

含三氟甲磺酰基的化合物

相关申请的引用

本申请要求于 2023 年 02 月 17 日向中华人民共和国国家知识产权局提交的第 202310134195.8 号中国专利申请以及于 2024 年 01 月 31 日向中华人民共和国国家知识产权局提交的第 202410136766.6 号中国专利申请的优先权和权益，在此将其全部内容以援引的方式整体并入文本中。

技术领域

本公开涉及含三氟甲磺酰基的化合物、其制备方法、含有该化合物的药物组合物、以及其在治疗肿瘤疾病中的用途。

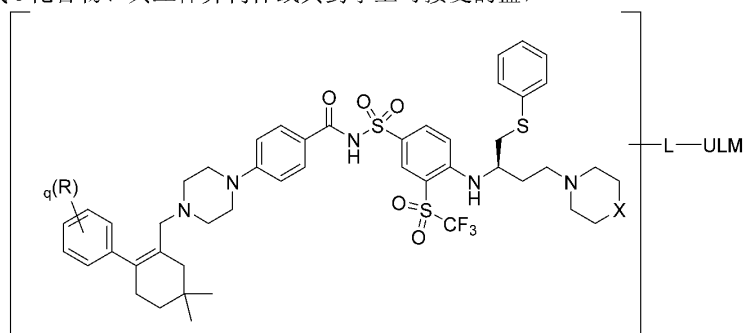
背景技术

由促凋亡成员和抗凋亡成员组成的 B 细胞淋巴瘤 2 (Bcl-2) 蛋白家族通过调节内在凋亡途径在确定细胞命运中起关键作用。抗凋亡 Bcl-2 家族蛋白(诸如 Bcl-2、Bcl-xL、Bcl-W 和 Mcl-1)在许多癌症中被上调，并与肿瘤起始、进展和对化学疗法和靶向疗法的抗性相关。由于大部分实体瘤的生长不依赖于 BCL-2 蛋白，因此，单纯靶向 BCL-2 抑制剂在实体瘤治疗中无明显效果，BCL-XL 蛋白在许多白血病细胞及实体瘤中表达显著升高，研究表明，肿瘤组织中 BCL-XL 表达和肿瘤耐药呈正相关，靶向 BCL-XL 是一潜在的理想的抗肿瘤分子靶点。

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

发明详述

本公开涉及式 I 化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，



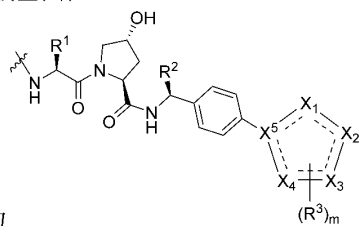
式I

其中，

R 选自 OH、NH₂、CN、卤素、或任选地被一个或多个 OH、NH₂、CN、卤素取代的 C₁₋₆ 烷基；

X 选自 CH₂、NH 或 O；

L 为连接基团；



ULM 为

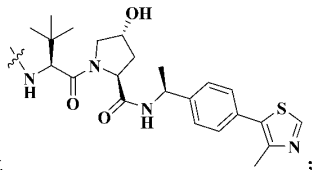
其中 R¹ 选自任选地被一个或多个卤素取代的 C₁₋₆ 烷基；

R² 选自任选地被一个或多个 OH、NH₂、CN、卤素取代的 C₁₋₆ 烷基；

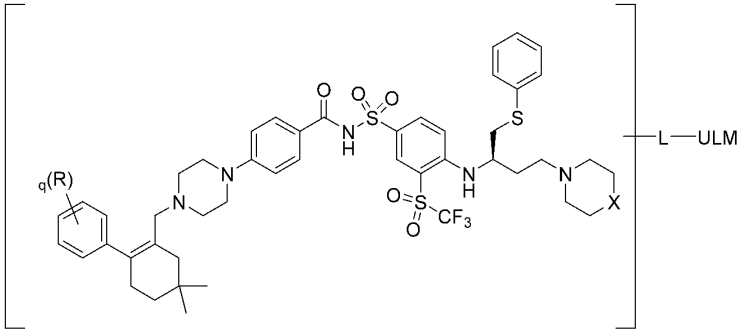
X¹、X²、X³、X⁴ 及 X⁵ 分别独立地选自 CH、C、N、NH、O 或 S；

每一个 R³ 分别独立地选自 OH、NH₂、CN、卤素、C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 烷氧基，所述 NH₂、C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 烷氧基任选地被一个或多个 OH、NH₂、CN 或卤素取代；

m 及 q 分别独立地选自 0、1、2 或 3；

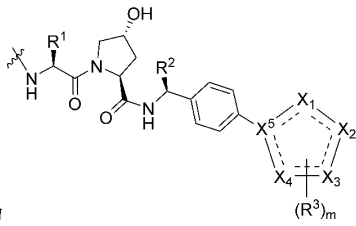


条件是 ULM 不是
每个 R、X、L、R¹、R²、X¹、X²、X³、X⁴ 或 X⁵ 各自独立任选地被一个或多个取代基取代。
本公开涉及式 I 化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，

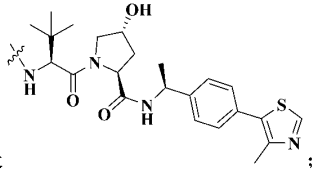


式I

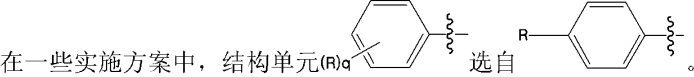
其中，
R 选自 OH、NH₂、CN、卤素、或任选地被一个或多个 OH、NH₂、CN、卤素取代的 C₁₋₆ 烷基；
X 选自 CH₂、NH 或 O；
L 为连接基团；



ULM 为
其中 R¹ 选自任选地被一个或多个卤素取代的 C₁₋₆ 烷基；
R² 选自任选地被一个或多个 OH、NH₂、CN、卤素取代的 C₁₋₆ 烷基；
X¹、X²、X³、X⁴ 及 X⁵ 分别独立地选自 CH、C、N、O 或 S；
每一个 R³ 分别独立地选自 OH、NH₂、CN、卤素、C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 烷氧基，所述 OH、NH₂、C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 烷氧基任选地被一个或多个 OH、NH₂、CN 或卤素取代；
m 及 q 分别独立地选自 0、1、2 或 3；



条件是 ULM 不是
每个 R、X、L、R¹、R²、X¹、X²、X³、X⁴ 或 X⁵ 各自独立任选地被一个或多个取代基取代。
在一些实施方案中，所述 R 选自卤素、或任选地被一个或多个 OH、NH₂、CN、卤素取代的 C₁₋₆ 烷基。
在一些实施方案中，所述 R 选自 F、Cl、Br、或任选地被一个或多个 OH、NH₂、CN、卤素取代的 C₁₋₃ 烷基。
在一些实施方案中，所述 R 选自 F、Cl、Br、或三氟甲基。
在一些实施方案中，所述 R 选自 Cl。
在一些实施方案中，q 选自 0、1 或 2；或者，q 选自 0 或 1。
在一些实施方案中，所述 R 选自 Cl，q 选自 1。



在一些实施方案中，结构单元(R)_q 选自

在一些实施方案中,所述X选自NH或O。

在一些实施方案中,所述X选自NH。

在一些实施方案中,所述X选自O。

在一些实施方案中,所述L选自键、-C₁₋₂₀烷基-、-C₂₋₂₀烯基-或者-C₂₋₂₀炔基-,所述-C₁₋₂₀烷基-、-C₂₋₂₀烯基-或者-C₂₋₂₀炔基-中的一个或多个-CH₂- (各自是独立地)任选地被R^x替换,所述R^x选自-O-、-NR^a-、-S(O)₂-、-S(O)₂NR^a-、-S(O)-、-S(O)NR^a-、-C(O)-、-C(O)O-、-C(O)NR^a-、-C(O)N(R^a)O-、-OC(O)-、-OC(O)NR^a-、-N(R^a)C(O)O-、-N(R^a)C(O)-、-N(R^a)S(O)₂-、5-12元杂芳基、苯基、C₃₋₁₀环烷基、3-10元杂环烷基或-S-, R^a选自氢或C₁₋₆烷基;每个R^x或R^a各自独立地任选地被一个或多个取代基取代。

本公开所述-C₁₋₂₀烷基-、-C₂₋₂₀烯基-或者-C₂₋₂₀炔基-中的一个或多个-CH₂-任选地被R^x替换,所述替换是各自独立地发生,例如所述L选自键、-C₁₋₂₀烷基-、-C₂₋₂₀烯基-或者-C₂₋₂₀炔基-,所述-C₁₋₂₀烷基-、-C₂₋₂₀烯基-或者-C₂₋₂₀炔基-中一个或多个-CH₂-任选地各自独立地被R^x替换,所述R^x选自-O-、-NR^a-、-S(O)₂-、-S(O)₂NR^a-、-S(O)-、-S(O)NR^a-、-C(O)-、-C(O)O-、-C(O)NR^a-、-C(O)N(R^a)O-、-OC(O)-、-OC(O)NR^a-、-N(R^a)C(O)O-、-N(R^a)C(O)-、-N(R^a)S(O)₂-、5-12元杂芳基、苯基、C₃₋₁₀环烷基、3-10元杂环烷基或-S-, R^a选自氢或C₁₋₆烷基;每个R^x或R^a各自独立地任选地被一个或多个取代基取代。

在一些实施方案中,R^a选自氢或C₁₋₄烷基;或者,选自氢或C₁₋₃烷基;或者,选自氢或C₁₋₂烷基;或者,选自氢或甲基。

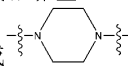
在一些实施方案中,所述R^x选自-O-、-C(O)-、5-12元杂芳基、苯基、C₃₋₁₀环烷基、3-10元杂环烷基、-NH-、-N(C₁₋₆烷基)-或-S-。

在一些实施方案中,所述R^x选自-O-、-C(O)-、5-6元杂芳基、苯基、C₃₋₆环烷基、3-6元杂环烷基、-NH-、-N(C₁₋₆烷基)-或-S-。

在一些实施方案中,所述R^x选自-O-、-C(O)-、苯基、C₅₋₆环烷基、5-6元杂环烷基、-NH-、-N(C₁₋₃烷基)-或-S-。

在一些实施方案中,所述R^x选自-O-、-C(O)-、苯基、哌啶基、哌嗪基、-NH-、-N(C₁₋₃烷基)-或-S-。

在一些实施方案中,所述R^x选自-C(O)-或哌嗪基。

在一些实施方案中,所述R^x选自-C(O)-或。在一些实施方案中,所述R^x选自-C(O)-。

本公开所述L中的替换是各自独立地发生,例如所述L选自键、-C₁₋₁₂烷基-、-C₂₋₁₂烯基-或者-C₂₋₁₂炔基-,所述-C₁₋₁₂烷基-、-C₂₋₁₂烯基-或者-C₂₋₁₂炔基-中的一个或多个-CH₂-任选地各自独立地被R^x替换,所述R^x如本公开所定义。

在一些实施方案中,所述L选自键、-C₁₋₁₂烷基-、-C₂₋₁₂烯基-或者-C₂₋₁₂炔基-,所述-C₁₋₁₂烷基-、-C₂₋₁₂烯基-或者-C₂₋₁₂炔基-中的一个或多个-CH₂- (各自是独立地)任选地被R^x替换,所述R^x如本公开所定义。

在一些实施方案中,所述L选自键、-C₃₋₁₂烷基-、-C₃₋₁₂烯基-或者-C₃₋₁₂炔基-,所述-C₃₋₁₂烷基-、-C₃₋₁₂烯基-或者-C₃₋₁₂炔基-中的一个或多个-CH₂-任选地各自独立地被R^x替换,所述R^x如本公开所定义。

在一些实施方案中,所述L选自键、-C₆₋₁₂烷基-、-C₆₋₁₂烯基-或者-C₆₋₁₂炔基-,所述-C₆₋₁₂烷基-、-C₆₋₁₂烯基-或者-C₆₋₁₂炔基-中的一个或多个-CH₂-任选地各自独立地被R^x替换,所述R^x如本公开所定义。

在一些实施方案中,所述L选自键、-C₈₋₉烷基-、-C₈₋₉烯基-或者-C₈₋₉炔基-,所述-C₈₋₉烷基-、-C₈₋₉烯基-或者-C₈₋₉炔基-中的一个或多个-CH₂-任选地各自独立地被R^x替换,所述R^x如本公开所定义。

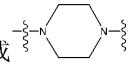
在一些实施方案中,所述L选自键、-C₆₋₁₂烷基-、-C₆₋₁₂烯基-或者-C₆₋₁₂炔基-,所述-C₆₋₁₂烷基-、-C₆₋₁₂烯基-或者-C₆₋₁₂炔基-中的一个或多个-CH₂-任选地各自独立地被R^x替换,所述R^x选自-O-、-C(O)-、苯基、哌啶基、哌嗪基、-NH-、-N(C₁₋₃烷基)-或-S-。

在一些实施方案中,所述L选自键、-C₆₋₁₂烷基-、-C₆₋₁₂烯基-或者-C₆₋₁₂炔基-,所述-C₆₋₁₂烷基-、-C₆₋₁₂烯基-或者-C₆₋₁₂炔基-中的一个或多个-CH₂- (各自是独立地)任选地被R^x替换,所述R^x选自-O-、-C(O)-、苯基、哌啶基、哌嗪基、-NH-、-N(C₁₋₃烷基)-或-S-。

在一些实施方案中,所述L选自-C₃₋₁₂烷基-,所述-C₃₋₁₂烷基-中的一个或多个-CH₂-任选地各自独立地被R^x替换,所述R^x选自-C(O)-或哌嗪基。

在一些实施方案中,所述L选自-C₆₋₁₂烷基-,所述-C₆₋₁₂烷基-中的一个或多个-CH₂-任选地各自独立地被R^x替换,所述R^x选自-C(O)-或哌嗪基。

在一些实施方案中,所述L选自-C₆₋₁₀烷基-,所述-C₆₋₁₀烷基-中的一个或多个-CH₂-任选地各自独立地被R^x替换,所述R^x选自-C(O)-或哌嗪基。

在一些实施方案中,所述L选自-C₆₋₁₀烷基-,所述-C₆₋₁₀烷基-中的一个或多个-CH₂-任选地各自独立地被R^x替换,所述R^x选自-C(O)-或。

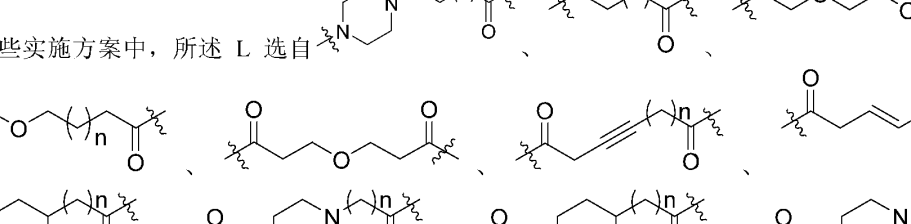
在一些实施方案中,所述L选自-C₈₋₁₀烷基-,所述-C₈₋₁₀烷基-中的一个或多个-CH₂-任选地各自独立地

被-C(O)-替换。

在一些实施方案中,所述 L 选自

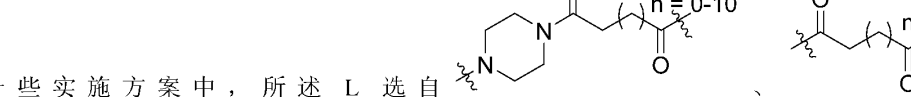
其中 n 选自 0-10; 或者 n 选自 1-9; 或者 n 选自 1-7。

在一些实施方案中,所述 L 选自

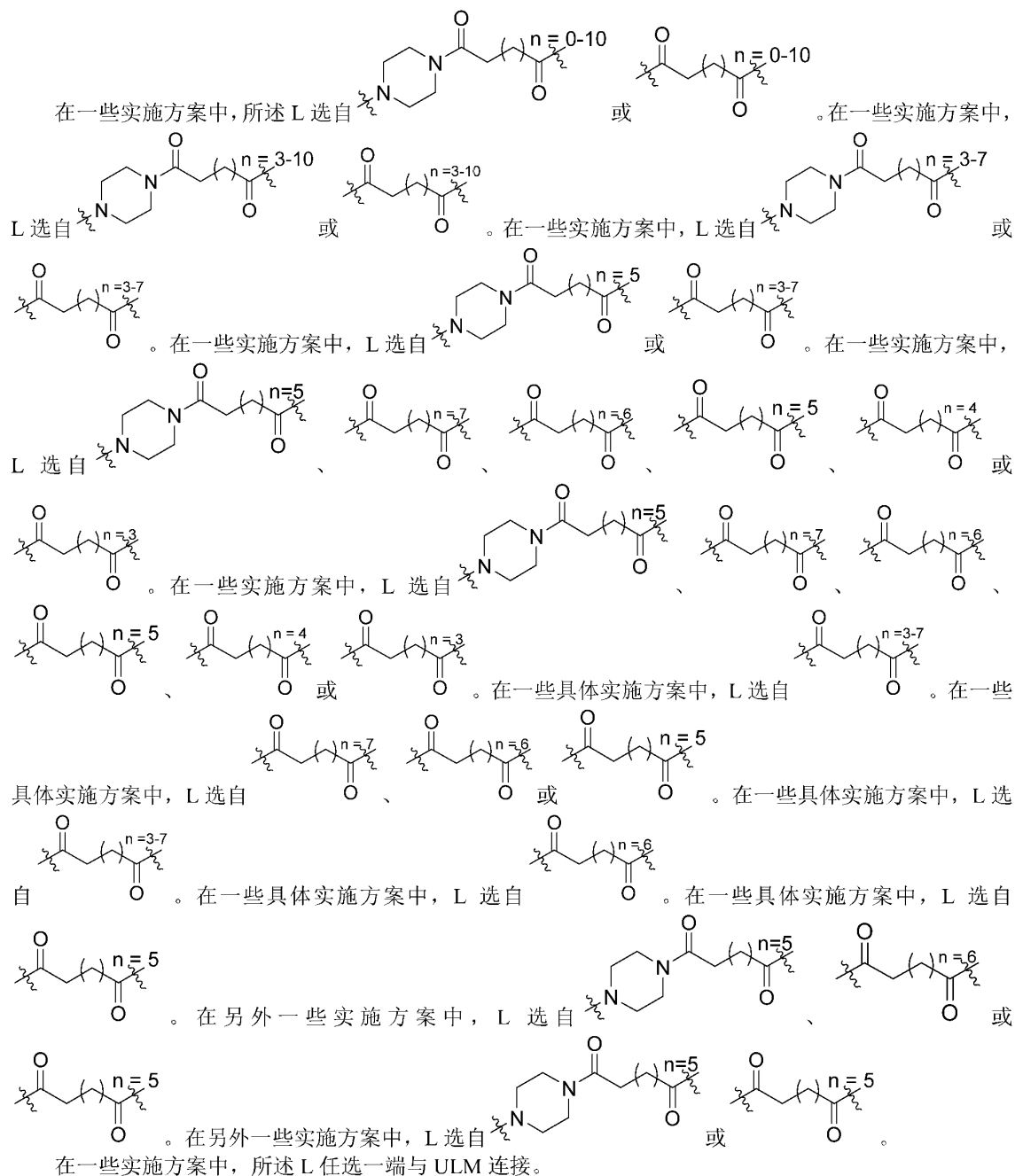
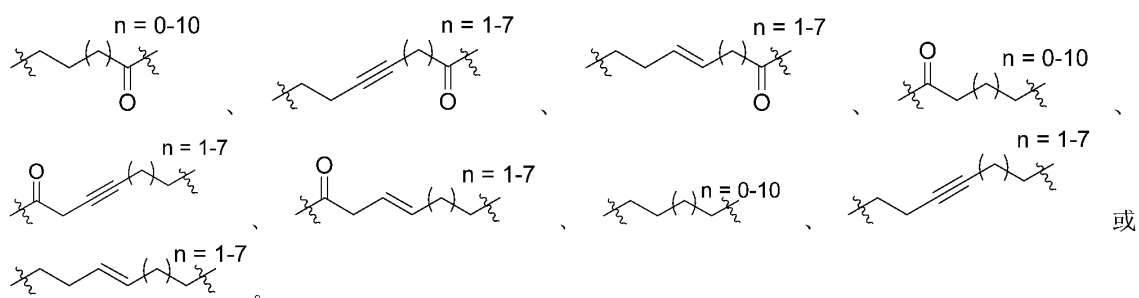


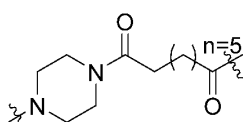
其中 n 选自 0-10; 或者 n 选自 1-9; 或者 n 选自 1-7。

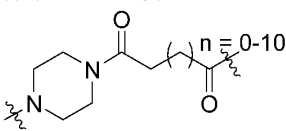
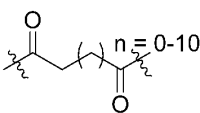
在一些实施方案中, 所述 L 选自



The image displays eight chemical structures representing different possible L groups. These include: 1) A piperazine ring connected to a carbonyl group, which is further linked to a chain of length n (n=0-10). 2) A chain of length n (n=0-10) with a carbonyl group at one end. 3) A chain of length n (n=1-7) with a carbonyl group at one end and a terminal group at the other. 4) A chain of length n (n=1-7) with a carbonyl group at one end and a terminal group at the other. 5) A chain of length n (n=1-7) with a carbonyl group at one end and a terminal group at the other. 6) A chain of length n (n=1-7) with a carbonyl group at one end and a terminal group at the other. 7) A chain of length n (n=1-7) with a carbonyl group at one end and a terminal group at the other. 8) A chain of length n (n=1-7) with a carbonyl group at one end and a terminal group at the other.



在一些实施方案中, 所述 L 的右端与 ULM 连接。例如,  的右端与 ULM 连接。
 在一些实施方案中, 所述 L 的左端与 ULM 连接。

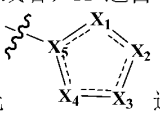
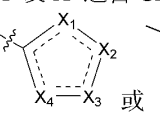
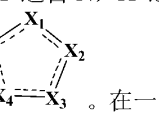
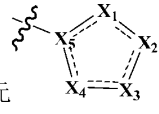
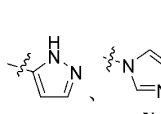
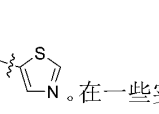
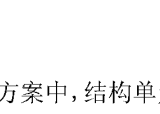
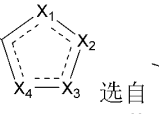
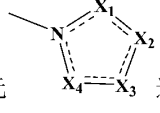
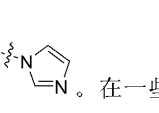
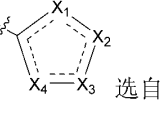
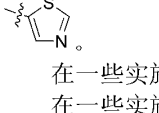
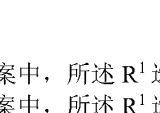
在一些实施方案中, 所述 L 选自  *或  *, 其中, *表示该端与 ULM 连接。

在一些实施方案中, X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 及 X^5 分别独立地选自 CH、C、N、O 或 S。

在一些实施方案中, X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 及 X^5 分别独立地选自 CH、C、N、NH、O 或 S。在一些实施方案中, X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 及 X^5 分别独立地选自 CH、C、N、NH 或 S。在一些实施方案中, X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 及 X^5 分别独立地选自 CH、C、NH、或 N。

在一些实施方案中, 所述 X^1 及 X^2 分别独立地选自 N 或 NH, X^3 及 X^4 分别独立地选自 CH; X^5 选自 C。在一些实施方案中, 所述 X^1 、 X^2 及 X^4 选自 CH, X^3 及 X^5 选自 N 或 NH。在一些实施方案中, 所述 X^1 、 X^2 及 X^4 选自 CH, X^3 选自 N 或 NH, 以及 X^5 选自 N。在一些实施方案中, 所述 X^1 选自 S, X^2 及 X^4 选自 CH, X^3 选自 N 或 NH, X^5 选自 C。

在一些实施方案中, 所述 X^1 及 X^2 选自 N, X^3 及 X^4 分别独立地选自 CH; X^5 选自 C; 或者, X^1 、 X^2 及 X^4 选自 CH, X^3 及 X^5 选自 N; 或者, X^1 选自 S, X^2 及 X^4 选自 CH, X^3 选自 N, X^5 选自 C。

在一些实施方案中, 结构单元  选自  或 。在一些实施方案中, 结构单元  选自 、 或 。在一些实施方案中, 结构单元  选自 。
 在一些实施方案中, 结构单元  选自 。在一些实施方案中, 结构单元  选自 。
 在一些实施方案中, 结构单元  选自 。

在一些实施方案中, 所述 R^1 选自任选地被一个或多个卤素取代的 C_{1-4} 烷基。

在一些实施方案中, 所述 R^1 选自任选地被一个或多个卤素取代的 C_{3-4} 烷基。

在一些实施方案中, 所述 R^1 选自任选地被一个或多个卤素取代的异丙基或叔丁基。

在一些实施方案中, 所述 R^1 选自异丙基或叔丁基。

在一些实施方案中, 所述 R^2 选自任选地被一个或多个 OH、 NH_2 、CN、卤素取代的 C_{1-4} 烷基。

在一些实施方案中, 所述 R^2 选自任选地被一个或多个 OH、 NH_2 、CN、卤素取代的甲基。

在一些实施方案中, 所述 R^2 选自任选地被一个或多个 OH 取代的甲基。

在一些实施方案中, 所述 R^2 选自羟基甲基或甲基。

在一些实施方案中, 所述 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 及 X^5 分别独立地选自 CH、C、N、NH、O 或 S, 且至少有一个是 N 或 NH。

在一些实施方案中, 所述 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 及 X^5 分别独立地选自 CH、C、N、NH、O 或 S, 且至少有两个是杂原子。

在一些实施方案中, 所述 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 及 X^5 分别独立地选自 CH、C、N、NH、O 或 S, 且至少有两个选自 N、NH 或 S。

在一些实施方案中, 所述 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 及 X^5 分别独立地选自 CH、C、N、O 或 S, 且至少有一个是 N。

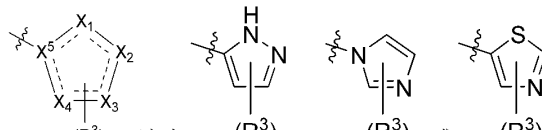
在一些实施方案中, 所述 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 及 X^5 分别独立地选自 CH、C、N、O 或 S, 且至少有两个是杂原子。

在一些实施方案中, 所述 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 及 X^5 分别独立地选自 CH、C、N、O 或 S, 且至少有两个选自 N 或 S。

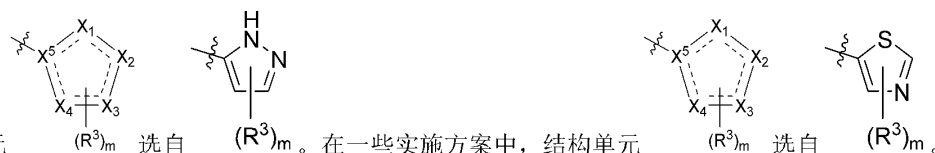
在一些实施方案中, X^5 为 C。

在一些实施方案中, X^5 为 N。

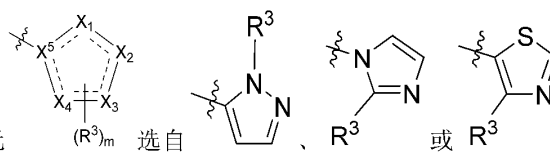
在一些实施方案中, 由 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 及 X^5 形成的环具有芳香性。在一些实施方案中, 由 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 及 X^5 形成的环为五元杂芳环。



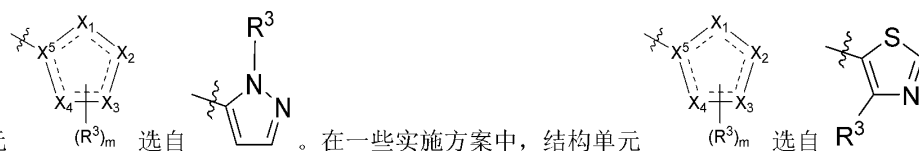
在一些实施方案中, 结构单元 $(R^3)_m$ 选自 $(R^3)_m$ 、 $(R^3)_m$ 或 $(R^3)_m$ 。在一些实施方案



中, 结构单元 $(R^3)_m$ 选自 $(R^3)_m$ 。在一些实施方案中, 结构单元 $(R^3)_m$ 选自 $(R^3)_m$ 。



在一些实施方案中, 结构单元 $(R^3)_m$ 选自 $(R^3)_m$ 、 R^3 或 R^3 。在一些实施方案



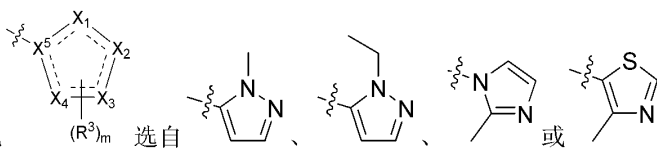
中, 结构单元 $(R^3)_m$ 选自 $(R^3)_m$ 。在一些实施方案中, 结构单元 $(R^3)_m$ 选自 R^3 。

在一些实施方案中, 所述每一个 R^3 分别独立地选自 OH、 NH_2 、CN、卤素、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基, 所述 OH、 NH_2 、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基任选地被一个或多个 OH、 NH_2 、CN 或卤素取代。

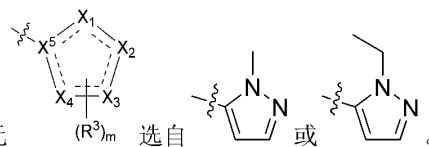
在一些实施方案中, 所述每一个 R^3 分别独立地选自 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基。

在一些实施方案中, 所述每一个 R^3 分别独立地选自 OH、 NH_2 、CN、卤素、甲基或乙基。

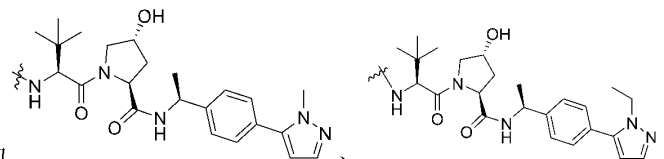
在一些实施方案中, 所述每一个 R^3 分别独立地选自 C_{1-3} 烷基。在一些实施方案中, 所述每一个 R^3 分别独立地选自甲基或乙基。



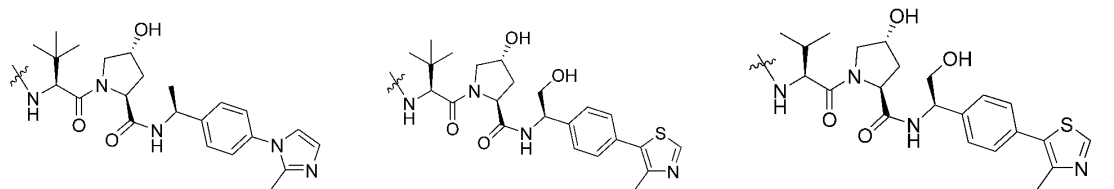
在一些实施方案中, 结构单元 $(R^3)_m$ 选自 $(R^3)_m$ 、 $(R^3)_m$ 或 $(R^3)_m$ 。在一些



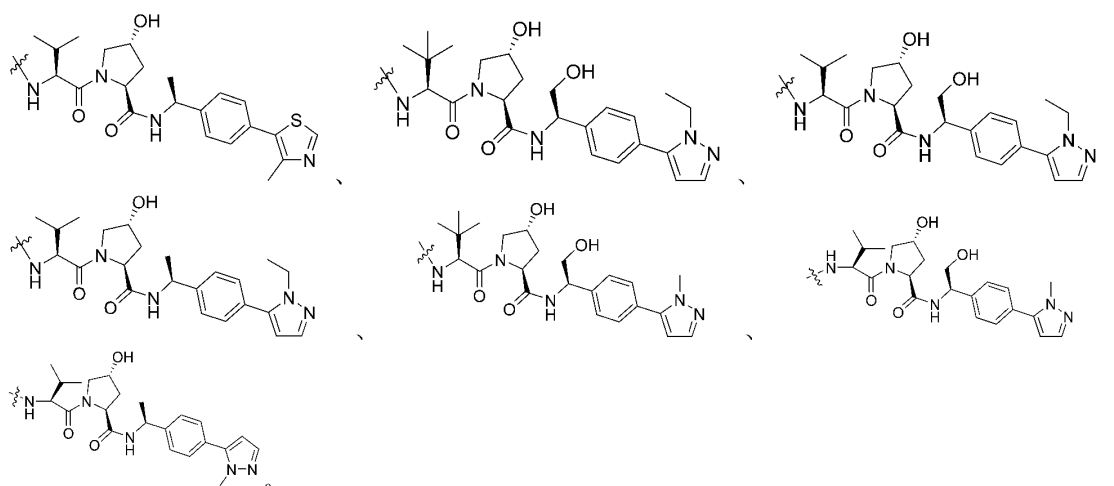
实施方案中, 结构单元 $(R^3)_m$ 选自 $(R^3)_m$ 或 $(R^3)_m$ 。



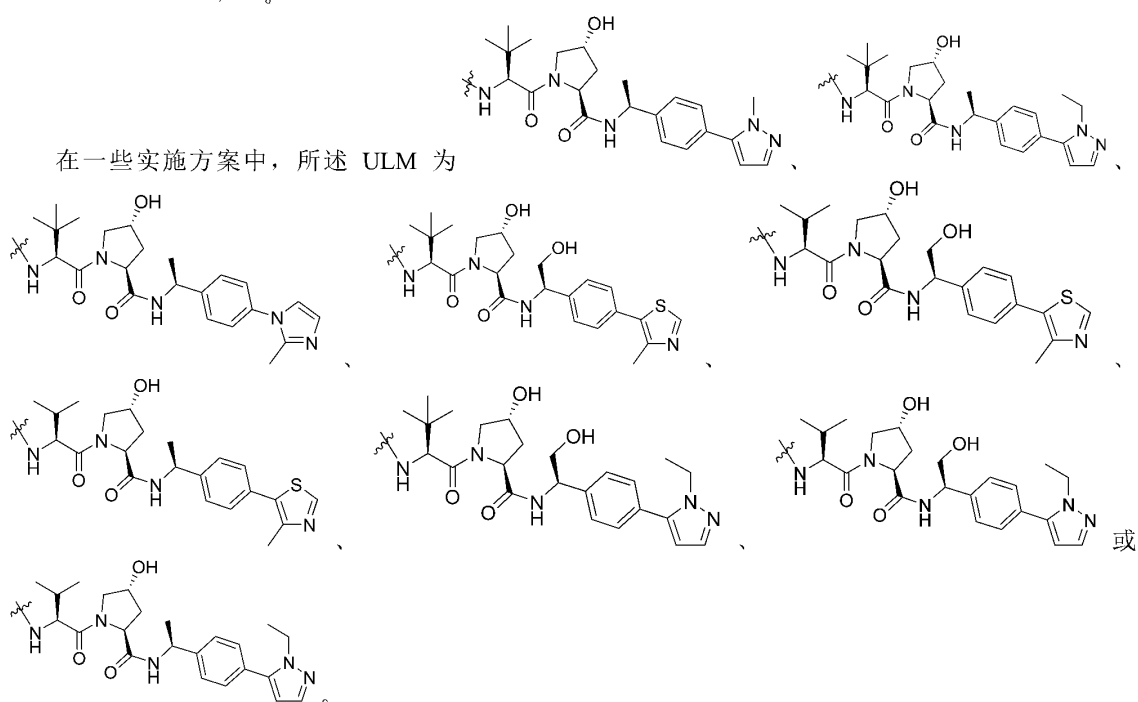
在一些实施方案中, 所述 ULM 为



8

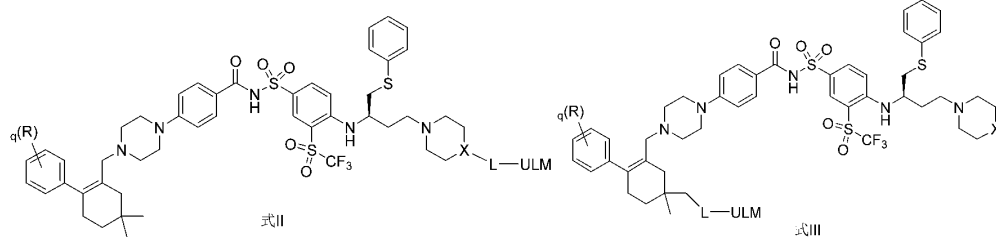


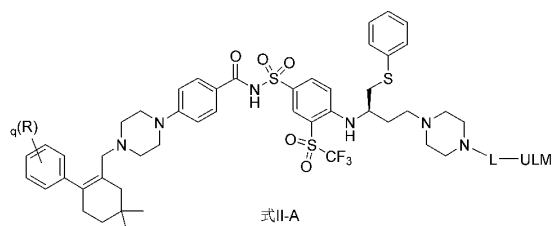
在一些实施方案中, 所述 ULM 为



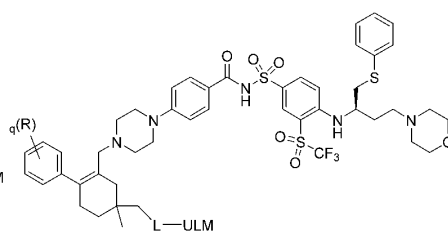
在一些实施方案中, 所述 m 及 q 分别为 1。

本公开式 I 化合物或其药学上可接受的盐选自式 II、式 III、式 II-A、式 III-A、式 III-B、式 IV、式 V、式 VI 或式 VII 化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐,

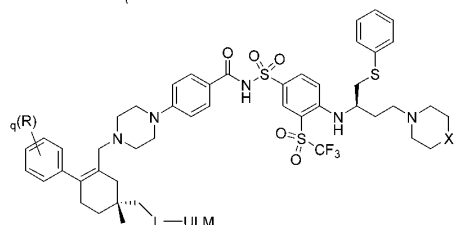




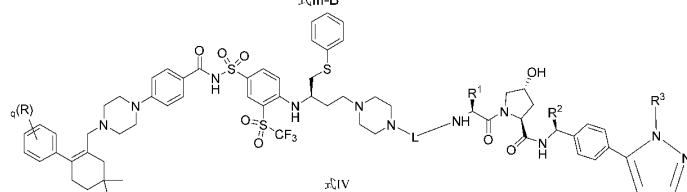
式II-A



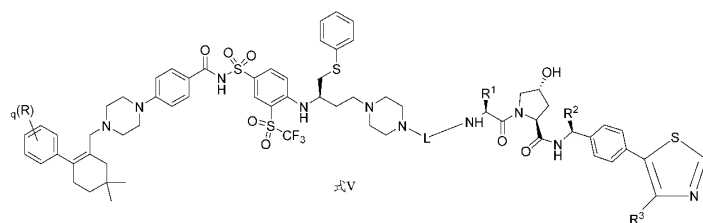
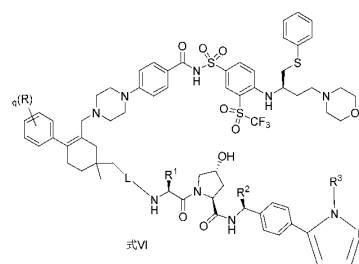
式III-A



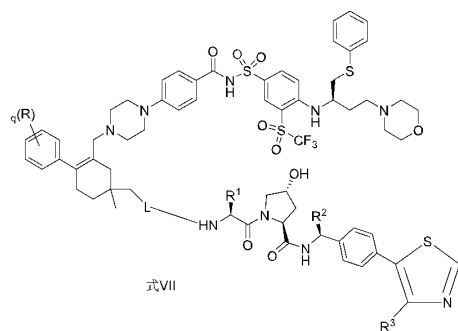
式III-E



XIV

 $\mathbb{R}^V$ 

式VI

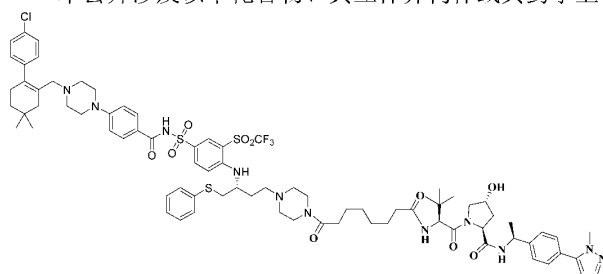


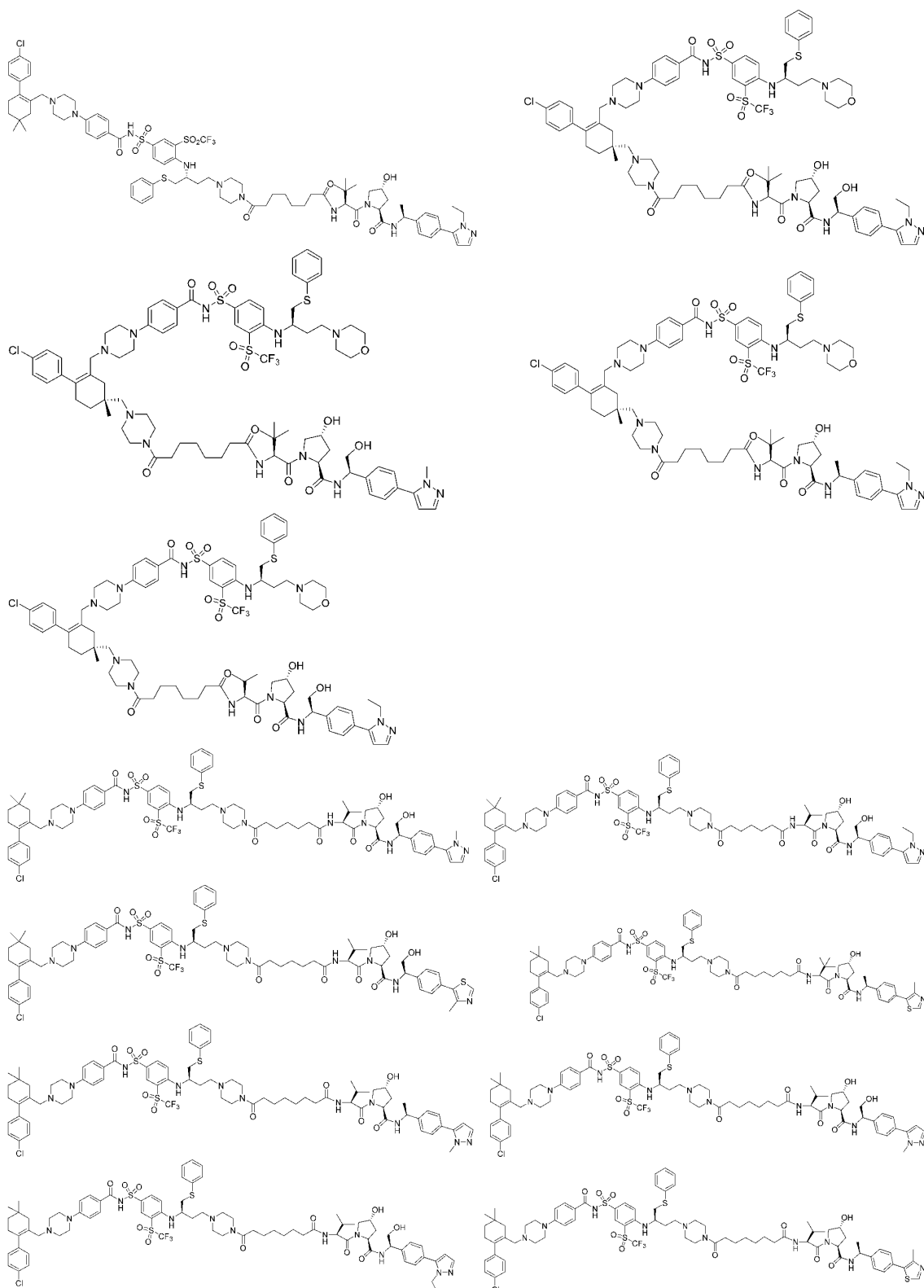
式VII

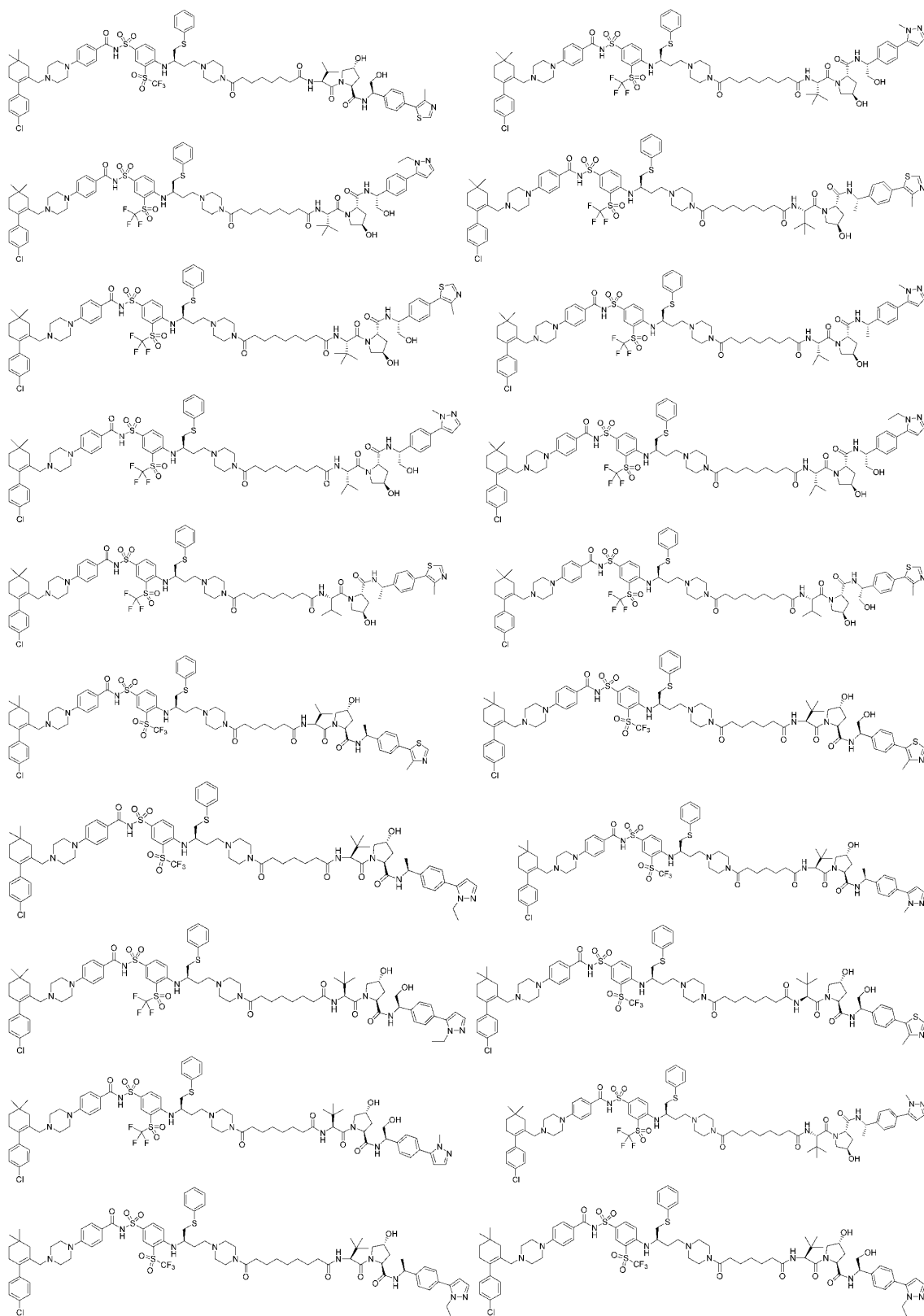
其中 R 、 q 、 L 、 ULM 、 X 、 R^1 、 R^2 或 R^3 的定义如本公开所述。

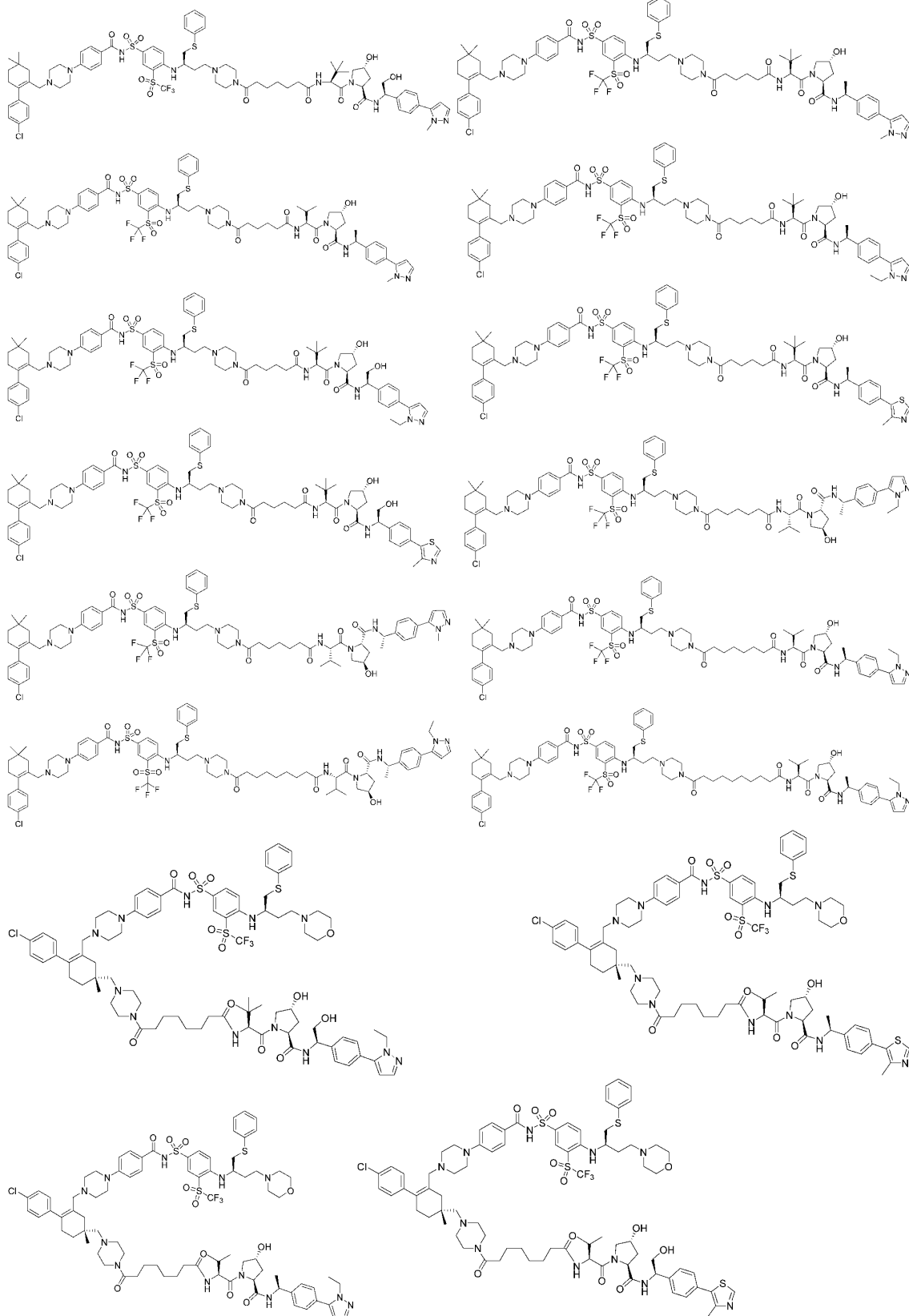
本公开的每个 R、X、L、R¹、R²、X¹、X²、X³、X⁴、X⁵、R^a 或 R^b 各自独立任选地被一个或多个取代基取代。

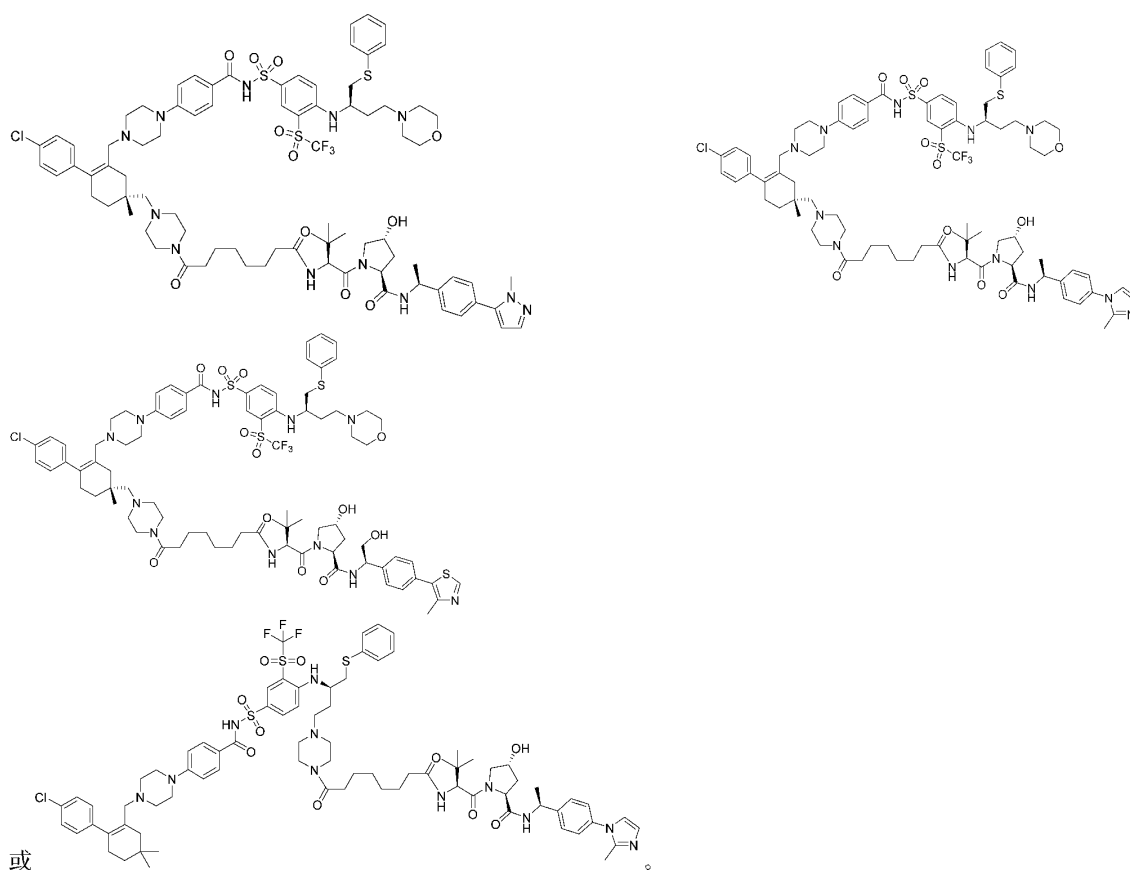
本公开涉及以下化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，











另一方面，本公开涉及一种药物组合物，所述药物组合物含有本公开所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中，本公开的药物组合物还包括药学上可接受的辅料。

另一方面，本公开涉及一种药物组合物，所述药物组合物含有本公开所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，本公开的药物组合物还包括药学上可接受的辅料。

另一方面，本公开涉及本公开所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐、或其药物组合物在制备预防或者治疗通过降解与靶向配体(例如与 BCL-XL 相关的小分子结构部分)结合的靶蛋白而治疗的病症的药物中的用途。

另一方面，本公开涉及本公开所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐、或其药物组合物在制备预防或者治疗通过体内与小脑蛋白质结合而治疗的病症的药物中的用途。

另一方面，本公开涉及本公开所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐、或其药物组合物在制备预防或者治疗通过与小脑蛋白质结合而治疗的病症的药物中的用途。

另一方面，本公开涉及本公开所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐、或其药物组合物在制备预防或者治疗与 BCL-XL 相关的疾病的药物中的用途。

本公开涉及治疗或预防哺乳动物中通过降解与靶向配体结合的靶蛋白而治疗的病症的方法，包括对需要该治疗的哺乳动物，优选人类，给予治疗有效量的本公开所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐、或其药物组合物。

本公开涉及治疗或预防通过与小脑蛋白质结合而治疗的病症的方法，包括对需要该治疗的哺乳动物，优选人类，给予治疗有效量的本公开所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐、或其药物组合物。

本公开涉及治疗或预防通过体内与小脑蛋白质结合而治疗的病症的方法，包括对需要该治疗的哺乳动物，优选人类，给予治疗有效量的本公开所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐、或其药物组合物。

另一方面，本公开涉及治疗哺乳动物中与 BCL-XL 相关的疾病的方法，包括对需要该治疗的哺乳动物，优选人类，给予治疗有效量的本公开所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐、或其药物组合物。

另一方面，本公开涉及用于预防或者治疗通过降解与靶向配体结合的靶蛋白而治疗的病症的本公开所

述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐、或其药物组合物。

另一方面，本公开涉及用于预防或者治疗通过与小脑蛋白质结合而治疗的病症的本公开所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐、或其药物组合物。

另一方面，本公开涉及用于预防或者治疗通过体内与小脑蛋白质结合而治疗的病症的本公开所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐、或其药物组合物。

另一方面，本公开涉及用于预防或者治疗与 BCL-XL 相关的疾病的本公开所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐、或其药物组合物。

另一方面，本公开涉及本公开所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐、或其药物组合物在预防或者治疗通过降解与靶向配体结合的靶蛋白而治疗的病症中的用途。

另一方面，本公开涉及本公开所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐、或其药物组合物在预防或者治疗通过与小脑蛋白质结合而治疗的病症中的用途。

另一方面，本公开涉及本公开所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐、或其药物组合物在预防或者治疗通过体内与小脑蛋白质结合而治疗的病症中的用途。

另一方面，本公开涉及本公开所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐、或其药物组合物在预防或者治疗与 BCL-XL 相关的疾病中的用途。

在一些具体实施方案中，所述与 BCL-XL 相关的疾病选自通过降解和/或抑制与 BCL-XL 靶蛋白配体结合的蛋白而治疗的病症；在一些具体实施方案中，所述与 BCL-XL 相关的疾病选自通过与小脑蛋白结合而治疗的病症；在一些具体实施方案中，所述与 BCL-XL 相关的疾病选自通过在体内与小脑蛋白结合而治疗的病症；在一些实施方案中，所述疾病或病症选自肿瘤或癌症。

在一些具体实施方案中，所述通过在体内与小脑蛋白质结合而治疗的病症选自与 BCL-XL 相关的疾病。在一些具体实施方案中，所述与 BCL-XL 相关的疾病选自肿瘤或癌症。

在一些实施方案中，本公开包含所述定义的变量及其实施方案，以及它们的任意组合。

技术效果

本公开化合物针对 RS4;11 细胞及 MOLT-4 细胞具有增殖抑制作用；可以降解 MOLT-4 细胞中 BCL-XL 蛋白；具有良好的 BCL-XL 蛋白降解动力学性质；体外（如人、大鼠或小鼠肝微粒体）代谢稳定；具有较低的血小板（如犬血小板）毒性；以及具有良好的体内药效（例如具有良好的肿瘤抑制效果）和体内（如小鼠、大鼠或犬等）药代动力学性质。并且，本公开化合物在体内具有有效的抑制肿瘤生长作用。另外，本公开化合物具有较低的血小板毒性，能够提供作为药物使用的良好的安全性。

定义

除非另有说明，本公开中所用的下列术语具有下列含义。一个特定的术语在没有特别定义的情况下不应该被认为是不确定的或不清楚的，而应该按照本领域普通的含义去理解。当本文中出現商品名时，意在指代其对应的商品或其活性成分。

除非另有规定， $\left[\text{---} \right]$ 用于表示 $\left[\text{---} \right]$ 内的基团任意位点的氢原子可被“—”连接的基团取代，例如被 L 连接取代。

术语“被取代”是指特定原子上的任意一个或多个氢原子被取代基取代，只要特定原子的价态是正常的并且取代后的化合物是稳定的。当取代基为氧代（即=O）时，意味着两个氢原子被取代，氧代不会发生在芳香基上。

术语“任选”或“任选地”是指随后描述的事件或情况可以发生或不发生，该描述包括发生所述事件或情况和不发生所述事件或情况。例如，乙基“任选”被卤素取代，指乙基可以是未被取代的（CH₂CH₃）、单取代的（如 CH₂CH₂F）、多取代的（如 CHFCH₂F、CH₂CHF₂ 等）或完全被取代的（CF₂CF₃）。本领域技术人员可理解，对于包含一个或多个取代基的任何基团，不会引入任何在空间上不可能存在和/或不能合成的取代或取代模式。

本文所述的“取代基”包括本文上下文中所提及的所有取代基，包括但不限于下文提及的术语“烷基”、“烷氧基”、“杂烷基”、“烯基”、“炔基”、“环烯基”、“环烷基”、“杂环烷基”、“杂环烯基”、“杂环基”、“杂芳基”等，及相应的非限制性或示例性基团，其中所述“取代基”的一些非限制性实例包括氘、-OH、-SH、卤素、-NH₂、硝基、亚硝基、-CN、叠氮基团、亚砷基团、砷基团、磺酰胺基团、羧基、羧醛基团、亚胺基团、烷基、卤代-烷基、环烷基、卤代-环烷基、烯基、卤代-烯基、环烯基、卤代-环烯基、炔基、卤代-炔基、环炔基、卤代-环炔基、杂烷基、卤代-杂烷基、烷氧基、烷硫基、芳基、芳基氧基、芳基硫基、芳烷基、芳基烷氧基、芳基烷硫基、杂芳基、杂芳基氧基、杂芳基硫基、杂芳烷基、杂芳基烷氧基、杂芳基烷硫基、杂环基、杂环基氧基、杂环基硫基、杂环基烷基、杂环基烷氧基、杂环基烷硫基、酰基、酰氧基、氨基甲酸酯基团、酰胺基团、脲基、环氧基团和酯基团等，所述基团任选地被一个或多个选自以下的取代

基取代：氧代、羟基、氨基、硝基、卤素、氰基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷氧基、烷基氨基、二烷基氨基、卤代烷基氨基、卤代二烷基氨基、羧基、-C(O)O-烷基、-OC(O)-烷基、-C(O)NH₂、-C(O)NH-烷基、-C(O)N(烷基)₂、-NHC(O)-烷基、-C(O)-烷基、-S(O)-烷基、-S(O)₂-烷基、-S(O)₂NH₂、-S(O)₂NH-烷基、-S(O)₂N(烷基)₂、环烷基、环烷基烷基、环烷基氧基、杂环基、杂环基烷基、杂环基氧基、杂环烷基、杂环烷基烷基、杂环烷基氧基、杂芳基、杂芳基烷基、杂芳基氧基、芳基、芳基烷基或芳基氧基。

本文中的 C_{m-n}，是该部分具有给定范围中的整数个碳原子。例如“C₁₋₆”是指该基团可具有 1 个碳原子、2 个碳原子、3 个碳原子、4 个碳原子、5 个碳原子或 6 个碳原子。例如 C₁₋₃ 是指该基团可具有 1 个碳原子、2 个碳原子、3 个碳原子。

在本文的部分实施方案中，所述取代基选自氟、氟、羟基、巯基、卤素、氨基、硝基、亚硝基、氰基、叠氮基团、亚砷基团、砷基团、磺酰胺基团、羧基、醛基、亚胺基团、C₁₋₁₂ 烷基、卤代-C₁₋₁₂ 烷基、3-12 元环烷基、卤代-3-12 元环烷基、C₂₋₁₂ 烯基、卤代-C₂₋₁₂ 烯基、3-12 元环烯基、卤代-3-12 元环烯基、C₂₋₁₂ 炔基、卤代-C₂₋₁₂ 炔基、8-12 元环炔基、卤代-8-12 元环炔基、C₁₋₁₂ 杂烷基、卤代-C₁₋₁₂ 杂烷基、C₁₋₁₂ 烷氧基、C₁₋₁₂ 烷硫基、6-10 元芳基、6-10 元芳基氧基、6-10 元芳基硫基、6-10 元芳基 C₁₋₁₂ 亚烷基、6-10 元芳基 C₁₋₁₂ 烷氧基、6-10 元芳基 C₁₋₁₂ 烷硫基、5-10 元杂芳基、5-10 元杂芳基氧基、5-10 元杂芳基硫基、5-10 元杂芳基亚烷基、5-10 元杂芳基烷氧基、5-10 元杂芳基烷硫基、3-12 元杂环基、3-12 元杂环基氧基、3-12 元杂环基硫基、3-12 元杂环基 C₁₋₁₂ 亚烷基、3-12 元杂环基 C₁₋₁₂ 烷氧基、3-12 元杂环基 C₁₋₁₂ 烷硫基、C₁₋₁₂ 酰基、C₁₋₁₂ 酰氧基、氨基甲酸酯基团、C₁₋₁₂ 酰胺基、脲基、环氧基团、C₂₋₁₂ 酯基团和氧代，所述取代基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代：氧代、羟基、氨基、硝基、卤素、氰基、C₁₋₁₂ 烷基、C₂₋₁₂ 烯基、C₂₋₁₂ 炔基、C₁₋₁₂ 烷氧基、卤代 C₁₋₁₂ 烷氧基、C₁₋₁₂ 烷基氨基、二 C₁₋₁₂ 烷基氨基、卤代 C₁₋₁₂ 烷基氨基、卤代二 C₁₋₁₂ 烷基氨基、羧基、-C(O)O-C₁₋₁₂ 烷基、-OC(O)-C₁₋₁₂ 烷基、-C(O)NH₂、-C(O)NH-C₁₋₁₂ 烷基、-C(O)N(C₁₋₁₂ 烷基)₂、-NHC(O)-C₁₋₁₂ 烷基、-C(O)-C₁₋₁₂ 烷基、-S(O)-C₁₋₁₂ 烷基、-S(O)₂-C₁₋₁₂ 烷基、-S(O)₂NH₂、-S(O)₂NH-C₁₋₁₂ 烷基、-S(O)₂N(C₁₋₁₂ 烷基)₂、3-12 元环烷基、3-12 元环烷基 C₁₋₁₂ 亚烷基、3-12 元环烷基氧基、3-12 元杂环基、3-12 元杂环基 C₁₋₁₂ 亚烷基、3-12 元杂环基氧基、3-12 元杂环基 C₁₋₁₂ 亚烷基、3-12 元杂环基氧基、5-10 元杂芳基、5-10 元杂芳基 C₁₋₁₂ 亚烷基、5-10 元杂芳基氧基、6-10 元芳基、6-10 元芳基 C₁₋₁₂ 亚烷基或 6-10 元芳基氧基。

本文中的“一个或多个”指一个至十个以内的整数。例如“一个或多个”指一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个或十个；或者，“一个或多个”指一个、两个、三个、四个、五个或六个；或者，“一个或多个”指一个、两个或三个。

在一些实施方案中，所述“一个或多个”选自一个、两个、三个、四个、五个或六个或以上。在一些实施方案中，所述“一个或多个”选自一个、两个、三个、四个、五个或六个。在一些实施方案中，所述“一个或多个”选自一个、两个、或三个。在一些实施方案中，所述“一个或多个”选自一个、或两个。

当任何变量（例如 R）在化合物的组成或结构中出现一次以上时，其在每一种情况下的定义都是独立的。例如，如果一个基团含 2 个 R，则每个 R 都有独立的选项。

当一个键交叉连接到一个环（包括单环、并环或螺环）的两个原子时，这种键可以与环（包括单环、并环或螺环）上的任意原子相键合。

术语“卤”或“卤素”是指氟、氯、溴和碘。

术语“羟基”指-OH 基团。

术语“氨基”指-NH₂ 基团。

术语“氰基”指-CN 基团。

术语“巯基”指-SH 基团。

术语“硝基”指-NO₂ 基团。

术语“杂原子”包括除碳或氢外的任何元素的原子。优选的杂原子是硼、氮、氧、硫、硅和磷。在一个实施方案中，杂原子选自 N、O 和 S，其中氮原子任选地被季铵化，氮、硫和磷杂原子可任选被氧化（即 NO、S(O)_p、P(O)_p，p 是 1 或 2）。

术语“烷基”是指通式为 C_nH_{2n+1} 的烃基。该烷基可以是直链或支链的。例如，术语“C₁₋₆ 烷基”指含有 1 至 6 个碳原子的烷基（例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、1-甲基丁基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、新戊基、己基、2-甲基戊基等）。类似地，烷氧基、烷基氨基、二烷基氨基、烷基磺酰基和烷硫基的烷基部分（即烷基）具有所述相同定义。又例如，术语“C₁₋₃ 烷基”指含有 1 至 3 个碳原子的烷基（例如甲基、乙基、丙基和异丙基）。

术语“烷氧基”指-O-烷基。

术语“杂烷基”指含有杂原子的烷基结构。除非另有指示，该杂烷基通常为含有 1 至 3 个独立地选自硫、氧和/或氮的杂原子（优选 1 或 2 个杂原子）的烷基。通常，在存在超过一个杂原子的情况下，所述杂原子彼此不相邻。示例性杂烷基包括烷氧基、烷氧基烷基、烷基氨基、烷基氨基烷基、二烷基氨基、二烷

基氨基烷基等。

术语“烯基”是指由碳原子和氢原子组成的直链或支链的具有至少一个双键的不饱和脂肪族烃基。烯基的非限制性实例包括但不限于乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、1-丁烯基、异丁烯基、1,3-丁二烯基等。

术语“炔基”是指由碳原子和氢原子组成的直链或支链的具有至少一个三键的不饱和脂肪族烃基。炔基的非限制性实例包括但不限于乙炔基 ($-\text{C}\equiv\text{CH}$)、1-丙炔基 ($-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$)、2-丙炔基 ($-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{CH}$)、1,3-丁二炔基 ($-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}\equiv\text{CH}$) 等。

术语“环烯基”是指不完全饱和的并且可以以单环、双环桥环或螺环存在的非芳族碳环。除非另有指示，该碳环通常为 4 至 20 元环、4 至 15 元环、4 至 10 元环或 4 至 8 元环。环烯基的非限制性实例包括但不限于环戊烯基、环戊二烯基、环己烯基、环己二烯基、环庚烯基、环庚二烯基等。

术语“环烷基”指完全饱和的并且可以以单环、桥环或螺环存在的碳环。除非另有指示，该碳环通常为 3 至 20 元环、3 至 15 元环、3 至 12 元环或 3 至 10 元环（例如 5 至 8 元环）。环烷基非限制性实例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、降冰片基（双环[2.2.1]庚基）、双环[2.2.2]辛基、金刚烷基等。

术语“杂环烷基”是指完全饱和的并且可以以单环、桥环或螺环存在的环状基团。除非另有指示，该杂环通常为含有 1 至 3 个独立地选自硼、氮、氧、硫、硅和/或磷（优选硫、氧和/或氮）的杂原子（优选 1 或 2 个杂原子）的 3 至 20 元环、3 至 15 元环、3 至 10 元环、3 至 7 元环、3 至 6 元环或 3 至 5 元环，其中氮原子任选地被季铵化，氮、硫和磷杂原子可任选被氧化（即 NO 、 $\text{S}(\text{O})_p$ 、 $\text{P}(\text{O})_p$ ， p 是 1 或 2）。3 元杂环烷基的实例包括但不限于环氧乙烷基、环硫乙烷基、环氮乙烷基，4 元杂环烷基的非限制性实例包括但不限于吡啶烷基、噁丁环基、噻丁环基，5 元杂环烷基的实例包括但不限于四氢呋喃基、四氢噻吩基、吡咯烷基、异噻唑烷基、噁唑烷基、异噻唑烷基、噻唑烷基、咪唑烷基、四氢吡唑基，6 元杂环烷基的实例包括但不限于哌啶基、四氢吡喃基、四氢噻喃基、吗啉基、哌嗪基、1,4-噻唑烷基、1,4-二氧六环基、硫代吗啉基、1,3-二噻烷基、1,4-二噻烷基，7 元杂环烷基的实例包括但不限于氮杂环庚烷基、氧杂环庚烷基、硫杂环庚烷基。优选为具有 5 或 6 个环原子的单环杂环烷基。

术语“杂环烯基”包括其中至多 3 个碳原子、在一个实施方案中至多 2 个碳原子、在另一个实施方案中 1 个碳原子各自独立地被硼、氮、氧、硫、硅或磷（优选 O、S 或 N）代替的环烯基，条件是保留至少一个环烯基碳-碳双键，其中氮原子任选地被季铵化，氮、硫和磷杂原子可任选被氧化（即 NO 、 $\text{S}(\text{O})_p$ 、 $\text{P}(\text{O})_p$ ， p 是 1 或 2）。可以以单环、桥环或螺环存在的环状基团，可以是 3 至 20 元环、3 至 15 元环、3 至 12 元环或 3 至 10 元环（例如 5 至 8 元环）。杂环烯基的实例包括但不限于二氢吡咯基、四氢吡啶基、四氢氮杂卓基或氮杂螺环辛烯。

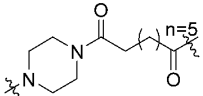
除非另有指示，该碳环通常为 4 至 20 元环、4 至 15 元环、4 至 12 元环或 4 至 8 元环（或 5 至 6 元环）。环烯基的非限制性实例包括但不限于环戊烯基、环戊二烯基、环己烯基、环己二烯基、环庚烯基、环庚二烯基等。

术语“杂环基”是指完全饱和的或部分不饱和的（但不是完全不饱和的杂芳族）并且可以以单环、桥环或螺环存在的非芳族环。除非另有指示，该杂环通常为含有 1 至 3 个独立地选自硼、氮、氧、硫、硅和/或磷（优选硫、氧和/或氮）的杂原子（优选 1 或 2 个杂原子）的 3 至 20 元环、3 至 15 元环、3 至 10 元环或 3 至 7 元环（或 5 至 6 元环），其中氮原子任选地被季铵化，氮、硫和磷杂原子可任选被氧化（即 NO 、 $\text{S}(\text{O})_p$ 、 $\text{P}(\text{O})_p$ ， p 是 1 或 2）。杂环基的非限制性实例包括但不限于环氧乙烷基、四氢呋喃基、二氢呋喃基、吡咯烷基、N-甲基吡咯烷基、二氢吡咯基、哌啶基、哌嗪基、吡唑烷基、4H-吡喃基、吗啉基、硫代吗啉基、四氢噻吩基等。

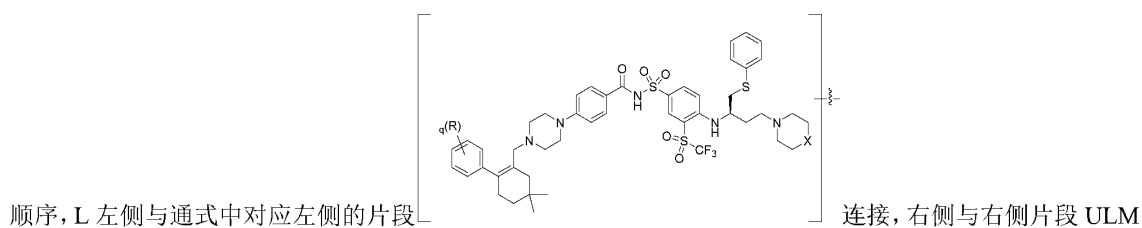
术语“芳基”是指具有共轭的 π 电子体系的全碳单环或稠合多环的芳香环基团。例如，芳基可以具有 6-20 个碳原子，6-14 个碳原子或 6-12 个碳原子（6-10 个碳原子，或 6 个碳原子，即苯基）。芳基的非限制性实例包括但不限于苯基、萘基、和蒽基等。

术语“杂芳基”是指单环或稠合多环体系，其中含有至少一个选自 N、O、S 的环原子，其余环原子为 C，并且具有至少一个芳香环。优选的杂芳基具有单个 4 至 8 元环，尤其是 5 至 8 元环（或 5 至 6 元环），或包含 6 至 20 个、6 至 15 个或 6 至 14 个，尤其是 6 至 10 个环原子的多个稠合环。杂芳基的非限制性实例包括但不限于吡咯基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、噁唑基、吡唑基、吡啶基、噻啶基、吡嗪基、喹啉基、异喹啉基、四唑基、三唑基、三嗪基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、吲哚基、异吲哚基等。

本公开中的基团或结构片段如-L-及其具体选项，任选地可以采用从左至右的阅读顺序，对应的分别与

通式中该基团或者片段左侧基团及右侧基团连接，例如当 L 选自 ，按照从左至右的阅读

17

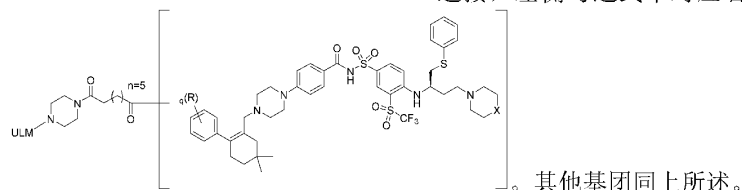
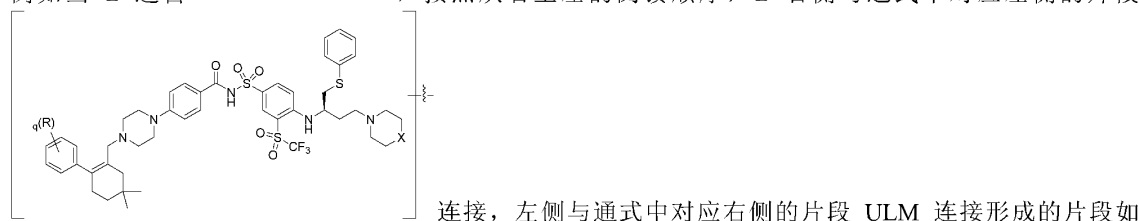


连接, 形成

; 任选地, 本公开中的基团或结构片段如-L-及其具体选项, 可以采用从右至左的阅读顺序, 对应的分别与通式中该基团或者片段左侧基团及右侧基团连接,

例如当 L 选自

, 按照从右至左的阅读顺序, L 右侧与通式中对应左侧的片段



术语“治疗”意为将本公开所述化合物或制剂进行给药以改善或消除疾病或与所述疾病相关的一个或多个症状, 且包括:

- (i) 抑制疾病或疾病状态, 即遏制其发展;
- (ii) 缓解疾病或疾病状态, 即使该疾病或疾病状态消退。

术语“预防”意为将本公开所述化合物或制剂进行给药以预防疾病或与所述疾病相关的一个或多个症状, 包括: 预防疾病或疾病状态在哺乳动物中出现, 特别是当这类哺乳动物易患有该疾病状态, 但尚未被诊断为已患有该疾病状态时。

术语“治疗有效量”意指(i) 治疗或预防特定疾病、病况或障碍, (ii) 减轻、改善或消除特定疾病、病况或障碍的一种或多种症状, 或(iii) 预防或延迟本文中所述的特定疾病、病况或障碍的一种或多种症状发作的本公开化合物的用量。构成“治疗有效量”的本公开化合物的量取决于该化合物、疾病状态及其严重性、给药方式以及待被治疗的哺乳动物的年龄而改变, 但可例行性地由本领域技术人员根据其自身的知识及本公开内容而确定。

术语“药学上可接受的”, 是针对那些化合物、材料、组合物和/或剂型而言, 它们在可靠的医学判断的范围之内, 适用于与人类和动物的组织接触使用, 而没有过多的毒性、刺激性、过敏性反应或其它问题或并发症, 与合理的利益/风险比相称。

作为药学上可接受的盐, 例如, 可以提及金属盐、铵盐、与有机碱形成的盐、与无机酸形成的盐、与有机酸形成的盐、与碱性或者酸性氨基酸形成的盐等。

术语“药物组合物”是指一种或多种本公开的化合物或其盐与药学上可接受的辅料组成的混合物。药物组合物的目的是有利于对有机体给予本公开的化合物。

术语“药学上可接受的辅料”是指对有机体无明显刺激作用, 而且不会损害该活性化合物的生物活性及性能的那些辅料。合适的辅料是本领域技术人员熟知的, 例如碳水化合物、蜡、水溶性和/或水可膨胀的聚合物、亲水性或疏水性材料、明胶、油、溶剂、水等。

词语“包括 (comprise)”或“包含 (comprise)”及其英文变体例如 comprises 或 comprising 应理解为开

放的、非排他性的意义，即“包括但不限于”。

本公开的化合物和中间体还可以以不同的互变异构体形式存在，并且所有这样的形式包含于本公开的范围。术语“互变异构体”或“互变异构体形式”是指可由低能垒互变的不同能量的结构异构体。例如，质子互变异构体（也称为质子转移互变异构体）包括经由质子迁移的互变，如酮-烯醇及亚胺-烯胺异构化。质子互变异构体的具体实例是咪唑部分，其中质子可在两个环氮间迁移。价互变异构体包括通过一些成键电子的重组的互变。

本公开还包括与本文中记载的那些相同的，但一个或多个原子被原子量或质量数不同于自然中通常发现的原子量或质量数的原子置换的同位素标记的本公开化合物。可结合到本公开化合物的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟、碘和氯的同位素，诸如分别为 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{15}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{123}I 、 ^{125}I 和 ^{36}Cl 等。例如，应当理解，本公开式I化合物中的一个或多个氢原子被替换为氘原子的化合物，仍在本公开式I化合物的范围内。

某些同位素标记的本公开化合物（例如用 ^3H 及 ^{14}C 标记的那些）可用于化合物和/或底物组织分布分析中。氘化（即 ^3H ）和碳-14（即 ^{14}C ）同位素对于由于它们易于制备和可检测性是尤其优选的。正电子发射同位素，诸如 ^{15}O 、 ^{13}N 、 ^{11}C 和 ^{18}F 可用于正电子发射断层扫描(PET)研究以测定底物占有率。通常可以通过与公开于下文的方案和/或实施例中的那些类似的下列程序，通过同位素标记试剂取代未经同位素标记的试剂来制备同位素标记的本公开化合物。

此外，用较重同位素（诸如氘（即 ^2H ））取代可以提供某些由更高的代谢稳定性产生的治疗优点（例如增加的体内半衰期或降低的剂量需求），并且因此在某些情形下可能是优选的，其中氘取代可以是部分或完全的，部分氘取代是指至少一个氢被至少一个氘取代。

本公开化合物可以是不对称的，例如，具有一个或多个立体异构体。除非另有说明，所有立体异构体都包括，如对映异构体和非对映异构体。本公开的含有不对称碳原子的化合物可以以光学活性纯的形式或外消旋形式被分离出来。光学活性纯的形式可以从外消旋混合物拆分，或通过使用手性原料或手性试剂合成。

本公开的药物组合物可通过将本公开的化合物与适宜的药学上可接受的辅料组合而制备。

本公开的药物组合物可以采用本领域众所周知的方法制造，如常规的混合法、溶解法、制粒法、制糖衣药丸法、磨细法、乳化法、冷冻干燥法等。

本文所述的式I化合物的所有施用方法中，每天给药的剂量为0.001到2000mg/kg体重，以单独或分开剂量的形式。

为了描述和公开的目的，以引用的方式将所有的专利、专利申请和其它已确定的出版物在此明确地并入本文。在本中对这些出版物的任何引用并不构成关于该出版物成为本领域的公知常识的一部分的认可。

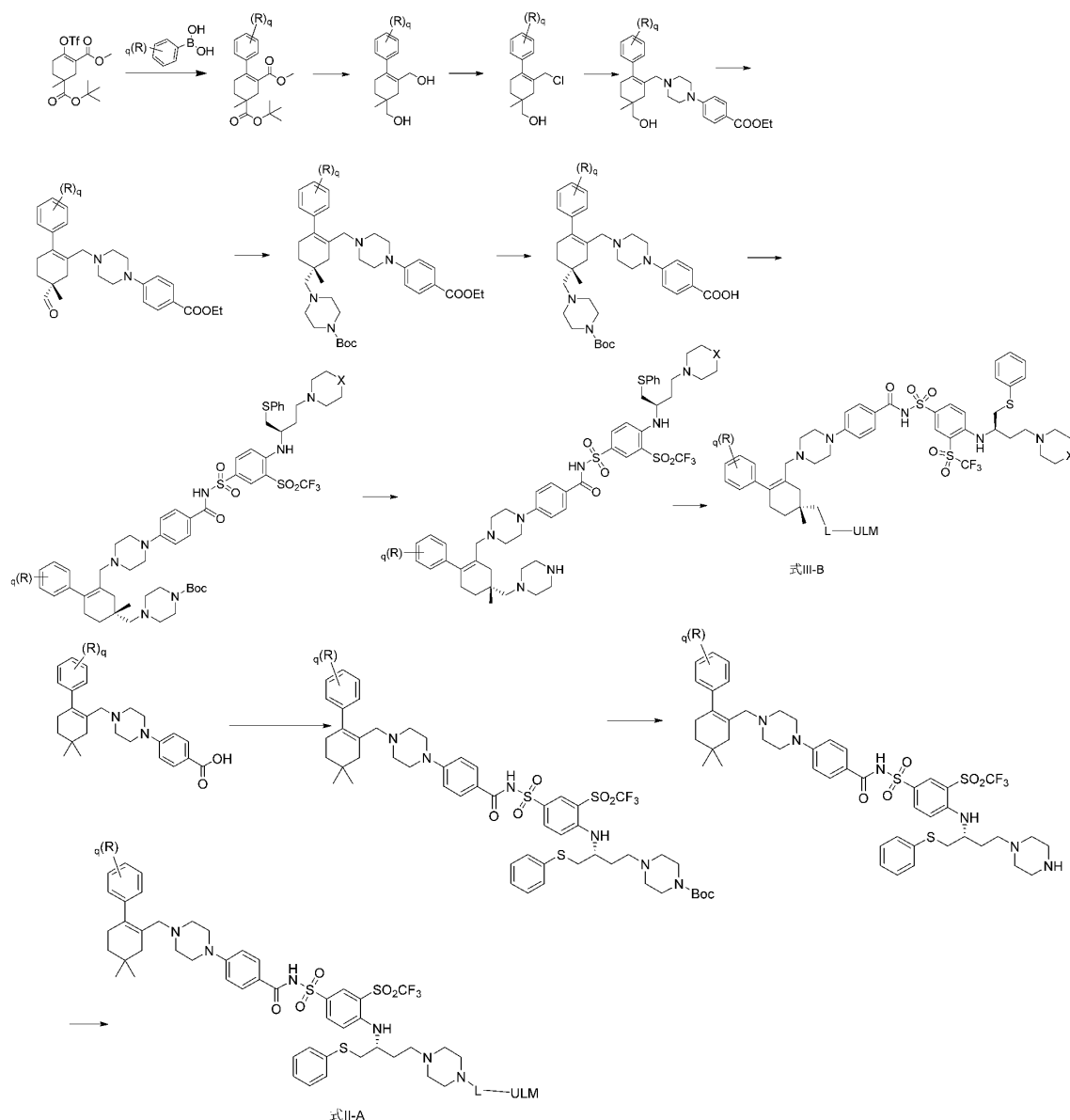
本公开的化合物可以通过本领域技术人员所熟知的多种合成方法来制备，包括下面列举的具体实施方式、其与其他化学合成方法的结合所形成的实施方式以及本领域技术人员所熟知的等同替换方式，优选的实施方式包括但不限于本公开的实施例。

本公开具体实施方式的化学反应是在合适的溶剂中完成的，所述的溶剂须适合于本公开的化学变化及其所需的试剂和物料。为了获得本公开的化合物，有时需要本领域技术人员在已有实施方式的基础上对合成步骤或者反应流程进行修改或选择。

本领域合成路线规划中的一个重要考量因素是为反应性官能团（如本公开中的氨基）选择合适的保护基，例如，可参考 Greene's Protective Groups in Organic Synthesis (4th Ed). Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons, Inc.

本公开化合物或其药学上可接受的盐可以采用以下制备路线制备得到：

19



其中 R、q、L、ULM 或 X 的定义如本公开所述。

本公开采用下述缩略词：

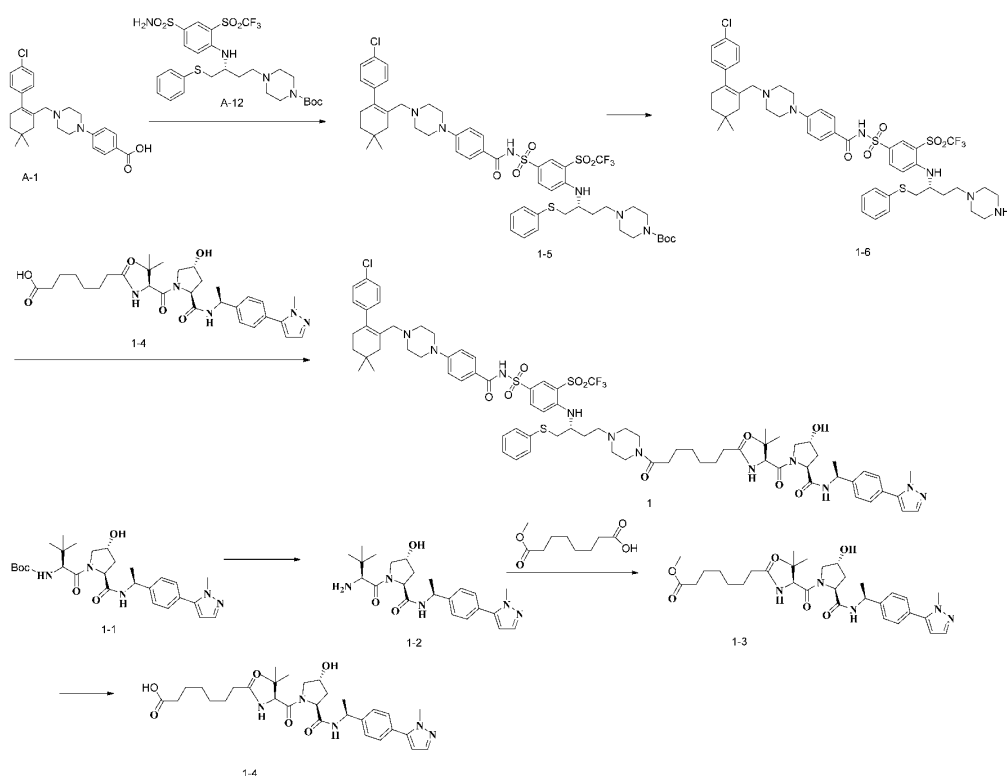
HATU 代表 2-(7-氮杂苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脒六氟磷酸酯；DCM 代表二氯甲烷；MeOH 代表甲醇；DIPEA 代表 N-乙基二异丙胺；Pd(dppf)Cl₂ 代表(1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁)二氯化钯；PE 代表石油醚；EA 代表乙酸乙酯；Tf₂O 代表三氟甲磺酐；Pd(PPh₃)₄ 代表四(三苯基膦)钯；LAH 代表氢化铝锂；NaOH 代表氢氧化钠；DMSO 代表二甲基亚砜；DMAP 代表 4-二甲氨基吡啶；EDCI 代表碳二亚胺盐酸盐；Boc 代表叔丁氧羰基；Et 代表乙基。

为清楚起见，进一步用实施例来阐述本发明，但是实施例并非限制本公开的范围。本公开所使用的所有试剂是市售的，无需进一步纯化即可使用。

具体实施方式

下面的具体实施例的目的是使本领域的技术人员能更清楚地理解和实施本公开。它们不应该被认为是对本公开范围的限制，而只是本公开的示例性说明和典型代表。

实施例 1：化合物 1 的制备



中间体 1-2 的制备

取中间体 1-1 (400 mg) 溶于二氯甲烷中, 分两批加入三氟乙酸 (1088 μL , 15.2 mmol), 室温反应过夜。TLC 监控反应完毕, 45°C 浓缩得粗品中间体 1-2, 不经纯化, 直接投下一步。

LCMS (ESI) m/z : 428.3 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

中间体 1-3 的制备

将中间体 1-2 (100 mg) 溶于二氯甲烷中, 加入辛酸单甲酯 (53 mg), 加入三乙胺 (142 mg) 和 HATU (133 mg), 室温反应 3 h。TLC 监控反应完毕, 反应液直接采用硅胶柱层析 (DCM: MeOH) 纯化, 分离得 105 mg 中间体 1-3。

LCMS (ESI) m/z : 598.3 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

中间体 1-4 的制备

将中间体 1-3 (0.43 g) 溶于甲醇中, 加入氢氧化锂水溶液 (2N, 2.16 mL), 室温搅拌过夜。反应液用 3N 盐酸调节 pH 至 5-6, 加入 DCM 萃取, 分液, 干燥浓缩得 0.27g 中间体 1-4。

LCMS (ESI) m/z : 584.3 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

中间体 1-5 的制备

取中间体 A-12 (0.25 g) 和 A-1 (0.21 g) 加入 3 mL DCM 溶解, 加入 EDCI-HCl (0.092 g) 和 DMAP (0.059 g) 和三乙胺 (199 μL) 室温搅拌过夜。反应液用 DCM-甲醇混合液稀释, 加入 10% 醋酸调节 pH 至 5-6, 萃取分液, 有机相用饱和碳酸氢钠洗至 pH 7-8, 分液, 干燥浓缩, 经过柱层析纯化 (DCM: MeOH) 得 0.25 g 中间体 1-5。

LCMS (ESI) m/z : 1073.4 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

中间体 1-6 的制备

取中间体 1-5 (48 mg) 溶于二氯甲烷中, 分两批加入三氟乙酸 (135 μL), 室温反应过夜。TLC 监控反应完毕, 45°C 浓缩得粗品中间体 1-6, 不经纯化, 直接投下一步。

LCMS (ESI) m/z : 487.7 $[\text{M} + 2\text{H}]^{2+}$ 。

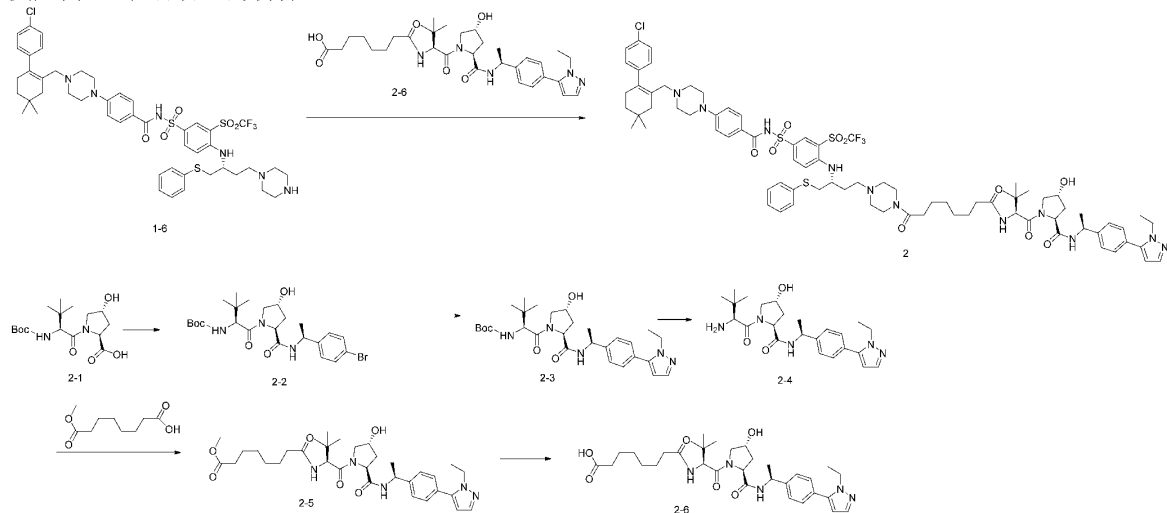
化合物 1 的制备

将中间体 1-6 (91 mg) 溶于二氯甲烷中, 加入中间体 1-4 (65 mg), 加入三乙胺 (130 μL), 加入 HATU (53 mg), 室温反应 1.5 h。加入 DCM 稀释, 加入饱和氯化铵萃取分液, 有机相经水洗, 分液, 水相用 DCM 反萃, 合并有机相, 用饱和氯化钠洗涤, 分液, 有机相用无水硫酸钠干燥, 抽滤, 浓缩, 粗品经过液相制备得 71 mg 化合物 1。

LCMS (ESI) m/z : 770.5 $[\text{M} + 2\text{H}]^{2+}$ 。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.34 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.09 (dd, $J = 9.2, 1.7$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.50 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.39 (dt, $J = 11.5, 7.7$ Hz, 8H), 7.31 – 7.27 (m, 4H), 7.07 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 6.76 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 6.61 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 6.44 (t, $J = 11.9$ Hz, 1H), 6.27 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 5.09 (dt, $J = 14.2, 7.0$ Hz, 2H), 4.72 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.61 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 4.51 (s, 1H), 4.11 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.67 (s, 1H), 3.60 (dd, $J = 11.2, 3.1$ Hz, 1H), 3.45 (s, 2H), 3.34 (s, 4H), 3.10 (dd, $J = 13.8, 4.9$ Hz, 1H), 3.06 – 2.96 (m, 3H), 2.62 (d, $J = 13.9$ Hz, 2H), 2.55 (s, 4H), 2.43 (ddd, $J = 24.1, 12.8, 5.5$ Hz, 6H), 2.32 – 2.15 (m, 8H), 2.01 (d, $J = 9.3$ Hz, 2H), 1.71 (dd, $J = 23.3, 17.4$ Hz, 1H), 1.46 (t, $J = 7.0$ Hz, 6H), 1.38 – 1.23 (m, 6H), 1.04 (s, 10H), 0.97 (s, 6H).

实施例 2：化合物 2 的制备



中间体 2-2 的制备

将中间体 2-1 (5.0 g) 和 (S)-(-)-1-(4-溴苯)乙胺 (3.5 g) 溶于二氯甲烷中, 加入 HATU (8.3 g) 和 DIPEA (5.6 g), 室温反应过夜。加水萃取, 分液, 有机相用饱和氯化钠洗涤, 分液, 干燥浓缩。粗品经柱层析纯化 (DCM:MeOH) 得 7.5 g 中间体 2-2。

LCMS (ESI) m/z : 526.2 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

中间体 2-3 的制备

将中间体 2-2 (1.0 g) 和 1-乙基吡唑-5-硼酸频哪醇酯 (0.51 g) 溶于 20 mL 二氧六环和 10 mL 水中, 加入碳酸钾 (1.3 g) 和 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (0.14 g), 氮气置换后, 105°C 反应 5 h。冷却, 用硅藻土抽滤, 浓缩至干燥, 加水 and DCM 萃取, 分液, 有机相用饱和氯化钠洗涤, 分液, 干燥浓缩。粗品柱层析 (DCM:MeOH) 得 1.0 g 中间体 2-3。

LCMS (ESI) m/z : 542.3 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

中间体 2-4 的制备

取中间体 2-3 (890 mg) 溶于二氯甲烷中, 分两批加入三氟乙酸 (2448 μL), 室温反应过夜。TLC 监控反应完毕, 45°C 浓缩得粗品中间体 2-4, 不经纯化, 直接投下一步。

LCMS (ESI) m/z : 442.3 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

中间体 2-5 的制备

将中间体 2-4 (720 mg) 溶于二氯甲烷中, 加入辛酸单甲酯 (740 mg), 加入三乙胺 (2.0 mL) 和 HATU (930 mg), 室温反应过夜。TLC 监控反应完毕, 反应液加水 and 二氯甲烷萃取, 分液, 有机相用饱和氯化钠洗涤, 分液, 干燥浓缩, 粗品硅胶柱层析 (DCM: MeOH) 分离得 520 mg 中间体 2-5。

LCMS (ESI) m/z : 612.3 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

中间体 2-6 的制备

将中间体 2-5 (0.52 g) 溶于甲醇中, 加入氢氧化锂水溶液 (2N, 2.54 mL), 室温搅拌过夜。反应液用 3N 盐酸调节 pH 至 5-6, 加入 DCM 萃取, 分液, 干燥浓缩得 0.45 g 中间体 2-6。

LCMS (ESI) m/z : 598.3 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

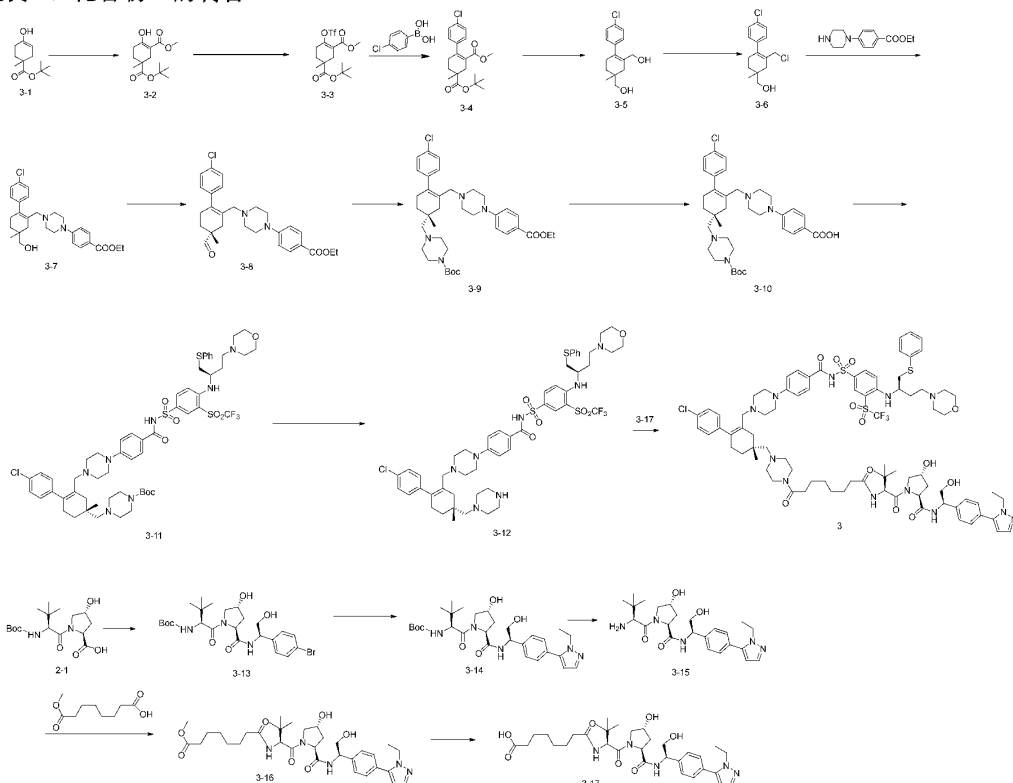
化合物 2 的制备

将中间体 1-6 (82 mg) 溶于二氯甲烷中, 加入中间体 2-6 (60 mg), 加入三乙胺 (117 μL), 加入 HATU (48 mg), 室温反应 1.5 h。加入 DCM 稀释, 加入饱和氯化铵萃取分液, 有机相经水洗, 分液, 水相用 DCM 反萃, 合并有机相, 用饱和氯化钠洗涤, 分液, 有机相用无水硫酸钠干燥, 抽滤, 浓缩, 粗品液相制备得 83 mg 化合物 2。

LCMS (ESI) m/z : 777.0 $[M + 2H]^{2+}$ 。

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.34 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.17 (s, 2H), 8.12 – 8.07 (m, 1H), 7.69 (t, $J = 9.1$ Hz, 2H), 7.54 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.37 (dt, $J = 12.9, 7.9$ Hz, 7H), 7.30 (t, $J = 8.0$ Hz, 4H), 7.07 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 6.76 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 6.61 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 6.48 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.24 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 5.09 (dd, $J = 14.2, 6.9$ Hz, 2H), 4.70 (dd, $J = 26.3, 18.2$ Hz, 2H), 4.62 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 4.51 (s, 1H), 4.14 (dt, $J = 20.7, 10.2$ Hz, 3H), 3.89 (s, 1H), 3.75 – 3.53 (m, 3H), 3.52 – 3.43 (m, 3H), 3.36 (s, 4H), 3.14 – 3.08 (m, 3H), 3.06 – 2.97 (m, 1H), 2.61 (s, 4H), 2.51 – 2.39 (m, 6H), 2.35 – 2.16 (m, 8H), 2.04 (s, 2H), 1.76 – 1.66 (m, 1H), 1.47 (t, $J = 6.5$ Hz, 5H), 1.40 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.28 (s, 6H), 1.04 (s, 9H), 0.98 (s, 6H)。

实施例 3：化合物 3 的制备



中间体 3-2 的制备

向反应瓶中加入 300 mL 二甲基四氢呋喃，氮气保护下 0℃ 搅拌，达温后加入 NaH (25.6 g)。将中间体 3-1 (20 g) 溶于 50 mL 二甲基四氢呋喃，缓慢滴加至上述混悬液。加入碳酸二甲酯 (25.6 g)，75℃ 回流反应 5 h，LC-MS 监测至反应完毕。反应液冷却至室温，缓慢加至 300 mL 冰水中淬灭。加毕后自然分层。有机层无水硫酸钠干燥，抽滤，滤液浓缩得 25 g 粗品。粗品柱层析 (PE:EA) 得 10 g 中间体 3-2。

中间体 3-3 的制备

将中间体 3-2 (9.0 g) 溶于 108 mL DCM 中，-78℃ 下搅拌。达温后加入 DIPEA (21.5 g)。将 Tf_2O (28.2 g) 缓慢滴加至反应液中，加毕后搅拌 30 min，移至室温反应过夜。冰浴下，加入 100 mL 饱和碳酸氢钠萃取，分液，有机层饱和氯化钠洗，分液，有机层干燥浓缩得 50 g 粗品，不经纯化直接投下一步。

中间体 3-4 的制备

将中间体 3-3 (2.6 g) 溶于 40 mL 甲苯-乙醇 (2:1) 混合溶剂中，加入对氯苯硼酸 (1.2 g)，再加入 $Pd(PPh_3)_4$ (0.15 g)，再加入碳酸钠水溶液 (2N, 6.45 mL)，氮气置换后 90℃ 反应 8 h。抽滤，滤饼 EA 洗涤，合并滤液，浓缩。加入 EA 与水萃取，分液，EA 层干燥浓缩。粗品柱层析得 1.2 g 中间体 3-4。

ESI-MS: $m/z = 365.1 [M + H]^+$ 。

中间体 3-5 的制备

将中间体 3-4 (6.5 g) 溶于 90 mL 无水四氢呋喃中，0℃ 下搅拌，分三批加入 LAH (1.7 g)，0℃ 下反应 3 h。加入 1.7 mL 水，搅拌，再加入 1.7 mL 浓度为 15% NaOH 水溶液，加入 5.1 mL 水，移至室温搅拌 0.5 h，加入无水硫酸钠搅拌 3 h，硅藻土抽滤，EA 洗涤瓶壁固体，合并滤液，无水硫酸钠干燥，浓缩得 4.5 g 粗品，加入 45 mL DCM:正己烷=1:9 混合液打浆，抽滤得 3.6 g 中间体 3-5。

ESI-MS: $m/z = 289.1 [M + Na]^+$ 。

中间体 3-6 的制备

将中间体 3-5 (1.0 g) 溶于 15 mL DCM 中, -30°C 下搅拌。NCS (0.55 g) 用 3 mL DCM 溶解后加入, 加入二甲硫醚 (300 μ L) -30°C 下反应 2h。反应结束后向其中加入 DCM 及水萃取, 分液, DCM 相干燥浓缩得 1.2g 粗品, 柱层析 (PE:EA) 得 0.56 g 中间体 3-6。

中间体 3-7 的制备

将中间体 3-6 (3.9 g) 溶于 78 mL 乙腈中, 依次加入 (4-哌嗪-1-基) 苯甲酸乙酯 (4.8 g) 和碳酸钾 (5.7 g), 室温反应过夜。反应完毕后加入乙酸乙酯和水萃取, 分液, 有机相饱和氯化钠洗, 分液, 有机相干燥浓缩得 7g 粗品, 加入 5 g 硅胶制砂, 柱层析 (PE:EA) 得 4.77 g 中间体 3-7。

ESI-MS: $m/z = 483.2 [M + H]^+$ 。

中间体 3-8 的制备

将草酰氯 (4.37 mL) 溶于二氯甲烷 (43.2 mL), 置换氮气, 降温至 -78°C。加入 DMSO (5.47 mL) 的二氯甲烷溶液。搅拌 15 分钟后, 加入中间体 3-7 (2.4 g) 的二氯甲烷溶液。搅拌 30 分钟后, 加入三乙胺 (21.4 mL), 10 分钟后移至室温搅拌。2.5 小时后, 加入饱和碳酸氢钠调节至 pH 为中性, 加入二氯甲烷萃取三次。将萃取得到的有机相浓缩柱层析 (PE/EA) 得到中间体 3-8 (200 mg)。

中间体 3-9 的制备

将中间体 3-8 (250 mg), 哌嗪-1-羧酸叔丁酯 (145.36 mg) 溶于无水二氯甲烷中 (10 mL), 加入三乙胺 (722.9 μ L), 置换氮气保护, 室温搅拌。半小时后, 加入三乙氧基硼氢化钠 (772 mg) 室温搅拌 16 小时。向体系中加入 50 mL 水淬灭。加入 50 mL 二氯甲烷萃取。将萃取得到的有机相浓缩柱层析 (PE/EA) 得到中间体 3-9 (200 mg)。

中间体 3-10 的制备

将中间体 3-9 (200 mg) 溶于甲醇/四氢呋喃/水=5/1/1 体系 (28 mL), 加入一水合氢氧化锂 (387 mg) 室温搅拌 16 小时。向体系中加入 1N 盐酸调节至 pH 为中性, 加水加乙酸乙酯萃取, 有机相干燥浓缩得到中间体 3-10 (192 mg)。

中间体 3-11 的制备

将中间体 3-10 (192 mg), (R)-4-((4-吗啉-1-(苯硫基)丁-2-基)氨基)-3-((三氟甲基)磺酰基)苯磺酰胺 (187 mg) 溶于二氯甲烷中 (4 mL), 加入 EDCI (148 mg), DMAP (94 mg), 室温下搅拌 16 小时。向体系中加入饱和碳酸氢钠溶液调节至 pH 为中性, 加入二氯甲烷萃取, 有机相浓缩柱层析 (DCM/MeOH) 得到中间体 3-11 (332 mg)。

中间体 3-12 的制备

将中间体 3-11 (332 mg) 溶于二氯甲烷 (3 mL), 加入盐酸的二氧六环溶液 (0.287 mL), 室温搅拌 1 小时。将体系直接浓缩得到产物粗品中间体 3-12 (300 mg)。

中间体 3-13 的制备

将中间体 2-1 (3.0 g) 和 (R)-2-氨基-2-(4-溴苯基)乙醇 (1.88 g) 溶于二氯甲烷中, 加入 EDCI (2.34 g) 和 DIPEA (2.25 g), 室温反应过夜。反应液加入 5% 盐酸水溶液 (100 mL), 二氯甲烷萃取, 水相反萃一遍, 合并有机相, 饱和碳酸氢钠水溶液、饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得 3.8g 中间体 3-13。

ESI-MS: $m/z = 543.1 [M + H]^+$ 。

中间体 3-14 的制备

将中间体 3-13 (1.0g) 和 1-乙基吡唑-5-硼酸频哪醇酯 (0.51 g) 溶于 20mL 二氧六环和 10 mL 水中, 加入碳酸钾 (1.3 g) 和 Pd(dppf)Cl₂ (0.14 g), 氮气置换后, 105°C 反应 5h。冷却, 硅藻土抽滤, 浓缩干, 加水和 DCM 萃取, 分液, 有机相饱和氯化钠洗, 分液, 干燥浓缩。粗品柱层析 (DCM:MeOH) 得 1.0 g 中间体 3-14。

ESI-MS: $m/z = 558.2 [M + H]^+$ 。

中间体 3-15 的制备

取中间体 3-14 (890 mg) 溶于二氯甲烷中, 分两批加入三氟乙酸 (2448 μ L), 室温反应过夜。TLC 监控反应完毕, 45 °C 浓缩得中间体 3-15 粗品, 直接投下一步。

ESI-MS: $m/z = 458.3 [M + H]^+$ 。

中间体 3-16 的制备

将中间体 3-15 (720 mg) 溶于二氯甲烷中, 加入辛酸单甲酯 (740 mg), 加入三乙胺 (2.0 ml) 和 HATU (930 mg), 室温反应过夜。TLC 监控反应完毕, 反应液加水 and 二氯甲烷萃取, 分液, 有机相饱和氯化钠洗, 分液, 干燥浓缩, 粗品硅胶柱层析 (DCM: MeOH) 分离得 520 mg 中间体 3-16。

ESI-MS: $m/z = 628.3 [M + H]^+$ 。

中间体 3-17 的制备

将中间体 3-16 (0.52 g) 溶于甲醇中, 加入氢氧化锂水溶液 (2N, 2.54 mL), 室温搅拌过夜。反应液用 3N 盐酸调节 pH 至 5-6, 加入 DCM 萃取三次, 分液, 干燥浓缩得 0.45g 中间体 3-17。

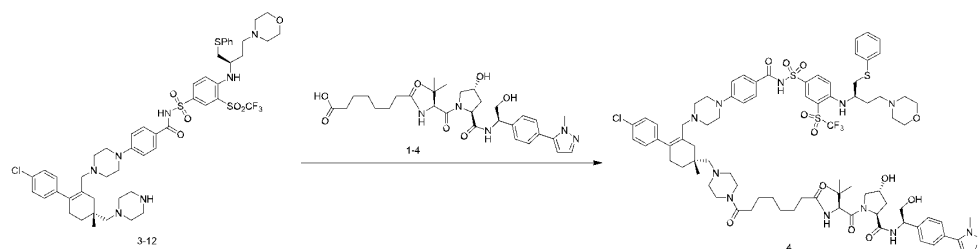
ESI-MS: $m/z = 614.3 [M + H]^+$ 。

化合物 3 的制备

将中间体 3-12 (121 mg) 溶于 DMF 中, 加入中间体 3-17 (70 mg), 加入 DIPEA (148 mg), 加入 HATU (65 mg), 室温反应 3 h。反应液粗品制备液相纯化得目标化合物 3 (46 mg)。

ESI-MS: $m/z = 828.1 [M + 2H]^{2+}$ 。

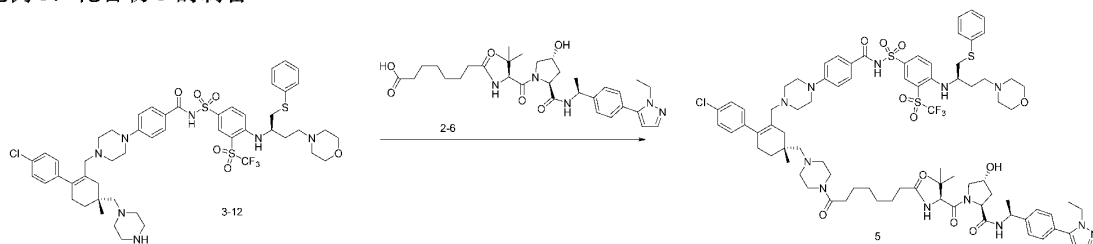
实施例 4: 化合物 4 的制备



将中间体 3-12 (106 mg) 溶于二氯甲烷中, 加入中间体 1-4 (70 mg), 加入三乙胺 (140 μ L), 加入 HATU (57 mg), 室温反应 1.5 h。加入 DCM 稀释, 加入饱和氯化铵萃取分液, 有机相水洗, 分液, 水相 DCM 反萃, 合并有机相, 饱和氯化钠洗, 分液, 有机相无水硫酸钠干燥, 抽滤, 浓缩, 粗品液相制备得 64 mg 目标化合物 4。

LCMS (ESI) m/z : 812.5 $[M + 2H]^{2+}$ 。

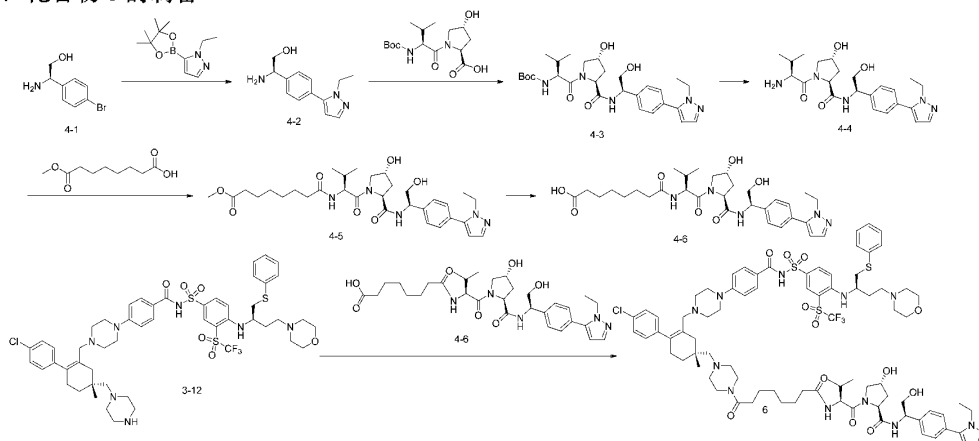
实施例 5: 化合物 5 的制备



将中间体 3-12 (100 mg) 溶于二氯甲烷中, 加入中间体 2-6 (68 mg), 加入三乙胺 (125 μ L), 加入 HATU (53 mg), 室温反应 1.5 h。加入 DCM 稀释, 加入饱和氯化铵萃取分液, 有机相水洗, 分液, 水相 DCM 反萃, 合并有机相, 饱和氯化钠洗, 分液, 有机相无水硫酸钠干燥, 抽滤, 浓缩, 粗品液相制备得 21 mg 目标化合物 5。

ESI-MS: $m/z = 820.2 [M + 2H]^{2+}$ 。

实施例 6: 化合物 6 的制备



中间体 4-2 的制备

将中间体 4-1 (1.4 g), 1-乙基吡唑-5-硼酸频哪醇酯 (2.16 g) 溶于 1, 4-二氧六环/水=4/1 (50 ml) 体系中, 加入碳酸钾 (2.76 g), [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯 (730 mg), 置换氮气保护, 升温至 90°C

搅拌三小时。三小时后停止加热，将反应液直接浓缩干。柱层析（二氯甲烷/甲醇）得到产物中间体 4-2 (1.52 g)。

LC-MS: m/z $[M+H]^+$: 232.1

中间体 4-3 的制备

将中间体 4-2 (2.031 g)，1-(Boc-L-戊基)-(4R)-4-羟基-L-脯氨酸 (1.421 g) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (40 mL)，加入 N,N-二异丙基乙胺 (2.142 mL)，室温下搅拌 20 分钟。二十分钟后，向反应体系中加入 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯 (4.675 g)。继续搅拌 16 小时。向反应液中加入 60 mL 乙酸乙酯稀释，加入 60 mL 饱和食盐水水洗。水洗后有机相浓缩柱层析（二氯甲烷/甲醇）得到产物中间体 4-3 (2 g)。

LC-MS: m/z $[M+H]^+$: 544.3

中间体 4-4 的制备

将中间体 4-3 (2 g) 溶于三氟乙酸/二氯甲烷=1/3 体系 (20 mL) 室温搅拌 30 分钟后，加入 7M 的氨甲醇溶液调节至 pH=7，将体系浓缩干并柱层析（二氯甲烷/甲醇）得到产物中间体 4-4 (2 g)。

LC-MS: m/z $[M+H]^+$: 444.47

中间体 4-5 的制备

将中间体 4-4 (100 mg)，辛酸单甲酯 (44.5 μ L) 溶于二氯甲烷 (5 mL)，加入三乙胺 (62.5 μ L)，室温下搅拌半小时，加入 HATU (94 mg)，室温搅拌 16h 后，将反应液直接浓缩干。柱层析（二氯甲烷/甲醇）得到产物中间体 4-5 (85 mg)。

LC-MS: m/z $[M+H]^+$: 614.3

中间体 4-6 的制备

将中间体 4-5 (85 mg) 溶于甲醇 (1.5 mL)，加入 2 N 氢氧化锂溶液 (208 μ L)，室温下搅拌 16 小时，加入 2 N 盐酸调节至 pH 为中性，加入乙酸乙酯萃取，有机相直接浓缩干得到产物中间体 4-6 (80 mg)。

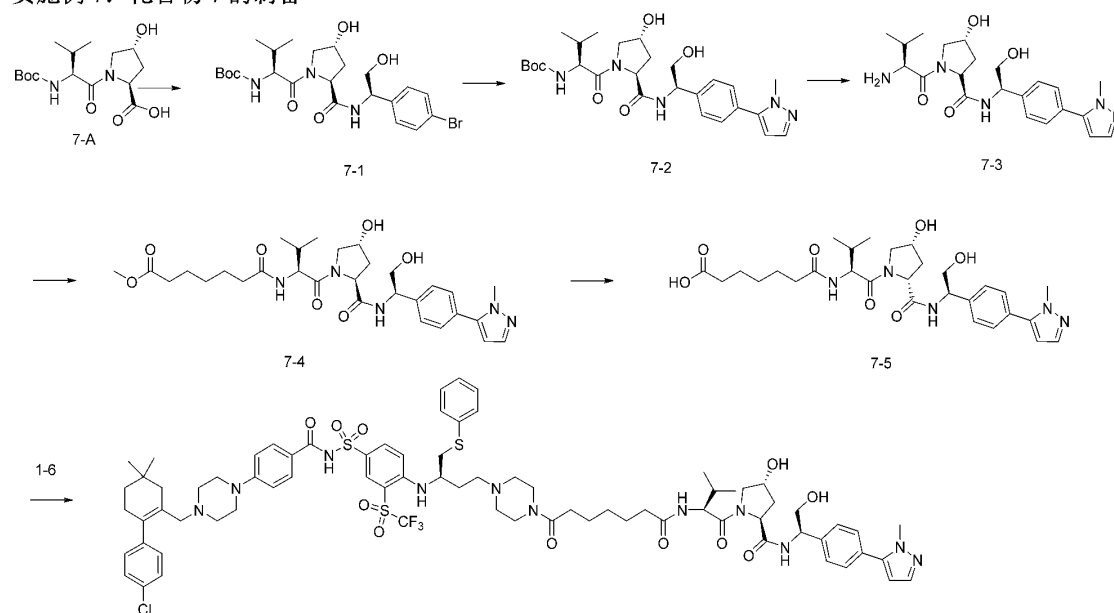
LC-MS: m/z $[M+H]^+$: 600.3

化合物 6 的制备

将中间体 4-6 (28 mg)、中间体 3-12 (50 mg) 溶于二氯甲烷 (1 mL)，加入三乙胺 (66 μ L) 搅拌半小时。加入 HATU (27 mg) 室温下搅拌过夜。将体系浓缩送制备得到目标化合物 6 (51 mg，纯度 98.85%)。

ESI-MS: m/z = 821.16 $[M + 2H]^{2+}$ 。

实施例 7：化合物 7 的制备



7

1) 中间体 7-1 的制备

将 7-A (2 g) 和 (R)-2-氨基-2-(4-溴苯基)乙醇 (1.43 g, 6.663 mmol) 溶于二氯甲烷中，加入 EDCI (2.32 g) 和 HOBT (1.64 g)，室温反应过夜。加水，分液，有机相经过硅胶柱层析 (DCM:MeOH) 纯化得 2.8 g 中间体 7-1。ESI-MS: m/z = 550.2 $[M+Na]^+$

2) 中间体 7-2 的制备

将中间体 7-1 (500 mg) 和 1-甲基-1H-吡唑-5-硼酸频哪醇酯 (197 mg) 溶于 10 mL 二氧六环和 2 mL 水

中, 加入碳酸钾 (262 mg) 和 Pd(dppf)Cl_2 (35 mg), 氮气置换后, 90°C 反应 3 h。冷却, 干燥浓缩。柱层析 (DCM:MeOH) 得 512 mg 中间体 **7-2**。ESI-MS: $m/z = 552.3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$

3) 中间体 7-3 的制备

取中间体 **7-2** (512 mg) 溶于盐酸/二氧六环 (4M) 中, 室温搅拌 3h。 38°C 浓缩得中间体 **7-3**。ESI-MS: $m/z = 430.4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

4) 中间体 7-4 的制备

将中间体 **7-3** (100 mg) 溶于二氯甲烷中, 加入庚二酸单甲酯 (49 mg), 加入 DIPEA (104 mg) 和 EDCI (67 mg), 室温反应过夜。反应完毕后, 浓缩, 硅胶柱层析 (DCM: MeOH) 分离得 135 mg 中间体 **7-4**。ESI-MS: $m/z = 586.3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

5) 中间体 7-5 的制备

将中间体 **7-4** (135 mg) 溶于甲醇中, 加入氢氧化锂水溶液 (2N, 0.5 mL), 室温搅拌过夜。反应液用 2N 盐酸调节 pH 至 5-6, 加入 DCM 萃取, 分液, 干燥浓缩得 64 mg 中间体 **7-5**。ESI-MS: $m/z = 572.3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

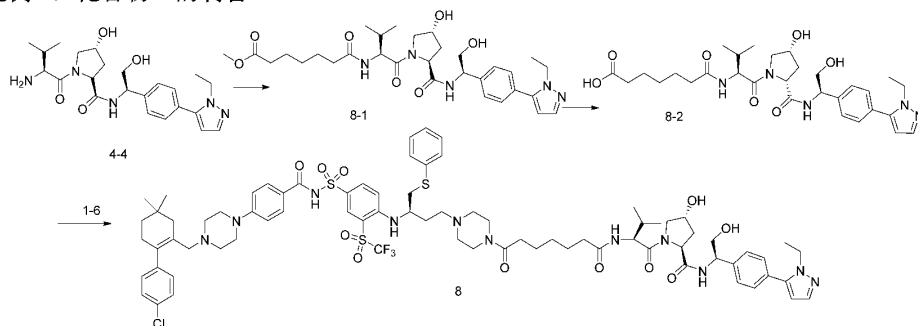
6) 化合物 7 的制备

将中间体 **1-6** (50 mg)、中间体 **7-5** (29 mg)、三乙胺 (26 mg)、HATU (29 mg) 溶于二氯甲烷 (3 mL) 中, 室温搅拌 16 h; 减压浓缩, 经纯化制备得到化合物 **7** (3 mg)。

ESI-MS: $m/z = 763.7$ $[\text{M}+2\text{H}]^{2+}$

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8.36 (d, 1H), 8.08 (dd, 1H), 7.71 (d, 2H), 7.49 (d, 1H), 7.39 – 7.25 (m, 10H), 7.11 (t, 1H), 6.97 (d, 2H), 6.75 (d, 2H), 6.62 (d, 1H), 6.36 (d, 1H), 6.27 (d, 1H), 5.07 (dt, 1H), 4.72 (t, 1H), 4.61 (d, 1H), 4.49 (s, 1H), 4.08 (d, 1H), 3.89 (s, 4H), 3.65 – 3.36 (m, 13H), 3.08 (qd, 3H), 2.89 (s, 1H), 2.50 – 2.01 (m, 19H), 1.58 (s, 5H), 1.45 (t, 6H), 1.38 – 1.23 (m, 4H), 0.98 (s, 12H).

实施例 8: 化合物 8 的制备



1) 中间体 8-1 的制备

参考实施例 7 步骤 4, 将中间体 **7-3** 替换为中间体 **4-4**, 得到中间体 **8-1** (138 mg)。ESI-MS: $m/z = 600.3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

2) 中间体 8-2 的制备

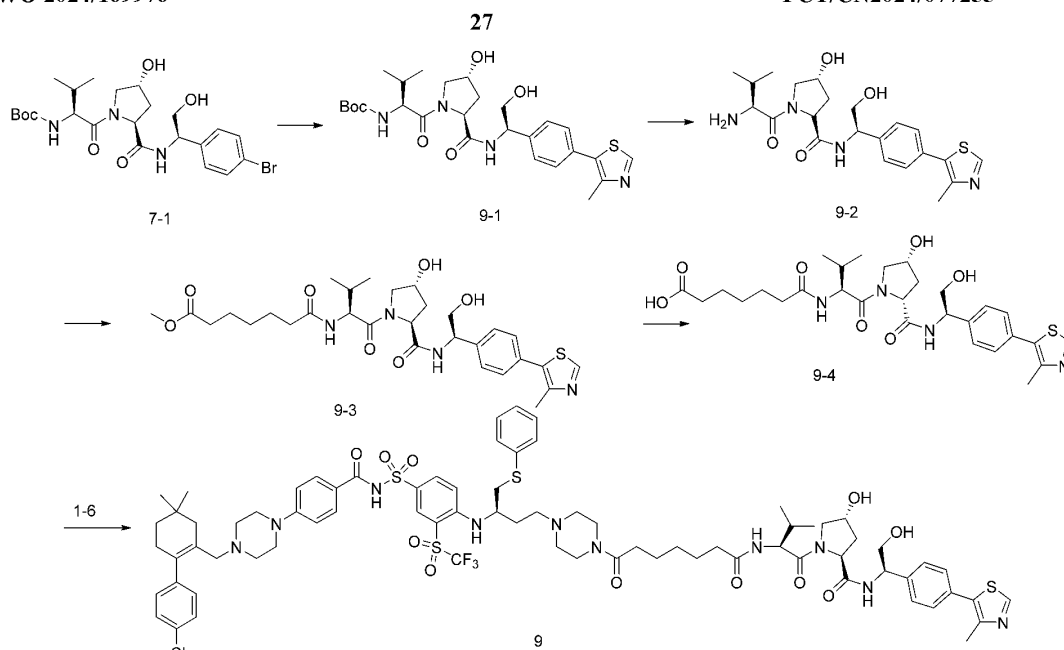
参考实施例 7 步骤 5, 将中间体 **7-4** 替换为中间体 **8-1**, 得到中间体 **8-2** (70 mg)。ESI-MS: $m/z = 586.3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

3) 化合物 8 的制备

参考实施例 7 步骤 6, 将中间体 **7-5** 替换为中间体 **8-2**, 得到化合物 **8** (2 mg)。ESI-MS: $m/z = 770.7$ $[\text{M}+2\text{H}]^{2+}$

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8.35 (d, 1H), 8.08 (dd, 1H), 7.71 (d, 2H), 7.50 (d, 1H), 7.39 – 7.25 (m, 10H), 7.11 (t, 1H), 6.97 (d, 2H), 6.73 (d, 2H), 6.60 (d, 1H), 6.36 (d, 1H), 6.27 (d, 1H), 5.07 (dt, 1H), 4.71 (t, 1H), 4.61 (d, 1H), 4.48 (s, 1H), 4.08 (d, 1H), 3.89 (s, 4H), 3.65 – 3.33 (m, 13H), 3.07 (qd, 3H), 2.88 (s, 1H), 2.50 – 2.01 (m, 19H), 1.58 (s, 5H), 1.45 (t, 6H), 1.38 – 1.23 (m, 6H), 0.98 (s, 12H).

实施例 9: 化合物 9 的制备



1) 中间体 9-1 的制备

将中间体 7-1 (500 mg) 和 4-甲基-5-噻唑硼酸酯 (214 mg) 溶于 10mL 二氧六环和 2 mL 水中, 加入碳酸钾 (262 mg) 和 Pd(dppf)Cl₂ (35 mg), 氮气置换后, 90°C 反应 3h。冷却, 干燥浓缩。经过硅胶柱层析 (DCM:MeOH) 纯化得 500 mg 中间体 9-1。ESI-MS: m/z = 569.2 [M+Na]⁺

2) 中间体 9-2 的制备

取中间体 9-1 (500 mg) 溶于盐酸/二氧六环 (4M) 中, 室温搅拌 3h。38°C 浓缩得中间体 9-2。ESI-MS: m/z = 447.3 [M+H]⁺

3) 中间体 9-3 的制备

参考实施例 7 步骤 4, 将中间体 7-3 替换为中间体 9-2, 得到中间体 9-3 (139 mg)。ESI-MS: m/z = 603.3 [M+H]⁺

4) 中间体 9-4 的制备

参考实施例 7 步骤 5, 将中间体 7-4 替换为中间体 9-3, 得到中间体 9-4 (50 mg)。ESI-MS: m/z = 589.3 [M+H]⁺

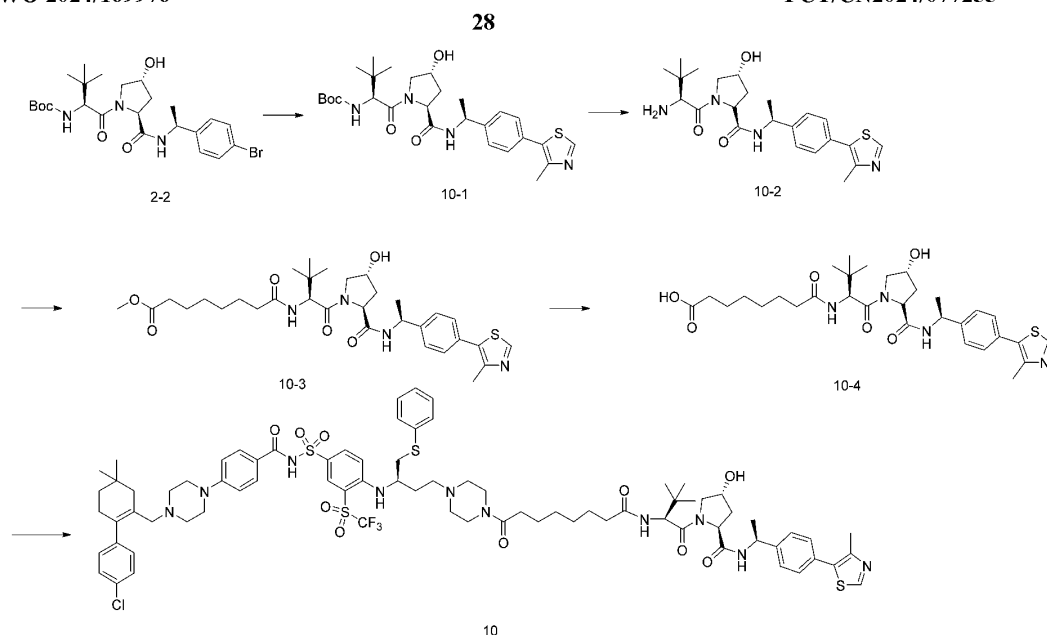
5) 化合物 9 的制备

参考实施例 7 步骤 6, 将中间体 7-5 替换为中间体 9-4, 得到化合物 9 (3 mg)。

ESI-MS: m/z = 772.3 [M+2H]²⁺

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.35 (d, 1H), 8.07 (dd, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.50 (d, 1H), 7.39 – 7.25 (m, 10H), 7.11 (t, 1H), 6.98 (d, 2H), 6.73 (d, 2H), 6.61 (d, 1H), 6.36 (d, 1H), 6.27 (d, 1H), 5.07 (dt, 1H), 4.71 (t, 1H), 4.61 (d, 1H), 4.48 (s, 1H), 4.08 (d, 1H), 3.89 (s, 4H), 3.65 – 3.35 (m, 13H), 3.07 (qd, 3H), 2.89 (s, 1H), 2.51 – 2.03 (m, 18H), 1.58 (s, 5H), 1.45 (t, 6H), 1.38 – 1.24 (m, 4H), 0.98 (s, 12H).

实施例 10: 化合物 10 的制备



1) 中间体 10-1 的制备

参考实施例 7 步骤 2, 将 1-甲基-1H-吡唑-5-硼酸频哪醇酯替换为 4-甲基-5-噻唑硼酸酯, 得到中间体 **10-1** (1 g)。ESI-MS: $m/z = 545.3$ $[M+H]^+$

2) 中间体 10-2 的制备

参考实施例 7 步骤 3, 将中间体 **7-2** 替换为中间体 **10-1**, 得到中间体 **10-2** (0.8 g)。ESI-MS: $m/z = 445.2$ $[M+H]^+$

3) 中间体 10-3 的制备

参考实施例 7 步骤 4, 将中间体 **7-3** 替换为中间体 **10-2**, 庚二酸单甲酯替换为辛二酸单甲酯, 得到中间体 **10-3** (141 mg)。ESI-MS: $m/z = 615.3$ $[M+H]^+$

4) 中间体 10-4 的制备

参考实施例 7 步骤 5, 将中间体 **7-4** 替换为中间体 **10-3**, 得到中间体 **10-4** (80 mg)。ESI-MS: $m/z = 601.3$ $[M+H]^+$

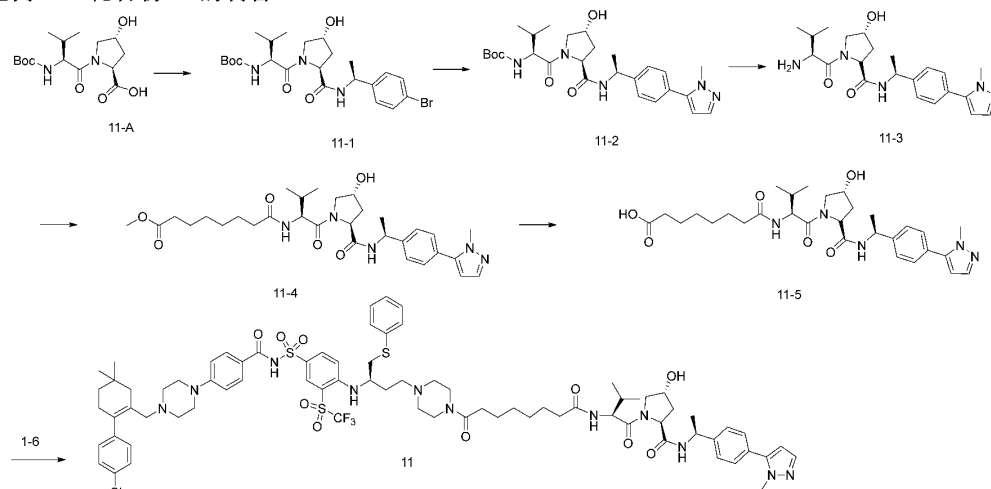
5) 化合物 4 的制备

参考实施例 7 步骤 6, 将中间体 **7-5** 替换为中间体 **10-4**, 得到化合物 **10** (20 mg)。

ESI-MS: $m/z = 778.3$ $[M+2H]^{2+}$

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.67 (s, 1H), 8.34 (d, 1H), 8.09 (dd, 1H), 7.71 (d, 2H), 7.43 – 7.23 (m, 12H), 7.07 (t, 1H), 6.98 (d, 2H), 6.75 (d, 2H), 6.61 (d, 1H), 6.38 (d, 1H), 5.07 (dt, 1H), 4.72 (t, 1H), 4.61 (d, 1H), 4.49 (s, 1H), 4.08 (d, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.65 – 3.36 (m, 11H), 3.08 (qd, 3H), 2.89 (s, 1H), 2.50 – 2.01 (m, 19H), 1.58 (s, 5H), 1.46 (t, 6H), 1.38 – 1.23 (m, 6H), 1.04 (s, 6H), 0.97 (s, 9H).

实施例 11: 化合物 11 的制备



1) 中间体 11-1 的制备

将 11-A (600 mg) 和(S)-(-)-1-(4-溴苯)乙胺 (400 mg) 溶于二氯甲烷中, 加入 EDCI (697 mg) 和 HOBt (491 mg), 室温反应过夜。加水, 分离有机相, 有机相用柱层析 (DCM:MeOH) 纯化得 750 mg 中间体 **11-1**。ESI-MS: $m/z = 534.2$ $[M+Na]^+$

2) 中间体 11-2 的制备

参考实施例 7 步骤 2, 将中间体 **7-1** 替换为中间体 **11-1**, 得到中间体 **11-2** (0.5 g)。ESI-MS: $m/z = 514.3$ $[M+H]^+$

3) 中间体 11-3 的制备

参考实施例 7 步骤 3, 将中间体 **7-2** 替换为中间体 **11-2**, 得到中间体 **11-3** (0.4 g)。ESI-MS: $m/z = 414.2$ $[M+H]^+$

4) 中间体 11-4 的制备

参考实施例 7 步骤 4, 将中间体 **7-3** 替换为中间体 **11-3**, 庚二酸单甲酯替换为辛二酸单甲酯, 得到中间体 **11-4** (120 mg)。ESI-MS: $m/z = 584.3$ $[M+H]^+$

5) 中间体 11-5 的制备

参考实施例 7 步骤 5, 将中间体 **7-4** 替换为中间体 **11-4**, 得到中间体 **11-5** (80 mg)。ESI-MS: $m/z = 570.3$ $[M+H]^+$

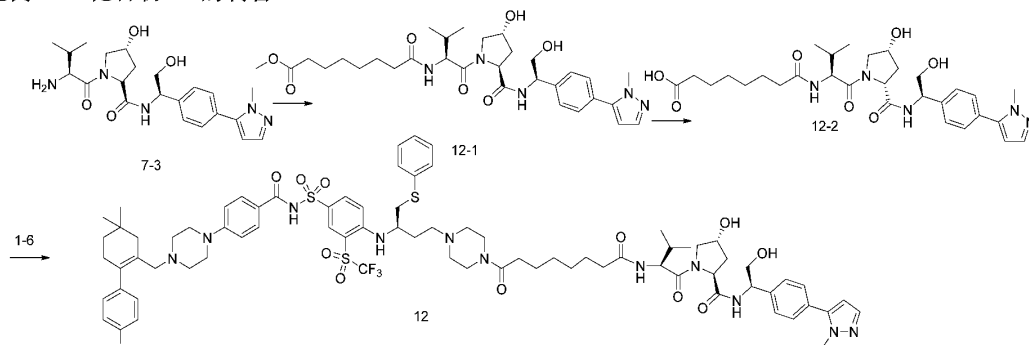
6) 化合物 11 的制备

参考实施例 7 步骤 6, 将中间体 **7-5** 替换为中间体 **11-5**, 得到化合物 **11** (5 mg)。

ESI-MS: $m/z = 762.7$ $[M+2H]^{2+}$

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.35 (d, 1H), 8.07 (dd, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.49 (d, 1H), 7.39 – 7.25 (m, 10H), 7.10 (t, 1H), 6.98 (d, 2H), 6.75 (d, 2H), 6.62 (d, 1H), 6.36 (d, 1H), 6.27 (d, 1H), 5.07 (dt, 1H), 4.72 (t, 1H), 4.61 (d, 1H), 4.49 (s, 1H), 4.08 (d, 1H), 3.89 (s, 4H), 3.65 – 3.36 (m, 12H), 3.08 (qd, 3H), 2.89 (s, 3H), 2.50 – 2.01 (m, 18H), 1.58 (s, 5H), 1.45 (t, 6H), 1.38 – 1.23 (m, 6H), 0.98 (s, 12H)。

实施例 12: 化合物 12 的制备



1) 中间体 12-1 的制备

参考实施例 7 步骤 4, 将庚二酸单甲酯替换为辛二酸单甲酯, 得到中间体 **12-1** (114 mg)。ESI-MS: $m/z = 600.3$ $[M+H]^+$

2) 中间体 12-2 的制备

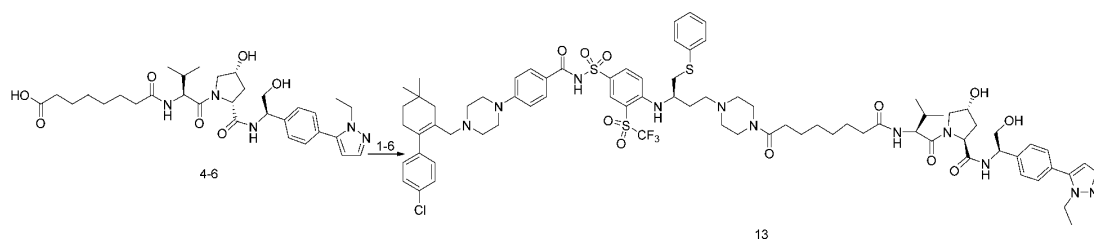
参考实施例 7 步骤 5, 将中间体 **7-4** 替换为中间体 **12-1**, 得到中间体 **12-2** (70 mg)。ESI-MS: $m/z = 586.3$ $[M+H]^+$

3) 化合物 12 的制备

参考实施例 7 步骤 6, 将中间体 **7-5** 替换为中间体 **12-2**, 得到化合物 **12** (6 mg)。ESI-MS: $m/z = 770.7$ $[M+2H]^{2+}$

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.36 (d, 1H), 8.09 (dd, 1H), 7.71 (d, 2H), 7.49 (d, 1H), 7.39 – 7.25 (m, 10H), 7.11 (t, 1H), 6.98 (d, 2H), 6.77 (d, 2H), 6.62 (d, 1H), 6.36 (d, 1H), 6.27 (d, 1H), 5.07 (dt, 1H), 4.71 (t, 1H), 4.63 (d, 1H), 4.49 (s, 1H), 4.08 (d, 1H), 3.89 (s, 4H), 3.66 – 3.36 (m, 13H), 3.07 (qd, 3H), 2.89 (s, 1H), 2.50 – 2.01 (m, 19H), 1.58 (s, 5H), 1.46 (t, 6H), 1.38 – 1.23 (m, 6H), 0.98 (s, 12H)。

实施例 13: 化合物 13 的制备



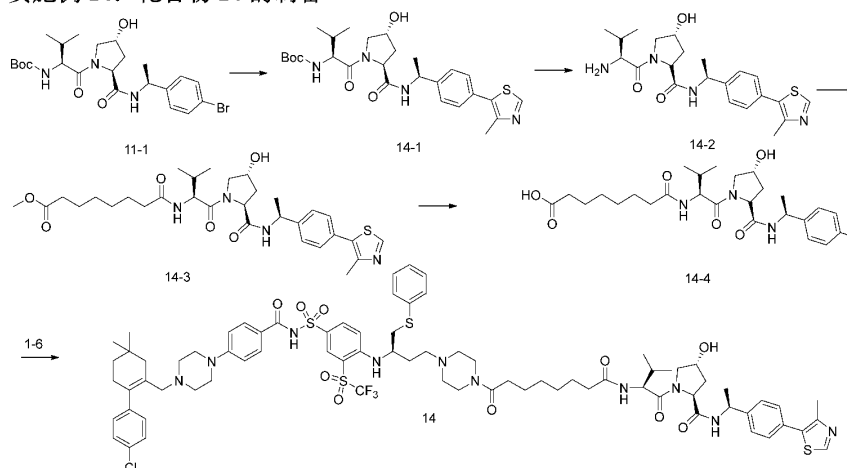
1) 化合物 13 的制备

参考实施例 7 步骤 5, 将中间体 7-5 替换为中间体 4-6, 得到化合物 13 (27 mg)。

ESI-MS: $m/z = 777.7 [M+2H]^{2+}$

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.35 (d, 1H), 8.09 (dd, 1H), 7.71 (d, 2H), 7.54 (d, 1H), 7.43 – 7.24 (m, 10H), 7.07 (t, 1H), 6.98 (d, 2H), 6.75 (d, 2H), 6.64 (d, 1H), 6.38 (d, 1H), 6.21 (d, 1H), 5.29 (dt, 1H), 4.65 (t, 1H), 4.53 (d, 1H), 4.45 (s, 1H), 4.08 (d, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.65 – 3.36 (m, 14H), 3.089 (qd, 3H), 2.88 (s, 1H), 2.40 – 2.01 (m, 21H), 1.58 (s, 5H), 1.46 (t, 6H), 1.39 – 1.25 (m, 6H), 0.98 (s, 6H), 0.94 (s, 6H).

实施例 14: 化合物 14 的制备



1) 中间体 14-1 的制备

参照实施例 7 步骤 2 将 1-甲基-1H-吡唑-5-硼酸频哪醇酯替换成 4-甲基-5-噻唑硼酸酯, 得到中间体 14-1 (200 mg)。ESI-MS: $m/z = 553.3 [M+Na]^+$

2) 中间体 14-2 的制备

参照实施例 7 步骤 3 将中间体 7-2 替换成中间体 14-1, 得到中间体 14-2 (162 mg)。ESI-MS: $m/z = 431.3 [M+H]^+$

3) 中间体 14-3 的制备

参考实施例 7 步骤 4, 将中间体 7-3 替换为中间体 14-2, 庚二酸单甲酯替换为辛二酸单甲酯, 得到中间体 14-3 (141 mg)。ESI-MS: $m/z = 601.3 [M+H]^+$

4) 中间体 14-4 的制备

参考实施例 7 步骤 5, 将中间体 7-4 替换为中间体 14-3, 得到中间体 14-4 (75 mg)。ESI-MS: $m/z = 587.3 [M+H]^+$

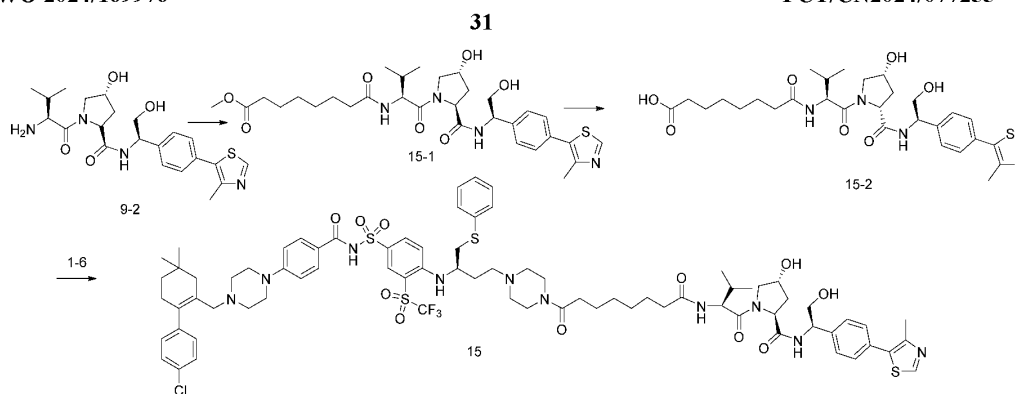
5) 化合物 14 的制备

参考实施例 7 步骤 6, 将中间体 7-5 替换为中间体 14-4, 得到化合物 14 (4 mg)。

ESI-MS: $m/z = 771.3 [M+2H]^{2+}$

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.36 (d, 1H), 8.08 (dd, 1H), 7.71 (d, 2H), 7.50 (d, 1H), 7.41 – 7.24 (m, 10H), 7.10 (t, 1H), 6.97 (d, 2H), 6.73 (d, 2H), 6.60 (d, 1H), 6.34 (d, 1H), 6.28 (d, 1H), 5.03 (dt, 1H), 4.72 (t, 1H), 4.61 (d, 1H), 4.48 (s, 1H), 4.09 (d, 1H), 3.90 (s, 4H), 3.65 – 3.34 (m, 12H), 3.07 (qd, 3H), 2.88 (s, 1H), 2.51 – 2.01 (m, 19H), 1.58 (s, 5H), 1.45 (t, 6H), 1.38 – 1.23 (m, 6H), 0.98 (s, 12H).

实施例 15: 化合物 15 的制备



1) 中间体 15-1 的制备

参考实施例 7 步骤 4, 将中间体 7-3 替换为中间体 9-2, 将庚二酸单甲酯替换为辛二酸单甲酯, 得到中间体 15-1 (73 mg)。ESI-MS: $m/z = 617.15 [M+H]^+$

2) 中间体 15-2 的制备

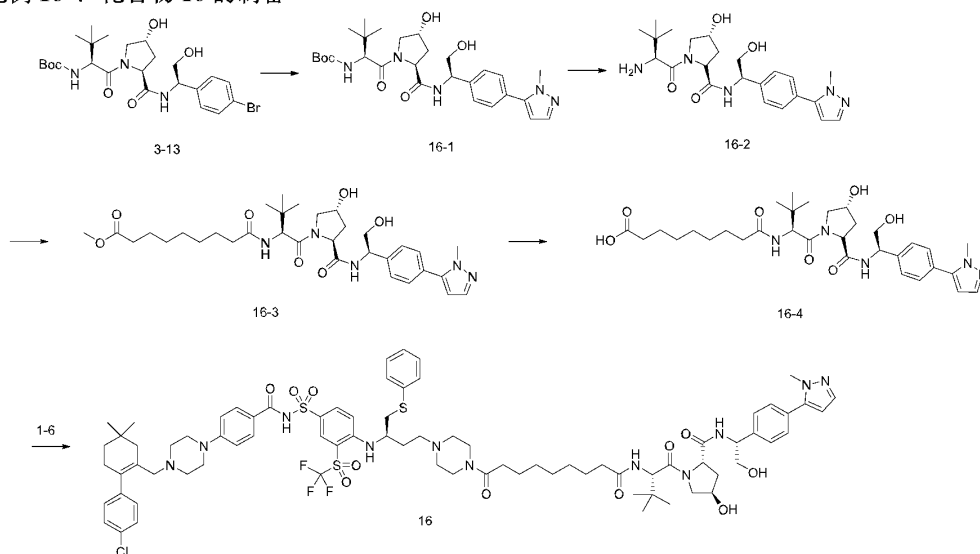
参考实施例 7 步骤 5, 将中间体 7-4 替换为中间体 15-1, 得到中间体 15-2 (60 mg)。ESI-MS: $m/z = 603.17 [M+H]^+$

3) 化合物 15 的制备

参考实施例 7 步骤 6, 将中间体 7-5 替换为中间体 15-2, 得到化合物 15 (6 mg)。ESI-MS: $m/z = 779.3 [M+2H]^{2+}$

1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6 +D $_2$ O) δ 8.95 (s, 1H), 8.26 (s, 5H), 8.07 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.70 (m, 2H), 7.35 (m, 10H), 7.18 (m, 1H), 7.10 (m, 2H), 6.90 (s, 1H), 6.75 (m, 2H), 4.88 (m, 1H), 4.56 – 4.43 (m, 3H), 4.30 (s, 1H), 3.69 – 3.53 (m, 9H), 3.33 (m, 4H), 3.15 (s, 4H), 2.74 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.30 (s, 7H), 2.24 (s, 5H), 1.84 (s, 1H), 1.70 (s, 1H), 1.55 – 1.35 (m, 7H), 1.25 (s, 9H), 0.94 (s, 12H).

实施例 16 : 化合物 16 的制备



1) 中间体 16-1 的制备

参考实施例 7 步骤 2, 将中间体 7-1 替换为中间体 3-13, 得到中间体 16-1 (1 g)。ESI-MS: $m/z = 544.3 [M+H]^+$

2) 中间体 16-2 的制备

参考实施例 7 步骤 3, 将中间体 7-2 替换为中间体 16-1, 得到中间体 16-2 (200 mg)。ESI-MS: $m/z = 444.2 [M+H]^+$

3) 中间体 16-3 的制备

参考实施例 7 步骤 4, 将中间体 7-3 替换为中间体 16-2, 庚二酸单甲酯替换为壬二酸单甲酯, 得到中间体 16-3 (283 mg)。ESI-MS: $m/z = 628.3 [M+H]^+$

4) 中间体 16-4 的制备

参考实施例 7 步骤 5, 将中间体 7-4 替换为中间体 16-3, 得到中间体 16-4 (270 mg)。

ESI-MS: $m/z = 614.3 [M+H]^+$

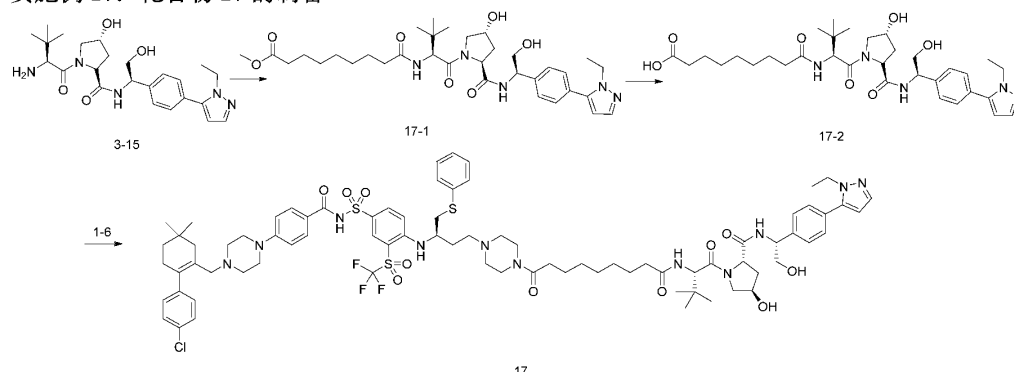
5) 化合物 16 的制备

参考实施例 7 步骤 6, 将中间体 7-5 替换为中间体 16-4, 得到化合物 16 (30 mg)。

ESI-MS: $m/z = 784.7 [M+2H]^{2+}$

1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.37 (s, 1H), 8.13 (s, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.76 (m, 3H), 7.51 – 6.82 (m, 16H), 6.37 (s, 1H), 5.11 (s, 1H), 4.90 (s, 1H), 4.75 (s, 1H), 4.55 – 4.46 (m, 2H), 4.29 (s, 2H), 4.09 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.63 (s, 5H), 3.27 – 3.10 (s, 7H), 2.88 (s, 2H), 2.61 – 1.73 (m, 25H), 1.34 (m, 12H), 0.95 (s, 14H)。

实施例 17: 化合物 17 的制备



17

1) 中间体 17-1 的制备

参考实施例 7 步骤 4, 将中间体 7-3 替换为中间体 3-15, 庚二酸单甲酯替换为壬二酸单甲酯, 得到中间体 17-1 (280 mg)。ESI-MS: $m/z = 642.3 [M+H]^+$

2) 中间体 17-2 的制备

参考实施例 7 步骤 5, 将中间体 7-4 替换为中间体 17-1, 得到中间体 17-2 (270 mg)。ESI-MS: $m/z = 628.3 [M+H]^+$

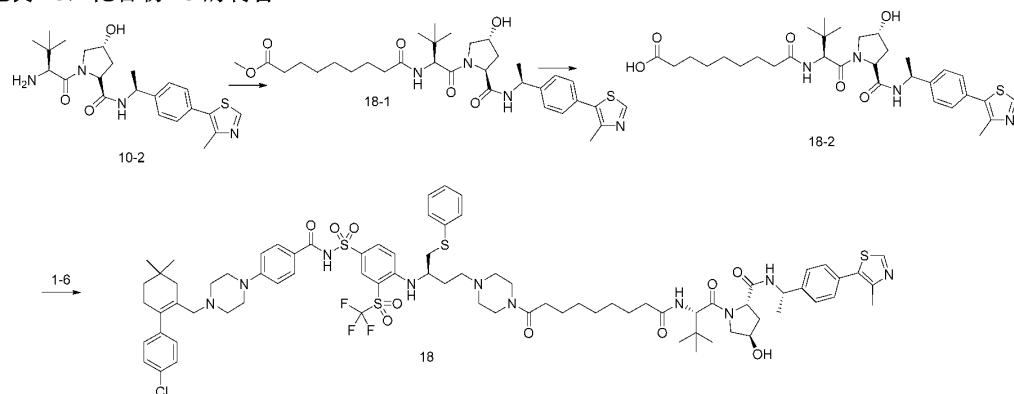
3) 化合物 17 的制备

参考实施例 7 步骤 6, 将中间体 7-5 替换为中间体 17-2, 得到化合物 17 (13 mg)。

ESI-MS: $m/z = 792.46 [M+2H]^{2+}$

1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.40 (s, 1H), 8.14 (s, 2H), 7.93 (s, 1H), 7.75 (m, 3H), 7.50 – 6.80 (m, 16H), 6.35 (s, 1H), 5.12 (s, 1H), 4.94 (s, 1H), 4.73 (s, 1H), 4.55 – 4.45 (m, 2H), 4.29 (s, 2H), 4.08 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.63 (s, 5H), 3.26 – 3.10 (s, 7H), 2.89 (s, 2H), 2.62 – 1.75 (m, 25H), 1.35 (m, 14H), 0.94 (s, 14H)

实施例 18: 化合物 18 的制备



18

1) 中间体 18-1 的制备

参考实施例 7 步骤 4, 将中间体 7-3 替换为中间体 10-2, 将庚二酸单甲酯替换为壬二酸单甲酯, 得到中间体 18-1 (141 mg)。ESI-MS: $m/z = 629.3 [M+H]^+$

2) 中间体 18-2 的制备

参考实施例 7 步骤 5, 将中间体 7-4 替换为中间体 18-1, 得到中间体 18-2 (80 mg)。ESI-MS: $m/z = 615.3 [M+H]^+$

3) 化合物 18 的制备

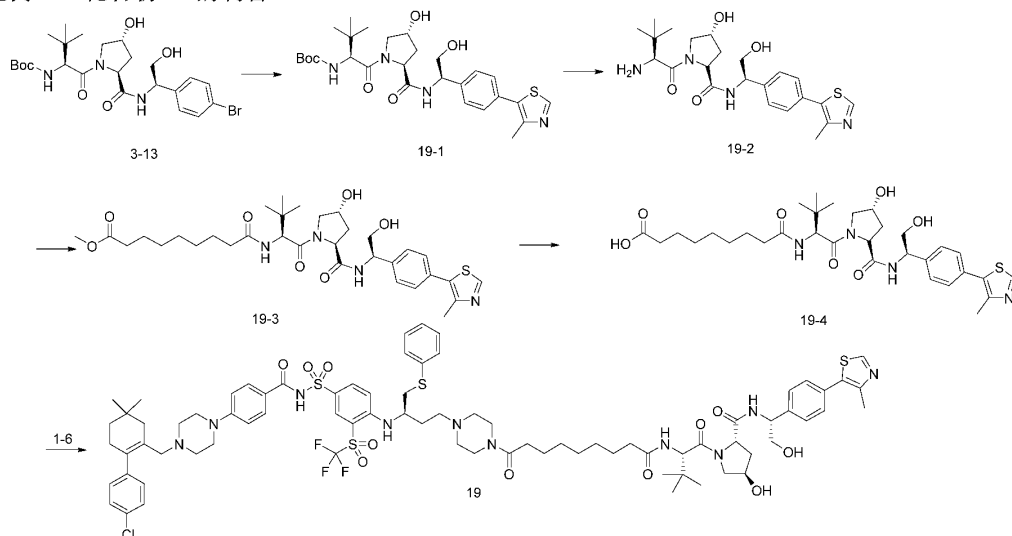
参考实施例 7 步骤 6, 将中间体 7-5 替换为中间体 18-2, 得到化合物 18 (5 mg)。

ESI-MS: $m/z = 785.6 [M+2H]^{2+}$

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.66 (s, 1H), 8.34 (d, 1H), 8.09 (dd, 1H), 7.71 (d, 2H), 7.46 – 7.24 (m, 12H), 7.09 (t, 1H), 6.98 (d, 2H), 6.77 (d, 2H), 6.61 (d, 1H), 6.38 (d, 1H), 5.07 (dt, 1H), 4.72 (t, 1H), 4.60 (d, 1H), 4.49 (s,

¹H), 4.07 (d, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.65 – 3.36 (m, 11H), 3.08 (qd, 3H), 2.89 (s, 1H), 2.50 – 2.01 (m, 19H), 1.58 (s, 5H), 1.46 (t, 6H), 1.38 – 1.23 (m, 8H), 1.04 (s, 6H), 0.97 (s, 9H).

实施例 19: 化合物 19 的制备



1) 中间体 19-1 的制备

参考实施例 7 步骤 2, 将中间体 7-1 替换为中间体 3-13, 将 1-甲基-1H-吡唑-5-硼酸频哪醇酯替换为(4-甲基噻唑-5-基)硼酸, 得到中间体 19-1 (1.2 g)。ESI-MS: $m/z = 561.2 [M+H]^+$

2) 中间体 19-2 的制备

参考实施例 7 步骤 3, 将中间体 7-2 替换为中间体 19-1, 得到中间体 19-2 (0.9 g)。ESI-MS: $m/z = 461.3 [M+H]^+$

3) 中间体 19-3 的制备

参考实施例 7 步骤 4, 将中间体 7-3 替换为中间体 19-2, 庚二酸单甲酯替换为壬二酸单甲酯, 得到中间体 19-3 (370 mg)。ESI-MS: $m/z = 645.3 [M+H]^+$

4) 中间体 19-4 的制备

参考实施例 7 步骤 5, 将中间体 7-4 替换为中间体 19-3, 得到中间体 19-4 (210 mg)。ESI-MS: $m/z = 631.3 [M+H]^+$

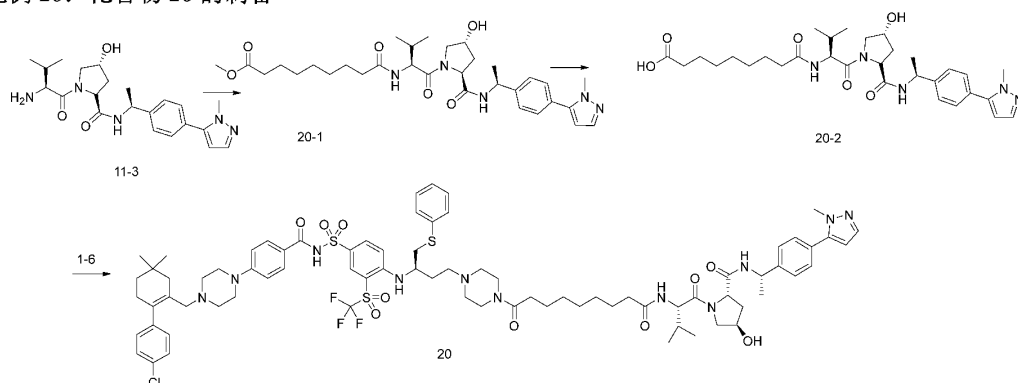
5) 化合物 19 的制备

参考实施例 7 步骤 6, 将中间体 7-5 替换为中间体 19-4, 得到化合物 19 (38 mg)。

ESI-MS: $m/z = 793.2 [M+2H]^{2+}$

¹H NMR (500 MHz, DMSO- d_6 +D₂O) δ 8.96 (s, 1H), 8.27 (s, 5H), 8.05 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.72 (m, 2H), 7.36 (m, 10H), 7.20 (m, 1H), 7.12 (m, 2H), 6.86 (s, 1H), 6.79 (m, 2H), 4.87 (m, 1H), 4.54 – 4.44 (m, 3H), 4.30 (s, 1H), 3.67 – 3.57 (m, 9H), 3.32 (m, 4H), 3.13 (s, 4H), 2.75 (s, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.28 (s, 7H), 2.21 (s, 5H), 1.83 (s, 1H), 1.71 (s, 1H), 1.53 – 1.39 (m, 7H), 1.24 (s, 11H), 0.95 (s, 15H)

实施例 20: 化合物 20 的制备



1) 中间体 20-1 的制备

参考实施例 7 步骤 4, 将中间体 7-3 替换为中间体 11-3, 将庚二酸单甲酯替换为壬二酸单甲酯, 得到中间体 20-1 (0.3 g)。ESI-MS: $m/z = 598.3 [M+H]^+$

2) 中间体 20-2 的制备

参考实施例 7 步骤 5, 将中间体 7-4 替换为中间体 20-1, 得到中间体 20-2 (140 mg)。ESI-MS: $m/z = 584.2$ $[M+H]^+$

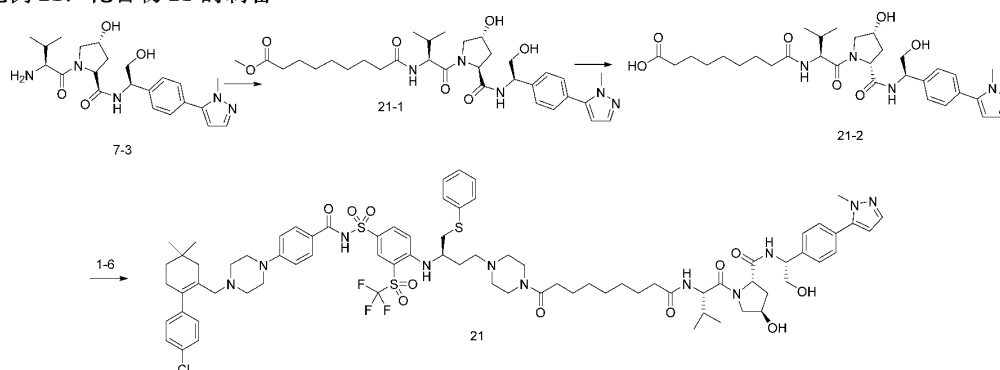
3) 化合物 20 的制备

参考实施例 7 步骤 6, 将中间体 7-5 替换为中间体 20-2, 得到化合物 20 (15 mg)。

ESI-MS: $m/z = 771.0$ $[M+2H]^{2+}$

1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.37 (s, 1H), 8.12 (s, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.77 (m, 3H), 7.52 – 6.81 (m, 16H), 6.35 (s, 1H), 5.10 (s, 1H), 4.89 (s, 1H), 4.72 (s, 1H), 4.53 – 4.45 (m, 2H), 4.28 (s, 2H), 4.10 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.65 (s, 5H), 3.25 – 3.08 (s, 7H), 2.90 (s, 2H), 2.60 – 1.70 (m, 23H), 1.36 (m, 15H), 0.95 (s, 11H)。

实施例 21: 化合物 21 的制备



1) 中间体 21-1 的制备

参考实施例 7 步骤 4, 将庚二酸单甲酯替换为壬二酸单甲酯, 得到中间体 21-1 (380 mg)。ESI-MS: $m/z = 614.3$ $[M+H]^+$

2) 中间体 21-2 的制备

参考实施例 7 步骤 5, 将中间体 7-4 替换为中间体 21-1, 得到中间体 21-2 (200 mg)。ESI-MS: $m/z = 600.2$ $[M+H]^+$

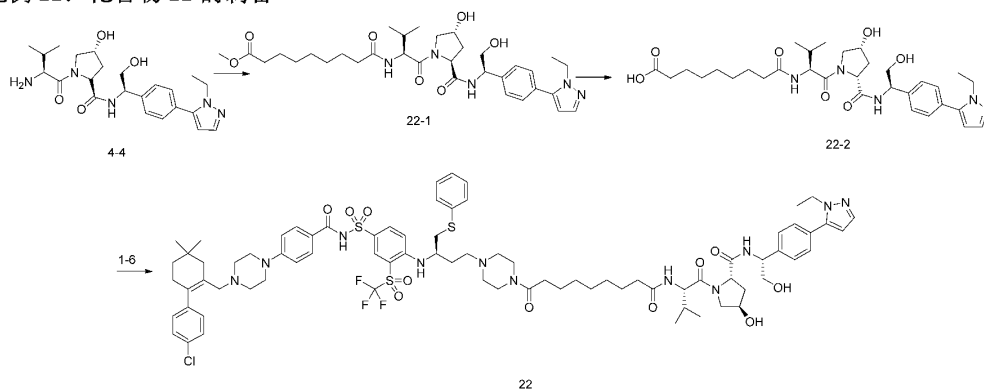
3) 化合物 21 的制备

参考实施例 7 步骤 6, 将中间体 7-5 替换为中间体 21-2, 得到化合物 21 (5 mg)。

ESI-MS: $m/z = 777.7$ $[M+2H]^{2+}$

1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.39 (s, 1H), 8.13 (s, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.77 (m, 3H), 7.50 – 6.81 (m, 16H), 6.36 (s, 1H), 5.09 (s, 1H), 4.92 (s, 1H), 4.74 (s, 1H), 4.57 – 4.43 (m, 2H), 4.30 (s, 2H), 4.11 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.66 (s, 5H), 3.25 – 3.06 (s, 7H), 2.85 (s, 2H), 2.61 – 1.70 (m, 26H), 1.38 (m, 12H), 0.95 (s, 11H)。

实施例 22: 化合物 22 的制备



1) 中间体 22-1 的制备

参考实施例 7 步骤 4, 将中间体 7-3 替换为中间体 4-4, 将庚二酸单甲酯替换为壬二酸单甲酯, 得到中间体 22-1 (280 mg)。ESI-MS: $m/z = 628.29$ $[M+H]^+$

2) 中间体 22-2 的制备

参考实施例 7 步骤 5, 将中间体 7-4 替换为中间体 22-1, 得到中间体 22-2 (153 mg)。ESI-MS: $m/z = 614.3$ $[M+H]^+$

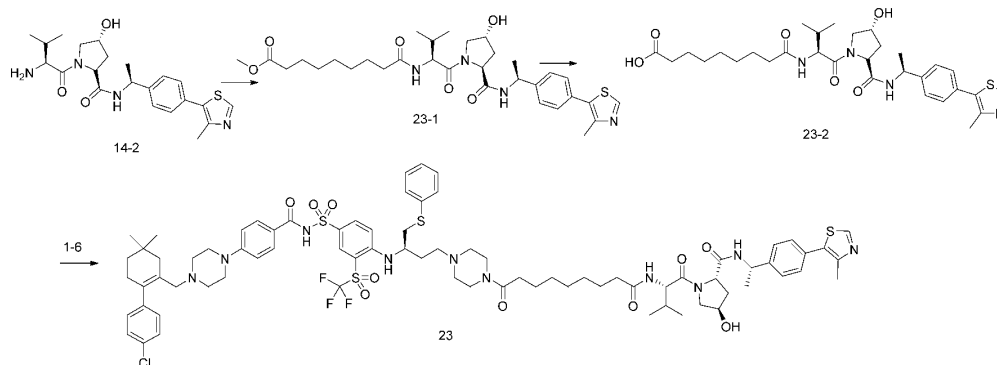
3) 化合物 22 的制备

参考实施例 7 步骤 6, 将中间体 7-5 替换为中间体 22-2, 得到化合物 22 (6 mg)。

ESI-MS: $m/z = 784.7 [M+2H]^{2+}$

1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.40 (s, 1H), 8.15 (s, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.76 (m, 3H), 7.60 – 6.75 (m, 16H), 6.38 (s, 1H), 5.10 (s, 1H), 4.90 (s, 1H), 4.75 (s, 1H), 4.58 – 4.40 (m, 2H), 4.28 (s, 2H), 4.10 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.64 (s, 5H), 3.25 – 3.09 (s, 7H), 2.87 (s, 2H), 2.60 – 1.70 (m, 26H), 1.36 (m, 14H), 0.94 (s, 11H).

实施例 23: 化合物 23 的制备



1) 中间体 23-1 的制备

参考实施例 7 步骤 4, 将中间体 7-3 替换为中间体 14-2, 将庚二酸单甲酯替换为壬二酸单甲酯, 得到中间体 23-1 (231 mg)。ESI-MS: $m/z = 615.2 [M+H]^+$

2) 中间体 23-2 的制备

参考实施例 7 步骤 5, 将中间体 7-4 替换为中间体 23-1, 得到中间体 23-2 (180 mg)。ESI-MS: $m/z = 601.2 [M+H]^+$

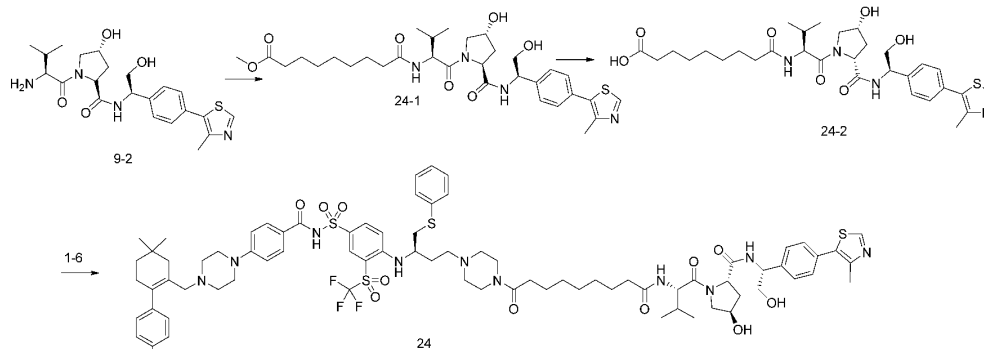
3) 化合物 23 的制备

参考实施例 7 步骤 6, 将中间体 7-5 替换为中间体 23-2, 得到化合物 23 (6 mg)。

ESI-MS: $m/z = 778.3 [M+2H]^{2+}$

1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6 +D $_2$ O) δ 8.90 (s, 1H), 8.25 (s, 5H), 8.09 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.72 (m, 2H), 7.38 (m, 10H), 7.20 (m, 1H), 7.07 (m, 2H), 6.89 (s, 1H), 6.73 (m, 2H), 4.90 (m, 1H), 4.55 – 4.33 (m, 3H), 4.29 (s, 1H), 3.66 – 3.51 (m, 8H), 3.32 (m, 4H), 3.12 (s, 4H), 2.72 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.35 (s, 5H), 2.26 (s, 5H), 1.85 (s, 1H), 1.70 (s, 1H), 1.56 – 1.32 (m, 10H), 1.26 (s, 11H), 0.94 (s, 12H).

实施例 24: 化合物 24 的制备



1) 中间体 24-1 的制备

参考实施例 7 步骤 4, 将中间体 7-3 替换为中间体 9-2, 将庚二酸单甲酯替换为壬二酸单甲酯, 得到中间体 24-1 (65 mg)。ESI-MS: $m/z = 631.3 [M+H]^+$

2) 中间体 24-2 的制备

参考实施例 7 步骤 5, 将中间体 7-4 替换为中间体 24-1, 得到中间体 24-2 (55 mg)。ESI-MS: $m/z = 617.2 [M+H]^+$

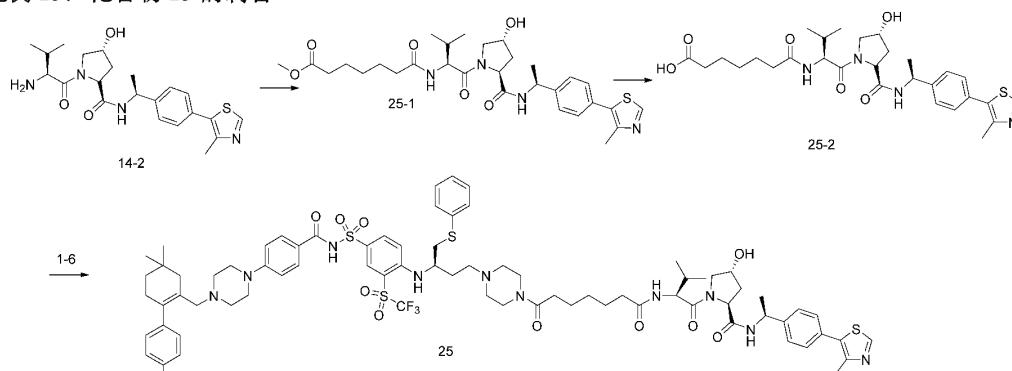
3) 化合物 24 的制备

参考实施例 7 步骤 6, 将中间体 7-5 替换为中间体 24-2, 得到化合物 24 (4 mg)。

ESI-MS: $m/z = 786.3 [M+2H]^{2+}$

1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6 +D $_2$ O) δ 8.96 (s, 1H), 8.26 (s, 5H), 8.08 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.68 (m, 2H), 7.36 (m, 10H), 7.19 (m, 1H), 7.11 (m, 2H), 6.93 (s, 1H), 6.78 (m, 2H), 4.87 (m, 1H), 4.53 – 4.43 (m, 3H), 4.28 (s, 1H), 3.66 – 3.50 (m, 9H), 3.31 (m, 4H), 3.13 (s, 4H), 2.75 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.31 (s, 7H), 2.22 (s, 5H), 1.86 (s, 1H), 1.72 (s, 1H), 1.54 – 1.32 (m, 9H), 1.23 (s, 9H), 0.95 (s, 12H).

实施例 25：化合物 25 的制备



1) 中间体 25-1 的制备

参考实施例 7 步骤 4, 将中间体 7-3 替换为中间体 14-2, 得到中间体 25-1 (120 mg)。ESI-MS: $m/z = 587.3$ $[M+H]^+$

2) 中间体 25-2 的制备

参考实施例 7 步骤 5, 将中间体 7-4 替换为中间体 25-1, 得到中间体 25-2 (100 mg)。ESI-MS: $m/z = 573.3$ $[M+H]^+$

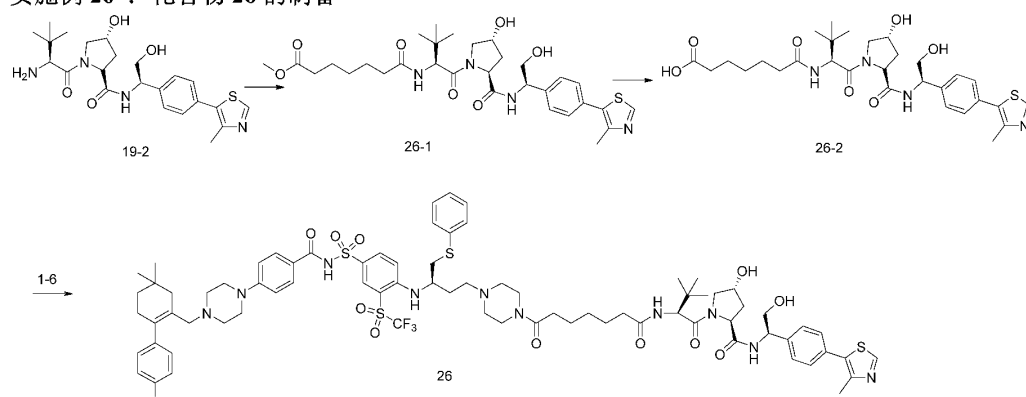
3) 化合物 25 的制备

参考实施例 7 步骤 6, 将中间体 7-5 替换为中间体 25-2, 得到化合物 25 (15 mg)。

ESI-MS: $m/z = 764.3$ $[M+2H]^{2+}$

1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.18 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.35 (m, 1H), 8.19 (m, 1H), 8.00 (m, 1H), 7.90 (m, 1H), 7.78 (m, 2H), 7.47 – 7.35 (m, 6H), 7.29 (m, 2H), 7.23 (m, 2H), 7.19 – 7.12 (m, 4H), 6.97 (m, 2H), 4.91 (m, 1H), 4.44 – 4.27 (m, 5H), 4.13 (s, 2H), 3.60 (m, 6H), 3.37 (m, 7H), 3.19 (s, 2H), 2.83 – 2.74 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.31 (m, 4H), 2.22 – 1.88 (m, 9H), 1.79 (m, 1H), 1.48 (m, 7H), 1.37 (m, 3H), 1.26 (m, 6H), 1.00 (s, 6H), 0.91 – 0.81 (s, 6H).

实施例 26：化合物 26 的制备



1) 中间体 26-1 的制备

参考实施例 7 步骤 4, 将中间体 7-3 替换为中间体 19-2, 得到中间体 26-1 (150 mg)。ESI-MS: $m/z = 617.3$ $[M+H]^+$

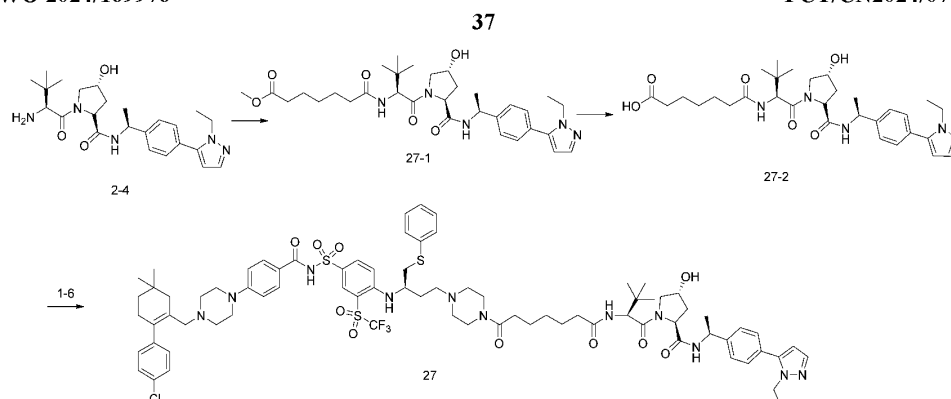
2) 中间体 26-2 的制备

参考实施例 7 步骤 5, 将中间体 7-4 替换为中间体 26-1, 得到中间体 26-2 (86 mg)。ESI-MS: $m/z = 603.3$ $[M+H]^+$

3) 化合物 26 的制备

参考实施例 7 步骤 6, 将中间体 7-5 替换为中间体 26-2, 得到化合物 26 (12 mg)。ESI-MS: $m/z = 779.2$ $[M+2H]^{2+}$

实施例 27：化合物 27 的制备



1) 中间体 27-1 的制备

参考实施例 7 步骤 4, 将中间体 7-3 替换为中间体 2-4, 得到中间体 27-1 (500 mg)。ESI-MS: $m/z = 598.3$ $[M+H]^+$

2) 中间体 27-2 的制备

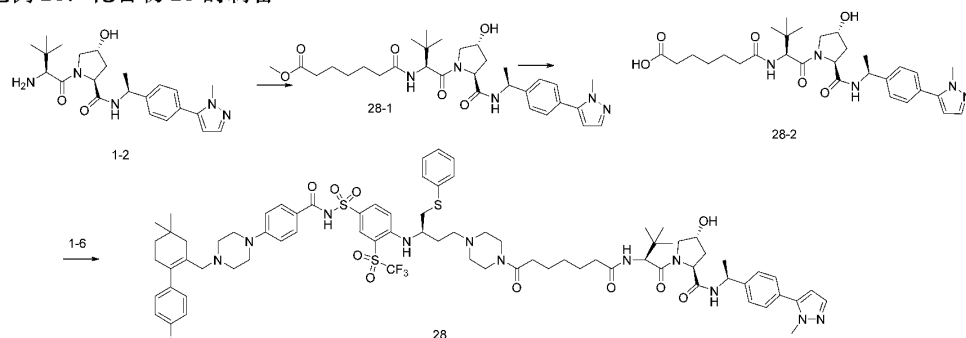
参考实施例 7 步骤 5, 将中间体 7-4 替换为中间体 27-1, 得到中间体 27-2 (334 mg)。ESI-MS: $m/z = 584.3$ $[M+H]^+$

3) 化合物 27 的制备

参考实施例 7 步骤 6, 将中间体 7-5 替换为中间体 27-2, 得到化合物 27 (50 mg)。ESI-MS: $m/z = 769.7$ $[M+2H]^{2+}$

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.34 (d, 1H), 8.17 (s, 2H), 8.12 – 8.07 (m, 1H), 7.69 (t, 2H), 7.54 (d, 1H), 7.37 (dt, 7H), 7.29 (dd, 6H), 7.07 (t, 1H), 6.99 (d, 2H), 6.76 (d, 2H), 6.61 (d, 1H), 6.48 (d, 1H), 6.24 (d, 1H), 5.09 (dd, 2H), 4.70 (dd, 2H), 4.62 (d, 1H), 4.51 (s, 1H), 4.14 (dt, 3H), 3.89 (s, 1H), 3.75 – 3.53 (m, 3H), 3.52 – 3.43 (m, 3H), 3.14 – 3.08 (m, 3H), 3.06 – 2.97 (m, 1H), 2.61 (s, 4H), 2.51 – 2.39 (m, 6H), 2.36 – 2.07 (m, 10H), 1.76 – 1.66 (m, 1H), 1.57 – 1.40 (m, 9H), 1.28 (s, 6H), 1.04 (s, 9H), 0.98 (s, 6H).

实施例 28: 化合物 28 的制备



1) 中间体 28-1 的制备

参考实施例 7 步骤 4, 将中间体 7-3 替换为中间体 1-2, 得到中间体 28-1 (423 mg)。ESI-MS: $m/z = 584.3$ $[M+H]^+$

2) 中间体 28-2 的制备

参考实施例 7 步骤 5, 将中间体 7-4 替换为中间体 28-1, 得到中间体 28-2 (260 mg)。ESI-MS: $m/z = 570.3$ $[M+H]^+$

3) 化合物 28 的制备

参考实施例 7 步骤 6, 将中间体 7-5 替换为中间体 28-2, 得到化合物 28 (20 mg)。

ESI-MS: $m/z = 762.8$ $[M+2H]^{2+}$

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.34 (d, 1H), 8.16 (s, 2H), 8.12 – 8.06 (m, 1H), 7.70 (t, 2H), 7.55 (d, 1H), 7.37 (dt, 7H), 7.30 (dd, 6H), 7.06 (t, 1H), 6.99 (d, 2H), 6.76 (d, 2H), 6.61 (d, 1H), 6.48 (d, 1H), 6.25 (d, 1H), 5.09 (dd, 2H), 4.70 (dd, 2H), 4.62 (d, 1H), 4.52 (s, 1H), 4.14 (dt, 3H), 3.89 (s, 1H), 3.75 – 3.54 (m, 3H), 3.52 – 3.42 (m, 3H), 3.14 – 3.08 (m, 3H), 3.08 – 2.97 (m, 1H), 2.61 (s, 4H), 2.51 – 2.39 (m, 6H), 2.36 – 2.07 (m, 10H), 1.76 – 1.66 (m, 1H), 1.57 – 1.28 (m, 13H), 1.04 (s, 9H), 0.98 (s, 6H).

实施例 29: 化合物 29 的制备

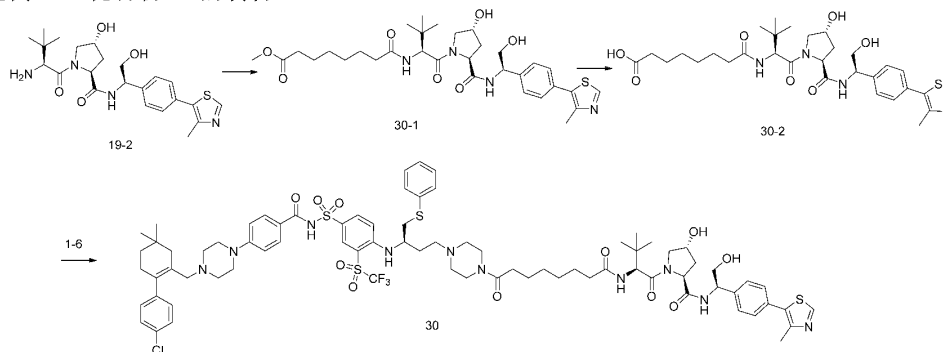
Chemical reaction scheme showing the synthesis of compound 29 from compound 3-15.

Compound 3-15 (a 4-(4-(1H-imidazol-2-yl)phenyl)-2-hydroxy-2-(tert-butylamino)pyrrolidine-1-carboxamide derivative) reacts with a long-chain diacid to form intermediate 29-1.

Intermediate 29-1 is then converted to 29-2 (a 4-(4-(1H-imidazol-2-yl)phenyl)-2-hydroxy-2-(tert-butylamino)pyrrolidine-1-carboxamide derivative with a long-chain diacid side chain).

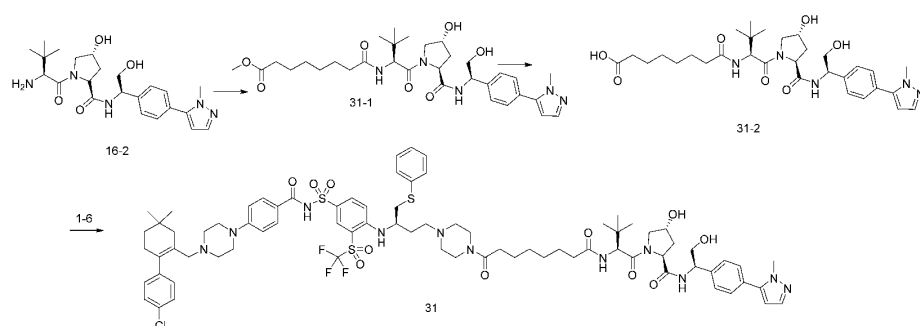
Compound 29-2 is then reacted with a complex sulfonamide derivative (1-6) to form the final product 29, which is a 4-(4-(1H-imidazol-2-yl)phenyl)-2-hydroxy-2-(tert-butylamino)pyrrolidine-1-carboxamide derivative with a complex sulfonamide side chain.

实施例 30: 化合物 30 的制备



实施例 31: 化合物 31 的制备

39



1) 中间体 31-1 的制备

参考实施例 7 步骤 4, 将中间体 7-3 替换为中间体 16-2, 庚二酸单甲酯替换为辛二酸单甲酯, 得到中间体 31-1 (117 mg)。ESI-MS: $m/z = 614.3 [M+H]^+$

2) 中间体 31-2 的制备

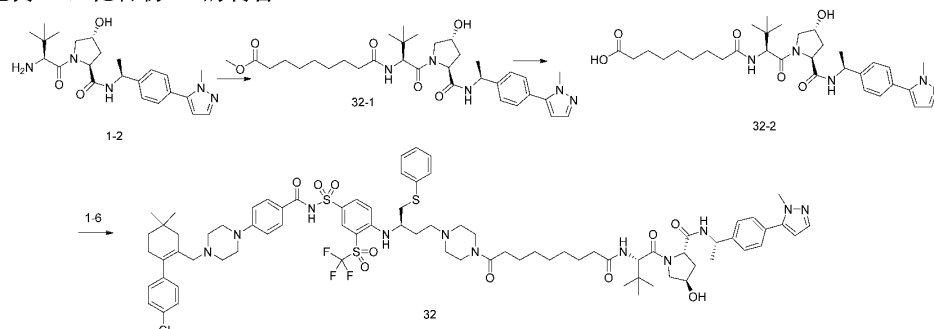
参考实施例 7 步骤 5, 将中间体 7-4 替换为中间体 31-1, 得到中间体 31-2 (50 mg)。ESI-MS: $m/z = 600.3 [M+H]^+$

3) 化合物 31 的制备

参考实施例 7 步骤 6, 将中间体 7-5 替换为中间体 31-2, 得到化合物 31 (6 mg)。ESI-MS: $m/z = 777.7 [M+2H]^{2+}$

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.35 (d, 1H), 8.16 (s, 2H), 8.12 – 8.06 (m, 1H), 7.71 (t, 2H), 7.56 (d, 1H), 7.37 (dt, 7H), 7.30 (dd, 6H), 7.06 (t, 1H), 6.98 (d, 2H), 6.76 (d, 2H), 6.61 (d, 1H), 6.48 (d, 1H), 6.23 (d, 1H), 5.09 (dd, 2H), 4.70 (dd, 2H), 4.62 (d, 1H), 4.53 (s, 1H), 4.15 (dt, 3H), 3.89 (s, 1H), 3.75 – 3.54 (m, 3H), 3.51 – 3.42 (m, 3H), 3.14 – 3.08 (m, 3H), 3.08 – 2.97 (m, 1H), 2.61 (s, 4H), 2.51 – 2.39 (m, 6H), 2.36 – 2.08 (m, 10H), 1.77 – 1.66 (m, 1H), 1.57 – 1.28 (m, 15H), 1.04 (s, 9H), 0.98 (s, 6H).

实施例 32: 化合物 32 的制备



1) 中间体 32-1 的制备

参考实施例 7 步骤 4, 将中间体 7-3 替换为中间体 1-2, 庚二酸单甲酯替换为壬二酸单甲酯, 得到中间体 32-1 (117 mg)。ESI-MS: $m/z = 614.3 [M+H]^+$

2) 中间体 32-2 的制备

参考实施例 7 步骤 5, 将中间体 7-4 替换为中间体 32-1, 得到中间体 32-2 (50 mg)。ESI-MS: $m/z = 600.3 [M+H]^+$

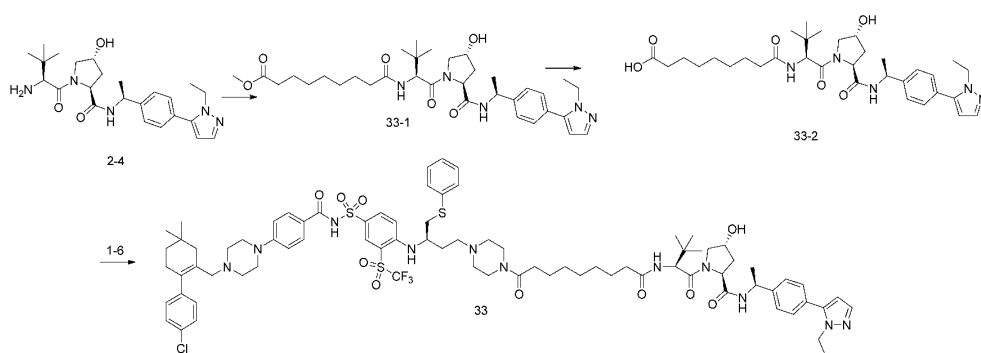
3) 化合物 32 的制备

参考实施例 7 步骤 6, 将中间体 7-5 替换为中间体 32-2, 得到化合物 32 (20 mg)。ESI-MS: $m/z = 776.8 [M+2H]^{2+}$

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.35 (d, 1H), 8.15 (s, 2H), 8.12 – 8.06 (m, 1H), 7.71 (t, 2H), 7.56 (d, 1H), 7.38 (dt, 7H), 7.30 (dd, 6H), 7.06 (t, 1H), 6.99 (d, 2H), 6.76 (d, 2H), 6.60 (d, 1H), 6.48 (d, 1H), 6.23 (d, 1H), 5.09 (dd, 2H), 4.70 (dd, 2H), 4.62 (d, 1H), 4.53 (s, 1H), 4.15 (dt, 3H), 3.89 (s, 1H), 3.75 – 3.55 (m, 3H), 3.51 – 3.42 (m, 3H), 3.14 – 3.08 (m, 3H), 3.09 – 2.97 (m, 1H), 2.61 (s, 4H), 2.52 – 2.39 (m, 6H), 2.36 – 2.08 (m, 10H), 1.77 – 1.66 (m, 1H), 1.59 – 1.26 (m, 17H), 1.05 (s, 9H), 0.98 (s, 6H).

实施例 33: 化合物 33 的制备

40



1) 中间体 33-1 的制备

参考实施例 7 步骤 4, 将中间体 7-3 替换为中间体 2-4, 庚二酸单甲酯替换为壬二酸单甲酯, 得到中间体 33-1 (150 mg)。ESI-MS: $m/z = 626.3 [M+H]^+$

2) 中间体 33-2 的制备

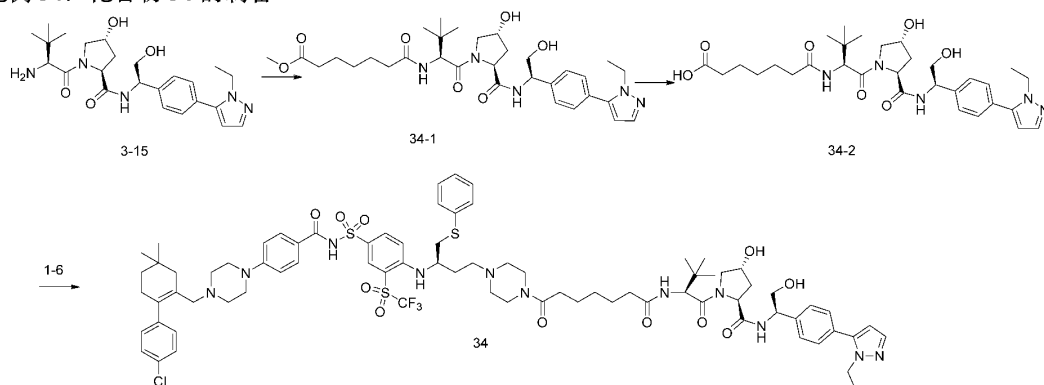
参考实施例 7 步骤 5, 将中间体 7-4 替换为中间体 33-1, 得到中间体 33-2 (105 mg)。ESI-MS: $m/z = 612.3 [M+H]^+$

3) 化合物 33 的制备

参考实施例 7 步骤 6, 将中间体 7-5 替换为中间体 33-2, 得到化合物 33 (30 mg)。ESI-MS: $m/z = 783.8 [M+2H]^{2+}$

1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.41 (s, 1H), 8.15 (s, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.74 (m, 3H), 7.50 – 6.81 (m, 16H), 6.34 (s, 1H), 5.12 (s, 1H), 4.95 (s, 1H), 4.73 (s, 1H), 4.55 – 4.45 (m, 2H), 4.27 (s, 2H), 4.08 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.63 (s, 5H), 3.26 – 3.10 (s, 7H), 2.88 (s, 2H), 2.62 – 1.75 (m, 24H), 1.35 (m, 14H), 0.95 (s, 15H).

实施例 34: 化合物 34 的制备



1) 中间体 34-1 的制备

参考实施例 7 步骤 4, 将中间体 7-3 替换为中间体 3-15, 得到中间体 34-1 (93 mg)。ESI-MS: $m/z = 614.3 [M+H]^+$

2) 中间体 34-2 的制备

参考实施例 7 步骤 5, 将中间体 7-4 替换为中间体 34-1, 得到中间体 34-2 (45 mg)。ESI-MS: $m/z = 600.3 [M+H]^+$

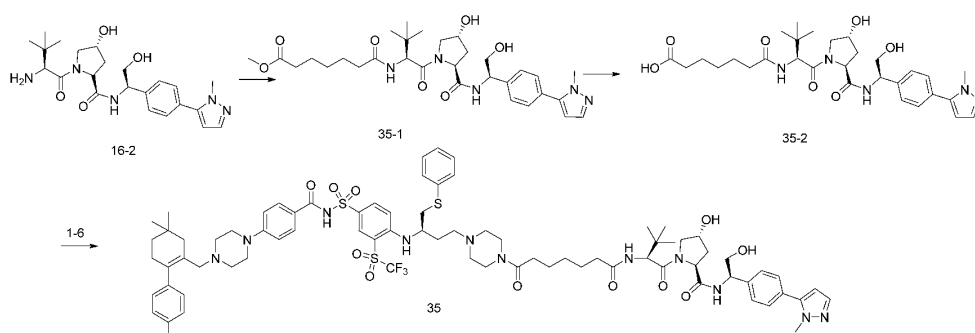
3) 化合物 34 的制备

参考实施例 7 步骤 6, 将中间体 7-5 替换为中间体 34-2, 得到化合物 34 (5 mg)。ESI-MS: $m/z = 777.8 [M+2H]^{2+}$

1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.41 (s, 1H), 8.14 (s, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.75 (m, 3H), 7.52 – 6.80 (m, 16H), 6.34 (s, 1H), 5.12 (s, 1H), 4.94 (s, 1H), 4.73 (s, 1H), 4.54 – 4.44 (m, 2H), 4.29 (s, 2H), 4.08 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.63 (s, 5H), 3.26 – 3.10 (s, 7H), 2.89 (s, 2H), 2.61 – 1.75 (m, 23H), 1.35 (m, 11H), 0.96 (s, 15H).

实施例 35: 化合物 35 的制备

41



1) 中间体 35-1 的制备

参考实施例 7 步骤 4, 将中间体 7-3 替换为中间体 16-2, 得到中间体 35-1 (120 mg)。ESI-MS: $m/z = 600.3$ $[M+H]^+$

2) 中间体 35-2 的制备

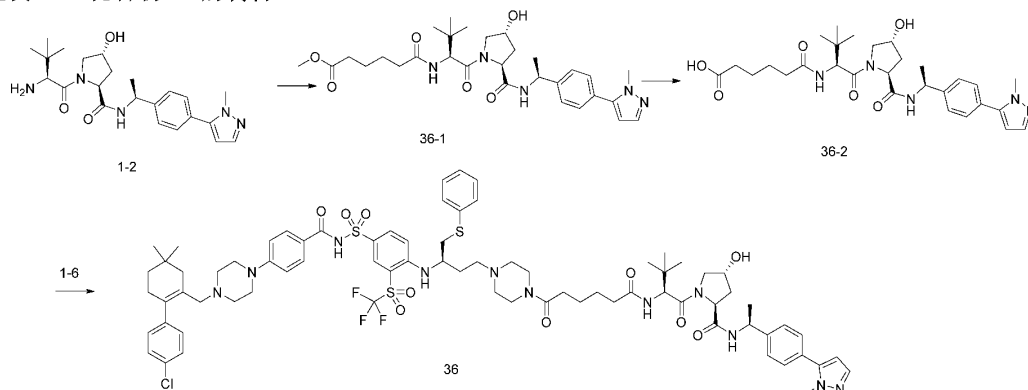
参考实施例 7 步骤 5, 将中间体 7-4 替换为中间体 35-1, 得到中间体 35-2 (80 mg)。ESI-MS: $m/z = 586.3$ $[M+H]^+$

3) 化合物 35 的制备

参考实施例 7 步骤 6, 将中间体 7-5 替换为中间体 35-2, 得到化合物 35 (15 mg)。ESI-MS: $m/z = 770.7$ $[M+2H]^{2+}$

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.34 (d, 1H), 8.16 (s, 2H), 8.12 – 8.06 (m, 1H), 7.70 (t, 2H), 7.56 (d, 1H), 7.37 (dt, 7H), 7.31 (dd, 6H), 7.06 (t, 1H), 6.98 (d, 2H), 6.75 (d, 2H), 6.61 (d, 1H), 6.48 (d, 1H), 6.23 (d, 1H), 5.09 (dd, 2H), 4.70 (dd, 2H), 4.62 (d, 1H), 4.53 (s, 1H), 4.15 (dt, 3H), 3.89 (s, 1H), 3.75 – 3.54 (m, 3H), 3.51 – 3.42 (m, 3H), 3.14 – 3.08 (m, 3H), 3.08 – 2.97 (m, 1H), 2.61 (s, 4H), 2.51 – 2.38 (m, 6H), 2.36 – 2.08 (m, 10H), 1.77 – 1.65 (m, 1H), 1.57 – 1.28 (m, 13H), 1.05 (s, 9H), 0.97 (s, 6H).

实施例 36: 化合物 36 的制备



1) 中间体 36-1 的制备

参考实施例 7 步骤 4, 将中间体 7-3 替换为中间体 1-2, 将庚二酸单甲酯替换为己二酸单甲酯, 得到中间体 36-1 (110 mg)。ESI-MS: $m/z = 570.3$ $[M+H]^+$

2) 中间体 36-2 的制备

参考实施例 7 步骤 5, 将中间体 7-4 替换为中间体 36-1, 得到中间体 36-2 (100 mg)。ESI-MS: $m/z = 556.3$ $[M+H]^+$

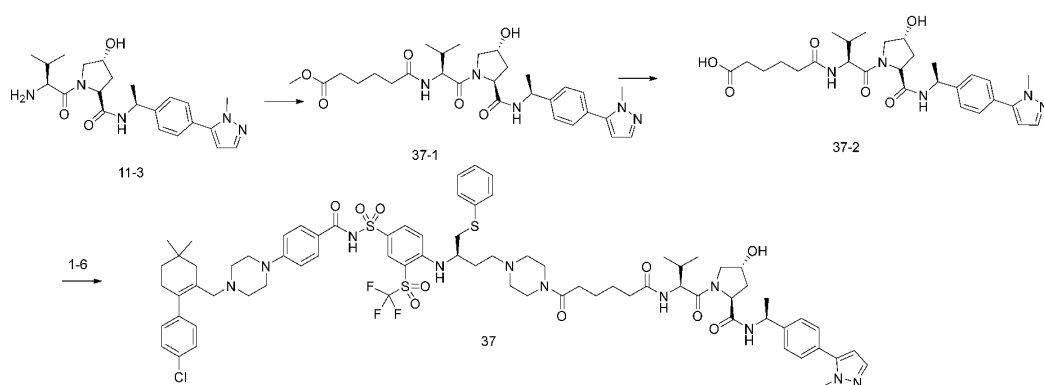
3) 化合物 36 的制备

参考实施例 7 步骤 6, 将中间体 7-5 替换为中间体 36-2, 得到化合物 36 (25 mg)。ESI-MS: $m/z = 755.8$ $[M+2H]^{2+}$

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.35 (d, 1H), 8.15 (s, 2H), 8.12 – 8.06 (m, 1H), 7.71 (t, 2H), 7.56 (d, 1H), 7.38 (dt, 7H), 7.31 (dd, 6H), 7.07 (t, 1H), 6.99 (d, 2H), 6.76 (d, 2H), 6.60 (d, 1H), 6.48 (d, 1H), 6.24 (d, 1H), 5.09 (dd, 2H), 4.71 (dd, 2H), 4.62 (d, 1H), 4.53 (s, 1H), 4.14 (dt, 3H), 3.89 (s, 1H), 3.75 – 3.55 (m, 3H), 3.51 – 3.42 (m, 3H), 3.14 – 3.08 (m, 3H), 3.09 – 2.97 (m, 1H), 2.61 (s, 4H), 2.52 – 2.39 (m, 6H), 2.36 – 2.08 (m, 10H), 1.60 – 1.26 (m, 12H), 1.05 (s, 9H), 0.97 (s, 6H).

实施例 37: 化合物 37 的制备

42



1) 中间体 37-1 的制备

参考实施例 7 步骤 4, 将中间体 7-3 替换为中间体 11-3, 将庚二酸单甲酯替换为己二酸单甲酯, 得到中间体 37-1 (160 mg)。ESI-MS: $m/z = 556.2 [M+H]^+$

2) 中间体 37-2 的制备

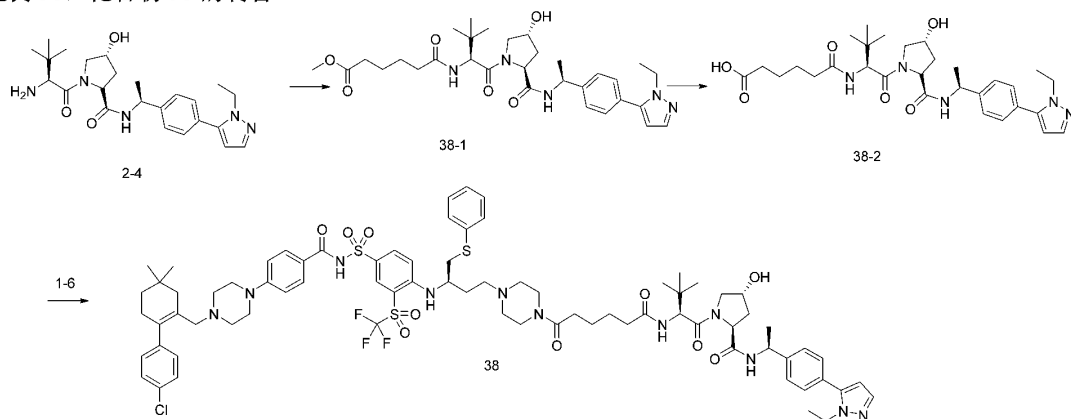
参考实施例 7 步骤 5, 将中间体 7-4 替换为中间体 37-1, 得到中间体 37-2 (120 mg)。ESI-MS: $m/z = 542.3 [M+H]^+$

3) 化合物 37 的制备

参考实施例 7 步骤 6, 将中间体 7-5 替换为中间体 37-2, 得到化合物 37 (20 mg)。ESI-MS: $m/z = 748.7 [M+2H]^{2+}$

1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.37 (s, 1H), 8.12 (s, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.77 (m, 3H), 7.52 – 6.81 (m, 16H), 6.35 (s, 1H), 5.10 (s, 1H), 4.89 (s, 1H), 4.72 (s, 1H), 4.53 – 4.45 (m, 2H), 4.28 (s, 2H), 4.10 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.65 (s, 5H), 3.25 – 3.08 (s, 7H), 2.90 (s, 2H), 2.60 – 1.70 (m, 21H), 1.36 (m, 10H), 0.95 (s, 12H).

实施例 38: 化合物 38 的制备



1) 中间体 38-1 的制备

参考实施例 7 步骤 4, 将中间体 7-3 替换为中间体 2-4, 庚二酸单甲酯替换为己二酸单甲酯, 得到中间体 38-1 (100 mg)。ESI-MS: $m/z = 584.3 [M+H]^+$

2) 中间体 38-2 的制备

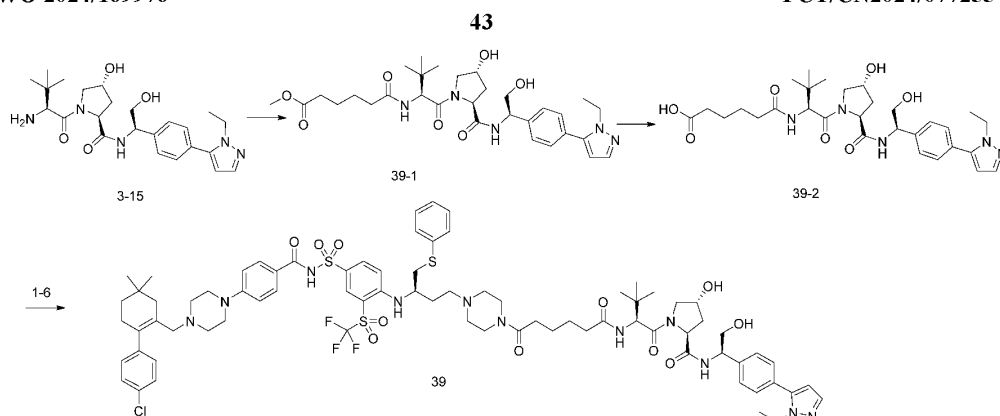
参考实施例 7 步骤 5, 将中间体 7-4 替换为中间体 38-1, 得到中间体 38-2 (80 mg)。ESI-MS: $m/z = 570.3 [M+H]^+$

3) 化合物 38 的制备

参考实施例 7 步骤 6, 将中间体 7-5 替换为中间体 38-2, 得到化合物 38 (20 mg)。ESI-MS: $m/z = 762.7 [M+2H]^{2+}$

1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.40 (s, 1H), 8.14 (s, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.75 (m, 3H), 7.51 – 6.82 (m, 16H), 6.34 (s, 1H), 5.12 (s, 1H), 4.94 (s, 1H), 4.74 (s, 1H), 4.54 – 4.45 (m, 2H), 4.27 (s, 2H), 4.08 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.63 (s, 5H), 3.26 – 3.10 (s, 7H), 2.89 (s, 2H), 2.62 – 1.74 (m, 22H), 1.35 (m, 10H), 0.96 (s, 15H).

实施例 39: 化合物 39 的制备



1) 中间体 39-1 的制备

参考实施例 7 步骤 4, 将中间体 7-3 替换为中间体 3-15, 庚二酸单甲酯替换为己二酸单甲酯, 得到中间体 39-1 (80 mg)。ESI-MS: $m/z = 600.3 [M+H]^+$

2) 中间体 39-2 的制备

参考实施例 7 步骤 5, 将中间体 7-4 替换为中间体 39-1, 得到中间体 39-2 (40 mg)。ESI-MS: $m/z = 586.3 [M+H]^+$

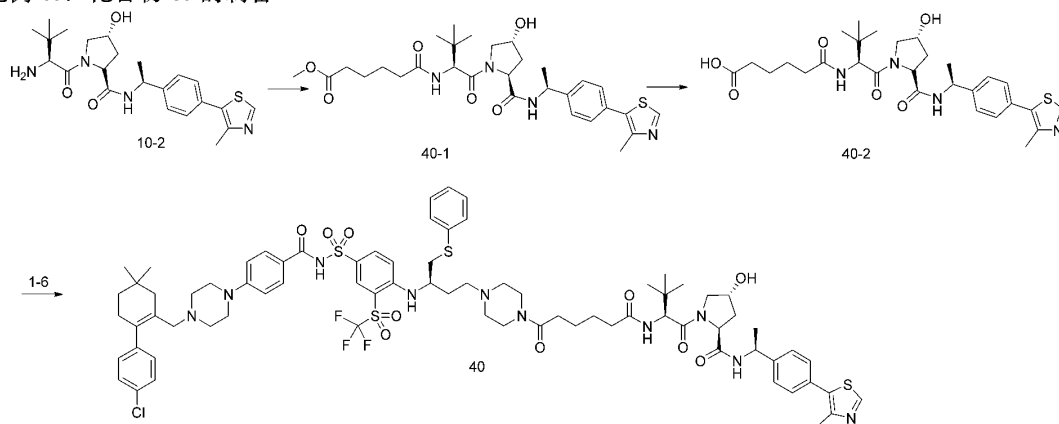
3) 化合物 39 的制备

参考实施例 7 步骤 6, 将中间体 7-5 替换为中间体 39-2, 得到化合物 39 (3 mg)。

ESI-MS: $m/z = 770.8 [M+2H]^{2+}$

1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.36 (m, 1H), 8.14 (m, 1H), 7.96 (m, 1H), 7.81 (m, 1H), 7.72 (m, 2H), 7.49 (m, 1H), 7.40 (m, 7H), 7.32 (m, 2H), 7.26 (m, 2H), 7.17 (m, 2H), 7.12 (m, 2H), 7.03 (m, 1H), 6.93 – 6.85 (m, 3H), 6.31 (m, 1H), 5.10 (m, 1H), 4.90 (m, 1H), 4.74 (m, 1H), 4.56 – 4.43 (m, 2H), 4.29 (m, 1H), 4.11 (m, 4H), 3.67 – 3.55 (m, 5H), 2.36 (s, 5H), 2.30 – 2.22 (m, 8H), 2.12 (m, 2H), 2.00 (m, 6H), 1.83 (m, 2H), 1.51 – 1.41 (m, 8H), 1.34 – 1.22 (m, 9H), 0.95 (s, 15H).

实施例 40: 化合物 40 的制备



1) 中间体 40-1 的制备

参考实施例 7 步骤 4, 将中间体 7-3 替换为中间体 10-2, 庚二酸单甲酯替换为己二酸单甲酯, 得到中间体 40-1 (135 mg)。ESI-MS: $m/z = 587.3 [M+H]^+$

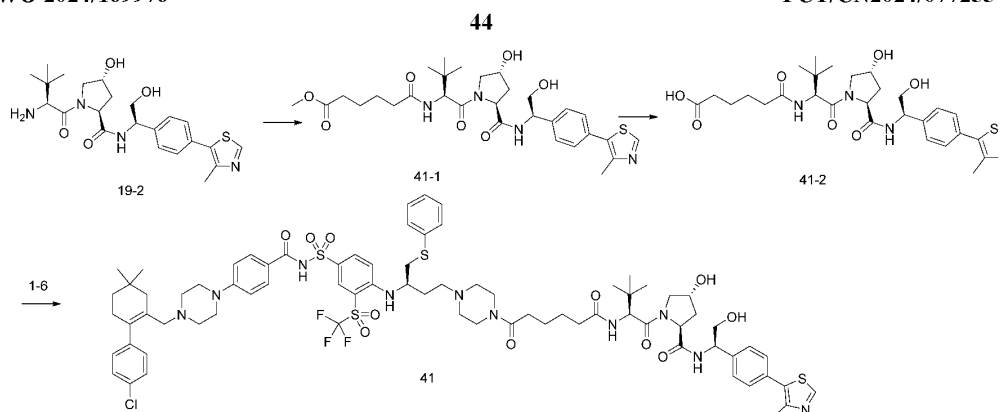
2) 中间体 40-2 的制备

参考实施例 7 步骤 5, 将中间体 7-4 替换为中间体 40-1, 得到中间体 40-2 (75 mg)。ESI-MS: $m/z = 573.3 [M+H]^+$

3) 化合物 40 的制备

参考实施例 7 步骤 6, 将中间体 7-5 替换为中间体 40-2, 得到化合物 40 (20 mg)。ESI-MS: $m/z = 764.3 [M+2H]^{2+}$

实施例 41: 化合物 41 的制备



1) 中间体 41-1 的制备

参考实施例 7 步骤 4, 将中间体 7-3 替换为中间体 19-2, 庚二酸单甲酯替换为己二酸单甲酯, 得到中间体 41-1 (160 mg)。ESI-MS: $m/z = 603.3$ $[M+H]^+$

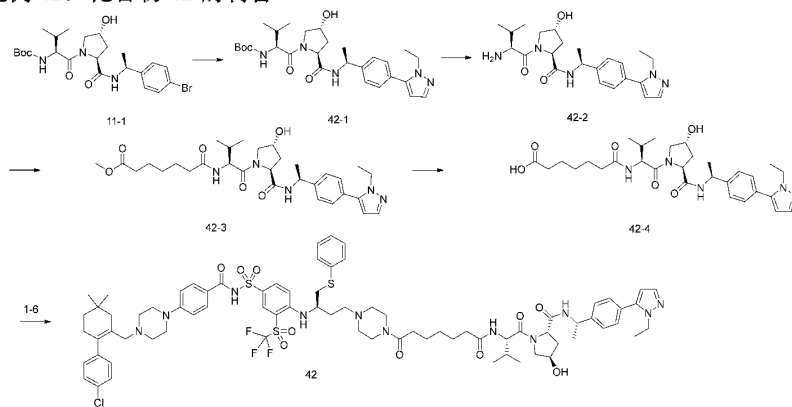
2) 中间体 41-2 的制备

参考实施例 7 步骤 5, 将中间体 7-4 替换为中间体 41-1, 得到中间体 41-2 (68 mg)。ESI-MS: $m/z = 589.3$ $[M+H]^+$

3) 化合物 41 的制备

参考实施例 7 步骤 6, 将中间体 7-5 替换为中间体 41-2, 得到化合物 41 (15 mg)。ESI-MS: $m/z = 772.3$ $[M+2H]^{2+}$

实施例 42: 化合物 42 的制备



1) 中间体 42-1 的制备

参考实施例 11 步骤 2, 将 1-甲基-1H-吡唑-5-硼酸频哪醇酯替换为 1-乙基吡唑-5-硼酸频哪醇酯, 得到中间体 42-1 (1 g)。ESI-MS: $m/z = 528.3$ $[M+H]^+$

2) 中间体 42-2 的制备

参考实施例 7 步骤 3, 将中间体 7-2 替换为中间体 42-1, 得到中间体 42-2 (0.8 g)。ESI-MS: $m/z = 428.2$ $[M+H]^+$

3) 中间体 42-3 的制备

参考实施例 7 步骤 4, 将中间体 7-3 替换为中间体 42-2, 得到中间体 42-3 (120 mg)。ESI-MS: $m/z = 584.3$ $[M+H]^+$

4) 中间体 42-4 的制备

参考实施例 7 步骤 5, 将中间体 7-4 替换为中间体 42-3, 得到中间体 42-4 (70 mg)。ESI-MS: $m/z = 570.3$ $[M+H]^+$

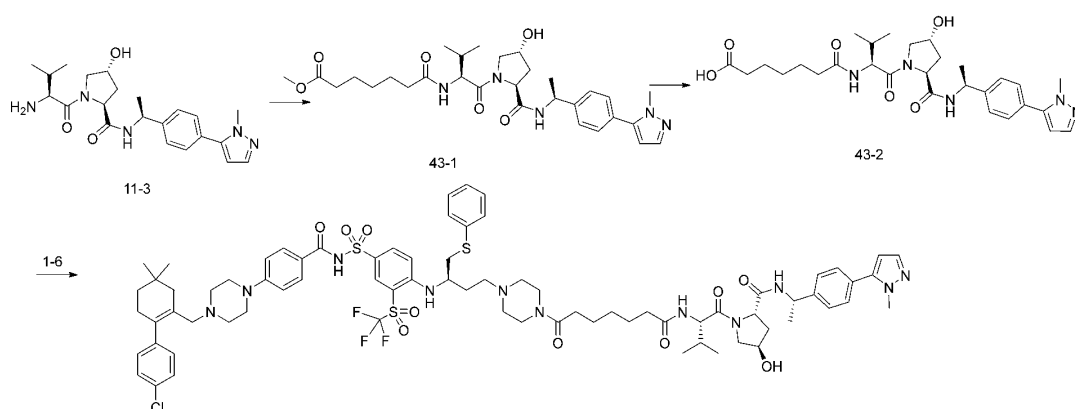
5) 化合物 42 的制备

参考实施例 7 步骤 6, 将中间体 7-5 替换为中间体 42-4, 得到化合物 42 (35 mg)。ESI-MS: $m/z = 762.7$ $[M+2H]^{2+}$

1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.35 (s, 1H), 8.13 (s, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.77 (m, 3H), 7.51 – 6.81 (m, 16H), 6.35 (s, 1H), 5.10 (s, 1H), 4.89 (s, 1H), 4.72 (s, 1H), 4.53 – 4.44 (m, 2H), 4.29 (s, 2H), 4.10 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.65 (s, 5H), 3.25 – 3.08 (s, 7H), 2.90 (s, 2H), 2.61 – 1.70 (m, 21H), 1.35 (m, 14H), 0.95 (s, 12H).

实施例 43: 化合物 43 的制备

45



43

1) 中间体 43-1 的制备

参考实施例 7 步骤 4, 将中间体 7-3 替换为中间体 11-3, 得到中间体 43-1 (150 mg)。ESI-MS: $m/z = 570.3$ $[M+H]^+$

2) 中间体 43-2 的制备

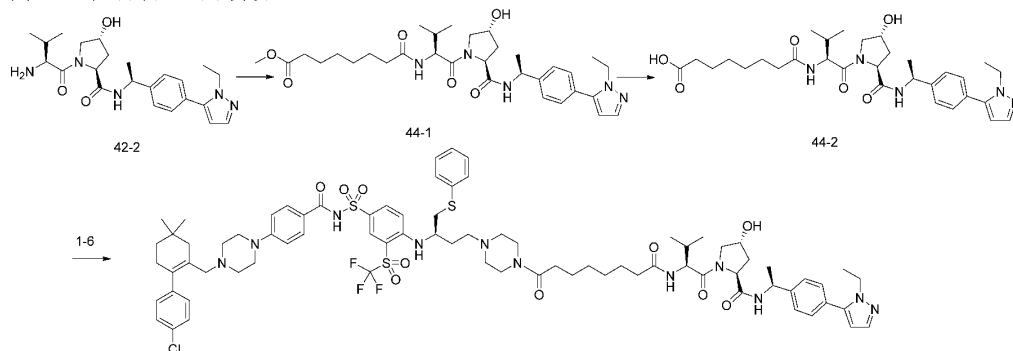
参考实施例 7 步骤 5, 将中间体 7-4 替换为中间体 43-1, 得到中间体 43-2 (90 mg)。ESI-MS: $m/z = 556.3$ $[M+H]^+$

3) 化合物 43 的制备

参考实施例 7 步骤 6, 将中间体 7-5 替换为中间体 43-2, 得到化合物 43 (30 mg)。ESI-MS: $m/z = 755.8$ $[M+2H]^{2+}$

1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.36 (s, 1H), 8.14 (s, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.77 (m, 3H), 7.51 – 6.81 (m, 16H), 6.35 (s, 1H), 5.11 (s, 1H), 4.90 (s, 1H), 4.72 (s, 1H), 4.53 – 4.44 (m, 2H), 4.29 (s, 2H), 4.10 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.65 (s, 5H), 3.26 – 3.09 (s, 7H), 2.91 (s, 2H), 2.61 – 1.70 (m, 21H), 1.35 (m, 12H), 0.95 (s, 12H).

实施例 44: 化合物 44 的制备



44

1) 中间体 44-1 的制备

参考实施例 7 步骤 4, 将中间体 7-3 替换为中间体 42-2, 庚二酸单甲酯替换为辛二酸单甲酯, 得到中间体 44-1 (131 mg)。ESI-MS: $m/z = 598.3$ $[M+H]^+$

2) 中间体 44-2 的制备

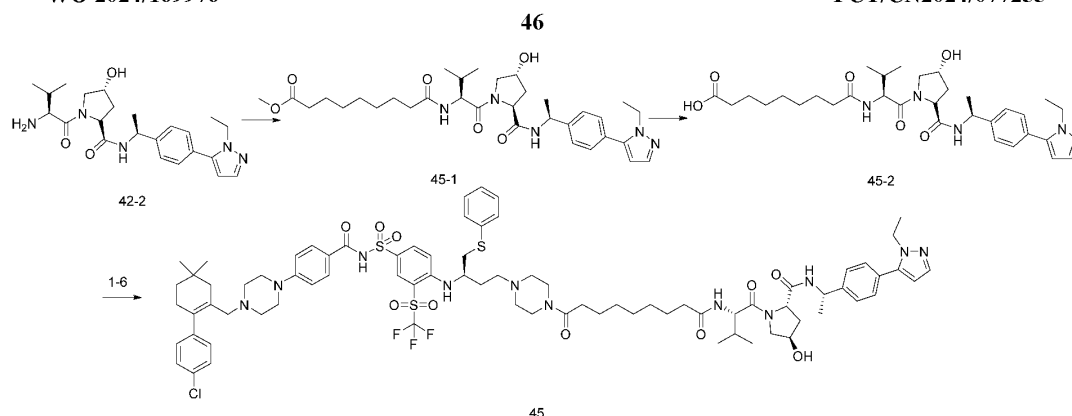
参考实施例 7 步骤 5, 将中间体 7-4 替换为中间体 44-1, 得到中间体 44-2 (80 mg)。ESI-MS: $m/z = 584.3$ $[M+H]^+$

3) 化合物 44 的制备

参考实施例 7 步骤 6, 将中间体 7-5 替换为中间体 44-2, 得到化合物 44 (25 mg)。ESI-MS: $m/z = 769.8$ $[M+2H]^{2+}$

1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.35 (s, 1H), 8.13 (s, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.77 (m, 3H), 7.51 – 6.82 (m, 16H), 6.34 (s, 1H), 5.10 (s, 1H), 4.89 (s, 1H), 4.72 (s, 1H), 4.55 – 4.44 (m, 2H), 4.29 (s, 2H), 4.10 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.65 (s, 5H), 3.25 – 3.08 (s, 7H), 2.88 (s, 2H), 2.61 – 1.71 (m, 21H), 1.35 (m, 16H), 0.95 (s, 12H).

实施例 45: 化合物 45 的制备



1) 中间体 45-1 的制备

参考实施例 7 步骤 4, 将中间体 **7-3** 替换为中间体 **42-2**, 庚二酸单甲酯替换为壬二酸单甲酯, 得到中间体 **45-1** (108 mg)。ESI-MS: $m/z = 612.2 [M+H]^+$

2) 中间体 45-2 的制备

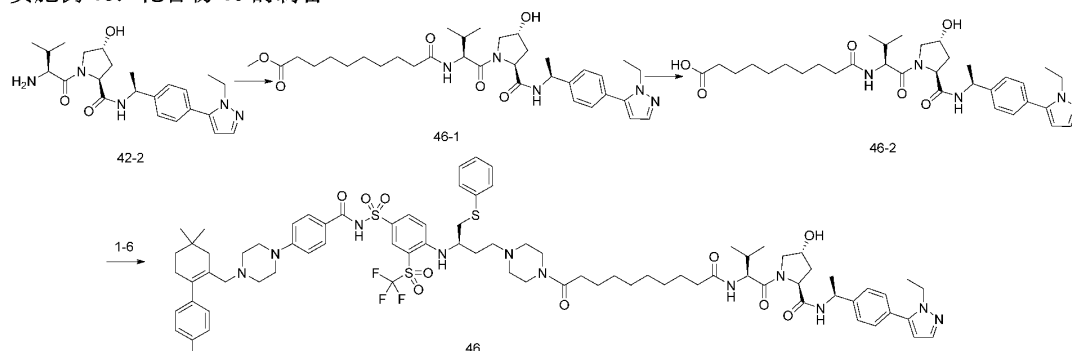
参考实施例 7 步骤 5, 将中间体 **7-4** 替换为中间体 **45-1**, 得到中间体 **45-2** (66 mg)。ESI-MS: $m/z = 598.3 [M+H]^+$

3) 化合物 45 的制备

参考实施例 7 步骤 6, 将中间体 **7-5** 替换为中间体 **45-2**, 得到化合物 **45** (8 mg)。ESI-MS: $m/z = 776.8 [M+2H]^{2+}$

1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.36 (s, 1H), 8.14 (s, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.77 (m, 3H), 7.51 – 6.82 (m, 16H), 6.34 (s, 1H), 5.10 (s, 1H), 4.87 (s, 1H), 4.72 (s, 1H), 4.55 – 4.44 (m, 2H), 4.30 (s, 2H), 4.10 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.65 (s, 5H), 3.27 – 3.08 (s, 7H), 2.88 (s, 2H), 2.61 – 1.71 (m, 23H), 1.35 (m, 16H), 0.95 (s, 12H).

实施例 46: 化合物 46 的制备



1) 中间体 46-1 的制备

参考实施例 7 步骤 4, 将中间体 **7-3** 替换为中间体 **42-2**, 庚二酸单甲酯替换为癸二酸单甲酯, 得到中间体 **46-1** (100 mg)。ESI-MS: $m/z = 626.3 [M+H]^+$

2) 中间体 46-2 的制备

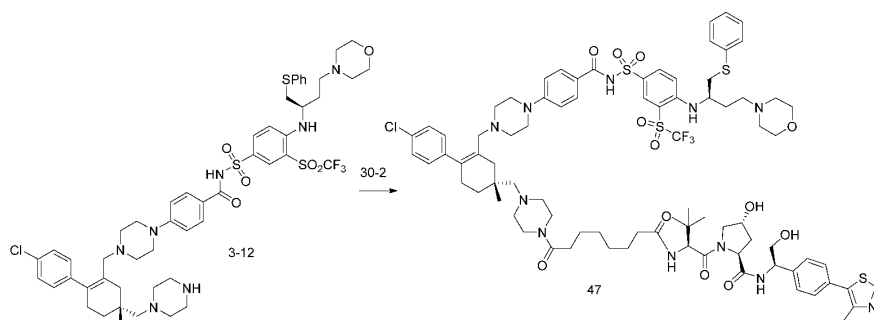
参考实施例 7 步骤 5, 将中间体 **7-4** 替换为中间体 **46-1**, 得到中间体 **46-2** (70 mg)。ESI-MS: $m/z = 612.3 [M+H]^+$

3) 化合物 46 的制备

参考实施例 7 步骤 6, 将中间体 **7-5** 替换为中间体 **46-2**, 得到化合物 **46** (10 mg)。ESI-MS: $m/z = 783.7 [M+2H]^{2+}$

1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.35 (s, 1H), 8.14 (s, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.77 (m, 3H), 7.51 – 6.82 (m, 16H), 6.34 (s, 1H), 5.10 (s, 1H), 4.87 (s, 1H), 4.73 (s, 1H), 4.55 – 4.45 (m, 2H), 4.30 (s, 2H), 4.10 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.65 (s, 5H), 3.27 – 3.08 (s, 7H), 2.88 (s, 2H), 2.61 – 1.71 (m, 23H), 1.35 (m, 18H), 0.95 (s, 12H).

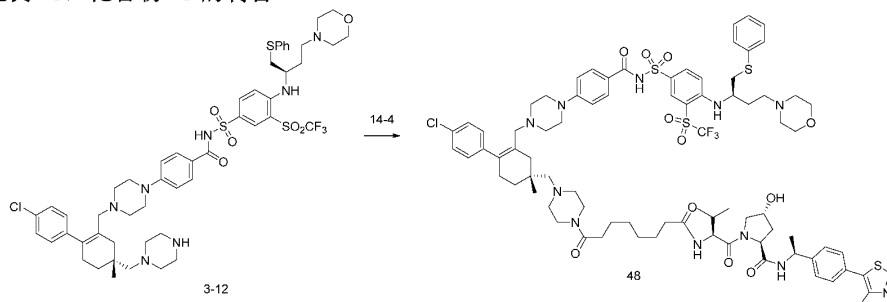
实施例 47: 化合物 47 的制备



1) 化合物 47 的制备

将中间体 **3-12** (121 mg) 溶于 DMF 中, 加入中间体 **30-2** (70 mg), 加入 DIPEA (148 mg), 加入 HATU (65 mg), 室温反应 3 h。反应液粗品制备液相纯化得化合物 **47** (46 mg)。ESI-MS: $m/z = 828.1 [M+2H]^{2+}$ 。

实施例 48: 化合物 48 的制备



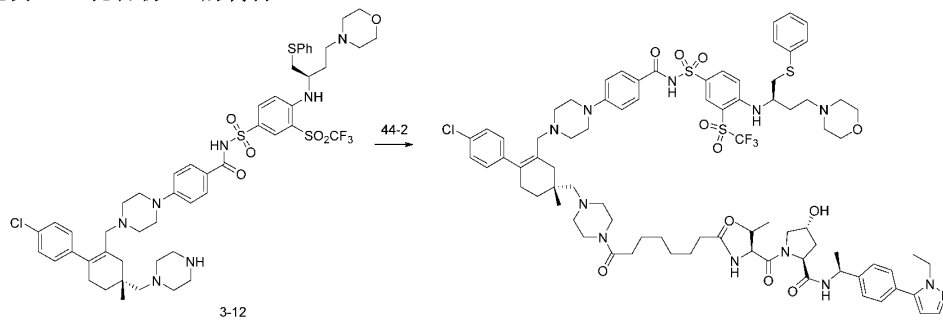
1) 化合物 48 的制备

参考实施例 47 步骤 1, 将中间体 **30-2** 替换为中间体 **14-4**, 得到化合物 **48** (8 mg)。

ESI-MS: $m/z = 813.8 [M+2H]^{2+}$

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO) δ 11.95 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.35 (m, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.92 (m, 2H), 7.71 (m, 2H), 7.43 (m, 2H), 7.39 – 7.32 (m, 5H), 7.27 (m, 2H), 7.15 (m, 3H), 6.98 (s, 1H), 6.85 (m, 2H), 5.07 (s, 1H), 4.90 (m, 1H), 4.49 – 4.21 (m, 3H), 4.07 (s, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.53 (s, 2H), 3.22 (s, 6H), 2.45 (s, 4H), 2.25 (s, 11H), 1.99 (s, 6H), 1.91 (s, 6H), 1.79 (s, 3H), 1.57 (s, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.37 (m, 2H), 1.24 (s, 8H), 0.95 (s, 4H), 0.91 – 0.81 (s, 9H)。

实施例 49: 化合物 49 的制备



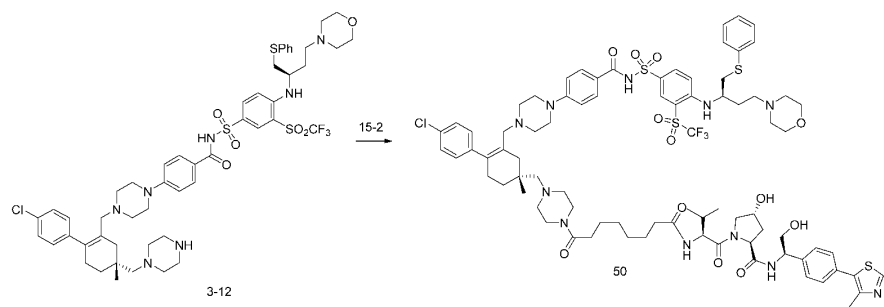
1) 化合物 49 的制备

参考实施例 47 步骤 1, 将中间体 **30-2** 替换为中间体 **44-2**, 得到化合物 **49** (10 mg)。

ESI-MS: $m/z = 812.2 [M+2H]^{2+}$

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO) δ 11.92 (s, 1H), 8.36 (m, 1H), 8.12 (m, 1H), 7.97 – 7.88 (m, 2H), 7.72 (m, 2H), 7.48 (m, 1H), 7.39 (m, 4H), 7.33 (m, 2H), 7.27 (m, 2H), 7.18 (m, 1H), 7.12 (m, 2H), 6.97 (m, 1H), 6.85 (m, 2H), 6.31 (m, 1H), 5.08 (m, 1H), 4.93 (m, 1H), 4.42 (m, 1H), 4.38 – 4.26 (m, 2H), 4.11 (m, 3H), 3.61 (m, 2H), 3.53 (s, 4H), 3.43 (s, 4H), 3.21 (s, 4H), 2.47 (s, 3H), 2.35 (m, 4H), 2.25 (m, 5H), 2.20 – 2.06 (m, 5H), 2.04 – 1.93 (m, 5H), 1.91 (s, 6H), 1.79 (m, 2H), 1.61 – 1.53 (m, 1H), 1.47 (m, 7H), 1.38 (m, 3H), 1.30 (m, 4H), 1.27 – 1.20 (m, 7H), 0.95 (s, 3H), 0.86 (s, 6H)。

实施例 50: 化合物 50 的制备



1) 化合物 50 的制备
参考实施例 47 步骤 1, 将中间体 30-2 替换为中间体 15-2, 得到化合物 50 (5 mg)。ESI-MS: m/z =821.8 [M+2H]²⁺

试验例 1：体外 RS4;11 细胞增殖抑制作用
取处于指数生长期状态良好的 RS4;11 细胞（来源于南京科佰），收集细胞至离心管，低速台式离心机，1000 转/min，离心 5 min，弃上清，用移液器加入 3 mL 种板培养基（RPMI 基础培养基+5%胎牛血清）重悬。使用细胞计数仪计数，用种板培养基稀释，调整细胞密度至 1×10⁵ 个/mL，使用排枪接种于 96 孔板上，100 μL/孔，置于 37℃、含 5% CO₂ 饱和湿度的细胞培养箱中培养。培养 24 h 后，使用纳升加样仪进行化合物加样，使化合物终浓度为 2000 nM-0.91 nM，2 个复孔，同时设置对照。细胞培养箱中继续培养 72 小时后，加入检测试剂 CCK-8（厂家:日本同仁化学），10 μL/孔，细胞培养箱中孵育 4 小时后，Envision 酶标仪 450 nm 处检测其吸光值，计算抑制率，抑制率（%）=（阴性对照组平均值-实验组平均值）/（阴性对照组平均值-空白组平均值）*100%，以化合物浓度对数为横坐标，抑制率为纵坐标，四参数分析，拟合量效曲线，计算 IC₅₀。
试验结果发现本公开化合物针对 RS4;11 细胞具有增殖抑制作用。

试验例 2：体外 MOLT-4 细胞增殖抑制作用
取处于指数生长期状态良好的 MOLT-4 细胞皿，收集细胞至离心管，低速台式离心机，1500 转/min，离心 3 min，弃上清，用移液器加入 5 mL 完全培养基（RPMI 基础培养基+10%FBS）进行细胞重悬。使用细胞计数仪计数，完全培养基进行稀释，调整细胞密度至 1.6*10⁵ 个/mL，再加入等量的 RPMI 基础培养基调整血清浓度为 5%，细胞密度为 8*10⁴ 个/mL 种板。使用排枪接种于 96 孔板上，100 μL/孔，置于 37℃、含 5%CO₂ 饱和湿度的细胞培养箱中培养。培养 24 h 后，使用纳升加样仪进行化合物加样，使化合物终浓度为 1000 nM-0.46 nM，每一浓度设置 2 个复孔，以不加化合物的细胞作为阴性对照，72 小时后加 CCK-8（日本同仁化学），10 μL /孔，3.5 小时后 Envision 酶标仪 450 nm 处检测其吸光值，计算抑制率，抑制率（%）=（阴性对照组平均值—实验组）/（阴性对照组平均值—空白组平均值）×100%，以化合物浓度对数为横坐标，抑制率为纵坐标，四参数分析，拟合量效曲线，计算 IC₅₀。结果如表 1。

表 1. 化合物抑制活性测试结果（IC₅₀, nM）

化合物编号	MOLT-4 细胞增殖抑制活性	化合物编号	MOLT-4 细胞增殖抑制活性
1	≤10	20	≤10
2	≤10	21	≤10
3	≤10	22	≤10
4	≤10	23	≤10
5	≤10	24	≤10
6	≤10	28	≤10
11	≤10	30	≤10
14	≤10	32	≤10
15	≤10	47	≤10
16	≤10	48	≤10
17	≤10	49	≤10
19	≤10	50	≤10

试验结果发现本公开化合物在体外具有 RS4;11 细胞、MOLT-4 细胞增殖抑制作用。

试验例 3：体外 MOLT-4 细胞中 BCL-XL 蛋白降解测定
取处于指数生长期状态良好的 MOLT-4 细胞皿，收集细胞至离心管，低速台式离心机，1500 转/min，离心 3 min，弃上清，用移液器加入 5 mL 完全培养基（RPMI 基础培养基+10%FBS）进行细胞重悬。使用细胞计数仪计数，完全培养基进行稀释，调整细胞密度至 1*10⁷ 个/mL，使用排枪接种于 96 孔板上，100 μL/

孔。使用纳升加样仪进行化合物加样，使化合物终浓度为 1000 nM-1 nM，每一浓度设置 2 个复孔，置于 37 °C、含 5%CO₂ 饱和湿度的细胞培养箱中培养。

培养 24 h 后，收集细胞进行流式检测。细胞用含有 2%BSA 的 PBS 清洗后，细胞首先用 80%甲醇固定，然后用含 0.1% Tween20 的 PBS 破膜，后续用含有 10% BSA 的 PBS 封闭，最后进行抗体标记。分别用 BCL-XL (54H6) Rabbit mAb(CST, 2764S)一抗室温孵育 0.5 h，细胞用含有 2% BSA 的 PBS 清洗后，用 Anti-rabbit IgG (H+L), F(ab')₂ Fragment (Alexa Fluor® 488 Conjugate)(CST, 4412S)室温孵育 0.5 h，孵育结束后用含有 2%BSA 的 PBS 清洗重悬细胞，使用 IQue3(Sartorius)上机检测。

将只用二抗标记的组作为背景组，以不加化合物的细胞作为阴性对照组，用平均荧光强度 MFI 指标衡量 BCL-XL 蛋白表达，计算抑制率。降解率 (%) = (阴性对照组 MFI 平均值—化合物组 MFI) / (阴性对照组 MFI 平均值—背景组 MFI 平均值) × 100%，以化合物浓度对数为横坐标，降解率为纵坐标，四参数分析，拟合量效曲线，计算 DC₅₀ (半数降解浓度)。

试验结果发现本公开化合物在体外 MOLT-4 细胞中具有降解 BCL-XL 蛋白作用。

试验例 4：BCL-XL/BAK 结合抑制活性评价

用试剂盒 (cisbio, 63ADK000CB04PEG) 中的稀释缓冲液将 Tag1-BCL-XL 蛋白母液稀释成 8 nM，同时将 Tag2-BAK 蛋白母液稀释成 20 nM，加入 5 μL/孔的 Tag1-BCL-XL 蛋白稀释液到 384 孔板内，使用纳升加样仪进行化合物加样，使化合物终浓度为 1000 nM-0.24 nM，2 个复孔，同时设置对照，加入 5 μL/孔的 Tag2-BAK 蛋白稀释液，离心混匀，室温孵育 15 分钟。用试剂盒 (cisbio, 63ADK000CB04PEG) 中的检测缓冲液将 Anti-Tag1-Eu³⁺ 抗体和 Anti-Tag2-XL665 抗体稀释成 1X 浓度，将 Anti-Tag1-Eu³⁺ 和 Anti-Tag2-XL665 抗体稀释液按 1: 1 体积混匀，加入 10 μL/孔的抗体混合液，离心混匀，室温孵育 2 h。Envision 酶标仪 665 nm/620 nm 处检测其荧光值，四参数分析，拟合量效曲线，计算 IC₅₀。

试验结果发现本公开化合物在体外具有 BCL-XL/BAK 结合抑制活性。

试验例 5：体外肝微粒体稳定性

肝微粒体孵育样本 (种属：人、大鼠、小鼠及猴) 制备为混合 PBS 缓冲液 (PH7.4)，肝微粒体溶液 (0.5 mg/mL)，受试化合物及 NADPH+ MgCl₂ 溶液于 37°C 及 300 rpm 孵育 1 小时。0 小时样本制备为混合 PBS 缓冲液 (pH7.4)，肝微粒体溶液 (0.5 mg/mL)，受试化合物。样本加入含内标的乙腈溶液经蛋白沉淀制备上清液，稀释后用于 LC/MS/MS 测定。

试验结果发现本公开化合物在体外肝微粒体中代谢稳定。结果见表 2 及表 3。

表 2

化合物编号	剩余量 % (T = 60 min) (0.5 mg/mL)	化合物编号	剩余量 % (T = 60 min) (0.5 mg/mL)
	人肝微粒体		人肝微粒体
1	≥85%	28	≥85%
2	≥85%	31	≥85%
4	≥85%	32	≥85%
5	≥85%		

表 3

化合物编号	剩余量 % (T = 60 min) (0.5 mg/mL)	化合物编号	剩余量 % (T = 60 min) (0.5 mg/mL)
	小鼠肝微粒体		小鼠肝微粒体
25	≥85%	32	≥85%
27	≥85%	44	≥85%
28	≥85%	45	≥85%
30	≥85%		

试验例 6：小鼠体内药代动力学

ICR 小鼠，体重 18~22 g，适应 3~5 天后，随机分组，每组 9 只，按 1 mg/kg 剂量静注受试化合物溶液。采血时间点 5 min、15 min、30 min、1 h、2 h、3 h、4 h、6 h、8 h、10 h、24 h，于眼眶取血制备待测血浆样品。吸取 20 μL 待测血浆样品和标曲样品，加入含内标的乙腈溶液经蛋白沉淀得到上清液，稀释后用于 LC/MS/MS 测定。采用非房室模型拟合药代参数。

试验结果发现本公开化合物在体内具有良好药代动力学参数。

试验例 7：大鼠体内药代动力学

SD 大鼠，体重 210~230 g，适应 3~5 天后，随机分组，每组 3 只，按 0.5 mg/kg 剂量静注实施例溶液。采血时间点 0min、15min、30min、1h、2h、4h、6h、8h、10h、24h、32h，于眼眶取血制备待测血浆

样品。

吸取 50μL 待测血浆样品和标曲样品，加入含内标的乙腈溶液经蛋白沉淀得到上清液，稀释后用于 LC/MS/MS 测定。

采用非房室模型拟合。

试验结果发现本公开化合物在大鼠体内具有良好药代动力学参数。

试验例 8：犬体内药代动力学

比格犬，体重 10~12 kg，适应 3~5 天后，随机分组，每组 3 只，按 0.2 mg/kg 剂量静注实施例溶液。

采血时间点 0min、15min、30min、1h、2h、4h、6h、8h、10h、24h、32h、48h，于前肢静脉取血制备待测血浆样品。

吸取 50μL 待测血浆样品和标曲样品，加入含内标的乙腈溶液经蛋白沉淀得到上清液，稀释后用于 LC/MS/MS 测定。

采用非房室模型拟合。

试验结果发现本公开化合物在犬体内具有良好药代动力学参数。

试验例 9：BCL-XL 蛋白降解动力学测定

取处于指数生长期状态良好的 MOLT-4 细胞一皿，收集细胞至离心管，低速台式离心机，1500 转/min，离心 3 min，弃上清，用移液器加入 5mL 完全培养基（RPMI 基础培养基+10%FBS）进行细胞重悬。使用细胞计数仪计数，完全培养基进行稀释，调整细胞密度至 2×10^6 个/mL，使用排枪接种于 96 孔 V 底板上，100μL/孔。使用纳升加样仪进行化合物加样，使化合物终浓度为 100 nM，该浓度设置 2 个复孔，置于 37℃、含 5%CO₂ 饱和湿度的细胞培养箱中培养。

分别培养 4h 后，300g 离心 5min 收集细胞，然后用冰的 PBS 清洗，清洗后每孔加入 100μL 裂解液，用移液器充分混匀裂解细胞，充分裂解后应没有明显的细胞沉淀。然后冰上裂解 30min。裂解后保存在负 80℃冰箱，等待后续检测。

将细胞裂解产物置于冰上融化，然后 500g 离心 10min，使用 BCLXL ELISA 试剂盒(R&D, DYC894-5)检测裂解产物。高吸附 96 孔板首先用 BCLXL 捕获抗体过夜包被，然后用含有 1%BSA 的 PBS 封闭，然后样品孵育 2h，孵育后加入检测抗体孵育 2h，最后加入链霉亲和素-HRP 孵育 20min，加入 TMB 显色 15min 后进行检测。使用 Envision 酶标仪 450/570nm 处检测其吸光值，扣减 570nm 处吸光值以及空白背景值，计算降解率，降解率（%）=100%*(阴性对照组平均值—实验组)/阴性对照组平均值。结果如表 4。

表 4

化合物编号	降解率（%）	化合物编号	降解率（%）
1	≥40%	5	≥40%
2	≥40%	48	≥40%
3	≥40%	49	≥40%
4	≥40%		

试验结果发现本公开化合物具有良好的 BCL-XL 蛋白降解动力学性质。

试验例 10：犬血小板毒性评价

使用 10mL 规格枸橼酸钠真空抗凝管抽取 9mL 犬全血，上下颠倒混匀，室温 100g 离心 10min，收集上清(即血浆)，轻轻将其转入 50mL 离心管，然后加入 5mL acid citrate buffer 工作液，轻轻混匀，取出其中 200μL，进行计数，继续室温 1200g 离心 10min。(注：离心机升速和降速均调为 5)。轻轻弃上清，然后加入 2mL 含有 1μM prostaglandin E1 (PGE1)以及 0.2 units/ml apyrase 的 Tyrode's Solution 工作液轻轻洗一下。弃去上清，然后用含有 1μM prostaglandin E1 (PGE1)以及 0.2 units/ml apyrase 的 Tyrode's Solution 工作液轻轻重悬混匀，使其最终密度为 1×10^8 /mL，然后接种于 96 孔 U 底板中，每孔 90μL，铺板后所有孔额外加入 10μL FBS。

使用纳升加样仪进行化合物加样，使化合物终浓度为 2000 nM-8.2 nM，每一浓度设置 2 个复孔，然后将板用封板膜封住，置于微孔板恒温振荡器上，室温 20℃，300rpm 振荡孵育。72 小时后，加入检测试剂 CCK-8（厂家：北京同仁化学，10μL /孔），细胞培养箱中孵育 1 小时后，然后用排枪转移 50 微升至 96 孔平底板，振荡混匀后，使用 PerkinElmer Envision 酶标仪 450nm 处检测其吸光值，四参数分析，拟合量效曲线，计算 IC₅₀ 值。结果如表 5。

表 5

化合物编号	犬血小板 IC ₅₀ (nM)	化合物编号	犬血小板 IC ₅₀ (nM)
1	≥300	27	≥300
2	≥300	32	≥300
3	≥300	48	≥300
4	≥300	49	≥300

5	≥300		
---	------	--	--

试验结果发现本公开化合物具有较低的犬血小板毒性。

试验例 11：MOLT-4 人急性淋巴母细胞性白血病细胞 CB17-SCID 小鼠皮下移植瘤模型中的药效学评价

在 SPF 级雌性 CB17-SCID 小鼠（来源：上海灵畅生物科技有限公司）右侧腋窝皮下接种 MOLT-4 细胞， 1×10^7 个/只。待肿瘤平均体积达 200 mm^3 左右时，将动物分组。

分组当天为第 0 天。第 0 天尾静脉注射给药一次。每周测 2-3 次瘤体积，同时称小鼠体重，记录数据；每日观察与记录小鼠一般表现。实验结束后剥取肿瘤并称重、拍照。

检测指标及计算公式如下：

肿瘤体积， $TV\text{ (mm}^3\text{)} = 1/2 \times (a \times b^2)$ ；其中，a 为肿瘤长径，b 为肿瘤短径。

相对肿瘤体积， $RTV = TV_t/TV_0$ ；其中， TV_0 为第 0 天肿瘤体积， TV_t 为每一次测量时的肿瘤体积。

相对肿瘤增殖率， $T/C\text{ (}\%\text{)} = T_{RTV}/C_{RTV} \times 100\%$ ；其中， T_{RTV} 为治疗组 RTV； C_{RTV} 为溶媒对照组 RTV。

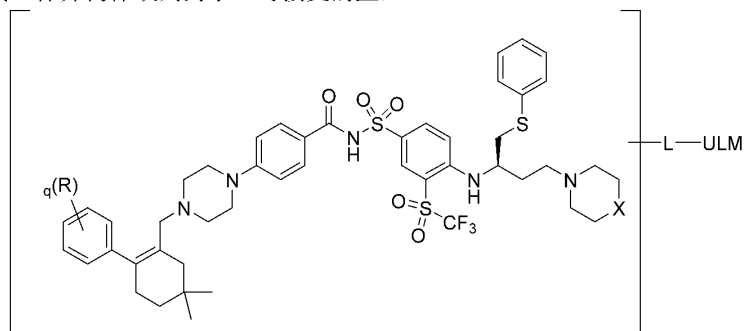
肿瘤生长抑制率， $TGI\text{ (}\%\text{)} = (1 - TW/TW_0) \times 100\%$ ；其中，TW 为治疗组瘤重， TW_0 为溶媒对照组瘤重。

体重变化率， $WCR\text{ (}\%\text{)} = (W_t - W_{t_0})/W_{t_0} \times 100\%$ ；其中， W_{t_0} 为第 0 天小鼠体重， W_t 为每一次测量时的小鼠体重。

试验结果发现本公开化合物在体内具有良好的抑制肿瘤生长作用（例如在第 14 天，肿瘤的体积抑瘤率 $>50\%$ 和重量抑瘤率 $>50\%$ ）。

权利要求书

1. 式 I 化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，



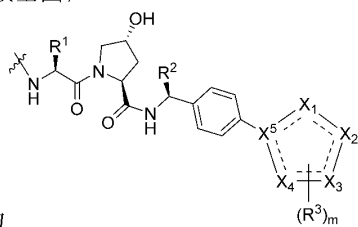
式 I

其中，

R 选自 OH、NH₂、CN、卤素、或任选地被一个或多个 OH、NH₂、CN、卤素取代的 C₁₋₆ 烷基；

X 选自 CH₂、NH 或 O；

L 为连接基团；



ULM 为

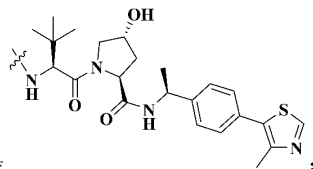
其中 R¹ 选自任选地被一个或多个卤素取代的 C₁₋₆ 烷基；

R² 选自任选地被一个或多个 OH、NH₂、CN、卤素取代的 C₁₋₆ 烷基；

X¹、X²、X³、X⁴ 及 X⁵ 分别独立地选自 CH、C、N、NH、O 或 S；

每一个 R³ 分别独立地选自 OH、NH₂、CN、卤素、C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 烷氧基，所述 NH₂、C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 烷氧基任选地被一个或多个 OH、NH₂、CN 或卤素取代；

m 及 q 分别独立地选自 0、1、2 或 3；



条件是 ULM 不是

每个 R、X、L、R¹、R²、X¹、X²、X³、X⁴ 或 X⁵ 各自独立任选地被一个或多个取代基取代。

2. 如权利要求 1 所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，其中，

所述 R 选自卤素、或任选地被一个或多个 OH、NH₂、CN、卤素取代的 C₁₋₆ 烷基；

或者，所述 R 选自 F、Cl、Br、或任选地被一个或多个 OH、NH₂、CN、卤素取代的 C₁₋₃ 烷基；

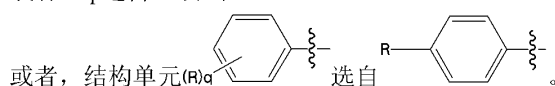
或者，所述 R 选自 F、Cl、Br、或任选地被一个或多个 F 或 Cl 取代的 C₁₋₃ 烷基；

或者，所述 R 选自 F、Cl、Br、或三氟甲基；

或者，所述 R 选自 Cl；

或者，q 选自 0、1 或 2；

或者，q 选自 0 或 1；



或者，结构单元 (R)_q 选自

3. 如权利要求 1 或 2 所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，其中，所述 X 选自 NH 或 O。

4. 如权利要求 1-3 任一项所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，其中，所述 L 选自键、-C₁₋₂₀ 烷基-、-C₂₋₂₀ 烯基-或者 -C₂₋₂₀ 炔基-，所述 -C₁₋₂₀ 烷基-、-C₂₋₂₀ 烯基-或者 -C₂₋₂₀ 炔基- 中一个或多个 -CH₂- 任选地

各自独立地被 R^x 替换, 所述 R^x 选自 -O-、-NR^a-、-S(O)₂-、-S(O)₂NR^a-、-S(O)-、-S(O)NR^a-、-C(O)-、-C(O)O-、-C(O)NR^a-、-C(O)N(R^a)O-、-OC(O)-、-OC(O)NR^a-、-N(R^a)C(O)O-、-N(R^a)C(O)-、-N(R^a)S(O)₂-、5-12 元杂芳基、苯基、C₃₋₁₀ 环烷基、3-10 元杂环烷基或-S-, 其中, R^a 选自氢或 C₁₋₆ 烷基; 每个 R^x 或 R^a 各自独立任选地被一个或多个取代基取代;

或者, 所述 R^a 选自氢或 C₁₋₄ 烷基; 或者, R^a 选自氢或 C₁₋₃ 烷基; 或者, R^a 选自氢或 C₁₋₂ 烷基; 或者, R^a 选自氢或甲基;

或者, 所述 R^x 选自 -O-、-C(O)-、5-12 元杂芳基、苯基、C₃₋₁₀ 环烷基、3-10 元杂环烷基、-NH-、-N(C₁₋₆ 烷基)-或-S-;

或者, 所述 R^{*} 选自 -O-、-C(O)-、5-6 元杂芳基、苯基、C₃₋₆ 环烷基、3-6 元杂环烷基、-NH-、-N(C₁₋₆ 烷基)-或-S-;

或者, 所述 R^x 选自 -O-、-C(O)-、苯基、 C_{5-6} 环烷基、5-6 元杂环烷基、-NH-、-N(C_{1-3} 烷基)-或-S-;

或者, 所述 R^x 选自 -O-、-C(O)-、苯基、哌啶基、哌嗪基、-NH-、-N(C₁₋₃ 烷基)-或-S-;

或者, 所述 R^x 选自 -C(O)- 或哌嗪基;

或者, 所述 R^x 选自 $-C(O)-$ 或 $-\text{N}(\text{C}_6\text{H}_4)-$;

或者, 所述 L 选自键、-C₁₋₁₂ 烷基、-C₂₋₁₂ 烯基-或者-C₂₋₁₂ 炔基-, 所述-C₁₋₁₂ 烷基、-C₂₋₁₂ 烯基-或者-C₂₋₁₂ 炔基-中一个或多个-CH₂-任选地各自独立地被 R^x 替换, 所述 R^x 如前述所定义;

或者,所述 L 选自键、-C₃₋₁₂烷基、-C₃₋₁₂烯基-或者-C₃₋₁₂炔基-,所述-C₃₋₁₂烷基、-C₃₋₁₂烯基-或者-C₃₋₁₂炔基-中一个或多个-CH₂-任意地各自独立地被 R^x 替换,所述 R^x 如前述所定义;

或者, 所述 L 选自键、-C₆₋₁₂烷基、-C₆₋₁₂烯基-或者-C₆₋₁₂炔基-, 所述-C₆₋₁₂烷基、-C₆₋₁₂烯基-或者-C₆₋₁₂炔基-中一个或多个-CH₂-任选地各自独立地被 R^x 替换, 所述 R^x 如前述所定义;

或者, 所述 L 选自键、-C₈₋₉ 烷基、-C₈₋₉ 烯基-或者-C₈₋₉ 炔基-, 所述-C₈₋₉ 烷基、-C₈₋₉ 烯基-或者-C₈₋₉ 炔基-中一个或多个-CH₂-任选地各自独立地被 R^x 替换, 所述 R^x 如前述所定义;

或者,所述 L 选自键、-C₆₋₁₂烷基-、-C₆₋₁₂烯基-或者-C₆₋₁₂炔基-, 所述-C₆₋₁₂烷基-、-C₆₋₁₂烯基-或者-C₆₋₁₂炔基-中一个或多个-CH₂-任选地各自独立地被 R^x 替换, 所述 R^x 选自-O-、-C(O)-、苯基、吡啶基、嘧啶基、-NH-、-N(C₁₋₃烷基)-或-S-;

或者, 所述 L 选自-C₃₋₁₂烷基-, 所述-C₃₋₁₂烷基-中的一个或多个-CH₂-任选地各自独立地被 R^x 替换, 所述 R^x 选自-C(O)-或哌啶基;

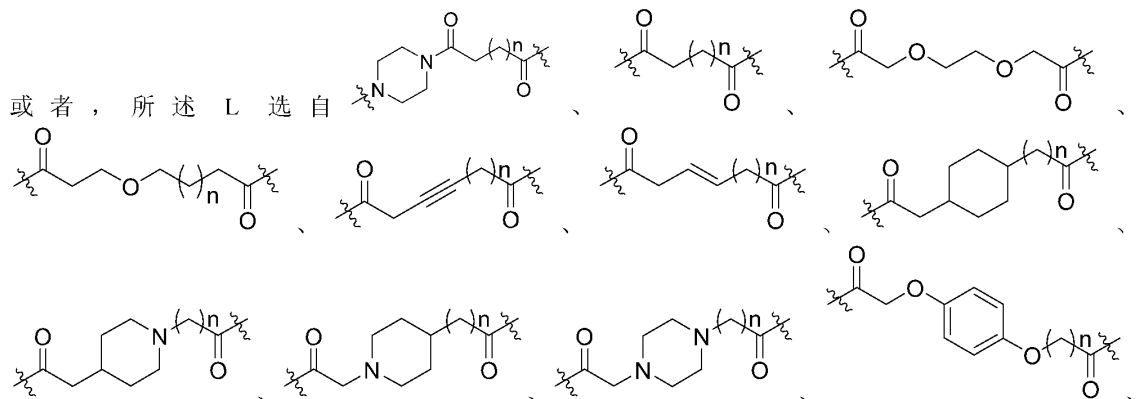
或者, 所述 L 选自-C₆₋₁₂烷基-, 所述-C₆₋₁₂烷基-中的一个或多个-CH₂-任选地各自独立地被 R^x 替换, 所述 R^x 选自-C(O)-或哌啶基;

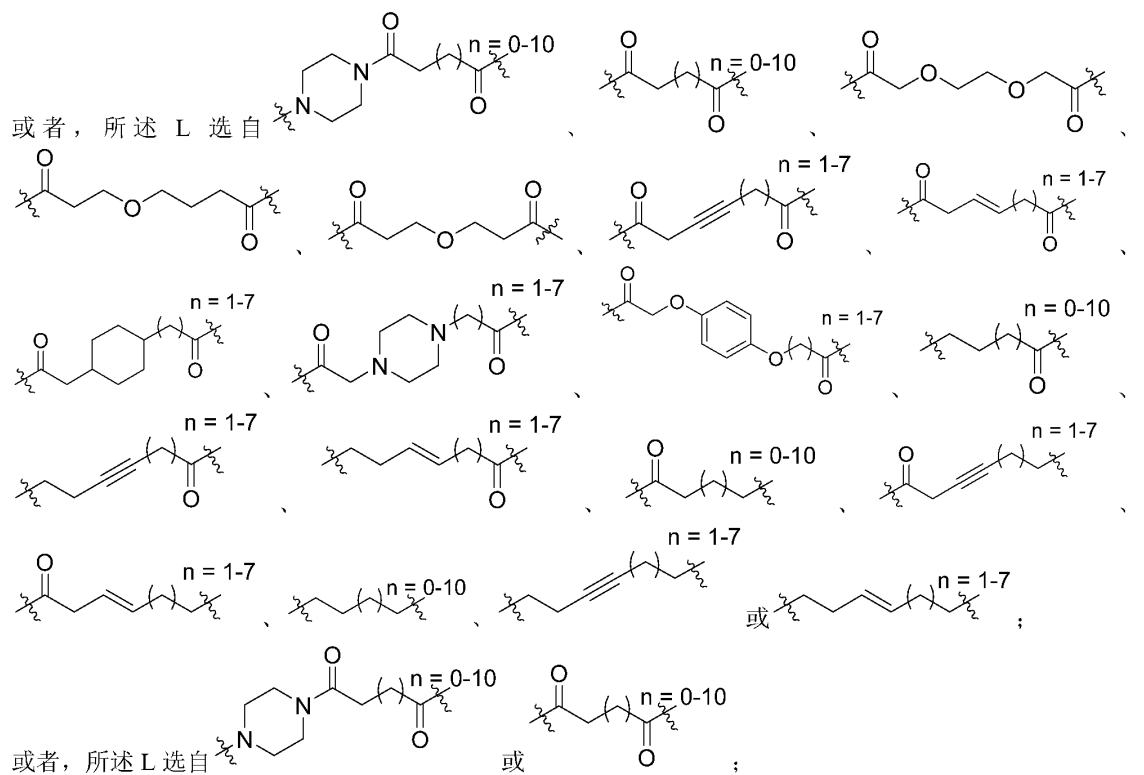
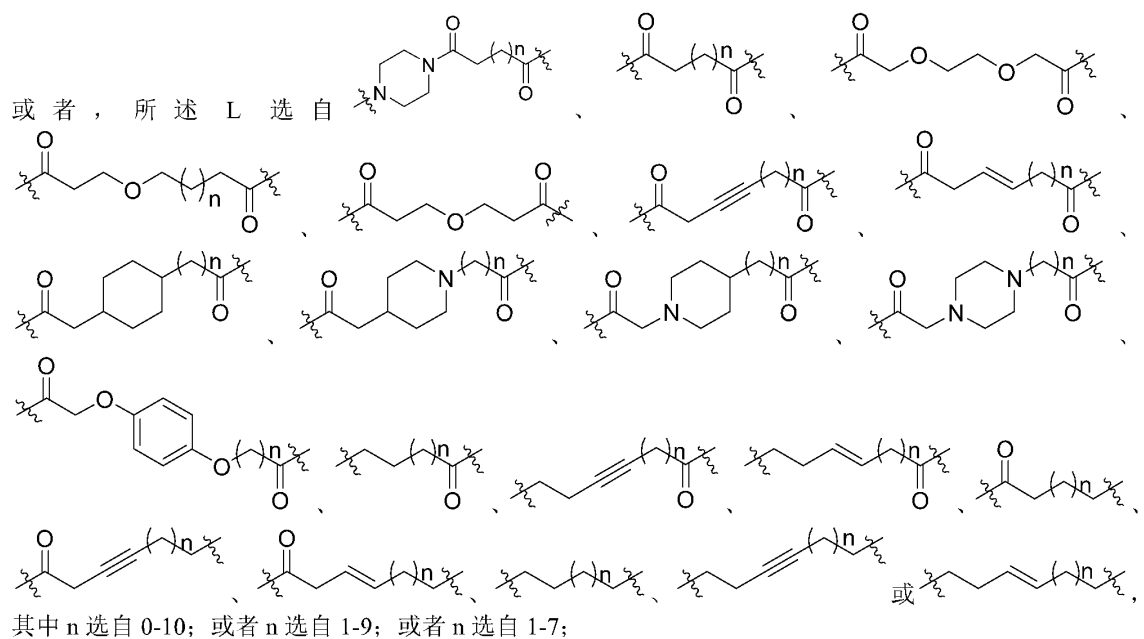
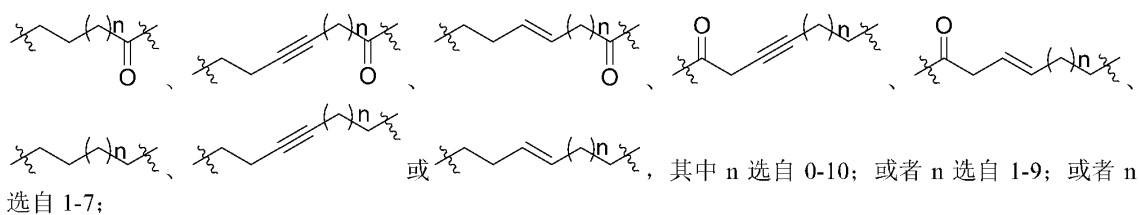
或者, 所述 L 选自-C₆₋₁₀烷基-, 所述-C₆₋₁₀烷基-中的一个或多个-CH₂-任选地各自独立地被 R^x 替换, 所述 R^x 选自-C(O)-或哌啶基;

或者, 所述 L 选自 -C₆₋₁₀ 烷基-, 所述 -C₆₋₁₀ 烷基- 中的一个或多个 -CH₂- 任选地各自独立地被 R^x 替换, 所述

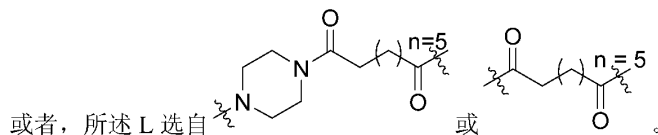
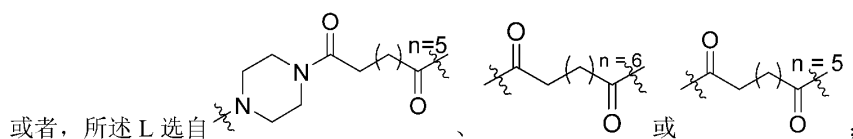
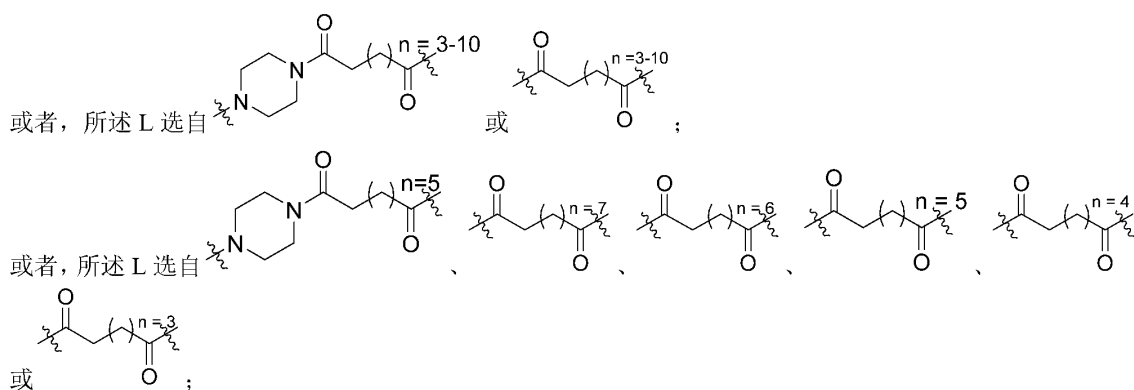
R^x 选自 $-C(O)-$ 或 $-\text{N}(\text{C}_6\text{H}_4)\text{N}-$;

或者, 所述 L 选自 $-C_{8-10}$ 烷基-, 所述 $-C_{8-10}$ 烷基-中的一个或多个 $-CH_2-$ 任选地各自独立地被 $-C(O)-$ 替换;

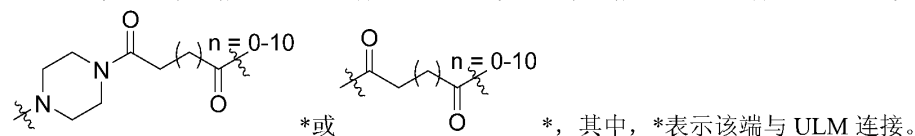




55



5. 如权利要求 1-4 任一项所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐, 其中, 所述 L 任选一端与 ULM 连接; 或者, 所述 L 的右端与 ULM 连接; 或者, 所述 L 的左端与 ULM 连接; 或者, 所述 L 选自



6. 如权利要求 1-5 任一项所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐, 其中, 所述 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 及 X^5 分别独立地选自 CH、C、N、NH、O 或 S;

或者, 所述 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 及 X^5 分别独立地选自 CH、C、N、NH 或 S;

或者, 所述 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 及 X^5 分别独立地选自 CH、C、NH、或 N;

或者, 所述 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 及 X^5 分别独立地选自 CH、C、N、NH、O 或 S, 且至少有一个是 N;

或者, 所述 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 及 X^5 分别独立地选自 CH、C、N、NH、O 或 S, 且至少有两个是杂原子;

或者, 所述 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 及 X^5 分别独立地选自 CH、C、N、NH、O 或 S, 且至少有两个选自 N 或 S;

或者, 由 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 及 X^5 形成的环具有芳香性;

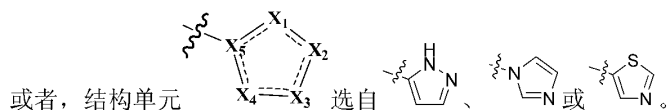
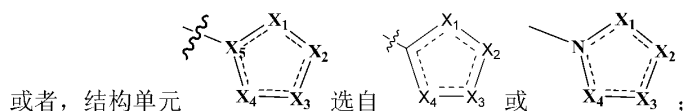
或者, 由 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 及 X^5 形成的环为五元杂芳环;

或者, 所述 X^1 及 X^2 分别独立地选自 N 或 NH, X^3 及 X^4 分别独立地选自 CH; X^5 选自 C;

或者, 所述 X^1 、 X^2 及 X^4 选自 CH, X^3 及 X^5 选自 N 或 NH;

或者, 所述 X^1 、 X^2 及 X^4 选自 CH, X^3 选自 N 或 NH, 以及 X^5 选自 N;

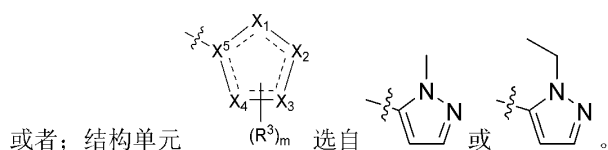
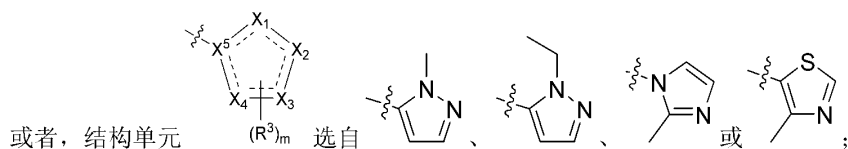
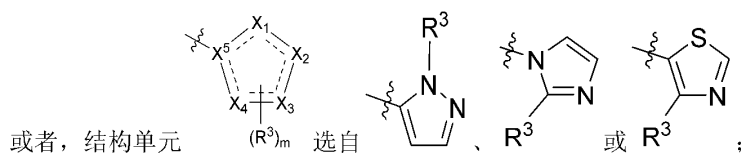
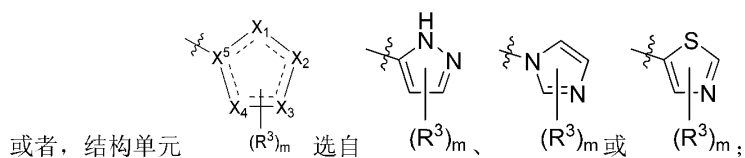
或者, 所述 X^1 选自 S, X^2 及 X^4 选自 CH, X^3 选自 N 或 NH, X^5 选自 C;



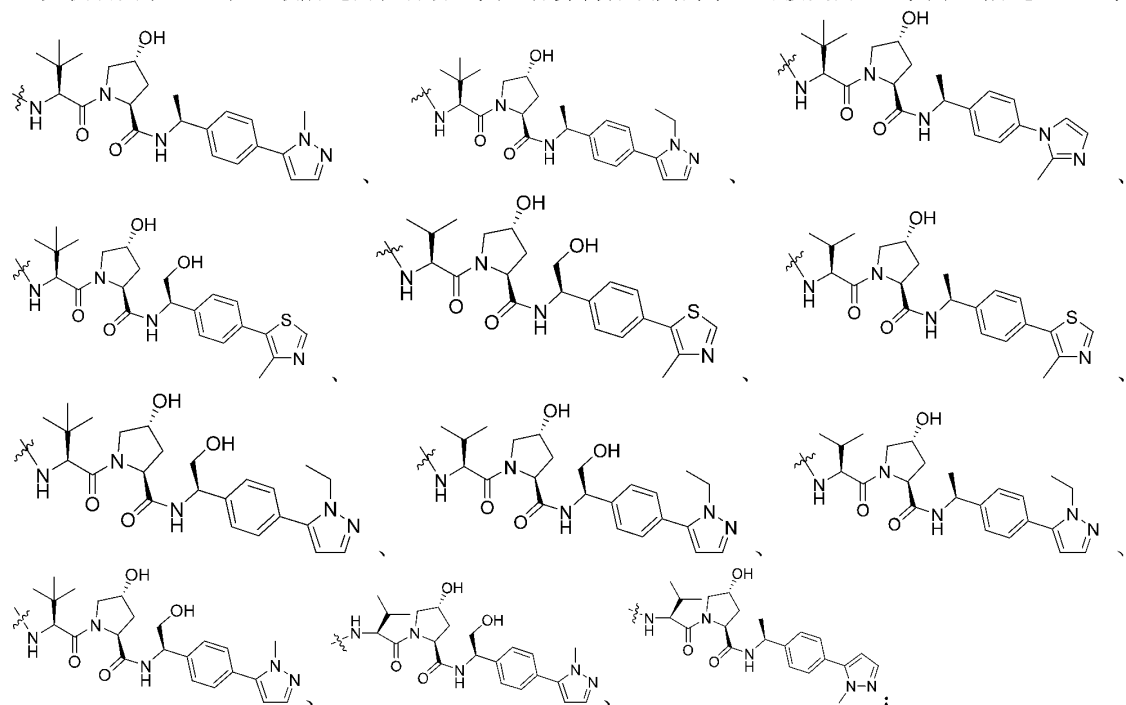
7. 如权利要求 1-6 任一项所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐, 其中, 所述 R^1 选自任选地被一个或多个卤素取代的 C_{1-4} 烷基; 或者, 所述 R^1 选自任选地被一个或多个卤素取代的 C_{3-4} 烷基; 或者, 所述 R^1 选自任选地被一个或多个卤素取代的异丙基或叔丁基; 或者, 所述 R^1 选自异丙基或叔丁基;

和/或, 所述 R^2 选自任选地被一个或多个 OH、 NH_2 、CN、卤素取代的 C_{1-4} 烷基; 或者, 所述 R^2 选自任选地被一个或多个 OH、 NH_2 、CN、卤素取代的甲基; 或者, 所述 R^2 选自任选地被一个或多个 OH 取代的甲基; 或者, 所述 R^2 选自羟基甲基或甲基。

8. 如权利要求 1-7 任一项所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐, 其中, 所述每一个 R^3 分别独立地选自 OH、 NH_2 、CN、卤素、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基, 所述 NH_2 、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基任选地被一个或多个 OH、 NH_2 、CN 或卤素取代; 或者, 所述每一个 R^3 分别独立地选自 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基; 或者, 所述每一个 R^3 分别独立地选自 OH、 NH_2 、CN、卤素、甲基或乙基; 或者, 所述每一个 R^3 分别独立地选自甲基或乙基;

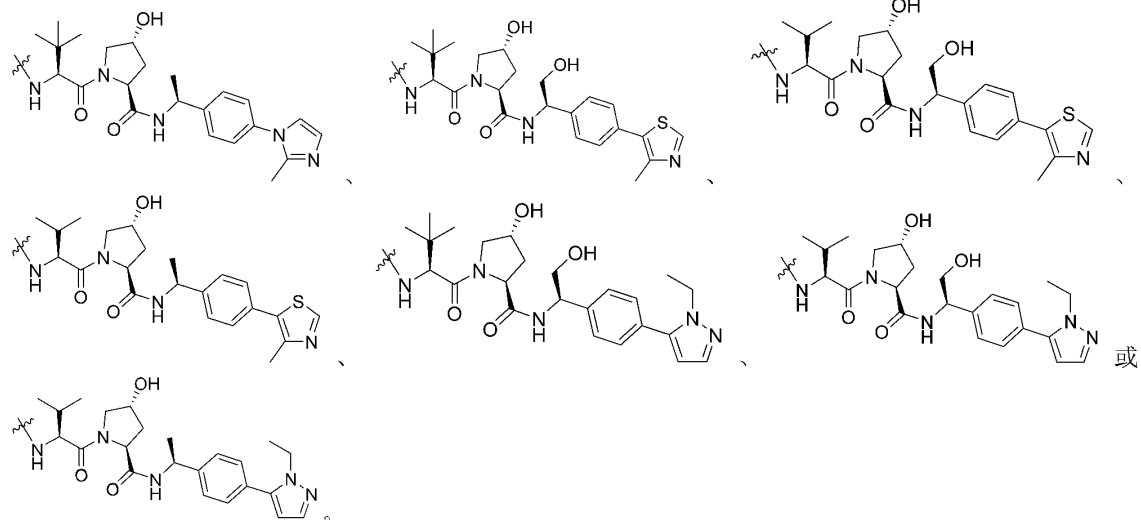


9. 如权利要求 1-8 任一项所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐, 其中, 所述 ULM 为



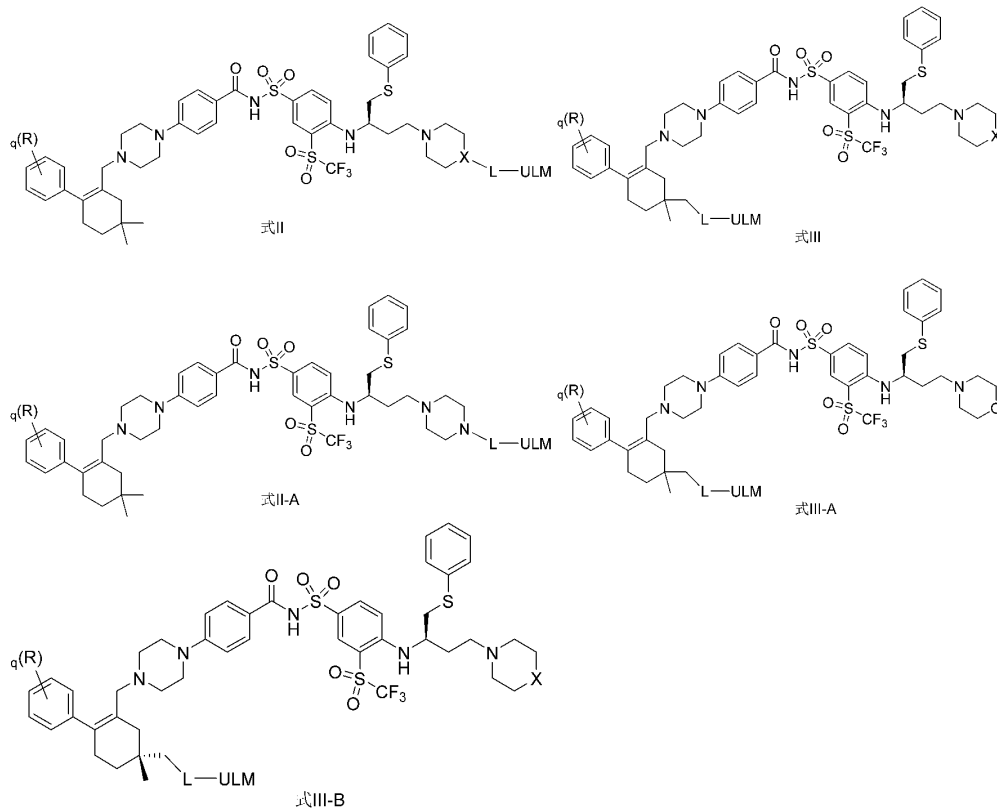
57

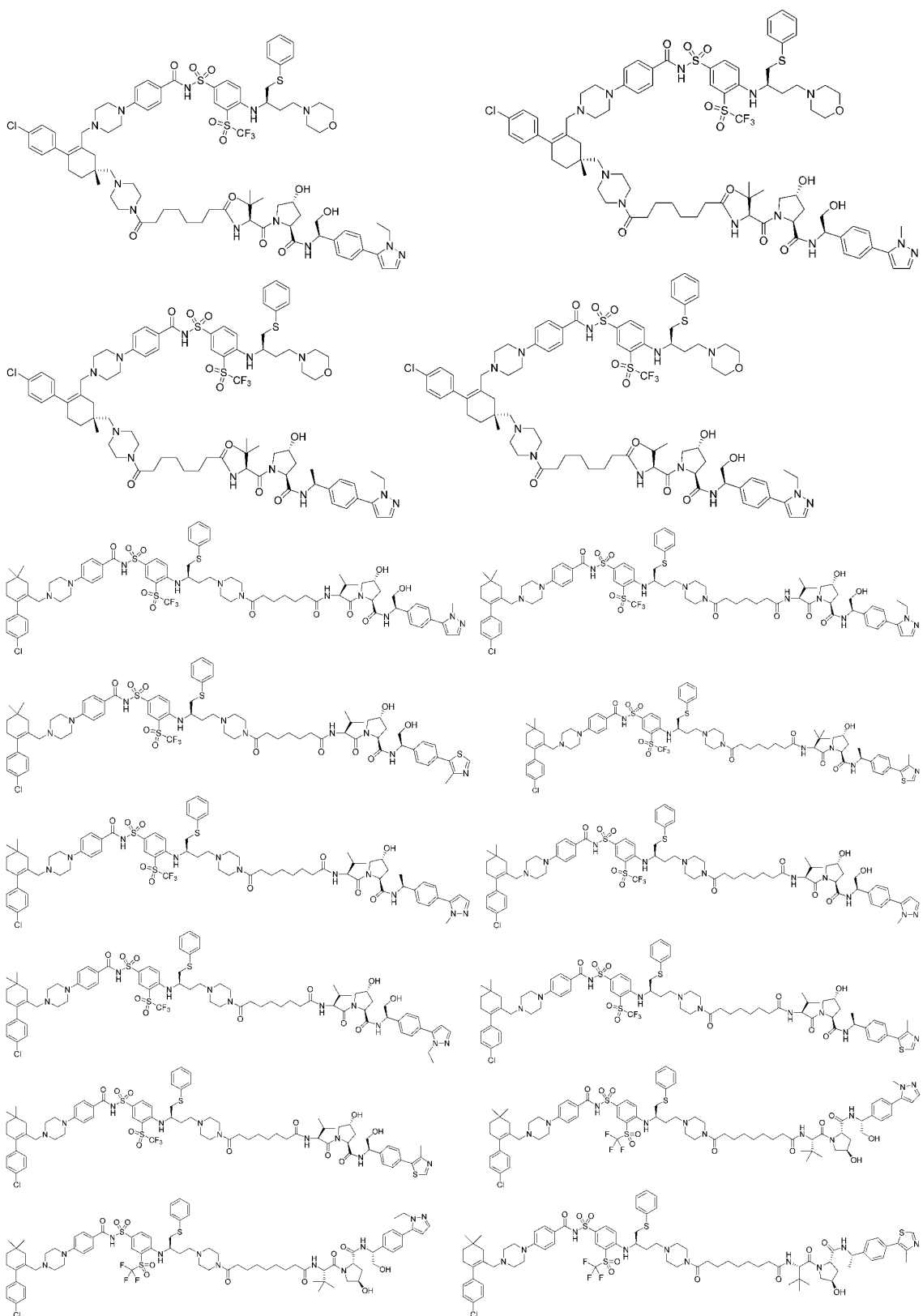
或者, 所述 ULM 为

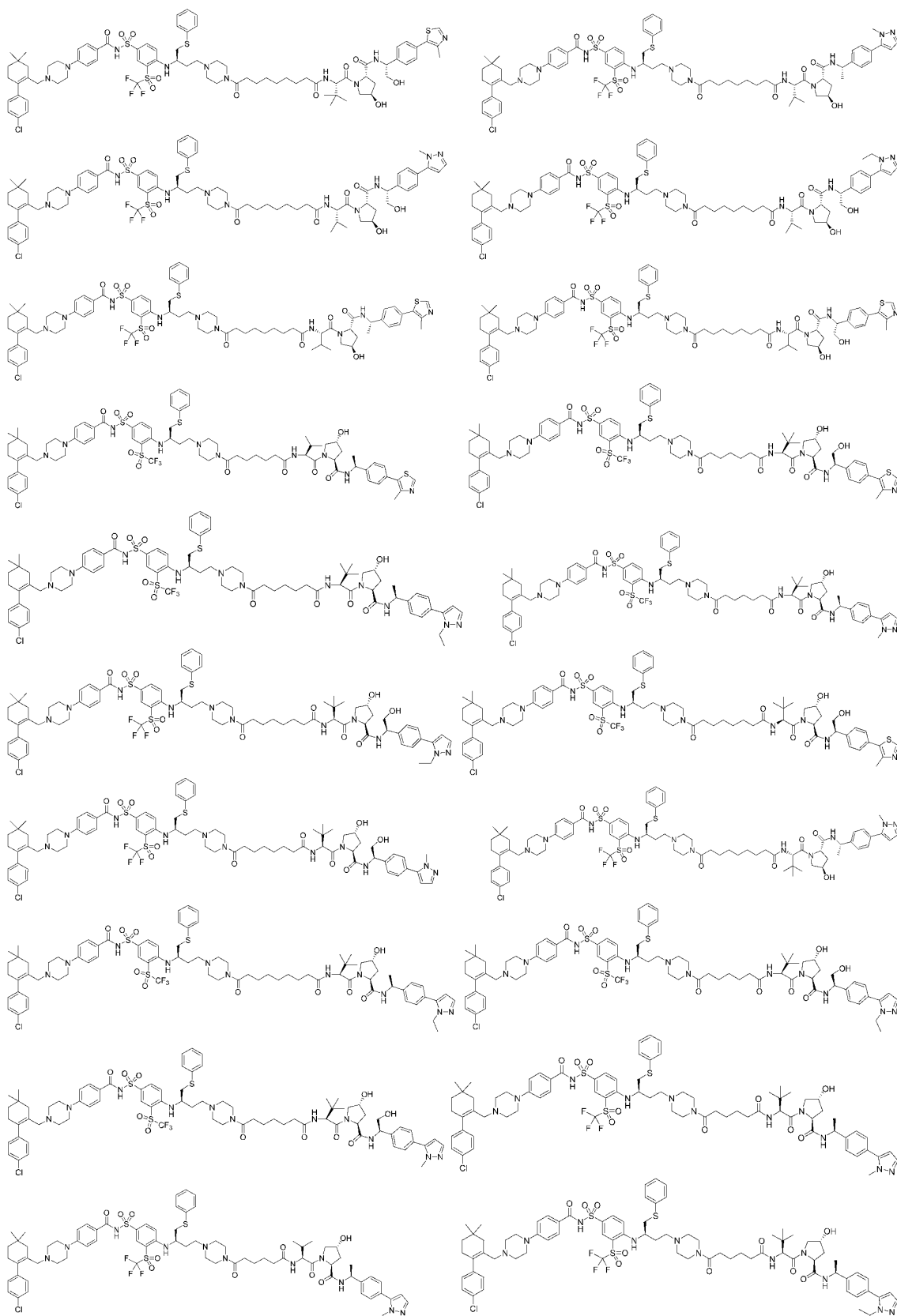


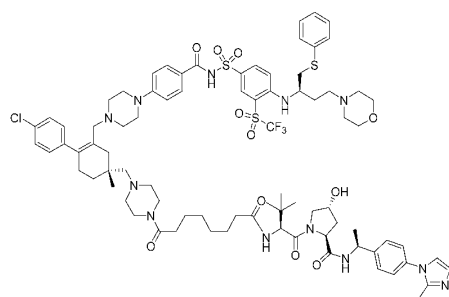
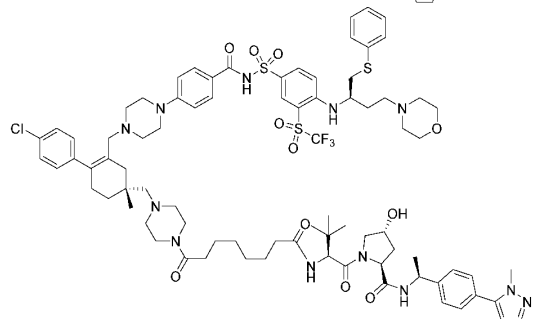
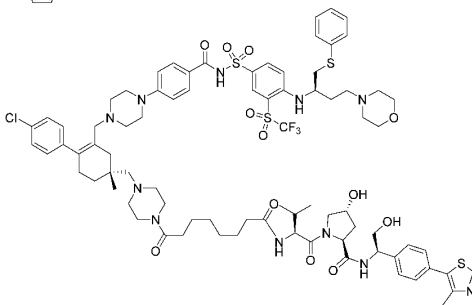
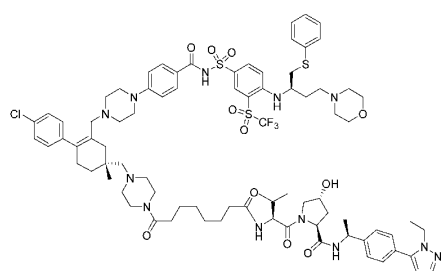
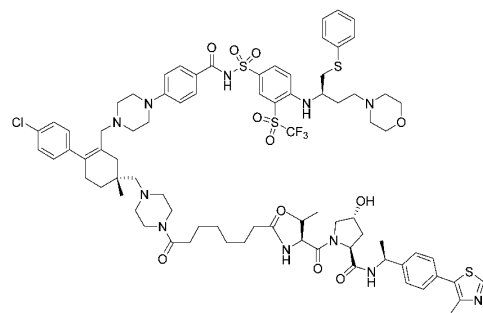
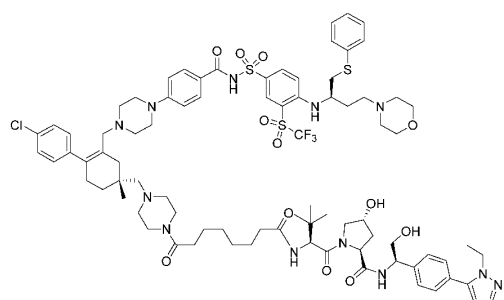
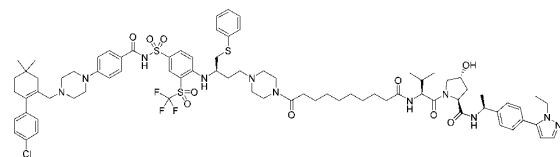
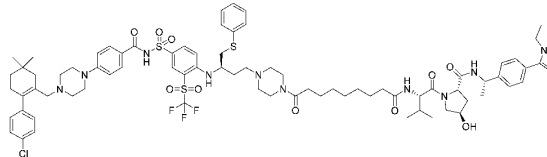
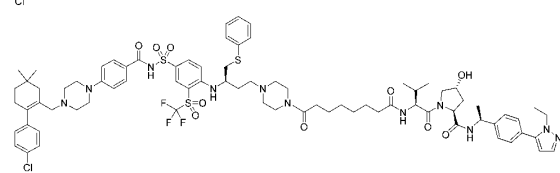
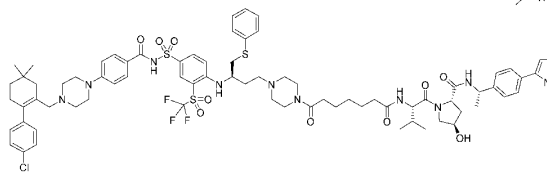
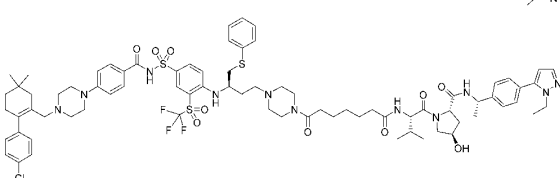
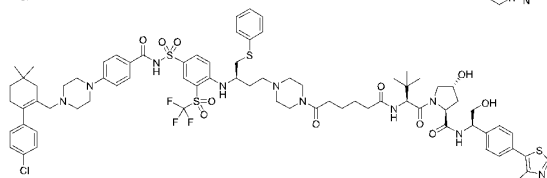
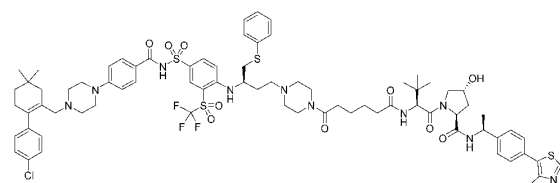
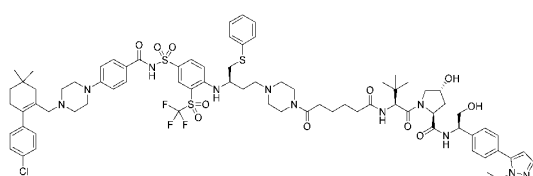
10. 如权利要求 1-9 任一项所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐, 其中, 所述 m 及 q 分别独立地选自 1。

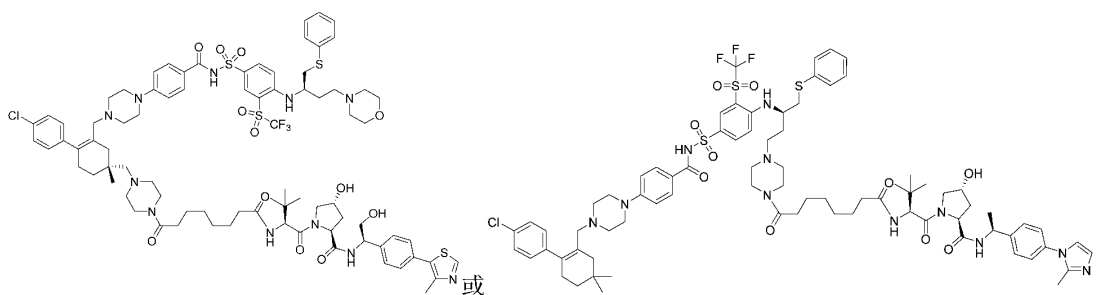
11. 如权利要求 1 所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐, 选自式 II、式 III、式 II-A、式 III-A、式 III-B、式 IV、式 V、式 VI 或式 VII 化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐,











13. 一种药物组合物，所述药物组合物含有权利要求 1-12 任一项所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，任选地，所述药物组合物还包括药学上可接受的辅料。

14. 权利要求 1-12 任一项所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，或权利要求 13 所述的药物组合物在预防或者治疗通过降解与靶向配体结合的靶蛋白而治疗的病症中的用途。

15. 权利要求 1-12 任一项所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐、或权利要求 13 所述的药物组合物在预防或者治疗通过与小脑蛋白质结合而治疗的病症中的用途；

优选地，所述与小脑蛋白质结合而治疗的病症选自癌症。