

PARG 抑制剂

本申请要求申请日为 2023/10/26 的中国专利申请 2023114041256、申请日为 2023/11/22 的中国专利申请 2023115667661、申请日为 2024/01/05 的中国专利申请 2024100209152、申请日为 2024/03/05 的中国专利申请 2024102516704、申请日为 2024/06/17 的中国专利申请 2024107836041、申请日为 2024/09/13 的中国专利申请 2024112921468 和申请日为 2024/10/18 的中国专利申请 2024114656236 的优先权。本申请引用上述中国专利申请的全文。

技术领域

本公开涉及用作抑制 PARG（聚二磷酸腺苷-核糖水解酶，Poly ADP-Ribose Glycohydrolase）活性的某些化合物。本公开还涉及用于制备这些化合物的方法，涉及包含它们的药物组合物，并且涉及它们在治疗癌症以及其他疾病中的用途。

背景技术

基因组保持稳定性与完整性是机体细胞维持正常功能所必须的。外在的环境因素或内在的因素非常容易导致DNA受损，所以机体存在一系列复杂的DNA损伤修复（DNA Damage Repair, DDR）机制来及时准确地修复DNA损伤。DNA损伤修复机制发生缺陷容易造成基因组的不稳定性导致细胞凋亡，甚至发生癌变。

PARP（聚二磷酸腺苷-核糖聚合酶，Poly ADP-Ribose Polymerase）抑制剂在临床上的成功引发了业界对靶向DNA损伤修复通路及以合成致死（synthetic lethality）为作用机制的药物开发热潮。PARP1/2 作为多聚二磷酸腺苷核糖酶，是参与DNA损伤修复的关键蛋白。抑制PARP1/2的酶活性会使细胞产生大量的单链DNA断裂，进而发展为双链断裂；在DNA同源重组修复缺陷的癌细胞中，这些双链DNA断裂无法正常修复，最终就会导致癌细胞的死亡。因此，PARP1/2与DNA双链损伤修复（主要是同源重组修复）相关基因存在合成致死效应。

PARG（聚二磷酸腺苷-核糖水解酶，Poly ADP-Ribose Glycohydrolase）是细胞中最重要的聚二磷酸腺苷-核糖水解酶，负责90%以上的聚二磷酸腺苷-核糖水解功能，它能够水解PARP催化所产生的多聚二磷酸腺苷-核糖链。虽然对于靶蛋白PARG与PARP功能相反，但两者在DNA损伤修复及复制压力下都发挥着重要的调控作用。DNA发生损伤时，PARP会被招募到损伤处催化自身形成多聚二磷酸腺苷-核糖链，这些支链进而作为招募其他DNA修复因子的平台，帮助DNA损伤处的修复；DNA修复后，PARG会水解掉这些二磷酸腺苷-核糖支链，完成整个修复循环。另一方面，癌细胞的不增殖会带来复制压力，需要DNA复制叉停顿来修复复制叉附近的DNA损伤。在这个过程中，细胞同样需要在复制叉停顿处招募PARP，并通过自身聚二磷酸腺苷-核糖支链的快速合成，一边抑制促复制叉重启的RECQ1酶活性，一边招募系列修复因子完成DNA损伤修复；修复完成后，PARG会快速水解多聚二磷酸腺苷-核糖支链，促进PARP从停顿的复制叉上释放出来，恢复RECQ1的酶活性以重启复制。在细胞中敲除PARG会加剧复制压力及DNA损伤，所以PARG有潜力作为合成致死靶点作用于DNA损伤修复

缺陷或者处于复制压力的肿瘤。

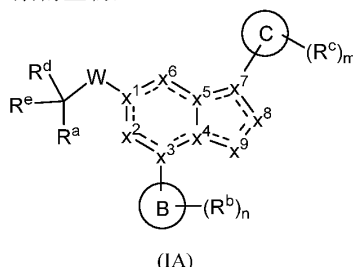
鉴于PARG与PARP在生物功能上的相近性，同PARP类似，PARG抑制剂有潜力作用于BRCA基因缺陷，甚至是同源重组缺陷（Homologous Recombination Deficiency, HRD）的肿瘤患者。另外，PARG与复制压力相关基因也存在合成致死效应，所以PARG抑制剂有潜力作用于复制相关基因缺陷的肿瘤。

目前在研的PARG抑制剂，处于临床阶段的分子较少，大多处于早期开发阶段，因此，开发一类新型的PARG抑制剂具有重大的研究意义。

发明内容

本公开的目的在于提供一类具有 PARG 抑制活性的新型化合物，含有所述化合物的药物组合物，制备所述化合物的有用中间体以及所述化合物在制备治疗癌症药物中的应用。

本公开提供一种式(IA)所示的化合物及其药学上可接受的盐，或其立体异构体、或其前药、或其氮氧化物、或其溶剂合物、或其同位素衍生物，



其中，

x^1 选自 C、 CR^{x1} 、N，其中 R^{x1} 选自 H、卤素、羟基、 $-NR^{n1}R^{n2}$ 、 C_{1-4} 烷基、 $-OC_{1-4}$ 烷基；

x^2 选自 CR^{x2} 、N、 $C(=O)$ 、 $C(=CR^{x2})$ ，其中 R^{x2} 选自 H、卤素、羟基、氨基、氰基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、羟 C_{1-6} 烷基、 $-NR^{n1}R^{n2}$ 、 $-C_{1-6}$ 烷氧基 C_{1-6} 烷基、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基、6 至 10 元芳基、5 至 10 元杂芳基、 $-C(O)R^{ba}$ 、 $S(O)_pR^{ba}$ 、 $S(O)_pNR^{bc}R^{bf}$ 、 $-C(O)OR^{bb}$ 和 $-C(O)NR^{bc}R^{bd}$ ；其中，所述的 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、 $-C_{1-6}$ 烷氧基 C_{1-6} 烷基、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基任选地被选自卤素、 C_{1-6} 烷基、氧代、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、卤代 C_{2-6} 烯基、卤代 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、氰基、 $-NR^{a1}R^{a2}$ 、硝基、羟基、羟 C_{1-6} 烷基、 $-C(O)R^{ba}$ 、 $S(O)_pR^{ba}$ 、 $S(O)_pNR^{bc}R^{bf}$ 、 $-C(O)OR^{bb}$ 、 $-C(O)NR^{bc}R^{bd}$ 、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

x^3 选自 C、 CR^{x3} 、N，其中 R^{x3} 选自 H、卤素、羟基、 $-NR^{n1}R^{n2}$ 、 C_{1-4} 烷基、 $-OC_{1-4}$ 烷基；

x^4 选自 C、 CR^{x4} 、N，其中 R^{x4} 选自 H、卤素、羟基、 $-NR^{n1}R^{n2}$ 、 C_{1-4} 烷基、 $-OC_{1-4}$ 烷基；

x^5 选自 C、 CR^{x5} 、N，其中 R^{x5} 选自 H、卤素、羟基、 $-NR^{n1}R^{n2}$ 、 C_{1-4} 烷基、 $-OC_{1-4}$ 烷基；

x^6 选自 CR^{x6} 、N、 $C(=O)$ 、 $C(=CR^{x6})$ ，其中 R^{x6} 选自 H、卤素、羟基、氰基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、羟 C_{1-6} 烷基、 $-NR^{n1}R^{n2}$ 、 $-C_{1-6}$ 烷氧基 C_{1-6} 烷基、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基、6 至 10 元芳基、5 至 10 元杂芳基、 $-C(O)R^{ba}$ 、 $S(O)_pR^{ba}$ 、 $S(O)_pNR^{bc}R^{bf}$ 、 $-C(O)OR^{bb}$ 和 $-C(O)NR^{bc}R^{bd}$ ；

其中, 所述的 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、 $-C_{1-6}$ 烷氧基 C_{1-6} 烷基、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基任选地被选自卤素、 C_{1-6} 烷基、氧代、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、卤代 C_{2-6} 烯基、卤代 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、氰基、 $-NR^{a1}R^{a2}$ 、硝基、羟基、羟 C_{1-6} 烷基、 $-C(O)R^{ba}$ 、 $S(O)_pR^{ba}$ 、 $S(O)_pNR^{be}R^{bf}$ 、 $-C(O)OR^{bb}$ 、 $-C(O)NR^{bc}R^{bd}$ 、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代;

x^7 选自 C、 CR^{x7} 、N, 其中 R^{x7} 选自 H、卤素、羟基、 $-NR^{n1}R^{n2}$ 、 C_{1-4} 烷基、 $-OC_{1-4}$ 烷基;

x^8 选自 N、O、 CR^{x8} 、 $CR^{x8}R^{x8}$ 、 NR^{x8} 、 $S(O)_p$ 、 $C(=O)$ 、 $C(=CR^{x8})$, 其中 R^{x8} 在每次出现时相同或不同, 且各自独立地选自 H、氘、卤素、羟基、 $-NR^{n1}R^{n2}$ 、氰基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、羟 C_{1-6} 烷基、 $-C_{1-6}$ 烷氧基 C_{1-6} 烷基、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基、6 至 10 元芳基、5 至 10 元杂芳基、 $-OR^f$ 、 $-C(O)R^{ba}$ 、 $-S(O)_pR^{ba}$ 、 $-N=S(O)R^{ba}$ 、 $S(O)_pNR^{be}R^{bf}$ 、 $-C(O)OR^{bb}$ 和 $-C(O)NR^{bc}R^{bd}$;

其中, 所述的 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、 $-C_{1-6}$ 烷氧基 C_{1-6} 烷基、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基任选地被选自氘、卤素、 C_{1-6} 烷基、氧代、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、卤代 C_{2-6} 烯基、卤代 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、氰基、 $-NR^{a1}R^{a2}$ 、硝基、羟基、羟 C_{1-6} 烷基、 $-C(O)R^{ba1}$ 、 $S(O)_pR^{ba1}$ 、 $S(O)_pNR^{be1}R^{bf1}$ 、 $-C(O)OR^{bb1}$ 、 $-C(O)NR^{bc1}R^{bd1}$ 、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代;

或者连接在同一碳上的两个 R^{x8} 共同形成 3 至 8 元环烷基或 3 至 8 元杂环基; 所述的 3 至 8 元环烷基或 3 至 8 元杂环基任选地被选自氘、卤素、 C_{1-6} 烷基、氘代 C_{1-6} 烷基、氧代、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、卤代 C_{2-6} 烯基、卤代 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、氰基、 $-NR^{a1}R^{a2}$ 、硝基、羟基、羟 C_{1-6} 烷基、 $-C(O)R^{ba}$ 、 $S(O)_pR^{ba}$ 、 $S(O)_pNR^{be}R^{bf}$ 、 $-C(O)OR^{bb}$ 、 $-C(O)NR^{bc}R^{bd}$ 、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代;

x^9 选自 CR^{x9} 、N、O、 NR^{x9} 、 $S(O)_p$ 、 $CR^{x9}R^{x9}$ 、 $C(=CR^{x8})$, 其中 R^{x9} 在每次出现时相同或不同, 且各自独立地选自 H、氘、卤素、羟基、 $-NR^{n1}R^{n2}$ 、氰基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、羟 C_{1-6} 烷基、 $-C_{1-6}$ 烷氧基 C_{1-6} 烷基、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基、6 至 10 元芳基、5 至 10 元杂芳基、 $-OR^f$ 、 $-C(O)R^{ba}$ 、 $S(O)_pR^{ba}$ 、 $S(O)_pNR^{be}R^{bf}$ 、 $-C(O)OR^{bb}$ 和 $-C(O)NR^{bc}R^{bd}$; 其中, 所述的 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、 $-C_{1-6}$ 烷氧基 C_{1-6} 烷基、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基任选地被选自氘、卤素、 C_{1-6} 烷基、氧代、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、卤代 C_{2-6} 烯基、卤代 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、氰基、 $-NR^{a1}R^{a2}$ 、硝基、羟基、羟 C_{1-6} 烷基、 $-C(O)R^{ba1}$ 、 $S(O)_pR^{ba1}$ 、 $S(O)_pNR^{be1}R^{bf1}$ 、 $-C(O)OR^{bb1}$ 、 $-C(O)NR^{bc1}R^{bd1}$ 、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代;

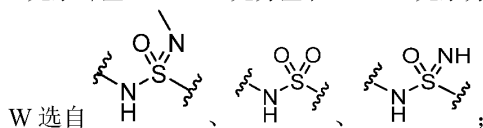
或者连接在同一碳上的两个 R^{x9} 共同形成 3 至 8 元环烷基或 3 至 8 元杂环基; 所述的 3 至 8 元环烷基和 3 至 8 元杂环基任选地被选自氘、卤素、 C_{1-6} 烷基、氘代 C_{1-6} 烷基、氧代、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、卤代 C_{2-6} 烯基、卤代 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、氰基、 $-NR^{a1}R^{a2}$ 、硝基、羟基、羟 C_{1-6} 烷基、 $-C(O)R^{ba}$ 、 $S(O)_pR^{ba}$ 、 $S(O)_pNR^{be}R^{bf}$ 、 $-C(O)OR^{bb}$ 、 $-C(O)NR^{bc}R^{bd}$ 、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代;

或者 R^{x8} 与 R^{x9} 和其连接的原子共同形成 3 至 7 元环;所述的 3 至 7 元环任选地被选自氬、卤素、 C_{1-6} 烷基、氬代 C_{1-6} 烷基、氧代、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、卤代 C_{2-6} 烯基、卤代 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、氰基、 $-NR^{n1}R^{n2}$ 、硝基、羟基、羟 C_{1-6} 烷基、 $-OR^f$ 、 $-C(O)R^{ba}$ 、 $S(O)_pR^{ba}$ 、 $S(O)_pNR^{bc}R^{bd}$ 、 $-C(O)OR^{bb}$ 、 $-C(O)NR^{bc}R^{bd}$ 、氬代 C_{1-6} 烷氧基、 $-C_{1-6}$ 烷氧基 C_{1-6} 烷基、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代;所述的 3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基任选地被选自氬、卤素、 C_{1-6} 烷基、氧代、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、卤代 C_{2-6} 烯基、卤代 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、氰基、 $-NR^{n1}R^{n2}$ 、硝基、羟基、羟 C_{1-6} 烷基、 $-C(O)R^{ba1}$ 、 $S(O)_pR^{ba1}$ 、 $S(O)_pNR^{bc1}R^{bd1}$ 、 $-C(O)OR^{bb1}$ 、 $-C(O)NR^{bc1}R^{bd1}$ 、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代;

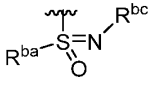
为单键或双键;

R^a 、 R^d 和 R^e 相同或不同,且各自独立地选自氢、氬、卤素、 C_{1-6} 烷基、氰基、 $-NR^{n1}R^{n2}$ 、羟基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、羟 C_{1-6} 烷基、 $-C_{1-6}$ 烷氧基 C_{1-6} 烷基、 $-C(O)R^{ba}$ 、 $S(O)_pR^{ba}$ 、 $S(O)_pNR^{bc}R^{bd}$ 、 $-C(O)OR^{bb}$ 、 $-C(O)NR^{bc}R^{bd}$ 、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基;其中,所述的 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、 $-C_{1-6}$ 烷氧基 C_{1-6} 烷基、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基任选地被选自氬、卤素、 C_{1-6} 烷基、氧代、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、卤代 C_{2-6} 烯基、卤代 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、氰基、 $-NR^{n1}R^{n2}$ 、硝基、羟基、羟 C_{1-6} 烷基、 $-C(O)R^{ba1}$ 、 $S(O)_pR^{ba1}$ 、 $S(O)_pNR^{bc1}R^{bd1}$ 、 $-C(O)OR^{bb1}$ 、 $-C(O)NR^{bc1}R^{bd1}$ 、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代;

或者 R^a 、 R^d 和 R^e 中的任意两个与其连接的原子共同形成 3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基;其中,所述的 3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基任选地被选自氬、卤素、 C_{1-6} 烷基、氬代 C_{1-6} 烷基、氧代、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、卤代 C_{2-6} 烯基、卤代 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、氰基、 $-NR^{n1}R^{n2}$ 、硝基、羟基、羟 C_{1-6} 烷基、 $-C(O)R^{ba}$ 、 $S(O)_pR^{ba}$ 、 $S(O)_pNR^{bc}R^{bd}$ 、 $-C(O)OR^{bb}$ 、 $-C(O)NR^{bc}R^{bd}$ 、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代;



环 B 选自 3 至 10 元环烷基、6 至 10 元芳基、5 至 10 元杂芳基、5-7 元单杂环基、7-12 元螺杂环基、6-10 元桥杂环基、6-10 元稠杂环基;

各个 R^b 相同或不同,且各自独立地选自氢、氬、卤素、 C_{1-6} 烷基、氰基、羟基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、羟 C_{1-6} 烷基、 $-NR^{n1}R^{n2}$ 、 $-C_{1-6}$ 烷氧基 C_{1-6} 烷基、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基、6 至 10 元芳基、5 至 10 元杂芳基、、 $-OR^f$ 、 $-C(O)R^{ba}$ 、 $-C(O)OR^{bb}$ 、 $-C(O)NR^{bc}R^{bd}$ 、 $S(O)_pNR^{bc}R^{bd}$ 和 $S(O)_pR^{ba}$;其中,所述的 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、 $-C_{1-6}$ 烷氧基 C_{1-6}

6烷基、3至8元环烷基、3至8元杂环基、6至10元芳基和5至10元杂芳基任选地被选自氘、卤素、C₁₋₆烷基、氧代、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、卤代C₂₋₆烯基、卤代C₂₋₆炔基、C₁₋₆烷氧基、卤代C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷氧基、氰基、-NR^{a1}R^{a2}、硝基、羟基、羟C₁₋₆烷基、-C(O)R^{ba1}、S(O)_pR^{ba1}、S(O)_pNR^{be1}R^{bfl}、-C(O)OR^{bb1}、-C(O)NR^{bcl}R^{bd1}、3至8元环烷基、3至8元杂环基、6至10元芳基和5至10元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；所述的3至8元环烷基、3至8元杂环基、6至10元芳基和5至10元杂芳基任选地被选自氘、卤素、C₁₋₆烷基、氧代、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、卤代C₂₋₆烯基、卤代C₂₋₆炔基、C₁₋₆烷氧基、卤代C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷氧基、氰基、-NR^{a1}R^{a2}、硝基、羟基、-C(O)R^{ba2}、S(O)_pR^{ba2}、S(O)_pNR^{be2}R^{bfl2}、-C(O)OR^{bb2}、-C(O)NR^{bcl2}R^{bd2}和羟C₁₋₆烷基中的一个或多个取代基所取代；

Rⁿ¹、Rⁿ²、R^{a1}、R^{a2}相同或不同，且各自任意独立地选自氢、氘、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷氧基、羟C₁₋₆烷基、-OR^f、-C(O)R^{ba}、S(O)_pR^{ba}、S(O)_pNR^{be}R^{bfl}、-C(O)OR^{bb}、-C(O)NR^{bcl}R^{bd}、3至8元环烷基、3至8元杂环基、6至10元芳基和5至10元杂芳基；其中所述的C₁₋₆烷基、3至8元环烷基、3至8元杂环基、6至10元芳基和5至10元杂芳基任选地被选自氘、卤素、C₁₋₆烷基、氧代、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、卤代C₂₋₆烯基、卤代C₂₋₆炔基、C₁₋₆烷氧基、卤代C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷氧基、氘代C₁₋₆烷氧基、氘代C₁₋₆烷基、氰基、氨基、硝基、羟基和羟C₁₋₆烷基中的一个或多个取代基所取代；

R^{ba}、R^{bb}、R^{bc}、R^{bd}、R^{be}、R^{bfl}相同或不同，且各自任意独立地选自氢、氘、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷氧基、羟C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、卤代C₂₋₆烯基、卤代C₂₋₆炔基、C₁₋₆氘代烷氧基、C₁₋₆烷氧基、3至8元环烷基、3至8元杂环基、6至10元芳基和5至10元杂芳基；其中所述的C₁₋₆烷基、3至8元环烷基、3至8元杂环基、6至10元芳基和5至10元杂芳基任选地被选自氘、卤素、C₁₋₆烷基、氧代、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、卤代C₂₋₆烯基、卤代C₂₋₆炔基、C₁₋₆烷氧基、卤代C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷氧基、氘代C₁₋₆烷氧基、氘代C₁₋₆烷基、-OR^f、-C(O)R^{ba1}、S(O)_pR^{ba1}、S(O)_pNR^{be1}R^{bfl1}、-C(O)OR^{bb1}、-C(O)NR^{bcl1}R^{bd1}、氰基、-NR^{a1}R^{a2}、硝基、羟基和羟C₁₋₆烷基中的一个或多个取代基所取代；

或者Rⁿ¹与Rⁿ²、R^{a1}与R^{a2}、R^{bc}与R^{bd}、R^{be}与R^{bfl}与它们所连接的氮原子一起形成3-7元杂环基；所述的3-7元杂环基任选地被选自氘、卤素、C₁₋₆烷基、氘代C₁₋₆烷基、氧代、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、卤代C₂₋₆烯基、卤代C₂₋₆炔基、C₁₋₆烷氧基、卤代C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷氧基、氰基、-NR^{a1}R^{a2}、硝基、羟基、羟C₁₋₆烷基、3至8元环烷基、3至8元杂环基、6至10元芳基和5至10元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

环C选自3至10元环烷基、3至10元杂环基、6至10元芳基和5至10元杂芳基；

各个R^c相同或不同，且各自独立地选自氢、氘、卤素、C₁₋₆烷基、氰基、-NRⁿ¹Rⁿ²、羟基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆烷氧基、羟C₁₋₆烷基、-C₁₋₆烷氧基C₁₋₆烷基、-C(O)R^{ba}、S(O)_pR^{ba}、S(O)_pNR^{be}R^{bfl}、-C(O)OR^{bb}、-C(O)NR^{bcl}R^{bd}、3至8元环烷基、3至8元杂环基、6至10元芳基和5至10元杂芳基；其中所述的C₁₋₆烷基、3至8元环烷基、3至8元杂环基、6至10元芳基和5至10元杂芳基任选地被选自氘、卤素、C₁₋₆烷基、氧代、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、卤代C₂₋₆烯基、卤代C₂₋₆炔基、C₁₋₆烷氧基、卤代C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷氧基、氰基、-NR^{a1}R^{a2}、硝基、羟基、羟C₁₋₆烷基、-C(O)R^{ba1}、S(O)_pR^{ba1}、S(O)_pNR^{be1}R^{bfl1}、-C(O)OR^{bb1}、-C(O)NR^{bcl1}R^{bd1}、3至8元环烷基、3至8元杂环基、6至10元芳基和5

至 10 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；所述的 3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基任选被选自氘、卤素、C₁₋₆烷基、氧代、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、卤代 C₂₋₆烯基、卤代 C₂₋₆炔基、C₁₋₆烷氧基、卤代 C₁₋₆烷基、卤代 C₁₋₆烷氧基、氰基、-NR^{a1}R^{a2}、硝基、羟基、-C(O)R^{ba2}、S(O)_pR^{ba2}、S(O)_pNR^{be2}R^{bf2}、-C(O)OR^{bb2}、-C(O)NR^{bc2}R^{bd2} 和羟 C₁₋₆烷基中的一个或多个取代基所取代；

R^{ba1}、R^{bb1}、R^{bc1}、R^{bd1}、R^{be1}、R^{bf1}、R^{ba2}、R^{bb2}、R^{bc2}、R^{bd2}、R^{be2}、R^{bf2} 相同或不同，且各自任意独立地选自氢、氘、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₁₋₆烷氧基、羟 C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、卤代 C₂₋₆烯基、卤代 C₂₋₆炔基、C₁₋₆氘代烷氧基、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基；其中所述的 C₁₋₆烷基、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基任选被选自氘、卤素、C₁₋₆烷基、氧代、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、卤代 C₂₋₆烯基、卤代 C₂₋₆炔基、C₁₋₆烷氧基、卤代 C₁₋₆烷基、卤代 C₁₋₆烷氧基、氘代 C₁₋₆烷氧基、氘代 C₁₋₆烷基、氰基、-NR^{a1}R^{a2}、-OR^f、硝基、羟基和羟 C₁₋₆烷基中的一个或多个取代基所取代；

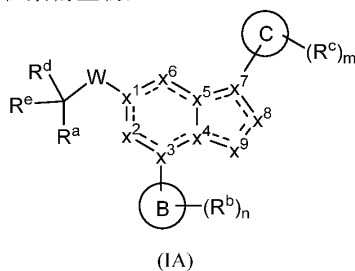
R^f 选自氢、C₁₋₆烷基、羟 C₁₋₆烷基、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基；其中所述的 C₁₋₆烷基、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基任选被选自氘、卤素、C₁₋₆烷基、氧代、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、卤代 C₂₋₆烯基、卤代 C₂₋₆炔基、C₁₋₆烷氧基、卤代 C₁₋₆烷基、卤代 C₁₋₆烷氧基、氘代 C₁₋₆烷氧基、氘代 C₁₋₆烷基、氰基、-NR^{a1}R^{a2}、硝基、羟基和羟 C₁₋₆烷基中的一个或多个取代基所取代；

n 选自 0、1、2 或者 3；

m 选自 0、1、2 或者 3；

p 选自 0、1 或者 2。

本公开提供一种式(IA)所示的化合物及其药学上可接受的盐，或其立体异构体、或其前药、或其氮氧化物、或其溶剂合物、或其同位素衍生物，



其中，

x¹ 选自 C、CR^{x1}、N，其中 R^{x1} 选自 H、卤素、羟基、-NR^{b1}R^{b2}、C₁₋₄烷基、-OC₁₋₄烷基；

x² 选自 CR^{x2}、N、C(=O)、C(=CR^{x2})，其中 R^{x2} 选自 H、卤素、羟基、氨基、氰基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、羟 C₁₋₆烷基、-NR^{b1}R^{b2}、-C₁₋₆烷氧基 C₁₋₆烷基、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基、6 至 10 元芳基、5 至 10 元杂芳基、-C(O)R^{ba}、S(O)_pR^{ba}、S(O)_pNR^{bc}R^{bf}、-C(O)OR^{bb} 和 -C(O)NR^{bc}R^{bd}；其中，所述的 C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆烷氧基、-C₁₋₆烷氧基 C₁₋₆烷基、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基任选地被选自卤素、C₁₋₆烷基、氧

代、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、卤代 C₂₋₆烯基、卤代 C₂₋₆炔基、C₁₋₆烷氧基、卤代 C₁₋₆烷基、卤代 C₁₋₆烷氧基、氰基、-NR^{a1}R^{a2}、硝基、羟基、羟 C₁₋₆烷基、-C(O)R^{ba}、S(O)_pR^{ba}、S(O)_pNR^{bc}R^{bf}、-C(O)OR^{bb}、-C(O)NR^{bc}R^{bd}、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

x³ 选自 C、CR^{x3}、N，其中 R^{x3} 选自 H、卤素、羟基、-NR^{b1}R^{b2}、C₁₋₄烷基、-OC₁₋₄烷基；

x⁴ 选自 C、CR^{x4}、N，其中 R^{x4} 选自 H、卤素、羟基、-NR^{b1}R^{b2}、C₁₋₄烷基、-OC₁₋₄烷基；

x⁵ 选自 C、CR^{x5}、N，其中 R^{x5} 选自 H、卤素、羟基、-NR^{b1}R^{b2}、C₁₋₄烷基、-OC₁₋₄烷基；

x⁶ 选自 CR^{x6}、N、C(=O)、C(=CR^{x6})，其中 R^{x6} 选自 H、卤素、羟基、氰基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、羟 C₁₋₆烷基、-NR^{b1}R^{b2}、-C₁₋₆烷氧基 C₁₋₆烷基、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基、6 至 10 元芳基、5 至 10 元杂芳基、-C(O)R^{ba}、S(O)_pR^{ba}、S(O)_pNR^{bc}R^{bf}、-C(O)OR^{bb}和 -C(O)NR^{bc}R^{bd}；其中，所述的 C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆烷氧基、-C₁₋₆烷氧基 C₁₋₆烷基、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基任选地被选自卤素、C₁₋₆烷基、氧代、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、卤代 C₂₋₆烯基、卤代 C₂₋₆炔基、C₁₋₆烷氧基、卤代 C₁₋₆烷基、卤代 C₁₋₆烷氧基、氰基、-NR^{a1}R^{a2}、硝基、羟基、羟 C₁₋₆烷基、-C(O)R^{ba}、S(O)_pR^{ba}、S(O)_pNR^{bc}R^{bf}、-C(O)OR^{bb}、-C(O)NR^{bc}R^{bd}、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

x⁷ 选自 C、CR^{x7}、N，其中 R^{x7} 选自 H、卤素、羟基、-NR^{b1}R^{b2}、C₁₋₄烷基、-OC₁₋₄烷基；

x⁸ 选自 N、O、CR^{x8}、CR^{x8}R^{x8}、NR^{x8}、S(O)_p、C(=O)、C(=CR^{x8})，其中 R^{x8} 在每次出现时相同或不同，且各自独立地选自 H、氘、卤素、羟基、-NR^{b1}R^{b2}、氰基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、羟 C₁₋₆烷基、-C₁₋₆烷氧基 C₁₋₆烷基、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基、6 至 10 元芳基、5 至 10 元杂芳基、-OR^f、-C(O)R^{ba}、-S(O)_pR^{ba}、-N=S(O)R^{ba}、S(O)_pNR^{bc}R^{bf}、-C(O)OR^{bb}和 -C(O)NR^{bc}R^{bd}；其中，所述的 C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆烷氧基、-C₁₋₆烷氧基 C₁₋₆烷基、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基任选地被选自氘、卤素、C₁₋₆烷基、氧代、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、卤代 C₂₋₆烯基、卤代 C₂₋₆炔基、C₁₋₆烷氧基、卤代 C₁₋₆烷基、卤代 C₁₋₆烷氧基、氰基、-NR^{a1}R^{a2}、硝基、羟基、羟 C₁₋₆烷基、-C(O)R^{ba1}、S(O)_pR^{ba1}、S(O)_pNR^{bc1}R^{b1f}、-C(O)OR^{bb1}、-C(O)NR^{bc1}R^{b1d}、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

或者连接在同一碳上的两个 R^{x8} 共同形成 3 至 8 元环烷基或 3 至 8 元杂环基；所述的 3 至 8 元环烷基或 3 至 8 元杂环基任选地被选自氘、卤素、C₁₋₆烷基、氘代 C₁₋₆烷基、氧代、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、卤代 C₂₋₆烯基、卤代 C₂₋₆炔基、C₁₋₆烷氧基、卤代 C₁₋₆烷基、卤代 C₁₋₆烷氧基、氰基、-NR^{a1}R^{a2}、硝基、羟基、羟 C₁₋₆烷基、-C(O)R^{ba}、S(O)_pR^{ba}、S(O)_pNR^{bc}R^{bf}、-C(O)OR^{bb}、-C(O)NR^{bc}R^{bd}、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

x⁹ 选自 CR^{x9}、N、O、NR^{x9}、S(O)_p、CR^{x9}R^{x9}、C(=CR^{x8})，其中 R^{x9} 在每次出现时相同或不同，且各自独立地选自 H、氘、卤素、羟基、-NR^{b1}R^{b2}、氰基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、羟 C₁₋₆烷基、-C₁₋₆烷氧基 C₁₋₆烷基、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基、6 至 10 元芳基、5 至 10 元杂芳基、-OR^f、-C(O)R^{ba}、S(O)_pR^{ba}、S(O)_pNR^{bc}R^{bf}、-C(O)OR^{bb}和 -C(O)NR^{bc}R^{bd}；其中，所述的 C₁₋₆烷基、

C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆烷氧基、-C₁₋₆烷氧基 C₁₋₆烷基、3至8元环烷基、3至8元杂环基、6至10元芳基和5至10元杂芳基任选地被选自氘、卤素、C₁₋₆烷基、氧代、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、卤代 C₂₋₆烯基、卤代 C₂₋₆炔基、C₁₋₆烷氧基、卤代 C₁₋₆烷基、卤代 C₁₋₆烷氧基、氰基、-NR^{a1}R^{a2}、硝基、羟基、羟 C₁₋₆烷基、-C(O)R^{ba1}、S(O)_pR^{ba1}、S(O)_pNR^{be1}R^{bfl}、-C(O)OR^{bb1}、-C(O)NR^{bc1}R^{bdl}、3至8元环烷基、3至8元杂环基、6至10元芳基和5至10元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

或者连接在同一碳上的两个 R^{x9} 共同形成3至8元环烷基或3至8元杂环基；所述的3至8元环烷基和3至8元杂环基任选地被选自氘、卤素、C₁₋₆烷基、氘代 C₁₋₆烷基、氧代、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、卤代 C₂₋₆烯基、卤代 C₂₋₆炔基、C₁₋₆烷氧基、卤代 C₁₋₆烷基、卤代 C₁₋₆烷氧基、氰基、-NR^{a1}R^{a2}、硝基、羟基、羟 C₁₋₆烷基、-C(O)R^{ba}、S(O)_pR^{ba}、S(O)_pNR^{be}R^{bf}、-C(O)OR^{bb}、-C(O)NR^{bc}R^{bd}、3至8元环烷基、3至8元杂环基、6至10元芳基和5至10元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

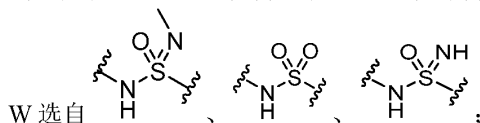
或者 R^{x8} 与 R^{x9} 和其连接的原子共同形成3至7元环；所述的3至7元环任选地被选自氘、卤素、C₁₋₆烷基、氘代 C₁₋₆烷基、氧代、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、卤代 C₂₋₆烯基、卤代 C₂₋₆炔基、C₁₋₆烷氧基、卤代 C₁₋₆烷基、卤代 C₁₋₆烷氧基、氰基、-NR^{a1}R^{a2}、硝基、羟基、羟 C₁₋₆烷基、-OR^f、-C(O)R^{ba}、S(O)_pR^{ba}、S(O)_pNR^{be}R^{bf}、-C(O)OR^{bb}、-C(O)NR^{bc}R^{bd}、氘代 C₁₋₆烷氧基、-C₁₋₆烷氧基 C₁₋₆烷基、3至8元环烷基、3至8元杂环基、6至10元芳基和5至10元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；所述的3至8元环烷基、3至8元杂环基、6至10元芳基和5至10元杂芳基任选地被选自氘、卤素、C₁₋₆烷基、氧代、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、卤代 C₂₋₆烯基、卤代 C₂₋₆炔基、C₁₋₆烷氧基、卤代 C₁₋₆烷基、卤代 C₁₋₆烷氧基、氰基、-NR^{b1}R^{b2}、硝基、羟基、羟 C₁₋₆烷基、-C(O)R^{ba1}、S(O)_pR^{ba1}、S(O)_pNR^{be1}R^{bfl}、-C(O)OR^{bb1}、-C(O)NR^{bc1}R^{bdl}、3至8元环烷基、3至8元杂环基、6至10元芳基和5至10元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

为单键或双键；

R^a、R^d 和 R^e 相同或不同，且各自独立地选自氢、氘、卤素、C₁₋₆烷基、氰基、-NR^{b1}R^{b2}、羟基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆烷氧基、羟 C₁₋₆烷基、-C₁₋₆烷氧基 C₁₋₆烷基、-C(O)R^{ba}、S(O)_pR^{ba}、S(O)_pNR^{be}R^{bf}、-C(O)OR^{bb}、-C(O)NR^{bc}R^{bd}、3至8元环烷基、3至8元杂环基、6至10元芳基和5至10元杂芳基；其中，所述的 C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆烷氧基、-C₁₋₆烷氧基 C₁₋₆烷基、3至8元环烷基、3至8元杂环基、6至10元芳基和5至10元杂芳基任选地被选自氘、卤素、C₁₋₆烷基、氧代、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、卤代 C₂₋₆烯基、卤代 C₂₋₆炔基、C₁₋₆烷氧基、卤代 C₁₋₆烷基、卤代 C₁₋₆烷氧基、氰基、-NR^{a1}R^{a2}、硝基、羟基、羟 C₁₋₆烷基、-C(O)R^{ba1}、S(O)_pR^{ba1}、S(O)_pNR^{be1}R^{bfl}、-C(O)OR^{bb1}、-C(O)NR^{bc1}R^{bdl}、3至8元环烷基、3至8元杂环基、6至10元芳基和5至10元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

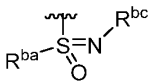
或者 R^a、R^d 和 R^e 中的任意两个与其连接的原子共同形成3至8元环烷基、3至8元杂环基、6至10元芳基和5至10元杂芳基；其中，所述的3至8元环烷基、3至8元杂环基、6至10元芳基和5至10元杂芳基任选地被选自氘、卤素、C₁₋₆烷基、氘代 C₁₋₆烷基、氧代、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、卤代 C₂₋₆烯基、卤代 C₂₋₆炔基、C₁₋₆烷氧基、卤代 C₁₋₆烷基、卤代 C₁₋₆烷氧基、氰基、-NR^{a1}R^{a2}、硝基、羟基、羟 C₁₋₆烷基、-C(O)R^{ba}、S(O)_pR^{ba}、S(O)_pNR^{be}R^{bf}、-C(O)OR^{bb}、-C(O)NR^{bc}R^{bd}、3至8元环烷基、

3至8元杂环基、6至10元芳基和5至10元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；



环 B 选自 3 至 10 元环烷基、6 至 10 元芳基、5 至 10 元杂芳基、5-7 元单杂环基、7-12 元螺杂环基、6-10 元桥杂环基、6-10 元稠杂环基；

各个 R^b 相同或不同，且各自独立地选自氢、氘、卤素、 C_{1-6} 烷基、氰基、羟基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、羟 C_{1-6} 烷基、 $-NR^{b1}R^{b2}$ 、 $-C_{1-6}$ 烷氧基 C_{1-6} 烷基、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基、

6 至 10 元芳基、5 至 10 元杂芳基、、 $-OR^f$ 、 $-C(O)R^{ba}$ 、 $-C(O)OR^{bb}$ 、 $-C(O)NR^{bc}R^{bd}$ 、 $S(O)_pNR^{be}R^{bf}$ 和 $S(O)_pR^{ba}$ ；其中，所述的 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、 $-C_{1-6}$ 烷氧基 C_{1-6} 烷基、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基任选地被选自氘、卤素、 C_{1-6} 烷基、氧代、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、卤代 C_{2-6} 烯基、卤代 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、氰基、 $-NR^{a1}R^{a2}$ 、硝基、羟基、羟 C_{1-6} 烷基、 $-C(O)R^{ba1}$ 、 $S(O)_pR^{ba1}$ 、 $S(O)_pNR^{be1}R^{bf1}$ 、 $-C(O)OR^{bb1}$ 、 $-C(O)NR^{bc1}R^{bd1}$ 、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；所述的 3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基任选地被选自氘、卤素、 C_{1-6} 烷基、氧代、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、卤代 C_{2-6} 烯基、卤代 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、氰基、 $-NR^{a1}R^{a2}$ 、硝基、羟基、 $-C(O)R^{ba2}$ 、 $S(O)_pR^{ba2}$ 、 $S(O)_pNR^{be2}R^{bf2}$ 、 $-C(O)OR^{bb2}$ 、 $-C(O)NR^{bc2}R^{bd2}$ 和羟 C_{1-6} 烷基中的一个或多个取代基所取代；

R^{b1} 、 R^{b2} 、 R^{a1} 、 R^{a2} 相同或不同，且各自任意独立地选自氢、氘、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、羟 C_{1-6} 烷基、 $-OR^f$ 、 $-C(O)R^{ba}$ 、 $S(O)_pR^{ba}$ 、 $S(O)_pNR^{be}R^{bf}$ 、 $-C(O)OR^{bb}$ 、 $-C(O)NR^{bc}R^{bd}$ 、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基；其中所述的 C_{1-6} 烷基、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基任选地被选自氘、卤素、 C_{1-6} 烷基、氧代、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、卤代 C_{2-6} 烯基、卤代 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、氘代 C_{1-6} 烷氧基、氘代 C_{1-6} 烷基、氰基、氨基、硝基、羟基和羟 C_{1-6} 烷基中的一个或多个取代基所取代；

R^{ba} 、 R^{bb} 、 R^{bc} 、 R^{bd} 、 R^{be} 、 R^{bf} 相同或不同，且各自任意独立地选自氢、氘、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、羟 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、卤代 C_{2-6} 烯基、卤代 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 氘代烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基；其中所述的 C_{1-6} 烷基、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基任选地被选自氘、卤素、 C_{1-6} 烷基、氧代、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、卤代 C_{2-6} 烯基、卤代 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、氘代 C_{1-6} 烷氧基、氘代 C_{1-6} 烷基、 $-OR^f$ 、 $-C(O)R^{ba1}$ 、 $S(O)_pR^{ba1}$ 、 $S(O)_pNR^{be1}R^{bf1}$ 、 $-C(O)OR^{bb1}$ 、 $-C(O)NR^{bc1}R^{bd1}$ 、氰基、 $-NR^{a1}R^{a2}$ 、硝基、羟基和羟 C_{1-6} 烷基中的一个或多个取代基所取代；

或者 R^{b1} 与 R^{b2} 、 R^{a1} 与 R^{a2} 、 R^{bc} 与 R^{bd} 、 R^{be} 与 R^{bf} 与它们所连接的氮原子一起形成 3-7 元杂环基；所述的 3-7 元杂环基任选地被选自氘、卤素、 C_{1-6} 烷基、氘代 C_{1-6} 烷基、氧代、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、卤代 C_{2-6} 烯基、卤代 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、氰基、 $-NR^{a1}R^{a2}$ 、硝基、

羟基、羟 C₁₋₆ 烷基、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

环 C 选自 3 至 10 元环烷基、3 至 10 元杂环基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基；

各个 R^c 相同或不同，且各自独立地选自氢、氘、卤素、C₁₋₆ 烷基、氰基、-NR^{b1}R^{b2}、羟基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 烷氧基、羟 C₁₋₆ 烷基、-C₁₋₆ 烷氧基 C₁₋₆ 烷基、-C(O)R^{ba}、S(O)_pR^{ba}、S(O)_pNR^{bc}R^{bf}、-C(O)OR^{bb}、-C(O)NR^{bc}R^{bd}、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基；其中所述的 C₁₋₆ 烷基、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基任选被选自氘、卤素、C₁₋₆ 烷基、氧代、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、卤代 C₂₋₆ 烯基、卤代 C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 烷氧基、卤代 C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基、氰基、-NR^{a1}R^{a2}、硝基、羟基、羟 C₁₋₆ 烷基、-C(O)R^{ba1}、S(O)_pR^{ba1}、S(O)_pNR^{bc1}R^{bf1}、-C(O)OR^{bb1}、-C(O)NR^{bc1}R^{bd1}、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；所述的 3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基任选被选自氘、卤素、C₁₋₆ 烷基、氧代、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、卤代 C₂₋₆ 烯基、卤代 C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 烷氧基、卤代 C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基、氰基、-NR^{a1}R^{a2}、硝基、羟基、-C(O)R^{ba2}、S(O)_pR^{ba2}、S(O)_pNR^{bc2}R^{bf2}、-C(O)OR^{bb2}、-C(O)NR^{bc2}R^{bd2} 和羟 C₁₋₆ 烷基中的一个或多个取代基所取代；

R^{ba1}、R^{bb1}、R^{bc1}、R^{bd1}、R^{be1}、R^{bf1}、R^{ba2}、R^{bb2}、R^{bc2}、R^{bd2}、R^{be2}、R^{bf2} 相同或不同，且各自任意独立地选自氢、氘、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₁₋₆ 烷氧基、羟 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、卤代 C₂₋₆ 烯基、卤代 C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 氘代烷氧基、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基；其中所述的 C₁₋₆ 烷基、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基任选被选自氘、卤素、C₁₋₆ 烷基、氧代、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、卤代 C₂₋₆ 烯基、卤代 C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 烷氧基、卤代 C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基、氘代 C₁₋₆ 烷氧基、氘代 C₁₋₆ 烷基、氰基、-NR^{a1}R^{a2}、-OR^f、硝基、羟基和羟 C₁₋₆ 烷基中的一个或多个取代基所取代；

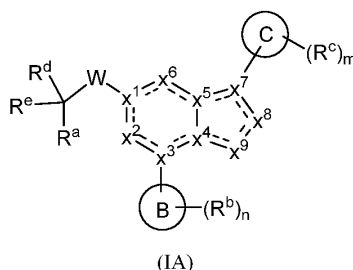
R^f 选自氢、C₁₋₆ 烷基、羟 C₁₋₆ 烷基、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基；其中所述的 C₁₋₆ 烷基、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基任选被选自氘、卤素、C₁₋₆ 烷基、氧代、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、卤代 C₂₋₆ 烯基、卤代 C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 烷氧基、卤代 C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基、氘代 C₁₋₆ 烷氧基、氘代 C₁₋₆ 烷基、氰基、-NR^{a1}R^{a2}、硝基、羟基和羟 C₁₋₆ 烷基中的一个或多个取代基所取代；

n 选自 0、1、2 或者 3；

m 选自 0、1、2 或者 3；

p 选自 0、1 或者 2。

本公开提供一种式(IA)所示的化合物及其药学上可接受的盐，或其立体异构体、或其前药、或其氮氧化物、或其溶剂合物、或其同位素衍生物，



其中,

x^1 选自 C、 CR^{x1} 、N, 其中 R^{x1} 选自 H、卤素、羟基、 $-NR^{b1}R^{b2}$ 、 C_{1-4} 烷基、 $-OC_{1-4}$ 烷基;

x^2 选自 CR^{x2} 、N、 $C(=O)$ 、 $C(=CR^{x2})$, 其中 R^{x2} 选自 H、卤素、羟基、氨基、氰基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、羟 C_{1-6} 烷基、 $-NR^{b1}R^{b2}$ 、 $-C_{1-6}$ 烷氧基 C_{1-6} 烷基、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基、6 至 10 元芳基、5 至 10 元杂芳基、 $-C(O)R^{ba}$ 、 $S(O)_pR^{ba}$ 、 $S(O)_pNR^{be}R^{bf}$ 、 $-C(O)OR^{bb}$ 和 $-C(O)NR^{bc}R^{bd}$; 其中, 所述的 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、 $-C_{1-6}$ 烷氧基 C_{1-6} 烷基、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基任选地被选自卤素、 C_{1-6} 烷基、氧代、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、卤代 C_{2-6} 烯基、卤代 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、氰基、 $-NR^{a1}R^{a2}$ 、硝基、羟基、羟 C_{1-6} 烷基、 $-C(O)R^{ba}$ 、 $S(O)_pR^{ba}$ 、 $S(O)_pNR^{be}R^{bf}$ 、 $-C(O)OR^{bb}$ 、 $-C(O)NR^{bc}R^{bd}$ 、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代;

x^3 选自 C、 CR^{x3} 、N, 其中 R^{x3} 选自 H、卤素、羟基、 $-NR^{b1}R^{b2}$ 、 C_{1-4} 烷基、 $-OC_{1-4}$ 烷基;

x^4 选自 C、 CR^{x4} 、N, 其中 R^{x4} 选自 H、卤素、羟基、 $-NR^{b1}R^{b2}$ 、 C_{1-4} 烷基、 $-OC_{1-4}$ 烷基;

x^5 选自 C、 CR^{x5} 、N, 其中 R^{x5} 选自 H、卤素、羟基、 $-NR^{b1}R^{b2}$ 、 C_{1-4} 烷基、 $-OC_{1-4}$ 烷基;

x^6 选自 CR^{x6} 、N、 $C(=O)$ 、 $C(=CR^{x6})$, 其中 R^{x6} 选自 H、卤素、羟基、氰基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、羟 C_{1-6} 烷基、 $-NR^{b1}R^{b2}$ 、 $-C_{1-6}$ 烷氧基 C_{1-6} 烷基、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基、6 至 10 元芳基、5 至 10 元杂芳基、 $-C(O)R^{ba}$ 、 $S(O)_pR^{ba}$ 、 $S(O)_pNR^{be}R^{bf}$ 、 $-C(O)OR^{bb}$ 和 $-C(O)NR^{bc}R^{bd}$; 其中, 所述的 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、 $-C_{1-6}$ 烷氧基 C_{1-6} 烷基、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基任选地被选自卤素、 C_{1-6} 烷基、氧代、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、卤代 C_{2-6} 烯基、卤代 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、氰基、 $-NR^{a1}R^{a2}$ 、硝基、羟基、羟 C_{1-6} 烷基、 $-C(O)R^{ba}$ 、 $S(O)_pR^{ba}$ 、 $S(O)_pNR^{be}R^{bf}$ 、 $-C(O)OR^{bb}$ 、 $-C(O)NR^{bc}R^{bd}$ 、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代;

x^7 选自 C、 CR^{x7} 、N, 其中 R^{x7} 选自 H、卤素、羟基、 $-NR^{b1}R^{b2}$ 、 C_{1-4} 烷基、 $-OC_{1-4}$ 烷基;

x^8 选自 N、O、 CR^{x8} 、 $CR^{x8}R^{x8}$ 、 NR^{x8} 、 $S(O)_p$ 、 $C(=O)$ 、 $C(=CR^{x8})$, 其中 R^{x8} 在每次出现时相同或不同, 且各自独立地选自 H、氘、卤素、羟基、 $-NR^{b1}R^{b2}$ 、氰基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、羟 C_{1-6} 烷基、 $-C_{1-6}$ 烷氧基 C_{1-6} 烷基、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基、6 至 10 元芳基、5 至 10 元杂芳基、 $-OR^f$ 、 $-C(O)R^{ba}$ 、 $S(O)_pR^{ba}$ 、 $S(O)_pNR^{be}R^{bf}$ 、 $-C(O)OR^{bb}$ 和 $-C(O)NR^{bc}R^{bd}$; 其中, 所述的 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、 $-C_{1-6}$ 烷氧基 C_{1-6} 烷基、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基任选地被选自氘、卤素、 C_{1-6} 烷基、氧代、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔

基、卤代 C₂₋₆ 烯基、卤代 C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 烷氧基、卤代 C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基、氰基、-NR^{a1}R^{a2}、硝基、羟基、羟 C₁₋₆ 烷基、-C(O)R^{ba1}、S(O)_pR^{ba1}、S(O)_pNR^{be1}R^{bfi}、-C(O)OR^{bb1}、-C(O)NR^{bci}R^{bdi}、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

或者连接在同一碳上的两个 R^{x8} 共同形成 3 至 8 元环烷基或 3 至 8 元杂环基；所述的 3 至 8 元环烷基或 3 至 8 元杂环基任选地被选自氖、卤素、C₁₋₆ 烷基、氖代 C₁₋₆ 烷基、氧代、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、卤代 C₂₋₆ 烯基、卤代 C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 烷氧基、卤代 C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基、氰基、-NR^{a1}R^{a2}、硝基、羟基、羟 C₁₋₆ 烷基、-C(O)R^{ba}、S(O)_pR^{ba}、S(O)_pNR^{be}R^{bf}、-C(O)OR^{bb}、-C(O)NR^{bc}R^{bd}、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

x⁹ 选自 CR^{x9}、N、O、NR^{x9}、S(O)_p、CR^{x9}R^{x9}、C(=CR^{x8})，其中 R^{x9} 在每次出现时相同或不同，且各自独立地选自 H、氖、卤素、羟基、-NR^{b1}R^{b2}、氰基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、羟 C₁₋₆ 烷基、-C₁₋₆ 烷氧基 C₁₋₆ 烷基、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基、6 至 10 元芳基、5 至 10 元杂芳基、-OR^f、-C(O)R^{ba}、S(O)_pR^{ba}、S(O)_pNR^{be}R^{bf}、-C(O)OR^{bb} 和 -C(O)NR^{bc}R^{bd}；其中，所述的 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 烷氧基、-C₁₋₆ 烷氧基 C₁₋₆ 烷基、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基任选地被选自氖、卤素、C₁₋₆ 烷基、氧代、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、卤代 C₂₋₆ 烯基、卤代 C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 烷氧基、卤代 C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基、氰基、-NR^{a1}R^{a2}、硝基、羟基、羟 C₁₋₆ 烷基、-C(O)R^{ba1}、S(O)_pR^{ba1}、S(O)_pNR^{be1}R^{bfi}、-C(O)OR^{bb1}、-C(O)NR^{bci}R^{bdi}、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

或者连接在同一碳上的两个 R^{x9} 共同形成 3 至 8 元环烷基或 3 至 8 元杂环基；所述的 3 至 8 元环烷基和 3 至 8 元杂环基任选地被选自氖、卤素、C₁₋₆ 烷基、氖代 C₁₋₆ 烷基、氧代、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、卤代 C₂₋₆ 烯基、卤代 C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 烷氧基、卤代 C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基、氰基、-NR^{a1}R^{a2}、硝基、羟基、羟 C₁₋₆ 烷基、-C(O)R^{ba}、S(O)_pR^{ba}、S(O)_pNR^{be}R^{bf}、-C(O)OR^{bb}、-C(O)NR^{bc}R^{bd}、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

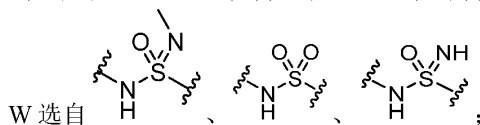
或者 R^{x8} 与 R^{x9} 和其连接的原子共同形成 3 至 7 元环；所述的 3 至 7 元环任选地被选自氖、卤素、C₁₋₆ 烷基、氖代 C₁₋₆ 烷基、氧代、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、卤代 C₂₋₆ 烯基、卤代 C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 烷氧基、卤代 C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基、氰基、-NR^{a1}R^{a2}、硝基、羟基、羟 C₁₋₆ 烷基、-OR^f、-C(O)R^{ba}、S(O)_pR^{ba}、S(O)_pNR^{be}R^{bf}、-C(O)OR^{bb}、-C(O)NR^{bc}R^{bd}、氖代 C₁₋₆ 烷氧基、-C₁₋₆ 烷氧基 C₁₋₆ 烷基、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

为单键或双键；

R^a、R^d 和 R^e 相同或不同，且各自独立地选自氢、氖、卤素、C₁₋₆ 烷基、氰基、-NR^{b1}R^{b2}、羟基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 烷氧基、羟 C₁₋₆ 烷基、-C₁₋₆ 烷氧基 C₁₋₆ 烷基、-C(O)R^{ba}、S(O)_pR^{ba}、S(O)_pNR^{be}R^{bf}、-C(O)OR^{bb}、-C(O)NR^{bc}R^{bd}、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基；其中，所述的 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 烷氧基、-C₁₋₆ 烷氧基 C₁₋₆ 烷基、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基任选地被选自氖、卤素、C₁₋₆ 烷基、氧代、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、卤代 C₂₋₆ 烯基、卤代 C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 烷氧基、卤代 C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基、氰基、

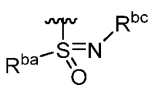
$-\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}2}$ 、硝基、羟基、羟 C_{1-6} 烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{ba}1}$ 、 $\text{S}(\text{O})_p\text{R}^{\text{ba}1}$ 、 $\text{S}(\text{O})_p\text{NR}^{\text{be}1}\text{R}^{\text{bf}1}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{bb}1}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{bc}1}\text{R}^{\text{bd}1}$ 、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

或者 R^{a} 、 R^{d} 和 R^{e} 中的任意两个与其连接的原子共同形成 3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基；其中，所述的 3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基任选地被选自氬、卤素、 C_{1-6} 烷基、氬代 C_{1-6} 烷基、氧代、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、卤代 C_{2-6} 烯基、卤代 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、氰基、 $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}2}$ 、硝基、羟基、羟 C_{1-6} 烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{ba}}$ 、 $\text{S}(\text{O})_p\text{R}^{\text{ba}}$ 、 $\text{S}(\text{O})_p\text{NR}^{\text{be}}\text{R}^{\text{bf}}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{bb}}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{bc}}\text{R}^{\text{bd}}$ 、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；



环 B 选自 3 至 10 元环烷基、6 至 10 元芳基、5 至 10 元杂芳基、5-7 元单杂环基、7-12 元螺杂环基、6-10 元桥杂环基、6-10 元稠杂环基；

各个 R^{b} 相同或不同，且各自独立地选自氢、氬、卤素、 C_{1-6} 烷基、氰基、羟基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、羟 C_{1-6} 烷基、 $-\text{NR}^{\text{b}1}\text{R}^{\text{b}2}$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷氧基 C_{1-6} 烷基、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基、

6 至 10 元芳基、5 至 10 元杂芳基、、 $-\text{OR}^{\text{f}}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{ba}}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{bb}}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{bc}}\text{R}^{\text{bd}}$ 、 $\text{S}(\text{O})_p\text{NR}^{\text{be}}\text{R}^{\text{bf}}$ 和 $\text{S}(\text{O})_p\text{R}^{\text{ba}}$ ；其中，所述的 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷氧基 C_{1-6} 烷基、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基任选地被选自氬、卤素、 C_{1-6} 烷基、氧代、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、卤代 C_{2-6} 烯基、卤代 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、氰基、 $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}2}$ 、硝基、羟基、羟 C_{1-6} 烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{ba}1}$ 、 $\text{S}(\text{O})_p\text{R}^{\text{ba}1}$ 、 $\text{S}(\text{O})_p\text{NR}^{\text{be}1}\text{R}^{\text{bf}1}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{bb}1}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{bc}1}\text{R}^{\text{bd}1}$ 、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；所述的 3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基任选地被选自氬、卤素、 C_{1-6} 烷基、氧代、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、卤代 C_{2-6} 烯基、卤代 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、氰基、 $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}2}$ 、硝基、羟基、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{ba}2}$ 、 $\text{S}(\text{O})_p\text{R}^{\text{ba}2}$ 、 $\text{S}(\text{O})_p\text{NR}^{\text{be}2}\text{R}^{\text{bf}2}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{bb}2}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{bc}2}\text{R}^{\text{bd}2}$ 和羟 C_{1-6} 烷基中的一个或多个取代基所取代；

$\text{R}^{\text{b}1}$ 、 $\text{R}^{\text{b}2}$ 、 $\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $\text{R}^{\text{a}2}$ 相同或不同，且各自任意独立地选自氢、氬、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、羟 C_{1-6} 烷基、 $-\text{OR}^{\text{f}}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{ba}}$ 、 $\text{S}(\text{O})_p\text{R}^{\text{ba}}$ 、 $\text{S}(\text{O})_p\text{NR}^{\text{be}}\text{R}^{\text{bf}}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{bb}}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{bc}}\text{R}^{\text{bd}}$ 、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基；其中所述的 C_{1-6} 烷基、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基任选地被选自氬、卤素、 C_{1-6} 烷基、氧代、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、卤代 C_{2-6} 烯基、卤代 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、氬代 C_{1-6} 烷氧基、氬代 C_{1-6} 烷基、氰基、氨基、硝基、羟基和羟 C_{1-6} 烷基中的一个或多个取代基所取代；

R^{ba} 、 R^{bb} 、 R^{bc} 、 R^{bd} 、 R^{be} 、 R^{bf} 相同或不同，且各自任意独立地选自氢、氬、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、羟 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、卤代 C_{2-6} 烯基、卤代 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 氬代烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基；其中所述的 C_{1-6} 烷基、3

至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基任选被选自氘、卤素、C₁₋₆ 烷基、氧代、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、卤代 C₂₋₆ 烯基、卤代 C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 烷氧基、卤代 C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基、氘代 C₁₋₆ 烷氧基、氘代 C₁₋₆ 烷基、-OR^f、-C(O)R^{ba1}、S(O)_pR^{ba1}、S(O)_pNR^{be1}R^{bf1}、-C(O)OR^{bb1}、-C(O)NR^{bc1}R^{bd1}、氰基、-NR^{a1}R^{a2}、硝基、羟基和羟 C₁₋₆ 烷基中的一个或多个取代基所取代；

或者 R^{b1} 与 R^{b2}、R^{a1} 与 R^{a2}、R^{bc} 与 R^{bd}、R^{be} 与 R^{bf} 与它们所连接的氮原子一起形成 3-7 元杂环基；所述的 3-7 元杂环基任选被选自氘、卤素、C₁₋₆ 烷基、氘代 C₁₋₆ 烷基、氧代、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、卤代 C₂₋₆ 烯基、卤代 C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 烷氧基、卤代 C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基、氰基、-NR^{a1}R^{a2}、硝基、羟基、羟 C₁₋₆ 烷基、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

环 C 选自 3 至 10 元环烷基、3 至 10 元杂环基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基；

各个 R^c 相同或不同，且各自独立地选自氢、氘、卤素、C₁₋₆ 烷基、氰基、-NR^{b1}R^{b2}、羟基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 烷氧基、羟 C₁₋₆ 烷基、-C₁₋₆ 烷氧基 C₁₋₆ 烷基、-C(O)R^{ba}、S(O)_pR^{ba}、S(O)_pNR^{be}R^{bf}、-C(O)OR^{bb}、-C(O)NR^{bc}R^{bd}、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基；其中所述的 C₁₋₆ 烷基、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基任选被选自氘、卤素、C₁₋₆ 烷基、氧代、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、卤代 C₂₋₆ 烯基、卤代 C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 烷氧基、卤代 C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基、氰基、-NR^{a1}R^{a2}、硝基、羟基、羟 C₁₋₆ 烷基、-C(O)R^{ba1}、S(O)_pR^{ba1}、S(O)_pNR^{be1}R^{bf1}、-C(O)OR^{bb1}、-C(O)NR^{bc1}R^{bd1}、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；所述的 3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基任选被选自氘、卤素、C₁₋₆ 烷基、氧代、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、卤代 C₂₋₆ 烯基、卤代 C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 烷氧基、卤代 C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基、氰基、-NR^{a1}R^{a2}、硝基、羟基、-C(O)R^{ba2}、S(O)_pR^{ba2}、S(O)_pNR^{be2}R^{bf2}、-C(O)OR^{bb2}、-C(O)NR^{bc2}R^{bd2} 和羟 C₁₋₆ 烷基中的一个或多个取代基所取代；

R^{ba1}、R^{bb1}、R^{bc1}、R^{bd1}、R^{be1}、R^{bf1}、R^{ba2}、R^{bb2}、R^{bc2}、R^{bd2}、R^{be2}、R^{bf2} 相同或不同，且各自任意独立地选自氢、氘、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₁₋₆ 烷氧基、羟 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、卤代 C₂₋₆ 烯基、卤代 C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 氘代烷氧基、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基；其中所述的 C₁₋₆ 烷基、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基任选被选自氘、卤素、C₁₋₆ 烷基、氧代、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、卤代 C₂₋₆ 烯基、卤代 C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 烷氧基、卤代 C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基、氘代 C₁₋₆ 烷氧基、氘代 C₁₋₆ 烷基、氰基、-NR^{a1}R^{a2}、-OR^f、硝基、羟基和羟 C₁₋₆ 烷基中的一个或多个取代基所取代；

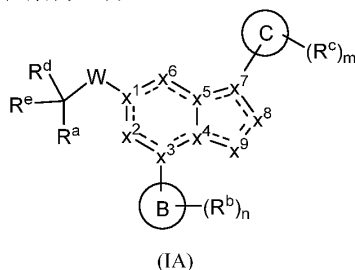
R^f 选自氢、C₁₋₆ 烷基、羟 C₁₋₆ 烷基、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基；其中所述的 C₁₋₆ 烷基、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基任选被选自氘、卤素、C₁₋₆ 烷基、氧代、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、卤代 C₂₋₆ 烯基、卤代 C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 烷氧基、卤代 C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基、氘代 C₁₋₆ 烷氧基、氘代 C₁₋₆ 烷基、氰基、-NR^{a1}R^{a2}、硝基、羟基和羟 C₁₋₆ 烷基中的一个或多个取代基所取代；

n 选自 0、1、2 或者 3；

m 选自 0、1、2 或者 3；

p 选自 0、1 或者 2。

本公开提供一种式(IA)所示的化合物及其药学上可接受的盐，或其立体异构体、或其前药、或其氮氧化物、或其溶剂合物、或其同位素衍生物，



其中，

x^1 选自 C、 CR^{x1} 、N，其中 R^{x1} 选自 H、卤素、羟基、 $-NR^{b1}R^{b2}$ 、 C_{1-4} 烷基、 $-OC_{1-4}$ 烷基；

x^2 选自 CR^{x2} 、N、 $C(=O)$ 、 $C(=CR^{x2})$ ，其中 R^{x2} 选自 H、卤素、羟基、氨基、氰基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、羟 C_{1-6} 烷基、 $-NR^{b1}R^{b2}$ 、 $-C_{1-6}$ 烷氧基 C_{1-6} 烷基、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基、6 至 10 元芳基、5 至 10 元杂芳基、 $-C(O)R^{ba}$ 、 $S(O)_pR^{ba}$ 、 $S(O)_pNR^{be}R^{bf}$ 、 $-C(O)OR^{bb}$ 和 $-C(O)NR^{bc}R^{bd}$ ；其中，所述的 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、 $-C_{1-6}$ 烷氧基 C_{1-6} 烷基、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基任选地被选自卤素、 C_{1-6} 烷基、氧代、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、卤代 C_{2-6} 烯基、卤代 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、氰基、 $-NR^{a1}R^{a2}$ 、硝基、羟基、羟 C_{1-6} 烷基、 $-C(O)R^{ba}$ 、 $S(O)_pR^{ba}$ 、 $S(O)_pNR^{be}R^{bf}$ 、 $-C(O)OR^{bb}$ 、 $-C(O)NR^{bc}R^{bd}$ 、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

x^3 选自 C、 CR^{x3} 、N，其中 R^{x3} 选自 H、卤素、羟基、 $-NR^{b1}R^{b2}$ 、 C_{1-4} 烷基、 $-OC_{1-4}$ 烷基；

x^4 选自 C、 CR^{x4} 、N，其中 R^{x4} 选自 H、卤素、羟基、 $-NR^{b1}R^{b2}$ 、 C_{1-4} 烷基、 $-OC_{1-4}$ 烷基；

x^5 选自 C、 CR^{x5} 、N，其中 R^{x5} 选自 H、卤素、羟基、 $-NR^{b1}R^{b2}$ 、 C_{1-4} 烷基、 $-OC_{1-4}$ 烷基；

x^6 选自 CR^{x6} 、N、 $C(=O)$ 、 $C(=CR^{x6})$ ，其中 R^{x6} 选自 H、卤素、羟基、氰基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、羟 C_{1-6} 烷基、 $-NR^{b1}R^{b2}$ 、 $-C_{1-6}$ 烷氧基 C_{1-6} 烷基、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基、6 至 10 元芳基、5 至 10 元杂芳基、 $-C(O)R^{ba}$ 、 $S(O)_pR^{ba}$ 、 $S(O)_pNR^{be}R^{bf}$ 、 $-C(O)OR^{bb}$ 和 $-C(O)NR^{bc}R^{bd}$ ；其中，所述的 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、 $-C_{1-6}$ 烷氧基 C_{1-6} 烷基、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基任选地被选自卤素、 C_{1-6} 烷基、氧代、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、卤代 C_{2-6} 烯基、卤代 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、氰基、 $-NR^{a1}R^{a2}$ 、硝基、羟基、羟 C_{1-6} 烷基、 $-C(O)R^{ba}$ 、 $S(O)_pR^{ba}$ 、 $S(O)_pNR^{be}R^{bf}$ 、 $-C(O)OR^{bb}$ 、 $-C(O)NR^{bc}R^{bd}$ 、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

x^7 选自 C、 CR^{x7} 、N，其中 R^{x7} 选自 H、卤素、羟基、 $-NR^{b1}R^{b2}$ 、 C_{1-4} 烷基、 $-OC_{1-4}$ 烷基；

x^8 选自 N、O、 CR^{x8} 、 $CR^{x8}R^{x8}$ 、 NR^{x8} 、 $S(O)_p$ 、 $C(=O)$ 、 $C(=CR^{x8})$ ，其中 R^{x8} 在每次出现时相同或不同，且各自独立地选自 H、氘、卤素、羟基、 $-NR^{b1}R^{b2}$ 、氰基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6}

6 烷氧基、羟 C₁₋₆ 烷基、-C₁₋₆ 烷氧基 C₁₋₆ 烷基、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基、6 至 10 元芳基、5 至 10 元杂芳基、-C(O)R^{ba}、S(O)_pR^{ba}、S(O)_pNR^{bc}R^{bf}、-C(O)OR^{bb} 和 -C(O)NR^{bc}R^{bd}；其中，所述的 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 烷氧基、-C₁₋₆ 烷氧基 C₁₋₆ 烷基、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基任选地被选自氘、卤素、C₁₋₆ 烷基、氧代、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、卤代 C₂₋₆ 烯基、卤代 C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 烷氧基、卤代 C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基、氰基、-NR^{a1}R^{a2}、硝基、羟基、羟 C₁₋₆ 烷基、-C(O)R^{ba}、S(O)_pR^{ba}、S(O)_pNR^{bc}R^{bf}、-C(O)OR^{bb}、-C(O)NR^{bc}R^{bd}、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

或者连接在同一碳上的两个 R^{x8} 共同形成 3 至 8 元环烷基或 3 至 8 元杂环基；所述的 3 至 8 元环烷基或 3 至 8 元杂环基任选地被选自氘、卤素、C₁₋₆ 烷基、氘代 C₁₋₆ 烷基、氧代、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、卤代 C₂₋₆ 烯基、卤代 C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 烷氧基、卤代 C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基、氰基、-NR^{a1}R^{a2}、硝基、羟基、羟 C₁₋₆ 烷基、-C(O)R^{ba}、S(O)_pR^{ba}、S(O)_pNR^{bc}R^{bf}、-C(O)OR^{bb}、-C(O)NR^{bc}R^{bd}、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

x⁹ 选自 CR^{x9}、N、O、NR^{x9}、S(O)_p、CR^{x9}R^{x9}、C(=CR^{x8})，其中 R^{x9} 在每次出现时相同或不同，且各自独立地选自 H、氘、卤素、羟基、-NR^{b1}R^{b2}、氰基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、羟 C₁₋₆ 烷基、-C₁₋₆ 烷氧基 C₁₋₆ 烷基、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基、6 至 10 元芳基、5 至 10 元杂芳基、-C(O)R^{ba}、S(O)_pR^{ba}、S(O)_pNR^{bc}R^{bf}、-C(O)OR^{bb} 和 -C(O)NR^{bc}R^{bd}；其中，所述的 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 烷氧基、-C₁₋₆ 烷氧基 C₁₋₆ 烷基、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基任选地被选自氘、卤素、C₁₋₆ 烷基、氧代、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、卤代 C₂₋₆ 烯基、卤代 C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 烷氧基、卤代 C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基、氰基、-NR^{a1}R^{a2}、硝基、羟基、羟 C₁₋₆ 烷基、-C(O)R^{ba}、S(O)_pR^{ba}、S(O)_pNR^{bc}R^{bf}、-C(O)OR^{bb}、-C(O)NR^{bc}R^{bd}、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

或者连接在同一碳上的两个 R^{x9} 共同形成 3 至 8 元环烷基或 3 至 8 元杂环基；所述的 3 至 8 元环烷基和 3 至 8 元杂环基任选地被选自氘、卤素、C₁₋₆ 烷基、氘代 C₁₋₆ 烷基、氧代、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、卤代 C₂₋₆ 烯基、卤代 C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 烷氧基、卤代 C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基、氰基、-NR^{a1}R^{a2}、硝基、羟基、羟 C₁₋₆ 烷基、-C(O)R^{ba}、S(O)_pR^{ba}、S(O)_pNR^{bc}R^{bf}、-C(O)OR^{bb}、-C(O)NR^{bc}R^{bd}、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

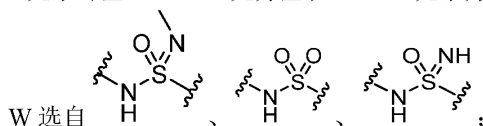
或者 R^{x8} 与 R^{x9} 和其连接的原子共同形成 3 至 7 元环；所述的 3 至 7 元环任选地被选自氘、卤素、C₁₋₆ 烷基、氘代 C₁₋₆ 烷基、氧代、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、卤代 C₂₋₆ 烯基、卤代 C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 烷氧基、卤代 C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基、氰基、-NR^{a1}R^{a2}、硝基、羟基、羟 C₁₋₆ 烷基、-C(O)R^{ba}、S(O)_pR^{ba}、S(O)_pNR^{bc}R^{bf}、-C(O)OR^{bb}、-C(O)NR^{bc}R^{bd}、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

为单键或双键；

R^a、R^d 和 R^e 相同或不同，且各自独立地选自氢、氘、卤素、C₁₋₆ 烷基、氰基、-NR^{b1}R^{b2}、羟基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 烷氧基、羟 C₁₋₆ 烷基、-C₁₋₆ 烷氧基 C₁₋₆ 烷基、-C(O)R^{ba}、S(O)_pR^{ba}、S(O)_pNR^{bc}R^{bf}、

$-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{bb}}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{bc}}\text{R}^{\text{bd}}$ 、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基；其中，所述的 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷氧基 C_{1-6} 烷基、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基任选地被选自氘、卤素、 C_{1-6} 烷基、氧代、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、卤代 C_{2-6} 烯基、卤代 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、氰基、 $-\text{NR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a2}}$ 、硝基、羟基、羟 C_{1-6} 烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{ba}}$ 、 $\text{S}(\text{O})_{\text{p}}\text{R}^{\text{ba}}$ 、 $\text{S}(\text{O})_{\text{p}}\text{NR}^{\text{be}}\text{R}^{\text{bf}}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{bb}}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{bc}}\text{R}^{\text{bd}}$ 、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

或者 R^{a} 、 R^{d} 和 R^{e} 中的任意两个与其连接的原子共同形成 3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基；其中，所述的 3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基任选地被选自氘、卤素、 C_{1-6} 烷基、氘代 C_{1-6} 烷基、氧代、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、卤代 C_{2-6} 烯基、卤代 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、氰基、 $-\text{NR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a2}}$ 、硝基、羟基、羟 C_{1-6} 烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{ba}}$ 、 $\text{S}(\text{O})_{\text{p}}\text{R}^{\text{ba}}$ 、 $\text{S}(\text{O})_{\text{p}}\text{NR}^{\text{be}}\text{R}^{\text{bf}}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{bb}}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{bc}}\text{R}^{\text{bd}}$ 、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；



环 B 选自 3 至 10 元环烷基、6 至 10 元芳基、5 至 10 元杂芳基、5-7 元单杂环基、7-12 元螺杂环基、6-10 元桥杂环基、6-10 元稠杂环基；

各个 R^{b} 相同或不同，且各自独立地选自氢、氘、卤素、 C_{1-6} 烷基、氰基、羟基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、羟 C_{1-6} 烷基、 $-\text{NR}^{\text{b1}}\text{R}^{\text{b2}}$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷氧基 C_{1-6} 烷基、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基、6 至 10 元芳基、5 至 10 元杂芳基、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{ba}}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{bb}}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{bc}}\text{R}^{\text{bd}}$ 、 $\text{S}(\text{O})_{\text{p}}\text{NR}^{\text{be}}\text{R}^{\text{bf}}$ 和 $\text{S}(\text{O})_{\text{p}}\text{R}^{\text{ba}}$ ；其中，所述的 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷氧基 C_{1-6} 烷基、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基任选地被选自氘、卤素、 C_{1-6} 烷基、氧代、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、卤代 C_{2-6} 烯基、卤代 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、氰基、 $-\text{NR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a2}}$ 、硝基、羟基、羟 C_{1-6} 烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{ba}}$ 、 $\text{S}(\text{O})_{\text{p}}\text{R}^{\text{ba}}$ 、 $\text{S}(\text{O})_{\text{p}}\text{NR}^{\text{be}}\text{R}^{\text{bf}}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{bb}}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{bc}}\text{R}^{\text{bd}}$ 、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；所述的 3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基任选地被选自氘、卤素、 C_{1-6} 烷基、氧代、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、卤代 C_{2-6} 烯基、卤代 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、氰基、 $-\text{NR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a2}}$ 、硝基、羟基、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{ba}}$ 、 $\text{S}(\text{O})_{\text{p}}\text{R}^{\text{ba}}$ 、 $\text{S}(\text{O})_{\text{p}}\text{NR}^{\text{be}}\text{R}^{\text{bf}}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{bb}}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{bc}}\text{R}^{\text{bd}}$ 和羟 C_{1-6} 烷基中的一个或多个取代基所取代；

R^{b1} 、 R^{b2} 、 R^{a1} 、 R^{a2} 、 R^{ba} 、 R^{bb} 、 R^{bc} 、 R^{bd} 、 R^{be} 、 R^{bf} 相同或不同，且各自任意独立地选自氢、氘、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、羟 C_{1-6} 烷基、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基；其中所述的 C_{1-6} 烷基、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基任选地被选自氘、卤素、 C_{1-6} 烷基、氧代、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、卤代 C_{2-6} 烯基、卤代 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、氰基、 $-\text{NR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a2}}$ 、硝基、羟基和羟 C_{1-6} 烷基中的一个或多个取代基所取代；

或者 R^{b1} 与 R^{b2} 、 R^{a1} 与 R^{a2} 、 R^{bc} 与 R^{bd} 、 R^{be} 与 R^{bf} 与它们所连接的氮原子一起形成 3-7 元杂环基；所述的 3-7 元杂环基任选被选自氬、卤素、 C_{1-6} 烷基、氬代 C_{1-6} 烷基、氧代、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、卤代 C_{2-6} 烯基、卤代 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、氰基、 $-NR^{a1}R^{a2}$ 、硝基、羟基、羟 C_{1-6} 烷基、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

环 C 选自 3 至 10 元环烷基、3 至 10 元杂环基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基；

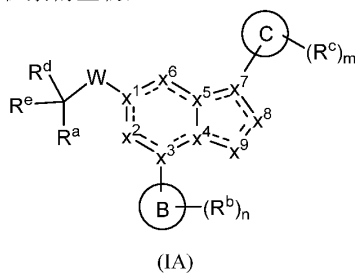
各个 R^c 相同或不同，且各自独立地选自氢、氬、卤素、 C_{1-6} 烷基、氰基、 $-NR^{b1}R^{b2}$ 、羟基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、羟 C_{1-6} 烷基、 $-C_{1-6}$ 烷氧基 C_{1-6} 烷基、 $-C(O)R^{ba}$ 、 $S(O)_pR^{ba}$ 、 $S(O)_pNR^{be}R^{bf}$ 、 $-C(O)OR^{bb}$ 、 $-C(O)NR^{bc}R^{bd}$ 、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基；其中所述的 C_{1-6} 烷基、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基任选被选自氬、卤素、 C_{1-6} 烷基、氧代、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、卤代 C_{2-6} 烯基、卤代 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、氰基、 $-NR^{a1}R^{a2}$ 、硝基、羟基、羟 C_{1-6} 烷基、 $-C(O)R^{ba}$ 、 $S(O)_pR^{ba}$ 、 $S(O)_pNR^{be}R^{bf}$ 、 $-C(O)OR^{bb}$ 、 $-C(O)NR^{bc}R^{bd}$ 、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；所述的 3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基任选被选自氬、卤素、 C_{1-6} 烷基、氧代、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、卤代 C_{2-6} 烯基、卤代 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、氰基、 $-NR^{a1}R^{a2}$ 、硝基、羟基、 $-C(O)R^{ba}$ 、 $S(O)_pR^{ba}$ 、 $S(O)_pNR^{be}R^{bf}$ 、 $-C(O)OR^{bb}$ 、 $-C(O)NR^{bc}R^{bd}$ 和羟 C_{1-6} 烷基中的一个或多个取代基所取代；

n 选自 0、1、2 或者 3；

m 选自 0、1、2 或者 3；

p 选自 0、1 或者 2。

本公开提供一种式(IA)所示的化合物及其药学上可接受的盐，或其立体异构体、或其前药、或其氮氧化物、或其溶剂合物、或其同位素衍生物，



其中，

x^1 选自 C、 CR^{x1} 、N，其中 R^{x1} 选自 H、卤素、羟基、 $-NR^{b1}R^{b2}$ 、 C_{1-4} 烷基、 $-OC_{1-4}$ 烷基；

x^2 选自 CR^{x2} 、N、 $C(=O)$ 、 $C(=CR^{x2})$ ，其中 R^{x2} 选自 H、卤素、羟基、氨基、氰基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、羟 C_{1-6} 烷基、 $-NR^{b1}R^{b2}$ 、 $-C_{1-6}$ 烷氧基 C_{1-6} 烷基、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基、6 至 10 元芳基、5 至 10 元杂芳基、 $-C(O)R^{ba}$ 、 $S(O)_pR^{ba}$ 、 $S(O)_pNR^{be}R^{bf}$ 、 $-C(O)OR^{bb}$ 和 $-C(O)NR^{bc}R^{bd}$ ；其中，所述的 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、 $-C_{1-6}$ 烷氧基 C_{1-6} 烷基、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基任选地被选自卤素、 C_{1-6} 烷基、氧

代、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、卤代 C₂₋₆烯基、卤代 C₂₋₆炔基、C₁₋₆烷氧基、卤代 C₁₋₆烷基、卤代 C₁₋₆烷氧基、氰基、-NR^{a1}R^{a2}、硝基、羟基、羟 C₁₋₆烷基、-C(O)R^{ba}、S(O)_pR^{ba}、S(O)_pNR^{bc}R^{bf}、-C(O)OR^{bb}、-C(O)NR^{bc}R^{bd}、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

x³ 选自 C、CR^{x3}、N，其中 R^{x3} 选自 H、卤素、羟基、-NR^{b1}R^{b2}、C₁₋₄烷基、-OC₁₋₄烷基；

x⁴ 选自 C、CR^{x4}、N，其中 R^{x4} 选自 H、卤素、羟基、-NR^{b1}R^{b2}、C₁₋₄烷基、-OC₁₋₄烷基；

x⁵ 选自 C、CR^{x5}、N，其中 R^{x5} 选自 H、卤素、羟基、-NR^{b1}R^{b2}、C₁₋₄烷基、-OC₁₋₄烷基；

x⁶ 选自 CR^{x6}、N、C(=O)、C(=CR^{x6})，其中 R^{x6} 选自 H、卤素、羟基、氰基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、羟 C₁₋₆烷基、-NR^{b1}R^{b2}、-C₁₋₆烷氧基 C₁₋₆烷基、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基、6 至 10 元芳基、5 至 10 元杂芳基、-C(O)R^{ba}、S(O)_pR^{ba}、S(O)_pNR^{bc}R^{bf}、-C(O)OR^{bb}和 -C(O)NR^{bc}R^{bd}；其中，所述的 C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆烷氧基、-C₁₋₆烷氧基 C₁₋₆烷基、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基任选地被选自卤素、C₁₋₆烷基、氧代、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、卤代 C₂₋₆烯基、卤代 C₂₋₆炔基、C₁₋₆烷氧基、卤代 C₁₋₆烷基、卤代 C₁₋₆烷氧基、氰基、-NR^{a1}R^{a2}、硝基、羟基、羟 C₁₋₆烷基、-C(O)R^{ba}、S(O)_pR^{ba}、S(O)_pNR^{bc}R^{bf}、-C(O)OR^{bb}、-C(O)NR^{bc}R^{bd}、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

x⁷ 选自 C、CR^{x7}、N，其中 R^{x7} 选自 H、卤素、羟基、-NR^{b1}R^{b2}、C₁₋₄烷基、-OC₁₋₄烷基；

x⁸ 选自 N、O、CR^{x8}、CR^{x8}R^{x8}、NR^{x8}、S(O)_p、C(=O)、C(=CR^{x8})，其中 R^{x8} 在每次出现时相同或不同，且各自独立地选自 H、卤素、羟基、-NR^{b1}R^{b2}、氰基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、羟 C₁₋₆烷基、-C₁₋₆烷氧基 C₁₋₆烷基、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基、6 至 10 元芳基、5 至 10 元杂芳基、-C(O)R^{ba}、S(O)_pR^{ba}、S(O)_pNR^{bc}R^{bf}、-C(O)OR^{bb}和 -C(O)NR^{bc}R^{bd}；其中，所述的 C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆烷氧基、-C₁₋₆烷氧基 C₁₋₆烷基、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基任选地被选自卤素、C₁₋₆烷基、氧代、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、卤代 C₂₋₆烯基、卤代 C₂₋₆炔基、C₁₋₆烷氧基、卤代 C₁₋₆烷基、卤代 C₁₋₆烷氧基、氰基、-NR^{a1}R^{a2}、硝基、羟基、羟 C₁₋₆烷基、-C(O)R^{ba}、S(O)_pR^{ba}、S(O)_pNR^{bc}R^{bf}、-C(O)OR^{bb}、-C(O)NR^{bc}R^{bd}、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

或者连接在同一碳上的两个 R^{x8} 共同形成 3 至 8 元环烷基或 3 至 8 元杂环基；所述的 3 至 8 元环烷基或 3 至 8 元杂环基任选地被选自卤素、C₁₋₆烷基、氧代、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、卤代 C₂₋₆烯基、卤代 C₂₋₆炔基、C₁₋₆烷氧基、卤代 C₁₋₆烷基、卤代 C₁₋₆烷氧基、氰基、-NR^{a1}R^{a2}、硝基、羟基、羟 C₁₋₆烷基、-C(O)R^{ba}、S(O)_pR^{ba}、S(O)_pNR^{bc}R^{bf}、-C(O)OR^{bb}、-C(O)NR^{bc}R^{bd}、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

x⁹ 选自 CR^{x9}、N、O、NR^{x9}、S(O)_p、CR^{x9}R^{x9}、C(=CR^{x8})，其中 R^{x9} 在每次出现时相同或不同，且各自独立地选自 H、卤素、羟基、-NR^{b1}R^{b2}、氰基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、羟 C₁₋₆烷基、-C₁₋₆烷氧基 C₁₋₆烷基、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基、6 至 10 元芳基、5 至 10 元杂芳基、-C(O)R^{ba}、S(O)_pR^{ba}、S(O)_pNR^{bc}R^{bf}、-C(O)OR^{bb}和 -C(O)NR^{bc}R^{bd}；其中，所述的 C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯

基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆烷氧基、-C₁₋₆烷氧基 C₁₋₆烷基、3至8元环烷基、3至8元杂环基、6至10元芳基和5至10元杂芳基任选地被选自卤素、C₁₋₆烷基、氧代、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、卤代 C₂₋₆烯基、卤代 C₂₋₆炔基、C₁₋₆烷氧基、卤代 C₁₋₆烷基、卤代 C₁₋₆烷氧基、氰基、-NR^{a1}R^{a2}、硝基、羟基、羟 C₁₋₆烷基、-C(O)R^{ba}、S(O)_pR^{ba}、S(O)_pNR^{bc}R^{bf}、-C(O)OR^{bb}、-C(O)NR^{bc}R^{bd}、3至8元环烷基、3至8元杂环基、6至10元芳基和5至10元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

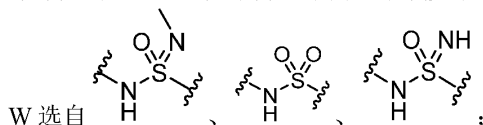
或者连接在同一碳上的两个 R^{x9} 共同形成3至8元环烷基或3至8元杂环基；所述的3至8元环烷基和3至8元杂环基任选地被选自卤素、C₁₋₆烷基、氧代、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、卤代 C₂₋₆烯基、卤代 C₂₋₆炔基、C₁₋₆烷氧基、卤代 C₁₋₆烷基、卤代 C₁₋₆烷氧基、氰基、-NR^{a1}R^{a2}、硝基、羟基、羟 C₁₋₆烷基、-C(O)R^{ba}、S(O)_pR^{ba}、S(O)_pNR^{bc}R^{bf}、-C(O)OR^{bb}、-C(O)NR^{bc}R^{bd}、3至8元环烷基、3至8元杂环基、6至10元芳基和5至10元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

或者 R^{x8} 与 R^{x9} 和其连接的原子共同形成3至7元环；所述的3至7元环任选地被选自卤素、C₁₋₆烷基、氧代、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、卤代 C₂₋₆烯基、卤代 C₂₋₆炔基、C₁₋₆烷氧基、卤代 C₁₋₆烷基、卤代 C₁₋₆烷氧基、氰基、-NR^{a1}R^{a2}、硝基、羟基、羟 C₁₋₆烷基、-C(O)R^{ba}、S(O)_pR^{ba}、S(O)_pNR^{bc}R^{bf}、-C(O)OR^{bb}、-C(O)NR^{bc}R^{bd}、3至8元环烷基、3至8元杂环基、6至10元芳基和5至10元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

 为单键或双键；

R^a、R^d 和 R^e 相同或不同，且各自独立地选自氢、卤素、C₁₋₆烷基、氰基、-NR^{b1}R^{b2}、羟基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆烷氧基、羟 C₁₋₆烷基、-C₁₋₆烷氧基 C₁₋₆烷基、-C(O)R^{ba}、S(O)_pR^{ba}、S(O)_pNR^{bc}R^{bf}、-C(O)OR^{bb}、-C(O)NR^{bc}R^{bd}、3至8元环烷基、3至8元杂环基、6至10元芳基和5至10元杂芳基；其中，所述的 C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆烷氧基、-C₁₋₆烷氧基 C₁₋₆烷基、3至8元环烷基、3至8元杂环基、6至10元芳基和5至10元杂芳基任选地被选自卤素、C₁₋₆烷基、氧代、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、卤代 C₂₋₆烯基、卤代 C₂₋₆炔基、C₁₋₆烷氧基、卤代 C₁₋₆烷基、卤代 C₁₋₆烷氧基、氰基、-NR^{a1}R^{a2}、硝基、羟基、羟 C₁₋₆烷基、-C(O)R^{ba}、S(O)_pR^{ba}、S(O)_pNR^{bc}R^{bf}、-C(O)OR^{bb}、-C(O)NR^{bc}R^{bd}、3至8元环烷基、3至8元杂环基、6至10元芳基和5至10元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

或者 R^a、R^d 和 R^e 中的任意两个与其连接的原子共同形成3至8元环烷基、3至8元杂环基、6至10元芳基和5至10元杂芳基；其中，所述的3至8元环烷基、3至8元杂环基、6至10元芳基和5至10元杂芳基任选地被选自卤素、C₁₋₆烷基、氧代、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、卤代 C₂₋₆烯基、卤代 C₂₋₆炔基、C₁₋₆烷氧基、卤代 C₁₋₆烷基、卤代 C₁₋₆烷氧基、氰基、-NR^{a1}R^{a2}、硝基、羟基、羟 C₁₋₆烷基、-C(O)R^{ba}、S(O)_pR^{ba}、S(O)_pNR^{bc}R^{bf}、-C(O)OR^{bb}、-C(O)NR^{bc}R^{bd}、3至8元环烷基、3至8元杂环基、6至10元芳基和5至10元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；



环 B 选自3至10元环烷基、6至10元芳基、5至10元杂芳基、5-7元单杂环基、7-12元螺杂环基、6-10元桥杂环基、6-10元稠杂环基；

各个 R^b 相同或不同, 且各自独立地选自氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、氰基、羟基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、羟 C_{1-6} 烷基、 $-NR^{b1}R^{b2}$ 、 $-C_{1-6}$ 烷氧基 C_{1-6} 烷基、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基、 $-C(O)R^{ba}$ 、 $-C(O)OR^{bb}$ 、 $-C(O)NR^{bc}R^{bd}$ 、 $S(O)_pNR^{be}R^{bf}$ 、 $S(O)_pR^{ba}$; 其中, 所述的 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、 $-C_{1-6}$ 烷氧基 C_{1-6} 烷基、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基任选地被选自卤素、 C_{1-6} 烷基、氧代、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、卤代 C_{2-6} 烯基、卤代 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、氰基、 $-NR^{a1}R^{a2}$ 、硝基、羟基、羟 C_{1-6} 烷基、 $-C(O)R^{ba}$ 、 $S(O)_pR^{ba}$ 、 $S(O)_pNR^{be}R^{bf}$ 、 $-C(O)OR^{bb}$ 、 $-C(O)NR^{bc}R^{bd}$ 、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代; 所述的 3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基任选被选自卤素、 C_{1-6} 烷基、氧代、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、卤代 C_{2-6} 烯基、卤代 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、氰基、 $-NR^{a1}R^{a2}$ 、硝基、羟基、 $-C(O)R^{ba}$ 、 $S(O)_pR^{ba}$ 、 $S(O)_pNR^{be}R^{bf}$ 、 $-C(O)OR^{bb}$ 、 $-C(O)NR^{bc}R^{bd}$ 和羟 C_{1-6} 烷基中的一个或多个取代基所取代;

R^{b1} 、 R^{b2} 、 R^{a1} 、 R^{a2} 、 R^{ba} 、 R^{bb} 、 R^{bc} 、 R^{bd} 、 R^{be} 、 R^{bf} 相同或不同, 且各自任意独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、羟 C_{1-6} 烷基、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基; 其中所述的 C_{1-6} 烷基、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基任选被选自卤素、 C_{1-6} 烷基、氧代、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、卤代 C_{2-6} 烯基、卤代 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、氰基、 $-NR^{a1}R^{a2}$ 、硝基、羟基和羟 C_{1-6} 烷基中的一个或多个取代基所取代;

或者 R^{b1} 与 R^{b2} 、 R^{a1} 与 R^{a2} 、 R^{bc} 与 R^{bd} 、 R^{be} 与 R^{bf} 与它们所连接的氮原子一起形成 3-7 元杂环基; 所述的 3-7 元杂环基任选被选自卤素、 C_{1-6} 烷基、氧代、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、卤代 C_{2-6} 烯基、卤代 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、氰基、 $-NR^{a1}R^{a2}$ 、硝基、羟基、羟 C_{1-6} 烷基、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代;

环 C 选自 3 至 10 元环烷基、3 至 10 元杂环基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基;

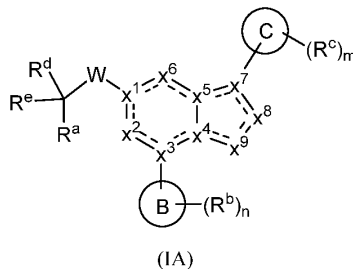
各个 R^c 相同或不同, 且各自独立地选自氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、氰基、 $-NR^{b1}R^{b2}$ 、羟基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、羟 C_{1-6} 烷基、 $-C_{1-6}$ 烷氧基 C_{1-6} 烷基、 $-C(O)R^{ba}$ 、 $S(O)_pR^{ba}$ 、 $S(O)_pNR^{be}R^{bf}$ 、 $-C(O)OR^{bb}$ 、 $-C(O)NR^{bc}R^{bd}$ 、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基; 其中所述的 C_{1-6} 烷基、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基任选被选自卤素、 C_{1-6} 烷基、氧代、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、卤代 C_{2-6} 烯基、卤代 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、氰基、 $-NR^{a1}R^{a2}$ 、硝基、羟基、羟 C_{1-6} 烷基、 $-C(O)R^{ba}$ 、 $S(O)_pR^{ba}$ 、 $S(O)_pNR^{be}R^{bf}$ 、 $-C(O)OR^{bb}$ 、 $-C(O)NR^{bc}R^{bd}$ 、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代; 所述的 3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基任选被选自卤素、 C_{1-6} 烷基、氧代、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、卤代 C_{2-6} 烯基、卤代 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、氰基、 $-NR^{a1}R^{a2}$ 、硝基、羟基、 $-C(O)R^{ba}$ 、 $S(O)_pR^{ba}$ 、 $S(O)_pNR^{be}R^{bf}$ 、 $-C(O)OR^{bb}$ 、 $-C(O)NR^{bc}R^{bd}$ 和羟 C_{1-6} 烷基中的一个或多个取代基所取代;

n 选自 0、1、2 或者 3；

m 选自 0、1、2 或者 3；

p 选自 0、1 或者 2。

本公开提供一种式(IA)所示的化合物及其药学上可接受的盐，或其立体异构体、或其前药、或其氮氧化物、或其溶剂合物、或其同位素衍生物，



其中，

x^1 选自 C、 CR^{x1} 、N，其中 R^{x1} 选自 H、卤素、羟基、 $-NR^{b1}R^{b2}$ 、 C_{1-4} 烷基、 $-OC_{1-4}$ 烷基；

x^2 选自 CR^{x2} 、N、 $C(=O)$ 、 $C(=CR^{x2})$ ，其中 R^{x2} 选自 H、卤素、羟基、氨基、氰基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、羟 C_{1-6} 烷基、 $-NR^{b1}R^{b2}$ 、 $-C_{1-6}$ 烷氧基 C_{1-6} 烷基、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基、6 至 10 元芳基、5 至 10 元杂芳基、 $-C(O)R^{ba}$ 、 $-C(O)OR^{bb}$ 和 $-C(O)NR^{bc}R^{bd}$ ；其中，所述的 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、 $-C_{1-6}$ 烷氧基 C_{1-6} 烷基、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基任选地被选自卤素、 C_{1-6} 烷基、氧代、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、卤代 C_{2-6} 烯基、卤代 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、氰基、 $-NR^{a1}R^{a2}$ 、硝基、羟基、羟 C_{1-6} 烷基、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

x^3 选自 C、 CR^{x3} 、N，其中 R^{x3} 选自 H、卤素、羟基、 $-NR^{b1}R^{b2}$ 、 C_{1-4} 烷基、 $-OC_{1-4}$ 烷基；

x^4 选自 C、 CR^{x4} 、N，其中 R^{x4} 选自 H、卤素、羟基、 $-NR^{b1}R^{b2}$ 、 C_{1-4} 烷基、 $-OC_{1-4}$ 烷基；

x^5 选自 C、 CR^{x5} 、N，其中 R^{x5} 选自 H、卤素、羟基、 $-NR^{b1}R^{b2}$ 、 C_{1-4} 烷基、 $-OC_{1-4}$ 烷基；

x^6 选自 CR^{x6} 、N、 $C(=O)$ 、 $C(=CR^{x6})$ ，其中 R^{x6} 选自 H、卤素、羟基、氰基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、羟 C_{1-6} 烷基、 $-NR^{b1}R^{b2}$ 、 $-C_{1-6}$ 烷氧基 C_{1-6} 烷基、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基、6 至 10 元芳基、5 至 10 元杂芳基、 $-C(O)R^{ba}$ 、 $-C(O)OR^{bb}$ 和 $-C(O)NR^{bc}R^{bd}$ ；其中，所述的 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、 $-C_{1-6}$ 烷氧基 C_{1-6} 烷基、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基任选地被选自卤素、 C_{1-6} 烷基、氧代、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、卤代 C_{2-6} 烯基、卤代 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、氰基、 $-NR^{a1}R^{a2}$ 、硝基、羟基、羟 C_{1-6} 烷基、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

x^7 选自 C、 CR^{x7} 、N，其中 R^{x7} 选自 H、卤素、羟基、 $-NR^{b1}R^{b2}$ 、 C_{1-4} 烷基、 $-OC_{1-4}$ 烷基；

x^8 选自 N、O、 CR^{x8} 、 $CR^{x8}R^{x8}$ 、 NR^{x8} 、 $S(O)_p$ 、 $C(=O)$ 、 $C(=CR^{x8})$ ，其中 R^{x8} 在每次出现时相同或不同，且各自独立地选自 H、卤素、羟基、 $-NR^{b1}R^{b2}$ 、氰基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷

氧基、羟 C₁₋₆ 烷基、-C₁₋₆ 烷氧基 C₁₋₆ 烷基、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基、6 至 10 元芳基、5 至 10 元杂芳基、-C(O)R^{ba}、-C(O)OR^{bb} 和 -C(O)NR^{bc}R^{bd}；其中，所述的 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 烷氧基、-C₁₋₆ 烷氧基 C₁₋₆ 烷基、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基任选地被选自卤素、C₁₋₆ 烷基、氧代、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、卤代 C₂₋₆ 烯基、卤代 C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 烷氧基、卤代 C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基、氰基、-NR^{a1}R^{a2}、硝基、羟基、羟 C₁₋₆ 烷基、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

或者连接在同一碳上的两个 R^{x8} 共同形成 3 至 8 元环烷基或 3 至 8 元杂环基；所述的 3 至 8 元环烷基或 3 至 8 元杂环基任选地被选自卤素、C₁₋₆ 烷基、氧代、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、卤代 C₂₋₆ 烯基、卤代 C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 烷氧基、卤代 C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基、氰基、-NR^{a1}R^{a2}、硝基、羟基、羟 C₁₋₆ 烷基、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

x⁹ 选自 CR^{x9}、N、O、NR^{x9}、S(O)_p、CR^{x9}R^{x9}、C(=CR^{x8})，其中 R^{x9} 在每次出现时相同或不同，且各自独立地选自 H、卤素、羟基、-NR^{b1}R^{b2}、氰基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、羟 C₁₋₆ 烷基、-C₁₋₆ 烷氧基 C₁₋₆ 烷基、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基、6 至 10 元芳基、5 至 10 元杂芳基、-C(O)R^{ba}、-C(O)OR^{bb} 和 -C(O)NR^{bc}R^{bd}；其中，所述的 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 烷氧基、-C₁₋₆ 烷氧基 C₁₋₆ 烷基、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基任选地被选自卤素、C₁₋₆ 烷基、氧代、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、卤代 C₂₋₆ 烯基、卤代 C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 烷氧基、卤代 C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基、氰基、-NR^{a1}R^{a2}、硝基、羟基、羟 C₁₋₆ 烷基、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

或者连接在同一碳上的两个 R^{x9} 共同形成 3 至 8 元环烷基或 3 至 8 元杂环基；所述的 3 至 8 元环烷基和 3 至 8 元杂环基任选地被选自卤素、C₁₋₆ 烷基、氧代、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、卤代 C₂₋₆ 烯基、卤代 C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 烷氧基、卤代 C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基、氰基、-NR^{a1}R^{a2}、硝基、羟基、羟 C₁₋₆ 烷基、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

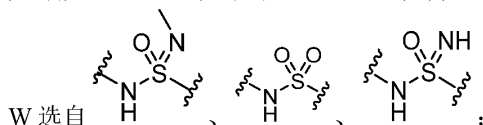
或者 R^{x8} 与 R^{x9} 和其连接的原子共同形成 3 至 7 元环；所述的 3 至 7 元环任选地被选自卤素、C₁₋₆ 烷基、氧代、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、卤代 C₂₋₆ 烯基、卤代 C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 烷氧基、卤代 C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基、氰基、-NR^{a1}R^{a2}、硝基、羟基、羟 C₁₋₆ 烷基、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

为单键或双键；

R^a、R^d 和 R^e 相同或不同，且各自独立地选自氢、卤素、C₁₋₆ 烷基、氰基、-NR^{b1}R^{b2}、羟基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 烷氧基、羟 C₁₋₆ 烷基、-C₁₋₆ 烷氧基 C₁₋₆ 烷基、-C(O)R^{ba}、-C(O)OR^{bb}、-C(O)NR^{bc}R^{bd}、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基；其中，所述的 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 烷氧基、-C₁₋₆ 烷氧基 C₁₋₆ 烷基、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基任选地被选自卤素、C₁₋₆ 烷基、氧代、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、卤代 C₂₋₆ 烯基、卤

代 C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 烷氧基、卤代 C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基、氰基、-NR^{a1}R^{a2}、硝基、羟基、羟 C₁₋₆ 烷基、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

或者 R^a、R^d 和 R^e 中的任意两个与其连接的原子共同形成 3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基；其中，所述的 3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基任选地被选自卤素、C₁₋₆ 烷基、氧代、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、卤代 C₂₋₆ 烯基、卤代 C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 烷氧基、卤代 C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基、氰基、-NR^{a1}R^{a2}、硝基、羟基、羟 C₁₋₆ 烷基、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；



环 B 选自 3 至 10 元环烷基、6 至 10 元芳基、5 至 10 元杂芳基、5-7 元单杂环基、7-12 元螺杂环基、6-10 元桥杂环基、6-10 元稠杂环基；

各个 R^b 相同或不同，且各自独立地选自氢、卤素、C₁₋₆ 烷基、氰基、羟基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 烷氧基、羟 C₁₋₆ 烷基、-NR^{b1}R^{b2}、-C₁₋₆ 烷氧基 C₁₋₆ 烷基、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基、-C(O)R^{ba}、-C(O)OR^{bb}、-C(O)NR^{bc}R^{bd}、S(O)₂NR^{bc}R^{bf}；其中，所述的 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 烷氧基、-C₁₋₆ 烷氧基 C₁₋₆ 烷基、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基任选地被选自卤素、C₁₋₆ 烷基、氧代、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、卤代 C₂₋₆ 烯基、卤代 C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 烷氧基、卤代 C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基、氰基、-NR^{a1}R^{a2}、硝基、羟基、羟 C₁₋₆ 烷基、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；所述的 3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基任选地被选自卤素、C₁₋₆ 烷基、氧代、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、卤代 C₂₋₆ 烯基、卤代 C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 烷氧基、卤代 C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基、氰基、-NR^{a1}R^{a2}、硝基、羟基和羟 C₁₋₆ 烷基中的一个或多个取代基所取代；

R^{b1}、R^{b2}、R^{a1}、R^{a2}、R^{ba}、R^{bb}、R^{bc}、R^{bd}、R^{be}、R^{bf} 相同或不同，且各自任意独立地选自氢、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、羟 C₁₋₆ 烷基、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基；其中所述的 C₁₋₆ 烷基、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基任选地被选自卤素、C₁₋₆ 烷基、氧代、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、卤代 C₂₋₆ 烯基、卤代 C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 烷氧基、卤代 C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基、氰基、-NR^{a1}R^{a2}、硝基、羟基和羟 C₁₋₆ 烷基中的一个或多个取代基所取代；

或者 R^{b1} 与 R^{b2}、R^{a1} 与 R^{a2}、R^{bc} 与 R^{bd}、R^{be} 与 R^{bf} 与它们所连接的氮原子一起形成 3-7 元杂环基；所述的 3-7 元杂环基任选地被选自卤素、C₁₋₆ 烷基、氧代、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、卤代 C₂₋₆ 烯基、卤代 C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 烷氧基、卤代 C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基、氰基、-NR^{a1}R^{a2}、硝基、羟基、羟 C₁₋₆ 烷基、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

环 C 选自 3 至 10 元环烷基、3 至 10 元杂环基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基；

各个 R^c 相同或不同, 且各自独立地选自氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、氰基、 $-NR^{b1}R^{b2}$ 、羟基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、羟 C_{1-6} 烷基、 $-C_{1-6}$ 烷氧基 C_{1-6} 烷基、 $-C(O)R^{ba}$ 、 $-C(O)OR^{bb}$ 、 $-C(O)NR^{bc}R^{bd}$ 、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基; 其中所述的 C_{1-6} 烷基、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基任选被选自卤素、 C_{1-6} 烷基、氧代、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、卤代 C_{2-6} 烯基、卤代 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、氰基、 $-NR^{a1}R^{a2}$ 、硝基、羟基、羟 C_{1-6} 烷基、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代; 所述的 3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基任选被选自卤素、 C_{1-6} 烷基、氧代、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、卤代 C_{2-6} 烯基、卤代 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、氰基、 $-NR^{a1}R^{a2}$ 、硝基、羟基和羟 C_{1-6} 烷基中的一个或多个取代基所取代;

n 选自 0、1、2 或者 3;

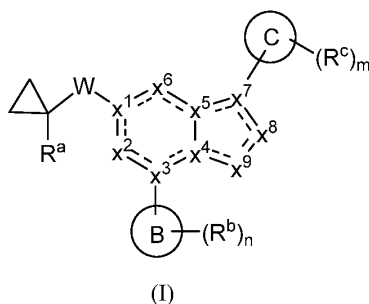
m 选自 0、1、2 或者 3;

p 选自 0、1 或者 2。

在本公开的一些实施方案中, 所述式(IA)所示的化合物及其药学上可接受的盐, 或其立体异构体、或其前药、或其氮氧化物、或其溶剂合物、或其同位素衍生物, 其中 R^d 和 R^e 与其连接的原子共同形成 3 至 8 元环烷基或 3 至 8 元杂环基, 优选为 3 至 6 元环烷基或 3 至 6 元杂环基, 更优选为环丙基。

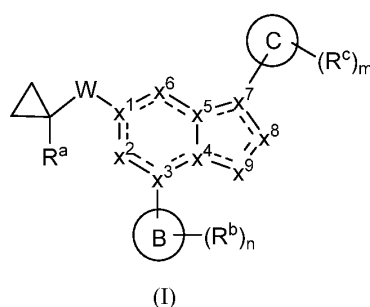
在本公开的一些实施方案中, 所述式(IA)所示的化合物及其药学上可接受的盐, 或其立体异构体、或其前药、或其氮氧化物、或其溶剂合物、或其同位素衍生物, 其中 R^d 和 R^e 与其连接的原子共同形成氧杂环丁基。

在本公开的一些实施方案中, 所述式(IA)所示的化合物及其药学上可接受的盐, 或其立体异构体、或其前药、或其氮氧化物、或其溶剂合物、或其同位素衍生物, 其为式(I)所示的化合物及其药学上可接受的盐, 或其立体异构体,



其中, $\diagup$ 、环 B、环 C、 R^b 、 R^a 、 R^c 、 m 、 n 、 W 、 x^1 至 x^9 如任意一个式(IA)中所定义。

本公开提供一种式(I)所示的化合物及其药学上可接受的盐, 或其立体异构体、或其前药、或其氮氧化物、或其溶剂合物、或其同位素衍生物,



其中，

x^1 选自 C、 CR^{x1} 、N，其中 R^{x1} 选自 H、卤素、羟基、氨基、 C_{1-4} 烷基、 $-OC_{1-4}$ 烷基、 $-NHC_{1-4}$ 烷基、 $-N(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ ；

x^2 选自 CR^{x2} 、N、 $C(=O)$ ，其中 R^{x2} 选自 H、卤素、羟基、氨基、氰基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷基、氨基 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{2-6} 烯基、卤代 C_{2-6} 炔基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、 $-OC_{1-6}$ 烷基、羟 C_{1-6} 烷基、 $-NHC_{1-6}$ 烷基、 $-N(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ ；

x^3 选自 C、 CR^{x3} 、N，其中 R^{x3} 选自 H、卤素、羟基、氨基、 C_{1-4} 烷基、 $-OC_{1-4}$ 烷基、 $-NHC_{1-4}$ 烷基、 $-N(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ ；

x^4 选自 C、 CR^{x4} 、N，其中 R^{x4} 选自 H、卤素、羟基、氨基、 C_{1-4} 烷基、 $-OC_{1-4}$ 烷基、 $-NHC_{1-4}$ 烷基、 $-N(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ ；

x^5 选自 C、 CR^{x5} 、N，其中 R^{x5} 选自 H、卤素、羟基、氨基、 C_{1-4} 烷基、 $-OC_{1-4}$ 烷基、 $-NHC_{1-4}$ 烷基、 $-N(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ ；

x^6 选自 CR^{x6} 、N、 $C(=O)$ ，其中 R^{x6} 选自 H、卤素、羟基、氨基、氰基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷基、氨基 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{2-6} 烯基、卤代 C_{2-6} 炔基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、 $-OC_{1-6}$ 烷基、羟 C_{1-6} 烷基、 $-NHC_{1-6}$ 烷基、 $-N(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ ；

x^7 选自 C、 CR^{x7} 、N，其中 R^{x7} 选自 H、卤素、羟基、氨基、 C_{1-4} 烷基、 $-OC_{1-4}$ 烷基、 $-NHC_{1-4}$ 烷基、 $-N(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ ；

x^8 选自 N、O、 CR^{x8} 、 $CR^{x8}R^{x8}$ 、 NR^{x8} 、 $S(O)_p$ 、 $C(=O)$ ，其中 R^{x8} 在每次出现时相同或不同，且各自独立地选自 H、卤素、羟基、氨基、氰基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷基、氨基 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{2-6} 烯基、卤代 C_{2-6} 炔基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、 $-OC_{1-6}$ 烷基、羟 C_{1-6} 烷基、 $-NHC_{1-6}$ 烷基、 $-N(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ ；

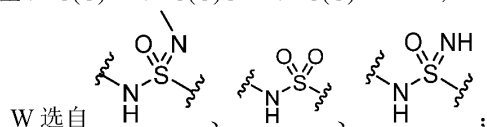
x^9 选自 CR^{x9} 、N、O、 NR^{x9} 、 $S(O)_p$ 、 $CR^{x9}R^{x9}$ ，其中 R^{x9} 在每次出现时相同或不同，且各自独立地选自 H、卤素、羟基、氨基、氰基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷基、氨基 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{2-6} 烯基、卤代 C_{2-6} 炔基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、 $-OC_{1-6}$ 烷基、羟 C_{1-6} 烷基、 $-NHC_{1-6}$ 烷基、 $-N(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ ；或者连接在同一碳上的两个 R^{x9} 共同形成 C_{3-6} 环烷基；

或者 R^{x8} 与 R^{x9} 和其连接的原子共同形成 3-7 元环；

--- 为单键或双键；

R^a 选自氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、氰基、氨基、羟基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、卤代 C_{2-6} 烯基、卤代 C_{2-6}

6 炔基、C₁₋₆ 烷氧基、卤代 C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基、羟 C₁₋₆ 烷基、氨基 C₁₋₆ 烷基、-C₁₋₆ 烷氧基 C₁₋₆ 烷基、-C(O)R^{ba}、-C(O)OR^{bb}、-C(O)NR^{bc}R^{bd};



环 B 选自 5-7 元单杂环基、7-12 元螺杂环基、6-10 元桥杂环基、6-10 元稠杂环基;

各个 R^b 相同或不同, 且各自独立地选自氢、卤素、C₁₋₆ 烷基、氰基、氨基、羟基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、卤代 C₂₋₆ 烯基、卤代 C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 烷氧基、卤代 C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基、羟 C₁₋₆ 烷基、氨基 C₁₋₆ 烷基、-C₁₋₆ 烷氧基 C₁₋₆ 烷基、-C(O)R^{ba}、-C(O)OR^{bb}、-C(O)NR^{bc}R^{bd}、S(O)₂NR^{be}R^{bf};

R^{ba}、R^{bb}、R^{bc}、R^{bd}、R^{be}、R^{bf} 相同或不同, 且各自任意独立地选自氢、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、羟 C₁₋₆ 烷基、氨基 C₁₋₆ 烷基或者 R^{bc} 与 R^{bd}、R^{be} 与 R^{bf} 与它们所连接的氮原子一起形成 3-7 元杂环基;

环 C 选自 5-6 元杂芳基;

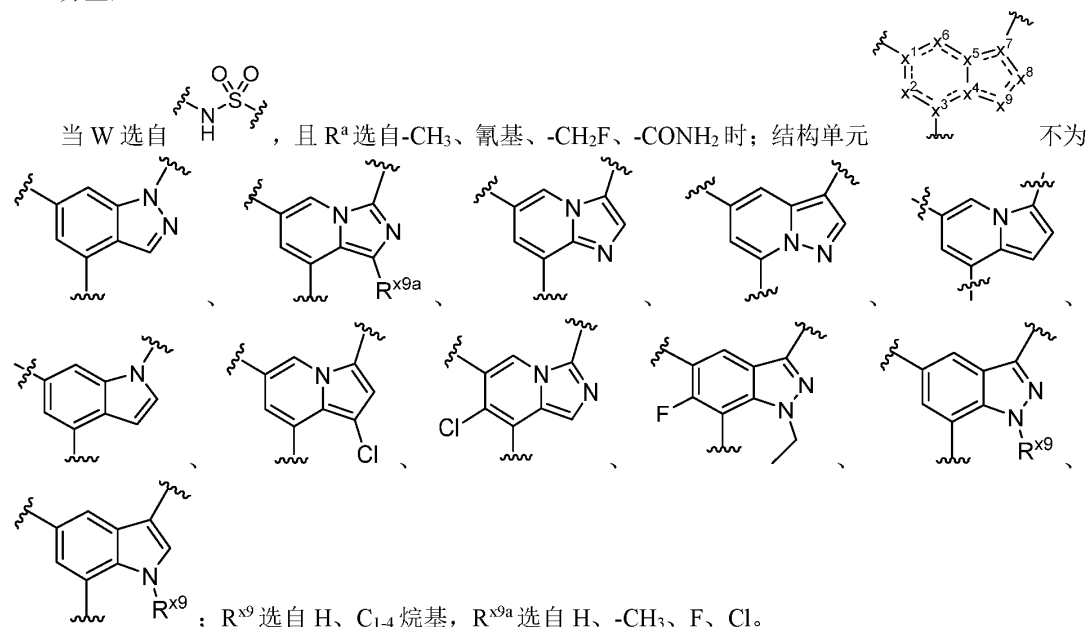
各个 R^c 相同或不同, 且各自独立地选自氢、卤素、C₁₋₆ 烷基、氰基、氨基、羟基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、卤代 C₂₋₆ 烯基、卤代 C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、羟 C₁₋₆ 烷基、氨基 C₁₋₆ 烷基、-C₁₋₆ 烷氧基 C₁₋₆ 烷基、-C(O)R^{ba}、-C(O)OR^{bb}、-C(O)NR^{bc}R^{bd};

n 选自 0、1、2 或者 3;

m 选自 0、1、2 或者 3;

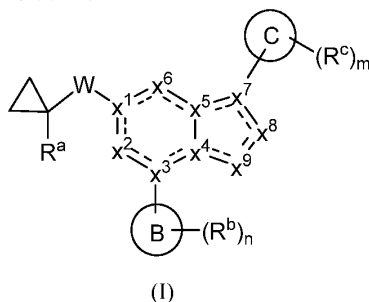
p 选自 0、1 或者 2;

并且,



本公开提供一种式(I)所示的化合物及其药学上可接受的盐, 或其立体异构体、或其前药、或其氮

氧化物、或其溶剂合物、或其同位素衍生物，



其中，

x^1 选自 C、 CR^{x1} 、N，其中 R^{x1} 选自 H、卤素、羟基、氨基、 C_{1-4} 烷基、 $-OC_{1-4}$ 烷基、 $-NHC_{1-4}$ 烷基、 $-N(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ ；

x^2 选自 CR^{x2} 、N、 $C(=O)$ ，其中 R^{x2} 选自 H、卤素、羟基、氨基、 C_{1-4} 烷基、 $-OC_{1-4}$ 烷基、 $-NHC_{1-4}$ 烷基、 $-N(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ ；

x^3 选自 C、 CR^{x3} 、N，其中 R^{x3} 选自 H、卤素、羟基、氨基、 C_{1-4} 烷基、 $-OC_{1-4}$ 烷基、 $-NHC_{1-4}$ 烷基、 $-N(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ ；

x^4 选自 C、 CR^{x4} 、N，其中 R^{x4} 选自 H、卤素、羟基、氨基、 C_{1-4} 烷基、 $-OC_{1-4}$ 烷基、 $-NHC_{1-4}$ 烷基、 $-N(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ ；

x^5 选自 C、 CR^{x5} 、N，其中 R^{x5} 选自 H、卤素、羟基、氨基、 C_{1-4} 烷基、 $-OC_{1-4}$ 烷基、 $-NHC_{1-4}$ 烷基、 $-N(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ ；

x^6 选自 CR^{x6} 、N、 $C(=O)$ ，其中 R^{x6} 选自 H、卤素、羟基、氨基、 C_{1-4} 烷基、 $-OC_{1-4}$ 烷基、 $-NHC_{1-4}$ 烷基、 $-N(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ ；

x^7 选自 C、 CR^{x7} 、N，其中 R^{x7} 选自 H、卤素、羟基、氨基、 C_{1-4} 烷基、 $-OC_{1-4}$ 烷基、 $-NHC_{1-4}$ 烷基、 $-N(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ ；

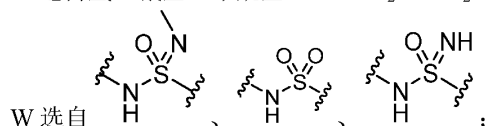
x^8 选自 N、O、 CR^{x8} 、 $CR^{x8}R^{x8}$ 、 NR^{x8} 、 $S(O)_p$ 、 $C(=O)$ ，其中 R^{x8} 在每次出现时相同或不同，且各自独立地选自 H、 $C\equiv CH$ 、CN、卤素、 C_{1-4} 烷基；或者连接在同一碳上的两个 R^{x8} 共同形成 C_{3-6} 环烷基；

x^9 选自 CR^{x9} 、N、O、 NR^{x9} 、 $S(O)_p$ 、 $CR^{x9}R^{x9}$ ，其中 R^{x9} 在每次出现时相同或不同，且各自独立地选自 H、卤素、 C_{1-4} 烷基；或者连接在同一碳上的两个 R^{x9} 共同形成 C_{3-6} 环烷基；

或者 R^{x8} 与 R^{x9} 和其连接的原子共同形成 3-7 元环；

--- 为单键或双键；

R^a 选自氢、氰基、甲酰基、 $-CONH_2$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2OC_{1-4}$ 烷基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基；



环 B 选自 5-7 元单杂环基、7-12 元螺杂环基、6-10 元桥杂环基、6-10 元稠杂环基；

各个 R^b 相同或不同，且各自独立地选自氢、羟基、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、羟 C_{1-6} 烷基、氨基 C_{1-6} 烷基、 $-C(O)R^{ba}$ 、 $-C(O)OR^{bb}$ 、 $-C(O)NR^{bc}R^{bd}$ 、 $S(O)_2NR^{be}R^{bf}$ ，其中 R^{ba} 、 R^{bb} 、 R^{bc} 、 R^{bd} 、 R^{be} 、 R^{bf} 任意独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、羟 C_{1-6} 烷基、氨基 C_{1-6} 烷基或者 R^{bc} 与 R^{bd} 、 R^{be} 与 R^{bf} 与它们所连接的氮原子一起形成 3-7 元杂环基；

环 C 选自 5-6 元杂芳基；

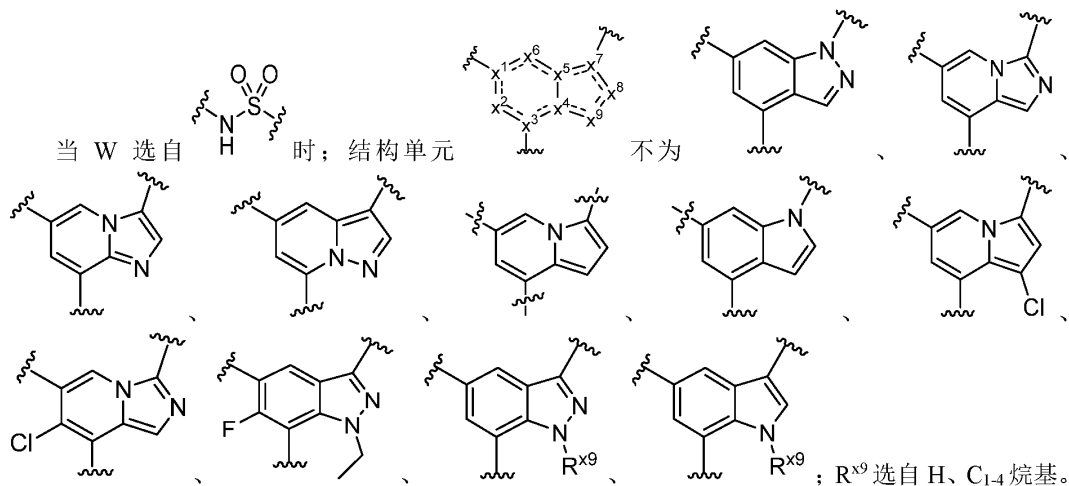
各个 R^c 相同或不同，且各自独立地选自氢、卤素、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基和 C_{1-6} 卤代烷氧基；

n 选自 0、1、2 或者 3；

m 选自 0、1、2 或者 3；

p 选自 0、1 或者 2；

并且，



₄烷基、-N(C₁₋₄烷基)₂;

x³选自C、N;

x⁴选自C、N;

x⁵选自C、N;

x⁶选自CR^{x6}、N、C(=O), 其中R^{x6}选自H、卤素、羟基、氨基、C₁₋₄烷基、-OC₁₋₄烷基、-NHC₁₋₄烷基、-N(C₁₋₄烷基)₂;

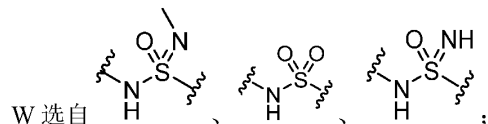
x⁷选自C、N;

x⁸选自N、O、CR^{x8}、CR^{x8}R^{x8}、NR^{x8}、S(O)₂、C(=O), 其中R^{x8}选自H、C≡CH、CN、卤素、C₁₋₄烷基; 或者连接在同一碳上的两个R^{x8}共同形成C₃₋₆环烷基;

x⁹选自CR^{x9}、N、O、NR^{x9}、CR^{x9}R^{x9}, 其中R^{x9}选自H、卤素、C₁₋₄烷基; 或者连接在同一碳上的两个R^{x9}共同形成C₃₋₆环烷基;

或者R^{x8}与R^{x9}其连接的原子共同形成3-7元环;

R^a选自氢、氧基、甲酰基、-CONH₂、-CH₂OH、-CH₂OC₁₋₄烷基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄卤代烷基;



环B选自5-7元单杂环基、7-12元螺杂环基、6-10元桥杂环基、6-10元稠杂环基;

R^b选自氢、羟基、卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆卤代烷氧基、-C(O)R^{ba}、-C(O)OR^{bb}、-C(O)NR^{bc}R^{bd}、S(O)₂NR^{be}R^{bf}, 其中R^{ba}、R^{bb}、R^{bc}、R^{bd}、R^{be}、R^{bf}任意独立地选自氢、C₁₋₄烷基或者R^{bc}与R^{bd}、R^{be}与R^{bf}与它们所连接的氮原子一起形成3-7元杂环基;

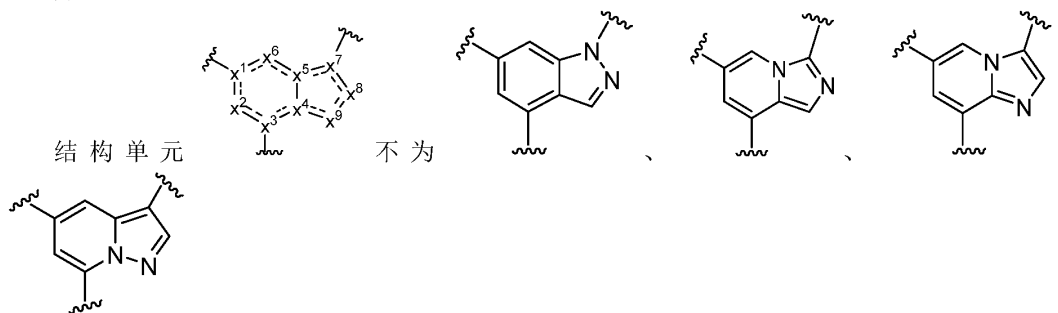
环C选自5-6元杂芳基;

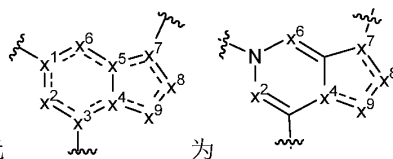
R^c选自氢、卤素、羟基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷基和C₁₋₆卤代烷氧基;

n选自0、1、2或者3;

m选自0、1、2或者3;

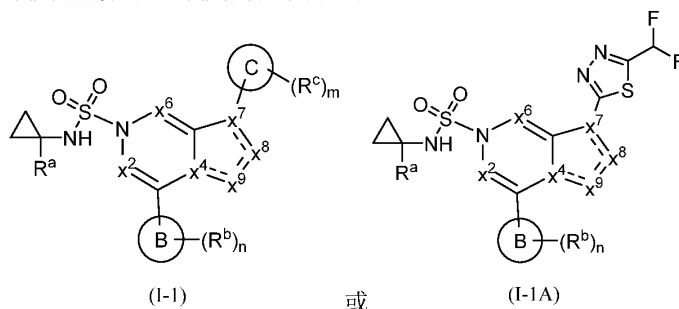
并且,





在本公开的一些实施方案中，结构单元 为 ；其中 --- 、 x^2 、 x^4 、 x^6 、 x^7 、 x^8 、 x^9 如任意一个式(I)或如任意一个式(IA)中所定义。

本公开提供一种式(I-1)或式(I-1A)所示的化合物及其药学上可接受的盐，或其立体异构体、或其前药、或其氮氧化物、或其溶剂合物、或其同位素衍生物：



其中： --- 、 x^2 、 x^4 、 x^6 、 x^7 、 x^8 、 x^9 、 R^a 、 R^b 、 R^c 、环 B、环 C、 n 、 m 、 p 如任意一个式(IA)或任意一个式(I)中所定义。

在本公开的一些实施方案中，所述式(I-1)或式(I-1A)所示的化合物及其药学上可接受的盐，或其立体异构体、或其前药、或其氮氧化物、或其溶剂合物、或其同位素衍生物，其中：

x^2 选自 CR^{x^2} 、N，其中 R^{x^2} 选自 H、卤素、羟基、氨基、 C_{1-4} 烷基、 $-\text{OC}_{1-4}$ 烷基、 $-\text{NHC}_{1-4}$ 烷基、 $-\text{N}(\text{C}_{1-4} \text{ 烷基})_2$ ；

x^4 选自 C、 CR^{x^4} 、N，其中 R^{x^4} 选自 H、卤素、羟基、氨基、 C_{1-4} 烷基、 $-\text{OC}_{1-4}$ 烷基、 $-\text{NHC}_{1-4}$ 烷基、 $-\text{N}(\text{C}_{1-4} \text{ 烷基})_2$ ；

x^6 选自 CR^{x^6} 、N，其中 R^{x^6} 选自 H、卤素、羟基、氨基、 C_{1-4} 烷基、 $-\text{OC}_{1-4}$ 烷基、 $-\text{NHC}_{1-4}$ 烷基、 $-\text{N}(\text{C}_{1-4} \text{ 烷基})_2$ ；

x^7 选自 C、 CR^{x^7} 、N，其中 R^{x^7} 选自 H、卤素、羟基、氨基、 C_{1-4} 烷基、 $-\text{OC}_{1-4}$ 烷基、 $-\text{NHC}_{1-4}$ 烷基、 $-\text{N}(\text{C}_{1-4} \text{ 烷基})_2$ ；

x^8 选自 N、O、 CR^{x^8} 、 $\text{CR}^{x^8}\text{R}^{x^8}$ 、 NR^{x^8} 、 $\text{S}(\text{O})_p$ 、 $\text{C}(=\text{O})$ ，其中 R^{x^8} 在每次出现时相同或不同，且各自独立地选自 H、 $\text{C}\equiv\text{CH}$ 、CN、卤素、 C_{1-4} 烷基；或者连接在同一碳上的两个 R^{x^8} 共同形成 C_{3-6} 环烷基；

x^9 选自 CR^{x^9} 、N、O、 NR^{x^9} 、 $\text{S}(\text{O})_p$ 、 $\text{CR}^{x^9}\text{R}^{x^9}$ ，其中 R^{x^9} 在每次出现时相同或不同，且各自独立地选自 H、卤素、 C_{1-4} 烷基；或者连接在同一碳上的两个 R^{x^9} 共同形成 C_{3-6} 环烷基；

或者 R^{x^8} 与 R^{x^9} 其连接的原子共同形成 3-7 元环；

--- 为单键或双键；

R^a 选自氢、氰基、甲酰基、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OC}_{1-4}$ 烷基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基；

环 B 选自 5-7 元单杂环基、7-12 元螺杂环基、6-10 元桥杂环基、6-10 元稠杂环基；

各个 R^b 相同或不同, 且各自独立地选自氢、羟基、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、羟 C_{1-6} 烷基、氨基 C_{1-6} 烷基、 $-C(O)R^{ba}$ 、 $-C(O)OR^{bb}$ 、 $-C(O)NR^{bc}R^{bd}$ 、 $S(O)_2NR^{be}R^{bf}$;

R^{ba} 、 R^{bb} 、 R^{bc} 、 R^{bd} 、 R^{be} 、 R^{bf} 任意独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、羟 C_{1-6} 烷基、氨基 C_{1-6} 烷基或者 R^{bc} 与 R^{bd} 、 R^{be} 与 R^{bf} 与它们所连接的氮原子一起形成 3-7 元杂环基;

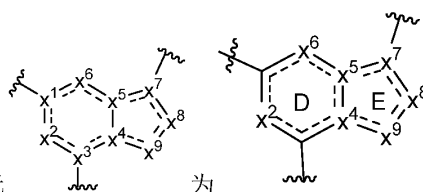
环 C 选自 5-6 元杂芳基;

各个 R^c 相同或不同, 且各自独立地选自氢、卤素、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基和 C_{1-6} 卤代烷氧基;

n 选自 0、1、2 或者 3;

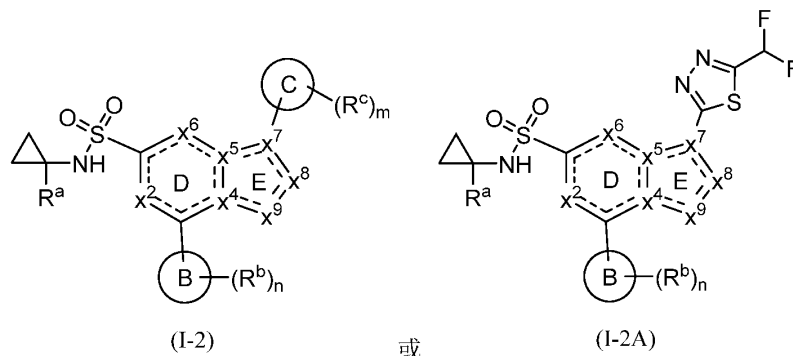
m 选自 0、1、2 或者 3;

p 选自 0、1 或者 2。



在本公开的一些实施方案中, 结构单元 为 ; 其中环 D 和环 E 均为芳香环, $\diagup$ 、 x^2 、 x^4 、 x^5 、 x^6 、 x^7 、 x^8 、 x^9 如任意一个式(I)或如任意一个式(IA)中所定义。

本公开提供一种式(I-2)或式(I-2A)所示的化合物及其药学上可接受的盐, 或其立体异构体、或其前药、或其氮氧化物、或其溶剂合物、或其同位素衍生物:



其中: $\diagup$ 、 x^2 、 x^4 、 x^5 、 x^6 、 x^7 、 x^8 、 x^9 、 R^a 、 R^b 、 R^c 、环 B、环 C、n、m、p 如任意一个式(IA)或任意一个式(I)中所定义。

在本公开的一些实施方案中, 所述式(I-2)或式(I-2A)所示的化合物及其药学上可接受的盐, 或其立体异构体、或其前药、或其氮氧化物、或其溶剂合物、或其同位素衍生物, 其中:

x^2 选自 CR^{x2} 、N、 $C(=O)$, 其中 R^{x2} 选自 H、卤素、羟基、氨基、 C_{1-4} 烷基、 $-OC_{1-4}$ 烷基、 $-NHC_{1-4}$ 烷基、 $-N(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$;

x^4 选自 C、 CR^{x4} 、N, 其中 R^{x4} 选自 H、卤素、羟基、氨基、 C_{1-4} 烷基、 $-OC_{1-4}$ 烷基、 $-NHC_{1-4}$ 烷基、 $-N(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$;

x^5 选自 C、 CR^{x5} 、N, 其中 R^{x5} 选自 H、卤素、羟基、氨基、 C_{1-4} 烷基、 $-OC_{1-4}$ 烷基、 $-NHC_{1-4}$ 烷

基、 $-\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})_2$;

x^6 选自 CR^{x6} 、 N 、 $\text{C}(=\text{O})$ ，其中 R^{x6} 选自 H 、卤素、羟基、氨基、 C_{1-4} 烷基、 $-\text{OC}_{1-4}$ 烷基、 $-\text{NHC}_{1-4}$ 烷基、 $-\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})_2$;

x^7 选自 C 、 CR^{x7} 、 N ，其中 R^{x7} 选自 H 、卤素、羟基、氨基、 C_{1-4} 烷基、 $-\text{OC}_{1-4}$ 烷基、 $-\text{NHC}_{1-4}$ 烷基、 $-\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})_2$;

x^8 选自 N 、 O 、 CR^{x8} 、 $\text{CR}^{x8}\text{R}^{x8}$ 、 NR^{x8} 、 $\text{S}(\text{O})_p$ 、 $\text{C}(=\text{O})$ ，其中 R^{x8} 在每次出现时相同或不同，且各自独立地选自 H 、 $\text{C}\equiv\text{CH}$ 、 CN 、卤素、 C_{1-4} 烷基；或者连接在同一碳上的两个 R^{x8} 共同形成 C_{3-6} 环烷基;

x^9 选自 CR^{x9} 、 N 、 O 、 NR^{x9} 、 $\text{S}(\text{O})_p$ 、 $\text{CR}^{x9}\text{R}^{x9}$ ，其中 R^{x9} 在每次出现时相同或不同，且各自独立地选自 H 、卤素、 C_{1-4} 烷基；或者连接在同一碳上的两个 R^{x9} 共同形成 C_{3-6} 环烷基;

或者 R^{x8} 与 R^{x9} 和其连接的原子共同形成 3-7 元环;

--- 为单键或双键;

R^a 选自氢、氰基、甲酰基、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OC}_{1-4}\text{烷基}$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基;

环 B 选自 5-7 元单杂环基、7-12 元螺杂环基、6-10 元桥杂环基、6-10 元稠杂环基;

各个 R^b 相同或不同，且各自独立地选自氢、羟基、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、羟 C_{1-6} 烷基、氨基 C_{1-6} 烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{ba}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{bb}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{bc}\text{R}^{bd}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{be}\text{R}^{bf}$ ，其中 R^{ba} 、 R^{bb} 、 R^{bc} 、 R^{bd} 、 R^{be} 、 R^{bf} 任意独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、羟 C_{1-6} 烷基、氨基 C_{1-6} 烷基或者 R^{bc} 与 R^{bd} 、 R^{be} 与 R^{bf} 与它们所连接的氮原子一起形成 3-7 元杂环基;

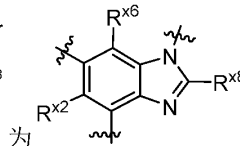
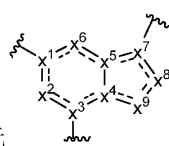
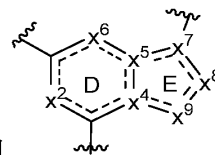
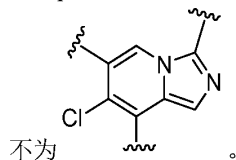
环 C 选自 5-6 元杂芳基;

各个 R^c 相同或不同，且各自独立地选自氢、卤素、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基和 C_{1-6} 卤代烷氧基;

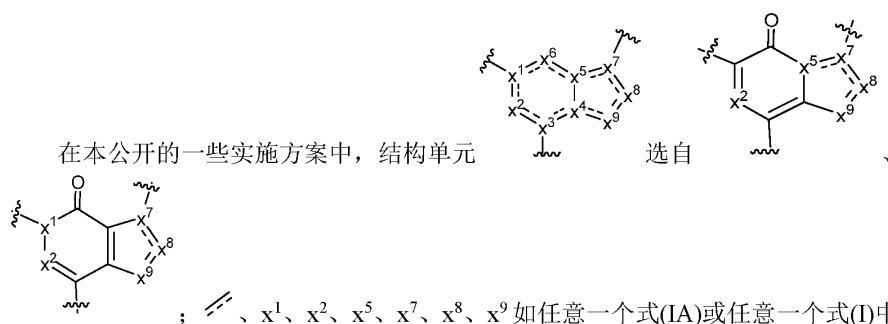
n 选自 0、1、2 或者 3;

m 选自 0、1、2 或者 3;

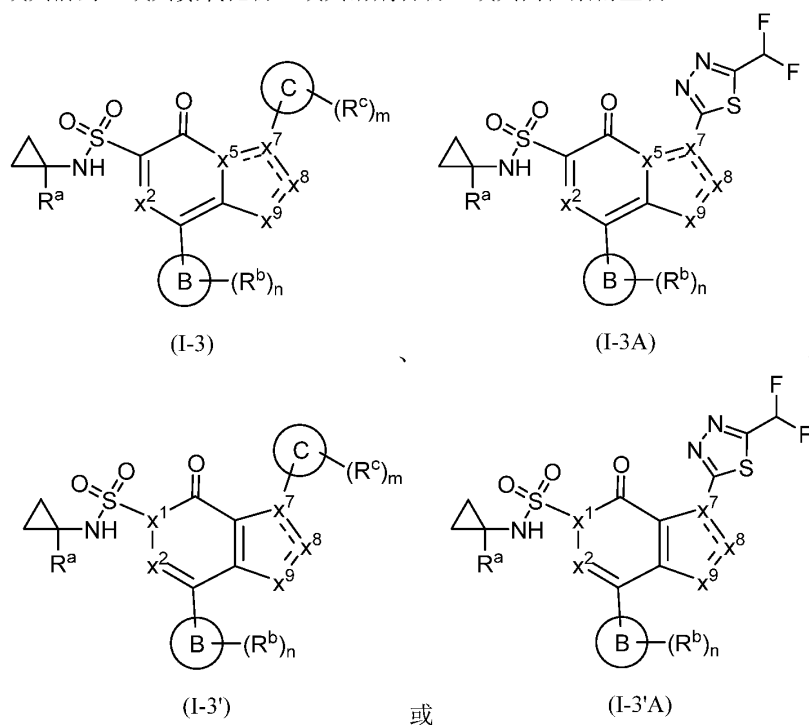
p 选自 0、1 或者 2; 其条件是, 环 D 和环 E 均为芳香环; x^2 和 x^6 不同时为 CH , 且



在本公开的一些实施方案中, 结构单元 为 , R^{x2} 、 R^{x6} 、 R^{x8} 如任意一个式(IA)或任意一个式(I)中所定义。



本公开提供一种式(I-3)、式(I-3A)、式(I-3')或式(I-3'A)所示的化合物及其药学上可接受的盐，或其立体异构体、或其前药、或其氮氧化物、或其溶剂合物、或其同位素衍生物：



其中： X^1 、 X^2 、 X^5 、 X^7 、 X^8 、 X^9 、 R^a 、 R^b 、 R^c 、环 B、环 C、n、m、p 如任意一个式(IA)或任意一个式(I)中所定义。

在本公开的一些实施方案中，所述式(I-3)、式(I-3A)、式(I-3')或式(I-3'A)所示的化合物及其药学上可接受的盐，或其立体异构体、或其前药、或其氮氧化物、或其溶剂合物、或其同位素衍生物，其中：

X^1 选自 CR^{X^1} 、N，其中 R^{X^1} 选自 H、卤素、羟基、氨基、 C_{1-4} 烷基、 $-\text{OC}_{1-4}$ 烷基、 $-\text{NHC}_{1-4}$ 烷基、 $-\text{N}(\text{C}_{1-4} \text{ 烷基})_2$ ；

X^2 选自 CR^{X^2} 、N，其中 R^{X^2} 选自 H、卤素、羟基、氨基、 C_{1-4} 烷基、 $-\text{OC}_{1-4}$ 烷基、 $-\text{NHC}_{1-4}$ 烷基、 $-\text{N}(\text{C}_{1-4} \text{ 烷基})_2$ ；

X^5 选自 C、 CR^{X^5} 、N，其中 R^{X^5} 选自 H、卤素、羟基、氨基、 C_{1-4} 烷基、 $-\text{OC}_{1-4}$ 烷基、 $-\text{NHC}_{1-4}$ 烷基、 $-\text{N}(\text{C}_{1-4} \text{ 烷基})_2$ ；

x^7 选自 C、 CR^{x7} 、N，其中 R^{x7} 选自 H、卤素、羟基、氨基、 C_{1-4} 烷基、 $-OC_{1-4}$ 烷基、 $-NHC_{1-4}$ 烷基、 $-N(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ ；

x^8 选自 N、O、 CR^{x8} 、 $CR^{x8}R^{x8}$ 、 NR^{x8} 、 $S(O)_p$ 、 $C(=O)$ ，其中 R^{x8} 在每次出现时相同或不同，且各自独立地选自 H、 $C\equiv CH$ 、CN、卤素、 C_{1-4} 烷基；或者连接在同一碳上的两个 R^{x8} 共同形成 C_{3-6} 环烷基；

x^9 选自 CR^{x9} 、N、O、 NR^{x9} 、 $S(O)_p$ 、 $CR^{x9}R^{x9}$ ，其中 R^{x9} 在每次出现时相同或不同，且各自独立地选自 H、卤素、 C_{1-4} 烷基；或者连接在同一碳上的两个 R^{x9} 共同形成 C_{3-6} 环烷基；

或者 R^{x8} 与 R^{x9} 其连接的原子共同形成 3-7 元环；

--- 为单键或双键；

R^a 选自氢、氰基、甲酰基、 $-CONH_2$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2OC_{1-4}$ 烷基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基；

环 B 选自 5-7 元单杂环基、7-12 元螺杂环基、6-10 元桥杂环基、6-10 元稠杂环基；

各个 R^b 相同或不同，且各自独立地选自氢、羟基、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、羟 C_{1-6} 烷基、氨基 C_{1-6} 烷基、 $-C(O)R^{ba}$ 、 $-C(O)OR^{bb}$ 、 $-C(O)NR^{bc}R^{bd}$ 、 $S(O)_2NR^{be}R^{bf}$ ，其中 R^{ba} 、 R^{bb} 、 R^{bc} 、 R^{bd} 、 R^{be} 、 R^{bf} 任意独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、羟 C_{1-6} 烷基、氨基 C_{1-6} 烷基或者 R^{bc} 与 R^{bd} 、 R^{be} 与 R^{bf} 与它们所连接的氮原子一起形成 3-7 元杂环基；

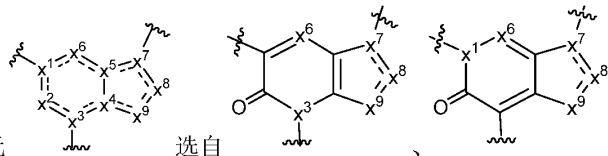
环 C 选自 5-6 元杂芳基；

各个 R^c 相同或不同，且各自独立地选自氢、卤素、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基和 C_{1-6} 卤代烷氧基；

n 选自 0、1、2 或者 3；

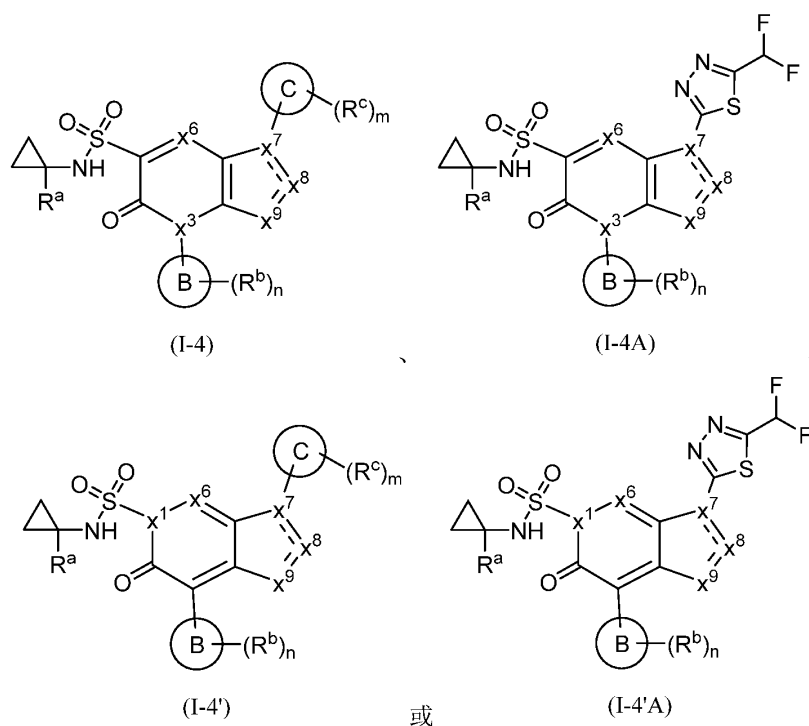
m 选自 0、1、2 或者 3；

p 选自 0、1 或者 2。



在本公开的一些实施方案中，结构单元 选自 ；其中 --- 、 x^1 、 x^3 、 x^6 、 x^7 、 x^8 、 x^9 如任意一个式(IA)或任意一个式(I)中所定义。

本公开提供一种式(I-4)、式(I-4A)、(I-4')或式(I-4'A)所示的化合物及其药学上可接受的盐，或其立体异构体、或其前药、或其氮氧化物、或其溶剂合物、或其同位素衍生物：



其中： --- 、 x^1 、 x^3 、 x^6 、 x^7 、 x^8 、 x^9 、 R^a 、 R^b 、 R^c 、环 B、环 C、 n 、 m 、 p 如任意一个式(IA)或任意一个式(I)中所定义。

在本公开的一些实施方案中，所述式(I-4)、式(I-4A)、(I-4')或式(I-4'A)所示的化合物及其药学上可接受的盐，或其立体异构体、或其前药、或其氮氧化物、或其溶剂合物、或其同位素衍生物，其中：

x^1 选自 C、 CR^{x1} 、N，其中 R^{x1} 选自 H、卤素、羟基、氨基、 C_{1-4} 烷基、 $-OC_{1-4}$ 烷基、 $-NHC_{1-4}$ 烷基、 $-N(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ ；

x^3 选自 C、 CR^{x3} 、N，其中 R^{x3} 选自 H、卤素、羟基、氨基、 C_{1-4} 烷基、 $-OC_{1-4}$ 烷基、 $-NHC_{1-4}$ 烷基、 $-N(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ ；

x^6 选自 CR^{x6} 、N、 $C(=O)$ ，其中 R^{x6} 选自 H、卤素、羟基、氨基、 C_{1-4} 烷基、 $-OC_{1-4}$ 烷基、 $-NHC_{1-4}$ 烷基、 $-N(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ ；

x^7 选自 C、 CR^{x7} 、N，其中 R^{x7} 选自 H、卤素、羟基、氨基、 C_{1-4} 烷基、 $-OC_{1-4}$ 烷基、 $-NHC_{1-4}$ 烷基、 $-N(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ ；

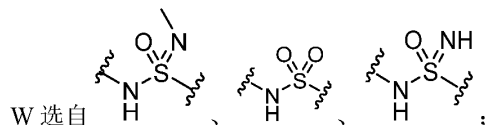
x^8 选自 N、O、 CR^{x8} 、 $CR^{x8}R^{x8}$ 、 NR^{x8} 、 $S(O)_p$ 、 $C(=O)$ ，其中 R^{x8} 在每次出现时相同或不同，且各自独立地选自 H、 $C\equiv CH$ 、CN、卤素、 C_{1-4} 烷基；或者连接在同一碳上的两个 R^{x8} 共同形成 C_{3-6} 环烷基；

x^9 选自 CR^{x9} 、N、O、 NR^{x9} 、 $S(O)_p$ 、 $CR^{x9}R^{x9}$ ，其中 R^{x9} 在每次出现时相同或不同，且各自独立地选自 H、卤素、 C_{1-4} 烷基；或者连接在同一碳上的两个 R^{x9} 共同形成 C_{3-6} 环烷基；

或者 R^{x8} 与 R^{x9} 其连接的原子共同形成 3-7 元环；

$\text{--}\text{--}$ 为单键或双键；

R^a 选自氢、氧基、甲酰基、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OC}_{1-4}$ 烷基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基；



环 B 选自 5-7 元单杂环基、7-12 元螺杂环基、6-10 元桥杂环基、6-10 元稠杂环基；

各个 R^b 相同或不同，且各自独立地选自氢、羟基、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、羟 C_{1-6} 烷基、氨基 C_{1-6} 烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{ba}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{bb}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{bc}\text{R}^{bd}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{be}\text{R}^{bf}$ ，其中 R^{ba} 、 R^{bb} 、 R^{bc} 、 R^{bd} 、 R^{be} 、 R^{bf} 任意独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、羟 C_{1-6} 烷基、氨基 C_{1-6} 烷基或者 R^{bc} 与 R^{bd} 、 R^{be} 与 R^{bf} 与它们所连接的氮原子一起形成 3-7 元杂环基；

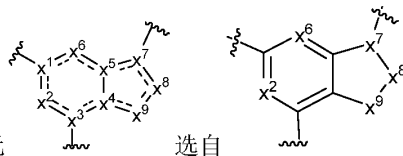
环 C 选自 5-6 元杂芳基；

各个 R^c 相同或不同，且各自独立地选自氢、卤素、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基和 C_{1-6} 卤代烷氧基；

n 选自 0、1、2 或者 3；

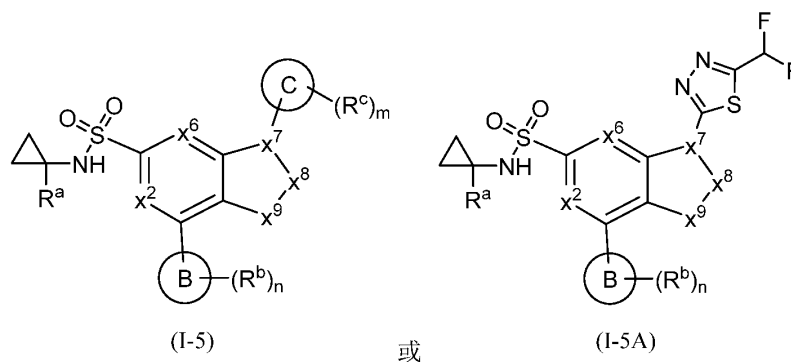
m 选自 0、1、2 或者 3；

p 选自 0、1 或者 2。



在本公开的一些实施方案中，结构单元 选自 ；其中 $\text{--}\text{--}$ 、 x^2 、 x^6 、 x^7 、 x^8 、 x^9 如任意一个式(IA)或任意一个式(I)中所定义。

在本公开的一些实施方案中，所述的式(I)所示的化合物及其药学上可接受的盐，或其立体异构体、或其前药、或其氮氧化物、或其溶剂合物、或其同位素衍生物，其为式(I-5)或式(I-5A)所示的化合物及其药学上可接受的盐，或其立体异构体、或其前药、或其氮氧化物、或其溶剂合物、或其同位素衍生物；



其中： $\text{--}\text{--}$ 、 x^2 、 x^6 、 x^7 、 x^8 、 x^9 、 R^a 、 R^b 、 R^c 、环 B、环 C、n、m、p 如任意一个式(IA)或任意一个式(I)中所定义。

在本公开的一些实施方案中，所述式(I-5)或式(I-5A)所示的化合物及其药学上可接受的盐，或其

立体异构体、或其前药、或其氮氧化物、或其溶剂合物、或其同位素衍生物，其中：

x^2 选自 CR^{x2} 、N、 $C(=O)$ ，其中 R^{x2} 选自 H、卤素、羟基、氨基、 C_{1-4} 烷基、 $-OC_{1-4}$ 烷基、 $-NHC_{1-4}$ 烷基、 $-N(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ ；

x^6 选自 CR^{x6} 、N、 $C(=O)$ ，其中 R^{x6} 选自 H、卤素、羟基、氨基、 C_{1-4} 烷基、 $-OC_{1-4}$ 烷基、 $-NHC_{1-4}$ 烷基、 $-N(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ ；

x^7 选自 CR^{x7} 、N，其中 R^{x7} 选自 H、卤素、羟基、氨基、 C_{1-4} 烷基、 $-OC_{1-4}$ 烷基、 $-NHC_{1-4}$ 烷基、 $-N(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ ；

x^8 选自 O、 $CR^{x8}R^{x8}$ 、 NR^{x8} 、 $S(O)_p$ 、 $C(=O)$ ，其中 R^{x8} 在每次出现时相同或不同，且各自独立地选自 H、 $C\equiv CH$ 、CN、卤素、 C_{1-4} 烷基；或者连接在同一碳上的两个 R^{x8} 共同形成 C_{3-6} 环烷基；

x^9 选自 O、 NR^{x9} 、 $S(O)_p$ 、 $CR^{x9}R^{x9}$ ，其中 R^{x9} 在每次出现时相同或不同，且各自独立地选自 H、卤素、 C_{1-4} 烷基；或者连接在同一碳上的两个 R^{x9} 共同形成 C_{3-6} 环烷基；

或者 R^{x8} 与 R^{x9} 和其连接的原子共同形成 3-7 元环；

 为单键或双键；

R^a 选自氢、氰基、甲酰基、 $-CONH_2$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2OC_{1-4}$ 烷基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基；

环 B 选自 5-7 元单杂环基、7-12 元螺杂环基、6-10 元桥杂环基、6-10 元稠杂环基；

各个 R^b 相同或不同，且各自独立地选自氢、羟基、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、羟 C_{1-6} 烷基、氨基 C_{1-6} 烷基、 $-C(O)R^{ba}$ 、 $-C(O)OR^{bb}$ 、 $-C(O)NR^{bc}R^{bd}$ 、 $S(O)_2NR^{bc}R^{bf}$ ，其中 R^{ba} 、 R^{bb} 、 R^{bc} 、 R^{bd} 、 R^{be} 、 R^{bf} 任意独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、羟 C_{1-6} 烷基、氨基 C_{1-6} 烷基或者 R^{bc} 与 R^{bd} 、 R^{bc} 与 R^{bf} 与它们所连接的氮原子一起形成 3-7 元杂环基；

环 C 选自 5-6 元杂芳基；

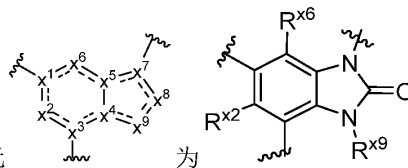
各个 R^c 相同或不同，且各自独立地选自氢、卤素、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基和 C_{1-6} 卤代烷氧基；

n 选自 0、1、2 或者 3；

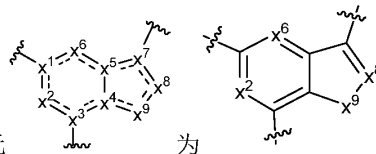
m 选自 0、1、2 或者 3；

p 选自 0、1 或者 2。

在本公开的一些实施方案中，结构单元

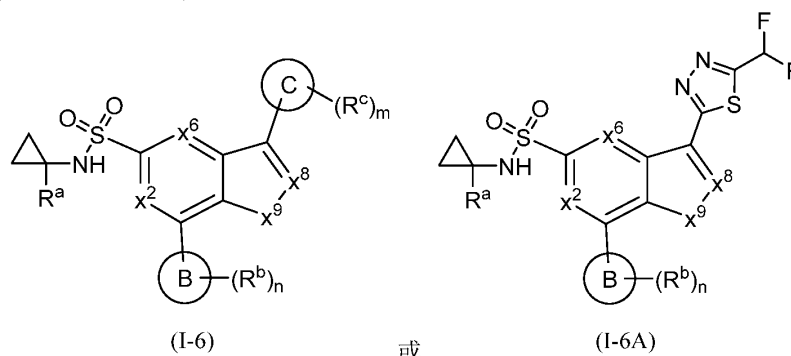


任意一个式(IA)或任意一个式(I)中所定义。



在本公开的一些实施方案中，结构单元

本公开提供一种式(I-6)或式(I-6A)所示的化合物及其药学上可接受的盐, 或其立体异构体、或其前药、或其氮氧化物、或其溶剂合物、或其同位素衍生物:



其中: $\diagup$ 、 x^2 、 x^6 、 x^8 、 x^9 、 R^a 、 R^b 、 R^c 、环 B、环 C、 n 、 m 、 p 如任意一个式(IA)或任意一个式(I)中所定义。

在本公开的一些实施方案中, 所述式(I-6)或式(I-6A)所示的化合物及其药学上可接受的盐, 或其立体异构体、或其前药、或其氮氧化物、或其溶剂合物、或其同位素衍生物, 其中: x^2 选自 CR^{x2} 、N, 其中 R^{x2} 选自 H、卤素、羟基、氨基、 C_{1-4} 烷基、 $-OC_{1-4}$ 烷基、 $-NHC_{1-4}$ 烷基、 $-N(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$;

x^6 选自 CR^{x6} 、N, 其中 R^{x6} 选自 H、卤素、羟基、氨基、 C_{1-4} 烷基、 $-OC_{1-4}$ 烷基、 $-NHC_{1-4}$ 烷基、 $-N(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$;

x^8 选自 N、 CR^{x8} , 其中 R^{x8} 选自 H、 $C\equiv CH$ 、CN、卤素、 C_{1-4} 烷基;

x^9 选自 O、S;

或者 R^{x8} 与 R^{x9} 其连接的原子共同形成 3-7 元环;

$\diagup$ 为单键或双键;

R^a 选自氢、氰基、甲酰基、 $-CONH_2$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2OC_{1-4}$ 烷基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基;

环 B 选自 5-7 元单杂环基、7-12 元螺杂环基、6-10 元桥杂环基、6-10 元稠杂环基;

各个 R^b 相同或不同, 且各自独立地选自氢、羟基、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、羟 C_{1-6} 烷基、氨基 C_{1-6} 烷基、 $-C(O)R^{ba}$ 、 $-C(O)OR^{bb}$ 、 $-C(O)NR^{bc}R^{bd}$ 、 $S(O)_2NR^{be}R^{bf}$, 其中 R^{ba} 、 R^{bb} 、 R^{bc} 、 R^{bd} 、 R^{be} 、 R^{bf} 任意独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、羟 C_{1-6} 烷基、氨基 C_{1-6} 烷基或者 R^{bc} 与 R^{bd} 、 R^{be} 与 R^{bf} 与它们所连接的氮原子一起形成 3-7 元杂环基;

环 C 选自 5-6 元杂芳基;

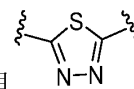
各个 R^c 相同或不同, 且各自独立地选自氢、卤素、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基和 C_{1-6} 卤代烷氧基;

n 选自 0、1、2 或者 3;

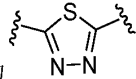
m 选自 0、1、2 或者 3;

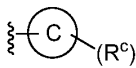
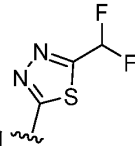
p 选自 0、1 或者 2。

在本公开的一些实施方案中, 上述含环 C 的式中, 环 C 为 5 元杂芳基, 优选选自

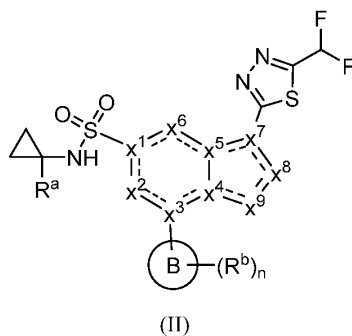


在本公开的一些实施方案中，上述含 R^c 的式中，各个 R^c 相同或不同，且各自独立地为 C_{1-6} 卤代烷基；优选地， R^c 选自 $-CHF_2$ 。

在本公开的一些实施方案中，上述含环 C 和 R^c 的式中，其中环 C 为 5 元杂芳基，各个 R^c 相同或不同，且各自独立地为 C_{1-6} 卤代烷基；优选地，环 C 为 ， R^c 选自 $-CHF_2$ 。

在本公开的一些实施方案中，上述含环 C 和 R^c 的式中， 选自 。

在本公开的一些实施方案中，所述的式(IA)或式(I)所示的化合物及其药学上可接受的盐，或其立体异构体、或其前药、或其氮氧化物、或其溶剂合物、或其同位素衍生物，其为式(II)所示的化合物及其药学上可接受的盐，或其立体异构体、或其前药、或其氮氧化物、或其溶剂合物、或其同位素衍生物：



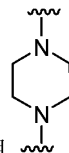
其中：、 x^1 、 x^2 、 x^3 、 x^4 、 x^5 、 x^6 、 x^7 、 x^8 、 x^9 、环 B、 R^b 、 R^a 、n 如任意一个式(I)或任意一个式(IA)中所定义。

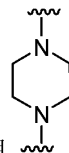
在本公开的一些实施方案中，上述含 R^a 的式中，其中 R^a 选自 $-CH_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CN$ 、 $-CH_2=CHF$ ；优选地， R^a 选自 $-CH_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CN$ 。

在本公开的一些实施方案中，上述含 R^a 的式中，其中 R^a 选自 $-CHF_2$ 、 $-CHF_3$ 。

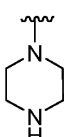
在本公开的一些实施方案中，上述含 R^a 的式中，其中 R^a 选自 $-CD_3$ 。

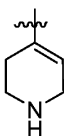
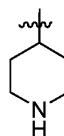
在本公开的一些实施方案中，上述含 R^b 的式中，其中各个 R^b 相同或不同，且各自独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基、 $-C(O)R^{ba}$ 、 $-C(O)OR^{bb}$ 、 $-C(O)NR^{bc}R^{bd}$ ； R^{ba} 、 R^{bc} 、 R^{bd} 如任意一个式(IA)或任意一个式(I)中所定义；优选地，各个 R^b 相同或不同，且各自独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基、 $-C(O)R^{ba}$ 、 $-C(O)NR^{bc}R^{bd}$ ； R^{ba} 、 R^{bc} 、 R^{bd} 如任意一个式(IA)或任意一个式(I)中所定义。

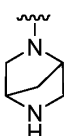
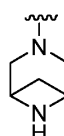
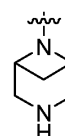


在本公开的一些实施方案中，上述含环 B 的式中，环 B 选自 。

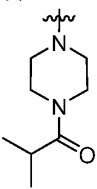
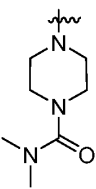
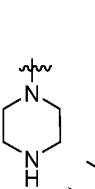
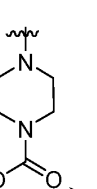
在本公开的一些实施方案中，环 B 选自 6 元杂环基。

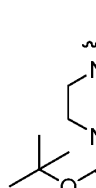
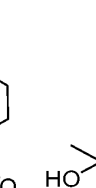
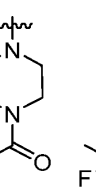
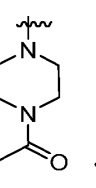
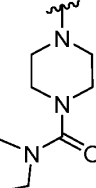
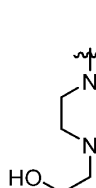
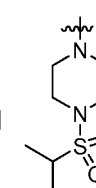
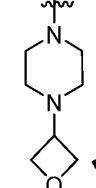
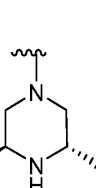
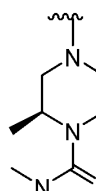
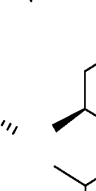
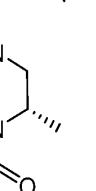
在本公开的一些实施方案中，环 B 选自 。

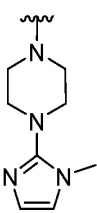
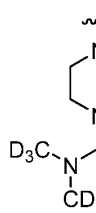
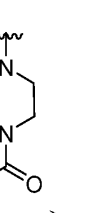
在本公开的一些实施方案中，环 B 选自 、。

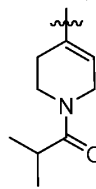
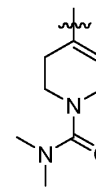
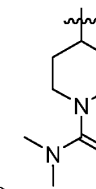
在本公开的一些实施方案中，环 B 选自 、、。

在本公开的一些实施方案中，上述含 R^b 的式中， R^b 选自 。

在本公开的一些实施方案中，其中， $\text{---}(\text{B})\text{---}(\text{R}^b)_n$ 选自 、、、、

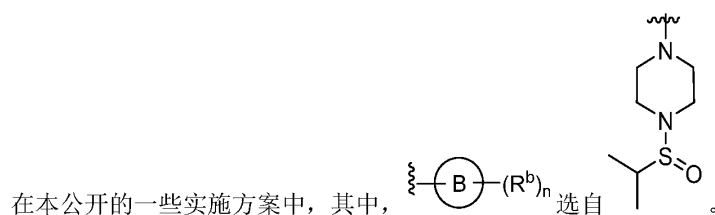
、、、、、、、、、
、、、、、、、、、

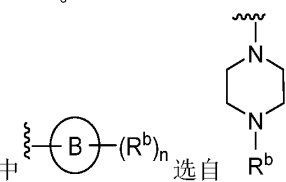
在本公开的一些实施方案中，其中， $\text{---}(\text{B})\text{---}(\text{R}^b)_n$ 选自 、、、、

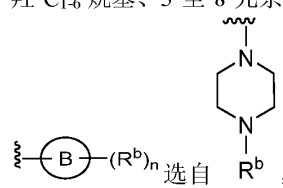
、、、、、、、、、、

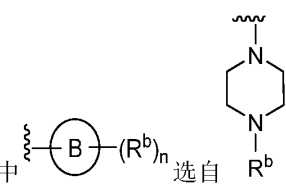
在本公开的一些实施方案中，其中， $\text{---}(\text{B})\text{---}(\text{R}^b)_n$ 选自

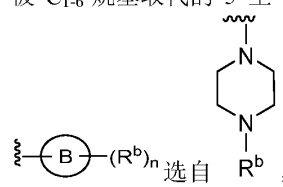
The structures shown are examples of substituents for the B group, including various piperazine derivatives, amides, sulfonamides, and other functional groups, many with wavy lines indicating attachment points.

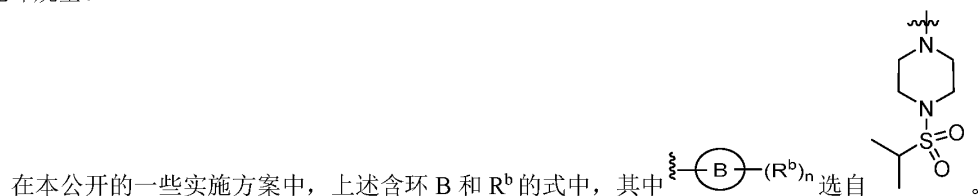


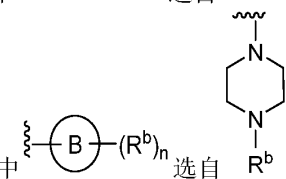
在本公开的一些实施方案中，上述含环 B 和 R^b 的式中，其中，R^b 选自羟 C₁₋₆ 烷基、3 至 8 元杂环基、-S(O)₂R^{ba}；R^{ba} 如任意一个式(IA)或任意一个式(I)中所定义；优选地，

，R^b 选自羟 C₁₋₆ 烷基、3 至 8 元杂环基、-S(O)₂R^{ba}；R^{ba} 选自氢、C₁₋₆ 烷基、3 至 8 元杂环基、卤代 C₁₋₆ 烷基、羟 C₁₋₆ 烷基。

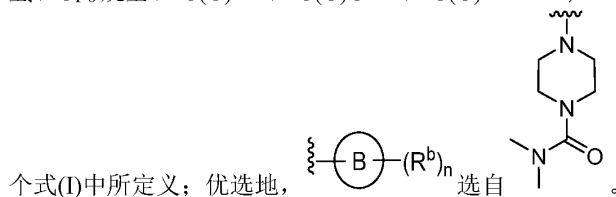
在本公开的一些实施方案中，上述含环 B 和 R^b 的式中，其中，R^b 选自氢、C₁₋₆ 烷基、羟 C₁₋₆ 烷基、3 至 8 元杂环基、-S(O)₂R^{ba}、-C(O)R^{ba}、-C(O)OR^{bb}、-C(O)NR^{bc}R^{bd}、任选被 C₁₋₆ 烷基取代的 5 至 6 元杂芳基；R^{ba}、R^{bb}、R^{bc}、R^{bd} 如权利要求 1 至 11 中所定义；优选地，

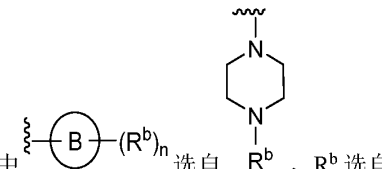
，R^b 选自氢、C₁₋₆ 烷基、羟 C₁₋₆ 烷基、3 至 8 元杂环基、-S(O)₂R^{ba}、-C(O)R^{ba}、-C(O)OR^{bb}、-C(O)NR^{bc}R^{bd}、任选被 C₁₋₆ 烷基取代的 5 至 6 元杂芳基；R^{ba}、R^{bb}、R^{bc}、R^{bd} 相同或不同，且各自独立地选自氢、C₁₋₆ 烷基、3 至 8 元杂环基、卤代 C₁₋₆ 烷基、羟 C₁₋₆ 烷基、氘代 C₁₋₆ 烷基、3 至 8 元环烷基。

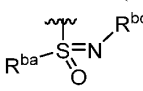


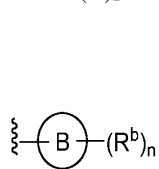
在本公开的一些实施方案中，上述含环 B 和 R^b 的式中，其中，R^b 选自

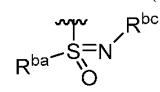
氢、C₁₋₆烷基、-C(O)R^{ba}、-C(O)OR^{bb}、-C(O)NR^{bc}R^{bd}；R^{ba}、R^{bb}、R^{bc}、R^{bd}如任意一个式(IA)或任意一

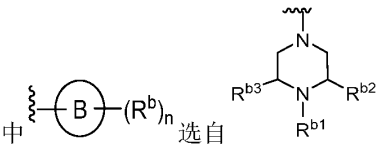


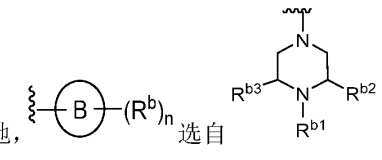
在本公开的一些实施方案中，上述含环B和R^b的式中，其中，R^b选自氢、C₁₋₆烷基、羟C₁₋₆烷基、3至8元杂环基、-S(O)₂R^{ba}、-C(O)R^{ba}、-C(O)OR^{bb}、-C(O)NR^{bc}R^{bd}、任选

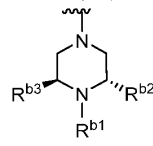
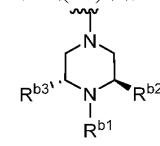
被C₁₋₆烷基取代的5至6元杂芳基、、S(O)₂NR^{be}R^{bf}、-S(O)R^{ba}；R^{ba}、R^{bb}、R^{bc}、R^{bd}、

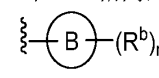
R^{be}、R^{bf}如权利要求1至11中所定义；优选地，，R^b选自氢、C₁₋₆烷基、羟C₁₋₆烷基、3至8元杂环基、-S(O)₂R^{ba}、-C(O)R^{ba}、-C(O)OR^{bb}、-C(O)NR^{bc}R^{bd}、任选被C₁₋₆烷基取代的

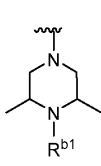
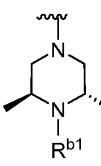
5至6元杂芳基、、S(O)₂NR^{be}R^{bf}、-S(O)R^{ba}；R^{ba}、R^{bb}、R^{bc}、R^{bd}、R^{be}、R^{bf}相同或不同，且各自独立地选自氢、C₁₋₆烷基、3至8元杂环基、卤代C₁₋₆烷基、羟C₁₋₆烷基、氘代C₁₋₆烷基、3至8元环烷基、C₁₋₆烷氧基、C₂₋₆烯基、5至6元杂芳基；其中所述的C₁₋₆烷基、3至8元杂环基、3至8元环烷基、5至6元杂芳基任选地被选自C₁₋₆烷基、卤素、氘代C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷基、羟基、C₁₋₆烷氧基、氘代C₁₋₆烷氧基、-C(O)OR^{bb1}、-NR^{a1}R^{a2}；R^{bb1}、R^{a1}、R^{a2}如权利要求1至11中所定义。

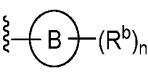
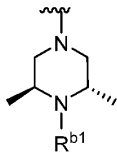
在本公开的一些实施方案中，上述含环B和R^b的式中，其中，R^{b1}选自羟C₁₋₆烷基、3至8元杂环基、-S(O)₂R^{ba}，R^{b2}和R^{b3}相同或不同，且各自独立地选自C₁₋₆烷

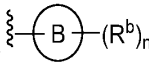
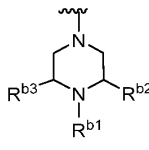
基，R^{ba}如任意一个式(IA)或任意一个式(I)中所定义；进一步优选地，、

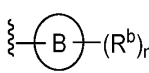
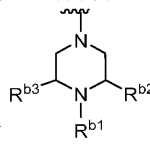
、，R^{b1}选自羟C₁₋₆烷基、3至8元杂环基、-S(O)₂R^{ba}，R^{b2}和R^{b3}相同，

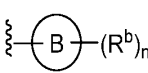
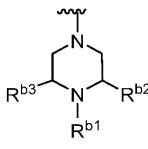
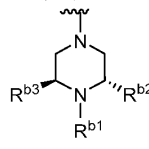
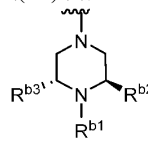
且均选自C₁₋₆烷基，R^{ba}如任意一个式(IA)或任意一个式(I)中所定义；进一步优选地，。

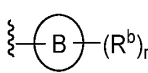
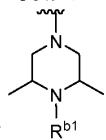
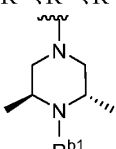
选自 、, R^{b1} 选自羟 C₁₋₆ 烷基、3 至 8 元杂环基、 $-S(O)_2R^{ba}$, R^{ba} 如任意一个式(IA)

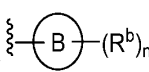
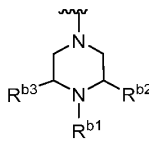
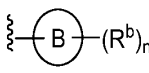
或任意一个式(I)中所定义; 最优选地,  选自 , R^{b1} 选自羟 C₁₋₆ 烷基、3 至 8 元杂环基、 $-S(O)_2R^{ba}$, R^{ba} 选自氢、C₁₋₆ 烷基。

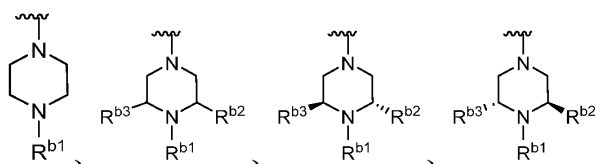
在本公开的一些实施方案中, 上述含环 B 和 R^b 的式中, 其中  选自 , R^{b1} 、 R^{b2} 、 R^{b3} 相同或不同, 且各自独立地选自 R^b , R^b 如任意一个式(IA)或任意一个式(I)中所定义; 优

选地,  选自 , R^{b1} 选自氢、C₁₋₆ 烷基、 $-C(O)R^{ba}$ 、 $-C(O)OR^{bb}$ 、 $-C(O)NR^{bc}R^{bd}$, R^{b2} 和 R^{b3} 相同或不同, 且各自独立地选自 C₁₋₆ 烷基, R^{ba} 、 R^{bb} 、 R^{bc} 、 R^{bd} 如任意一个式(IA)或任意一个

式(I)中所定义; 进一步优选地,  选自 , , , R^{b1} 选自氢、C₁₋₆ 烷基、 $-C(O)R^{ba}$ 、 $-C(O)OR^{bb}$ 、 $-C(O)NR^{bc}R^{bd}$, R^{b2} 和 R^{b3} 相同, 且均选自 C₁₋₆ 烷基,

R^{ba} 、 R^{bb} 、 R^{bc} 、 R^{bd} 如任意一个式(IA)或任意一个式(I)中所定义; 最优选地,  选自 , , R^{b1} 选自氢、C₁₋₆ 烷基、 $-C(O)R^{ba}$ 、 $-C(O)OR^{bb}$ 、 $-C(O)NR^{bc}R^{bd}$, R^{ba} 、 R^{bb} 、 R^{bc} 、 R^{bd} 如任意一个式(IA)或任意一个式(I)中所定义。

在本公开的一些实施方案中, 上述含环 B 和 R^b 的式中, 其中  选自 , R^{b1} 选自氢、C₁₋₆ 烷基、羟 C₁₋₆ 烷基、3 至 8 元杂环基、 $-S(O)_2R^{ba}$ 、 $-C(O)R^{ba}$ 、 $-C(O)OR^{bb}$ 、 $-C(O)NR^{bc}R^{bd}$ 、任选被 C₁₋₆ 烷基取代的 5 至 6 元杂芳基, R^{b2} 和 R^{b3} 相同或不同, 且各自独立地选自氢、C₁₋₆ 烷基, R^{ba} 、 R^{bb} 、 R^{bc} 、 R^{bd} 如任意一个式(IA)或任意一个式(I)中所定义; 进一步优选地,  选自

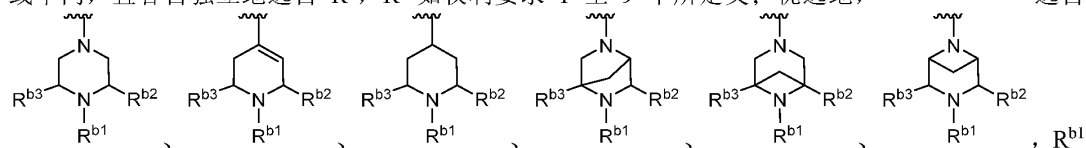


, R^{b1} 选自氢、 C_{1-6} 烷基、羟 C_{1-6} 烷基、3 至 8 元杂环基、 $-S(O)_2R^{ba}$ 、 $-C(O)R^{ba}$ 、 $-C(O)OR^{bb}$ 、 $-C(O)NR^{bc}R^{bd}$ 、任选被 C_{1-6} 烷基取代的 5 至 6 元杂芳基, R^{b2} 和 R^{b3} 相同, 且均选自 C_{1-6} 烷基, R^{ba} 、 R^{bb} 、 R^{bc} 、 R^{bd} 如任意一个式(IA)或任意一个式(I)中所定义;

进一步优选地, $\text{---}(\text{B})\text{---}(R^b)_n$ 选自 , R^{b1} 选自氢、 C_{1-6} 烷基、羟 C_{1-6} 烷基、3 至 8 元杂环基、 $-S(O)_2R^{ba}$ 、 $-C(O)R^{ba}$ 、 $-C(O)OR^{bb}$ 、 $-C(O)NR^{bc}R^{bd}$ 、任选被 C_{1-6} 烷基取代的 5 至 6 元杂芳基, R^{ba} 、 R^{bb} 、 R^{bc} 、 R^{bd} 如任意一个式(IA)或任意一个式(I)中所定义; 最优地, $\text{---}(\text{B})\text{---}(R^b)_n$

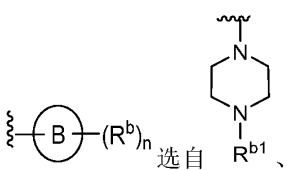
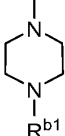
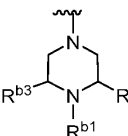
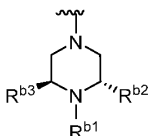
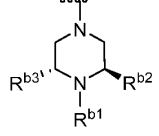
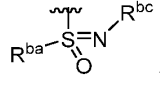
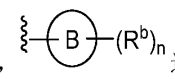
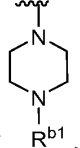
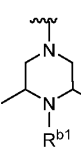
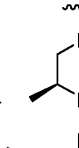
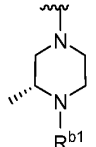
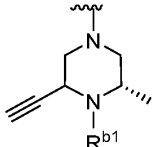
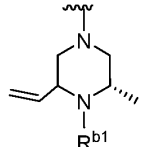
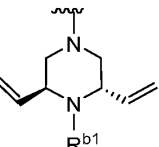
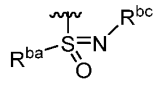
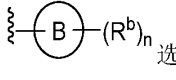
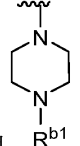
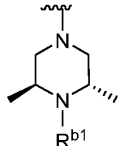
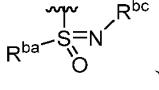
选自 , R^{b1} 选自氢、羟 C_{1-6} 烷基、3 至 8 元杂环基、 $-S(O)_2R^{ba}$ 、 $-C(O)R^{ba}$ 、 $-C(O)OR^{bb}$ 、 $-C(O)NR^{bc}R^{bd}$ 、任选被 C_{1-6} 烷基取代的 5 至 6 元杂芳基, R^{ba} 、 R^{bb} 、 R^{bc} 、 R^{bd} 相同或不同, 且各自独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基、3 至 8 元杂环基、卤代 C_{1-6} 烷基、羟 C_{1-6} 烷基、氰代 C_{1-6} 烷基、3 至 8 元环烷基。

在本公开的一些实施方案中, 上述含环 B 和 R^b 的式中, 其中 $\text{---}(\text{B})\text{---}(R^b)_n$ 选自 , 或不同, 且各自独立地选自 R^b , R^b 如权利要求 1 至 9 中所定义; 优选地, $\text{---}(\text{B})\text{---}(R^b)_n$ 选自

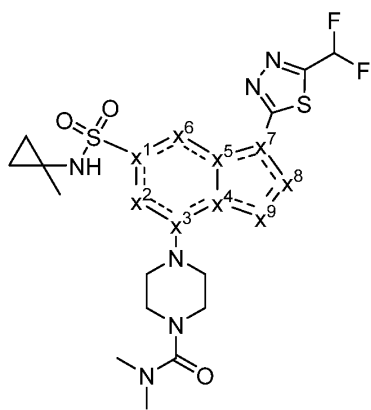


, R^{b1} 选自氢、 C_{1-6} 烷基、羟 C_{1-6} 烷基、3 至 8 元杂环基、 $-S(O)_2R^{ba}$ 、 $-C(O)R^{ba}$ 、 $-C(O)OR^{bb}$ 、 $-C(O)NR^{bc}R^{bd}$ 、

任选被 C_{1-6} 烷基取代的 5 至 6 元杂芳基、 、 $S(O)_2NR^{bc}R^{bf}$ 、 $-S(O)R^{ba}$, R^{b2} 和 R^{b3} 相同或不同, 且各自独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基, R^{ba} 、 R^{bb} 、 R^{bc} 、 R^{bd} 、 R^{be} 、 R^{bf} 如权利要求

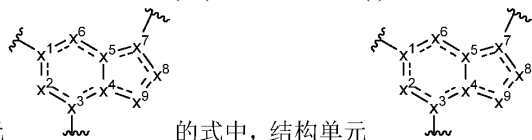
求 1 至 9 中所定义；进一步优选地，选自 、、、， R^{b1} 选自氢、 C_{1-6} 烷基、羟 C_{1-6} 烷基、3 至 8 元杂环基、 $-S(O)_2R^{ba}$ 、 $-C(O)R^{ba}$ 、 $-C(O)OR^{bb}$ 、 $-C(O)NR^{bc}R^{bd}$ 、任选被 C_{1-6} 烷基取代的 5 至 6 元杂芳基、、 $S(O)_2NR^{be}R^{bf}$ 、 $-S(O)R^{ba}$ ， R^{b2} 和 R^{b3} 相同或不同，且各自独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基， R^{ba} 、 R^{bb} 、 R^{bc} 、 R^{bd} 、 R^{be} 、 R^{bf} 如权利要求 1 至 9 中所定义；进一步优选地，选自 、、、、、、， R^{b1} 选自氢、 C_{1-6} 烷基、羟 C_{1-6} 烷基、3 至 8 元杂环基、 $-S(O)_2R^{ba}$ 、 $-C(O)R^{ba}$ 、 $-C(O)OR^{bb}$ 、 $-C(O)NR^{bc}R^{bd}$ 、任选被 C_{1-6} 烷基取代的 5 至 6 元杂芳基、、 $S(O)_2NR^{be}R^{bf}$ 、 $-S(O)R^{ba}$ ， R^{ba} 、 R^{bb} 、 R^{bc} 、 R^{bd} 、 R^{be} 、 R^{bf} 如权利要求 1 至 9 中所定义；最优选地，选自 、， R^{b1} 选自氢、羟 C_{1-6} 烷基、3 至 8 元杂环基、 $-S(O)_2R^{ba}$ 、 $-C(O)R^{ba}$ 、 $-C(O)OR^{bb}$ 、 $-C(O)NR^{bc}R^{bd}$ 、任选被 C_{1-6} 烷基取代的 5 至 6 元杂芳基、、 $S(O)_2NR^{be}R^{bf}$ 、 $-S(O)R^{ba}$ ， R^{ba} 、 R^{bb} 、 R^{bc} 、 R^{bd} 、 R^{be} 、 R^{bf} 相同或不同，且各自独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基、3 至 8 元杂环基、卤代 C_{1-6} 烷基、羟 C_{1-6} 烷基、氘代 C_{1-6} 烷基、3 至 8 元环烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、5 至 6 元杂芳基；其中所述的 C_{1-6} 烷基、3 至 8 元杂环基、3 至 8 元环烷基、5 至 6 元杂芳基任选地被选自 C_{1-6} 烷基、卤素、氘代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、羟基、 C_{1-6} 烷氧基、氘代 C_{1-6} 烷氧基、 $-C(O)OR^{bb1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a2}$ ； R^{bb1} 、 R^{a1} 、 R^{a2} 如权利要求 1 至 9 中所定义。

在本公开的一些实施方案中，所述的式(IA)、式(I)或式(II)所示的化合物及其药学上可接受的盐，或其立体异构体、或其前药、或其氮氧化物、或其溶剂合物、或其同位素衍生物，其为式(I-a)所示的化合物及其药学上可接受的盐，或其立体异构体、或其前药、或其氮氧化物、或其溶剂合物、或其同位素衍生物：



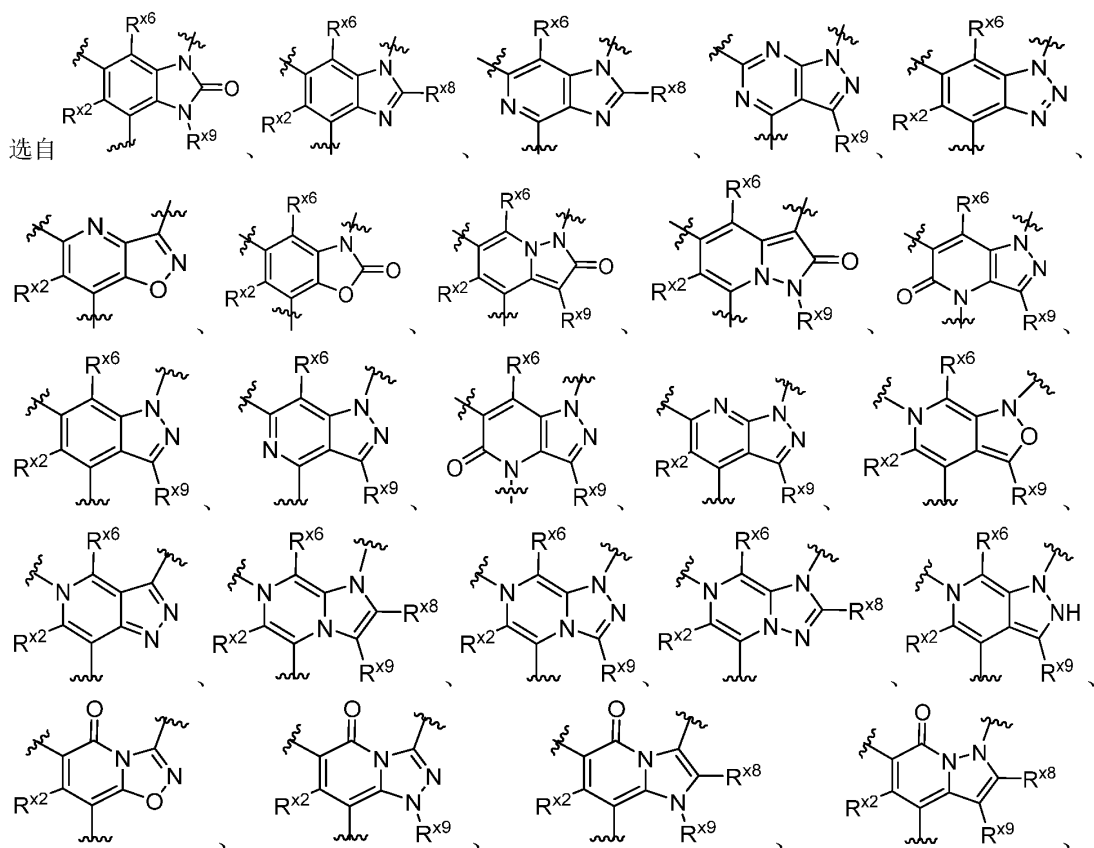
(I-a)

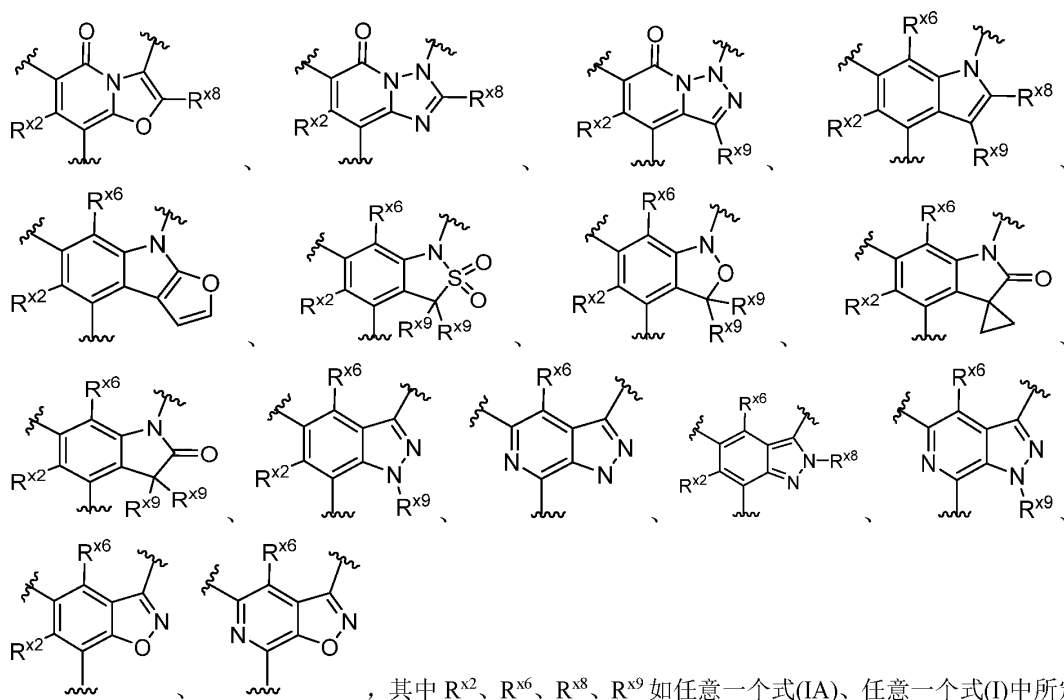
其中：//、 x^1 、 x^2 、 x^3 、 x^4 、 x^5 、 x^6 、 x^7 、 x^8 、 x^9 如任意一个式(IA)、任意一个式(I)中所定义。



在本公开的一些实施方案中，上述含结构单元

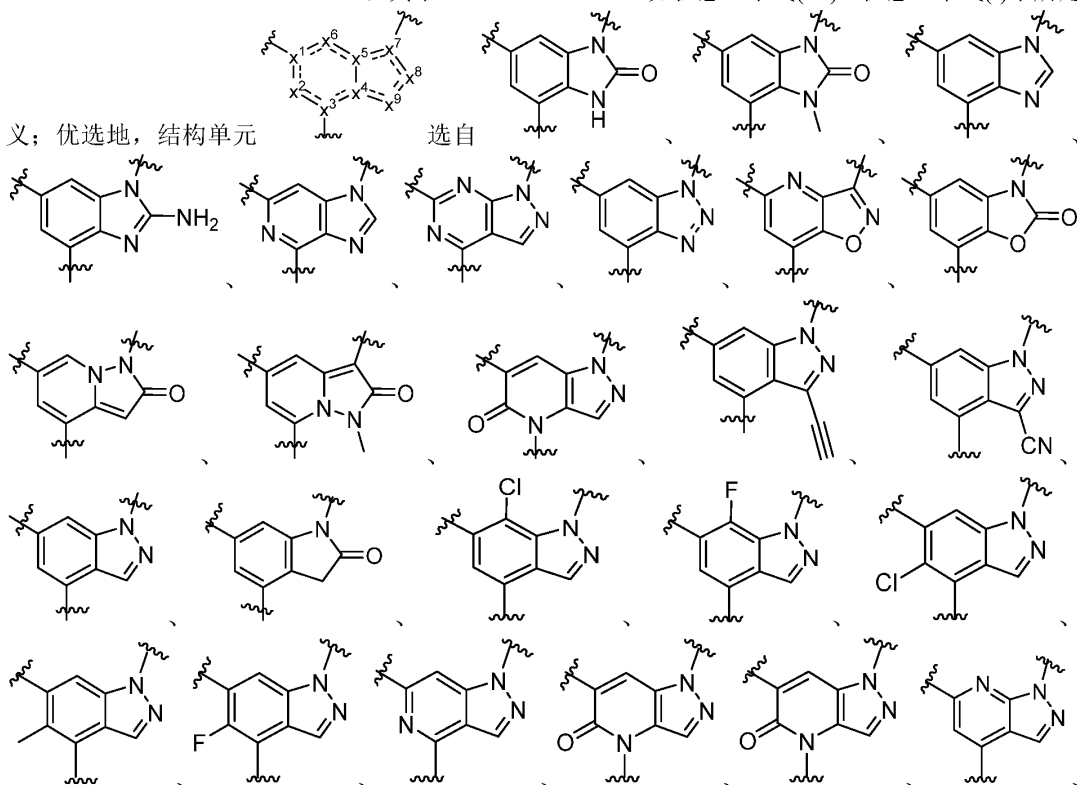
的式中，结构单元

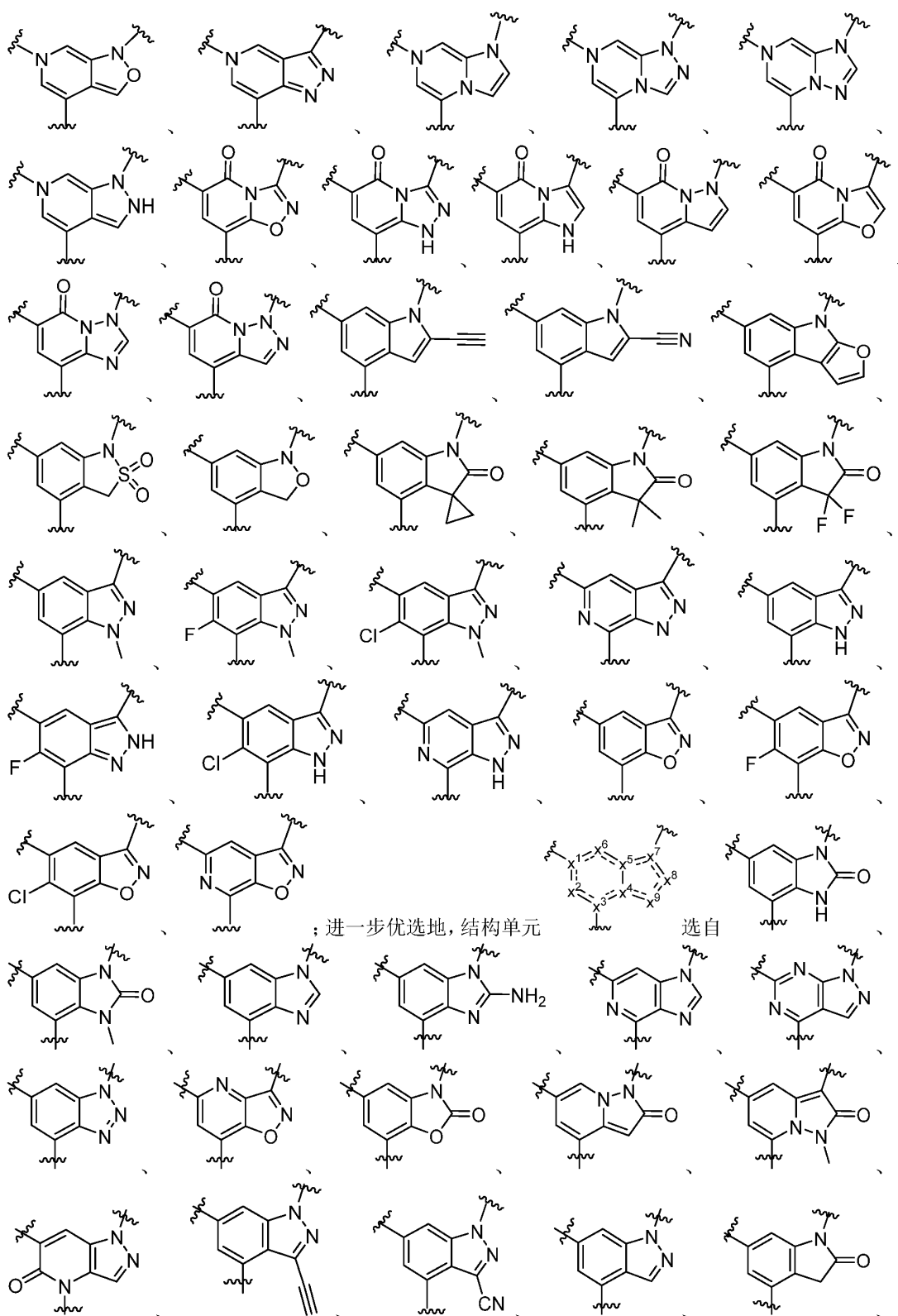


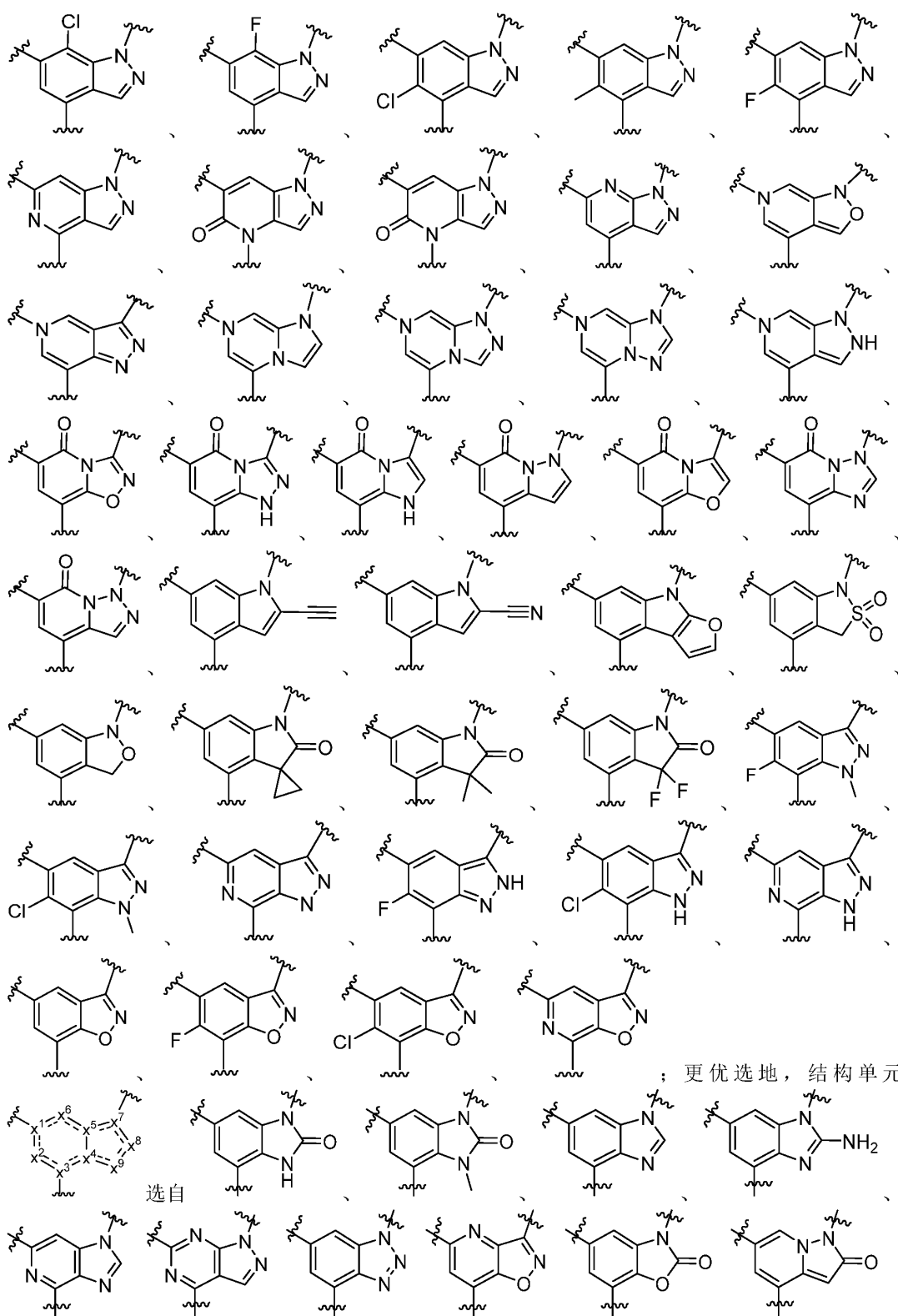


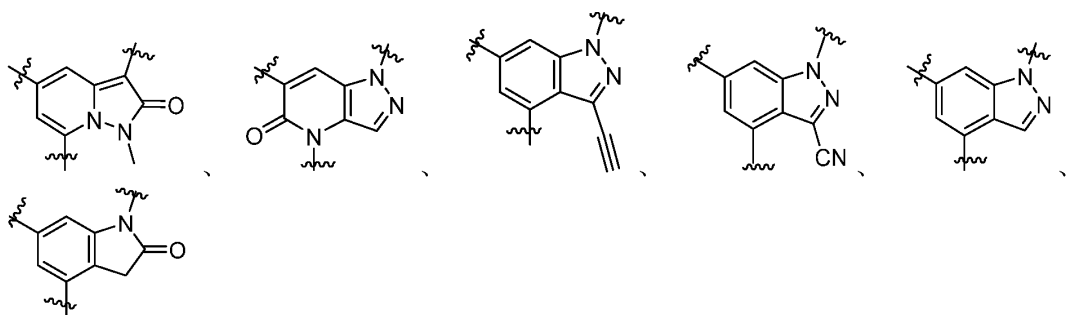
义；优选地，结构单元

选自



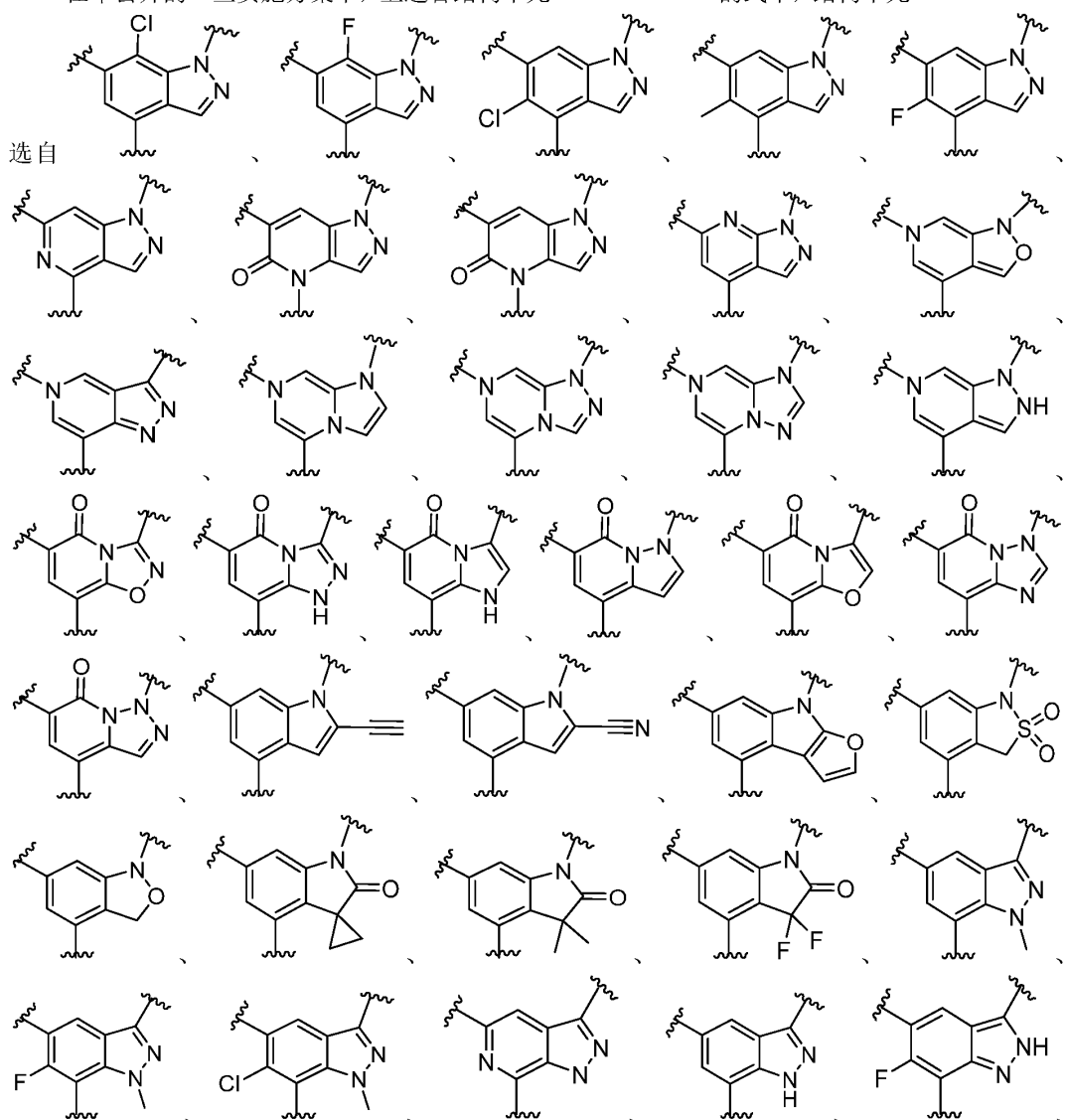


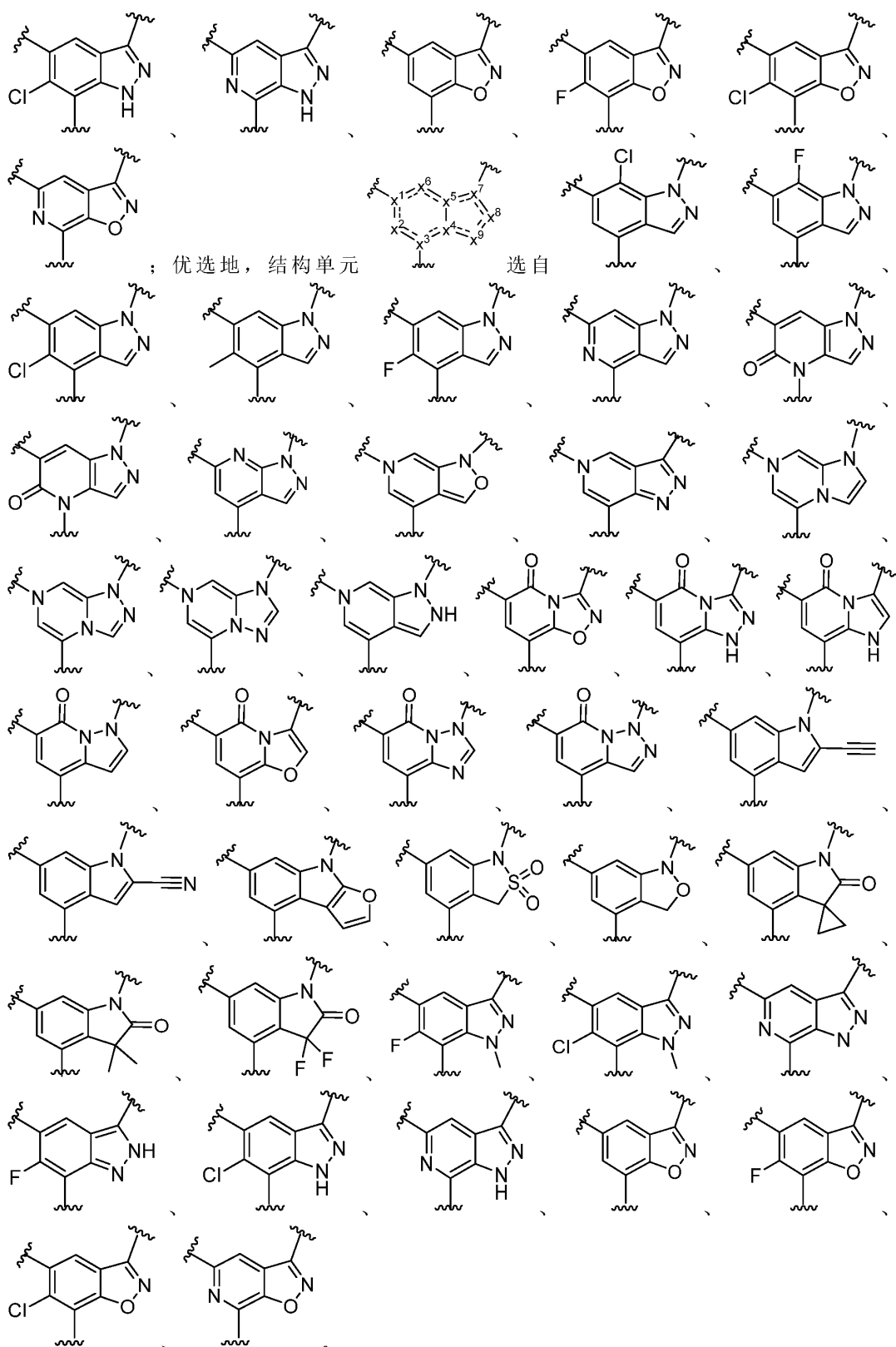


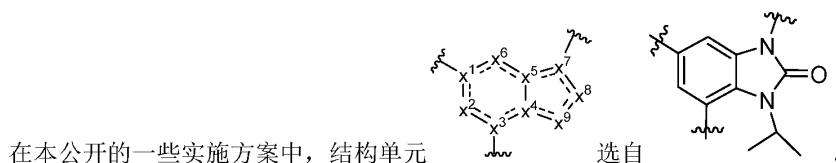


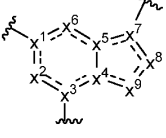
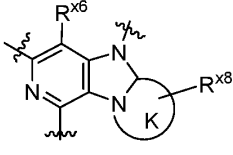
在本公开的一些实施方案中，上述含结构单元

的式中，结构单元



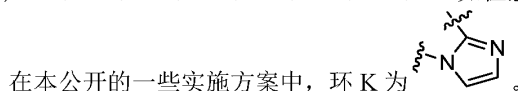


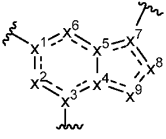
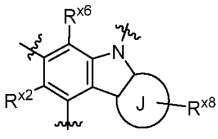


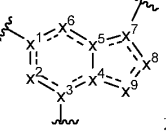
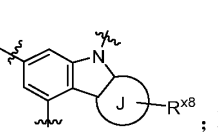
在本公开的一些实施方案中，结构单元  选自 ；环 K 为任选取代的 3-7 元环， R^{x6} 、 R^{x8} 如任意一个式(IA)、任意一个式(I)中所定义。

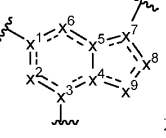
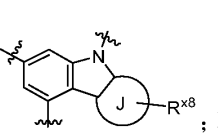
在本公开的一些实施方案中，环 K 为任选取代的 3-7 元环。

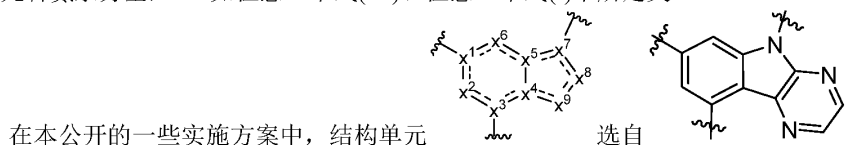
在本公开的一些实施方案中，环 K 为 5 至 6 元杂环基或 5 至 6 元杂芳基，其中所述的 5 至 6 元杂环基或 5 至 6 元杂芳基任选被选自氘、卤素、 C_{1-6} 烷基、氧代、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、卤代 C_{2-6} 烯基、卤代 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、氰基、 $-NR^{a1}R^{a2}$ 、硝基、羟基、 $-C(O)R^{ba}$ 、 $S(O)_pR^{ba}$ 、 $S(O)_pNR^{bc}R^{bf}$ 、 $-C(O)OR^{bb}$ 、 $-C(O)NR^{bc}R^{bd}$ 和羟 C_{1-6} 烷基中的一个或多个取代基所取代； R^{a1} 、 R^{a2} 、 R^{ba} 、 R^{bb} 、 R^{bc} 、 R^{bd} 、 R^{be} 、 R^{bf} 如任意一个式(IA)、任意一个式(I)中所定义。



在本公开的一些实施方案中，结构单元  选自 ；环 J 为任选取代的 3-7 元环， R^{x2} 、 R^{x6} 、 R^{x8} 如任意一个式(IA)、任意一个式(I)中所定义。

在本公开的一些实施方案中，结构单元  选自 ；环 J 为任选取代的 5 至 6 元杂环基或 5 至 6 元杂芳基， R^{x8} 如任意一个式(IA)、任意一个式(I)中所定义。

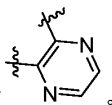
在本公开的一些实施方案中，结构单元  选自 ；环 J 为任选取代的 6 元含氮杂芳基， R^{x8} 如任意一个式(IA)、任意一个式(I)中所定义。



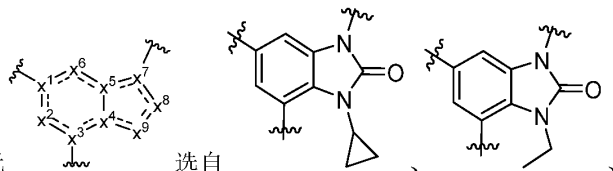
在本公开的一些实施方案中，环 J 为 5 至 6 元杂环基或 5 至 6 元杂芳基，其中所述的 5 至 6 元杂环基或 5 至 6 元杂芳基任选被选自氘、卤素、 C_{1-6} 烷基、氧代、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、卤代 C_{2-6} 烯基、卤代 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、氰基、 $-NR^{a1}R^{a2}$ 、硝基、羟基、-

$C(O)R^{ba}$ 、 $S(O)_pR^{ba}$ 、 $S(O)_pNR^{be}R^{bf}$ 、 $-C(O)OR^{bb}$ 、 $-C(O)NR^{bc}R^{bd}$ 和羟 C_{1-6} 烷基中的一个或多个取代基所取代； R^{a1} 、 R^{a2} 、 R^{ba} 、 R^{bb} 、 R^{bc} 、 R^{bd} 、 R^{be} 、 R^{bf} 如任意一个式(IA)、任意一个式(I)中所定义。

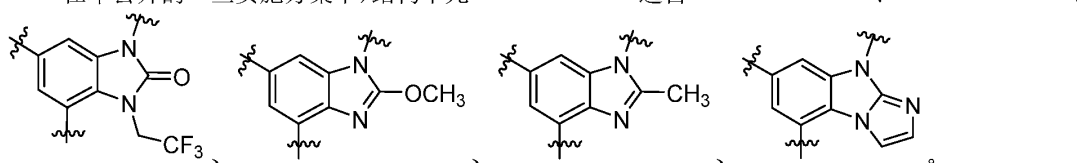
在本公开的一些实施方案中，环 J 为



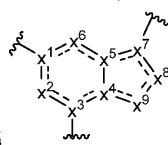
在本公开的一些实施方案中，结构单元



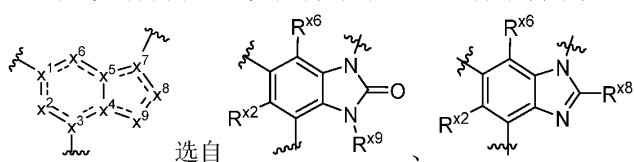
选自



在本公开的一些实施方案中，上述含结构单元



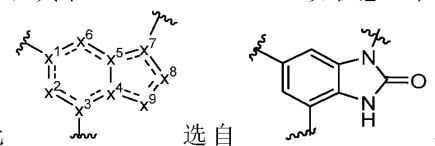
的式中，其中，结构单元



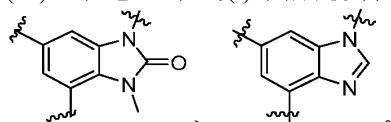
选自

，其中 R^{x2} 、 R^{x6} 、 R^{x8} 、 R^{x9} 如任意一个式

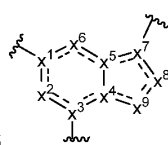
(IA)、任意一个式(I)中所定义；优选地，结构单元



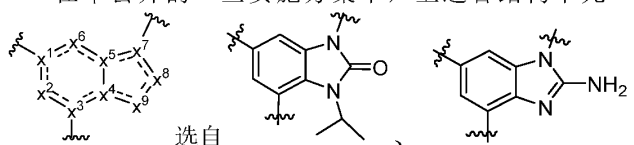
选自



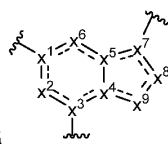
在本公开的一些实施方案中，上述含结构单元



的式中，其中，结构单元

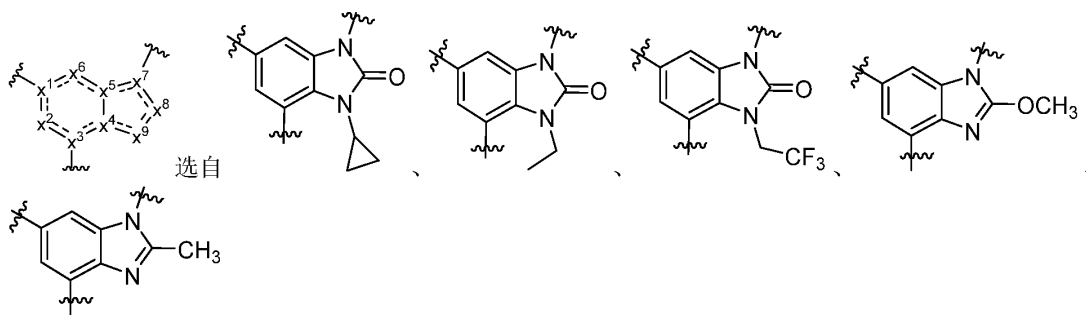


选自

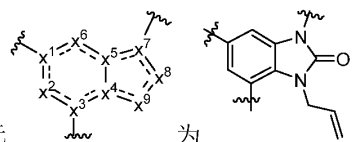


在本公开的一些实施方案中，上述含结构单元

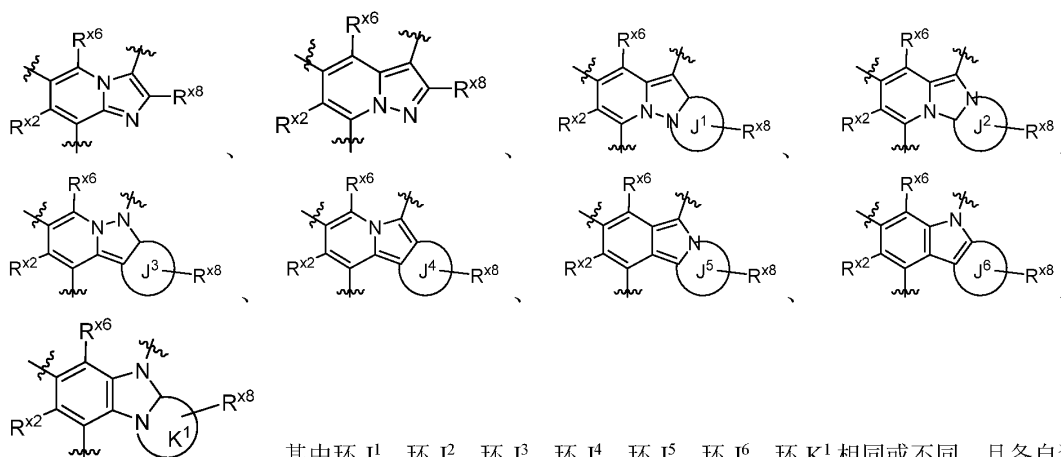
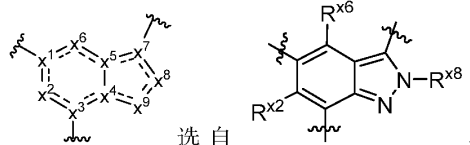
的式中，其中，结构单元



在本公开的一些实施方案中，结构单元



在本公开的一些实施方案中，结构单元



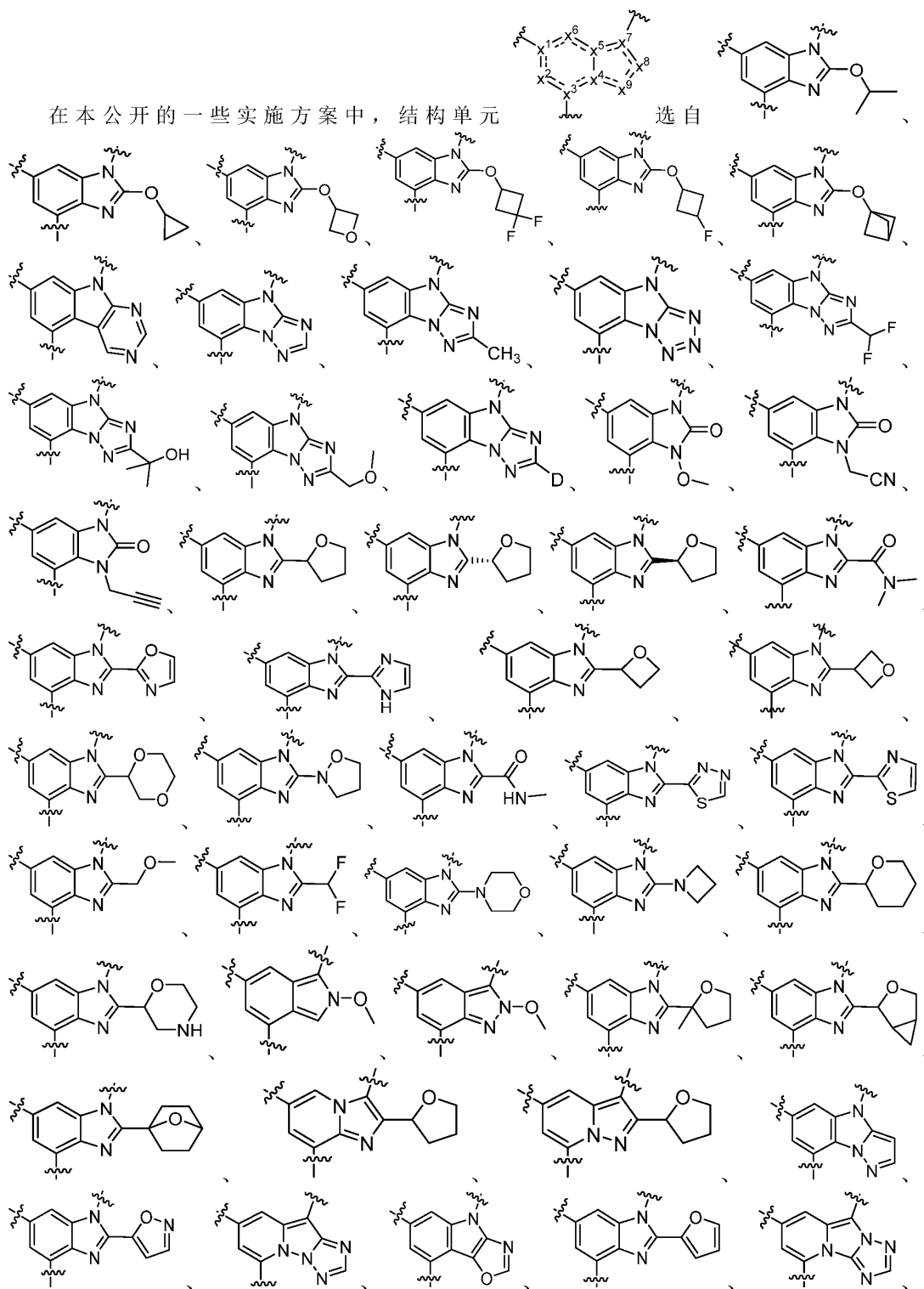
在本公开的一些实施方案中，结构单元

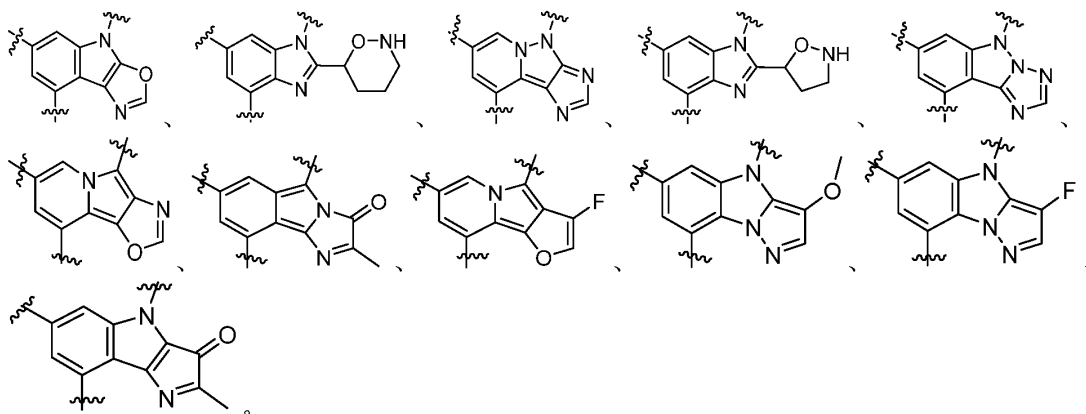
选自，其中环 K² 为任选取代的 3-7 元环，R^{x2}、R^{x6}、R^{x8} 如本公开中任意一个方案所定义。

在本公开的一些实施方案中，环 J¹、环 J²、环 J³、环 J⁴、环 J⁵、环 J⁶、环 K¹ 相同或不同，且各自独立地为 5 至 6 元杂环基或 5 至 6 元杂芳基，其中所述的 5 至 6 元杂环基或 5 至 6 元杂芳基任选被选自氘、卤素、C₁₋₆ 烷基、氧代、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、卤代 C₂₋₆ 烯基、卤代 C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 烷氧基、卤代 C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基、氰基、-NR^{a1}R^{a2}、硝基、羟基、-C(O)R^{ba}、S(O)_pR^{ba}、S(O)_pNR^{be}R^{bf}、-C(O)OR^{bb}、-C(O)NR^{bc}R^{bd} 和羟 C₁₋₆ 烷基中的一个或多个取代基所取代；R^{a1}、R^{a2}、R^{ba}、R^{bb}、R^{bc}、R^{bd}、R^{be}、R^{bf} 如任意一个式(IA)、任意一个式(I)中所定义。

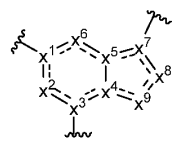
在本公开的一些实施方案中，结构单元

选自

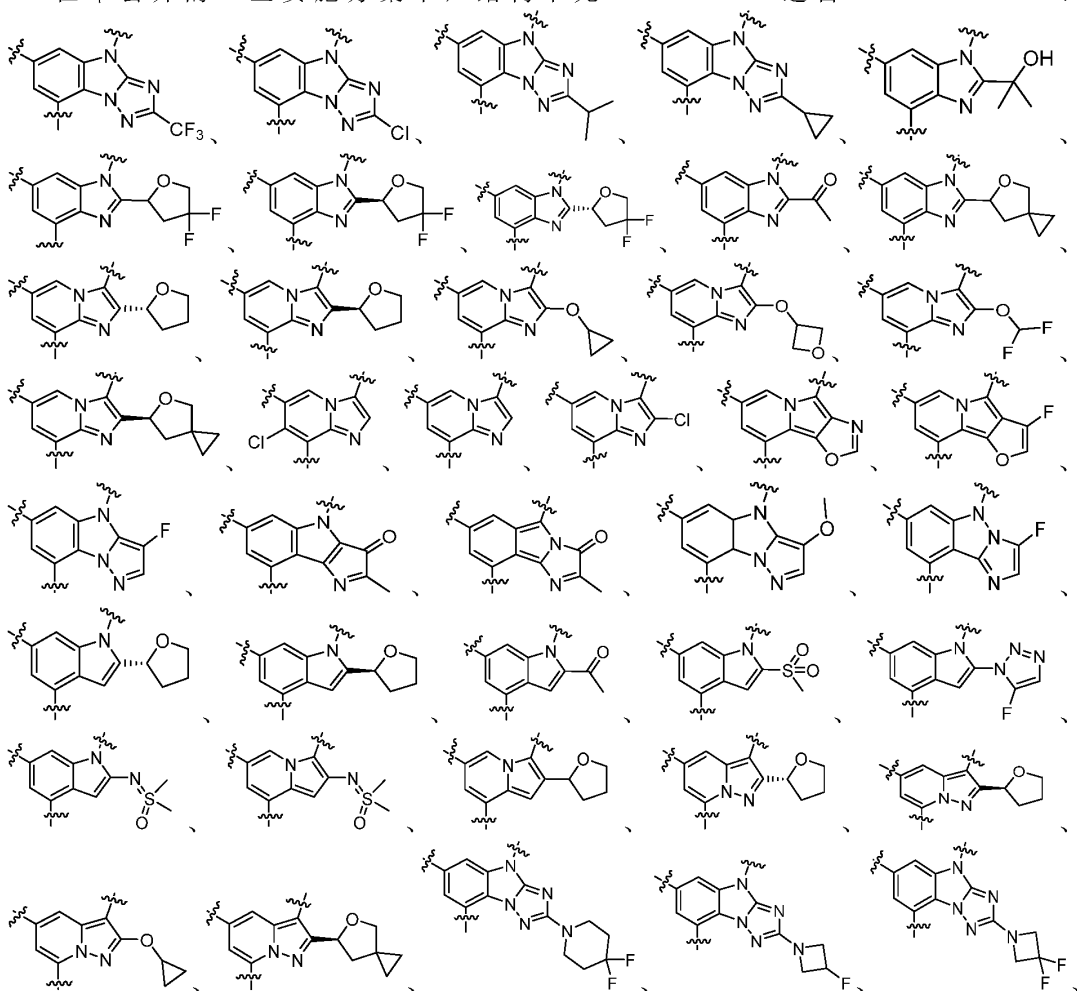


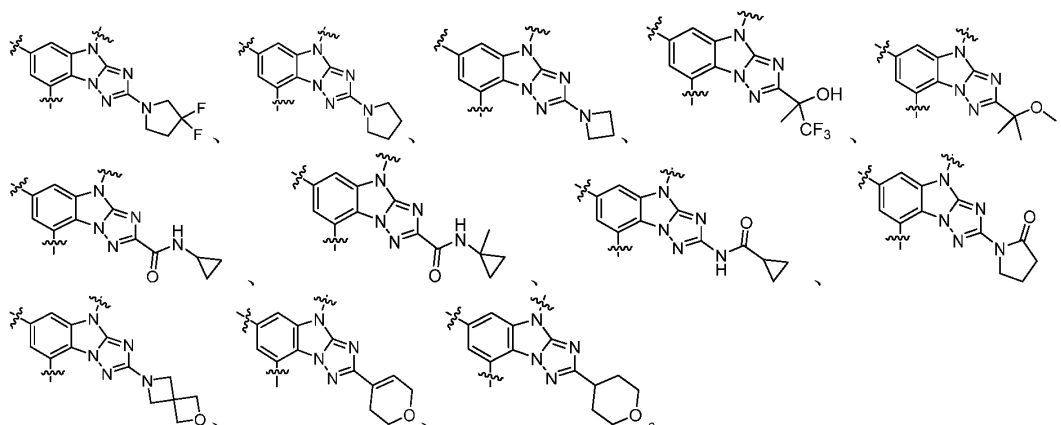


在本公开的一些实施方案中，结构单元

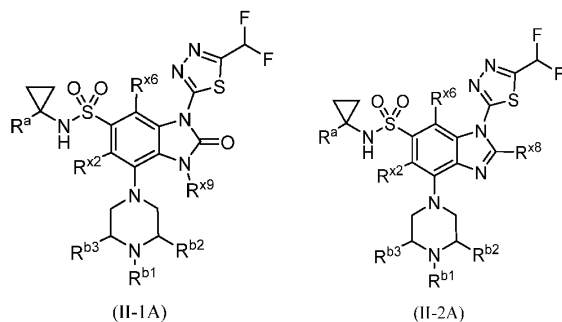


选自





在本公开的一些实施方案中，所述的式(IA)、式(I)所示的化合物及其药学上可接受的盐，或其立体异构体、或其前药、或其氮氧化物、或其溶剂合物、或其同位素衍生物，其为式(II-1A)、式(II-2A)所示的化合物及其药学上可接受的盐，或其立体异构体、或其前药、或其氮氧化物、或其溶剂合物、或其同位素衍生物：



其中：

R^{b1} 、 R^{b2} 、 R^{b3} 相同或不同，且各自独立地选自 R^b ；

R^b 、 R^a 、 R^{x2} 、 R^{x6} 、 R^{x8} 、 R^{x9} 如本公开中任意一个方案所定义。

在本公开的一些实施方案中，所述的式(II-1A)、式(II-2A)所示的化合物及其药学上可接受的盐，或其立体异构体、或其前药、或其氮氧化物、或其溶剂合物、或其同位素衍生物，其中： R^{b1} 、 R^{b2} 、 R^{b3} 相同或不同，且各自独立地选自 R^b ， R^b 如任意一个式(IA)、任意一个式(I)中所定义；优选地， R^{b1} 、 R^{b2} 、 R^{b3} 相同或不同，且各自独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基、羟 C_{1-6} 烷基、3 至 8 元杂环基、 $-S(O)_2R^{ba}$ 、 $-C(O)R^{ba}$ 、 $-C(O)OR^{bb}$ 、 $-C(O)NR^{bc}R^{bd}$ ， R^{ba} 、 R^{bb} 、 R^{bc} 、 R^{bd} 如任意一个式(IA)、任意一个式(I)中所定义；进一步优选地， R^{b1} 选自氢、 C_{1-6} 烷基、羟 C_{1-6} 烷基、3 至 8 元杂环基、 $-S(O)_2R^{ba}$ 、 $-C(O)R^{ba}$ 、 $-C(O)OR^{bb}$ 、 $-C(O)NR^{bc}R^{bd}$ ， R^{b2} 和 R^{b3} 相同或不同，且各自独立地选自 C_{1-6} 烷基， R^{ba} 、 R^{bb} 、 R^{bc} 、 R^{bd} 如任意一个式(IA)、任意一个式(I)中所定义；进一步优选地， R^{b1} 选自氢、 C_{1-6} 烷基、羟 C_{1-6} 烷基、3 至 8 元杂环基、 $-S(O)_2R^{ba}$ 、 $-C(O)R^{ba}$ 、 $-C(O)OR^{bb}$ 、 $-C(O)NR^{bc}R^{bd}$ ， R^{b2} 和 R^{b3} 相同，且均选自 C_{1-6} 烷基， R^{ba} 、 R^{bb} 、 R^{bc} 、 R^{bd} 如任意一个式(IA)、任意一个式(I)中所定义；进一步优选地， R^{b1} 选自氢、 C_{1-6} 烷基、羟 C_{1-6} 烷基、3 至 8 元杂环基、 $-S(O)_2R^{ba}$ 、 $-C(O)R^{ba}$ 、 $-C(O)OR^{bb}$ 、 $-C(O)NR^{bc}R^{bd}$ ， R^{b2} 和 R^{b3} 均选自甲基， R^{ba} 、 R^{bb} 、

R^{bc} 、 R^{bd} 如任意一个式(IA)、任意一个式(I)中所定义；最优选地， R^{b1} 选自氢、羟 C_{1-6} 烷基、3 至 8 元杂环基、 $-S(O)_2R^{ba}$ 、 $-C(O)R^{ba}$ 、 $-C(O)OR^{bb}$ 、 $-C(O)NR^{bc}R^{bd}$ ， R^{b2} 和 R^{b3} 均选自甲基， R^{ba} 、 R^{bb} 、 R^{bc} 、 R^{bd} 如相同或不同，且各自独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基、3 至 8 元杂环基、卤代 C_{1-6} 烷基、羟 C_{1-6} 烷基；

R^a 、 R^{x2} 、 R^{x6} 、 R^{x8} 、 R^{x9} 如任意一个式(IA)、任意一个式(I)中所定义。

在本公开的一些实施方案中，所述的式(II-1A)、式(II-2A)所示的化合物及其药学上可接受的盐，或其立体异构体、或其前药、或其氮氧化物、或其溶剂合物、或其同位素衍生物，其中： R^{b1} 、 R^{b2} 、 R^{b3} 相同或不同，且各自独立地选自 R^b ， R^b 如任意一个式(IA)、任意一个式(I)中所定义；优选地， R^{b1} 、 R^{b2} 、 R^{b3} 相同或不同，且各自独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基、 $-C(O)R^{ba}$ 、 $-C(O)OR^{bb}$ 、 $-C(O)NR^{bc}R^{bd}$ ， R^{ba} 、 R^{bb} 、 R^{bc} 、 R^{bd} 如任意一个式(IA)、任意一个式(I)中所定义；进一步优选地， R^{b1} 选自氢、 C_{1-6} 烷基、 $-C(O)R^{ba}$ 、 $-C(O)OR^{bb}$ 、 $-C(O)NR^{bc}R^{bd}$ ， R^{b2} 和 R^{b3} 相同或不同，且各自独立地选自 C_{1-6} 烷基， R^{ba} 、 R^{bb} 、 R^{bc} 、 R^{bd} 如任意一个式(IA)、任意一个式(I)中所定义；进一步优选地， R^{b1} 选自氢、 C_{1-6} 烷基、 $-C(O)R^{ba}$ 、 $-C(O)OR^{bb}$ 、 $-C(O)NR^{bc}R^{bd}$ ， R^{b2} 和 R^{b3} 相同，且均选自 C_{1-6} 烷基， R^{ba} 、 R^{bb} 、 R^{bc} 、 R^{bd} 如任意一个式(IA)、任意一个式(I)中所定义；最优选地， R^{b1} 选自氢、 C_{1-6} 烷基、 $-C(O)R^{ba}$ 、 $-C(O)OR^{bb}$ 、 $-C(O)NR^{bc}R^{bd}$ ， R^{b2} 和 R^{b3} 均选自甲基， R^{ba} 、 R^{bb} 、 R^{bc} 、 R^{bd} 如任意一个式(IA)、任意一个式(I)中所定义； R^a 、 R^{x2} 、 R^{x6} 、 R^{x8} 、 R^{x9} 如任意一个式(IA)、任意一个式(I)中所定义。

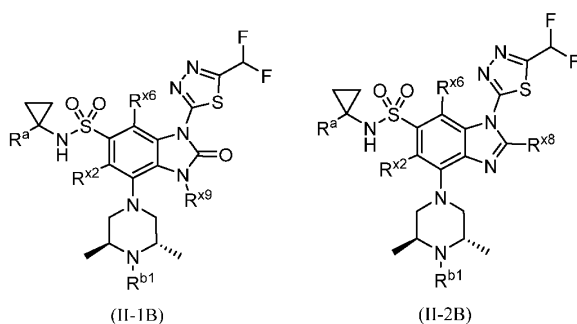
在本公开的一些实施方案中，所述的式(II-1A)、式(II-2A)所示的化合物及其药学上可接受的盐，或其立体异构体、或其前药、或其氮氧化物、或其溶剂合物、或其同位素衍生物，其中： R^{b1} 、 R^{b2} 、 R^{b3} 相同或不同，且各自独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、羟 C_{1-6} 烷基、3 至 8 元杂环基、 $-S(O)_2R^{ba}$ 、 $-C(O)R^{ba}$ 、 $-C(O)OR^{bb}$ 、 $-C(O)NR^{bc}R^{bd}$ 、任选被 C_{1-6} 烷基取代的 5 至 6 元杂芳基、

$$\begin{array}{c}
 \sim \\
 | \\
 R^{ba}-S=N-R^{bc} \\
 | \\
 O
 \end{array}$$
 $-S(O)_2NR^{bc}R^{bf}$ 、 $-S(O)R^{ba}$ ； R^{ba} 、 R^{bb} 、 R^{bc} 、 R^{bd} 、 R^{be} 、 R^{bf} 如任意一个式(IA)、任意一个式(I)中所定义。

在本公开的一些实施方案中，所述的式(II-1A)所示的化合物及其药学上可接受的盐，或其立体异构体、或其前药、或其氮氧化物、或其溶剂合物、或其同位素衍生物，其中： R^{b2} 、 R^{b3} 相同或不同，且各自独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基；优选地， R^{b2} 、 R^{b3} 均选自氢。

在本公开的一些实施方案中，所述的式(II-2A)所示的化合物及其药学上可接受的盐，或其立体异构体、或其前药、或其氮氧化物、或其溶剂合物、或其同位素衍生物，其中： R^{b2} 、 R^{b3} 相同或不同，且各自独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基；优选地， R^{b2} 、 R^{b3} 相同或不同，且各自独立地选自氢或甲基。

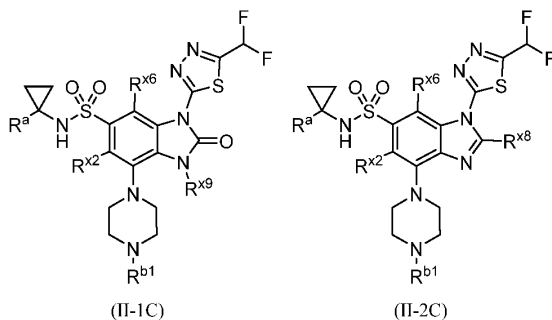
在本公开的一些实施方案中，所述的式(IA)、式(I)所示的化合物及其药学上可接受的盐，或其立体异构体、或其前药、或其氮氧化物、或其溶剂合物、或其同位素衍生物，其为式(II-1B)、式(II-2B)所示的化合物及其药学上可接受的盐，或其立体异构体、或其前药、或其氮氧化物、或其溶剂合物、或其同位素衍生物：



其中：

R^{b1} 选自 R^b ； R^b 、 R^a 、 R^{x2} 、 R^{x6} 、 R^{x8} 、 R^{x9} 如本公开中任意一个方案所定义。

在本公开的一些实施方案中，所述的式(IA)、式(I)所示的化合物及其药学上可接受的盐，或其立体异构体、或其前药、或其氮氧化物、或其溶剂合物、或其同位素衍生物，其为式(II-1C)、式(II-2C)所示的化合物及其药学上可接受的盐，或其立体异构体、或其前药、或其氮氧化物、或其溶剂合物、或其同位素衍生物：



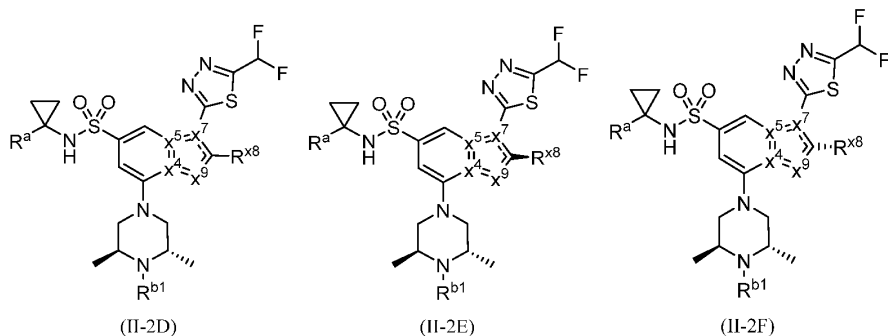
其中：

R^{b1} 选自 R^b ； R^b 、 R^a 、 R^{x2} 、 R^{x6} 、 R^{x8} 、 R^{x9} 如本公开中任意一个方案所定义。

在本公开的一些实施方案中，所述的式(II-1B)、式(II-1C)、式(II-2B)、式(II-2C)所示的化合物及其药学上可接受的盐，或其立体异构体、或其前药、或其氮氧化物、或其溶剂合物、或其同位素衍生物，其中： R^{b1} 选自 R^b ， R^b 如任意一个式(IA)、任意一个式(I)中所定义；优选地， R^{b1} 选自氢、 C_{1-6} 烷基、羟 C_{1-6} 烷基、3 至 8 元杂环基、 $-S(O)_2R^{ba}$ 、 $-C(O)R^{ba}$ 、 $-C(O)OR^{bb}$ 、 $-C(O)NR^{bc}R^{bd}$ ， R^{ba} 、 R^{bb} 、 R^{bc} 、 R^{bd} 如任意一个式(IA)、任意一个式(I)中所定义；更优选地， R^{b1} 选自氢、羟 C_{1-6} 烷基、3 至 8 元杂环基、 $-S(O)_2R^{ba}$ 、 $-C(O)R^{ba}$ 、 $-C(O)OR^{bb}$ 、 $-C(O)NR^{bc}R^{bd}$ ， R^{ba} 、 R^{bb} 、 R^{bc} 、 R^{bd} 如相同或不同，且各自独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基、3 至 8 元杂环基、卤代 C_{1-6} 烷基、羟 C_{1-6} 烷基；

R^a 、 R^{x2} 、 R^{x6} 、 R^{x8} 、 R^{x9} 如任意一个式(IA)、任意一个式(I)中所定义。

在本公开的一些实施方案中，所述的式(IA)、式(I)所示的化合物及其药学上可接受的盐，或其立体异构体、或其前药、或其氮氧化物、或其溶剂合物、或其同位素衍生物，其为式(II-2D)、式(II-2E)、式(II-2F)所示的化合物及其药学上可接受的盐，或其立体异构体、或其前药、或其氮氧化物、或其溶剂合物、或其同位素衍生物：



其中：

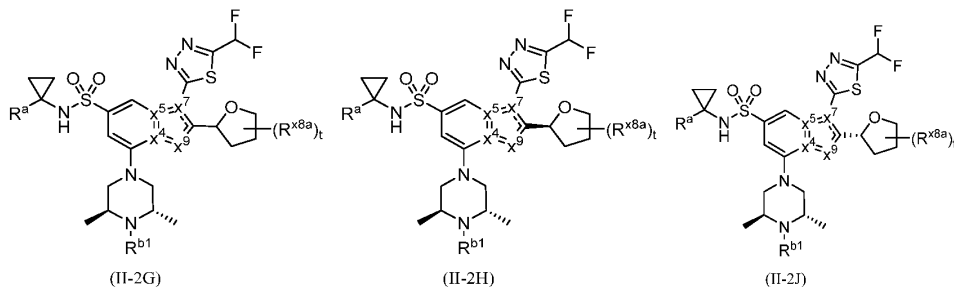
--- 为单键或双键；

x^4 、 x^5 、 x^7 、 x^9 相同或不同，且各自独立地选自 N 或 C；且 x^4 、 x^5 、 x^7 、 x^9 所在的环为芳香环；

R^{x8} 选自任选取代的 4 至 7 元杂环基，优选为任选取代的 5 至 7 元杂环基，更优选为任选取代的 5 至 7 元含氧杂环基；其中任选取代选自卤素、 C_{1-6} 烷基、羟基、-CN、氨基、卤代 C_{1-6} 烷基和羟 C_{1-6} 烷基；

R^{b1} 选自 R^b ； R^b 、 R^a 如本公开中任意一个方案所定义。

在本公开的一些实施方案中，所述的式(IA)、式(I)、式(II-2D)、式(II-2E)、式(II-2F)所示的化合物及其药学上可接受的盐，或其立体异构体、或其前药、或其氮氧化物、或其溶剂合物、或其同位素衍生物，其为式(II-2G)、式(II-2H)、式(II-2J)所示的化合物及其药学上可接受的盐，或其立体异构体、或其前药、或其氮氧化物、或其溶剂合物、或其同位素衍生物：



其中：

--- 为单键或双键；

x^4 、 x^5 、 x^7 、 x^9 相同或不同，且各自独立地选自 N 或 C；且 x^4 、 x^5 、 x^7 、 x^9 所在的环为芳香环；

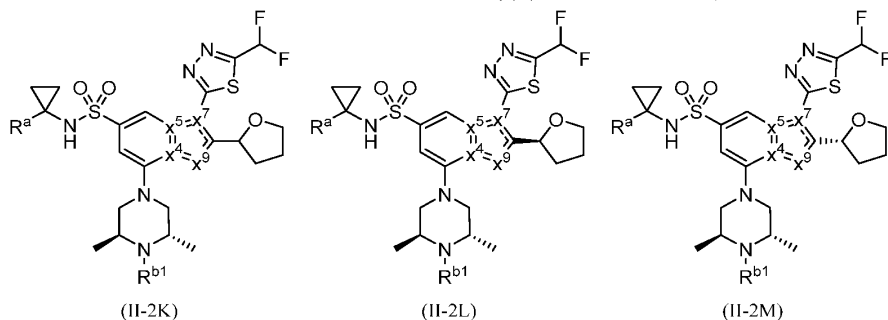
R^{x8a} 选自卤素、 C_{1-6} 烷基、羟基、-CN、氨基、卤代 C_{1-6} 烷基和羟 C_{1-6} 烷基；或者连接在同一碳原子上的两个 R^{x8a} 与相连的碳原子一起形成 3 至 6 元环烷基；或者相邻的两个 R^{x8a} 与相连的碳原子一起形成 3 至 6 元环烷基；

t 选自 0、1、2、3 或 4；

R^{b1} 选自 R^b ； R^b 、 R^a 如本公开中任意一个方案所定义。

在本公开的一些实施方案中，所述的式(IA)、式(I)、式(II-2D)、式(II-2E)、式(II-2F)、式(II-2G)、式(II-2H)、式(II-2J)所示的化合物及其药学上可接受的盐，或其立体异构体、或其前药、或其氮氧化

物、或其溶剂合物、或其同位素衍生物，其为式(II-2K)、式(II-2L)、式(II-2M)所示的化合物及其药学上可接受的盐，或其立体异构体、或其前药、或其氮氧化物、或其溶剂合物、或其同位素衍生物：



其中：

--- 为单键或双键；

x^4 、 x^5 、 x^7 、 x^9 相同或不同，且各自独立地选自 N 或 C；且 x^4 、 x^5 、 x^7 、 x^9 所在的环为芳香环；

R^{b1} 选自 R^b ； R^b 、 R^a 如本公开中任意一个方案所定义。

在本公开的一些实施方案中，所述的式(II-2D)、式(II-2G)、式(II-2K)所示的化合物及其药学上可接受的盐，或其立体异构体、或其前药、或其氮氧化物、或其溶剂合物、或其同位素衍生物，其中， --- 为单键或双键； x^4 、 x^5 、 x^7 相同或不同，且各自独立地选自 N 或 C； x^9 选自 N 或 CH；且 x^4 、 x^5 、 x^7 、 x^9 所在的环为芳香环；

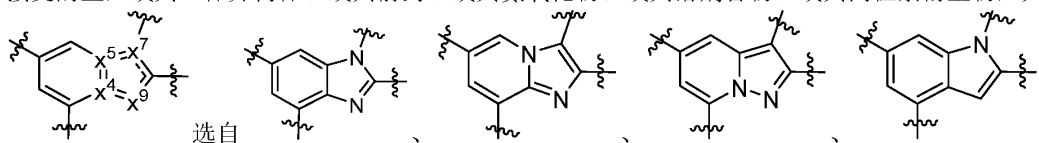
R^{b1} 选自 R^b ； R^b 、 R^a 如本公开中任意一个方案所定义。

在本公开的一些实施方案中，所述的式(II-2D)、式(II-2G)、式(II-2K)所示的化合物及其药学上可接受的盐，或其立体异构体、或其前药、或其氮氧化物、或其溶剂合物、或其同位素衍生物，其中， x^4 、 x^5 、 x^7 相同或不同，且各自独立地选自 N 或 C；

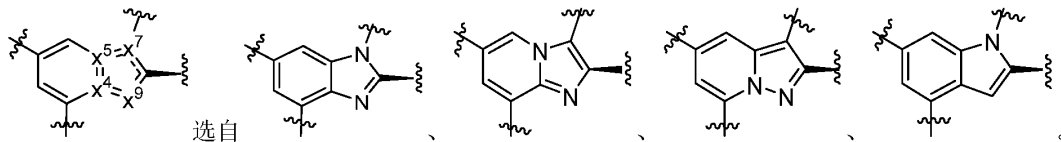
x^9 选自 N 或 CH；

优选地， x^4 、 x^5 、 x^7 、 x^9 中 N 的个数为 1 或 2。

在本公开的一些实施方案中，所述的式(II-2D)、式(II-2G)、式(II-2K)所示的化合物及其药学上可接受的盐，或其立体异构体、或其前药、或其氮氧化物、或其溶剂合物、或其同位素衍生物，其中：

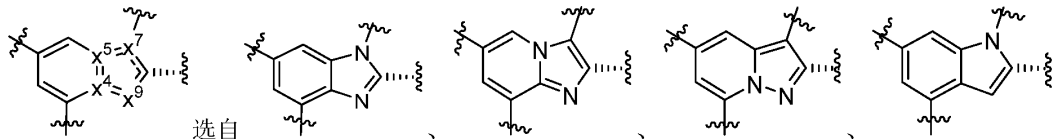


在本公开的一些实施方案中，所述的式(II-2E)、式(II-2H)、式(II-2L)所示的化合物及其药学上可接受的盐，或其立体异构体、或其前药、或其氮氧化物、或其溶剂合物、或其同位素衍生物，其中：



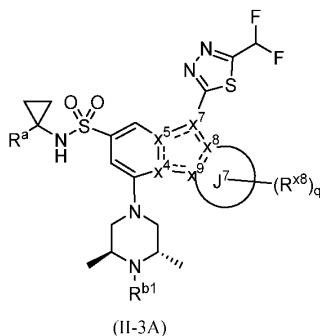
在本公开的一些实施方案中，所述的式(II-2F)、式(II-2J)、式(II-2M)所示的化合物及其药学上可接受的盐，或其立体异构体、或其前药、或其氮氧化物、或其溶剂合物、或其同位素衍生物，其中：

受的盐, 或其立体异构体、或其前药、或其氮氧化物、或其溶剂合物、或其同位素衍生物, 其中:



在本公开的一些实施方案中, 所述的式(II-1B)、式(II-1C)、式(II-2B)、式(II-2C)所示的化合物及其药学上可接受的盐, 或其立体异构体、或其前药、或其氮氧化物、或其溶剂合物、或其同位素衍生物, 其中: R^{b1} 选自 R^b , R^b 如任意一个式(IA)、任意一个式(I)中所定义; 优选地, R^{b1} 选自氢、 C_{1-6} 烷基、 $-C(O)R^{ba}$ 、 $-C(O)OR^{bb}$ 、 $-C(O)NR^{bc}R^{bd}$, R^{ba} 、 R^{bb} 、 R^{bc} 、 R^{bd} 如任意一个式(IA)、任意一个式(I)中所定义; R^a 、 R^{x2} 、 R^{x6} 、 R^{x8} 、 R^{x9} 如任意一个式(IA)、任意一个式(I)中所定义。

在本公开的一些实施方案中, 所述的式(IA)、式(I)所示的化合物及其药学上可接受的盐, 或其立体异构体、或其前药、或其氮氧化物、或其溶剂合物、或其同位素衍生物, 其为式(II-3A)所示的化合物及其药学上可接受的盐, 或其立体异构体、或其前药、或其氮氧化物、或其溶剂合物、或其同位素衍生物:



其中:

--- 为单键或双键;

x^4 、 x^5 、 x^7 、 x^8 、 x^9 相同或不同, 且各自独立地选自 N 或 C; 且 x^4 、 x^5 、 x^7 、 x^8 、 x^9 所在的环为芳香环;

环 J^7 选自 5 至 10 元杂芳基或 3 至 8 元杂环基;

q 选自 0、1 或者 2;

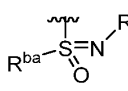
R^{b1} 选自 R^b ; R^b 、 R^a 、 R^{x8} 如本公开中任意一个方案所定义。

在本公开的一些实施方案中, 所述的式(II-3A)所示的化合物及其药学上可接受的盐, 或其立体异构体、或其前药、或其氮氧化物、或其溶剂合物、或其同位素衍生物, 其中: x^4 、 x^5 、 x^7 、 x^8 、 x^9 中 N 的个数为 1 或 2。

在本公开的一些实施方案中, 所述的式(II-3A)所示的化合物及其药学上可接受的盐, 或其立体异构体、或其前药、或其氮氧化物、或其溶剂合物、或其同位素衍生物, 其中: 环 J^7 选自 5 至 6 元杂芳基或 5 至 6 元杂环基; 更优选地, 环 J^7 选自 5 至 6 元含氮杂芳基或 5 至 6 元含氮杂环基; 进一步优选地, 环 J^7 选自 5 至 6 元含氮杂芳基; 最优选地, 环 J^7 选自 5 元含氮杂芳基。

在本公开的一些实施方案中，其中环 J、环 J¹、环 J²、环 J³、环 J⁴、环 J⁵、环 J⁶、环 J⁷、环 K¹、环 K² 和环 K 相同或不同，且各自独立地为 3-7 元环，优选为 5 至 10 元杂芳基或 3 至 8 元杂环基，更优选为 5 至 10 元杂芳基，进一步优选为 5 至 6 元含氮杂芳基，最优选为 5 元含氮杂芳基。

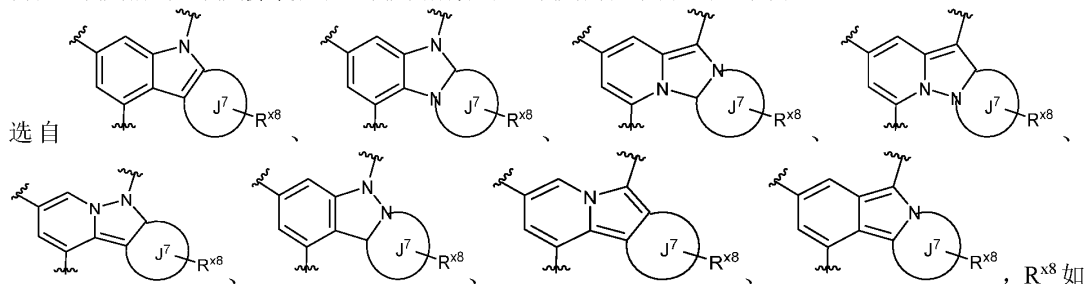
在本公开的一些实施方案中，所述的式(II-1A)、式(II-1B)、式(II-1C)所示的化合物及其药学上可接受的盐，或其立体异构体、或其前药、或其氮氧化物、或其溶剂合物、或其同位素衍生物，其中：

R^{b1} 选自氢、羟 C₁₋₆ 烷基、3 至 8 元杂环基、-S(O)₂R^{ba}、-C(O)R^{ba}、-C(O)OR^{bb}、-C(O)NR^{bc}R^{bd}、任选被 C₁₋₆ 烷基取代的 5 至 6 元杂芳基、、S(O)₂NR^{be}R^{bf}、-S(O)R^{ba}；优选地，R^{b1} 选自 -S(O)₂R^{ba}、-C(O)R^{ba}、-C(O)NR^{bc}R^{bd}；R^{ba}、R^{bb}、R^{bc}、R^{bd}、R^{be}、R^{bf} 如任意一个式(IA)、任意一个式(I)中所定义。

在本公开的一些实施方案中，所述的式(II-2A)、式(II-2B)、式(II-2C)、式(II-2D)、式(II-2E)、式(II-2F)、式(II-2G)、式(II-2H)、式(II-2J)、式(II-3A)所示的化合物及其药学上可接受的盐，或其立体异构体、或其前药、或其氮氧化物、或其溶剂合物、或其同位素衍生物，其中：R^{b1} 选自氢。

在本公开的一些实施方案中，所述的式(II-3A)所示的化合物及其药学上可接受的盐，或其立体异

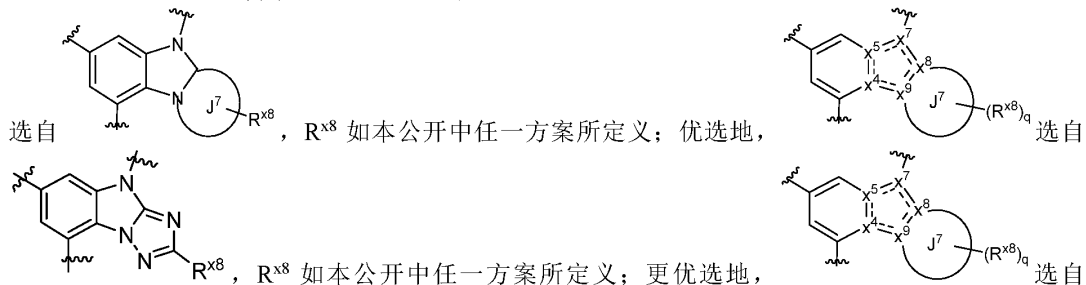
构体、或其前药、或其氮氧化物、或其溶剂合物、或其同位素衍生物，其中：

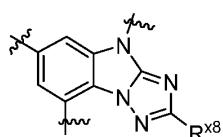


本公开中任一方案所定义。

在本公开的一些实施方案中，所述的式(II-3A)所示的化合物及其药学上可接受的盐，或其立体异

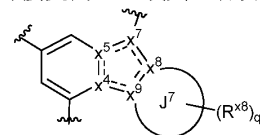
构体、或其前药、或其氮氧化物、或其溶剂合物、或其同位素衍生物，其中：



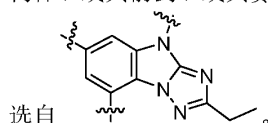


R^{x8} 选自氢、氘、卤素、羟基、氨基、任选被一个或多个选自卤素或羟基取代的 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、羟 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、任选被一个或多个选自卤素、 C_{1-6} 烷基取代的 3 至 8 元杂环基。

在本公开的一些实施方案中，所述的式(II-3A)所示的化合物及其药学上可接受的盐，或其立体异

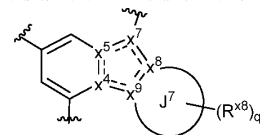


构体、或其前药、或其氮氧化物、或其溶剂合物、或其同位素衍生物，其中：

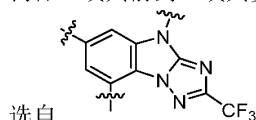


选自

在本公开的一些实施方案中，所述的式(II-3A)所示的化合物及其药学上可接受的盐，或其立体异

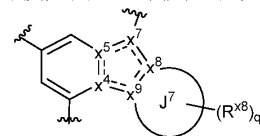


构体、或其前药、或其氮氧化物、或其溶剂合物、或其同位素衍生物，其中：

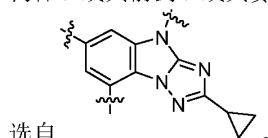


选自

在本公开的一些实施方案中，所述的式(II-3A)所示的化合物及其药学上可接受的盐，或其立体异

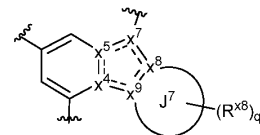


构体、或其前药、或其氮氧化物、或其溶剂合物、或其同位素衍生物，其中：

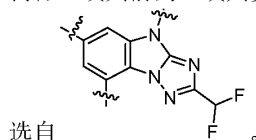


选自

在本公开的一些实施方案中，所述的式(II-3A)所示的化合物及其药学上可接受的盐，或其立体异



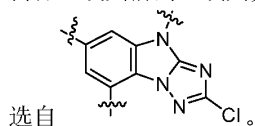
构体、或其前药、或其氮氧化物、或其溶剂合物、或其同位素衍生物，其中：



选自

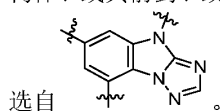
在本公开的一些实施方案中，所述的式(II-3A)所示的化合物及其药学上可接受的盐，或其立体异

构体、或其前药、或其氮氧化物、或其溶剂合物、或其同位素衍生物，其中：



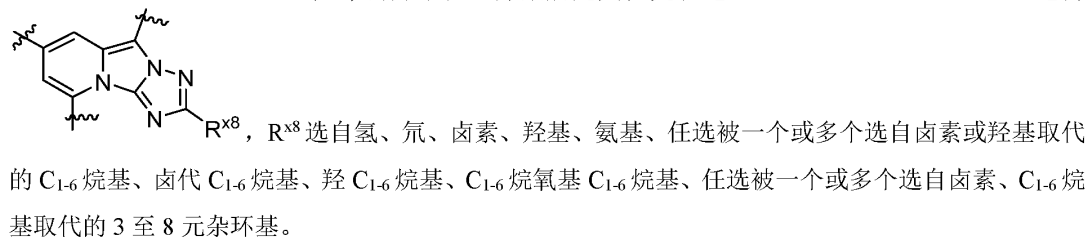
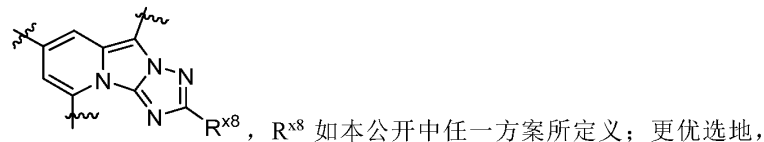
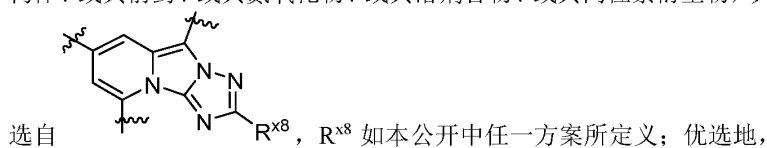
在本公开的一些实施方案中，所述的式(II-3A)所示的化合物及其药学上可接受的盐，或其立体异

构体、或其前药、或其氮氧化物、或其溶剂合物、或其同位素衍生物，其中：



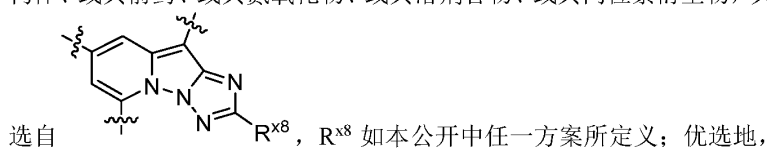
在本公开的一些实施方案中，所述的式(II-3A)所示的化合物及其药学上可接受的盐，或其立体异

构体、或其前药、或其氮氧化物、或其溶剂合物、或其同位素衍生物，其中：

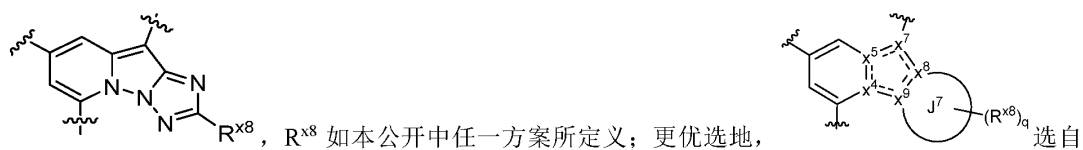


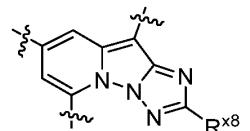
在本公开的一些实施方案中，所述的式(II-3A)所示的化合物及其药学上可接受的盐，或其立体异

构体、或其前药、或其氮氧化物、或其溶剂合物、或其同位素衍生物，其中：

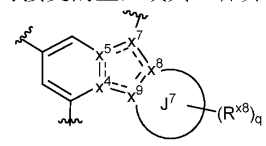


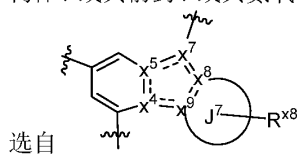
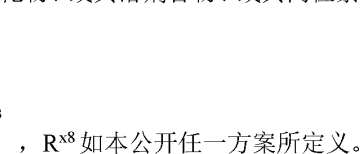
R^{x8} 如本公开中任一方案所定义；优选地，



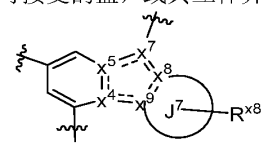

 $\text{R}^{\text{x}8}$ 选自氢、氘、卤素、羟基、氨基、任选被一个或多个选自卤素或羟基取代的 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、羟 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、任选被一个或多个选自卤素、 C_{1-6} 烷基取代的 3 至 8 元杂环基。

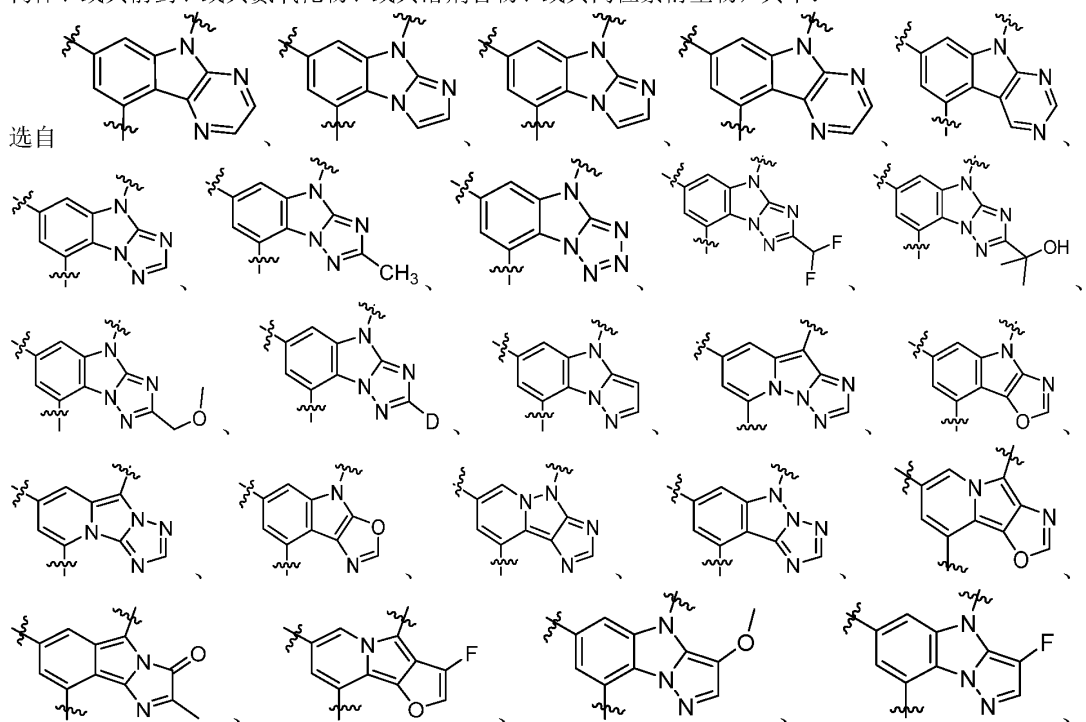
在本公开的一些实施方案中，所述的式(II-3A)所示的化合物及其药学上可接受的盐，或其立体异

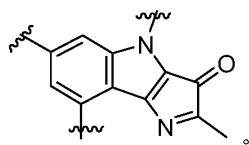
构体、或其前药、或其氮氧化物、或其溶剂合物、或其同位素衍生物，其中：
 


 选自
 
 ， $\text{R}^{\text{x}8}$ 如本公开任一方案所定义。

在本公开的一些实施方案中，所述的式(II-3A)所示的化合物及其药学上可接受的盐，或其立体异

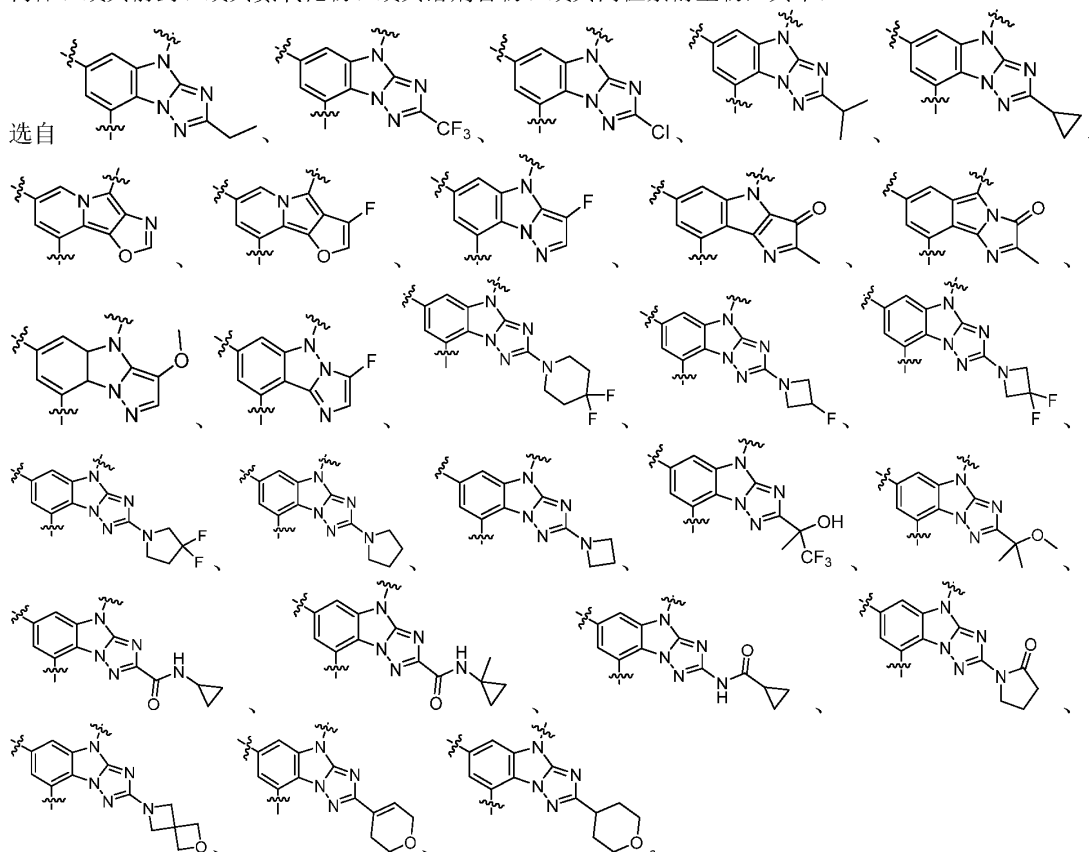
构体、或其前药、或其氮氧化物、或其溶剂合物、或其同位素衍生物，其中：
 





在本公开的一些实施方案中，所述的式(II-3A)所示的化合物及其药学上可接受的盐，或其立体异

构体、或其前药、或其氮氧化物、或其溶剂合物、或其同位素衍生物，其中：



在本公开的一些实施方案中，所述式(IA)、式(I)、式(II)、式(II-1A)、式(II-1B)、式(II-2A)、式(II-2B)、式(II-1C)、式(II-2C)、式(II-3A)、式(I-1)、式(I-1A)、式(I-2)、式(I-2A)、式(I-3)、式(I-3A)、式(I-3')、式(I-3'A)、式(I-4)、式(I-4A)、式(I-4')、式(I-4'A)、式(I-5)、式(I-5A)、式(I-6)、式(I-6A)所示的化合物及其药学上可接受的盐，或其立体异构体、或其前药、或其氮氧化物、或其溶剂合物、或其同位素衍生物，其中 R^a 选自 $-CD_3$ 。

在本公开的一些实施方案中，所述式(IA)、式(I)、式(II)、式(II-1A)、式(II-1B)、式(II-2A)、式(II-2B)、式(II-1C)、式(II-2C)、式(II-3A)、式(I-1)、式(I-1A)、式(I-2)、式(I-2A)、式(I-3)、式(I-3A)、式(I-3')、式(I-3'A)、式(I-4)、式(I-4A)、式(I-4')、式(I-4'A)、式(I-5)、式(I-5A)、式(I-6)、式(I-6A)所示的化合物及其药学上可接受的盐，或其立体异构体、或其前药、或其氮氧化物、或其溶剂合物、或其同位

素衍生物, 其中 R^a 选自氢、氰基、甲酰基、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OC}_{1-4}$ 烷基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、卤代 C_{2-6} 烯基; 优选地, R^a 选自 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_2=\text{CHF}$ 。

在本公开的一些实施方案中, 所述式(IA)、式(I)、式(II)、式(II-1A)、式(II-1B)、式(II-2A)、式(II-2B)、式(II-1C)、式(II-2C)、式(II-3A)、式(I-1)、式(I-1A)、式(I-2)、式(I-2A)、式(I-3)、式(I-3A)、式(I-3')、式(I-3'A)、式(I-4)、式(I-4A)、式(I-4')、式(I-4'A)、式(I-5)、式(I-5A)、式(I-6)、式(I-6A)所示的化合物及其药学上可接受的盐, 或其立体异构体、或其前药、或其氮氧化物、或其溶剂合物、或其同位素衍生物, 其中 R^a 选自 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CN}$ 。

在本公开的一些实施方案中, 所述式(IA)、式(I)、式(II)、式(II-1A)、式(II-1B)、式(II-2A)、式(II-2B)、式(II-1C)、式(II-2C)、式(II-3A)、式(I-1)、式(I-1A)、式(I-2)、式(I-2A)、式(I-3)、式(I-3A)、式(I-3')、式(I-3'A)、式(I-4)、式(I-4A)、式(I-4')、式(I-4'A)、式(I-5)、式(I-5A)、式(I-6)、式(I-6A)所示的化合物及其药学上可接受的盐, 或其立体异构体、或其前药、或其氮氧化物、或其溶剂合物、或其同位素衍生物, 其中 R^a 选自 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CHF}_3$ 。

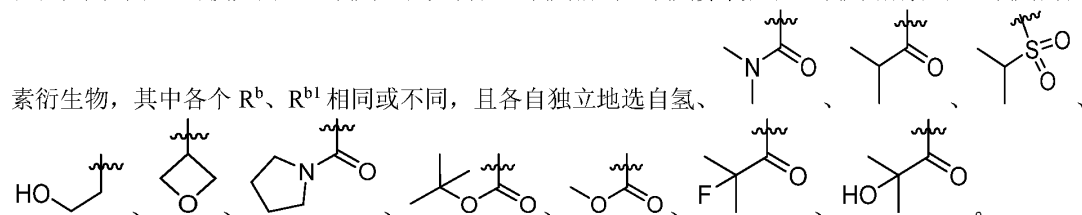
在本公开的一些实施方案中, 所述式(IA)、式(I)、式(II)、式(I-1)、式(I-1A)、式(I-2)、式(I-2A)、式(I-3)、式(I-3A)、式(I-3')、式(I-3'A)、式(I-4)、式(I-4A)、式(I-4')、式(I-4'A)、式(I-5)、式(I-5A)、式(I-6)、式(I-6A)、式(II-1A)、式(II-1B)、式(II-1C)、式(II-2C)、式(II-2A)、式(II-2B)、式(II-3A)所示的化合物及其药学上可接受的盐, 或其立体异构体、或其前药、或其氮氧化物、或其溶剂合物、或其同位素衍生物, 其中各个 R^b 相同或不同, 且各自独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{ba}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{bb}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{bc}\text{R}^{bd}$; R^{ba} 、 R^{bb} 、 R^{bc} 、 R^{bd} 如任意一个式(IA)、任意一个式(I)中所定义; 优选地, 各个 R^b 相同或不同, 且各自独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{ba}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{bc}\text{R}^{bd}$; R^{ba} 、 R^{bc} 、 R^{bd} 如任意一个式(IA)、任意一个式(I)中所定义。

在本公开的一些实施方案中, 所述式(IA)、式(I)、式(II)、式(I-1)、式(I-1A)、式(I-2)、式(I-2A)、式(I-3)、式(I-3A)、式(I-3')、式(I-3'A)、式(I-4)、式(I-4A)、式(I-4')、式(I-4'A)、式(I-5)、式(I-5A)、式(I-6)、式(I-6A)、式(II-1A)、式(II-1B)、式(II-1C)、式(II-2C)、式(II-2A)、式(II-2B)、式(II-3A)所示的化合物及其药学上可接受的盐, 或其立体异构体、或其前药、或其氮氧化物、或其溶剂合物、或其同位素衍生物, 其中各个 R^b 、 R^{b1} 相同或不同, 且各自独立地选自羟 C_{1-6} 烷基、3 至 8 元杂环基、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{ba}$; R^{ba} 如任意一个式(IA)、任意一个式(I)中所定义; 优选地, 各个 R^b 、 R^{b1} 相同或不同, 且各自独立地选自氢、羟 C_{1-6} 烷基、3 至 8 元杂环基、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{ba}$; R^{ba} 选自氢、 C_{1-6} 烷基、3 至 8 元杂环基、卤代 C_{1-6} 烷基、羟 C_{1-6} 烷基。

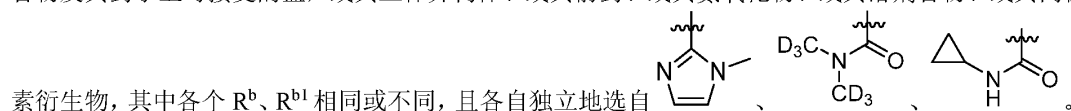
在本公开的一些实施方案中, 所述式(IA)、式(I)、式(II)、式(I-1)、式(I-1A)、式(I-2)、式(I-2A)、式(I-3)、式(I-3A)、式(I-3')、式(I-3'A)、式(I-4)、式(I-4A)、式(I-4')、式(I-4'A)、式(I-5)、式(I-5A)、式(I-6)、式(I-6A)、式(II-1A)、式(II-1B)、式(II-1C)、式(II-2C)、式(II-2A)、式(II-2B)、式(II-3A)所示的化合物及其药学上可接受的盐, 或其立体异构体、或其前药、或其氮氧化物、或其溶剂合物、或其同位素衍生物, 其中各个 R^b 、 R^{b1} 相同或不同, 且各自独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基、羟 C_{1-6} 烷基、3 至 8 元杂环基、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{ba}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{bb}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{ba}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{bc}\text{R}^{bd}$ 、任选被 C_{1-6} 烷基取代的 5 至 6 元杂芳基; R^{ba} 、

R^{bb} 、 R^{bc} 、 R^{bd} 相同或不同，且各自独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基、3至8元杂环基、卤代 C_{1-6} 烷基、羟 C_{1-6} 烷基、氘代 C_{1-6} 烷基、3至8元环烷基。

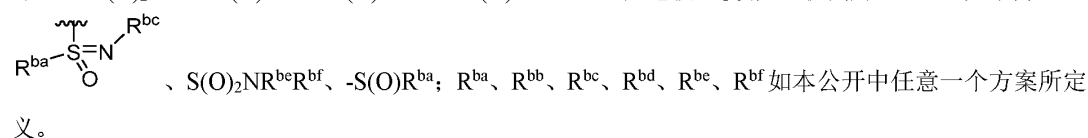
在本公开的一些实施方案中，所述式(IA)、式(I)、式(II)、式(I-1)、式(I-1A)、式(I-2)、式(I-2A)、式(I-3)、式(I-3A)、式(I-3')、式(I-3'A)、式(I-4)、式(I-4A)、式(I-4')、式(I-4'A)、式(I-5)、式(I-5A)、式(I-6)、式(I-6A)、式(II-1A)、式(II-1B)、式(II-1C)、式(II-2C)、式(II-2A)、式(II-2B)、式(II-3A)所示的化合物及其药学上可接受的盐，或其立体异构体、或其前药、或其氮氧化物、或其溶剂合物、或其同位



在本公开的一些实施方案中，所述式(IA)、式(I)、式(II)、式(I-1)、式(I-1A)、式(I-2)、式(I-2A)、式(I-3)、式(I-3A)、式(I-3')、式(I-3'A)、式(I-4)、式(I-4A)、式(I-4')、式(I-4'A)、式(I-5)、式(I-5A)、式(I-6)、式(I-6A)、式(II-1A)、式(II-1B)、式(II-1C)、式(II-2C)、式(II-2A)、式(II-2B)、式(II-3A)所示的化合物及其药学上可接受的盐，或其立体异构体、或其前药、或其氮氧化物、或其溶剂合物、或其同位



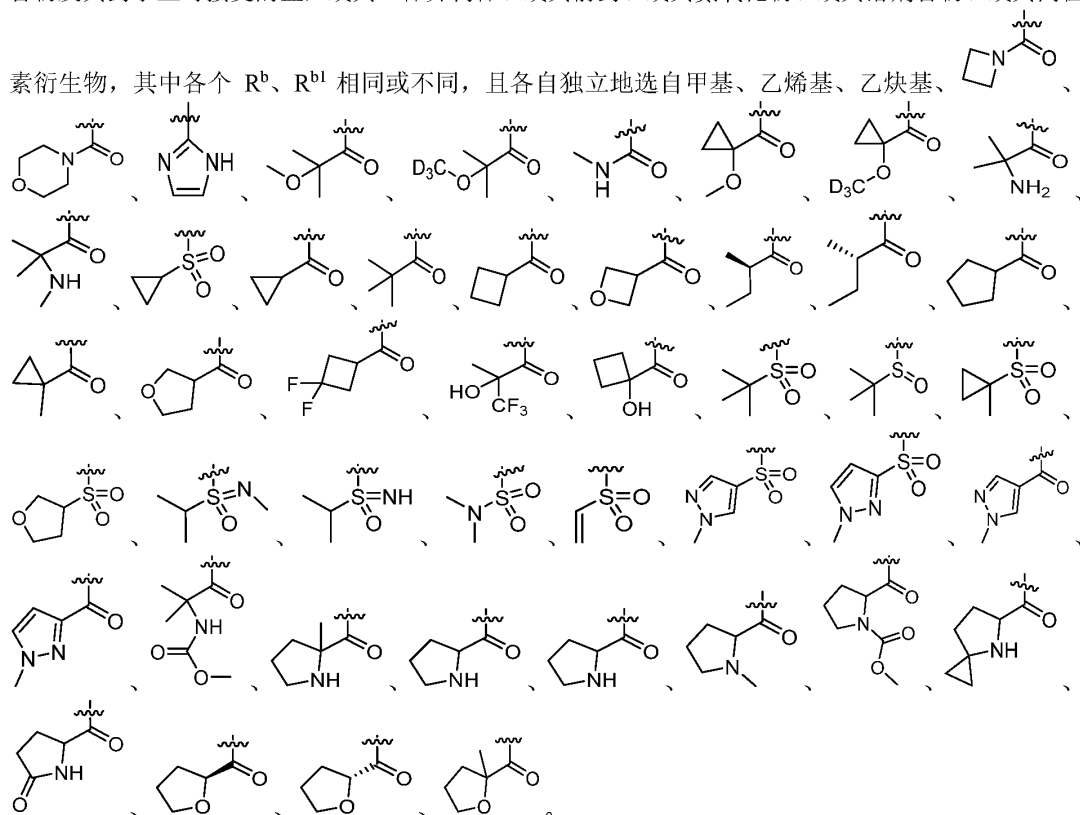
在本公开的一些实施方案中，所述式(IA)、式(I)、式(II)、式(I-1)、式(I-1A)、式(I-2)、式(I-2A)、式(I-3)、式(I-3A)、式(I-3')、式(I-3'A)、式(I-4)、式(I-4A)、式(I-4')、式(I-4'A)、式(I-5)、式(I-5A)、式(I-6)、式(I-6A)、式(II-1A)、式(II-1B)、式(II-1C)、式(II-2C)、式(II-2A)、式(II-2B)、式(II-3A)所示的化合物及其药学上可接受的盐，或其立体异构体、或其前药、或其氮氧化物、或其溶剂合物、或其同位素衍生物，其中各个 R^b 、 R^{b1} 相同或不同，且各自独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基、羟 C_{1-6} 烷基、3至8元杂环基、 $-S(O)_2R^{ba}$ 、 $-C(O)R^{ba}$ 、 $-C(O)OR^{bb}$ 、 $-C(O)NR^{bc}R^{bd}$ 、任选被 C_{1-6} 烷基取代的5至6元杂芳基、



在本公开的一些实施方案中，所述式(IA)、式(I)、式(II)、式(I-1)、式(I-1A)、式(I-2)、式(I-2A)、式(I-3)、式(I-3A)、式(I-3')、式(I-3'A)、式(I-4)、式(I-4A)、式(I-4')、式(I-4'A)、式(I-5)、式(I-5A)、式(I-6)、式(I-6A)、式(II-1A)、式(II-1B)、式(II-1C)、式(II-2C)、式(II-2A)、式(II-2B)、式(II-3A)所示的化合物及其药学上可接受的盐，或其立体异构体、或其前药、或其氮氧化物、或其溶剂合物、或其同位素衍生物，其中 R^{b2} 和 R^{b3} 相同或不同，且各自独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基；优选地， R^{b2} 和 R^{b3} 相同或不同，且各自独立地选自氢、甲基、乙烯基、乙炔基。

在本公开的一些实施方案中，所述式(IA)、式(I)、式(II)、式(I-1)、式(I-1A)、式(I-2)、式(I-2A)、式(I-3)、式(I-3A)、式(I-3')、式(I-3'A)、式(I-4)、式(I-4A)、式(I-4')、式(I-4'A)、式(I-5)、式(I-5A)、式

(I-6)、式(I-6A)、式(II-1A)、式(II-1B)、式(II-1C)、式(II-2C)、式(II-2A)、式(II-2B)、式(II-3A)所示的化合物及其药学上可接受的盐,或其立体异构体、或其前药、或其氮氧化物、或其溶剂合物、或其同位



其中 x^2 选自 N、 CR^{x^2} ； R^{x^2} 选自 H、卤素、 C_{1-6} 烷基，优选为 H、Cl、F、 CH_3 。

在本公开的一些实施方案中，所述式(IA)、式(I)、式(II)、式(I-a)、式(I-1)、式(I-1A)、式(I-2)、式(I-2A)、式(I-3)、式(I-3A)、式(I-3')、式(I-3'A)、式(I-5)、式(I-5A)、式(I-6)、式(I-6A)、式(II-1A)、式(II-1B)、式(II-1C)、式(II-2C)、式(II-2A)、式(II-2B)所示的化合物及其药学上可接受的盐，或其立体异构体、或其前药、或其氮氧化物、或其溶剂合物、或其同位素衍生物，其中 R^{x^2} 选自 H、卤素、 C_{1-6} 烷基，优选为 H、Cl、F、 CH_3 。

在本公开的一些实施方案中，所述式(IA)、式(I-1)、式(I-1A)、式(I-2)、式(I-2A)、式(I-3)、式(I-3A)、式(I-5)、式(I-5A)、式(I-6)、式(I-6A)所示的化合物及其药学上可接受的盐，或其立体异构体、或其前药、或其氮氧化物、或其溶剂合物、或其同位素衍生物，其中 R^{x^2} 选自 H、Cl、F、 CH_3 。

在本公开的一些实施方案中，所述式(IA)、式(I)、式(II)、式(I-a)、式(I-1)、式(I-1A)、式(I-2)、式(I-2A)、式(I-4)、式(I-4A)、式(I-4')、式(I-4'A)、式(I-5)、式(I-5A)、式(I-6)、式(I-6A)所示的化合物及其药学上可接受的盐，或其立体异构体、或其前药、或其氮氧化物、或其溶剂合物、或其同位素衍生物，其中 x^6 选自 N、 CR^{x^6} ； R^{x^6} 选自 H、卤素、 C_{1-6} 烷基，优选为 H、Cl、F、 CH_3 。

在本公开的一些实施方案中，所述式(IA)、式(I)、式(II)、式(I-a)、式(I-1)、式(I-1A)、式(I-2)、式(I-2A)、式(I-4)、式(I-4A)、式(I-4')、式(I-4'A)、式(I-5)、式(I-5A)、式(I-6)、式(I-6A)、式(II-1A)、式(II-1B)、式(II-1C)、式(II-2C)、式(II-2A)、式(II-2B)所示的化合物及其药学上可接受的盐，或其立体异构体、或其前药、或其氮氧化物、或其溶剂合物、或其同位素衍生物，其中 R^{x^6} 选自 H、卤素、 C_{1-6} 烷基，优选为 H、Cl、F、 CH_3 。

在本公开的一些实施方案中，所述式(IA)、式(I)、式(II)、式(I-a)、式(I-1)、式(I-1A)、式(I-2)、式(I-2A)、式(I-4)、式(I-4A)、式(I-5)、式(I-5A)、式(I-6)、式(I-6A)、式(II-1A)、式(II-1B)、式(II-2A)、式(II-2B)所示的化合物及其药学上可接受的盐，或其立体异构体、或其前药、或其氮氧化物、或其溶剂合物、或其同位素衍生物，其中 R^{x^6} 选自 H、Cl、F、 CH_3 。

在本公开的一些实施方案中，所述式(IA)、式(I)、式(II)、式(I-a)、式(I-1)、式(I-1A)、式(I-2)、式(I-2A)、式(I-3)、式(I-3A)、式(I-3')、式(I-3'A)、式(I-4)、式(I-4A)、式(I-4')、式(I-4'A)、式(I-5)、式(I-5A)、式(I-6)、式(I-6A)所示的化合物及其药学上可接受的盐，或其立体异构体、或其前药、或其氮氧化物、或其溶剂合物、或其同位素衍生物，其中 x^9 选自 N、 NR^{x^9} 、 CR^{x^9} 、 $CR^{x^9}R^{x^9}$ ； R^{x^9} 在每次出现时相同或不同，且各自独立地选自 H、卤素、 C_{1-6} 烷基，优选为 H、Cl、F、 CH_3 ；或者连接在同一碳上的两个 R^{x^9} 与其连接的原子共同形成 C_{3-6} 环烷基，其中 C_{3-6} 环烷基优选为环丙烷。

在本公开的一些实施方案中，所述式(IA)、式(I)、式(II)、式(I-a)、式(I-1)、式(I-1A)、式(I-2)、式(I-2A)、式(I-3)、式(I-3A)、式(I-3')、式(I-3'A)、式(I-4)、式(I-4A)、式(I-4')、式(I-4'A)、式(I-5)、式(I-5A)、式(I-6)、式(I-6A)所示的化合物及其药学上可接受的盐，或其立体异构体、或其前药、或其氮氧化物、或其溶剂合物、或其同位素衍生物，其中 x^9 选自 O。

在本公开的一些实施方案中，所述式(IA)、式(I)、式(II)、式(I-1)、式(I-1)、式(I-1A)、式(I-2)、式(I-2A)、式(I-3)、式(I-3A)、式(I-3')、式(I-3'A)、式(I-4)、式(I-4A)、式(I-4')、式(I-4'A)、式(I-5)、式(I-

5A)、式(I-6)、式(I-6A)、式(I-a)、式(II-1A)、式(II-1C)、式(II-1B)所示的化合物及其药学上可接受的盐,或其立体异构体、或其前药、或其氮氧化物、或其溶剂合物、或其同位素衍生物,其中 R^{x9} 在每次出现时相同或不同,且各自独立地选自 H、卤素、 C_{1-6} 烷基,优选为 H、Cl、F、 CH_3 、 $CH(CH_3)_2$ 。

在本公开的一些实施方案中,所述式(IA)、式(I)、式(II)、式(I-1)、式(I-1)、式(I-1A)、式(I-2)、式(I-2A)、式(I-3)、式(I-3A)、式(I-3')、式(I-3'A)、式(I-4)、式(I-4A)、式(I-4')、式(I-4'A)、式(I-5)、式(I-5A)、式(I-6)、式(I-6A)、式(I-a)、式(II-1A)、式(II-1C)、式(II-1B)所示的化合物及其药学上可接受的盐,或其立体异构体、或其前药、或其氮氧化物、或其溶剂合物、或其同位素衍生物,其中 R^{x9} 在每次出现时相同或不同,且各自独立地选自乙基、环丙基、 $-CH_2CF_3$ 。

在本公开的一些实施方案中,所述式(IA)、式(I)、式(II)、式(I-1)、式(I-1)、式(I-1A)、式(I-2)、式(I-2A)、式(I-3)、式(I-3A)、式(I-3')、式(I-3'A)、式(I-4)、式(I-4A)、式(I-4')、式(I-4'A)、式(I-5)、式(I-5A)、式(I-6)、式(I-6A)、式(I-a)、式(II-1A)、式(II-1C)、式(II-1B)所示的化合物及其药学上可接受的盐,或其立体异构体、或其前药、或其氮氧化物、或其溶剂合物、或其同位素衍生物,其中 R^{x9} 在每次出现时相同或不同,且各自独立地为



在本公开的一些实施方案中,所述式(IA)、式(I)、式(II)、式(I-a)、式(I-1)、式(I-1A)、式(I-2)、式(I-2A)、式(I-3)、式(I-3A)、式(I-3')、式(I-3'A)、式(I-4)、式(I-4A)、式(I-4')、式(I-4'A)、式(I-5)、式(I-5A)、式(I-6)、式(I-6A)、式(II-1A)、式(II-1C)、式(II-1B)所示的化合物及其药学上可接受的盐,或其立体异构体、或其前药、或其氮氧化物、或其溶剂合物、或其同位素衍生物,其中 R^{x9} 在每次出现时相同或不同,且各自独立地选自 H、Cl、F、 CH_3 。

在本公开的一些实施方案中,上述含两个 R^{x9} 的式中,连接在同一碳上的两个 R^{x9} 与其连接的原子共同形成 3 至 6 元环烷基,其中 3 至 6 元环烷基优选为环丙烷。

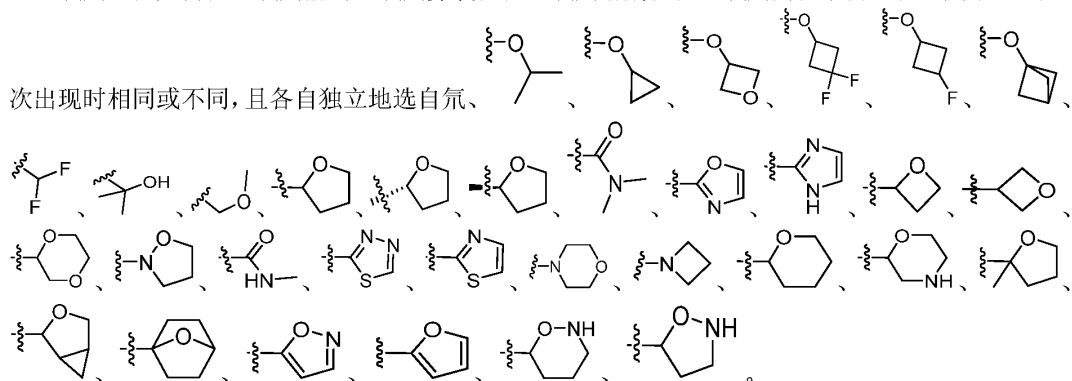
在本公开的一些实施方案中,所述式(IA)、式(I)、式(II)、式(I-a)、式(I-1)、式(I-1A)、式(I-2)、式(I-2A)、式(I-3)、式(I-3A)、式(I-3')、式(I-3'A)、式(I-4)、式(I-4A)、式(I-4')、式(I-4'A)、式(I-5)、式(I-5A)、式(I-6)、式(I-6A)所示的化合物及其药学上可接受的盐,或其立体异构体、或其前药、或其氮氧化物、或其溶剂合物、或其同位素衍生物,其中 x^8 选自 N、 NR^{x8} 、 CR^{x8} 、 $CR^{x8}R^{x8}$; R^{x8} 在每次出现时相同或不同,且各自独立地选自 H、卤素、氨基、 $C\equiv CH$ 、CN、 C_{1-6} 烷基。

在本公开的一些实施方案中,所述式(IA)、式(I)、式(II)、式(I-a)、式(I-1)、式(I-1A)、式(I-2)、式(I-2A)、式(I-3)、式(I-3A)、式(I-3')、式(I-3'A)、式(I-4)、式(I-4A)、式(I-4')、式(I-4'A)、式(I-5)、式(I-5A)所示的化合物及其药学上可接受的盐,或其立体异构体、或其前药、或其氮氧化物、或其溶剂合物、或其同位素衍生物,其中 x^8 选自 $C(=O)$ 。

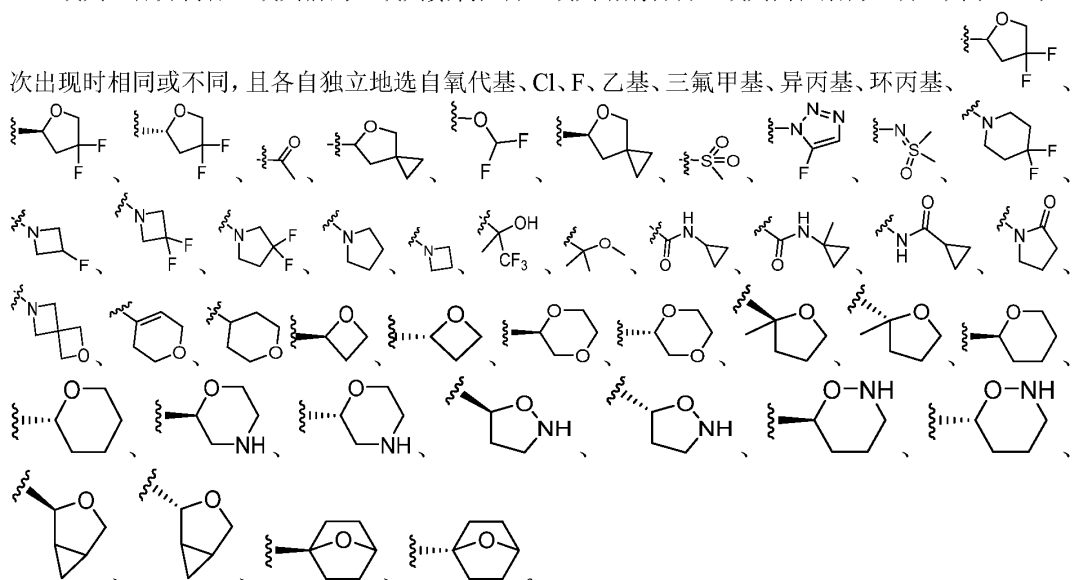
在本公开的一些实施方案中,所述式(IA)、式(I)、式(II)、式(I-a)、式(I-1)、式(I-1A)、式(I-2)、式(I-2A)、式(I-3)、式(I-3A)、式(I-3')、式(I-3'A)、式(I-4)、式(I-4A)、式(I-4')、式(I-4'A)、式(I-5)、式(I-5A)、式(I-6)、式(I-6A)、式(II-2A)、式(II-2C)、式(II-2B)、式(II-3A)所示的化合物及其药学上可接受的盐,或其立体异构体、或其前药、或其氮氧化物、或其溶剂合物、或其同位素衍生物,其中 R^{x8} 在每次出现时相同或不同,且各自独立地选自 H、卤素、氨基、 $C\equiv CH$ 、CN、 C_{1-6} 烷基。

在本公开的一些实施方案中，所述式(IA)、式(I)、式(II)、式(I-a)、式(I-1)、式(I-1A)、式(I-2)、式(I-2A)、式(I-3)、式(I-3A)、式(I-3')、式(I-3'A)、式(I-4)、式(I-4A)、式(I-4')、式(I-4'A)、式(I-5)、式(I-5A)、式(I-6)、式(I-6A)、式(II-2A)、式(II-2C)、式(II-2B)、式(II-3A)所示的化合物及其药学上可接受的盐，或其立体异构体、或其前药、或其氮氧化物、或其溶剂合物、或其同位素衍生物，其中 R^{x8} 在每次出现时相同或不同，且各自独立地选自甲基、氨基、甲氧基。

在本公开的一些实施方案中，所述式(IA)、式(I)、式(II)、式(I-a)、式(I-1)、式(I-1A)、式(I-2)、式(I-2A)、式(I-3)、式(I-3A)、式(I-3')、式(I-3'A)、式(I-4)、式(I-4A)、式(I-4')、式(I-4'A)、式(I-5)、式(I-5A)、式(I-6)、式(I-6A)、式(II-2A)、式(II-2C)、式(II-2B)、式(II-3A)所示的化合物及其药学上可接受的盐，或其立体异构体、或其前药、或其氮氧化物、或其溶剂合物、或其同位素衍生物，其中 R^{x8} 在每



在本公开的一些实施方案中，所述式(IA)、式(I)、式(II)、式(I-a)、式(I-1)、式(I-1A)、式(I-2)、式(I-2A)、式(I-3)、式(I-3A)、式(I-3')、式(I-3'A)、式(I-4)、式(I-4A)、式(I-4')、式(I-4'A)、式(I-5)、式(I-5A)、式(I-6)、式(I-6A)、式(II-2A)、式(II-2C)、式(II-2B)、式(II-3A)所示的化合物及其药学上可接受的盐，或其立体异构体、或其前药、或其氮氧化物、或其溶剂合物、或其同位素衍生物，其中 R^{x8} 在每



在本公开的一些实施方案中，所述式(IA)、式(I)、式(II)、式(I-a)、式(I-1)、式(I-1A)、式(I-2)、式

(I-2A)、式(I-3)、式(I-3A)、式(I-3')、式(I-3'A)、式(I-4)、式(I-4A)、式(I-4')、式(I-4'A)、式(I-5)、式(I-5A)、式(I-6)、式(I-6A)、式(II-2A)、式(II-2C)、式(II-2B)、式(II-3A)所示的化合物及其药学上可接受的盐,或其立体异构体、或其前药、或其氮氧化物、或其溶剂合物、或其同位素衍生物,其中 R^{s8} 在每次出现时相同或不同,且各自独立地选自氢、氘、氧代基、卤素、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、羟 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、 $-NHC(O)R^{ba}$ 、 $-OR^f$ 、 $-C(O)R^{ba}$ 、 $-S(O)_2R^{ba}$ 、 $-N=S(O)R^{ba}$ 、 $-C(O)NR^{bc}R^{bd}$ 、3至8元杂环基、5至10元杂芳基;其中所述的 C_{1-6} 烷基、3至8元杂环基、5至10元杂芳基任选地被选自氘、卤素、羟基、 C_{1-6} 烷基中的一个或多个取代基所取代; R^f 、 R^{ba} 、 R^{bc} 、 R^{bd} 如本公开中任一方案所定义。

在本公开的一些实施方案中,所述式(IA)、式(I)、式(II)、式(I-a)、式(I-1)、式(I-1A)、式(I-2)、式(I-2A)、式(I-3)、式(I-3A)、式(I-3')、式(I-3'A)、式(I-4)、式(I-4A)、式(I-4')、式(I-4'A)、式(I-5)、式(I-5A)、式(I-6)、式(I-6A)、式(II-2A)、式(II-2C)、式(II-2B)、式(II-3A)所示的化合物及其药学上可接受的盐,或其立体异构体、或其前药、或其氮氧化物、或其溶剂合物、或其同位素衍生物,其中 R^{s8} 在每次出现时相同或不同,且各自独立地选自任选被一个或多个选自卤素、 C_{1-6} 烷基、羟基、羟 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基取代的3至8元杂环基,优选为任选被一个或多个选自卤素、 C_{1-6} 烷基、羟基、羟 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基取代的5至6元杂环基,更优选为任选被一个或多个选自卤素、 C_{1-6} 烷基、羟基、羟 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基取代的5元含氧杂环基,进一步优选为任选被一个或多个选自卤素、 C_{1-6} 烷基、羟基、羟 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基取代的四氢呋喃基,最优选为四氢呋喃基。

在本公开的一些实施方案中,所述式(IA)、式(I)、式(II)、式(I-a)、式(I-1)、式(I-1A)、式(I-2)、式(I-2A)、式(I-3)、式(I-3A)、式(I-3')、式(I-3'A)、式(I-4)、式(I-4A)、式(I-4')、式(I-4'A)、式(I-5)、式(I-5A)、式(I-6)、式(I-6A)、式(II-2A)、式(II-2C)、式(II-2B)、式(II-3A)所示的化合物及其药学上可接受的盐,或其立体异构体、或其前药、或其氮氧化物、或其溶剂合物、或其同位素衍生物,其中 R^{s8} 在每次出现时相同或不同,且各自独立地选自氢、氘、氧代基、卤素、羟基、氨基、任选被一个或多个选自卤素或羟基取代的 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、羟 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、任选被一个或多个选自卤素、 C_{1-6} 烷基取代的3至8元杂环基。

在本公开的一些实施方案中,所述式(IA)、式(I)、式(II)、式(I-a)、式(I-1)、式(I-1A)、式(I-2)、式(I-2A)、式(I-3)、式(I-3A)、式(I-3')、式(I-3'A)、式(I-4)、式(I-4A)、式(I-4')、式(I-4'A)、式(I-5)、式(I-5A)、式(I-6)、式(I-6A)、式(II-2A)、式(II-2C)、式(II-2B)、式(II-3A)所示的化合物及其药学上可接受的盐,或其立体异构体、或其前药、或其氮氧化物、或其溶剂合物、或其同位素衍生物,其中 R^f 在每次出现时相同或不同,且各自独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、羟 C_{1-6} 烷基、任选被一个或多个选自卤素、 C_{1-6} 烷基取代的3至6元环烷基、任选被一个或多个选自卤素、 C_{1-6} 烷基取代的3至6元杂环基。

在本公开的一些实施方案中,所述式(IA)、式(I)、式(II)、式(I-1)、式(I-a)、式(I-1A)、式(I-2)、式(I-2A)、式(I-3)、式(I-3A)、式(I-3')、式(I-3'A)、式(I-4)、式(I-4A)、式(I-4')、式(I-4'A)、式(I-5)、式(I-

5A)、式(I-6)、式(I-6A)所示的化合物及其药学上可接受的盐,或其立体异构体、或其前药、或其氮氧化物、或其溶剂合物、或其同位素衍生物,其中 R^{x8} 和 R^{x9} 与其连接的原子共同形成3-7元环,其中所述3-7元环选自3-7元杂环基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{3-7} 碳环基、5-6元杂芳基;其中优选地,所述5-6元杂芳基为咪唑基。

在本公开的一些实施方案中,所述式(IA)、式(I)、式(II)、式(I-1)、式(I-a)、式(I-1A)、式(I-2)、式(I-2A)、式(I-3)、式(I-3A)、式(I-3')、式(I-3'A)、式(I-4)、式(I-4A)、式(I-4')、式(I-4'A)、式(I-5)、式(I-5A)、式(I-6)、式(I-6A)所示的化合物及其药学上可接受的盐,或其立体异构体、或其前药、或其氮氧化物、或其溶剂合物、或其同位素衍生物,其中 R^{x8} 和 R^{x9} 与其连接的原子共同形成吡嗪基。

在本公开的一些实施方案中,所述式(IA)、式(I)、式(II)、式(I-1)、式(I-a)、式(I-1A)、式(I-2)、式(I-2A)、式(I-3)、式(I-3A)、式(I-3')、式(I-3'A)、式(I-4)、式(I-4A)、式(I-4')、式(I-4'A)、式(I-5)、式(I-5A)、式(I-6)、式(I-6A)所示的化合物及其药学上可接受的盐,或其立体异构体、或其前药、或其氮氧化物、或其溶剂合物、或其同位素衍生物,其中 R^{x8} 和 R^{x9} 与其连接的原子共同形成5元含氮杂芳基。

在本公开的一些实施方案中,所述式(IA)、式(I)、式(II)、式(I-1)、式(I-a)、式(I-1A)、式(I-2)、式(I-2A)、式(I-3)、式(I-3A)、式(I-3')、式(I-3'A)、式(I-4)、式(I-4A)、式(I-4')、式(I-4'A)、式(I-5)、式(I-5A)、式(I-6)、式(I-6A)所示的化合物及其药学上可接受的盐,或其立体异构体、或其前药、或其氮氧化物、或其溶剂合物、或其同位素衍生物,其中 R^{x8} 和 R^{x9} 与其连接的原子共同形成6元含氮杂芳基。

在本公开的一些实施方案中,所述式(IA)、式(I)、式(II)、式(I-1)、式(I-1A)、式(I-2)、式(I-2A)、式(I-3)、式(I-3A)、式(I-3')、式(I-3'A)、式(I-4)、式(I-4A)、式(I-4')、式(I-4'A)、式(I-5)、式(I-5A)、式(I-6)、式(I-6A)、式(II-1A)、式(II-1B)、式(II-1C)、式(II-2C)、式(II-2A)、式(II-2B)、式(II-3A)所示的化合物及其药学上可接受的盐,或其立体异构体、或其前药、或其氮氧化物、或其溶剂合物、或其同位素衍生物,其中 R^{ba} 选自氢、 C_{1-6} 烷基、3至8元杂环基、卤代 C_{1-6} 烷基、羟 C_{1-6} 烷基、氘代 C_{1-6} 烷基、3至8元环烷基、 C_{2-6} 烯基、5至6元杂芳基;其中所述的 C_{1-6} 烷基、3至8元杂环基、3至8元环烷基、5至6元杂芳基任选地被选自 C_{1-6} 烷基、卤素、氘代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、羟基、 C_{1-6} 烷氧基、氘代 C_{1-6} 烷氧基、 $-C(O)OR^{bb1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a2}$; R^{bb1} 、 R^{a1} 、 R^{a2} 如本公开中任意方案所定义。

在本公开的一些实施方案中,所述式(IA)、式(I)、式(II)、式(I-1)、式(I-1A)、式(I-2)、式(I-2A)、式(I-3)、式(I-3A)、式(I-3')、式(I-3'A)、式(I-4)、式(I-4A)、式(I-4')、式(I-4'A)、式(I-5)、式(I-5A)、式(I-6)、式(I-6A)、式(II-1A)、式(II-1B)、式(II-1C)、式(II-2C)、式(II-2A)、式(II-2B)、式(II-3A)所示的化合物及其药学上可接受的盐,或其立体异构体、或其前药、或其氮氧化物、或其溶剂合物、或其同位素衍生物,其中 R^{bc} 和 R^{bd} 相同或不同,且各自独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基、氘代 C_{1-6} 烷基、3至8元环烷基。

在本公开的一些实施方案中,所述式(IA)、式(I)、式(II)、式(I-1)、式(I-1A)、式(I-2)、式(I-2A)、式(I-3)、式(I-3A)、式(I-3')、式(I-3'A)、式(I-4)、式(I-4A)、式(I-4')、式(I-4'A)、式(I-5)、式(I-5A)、式(I-6)、式(I-6A)、式(II-1A)、式(II-1B)、式(II-1C)、式(II-2C)、式(II-2A)、式(II-2B)、式(II-3A)所示的化合物及其药学上可接受的盐,或其立体异构体、或其前药、或其氮氧化物、或其溶剂合物、或其同位

素衍生物, 其中 R^{a1} 、 R^{a2} 、 R^{bb} 和 R^{bb1} 相同或不同, 且各自独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基。

在本公开的一些实施方案中, 所述式(IA)、式(I)、式(II)、式(I-a)、式(I-1)、式(I-1A)、式(I-2)、式(I-2A)、式(I-3)、式(I-3A)、式(I-3')、式(I-3'A)、式(I-5)、式(I-5A)、式(I-6)、式(I-6A)、式(II-1A)、式(II-1B)、式(II-1C)、式(II-2C)、式(II-2A)、式(II-2B)所示的化合物及其药学上可接受的盐, 或其立体异构体、或其前药、或其氮氧化物、或其溶剂合物、或其同位素衍生物, 其中 R^{ba} 、 R^{bb} 、 R^{bc} 、 R^{bd} 相同或

不同, 且各自独立地选自氢、甲基、 $-CD_3$ 、异丙基、叔丁基、、、、。

在本公开的一些实施方案中, 所述式(IA)、式(I)、式(II)、式(I-a)、式(I-1)、式(I-1A)、式(I-2)、式(I-2A)、式(I-3)、式(I-3A)、式(I-3')、式(I-3'A)、式(I-5)、式(I-5A)、式(I-6)、式(I-6A)、式(II-1A)、式(II-1B)、式(II-1C)、式(II-2C)、式(II-2A)、式(II-2B)、式(II-3A)所示的化合物及其药学上可接受的盐, 或其立体异构体、或其前药、或其氮氧化物、或其溶剂合物、或其同位素衍生物, 其中 R^{ba} 选自氢、异

丙基、叔丁基、甲氧基、叔丁氧基、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、

-C(O)R^{ba}、-C(O)OR^{bb}、-C(O)NR^{bc}R^{bd}；R^{ba}、R^{bb}、R^{bc}、R^{bd}相同或不同，且各自独立地选自氢、C₁₋₆烷基、氘代C₁₋₆烷基、3至8元杂环基、3至8元环烷基、卤代C₁₋₆烷基、羟C₁₋₆烷基；R^{b2}和R^{b3}均选自H。

在本公开的一些实施方案中，所述式(II-1A)所示的化合物及其药学上可接受的盐，或其立体异构体、或其前药、或其氮氧化物、或其溶剂合物、或其同位素衍生物，其中 R^a 选自 -CH₃、-CH₂F、-CN、-CH₂=CHF；R^{x2} 选自 H、卤素、C₁₋₆ 烷基；R^{x6} 选自 H、卤素、C₁₋₆ 烷基；R^{x9} 在每次出现时相同或不同，且各自独立地选自 H、卤素、C₁₋₆ 烷基；且 R^{b1} 选自氢、C₁₋₆ 烷基、-C(O)R^{ba}、-C(O)OR^{bb}、-C(O)NR^{bc}R^{bd}，R^{b2} 和 R^{b3} 相同，且均选自 C₁₋₆ 烷基，R^{ba}、R^{bb}、R^{bc}、R^{bd} 如任意一个式(IA)、任意一个式(I)中所定义。

在本公开的一些实施方案中，所述式(II-1A)所示的化合物及其药学上可接受的盐，或其立体异构体、或其前药、或其氮氧化物、或其溶剂合物、或其同位素衍生物，其中 R^a 选自 -CH₃、-CH₂F、-CN、-CH₂=CHF；R^{x2} 选自 H；R^{x6} 选自 H；R^{x9} 在每次出现时相同或不同，且各自独立地选自 H、C₁₋₆ 烷基；且 R^{b1} 选自氢、羟 C₁₋₆ 烷基、3 至 8 元杂环基、-S(O)₂R^{ba}、-C(O)R^{ba}、-C(O)OR^{bb}、-C(O)NR^{bc}R^{bd}；R^{ba}、R^{bb}、R^{bc}、R^{bd} 相同或不同，且各自独立地选自氢、C₁₋₆ 烷基、3 至 8 元杂环基、卤代 C₁₋₆ 烷基、羟 C₁₋₆ 烷基，R^{b2} 和 R^{b3} 相同或不同，且各自独立地选自 H、C₁₋₆ 烷基。

在本公开的一些实施方案中，所述式(II-1A)所示的化合物及其药学上可接受的盐，或其立体异构体、或其前药、或其氮氧化物、或其溶剂合物、或其同位素衍生物，其中 R^a 选自 -CH₃、-CH₂F、-CN、-CH₂=CHF；R^{x2} 选自 H；R^{x6} 选自 H；R^{x9} 在每次出现时相同或不同，且各自独立地选自 H、C₁₋₆ 烷基；

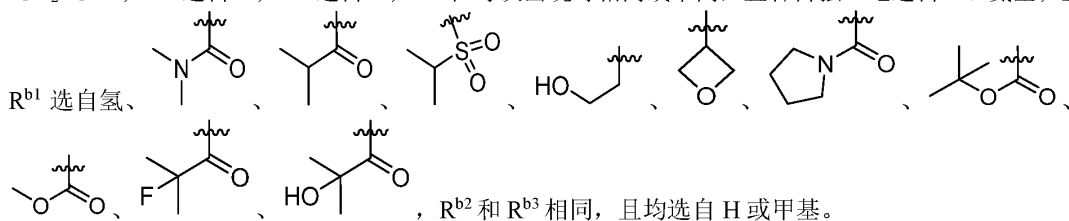
且 R^{b1} 选自氢、、、、、、、、、、、， R^{b2} 和 R^{b3} 相同，且均选自 H 或甲基。

在本公开的一些实施方案中，所述式(II-2A)所示的化合物及其药学上可接受的盐，或其立体异构体、或其前药、或其氮氧化物、或其溶剂合物、或其同位素衍生物，其中 R^a 选自 -CH₃、-CH₂F、-CN、-CH₂=CHF；R^{x2} 选自 H、卤素、C₁₋₆ 烷基；R^{x6} 选自 H、卤素、C₁₋₆ 烷基；R^{x8} 在每次出现时相同或不同，且各自独立地选自 H、卤素、氨基、C≡CH、CN、C₁₋₆ 烷基；且 R^{b1} 选自氢、C₁₋₆ 烷基、-C(O)R^{ba}、-C(O)OR^{bb}、-C(O)NR^{bc}R^{bd}，R^{b2} 和 R^{b3} 相同，且均选自 C₁₋₆ 烷基，R^{ba}、R^{bb}、R^{bc}、R^{bd} 如任意一个式(IA)、任意一个式(I)中所定义。

在本公开的一些实施方案中，所述式(II-2A)所示的化合物及其药学上可接受的盐，或其立体异构体、或其前药、或其氮氧化物、或其溶剂合物、或其同位素衍生物，其中 R^a 选自 $-CH_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CN$ 、 $-CH_2=CHF$ ； R^{x2} 选自 H； R^{x6} 选自 H； R^{x8} 在每次出现时相同或不同，且各自独立地选自 H、卤素、氨基、 $C\equiv CH$ 、 CN 、 C_{1-6} 烷基；且 R^{b1} 选自氢、羟 C_{1-6} 烷基、3 至 8 元杂环基、 $-S(O)_2R^{ba}$ 、 $-C(O)R^{ba}$ 、 $-C(O)OR^{bb}$ 、 $-C(O)NR^{bc}R^{bd}$ ； R^{ba} 、 R^{bb} 、 R^{bc} 、 R^{bd} 相同或不同，且各自独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基、3 至 8 元杂环基、卤代 C_{1-6} 烷基、羟 C_{1-6} 烷基， R^{b2} 和 R^{b3} 相同或不同，且各自独立地选自 H、 C_{1-6} 烷基。

在本公开的一些实施方案中，所述式(II-2A)所示的化合物及其药学上可接受的盐，或其立体异构

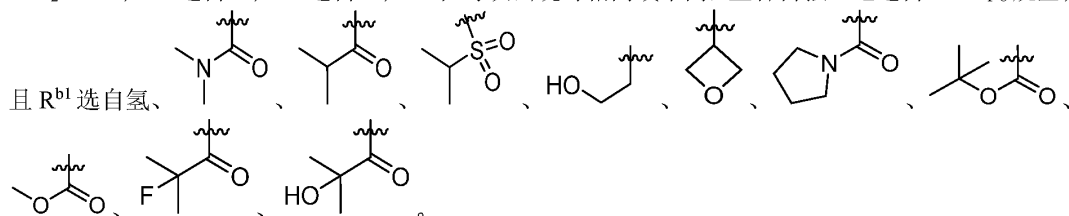
体、或其前药、或其氮氧化物、或其溶剂合物、或其同位素衍生物，其中 R^a 选自 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_2=\text{CHF}$ ； R^{x2} 选自 H； R^{x6} 选自 H； R^{x8} 在每次出现时相同或不同，且各自独立地选自 H、氨基；且



在本公开的一些实施方案中，所述式(II-1B)所示的化合物及其药学上可接受的盐，或其立体异构体、或其前药、或其氮氧化物、或其溶剂合物、或其同位素衍生物，其中 R^a 选自 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_2=\text{CHF}$ ； R^{x2} 选自 H、卤素、 C_{1-6} 烷基； R^{x6} 选自 H、卤素、 C_{1-6} 烷基； R^{x9} 在每次出现时相同或不同，且各自独立地选自 H、卤素、 C_{1-6} 烷基；且 R^{b1} 选自氢、 C_{1-6} 烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{ba}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{bb}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{bc}\text{R}^{bd}$ ， R^{ba} 、 R^{bb} 、 R^{bc} 、 R^{bd} 如任意一个式(IA)、任意一个式(I)中所定义。

在本公开的一些实施方案中，所述式(II-1B)所示的化合物及其药学上可接受的盐，或其立体异构体、或其前药、或其氮氧化物、或其溶剂合物、或其同位素衍生物，其中 R^a 选自 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_2=\text{CHF}$ ； R^{x2} 选自 H； R^{x6} 选自 H； R^{x9} 在每次出现时相同或不同，且各自独立地选自 H、 C_{1-6} 烷基；且 R^{b1} 选自氢、羟 C_{1-6} 烷基、3 至 8 元杂环基、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{ba}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{ba}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{bb}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{bc}\text{R}^{bd}$ ； R^{ba} 、 R^{bb} 、 R^{bc} 、 R^{bd} 相同或不同，且各自独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基、3 至 8 元杂环基、卤代 C_{1-6} 烷基、羟 C_{1-6} 烷基。

在本公开的一些实施方案中，所述式(II-1B)所示的化合物及其药学上可接受的盐，或其立体异构体、或其前药、或其氮氧化物、或其溶剂合物、或其同位素衍生物，其中 R^a 选自 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_2=\text{CHF}$ ； R^{x2} 选自 H； R^{x6} 选自 H； R^{x9} 在每次出现时相同或不同，且各自独立地选自 H、 C_{1-6} 烷基；

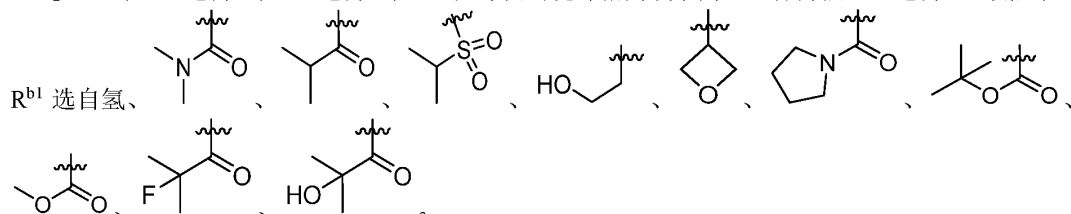


在本公开的一些实施方案中，所述式(II-2B)所示的化合物及其药学上可接受的盐，或其立体异构体、或其前药、或其氮氧化物、或其溶剂合物、或其同位素衍生物，其中 R^a 选自 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_2=\text{CHF}$ ； R^{x2} 选自 H、卤素、 C_{1-6} 烷基； R^{x6} 选自 H、卤素、 C_{1-6} 烷基； R^{x8} 在每次出现时相同或不同，且各自独立地选自 H、卤素、氨基、 $\text{C}\equiv\text{CH}$ 、 CN 、 C_{1-6} 烷基；且 R^{b1} 选自氢、 C_{1-6} 烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{ba}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{bb}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{bc}\text{R}^{bd}$ ， R^{ba} 、 R^{bb} 、 R^{bc} 、 R^{bd} 如任意一个式(IA)、任意一个式(I)中所定义。

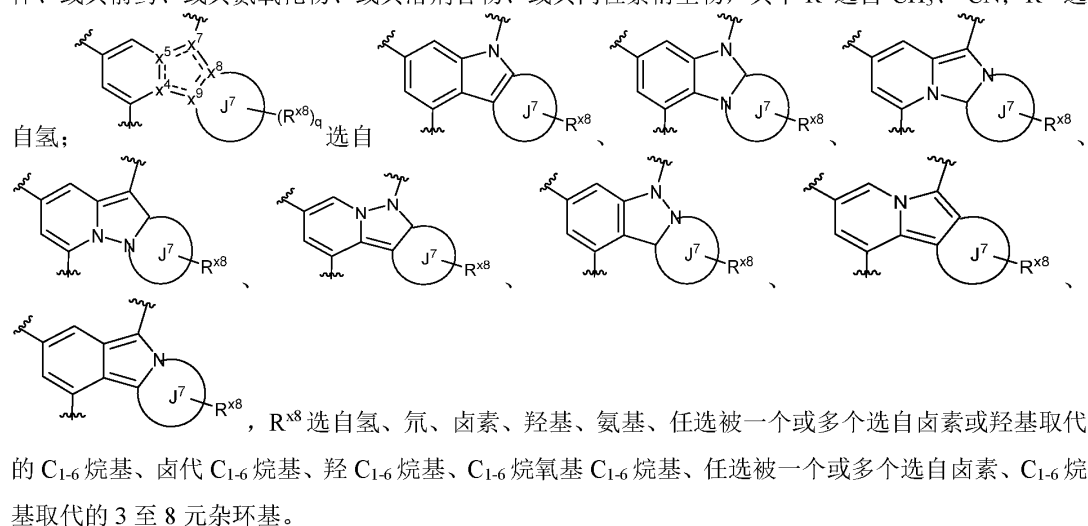
在本公开的一些实施方案中，所述式(II-2B)所示的化合物及其药学上可接受的盐，或其立体异构体、或其前药、或其氮氧化物、或其溶剂合物、或其同位素衍生物，其中 R^a 选自 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_2=\text{CHF}$ ； R^{x2} 选自 H； R^{x6} 选自 H； R^{x8} 在每次出现时相同或不同，且各自独立地选自 H、卤素、氨基、 $\text{C}\equiv\text{CH}$ 、 CN 、 C_{1-6} 烷基；且 R^{b1} 选自氢、羟 C_{1-6} 烷基、3 至 8 元杂环基、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{ba}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{ba}$ 、-

$C(O)OR^{bb}$ 、 $-C(O)NR^{bc}R^{bd}$; R^{ba} 、 R^{bb} 、 R^{bc} 、 R^{bd} 相同或不同, 且各自独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基、3 至 8 元杂环基、卤代 C_{1-6} 烷基、羟 C_{1-6} 烷基。

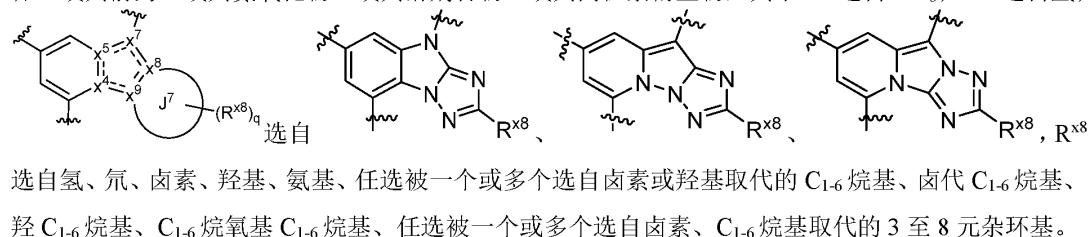
在本公开的一些实施方案中, 所述式(II-2B)所示的化合物及其药学上可接受的盐, 或其立体异构体、或其前药、或其氮氧化物、或其溶剂合物、或其同位素衍生物, 其中 R^a 选自 $-CH_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CN$ 、 $-CH_2=CHF$; R^{x2} 选自 H; R^{x6} 选自 H; R^{x8} 在每次出现时相同或不同, 且各自独立地选自 H、氨基; 且



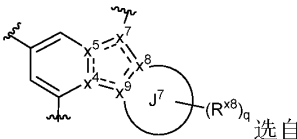
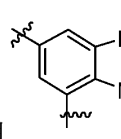
在本公开的一些实施方案中, 所述式(II-3A)所示的化合物及其药学上可接受的盐, 或其立体异构体、或其前药、或其氮氧化物、或其溶剂合物、或其同位素衍生物, 其中 R^a 选自 $-CH_3$ 、 $-CN$; R^{b1} 选



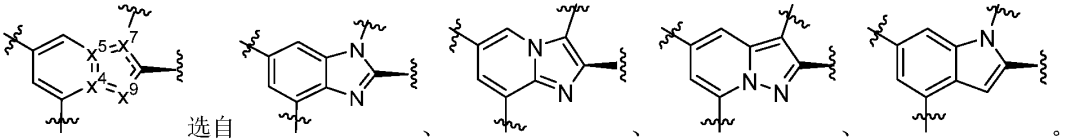
在本公开的一些实施方案中, 所述式(II-3A)所示的化合物及其药学上可接受的盐, 或其立体异构体、或其前药、或其氮氧化物、或其溶剂合物、或其同位素衍生物, 其中 R^a 选自 $-CH_3$; R^{b1} 选自氢;



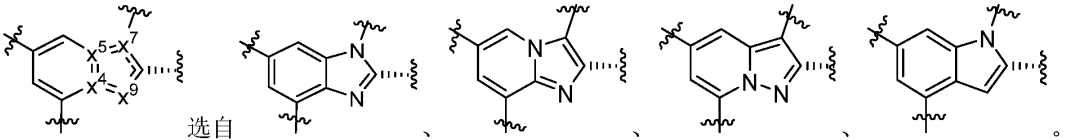
在本公开的一些实施方案中, 所述式(II-3A)所示的化合物及其药学上可接受的盐, 或其立体异构体、或其前药、或其氮氧化物、或其溶剂合物、或其同位素衍生物, 其中 R^a 选自 $-CH_3$; R^{b1} 选自氢;

 选自  , R^{x8} 选自氢、氘、卤素、羟基、氨基、任选被一个或多个选自卤素或羟基取代的 C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷基、羟 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基 C₁₋₆ 烷基、任选被一个或多个选自卤素、C₁₋₆ 烷基取代的 3 至 8 元杂环基。

在本公开的一些实施方案中,所述式(II-2L)所示的化合物及其药学上可接受的盐,或其立体异构体、或其前药、或其氮氧化物、或其溶剂合物、或其同位素衍生物,其中 R^a 选自-CH₃; R^{b1} 选自氢;

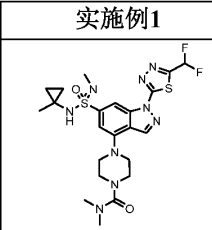
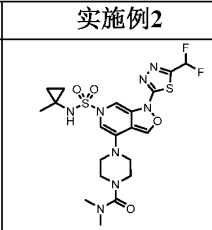
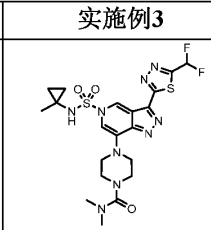
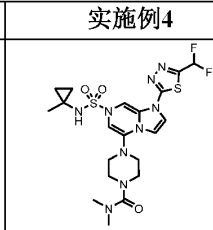
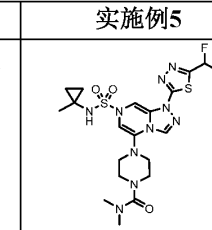
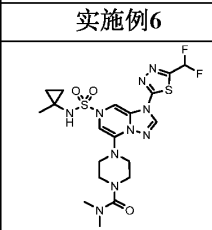
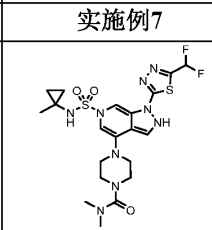
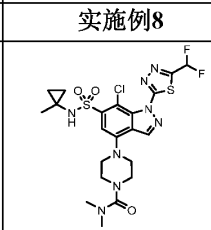
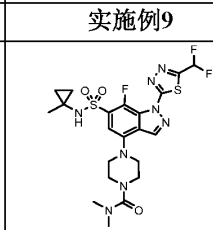
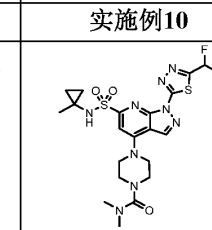
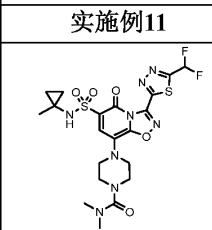
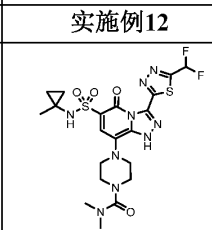
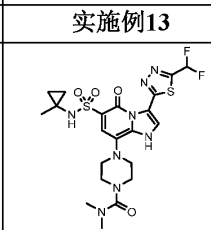
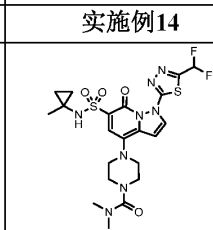
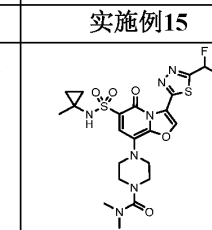
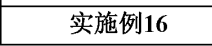
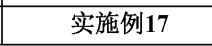
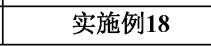
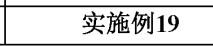
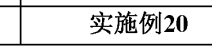


在本公开的一些实施方案中,所述式(II-2M)所示的化合物及其药学上可接受的盐,或其立体异构体、或其前药、或其氮氧化物、或其溶剂合物、或其同位素衍生物,其中 R^a 选自-CH₃; R^{b1} 选自氢;

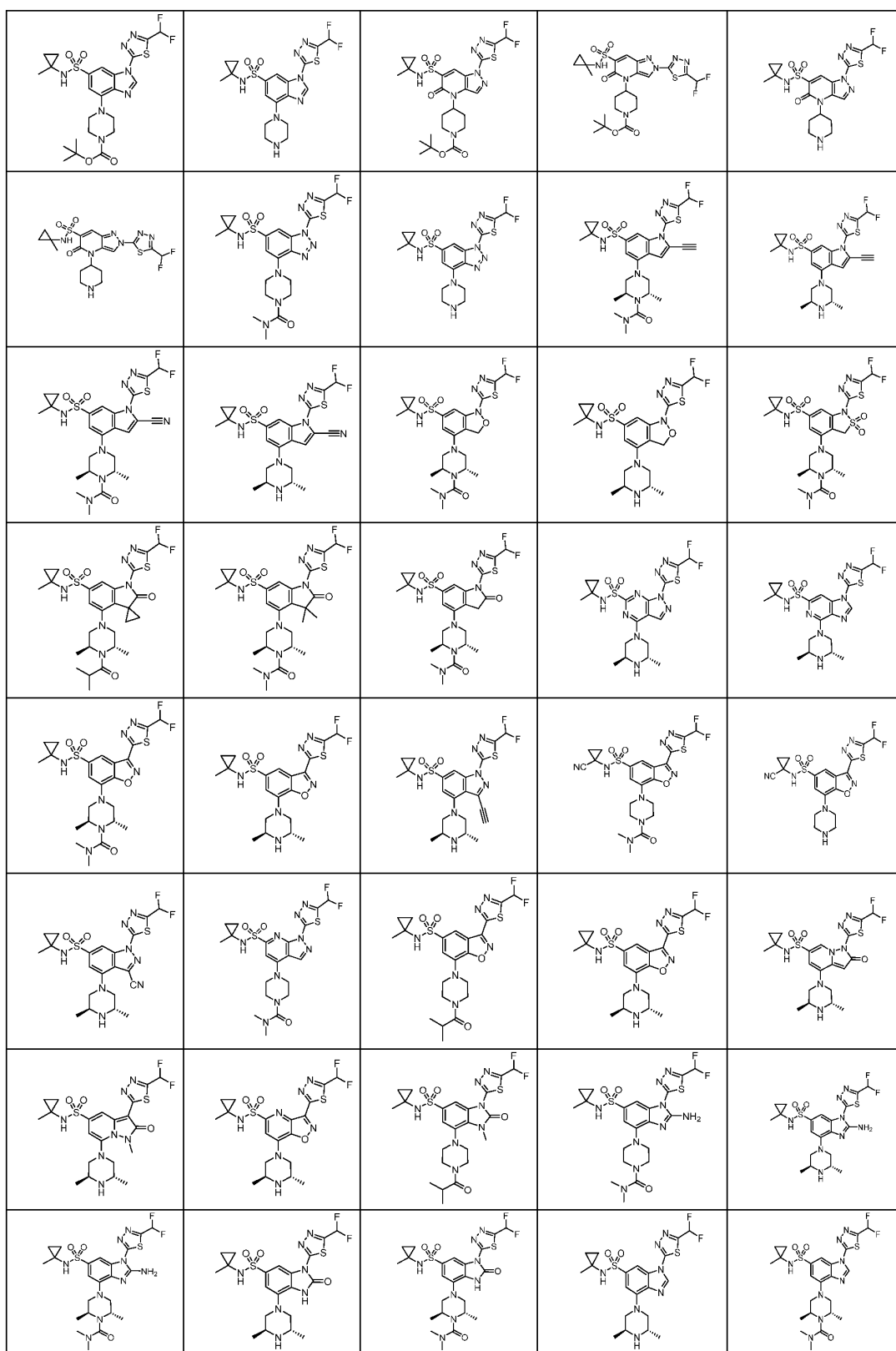


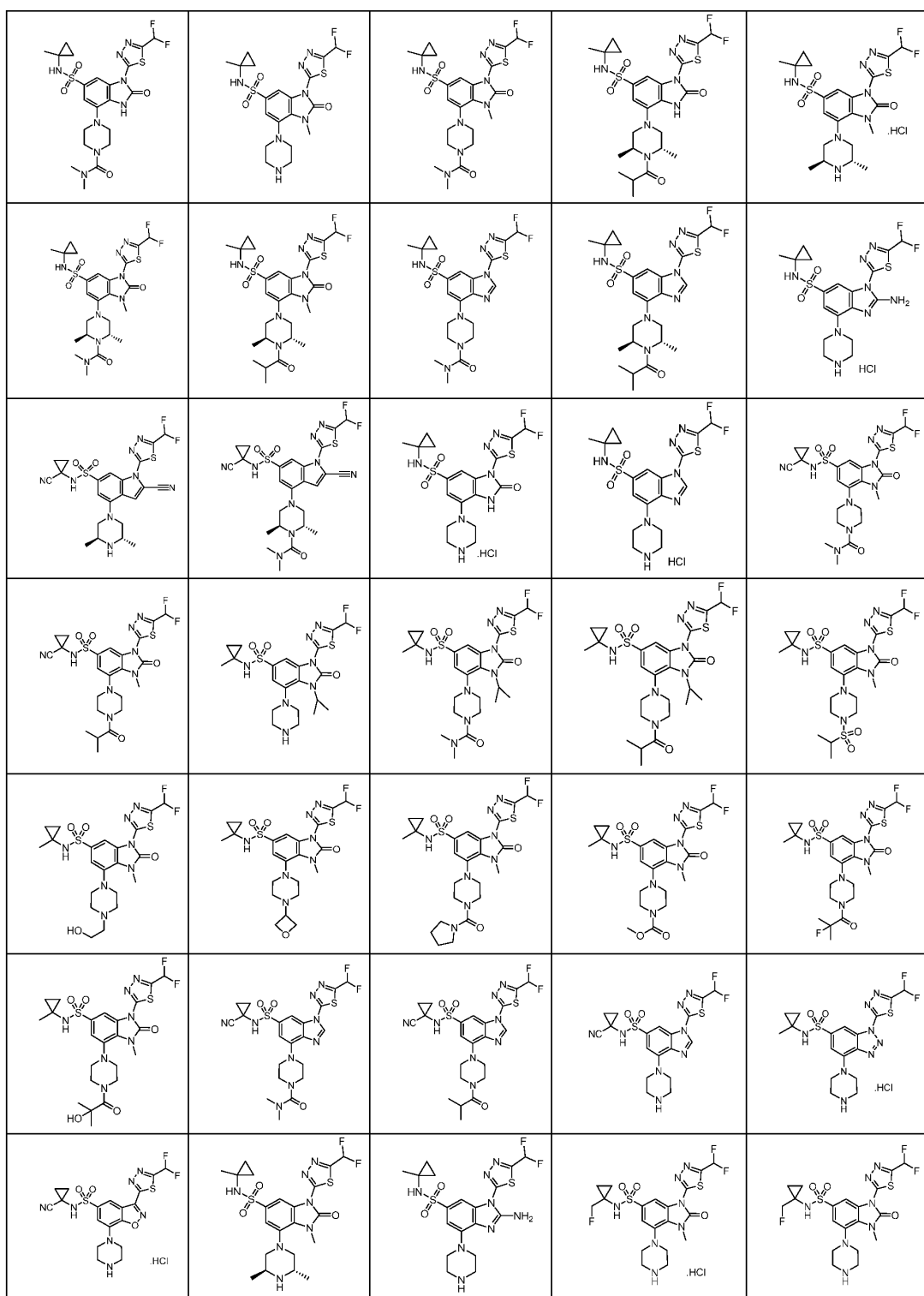
本公开还提供下述化合物及其药学上可接受的盐,或其立体异构体、或其前药、或其氮氧化物、或其溶剂合物、或其同位素衍生物,其中,所述化合物可选自以下表 1 任一结构及其药学上可接受的盐,或其立体异构体、或其前药、或其氮氧化物、或其溶剂合物、或其同位素衍生物,

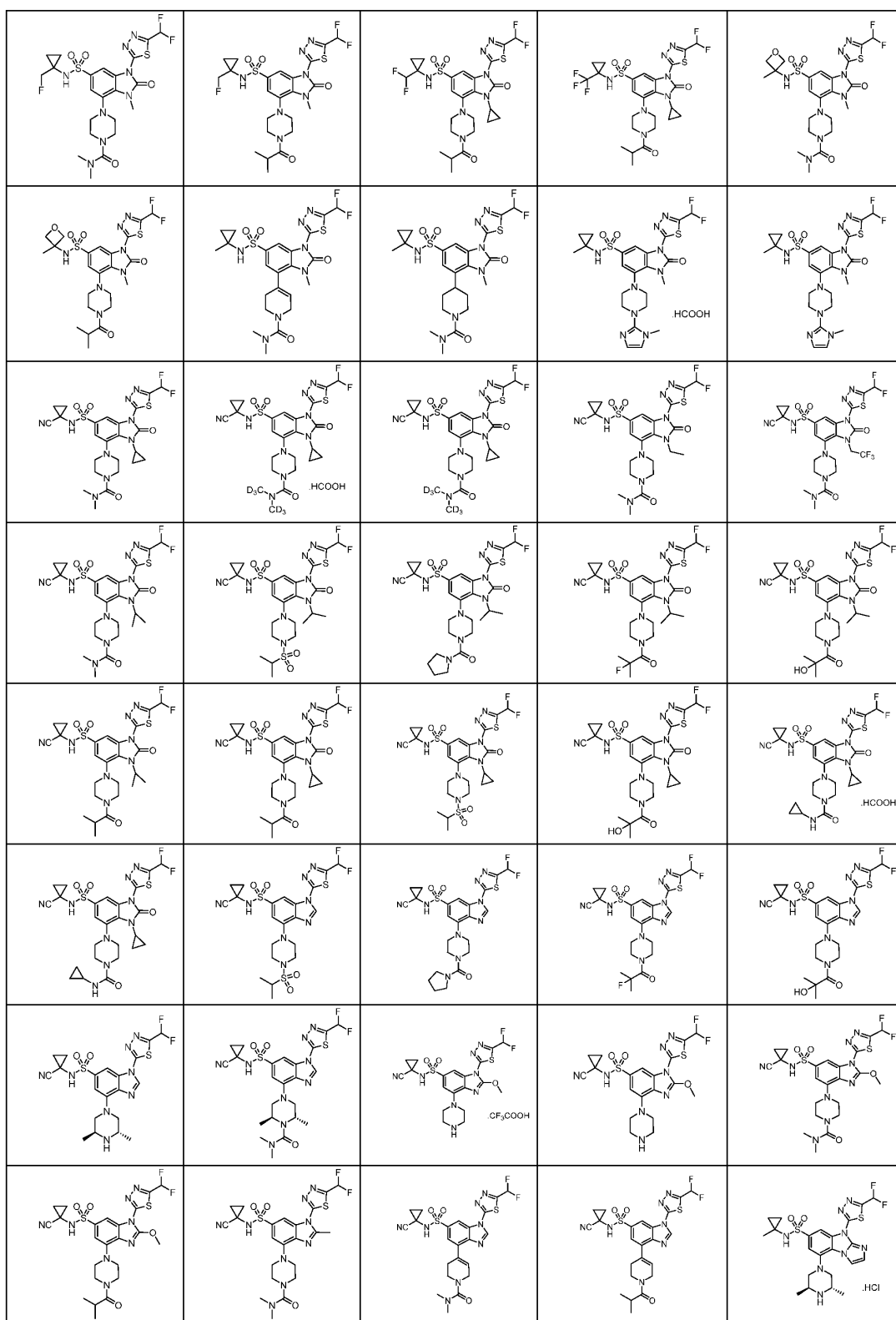
表 1.

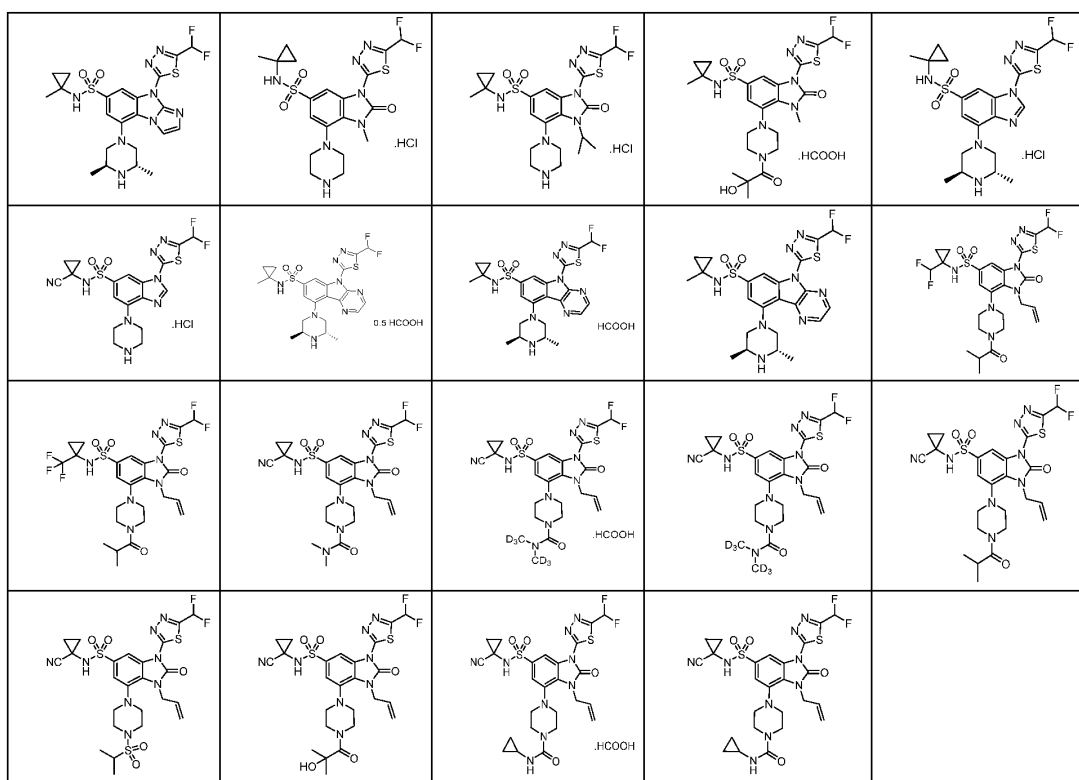
实施例1	实施例2	实施例3	实施例4	实施例5
				
实施例6	实施例7	实施例8	实施例9	实施例10
				
实施例11	实施例12	实施例13	实施例14	实施例15
				
实施例16	实施例17	实施例18	实施例19	实施例20
				

实施例21	实施例22	实施例23	实施例24	实施例25
实施例26	实施例27	实施例28	实施例29	实施例30
实施例31	实施例32	实施例33	实施例34	实施例35
实施例36	实施例37	实施例38	实施例39	实施例40
实施例41	实施例42	实施例43		

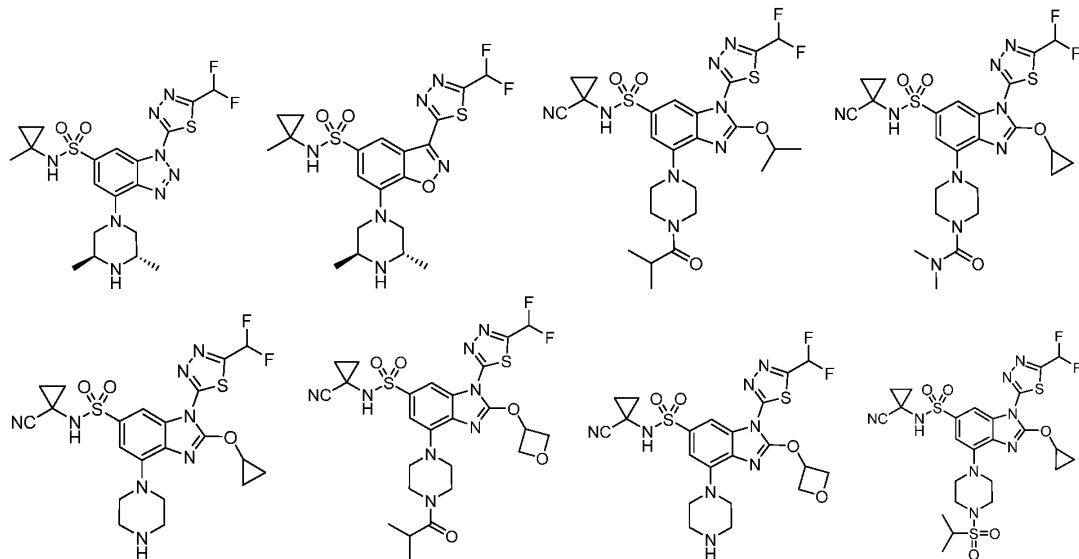


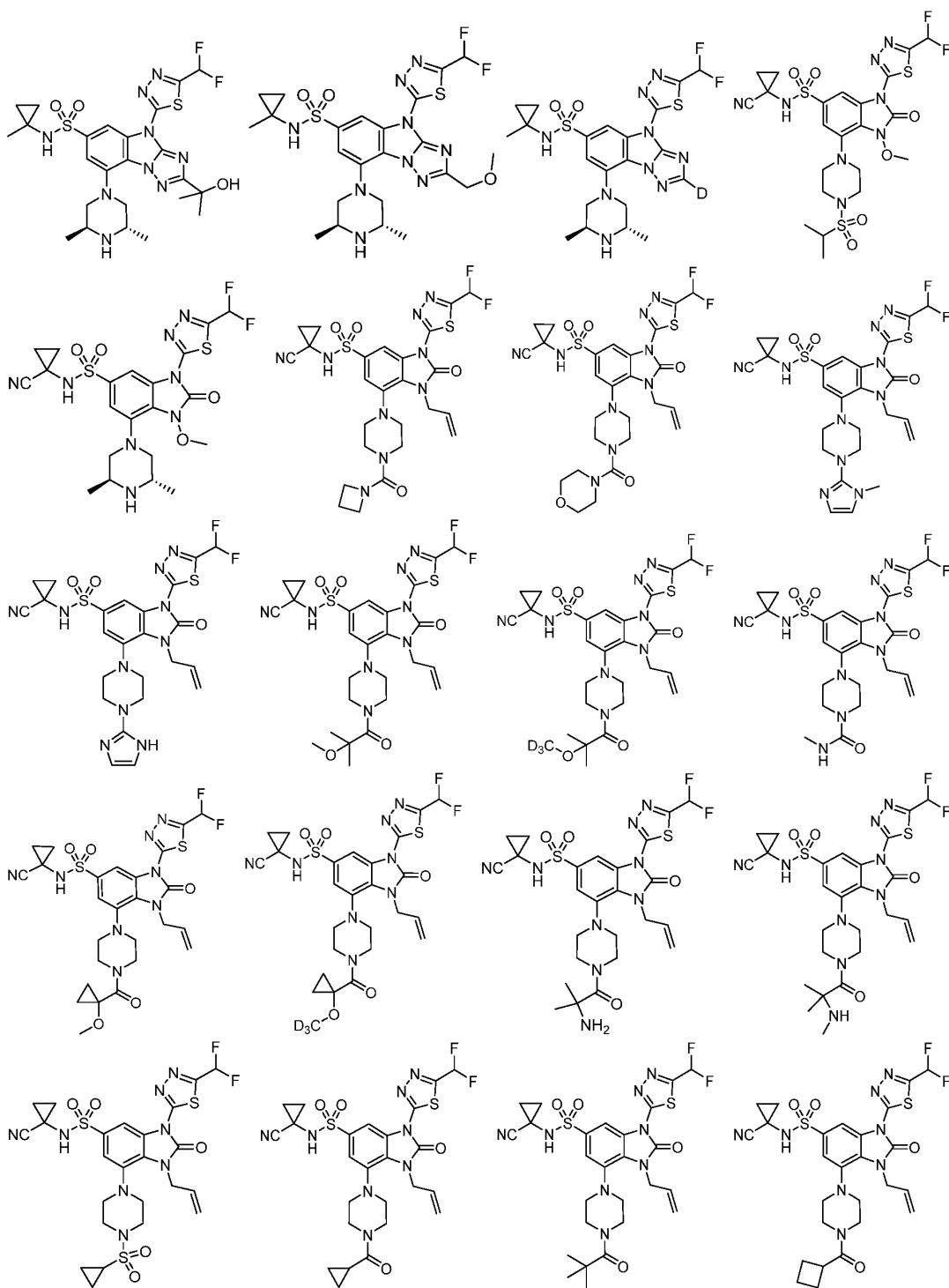


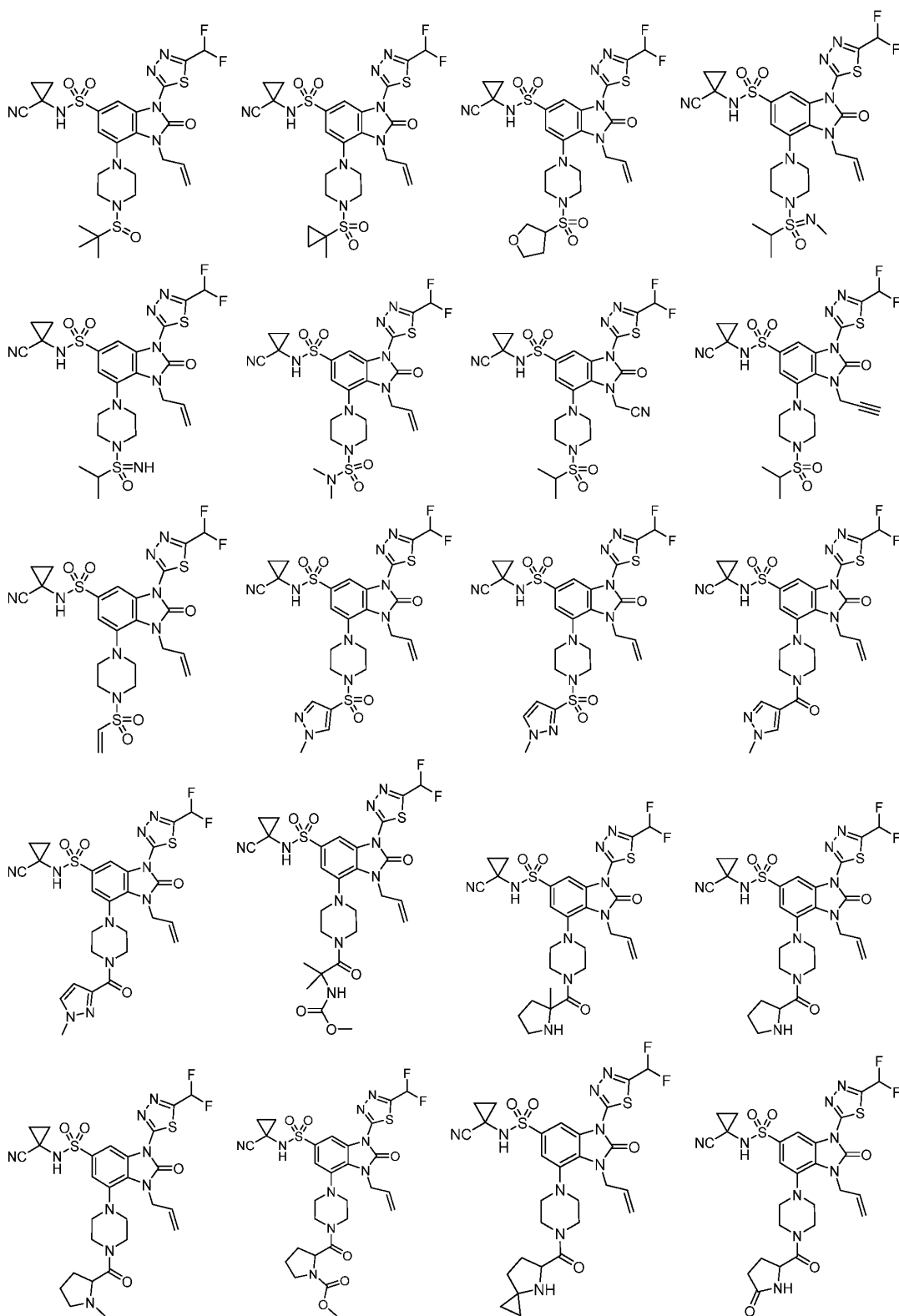


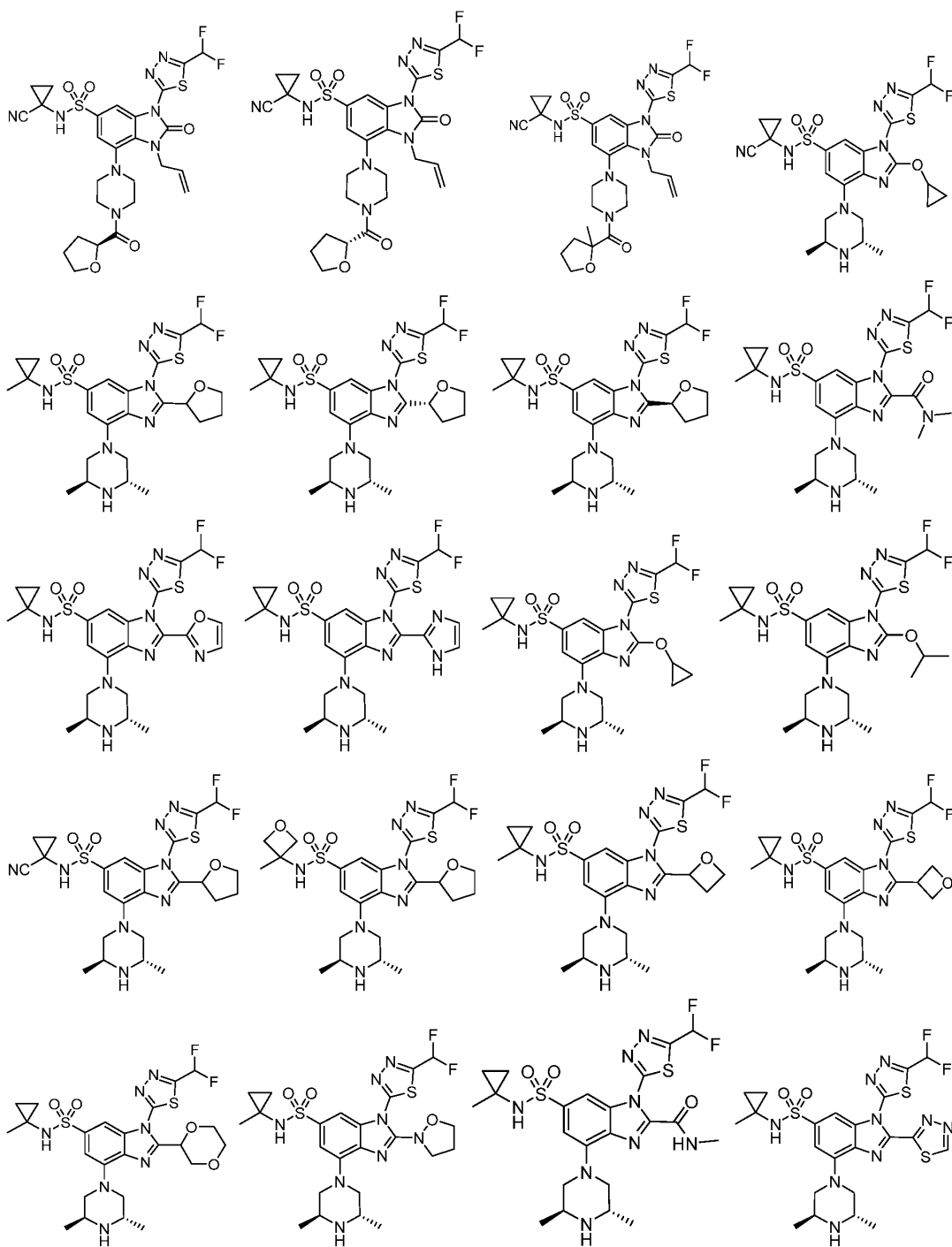


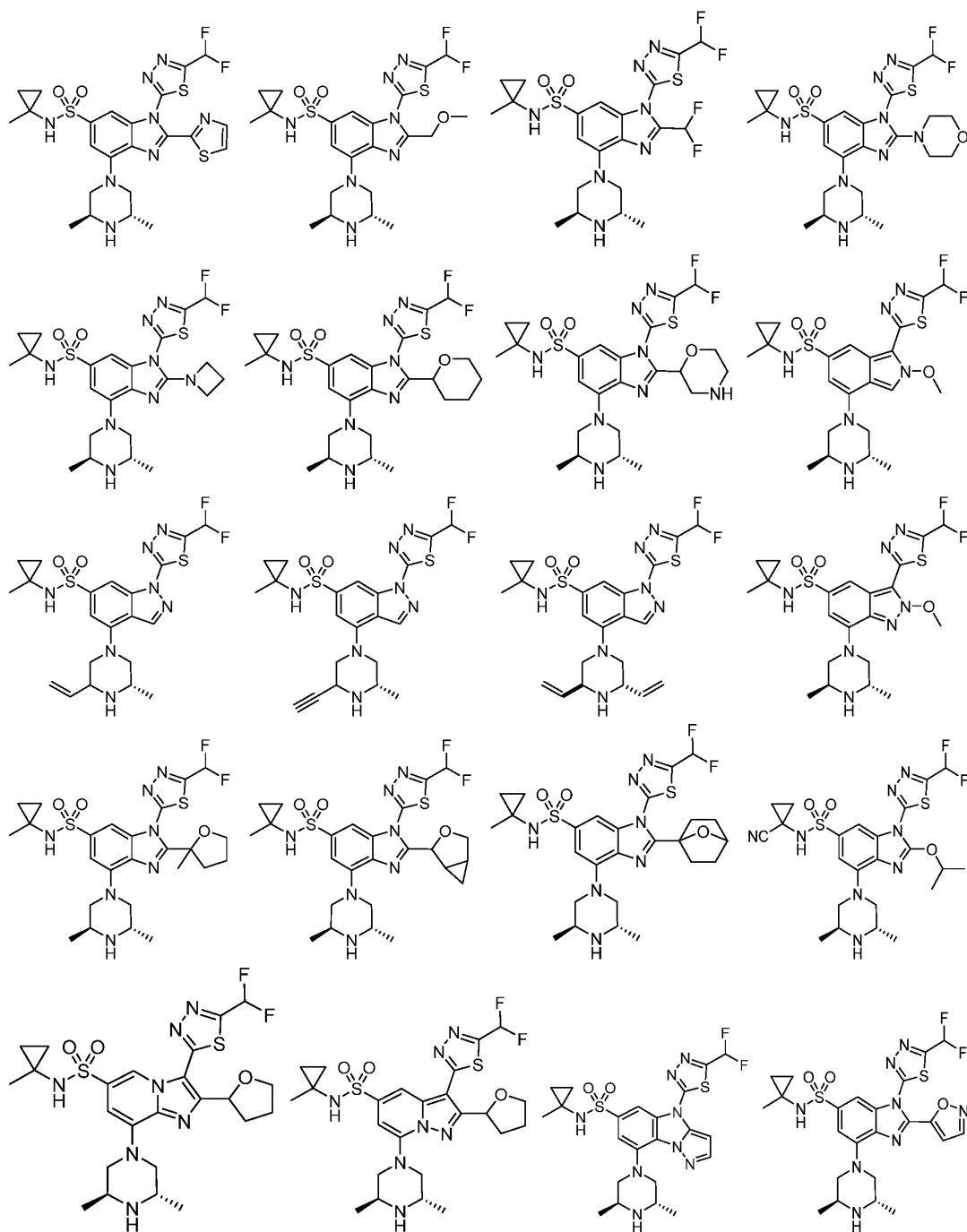
本公开还提供下述化合物及其药学上可接受的盐，或其立体异构体、或其前药、或其氮氧化物、或其溶剂合物、或其同位素衍生物，其中，所述化合物可选自以下任一结构及其药学上可接受的盐，或其立体异构体、或其前药、或其氮氧化物、或其溶剂合物、或其同位素衍生物，

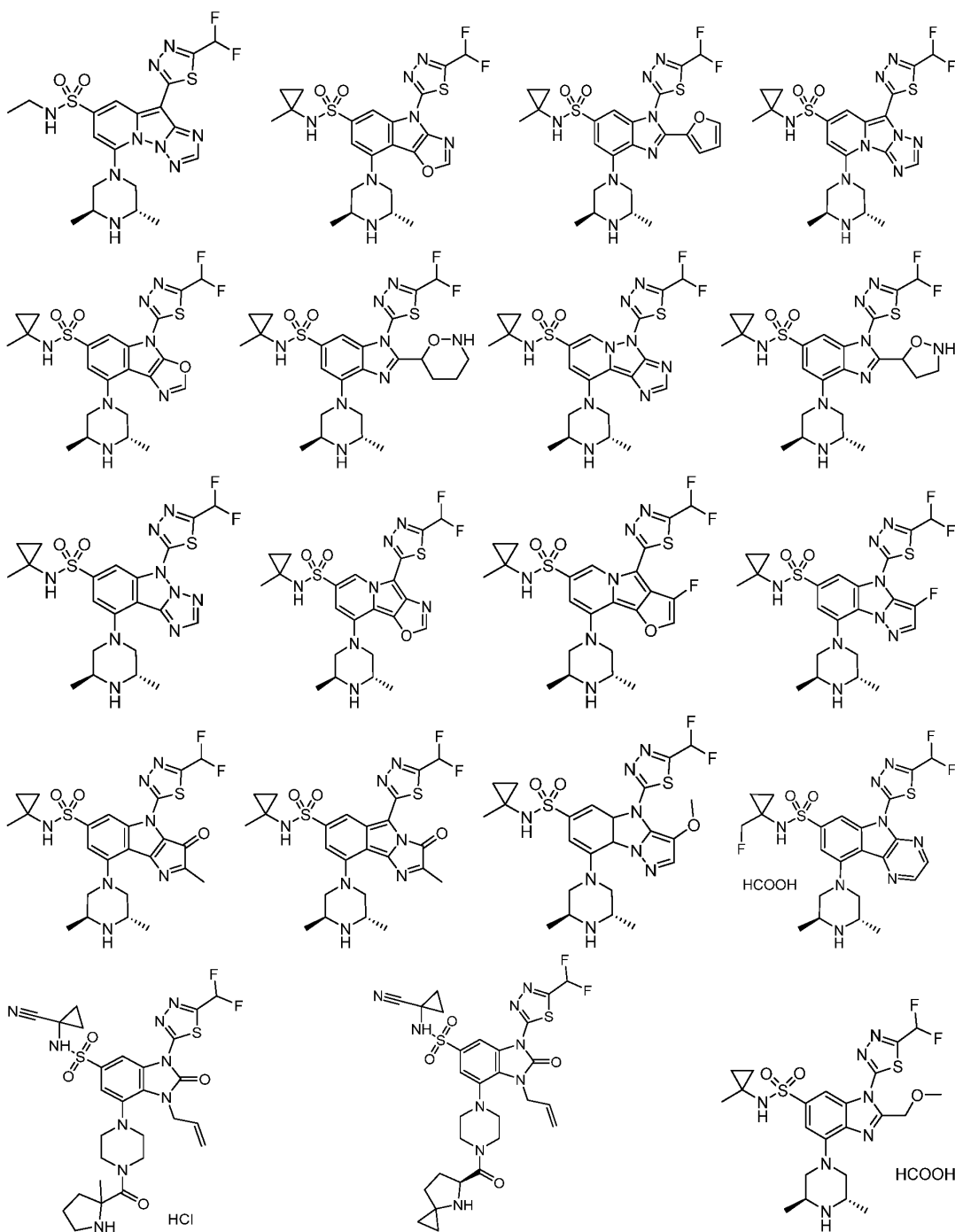


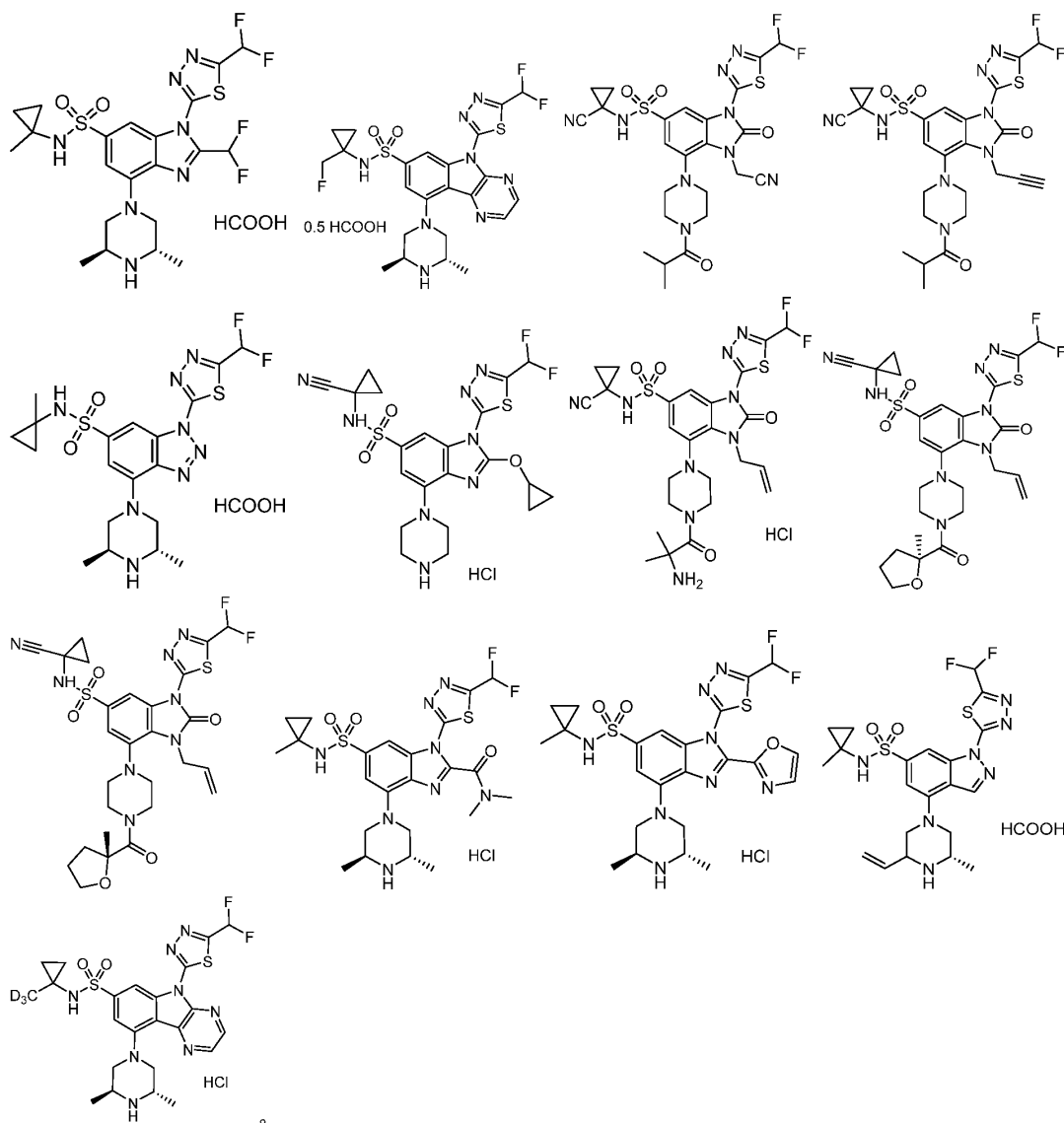




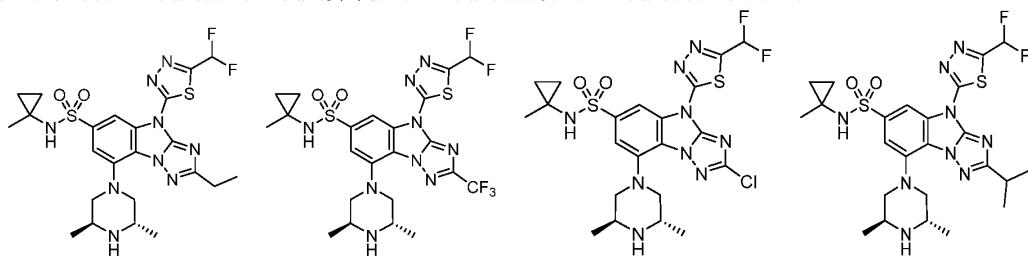


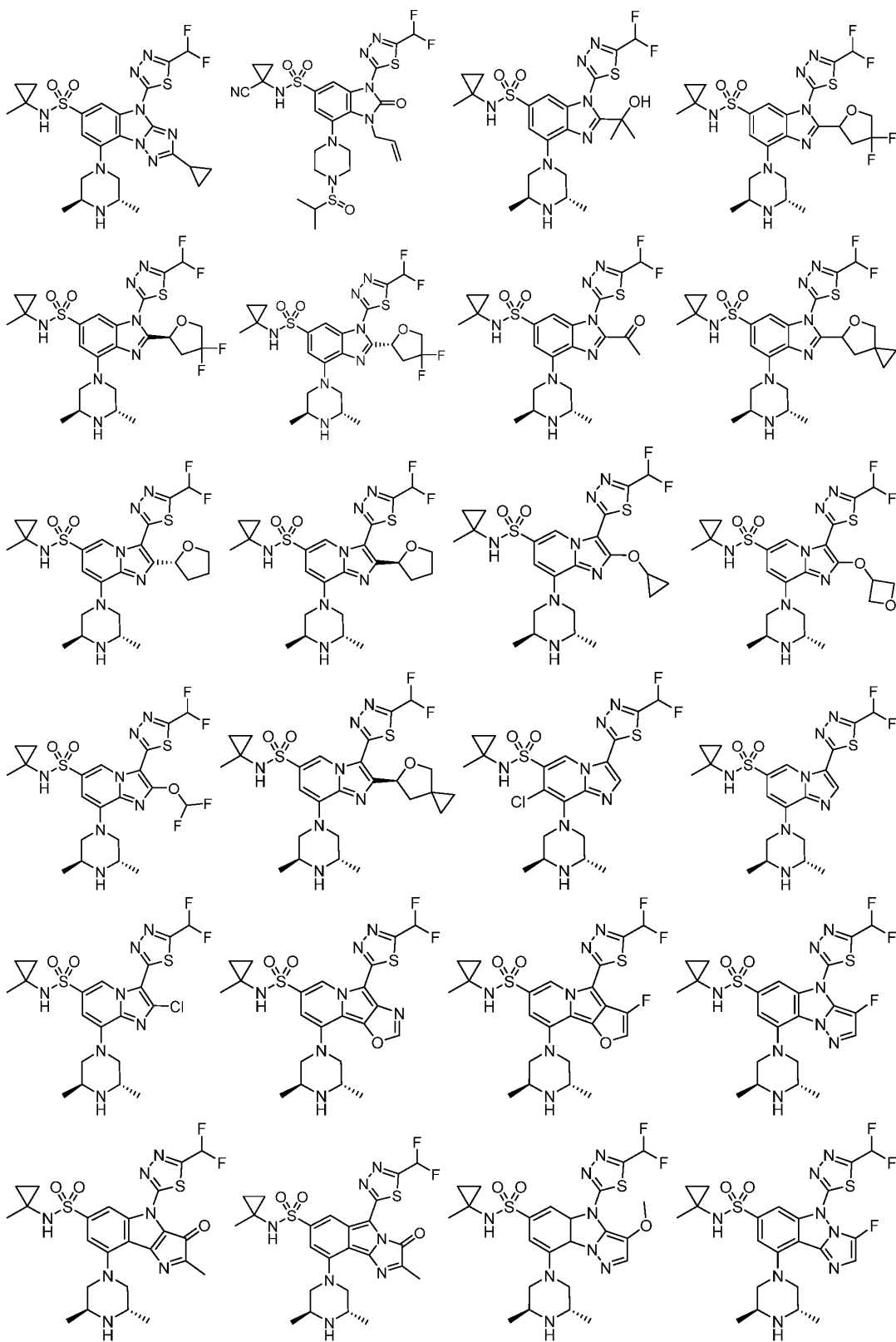


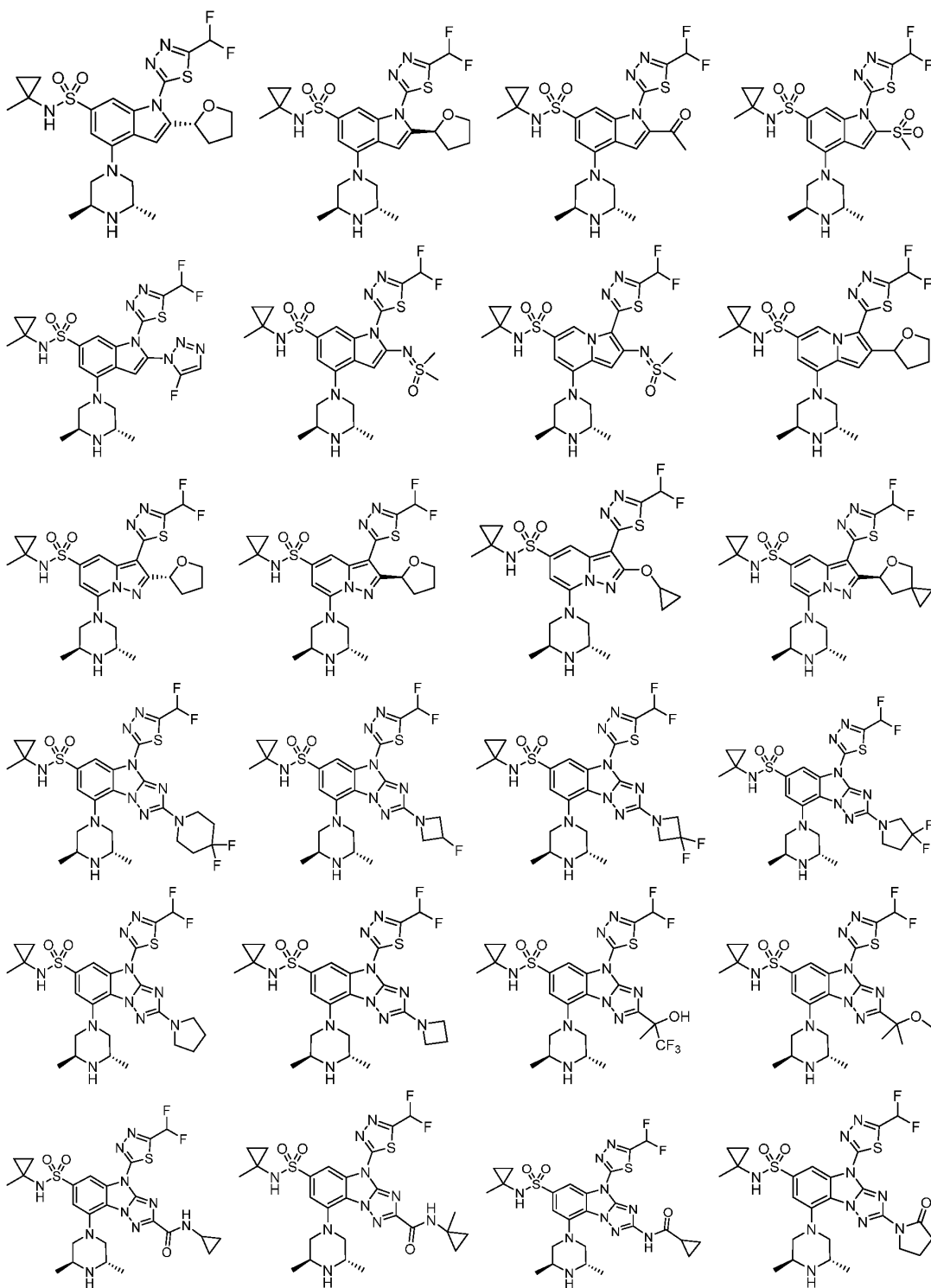


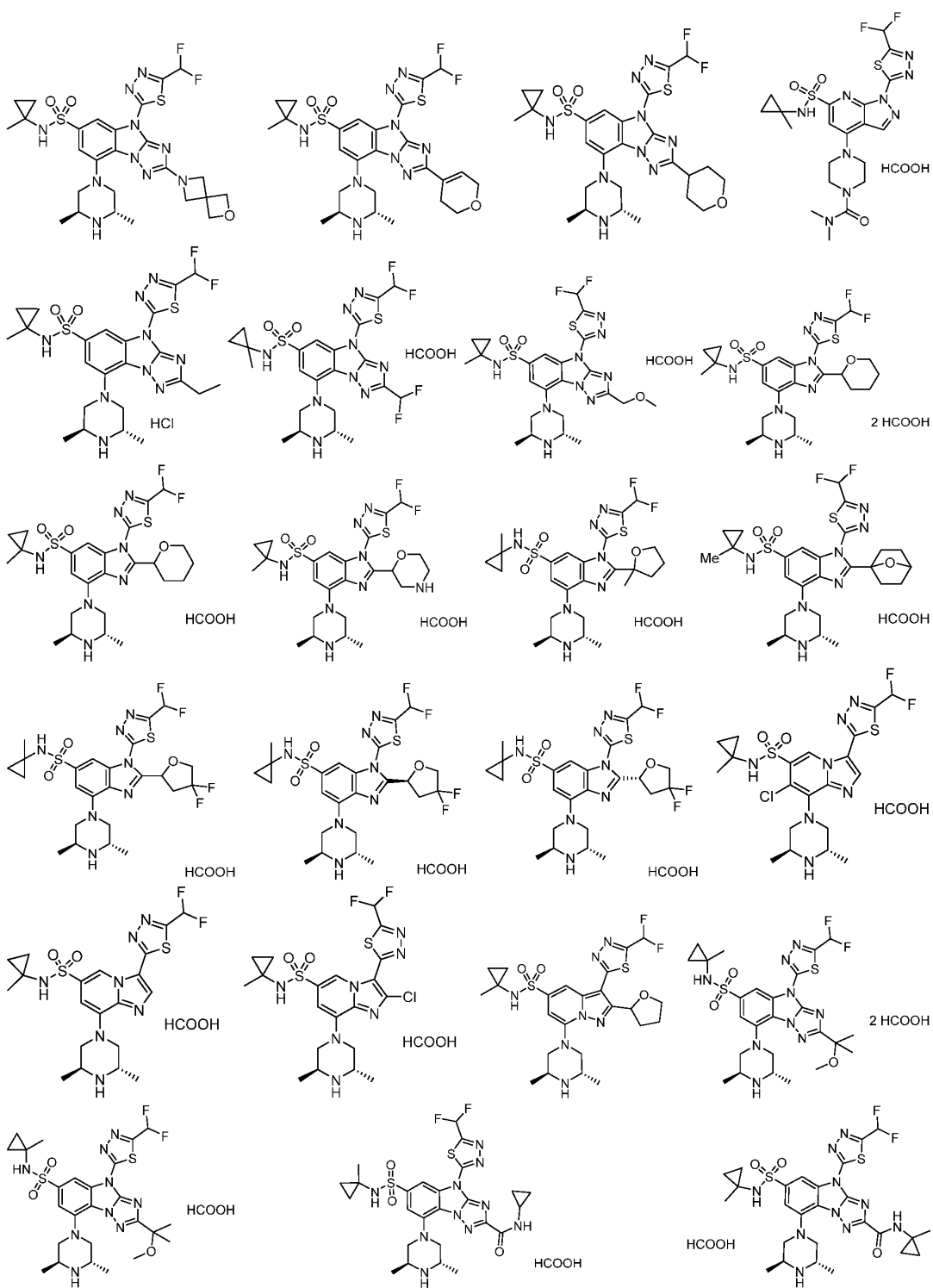


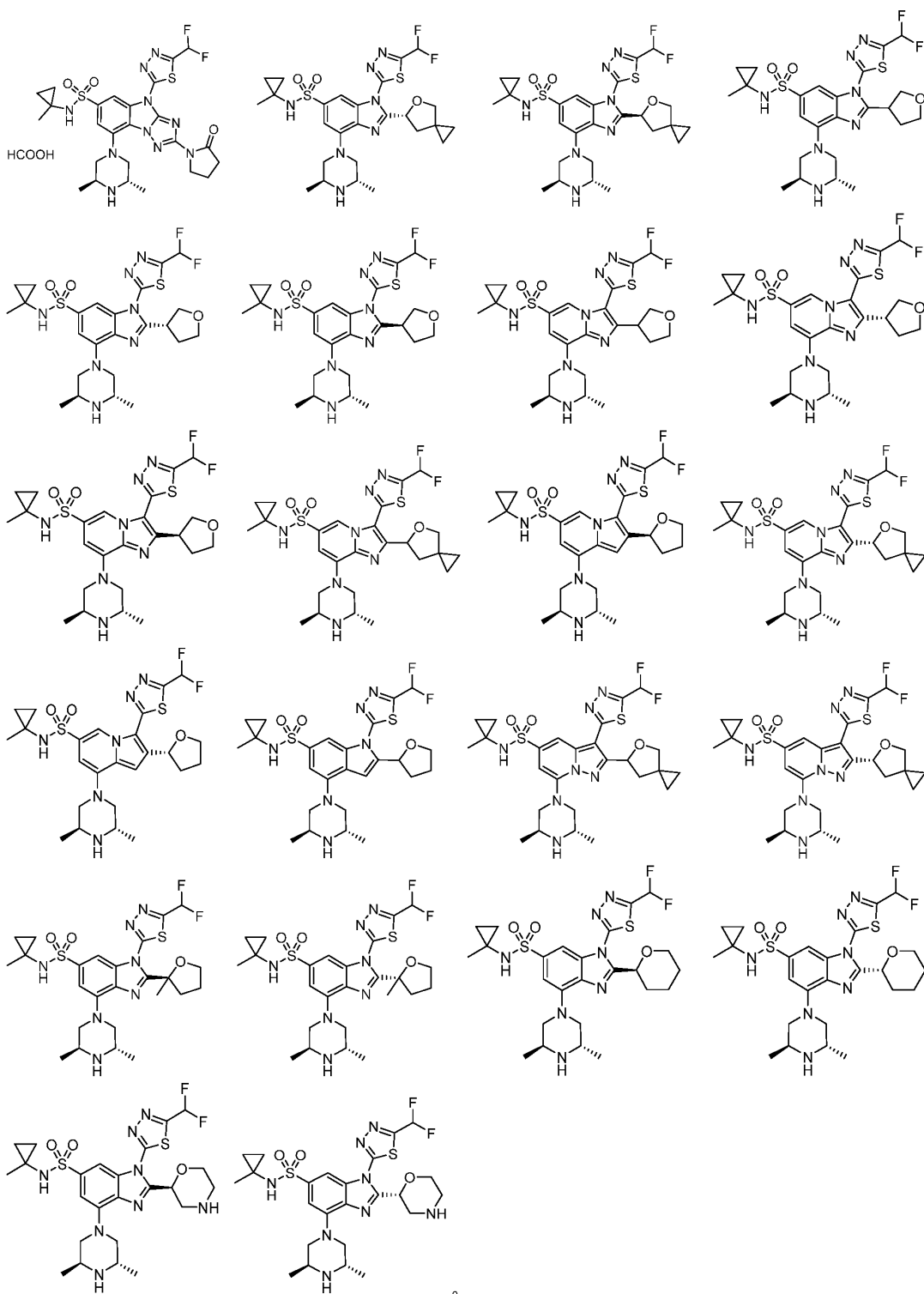
本公开还提供下述化合物及其药学上可接受的盐，或其立体异构体、或其前药、或其氮氧化物、或其溶剂合物、或其同位素衍生物，其中，所述化合物可选自以下任一结构及其药学上可接受的盐，或其立体异构体、或其前药、或其氮氧化物、或其溶剂合物、或其同位素衍生物，











本公开还提供一种药物组合物，其含有（优选为治疗有效量的）上述化合物或其药学上可接受的盐，或其立体异构体、或其前药、或其氮氧化物、或其溶剂合物、或其同位素衍生物和药学上可接受

的载体。

本公开还提供上述化合物或其药学上可接受的盐，或其立体异构体、或其前药、或其氮氧化物、或其溶剂合物、或其同位素衍生物或上述的药物组合物在制备治疗 PARG 介导的癌症的药物中的用途。

本公开还提供上述的化合物或其药学上可接受的盐，或其立体异构体、或其前药、或其氮氧化物、或其溶剂合物、或其同位素衍生物或上述的药物组合物，用于治疗 PARG 介导的癌症。

本公开还提供了治疗 PARG 介导的癌症的方法，其包括向患者施用治疗有效量的上述化合物或其药学上可接受的盐，或其立体异构体、或其前药、或其氮氧化物、或其溶剂合物、或其同位素衍生物或上述的药物组合物。

优选地，本公开所述的癌症选自卵巢癌、胰腺癌、乳腺癌、前列腺癌。

技术效果

1、本公开化合物在 PARG 蛋白结构中的结合模式构象（活性构象）与其最低能量构象（低能构象）高度重合，两构象间的能量差异较小。因此本公开化合物在与 PARG 酶的实际结合中，将展现与参考例 1 化合物相似的或者更优的结合活性。

2、本公开化合物对 PARG 激酶有较强的抑制作用。

说明和定义

除非另有说明，本文所用的下列术语和短语旨在具有下列含义。一个特定的术语或短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，而应该按照普通的含义去理解。

术语“药学上可接受的”指在合理的医学判断范围内适合与人类和动物的组织接触使用而无过度的毒性、刺激、过敏反应或其它的问题或并发症，与合理的收益/风险比相当的那些化合物、材料、组合物和/或剂型。

术语“药学上可接受的盐”是指本公开化合物与相对无毒的酸或碱制备得到的衍生物。这些盐可以在化合物合成、分离、纯化期间就被制备，或者单独使用经过纯化的化合物的游离形式与适合的酸或碱反应。当化合物中含有相对酸性的官能团时，与碱金属、碱土金属氢氧化物或有机胺反应得到碱加成盐，包括基于碱金属与碱土金属的阳离子以及无毒的铵、季铵和胺阳离子，还涵盖氨基酸的盐等。当化合物中含有相对碱性的官能团时，与有机酸或无机酸反应得到酸加成盐。例如盐酸盐和甲酸盐。

术语“药学上可接受的载体”是指本领域通常可接受的用于将生物活性药剂递送给动物、特别是哺乳动物的介质，根据给药方式和剂型的性质包括例如佐剂、赋形剂或赋形物，例如稀释剂、防腐剂、填充剂、流动调节剂、崩解剂、润湿剂、乳化剂、助悬剂、甜味剂、调味剂、芳香剂、抗菌剂、抗真菌剂、润滑剂和分散剂。药学上可接受的载体在本领域普通技术人员的眼界范围内根据大量因素配制。其包括但不限于：配制的活性药剂的类型和性质，要将含有该药剂的组合物给药的对象，组合物的预期给药途径，和目标治疗适应症。药学上可接受的载体包括含水介质和非水介质这两者以及多种固体和半固体剂型。除了活性药剂以外，这样的载体包括许多不同的成分和添加剂，因多种原因(例如稳定活性药剂、粘合剂等)在处方中包括的这样的另外的成分对于本领域普通技术人员是众所周知的。

术语“前药”是指其自身具有较小药理活性或无药理学活性的本发明的化合物的某些衍生物，其具有可裂解基团并通过溶剂分解或在生理条件下分解成为本公开化合物。所述的前药类型包括但不限于酰胺、酯、酸酐、盐等。所述的“酯”是指当本公开化合物含有酸性基团（如羧酸）时，其与合适的醇形成的衍生物；当本公开化合物含有羟基基团时，其与合适的酸（包括有机酸或无机酸）形成的衍生物。前药的制备方法是本领域技术人员所熟知的。

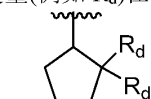
术语“溶剂合物”是指一种或多种溶剂分子与本公开化合物的缔合体或复合物。当所述溶剂是水时可以使用术语“水合物”。所述溶剂分子可以是化学计量的也可以是非计量的。

术语“氮氧化物”或“N-氧化物”是指含氮基团中氮原子进一步被氧化形成的衍生物，常见的N-氧化物包括叔胺的N-氧化物或含氮杂环中氮原子的N-氧化物。N-氧化物的合成方法是本领域技术人员熟知的，包括用过氧酸如过氧乙酸和间氯过氧苯甲酸、过氧化氢、烷基过氧化氢如叔丁基过氧化氢、过硼酸钠和双环氧乙烷如二甲基双环氧乙烷来氧化杂环和叔胺等。

术语“有效预防或治疗量”是指本公开化合物、其药学上可接受的盐，或其立体异构体、或其前药、或其氮氧化物、或其溶剂合物、或其同位素衍生物以适用于任何医学治疗和/或预防的合理效果/风险比治疗障碍的足够量的化合物。但应认识到，本公开式I所示化合物或其药学上可接受的盐，或其立体异构体、或其前药、或其氮氧化物、或其溶剂合物、或其同位素衍生物和组合物的总日用量须由主诊医师在可靠的医学判断范围内作出决定。对于任何具体的患者，具体的治疗有效剂量水平须根据多种因素而定，所述因素包括所治疗的障碍和该障碍的严重程度；所采用的具体化合物的活性；所采用的具体组合物；患者的年龄、体重、一般健康状况、性别和饮食；所采用的具体化合物的给药时间、给药途径和排泄率；治疗持续时间；与所采用的具体化合物组合使用或同时使用的药物；及医疗领域公知的类似因素。

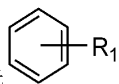
术语“任选地”是指可以被取代，也可以不被取代，除非另有规定，取代基的种类和数目在化学上可以实现的基础上可以是任意的，例如，术语“可任选地被一个或多个 R_d 取代”是指可以被一个或多个 R_d 取代，也可以不被 R_d 取代。

当任何变量(例如 R_d)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，



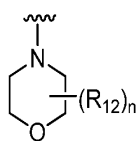
表示环戊基被3个 R_d 所取代，且每个 R_d 都有独立的选项。

当一个取代基的键可以交叉连接到一个环上的两个原子时，这种取代基可以与这个环上的任意原子相键合。例如，结构单元



表示取代基 R_1 可以在苯环上的任意一个位置发生取代。

当所列举的取代基中没有指明其通过哪一个原子连接到化学结构通式中包括但未具体提及的化合物时，这种取代基可以通过其任何原子相键合。例如，吡唑作为取代基，是指吡唑环上任意一个碳原子或氮原子连接到被取代的基团上；当结构中出现  时，表示该原子为键合原子，例如



表示吗啉环上的 N 原子为键合原子。

除非另有规定,“环”是指饱和的、部分饱和的或不饱和的单环以及多环,“多环”包括螺环、稠环或桥环。环去掉氢原子所衍生的基团称之为“环基”,其包括一价环、二价环(通常称之为亚环)、三价环、四价环等,具体价位视该环上连接的取代基个数而定。本公开对于“环基”的描述不再具体区分环的价位。代表性的“环”包括被取代或未被取代的杂环基、环烷基、杂环烷基、环烯基、杂环烯基、环炔基、杂环炔基、芳基或杂芳基。术语“杂”表示取代或未被取代的杂原子以及杂原子的氧化形式,也称为杂原子团,所述杂原子一般选自 N、O、S、P,氧化形式一般包括 NO、P(O)、SO、S(O)₂,氮原子可以是取代的,即 NR (R 为 H 或者文中定义的其他取代基);环上原子的数目通常被定义为环的元数,例如,“3-6 元杂环烷基”是指 3-6 个原子环绕排列而成的环,每个环任选地包含 1~3 个杂原子和/或杂原子团,即 N、O、S、NO、SO、S(O)₂、P(O)、或 NR,每个环任选的被 R 基团所取代,R 为文中所定义的基团。

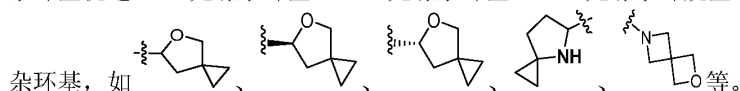
除非另有规定,“环烷基”是指饱和或不饱和的单环或多环烃基。环烷基优选 C₃₋₈ 单环烷基(又称 3 至 8 元环烷基),进一步优选 C₃₋₇ 单环烷基(又称 3 至 7 元环烷基),更优选 C₃₋₆ 单环烷基(又称 3 至 6 元环烷基),这些单环烷基的实例包括但不限于,环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基。如无特殊说明,本公开所述的环境烷基包括单环烷基、螺环烷基、稠环烷基和桥环烷基。

除非另有规定,“杂环基”是指环中包含一定数目杂原子和/或杂原子团的非芳香性的单环或多环,环可以是饱和的,或者是部分饱和的(如含有 1 个、2 个或多个双键)。所述杂原子和/或杂原子团一般选自 N、O、S、P、NO、SO、S(O)₂、P(O)、以及 NR,其中杂环中的碳原子任选被氧化,即形成-C(O)-。“杂环基”优选 3-8 元杂环基、3-8 元单杂环基,进一步优选 3-7 元杂环基、3-7 元单杂环基,更优选 5-6 元杂环基、5-6 元单杂环基,这些单杂环基的实例包括,但不限于但不限于哌啶基、哌嗪基、玛琳基、四氢吡喃基、1,4-二氧六环基、四氢吡咯基、四氢呋喃基、[1,2]恶嗪啉、异噻唑啉基、氧杂环



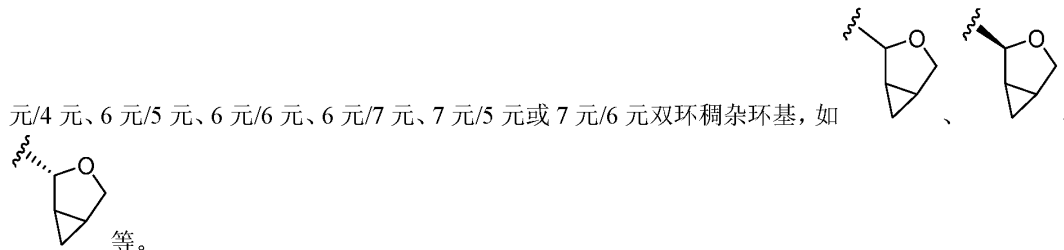
丁烷基、氮杂环丁烷基、 等。多环杂环基包括螺杂环基、稠杂环基和桥杂环基。如无特殊说明,本公开所述的杂环基包括单杂环基、螺杂环基、稠杂环基和桥杂环基,比如 3 至 8 元杂环基的范围包括 3 至 8 元螺杂环基、3 至 8 元稠杂环基、3 至 8 元桥杂环基。

除非另有规定,术语“螺杂环基”是指 5 至 20 元的单环之间共用一个原子(称螺原子)的多环杂环基团,其任选的含有一个或多个双键,其所述杂原子选自 N、O、S、P、P(O)、NO、SO、S(O)₂ 等。螺杂环基优选 5-13 元螺杂环基、6-12 元螺杂环基、5-11 元螺杂环基、7-11 元螺杂环基或者 9-11 元螺



除非另有规定,术语“稠杂环基”指 5 至 20 元,环之间共享毗邻的一对原子的多环杂环基团,一个或多个环可以含有一个或多个双键,其中所述杂原子选自 N、O、S、P、P(O)、NO、SO、S(O)₂ 等。

优选 6 至 14 元, 更优选 7 至 10 元(例如 7、8、9 或 10 元), 更优选 7 至 10 元, 根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环等多环稠杂环基, 优选双环或三环稠杂环基, 更优选 3 元/4 元、3 元/5 元、3 元/6 元、4 元/4 元、4 元/5 元、4 元/6 元、5 元/3 元、5 元/4 元、5 元/5 元、5 元/6 元、6 元/3 元、6



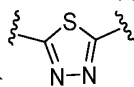
等。

除非另有规定, 术语“桥杂环基”指 5 至 14 元, 任意两个环共用两个不直接连接的原子或多环杂环基团, 其可以含有一个或多个双键其中所述杂原子团选自 N、O、S、P、P(O)、NO、SO、S(O)₂ 等。

优选 6 至 14 元, 更优选 7 至 10 元(例如 7、8、9 或 10 元)。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环等多环桥杂环基, 优选双环、三环或四环桥杂环基, 更优选双环桥杂环基, 如

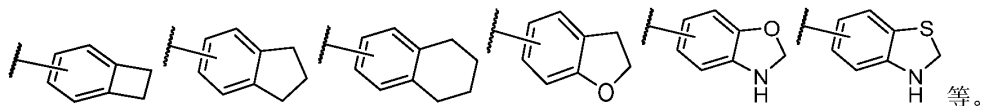
除非另有规定, 术语“杂芳基”意指稳定的单环(单环杂芳基)或者多环的芳族烃(多环杂芳基), 其包含至少一个杂原子或杂原子团(自 N、O、S、P、P(O)、NO、SO、S(O)₂ 或 NR)。优选 5 至 10 元杂芳基; 更优选 5 元或 6 元单环的杂芳基。更优选含氮、硫原子的 5 元或 6 元单环的杂芳基(又称 5-

6 元杂芳基), 杂芳基的实例包括但不限于



、咪唑基、吡唑基、恶唑基、噻唑基、异恶唑基、呋喃基、三氮唑基等。所述多环杂芳基还包括单环杂芳基与一个或多个芳基稠合, 其中连接点在芳香环上, 并且在这种情况下, 环原子个数继续表示多环杂芳环系统中的环原子个数。所述多环杂芳基还包括单环杂芳基与环烷基或杂环基中的一个或多个稠合, 其中连接点在单环杂芳环上, 并且在这种情况下, 环原子个数继续表示多环杂芳环系统中的环原子个数。

术语“芳基”指具有共轭的 π 电子体系的单环全碳芳环(即单环芳基)或多环芳环系统(即多环芳基), 其具有 6 至 14 个(例如 6、7、8、9、10、11、12、13 或 14 个)环原子(即 6 至 14 元芳基)。所述芳基优选具有 6 至 10 个环原子的芳基(即 6 至 10 元芳基)。所述的单环芳基, 例如苯基。所述的多环芳基, 非限制性的实例包括: 萘基、蒽基、菲基等。所述多环芳基还包括苯基与杂环基或环烷基中的一个或多个稠合, 或萘基与杂环基或环烷基中的一个或多个稠合, 其中连接点在苯基或萘基上, 并且在这种情况下, 环原子个数继续表示多环芳环系统中的环原子个数, 非限制性的实例包括:



除非另有规定, 当一个基团未表明被何种取代基取代时, 其为未取代。

除非另有规定, 术语“烷基”用于表示直链或支链的饱和烃基。优选 C₁₋₆ 的烷基, 更优选 C₁₋₄ 的烷

基, 烷基的实例包括, 但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、丁基、异丁基、戊基、异戊基、新戊基、正己基等。

除非另有规定, 术语“羟烷基”用于表示被一个或多个羟基取代的烷基。优选被一个羟基取代的烷基(即-烷基-OH)。所述“羟烷基”优选为羟 C₁₋₆ 烷基, 进一步优选为-C₁₋₆ 烷基-OH。

除非另有规定, 术语“烷氧基”是指通过氧桥连接的烷基, 即是烷基将羟基中的氢原子取代所得到的基团。优选 C₁₋₆ 烷氧基, 更优选 C₁₋₄ 烷氧基。烷氧基的实施例包括但不限于甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、正戊氧基、新戊氧基、正己基氧基。

除非另有规定, 术语“卤素”表示氟、氯、溴或碘原子。

除非另有规定, 术语“卤代烷基”是指一个或多个氢原子被卤原子取代的烷基。优选 C₁₋₆ 卤代烷基, 更优选 C₁₋₄ 卤代烷基。卤代烷基的实例包括但不限于一氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、三氯甲基、三溴甲基、2,2,2-三氟乙基, 2,2,2 三氯乙基等。

除非另有规定, 术语“卤代烷氧基”是指指一个或多个氢原子被卤原子取代的烷氧基。

特别说明, 本文中所有的取代基和/或其变体的组合只有在这样的组合会产生稳定的化合物的情况下才是被允许的。

除非另有规定, 术语“烯基”是指直链或支链的烯烃(或指至少含有一个碳碳双键的烷基, 其中烷基的定义如上所述) 去掉一个氢原子衍生的基团, 包括“C₂₋₆ 烯基”、“C₂₋₅ 烯基”、“C₂₋₄ 烯基”、“C₂₋₃ 烯基”, 具体实例包括但不限于具体实例包括但不限于: -CH=CH₂、-CH=CHCH₃、-C(CH₂)=CH₂、-CH=CHCH₂CH₃、-CH₂CH=CHCH₃ 等。

除非另有规定, 术语“炔基”是指直链或支链的炔烃(或指至少含有一个碳碳三键的烷基, 其中烷基的定义如上所述) 去掉一个氢原子衍生的基团, 包括“C₂₋₅ 炔基”、“C₂₋₄ 炔基”、“C₂₋₃ 炔基”, 具体实例包括但不限于: -C≡CH、-C≡CHCH₃、CH≡CHCH₂-、CH≡C-C≡C-等。

术语“羟基”指-OH。

术语“氨基”指-NH₂。

术语“氰基”指-CN。

术语“氧代”或“氧代基”指“=O”。

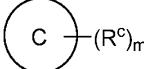
本公开化合物可以存在特定的立体异构体形式。术语“立体异构体”是指结构相同但原子在空间中的排列不同的异构体。其包括顺式和反式(或 *Z* 和 *E*) 异构体、(-)和(+)-异构体、(*R*)-和(*S*)-对映异构体、非对映异构体、(*D*)-和(*L*)-异构体、互变异构体、阻转异构体、构象异构体及其混合物(如外消旋体、非对映异构体的混合物)。本公开化合物中的取代基可以存在另外的不对称原子。所有这些立体异构体以及它们的混合物, 均包括在本公开的范围内。可以通过手性合成、手性试剂或者其他常规技术制备光学活性的(-)和(+)-异构体、(*R*)-和(*S*)-对映异构体以及(*D*)-和(*L*)-异构体。本公开某化合物的一种异构体, 可以通过不对称合成或者手性助剂来制备, 或者, 当分子中含有碱性官能团(如氨基)或酸性官能团(如羧基)时, 与适当的光学活性的酸或碱形成非对映异构体的盐, 然后通过本领域所公知的常规方法进行非对映异构体拆分, 得到纯的异构体。此外, 对映异构体和非对映异构体的分离通

常是通过色谱法完成。

本公开所述化合物的化学结构中，键“”表示未指定构型，即如果化学结构中存在手性异构体，键“”可以为“”或“”，或者同时包含“”和“”两种构型。对于所有的碳-碳双键，即使仅命名了一个构型，*Z*型和*E*型均包括在内。

本公开的化合物包括其化合物的所有合适的同位素衍生物。术语“同位素衍生物”是指至少一个原子被具有相同原子序数但原子质量不同的原子替代的化合物。可引入到本公开化合物中的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟、氯、溴和碘等的稳定和放射性的同位素，例如分别为²H（氘，D）、³H（氚，T）、¹¹C、¹³C、¹⁴C、¹⁵N、¹⁷O、¹⁸O、³²P、³³P、³³S、³⁴S、³⁵S、³⁶S、¹⁸F、³⁶Cl、⁸²Br、¹²³I、¹²⁴I、¹²⁵I、¹²⁹I和¹³¹I等，优选氘。相比于未氘代药物，氘代药物有降低毒副作用、增加药物稳定性、增强疗效、延长药物生物半衰期等优势。本公开的化合物的所有同位素组成的变换，无论放射性与否，都包括在本公开的范围之内。与碳原子连接的各个可用的氢原子可独立地被氘原子替换，其中氘的替换可以是部分或完全的，部分氘的替换是指至少一个氢被至少一个氘替换。

当一个取代基的键可以交叉连接到一个环上时，表示这种取代基可以与这个环上的任意原子相键

合。例如，结构单元表示取代基 R^c可以在环 C 上的任意一个位置发生取代，且 R^c的个数为 m 个。

取代基结构中出现破折号“-”指示用于取代基的连接点，例如-CH₃通过 C 原子连接。

在本公开实施例中，标题化合物的命名是借助 Chemdraw 通过化合物结构转化过来的。若化合物名称与化合物结构存在不一致的情况，可通过综合相关信息和反应路线辅助确定；无法通过其他来确认的，以给出的化合物结构式为准。

本公开中部分化合物的制备方法引用了前述类似化合物的制备方法。本领域人员应当知晓，在使用或参照使用其引用的制备方法时，反应物的投料比、反应溶剂、反应温度等可根据反应物的不同，进行适当的调整。

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上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。

具体实施方式

下面通过实施例对本公开进行详细描述，但并不意味着对本公开任何不利限制。本文已经详细地描述了本公开，其中也公开了其具体实施方式，对本领域的技术人员而言，在不脱离发明精神和范围的情况下针对本公开具体实施方式进行多种变化和改进将是显而易见的。

在本公开实施例中，标题化合物的命名是借助 Chemdraw 通过化合物结构转化过来的。若化合物名称与化合物结构存在不一致的情况，可通过综合相关信息和反应路线辅助确定；无法通过其他来确认的，以给出的化合物结构式为准。本公开中部分化合物的制备方法引用了前述类似化合物的制备方法

法。本领域人员应当知晓，在使用或参照使用其引用的制备方法时，反应物的投料比、反应溶剂、反应温度等可根据反应物的不同，进行适当的调整。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。

1、实验仪器汇总

本公开的化合物结构由核磁共振（NMR）或/和液质联用色谱（LC-MS），或超高效液质联用色谱（UPLC-MS）进行确定。

NMR 的测定是用 Bruker Neo 400M 或者 Bruker Ascend 400 核磁仪器，测定溶剂为氘代二甲基亚砜（DMSO- d_6 ），氘代甲醇（CD₃OD）和氘代氯仿（CDCl₃），重水（D₂O），内标为四甲基硅烷（TMS）。NMR 化学位移（ δ ）以百万分之一（ppm）的单位给出。

液质联用色谱 LC-MS 的测定用 Agilent 1200 & 6120B single quadrupole mass spectrometer 或 Shimadzu LC-20AD XR&MS 2020 single quadrupole mass spectrometer，质谱仪（离子源为电喷雾离子化）。

HPLC 的测定使用 Shimadzu 20AD XR 高效液相色谱。

制备 HPLC 使用 GILSON GX281 333/334 Pump 或 GILSON Trilution LC。

手性 HPLC 测定使用 waters Arc with 2998 with QDA。

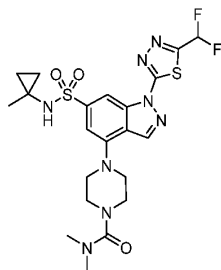
超临界流体色谱（SFC）使用 waters acquity UPCC with QDA。

本公开所直接采用的起始原料、中间体可以按照本领域已知的方法来合成，或市购；实施例中未注明具体条件的实验方法，通常按照常规条件，或按照原料或商品制造厂商所建议的条件。未注明具体来源的试剂，为市场购买的常规试剂。

实施例中的反应进程的监测可采用薄层色谱法(TLC)、LC-MS 等常规方法，纯化采用的柱层析的洗脱剂体系和薄层色谱法的展开剂体系可由以下一种或多种溶剂组成：二氯甲烷、甲醇、正己烷、乙酸乙酯、石油醚、乙酸乙酯、丙酮、二氯甲烷等，溶剂的体积比根据化合物的极性不同而进行调节，也可以加入少量的碱性或酸性试剂进行调节，如三乙胺、醋酸、三氟甲酸等。

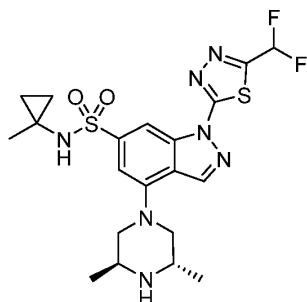
2、合成实施例

参考例 1：



制备方式参考专利 WO2021055744。

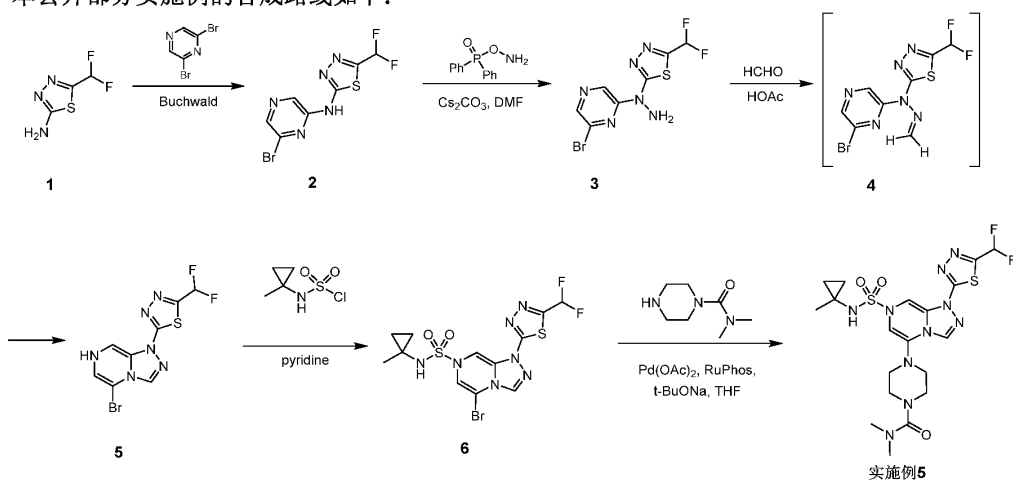
对照例化合物：

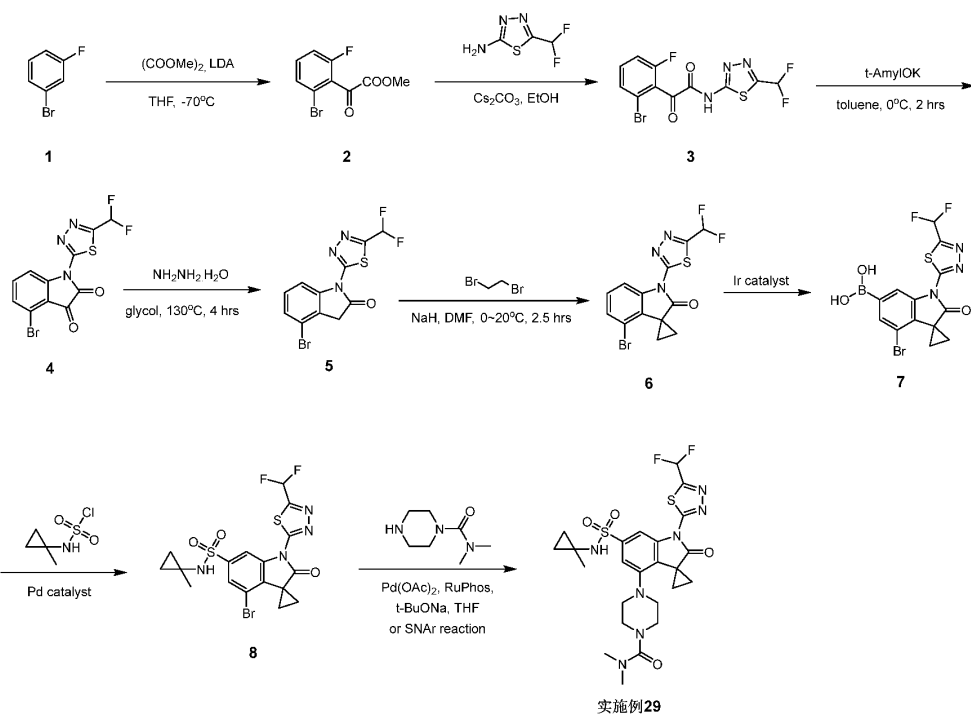
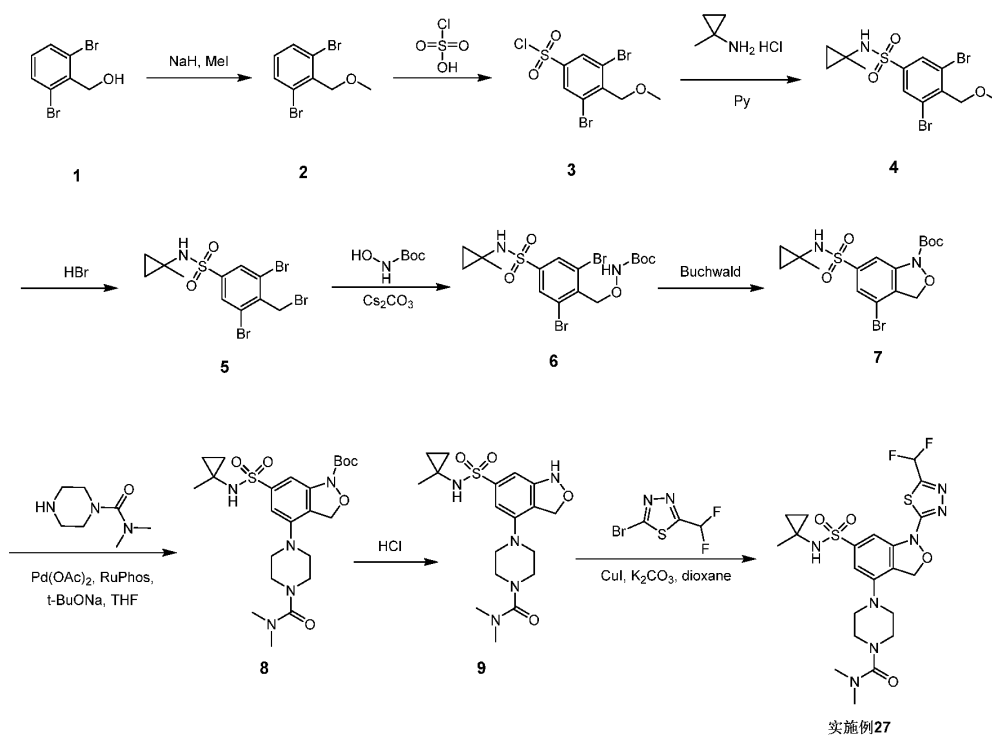


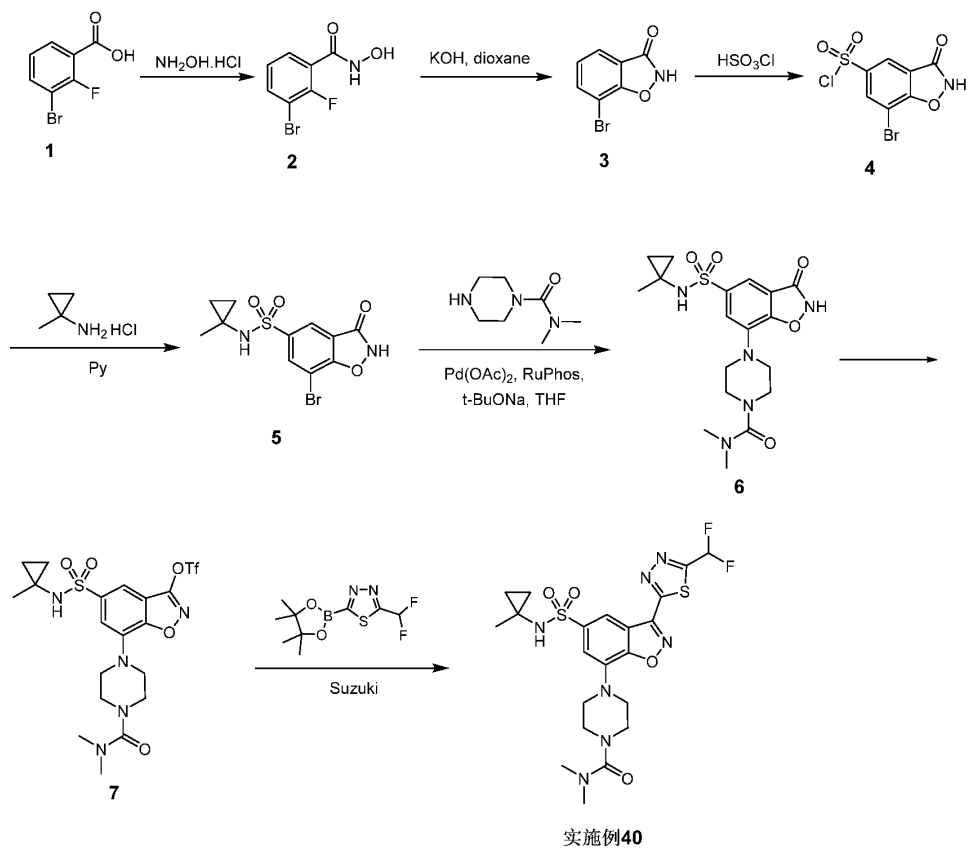
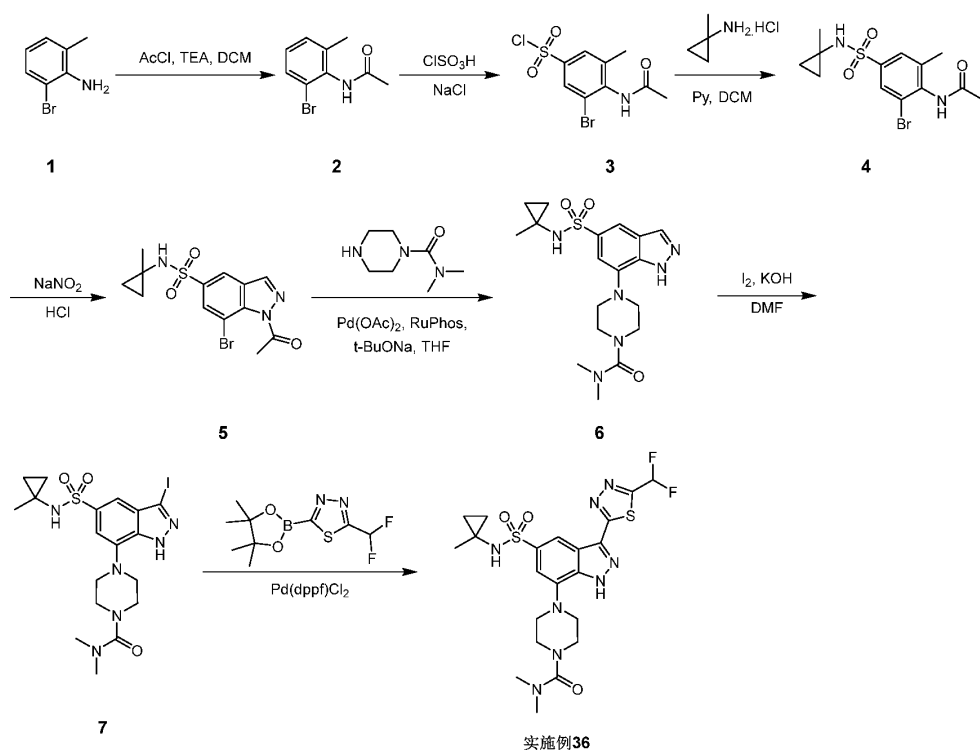
制备方式参考专利 WO2023183850A1 中式 A 化合物的合成。

本公开通过 Spartan 软件以 ω B97X-D 方法在 6-31G* 基组下计算参考例 1 的最低能量构象（低能构象）。在参考例 1 的低能构象中，二氟甲基氮杂噻唑片段与苯并吡唑母核成共平面状态，且氮杂噻唑片段的 S 原子倾向于背离磺酰胺片段（在能垒图中二面角对应为 0 度）。在参考例 1 和 PARG 蛋白的活性构象结合模式中，二氟甲基氮杂噻唑片段与苯并吡唑母核的二面角夹角仅为 1.5 度，这与参考例 1 的低能构象高度吻合，这充分解释了参考例 1 在 WO2021055744 专利中所报道的其与 PARG 蛋白的高结合活性。一般而言，小分子的最低能量构象（低能构象）与其在蛋白中的结合模式构象（活性构象）间的结构差异较小时，则分子从低能构象变换到活性构象时损失的能量也较小，化合物就更容易与蛋白相结合，其对应的结合活性也就更高。

本公开部分实施例的合成路线如下：



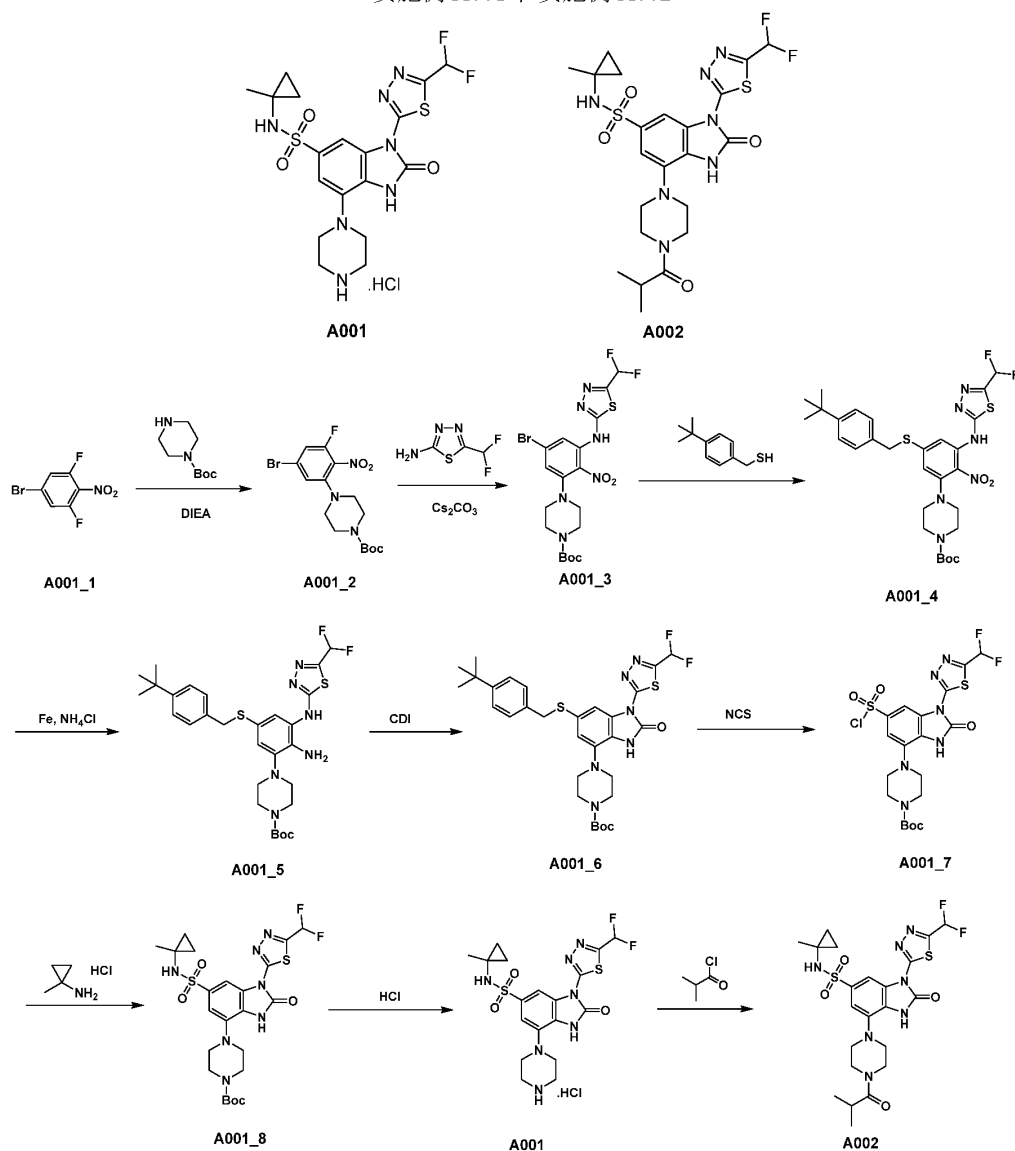




本公开表 1 中其他实施例化合物如实施例 1、实施例 2、实施例 3、实施例 4、实施例 6、实施例 7、实施例 8、实施例 9、实施例 10、实施例 11、实施例 12、实施例 13、实施例 15、实施例 16、实施例 17、实施例 18、实施例 19、实施例 20、实施例 21、实施例 22、实施例 24、实施例 25、实施例 26、实施例 28、实施例 30、实施例 31、实施例 32、实施例 33、实施例 34、实施例 35、实施例 37、实施例 38、实施例 39、实施例 41、实施例 42、实施例 43 及其他记载的化合物的合成参照以上合成步骤中的任一种制得。

具体化合物合成实施例：

实施例 A001 和实施例 A002



步骤 1: 化合物 A001_2 的合成

将 005_1 (10.0 g, 42.0 mmol, 1.00 eq) 和 N-Boc 哌嗪 (7.83 g, 42.0 mmol) 溶解在 N,N-二甲基乙酰胺 (100 mL) 中, 加入 N,N-二异丙基乙胺 (27.1 g, 210 mmol), 将反应液加热至 110°C 搅拌 16 小时。反应完全后冷却至室温后, 加入水 (600 mL) 淬灭反应, 用乙酸乙酯 (100 mL × 3) 萃取。合并有机相, 用盐水 (100 mL × 3) 洗。有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤旋干, 通过柱层析纯化, 得到 A001_2 (16.4 g)。

MS (ESI) M/Z: 348.1, 350.2 [M-55]⁺.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d): δ 7.10 – 7.07 (m, 1H), 7.04 – 7.03 (m, 1H), 3.53 (t, *J* = 4.8 Hz, 4H), 3.01 (t, *J* = 4.8 Hz, 4H), 1.48 (s, 9H).

步骤 2: 化合物 A001_3 的合成

向 A001_2 (8.00 g, 19.8 mmol) 的 N,N-二甲基乙酰胺 (80 mL) 溶液中, 加入碳酸铯 (19.3 g, 59.3 mmol) 和 5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-胺 (4.49 g, 29.6 mmol), 反应液在氮气下加热到 110°C 搅拌 16 小时。反应完全后冷却至室温后, 加入水 (500 mL) 淬灭反应, 用乙酸乙酯 (100 mL × 3) 萃取。合并有机相, 用盐水 (100 mL × 3) 洗。有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤旋干, 通过柱层析纯化, 得到 A001_3 (6.7 g)。

MS (ESI) M/Z: 533.1, 535.1 [M-H]⁻.

步骤 3: 化合物 A001_4 的合成

将 A001_3 (5.70 g, 10.6 mmol), 4-叔丁基苄硫醇 (2.11 g, 11.7 mmol) 和 N,N-二异丙基乙胺 (3.44 g, 26.6 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (60 mL) 中, 氮气置换 3 次, 然后加入 Pd₂(dba)₃ (974 mg, 1.06 mmol) 和 Xantphos (1.23 g, 2.13 mmol, 0.20 eq), 氮气置换 3 次, 反应液加热至 70°C 并搅拌 1 小时。反应完全后冷却至室温后, 加入水 (200 mL) 淬灭反应, 用乙酸乙酯 (50 mL × 3) 萃取。合并有机相, 用盐水 (100 mL × 1) 洗。有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤旋干, 通过柱层析纯化, 得到 A001_4 (4.75 g)。

MS (ESI) M/Z: 633.2 [M-H]⁻.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d): δ 7.75 (s, 1H), 7.37 – 7.27 (m, 4H), 6.91 (t, *J* = 53.6 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.53 (t, *J* = 4.8 Hz, 4H), 2.94 (t, *J* = 4.8 Hz, 4H), 1.48 (s, 9H), 1.31 (s, 9H).

步骤 4: 化合物 A001_5 的合成

将 A001_4 (4.20 g, 6.62 mmol) 溶于乙醇 (30 mL) 和水 (10 mL) 中, 加入铁粉 (1.85 g, 33.0 mmol) 和氯化铵 (1.77 g, 33.0 mmol), 将反应混合物加热至 80°C 搅拌 1.5 小时。反应完全后, 冷却至室温, 用硅藻土过滤。滤液加水 (100 mL) 稀释, 用乙酸乙酯 (50 mL × 3) 萃取。合并有机相, 用盐水 (50 mL × 1) 洗。有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤旋干, 通过柱层析纯化, 得到 A001_5 (2.4 g)。

MS (ESI) M/Z: 603.3 [M-H]⁻.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.81 (s, 1H), 7.49 – 7.18 (m, 4H), 7.11 – 7.09 (m, 2H), 6.55 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 4.91 (s, 2H), 3.93 (s, 2H), 3.52 – 3.38 (m, 4H), 2.68 – 2.55 (m, 4H), 1.41 (s, 9H), 1.23 (s, 9H).

步骤 5: 化合物 A001_6 的合成

将 A001_5 (430 mg, 711 μmol) 溶于四氢呋喃 (10 mL) 中, 加入羰基二咪唑 (173 mg, 1.07 mmol),

1.50 eq), 将反应液加热至 70℃ 搅拌 1 小时。反应完全后, 冷却至室温, 反应液直接减压浓缩, 得到粗品。粗品用甲基叔丁基醚 (5 mL) 在室温下打浆, 过滤后收集滤饼, 得到 A001_6 (360 mg)。

MS (ESI) M/Z: 629.2 [M-H]⁻.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12.11 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.61 (t, *J* = 53.2 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.19 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.03 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 4.13 (s, 2H), 3.50 – 3.48 (m, 4H), 2.79 – 2.77 (m, 4H), 1.43 (s, 9H), 1.23 (s, 9H).

步骤 6: 化合物 A001_7 的合成

将 A001_6 (250 mg, 396 μmol) 溶于醋酸 (2.5 mL), 水 (1.25 mL) 和二氯甲烷 (2.5 mL) 中, 冰盐浴降温至 0℃ 后分批加入 N-氯代丁二酰亚胺 (159 mg, 1.19 mmol, 3.00 eq)。加料完毕后, 反应液缓慢升温至 20℃ 并搅拌 4 小时。反应完全后, 降温至 0℃, 缓慢加入饱和碳酸氢钠水溶液调节 pH~5, 用二氯甲烷 (5 mL × 3) 萃取。合并有机相, 用盐水 (10 mL × 1) 洗。有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤旋干, 得到 A001_7 (220 mg), 粗品直接用于下一步。

MS (ESI) M/Z: 549.2, 551.4 [M-H]⁻.

步骤 7: 化合物 A001_8 的合成

将 1-甲基环丙胺盐酸盐 (141 mg, 1.31 mmol) 和 N,N-二异丙基乙胺 (253 mg, 1.96 mmol) 溶于二氯甲烷溶液 (0.9 mL) 中, 加入 A001_7 (180 mg, 327 μmol) 的二氯甲烷溶液 (0.9 mL), 反应混合物在 20℃ 下搅拌 1 小时。反应完全后, 加入水 (5 mL) 淬灭反应, 用乙酸乙酯 (5 mL × 3) 萃取。合并有机相, 用盐水 (5 mL × 1) 洗。有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤旋干, 通过柱层析纯化, 得到 A001_8 (110 mg)。

MS (ESI) M/Z: 584.2 [M-H]⁻.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12.44 (s, 1H), 8.52 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.63 (t, *J* = 53.2 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 3.58 – 3.56 (m, 4H), 2.98 – 2.96 (m, 4H), 1.44 (s, 9H), 1.07 (s, 3H), 0.64 – 0.62 (m, 2H), 0.39 – 0.36 (m, 2H).

步骤 8: 化合物 A001 的合成

将 A001_8 (60 mg, 102 μmol) 溶于乙酸乙酯 (1 mL) 中, 加入盐酸甲醇 (浓度 4 M, 2 mL), 反应液在 20℃ 下搅拌 1 小时。反应完全后, 将反应混合物直接减压浓缩, 得到粗品 (50 mg, 盐酸盐)。取 20 mg 粗品经 HPLC 制备色谱纯化 (盐酸条件, 色谱柱: Phenomenex luna C18) 得到 A001 (11.81 mg, 盐酸盐)。

MS (ESI) M/Z: 486.0 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12.51 (s, 1H), 9.20 – 8.96 (m, 2H), 8.55 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.64 (t, *J* = 53.2 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 3.48 – 3.42 (m, 4H), 3.42 – 3.38 (m, 4H), 1.07 (s, 3H), 0.64 – 0.62 (m, 2H), 0.39 – 0.37 (m, 2H).

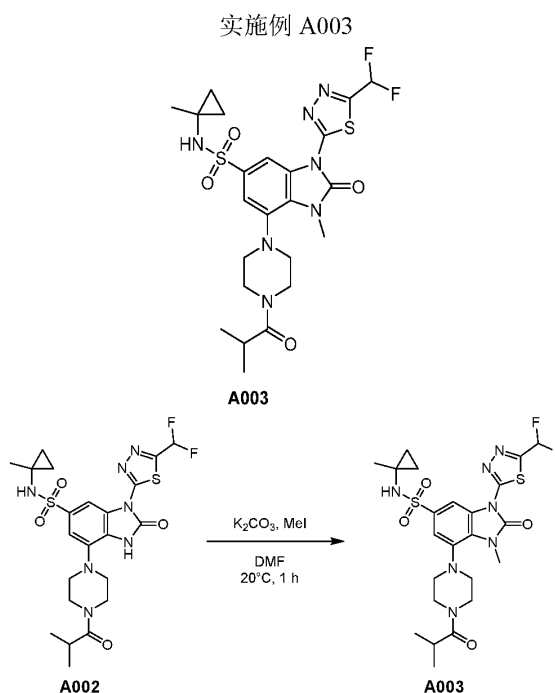
步骤 9: 化合物 A002 的合成

将 A001 (50 mg, 95.8 μmol, 盐酸盐) 和三乙胺 (48.5 mg, 479 μmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (0.5

mL) 中, 加入 2-甲基丙酰氯 (12.3 mg, 115 μmol), 反应液在 20°C 下搅拌 1 小时。反应完全后, 加入水 (0.1 mL) 淬灭反应混合物, 通过 HPLC 制备纯化 (中性条件, 色谱柱: Waters Xbridge Prep OBD C18) 得到 A002 (27.2 mg)。

MS (ESI) M/Z : 556.2 $[M+H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 12.48 (s, 1H), 8.52 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.62 (t, $J = 53.2$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 3.74 – 3.70 (m, 4H), 3.02 – 2.91 (m, 5H), 1.05 – 1.03 (m, 9H), 0.64 – 0.61 (m, 2H), 0.38 – 0.35 (m, 2H)。



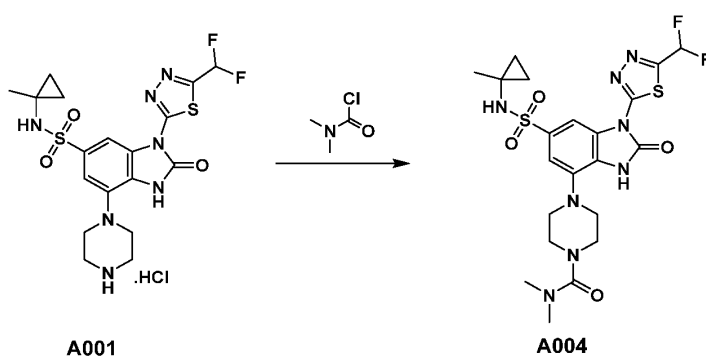
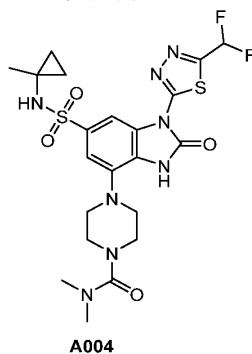
步骤 1: A003 的合成

将 A002 (15 mg, 27.0 μmol) 和碳酸钾 (7.46 mg, 54.0 μmol) 溶解在 N,N -二甲基甲酰胺 (0.2 mL) 中, 于 20°C 一次性加入碘甲烷 (5.75 mg, 40.5 μmol), 反应液在 20°C 搅拌 1 小时。反应完全后, 加入 2 mL 水淬灭反应, 用乙酸乙酯 (2 mL $\times$ 3) 萃取。合并有机相, 用盐水 (2 mL $\times$ 1) 洗。有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤旋干, 粗品经 HPLC 制备色谱纯化 (中性条件, 柱子: Waters Xbridge Prep OBD C18), 得到 A003 (1.2 mg)。

MS (ESI) M/Z : 570.2 $[M+H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.66 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.77 – 7.50 (m, 2H), 4.52 – 4.50 (m, 1H), 4.07 – 4.06 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.45 – 3.42 (m, 1H), 3.18 – 3.16 (m, 2H), 2.98 – 2.80 (m, 3H), 2.71 – 2.68 (m, 1H), 1.08 – 1.05 (m, 9H), 0.64 – 0.62 (m, 2H), 0.40 – 0.37 (m, 2H)。

实施例 A004



步骤 1: 化合物 A004 的合成

将 A001 (7 mg, 14.4 μmol) 和三乙胺 (14.6 mg, 144 μmol , 10.00 eq) 溶于 DCM (2.0 mL) 中, 加入二甲氨基甲酰氯 (15.5 mg, 144 μmol)。反应液在 23 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌 20 小时。加入水 (5 mL) 淬灭反应混合物, 反应液用乙酸乙酯萃取三次, 有机相用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩有机相并通过制备纯化 (酸性条件, 0.1% FA, 色谱柱: YMC-Actus Triart C18 ExRS) 得到 A004 (4.0 mg)。

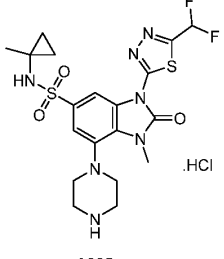
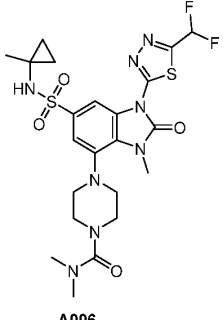
MS (ESI) M/Z : 557.1 $[M+H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.41 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.58 (t, $J = 53.4$ Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 3.36 – 3.32 (m, 4H), 3.17 – 3.09 (m, 4H), 2.79 (s, 6H), 1.04 (s, 3H), 0.66 – 0.58 (m, 2H), 0.37 – 0.31 (m, 2H)。

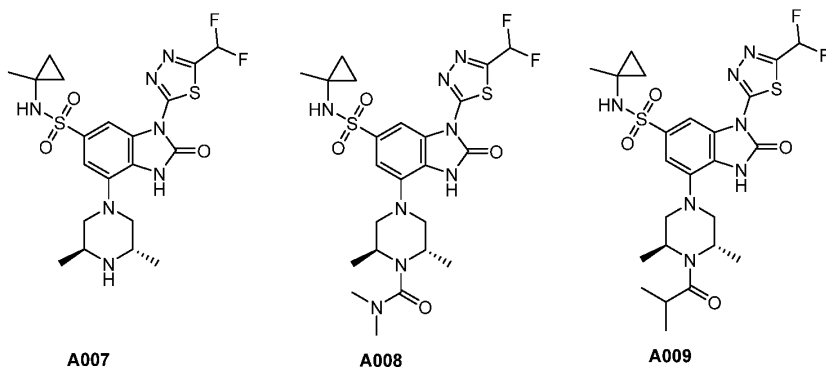
实施例 A005 和实施例 A006

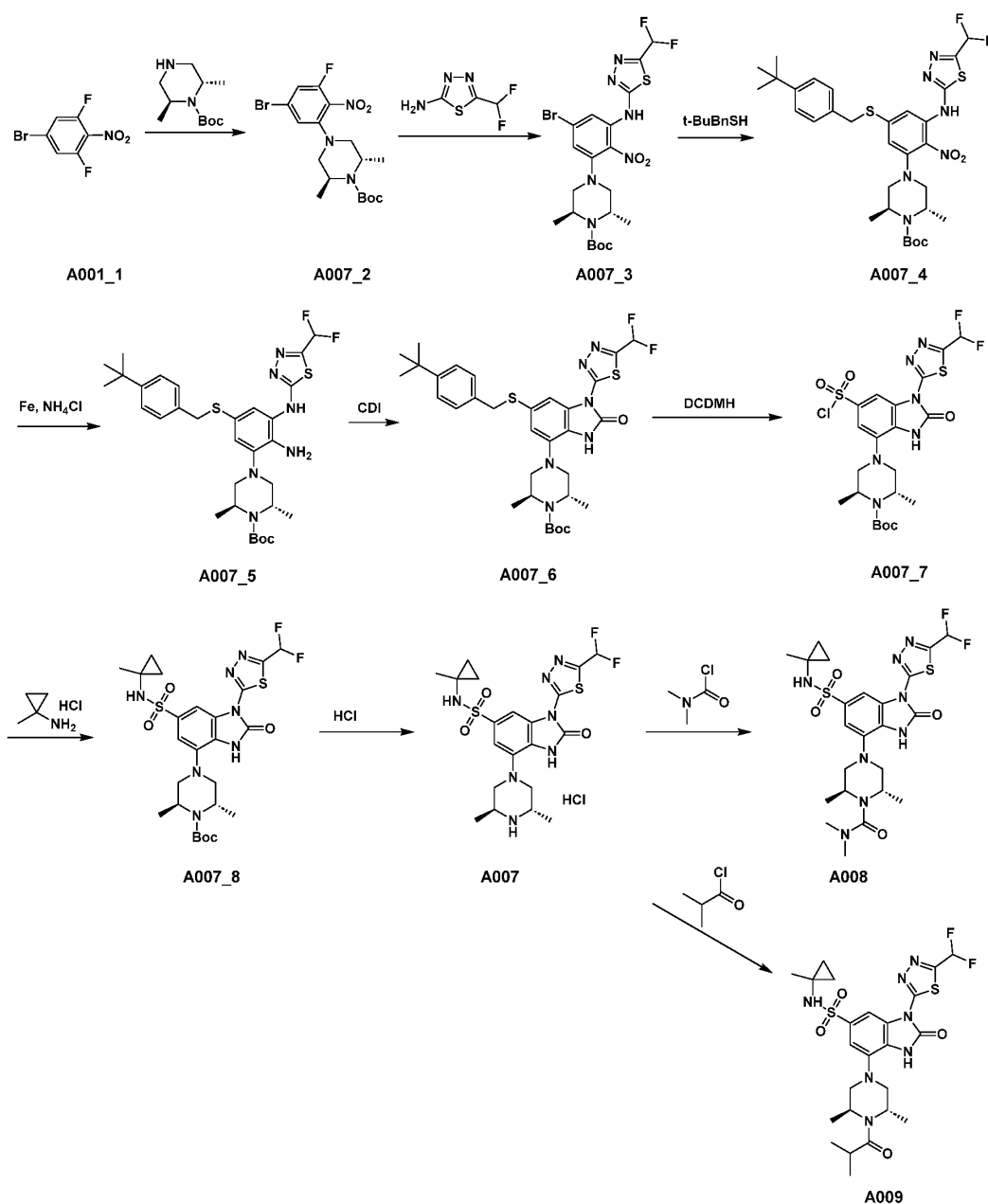
表 2

实施例	结构式	结构表征
-----	-----	------

A005	 A005	¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ 8.94 (s, 2H), 8.69 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.80 - 7.49 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.45 - 3.38 (m, 2H), 3.30 - 3.20 (m, 4H), 3.17 - 3.03 (m, 2H), 1.08 (s, 3H), 0.66 - 0.59 (m, 2H), 0.42 - 0.36 (m, 2H). MS (ESI) M/Z: 500.0 [M+H]⁺
A006	 A006	¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ 8.65 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.77-7.50 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.61-3.58 (m, 2H), 3.12-3.08 (m, 4H), 2.86-2.83 (m, 2H), 2.80 (s, 6H), 1.07 (s, 3H), 0.64-0.61 (m, 2H), 0.40-0.36 (m, 2H). MS (ESI) M/Z: 571.1 [M+H]⁺

实施例 A007、实施例 A008、实施例 A009





步骤 1: 化合物 A007_2 的合成

将 A001_1 (3.00 g, 12.6 mmol), N,N-二异丙基乙胺 (8.15 g, 63.0 mmol) 溶解在 N,N-二甲基乙酰胺 (30 mL) 中, 加入 (2S,6S)-2,6-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯 (2.70 g, 12.6 mmol), 将反应液加热至 110°C 搅拌 3 小时。冷却至室温后, 加入水 (100 mL) 淬灭反应, 用乙酸乙酯 (30 mL × 3) 萃取, 有机相用盐水 (50 mL × 3) 洗, 经无水硫酸钠干燥, 过滤旋干。通过柱层析纯化, 得到 A007_2 (5.06 g)。

MS (ESI) M/Z: 332.2, 334.2 [M-Boc]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.21 – 7.18 (m, 1H), 7.14 (s, 1H), 4.06 – 4.03 (m, 2H), 3.79 – 3.75 (m,

2H), 2.99 – 2.96 (m, 2H), 1.42 (s, 9H), 1.15 (d, $J = 6.4$ Hz, 6H).

步骤 2: 化合物 A007_3 的合成

向 A007_2 (5.06 g, 11.7 mmol) 的 N,N-二甲基乙酰胺 (50 mL) 溶液中, 加入碳酸铯 (11.4 g, 35.1 mmol) 和 5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-胺 (2.65 g, 17.6 mmol)。反应液加热到 110℃ 搅拌 16 小时。冷却至室温后, 加入水 (100 mL) 淬灭反应, 用乙酸乙酯 (30 mL × 3) 萃取, 有机相用盐水 (50 mL × 3) 洗, 经无水硫酸钠干燥, 过滤旋干。通过柱层析纯化, 得到 A007_3 (3.65 g)。

MS (ESI) M/Z: 561.1, 563.1 [M-H]⁻.

步骤 3: 化合物 A007_4 的合成

将 A007_3 (3.10 g, 5.50 mmol), 4-叔丁基苄硫醇 (1.09 g, 6.05 mmol) 和 N,N-二异丙基乙胺 (1.78 g, 13.8 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (31 mL) 中, 氮气置换 3 次, 然后加入 Pd₂(dba)₃ (504 mg, 550 μmol) 和 Xantphos (637 mg, 1.10 mmol), 氮气置换 3 次。反应液加热至 70℃ 并搅拌 1 小时。冷却至室温后, 加入水 (50 mL) 淬灭反应, 用乙酸乙酯 (30 mL × 3) 萃取, 有机相用盐水 (50 mL × 1) 洗, 经无水硫酸钠干燥, 过滤旋干。通过柱层析纯化, 得到 A007_4 (3.65 g)。

MS (ESI) M/Z: 663.2 [M+H]⁺.

步骤 4: 化合物 A007_5 的合成

将 A007_4 (3.65 g, 5.51 mmol) 溶于乙醇 (30 mL) 和水 (10 mL) 中, 加入铁粉 (1.54 g, 27.5 mmol) 和氯化铵 (1.47 g, 27.5 mmol)。将反应混合物在加热至 80℃ 搅拌 1.5 小时。冷却至室温后, 用硅藻土过滤, 滤液加水 (50 mL) 稀释, 用乙酸乙酯 (50 mL × 3) 萃取, 有机相用盐水 (50 mL × 1) 洗, 经无水硫酸钠干燥, 过滤旋干。通过柱层析纯化, 得到 A007_5 (2.08 g)。

MS (ESI) M/Z: 633.2 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.81 (s, 1H), 7.46 – 7.19 (m, 4H), 7.14 – 7.12 (m, 2H), 6.59 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 4.82 (s, 2H), 3.96 – 3.92 (m, 4H), 2.99 – 2.96 (m, 2H), 2.48 – 2.44 (m, 2H), 1.42 (s, 9H), 1.37 (d, $J = 6.4$ Hz, 6H), 1.24 (s, 9H).

步骤 5: 化合物 A007_6 的合成

将 A007_5 (600 mg, 948 μmol) 溶于四氢呋喃 (12 mL) 中, 加入羰基二咪唑 (231 mg, 1.42 mmol)。将反应液加热至 70℃ 搅拌 2 小时。冷却至室温后, 加入水 (10 mL) 淬灭反应, 用乙酸乙酯 (10 mL × 3) 萃取, 有机相用盐水 (20 mL × 1) 洗, 经无水硫酸钠干燥, 过滤旋干。通过柱层析纯化, 得到 A007_6 (720 mg)。

MS (ESI) M/Z: 657.3 [M-H]⁻.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.74 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.61 (t, $J = 53.2$ Hz, 1H), 7.31 – 7.24 (m, 4H), 6.58 (s, 1H), 4.16 – 4.14 (m, 2H), 4.07 – 4.02 (m, 2H), 3.76 – 3.73 (m, 2H), 2.88 – 2.86 (m, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.23 (s, 9H), 1.19 – 1.17 (m, 6H).

步骤 6: 化合物 A007_7 的合成

将 A007_6 (570 mg, 865 μmol) 溶于醋酸 (0.9 mL)、水 (1.8 mL) 和乙腈 (6.3 mL) 中, 冰盐浴降

温至 0℃后分批加入二氯海因 (341 mg, 1.73 mmol)。加料完毕后, 反应液缓慢升温至 20℃并搅拌 2 小时。再次降温至 0℃后, 加入水 (10 mL) 淬灭反应, 用二氯甲烷 (5 mL × 3) 萃取, 有机相用盐水 (10 mL × 1) 洗, 经无水硫酸钠干燥, 过滤旋干。得到 A007_7 (500 mg), 粗品直接用于下一步。

MS (ESI) M/Z: 577.2 [M-H].

步骤 7: 化合物 A007_8 的合成

将 1-甲基环丙胺盐酸盐 (372 mg, 3.45 mmol) 和 N,N-二异丙基乙胺 (670 mg, 5.18 mmol) 溶于二氯甲烷溶液 (5 mL) 中, 加入 A007_7 (500 mg, 864 μmol) 的二氯甲烷溶液 (3 mL)。反应混合物在 20℃下搅拌 2 小时。加入水 (10 mL) 淬灭反应, 用乙酸乙酯 (10 mL × 3) 萃取, 有机相用盐水 (10 mL × 1) 洗, 经无水硫酸钠干燥, 过滤旋干。通过柱层析纯化, 得到 A007_8 (260 mg)。

MS (ESI) M/Z: 612.3 [M-H].

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12.11 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.64 (t, *J* = 53.2 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 4.14 – 4.11 (m, 2H), 3.96 – 3.93 (m, 2H), 3.07 – 3.04 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.26 – 1.23 (m, 6H), 1.08 (s, 3H), 0.66 – 0.63 (m, 2H), 0.38 – 0.35 (m, 2H).

步骤 8: 化合物 A007 的合成

将 A007_8 (30 mg, 48.9 μmol) 溶于乙酸乙酯 (0.3 mL) 中, 加入盐酸乙酸乙酯 (浓度 4 M, 1 mL)。反应液在 20℃下搅拌 1 小时。将反应混合物直接减压浓缩, 得到粗品 (25 mg, 盐), 粗品直接用于下一步反应。取 20 mg 粗品经制备色谱纯化 (盐, 色谱柱: Phenomenex luna C18) 得到 A007 (9.91 mg, 盐酸盐)。

MS (ESI) M/Z: 514.3 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12.47 (s, 1H), 9.11 (s, 2H), 8.55 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.64 (t, *J* = 53.2 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 3.93 – 3.91 (m, 2H), 3.41 – 3.38 (m, 2H), 2.82 – 2.78 (m, 2H), 1.35 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H), 1.08 (s, 3H), 0.64 – 0.62 (m, 2H), 0.40 – 0.37 (m, 2H).

步骤 9: 化合物 A008 的合成

将 A007 (17 mg, 30.9 μmol) 和 N,N-二异丙基乙胺 (24.0 mg, 185 μmol) 溶于 N-甲基吡咯烷酮 (0.2 mL) 中, 加入二甲氨基甲酰氯 (4.99 mg, 46.4 μmol, 1.50 eq)。反应液加热到 35℃搅拌 16 小时。加入水 (0.1 mL) 淬灭反应混合物。通过制备色谱纯化 (中性条件, 色谱柱: Waters Xbridge Prep OBD C18) 得到 A008 (9.64 mg)。

MS (ESI) M/Z: 585.2 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12.42 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.63 (t, *J* = 53.2 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 3.74 – 3.70 (m, 2H), 3.28 – 3.25 (m, 2H), 2.91 (s, 6H), 2.62 – 2.60 (m, 2H), 1.09 – 1.07 (m, 9H), 0.64 – 0.61 (m, 2H), 0.39 – 0.36 (m, 2H).

步骤 10: 化合物 A009 的合成

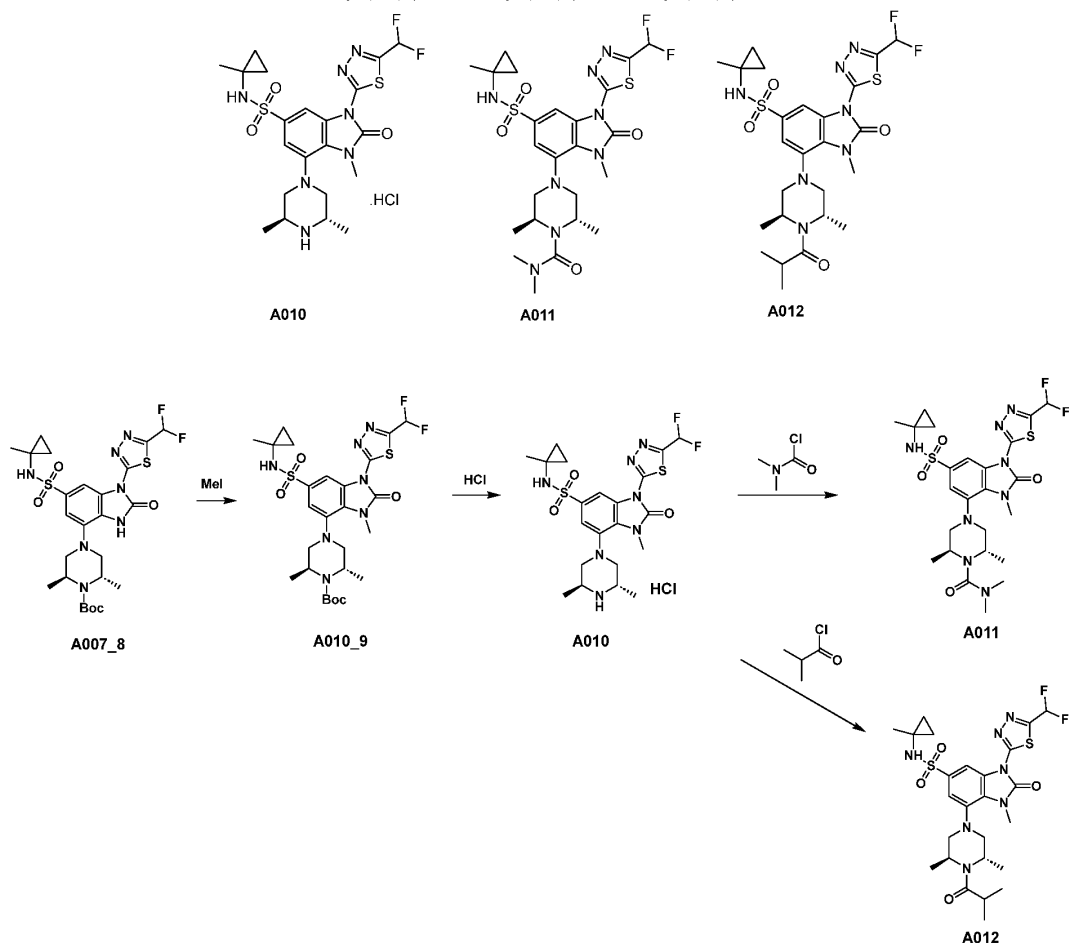
将 A007 (20 mg, 36.4 μmol) 和三乙胺 (22.1 mg, 218 μmol) 溶于 N,N-二甲基乙酰胺 (0.1 mL) 中, 加入 2-甲基丙酰氯 (4.26 mg, 40.0 μmol)。反应液在 20℃下搅拌 1 小时。加入水 (0.1 mL) 淬灭反应混

合物。通过制备纯化 (中性条件, 色谱柱: Waters Xbridge Prep OBD C18) 得到 A009(9.05 mg)。

MS (ESI) M/Z: 584.2 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12.01 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.63 (t, *J* = 53.2 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 4.32 – 4.30 (m, 2H), 4.13 – 4.10 (m, 2H), 3.22 – 3.19 (m, 2H), 2.82 – 2.79 (m, 1H), 1.26 – 1.25 (m, 6H), 1.07 – 1.05 (m, 9H), 0.68 – 0.63 (m, 2H), 0.37 – 0.35 (m, 2H).

实施例 A010、实施例 A011、实施例 A012



步骤 1: 化合物 A010_9 的合成

将 A007_8 (140 mg, 228 μmol) 和碳酸钾 (63.1 mg, 456 μmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (2 mL) 中, 加入碘甲烷 (48.6 mg, 342 μmol)。反应混合物在 20℃ 下搅拌 1 小时。加入水 (2 mL) 淬灭反应, 用乙酸乙酯 (2 mL × 3) 萃取, 有机相用盐水 (2 mL × 1) 洗, 经无水硫酸钠干燥, 过滤旋干。通过制备硅胶板纯化, 得到 A010_9 (50 mg)。

MS (ESI) M/Z: 626.3 [M-H]⁻.

步骤 2: 化合物 A010 的合成

将 A010_9 (50 mg, 79.7 μmol) 溶于乙酸乙酯 (1 mL) 中, 加入盐酸乙酸乙酯 (浓度 4 M, 2 mL)。

反应液在 20℃下搅拌 1 小时。将反应混合物直接减压浓缩，得到 A010 粗品(55 mg，盐酸盐)，粗品直接用于下一步反应。取 15 mg 粗品经制备色谱纯化（盐酸条件，色谱柱：Phenomenex luna C18）得到 A010 (7.31 mg，盐酸盐)。

MS (ESI) M/Z: 528.1 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.25 (s, 2H), 8.71 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.78 – 7.51 (m, 2H), 3.88 – 3.72 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.38 – 3.35 (m, 2H), 3.10 – 3.06 (m, 1H), 2.65 – 2.58 (m, 1H), 1.51 (d, *J* = 5.6 Hz, 3H), 1.25 (d, *J* = 4.4 Hz, 3H), 1.09 (s, 3H), 0.64 – 0.62 (m, 2H), 0.41 – 0.38 (m, 2H).

步骤 3: 化合物 A011 的合成

将 A010 (15 mg, 26.6 μmol) 和 N,N-二异丙基乙胺 (20.6 mg, 160 μmol, 6.00 eq) 溶于 N-甲基吡咯烷酮 (0.2 mL) 中，加入二甲氨基甲酰氯 (4.29 mg, 38.9 μmol, 1.50 eq)。反应液加热到 35℃搅拌 16 小时。加入水 (0.1 mL) 淬灭反应混合物。通过制备色谱纯化（中性条件，色谱柱：Waters Xbridge Prep OBD C18）得到 A011 (6.65 mg)。

MS (ESI) M/Z: 599.2 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.66 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.77 – 7.51 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.68 – 3.60 (m, 2H), 3.27 – 3.19 (m, 2H), 2.99 – 2.96 (m, 1H), 2.92 (s, 6H), 2.33 – 2.30 (m, 1H), 1.23 – 1.19 (m, 3H), 1.08 (s, 3H), 1.00 – 0.97 (m, 3H), 0.64 – 0.62 (m, 2H), 0.40 – 0.38 (m, 2H).

步骤 4: 化合物 A012 的合成

将 A010 (15 mg, 26.6 μmol) 和三乙胺 (16.2 mg, 160 μmol, 6.00 eq) 溶于 N,N-二甲基乙酰胺 (0.1 mL) 中，加入 2-甲基丙酰氯 (4.25 mg, 39.9 μmol, 1.50 eq)。反应液在 20℃下搅拌 1 小时。加入水 (0.1 mL) 淬灭反应混合物。通过制备色谱纯化（中性条件，色谱柱：Waters Xbridge Prep OBD C18）得到 A012 (4.96 mg)。

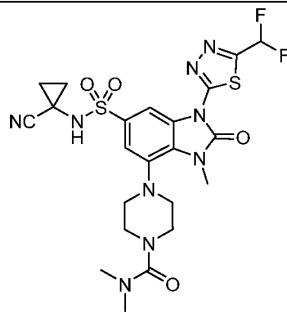
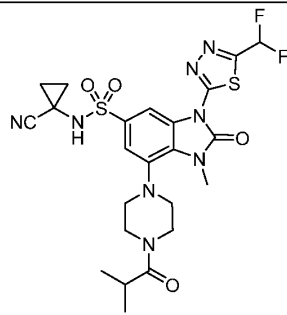
MS (ESI) M/Z: 598.2 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.60 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.77 – 7.51 (m, 2H), 4.27 – 4.23 (m, 2H), 3.79 – 3.75 (m, 5H), 3.04 – 3.02 (m, 2H), 2.89 – 2.82 (m, 1H), 1.32 (d, *J* = 7.0 Hz, 6H), 1.08 – 1.04 (m, 9H), 0.66 – 0.60 (m, 2H), 0.41 – 0.35 (m, 2H).

实施例 A013 和实施例 A014

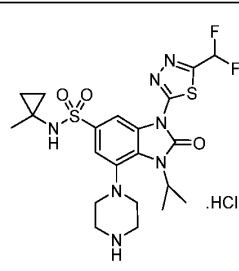
表 3

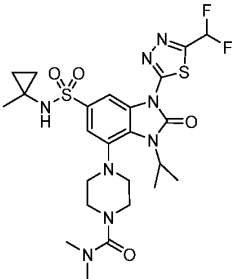
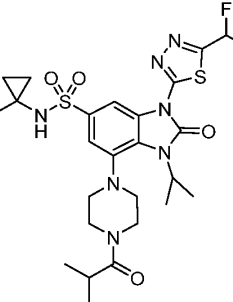
实施例	结构式	结构表征
-----	-----	------

A013	 A013	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d): δ 8.84 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.05 (t, <i>J</i> = 53.6 Hz, 1H), 6.28 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.75 – 3.71 (m, 2H), 3.24 – 3.14 (m, 2H), 3.13 – 3.03 (m, 4H), 2.92 (s, 6H), 1.68 – 1.62 (m, 2H), 1.47 – 1.41 (m, 2H). MS (ESI) M/Z: 582.1 [M+H]⁺
A014	 A014	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d): δ 8.85 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.78 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1H), 7.06 (t, <i>J</i> = 53.6 Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 4.84 – 4.71 (m, 1H), 4.11 – 4.00 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.52 – 3.39 (m, 1H), 3.19 – 3.16 (m, 2H), 3.06 – 2.91 (m, 3H), 2.89 – 2.81 (m, 1H), 1.67 – 1.65 (m, 2H), 1.46 – 1.42 (m, 2H), 1.23 – 1.18 (m, 6H). MS (ESI) M/Z: 581.2 [M+H]⁺

实施例 A017、实施例 A018、实施例 A019

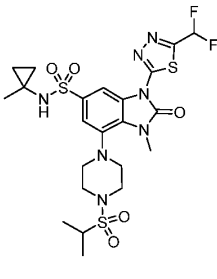
表 4

实施例	结构式	结构表征
A017	 A017	¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ 9.11 (s, 2 H), 8.73 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1 H), 8.27 (s, 1 H), 7.77 – 7.51 (m, 2 H), 5.76 – 5.67 (m, 1 H), 3.45 – 3.41 (m, 2 H), 3.27 – 3.23 (m, 4 H), 3.13 – 3.07 (m, 2 H), 1.57 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6 H), 1.10 (s, 3 H), 0.65 – 0.62 (m, 2 H), 0.42 – 0.39 (m, 2 H). MS (ESI) M/Z: 528.2 [M+H]⁺.

A018	 A018	¹H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8.70 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.77 – 7.50 (m, 2H), 5.91 – 5.84 (m, 1H), 3.64 – 3.61(m, 2H), 3.09 – 3.01 (m, 4H), 2.89 – 2.84 (m, 2H), 2.81 (s, 6H), 1.57 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6H), 1.08 (s, 3H), 0.65 – 0.62 (m, 2H), 0.41 – 0.38 (m, 2H). MS (ESI) M/Z: 599.2 [M+H] ⁺ .
A019	 A019	¹H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8.70 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.77 – 7.51 (m, 2H), 5.94 – 5.83 (m, 1H), 4.54 – 4.51 (m, 1H), 4.13 – 4.09 (m, 1H), 3.38 – 3.36 (m, 1H), 3.16 – 3.13 (m, 2H), 2.97 – 2.92 (m, 1H), 2.87 – 2.83 (m, 2H), 2.69 – 2.67 (m, 1H), 1.57 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 6H), 1.08 – 1.02 (m, 9 H), 0.65 – 0.62 (m, 2H), 0.41 – 0.38 (m, 2H). MS (ESI) M/Z: 598.2 [M+H] ⁺ .

实施例 A023

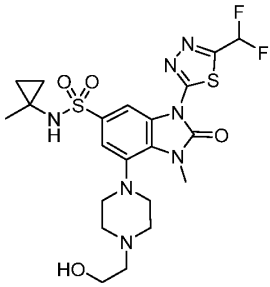
表 5

实施例	结构式	结构表征
A023	 A023	¹H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8.67 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.77 – 7.50 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.72 – 3.68 (m, 2H), 3.44 – 3.41 (m, 1H), 3.29 – 3.19 (m, 4H), 2.88 – 2.85 (m, 2H), 1.28 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6H), 1.07 (s, 3H), 0.65 – 0.62 (m, 2H), 0.40 – 0.37 (m, 2H). MS (ESI) M/Z: 606.1 [M+H] ⁺ .

实施例 A024

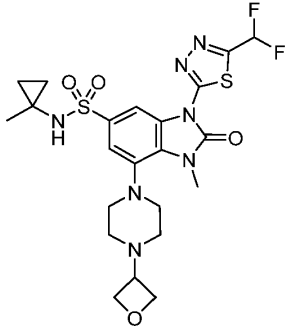
表 6

实施例	结构式	结构表征
-----	-----	------

A024	 A024	¹HNMR (400 MHz, CDCl ₃ - <i>d</i>) δ 8.89 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1H), 7.77 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1H), 7.06 (t, <i>J</i> = 53.6 Hz, 1H), 5.00 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.72 – 3.70 (m, 2H), 3.12 – 3.09 (m, 4H), 3.04 – 3.01 (m, 2H), 2.68 (t, <i>J</i> = 5.2 Hz, 2H), 2.60 – 2.58 (m, 1H), 2.53 – 2.51 (m, 2H), 1.26 (s, 3H), 0.85 – 0.83 (m, 2H), 0.54 – 0.51 (m, 2H). MS (ESI)M/Z : 544.1 [M+H] ⁺
------	--	---

实施例 A026

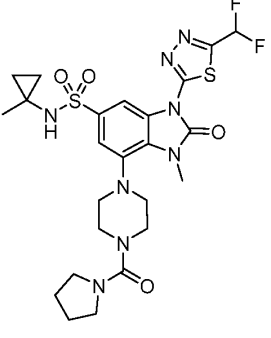
表 7

实施例	结构式	结构表征
A026	 A026	¹HNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.65 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.77 - 7.50 (m, 2H), 4.60 - 4.57 (m, 2H), 4.51 - 4.48 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.56 - 3.52 (m, 1H), 3.12 - 3.10 (m, 2H), 2.93 - 2.81 (m, 4H), 2.21 - 2.17 (m, 2H), 1.08 (s, 3H), 0.65 - 0.62 (m, 2H), 0.40 - 0.37 (m, 2H). MS (ESI)M/Z : 556.2 [M+H] ⁺

实施例 A027

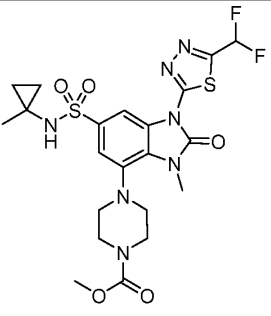
表 8

实施例	结构式	结构表征
-----	-----	------

A027	 A027	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d): δ 8.89 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1H), 7.76 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.06 (t, <i>J</i> = 53.6 Hz, 1H), 5.09 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.84 - 3.79 (m, 2H), 3.44 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 4H), 3.21 - 3.12 (m, 2H), 3.11 - 3.02 (m, 4H), 1.92 - 1.86 (m, 4H), 1.25 (s, 3H), 0.86 - 0.80 (m, 2H), 0.54 - 0.49 (m, 2H). MS (ESI) M/Z: 597.2 [M+H]⁺
------	--	---

实施例 A028

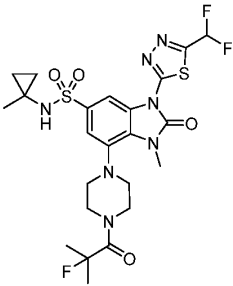
表 9

实施例	结构式	结构表征
A028	 A028	¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.66 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.77 - 7.50 (m, 2H), 4.06 - 3.99 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 3.25 - 3.10 (m, 4H), 2.81 - 2.71 (m, 2H), 1.07 (s, 3H), 0.64 - 0.61 (m, 2H), 0.40 - 0.37 (m, 2H). MS (ESI) M/Z: 558.2 [M+H]⁺

实施例 A029

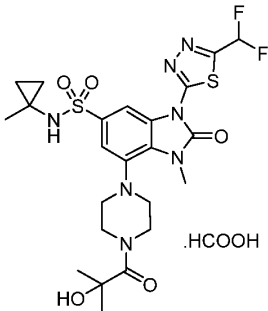
表 10

实施例	结构式	结构表征
-----	-----	------

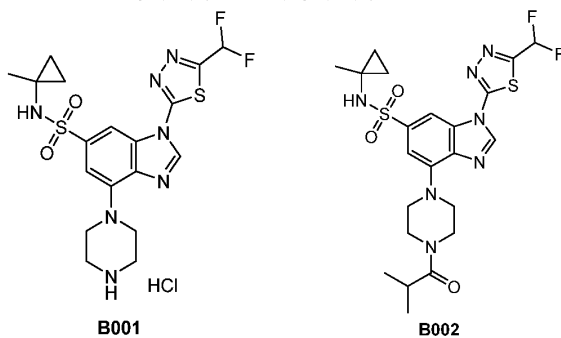
A029	 A029	¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ 8.67 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.77 – 7.51 (m, 2H), 4.49 – 4.40 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.48 – 3.38 (m, 1H), 3.28 – 3.12 (m, 2H), 3.11 – 2.96 (m, 1H), 2.78 – 2.68 (m, 2H), 1.63 (s, 3H), 1.57 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 0.64 – 0.61 (m, 2H), 0.40 – 0.37 (m, 2H). MS (ESI) M/Z: 588.2 [M+H]⁺.
------	--	--

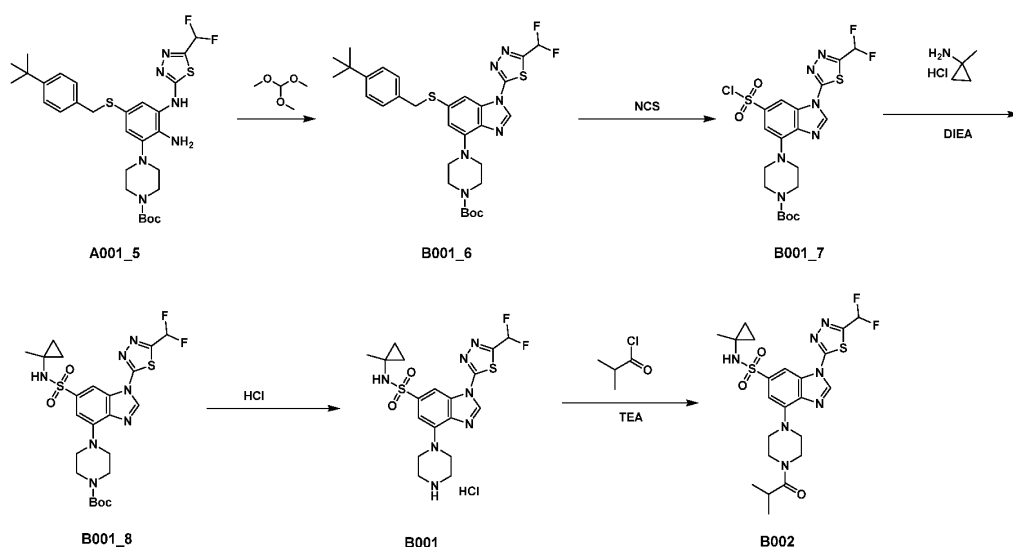
实施例 A030

表 11

实施例	结构式	结构表征
A030	 A030	¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ 8.66 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.77 – 7.50 (m, 2H), 5.50 (s, 1H), 5.02 – 4.52 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.17 – 2.77 (m, 6H), 1.36 (s, 6H), 1.07 (s, 3H), 0.64 – 0.61 (m, 2H), 0.40 – 0.37 (m, 2H). MS (ESI)M/Z: 586.1 [M+H]⁺

实施例 B001 和实施例 B002





步骤 1: 化合物 B001_6 的合成

将 A001_5 (800 mg, 1.32 mmol) 溶于原甲酸三甲酯 (8.00 mL) 中, 加入对甲基苯磺酸 (22.7 mg, 132 μ mol, 0.10 eq), 反应混合物加热至 100°C 搅拌 1 小时。反应完全后, 冷却至室温, 加入水 (20 mL) 淬灭反应, 用乙酸乙酯 (20 mL $\times$ 3) 萃取。合并有机相, 用盐水 (30 mL $\times$ 3) 洗。有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤旋干, 得到 B001_6 (700 mg), 粗品直接用于下一步。

MS (ESI) M/Z: 615.2 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.80 (s, 1H), 7.80 – 7.53 (m, 2H), 7.33 – 7.27 (m, 4H), 6.60 (s, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.51 – 3.48 (m, 4H), 3.37 – 3.35 (m, 4H), 1.43 (s, 9H), 1.24 (s, 9H).

步骤 2: 化合物 B001_7 的合成

将 B001_6 (315 mg, 512 μ mol) 溶于二氯甲烷 (4.00 mL), 醋酸 (4.00 mL) 和水 (2.00 mL) 中, 冰盐浴降温至 0°C 后分批加入 N-氯代丁二酰亚胺 (205 mg, 1.54 mmol)。加料完毕后, 反应液缓慢升温至 20°C 并搅拌 4 小时。同时开设 2 个反应, 平行进行。反应完全后, 2 个平行反应合并处理。反应液再次降温至 0°C 后, 缓慢加入饱和碳酸氢钠水溶液调节 pH~5, 用二氯甲烷 (20 mL $\times$ 2) 萃取。合并有机相, 用盐水 (30 mL $\times$ 1) 洗。有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤旋干, 得到 B001_7 (548 mg), 粗品直接用于下一步。

MS (ESI) M/Z: 479.2, 481.1 [M-55]⁺.

步骤 3: 化合物 B001_8 的合成

将 1-甲基环丙胺盐酸盐 (440 mg, 4.10 mmol) 和 N,N-二异丙基乙胺 (529 mg, 4.10 mmol) 溶于二氯甲烷溶液 (5.00 mL) 中, 降温至 0°C 后, 缓慢滴加 B001_7 (548 mg, 1.02 mmol) 的二氯甲烷溶液 (5 mL)。滴加完毕后, 反应液缓慢升温至 20°C 并搅拌 1 小时。反应完全后, 加入水 (20 mL) 淬灭反应, 用二氯甲烷 (20 mL $\times$ 2) 萃取。合并有机相, 用盐水 (30 mL $\times$ 1) 洗。有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤旋干, 通过柱层析 (SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯 = 1/0 至 1/1) 纯化, 得到 B001_8 (100 mg)。

MS (ESI) M/Z: 514.1 [M-55]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.04 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.67 (t, *J* = 53.2 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 3.57 (s, 8H), 1.43 (s, 9H), 1.04 (s, 3H), 0.63 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 0.37 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H).

步骤 4: 化合物 B001 的合成

将 B001_8 (60.0 mg, 105 μmol, 1.00 eq) 溶于甲醇 (0.5 mL) 中, 逐滴加入盐酸甲醇 (浓度 4M, 2 mL), 反应液在 20°C 下搅拌 2 小时。反应完全后, 将反应混合物直接减压浓缩, 得到 B001 (54.43 mg, 盐酸盐)。

MS (ESI) M/Z: 470.0 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.24 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.68 (t, *J* = 53.0 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 3.83 (t, *J* = 4.8 Hz, 4H), 3.35 (s, 4H), 1.05 (s, 3H), 0.63 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 0.39-0.36 (m, 2H).

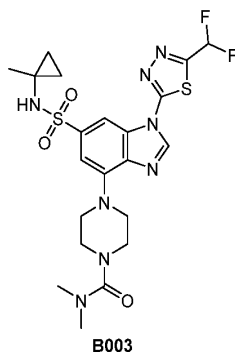
步骤 5: 化合物 B002 的合成

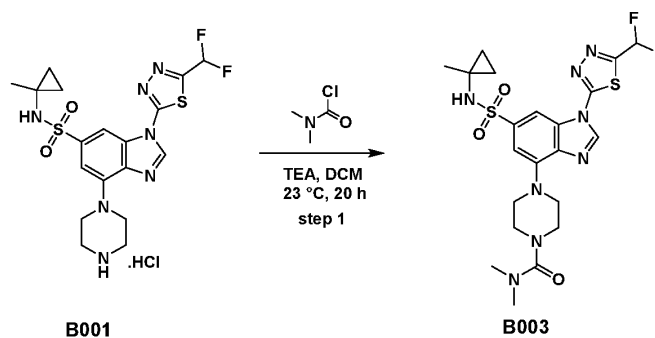
将 B001 (37.0 mg, 73.1 μmol, 盐酸盐) 和三乙胺 (29.6 mg, 292 μmol) 溶于二氯甲烷 (1.00 mL) 中, 降温至 0°C, 加入 2-甲基丙酰氯 (15.6 mg, 146 μmol)。滴加完毕后, 反应液缓慢升温至 20°C 并搅拌 1 小时。反应完全后加入水 (5 mL) 淬灭反应, 用二氯甲烷 (5 mL × 2) 萃取。合并有机相, 用盐水 (5 mL × 1) 洗, 经无水硫酸钠干燥, 过滤旋干, 粗品经制备硅胶板纯化得到 B002 (23.38 mg)。

MS (ESI) M/Z: 540.1 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.05 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.67 (t, *J* = 53.2 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 3.76-3.71 (m, 4H), 3.62-3.57 (m, 4H), 2.99-2.92 (m, 1H), 1.05-1.03 (m, 9H), 0.64 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 0.37 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H).

实施例 B003





步骤 1: 化合物 B003 的合成

将 B001 (8 mg, 15.8 μmol) 和三乙胺 (16.0 mg, 158 μmol) 溶于 DCM (2.0 mL) 中, 加入二甲氨基甲酰氯 (17.0 mg, 158 μmol , 10 eq)。反应液在 23 $^\circ\text{C}$ 下搅拌 20 小时。加入水 (5 mL) 淬灭反应混合物, 反应液用乙酸乙酯萃取三次, 有机相用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩有机相并通过制备纯化 (酸性条件, 0.1% FA, 色谱柱: YMC-Actus Triart C18 ExRS) 得到 B003 (2.1 mg)。

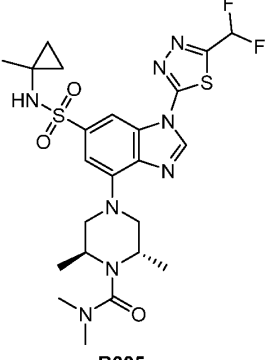
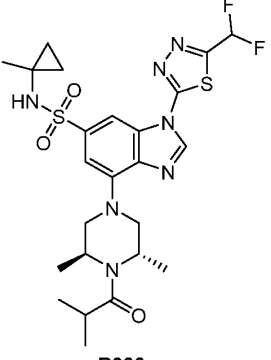
MS (ESI) M/Z: 541.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 9.04 (s, 1H), 8.25 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.68 (t, $J = 53.0$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 3.66 – 3.56 (m, 4H), 3.40 – 3.30 (m, 4H), 2.81 (s, 6H), 1.05 (s, 3H), 0.67 – 0.61 (m, 2H), 0.40 – 0.35 (m, 2H).

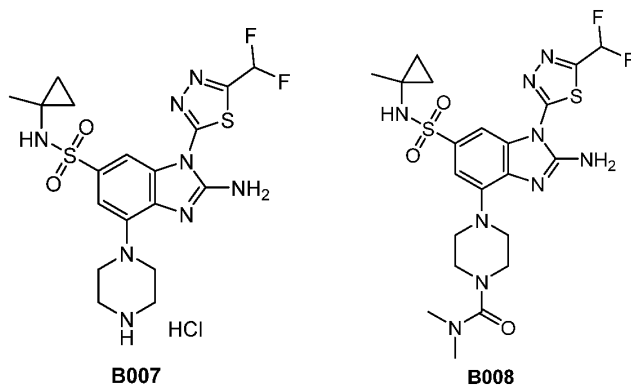
实施例 B004、实施例 B005、实施例 B006

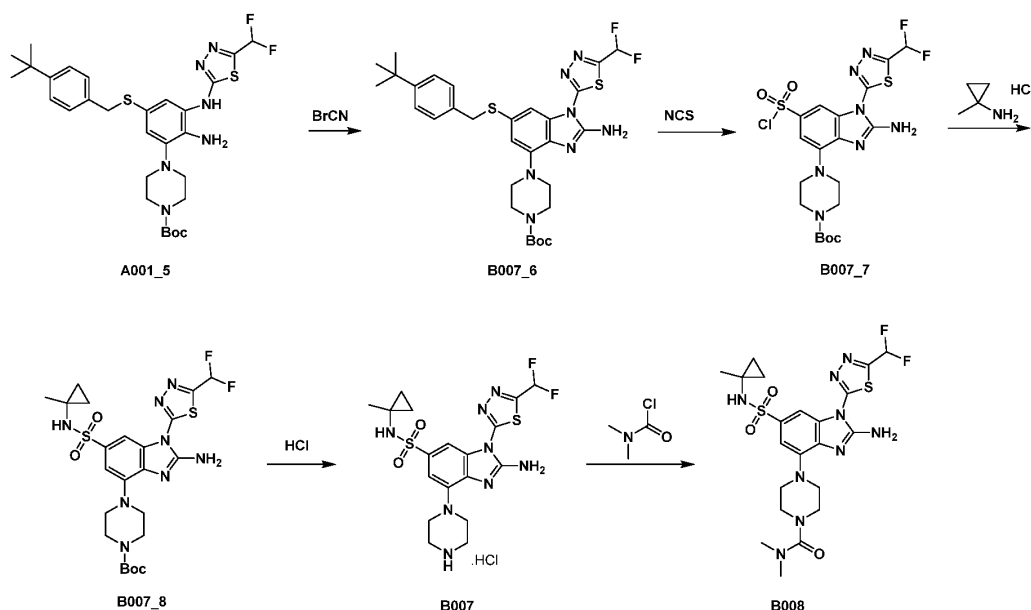
表 12

实施例	结构式	结构表征
B004	B004	^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9.22 - 9.09 (m, 2 H), 9.08 (s, 1 H), 8.29 (s, 1 H), 8.20 (s, 1 H), 7.69 (t, $J = 53.2$ Hz, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 3.84 - 3.81 (m, 2 H), 3.78 - 3.68 (m, 4 H), 1.43 (d, $J = 6.4$ Hz, 6 H), 1.06 (s, 3 H), 0.71 - 0.59 (m, 2 H), 0.45 - 0.33 (m, 2 H). MS (ESI) M/Z: 498.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

B005	 B005	¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ 9.03 (s, 1 H), 8.20 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1 H), 8.16 (s, 1 H), 7.68 (t, <i>J</i> = 52.8 Hz, 1 H), 7.20 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1 H), 3.66 - 3.51 (m, 6 H), 2.90 (s, 6 H), 1.13 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 6 H), 1.05 (s, 3 H), 0.69 - 0.59 (m, 2 H), 0.40 - 0.34 (m, 2 H). MS (ESI) M/Z: 569.3 [M+H]⁺.
B006	 B006	¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ 8.97 (s, 1 H), 8.11 (s, 1 H), 8.06 (s, 1 H), 7.68 (t, <i>J</i> = 53.2 Hz, 1 H), 7.01 (s, 1 H), 4.46 - 4.33 (m, 2 H), 4.14 - 3.98 (m, 4 H), 2.86 - 2.78 (m, 1 H), 1.32 - 1.17 (m, 6 H), 1.08 - 1.04 (m, 9 H), 0.68 - 0.62 (m, 2 H), 0.40 - 0.34 (m, 2 H). MS (ESI) M/Z: 568.2 [M+H]⁺.

实施例 B007、实施例 B008





步骤 1: 化合物 B007_6 的合成

将 A001_5 (100 mg, 165 mmol) 溶解在二氯甲烷 (2 mL) 和叔丁醇 (0.4 mL) 的混合溶液中, 加入溴化氰 (101 mg, 960 mmol, 5.81 eq)。反应液在 20℃ 搅拌 12 小时。将反应液冷却至 0℃ 后, 缓慢加入饱和碳酸氢钠水溶液调节 PH~7, 用二氯甲烷 (10 mL × 3) 萃取, 有机相用饱和食盐水 (10 mL × 3) 洗, 经无水硫酸钠干燥, 过滤旋干, 得到 B007_6 (138 mg), 粗品直接用于下一步。

MS (ESI) M/Z: 630.2 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.65 (t, *J* = 52.8 Hz, 1 H), 7.29 – 7.26 (m, 3 H), 7.25 – 7.22 (m, 2 H), 7.18 – 7.16 (m, 2 H), 6.46 (s, 1 H), 4.08 (s, 2 H), 3.47 – 3.45 (m, 4 H), 3.19 – 3.16 (m, 4 H), 1.43 (s, 9 H), 1.23 (s, 9 H).

步骤 2: 化合物 B007_7 的合成

将 B007_6 (100 mg, 158.7 mmol) 溶解在二氯甲烷 (1.5 mL), 醋酸 (1.5 mL) 和水 (0.75 mL) 的混合溶液中, 将反应液降温至 0℃ 后分批加入 N-氯代丁二酰亚胺 (83 mg, 624 mmol)。加料完毕后反应液缓慢升温至 20℃ 并搅拌 2 小时。冷却至 0℃ 后, 缓慢加入饱和碳酸氢钠水溶液调节 PH~6, 用二氯甲烷 (20 mL × 3) 萃取, 有机相用盐水 (20 mL × 3) 洗, 经无水硫酸钠干燥, 过滤旋干。得到 B007_7 (87 mg), 粗品直接用于下一步。

MS (ESI) M/Z: 548.2, 550.1 [M-H]⁻.

步骤 3: 化合物 B007_8 的合成

将 1-甲基环丙胺盐酸盐 (68 mg, 632.7 μmol) 和 N,N-二异丙基乙胺 (82 mg, 632.7 μmol) 溶于二氯甲烷溶液 (2 mL) 中, 降温至 0℃ 后, 缓慢滴加 B007_7 (87 mg, 158 mmol) 的二氯甲烷溶液 (1 mL)。滴加完毕后, 反应液缓慢升温至 20℃ 并搅拌 1 小时。加入水 (20 mL) 淬灭反应, 用二氯甲烷 (20 mL × 2) 萃取, 有机相用盐水 (30 mL × 1) 洗, 经无水硫酸钠干燥, 过滤旋干。通过硅胶板纯化得到 B007_8

(7 mg), 粗品直接用于下一步。

MS (ESI) M/Z: 583.3 [M-H].

步骤 4: 化合物 B007 的合成

将 B007_8 (5 mg, 8.55 μmol) 溶于甲醇 (0.5 mL) 中, 逐滴加入盐酸甲醇 (浓度 4M, 2 mL), 反应液在 20°C 下搅拌 2 小时。LCMS 监测反应完全。将反应液用氮气吹干后经制备色谱纯化 (盐酸条件, 色谱柱: Phenomenex luna C18) 得到 B007 (1.36 mg, 盐酸盐)。

MS (ESI) M/Z: 485.1 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.02 (s, 2 H), 7.93 (s, 1 H), 7.69 - 7.54 (m, 4 H), 7.14 (s, 1 H), 3.65 - 3.62 (m, 4 H), 3.35 - 3.31 (m, 4 H), 1.03 (s, 3 H), 0.63 - 0.61 (m, 2 H), 0.37 - 0.34 (m, 2 H).

步骤 5: 化合物 B008 的合成

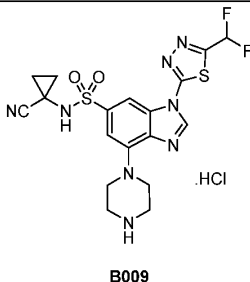
将 B007 (9 mg, 17.2 μmol) 和三乙胺 (20.9 mg, 207 μmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (0.75 mL) 中, 降温至 0°C, 加入二甲氨基甲酰氯 (2.2 mg, 20.7 μmol)。滴加完毕后, 反应液缓慢升温至 20°C 并搅拌 1 小时。LCMS 监测反应完全。加入水 (5 mL) 淬灭反应, 用二氯甲烷 (5 mL $\times$ 2) 萃取, 有机相用盐水 (5 mL $\times$ 1) 洗, 经无水硫酸钠干燥, 过滤旋干。经制备色谱纯化 (中性条件, 色谱柱: Waters Xbridge Prep OBD C18) 得到 B008 (6.53 mg)。

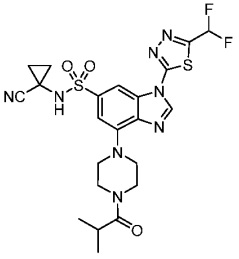
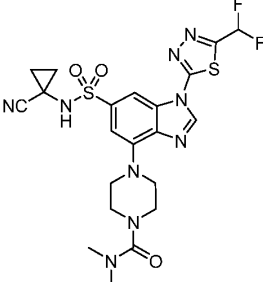
MS (ESI) M/Z: 556.2 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.89 (s, 1 H), 7.82 - 7.53 (m, 2 H), 7.49 (s, 2 H), 7.12 (s, 1 H), 3.43 - 3.41 (m, 4 H), 3.33 - 3.30 (m, 4 H), 2.79 (s, 6 H), 1.01 (s, 3 H), 0.62 - 0.59 (m, 2 H), 0.35 - 0.32 (m, 2 H).

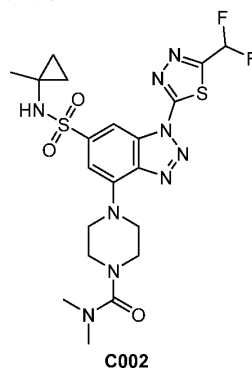
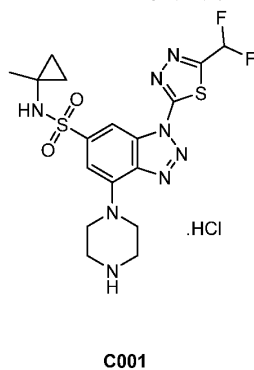
实施例 B009、实施例 B010、实施例 B011

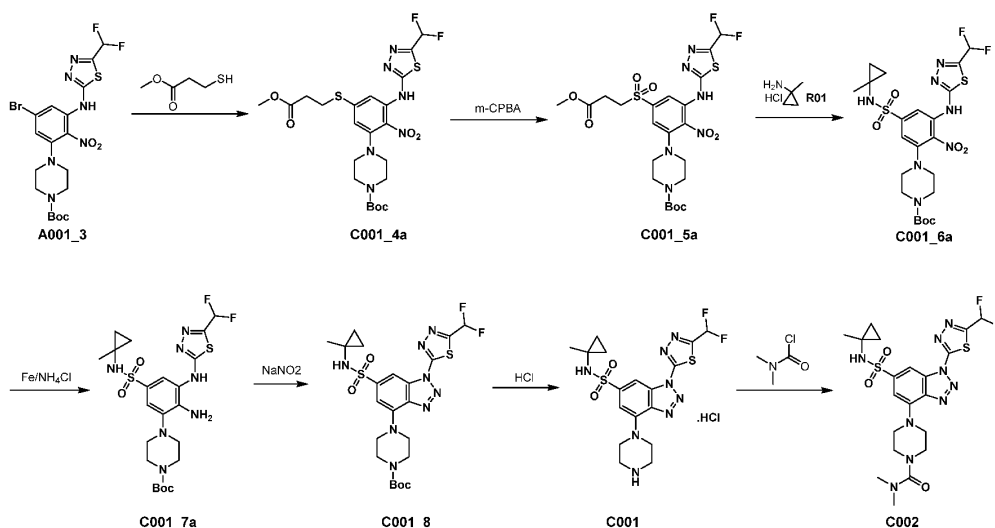
表 13

实施例	结构式	结构表征
B009	 B009	¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9.29 (s, 1H), 9.24 (s, 2H), 9.13 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.69 (t, <i>J</i> = 53.2 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 3.89 - 3.86 (m, 4H), 3.28 - 3.25 (m, 4H), 1.44 - 1.40 (m, 2H), 1.33 - 1.29 (m, 2H). MS (ESI)M/Z: 481.1 [M+H]⁺

B010	 B010	¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ 9.17 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.30 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.68 (t, <i>J</i> = 53.2 Hz, 1H), 7.22 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1H), 3.81 - 3.69 (m, 4H), 3.67 - 3.54 (m, 4H), 3.01 - 2.89 (m, 1H), 1.44 - 1.37 (m, 2H), 1.31 - 1.24 (m, 2H), 1.04 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 6H). MS (ESI) M/Z: 551.1 [M+H]⁺.
B011	 B011	¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ 9.20 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.29 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1H), 7.68 (t, <i>J</i> = 52.8 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 3.65 - 3.61 (m, 4H), 3.39 - 3.34 (m, 4H), 2.80 (s, 6H), 1.44 - 1.36 (m, 2H), 1.30 - 1.22 (m, 2H). MS (ESI) M/Z: 552.0 [M+H]⁺.

实施例 C001、实施例 C002





步骤 1: 化合物 C001_4a 的合成

将 A001_3 (2.00 g, 3.74 mmol), 3-巯基丙酸甲酯 (493 mg, 4.11 mmol) 和 N,N-二异丙基乙胺 (1.55 g, 11.9 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (20 mL) 中, 氮气置换 3 次, 然后加入 Pd₂(dba)₃ (342 mg, 374 μmol, 0.10 eq) 和 Xantphos (432 mg, 747 μmol, 0.20 eq), 氮气置换 3 次。反应液加热至 85℃ 并搅拌 2 小时。投 3 个同样的平行反应, 最后合并处理。冷却至室温后, 加入水 (200 mL) 淬灭反应, 用乙酸乙酯 (100 mL × 3) 萃取, 有机相用盐水 (100 mL) 洗, 经无水硫酸钠干燥, 过滤旋干。通过柱层析纯化, 得到 C001_4a (2.87 g)。

MS (ESI) M/Z: 575.1 [M+H]⁺。

步骤 2: 化合物 C001_5a 的合成

将 C001_4a (2.87 g, 4.99 mmol) 溶于二氯甲烷 (30 mL) 溶液中, 反应液降温到 0℃, 分批加入间氯过氧苯甲酸 (3.04 g, 14.9 mmol, 85% purity)。保持 0℃ 搅拌 1 小时。LCMS 监测反应完全。恢复至室温后, 加入饱和亚硫酸钠水溶液 (30 mL) 淬灭反应, 用乙酸乙酯 (30 mL × 3) 萃取, 有机相用盐水 (30 mL × 3) 洗, 经无水硫酸钠干燥, 过滤旋干。通过柱层析纯化, 得到 C001_5a (1.6 g)。

MS (ESI) M/Z: 606.9 [M+H]⁺。

步骤 3: 化合物 C001_6a 的合成

将 C001_5a (1.00 g, 1.65 mmol) 溶于甲醇 (30 mL) 中, 氮气置换 3 次, 然后冷却到 0℃ 后加入甲醇钠 (445 mg, 8.24 mmol)。反应 0℃ 反应 30 分钟后加入二氯甲烷 (20 mL), 室温反应 30 分钟。TLC 显示反应完全。0℃ 下加入 1-氨基-1-环丙基盐酸盐 (709 mg, 6.59 mmol), 搅拌至固体溶解。室温旋去溶剂, 油泵干燥 15 分钟。加入 3A 分子筛和 N,N-二甲基甲酰胺 (30 mL)。冰浴下加入三乙胺 (166 mg, 1.65 mmol) 和 N-氯代丁二酰亚胺 (660 mg, 4.95 mmol)。反应液 0℃ 反应 2 小时。反应液用乙酸乙酯 (30 mL × 3) 萃取, 稀亚硫酸氢钠溶液洗涤一次, 水洗一次。有机相用盐水 (20 mL × 2) 洗, 经无水硫酸钠干燥, 过滤旋干。通过柱层析纯化, 得到 C001_6a (550 mg)。

MS (ESI) M/Z: 590.2 [M+H]⁺。

步骤 4: 化合物 C001_7a 的合成

将 C001_6a (40.0 mg, 67.8 μmol) 溶于乙醇 (0.3 mL) 和水 (0.1 mL) 中, 加入铁粉 (18.9 mg, 339 μmol) 和氯化铵 (18.1 mg, 339 μmol)。将反应混合物加热至 80°C 搅拌 1.5 小时。冷却至室温后, 用硅藻土过滤, 滤液加水 (5 mL) 稀释, 用乙酸乙酯 (5 mL $\times$ 3) 萃取, 有机相用盐水 (5 mL $\times$ 1) 洗, 经无水硫酸钠干燥, 过滤旋干。通过柱层析纯化, 得到 C001_7a (14 mg)。

MS (ESI) M/Z: 558.2 [M-H]⁻.

步骤 5: 化合物 C001_8 的合成

将 C001_7a (14.0 mg, 25.0 μmol) 溶于醋酸 (0.2 mL) 中加入亚硝酸钠 (2.42 mg, 35.0 μmol)。反应液在 25°C 搅拌 1 小时。加入水 (10 mL) 淬灭反应, 用乙酸乙酯 (5 mL $\times$ 3) 萃取, 有机相用盐水 (5 mL $\times$ 1) 洗, 经无水硫酸钠干燥, 过滤旋干。得到 C001_8 (10 mg), 粗品直接用于下一步。

MS (ESI) M/Z: 569.2 [M-H]⁻.

步骤 6: 化合物 C001 的合成

将 C001_8 (10.0 mg, 17.5 μmol) 溶于乙酸乙酯 (0.5 mL) 中, 加入盐酸乙酸乙酯 (浓度 4 M, 1 mL)。反应液在 25°C 下搅拌 1 小时。TLC 监测反应完全。将反应混合物直接减压浓缩, 得到 C001 (9 mg, 盐酸盐)。

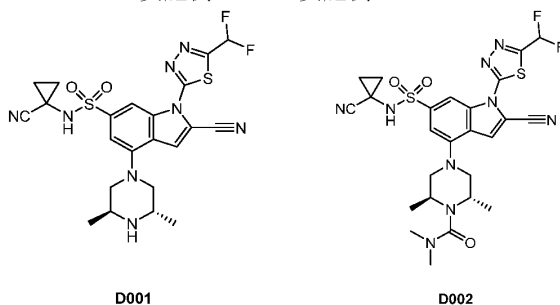
步骤 7: 化合物 C002 的合成

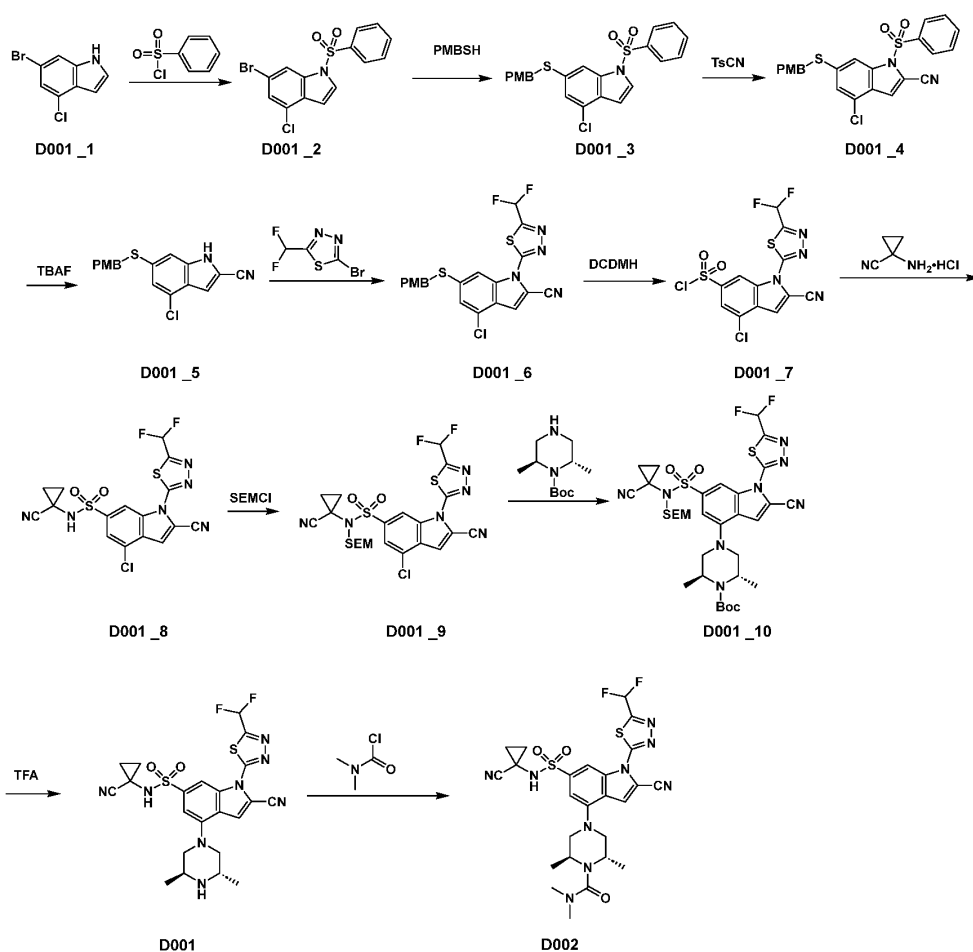
将 C001 (9.00 mg, 17.7 μmol) 和三乙胺 (2.69 mg, 26.6 μmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (0.2 mL) 中, 加入二甲氨基甲酰氯 (2.86 mg, 26.6 μmol)。反应液在 25°C 下搅拌 1 小时。LCMS 监测反应完全。加入水 (0.1 mL) 淬灭反应混合物。通过制备纯化 (中性条件, 色谱柱: Waters Xbridge Prep OBD C18) 得到 C002 (2.08 mg)。

MS (ESI) M/Z: 542.2 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.39 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.68 (t, *J* = 52.8 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 3.89 – 3.86 (m, 4H), 3.42 – 3.39 (m, 4H), 2.82 (s, 6H), 1.09 (s, 3H), 0.70 – 0.64 (m, 2H), 0.44 – 0.38 (m, 2H).

实施例 D001、实施例 D002





步骤 1: 化合物 D001_2 的合成

将 D001_1 (4.30 g, 18.7 mmol), 四丁基溴化铵 (601 mg, 1.87 mmol) 和氢氧化钠 (1.34 g, 33.6 mmol) 溶解在二氯甲烷 (50.0 mL) 和 H₂O (10 mL) 中, 冰水浴降温到 0°C。向上述溶液中滴加苯磺酰氯 (3.95 g, 22.4 mmol) 后, 0°C 继续搅拌 0.5 小时。加入水 (50 mL) 淬灭反应, 用二氯甲烷 (100 mL × 2) 萃取, 有机相用盐水 (100 mL) 洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 过滤旋干。粗品在 10 mL 乙腈中打浆, 过滤, 浓缩干, 得到 D001_2 (6.5 g)。

MS (ESI) M/Z: 367.9, 369.9 [M-H]⁻.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.07 - 8.05 (m, 3H), 8.01 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.75 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.66-7.61 (m, 3H), 6.88 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H).

步骤 2: 化合物 D001_3 的合成

将 D001_2 (5.00 g, 13.5 mmol), 4-甲氧基苄硫醇 (2.08 g, 13.5 mmol) 和 N,N-二异丙基乙胺 (3.57 g, 27.6 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (80 mL) 中, 氮气置换 3 次, 然后加入 Pd₂(dba)₃ (371 mg, 405 μmol) 和 Xantphos (468 mg, 809 μmol), 氮气置换 3 次。反应液加热至 110°C 并搅拌 1 小时。冷却至室温后, 过滤。滤液浓缩旋干。通过柱层析纯化, 得到 D001_3 (5.70 g)。

MS (ESI) M/Z: 442.1, 444.1 [M-H]⁻.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d): δ 7.88 (s, 1H), 7.75 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.56-7.53 (m, 2H), 7.44 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.27 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.20 (s, 1H), 6.85 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.72 (s, 1H), 4.15 (s, 2H), 3.80 (s, 3H).

步骤 3: 化合物 D001_4 的合成

在 -60°C, 将二异丙基胺锂 (2 M 四氢呋喃溶液, 9.29 mL) 滴加到 D001_3 (5.50 g, 12.4 mmol) 的四氢呋喃 (60 mL) 溶液中。滴加完毕后, 反应液在 -60°C 搅拌 0.5 小时。滴加 4-甲苯磺酰氧 (2.92 g, 16.1 mmol) 的四氢呋喃溶液 (10 mL)。滴加完毕后, 反应液升温至 -40°C 继续搅拌 1 小时。室温下用饱和氯化铵水溶液 (100 mL) 淬灭, 乙酸乙酯 (100 mL × 2) 萃取, 有机相用盐水 (100 mL) 洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 过滤旋干。通过柱层析纯化, 得到 D001_4 (2.10 g)。

MS (ESI) M/Z: 466.9, 468.7 [M-H]⁻.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d): δ 7.99 (s, 1H), 7.82 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.61 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.48 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.37 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 7.26 (s, 1H), 6.89 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.25 (s, 2H), 3.80 (s, 3H).

步骤 4: 化合物 D001_5 的合成

将 D001_4 (1.00 g, 2.13 mmol) 溶于四氢呋喃 (10 mL) 中, 加入四丁基氟化铵 (1 M 四氢呋喃溶液, 10.7 mL)。反应液加热到 50°C 搅拌 0.5 小时。冷却至室温, 用稀盐酸 (0.3 N, 30 mL) 水溶液淬灭, 乙酸乙酯 (20 mL × 2) 萃取, 有机相用水 (50 mL) 洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩得到 D001_5 (700 mg)。

MS (ESI) M/Z: 326.9, 328.8 [M-H]⁻.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d): δ 11.26 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.18 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.13 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.79 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.04 (s, 2H), 3.77 (s, 3H).

步骤 5: 化合物 D001_6 的合成

将 D001_5 (1.40 g, 4.26 mmol), 2-溴-5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑 (1.10 g, 5.11 mmol) 和碳酸铯 (1.39 g, 4.26 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (15 mL) 中。反应液加热到 80°C 搅拌 1 小时。冷却至室温, 用冰水 (50 mL) 淬灭, 乙酸乙酯 (50 mL × 2) 萃取, 有机相用盐水 (100 mL) 洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩旋干。通过柱层析纯化, 得到 D001_6 (1.60 g)。

MS (ESI) M/Z: 462.9, 464.8 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d): δ 8.13 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.30 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.08 (t, *J* = 53.6 Hz, 1H), 6.84 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.21 (s, 2H), 3.78 (s, 3H).

步骤 6: 化合物 D001_7 的合成

将 D001_6 (1.00 g, 2.16 mmol), 醋酸 (1 mL) 和水 (0.5 mL) 溶于乙腈 (30 mL) 中。降温至 -15°C, 分批次加入二氯海因 (638 mg, 3.24 mmol) 后, 继续在此温度下搅拌 1 小时。LCMS 监测反应完全。加水 (50 mL) 淬灭, 二氯甲烷 (50 mL × 2) 萃取, 有机相用盐水 (100 mL) 洗涤, 经无水硫酸钠干燥,

过滤浓缩旋干，得到 D001_7 (883 mg)。

MS (ESI) M/Z: 389.0, 390.9. (D001_7 的磺酰氯结构在 LCMS 里出的是其磺酸的 MS)

步骤 7: 化合物 D001_8 的合成

将 1-氨基环丙基氰基盐酸盐 (512 mg, 4.32 mmol) 和吡啶 (683 mg, 8.63 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (10 mL) 中，冰水浴降至 0°C。将 D001_7 (883 mg, 2.16 mmol) 的二氯甲烷 (10 mL) 溶液于 0°C 下，滴加到上述反应液中。继续 0°C 搅拌 20 分钟。加水 (50 mL) 淬灭，二氯甲烷 (50 mL × 2) 萃取，有机相用水 (100 mL) 洗涤，经无水硫酸钠干燥，过滤浓缩旋干。通过柱层析纯化，得到 D001_8 (530 mg)。

MS (ESI) M/Z: 455.0, 457.0 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d): δ 8.94 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.09 (t, *J* = 53.2 Hz, 1H), 5.74 (s, 1H), 1.68-1.64 (m, 2H), 1.52-1.48 (m, 2H).

步骤 8: 化合物 D001_9 的合成

将 D001_8 (200 mg, 440 μmol) 和碳酸铯 (683 mg, 8.63 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (5 mL) 中。25°C 下滴加 2-(三甲基硅)乙氧基甲基氯 (88.0 mg, 528 μmol) 后，反应液继续搅拌 1 小时。加冰水 (10 mL) 淬灭，乙酸乙酯 (10 mL × 2) 萃取，有机相用盐水 (10 mL) 洗涤，经无水硫酸钠干燥，过滤浓缩旋干。通过柱层析纯化，得到 D001_9 (250 mg)。

MS (ESI) M/Z: 583.1, 585.1 [M-H]⁻.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d): δ 8.95 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.09 (t, *J* = 53.6 Hz, 1H), 4.91 (s, 2H), 3.61-3.56 (m, 2H), 1.78-1.74 (m, 2H), 1.60-1.56 (m, 2H), 0.94-0.89 (m, 2H), 0.00 (s, 9H).

步骤 9: 化合物 D001_10 的合成

将 D001_9 (50.0 mg, 85.5 μmol), (2S,6S)-2,6-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯 (91.6 mg, 427 μmol) 和碳酸钾 (35.4 mg, 256 μmol) 溶于 1,4-二氧六环 (4 mL) 中，氮气置换 3 次，然后加入 RuPhos Pd G3 (35.7 mg, 42.7 μmol) 和 RuPhos (19.9 mg, 42.7 μmol)，氮气置换 3 次。反应液加热至 90°C 并搅拌 16 小时。投了 6 个平行反应，最后合并纯化。反应液冷却至室温后，将 6 个平行反应合并，直接过滤浓缩旋干。通过柱层析纯化，得到粗品 D001_10 (100 mg)。

MS (ESI) M/Z: 761.1 [M-H]⁻.

步骤 10: 化合物 D001 的合成

将 D001_10 (10.0 mg, 13.1 μmol) 溶于二氯甲烷 (1.5 mL) 中。25°C 下加入三氟乙酸 (0.5 mL)。反应液 25°C 下搅拌 2 小时。LCMS 监测反应完全。反应液 25°C 下减压浓缩旋干。粗品经制备色谱纯化 (中性条件，柱子: Waters Xbridge Prep OBD C18)，得到 D001 (3.11 mg)。

MS (ESI) M/Z: 533.1 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.16-8.12 (m, 2H), 7.69 (t, *J* = 53.2 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 3.65-3.50 (m, 2H), 3.38-3.35 (m, 2H), 3.05-3.01 (m, 2H), 1.44-1.40 (m, 2H), 1.29-1.27 (m, 6H), 1.24-1.23 (m, 2H).

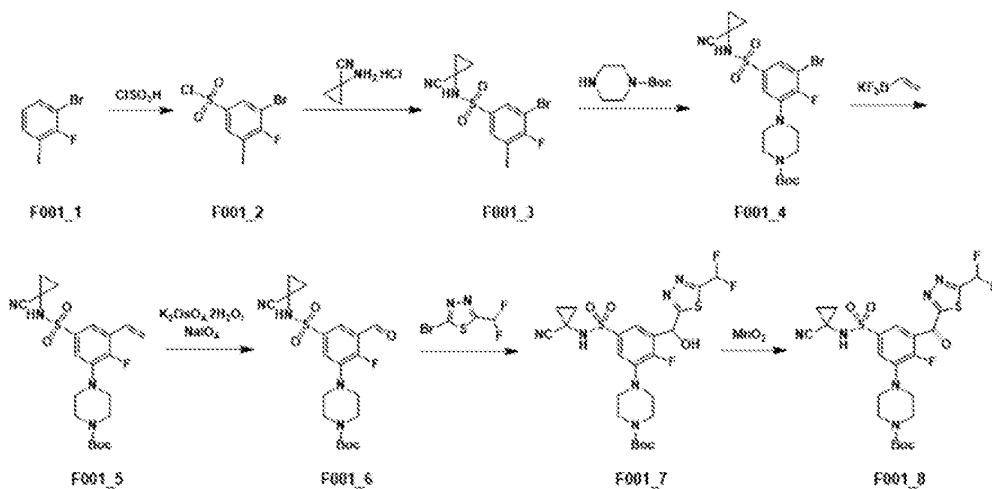
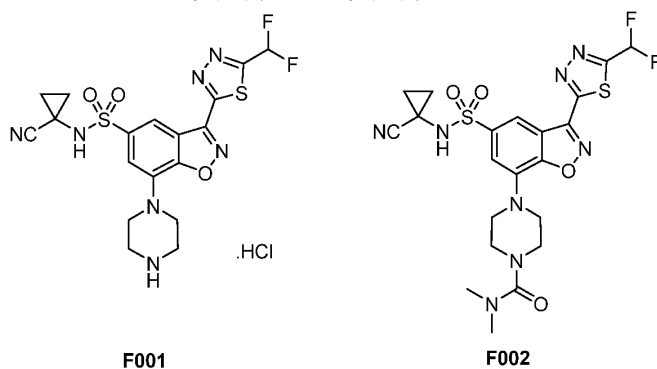
步骤 11: 化合物 D002 的合成

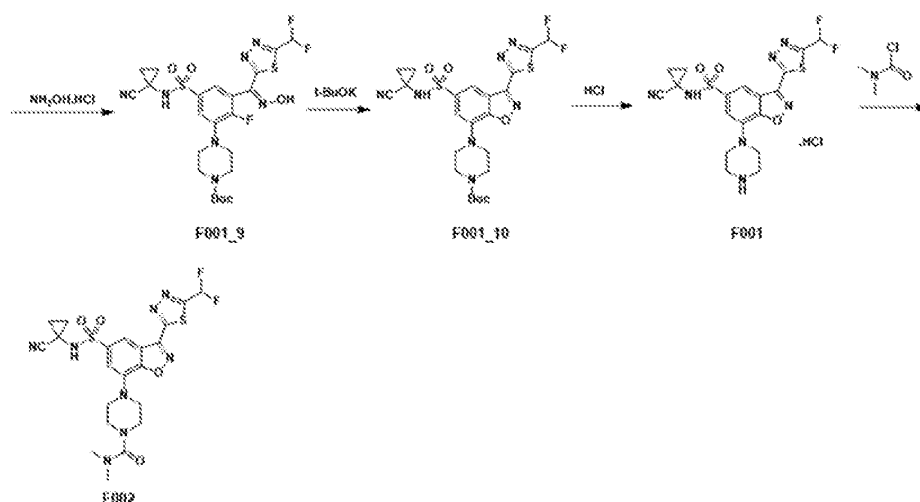
将 D001 (12.0 mg, 22.5 μmol) 和三乙胺 (3.42 mg, 33.8 μmol , 1.50 eq) 溶解在 N,N-二甲基甲酰胺 (2 mL) 中, 于 20°C 一次性加入二甲氨基甲酰氯 (5.75 mg, 40.5 μmol , 1.50 eq)。加完, 反应液加热至 40°C 搅拌 36 小时。LCMS 监测反应完全后, 加入 0.1 mL 水淬灭反应。粗品经制备色谱纯化 (中性条件, 柱子: Waters Xbridge Prep OBD C18), 得到 D002 (4.82 mg)。

MS (ESI) M/Z: 604.0 [M+H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.21 (s, 1H), 8.16 (s, 2H), 7.69 (t, *J* = 53.2 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 3.66-3.64 (m, 2H), 3.41-3.37 (m, 2H), 3.09-3.04 (m, 2H), 2.91 (s, 6H), 1.44-1.41 (m, 2H), 1.30-1.28 (m, 2H), 1.19-1.15 (m, 6H)。

实施例 F001、实施例 F002





步骤 1: 化合物 F001_2 的合成

三口瓶中加入氯磺酸 (58.1 g, 499 mmol)，用冰盐浴冷却至 0°C ，分批加入 F001_1 (30.0 g, 99.7 mmol)，反应液保持在 0°C 搅拌 0.5 小时。再分批加入氯化钠 (5.83 g, 99.7 mmol)，反应混合物缓慢升温至 20°C 搅拌 0.5 小时，再缓慢加热至 90°C 搅拌 2 小时。冷却至室温后，将反应液缓慢倒入冰水 (300 mL) 中进行淬灭，用乙酸乙酯 (200 mL $\times$ 3) 萃取，有机相用水 (200 mL) 洗，经无水硫酸钠干燥，过滤旋干。通过柱层析纯化，得到 F001_2 (14.9 g)。

MS (ESI) M/Z: 379.0, 381.1 [M-H]⁻. (F001_2 的磺酰氯结构在 LCMS 里出的是其磺酸的 MS)。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7.93 – 7.91 (m, 1H), 7.77 – 7.75 (m, 1H).

步骤 2: 化合物 F001_3 的合成

将 1-氨基-环丙基胍盐酸盐 (6.63 g, 56.0 mmol) 溶于二氯甲烷 (30 mL) 和吡啶 (41 mL) 中，分批加入 031_2 (14.9 g, 37.3 mmol)。反应液在 20°C 下搅拌 1 小时。将反应液缓慢倒入冰水 (100 mL) 中进行淬灭，用乙酸乙酯 (100 mL $\times$ 3) 萃取，有机相依次用 1 N 的盐酸水溶液 (100 mL)，盐水 (100 mL)，饱和碳酸氢钠水溶液 (100 mL)，盐水 (100 mL $\times$ 2) 洗，经无水硫酸钠干燥，过滤旋干。用石油醚 (100 mL) 在室温下打浆，过滤后收集滤饼，得到 F001_3 (15.4 g)。

MS (ESI) M/Z: 443.0, 445.0 [M-H]⁻.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9.33 (s, 1H), 8.22 – 8.20 (m, 1H), 8.11 – 8.09 (m, 1H), 1.50 – 1.47 (m, 2H), 1.34 – 1.32 (m, 2H).

步骤 3: 化合物 F001_4 的合成

将 F001_3 (4.00 g, 8.99 mmol)，N-Boc 哌嗪 (3.35 g, 18.0 mmol) 和碳酸铯 (7.32 g, 22.5 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (20 mL) 中，氮气置换 3 次，然后加入 XPhos Pd G2 (1.41 g, 1.80 mmol)，氮气置换 3 次，反应混合物加热至 110°C 搅拌 5 小时。投了 5 个平行反应，最后合并纯化。冷却至室温后，将 5 个平行反应合并，加入水 (200 mL) 淬灭反应，用乙酸乙酯 (100 mL $\times$ 3) 萃取，有机相用盐水 (100 mL) 洗，经无水硫酸钠干燥，过滤旋干。通过柱层析纯化，得到 F001_4 (2.6 g)。

MS (ESI) M/Z: 501.0, 503.2 [M-H].

步骤 4: 化合物 F001_5 的合成

将 F001_4 (2.5 g, 4.97 mmol), 乙烯基三氟硼酸钾 (4.17 g, 31.1 mmol) 和三乙胺 (1.51 g, 14.9 mmol) 溶于异丙醇 (30 mL) 中, 氮气置换 3 次, 然后加入 Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (811 mg, 993 μmol), 氮气置换 3 次。反应液加热至 100℃ 并搅拌 2 小时。冷却至室温后, 加入水 (200 mL) 淬灭反应, 用乙酸乙酯 (50 mL × 3) 萃取, 有机相用盐水 (100 mL) 洗, 经无水硫酸钠干燥, 过滤旋干。通过柱层析纯化, 得到 F001_5 (1.4 g)。

MS (ESI) M/Z: 449.4 [M-H].

步骤 5: 化合物 F001_6 的合成

向 F001_5 (8.00 g, 19.8 mmol) 的四氢呋喃 (50 mL) 和水 (25 mL) 溶液中, 加入高碘酸钠 (2.53 g, 11.8 mmol) 和钨酸钾二水合物 (229 mg, 622 μmol)。反应液在 20℃ 下搅拌 2 小时。加入水 (100 mL) 淬灭反应, 用乙酸乙酯 (50 mL × 3) 萃取, 有机相用盐水 50 mL × 3) 洗, 经无水硫酸钠干燥, 过滤旋干。通过柱层析纯化, 得到 F001_6 (1.6 g)。

MS (ESI) M/Z: 451.3 [M-H].

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.27 (s, 1 H), 9.24 (s, 1 H), 7.84 - 7.82 (m, 1 H), 7.70 - 7.68 (m, 1 H), 3.53 - 3.50 (m, 4 H), 3.12 - 3.09 (m, 4 H), 1.47 - 1.45 (m, 2 H), 1.43 (s, 9 H), 1.33 - 1.29 (m, 2 H)

步骤 6: 化合物 F001_7 的合成

将 2-溴-5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑 (7.13 g, 33.2 mmol) 溶于四氢呋喃 (10 mL) 中, 氮气置换 3 次, 降温至 -60℃, 缓慢滴加异丙基氯化镁氯化锂 (1.3 M 的四氢呋喃溶液, 25.5 mL)。滴加完毕后, 反应液在 -60℃ 搅拌 2 小时。滴加 F001_6 (1.5 g, 3.31 mmol) 的四氢呋喃溶液 (10 mL)。滴加完毕后, 反应液自然升温至 20℃ 继续搅拌 16 小时。冰浴下用饱和氯化铵水溶液 (100 mL) 淬灭, 乙酸乙酯 (100 mL × 2) 萃取, 有机相用盐水 (100 mL) 洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 过滤旋干。通过柱层析纯化, 得到 F001_7 (870 mg)。

MS (ESI) M/Z: 587.2 [M-H].

步骤 7: 化合物 F001_8 的合成

将 F001_7 (870 mg, 1.48 mmol) 溶于二氯甲烷 (30 mL) 中, 加入二氧化锰 (2.57 g, 29.6 mmol)。将反应混合物在 20℃ 搅拌 1 小时。用硅藻土过滤, 滤液加水 (100 mL) 稀释, 用乙酸乙酯 (50 mL × 3) 萃取, 有机相用盐水 (50 mL × 1) 洗, 经无水硫酸钠干燥, 过滤旋干。通过柱层析纯化, 得到 F001_8 (540 mg)。

MS (ESI) M/Z: 585.2 [M-H].

步骤 8: 化合物 F001_9 的合成

将 F001_8 (150 mg, 256 μmol) 溶于乙醇 (2 mL) 中, 加入盐酸羟胺 (88.9 mg, 1.28 mmol)。将反应液加热至 80℃ 搅拌 1 小时。冷却至室温后, 反应液直接减压浓缩, 得到粗品。通过柱层析纯化, 得到 F001_9 (70 mg)。

MS (ESI) M/Z: 600.2 [M-H].

步骤 9: 化合物 F001_10 的合成

将 F001_9 (65 mg, 108 μmol) 溶于 N-甲基吡咯烷酮 (11 mL) 中, 加入叔丁醇钾 (18.2 mg, 162 μmol)。将反应液加热至 50°C 搅拌 16 小时。冷却至室温后, 加入水 (50 mL) 淬灭反应, 用乙酸乙酯 (20 mL $\times$ 3) 萃取, 有机相用盐水 (30 mL $\times$ 3) 洗, 经无水硫酸钠干燥, 过滤旋干。通过柱层析纯化, 得到 F001_10 (30 mg)。

MS (ESI) M/Z: 580.2 [M-H].

步骤 10: 化合物 F001 的合成

将 F001_10 (15 mg, 25.8 μmol) 溶于乙酸乙酯 (1 mL) 中, 加入盐酸乙酸乙酯 (浓度 4 M, 2 mL)。反应液在 20°C 下搅拌 1 小时。将反应混合物直接减压浓缩, 得到 F001 (13 mg, 盐酸盐), 粗品直接用于下一步反应。

MS (ESI) M/Z: 480.2 [M-H].

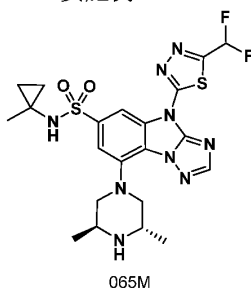
步骤 11: 化合物 F002 的合成

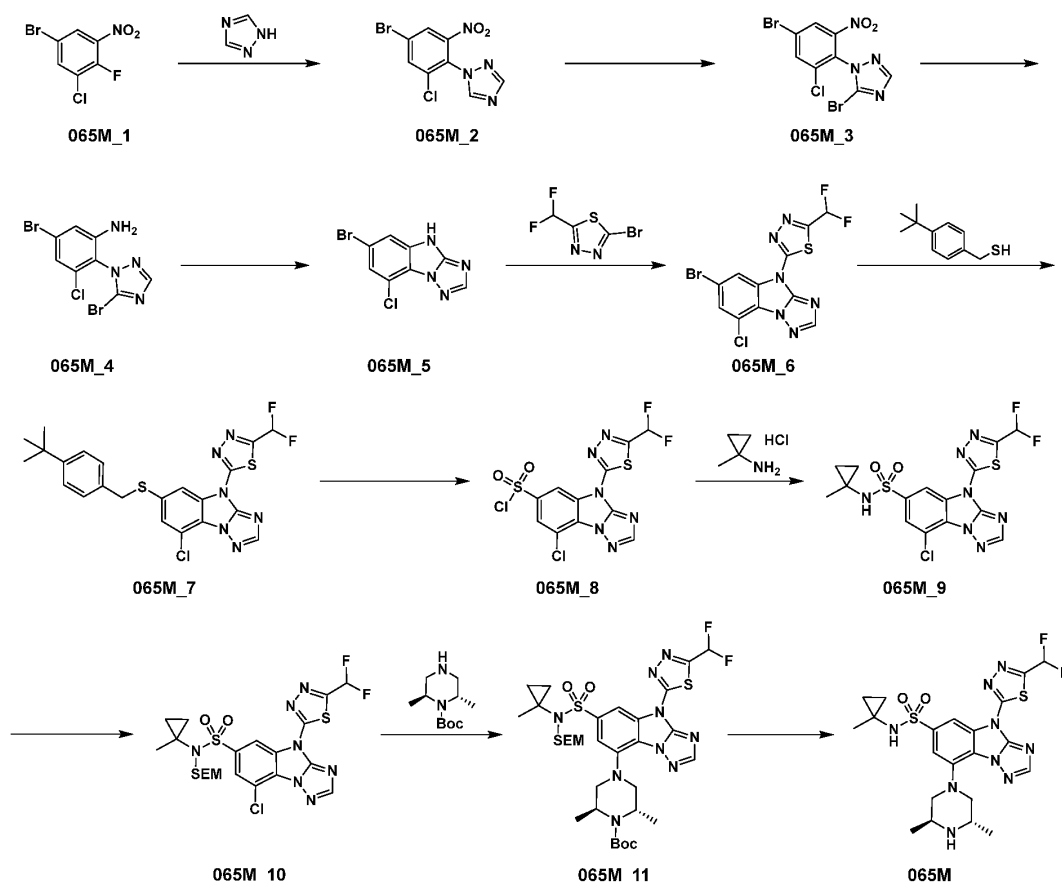
将 F001 (13 mg, 25.1 μmol , 盐酸盐) 和三乙胺 (5.08 mg, 50.2 μmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (1 mL) 中, 加入二甲氨基甲酰氯 (5.40 mg, 50.2 μmol)。反应液 25°C 搅拌 1 小时。加入水 (0.1 mL) 淬灭反应混合物。通过制备色谱纯化 (中性条件, 色谱柱: Waters Xbridge Prep OBD C18) 得到 F001 (7.29 mg)。

MS (ESI) M/Z: 553.1 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.28 (s, 1 H), 8.37 (d, *J* = 1.6 Hz, 1 H), 7.77 (t, *J* = 52.8 Hz, 1 H), 7.51 (d, *J* = 1.6 Hz, 1 H), 3.50 – 3.48 (m, 4 H), 3.40 – 3.37 (m, 4 H), 2.81 (s, 6 H), 1.46 – 1.43 (m, 2 H), 1.34 – 1.30 (m, 2 H).

实施例 065M





步骤 1: 化合物 065M₂ 的合成

将 065M₁ (5.00 g, 19.7 mmol), 1,2,4-三氮唑 (1.63 g, 23.6 mmol) 和碳酸钾 (4.07 g, 29.5 mmol) 溶于二甲基亚砜 (50 mL) 中, 升温到 60°C 搅拌 1 小时。反应液降至室温, 加水 (150 mL) 淬灭反应, 用乙酸乙酯 (100 mL × 2) 萃取, 合并有机相用食盐水 (100 mL × 3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 得到 065M₂ (5.60 g)。

MS (ESI) M/Z: 302.7, 304.7 [M+H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.07 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.35 (s, 1H)。

步骤 2: 化合物 065M₃ 的合成

将 065M₂ (5.60 g, 18.5 mmol) 和 N-溴代丁二酰亚胺 (6.57 g, 36.9 mmol) 和过氧化苯甲酰 (447 mg, 1.85 mmol) 溶于氯苯 (80 mL) 中。反应液加热至 110°C 搅拌 16 小时。反应液降至室温, 加水 (100 mL) 淬灭反应, 二氯甲烷 (100 mL × 2) 萃取, 合并有机相用饱和食盐水 (100 mL × 1) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩旋干, 通过柱层析纯化, 得到 065M₃ (5.35 g)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.67 (s, 1H), 8.60 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H)。

步骤 3: 化合物 065M₄ 的合成

将 065M₃ (5.35 g, 14.0 mmol) 和氯化铵 (3.74 g, 70.0 mmol) 溶于乙醇 (80 mL) 和水 (10 mL) 中。反应液加热至 75°C 分批加入铁粉 (2.34 g, 42.0 mmol)。在 75°C 继续搅拌 1 小时。趁热用硅藻土

过滤，滤液浓缩旋除大部分乙醇后，加入乙酸乙酯 (300 mL)，用水 (200 mL × 1) 和饱和食盐水 (200 mL × 1) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩旋干，得到 065M_4 (4.70 g，粗品)。粗品未经进一步纯化，直接用于下一步。

MS (ESI) M/Z: 350.7, 352.7, 354.7 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.32 (s, 1H), 7.00 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 5.96 (s, 2H).

步骤 4: 化合物 065M_5 的合成

将 065M_4 (4.70 g, 13.3 mmol) 和碳酸铯 (13.0 g, 40.0 mmol) 溶于 N,N-二甲基乙酰胺 (60.0 mL) 中。反应液加热到 110°C 搅拌 16 小时。反应液冷却至室温，加水 (200 mL) 淬灭反应，用稀盐酸 (4 N) 调 PH 值至近中性，乙酸乙酯 (100 mL × 2) 萃取。合并有机相用食盐水 (100 mL × 1) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤浓缩。粗品通过乙酸乙酯 (10 mL) 打浆纯化，得到 065M_5 (3.60 g)。

MS (ESI) M/Z: 270.7, 272.7 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12.90 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.69 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H).

步骤 5: 化合物 065M_6 的合成

将 065M_5 (3.60 g, 13.3 mmol), 2-溴-5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑 (4.28 g, 19.9 mmol) 和碳酸铯 (6.48 g, 19.9 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (40.0 mL) 中。反应液加热到 80°C 搅拌 16 小时。反应液冷却至室温，加水 (80 mL) 淬灭，有大量固体析出，过滤。滤饼用水洗涤，减压干燥后，于室温下用乙酸乙酯 (50 mL) 打浆，过滤得到 065M_6 (3.50 g)。

MS (ESI) M/Z: 405.1, 407.0 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.73 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.67 (t, *J* = 53.2 Hz, 1H).

步骤 6: 化合物 065M_7 的合成

将 065M_6 (3.30 g, 8.14 mmol), 4-叔丁基苄硫醇 (2.20 g, 12.2 mmol) 和 N,N-二异丙基乙胺 (3.15 g, 24.4 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (100 mL) 中，氮气置换 3 次，然后加入 Pd₂(dba)₃ (373 mg, 407 μmol) 和 Xantphos (471 mg, 814 μmol)，氮气置换 3 次。反应液加热至 90°C 并搅拌 1 小时。合并 200 mg 批次一起后处理。冷却至室温后，硅藻土过滤。滤液浓缩旋干。粗品经通过柱层析纯化，得到 065M_7 (4.4 g)。

MS (ESI) M/Z: 505.0 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.47 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.66 (t, *J* = 53.2 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.34 - 7.33 (m, 4H), 4.37 (s, 2H), 1.23 (s, 9H).

步骤 7: 化合物 065M_8 的合成

将 065M_7 (400 mg, 792 μmol) 溶于乙酸 (1 mL)，水 (1 mL) 和乙腈 (10 mL) 中。降温到 0°C，分批次加入 1,3-二氯-5,5-二甲基海因 (281 mg, 1.43 mmol)。加料完毕后，升温至 20°C 并搅拌 1 小时。反应液用加水 (50 mL) 淬灭，二氯甲烷 (50 mL × 2) 萃取，合并有机相用食盐水 (50 mL ×

1) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 室温减压浓缩, 得到 065M_8 (336 mg)。该粗品未经进一步纯化, 直接用于下一步反应。

MS (ESI) M/Z: 404.9, 406.9 [M-Cl+OH-H]⁺.

步骤 8: 化合物 065M_9 的合成

将 1-甲基环丙胺盐酸盐 (170 mg, 1.58 mmol) 和 N,N-二异丙基乙胺 (306 mg, 2.37 mmol) 溶于二氯甲烷 (10.0 mL) 中。向反应液里滴加 065M_8 (336 mg, 790 μmol) 的二氯甲烷溶液 (5 mL)。滴加完毕后继续 20°C 搅拌 20 分钟。加水 (10 mL) 淬灭, 二氯甲烷 (10 mL x 2) 萃取, 饱和食盐水 (20 mL x 1) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩。通过柱层析纯化, 得到 065M_9 (320 mg)。

MS (ESI) M/Z: 460.2 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.02 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.02 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.69 (t, *J* = 53.2 Hz, 1H), 1.13 (s, 3H), 0.65 - 0.64 (m, 2H), 0.45 - 0.42 (m, 2H).

步骤 9: 化合物 065M_10 的合成

将 065M_9 (320 mg, 696 μmol) 和 N,N-二异丙基乙胺 (270 mg, 2.09 mmol) 溶解在二氯甲烷 (8.00 mL) 中, 于 20°C 一次性加入 2-(三甲基硅)乙氧基甲基氯 (SEM-Cl) (139 mg, 835 μmol), 反应液在 20°C 搅拌 30 分钟。加入水 (20 mL) 淬灭反应, 二氯甲烷 (20 mL × 2) 萃取, 食盐水 (30 mL × 1) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。通过柱层析纯化, 得到 065M_10 (230 mg)。

MS (ESI) M/Z: 471.9 [M+H-118]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.07 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.66 (t, *J* = 53.2 Hz, 1H), 4.91 (s, 2H), 3.55 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 1.27 (s, 3H), 0.93 - 0.86 (m, 4H), 0.61 - 0.59 (m, 2H), -0.03 (s, 9H).

步骤 10: 化合物 065M_11 的合成

将 065M_10 (220 mg, 373 μmol), (2S,6S)-2,6-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯 (240 mg, 1.12 mmol) 和碳酸钾 (155 mg, 1.12 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (8 mL) 中, 氮气置换 3 次, 然后加入 Ruphos (69.6 mg, 149 μmol) 和 Ruphos Pd G3 (125 mg, 149 μmol), 氮气置换 3 次。反应液加热至 90°C 并搅拌 3 小时。冷却至室温后, 硅藻土过滤。滤液浓缩旋干, 通过柱层析纯化, 得到粗品 065M_11 (130 mg)。

MS (ESI) M/Z: 650.1 [M+H-118]⁺.

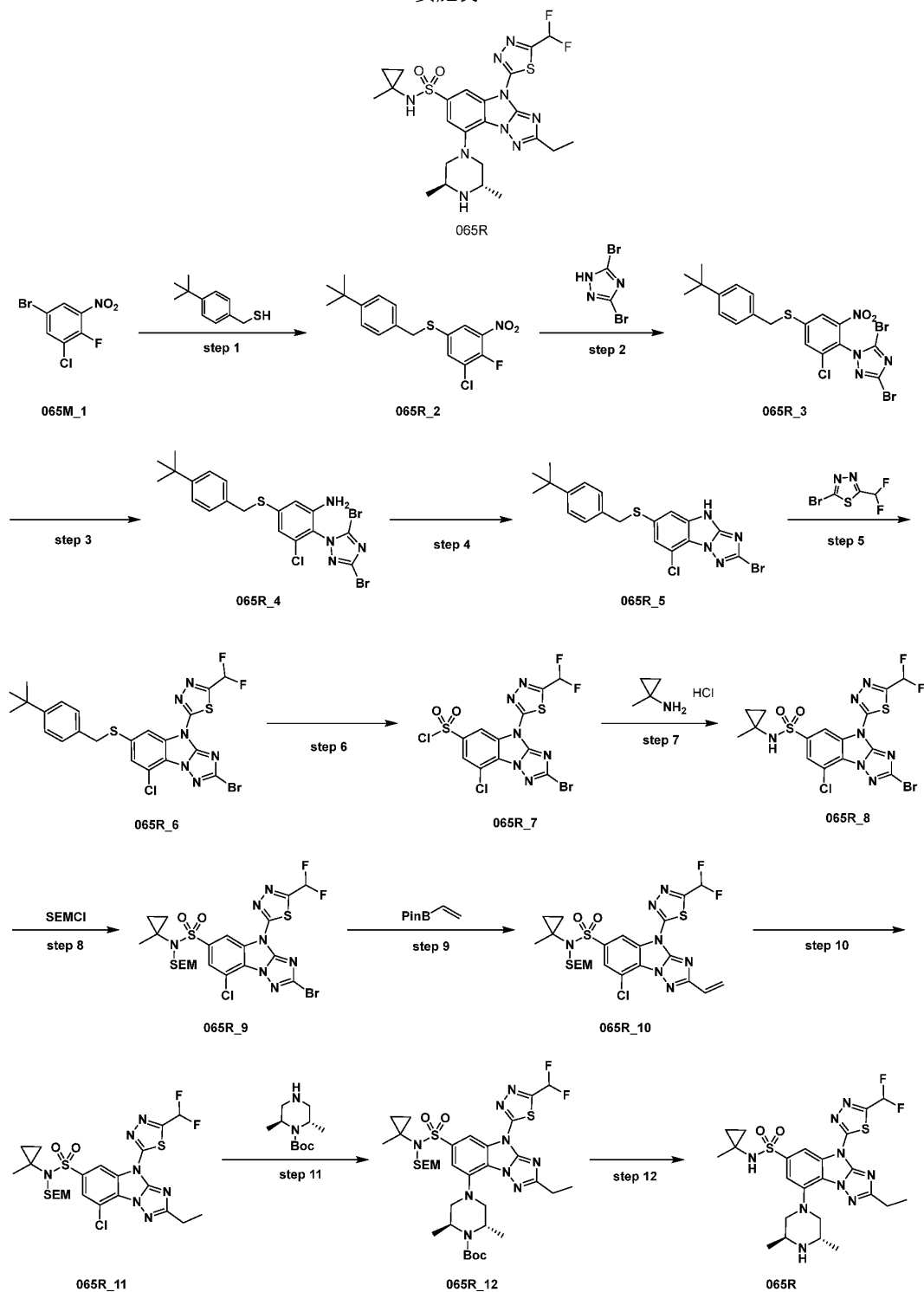
步骤 11: 化合物 065M 的合成

将 065M_11 (130 mg, 169 μmol) 溶于二氯甲烷 (3 mL) 中后, 滴加入三氟乙酸 (0.5 mL)。反应液在 20°C 搅拌 1 小时。反应液室温浓缩后, 经制备色谱纯化得到 065M (34.27 mg)。

MS (ESI) M/Z: 538.3 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.72 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.68 (t, *J* = 53.2 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 3.41 - 3.32 (m, 4H), 2.89 - 2.85 (m, 2H), 1.19 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H), 1.09 (s, 3H), 0.67 - 0.64 (m, 2H), 0.42 - 0.39 (m, 2H).

实施例 065R



步骤 1: 化合物 065R_2 的合成

将 065M_1 (5.00 g, 19.7 mmol), 4-叔丁基苄硫醇 (3.54 g, 19.7 mmol) 和 N,N-二异丙基乙胺 (5.08 g, 39.3 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (80 mL) 中, 氮气置换 3 次, 然后加入 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (900 mg, 983 μmol) 和 Xantphos (1.14 g, 1.97 mmol), 氮气置换 3 次。反应液加热至 80°C 并搅拌 1 小时。3 锅反应合并处理。冷却至室温后, 经硅藻土过滤, 滤液浓缩旋干。粗品经通过柱层析纯化, 得到 065R_2 (13.0 g)。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7.99 - 7.96 (m, 1H), 7.79 - 7.77 (m, 1H), 7.35 - 7.23 (m, 4H), 4.35 (s, 2H), 1.25 (s, 9H)。

步骤 2: 化合物 065R_3 的合成

将 065R_2 (12.0 g, 33.9 mmol), 3,5-二溴-1,2,4-三氮唑 (9.23 g, 40.7 mmol) 和碳酸钾 (7.03 g, 50.9 mmol) 溶于二甲基亚砜 (100 mL) 中。升温到 60°C 搅拌 1 小时。反应液降至室温加水 (200 mL) 淬灭, 用乙酸乙酯 (200 mL $\times$ 2) 萃取, 合并有机相用食盐水 (300 mL $\times$ 1) 洗, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 通过柱层析纯化, 得到 065R_3 (11.0 g)。

MS (ESI) M/Z: 560.8, 562.8 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.92 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.33 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 4.28 (s, 2H), 1.33 (s, 9H)。

步骤 3: 化合物 065R_4 的合成

将 065R_3 (11.0 g, 19.6 mmol) 和氯化铵 (5.25 g, 98.1 mmol) 溶于乙醇 (120 mL) 和水 (20 mL) 中。反应液加热至 70°C 分批加入铁粉 (3.29 g, 58.9 mmol)。在 70°C 继续搅拌 1 小时。趁热用硅藻土过滤, 滤液减压旋除大部分乙醇后, 加入水 (100 mL) 稀释, 用乙酸乙酯 (100 mL $\times$ 2) 萃取, 合并有机相用饱和食盐水 (200 mL $\times$ 1) 洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩旋干, 得到 065R_4 (9.30 g)。粗品未经进一步纯化, 直接用于下一步反应。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.37 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.29 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.81 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 6.62 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 4.16 (s, 2H), 3.81 (s, 2H), 1.33 (s, 9H)。

步骤 4: 化合物 065R_5 的合成

将 065R_4 (9.30 g, 17.5 mmol) 和碳酸铯 (11.4 g, 35.0 mmol) 溶于 N,N-二甲基乙酰胺 (100 mL) 中。反应液加热到 110°C 搅拌 2 小时。反应液冷却至室温, 加水 (200 mL) 淬灭反应。用稀盐酸 (4 M) 调 pH 值到 6, 用乙酸乙酯 (200 mL $\times$ 2) 萃取, 合并有机相用食盐水 (300 mL) 洗, 无水干燥, 过滤浓缩。得到 065R_5 (8.60 g)。粗品未经进一步纯化, 直接用于下一步反应。

MS (ESI) M/Z: 448.9, 450.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7.44 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.32 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.27 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 4.31 (s, 2H), 1.24 (s, 9H)。

步骤 5: 化合物 065R_6 的合成

将 065R_5 (8.60 g, 19.1 mmol) 和碳酸铯 (9.34 g, 28.7 mmol) 溶于 N,N-二甲基乙酰胺 (100 mL) 中, 加入 2-溴-5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑 (6.17 g, 28.7 mmol)。反应液加热到 80°C 搅拌 16 小时。反

应液冷却至室温，加水 (250 mL) 淬灭，有大量固体析出，过滤。滤饼用水洗涤，减压干燥后，于室温下用乙酸乙酯/石油醚 (1/1, 100 mL) 打浆，过滤得到 065R_6 (7.40 g)。

MS (ESI) M/Z: 583.2, 585.2 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.43 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.78 - 7.52 (m, 2H), 7.34 - 7.32 (m, 4H), 4.36 (s, 2H), 1.22 (s, 9H).

步骤 6: 化合物 065R_7 的合成

将 065R_6 (4.50 g, 7.71 mmol) 溶于乙酸 (1 mL)，水 (1 mL) 和乙腈 (40 mL) 中。降温到 0°C，分批次加入 1,3-二氯-5,5-二甲基海因 (2.73 g, 13.8 mmol)，在 20°C 下搅拌 0.5 小时。反应液用 H₂O (100 mL) 淬灭，二氯甲烷 (100 mL × 2) 萃取，合并有机相用食盐水 (200 mL × 1) 洗涤，无水硫酸钠干燥，室温减压浓缩，得到 065R_7 (4.20 g)。

MS (ESI) M/Z: 482.8, 484.8 [M-Cl+OH-H]⁻.

步骤 7: 化合物 065R_8 的合成

将 1-甲基环丙胺盐酸盐 (1.79 g, 16.7 mmol) 和 N,N-二异丙基乙胺 (4.31 g, 33.3 mmol) 溶于二氯甲烷 (50.0 mL) 中。向反应液里滴加 065R_7 (4.20 g, 8.33 mmol) 的二氯甲烷溶液 (5 mL)。滴加完毕后继续 20°C 搅拌 20 分钟。加水 (80 mL) 淬灭，二氯甲烷 (80 mL × 2) 萃取，合并有机相用饱和食盐水 (100 mL × 1) 洗涤，干燥减压浓缩。通过柱层析纯化，得到 065R_8 (4.00 g)。

MS (ESI) M/Z: 537.9, 539.8 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.01 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.05 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.68 (t, *J* = 53.2 Hz, 1H), 1.12 (s, 3H), 0.66 - 0.62 (m, 2H), 0.46 - 0.42 (m, 2H).

步骤 8: 化合物 065R_9 的合成

将 065R_8 (4.00 g, 7.42 mmol) 和 N,N-二异丙基乙胺 (2.88 g, 22.2 mmol) 溶解在二氯甲烷 (40.0 mL) 和 DMF (5 mL) 中，于 20°C 一次性加入 2-(三甲基硅)乙氧基甲基氯 (1.86 g, 11.1 mmol)，反应液在 20°C 搅拌 1 小时。加入水 (100 mL) 淬灭反应，二氯甲烷 (100 mL × 2) 萃取，合并有机相用水 (200 mL) 和食盐水 (100 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩。粗品在石油醚 (100 mL) 中打浆纯化，再通过柱层析纯化得到 065R_9 (2.90 g)。

MS (ESI) M/Z: 550.1, 552.1 [M+H-118]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.07 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 8.12 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.66 (t, *J* = 53.2 Hz, 1H), 4.92 (s, 2H), 3.56 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 1.28 (s, 3H), 0.93 - 0.86 (m, 4H), 0.62 - 0.59 (m, 2H), -0.01 (s, 9H)

步骤 9: 化合物 065R_10 的合成

将 065R_9 (0.80 g, 1.20 mmol)，乙烯基硼酸噻啉醇酯 (920 mg, 5.98 mmol)，碳酸铯 (1.17 g, 3.59 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (10.0 mL) 和水 (2.00 mL) 中，置换氮气三次，在氮气保护下加入 [1,1-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钡二氯甲烷 (292 mg, 358 μmol)，置换氮气三次。反应液在 80°C 下搅拌 16 小时。反应液降至室温后，加硅藻土过滤，加水 (50.0 mL)，用乙酸乙酯 (20 mL × 3) 萃取，合并

有机相用食盐水 (20 mL $\times$ 3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 通过柱层析纯化, 得到 065R_10 (0.30 g)。

MS (ESI) M/Z: 516.1 [M+H-100]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.05 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 8.08 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.67 (t, *J* = 53.2 Hz, 1H), 6.93 - 6.86 (m, 1H), 6.43 - 6.38 (m, 1H), 5.80 - 5.77 (m, 1H), 4.91 (s, 2H), 3.57 - 3.53 (m, 2H), 1.29 (s, 3H), 0.92 - 0.87 (m, 4H), 0.62 - 0.59 (m, 2H), -0.02 (s, 9H).

步骤 10: 化合物 065R_11 的合成

将二氧化铂 (36.8 mg, 146 μ mol) 加入甲醇中 (10.0 mL), 加入 065R_10 (200 mg, 325 μ mol), 氢气置换 5 次。反应液在 25°C 搅拌 0.5 小时。反应液经硅藻土过滤, 减压浓缩, 通过柱层析纯化, 得到 065R_11 (0.10 g)。

MS (ESI) M/Z: 618.3, 620.2 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.04 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.06 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.66 (t, *J* = 53.2 Hz, 1H), 4.91 (s, 2H), 3.57 - 3.52 (m, 2H), 2.94 - 2.88 (m, 2H), 1.36 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 1.28 (s, 3H), 0.92 - 0.87 (m, 4H), 0.60 - 0.58 (m, 2H), -0.03 (s, 9H).

步骤 11: 化合物 065R_12 的合成

将 065R_11 (0.09 g, 145 μ mol), (2S,6S)-叔-丁基 2,6-二甲基哌嗪-1-甲酸基酯 (93.6 mg, 436 μ mol), 碳酸铯 (142 mg, 436 μ mol) 溶于 1,4-二氧六环 (1.00 mL) 中, 在氮气下加入 RuPhos (13.5 mg, 29.1 μ mol) 和 RuPhos Pd G3 (24.3 mg, 29.1 μ mol), 置换氮气三次, 反应液 90°C 下反应 5 小时。反应液冷却至室温, 加水 (10.0 mL), 用乙酸乙酯 (10 mL $\times$ 3) 萃取, 合并有机相用食盐水 (10 mL $\times$ 3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 通过柱层析纯化, 得到 065R_12 (50 mg)。

MS (ESI) M/Z: 796.2 [M+H]⁺.

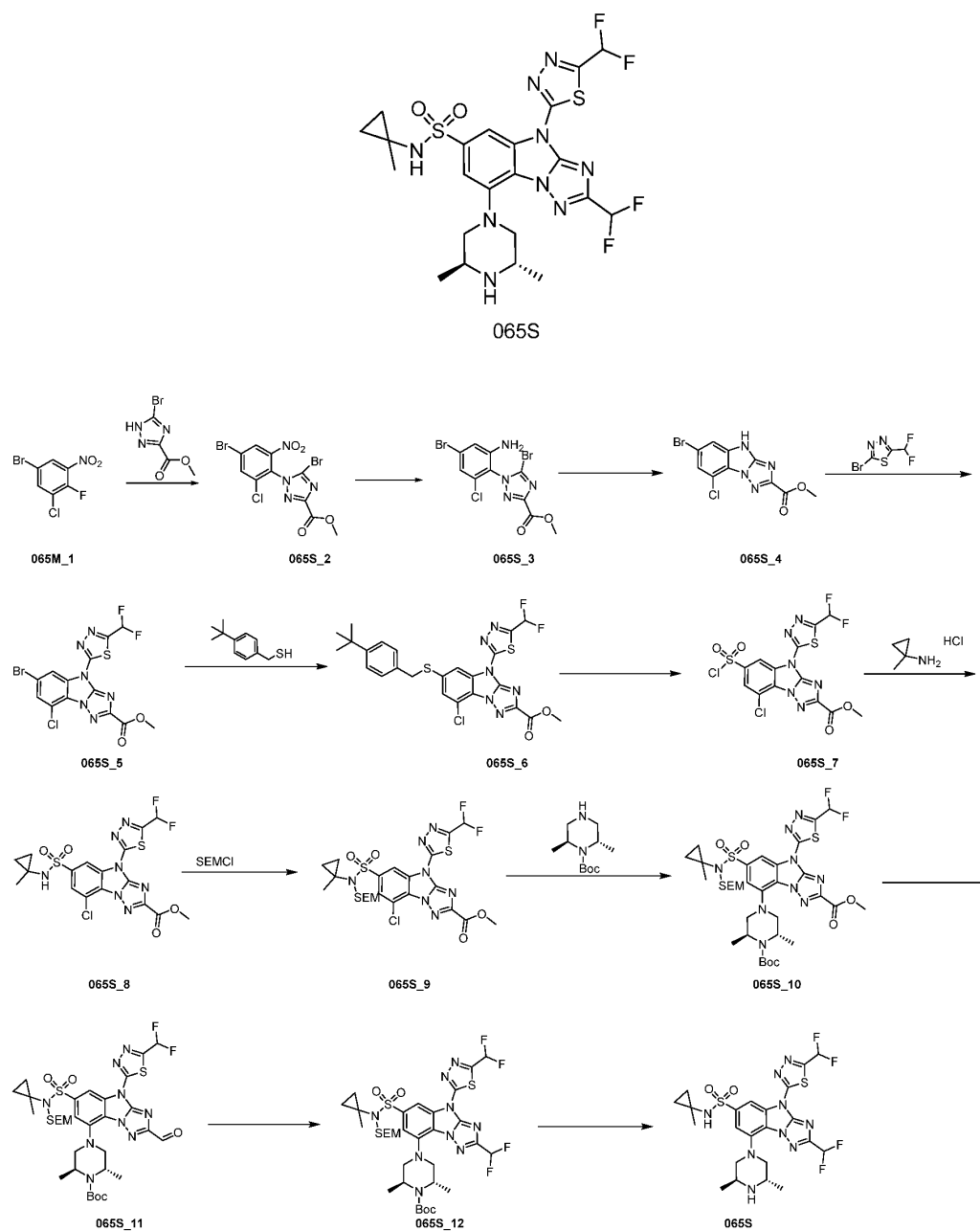
步骤 4: 化合物 065R 的合成

将 065R_12 (50.0 mg, 62.8 μ mol) 溶解在二氯甲烷 (1.00 mL) 中, 于 25°C 下加入三氟乙酸 (1 mL), 反应液在 25°C 搅拌 1 小时。反应液室温浓缩后, 经制备色谱纯化得到 065R (8.89 mg)。

MS (ESI) M/Z: 566.3 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆+D₂O) δ 8.74 (s, 1H), 7.72 - 7.46 (m, 2H), 3.86 - 3.81 (m, 2H), 3.52 - 3.49 (m, 2H), 3.26 - 3.22 (m, 2H), 2.89 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.43 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H), 1.35 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 1.06 (s, 3H), 0.65 - 0.59 (m, 2H), 0.41 - 0.38 (m, 2H).

实施例 065S



步骤 1: 化合物 065S₂ 的合成

将化合物 065M₁ (30.0 g, 0.118 mol) 和 5-溴-1,2,4-三唑-3-甲酸甲酯 (26.7 g, 0.130 mol) 溶于二甲基亚砜 (400 mL), 再加入碳酸钾 (24.5 g, 0.177 mol), 反应液室温搅拌 12 小时。反应液用二氯甲烷萃取三次, 有机相用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩有机相并硅胶柱层析得到产物 065S₂ (35.6 g)。

MS (ESI) M/Z: 438.8 [M+H]⁺.

步骤 2: 化合物 065S_3 的合成

烧瓶中加入 065S_2 (35.6g, 81.1 mmol), 铁粉 (45.3 g, 0.811 mol), 醋酸 (500 mL), 氮气置换, 然后室温搅拌 2 小时。反应液用二氯甲烷萃取三次, 有机相用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩有机相并硅胶柱层析得到 065S_3 (29.0 g)。

MS (ESI) M/Z: 408.8 [M+H]⁺.

步骤 3: 化合物 065S_4 的合成

将化合物 065S_3 (18 g, 43.85 mmol) 溶于 N,N-二甲基乙酰胺(200 mL) 中, 加入碳酸铯(28.57 g, 87.7 mmol)。反应液在氮气保护下 100°C 反应 3 小时。反应液冷却至室温, 直接用于下一步反应。

MS (ESI) M/Z: 329.0 [M+H]⁺.

步骤 4: 化合物 065S_5 的合成

将上一步得到的 065S_4 反应液(7.5 g, 22.76 mmol)中加入碳酸铯(14.83 g, 45.52 mmol), 2-溴-5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑(7.34 g, 34.14 mmol), 氮气置换, 反应液在 100°C下搅拌 36 小时。反应液冷却至室温, 加二氯甲烷 (1000 mL)到反应液, 有固体析出, 过滤得到滤饼。滤液使用二氯甲烷 (1000 mL × 3)和饱和食盐水 (500 mL × 1) 萃取, 有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤旋干。通过柱层析纯化, 得到 065S_5 (9.8 g)。

MS (ESI) M/Z: 462.0 [M+H]⁺.

步骤 3: 化合物 065S_6 的合成

将 065S_5 (9.8 g, 21.57 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (100 mL) 中, 然后加入对叔丁基苄硫醇 (3.89 g, 21.57 mmol), N,N-二异丙基乙胺 (6.97 g, 53.92 mmol), 4,5-双二苯基磷-9,9-二甲基氧杂蒽 (0.75 g, 1.29 mmol), 三(二亚苄基丙酮)二钯 (0.59 g, 0.65 mmol), 氮气充分置换, 在氮气保护下反应液在 90°C 搅拌 4 小时。反应液冷却至室温, 加入硅胶拌样, 通过柱层析纯化, 得到 065S_6 (10.6 g)。

MS (ESI) M/Z: 563.0 [M+H]⁺.

步骤 4: 化合物 065S_7 的合成

将 065S_6 (10.6 g, 18.83 mmol) 溶于乙腈: 醋酸: 水 (7/2/1) 的混合溶液 (100 mL) 中, 然后在冰浴下分批次加入 1,3-二氯-5,5-二甲基海因(7.42 g, 37.66 mmol), 然后在氮气保护下室温反应 3 小时。使用二氯甲烷 (1500 mL × 3)和饱和食盐水 (1000 mL × 1) 萃取, 有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤旋干, 得到 065S_7 (9 g)。

MS (ESI) M/Z: 482.9 [M+H]⁺.

步骤 5: 化合物 065S_8 的合成

将 065S_7 (9 g, 18.62 mmol) 溶于二氯甲烷溶液 (100 mL) 中, 然后在冰浴下加入 1-甲基环丙胺盐酸盐(6.01 g, 55.86 mmol), 三乙胺(5.65 g, 55.86 mmol), 氮气保护下继续在冰浴下反应 2 小时。反应液未后处理, 直接加入硅胶拌样。通过柱层析纯化, 得到 065S_8 (8.3 g)。

MS (ESI) M/Z: 518.0 [M+H]⁺.

步骤 6: 化合物 065S₉ 的合成

将 065S₈ (9 g, 17.38 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺(100 mL) 中, 然后在冰浴下加入碳酸铯 (16.99 g, 52.14 mmol), 2-(三甲基硅烷基)乙氧甲基氯 (SEMCl) (14.49 g, 86.90 mmol), 在氮气保护下室温反应 5 小时。反应液使用乙酸乙酯(1000 mL × 3)和水 (500 mL) 萃取, 然后饱和氯化钠洗涤有机相, 有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤旋干。通过柱层析纯化, 得到 065S₉ (8.3 g)。

MS (ESI) M/Z: 648.1 [M+H]⁺.

步骤 7: 化合物 065S₁₀ 的合成

将 065S₉ (5 g, 7.71 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (100 mL) 中, 然后加入(2S,6S)-2,6-二甲基哌嗪-1-羧酸叔丁酯 (3.30 g, 15.42 mmol), 碳酸铯(7.54 g, 23.13 mmol), 2-二环己基磷-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯(0.72 g, 1.54 mmol), 甲磺酸(2-二环己基磷基-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯基)(2-氨基-1,1'-联苯-2-基)钼(II) (0.64 g, 0.77 mmol), 在氮气保护下 90°C 反应 3 小时。反应液冷却至室温使用乙酸乙酯(300 mL × 3)和水 (500 mL) 萃取, 然后饱和氯化钠洗涤有机相, 有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤旋干。通过柱层析纯化, 得到 065S₁₀ (3.16 g)。

MS (ESI) M/Z: 608.2 [M-118-100+H]⁺.

步骤 8: 化合物 065S₁₁ 的合成

将 065S₁₀ (1.6 g, 1.94 mmol) 溶于二氯甲烷 (20 mL) 中, 然后在干冰乙醇浴冷却至 -78°C, 缓慢滴加二异丁基氢化铝 (0.83 g, 5.82 mmol, 1 mol/L), 在氮气保护下 -78°C 反应 2 小时。反应液在 -78°C 下缓慢加入甲醇 (10 mL) 淬灭反应, 经硅藻土过滤, 二氯甲烷 (100 mL × 3) 洗涤滤饼, 滤液真空浓缩。通过柱层析纯化, 得到 065S₁₁ (1.1 g)。

MS (ESI) M/Z: 578.2 [M-118-100+H]⁺.

步骤 9: 化合物 065S₁₂ 的合成

将 065S₁₁ (1.1 g, 1.38 mmol) 溶于二氯甲烷 (30 mL) 中, 然后在干冰乙醇浴冷却至 -78°C, 缓慢滴加双(2-甲氧基乙基)氨基三氟化硫(1.53 g, 6.90 mmol, 1 mol/L), 在氮气保护下室温反应 3 小时。反应液在冰浴下缓慢加入饱和碳酸氢钠 (10 mL) 淬灭反应, 使用二氯甲烷 (100 mL × 3) 和水 (100 mL) 萃取, 滤液真空浓缩。通过柱层析纯化, 得到 065S₁₂ (0.79 g)。

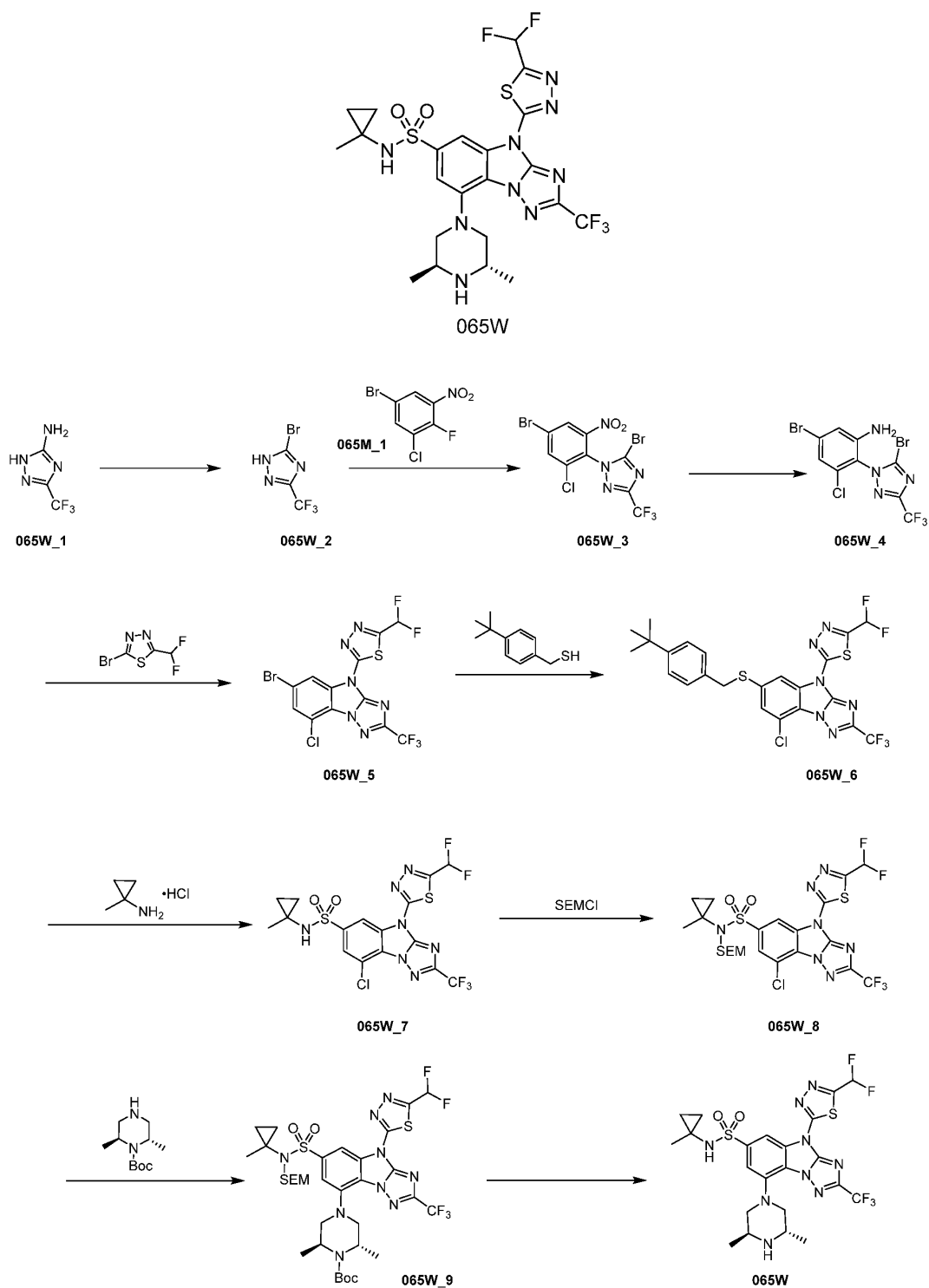
MS (ESI) M/Z: 700.2 [M-118+H]⁺.

步骤 10: 化合物 065S 的合成

将 065S₁₂ (1 g, 1.22 mmol) 溶于二氯甲烷 (20 mL) 中, 然后加入三氟乙酸 (2 mL), 水 (0.5 mL), 在氮气保护下室温反应 2 小时。反应液真空浓缩去除溶剂, 通过制备色谱纯化得到 065S (0.33 g)。

MS (ESI) M/Z: 588.2 [M+H]⁺.

实施例 065W



步骤 1: 化合物 065W_2 的合成

500 mL 单口瓶加入 065W_1 (5 g, 32.88 mmol)和水 (50 mL)搅拌均匀后加入硫酸(2.8 mL, 52.52

mmol), 随后冷却至 0°C, 滴加亚硝酸钠 (3.4 g, 49.32 mmol) 的水 (20 mL) 溶液, 滴加完毕后反应 1 小时, 析出白色固体。在 0°C 下加入溴化亚铜 (1.41 g, 9.86 mmol), 再滴加 48% 溴化氢的水溶液 (7.44 mL)。在室温下反应 3 小时。将反应体系倒入饱和碳酸氢钠溶液中, 用乙酸乙酯 (200 mL × 5) 萃取。合并有机相, 用饱和食盐水洗涤 (100 mL × 2), 无水硫酸钠干燥后, 减压浓缩得到 065W_2 (7.3 g)。粗品未经进一步纯化, 直接用于下一步反应。

MS (ESI) M/Z: 216.0, 218.0 [M+H]⁺.

步骤 2: 化合物 065W_3 的合成

将上一步的粗品 065W_2 溶于二甲亚砜 (50 mL), 搅拌均匀后加入 065M_1 (8.37 g, 32.88 mmol) 和碳酸钾 (5 g, 98.64 mmol), 70°C 反应 9 小时。冷却至室温后加入水 (200 mL) 淬灭。用乙酸乙酯 (200 mL × 3) 萃取。合并有机相, 有机相用饱和食盐水洗涤 (100 mL × 2), 无水硫酸钠干燥后, 减压浓缩得到粗品, 通过快速硅胶色谱柱纯化得到 065W_3 (6.60 g)。

MS (ESI) M/Z: 448.8, 450.8, 452.8 [M+H]⁺.

步骤 3: 化合物 065W_4 的合成

500 mL 单口瓶中加入 065W_3 (17 g, 37.75 mmol) 和醋酸 (50 mL), 搅拌均匀后加入铁粉 (21.08 g, 377.5 mmol), 室温下反应 1 小时。反应体系过硅藻土过滤后乙酸乙酯 (200 mL) 冲洗硅藻土。减压浓缩得到粗品。残余物通过快速硅胶色谱柱纯化得到 065W_4 (15 g)。

MS (ESI) M/Z: 418.8, 420.8, 422.8 [M+H]⁺.

步骤 4: 化合物 065W_5 的合成

100 mL 单口瓶加入 065W_4 (380 mg, 0.9 mmol) 和 N,N-二甲基乙酰胺 (5 mL), 搅拌均匀后加入碳酸铯 (0.59 g, 1.8 mmol), 100°C 下反应 3 小时。反应完成后加入 2-溴-5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑 (0.39 g, 1.8 mmol) 和碳酸铯 (0.59 g, 1.8 mmol), 100°C 下继续反应 16 小时。冷却至室温后加入水 (50 mL) 淬灭。用乙酸乙酯 (50 mL × 3) 萃取。合并有机相, 用饱和食盐水洗涤 (50 mL × 2), 无水硫酸钠干燥后, 减压浓缩得到粗品, 通过快速硅胶色谱柱纯化得到 065W_5 (260 mg)。

MS (ESI) M/Z: 472.8, 474.8 [M+H]⁺.

步骤 5: 化合物 065W_6 的合成

100 mL 单口瓶加入 065W_5 (3 g, 6.33 mmol), 三(二亚苄基丙酮)二钯 (580 mg, 0.63 mmol), 4,5-双(二苯基膦)-9,9-二甲基氧杂蒽 (732 mg) 和 1,4-二氧六环 (60 mL), 搅拌均匀后氮气保护。加入 4-叔丁基苄硫醇 (1.48 g, 8.23 mmol) 和 N,N-二异丙基乙胺 (2.62 mL, 15.82 mmol), 90°C 下反应 1 小时。反应体系过硅藻土过滤后乙酸乙酯 (100 mL) 冲洗硅藻土。减压浓缩得到粗品。通过快速硅胶色谱柱纯化得到 065W_6 (3 g)。

MS (ESI) M/Z: 573.0 [M+H]⁺.

步骤 6: 化合物 065W_7 的合成

50 mL 单口瓶加入 065W_6 (340 mg, 0.59 mmol) 和乙腈 (5 mL), 搅拌均匀后冷却至 0°C, 加入醋酸 (300 μL) 和水 (600 μL), 随后分批加入 1,3-二氯-5,5-二甲基海因 (230 mg, 1.18 mmol), 反应 1

小时。反应完全后，减压浓缩旋去大部分溶剂。用乙酸乙酯 (30 mL × 3) 萃取。合并有机相，用饱和食盐水洗涤(30 mL × 2)，无水硫酸钠干燥后，减压浓缩得到粗品。粗品溶于二氯甲烷 (5 mL) 后冷却至 0°C，加入 1-甲基环丙胺盐酸盐 (190 mg, 1.77 mmol)和三乙胺 (330 μL, 2.36 mmol)。反应 1 小时后旋干溶剂。残余物通过快速硅胶色谱柱纯化得到 065W_7 (200 mg)。

MS (ESI) M/Z: 528.0 [M+H]⁺。

步骤 7: 化合物 065W_8 的合成

50 mL 单口瓶加入 065W_7 (200 mg, 0.38 mmol)和 N,N-二甲基乙酰胺 (5 mL)搅拌均匀后冷却至 0°C，加入碳酸铯 (389 mg, 1.14 mmol)，滴加 2-(三甲基硅)乙氧基甲基氯 (200 μL)，升至室温下反应 12 小时。加入水(20 mL)淬灭反应。用乙酸乙酯 (30 mL × 3) 萃取。合并有机相，用饱和食盐水洗 (30 mL × 2)，无水硫酸钠干燥后，减压浓缩得到粗品。残余物通过快速硅胶色谱柱纯化得到 065W_8 (190 mg)。

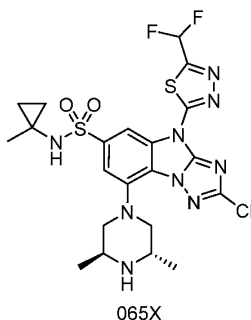
步骤 8: 化合物 065W_9 的合成

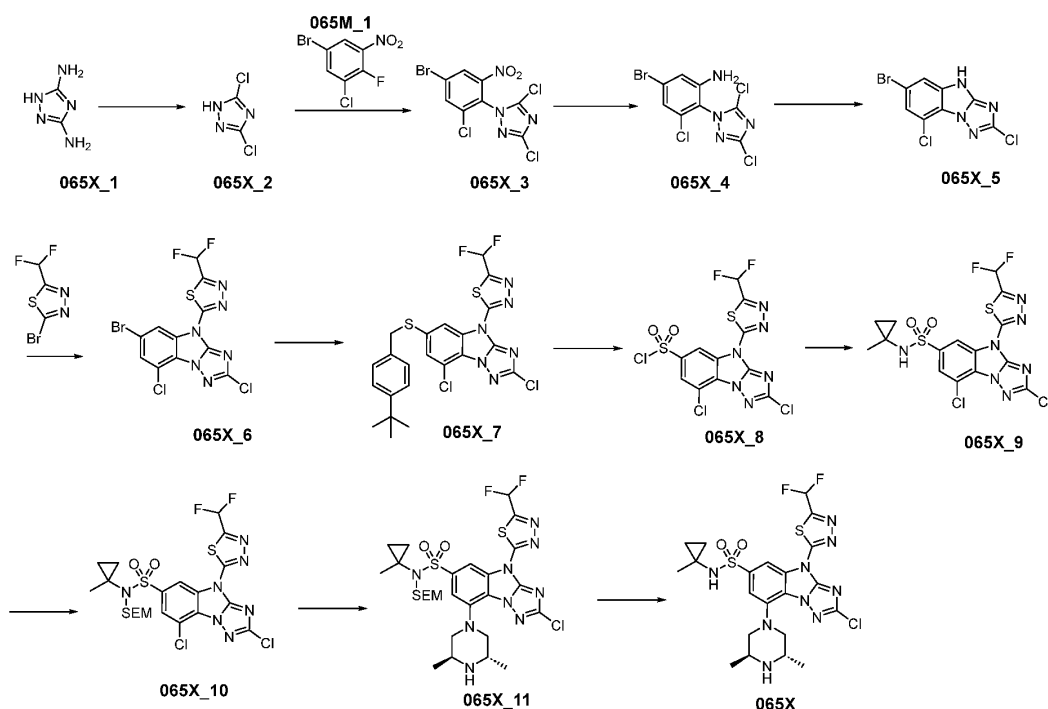
50 mL 单口瓶加入 065W_8 (190 mg, 0.29 mmol)，碳酸铯 (280 mg, 0.87 mmol)，甲磺酸(2-二环己基磷基-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯基)(2-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(II) (24 mg, 0.029 mmol)和 2-二环己基磷基-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯 (20 mg, 0.043 mmol)，加入 1,4-二氧六环 (5 mL)搅拌均匀后氮气保护。加入(2S,6S)-2,6-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯 (87 mg, 0.41 mmol)，升至 90°C下反应 3 小时。冷却至室温后过滤，减压浓缩得到粗品。残余物通过快速硅胶色谱柱纯化得到 065W_9 (100 mg)。

步骤 11: 化合物 065W 的合成

50 mL 单口瓶加入 065W_9 (100 mg, 0.12 mmol)和二氯甲烷 (3 mL)搅拌均匀后加入三氟乙酸 (1 mL)和水(0.2 mL)。室温下反应 1 小时。减压浓缩得到粗品，通过制备色谱分离得到 065W (41 mg)。

实施例 065X





步骤 1: 化合物 065X₂ 的合成

二颈烧瓶中加入 065X₁ (12.6 g, 0.127 mol), 盐酸 (100 mL), 冰浴下缓慢加入亚硝酸钠(26.4 g, 0.383 mol), 加料完毕后反应液逐渐恢复至室温搅拌 60 分钟。反应液用乙酸乙酯萃取三次, 有机相用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩得到 065X₂ (11.2 g)。

步骤 2: 化合物 065X₃ 的合成

圆底烧瓶中依次加入 065X₂ (4.2 g, 30.6 mmol), 5-溴-1-氯-2-氟-3-硝基苯 (065M₁, 5.2 g, 20.4 mmol), 碳酸钾 (5.6 g, 40.8 mmol) 二甲基亚砜 (50 mL), 室温搅拌 12 小时。反应液用乙酸乙酯萃取三次, 有机相用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩得到 065X₃ 直接用于下一步。

步骤 3: 化合物 065X₄ 的合成

将上一步 065X₃ 加入醋酸 (100 mL), 再加入铁粉 (11.4 g, 0.204 mol), 氮气置换后室温搅拌 2 小时。反应液用乙酸乙酯萃取三次, 有机相用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩有机相并硅胶柱层析得到 065X₄ (5.0 g)。

MS (ESI) M/Z: 340.8 [M+H]⁺.

步骤 4: 化合物 065X₅ 的合成

圆底烧瓶中依次加入 065X₄ (3.7 g, 10.8 mmol), 碳酸铯 (7.0 g, 21.5 mmol), N,N-二甲基乙酰胺 (50 mL), 油浴 100 度搅拌 3 小时。反应液冷却至室温并直接用于下一步反应。

MS (ESI) M/Z: 305.0 [M+H]⁺.

步骤 5: 化合物 065X₆ 的合成

向上一部 065X₅ 反应液中加入碳酸铯 (3.5 g, 10.7 mmol), 2-溴-5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑 (4.6

g, 21.5 mmol), 反应液在油浴 100 度度搅拌 8 小时。反应液用大量二氯甲烷萃取三次, 有机相用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩有机相得到深棕色固体, 再用乙酸乙酯和石油醚打浆得到 065X_6 (4.2 g)。

MS (ESI) M/Z: 438.8 [M+H]⁺.

步骤 6: 化合物 065X_7 的合成

将 065X_6 (0.290 g, 0.66 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (10 mL) 中, 然后加入对叔丁基苯硫醇 (0.119 g, 0.66 mmol), N,N-二异丙基乙胺 (0.256 g, 1.98 mmol), 4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽 (38.2 mg, 66.0 μ mol), 三(二亚苄基丙酮)二钯 (30.2 mg, 33.0 μ mol), 氮气充分置换, 在氮气保护下反应液在 90 度搅拌 3 小时。反应液浓缩并硅胶柱层析得到 065X_7 (0.259 g)。

MS (ESI) M/Z: 539.0 [M+H]⁺.

步骤 7: 化合物 065X_8 的合成

将 065X_7 (0.259 g, 0.481 mmol) 溶于乙腈: 醋酸: 水 (7/2/1) 的混合溶液 (10 mL) 中, 然后在冰浴下分批次加入 1,3-二氯-5,5-二甲基海因(0.189 g, 0.962 mmol), 冰浴下继续反应 3 小时。反应液用二氯甲烷萃取三次, 有机相用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩有机相得到 065X_8, 直接用于下一步, 无需纯化。

步骤 8: 化合物 065X_9 的合成

将上一步 065X_8 粗品中加入二氯甲烷溶液 (20 mL) 中, 然后在冰浴下加入 1-甲基环丙胺盐酸盐(0.259 g, 2.41 mmol), 三乙胺(0.244 g, 2.41 mmol), 氮气保护下继续在冰浴下反应 2 小时。反应液用二氯甲烷萃取三次, 有机相用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩有机相并硅胶柱层析得到 065X_9 (0.130 g)。

MS (ESI) M/Z: 494.0 [M+H]⁺.

步骤 9: 化合物 065X_10 的合成

将 065X_9 (0.130 g, 0.252 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺(10 mL) 中, 然后加入碳酸铯(0.165 g, 0.505 mmol), 冰浴下滴加 2-(三甲基硅烷基)乙氧甲基氯(84.2 mg, 0.505 mmol), 滴加完毕后, 逐渐恢复至室温并反应 5 小时。反应液用乙酸乙酯萃取三次, 有机相依次用水洗, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩有机相并硅胶柱层析得到 065X_10 (90 mg)。

MS (ESI) M/Z: 506.0 [M+H-118]⁺.

步骤 10: 化合物 065X_11 的合成

圆底烧瓶中依次加入 065X_10 (90.0 mg, 0.140 mmol), 甲磺酸(2-二环己基膦基-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯基)(2-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(II) (11.7 mg, 14.0 μ mol), 2-二环己基磷-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯 (13.1 mg, 28.0 μ mol), 碳酸铯 (91.2 mg, 0.280 mmol), (2S,6S)-2,6-二甲基哌嗪-1-羧酸叔丁酯 (60.0 mg, 0.280 mmol), 1,4-二氧六环 (10 mL), 反应置于 90 度油浴中搅拌 3 小时。反应液用乙酸乙酯萃取三次, 有机相用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩有机相并硅胶柱层析得到 065X_11 (30.0 mg)。

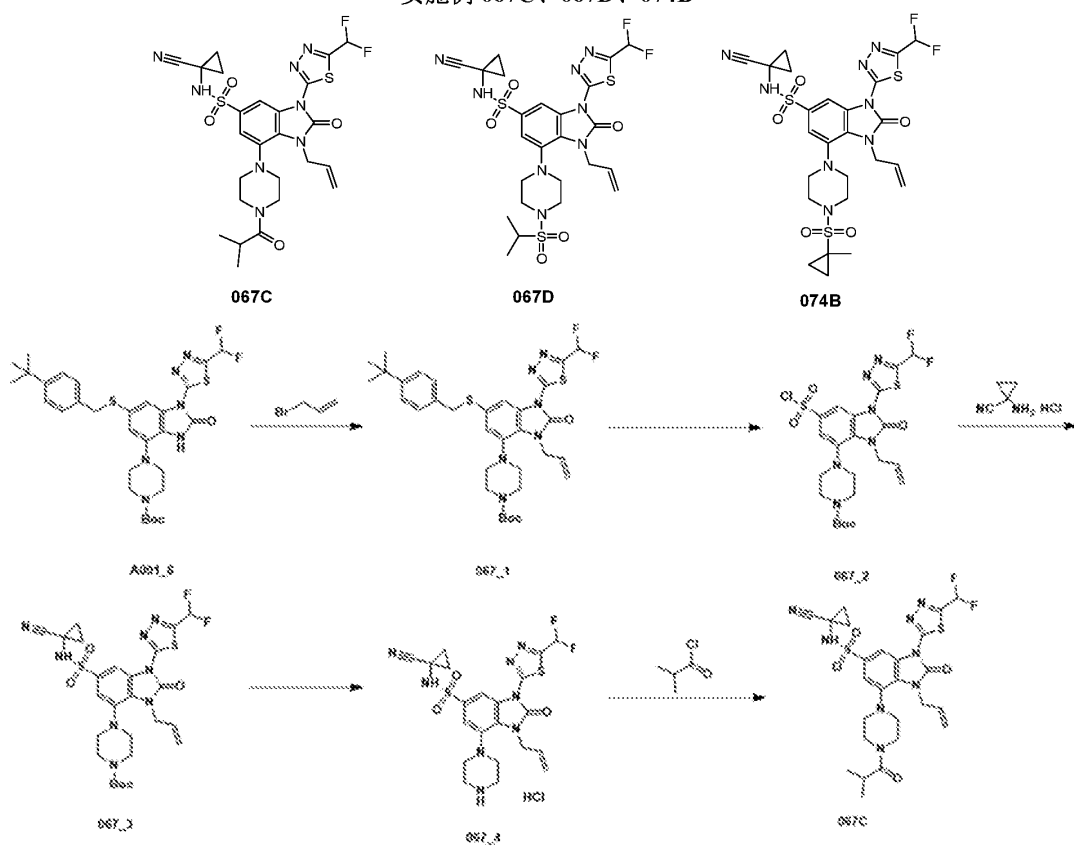
步骤 11: 化合物 065X 的合成

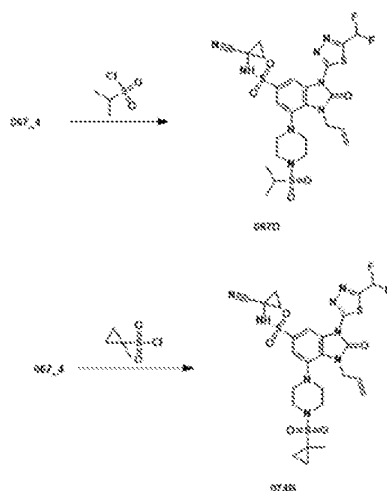
反应瓶中加入 065X_11 (30.0 mg, 42.7 μmol), 二氯甲烷 (5.0 mL), 在冰浴下加入三氟乙酸 (2.0 mL), 加料完毕后, 反应液恢复至室温, 继续搅拌 8 小时。反应液用二氯甲烷萃取三次, 有机相用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩有机相并通过制备色谱纯化得到化合物 065X (10 mg)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-d}_6+\text{D}_2\text{O}$) δ 8.72 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.65 (t, $J = 53.1$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 3.42–3.38 (m, 2H), 3.28 (dd, $J = 11.1, 3.2$ Hz, 2H), 2.93 (dd, $J = 11.1, 6.0$ Hz, 2H), 1.22 (d, $J = 6.5$ Hz, 6H), 1.09 (s, 3H), 0.67–0.65 (m, 2H), 0.56–0.31 (m, 2H).

MS (ESI) M/Z : 572.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

实施例 067C、067D、074B





步骤 1: 化合物 067_1 的合成

将 A001_6 (15.0 g, 23.7 mmol) 和碳酸钾 (9.86 g, 71.3 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (150 mL) 中, 在室温下加入 3-溴丙烯 (5.75 g, 47.5 mmol)。反应液加热至 50°C 并搅拌 12 小时。冷却至室温后, 加入水 (500 mL) 淬灭反应, 用乙酸乙酯 (200 mL × 3) 萃取, 合并有机相用盐水 (200 mL × 3) 洗, 经无水硫酸钠干燥, 过滤旋干。通过柱层析纯化, 得到 067_1 (13.0 g)。

MS (ESI) M/Z: 671.4 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.28 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.62 (t, *J* = 52.8 Hz, 1H), 7.29 - 7.27 (m, 2H), 7.22 - 7.20 (m, 2H), 7.02 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.05 - 5.97 (m, 1H), 5.11 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 5.00 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 4.83 - 4.82 (m, 2H), 4.17 (s, 2H), 3.97 - 3.85 (m, 2H), 3.08 - 2.96 (m, 2H), 2.86 - 2.77 (m, 2H), 2.66 - 2.59 (m, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.23 (s, 9H).

步骤 3: 化合物 067_2 的合成

将 067_1 (3.00 g, 4.47 mmol) 溶于乙腈 (21 mL), 醋酸 (3 mL) 和水 (6 mL) 的混合溶剂中, 在 0°C 下加入 1,3-二氯-5,5-二甲基海因 (1.76 g, 8.94 mmol)。反应液缓慢升温至 25°C 并搅拌 2 小时。平行开设 4 批次反应, 合并处理。在 0°C 下加入水 (100 mL) 淬灭反应, 用二氯甲烷 (100 mL × 3) 萃取, 合并有机相用盐水 (100 mL × 3) 洗, 经无水硫酸钠干燥, 过滤低温旋干, 得到 067_2 (10.0 g)。粗品未经纯化, 直接用于下一步反应。

MS (ESI) M/Z: 571.1 [M-Cl+OH-H]⁺.

步骤 4: 化合物 067_3 的合成

将 1-氨基-环丙甲腈盐酸盐 (4.01 g, 33.8 mmol) 溶于吡啶 (20 mL), 将 067_2 (5.00 g, 8.46 mmol) 溶于二氯甲烷 (10 mL) 滴加入反应液。反应液在 25°C 下搅拌 1 小时。平行开设 2 批次反应, 合并处理。加入水 (100 mL) 淬灭反应, 用二氯甲烷 (100 mL × 3) 萃取, 合并有机相用盐水 (100 mL × 3) 洗, 经无水硫酸钠干燥, 过滤旋干。通过柱层析纯化, 得到 067_3 (4.00 g)。

MS (ESI) M/Z: 637.1[M+H]⁺

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.21 (s, 1H), 8.76 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.78 - 7.51 (m, 2H), 6.10 - 6.01 (m, 1H), 5.12 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 5.03 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H), 4.94 - 4.91 (m, 2H), 3.99 - 3.93 (m, 1H), 3.08 - 2.96 (m, 3H), 2.90 - 2.88 (m, 2H), 2.83 - 2.78 (m, 2H), 1.45 - 1.41 (m, 11H), 1.30 - 1.27 (m, 2H).

步骤 5: 化合物 067_4 的合成

将 067_3 (4.00 g, 6.28 mmol) 溶于乙酸乙酯 (20 mL) 中, 加入盐酸/乙酸乙酯 (4 M, 20.0 mL), 反应液在 25°C 下搅拌 0.5 小时。反应液直接减压浓缩, 粗品用甲基叔丁基醚 (30 mL) 在室温下打浆, 过滤得到 067_4 (3.3 g)。

MS (ESI) M/Z : 537.4 $[M+H]^+$

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.36 (s, 1H), 9.26 (s, 2H), 8.80 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.78 - 7.52 (m, 2H), 6.13 - 6.04 (m, 1H), 5.13 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 5.03 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H), 4.91 - 4.86 (m, 2H), 3.43 - 3.34 (m, 2H), 3.24 - 3.10 (m, 6H), 1.44 - 1.41 (m, 2H), 1.32 - 1.26 (m, 2H).

步骤 6: 化合物 074B 的合成

将 067_4 (0.15 g, 261 μmol) 溶于 N,N -二甲基甲酰胺 (4 mL) 中后, 加入三乙胺 (106 mg, 1.05 mmol) 和 1-甲基环丙烷-1-磺酰氯 (44.5 mg, 287 μmol)。反应液在 25°C 搅拌 1 小时。反应液浓缩后, 经制备色谱纯化得到 074B (53.73 mg)。

MS (ESI) M/Z : 655.1 $[M+H]^+$

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.21 (s, 1H), 8.78 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.80 - 7.51 (m, 2H), 6.12 - 6.02 (m, 1H), 5.14 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 5.03 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H), 4.94 - 4.90 (m, 2H), 3.74 - 3.71 (m, 2H), 3.24 - 3.14 (m, 2H), 3.09 - 3.07 (m, 2H), 2.96 - 2.90 (m, 2H), 1.47 (s, 3H), 1.45 - 1.41 (m, 2H), 1.31 - 1.28 (m, 2H), 1.22 - 1.19 (m, 2H), 0.90 - 0.88 (m, 2H).

步骤 7: 化合物 067C 的合成

将 067_4 (0.28 g, 0.48 mmol) 和三乙胺 (158 mg, 1.56 mmol) 溶于 N,N -二甲基甲酰胺 (2.00 mL) 中, 加入异丁酰氯 (45.8 mg, 429 μmol)。反应液在 25°C 下搅拌 1 小时。加入水 (0.3 mL) 淬灭反应。通过制备色谱纯化得到 067C (70 mg)。

MS (ESI) M/Z : 607.2 $[M+H]^+$

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.75 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.78 - 7.51 (m, 2H), 6.11 - 6.04 (m, 1H), 5.13 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 5.04 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.96 - 4.94 (m, 2H), 4.49 - 4.46 (m, 1H), 4.08 - 4.04 (m, 1H), 3.39 - 3.36 (m, 1H), 3.06 - 3.03 (m, 2H), 2.96 - 2.93 (m, 1H), 2.89 - 2.83 (m, 3H), 1.44 - 1.41 (m, 2H), 1.28 - 1.25 (m, 2H), 1.05 - 1.02 (m, 6H).

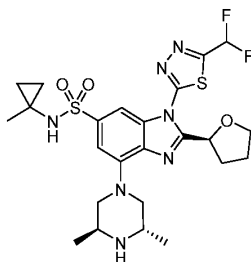
步骤 8: 化合物 067D 的合成

将 067_4 (2.00 g, 3.49 mmol) 溶于四氢呋喃 (20 mL) 和水 (5 mL) 的混合溶剂中, 加入碳酸钠 (1.11 g, 10.5 mmol) 和异丙基磺酰氯 (995 mg, 6.98 mmol)。反应液在 20°C 下搅拌 1 小时。合并一个 800 mg 批次一次后处理。加入水 (30 mL) 稀释, 用乙酸乙酯 (30 mL $\times$ 3) 萃取, 合并有机相用盐水 (50 mL $\times$ 1) 洗, 经无水硫酸钠干燥, 过滤旋干。粗品经柱层析纯化得到 067D (942.64 mg)。

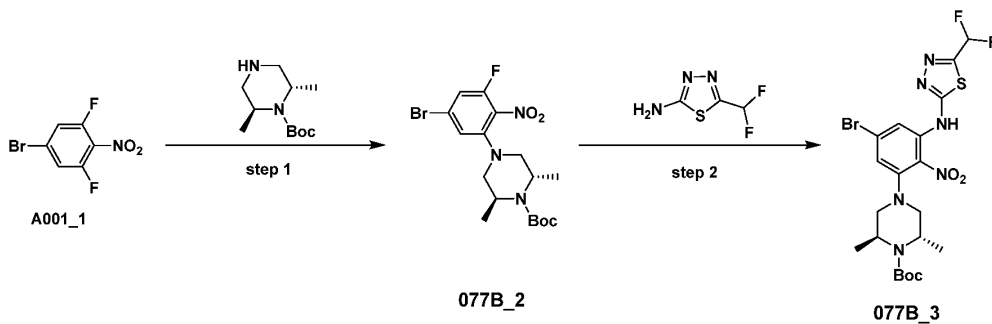
MS (ESI) M/Z: 643.3 [M+H]⁺.

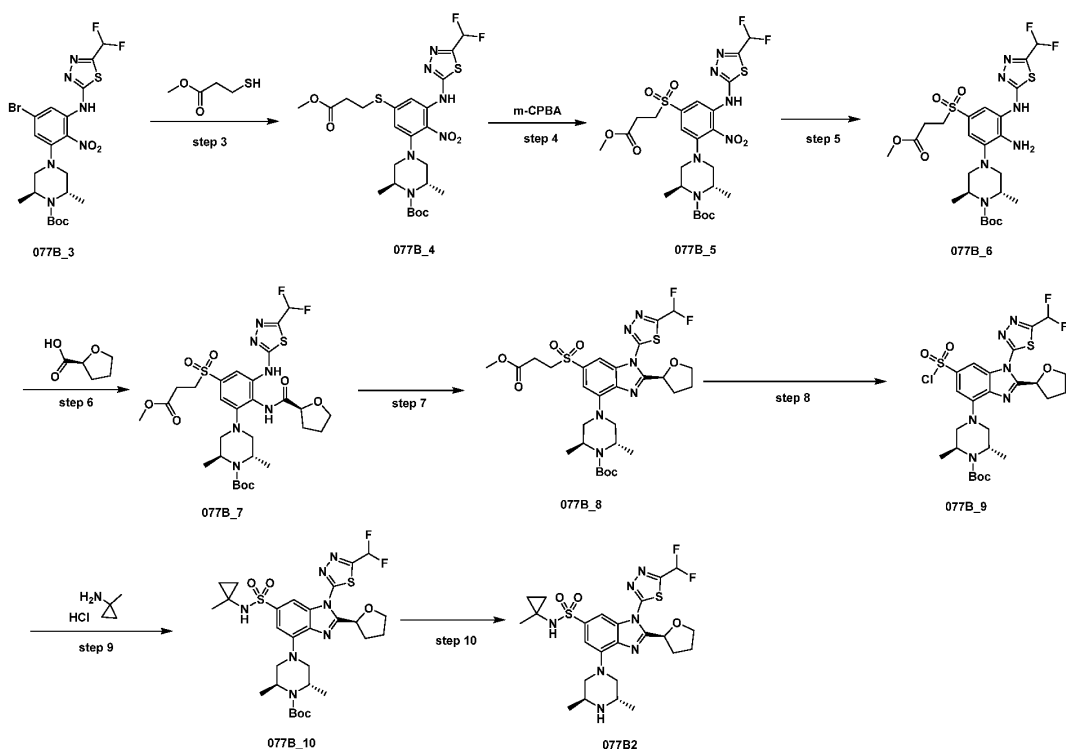
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.21 (s, 1H), 8.77 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.64 (t, *J* = 53.2 Hz, 1H), 6.11 - 6.02 (m, 1H), 5.13 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 5.02 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 4.93 - 4.91 (m, 2H), 3.71 - 3.67 (m, 2H), 3.46 - 3.41 (m, 1H), 3.18 - 3.15 (m, 2H), 3.08 - 3.05 (m, 2H), 2.94 - 2.91 (m, 2H), 1.44 - 1.42 (m, 2H), 1.29 - 1.27 (m, 8H).

实施例 077B2



077B2





步骤 1: 化合物 077B_2 的合成

将 A001_1 (3.00 g, 12.6 mmol), N,N-二异丙基乙胺 (8.15 g, 63.0 mmol) 溶解在 N,N-二甲基乙酰胺 (30 mL) 中, 加入 (2S,6S)-2,6-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯 (2.70 g, 12.6 mmol), 将反应液加热至 110°C 搅拌 3 小时。冷却至室温后, 加入水 (100 mL) 淬灭反应, 用乙酸乙酯 (30 mL × 3) 萃取, 有机相用盐水 (50 mL × 3) 洗, 经无水硫酸钠干燥, 过滤旋干。通过柱层析纯化, 得到 077B_2 (5.06 g)。MS (ESI) M/Z: 332.2, 334.2 [M-Boc]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.21 – 7.18 (m, 1H), 7.14 (s, 1H), 4.06 – 4.03 (m, 2H), 3.79 – 3.75 (m, 2H), 2.99 – 2.96 (m, 2H), 1.42 (s, 9H), 1.15 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H)。

步骤 2: 化合物 077B_3 的合成

向 077B_2 (5.06 g, 11.7 mmol) 的 N,N-二甲基乙酰胺 (50 mL) 溶液中, 加入碳酸铯 (11.4 g, 35.1 mmol) 和 5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-胺 (2.65 g, 17.6 mmol)。反应液加热到 110°C 搅拌 16 小时。冷却至室温后, 加入水 (100 mL) 淬灭反应, 用乙酸乙酯 (30 mL × 3) 萃取, 有机相用盐水 (50 mL × 3) 洗, 经无水硫酸钠干燥, 过滤旋干。通过柱层析纯化, 得到 077B_3 (3.65 g)。MS (ESI) M/Z: 561.1, 563.1 [M-H]⁻。

步骤 3: 化合物 077B_4 的合成

将 077B_3 (10 g, 17.7 mmol) 和 3-巯基丙酸甲酯 (2.35 g, 19.5 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (100 mL) 中, 加入 N,N-二异丙基乙胺 (7.34 g, 56.8 mmol) 和 Xantphos (2.05 g, 3.55 mmol), 反应物在 25°C 下

氮气交换 3 次。加入三(二亚苄基丙酮)二钯 (1.63 g, 1.77 mmol), 反应物在 25°C 下氮气交换 3 次, 后加热至 85°C 搅拌 2 小时。反应降至室温后, 加入水 (100 mL) 淬灭反应, 用乙酸乙酯 (50 mL × 3) 萃取, 有机相用盐水 (50 mL) 洗, 经无水硫酸钠干燥, 过滤旋干。通过柱层析得到 077B_4 (8 g)。

MS (ESI) M/Z: 603.4 [M+H]⁺.

步骤 4: 化合物 077B_5 的合成

将 077B_4 (8 g, 13.2 mmol) 溶于二氯甲烷 (80.0 mL) 中, 降温至 0°C, 分批加入间氯过氧苯甲酸 (8.08 g, 39.8 mmol, 85% 纯度), 反应混合物在 0°C 下搅拌 1 小时。加入水 (100 mL) 淬灭反应, 用二氯甲烷 (50 mL × 3) 萃取, 有机相用亚硫酸钠水溶液 (30 mL) 和盐水 (30 mL) 洗, 经无水硫酸钠干燥, 过滤旋干。通过柱层析得到 077B_5 (5.7 g)。

MS (ESI) M/Z: 657.1 [M+Na]⁺.

步骤 5: 化合物 077B_6 的合成

将 077B_5 (5.7 g, 8.98 mmol) 溶于乙醇 (52.0 mL) 和水 (13.0 mL) 中, 升温至 60°C, 分批加入铁粉 (2.51 g, 44.9 mmol) 和氯化铵 (2.40 g, 44.9 mmol), 反应混合物加热至 80°C 下搅拌 2 小时。趁热经硅藻土过滤后, 加入水 (30 mL) 稀释, 用乙酸乙酯 (50 mL × 3) 萃取, 有机相用盐水 (50 mL) 洗, 经无水硫酸钠干燥, 过滤旋干。通过柱层析得到 077B_6 (4.1 g)。

MS (ESI) M/Z: 603.1 [M-H]⁻.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.95 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.48 - 7.21 (m, 2H), 5.65 (s, 2H), 4.03 - 4.00 (m, 2H), 3.54 (s, 3H), 3.45 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.20 - 3.17 (m, 2H), 2.64 - 2.58 (m, 4H), 1.43 (s, 9H), 1.32 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H).

步骤 6: 化合物 077B_7S 的合成

将 077B_6 (4.00 g, 6.61 mmol), S-(-)-四氢呋喃甲酸 (921 mg, 7.94 mmol), O-(7-氮杂苯并三氮唑-1-yl)-N,N,N,N-四甲基脲六氟磷盐 (HATU, 3.02 g, 7.94 mmol) 和 N,N-二异丙基乙胺 (2.56 g, 19.8 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (40.0 mL) 中。反应液在 25°C 下搅拌 1 小时。反应液加水 (200 mL), 用乙酸乙酯 (100 mL × 3) 萃取, 合并有机相用食盐水 (100 mL × 6) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 得到 077B_7 (5.00 g)。粗品未经进一步纯化, 直接用于下一步。

MS (ESI) M/Z: 703.4 [M+H]⁺.

步骤 7: 化合物 077B_8 的合成

将 077B_7S (5.00 g, 7.11 mmol) 溶于甲苯 (80.0 mL) 和醋酸 (40.0 mL) 中。反应液在 50°C 下搅拌 12 小时。反应液冷却至室温, 加水 (200 mL), 用乙酸乙酯 (100 mL × 3) 萃取, 合并有机相用食盐水 (100 mL × 6) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 通过柱层析纯化, 得到 077B_8 (3.20 g)。

MS (ESI) M/Z: 685.1 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.67 (t, *J* = 53.2 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 5.40 - 5.37 (m, 1H), 4.19 - 4.14 (m, 2H), 4.05 - 4.01 (m, 4H), 3.82 - 3.76 (m, 1H), 3.72 - 3.66 (m, 1H),

3.57 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.52 (s, 3H), 2.76 - 2.68 (m, 1H), 2.63 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.31 - 2.22 (m, 1H), 2.09 - 2.00 (m, 1H), 1.96 - 1.92 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.25 (d, $J = 6.4$ Hz, 6H).

步骤 8: 化合物 077B₉ 的合成

将 077B₈ (1.60 g, 2.34 mmol) 溶于四氢呋喃 (16.0 mL) 中, 在 0°C 下加入甲醇钠 (378 mg, 7.01 mmol), 保持 0°C 搅拌 30 分钟。室温旋去溶剂, 油泵干燥 15 分钟。将剩余固体溶于二氯甲烷 (16.0 mL) 中, 冰浴下加入 N-氯代丁二酰亚胺 (312 mg, 2.34 mmol)。平行两批次反应。反应液升至 25°C 搅拌 1 小时。加水 (100 mL) 淬灭反应, 二氯甲烷 (100 mL $\times$ 3) 萃取, 有机相用食盐水 (100 mL $\times$ 3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥浓缩, 过滤, 减压浓缩, 得到 077B₉ (2.90 g)。粗品未经进一步纯化, 直接用于下一步。

MS (ESI) M/Z: 633.2 [M+H]⁺.

步骤 9: 化合物 077B₁₀ 的合成

将 1-甲基环丙胺盐酸盐 (1.97 g, 18.3 mmol) 和 N,N-二异丙基乙胺 (4.74 g, 36.6 mmol) 溶解在二氯甲烷 (30.0 mL) 中, 加入 077B₉ (2.90 g, 4.58 mmol)。反应液在 25°C 搅拌 1 小时。加水 (100 mL) 淬灭反应, 二氯甲烷 (50 mL $\times$ 3) 萃取, 有机相用食盐水 (100 mL $\times$ 3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。通过柱层析纯化, 得到 077B₁₀S (1.47 g)。

MS (ESI) M/Z: 668.4 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.02 (s, 1H), 7.67 (t, $J = 53.2$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 5.38 - 5.35 (m, 1H), 4.19 - 4.15 (m, 2H), 3.99 - 3.95 (m, 4H), 3.82 - 3.77 (m, 1H), 3.74 - 3.68 (m, 1H), 2.77 - 2.69 (m, 1H), 2.29 - 2.22 (m, 1H), 2.09 - 2.01 (m, 1H), 1.96 - 1.90 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.24 (d, $J = 6.4$ Hz, 6H), 1.04 (s, 3H), 0.64 - 0.61 (m, 2H), 0.36 - 0.34 (m, 2H)

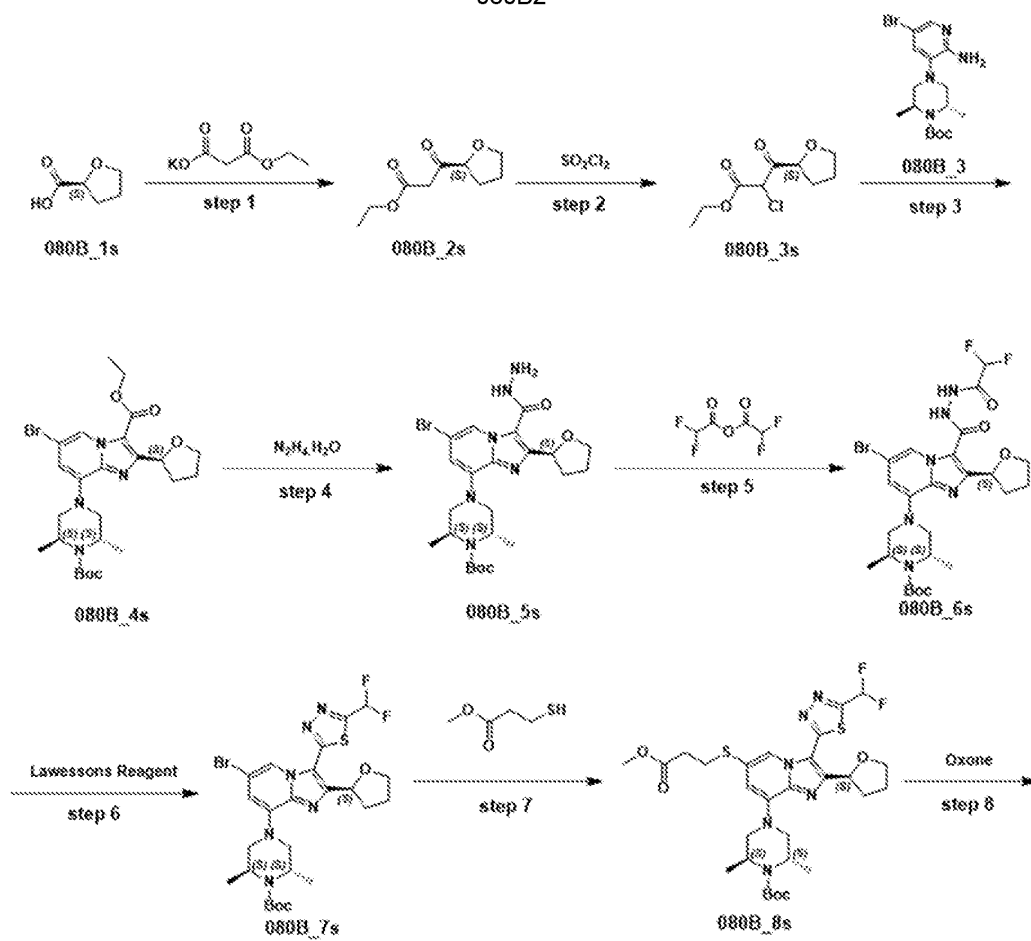
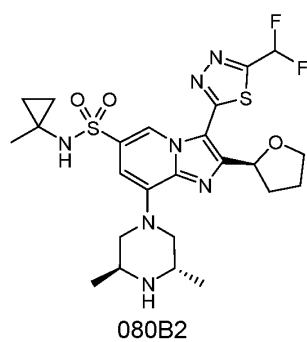
步骤 10: 化合物 077B₂ 的合成

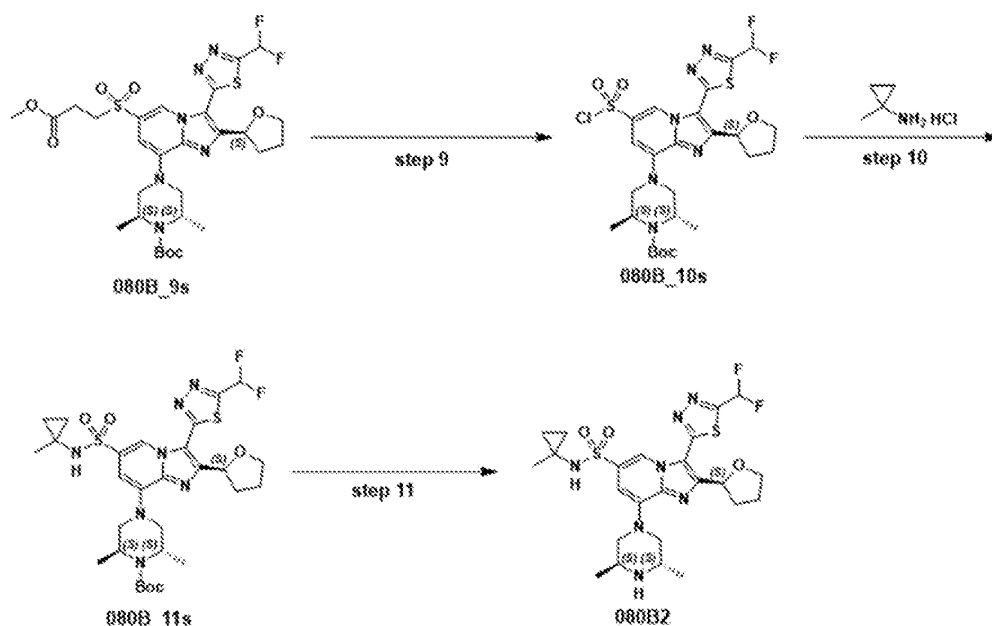
将 077B₁₀ (1.47 g, 2.20 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (10.0 mL), 于 25°C 下加入盐酸二氧六环 (4 M, 20 mL), 反应液在 25°C 搅拌 0.5 小时。反应液减压浓缩, 经制备色谱纯化得到 077B₂ (900 mg)。

MS (ESI) M/Z: 568.1 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.06 (s, 1H), 7.80 - 7.54 (m, 2H), 7.09 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 5.40 - 5.37 (m, 1H), 3.83 - 3.74 (m, 2H), 3.45 - 3.39 (m, 4H), 3.28 - 3.22 (m, 2H), 2.75 - 2.67 (m, 1H), 2.33 - 2.23 (m, 1H), 2.12 - 2.03 (m, 1H), 2.01 - 1.93 (m, 1H), 1.17 (d, $J = 6.4$ Hz, 6H), 1.03 (s, 3H), 0.65 - 0.58 (m, 2H), 0.37 - 0.33 (m, 2H).

实施例 080B2





步骤 1: 化合物 080B_2s 的合成

将 080B_1s (60.0 g, 517 mmol) 溶于四氢呋喃 (600 mL) 中, 然后分批加入 1,1-羰基二咪唑 (CDI, 101 g, 620 mmol)。加料完毕后, 反应液于 20°C 下搅拌 1.5 小时。依次分批加入氯化镁 (48.2 g, 506 mmol) 和丙二酸单乙酯钾盐 (132 g, 775 mmol), 反应液在 20°C 下继续搅拌 3 小时。加入水 (600 mL) 淬灭反应, 用稀盐酸 (4M) 调 pH=5, 乙酸乙酯 (500 mL × 2) 萃取。萃取液用饱和食盐水 (500 mL × 1) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩旋干。粗品经通过柱层析纯化, 得到 080B_2s (86.8 g)。

MS (ESI) M/Z: 186.9 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 4.40 - 4.36 (m, 1H), 4.19 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.93 - 3.89 (m, 2H), 3.57 (s, 2H), 2.23 - 2.19 (m, 1H), 2.04 - 2.01 (m, 1H), 1.94 - 1.88 (m, 2H), 1.27 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

步骤 2: 化合物 080B_3s 的合成

将 080B_2s (28.5 g, 153 mmol) 溶于二氯甲烷 (500 mL) 中。降温至 0°C, 滴加磺酰氯 (20.6 g, 153 mmol)。滴加完毕后反应液缓慢升温至 25°C, 搅拌 2 小时。加水 (500 mL) 淬灭, 用二氯甲烷 (400 mL × 2) 萃取, 合并有机相用食盐水 (400 mL × 1) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 室温减压浓缩, 得到 080B_3s (100 g)。粗品未经进一步纯化, 直接用于下一步反应。

MS (ESI) M/Z: 218.9, 220.9 [M-H]⁻.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.19 - 5.15 (m, 1H), 4.63 - 4.60 (m, 1H), 4.28 - 4.25 (m, 2H), 3.96 - 3.82 (m, 2H), 2.25 - 2.12 (m, 2H), 1.95 - 1.85 (m, 2H), 1.33 - 1.28 (m, 3H).

步骤 3: 化合物 080B_4s 的合成

将 080B_3s (23.7 g, 107 mmol), 080B_3 (13.8 g, 35.8 mmol) 和 4A 分子筛 (14 g) 加入到异丙醇 (150 mL) 中。反应液加热至 100°C 搅拌 36 小时。降至室温, 过滤。滤液室温减压浓缩。残余物溶

于乙酸乙酯 (300 mL) 中, 用水 (200 mL $\times$ 1), 饱和食盐水 (200 mL $\times$ 1) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩旋干。粗品经柱层析纯化, 得到 080B_4s (9.8 g)。

MS (ESI) M/Z: 551.4, 553.3 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.96 (s, 1H), 6.38 (s, 1H), 5.76 - 5.73 (m, 1H), 4.47 - 4.41 (m, 2H), 4.24 - 4.20 (m, 3H), 4.02 - 3.99 (m, 5H), 2.31 - 2.19 (m, 4H), 1.51 (s, 9H), 1.43 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.30 (d, J = 7.2 Hz, 6H).

步骤 4: 化合物 080B_5s 的合成

将 080B_4s (9.80 g, 17.8 mmol) 溶于乙醇 (90 mL) 中, 加入水合肼 (37.0 g, 591 mmol, 80%)。反应液加热到 80°C 搅拌 16 小时。反应液冷却至室温, 加水 (150 mL) 淬灭, 乙酸乙酯 (100 mL $\times$ 3) 萃取。萃取液经食盐水 (100 mL $\times$ 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩, 得到 080B_5s (7 g)。粗品未经进一步纯化, 直接用于下一步反应。

MS (ESI) M/Z: 537.3, 539.3 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.58 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 6.32 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.17 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 4.23 - 4.21 (m, 2H), 4.14 - 4.11 (m, 2H), 4.02 - 3.95 (m, 6H), 2.86 - 2.81 (m, 1H), 2.27 - 2.24 (m, 1H), 2.16 - 2.07 (m, 2H), 1.50 (s, 9H), 1.30 (d, J = 6.4 Hz, 6H).

步骤 5: 化合物 080B_6s 的合成

将 080B_5s (7.00 g, 12.7 mmol) 和三乙胺 (3.84 g, 37.9 mmol) 溶于四氢呋喃 (50.0 mL) 和二氯甲烷 (50.0 mL) 的混合溶剂中。降温至 0°C, 滴加二氟乙酸酐 (2.64 g, 15.2 mmol)。反应液自然升温到 25°C, 搅拌 1 小时。反应液加水 (100 mL) 淬灭, 二氯甲烷 (100 mL $\times$ 3) 萃取。萃取液经食盐水 (100 mL $\times$ 1) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩。粗品通过柱层析纯化, 得到 080B_6s (6.90 g)。

MS (ESI) M/Z: 615.3, 617.3 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 11.82 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 9.12 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.39 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.10 (t, J = 53.6 Hz, 1H), 5.26 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 4.25 - 4.23 (m, 3H), 4.06 - 3.96 (m, 5H), 2.71 - 2.68 (m, 1H), 2.35 - 2.34 (m, 1H), 2.17 - 2.08 (m, 2H), 1.51 (s, 9H), 1.31 (d, J = 6.4 Hz, 6H).

步骤 6: 化合物 080B_7s 的合成

将 080B_6s (6.90 g, 10.9 mmol) 和吡啶 (4.32 g, 54.6 mmol) 溶于二氧六环 (70.0 mL) 中。25°C 下, 向反应液里一次性加入劳森试剂 (8.84 g, 21.9 mmol)。将反应液加热至 80°C, 搅拌 2 小时。反应液冷却至室温, 加水 (100 mL) 淬灭, 过滤。滤液用乙酸乙酯 (100 mL $\times$ 2) 萃取, 食盐水 (100 mL $\times$ 1) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤和减压浓缩。粗品经通过柱层析纯化, 得到 080B_7s (4.6 g)。

MS (ESI) M/Z: 613.3, 615.3 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.40 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.09 (t, J = 53.6 Hz, 1H), 6.43 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.26 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 4.27 - 4.25 (m, 2H), 4.05 - 3.97 (m, 6H), 2.78 - 2.73 (m, 1H), 2.33 - 2.29 (m, 2H), 2.24 - 2.22 (m, 1H), 1.51 (s, 9H), 1.33 (d, J = 6.4 Hz, 1H).

步骤 7: 化合物 080B_8s 的合成

将 080B_7s (4.6 g, 7.50 mmol), 3-巯基丙酸甲酯 (991 mg, 8.25 mmol), N,N-二异丙基乙胺(DIEA, 2.91 g, 22.5 mmol) 溶于二氧六环 (50.0 mL) 中, 置换氮气三次。向反应液里一次性加入 Xantphos (868 mg, 1.50 mmol), Pd₂(dba)₃ (687 mg, 750 μmol) 后置换氮气三次。反应液升温到 85°C, 继续搅拌 2 小时。反应液冷却至室温, 过滤。滤液减压浓缩。通过柱层析纯化, 得到 080B_8s (4.6 g)。

MS (ESI) M/Z: 653.4 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.34 (s, 1H), 7.09 (t, *J* = 54.0 Hz, 1H), 6.41 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 5.28 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.26 - 4.24 (m, 2H), 4.07 - 3.97 (m, 6H), 3.70 (s, 3H), 3.16 (t, *J* = 3.2 Hz, 2H), 2.75 - 2.74 (m, 1H), 2.66 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.31 - 2.27 (m, 2H), 2.13 - 2.07 (m, 1H), 1.52 (s, 9H), 1.33 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H).

步骤 8: 化合物 080B_9s 的合成

将 080B_8s (4.60 g, 7.05 mmol) 溶解在甲醇 (150 mL), 于 25°C 分批次加入单过硫酸氢钾 (Oxone, 8.66 g, 14.1 mmol)。反应液在 25°C 搅拌 1 小时。加入饱和亚硫酸钠水溶液 (100 mL) 淬灭反应, 乙酸乙酯 (100 mL × 3) 萃取, 食盐水 (200 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。粗品通过柱层析纯化, 得到 080B_9s (2.9 g)。

MS (ESI) M/Z: 685.2 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.76 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.11 (t, *J* = 53.6 Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 5.30 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.30 - 4.28 (m, 2H), 4.12 - 4.00 (m, 6H), 3.67 (s, 3H), 3.55 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.86 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.73 - 2.72 (m, 1H), 2.37 - 2.34 (m, 1H), 2.22 - 2.21 (m, 1H), 2.15 - 2.14 (m, 1H), 1.52 (s, 9H), 1.34 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H).

步骤 9: 化合物 080B_10s 的合成

将 080B_9s (2.90 g, 4.23 mmol) 溶于四氢呋喃 (100 mL) 中。降温至 0°C, 向反应液里一次性加甲醇钠 (1.14 g, 21.2 mmol) 后, 继续保持 0°C 搅拌 30 分钟。室温减压浓缩。将粗品溶于二氯甲烷 (30 mL) 中。降温至 0°C, 向反应液里一次性加 N-氯代丁二酰亚胺 (NCS, 566 mg, 4.24 mmol)。恢复到 25°C 后继续搅拌 30 分钟。反应液加水 (100 mL) 淬灭, 用二氯甲烷 (50 mL × 3) 萃取, 合并有机相用食盐水 (100 mL × 1) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 室温减压浓缩, 得到 080B_10s (2.68 g)。粗品未经进一步纯化, 直接用于下一步。

MS (ESI) M/Z: 633.2 [M+H]⁺.

步骤 10: 化合物 080B_11s 的合成

将 1-甲基环丙胺盐酸盐 (911 mg, 8.47 mmol) 和 N,N-二异丙基乙胺 (DIEA, 1.64 g, 12.7 mmol) 溶于二氯甲烷 (30.0 mL) 中。向反应液中加入 080B_10s (2.68 g, 4.23 mmol)。加完料后继续 25°C 搅拌 30 分钟。加水 (50 mL) 淬灭, 二氯甲烷 (50 mL × 2) 萃取, 饱和食盐水 (100 mL × 1) 洗涤, 干燥减压浓缩。通过柱层析纯化, 得到 080B_11s (1.20 g)。

MS (ESI) M/Z: 668.5 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.76 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.10 (t, *J* = 53.6 Hz, 1H), 6.64 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H),

5.29 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 5.15 (s, 1H), 4.28 - 4.26 (m, 2H), 4.12 - 4.00 (m, 6H), 2.77 - 2.72 (m, 1H), 2.35 - 2.12 (m, 3H), 1.52 (s, 9H), 1.34 - 1.33 (m, 9H), 0.94 - 0.92 (m, 2H), 0.59 - 0.56 (m, 2H).

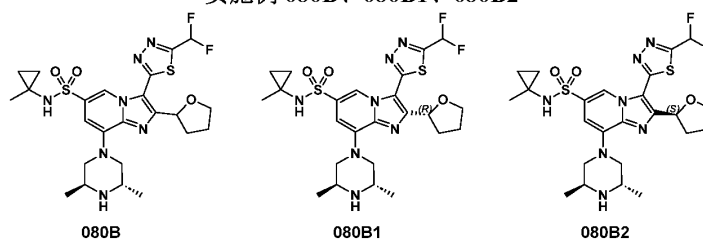
步骤 11: 化合物 080B2 的合成

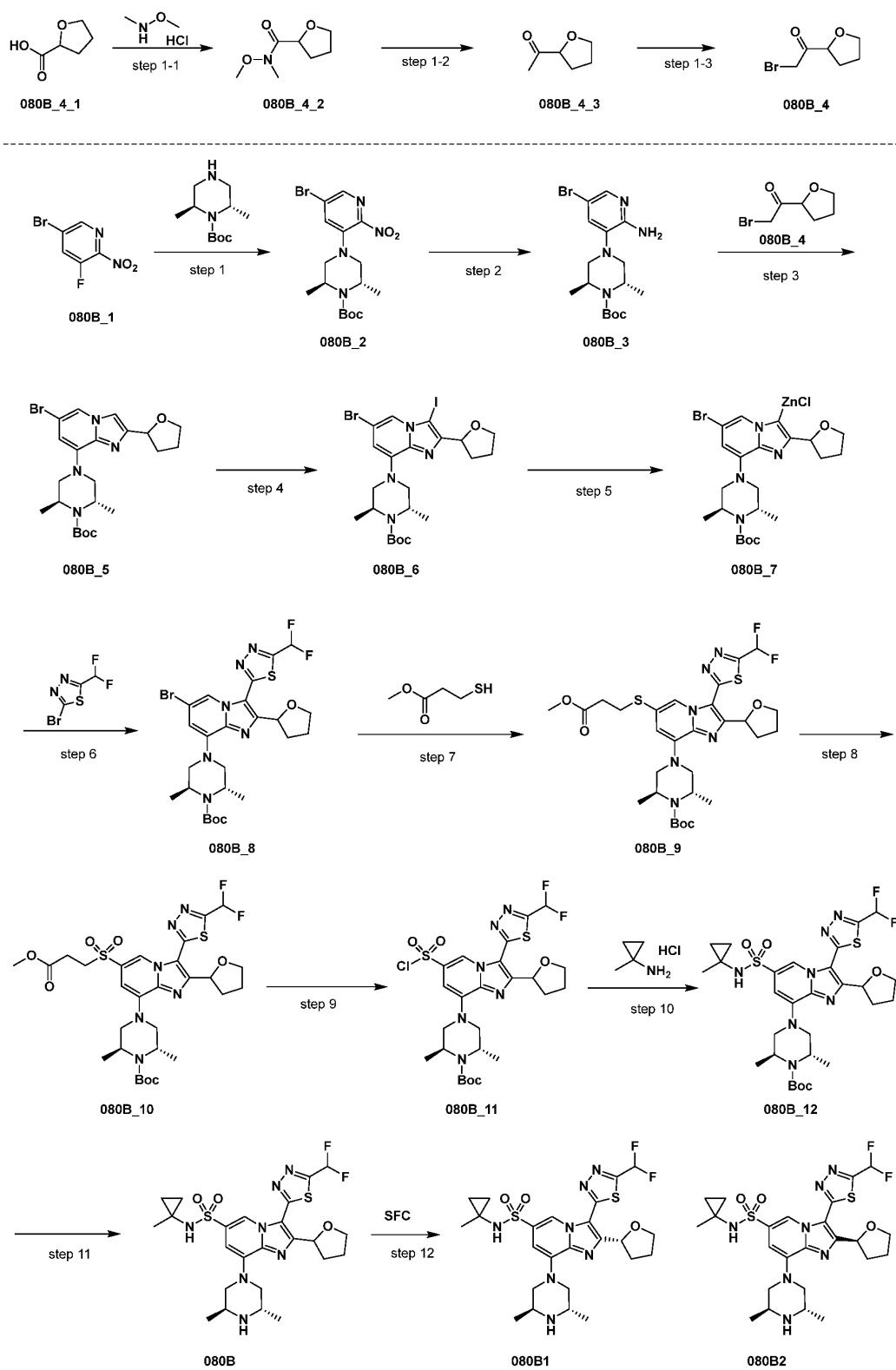
将 080B_11s (1.20 g, 1.80 mmol) 溶于二氧六环 (5 mL) 中, 加入盐酸二氧六环 (4M, 5 mL)。反应液在 20°C 搅拌 0.5 小时。反应液浓缩后, 经制备色谱纯化 (中性条件, 柱子: Waters Xbridge Prep OBD C18), 得到化合物 080B2 (784.6 mg)。

MS (ESI) M/Z : 568.2 $[M+H]^+$.

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9.65 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.70 (t, $J = 53.2$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 5.30 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.91 - 3.88 (m, 2H), 3.50 - 3.46 (m, 2H), 3.37 - 3.36 (m, 2H), 3.30 - 3.27 (m, 2H), 2.59 - 2.53 (m, 1H), 2.30 - 2.25 (m, 1H), 2.12 - 2.06 (m, 2H), 1.19 (d, $J = 6.4$ Hz, 6H), 1.12 (s, 3H), 0.73 - 0.65 (m, 2H), 0.46 - 0.43 (m, 2H).

实施例 080B、080B1、080B2





步骤 1-1: 化合物 080B_4_2 的合成

将 080B_4_1 (30.0 g, 258 mmol) 和三乙胺 (TEA, 131 g, 1.29 mol) 溶于四氢呋喃 (500 mL) 中。向反应液中加入甲氧基甲基胺 (15.7 g, 258 mmol) 和正丁基磷酸酐(50%乙酸乙酯溶液, 372 g, 516 mmol)。加料完毕后在 20°C 搅拌 1 小时。加水 (1 L) 淬灭反应, 二氯甲烷 (500 mL × 6) 萃取, 合并有机相用饱和食盐水 (400 mL × 2) 洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤减压浓缩。通过柱层析纯化, 得到 080B_4_2 (17.0 g)。

MS (ESI) M/Z: 160.4 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d): δ 4.77 (s, 1H), 4.05 - 4.00 (m, 1H), 3.96 - 3.88 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 2.23 - 2.15 (m, 1H), 2.02 - 1.84 (m, 3H).

步骤 1-2: 化合物 080B_4_3 的合成

将 080B_4_2 (5 g, 31.4 mmol) 溶于四氢呋喃 (50 mL) 中氮气置换 3 次。降温至 0°C, 滴加甲基溴化镁 (3M 乙醚溶液, 15.71mL)。滴加完毕后保持 0°C 搅拌 1 小时。反应完毕后滴加氯化铵水溶液 (30 mL) 淬灭, 二氯甲烷 (15 mL × 6) 萃取, 合并有机相用饱和食盐水 (25 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤减压浓缩。得到 080B_4_3 (4.80 g)。粗品未经进一步纯化, 直接用于下一步。

步骤 1-3: 化合物 080B_4 的合成

将 080B_4_3 (3.60 g, 31.5 mmol) 溶于二氯甲烷 (40 mL) 中氮气置换 3 次。降温至 0°C, 滴加三乙胺 (3.83 g, 37.8 mmol) 和三甲硅基三氟甲磺酸酯 (7.71 g, 34.7 mmol)。滴加完毕后继续 0°C 搅拌 0.5 小时。然后向反应液中加入 N-溴代丁二酰亚胺 (6.17 g, 34.6 mmol) 继续 0°C 搅拌 0.5 小时。加水 (30 mL) 淬灭反应, 二氯甲烷 (25mL × 3) 萃取, 合并有机相用饱和食盐水 (25 mL) 洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤减压浓缩。得到 080B_4 (7.00 g)。粗品未经进一步纯化, 直接用于下一步。

步骤 1: 化合物 080B_2 的合成

将 080B_1 (10 g, 45.2 mmol), (2S,6S)-2,6-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯 (9.70 g, 45.2 mmol) 和 N,N-二异丙基乙胺 (29.2 g, 226 mmol) 溶于 N,N-二甲基乙酰胺 (100 mL) 中。升温到 110°C 搅拌 6 小时。反应液降至室温, 加水 (150 mL) 淬灭, 用乙酸乙酯 (100 mL × 2) 萃取, 合并有机相用食盐水 (100 mL × 1) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 室温减压浓缩。通过柱层析纯化, 得到 080B_2 (18 g)。

MS (ESI) M/Z: 315.2, 317.2 [M-Boc+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.02 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.13 - 4.03 (m, 2H), 3.82 - 3.78 (m, 2H), 2.97 - 2.94 (m, 2H), 1.42 (s, 9H), 1.16 (d, J = 6.4 Hz, 6H).

步骤 2: 化合物 080B_3 的合成

将 080B_2 (18.0 g, 43.3 mmol) 和氯化铵 (11.6 g, 216 mmol) 溶于乙醇 (200 mL) 和水 (50 mL) 中。反应液加热至 60°C, 分批加入铁粉 (12.1 g, 216 mmol)。在 85°C 继续搅拌 1 小时。反应液趁热通过硅藻土过滤, 滤液减压旋除大部分乙醇, 加水 (100 mL) 稀释, 用乙酸乙酯 (150 mL × 3) 萃取, 合并有机相用饱和食盐水 (200 mL × 1) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩旋干, 通过柱层析纯化, 得到 080B_3 (15.2 g)。

MS (ESI) M/Z: 385.2, 387.2 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.70 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 5.78 (s, 2H), 4.00 - 3.95 (m, 2H), 3.28 - 3.24 (m, 2H), 2.63 - 2.59 (m, 2H), 1.42 (s, 9H), 1.26 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H).

步骤 3: 化合物 080B_5 的合成

将 080B_3 (6 g, 15.6 mmol) 和 080B_4 (6.01 g, 31.1 mmol) 溶于四氢呋喃 (60 mL) 中。加入碳酸钠 (908 mg, 8.56 mmol)。升温至 70°C 搅拌 16 小时。降至室温, 加水 (100 mL) 淬灭反应, 乙酸乙酯 (50 mL × 3) 萃取, 合并有机相用饱和食盐水 (50 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩旋干, 通过柱层析纯化, 得到 080B_5 (3.40 g)。

MS (ESI) M/Z: 479.3, 481.3 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.16 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.17 (s, 1H), 4.95 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.13 - 4.00 (m, 4H), 3.94 - 3.85 (m, 3H), 3.78 - 3.73 (m, 1H), 2.24 - 2.19 (m, 1H), 2.05 - 1.89 (m, 3H), 1.43 (s, 9H), 1.20 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H).

步骤 4: 化合物 080B_6 的合成

将 080B_5 (2.90 g, 6.05 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (30.0 mL) 中, 加入 N-碘琥珀酰亚胺 (1.63 g, 7.26 mmol)。反应液在 25°C 搅拌 16 小时。加水 (100 mL) 淬灭反应, 乙酸乙酯 (20 mL × 3) 萃取, 合并有机相用饱和食盐水 (50 mL × 3) 洗涤, 干燥浓缩。通过柱层析纯化, 得到 080B_6 (2.00 g)。

MS (ESI) M/Z: 605.2, 607.2 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.81 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 4.96 - 4.92 (m, 1H), 4.10 - 4.07 (m, 2H), 4.04 - 4.01 (m, 1H), 3.93 - 3.88 (m, 4H), 3.80 - 3.74 (m, 1H), 2.26 - 2.20 (m, 1H), 2.18 - 2.09 (m, 2H), 1.98 - 1.93 (m, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.20 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H).

步骤 5 和步骤 6: 化合物 080B_8 的合成

将 080B_6 (200 mg, 330 μmol) 溶于四氢呋喃 (2.00 mL) 中, 氮气置换 3 次。降至 -65°C 滴加入异丙基氯化镁 (2.0M 四氢呋喃溶液, 185 μL), 反应混合物在 0°C 下搅拌 0.5 小时。在该温度下滴加二氯 (N,N,N,N-四甲基乙胺) 锌 (91.7 mg, 363 μmol) 的四氢呋喃溶液 (1 mL)。反应液缓慢升至室温搅拌 0.5 小时。再降温至 0°C, 滴加 2-溴-5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑 (355 mg, 1.65 mmol) 和四(三苯基膦) 钯 (190 mg, 165 μmol) 的四氢呋喃溶液 (1 mL)。反应液缓慢升至 25°C 搅拌 1 小时。加入氯化铵水溶液 (3 mL) 淬灭反应, 用乙酸乙酯 (5 mL × 3) 萃取, 合并有机相用盐水 (5 mL × 2) 洗, 经无水硫酸钠干燥, 过滤旋干。通过薄层色谱板纯化, 得到 080B_8 (50 mg)。

MS (ESI) M/Z: 613.2, 615.2 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.22 - 9.20 (m, 1H), 7.68 (t, *J* = 53.6 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 5.26 - 5.22 (m, 1H), 4.15 - 4.10 (m, 3H), 4.02 - 3.98 (m, 2H), 3.90 - 3.85 (m, 3H), 2.64 - 2.57 (m, 1H), 2.29 - 2.20 (m, 1H), 2.17 - 2.00 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.24 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H).

步骤 7: 化合物 080B_9 的合成

将 080B_8 (260 mg, 424 μmol), 3-巯基丙酸甲酯 (56.0 mg, 466 μmol) 和 N,N-二异丙基乙胺 (175 mg, 1.36 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (3 mL) 中, 氮气置换 3 次, 然后加入 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (38.8 mg, 42.3 μmol) 和 Xantphos (49.0 mg, 84.7 μmol), 氮气置换 3 次。反应液加热至 85°C 并搅 2 小时。冷却至室温后, 加入水 (10 mL) 淬灭反应, 用乙酸乙酯 (15 mL $\times$ 3) 萃取, 合并有机相用盐水 (20 mL) 洗, 经无水硫酸钠干燥, 过滤旋干。粗品经通过柱层析纯化, 得到 080B_9 (167 mg)。

MS (ESI) M/Z: 653.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

步骤 8: 化合物 080B_10 的合成

将 080B_9 (100 mg, 153 μmol) 溶于甲醇 (4 mL) 中。加入单过硫酸氢钾复合物 (188 mg, 306 μmol)。反应液在 25°C 下搅拌 2 小时。平行 2 批次反应, 合并处理。反应液用加亚硫酸钠水溶液 (5 mL) 淬灭, 乙酸乙酯 (5 mL $\times$ 3) 萃取, 合并有机相用食盐水 (5 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 室温减压浓缩, 通过薄层色谱板纯化得到 080B_10 (103 mg)。

MS (ESI) M/Z: 685.2 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9.54 - 9.52 (m, 1H), 7.70 (t, $J = 53.2$ Hz, 1H), 6.72 - 6.70 (m, 1H), 5.32 - 5.28 (m, 1H), 4.17 - 4.12 (m, 2H), 4.08 - 4.03 (m, 3H), 3.92 - 3.85 (m, 3H), 3.70 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.52 (s, 3H), 2.71 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.30 - 2.23 (m, 1H), 2.18 - 2.00 (m, 3H), 1.44 (s, 9H), 1.26 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H).

步骤 9: 化合物 080B_11 的合成

将 080B_10 (80.0 mg, 116 μmol) 溶于四氢呋喃 (2 mL) 中, 氮气置换 3 次, 然后冷却到 0°C 后加入甲醇钠 (18.9 mg, 350 μmol), 室温反应 30 分钟。室温旋去溶剂, 油泵干燥 15 分钟。固体加入二氯甲烷 (2 mL) 溶解, 降温至 0°C 加入 N-氯代丁二酰亚胺 (15.6 mg, 116 μmol), 反应缓慢升至室温搅拌 1 小时。加入水 (10 mL) 淬灭反应, 用二氯甲烷 (5 mL $\times$ 3) 萃取, 合并有机相用盐水 (5 mL) 洗, 经无水硫酸钠干燥, 过滤旋干。得到 080B_11 (74 mg)。粗品未经进一步纯化, 直接用于下一步。

MS (ESI) M/Z: 633.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

步骤 10: 化合物 080B_12 的合成

将 1-甲基环丙胺盐酸盐 (50.3 mg, 467 μmol) 和 N,N-二异丙基乙胺 (121 mg, 934 μmol) 溶于二氯甲烷 (2.00 mL) 中。向反应液里滴加 080B_11 (74.0 mg, 117 μmol) 的二氯甲烷溶液 (1 mL)。滴加完毕后继续 20°C 搅拌 20 分钟。反应完毕加水 (10 mL) 淬灭, 二氯甲烷 (10 mL $\times$ 2) 萃取, 合并有机相用饱和食盐水 (10 mL $\times$ 1) 洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤减压浓缩。通过柱层析纯化, 得到 080B_12 (46.0 mg)。

MS (ESI) M/Z: 668.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

步骤 11: 化合物 080B 的合成

将 080B_12 (45.0 mg, 67.4 μmol) 溶于 1,4-二氧六环 (0.5 mL) 中, 然后加入盐酸二氧六环 (0.5 mL)。反应液在 25°C 下搅拌 1 小时。反应液浓缩后, 经制备色谱纯化得到 080B (14.67 mg)。

MS (ESI) M/Z: 568.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.65 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.70 (t, $J = 53.2$ Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 5.34 - 5.29 (m, 1H), 3.93 - 3.86 (m, 2H), 3.51 - 3.47 (m, 2H), 3.36 - 3.35 (m, 2H), 3.28 - 3.26 (m, 2H), 2.65 - 2.56 (m, 1H), 2.30 - 2.23 (m, 1H), 2.17 - 2.01 (m, 2H), 1.18 (d, $J = 6.4$ Hz, 6H), 1.12 (s, 3H), 0.74 - 0.66 (m, 2H), 0.46 - 0.39 (m, 2H).

步骤 12: 化合物 080B1 和 080B2 的合成

将 080B (60.0 mg, 89.8 μmol), 经制备色谱拆分 (SFC, 柱子: DAICEL CHIRALCEL OD(250mm*30mm,10 μm);mobile phase) 和色谱柱纯化 (中性条件, 柱子: WePure Biotech XP tC18), 得到 080B1 (6.50 mg, peak 1, $t = 1.647$ min) 和 080B2 (8.47 mg, peak 2, $t = 1.896$ min)。

080B1:

MS (ESI) M/Z : 568.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9.64 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.70 (t, $J = 53.2$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 5.34 - 5.31 (m, 1H), 3.88 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.50 - 3.46 (m, 2H), 3.37 - 3.34 (m, 2H), 3.28 - 3.24 (m, 2H), 2.67 - 2.61 (m, 1H), 2.30 - 2.24 (m, 1H), 2.15 - 2.03 (m, 2H), 1.19 (d, $J = 6.4$ Hz, 6H), 1.12 (s, 3H), 0.74 - 0.66 (m, 2H), 0.46 - 0.40 (m, 2H).

080B2:

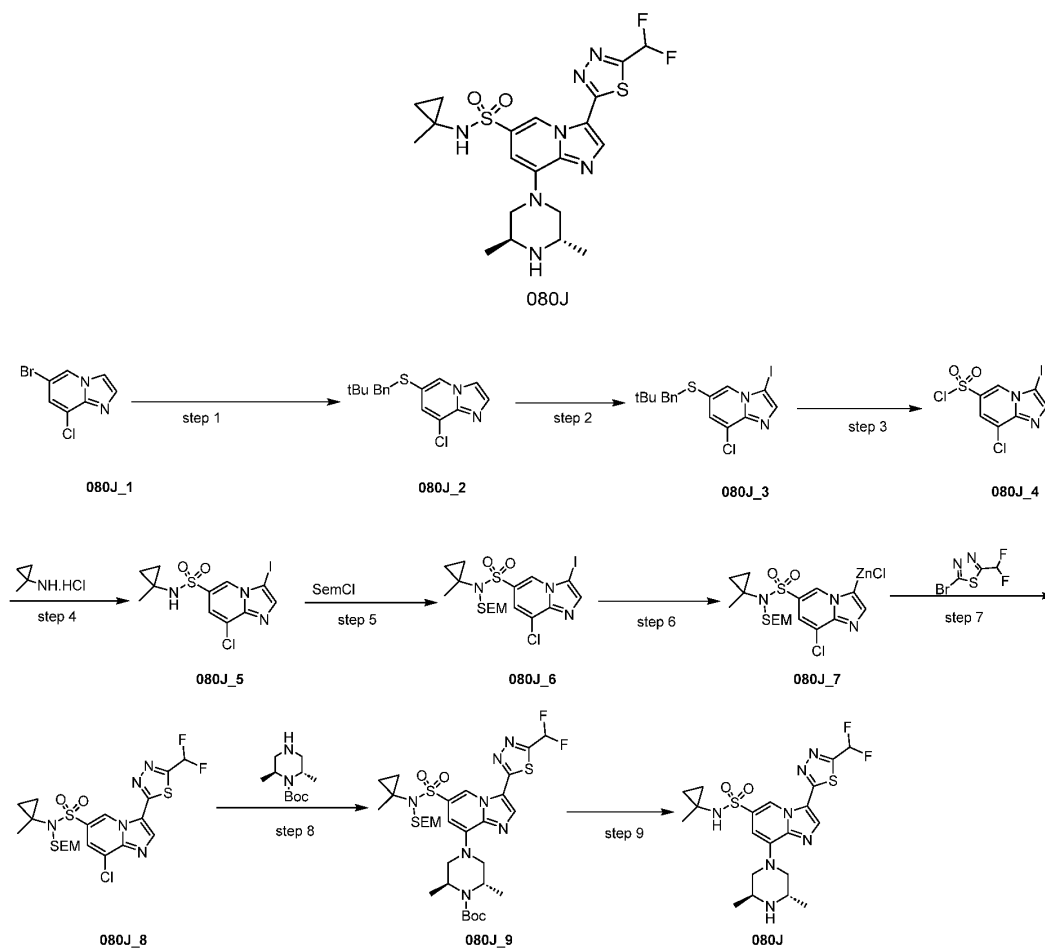
MS (ESI) M/Z : 568.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9.65 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.70 (t, $J = 53.6$ Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 5.30 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 3.95 - 3.85 (m, 2H), 3.50 - 3.46 (m, 2H), 3.36 - 3.32 (m, 2H), 3.28 - 3.26 (m, 2H), 2.65 - 2.56 (m, 1H), 2.32 - 2.23 (m, 1H), 2.17 - 2.02 (m, 2H), 1.19 (d, $J = 6.4$ Hz, 6H), 1.12 (s, 3H), 0.74 - 0.66 (m, 2H), 0.47 - 0.40 (m, 2H).

该实施例制得的化合物 080B2 和手性合成制得的实施例 080B2 的保留时间、PARG 激酶活性或者 KURAMOCHI 细胞活性基本一致, 可以确定该实施例制得的化合物 080B2 的构型和手性合成的实施例 080B2 的构型完全相同, 都是 S 构型。

本公开的其他手性化合物比如 079J1 和 079J2、083A1 和 083A2 等手性化合物均是通过参照 077B2 或者 080B2 的合成以及 PARG 激酶活性或者 KURAMOCHI 细胞活性数据进行手性结构确认, 目前记载的结构和保留时间是一一对应。

实施例 080J



步骤 1: 化合物 080J₂ 的合成

将化合物 080J₁ (3 g, 12.96 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (30 mL) 中, 加入对叔丁基苄硫醇(3.51 g, 19.44 mmol), N,N-二异丙基乙胺(5.02 g, 38.88 mmol), 4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽(1.50 g, 2.59 mmol), 三(二亚苄基丙酮)二钯 (1.19 g, 1.30 mmol), 氮气充分置换。反应液在氮气保护下 100°C 反应 5 小时。反应液冷却至室温, 加水淬灭反应, 用乙酸乙酯 (200 mL × 3) 萃取, 合并有机相用饱和食盐水 (100 mL × 2) 洗, 经无水硫酸钠干燥, 过滤旋干。通过柱层析得到 080J₂ (3 g)。

MS (ESI) M/Z: 331.1 [M+H]⁺.

步骤 2: 化合物 080J₃ 的合成

将 080J₂ (1 g, 3.02 mmol) 溶于乙腈 (10 mL) 中, 然后 N-碘代丁二酰亚胺(0.75 g, 3.32 mmol), 三氟乙酸(0.69 g, 6.04 mmol), 氮气置换, 反应液在室温下搅拌 1 小时。LCMS 显示原料完全转化, 有目标产物 MS 检测到。加水淬灭反应, 用乙酸乙酯 (100 mL × 3) 萃取。饱和食盐水 (100 mL × 1) 洗涤有机相, 经无水硫酸钠干燥, 过滤旋干。通过柱层析纯化, 得到 080J₃ (1.2 g)。

MS (ESI) M/Z: 457.0 [M+H]⁺.

步骤 3: 化合物 080J_4 的合成

将 080J_3 (1.1 g, 2.41 mmol) 溶于乙腈: 醋酸: 水 (7/2/1, 10 mL) 中, 然后在冰浴下分批次加入 1,3-二氯-5,5-二甲基海因 (0.95 g, 4.82 mmol), 氮气充分置换, 在氮气保护下反应液在室温搅拌 2 小时。加水淬灭反应, 用乙酸乙酯 (100 mL $\times$ 3) 萃取。饱和食盐水 (30 mL $\times$ 1) 洗涤有机相, 经无水硫酸钠干燥, 过滤旋干。通过柱层析纯化, 得到粗品 080J_4 (0.9 g)。

MS (ESI) M/Z: 376.9 [M+H]⁺.

步骤 4: 化合物 080J_5 的合成

将 080J_4 (0.9 g, 2.39 mmol) 溶于二氯甲烷 (10 mL) 中, 然后冰浴下加入 1-甲基环丙胺盐酸盐 (0.77 g, 7.17 mmol), 缓慢加入三乙胺 (0.73 g, 2.39 mmol), 氮气充分置换, 反应液在冰浴下搅拌 2 小时。加水淬灭反应, 用二氯甲烷 (100 mL $\times$ 3) 萃取。饱和食盐水 (50 mL $\times$ 1) 洗涤有机相, 经无水硫酸钠干燥, 过滤旋干。通过柱层析纯化, 得到粗品 080J_5 (0.65 g)。

MS (ESI) M/Z: 412.0 [M+H]⁺.

步骤 5: 化合物 080J_6 的合成

将 080J_5 (1.8 g, 4.37 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (20 mL) 中, 然后冰浴下加入碳酸铯 (2.85 g, 8.74 mmol), 缓慢加入 2-(三甲基硅烷基)乙氧甲基氯 (0.87 g, 5.24 mmol), 氮气充分置换, 反应液在室温下搅拌 16 小时。加水淬灭反应, 用乙酸乙酯 (100 mL $\times$ 3) 萃取。饱和食盐水 (100 mL $\times$ 1) 洗涤有机相, 经无水硫酸钠干燥, 过滤旋干。通过柱层析纯化, 得到粗品 080J_6 (2.1 g)。

MS (ESI) M/Z: 542.0 [M+H]⁺.

步骤 6 和步骤 7: 化合物 080J_8 的合成

将 080J_6 (2.1 g, 3.88 mmol) 溶于四氢呋喃 (20 mL) 中, 氮气充分置换, 然后置于干冰乙醇冷却至 -78°C, 缓慢滴加异丙基氯化镁-氯化锂 (0.85 g, 5.82 mmol, 1.3 mol/L), 继续搅拌 30 分钟, 加入二氯(N,N,N',N'-四甲基乙烯胺)锌盐 (1.47 g, 5.82 mmol), 室温搅拌 30 分钟, 然后将反应液置于冰浴下, 加入 2-溴-5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑 (1.25 g, 5.82 mmol), 四(三苯基膦)钯 (1.35 g, 1.16 mmol), 反应液在室温下搅拌 1 小时。然后冰浴下加入饱和氯化铵 (10 mL), 使用乙酸乙酯 (150 mL $\times$ 3) 萃取。饱和食盐水 (100 mL $\times$ 1) 洗涤有机相, 经无水硫酸钠干燥, 过滤旋干。通过柱层析纯化, 得到 080J_8 (0.45 g)。

MS (ESI) M/Z: 550.1 [M+H]⁺.

步骤 8: 化合物 080J_9 的合成

将 080J_8 (2.1 g, 3.88 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (10 mL) 中, 加入 (2S,6S)-2,6-二甲基哌嗪-1-羧酸叔丁酯 (0.35 g, 1.64 mmol), 碳酸铯 (0.8 g, 2.46 mmol), 2-二环己基磷-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯 (0.077 g, 0.16 mmol), 甲磺酸(2-二环己基磷基-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯基)(2-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯 (II) (0.069 g, 0.082 mmol), 氮气充分置换, 然后反应液在 90°C 下搅拌 3 小时。然后反应液冷却至室温, 加水淬灭反应, 用乙酸乙酯 (150 mL $\times$ 3) 萃取。饱和食盐水 (100 mL $\times$ 1) 洗涤有机相, 经无水硫酸钠干燥, 过滤旋干。通过柱层析纯化, 得到 080J_9 (0.35 g)。

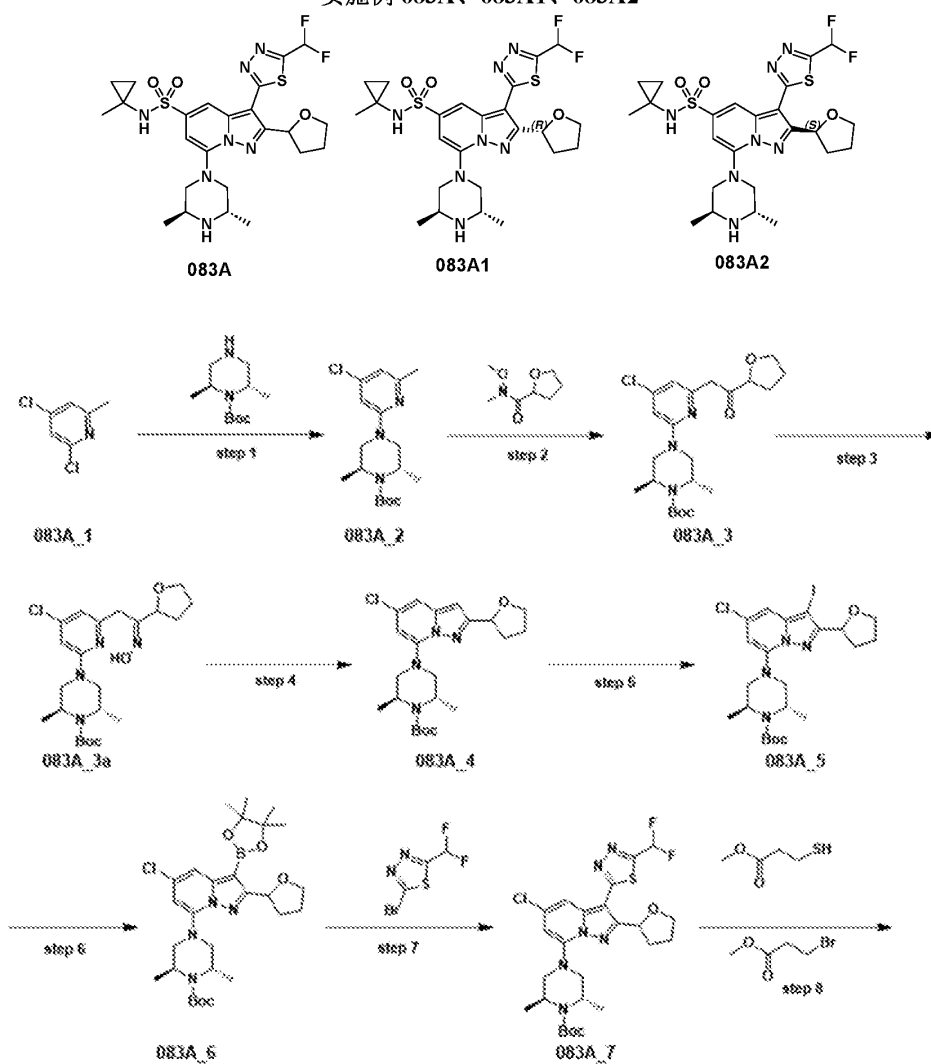
MS (ESI) M/Z: 728.2 [M+H]⁺.

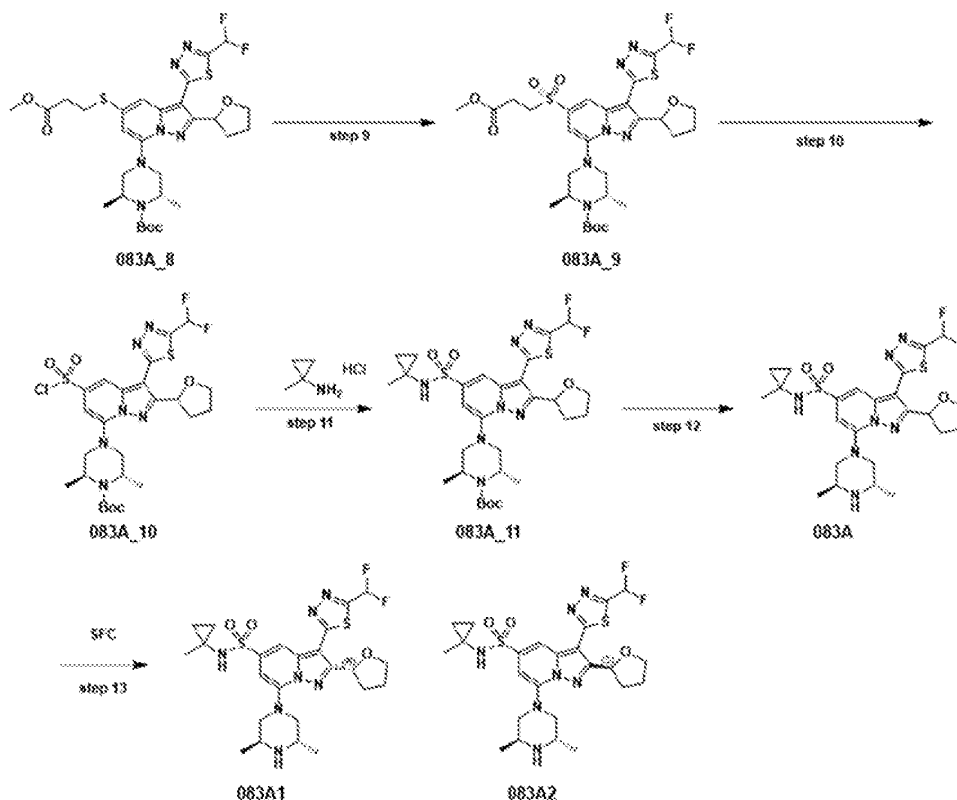
步骤 9: 化合物 080J 的合成

将 080J_9 (87 mg, 0.12 mmol) 溶于二氯甲烷 (10 mL) 中, 加入三氟乙酸 (1 ml), 加入水 (0.5 mL), 氮气充分置换, 然后反应液在室温下搅拌 3 小时。反应液真空浓缩去除溶剂。通过制备色谱纯化, 得到 080J (0.043 g)。

MS (ESI) M/Z: 498.2 [M+H]⁺.

实施例 083A、083A1、083A2





步骤 1: 化合物 083A_2 的合成

将 083A_1 (20.0 g, 123 mmol), (2S,6S)-叔-丁基 2,6-二甲基哌嗪-1-甲酸基酯 (26.5 g, 123 mmol) 和无水磷酸钾 (78.6 g, 370 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (500 mL) 中, 氮气置换 3 次, 然后加入 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (2.77 g, 12.3 mmol) 和 1,1-双(二苯基膦基)二茂铁 (DPPF, 27.4 g, 49.4 mmol), 氮气置换 3 次。反应液加热至 85°C 并搅拌 16 小时。冷却至室温后, 硅藻土过滤。滤液浓缩旋干。粗品经通过柱层析纯化, 得到 083A_2 (15.8 g)。

MS (ESI) M/Z : 340.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 6.57 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 4.10 - 4.08 (m, 2H), 3.82 - 3.79 (m, 2H), 3.56 - 3.52 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.43 (s, 9H), 1.14 (d, $J = 6.4$ Hz, 6H).

步骤 2: 化合物 083A_3 的合成

将 083A_2 (6.00 g, 17.7 mmol) 溶于四氢呋喃 (60 mL) 中。氮气置换 3 次, 降温至 -70°C, 滴加 LDA (2M 四氢呋喃溶液, 17.7 mL, 35.4 mmol)。滴加完毕后在 -70°C 搅拌 2 小时。滴加 N-甲氧基-N-甲基氧戊环-2-甲酰胺 (4.22 g, 26.5 mmol) 的四氢呋喃 (5 mL) 溶液。在 -70°C 下继续搅拌 1 小时。反应液升至 0°C, 加入饱和氯化铵水溶液 (100 mL) 淬灭反应, 用乙酸乙酯 (60 mL $\times$ 3) 萃取, 合并有机相用食盐水 (100 mL $\times$ 1) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 通过柱层析纯化, 得到 083A_3 (6.1 g)。

MS (ESI) M/Z: 438.3 [M+H]⁺.

步骤 3: 化合物 083A_3a 的合成

将 083A_3 (4.00 g, 9.13 mmol), 乙酸钾 (1.79 g, 18.3 mmol) 和盐酸羟胺 (1.27 g, 18.3 mmol) 溶于乙醇 (40 mL) 和水 (5 mL) 中。反应液 25°C 搅拌 16 小时。加水 (70 mL) 淬灭反应, 加入乙酸乙酯 (50 mL × 2), 合并有机相用饱和食盐水 (100 mL) 洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩旋干, 得到 083A_3a (4.00 g)。

MS (ESI) M/Z: 453.3 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.34 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.32 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 4.55 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.25 (s, 2H), 3.94 - 3.90 (m, 2H), 3.72 - 3.62 (m, 6H), 2.05 - 1.94 (m, 4H), 1.50 (s, 9H), 1.25 - 1.21 (m, 6H).

步骤 4: 化合物 083A_4 的合成

将 083A_3a (3.00 g, 6.62 mmol), 三苯基膦 (2.61 g, 9.93 mmol), 咪唑 (902 mg, 13.3 mmol) 和单质碘 (2.52 g, 9.93 mmol) 溶于四氢呋喃 (100 mL) 中。反应液加热到 35°C 在空气氛围中搅拌 0.5 小时。反应液冷却至室温, 加饱和亚硫酸钠水溶液 (100 mL) 淬灭, 乙酸乙酯 (100 mL × 2) 萃取。合并有机相经食盐水 (100 mL × 2) 洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩。粗品通过反相柱纯化得到 083A_4 (540 mg)。

MS (ESI) M/Z: 435.1 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.02 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.38 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 5.90 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 5.14 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.22 - 4.20 (m, 2H), 4.01 - 3.93 (m, 4H), 3.57 - 3.53 (m, 2H), 2.34 - 2.32 (m, 1H), 2.25 - 2.23 (m, 1H), 2.09 - 2.01 (m, 2H), 1.51 (s, 9H), 1.38 - 1.35 (m, 6H).

步骤 5: 化合物 083A_5 的合成

将 083A_4 (720 mg, 1.66 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (10.0 mL) 中。于 25°C 一次性加入 N-碘琥珀酰亚胺 (372 mg, 1.66 mmol)。反应液在 25°C 搅拌 1 小时。加水 (20 mL) 淬灭反应, 乙酸乙酯 (15 mL × 2) 萃取。萃取液经饱和亚硫酸钠水溶液 (20 mL) 和食盐水 (10 mL × 1) 洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩。粗品通过柱层析纯化, 得到 083A_5 (800 mg)。

MS (ESI) M/Z: 561.2 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.01 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 5.96 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 5.20 - 5.15 (m, 1H), 4.22 - 4.21 (m, 2H), 4.10 - 4.08 (m, 1H), 4.05 - 3.97 (m, 3H), 3.56 - 3.52 (m, 2H), 2.40 - 2.37 (m, 1H), 2.30 - 2.19 (m, 2H), 2.09 - 2.05 (m, 1H), 1.51 (s, 9H), 1.36 - 1.34 (m, 6H).

步骤 6: 化合物 083A_6 的合成

将 083A_5 (900 mg, 1.60 mmol) 和异丙醇嘧啶醇硼酸酯 (896 mg, 4.81 mmol) 溶于四氢呋喃 (10.0 mL) 中。氮气置换 3 次, 降温至 0°C, 向反应液中滴加异丙基氯化镁 (2M, 2.41 mL), 恢复到 25°C, 继续搅拌 0.5 小时。加饱和氯化铵水溶液 (10 mL) 淬灭反应, 用乙酸乙酯 (10 mL × 2) 萃取, 合并有机相用食盐水 (10 mL × 1) 洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤和减压浓缩。粗品经通过柱层析纯化, 得到 083A_6 (600 mg)。

MS (ESI) M/Z: 561.2 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.49 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 5.97 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 5.58 - 5.53 (m, 1H), 4.21 - 4.18 (m, 2H), 4.01 - 3.97 (m, 4H), 3.57 - 3.53 (m, 2H), 2.32 - 2.23 (m, 3H), 2.21 - 2.04 (m, 1H), 1.51 (s, 9H), 1.38 - 1.34 (m, 6H), 1.29 (s, 12H).

步骤 7: 化合物 083A_7 的合成

将 083A_6 (600 mg, 1.07 mmol), 2-溴-5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑 (690 mg, 3.21 mmol) 和碳酸钠 (340 mg, 3.21 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (5.00 mL) 和水 (1.00 mL) 中, 氮气置换 3 次, 然后加入 XPhos (51.0 mg, 107 μmol) 和 XPHOS-PD-G2 (42.1 mg, 53.5 μmol), 氮气置换 3 次。反应液加热至 80°C 并搅拌 4 小时。冷却至室温后, 加水 (15 mL) 淬灭反应, 乙酸乙酯 (15 mL × 2) 萃取, 合并有机相用饱和食盐水 (20 mL × 1) 洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤减压浓缩。粗品经通过柱层析纯化, 得到 083A_7 (200 mg)。

MS (ESI) M/Z: 569.3 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.10 - 8.09 (m, 1H), 7.07 (t, *J* = 54.0 Hz, 1H), 6.17 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 5.39 - 5.34 (m, 1H), 4.26 - 4.25 (m, 2H), 4.14 - 4.07 (m, 4H), 3.59 - 3.55 (m, 2H), 2.63 - 2.62 (m, 1H), 2.37 - 2.35 (m, 1H), 2.19 - 2.13 (m, 2H), 1.51 (s, 9H), 1.38 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H).

步骤 8: 化合物 083A_8 的合成

将 3-巯基丙酸甲酯 (127 mg, 1.05 mmol) 溶于 N,N-二甲基乙酰胺 (5.00 mL) 中。氮气置换 3 次, 冰水浴降温到 0°C, 向反应液里加入钠氢 (56.2 mg, 1.41 mmol, 60% 纯度), 继续保持 0°C 搅拌 10 分钟。然后加入 083A_7 (200 mg, 351 μmol)。加料完毕后缓慢升温到 25°C, 继续搅拌 1 小时。加入 3-溴丙酸甲酯 (294 mg, 1.76 mmol) 后继续搅拌 30 分钟。加入饱和氯化铵水溶液 (10 mL) 淬灭反应, 乙酸乙酯 (10 mL × 2) 萃取, 合并有机相用饱和食盐水 (20 mL × 1) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤减压浓缩。通过柱层析纯化, 得到 083A_8 (200 mg)。

MS (ESI) M/Z: 653.4 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.93 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.06 (t, *J* = 54.0 Hz, 1H), 6.09 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 5.40 - 5.35 (m, 1H), 4.24 - 4.23 (m, 2H), 4.07 - 4.03 (m, 4H), 3.73 (s, 3H), 3.55 - 3.51 (m, 2H), 3.36 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.79 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.64 - 2.62 (m, 1H), 2.37 - 2.35 (m, 1H), 2.17 - 2.12 (m, 2H), 1.52 (s, 9H), 1.38 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H).

步骤 9: 化合物 083A_9 的合成

将 083A_8 (200 mg, 306 μmol) 溶解在甲醇 (10.0 mL) 中, 室温下加入单过硫酸氢钾 (oxone, 377 mg, 613 μmol)。反应液在 25°C 搅拌 0.5 小时。加入亚硫酸钠水 (15 mL) 淬灭反应, 乙酸乙酯 (15 mL × 2) 萃取, 合并有机相用食盐水 (30 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。粗品通过柱层析纯化, 得到 083A_9 (160 mg)。

MS (ESI) M/Z: 685.4 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.55 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.09 (t, *J* = 54.0 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 5.43 - 5.38

(m, 1H), 4.30 - 4.20 (m, 4H), 4.10 - 3.95 (m, 2H), 3.67 - 3.62 (m, 5H), 3.56 - 3.52 (m, 2H), 2.88 - 2.83 (m, 2H), 2.75 - 2.55 (m, 1H), 2.45 - 2.35 (m, 1H), 2.20 - 2.10 (m, 2H), 1.53 (s, 9H), 1.39 (d, $J = 6.4$ Hz, 6H).

步骤 10: 化合物 083A₁₀ 的合成

将 083A₉ (150 mg, 219 μ mol) 溶于四氢呋喃 (10 mL) 中。反应液降温至 0°C, 向反应液里一次性加甲醇钠 (59.2 mg, 1.10 mmol), 保持 0°C 搅拌 30 分钟。室温减压浓缩后的粗品溶于二氯甲烷 (5 mL) 中。降温至 0°C 向反应液中加入 N-氯代丁二酰亚胺 (48.6 mg, 364 μ mol)。缓慢恢复到 25°C 后继续搅拌 30 分钟。加入 H₂O (10 mL) 淬灭反应, 二氯甲烷 (10 mL $\times$ 2) 萃取, 合并有机相用饱和食盐水 (20 mL $\times$ 1) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤室温减压浓缩, 得到 083A₁₀ (230 mg)。粗品未经进一步纯化, 直接用于下一步。

MS (ESI) M/Z: 633.3 [M+H]⁺.

步骤 11: 化合物 083A₁₁ 的合成

将 1-甲基环丙胺盐酸盐 (78.2 mg, 727 μ mol) 和 N,N-二异丙基乙胺 (141 mg, 1.09 mmol) 溶于二氯甲烷 (5.00 mL) 中。向反应液里滴加 083A₁₀ (230 mg, 363 mmol) 的二氯甲烷溶液 (1 mL)。滴加完毕后继续 25°C 搅拌 10 分钟。加水 (10 mL) 淬灭, 二氯甲烷 (10 mL $\times$ 2) 萃取, 合并有机相用饱和食盐水 (10 mL $\times$ 1) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤减压浓缩。通过柱层析 纯化, 得到 083A₁₁ (125 mg)。

MS (ESI) M/Z: 668.1 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.53 - 8.52 (m, 1H), 7.08 (t, $J = 53.6$ Hz, 1H), 6.61 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 5.40 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 5.12 (s, 1H), 4.29 - 4.26 (m, 2H), 4.19 - 4.15 (m, 2H), 4.13 - 3.95 (m, 2H), 3.63 - 3.59 (m, 2H), 2.66 - 2.63 (m, 1H), 2.40 - 2.38 (m, 1H), 2.19 - 2.15 (m, 2H), 1.52 (s, 9H), 1.38 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H), 1.33 (s, 3H), 0.93 - 0.90 (m, 2H), 0.59 - 0.55 (m, 2H).

步骤 12: 化合物 083A 的合成

将 083A₁₁ (120 mg, 180 μ mol) 溶于二氧六环 (1 mL) 中, 加入盐酸二氧六环 (4M, 1 mL)。反应液在 20°C 搅拌 0.5 小时。反应液浓缩后, 经制备色谱纯化得到 083A (80.0 mg)。

MS (ESI) M/Z: 568.1 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.48 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.65 (t, $J = 53.2$ Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.43 - 5.38 (m, 1H), 3.92 - 3.85 (m, 2H), 3.37 - 3.23 (m, 6H), 2.62 - 2.60 (m, 1H), 2.33 - 2.31 (m, 1H), 2.11 - 2.05 (m, 2H), 1.26 (d, $J = 4.2$ Hz, 6H), 1.11 (s, 3H), 0.74 - 0.65 (m, 2H), 0.48 - 0.44 (m, 2H).

步骤 13: 化合物 083A1 和 083A2 的合成

083A (65 mg, 115 μ mol) 经 SFC 分离 (柱子: column: DAICEL CHIRALPAK IG), 得到 083A1 (25.50 mg, peak 1, $t = 1.590$ min) 和 083A2 (24.22 mg, peak 2, $t = 1.898$ min)。

083A2:

MS (ESI) M/Z: 568.1 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.48 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.65 (t, $J = 53.2$ Hz, 1H), 6.80 (s,

1H), 5.42 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 3.93 - 3.85 (m, 2H), 3.42 - 3.40 (m, 4H), 3.28 - 3.25 (m, 2H), 2.64 - 2.62 (m, 1H), 2.35 - 2.29 (m, 1H), 2.09 - 2.05 (m, 2H), 1.27 (d, $J = 5.6$ Hz, 6H), 1.11 (s, 3H), 0.74 - 0.65 (m, 2H), 0.48 - 0.44 (m, 2H).

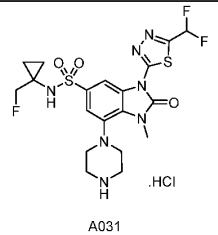
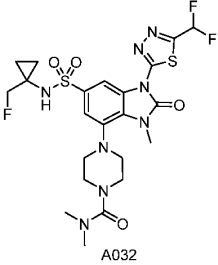
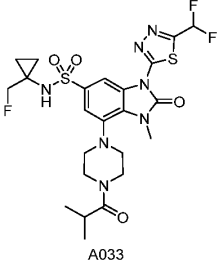
083A1:

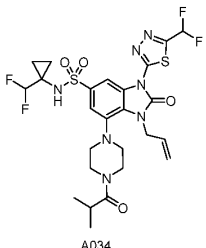
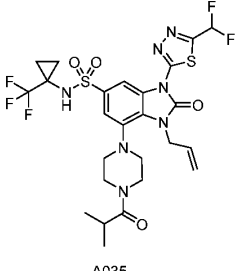
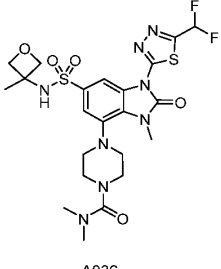
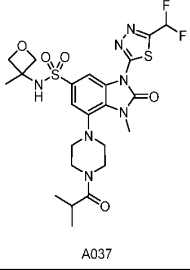
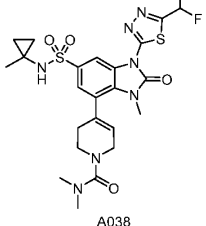
MS (ESI) M/Z: 568.1 [M+H]⁺.

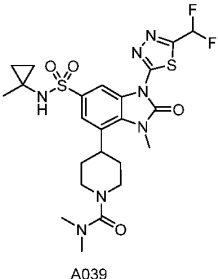
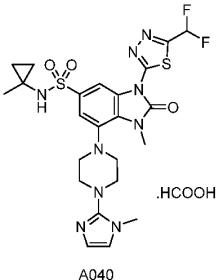
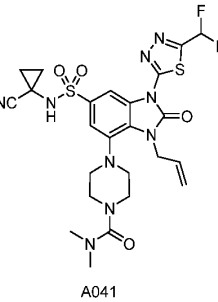
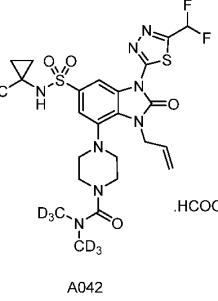
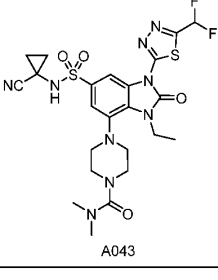
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.49 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.66 (t, $J = 53.2$ Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 5.40 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 3.93 - 3.89 (m, 2H), 3.46 - 3.40 (m, 4H), 3.28 - 3.25 (m, 2H), 2.59 - 2.50 (m, 1H), 2.33 - 2.30 (m, 1H), 2.11 - 2.04 (m, 2H), 1.29 (d, $J = 5.2$ Hz, 6H), 1.11 (s, 3H), 0.75 - 0.66 (m, 2H), 0.48 - 0.44 (m, 2H).

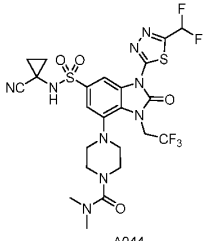
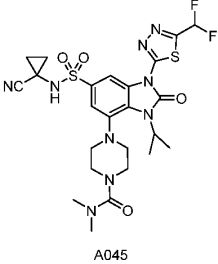
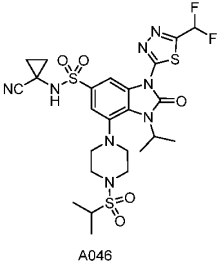
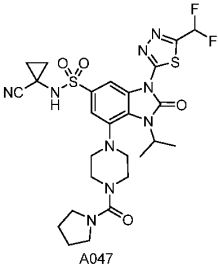
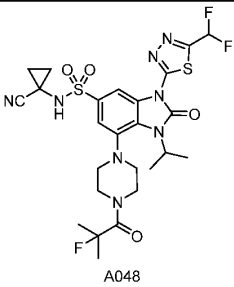
下表 14 所示化合物可根据上述实施例的合成方法或根据实施例 5、实施例 14、实施例 23、实施例 27、实施例 29、实施例 36、实施例 40、参考例 1、对照例化合物的合成方案，或根据已有文献的方法进行合成得到。

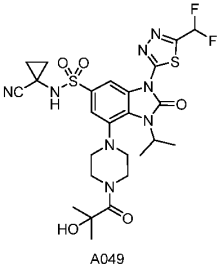
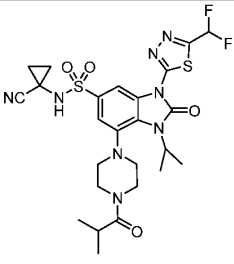
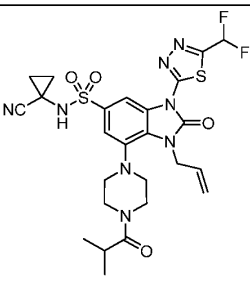
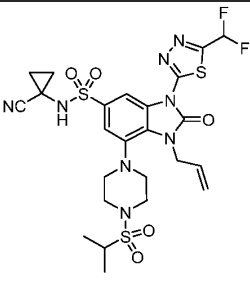
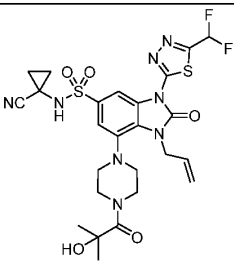
表 14

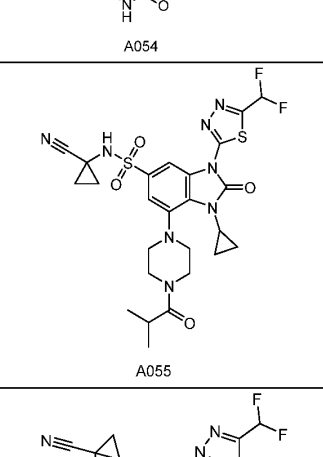
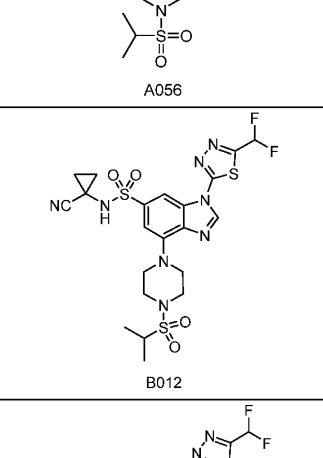
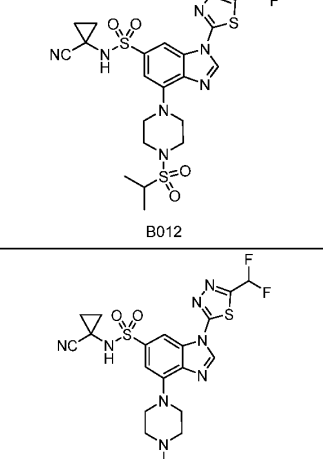
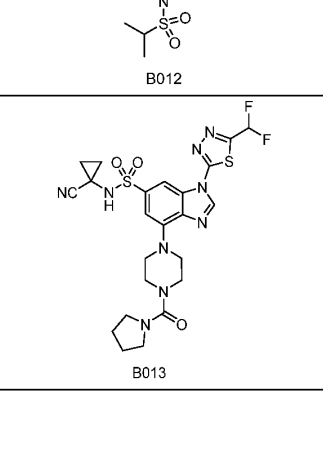
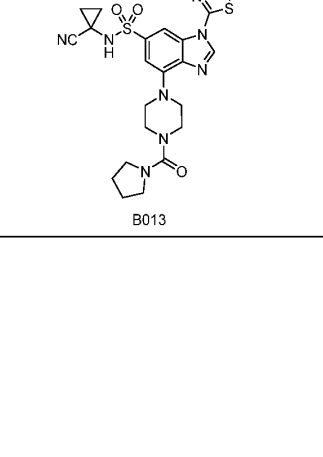
实施例	结构式	结构表征
A031		¹H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.25 (s, br, 1H), 8.93 (s, br, 1H), 8.68 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.77 - 7.51 (m, 2H), 4.25 (s, 1H), 4.13 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.41 - 3.38 (m, 2H), 3.31 - 3.26 (m, 4H), 3.12 - 3.09 (m, 2H), 0.73 - 0.71 (m, 4H). MS (ESI)M/Z: 518.1 [M+H] ⁺
A032		¹H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.64 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.77 - 7.50 (m, 2H), 4.24 (s, 1H), 4.12 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.65 - 3.56 (m, 2H), 3.15 - 3.05 (m, 4H), 2.92 - 2.84 (m, 2H), 2.80 (s, 6H), 0.72 - 0.69 (m, 4H). MS (ESI)M/Z: 589.2 [M+H] ⁺
A033		¹H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.65 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.77 - 7.50 (m, 2H), 4.55 - 4.48 (m, 1H), 4.24 (s, 1H), 4.12 (s, 1H), 4.10 - 4.05 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.42 - 3.35 (m, 1H), 3.18 - 3.15 (m, 2H), 3.00 - 2.90 (m, 2H), 2.86 - 2.76 (m, 1H), 2.68 - 2.66 (m, 1H), 1.08 - 1.03 (m, 6H), 0.72 - 0.70 (m, 4H). MS (ESI)M/Z: 588.1 [M+H] ⁺

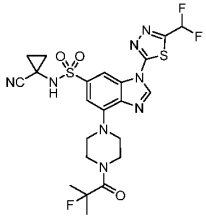
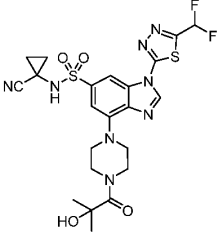
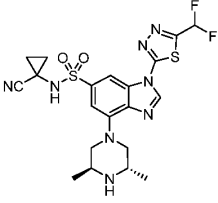
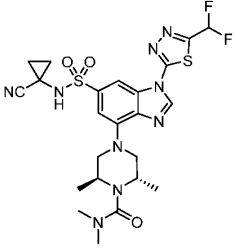
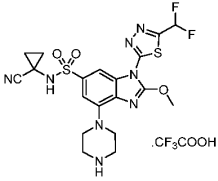
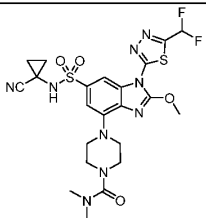
A034	 A034	¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.75 (s, 1H), 8.70 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.79 - 7.50 (m, 2H), 6.12 - 6.05 (m, 1H), 5.83 (t, <i>J</i> = 56.8 Hz, 1H), 5.17 - 5.08 (m, 2H), 4.95 - 4.92 (m, 2H), 4.52 - 4.42 (m, 1H), 4.10 - 4.00 (m, 1H), 3.37 - 3.35 (m, 1H), 3.08 - 2.99 (m, 2H), 2.98 - 2.90 (m, 1H), 2.88 - 2.77 (m, 2H), 2.75 - 2.64 (m, 1H), 1.10 - 0.99 (m, 6H), 0.94 - 0.88 (m, 2H), 0.78 - 0.75 (m, 2H). MS (ESI)M/Z: 632.2 [M+H]⁺
A035	 A035	¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9.16 (s, 1H), 8.70 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.78 - 7.51 (m, 2H), 6.12 - 6.05 (m, 1H), 5.17 - 5.08 (m, 2H), 4.94 - 4.92 (m, 2H), 4.53 - 4.41 (m, 1H), 4.11 - 3.98 (m, 1H), 3.37 - 3.35 (m, 1H), 3.09 - 2.99 (m, 2H), 2.98 - 2.90 (m, 1H), 2.87 - 2.77 (m, 2H), 2.74 - 2.64 (m, 1H), 1.21 - 1.17 (m, 2H), 1.10 - 0.99 (m, 8H). MS (ESI)M/Z: 650.3 [M+H]⁺
A036	 A036	¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.66 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.64 - 7.50 (m, 2H), 4.53 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 4.09 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.70 - 3.51 (m, 2H), 3.18 - 3.01 (m, 4H), 2.95 - 2.83 (m, 2H), 2.80 (s, 6H), 1.43 (s, 3H). MS (ESI)M/Z: 587.1 [M+H]⁺
A037	 A037	¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.67 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.77 - 7.50 (m, 2H), 4.53 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 4.51 - 4.41 (m, 1H), 4.09 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 4.07 - 3.95 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.47 - 3.36 (m, 1H), 3.24 - 3.09 (m, 2H), 3.03 - 2.88 (m, 2H), 2.88 - 2.77 (m, 1H), 2.76 - 2.62 (m, 1H), 1.43 (s, 3H), 1.04 (s, 6H). MS (ESI)M/Z: 586.1 [M+H]⁺
A038	 A038	¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.78 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.64 (t, <i>J</i> = 53.2 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 5.84 (s, 1H), 3.89 - 3.87 (m, 2H), 3.47 (s, 3H), 3.44 - 3.41 (m, 2H), 2.80 (s, 6H), 2.48 - 2.46 (m, 2H), 1.09 (s, 3H), 0.64 - 0.61 (m, 2H), 0.40 - 0.36 (m, 2H). MS (ESI)M/Z: 568.2 [M+H]⁺

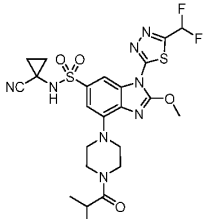
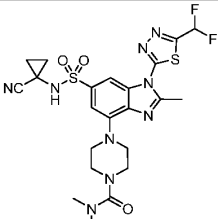
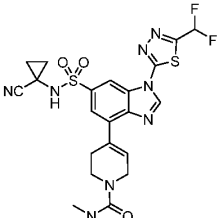
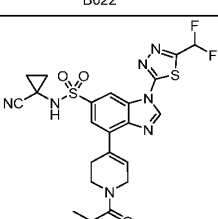
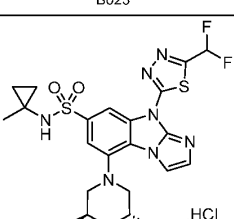
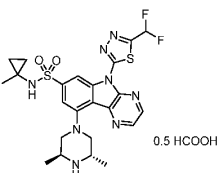
A039	 A039	¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.78 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.72 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.64 (t, <i>J</i> = 53.2 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.73 – 3.69 (m, 2H), 3.56 (t, <i>J</i> = 12.0 Hz, 1H), 2.95 (t, <i>J</i> = 12.0 Hz, 2H), 2.78 (s, 6H), 1.88 – 1.85 (m, 2H), 1.76-1.68 (m, 2H), 1.05 (s, 3H), 0.63-0.60 (m, 2H), 0.39-0.35 (m, 2H). MS (ESI)M/Z: 570.2 [M+H]⁺
A040	 A040	¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.67 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.77 - 7.51 (m, 2H), 6.91 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1H), 6.64 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 3.21 - 3.12 (m, 8H), 1.09 (s, 3H), 0.66 - 0.63 (m, 2H), 0.41 - 0.38 (m, 2H). MS (ESI)M/Z: 580.1 [M+H]⁺
A041	 A041	¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9.14 (s, 1H), 8.76 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 7.78 - 7.52 (m, 2H), 6.09 – 6.02 (m, 1H), 5.15 – 5.12 (m, 1H), 5.07 – 5.02 (m, 1H), 4.94 – 4.93 (m, 2H), 3.59 – 3.56 (m, 2H), 3.04 – 2.91 (m, 6H), 2.80 (s, 6H), 1.44 – 1.40 (m, 2H), 1.30 – 1.26 (m, 2H). MS (ESI)M/Z: 608.1[M+H]⁺
A042	 A042	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-<i>d</i>) δ 8.99 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.06 (t, <i>J</i> = 53.6 Hz, 1H), 6.00 – 5.95 (m, 1H), 5.90 (s, 1H), 5.24 – 5.22 (m, 1H), 5.15 – 5.11 (m, 1H), 5.05 – 5.04 (m, 2H), 3.71 – 3.69 (m, 2H), 3.15 – 3.05 (m, 6H), 1.69 – 1.65 (m, 2H), 1.46 – 1.43 (m, 2H). MS (ESI)M/Z: 614.2[M+H]⁺
A043	 A043	¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.73 (s, 1H), 7.77 – 7.51 (m, 2H), 4.31 – 4.29 (m, 2H), 3.64 – 3.61 (m, 2H), 3.07 – 2.95 (m, 6H), 2.81 (s, 6H), 1.43 – 1.41 (m, 2H), 1.34 – 1.30 (m, 3H), 1.27 – 1.23 (m, 2H). MS (ESI)M/Z: 596.1[M+H]⁺

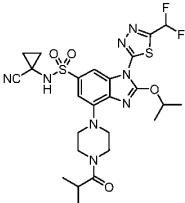
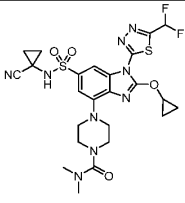
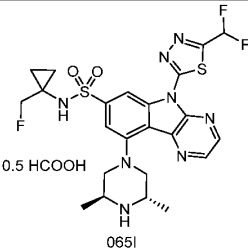
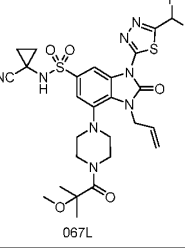
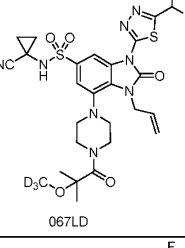
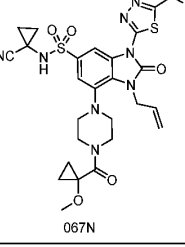
A044		¹H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.28 (s, 1H), 8.80 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1H), 7.92 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.66 (t, <i>J</i> = 52.8 Hz, 1H), 5.22 – 5.15 (m, 2H), 3.63 – 3.60 (m, 2H), 3.00 – 2.93 (m, 6H), 2.81 (s, 6H), 1.46 – 1.42 (m, 2H), 1.32 – 1.28 (m, 2H). MS (ESI)M/Z: 650.2 [M+H] ⁺
A045		¹H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.18 (s, 1H), 8.73 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.80 - 7.50 (m, 2H), 5.92 - 5.82 (m, 1H), 3.65 - 3.61 (m, 2H), 3.13 - 3.00 (m, 4H), 2.97 - 2.86 (m, 2H), 2.81 (s, 6H), 1.56 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6H), 1.45 - 1.39 (m, 2H), 1.31 - 1.24 (m, 2H). MS (ESI)M/Z: 610.3[M+H] ⁺
A046		¹H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.16 (s, 1H), 8.76 - 8.71 (m, 1H), 7.78 - 7.50 (m, 2H), 5.88 - 5.76 (m, 1H), 3.76 - 3.73 (m, 2H), 3.48 - 3.39 (m, 1H), 3.27 - 3.12 (m, 4H), 2.95 - 2.85 (m, 2H), 1.56 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6H), 1.46 - 1.40 (m, 2H), 1.30 - 1.27 (m, 8H). MS (ESI)M/Z: 645.1[M+H] ⁺
A047		¹H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.14 (s, 1H), 8.73 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.80 - 7.49 (m, 2H), 5.93 - 5.82 (m, 1H), 3.77 - 3.73 (m, 2H), 3.35 - 3.33 (m, 3H), 3.31 - 3.30 (m, 1H), 3.12 - 2.98 (m, 4H), 2.95 - 2.84 (m, 2H), 1.81 - 1.74 (m, 4H), 1.57 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6H), 1.44 - 1.39 (m, 2H), 1.30 - 1.24 (m, 2H). MS (ESI)M/Z: 636.1[M+H] ⁺
A048		¹H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.13 (s, 1H), 8.74 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.79 - 7.47 (m, 2H), 5.94 - 5.82 (m, 1H), 4.48 - 4.44 (m, 2H), 3.56 - 3.39 (m, 1H), 3.20 - 3.17 (m, 2H), 3.09 - 2.96 (m, 1H), 2.93 - 2.78 (m, 2H), 1.63 (s, 3H), 1.60 - 1.55 (m, 9H), 1.46 - 1.39 (m, 2H), 1.30 - 1.25 (m, 2H). MS (ESI)M/Z: 627.1[M+H] ⁺

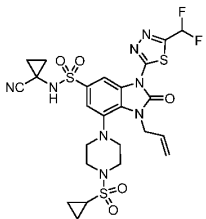
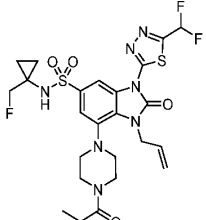
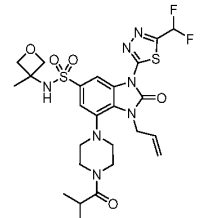
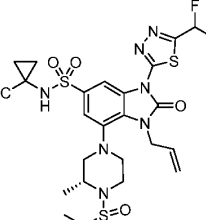
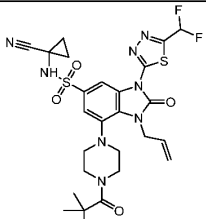
A049	 A049	¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9.14 (s, 1H), 8.73 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.77 - 7.51 (m, 2H), 5.93 - 5.86 (m, 1H), 5.51 (s, 1H), 5.20 - 4.35 (m, 2H), 3.23 - 3.07 (m, 3H), 3.01 - 2.82 (m, 3H), 1.58 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6H), 1.45 - 1.39 (m, 2H), 1.36 (s, 6H), 1.29 - 1.24 (m, 2H) MS (ESI)M/Z: 625.2 [M+H]⁺
A050	 A050	¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9.18 (s, 1H), 8.74 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.80 - 7.48 (m, 2H), 5.97 - 5.80 (m, 1H), 4.55 - 4.50 (m, 1H), 4.14 - 4.08 (m, 1H), 3.44 - 3.34 (m, 1H), 3.18 - 3.13 (m, 2H), 3.00 - 2.93 (m, 1H), 2.92 - 2.82 (m, 2H), 2.79 - 2.69 (m, 1H), 1.57 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6H), 1.48 - 1.39 (m, 2H), 1.30 - 1.25 (m, 2H), 1.11 - 0.96 (m, 6H). MS (ESI)M/Z: 609.2 [M+H]⁺
A051	 A051	¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.76 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.78 - 7.52 (m, 2H), 6.11 - 6.04 (m, 1H), 5.15 - 5.02 (m, 2H), 4.95 - 4.92 (m, 2H), 4.49 - 4.45 (m, 1H), 4.08 - 4.04 (m, 1H), 3.06 - 3.03 (m, 2H), 2.96 - 2.83 (m, 5H), 1.42 - 1.40 (m, 2H), 1.28 - 1.26 (m, 2H), 1.07 - 1.02 (m, 6H). MS (ESI)M/Z: 607.1[M+H]⁺
A052	 A052	¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9.21 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.65 (t, <i>J</i> = 52.8 Hz, 1H), 6.11 - 6.03 (m, 1H), 5.14 - 5.12 (m, 1H), 5.05 - 5.00 (m, 1H), 4.93 - 4.91 (m, 2H), 3.71 - 3.68 (m, 2H), 3.45 - 3.41 (m, 1H), 3.25 - 3.15 (m, 2H), 3.08 - 3.05 (m, 2H), 2.94 - 2.85 (m, 2H), 1.44 - 1.41 (m, 2H), 1.31 - 1.27 (m, 8H). MS (ESI)M/Z: 643.1[M+H]⁺
A053	 A053	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-<i>d</i>) δ 8.98 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.06 (t, <i>J</i> = 53.6 Hz, 1H), 6.08 - 5.93 (m, 2H), 5.27 - 5.25 (m, 1H), 5.15 - 5.11 (m, 1H), 5.06 - 5.05 (m, 2H), 4.63 - 4.60 (m, 2H), 3.87 - 3.77 (m, 1H), 3.19 - 3.15 (m, 1H), 3.14 - 3.10 (m, 2H), 3.04 - 2.98 (m, 2H), 1.69 - 1.65 (m, 2H), 1.57 (s, 6H), 1.46 - 1.43 (m, 2H). MS (ESI)M/Z: 623.1[M+H]⁺

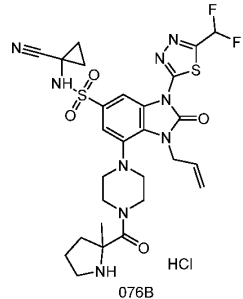
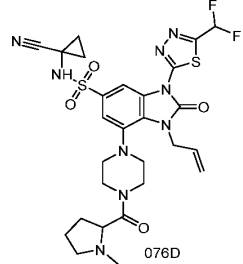
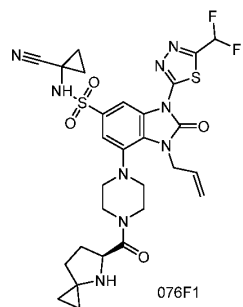
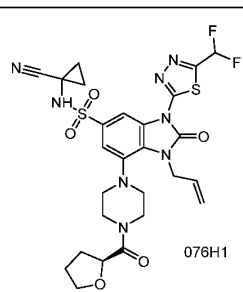
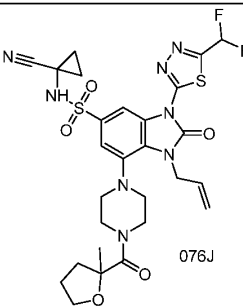
A054		¹HNMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9.20 (s, 1H), 8.76 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.78 - 7.51 (m, 2H), 6.70 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 6.08 - 6.01 (m, 1H), 5.14 - 5.02 (m, 2H), 4.94 - 4.92 (m, 2H), 4.00 - 3.96 (m, 2H), 3.00 - 2.93 (m, 4H), 2.81 - 2.77 (m, 2H), 2.55 - 2.52 (m, 1H), 1.44 - 1.41 (m, 2H), 1.31 - 1.29 (m, 2H), 0.57 - 0.55 (m, 2H), 0.41 - 0.39 (m, 2H). MS (ESI)M/Z: 620.1 [M+H]⁺
A055		¹HNMR (400 MHz, CDCl₃-<i>d</i>) δ 8.87 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1H), 7.73 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1H), 7.03 (t, <i>J</i> = 53.6 Hz, 1H), 6.02 (s, 1H), 4.68 - 4.64 (m, 1H), 3.98 - 3.96 (m, 1H), 3.85 - 3.84 (m, 1H), 3.48 - 3.47 (m, 1H), 3.32 - 3.27 (m, 1H), 3.20 - 2.85 (m, 4H), 2.87 - 2.82 (m, 1H), 1.64 - 1.62 (m, 2H), 1.42 - 1.41 (m, 2H), 1.24 - 1.20 (m, 4H), 1.18 - 1.17 (m, 6H). MS (ESI)M/Z: 607.2 [M+H]⁺
A056		¹HNMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9.16 (s, 1H), 8.67 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.77 - 7.50 (m, 2H), 3.67 - 3.52 (m, 2H), 3.45 - 3.34 (m, 4H), 3.28 - 3.19 (m, 2H), 3.00 - 2.78 (m, 2H), 1.44 - 1.41 (m, 2H), 1.28 - 1.26 (m, 8H), 1.17 - 1.15 (m, 2H), 1.03 - 1.01 (m, 2H). MS (ESI)M/Z: 643.2[M+H]⁺
B012		¹HNMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9.18 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.32 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.68 (t, <i>J</i> = 53.2 Hz, 1H), 7.24 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 3.73 - 3.64 (m, 4H), 3.55 - 3.47 (m, 4H), 3.46 - 3.37 (m, 1H), 1.47 - 1.39 (m, 2H), 1.31 - 1.28 (m, 2H), 1.27 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6H). MS (ESI)M/Z: 587.3[M+H]⁺
B013		¹HNMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9.17 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.30 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1H), 7.69 (t, <i>J</i> = 53.2 Hz, 1H), 7.22 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 3.68 - 3.58 (m, 4H), 3.42 - 3.41 (m, 4H), 3.34 - 3.33 (m, 2H), 3.31 - 3.29 (m, 2H), 1.81 - 1.73 (m, 4H), 1.46 - 1.38 (m, 2H), 1.32 - 1.24 (m, 2H). MS (ESI)M/Z: 578.2[M+H]⁺

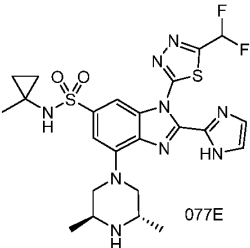
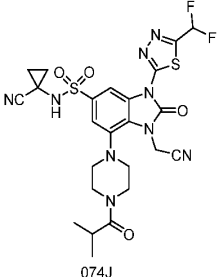
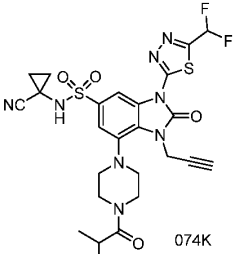
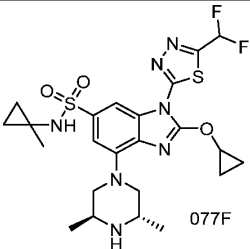
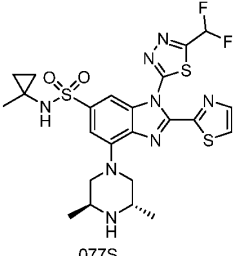
B014	 B014	¹HNMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9.17 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.31 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1H), 7.69 (t, <i>J</i> = 53.2 Hz, 1H), 7.23 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1H), 4.03 - 3.72 (m, 4H), 3.67 - 3.65 (m, 4H), 1.62 (s, 3H), 1.57 (s, 3H), 1.45 - 1.38 (m, 2H), 1.31 - 1.24 (m, 2H). MS (ESI)M/Z: 569.2[M+H]⁺
B015	 B015	¹HNMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9.16 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.30 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.68 (t, <i>J</i> = 53.2 Hz, 1H), 7.23 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1H), 5.51 (s, 1H), 4.31 - 3.71 (m, 4H), 3.64 - 3.62 (m, 4H), 1.45 - 1.39 (m, 2H), 1.36 (s, 6H), 1.31 - 1.23 (m, 2H). MS (ESI)M/Z: 567.2[M+H]⁺
B016	 B016	¹HNMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9.04 (s, 1H), 8.21 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1H), 7.68 (t, <i>J</i> = 52.8 Hz, 1H), 7.16 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 3.56 - 3.53 (m, 2H), 3.38 - 3.34 (m, 2H), 3.33 - 3.29 (m, 2H), 1.40 - 1.38 (m, 2H), 1.28 - 1.24 (m, 2H), 1.16 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 6H). MS (ESI)M/Z: 509.1[M+H]⁺
B017	 B017	¹HNMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9.07 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.68 (t, <i>J</i> = 53.2 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 3.65 - 3.63 (m, 2H), 3.60 - 3.52 (m, 4H), 2.90 (s, 6H), 1.42 - 1.40 (m, 2H), 1.29 - 1.26 (m, 2H), 1.23 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 6H). MS (ESI)M/Z: 580.2 [M+H]⁺
B018	 B018	¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9.16 (s, 1 H), 8.80 (s, 1 H), 8.51 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1 H), 7.66 (t, <i>J</i> = 53.2 Hz, 1 H), 7.29 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1 H), 4.37 (s, 3 H), 3.72 - 3.70 (m, 4 H), 3.36 - 3.35 (m, 4 H), 1.44 - 1.38 (m, 2 H), 1.32 - 1.27 (m, 2 H). MS (ESI)M/Z: 511.1[M+H]⁺
B019	 B019	¹HNMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.97 (s, 1 H), 8.45 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1 H), 7.65 (t, <i>J</i> = 53.2 Hz, 1 H), 7.25 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1 H), 4.36 (s, 3 H), 3.53 - 3.49 (m, 4 H), 3.35 - 3.32 (m, 4 H), 2.80 (s, 6 H), 1.42 - 1.38 (m, 2 H), 1.27 - 1.22 (m, 2 H). MS (ESI)M/Z: 582.1[M+H]⁺

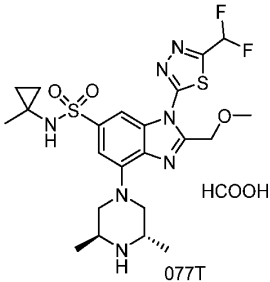
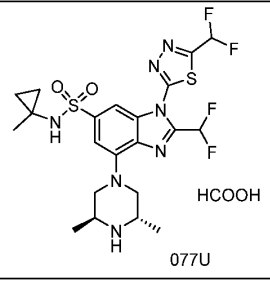
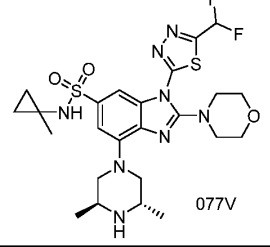
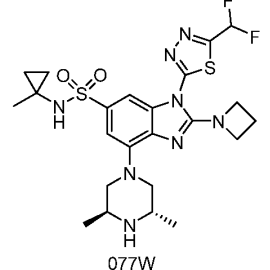
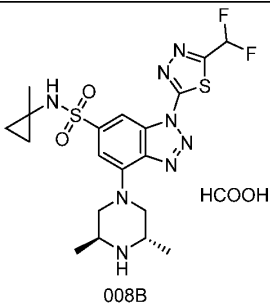
B020	 B020	¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9.09 (s, 1 H), 8.46 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1 H), 7.66 (t, <i>J</i> = 53.6 Hz, 1 H), 7.25 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1 H), 4.37 (s, 3 H), 3.77 - 3.68 (m, 4 H), 3.56 - 3.51 (m, 2 H), 3.49 - 3.43 (m, 2 H), 2.98 - 2.94 (m, 1 H), 1.44 - 1.35 (m, 2 H), 1.29 - 1.23 (m, 2 H), 1.04 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 6 H). MS (ESI)M/Z: 581.1[M+H]⁺
B021	 B021	¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9.05 (s, 1 H), 7.88 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1 H), 7.69 (t, <i>J</i> = 52.8 Hz, 1 H), 7.18 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1 H), 3.65 - 3.55 (m, 4 H), 3.42 - 3.32 (m, 4 H), 2.80 (s, 6 H), 2.78 (s, 3 H), 1.42 - 1.37 (m, 2 H), 1.28 - 1.22 (m, 2 H). MS (ESI)M/Z: 566.1[M+H]⁺
B022	 B022	¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9.23 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.69 (t, <i>J</i> = 53.2 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 3.97 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 2H), 3.44 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 2.81 - 2.79 (m, 8H), 1.44 - 1.40 (m, 2H), 1.30 - 1.26 (m, 2H). MS (ESI)M/Z: 549.0 [M+H]⁺
B023	 B023	¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9.26 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.70 (t, <i>J</i> = 52.8 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 4.37 - 4.23 (m, 2H), 3.80 - 3.77 (m, 2H), 3.03 - 2.91 (m, 1H), 2.84 - 2.72 (m, 2H), 1.43 - 1.41 (m, 2H), 1.30 - 1.27 (m, 2H), 1.07-1.03 (m, 6H). MS (ESI)M/Z: 548.1 [M+H]⁺
B024	 B024	¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-<i>d</i>) δ 10.25 (s, 2 H), 9.12 (s, 1 H), 7.82 (s, 1 H), 7.54 - 7.53 (m, 1 H), 7.42 - 7.41 (m, 1 H), 7.09 (t, <i>J</i> = 53.6 Hz, 1H), 5.34 (s, 1 H), 4.12 - 4.02 (m, 2 H), 3.68 - 3.66 (m, 2 H), 3.23 - 3.18 (m, 2 H), 1.78 - 1.75 (m, 6 H), 1.29 (s, 3 H), 0.85 - 0.83 (m, 2 H), 0.57 - 0.54 (m, 2 H). MS (ESI)M/Z: 537.2 [M+H]⁺
H001	 H001	¹H NMR (400 MHz, CD₃CN-<i>d</i>₃) δ 9.17 (s, 1H), 8.84 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 8.58 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 8.23 (s, 0.5H, HCOOH), 7.48 (s, 1H), 7.28 (t, <i>J</i> = 53.2 Hz, 1H), 6.37 (s, 1H), 3.75 - 3.74 (m, 2H), 3.65 (d, <i>J</i> = 10.4 Hz, 2H), 3.15 - 3.12 (m, 2H), 1.34 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 6H), 1.15 (s, 3H), 0.78 - 0.77 (m, 2H), 0.48 - 0.47 (m, 2H). MS (ESI)M/Z: 549.4 [M+H]⁺

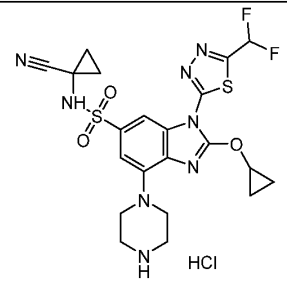
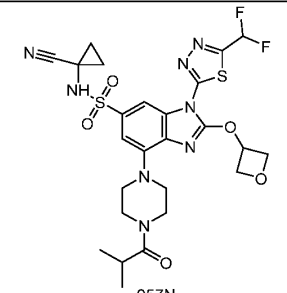
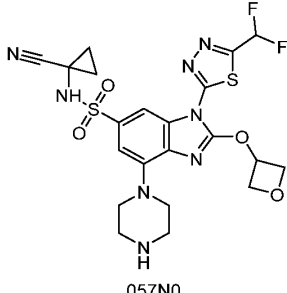
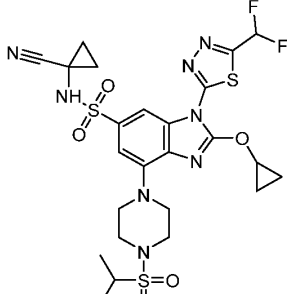
057L	 057L	¹HNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.03 (s, 1H), 8.48 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.65 (t, <i>J</i> = 53.2 Hz, 1H), 7.24 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1H), 5.51 - 5.45 (m, 1H), 3.74 - 3.70 (m, 4H), 3.53 - 3.44 (m, 4H), 2.96 - 2.90 (m, 1H), 1.58 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 6H), 1.41 - 1.38 (m, 2H), 1.27 - 1.23 (m, 2H), 1.04 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6H). MS (ESI)M/Z: 609.1 [M+H] ⁺
057M	 057M	¹HNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.06 (s, 1H), 8.46 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.64 (t, <i>J</i> = 52.8 Hz, 1H), 7.26 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1H), 4.80 - 4.75 (m, 1H), 3.54 - 3.52 (m, 4H), 3.36 - 3.33 (m, 4H), 2.80 (s, 6H), 1.42 - 1.38 (m, 2H), 1.27 - 1.24 (m, 2H), 1.13 - 1.08 (m, 2H), 0.97 - 0.94 (m, 2H). MS (ESI)M/Z: 608.4 [M+H] ⁺
065I	 065I	¹HNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.08 (s, 1H), 8.92 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.69 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 8.27 (s, 0.5H), 7.70 (t, <i>J</i> = 53.2 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 4.21 (d, <i>J</i> = 50.0 Hz, 2H), 3.64 - 3.62 (m, 2H), 3.54 - 3.52 (m, 2H), 3.10-3.06 (m, 2H), 1.27 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 6H), 0.77 - 0.75 (m, 4H). MS (ESI)M/Z: 567.4 [M+H] ⁺
067L	 067L	¹H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.16 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.65 (t, <i>J</i> = 53.2 Hz, 1H), 6.12 - 6.05 (m, 1H), 5.16 - 5.13 (m, 1H), 5.07 - 5.03 (m, 1H), 4.96 - 4.94 (m, 2H), 4.83 - 4.79 (m, 1H), 4.51 - 4.49 (m, 1H), 3.20 (s, 3H), 3.09 - 3.06 (m, 2H), 3.07 - 2.70 (m, 4H), 1.44 - 1.41 (m, 2H), 1.37 (s, 6H), 1.30 - 1.27 (m, 2H). MS (ESI)M/Z: 637.2 [M+H] ⁺
067LD	 067LD	¹HNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.77 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.78 - 7.51 (m, 2H), 6.12 - 6.05 (m, 1H), 5.15 - 5.03 (m, 2H), 4.96 - 4.95 (m, 2H), 4.87 - 4.70 (m, 1H), 4.58 - 4.40 (m, 1H), 3.36 - 3.33 (m, 1H), 3.11 - 3.06 (m, 2H), 2.92 - 2.84 (m, 3H), 1.45 - 1.41 (m, 2H), 1.37 (s, 6H), 1.30 - 1.27 (m, 2H). MS (ESI)M/Z: 640.4 [M+H] ⁺
067N	 067N	¹HNMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.90 (s, 1H), 7.85 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.05 (t, <i>J</i> = 53.6 Hz, 1H), 6.41 (s, 1H), 6.05 - 5.97 (m, 1H), 5.27 - 5.24 (m, 1H), 5.16 - 5.12 (m, 1H), 5.07 - 5.06 (m, 2H), 4.67 - 4.64 (m, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.15 - 2.97 (m, 6H), 1.66 - 1.63 (m, 2H), 1.43 - 1.42 (m, 2H), 1.18 - 1.16 (m, 2H), 1.01 - 0.99 (m, 2H). MS (ESI)M/Z: 635.2[M+H] ⁺

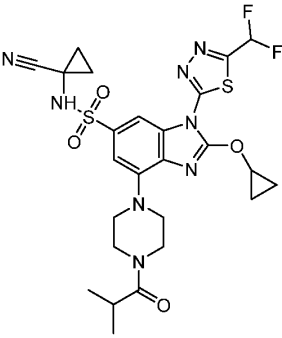
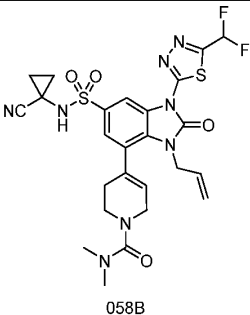
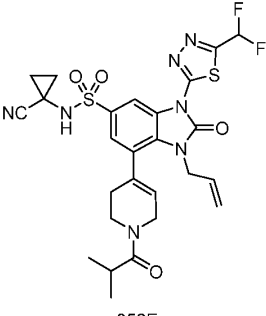
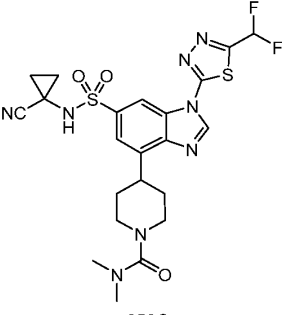
067R	 067R	¹HNMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9.22 (s, 1H), 8.78 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.80 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.65 (t, <i>J</i> = 53.2 Hz, 1H), 6.10-6.03 (m, 1H), 5.16 – 5.13 (m, 1H), 5.08 – 5.03 (m, 1H), 4.92 – 4.91 (m, 2H), 3.67 – 3.65 (m, 2H), 3.16-3.10 (m, 4H), 3.01-2.98 (m, 2H), 2.76-2.72 (m, 1H), 1.46-1.43 (m, 2H), 1.32-1.30 (m, 2H), 1.06-1.03 (m, 2H), 0.99-0.97 (m, 2H). MS (ESI)M/Z: 641.2 [M+H]⁺
068A	 068A	¹HNMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.71 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.78 - 7.51 (m, 2H), 6.13 - 6.05 (m, 1H), 5.16 - 5.07 (m, 2H), 4.94 - 4.93 (m, 2H), 4.51 - 4.46 (m, 1H), 4.25 (s, 1H), 4.13 (s, 1H), 4.07 - 4.04 (m, 1H), 3.34 - 3.33 (m, 1H), 3.04 - 3.01 (m, 2H), 2.96 - 2.92 (m, 1H), 2.85 - 2.79 (m, 2H), 2.69 - 2.67 (m, 1H), 1.07 - 1.01 (m, 6H), 0.72 - 0.70 (m, 4H). MS (ESI)M/Z: 614.2 [M+H]⁺
068B	 068B	¹HNMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.74 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.72 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.64 (t, <i>J</i> = 53.2 Hz, 1H), 6.12 - 6.05 (m, 1H), 5.17 - 5.08 (m, 2H), 4.94 - 4.93 (m, 2H), 4.54 - 4.46 (m, 3H), 4.10 - 4.04 (m, 3H), 3.36 - 3.33 (m, 1H), 3.04 - 2.96 (m, 2H), 2.94 - 2.91 (m, 1H), 2.87 - 2.82 (m, 2H), 2.73 - 2.67 (m, 1H), 1.44 (s, 3H), 1.04 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 6H). MS (ESI)M/Z: 612.2 [M+H]⁺
069B	 069B	¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.95 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.91 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.64 (t, <i>J</i> = 53.2 Hz, 1H), 6.08 - 5.94 (m, 1H), 5.13 (d, <i>J</i> = 10.4 Hz, 1H), 5.05 (d, <i>J</i> = 17.6 Hz, 1H), 5.01 - 4.87 (m, 2H), 4.13 - 4.07 (m, 1H), 2.98 - 2.83 (m, 5H), 2.81 - 2.72 (m, 1H), 2.42 - 2.37 (m, 1H), 2.05 - 1.93 (m, 1H), 1.91 - 1.83 (m, 2H), 1.66 - 1.54 (m, 1H), 1.51 - 1.30 (m, 6H), 0.98 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 3H). MS (ESI)M/Z: 657.1 [M+H]⁺
076A	 076A	¹HNMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9.24 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 7.77 - 7.51 (m, 3H), 6.00 - 5.99 (m, 1H), 5.13 (d, <i>J</i> = 10.8 Hz, 1H), 5.04 (d, <i>J</i> = 17.6 Hz, 1H), 4.95 - 4.94 (m, 2H), 4.48 - 4.45 (m, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.15 - 2.98 (m, 4H), 2.74 - 2.68 (m, 2H), 1.40 - 1.37 (m, 8H), 1.29 - 1.25 (m, 2H). MS (ESI)M/Z: 680.1[M+H]⁺

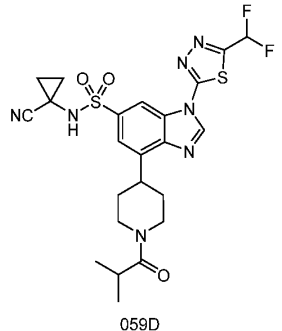
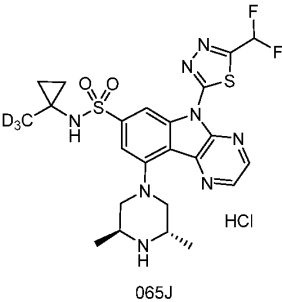
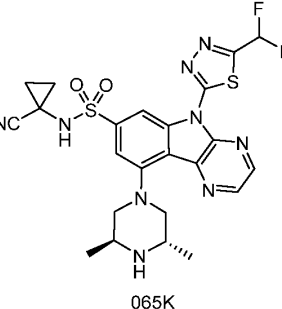
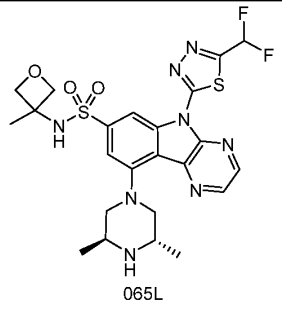
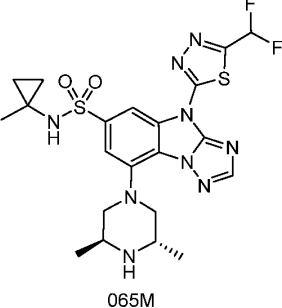
076B		¹H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.44 - 9.41 (m, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.92 - 8.88 (m, 1H), 8.78 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.84 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.65 (t, <i>J</i> = 53.2 Hz, 1H), 6.12 - 6.05 (m, 1H), 5.14 (d, <i>J</i> = 10.8 Hz, 1H), 5.06 (d, <i>J</i> = 17.2 Hz, 1H), 4.96 - 4.95 (m, 2H), 4.52 - 4.38 (m, 1H), 4.03 - 3.95 (m, 1H), 3.50 - 3.43 (m, 1H), 3.24 - 2.87 (m, 7H), 2.39 - 2.19 (m, 2H), 2.13 - 1.88 (m, 2H), 1.65 (s, 3H), 1.44 - 1.40 (m, 2H), 1.31 - 1.28 (m, 2H). MS (ESI)M/Z: 648.3 [M+H] ⁺
076D		¹H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.19 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 7.78 - 7.51 (m, 2H), 6.10 - 6.03 (m, 1H), 5.13 (d, <i>J</i> = 10.8 Hz, 1H), 5.04 (d, <i>J</i> = 16.8 Hz, 1H), 4.95 - 4.94 (m, 2H), 4.47 - 4.31 (m, 2H), 3.26 - 3.11 (m, 2H), 3.05 - 2.96 (m, 3H), 2.90 - 2.72 (m, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.21 - 2.06 (m, 2H), 1.77 - 1.71 (m, 3H), 1.42 - 1.40 (m, 2H), 1.26 - 1.23 (m, 2H). MS (ESI)M/Z: 648.2[M+H] ⁺
076F1		¹H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.76 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.65 (t, <i>J</i> = 53.2 Hz, 1H), 6.12 - 6.03 (m, 1H), 5.13 (d, <i>J</i> = 10.0 Hz, 1H), 5.04 (d, <i>J</i> = 17.6 Hz, 1H), 4.96 - 4.95 (m, 2H), 4.46 - 4.43 (m, 1H), 4.13 - 3.96 (m, 2H), 3.05 - 2.99 (m, 2H), 2.95 - 2.90 (m, 2H), 2.82 - 2.76 (m, 1H), 2.46 - 2.36 (m, 1H), 2.28 - 2.17 (m, 1H), 1.94 - 1.70 (m, 2H), 1.57 - 1.54 (m, 1H), 1.43 - 1.40 (m, 2H), 1.29 - 1.26 (m, 2H), 0.73 - 0.68 (m, 1H), 0.59 - 0.54 (m, 1H), 0.49 - 0.44 (m, 1H), 0.37 - 0.32 (m, 1H). MS (ESI)M/Z: 660.2[M+H] ⁺
076H1		¹H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.76 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.78 - 7.51 (m, 2H), 6.12 - 6.03 (m, 1H), 5.13 (d, <i>J</i> = 10.4 Hz, 1H), 5.04 (d, <i>J</i> = 17.6 Hz, 1H), 4.96 - 4.94 (m, 2H), 4.75 - 4.72 (m, 1H), 4.43 - 4.39 (m, 1H), 4.12 - 4.09 (m, 1H), 3.84 - 3.72 (m, 2H), 3.31 - 3.26 (m, 1H), 3.04 - 3.02 (m, 2H), 2.91 - 2.82 (m, 2H), 2.80 - 2.73 (m, 1H), 2.12 - 2.01 (m, 2H), 1.87 - 1.82 (m, 2H), 1.41 - 1.38 (m, 2H), 1.27 - 1.25 (m, 2H). MS (ESI)M/Z: 635.2[M+H] ⁺
076J		¹H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.18 (s, 1H), 8.77 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.78 - 7.51 (m, 2H), 6.12 - 6.03 (m, 1H), 5.13 (d, <i>J</i> = 10.4 Hz, 1H), 5.05 (d, <i>J</i> = 17.2 Hz, 1H), 4.96 - 4.95 (m, 2H), 4.81 - 4.60 (m, 1H), 4.56 - 4.35 (m, 1H), 3.92 - 3.84 (m, 1H), 3.82 - 3.72 (m, 1H), 3.31 - 3.18 (m, 1H), 3.17 - 3.04 (m, 2H), 2.94 - 2.76 (m, 3H), 2.70 - 2.66 (m, 1H), 1.92 - 1.82 (m, 1H), 1.81 - 1.72 (m, 1H), 1.62 - 1.57 (m, 1H), 1.42 - 1.40 (m, 5H), 1.30 - 1.26 (m, 2H). MS (ESI)M/Z: 649.2[M+H] ⁺

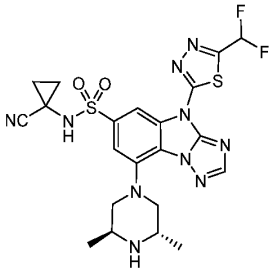
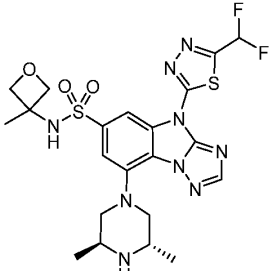
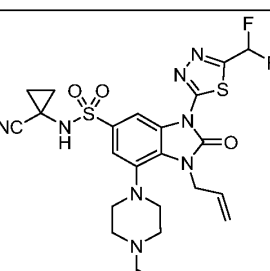
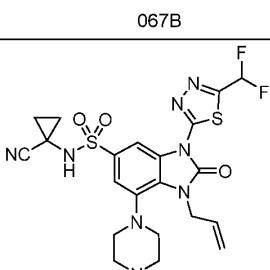
077E		¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.03 (s, 1H), 7.67 (t, <i>J</i> = 53.2 Hz, 1H), 7.49 - 7.26 (m, 2H), 7.09 - 7.05 (m, 2H), 3.64 - 3.61 (m, 2H), 3.46 - 3.42 (m, 2H), 3.38 - 3.34 (m, 2H), 1.20 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 6H), 1.04 (s, 3H), 0.62 - 0.59 (m, 2H), 0.37 - 0.34 (m, 2H). MS (ESI)M/Z: 564.3[M+H]⁺
074J		¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.73 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.85 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 7.65 (t, <i>J</i> = 53.2 Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.56 - 4.42 (m, 1H), 4.15 - 4.10 (m, 1H), 3.55 - 3.40 (m, 1H), 3.14 - 3.07 (m, 2H), 3.01 - 2.91 (m, 3H), 2.86 - 2.78 (m, 1H), 1.39 (q, <i>J</i> = 5.3, 4.6 Hz, 2H), 1.30 - 1.25 (m, 2H), 1.06 (s, 6H). MS (ESI)M/Z: 606.2 [M+H]⁺
074K		¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9.25 (s, 1H), 8.75 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 7.80 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 7.64 (t, <i>J</i> = 53.2 Hz, 1H), 5.17 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2H), 4.56 - 4.39 (m, 1H), 4.16 - 4.02 (m, 1H), 3.50 - 3.38 (m, 2H), 3.20 - 3.10 (m, 2H), 3.02 - 2.90 (m, 3H), 2.84 - 2.74 (m, 1H), 1.47 - 1.39 (m, 2H), 1.31 - 1.26 (m, 2H), 1.05 (s, 6H). MS (ESI)M/Z: 605.2 [M+H]⁺
077F		¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.42 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.64 (t, <i>J</i> = 53.0 Hz, 1H), 7.24 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 4.72 (tt, <i>J</i> = 6.1, 2.8 Hz, 1H), 3.78 - 3.70 (m, 2H), 3.66 - 3.58 (m, 2H), 3.55 - 3.47 (m, 2H), 1.42 (d, <i>J</i> = 6.4, 6H), 1.12 - 1.07 (m, 2H), 1.05 (s, 3H), 0.96 - 0.92 (m, 2H), 0.68 - 0.58 (m, 2H), 0.42 - 0.32 (m, 2H). MS(ESI)M/Z: 554.2 [M+H]⁺
077S		¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.10 (s, 1H), 8.06 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 1H), 7.94 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 1H), 7.70 (t, <i>J</i> = 53.1 Hz, 1H), 7.32 (d, <i>J</i> = 1.4 Hz, 1H), 7.19 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 3.88 - 3.62 (m, 6H), 1.24 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 6H), 1.04 (s, 3H), 0.68 - 0.58 (m, 2H), 0.42 - 0.33 (m, 2H). MS(ESI)M/Z: 581.2 [M+H]⁺

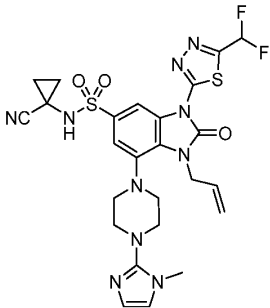
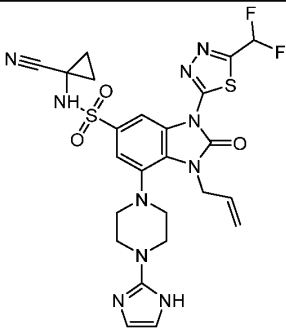
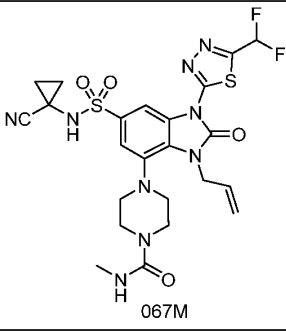
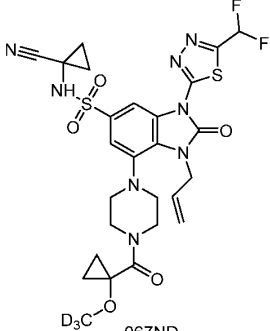
077T		¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆+D₂O) δ 8.39 (s, 1H), 7.88 (d, <i>J</i> = 1.4 Hz, 1H), 7.61 (t, <i>J</i> = 53.1 Hz, 1H), 7.19 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 4.86 (s, 2H), 3.77 – 3.51 (m, 6H), 3.35 (s, 3H), 1.36 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 6H), 1.05 (s, 3H), 0.68 – 0.58 (m, 2H), 0.51 – 0.32 (m, 2H). MS(ESI)M/Z: 542.2 [M+H]⁺
077U		¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆+D₂O) δ 8.38 (s, 1H), 7.69 – 7.25 (m, 3H), 7.25 (s, 1H), 7.40 (d, <i>J</i> = 1.4 Hz, 1H), 7.25 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 3.90 – 3.65 (m, 6H), 1.42 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 6H), 1.06 (s, 3H), 0.68 – 0.59 (m, 2H), 0.50 – 0.39 (m, 2H). MS(ESI)M/Z: 548.2 [M+H]⁺
077V		¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.43 (s, 1H), 8.25 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 7.59 (t, <i>J</i> = 53.2 Hz, 1H), 7.18 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 3.90 – 3.80 (m, 4H), 3.57 – 3.40 (m, 6H), 3.33 – 3.21 (m, 4H), 1.33 (d, <i>J</i> = 5.4 Hz, 6H), 1.05 (s, 3H), 0.69 – 0.57 (m, 2H), 0.42 – 0.33 (m, 2H). MS(ESI)M/Z: 583.2 [M+H]⁺
077W		¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.41 (s, 1H), 7.78 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 7.59 (t, <i>J</i> = 53.2 Hz, 1H), 7.13 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 4.12 (t, <i>J</i> = 7.7 Hz, 4H), 3.60 – 3.53 (m, 2H), 3.50 – 3.43 (m, 4H), 2.43 – 2.34 (m, 2H), 1.34 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 6H), 1.03 (s, 3H), 0.66 – 0.56 (m, 2H), 0.42 – 0.32 (m, 2H). MS(ESI)M/Z: 553.2 [M+H]⁺
008B		¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.42-8.31 (m, 1 H), 8.07 (d, <i>J</i>=6.0 Hz, 1 H), 7.84-7.51 (m, 1 H), 7.14 (d, <i>J</i>=5.2 Hz, 1 H), 3.88-3.79 (m, 2 H), 3.66-3.56 (m, 2 H), 2.61-2.54 (m, 2 H), 1.18-1.02 (m, 9 H), 0.72-0.61 (m, 2 H), 0.45-0.35 (m, 2 H). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ -110.28. MS (ESI)M/Z: 499.1 [M+H]⁺

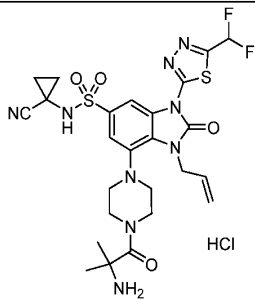
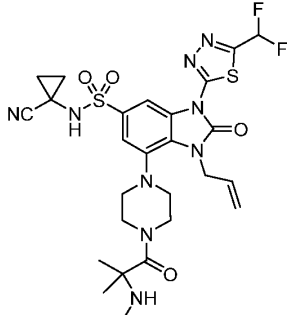
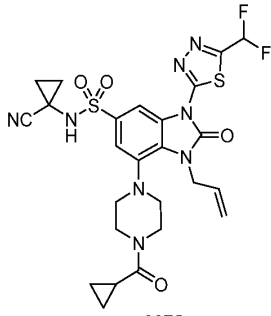
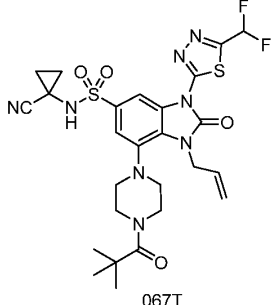
057M0	 057M0	¹HNMR (400 MHz, MeOD-<i>d</i>₄) δ 8.74 - 8.73 (m, 1H), 7.43 - 7.16 (m, 2H), 4.95 - 4.85 (m, 1H), 3.86 - 3.84 (m, 4H), 3.51 - 3.48 (m, 4H), 1.51 - 1.47 (m, 2H), 1.41 - 1.37 (m, 2H), 1.16 - 1.11 (m, 2H), 1.03 - 1.00 (m, 2H). MS (ESI)M/Z: 537.4 [M+H]⁺
057N	 057N	¹HNMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9.08 (s, 1H), 8.46 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1H), 7.67 (t, <i>J</i> = 53.2 Hz, 1H), 7.23 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1H), 5.99 - 5.93 (m, 1H), 5.04 - 5.00 (m, 2H), 4.91 - 4.87 (m, 2H), 3.73 - 3.68 (m, 4H), 3.52 - 3.38 (m, 4H), 2.98 - 2.91 (m, 1H), 1.41 - 1.38 (m, 2H), 1.27 - 1.23 (m, 2H), 1.04 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6H). MS (ESI)M/Z: 623.3 [M+H]⁺
057N0	 057N0	¹HNMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.40 (s, 1H), 7.66 (t, <i>J</i> = 53.2 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.11 - 6.07 (m, 1H), 5.96 - 5.91 (m, 1H), 5.00 - 4.97 (m, 2H), 4.89 - 4.86 (m, 2H), 3.53 - 3.47 (m, 5H), 2.91 - 2.89 (m, 3H), 1.33 - 1.29 (m, 2H), 1.23 (s, 1H), 1.19 - 1.15 (m, 2H). MS (ESI)M/Z: 553.3 [M+H]⁺
057P	 057P	¹HNMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9.07 (s, 1H), 8.47 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 7.63 (t, <i>J</i> = 52.8 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 4.79 - 4.75 (m, 1H), 3.62 - 3.55 (m, 4H), 3.54 - 3.47 (m, 4H), 3.44 - 3.38 (m, 1H), 1.42 - 1.38 (m, 2H), 1.30 - 1.23 (m, 8H), 1.11 - 1.07 (m, 2H), 0.97 - 0.92 (m, 2H). MS (ESI)M/Z: 643.3 [M+H]⁺

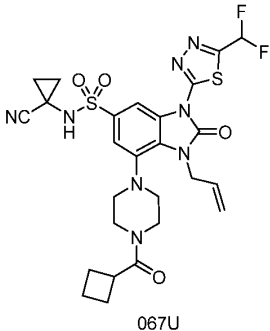
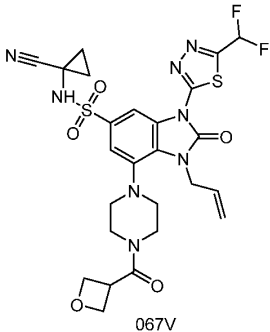
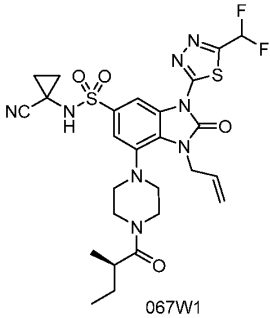
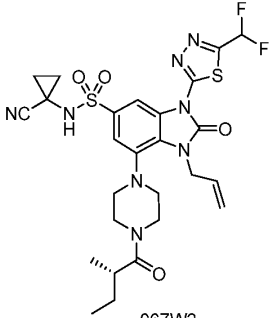
057Q	 057Q	¹HNMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9.06 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.63 (t, <i>J</i> = 53.6 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 4.83 - 4.78 (m, 1H), 3.80 - 3.65 (m, 4H), 3.55 - 3.48 (m, 4H), 2.98 - 2.94 (m, 1H), 1.39 - 1.35 (m, 2H), 1.26 - 1.22 (m, 2H), 1.10 - 0.94 (m, 10H). MS (ESI)M/Z: 607.4 [M+H]⁺
058B	 058B	¹HNMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 12.51 (s, 1H), 8.73 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.77 - 7.50 (m, 2H), 6.08 - 6.06 (m, 1H), 5.86 - 5.79 (m, 1H), 5.37 - 5.33 (m, 1H), 5.25 - 5.23 (m, 1H), 3.99 - 3.97 (m, 2H), 3.90 - 3.89 (m, 2H), 3.41 - 3.38 (m, 2H), 2.79 (s, 6H), 2.55 - 2.51 (m, 2H), 1.59 - 1.57 (m, 4H). MS (ESI)M/Z: 605.2 [M+H]⁺
058E	 058E	¹HNMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 12.53 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 7.77 - 7.50 (m, 2H), 6.10 - 6.08 (m, 1H), 5.85 - 5.77 (m, 1H), 5.37 - 5.33 (m, 1H), 5.25 - 5.23 (m, 1H), 4.26 - 4.16 (m, 2H), 3.99 - 3.97 (m, 2H), 3.75 - 3.74 (m, 2H), 2.99 - 2.96 (m, 1H), 2.60 - 2.58 (m, 2H), 1.59 - 1.57 (m, 4H), 1.05 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6H). MS (ESI)M/Z: 604.2 [M+H]⁺
059C	 059C	¹HNMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9.20 (s, 1H), 8.66-8.65 (m, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.69 (t, <i>J</i> = 53.2 Hz, 1H), 3.75 - 3.72 (m, 2H), 3.58 - 3.50 (m, 1H), 2.95 - 2.92 (m, 2H), 2.78 (s, 6H), 1.90 - 1.78 (m, 4H), 1.42 - 1.38 (m, 2H), 1.29 - 1.25 (m, 2H). MS (ESI)M/Z: 551.1 [M+H]⁺

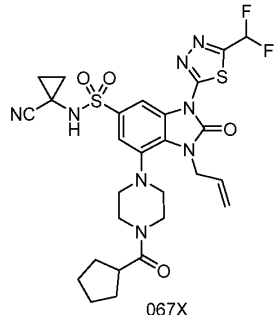
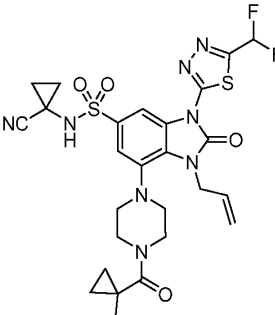
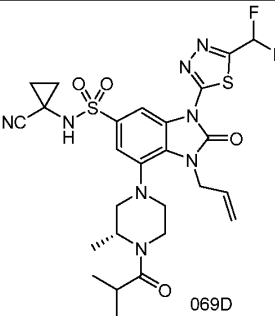
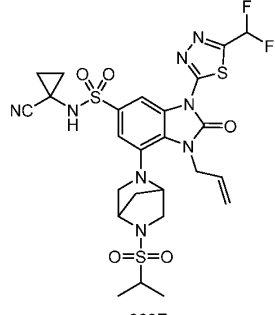
059D	 059D	¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9.21 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.69 (t, <i>J</i> = 53.2 Hz, 1H), 4.66 - 4.62 (m, 1H), 4.17 - 4.13 (m, 1H), 3.63 (t, <i>J</i> = 12.0 Hz, 1H), 3.25 (t, <i>J</i> = 12.8 Hz, 1H), 2.97 - 2.92 (m, 1H), 2.74 - 2.70 (m, 1H), 2.02 - 1.97 (m, 2H), 1.80 - 1.65 (m, 2H), 1.41 - 1.39 (m, 2H), 1.30 - 1.27 (m, 2H), 1.07 - 1.01 (m, 6H). MS (ESI)M/Z: 550.1 [M+H]⁺
065J	 065J	¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9.29 (s, 2H), 9.17 (s, 1H), 8.95 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 8.74 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.70 (t, <i>J</i> = 53.2 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 4.09 - 3.90 (m, 2H), 3.80 - 3.65 (m, 2H), 3.37 - 3.33 (m, 2H), 1.46 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6H), 0.72 - 0.65 (m, 2H), 0.45 - 0.41 (m, 2H). MS (ESI)M/Z: 552.1 [M+H]⁺
065K	 065K	¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9.12 (s, 1H), 8.93 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 8.70 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 7.70 (t, <i>J</i> = 53.2 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 3.54 - 3.49 (m, 4H), 3.07 - 3.02 (m, 2H), 1.44 - 1.42 (m, 2H), 1.33 - 1.29 (m, 2H), 1.23 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 6H). MS (ESI)M/Z: 560.0 [M+H]⁺
065L	 065L	¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9.08 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1H), 8.90 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 8.68 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 7.69 (t, <i>J</i> = 53.2 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 4.60 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 2H), 4.14 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.49 - 3.46 (m, 4H), 3.02 - 2.97 (m, 2H), 1.48 (s, 3H), 1.21 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 6H). MS (ESI)M/Z: 565.4 [M+H]⁺
065M	 065M	¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.72 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.68 (t, <i>J</i> = 53.2 Hz, 1H), 7.47 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1H), 3.41 - 3.32 (m, 4H), 2.89 - 2.85 (m, 2H), 1.19 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6H), 1.09 (s, 3H), 0.67 - 0.64 (m, 2H), 0.42 - 0.39 (m, 2H). MS (ESI)M/Z: 538.3 [M+H]⁺

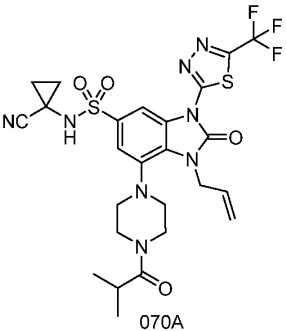
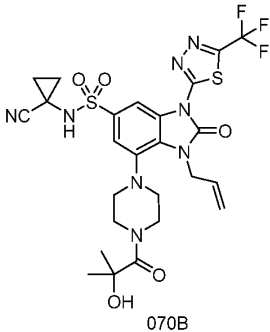
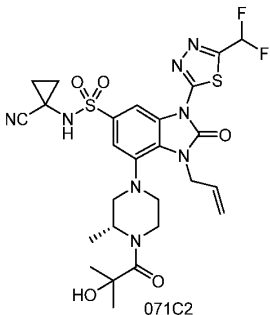
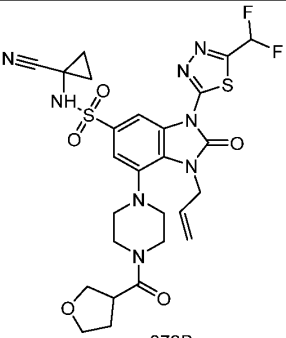
065N	 065N	¹HNMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.76 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.68 (t, <i>J</i> = 53.2 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 3.43 - 3.35 (m, 4H), 2.93 - 2.89 (m, 2H), 1.44 - 1.41 (m, 2H), 1.29 - 1.27 (m, 2H), 1.20 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 6H). MS (ESI)M/Z: 549.0 [M+H]⁺
065P	 065P	¹HNMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.72 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.67 (t, <i>J</i> = 53.2 Hz, 1H), 7.46 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1H), 4.57 - 4.55 (m, 2H), 4.12 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 3.41 - 3.32 (m, 4H), 2.89 - 2.84 (m, 2H), 1.46 (s, 3H), 1.18 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 6H). MS (ESI)M/Z: 554.0 [M+H]⁺
067B	 067B	¹HNMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9.06 (s, 1H), 8.75 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.78 - 7.51 (m, 2H), 6.09 - 6.02 (m, 1H), 5.14 - 5.02 (m, 2H), 4.93 - 4.89 (m, 2H), 3.94 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 4H), 3.79 - 3.76 (m, 2H), 3.02 - 2.96 (m, 4H), 2.85 - 2.80 (m, 2H), 2.19 - 2.15 (m, 2H), 1.42 - 1.39 (m, 2H), 1.28 - 1.25 (m, 2H). MS (ESI)M/Z: 620.1 [M+H]⁺
067G	 067G	¹HNMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9.17 (s, 1 H), 8.76 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1 H), 7.78 - 7.51 (m, 2 H), 6.09 - 6.02 (m, 1 H), 5.15 - 5.12 (m, 1 H), 5.07 - 5.02 (m, 1 H), 4.94 - 4.93 (m, 2 H), 3.65 - 3.58 (m, 6 H), 3.22 - 3.20 (m, 4 H), 3.06 - 2.91 (m, 6 H), 1.43 - 1.40 (m, 2 H), 1.29 - 1.26 (m, 2 H). MS (ESI)M/Z: 650.2 [M+H]⁺

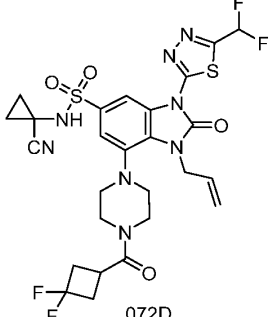
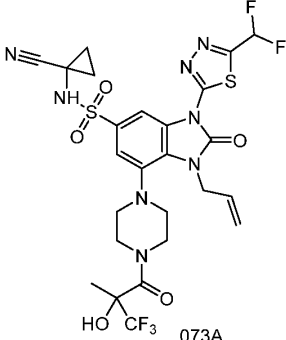
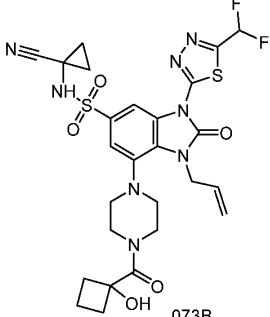
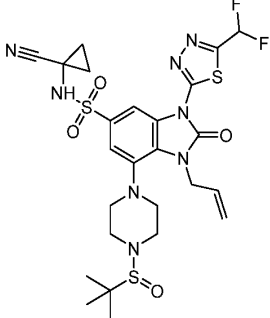
067J	 067J	¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9.14 (s, 1H), 8.77 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.83 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.66 (t, <i>J</i> = 53.2 Hz, 1H), 6.91 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 6.63 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1H), 6.11-6.02 (m, 1H), 5.16 - 5.14 (m, 1H), 5.09 - 5.05 (m, 1H), 4.98 - 4.97 (m, 2H), 3.50 (s, 3H), 3.26 - 3.23 (m, 2H), 3.17 - 3.02 (m, 6H), 1.45 - 1.38 (m, 2H), 1.31 - 1.28 (m, 2H). MS (ESI)M/Z: 617.2 [M+H]⁺
067JD	 067JD	¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.77 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.79 - 7.52 (m, 2H), 6.65 (s, 2H), 6.10 - 6.01 (m, 1H), 5.14 - 5.12 (m, 1H), 5.07 - 5.02 (m, 1H), 4.96 - 4.95 (m, 2H), 3.84 - 3.81 (m, 2H), 3.09 - 3.05 (m, 2H), 3.02 - 2.97 (m, 4H), 1.45 - 1.42 (m, 2H), 1.31 - 1.28 (m, 2H). MS (ESI)M/Z: 603.2[M+H]⁺
067M	 067M	¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9.18 (s, 1H), 8.75 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1H), 7.78 - 7.52 (m, 2H), 6.58 - 6.56 (m, 1H), 6.09 - 6.02 (m, 1H), 5.14 - 5.11 (m, 1H), 5.06 - 5.02 (m, 1H), 4.93 - 4.92 (m, 2H), 4.00 - 3.96 (m, 2H), 3.00 - 2.92 (m, 4H), 2.81 - 2.78 (m, 2H), 2.60 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 3H), 1.42 - 1.40 (m, 2H), 1.28 - 1.26 (m, 2H). MS (ESI)M/Z: 594.1 [M+H]⁺
067ND	 067ND	¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9.17 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 7.78 - 7.51 (m, 2H), 6.13 - 6.05 (m, 1H), 5.14 (d, <i>J</i> = 10.8 Hz, 1H), 5.05 (d, <i>J</i> = 17.2 Hz, 1H), 4.96 - 4.95 (m, 2H), 4.45 - 4.39 (m, 2H), 3.30 - 3.07 (m, 4H), 2.90 - 2.85 (m, 2H), 1.44 - 1.41 (m, 2H), 1.30 - 1.26 (m, 2H), 1.04 - 1.02 (m, 2H), 0.93 - 0.92 (m, 2H). MS (ESI)M/Z: 638.2 [M+H]⁺

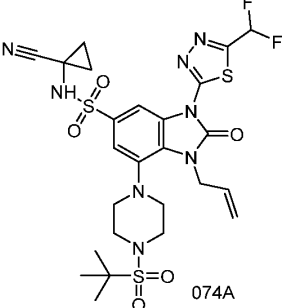
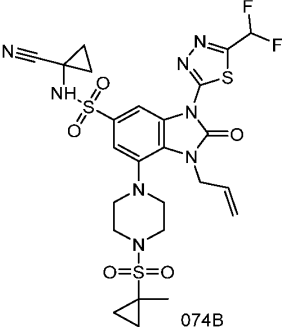
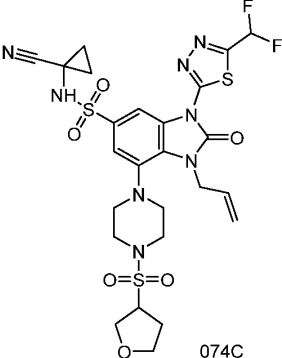
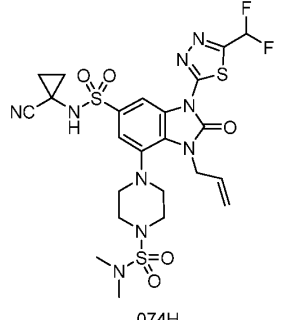
067P	 067P	¹HNMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9.29 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.27 (s, 3H), 7.83 (s, 1H), 7.65 (t, <i>J</i> = 53.2 Hz, 1H), 6.13 - 6.05 (m, 1H), 5.15 - 5.12 (m, 1H), 5.07 - 5.03 (m, 1H), 4.95 - 4.94 (m, 2H), 4.34 - 4.31 (m, 2H), 3.30 - 3.19 (m, 2H), 3.08 - 3.06 (m, 2H), 2.91 - 2.89 (m, 2H), 1.62 (s, 6H), 1.44 - 1.40 (m, 2H), 1.31 - 1.29 (m, 2H). MS (ESI)M/Z: 622.2 [M+H]⁺
067Q	 067Q	¹HNMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9.17 (s, 1H), 8.76 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.78 - 7.52 (m, 2H), 6.11 - 6.03 (m, 1H), 5.15 - 5.13 (m, 1H), 5.07 - 5.03 (m, 1H), 4.96 - 4.95 (m, 2H), 3.35 - 3.33 (m, 2H), 3.06 - 2.98 (m, 4H), 2.86 - 2.82 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.43 - 1.40 (m, 2H), 1.30 - 1.27 (m, 8H). MS (ESI)M/Z: 636.4 [M+H]⁺
067S	 067S	¹HNMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.83 (s, 1H), 8.77 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.78 - 7.52 (m, 2H), 6.13 - 6.04 (m, 1H), 5.15 - 5.03 (m, 2H), 4.96 - 4.95 (m, 2H), 4.42 - 4.39 (m, 2H), 3.38 - 3.36 (m, 1H), 3.07 - 3.05 (m, 2H), 2.90 - 2.79 (m, 3H), 2.07 - 2.04 (m, 1H), 1.44 - 1.41 (m, 2H), 1.30 - 1.27 (m, 2H), 0.76 - 0.73 (m, 4H). MS (ESI)M/Z: 605.1 [M+H]⁺
067T	 067T	¹HNMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9.18 (s, 1H), 8.76 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1H), 7.78 - 7.52 (m, 2H), 6.11 - 6.04 (m, 1H), 5.15 - 5.02 (m, 2H), 4.95 - 4.94 (m, 2H), 4.40 - 4.37 (m, 2H), 3.12 - 3.03 (m, 4H), 2.85 - 2.79 (m, 2H), 1.44 - 1.40 (m, 2H), 1.30 - 1.27 (m, 2H), 1.25 (s, 9H). MS (ESI)M/Z: 621.2 [M+H]⁺

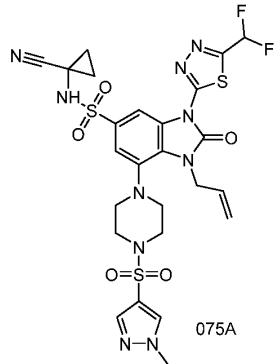
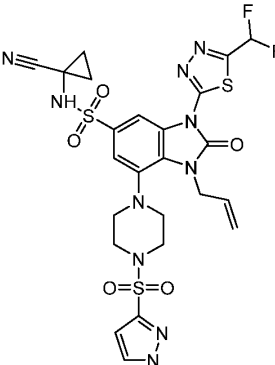
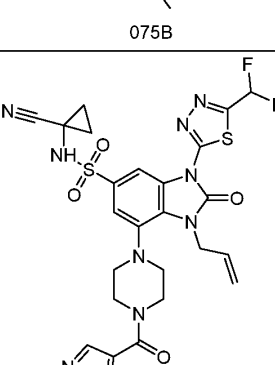
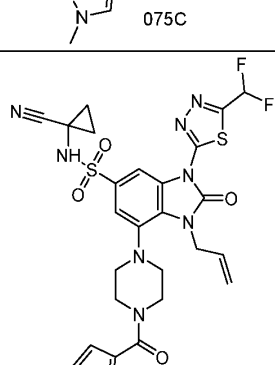
067U	 067U	¹HNMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9.17 (s, 1H), 8.76 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.78 – 7.51 (m, 2H), 6.10 – 6.02 (m, 1H), 5.14 – 5.12 (m, 1H), 5.06 – 5.02 (m, 1H), 4.94 – 4.92 (m, 2H), 4.44 – 4.41 (m, 1H), 3.79 – 3.76 (m, 1H), 3.43 – 3.37 (m, 1H), 3.24 (t, <i>J</i> = 11.6 Hz, 1H), 3.01 – 2.99 (m, 2H), 2.84 – 2.72 (m, 3H), 2.27 – 2.07 (m, 4H), 1.95 – 1.88 (m, 1H), 1.80 – 1.75 (m, 1H), 1.44 – 1.40 (m, 2H), 1.30 – 1.26 (m, 2H). MS (ESI)M/Z: 619.1 [M+H]⁺
067V	 067V	¹HNMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9.16 (s, 1H), 8.75 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.78 – 7.52 (m, 2H), 6.11 – 6.05 (m, 1H), 5.14 – 5.02 (m, 2H), 4.94 – 4.93 (m, 2H), 4.76 – 4.66 (m, 3H), 4.46 – 4.44 (m, 1H), 4.20 – 4.16 (m, 1H), 3.47 – 3.44 (m, 1H), 3.27 – 3.21 (m, 1H), 3.05 – 2.79 (m, 6H), 1.39 – 1.37 (m, 2H), 1.25 – 1.23 (m, 2H). MS (ESI)M/Z: 621.1 [M+H]⁺
067W1	 067W1	¹HNMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9.18 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 7.78 – 7.52 (m, 2H), 6.12 – 6.03 (m, 1H), 5.15 – 5.12 (m, 1H), 5.07 – 5.02 (m, 1H), 4.95 – 4.94 (m, 2H), 4.53 – 4.49 (m, 1H), 4.11 – 4.08 (m, 1H), 3.36 – 3.34 (m, 1H), 3.07 – 3.04 (m, 2H), 2.90 – 2.74 (m, 4H), 1.62 – 1.59 (m, 1H), 1.43 – 1.40 (m, 2H), 1.34 – 1.26 (m, 3H), 1.05 – 1.00 (m, 3H), 0.87 – 0.83 (m, 3H). MS (ESI)M/Z: 621.1 [M+H]⁺
067W2	 067W2	¹HNMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9.18 (s, 1H), 8.76 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1H), 7.78 – 7.52 (m, 2H), 6.11 – 6.04 (m, 1H), 5.15 – 5.02 (m, 2H), 4.95 – 4.94 (m, 2H), 4.52 – 4.49 (m, 1H), 4.11 – 4.08 (m, 1H), 3.36 – 3.34 (m, 1H), 3.06 – 3.03 (m, 2H), 2.87 – 2.74 (m, 4H), 1.62 – 1.59 (m, 1H), 1.39 – 1.26 (m, 5H), 1.06 – 0.99 (m, 3H), 0.87 – 0.83 (m, 3H). MS (ESI)M/Z: 621.2 [M+H]⁺

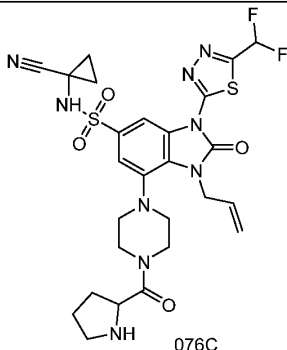
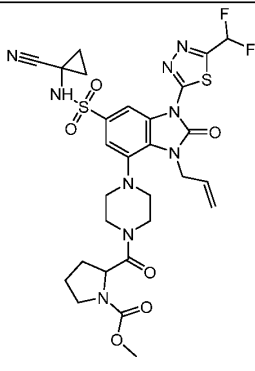
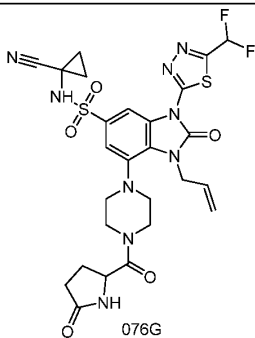
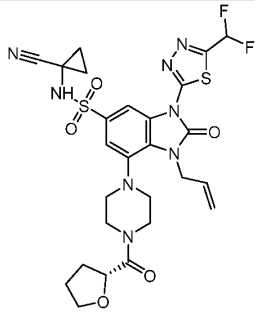
067X	 067X	¹HNMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9.18 (s, 1H), 8.77 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.78 - 7.51 (m, 2H), 6.11 - 6.04 (m, 1H), 5.15 - 5.03 (m, 2H), 4.95 - 4.94 (m, 2H), 4.49 - 4.46 (m, 1H), 4.10 - 4.07 (m, 1H), 3.34 - 3.31 (m, 1H), 3.07 - 3.03 (m, 3H), 2.90 - 2.75 (m, 3H), 1.80 - 1.54 (m, 8H), 1.43 - 1.41 (m, 2H), 1.30 - 1.28 (m, 2H). MS (ESI)M/Z: 633.1 [M+H]⁺
067Y	 067Y	¹HNMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9.18 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 7.79 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 7.65 (t, <i>J</i> = 53.2 Hz, 1H), 6.12 - 6.04 (m, 1H), 5.15 - 5.13 (m, 1H), 5.07 - 5.03 (m, 1H), 4.96 - 4.95 (m, 2H), 4.34 - 4.31 (m, 2H), 3.15 - 3.03 (m, 4H), 2.89 - 2.84 (m, 2H), 1.44 - 1.41 (m, 2H), 1.30 - 1.26 (m, 5H), 0.87 - 0.85 (m, 2H), 0.59 - 0.56 (m, 2H). MS (ESI)M/Z: 619.2 [M+H]⁺
069D	 069D	¹HNMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9.13 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.65 (t, <i>J</i> = 53.2 Hz, 1H), 6.12 - 6.05 (m, 1H), 5.14 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 5.10 (m, 0.5H), 5.02 (d, <i>J</i> = 17.2 Hz, 1H), 4.94 - 4.92 (m, 1H), 4.79 - 4.78 (m, 0.5H), 4.43 - 4.42 (m, 0.5H), 4.33 - 4.32 (m, 0.5H), 3.88 - 3.87 (m, 0.5H), 3.51 - 3.49 (m, 0.5H), 3.21 - 2.88 (m, 5H), 2.67 - 2.66 (m, 0.5H), 2.51 - 2.50 (m, 0.5H), 1.38 (s, 3H), 1.30 - 1.22 (m, 4H), 1.08 - 0.98 (m, 6H). MS (ESI)M/Z: 621.4 [M+H]⁺
069E	 069E	¹HNMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9.25 (s, 1H), 8.73 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.78 - 7.51 (m, 2H), 6.03 - 5.94 (m, 1H), 5.14 (d, <i>J</i> = 10.0 Hz, 1H), 5.09 - 5.00 (m, 2H), 4.79 - 4.74 (m, 1H), 4.47 - 4.46 (m, 1H), 4.05 - 4.04 (m, 1H), 3.59 - 3.56 (m, 1H), 3.41 - 3.35 (m, 3H), 3.26 - 3.22 (m, 1H), 2.21 - 2.18 (m, 1H), 1.97 - 1.94 (m, 1H), 1.46 - 1.39 (m, 2H), 1.35 - 1.26 (m, 8H). MS (ESI)M/Z: 655.1 [M+H]⁺

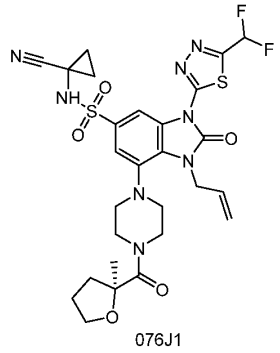
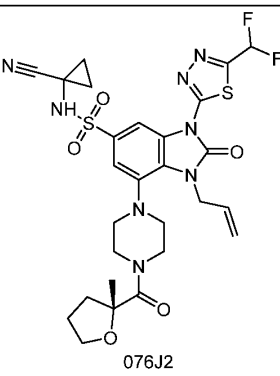
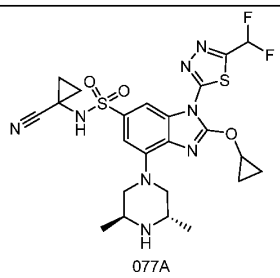
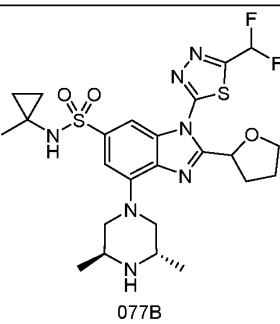
070A	 070A	¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9.12 (s, 1H), 8.75 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.79 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 6.11 - 6.04 (m, 1H), 5.15 - 5.13 (m, 1H), 5.08 - 5.03 (m, 1H), 4.96 - 4.95 (m, 2H), 4.49 - 4.46 (m, 1H), 4.07 - 4.05 (m, 1H), 3.34 - 3.31 (m, 1H), 3.06 - 3.03 (m, 2H), 2.96 - 2.83 (m, 4H), 1.44 - 1.41 (m, 2H), 1.30 - 1.27 (m, 2H), 1.05 - 1.03 (m, 6H). MS (ESI)M/Z: 625.2 [M+H]⁺
070B	 070B	¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9.20 (s, 1H), 8.75 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.77 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 6.12 - 6.05 (m, 1H), 5.50 (s, 1H), 5.16 - 5.14 (m, 1H), 5.08 - 5.04 (m, 1H), 4.96 - 4.95 (m, 2H), 4.89 - 4.25 (m, 2H), 3.14 - 2.96 (m, 3H), 2.95 - 2.71 (m, 3H), 1.44 - 1.40 (m, 2H), 1.36 (s, 6H), 1.29 - 1.26 (m, 2H). MS (ESI)M/Z: 641.2 [M+H]⁺
071C2	 071C2	¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.78 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.65 (t, <i>J</i> = 53.2 Hz, 1H), 6.12 - 6.05 (m, 1H), 5.51 - 5.48 (m, 0.5H), 5.30 - 5.29 (m, 0.5H), 5.16 - 5.14 (m, 1H), 5.11 - 5.10 (m, 0.5H), 5.05 - 5.00 (m, 1H), 4.95 - 4.90 (m, 1H), 4.81 - 4.80 (m, 0.5H), 4.76 - 4.75 (m, 0.5H), 4.30 - 4.29 (m, 0.5H), 3.47 - 3.45 (m, 0.5H), 3.25 - 3.23 (m, 0.5H), 3.10 - 2.96 (m, 2H), 2.95 - 2.85 (m, 1H), 2.75 - 2.73 (m, 0.5H), 2.52 - 2.51 (m, 0.5H), 1.50 - 1.48 (m, 3H), 1.40 - 1.36 (m, 6H), 1.30 - 1.27 (m, 4H). MS (ESI)M/Z: 637.4 [M+H]⁺
072B	 072B	¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9.18 (s, 1H), 8.77 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1H), 7.78 - 7.51 (m, 2H), 6.11 - 6.04 (m, 1H), 5.13 (d, <i>J</i> = 10.4 Hz, 1H), 5.05 (d, <i>J</i> = 17.2 Hz, 1H), 4.95 - 4.90 (m, 2H), 4.53 - 4.45 (m, 1H), 4.18 - 4.05 (m, 1H), 3.96 - 3.84 (m, 1H), 3.82 - 3.68 (m, 3H), 3.45 - 3.39 (m, 1H), 3.05 - 2.99 (m, 2H), 2.90 - 2.78 (m, 4H), 2.08 - 1.98 (m, 2H), 1.41 - 1.39 (m, 2H), 1.30 - 1.26 (m, 2H). MS (ESI)M/Z: 635.2 [M+H]⁺

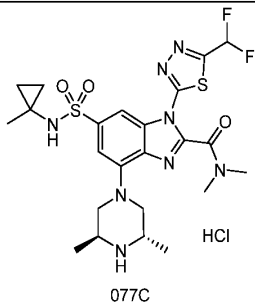
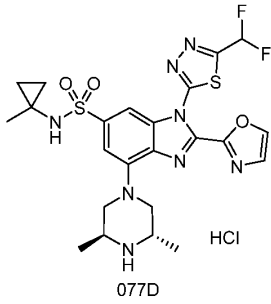
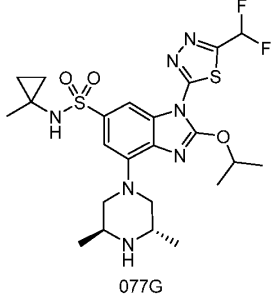
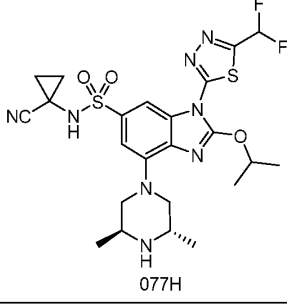
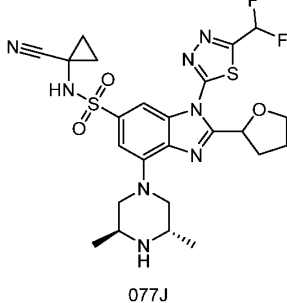
072D	 072D	¹HNMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9.21 (s, 1H), 8.76 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.79 – 7.52 (m, 2H), 6.10 – 6.03 (m, 1H), 5.14 – 5.02 (m, 2H), 4.94 – 4.93 (m, 2H), 4.45 – 4.42 (m, 1H), 3.87 – 3.84 (m, 1H), 3.30 – 3.26 (m, 2H), 3.04 – 2.98 (m, 2H), 2.93 – 2.77 (m, 7H), 1.44 – 1.41 (m, 2H), 1.30 – 1.26 (m, 2H). MS (ESI)M/Z: 655.0 [M+H]⁺
073A	 073A	¹HNMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.93 (s, 1H), 8.77 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.78 – 7.52 (m, 2H), 7.20 (s, 1H), 6.12 – 6.04 (m, 1H), 5.14 (d, <i>J</i> = 11.2 Hz, 1H), 5.05 (d, <i>J</i> = 17.6 Hz, 1H), 4.96 – 4.95 (m, 2H), 4.86 – 4.83 (m, 1H), 4.47 – 4.45 (m, 1H), 3.05 – 2.87 (m, 6H), 1.58 (s, 3H), 1.43 – 1.40 (m, 2H), 1.30 – 1.26 (m, 2H). MS (ESI)M/Z: 677.3 [M+H]⁺
073B	 073B	¹HNMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9.02 (s, 1H), 8.76 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.78 – 7.51 (m, 2H), 6.11–6.02 (m, 2H), 5.14 (d, <i>J</i> = 10.0 Hz, 1H), 5.05 (d, <i>J</i> = 18.0 Hz, 1H), 4.96 – 4.95 (m, 2H), 4.45 – 4.42 (m, 1H), 4.18 – 4.15 (m, 1H), 3.30 – 3.25 (m, 1H), 3.06 – 2.87 (m, 5H), 2.65 – 2.55 (m, 2H), 2.09 – 2.07 (m, 2H), 1.77 – 1.75 (m, 1H), 1.45 – 1.40 (m, 3H), 1.30 – 1.26 (m, 2H). MS (ESI)M/Z: 635.4 [M+H]⁺
074A-11	 074A-11	¹HNMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9.20 (s, 1H), 8.76 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.79 – 7.51 (m, 2H), 6.10 – 6.00 (m, 1H), 5.12 (d, <i>J</i> = 11.2 Hz, 1H), 5.02 (d, <i>J</i> = 18.4 Hz, 1H), 4.93 – 4.91 (m, 2H), 3.38 – 3.34 (m, 2H), 3.20 – 3.15 (m, 1H), 3.06 – 2.91 (m, 5H), 1.44 – 1.40 (m, 2H), 1.30 – 1.27 (m, 2H), 1.15 (s, 9H). MS (ESI)M/Z: 641.1 [M+H]⁺

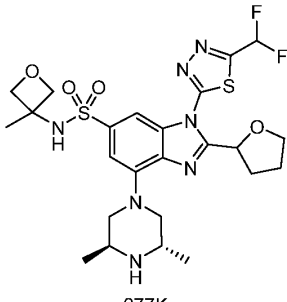
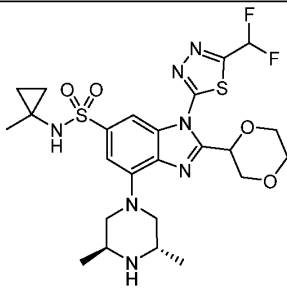
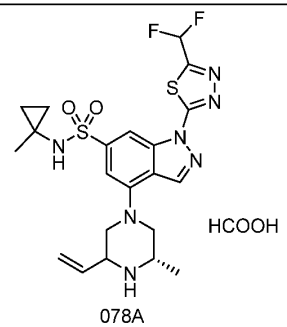
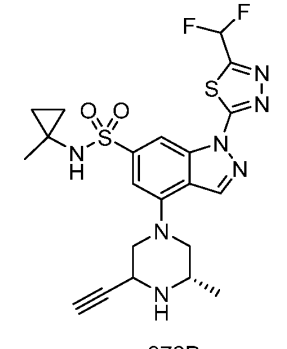
074A	 074A	¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9.12 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 7.81 – 7.51 (m, 2H), 6.14 – 6.01 (m, 1H), 5.12 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 5.02 (d, <i>J</i> = 17.2 Hz, 1H), 4.93 – 4.91 (m, 2H), 3.71 – 3.65 (m, 2H), 3.32 – 3.30 (m, 2H), 3.05 – 2.92 (m, 4H), 1.44 – 1.40 (m, 2H), 1.36 – 1.27 (m, 11H). MS (ESI)M/Z: 657.0 [M+H]⁺
074B	 074B	¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9.20 (s, 1H), 8.78 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.80 – 7.51 (m, 2H), 6.12 – 6.04 (m, 1H), 5.14 (d, <i>J</i> = 10.4 Hz, 1H), 5.03 (d, <i>J</i> = 18.0 Hz, 1H), 4.93 – 4.91 (m, 2H), 3.74 – 3.71 (m, 2H), 3.23 – 3.14 (m, 2H), 3.10 – 3.06 (m, 2H), 2.96 – 2.91 (m, 2H), 1.48 (s, 3H), 1.44 – 1.38 (m, 2H), 1.31 – 1.27 (m, 2H), 1.22 – 1.19 (m, 2H), 0.91 – 0.89 (m, 2H). MS (ESI)M/Z: 655.0 [M+H]⁺
074C	 074C	¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9.14 (s, 1H), 8.78 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1H), 7.79 – 7.51 (m, 2H), 6.12 – 6.04 (m, 1H), 5.13 (<i>J</i> = 10.8 Hz, 1H), 5.03 (d, <i>J</i> = 17.2 Hz, 1H), 4.92 – 4.90 (m, 2H), 4.19 – 4.10 (m, 1H), 4.03 – 3.97 (m, 1H), 3.94 – 3.83 (m, 2H), 3.72 – 3.64 (m, 3H), 3.20 – 3.03 (m, 4H), 2.99 – 2.86 (m, 2H), 2.36 – 2.23 (m, 1H), 2.19 – 2.09 (m, 1H), 1.45 – 1.41 (m, 2H), 1.31 – 1.27 (m, 2H). MS (ESI)M/Z: 671.2 [M+H]⁺
074H	 074H	¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9.24 (s, 1 H), 8.78 (d, <i>J</i>=2.0 Hz, 1 H), 7.81 (d, <i>J</i>=1.6 Hz, 1 H), 7.65 (t, <i>J</i>=53.2 Hz, 1 H), 6.12-6.01 (m, 1 H), 5.14 (dd, <i>J</i>=10.4 Hz, 0.8 Hz, 1 H), 5.03 (dd, <i>J</i>=17.6 Hz, 1.2 Hz, 1 H), 4.94-4.89 (m, 2 H), 3.63-3.54 (m, 2 H), 3.14-3.03 (m, 4 H), 3.02-2.91 (m, 2 H), 2.82 (s, 6 H), 1.45-1.42 (m, 2 H), 1.32-1.28 (m, 2 H). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ -109.76. MS (ESI)M/Z: 643.9 [M+H]⁺

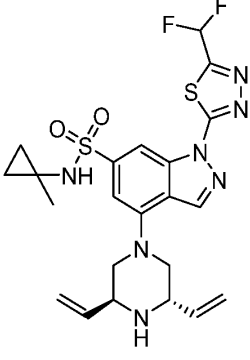
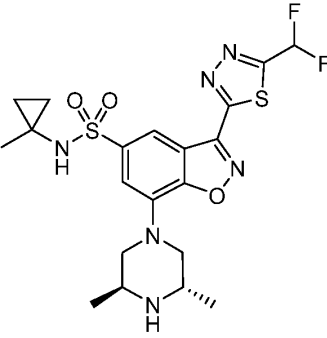
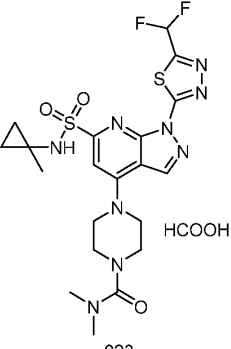
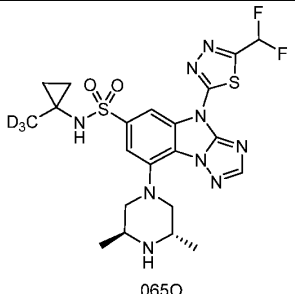
075A	 075A	¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9.20 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.78 - 7.51 (m, 2H), 5.88 - 5.80 (m, 1H), 5.04 (d, <i>J</i> = 10.4 Hz, 1H), 4.89 (d, <i>J</i> = 17.2 Hz, 1H), 4.77 - 4.75 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.63 - 3.60 (m, 2H), 3.08 - 3.01 (m, 4H), 2.56 - 2.52 (m, 2H), 1.45 - 1.42 (m, 2H), 1.32 - 1.27 (m, 2H). MS (ESI)M/Z: 681.1[M+H]⁺
075B	 075B	¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9.19 (s, 1H), 8.76 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1H), 8.01 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.79 - 7.51 (m, 2H), 6.74 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 5.93 - 5.81 (m, 1H), 5.07 (d, <i>J</i> = 10.8 Hz, 1H), 4.94 (d, <i>J</i> = 17.6 Hz, 1H), 4.78 - 4.77 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.70 - 3.66 (m, 2H), 3.12 - 2.96 (m, 4H), 2.79 - 2.74 (m, 2H), 1.47 - 1.38 (m, 2H), 1.33 - 1.25 (m, 2H). MS (ESI)M/Z: 681.2 [M+H]⁺
075C	 075C	¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9.17 (s, 1H), 8.77 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.79 - 7.51 (m, 3H), 6.12 - 6.05 (m, 1H), 5.14 (d, <i>J</i> = 10.4 Hz, 1H), 5.06 (d, <i>J</i> = 18.0 Hz, 1H), 4.97 - 4.95 (m, 2H), 4.37 - 4.33 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.26 - 3.15 (m, 2H), 3.07 - 3.05 (m, 2H), 2.93 - 2.88 (m, 2H), 1.43 - 1.40 (m, 2H), 1.29 - 1.25 (m, 2H). MS (ESI)M/Z: 645.4 [M+H]⁺
075D	 075D	¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9.17 (s, 1H), 8.76 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.79 - 7.51 (m, 3H), 6.60 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 6.14 - 6.05 (m, 1H), 5.14 (d, <i>J</i> = 10.4 Hz, 1H), 5.06 (d, <i>J</i> = 17.6 Hz, 1H), 4.97 - 4.95 (m, 2H), 4.92 - 4.87 (m, 1H), 4.62 - 4.53 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.42 - 3.37 (m, 1H), 3.12 - 3.05 (m, 3H), 2.92 - 2.86 (m, 2H), 1.44 - 1.40 (m, 2H), 1.30 - 1.26 (m, 2H). MS (ESI)M/Z: 645.1 [M+H]⁺

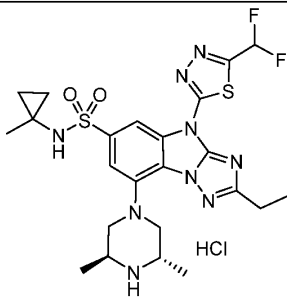
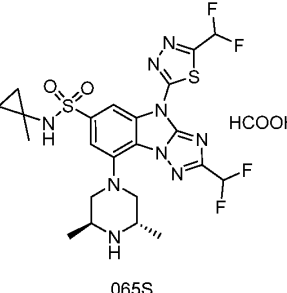
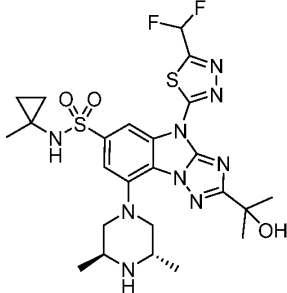
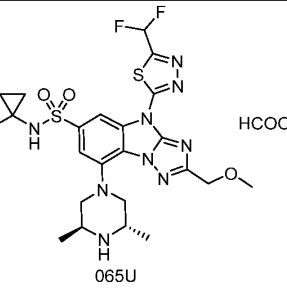
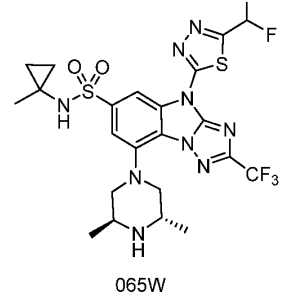
076C		¹HNMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.76 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1H), 7.78 - 7.51 (m, 2H), 6.12 - 6.03 (m, 1H), 5.13 (d, <i>J</i> = 10.8 Hz, 1H), 5.05 (d, <i>J</i> = 17.6 Hz, 1H), 4.95 - 4.93 (m, 2H), 4.46 - 4.43 (m, 1H), 4.09 - 4.01 (m, 1H), 3.95 - 3.86 (m, 1H), 3.05 - 2.99 (m, 3H), 2.93 - 2.87 (m, 2H), 2.81 - 2.72 (m, 1H), 2.69 - 2.63 (m, 1H), 2.10 - 1.93 (m, 2H), 1.75 - 1.54 (m, 3H), 1.41 - 1.38 (m, 2H), 1.27 - 1.24 (m, 2H). MS (ESI)M/Z: 634.3 [M+H]⁺
076E		¹HNMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9.13 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 7.79 - 7.51 (m, 2H), 6.13 - 6.05 (m, 1H), 5.14 (d, <i>J</i> = 10.8 Hz, 1H), 5.07 - 5.01 (m, 1H), 4.96 - 4.94 (m, 2H), 4.80 - 4.68 (m, 1H), 4.42 - 4.37 (m, 1H), 4.15 - 4.03 (m, 1H), 3.59 - 3.51 (m, 3H), 3.40 - 3.36 (m, 3H), 3.11 - 2.97 (m, 2H), 2.90 - 2.71 (m, 3H), 2.30 - 2.08 (m, 1H), 1.93 - 1.75 (m, 3H), 1.47 - 1.37 (m, 2H), 1.28 - 1.23 (m, 2H). MS (ESI)M/Z: 692.3 [M+H]⁺
076G		¹HNMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9.20 (s, 1H), 8.76 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.80 - 7.52 (m, 3H), 6.11 - 6.04 (m, 1H), 5.13 (d, <i>J</i> = 10.8 Hz, 1H), 5.05 (d, <i>J</i> = 16.8 Hz, 1H), 4.96 - 4.94 (m, 2H), 4.66 - 4.56 (m, 1H), 4.45 - 4.41 (m, 1H), 4.02 - 3.95 (m, 1H), 3.39 - 3.35 (m, 1H), 3.08 - 3.03 (m, 2H), 2.93 - 2.77 (m, 3H), 2.37 - 2.32 (m, 1H), 2.15 - 2.09 (m, 2H), 2.04 - 1.90 (m, 1H), 1.44 - 1.40 (m, 2H), 1.30 - 1.26 (m, 2H). MS (ESI)M/Z: 648.2 [M+H]⁺
076H2		¹HNMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9.18 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 7.78 - 7.51 (m, 2H), 6.12 - 6.03 (m, 1H), 5.13 (d, <i>J</i> = 10.8 Hz, 1H), 5.04 (d, <i>J</i> = 16.8 Hz, 1H), 4.95 - 4.93 (m, 2H), 4.75 - 4.71 (m, 1H), 4.43 - 4.39 (m, 1H), 4.13 - 4.08 (m, 1H), 3.84 - 3.76 (m, 2H), 3.30 - 3.27 (m, 1H), 3.05 - 3.02 (m, 2H), 2.91 - 2.76 (m, 3H), 2.14 - 2.00 (m, 2H), 1.88 - 1.82 (m, 2H), 1.44 - 1.40 (m, 2H), 1.29 - 1.27 (m, 2H). MS (ESI)M/Z: 635.0[M+H]⁺

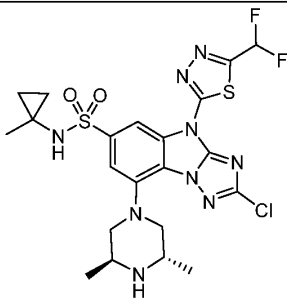
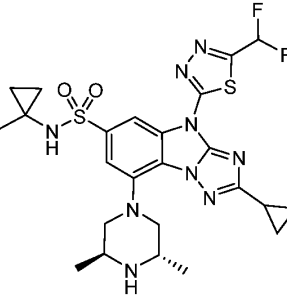
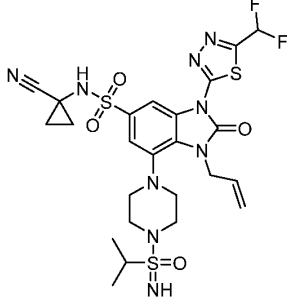
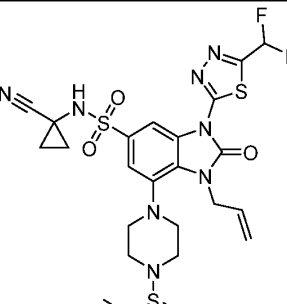
076J1	 076J1	¹HNMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9.13 (s, 1H), 8.77 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1H), 7.78 - 7.51 (m, 2H), 6.12 - 6.03 (m, 1H), 5.13 (d, <i>J</i> = 10.8 Hz, 1H), 5.05 (d, <i>J</i> = 17.2 Hz, 1H), 4.96 - 4.95 (m, 2H), 4.81 - 4.60 (m, 1H), 4.56 - 4.35 (m, 1H), 3.92 - 3.84 (m, 1H), 3.82 - 3.72 (m, 1H), 3.25 - 3.22 (m, 1H), 3.07 - 3.04 (m, 2H), 2.94 - 2.76 (m, 3H), 2.70 - 2.66 (m, 1H), 1.92 - 1.82 (m, 1H), 1.81 - 1.75 (m, 1H), 1.62 - 1.57 (m, 1H), 1.43 (s, 3H), 1.41 - 1.40 (m, 2H), 1.30 - 1.26 (m, 2H). MS (ESI)M/Z: 649.3[M+H]⁺
076J2	 076J2	¹HNMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9.13 (s, 1H), 8.75 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1H), 7.78 - 7.51 (m, 2H), 6.12 - 6.03 (m, 1H), 5.13 (d, <i>J</i> = 10.8 Hz, 1H), 5.05 (d, <i>J</i> = 17.2 Hz, 1H), 4.96 - 4.95 (m, 2H), 4.81 - 4.60 (m, 1H), 4.56 - 4.35 (m, 1H), 3.92 - 3.84 (m, 1H), 3.82 - 3.72 (m, 1H), 3.25 - 3.22 (m, 1H), 3.07 - 3.04 (m, 2H), 2.94 - 2.80 (m, 3H), 2.70 - 2.66 (m, 1H), 1.87 - 1.85 (m, 1H), 1.77 - 1.75 (m, 1H), 1.62 - 1.57 (m, 1H), 1.43 (s, 3H), 1.42 - 1.40 (m, 2H), 1.30 - 1.26 (m, 2H). MS (ESI)M/Z: 649.3[M+H]⁺
077A	 077A	¹HNMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.38 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.63 (t, <i>J</i> = 52.8 Hz, 1H), 7.18 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 4.73 - 4.69 (m, 1H), 3.29 - 3.26 (m, 6H), 1.39 - 1.37 (m, 2H), 1.26 - 1.22 (m, 2H), 1.20 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 6H), 1.10 - 1.08 (m, 2H), 0.96 - 0.90 (m, 2H). MS (ESI)M/Z: 565.3 [M+H]⁺
077B	 077B	¹HNMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.05 (s, 1H), 7.80 - 7.53 (m, 2H), 7.08 (s, 1H), 5.42 - 5.37 (m, 1H), 3.84 - 3.79 (m, 1H), 3.78 - 3.72 (m, 1H), 3.45 - 3.38 (m, 4H), 3.29 - 3.25 (m, 2H), 2.77 - 2.66 (m, 1H), 2.32 - 2.23 (m, 1H), 2.13 - 2.05 (m, 1H), 2.03 - 1.93 (m, 1H), 1.17 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 6H), 1.03 (s, 3H), 0.63 - 0.58 (m, 2H), 0.38 - 0.33 (m, 2H). MS (ESI)M/Z: 568.4 [M+H]⁺

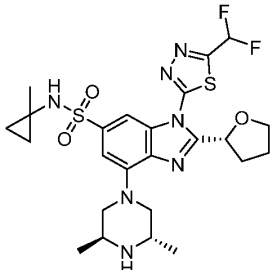
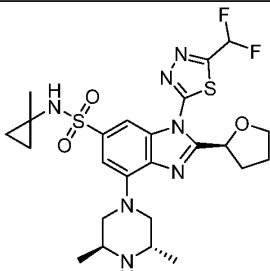
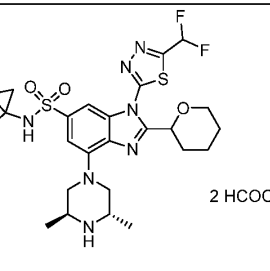
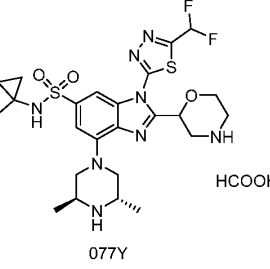
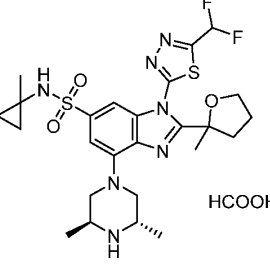
077C	 077C	¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9.21 (s, 2H), 8.19 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.65 (t, <i>J</i> = 53.2 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 3.78 - 3.67 (m, 6H), 3.35 (s, 3H), 3.08 (s, 3H), 1.43 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 6H), 1.06 (s, 3H), 0.71 - 0.58 (m, 2H), 0.45 - 0.35 (m, 2H). MS (ESI)M/Z: 569.1 [M+H]⁺
077D	 077D	¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9.29 (s, 2H), 8.47 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.70 (t, <i>J</i> = 53.2 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 3.83 - 3.79 (m, 6H), 1.45 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 6H), 1.04 (s, 3H), 0.64 - 0.62 (m, 2H), 0.40 - 0.37 (m, 2H). MS (ESI)M/Z: 565.2 [M+H]⁺
077G	 077G	¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.36 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.64 (t, <i>J</i> = 53.2 Hz, 1H), 7.15 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 5.42 - 5.35 (m, 1H), 3.28 - 3.22 (m, 6H), 2.01 (s, 1H), 1.58 - 1.56 (m, 6H), 1.18 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 6H), 1.04 (s, 3H), 0.66 - 0.59 (m, 2H), 0.38 - 0.33 (m, 2H). MS (ESI)M/Z: 556.1 [M+H]⁺
077H	 077H	¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.40 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1H), 7.64 (t, <i>J</i> = 53.2 Hz, 1H), 7.16 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1H), 5.43 - 5.37 (m, 1H), 3.27 - 3.24 (m, 6H), 1.59 - 1.56 (m, 6H), 1.39 - 1.37 (m, 2H), 1.24 - 1.22 (m, 2H), 1.19 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 6H). MS (ESI)M/Z: 567.3 [M+H]⁺
077J	 077J	¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 7.80 - 7.54 (m, 2H), 7.10 (s, 1H), 5.44 - 5.39 (m, 1H), 3.85 - 3.80 (m, 1H), 3.78 - 3.69 (m, 1H), 3.47 - 3.40 (m, 4H), 3.28 - 3.26 (m, 2H), 2.78 - 2.66 (m, 1H), 2.33 - 2.24 (m, 1H), 2.14 - 1.94 (m, 2H), 1.40 - 1.35 (m, 2H), 1.26 - 1.22 (m, 2H), 1.18 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 6H). MS (ESI)M/Z: 579.0 [M+H]⁺

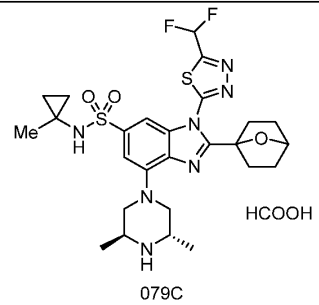
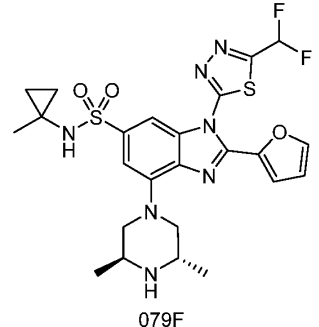
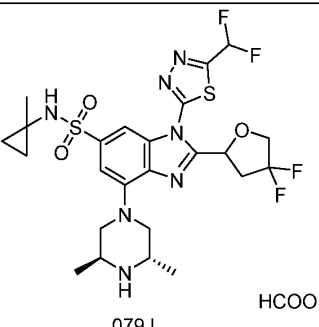
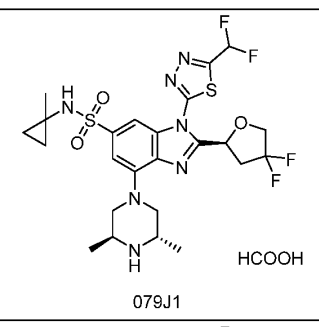
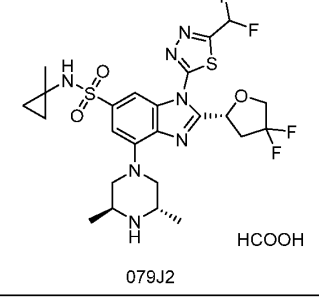
077K	 077K	¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.33 (s, 1H), 7.80 - 7.53 (m, 2H), 7.09 (s, 1H), 5.42 - 5.37 (m, 1H), 4.53 - 4.50 (m, 2H), 4.08 - 4.06 (m, 2H), 3.84 - 3.79 (m, 1H), 3.78 - 3.68 (m, 1H), 3.45 - 3.40 (m, 4H), 3.29 - 3.25 (m, 2H), 2.76 - 2.66 (m, 1H), 2.32 - 2.23 (m, 1H), 2.09 - 1.97 (m, 2H), 1.40 (s, 3H), 1.17 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 6H). MS (ESI)M/Z: 584.1 [M+H]⁺
077N	 077N	¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.07 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.68 (t, <i>J</i> = 53.2 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 5.07 - 5.04 (m, 1H), 4.19 - 4.14 (m, 2H), 3.78 - 3.75 (m, 3H), 3.66 - 3.65 (m, 1H), 3.42 - 3.39 (m, 4H), 3.28 - 3.25 (m, 2H), 2.17 (s, 1H), 1.17 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 6H), 1.02 (s, 3H), 0.65 - 0.58 (m, 2H), 0.36 - 0.35 (m, 2H). MS (ESI)M/Z: 584.4 [M+H]⁺
078A	 078A	¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.92 (s, 1 H), 8.45 (s, 1 H), 8.33 (s, 1 H), 7.74-7.47 (m, 1 H), 7.15 (d, <i>J</i>=0.8 Hz, 1 H), 5.95-5.87 (m, 1 H), 5.39 (d, <i>J</i>=17.6 Hz, 1 H), 5.19 (d, <i>J</i>=10.8 Hz, 1 H), 3.72-3.69 (m, 2 H), 3.62-3.58 (m, 1 H), 3.14-3.10 (m, 1 H), 2.69-2.55 (m, 2 H), 1.13 (d, <i>J</i>=6.0 Hz, 3 H), 1.07 (s, 3 H), 0.67-0.64 (m, 2 H), 0.41-0.39 (m, 2 H). MS (ESI)M/Z: 510.1 [M+H]⁺
078B	 078B	¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.92 (s, 1 H), 8.47 (s, 1 H), 8.34 (s, 1 H), 7.60 (t, <i>J</i>= 53.2 Hz, 1 H), 7.15 (s, 1 H), 3.83-3.74 (m, 2 H), 3.66 (d, <i>J</i>=11.2 Hz, 1 H), 3.31 (d, <i>J</i>=2.4 Hz, 1 H), 2.99-2.96 (m, 1 H), 2.87 (t, <i>J</i>=10.8 Hz, 1 H), 2.57 (t, <i>J</i>=11.2 Hz, 1 H), 1.07 (d, <i>J</i>=6.0 Hz, 3 H), 1.06 (s, 3 H), 0.69-0.63 (m, 2 H), 0.42-0.40 (m, 2 H). MS (ESI)M/Z: 508.1 [M+H]⁺

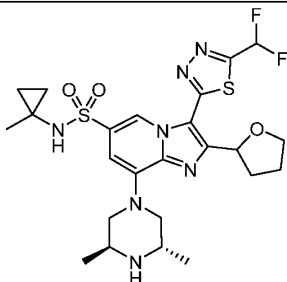
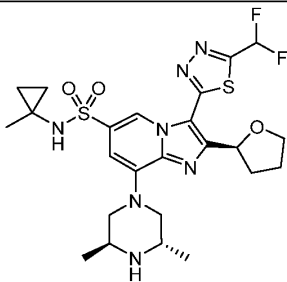
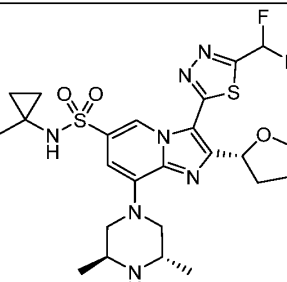
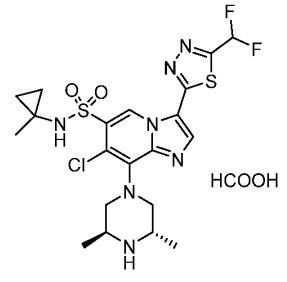
078C	 078C	¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.65 (s, 1 H), 8.51-8.47 (m, 2 H), 7.37-7.10 (m, 2 H), 6.24-6.18 (m, 2 H), 5.42-5.38 (m, 2 H), 5.30-5.27 (m, 2H), 3.89-3.87 (m, 2 H), 3.54-3.50 (m, 2 H), 3.38-3.35 (m, 2 H), 1.15 (s, 3 H), 0.77-0.75 (m, 2 H), 0.46-0.43 (m, 2 H) ¹⁹F NMR (377 MHz, CD₃OD) δ -110.87. MS (ESI)M/Z: 522.6 [M+H]⁺
021B	 021B	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆+D₂O) δ 8.22 (s, 1H), 7.69 (t, J = 53.2 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 3.38-3.35 (m, 2H), 3.29-3.25 (m, 2H), 3.16-3.11 (m, 2H), 1.16 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 1.03 (s, 3H), 0.66-0.59 (m, 2H), 0.42-0.37 (m, 2H). MS (ESI)M/Z: 499.3 [M+H]⁺
023	 023	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.72 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.63 (t, J = 53.0 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 3.89 – 3.79 (m, 4H), 3.59 – 3.39 (m, 4H), 2.80 (s, 6H), 1.16 (s, 3H), 0.78 – 0.70 (m, 2H), 0.47 – 0.36 (m, 2H). MS (ESI)M/Z: 542.2 [M+H]⁺
065O	 065O	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.72 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.68 (t, J = 52.8 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 3.41-3.37 (m, 2H), 3.30-3.31 (m, 2H), 2.89-2.86 (m, 2H), 1.18 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 0.66-0.64 (m, 2H), 0.41-0.39 (m, 2H). MS (ESI)M/Z: 541.3 [M+H]⁺

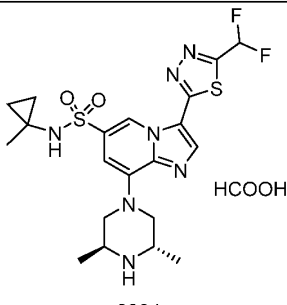
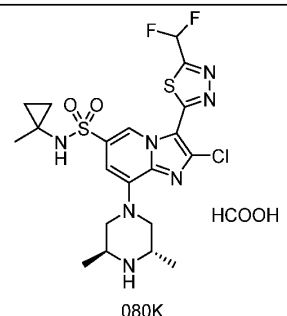
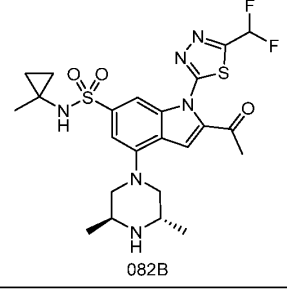
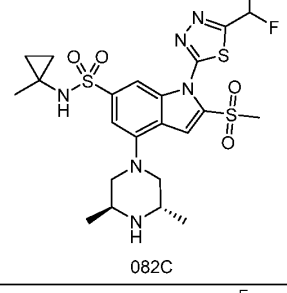
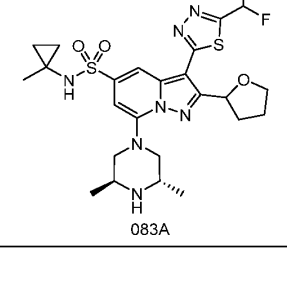
065R	 065R	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆+D₂O) δ 8.74 (s, 1H), 7.72 - 7.46 (m, 2H), 3.86 - 3.81 (m, 2H), 3.52 - 3.49 (m, 2H), 3.26 - 3.22 (m, 2H), 2.89 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.43 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 1.35 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 1.06 (s, 3H), 0.65 - 0.59 (m, 2H), 0.41 - 0.38 (m, 2H). MS (ESI)M/Z: 566.3 [M+H]⁺
065S	 065S	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.73 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.68 (t, J = 53.0 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.34 (t, J = 52.6 Hz, 1H), 3.41 - 3.25 (m, 4H), 3.01 - 2.92 (m, 2H), 1.24 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 1.10 (s, 3H), 0.66 (q, J = 4.2 Hz, 2H), 0.46 - 0.38 (m, 2H). MS (ESI)M/Z: 588.1 [M+H]⁺
065T	 065T	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.76 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.68 (t, J = 53.1 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 3.65 - 3.04 (m, 6H), 1.26 - 1.21 (m, 12H), 1.11 (s, 3H), 0.67 (q, J = 3.3 Hz, 2H), 0.54 - 0.30 (m, 2H). MS (ESI)M/Z: 596.2 [M+H]⁺
065U	 065U	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆+D₂O) δ 8.73 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.66 (t, J = 53.1 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 4.62 (d, J = 1.3 Hz, 2H), 3.54 - 3.46 (m, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.37 - 3.30 (m, 2H), 3.01 (dd, J = 11.2, 6.0 Hz, 2H), 1.27 (d, J = 6.5 Hz, 6H), 1.09 (s, 3H), 0.66 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 0.49 - 0.37 (m, 2H). MS (ESI)M/Z: 582.2 [M+H]⁺
065W	 065W	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.76 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.97 - 7.36 (m, 2H), 3.61 - 3.55 (m, 2H), 3.35 - 3.33 (m, 2H), 3.12 - 3.05 (m, 2H), 1.31 (s, 6H), 1.10 (s, 3H), 0.69 - 0.63 (m, 2H), 0.46 - 0.39 (m, 2H). MS (ESI)M/Z: 606.0 [M+H]⁺

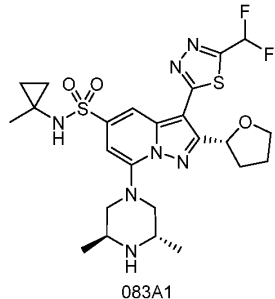
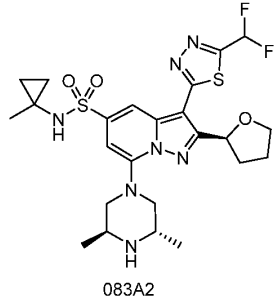
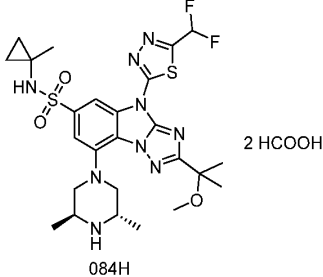
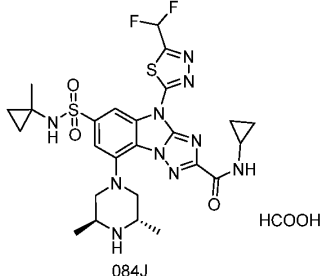
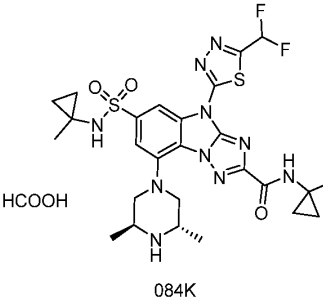
065X	 065X	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆+D₂O) δ 8.72 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.65 (t, J = 53.1 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 3.42–3.38 (m, 2H), 3.28 (dd, J = 11.1, 3.2 Hz, 2H), 2.93 (dd, J = 11.1, 6.0 Hz, 2H), 1.22 (d, J = 6.5 Hz, 6H), 1.09 (s, 3H), 0.67–0.65 (m, 2H), 0.56–0.31 (m, 2H). MS (ESI)M/Z: 572.0 [M+H]⁺
065Z	 065Z	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.67 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.66 (t, J = 53.2 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 3.39–3.37 (m, 2H), 3.26–3.23 (m, 2H), 2.92–2.88 (m, 2H), 2.20–2.18 (m, 1H), 1.20 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 1.12–1.09 (m, 2H), 1.07 (s, 3H), 1.03–0.99 (m, 2H), 0.66–0.63 (m, 2H), 0.41–0.39 (m, 2H). MS (ESI)M/Z: 578.4 [M+H]⁺
074G	 074G	¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 8.98 (s, 1 H), 7.89 (s, 1 H), 7.06 (t, J=54.00 Hz, 1 H), 6.07 (br s, 1 H), 5.91 - 6.03 (m, 1 H), 5.24 (d, J=10.61 Hz, 1 H), 5.12 (d, J=17.05 Hz, 1 H), 5.02 (br d, J=4.77 Hz, 2 H), 3.94 - 4.06 (m, 2 H), 3.28 - 3.39 (m, 1 H), 3.00 - 3.21 (m, 6 H), 1.67 - 1.70 (m, 2 H), 1.40 - 1.47 (m, 8 H). MS (ESI)M/Z: 642.3 [M+H]⁺
074M	 074M	¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 8.97 (d, J=1.67 Hz, 1 H), 7.89 (d, J=1.67 Hz, 1 H), 7.05 (t, J=53.60 Hz, 1 H), 6.17 (s, 1 H), 5.92 - 6.04 (m, 1 H), 5.22 (d, J=10.25 Hz, 1 H), 5.08 (d, J=16.81 Hz, 1 H), 5.00 - 5.05 (m, 2 H), 3.33 - 3.51 (m, 3 H), 3.08 - 3.24 (m, 5 H), 2.94 - 3.04 (m, 1 H), 1.63 - 1.68 (m, 2 H), 1.42 - 1.46 (m, 2 H), 1.38 (d, J=6.91 Hz, 3 H), 1.23 (d, J=6.91 Hz, 3 H). MS (ESI)M/Z: 627.3 [M+H]⁺

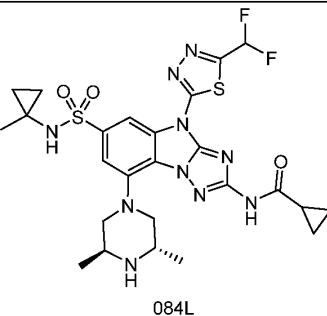
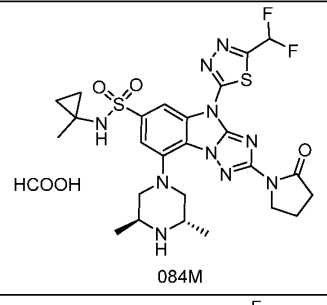
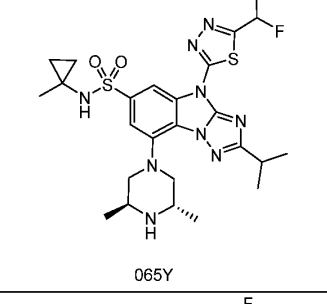
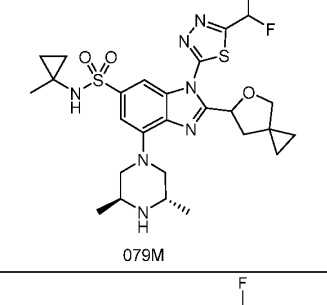
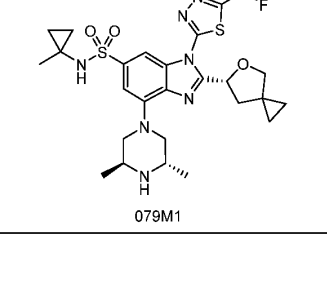
077B1	 077B1	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆+D₂O) δ 7.62 - 7.35 (m, 2H), 7.07 (s, 1H), 5.34 - 5.31 (m, 1H), 3.78 - 3.76 (m, 1H), 3.68 - 3.65 (m, 1H), 3.50 - 3.48 (m, 4H), 3.41 - 3.38 (m, 2H), 2.67 - 2.65 (m, 1H), 2.29 - 2.26 (m, 1H), 2.01 - 1.95 (m, 2H), 1.21 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 0.98 (s, 3H), 0.60 - 0.54 (m, 2H), 0.36 - 0.34 (m, 2H). MS (ESI)M/Z: 568.4 [M+H]⁺
077B2	 077B2	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆+D₂O) δ 7.63 (s, 1H), 7.47 (t, J = 52.8 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 5.33 - 5.29 (m, 1H), 3.78 - 3.75 (m, 1H), 3.72 - 3.68 (m, 1H), 3.54 - 3.50 (m, 6H), 2.62 - 2.59 (m, 1H), 2.28 - 2.26 (m, 1H), 2.02 - 1.95 (m, 2H), 1.26 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 0.97 (s, 3H), 0.59 - 0.53 (m, 2H), 0.36 - 0.32 (m, 2H). MS (ESI)M/Z: 568.4 [M+H]⁺
077X	 077X	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆+D₂O) δ 8.38 (s, 2H), 7.85 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 7.64 (t, J = 53.1 Hz, 2H), 7.15 (s, 1H), 4.87 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 3.90 - 3.79 (m, 1H), 3.60 - 3.47 (m, 7H), 2.22 - 1.90 (m, 3H), 1.73 - 1.50 (m, 3H), 1.30 (d, J = 6.2 Hz, 6H), 1.03 (s, 3H), 0.70 - 0.56 (m, 2H), 0.38 (s, 2H). MS (ESI)M/Z: 582.2 [M+H]⁺
077Y	 077Y	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.22 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.86 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.69 (t, J = 53.0 Hz, 1H), 7.18 - 7.14 (m, 1H), 4.92 - 4.85 (m, 1H), 3.80 - 3.51 (m, 8H), 3.35 - 3.21 (m, 2H), 2.83 - 2.71 (m, 2H), 1.33 (d, J = 5.4 Hz, 6H), 1.03 (s, 3H), 0.69 - 0.56 (m, 2H), 0.42 - 0.31 (m, 2H). MS (ESI)M/Z: 583.2 [M+H]⁺
079A	 079A	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.01 (s, 1 H), 7.80-7.53 (m, 1 H), 7.09-7.04 (m, 2 H), 3.76-3.71 (m, 1 H), 3.60-3.47 (m, 4 H), 3.45-3.35 (m, 3 H), 2.93-2.81 (m, 1 H), 2.04-1.91 (m, 2 H), 1.89-1.76 (m, 1 H), 1.64 (d, J=6.0 Hz, 3 H), 1.26 (d, J=6.4 Hz, 6 H), 1.03 (s, 3 H), 0.64-0.57 (m, 2 H), 0.39-0.31 (m, 2 H). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆) δ -110.85. MS (ESI)M/Z: 581.8 [M+H]⁺

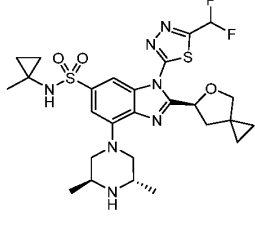
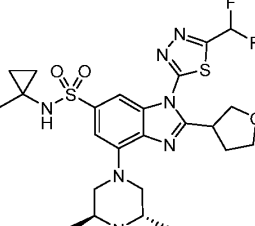
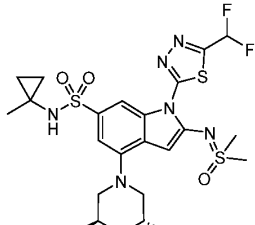
079C	 079C	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.85 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.67 (t, J = 56.0 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 4.68 (t, J = 4.6 Hz, 1H), 3.80 – 3.76 (m, 4H), 3.60 – 3.66 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 2.14 – 2.05 (m, 4H), 1.72 – 1.66 (m, 4H), 1.42 (d, J = 6.1 Hz, 6H), 1.03 (s, 3H), 0.65 – 0.58 (m, 2H), 0.42 – 0.35 (m, 2H). MS (ESI)M/Z: 594.2 [M+H]⁺
079F	 079F	¹H NMR (400 MHz, DMSO+D₂O-d₆) δ 7.85 (s, 1H), 7.59 (t, J = 53.6 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.02 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.72 - 6.70 (m, 1H), 3.56 - 3.52 (m, 2H), 3.42 - 3.37 (m, 2H), 3.28 - 3.23 (m, 2H), 1.16 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 1.01 (s, 3H), 0.62 - 0.56 (m, 2H), 0.36 - 0.33 (m, 2H). MS (ESI)M/Z: 564.1 [M+H]⁺
079J	 079J	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.10 (s, 1 H), 7.82-7.55 (m, 2 H), 7.15 (s, 1 H), 5.86-5.81 (m, 1 H), 4.19-3.92 (m, 2 H), 3.69-3.50 (m, 6 H), 3.07-2.88 (m, 2 H), 1.38-1.20 (m, 6 H), 1.04 (s, 3 H), 0.70-0.56 (m, 2 H), 0.43-0.31 (m, 2 H). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆) δ -96.95 (dd, J=228.61 Hz, 20.68 Hz, 1 F), -101.50 (dd, J=228.61 Hz, 34.59 Hz, 1 F), -110.58. MS (ESI)M/Z: 604.1 [M+H]⁺
079J1	 079J1	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.26 (s, 1 H), 8.10 (s, 1 H), 7.82-7.55 (m, 2 H), 7.67 (d, J=1.6 Hz, 1 H), 7.14 (d, J=1.6 Hz, 1 H), 5.84-5.80 (m, 1 H), 4.17-3.98 (m, 2 H), 3.54-3.47 (m, 6 H), 3.05-2.89 (m, 2 H), 1.24 (d, J=6.4 Hz, 6 H), 1.04 (s, 3 H), 0.66-0.59 (m, 2 H), 0.42-0.31 (m, 2 H). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆) δ -96.68, -97.29, -101.19, -101.80, -110.59. MS (ESI)M/Z: 604.1 [M+H]⁺
079J2	 079J2	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.32 (s, 1 H), 8.10 (s, 1 H), 7.82-7.55 (m, 2 H), 7.67 (s, 1 H), 7.14 (s, 1 H), 5.86-5.83 (m, 1 H), 4.14-3.92 (m, 2 H), 3.55-3.48 (m, 6 H), 3.06-2.88 (m, 2 H), 1.24 (d, J=6.4 Hz, 6 H), 1.04 (s, 3 H), 0.68-0.57 (m, 2 H), 0.42-0.31 (m, 2 H). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆) δ -96.61, -97.22, -101.29, -101.90, -110.59. MS (ESI)M/Z: 604.1 [M+H]⁺

080B	 080B	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.65 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.70 (t, J = 53.2 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 5.34 - 5.29 (m, 1H), 3.93 - 3.86 (m, 2H), 3.51 - 3.47 (m, 2H), 3.36 - 3.35 (m, 2H), 3.28 - 3.26 (m, 2H), 2.65 - 2.56 (m, 1H), 2.30 - 2.23 (m, 1H), 2.17 - 2.01 (m, 2H), 1.18 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 1.12 (s, 3H), 0.74 - 0.66 (m, 2H), 0.46 - 0.39 (m, 2H). MS (ESI)M/Z: 568.4[M+H]⁺
080B2	 080B2	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.65 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.70 (t, J = 53.6 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 5.30 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 3.95 - 3.85 (m, 2H), 3.50 - 3.46 (m, 2H), 3.36 - 3.32 (m, 2H), 3.28 - 3.26 (m, 2H), 2.65 - 2.56 (m, 1H), 2.32 - 2.23 (m, 1H), 2.17 - 2.02 (m, 2H), 1.19 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 1.12 (s, 3H), 0.74 - 0.66 (m, 2H), 0.47 - 0.40 (m, 2H). MS (ESI)M/Z: 568.1[M+H]⁺
080B1	 080B1	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.64 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.70 (t, J = 53.2 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.34 - 5.31 (m, 1H), 3.88 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.50 - 3.46 (m, 2H), 3.37 - 3.34 (m, 2H), 3.28 - 3.24 (m, 2H), 2.67 - 2.61 (m, 1H), 2.30 - 2.24 (m, 1H), 2.15 - 2.03 (m, 2H), 1.19 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 1.12 (s, 3H), 0.74 - 0.66 (m, 2H), 0.46 - 0.40 (m, 2H). MS (ESI)M/Z: 568.0[M+H]⁺
080H	 080H	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.01 (s, 1H), 8.69 (s, 2H), 8.30 (s, 1H), 7.71 (t, J = 53.2 Hz, 1H), 3.59 - 3.40 (m, 4H), 3.14 (dd, J = 12.0, 5.9 Hz, 2H), 1.23 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 1.22 (s, 3H), 0.81 - 0.69 (m, 2H), 0.52 - 0.41 (m, 2H). MS(ESI)M/Z: 532.2 [M+H]⁺

080J	 080J	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.62 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.70 (t, J = 53.2 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 3.59 – 3.35 (m, 6H), 1.22 (d, J = 6.3 Hz, 6H), 1.13 (s, 3H), 0.75-0.65 (m, 2H), 0.48-0.40 (m, 2H). MS(ESI)M/Z: 498.2 [M+H]⁺
080K	 080K	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆+D₂O) δ 9.81 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.34 (s, 2H), 7.73 (t, J = 53.2 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 3.53 – 3.30 (m, 6H), 1.19 (d, J = 6.0 Hz, 6H), 1.13 (s, 3H), 0.77 – 0.66 (m, 2H), 0.52 – 0.34 (m, 2H). MS (ESI)M/Z: 532.0[M+H]⁺
082B	 082B	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.12 (s, 1H), 7.79 - 7.52 (m, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 3.38 - 3.33 (m, 2H), 3.27 - 3.24 (m, 2H), 3.03 - 2.93 (m, 2H), 2.65 (s, 3H), 1.22 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 1.00 (s, 3H), 0.62 - 0.56 (m, 2H), 0.36 - 0.33 (m, 2H). MS (ESI)M/Z: 539.0 [M+H]⁺
082C	 082C	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆+D₂O) δ 7.76 - 7.52 (m, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.30 - 3.25 (m, 2H), 3.22 - 3.19 (m, 2H), 3.00 - 2.91 (m, 2H), 1.20 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 1.00 (s, 3H), 0.61 - 0.55 (m, 2H), 0.37 - 0.35 (m, 2H). MS (ESI)M/Z: 575.0 [M+H]⁺
083A	 083A	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.48 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.65 (t, J = 53.2 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.43 - 5.38 (m, 1H), 3.92 – 3.85 (m, 2H), 3.37 - 3.23 (m, 6H), 2.62 - 2.60 (m, 1H), 2.33 – 2.31 (m, 1H), 2.11 – 2.05 (m, 2H), 1.26 (d, J = 4.2 Hz, 6H), 1.11 (s, 3H), 0.74 – 0.65 (m, 2H), 0.48 - 0.44 (m, 2H). MS (ESI)M/Z: 568.1 [M+H]⁺

083A1		¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.48 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.65 (t, J = 53.2 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.42 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 3.93 – 3.85 (m, 2H), 3.42 – 3.40 (m, 4H), 3.28 – 3.25 (m, 2H), 2.64 – 2.62 (m, 1H), 2.35 – 2.29 (m, 1H), 2.09 – 2.05 (m, 2H), 1.27 (d, J = 5.6 Hz, 6H), 1.11 (s, 3H), 0.74 – 0.65 (m, 2H), 0.48 – 0.44 (m, 2H). MS (ESI)M/Z: 568.1 [M+H]⁺
083A2		¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.49 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.66 (t, J = 53.2 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 5.40 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 3.93 – 3.89 (m, 2H), 3.46 – 3.40 (m, 4H), 3.28 – 3.25 (m, 2H), 2.59 – 2.50 (m, 1H), 2.33 – 2.30 (m, 1H), 2.11 – 2.04 (m, 2H), 1.29 (d, J = 5.2 Hz, 6H), 1.11 (s, 3H), 0.75 – 0.66 (m, 2H), 0.48 – 0.44 (m, 2H). MS (ESI)M/Z: 568.1 [M+H]⁺
084H		¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆+D₂O) δ 8.71 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.41 (s, 2H), 7.66 (t, J = 53.0 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 3.55 – 3.27 (m, 4H), 3.11 (s, 3H), 2.92 (dd, J = 11.1, 5.9 Hz, 2H), 1.66 (s, 6H), 1.23 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 1.08 (s, 3H), 0.69 – 0.62 (m, 2H), 0.43 – 0.37 (m, 2H). MS (ESI)M/Z: 610.2 [M+H]⁺
084J		¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.93 (s, 1H), 8.78 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.72 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.71 (t, J = 52.0 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 3.99 – 3.87 (m, 2H), 3.57 – 3.47 (m, 2H), 3.41 – 3.30 (m, 2H), 2.90 (td, J = 7.3, 3.7 Hz, 1H), 1.49 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 1.11 (s, 3H), 0.82 – 3.62 (m, 6H), 0.47 – 0.39 (m, 2H). MS (ESI)M/Z: 621.2 [M+H]⁺
084K		¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.92 (s, 1H), 8.78 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.72 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.71 (t, J = 52.0 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 3.99 – 3.87 (m, 2H), 3.57 – 3.47 (m, 2H), 3.41 – 3.30 (m, 2H), 2.90 (td, J = 7.3, 3.7 Hz, 1H), 1.49 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 1.11 (s, 3H), 0.82 – 3.62 (m, 6H), 0.47 – 0.39 (m, 2H). MS (ESI)M/Z: 635.2 [M+H]⁺

084L	 084L	¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 11.11 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.69 (t, <i>J</i> = 53.1 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 3.41 – 3.35 (m, 4H), 2.91 – 2.87 (m, 2H), 2.01 – 1.99 (m, 1H), 1.19 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 6H), 1.09 (s, 3H), 0.87 – 0.85 (m, 4H), 0.67 – 0.64 (m, 2H), 0.41 – 0.39 (m, 2H). MS (ESI)M/Z: 621.2 [M+H]⁺
084M	 084M	¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.70 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.68 (t, <i>J</i> = 53.1 Hz, 1H), 7.45 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 4.07 – 3.95 (m, 2H), 3.51 – 3.47 (m, 2H), 3.38 – 3.36 (m, 2H), 2.96 (dd, <i>J</i> = 11.2, 5.9 Hz, 2H), 2.60 – 2.50 (m, 2H), 2.17 (p, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 1.26 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 6H), 1.10 (s, 3H), 0.66 (q, <i>J</i> = 4.4 Hz, 2H), 0.45 – 0.33 (m, 2H). MS(ESI)M/Z: 621.2 [M+H]⁺
065Y	 065Y	¹HNMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆+D₂O) δ 8.68 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1H), 7.70 - 7.43 (m, 2H), 3.49 - 3.47 (m, 2H), 3.36 - 3.33 (m, 2H), 3.20 - 3.14 (m, 1H), 2.99 - 2.96 (m, 2H), 1.37 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6H), 1.25 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 6H), 1.05 (s, 3H), 0.64 - 0.61 (m, 2H), 0.41 - 0.38 (m, 2H). MS (ESI)M/Z: 580.3 [M+H]⁺
079M	 079M	¹HNMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.06 (s, 1H), 7.81 - 7.54 (m, 2H), 7.09 (s, 1H), 5.59 - 5.55 (m, 1H), 3.67 - 3.60 (m, 2H), 3.50 - 3.35 (m, 4H), 3.29 - 3.26 (m, 2H), 2.82 - 2.75 (m, 1H), 2.35 - 2.32 (m, 1H), 1.17 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 6H), 1.03 (s, 3H), 0.73 - 0.70 (m, 2H), 0.65 - 0.62 (m, 4H), 0.37 - 0.34 (m, 2H). MS (ESI)M/Z: 594.4[M+H]⁺
079M1	 079M1	¹HNMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.06 (s, 1H), 7.81 - 7.54 (m, 2H), 7.09 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1H), 5.60 - 5.57 (m, 1H), 3.67 - 3.60 (m, 2H), 3.50 - 3.47 (m, 2H), 3.40 - 3.35 (m, 2H), 3.29 - 3.25 (m, 2H), 2.82 - 2.77 (m, 1H), 2.37 - 2.32 (m, 1H), 1.17 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 6H), 1.03 (s, 3H), 0.75 - 0.71 (m, 2H), 0.65 - 0.60 (m, 4H), 0.37 - 0.34 (m, 2H). MS (ESI)M/Z: 594.4[M+H]⁺

079M2	 079M2	¹HNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.06 (s, 1H), 7.81-7.54 (m, 2H), 7.09 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1H), 5.58 - 5.55 (m, 1H), 3.67 - 3.65 (m, 2H), 3.41 - 3.26 (m, 6H), 2.80 - 2.75 (m, 1H), 2.35 - 2.30 (m, 1H), 1.17 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 6H), 1.04 (s, 3H), 0.75 - 0.72 (m, 2H), 0.68 - 0.59 (m, 4H), 0.39 - 0.34 (m, 2H). MS (ESI)M/Z: 594.4[M+H] ⁺
079N	 079N	¹HNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.03 (s, 1H), 7.68 (t, <i>J</i> = 53.2 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 4.05 - 4.03 (m, 2H), 3.97 - 3.87 (m, 2H), 3.85 - 3.80 (m, 1H), 3.47 - 3.40 (m, 4H), 3.29 - 3.26 (m, 2H), 2.39 - 2.33 (m, 1H), 2.29 - 2.20 (m, 1H), 1.19 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6H), 1.03 (s, 3H), 0.65 - 0.59 (m, 2H), 0.37 - 0.34 (m, 2H). MS (ESI)M/Z: 568.4[M+H] ⁺
082E	 082E	¹HNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ +D ₂ O) δ 8.76 (s, 1H), 7.46 (t, <i>J</i> = 53.6 Hz, 1H), 7.11 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 5.99 (s, 1H), 3.51 - 3.50 (m, 6H), 3.25 - 3.23 (m, 2H), 2.98 - 2.95 (m, 2H), 2.88 - 2.74 (m, 2H), 1.21 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 6H), 1.00 (s, 3H), 0.63 - 0.55 (m, 2H), 0.36 - 0.29 (m, 2H). MS (ESI)M/Z: 588.2 [M+H] ⁺

生物学测试评价

测试例 1: 本公开化合物对 **PARG** 的酶学抑制作用。

本实验采用 **HTRF** 方法测定本公开化合物对 **PARG** 的酶学抑制能力。

1. 实验材料

HTRF 检测试剂购买自 **PerkinElmer** 公司（货号：61HISTLB 与 610SAXLB），蛋白纯化非商业化购买。

PARG 酶活反应缓冲液：50 mM Tris (pH 7.4), 0.1 mg /ml BSA, 3 mM EDTA, 0.4 mM EGTA, 1 mM DTT, 50 mM KCl, and 0.01%Tween 20。

2. 实验方法

1) 使用超微量加样器，将本公开化合物进行梯度稀释（10 μM 起始，3-5 倍稀释），加到 384 孔反应板中，每个浓度设置两个复孔；对照组 1 加入 10 μM 对照化合物（100%的抑制组），对照组 2 加入 DMSO（0%的抑制组）。加好本公开化合物的 384 孔板 1000rpm 离心 1 分钟。

2) 加入 2.5 μL **PARG** 蛋白与本公开化合物在室温孵育 15 分钟, 1000rpm 离心 1 分钟。

3) 加入 2.5 μL **PARYlation** 修饰的 **PARP1** 蛋白在室温孵育 60 分钟, 1000rpm 离心 1 分钟。

4) 加入 5 μL His-Tb& SA-XL665 **HTRF** 检测试剂室温孵育 60 分钟, 1000rpm 离心 1 分钟。

- 5) BMG 酶标仪(PHERAstar FSX)检测发光信号。
- 6) 使用 GraphPad Prism 8 软件进行数据分析，计算本公开化合物的 IC₅₀。以对照组 1（100%的抑制组）的抑制率的平均值设置为相对抑制率 100%；以对照组 2（0%的抑制组）复孔的平均值设置为相对抑制率 0%。将 HTRF 信号读值转换为相对抑制率，用 4 参数模型拟合化合物 IC₅₀，实验结果参见表 15。

表 15 本公开化合物对 PARG 的酶学抑制活性

实施例化合物	PARG 激酶 IC ₅₀ (nM)
A002	16.4
B002	11.6
A003	5.4
A004	10.7
B003	10.2
B001	44.7
C002	48.2
B004	15.6
B005	11.5
A006	3.7
A005	30.4
B011	9.9
B010	31.4
A013	2.9
A018	34.1
A019	18.1
A023	1.5
A027	3.8
A029	3.0
A030	18.2
A005	30.4
A014	12.3
A028	19.0
B013	21.3
B014	31.4
B015	15.8
A032	2.4
A031	35.2
A033	4.0
A036	6.8
A037	6.8
B016	21.2
B017	31.5
B019	6.3
B020	19.8
B021	25.1
A038	5.2
A039	3.5

B022	18.7
B023	16.7
A040	5.0
A041	4.4
A042	5.1
A043	8.0
A044	7.0
A045	13.9
A046	5.5
A047	15.0
A048	34.8
A049	15.7
A050	22.5
B024	16.5
A051	7.5
A052	1.6
A053	6.7
A054	38.6
H001	1.1
A055	11.9
A056	5.2
008B	9.6
057L	8.6
057M	2.8
057N	8.3
057P	29.3
057Q	5.1
059C	6.5
059D	28.8
065I	1.8
065J	2.4
065K	6.3
065L	5.5
065M	1.4
065N	7.3
065P	5.8
067B	6.9
067G	8.7
067J	7.8
067JD	31.6
067L	4.9
067LD	2.2
067M	29.0
067N	3.1
067ND	2.3
067P	5.2
067Q	5.0

067R	3.4
067S	13.3
067T	16.0
067U	20.0
067V	13.4
067W1	19.7
067W2	13.1
067X	21.1
067Y	21.2
068A	3.5
068B	15.8
069D	23.5
070A	15.3
070B	20.3
071C2	8.9
072B	15.9
073A	30.6
073B	4.5
074A	0.8
074A-11	2.8
074B	2.7
074C	2.9
074H	7.5
074J	10.8
074K	1.9
075B	35.7
076A	13.0
076B	9.7
076C	8.6
076D	14.7
076E	4.9
076F1	30.6
076G	9.0
076H1	14.4
076H2	14.0
076J	7.0
077A	10.4
077B	3.4
077F	9.2
077G	1.6
077H	3.0
077J	10.4
077K	12.8
077N	3.4
077T	27.8
077V	21.7
021B	3.3

065O	3.1
065R	0.4
065S	1.4
065T	1.5
065U	0.5
065W	0.8
065X	0.5
065Z	1.0
074G	3.3
074L	15.0
074M	6.2
077B2	1.6
077X	21.3
077Y	10.3
079J	1.8
079J1	0.6
080B	0.5
080B1	2.2
080B2	0.4
080J	2.4
080K	1.7
083A	2.1
083A1	14.6
083A2	1.0
084H	0.7
084J	0.7
084K	0.7
084L	1.1
084M	0.8
065Y	0.8
079M	3.8
079M2	1.9
079N	6.2
082E	5.5
081G	4.9

结论：分析上述实验数据可知，本公开化合物对 PARG 激酶具有明显的抑制作用。

测试例 2：本公开化合物对 KURAMOCHI 细胞的增殖抑制作用。

本实验采用生物化学发光法测定细胞内 ATP 含量来检测本公开化合物对 KURAMOCHI 癌细胞株的抑制增殖作用并得出半数抑制浓度 IC₅₀。

1. 实验材料

RP1640 培养基（货号：11875-093），胎牛血清（10099-141），100X Pen/Strep（15070-063）均购自 GIBCO 公司。Cell Titer-Glo 发光法细胞活力检测试剂购自 Promega 公司（货号：G7573）。

2. 实验方法

1) Day 1: 用细胞计数仪计数 KURAMOCHI 细胞, 按照每孔 4000 个细胞的密度将细胞接种于 96 孔培养板, 每孔 100μL。置于培养箱(37℃, 5%CO₂)中培养过夜。

2) Day 2: 使用 D300e(TECAN)向培养板细胞中加入 500nL 梯度稀释的待测本公开化合物(起始浓度为 10μM, 9 个浓度, 1:4 比例稀释), DMSO 终浓度为 0.5%, 将细胞培养板置于细胞培养箱 (37℃, 5%CO₂) 中培养 7 天。对照组 1 只加入培养基和 DMSO (100%的抑制组), 对照组 2 只加入 DMSO (0%的抑制组), 对照组 1 和对照组 2 的 DMSO 终浓度均为 0.5%。

3) Day 9: 每孔加入 100μL Cell Titer-Glo 试剂, 500rpm 震荡 2 分钟, 1000rpm 离心 1 分钟, 室温避光静置孵育 10 分钟稳定发光信号。

4) Envision 酶标仪(PerkinElmer)检测发光信号。

5) 使用 GraphPad Prism 8 软件进行数据分析, 计算本公开化合物的 IC₅₀。对 CTG 读值进行分析。以对照组 1 (100%的抑制组) 的抑制率的平均值设置为相对抑制率 100%; 以对照组 2 (0%的抑制组) 的平均值设置为相对抑制率 0%。将 CTG 读值转换为相对抑制率, 按照以下公式对本公开化合物各个浓度对于细胞的抑制率 (inhibition %) 进行换算:

$$\text{Inhibition\%} = (b - x) / (b - a) * 100\%$$

a=CTG value(highest concentration), b= CTG value(blank well), x=CTG value(测试孔值).

使用 GraphPad PRISM 8 对 IC₅₀ 进行计算。

(1) 将各个孔对应的浓度及抑制率进行统计。以 Log₁₀ (A compound concentration) 对其进行统计计算。

(2) 将数据输入值 GraphPad PRISM 8 中, 选择 Analysis。

(3) 选择 Nonlinear regression(curve fit) 。

(4) 选择 Log (inhibitor) vs. response-Variable slope。

(5) 选择计算公式, 按照以下公式对其进行计算; $Y = \text{Bottom} + (\text{Top} - \text{Bottom}) / (1 + 10^{((\text{LogIC}_{50} - X) * \text{HillSlope}))}$, X: 剂量或浓度对数, Y: 响应值, Top and Bottom: 峰值和底端值。

(6) 对数据进行拟合, 得到 IC₅₀ 值, 实验结果参见表 16。

表 16 本公开化合物对 KURAMOCHI 细胞的增殖抑制作用

实施例化合物	KURAMOCHI 细胞 IC ₅₀ (nM)
A002	86
B002	16
A003	13
B003	16
C002	25
D002	85
B001	53
A004	80
F002	49
A008	59
A006	8

A005	45
A018	7
A019	16
A023	4
A027	5
A029	8
A030	10
A013	13
A014	37
A028	48
B010	59
B011	32
B013	53
B014	43
A032	5
A031	63
A033	9
A036	12
A037	14
B016	74
B017	20
B019	19
B020	59
B021	51
A038	7
A039	7
A040	9
A041	11
A042	6
A043	11
A045	16
A046	8
A047	13
A048	27
A049	50
A050	20
A051	12
A052	2
A053	37
008B	9
057L	8
057M	6
057N	9
057Q	7
059C	20
059D	40

065I	5
065J	7
065K	22
065L	18
065M	3
065N	9
065P	7
067B	15
067G	26
067J	21
067L	4
067LD	5
067N	3
067ND	3
067P	74
067Q	13
067R	6
067S	14
067T	11
067U	21
067V	83
067W1	23
067W2	11
067X	23
067Y	34
068A	4
068B	17
069E	55
070A	18
070B	25
071C2	50
072B	53
072D	52
073A	34
073B	22
074A	1
074A-11	4
074B	3
074C	13
074H	12
074K	8
076E	35
076H1	34
076H2	40
076J	9
077A	11
077B	7

077F	9
077G	2
077H	5
077N	8
077S	58
077T	35
077V	37
078A	30
078B	34
078C	15
021B	11
065O	3
065R	2
065S	2
065T	13
065U	2
065W	4
065X	4
065Z	4
074G	40
074M	16
077B2	3
077X	16
079J	4
079J1	2
080B	1
080B1	4
080B2	0.6
080J	5
080K	4
083A	4
083A1	25
083A2	3
084H	3
084J	16
084K	9
084L	29
084M	9
065Y	6
079M	15
081G	25

结论：分析上述实验数据可知，本公开实施例化合物对 KURAMOCHI 细胞的增殖具有抑制作用。

测试例 3：体外评估本公开化合物在稳定转染的 DPX2 细胞中的 PXR 激活潜力

1. 实验目的

本研究的目的是评估本公开化合物和对照例化合物（WO2023183850A1，式 A 化合物）在体外激活 PXR 从而诱导药物代谢酶的潜力。

2. 实验材料

DPX2 细胞（用 PXR 和荧光素酶关联的 CYP3A4 启动子报告基因稳定转染的 HepG2 细胞系）购自 Puracyp Inc（Carlsbad, CA）公司；胎牛血清购自 Acantor 公司。

3. 实验方法

1) 使用含有 10%胎牛血清（FBS）的培养培养基培养 DPX2 细胞。

2) 在 T-75 培养瓶中将 DPX2 细胞培养在 37°C、5% CO₂ 和 95%相对湿度的细胞培养箱中，当细胞达到 80-90%的融合后进行消化。

3) 将 T-75 培养瓶中的培养基吸出，用 10 mL PBS 冲洗细胞后，吸出 PBS，加入 3-5 mL 胰蛋白酶，在 37°C 下孵育约 5 分钟或看到细胞分离并漂浮后，加入过量的含血清培养基灭活胰蛋白酶。

4) 将消化下来的细胞转移到 50 mL 离心管中，离心 5 分钟（150 g），使细胞沉淀。用接种培养基重悬细胞使密度为 3.2×10^5 个细胞/mL 后，将 25 μ L 细胞混悬液接种至 384 孔细胞培养板中。将 384 孔板放入细胞培养箱，24 小时后准备进行 PXR 激活实验。

5) 将受试化合物、阳性对照化合物（利福平）和阴性对照化合物（普萘洛尔）的 DMSO 储备液用 Tecan 按照孵育浓度的 1000 倍进行配制。阳性对照化合物（利福平）的最终孵育浓度为 1 μ M 或 10 μ M 或 20 μ M。阴性对照化合物（普萘洛尔）的最终孵育浓度为 10 μ M。受试化合物的最终孵育浓度由客户提供。孵育液中 DMSO 的最终浓度为 0.1%。

6) 从细胞培养箱中取出 384 孔板，用 Echo 将 25 nL 含有受试化合物和对照化合物的 DMSO 储备液打入相应的孔中，每个实验条件保持三平行。将 384 孔板放回细胞培养箱孵育 24 或 48 小时。

7) 在实验开始前检查细胞形态和单层完整性，以确保细胞单层具有可接受的质量。细胞处理 24 或 48 小时后，进行 PXR 激活的定量测定。

8) 将 CellTiter Fluor™ 细胞活力测定试剂盒和 One-Glo 荧光素酶测定试剂盒恢复至室温。将 GF-AFC 底物（10 μ L）转移到测定缓冲液（10 mL）中，再加入 10 mL PBS 进行 1:1 稀释得到细胞活力测定体系。将 One-Glo 荧光素酶测定缓冲液加入 One-Glo 荧光素酶测定底物中得到荧光素酶测定体系。

9) 将 384 孔板从细胞培养箱中取出，吸出培养基。将 25 μ L 配制好的细胞活力测定体系轻轻加入每个孔中后，在细胞培养箱中 37°C 孵育 30 分钟。

10) 将 384 孔板从细胞培养箱中取出，在 400 nm 激发和 505 nm 发射的荧光模式下用酶标仪读取单个孔的荧光数值。随后，将 25 μ L 配制好的荧光素酶测定体系轻轻加入每个孔中，室温涡旋震荡孵育 5 分钟后用酶标仪读取单个孔的发光数值。

4. 数据分析

1) 细胞活力

细胞活力百分比将通过以下公式计算：细胞活力百分比(%) = $I_{\text{样品}}/I_{\text{溶媒}} \times 100$ ，公式中： $I_{\text{样品}}$ 是受

试孔中的平均荧光强度值；I_{溶媒}是 0.1% DMSO 处理细胞的平均荧光强度值。

2) 激活倍数计算

所有计算均使用 Microsoft Excel 软件进行。归一化的荧光素酶活力通过 RLU/RFU 确定，其中 RLU 表示在每个剂量下每个受试化合物的三个平行相对发光单位的平均值，RFU 表示在每个剂量下每个受试化合物的三个平行相对荧光单位的平均值。溶媒的 RLU 和 RFU 分别是 0.1% DMSO 处理的细胞样品三个平行的平均值。mRNA 水平的激活倍数通过以下公式计算：激活倍数= (RLU_{样品}/RFU_{样品}) / (RLU_{溶媒}/RFU_{溶媒})

表 17 本公开化合物对 PXR 的激活倍数

实施例化合物	激活倍数
对照例化合物	3.16
065R	1.45
065S	1.82
065W	1.11

结论：由表 17 可知，本公开化合物和对照例化合物相比，具有较弱的激活能力。

测试例 4：本公开化合物在小鼠体内的药代动力学测定

以小鼠为受试动物，研究本公开化合物经静脉推注和口服注射给药后，在特定时间点收集血浆样品，LC-MS/MS 检测血浆中化合物浓度，计算 PK 参数，体现本公开化合物的在小鼠体内血浆的药代动力学行为。

1. 试验方案

1.1 试验药品：

本公开部分化合物。

1.2 试验动物

小鼠，CD-1，雄性，供货商为浙江维通利华实验动物技术有限公司。

小鼠，balb/c nude，雌性，供货商为江苏集萃药康生物科技股份有限公司。

1.3 给药

CD-1 小鼠给药信息：IV（静脉推注）和 PO（口服）实验组都为 3 只小鼠，小鼠 IV 给药剂量为 1 mg/kg，给药体积为 5 mL/kg；小鼠 PO 给药剂量为 30 mg/kg，给药体积为 10 mL/kg。给药溶媒为 5vol%DMSO/10vol%Solutol/85vol%Saline。

balb/c nude 小鼠给药信息：PO（口服）实验组为 3 只小鼠，PO 给药剂量为 30 mg/kg，给药体积为 10 mL/kg。给药溶媒为 5vol%DMSO/10vol%Solutol/85vol%Saline。

1.4 实验器材

离心机购自 Eppendorf 公司，移液器购自 Eppendorf 公司。

1.5 样品采集

小鼠给药后，在 0.0833 (IV)、0.25、0.5、1、2、4、8 和 24 小时，静脉采血 0.025 mL，置于 EDTA-K2 试管中，于 4 °C、2000 g 离心 10 min 分离血浆，于-80 °C 保存。

1.6 样品处理

小鼠血浆样品处理：

- 1) 15 μL 血浆样品加入 200 μL 乙腈沉淀，涡旋混合后离心 15 分钟。
- 2) 取处理后上清液用水稀释后通过 LC/MS/MS 分析待测化合物的浓度。

2. 实验结果

药代动力学参数用 WinNonlin 6.1 计算得到，CD-1 小鼠静脉注射和口服药物的药代动力学参数见表 18，balb/c nude 小鼠口服药物的药代动力学参数见表 19。其中，C_{max} 表示最大血药浓度，CL 表示清除率，V_{ss} 表示稳态分布容积，T_{1/2} 表示末端消除半衰期，MRT_{Inf} 表示平均驻留时间，AUC 表示药时曲线下面积，F 表示生物利用度。

表 18 本公开化合物在 CD-1 小鼠体内的药代动力学参数

化合物	给药途径	剂量 (mg/kg)	C _{max} (nM)	CL (mL/hr/kg)	V _{ss} (L/kg)	T _{1/2} (hr)	MRT _{Inf} (hr)	AUC (hr*nM)
065R	IV	1	/	50	6.8	2.2	2.3	555
	PO	30	1609	/	/	2.4	4.6	11246
065W	IV	1	/	22	7.2	5.2	5.6	1256
	PO	30	1981	/	/	3.3	5.7	18280

表 19 本公开化合物在 Balb/c nude 小鼠体内的药代动力学参数

化合物	给药途径	剂量 (mg/kg)	C _{max} (nM)	T _{1/2} (hr)	MRT _{Inf} (hr)	AUC (hr*nM)
065R	PO	30	1616	2.62	4.39	9520
065S	PO	30	1345	2.69	4.80	9210
065W	PO	30	1340	5.28	7.74	16397
080B2	PO	30	1868	2.45	3.27	8349

注：“/” 表示未测定

结论：从表 18 和表 19 可以看出，本公开化合物在 CD-1 小鼠和 Balb/c nude 小鼠体内均具有良好的药代动力学性质。

测试例 5：体内药效研究

1. 实验目的

评价本公开化合物 065M 和 077B2 连续 16 天口服给药，对 KURAMOCHI 异种移植卵巢癌模型的抗肿瘤活性及毒副作用。

2. 实验材料

NOD SCID 小鼠，雌性，SPF 级，购自北京安凯毅博生物技术有限公司。

KURAMOCHI 细胞，购自 JCRB。

3. 实验步骤

3.1 细胞培养

用含有灭活的 10% 胎牛血清，100 U/mL 的青霉素和 100 µg/mL 的链霉素的 RPMI 1640 培养基在 37 °C、5% CO₂ 的培养箱中培养 KURAMOCHI 肿瘤细胞（购自 JCBR）。每周更换培养基，待细胞汇合率达到 80% - 90%后分瓶传代，传代次数不超过 4-5 次。将处于对数生长期的肿瘤细胞用于体内肿瘤的接种。

3.2 细胞接种

将无血清 RPMI 1640 培养液重悬的 KURAMOCHI 肿瘤细胞 2×10^7 + Matrigel（1: 1）/200 µL 接种于实验动物的右侧肋部皮下，共接种 35 只动物，其中 35 只动物用于药效实验，15 只用于 PK/PD 实验，分组剩余 10 只。待肿瘤生长至 150-200 mm³ 左右时进行分组给药，启动药效实验。分成 7 组，每组 5 只动物。剩余动物肿瘤生长至 250 mm³ 左右时进行分组给药。

3.3 肿瘤分组、给药及测量

a. 组别及给药方案见表 20

表 20 体内药效实验安排

组别	例数	治疗	剂量 (mg/kg)*	浓度 (mg/mL)*	给药途径	疗程
G1	5	Vehicle control	-	-	PO	QD × 16days
G2	5	对照例化合物	30	3	PO	QD × 16days
G3	5	065M	30	3	PO	QD × 16days
G4	5	077B2	30	3	PO	BID × 16days
G5	5	077B2	100	10	PO	QD × 16days

注：QD：每天一次；BID：每天二次；

b, 动物分组后开始给药，给药容积依实验动物体重按 10 µL/g，口服给药（po）；每天称重给药 1 次，连续给药 21 天；每周测量瘤径 2 次。

c, 肿瘤体积（Tumor volume,TV）：每周测量 2 次肿瘤体积，以观察瘤块体积变化和生长速度。肿瘤体积 $V=1/2 \times a \times b^2$ ，其中 a、b 分别表示肿瘤长径和短径。化合物对肿瘤组织的生长抑制作用采用肿

瘤生长抑制率 TGI (%) 评价。TGI (%) = [1 - (某给药组的平均肿瘤体积 - 该给药组分组当天的平均肿瘤体积) / (阴性对照组的平均肿瘤体积 - 阴性对照组分组当天的平均肿瘤体积)] × 100%。给药组和阴性对照组取同一天数据。

d, 在进行肿瘤体积测量的同时, 称量小鼠体重。记录小鼠体重的变化与给药时间的关系。同时观察小鼠的存活情况和健康状况如给药期间动物活动、进食等一般状态。当单只动物体重降低超过 15% 给与停药处理, 待体重恢复 10% 以内时继续给药, 若停药超过 48h, 动物状态良好, 即使未恢复 10% 以内也可恢复给药, 停药期间给予营养胶支持。

e, 试验达到终点后, 将小鼠实施安乐死, 动物尸体冻存至冰柜, 移交至有资质的医疗废弃物处理单位进行处置。

4 实验结果

表 21 实验数据

分组	剂量 (mg/kg)	肿瘤体积 ^a (mm ³)	TGI (%)
G1: 溶媒对照组	-	567±66	-
G2: 对照例化合物 QD	30	90±22	120
G3: 065M QD	30	62±6	127
G4: 077B2 BID	30	61±9	127
G5: 077B2 QD	100	57±10	127

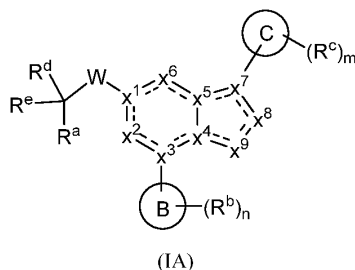
^a 平均值±标准误差;

5 实验结论

从上述表 21 结果可以看出, 化合物 065M 和化合物 077B2 均能显著抑制肿瘤生长。且小鼠耐受性良好。

权利要求

1. 式(IA)所示的化合物及其药学上可接受的盐, 或其立体异构体、或其前药、或其氮氧化物、或其溶剂合物、或其同位素衍生物,



其中,

x^1 选自 C、 CR^{x1} 、N, 其中 R^{x1} 选自 H、卤素、羟基、 $-NR^{n1}R^{n2}$ 、 C_{1-4} 烷基、 $-OC_{1-4}$ 烷基;

x^2 选自 CR^{x2} 、N、 $C(=O)$ 、 $C(=CR^{x2})$, 其中 R^{x2} 选自 H、卤素、羟基、氨基、氰基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、羟 C_{1-6} 烷基、 $-NR^{n1}R^{n2}$ 、 $-C_{1-6}$ 烷氧基 C_{1-6} 烷基、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基、6 至 10 元芳基、5 至 10 元杂芳基、 $-C(O)R^{ba}$ 、 $S(O)_pR^{ba}$ 、 $S(O)_pNR^{be}R^{bf}$ 、 $-C(O)OR^{bb}$ 和 $-C(O)NR^{bc}R^{bd}$; 其中, 所述的 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、 $-C_{1-6}$ 烷氧基 C_{1-6} 烷基、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基任选地被选自卤素、 C_{1-6} 烷基、氧代、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、卤代 C_{2-6} 烯基、卤代 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、氰基、 $-NR^{a1}R^{a2}$ 、硝基、羟基、羟 C_{1-6} 烷基、 $-C(O)R^{ba}$ 、 $S(O)_pR^{ba}$ 、 $S(O)_pNR^{be}R^{bf}$ 、 $-C(O)OR^{bb}$ 、 $-C(O)NR^{bc}R^{bd}$ 、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代;

x^3 选自 C、 CR^{x3} 、N, 其中 R^{x3} 选自 H、卤素、羟基、 $-NR^{n1}R^{n2}$ 、 C_{1-4} 烷基、 $-OC_{1-4}$ 烷基;

x^4 选自 C、 CR^{x4} 、N, 其中 R^{x4} 选自 H、卤素、羟基、 $-NR^{n1}R^{n2}$ 、 C_{1-4} 烷基、 $-OC_{1-4}$ 烷基;

x^5 选自 C、 CR^{x5} 、N, 其中 R^{x5} 选自 H、卤素、羟基、 $-NR^{n1}R^{n2}$ 、 C_{1-4} 烷基、 $-OC_{1-4}$ 烷基;

x^6 选自 CR^{x6} 、N、 $C(=O)$ 、 $C(=CR^{x6})$, 其中 R^{x6} 选自 H、卤素、羟基、氰基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、羟 C_{1-6} 烷基、 $-NR^{n1}R^{n2}$ 、 $-C_{1-6}$ 烷氧基 C_{1-6} 烷基、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基、6 至 10 元芳基、5 至 10 元杂芳基、 $-C(O)R^{ba}$ 、 $S(O)_pR^{ba}$ 、 $S(O)_pNR^{be}R^{bf}$ 、 $-C(O)OR^{bb}$ 和 $-C(O)NR^{bc}R^{bd}$; 其中, 所述的 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、 $-C_{1-6}$ 烷氧基 C_{1-6} 烷基、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基任选地被选自卤素、 C_{1-6} 烷基、氧代、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、卤代 C_{2-6} 烯基、卤代 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、氰基、 $-NR^{a1}R^{a2}$ 、硝基、羟基、羟 C_{1-6} 烷基、 $-C(O)R^{ba}$ 、 $S(O)_pR^{ba}$ 、 $S(O)_pNR^{be}R^{bf}$ 、 $-C(O)OR^{bb}$ 、 $-C(O)NR^{bc}R^{bd}$ 、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代;

x^7 选自 C、 CR^{x7} 、N, 其中 R^{x7} 选自 H、卤素、羟基、 $-NR^{n1}R^{n2}$ 、 C_{1-4} 烷基、 $-OC_{1-4}$ 烷基;

x^8 选自 N、O、 CR^{x8} 、 $CR^{x8}R^{x8}$ 、 NR^{x8} 、 $S(O)_p$ 、 $C(=O)$ 、 $C(=CR^{x8})$, 其中 R^{x8} 在每次出现时相同或不同, 且各自独立地选自 H、氘、卤素、羟基、 $-NR^{n1}R^{n2}$ 、氰基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6}

6 烷氧基、羟 C₁₋₆ 烷基、-C₁₋₆ 烷氧基 C₁₋₆ 烷基、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基、6 至 10 元芳基、5 至 10 元杂芳基、-OR^f、-C(O)R^{ba}、-S(O)_pR^{ba}、-N=S(O)R^{ba}、S(O)_pNR^{be}R^{bf}、-C(O)OR^{bb} 和 -C(O)NR^{bc}R^{bd}；其中，所述的 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 烷氧基、-C₁₋₆ 烷氧基 C₁₋₆ 烷基、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基任选地被选自氘、卤素、C₁₋₆ 烷基、氧代、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、卤代 C₂₋₆ 烯基、卤代 C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 烷氧基、卤代 C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基、氰基、-NR^{a1}R^{a2}、硝基、羟基、羟 C₁₋₆ 烷基、-C(O)R^{ba1}、S(O)_pR^{ba1}、S(O)_pNR^{be1}R^{bf1}、-C(O)OR^{bb1}、-C(O)NR^{bc1}R^{bd1}、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

或者连接在同一碳上的两个 R^{x8} 共同形成 3 至 8 元环烷基或 3 至 8 元杂环基；所述的 3 至 8 元环烷基或 3 至 8 元杂环基任选地被选自氘、卤素、C₁₋₆ 烷基、氘代 C₁₋₆ 烷基、氧代、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、卤代 C₂₋₆ 烯基、卤代 C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 烷氧基、卤代 C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基、氰基、-NR^{a1}R^{a2}、硝基、羟基、羟 C₁₋₆ 烷基、-C(O)R^{ba}、S(O)_pR^{ba}、S(O)_pNR^{be}R^{bf}、-C(O)OR^{bb}、-C(O)NR^{bc}R^{bd}、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

x⁹ 选自 CR^{x9}、N、O、NR^{x9}、S(O)_p、CR^{x9}R^{x9}、C(=CR^{x8})，其中 R^{x9} 在每次出现时相同或不同，且各自独立地选自 H、氘、卤素、羟基、-NR^{a1}R^{a2}、氰基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、羟 C₁₋₆ 烷基、-C₁₋₆ 烷氧基 C₁₋₆ 烷基、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基、6 至 10 元芳基、5 至 10 元杂芳基、-OR^f、-C(O)R^{ba}、S(O)_pR^{ba}、S(O)_pNR^{be}R^{bf}、-C(O)OR^{bb} 和 -C(O)NR^{bc}R^{bd}；其中，所述的 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 烷氧基、-C₁₋₆ 烷氧基 C₁₋₆ 烷基、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基任选地被选自氘、卤素、C₁₋₆ 烷基、氧代、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、卤代 C₂₋₆ 烯基、卤代 C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 烷氧基、卤代 C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基、氰基、-NR^{a1}R^{a2}、硝基、羟基、羟 C₁₋₆ 烷基、-C(O)R^{ba1}、S(O)_pR^{ba1}、S(O)_pNR^{be1}R^{bf1}、-C(O)OR^{bb1}、-C(O)NR^{bc1}R^{bd1}、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

或者连接在同一碳上的两个 R^{x9} 共同形成 3 至 8 元环烷基或 3 至 8 元杂环基；所述的 3 至 8 元环烷基和 3 至 8 元杂环基任选地被选自氘、卤素、C₁₋₆ 烷基、氘代 C₁₋₆ 烷基、氧代、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、卤代 C₂₋₆ 烯基、卤代 C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 烷氧基、卤代 C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基、氰基、-NR^{a1}R^{a2}、硝基、羟基、羟 C₁₋₆ 烷基、-C(O)R^{ba}、S(O)_pR^{ba}、S(O)_pNR^{be}R^{bf}、-C(O)OR^{bb}、-C(O)NR^{bc}R^{bd}、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

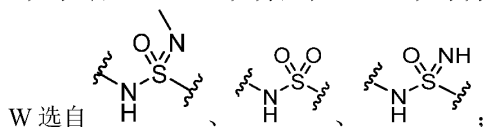
或者 R^{x8} 与 R^{x9} 和其连接的原子共同形成 3 至 7 元环；所述的 3 至 7 元环任选地被选自氘、卤素、C₁₋₆ 烷基、氘代 C₁₋₆ 烷基、氧代、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、卤代 C₂₋₆ 烯基、卤代 C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 烷氧基、卤代 C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基、氰基、-NR^{a1}R^{a2}、硝基、羟基、羟 C₁₋₆ 烷基、-OR^f、-C(O)R^{ba}、S(O)_pR^{ba}、S(O)_pNR^{be}R^{bf}、-C(O)OR^{bb}、-C(O)NR^{bc}R^{bd}、氘代 C₁₋₆ 烷氧基、-C₁₋₆ 烷氧基 C₁₋₆ 烷基、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；所述的 3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基任选地被选自氘、卤素、C₁₋₆ 烷基、氧代、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、卤代 C₂₋₆ 烯基、卤代 C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 烷氧基、卤代 C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基、氰基、-NR^{a1}R^{a2}、硝基、羟基、羟 C₁₋₆ 烷基、-C(O)R^{ba1}、S(O)_pR^{ba1}、S(O)_pNR^{be1}R^{bf1}、-C(O)OR^{bb1}、

-C(O)NR^{bc1}R^{bd1}、3至8元环烷基、3至8元杂环基、6至10元芳基和5至10元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

 为单键或双键；

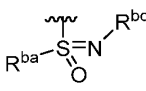
R^a、R^d和R^e相同或不同，且各自独立地选自氢、氘、卤素、C₁₋₆烷基、氰基、-NRⁿ¹Rⁿ²、羟基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆烷氧基、羟 C₁₋₆烷基、-C₁₋₆烷氧基 C₁₋₆烷基、-C(O)R^{ba}、S(O)_pR^{ba}、S(O)_pNR^{be}R^{bf}、-C(O)OR^{bb}、-C(O)NR^{bc}R^{bd}、3至8元环烷基、3至8元杂环基、6至10元芳基和5至10元杂芳基；其中，所述的 C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆烷氧基、-C₁₋₆烷氧基 C₁₋₆烷基、3至8元环烷基、3至8元杂环基、6至10元芳基和5至10元杂芳基任选地被选自氘、卤素、C₁₋₆烷基、氧代、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、卤代 C₂₋₆烯基、卤代 C₂₋₆炔基、C₁₋₆烷氧基、卤代 C₁₋₆烷基、卤代 C₁₋₆烷氧基、氰基、-NR^{a1}R^{a2}、硝基、羟基、羟 C₁₋₆烷基、-C(O)R^{ba1}、S(O)_pR^{ba1}、S(O)_pNR^{be1}R^{bf1}、-C(O)OR^{bb1}、-C(O)NR^{bc1}R^{bd1}、3至8元环烷基、3至8元杂环基、6至10元芳基和5至10元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

或者 R^a、R^d和R^e中的任意两个与其连接的原子共同形成3至8元环烷基、3至8元杂环基、6至10元芳基和5至10元杂芳基；其中，所述的3至8元环烷基、3至8元杂环基、6至10元芳基和5至10元杂芳基任选地被选自氘、卤素、C₁₋₆烷基、氘代 C₁₋₆烷基、氧代、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、卤代 C₂₋₆烯基、卤代 C₂₋₆炔基、C₁₋₆烷氧基、卤代 C₁₋₆烷基、卤代 C₁₋₆烷氧基、氰基、-NR^{a1}R^{a2}、硝基、羟基、羟 C₁₋₆烷基、-C(O)R^{ba}、S(O)_pR^{ba}、S(O)_pNR^{be}R^{bf}、-C(O)OR^{bb}、-C(O)NR^{bc}R^{bd}、3至8元环烷基、3至8元杂环基、6至10元芳基和5至10元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；



环 B 选自 3 至 10 元环烷基、6 至 10 元芳基、5 至 10 元杂芳基、5-7 元单杂环基、7-12 元螺杂环基、6-10 元桥杂环基、6-10 元稠杂环基；

各个 R^b 相同或不同，且各自独立地选自氢、氘、卤素、C₁₋₆烷基、氰基、羟基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆烷氧基、羟 C₁₋₆烷基、-NRⁿ¹Rⁿ²、-C₁₋₆烷氧基 C₁₋₆烷基、3至8元环烷基、3至8元杂环基、

6至10元芳基、5至10元杂芳基、、-OR^f、-C(O)R^{ba}、-C(O)OR^{bb}、-C(O)NR^{bc}R^{bd}、S(O)_pNR^{be}R^{bf}和 S(O)_pR^{ba}；其中，所述的 C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆烷氧基、-C₁₋₆烷氧基 C₁₋₆烷基、3至8元环烷基、3至8元杂环基、6至10元芳基和5至10元杂芳基任选地被选自氘、卤素、C₁₋₆烷基、氧代、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、卤代 C₂₋₆烯基、卤代 C₂₋₆炔基、C₁₋₆烷氧基、卤代 C₁₋₆烷基、卤代 C₁₋₆烷氧基、氰基、-NR^{a1}R^{a2}、硝基、羟基、羟 C₁₋₆烷基、-C(O)R^{ba1}、S(O)_pR^{ba1}、S(O)_pNR^{be1}R^{bf1}、-C(O)OR^{bb1}、-C(O)NR^{bc1}R^{bd1}、3至8元环烷基、3至8元杂环基、6至10元芳基和5至10元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；所述的3至8元环烷基、3至8元杂环基、6至10元芳基和5至10元杂芳基任选地被选自氘、卤素、C₁₋₆烷基、氧代、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、卤代 C₂₋₆烯基、卤代 C₂₋₆炔基、C₁₋₆烷氧基、卤代 C₁₋₆烷基、卤代 C₁₋₆烷氧基、氰基、-NR^{a1}R^{a2}、硝基、羟基、-C(O)R^{ba2}、S(O)_pR^{ba2}、S(O)_pNR^{be2}R^{bf2}、-C(O)OR^{bb2}、-C(O)NR^{bc2}R^{bd2}和羟 C₁₋₆烷基中的一个或多个取代基所取代；

R^{n1} 、 R^{n2} 、 R^{a1} 、 R^{a2} 相同或不同，且各自任意独立地选自氢、氘、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、羟 C_{1-6} 烷基、 $-OR^f$ 、 $-C(O)R^{ba}$ 、 $S(O)_pR^{ba}$ 、 $S(O)_pNR^{be}R^{bf}$ 、 $-C(O)OR^{bb}$ 、 $-C(O)NR^{bc}R^{bd}$ 、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基；其中所述的 C_{1-6} 烷基、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基任选被选自氘、卤素、 C_{1-6} 烷基、氧代、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、卤代 C_{2-6} 烯基、卤代 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、氘代 C_{1-6} 烷氧基、氘代 C_{1-6} 烷基、氰基、氨基、硝基、羟基和羟 C_{1-6} 烷基中的一个或多个取代基所取代；

R^{ba} 、 R^{bb} 、 R^{bc} 、 R^{bd} 、 R^{be} 、 R^{bf} 相同或不同，且各自任意独立地选自氢、氘、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、羟 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、卤代 C_{2-6} 烯基、卤代 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 氘代烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基；其中所述的 C_{1-6} 烷基、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基任选被选自氘、卤素、 C_{1-6} 烷基、氧代、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、卤代 C_{2-6} 烯基、卤代 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、氘代 C_{1-6} 烷氧基、氘代 C_{1-6} 烷基、 $-OR^f$ 、 $-C(O)R^{ba1}$ 、 $S(O)_pR^{ba1}$ 、 $S(O)_pNR^{be1}R^{bf1}$ 、 $-C(O)OR^{bb1}$ 、 $-C(O)NR^{bc1}R^{bd1}$ 、氰基、 $-NR^{a1}R^{a2}$ 、硝基、羟基和羟 C_{1-6} 烷基中的一个或多个取代基所取代；

或者 R^{n1} 与 R^{n2} 、 R^{a1} 与 R^{a2} 、 R^{bc} 与 R^{bd} 、 R^{be} 与 R^{bf} 与它们所连接的氮原子一起形成 3-7 元杂环基；所述的 3-7 元杂环基任选被选自氘、卤素、 C_{1-6} 烷基、氘代 C_{1-6} 烷基、氧代、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、卤代 C_{2-6} 烯基、卤代 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、氰基、 $-NR^{a1}R^{a2}$ 、硝基、羟基、羟 C_{1-6} 烷基、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

环 C 选自 3 至 10 元环烷基、3 至 10 元杂环基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基；

各个 R^c 相同或不同，且各自独立地选自氢、氘、卤素、 C_{1-6} 烷基、氰基、 $-NR^{n1}R^{n2}$ 、羟基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、羟 C_{1-6} 烷基、 $-C_{1-6}$ 烷氧基 C_{1-6} 烷基、 $-C(O)R^{ba}$ 、 $S(O)_pR^{ba}$ 、 $S(O)_pNR^{be}R^{bf}$ 、 $-C(O)OR^{bb}$ 、 $-C(O)NR^{bc}R^{bd}$ 、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基；其中所述的 C_{1-6} 烷基、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基任选被选自氘、卤素、 C_{1-6} 烷基、氧代、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、卤代 C_{2-6} 烯基、卤代 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、氰基、 $-NR^{a1}R^{a2}$ 、硝基、羟基、羟 C_{1-6} 烷基、 $-C(O)R^{ba1}$ 、 $S(O)_pR^{ba1}$ 、 $S(O)_pNR^{be1}R^{bf1}$ 、 $-C(O)OR^{bb1}$ 、 $-C(O)NR^{bc1}R^{bd1}$ 、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；所述的 3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基任选被选自氘、卤素、 C_{1-6} 烷基、氧代、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、卤代 C_{2-6} 烯基、卤代 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、氰基、 $-NR^{a1}R^{a2}$ 、硝基、羟基、 $-C(O)R^{ba2}$ 、 $S(O)_pR^{ba2}$ 、 $S(O)_pNR^{be2}R^{bf2}$ 、 $-C(O)OR^{bb2}$ 、 $-C(O)NR^{bc2}R^{bd2}$ 和羟 C_{1-6} 烷基中的一个或多个取代基所取代；

R^{ba1} 、 R^{bb1} 、 R^{bc1} 、 R^{bd1} 、 R^{be1} 、 R^{bf1} 、 R^{ba2} 、 R^{bb2} 、 R^{bc2} 、 R^{bd2} 、 R^{be2} 、 R^{bf2} 相同或不同，且各自任意独立地选自氢、氘、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基、羟 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、卤代 C_{2-6} 烯基、卤代 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 氘代烷氧基、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基；其中所述的 C_{1-6} 烷基、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基、6 至 10 元芳基和 5 至 10

元杂芳基任选被选自氘、卤素、C₁₋₆烷基、氧代、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、卤代 C₂₋₆烯基、卤代 C₂₋₆炔基、C₁₋₆烷氧基、卤代 C₁₋₆烷基、卤代 C₁₋₆烷氧基、氘代 C₁₋₆烷氧基、氘代 C₁₋₆烷基、氰基、-NR^{a1}R^{a2}、-OR^f、硝基、羟基和羟 C₁₋₆烷基中的一个或多个取代基所取代；

R^f选自氢、C₁₋₆烷基、羟 C₁₋₆烷基、3至8元环烷基、3至8元杂环基、6至10元芳基和5至10元杂芳基；其中所述的 C₁₋₆烷基、3至8元环烷基、3至8元杂环基、6至10元芳基和5至10元杂芳基任选被选自氘、卤素、C₁₋₆烷基、氧代、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、卤代 C₂₋₆烯基、卤代 C₂₋₆炔基、C₁₋₆烷氧基、卤代 C₁₋₆烷基、卤代 C₁₋₆烷氧基、氘代 C₁₋₆烷基、氘代 C₁₋₆烷氧基、氰基、-NR^{a1}R^{a2}、硝基、羟基和羟 C₁₋₆烷基中的一个或多个取代基所取代；

n 选自 0、1、2 或者 3；

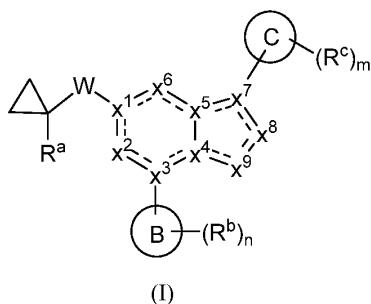
m 选自 0、1、2 或者 3；

p 选自 0、1 或者 2。

2. 如权利要求 1 所述的化合物及其药学上可接受的盐，或其立体异构体、或其前药、或其氮氧化物、或其溶剂合物、或其同位素衍生物，其中 R^d 和 R^e 与其连接的原子共同形成 3 至 6 元环烷基或 3 至 6 元杂环基。

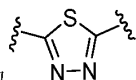
3. 如权利要求 1 或 2 所述的化合物及其药学上可接受的盐，或其立体异构体、或其前药、或其氮氧化物、或其溶剂合物、或其同位素衍生物，其中 R^d 和 R^e 与其连接的原子共同形成环丙基、氧杂环丁基。

4. 如权利要求 1 至 3 中至少一项所述的化合物及其药学上可接受的盐，或其立体异构体、或其前药、或其氮氧化物、或其溶剂合物、或其同位素衍生物，其为式(I)所示的化合物及其药学上可接受的盐，或其立体异构体，

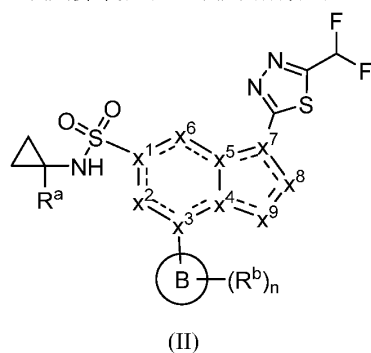


其中，, 环 B、环 C、R^b、R^a、R^c、m、n、W、x¹ 至 x⁹ 如权利要求 1 至 3 中至少一项所定义。

5. 如权利要求 1 至 4 中至少一项所述的化合物及其药学上可接受的盐，或其立体异构体、或其前药、或其氮氧化物、或其溶剂合物、或其同位素衍生物，其中环 C 为 5 元杂芳基，各个 R^c 相同或

不同, 且各自独立地为 C_{1-6} 卤代烷基; 优选地, 环 C 为 , R^c 选自 $-CHF_2$ 。

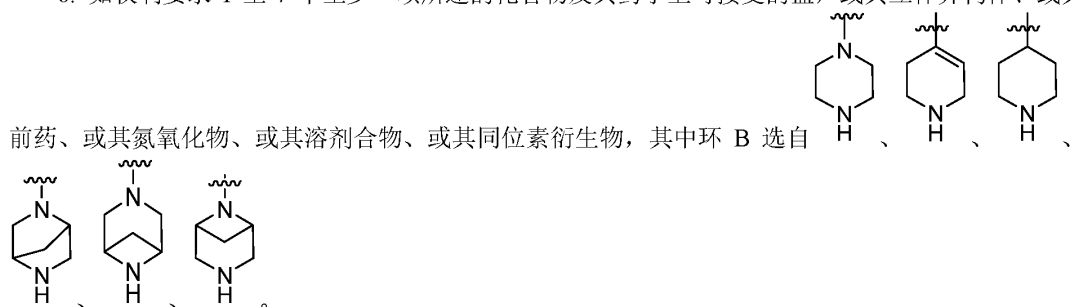
6. 如权利要求 1 至 5 中至少一项所述的化合物及其药学上可接受的盐, 或其立体异构体、或其前药、或其氮氧化物、或其溶剂合物、或其同位素衍生物, 其为式(II)所示的化合物及其药学上可接受的盐, 或其立体异构体、或其前药、或其氮氧化物、或其溶剂合物、或其同位素衍生物:



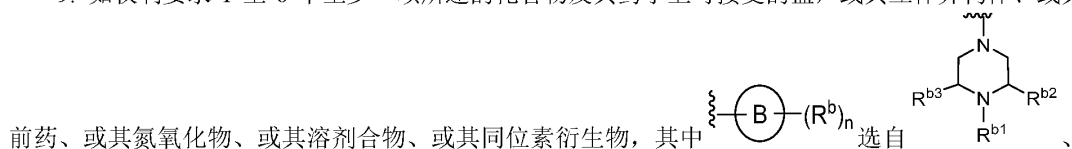
其中: 、 x^1 、 x^2 、 x^3 、 x^4 、 x^5 、 x^6 、 x^7 、 x^8 、 x^9 、环 B、 R^b 、 R^a 、n 如权利要求 1 至 5 中至少一项所定义。

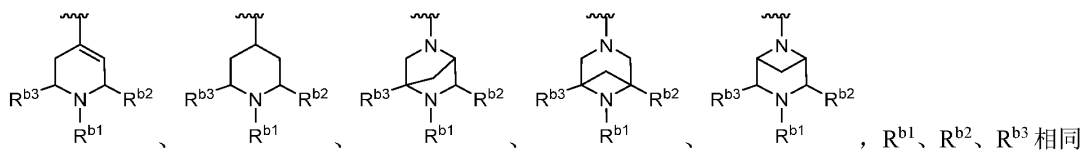
7. 如权利要求 1 至 6 中至少一项所述的化合物及其药学上可接受的盐, 或其立体异构体、或其前药、或其氮氧化物、或其溶剂合物、或其同位素衍生物, 其中 R^a 选自 $-CH_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CN$ 、 $-CH_2=CHF$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CHF_3$ 、 $-CD_3$; 优选地, R^a 选自 $-CH_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CN$ 。

8. 如权利要求 1 至 7 中至少一项所述的化合物及其药学上可接受的盐, 或其立体异构体、或其

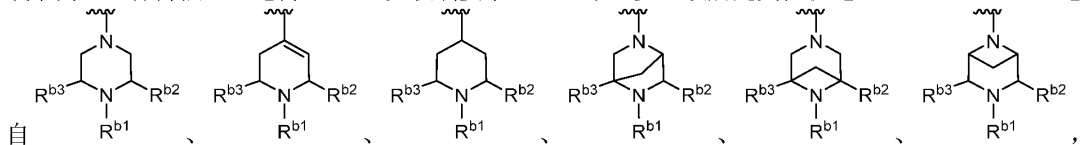


9. 如权利要求 1 至 8 中至少一项所述的化合物及其药学上可接受的盐, 或其立体异构体、或其





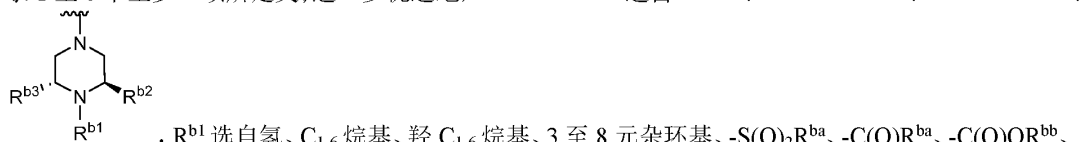
或不同, 且各自独立地选自 R^b , R^b 如权利要求 1 至 8 中至少一项所定义; 优选地, $\text{---}(\text{B})\text{---}(\text{R}^b)_n$ 选



R^{b1} 选自氢、 C_{1-6} 烷基、羟 C_{1-6} 烷基、3 至 8 元杂环基、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{ba}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{ba}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{bb}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{bc}\text{R}^{bd}$ 、

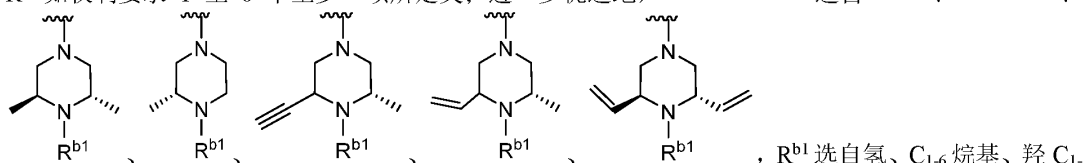
任选被 C_{1-6} 烷基取代的 5 至 6 元杂芳基、 $\text{R}^{ba}\text{---}\text{S}(\text{O})\text{---}\text{N}(\text{R}^{bc})$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{be}\text{R}^{bf}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{ba}$, R^{b2} 和 R^{b3} 相同或不同, 且各自独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基, R^{ba} 、 R^{bb} 、 R^{bc} 、 R^{bd} 、 R^{be} 、 R^{bf} 如权利要

求 1 至 8 中至少一项所定义; 进一步优选地,



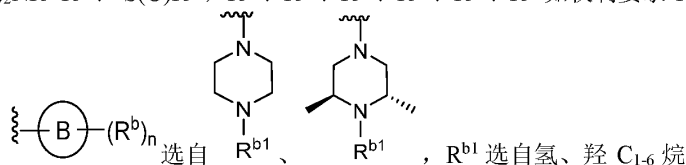
$-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{bc}\text{R}^{bd}$ 、任选被 C_{1-6} 烷基取代的 5 至 6 元杂芳基、 $\text{R}^{ba}\text{---}\text{S}(\text{O})\text{---}\text{N}(\text{R}^{bc})$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{be}\text{R}^{bf}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{ba}$, R^{b2} 和 R^{b3} 相同或不同, 且各自独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基, R^{ba} 、 R^{bb} 、 R^{bc} 、 R^{bd} 、 R^{be} 、

R^{bf} 如权利要求 1 至 8 中至少一项所定义; 进一步优选地,

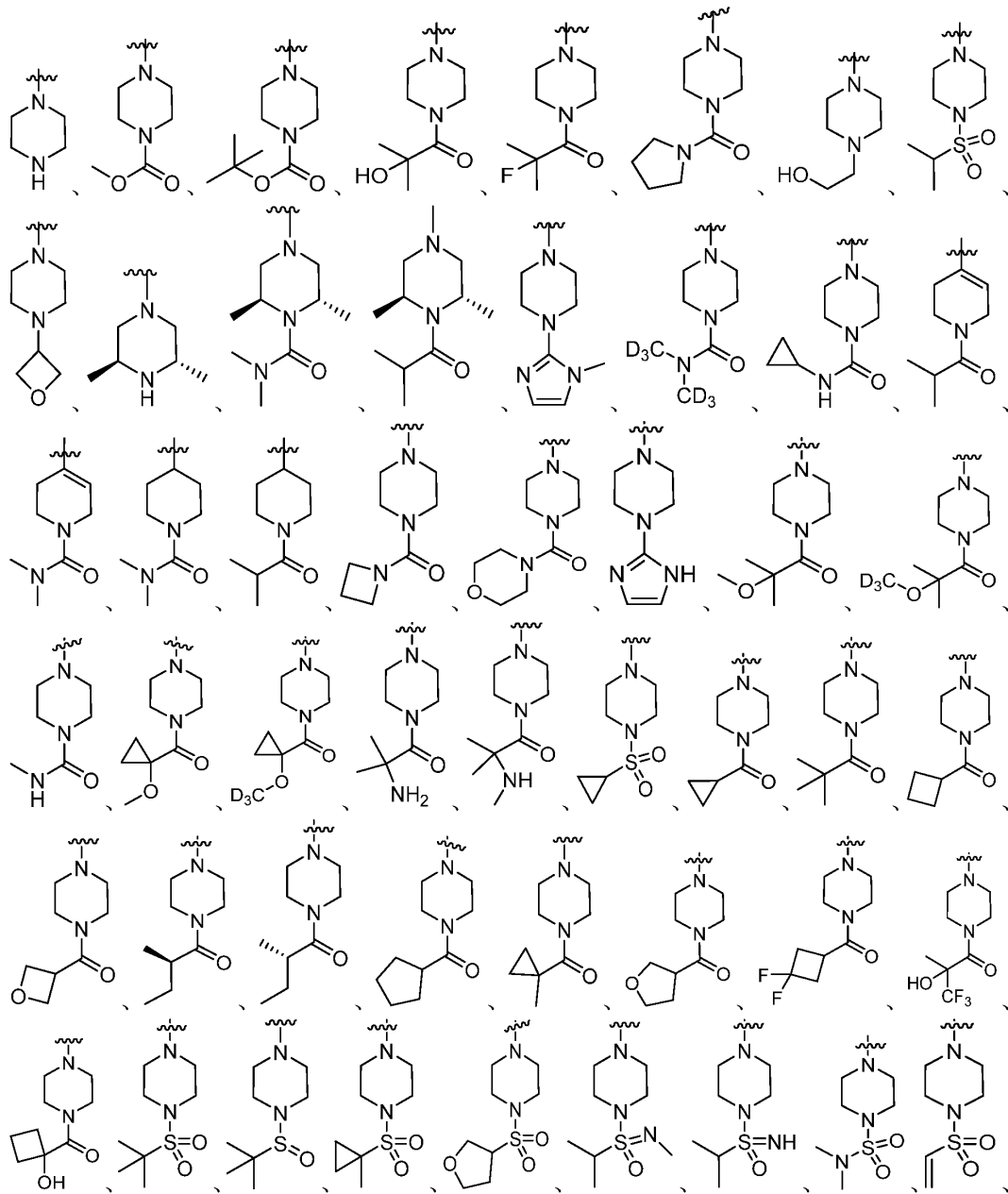


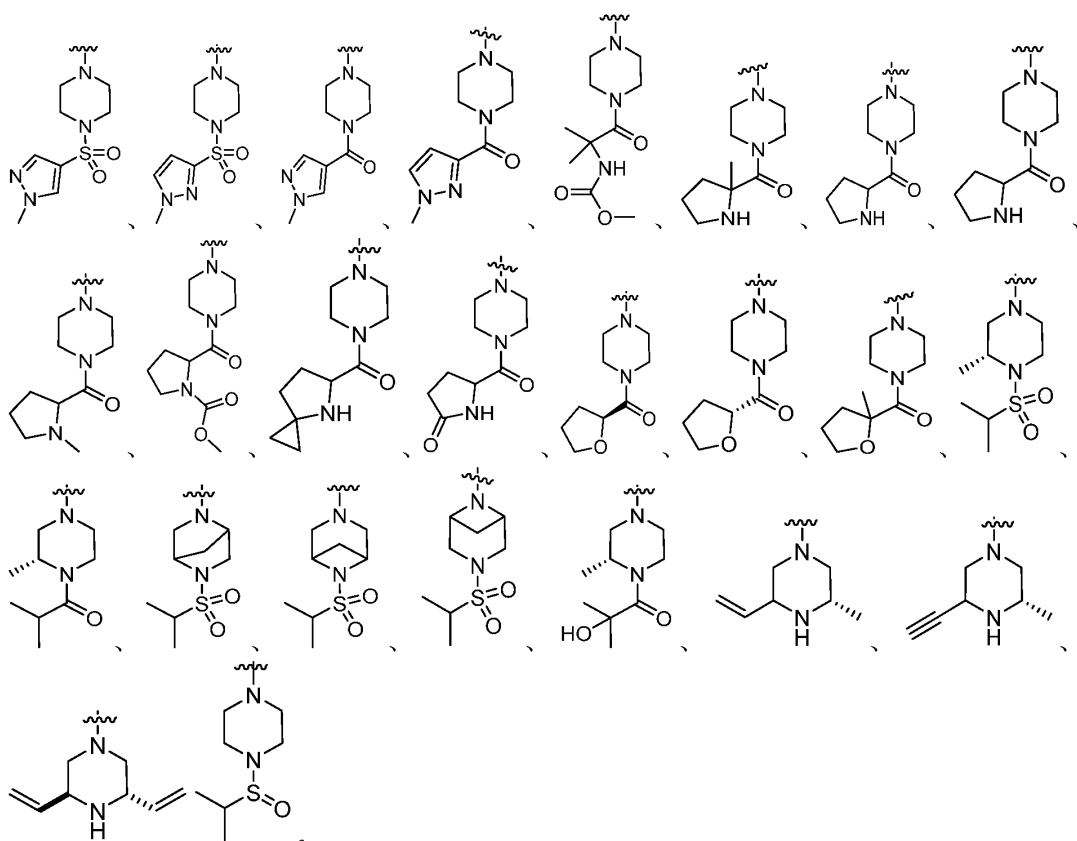
至 6 元杂芳基、 $\text{R}^{ba}\text{---}\text{S}(\text{O})\text{---}\text{N}(\text{R}^{bc})$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{be}\text{R}^{bf}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{ba}$, R^{ba} 、 R^{bb} 、 R^{bc} 、 R^{bd} 、 R^{be} 、 R^{bf} 如权利要求 1

至 8 中至少一项所定义; 最优选地,



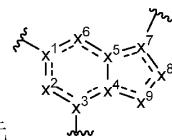
前药、或其氮氧化物、或其溶剂合物、或其同位素衍生物, 其中 $\text{---} \text{B} \text{---} (\text{R}^b)_n$ 选自



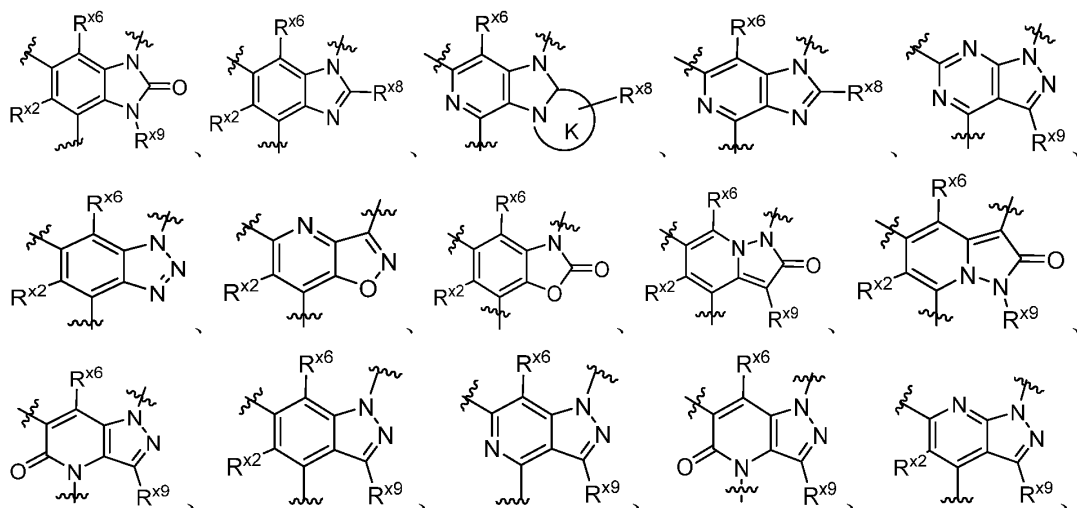


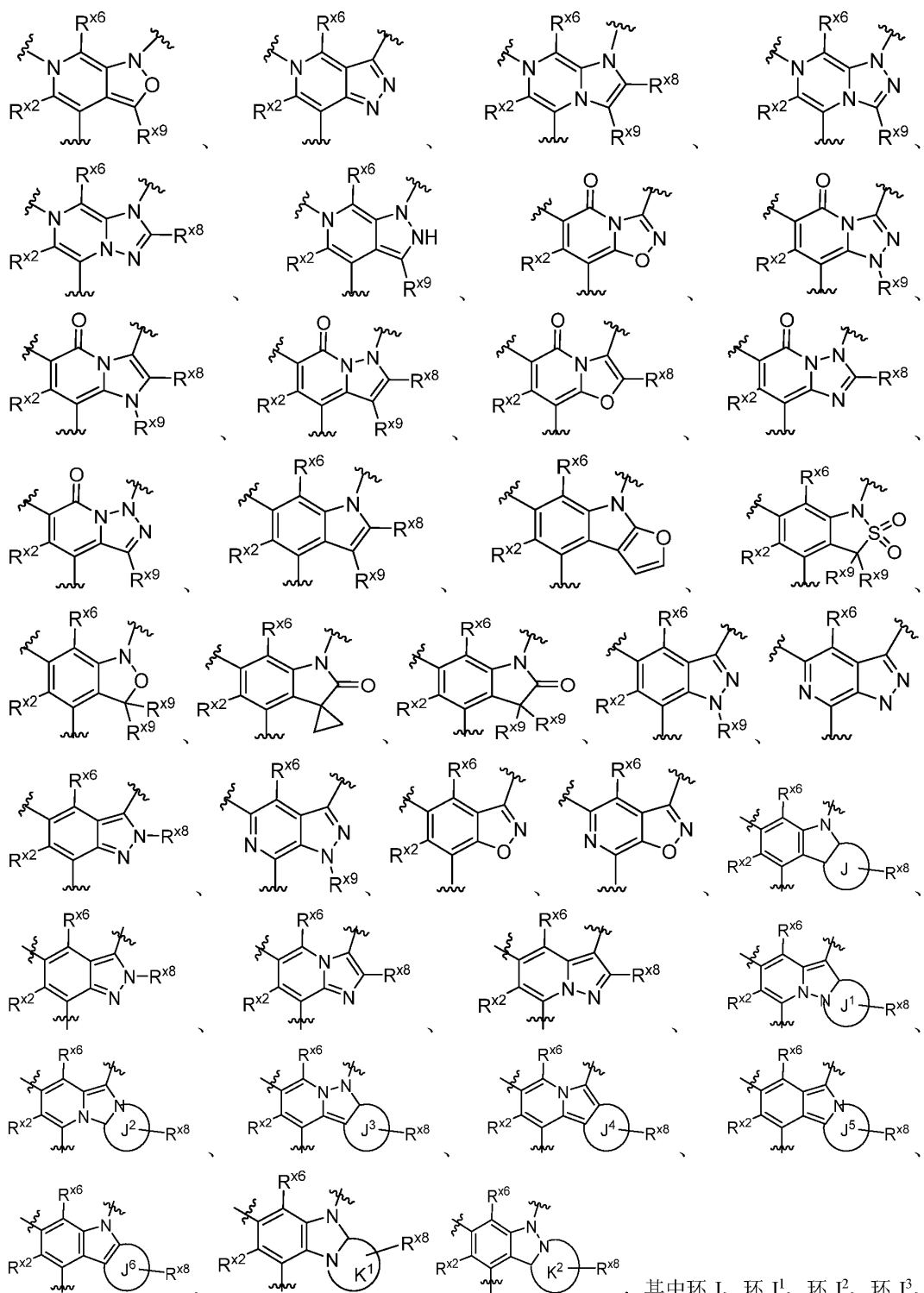
12. 如权利要求 1 至 11 中至少一项所述的化合物及其药学上可接受的盐,或其立体异构体、或其

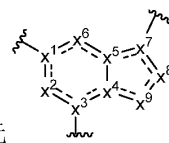
前药、或其氮氧化物、或其溶剂合物、或其同位素衍生物,其中,结构单元



选自

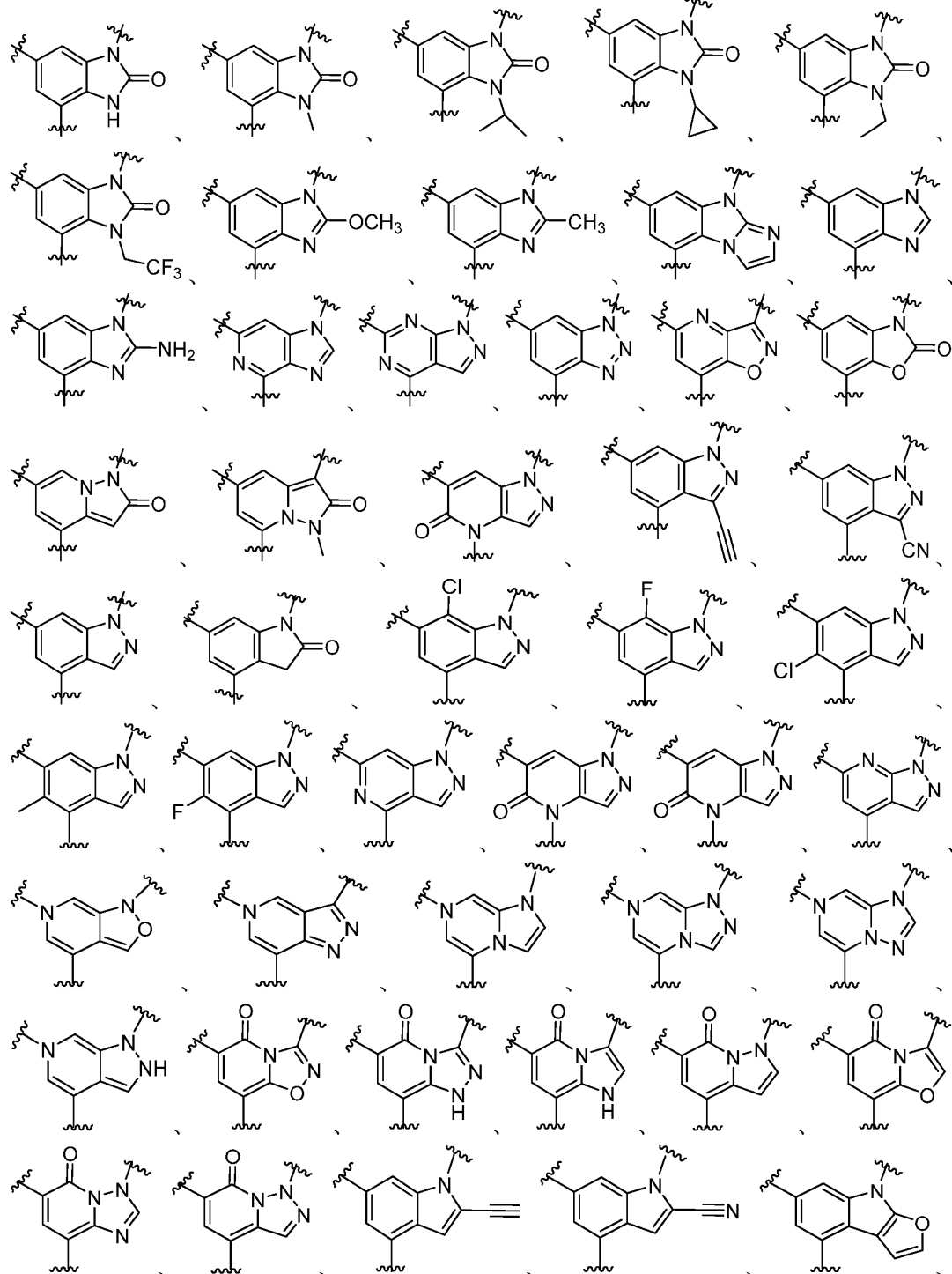


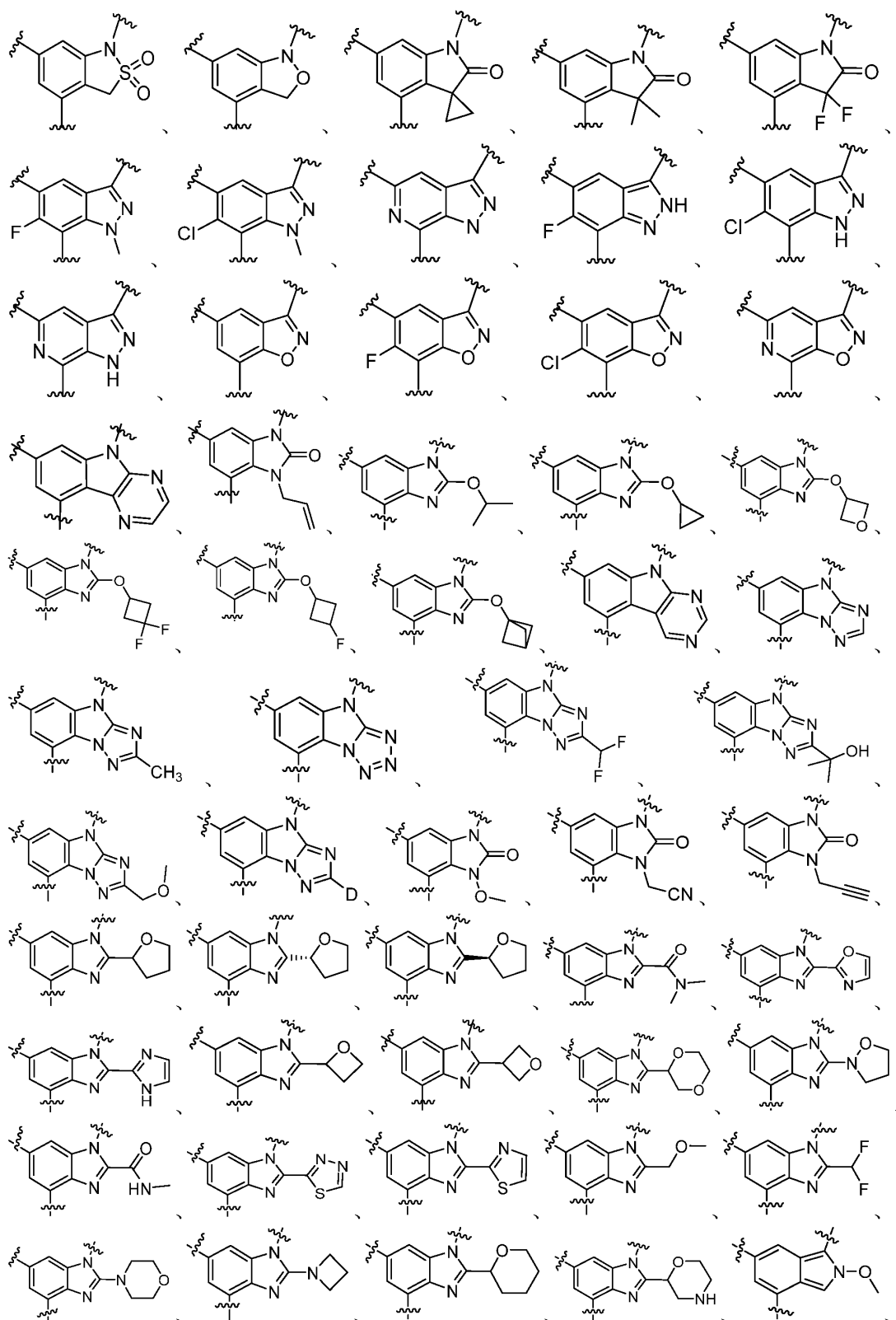


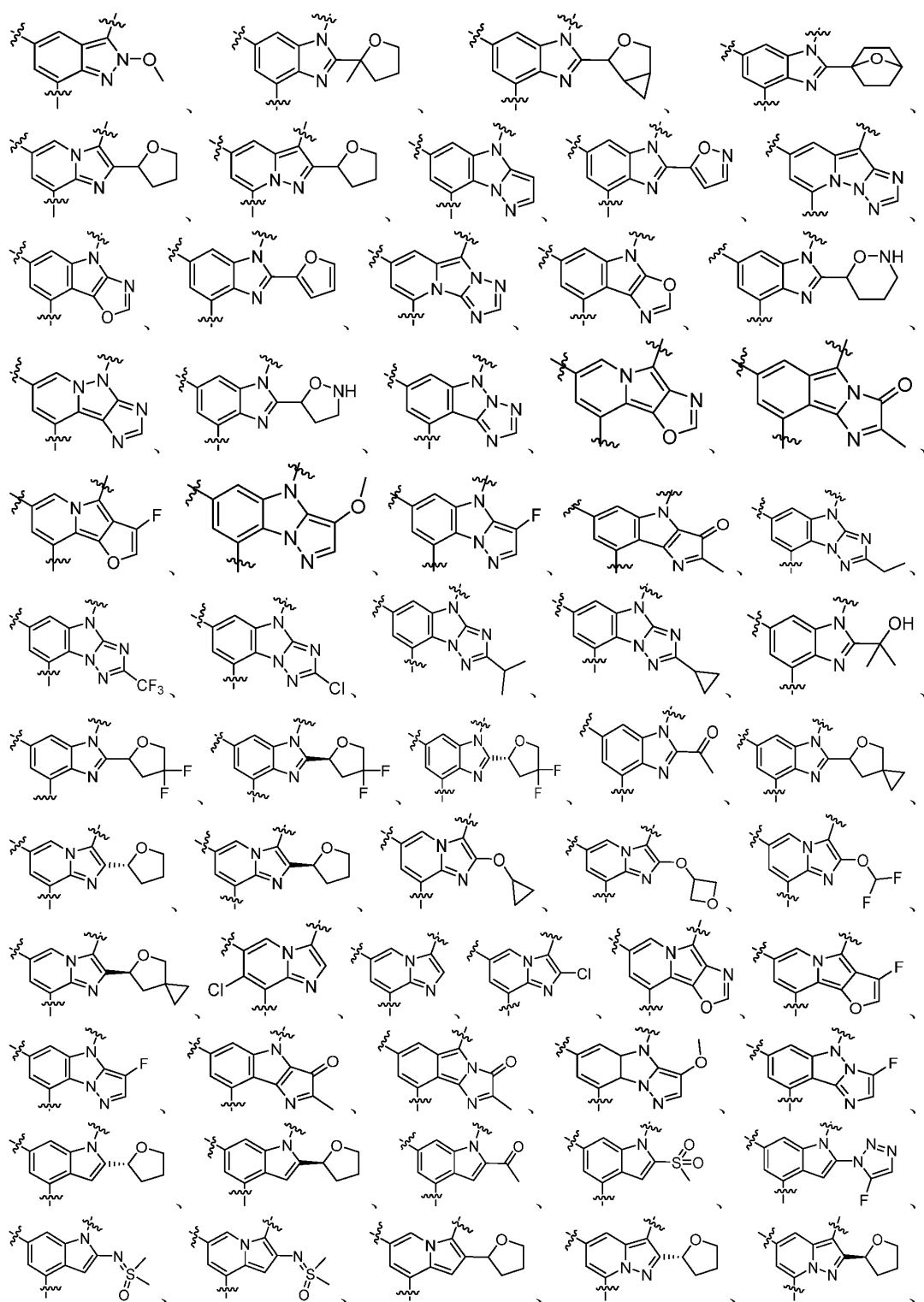


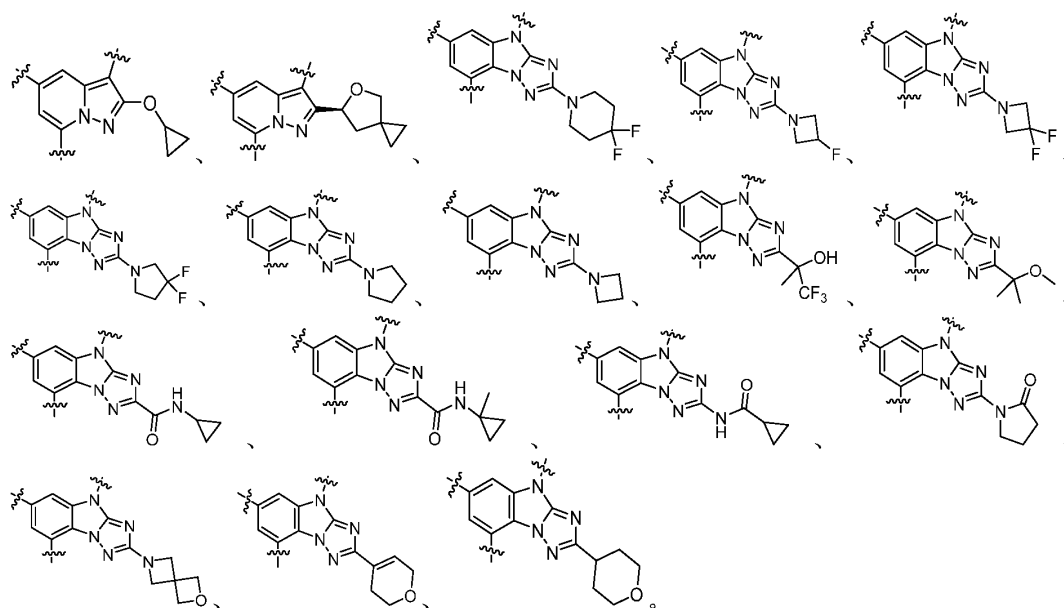
R^{x6} 、 R^{x8} 、 R^{x9} 如权利要求 1 至 14 中至少一项所定义；优选地，结构单元

选自

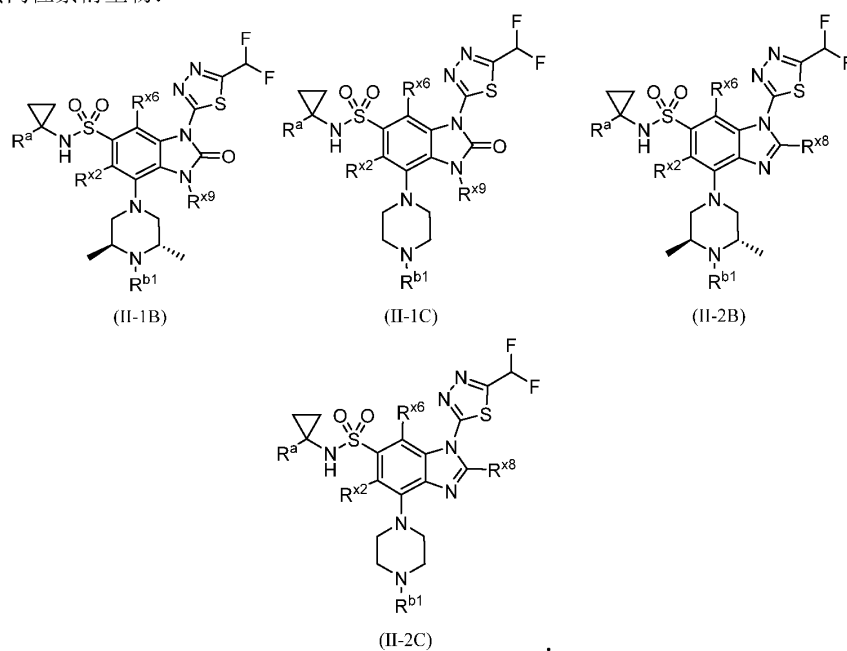








13. 如权利要求 1 至 12 中至少一项所述的化合物及其药学上可接受的盐, 或其立体异构体、或其前药、或其氮氧化物、或其溶剂合物、或其同位素衍生物, 其为式(II-1B)、式(II-1C)、式(II-2B)、式(II-2C)所示的化合物及其药学上可接受的盐, 或其立体异构体、或其前药、或其氮氧化物、或其溶剂合物、或其同位素衍生物:

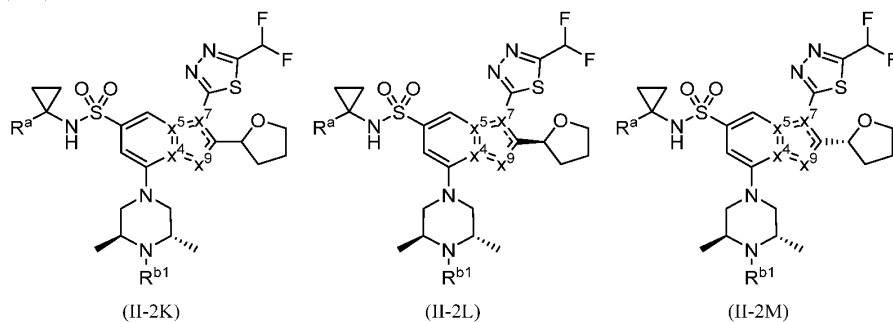


其中: R^{b1} 选自氢、 C_{1-6} 烷基、羟 C_{1-6} 烷基、3 至 8 元杂环基、 $-S(O)_2R^{ba}$ 、 $-C(O)R^{ba}$ 、 $-C(O)OR^{bb}$ 、

$-C(O)NR^{bc}R^{bd}$ 、任选被 C_{1-6} 烷基取代的 5 至 6 元杂芳基、 $R^{ba}-S(=O)_2-NR^{bc}$ 、 $S(O)_2NR^{bc}R^{bf}$ 、 $-S(O)R^{ba}$; R^a 、

R^{x2} 、 R^{x6} 、 R^{x8} 、 R^{x9} 、 R^{ba} 、 R^{bb} 、 R^{bc} 、 R^{bd} 、 R^{be} 、 R^{bf} 如权利要求 1 至 12 中至少一项所定义。

14. 如权利要求 1 至 13 中至少一项所述的化合物及其药学上可接受的盐，或其立体异构体、或其前药、或其氮氧化物、或其溶剂合物、或其同位素衍生物，其为式(II-2K)、式(II-2L)、式(II-2M)所示的化合物及其药学上可接受的盐，或其立体异构体、或其前药、或其氮氧化物、或其溶剂合物、或其同位素衍生物：



其中：

--- 为单键或双键；

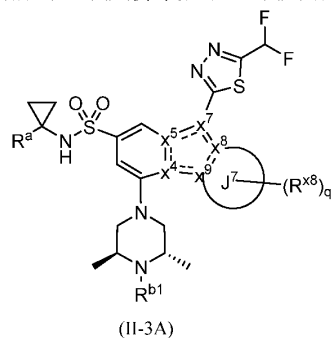
x^4 、 x^5 、 x^7 相同或不同，且各自独立地选自 N 或 C；

x^9 选自 N 或 CH；

且 x^4 、 x^5 、 x^7 、 x^9 所在的环为芳香环；

R^{b1} 选自 R^b ； R^b 、 R^a 如权利要求 1 至 13 中至少一项所定义。

15. 如权利要求 1 至 14 中至少一项所述的化合物及其药学上可接受的盐，或其立体异构体、或其前药、或其氮氧化物、或其溶剂合物、或其同位素衍生物，其为式(II-3A)所示的化合物及其药学上可接受的盐，或其立体异构体、或其前药、或其氮氧化物、或其溶剂合物、或其同位素衍生物：



其中：

--- 为单键或双键；

x^4 、 x^5 、 x^7 、 x^8 、 x^9 相同或不同，且各自独立地选自 N 或 C；且 x^4 、 x^5 、 x^7 、 x^8 、 x^9 所在的环为芳香环；

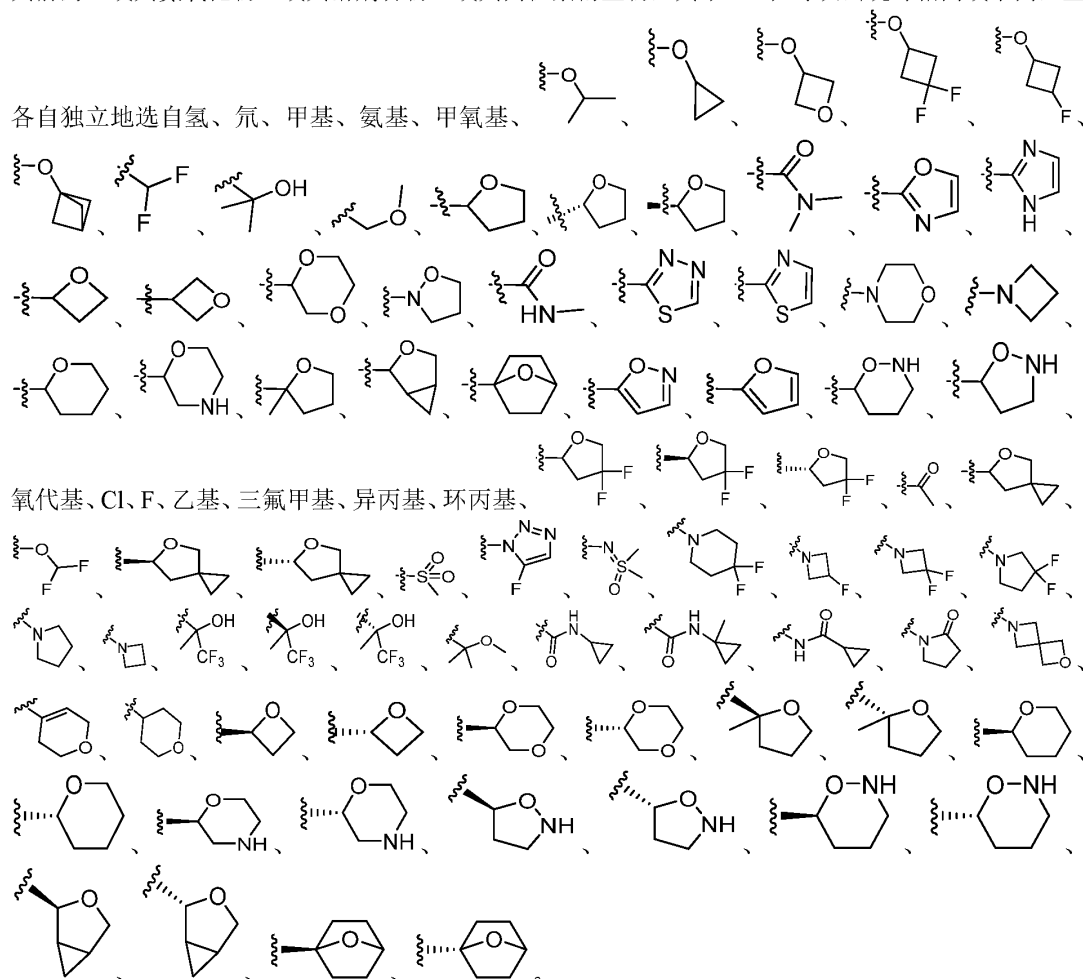
环 J⁷ 选自 5 至 10 元杂芳基或 3 至 8 元杂环基；

q 选自 0、1 或者 2；

R^{b1} 选自 R^b；R^b、R^a、R^{x8} 如权利要求 1 至 14 中至少一项所定义。

16. 如权利要求 1 至 15 中至少一项所述的化合物及其药学上可接受的盐，或其立体异构体、或其前药、或其氮氧化物、或其溶剂合物、或其同位素衍生物，其中环 J、环 J¹、环 J²、环 J³、环 J⁴、环 J⁵、环 J⁶、环 J⁷、环 K¹、环 K² 和环 K 相同或不同，且各自独立地为 3-7 元环，优选为 5 至 10 元杂芳基或 3 至 8 元杂环基，更优选为 5 至 10 元杂芳基，进一步优选为 5 至 6 元含氮杂芳基，最优选为 5 元含氮杂芳基。

17. 如权利要求 1 至 16 中至少一项所述的化合物及其药学上可接受的盐，或其立体异构体、或其前药、或其氮氧化物、或其溶剂合物、或其同位素衍生物，其中 R^{x8} 在每次出现时相同或不同，且



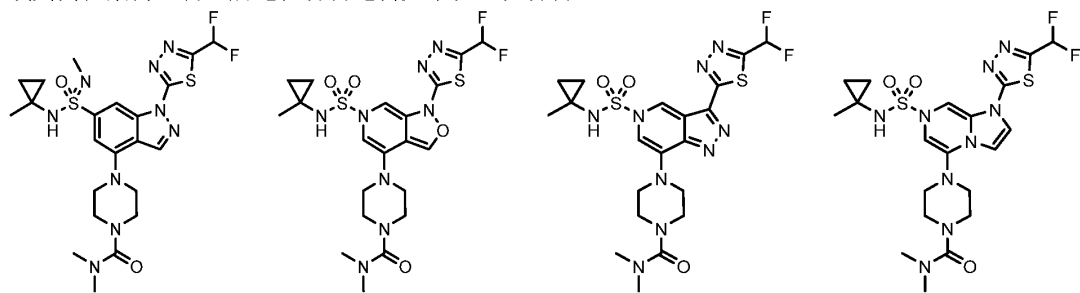
18. 如权利要求 1 至 17 中至少一项所述的化合物及其药学上可接受的盐, 或其立体异构体、或其前药、或其氮氧化物、或其溶剂合物、或其同位素衍生物, 其中 R^{a9} 选自甲基、乙基、异丙基、环丙基、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、、甲氧基、、。

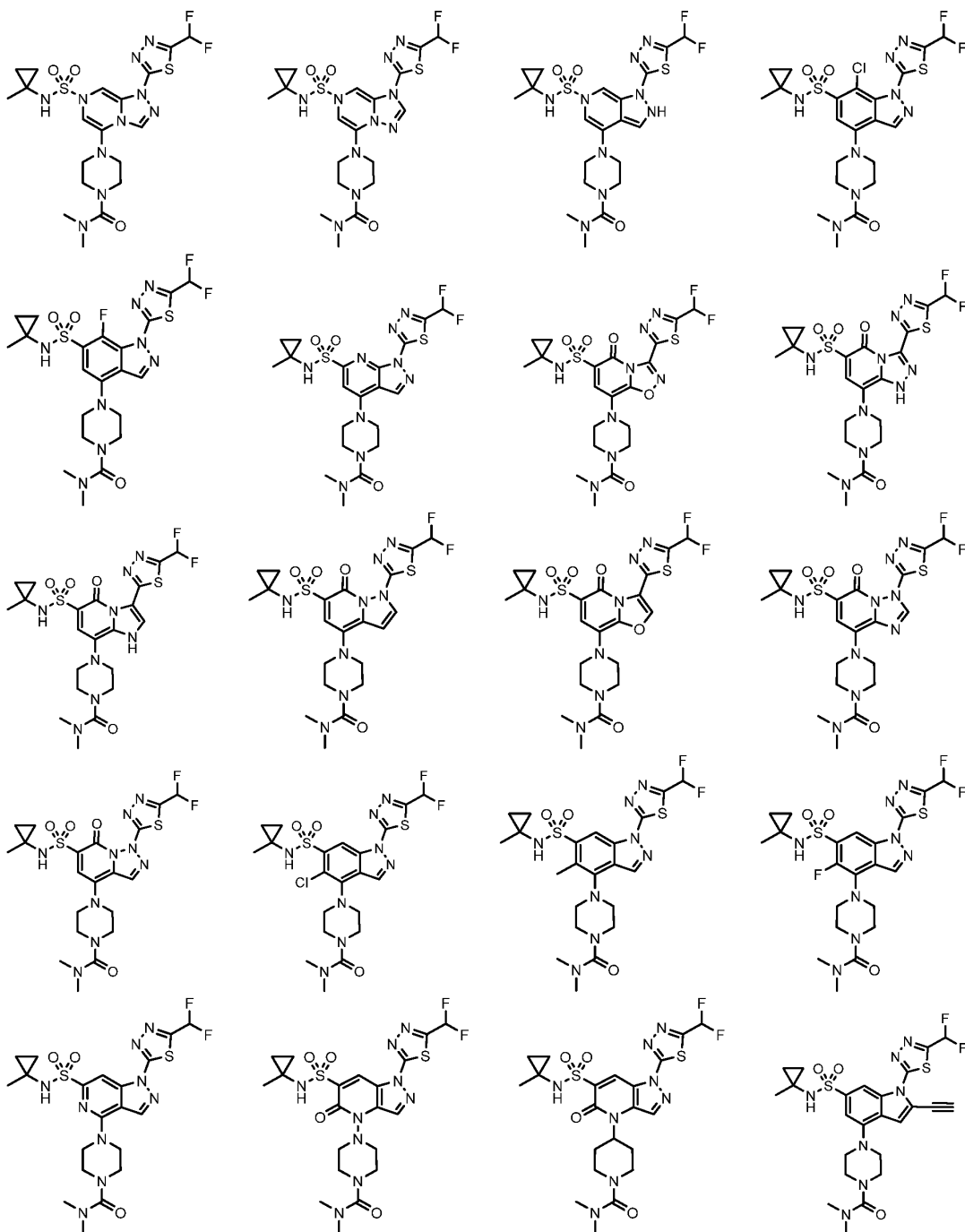
19. 如权利要求 1 至 18 中至少一项所述的化合物及其药学上可接受的盐, 或其立体异构体、或其前药、或其氮氧化物、或其溶剂合物、或其同位素衍生物, 其中 R^{ba} 、 R^{bb} 、 R^{bc} 、 R^{bd} 、 R^{be} 、 R^{bf} 相同

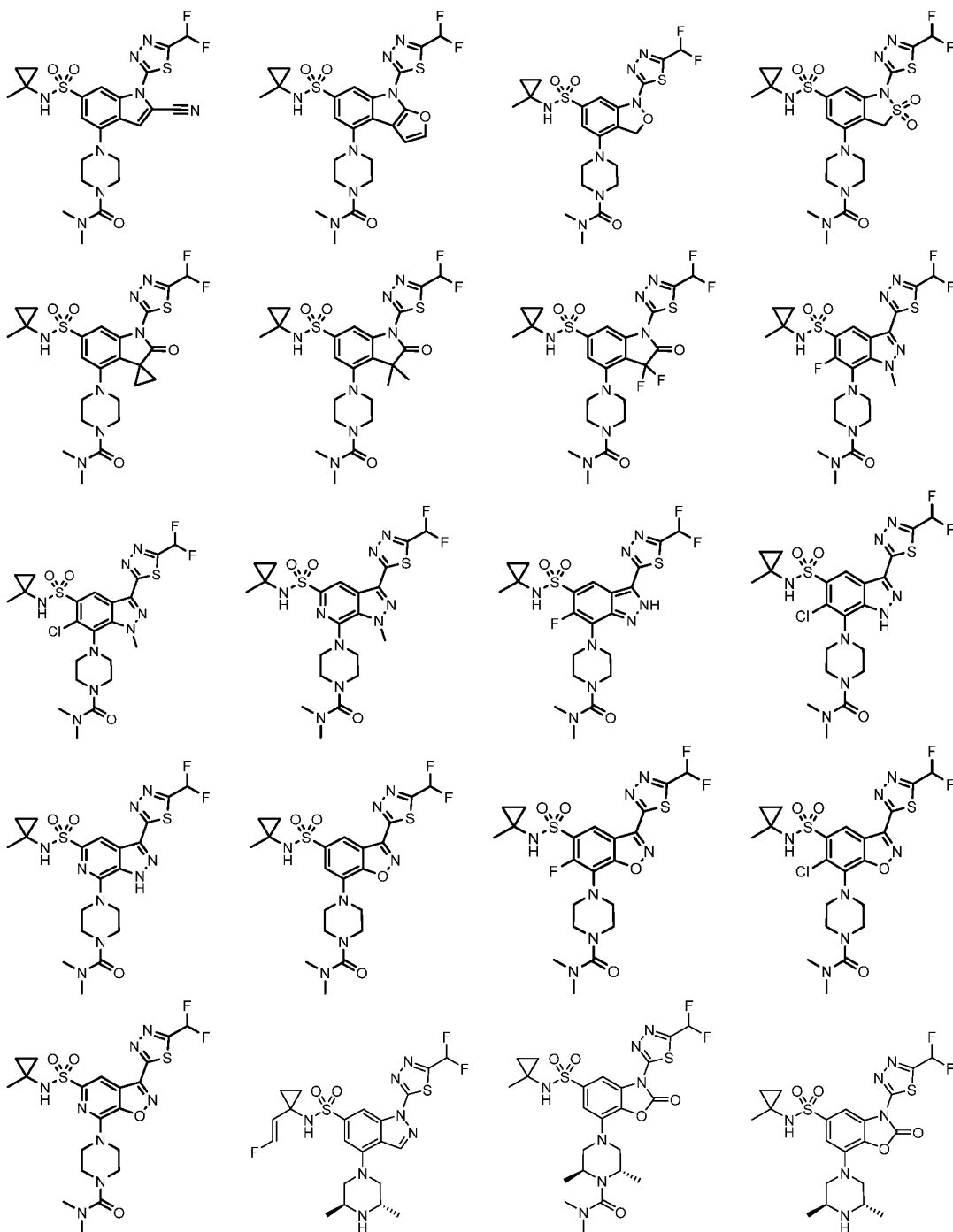
或不同, 且各自独立地选自氢、甲基、 $-\text{CD}_3$ 、异丙基、叔丁基、、、、、
甲氧基、叔丁氧基、、、、、、、、、
、、、、、、、、、、、
、、、、、、、、、、、
、、。

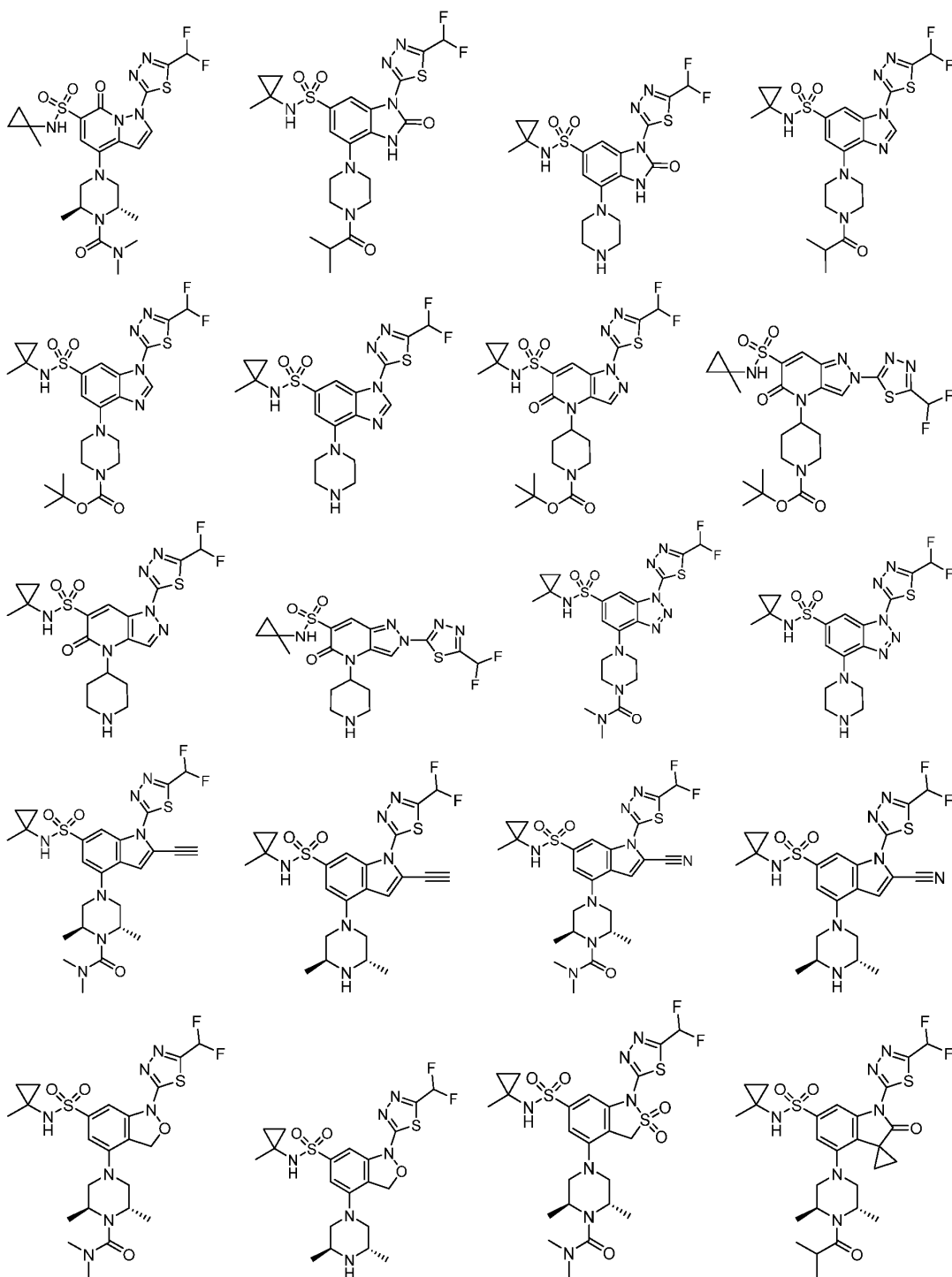
20. 如权利要求 1 至 19 中至少一项所述的化合物及其药学上可接受的盐, 或其立体异构体、或其前药、或其氮氧化物、或其溶剂合物、或其同位素衍生物, 其中 R^{bl} 在每次出现时相同或不同, 且各自独立地选自氢。

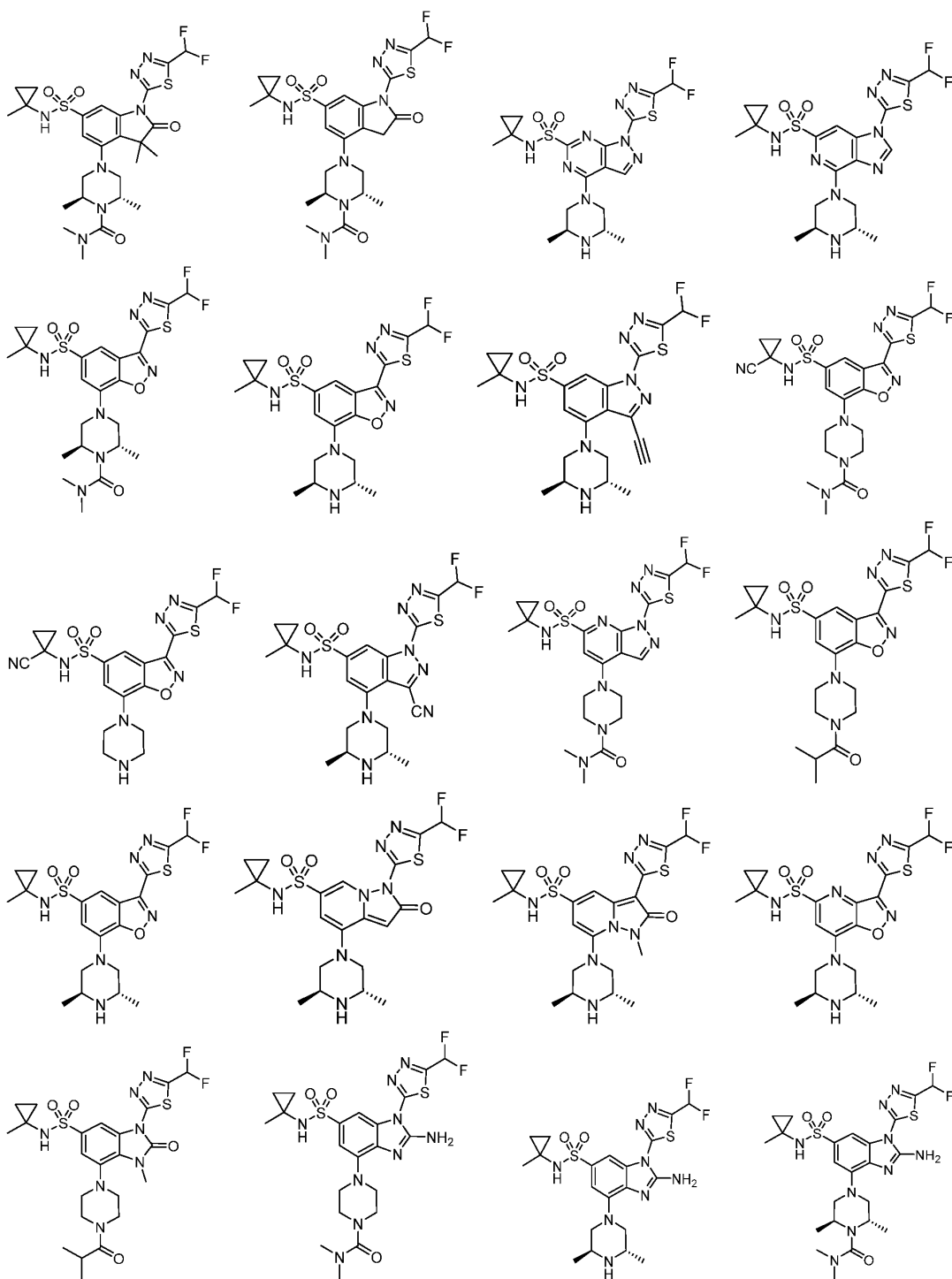
21. 化合物及其药学上可接受的盐, 或其立体异构体、或其前药、或其氮氧化物、或其溶剂合物、或其同位素衍生物, 所述化合物选自如下任一化合物,

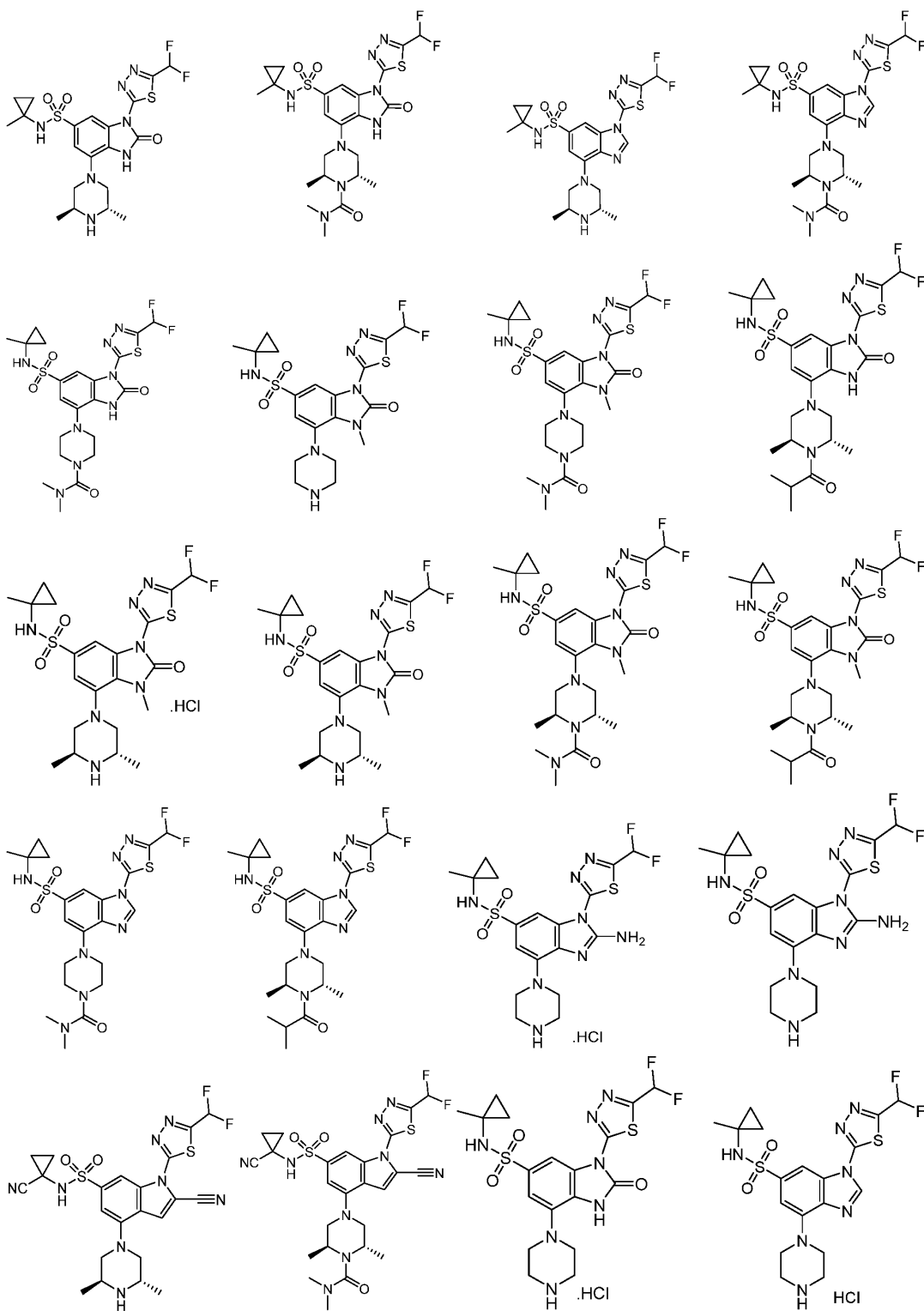


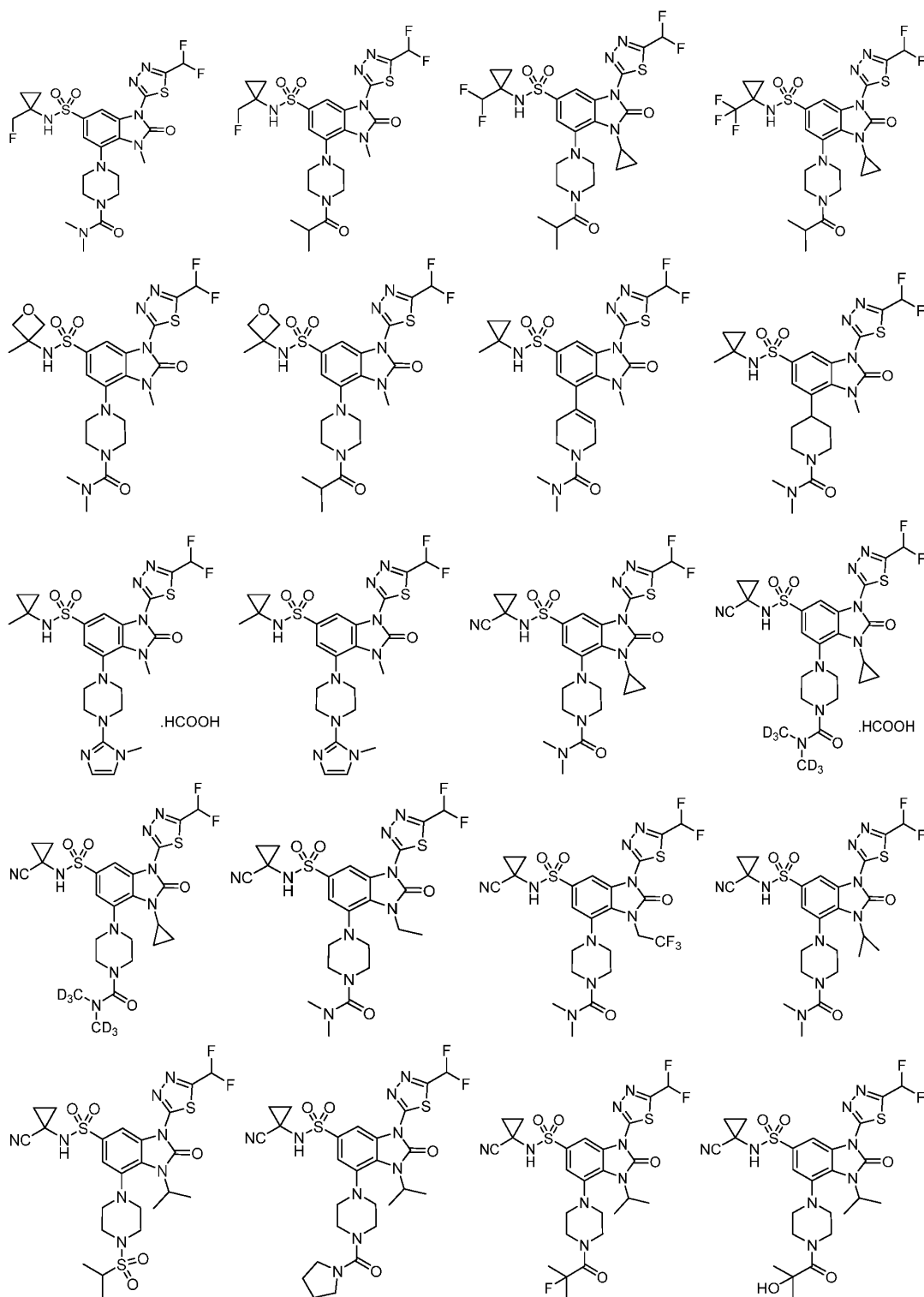


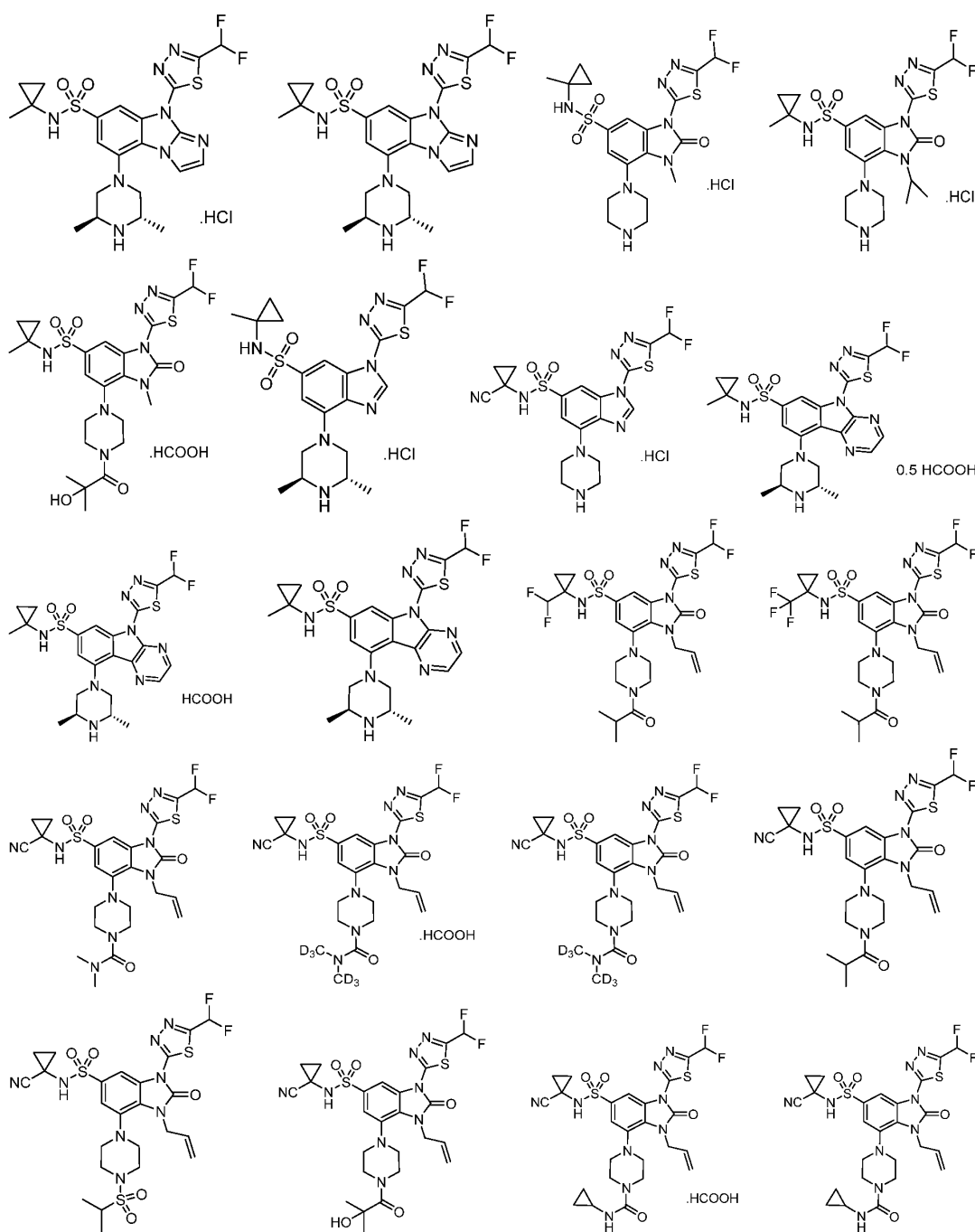


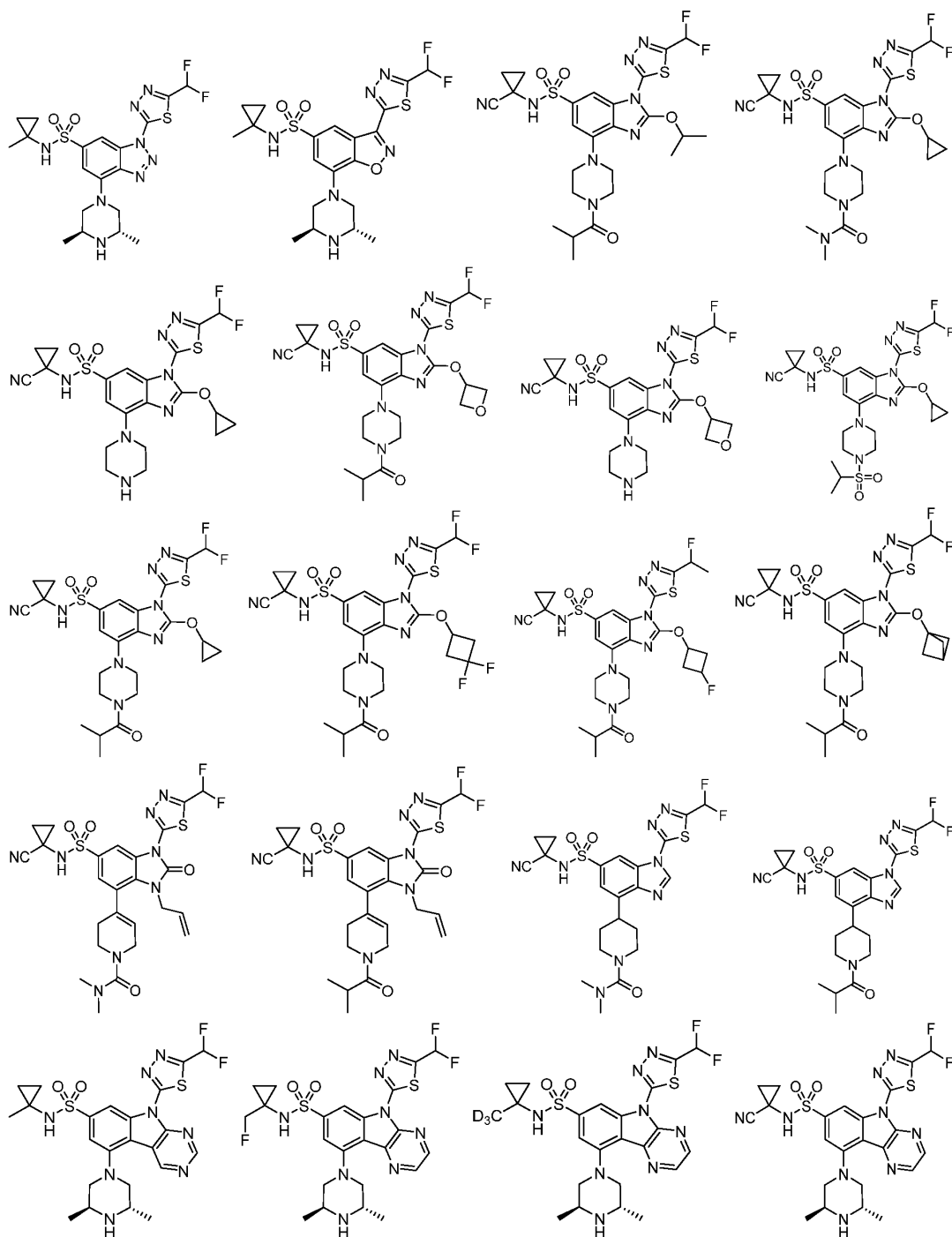


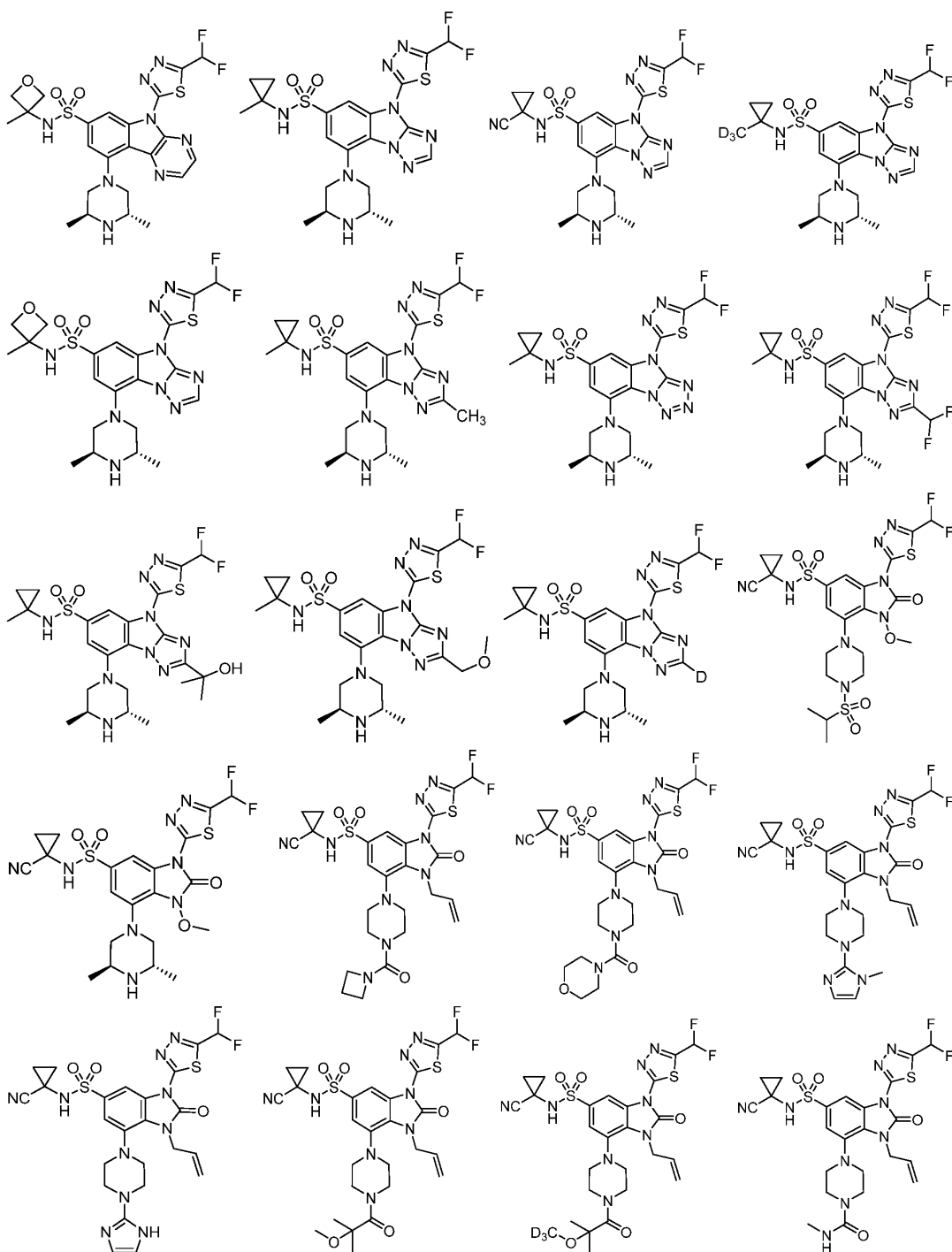


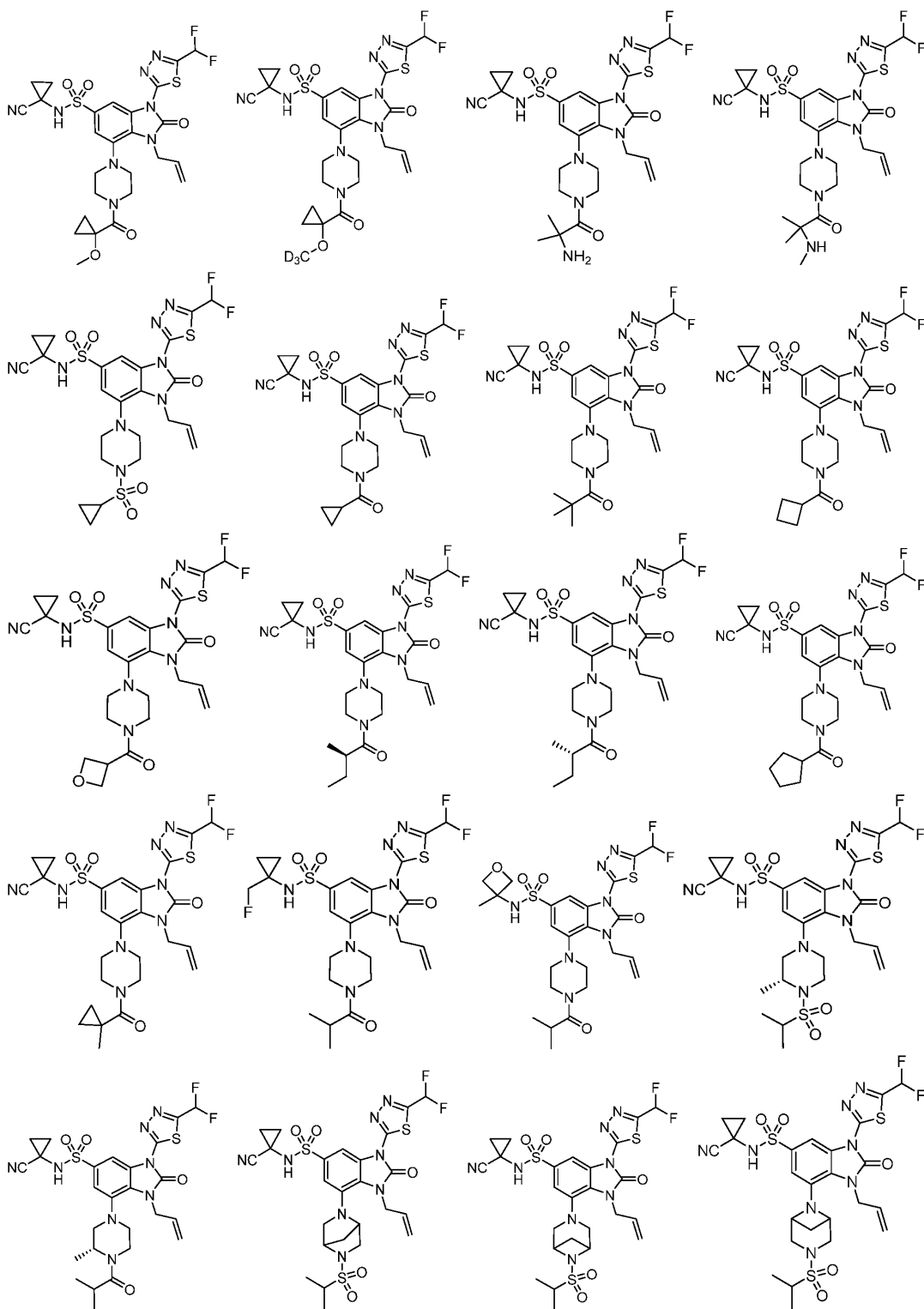


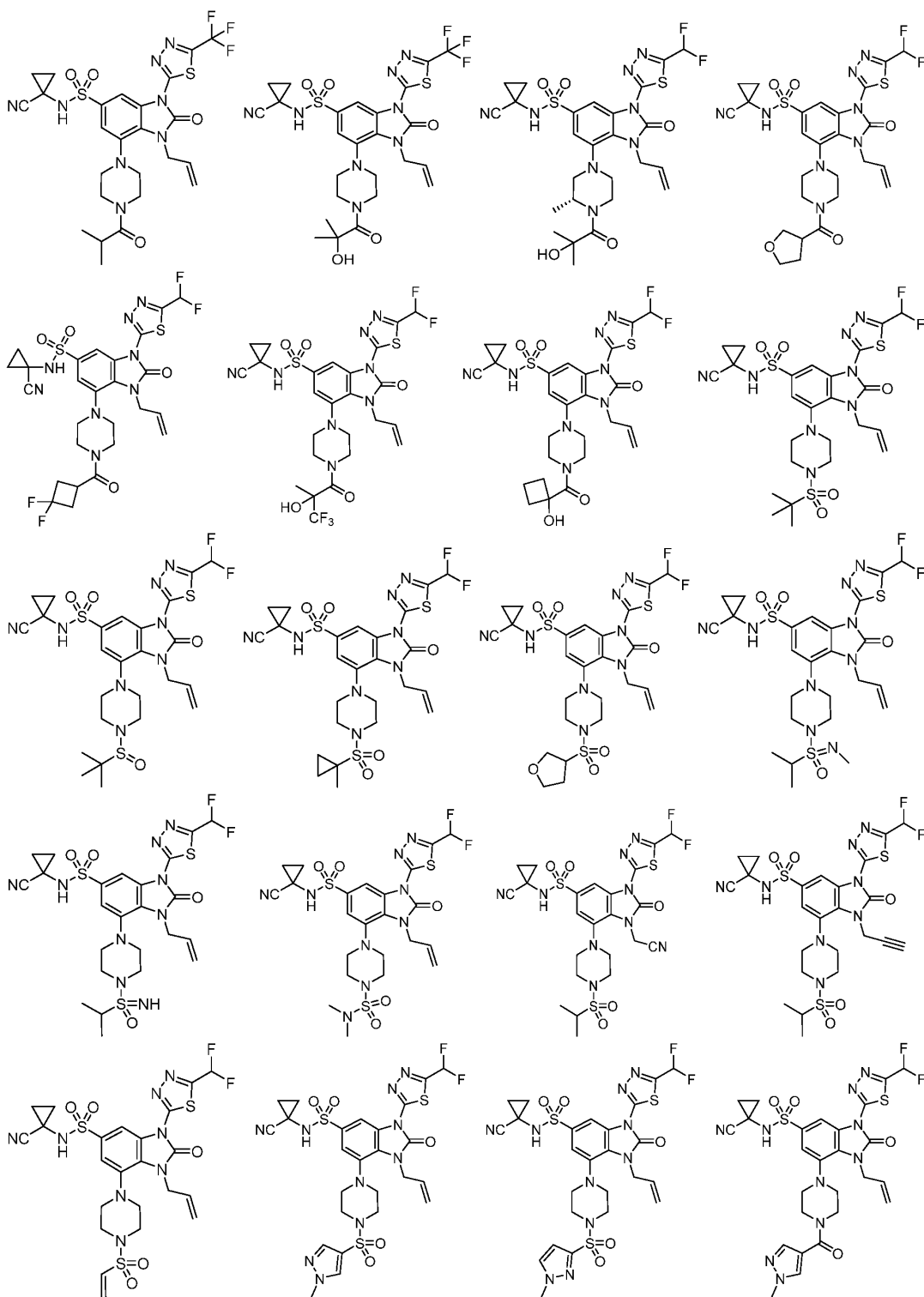


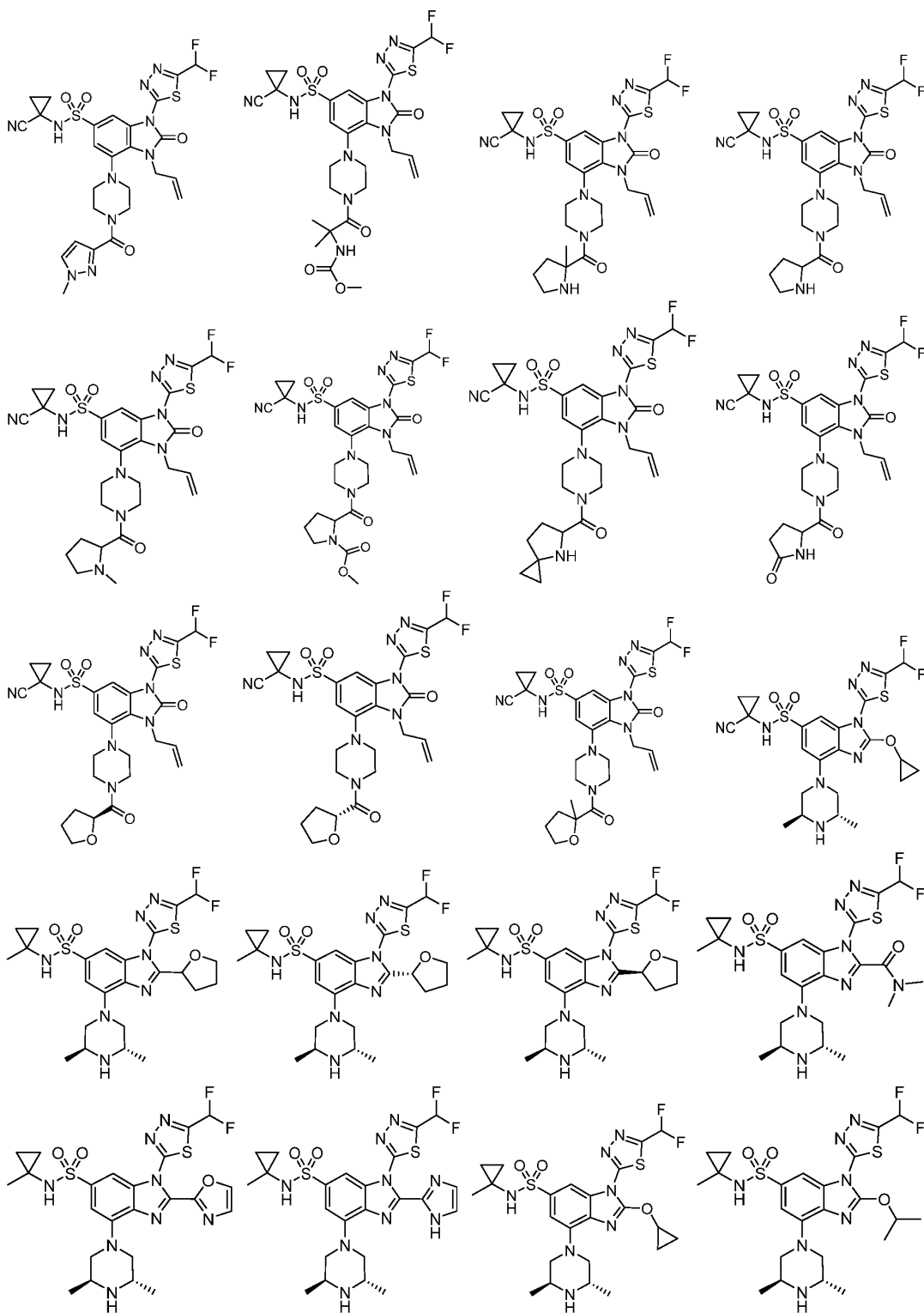


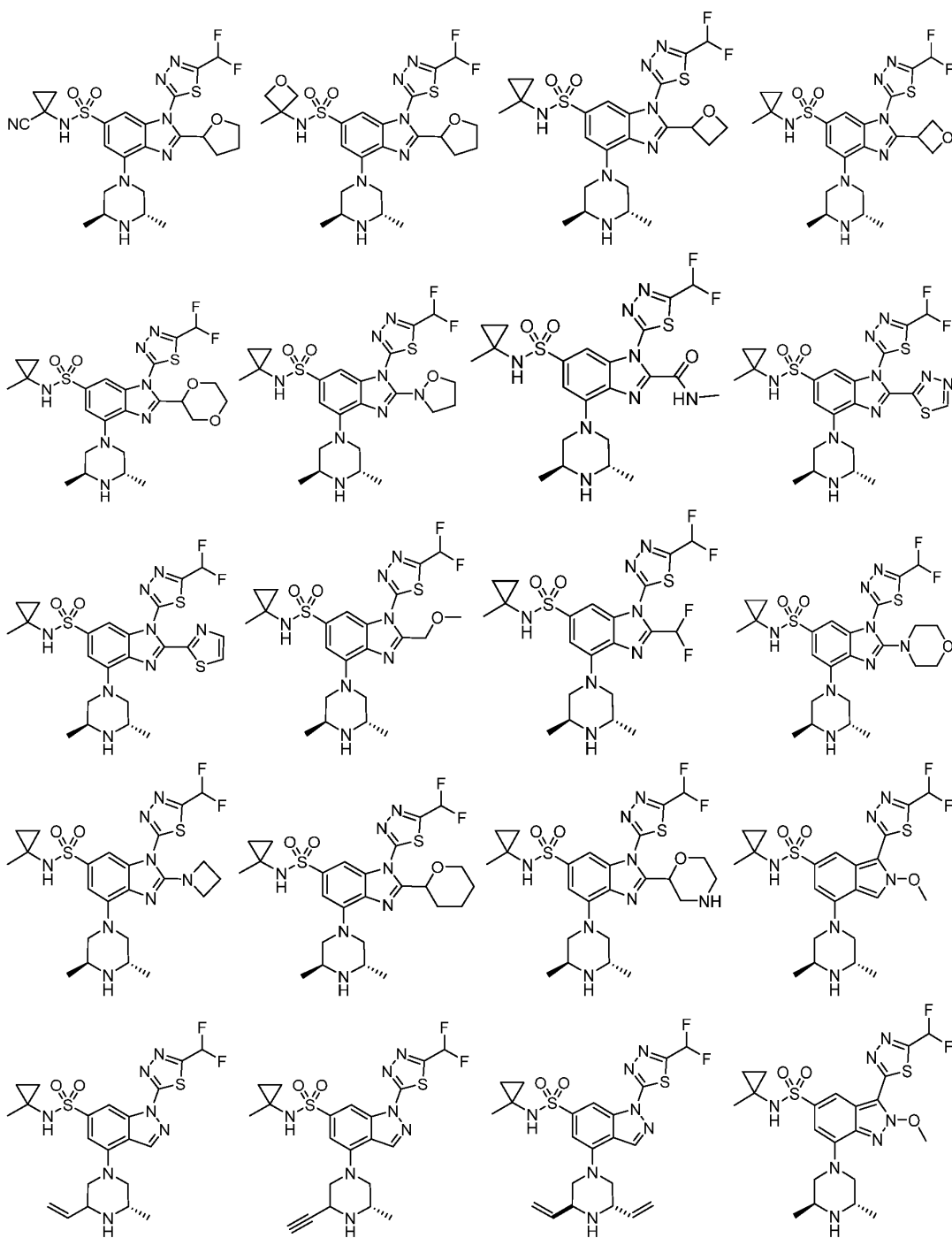


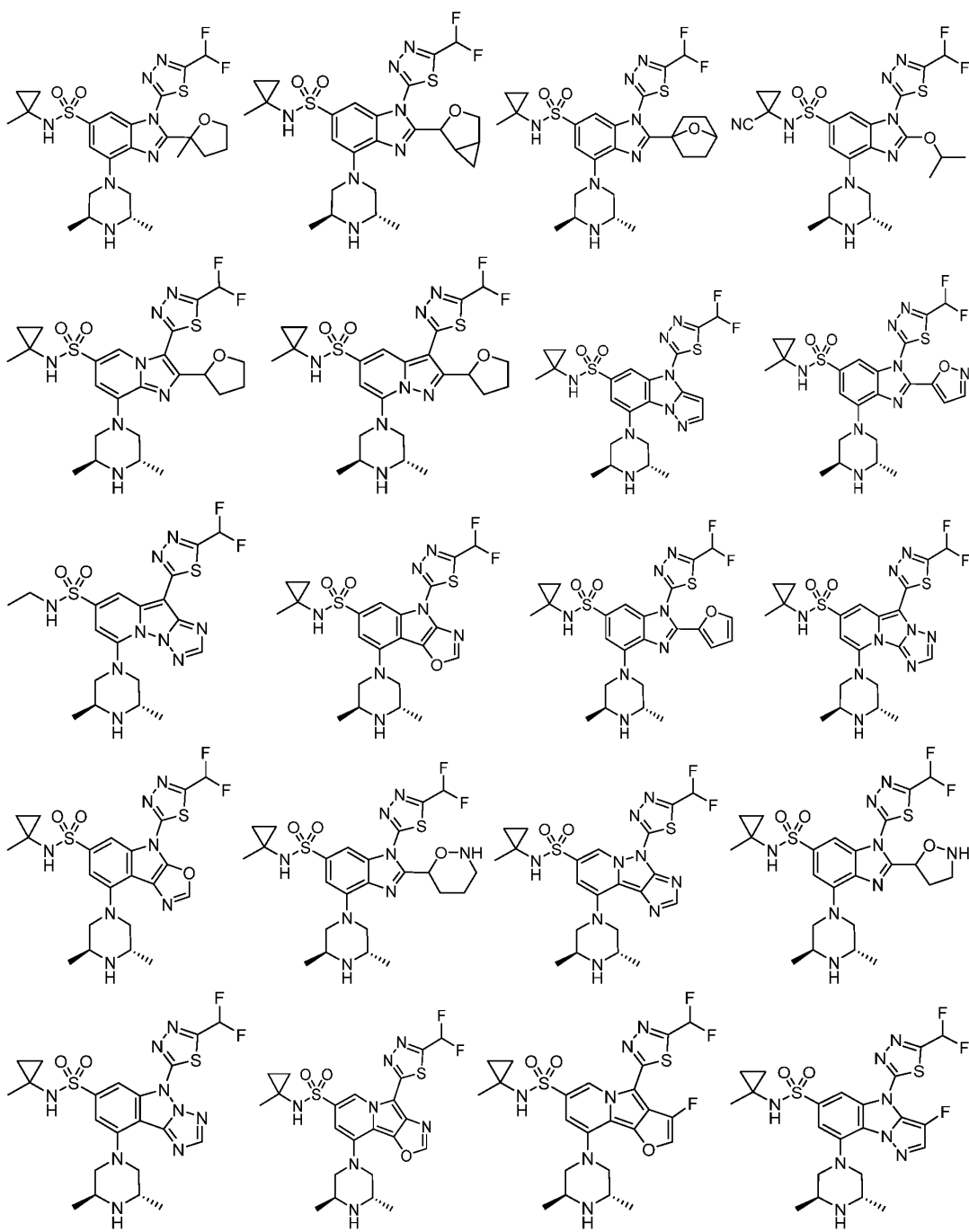


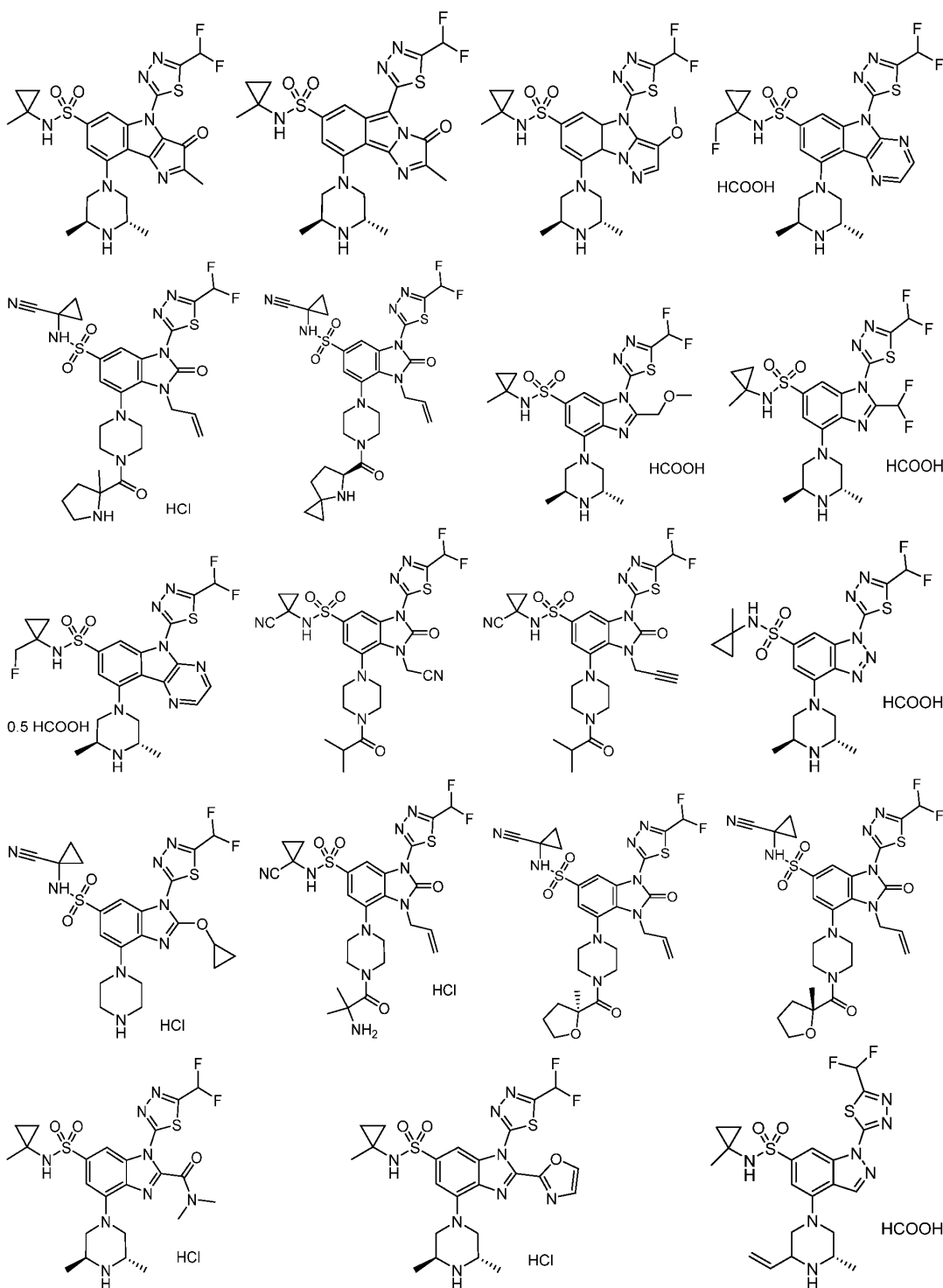


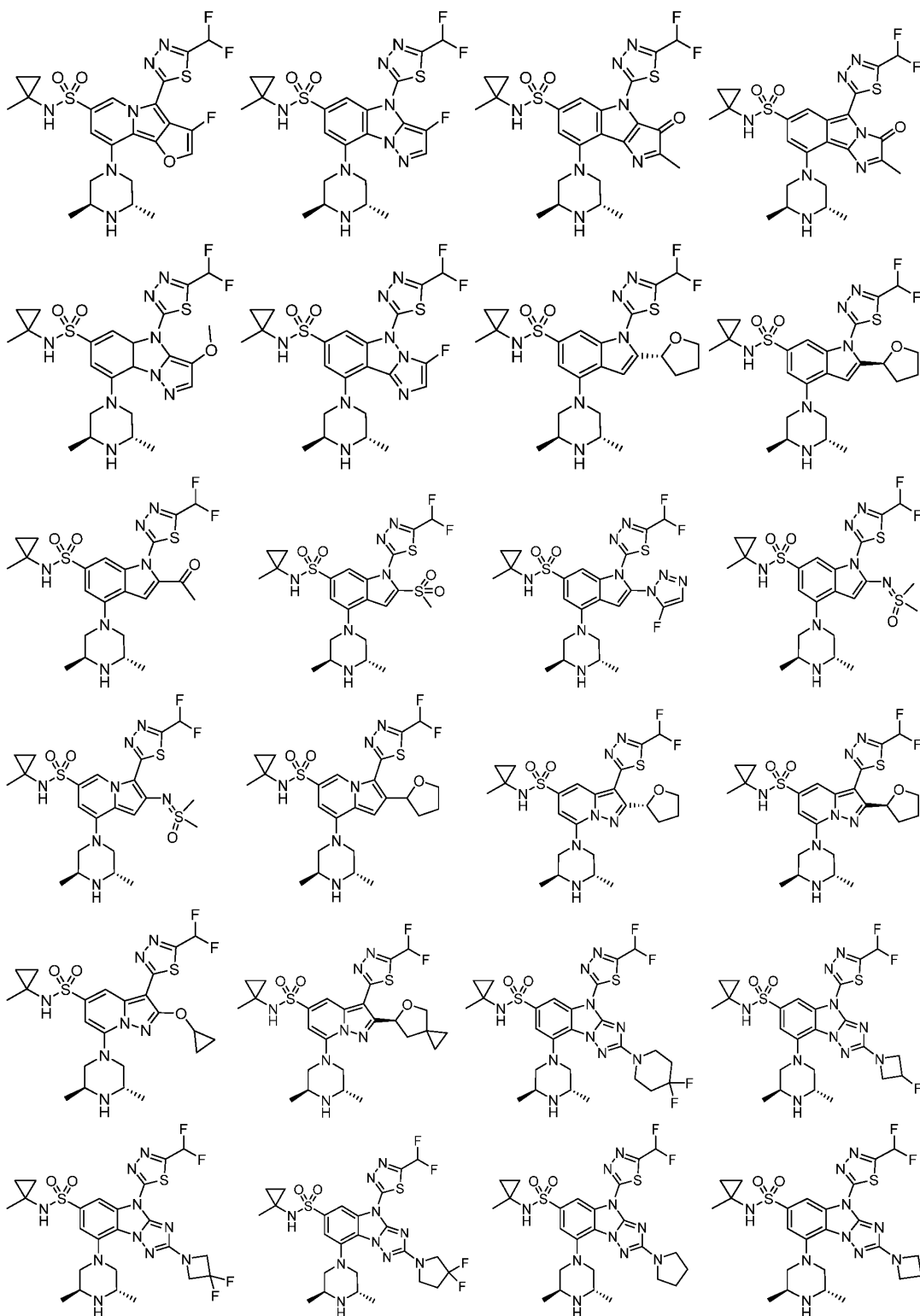


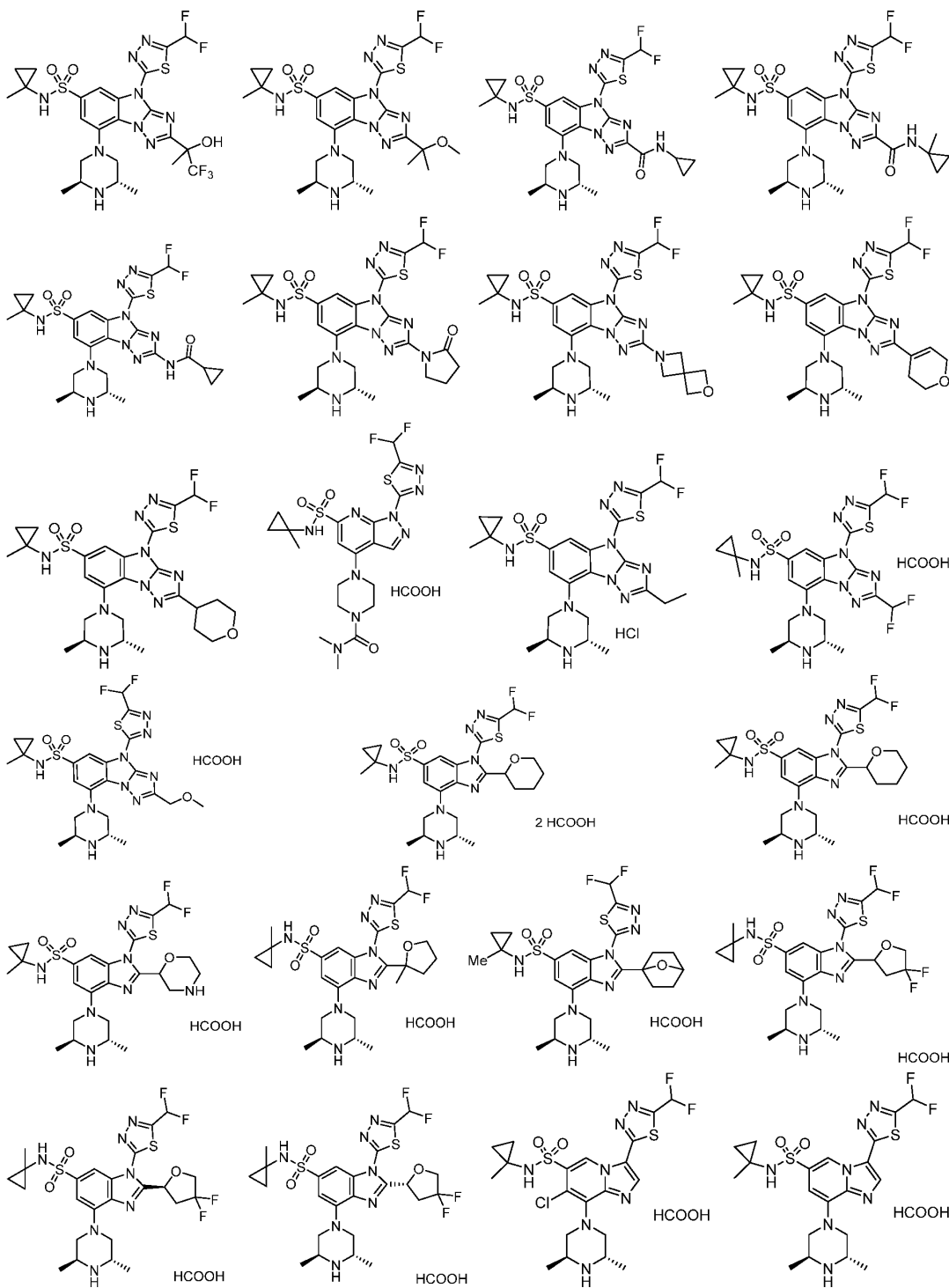


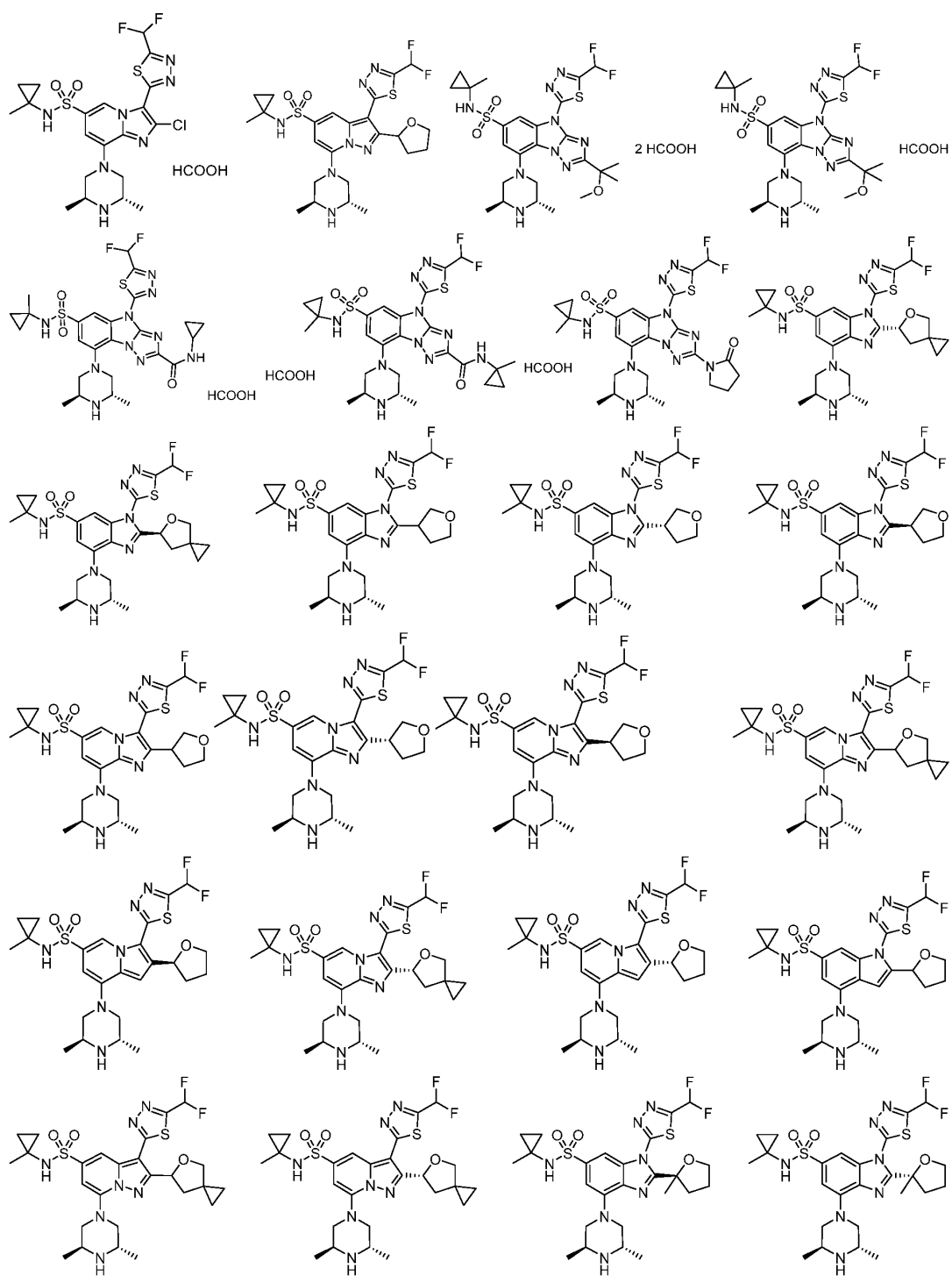


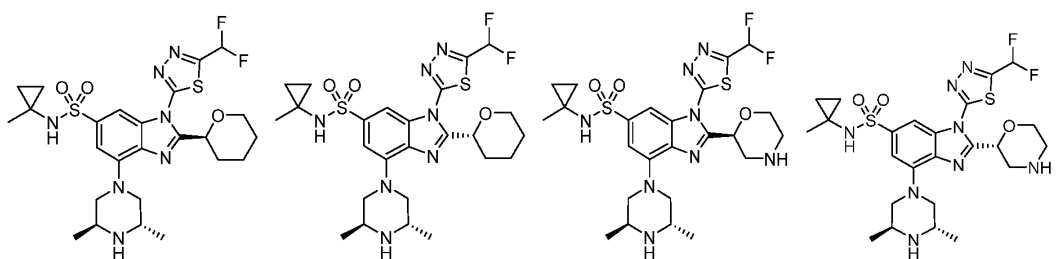












22. 一种药物组合物,其包含权利要求 1 至 21 中至少一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,或其立体异构体、或其前药、或其氮氧化物、或其溶剂合物、或其同位素衍生物以及药学上可接受的载体。

23. 权利要求 1 至 21 中至少一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,或其立体异构体、或其前药、或其氮氧化物、或其溶剂合物、或其同位素衍生物或权利要求 22 所述的药物组合物在制备治疗 PARG 介导的癌症的药物中的用途。

24. 一种治疗 PARG 介导的癌症的方法,其包括向患者施用治疗有效量的权利要求 1 至 21 中至少一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,或其立体异构体、或其前药、或其氮氧化物、或其溶剂合物、或其同位素衍生物或权利要求 22 所述的药物组合物。

25. 根据权利要求 23 所述的用途或权利要求 24 所述的方法,其中所述的癌症选自卵巢癌、胰腺癌、乳腺癌、前列腺癌。