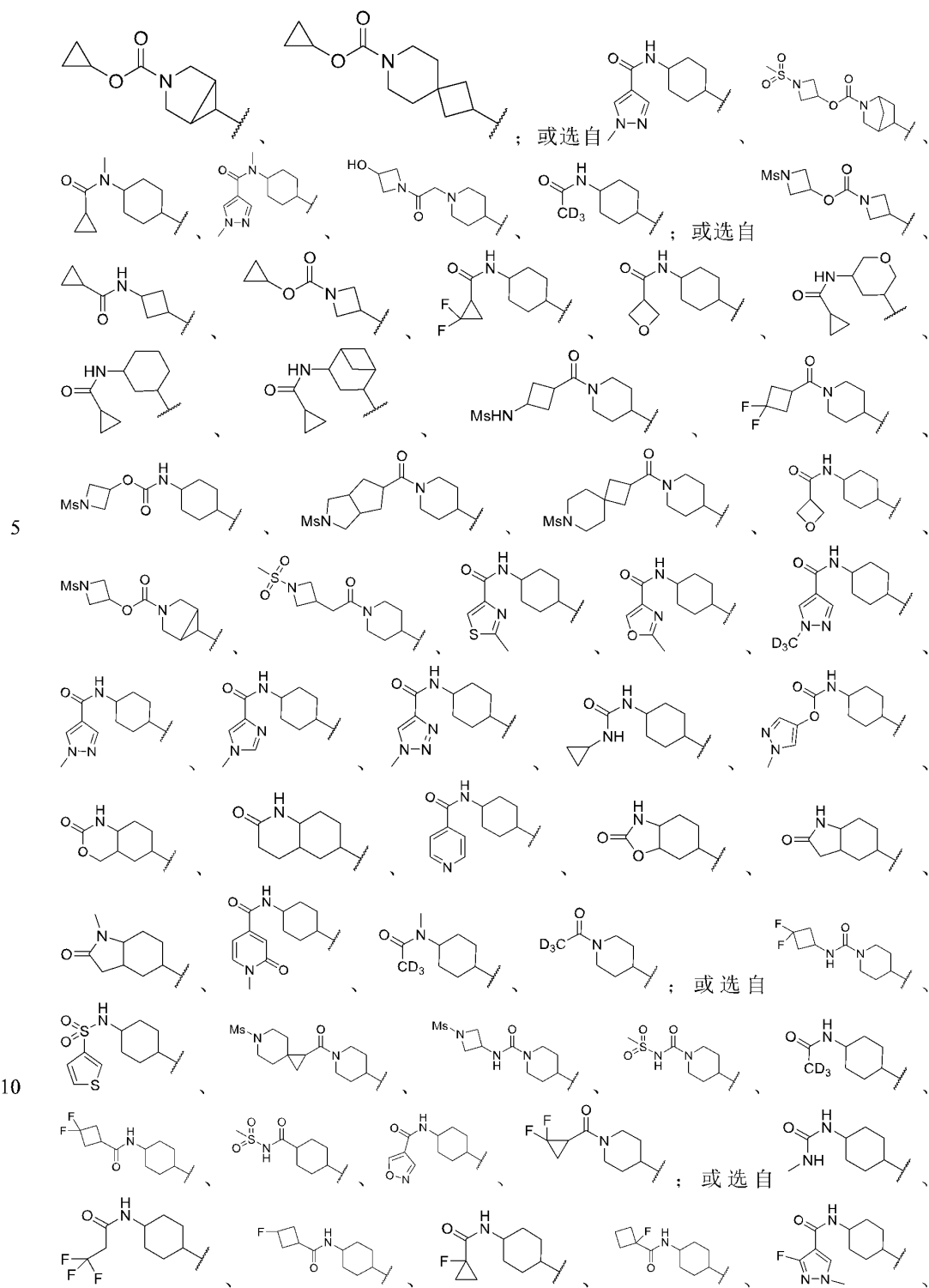
m 选自 1、或 2；

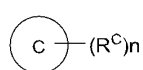
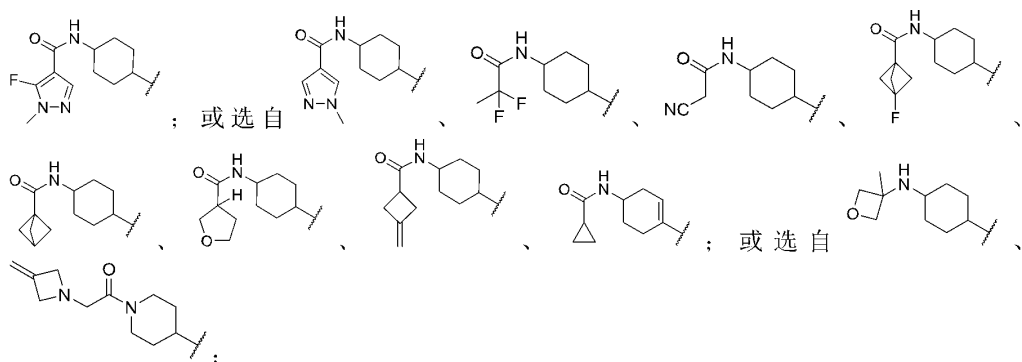
n 选自 1、或 2；

其余基团如前述第三技术方案所述。

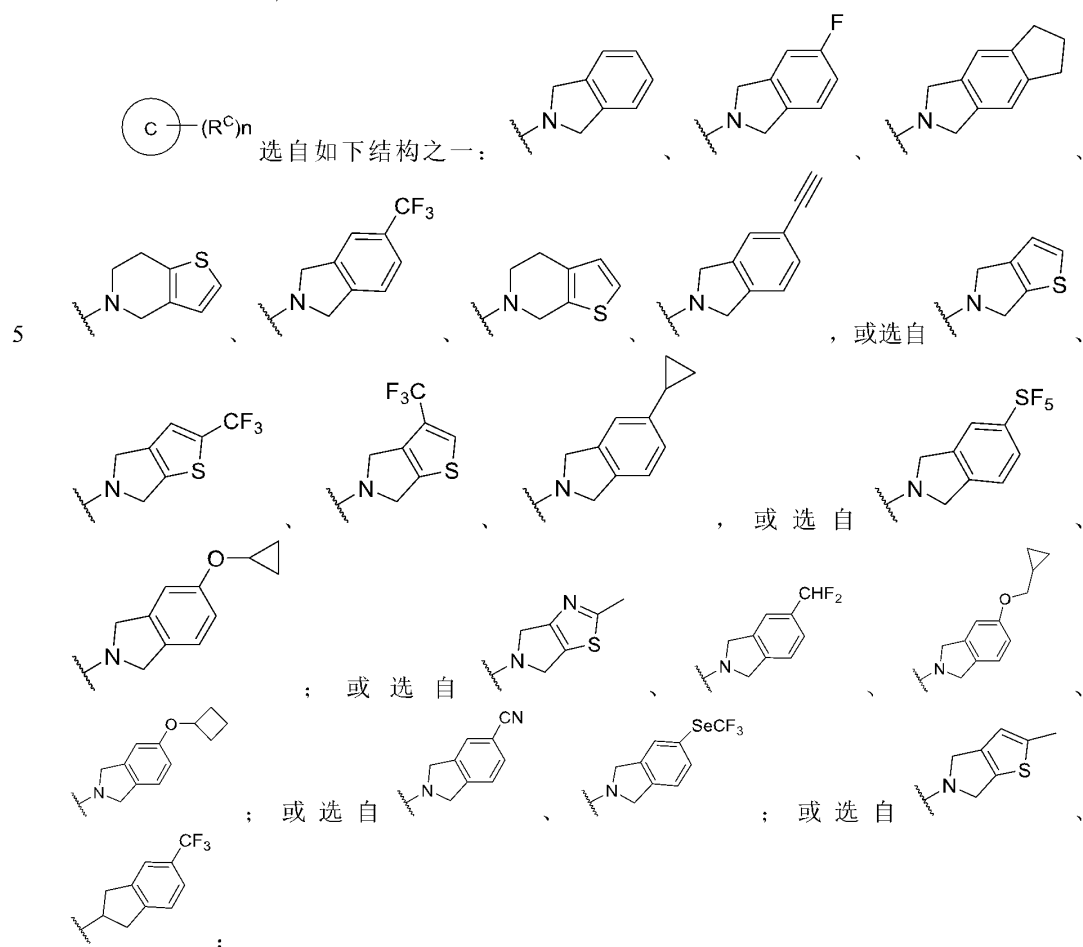
- 10 作为本发明的更具体的第五技术方案，一种式(I)所示的化合物，其立体异构体、互变异构体、氘代物、溶剂化物、共晶或药学上可接受的盐，其中，

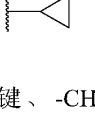
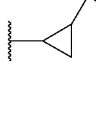


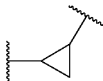




选自如下结构之一：



- 10 L_1 选自键、 $-\text{CH}_2\text{-O-}$ 、 $-\text{CH}_2\text{-Se-}$ 、 $-\text{CH=CH-}$ 、 $-\text{CF=CH-}$ 、 $-\text{CH}_2\text{-}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-}$ 、、 $-\text{O-}$ 或 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH-}$ 、 $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)\text{-}$ 或；在一些实施方案中， L_1 选自键、 $-\text{CH}_2\text{-O-}$ 、 $-\text{CH=CH-}$ 、 $-\text{CH}_2\text{-}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-}$ 、、 $-\text{O-}$ ；在一些实施方案中， L_1 选自 $-\text{CH}_2\text{-O-}$ 、

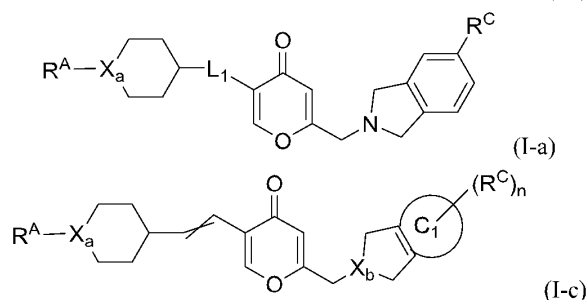
-CH=CH-、键、-CH₂-、；在一些实施方案中，L₁选自 -CH₂-O-、-CH=CH-；

L₂选自 -CH₂-；

其余基团如前述第四技术方案所述。

作为本发明的更具体的第六技术方案，一种式(I)所示的化合物，其立体异构体、互变异构

5 体、氘代物、溶剂化物、共晶或药学上可接受的盐，所述化合物具有式(I-a)、(I-c)结构：



其中，

10 X_a选自 CH 或者 N；

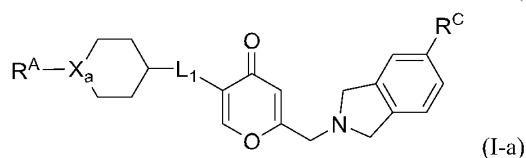
X_b选自 CH 或者 N；

C₁环选自 5-6 元杂芳基、苯基或者苯并 5-6 元环烷基；

其余基团如前述前文任一技术方案所述。

作为本发明的更具体的第七技术方案，一种式(I)所示的化合物，其立体异构体、互变异构

15 体、氘代物、溶剂化物、共晶或药学上可接受的盐，所述化合物具有式(I-a)结构：



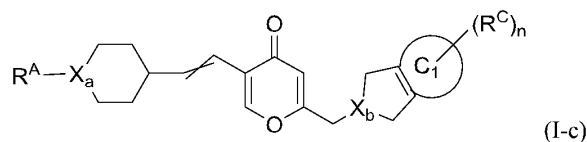
其中，

X_a选自 CH 或者 N；

其余基团如前述前文任一技术方案所述。

20 作为本发明的更具体的第八技术方案，一种式(I)所示的化合物，其立体异构体、互变异构

体、氘代物、溶剂化物、共晶或药学上可接受的盐，所述化合物具有式(I-c)结构：



其中，

X_a选自 CH 或者 N；

25 X_b选自 CH 或者 N；

C₁环选自 5-6 元杂芳基、苯基或者苯并 5-6 元环烷基；

其余基团如前述前文任一技术方案所述。

作为本发明的更具体的第九技术方案，一种式(I)、(I-a)、(I-c)所示的化合物，其立体异构体、互变异构体、氘代物、溶剂化物、共晶或药理学上可接受的盐，

- R^A 选自 $-S(O)_2-(CH_2)_{1-3}-R^a$ 、 $-C(O)-O-(CH_2)_p-R^a$ 、 $-(CH_2)_{1-2}-C(O)-R^a$ 、 $-C(O)-(CH_2)_{1-2}-R^a$ 、
 5 $-C(O)-O-$ 卤代 C_{1-4} 烷基、 $-C(O)-(6-9$ 元双环杂环烷基)、 $-NH-C(O)-(CH_2)_p-R^a$ 、
 $-N(CH_3)-C(O)-(CH_2)_p-R^a$ 、 $-NH-SO_2-(CH_2)_{1-2}-R^a$ 、 $-NH-C(O)-O-R^a$ 、 $-NH-R^a$ 、 $-C(O)-(CH_2)_p-(4-6$ 元
 单环杂环烷基)、 $-C(O)-(CH_2)_p-(4-6$ 元单环环烷基)、 $-NH-C(O)-NH-R^a$ 、 $-C(O)-$ 氘代 C_{1-4} 烷基、
 $-C(O)-NH-(4-6$ 元单环环烷基)、 $-C(O)-NH-(4-6$ 元单环杂环烷基)、 $-C(O)-NH-S(O)_2-C_{1-4}$ 烷基、
 10 $-NH-C(O)$ 氘代 C_{1-2} 烷基、 $-NH-C(O)-NH-C_{1-2}$ 烷基或 $-NH-C(O)-C_{1-2}$ 烷基，所述的烷基、环烷基、
 杂环烷基任选进一步被 1-3 个选自卤素、OH、 NH_2 、CN、 $-S(O)_2-CH_3$ 、 $-O-$ 卤代 C_{1-4} 烷基、
 $-NH-S(O)_2-CH_3$ 的基团取代；

R^a 选自氘代 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 炔基、3-5 元环烷基、3-6 元杂环烷基、5-6 元杂芳基，所述的炔基、环烷基、杂环烷基、杂芳基任选进一步被 1-4 个选自卤素、OH、 $=O$ 、 C_{1-4} 烷基、氘代 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{2-4} 炔基、 $-O-$ 卤代 C_{1-4} 烷基、 $-S(O)_2-CH_3$ 或 $=CH_2$ 的基团取代；

- 15 R^C 选自 F、Cl、卤代 C_{1-2} 烷基、 C_{2-4} 炔基、3-4 元环烷基、 $-O-C_{3-4}$ 环烷基；

L_1 选自 $-(C_{1-2}$ 亚烷基)-O-、 C_{1-2} 亚烷基、 C_{2-4} 亚烯基、 $-C(O)-NH-$ ；

n 选自 1 或者 2；

p 选自 0、1 或者 2；

其余基团如前述前文任一技术方案所述。

- 20 作为本发明的更具体的第十技术方案，一种式(I)、(I-a)、(I-c)所示的化合物，其立体异构体、互变异构体、氘代物、溶剂化物、共晶或药理学上可接受的盐，

R^A 选自 $-C(O)-O-(CH_2)_p-R^a$ 、 $-C(O)-(CH_2)_{1-2}-R^a$ 、 $-NH-C(O)-(CH_2)_p-R^a$ 、
 $-N(CH_3)-C(O)-(CH_2)_p-R^a$ 、 $-NH-C(O)-O-R^a$ ；

- 25 R^a 选自 3-5 元环烷基、3-6 元杂环烷基、5-6 元杂芳基，所述的环烷基、杂环烷基、杂芳基任选进一步被 1-4 个选自卤素、 C_{1-4} 烷基、氘代 C_{1-4} 烷基、或 $-S(O)_2-CH_3$ 的基团取代；

R^C 选自 F、Cl、 CHF_2 、 CF_3 、乙炔基、环丙基、环丁基、 $-O-$ 环丙基、 $-O-$ 环丁基；

其余基团如前述前文任一技术方案所述。

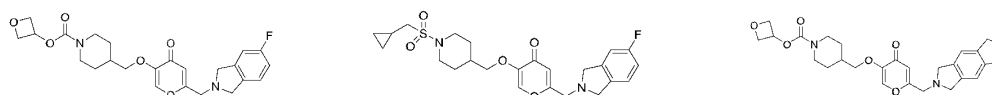
作为本发明的更具体的第十一技术方案，一种式(I)、(I-a)所示的化合物，其立体异构体、互变异构体、氘代物、溶剂化物、共晶或药理学上可接受的盐，其中

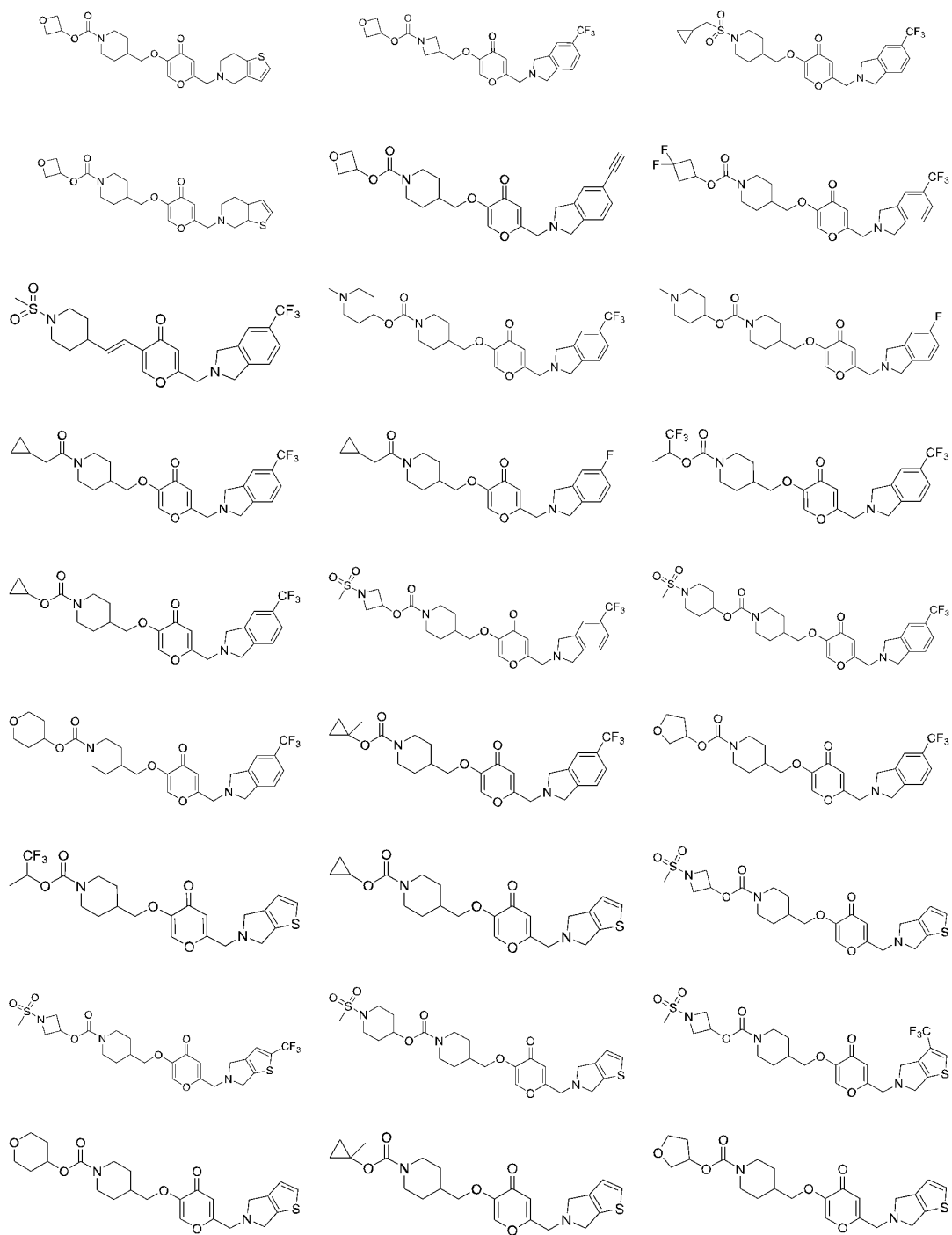
- 30 L_1 选自 $-CH=CH-$ ；

其余基团如前述前文任一技术方案所述。

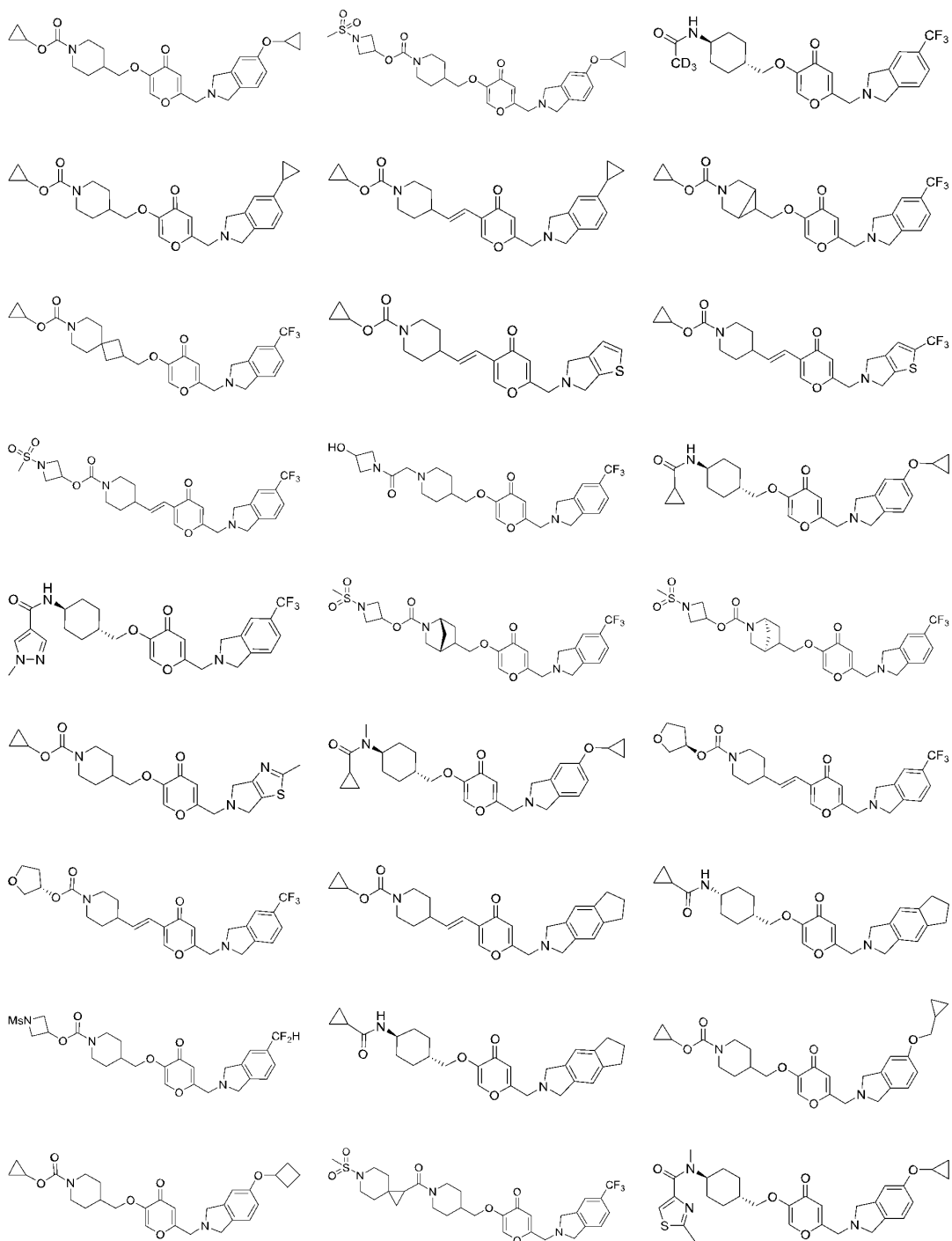
作为本发明具体的一个技术方案，本发明所述的化合物，其立体异构体、互变异构体、氘代物、溶剂化物、共晶或药理学上可接受的盐，所述化合物选自以下结构之一：

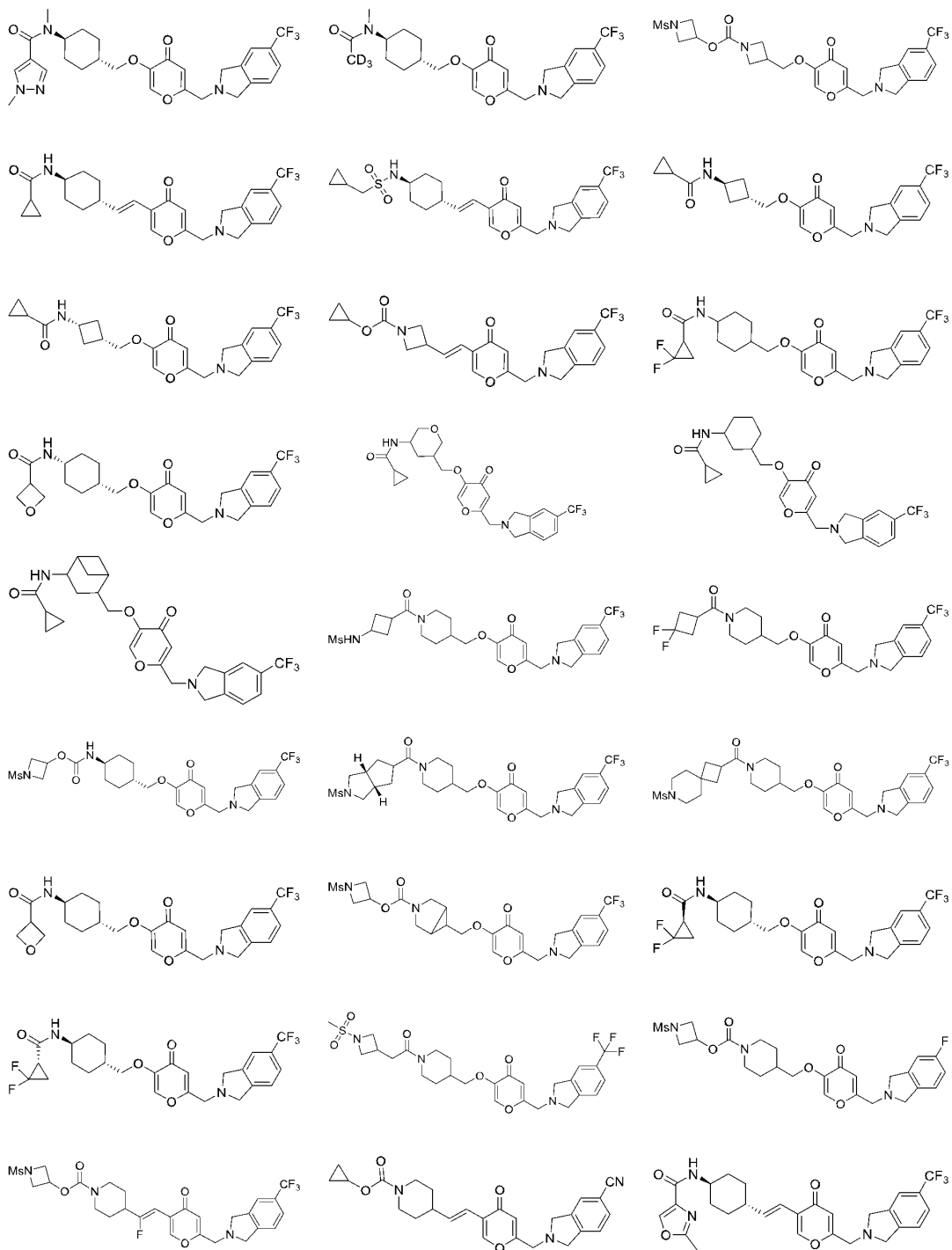
表 1

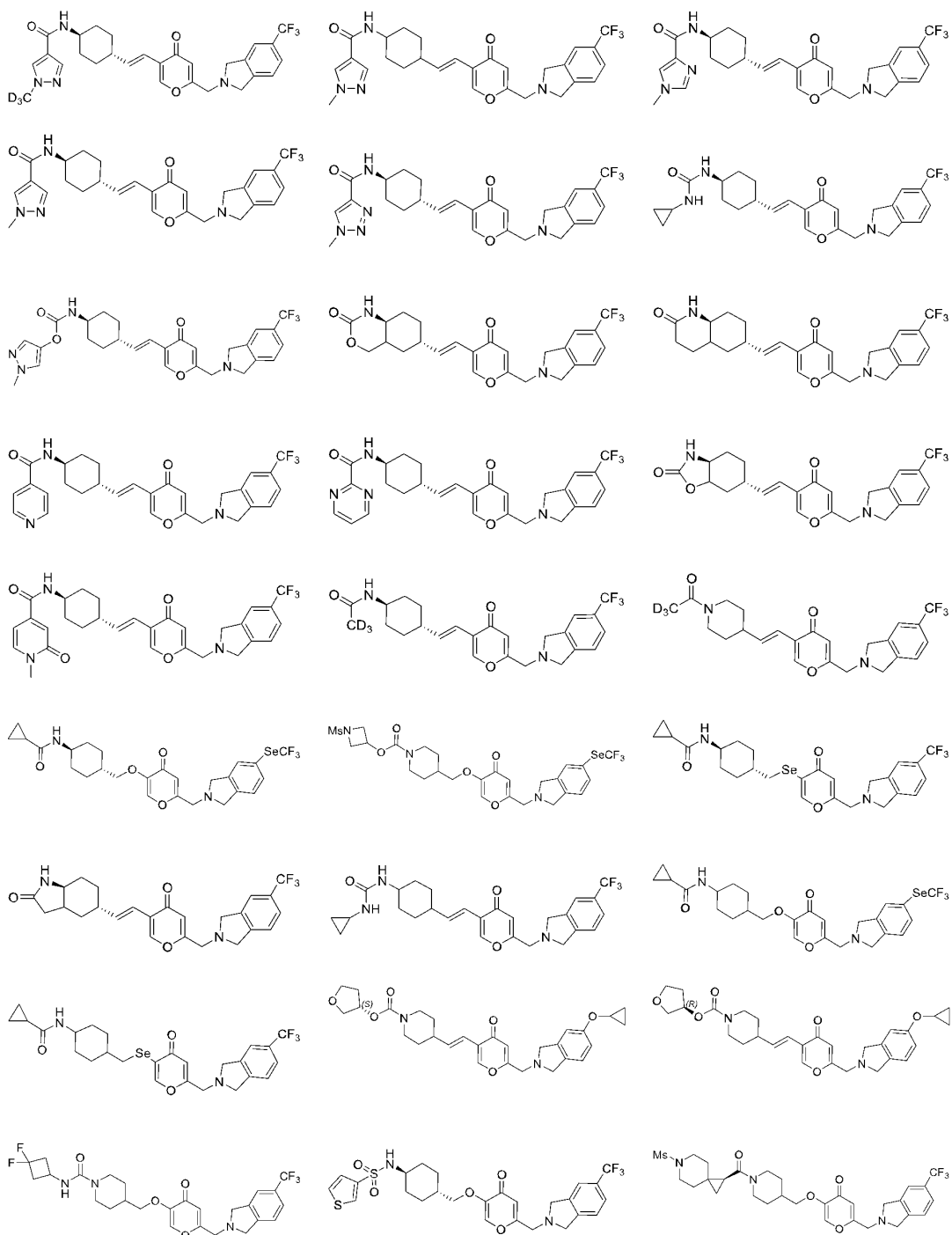




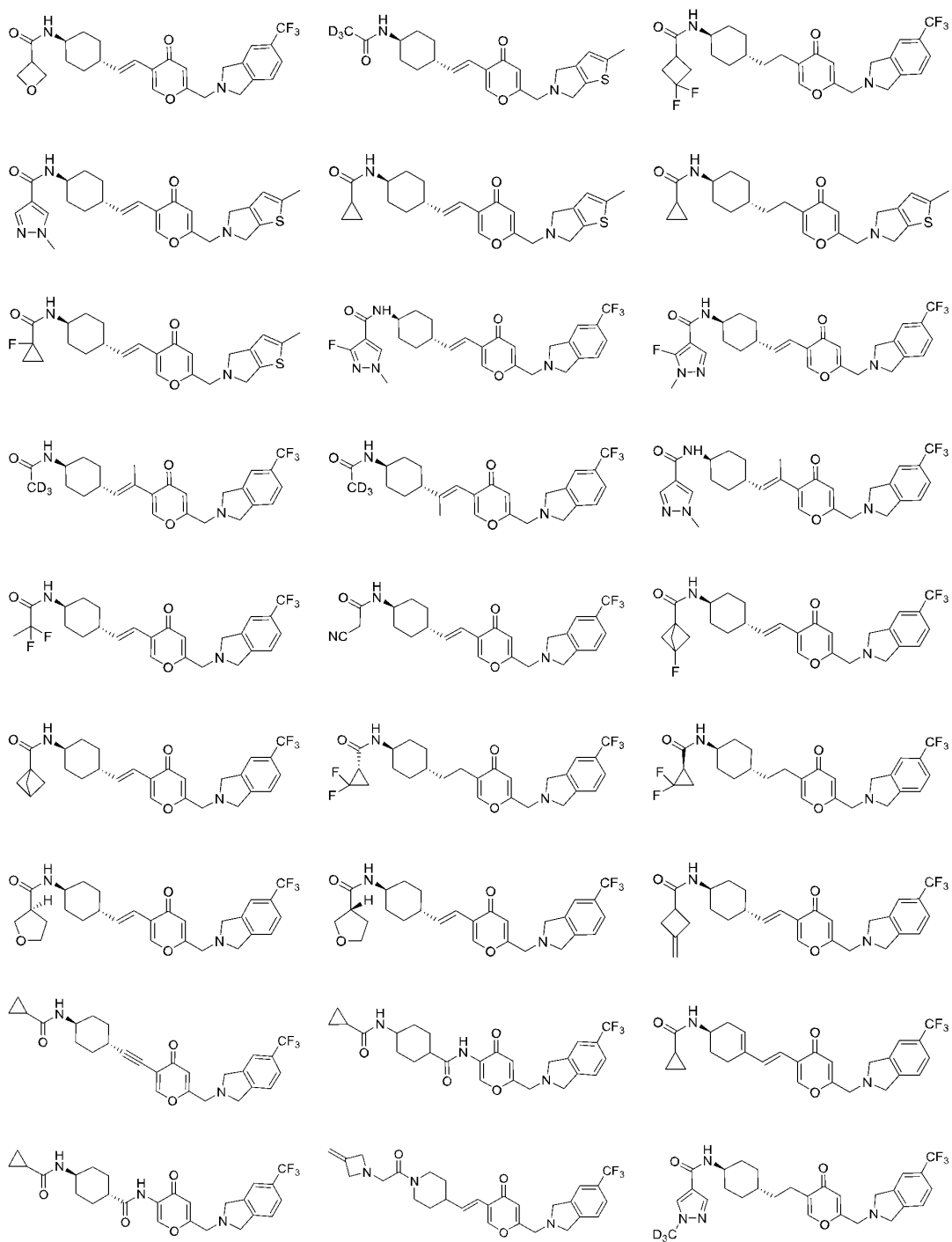


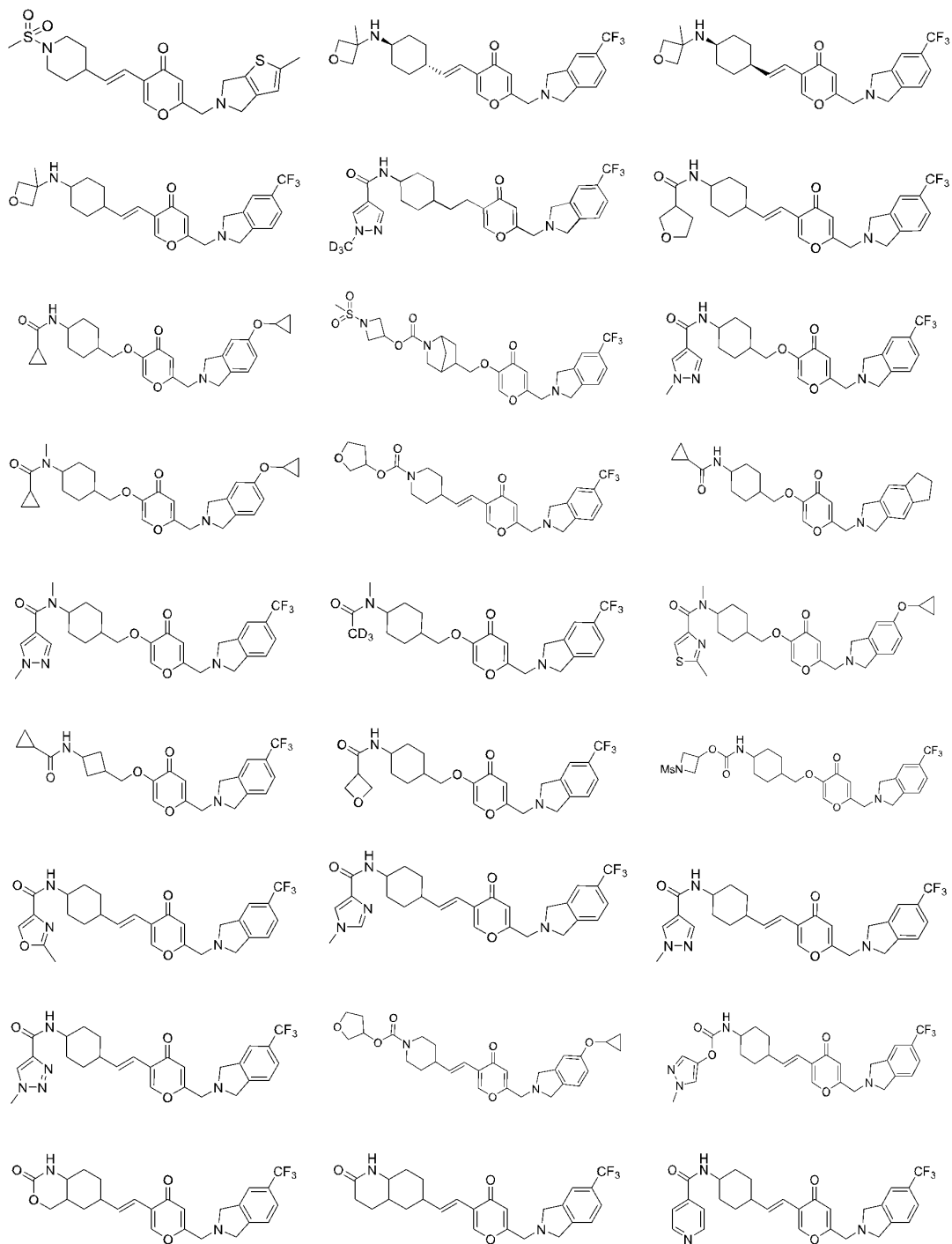


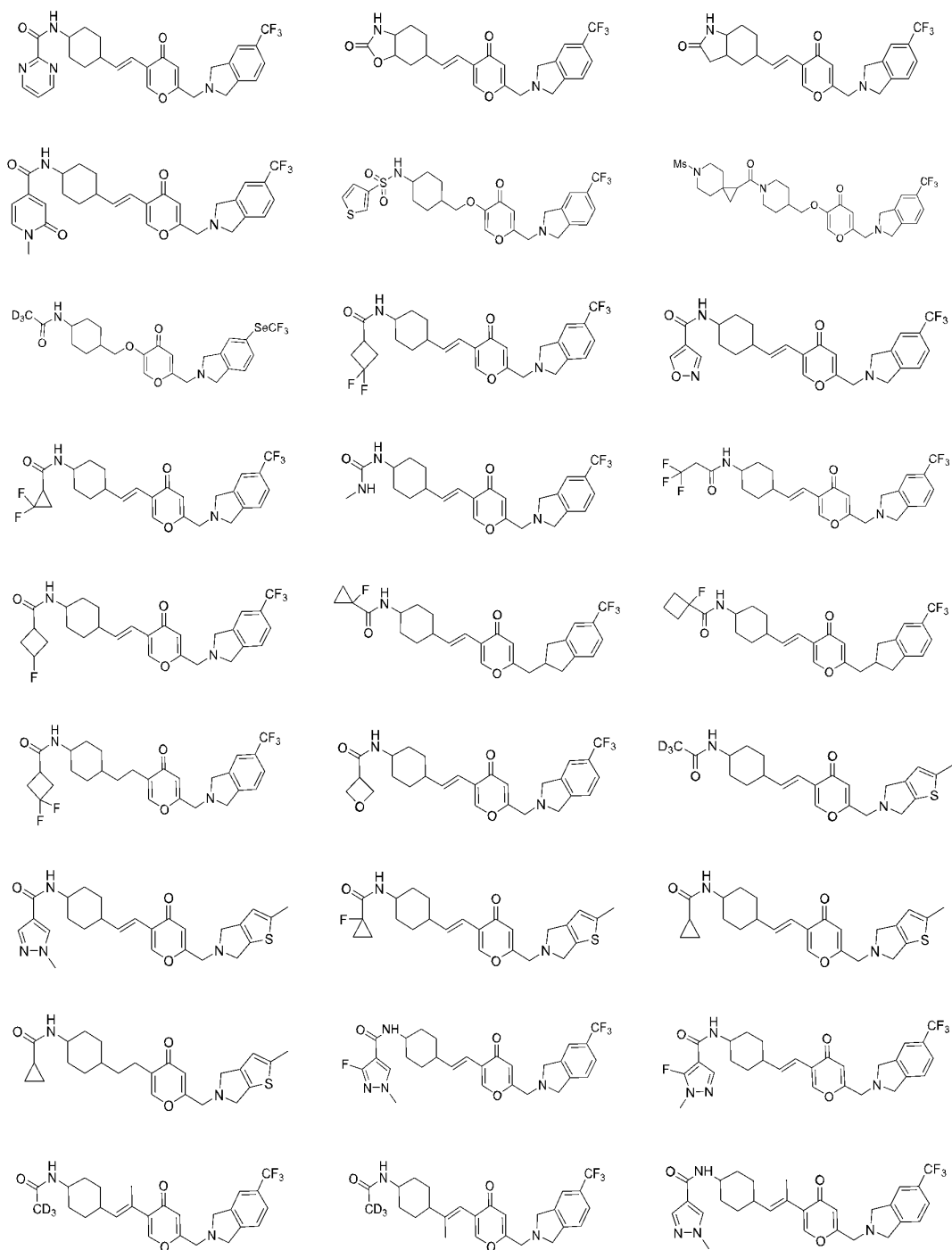


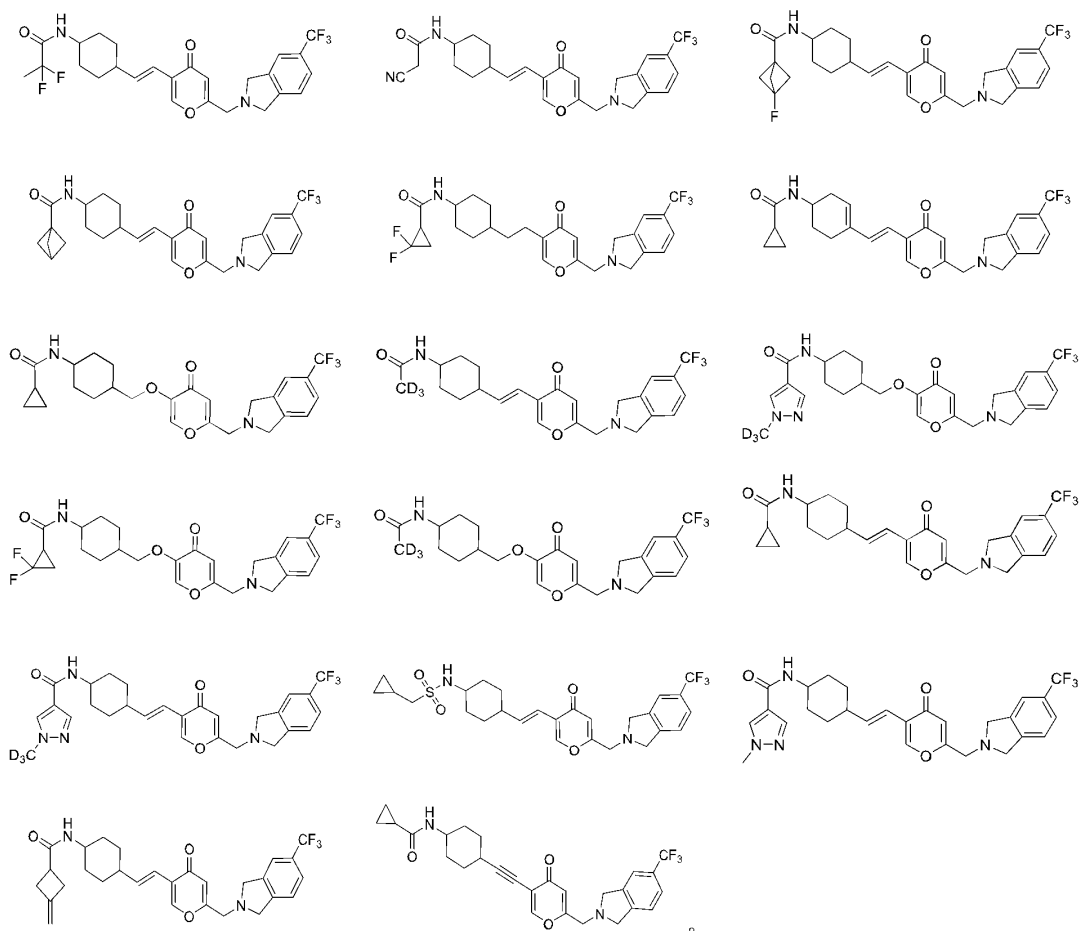












本发明还提供一种药物组合物或药物制剂，其含有前述任意一项方案所述的化合物，其立体异构体、互变异构体、氘代物、溶剂化物、共晶或药学上可接受的盐，以及药学上可接受的载体和/或赋形剂。

5 进一步地, 本发明的组合物或药物制剂, 其含有 1-1500 mg 的前述任意一项方案所述的化合物, 其立体异构体、互变异构体、氘代物、溶剂化物、共晶或药学上可接受的盐和载体和/或赋形剂。

本发明还提供了前述任意一项方案所述的化合物，其立体异构体、互变异构体、氘代物、溶剂化物、共晶或药学上可接受的盐，或者述任意一项方案所述的组合物在制备治疗/预防CYP11A1介导的疾病的药物中的用途，进一步地，所述CYP11A1介导的疾病为治疗类固醇激素依赖性癌症，进一步优选的癌症为前列腺癌。

本发明还提供了一种用于治疗哺乳动物的疾病的方法，所述方法包括给予受试者治疗有效量的前述任意一项方案所述的化合物或者其立体异构体、互变异构体、氘代物、溶剂化物、药学上可接受的盐，治疗有效量优选 1-1500mg，所述的疾病优选前列腺癌。一些实施方案中，本发明中所述哺乳动物包括人。

本申请中所述“有效量”或“治疗有效量”是指给予足够量的本申请公开的化合物，其将在某种程度上缓解所治疗的疾病或病症的一种或多种症状。在一些实施方案中，结果是减少和/或缓解疾病的体征、症状或原因，或生物系统的任何其它希望改变。例如，针对治疗用途的“有效量”是提供临床上显著的疾病症状降低所需的包含本申请公开的化合物的组合物的量。治疗有效量

5 的实例包括但不限于 1-1500mg、1-1400mg、1-1300mg、1-1200mg、1-1000mg、1-900mg、1-800mg、1-700mg、1-600mg、1-500mg、1-400mg、1-300mg、1-250mg、1-200mg、1-150mg、1-125mg、1-100mg、1-80mg、1-60mg、1-50mg、1-40mg、1-25mg、1-20mg、5-1500mg、5-1000mg、5-900mg、5-800mg、5-700mg、5-600mg、5-500mg、5-400mg、5-300mg、5-250mg、5-200mg、5-150mg、5-125mg、5-100mg、5-90mg、5-70mg、5-80mg、5-60mg、10 5-50mg、5-40mg、5-30mg、5-25mg、5-20mg、10-1500mg、10-1000mg、10-900mg、10-800mg、10-700mg、10-600mg、10-500mg、10-450mg、10-400mg、10-300mg、10-250mg、10-200mg、10-150mg、10-125mg、10-100mg、10-90mg、10-80mg、10-70mg、10-60mg、10-50mg、10-40mg、10-30mg、10-20mg；20-1500mg、20-1000mg、20-900mg、20-800mg、20-700mg、20-600mg、20-500mg、20-400mg、20-350mg、20-300mg、20-250mg、20-200mg、15 20-150mg、20-125mg、20-100mg、20-90mg、20-80mg、20-70mg、20-60mg、20-50mg、20-40mg、20-30mg；50-1500mg、50-1000mg、50-900mg、50-800mg、50-700mg、50-600mg、50-500mg、50-400mg、50-300mg、50-250mg、50-200mg、50-150mg、50-125mg、50-100mg；100-1500mg、100-1000mg、100-900mg、100-800mg、100-700mg、100-600mg、100-500mg、100-400mg、100-300mg、100-250mg、100-200mg。

20 本发明涉及一种药物组合物或药物制剂，所述的药物组合物或药物制剂包含治疗有效量的本发明所述的化合物、或者其立体异构体、互变异构体、氘代物、溶剂化物、共晶或药学上可接受的盐，以及药学上可接受的载体和/或赋形剂。该药物组合物可以为单位制剂形式(单位制剂中主药的量也被称为“制剂规格”)。在一些实施方案中，该药物组合物包括但不限于 1-1500mg、5-1500mg、5-1000mg、10-800mg、20-600mg、25-500mg、40-200mg、50-100mg、1mg、25 1.25mg、2.5mg、5mg、10mg、12.5mg、15mg、20mg、25mg、30mg、35mg、40mg、45mg、50mg、55mg、60mg、65mg、70mg、75mg、80mg、85mg、90mg、95mg、100mg、110mg、120mg、125mg、130mg、140mg、150mg、160mg、170mg、180mg、190mg、200mg、210mg、220mg、230mg、240mg、250mg、275mg、300mg、325mg、350mg、375mg、400mg、425mg、450mg、475mg、500mg、525mg、550mg、575mg、600mg、625mg、650mg、675mg、700mg、30 725mg、750mg、775mg、800mg、850mg、900mg、950mg、1000mg、1100mg、1200mg、1300mg、1400mg、1500mg 的本发明化合物或者其立体异构体、互变异构体、氘代物、溶剂化物、共晶或药学上可接受的盐。

一种用于治疗哺乳动物的疾病的方法，所述方法包括给予受试者治疗有效量的本发明化合物，或者其立体异构体、互变异构体、氘代物、溶剂化物、共晶或药学上可接受的盐，以及药 35 学上可接受的载体和/或赋形剂，治疗有效量优选 1-1500mg，所述的疾病优选前列腺癌。

一种用于治疗哺乳动物的疾病的方法，所述方法包括，将本发明化合物，或者其立体异构体、互变异构体、氘代物、溶剂化物、共晶或药学上可接受的盐，以及药学上可接受的载体和/或赋形剂，以 1-1500mg/天的日剂量给予受试者，所述日剂量可以为单剂量或分剂量，在一些实

施方案中，日剂量包括但不限于 10-1500mg/天、20-1500mg/天、25-1500mg/天、50-1500mg/天、75-1500mg/天、100-1500mg/天、200-1500mg/天、10-1000mg/天、20-1000mg/天、25-1000mg/天、50-1000mg/天、75-1000mg/天、100-1000mg/天、200-1000mg/天、25-800mg/天、50-800mg/天、100-800mg/天、200-800mg/天、25-400mg/天、50-400mg/天、100-400mg/天、200-400mg/天，在 5 一些实施方案中，日剂量包括但不限于 1mg/天、5mg/天、10mg/天、20mg/天、25mg/天、50mg/天、75mg/天、100mg/天、125mg/天、150mg/天、200mg/天、400mg/天、600mg/天、800mg/天、1000mg/天、1200mg/天、1400mg/天、1500mg/天。

本发明涉及一种试剂盒，该试剂盒可以包括单剂量或多剂量形式的组合物，该试剂盒包含本发明化合物或者其立体异构体、氘代物或药学上可接受的盐，本发明化合物或者其立体异构体、氘代物或药学上可接受的盐的量与其在上述药物组合物中的量相同。 10

本发明中本发明化合物或者其立体异构体或药学上可接受的盐的量在每种情况下以游离碱的形式换算。

“制剂规格”是指每一支、片或其他每一个单位制剂中含有主药的重量。

合成路线

15 WO2018115591A1 等专利文献中介绍了 CYP11A1 抑制剂的制备方法，本领域技术人员可以结合该文献以及已知的有机合成技术制备本发明的化合物，其起始原料为市售化学品和（或）化学文献中所述的化合物。“市售化学品”是从正规商业来源获得的，供应商包括：泰坦科技、安耐吉化学、上海德默、成都科龙化工、韶远化学科技、南京药石、药明康德和百灵威科技等公司。

20 通过美国化学会化学文摘社制备的已知化学物质的索引，可以选择性地识别特定和类似的反应物，这些索引可在大多数公共图书馆和大学图书馆以及在线获得。已知但在目录中不可商购的化学品可选地由定制化学合成工厂制备，其中许多标准化学供应工厂（例如，上面列出的那些）提供定制合成服务。

术语

25 在本发明未特殊说明的情况下，本发明的术语具有以下含义：

“卤素”在本文中是指 F、Cl、Br、I、或者它们的同位素。

“卤代”或“卤素取代”是指氢原子被一个以上选自 F、Cl、Br、I、或者它们的同位素取代，卤素取代基数量的上限等于被取代基团可被取代的氢数之和，在未作特殊限定下，卤素取代基数量为 1 至该上限之间的任意整数，当卤素取代基数量大于 1 时，可以是相同或不同的卤素进行取代。 30

“氘代”或“氘代物”是指烷基、环烷基、亚烷基、芳基、杂芳基、巯基、杂环烷基、烯基、炔基等基团上的氢原子被至少一个同位素氘取代的情形，氘代的数量上限等于被取代基团可被取代的氢数之和，在未作特殊限定下，氘代数量为 1 至该上限之间的任意整数，优选 1-20 个氘原子取代，更优选为 1-10 个氘原子取代，更优选为 1-6 个氘原子取代，进一步优选为 1-3 个氘原子取代。 35

“烷基”是指一价的直链或支链饱和脂肪族烃基，无特殊说明时，为 1 至 20 个碳原子的烷基，优选为 1 至 8 个碳原子的烷基，更优选为 1 至 6 个碳原子的烷基，进一步优选为 1 至 4 个碳原子的烷基，进一步优选 1-2 个碳原子的烷基。非限制性实施例包括甲基、乙基、正丙基、异丙

基、正丁基、仲丁基、新丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、新戊基、正己基及其各种支链异构体。

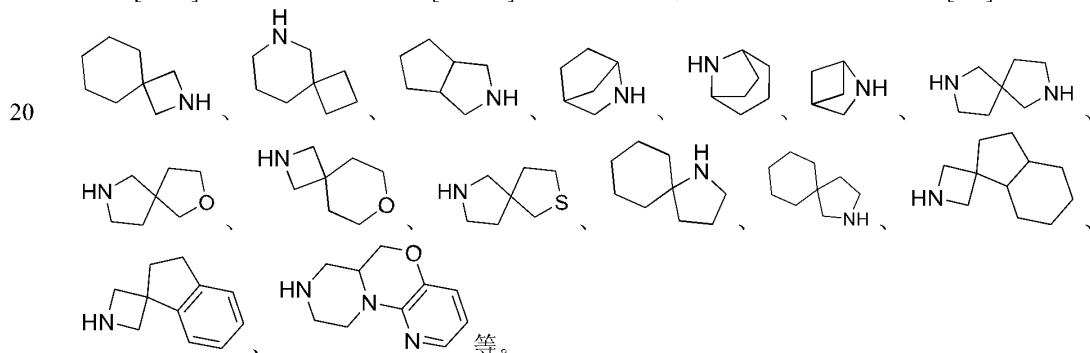
“亚烷基”是指二价的直链和支链饱和烷基，亚烷基实施例包括但不限于亚甲基、亚乙基、亚丙基和亚丁基等。

- 5 “环烷基”是指一价非芳族、部分不饱和或完全饱和的、取代或未取代的碳环烃基，无特殊说明时，通常有 3 至 12 个碳原子，优选有 3-10 个碳原子，更优选有 3-6 个碳原子，进一步优选

有 3-4 个碳原子，非限制性实施例包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、或环庚基等。

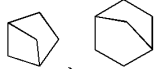
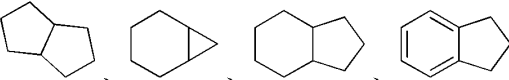
“亚环烷基”是指“环烷基”的二价基团，非限制性实施例包括亚环丙基、亚环丁基等。

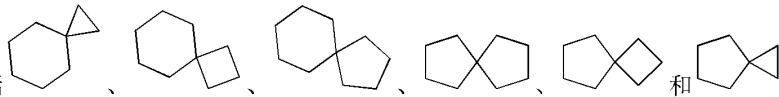
- “杂环”或“杂环基”是指取代或未取代、饱和或不饱和的芳香环或者非芳香环，未特殊限定
10 时，包含 1 至 4 个选自 N、O 或 S 的杂原子，包括单环杂环、双环桥杂环、双环并杂环和双环螺杂环等，未特殊限时，为 3 至 14 元杂环，更优选为 4-12 元杂环，更优选为 4-10 元杂环，进一步优选为 4-7 元杂环。其定义包括杂环烷基和杂芳基。杂环基环中的 N、S 可被氧化成各种氧化态。杂环基可以连接在杂原子或者碳原子上，非限制性实施例包括环氧乙基、氮杂环丙基、氧杂环丁基、氮杂环丁基、1,3-二氧戊环基、1,4-二氧戊环基、1,3-二氧六环基、氮杂环庚基、吡啶基、呋喃基、噻吩基、吡喃基、N-烷基吡咯基、咪唑基、吡嗪基、吡啶基、哒嗪基、咪唑基、嘧啶基、吗啉基、硫代吗啉基、1,3-二噻基、二氢呋喃基、二氢吡喃基、二噻戊环基、四氢呋喃基、四氢吡咯基、四氢咪唑基、噻唑基、二氢噻唑基、四氢噻唑基、四氢噻唑基、四氢吡喃基、苯并咪唑基、苯并吡啶基、吡咯并吡啶基、苯并二氢呋喃基、氮杂二环[3.2.1]辛烷基、氮杂
15 二环[5.2.0]壬烷基、氧杂三环[5.3.1.1]十二烷基、氮杂金刚烷基和氧杂螺[3.3]庚烷基、



“亚杂环基”是“杂环基”对应的二价基团，非限制性实施例包括亚咪唑基、亚嘧啶基、亚氮杂环丙基等。

- 25 “碳环”或“碳环基”是指取代或未取代、饱和或不饱和的、芳香或非芳香的碳环基团，包括单环碳环、双环桥环、双环并环和双环螺环等，未特殊说明时，有 3 至 12 个碳原子，优选有 3-10 个碳原子，进一步优选有 3-6 个碳原子。其定义包括环烷基和芳基。非限制性实施例中，单

环碳环包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基或苯基、等，双环桥环包括、等，双环并环包括和等，

双环螺环包括  等。

“芳基”是指具有芳香性的碳环。非限制性实施例包括苯基、萘基等。

“炔基”是指直链或支链的、含有一个以上碳碳三键的一价不饱和烃基，除非特殊说明，炔基含有 2-6 个碳原子，优选含有 2-4 个碳原子，非限制性地实施例为乙炔基、丙炔基、炔丙基等。

“烯基”是指直链或支链的、含有一个以上碳碳双键的一价不饱和烃基，除非特殊说明，烯基含有 2-6 个碳原子，优选含有 2-4 个碳原子，非限制性地实施例为乙烯基、丙烯基、烯丙基、2-丁烯基、1-丁烯基等。

“烷氧基”或“烷基氧基”是指-O-烷基，未特殊限定时，为-O-C₁₋₈ 烷基，优选为-O-C₁₋₆ 烷基，更优选为-O-C₁₋₄ 烷基，进一步优选为-O-C₁₋₂ 烷基。非限制性实施例包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、正戊氧基、正己氧基、环丙氧基和环丁氧基等。

“卤代烷氧基”是指-O-卤代烷基，未特殊限定时，为-O-卤代 C₁₋₈ 烷基，优选为-O-卤代 C₁₋₆ 烷基，更优选为-O-卤代 C₁₋₄ 烷基，进一步优选为-O-卤代 C₁₋₂ 烷基。非限制性实施例包括一氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、二氟乙基氧基等。

“C₁₋₄ 烷基酰基”是指 C₁₋₄ 烷基-C(O)-。非限制性实施例包括甲酰基、乙酰基、丙酰基。

“C₁₋₄ 烷基磺酰基”是指 C₁₋₄ 烷基-S(O)₂-。非限制性实施例包括甲磺酰基、乙磺酰基、丙磺酰基。

“杂芳环”或“杂芳基”是指具有芳香性的杂环。非限制性实施例包括吡啶基、嘧啶基、噻唑基、吡唑基、呋喃基、吡喃酮、吡啶酮等。

“杂环烷基”是指非芳族、部分不饱和或完全饱和的杂环，其一般具有 4 至 12 个环成员，优选有 4 至 10 个环成员，更优选有 4 至 7 个环成员，进一步优选为 5 个或 6 个环成员。除碳原子以外杂环烷基还包含 1-3 个选自 N、S、O 的杂原子作为环成员。非限制性实施例包括氮杂环丁基、吗啉基、哌嗪基、哌啶基、四氢吡喃基、氧杂环丁基等。

“烷基 NH₂”或“烷 NH₂”是指被单个或两个烷基取代的 NH₂，也写作-N-(烷基)₂ 或-NH-烷基，后者也写作单烷基 NH₂。非限制实施例包括二甲 NH₂、单甲基 NH₂、二乙 NH₂、单乙 NH₂ 等。

“><”表示乙烯基(-CH=CH-)，包括顺式、反式或顺式和反式的混合形式。

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

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

“药物组合物”表示一种或多种本文所述化合物或其立体异构体、溶剂化物、药学上可接受的盐或共晶，与其他组成成分的混合物，其中其他组分包含生理学/药学上可接受的载体和赋形剂。

“载体”指的是：不会对生物体产生明显刺激且不会消除所给予化合物的生物活性和特性，并能改变药物进入人体的方式和在体内的分布、控制药物的释放速度并将药物输送到靶向器官的体系，非限制性的实例包括微囊与微球、纳米粒、脂质体等。

“赋形剂”指的是：其本身并非治疗剂，用作稀释剂、辅料、粘合剂和/或媒介物，用于添加至药物组合物中以改善其处置或储存性质或允许或促进化合物或药物组合物形成用于给药的单位剂型。如本领域技术人员所已知的，药用赋形剂可提供各种功能且可描述为润湿剂、缓冲剂、助悬剂、润滑剂、乳化剂、崩解剂、吸收剂、防腐剂、表面活性剂、着色剂、矫味剂及甜味剂。药用赋形剂的实例包括但不限于：(1) 糖，例如乳糖、葡萄糖及蔗糖；(2) 淀粉，例如玉米淀粉及马铃薯淀粉；(3) 纤维素及其衍生物，例如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素、乙酸纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、微晶纤维素及交联羧甲基纤维素(例如交联羧甲基纤维素钠)；(4) 黄蓍胶粉；(5) 麦芽；(6) 明胶；(7) 滑石；(8) 赋形剂，例如可可脂及栓剂蜡；(9) 油，例如花生油、棉籽油、红花油、芝麻油、橄榄油、玉米油及大豆油；(10) 二醇，例如丙二醇；(11) 多元醇，例如甘油、山梨醇、甘露醇及聚乙二醇；(12) 酯，例如油酸乙酯及月桂酸乙酯；(13) 琼脂；(14) 缓冲剂，例如 氢氧化镁及氢氧化铝；(15) 海藻酸；(16) 无热原水；(17) 等渗盐水；(18) 林格溶液 (Ringer's solution)；(19) 乙醇；(20) pH 缓冲溶液；(21) 聚酯、聚碳酸酯和/或聚酐；及(22) 其他用于药物制剂中的无毒相容物质。

“异构体”包括“立体异构体”和“互变异构体”。“立体异构体”是指分子中原子或原子团互连接次序相同，但在空间上排列方式不同所产生的异构体。立体异构体包括顺反异构体、旋光异构体、构象异构体。“互变异构体”指可以通过被称为互变异构化的可逆化学反应相互转变，通常由氢原子和 π 键(双键或叁键)的伴行迁移引起的一种官能团向另一种官能团的转变。例如下述成对化合物：醛/酮 - 烯醇、亚胺 - 烯胺。

“溶剂化物”指本发明化合物或其盐与分子间非共价力结合的化学计量或非化学计量的溶剂形成的物质。当溶剂为水时，则为水合物。

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

具体实施方式

以下将通过实施例对本发明的内容进行详细描述。实施例中未注明具体条件的，按照常规条件的实验方法进行。所举实施例是为了更好地对本发明的内容进行说明，但并不能理解为本发明的内容仅限于所举实例。本领域常规技术人员根据上述发明内容对实施方案进行非本质的改进和调整，仍属于本发明的保护范围。

Dess-Martin 试剂：1,1,1-三乙酰氧-1,1-二氢-1,2-苯碘酰-3-(1H)-酮
DIPEA：N,N-二异丙基乙胺
NMP：N-甲基吡咯烷酮
TBDMSCl：叔丁基二甲基氯硅烷

DMAP: 4-二甲氨基吡啶

HATU: 2-(7-氮杂苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯

T₃P: 丙基磷酸三环酸酐

中间体 1:



中间体1

5

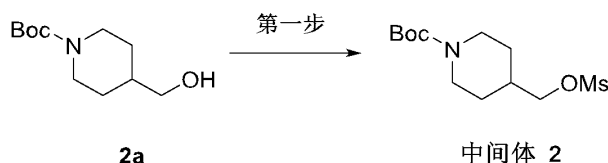
将曲酸 (20.0 g, 140.7 mmol) 溶于 40 ml 氯化亚砷中, 于室温反应 2 h。反应结束后, 将反应液过滤, 滤饼用 100 mL 石油醚打浆, 过滤, 滤饼干燥得中间体 1 (29.8 g, 产率: 90 %)。

LCMS (ESI): $m/z = 161.2$ [M+H]

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.12 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 4.66 (s, 2H).

10

中间体 2:



2a

中间体 2

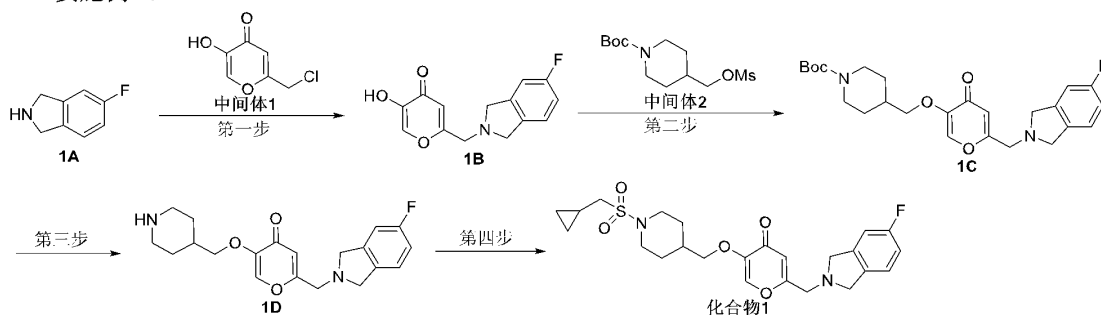
第一步:

将化合物 2a (2 g, 9.30 mmol) 及三乙胺 (2.82 g, 27.9 mmol) 溶于二氯甲烷 (8 mL) 中, 冰浴下缓慢滴加甲基磺酰氯 (1.28, 11.16 mmol), 滴加完毕后自然升至室温。3 h 后 TLC 检测反应完毕, 向反应液中加入 50 mL 水, 以二氯甲烷 (20 mL×3) 萃取, 合并有机层, 用饱和食盐水 (40 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩后得到目标化合物中间体 2 (2.74 g)。

15

LC-MS (ESI): $m/z = 294.1$ [M+H]⁺.

实施例 1:



20

第一步:

将 1A (1 g, 7.29 mmol)、中间体 1 (1.29 g, 8.02 mmol) 及 DIPEA (2.83 g, 21.87 mmol) 溶于乙腈 (15 mL) 中, 于室温反应过夜。待反应完全后, 将反应液进行浓缩, 向残留物中加入 25 mL 水, 用乙酸乙酯 (15 mL×3) 萃取, 合并有机层, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩后残留物用硅胶柱层

析分离提纯 (二氯甲烷: 甲醇 (v/v)=40:1) 得到 **1B** (1.08 g, 产率: 58%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 262.2 [M+H]^+$.

第二步:

将 **1B** (1.08 g, 4.13 mmol)、**中间体 2** (1.33 g, 4.54 mmol) 及碳酸钾 (1.71 g, 12.39 mmol) 溶于
5 DMF (25 mL) 中, 氮气氛围下, 于 70°C 反应 3 h。待反应完全后, 冷却至室温, 向反应液中加入
40 mL 水, 用乙酸乙酯 (20 mL×3) 萃取, 合并有机层, 用饱和食盐水 (30 mL) 洗涤, 无水硫酸
钠干燥, 过滤, 浓缩后残留物用硅胶柱层析分离提纯 (二氯甲烷: 甲醇 (v/v)=20:1) 得到 **1C** (1.47
g, 产率: 78%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 459.6 [M+H]^+$.

10 第三步:

将 **1C** (1.47 g, 3.21 mmol) 溶于 4M 氯化氢的 1,4-二氧六环溶液 (10 mL) 中, 室温反应 3 h。待反
应完全后, 将反应液进行浓缩, 残留物用硅胶柱层析分离提纯 (二氯甲烷: 甲醇 (v/v)=10:1) 得
到 **1D** (1.01 g, 产率: 88%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 359.4 [M+H]^+$.

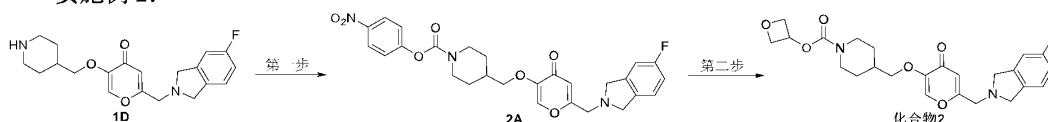
15 第四步:

将 **1D** (200 mg, 0.56 mmol) 溶于二氯甲烷 (10 mL) 中, 加入三乙胺 (227 mg, 2.24 mmol) 后,
氮气氛围, 冰浴下滴加环丙基甲磺酰氯 (130 mg, 0.84 mmol), 室温反应过夜。待反应完全后, 向
反应液中加入 25 mL 水, 用乙酸乙酯 (15 mL×3) 萃取, 合并有机层, 用饱和食盐水 (20 mL) 洗
涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩后残留物用硅胶柱层析分离提纯 (二氯甲烷: 甲醇 (v/v)=20:1)
20 得到化合物 **1** (58 mg, 产率: 22%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.53 (s, 1H), 7.08-7.04 (m, 1H), 6.87-6.81 (m, 2H), 6.41 (s, 1H),
3.96-3.92 (m, 4H), 3.84-3.78 (m, 2H), 3.69 (s, 2H), 3.68-3.66 (m, 2H), 2.80-2.71 (m, 4H), 2.01-1.86 (m,
3H), 1.39-1.27 (m, 2H), 1.10-0.99 (m, 1H), 0.67-0.60 (m, 2H), 0.31-0.26 (m, 2H).

LC-MS (ESI): $m/z = 477.5 [M+H]^+$.

25 **实施例 2:**



第一步:

将 **1D** (200 g, 0.56 mmol) 及三乙胺 (227 mg, 2.24 mmol) 溶于二氯甲烷 (1 mL) 中, 氮气氛围,
30 冰浴下滴加氯甲酸对硝基苯酯 (124 mg, 0.62 mmol), 于室温反应过夜。待反应完全后, 向反应液
中加入 25 mL 水, 用乙酸乙酯 (15 mL×3) 萃取, 合并有机层, 用饱和食盐水 (20 mL) 洗涤, 无
水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩后残留物用硅胶柱层析分离提纯 (二氯甲烷: 甲醇 (v/v)=20:1) 得到
2A (178 mg, 产率: 61%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 524.6 [M+H]^+$.

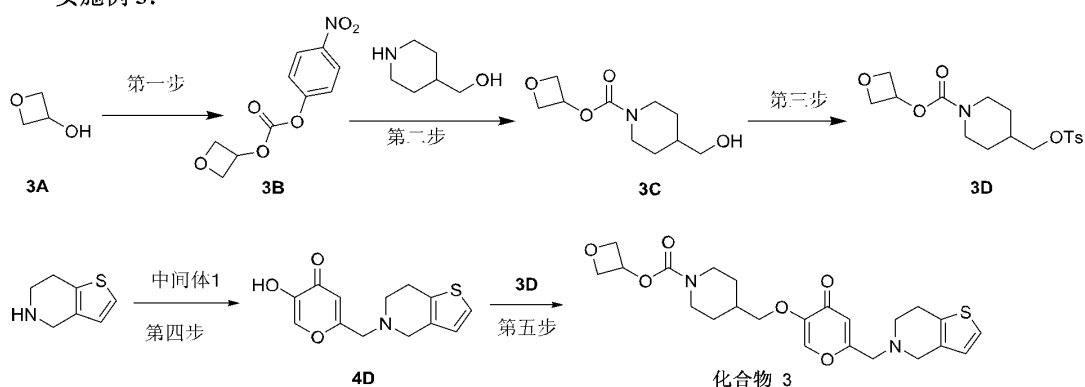
35 第二步:

- 将氧杂环丁烷-3-醇 (101 mg, 1.36 mmol)溶于四氢呋喃 (4 mL)中, 氮气氛围, 冰浴下加入 60% 氢化钠 (27 mg, 0.68 mmol), 搅拌 15 min 后, 滴加 **2A** (178 mg, 0.34 mmol)的 DMF (3 mL)溶液, 室温反应 2 h。待反应完全后, 向反应液中加入 15 mL 水, 用乙酸乙酯 (10 mL×3) 萃取, 合并有机层, 用饱和食盐水 (15 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩后残留物用硅胶柱层析分离提纯 (二氯甲烷: 甲醇 (v/v)=20:1) 得到**化合物 2** (47 mg, 产率: 30%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.53 (s, 1H), 7.09-7.04 (m, 1H), 6.87-6.81 (m, 2H), 6.41 (s, 1H), 5.36-5.28 (m, 1H), 4.83-4.79 (m, 2H), 4.61-4.56 (m, 2H), 4.15-4.09 (m, 2H), 3.96-3.92 (m, 4H), 3.71-3.63 (m, 4H), 2.88-2.66 (m, 2H), 2.04-1.96 (m, 1H), 1.86-1.77 (m, 2H), 1.25-1.14 (m, 2H).

LC-MS (ESI): m/z = 459.1 [M+H]⁺.

10 实施例 3:



第一步:

- 在 1000 mL 的单口瓶中, 将 **3A** (12 g, 161.99 mmol) 溶于干燥的二氯甲烷 (480 mL) 中, 冰浴下加入三乙胺 (40.98 g, 404.98 mmol), 加毕后在冰浴下缓慢加入对硝基苯基氯甲酸酯 (39.18 g, 194.39 mmol), 室温搅拌 2h。反应完全后, 将反应液以饱和碳酸钠水溶液 (300 mL) 洗涤两次, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩后通过柱层析纯化 (PE:EA=5:1) 得到**化合物 3B** (18 g, 产率: 46%)。

第二步:

- 在 500 mL 的单口瓶中, 将**化合物 3B** (18 g, 75.26 mmol) 溶于干燥的二氯甲烷 (360 mL) 中, 冰浴下加入三乙胺 (26.65 g, 263.41 mmol), 加毕后在冰浴下缓慢加入 4-羟甲基哌啶 (13.00 g, 122.89 mmol), 室温搅拌 2h。反应完全后, 将反应液以二氯甲烷 (300 mL) 稀释, 有机相以水 (300 mL) 洗涤两次, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩后得到**化合物 3C** (14.4 g)。

第三步:

- 在 500 mL 的单口瓶中, 将**化合物 3C** (14.4 g, 66.90 mmol) 溶于干燥的二氯甲烷 (250 mL) 中, 冰浴下加入三乙胺 (23.70 g, 234.17 mmol), 加毕后在冰浴下缓慢加入对甲苯磺酰氯 (14.03 g, 73.59 mmol), 室温搅拌 2h。反应完全后, 将反应液以二氯甲烷 (300 mL) 稀释, 有机相以水 (200 mL) 洗涤两次, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩后通过柱层析纯化 (PE:EA=2:1) 得到**化合物 3D** (20 g, 产率: 81%)。

第四步:

4,5,6,7-四氢噻吩并[3,2-c]吡啶 (0.15 g, 1.1 mmol)、中间体 **1** (0.2 g, 1.25 mmol) 溶解于乙腈 (20 mL) 中, 加入 DIPEA (1 mL), 室温下反应 3 h, LCMS 检测原料反应完全, 将体系浓缩后经柱层析分离 (乙酸乙酯:石油醚=0:1~1:1) 得到目标化合物 **4D** (0.3 g, 产率: 91%)。

5 LC-MS (ESI): $m/z = 264.1 [M+H]^+$.

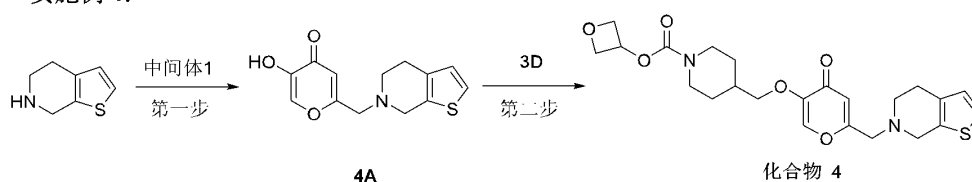
第五步:

将化合物 **4D** (150 mg, 0.57 mmol) 溶于 DMF (10 mL) 中, 加入 **3D** (211 mg, 0.57 mmol) 及碳酸钾 (158 mg, 1.14 mmol), 80℃ 搅拌过夜, TLC 检测反应完毕, 向反应液倒入水 (20 mL), 用乙酸乙酯 (30 mL×2) 萃取, 合并后的有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到的粗品经硅胶柱层析分离提纯 (DCM: MeOH (v/v)= 10:1) 得到化合物 **3** (48 mg, 收率 18.3%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.59 (s, 1H), 7.11 – 7.07 (m, 1H), 6.72 – 6.69 (m, 1H), 6.48 (s, 1H), 5.43 – 5.35 (m, 1H), 4.91 – 4.84 (m, 2H), 4.68 – 4.63 (m, 2H), 4.23 – 4.14 (m, 2H), 3.76 – 3.70 (m, 2H), 3.65 (s, 2H), 3.58 (s, 2H), 2.96 – 2.89 (m, 4H), 2.10 – 2.00 (m, 1H), 1.94 – 1.83 (m, 2H), 1.36 – 1.20 (m, 4H).

15 LC-MS (ESI): $m/z = 461.2 [M+H]^+$.

实施例 4:



第一步:

4,5,6,7-四氢噻吩并[2,3-c]吡啶 (0.15 g, 1.1 mmol)、中间体 **1** (0.2 g, 1.25 mmol) 溶解于乙腈 (20 mL) 中, 加入 DIPEA (1 mL), 室温下反应 3 h, LCMS 检测原料反应完全, 将体系浓缩后经柱层析分离 (乙酸乙酯:石油醚=0:1~1:1) 得到目标化合物 **4A** (0.3 g, 产率: 91%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 264.1 [M+H]^+$.

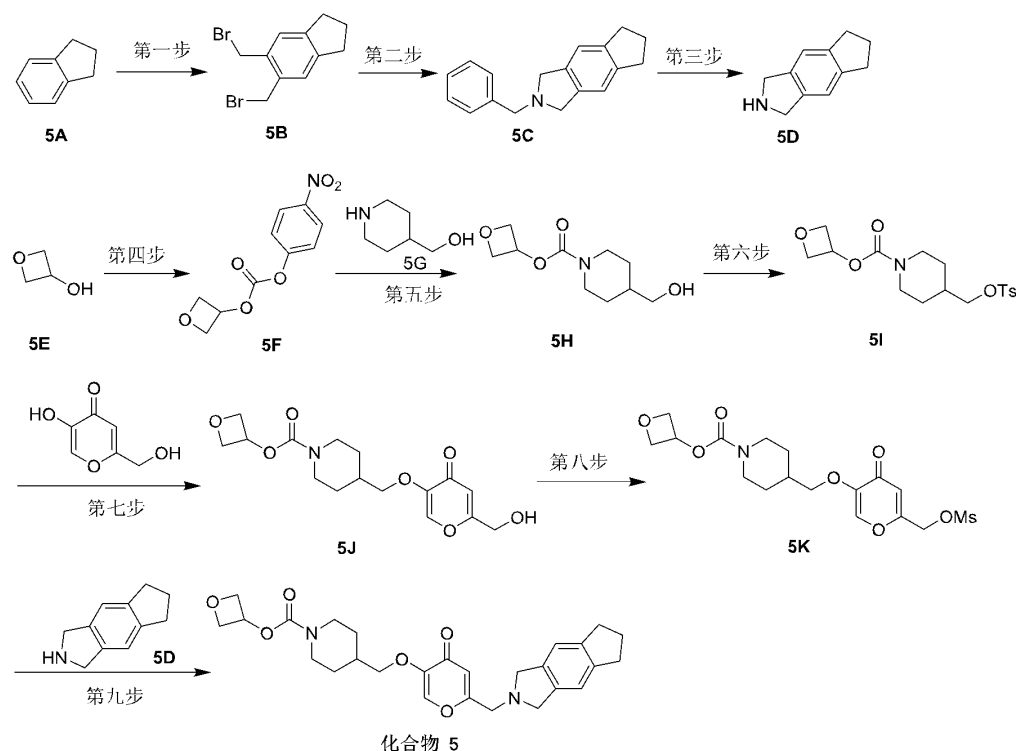
第二步:

将化合物 **4A** (150 mg, 0.57 mmol) 溶于 DMF (10 mL) 中, 加入 **3D** (211 mg, 0.57 mmol) 及碳酸钾 (158 mg, 1.14 mmol), 80℃ 搅拌过夜, TLC 检测反应完毕, 向反应液倒入水 (20 mL), 用乙酸乙酯 (30 mL×2) 萃取, 合并后的有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到的粗品经硅胶柱层析分离提纯 (DCM: MeOH (v/v)= 10:1) 得到化合物 **4** (56 mg, 收率 21.3%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.59 (s, 1H), 7.13 – 7.09 (m, 1H), 6.81 – 6.76 (m, 1H), 6.48 (s, 1H), 5.44 – 5.34 (m, 1H), 4.92 – 4.83 (m, 2H), 4.69 – 4.61 (m, 2H), 4.24 – 4.14 (m, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.77 – 3.70 (m, 2H), 3.59 (s, 2H), 2.91 – 2.87 (m, 2H), 2.79 – 2.75 (m, 2H), 2.10 – 2.00 (m, 1H), 1.96 – 1.80 (m, 2H), 1.35 – 1.20 (m, 4H).

LC-MS (ESI): $m/z = 461.60 [M+H]^+$.

实施例 5:



第一步:

在 500 mL 的单口瓶中, 将 **5A**(20 g, 169.21 mmol) 溶于冰乙酸 (200 mL) 中, 冰浴下加入多聚甲醛 (5.08 g, 169.21 mmol), 加毕后在冰浴下缓慢滴加 40% 的氢溴酸-冰乙酸溶液(100 mL, 169.21 mmol), 室温搅拌 30min 后, 缓慢加热至 80℃ 反应过夜。反应完全后, 将反应液以乙酸乙酯(500 mL)稀释, 有机相以水(300 mL)洗涤三次, 以饱和碳酸氢钠溶液(100 mL)洗涤两次, 以饱和食盐水溶液(100 mL)洗涤一次, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩后通过柱层析纯化 (PE:EA=1:0) 得到化合物 **5B**(28 g, 产率: 54%)。

第二步:

将化合物 **5B** (28 g, 92.10 mmol) 溶于乙醇(280 mL)中, 加入碳酸钾(44.55 g, 322.82 mmol), 冰浴下缓慢滴加苄胺(24.67 g, 230.25 mmol), 加毕后在 80℃ 下反应 4 小时。反应完全后, 将反应液以硅藻土铺垫, 过滤, 滤液浓缩后通过柱层析纯化 (PE:EA=40:1) 得到化合物 **5C**(9.4 g, 产率: 40%)。

第三步:

将化合物 **5C** (9.40 g, 92.10 mmol) 溶于甲醇(940 mL)中, 加入钯碳(0.8 g, 7.52 mmol), 氢气置换三次, 在 40℃ 下反应过夜。反应完全后, 将反应液以硅藻土铺垫, 过滤, 滤液浓缩后得到化合物 **5D**(4.6 g)。

第四步:

在 1000 mL 的单口瓶中, 将 **5E**(12 g, 161.99 mmol) 溶于干燥的二氯甲烷 (480 mL) 中, 冰浴下加入三乙胺 (40.98 g, 404.98 mmol), 加毕后在冰浴下缓慢加入对硝基苯基氯甲酸酯(39.18 g, 194.39 mmol), 室温搅拌 2h。反应完全后, 将反应液以饱和碳酸钠水溶液(300 mL)洗涤两次, 无

水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩后通过柱层析纯化（PE:EA=5: 1）得到化合物 **5F**(18 g, 产率: 46%)。

第五步:

在 500 mL 的单口瓶中，将化合物 **5F**(18 g, 75.26 mmol) 溶于干燥的二氯甲烷 (360 mL) 中，
5 冰浴下加入三乙胺 (26.65 g, 263.41 mmol)，加毕后在冰浴下缓慢加入 4-羟甲基哌啶 (**5G**) (13.00 g, 122.89 mmol)，室温搅拌 2h。反应完全后，将反应液以二氯甲烷(300 mL)稀释，有机相以水(300 mL)洗涤两次，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩后得到化合物 **5H**(14.4 g)。

第六步:

在 500 mL 的单口瓶中，将化合物 **5H** (14.4 g, 66.90 mmol) 溶于干燥的二氯甲烷 (250 mL) 中，
10 冰浴下加入三乙胺 (23.70 g, 234.17 mmol)，加毕后在冰浴下缓慢加入对甲苯磺酰氯(14.03 g, 73.59 mmol)，室温搅拌 2h。反应完全后，将反应液以二氯甲烷(300 mL)稀释，有机相以水(200 mL)洗涤两次，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩后通过柱层析纯化（PE:EA=2: 1）得到化合物 **5I**(20 g, 产率: 81%)。

第七步:

15 在 250 mL 的单口瓶中，将化合物 **5I** (9.5 g, 25.72 mmol) 溶于干燥的 N,N-二甲基甲酰胺 (125 mL) 中，加入碳酸钾 (12.44 g, 90.02 mmol)，加入曲酸(14.03 g, 73.59 mmol)。室温搅拌 30min 后，缓慢加热至 100℃ 反应过夜。反应完全后，将反应液以乙酸乙酯(500 mL)稀释，有机相以水(375 mL)洗涤三次，以饱和食盐水溶液(100 mL)洗涤一次，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩后通过柱层析纯化（PE:EA=1: 1）得到化合物 **5J**(8.4 g, 产率: 96%)。

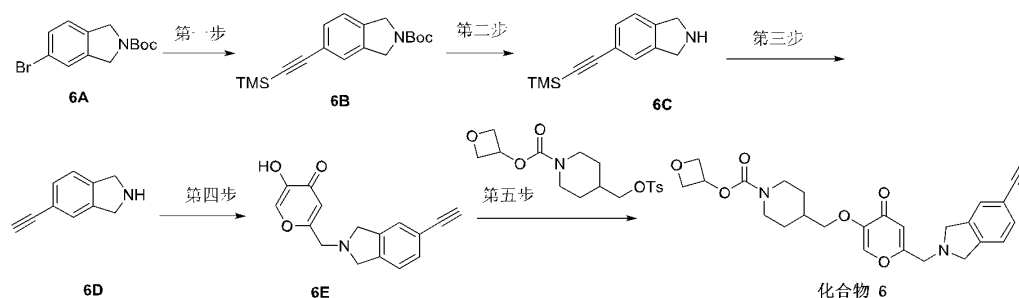
20 第八步:

在 100 mL 的单口瓶中，将化合物 **5J** (250 mg, 0.74 mmol) 溶于干燥的二氯甲烷 (15 mL) 中，冰浴下加入三乙胺 (262 mg, 2.59 mmol)，加毕后在冰浴下缓慢加入甲基磺酰氯(127 mg, 1.11 mmol)，室温搅拌 2h。反应完全后，将反应液以二氯甲烷(100 mL)稀释，有机相以水(20 mL)洗涤两次，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩后得到化合物 **5K**(310 mg)。

25 第九步:

在 100 mL 的单口瓶中，将化合物 **5K** (310 mg, 0.74 mmol) 溶于干燥的二氯甲烷 (15 mL) 中，冰浴下加入三乙胺 (260 mg, 2.59 mmol)，加毕后在冰浴下缓慢加入化合物 **5D** (140 mg, 0.89 mmol)，室温搅拌 2h。反应完全后，将反应液以二氯甲烷(100 mL)稀释，有机相以水(20 mL)洗涤两次，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩后通过制备液相（仪器: waters 2767 制备液相；色谱柱: SunFire@ Prep C18(19mm×150mm)；流动相组成: 流动相 A: 乙腈；流动相 B: 水(含千分之三三氟乙酸)；梯度: 30%-80%乙腈等梯度洗脱；循环时间: 15 分钟)分离纯化得到化合物 **5**。
30 LCMS $m/z = 481.2 [M+H]^+$ 。

实施例 6:



第一步:

将化合物**6A** (4.0 g, 13.4 mmol) 和三甲基硅基乙炔 (13.2 g, 134 mmol) 溶于50 mL四氢呋喃中, 加入二(三苯基膦)氯化钯 (941 mg, 1.34 mmol) 和三乙胺 (5.5 g, 53.6 mmol) 于50℃ 封管反应4 h。TLC监测反应结束后, 将反应液滴入100 mL 冰水中, 二氯甲烷萃取(200 mL x 3), 有机相合并浓缩, 硅胶柱层析(PE:EA=15:1)纯化得到目标化合物**6B**。(3.6 g, 产率: 85 %)。

LCMS (ESI): m/z = 260.1 [M+H-tBu]

第二步:

将化合物 **6B** (3.60 g, 11.4 mmol) 溶于 10 mL 无水二氧六环溶液中, 加入 10 mL 4M 盐
10 酸二氧六环, 室温下反应 8h。LCMS 监测反应结束且无盐酸加成产物出现, 旋去多余溶剂, 剩余
物 **6C** (此步已有部分脱 TMS 保护基) 直接用于下一步 (2.38 g)。

LCMS (ESI): m/z = 216.2 [M+H]

第三步:

将粗品**6C** (2.38 g) 和碳酸钾 (2.38 g, 17.2 mmol) 混悬于 20 mL 甲醇中于室温反应 2 h。反应结束后, 过滤, 将滤液浓缩, 通过硅胶柱层析 (PE: EA=1:1) 分离得到目标化合物**6D** (1.39 g, 两步总收率 83%)。

LCMS (ESI): m/z = 144.2 [M+H]

第四步:

将化合物**6D** (1.39 g, 9.71 mmol) 和中间体**1** (1.56 g, 9.71 mmol) 溶于15 mL 乙腈中, 加入DIPEA (3.76 g, 29.1 mmol) 于室温反应16 h。反应结束后, 将反应液滴入20 mL冰水中, 二氯甲烷萃取 (50 mL x 3)。有机相合并浓缩, 通过硅胶柱层析分离得到目标化合物**6E** (DCM: MeOH =15:1) (620 mg, 产率: 24%)。

LCMS (ESI): m/z = 268.3 [M+H]

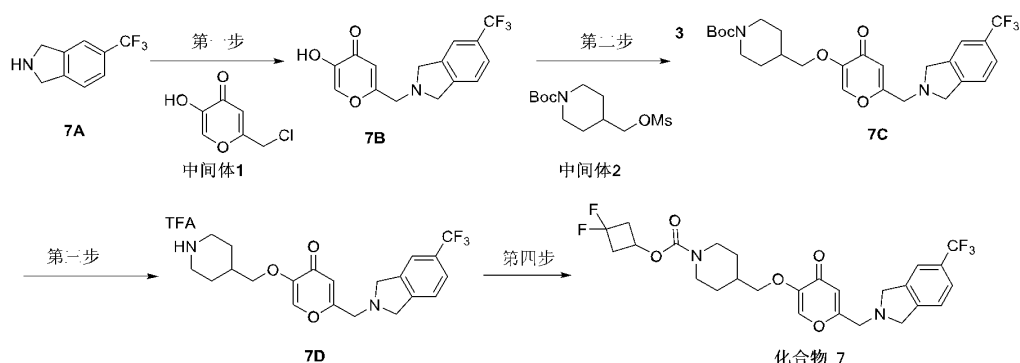
第五步：

25 以 **6E** 和 **5I** 为原料, 参考实施例 5 第七步的合成步骤, 得到化合物 **6**。

LC-MS (ESI): $m/z = 465.3$ $[M+H]^+$.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.60 (s, 1H), 7.25-7.16 (m, 4H), 6.49 (s, 1H), 5.16-5.08 (m, 1H), 4.25-4.12 (m, 4H), 4.07 (s, 4H), 4.02-3.97 (m, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.75-3.71 (m, 2H), 2.89 (s, 5H), 2.09-2.02 (m, 1H), 1.93-7.84 (m, 2H), 1.33-1.21 (m, 2H).

30 实施例 7:



第一步:

将5-(三氟甲基)异吲哚 (0.45 g, 2.42 mmol)、中间体1 (0.47 g, 2.93 mmol) 溶解于乙腈 (20 mL) 中, 加入 DIPEA (0.47 g, 3.63 mmol), 室温下反应 3 小时。将反应液减压浓缩, 残余物用中压制备仪 Biotage Isolera One (12 g 硅胶柱, 洗脱剂: 0-8% MeOH/DCM) 纯化得到化合物 7B (0.38 g, 收率 50.4%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 312.3$ $[M+H]^+$ 。

第二步:

将化合物 7B (0.37 g, 1.19 mmol)、中间体 2 (0.42 g, 1.43 mmol) 溶解于 DMF (10 mL) 中, 加入碳酸钾 (0.21 g, 1.55 mmol), 80℃ 下反应过夜, LCMS 检测原料反应完全将反应液倒入冰水中淬灭, 乙酸乙酯 (20 mL×3) 萃取, 合并后的有机相, 用饱和食盐水 (20 mL×2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 残余物用中压制备仪 Biotage Isolera One (12 g 硅胶柱, 洗脱剂: 0-5% MeOH/DCM) 纯化得到化合物 7C (0.26 g, 收率 42.9%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 409.2$ $[M+H-100]^+$ 。

第三步:

将化合物 7C (0.26 g, 0.51 mmol)、溶解于 DCM (10 mL) 中, 加入三氟乙酸 (1 mL), 室温下反应 1 小时, LCMS 检测原料反应完全, 将反应液浓缩得到化合物 7D, 无需纯化直接下一步。(0.20 g)。

LC-MS (ESI): $m/z = 409.1$ $[M+H]^+$ 。

第四步:

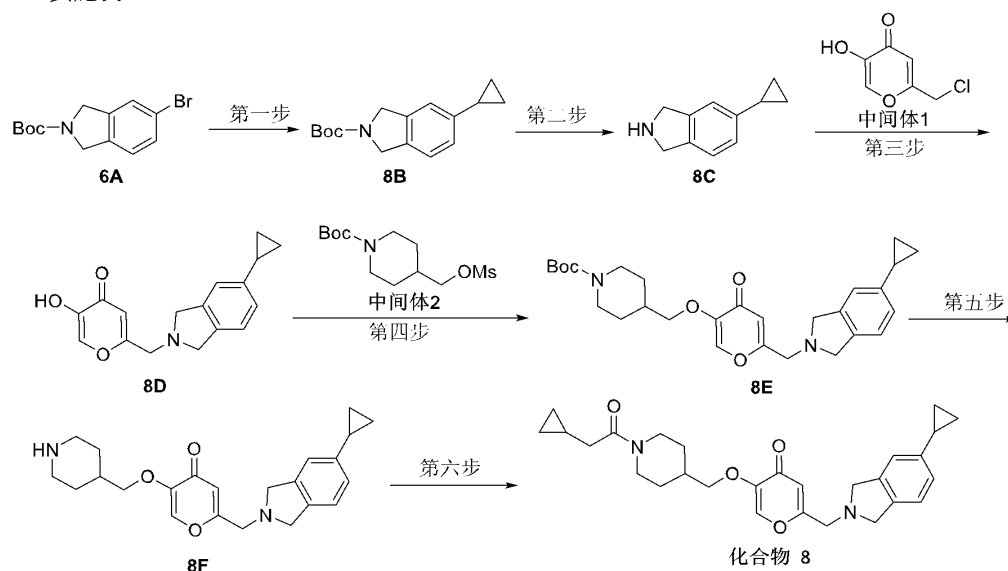
在 50mL 单口瓶中, 0℃ 下, 加入氢化钠(0.02 g, 0.48 mmol), 干燥四氢呋喃(10 mL), 3,3-二氟环丁醇(0.078 g, 0.72 mmol), 搅拌 15 分钟加入羰基二咪唑(0.078 g, 0.48 mmol), 继续搅拌 1 小时后, 加入化合物 7D (0.13 g, 0.24 mmol), 三乙胺(0.025 g, 0.24 mmol)的四氢呋喃溶液, 升温至室温搅拌反应 2 小时。将反应液倒入水中, 乙酸乙酯 (20 mL×3) 萃取, 合并后的有机相, 用饱和食盐水 (20 mL×2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 残余物用中压制备仪 Biotage Isolera One (12 g 硅胶柱, 洗脱剂: 0-5% MeOH/DCM) 纯化得到化合物 7 (40 mg, 收率 30.7%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 543.2$ $[M+H]^+$ 。

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.59 (s, 1H), 7.52 – 7.49 (m, 2H), 7.46 – 7.30 (m, 1H), 6.49 (s, 1H), 4.92 – 4.85 (m, 1H), 4.21 – 4.14 (m, 2H), 4.09 (s, 4H), 3.79 (s, 2H), 3.73 – 3.68 (m, 2H), 3.03 – 2.99 (m,

2H), 2.90 – 2.82 (m, 2H), 2.68 – 2.63 (m, 2H), 2.09 – 2.03 (m, 1H), 1.90 – 1.87 (m, 2H), 1.30 – 1.21 (m, 2H).

实施例 8:



5 第一步:

将 **6A** (1 g, 3.36 mmol)、环丙基硼酸 (576 mg, 6.72 mmol)、二三苯基膦二氯化钾 (236 mg, 0.34 mmol) 及磷酸钾 (2.14 g, 10.08 mmol) 溶于甲苯 (20 mL) 及水 (2 mL) 的混合溶剂中, 氮气氛围, 100℃ 反应过夜。待反应完全后, 冷至室温, 向反应液中加入 50 mL 水, 乙酸乙酯 (30 mL×3) 萃取, 合并有机层, 用饱和碳酸氢钠溶液 (40 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩后残留物用硅胶柱层析分离提纯 (石油醚: 乙酸乙酯 (v/v) = 20:1) 得到 **8B** (570 mg, 产率: 66%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 204.1 [M+H-56]^+$.

第二步:

将 **8B** (570 mg, 2.20 mmol) 溶于 4M 氯化氢的 1,4-二氧六环溶液 (8 mL) 中, 室温反应过夜。16 h 后, 减压旋蒸除去溶剂, 向残留物加入 25 mL 饱和碳酸氢钠溶液, 以乙酸乙酯 (20 mL×3) 萃取, 合并有机层, 用无水硫酸钠干燥, 浓缩后残留物用硅胶柱层析分离提纯 (二氯甲烷: 甲醇 (v/v) = 20:1) 得到 **8C** (335 mg, 产率: 96%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 160.1 [M+H]^+$.

第三步:

将 **8C** (335 mg, 2.11 mmol)、中间体 **1** (370 mg, 2.32 mmol) 及 N,N-二异丙基乙胺 (639 mg, 6.33 mmol) 溶解于乙腈 (15 mL) 中, 室温反应过夜。待反应完全后, 将反应液浓缩, 残留物用硅胶柱层析分离提纯 (二氯甲烷: 甲醇 (v/v) = 40:1) 得到 **8D** (382 mg, 产率: 64%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 283.3 [M+H]^+$.

第四步:

将 **8D** (200 mg, 0.71 mmol)、中间体 **2** (229 mg, 0.78 mmol) 及碳酸钾 (294 mg, 2.31 mmol) 溶于 DMF (10 mL) 中, 氮气环境, 于 70℃ 反应 3 h。待反应完全后, 冷却至室温, 加入 25 mL

水, 用乙酸乙酯 (15 mL×3) 萃取, 合并有机层, 用饱和食盐水(30 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩后残留物用硅胶柱层析分离提纯 (二氯甲烷: 甲醇 (v/v)=20:1) 得到 **8E** (268 mg, 产率: 79%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 481.3$ $[M+H]^+$.

5 第五步:

将 **8E** (268 mg, 0.56 mmol) 溶于 4M 氯化氢的 1,4-二氧六环溶液 (5 mL) 中, 室温反应 1 h。待反应完全后, 减压旋蒸除去溶剂, 浓缩后残留物用硅胶柱层析分离提纯 (二氯甲烷: 甲醇 (v/v)=20:1) 得到 **8F** (200 mg, 产率: 94%)。

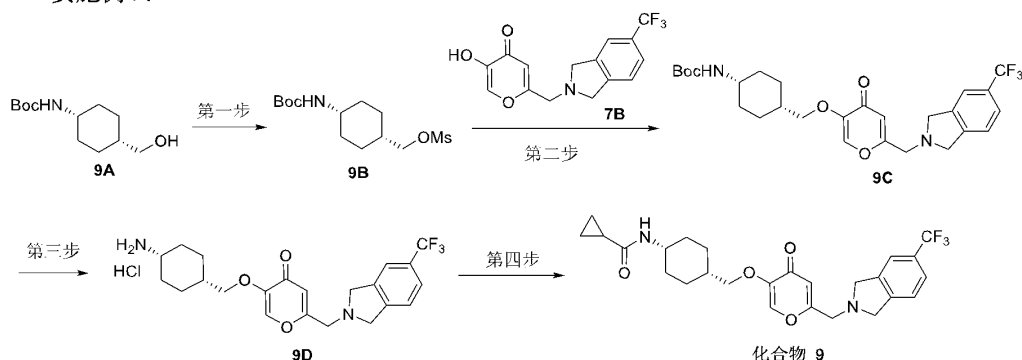
第六步:

10 将 **8F** (200 mg, 0.53 mmol) 溶于二氯甲烷 (10 mL) 中, 加入 N,N-二异丙基乙胺 (210 mg, 1.59 mmol) 及 HATU (264 mg, 0.69 mmol) 后, 室温搅拌 10 min, 随后加入环丙基乙酸 (53 mg, 0.53 mmol), 于室温反应 1 h。待反应完全后, 向反应液中加入 25 mL 水, 用乙酸乙酯 (15 mL×3) 萃取, 合并有机层, 用饱和食盐水(25 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩后残留物用硅胶柱层析分离提纯 (二氯甲烷: 甲醇 (v/v)=20:1) 得到化合物 **8** (60 mg, 产率: 25%)。

15 ^1H NMR (400 MHz, CD_3Cl) δ 7.59 (s, 1H), 7.09-7.06 (m, 1H), 6.96-6.92 (m, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 4.73-4.67 (m, 1H), 3.99 (s, 4H), 3.90-3.85 (m, 1H), 3.78-3.73 (m, 3H), 3.71-3.65 (m, 1H), 3.09-3.01 (m, 1H), 2.63-2.55 (m, 1H), 2.30-2.73 (, 2H), 2.19-2.08 (m, 1H), 2.04-1.97 (m, 1H), 1.92-1.81 (m, 2H), 1.28-1.18 (m, 2H), 1.09-0.99 (m, 1H), 0.97-0.91 (m, 2H), 0.68-0.63 (m, 2H), 0.59-0.53 (m, 2H), 0.20-0.15 (m, 2H).

20 LC-MS (ESI): $m/z = 463.2$ $[M+H]^+$.

实施例 9:



第一步:

25 将 **9A** (500 mg, 2.18 mmol) 及 N,N-二异丙基乙胺 (845 mg, 6.54 mmol) 溶解于二氯甲烷 (10 mL) 中, 氮气环境, 于冰浴下滴加甲磺酰氯 (374 mg, 3.27 mmol), 室温反应过夜。待反应完全后, 向反应液中加入 30 mL 饱和碳酸氢钠溶液淬灭反应, 用二氯甲烷 (20 mL×3) 萃取, 合并有机层, 用 1 M 稀盐酸水溶液 (25 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩后得到 **9B** (580 mg)。

^1H NMR (400 MHz, CD_3Cl) δ 4.61 (s, 1H), 4.08-4.00 (m, 2H), 3.69 (s, 1H), 2.95 (s, 3H), 1.85-1.75 (m, 1H), 1.67-1.50 (m, 6H), 1.38 (s, 9H), 1.30-1.16 (m, 2H).

30 LC-MS (ESI): $m/z = 252.2$ $[M+H-56]^+$.

第二步:

将 **9B** (436 mg, 1.42 mmol)、**7B** (400 mg, 1.29 mmol) 及碳酸钾 (535 mg, 3.87 mmol) 溶解于 DMF (10 mL) 中, 氮气环境, 于 60°C 反应过夜。待反应完全后, 冷却至室温, 加入 30 mL 水, 用乙酸乙酯 (20 mL×3) 萃取, 合并有机层, 用饱和食盐水 (30 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩后残留物用硅胶柱层析分离提纯 (二氯甲烷: 甲醇 (v/v)=20:1) 得到 **9C** (470 mg, 产率: 70%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 423.1 [M+H-100]^+$.

第三步:

将 **9C** (470 mg, 0.90 mmol) 溶于 4M 氯化氢的 1,4-二氧六环溶液 (8 mL) 中, 室温反应 1 h。待反应完全后, 减压旋蒸除去溶剂, 浓缩后得到 **9D** 粗品 (350 mg, 92%), 未经进一步纯化, 直接用于下一步反应。

LC-MS (ESI): $m/z = 423.4 [M+H]^+$.

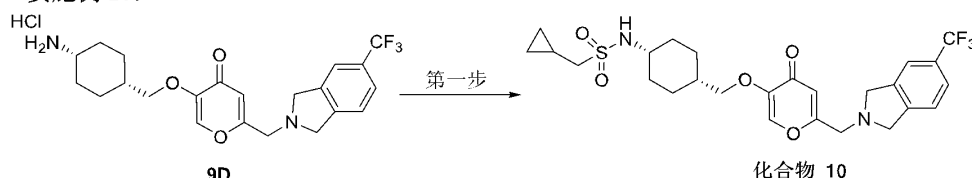
第四步:

将环丙基甲酸 (48 mg, 0.56 mmol) 溶于 DMF (6 mL) 中, 加入 N-甲基咪唑 (69 mg, 0.84 mmol) 及 TCFH (86 mg, 0.31 mmol) 后, 室温搅拌 10 min, 随后加入 **9D** (120 mg, 0.28 mmol), 于室温反应 1 h。待反应完全后, 向反应液中加入 25 mL 水, 用乙酸乙酯 (15 mL×3) 萃取, 合并有机层, 用饱和食盐水 (25 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩后残留物用硅胶柱层析分离提纯 (二氯甲烷: 甲醇 (v/v)=25:1) 得到化合物 **9** (33 mg, 产率: 24%)。

^1H NMR (400 MHz, CD_3Cl) δ 7.61 (s, 1H), 7.51-7.48 (m, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.33-7.30 (m, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.00 (s, 1H), 4.14-4.08 (m, 5H), 3.81-3.77 (m, 4H), 1.97-1.90 (m, 1H), 1.76-1.59 (m, 6H), 1.55-1.44 (m, 2H), 1.42-1.33 (m, 1H), 0.98-0.93 (m, 2H), 0.74-0.68 (m, 2H).

LC-MS (ESI): $m/z = 491.3 [M+H]^+$.

实施例 10:



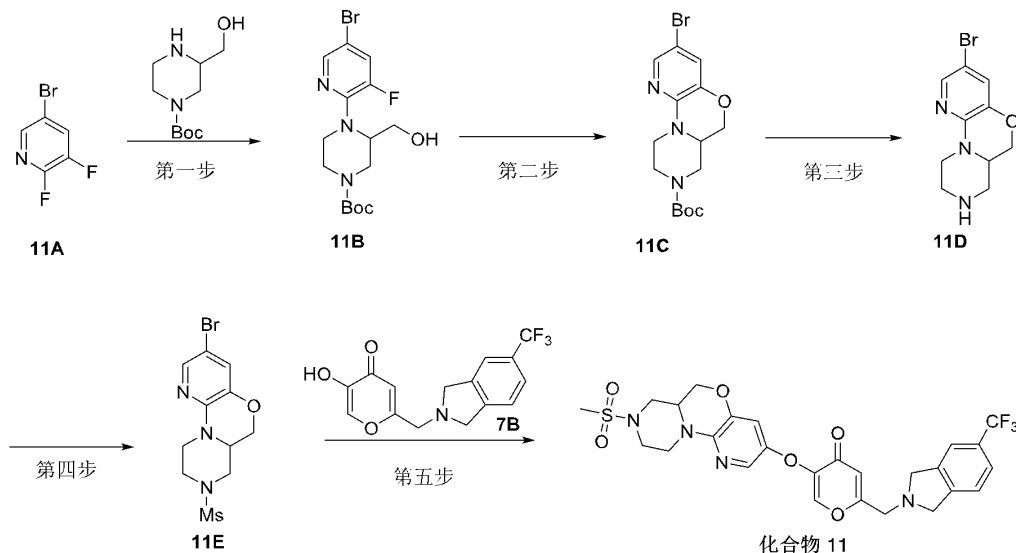
第一步:

将 **9D** (100 mg, 0.24 mmol) 及 N,N-二异丙基乙胺 (93 mg, 0.72 mmol) 溶于二氯甲烷 (8 mL) 中, 氮气环境, 冰浴下滴加环丙基甲基磺酰氯 (56 mg, 0.36 mmol), 室温反应过夜。待反应完全后, 向反应液中加入 25 mL 水, 用乙酸乙酯 (15 mL×3) 萃取, 合并有机层, 用饱和食盐水 (25 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩后残留物用硅胶柱层析分离提纯 (二氯甲烷: 甲醇 (v/v)=25:1) 得到化合物 **10** (25 mg, 产率: 19%)。

^1H NMR (400 MHz, CD_3Cl) δ 7.55-7.52 (m, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.35-7.33 (m, 1H), 6.49 (s, 1H), 4.68 (s, 1H), 4.43 (s, 4H), 4.04 (s, 2H), 3.69-3.61 (m, 3H), 2.89-2.86 (m, 2H), 1.90-1.83 (m, 1H), 1.78-1.73 (m, 2H), 1.69-1.59 (m, 4H), 1.45-1.35 (m, 2H), 1.12-1.03 (m, 1H), 0.66-0.60 (m, 2H), 0.34-0.30 (m, 2H).

LC-MS (ESI): $m/z = 541.3 [M+H]^+$.

实施例 11:



第一步:

- 5 将化合物 **11A** (20.0 g, 103 mmol)、3-(羟甲基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯 (24.6 g, 113 mmol) 和 N, N-二异丙基乙胺 (26.6 g, 206 mmol) 加入到 500 mL 的圆底烧瓶中, 再加入 N-甲基吡咯烷酮 (150 mL), 加热至 130°C 反应过夜。降至室温, 将反应液倒入水 (600 mL) 中, 以乙酸乙酯 (100 mL x 5) 萃取, 合并有机相并用水 (150 mL) 洗涤三次, 有机相以无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩, 所得粗品经硅胶柱色谱分离纯化 (石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 100/0 ~ 50/50), 得到目标化合物 **11B** (21.3 g, 产率: 52.9%)。
- 10

LC-MS (ESI): $m/z = 390.1 [M+H]^+$

第二步:

- 将化合物 **11B** (21.3 g, 54.6 mmol) 和叔丁醇钾 (12.2 g, 109 mmol) 溶解于叔丁醇 (150 mL) 中, 加热至 80°C 持续搅拌 3 h。反应结束后, 降至室温, 加水 (400 mL) 淬灭反应, 以乙酸乙酯 (100 mL x 5) 萃取, 合并有机相, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 将反应液减压浓缩后硅胶柱色谱分离纯化 (石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 100/0 ~ 70/30), 得到目标化合物 **11C** (19.4 g, 产率: 96.0%)。
- 15

LC-MS (ESI): $m/z = 370.1 [M+H]^+$

第三步:

- 20 室温下, 将化合物 **11C** (1.80 g, 4.86 mmol) 溶于二氯甲烷 (24 mL) 中, 加入三氟乙酸 (8 mL), 在室温下持续搅拌 1 h。LCMS 监测原料消失后, 直接减压浓缩, 得到化合物 **11D** 的三氟乙酸盐粗品 (2.45 g), 不经纯化直接投入下一步反应。

LC-MS (ESI): $m/z = 270.1 [M+H]^+$ 。

第四步:

- 25 冰水浴下, 将上一步所得的化合物 **11D** 的三氟乙酸盐粗品 (2.45 g) 溶解于二氯甲烷 (60 mL)

中,依次加入三乙胺(2.95 g, 29.2 mmol)和甲基磺酰氯(836 mg, 7.30 mmol)保持 0℃反应 2 h。LCMS 监测反应结束后,加入饱和氯化铵水溶液(50 mL)淬灭反应,以二氯甲烷(50 mL x 5)萃取,合并有机相并以无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩,粗品经硅胶柱色谱分离纯化(二氯甲烷/甲醇(v/v)=100/0~90/10),得到化合物 **11E** (1.58 g, 两步收率 93.5%)。

5 LC-MS (ESI): $m/z = 348.1$ $[M+H]^+$ 。

第五步:

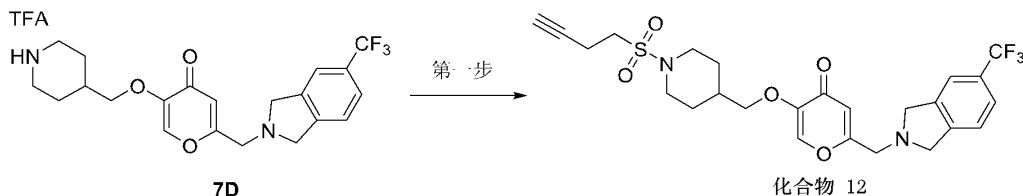
氮气保护下,将化合物 **11E** (400 mg, 1.15 mmol)、**7B** (536 mg, 1.72 mmol)、X-Phos-Pd-G2 (181 mg, 0.230 mmol)、碳酸铯(749 mg, 2.30 mmol)和碘化钾(381mg, 2.30 mmol)全部溶解于 1, 4-二氧六环(30 mL)中,升温至 100℃反应过夜。LCMS 监测反应结束后,直接减压浓缩,粗品经硅胶柱色谱初步分离纯化(二氯甲烷/甲醇(v/v)=100/0~85/15),再经制备 HPLC 分离纯化得到消旋体化合物 **11** (24 mg, 产率: 3.6%)。

制备 HPLC 分离纯化方法: 1.仪器: waters 2767 制备液相; 色谱柱: SunFire@ Prep C18 (19 mm×250 mm)。2.样品用 0.45 μm 滤头过滤,制成样品液。3.制备色谱条件: a.流动相 A,B 组成: 流动相 A: 乙腈; 流动相 B: 水(含 0.1% 乙酸铵); b. 梯度洗脱,流动相 A 含量从 5%–50%;
15 c. 流量 12 mL/min; d. 洗脱时间 30 min。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.68–9.21 (m, 1H), 8.44 (d, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.61–7.55 (m, 2H), 7.48 (d, 1H), 6.45 (s, 1H), 4.69–4.62 (m, 1H), 4.42 (dd, 1H), 4.11–4.05 (m, 4H), 4.02 (dd, 1H), 3.92 (s, 2H), 3.72–3.55 (m, 3H), 2.98–2.88 (m, 4H), 2.83 (td, 1H), 2.65 (t, 1H)。

LC-MS (ESI): $m/z = 579.3$ $[M+H]^+$ 。

20 实施例 12:



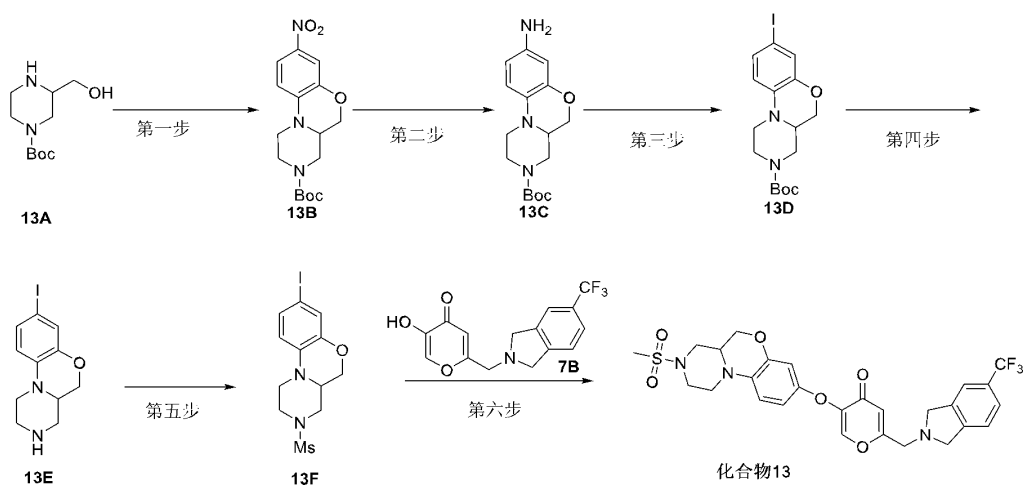
第一步:

将**7D** (300 mg, 0.67 mmol)和三乙胺(203 mg, 2.01mmol)溶于5ml 二氯甲烷中,冰浴下加入3-丁炔-1-磺酰氯(152 mg, 1.00 mmol,)反应1 h。反应结束后,将反应液用旋转蒸发仪除去
25 多余溶剂,通过硅胶柱层析(DCM: MeOH(v/v)=20:1)纯化得到目标化合物**12** (142 mg, 产率: 39%)。

LCMS(ESI): $m/z = 525.3$ $[M+H]^+$

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.14 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.59-7.55 (m, 1H), 7.49-7.45 (m, 1H), 6.39 (s, 1H), 4.03 (s, 4H), 3.81 (s, 2H), 3.72 (d, 2H), 3.62 (d, 2H), 3.27-3.20 (m, 2H), 3.00-2.96 (m, 1H),
30 2.96-2.82 (m, 2H), 2.64-2.55 (m, 2H), 1.88-1.78 (d, 3H), 1.35–1.21 (m, 2H)。

实施例 13:



第一步:

- 250 mL 的单口瓶中依次加入 **13A**(10.0 g, 46.3 mmol), 1,2-二氟-4-硝基苯(7.3 g, 46.3mmol), 氢氧化钾(7.8 g, 138.9 mmol)和 N, N-二甲基甲酰胺(100 mL)。室温反应 6 小时后, 升温到 60℃ 反应 24 小时, 过滤后滤液加入乙酸乙酯(500 mL), 水洗(100 mL×3), 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩后硅胶柱色谱分离纯化(乙酸乙酯/石油醚(v/v)=20/100)得到 **13B** (10.0 g, 产率: 64.5%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 336.2 [M+H]^+$ 。

第二步:

- 250 mL 的单口瓶中依次加入 **13B** (10.0 g, 29.9 mmol), 乙酸乙酯 (100 mL), 和钯碳 (2 g), 加氢室温反应 12 小时, 过滤后滤液减压浓缩得到 **13C** 的粗品 (7.0 g)。

LC-MS (ESI): $m/z = 306.2 [M+H]^+$ 。

第三步:

- 100 mL 的单口瓶中依次加入乙腈 (30 mL), 亚硝酸叔丁酯(1.5 g, 14.7 mmol), 碘化亚铜(2.24 g, 11.8 mmol), 加热至 65℃, 滴加 **13C**(3.0 g, 9.8 mmol)的乙腈 (10 mL) 溶液, 滴加完毕后在 65℃ 下反应 4 小时, 关闭加热后继续反应 12 小时, 减压浓缩后硅胶柱色谱分离纯化(乙酸乙酯/石油醚(v/v)=20/100)得到 **13D** (0.4 g, 产率: 12.6%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 361.2 [M-56+H]^+$ 。

第四步:

- 室温下, 将化合物 **13D** (2.0 g, 4.80 mmol) 溶于二氯甲烷 (40 mL) 中, 加入三氟乙酸 (10 mL), 在室温下持续搅拌 1 h。LCMS 监测原料消失后, 于 30℃ 下直接减压浓缩, 得到化合物 **13E** 的三氟乙酸盐粗品 (2.98 g), 不经纯化直接投入下一步反应。

LC-MS (ESI): $m/z = 317.1 [M+H]^+$ 。

第五步:

- 冰水浴下, 将上一步所得的化合物 **13E** 的三氟乙酸盐粗品 (2.98 g) 溶解于二氯甲烷 (80 mL) 中, 依次加入三乙胺 (2.92 g, 28.8 mmol) 和甲基磺酰氯 (1.10 g, 9.61 mmol) 升至室温反应 4 h。LCMS 监测反应结束后, 加入饱和氯化铵水溶液 (50 mL) 淬灭反应, 以二氯甲烷 (50 mL × 5)

萃取, 合并有机相并以无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩, 粗品经硅胶柱色谱分离纯化 (石油醚/乙酸乙酯(v/v)=100/0~65/35), 得到化合物 **13F** (1.46 g, 产率: 77.1%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 395.1$ $[M+H]^+$ 。

第五步:

- 5 氮气保护下, 将化合物 **13F** (300 mg, 0.761 mmol)、**7B** (355 mg, 1.14 mmol)、X-Phos-Pd-G2 (120 mg, 0.152 mmol)、碳酸铯 (496 mg, 1.52 mmol) 全部溶解于 1, 4-二氧六环 (30 mL) 中, 升温至 100°C 反应过夜。LCMS 监测反应结束后, 直接减压浓缩, 粗品经硅胶柱色谱初步分离纯化 (二氯甲烷/甲醇(v/v)=100/0~85/15), 再经制备 HPLC 分离纯化得到消旋体化合物 **13** (27 mg, 产率: 6.1%)。

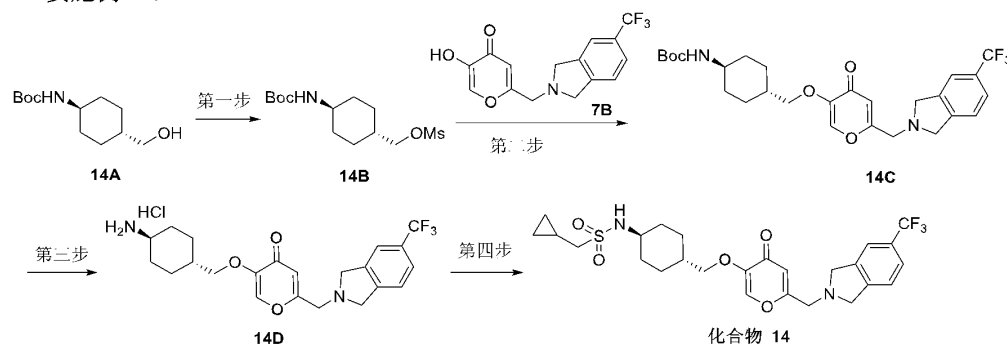
- 10 制备 HPLC 分离纯化方法: 1. 仪器: waters 2767 制备液相; 色谱柱: SunFire@ Prep C18 (19 mm×250 mm)。2. 样品用 0.45 μ m 滤头过滤, 制成样品液。3. 制备色谱条件: a. 流动相 A, B 组成: 流动相 A: 乙腈; 流动相 B: 水 (含 0.1% 三氟乙酸); b. 梯度洗脱, 流动相 A 含量从 5%–50%; c. 流量 12 mL/min; d. 洗脱时间 30 min。制备完后以饱和碳酸氢钠水溶液调 pH 至 8 左右, 以乙酸乙酯萃取得到产物。

- 15 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.58–9.02 (m, 1H), 7.66–7.51 (m, 4H), 7.48 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.39 (s, 1H), 4.36 (dd, 1H), 4.07 (s, 3H), 4.06–3.93 (m, 2H), 3.90 (s, 2H), 3.62 (t, 2H), 3.45–3.18 (m, 2H, overlapped), 2.97–2.78 (m, 5H), 2.61 (t, 1H)。

LC-MS (ESI): $m/z = 578.2$ $[M+H]^+$ 。

- 20 色谱分析条件: 1. 仪器: 岛津 LC-20AT; 2. 色谱柱: Xtimate C18 4.6×50mm, 3 μ m; 3. 流动相体系: A for 0.05% TFA in H₂O; B for ACN; 4. 梯度: B 5-95%; 5. 流速: 1.0 mL/min, 运行时间: 10 min。保留时间: 3.650 min。

实施例 14:



第一步:

- 25 将 **14A** (1.02 g, 4.45 mmol) 及 N-甲基吗啡啉 (900 mg, 8.90 mmol) 溶解于二氯甲烷 (20 mL) 中, 氮气环境, 于冰浴下滴加甲磺酰氯 (610 mg, 5.34 mmol), 室温反应过夜。待反应完全后, 向反应液中加入 30 mL 饱和碳酸氢钠溶液淬灭反应, 用二氯甲烷 (20 mL×3) 萃取, 合并有机层, 用 1 M 稀盐酸水溶液 (25 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩后得到 **14B** (1.05 mg, 产率: 76.7%)。

- 30 ^1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.38 (s, 1H), 4.04–3.99 (m, 2H), 3.37 (s, 1H), 2.99 (s, 3H), 2.13–

2.00 (m, 2H), 1.92 – 1.80 (m, 2H), 1.76 – 1.63 (m, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.18 – 1.03 (m, 4H).

LC-MS (ESI): $m/z = 252.2 [M+H]^+$.

第二步:

以 **14B** (470 mg, 1.53 mmol) 为原料, 参考**实施例 9** 操作 (第二步), 得到化合物 **14C** (400 mg, 产

5 率: 50%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 467.50 [M+H]^+$.

第三步:

以 **14C** (400 mg, 0.77 mmol) 为原料, 参考**实施例 9** 操作 (第三步), 得到化合物 **14D** 盐酸盐粗品 (472 mg), 未经进一步纯化, 直接用于下一步反应。

10 LC-MS (ESI): $m/z = 423.2 [M+H]^+$.

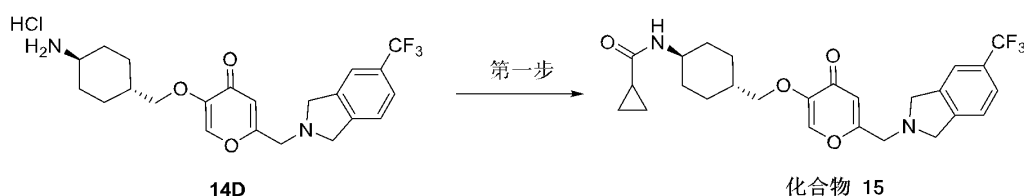
第四步:

将 **14D** (220 mg, 0.52 mmol) 及三乙胺 (158 mg, 1.56 mmol) 溶于二氯甲烷 (10 mL) 中, 氮气环境, 冰浴下滴加环丙基甲基磺酰氯 (96 mg, 0.62 mmol), 室温反应过夜。待反应完全后, 向反应液中加入 25 mL 水, 用乙酸乙酯 (15 mL×3) 萃取, 合并有机层, 用饱和食盐水 (25 mL) 洗涤, 15 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩后残留物用硅胶柱层析分离提纯 (二氯甲烷: 甲醇 (v/v) = 20:1) 得到化合物 **14** (51 mg, 产率: 18.1%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 541.60 [M+H]^+$.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.57 (s, 1H), 7.52 – 7.48 (m, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.33 – 7.28 (m, 1H), 6.48 (s, 1H), 4.10 (s, 4H), 4.08 – 4.03 (m, 1H), 3.79 (s, 2H), 3.68 – 3.64 (m, 2H), 3.35 – 3.24 (m, 1H), 20 2.97 – 2.91 (m, 2H), 2.18 – 2.10 (m, 2H), 2.00 – 1.94 (m, 2H), 1.87 – 1.77 (m, 1H), 1.30 – 1.25 (m, 2H), 1.18 – 1.13 (m, 2H), 0.74 – 0.66 (m, 2H), 0.43 – 0.37 (m, 2H).

实施例 15:



25 第一步:

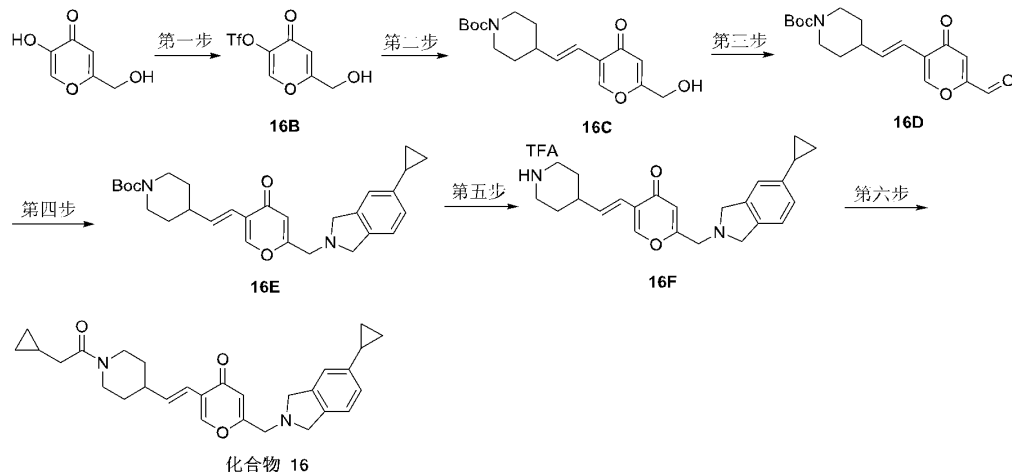
将 **14D** (220 mg, 0.52 mmol) 及三乙胺 (158 mg, 1.56 mmol) 溶于二氯甲烷 (8 mL) 中, 氮气环境, 冰浴下滴加环丙基甲酰氯 (65 mg, 0.62 mmol), 室温反应过夜。待反应完全后, 向反应液中加入 25 mL 水, 用乙酸乙酯 (15 mL×3) 萃取, 合并有机层, 用饱和食盐水 (25 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩后残留物用硅胶柱层析分离提纯 (二氯甲烷: 甲醇 (v/v) = 25:1) 得到化合物 **15** (72 mg, 产率: 28.2%)。

30 LC-MS (ESI): $m/z = 491.50 [M+H]^+$.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.57 (s, 1H), 7.52 – 7.47 (m, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.33 – 7.29 (m, 1H), 6.48 (s, 1H), 5.45 – 5.40 (m, 1H), 4.12 (s, 4H), 3.80 (s, 2H), 3.78 – 3.72 (m, 1H), 3.67 – 3.61 (m, 2H), 2.10 – 1.94 (m, 4H), 1.91 – 1.81 (m, 1H), 1.31 – 1.27 (m, 1H), 1.20 – 1.07 (m, 4H), 0.99 – 0.93 (m, 2H),

0.74 – 0.67 (m, 2H).

实施例 16:



第一步:

- 5 将曲酸 (10.0 g, 70.3 mmol) 溶于 DMF(120 mL)中, 加入碳酸钾(11.7 g, 84.4 mmol)和 N,N-双(三氟甲基磺酰基)苯胺(30.2 g, 84.4 mmol), 室温下反应 14 h, 待反应完全后, 反应液加水稀释, 用乙酸乙酯萃取, 合并有机层, 用饱和食盐水洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 浓缩后残留物用硅胶柱层析分离提纯 (PE/EA=1/1) 得到 **16B** (17.0 g, 产率: 88.2%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.08 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.53 (s, 2H).

10 第二步:

- 将 **16B**(8.13 g, 29.7 mmol)和 (E)-4-(2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)乙烯基)哌啶-1-羧酸叔丁酯 (10.0 g, 29.7 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (300 mL)中, 再加入 1,1-双(二苯基膦)二茂铁二氯化钯 (2.2 g, 2.9 mmol), 碳酸钾 (8.2 g, 59.3 mmol) 和水 (60 mL), 抽换氮气三次, 加热至 90℃ 反应 3 h 后, 过硅胶短柱, 乙酸乙酯淋洗, 浓缩, 柱层析 (石油醚 / 乙酸乙酯 = 1 / 1) 得到
- 15 化合物 **16C**(5.2 g, 产率: 52%)。

LC-MS (ESI): m/z = 280.2 $[\text{M}+\text{H}-56]^+$.

第三步:

- 将 **16C** (1.5g, 4.5 mmol)溶于 DCM (50mL)中, 室温下分批加入 Dess-Martin 氧化剂 (2.28g, 5.4 mmol), 加完室温下反应两小时。饱和硫代硫酸钠水溶液淬灭, 水相用二氯甲烷萃取, 合并有机层并用饱和 NaCl 溶液洗, 有机层合并用 Na_2SO_4 干燥, 过滤并旋蒸; 硅胶柱层析 (二氯甲烷: 甲醇(v/v)=10:1) 得到 **16D** (1.4 g, 产率: 94 %)。

LC-MS (ESI): m/z = 278.2 $[\text{M}+\text{H}-56]^+$.

第四步:

- 将 **16D** (500mg, 1.5 mmol)溶于 1,2-二氯乙烷(10mL)和 acetic acid (1mL), 然后加入 5-环丙基-2,3-二氢 1H-异吲哚 (0.29g, 1.8 mmol), 室温下搅拌 1 小时后加入三乙酰氧基硼氢化钠 (0.41g, 1.9 mmol), 室温反应一小时。反应液用饱和碳酸氢钠水溶液淬灭, 水相用二氯甲烷萃取, 合并有机层并用饱和 NaCl 溶液洗, 有机层合并用 Na_2SO_4 干燥, 过滤并旋蒸; 硅胶柱层析 (二氯甲烷: 甲

醇(v/v)=10:1) 得到得到 **16E** (490 mg, 产率: 69 %)。

LC-MS (ESI): $m/z = 421.3 [M+H-56]^+$.

第五步:

将 **16E** (490mg, 1.0 mmol)溶于 DCM (5mL)中, 然后加入三氟乙酸(5 mL), 室温反应 1 小时。

5 反应完全后反应液浓缩, 粗产物 **16F** 无需纯化直接进行下一步反应。

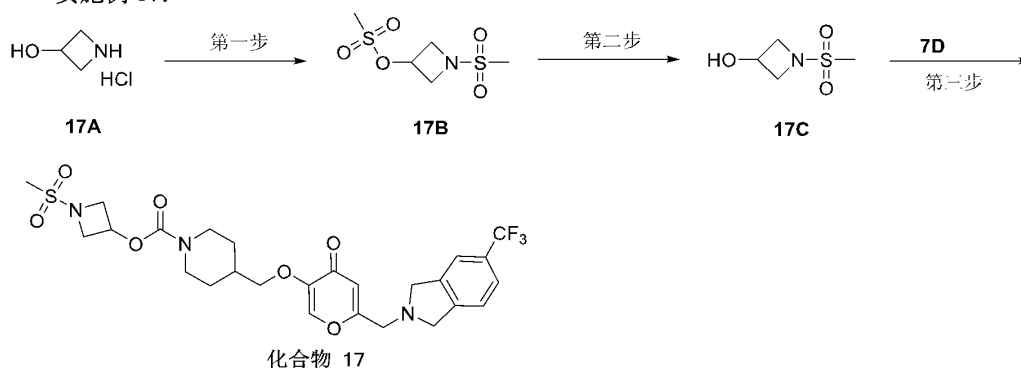
第六步:

将上一步粗产物 **16F** 溶于 DCM (20mL)中, 加入三乙胺(0.31g, 3.1 mmol), 室温搅拌五分钟后加入 2-环丙基乙酰氯(0.15g, 1.3 mmol), 室温反应 1 小时。反应液加水淬灭, 水相用二氯甲烷萃取, 合并有机层并用饱和 NaCl 溶液洗, 有机层合并用 Na_2SO_4 干燥, 过滤并旋蒸; 硅胶柱层析(乙酸乙酯淋洗)得到化合物 **16** (200 mg, 产率: 38 %)

LC-MS (ESI): $m/z = 459.3 [M+H]^+$.

1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.31 (s, 1H), 7.09 (d, 1H), 6.95 – 6.89(m, 2H), 6.70 – 6.61 (m, 1H), 6.34 (s, 1H), 6.13 (d, 1H), 4.39 (d, 1H), 3.95 – 3.71 (m, 7H), 3.04 (t, 1H), 2.59 (t, 1H), 2.38 – 2.28 (m, 1H), 2.25 (d, 2H), 1.93 – 1.85 (m, 1H), 1.77 – 1.65 (m, 2H), 1.30 – 1.21 (m, 1H), 1.19 – 1.12 (m, 1H), 0.97 – 0.86 (m, 3H), 0.65 – 0.56 (m, 2H), 0.46 – 0.40 (m, 2H), 0.13 – 0.09 (m, 2H).

实施例 17:



第一步:

将 **17A** (1 g, 9.13 mmol)溶于 THF (15 mL)中, 降温至 0 °C, 缓慢滴加甲磺酰氯 (2.61 g, 22.82mmol), 滴加完毕后在此温度下继续反应 3 小时。反应结束后, 将反应液倒入水中, 用乙酸乙酯萃取, 有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩得到 **17B** 粗品 (1.2 g), 直接投下一步反应。

第二步:

将 **17B** (1.2 g)粗品加入 2M 氢氧化剂溶液 (10 mL)中, 室温搅拌 2 小时。调节 pH 至中性, 用乙酸乙酯萃取, 有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩得到粗品, 粗品用中压制备仪 Biotage Isolera One (12 g 硅胶柱, 洗脱剂: 0-5% MeOH/DCM) 纯化得到目标化合物 **17C** (0.52 g), 两步收率 41.8 %。

第三步:

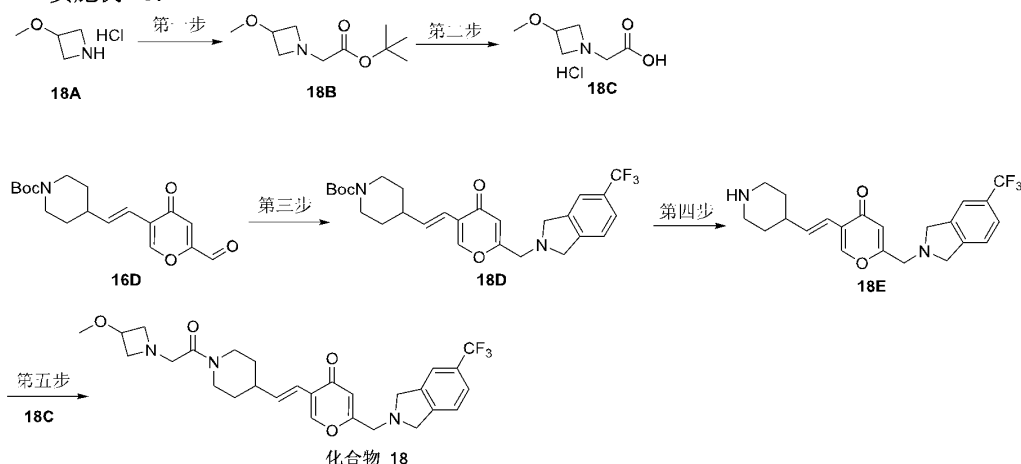
将 **17C** (120 mg, 0.78 mmol)和 CDI (84 mg, 0.6 mmol)溶于 THF (10 mL), 室温搅拌半小时, 然后加入 TEA (350 mg, 3.46 mmol), **7D** (160 mg, 0.4 mmol), 升温至 60 °C 反应过夜。反应结束后,

将反应液倒入水中，用乙酸乙酯萃取，有机相用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，浓缩得到粗品，粗品用中压制备仪 Biotage Isolera One (12 g 硅胶柱，洗脱剂：0-5% MeOH/DCM) 纯化得到目标化合物 **17** (80 mg, 收率 34.4 %)。

LC-MS (ESI): $m/z = 586.1 [M+H]^+$.

- 5 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.60 (s, 1H), 7.52-7.44 (m, 2H), 7.33-7.28 (m, 1H), 6.49 (s, 1H), 5.17-5.09 (m, 1H), 4.23-4.13 (m, 4H), 4.10 (s, 4H), 4.02-3.97 (m, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.76-3.71 (m, 2H), 2.89 (s, 5H), 1.93-1.85 (m, 2H), 1.33-1.21 (m, 3H).

实施例 18:



- 10 第一步:

将 **18A** (1.2 g, 10 mmol) 溶于 1,4-二氧六环中 (40 mL) 加入 N,N-二异丙基乙胺 (3.9 g, 30 mmol) 和溴乙酸叔丁酯 (2.3 g, 12 mmol), 于室温反应 18 h。待反应完全后, 向反应液中加入 25 mL 水, 用乙酸乙酯 (20 mL $\times$ 3) 萃取, 合并有机层, 用饱和食盐水 (25 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩后残留物用硅胶柱层析分离提纯 (PE/EA=4/1) 得到 **18B** (1.0 g, 产率: 50%)。

- 15 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.11 – 4.05 (m, 1H), 3.84 – 3.72 (m, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.20 (s, 2H), 3.04 – 2.94 (m, 2H), 1.46 (s, 9H).

第二步:

向 **18B** (1.0 g, 5 mmol) 中加入稀盐酸 (10 mL, 6M), 室温搅拌 1 h 后, 于旋转蒸发仪 60 °C 下除去溶剂, 得到产物 **18C** (400 mg)。

- 20 LC-MS (ESI): $m/z = 145.2 [M+H]^+$.

第三步:

将 **16D** (1.5 g, 74.5 mmol) 溶于 DCM (20 mL) 中, 加入 5-三氟甲基异吲哚啉盐酸盐 (1.1 g, 5.0 mmol)、三乙胺 (0.5 g, 5.0 mmol) 和醋酸硼氢化钠 (1.4 g, 6.8 mmol), 室温下反应 2 h, 待反应完全后, 向反应液中加入 10 mL 水, 用 DCM (20 mL $\times$ 2) 萃取, 合并有机层, 用饱和食盐水 (25 mL $\times$ 1) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩后残留物用硅胶柱层析分离提纯 (PE/EA=1/1) 得到 **18D** (1.8 g, 产率: 79.3%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 505.5 [M+H]^+$.

第四步:

将化合物 **18D** (1.5 g, 3.0 mmol) 溶于二氯甲烷 (20 mL) 中, 再加入三氟乙酸 (6 mL), 室温反应半小时后, 浓缩, 得到化合物 **18E** (1.3 g), 直接用于下一步。

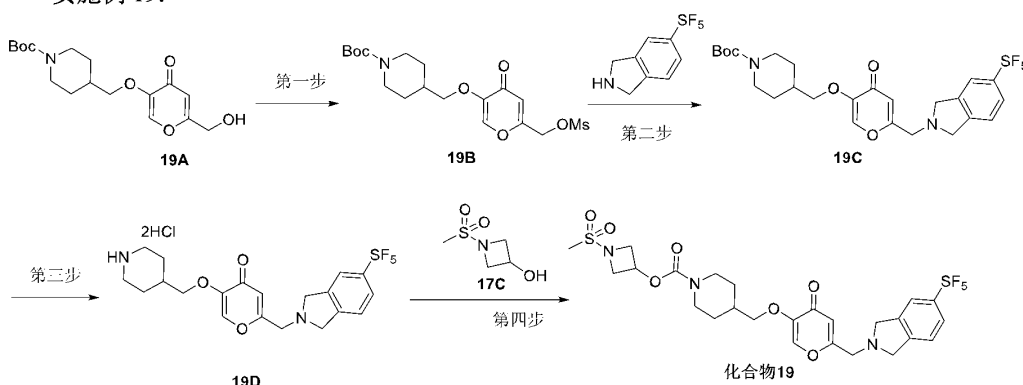
第五步:

- 5 将 **18E** (202 mg, 0.50 mmol) 溶于 DMF (10 mL) 中, 加入 **18C** (86.4 mg, 0.6 mmol) 和 N-甲基咪唑 (164 mg, 2 mmol), 与 0 °C 下加入 N,N,N',N'-四甲基氯甲脒六氟磷酸盐 (168 mg, 0.6 mmol), 室温搅拌 20 min。待反应完全后, 向反应液中加入 20 mL 水, 用乙酸乙酯 (15 mL×3) 萃取, 合并有机层, 用饱和食盐水 (25 mL×3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩后残留物用硅胶柱层析分离提纯 (二氯甲烷: 甲醇 (v/v) = 20:1) 得到化合物 **18** (40 mg, 产率: 15%)。

- 10 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.23 (s, 1H), 7.77 – 7.65 (m, 2H), 7.58 (d, 1H), 6.67 – 6.61 (m, 2H), 6.24 (d, 1H), 4.78 (s, 4H), 4.59 – 3.90 (m, 10H), 3.67 (d, 1H), 3.33 (d, 3H), 3.17 (t, 1H), 2.80 (t, 1H), 2.42 (s, 1H), 1.85 (t, 2H), 1.51 – 1.31 (m, 2H).

LC-MS (ESI): $m/z = 531.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 19:



15

第一步:

将化合物 **19A** (0.60g, 1.77 mmol)、TEA (0.54 g, 5.33 mmol) 溶解于 DCM (15 mL) 中, 再加入甲基磺酰氯 (0.16mL, 2.09 mmol), 室温下反应 0.5 小时。反应结束后不做处理反应液直接用于下一步。

20 第二步:

向上一步的反应液中加入化合物 5-五氟化硫异咪唑啉盐酸盐 (470 mg, 1.68 mmol) 溶解于二氯甲烷 (15 mL) 中, 再加入三乙胺 (0.51 mg, 5.04 mmol), 室温下反应 16 h。反应结束后浓缩, 所得粗品经柱层析纯化 (DCM : MeOH = 10:1) 得到化合物 **19C** (550mg, 两步收率 57.7%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 467.5$ $[\text{M}+\text{H}-100]^+$.

25 第三步:

将化合物 **19C** (0.55g, 0.98mmol) 溶于 DCM (10mL) 中, 室温下加入盐酸二氧六环溶液 (4mol/L, 5mL), 然后室温搅拌 1 小时, 反应液直接旋干得化合物 **19D** (530mg)。

LC-MS (ESI): $m/z = 467.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

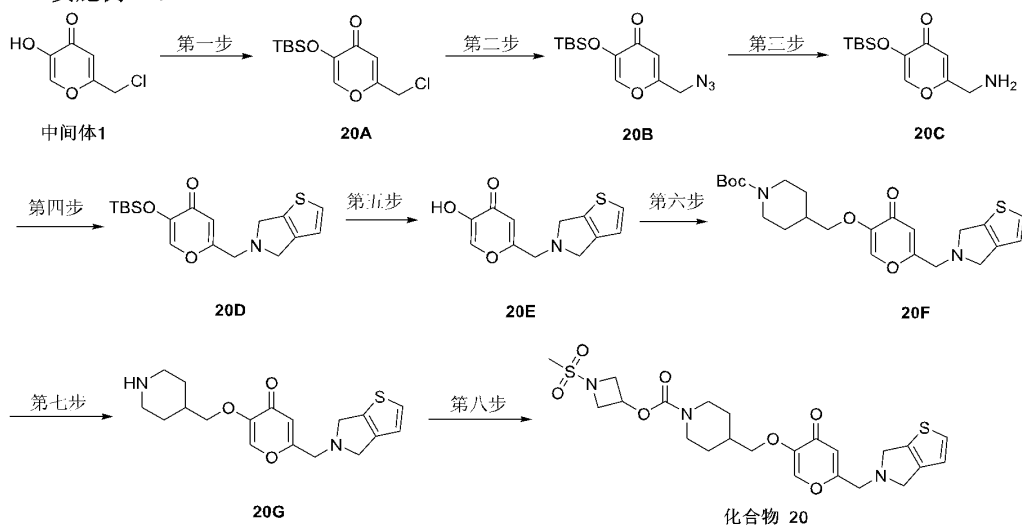
第四步:

将 17C(0.14g,0.93mmol) 溶于四氢呋喃 (15mL) 中, 室温下加入 N,N'-Carbonyldiimidazole (0.15g, 0.93mmol), 室温搅拌 0.5 小时, 然后加入三乙胺 (0.25g, 2.47mmol) 继续搅拌 0.5 小时, 然后将 19D (330mg, 0.61mmol) 加入到反应体系中, 升温至 60℃继续反应 16 小时, 反应液直接旋干, 所得粗品经柱层析纯化(DCM :MeOH=20:1)得到化合物 19 (180mg, 产率: 48.4%)。

5 LC-MS (ESI): $m/z=644.9$ $[M+H]^+$.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.63 (d, 1H), 7.60 (s, 2H), 7.28 (d, 1H), 6.48 (s, 1H), 5.19 – 5.07 (m, 1H), 4.23 – 4.05 (m, 8H), 4.00 (dd, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.73 (d, 2H), 2.84 (d, 5H), 2.14 – 2.01 (m, 1H), 1.89 (d, 2H), 1.27 (qd, 2H).

实施例 20:



10

第一步:

将中间件 1 (15.0 g, 93.43 mmol)及咪唑 (12.7 g, 187 mmol)溶于 DCM (100 mL)中, 冰浴下滴加叔丁基二甲基氯硅烷 (15.49 g, 102.77 mmol), 于室温反应 1 h。待反应完全后, 向反应液中加入 100 mL 水, DCM (50 mL $\times$ 2) 萃取, 合并有机层, 用饱和食盐水 (100 mL $\times$ 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩后残留物用硅胶柱层析分离提纯 (石油醚: 乙酸乙酯 (v/v)= 20:1) 得到 20A (20.0 g, 产率: 77.9 %)。

15

LC-MS (ESI): $m/z = 275.1$ $[M+H]^+$.

第二步:

将 20A (20.0 g, 72.78 mmol)溶于 DMF (30 mL)中, 随后加入叠氮化钠 (5.2 g, 80.06 mmol), 室温反应过夜。16 h 后, 向反应液中加入 50 mL 水, 用乙酸乙酯 (30 mL $\times$ 3) 萃取, 合并有机层, 用饱和食盐水 (40 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩后残留物用硅胶柱层析分离提纯 (石油醚: 乙酸乙酯 (v/v) = 20:1) 得到 20B (19.0 g, 产率: 92.7 %)。

20

LC-MS (ESI): $m/z = 282.3$ $[M+H]^+$.

第三步:

将 20B (19.0 g, 67.52 mmol)溶于四氢呋喃 (100 mL)中, 冰浴下分批加入三苯基膦 (26.61 g, 101.47 mmol), 搅拌 10 min 后, 缓慢滴加 2.5 mL 纯水, 于 50℃反应过夜。待反应完全后, 冷却

25

至室温,向反应液中加入 50 mL 水,用乙酸乙酯 (50 mL×3) 萃取,合并有机层,用饱和食盐水 (100 mL) 洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩后残留物用硅胶柱层析分离提纯 (二氯甲烷: 甲醇 (v/v)=20:1) 得到 **20C** (12 g, 产率: 69.6 %)。

LC-MS (ESI): $m/z = 256.3 [M+H]^+$.

5 第四步:

将 **20C** (1.2 g, 4.7 mmol)、2,3-二(氯甲基)噻吩 (847 mg, 4.7 mmol)、碘化钾 (156 mg, 0.94 mmol) 及碳酸钾 (1.95 g, 14.1 mmol) 溶于乙腈 (60 mL) 中, 氮气氛围, 于 80℃ 反应 30 min。待反应完全后, 冷却至室温, 向反应液中加入 40 mL 水, 用乙酸乙酯 (30 mL×3) 萃取, 合并有机层, 用饱和食盐水 (50 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩后残留物用硅胶柱层析分离提纯 (二氯甲烷: 甲醇 (v/v)=40:1) 得到 **20D** (300 mg, 产率: 17.5 %)。

LC-MS (ESI): $m/z = 364.2 [M+H]^+$.

第五步:

将 **20D** (300 mg, 0.83 mmol) 溶于甲醇 (10 mL) 中, 加入碳酸钾 (343 mg, 2.49 mmol), 室温反应过夜。待反应完全后, 浓缩反应液, 残余物用 EA (20 mL) 溶解, 有机相用水 (15 mL×3) 洗涤, 用饱和食盐水 (20 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩后残留物用硅胶柱层析分离提纯 (二氯甲烷: 甲醇 (v/v)=25:1) 得到 **20E** (200 mg, 产率: 97.2 %)。

LC-MS (ESI): $m/z = 250.2 [M+H]^+$.

第六步:

将 **20E** (200 mg, 0.80 mmol) 溶解于干燥的 DMF (10 mL) 中, 加入 4-(((甲磺酰基)氧基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (259 mg, 0.88 mmol), 搅拌均匀, 加入碳酸钾 (331 mg, 2.4 mmol), 80℃ 反应 16 小时, TLC 监测原料消失, 停止反应。冷却至室温, 向反应液中加入 20 mL 水, 用乙酸乙酯 (15 mL×3) 萃取, 合并有机层, 用饱和食盐水 (20 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩后残留物用硅胶柱层析分离提纯 (DCM:MeOH (v/v)=15:1) 得到 **20F** (100 mg, 产率: 27.9 %)。

LC-MS (ESI): $m/z = 447.2 [M+H]^+$.

25 第七步:

室温下, 将 **20F** (100 mg, 0.22 mmol) 溶解于 DCM (10 mL) 中, 加入盐酸的二氧六环溶液 (0.5 mL, 2 mmol, 4M), 室温反应 1 小时, TLC 监测原料消失, 停止反应。浓缩反应液, 无需纯化, 得到 **20G** (70 mg)。

LC-MS (ESI): $m/z = 347.2 [M+H]^+$.

30 第八步:

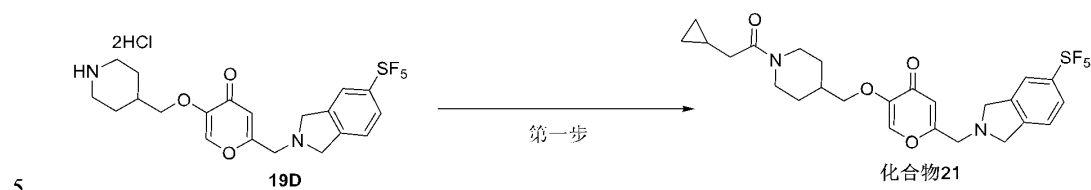
室温下, 将 1-(甲磺酰基)氮杂环丁烷-3-醇 (61 mg, 0.40 mmol) 溶解于干燥的 THF (10 mL) 中, 加入 CDI (64.8 mg, 0.40 mmol) 室温搅拌 30 min, 加入三乙胺 (0.5 mL), 再加入 **20G** (70 mg, 0.20 mmol), 80℃ 反应 16 小时, TLC 监测原料消失, 停止反应。冷却至室温, 向反应液中加入 20 mL 水, 用乙酸乙酯 (15 mL×3) 萃取, 合并有机层, 用饱和食盐水 (20 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩后残留物用硅胶柱层析分离提纯 (DCM:MeOH (v/v)=15:1) 得到化合物 **20** (5 mg, 产率: 4.7 %)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.59-7.58 (d, 1H), 7.24-7.23 (d, 1H), 6.82-6.80 (d, 1H), 6.48 (s, 1H), 5.16-5.10 (m, 1H), 4.19-4.10 (m, 6H), 4.02-3.97 (m, 4H), 3.83 (s, 2H), 3.75-3.69 (m, 2H), 2.89 (s, 3H),

2.82-2.76 (t, 2H), 2.08-2.01 (m, 1H), 1.90-1.73 (t, 4H).

LC-MS (ESI): $m/z = 524.1$ $[M+H]^+$.

实施例 21:



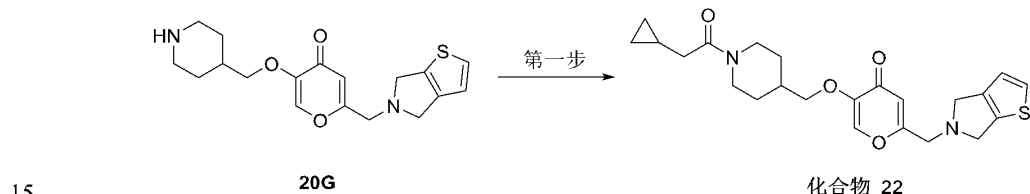
第一步:

将化合物 19D (200 mg, 0.37 mmol), 三乙胺 (150mg, 1.48mmol) 溶解于二氯甲烷 (15 mL) 中, 冰水浴下滴加环丙基乙酰氯 (0.066mg, 0.55mmol), 加完后室温下反应 2 h。反应结束后浓缩, 然后硅胶过柱纯化(二氯甲烷: 甲醇(v/v)=20:1)得到化合物 21 (62 mg, 产率: 30.5%)。

10 LC-MS (ESI): $m/z = 549.9$ $[M+H]^+$.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.63 (d, 1H), 7.59 (s, 2H), 7.29 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 4.70 (d, 1H), 4.08 (d, 4H), 3.88 (d, 1H), 3.82–3.65 (m, 4H), 3.05 (t, 1H), 2.59 (t, 1H), 2.28 (d, 2H), 2.19–2.06 (m, 1H), 2.00 (d, 1H), 1.84 (d, 1H), 1.30–1.18 (m, 2H), 1.09–0.98 (m, 1H), 0.56 (dt, 2H), 0.18 (q, 2H).

实施例 22:



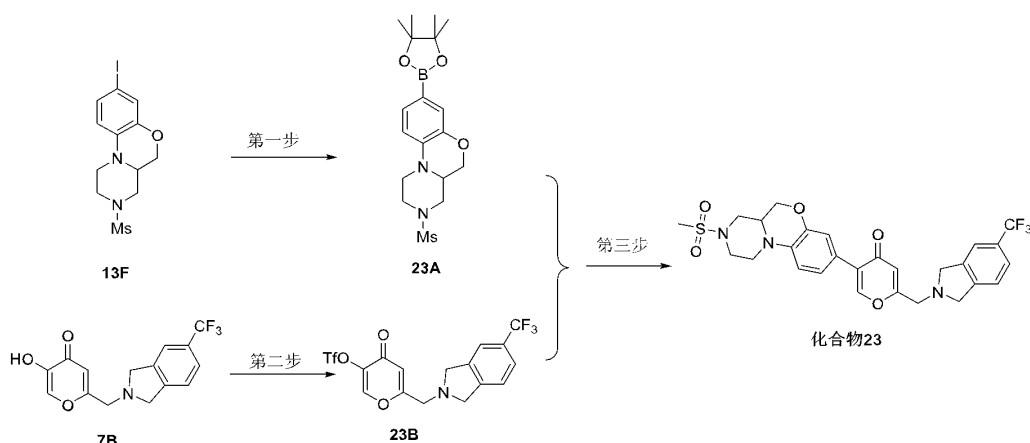
第一步:

室温下, 将 **20G** (70 mg, 0.20 mmol), 2-环丙基乙酸 (40 mg, 0.40 mmol), NMI (20 mg, 0.24 mmol) 溶解于干燥的 DCM (10 mL) 中, 室温搅拌 30 min 后, 加入 TCFH (67.2 mg, 0.24 mmol), 继续反应 1 小时, TLC 监测原料消失, 停止反应。向反应液中加入 20 mL 水, 用二氯甲烷 (15 mL $\times$ 3) 萃取, 合并有机层, 用饱和食盐水 (20 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩后残留物用硅胶柱层析分离提纯 (DCM:MeOH (v/v) = 15:1) 得到化合物 **22** (15 mg, 产率: 17.3 %)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.63-7.62 (t, 1H), 7.35-7.32 (m, 1H), 7.02-6.97 (m, 1H), 6.72-6.67 (t, 1H), 3.90-3.83 (m, 3H), 3.80-3.69 (m, 4H), 3.48 (s, 2H), 3.08-3.02 (t, 1H), 2.63-2.57 (t, 1H), 2.29-2.27 (d, 2H), 2.25-2.20 (m, 1H), 2.18-2.10 (m, 1H), 2.03-1.99 (m, 2H), 1.89-1.83 (m, 1H), 1.68-1.60 (m, 1H), 1.09-1.01 (d, 2H), 0.58-0.54 (m, 2H), 0.20-0.15 (m, 2H).

LC-MS (ESI): $m/z = 429.2$ $[M+H]^+$.

实施例 23:



第一步:

50 mL 的单口瓶中依次加入化合物 **13F** (600 mg, 1.52 mmol)、联硼酸频那醇酯 (1.16 g, 4.56 mmol)、双三苯基膦二氯化钯 (214 mg, 0.304 mmol)、乙酸钾 (298 mg, 3.04 mmol), 充换氮气后, 注射加入 N, N-二甲基甲酰胺 (30 mL), 升温至 100°C 反应过夜, TLC 监测原料消失后降至室温, 直接减压浓缩, 所得残余物经硅胶柱色谱分离纯化 (二氯甲烷/乙酸乙酯 (v/v)=93/7~75/25) 得到 **23A** (309 mg, 产率: 51.5%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 395.2 [M+H]^+$.

第二步:

化合物 **7B** (650 mg, 2.09 mmol)、碳酸钾 (866 mg, 6.26 mmol) 溶解于 N, N-二甲基甲酰胺 (20 mL) 中, 搅拌下加入 N-苯基双(三氟甲烷磺酰)亚胺 (1.49 g, 4.18 mmol), 于室温下反应约 4 小时。TLC 监测原料消失后加入水 (100 mL) 淬灭反应, 以乙酸乙酯 (50 mL x 5) 萃取, 合并有机相并以无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩, 粗品经硅胶柱色谱分离纯化 (石油醚/乙酸乙酯 (v/v)=100/0~65/35), 得到化合物 **23B** (908 mg, 产率: 98.1%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 444.1 [M+H]^+$.

第三步:

氮气保护下, 将化合物 **23A** (270 mg, 0.685 mmol)、**23B** (364 mg, 0.822 mmol)、双三苯基膦二氯化钯 (96.1 mg, 0.137 mmol)、碳酸钾 (189 mg, 1.37 mmol) 全部溶解于 1, 4-二氧六环 (20 mL) 中, 加入水 (10 滴), 升温至 100°C 反应过夜。LCMS 监测反应结束后, 降至室温直接减压浓缩, 粗品经硅胶柱色谱初步分离纯化 (二氯甲烷/甲醇 (v/v) =100/0~85/15), 再 SFC 分离纯化得到消旋体化合物 **23** (65.2 mg, 产率: 17.0%)。

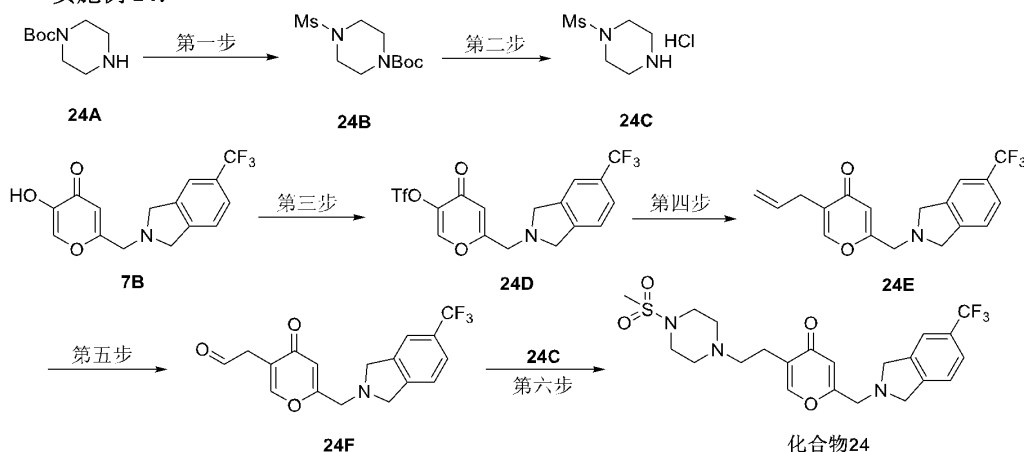
SFC 纯化方法: 1. 仪器: Waters 150 Prep-SFC F; 2. 色谱柱: Chiralcel AD column 50×4.6mm I.D., 3μm; 3. 流动相体系: A for CO₂; B for 0.1% NH₃·H₂O in IPA and ACN; 4. 梯度: B 5-50%; 5. 流速: 100 mL/min, 循环时间: 3.60 min。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.34 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.06 (dd, 1H), 7.03 – 6.94 (m, 2H), 6.42 (s, 1H), 4.36 (dd, 1H), 4.07 (s, 4H), 4.02 – 3.91 (m, 2H), 3.85 (s, 2H), 3.66 – 3.57 (m, 2H), 3.24 – 3.16 (m, 1H), 2.93 (s, 4H), 2.78 (td, 1H), 2.60 (t, 1H).

LC-MS (ESI): $m/z = 562.3 [M+H]^+$.

色谱分析条件：1.仪器：岛津 LC-20AT；2.色谱柱：Xtimate C18 4.6×50mm, 3μm；3.流动相体系：A for 0.05% TFA in H₂O；B for ACN；4.梯度：B 5-95%；5.流速：1.0 mL/min，运行时间：10 min。保留时间：3.573 min。

实施例 24:



5

第一步:

将 **24A** (1 g, 5.36 mmol) 及三乙胺 (1.63 g, 16.08 mmol) 溶解于二氯甲烷 (20 mL) 中，氮气环境，于冰浴下滴加甲磺酰氯 (798 mg, 6.97 mmol)，室温反应 1 h。待反应完全后，向反应液中加入 30 mL 饱和碳酸氢钠溶液淬灭反应，用乙酸乙酯 (25 mL×3) 萃取，合并有机层，用饱和食盐水 (25 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩后残留物用硅胶柱层析分离提纯 (石油醚：乙酸乙酯 (v/v)=10:1) 得到 **24B** (1.18 g, 产率：83%)。

10

LC-MS (ESI): $m/z = 165.2 [M+H-100]^+$ 。

第二步:

将 **24B** (1.18 g, 4.46 mmol) 溶于二氯甲烷中，冰浴下加入 4M 氯化氢的 1,4-二氧六环溶液 (4 mL) 中，室温反应 30 min。待反应完全后，减压旋蒸除去溶剂，干燥后得到 **24C** (705 mg)，未经进一步纯化直接用于下一步反应。

15

第三步:

将 **7B** (1 g, 3.21 mmol) 及三乙胺 (0.97 g, 9.67 mmol) 溶解于四氢呋喃 (15 mL) 中，氮气环境，于冰浴下滴加三氟甲磺酸酐 (1.09 g, 3.86 mmol)，室温反应 4 h。待反应完全后，向反应液中加入 30 mL 饱和碳酸氢钠溶液淬灭反应，用乙酸乙酯 (20 mL×3) 萃取，合并有机层，用饱和食盐水 (25 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩后残留物用硅胶柱层析分离提纯 (石油醚：乙酸乙酯 (v/v)=5:1) 得到 **24D** (850 mg, 产率：60%)。

20

LC-MS (ESI): $m/z = 444.0 [M+H]^+$ 。

第四步:

将 **24D** (300 mg, 0.68 mmol)、XPhos-Pd-G2 (54 mg, 0.068 mmol) 及氯化锂 (35 mg, 0.82 mmol) 溶解于 1,4-二氧六环 (8 mL) 中，氮气环境，室温滴加丙基三丁基锡 (338 mg, 1.02 mmol)，于 100℃ 反应过夜。待反应完全后，冷却至室温，加入 25 mL 水，用乙酸乙酯 (15 mL×3) 萃取，合

25

并有机层,用饱和食盐水(30 mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩后残留物用硅胶柱层析分离提纯(二氯甲烷:甲醇 (v/v)=40:1)得到 **24E** (188 mg, 产率: 82%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 336.2$ $[M+H]^+$.

第五步:

- 5 将 **24E** (188 mg, 0.56 mmol)溶于四氢呋喃 (5 mL) 及水中 (5 mL) 的混合溶剂中,随后加入二水合钼酸钾 (21 mg, 0.056 mmol)及高碘酸钠 (300 mg, 1.40 mmol)后, 室温反应 5 h。待反应完全后,向反应液中加入 25 mL 水,用乙酸乙酯 (15 mL $\times$ 5) 萃取,合并有机层,用饱和食盐水(25 mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩后残留物用硅胶柱层析分离提纯(二氯甲烷:甲醇 (v/v)=40:1)得到 **24F** (140 mg, 产率: 74%)。

- 10 LC-MS (ESI): $m/z = 338.1$ $[M+H]^+$.

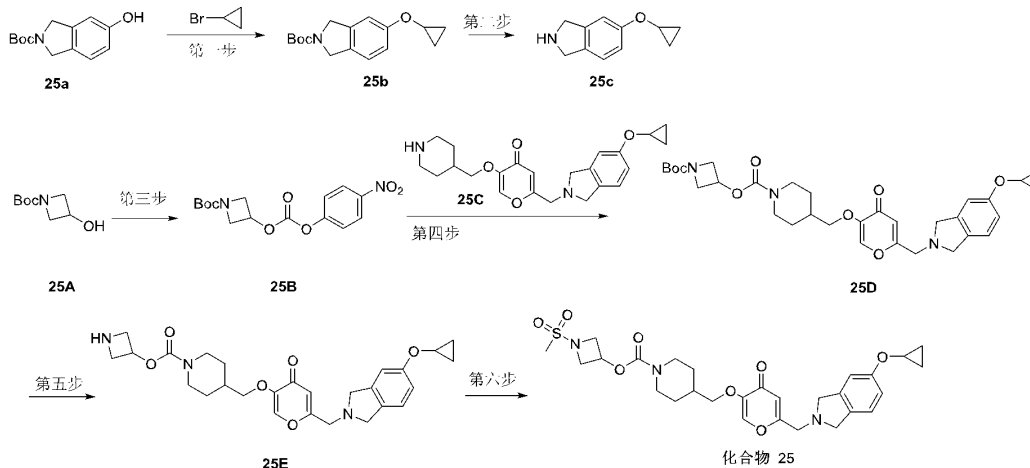
第六步:

- 将 **24F** (140 mg, 0.42 mmol) 及 **24C** (69 mg, 0.42 mmol)溶于甲醇 (8 mL)中, 分批加入三乙氧基硼氢化钠 (356 mg, 1.68 mmol), 于室温反应过夜。待反应完全后,向反应液中加入 30 mL 饱和碳酸氢钠溶液,用乙酸乙酯 (15 mL $\times$ 4) 萃取,合并有机层,无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩后残留物用硅胶柱层析分离提纯(二氯甲烷:甲醇 (v/v)=25:1)得到化合物 **24** (35 mg, 产率: 17%)。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.14 (s, 1H), 7.10-7.07 (m, 1H), 6.93-6.91 (m, 2H), 6.37 (s, 1H), 3.89 (s, 4H), 3.78-3.69 (m, 4H), 3.60-3.55 (m, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.76-2.69 (m, 2H), 1.93-1.80 (m, 5H), 1.35-1.24 (m, 2H).

LC-MS (ESI): $m/z = 486.1$ $[M+H]^+$.

20 实施例 25:



- 第一步: 向 100 mL 的单口瓶中加入化合物 **25a** (1.8 g, 7.6 mmol), 氮甲基吡咯烷酮(10 mL)溶解, 再加入碳酸铯(5.4 g, 16.7 mmol), 加热至 130 $^{\circ}\text{C}$ 反应过夜。加入饱和氯化铵溶液淬灭, 乙酸乙酯萃取, 干燥, 浓缩, 柱层析(石油醚/乙酸乙酯 = 10/1)得化合物 **25b**(0.89 g, 40%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 220.1$ $[M+H-56]^+$.

第二步: 向 100 mL 的单口瓶中加入化合物 **25b** (0.89 g, 3.2 mmol), 二氯甲烷(15 mL)溶解,

再加入三氟乙酸(3.0 mL)，室温反应 2 h 后，浓缩得化合物 **25c**(1.0 g, 100%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 176.1 [M+H]^+$ 。

第三步：

- 5 将 **25A**(173 mg, 1.0 mmol)溶于二氯甲烷中 (10 mL) 加入 DIEPA(154 mg, 1.2 mmol)和碳酸双(4-硝基苯基)酯(365 mg, 1.2 mmol)室温下搅拌 30 min，得到 **25B** 的二氯甲烷溶液备用。

第四步：

将 **25C**(396 mg, 1.0 mmol, 以 **25c** 为原料参照 **8F** 的合成路线得到)溶于二氯甲烷中 (10 mL) 加入 DIEPA(258 mg, 2.0 mmol)和 **25B** 溶液，室温下搅拌 30 min。待反应完全后将溶剂浓缩，用硅胶柱层析分离提纯 (PE/EA=1/1) 得到 **25D** (350 mg, 产率：59%)。

- 10 LC-MS (ESI): $m/z = 596.7 [M+H]^+$ 。

第五步：

将化合物 **25D** (350 mg, 0.6 mmol) 溶于二氯甲烷 (10 mL) 中，再加入三氟乙酸 (1 mL)，室温反应半小时后，浓缩，得到化合物 **25E** (295 mg, 产率：98%)，直接用于下一步。

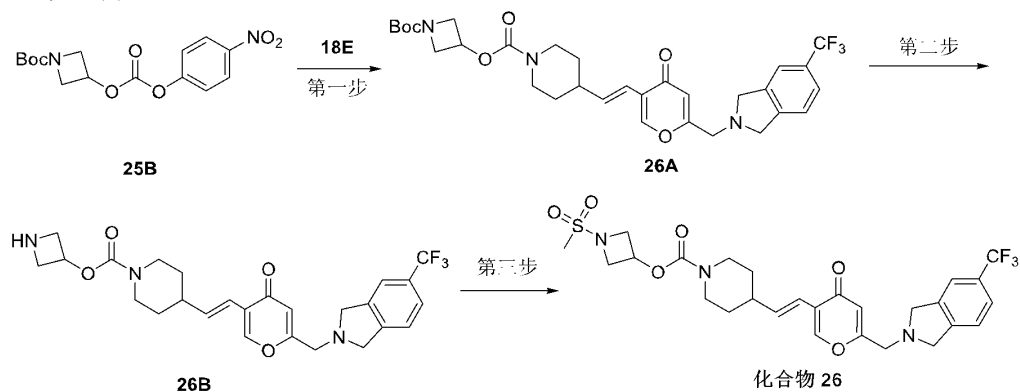
第六步：

- 15 将 **25E** (295 mg, 0.6 mmol)溶于 DCM (10 mL)中，加入三乙胺(182 mg, 1.8 mmol)和三氟甲磺酰氯(118 mg, 0.7 mmol)，室温搅拌 20 min。浓缩后残留物用硅胶柱层析分离提纯 (二氯甲烷：甲醇 (v/v)=10:1) 得到化合物 **25** (100 mg, 产率：29%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 574.6 [M+H]^+$ 。

- 20 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.60 (s, 1H), 7.09 (d, 1H), 6.89 (d, 2H), 6.48 (s, 1H), 5.18 – 5.06 (m, 1H), 4.19 – 4.15 (m, 4H), 4.04 – 3.96 (m, 6H), 3.81 – 3.72 (m, 4H), 2.89 – 2.72 (m, 6H), 2.07 – 2.03 (m, 1H), 1.89 (d, 2H), 1.32 – 1.22 (m, 2H), 0.82 – 0.70 (m, 4H)。

实施例 26:



第一步：

- 25 将 **18E**(808 mg, 2.0 mmol)溶于二氯甲烷中 (20 mL) 加入 DIEPA(387 mg, 3.0 mmol)和 **25B**(1.0 g, 3.0 mmol)溶液，室温下搅拌 30 min。待反应完全后将溶剂浓缩，用硅胶柱层析分离提纯 (PE/EA=1/2) 得到 **26A** (920 mg, 产率：77%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 603.6 [M+H]^+$ 。

第二步：

将化合物 **26A** (920 mg, 1.5 mmol) 溶于二氯甲烷 (10 mL) 中, 再加入三氟乙酸 (3 mL), 室温反应半小时后, 浓缩, 得到化合物 **26B** (890 mg), 直接用于下一步。

第三步:

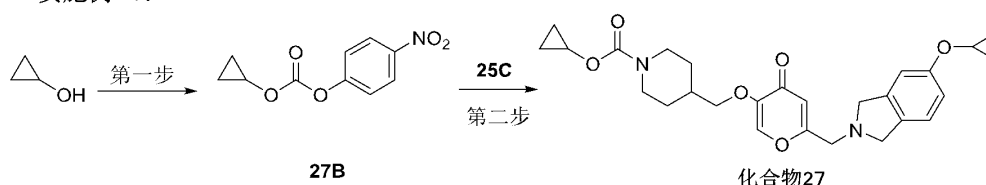
将 **26B** (890 mg, 1.4 mmol) 溶于 DCM (10 mL) 中, 加入三乙胺 (565 mg, 5.6 mmol) 和甲磺酰氯 (171 mg, 1.5 mmol), 室温搅拌 20 min。浓缩后残留物用硅胶柱层析分离提纯 (二氯甲烷: 甲醇 (v/v)=10:1) 得到化合物 **25** (300 mg, 产率: 37%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 581.6 [M+H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.80 (s, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.31 (d, 1H), 6.58 – 6.52 (m, 1H), 6.42 (s, 1H), 6.18 (d, 1H), 5.20 – 5.07 (m, 1H), 4.22 – 4.05 (m, 8H), 4.01 – 3.96 (m, 2H), 3.79 (s, 2H), 2.97 – 2.73 (m, 5H), 2.39 – 2.21 (m, 1H), 1.79 (d, 2H), 1.45 – 1.34 (m, 2H)。

^{19}F NMR (377 MHz, CDCl_3) δ -60.07 (s)。

实施例 27:



第一步:

将环丙醇 (116 mg, 2.0 mmol) 溶于二氯甲烷中 (10 mL) 加入 DIEPA (308 mg, 2.4 mmol) 和碳酸双(4-硝基苯基)酯 (730 mg, 2.4 mmol) 室温下搅拌 30 min, 得到 **27B** 的二氯甲烷溶液备用。

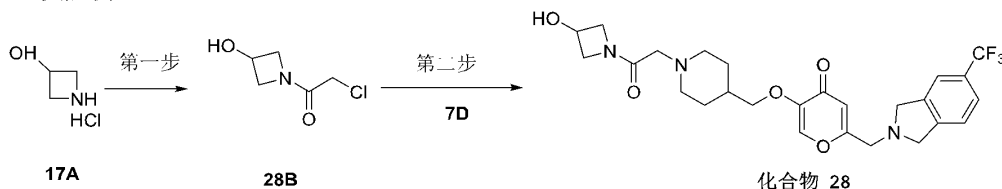
第二步:

将 **25C** (792 mg, 2.0 mmol) 溶于二氯甲烷中 (20 mL) 加入 DIEPA (516 mg, 4.0 mmol) 和 **27B** (446 mg, 2.0 mmol) 溶液, 室温下搅拌 30 min。待反应完全后将溶剂浓缩, 用硅胶柱层析分离提纯 (PE/EA=1/1) 得到 **27** (400 mg, 产率: 42%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 480.6 [M+H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.59 (s, 1H), 7.12 – 7.05 (m, 1H), 6.92 – 6.85 (m, 2H), 6.47 (s, 1H), 4.16 (s, 1H), 4.09 – 4.03 (m, 1H), 3.99 (d, 4H), 3.75 (s, 2H), 3.74 – 3.66 (m, 3H), 6.92 – 6.85 (m, 2H), 2.10 – 1.92 (m, 1H), 1.85 (d, 2H), 1.73 (s, 1H), 1.22 (d, 2H), 0.80 – 0.70 (m, 4H), 0.70 – 0.59 (m, 4H)。

实施例 28:



第一步:

将 **17A** (0.30 g, 4.10 mmol) 加入到二氯甲烷 (10 mL) 和饱和碳酸氢钠 (10 mL) 中, 冰浴下滴加氯乙酰氯 (0.55 g, 4.93 mmol), 继续搅拌反应 2 小时。将反应液用二氯甲烷萃取, 有机相减压浓缩, 残余物用中压制备仪 Biotage Isolera One (12 g 硅胶柱, 洗脱剂: 0-30% EA/PE) 纯化得

到化合物 **28B** (0.41 g, 收率 66.8%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 150.2 [M+H]^+$.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD-*d*₄): δ 4.63 – 4.57 (m, 1H), 4.51 – 4.46 (m, 1H), 4.26 – 4.21 (m, 1H), 4.08 – 4.04 (m, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.82 – 3.78 (m, 1H).

5 第二步:

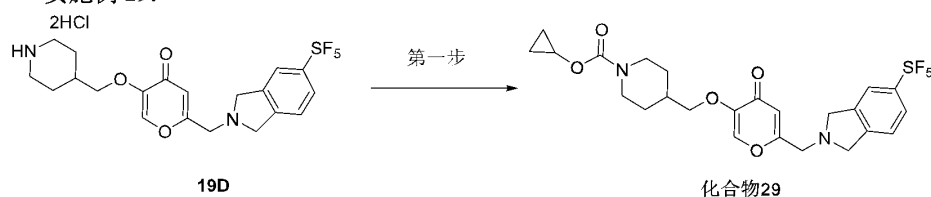
将化合物 **28B** (0.054 g, 0.36 mmol)、化合物 **7D** (0.1 g, 0.24 mmol) 溶解于 DMF (10 mL) 中, 加入碳酸钾 (0.049 g, 0.35 mmol), 70℃ 下反应过夜, LCMS 检测原料反应完全后, 将反应液倒入冰水中淬灭, 乙酸乙酯 (20 mL×3) 萃取, 合并后的有机相, 用饱和食盐水 (20 mL×2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 残余物用中压制备仪 Biotage Isolera One (12 g 硅胶柱, 洗脱剂:

10 0-5% MeOH/DCM) 纯化得到化合物 **28** (0.050 g, 收率 39.9%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 522.2$ $[M+H]^+$.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.58 (s, 1H), 7.50 – 7.48 (m, 1H), 7.47 – 7.45 (m, 1H), 7.31 – 7.29 (m, 1H), 6.49 (s, 1H), 4.70 – 4.64 (m, 1H), 4.47 – 4.43 (m, 1H), 4.30 – 4.25 (m, 1H), 4.11 – 4.08 (m, 5H), 3.90 – 3.86 (m, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.71 – 3.70 (m, 2H), 3.02 (s, 2H), 2.93 – 2.90 (m, 2H), 2.10 – 2.05 (m, 2H), 1.89 – 1.82 (m, 3H), 1.44 – 1.35 (m, 2H).

实施例 29:

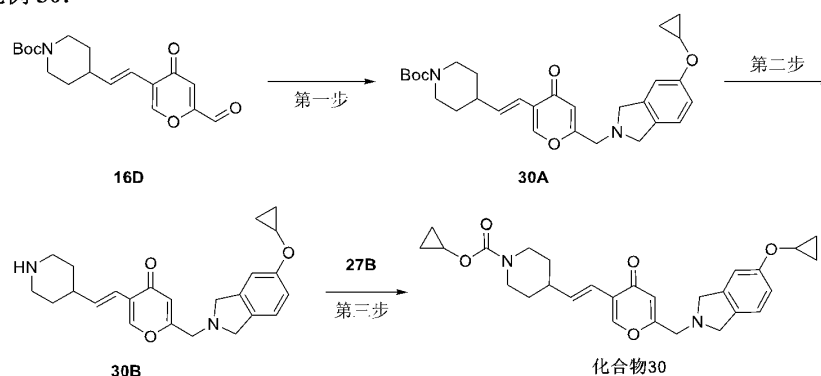


第一步:

将环丙醇 (0.045g, 0.78mmol) 溶于四氢呋喃(15mL)中,室温下加入 CDI (0.13g, 0.78mmol), 20 室温搅拌 0.5 小时, 然后加入三乙胺 (0.21g, 2.08mmol) 继续搅拌 0.5 小时, 然后将 19D (280mg, 0.52mmol) 加入到反应体系中, 升温至 60℃继续反应 16 小时, 反应液直接旋干, 所得粗品经柱层析纯化(DCM :MeOH=20:1)得到化合物 19 (60mg, 产率: 20.9%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 551.2 [M+H]^+$.

实施例 30:



第一步:

将 **16D** (750 mg, 2.25 mmol) 溶于 1,2-二氯乙烷(20 mL), 然后加入 5-环丙氧基异𪗇啉三氟乙酸盐 (780 mg, 2.70 mmol), 室温下搅拌 1 小时后加入三乙酰氧基硼氢化钠 (572 mg, 2.7 mmol), 室温反应一小时。反应液用饱和碳酸氢钠水溶液淬灭, 水相用二氯甲烷萃取, 合并有机层并用饱和 NaCl 溶液洗, 有机层合并用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并旋蒸; 硅胶柱层析(二氯甲烷: 甲醇(v/v)=10:1) 得到得到 **30A** (482 mg, 产率: 43%)。

LC-MS (ESI): m/z = 437.3 [M+H]⁺.

第二步:

将 **30A** (482 mg, 0.98 mmol) 溶于 DCM (5mL) 中, 然后加入三氟乙酸(5 mL), 室温反应 1 小时。反应完全后反应液浓缩, 粗产物 **30B** 无需纯化直接进行下一步反应。

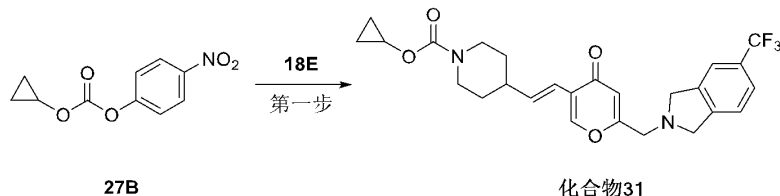
第三步:

将上一步粗产物 **30B** 溶于 DCM (20mL) 中, 加入 N,N-二异丙基乙胺(379 mg, 2.94 mmol), 室温搅拌五分钟后加入 **27B**(328 mg, 1.47 mmol), 室温反应 1 小时。反应液加水淬灭, 水相用二氯甲烷萃取, 合并有机层并用饱和 NaCl 溶液洗, 有机层合并用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并旋蒸; 硅胶柱层析(乙酸乙酯淋洗) 得到化合物 **30** (200 mg, 产率: 43%)。

LC-MS (ESI): m/z = 477.7 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.79 (s, 1H), 7.08 (d, 1H), 6.91 – 6.86 (m, 2H), 6.56 – 6.46 (m, 1H), 6.41 (s, 1H), 6.20 – 6.13 (m, 1H), 4.25 – 3.93 (m, 6H), 3.75 (s, 2H), 3.73 – 3.67 (m, 1H), 2.85 – 2.74 (m, 2H), 2.33 – 2.19 (m, 1H), 1.74 (d, 2H), 1.45 – 1.25 (m, 3H), 0.79 – 0.71 (m, 4H), 0.72 – 0.64 (m, 4H).

20 实施例 31:



第一步

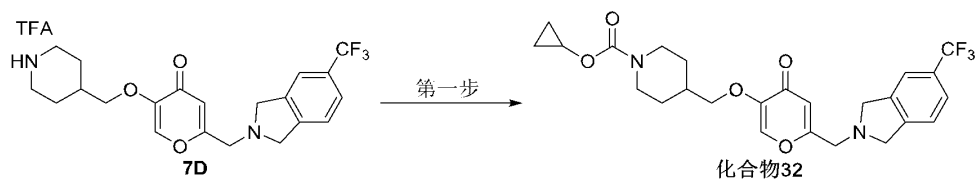
将 **18E**(808 mg, 2.0 mmol) 溶于二氯甲烷中 (20 mL) 加入 DIEPA(516 mg, 4.0 mmol) 和 **27B**(446 mg, 2.0 mmol) 溶液, 室温下搅拌 30 min。待反应完全后将溶剂浓缩, 用硅胶柱层析分离提纯 (PE/EA=1/2) 得到化合物 **31** (360 mg, 产率: 37%)。

LC-MS (ESI): m/z = 488.5 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.79 (s, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.30 (d, 1H), 6.55 – 6.50 (m, 1H), 6.41 (s, 1H), 6.17 (d, 1H), 4.33 – 3.89 (m, 7H), 3.78 (s, 2H), 2.82 – 2.76 (m, 2H), 2.27 – 2.23 (m, 1H), 1.74 (d, 2H), 1.36 (d, 2H), 0.69 – 0.67 (m, 4H).

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -60.07 (s).

实施例 32:



第一步:

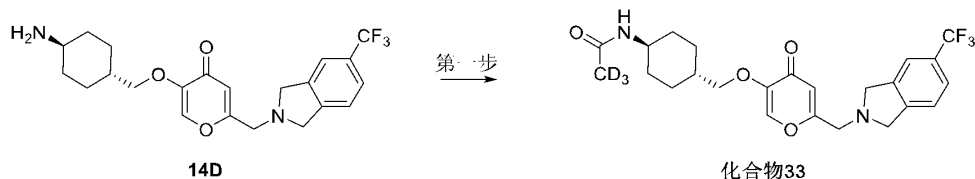
将环丙醇 (57 mg, 0.98 mmol) 及 N,N'-羰基二咪唑 (119 mg, 0.73 mmol) 溶解于四氢呋喃 (10 mL) 中, 室温搅拌 30 min, 随后加入 **7D** (200 mg, 0.49 mmol) 及三乙胺 (198 mg, 1.96 mmol), 氮气氛围, 于 70℃ 反应过夜。待反应完全后, 冷却至室温, 向反应液中加入 30 mL 水, 用乙酸乙酯 (15 mL×3) 萃取, 合并有机层, 用饱和食盐水 (25 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩后残留物用硅胶柱层析分离提纯 (二氯甲烷: 甲醇 (v/v) = 25:1) 得到化合物 **32** (68 mg, 产率: 28%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.59 (s, 1H), 7.52-7.49 (m, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.32-7.30 (m, 1H), 6.49 (s, 1H), 4.29-3.96 (m, 7H), 3.80 (s, 2H), 3.73-3.70 (m, 2H), 2.81-2.73 (m, 2H), 2.09-1.98 (m, 1H), 1.89-1.81 (m, 2H), 1.28-1.17 (m, 2H), 0.70-0.64 (m, 4H).

LC-MS (ESI): $m/z = 493.2 [M+H]^+$.

实施例 33:

HCl



15 第一步:

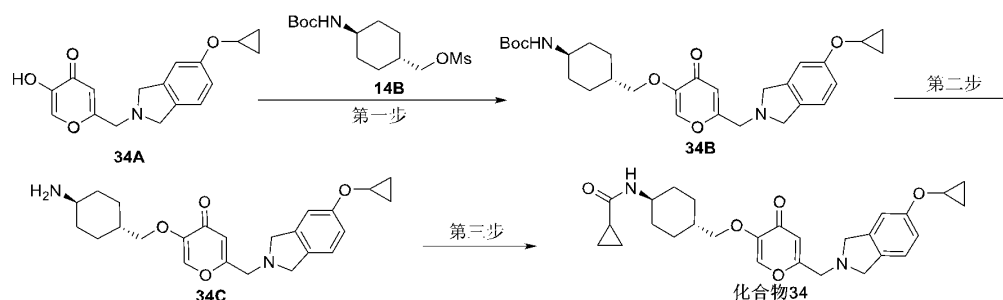
将 **14D** (550 mg, 1.30 mmol) 及三乙胺 (526 mg, 5.20 mmol) 溶于二氯甲烷 (10 mL) 中, 氮气环境, 冰浴下滴加酰氯 (117 mg, 1.43 mmol), 室温反应 1 小时。待反应完全后, 向反应液中加入 25 mL 水, 用乙酸乙酯 (15 mL $\times$ 3) 萃取, 合并有机层, 用饱和食盐水 (25 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩后残留物用硅胶柱层析分离提纯 (二氯甲烷: 甲醇 (v/v)=20:1) 得到化

20 合物 **33** (287 mg, 产率: 47.2%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 467.2$ $[M+H]^+$.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.12 (s, 1H), 7.73 – 7.67 (m, 1H), 7.65 – 7.61 (m, 1H), 7.60 – 7.54 (m, 1H), 7.50 – 7.43 (m, 1H), 6.38 (s, 1H), 4.02 (s, 4H), 3.80 (s, 2H), 3.66 – 3.60 (m, 2H), 3.51 – 3.42 (m, 1H), 1.89 – 1.77 (m, 4H), 1.71 – 1.60 (m, 1H), 1.23 – 1.00 (m, 4H).

25 实施例 34:



第一步:

以 **34A** (460 mg, 1.54 mmol, 以 25c 为原料参照中间体 8D 方法合成) 及 **14B** (520 mg, 1.69 mmol) 为原料, 参照**实施例 9** 第二步的合成步骤, 合成得到 **34B** (573 mg, 产率: 73%)。

5 LC-MS (ESI): $m/z = 511.2 [M+H]^+$.

第二步:

以 **34B** (570 mg) 为原料, 参照**实施例 9** 第三步的合成步骤, 合成得到 **34C** (420 mg, 产率: 91%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 411.8 [M+H]^+$.

10 第三步:

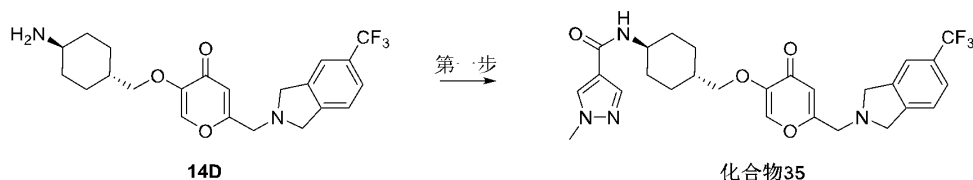
以 **34C** (420 mg, 1.02 mmol) 为原料, 参照**实施例 9** 第四步的合成步骤, 合成得到**化合物 34** (340 mg, 产率: 70%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.56 (s, 1H), 7.10-7.07 (m, 1H), 6.91-6.75 (m, 2H), 6.47 (s, 1H), 4.01-3.97 (m, 4H), 3.81-3.68 (m, 4H), 3.66-3.63 (m, 2H), 2.07-2.04 (m, 2H), 2.00-1.96 (m, 2H), 1.89-1.81 (m, 1H), 1.31-1.06 (m, 6H), 0.97-0.92 (m, 2H), 0.78-0.67 (m, 5H).

15 LC-MS (ESI): $m/z = 479.2 [M+H]^+$.

实施例 35:

HCl



第一步:

20 将 1-甲基吡唑-4-甲酸 (179 mg, 1.42 mmol) 及三乙胺 (478 mg, 4.72 mmol) 溶于二氯甲烷 (20 mL) 中, 氮气环境, 冰浴下加入 HATU (673 mg, 1.77 mmol), 搅拌 5 分钟, 加入**化合物 14D** (500 mg, 1.18 mmol), 室温反应 2 小时。待反应完全后, 向反应液中加入 25 mL 水, 用乙酸乙酯 (15 mL×3) 萃取, 合并有机层, 用饱和食盐水 (25 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩后残留物用硅胶柱层析分离提纯 (二氯甲烷: 甲醇 (v/v) = 20:1) 得到**化合物 35** (398 mg, 产率: 63.6%)。

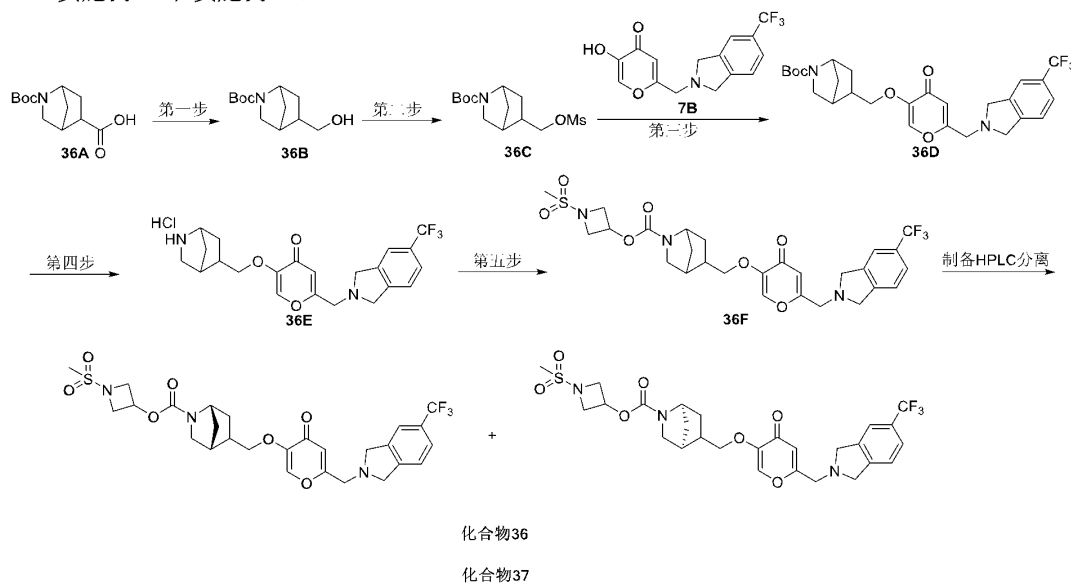
25

LC-MS (ESI): $m/z = 531.1 [M+H]^+$.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.13 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.83 – 7.80 (m, 1H), 7.81 – 7.75 (m,

1H), 7.65 – 7.61 (m, 1H), 7.61 – 7.55 (m, 1H), 7.50 – 7.45 (m, 1H), 6.39 (s, 1H), 4.03 (s, 4H), 3.83 (s, 3H), 3.81 (s, 2H), 3.73 – 3.66 (m, 1H), 3.66 – 3.63 (m, 2H), 1.91 – 1.82 (m, 4H), 1.72 – 1.64 (m, 1H), 1.38 – 1.25 (m, 2H), 1.16 – 1.03 (m, 2H).

实施例 36 和实施例 37:



5

第一步:

将 **36A** (400 mg, 1.66 mmol) 溶解于四氢呋喃 (10 mL) 中, 于冰浴下缓慢滴加硼烷四氢呋喃络合物 (5 mL, 1M in THF), 冰浴下继续反应 2 h。待反应完全后, 向反应液中加入 1 M 氯化氢的水溶液 (2 mL) 淬灭反应, 随后加入 20 mL 水, 用乙酸乙酯 (15 mL×3) 萃取, 合并有机层, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩后残留物用硅胶柱层析分离提纯 (二氯甲烷: 甲醇 (v/v) = 25:1) 得到 **36B** (310 mg, 产率: 82%)。

LC-MS (ESI): m/z = 172.1 $[M+H-56]^+$ 。

第二步:

15 将 **36B** (310 mg, 1.36 mmol) 及三乙胺 (410 mg, 4.08 mmol) 溶解于二氯甲烷 (10 mL) 中, 氮气环境, 于冰浴下滴加甲磺酰氯 (187 mg, 1.63 mmol), 室温反应 1 h。待反应完全后, 向反应液中加入 30 mL 饱和碳酸氢钠溶液淬灭反应, 用二氯甲烷 (20 mL×3) 萃取, 合并有机层, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩后残留物用硅胶柱层析分离提纯 (石油醚: 乙酸乙酯 (v/v) = 25:1) 得到 **36C** (295 mg, 产率: 71%)。

20 LC-MS (ESI): m/z = 250.1 $[M+H-56]^+$ 。

第三步:

将 **36C** (295 mg, 0.97 mmol)、**7B** (302 mg, 0.97 mmol) 及碳酸钾 (402 mg, 2.91 mmol) 溶解于 DMF (8 mL) 中, 氮气环境, 于 70°C 反应过夜。待反应完全后, 冷却至室温, 加入 30 mL 水, 用乙酸乙酯 (15 mL×3) 萃取, 合并有机层, 用饱和食盐水 (30 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤,

浓缩后残留物用硅胶柱层析分离提纯 (二氯甲烷: 甲醇 (v/v) = 40:1) 得到 **36D** (380 mg, 产率: 75%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 465.5 [M+H]^+$.

第四步:

- 5 将 **36D** (380 mg, 0.73 mmol) 溶于二氯甲烷中 (10 mL), 冰浴下滴加 4M 氯化氢的 1,4-二氧六环溶液 (2 mL) 中, 室温反应 2 h。待反应完全后, 减压旋蒸除去溶剂, 浓缩后得到 **36E** 粗品 (300 mg, 产率: 97%), 未经进一步纯化, 直接用于下一步反应。

LC-MS (ESI): $m/z = 421.1 [M+H]^+$.

第五步:

- 10 将 1-(甲磺酰基)氮杂环丁烷-3-醇 (73 mg, 0.48 mmol) 及 N,N'-羰基二咪唑 (117 mg, 0.72 mmol) 溶于四氢呋喃 (6 mL) 中, 室温搅拌 30 min, 随后 **36E** (200 mg, 0.48 mmol) 及三乙胺 (194 mg, 1.92 mmol), 氮气氛围, 于 70°C 反应过夜。待反应完全后, 冷却至室温, 向反应液中加入 25 mL 水, 用乙酸乙酯 (15 mL×3) 萃取, 合并有机层, 用饱和食盐水 (25 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩后残留物用硅胶柱层析分离提纯 (二氯甲烷: 甲醇 (v/v) = 25:1) 得到 **36F** (121 mg, 产率: 43%)。

将 **36F** 经过制备 HPLC 分离纯化得到化合物 **36** (41 mg) 及化合物 **37** (21 mg)。

- 20 制备 HPLC 分离纯化方法: 1. 仪器: waters 2767 制备液相; 色谱柱: SunFire® Prep C18 (19 mm×250 mm)。2. 样品用 0.45 μ m 滤头过滤, 制成样品液。3. 制备色谱条件: a. 流动相 A, B 组成: 流动相 A: 乙腈; 流动相 B: 水 (含 0.1% 乙酸铵); b. 梯度洗脱, 流动相 A 含量从 5%–50%; c. 流量 12 mL/min; d. 洗脱时间 30 min。

HPLC 分析方法: 1. 仪器: 岛津 LC-20AT; 2. 色谱柱: Xtimate C18 4.6×50mm, 3 μ m; 3. 流动相体系: A for 0.05% TFA in H₂O; B for ACN; 4. 梯度: B 5-95%; 5. 采集时间: 10 min; 6. 流速: 1.0 mL/min。保留时间: 化合物 **36**: $t_R = 3.327$ min; 化合物 **37**: $t_R = 3.318$ min。

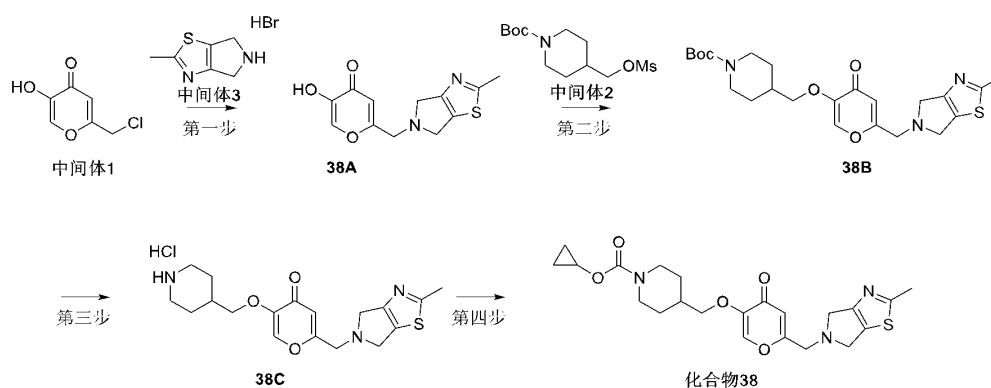
- 25 化合物 **36**: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.68-7.62 (m, 1H), 7.51-7.48 (m, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.32-7.30 (m, 1H), 6.49-6.49 (m, 1H), 5.18-5.09 (m, 1H), 4.27-4.23 (m, 1H), 4.19-4.12 (m, 2H), 4.09 (s, 4H), 4.03-3.94 (m, 3H), 3.88-3.75 (m, 3H), 3.43-3.31 (m, 1H), 3.26-3.21 (m, 1H), 2.89 (s, 3H), 2.82 (s, 1H), 2.67-2.56 (m, 1H), 1.98-1.88 (m, 1H), 1.83-1.74 (m, 1H), 1.63-1.58 (m, 2H)。

LC-MS (ESI): $m/z = 598.9 [M+H]^+$.

- 30 化合物 **37**: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.63 (s, 1H), 7.51-7.48 (m, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.32-7.29 (m, 1H), 6.48 (s, 1H), 5.18-5.11 (m, 1H), 4.30-4.25 (m, 1H), 4.19-4.14 (m, 2H), 4.09 (s, 4H), 4.04-3.96 (m, 2H), 3.81-3.68 (m, 4H), 3.37-3.31 (m, 1H), 3.12-3.07 (m, 1H), 2.89 (s, 3H), 2.75-2.71 (m, 1H), 2.28-2.18 (m, 1H), 1.98-1.86 (m, 1H), 1.63-1.59 (m, 3H), 1.35-1.28 (m, 1H)。

LC-MS (ESI): $m/z = 598.9 [M+H]^+$.

实施例 38:



第一步:

以中间 1 (1 g, 6.28 mmol)和中间 3(参照文献 WO2007087231A2 合成)为原料, 参考实施 例 1 (第一步)操作, 得到化合物 38A (820 mg, 产率: 49.4%)。

5 LC-MS (ESI): $m/z = 265.1 [M+H]^+$.

第二步:

以 38A (820 mg, 3.10 mmol)为原料, 参考实施 例 1 操作 (第二步), 得到化合物 38B (544 mg, 产 率: 38.0%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 462.2 [M+H]^+$.

10 第三步:

以 38B (544 mg, 1.18 mmol)为原料, 参考实施 例 1 操作 (第三步), 得到化合物 38C 粗品盐 酸盐(873 mg), 无需进一步纯化, 直接进行下一步。

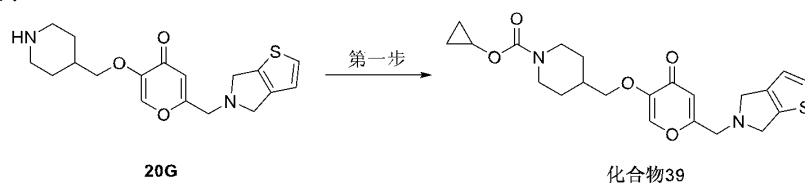
第四步:

以 38C (450 mg)为原料, 参考实施 例 20 操作 (第八步), 得到化合物 38 (65 mg, 产率: 11.8%)。

15 LC-MS (ESI): $m/z = 446.40 [M+H]^+$.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.58 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 4.32 – 4.06 (m, 4H), 4.06 – 4.04 (m, 1H), 4.04 – 4.01 (m, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.75 – 3.68 (m, 2H), 2.83 – 2.72 (m, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.09 – 2.00 (m, 1H), 1.89 – 1.81 (m, 2H), 1.28 – 1.17 (m, 2H), 0.72 – 0.64 (m, 4H).

实施 例 39:



20

第一步:

室温下, 将环丙醇 (17 mg, 0.28 mmol), 三光气 (83 mg, 0.28 mmol)溶解于干燥的 DCM (10 mL) 中, 冰浴下, 向其中滴加三乙胺 (85 mg, 0.84 mmol), 0 °C 搅拌 30 min 后, 加入 20G (50 mg, 0.14 mmol), 搅拌均匀后室温反应 1 小时, TLC 监测原料消失, 停止反应。向反应液中加入 20 mL 水, 用二氯甲烷 (15 mL×3) 萃取, 合并有机层, 用饱和食盐水 (20 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过 滤, 浓缩后残留物用硅胶柱层析分离提纯 (DCM:MeOH (v/v) = 15:1) 得到化合物 39 (10 mg, 产

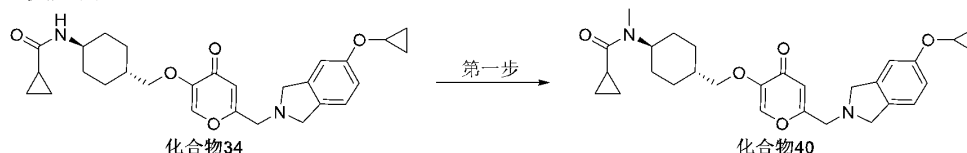
25

率: 16.1 %。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.59 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.82-6.81 (d, 1H), 6.48 (s, 1H), 4.15-4.01 (m, 7H), 3.86 (s, 2H), 3.72-3.70 (d, 2H), 2.80-2.73 (m, 2H), 2.08-1.98 (m, 3H), 1.86-1.83 (d, 2H), 0.68-0.67 (d, 4H).

5 LC-MS (ESI): $m/z = 431.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 40:



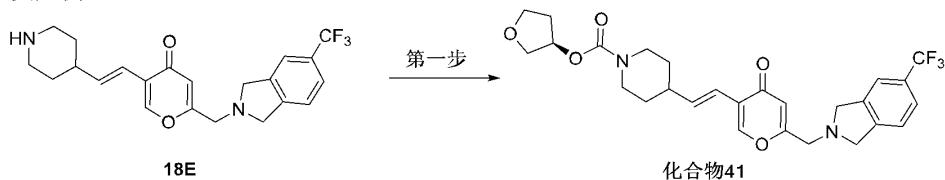
第一步:

10 将化合物 34 (200 mg, 0.42 mmol) 溶解于四氢呋喃 (6 mL) 中, 氮气氛围, 冰浴下分批加入 60% 氢化钠 (34 mg, 0.63 mmol), 室温搅拌 30 min, 随后缓慢滴加碘甲烷 (118 mg, 0.63 mmol) 室温反应过夜。待反应完全后, 将反应液缓慢滴加至 1 M 氯化氢的水溶液 (10 mL) 淬灭反应, 再加入 10 mL 水后, 用乙酸乙酯 (15 mL $\times$ 3) 萃取, 合并有机层, 用饱和食盐水 (20 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩后残留物用硅胶柱层析分离提纯 (二氯甲烷: 甲醇 (v/v) = 25:1) 得到化合物 40 (55 mg, 产率: 27%)。

15 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.56 (s, 1H), 7.11-7.08 (m, 1H), 6.91-6.76 (m, 2H), 6.48 (s, 1H), 4.03-3.99 (m, 4H), 3.82-3.69 (m, 4H), 3.67-3.63 (m, 2H), 3.21 (s, 3H), 2.08-2.05 (m, 2H), 2.01-1.96 (m, 2H), 1.89-1.82 (m, 1H), 1.33-1.07 (m, 6H), 0.98-0.92 (m, 2H), 0.79-0.69 (m, 5H).

LC-MS (ESI): $m/z = 493.4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 41:



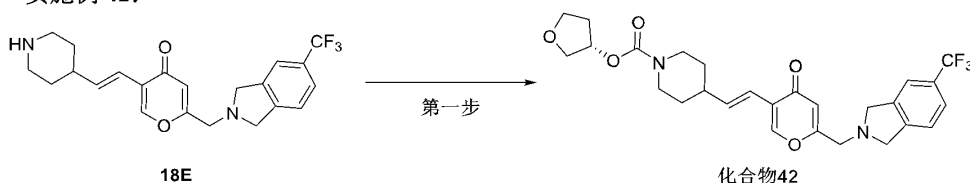
第一步:

20 将(R)-(-)-3-羟基四氢呋喃(70.49 mg, 0.80 mmol) 溶于二氯甲烷(5 mL) 中, 于室温下加入 N,N'-羰基二咪唑(0.13 g, 0.80 mmol)。加毕后于室温下反应 4.5hrs 后, 于室温下向反应体系中滴加三乙胺(0.16 g, 1.58 mmol)。加毕后于室温下反应 2hr 后, 于 0-5 $^{\circ}\text{C}$ 滴加 18E (160 mg, 0.40 mmol), 加毕后于 60 $^{\circ}\text{C}$ 下反应过夜。反应完全后, 将反应液浓缩后送制备 HPLC 纯化, 得到化合物 41 (85 mg, 产率: 40%)。

25 LC-MS (ESI): $m/z = 519.7$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

30 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.32 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.58-7.56 (d, 1H), 7.48-7.46 (d, 1H), 6.69-6.63 (dd, 1H), 6.36 (s, 1H), 6.15-6.11 (d, 1H), 5.13-5.11 (m, 1H), 4.03-3.95 (m, 6H), 3.81-3.65 (m, 6H), 2.83 (s, 2H), 2.28-2.25 (m, 1H), 2.17-2.05 (m, 1H), 1.91-1.87 (m, 1H), 1.71-1.68 (d, 2H), 1.27-1.17 (m, 2H).

实施例 42:



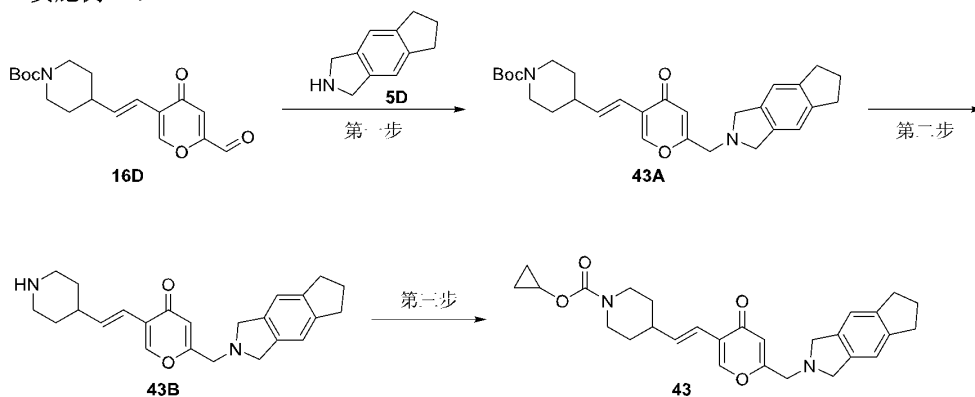
第一步:

将(S)-(-)-3-羟基四氢呋喃(70.49 mg, 0.80 mmol) 溶于二氯甲烷(5 mL) 中, 于室温下加入 N,N'-羰基二咪唑(0.13 g, 0.80 mmol)。加毕后于室温下反应 4.5hrs 后, 于室温下向反应体系中滴加三乙胺(0.16 g, 1.58 mmol)。加毕后于室温下反应 2hr 后, 于 0-5℃ 滴加 18E (160 mg, 0.40 mmol), 加毕后于 60℃ 下反应过夜。反应完全后, 将反应液浓缩后送制备 HPLC 纯化, 得到化合物 42 (90 mg, 产率: 40%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 519.7 [M+H]^+$ 。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ8.32 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.58-7.56 (d, 1H), 7.48-7.46 (d, 1H), 6.69-6.63 (dd, 1H), 6.36 (s, 1H), 6.15-6.11 (d, 1H), 5.13 – 5.11 (m, 1H), 4.03 – 3.95 (m, 6H), 3.82 – 3.65 (m, 6H), 2.84 (s, 2H), 2.28-2.25 (m, 1H), 2.13 – 2.06 (m, 1H), 1.92 – 1.86 (m, 1H), 1.71-1.68 (d, 2H), 1.27-1.17 (m, 2H)。

实施例 43:



第一步

将16D (333.0 mg, 2.25 mmol)溶于1,2-二氯乙烷(20 mL), 然后加入5D (174.9 mg, 1.1 mmol), 室温下搅拌1小时后加入三乙酰氧基硼氢化钠 (466.0 mg, 2.2 mmol), 室温反应过夜。反应液用饱和碳酸氢钠水溶液淬灭, 水相用二氯甲烷萃取, 合并有机层并用饱和NaCl溶液洗, 有机层合并用 Na₂SO₄干燥, 过滤并旋蒸; 硅胶柱层析(二氯甲烷: 甲醇(v/v)=10:1)得到得到43A (300.0 mg, 产率: 63.0%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 477.2 [M+H]^+$ 。

第二步

将化合物43A (300.0 mg, 0.62 mmol) 溶于二氯甲烷 (3.0 mL) 中, 再加入三氟乙酸 (2.0 mL), 室温反应半小时后, 浓缩, 得到化合物43B (310.0 mg), 直接用于下一步。

LC-MS (ESI): $m/z = 377.2 [M+H]^+$ 。

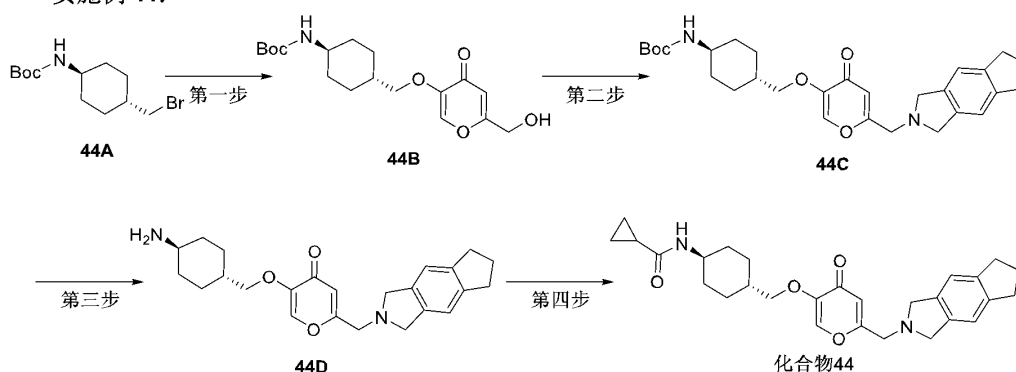
第三步

将环丙醇(44.0 mg, 0.75 mmol)溶于四氢呋喃(5.0 mL)中, 再加入 CDI (120.0 mg, 0.75 mmol), 室温搅拌反应 0.5 h 后, 加入 43B (310.0 mg, 0.62 mmol)的四氢呋喃(5.0 mL)溶液和三乙胺(191.0 mg, 1.9 mmol), 加热至 60℃ 反应过夜, TLC 跟踪反应完全, 浓缩后残留物用硅胶柱层析分离提纯 (石油醚: 乙酸乙酯 (v/v) = 10:1), 得到化合物 43 (102.0 mg, 产率: 35%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 461.2 [M+H]^+$.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.79 (s, 1H), 7.04 (s, 2H), 6.55 – 6.49 (m, 1H), 6.42 (d, 1H), 6.17 (d, 1H), 4.45 – 3.86 (m, 7H), 3.78 (d, 2H), 2.94 – 2.71 (m, 6H), 2.32 – 2.15 (m, 1H), 2.11 – 2.04 (m, 2H), 1.74 (d, 2H), 1.36 (d, 2H), 0.69 – 0.67 (m, 4H).

10 实施例 44:



第一步:

将曲酸(1.00 g, 7.04 mmol) 溶于N,N-二甲基甲酰胺(20 mL) 中, 于室温下加入碳酸钾(1.95 g, 14.08 mmol)、44A(2.47 g, 8.45 mmol)、碘化钾(0.12 g, 0.70 mmol), 加毕后于85℃下反应过夜。反应完全后, 向反应液中加入水(50 mL)淬灭反应, 并用乙酸乙酯(50 mL $\times$ 2)萃取, 有机相用水(50 mL)、饱和食盐水(50 mL)洗涤, 用无水硫酸钠干燥后, 浓缩, 残留物用柱层析纯化(石油醚/乙酸乙酯=1/4, (v/v))得到44B (256 mg, 产率: 10%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 298.4 [M-56+H]^+$.

第二步:

20 将44B(256 mg, 0.72 mmol) 溶于二氯甲烷(10 mL) 中, 于0-5℃下加入三乙胺(0.36 g, 3.60 mmol)、甲基磺酰氯(0.99 g, 0.86 mmol)。加毕后于室温下反应30min后, 于室温下加入5D(197 mg, 0.86 mmol), 加毕后于室温下反应过夜。反应完全后, 将反应液浓缩后用柱层析纯化(石油醚/乙酸乙酯=1/1, (v/v)), 得到化合物44C (220 mg, 产率: 61%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 495.3 [M+H]^+$.

25 第三步:

将44C(100 mg, 0.20 mmol) 溶于1,4-二氧六环(0.5 mL) 中, 于室温下加入4N HCl的1,4-二氧六环溶液(10 mL)。加毕后于室温下反应2.5hrs。反应完全后, 将反应浓缩, 得到粗品化44D, 直接下步反应。

第四步:

将粗品 44D 溶于二氯甲烷(5 mL) 中, 于室温下向反应体系中滴加三乙胺(0.10 g, 1.00 mmol)、环丙基甲酰氯(0.31 g, 0.30 mmol)。加毕后于室温下反应过夜。反应完全后, 将反应液浓缩后送制备 HPLC 纯化, 得到化合物 44 (15 mg, 产率: 16%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 463.5 [M+H]^+$.

5 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.11 (s, 1H), 7.91-7.89 (d, 1H), 7.06 (s, 2H), 6.36 (s, 1H), 3.87 (s, 4H), 3.75 (s, 2H), 3.64-3.62 (d, 2H), 3.51 (m, 1H), 2.82-2.78 (t, 4H), 2.04-1.96 (m, 2H), 1.83-1.81 (d, 4H), 1.66 (m, 1H), 1.52-1.47 (m, 1H), 1.24 – 1.14 (m, 2H), 1.09-1.00 (m, 2H), 0.64 – 0.59 (m, 4H).

实施例 45:



10 第一步:

室温下, 将化合物 35 (281 mg, 0.53 mmol) 溶解于干燥的 DMF (5 mL) 中, 冰浴下, 加入 NaH (42 mg, 1.06 mmol), 搅拌 10 分钟后, 向反应体系中加入碘甲烷 (113 mg, 0.79 mmol), 升温至室温, 继续反应 6 小时, 停止反应。加水 (10 mL) 淬灭反应, EA (15 mL) 萃取, 分液, 水相用 EA (10 mL) 洗涤两次, 合并有机相, 有机相用饱和氯化钠溶液 (20 mL) 洗涤两次, 干燥有机相, 浓缩,

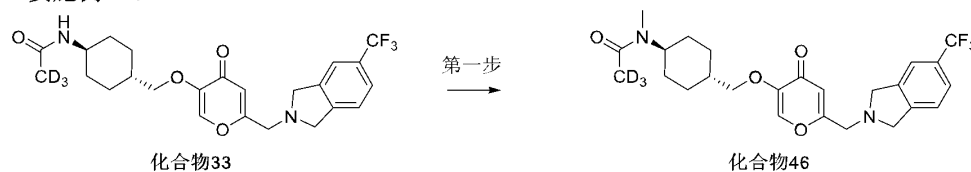
15 柱层析 (DCM:MeOH=15:1) 得到化合物 45 (17 mg, 产率: 6.1 %)。

LC-MS (ESI): $m/z = 545.4 [M+H]^+$.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.12 – 8.08 (m, 2H), 7.83 – 7.81 (m, 1H), 7.80 – 7.76 (m, 1H), 7.69 – 7.66 (m, 1H), 7.54 – 7.49 (m, 1H), 7.08 – 7.03 (m, 1H), 5.32 (s, 1H), 4.40 – 4.30 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.72 – 3.67 (m, 2H), 3.67 – 3.65 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.04 – 1.98 (m, 1H), 1.97 (s, 2H), 1.92 – 1.83 (m, 4H), 1.71 (s, 1H), 1.36 – 1.27 (m, 2H), 1.19 – 1.08 (m, 2H).

20

实施例 46:



第一步:

以化合物 33 (187 mg, 0.40 mmol) 参考实施例 45 (第一步) 操作, 得到化合物 46 (20 mg, 产率: 10.4%)。

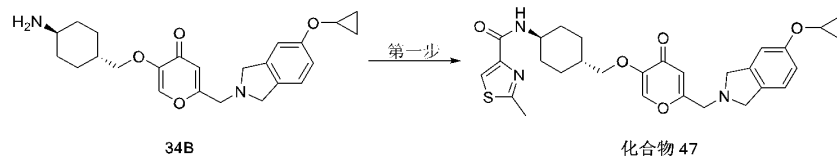
25

LC-MS (ESI): $m/z = 481.3 [M+H]^+$.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.09 (s, 1H), 7.72 – 7.68 (m, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.54 – 7.48 (m, 1H), 7.08 – 7.03 (m, 1H), 5.32 (s, 1H), 4.41 – 4.28 (m, 1H), 3.72 – 3.66 (m, 1H), 3.66 – 3.62 (m, 2H), 3.52 – 3.44 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.03 – 1.98 (m, 1H), 1.97 (s, 2H), 1.87 – 1.79 (m, 4H), 1.74 (s, 1H), 1.20 – 1.02 (m, 4H).

30

实施例 47:



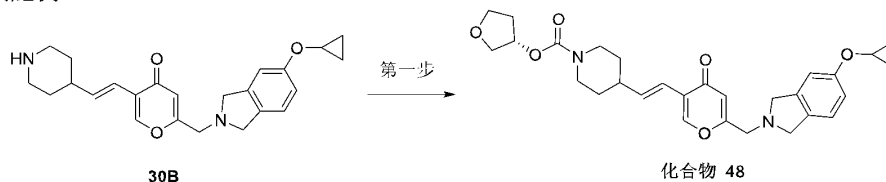
第一步:

室温下, 将 **34B** (160 mg, 0.39 mmol), 2-甲基噻唑-4-羧酸 (61 mg, 0.43 mmol), NMI (96 mg, 1.17 mmol) 溶解于干燥的 DCM (10 mL) 中, 室温搅拌 10 min 后, 加入 TCFH (130 mg, 0.46 mmol), 继续反应 1 小时, TLC 监测原料消失, 停止反应。向反应液中加入 20 mL 水, 用二氯甲烷 (15 mL×3) 萃取, 合并有机层, 用饱和食盐水 (20 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩后残留物用硅胶柱层析分离提纯 (DCM:MeOH (v/v) = 15:1) 得到化合物 **47** (20 mg, 产率: 9.6%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.92 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.18-7.16 (d, 1H), 7.10-7.08 (d, 1H), 6.90-6.88 (d, 1H), 6.48 (s, 1H), 4.03-4.00 (d, 4H), 3.76 (s, 2H), 3.69-3.67 (d, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.15-2.12 (d, 2H), 2.04-2.01 (d, 2H), 1.37-1.14 (m, 8H), 0.75 (s, 4H).

LC-MS (ESI): m/z = 536.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 48:



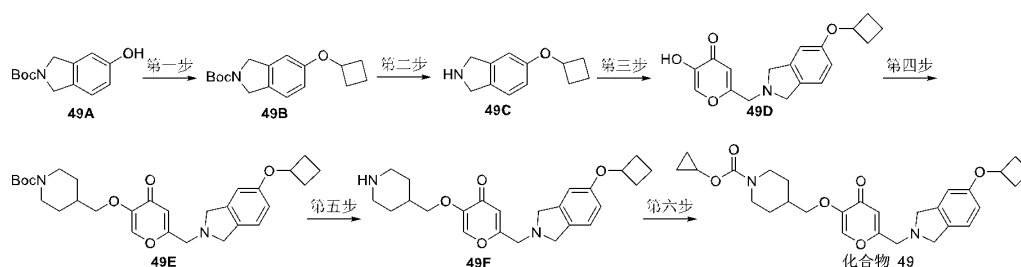
第一步:

将(S)-(-)-3-羟基四氢呋喃 (68.00 mg, 0.77 mmol) 溶于四氢呋喃 (5 mL) 中, 再加入 N,N'-羰基二咪唑 (130 mg, 0.77 mmol), 加完后在室温下反应 4 h, 再向反应体系中滴加三乙胺 (120 mg, 1.23 mmol), 反应 2hr 后于冰水浴下滴加化合物 41E (120 mg, 0.31 mmol), 加完后将反应体系升温至 60℃ 搅拌过夜。LCMS 检测原料反应完全, 将反应液浓缩后送制备 HPLC 纯化, 得到化合物 **48** (50 mg, 产率: 32%)。

LC-MS (ESI): m/z = 507.80 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.31 (s, 1H), 7.13 (d, 2H), 6.99-6.91 (m, 1H), 6.89-6.82 (m, 1H), 6.69-6.61 (m, 1H), 6.34 (s, 1H), 6.13 (d, 1H), 5.15-5.08 (m, 1H), 4.00-3.86 (m, 6H), 3.80-3.64 (m, 7H), 2.94-2.76 (m, 2H), 2.31-2.21 (m, 1H), 2.15-2.05 (m, 1H), 1.94-1.84 (m, 1H), 1.72-1.64 (m, 2H), 1.28-1.16 (m, 2H), 0.79-0.71 (m, 2H), 0.65-0.57 (m, 2H).

实施例 49:



第一步:

- 将化合物**49A**(1.00 g, 4.25 mmol) 溶于DMF (20 mL) 中, 依次分别加入溴代环丁烷 (690 mg, 5.10 mmol)和碳酸铯(3.46g, 10.63 mmol), 反应液在氮气保护下90℃搅拌过夜。TLC监测反应完全后, 将反应液降至室温, 加入40 mL水, 并用30 mL二氯甲烷萃取两次, 合并有机相合干燥浓缩后经硅胶柱层析分离(石油醚: 乙酸乙酯=10:1)得到化合物**49B**(600 mg, 产率: 48.8 %)。

LC-MS (ESI): $m/z = 234.2 [M-56+H]^+$

第二步:

- 将化合物**49B** (600 mg, 2.07 mmol) 溶于二氯甲烷 (8 mL) 中, 再加入三氟乙酸 (2 mL)。室温反应半小时后, 反应液减压浓缩得到粗品化合物**49C** (800 mg), 直接用于下一步反应。

LC-MS (ESI): $m/z=190.2 [M+H]^+$

第三步:

- 将化合物**49C** (540 mg, 2.39 mmol) 溶于乙腈 (8 mL) 中, 再加入(2-氯甲基)-5-羟基-4H-吡喃-4-酮(365 mg, 2.27 mmol)和三乙胺 (730 mg, 7.18 mmol)。反应液在室温搅拌16h后, 将其减压浓缩后经硅胶柱层析分离(二氯甲烷/甲醇(v/v)=95/5)得到化合物**49D**(580 mg, 产率: 77.4%)。

LC-MS (ESI): $m/z=314.1 [M+H]^+$

第四步:

- 将化合物**49D** (580 mg, 1.85 mmol) 溶于DMF (15 mL) 中, 再加入4-溴哌啶-1-甲酸叔丁酯(540 mg, 2.05 mmol)和碳酸铯 (1.51 g, 4.63 mmol)。反应液在85℃搅拌16h后, 将反应液降至室温, 加入60 mL水, 并用40 mL二氯甲烷萃取三次, 合并有机相合干燥浓缩后经硅胶柱层析分离(二氯甲烷/甲醇(v/v)=95/5)得到化合物**49E**(900 mg, 产率: 95.2 %)。

LC-MS (ESI): $m/z = 511.5 [M+H]^+$

第五步:

- 将化合物 **49E** (900 mg, 1.76 mmol) 溶于二氯甲烷 (8 mL) 中, 再加入盐酸二氧六环溶液 (2 mL)。室温反应半小时后, 反应液减压浓缩得到粗品化合物 **49F** (850 mg), 直接用于下一步反应。

LC-MS (ESI): $m/z=411.2 [M+H]^+$

第六步:

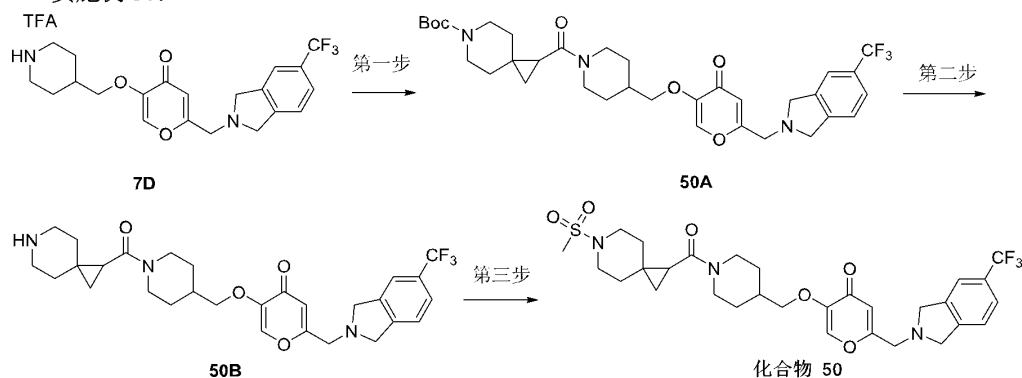
- 将环丙醇(210 mg, 3.58 mmol)溶于 DMF (10 mL) 中, 再加入羰基二咪唑(580 mg, 3.58 mmol)和三乙胺 (730 mg, 7.18 mmol), 室温下搅拌 40 min 后继续加入 **49F** (850 mg, 1.76 mmol), 反应液转移至 85℃氮气保护下搅拌 16h, 将反应液降至室温, 加入 60 mL 水, 并用 50 mL 二氯甲烷萃取三次, 合并有机相合干燥浓缩后经硅胶柱层析分离(二氯甲烷/甲醇(v/v)=95/5), 然后进一步

反相制备 (乙腈/水(v/v)=5/95~95/5) 得到化合物 **49**(80 mg, 产率: 9.05%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.12 (s, 1H), 7.11 – 7.08 (m, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.69 – 6.64 (m, 1H), 6.36 (s, 1H), 4.66 – 4.59 (m, 1H), 4.00 – 3.95 (m, 2H), 3.89 – 3.86 (m, 5H), 3.75 (s, 2H), 3.69 – 3.68 (m, 2H), 2.81 – 2.75 (m, 2H), 2.43 – 2.36 (m, 2H), 2.05 – 1.96 (m, 2H), 1.93 – 1.87 (m, 1H), 1.77 – 1.70 (m, 3H), 1.66 – 1.59 (m, 1H), 1.16 – 1.07 (m, 2H), 0.63 – 0.60 (m, 4H).

LC-MS (ESI): m/z = 495.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

实施例 50:



第一步:

10 将 6-BOC-6-氮杂螺[2.5]辛烷-1-甲酸 (0.14 g, 0.54 mmol)、化合物 **7D** (0.22 g, 0.54 mmol)、甲基咪唑 (0.089 g, 1.08 mmol) 溶解于 DMF (10 mL) 中搅拌 10 分钟, 加入 N,N,N',N'-四甲基氯甲脒六氟磷酸盐 (0.23 g, 0.81 mmol), 室温下搅拌反应 1 小时。将反应液倒入水中, 然后用乙酸乙酯 (20 mL×3) 萃取, 合并后的有机相, 用饱和食盐水 (20 mL×2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 残余物用中压制备仪 Biotage Isolera One (12 g 硅胶柱, 洗脱剂: 0-50% EA/PE) 纯化得到化合物 **50A** (0.215 g, 收率 61.66%)。

LC-MS (ESI): m/z = 646.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

第二步:

20 将化合物 **50A** (0.215 g, 0.33 mmol)、溶解于 DCM (10 mL) 中, 加入三氟乙酸 (2 mL), 室温下搅拌反应 1 小时。LCMS 检测原料反应完全, 将反应液倒入冰水中淬灭, 乙酸乙酯 (20 mL×3) 萃取, 合并后的有机相, 用饱和食盐水 (20 mL×2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 得到化合物 **50B** (0.15 g), 无需纯化直接下一步。

LC-MS (ESI): m/z = 546.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

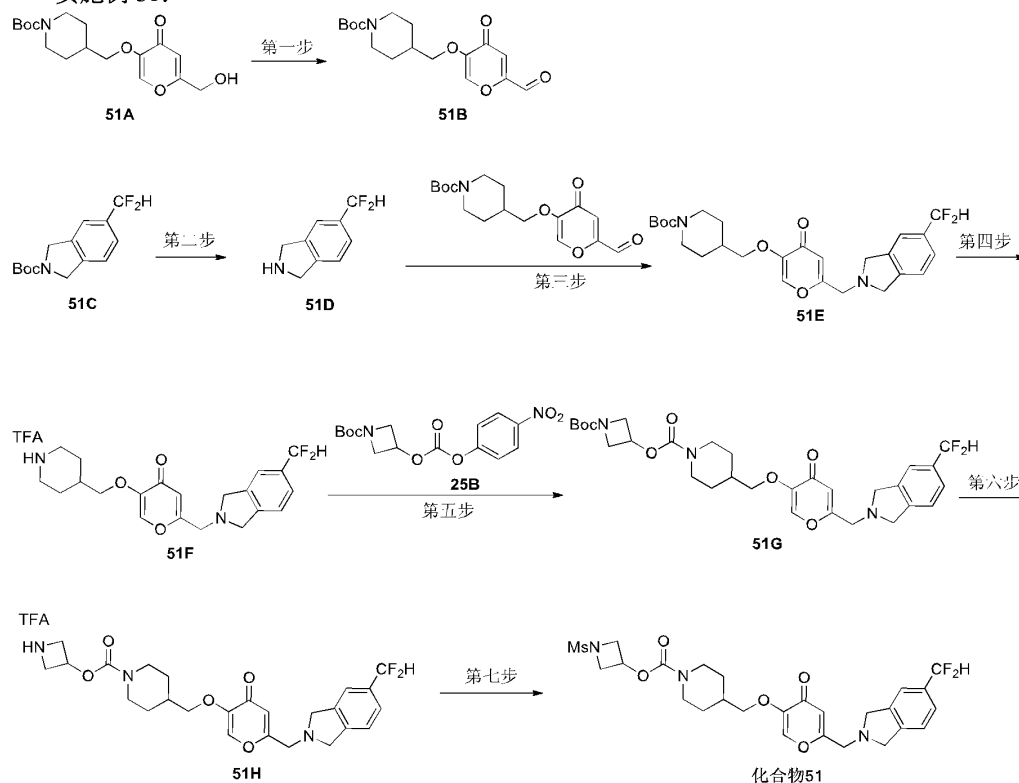
第三步:

25 在 0℃ 下, 将化合物 **50B** (0.15 g, 0.27 mmol)、三乙胺 (0.082 g, 0.81 mmol) 溶于二氯甲烷 (10 mL), 搅拌 15 分钟后滴加甲基异氰酸酯 (0.037 g, 0.32 mmol), 继续搅拌 1 小时。将反应液倒入水中, 乙酸乙酯 (20 mL×3) 萃取, 合并后的有机相, 用饱和食盐水 (20 mL×2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 残余物用中压制备仪 Biotage Isolera One (12 g 硅胶柱, 洗脱剂: 0-5% MeOH/DCM) 纯化得到化合物 **50** (40 mg, 收率 23.7%)。

LC-MS (ESI): m/z = 624.7 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.61 (s, 1H), 7.51 – 7.49 (m, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.32 – 7.30 (m, 1H), 6.49 (s, 1H), 4.69 – 4.60 (m, 1H), 4.12 (s, 5H), 3.81 – 3.66 (m, 4H), 3.60 – 3.37 (m, 2H), 3.21 – 2.93 (m, 4H), 2.80 (s, 3H), 2.67 – 2.62 (m, 1H), 2.15 – 1.68 (m, 7H), 1.43 – 1.13 (m, 4H).

实施例 51:



第一步:

将 **51A** (3.4 g, 10 mmol) 溶于乙酸乙酯 (20 mL) 中, 加入 IBX (5.6 g, 20 mmol) 于 80°C 下反应 12 h, 待反应完全后, 过滤, 浓缩得到 **51B** (2.1 g)。

LC-MS (ESI): $m/z = 337.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

第二步:

将化合物 **51C** (540 mg, 2 mmol) 溶于二氯甲烷 (10 mL) 中, 再加入三氟乙酸 (2.0 mL), 室温反应 15 min 后, 浓缩, 得到化合物 **51D** (520 mg), 直接用于下一步。

LC-MS (ESI): $m/z = 169.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

第三步:

将 **51B** (606 mg, 1.8 mmol) 溶于 DCE (20 mL) 中, 依次加入 5-二氟甲基异吲哚啉盐酸盐 (370 mg, 1.8 mmol)、醋酸硼氢化钠 (763 mg, 3.6 mmol) 和 1 滴冰醋酸, 室温下反应 1 h, 待反应完全后, 向反应液中加入 10 mL 水, 用 DCM (20 mL $\times$ 2) 萃取, 合并有机层, 用饱和食盐水 (20 mL $\times$ 1) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩后残留物用硅胶柱层析分离提纯 (PE/EA=1/1) 得到 **51E** (735 mg, 产率: 83%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 169.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

第四步:

将化合物 **51E** (735 mg, 1.5mmol) 溶于二氯甲烷 (10 mL) 中, 再加入三氟乙酸 (3.0 mL), 室温反应 10 min 后, 浓缩, 得到化合物 **51F** (710 g), 直接用于下一步。

第五步：

5 将 **51F** (710 mg, 1.4 mmol) 溶于二氯甲烷中 (20 mL) 加入 DIEPA (254 mg, 2.0 mmol) 和 **25B** (0.6g, 2.0 mmol) 溶液, 室温下搅拌 30 min。待反应完全后将溶剂浓缩, 用硅胶柱层析分离提纯 (PE/EA=1/2) 得到 **51G** (589 mg, 产率: 72%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 590.6$ $[M+H]^+$.

第六步：

10 将化合物 **51G** (590 mg, 1.0 mmol) 溶于二氯甲烷 (10 mL) 中, 再加入三氟乙酸 (3 mL), 室温反应半小时后, 浓缩, 得到化合物 **51H** (570 mg), 直接用于下一步。

第七步：

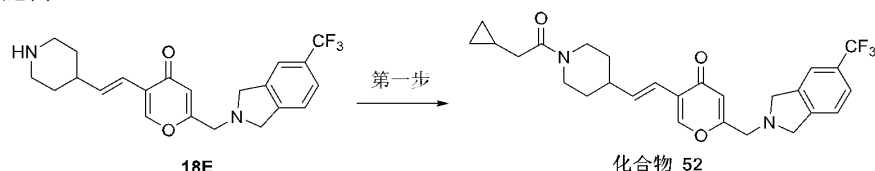
将 **51H** (570 mg, 0.9 mmol)溶于 DCM (10 mL)中, 加入三乙胺(122 mg, 1.2 mmol)和甲磺酰氯 (137 mg, 1.2 mmol), 室温搅拌 20 min。浓缩后残留物用硅胶柱层析分离提纯 (二氯甲烷: 甲醇 (v/v)=10:1) 得到化合物 **51** (120 mg, 产率: 24%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 568.6$ $[M+H]^+$.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.60 (s, 1H), 7.36 (d, 2H), 7.29 (s, 1H), 6.78 – 6.41 (m, 2H), 5.29 – 5.00 (m, 1H), 4.19 – 4.15 (m, 4H), 4.08 (s, 4H), 4.02 – 3.98 (m, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.73 (d, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.79 (s, 2H), 2.12 – 2.00 (m, 1H), 1.89 (d, 2H), 1.32 – 1.22 (m, 2H),

20 ^{19}F NMR (400 MHz, CDCl_3) δ -107.63 (s).

实施例 52:



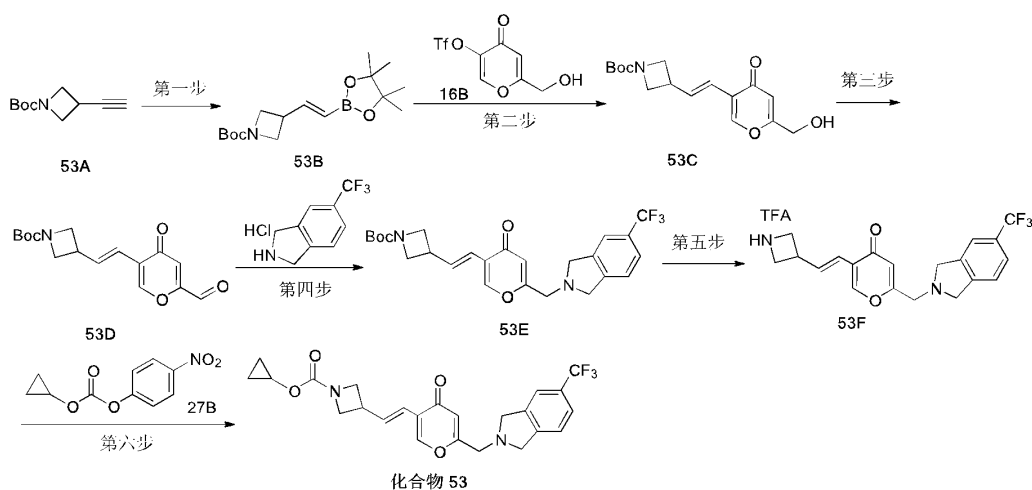
第一步:

将化合物 18E (0.37 g, 0.91 mmol) 溶解于二氯甲烷 (10 mL) 中, 在冰水浴下依次加入三乙胺 (0.28 g, 2.77 mmol) 和环丙基乙酰氯 (0.22 g, 1.86 mmol), 滴加完毕后在冰水浴下继续反应 4h, LCMS 检测原料反应完全, 将反应液浓缩后经制备 HPLC 纯化, 得到化合物 52 (40 mg, 产率: 9%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 487.30$ $[M+H]^+$.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.32 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.46 (d, 1H), 6.76-6.60 (m, 1H), 6.36 (s, 1H), 6.13 (d, 1H), 4.38 (d, 1H), 4.03 (s, 4H), 3.90-3.74 (m, 3H), 3.10-2.98 (m, 1H), 2.64-2.54 (m, 1H), 2.36-2.19 (m, 3H), 1.77-1.62 (m, 2H), 1.31-1.09 (m, 2H), 1.00-0.87 (m, 1H), 0.48-0.38 (m, 2H), 0.15-0.06 (m, 2H).

实施例 53:



第一步:

将化合物 **53A** (5.4 g, 30 mmol) 溶于甲苯 (50 mL) 中, 依次加入双(环戊二烯)二氯化锆 (397 mg, 1.5 mmol) 和频那醇硼烷 (5.0 g, 39 mmol), 于 60 °C 下反应 18 h, 待反应完全后, 用饱和食盐水 (20 mL×3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩后残留物用硅胶柱层析分离提纯 (PE/EA=2/1) 得到 **53B** (7.7 g, 产率: 83%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 310.2$ $[M+H]^+$.

第二步:

53B (7.7 g, 25 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (40 mL) 中, 再加入 1,1-双(二苯基膦)二茂铁二氯化钿 (1.8 mg, 2.5 mmol), 碳酸铯 (16 g, 50 mmol), **16B** (6.8 g, 25 mmol), 和水 (10 mL), 抽换氮气三次, 加热至 90 °C 反应 3 h 后, 过硅胶短柱, 乙酸乙酯淋洗, 浓缩, 柱层析 (石油醚 / 乙酸乙酯 = 9 / 1) 得到化合物 **53C** (4.6 g, 产率: 60%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 308.4$ $[M+H]^+$.

第三步:

将 **53C** (4.6 g, 15 mmol) 溶于乙酸乙酯 (50 mL) 中, 加入 IBX (8.4 g, 30 mmol) 于 80 °C 下反应 12 h, 待反应完全后, 过滤, 浓缩得到 **53D** (4.3 g)。

第四步:

将 **53D** (1.5 g, 5 mmol) 溶于 DCE (20 mL) 中, 依次加入 5-三氟甲基异吲哚啉盐酸盐 (1.1 g, 5.0 mmol)、醋酸硼氢化钠 (1.4 g, 6.8 mmol) 和 5 滴冰醋酸, 室温下反应 1 h, 待反应完全后, 向反应液中加入 10 mL 水, 用 DCM (20 mL×2) 萃取, 合并有机层, 用饱和食盐水 (25 mL×1) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩后残留物用硅胶柱层析分离提纯 (PE/EA=2/1) 得到 **53F** (1.8 g, 产率: 78%)。

第五步:

将化合物 **53F** (1.8 g, 3.8 mmol) 溶于二氯甲烷 (10 mL) 中, 再加入三氟乙酸 (8.0 mL), 室温反应 10 min 后, 浓缩, 得到化合物 **53G** (1.6 g), 直接用于下一步。

LC-MS (ESI): $m/z = 377.2$ $[M+H]^+$.

第六步:

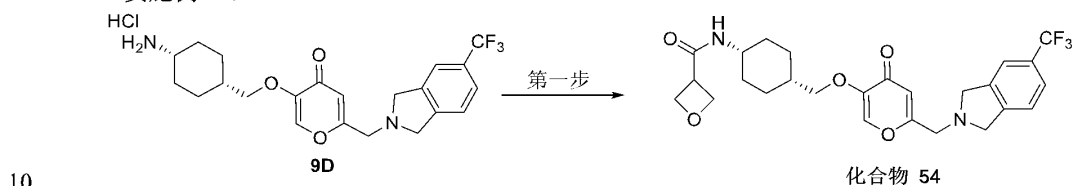
将 **53G** (1.1 g, 3.0 mmol)溶于二氯甲烷中 (20 mL) 加入 DIEPA(1.1 g, 8.0 mmol)和 **27B**(1.4 g, 6 mmol)溶液, 室温下搅拌 30 min. 待反应完全后将溶剂浓缩, 用硅胶柱层析分离提纯 (PE/EA=1/1) 得到 **53** (320 mg, 产率: 30%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 461.1 [M+H]^+$.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.81 (s, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.31 (d, 1H), 6.89 – 6.83 (m, 1H), 6.43 (s, 1H), 6.18 (d, 1H), 4.16 (t, 2H), 4.10 (s, 4H), 4.07 – 3.98 (m, 1H), 3.89 – 3.82 (m, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.44 – 3.26 (m, 1H), 0.79 – 0.56 (m, 4H).

¹⁹F NMR (400 MHz, CDCl₃) δ -60.08 (s).

实施例 54:



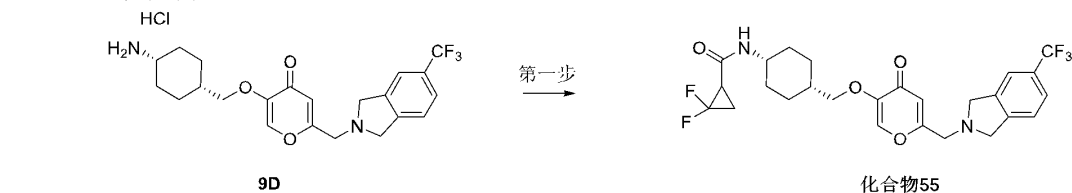
第一步:

以 **9D** (150 mg, 0.36 mmol) 及氧杂环丁烷-3-羧酸 (44 mg, 0.43 mmol)为原料, 参照实施例 9 第四步的合成步骤, 合成得到**化合物 54** (66 mg, 产率: 36%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.60 (s, 1H), 7.51-7.48 (m, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.32-7.29 (m, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.17-6.14 (m, 1H), 4.89-4.85 (m, 2H), 4.81-4.77 (m, 2H), 4.19-4.14 (m, 1H), 4.09 (s, 4H), 3.82-3.70 (m, 5H), 1.93-1.88 (m, 1H), 1.78-1.61 (m, 6H), 1.57-1.46 (m, 2H).

LC-MS (ESI): $m/z = 507.3 [M+H]^+$.

实施例 55:



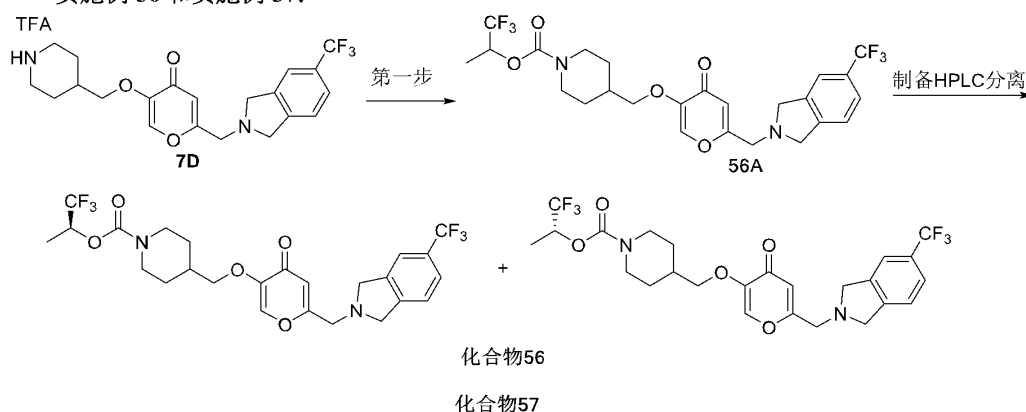
第一步:

将 2,2-二氟环丙羧酸 (80 mg, 0.65 mmol), DIPEA (305 mg, 2.36 mmol)及 HATU (270 mg, 0.71mmol)溶于二氯甲烷 (10 mL)中, 在冰水浴中, 氮气环境下搅拌 10 分钟, 加入 **9D** (250 mg, 0.59 mmol), 在冰水浴下搅拌 5 分钟, 恢复室温反应 1 小时。待反应完全后, 直接减压蒸馏, 浓缩后残留物用硅胶柱层析分离提纯 (二氯甲烷: 甲醇 (v/v) = 15:1) 得到**化合物 55** (67 mg, 21.6%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 527.2 [M+H]^+$.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.18 (s, 1H), 8.17 – 8.13 (m, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.60 – 7.55 (m, 1H), 7.49 – 7.45 (m, 1H), 6.40 (s, 1H), 4.03 (s, 4H), 3.85 (s, 1H), 3.81 (s, 2H), 3.74 – 3.68 (m, 2H), 2.71 – 2.58 (m, 1H), 1.92 – 1.74 (m, 3H), 1.62 – 1.37 (m, 8H).

实施例 56 和实施例 57:



第一步:

将 1,1,1-三氟丙-2-醇 (223 mg, 1.96 mmol) 及 N,N'-羰基二咪唑 (238 mg, 1.47 mmol) 溶于四氢呋喃 (15 mL) 中, 室温搅拌 30 min, 随后加入 **7D** (400 mg, 0.98 mmol) 及三乙胺 (397 mg, 3.92 mmol), 氮气氛围, 于 70°C 反应过夜。待反应完全后, 冷却至室温, 向反应液中加入 30 mL 水, 用乙酸乙酯 (15 mL×3) 萃取, 合并有机层, 用饱和食盐水 (25 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩后残留物用硅胶柱层析分离提纯 (二氯甲烷: 甲醇 (v/v) = 25:1) 得到 **56A** (120 mg, 产率: 22%)。

10 将 **56A** 经过制备 HPLC 分离纯化得到化合物 **56** (36 mg, 保留时间: 3.940 min) 及化合物 **57** (32 mg, 保留时间: 3.930 min)。

制备 HPLC 分离纯化方法: 1. 仪器: waters 2767 制备液相; 色谱柱: SunFire@ Prep C18 (19 mm×250 mm)。2. 样品用 0.45 μm 滤头过滤, 制成样品液。3. 制备色谱条件: a. 流动相 A, B 组成: 流动相 A: 乙腈; 流动相 B: 水 (含 0.1% 乙酸铵); b. 梯度洗脱, 流动相 A 含量从 5%–50%; c. 流量 12 mL/min; d. 洗脱时间 30 min。

HPLC 分析方法: 1. 仪器: 岛津 LC-20AT; 2. 色谱柱: Xtimate C18 4.6×50mm, 3μm; 3. 流动相体系: A for 0.05% TFA in H₂O; B for ACN; 4. 梯度: B 5-95%; 5. 采集时间: 10 min; 6. 流速: 1.0 mL/min。

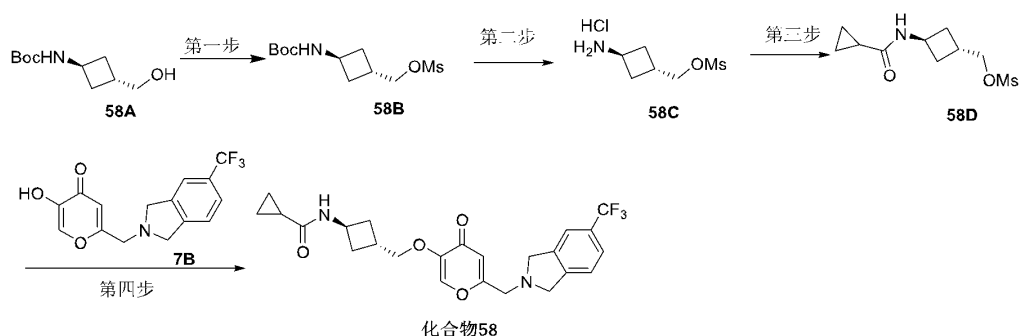
20 化合物 **56**: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.60 (s, 1H), 7.50-7.47 (m, 1H), 7.25-7.21 (m, 2H), 6.49 (s, 1H), 5.28-5.21 (m, 1H), 4.31-4.13 (m, 2H), 4.04 (s, 4H), 3.77-3.72 (m, 4H), 2.87-2.82 (m, 2H), 2.07 (s, 1H), 1.91-1.87 (m, 2H), 1.41-1.39 (m, 3H), 1.34-1.19 (m, 2H)。

LC-MS (ESI): m/z = 549.3 [M+H]⁺。

25 化合物 **57**: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.60 (s, 1H), 7.51-7.47 (m, 1H), 7.26-7.22 (m, 2H), 6.49 (s, 1H), 5.28-5.22 (m, 1H), 4.31-4.13 (m, 2H), 4.05 (s, 4H), 3.79-3.70 (m, 4H), 2.88-2.83 (m, 2H), 2.07 (s, 1H), 1.92-1.88 (m, 2H), 1.42-1.39 (m, 3H), 1.34-1.20 (m, 2H)。

LC-MS (ESI): m/z = 549.3 [M+H]⁺。

实施例 58:



第一步:

依次将化合物 **58A** (1.0 g, 4.97 mmol), 三乙胺 (1.51 g, 14.91 mmol)加入二氯甲烷 (30 mL) 中, 冰浴下缓慢加入甲基磺酰氯 (1.73 g, 9.94 mmol), 然后缓慢升至室温搅拌过夜。往反应液中
5 加入饱和的碳酸氢钠溶液(30 mL), 二氯甲烷萃取, 合并后的有机相用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到粗品化合物 **58B** (1.50 g), 该粗品未经纯化直接用于下一步反应。

LC-MS (ESI): $m/z = 280.1 [M+H]^+$.

第二步:

将化合物 **58B** (0.5 g, 1.79 mmol) 溶于无水甲醇 (2 mL)中, 然后加入盐酸甲醇溶液 (5.0 mL,
10 4M), 滴加完毕室温反应 3 小时。将反应液浓缩得到化合物 **58C** 粗品, 直接用于下一步。

LC-MS (ESI): $m/z = 180.1 [M+H]^+$.

第三步:

依次将化合物 **58C** (0.45 g, 2.51 mmol), 三乙胺 (0.76 g, 7.53 mmol)加入二氯甲烷 (30 mL)中, 冰浴下缓慢加入环丙基甲酰氯 (0.34 g, 3.26 mmol), 然后缓慢升至室温搅拌过夜。往反应液中加
15 入饱和的碳酸氢钠溶液(30 mL), 二氯甲烷萃取, 合并后的有机相用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到粗品化合物 **58D** (0.4 g), 该粗品未经纯化直接用于下一步反应。

LC-MS (ESI): $m/z = 248.1 [M+H]^+$.

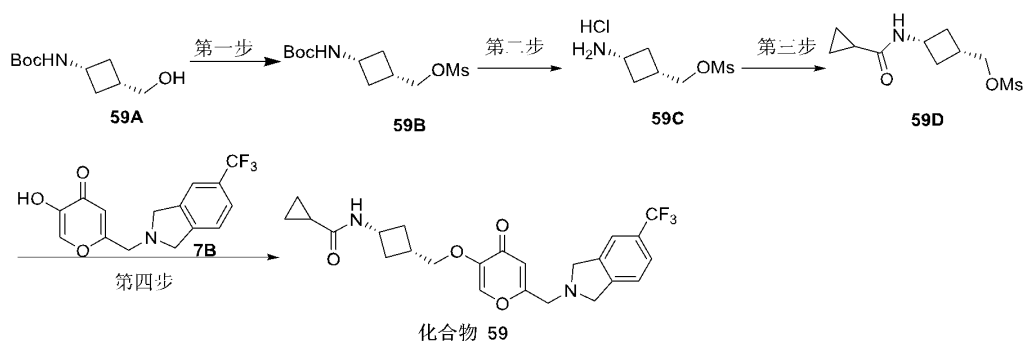
第四步:

依次将化合物 **58D** (0.4 g, 1.62 mmol), 中间体 **7B**(0.50 g, 1.62 mmol),碳酸钾(0.45 g, 3.24 mmol)
20 先后加入 DMF (20 mL)中, 加热至 75 °C 反应过夜, 过滤, 加水稀释后, 乙酸乙酯萃取, 合并后的有机相用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到粗品, 粗品使用 Biotage Isolera One (20 g 硅胶柱, 洗脱剂: 0-10% 二氯甲烷/无水甲醇) 纯化得到化合物 **58** (100 mg, 产率: 13%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 463.2[M+H]^+$.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.34(d, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.56-7.58 (m, 1H), 7.47
25 (d, 1H), 6.39 (s, 1H), 4.28-4.34 (m, 1H), 4.03 (s, 4H), 3.88 (d, 2H), 3.81 (s, 2H), 2.52-2.56 (m, 1H), 2.06-2.09 (m, 4H), 1.47-1.51 (m, 1H), 0.60-0.65 (m, 4H).

实施例 59:



第一步:

依次将化合物 **59A** (1.0 g, 4.97 mmol), 三乙胺 (1.51 g, 14.91 mmol)加入二氯甲烷 (30 mL) 中, 冰浴下缓慢加入甲基磺酰氯 (1.73 g, 9.94 mmol), 然后缓慢升至室温搅拌过夜。往反应液中加入饱和的碳酸氢钠溶液(30 mL), 二氯甲烷萃取, 合并后的有机相用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到粗品化合物 **59B** (1.50 g), 该粗品未经纯化直接用于下一步反应。

LC-MS (ESI): $m/z = 280.1 [M+H]^+$.

第二步:

将化合物 **59B** (0.5 g, 1.79 mmol) 溶于无水甲醇 (2 mL)中, 然后加入盐酸甲醇溶液 (5.0 mL, 4M), 滴加完毕室温反应 3 小时。将反应液浓缩得到化合物 **59C** 粗品, 直接用于下一步。

LC-MS (ESI): $m/z = 180.1 [M+H]^+$.

第三步:

依次将化合物 **59C** (0.45 g, 2.51 mmol), 三乙胺 (0.76 g, 7.53 mmol)加入二氯甲烷 (30 mL)中, 冰浴下缓慢加入环丙基甲酰氯 (0.34 g, 3.26 mmol), 然后缓慢升至室温搅拌过夜。往反应液中加入饱和的碳酸氢钠溶液(30 mL), 二氯甲烷萃取, 合并后的有机相用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到粗品化合物 **59D** (0.5 g), 该粗品未经纯化直接用于下一步反应。

LC-MS (ESI): $m/z = 248.1 [M+H]^+$.

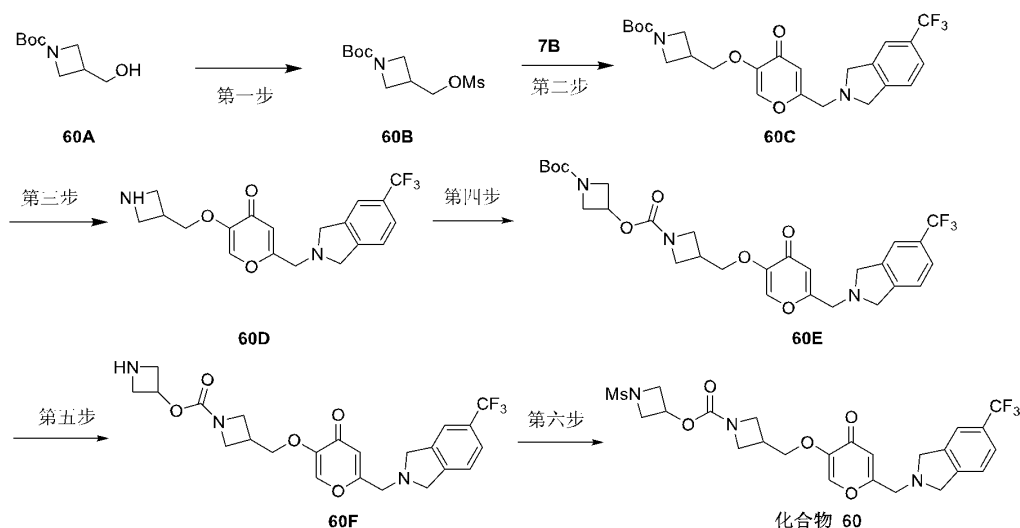
第四步:

依次将化合物 **59D** (0.5 g, 2.02 mmol), 中间体 **7B** (0.63 g, 2.02 mmol), 碳酸钾(0.56 g, 4.04 mmol)先后加入 DMF (20 ml)中, 加热至 75 °C 反应过夜, 过滤, 加水稀释后, 乙酸乙酯萃取, 合并后的有机相用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到粗品, 粗品使用 Biotage Isolera One (20 g 硅胶柱, 洗脱剂: 0-10% 二氯甲烷/无水甲醇) 纯化得到化合物 **59** (130 mg, 产率: 14%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 463.2 [M+H]^+$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.29(d, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.56-7.58 (m, 1H), 7.47 (d, 1H), 6.41 (s, 1H), 4.12-4.17 (m, 1H), 4.03 (s, 4H), 3.79-3.82 (m, 4H), 2.29-2.36 (m, 3H), 1.68-1.74 (m, 2H), 1.50-1.54 (m, 1H), 0.59-0.66 (m, 4H).

实施例 60:



第一步:

称取化合物 **60A** (1.0g, 5.34mmol), 三乙胺(1.62g, 16.02mmol)于 100mL 的单口瓶中, 二氯甲烷(20 mL)溶解, 加入甲基磺酸酐(1.12g, 6.43mmol), 加料完毕后 25℃搅拌 16h, TLC 点板(石油醚: 乙酸乙酯=3:1)监测反应完全, 加入水(20mL), 搅拌 5min, 二氯甲烷(20mL)萃取, 分离出有机相, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 粗品经柱层析纯化(洗脱剂: 石油醚: 乙酸乙酯=3:1)得目标化合物 **60B** (1.2g, 产率: 90%)直接用于下一步。

第二步:

向 100mL 的单口瓶中加入化合物 **7B** (0.5 g, 1.61 mmol), **60B** (0.48 g, 1.93 mmol), DMF(20 mL)溶解, 加入碳酸钾 (0.66 g, 4.75 mmol), 加料完毕后体系氮气保护并 70℃搅拌 16h, LCMS 检测原料反应完全, 加入水(20mL), 搅拌 5min, 乙酸乙酯(20mL)萃取, 分离出有机相, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 粗品经柱层析纯化(洗脱剂: 石油醚: 乙酸乙酯=1:1)得目标化合物 **60C** (0.5g, 产率: 64%)。

LCMS m/z = 481.1 $[M + 1]^+$

15 第三步:

向 100mL 的单口瓶中加入化合物 **60C** (0.5 g, 1.04 mmol), 二氯甲烷(6 mL)溶解, 加入三氟乙酸 (3 mL), 加料完毕后体系氮气保护并 20℃搅拌 2h, LCMS 检测原料反应完全, 反应液减压浓缩, 得到目标化合物 **60D** (0.4g, 粗品)。

LCMS m/z = 381.1 [M + 1]⁺

20 第四步:

称取化合物羧基二咪唑(0.34g, 2.1mmol), N-Boc-3-羟基氮杂环丁烷 (0.36g, 2.1mmol)于100mL的单口瓶中, 四氢呋喃(10 mL)溶解, 25℃搅拌 1h 后加入 **60D** (0.4g, 1.05mmol)和三乙胺(0.32g, 3.15mmol), 加料完毕后 70℃搅拌 16h, TLC 点板(石油醚: 乙酸乙酯=1:1)监测反应完全, 加入水(20mL), 搅拌 5min, 乙酸乙酯(20mL)萃取, 分离出有机相, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 粗品经柱层析纯化(洗脱剂: 石油醚: 乙酸乙酯=1:1)得目标化合物 **60E** (0.40g, 产率: 66%)。

LCMS m/z = 524.1 [M - 55]⁺

第五步:

向 100mL 的单口瓶中加入化合物 **60E** (0.4 g, 0.69 mmol), 二氯甲烷(6 mL)溶解, 加入三氟乙酸 (3 mL), 加料完毕后体系氮气保护并 20℃搅拌 4h, LCMS 检测原料反应完全, 反应液减压浓缩, 得到目标化合物 **60F** (0.4g, 粗品)。

5 LCMS $m/z = 480.1 [M + 1]^+$

第六步:

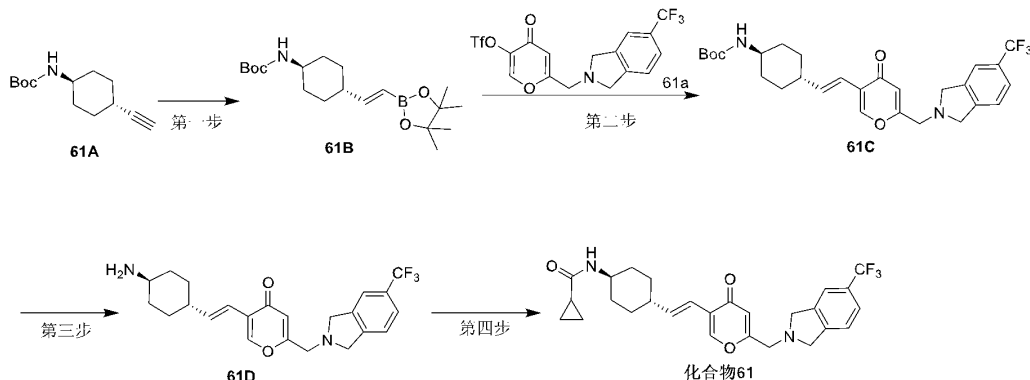
称取化合物 **60F** (300 mg, 0.73mmol)和三乙胺(0.16g, 1.58mmol), 于 100mL 的单口瓶中, 二氯甲烷(6 mL)溶解, 0℃加入甲基磺酰氯(89 mg, 0.77mmol), 加料完毕后体系氮气保护并 0℃搅拌 2h。LCMS 检测原料反应完全, 加入水(20mL), 搅拌 5min, 二氯甲烷(20mL)萃取, 分离出有机相, 10 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 粗品经柱层析纯化(洗脱剂: 石油醚: 乙酸乙酯= 1:1)得目标化合物粗品, 经制备 HPLC 得化合物 **60** (35 mg, 产率: 12%)。

制备方法: 仪器: waters 2767 制备液相; 色谱柱: SunFire@ Prep C18(19 mm×250 mm; 样品用 DMF 溶解, 用 0.45 μm 滤头过滤, 制成样品液; 制备色谱条件: a. 流动相 A, B 组成: 流动相 A: 乙腈, 流动相 B: 水(含 5 mM 氨水); b. 梯度洗脱, 流动相 A 含量从 35%-70%; c. 流量 15 mL/min. d.洗脱时间 20 min。

LCMS $m/z = 558.2 [M + 1]^+$

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.20 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.47 (d, 1H), 6.42 (s, 1H), 5.00-5.05 (m, 2H), 4.12-4.16 (m, 3H), 4.00-4.03 (m, 7H), 3.82-3.86 (m, 5H), 3.04 (s, 3H), 2.95-3.01 (m, 1H).

20 实施例 61:



第一步:

将 **61A** (2.00 g, 8.96 mmol) 溶于干燥的甲苯(60 mL) 中, 滴加频那醇硼烷(2.00 g, 15.61 mmol), 加入双(环戊二烯)氯化锆(0.46 g, 1.79 mmol), 加毕后置换氮气, 在 65℃下搅拌反应 18 25 h。TLC 监测(石油醚: 乙酸乙酯=2:1 (v/v)) 反应完全, 将反应液浓缩, 粗品直接用于下一步。

第二步:

将化合物 **61B** (3.14 g, 8.94 mmol)和 **61a** (3.96 g, 8.94 mmol, 以 **7B** 为原料参照 **16B** 的合成方法制备) 溶解于 1,4-二氧六环 (60 mL)中, 再依次加入[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钡(II) (0.65 g, 0.89 mmol), 碳酸钾 (4.32 g, 31.29 mmol) 和水 (12 mL), 加毕后用氮气置换 3 次, 在 85℃

下搅拌反应 18h。反应结束后加入水 (50 mL)，用乙酸乙酯萃取 (100 mL×3)，合并有机相后用饱和食盐水洗 (40 mL×1)，无水硫酸钠干燥后过滤，减压浓缩后经柱层析 (石油醚:乙酸乙酯=2:1 (v/v)) 纯化得到化合物 61C (1.4 g, 产率: 30%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 463.10 [M-56+H]^+$ 。

5 第三步:

将化合物 61C (800 mg, 1.54 mmol) 溶解于二氯甲烷 (20 mL) 中，加入三氟乙酸 (5 mL)，室温下反应 2h, TLC 监测(石油醚: 乙酸乙酯=1:1 (v/v)) 反应完全，将反应液浓缩后得到化合物 61D (640 mg, 粗品)，无需纯化直接用于下一步。

LC-MS (ESI): $m/z = 419.10 [M+H]^+$ 。

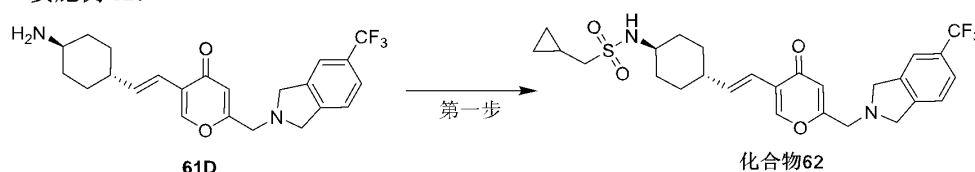
10 第四步:

将化合物 61D (640 mg, 1.53 mmol) 溶解于二氯甲烷 (15 mL) 中，在冰水浴下依次加入三乙胺 (542 mg, 5.35 mmol) 和环丙酰氯 (240 mg, 2.30 mmol)，滴加完毕后在冰水浴下继续反应 2h, TLC 监测(二氯甲烷: 甲醇=20:1 (v/v)) 反应完全，将反应液浓缩，粗品经柱层析纯化(洗脱剂: 二氯甲烷: 甲醇=65:1 (v/v)) 得目标化合物 61 (87 mg, 产率: 12%)。

15 LCMS $m/z = 487.7 [M+1]^+$

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.30 (s, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.47 (d, 1H), 6.63 (dd, 1H), 6.35 (s, 1H), 6.11 (d, 1H), 4.03 (s, 4H), 3.81 (s, 2H), 3.49 (s, 1H), 2.01 (dd, 1H), 1.79 (dd, 4H), 1.53 – 1.46 (m, 1H), 1.26 – 1.15 (m, 4H), 0.68 – 0.55 (m, 4H)。

实施例 62:



20

第一步:

将化合物 61D (485 mg, 1.16 mmol) 溶解于二氯甲烷 (15 mL) 中，在冰水浴下依次加入三乙胺 (411 mg, 4.06 mmol) 和环丙基甲磺酰氯 (269 mg, 1.74 mmol)，滴加完毕后在冰水浴下继续反应 7h, TLC 监测(二氯甲烷: 甲醇=20:1 (v/v)) 反应完全，将反应液浓缩，粗品经柱层析纯化(洗脱剂: 二氯甲烷: 甲醇=65:1 (v/v)) 得目标化合物 67 (68 mg, 产率: 11%)。

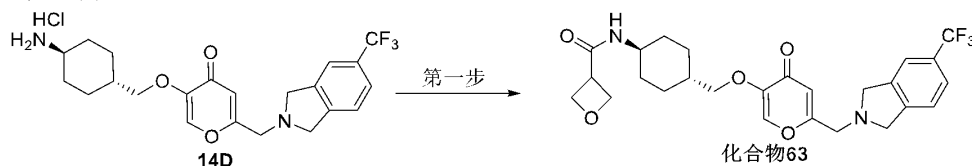
25

LCMS $m/z = 537.8 [M+1]^+$

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.30 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.47 (d, 1H), 6.99 (d, 1H), 6.62 (dd, 1H), 6.35 (s, 1H), 6.09 (d, 1H), 4.03 (s, 4H), 3.81 (s, 2H), 3.07 (s, 1H), 2.92 (d, 2H), 1.92 (d, 3H), 1.74 (d, 2H), 1.35 – 1.11 (m, 4H), 1.00 (qd, 1H), 0.59 – 0.52 (m, 2H), 0.37 – 0.29 (m, 2H)。

30

实施例 63



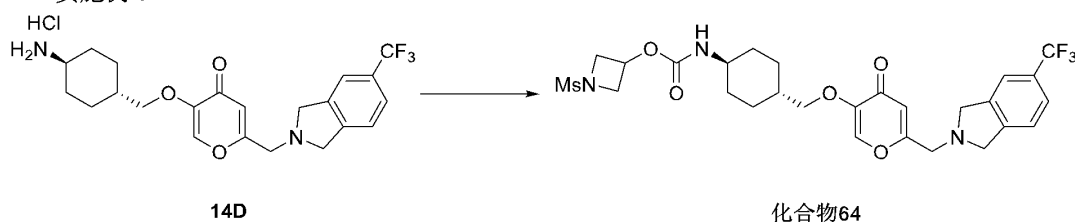
第一步:

以 **14D** (200 mg, 0.47 mmol) 及氧杂环丁烷-3-羧酸 (58 mg, 0.56 mmol) 为原料, 参照**实施例 9** 第四步的合成步骤, 合成得到**化合物 63** (46 mg, 产率: 23%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.58 (s, 1H), 7.51-7.48 (m, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.32-7.29 (m, 1H),
5 6.48 (s, 1H), 5.68-5.65 (m, 1H), 4.87-4.83 (m, 2H), 4.79-4.75 (m, 2H), 4.09 (s, 4H), 3.83-3.75 (m, 3H),
3.72-3.63 (m, 3H), 2.08-1.96 (m, 4H), 1.88-1.82 (m, 1H), 1.26-1.08 (m, 4H).

LC-MS (ESI): m/z = 507.8 [M+H]⁺.

实施例 64



10

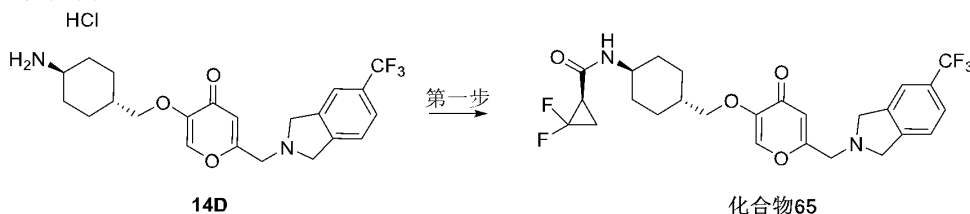
第一步:

以**化合物 14D**、**化合物 17C** 为原料, 参照**化合物实施例 17** 第三步, 合成得到**化合物 64**。

LC-MS (ESI): m/z = 600.6 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.57 (s, 1H), 7.50 (d, 1H), δ 7.46 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 6.48 (s, 1H),
15 5.17-5.11 (m, 1H), δ 4.68 (s, 1H), 4.16 (t, 2H), 4.10 (s, 4H), 3.98-3.94 (m, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.67 (d,
2H), 3.48-3.40 (m, 1H), 2.89 (s, 3H), 2.08-1.97 (m, 4H), 1.89-1.80 (m, 1H), 1.23-1.10 (m, 4H).

实施例 65:



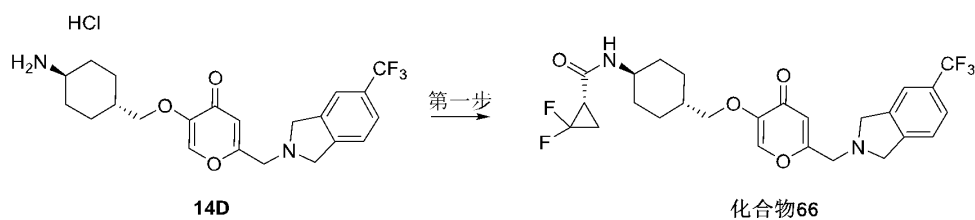
第一步:

20 以(1R)-2,2-二氟环丙烷-1-羧酸 (86 mg, 0.71 mmol)和**化合物 14D** (250 mg, 0.54 mmol) 为原料, 参考**实施例 55** 第一步, 得到**化合物 65** (61 mg, 收率 19.6%)。

LC-MS (ESI): m/z = 527.2 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.22 – 8.17 (m, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.64 – 7.62 (m, 1H), 7.59 –
7.55 (m, 1H), 7.49 – 7.44 (m, 1H), 6.39 (s, 1H), 4.02 (s, 4H), 3.80 (s, 2H), 3.66 – 3.61 (m, 2H), 3.57 –
25 3.48 (m, 1H), 1.90 – 1.77 (m, 6H), 1.73 – 1.61 (m, 1H), 1.27 – 1.12 (m, 3H), 1.12 – 1.00 (m, 2H).

实施例 66



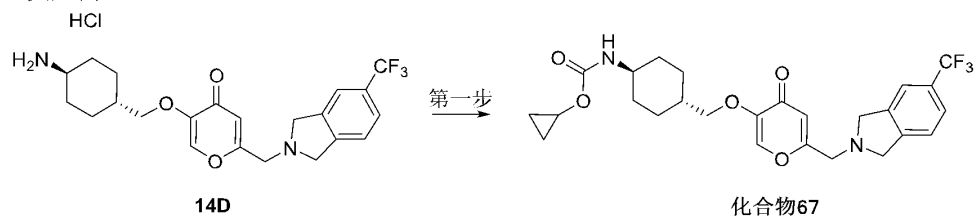
第一步:

以(1S)-2,2-二氟环丙烷-1-羧酸 (86 mg, 0.71 mmol)和化合物 **14D** (250 mg, 0.54 mmol) 为原料, 参考实施例 55 第一步, 得到化合物 **66** (53 mg, 收率 17.1%)。

5 LC-MS (ESI): $m/z = 527.2$ $[M+H]^+$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.21 – 8.16 (m, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.65 – 7.62 (m, 1H), 7.59 – 7.56 (m, 1H), 7.50 – 7.45 (m, 1H), 6.39 (s, 1H), 4.03 (s, 4H), 3.81 (s, 2H), 3.66 – 3.61 (m, 2H), 3.58 – 3.48 (m, 1H), 1.92 – 1.77 (m, 6H), 1.72 – 1.63 (m, 1H), 1.27 – 1.12 (m, 3H), 1.12 – 1.01 (m, 2H).

实施例 67:



10

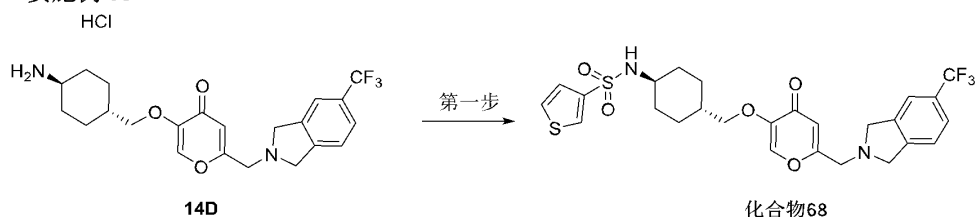
第一步:

以环丙醇 (83 mg, 1.42 mmol)和化合物 **14D** (300 mg, 0.65 mmol) 为原料, 参考实施例 19 第四步, 得到化合物 **67** (135 mg, 收率 37.5%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 507.1$ $[M+H]^+$.

15 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.11 (s, 1H), 7.64 – 7.61 (m, 1H), 7.59 – 7.55 (m, 1H), 7.49 – 7.45 (m, 1H), 7.06 – 6.99 (m, 1H), 6.38 (s, 1H), 4.03 (s, 4H), 3.94 – 3.88 (m, 1H), 3.80 (s, 2H), 3.65 – 3.59 (m, 2H), 3.25 – 3.17 (m, 1H), 1.86 – 1.76 (m, 4H), 1.67 – 1.56 (m, 1H), 1.22 – 0.98 (m, 4H), 0.63 – 0.57 (m, 2H), 0.57 – 0.50 (m, 2H).

实施例 68



20

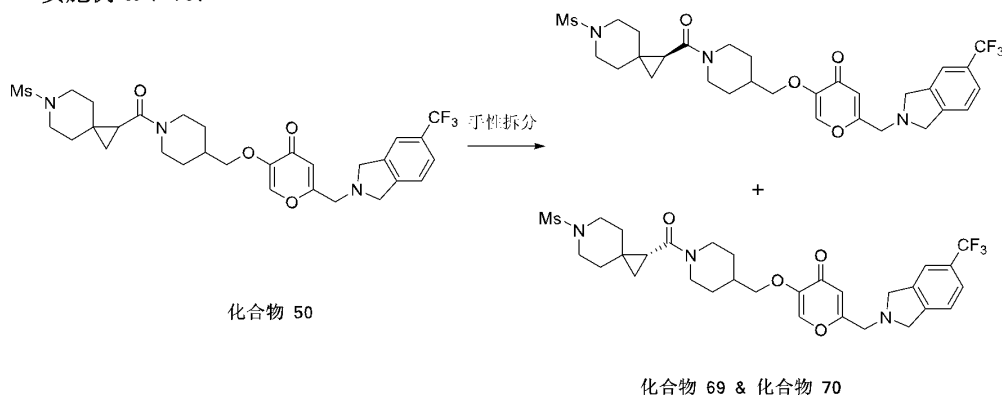
第一步:

以 **14D** (170 mg, 0.37 mmol)与 3-噻吩磺酰氯 (88 mg, 0.48 mmol)为原料, 参考实施例 14 操作 (第四步), 得到化合物 **68** (57 mg, 产率: 25%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 569.1$ $[M+H]^+$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.14 – 8.11 (m, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.75 – 7.71 (m, 1H), 7.63 – 7.61 (m, 1H), 7.60 – 7.53 (m, 2H), 7.48 – 7.45 (m, 1H), 7.35 – 7.32 (m, 1H), 6.37 (s, 1H), 4.02 (s, 4H), 3.79 (s, 2H), 3.60 – 3.56 (m, 2H), 2.99 – 2.88 (m, 1H), 1.77 – 1.64 (m, 4H), 1.62 – 1.52 (m, 1H), 1.24 – 1.14 (m, 2H), 1.02 – 0.91 (m, 2H).

5 实施例 69、70:



第一步:

以化合物 50 为原料, 经过 SFC 制备得到 **Isomer A** 和 **Isomer B**。

SFC 制备方法: 仪器: Waters 150 Prep-SFC E 制备液相; 色谱柱: Chiralcel AD column。样品用 DMF 溶解, 用 0.45 μm 滤头过滤, 制成样品液。制备色谱条件: 流动相 A,B 组成: 流动相 A: CO_2 ; 流动相 B: 0.1% $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$ in MeOH and ACN, 梯度洗脱, 流动相 B: 含量 70%, 流量: 100 mL/min。柱压: 100 bar, 柱温: 25 $^\circ\text{C}$, 吸收波长: 220 nm, 循环时间: 3.0 min。 **Isomer A** 保留时间: 1.247 min, 设定为化合物 69。 **Isomer B** 保留时间: 1.741 min, 设定为化合物 70。

Isomer A:

15 LC-MS (ESI): $m/z = 624.3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

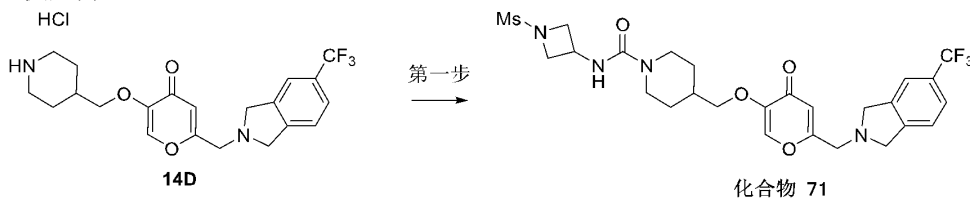
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.60 (s, 1H), 7.51 – 7.49 (m, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.32 – 7.30 (m, 1H), 6.49 (s, 1H), 4.69 – 4.61 (m, 1H), 4.12 (s, 5H), 3.81 – 3.66 (m, 4H), 3.60 – 3.37 (m, 2H), 3.22 – 2.93 (m, 4H), 2.80 (s, 3H), 2.67 – 2.62 (m, 1H), 2.15 – 1.68 (m, 7H), 1.43 – 1.15 (m, 4H)。

Isomer B:

20 LC-MS (ESI): $m/z = 624.7$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.61 (s, 1H), 7.51 – 7.49 (m, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.32 – 7.30 (m, 1H), 6.49 (s, 1H), 4.68 – 4.60 (m, 1H), 4.12 (s, 5H), 3.81 – 3.66 (m, 4H), 3.60 – 3.37 (m, 2H), 3.21 – 2.93 (m, 4H), 2.80 (s, 3H), 2.68 – 2.62 (m, 1H), 2.15 – 1.68 (m, 7H), 1.43 – 1.14 (m, 4H)。

实施例 71



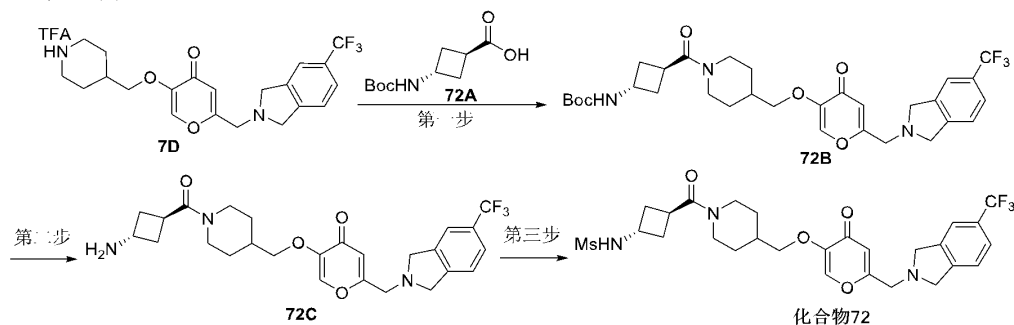
第一步:

以 **14D** (200 mg, 0.49 mmol) 与 3-噻吩磺酰氯 (147 mg, 0.98 mmol) 为原料, 参考实施例 14 操作 (第四步), 得到化合物 **71** (140 mg, 产率: 48.8%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 585.2 [M+H]^+$ 。

- 5 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.13 (s, 1H), 7.65 – 7.61 (m, 1H), 7.60 – 7.54 (m, 1H), 7.49 – 7.45 (m, 1H), 6.98 – 6.94 (m, 1H), 6.39 (s, 1H), 4.42 – 4.33 (m, 1H), 4.05 – 3.93 (m, 8H), 3.83 – 3.76 (m, 4H), 3.72 – 3.67 (m, 2H), 2.99 (s, 3H), 2.77 – 2.65 (m, 2H), 1.96 – 1.84 (m, 1H), 1.75 – 1.66 (m, 2H), 1.18 – 1.05 (m, 2H)。

实施例 72



第一步:

以 **7D** (150 mg, 0.37 mmol) 及 **72A** (80 mg, 0.37 mmol) 为原料, 参照实施例 50 第一步的合成步骤, 合成得到 **72B** (161 mg, 产率: 72%)。

第二步:

- 15 以 **72B** (161 mg, 0.27 mmol) 为原料, 参照实施例 50 第二步的合成步骤, 合成得到 **72C** (113 mg, 产率: 83%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 506.2 [M+H]^+$ 。

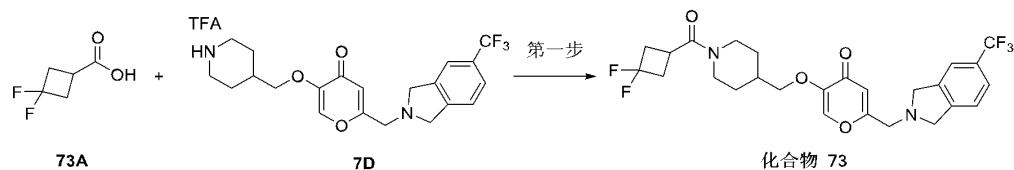
第三步:

- 20 以 **72C** (113 mg, 0.22 mmol) 为原料, 参照实施例 50 第三步的合成步骤, 合成得到化合物 **72** (34 mg, 产率: 26%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.61 (s, 1H), 7.51-7.48 (m, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.32-7.29 (m, 1H), 6.49 (s, 1H), 5.08-5.05 (m, 1H), 4.67-4.63 (m, 1H), 4.09-4.02 (m, 5H), 3.81-3.62 (m, 5H), 3.24-3.16 (m, 1H), 3.03-2.92 (m, 4H), 2.75-2.68 (m, 2H), 2.67-2.58 (m, 1H), 2.33-2.22 (m, 2H), 2.17-2.07 (m, 1H), 1.98-1.94 (m, 1H), 1.89-1.84 (m, 1H), 1.29-1.15 (m, 2H)。

- 25 LC-MS (ESI): $m/z = 584.7 [M+H]^+$ 。

实施例 73



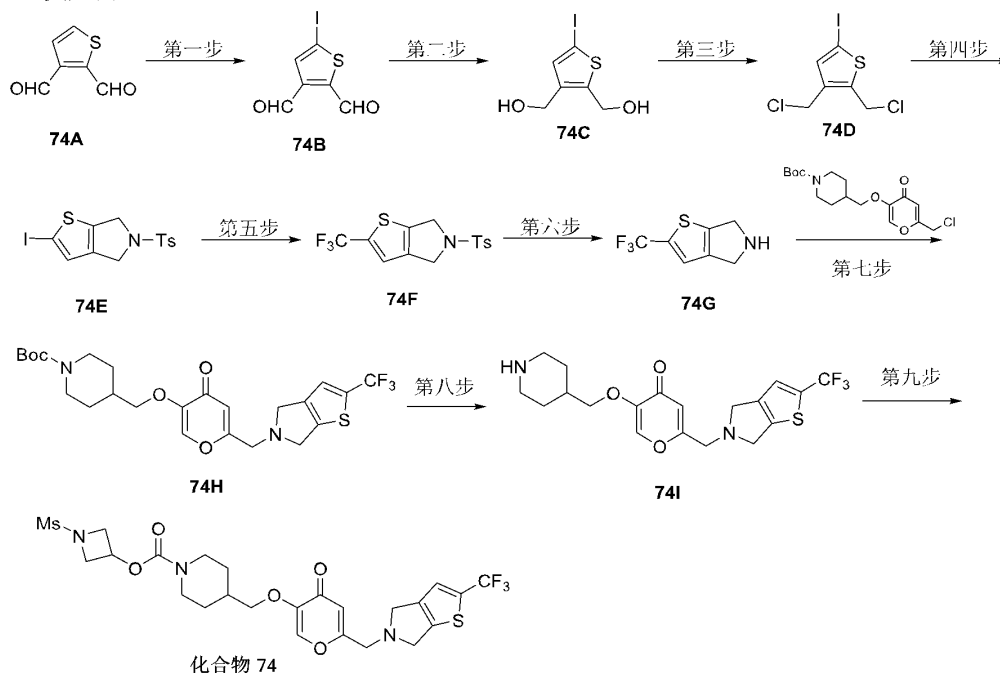
第一步:

以 **73A** 和 **7D** 为原料, 参考**实施例 50** 第一步的合成步骤, 合成得到化合物 **73**。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.60 (s, 1H), 7.51-7.49 (m, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.32 -7.30 (m, 1H), 6.49 (s, 1H), 4.66-4.63 (m, 1H), 4.11 (s, 4H), 3.80-3.68 (m, 5H), 3.08 -3.01 (m, 2H), 2.97-2.88 (m, 2H), 2.76-2.61 (m, 3H), 2.18-2.11 (m, 1H), 2.02-1.99 (m, 1H), 1.88-1.85 (m, 1H), 1.29-1.15 (m, 2H).

LC-MS (ESI): $m/z = 527.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 74



第一步:

以 **74A** (3.5 g, 24.93 mmol) 为原料, 参考文献 (Journal of Materials Chemistry C: Materials for Optical and Electronic Devices, Volume: 10, Issue: 42, Pages: 15861-15871, 2022) 合成 **74B** (5.1 g, 产率: 76.8 %).

第二步:

室温下, 将 **74B** (5.1 g, 19.17 mmol) 溶解于甲醇 (50 mL) 中, 冰浴下, 向其中分批加入硼氢化钠 (1.45 g, 38.34 mmol), 加入完毕, 室温反应 3 小时, TLC 监测原料消失, 停止反应。浓缩反应液, 残余物用 EA (50 mL) 重新溶解, 有机相用水 (50 mL $\times$ 2) 洗涤, 饱和食盐水 (50 mL $\times$ 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 残余物经硅胶柱层析 (DCM:MeOH=10:1) 分离提纯得到 **74C** (4.5 g, 产率: 86.9 %).

第三步:

室温下, 将 **74C** (4.5 g, 16.66 mmol) 溶解于干燥的 DCM (50 mL) 中, 冰浴下, 向其中滴加氯化亚砷 (3.96 g, 33.36 mmol), 滴加完毕, 室温反应 2 小时, TLC 监测原料消失, 停止反应。浓缩反应液, 残余物用 DCM (50 mL) 重新溶解, 有机相用水 (50 mL $\times$ 2) 洗涤, 饱和食盐水 (50 mL $\times$ 2) 洗涤,

无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，残余物经硅胶柱层析 (PE:EA=10:1)分离提纯得到 **74D** (3.5 g, 产率: 68.4 %)。

第四步:

室温下，将 **74D** (3.5 g, 11.40 mmol)溶解于干燥的 DMF (20 mL)中，冰浴下加入氢化钠 (1.0 g, 24.97 mmol)，搅拌均匀，加入对甲苯磺酰胺 (1.95 g, 11.4 mmol)，0 °C 反应 30 min 后，升温至室温，继续反应 2 小时，TLC 监测原料消失，停止反应。向反应液中加入 EA (40 mL)，有机相用水 (50 mL×2)洗涤，饱和食盐水(50 mL×2)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，残余物经硅胶柱层析 (PE:EA=4:1)分离提纯得到 **74E** (2.5 g, 产率: 54.1 %)。

LC-MS (ESI): $m/z = 405.9 [M+H]^+$ 。

10 第五步:

室温下，将 **74E** (2.5 g, 6.17 mmol)溶解于干燥的 DMF (20 mL)中，加入碘化亚铜 (1.53 g, 8.03 mmol)，HMPA (5.53 g, 30.85 mmol)，氮气气氛下，室温搅拌 10 min，再加入氟磺酰基二氟乙酸甲酯 (5.93 g, 30.81 mmol)，氮气气氛下，100 °C 反应 3 小时，TLC 监测原料消失，停止反应。冷却至室温，向反应液中加入 EA (30 mL)，有机相用水 (60 mL×2)洗涤，饱和食盐水(60 mL×2)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，残余物经硅胶柱层析 (PE:EA=4:1)分离提纯得到 **74F** (1.7 g, 产率: 79.3 %)。

LC-MS (ESI): $m/z = 348.3 [M+H]^+$ 。

第六步:

室温下，在圆底烧瓶中依次加入 **74F** (1.7 g, 4.89 mmol)，苯酚 (0.92 g, 9.78 mmol)，丙酸 (1.49 g, 1.5 mL, 20.05 mmol)，加入 48 %的氢溴酸水溶液 (20 mL)，氮气气氛下，100 摄氏度反应 16 小时，TLC 监测原料消失，停止反应。冷却至室温，向反应液中加入水 (10 mL)，用乙醚 (30 mL×3)洗涤水相，浓缩水层，无需纯化，得到产物 **74G** (1.2 g, 产率: 89.9%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 194.1 [M+H]^+$ 。

第七步:

25 以 **74G** (74.38 mg, 0.39 mmol)为原料，参考实施例 1 第一步的合成方法合成化合物 **74H** (100 mg, 产率: 55.5 %)。

LC-MS (ESI): $m/z = 415.1 [M+H-100]^+$ 。

第八步:

30 以 **74H** (100 mg, 0.19 mmol)为原料，参考实施例 1 第三步的合成方法合成化合物 **74I** (75 mg, 产率: 95.25%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 415.2 [M+H]^+$ 。

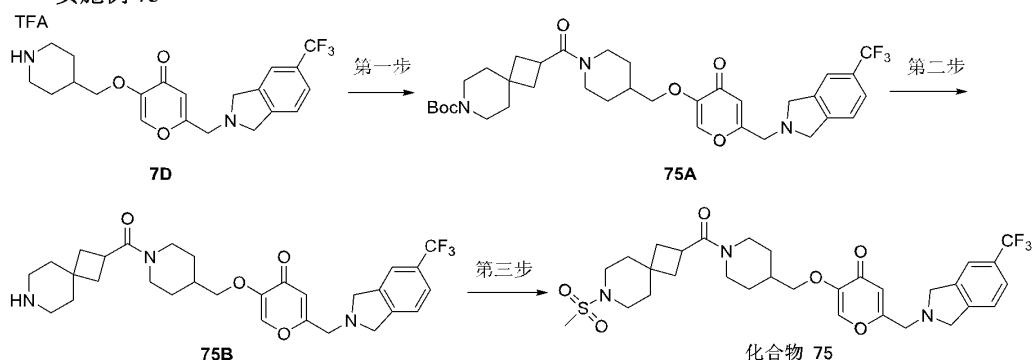
第九步:

35 以 **74I** (75 mg, 0.18 mmol)为原料，参考实施例 20 第八步的合成方法合成目标化合物 **74** (20 mg, 产率: 18.8 %)。

LC-MS (ESI): $m/z = 592.0 [M+H]^+$ 。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.59 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 5.16-5.10 (m, 1H), 4.21-4.15 (m, 6H), 4.02-3.98 (m, 4H), 3.83 (s, 2H), 3.74-3.72 (d, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.84-2.75 (m, 2H), 2.12-2.00 (d, 1H), 1.90-1.87 (d, 2H), 1.29-1.28 (d, 2H)。

实施例 75



第一步:

以 **7D** 和 7-(叔丁氧基羰基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-2-羧酸为原料, 参考实施例 50 第一步的合成步

5 驟，合成得到化合物 75A。

LC-MS (ESI): $m/z = 660.9 [M+H]^+$.

第二步:

以 75A 为原料, 参考实施例 50 第二步的合成步骤, 合成得到化合物 75B。

LC-MS (ESI): $m/z = 560.7$ $[M+H]^+$.

10 第三步:

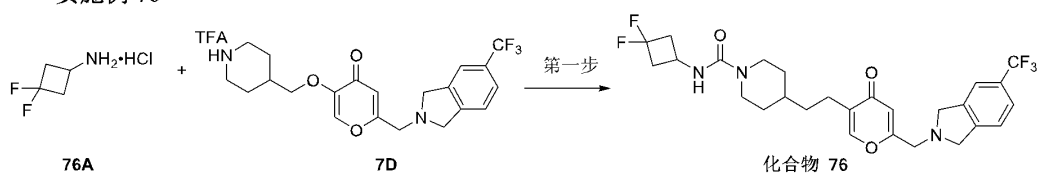
第三步:

以 **75B** 为原料，参考实施例 50 第三步的合成步骤，合成得到化合物 **75**。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.59 (s, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.31 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 4.63 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 4.09 (s, 4H), 3.79 (s, 2H), 3.77 – 3.67 (m, 3H), 3.24 – 3.15 (m, 3H), 3.12 – 3.09 (m, 2H), 2.97 (td, *J* = 13.2, 2.4 Hz, 1H), 2.75 (s, 3H), 2.61 (td, *J* = 12.8, 2.8 Hz, 1H), 2.17 – 2.08 (m, 3H), 2.05 – 1.96 (m, 3H), 1.84 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 1.77 – 1.75 (m, 2H), 1.69 – 1.66 (m, 2H), 1.24 – 1.14 (m, 2H).

LC-MS (ESI): $m/z = 638.3$ $[M+H]^+$.

实施例 76



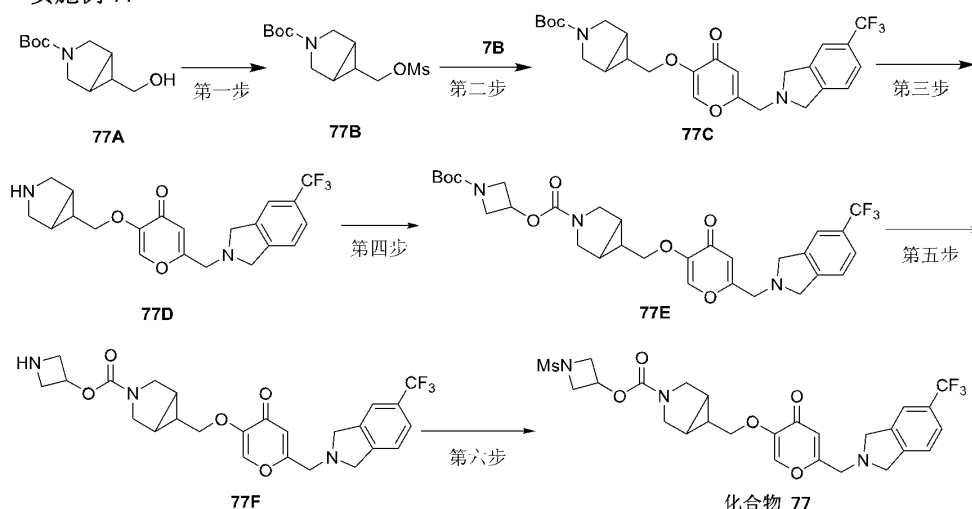
第一步:

以 **76A** 和 **7D** 为原料, 参考实施例 71 第一步的合成步骤, 合成得到化合物 **76**。

LC-MS (ESI): $m/z = 542.2 [M+H]^+$.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.59 (s, 1H), 7.51-7.48 (m, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.32 -7.30 (m, 1H), 6.48 (s, 1H), 4.66-4.65 (m, 1H), 4.18-4.13 (m, 1H), 4.10 (s, 4H), 3.98-3.95 (m, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.73 -3.71 (m, 2H), 3.04 -2.93 (m, 2H), 2.85-2.78 (m, 2H), 2.50-2.37 (m, 2H), 2.08-2.04 (m, 1H), 1.91-1.88 (m, 2H), 1.32-1.22 (m, 4H).

实施例 77



第一步:

- 称取化合物 77A (1.20g, 5.63mmol), 三乙胺(1.71g, 16.89mmol)于 100mL 的单口瓶中, 二氯甲烷(20 mL)溶解, 加入甲基磺酸酐(1.18g, 6.76mmol),加料完毕后 25℃搅拌 16h, TLC 点板(石油醚: 乙酸乙酯=3:1)监测反应完全, 加入水(20mL), 搅拌 5min, 二氯甲烷(20mL)萃取, 分离出有机相, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 粗品经柱层析纯化(洗脱剂: 石油醚: 乙酸乙酯=3:1)得目标化合物 77B (1.5g, 产率: 91%)直接用于下一步。

第二步:

- 向 100mL 的单口瓶中加入化合物 7B (1.50 g, 4.81 mmol), 77B (1.40 g, 4.81 mmol), DMF(20 mL)溶解, 加入碳酸钾 (1.99 g, 14.43 mmol), 加料完毕后体系氮气保护并 70℃搅拌 16h, LCMS 检测原料反应完全, 加入水(40mL), 搅拌 5min, 乙酸乙酯(40mL)萃取, 分离出有机相, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 粗品经柱层析纯化(洗脱剂: 石油醚: 乙酸乙酯=1:1)得目标化合物 77C (0.90g, 产率: 37%)。

- LCMS $m/z = 451.2 [M - 55]^+$

第三步:

向 100mL 的单口瓶中加入化合物 77C (1.0 g, 1.97 mmol), 二氯甲烷(10 mL)溶解, 加入三氟乙酸 (10 mL), 加料完毕后体系氮气保护并 20℃搅拌 2h, LCMS 检测原料反应完全, 反应液减压浓缩, 得到目标化合物 77D (0.8g, 粗品)。

- LCMS $m/z = 407.1 [M + 1]^+$

第四步:

- 称取化合物羰基二咪唑(0.40g, 2.47mmol), N-Boc-3-羟基氮杂环丁烷 (0.43g, 2.47mmol)于 100mL 的单口瓶中, 四氢呋喃(20 mL)溶解, 25℃搅拌 1h 后加入 77D (0.50g, 1.23mmol)和三乙胺 (0.37g, 3.65mmol), 加料完毕后 70℃搅拌 16h, TLC 点板(石油醚: 乙酸乙酯=1:1)反应完全, 加入水(20mL), 搅拌 5min, 乙酸乙酯(20mL)萃取, 分离出有机相, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 粗品经柱层析纯化(洗脱剂: 石油醚: 乙酸乙酯= 1:1)得目标化合物 77E (0.40g, 产率: 53%)。

LCMS $m/z = 550.1 [M - 55]^+$

第五步:

向 100mL 的单口瓶中加入化合物 **77E** (0.4 g, 0.66 mmol), 二氯甲烷(6 mL)溶解, 加入三氟乙酸 (3 mL), 加料完毕后体系氮气保护并 20℃搅拌 4h, LCMS 检测原料反应完全, 反应液减压浓缩, 得到目标化合物 **77F** (0.3g, 粗品)。

5 LCMS $m/z = 506.1 [M + 1]^+$

第六步:

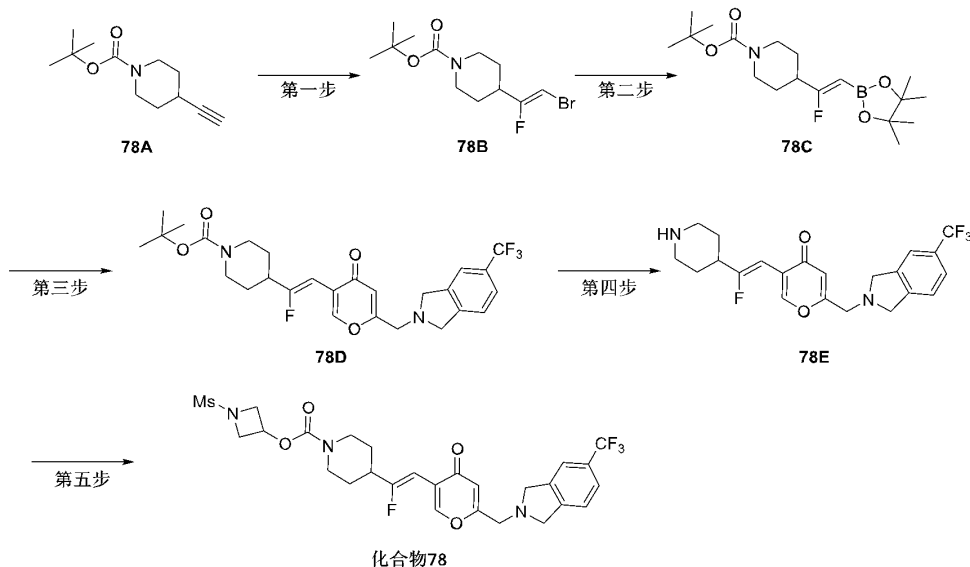
称取化合物 **77F**(300 mg, 0.59mmol)和三乙胺(0.18g, 1.78mmol), 于 100mL 的单口瓶中, 二氯甲烷(6 mL)溶解, 0℃加入甲基磺酰氯(81 mg, 0.71mmol), 加料完毕后体系氮气保护并 0℃搅拌 2h。LCMS 检测原料反应完全, 加入水(20mL), 搅拌 5min, 二氯甲烷(20mL)萃取, 分离出有机相, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 粗品经柱层析纯化(洗脱剂: 石油醚: 乙酸乙酯= 1:1)得目标化合物粗品, 经制备 HPLC 得化合物 **77**(35 mg, 产率: 12%)。

制备方法: 仪器: waters 2767 制备液相; 色谱柱: SunFire® Prep C18(19 mm×250 mm; 样品用 DMF 溶解, 用 0.45 μm 滤头过滤, 制成样品液; 制备色谱条件: a. 流动相 A, B 组成: 流动相 A: 乙腈, 流动相 B: 水(含 5 mM 氨水); b. 梯度洗脱, 流动相 A 含量从 40%-80%; c. 流量 15 mL/min。d.洗脱时间 20 min。

LCMS $m/z = 584.2 [M + 1]^+$

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ8.12 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.47 (d, 1H), 6.40 (s, 1H), 4.99-5.05 (m, 1H), 4.10-4.16 (m, 2H), 4.02 (s, 4H), 3.81-3.87 (m, 4H), 3.77 (d, 2H), 3.58 (d, 1H), 3.49 (d, 1H), 3.41-3.45 (m, 1H), 3.33-3.38 (m, 1H), 3.04 (s, 3H), 1.58-1.65 (m, 2H), 1.00-1.05 (m, 1H)。

20 实施例 78:



第一步:

将 N-溴代丁二酰亚胺(4.67 g, 26.26 mmol)、氟化银(7.57 g, 59.68 mmol)加入到乙腈(90 mL) 和水(10 mL)的混合溶液中, 于室温下加入 78A (5.00 g, 23.87 mmol), 加毕后于 80℃ 下反应过夜。

25 反应完全后, 反应冷却至室温后, 将反应液抽滤, 滤液用乙酸乙酯 (100 mL×2)萃取, 有机相浓

缩后, 残留物用柱层析纯化(石油醚/乙酸乙酯=9/1, (v/v))得到 78B (5.50 g, 产率: 74%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 252.2$ $[M-56]^+$.

第二步:

将 78B(3.00 g, 9.73 mmol) 溶于 1,4-二氧六环(30 mL) 中, 于室温下加入联硼酸频那醇酯(3.71 g, 14.60 mmol)、三环己基膦(0.27 g, 0.96 mmol)、乙酸钾(3.36g, 24.31 mmol), 加毕后用氮气置换 3 次, 再加入三(二亚苄- BASE 丙酮)二钯(0.89g, 0.97 mmol), 加毕后用氮气置换 3 次, 于 80℃ 下反应过夜。反应完全后, 将反应液抽滤, 将滤液浓缩后, 残留物用柱层析纯化(石油醚/乙酸乙酯=9/1, (v/v))得到 78C (3.40 g, 产率: 98%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 255.4$ $[M-100]^+$.

第三步:

将 41B(1.70 g, 3.83 mmol) 溶于 1,4-二氧六环(30 mL)、水 (6 mL)中, 于室温下加入 78C (1.70 g, 4.79 mmol)、碳酸钾(1.32 g, 9.55 mmol)、[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(II) (0.35 g, 0.48 mmol), 加毕后用氮气置换 3 次, 于 90℃ 下反应 3hrs。反应完全后, 将反应浓缩后, 残留物用柱层析纯化(石油醚/乙酸乙酯=1/1, (v/v))得到 78D (0.60 g, 产率: 23%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 467.6$ $[M-55]^+$.

第四步:

将 78D(300 mg, 0.57 mmol) 溶于溶于二氯甲烷(8 mL) 中, 于 0-5℃ 下加入三氟乙酸(2 mL)。加毕后于室温下反应 2.5hrs。反应完全后, 将反应浓缩, 得到粗品 78E, 直接下步反应。

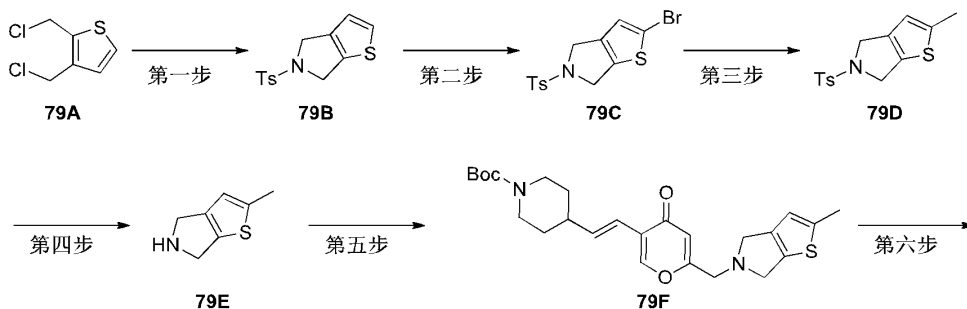
第五步:

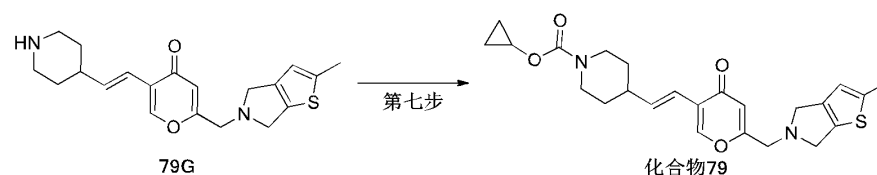
将 1-甲磺酰基氮杂环丁烷-3-醇(232.67 mg, 1.54 mmol) 溶于四氢呋喃(10 mL) 中, 于室温下加入 N,N'-羰基二咪唑(249.55 mg, 1.54 mmol)。加毕后于室温下反应 4.5hrs 后, 于室温下向反应体系中滴加三乙胺(288.39 mg, 2.85 mmol)。加毕后于室温下反应 2hr 后, 于 0-5℃ 滴加 78E(240 mg, 0.57 mmol)的四氢呋喃溶液(1 mL), 加毕后于 60℃ 下反应过夜。反应完全后, 将反应液浓缩后送制备 HPLC 纯化, 得到化合物 78 (195mg, 产率: 57%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 600.2$ $[M+H]^+$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.49 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.58-7.56 (d, 1H), 7.48-7.46 (d, 1H), 6.41 (s, 1H), 5.74-5.63 (d, 1H), 5.07 – 5.01 (m, 1H), 4.17-4.13 (m, 2H), 4.10-4.05 (m, 6H), 3.89-3.86 (m, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.04 (s, 3H), 3.00-2.77 (m, 2H), 2.66 – 2.49 (m, 1H), 1.86-1.83 (d, 2H), 1.43-1.40 (d, 2H).

30 实施例 79:





第一步:

- 将 79A(6.50 g, 35.90 mmol, 合成参考: Organic Letters, 2012, vol. 14, # 6, p. 1508 - 1511) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺(65 mL) 中, 于 0-5℃ 下加入三氢化钠(3.59 g, 89.75 mmol), 加毕后于室温下反应 30min 后, 于 0-5℃ 下加入对甲苯磺酰胺(6.15 g, 35.90 mmol), 加毕后于室温下反应 3hrs。反应完全后, 向反应液中加入水(200 mL)淬灭反应, 并用乙酸乙酯(200 mL×2)萃取, 有机相浓缩后, 残留物用柱层析纯化(石油醚/乙酸乙酯=1/1, (v/v))得到 79B(4.80 g, 产率: 47%)。

LC-MS (ESI): m/z= 280.2 [M+H]⁺。

第二步:

- 将 79B(0.55 g, 1.97 mmol) 溶于乙腈(11 mL) 中, 于室温下加入 N-溴代丁二酰亚胺(385.68 mg, 2.17 mmol), 加毕后于室温下反应 1.5hrs。反应完全后, 将反应浓缩后, 残留物用柱层析纯化(石油醚/乙酸乙酯=4/1, (v/v))得到 79C(0.50 g, 产率: 70%)。

第三步:

- 将 79C(0.50 g, 1.40 mmol) 溶于 1,4-二氧六环(16 mL)、水(2 mL)中, 于室温下加入甲基硼酸(355.22 mg, 5.60 mmol)、碳酸钾(967.47 mg, 7.00 mmol), 加毕后用氮气置换 3 次, 再加入四(三苯基膦)钯(161.78 mg, 0.14 mmol), 加毕后用氮气置换 3 次, 于 100℃ 下反应过夜。反应完全后, 将反应液抽滤, 滤液浓缩后, 残留物用柱层析纯化(石油醚/乙酸乙酯=4/1, (v/v))得到 79D(0.25 g, 产率: 60%)。

LC-MS (ESI): m/z= 294.1 [M+H]⁺。

第四步:

将 79D(0.25 g, 0.85 mmol)、溴化氢水溶液(1 mL) 中, 于室温下苯酚(385.159.99 mg, 1.70 mmol), 加毕后于 100℃ 下反应过夜。反应完全后, 反应液用乙醚(15 mL×2)萃取, 水相直接浓缩得到粗品 79E, 直接下步反应。

LC-MS (ESI): m/z= 140.1 [M+H]⁺。

第五步:

将 16C(0.18 g, 0.54 mmol) 溶于二氯甲烷(10 mL) 中, 于 0-5℃ 下加入三乙胺(136.61 mg, 1.35 mmol)、甲基磺酰氯(92.79 mg, 0.81 mmol)。加毕后于室温下反应 30min 后, 于室温下加入 79E(90.21 mg, 0.65 mmol), 加毕后于室温下反应过夜。反应完全后, 将反应液浓缩后用柱层析纯化(石油醚/乙酸乙酯=1/1, (v/v)), 得到化合物 79F(110 mg, 产率: 44%)。

LC-MS (ESI): m/z= 401.4 [M-55]⁺。

第六步:

将 79F(110 mg, 0.24 mmol) 溶于溶于二氯甲烷(4 mL) 中, 于 0-5℃ 下加入三氟乙酸(1 mL)。加毕后于室温下反应 2hrs。反应完全后, 将反应浓缩, 得到粗品 79G, 直接下步反应。

第七步:

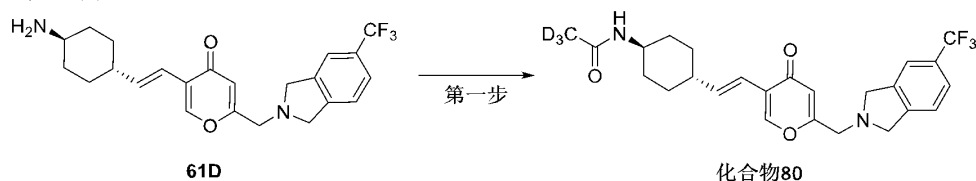
- 将环丙醇(37.64 mg, 0.65 mmol) 溶于四氢呋喃(10 mL) 中, 于室温下加入 N,N'-羰基二咪唑

(105.07 mg, 0.65 mmol)。加毕后于室温下反应 4.5hrs 后, 于室温下向反应体系中滴加三乙胺(121.43 mg, 1.20 mmol)。加毕后于室温下反应 2hr 后, 于 0-5℃ 滴加粗品 79G 的四氢呋喃溶液 (0.5 mL), 加毕后于 60℃ 下反应过夜。反应完全后, 将反应液浓缩后送制备 HPLC 纯化, 得到化合物 79 (5 mg, 产率: 4%)。

5 LC-MS (ESI): $m/z = 411.8 [M+H]^+$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.29 (s, 1H), 6.6\6-6.61 (dd, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.31 (s, 1H), 6.13-6.09 (d, 1H), 3.99 – 3.94 (m, 3H), 3.82-3.81 (m, 4H), 2.83-2.77 (t, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.25 – 2.21 (m, 1H), 1.68-1.65 (d, 2H), 1.28 – 1.14 (m, 4H), 0.65 – 0.56 (m, 4H).

实施例 80



10

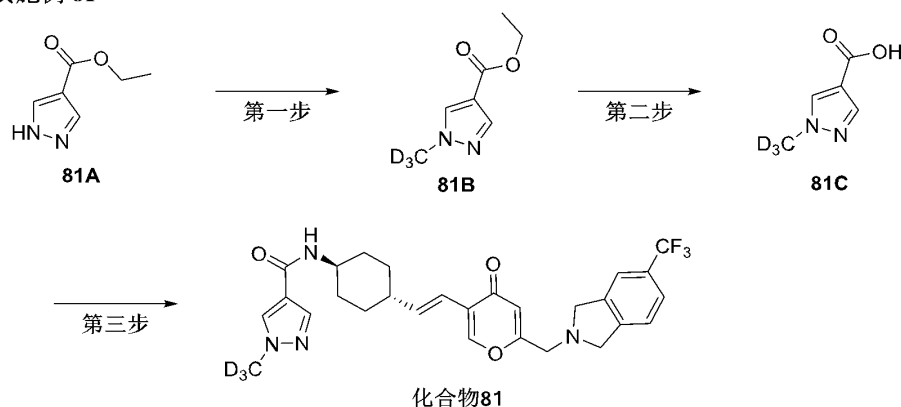
第一步:

将 61D(320 mg, 0.76 mmol)溶解于二氯甲烷 (10 mL) 中, 在 0-5℃ 下依次加入三乙胺 (153.81 mg, 1.52 mmol)和氘代乙酰氯 (92.93 mg, 1.14 mmol), 滴加完毕后于室温下反应过夜。反应完全后, 将反应液浓缩后送制备 HPLC 纯化, 得到化合物 80 (160.00 mg, 产率: 45%)。

15 LC-MS (ESI): $m/z = 464.5 [M+H]^+$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.30 (s, 1H), 7.69-7.67 (d, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.58-7.56 (d, 1H), 7.48-7.46 (d, 1H), 6.66-6.60 (dd, 1H), 6.35 (s, 1H), 6.13-6.09 (d, 1H), 4.03 (s, 4H), 3.81 (s, 2H), 3.48-3.45 (m, 1H), 2.01-2.00 (m, 1H), 1.82-1.74 (m, 4H), 1.24-1.13 (m, 4H).

实施例 81



20

第一步:

将 81A(2.6 g, 18.56 mmol)溶解于 N,N-二甲基甲酰胺 (30 mL) 中, 在 0-5℃ 下依次加入碳酸铯 (9.07 g, 27.84 mmol)和氘代碘甲烷 (3.23 g, 22.27 mmol), 加完毕后于室温下反应过夜。反应完全后, 向反应液中加入水(200 mL)淬灭反应, 并用乙酸乙酯(200 mL×2)萃取, 有机相合并后用水(200 mL)和饱和食盐水(200 mL)各洗涤 1 次, 并用无水硫酸钠干燥后, 浓缩后得到 81B(2.7 g,

25

产率: 92%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 158.2 [M+H]^+$.

第二步:

将 81B(2.7 g, 17.18 mmol)溶解于乙醇 (30 mL) 中, 在 0-5℃ 下依次加入氢氧化钠 (1.38 g, 34.61 mmol)的水(10 mL)溶液, 加完后于室温下反应过夜。反应完全后, 将反应浓缩, 浓缩后将残留物用水溶解, 并用 1 N 盐酸调节 pH 值至 2-3, 并析出大量的类白色固体, 抽滤, 将滤饼浓缩后得到 81C(1.30 g, 产率: 56%)。

LC-MS (ESI): m/z = 130.2 $[M+H]^+$.

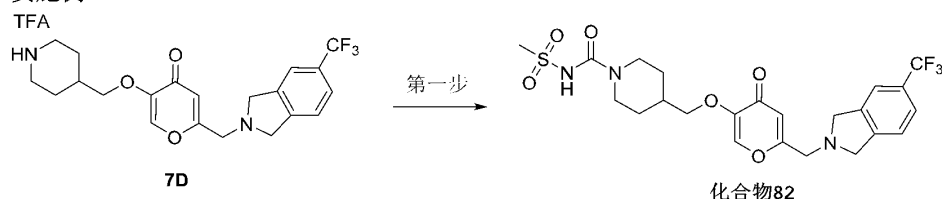
第三步:

10 将 61D(350 mg, 0.84 mmol)、81C(119.32 mg, 0.92 mmol)溶解于 N,N-二甲基甲酰胺 (10 mL) 中, 于 0-5℃ 下加入 N-甲基咪唑 (344.82 mg, 4.20 mmol), 加毕后反应 5min 后, 于 0-5℃ 下加入 N,N,N',N'-四甲基氯甲胍六氟磷酸盐 (353.53 mg, 1.26 mmol), 加完毕后于室温下反应过夜。反应完全后, 将反应液浓缩后送制备 HPLC 纯化, 得到化合物 81 (170.00 mg, 产率: 38%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 530.7 [M+H]^+$.

15 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.31 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.77-7.75 (d, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.58-7.56 (d, 1H), 7.48-7.46 (d, 1H), 6.68-6.62 (dd, 1H), 6.36 (s, 1H), 6.15-6.11 (d, 1H), 4.04 (s, 4H), 3.82 (s, 2H), 3.72 – 3.64 (m, 1H), 2.07 – 2.03 (m, 1H), 1.88-1.77 (m, 4H), 1.39-1.19 (m, 4H).

实施例 82



20 第一步:

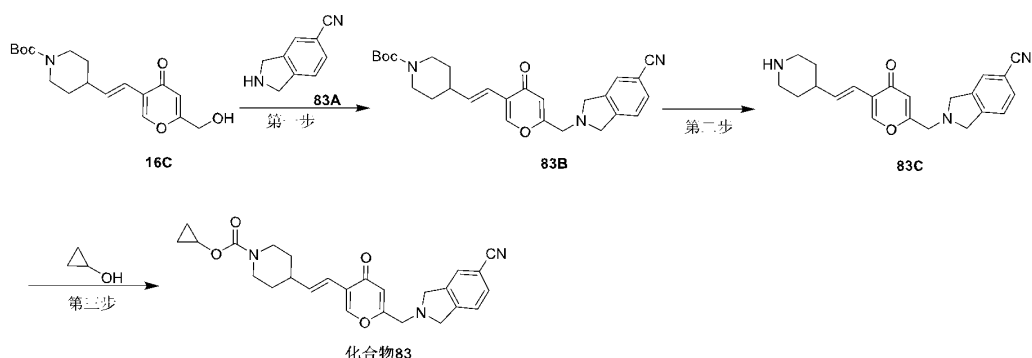
将甲基磺酰胺(190 mg, 2.0 mmol)溶于 DCM(10 mL)中, 加入 DIPEA(650 mg, 5 mmol), 室温反应 2 h, 后加入 7D(408 mg, 1.0 mmol)室温搅拌 12 h。待反应完全后, 将反应液中加入 10 mL 水, 用 DCM (15 mL×3) 萃取, 合并有机层, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩后残留物用硅胶柱层析分离提纯 (二氯甲烷: 甲醇 (v/v)=20:1) 得到化合物 **82** (150 mg, 产率: 28%)。

25 LC-MS (ESI): $m/z = 530.5 [M+H]^+$.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.13 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.47 (d, 1H), 6.38 (s, 1H), 4.22 (d, 2H), 4.03 (s, 4H), 3.80 (s, 2H), 3.67 (d, 2H), 3.31 (s, 1H), 2.70 (s, 3H), 1.92 (s, 2H), 1.92 – 1.75 (m, 1H), 1.69 – 1.55 (m, 2H), 1.07 – 0.97 (m, 2H).

¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO) δ -58.34 (s).

30 实施例 83



第一步:

将化合物 16C (420 mg, 1.25 mmol) 溶于干燥的二氯甲烷 (20 mL) 中, 冰浴下加入三乙胺 (316 mg, 3.13 mmol), 加毕后在冰浴下缓慢加入甲基磺酰氯 (172 mg, 1.50 mmol), 室温搅拌 1h。在冰浴下将化合物 83A (218 mg, 1.51 mmol) 和三乙胺 (191 mg, 1.89 mmol) 的二氯甲烷 (10 mL) 溶液缓慢加入到上述反应液中, 室温搅拌反应 2h。TLC 监测(石油醚: 乙酸乙酯=1:1 (v/v)) 反应完全后, 反应液用二氯甲烷 (100 mL) 稀释, 加入水 (50 mL) 分液, 有机相用无水硫酸钠干燥后过滤, 减压浓缩后经柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯=2:1 (v/v)) 纯化得到化合物 83B (380 mg, 产率: 65%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 406.1$ $[M-56+H]^+$ 。

第二步:

将化合物 83B (380 mg, 0.82 mmol) 溶解于二氯甲烷 (10 mL) 中, 加入三氟乙酸 (3 mL), 室温下反应 2h, TLC 监测(石油醚: 乙酸乙酯=1:1 (v/v)) 反应完全, 将反应液浓缩后得到化合物 83C (315mg, 粗品), 无需纯化直接用于下一步。

LC-MS (ESI): $m/z = 362.4$ $[M+H]^+$ 。

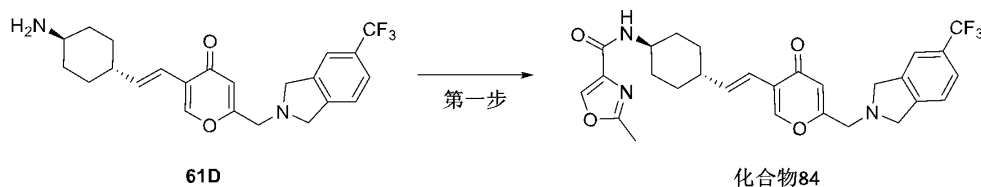
第三步:

将环丙醇 (101 mg, 1.74 mmol)、N,N'-羰基二咪唑 (282 mg, 1.74 mmol) 溶解于四氢呋喃 (15 mL) 中, 室温反应 1h。在冰水浴下加入三乙胺 (308 mg, 3.04 mmol), 滴加完毕后在室温反应 2h。将化合物 83C (315 mg, 0.87 mmol) 加入到上述溶液中, 加毕后在 60°C 反应过夜。TLC 监测(二氯甲烷: 甲醇=10:1 (v/v)) 反应完全, 将反应液浓缩, 粗品经柱层析纯化(洗脱剂: 二氯甲烷: 甲醇=65:1 (v/v)) 得目标化合物 83 (65 mg, 产率: 17%)。

LCMS $m/z = 446.4$ $[M+1]^+$

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.31 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.46 (d, 1H), 6.65 (dd, 1H), 6.35 (s, 1H), 6.12 (d, 1H), 4.03 (s, 2H), 4.00 (s, 2H), 3.99–3.83 (m, 3H), 3.80 (s, 2H), 2.81 (t, 2H), 2.25 (td, 1H), 1.67 (d, 2H), 1.27–1.14 (m, 2H), 0.66–0.56 (m, 4H)。

25 实施例 84



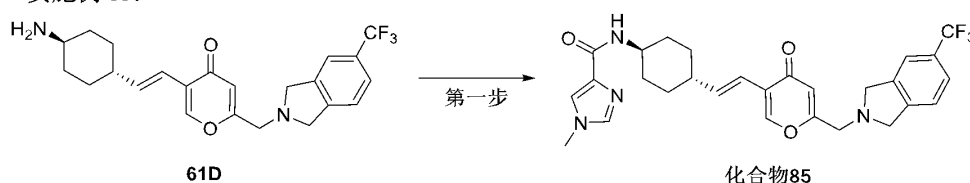
第一步:

将 61D(230 mg, 0.55 mmol)、2-甲基噁唑-4-羧酸(76.90 mg, 0.61 mmol)溶解于 N, N-二甲基甲酰胺 (10 mL) 中, 于 0-5℃ 下加入 N-甲基咪唑 (225.77 mg, 2.75 mmol), 加毕后反应 5min 后, 于 0-5℃ 下加入 N,N,N',N'-四甲基氯甲脒六氟磷酸盐 (231.48 mg, 0.83 mmol), 滴加完毕后于室温下反应过夜。反应完全后, 将反应液浓缩后送制备 HPLC 纯化, 得到化合物 84 (65.00 mg, 产率: 22%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 528.6$ $[M+H]^+$.

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.41 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.88-7.85 (d, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.58-7.56 (d, 1H), 7.48-7.46 (d, 1H), 6.68-6.62 (dd, 1H), 6.36 (s, 1H), 6.14-6.10 (d, 1H), 4.04 (s, 4H), 3.82 (s, 2H), 3.72 – 3.67 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.03-2.01 (m, 1H), 1.83-1.75 (m, 4H), 1.50-1.42 (m, 2H), 1.27-1.19 (m, 2H).

实施例 85:



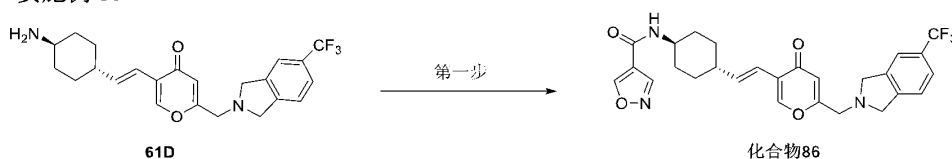
第一步:

将 61D(220 mg, 0.53 mmol)、1-甲基-4-咪唑甲酸(73.52 mg, 0.58 mmol)溶解于 N,N-二甲基甲酰胺 (10 mL) 中, 于 0-5℃ 下加入 N-甲基咪唑 (217.56 mg, 2.65 mmol), 加毕后反应 5min 后, 于 0-5℃ 下加入 N,N,N',N'-四甲基氯甲脒六氟磷酸盐 (233.06 mg, 0.80 mmol), 滴加完毕后于室温下反应过夜。反应完全后, 将反应液浓缩后送制备 HPLC 纯化, 得到化合物 85 (90.00 mg, 产率: 32%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 527.6$ $[M+H]^+$.

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.31 (s, 1H), 7.63 (s, 2H), 7.60-7.56 (m, 2H), 7.52-7.46 (m, 2H), 6.69-6.63 (dd, 1H), 6.36 (s, 1H), 6.14-6.10 (d, 1H), 4.04 (s, 4H), 3.82 (s, 2H), 3.72 – 3.65 (m, 4H), 2.04-1.99 (m, 1H), 1.85 – 1.76 (m, 4H), 1.47-1.38 (m, 2H), 1.28-1.19(m, 2H).

实施例 86



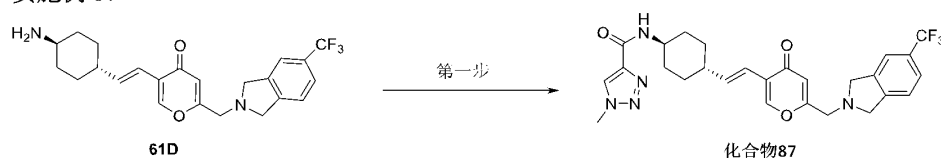
第一步:

将 61D (100.0 mg, 0.24 mmol) 和 4-异恶唑甲酸 (35.0 mg, 0.31 mmol)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(8 mL)中, 并置于 0℃ 下搅拌, 后加入 N-甲基咪唑(110.0 mg, 1.38 mmol), 最后缓慢加入 N,N,N',N'-四甲基氯甲脒六氟磷酸盐 (100.0 mg, 0.36 mmol), 加完后室温反应 3 小时。LC-MS 显示反应完全, 加入水 (30 mL), 后用乙酸乙酯萃取 (30 mL $\times$ 2), 有机层用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残留物通过柱层析分离纯化 (石油醚/乙酸乙酯 = 1/1) 得到化合物 86 (22.0 mg, 产

率: 17.8%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.84 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.31 (d, 1H), 6.47-6.41 (m, 2H), 6.21 (d, 1H), 5.76 (d, 1H), 4.10 (s, 4H), 3.96-3.88 (m, 1H), 3.79 (s, 2H), 2.14-2.09 (m, 3H), 1.92-1.88 (m, 2H), 1.42-1.25 (m, 4H), LC-MS (ESI): $m/z = 514.3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

5 实施例 87



第一步:

将 **61D** (100.0 mg, 0.24 mmol) 和 1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-甲酸 (40.0 mg, 0.31 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (8 mL) 中, 并置于 0°C 下搅拌, 后加入 N-甲基咪唑 (110.0 mg, 1.38 mmol), 最后缓慢加入 N,N,N',N'-四甲基氯甲脒六氟磷酸盐 (100.0 mg, 0.36 mmol), 加完后室温反应 3 小时。LC-MS 显示反应完全, 加入水 (30 mL), 后用乙酸乙酯萃取 (30 mL $\times$ 2), 有机层用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残留物通过柱层析分离纯化 (石油醚/乙酸乙酯 = 1/1) 得到化合物 **87** (28.0 mg, 产率: 22.1%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.01 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.32 (d, 1H), 6.98 (d, 1H), 6.50 (dd, 1H), 6.43 (s, 1H), 6.18 (d, 1H), 4.17-4.14 (m, 7H), 3.96-3.90 (m, 1H), 3.84 (s, 2H), 2.14-2.09 (m, 3H), 1.91-1.85 (m, 2H), 1.42-1.29 (m, 4H), LC-MS (ESI): $m/z = 528.4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 88



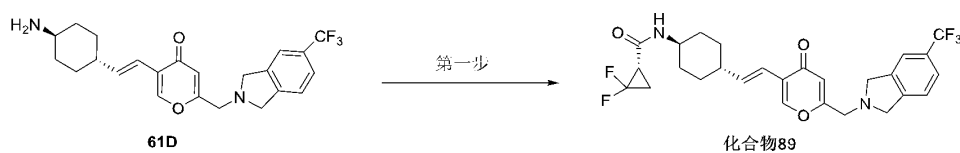
第一步:

将 **61D** (150.0 mg, 0.36 mmol) 和 3,3-二氟环丁烷羧酸 (63.0 mg, 0.46 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (8 mL) 中, 并置于 0°C 下搅拌, 后加入 N-甲基咪唑 (180.0 mg, 2.16 mmol), 最后缓慢加入 N,N,N',N'-四甲基氯甲脒六氟磷酸盐 (150.0 mg, 0.54 mmol), 加完后室温反应 3 小时。LC-MS 显示反应完全, 加入水 (30 mL), 后用乙酸乙酯萃取 (30 mL $\times$ 2), 有机层用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残留物通过柱层析分离纯化 (石油醚/乙酸乙酯 = 1/1) 得到化合物 **88** (50.0 mg, 产率: 25.8%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.80 (s, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.30 (d, 1H), 6.45 (dd, 1H), 6.40 (s, 1H), 6.17 (d, 1H), 5.27 (d, 1H), 4.09 (s, 4H), 3.78 (s, 2H), 3.76-3.70 (m, 1H), 2.91-2.82 (m, 2H), 2.74-2.66 (m, 3H), 2.06-2.00 (m, 3H), 1.89-1.82 (m, 2H), 1.37-1.27 (m, 2H), 1.22-1.12 (m, 2H),

LC-MS (ESI): $m/z = 537.7$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

30 实施例 89

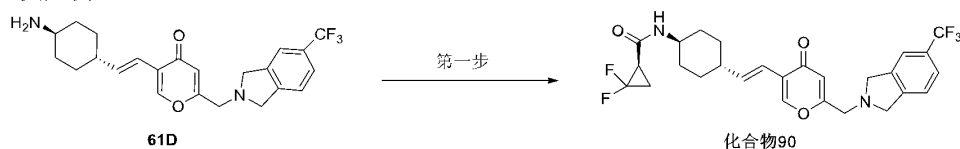


第一步:

将 **61D** (450.0 mg, 1.08 mmol) 和 (1S)-2,2-二氟环丙烷-1-羧酸 (170.0 mg, 1.40 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (10 mL) 中, 并置于 0 °C 下搅拌, 后加入 N-甲基咪唑 (530.0 mg, 6.48 mmol), 最后缓慢加入 N,N,N',N'-四甲基氯甲脒六氟磷酸盐 (450.0 mg, 1.62 mmol), 加完后室温反应 3 小时。LC-MS 显示反应完全, 加入水 (30 mL), 后用乙酸乙酯萃取 (30 mL×2), 有机层用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残留物通过柱层析分离纯化 (石油醚/乙酸乙酯 = 1/1) 得到化合物 **89**。

LC-MS (ESI): $m/z = 523.6 [M+H]^+$

10 实施例 90

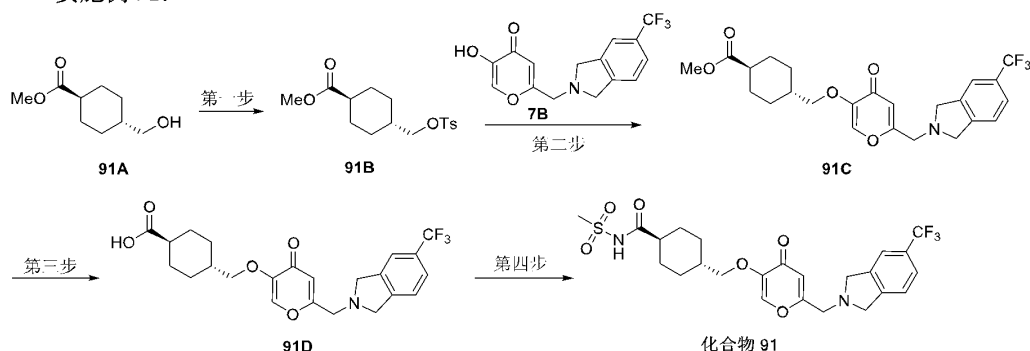


第一步:

将 **61D** (450.0 mg, 1.08 mmol) 和 (1R)-2,2-二氟环丙烷-1-羧酸 (170.0 mg, 1.40 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (10 mL) 中, 并置于 0 °C 下搅拌, 后加入 N-甲基咪唑 (530.0 mg, 6.48 mmol), 最后缓慢加入 N,N,N',N'-四甲基氯甲脒六氟磷酸盐 (450.0 mg, 1.62 mmol), 加完后室温反应 3 小时。LC-MS 显示反应完全, 加入水 (30 mL), 后用乙酸乙酯萃取 (30 mL×2), 有机层用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残留物通过柱层析分离纯化 (石油醚/乙酸乙酯 = 1/1) 得到化合物 **90**。

LC-MS (ESI): $m/z = 523.6 [M+H]^+$ 。

20 实施例 91:



第一步:

将 **91A** (2.0 g, 11.6 mmol) 溶于 DCM (40 mL) 中, 依次加入三乙胺 (1.8 g, 17.4 mmol), TsCl (2.7 g, 13.9 mmol) 室温搅拌 4 h。待反应完全后, 将反应液中加入 20 mL 水, 用 DCM (30 mL×2) 萃取,

合并有机层，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩后残留物用硅胶柱层析分离提纯（石油醚：乙酸乙酯 (v/v)=4/1）得到 91B (2.5 g, 产率：66%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.78 (d, 2H), 7.34 (d, 2H), 3.83 (d, 2H), 3.66 (d, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.24–2.16 (m, 1H), 2.05–1.90 (m, 2H), 1.88–1.73 (m, 2H), 1.72–1.58 (m, 1H), 1.44–1.34 (m, 2H), 1.02–0.92 (m, 2H).

第二步：

将 91B (1.0 g, 3.1 mmol), 7B (0.8 g, 2.5 mmol), 碳酸铯 (2.0 g, 6.1 mmol) 溶于 DMF (20 mL) 中, 80 °C 下反应 2 h。待反应完全后, 将反应液中加入 10 mL 水, 用 EA (30 mL $\times$ 3) 萃取, 合并有机层, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩后残留物用硅胶柱层析分离提纯（石油醚：乙酸乙酯 (v/v)=3/1）得到 91C (0.8 g, 产率：56%)。

LC-MS (ESI): m/z = 466.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

第三步：

将 91C (0.5 g, 1.1 mmol) 溶于 THF (4 mL) 中, 加入水 (1 mL) 和氢氧化锂 (0.2 g, 8.8 mmol), 室温反应 2 h。待反应完全后, 通过减压蒸馏除去 THF 后, 用稀盐酸将溶液 pH 调节为 3, 析出灰色固体, 过滤得到 91D (0.3 g, 产率：52%)。

第四步：

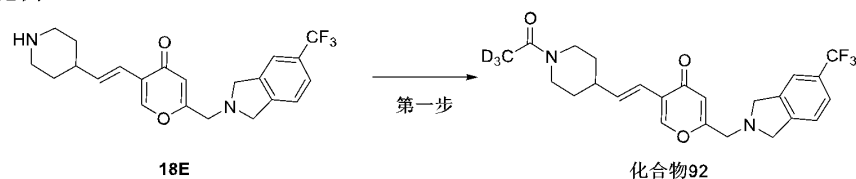
将 91D (0.2 g, 0.5 mmol) 溶于 DMF (10 mL), 加入 CDI (0.2 g, 1.3 mmol), 65 °C 反应 1 h, 将反应液冷却至 0 °C 加入甲基磺酰胺 (250 mg, 2.6 mmol) 和钠氢 (88 mg, 2.2 mmol) 的 DMF (5 mL) 溶液, 室温反应 3 h, 将溶剂浓缩, 硅胶柱纯化（二氯甲烷/甲醇 (v/v)=10/1）得到化合物 91 (50 mg, 产率：22%)。

LC-MS (ESI): m/z = 529.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.17 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.54–7.39 (m, 2H), 7.31 (d, 1H), 6.58 (s, 1H), 4.11 (s, 4H), 3.81 (s, 2H), 3.72 (d, 2H), 3.28 (s, 3H), 2.39–2.19 (m, 1H), 2.05–1.99 (m, 4H), 1.86–1.82 (m, 1H), 1.60–1.49 (m, 2H), 1.21–1.03 (m, 2H).

^{19}F NMR (400 MHz, CDCl_3) δ -60.09 (s, 3F).

实施例 92:



第一步：

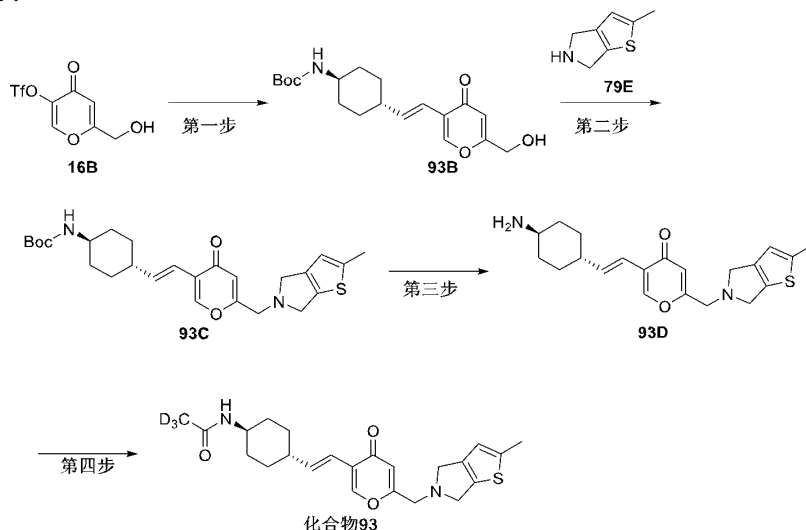
将 18E (340 mg, 0.67 mmol) 溶解于二氯甲烷 (10 mL) 中, 在 0-5 °C 下依次加入三乙胺 (338.99 mg, 3.35 mmol) 和氘代乙酰氯 (65.54 mg, 0.80 mmol), 滴加完毕后于室温下反应过夜。反应完全后, 将反应液浓缩后送制备 HPLC 纯化, 得到化合物 92 (150.00 mg, 产率：49%)。

LC-MS (ESI): m/z = 450.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.32 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.55–7.56 (d, 1H), 7.48–7.46 (d, 1H), 6.69–6.63 (m, 1H), 6.36 (s, 1H), 6.15–6.11 (d, 1H), 4.37–4.34 (d, 1H), 4.04 (s, 4H), 3.82 (s, 3H), 3.10–

3.03 (m, 1H), 2.61- 2.54(m, 1H), 2.35 – 2.28 (m, 1H), 1.74-1.67 (t, 2H), 1.34 – 1.24 (m, 1H), 1.19-1.09 (m, 1H).

实施例 93:



5 第一步:

将 16B(3.10 g, 11.31 mmol) 溶于 1,4-二氧六环(30 mL)、水 (6 mL)中, 于室温下加入 61B (5.96 g, 16.96 mmol)、碳酸钾(4.69 g, 33.93 mmol)、[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(II) (0.83 g, 1.13 mmol), 加毕后用氮气置换 3 次, 于 85℃ 下反应 4hrs。反应完全后, 将反应浓缩后, 残留物用柱层析纯化(石油醚/乙酸乙酯=2/3, (v/v))得到 93B (1.20 g, 产率: 30%)。

10 LC-MS (ESI): $m/z = 294.4$ $[M-55]^+$

第二步:

将 93B(0.55 g, 1.57 mmol) 溶于二氯甲烷(10 mL) 中, 于 0-5℃ 下加入三乙胺(794.34 mg, 7.85 mmol)、甲基磺酰氯(215.81 mg, 1.88 mmol)。加毕后于室温下反应 30min 后, 于室温下加入 79E(262.29 mg, 1.88 mmol), 加毕后于室温下反应过夜。反应完全后, 将反应液浓缩后用柱层析纯化(石油醚/乙酸乙酯=1/1, (v/v)), 得到化合物 93C (192 mg, 产率: 25%)。

15 纯化(石油醚/乙酸乙酯=1/1, (v/v)), 得到化合物 93C (192 mg, 产率: 25%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 471.8$ $[M+H]^+$.

第三步:

将 93C(192 mg, 0.41 mmol) 溶于溶于 1,4-二氧六环(4 mL) 中, 于 0-5℃ 下滴加 4N 氯化氢的 1,4-二氧六环溶液(10 mL)。加毕后于室温下反应 2hrs。反应完全后, 将反应浓缩, 得到粗品 93D, 直接下步反应。

20 直接下步反应。

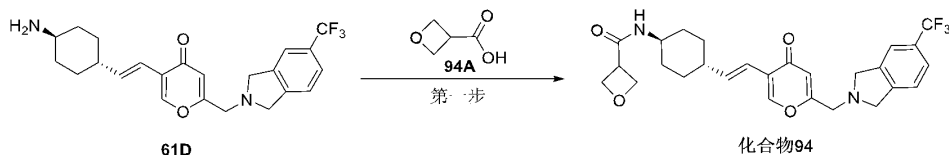
第四步:

将 93D(151.90 mg, 0.41 mmol)溶解于二氯甲烷 (10 mL) 中, 在 0-5℃ 下依次加入三乙胺 (0.20 g, 2.02 mmol)和氘代乙酰氯 (0.040 g, 0.49 mmol), 滴加完毕后于室温下反应过夜。反应完全后, 将反应液浓缩后送制备 HPLC 纯化, 得到化合物 93 (20.00 mg, 产率: 11%)。

25 LC-MS (ESI): $m/z = 416.2$ $[M+H]^+$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.28 (s, 1H), 7.69-7.67 (d, 1H), 6.65 – 6.59 (m, 2H), 6.31 (s, 1H), 6.12-6.08 (d, 1H), 3.96 (s, 2H), 3.82-3.81 (m, 4H), 3.50-3.41 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.00-1.90 (m, 1H), 1.82-1.81 (m, 2H), 1.74 (s, 2H), 1.24-1.13 (m, 4H).

实施例 94:



第一步:

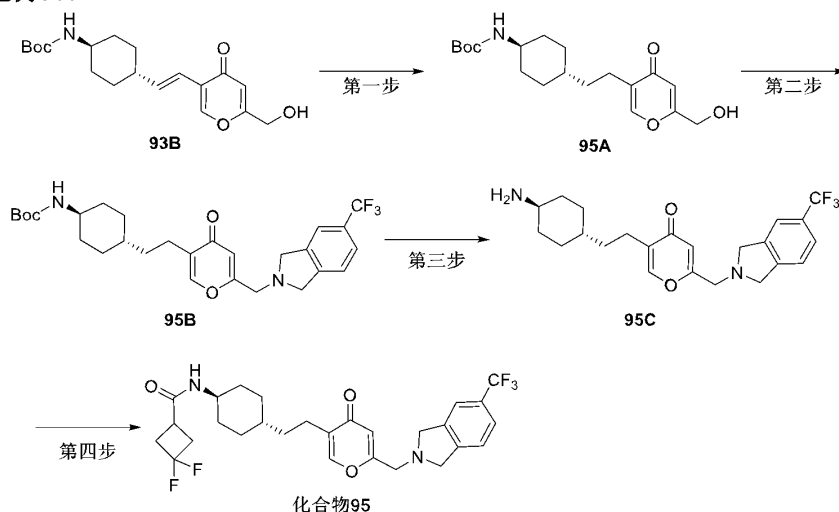
将化合物 61D (250 mg, 0.60 mmol) 和 94A (92 mg, 0.90 mmol) 溶解于 N,N-二甲基甲酰胺 (10 mL) 中, 再依次加入 N-甲基咪唑 (200 mg, 2.40 mmol) 和 TCFH (250 mg, 0.90 mmol), 加毕后在室温下继续反应 3h, LCMS 检测原料反应完全, 将反应液浓缩后经制备 HPLC 纯化, 得到化合物 94 (105 mg, 产率: 35%)。

10

LC-MS (ESI): $m/z = 503.20$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.30 (s, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.47 (d, 1H), 6.70-6.55 (m, 1H), 6.35 (s, 1H), 6.11 (d, 1H), 4.76-4.44 (m, 4H), 4.03 (s, 4H), 3.81 (s, 2H), 3.73-3.63 (m, 1H), 3.58-3.46 (m, 1H), 2.08-1.96 (m, 1H), 1.86-1.70 (m, 4H), 1.26-1.14 (m, 4H).

实施例 95:



第一步:

将 93B (0.90 g, 2.58 mmol) 溶于甲醇 (20 mL) 中, 并加入钯碳 (274.56 mg, 0.26 mmol)。加毕后用氢气置换三次后, 于室温下反应过夜。反应完全后, 将反应液浓缩后用柱层析纯化 (石油醚/乙酸乙酯=1/2, (v/v)), 得到化合物 95A (520 mg, 产率: 57%)。

20

LC-MS (ESI): $m/z = 295.3$ $[\text{M}-56]^+$.

第二步:

将 95A (0.25 g, 0.71 mmol) 溶于二氯甲烷 (10 mL) 中, 于 0-5℃ 下加入三乙胺 (358.55 mg, 3.55

mmol)、甲基磺酰氯(133.45 mg, 0.85 mmol)。加毕后于室温下反应 30min 后, 于室温下加入 5-三氟甲基异吲哚啉(157.21 mg, 0.84 mmol), 加毕后于室温下反应过夜。反应完全后, 将反应液浓缩后用柱层析纯化(石油醚/乙酸乙酯=3/2, (v/v)), 得到化合物 95B (300 mg, 产率: 82%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 521.3$ $[M+H]^+$.

5 第三步:

将 95B(300 mg, 0.58 mmol) 溶于溶于 1,4-二氧六环(4 mL) 中, 于 0-5℃ 下滴加 4N 氯化氢的 1,4-二氧六环溶液(10 mL)。加毕后于室温下反应 2hrs。反应完全后, 将反应浓缩, 得到粗品 95C, 直接下步反应。

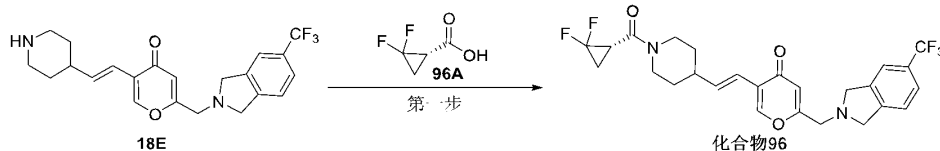
第四步:

10 将 95C(242.70 mg, 0.58 mmol)溶解于二氯甲烷 (10 mL) 中, 在 0-5℃ 下依次加入 N-甲基咪唑(238.09 mg, 2.90 mmol)和 3,3-二氟环丁烷羧酸(94.73 mg, 0.70 mmol), 于 0-5℃ 下反应 5min 后, 于 0-5℃ 下加入 N,N,N',N'-四甲基氯甲脒六氟磷酸盐(244.1 mg, 0.87 mmol), 加毕后于室温下反应过夜。反应完全后, 将反应液浓缩后送制备 HPLC 纯化, 得到化合物 95 (82.00 mg, 产率: 26%)。

15 LC-MS (ESI): m/z = 539.3 $[M+H]^+$.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.08 (s, 1H), 7.85-7.83 (d, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.58-7.56 (d, 1H), 7.48-7.46 (d, 1H), 6.31 (s, 1H), 4.03 (s, 4H), 3.80 (s, 2H), 3.51 – 3.43 (m, 1H), 2.83 – 2.75 (m, 1H), 2.69-2.60 (m, 4H), 2.26 – 2.22 (m, 2H), 1.79-1.74 (m, 4H), 1.36-1.30 (m, 2H), 1.16-1.07 (m, 3H), 1.00-0.84 (m, 2H).

20 实施例 96:



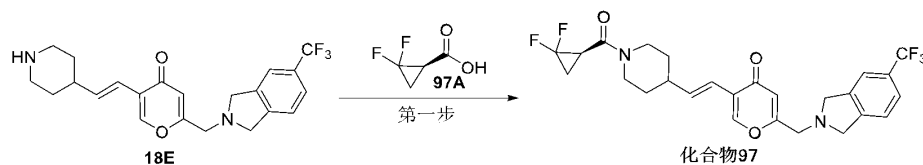
第一步:

将化合物 18E (250 mg, 0.62 mmol)和 96A (110 mg, 0.90 mmol)溶解于 N,N-二甲基甲酰胺 (10 mL)中, 再依次加入 N-甲基咪唑 (200 mg, 2.40 mmol)和 TCFH (250 mg, 0.90 mmol), 加毕后在 25 室温下继续反应 3h, LCMS 检测原料反应完全, 将反应液浓缩后经制备 HPLC 纯化, 得到化合物 96 (65 mg, 产率: 20%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 509.50$ $[M+H]^+$.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.33 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.47 (d, 1H), 6.74-6.58 (m, 1H), 6.36 (s, 1H), 6.21-6.07 (m, 1H), 4.45-4.23 (m, 1H), 4.10-3.96 (m, 5H), 3.82 (s, 2H), 3.25-3.05 (m, 2H), 2.81-2.64 (m, 1H), 2.44-2.30 (m, 1H), 1.94-1.68 (m, 4H), 1.45-1.05 (m, 2H).

实施例 97:



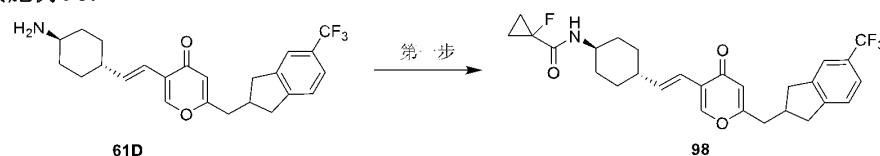
第一步:

将化合物 18E (250 mg, 0.62 mmol) 和 97A (110 mg, 0.90 mmol) 溶解于 N,N-二甲基甲酰胺 (10 mL) 中, 再依次加入 N-甲基咪唑 (210 mg, 2.51 mmol) 和 TCFH (260 mg, 0.93 mmol), 加毕后在
5 室温下继续反应 3h, LCMS 检测原料反应完全, 将反应液浓缩后经制备 HPLC 纯化, 得到化合物 97 (60 mg, 产率: 19%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 509.60$ $[M+H]^+$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.33 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.47 (d, 1H), 6.74-6.58 (m, 1H), 6.36 (s, 1H), 6.21-6.07 (m, 1H), 4.45-4.23 (m, 1H), 4.14-3.92 (m, 5H), 3.82 (s, 2H), 3.25-3.05
10 (m, 2H), 2.81-2.64 (m, 1H), 2.44-2.30 (m, 1H), 1.94-1.68 (m, 4H), 1.45-1.05 (m, 2H).

实施例 98:



第一步:

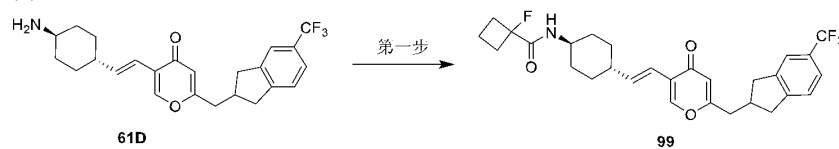
将 61D (100.0 mg, 0.24 mmol) 溶于 DMF (5 mL) 中, 加入 1-氟环丙烷羧酸 (25.0 mg, 0.24 mmol) 和 N-甲基咪唑 (59.0 mg, 0.72 mmol), 与 0 °C 下加入 N,N,N',N'-四甲基氯甲脒六氟磷酸盐 (84.0 mg, 0.3 mmol), 室温搅拌 20 min. 待反应完全后, 向反应液中加入 10 mL 水, 用乙酸乙酯 (15 mL $\times$ 3) 萃取, 合并有机层, 用饱和食盐水 (15 mL $\times$ 3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩后残留物用硅胶柱层析分离提纯 (二氯甲烷: 甲醇 (v/v) = 20:1) 得到化合物 98 (40 mg, 产率: 33%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 504.2$ $[M+H]^+$.

^1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.81 (s, 1H), 7.59 – 7.45 (m, 2H), 7.34 (d, 1H), 6.55 – 6.42 (m, 2H), 6.30 – 6.08 (m, 2H), 4.24 (s, 4H), 3.95 – 3.71 (m, 3H), 2.08 (d, 3H), 1.88 (d, 2H), 1.42 – 1.18 (m, 9H).

^{19}F NMR (377 MHz, CDCl₃) δ -60.18 (s), -194.69 (s).

实施例 99:



第一步:

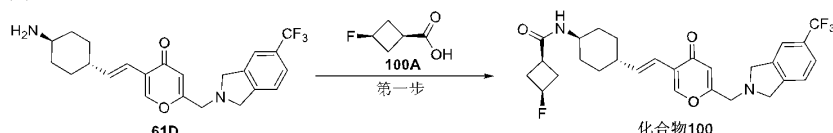
将 61D (100.0 mg, 0.24 mmol) 溶于 DMF (5 mL) 中, 加入 1-氟环丁烷羧酸 (26.0 mg, 0.24 mmol) 和 N-甲基咪唑 (59.0 mg, 0.72 mmol), 与 0 °C 下加入 N,N,N',N'-四甲基氯甲脒六氟磷酸盐 (84.0 mg, 0.3 mmol), 室温搅拌 20 min. 待反应完全后, 向反应液中加入 10 mL 水, 用乙酸乙酯 (15 mL $\times$ 3) 萃取, 合并有机层, 用饱和食盐水 (15 mL $\times$ 3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩后残留物用硅胶柱层析分离提纯 (二氯甲烷: 甲醇 (v/v) = 20:1) 得到化合物 99 (40 mg, 产率: 33%)。

胶柱层析分离提纯 (二氯甲烷: 甲醇 (v/v) = 20:1) 得到化合物 99 (45 mg, 产率: 34%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 518.2 [M+H]^+$.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.80 (s, 1H), 7.59 – 7.44 (m, 2H), 7.34 (d, 1H), 6.50 – 6.45 (m, 2H), 6.16 (d, 1H), 6.10 – 5.98 (m, 1H), 4.26 (s, 4H), 3.90 (s, 2H), 3.76 – 3.71 (m, 1H), 2.73 – 2.53 (m, 2H),
5 2.46 – 2.23 (m, 2H), 2.12 – 1.91 (m, 6H), 1.86 (d, 2H), 1.39 – 1.13 (m, 5H).
 ^{19}F NMR (377 MHz, CDCl_3) δ -60.20 (s), -142.50 (s).

实施例 100:



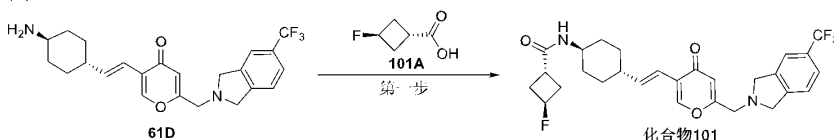
第一步:

10 将化合物 61D (250 mg, 0.60 mmol) 和 100A (92 mg, 0.78 mmol) 溶解于 N,N-二甲基甲酰胺 (10 mL) 中, 再依次加入 N-甲基咪唑 (200 mg, 2.40 mmol) 和 TCFH (250 mg, 0.90 mmol), 加毕后在室温下继续反应 3h, LCMS 检测原料反应完全, 将反应液浓缩后经制备 HPLC 纯化, 得到化合物 100 (105 mg, 产率: 34%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 519.60 [M+H]^+$.

15 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.29 (s, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.46 (d, 1H), 6.67-6.57 (m, 1H), 6.35 (s, 1H), 6.11 (d, 1H), 5.04-4.80 (m, 1H), 4.03 (s, 4H), 3.81 (s, 2H), 3.54-3.42 (m, 1H), 2.44-2.34 (m, 3H), 2.26-2.12 (m, 2H), 2.05-1.95 (m, 1H), 1.85-1.70 (m, 4H), 1.25-1.10 (m, 4H).

实施例 101:



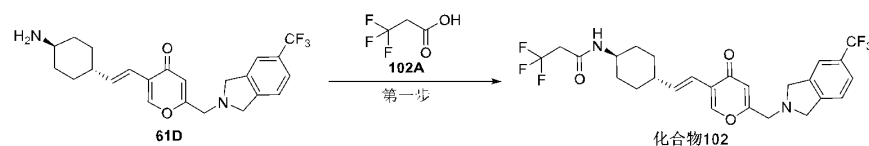
第一步:

20 将化合物 61D (300 mg, 0.72 mmol) 和 101A (100 mg, 0.85 mmol) 溶解于 N,N-二甲基甲酰胺 (10 mL) 中, 再依次加入 N-甲基咪唑 (240 mg, 2.92 mmol) 和 TCFH (300 mg, 1.07 mmol), 加毕后在室温下继续反应 3h, LCMS 检测原料反应完全, 将反应液浓缩后经制备 HPLC 纯化, 得到化合物 101 (130 mg, 产率: 35%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 519.60 [M+H]^+$.

25 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.29 (s, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.46 (d, 1H), 6.67-6.57 (m, 1H), 6.35 (s, 1H), 6.11 (d, 1H), 5.29-5.07 (m, 1H), 4.03 (s, 4H), 3.81 (s, 2H), 3.54-3.42 (m, 1H), 3.00-2.86 (m, 1H), 2.42-2.23 (m, 4H), 2.05-1.93 (m, 1H), 1.85-1.70 (m, 4H),
30 1.25-1.10 (m, 4H).

实施例 102:



第一步:

将化合物 61D (300 mg, 0.72 mmol) 和 102A (140 mg, 1.08 mmol) 溶解于 N,N-二甲基甲酰胺 (10 mL) 中, 再依次加入 N-甲基咪唑 (240 mg, 2.92 mmol) 和 TCFH (300 mg, 1.07 mmol), 加毕后在
5 室温下继续反应 3h, LCMS 检测原料反应完全, 将反应液浓缩后经制备 HPLC 纯化, 得到化合物 102 (110 mg, 产率: 29%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 529.50 [M+H]^+$.

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.30 (s, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.46 (d, 1H), 6.69-6.58 (m, 1H), 6.35 (s, 1H), 6.11 (d, 1H), 4.03 (s, 4H), 3.81 (s, 2H), 3.54-3.42 (m, 1H),
10 3.23-3.15 (m, 2H), 2.08-1.97 (m, 1H), 1.87-1.72 (m, 4H), 1.26-1.17 (m, 4H).

实施例 103

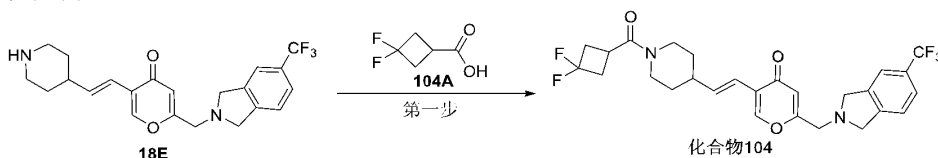


第一步:

将 61D (350.0 mg, 0.84 mmol) 和 N,N-二异丙基乙胺 (330.0 mg, 2.52 mmol) 溶于二氯甲烷 (10 mL) 中, 并置于 0 °C 下搅拌, 后加入甲胺基甲酰氯 (120.0 mg, 1.26 mmol), 加完后室温反应过夜。
15 LC-MS 显示反应完全, 加入水 (20 mL), 后用二氯甲烷萃取 (30 mL $\times$ 2), 有机层用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残留物通过柱层析分离纯化 (石油醚/乙酸乙酯 = 1/1) 得到化合物 103 (52.0 mg, 产率: 13.0%)。

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.80 (s, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.30 (d, 1H), 6.47-6.40 (m, 2H), 6.17 (d, 1H), 4.19-4.09 (m, 6H), 3.78 (s, 2H), 3.52-3.47 (m, 1H), 2.76 (d, 3H), 2.09-2.05 (m, 3H),
20 1.86-1.83 (m, 2H), 1.35-1.26 (m, 2H), 1.19-1.11 (m, 2H), LC-MS (ESI): $m/z = 476.5 [M+H]^+$.

实施例 104:

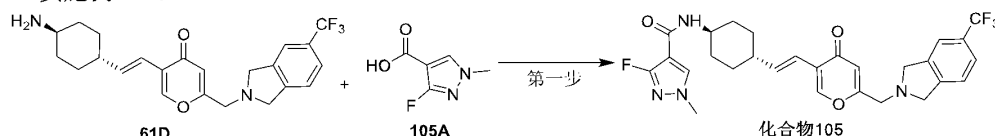


第一步:

将化合物 18E (250 mg, 0.62 mmol) 和 104A (130 mg, 0.92 mmol) 溶解于 N,N-二甲基甲酰胺 (10 mL) 中, 再依次加入 N-甲基咪唑 (210 mg, 2.51 mmol) 和 TCFH (260 mg, 0.93 mmol), 加毕后在
25 室温下继续反应 3h, LCMS 检测原料反应完全, 将反应液浓缩后经制备 HPLC 纯化, 得到化合物 104 (60 mg, 产率: 19%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 523.20 [M+H]^+$.

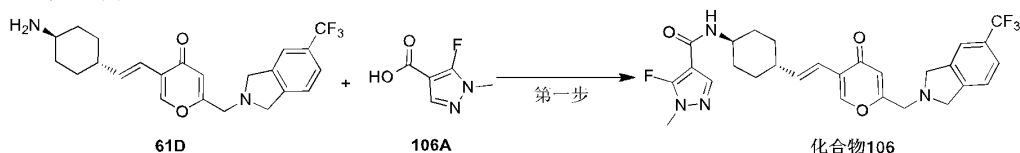
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.31 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.47 (d, 1H), 6.74-6.58 (m, 1H), 6.36 (s, 1H), 6.14 (d, 1H), 4.44-4.27 (m, 1H), 4.03 (s, 4H), 3.85-3.70 (m, 3H), 3.27-3.21 (m, 1H), 3.10-2.94 (m, 1H), 2.82-2.63 (m, 5H), 2.38-2.26 (m, 1H), 1.76-1.65 (m, 2H), 1.30-1.14 (m, 2H).

实施例 105:**第一步:**

将化合物 105A (200 mg, 1.39 mmol) 溶解在氯化亚砷 (5 mL) 中, 加热至 60℃, 反应 2 h, 反应完全后, 将反应液浓缩, 以二氯甲烷 (5 mL) 稀释后, 加入至化合物 61D (400 mg, 0.96 mmol) 与三乙胺 (437 mg, 4.32 mmol) 的二氯甲烷 (15 mL) 溶液中, 室温下反应 0.5 h, TLC 监测 (二氯甲烷: 10 10 甲醇=20:1 (v/v)) 反应完全, 应结束后加入水 (40 mL), 用二氯甲烷萃取 (50 mL×3), 无水硫酸钠干燥后过滤, 减压浓缩后经柱层析 (二氯甲烷: 甲醇=65:1 (v/v)) 纯化得化合物粗品, 粗品通过制备液相 (仪器: waters 2767 制备液相; 色谱柱: SunFire@ Prep C18 (19mm×150mm); 流动相组成: 流动相 A: 乙腈; 流动相 B: 水 (含千分之一的三氟乙酸); 梯度: 30%-70% 乙腈等梯度洗脱; 循环时间: 15 分钟) 分离纯化得到化合物 105 (12 mg, 产率: 2.3 %).

15 LCMS m/z = 545.5 $[\text{M}+1]^+$

^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4) δ 8.24 (s, 1H), 7.77 – 7.69 (m, 2H), 7.60 (d, 1H), 6.66 – 6.57 (m, 2H), 6.33 (d, 1H), 6.22 (d, 1H), 4.75 (s, 4H), 4.58 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.83 – 3.74 (m, 1H), 2.21 – 2.07 (m, 1H), 1.96 (dd, 4H), 1.52 – 1.24 (m, 4H).

实施例 106:**第一步:**

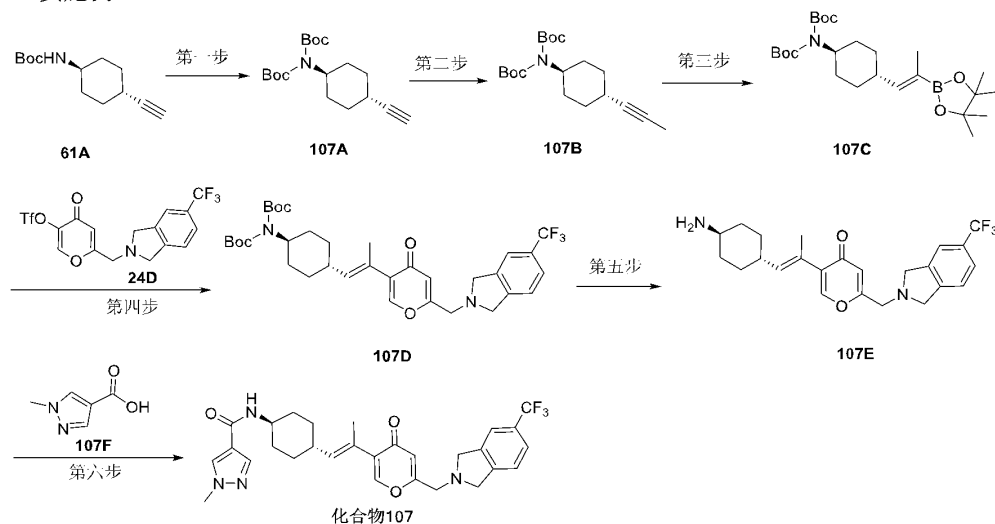
将化合物 106A (214 mg, 1.49 mmol) 溶解于 N,N-二甲基甲酰胺 (15 mL) 中, 在冰水浴下依次加入 N,N-二异丙基乙胺 (692 mg, 5.35 mmol) 和 HATU (679 mg, 1.78 mmol), 加毕后在室温下反应 1h, 向上述溶液加入 61D (500 mg, 1.19 mmol), 加毕后在室温下继续反应 4h, TLC 监测 (二氯甲烷: 甲醇=20:1 (v/v)) 反应完全, 反应结束后加入水 (45 mL), 用乙酸乙酯萃取 (50 mL×3), 合并有机相后用饱和食盐水洗 (40 mL×1), 无水硫酸钠干燥后过滤, 减压浓缩后经柱层析 (二氯甲烷: 甲醇=65:1 (v/v)) 纯化得化合物粗品, 粗品通过制备液相 (仪器: waters 2767 制备液相; 色谱柱: SunFire@ Prep C18 (19mm×150mm); 流动相组成: 流动相 A: 乙腈; 流动相 B: 水 (含千分之一的乙酸铵); 梯度: 30%-70% 乙腈等梯度洗脱; 循环时间: 15 分钟) 分离纯化得到化 30 合物 106 (145 mg, 产率: 22 %).

LCMS m/z = 545.3 $[\text{M}+1]^+$

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.31 (s, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.57 (d,

1H), 7.47 (d, 1H), 6.65 (dd, 1H), 6.36 (s, 1H), 6.13 (d, 1H), 4.04 (s, 4H), 3.82 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.68–3.61 (m, 1H), 2.06–1.97 (m, 1H), 1.88–1.76 (m, 4H), 1.40–1.29 (m, 2H), 1.27–1.18(m, 2H)

实施例 107:



5 第一步:

将化合物 61A (5.0 g, 22.39 mmol)溶解于四氢呋喃 (50 mL)中, 再依次加入二碳酸二叔丁酯 (12.0 g, 55.06 mmol)和 DMAP (0.27 g, 2.24 mmol), 加毕后升温至 65℃反应 12h, 反应结束后加水稀释, 乙酸乙酯萃取, 合并有机相用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到粗品, 经柱层析纯化(洗脱剂: 石油醚: 乙酸乙酯=10:1)得到目标化合物 107A (3.5 g, 产率: 48%)。

10 第二步:

将化合物 107A (3.0 g, 9.28 mmol)溶解于四氢呋喃 (50 mL)中, 在-78℃下缓慢滴加正丁基锂 (5.5 mL, 13.92 mmol), 搅拌 30min 后再加入碘甲烷 (2.63g, 18.56 mmol), 加毕后逐渐升至室温反应 3h, 反应结束后加饱和氯化铵溶液淬灭, 用乙酸乙酯萃取, 合并有机相用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥后过滤浓缩, 所得粗品经柱层析纯化(洗脱剂: 石油醚: 乙酸乙酯=10:1)得到目标化合物 107B (1.3 g, 产率: 41%)。

15 第三步:

将化合物 107B (0.8 g, 2.37 mmol) 溶于干燥的甲苯 (15 mL) 中, 滴加频那醇硼烷 (1.51 g, 11.83 mmol), 再加入双(环戊二烯)氯化钪 (0.061 g, 0.24 mmol), 加毕后置换氮气, 在 65℃下搅拌反应 18 h. TLC 监测(石油醚: 乙酸乙酯=5:1 (v/v)) 反应完全, 将反应液浓缩后得到化合物 107C(粗品), 粗品直接用于下一步。

20 第四步:

将化合物 107C (1.10 g, 2.36 mmol)和 24D (0.40 g, 0.90 mmol) 溶解于 1,4-二氧六环 (20 mL) 中, 再依次加入[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]氯化钪(II) (0.066 g, 0.09 mmol), 碳酸钾 (0.37 g, 2.70 mmol) 和水 (4 mL), 加毕后用氮气置换 3 次, 在 100℃下搅拌反应 6h。反应结束后加入水 (30 mL), 用乙酸乙酯萃取 (50 mL×3), 合并有机相后用饱和食盐水洗 (40 mL×1), 无水硫酸钠干燥后过滤, 减压浓缩后经柱层析(石油醚:乙酸乙酯=2:1 (v/v))纯化得到化合物 107D (0.25 g, 产率: 44%)。

25

LC-MS (ESI): $m/z = 477.30 [M-156+H]^+$.

第五步:

将化合物 107D (150 mg, 0.24 mmol) 溶解于二氯甲烷 (5 mL) 中, 加入盐酸/1,4-二氧六环溶液 (5 mL), 室温下反应 2h, TLC 监测(石油醚: 乙酸乙酯=1:1 (v/v)) 反应完全, 将反应液浓缩后得到化合物 107E (110 mg, 粗品), 无需纯化直接用于下一步。

LC-MS (ESI): $m/z = 217.10 [M/2+H]^+$.

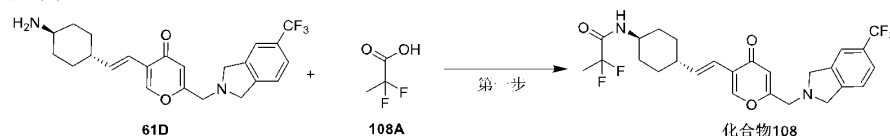
第六步:

将化合物 107F (44 mg, 0.35 mmol) 溶于 DMF (5 mL) 中, 加入 N-甲基咪唑 (76 mg, 0.92 mmol) 及 TCFH (97 mg, 0.35 mmol) 后室温搅拌 10 min, 随后加入 107E (100 mg, 0.23 mmol), 于室温反应 2h。待反应完全后, 向反应液中加入 25 mL 水, 用乙酸乙酯 (15 mL×3) 萃取, 合并有机层后用饱和食盐水(25 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩后残留物用硅胶柱层析分离提纯 (二氯甲烷: 甲醇 (v/v)=15:1) 得到化合物 107 (30 mg, 产率: 24%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 541.30 [M+H]^+$.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.09 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.47 (d, 1H), 6.32 (s, 1H), 5.54 (d, 1H), 4.04 (s, 4H), 3.83 (s, 3H), 3.81 (s, 2H), 3.72-3.62 (m, 1H), 2.30-2.19 (m, 1H), 1.89-1.80 (m, 5H), 1.73-1.65 (m, 2H), 1.42-1.28 (m, 2H), 1.25-1.15 (m, 2H).

实施例 108:



第一步:

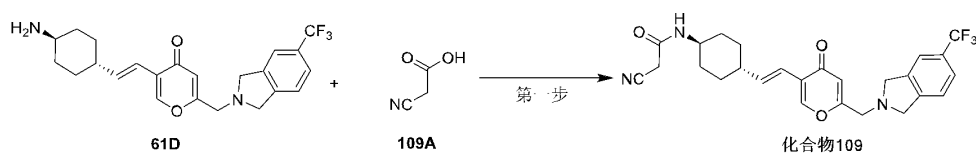
将化合物 108A (220 mg, 2.00 mmol) 溶解于 N,N-二甲基甲酰胺 (15 mL) 中, 在冰水浴下依次加入 N,N-二异丙基乙胺 (582 mg, 4.50 mmol) 和 HATU (837 mg, 2.20 mmol), 加毕后在室温下反应 30 min, 向上述溶液加入 61D (418 mg, 1.00 mmol), 加毕后在室温下继续反应 4h, TLC 监测(二氯甲烷: 甲醇=20:1 (v/v)) 反应完全, 反应结束后加入水 (45 mL), 用乙酸乙酯萃取 (50 mL×3), 合并有机相后用饱和食盐水洗 (40 mL×1), 无水硫酸钠干燥后过滤, 减压浓缩后经柱层析 (二氯甲烷: 甲醇=65:1 (v/v)) 纯化得化合物粗品, 粗品通过制备液相 (仪器: waters 2767 制备液相; 色谱柱: SunFire® Prep C18(19mm×150mm); 流动相组成: 流动相 A: 乙腈; 流动相 B: 水(含千分之一的乙酸铵); 梯度: 30%-70%乙腈等梯度洗脱; 循环时间: 15 分钟) 分离纯化得到化合物 108 (248 mg, 产率: 49%)。

LCMS $m/z = 511.5 [M+1]^+$

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.46 (d, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.47 (d, 1H), 6.64 (dd, 1H), 6.35 (s, 1H), 6.11 (d, 1H), 4.04 (s, 4H), 3.81 (s, 2H), 3.62 – 3.53 (m, 1H), 2.06 – 1.95 (m, 1H), 1.81 – 1.65 (m, 7H), 1.39 (dd, 2H), 1.29 – 1.14 (m, 2H).

$^{19}\text{F NMR}$ (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -58.35 (s), -95.36 (s), -95.42 (s).

实施例 109:



第一步:

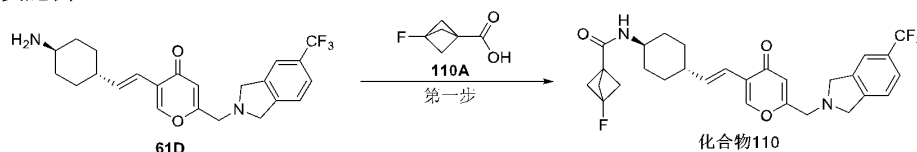
将化合物 109A (170 mg, 2.00 mmol) 溶解于 N,N-二甲基甲酰胺 (15 mL) 中, 在冰水浴下依次加入 N,N-二异丙基乙胺 (582 mg, 4.50 mmol) 和 HATU (837 mg, 2.20 mmol), 加毕后在室温下反应 30 min, 向上述溶液加入 61D (418 mg, 1.00 mmol), 加毕后在室温下继续反应 4h, TLC 监测(二氯甲烷: 甲醇=20:1 (v/v)) 反应完全, 反应结束后加入水 (45 mL), 用乙酸乙酯萃取 (50 mL $\times$ 3), 合并有机相后用饱和食盐水洗 (40 mL $\times$ 1), 无水硫酸钠干燥后过滤, 减压浓缩后经柱层析 (二氯甲烷: 甲醇=70:1 (v/v)) 分离纯化, 浓缩所得固体以乙酸乙酯: 二氯甲烷=20:1 (v/v) 打浆, 过滤, 固体干燥得到化合物 109 (68 mg, 产率: 14%)。

10 LCMS $m/z = 486.7 [M+1]^+$

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.30 (s, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.47 (d, 1H), 6.63 (dd, 1H), 6.35 (s, 1H), 6.11 (d, 1H), 4.03 (s, 4H), 3.81 (s, 2H), 3.56 (s, 2H), 3.54 – 3.42 (m, 1H), 2.08 – 1.98 (m, 1H), 1.89 – 1.80 (m, 2H), 1.78 – 1.72 (m, 2H), 1.26 – 1.18 (m, 4H).

^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -58.35 (s).

15 实施例 110:



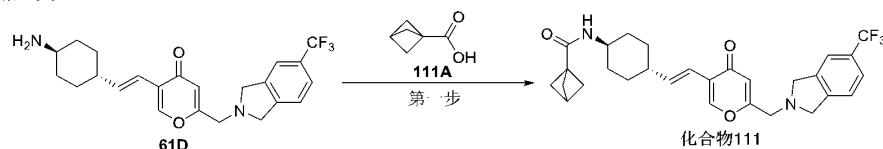
第一步:

将化合物 110A (120 mg, 0.92 mmol) 溶于 DMF (10 mL) 中, 加入 N-甲基咪唑 (200 mg, 2.44 mmol) 及 TCFH (340 mg, 1.21 mmol) 后室温搅拌 10 min, 随后加入 61D (250 mg, 0.60 mmol), 于室温反应 2 h. 待反应完全后, 向反应液中加入 30 mL 水, 用乙酸乙酯 (20 mL $\times$ 3) 萃取, 合并有机层后用饱和食盐水 (30 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩后残留物用硅胶柱层析分离提纯 (二氯甲烷: 甲醇 (v/v) = 15:1) 得到化合物 110 (100 mg, 产率: 31%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 531.20 [M+H]^+$.

25 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.29 (s, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.47 (d, 1H), 6.68-6.55 (m, 1H), 6.35 (s, 1H), 6.10 (d, 1H), 4.03 (s, 4H), 3.81 (s, 2H), 3.57-3.46 (m, 1H), 2.23 (d, 6H), 2.04-1.94 (m, 1H), 1.80-1.70 (m, 4H), 1.34-1.12 (m, 4H).

实施例 111:



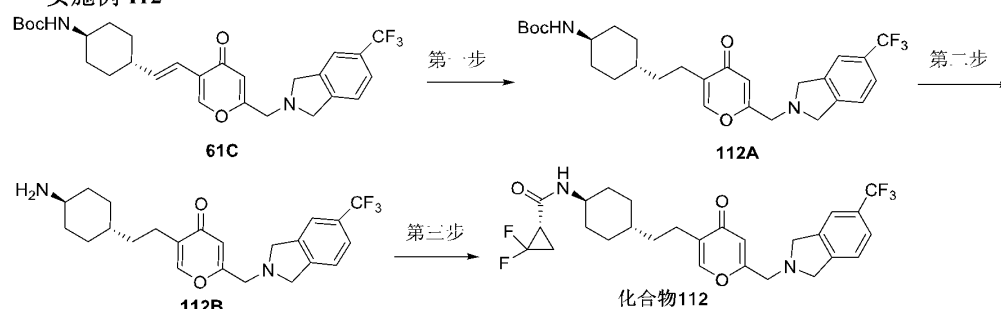
第一步:

- 将化合物 111A (100 mg, 0.89 mmol) 溶于 DMF (10 mL) 中, 加入 N-甲基咪唑 (200 mg, 2.44 mmol) 及 TCFH (340 mg, 1.21 mmol) 后室温搅拌 10 min, 随后加入 61D (250 mg, 0.60 mmol), 于室温反应 2 h。待反应完全后, 向反应液中加入 30 mL 水, 用乙酸乙酯 (20 mL×3) 萃取, 合并有机层后用饱和食盐水 (30 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩后残留物用硅胶柱层析分离提纯 (二氯甲烷: 甲醇 (v/v) = 15:1) 得到化合物 111 (70 mg, 产率: 23%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 513.30 [M+H]^+$.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.30 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.43 (d, 1H), 6.67-6.57 (m, 1H), 6.35 (s, 1H), 6.11 (d, 1H), 4.03 (s, 4H), 3.81 (s, 2H), 3.52-3.42 (m, 1H), 2.38 (s, 1H), 2.04-1.96 (m, 1H), 1.92 (s, 6H), 1.79-1.70 (m, 4H), 1.34-1.11 (m, 4H).

10 实施例 112



第一步:

- 将 61C (1.0 g, 1.93 mmol), 甲醇 (9 mL), 乙酸乙酯 (9 mL) 和二氯甲烷 (3 mL) 依次加入到单口瓶中, 后加入 10%钯碳 (100.0 mg), 加完后氢气置换 3 次, 置于室温反应 0.5 小时。LC-MS 显示反应完全, 抽滤, 滤饼用二氯甲烷洗涤 (20 mL×2), 浓缩后得到化合物 112A (1.0 g, 产率: 99.5%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 465.5 [M-56+H]^+$.

第二步:

- 将化合物 112A (1.0 g, 1.92 mmol) 溶解于二氯甲烷 (20 mL) 中, 后加入 4M 的盐酸二氧六环溶液 (20 mL), 加完后室温下反应 2 小时, LC-MS 显示反应完全, 将反应液浓缩后得到化合物 112B (940 mg, 粗品), 无需纯化直接用于下一步。

LC-MS (ESI): $m/z = 421.4 [M+H]^+$.

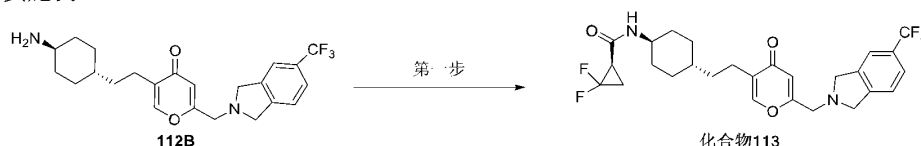
第三步:

- 将 112B (470.0 mg, 1.12 mmol) 和 (1S)-2,2-二氟环丙烷-1-羧酸 (180.0 mg, 1.46 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (15 mL) 中, 并置于 0 °C 下搅拌, 后加入 N-甲基咪唑 (550.0 mg, 6.72 mmol), 最后缓慢加入 N,N,N',N'-四甲基氯甲基六氟磷酸盐 (470.0 mg, 1.68 mmol), 加完后室温反应 3 小时。LC-MS 显示反应完全, 加入水 (30 mL), 后用乙酸乙酯萃取 (30 mL×2), 有机层用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残留物通过柱层析分离纯化 (石油醚/乙酸乙酯 = 1/1) 得到化合物 112 (205.0 mg, 产率: 34.9%)。

- ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.62 (s, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.31 (d, 1H), 6.39 (s, 1H), 5.49 (d, 1H), 4.13 (s, 4H), 3.79-3.72 (m, 3H), 2.38-2.34 (m, 2H), 2.24-2.16 (m, 1H), 2.12-2.00 (m, 3H),

1.85-1.83 (m, 2H), 1.68-1.59 (m, 1H), 1.45-1.39 (m, 2H), 1.28-1.24 (m, 1H), 1.19-1.01 (m, 4H), LC-MS (ESI): $m/z = 525.1 [M+H]^+$ 。

实施例 113

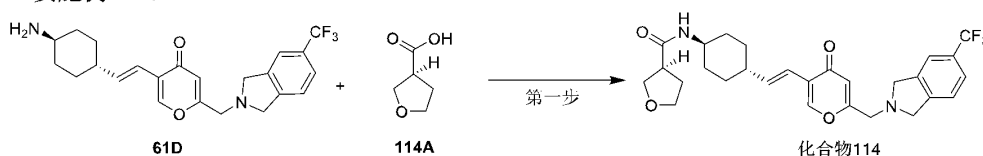


5 第一步:

将 **112B** (470.0 mg, 1.12 mmol) 和 (1R)-2,2-二氟环丙烷-1-羧酸 (180.0 mg, 1.46 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (15 mL) 中, 并置于 0 °C 下搅拌, 后加入 N-甲基咪唑 (550.0 mg, 6.72 mmol), 最后缓慢加入 N,N,N',N'-四甲基氯甲脒六氟磷酸盐 (470.0 mg, 1.68 mmol), 加完后室温反应 3 小时。LC-MS 显示反应完全, 加入水 (30 mL), 后用乙酸乙酯萃取 (30 mL×2), 有机层用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残留物通过柱层析分离纯化 (石油醚/乙酸乙酯 = 1/1) 得到化合物 **113** (210.0 mg, 产率: 35.8%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.62 (s, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.31 (d, 1H), 6.38 (s, 1H), 5.51 (d, 1H), 4.12 (s, 4H), 3.79-3.72 (m, 3H), 2.38-2.34 (m, 2H), 2.24-2.16 (m, 1H), 2.12-2.00 (m, 3H), 1.85-1.83 (m, 2H), 1.68-1.59 (m, 1H), 1.45-1.39 (m, 2H), 1.28-1.24 (m, 1H), 1.19-1.01 (m, 4H), LC-MS (ESI): $m/z = 525.1 [M+H]^+$ 。

实施例 114:



第一步:

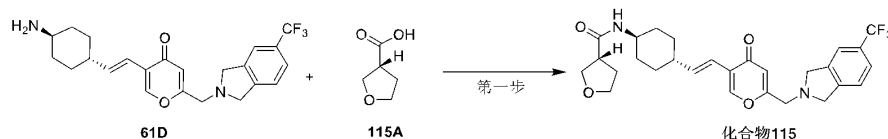
将化合物 **114A** (232 mg, 2.00 mmol) 溶解于 N,N-二甲基甲酰胺 (15 mL) 中, 在冰水浴下依次加入 N,N-二异丙基乙胺 (582 mg, 4.50 mmol) 和 HATU (837 mg, 2.20 mmol), 加毕后在室温下反应 30 min, 向上述溶液加入 **61D** (418 mg, 1.00 mmol), 加毕后在室温下继续反应 4h, TLC 监测 (二氯甲烷: 甲醇=20:1 (v/v)) 反应完全, 反应结束后加入水 (45 mL), 用乙酸乙酯萃取 (50 mL×3), 合并有机相后用饱和食盐水洗 (40 mL×1), 无水硫酸钠干燥后过滤, 减压浓缩后经柱层析 (二氯甲烷: 甲醇=65:1 (v/v)) 纯化得化合物粗品, 粗品通过制备液相 (仪器: waters 2767 制备液相; 色谱柱: SunFire@ Prep C18(19mm×150mm); 流动相组成: 流动相 A: 乙腈; 流动相 B: 水(含千分之一的三氟乙酸); 梯度: 20%-80%乙腈等梯度洗脱; 循环时间: 15 分钟) 分离纯化得到化合物 **114** (156 mg, 产率: 30 %)。

LCMS $m/z = 517.5 [M+1]^+$

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.35 (s, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.57 (d, 1H), 6.67 (dd, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.12 (d, 1H), 4.52 (s, 4H), 4.32 (s, 2H), 3.82 (t, 1H), 3.71 (dd, 1H), 3.64 (dd, 1H), 3.60-3.54 (m, 1H), 3.54-3.43 (m, 1H), 2.91-2.83 (m, 1H), 2.09-1.98 (m, 1H), 1.95 (dd, 2H), 1.87-1.70 (m, 4H), 1.28-1.13 (m, 4H)。

^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -58.62 (s).

实施例 115:



第一步:

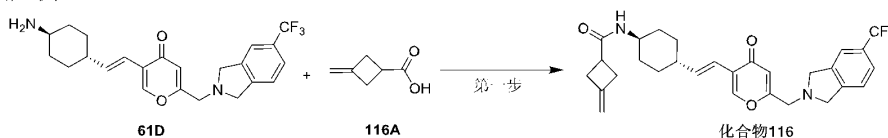
- 5 将化合物 115A (232 mg, 2.00 mmol) 溶解于 N,N-二甲基甲酰胺 (15 mL) 中, 在冰水浴下依次加入 N,N-二异丙基乙胺 (582 mg, 4.50 mmol) 和 HATU (837 mg, 2.20 mmol), 加毕后在室温下反应 30 min, 向上述溶液加入 61D (418 mg, 1.00 mmol), 加毕后在室温下继续反应 4h, TLC 监测(二氯甲烷: 甲醇=20:1 (v/v)) 反应完全, 反应结束后加入水 (45 mL), 用乙酸乙酯萃取 (50 mL $\times$ 3), 合并有机相后用饱和食盐水洗 (40 mL $\times$ 1), 无水硫酸钠干燥后过滤, 减压浓缩后经柱层析 (二氯甲烷: 甲醇=65:1 (v/v)) 分离纯化, 浓缩所得固体以乙酸乙酯: 二氯甲烷=20:1 (v/v) 打浆, 过滤, 固体干燥得到化合物 115 (182 mg, 产率: 35 %).

LCMS m/z = 517.5 $[\text{M}+1]^+$

- ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.30 (s, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.47 (d, 1H), 6.63 (dd, 1H), 6.35 (s, 1H), 6.11 (d, 1H), 4.03 (s, 4H), 3.86 – 3.78 (m, 3H), 3.71 (dd, 1H), 3.64 (dd, 1H), 3.60 – 3.54 (m, 1H), 3.53 – 3.43 (m, 1H), 2.91 – 2.83 (m, 1H), 2.04 – 1.98 (m, 1H), 1.94 (dd, 2H), 1.86 – 1.71 (d, 4H), 1.27 – 1.14 (m, 4H).

^{19}F NMR (376 MHz, DMSO) δ -58.34 (s).

实施例 116:



20 第一步:

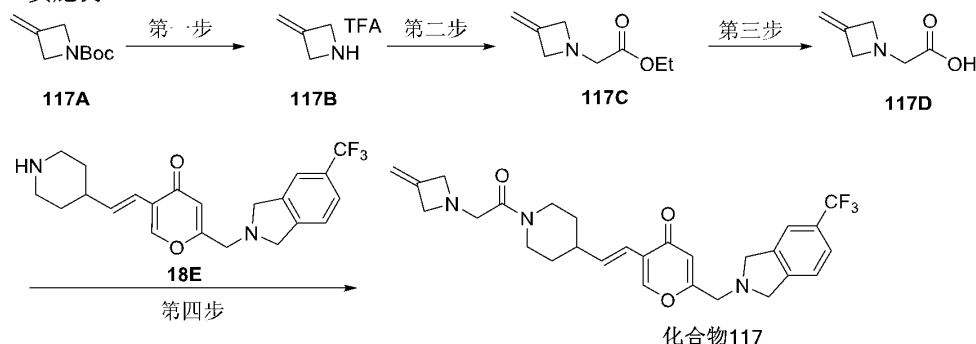
- 将化合物 116A (224 mg, 2.00 mmol) 溶解于 N,N-二甲基甲酰胺 (15 mL) 中, 在冰水浴下依次加入 N,N-二异丙基乙胺 (582 mg, 4.50 mmol) 和 HATU (837 mg, 2.20 mmol), 加毕后在室温下反应 30 min, 向上述溶液加入 61D (418 mg, 1.00 mmol), 加毕后在室温下继续反应 4h, TLC 监测(二氯甲烷: 甲醇=20:1 (v/v)) 反应完全, 反应结束后加入水 (45 mL), 用乙酸乙酯萃取 (50 mL $\times$ 3), 合并有机相后用饱和食盐水洗 (40 mL $\times$ 1), 无水硫酸钠干燥后过滤, 减压浓缩后经柱层析 (二氯甲烷: 甲醇=70:1 (v/v)) 分离纯化, 浓缩所得固体以乙酸乙酯: 二氯甲烷=20:1 (v/v) 打浆, 过滤, 固体干燥得到化合物 116 (158 mg, 产率: 31 %).

LCMS m/z = 513.5 $[\text{M}+1]^+$

- ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.30 (s, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.47 (d, 1H), 6.63 (dd, 1H), 6.35 (s, 1H), 6.11 (d, 1H), 4.78 – 4.68 (m, 2H), 4.03 (s, 4H), 3.81 (s, 2H), 3.55 – 3.42 (m, 1H), 2.98 – 2.90 (m, 1H), 2.83 – 2.72 (m, 2H), 2.72 – 2.62 (m, 2H), 2.06 – 1.92 (m, 1H), 1.86 – 1.69 (m, 4H), 1.25 – 1.17 (m, 4H).

^{19}F NMR (376 MHz, DMSO) δ -58.34 (s).

实施例 117



第一步

- 5 将 117A(1.7 g, 10.0 mmol)溶于 DCM(20 mL)中, 加入三氟乙酸(5 mL), 室温搅拌 1 h。待反应完全后, 将反应液浓缩, 残留物用硅胶柱层析分离提纯 (二氯甲烷/甲醇(v/v)=10/1) 得到 117B (1.5 g, 88%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 70.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

第二步

- 10 将 117B(1.5 g, 8.8 mmol), 溶于乙腈(30 mL)中, 依次加入碳酸钾(1.4 g, 10 mmol)和氯乙酸乙酯(1.2 g, 10.0 mmol), 于 70°C 下反应 4 h。待反应完全后, 将反应液中浓缩后, 加入 20 mL 水, 用 EA (30 mL $\times$ 2) 萃取, 合并有机层, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩后残留物用硅胶柱层析分离提纯 (石油醚: 乙酸乙酯 (v/v)=4/1) 得到 117C (0.8 g, 58%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 156.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

- 15 第三步

将 117C(0.8 g, 5.2 mmol)溶于 THF/MeOH/ H_2O =(1/1/1)的混合液 (20 mL) 中, 加入氢氧化锂 (1.0 g, 25.0 mmol), 室温反应 2 h。待反应完全后, 通过减压蒸馏除去有机溶剂后, 用稀盐酸将溶液 PH 调节为 3, 冷冻干燥得到 117D (2.3 g, 粗品)。

第四步

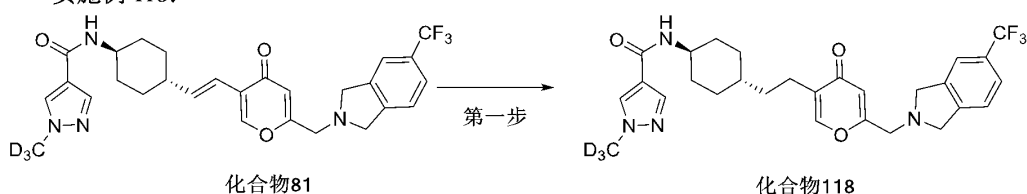
- 20 将 117D(1.0 g, 粗品)溶于 DMF(10 mL), 加入和 18E(0.4 g, 1.0 mmol)和 N-甲基咪唑 (328 mg, 4.0 mmol), 与 0°C 下加入 TCFH (336 mg, 1.2 mmol), 室温搅拌 20 min。待反应完全后, 向反应液中加入 20 mL 水, 用乙酸乙酯 (15 mL $\times$ 3) 萃取, 合并有机层, 用饱和食盐水(25 mL $\times$ 3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩后残留物用硅胶柱层析分离提纯 (二氯甲烷: 甲醇 (v/v)=20:1) 得到化合物 117 (150 mg)。

- 25 LC-MS (ESI): $m/z = 514.5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.80 (s, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.31 (d, 1H), 6.57 – 6.51 (m, 1H), 6.41 (s, 1H), 6.18 (d, 1H), 4.96 – 4.89 (m, 2H), 4.56 (d, 1H), 4.17 (s, 4H), 4.09 (s, 4H), 3.87 (d, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.54 (t, 2H), 3.06 (t, 1H), 2.65 (t, 1H), 2.43 – 2.28 (m, 1H), 1.82 (t, 2H), 1.47 – 1.31 (m, 2H).

- 30 ^{19}F NMR (377 MHz, CDCl_3) δ -60.06 (s).

实施例 118:



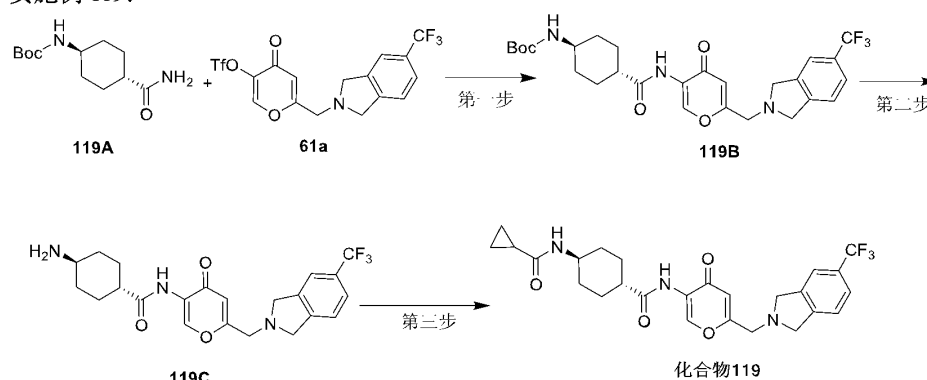
第一步:

将化合物 81(350 mg, 0.66 mmol)溶解于甲醇 (10 mL) 中, 再加入 10%的钨碳(7.00 mg, 0.066 mmol), 加毕后用氢气置换 3 次后, 于室温下反应 1hr。待反应完全后, 过滤, 滤液浓缩后送制备 HPLC 纯化, 得到化合物 118 (14 mg, 产率: 4%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 532.3$ $[M+H]^+$.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.10-8.08 (d, 2H), 7.83-7.81 (m, 1H), 7.74-7.72 (d, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.58-7.56 (d, 1H), 7.48-7.46 (d, 1H), 6.32 (s, 1H), 4.04 (s, 4H), 3.82-3.80 (m, 2H), 3.69 – 3.61 (m, 1H), 2.28 – 2.25 (m, 2H), 1.84-1.75 (m, 4H), 1.38 – 1.18 (m, 5H), 1.03-0.94 (m, 2H).

实施例 119:



第一步:

将化合物 119A (550 mg, 2.27 mmol)和 61a (1.11 g, 2.50 mmol) 溶解于 1,4-二氧六环 (55 mL) 中, 再依次加入 4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽(263 mg, 0.454 mmol), 碳酸铯(2.59 g, 7.94 mmol) 和三(二亚苄基丙酮)二钯(208 mg, 0.227 mmol), 加毕后用氮气置换 3 次, 在 100°C 下搅拌反应 18h。反应结束后加入水 (50 mL), 用乙酸乙酯萃取 (100 mL $\times$ 3), 合并有机相后用饱和食盐水洗 (40 mL $\times$ 1), 无水硫酸钠干燥后过滤, 减压浓缩后经柱层析 (石油醚:乙酸乙酯=2:1 (v/v)) 纯化得到化合物 119B (320 mg, 产率: 27%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 480.2$ $[M-56+H]^+$.

第二步:

将化合物 119B (160 mg, 0.30 mmol)溶解于二氯甲烷 (20 mL) 中, 加入三氟乙酸 (5 mL), 室温下反应 2h, TLC 监测(石油醚: 乙酸乙酯=1:1 (v/v)) 反应完全, 将反应液浓缩后得到化合物 119C 的三氟乙酸盐 (164 mg, 粗品), 无需纯化直接用于下一步。

LC-MS (ESI): $m/z = 436.2$ $[M+H]^+$.

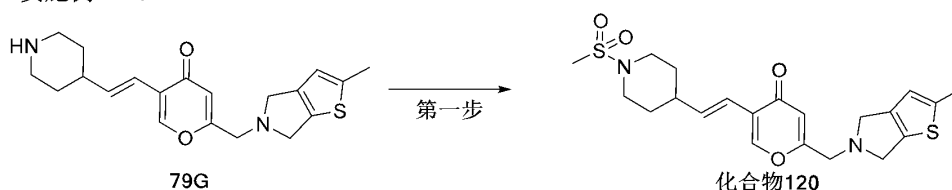
第四步:

将化合物 119C 的三氟乙酸盐(164 mg, 0.30 mmol)溶解于二氯甲烷 (10 mL) 中, 在冰水浴下依次加入三乙胺 (137 mg, 1.35 mmol)和环丙酰氯 (63 mg, 0.6 mmol), 滴加完毕后在冰水浴下继续反应 2h, TLC 监测(二氯甲烷: 甲醇=20:1 (v/v)) 反应完全, 将反应液浓缩, 粗品经柱层析纯化(洗脱剂: 二氯甲烷: 甲醇=65:1 (v/v))得目标化合物 119 (84 mg, 产率: 56%)。

5 LCMS $m/z = 504.4$ $[M+1]^+$

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.25 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 6.67 (s, 1H), 4.53 (s, 4H), 4.36 (s, 2H), 3.75 – 3.25 (m, 1H), 2.66 (t, 1H), 1.88 – 1.76 (m, 4H), 1.55 – 1.45 (m, 1H), 1.46 – 1.33 (m, 2H), 1.25 – 1.16 (m, 2H), 0.68 – 0.55 (m, 4H).

实施例 120:



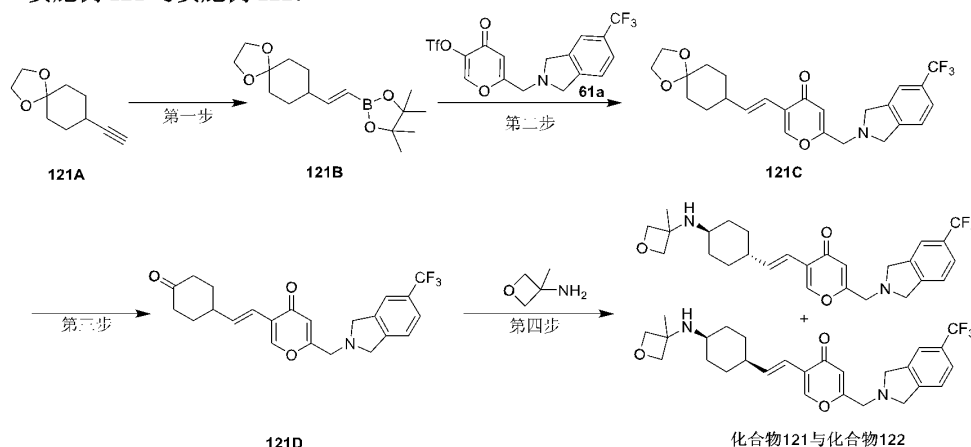
第一步:

将 79G(400 mg, 1.12 mmol)溶解于二氯甲烷 (10 mL) 中, 在 0-5℃ 下依次加入三乙胺 (570 mg, 5.6 mmol)和甲基磺酰氯 (150 mg, 1.34 mmol), 滴加完毕后于室温下反应 2hr。反应完全后, 将反应液浓缩后送制备 HPLC 纯化, 得到化合物 92 (80.00 mg, 产率: 16%)。

15 LC-MS (ESI): $m/z = 435.2$ $[M+H]^+$.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ8.31 (s, 1H), 6.71-6.65 (dd, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 6.17-6.13 (d, 1H), 4.00-3.93 (m, 2H), 3.83-3.81 (m, 4H), 3.58-3.56 (m, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.79-2.72 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.23 – 2.16 (m, 1H), 1.81-1.78 (m, 2H), 1.43-1.33 (m, 2H).

实施例 121 与实施例 122:



第一步:

将 121A(2.50 g, 15.04 mmol) 溶于干燥的甲苯(60 mL) 中, 滴加频那醇硼烷(3.85 g, 30.08 mmol), 加入双(环戊二烯)氯化钪(0.78 g, 3.01 mmol), 加毕后置换氢气, 在 65℃下搅拌反应 18 h。TLC 监测(石油醚: 乙酸乙酯=2:1 (v/v)) 反应完全, 将反应液浓缩, 粗品直接用于下一步。

第二步:

将化合物 121B (4.24 g, 15.04 mmol)和 61a (4.45 g, 10.03 mmol) 溶解于 1,4-二氧六环 (60 mL) 中, 再依次加入[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钨(II) (0.73 g, 1.00 mmol), 碳酸钾 (4.85 g, 35.09 mmol) 和水 (12 mL), 加毕后用氮气置换 3 次, 在 85℃下搅拌反应 18h。反应结束后加入水 (100 mL), 用乙酸乙酯萃取 (100 mL×3), 合并有机相后用饱和食盐水洗 (40 mL×1), 无水硫酸钠干燥后过滤, 减压浓缩后经柱层析 (石油醚:乙酸乙酯=2:1 (v/v)) 纯化得到化合物 121C (3.5 g, 产率: 76%)。

LC-MS (ESI): $m/z = 462.10 [M+H]^+$.

第三步:

10 将化合物 121C (3.5 g, 7.58 mmol)溶解于四氢呋喃 (35 mL) 中, 加入 6N 的盐酸水溶液 (35 mL), 室温下反应 2h, TLC 监测(石油醚: 乙酸乙酯=1:1 (v/v)) 反应完全, 反应结束后加入水 (100 mL), 用乙酸乙酯萃取 (100 mL×3), 合并有机相后用饱和食盐水洗 (40 mL×1), 无水硫酸钠干燥后过滤, 减压浓缩后经柱层析 (石油醚:乙酸乙酯=1:1 (v/v)) 纯化得到化合物 121D (2.5 g, 产率: 79%)。

15 LC-MS (ESI): $m/z = 418.20 [M+H]^+$.

第四步:

将化合物 121D(550 mg, 1.32 mmol) 和 3-甲基 3-氨基氧杂环丁烷 (172 mg, 1.98 mmol)溶解于 1,2-二氯乙烷 (15 mL) 中, 加入冰乙酸 (79 mg, 1.32 mmol), 滴加完毕后室温反应 1h, 缓慢加入三乙氧基硼氢化钠 (977 mg, 4.61 mmol), 加毕后继续反应过夜, TLC 监测(二氯甲烷: 甲醇=20:1 (v/v)) 反应完全, 加入水 (50 mL), 用二氯甲烷萃取 (100 mL×2), 无水硫酸钠干燥后过滤, 减压浓缩后经柱层析纯化(洗脱剂: 二氯甲烷: 甲醇=60:1 (v/v)) 得目标化合物粗品。经过手性 SFC 制备得到 P1(121 mg, 产率: 19%, 保留时间: 6.00 分钟, 设定为化合物 121), P2(135 mg, 产率: 21%, 保留时间: 7.18 分钟, 设定为化合物 122)。

25 SFC 制备方法: 1.仪器:SFC Prep 150 AP; 色谱柱: TORUS 2-PIC(19mm×250mm)。2.样品用甲醇溶解, 用 0.45μm 滤头过滤, 制成样品液。3.制备色谱条件: a.流动相 A,B 组成: 流动相 A: CO₂; 流动相 B: 甲醇。b.等度洗脱, 流动相 B 含量 13%。c.流量 50 ml/min。分离后, 馏分经旋转蒸发仪在 50℃水浴中干燥馏分得到产物。然后用冻干机在-80℃下干燥溶剂, 得到 P1 与 P2。

化合物 121, LCMS $m/z = 489.7 [M+H]^+$.

30 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.34 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.48 (d, 1H), 6.85 (dd, 1H), 6.38 (s, 1H), 6.17 (d, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.34 (s, 2H), 4.04 (s, 4H), 3.83 (s, 2H), 2.42 – 2.34 (m, 1H), 1.80 – 1.39 (m, 12H).

化合物 122, LCMS $m/z = 489.7 [M+H]^+$.

35 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.30 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.47 (d, 1H), 6.62 (dd, 1H), 6.35 (s, 1H), 6.11 (d, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.35 (s, 2H), 4.03 (s, 4H), 3.82 (s, 2H), 2.10 – 1.99 (m, 1H), 1.84 – 1.70 (m, 4H), 1.69 – 1.50 (m, 3H), 1.44 – 1.30 (m, 2H), 1.29 – 1.11 (m, 3H).

生物测试:

1. 化合物对 NCI-H295R 细胞中 Testosterone 水平的抑制作用

本实验研究目的旨在运用酶联免疫吸附测定 (Enzyme linked immunosorbent assay, ELISA) 的方法, 检测 NCI-H295R 细胞中 Testosterone 水平, 从而评价化合物对 NCI-H295R 细胞中 Testosterone 水平的抑制作用。

H295R 细胞购置于 ATCC，细胞完全培养基为 DMEM:F12+10%FBS+0.00625 mg/ml 胰岛素+0.00625 mg/ml 转铁蛋白+6.25 ng/ml 硒+1.25 mg/ml BSA+0.00535 mg/ml 亚油酸，培养于 37℃, 5% CO₂ 孵箱中。收集处于指数生长期的细胞，用激素剥夺培养基（无酚红 1640+1% PS+10% css FBS+1.25 mg/ml BSA+0.00625 mg/ml 胰岛素+0.00625 mg/ml 转铁蛋白+6.25 ng/ml 硒+0.00535 mg/ml 亚油酸）培养细胞 3 天。第三天收集处于指数生长期的细胞，用激素剥夺培养基将细胞悬液调整为相应浓度铺板，使细胞为 60000 个/孔，体积为每孔 90 μL，随后加入 10 μL 不同浓度的化合物，置于 CO₂ 孵箱中培养继续孵育 3 天。培养结束后，按照睾酮检测 Elisa 试剂盒（碧云天，PT872）操作说明，每孔取 50 μL 细胞培养上清，于 500 g，5 min 室温条件下离心，随后收集上清。分别将样品按照 25 μl/孔加入相应孔中，随后再按照 75 μl/孔加入配制好的辣根过氧化物酶标记睾酮，充分混合 10 秒钟，用封板膜（白色）封住反应孔，室温避光孵育 120 min。随后以每孔 300 μl 体积洗板 3 次，且最后一次置于厚吸水纸上拍干后，加入显色剂 TMB 溶液 100 μl/孔，用封板膜（白色）封住反应孔，室温避光孵育 15-20 min，随后加入终止液 50 μl/孔，混匀后立即测量 OD₄₅₀ 吸光值。吸光值读数使用 Graphpad Prim 8.0 软件采用使用四参数非线性回归模型绘制 S 型浓度曲线并计算 IC₅₀ 值。结果按照式（1）处理，计算出化合物各个浓度的抑制率，并使用 Graphpad Prim 8.0 软件，计算抑制率为 50% 时化合物的浓度 IC₅₀ 值。其中 RLU_{compound} 为药物处理组的读数，RLU_{control} 为溶剂对照组的平均值。

$$\text{抑制率 \%} = 100 - \text{RLU}_{\text{compound}} / \text{RLU}_{\text{control}} \times 100 \quad \text{式 (1)}$$

表 2 化合物对 NCI-H295R 细胞中 Testosterone 水平的抑制作用

化合物	H295R 中 Testosterone 水平 Elisa 法		
	inh.% 1000 nM;	inh.% 100 nM	IC ₅₀ nM
化合物 6	90.8%	79.5%	NA
化合物 10	79.7%	63%	NA
化合物 12	83.4%	85.6%	NA
化合物 15	84.2%	51%	13
化合物 16	79.6%	55%	98.3
化合物 17	93.6%	91.6%	NA
化合物 18	92.5%	80.8%	100
化合物 19	78.3%	64.8%	NA
化合物 20	95.2%	87.3%	NA
化合物 25	77%	56%	NA
化合物 26	78%	61%	NA
化合物 27	68%	78%	50.1
化合物 32	64.3%	76.1%	117
化合物 33	NA	NA	68

化合物 34	NA	NA	122
化合物 35	75.5%	72.8%	NA
化合物 37	74.1%	73.8%	NA
化合物 47	69.3%	72.2%	NA
化合物 48	78.5%	72.4%	NA
化合物 49	75.2%	67.3%	NA
化合物 52	74.9%	55.8%	98.2
化合物 53	67.3%	61%	NA
化合物 54	72.2%	53.2%	NA
化合物 55	72.7%	63%	NA
化合物 56	79.3%	53.6%	NA
化合物 60	78.5%	57.7%	NA
化合物 61	79%	71%	162
化合物 62	79%	67%	NA
化合物 63	75%	64%	NA
化合物 64	75%	73%	NA
化合物 65	78%	80%	NA
化合物 66	82%	78%	NA
化合物 68	86%	81%	NA
化合物 69	76%	62%	NA
化合物 70	83%	60%	NA
化合物 72	68%	58%	NA
化合物 73	87%	83%	NA
化合物 75	78%	69%	NA
化合物 77	84%	71%	NA
化合物 79	80%	61%	NA
化合物 80	84%	71%	NA
化合物 81	83%	63%	102
化合物 88	86%	76%	59
化合物 89	87%	75%	NA
化合物 90	85%	80%	73
化合物 95	81%	57%	NA
化合物 98	78%	61%	41
化合物 100	85%	70%	NA
化合物 101	71%	73%	NA
化合物 102	82%	79%	NA
化合物 106	93%	69%	NA

化合物 107	78%	60%	NA
化合物 108	84%	75%	NA
化合物 112	78%	74%	NA
化合物 113	77%	76%	NA
化合物 116	66%	60%	NA
化合物 118	83%	70%	36
化合物 119	81%	60%	NA
化合物 122	82%	63%	NA

NA：未测。

结论：本发明化合物例如实施例化合物，对 NCI-H295R 细胞中 Testosterone 水平具有明显抑制作用。

2. 本实验研究目的旨在运用酶联免疫吸附测定（Enzyme linked immunosorbent assay，ELISA）的方法，检测 NCI-H295R 细胞中孕烯醇酮（Pregnenolone）水平，从而评价化合物对 NCI-H295R 细胞中孕烯醇酮水平的抑制作用。

H295R 细胞购置于 ATCC (CRL-2128)，细胞完全培养基为 DMEM:F12+ 10%FBS +0.00625 mg/ml 胰岛素+0.00625 mg/mL 转铁蛋白+6.25 ng/mL 硒+1.25 mg/mL BSA+0.00535 mg/mL 亚油酸，培养于 37 ℃，5% CO₂ 孵箱中。收集处于指数生长期的细胞，用激素剥夺培养基（无酚红 1640 +1% PS+10% css FBS+1.25 mg/mL BSA +0.00625 mg/mL 胰岛素+0.00625 mg/mL 转铁蛋白 +6.25 ng/mL 硒+0.00535 mg/mL 亚油酸）培养细胞 3 天。 第三天收集处于指数生长期的细胞，用激素剥夺培养基将细胞悬液调整为相应浓度铺板，使细胞为 60000 个/孔，体积为每孔 90 μL，随后加入 10 μL 不同浓度的化合物，置于 CO₂ 孵箱中培养继续孵育 3 天。培养结束后，取细胞培养液上清，于 2-8℃ 下 800×g 离心 10 min，收集上清，按照孕烯醇酮检测 Elisa 试剂盒（Antibodies-A73791）操作说明进行测定，读取 OD₄₅₀ 信号。

数据处理：

2.1 绘制标准曲线。以标准品浓度为横坐标，以 OD₄₅₀ 值为纵坐标，以平滑线连接各标准品的坐标点并根据 4-PL(four parameter logistic)方法拟合曲线。

2.2 样本定量：通过样品的吸光度值和标准曲线计算出样品中睾酮/孕烯醇酮相应浓度 CONC，并按照式（1）处理，计算出化合物各个浓度的抑制率，并使用 Graphpad Prim 8.0 软件中三参数非线性回归模型绘制 S 型浓度曲线并计算 IC₅₀ 值，即抑制率为 50%时化合物的浓度。其中 CONC_{cpd} 为药物处理组的浓度，CONC_{ctrl} 为溶剂对照组的浓度平均值。

抑制率 % = 100% - CONC_{cpd} / CONC_{ctrl} × 100% 式（1）

表 3 化合物对 NCI-H295R 细胞中 Pregnenolone 水平的抑制作用

化合物	H295R 中 Pregnenolone 水平 Elisa 法		
	inh.% 1000 nM	inh.% 100 nM	IC ₅₀ nM
化合物 15	NA	NA	382
化合物 17	75.2%	64.9%	773
化合物 18	50.5%	40.7%	NA

化合物 27	67.5%	65.5%	NA
化合物 61	NA	NA	370
化合物 80	59.1%	38.1%	190
化合物 81	NA	NA	146
化合物 84	NA	NA	121
化合物 88	64.5%	41.6%	94
化合物 89	64.9%	41.6%	NA
化合物 90	67.0%	43.4%	119
化合物 95	66%	50%	NA
化合物 98	70%	62%	NA
化合物 116	75%	48%	NA
化合物 118	NA	NA	71

NA：未测。

结论：本发明化合物例如实施例化合物，对 NCI-H295R 细胞中 Pregnenolone 水平具有明显抑制作用。

3. 大鼠药代动力学测试

5 3.1 试验动物：雄性 SD 大鼠，220 g 左右，6~8 周龄，6 只/化合物。购于成都达硕实验动物有限公司。

3.2 试验设计：试验当天，将 SD 大鼠按体重随机分组。给药前 1 天禁食不禁水 12~14h，给药后 4h 给食。

表 4 给药信息

组别	数量	给药信息					
	雄性	受试物	给药剂量 (mg/kg)	给药浓度 (mg/mL)	给药体积 (mL/kg)	采集样本	给药 方式
G1	3	化合物 17	2.5	0.5	5	血浆	静脉
G2	3	化合物 17	10	1	10	血浆	灌胃
G3	3	化合物 31	2.5	0.5	5	血浆	静脉
G4	3	化合物 31	10	1	10	血浆	灌胃
G5	3	化合物 33	10	1	10	血浆	灌胃
G6	3	化合物 35	2.5	0.5	5	血浆	静脉
G7	3	化合物 35	10	1	10	血浆	灌胃
G8	3	化合物 52	2.5	0.5	5	血浆	静脉
G9	3	化合物 52	10	1	10	血浆	灌胃
G10	3	化合物 61	2.5	0.5	5	血浆	静脉
G11	3	化合物 61	10	1	10	血浆	灌胃

G12	3	化合物 63	10	1	10	血浆	灌胃
G13	3	化合物 64	2.5	0.5	5	血浆	静脉
G14	3	化合物 64	10	1	10	血浆	灌胃
G15	3	化合物 81	2.5	0.5	5	血浆	静脉
G16	3	化合物 81	10	1	10	血浆	灌胃
G17	3	化合物 98	2.5	0.5	5	血浆	静脉
G18	3	化合物 98	10	1	10	血浆	灌胃
G19	3	化合物 100	2.5	0.5	5	血浆	静脉
G20	3	化合物 100	10	1	10	血浆	灌胃
G21	3	化合物 101	2.5	0.5	5	血浆	静脉
G22	3	化合物 101	10	1	10	血浆	灌胃
G23	3	化合物 107	2.5	0.5	5	血浆	静脉
G24	3	化合物 107	10	1	10	血浆	灌胃
G25	3	化合物 118	2.5	0.5	5	血浆	静脉
G26	3	化合物 118	10	1	10	血浆	灌胃

静脉给药溶媒: 5%DMA+5%HS-15+90%NS; 灌胃给药溶媒: 0.5% MC

于给药前及给药后异氟烷麻醉经眼眶取血 0.1 ml, 置于 EDTAK2 离心管中, 5000rpm, 4 °C 离心 10min, 收集血浆。静脉组采血时间点: 0, 5, 15, 30min, 1, 2, 4, 6, 8, 24 h; 灌胃组采血时间点: 0, 5, 15, 30min, 1, 2, 4, 6, 8, 24 h。分析检测前, 所有样品存于-80°C。

5

表 5 测试化合物在大鼠血浆中的药代动力学参数

受试化合物	给药方式	CL(mL/min/kg)	Vd _{ss} (L/kg)	AUC _{0-t} (hr*ng/mL)	T _{1/2} (h)
化合物 17	静脉. (2.5 mg/kg)	24.4	2.53	1676	1.59
化合物 17	灌胃. (10 mg/kg)	-	-	5235	2.72
化合物 31	静脉. (2.5 mg/kg)	9.48	3.41	4266	5.16
化合物 31	灌胃. (10 mg/kg)	-	-	13357	5.65
化合物 33	灌胃. (10 mg/kg)	-	-	19600	2.04
化合物 35	静脉. (2.5 mg/kg)	4.66	0.788	9101	2.71
化合物 35	灌胃. (10 mg/kg)	-	-	18251	2.84

化合物 52	静脉. (2.5 mg/kg)	12.3	1.39	3297	1.37
化合物 52	灌胃. (10 mg/kg)	-	-	10485	2.21
化合物 61	静脉. (2.5 mg/kg)	7.49	1.42	5594	2.58
化合物 61	灌胃. (10 mg/kg)	-	-	17389	3.03
化合物 63	灌胃. (10 mg/kg)	-	-	19079	2.18
化合物 64	静脉. (2.5 mg/kg)	12.1	2.09	3437	2.65
化合物 64	灌胃. (10 mg/kg)	-	-	10094	2.92
化合物 81	静脉. (2.5 mg/kg)	3.22	0.704	12894	3.18
化合物 81	灌胃. (10 mg/kg)	-	-	40460	4.29
化合物 98	静脉. (2.5 mg/kg)	7.06	3.66	5311	7.11
化合物 98	灌胃. (10 mg/kg)	-	-	11689	8.04
化合物 100	静脉. (2.5 mg/kg)	8.86	1.29	4657	1.8
化合物 100	灌胃. (10 mg/kg)	-	-	17501	2.29
化合物 101	静脉. (2.5 mg/kg)	7.45	1.47	5640	2.96
化合物 101	灌胃. (10 mg/kg)	-	-	11557	3.59
化合物 107	静脉. (2.5 mg/kg)	6.96	1.55	6028	3.39
化合物 107	灌胃. (10 mg/kg)	-	-	22451	4.15
化合物 118	静脉. (2.5 mg/kg)	8.18	0.755	5199	1.58
化合物 118	灌胃.	-	-	11366	4.41

	(10 mg/kg)				
--	------------	--	--	--	--

结论：本发明化合物，例如实施例化合物具有良好的生物利用度和药代动力学特征。

4. 小鼠药代动力学测试

4.1 试验动物：雄性 ICR 小鼠，20~25 g，6 只/化合物。购于成都达硕实验动物有限公司。

4.2 试验设计：试验当天，将 ICR 小鼠按体重随机分组。给药前 1 天禁食不禁水 12~14h，给

5 药后 4h 给食。

表 6 给药信息

组别	数量	给药信息					
	雄性	受试物	给药剂量 (mg/kg)	给药浓度 (mg/mL)	给药体积 (mL/kg)	采集样本	给药 方式
G1	3	化合物 15	2.5	0.5	5	血浆	静脉
G2	3	化合物 15	10	1	10	血浆	灌胃
G3	3	化合物 17	2.5	0.5	5	血浆	静脉
G4	3	化合物 17	10	1	10	血浆	灌胃
G5	3	化合物 33	2.5	0.5	5	血浆	静脉
G6	3	化合物 33	10	1	10	血浆	灌胃
G7	3	化合物 35	2.5	0.5	5	血浆	静脉
G8	3	化合物 35	10	1	10	血浆	灌胃
G9	3	化合物 54	2.5	0.5	5	血浆	静脉
G10	3	化合物 54	10	1	10	血浆	灌胃
G11	3	化合物 61	2.5	0.5	5	血浆	静脉
G12	3	化合物 61	10	1	10	血浆	灌胃
G13	3	化合物 81	2.5	0.5	5	血浆	静脉
G14	3	化合物 81	10	1	10	血浆	灌胃
G15	3	化合物 88	2.5	0.5	5	血浆	静脉
G16	3	化合物 88	10	1	10	血浆	灌胃
G17	3	化合物 89	2.5	0.5	5	血浆	静脉
G18	3	化合物 89	10	1	10	血浆	灌胃
G19	3	化合物 90	2.5	0.5	5	血浆	静脉
G20	3	化合物 90	10	1	10	血浆	灌胃
G21	3	化合物 98	2.5	0.5	5	血浆	静脉
G22	3	化合物 98	10	1	10	血浆	灌胃
G21	3	化合物 118	2.5	0.5	5	血浆	静脉
G22	3	化合物 118	10	1	10	血浆	灌胃

静脉给药溶媒: 5%DMA+5%HS-15+90%NS；灌胃给药溶媒：0.5% MC

于给药前及给药后异氟烷麻醉经眼眶取血 0.06 mL，置于 EDTAK2 离心管中，5000rpm，4

°C 离心 10min，收集血浆。静脉组和灌胃组采血时间点均为: 0, 5, 15, 30min, 1, 2, 4, 7, 24 h。分析检测前，所有样品存于-80°C，用 LC-MS/MS 对样品进行定量分析。

表 7 测试化合物在小鼠血浆中的药代动力学参数

受试化合物	给药方式	CL(mL/min/kg)	Vd _{ss} (L/kg)	AUC _{0-t} (hr*ng/mL)	T _{1/2} (h)
化合物 15	静脉. (2.5 mg/kg)	6.21	1.61	6705	3.54
化合物 15	灌胃. (10 mg/kg)	-	-	25396	3.19
化合物 17	静脉. (2.5 mg/kg)	8.73	1.81	4792	2.96
化合物 17	灌胃. (10 mg/kg)	-	-	17827	2.42
化合物 33	静脉. (2.5 mg/kg)	19.9	1.19	2093	0.908
化合物 33	灌胃. (10 mg/kg)	-	-	8432	2.45
化合物 35	静脉. (2.5 mg/kg)	3.34	0.557	12463	2.68
化合物 35	灌胃. (10 mg/kg)	-	-	24202	2.85
化合物 54	静脉. (2.5 mg/kg)	7.19	1.17	5867	2.98
化合物 54	灌胃. (10 mg/kg)	-	-	28097	2.97
化合物 61	静脉. (2.5 mg/kg)	6.8	1.75	6085	3.73
化合物 61	灌胃. (10 mg/kg)	-	-	32115	3.47
化合物 81	静脉. (2.5 mg/kg)	1.69	0.86	22635	6.99
化合物 81	灌胃. (10 mg/kg)	-	-	68455	5.38
化合物 88	静脉. (2.5 mg/kg)	4.82	1.54	8546	4.49
化合物 88	灌胃. (10 mg/kg)	-	-	23563	4.48

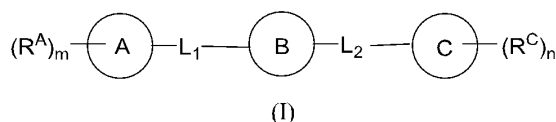
化合物 89	静脉. (2.5 mg/kg)	4.9	1.63	8458	5.10
化合物 89	灌胃. (10 mg/kg)	-	-	52530	8.11
化合物 90	静脉. (2.5 mg/kg)	3.67	1.73	10554	6.73
化合物 90	灌胃. (10 mg/kg)	-	-	40624	6.36
化合物 98	静脉. (2.5 mg/kg)	7.38	2.38	5573	4.62
化合物 98	灌胃. (10 mg/kg)	-	-	10176	5.2
化合物 118	静脉. (2.5 mg/kg)	5.22	0.966	7975	2.78
化合物 118	灌胃. (10 mg/kg)	-	-	27954	3.45

给药溶媒：0.5%MC

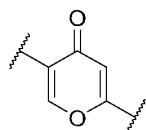
结论：本发明化合物，例如实施例化合物在小鼠体内具有良好的药代动力学特征。

权利要求书

1. 一种式(I)所示的化合物, 其立体异构体、互变异构体、氘代物、溶剂化物、共晶或药学上可接受的盐, 其中,

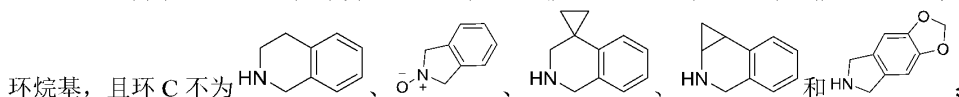


A环选自4-8元环烷基、4-7元单环杂环烷基、6-12元双环杂环烷基、8-14元三环杂环烷基;



B环选自, B环左边与 L_1 连接;

C环选自苯基、5至6元杂芳基、6-12元双环杂环烷基、6-12元双环杂环烷基、8-14元三环杂



环烷基, 且环C不为

L_1 选自 $W_1-R^{La}-W_2$, L_1 左边与A连接;

L_2 选自 $W_3-R^{Lb}-W_4$, L_2 左边与B连接, L_1 与 L_2 不同时为键;

R^{La} 、 R^{Lb} 各自独立地选自键、 C_{1-4} 亚烷基、 C_{2-4} 亚烯基、 C_{2-4} 亚炔基, 所述的亚烷基、亚烯基任选进一步被1-4个 R^{L1} 取代;

R^{L1} 各自独立地选自卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{1-4} 烷氧基、3-6元环烷基, 所述的烷基、烯基、烷氧基、环烷基任选进一步被1-4个选自卤素、CN、OH和 NH_2 的取代基取代, 或者同一个碳原子或相邻两个碳原子上的两个 R^{L1} 及其连接原子一起形成3-8元环烷基、5-10元杂环烷基、或者5-6元杂芳基;

W_1 、 W_2 、 W_3 、 W_4 各自独立地选自键、-O-、-S-、-NR^{W1}-、-Se-、-C(O)-;

R^{W1} 选自H、卤素、 C_{1-4} 烷基;

R^A 各自独立地选自卤素、=O、CN、COOH、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、-O- C_{1-4} 烷基、-S(O)₂- C_{1-4} 烷基、-S(O)₂-(CH₂)₁₋₃-R^a、-P(O)-(C₁₋₄烷基)₂、-C(O)-O-(CH₂)_p-R^a、-(CH₂)₁₋₂-C(O)-R^a、-C(O)-(CH₂)₁₋₂-R^a、-C(O)-O-卤代 C_{1-4} 烷基、-C(O)-(6-9元双环杂环烷基)、-NH-C(O)-(CH₂)_p-R^a、-NH-R^a、-N(CH₃)-C(O)-(CH₂)_p-R^a、-NH-SO₂-(CH₂)₁₋₂-R^a、-NH-C(O)-O-R^a、-C(O)-(CH₂)_p-(4-6元单环杂环烷基)、-C(O)-(CH₂)_p-(4-6元单环杂环烷基)、-NH-C(O)-NH-R^a、-C(O)-氘代 C_{1-4} 烷基、-C(O)-NH-(4-6元单环杂环烷基)、-C(O)-NH-(4-6元单环杂环烷基)、-C(O)-NH-S(O)₂- C_{1-4} 烷基、-NH-C(O)氘代 C_{1-2} 烷基、-NH-C(O)-NH- C_{1-2} 烷基或-NH-C(O)- C_{1-2} 烷基, 所述的烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基任选进一步被1-4个选自卤素、OH、NH₂、CN、-S(O)₂-CH₃、-O-卤代 C_{1-4} 烷基、-NH-S(O)₂-CH₃的基团取代;

R^a 选自氘代 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 炔基、3-5元环烷基、3-6元杂环烷基、5-6元杂芳基, 所述的烷基、环烷基、杂环烷基、杂芳基任选进一步被1-4个选自卤素、OH、=O、 C_{1-4} 烷基、氘代 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{2-4} 炔基、-O-卤代 C_{1-4} 烷基、-S(O)₂-CH₃或=CH₂的基团取代;

R^C 各自独立地选自H、CN、卤素、OH、 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基、-O-卤代 C_{1-4} 烷基、-Se-

卤代 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、
 $=O$ 、 C_{3-6} 环烷基、 $-SCF_3$ 、 $-SF_5$ 、 $-(NH)_q-P(O)(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 、 $-(CH_2)_p-O-C_{1-4} \text{ 烷基}$ 、 $-O-(CH_2)_p-C_{3-6} \text{ 环烷基}$ 或 $-(CH_2)_p-O-C_{3-6} \text{ 环烷基}$ ，或者任意两个 R^C 及其连接原子一起形成 3-8 元环烷基；

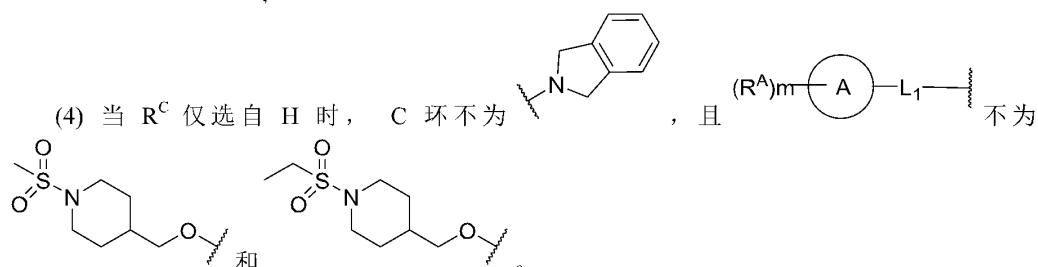
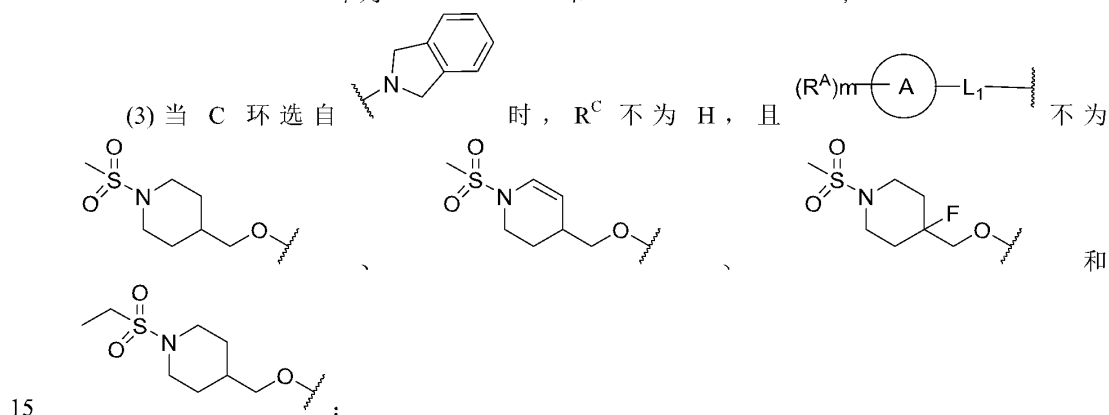
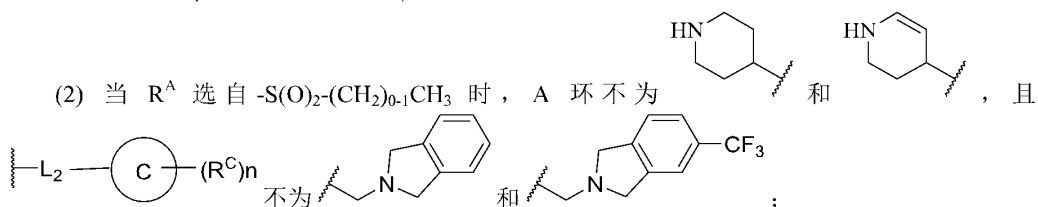
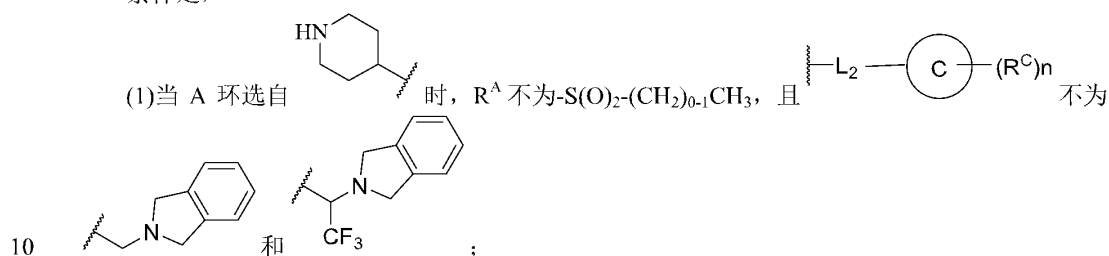
q 选自 0、或 1；

5 p 各自独立地选自 0、1、2、3、或 4；

m 选自 1、2、3、或 4；

n 选自 1、2、3、或 4；

条件是，



2、根据权利要求 1 所述的式(I)化合物，其立体异构体、互变异构体、氘代物、溶剂化物、共晶或药学上可接受的盐，其中，

A 环选自 4-8 元环烷基、4-7 元单环杂环烷基、5-6 元杂环烷基并 5-6 元杂环烷基、4-6 元杂环烷基螺 5-6 元杂环烷基、5-6 元杂环烷基螺 4-6 元环烷基、5-6 元杂环烷基螺 5-6 元环烷基、5-6 元杂环烷基并 3-6 元环烷基、10-14 元部分不饱和三环杂环烷基、7-8 元双环桥杂环基；

C 环选自苯基、五元杂芳基、六元杂芳基、5-7 元杂环烷基并苯基、5-6 元碳环基并苯基、5-6 元杂环烷基并 5-6 元杂芳基、5-6 元杂环烷基并 3-6 元环烷基、或 9-12 元三环杂环烷基；

R^{La} 、 R^{Lb} 各自独立地选自键、 C_{1-2} 亚烷基、 C_{2-4} 亚烯基、 C_{2-4} 亚炔基，所述的亚烷基、亚烯基任选进一步被 1-4 个 R^{Li} 取代；

R^{Li} 各自独立地选自卤素、 C_{1-2} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{1-2} 烷氧基、3-6 元环烷基，所述的烷基、烷氧基、环烷基任选进一步被 1-4 个选自卤素、CN、OH 和 NH_2 的取代基取代，或者同一个碳原子或相邻两个碳原子上的两个 R^{Li} 及其连接原子一起形成 3-6 元环烷基；

R^{W1} 选自 H、卤素、 C_{1-2} 烷基；

R^A 各自独立地选自卤素、=O、CN、COOH、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、-OC $_{1-4}$ 烷基、-S(O) $_2$ - C_{1-4} 烷基、-S(O) $_2$ -(CH $_2$) $_{1-3}$ - R^a 、-P(O)-(C $_{1-4}$ 烷基) $_2$ 、-C(O)-O-(CH $_2$) $_p$ - R^a 、-(CH $_2$) $_{1-2}$ -C(O)- R^a 、-C(O)-(CH $_2$) $_{1-2}$ - R^a 、-NH- R^a 、-C(O)-O- 卤代 C_{1-4} 烷基、-C(O)-(6-9 元双环杂环烷基)、-NH-C(O)-(CH $_2$) $_p$ - R^a 、-N(CH $_3$)-C(O)-(CH $_2$) $_p$ - R^a 、-NH-SO $_2$ -(CH $_2$) $_{1-2}$ - R^a 、-NH-C(O)-O- R^a 、-C(O)-(CH $_2$) $_p$ -(4-6 元单环杂环烷基)、-C(O)-(CH $_2$) $_p$ -(4-6 元单环环烷基)、-NH-C(O)-NH- R^a 、-C(O)-氘代 C_{1-4} 烷基、-C(O)-NH-(4-6 元单环环烷基)、-C(O)-NH-(4-6 元单环杂环烷基)、-C(O)-NH-S(O) $_2$ - C_{1-4} 烷基、-NH-C(O)氘代 C_{1-2} 烷基、-NH-C(O)-NH- C_{1-2} 烷基或-NH-C(O)- C_{1-2} 烷基，所述的烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基任选进一步被 1-4 个选自卤素、OH、 NH_2 、CN、-S(O) $_2$ -CH $_3$ 、-NH-S(O) $_2$ -CH $_3$ 的基团取代；

R^a 选自氘代 C_{1-2} 烷基、 C_{2-4} 炔基、3-5 元环烷基、4-6 元杂环烷基、5 元杂芳基，所述的环烷基、杂环烷基、杂芳基任选进一步的被卤素、 C_{1-2} 烷基、OH、=O、-S(O) $_2$ -CH $_3$ 、 C_{1-2} 烷氧基、氘代 C_{1-2} 烷基或=CH $_2$ 的基团取代；

R^C 各自独立地选自 H、CN、卤素、OH、 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基、-O-卤代 C_{1-4} 烷基、-Se- 卤代 C_{1-2} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、=O、 C_{3-6} 环烷基、-SCF $_3$ 、-SF $_5$ 、-(NH) $_q$ -P(O)(C $_{1-4}$ 烷基) $_2$ 、-(CH $_2$) $_p$ -O- C_{1-4} 烷基、-O-(CH $_2$) $_p$ - C_{3-6} 环烷基或-(CH $_2$) $_p$ -O- C_{3-6} 环烷基，或者任意两个 R^C 及其连接原子一起形成 3-6 元环烷基；

p 各自独立地选自 0、1、2、或 3；

m 选自 1、2、或 3；

n 选自 1、2、或 3。

3、根据权利要求 2 所述的式(I)化合物，其立体异构体、互变异构体、氘代物、溶剂化物、共晶或药学上可接受的盐，其中，

A 环选自 4-6 元环烷基、4-7 元单环杂环烷基、5 元杂环烷基并 5 元杂环烷基、5 元杂环烷基并 6 元杂环烷基、5 元杂环烷基螺 5 元杂环烷基、5 元杂环烷基螺 6 元杂环烷基、4 元杂环烷基螺 6 元杂环烷基、4 元环烷基螺 6 元杂环烷基、5 元环烷基螺 6 元杂环烷基、5 元杂环烷基并 5 元环烷基、6 元杂环烷基并 5 元环烷基、10-14 元部分不饱和三环杂环烷基；

C 环选自 5-7 元杂环烷基并苯基、5-6 元杂环烷基并 5-6 元杂芳基、5-6 元杂环烷基并 3-6 元

环烷基、9-12 元三环杂环烷基；

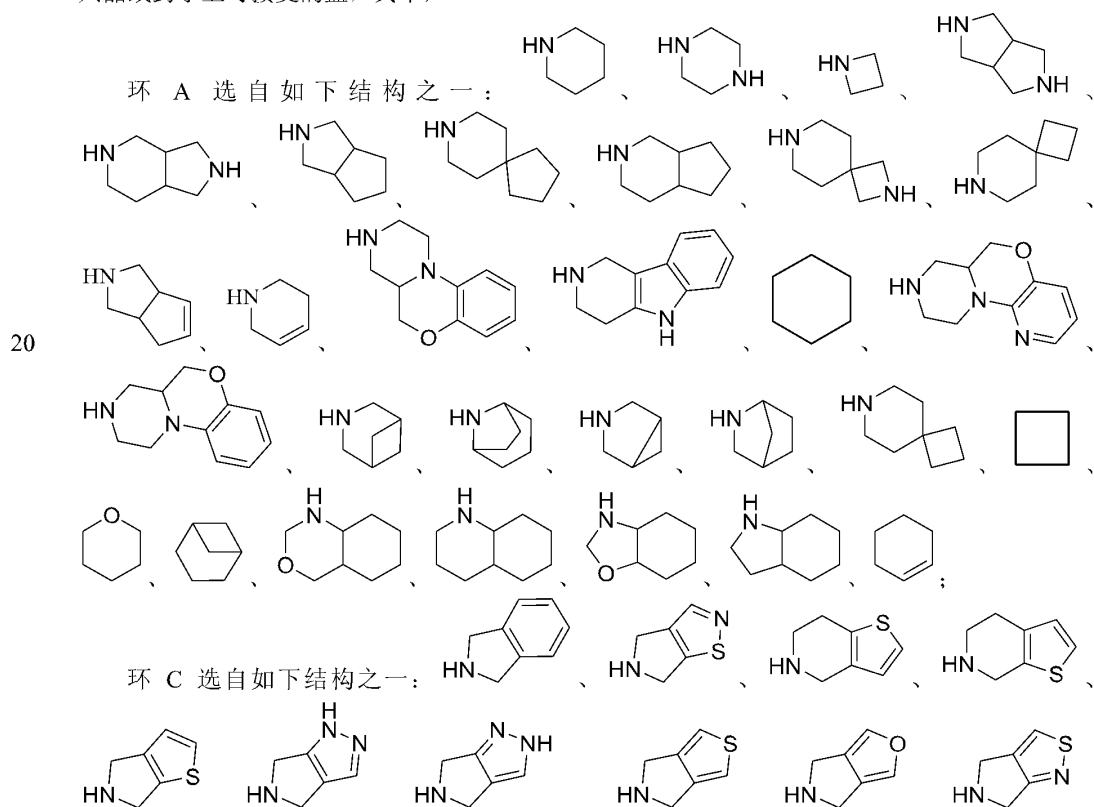
- R^A 各自独立地选自卤素、 $=O$ 、 CN 、 $COOH$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 $-OC_{1-4}$ 烷基、 $-S(O)_2-C_{1-4}$ 烷基、 $-S(O)_2-(CH_2)_{1-3}-R^a$ 、 $-C(O)-O-(CH_2)_p-R^a$ 、 $-(CH_2)_{1-2}-C(O)-R^a$ 、 $-C(O)-(CH_2)_{1-2}-R^a$ 、 $-C(O)-O$ -卤代 C_{1-4} 烷基、 $-NH-R^a$ 、 $-C(O)-(6-9$ 元双环杂环烷基)、 $-N(CH_3)-C(O)-(CH_2)_p-R^a$ 、
 5 $-NH-C(O)-O-R^a$ 、 $-C(O)-(CH_2)_p-(4-6$ 元单环杂环烷基)、 $-C(O)-(CH_2)_p-(4-6$ 元单环环烷基)、 $-NH-C(O)-NH-R^a$ 、 $-C(O)$ -氘代 C_{1-4} 烷基、 $-C(O)-NH-(4-6$ 元单环杂环烷基)、 $-C(O)-NH-(4-6$ 元单环环烷基)、 $-C(O)-NH-S(O)_2-C_{1-4}$ 烷基、 $-NH-C(O)$ -氘代 C_{1-2} 烷基、 $-NH-C(O)-NH-C_{1-2}$ 烷基或
 10 $-NH-C(O)-C_{1-2}$ 烷基，所述的烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基任选进一步被 1-4 个选自卤素、 OH 、 NH_2 、 CN 、 $-S(O)_2-CH_3$ 、 $-NH-S(O)_2-CH_3$ 的基团取代；
 R^a 选自氘代 C_{1-2} 烷基、乙炔基、3-5 元环烷基、4-6 元杂环烷基、5 元杂芳基，所述的环烷基、杂环烷基、杂芳基任选进一步的被卤素、 OH 、 $=O$ 、 C_{1-2} 烷基、氘代 C_{1-2} 烷基、 C_{1-2} 烷氧基、 $-S(O)_2-CH_3$ 或 $=CH_2$ 的基团取代；

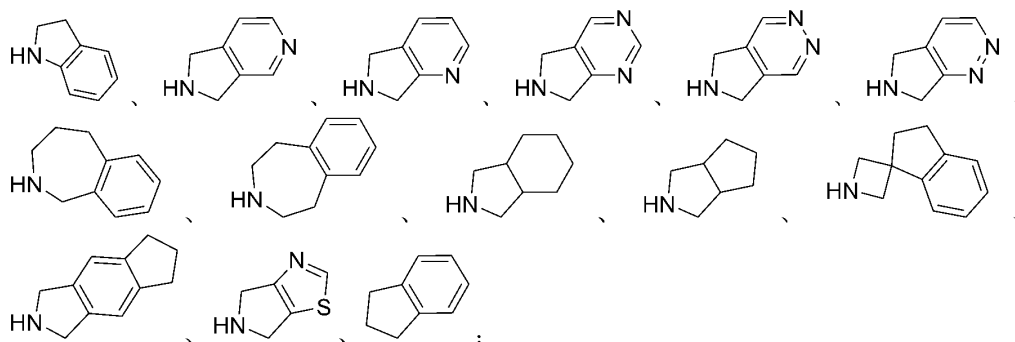
p 各自独立地选自 0、1、或 2；

m 选自 1、2、或 3；

- 15 n 选自 1、2、或 3。

4、根据权利要求 1 所述的式(I)化合物，其立体异构体、互变异构体、氘代物、溶剂化物、共晶或药学上可接受的盐，其中，





L_1 选自键、 $-(C_{1-2} \text{ 亚烷基})-O-$ 、 $-(C_{1-2} \text{ 亚烷基})-Se-$ 、 C_{1-2} 亚烷基、 $-O-(C_{1-2} \text{ 亚烷基})-$ 、 C_{2-4} 亚烯基、 $-O-$ 、 C_{2-4} 亚炔基, 所述的亚烷基、亚烯基任选进一步被 1-3 个 R^{L1} 取代;

L_2 选自键、 C_{1-2} 亚烷基、 $-NH-$ 、 $-O-$, 所述的亚烷基、亚烯基、环烷基任选进一步被 1-3 个 R^{L1} 取代;

R^{L1} 各自独立地选自卤素、 C_{1-2} 烷基、卤代 C_{1-2} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{1-2} 烷氧基、卤代 C_{1-2} 烷氧基、3-6 元环烷基, 或者同一个碳原子或相邻两个碳原子上的两个 R^{L1} 及其连接原子一起形成 3-6 元环烷基;

R^A 各自独立地选自 $=O$ 、 C_{1-4} 烷基、 $-S(O)_2-C_{1-4}$ 烷基、 $-S(O)_2-(CH_2)_{1-3}-R^a$ 、 $-C(O)-O-(CH_2)_p-R^a$ 、 $-(CH_2)_{1-2}-C(O)-R^a$ 、 $-C(O)-(CH_2)_{1-2}-R^a$ 、 $-C(O)-O-$ 卤代 C_{1-3} 烷基、 $-C(O)-(6-9 \text{ 元双环杂环烷基})$ 、 $-NH-C(O)-(CH_2)_p-R^a$ 、 $-NH-R^a$ 、 $-N(CH_3)-C(O)-(CH_2)_p-R^a$ 、 $-NH-SO_2-(CH_2)_{1-2}-R^a$ 、 $-NH-C(O)-O-R^a$ 、 $-C(O)-(CH_2)_p-(4-6 \text{ 元单环杂环烷基})$ 、 $-C(O)-(CH_2)_p-(4-6 \text{ 元单环环烷基})$ 、 $-NH-C(O)-NH-R^a$ 、 $-C(O)-\text{氘代 } C_{1-2} \text{ 烷基}$ 、 $-C(O)-NH-(4-6 \text{ 元单环环烷基})$ 、 $-C(O)-NH-(4-6 \text{ 元单环杂环烷基})$ 、 $-C(O)-NH-S(O)_2-C_{1-4} \text{ 烷基}$ 、 $-NH-C(O)-\text{氘代 } C_{1-2} \text{ 烷基}$ 、 $-NH-C(O)-NH-C_{1-2} \text{ 烷基}$ 或 $-NH-C(O)-C_{1-2} \text{ 烷基}$, 所述的烷基、环烷基、杂环烷基任选进一步被 1-4 个选自卤素、 OH 、 NH_2 、 CN 、 $-S(O)_2-CH_3$ 、 $-NH-S(O)_2-CH_3$ 的基团取代;

R^a 选自氘代 C_{1-2} 烷基、乙炔基、3-5 元环烷基、4-6 元杂环烷基、5-6 元杂芳基, 所述的环烷基、杂环烷基、杂芳基任选进一步的被卤素、甲基、氘代甲基、甲氧基、乙氧基、 OH 、 $=O$ 、 $-S(O)_2-CH_3$ 或 $=CH_2$ 的基团取代;

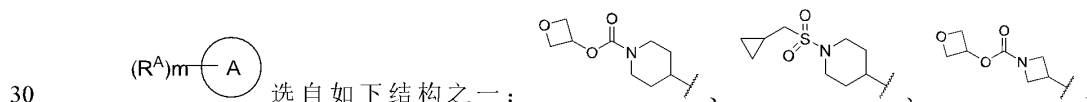
R^C 各自独立地选自 H 、 CN 、 F 、 Cl 、 Br 、 OH 、 $-SF_5$ 、甲基、二氟甲基、三氟甲基、乙基、乙炔基、环丙基、 $-O-$ 环丙基、 $-O-CH_2-$ 环丙基、环丁基、 $-O-$ 环丁基、 $-O-CH_2-$ 环丁基、 $-Se-$ 三氟甲基, 或者任意两个 R^C 及其连接原子一起形成 3-6 元环烷基;

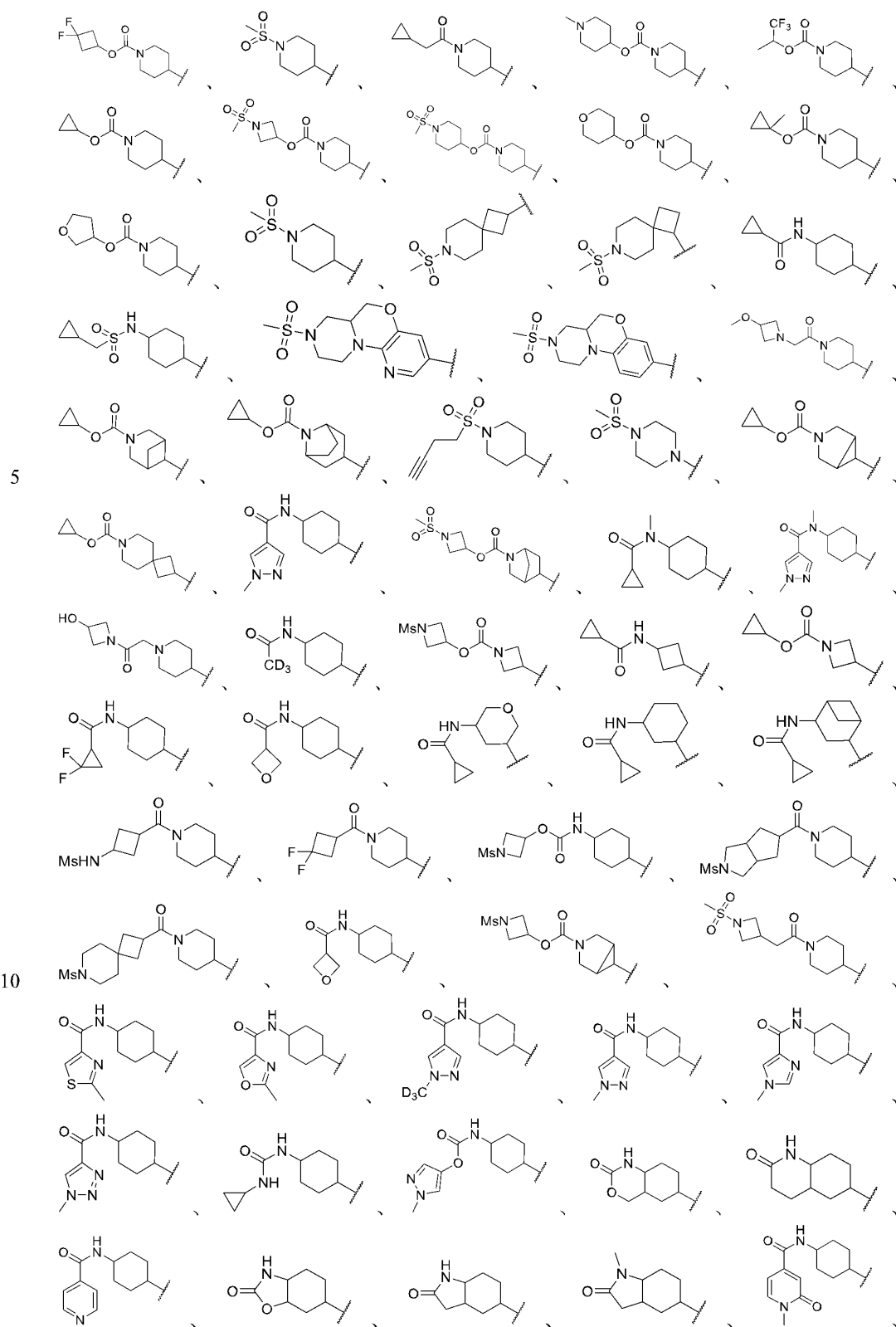
p 各自独立地选自 0、1、或 2;

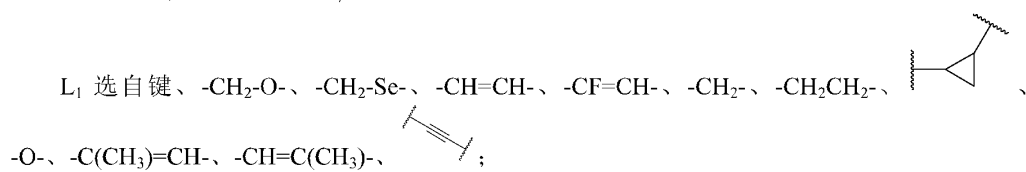
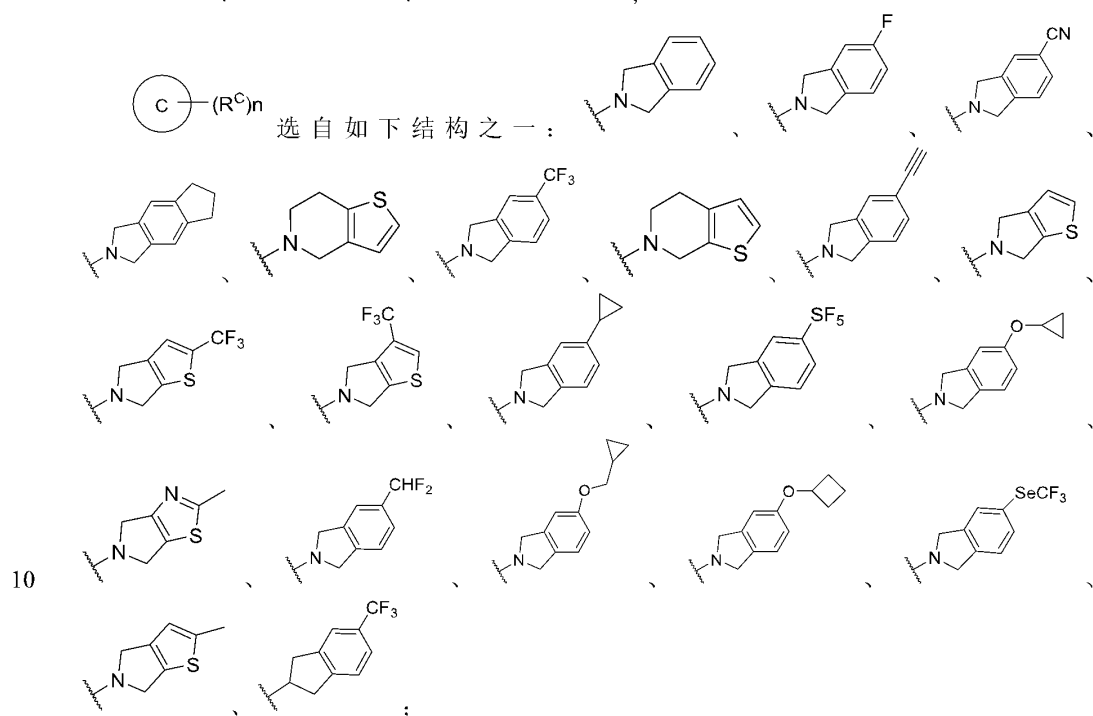
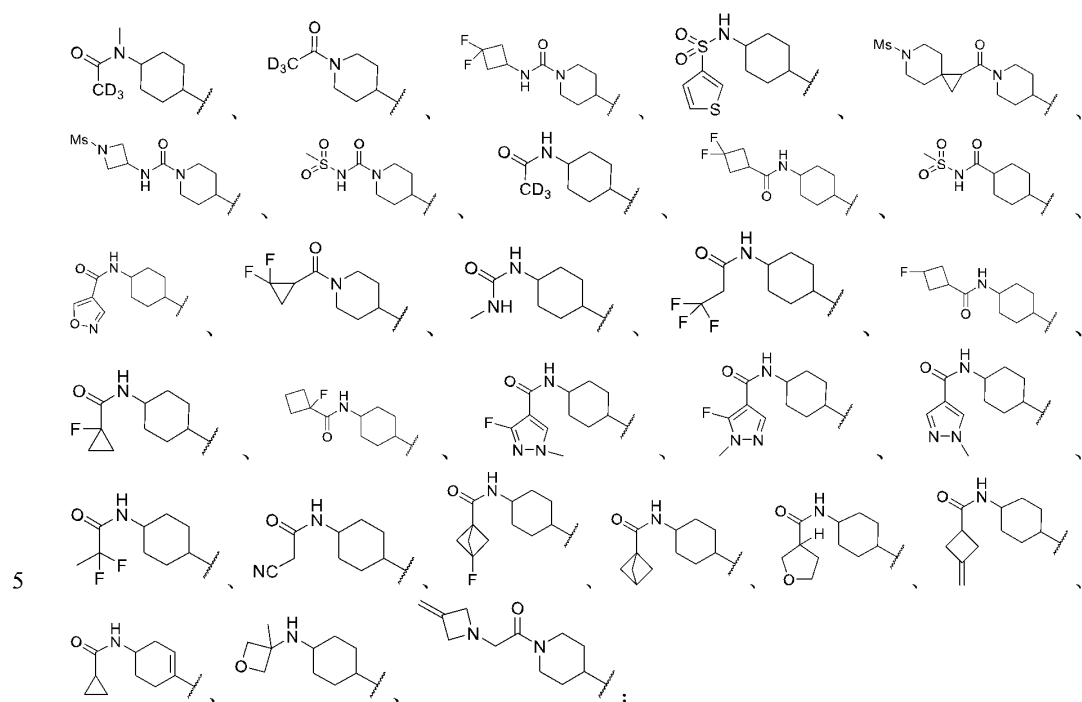
m 选自 1、或 2;

n 选自 1、或 2。

5. 根据权利要求 1 所述的式(I)化合物, 其立体异构体、互变异构体、氘代物、溶剂化物、共晶或药学上可接受的盐, 其中,

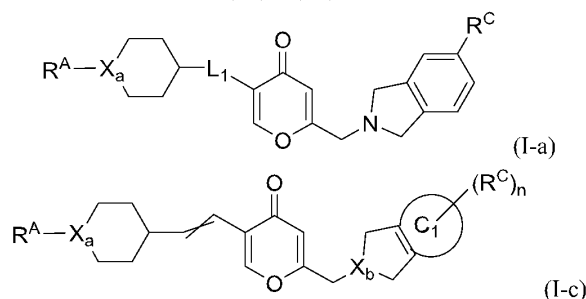






L_2 选自 $-\text{CH}_2-$ 。

6. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其立体异构体、互变异构体、氘代物、溶剂化物、共晶或药学上可接受的盐, 所述化合物具有式(I-a)、(I-c)结构:



其中,

X_a 选自 CH 或者 N;

X_b 选自 CH 或者 N;

C_1 环选自 5-6 元杂芳基、苯基或者苯并 5-6 元环烷基。

7. 根据权利要求 6 所述的化合物, 其立体异构体、互变异构体、氘代物、溶剂化物、共晶或药学上可接受的盐, 其中

R^A 选自 $-\text{S}(\text{O})_2-(\text{CH}_2)_{1-3}-R^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-(\text{CH}_2)_p-R^a$ 、 $-(\text{CH}_2)_{1-2}-\text{C}(\text{O})-R^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_{1-2}-R^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$ 卤代 C_{1-4} 烷基、 $-\text{C}(\text{O})-(6-9 \text{ 元双环杂环烷基})$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_p-R^a$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_p-R^a$ 、 $-\text{NH}-\text{SO}_2-(\text{CH}_2)_{1-2}-R^a$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-R^a$ 、 $-\text{NH}-R^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_p-(4-6 \text{ 元单环杂环烷基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_p-(4-6 \text{ 元单环环烷基})$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-R^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{氘代 } C_{1-4} \text{ 烷基}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-(4-6 \text{ 元单环环烷基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-(4-6 \text{ 元单环杂环烷基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{S}(\text{O})_2-C_{1-4} \text{ 烷基}$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{氘代 } C_{1-2} \text{ 烷基}$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-C_{1-2} \text{ 烷基}$ 或 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-C_{1-2} \text{ 烷基}$, 所述的烷基、环烷基、杂环烷基任选进一步被 1-3 个选自卤素、OH、 NH_2 、CN、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}-$ 卤代 $C_{1-4} \text{ 烷基}$ 、 $-\text{NH}-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}_3$ 的基团取代;

R^a 选自氘代 $C_{1-4} \text{ 烷基}$ 、 $C_{2-4} \text{ 炔基}$ 、3-5 元环烷基、3-6 元杂环烷基、5-6 元杂芳基, 所述的炔基、环烷基、杂环烷基、杂芳基任选进一步被 1-4 个选自卤素、OH、 $=\text{O}$ 、 $C_{1-4} \text{ 烷基}$ 、氘代 $C_{1-4} \text{ 烷基}$ 、 $C_{1-4} \text{ 烷氧基}$ 、 $C_{2-4} \text{ 炔基}$ 、 $-\text{O}-$ 卤代 $C_{1-4} \text{ 烷基}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}_3$ 或 $=\text{CH}_2$ 的基团取代;

R^C 选自 F、Cl、卤代 $C_{1-2} \text{ 烷基}$ 、 $C_{2-4} \text{ 炔基}$ 、3-4 元环烷基、 $-\text{O}-C_{3-4} \text{ 环烷基}$;

L_1 选自 $-(C_{1-2} \text{ 亚烷基})-\text{O}-$ 、 $C_{1-2} \text{ 亚烷基}$ 、 $C_{2-4} \text{ 亚烯基}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$;

n 选自 1 或者 2;

p 选自 0、1 或者 2。

8. 根据权利要求 6 所述的化合物, 其立体异构体、互变异构体、氘代物、溶剂化物、共晶或药学上可接受的盐, 其中

R^A 选自 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-(\text{CH}_2)_p-R^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_{1-2}-R^a$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_p-R^a$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_p-R^a$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-R^a$;

R^a 选自 3-5 元环烷基、3-6 元杂环烷基、5-6 元杂芳基, 所述的环烷基、杂环烷基、杂芳基任

选进一步被 1-4 个选自卤素、C₁₋₄ 烷基、氘代 C₁₋₄ 烷基、或-S(O)₂-CH₃ 的基团取代；

R^C 选自 F、Cl、CHF₂、CF₃、乙炔基、环丙基、环丁基、-O-环丙基、-O-环丁基。

9. 根据权利要求 1 或 6 所述的化合物，其立体异构体、互变异构体、氘代物、溶剂化物、共晶或药学上可接受的盐，其中 L₁ 选自 -CH=CH-。

5 10. 根据权利要求 1 所述的化合物，其立体异构体、互变异构体、氘代物、溶剂化物、共晶或药学上可接受的盐，所述化合物选自表 1 结构之一。

11. 一种药物组合物或药物制剂，其含有权利要求 1-10 中任意一项所述的化合物，或其立体异构体、互变异构体、氘代物、溶剂化物、共晶或药学上可接受的盐，以及药学上可接受的载体和/或赋形剂。

10 12. 根据权利要求 11 所述的药物组合物或药物制剂，包含选 1-1500mg 的权利要求 1-10 任意一项所述的化合物或者其立体异构体、互变异构体、氘代物、溶剂化物、共晶或药学上可接受的盐和载体和/或赋形剂。

13. 权利要求 1-10 中任意一项所述的化合物，其立体异构体、互变异构体、氘代物、溶剂化物、共晶或药学上可接受的盐，或者权利要求 11 或 12 所述的组合物在制备治疗/预防 CYP11A1

15 介导的疾病的药物中的用途。

14. 权利要求 13 所述的用途，所述 CYP11A1 介导的疾病选自治疗类固醇激素依赖性癌症。