

稠环衍生物、其制备方法及其在医药上的应用

本公开要求于 2023 年 11 月 10 日提交中国专利局、申请号为 CN202311501230.1、发明名称“稠环衍生物、其制备方法及其在医药上的应用”的中国专利申请，2023 年 12 月 19 日提交中国专利局、申请号为 CN202311755774.0、发明名称“稠环衍生物、其制备方法及其在医药上的应用”的中国专利申请，2024 年 03 月 19 日提交中国专利局、申请号为 CN202410316983.3、发明名称“稠环衍生物、其制备方法及其在医药上的应用”的中国专利申请，2024 年 04 月 24 日提交中国专利局、申请号为 CN202410502260.2、发明名称“稠环衍生物、其制备方法及其在医药上的应用”的中国专利申请，2024 年 04 月 25 日提交中国专利局、申请号为 CN202410510376.0、发明名称“稠环衍生物、其制备方法及其在医药上的应用”的中国专利申请，2024 年 07 月 18 日提交中国专利局、申请号为 CN202410970662.5、发明名称“稠环衍生物、其制备方法及其在医药上的应用”的中国专利申请，2024 年 11 月 01 日提交中国专利局、申请号为 CN202411558530.8、发明名称“稠环衍生物、其制备方法及其在医药上的应用”的中国专利申请的优先权，其全部内容通过引用结合在本公开中。

技术领域

本公开属于医药领域，涉及一种稠环衍生物、其制备方法及其在医药上的应用。具体而言，本公开涉及一种通式 (IA) 所示的稠环衍生物、其制备方法及含有该衍生物的药物组合物以及其作为治疗剂的用途，特别是作为 CYP11B2 抑制剂的用途和用于制备治疗和/或预防 CYP11B2 介导的疾病的药物中的用途。

背景技术

高血压是全球心血管疾病的重要风险因素，影响全球约 30% 的人口，2021 年《柳叶刀》发表的全球高血压流行趋势综合分析报告称全球约有 13 亿高血压患者 (DOI:10.1016/S0140-6736(21)01330-1)。如果血压长期控制不佳可能会导致血管和脏器损害，诱发心脏病、肾脏损伤及视网膜病变。高血压与糖尿病、慢性肾病和肥胖等疾病息息相关。

绝大多数高血压病患者，使用三种不同种类的全剂量抗高血压药后，血压可控制到正常水平，即 140/90 毫米汞柱以下。尽管有多种抗高血压药物可供选择，依然约有 10% 的难治性高血压患者在同时使用至少 3 种不同种类的全剂量降压药 (组合内必须包含利尿剂)，如血管紧张素 II 受体阻滞剂 (ARB)、血管紧张素转换酶抑制 (ACE-I)、利尿剂、钙离子通道阻滞剂 (CCB) 和 α 受体/ β 受体阻滞剂等药物，血压仍无法得到有效控制。难治性高血压常由钠潴留过多引起，在 2009 年 5 月剑桥大学发起的英国心脏基金会资助的临床实验中 (PATHWAY-2, ClinicalTrials.gov 编号 NCT02369081) 证实：相较于 ACE 抑制剂、ARB 或肾素抑制剂、CCB 或利尿剂，加用盐皮质激素拮抗剂螺内酯，60% 的难治性高血压患者治疗后 3 个月内实现了血压有效控制 (收缩压 < 135 mm Hg)。由于螺内酯对多种类固醇激素受体的脱靶阻断，难治性高血压患者长期用药后，会出现男性患者乳房发育、女性月经不调和绝经后出血等副作用。此外，螺内酯还具有诱发高钾血症的风险，大大限制了螺内酯在难治性高血压治疗中的应用 (DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00257-3)。

醛固酮由醛固酮合成酶 (AS, 由 CYP11B2 基因编码) 合成，调节盐水平衡。醛固酮通过结合和激活肾脏远端小管和集合管上皮细胞中的盐皮质激素受体 (MR)，来促进钠和水的潴留，同时诱导钾和氢离子的排泄。过量的醛固酮可过度激活盐皮质激素受体，引起显著的钠水潴留及排钾效应，导致低血钾、组织水肿、高血压等症状。除此之外，醛固酮水平过高还会导致心脏代谢疾病相关的炎症和心肌及血管间质纤维化，心室和血管重构，诱发白细胞浸润，造成冠脉和心肌损伤、心律失常等。

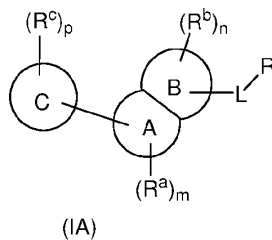
醛固酮合成酶 (AS) 表达在肾上腺肾小球带 (ZG) 外部区域的细胞中。醛固酮合成酶有 2 种同工酶，皮质醇合成酶 (CYP11B1) 和醛固酮合成酶 (CYP11B2)，它们具有 93% 的同源性。CYP11B1 可将 11-脱氧皮质醇转化为皮质醇。CYP11B2 和 CYP11B1 均能将 11-去氧皮质酮 (11-DOC) 11- β 羟化成皮质酮，然后皮质酮在 CYP11B2 作用下羟基化成 18-羟基皮质酮，最终 CYP11B2 将 18-羟基皮质酮氧化生成醛固酮。

诺华开发的 LCI699 是第一批进入临床开发的醛固酮合成酶抑制剂 (ASI)，临床前数据显示其是一种 CYP11B2 和 CYP11B1 的双重抑制剂，在降低醛固酮的同时又能强烈地抑制 CYP11B1 而降低血皮质醇。I 期临床数据显示此化合物可降低健康受试者和原发性醛固酮增多症患者的血浆醛固酮水平，可用于治疗原发性醛固酮增多症、原发性高血压和难治性高血压患者。然而，在临床有效治疗剂量下 LCI699 缺乏对 CYP11B2 足够的选择性 (体外选择因子为 3~15)，导致皮质醇合成被抑制。最终诺华终止针对高血压适应症的开发计划，但它将降低血浆醛固酮作为人类治疗高血压策略为后续药物开发提供了新的思路。

皮质醇合成是由另一种与醛固酮合成酶具有 93% 序列相似性的酶催化的，具有重要的生理作用。选择性抑制醛固酮合成酶 (AS)，避免对皮质醇合成的抑制，是必要的。继 FAD286 和 LCI669 的发现后，新型的下一代醛固酮合成酶抑制剂 (ASI) 相继被开发出来，其效力和选择性均得到了明显改善。醛固酮合成酶抑制剂 (ASI) 直接减弱醛固酮的产生，并被提议作为盐皮质激素受体拮抗剂的升级替代品，用于治疗醛固酮过多导致的疾病。目前该靶点的药物进入临床药物开发阶段的数量还比较少，所以开发高特异 CYP11B2 的选择性药物将有望解决国内难治性高血压患者的迫切需求。

发明内容

本公开的目的在于提供一种通式 (IA) 所示的化合物、其立体异构体、其同位素衍生物、其前药、其氮氧化物、其溶剂合物或其可药用的盐；



其中:

环 A 选自 5 至 6 元杂芳基;

环B选自3至8元杂环基、3至8元单环环烷基、3至8元单环环烯基、5至10元稠环基、5至10元螺环基和5至10元桥环基；

环 C 选自苯基、5 至 6 元杂芳基、7 至 14 元稠芳基、6 至 14 元稠杂环基、6 至 14 元稠杂芳基和 6 至 14 元稠环基;

L 选自 $-\text{NR}^{\text{nl}}$ 、 $-(\text{CR}^{\text{d}}\text{R}^{\text{e}})_{\text{r}}$ 、 $-(\text{CR}^{\text{d}}=\text{CR}^{\text{e}})_{\text{r}}$ 、 $-\text{O}-(\text{CR}^{\text{d}}\text{R}^{\text{e}})_{\text{r}}$ 、 $-(\text{CR}^{\text{d}}\text{R}^{\text{e}})_{\text{r}}-\text{O}-$ 、 $-\text{NR}^{\text{nl}}-(\text{CR}^{\text{d}}\text{R}^{\text{e}})_{\text{r}}$ 、 $-(\text{CR}^{\text{d}}\text{R}^{\text{e}})_{\text{r}}-\text{NR}^{\text{nl}}$ 、 $-(\text{CR}^{\text{d}}\text{R}^{\text{e}})_{\text{r}}-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-(\text{CR}^{\text{d}}\text{R}^{\text{e}})_{\text{r}}$ 、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$ 、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^{\text{nl}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{nl}}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$ 、 $-\text{NR}^{\text{nl}}-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^{\text{nl}}$ 、 $-(\text{CR}^{\text{d}}\text{R}^{\text{e}})_{\text{r}}-\text{NR}^{\text{nl}}-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^{\text{nl}}-(\text{CR}^{\text{d}}\text{R}^{\text{e}})_{\text{r}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{nl}}-\text{C}(\text{O})-(\text{CR}^{\text{d}}\text{R}^{\text{e}})_{\text{r}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{nl}}-\text{S}(\text{O})_2$ 和 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{NR}^{\text{nl}}$;

R 选自氢原子、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、卤素、氰基、-OR^o、-NR^{o2}R^{o3}、3至8元杂环基、3至8元环烷基、3至8元环烯基、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、3至8元杂环基、3至8元环烷基、3至8元环烯基、6至10元芳基和5至10元杂芳基各自独立地任选被选自氘原子、卤素、氧代基、C₁₋₆烷基、氘代C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、卤代C₁₋₆烷氧基、氰基、-NR^{o4}R^{o5}、-C(O)NR^{o4}R^{o5}、-C(O)R^o、-C(O)OR^o、-C(O)NR^{o4}OR^o、羧基、羧C₁₋₆烷基、3至8元杂环基、3至8元环烷基、3至8元环烯基、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 Rⁿ¹ 和 R 与其相连的原子共同形成 3 至 8 元杂环基或 5 至 10 元杂芳基；其中，所述的 3 至 8 元杂环基或 5 至 10 元杂芳基各自独立地任选自氧原子、卤素、氧代基、C₁₋₆ 烷基、氘代 C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基、氰基、-NRⁿ⁴Rⁿ⁵、-C(O)NRⁿ⁴Rⁿ⁵、-C(O)R⁰、-C(O)OR⁰、-C(O)NRⁿ⁴OR⁰、-OR⁰、羟 C₁₋₆ 烷基、3 至 8 元杂环基、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元环烯基、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；

各个 R^a 、 R^b 和 R^c 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、氘原子、 C_{1-6} 烷基、 $-OR^0$ 、 $-NR^{n2}R^{n3}$ 、卤素、氰基、氧代基、 $-C(O)NR^{n2}R^{n3}$ 、 $-C(O)R^0$ 、 $-C(O)OR^0$ 、 $-C(O)NR^{n1}OR^0$ 、3 至 8 元杂环基、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元环烯基、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 元杂环基、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元环烯基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基各自独立地任选被选自氘原子、卤素、氧代基、 C_{1-6} 烷基、氘代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、氰基、 $-NR^{n4}R^{n5}$ 、 $-C(O)NR^{n4}R^{n5}$ 、 $-C(O)R^0$ 、 $-C(O)OR^0$ 、 $-C(O)NR^{n4}OR^0$ 、羟基、羟 C_{1-6} 烷基、3 至 8 元杂环基、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元环烯基、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；

或者其中的两个 R^b 与其相连接的原子一起形成 3 至 8 元杂环基或 3 至 8 元环烷基, 其中, 所述的 3 至 8 元杂环基和 3 至 8 元环烷基各自独立地任选被选自氧原子、卤素、氧代基、C₁₋₆ 烷基、氘代 C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基、氰基、-NR^{d1}R^{d5}、-C(O)NR^{d1}R^{d5}、-C(O)R^o、-C(O)OR^o、-C(O)NR^{d1}OR^o、-OR^o、羟 C₁₋₆ 烷基、3 至 8 元杂环基、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元环烯基、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;

或者其中的两个 R^c 与其相连接的原子一起形成 3 至 8 元杂环基或 3 至 8 元环烷基, 其中, 所述的 3 至 8 元杂环基和 3 至 8 元环烷基各自独立地任选被选自氮原子、卤素、氧代基、C₁₋₆ 烷基、氘代 C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基、氰基、-NR^{d4}R^{d5}、-C(O)NR^{d4}R^{d5}、-C(O)R^o、-C(O)OR^o、-C(O)NR^{d4}OR^o、-OR^o、羟 C₁₋₆ 烷基、3 至 8 元杂环基、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元环烯基、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^b 和 R 与其相连的原子共同形成 3 至 8 元杂环基、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元环烯基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基；其中，所述的 3 至 8 元杂环基、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元环烯基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基各自独立地任选被选自氧原子、卤素、氧代基、C₁₋₆ 烷基、氘代 C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基、氰基、-NRⁿ⁴Rⁿ⁵、-C(O)NRⁿ⁴Rⁿ⁵、-C(O)R^o、-C(O)OR^o、-C(O)NRⁿ⁴OR^o、-OR^o、羧 C₁₋₆ 烷基、3 至 8 元杂环基、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元环烯基、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；

R^d 和 R^e 在每次出现时相同或不同, 且各自独立地选自氢原子、氘原子、 C_{1-6} 烷基、卤素、氘代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、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、 $-OR^o$ 和卤代 C_{1-6} 烷氧基;

R^o 在每次出现时相同或不同, 且各自独立地选自氢原子、C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷基、羟 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、3 至 8 元杂环基、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元环烯基、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、3 至 8 元杂环基、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元环烯基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基各自独立地任选被选自氧原子、卤素、氧代基、C₁₋₆ 烷基、氘代 C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基、氰基、-NR^uR^v、-C(O)NR^uR^v、-C(O)R^o、-C(O)OR^o、-C(O)NR^uOR^o、-OR^o、羟 C₁₋₆ 烷基、3 至 8 元杂环基、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元环烯基、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;

R^{n1} 、 R^{n2} 、 R^{n3} 、 R^{n4} 和 R^{n5} 在每次出现时相同或不同，且各自独立地选自氢原子、 C_{1-6} 烷基、羟 C_{1-6} 烷基、3 至 8 元杂环基、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元环烯基、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

杂环基、3至8元环烷基、3至8元环烯基、6至10元芳基和5至10元杂芳基各自独立地任选被选自氬原子、卤素、氧代基、 C_{1-6} 烷基、氬代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、氰基、 $-NR^{n4}R^{n5}$ 、 $-C(O)NR^{n4}R^{n5}$ 、 $-C(O)R^0$ 、 $-C(O)OR^0$ 、 $-C(O)NR^{n4}OR^0$ 、 $-OR^0$ 、羟 C_{1-6} 烷基、3至8元杂环基、3至8元环烷基、3至8元环烯基、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^{n2} 和 R^{n3} 、 R^{n4} 和 R^{n5} 分别与各自相连的氮原子一起形成3至8元杂环基；其中，所述的3至8元杂环基任选被选自氬原子、卤素、氧代基、 C_{1-6} 烷基、氬代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、氰基、 $-NR^{n4}R^{n5}$ 、 $-C(O)NR^{n4}R^{n5}$ 、 $-C(O)R^0$ 、 $-C(O)OR^0$ 、 $-C(O)NR^{n4}OR^0$ 、 $-OR^0$ 、羟 C_{1-6} 烷基、3至8元杂环基、3至8元环烷基、3至8元环烯基、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；

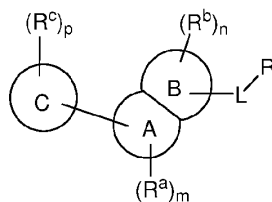
n 为0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12；

m 为0、1、2、3、4、5或6；

p 为0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12；且

r 为0、1、2、3或4。

本公开的目的在于提供一种通式(IA)所示的化合物、其立体异构体、其同位素衍生物、其前药、其氮氧化物、其溶剂合物或其可药用的盐；



(IA)

其中：

环A选自5至6元杂芳基；

环B选自3至8元杂环基、3至8元单环烷基、3至8元单环烯基、5至10元稠环基、5至10元螺环基和5至10元桥环基；

环C选自苯基、5至6元杂芳基、7至14元稠芳基、6至14元稠杂芳基和6至14元稠环基；

L选自 $-NR^{n1}$ 、 $-(CR^dR^e)_r$ 、 $-(CR^d=CR^e)_r$ 、 $-O-(CR^dR^e)_r$ 、 $-(CR^dR^e)_r-O-$ 、 $-NR^{n1}-(CR^dR^e)_r$ 、 $-(CR^dR^e)_r-NR^{n1}$ 、 $-(CR^dR^e)_r-C(O)-$ 、 $-C(O)-(CR^dR^e)_r$ 、 $-O-C(O)-$ 、 $-C(O)-O-$ 、 $-O-C(O)-NR^{n1}$ 、 $-NR^{n1}-C(O)-O-$ 、 $-NR^{n1}-C(O)-NR^{n1}$ 、 $-(CR^dR^e)_r-NR^{n1}-C(O)-$ 、 $-C(O)-NR^{n1}-(CR^dR^e)_r$ 、 $-NR^{n1}-C(O)-(CR^dR^e)_r$ 、 $-NR^{n1}-S(O)_2$ 和 $-S(O)_2-NR^{n1}$ ；

R选自氬原子、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、卤素、氰基、 $-OR^0$ 、 $-NR^{n2}R^{n3}$ 、3至8元杂环基、3至8元环烷基、3至8元环烯基、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、3至8元杂环基、3至8元环烷基、3至8元环烯基、6至10元芳基和5至10元杂芳基各自独立地任选被选自氬原子、卤素、氧代基、 C_{1-6} 烷基、氬代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、氰基、 $-NR^{n4}R^{n5}$ 、 $-C(O)NR^{n4}R^{n5}$ 、 $-C(O)R^0$ 、 $-C(O)OR^0$ 、 $-C(O)NR^{n4}OR^0$ 、羟基、羟 C_{1-6} 烷基、3至8元杂环基、3至8元环烷基、3至8元环烯基、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^{n1} 和R与其相连的原子共同形成3至8元杂环基或5至10元杂芳基；其中，所述的3至8元杂环基或5至10元杂芳基各自独立地任选被选自卤素、氧代基、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、氰基、 $-NR^{n4}R^{n5}$ 、 $-C(O)NR^{n4}R^{n5}$ 、 $-C(O)R^0$ 、 $-C(O)OR^0$ 、 $-C(O)NR^{n4}OR^0$ 、 $-OR^0$ 、羟 C_{1-6} 烷基、3至8元杂环基、3至8元环烷基、3至8元环烯基、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；

各个 R^a 、 R^b 和 R^c 相同或不同，且各自独立地选自氬原子、 C_{1-6} 烷基、 $-OR^0$ 、 $-NR^{n2}R^{n3}$ 、卤素、氰基、氧代基、 $-C(O)NR^{n2}R^{n3}$ 、 $-C(O)R^0$ 、 $-C(O)OR^0$ 、 $-C(O)NR^{n1}OR^0$ 、3至8元杂环基、3至8元环烷基、3至8元环烯基、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元杂环基、3至8元环烷基、3至8元环烯基、6至10元芳基和5至10元杂芳基各自独立地任选被选自卤素、氧代基、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、氰基、 $-NR^{n4}R^{n5}$ 、 $-C(O)NR^{n4}R^{n5}$ 、 $-C(O)R^0$ 、 $-C(O)OR^0$ 、 $-C(O)NR^{n4}OR^0$ 、羟基、羟 C_{1-6} 烷基、3至8元杂环基、3至8元环烷基、3至8元环烯基、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；

或者其中的两个 R^b 与其相连接的原子一起形成3至8元杂环基或3至8元环烷基，其中，所述的3至8元杂环基和3至8元环烷基各自独立地任选被选自卤素、氧代基、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、氰基、 $-NR^{n4}R^{n5}$ 、 $-C(O)NR^{n4}R^{n5}$ 、 $-C(O)R^0$ 、 $-C(O)OR^0$ 、 $-C(O)NR^{n4}OR^0$ 、 $-OR^0$ 、羟 C_{1-6} 烷基、3至8元杂环基、3至8元环烷基、3至8元环烯基、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；

或者其中的两个 R^c 与其相连接的原子一起形成3至8元杂环基或3至8元环烷基，其中，所述的3至8元杂环基和3至8元环烷基各自独立地任选被选自卤素、氧代基、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、氰基、 $-NR^{n4}R^{n5}$ 、 $-C(O)NR^{n4}R^{n5}$ 、 $-C(O)R^0$ 、 $-C(O)OR^0$ 、 $-C(O)NR^{n4}OR^0$ 、 $-OR^0$ 、羟 C_{1-6} 烷基、3至8元杂环基、3至8元环烷基、3至8元环烯基、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^b 和R与其相连的原子共同形成3至8元杂环基、3至8元环烷基、3至8元环烯基、6至10元芳基和5至10元杂芳基；其中，所述的3至8元杂环基、3至8元环烷基、3至8元环烯基、6至10元芳基和5至10元杂芳

基各自独立地任选被选自卤素、氧代基、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、氰基、 $-NR^{n4}R^{n5}$ 、 $-C(O)NR^{n4}R^{n5}$ 、 $-C(O)R^0$ 、 $-C(O)OR^0$ 、 $-C(O)NR^{n4}OR^0$ 、 $-OR^0$ 、羟 C_{1-6} 烷基、3至8元杂环基、3至8元环烷基、3至8元环烯基、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；

R^d 和 R^e 在每次出现时相同或不同，且各自独立地选自氢原子、 C_{1-6} 烷基、卤素、卤代 C_{1-6} 烷基、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、 $-OR^0$ 和卤代 C_{1-6} 烷氧基；

R^0 在每次出现时相同或不同，且各自独立地选自氢原子、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、羟 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、3至8元杂环基、3至8元环烷基、3至8元环烯基、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、3至8元杂环基、3至8元环烷基、3至8元环烯基、6至10元芳基和5至10元杂芳基各自独立地任选被选自卤素、氧代基、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、氰基、 $-NR^{n4}R^{n5}$ 、 $-C(O)NR^{n4}R^{n5}$ 、 $-C(O)R^0$ 、 $-C(O)OR^0$ 、 $-C(O)NR^{n4}OR^0$ 、 $-OR^0$ 、羟 C_{1-6} 烷基、3至8元杂环基、3至8元环烷基、3至8元环烯基、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；

R^{n1} 、 R^{n2} 、 R^{n3} 、 R^{n4} 和 R^{n5} 在每次出现时相同或不同，且各自独立地选自氢原子、 C_{1-6} 烷基、羟 C_{1-6} 烷基、3至8元杂环基、3至8元环烷基、3至8元环烯基、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元杂环基、3至8元环烷基、3至8元环烯基、6至10元芳基和5至10元杂芳基各自独立地任选被选自卤素、氧代基、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、氰基、 $-NR^{n4}R^{n5}$ 、 $-C(O)NR^{n4}R^{n5}$ 、 $-C(O)R^0$ 、 $-C(O)OR^0$ 、 $-C(O)NR^{n4}OR^0$ 、 $-OR^0$ 、羟 C_{1-6} 烷基、3至8元杂环基、3至8元环烷基、3至8元环烯基、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^{n2} 和 R^{n3} 、 R^{n4} 和 R^{n5} 分别与各自相连的氮原子一起形成3至8元杂环基；其中，所述的3至8元杂环基任选被选自卤素、氧代基、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、氰基、 $-NR^{n4}R^{n5}$ 、 $-C(O)NR^{n4}R^{n5}$ 、 $-C(O)R^0$ 、 $-C(O)OR^0$ 、 $-C(O)NR^{n4}OR^0$ 、 $-OR^0$ 、羟 C_{1-6} 烷基、3至8元杂环基、3至8元环烷基、3至8元环烯基、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；

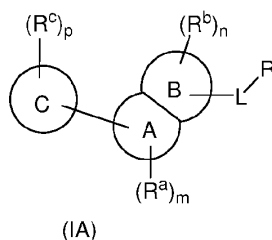
n 为0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12；

m 为0、1、2、3、4、5或6；

p 为0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12；且

r 为0、1、2、3或4。

本公开的目的在于提供一种通式(IA)所示的化合物、其立体异构体、其同位素衍生物、其前药、其氮氧化物、其溶剂合物或其可药用的盐；



其中：

环A选自5至6元杂芳基；

环B选自3至8元杂环基、3至8元单环烷基、3至8元单环烯基、5至10元稠环基、5至10元螺环基、5至10元桥环基；

环C选自苯基、5至6元杂芳基、7至14元稠芳基、6至14元稠杂环基、6至14元稠杂芳基、6至14元稠环基；

L选自 $-NR^{n1}$ 、 $-(CR^dR^e)_r$ 、 $-(CR^d=CR^e)_r$ 、 $-O-(CR^dR^e)_r$ 、 $-(CR^dR^e)_r-O-$ 、 $-NR^{n1}-(CR^dR^e)_r$ 、 $-(CR^dR^e)_r-NR^{n1}$ 、 $-(CR^dR^e)_r-C(O)-$ 、 $-C(O)-(CR^dR^e)_r$ 、 $-O-C(O)-$ 、 $-C(O)-O-$ 、 $-O-C(O)-NR^{n1}$ 、 $-NR^{n1}-C(O)-O-$ 、 $-NR^{n1}-C(O)-NR^{n1}$ 、 $-(CR^dR^e)_r-NR^{n1}-C(O)-$ 、 $-C(O)-NR^{n1}-(CR^dR^e)_r$ 、 $-NR^{n1}-C(O)-(CR^dR^e)_r$ 、 $-NR^{n1}-S(O)_2$ -和 $-S(O)_2-NR^{n1}$ ；

R选自氢原子、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、卤素、氰基、 $-OR^0$ 、 $-NR^{n2}R^{n3}$ 、3至8元杂环基、3至8元环烷基、3至8元环烯基、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、3至8元杂环基、3至8元环烷基、3至8元环烯基、6至10元芳基和5至10元杂芳基各自独立地任选被选自卤素、氧代基、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、氰基、 $-NR^{n4}R^{n5}$ 、 $-C(O)NR^{n4}R^{n5}$ 、 $-C(O)R^0$ 、 $-C(O)OR^0$ 、 $-C(O)NR^{n4}OR^0$ 、羟基、羟 C_{1-6} 烷基、3至8元杂环基、3至8元环烷基、3至8元环烯基、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^{n1} 和R与其相连的原子共同形成3至8元杂环基；其中，所述的3至8元杂环基任选被选自卤素、氧代基、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、氰基、 $-NR^{n4}R^{n5}$ 、 $-C(O)NR^{n4}R^{n5}$ 、 $-C(O)R^0$ 、 $-C(O)OR^0$ 、 $-C(O)NR^{n4}OR^0$ 、 $-OR^0$ 、羟 C_{1-6} 烷基、3至8元杂环基、3至8元环烷基、3至8元环烯基、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；

各个 R^a 、 R^b 和 R^c 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、 C_{1-6} 烷基、 $-OR^0$ 、 $-NR^{n2}R^{n3}$ 、卤素、氰基、氧代基、 $-C(O)NR^{n2}R^{n3}$ 、 $-C(O)R^0$ 、 $-C(O)OR^0$ 、 $-C(O)NR^{n1}OR^0$ 、3至8元杂环基、3至8元环烷基、3至8元环烯基、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元杂环基、3至8元环烷基、3至8元环烯基、6至10元芳

基和 5 至 10 元杂芳基各自独立地任选被选自卤素、氧代基、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、氰基、 $-NR^{n4}R^{n5}$ 、 $-C(O)NR^{n4}R^{n5}$ 、 $-C(O)R^0$ 、 $-C(O)OR^0$ 、 $-C(O)NR^{n4}OR^0$ 、羟基、羟 C_{1-6} 烷基、3 至 8 元杂环基、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元环烯基、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^b 和 R 与其相连的原子共同形成 3 至 8 元杂环基、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元环烯基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基；其中，所述的 3 至 8 元杂环基、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元环烯基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基各自独立地任选被选自卤素、氧代基、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、氰基、 $-NR^{n4}R^{n5}$ 、 $-C(O)NR^{n4}R^{n5}$ 、 $-C(O)R^0$ 、 $-C(O)OR^0$ 、 $-C(O)NR^{n4}OR^0$ 、 $-OR^0$ 、羟 C_{1-6} 烷基、3 至 8 元杂环基、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元环烯基、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；

R^d 和 R^e 在每次出现时相同或不同，且各自独立地选自氢原子、 C_{1-6} 烷基、卤素、卤代 C_{1-6} 烷基、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、 $-OR^0$ 和卤代 C_{1-6} 烷氧基；

R^0 在每次出现时相同或不同，且各自独立地选自氢原子、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、羟 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、3 至 8 元杂环基、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元环烯基、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、3 至 8 元杂环基、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元环烯基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基各自独立地任选被选自卤素、氧代基、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、氰基、 $-NR^{n4}R^{n5}$ 、 $-C(O)NR^{n4}R^{n5}$ 、 $-C(O)R^0$ 、 $-C(O)OR^0$ 、 $-C(O)NR^{n4}OR^0$ 、 $-OR^0$ 、羟 C_{1-6} 烷基、3 至 8 元杂环基、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元环烯基、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；

R^{n1} 、 R^{n2} 、 R^{n3} 、 R^{n4} 和 R^{n5} 在每次出现时相同或不同，且各自独立地选自氢原子、 C_{1-6} 烷基、羟 C_{1-6} 烷基、3 至 8 元杂环基、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元环烯基、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 元杂环基、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元环烯基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基各自独立地任选被选自卤素、氧代基、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、氰基、 $-NR^{n4}R^{n5}$ 、 $-C(O)NR^{n4}R^{n5}$ 、 $-C(O)R^0$ 、 $-C(O)OR^0$ 、 $-C(O)NR^{n4}OR^0$ 、 $-OR^0$ 、羟 C_{1-6} 烷基、3 至 8 元杂环基、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元环烯基、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^{n2} 和 R^{n3} 、 R^{n4} 和 R^{n5} 分别与各自相连的氮原子一起形成 3 至 8 元杂环基；其中，所述的 3 至 8 元杂环基任选被选自卤素、氧代基、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、氰基、 $-NR^{n4}R^{n5}$ 、 $-C(O)NR^{n4}R^{n5}$ 、 $-C(O)R^0$ 、 $-C(O)OR^0$ 、 $-C(O)NR^{n4}OR^0$ 、 $-OR^0$ 、羟 C_{1-6} 烷基、3 至 8 元杂环基、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元环烯基、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；

n 为 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11 或 12；

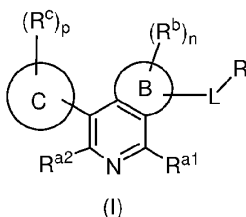
m 为 0、1、2、3、4、5 或 6；

p 为 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11 或 12；且

r 为 0、1、2、3 或 4。

在本公开的一些实施方案中，所述的通式(IA)所示的化合物、其立体异构体、其同位素衍生物、其前药、其氮氧化物、其溶剂合物或其可药用的盐，其中环 A 选自含 1 至 3 个氮原子的 5 至 6 元杂芳基；优选地，环 A 选自吡啶基、嘧啶基、哒嗪基和含 1 至 3 个氮原子的 5 元杂芳基。

在本公开的一些实施方案中，所述的通式(IA)所示的化合物、其立体异构体、其同位素衍生物、其前药、其氮氧化物、其溶剂合物或其可药用的盐，其为通式(I)所示的化合物、其立体异构体、其同位素衍生物、其前药、其氮氧化物、其溶剂合物或其可药用的盐；



其中：

R^{a1} 、 R^{a2} 相同或不同，且各自独立地如通式(IA)中 R^a 所定义；

环 B 选自 3 至 8 元杂环基、5 至 6 元环烯基、7 至 8 元单环环烷基、5 至 10 元稠环基、5 至 10 元螺环基和 5 至 10 元桥环基；

环 C 选自苯基、5 至 6 元杂芳基、7 至 14 元稠芳基、6 至 14 元稠杂环基、6 至 14 元稠杂芳基和 6 至 14 元稠环基；

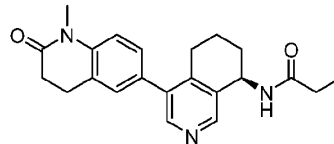
L 选自 $-NR^{n1}-$ 、 $-NR^{n1}C(O)-$ 、 $-NR^{n1}-C(O)-NR^{n1}-$ 和 $-CR^d=CR^e-$ ；或者 R^{n1} 和 R 与其相连的原子共同形成 3 至 8 元杂环基或 5 至 10 元杂芳基；其中，所述的 3 至 8 元杂环基或 5 至 10 元杂芳基各自独立地任选被选自卤素、氧代基、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、氰基、 $-NR^{n4}R^{n5}$ 、 $-C(O)NR^{n4}R^{n5}$ 、 $-C(O)R^0$ 、 $-C(O)OR^0$ 、 $-C(O)NR^{n4}OR^0$ 、 $-OR^0$ 、羟 C_{1-6} 烷基、3 至 8 元杂环基、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元环烯基、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^b 和 R 与其相连的原子共同形成 3 至 8 元杂环基、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元环烯基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基；其中，所述的 3 至 8 元杂环基、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元环烯基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳

基各自独立地任选被选自卤素、氧代基、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、氰基、 $-NR^{n4}R^{n5}$ 、 $-C(O)NR^{n4}R^{n5}$ 、 $-C(O)R^0$ 、 $-C(O)OR^0$ 、 $-C(O)NR^{n4}OR^0$ 、 $-OR^0$ 、羟 C_{1-6} 烷基、3至8元杂环基、3至8元环烷基、3至8元环烯基、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；

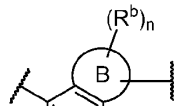
其条件是，所述通式(I)所示的化合物不为cas为1428652-88-3的化合物；

5 R 、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^{n1} 、 R^{n4} 、 R^{n5} 、 R^0 、 R^d 、 R^e 、 n 和 p 如通式(IA)中所定义。

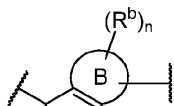


本申请所述的cas为1428652-88-3的化合物的结构式为：

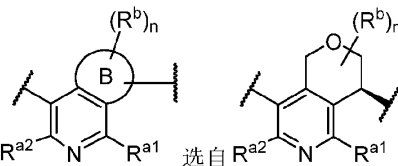
在本公开的一些实施方案中，所述的通式(I)所示的化合物、其立体异构体、其同位素衍生物、其前药、其氮氧化



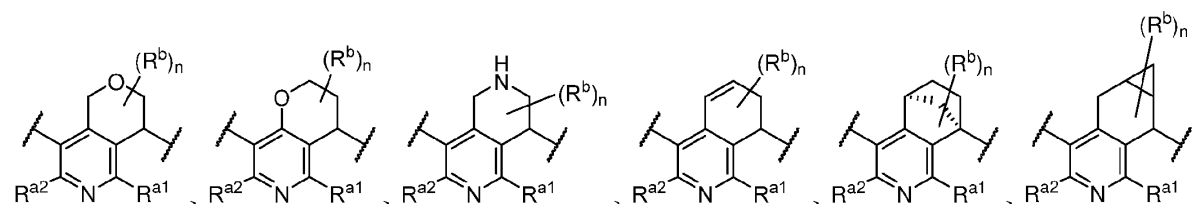
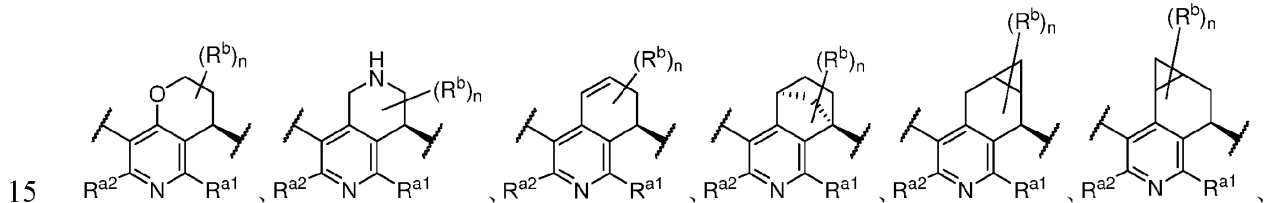
物、其溶剂合物或其可药用的盐，其中结构单元 R^{a2} 中，环B选自5至6元杂环基、5至6元环烯基、6至10元稠环基和6至10元桥环基， R^{a1} 、 R^{a2} 相同或不同，且各自独立地如通式(IA)中 R^a 所定义， n 和 R^b 如通式(IA)



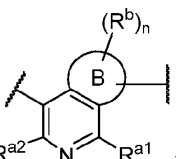
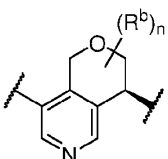
10 中所定义；优选地，结构单元 R^{a2} 中，环B选自5至6元杂环基、5至6元环烯基、6至10元稠环基和6至10元桥环基，各个 R^b 相同或不同，且各自独立地选自卤素、羟基、羟 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、氰基、氨基、 $-CONH_2$ 、 $NH(C_{1-6}烷基)$ 、 $N(C_{1-6}烷基)_2$ 、 $C_{1-6}烷基$ 和 $C_{1-6}烷氧基$ ， n 为0、1、2、3或4， R^{a1} 、 R^{a2} 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、羟基、羟 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、氰基、氨基、

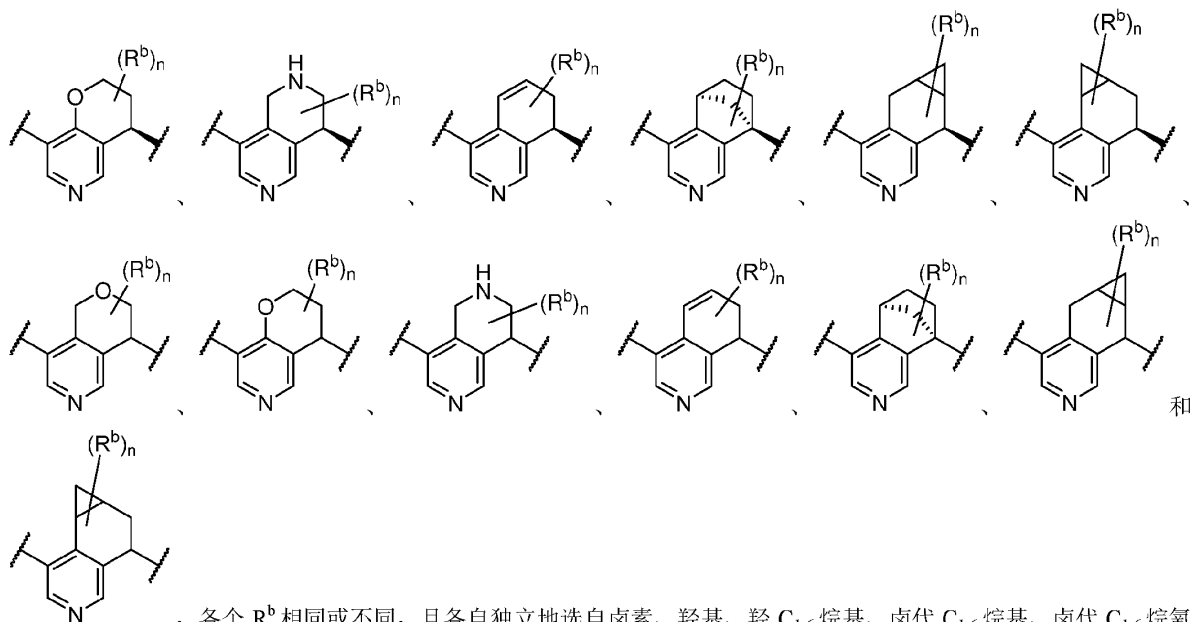


$-CONH_2$ 、 $NH(C_{1-6}烷基)$ 、 $N(C_{1-6}烷基)_2$ 、 $C_{1-6}烷基$ 和 $C_{1-6}烷氧基$ ；更优选地， R^{a2} 选自

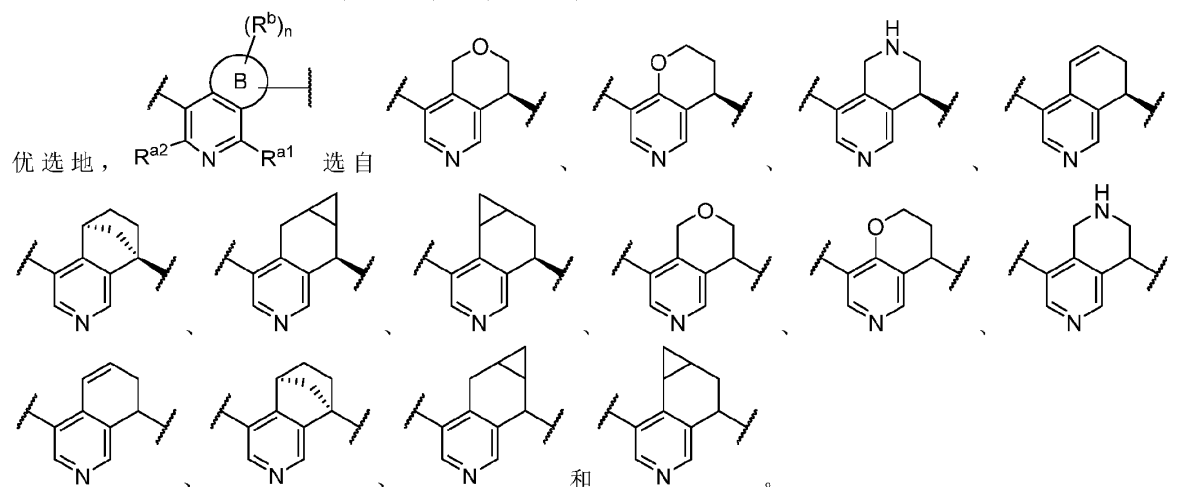


和 R^{a2} ，各个 R^b 相同或不同，且各自独立地选自卤素、羟基、羟 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、氰基、氨基、 $-CONH_2$ 、 $NH(C_{1-6}烷基)$ 、 $N(C_{1-6}烷基)_2$ 、 $C_{1-6}烷基$ 和 $C_{1-6}烷氧基$ ， n 为0、1、2、3或4， R^{a1} 、 R^{a2} 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、羟基、羟 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、氰基、氨基、

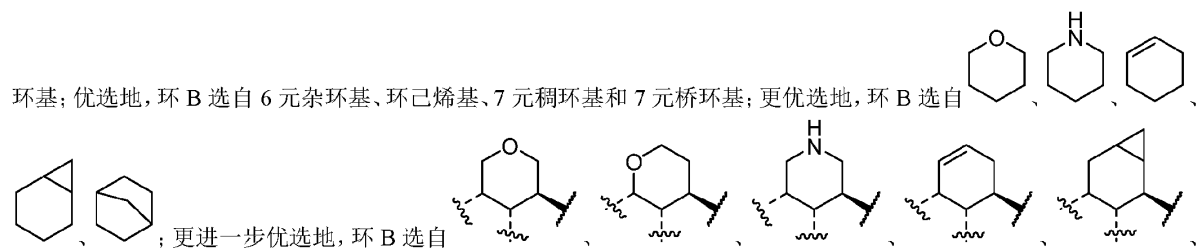
-CONH₂、NH(C₁₋₆ 烷基)、N(C₁₋₆ 烷基)₂、C₁₋₆ 烷基和 C₁₋₆ 烷氧基；进一步优选地， 选自 、

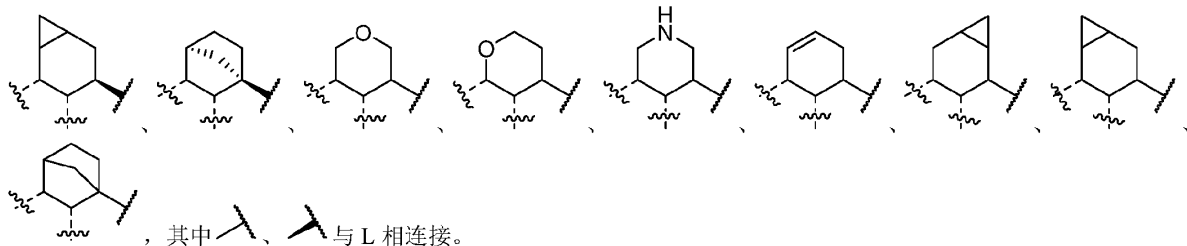


- 5 各个 R^b 相同或不同，且各自独立地选自卤素、羟基、羟 C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基、氰基、氨基、-CONH₂、NH(C₁₋₆ 烷基)、N(C₁₋₆ 烷基)₂、C₁₋₆ 烷基和 C₁₋₆ 烷氧基，n 为 0、1、2、3 或 4；更进一步



- 10 在本公开的一些实施方案中，所述的通式(I)所示的化合物、其立体异构体、其同位素衍生物、其前药、其氮氧化物、其溶剂合物或其可药用的盐，其中环 B 选自 5 至 6 元杂环基、5 至 6 元环烯基、6 至 10 元稠环基和 6 至 10 元桥

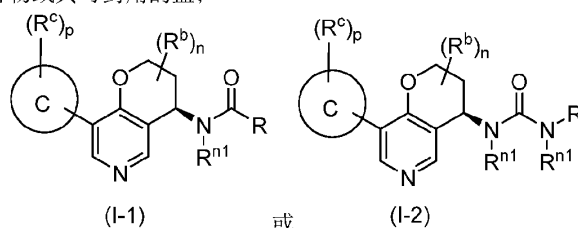




在本公开的一些实施方案中，所述的通式(I)所示的化合物、其立体异构体、其同位素衍生物、其前药、其氮氧化

物、其溶剂合物或其可药用的盐，其中环 B 为 ，其中 、 与 L 相连接。

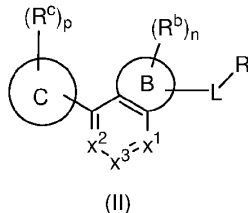
- 5 在本公开的一些实施方案中，所述的通式(IA)或通式(I)所示的化合物、其立体异构体、其同位素衍生物、其前药、其氮氧化物、其溶剂合物或其可药用的盐，其为通式(I-1)或通式(I-2)所示的化合物、其立体异构体、其同位素衍生物、其前药、其氮氧化物、其溶剂合物或其可药用的盐；



其中：

- 10 环 C、R、Rⁿ¹、R^b、R^c、n 和 p 如通式(IA)或通式(I)中所定义。

在本公开的一些实施方案中，所述的通式(IA)所示的化合物、其立体异构体、其同位素衍生物、其前药、其氮氧化物、其溶剂合物或其可药用的盐，其为通式(II)所示的化合物、其立体异构体、其同位素衍生物、其前药、其氮氧化物、其溶剂合物或其可药用的盐；



- 15 其中：

x¹ 选自 N 或 CR^{a1}；

x² 选自 N 或 CR^{a2}；

x³ 选自 N 或 CR^{a3}；R^{a1}、R^{a2}、R^{a3} 相同或不同，且各自独立地如通式(IA)中 R^a 所定义；

x¹、x²、x³ 中至少有一个为 N，且当 x¹ 选自 CR^{a1}；x² 选自 CR^{a2} 时，x³ 不选自 N；

- 20 环 B 选自 3 至 8 元杂环基、3 至 8 元单环烷基、3 至 8 元单环烯基、5 至 10 元稠环基、5 至 10 元螺环基和 5 至 10 元桥环基；

环 C 选自苯基、5 至 6 元杂芳基、7 至 14 元稠芳基、6 至 14 元稠杂环基、6 至 14 元稠杂芳基和 6 至 14 元稠环基；

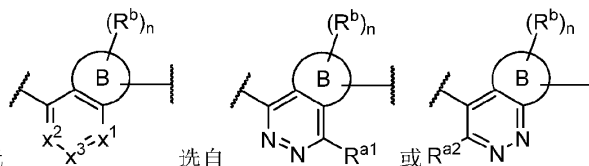
L 选自 -NRⁿ¹-、-NRⁿ¹C(O)-、-NRⁿ¹-C(O)-NRⁿ¹-和 -CR^d=CR^e-；或者 Rⁿ¹ 和 R 与其相连的原子共同形成 3 至 8 元杂环基或 5 至 10 元杂芳基；其中，所述的 3 至 8 元杂环基或 5 至 10 元杂芳基各自独立地任选被选自卤素、氧代基、C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基、氰基、-NRⁿ⁴Rⁿ⁵、-C(O)NRⁿ⁴Rⁿ⁵、-C(O)R⁰、-C(O)OR⁰、-C(O)NRⁿ⁴OR⁰、-OR⁰、羟 C₁₋₆ 烷基、3 至 8 元杂环基、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元环烯基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

- 25 或者 R^b 和 R 与其相连的原子共同形成 3 至 8 元杂环基、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元环烯基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基；其中，所述的 3 至 8 元杂环基、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元环烯基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基各自独立地任选被选自卤素、氧代基、C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基、氰基、-NRⁿ⁴Rⁿ⁵、-C(O)NRⁿ⁴Rⁿ⁵、-C(O)R⁰、-C(O)OR⁰、-C(O)NRⁿ⁴OR⁰、-OR⁰、羟 C₁₋₆ 烷基、3 至 8 元杂环基、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元环烯基、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；

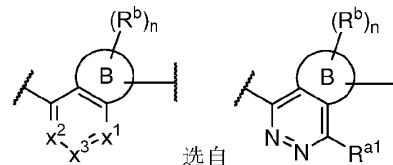
R、R^a、R^b、R^c、Rⁿ¹、Rⁿ⁴、Rⁿ⁵、R^d、R^e、n 和 p 如通式(IA)中所定义。

在本公开的一些实施方案中，所述的通式(II)所示的化合物、其立体异构体、其同位素衍生物、其前药、其氮氧化

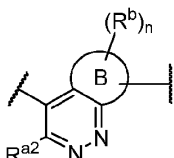
9



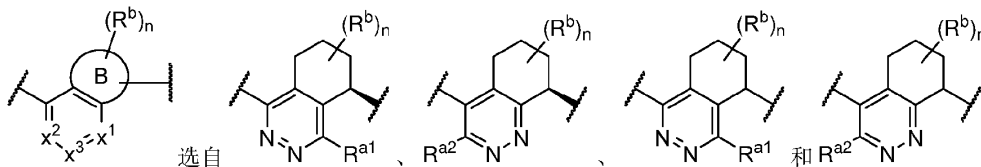
物、其溶剂合物或其可药用的盐，其中结构单元选自 5 至 6 元杂环基、5 至 6 元环烷基、5 至 6 元环烯基、6 至 10 元稠环基和 6 至 10 元桥环基， R^{a1} 、 R^{a2} 相同或不同，



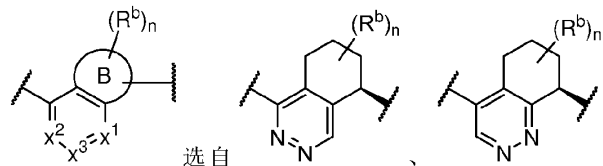
且各自独立地如通式(IA)中 R^a 所定义， n 和 R^b 如通式(IA)中所定义；优选地，



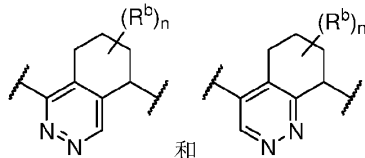
5 或 R^{a2} ，其中环 B 选自 5 至 6 元杂环基或 5 至 6 元环烷基，各个 R^b 相同或不同，且各自独立地选自卤素、羟基、羟 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、氰基、氨基、 $-CONH_2$ 、 $NH(C_{1-6}$ 烷基)、 $N(C_{1-6}$ 烷基)₂、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 烷氧基， n 为 0、1、2、3 或 4， R^{a1} 、 R^{a2} 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、羟基、羟 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、氰基、氨基、 $-CONH_2$ 、 $NH(C_{1-6}$ 烷基)、 $N(C_{1-6}$ 烷基)₂、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 烷氧基；更



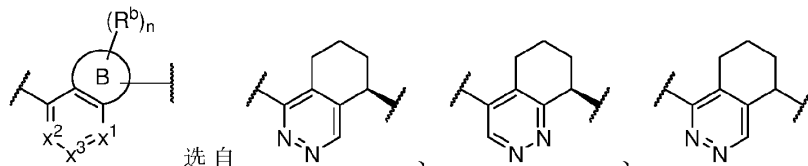
10 优选地，各个 R^b 相同或不同，且各自独立地选自卤素、羟基、羟 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、氰基、氨基、 $-CONH_2$ 、 $NH(C_{1-6}$ 烷基)、 $N(C_{1-6}$ 烷基)₂、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 烷氧基， n 为 0、1、2、3 或 4， R^{a1} 、 R^{a2} 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、羟基、羟 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、氰基、氨基、 $-CONH_2$ 、 $NH(C_{1-6}$ 烷基)、 $N(C_{1-6}$ 烷基)₂、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 烷氧基；进一步优选地，



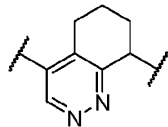
烷基)₂、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 烷氧基；进一步优选地，



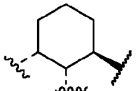
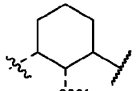
和，各个 R^b 相同或不同，且各自独立地选自卤素、羟基、羟 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、氰基、氨基、 $-CONH_2$ 、 $NH(C_{1-6}$ 烷基)、 $N(C_{1-6}$ 烷基)₂、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 烷氧基， n 为 0、1、2、



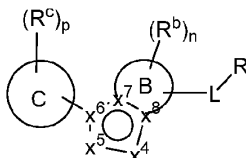
15 3 或 4；更进一步优选地，



在本公开的一些实施方案中，所述的通式(II)所示的化合物、其立体异构体、其同位素衍生物、其前药、其氮氧化物、其溶剂合物或其可药用的盐，其中环 B 选自 5 至 6 元杂环基、5 至 6 元环烷基、5 至 6 元环烯基、6 至 10 元稠环基和 6 至 10 元桥环基；优选地，环 B 选自 5 至 6 元杂环基或 5 至 6 元环烷基；更优选地，环 B 选自 5 至 6 元环烷基；

更进一步优选地，环 B 选自 、，其中 、 与 L 相连接。

在本公开的一些实施方案中，所述的通式(IA)所示的化合物、其立体异构体、其同位素衍生物、其前药、其氮氧化物、其溶剂合物或其可药用的盐，其为通式(III)所示的化合物、其立体异构体、其同位素衍生物、其前药、其氮氧化物、其溶剂合物或其可药用的盐；



(III)

其中：

x^4 选自 N、 NR^{a4} 、O、S、 $S(O)$ 、 $S(O)_2$ 和 CR^{a4} ；

x^5 选自 N、 NR^{a5} 、O、S、 $S(O)$ 、 $S(O)_2$ 和 CR^{a5} ；

x^6 选自 N 或 C；

x^7 选自 N 或 C；

x^8 选自 N 或 C； R^{a4} 、 R^{a5} 如通式(IA)中 R^a 所定义；

环 B 选自 3 至 8 元杂环基、3 至 8 元单环烷基、3 至 8 元单环烯基、5 至 10 元稠环基、5 至 10 元螺环基和 5 至 10 元桥环基；

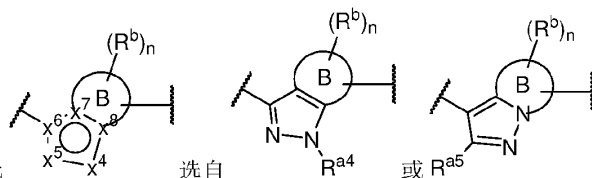
环 C 选自苯基、5 至 6 元杂芳基、7 至 14 元稠芳基、6 至 14 元稠杂环基、6 至 14 元稠杂芳基和 6 至 14 元稠环基；

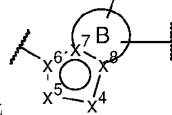
L 选自 $-NR^{n1}$ 、 $-NR^{n1}C(O)-$ 、 $-NR^{n1}C(O)-NR^{n1}$ 和 $-CR^d=CR^e-$ ；或者 R^{n1} 和 R 与其相连的原子共同形成 3 至 8 元杂环基或 5 至 10 元杂芳基；其中，所述的 3 至 8 元杂环基或 5 至 10 元杂芳基各自独立地任选被选自卤素、氧代基、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、氰基、 $-NR^{n4}R^{n5}$ 、 $-C(O)NR^{n4}R^{n5}$ 、 $-C(O)R^o$ 、 $-C(O)OR^o$ 、 $-C(O)NR^{n4}OR^o$ 、 $-OR^o$ 、羟 C_{1-6} 烷基、3 至 8 元杂环基、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元环烯基、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；

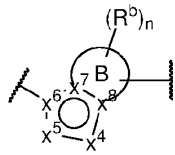
或者 R^b 和 R 与其相连的原子共同形成 3 至 8 元杂环基、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元环烯基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基；其中，所述的 3 至 8 元杂环基、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元环烯基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基各自独立地任选被选自卤素、氧代基、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、氰基、 $-NR^{n4}R^{n5}$ 、 $-C(O)NR^{n4}R^{n5}$ 、 $-C(O)R^o$ 、 $-C(O)OR^o$ 、 $-C(O)NR^{n4}OR^o$ 、 $-OR^o$ 、羟 C_{1-6} 烷基、3 至 8 元杂环基、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元环烯基、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；

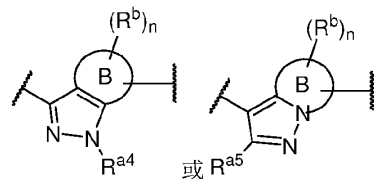
R、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^{n1} 、 R^{n4} 、 R^{n5} 、 R^o 、 R^d 、 R^e 、n 和 p 如通式(IA)中所定义。

在本公开的一些实施方案中，所述的通式(III)所示的化合物、其立体异构体、其同位素衍生物、其前药、其氮氧化物、其溶剂合物或其可药用的盐，其中结构单元



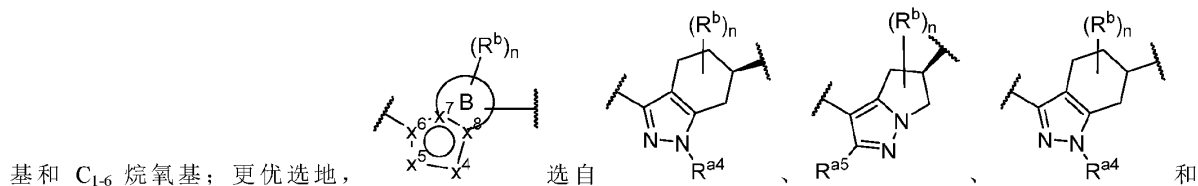
选自  或 R^{a5} ，其中环 B 选自 5 至 6 元杂环基、5 至 6 元环烷基、5 至 6 元环烯基、6 至 10 元稠环基和 6 至 10 元桥环基， R^{a4} 、 R^{a5} 相同或

不同，且各自独立地如通式(IA)中 R^a 所定义，n 和 R^b 如通式(IA)中所定义；优选地， 选自

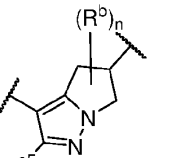


，其中环 B 选自 5 至 6 元杂环基或 5 至 6 元环烷基，各个 R^b 相同或不同，且各自独立地选自卤素、羟基、羟 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、氰基、氨基、 $-CONH_2$ 、 $NH(C_{1-6}$ 烷基)、 $N(C_{1-6}$ 烷基)₂、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 烷氧基，n 为 0、1、2、3 或 4， R^{a4} 、 R^{a5} 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、

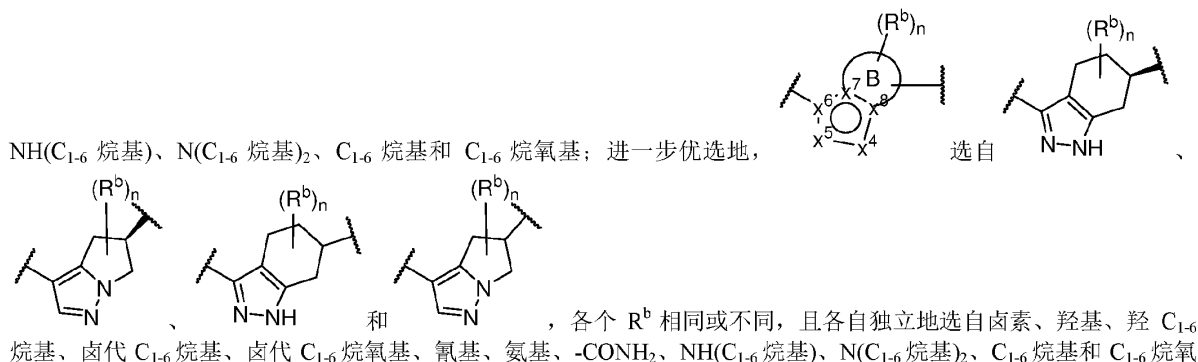
羟基、羟 C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基、氰基、氨基、-CONH₂、NH(C₁₋₆ 烷基)、N(C₁₋₆ 烷基)₂、C₁₋₆ 烷



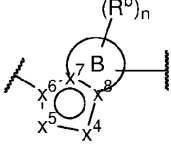
5 和



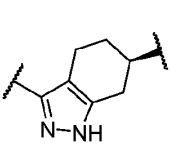
，各个 R^b 相同或不同，且各自独立地选自卤素、羟基、羟 C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基、氰基、氨基、-CONH₂、NH(C₁₋₆ 烷基)、N(C₁₋₆ 烷基)₂、C₁₋₆ 烷基和 C₁₋₆ 烷氧基，n 为 0、1、2、3 或 4，R^{a4}、R^{a5} 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、羟基、羟 C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基、氰基、氨基、-CONH₂、



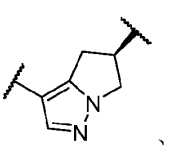
基，n 为 0、1、2、3 或 4；更进一步优选地，



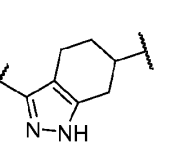
选自



、



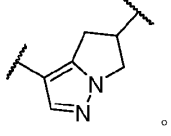
、



N-NH

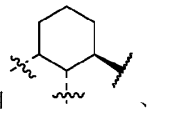
10

和

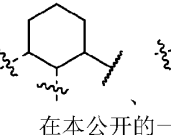


。在本公开的一些实施方案中，所述的通式(III)所示的化合物、其立体异构体、其同位素衍生物、其前药、其氮氧化物、其溶剂合物或其可药用的盐，其中环 B 选自 5 至 6 元杂环基、5 至 6 元环烷基、5 至 6 元环烯基、6 至 10 元稠

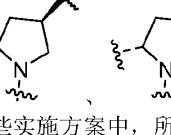
环基和 6 至 10 元桥环基；优选地，环 B 选自 5 至 6 元杂环基或 5 至 6 元环烷基；更优选地，环 B 选自



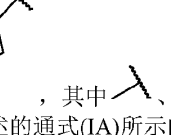
、



、



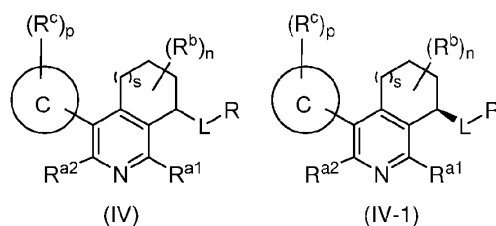
、



，其中 、与 L 相连接。

15

在本公开的一些实施方案中，所述的通式(IA)所示的化合物、其立体异构体、其同位素衍生物、其前药、其氮氧化物、其溶剂合物或其可药用的盐，其为通式(IV)、通式(IV-1)所示的化合物、其立体异构体、其同位素衍生物、其前药、其氮氧化物、其溶剂合物或其可药用的盐；

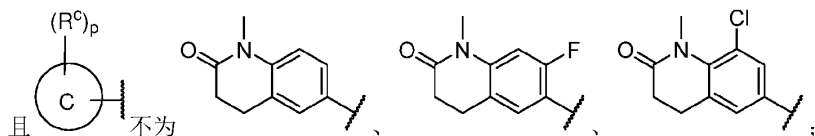


其中:

R^{a1} 、 R^{a2} 如通式(IA)中 R^a 所定义;

s 为 0、1、2、3 或 4;

5 环 C 选自苯基、5 至 6 元杂芳基、7 至 14 元稠芳基、6 至 14 元稠杂环基、6 至 14 元稠杂芳基和 6 至 14 元稠环基;

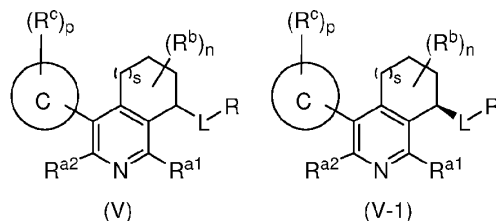


L 选自 $-\text{NR}^{n1}-$ 、 $-\text{NR}^{n1}\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{NR}^{n1}-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^{n1}-$ 和 $-\text{CR}^d=\text{CR}^e-$; 或者 R^{n1} 和 R 与其相连的原子共同形成 3 至 8 元杂环基或 5 至 10 元杂芳基; 其中, 所述的 3 至 8 元杂环基或 5 至 10 元杂芳基各自独立地任选被选自卤素、氧代基、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、氰基、 $-\text{NR}^{n4}\text{R}^{n5}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{n4}\text{R}^{n5}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^0$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^0$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{n4}\text{OR}^0$ 、 $-\text{OR}^0$ 、羟 C_{1-6} 烷基、3 至 8 元杂环基、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元环烯基、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^b 和 R 与其相连的原子共同形成 3 至 8 元杂环基、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元环烯基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基; 其中, 所述的 3 至 8 元杂环基、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元环烯基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基各自独立地任选被选自卤素、氧代基、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、氰基、 $-\text{NR}^{n4}\text{R}^{n5}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{n4}\text{R}^{n5}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^0$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^0$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{n4}\text{OR}^0$ 、 $-\text{OR}^0$ 、羟 C_{1-6} 烷基、3 至 8 元杂环基、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元环烯基、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;

R、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^{n1} 、 R^{n4} 、 R^{n5} 、 R^0 、 R^d 、 R^e 、 n 和 p 如通式(IA)中所定义。

在本公开的一些实施方案中, 所述的通式(IA)所示的化合物、其立体异构体、其同位素衍生物、其前药、其氮氧化物、其溶剂合物或其可药用的盐, 其为通式(V)、通式(V-1)所示的化合物、其立体异构体、其同位素衍生物、其前药、其氮氧化物、其溶剂合物或其可药用的盐;



其中:

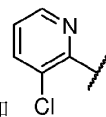
R^{a1} 、 R^{a2} 如通式(IA)中 R^a 所定义;

s 为 0、1、2、3 或 4;

25 环 C 选自苯基、5 至 6 元杂芳基、7 至 14 元稠芳基、6 至 14 元稠杂环基、6 至 14 元稠杂芳基和 6 至 14 元稠环基;

L 选自 $-\text{NR}^{n1}-$ 、 $-\text{NR}^{n1}\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{NR}^{n1}-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^{n1}-$ 和 $-\text{CR}^d=\text{CR}^e-$; 或者 R^{n1} 和 R 与其相连的原子共同形成 3 至 8 元杂环基或 5 至 10 元杂芳基; 其中, 所述的 3 至 8 元杂环基或 5 至 10 元杂芳基各自独立地任选被选自卤素、氧代基、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、氰基、 $-\text{NR}^{n4}\text{R}^{n5}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{n4}\text{R}^{n5}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^0$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^0$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{n4}\text{OR}^0$ 、 $-\text{OR}^0$ 、羟 C_{1-6} 烷基、3 至 8 元杂环基、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元环烯基、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;

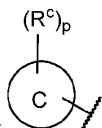
或者 R^b 和 R 与其相连的原子共同形成 3 至 8 元杂环基、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元环烯基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基; 其中, 所述的 3 至 8 元杂环基、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元环烯基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基各自独立地任选被选自卤素、氧代基、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、氰基、 $-\text{NR}^{n4}\text{R}^{n5}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{n4}\text{R}^{n5}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^0$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^0$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{n4}\text{OR}^0$ 、 $-\text{OR}^0$ 、羟 C_{1-6} 烷基、3 至 8 元杂环基、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元环烯基、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;

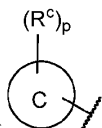


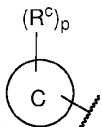
且当 L 选自 $-\text{NHC}(\text{O})-$ 时, R 不为甲基、乙基、环丙基、 $\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})-$ 和

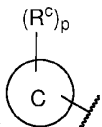
R 、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^{n1} 、 R^{n4} 、 R^{n5} 、 R^o 、 R^d 、 R^e 、 n 和 p 如通式(IA)中所定义。

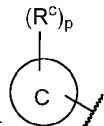
在本公开的一些实施方案中，所述的通式(IA)、通式(I)、通式(I-1)、通式(I-2)、通式(II)、通式(III)、通式(IV)、通式(IV-1)、通式(V)、通式(V-1)所示的化合物，其立体异构体、其同位素衍生物、其前药、其氮氧化物、其溶剂合物或

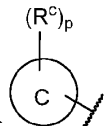


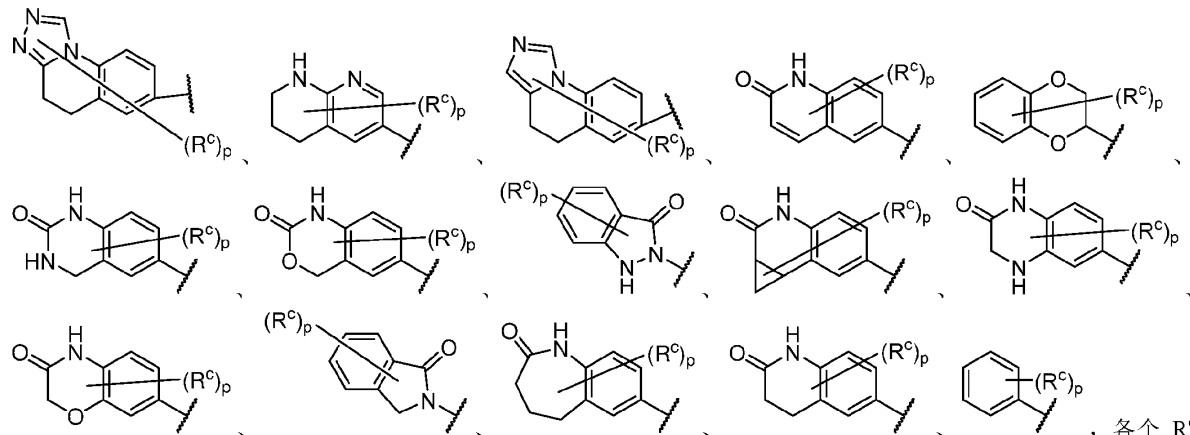
其可药用的盐，其中结构单元  中，环 C 选自苯基、5 至 6 元杂芳基、7 至 14 元稠芳基、6 至 14 元稠杂环基和 6 至 14 元稠杂芳基，各个 R^c 相同或不同，且各自独立地选自卤素、羟基、氧代基、羟 C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基、氰基、氨基、-CONH₂、NH(C₁₋₆ 烷基)、N(C₁₋₆ 烷基)₂、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元环烯基、3 至 8 元杂环基、5 至 6 元杂芳基，其中所述的 3 至 8 元环烷基、3 至 8 元环烯基、3 至 8 元杂环基、5 至 6 元杂芳基任选地被选自卤素、羟基、氧代基、羟 C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基、氰基、氨基、-CONH₂、NH(C₁₋₆ 烷基)、N(C₁₋₆ 烷基)₂、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基中的一个或多个取代基所取代， p 为 0、1、2、3 或 4；优选地，



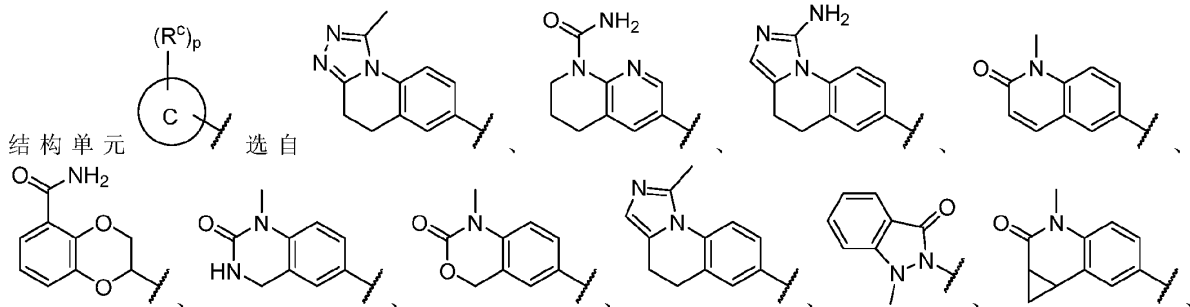
结构单元  中，环 C 选自苯基、5 至 6 元杂芳基、5 至 8 元单环杂环基并苯基、7 至 10 元稠杂环基并苯基、5 至 8 元单环杂环基并 5 至 6 元杂芳基、7 至 10 元稠杂环基并 5 至 6 元杂芳基、5 至 6 元杂芳基并苯基，各个 R^c 相同或不同，且各自独立地选自卤素、羟基、氧代基、羟 C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基、氰基、氨基、-CONH₂、NH(C₁₋₆ 烷基)、N(C₁₋₆ 烷基)₂、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元环烯基、3 至 8 元杂环基、5 至 6 元杂芳基，其中所述的 3 至 8 元环烷基、3 至 8 元环烯基、3 至 8 元杂环基、5 至 6 元杂芳基任选地被选自卤素、羟基、氧代基、羟 C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基、氰基、氨基、-CONH₂、NH(C₁₋₆ 烷基)、N(C₁₋₆ 烷基)₂、C₁₋₆ 烷

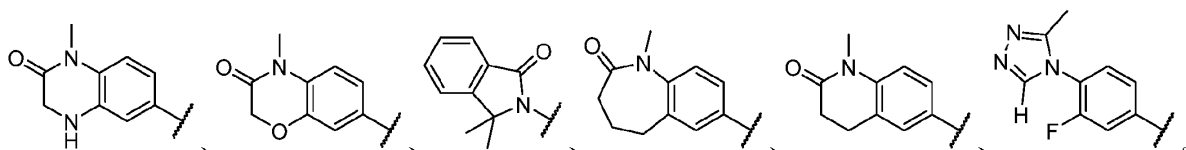


基、C₁₋₆ 烷氧基中的一个或多个取代基所取代， p 为 0、1、2、3 或 4；更优选地，结构单元  选自

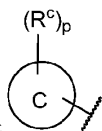


各个 R^c 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、羟基、氧代基、羟 C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基、氰基、氨基、-CONH₂、NH(C₁₋₆ 烷基)、N(C₁₋₆ 烷基)₂、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基和 5 至 6 元杂芳基，其中所述的 5 至 6 元杂芳基任选地被选自卤素、羟基、氧代基、羟 C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基、氰基、氨基、-CONH₂、NH(C₁₋₆ 烷基)、N(C₁₋₆ 烷基)₂、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基中的一个或多个取代基所取代， p 为 0、1、2、3 或 4；更进一步优选地，



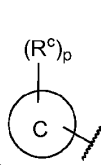


在本公开的一些实施方案中，所述的通式(IA)、通式(I)、通式(I-1)、通式(I-2)、通式(II)、通式(III)、通式(IV)、通式(IV-1)、通式(V)、通式(V-1)所示的化合物、其立体异构体、其同位素衍生物、其前药、其氮氧化物、其溶剂合物或

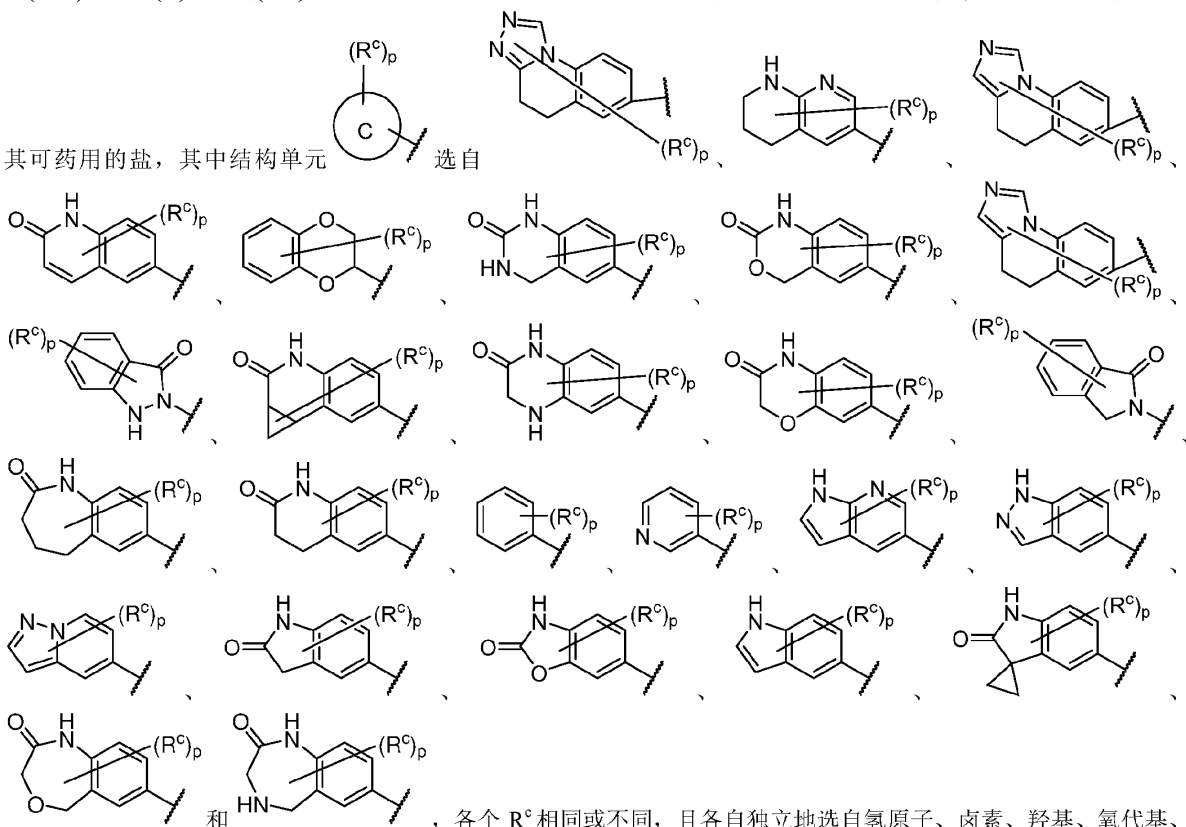


其可药用的盐，其中结构单元中，环 C 选自 7 至 10 元螺杂环基并苯基，各个 R^c 相同或不同，且各自独立地选自卤素、羟基、氧代基、羟 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、氰基、氨基、 $-CONH_2$ 、 $NH(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 、 $N(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元环烯基、3 至 8 元杂环基、5 至 6 元杂芳基，其中所述的 3 至 8 元环烷基、3 至 8 元环烯基、3 至 8 元杂环基、5 至 6 元杂芳基任选地被选自卤素、羟基、氧代基、羟 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、氰基、氨基、 $-CONH_2$ 、 $NH(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 、 $N(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 烷氧基中的一个或多个取代基所取代，p 为 0、1、2、3 或 4。

在本公开的一些实施方案中，所述的通式(IA)、通式(I)、通式(I-1)、通式(I-2)、通式(II)、通式(III)、通式(IV)、通式(IV-1)、通式(V)、通式(V-1)所示的化合物、其立体异构体、其同位素衍生物、其前药、其氮氧化物、其溶剂合物或

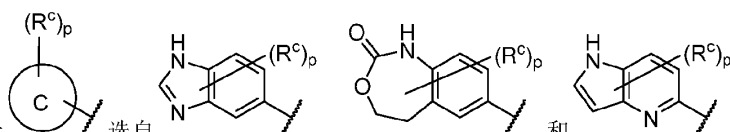


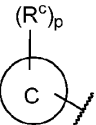
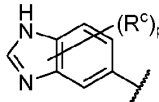
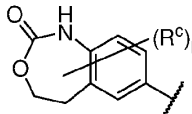
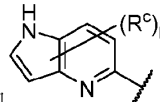
其可药用的盐，其中结构单元选自



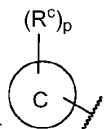
和，各个 R^c 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、羟基、氧代基、羟 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、氰基、氨基、 $-CONH_2$ 、 $NH(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 、 $N(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、3 至 6 元环烷基和 5 至 6 元杂芳基，其中所述的 3 至 6 元环烷基和 5 至 6 元杂芳基任选地被选自卤素、羟基、氧代基、羟 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、氰基、氨基、 $-CONH_2$ 、 $NH(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 、 $N(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 烷氧基中的一个或多个取代基所取代，p 为 0、1、2、3 或 4。

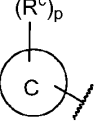
在本公开的一些实施方案中，所述的通式(IA)、通式(I)、通式(I-1)、通式(I-2)、通式(II)、通式(III)、通式(IV)、通式(IV-1)、通式(V)、通式(V-1)所示的化合物、其立体异构体、其同位素衍生物、其前药、其氮氧化物、其溶剂合物或

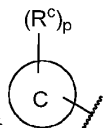


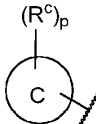
其可药用的盐，其中结构单元  选自 、 和 ，各个 R^c 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、羟基、氧代基、羟 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、氰基、氨基、 $-\text{CONH}_2$ 、 $\text{NH}(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 、 $\text{N}(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、3 至 6 元环烷基和 5 至 6 元杂芳基，其中所述的 3 至 6 元环烷基和 5 至 6 元杂芳基任选地被选自卤素、羟基、氧代基、羟 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、氰基、氨基、 $-\text{CONH}_2$ 、 $\text{NH}(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 、 $\text{N}(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 烷氧基中的一个或多个取代基所取代， p 为 0、1、2、3 或 4。

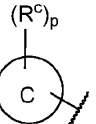
在本公开的一些实施方案中，所述的通式(IA)、通式(I)、通式(I-1)、通式(I-2)、通式(II)、通式(III)、通式(IV)、通式(IV-1)、通式(V)、通式(V-1)所示的化合物、其立体异构体、其同位素衍生物、其前药、其氮氧化物、其溶剂合物或

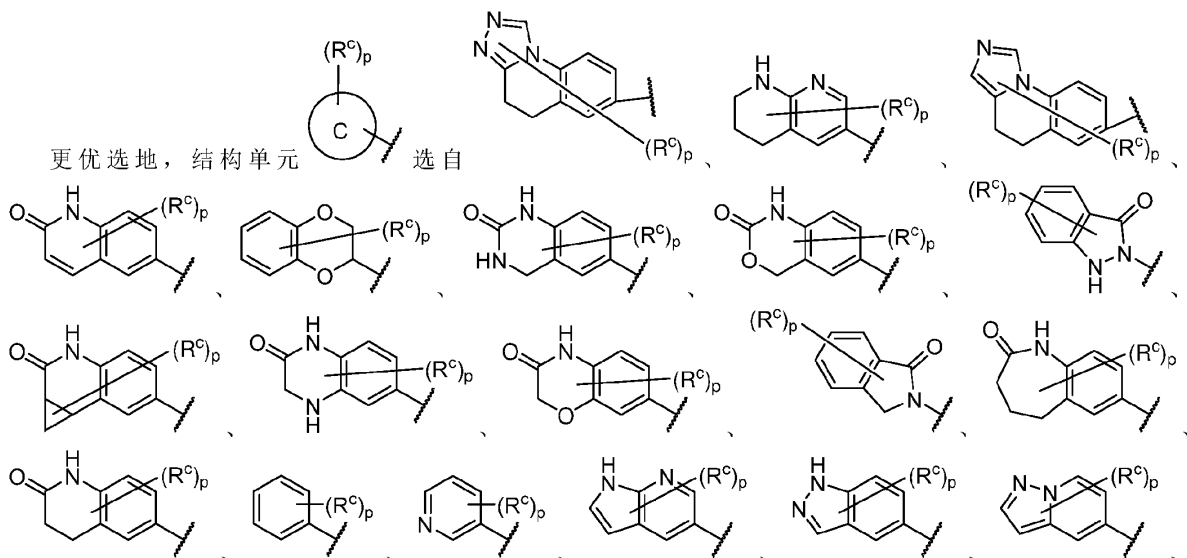


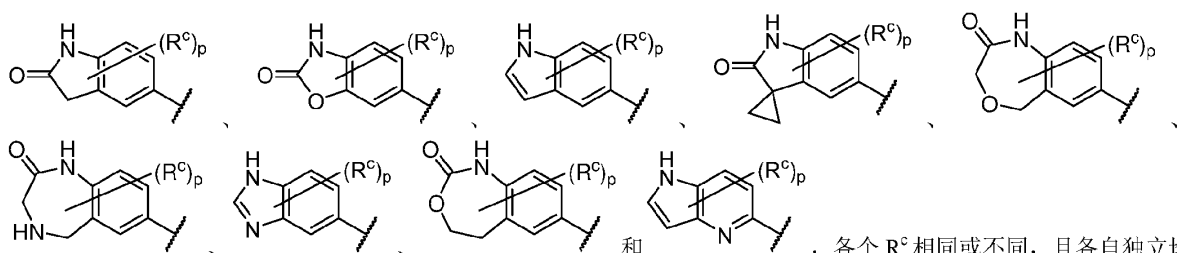
其可药用的盐，其中结构单元  中，环 C 选自苯基、5 至 6 元杂芳基、7 至 14 元稠芳基、6 至 14 元稠杂环基和 6 至 14 元稠杂芳基，各个 R^c 相同或不同，且各自独立地选自卤素、羟基、氧代基、羟 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、氰基、氨基、 $-\text{CONH}_2$ 、 $\text{NH}(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 、 $\text{N}(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元环烯基、3 至 8 元杂环基和 5 至 6 元杂芳基，其中所述的 3 至 8 元环烷基、3 至 8 元环烯基、3 至 8 元杂环基和 5 至 6 元杂芳基任选地被选自卤素、羟基、氧代基、羟 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、氰基、氨基、 $-\text{CONH}_2$ 、 $\text{NH}(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 、 $\text{N}(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 烷氧基中的一个或多个取代基所取代， p 为 0、1、2、3 或 4；



优选地，结构单元  中，环 C 选自苯基、5 至 6 元杂芳基、5 至 8 元单环杂环基并苯基、7 至 10 元稠杂环基并苯基、7 至 10 元螺杂环基并苯基、5 至 8 元单环杂环基并 5 至 6 元杂芳基、7 至 10 元稠杂环基并 5 至 6 元杂芳基、5 至 6 元杂芳基并苯基，各个 R^c 相同或不同，且各自独立地选自卤素、羟基、氧代基、羟 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、氰基、氨基、 $-\text{CONH}_2$ 、 $\text{NH}(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 、 $\text{N}(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元环烯基、3 至 8 元杂环基、5 至 6 元杂芳基，其中所述的 3 至 8 元环烷基、3 至 8 元环烯基、3 至 8 元杂环基、5 至 6 元杂芳基任选地被选自卤素、羟基、氧代基、羟 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、氰基、氨基、 $-\text{CONH}_2$ 、 $\text{NH}(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 、 $\text{N}(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 烷氧基中的一个或多个取代基所取代， p 为 0、1、2、3 或 4；

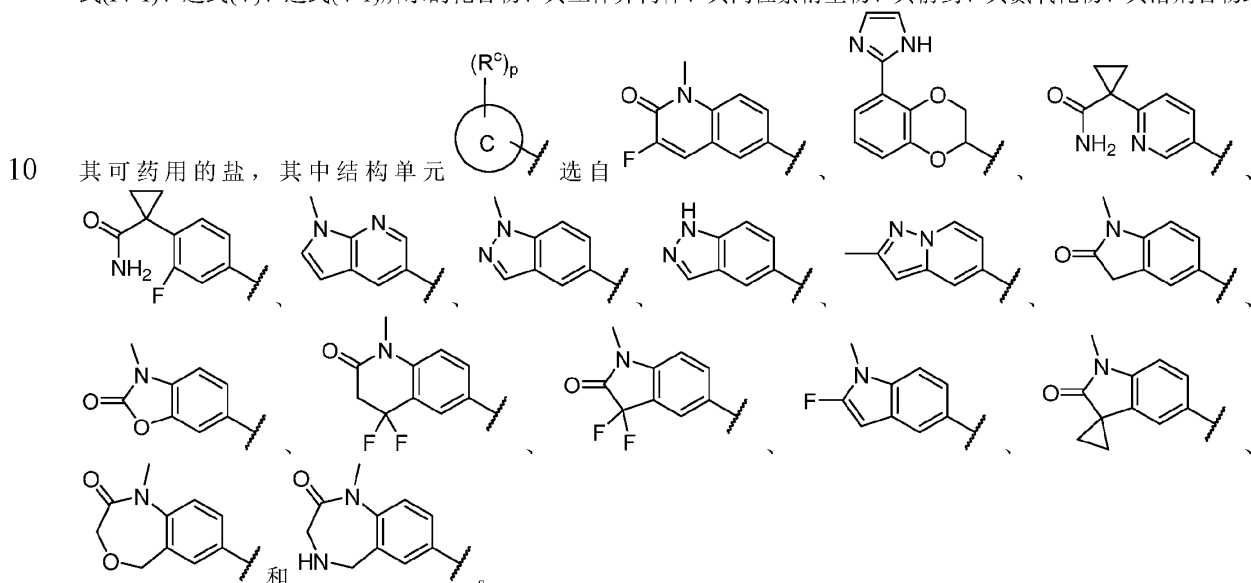
更优选地，结构单元  选自



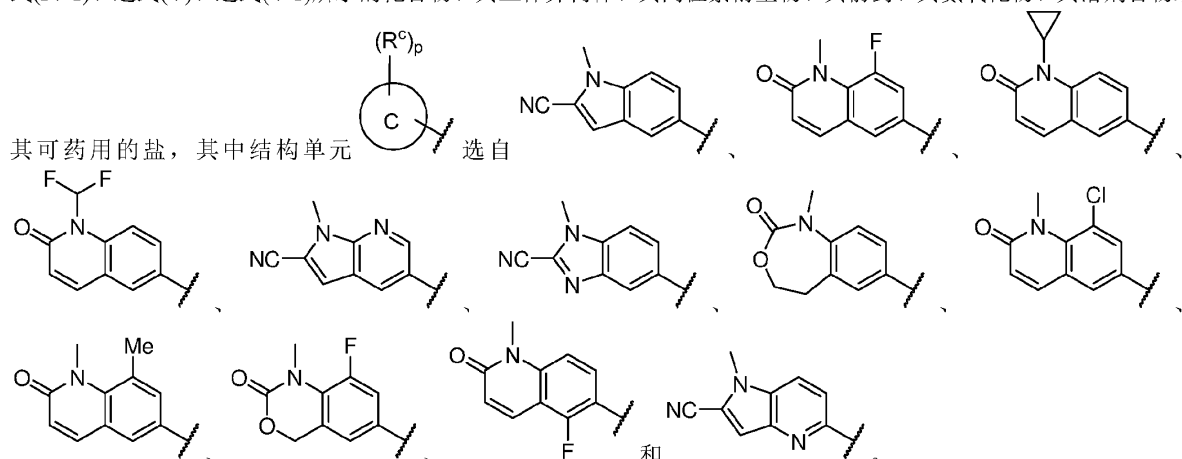


5 各个 R^C 相同或不同, 且各自独立地选自氢原子、卤素、羟基、氧代基、羟 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、氰基、氨基、 $-\text{CONH}_2$ 、 $\text{NH}(C_{1-6}$ 烷基)、 $\text{N}(C_{1-6}$ 烷基)₂、 C_{1-6} 烷基、氘代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、3 至 6 元环烷基和 5 至 6 元杂芳基, 其中所述的 3 至 6 元环烷基和 5 至 6 元杂芳基任选地被选自卤素、羟基、氧代基、羟 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、氰基、氨基、 $-\text{CONH}_2$ 、 $\text{NH}(C_{1-6}$ 烷基)、 $\text{N}(C_{1-6}$ 烷基)₂、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 烷氧基中的一个或多个取代基所取代, p 为 0、1、2、3 或 4。

在本公开的一些实施方案中, 所述的通式(IA)、通式(I)、通式(I-1)、通式(I-2)、通式(II)、通式(III)、通式(IV)、通式(IV-1)、通式(V)、通式(V-1)所示的化合物、其立体异构体、其同位素衍生物、其前药、其氮氧化物、其溶剂合物或

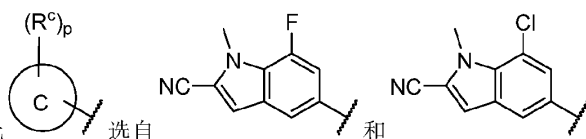


15 在本公开的一些实施方案中, 所述的通式(IA)、通式(I)、通式(I-1)、通式(I-2)、通式(II)、通式(III)、通式(IV)、通式(IV-1)、通式(V)、通式(V-1)所示的化合物、其立体异构体、其同位素衍生物、其前药、其氮氧化物、其溶剂合物或



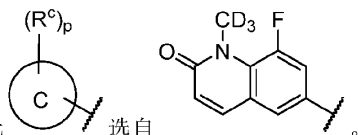
20 在本公开的一些实施方案中, 所述的通式(IA)、通式(I)、通式(I-1)、通式(I-2)、通式(II)、通式(III)、通式(IV)、通式(IV-1)、通式(V)、通式(V-1)所示的化合物、其立体异构体、其同位素衍生物、其前药、其氮氧化物、其溶剂合物或

17



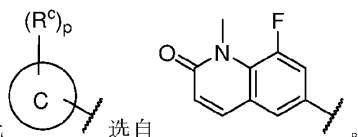
其可药用的盐，其中结构单元 选自

在本公开的一些实施方案中，所述的通式(IA)、通式(I)、通式(I-1)、通式(I-2)、通式(II)、通式(III)、通式(IV)、通式(IV-1)、通式(V)、通式(V-1)所示的化合物、其立体异构体、其同位素衍生物、其前药、其氮氧化物、其溶剂合物或



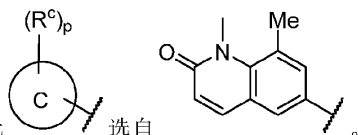
其可药用的盐，其中结构单元 选自

5 在本公开的一些实施方案中，所述的通式(IA)、通式(I)、通式(I-1)、通式(I-2)、通式(II)、通式(III)、通式(IV)、通式(IV-1)、通式(V)、通式(V-1)所示的化合物、其立体异构体、其同位素衍生物、其前药、其氮氧化物、其溶剂合物或



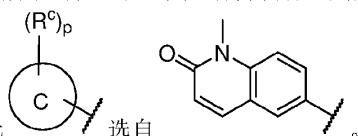
其可药用的盐，其中结构单元 选自

在本公开的一些实施方案中，所述的通式(IA)、通式(I)、通式(I-1)、通式(I-2)、通式(II)、通式(III)、通式(IV)、通式(IV-1)、通式(V)、通式(V-1)所示的化合物、其立体异构体、其同位素衍生物、其前药、其氮氧化物、其溶剂合物或



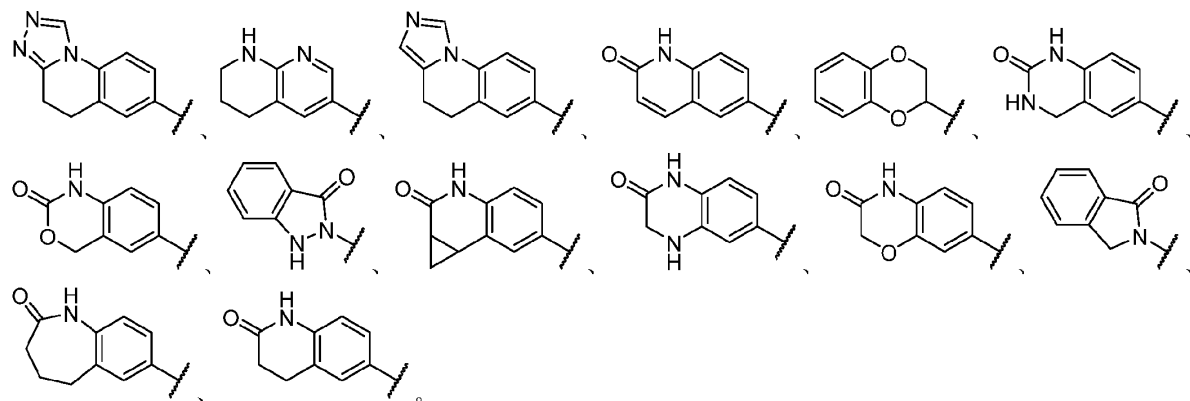
其可药用的盐，其中结构单元 选自

10 在本公开的一些实施方案中，所述的通式(IA)、通式(I)、通式(I-1)、通式(I-2)、通式(II)、通式(III)、通式(IV)、通式(IV-1)、通式(V)、通式(V-1)所示的化合物、其立体异构体、其同位素衍生物、其前药、其氮氧化物、其溶剂合物或



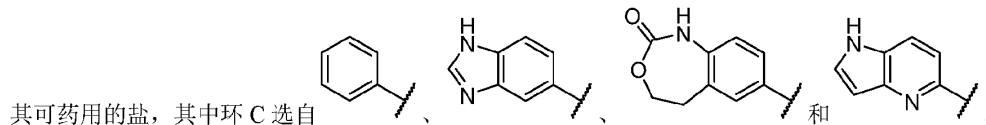
其可药用的盐，其中结构单元 选自

15 在本公开的一些实施方案中，所述的通式(IA)、通式(I)、通式(I-1)、通式(I-2)、通式(II)、通式(III)、通式(IV)、通式(IV-1)、通式(V)、通式(V-1)所示的化合物、其立体异构体、其同位素衍生物、其前药、其氮氧化物、其溶剂合物或其可药用的盐，其中环 C 选自苯基、5 至 6 元杂芳基、7 至 14 元稠芳基、6 至 14 元稠杂环基、6 至 14 元稠杂芳基；优选地，环 C 选自苯基、5 至 6 元杂芳基、5 至 8 元单环杂环基并苯基、7 至 10 元稠杂环基并苯基、5 至 8 元单环杂环基并 5 至 6 元杂芳基、7 至 10 元稠杂环基并 5 至 6 元杂芳基、5 至 6 元杂芳基并苯基；更优选地，环 C 选自



在本公开的一些实施方案中，所述的通式(IA)、通式(I)、通式(I-1)、通式(I-2)、通式(II)、通式(III)、通式(IV)、通式(IV-1)、通式(V)、通式(V-1)所示的化合物、其立体异构体、其同位素衍生物、其前药、其氮氧化物、其溶剂合物或其可药用的盐，其中环 C 选自 5 至 6 元杂芳基并 5 至 6 元杂芳基。

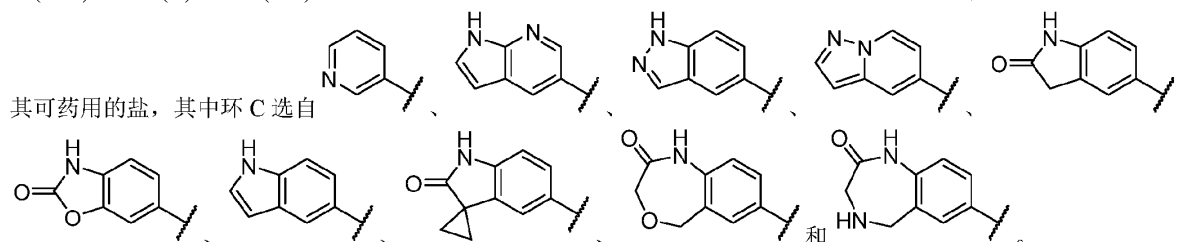
25 在本公开的一些实施方案中，所述的通式(IA)、通式(I)、通式(I-1)、通式(I-2)、通式(II)、通式(III)、通式(IV)、通式(IV-1)、通式(V)、通式(V-1)所示的化合物、其立体异构体、其同位素衍生物、其前药、其氮氧化物、其溶剂合物或



其可药用的盐，其中环 C 选自

在本公开的一些实施方案中，所述的通式(IA)、通式(I)、通式(I-1)、通式(I-2)、通式(II)、通式(III)、通式(IV)、通式(IV-1)、通式(V)、通式(V-1)所示的化合物、其立体异构体、其同位素衍生物、其前药、其氮氧化物、其溶剂合物或其可药用的盐，其中环 C 选自 7 至 10 元螺杂环基并苯基。

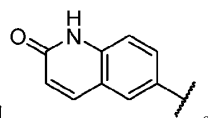
5 在本公开的一些实施方案中，所述的通式(IA)、通式(I)、通式(I-1)、通式(I-2)、通式(II)、通式(III)、通式(IV)、通式(IV-1)、通式(V)、通式(V-1)所示的化合物、其立体异构体、其同位素衍生物、其前药、其氮氧化物、其溶剂合物或



其可药用的盐，其中环 C 选自

10 在本公开的一些实施方案中，所述的通式(IA)、通式(I)、通式(I-1)、通式(I-2)、通式(II)、通式(III)、通式(IV)、通式(IV-1)、通式(V)、通式(V-1)所示的化合物、其立体异构体、其同位素衍生物、其前药、其氮氧化物、其溶剂合物或其可药用的盐，其中环 C 选自 5 至 6 元杂环基并苯基或 5 至 6 元杂环基并 6 元杂芳基。

在本公开的一些实施方案中，所述的通式(IA)、通式(I)、通式(I-1)、通式(I-2)、通式(II)、通式(III)、通式(IV)、通式(IV-1)、通式(V)、通式(V-1)所示的化合物、其立体异构体、其同位素衍生物、其前药、其氮氧化物、其溶剂合物或



其可药用的盐，其中环 C 选自

15 在本公开的一些实施方案中，所述的通式(IA)、通式(I)、通式(I-1)、通式(I-2)、通式(II)、通式(III)、通式(IV)、通式(IV-1)、通式(V)、通式(V-1)所示的化合物、其立体异构体、其同位素衍生物、其前药、其氮氧化物、其溶剂合物或其可药用的盐，其中各个 R^c 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、氧代基、卤代 C_{1-6} 烷基、氰基、 $-CONH_2$ 、氨基、 C_{1-6} 烷基、任选被 $-CONH_2$ 取代的 3 至 8 元环烷基和任选被 C_{1-6} 烷基取代的 5 至 6 元杂芳基；或者连接在同一个碳原子或连接在相邻碳原子上的两个 R^c 与其相连接的碳原子一起形成 3 至 6 元环烷基。

20 在本公开的一些实施方案中，所述的通式(IA)、通式(I)、通式(I-1)、通式(I-2)、通式(II)、通式(III)、通式(IV)、通式(IV-1)、通式(V)、通式(V-1)所示的化合物、其立体异构体、其同位素衍生物、其前药、其氮氧化物、其溶剂合物或其可药用的盐，其中各个 R^c 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、氧代基、卤代 C_{1-4} 烷基、氰基、 $-CONH_2$ 、氨基、 C_{1-4} 烷基、任选被 $-CONH_2$ 取代的 3 至 6 元环烷基和任选被 C_{1-4} 烷基取代的 5 至 6 元杂芳基；或者连接在同一个碳原子或连接在相邻碳原子上的两个 R^c 与其相连接的碳原子一起形成 3 至 6 元环烷基。

25 在本公开的一些实施方案中，所述的通式(IA)、通式(I)、通式(I-1)、通式(I-2)、通式(II)、通式(III)、通式(IV)、通式(IV-1)、通式(V)、通式(V-1)所示的化合物、其立体异构体、其同位素衍生物、其前药、其氮氧化物、其溶剂合物或其可药用的盐，其中各个 R^c 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、氧代基、羟 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、氰基、氨基、 $-CONR^{n2}R^{n3}$ 、 $-NR^{n2}R^{n3}$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元环烯基、3 至 8 元杂环基和 5 至 6 元杂芳基，其中所述的 3 至 8 元环烷基、3 至 8 元环烯基、3 至 8 元杂环基和 5 至 6 元杂芳基任选地被选自卤素、羟基、羟 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、氰基、氨基、 $-C(O)NR^{n4}R^{n5}$ 、 $-NR^{n4}R^{n5}$ 、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 烷氧基中的一个或多个取代基所取代， R^{n2} 、 R^{n3} 、 R^{n4} 和 R^{n5} 如通式(IA)中所定义；优选地，各个 R^c 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、 C_{1-6} 烷基、氧代基、氨基、 $NH(C_{1-6}$ 烷基)、 $N(C_{1-6}$ 烷基)₂、 $-CONH_2$ 、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元环烯基、3 至 8 元杂环基和 5 至 6 元杂芳基，其中所述的 3 至 8 元环烷基、3 至 8 元环烯基、3 至 8 元杂环基和 5 至 6 元杂芳基任选地被选自卤素、氨基、 $NH(C_{1-6}$ 烷基)、 $N(C_{1-6}$ 烷基)₂、 $-CONH_2$ 和 C_{1-6} 烷基中的一个或多个取代基所取代；更优选地，各个 R^c 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、 C_{1-6} 烷基、氧代基、氨基、 $NH(C_{1-6}$ 烷基)、 $N(C_{1-6}$ 烷基)₂、 $-CONH_2$ 、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元环烯基和 5 至 6 元杂芳基，其中所述的 3 至 8 元环烷基、3 至 8 元环烯基和 5 至 6 元杂芳基任选地被选自卤素、氨基、 $NH(C_{1-6}$ 烷基)、 $N(C_{1-6}$ 烷基)₂、 $-CONH_2$ 和 C_{1-6} 烷基中的一个或多个取代基所取代。

40 在本公开的一些实施方案中，所述的通式(IA)、通式(I)、通式(I-1)、通式(I-2)、通式(II)、通式(III)、通式(IV)、通式(IV-1)、通式(V)、通式(V-1)所示的化合物、其立体异构体、其同位素衍生物、其前药、其氮氧化物、其溶剂合物或其可药用的盐，其中各个 R^c 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、羟基、氧代基、羟 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷氧基、氰基、氨基、 $-CONR^{n2}R^{n3}$ 、 $-NR^{n2}R^{n3}$ 、 C_{1-4} 烷基、氘代 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元环烯基、3 至 8 元杂环基和 5 至 6 元杂芳基，其中所述的 3 至 8 元环烷基、3 至 8 元环烯基、3 至 8 元杂

环基和5至6元杂芳基任选地被选自卤素、羟基、羟 C₁₋₄烷基、卤代 C₁₋₄烷基、卤代 C₁₋₄烷氧基、氰基、氨基、-C(O)NRⁿ⁴Rⁿ⁵、-NRⁿ⁴Rⁿ⁵、C₁₋₄烷基和 C₁₋₄烷氧基中的一个或多个取代基所取代, Rⁿ²、Rⁿ³、Rⁿ⁴和 Rⁿ⁵如通式(IA)中所定义。

在本公开的一些实施方案中,所述的通式(IA)、通式(I)、通式(I-1)、通式(I-2)、通式(II)、通式(III)、通式(IV)、通式(IV-1)、通式(V)、通式(V-1)所示的化合物、其立体异构体、其同位素衍生物、其前药、其氮氧化物、其溶剂合物或其可药用的盐,其中各个 R^c相同或不同,且各自独立地选自氢原子、卤素、C₁₋₄烷基、氘代 C₁₋₄烷基、氧代基、氨基、NH(C₁₋₄烷基)、N(C₁₋₄烷基)₂、-CONH₂、3至8元环烷基、3至8元环烯基、3至8元杂环基和5至6元杂芳基,其中所述的3至8元环烷基、3至8元环烯基、3至8元杂环基和5至6元杂芳基任选地被选自卤素、氨基、NH(C₁₋₄烷基)、N(C₁₋₄烷基)₂、-CONH₂和 C₁₋₄烷基中的一个或多个取代基所取代。

在本公开的一些实施方案中,所述的通式(IA)、通式(I)、通式(I-1)、通式(I-2)、通式(II)、通式(III)、通式(IV)、通式(IV-1)、通式(V)、通式(V-1)所示的化合物、其立体异构体、其同位素衍生物、其前药、其氮氧化物、其溶剂合物或其可药用的盐,其中各个 R^c相同或不同,且各自独立地选自氢原子、卤素、C₁₋₄烷基、氘代 C₁₋₄烷基、氧代基、氨基、NH(C₁₋₄烷基)、N(C₁₋₄烷基)₂、-CONH₂、3至6元环烷基、3至6元环烯基和5至6元杂芳基,其中所述的3至6元环烷基、3至6元环烯基和5至6元杂芳基任选地被选自卤素、氨基、NH(C₁₋₄烷基)、N(C₁₋₄烷基)₂、-CONH₂和 C₁₋₄烷基中的一个或多个取代基所取代。

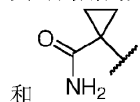
在本公开的一些实施方案中,所述的通式(IA)、通式(I)、通式(I-1)、通式(I-2)、通式(II)、通式(III)、通式(IV)、通式(IV-1)、通式(V)、通式(V-1)所示的化合物、其立体异构体、其同位素衍生物、其前药、其氮氧化物、其溶剂合物或其可药用的盐,其中的两个 R^c与其相连接的原子一起形成3至6元杂环基或3至6元环烷基。

在本公开的一些实施方案中,所述的通式(IA)、通式(I)、通式(I-1)、通式(I-2)、通式(II)、通式(III)、通式(IV)、通式(IV-1)、通式(V)、通式(V-1)所示的化合物、其立体异构体、其同位素衍生物、其前药、其氮氧化物、其溶剂合物或其可药用的盐,其中连接在同一个碳原子或连接在相邻碳原子上的两个 R^c与其相连接的碳原子一起形成3至6元环烷基。

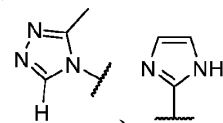
在本公开的一些实施方案中,所述的通式(IA)、通式(I)、通式(I-1)、通式(I-2)、通式(II)、通式(III)、通式(IV)、通式(IV-1)、通式(V)、通式(V-1)所示的化合物、其立体异构体、其同位素衍生物、其前药、其氮氧化物、其溶剂合物或其可药用的盐,其中连接在同一个碳原子上的两个 R^c与其相连接的碳原子一起形成环丙基。

在本公开的一些实施方案中,所述的通式(IA)、通式(I)、通式(I-1)、通式(I-2)、通式(II)、通式(III)、通式(IV)、通式(IV-1)、通式(V)、通式(V-1)所示的化合物、其立体异构体、其同位素衍生物、其前药、其氮氧化物、其溶剂合物或其可药用的盐,其中各个 R^c相同或不同,且各自独立地选自氢原子、F、甲基、氨基、-CONH₂、

和



和



在本公开的一些实施方案中,所述的通式(IA)、通式(I)、通式(I-1)、通式(I-2)、通式(II)、通式(III)、通式(IV)、通式(IV-1)、通式(V)、通式(V-1)所示的化合物、其立体异构体、其前药、其氮氧化物、其溶剂合物或其可药用的盐,其中各个 R^c相同或不同,且各自独立地选自氰基、-CHF₂、环丙基和 Cl。

在本公开的一些实施方案中,所述的通式(IA)、通式(I)、通式(I-1)、通式(I-2)、通式(II)、通式(III)、通式(IV)、通式(IV-1)、通式(V)、通式(V-1)所示的化合物、其立体异构体、其前药、其氮氧化物、其溶剂合物或其可药用的盐,其中各个 R^c相同或不同,且各自独立地选自氘代 C₁₋₄烷基,优选为氘代甲基,更优选为-CD₃。

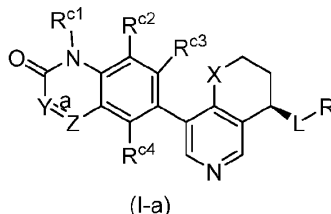
在本公开的一些实施方案中,所述的通式(IA)、通式(I)、通式(I-1)、通式(I-2)、通式(II)、通式(III)、通式(IV)、通式(IV-1)、通式(V)、通式(V-1)所示的化合物、其立体异构体、其同位素衍生物、其前药、其氮氧化物、其溶剂合物或其可药用的盐,其中各个 R^c相同或不同,且各自独立地选自氢原子、卤素、C₁₋₆烷基,优选为氢原子、F、甲基。

在本公开的一些实施方案中,所述的通式(IA)、通式(I)、通式(I-1)、通式(I-2)、通式(II)、通式(III)、通式(IV)、通式(IV-1)、通式(V)、通式(V-1)所示的化合物、其立体异构体、其同位素衍生物、其前药、其氮氧化物、其溶剂合物或其可药用的盐,其中 p 为 0、1、2、3 或 4; 优选地, p 为 0、1、2 或 3; 更优选地, p 为 0、1 或 2。

在本公开的一些实施方案中,所述的通式(IA)、通式(I)、通式(I-1)、通式(I-2)、通式(II)、通式(III)、通式(IV)、通式(IV-1)、通式(V)、通式(V-1)所示的化合物、其立体异构体、其同位素衍生物、其前药、其氮氧化物、其溶剂合物或其可药用的盐,其中各个 R^b相同或不同,且各自独立地选自氢原子、卤素、羟基、羟 C₁₋₆烷基、卤代 C₁₋₆烷基、卤代 C₁₋₆烷氧基、氰基、-CONRⁿ²Rⁿ³、-NRⁿ²Rⁿ³、C₁₋₆烷基和 C₁₋₆烷氧基, Rⁿ²和 Rⁿ³如通式(IA)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原子、卤素和 C₁₋₆烷基; 更优选地, 各个 R^b均为氢原子。

在本公开的一些实施方案中,所述的通式(IA)、通式(I)、通式(I-1)、通式(I-2)、通式(II)、通式(III)、通式(IV)、通式(IV-1)、通式(V)、通式(V-1)所示的化合物、其立体异构体、其同位素衍生物、其前药、其氮氧化物、其溶剂合物或其可药用的盐,其中各个 R^b相同或不同,且各自独立地选自氢原子、卤素、羟基、羟 C₁₋₄烷基、卤代 C₁₋₄烷基、卤代 C₁₋₄烷氧基、氰基、-CONRⁿ²Rⁿ³、-NRⁿ²Rⁿ³、C₁₋₄烷基和 C₁₋₄烷氧基, Rⁿ²和 Rⁿ³如通式(IA)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原子、卤素和 C₁₋₄烷基。

在本公开的一些实施方案中,所述的通式(IA)、通式(I)、通式(I-1)、通式(I-2)、通式(II)、通式(III)、通式(IV)、通式(IV-1)、通式(V)、通式(V-1)所示的化合物、其立体异构体、其同位素衍生物、其前药、其氮氧化物、其溶剂合物或其可药用的盐,其中 n 为 0、1、2、3 或 4; 优选地, n 为 0 或 1。在本公开的一些实施方案中,所述的通式(IA)所示的化合物、其立体异构体、其同位素衍生物、其前药、其氮氧化物、其溶剂合物或其可药用的盐,其为通式(I-a)所示的化合物、其立体异构体、其同位素衍生物、其前药、其氮氧化物、其溶剂合物或其可药用的盐;



其中:

X 选自 -CH₂-、-O-、-NH-、-S-;

L 选自 -NRⁿ¹C(O)-、-NRⁿ¹-C(O)-NRⁿ¹-;

键 a 为单键或双键;

当键 a 为单键时, Y 和 Z 相同或不同, 且各自独立地选自 -O-、-NH- 和 -CR^{c5}R^{c6}-;

当键 a 为双键时, Y 和 Z 相同, 且均选自 CH;

R^{c1} 选自氢原子、C₁₋₆ 烷基、氘代 C₁₋₆ 烷基、3 至 6 元杂环基和 3 至 6 元环烷基;

R^{c2}、R^{c3}、R^{c4}、R^{c5}、R^{c6} 相同或不同, 且各自独立地选自氢原子、卤素、C₁₋₆ 烷基和卤代 C₁₋₆ 烷基;

Rⁿ¹ 和 R 如通式(IA)中所定义;

其条件是: 当 X 为 -CH₂- 时, Y 和 Z 不同时为 -CH₂-CH₂-, 且 -L-R 不同时为 -NHC(O)-CH₂CH₃。

在本公开的一些实施方案中,所述的通式(I-a)所示的化合物、其立体异构体、其同位素衍生物、其前药、其氮氧化物、其溶剂合物或其可药用的盐,其中 X 选自 -CH₂-、-O-。

在本公开的一些实施方案中,所述的通式(I-a)所示的化合物、其立体异构体、其同位素衍生物、其前药、其氮氧化物、其溶剂合物或其可药用的盐,其中当键 a 为单键时, Y 和 Z 中的一个选自 -O-, 另一个选自 -CR^{c5}R^{c6}-; R^{c5} 和 R^{c6} 如通式(I-a)中所定义。

在本公开的一些实施方案中,所述的通式(I-a)所示的化合物、其立体异构体、其同位素衍生物、其前药、其氮氧化物、其溶剂合物或其可药用的盐,其中 R^{c2}、R^{c3}、R^{c4}、R^{c5}、R^{c6} 相同或不同, 且各自独立地选自氢原子、卤素、C₁₋₄ 烷基和卤代 C₁₋₄ 烷基; 优选地, R^{c2}、R^{c3}、R^{c4}、R^{c5}、R^{c6} 相同或不同, 且各自独立地选自氢原子、F、Cl、-CHF₂ 和甲基。

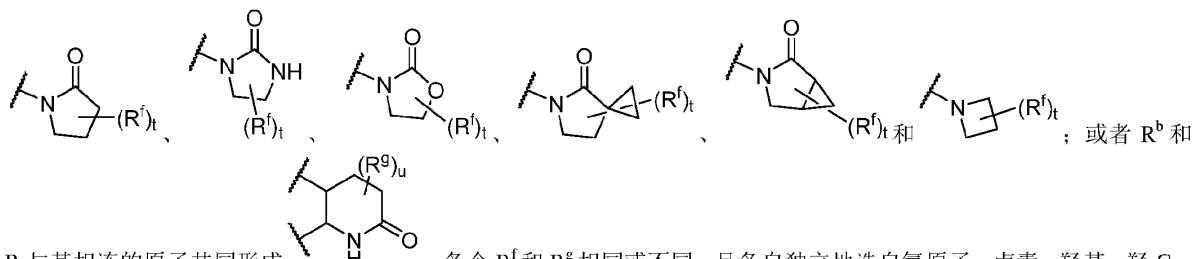
在本公开的一些实施方案中,所述的通式(I-a)所示的化合物、其立体异构体、其同位素衍生物、其前药、其氮氧化物、其溶剂合物或其可药用的盐,其中 R^{c1} 选自氢原子、C₁₋₄ 烷基、氘代 C₁₋₄ 烷基、3 至 6 元杂环基和 3 至 6 元环烷基; 优选地, R^{c1} 选自氢原子、环丙基、甲基和氘代甲基; 更优选地, R^{c1} 选自甲基和氘代甲基; 进一步优选地, R^{c1} 选自甲基和 -CD₃; 更进一步优选地, R^{c1} 选自甲基。

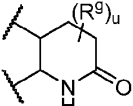
在本公开的一些实施方案中,所述的通式(IA)、通式(I)、通式(II)、通式(III)、通式(IV)、通式(IV-1)、通式(V)、通式(V-1)、通式(I-a)所示的化合物、其立体异构体、其同位素衍生物、其前药、其氮氧化物、其溶剂合物或其可药用的盐,其中 L 选自 -NRⁿ¹-、-NRⁿ¹C(O)-、-NRⁿ¹-C(O)-NRⁿ¹- 和 -CR^d=CR^e-; Rⁿ¹、R^d、R^e 如通式(IA)中所定义; R 选自 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、羟 C₁₋₆ 烷基、环丙基、卤代 C₁₋₆ 烷基、氘代 C₁₋₆ 烷基、氘代 C₁₋₆ 烷氧基和 C₁₋₆ 烷氧基 C₁₋₆ 烷基; 或者 Rⁿ¹ 和 R 与其相连的原子共同形成 3 至 8 元杂环基或 5 至 10 元杂芳基; 或者 R^b 和 R 与其相连的原子共同形成 3 至 6 元杂环基;

其中,所述的 3 至 8 元杂环基、3 至 6 元杂环基和 5 至 10 元杂芳基各自独立地任选被选自卤素、羟基、羟 C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基、氰基、氨基、-CONH₂、NH(C₁₋₆ 烷基)、N(C₁₋₆ 烷基)₂、C₁₋₆ 烷基和 C₁₋₆ 烷氧基中的一个或多个取代基所取代;

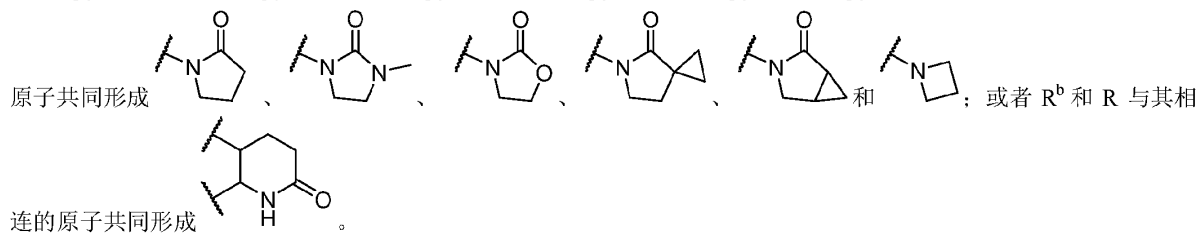
优选地, L 选自 -NRⁿ¹C(O)-、-NRⁿ¹-C(O)-NRⁿ¹- 和 -CR^d=CR^e-; Rⁿ¹ 选自氢原子、C₁₋₆ 烷基和氘代 C₁₋₆ 烷基, R^d、R^e 相同或不同, 且各自独立地选自氢原子、C₁₋₆ 烷基和卤素, R 选自 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、羟 C₁₋₆ 烷基、环丙基、卤代 C₁₋₆ 烷基、氘代 C₁₋₆ 烷基、氘代 C₁₋₆ 烷氧基和 C₁₋₆ 烷氧基 C₁₋₆ 烷基; 或者 Rⁿ¹ 和 R 与其相连的原子共同形成 5 至 8 元杂环基; 或者 R^b 和 R 与其相连的原子共同形成 5 至 6 元杂环基; 其中,所述的 5 至 8 元杂环基、5 至 6 元杂环基各自独立地任选被选自卤素、羟基、羟 C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基、氰基、氨基、-CONH₂、NH(C₁₋₆ 烷基)、N(C₁₋₆ 烷基)₂、C₁₋₆ 烷基和 C₁₋₆ 烷氧基中的一个或多个取代基所取代;

更优选地, L 选自 -NRⁿ¹C(O)-、-NRⁿ¹-C(O)-NRⁿ¹- 和 -CR^d=CR^e-; Rⁿ¹ 选自氢原子、C₁₋₆ 烷基和氘代 C₁₋₆ 烷基, R^d、R^e 相同或不同, 且各自独立地选自氢原子、C₁₋₆ 烷基和卤素, R 选自 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、羟 C₁₋₆ 烷基、环丙基、卤代 C₁₋₆ 烷基、氘代 C₁₋₆ 烷基、氘代 C₁₋₆ 烷氧基和 C₁₋₆ 烷氧基 C₁₋₆ 烷基; 或者 Rⁿ¹ 和 R 与其相连的原子共同形成



R 与其相连的原子共同形成 ，各个 R^f 和 R^g 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、羟基、羟 C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基、氰基、氨基、-CONH₂、NH(C₁₋₆ 烷基)、N(C₁₋₆ 烷基)₂、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基，t 为 0、1、2、3 或 4，u 为 0、1、2、3、4 或 5；

- 5 更优选地，L 选自-NHC(O)-、-NH-C(O)-NH-、-NH-C(O)-N(CH₃)-、-NH-C(O)-N(CD₃)-和-CH=CF-；R 选自 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、卤代 C₁₋₆ 烷基、氘代 C₁₋₆ 烷基、氘代 C₁₋₆ 烷氧基和 C₁₋₆ 烷氧基 C₁₋₆ 烷基；或者 R^{nl} 和 R 与其相连的



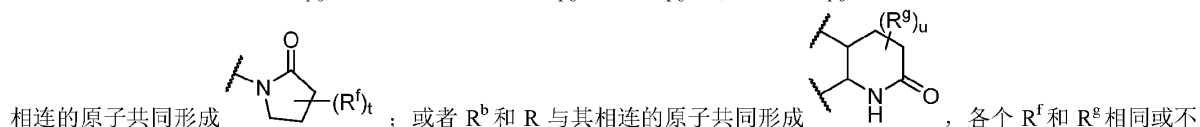
连的原子共同形成

- 10 在本公开的一些实施方案中，所述的通式(IA)、通式(I)、通式(II)、通式(III)、通式(IV)、通式(IV-I)、通式(V)、通式(V-I)、通式(I-a)所示的化合物、其立体异构体、其同位素衍生物、其前药、其氮氧化物、其溶剂合物或其可药用的盐，其中 L 选自-NR^{nl}-、-NR^{nl}C(O)-、-NR^{nl}-C(O)-NR^{nl}-和-CR^d=CR^e-；R^{nl}、R^d、R^e 如通式(IA)中所定义；R 选自 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、羟 C₁₋₆ 烷基和环丙基；或者 R^{nl} 和 R 与其相连的原子共同形成 3 至 6 元杂环基或 5 至 10 元杂芳基；或者 R^b 和 R 与其相连的原子共同形成 3 至 6 元杂环基；

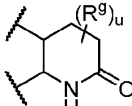
- 15 其中，所述的 3 至 6 元杂环基或 5 至 10 元杂芳基各自独立地任选被选自卤素、羟基、羟 C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基、氰基、氨基、-CONH₂、NH(C₁₋₆ 烷基)、N(C₁₋₆ 烷基)₂、C₁₋₆ 烷基和 C₁₋₆ 烷氧基中的一个或多个取代基所取代；

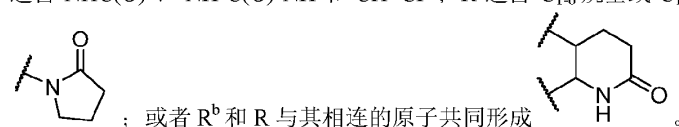
- 20 优选地，L 选自-NR^{nl}C(O)-、-NR^{nl}-C(O)-NR^{nl}-和-CR^d=CR^e-；R^{nl} 选自氢原子和 C₁₋₆ 烷基，R^d、R^e 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、C₁₋₆ 烷基和卤素，R 选自 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、羟 C₁₋₆ 烷基和环丙基；或者 R^{nl} 和 R 与其相连的原子共同形成 5 至 6 元杂环基；或者 R^b 和 R 与其相连的原子共同形成 5 至 6 元杂环基；其中，所述的 5 至 6 元杂环基各自独立地任选被选自卤素、羟基、羟 C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基、氰基、氨基、-CONH₂、NH(C₁₋₆ 烷基)、N(C₁₋₆ 烷基)₂、C₁₋₆ 烷基和 C₁₋₆ 烷氧基中的一个或多个取代基所取代；

更优选地，L 选自-NR^{nl}C(O)-、-NR^{nl}-C(O)-NR^{nl}-和-CR^d=CR^e-；R^{nl} 选自氢原子和 C₁₋₆ 烷基，R^d、R^e 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、C₁₋₆ 烷基和卤素，R 选自 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、羟 C₁₋₆ 烷基和环丙基；或者 R^{nl} 和 R 与其



相连的原子共同形成

- 25 ；或者 R^b 和 R 与其相连的原子共同形成 ，各个 R^f 和 R^g 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、羟基、羟 C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基、氰基、氨基、-CONH₂、NH(C₁₋₆ 烷基)、N(C₁₋₆ 烷基)₂、C₁₋₆ 烷基和 C₁₋₆ 烷氧基，t 为 0、1、2、3 或 4，u 为 0、1、2、3、4 或 5；更优选地，L 选自-NHC(O)-、-NH-C(O)-NH-和-CH=CF-；R 选自 C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 烷氧基；或者 R^{nl} 和 R 与其相连的原子共同形成



；或者 R^b 和 R 与其相连的原子共同形成

- 30 在本公开的一些实施方案中，所述的通式(IA)、通式(I)、通式(II)、通式(III)、通式(IV)、通式(IV-I)、通式(V)、通式(V-I)、通式(I-a)所示的化合物、其立体异构体、其同位素衍生物、其前药、其氮氧化物、其溶剂合物或其可药用的盐，其中 L 选自-NR^{nl}-、-NR^{nl}C(O)-、-NR^{nl}-C(O)-NR^{nl}-和-CR^d=CR^e-；R^{nl}、R^d、R^e 如通式(IA)中所定义；R 选自卤代 C₁₋₆ 烷基、氘代 C₁₋₆ 烷基和 C₁₋₆ 烷氧基 C₁₋₆ 烷基；优选地，L 选自-NR^{nl}C(O)-、-NR^{nl}-C(O)-NR^{nl}-和-CR^d=CR^e-；R^{nl} 选自氢原子和 C₁₋₆ 烷基，R^d、R^e 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、C₁₋₆ 烷基和卤素，R 选自卤代 C₁₋₆ 烷基、氘代 C₁₋₆ 烷基和 C₁₋₆ 烷氧基 C₁₋₆ 烷基；更优选地，L 选自-NHC(O)-、-NH-C(O)-NH-和-CH=CF-；R 选自卤代 C₁₋₆ 烷基、氘代 C₁₋₆ 烷基和 C₁₋₆ 烷氧基 C₁₋₆ 烷基。

- 35 在本公开的一些实施方案中，所述的通式(IA)、通式(I)、通式(II)、通式(III)、通式(IV)、通式(IV-I)、通式(V)、通式(V-I)、通式(I-a)所示的化合物、其立体异构体、其同位素衍生物、其前药、其氮氧化物、其溶剂合物或其可药用的

盐, 其中 L 选自-NRⁿ¹-、-NRⁿ¹C(O)-、-NRⁿ¹-C(O)-NRⁿ¹-、-CR^d=CR^e-; Rⁿ¹、R^d、R^e 如通式(IA)中所定义; 优选地, L 选自-NRⁿ¹C(O)-、-NRⁿ¹-C(O)-NRⁿ¹-、-CR^d=CR^e-; Rⁿ¹ 选自氢原子和 C₁₋₆ 烷基, R^d 和 R^e 相同或不同, 且各自独立地选自氢原子、卤素和 C₁₋₆ 烷基; 更优选地, L 选自-NHC(O)-、-NH-C(O)-NH-、-CH=CF-。

5 在本公开的一些实施方案中,所述的通式(IA)、通式(I)、通式(II)、通式(III)、通式(IV)、通式(IV-I)、通式(V)、通式(V-I)、通式(I-a)所示的化合物、其立体异构体、其同位素衍生物、其前药、其氮氧化物、其溶剂合物或其可药用的盐,其中L选自-NRⁿ¹C(O)-、-NRⁿ¹-C(O)-NRⁿ¹-和-CR^d=CR^e-; Rⁿ¹选自氢原子、C₁₋₆烷基和氘代C₁₋₆烷基, R^d、R^e相同或不同,且各自独立地选自氢原子、C₁₋₆烷基和卤素。

在本公开的一些实施方案中,所述的通式(IA)、通式(I)、通式(II)、通式(III)、通式(IV)、通式(IV-1)、通式(V)、通式(V-1)、通式(I-a)所示的化合物、其立体异构体、其同位素衍生物、其前药、其氮氧化物、其溶剂合物或其可药用的盐,其中L为-NH-C(O)-N(CH₃)-或-NH-C(O)-N(CD₃)-。

在本公开的一些实施方案中,所述的通式(IA)、通式(I)、通式(II)、通式(III)、通式(IV)、通式(IV-1)、通式(V)、通式(V-1)、通式(I-a)所示的化合物、其立体异构体、其同位素衍生物、其前药、其氮氧化物、其溶剂合物或其可药用的盐,其中L选自-NRⁿ¹C(O)-、-NRⁿ¹-C(O)-NRⁿ¹-; Rⁿ¹选自氢原子、C₁₋₆烷基和氘代C₁₋₆烷基。

在本公开的一些实施方案中, 所述的通式(IA)、通式(I)、通式(II)、通式(III)、通式(IV)、通式(IV-1)、通式(V)、通式(V-1)、通式(I-a)所示的化合物、其立体异构体、其同位素衍生物、其前药、其氮氧化物、其溶剂合物或其可药用的盐, 其中 L 选自 -NR^{nl}C(O)-、-NR^{nl}-C(O)-NR^{nl}-; R^{nl} 选自氢原子、C₁₋₄ 烷基和氘代 C₁₋₄ 烷基。

在本公开的一些实施方案中,所述的通式(IA)、通式(I)、通式(II)、通式(III)、通式(IV)、通式(IV-1)、通式(V)、通式(V-1)、通式(I-a)所示的化合物、其立体异构体、其同位素衍生物、其前药、其氮氧化物、其溶剂合物或其可药用的盐,其中L选自-NHC(O)-、-NH-C(O)-NH-、-NH-C(O)-N(CH₃)-和-NH-C(O)-N(CD₃)-。

20 在本公开的一些实施方案中, 所述的通式(IA)、通式(I)、通式(II)、通式(III)、通式(IV)、通式(IV-1)、通式(V)、通式(V-1)、通式(I-a)所示的化合物、其立体异构体、其同位素衍生物、其前药、其氮氧化物、其溶剂合物或其可药用的盐, 其中 L 选自-NHC(O)-。

在本公开的一些实施方案中, 所述的通式(IA)、通式(I)、通式(I-1)、通式(I-2)、通式(II)、通式(III)、通式(IV)、通式(IV-1)、通式(V)、通式(V-1)、通式(I-a)所示的化合物、其立体异构体、其同位素衍生物、其前药、其氮氧化物、其溶剂合物或其可药用的盐, 其中 R 选自 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、羟 C₁₋₆ 烷基、环丙基; 优选地, R 选自 C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 烷氧基; 更优选地, R 选自甲基、乙基和甲氧基。

在本公开的一些实施方案中,所述的通式(IA)、通式(I)、通式(I-1)、通式(I-2)、通式(II)、通式(III)、通式(IV)、通式(IV-1)、通式(V)、通式(V-1)、通式(I-a)所示的化合物、其立体异构体、其同位素衍生物、其前药、其氮氧化物、其溶剂合物或其可药用的盐,其中 R 选自卤代 C₁₋₆ 烷基、氘代 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基和氘代 C₁₋₆ 烷氧基。

在本公开的一些实施方案中，所述的通式(IA)、通式(I)、通式(I-1)、通式(I-2)、通式(II)、通式(III)、通式(IV)、通式(IV-1)、通式(V)、通式(V-1)、通式(I-a)所示的化合物、其立体异构体、其同位素衍生物、其前药、其氮氧化物、其

溶剂合物或其可药用的盐, 其中 R 选自卤代 C₁₋₆ 烷基、氘代 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基 C₁₋₆ 烷基; 优选地, R 选自

—CD₃ 和 

35 在本公开的一些实施方案中,所述的通式(IA)、通式(I)、通式(I-1)、通式(I-2)、通式(II)、通式(III)、通式(IV)、通式(IV-1)、通式(V)、通式(V-1)、通式(I-a)所示的化合物、其立体异构体、其同位素衍生物、其前药、其氮氧化物、其溶剂合物或其可药用的盐,其中 R 选自乙基、甲基和甲氧基。

在本公开的一些实施方案中,所述的通式(IA)、通式(I)、通式(II)、通式(III)、通式(IV)、通式(IV-I)、通式(V)、通式(V-I)、通式(I-a)所示的化合物、其立体异构体、其同位素衍生物、其前药、其氮氧化物、其溶剂合物或其可药用的盐,其中R选自卤代C₁₋₆烷基、氘代C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基和氘代C₁₋₆烷氧基。

在本公开的一些实施方案中, 所述的通式(IA)、通式(I)、通式(II)、通式(III)、通式(IV)、通式(IV-1)、通式(V)、通式(V-1)、通式(I-a)所示的化合物、其立体异构体、其同位素衍生物、其前药、其氮氧化物、其溶剂合物或其可药用的盐, 其中 R^{n1} 选自氢原子、 C_{1-6} 烷基和氘代 C_{1-6} 烷基。

45 在本公开的一些实施方案中,所述的通式(IA)、通式(I)、通式(II)、通式(III)、通式(IV)、通式(IV-1)、通式(V)、通式(V-1)、通式(I-a)所示的化合物、其立体异构体、其同位素衍生物、其前药、其氮氧化物、其溶剂合物或其可药用的盐,其中R选自C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、羟C₁₋₄烷基、环丙基、卤代C₁₋₄烷基、氰代C₁₋₄烷基、氰代C₁₋₄烷氧基和C₁₋₄烷氧基C₁₋₄烷基。

在本公开的一些实施方案中, 所述的通式(IA)、通式(I)、通式(II)、通式(III)、通式(IV)、通式(IV-1)、通式(V)、通式(V-1)、通式(I-a)所示的化合物、其立体异构体、其同位素衍生物、其前药、其氮氧化物、其溶剂合物或其可药用的盐, 其中 R 选自卤代 C₁₋₄ 烷基、氘代 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基和氘代 C₁₋₄ 烷氧基; 优选

地, R 选自 、、、乙基、甲基、甲氧基和 。

在本公开的一些实施方案中, 所述的通式(IA)、通式(I)、通式(II)、通式(III)、通式(IV)、通式(IV-1)、通式(V)、通式(V-1)、通式(I-a)所示的化合物、其立体异构体、其同位素衍生物、其前药、其氮氧化物、其溶剂合物或其可药用的盐, 其中 R 选自 C₁₋₄ 烷基; 优选地, R 选自乙基。

5 在本公开的一些实施方案中, 所述的通式(IA)、通式(I)、通式(II)、通式(III)、通式(IV)、通式(IV-1)、通式(V)、通式(V-1)、通式(I-a)所示的化合物、其立体异构体、其同位素衍生物、其前药、其氮氧化物、其溶剂合物或其可药用的

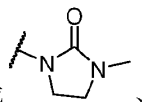
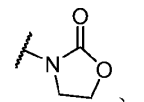
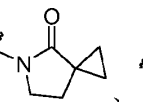
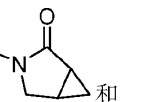
盐, 其中 R 选自氘代 C₁₋₄ 烷氧基; 优选地, R 选自 。

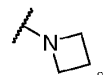
10 在本公开的一些实施方案中, 所述的通式(IA)、通式(I)、通式(I-1)、通式(I-2)、通式(II)、通式(III)、通式(IV)、通式(IV-1)、通式(V)、通式(V-1)、通式(I-a)所示的化合物、其立体异构体、其同位素衍生物、其前药、其氮氧化物、其溶剂合物或其可药用的盐, 其中 R 选自 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、氘代 C₁₋₄ 烷氧基, 优选为乙基、甲氧基、氘代甲氧基,

更优选为乙基、。

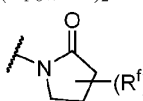
15 在本公开的一些实施方案中, 所述的通式(IA)、通式(I)、通式(I-1)、通式(II)、通式(III)、通式(IV)、通式(IV-1)、通式(V)、通式(V-1)、通式(I-a)所示的化合物、其立体异构体、其同位素衍生物、其前药、其氮氧化物、其溶剂合物或其可药用的盐, 其中 R^{nl} 和 R 与其相连的原子共同形成任选被 C₁₋₆ 烷基取代的 3 至 8 元杂环基; 其中, 所述的 3 至 8 元杂环基选自 5 至 6 元单环杂环基、5 至 8 元螺杂环基和 5 至 8 元稠杂环基。

在本公开的一些实施方案中, 所述的通式(IA)、通式(I)、通式(I-1)、通式(II)、通式(III)、通式(IV)、通式(IV-1)、通式(V)、通式(V-1)、通式(I-a)所示的化合物、其立体异构体、其同位素衍生物、其前药、其氮氧化物、其溶剂合物

或其可药用的盐, 其中 R^{nl} 和 R 与其相连的原子共同形成 、、、 和

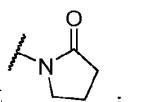


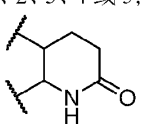
20 在本公开的一些实施方案中, 所述的通式(IA)、通式(I)、通式(I-1)、通式(I-2)、通式(II)、通式(III)、通式(IV)、通式(IV-1)、通式(V)、通式(V-1)、通式(I-a)所示的化合物、其立体异构体、其同位素衍生物、其前药、其氮氧化物、其溶剂合物或其可药用的盐, 其中 R^{nl} 和 R 与其相连的原子共同形成 3 至 6 元杂环基或 5 至 10 元杂芳基; 或者 R^b 和 R 与其相连的原子共同形成 3 至 6 元杂环基或 5 至 10 元杂芳基各自独立地任选被选自卤素、羟基、羟 C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基、氰基、氨基、-CONH₂、NH(C₁₋₆ 烷基)、N(C₁₋₆ 烷基)₂、C₁₋₆ 烷基和 C₁₋₆ 烷氧基中的一个或多个取代基所取代; 更优选地, R^{nl} 和 R 与其相连的原子共同形成 5 至 6 元杂环基; 或者 R^b 和 R 与其相连的原子共同形成 5 至 6 元杂环基, 其中所述的 5 至 6 元杂环基各自独立地任选被选自卤素、羟基、羟 C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基、氰基、氨基、-CONH₂、NH(C₁₋₆ 烷基)、N(C₁₋₆ 烷基)₂、C₁₋₆ 烷基和 C₁₋₆

25 烷氧基中的一个或多个取代基所取代; 进一步优选地, R^{nl} 和 R 与其相连的原子共同形成 、或者 R^b 和

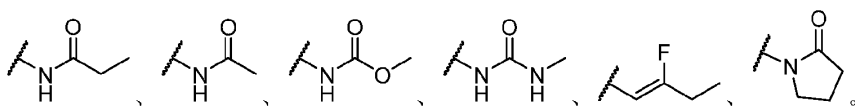
烷氧基中的一个或多个取代基所取代; 进一步优选地, R^{nl} 和 R 与其相连的原子共同形成 ;

30 R 与其相连的原子共同形成 ; 其中各个 R^f 和 R^g 相同或不同, 且各自独立地选自氢原子、卤素、羟基、羟 C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基、氰基、氨基、-CONH₂、NH(C₁₋₆ 烷基)、N(C₁₋₆ 烷基)₂、C₁₋₆ 烷基和 C₁₋₆

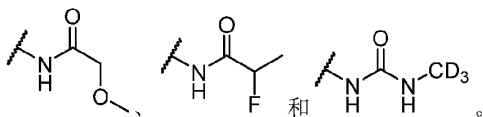
烷氧基, t 为 0、1、2、3 或 4, u 为 0、1、2、3、4 或 5; 更进一步优选地, R^{nl} 和 R 与其相连的原子共同形成 ;

或者 R^b 和 R 与其相连的原子共同形成 。

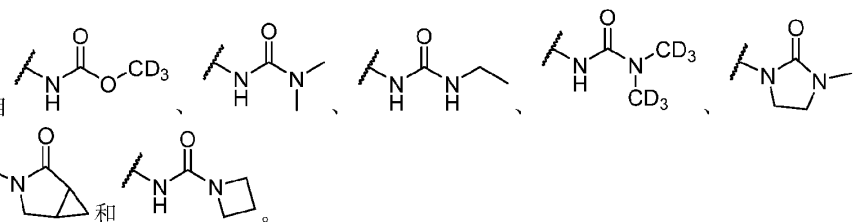
在本公开的一些实施方案中, 所述的通式(IA)、通式(I)、通式(II)、通式(III)、通式(IV)、通式(IV-1)、通式(V)、通式(V-1)、通式(I-a)所示的化合物、其立体异构体、其同位素衍生物、其前药、其氮氧化物、其溶剂合物或其可药用的

盐, 其中结构单元 $\begin{array}{c} \text{R} \\ | \\ \text{H}-\text{L} \end{array}$ 选自 。

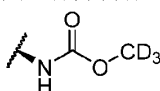
在本公开的一些实施方案中, 所述的通式(IA)、通式(I)、通式(II)、通式(III)、通式(IV)、通式(IV-1)、通式(V)、通式(V-1)、通式(I-a)所示的化合物、其立体异构体、其同位素衍生物、其前药、其氮氧化物、其溶剂合物或其可药用的

盐, 其中结构单元 $\begin{array}{c} \text{R} \\ | \\ \text{H}-\text{L} \end{array}$ 选自 。

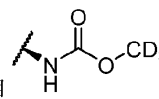
5 在本公开的一些实施方案中, 所述的通式(IA)、通式(I)、通式(II)、通式(III)、通式(IV)、通式(IV-1)、通式(V)、通式(V-1)、通式(I-a)所示的化合物、其立体异构体、其同位素衍生物、其前药、其氮氧化物、其溶剂合物或其可药用的

盐, 其中结构单元 $\begin{array}{c} \text{R} \\ | \\ \text{H}-\text{L} \end{array}$ 选自 。

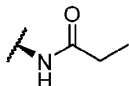
在本公开的一些实施方案中, 所述的通式(IA)、通式(I)、通式(II)、通式(III)、通式(IV)、通式(V)所示的化合物、

10 其立体异构体、其同位素衍生物、其前药、其氮氧化物、其溶剂合物或其可药用的盐, 其中结构单元 $\begin{array}{c} \text{R} \\ | \\ \text{H}-\text{L} \end{array}$ 选自 。

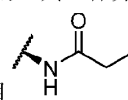
在本公开的一些实施方案中, 所述的通式(IV-1)、通式(V-1)、通式(I-a)所示的化合物、其立体异构体、其同位素

衍生物、其前药、其氮氧化物、其溶剂合物或其可药用的盐, 其中结构单元 $\begin{array}{c} \text{R} \\ | \\ \text{H}-\text{L} \end{array}$ 选自 。

在本公开的一些实施方案中, 所述的通式(IA)、通式(I)、通式(II)、通式(III)、通式(IV)、通式(V)所示的化合物、

15 其立体异构体、其同位素衍生物、其前药、其氮氧化物、其溶剂合物或其可药用的盐, 其中结构单元 $\begin{array}{c} \text{R} \\ | \\ \text{H}-\text{L} \end{array}$ 选自 。

在本公开的一些实施方案中, 所述的通式(IV-1)、通式(V-1)、通式(I-a)所示的化合物、其立体异构体、其同位素

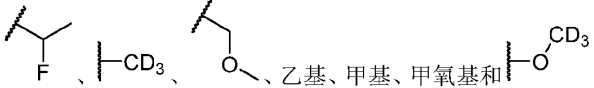
衍生物、其前药、其氮氧化物、其溶剂合物或其可药用的盐, 其中结构单元 $\begin{array}{c} \text{R} \\ | \\ \text{H}-\text{L} \end{array}$ 选自 。

20 在本公开的一些实施方案中, 所述的通式(I-1)或通式(I-2)所示的化合物、其立体异构体、其同位素衍生物、其前药、其氮氧化物、其溶剂合物或其可药用的盐, 其中环 C 选自 5 至 8 元单环杂环基并苯基、7 至 10 元稠杂环基并苯基、7 至 10 元螺杂环基并苯基、5 至 8 元单环杂环基并 5 至 6 元杂芳基、7 至 10 元稠杂环基并 5 至 6 元杂芳基、5 至 6 元杂芳基并苯基; 各个 R^e 相同或不同, 且各自独立地选自氢原子、卤素、氧代基、卤代 C_{1-6} 烷基、氰基、氨基、 C_{1-6} 烷基、3 至 6 元环烷基, p 为 0、1、2、3 或 4; R^b 选自氢原子、卤素、 C_{1-6} 烷基, n 为 0 或 1; R 选自卤代 C_{1-6} 烷基、氘代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基和氘代 C_{1-6} 烷氧基; R^{n1} 选自氢原子、 C_{1-6} 烷基和氘代 C_{1-6} 烷基。

25 在本公开的一些实施方案中, 所述的通式(I-1)或通式(I-2)所示的化合物、其立体异构体、其同位素衍生物、其前药、其氮氧化物、其溶剂合物或其可药用的盐, 其中环 C 选自 5 至 8 元单环杂环基并苯基; 各个 R^e 相同或不同, 且各自独立地选自氢原子、卤素、氧代基、 C_{1-6} 烷基, p 为 0、1、2、3 或 4; R^b 选自氢原子; R 选自 C_{1-6} 烷基和氘代 C_{1-6} 烷氧基; R^{n1} 选自氢原子。

30 在本公开的一些实施方案中, 所述的通式(I-1)或通式(I-2)所示的化合物、其立体异构体、其同位素衍生物、其前药、其氮氧化物、其溶剂合物或其可药用的盐, 其中环 C 选自 5 至 8 元单环杂环基并苯基; 各个 R^e 相同或不同, 且各自独立地选自氢原子、卤素、氧代基、 C_{1-6} 烷基, p 为 0、1、2 或 3; R^b 选自氢原子; R 选自乙基和 $-OCD_3$; R^{n1} 选自氢原子。

在本公开的一些实施方案中, 所述的通式(I-a)所示的化合物、其立体异构体、其同位素衍生物、其前药、其氮氧化物、其溶剂合物或其可药用的盐, 其中 X 选自 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-$; L 选自 $-\text{NHC}(\text{O})-$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$; 键 a 为单键或双键; 当键 a 为单键时, Y 和 Z 相同或不同, 且各自独立地选自 $-\text{O}-$ 和 $-\text{CH}_2-$; 当键 a 为双键时, Y 和 Z 相同, 且均选自 CH; R^{c1} 选自氢原子、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、3 至 6 元杂环基和 3 至 6 元环烷基; R^{c2} 、 R^{c3} 、 R^{c4} 相同或不同, 且各自独

- 5 立地选自氢原子、卤素、 C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷基; R 选自  ;

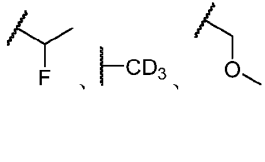
其条件是: 当 X 为 $-\text{CH}_2-$ 时,  不同时为 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, 且 $-\text{L}-\text{R}$ 不同时为 $-\text{NHC}(\text{O})-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 。

在本公开的一些实施方案中, 所述的通式(I-a)所示的化合物、其立体异构体、其同位素衍生物、其前药、其氮氧化物、其溶剂合物或其可药用的盐, 其中 X 选自 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-$; L 选自 $-\text{NHC}(\text{O})-$; 键 a 为双键, Y 和 Z 相同, 且均选自

CH; R^{c1} 选自氢原子、 C_{1-6} 烷基; R^{c2} 、 R^{c3} 、 R^{c4} 相同或不同, 且各自独立地选自氢原子、卤素、 C_{1-6} 烷基; R 选自  ,

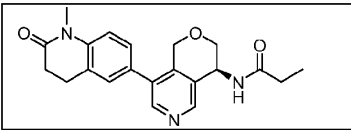
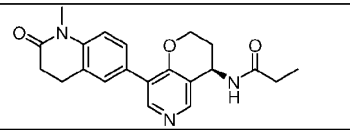
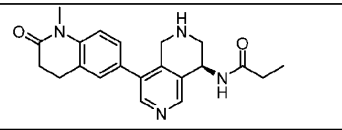
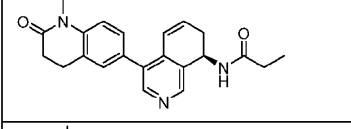
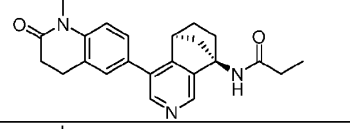
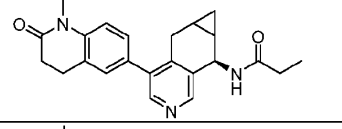
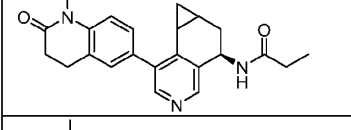
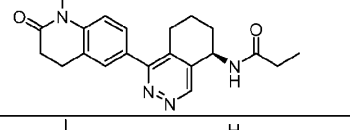
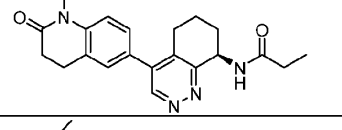
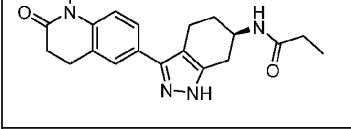
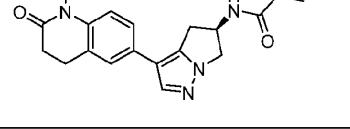
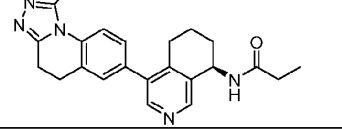
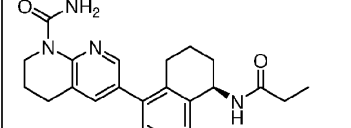
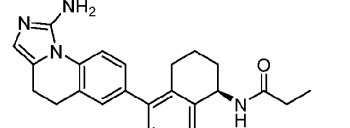
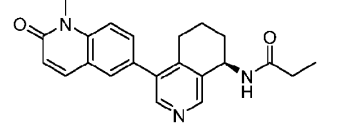
- 10  。

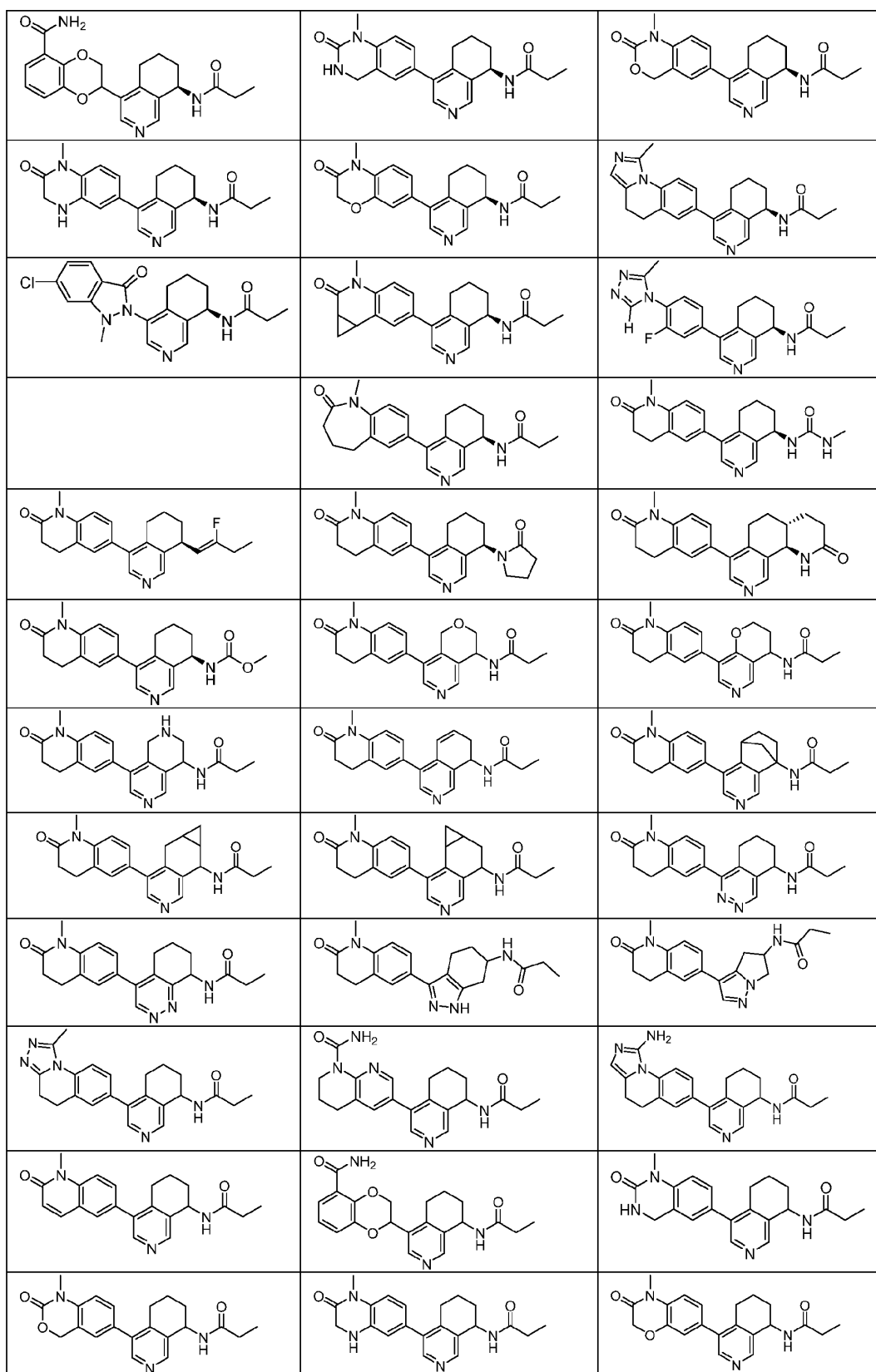
在本公开的一些实施方案中, 所述的通式(I-a)所示的化合物、其立体异构体、其同位素衍生物、其前药、其氮氧化物、其溶剂合物或其可药用的盐, 其中 X 选自 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-$; L 选自 $-\text{NHC}(\text{O})-$; 键 a 为双键, Y 和 Z 相同, 且均选自

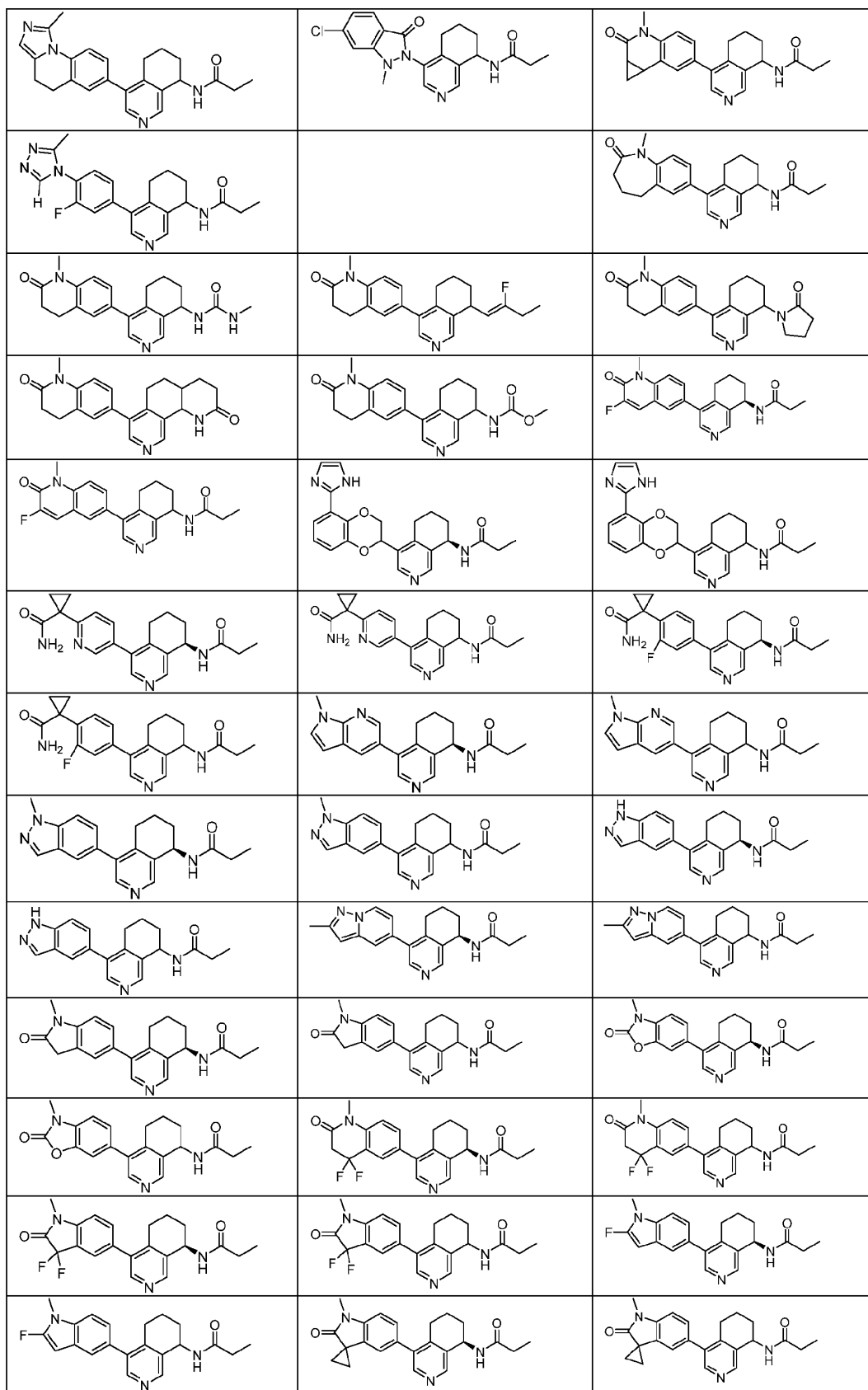
CH; R^{c1} 选自甲基; R^{c2} 选自氢原子、卤素、 C_{1-6} 烷基; R^{c3} 、 R^{c4} 相同, 且选自氢原子; R 选自  。

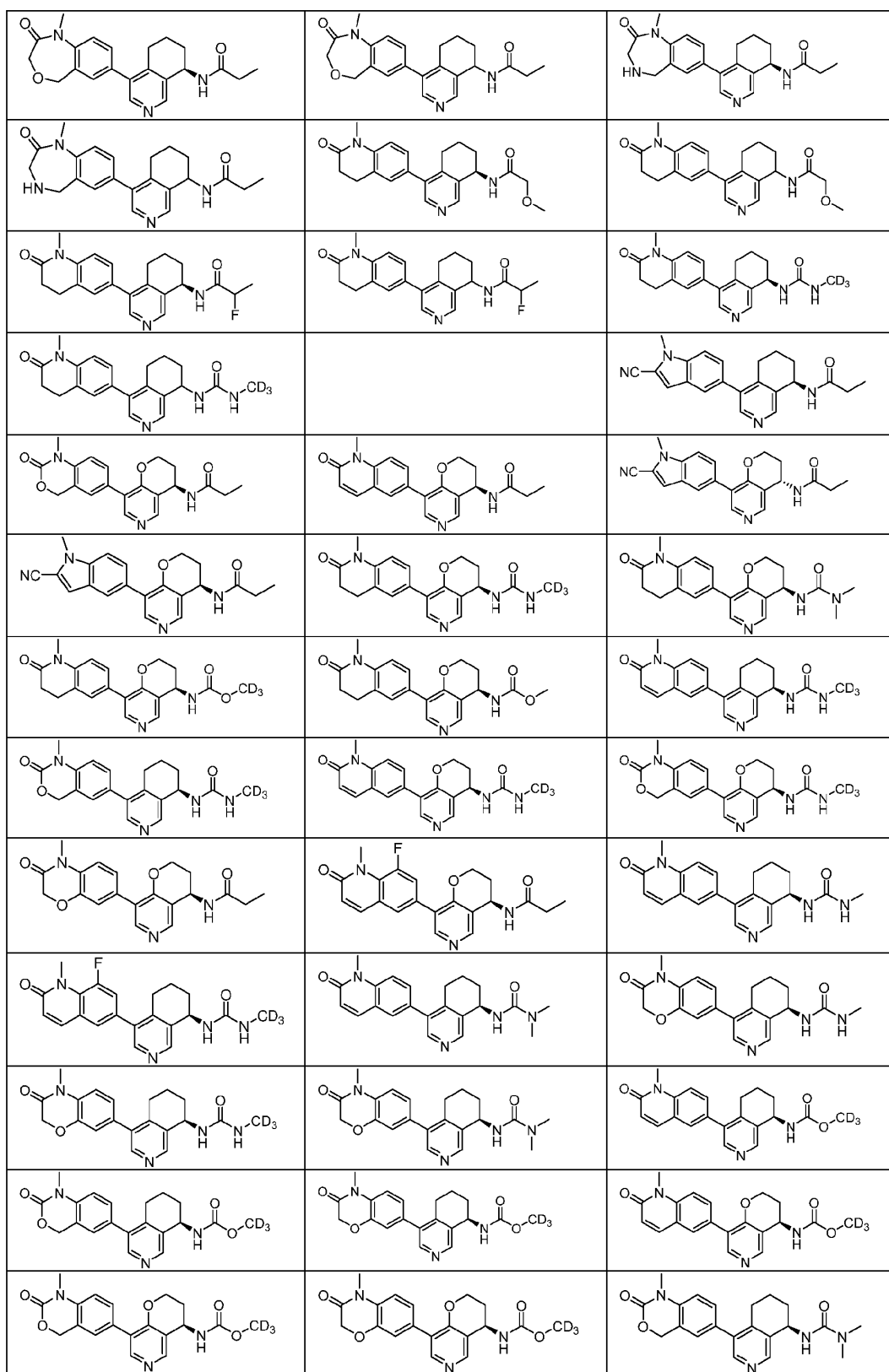
- 15 本公开还提供下述化合物、其立体异构体、其同位素衍生物、其前药、其氮氧化物、其溶剂合物或其可药用的盐, 其中, 本公开的典型化合物包括但不限于以下表 1 中任一结构、其前药、其氮氧化物、其溶剂合物或其可药用的盐:

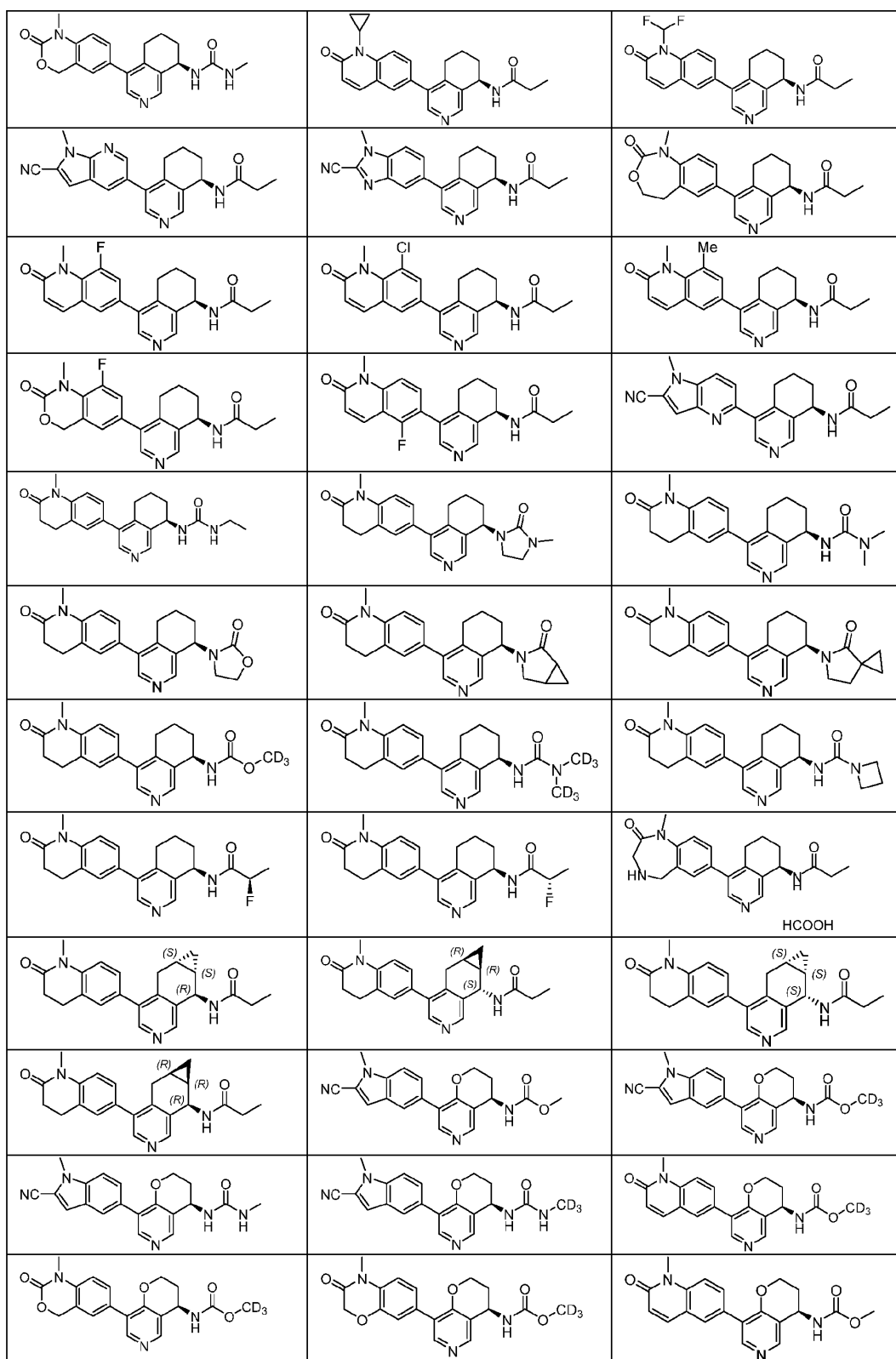
表 1

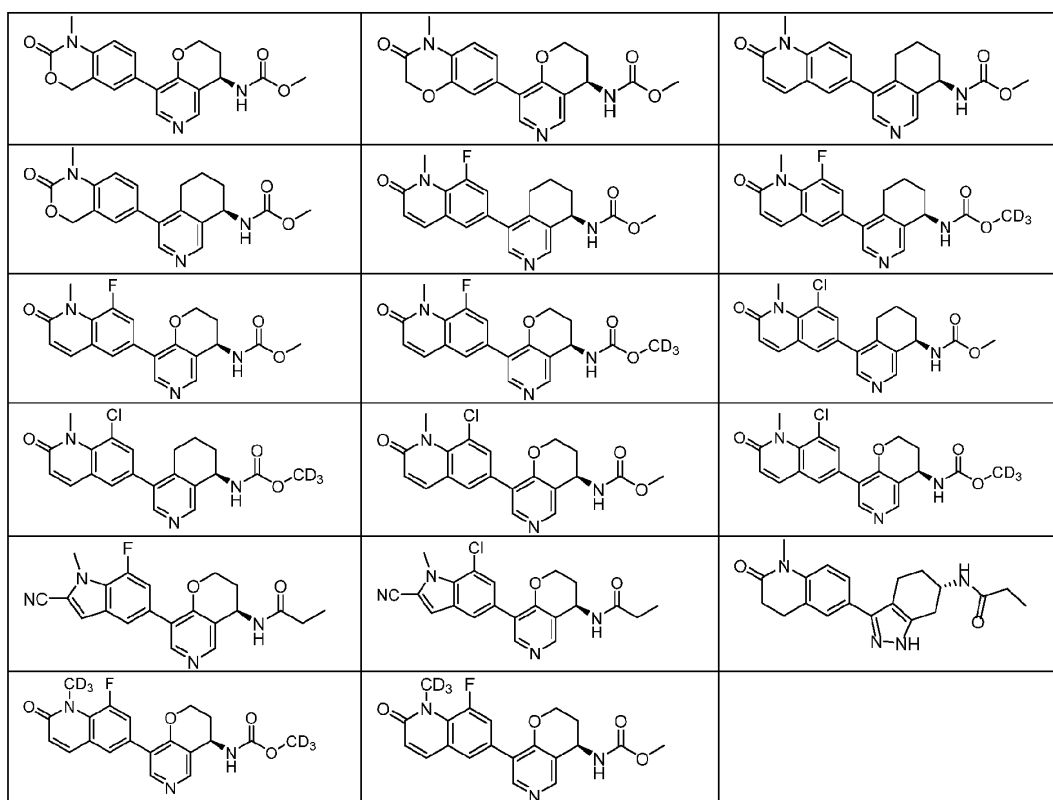
		
		
		
		
		











本公开的另一方面涉及一种药物组合物，所述药物组合物含有本公开通式(IA)、通式(I)、通式(I-1)、通式(I-2)、通式(II)、通式(III)、通式(IV)、通式(IV-1)、通式(V)、通式(V-1)、通式(I-a)以及表 1 所示的化合物、其立体异构体、其同位素衍生物、其前药、其氮氧化物、其溶剂合物或其可药用的盐，以及一种或多种药学上可接受的载体。

本公开进一步涉及通式(IA)、通式(I)、通式(I-1)、通式(I-2)、通式(II)、通式(III)、通式(IV)、通式(IV-1)、通式(V)、通式(V-1)、通式(I-a)以及表 1 所示的化合物、其立体异构体、其同位素衍生物、其前药、其氮氧化物、其溶剂合物或其可药用的盐或包含其的药物组合物在制备用于抑制 CYP11B2 的药物中的用途，优选在制备用于选择性抑制 CYP11B2 的药物中的用途。

本公开进一步涉及通式(IA)、通式(I)、通式(I-1)、通式(I-2)、通式(II)、通式(III)、通式(IV)、通式(IV-1)、通式(V)、通式(V-1)、通式(I-a)以及表 1 所示的化合物、其立体异构体、其同位素衍生物、其前药、其氮氧化物、其溶剂合物或其可药用的盐或包含其的药物组合物在制备用于治疗/和/或预防 CYP11B2 介导的疾病的药物中的用途。

本公开还涉及一种抑制 CYP11B2 的方法，其包括给予所需患者治疗有效量的通式(IA)、通式(I)、通式(I-1)、通式(I-2)、通式(II)、通式(III)、通式(IV)、通式(IV-1)、通式(V)、通式(V-1)、通式(I-a)以及表 1 所示的化合物、其立体异构体、其同位素衍生物、其前药、其氮氧化物、其溶剂合物或其可药用的盐，或包含其的药物组合物。

本公开还涉及一种治疗和/或预防 CYP11B2 介导的疾病的方法，其包括给予所需患者治疗有效量的通式(IA)、通式(I)、通式(I-1)、通式(I-2)、通式(II)、通式(III)、通式(IV)、通式(IV-1)、通式(V)、通式(V-1)、通式(I-a)以及表 1 所示的化合物、其立体异构体、其同位素衍生物、其前药、其氮氧化物、其溶剂合物或其可药用的盐，或包含其的药物组合物。

本公开进一步涉及一种通式(IA)、通式(I)、通式(I-1)、通式(I-2)、通式(II)、通式(III)、通式(IV)、通式(IV-1)、通式(V)、通式(V-1)、通式(I-a)以及表 1 所示的化合物、其立体异构体、其同位素衍生物、其前药、其氮氧化物、其溶剂合物或其可药用的盐，或包含其的药物组合物，其用作药物。

本公开进一步涉及通式(IA)、通式(I)、通式(I-1)、通式(I-2)、通式(II)、通式(III)、通式(IV)、通式(IV-1)、通式(V)、通式(V-1)、通式(I-a)以及表 1 所示的化合物、其立体异构体、其同位素衍生物、其前药、其氮氧化物、其溶剂合物或其可药用的盐，或包含其的药物组合物，其用作 CYP11B2 抑制剂，优选用作 CYP11B2 选择性抑制剂。

本公开进一步涉及通式(IA)、通式(I)、通式(I-1)、通式(I-2)、通式(II)、通式(III)、通式(IV)、通式(IV-1)、通式(V)、通式(V-1)、通式(I-a)以及表 1 所示的化合物、其立体异构体、其同位素衍生物、其前药、其氮氧化物、其溶剂合物或其可药用的盐，或包含其的药物组合物，其用于治疗/和/或预防 CYP11B2 介导的疾病。

优选地，本公开中如上所述的疾病选自高血压、慢性肾病、糖尿病肾病、原发性醛固酮增多症、慢性肾脏病、糖尿病肾病；所述的高血压优选选自难治性高血压、不受控制的高血压 (uncontrolled hypertension)、低肾素高血压、原发性高血压。

可将活性化合物制成适合于通过任何适当途径给药的形式，活性化合物优选是以单位剂量的方式，或者是以患者可以以单剂自我给药的方式。本公开化合物或组合物的单位剂量的表达方式可以是片剂、胶囊、扁囊剂、瓶装药水、药粉、颗粒剂、锭剂、栓剂、再生药粉或液体制剂。

本公开的药物组合物除活性化合物外，可含有一种或多种辅料，所述辅料选自以下成分：填充剂（稀释剂）、粘合剂、润湿剂、崩解剂或赋形剂等。根据给药方法的不同，组合物可含有 0.1 至 99 重量%的活性化合物；优选地，所述组合物可含有 1 至 95 重量%的活性化合物。

含活性成分的药物组合物可以是适用于口服的形式，例如片剂、糖锭剂、锭剂、水或油混悬液、可分散粉末或颗粒、乳液、硬或软胶囊，或糖浆剂或酏剂。可按照本领域任何已知制备药用组合物的方法制备口服组合物，此类组合物可含有一种或多种选自以下的成分：甜味剂、矫味剂、着色剂和防腐剂，以提供悦目和可口的药用制剂。片剂含有活性成分和用于混合的适宜制备片剂的无毒的可药用的赋形剂。这些赋形剂可以是惰性赋形剂、造粒剂、崩解剂、粘合剂和润滑剂。这些片剂可以不包衣或可通过掩盖药物的味道或在胃肠道中延迟崩解和吸收，因而在较长时间内提供缓释作用的已知技术将其包衣。

如本领域技术人员所熟知的，药物的给药剂量依赖于多种因素，包括但并非限定于以下因素：所用具体化合物的活性、患者的年龄、患者的体重、患者的健康状况、患者的行为、患者的饮食、给药时间、给药方式、排泄的速率、药物的组合、疾病的严重性等；另外，最佳的治疗方式如治疗的模式、化合物的日用量或可药用的盐的种类可以根据传统的治疗方案来验证。

术语说明

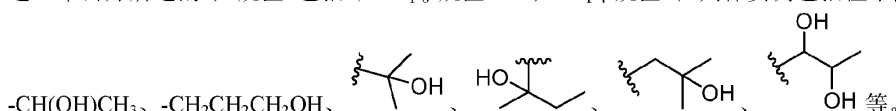
除非另有说明，本文所用的下列术语和短语旨在具有下列含义。一个特定的术语或短语在没有特别定义的情况下不应该被认为是确定的或不确定的，而应该按照普通的含义去理解。

“任选地”或“任选”是指随后所描述的事件或环境可以但不必然发生，其包括该事件或环境发生或不发生两种情形。例如“任选地（任选）被卤素或者氰基取代的烷基”包括烷基被卤素或者氰基取代的情形和烷基不被卤素和氰基取代的情形。

除非另有规定，术语“烷基”是指具有指定碳原子数的支链或直链饱和脂肪族烷烃去掉一个氢衍生的基团。例如“C₁₋₁₀ 烷基”是指包括 C₁、C₂、C₃、C₄、C₅、C₆、C₇、C₈、C₉、C₁₀ 烷基，“C₁₋₆ 烷基”、“C₁₋₄ 烷基”、“C₁₋₃ 烷基”；具体实例包括但不限于：甲基、乙基、正丙基、异丙基、仲丁基、2-甲基丁基、1,1-二甲基丁基等。烷基可以是取代的或非取代的，当被取代时，其可以在任何可使用的连接点被取代，取代基优选选自 D 原子、卤素、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基氧基、杂环基氧基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、环烯基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个。

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，其中烷基的定义如上所述。优选卤代 C₁₋₆ 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。烷基如前文所定义。

除非另有规定，术语“羟烷基”是指烷基中的一个或多个氢原子被羟基取代所衍生的基团，其中烷基的定义如上所述。本公开所述的“羟烷基”包括“羟 C₁₋₆ 烷基”、“羟 C₁₋₄ 烷基”；具体实例包括但不限于 -CH₂OH、-CH₂CH₂OH、



除非另有规定，术语“烷氧基”是指本文所定义的烷基通过氧原子与其他基团相连，即“-O-(烷基)”，其中烷基的定义如上所述。包括“C₁₋₆ 烷氧基”（结构为 C₁₋₆ 烷基-O-）、“C₁₋₄ 烷氧基”，具体实例包括但不限于甲氧基、乙氧基、丙氧基、1-甲基乙氧基、丁氧基、2-甲基丁氧基、3-甲基丁氧基、1,1-二甲基丙氧基、1,2-二甲基丙氧基等；优选地，本公开所述的“烷氧基”优选为 C₁₋₆ 烷氧基，更优选为 C₁₋₄ 烷氧基。烷氧基可以是取代的或非取代的，当被取代时，其可以在任何可使用的连接点被取代，取代基优选选自 D 原子、卤素、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基氧基、杂环基氧基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、环烯基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个。

除非另有规定，术语“卤代烷氧基”是指烷氧基中的一个或多个氢被卤素取代所得到的基团，其中烷氧基的定义如上所述。优选地，本公开所述的“卤代烷氧基”优选为“卤代 C₁₋₆ 烷氧基”、“卤代 C₁₋₄ 烷氧基”。本公开所述的具体实例如：氟代甲氧基（包括一氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基）、-OCH₂CF₃、-OCHFCH₃ 等。

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：-CH=CH₂、-CH=CHCH₃、-C(CH₃)=CH₂、-CH=CHCH₂CH₃、-CH₂CH=CHCH₃ 等。烯基可以是取代的或非取代的，当被取代时，其可以在任何可使用的连接点被取代，取代基优选选自 D 原子、烷氧基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基氧基、杂环基氧基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、环烯基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个。

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。炔基可以是取代的或非取代的，当被取代时，其可以在任何可使用的连接点被取代，取代基优选选自 D 原子、烷氧基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基氧基、杂环基氧基、羟基、羟烷基、氰基、

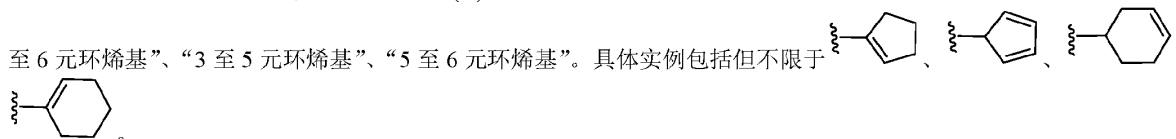
氨基、硝基、环烷基、环烯基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个。

除非另有规定，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、SO、S(O)₂、P(O)，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。

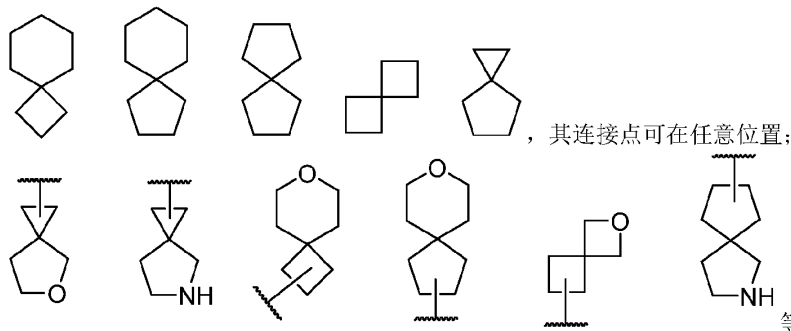
除非另有规定，术语“环烷基”是指环烷烃去除一个氢原子衍生的饱和环状烷基，包括单环或多环饱和烷基；所述的多环饱和烷基是指由两个或两个以上环状烷基结构通过螺、桥、稠等方式连接形成的多环基团。所述环烷基中的碳原子可以进一步被氧化，即形成 C(O)。除非特别说明书，本文所述的“某元环烷基”可以理解为单环环烷基，当为多环时会具体指明其为螺、稠或桥环基团。所述环烷基包括“3 至 8 元环烷基”、“3 至 8 元单环环烷基”、“3 至 6 元环烷基”、“3 至 5 元环烷基”。优选地，所述环烷基为单环的、饱和结构；具体实例包括但不限于：环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基。

除非另有规定，“环烯基”是指“环烷基”中的一个或多个成环键为双键且所述环烯基不具有芳香性。所述环烯基中的碳原子可以进一步被氧化，即形成 C(O)。所述的环烯基包括“3 至 8 元环烯基”、“3 至 8 元单环环烯基”、“3

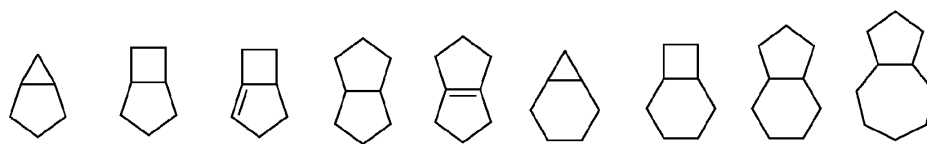
至 6 元环烯基”、“3 至 5 元环烯基”、“5 至 6 元环烯基”。具体实例包括但不限于



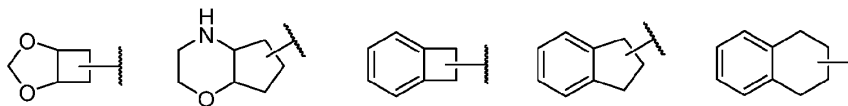
术语“螺环基”指环之间共用一个碳原子（称螺原子）的多环系统，其环内可以含有一个或多个双键，或其环内可以含有一个或多个选自氮、氧和硫的杂原子（所述的氮可任选被氧化，即形成氮氧化物；所述的硫可任选被氧化，即形成亚砜或砜，但不包括 -O-O-、-O-S- 或 -S-S-），条件是至少含有一个全碳非芳香环且连接点在该全碳非芳香环上，其具有 5 至 10 个（例如 5、6、7、8、9、10 个）环原子（即 5 至 10 元螺环基）。所述螺环基优选具有 6 至 10 个环原子的螺环基（即 6 至 10 元螺环基），更优选具有 7 至 10 个环原子的螺环基（即 7 至 10 元螺环基）。所述螺环基包括单螺环基和多螺环基（如双螺环基等），优选单螺环基或双螺环基，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、5 元/7 元、6 元/3 元、6 元/4 元、6 元/5 元、6 元/6 元、6 元/7 元、7 元/5 元或 7 元/6 元单螺环基。非限制性的实例包括：



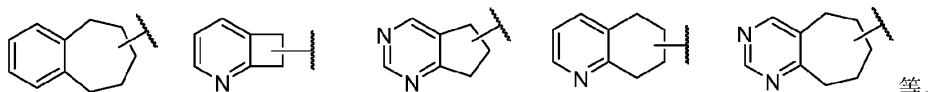
术语“稠环基”指环之间共享毗邻的两个碳原子的多环系统，其为单环环烷基与一个或多个单环环烷基稠合，或者单环环烷基与环烯基、杂环基、芳基或杂芳基中的一个或多个稠合，其中连接点在全碳非芳香环上，其环内可以含有一个或多个双键，且具有 5 至 14 个（例如 5、6、7、8、9、10、11、12、13、14 个）环原子（即 5 至 14 元稠环基）。所述稠环基优选具有 6 至 14 个环原子的稠环基（即 6 至 14 元稠环基），所述稠环基优选具有 6 至 10 个环原子的稠环基（即 6 至 10 元稠环基），更优选具有 7 至 10 个环原子的稠环基（即 7 至 10 元稠环基，包括 7 元稠环基）。所述稠环基包括双环稠环基和多环稠环基（如三环稠环基、四环稠环基等），优选双环稠环基或三环稠环基，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、5 元/7 元、6 元/3 元、6 元/4 元、6 元/5 元、6 元/6 元、6 元/7 元、7 元/5 元或 7 元/6 元双环稠环基。非限制性的实例包括：



，其连接点可在任意

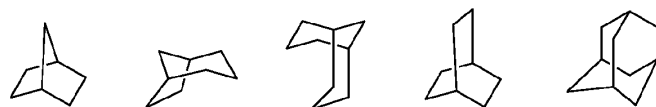


位置：



等。

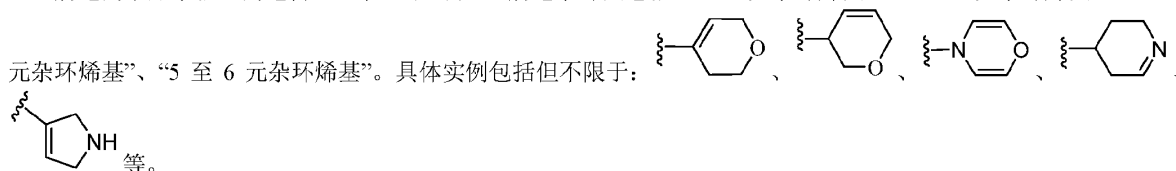
术语“桥环基”指环之间共用两个不直接连接的碳原子的全碳多环系统，其环内可以含有一个或多个双键，且具有 5 至 10 个（例如 5、6、7、8、9、10 个）碳原子（即 5 至 10 元桥环基）。所述桥环基优选具有 6 至 10 个碳原子的桥环基（即 6 至 10 元桥环基），更优选具有 7 至 10 个碳原子的桥环基（即 7 至 10 元桥环基，包括 7 元桥环基）。所述桥环基包括双环桥环基和多环桥环基（如三环桥环基、四环桥环基等），优选双环桥环基或三环桥环基。非限制性的实例包括：



，其连接点可在任意位置。

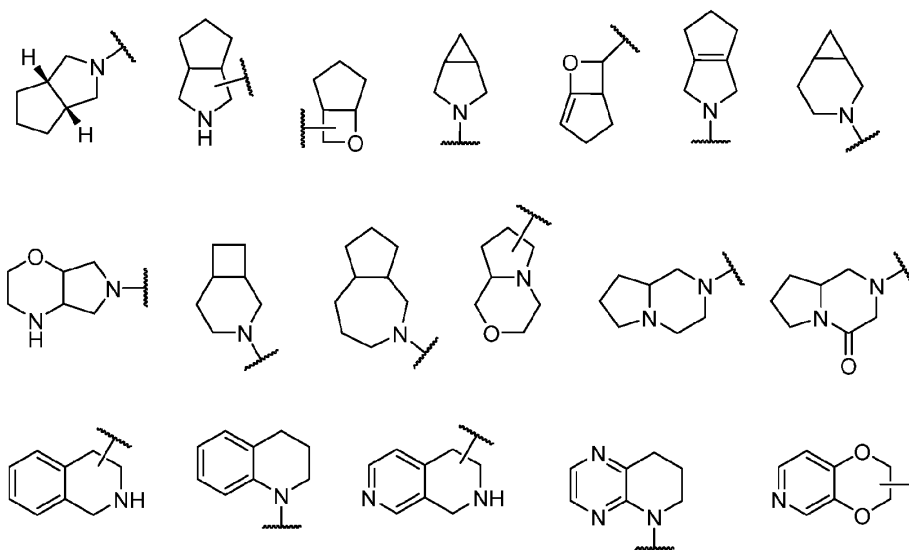
除非另有规定，术语“杂环基”是指环烷基中的一个或多个环碳原子被杂原子和/或杂原子团替换所衍生的饱和或不饱和环状基团（杂环基包括杂环烯基，下同）。所述杂原子和/或杂原子团一般选自 N、O、S、NO、SO、S(O)₂、P(O)、以及 NR，其中杂环中的碳原子任选被氧化，即形成-C(O)；优选地，所述的杂原子独立的选自 1-3 个 N 和/或 O。所述杂环基可以为单环杂环基或多环杂环基，所述的多环杂环基包括螺杂环基、稠杂环基和桥杂环基。非限制性实例包括“3 至 8 元杂环基”、“3 至 8 元单环杂环基”、“3 至 6 元杂环基”、“3 至 5 元杂环基”、“4 至 6 元杂环基”、“5 至 6 元杂环基”、“6 元杂环基”、“5 至 6 元单环杂环基”、5 至 8 元螺杂环基、5 至 8 元稠杂环基、5 至 8 元单环杂环基。具体实例包括但不限于氮杂环丁烷基、吡咯烷基、四氢呋喃基、哌啶基、哌嗪基、四氢吡喃基、吗啉基等。当杂环基含不饱和结构时，杂环基又称“杂环烯基”，是指“杂环基”中的一个或多个成环键为双键且所述杂环不具有芳香性。优选地，所述的杂原子独立的选自 1-3 个 N 和/或 O。所述杂环基包括“3 至 8 元杂环烯基”、“3 至 6 元杂环烯基”、“3 至 5

元杂环烯基”、“5 至 6 元杂环烯基”。具体实例包括但不限于：



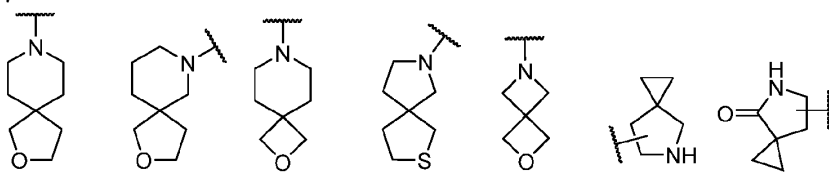
等。

术语“稠杂环基”指环之间共享毗邻的两个原子的多环杂环系统，其环内可以含有一个或多个双键，且其环内至少含有一个（例如 1、2、3 或 4 个）选自氮、氧和硫的杂原子（所述的氮可任选被氧化，即形成氮氧化物；所述的硫可任选被氧化，即形成亚砷或砷，但不包括-O-O-、-O-S-或-S-S-），其为单环杂环基与一个或多个单环杂环基稠合，或者单环杂环基与环烷基、环烯基、芳基或杂芳基中的一个或多个稠合，其中连接点在单环杂环基上，且具有 6 至 14 个（例如 6、7、8、9、10、11、12、13、14 个）环原子（即 6 至 14 元稠杂环基）。所述稠杂环基优选具有 7 至 10 个环原子的稠杂环基（即 7 至 10 元稠杂环基）或优选具有 5 至 8 个环原子的稠杂环基（即 5 至 8 元稠杂环基）。所述稠杂环基包括双环和多环稠杂环基（如三环稠杂环基、四环稠杂环基等），优选双环稠杂环基或三环稠杂环基，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、5 元/7 元、6 元/3 元、6 元/4 元、6 元/5 元、6 元/6 元、6 元/7 元、7 元/5 元或 7 元/6 元双环稠杂环基。非限制性的实例包括：



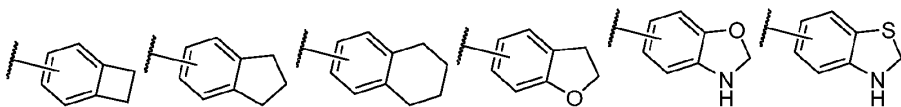
等。

术语“螺杂环基”指环之间共用一个原子（称螺原子）的多环杂环系统，其环内可以含有一个或多个双键，且其环内至少含有一个（例如 1、2、3 或 4 个）选自氮、氧和硫的杂原子（所述的氮可任选被氧化，即形成氮氧化物；所述的硫可任选被氧化，即形成亚砷或砷，但不包括-O-O-、-O-S-或-S-S-），条件是至少含有一个单环杂环基且连接点在该单环杂环基上，其优选具有 6 至 14 个环原子的螺杂环基（即 6 至 14 元螺杂环基），更优选具有 7 至 10 个环原子的螺杂环基（即 7 至 10 元螺杂环基）或优选具有 5 至 8 个环原子的螺杂环基（即 5 至 8 元螺杂环基）。非限制性的实例包括：



等。

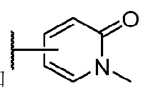
术语“芳基”指具有共轭的 π 电子体系的单环全碳芳环（即单环芳基）或多环芳环系统（即多环芳基），其具有 6 至 14 个（例如 6、7、8、9、10、11、12、13 或 14 个）环原子（即 6 至 14 元芳基）。所述芳基优选具有 6 至 10 个环原子的芳基（即 6 至 10 元芳基）。所述的单环芳基，例如苯基。所述的多环芳基，非限制性的实例包括：萘基、蒽基、菲基等。所述多环芳基还包括苯基与杂环基或环烷基中的一个或多个稠合，或萘基与杂环基或环烷基中的一个或多个稠合，其中连接点在苯基或萘基上，并且在这种情况下，环原子个数继续表示多环芳环系统中的环原子个数并优选具有 7 至 14 个（例如 7、8、9、10、11、12、13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



等。

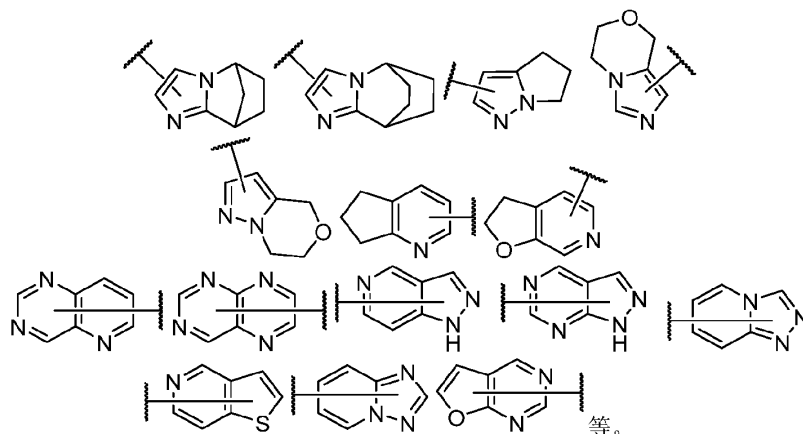
术语“杂芳基”指具有共轭的 π 电子体系的单环杂芳环（即单环杂芳基）或多环杂芳环系统（即多环杂芳基），其环内至少含有一个（例如 1、2、3 或 4 个）选自氮、氧和硫的杂原子（所述的氮可任选被氧化，即形成氮氧化物；所述的硫可任选被氧化，即形成亚砷或砷，但不包括-O-O-、-O-S-或-S-S-），其具有 5 至 14 个（例如 5、6、7、8、9、10、11、12、13 或 14 个）环原子（即 5 至 14 元杂芳基）。所述杂芳基优选具有 5 至 10 个环原子的杂芳基（即 5 至 10 元杂芳基），更优选具有 5 或 6 个环原子的杂芳基（即 5 至 6 元杂芳基）。所述多环杂芳基优选具有 6 至 14 个（例如 6、7、8、9、10、11、12、13 或 14 个）环原子（即 6 至 14 元稠杂芳基）。

所述的单环杂芳基，非限制性的实例包括：呋喃基、噻吩基、噻唑基、异噻唑基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、咪唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、呋喃基、吡咯基、N-烷基吡咯基、吡啶基、嘧啶基、吡啶酮基、N-

烷基吡啶酮（如  等）、吡嗪基、哒嗪基等。

所述的多环杂芳基，非限制性的实例包括：吲哚基、喹啉基、喹啉基、异喹啉基、喹喔啉基、酞嗪基、苯并咪唑基、苯并噻吩基、喹唑啉基、苯并噻唑基、呋唑基等。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且优选具有 6 至 14 个（例如 6、7、8、9、10、11、12、13 或 14 个）环

原子（即 6 至 14 元稠杂芳基）。非限制性的实例包括：



术语“卤素”指氟、氯、溴或碘。

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。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。

化合物的绝对立体构型可以通过本领域常规技术手段予以确证。例如单晶 X 射线衍射法，也可以通过原料的手性结构以及不对称合成的反应机理来确证化合物的绝对构型。或者拆分后，通过与绝对构型确定的产品对照来确定其立体构型。例如，通过与绝对构型确定的参考例 1 化合物对照（参考专利 WO2013041591A1），通过活性的差异来确定其立体构型。本文中标记为“绝对构型未知/未确定”的化合物，通常是由消旋体化合物通过手性制备型 SFC 拆分为单一异构体，然后进行表征和测试。

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。

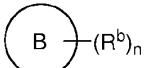
术语“前药”是指其自身具有较小药理活性或无药理活性的本公开的化合物的某些衍生物，其具有可裂解基团并通过溶剂分解或在生理条件下分解成为本公开化合物。所述的前药类型包括但不限于酰胺、酯、酸酐、盐等。所述的“酯”是指当本公开化合物含有酸性基团（如羧酸）时，其与合适的醇形成的衍生物；当本公开化合物含有羟基基团时，其与合适的酸（包括有机酸或无机酸）形成的衍生物。前药的制备方法是本领域技术人员所熟知的。

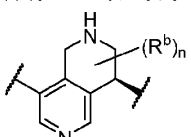
术语“溶剂合物”是指一种或多种溶剂分子与本公开化合物的缔合体或复合物。当所述溶剂是水时可以使用术语“水合物”。所述溶剂分子可以是化学计量的也可以是非计量的。

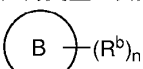
术语“氮氧化物”或“N-氧化物”是指含氮基团中氮原子进一步被氧化形成的衍生物，常见的 N-氧化物包括叔胺的 N-氧化物或含氮杂环中氮原子的 N-氧化物。N-氧化物的合成方法是本领域技术人员熟知的，包括用过氧酸如过氧乙酸和间氯过氧苯甲酸、过氧化氢、烷基过氧化氢如叔丁基过氧化氢、过硼酸钠和双环氧乙烷如二甲基双环氧乙烷来氧化杂环和叔胺等。

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。

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

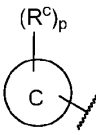
单元  表示取代基 R^b 可以在环 B 上的任意一个位置 (包括 NH) 发生取代, 且 R^b 的个数为 n 个; 当该环中含有 NH 时, 表示 NH 和其他的环原子一样均可以被 R^b 所取代, 即 R^b 可以取代 H, 也可以不取代 H, 例如结构

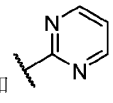
单元  包括 R^b 取代 N 上的 H 或者不取代 N 上的 H 两种情况。
 当任何变量 (例如 R^b) 在化合物的组成或结构中出现一次以上时, 其在每一种情况下的定义都是独立的。例如结

5 构单元  表示环 B 被 n 个 R^b 所取代, 且每个 R^b 都有独立的选项。
 当列出的取代基未指明该取代基通过哪个原子连接至给定基团或给定结构式时, 则该取代基可通过其任一可键合原子来连接。例如, 噻啉作为取代基, 是指噻啉环上任意一个碳原子或氮原子连接到被取代的基团上, 再例如本公开

中的环 B 选自 , 结构单元中没有限定连接位点, 是指四氢吡喃环上任意一个碳原子均可以连接至给定基团或给定结构式。

10 当术语“并”出现在两个化学结构名称中间时, 指两个化学结构以耦合的方式连接, 但不限定和给定基团或给定结

构式的连接方向。例如本公开记载的: 结构单元  中, “环 C 选自 5 至 8 元单环杂环基并苯基”是指环 C 选自 5 至 8 元单环杂环基和苯基的耦合结构, 但和  直接相连的结构片段可能是 5 至 8 元单环杂环基, 也可能是苯基。

当结构中出现  时, 表示与该  相连的原子为键合原子, 例如  表示噻啉环上的碳原子为键合原子。
 当结构中出现  时, 表示与该  相连的原子为键合原子, 且  可能是单键, 也可能是双键; 例如

15 含有两个键合原子,  以及两个键合原子之间的键均可能是单键, 也可能是双键, 取决于与

耦合的具体结构。
 取代基结构或本公开提到的任一结构单元中出现破折号“-”指示用于取代基的连接点, 例如 $-CH_3$ 通过 C 原子连接。
 当取代基结构中出现两个破折号“-”时, 如本公开中的 L 基团, 如无特殊说明, 所述取代基右端的破折号“-”与相应通式中的右侧相连, 如 L 选自 $-NHC(O)-$, 其中, 其右端的破折号“-”表示与 R 相连接的位置, 左侧同理。

20 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。
 “取代”或“取代的”指基团中的一个或多个氢原子, 优选为 1~6 个, 更优选为 1~3 个氢原子彼此独立地被相应数目的取代基取代。本领域技术人员能够在不付出过多努力的情况下 (通过实验或理论) 确定可能或不可能的取代。例如, 具有游离氢的氨基或羟基与具有不饱和 (如烯属) 键的碳原子结合时可能是不稳定的。

25 “药物组合物”表示含有一种或多种本文所述化合物或其生理学上/可药用的盐或前体药物与其他化学组分的混合物, 以及其他组分例如生理学/可药用的载体和赋形剂。药物组合物的目的是促进对生物体的给药, 利于活性成分的吸收进而发挥生物活性。

30 术语“可药用的盐”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。

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。

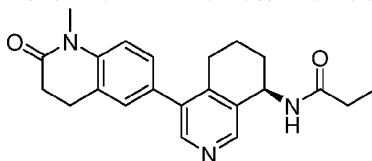
术语“治疗有效量”是指本公开化合物、其可药用的盐或其立体异构体、或其同位素衍生物以适用于任何医学治疗和/或预防的合理效果/风险比治疗障碍的足够量的化合物。但应认识到，本公开所记载的所有通式包括但不限于通式(IA)、通式(I)、通式(II)等及其表1所示化合物、其立体异构体、其同位素衍生物、其前药、其氮氧化物、其溶剂合物或其可药用的盐和组合物的总日用量须由主诊医师在可靠的医学判断范围内作出决定。对于任何具体的患者，具体的治疗有效剂量水平须根据多种因素而定，所述因素包括所治疗的障碍和该障碍的严重程度；所采用的具体化合物的活性；所采用的具体组合物；患者的年龄、体重、一般健康状况、性别和饮食；所采用的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。针对药物或药理学活性剂而言，术语“治疗有效量”是指无毒的但能达到预期效果的药物或药剂的足够用量。有效量的确定因人而异，取决于受体的年龄和一般情况，也取决于具体的活性物质，个案中合适的有效量可以由本领域技术人员根据常规试验确定。

本文所使用的，单数形式的“一个”、“一种”和“该”包括复数引用，反之亦然，除非上下文另外明确指出。

当将术语“约”应用于诸如 pH、浓度、温度等的参数时，表明该参数可以变化 $\pm 10\%$ ，并且有时更优选地在 $\pm 5\%$ 之内。如本领域技术人员将理解的，当参数不是关键时，通常仅出于说明目的给出数字，而不是限制。

技术效果

本公开化合物对 CYP11B2 有显著的抑制作用，在体外活性、选择性及药代性质上明显优于对照例化合物（对照例化合物为专利 WO2013041591A1 中第 95 页化合物 3-1），对照例化合物的结构如下：



另外，本公开化合物在多个剂量（如 0.03mpk、0.1mpk 和 0.3mpk 等）下的猴体内药效表现出对醛固酮的明显抑制且同时不引起皮质醇等激素（如 11-脱氧皮质酮、11-脱氧皮质醇、17-羟孕酮、皮质酮等）的显著改变。

附图说明

此处所说明的附图用来提供对本公开的进一步理解，构成本公开的一部分，本公开的示意性实施例及其说明用于解释本公开，并不构成对本公开的不当限定。

图 1 为实施例化合物 C44 在猴体内的药效学结果图；

图 2 为实施例化合物 A09 在猴体内的药效学结果图；

图 3 为实施例化合物 A50 在猴体内的药效学结果图；

图 4 为实施例化合物 C43 在猴体内的药效学结果图；

图 5 为实施例化合物 A02-P2 在猴体内的药效学结果图。

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多种变化和改进将是显而易见的。

在本公开实施例中，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。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 AVANCE III HD 400MHz 或者 Bruker AVANCE NEO 400MHz 核磁仪器，测定溶剂为氘代二甲亚砜（DMSO-*d*₆）、氘代甲醇（CD₃OD）、氘代氯仿（CDCl₃）和重水（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 Shimadzu LC-20AD & MS 2020、Shimadzu LC-20AD XR & MS 2020 或 Agilent 1260 & MS 6125B, 质谱仪 (离子源为电喷雾离子化)。

HPLC 的测定使用 Agilent 1200、Agilent 1100、Shimadzu LC-20AD 或 Shimadzu LC-20AD 高效液相色谱。

制备 HPLC 使用 Gilson(GX281)、Waters(2767) 或 Waters(2767/QDA)。

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

超临界流体色谱 (SFC) 使用 waters SFC150 MGM。

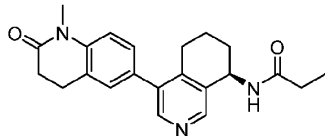
本公开所直接采用的起始原料、中间体可以按照本领域已知的方法来合成, 或市购; 实施例中未注明具体条件的实验方法, 通常按照常规条件, 或按照原料或商品制造厂商所建议的条件。未注明具体来源的试剂, 为市场购买的常规试剂。

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 (可以为常规柱层析或快速柱层析) 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。

本公开中涉及的百分比含量 (%), 如无特别说明, 对于固液混合和固相-固相混合均指质量百分比, 对于液相-液相混合均指体积百分比。

2、合成实施例

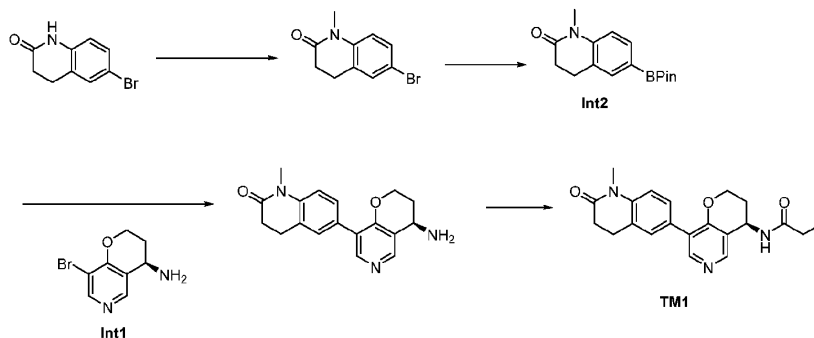
参考例 1 (对照例化合物):



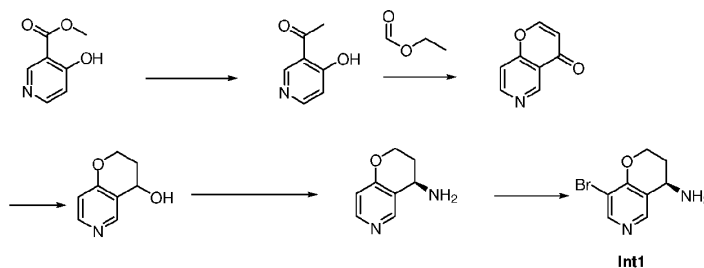
制备方式参考专利 WO2013041591A1。

本公开部分化合物的合成路线描述如下:

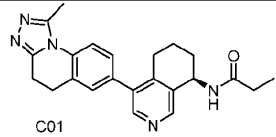
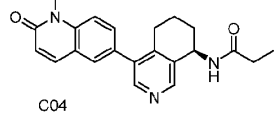
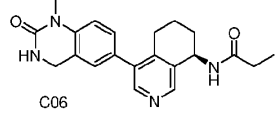
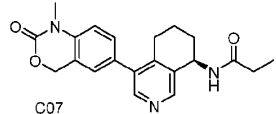
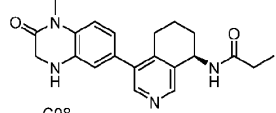
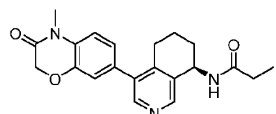
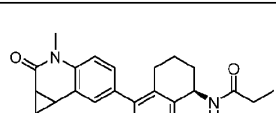
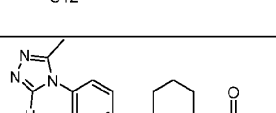
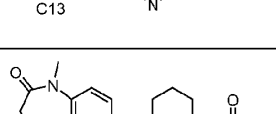
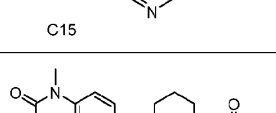
方案一:

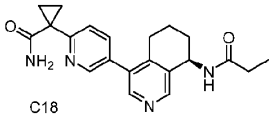
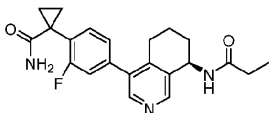
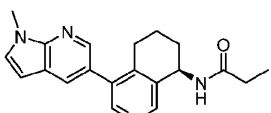
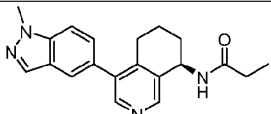
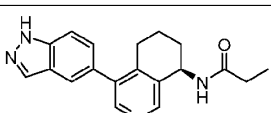
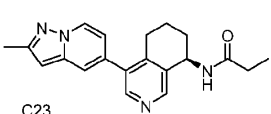
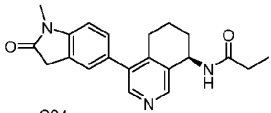
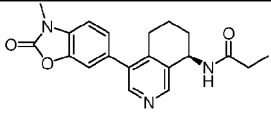
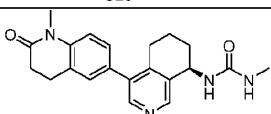
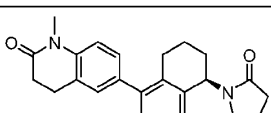
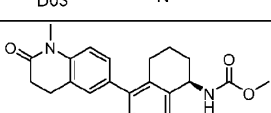


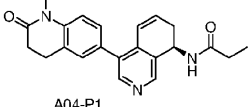
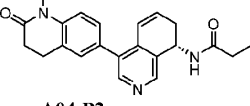
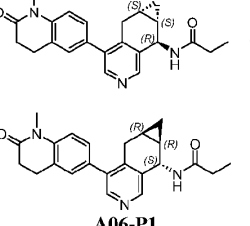
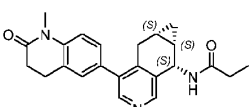
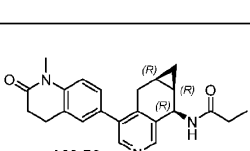
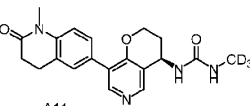
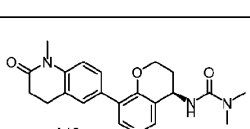
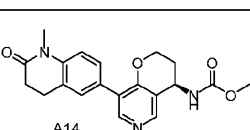
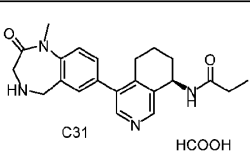
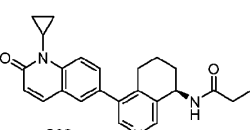
Int1 合成方案:

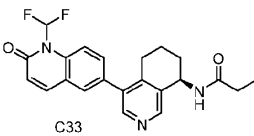
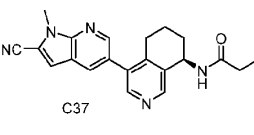
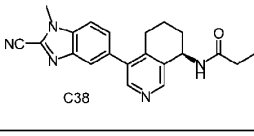
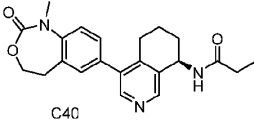
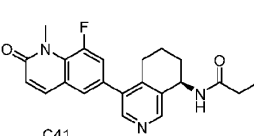
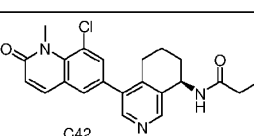
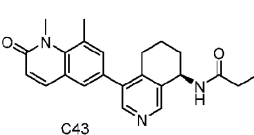
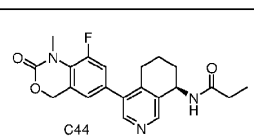
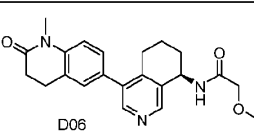
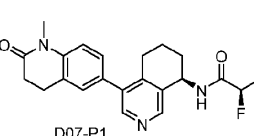


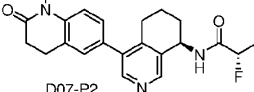
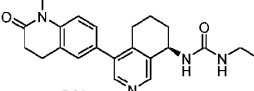
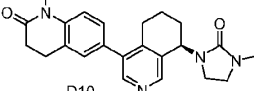
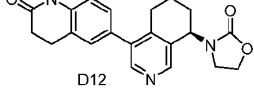
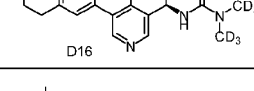
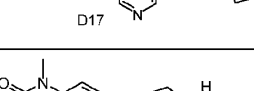
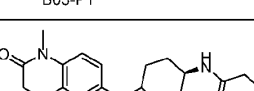
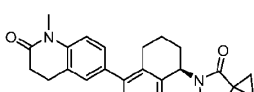
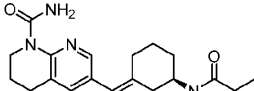
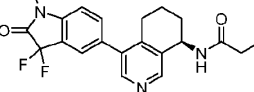
方案二:

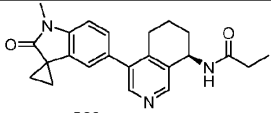
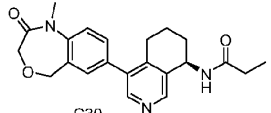
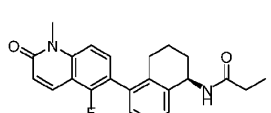
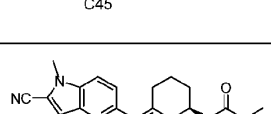
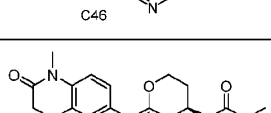
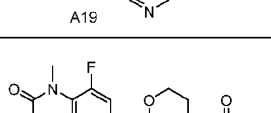
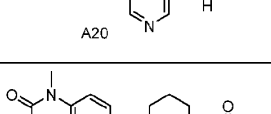
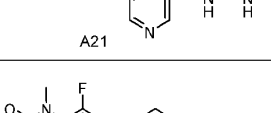
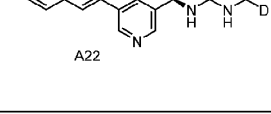
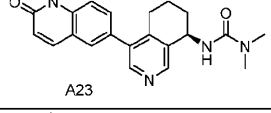
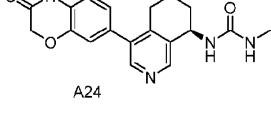
C01		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.36 (s, 1H), 8.29 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz), 8.25 (s, 1H), 7.75 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.49 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.40 (dd, <i>J</i> = 8.3, 2.1 Hz, 1H), 5.11 (q, <i>J</i> = 6.5 Hz, 1H), 3.04 (s, 4H), 2.71 (s, 3H), 2.65 – 2.60 (m, 2H), 2.16 (qd, <i>J</i> = 7.4, 4.8 Hz, 2H), 1.94 – 1.66 (m, 4H), 1.08 – 1.05 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 3H). MS(ESI)M/Z: 388.3 [M+H] ⁺ .
C04		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.36 (s, 1H), 8.30 – 8.28 (m, 2H), 7.96 (d, <i>J</i> = 9.5 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.63 (s, 2H), 6.68 (d, <i>J</i> = 9.4 Hz, 1H), 5.11 (q, <i>J</i> = 6.5 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 2.68 – 2.59 (m, 2H), 2.16 (qd, <i>J</i> = 7.4, 4.7 Hz, 2H), 1.92 – 1.65 (m, 4H), 1.06 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 3H). MS(ESI)M/Z: 362.2 [M+H] ⁺ .
C06		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.32 (s, 1H), 8.28 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.24 (dd, <i>J</i> = 8.2, 2.1 Hz, 1H), 7.17 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.02 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 5.09 (q, <i>J</i> = 6.3 Hz, 1H), 4.33 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 2H), 3.20 (s, 3H), 2.64 – 2.57 (m, 2H), 2.16 (qd, <i>J</i> = 7.4, 4.6 Hz, 2H), 1.93 – 1.64 (m, 4H), 1.06 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 3H). MS(ESI)M/Z: 365.2 [M+H] ⁺ .
C07		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.33 (s, 1H), 8.27 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.36 (dd, <i>J</i> = 8.3, 2.1 Hz, 1H), 7.29 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.19 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 5.13 – 5.06 (m, 1H), 3.32 (s, 3H), 2.61 – 2.58 (m, 2H), 2.15 (qd, <i>J</i> = 7.5, 4.7 Hz, 2H), 1.93 – 1.64 (m, 4H), 1.05 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 3H). MS(ESI)M/Z: 366.2 [M+H] ⁺ .
C08		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.33 (s, 1H), 8.28 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.57 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.46 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.16 (dd, <i>J</i> = 8.2, 1.6 Hz, 1H), 5.11 (q, <i>J</i> = 6.5 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.58 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 2.56 (s, 2H), 2.21 – 2.10 (m, 2H), 1.92 – 1.82 (m, 1H), 1.79 – 1.66 (m, 3H), 1.06 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 3H). MS(ESI)M/Z: 349.2 [M-Me] ⁺ .
C09		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.33 (s, 1H), 8.26 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.25 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.05 (dd, <i>J</i> = 8.2, 2.0 Hz, 1H), 7.01 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 5.09 (q, <i>J</i> = 6.5 Hz, 1H), 4.71 (s, 2H), 2.61 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2H), 2.20 – 2.08 (m, 2H), 1.93 – 1.81 (m, 1H), 1.81 – 1.64 (m, 3H), 1.05 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 3H). MS(ESI)M/Z: 366.1 [M+H] ⁺ .
C12		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.33 (s, 1H), 8.27 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.44 (t, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.21 (dt, <i>J</i> = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 7.13 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 5.12 – 5.07 (m, 1H), 3.26 (s, 3H), 2.71 – 2.58 (m, 3H), 2.25 (ddd, <i>J</i> = 9.3, 7.5, 4.6 Hz, 1H), 2.15 (qd, <i>J</i> = 7.4, 4.7 Hz, 2H), 1.88 – 1.86 (m, 1H), 1.82 – 1.65 (m, 3H), 1.64 – 1.56 (m, 1H), 1.06 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 3H), 0.61 (q, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H). MS(ESI)M/Z: 376.2 [M+H] ⁺ .
C13		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.74 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.32 – 8.28 (m, 2H), 7.76 (t, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.64 (dd, <i>J</i> = 10.9, 1.9 Hz, 1H), 7.42 (dd, <i>J</i> = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 5.14 – 5.07 (m, 1H), 2.68 – 2.62 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.22 – 2.11 (m, 2H), 1.92 – 1.68 (m, 4H), 1.06 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 3H). MS(ESI)M/Z: 380.2 [M+H] ⁺ .
C15		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.34 (s, 1H), 8.27 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.41 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.31 (dd, <i>J</i> = 8.1, 2.1 Hz, 1H), 7.27 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 5.10 (q, <i>J</i> = 6.5 Hz, 1H), 3.27 (s, 3H), 2.71 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 2.65 – 2.58 (m, 2H), 2.22 – 2.05 (m, 6H), 1.93 – 1.83 (m, 1H), 1.81 – 1.64 (m, 3H), 1.06 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 3H). MS(ESI)M/Z: 378.2 [M+H] ⁺ .
C16		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.61 (s, 1H), 8.52 (brs, 1H), 7.80 – 7.75 (m, 3H), 7.70 – 7.67 (m, 1H), 5.28 – 5.25 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.90 – 2.84 (m, 2H), 2.32 (q, <i>J</i> = 7.6, 2H), 2.13 – 2.09 (m, 1H), 1.98 – 1.86 (m, 3H), 1.20 (t, <i>J</i> = 10.0, 3H). MS (ESI)M/Z : 380.2 [M+H] ⁺ .

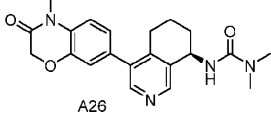
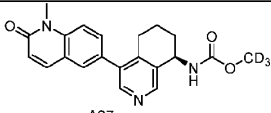
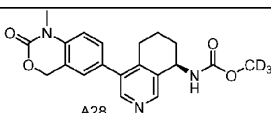
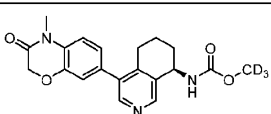
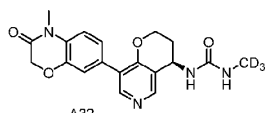
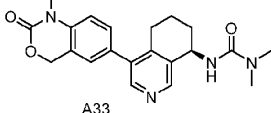
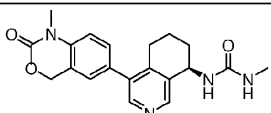
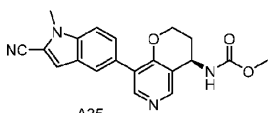
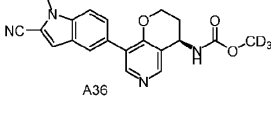
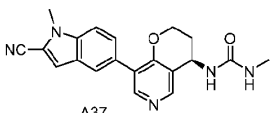
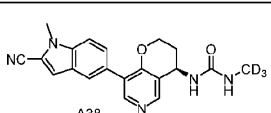
C18		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.49 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.82 (dd, <i>J</i> = 8.0, 2.4 Hz, 1H), 7.56 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 5.22 (t, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 2.76 – 2.64 (m, 2H), 2.31 – 2.25 (m, 2H), 2.08 – 1.74 (m, 4H), 1.63 – 1.60 (m, 2H), 1.36 – 1.30 (m, 2H), 1.19 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 3H). MS(ESI)M/Z: 365.2 [M+H] ⁺ .
C19		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.35 (s, 1H), 8.28 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.44 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.20 (dd, <i>J</i> = 10.8, 9.2 Hz, 1H), 7.14 (dd, <i>J</i> = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 5.12 – 5.07 (m, 1H), 2.67 – 2.65 (m, 2H), 2.19 – 2.12 (m, 2H), 1.91 – 1.87 (m, 1H), 1.78 – 1.69 (m, 3H), 1.44 – 1.41 (m, 2H), 1.05 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 3H), 1.03 – 1.01 (m, 2H). MS(ESI)M/Z: 382.1 [M+H] ⁺ .
C20		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.36 (s, 1H), 8.29 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.21 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.96 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.60 (d, <i>J</i> = 3.4 Hz, 1H), 6.51 (d, <i>J</i> = 3.4 Hz, 1H), 5.12 (q, <i>J</i> = 6.5 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.60 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 2.25 – 2.06 (m, 2H), 1.94 – 1.84 (m, 1H), 1.83 – 1.63 (m, 3H), 1.06 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 3H). MS(ESI)M/Z: 335.1 [M+H] ⁺ .
C21		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.34 (s, 1H), 8.29 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.08 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 7.75 – 7.70 (m, 2H), 7.37 (dd, <i>J</i> = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 5.14 – 5.06 (m, 1H), 4.09 (s, 3H), 2.59 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 2.16 (qd, <i>J</i> = 7.4, 5.1 Hz, 2H), 1.93 – 1.62 (m, 4H), 1.06 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 3H). MS(ESI)M/Z: 335.2 [M+H] ⁺ .
C22		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.19 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.29 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.62 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.32 (dd, <i>J</i> = 8.5, 1.6 Hz, 1H), 5.11 (q, <i>J</i> = 6.3 Hz, 1H), 2.59 (t, <i>J</i> = 6.1 Hz, 2H), 2.16 (qd, <i>J</i> = 7.4, 5.1 Hz, 2H), 1.93 – 1.63 (m, 4H), 1.06 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 3H). MS(ESI)M/Z: 321.2 [M+H] ⁺ .
C23		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.59 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.29 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.64 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1H), 7.17 (dd, <i>J</i> = 9.0, 1.6 Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 5.11 (q, <i>J</i> = 6.5 Hz, 1H), 2.71 – 2.64 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.26 – 2.07 (m, 2H), 1.95 – 1.84 (m, 1H), 1.85 – 1.66 (m, 3H), 1.06 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 3H). MS(ESI)M/Z: 335.2 [M+H] ⁺ .
C24		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.34 (s, 1H), 8.28 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.28 – 7.23 (m, 2H), 7.07 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 5.21 – 5.03 (m, 1H), 3.61 (s, 2H), 2.67 – 2.57 (m, 2H), 2.21 – 2.10 (m, 2H), 1.95 – 1.82 (m, 1H), 1.80 – 1.64 (m, 3H), 1.05 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 3H). MS(ESI)M/Z: 350.1 [M+H] ⁺ .
C25		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.34 (s, 1H), 8.27 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.39 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.35 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.20 (dd, <i>J</i> = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 5.14 – 5.05 (m, 1H), 3.39 (s, 3H), 2.60 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 2.15 (qd, <i>J</i> = 7.4, 4.6 Hz, 2H), 1.93 – 1.64 (m, 4H), 1.05 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 3H). MS(ESI)M/Z: 352.2 [M+H] ⁺ .
D01		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.40 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.26 – 7.23 (m, 2H), 7.17 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.44 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 5.71 – 5.68 (m, 1H), 4.93 – 4.88 (m, 1H), 3.29 (s, 3H), 2.92 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 2.65 – 2.55 (m, 7H), 1.90 – 1.84 (m, 1H), 1.74 – 1.69 (m, 3H). MS(ESI)M/Z: 365.1 [M+H] ⁺ .
D03		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.20 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.29 – 7.22 (m, 3H), 5.42 (m, 1H), 3.51 – 3.44 (m, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.19 – 3.14 (m, 1H), 2.98 (t, <i>J</i> = 6.8, 2H), 2.83 – 2.75 (m, 1H), 2.69 – 2.64 (m, 3H), 2.55 – 2.50 (m, 2H), 2.13 – 1.75 (m, 6H). MS(ESI)M/Z: 376.2 [M+H] ⁺ .
D05		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.57 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.19 – 7.16 (m, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.05 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 5.03 – 4.97 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 2.95 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 2.71 (t, <i>J</i> = 8 Hz, 2H), 2.67 – 2.55 (m, 2H), 2.09 – 2.05 (m, 1H), 1.93 – 1.84 (m, 1H), 1.82 – 1.76 (m, 2H). MS(ESI)M/Z: 366.2 [M+H] ⁺ .

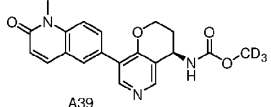
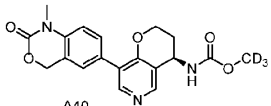
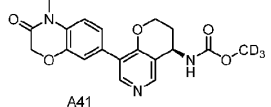
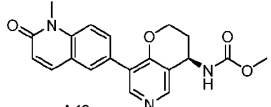
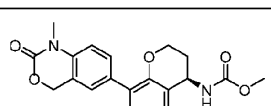
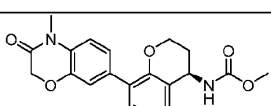
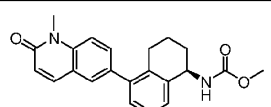
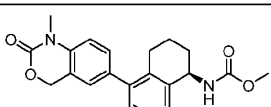
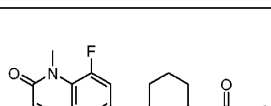
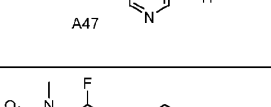
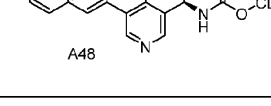
A04-P1	 A04-P1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.38 (s, 1 H), 8.34 (s, 1 H), 8.27 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 7.27-7.20 (m, 3 H), 6.53 (d, J=10.0 Hz, 1 H), 6.34-6.30 (m, 1 H), 5.14-5.08 (m, 1 H), 3.30 (s, 3 H), 2.94 (t, J=7.2 Hz, 2 H), 2.60 (t, J=7.6 Hz, 2 H), 2.20-2.13 (m, 2 H), 1.28-1.22 (m, 2 H), 1.04 (t, J=7.6 Hz, 3 H). MS(ESI)M/Z: 362.2 [M+H] ⁺ .
A04-P2	 A04-P2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.38 (s, 1 H), 8.34 (s, 1 H), 8.27 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 7.27-7.20 (m, 3 H), 6.53 (d, J=10.0 Hz, 1 H), 6.34-6.30 (m, 1 H), 5.14-5.08 (m, 1 H), 3.30 (s, 3 H), 2.93 (t, J=7.2 Hz, 2 H), 2.60 (t, J=7.6 Hz, 2 H), 2.20-2.13 (m, 2 H), 1.28-1.23 (m, 2 H), 1.04 (t, J=7.6 Hz, 3 H). MS(ESI)M/Z: 362.2 [M+H] ⁺ .
A06-P1	 A06-P1	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.56 (s, 1 H), 8.40 (s, 1 H), 7.20 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.12 (s, 1 H), 7.07 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 6.08 (s, 1 H), 5.51 (d, J=5.6 Hz, 1 H), 3.41 (s, 3 H), 3.20-3.07 (m, 2 H), 2.99-2.95 (m, 2 H), 2.72 (t, J=8.0 Hz, 2 H), 2.28-2.20 (m, 2 H), 1.37 (s, 1 H), 1.25 (s, 1 H), 1.16 (t, J=7.6 Hz, 3 H), 0.57-0.54 (m, 1 H), 0.24-0.08 (m, 1 H). MS (ESI)M/Z : 376.2 [M+H] ⁺ .
A06-P2	 A06-P2	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.40 (s, 1 H), 8.36 (s, 1 H), 7.17 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 7.08 (s, 1 H), 7.06 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 6.05 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 5.67 (s, 1 H), 3.41 (s, 3 H), 3.12-3.07 (m, 1 H), 3.01-3.00 (m, 1 H), 2.97-2.95 (m, 2 H), 2.71 (t, J=7.6 Hz, 2 H), 2.44 (q, J=7.2 Hz, 2 H), 1.43-1.40 (m, 1 H), 1.31 (t, J=7.6 Hz, 3 H), 1.26 (s, 1 H), 0.47-0.42 (m, 1 H), 0.16-0.12 (m, 1 H). MS (ESI)M/Z : 376.2 [M+H] ⁺ .
A06-P3	 A06-P3	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.43 (s, 1 H), 8.37 (s, 1 H), 7.17 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 7.09 (s, 1 H), 7.07 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 6.20 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 5.70 (s, 1 H), 3.41 (s, 3 H), 3.16-3.12 (m, 1 H), 3.04-3.03 (m, 1 H), 2.99-2.95 (m, 2 H), 2.72 (t, J=7.6 Hz, 2 H), 2.45 (q, J=6.8 Hz, 2 H), 1.44-1.41 (m, 1 H), 1.31 (t, J=7.6 Hz, 3 H), 1.26 (s, 1 H), 0.50-0.44 (m, 1 H), 0.17-0.13 (m, 1 H). MS (ESI)M/Z : 376.2 [M+H] ⁺ .
A11	 A11	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.27 (s, 1 H), 8.24 (s, 1 H), 7.40 (dd, J=8.4 Hz, 1.6 Hz, 1 H), 7.36 (s, 1 H), 7.15 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 6.59 (d, J=7.6 Hz, 1 H), 5.72 (s, 1 H), 4.95-4.87 (m, 1 H), 4.38-4.30 (m, 1 H), 4.28-4.19 (m, 1 H), 3.28 (s, 3 H), 2.91 (t, J=7.2 Hz, 2 H), 2.57 (t, J=7.6 Hz, 2 H), 2.11-2.01 (m, 1 H), 2.00-1.89 (m, 1 H). MS (ESI)M/Z : 370.1 [M+H] ⁺ .
A12	 A12	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.43 (s, 1 H), 8.31 (s, 1 H), 7.40 (dd, J=8.4 Hz, 2.0 Hz, 1 H), 7.31 (d, J=1.6 Hz, 1 H), 7.05 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 5.20-5.16 (m, 1 H), 4.82 (d, J=7.2 Hz, 1 H), 4.44-4.32 (m, 2 H), 3.39 (s, 3 H), 2.96 (s, 6 H), 2.96-2.94 (m, 2 H), 2.71-2.68 (m, 2 H), 2.29-2.18 (m, 2 H). MS (ESI)M/Z : 381.1 [M+H] ⁺ .
A14	 A14	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.26 (s, 1 H), 8.25 (s, 1 H), 7.80 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 7.39 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.36 (s, 1 H), 7.15 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 4.90-4.81 (m, 1 H), 4.38-4.23 (m, 2 H), 3.61 (s, 3 H), 3.28 (s, 3 H), 2.91 (t, J=6.8 Hz, 2 H), 2.57 (t, J=8.0 Hz, 2 H), 2.15-2.04 (m, 1 H), 2.02-1.91 (m, 1 H). MS (ESI)M/Z : 368.1 [M+H] ⁺ .
C31	 C31 HCOOH	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.34 (s, 1 H), 8.28 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 8.23 (s, 1 H), 8.19 (s, 1 H), 7.44 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 7.38 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 7.34 (s, 1 H), 5.12-5.09 (m, 1 H), 3.78 (s, 2 H), 3.31 (s, 3 H), 3.11 (s, 2 H), 2.68-2.57 (m, 2 H), 2.22-2.08 (m, 2 H), 1.94-1.88 (m, 1 H), 1.84-1.61 (m, 3 H), 1.06 (t, J=7.6 Hz, 3 H). MS (ESI)M/Z : 379.1 [M+H] ⁺ .
C32	 C32	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.33 (s, 1H), 8.31 – 8.25 (m, 2 H), 7.93 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.89 (d, J = 9.6 Hz, 1 H), 7.70 (d, J = 2.1 Hz, 1 H), 7.62 (dd, J = 8.7, 2.1 Hz, 1 H), 6.57 (d, J = 9.5 Hz, 1 H), 5.14 – 5.06 (m, 1 H), 2.99 (tt, J = 7.1, 4.0 Hz, 1 H), 2.66 – 2.58 (m, 2 H), 2.16 (qd, J = 7.4, 4.8 Hz, 2 H), 1.95 – 1.85 (m, 1 H), 1.82 – 1.65 (m, 3H), 1.34 – 1.26 (m, 2H), 1.06 (t, J = 7.6 Hz, 3 H), 0.84 – 0.73 (m, 2 H).

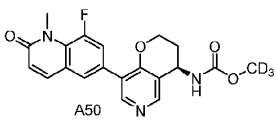
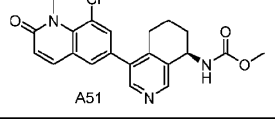
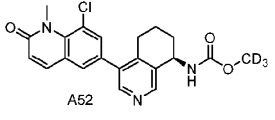
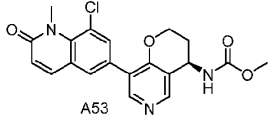
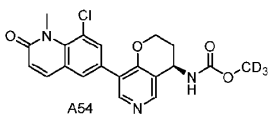
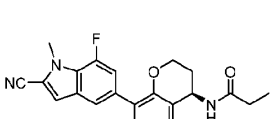
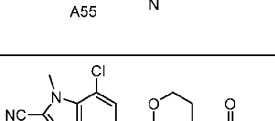
		MS (ESI)M/Z : 388.2 [M+H] ⁺
C33		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.46 – 8.11 (m, 4 H), 8.08 (d, J = 9.7 Hz, 1 H), 7.88 – 7.78 (m, 2 H), 7.68 (dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 1 H), 6.70 (d, J = 9.7 Hz, 1 H), 5.15 – 5.06 (m, 1 H), 2.71 – 2.58 (m, 2 H), 2.16 (qd, J = 7.4, 4.8 Hz, 2 H), 1.95 – 1.85 (m, 1 H), 1.85 – 1.65 (m, 3 H), 1.06 (t, J = 7.6 Hz, 3 H). MS (ESI)M/Z : 398.2 [M+H] ⁺
C37		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.53 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 8.39 (s, 1 H), 8.30 (s, 1 H), 8.29 (d, J=6.4 Hz, 1 H), 8.20 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.52 (s, 1 H), 5.14-5.09 (m, 1 H), 3.97 (s, 3 H), 2.60 (t, J=6.0 Hz, 2 H), 2.21-2.11 (m, 2 H), 1.93-1.85 (m, 1 H), 1.80-1.63 (m, 3 H), 1.06 (t, J=7.6 Hz, 3 H). MS (ESI)M/Z : 360.2 [M+H] ⁺
C38		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.39 (s, 1 H), 8.23 (s, 1 H), 7.77 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 7.71 (s, 1 H), 7.49 (dd, J = 8.4 Hz, 1.2 Hz, 1 H), 5.29-5.17 (m, 1 H), 4.10 (s, 3 H), 2.75-2.55 (m, 2 H), 2.34-2.22 (m, 2 H), 2.09-1.97 (m, 1 H), 1.91-1.70 (m, 3 H), 1.19 (t, J=7.6 Hz, 3 H). MS (ESI)M/Z : 360.1 [M+H] ⁺
C40		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.34 (s, 1 H), 8.27 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 8.23 (s, 1 H), 7.40 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.33-7.31 (m, 2 H), 5.11-5.07 (m, 1 H), 4.41 (t, J=6.4 Hz, 2 H), 3.33 (s, 3 H), 3.03 (t, J=6.8 Hz, 2 H), 2.62-2.61 (m, 2 H), 2.19-2.10 (m, 2 H), 1.89-1.86 (m, 1 H), 1.81-1.69 (m, 3 H), 1.06 (d, J=7.6 Hz, 3 H). MS (ESI)M/Z : 380.1 [M+H] ⁺
C41		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.38 (s, 1 H), 8.29 (s, 1 H), 8.29 (d, J=7.2 Hz, 1 H), 7.97 (dd, J=9.6 Hz, 1.6 Hz, 1 H), 7.60-7.55 (m, 2 H), 6.73 (d, J=9.6 Hz, 1 H), 5.13-5.08 (m, 1 H), 3.82 (d, J=8.4 Hz, 3 H), 2.66 (t, J=10.0 Hz, 2 H), 2.20-2.13 (m, 2 H), 1.91-1.87 (m, 1 H), 1.82-1.70 (m, 3 H), 1.06 (t, J=7.6 Hz, 3 H). MS (ESI)M/Z : 380.2 [M+H] ⁺
C42		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.37 (d, J=6.8 Hz, 1 H), 8.30-8.28 (m, 2 H), 7.96 (t, J=8.8 Hz, 1 H), 7.72 (dd, J=14.4 Hz, 5.6 Hz, 2 H), 6.73 (t, J=8.4 Hz, 1 H), 5.14-5.05 (m, 1 H), 3.87 (d, J = 6.8 Hz, 3 H), 2.63 (d, J = 4.0 Hz, 2 H), 2.18-2.13 (m, 2 H), 1.92-1.65 (m, 4 H), 1.06 (t, J=7.6 Hz, 3 H). MS(ESI)M/Z : 396.1 [M+H] ⁺
C43		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.35 (s, 1 H), 8.28 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 8.27 (s, 1 H), 7.90 (d, J=9.2 Hz, 1 H), 7.56 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.42 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 6.64 (d, J=9.6 Hz, 1 H), 5.13-5.08 (m, 1 H), 3.79 (s, 3 H), 2.77 (s, 3 H), 2.65-2.62 (m, 2 H), 2.18-2.10 (m, 2 H), 2.19-2.13 (m, 2 H), 1.92-1.87 (m, 1 H), 1.79-1.68 (m, 3 H), 1.06 (t, J=7.6 Hz, 3 H). MS (ESI)M/Z : 376.1 [M+H] ⁺
C44		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.35 (s, 1 H), 8.27 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 8.23 (s, 1 H), 7.33 (dd, J=13.6 Hz, 1.6 Hz, 1 H), 7.17 (d, J=1.2 Hz, 1 H), 5.28 (s, 2 H), 5.14-5.05 (m, 1 H), 3.43 (d, J=6.0 Hz, 3 H), 2.68-2.59 (m, 2 H), 2.22-2.09 (m, 2 H), 1.94-1.83 (m, 1 H), 1.80-1.63 (m, 3 H), 1.05 (t, J=7.6 Hz, 3 H). MS (ESI)M/Z : 384.1 [M+H] ⁺
D06		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.31 (s, 1 H), 8.26 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 8.20 (s, 1 H), 7.25 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.24 (s, 1 H), 7.18 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 5.19-5.14 (m, 1 H), 3.90 (s, 2 H), 3.32 (s, 3 H), 3.29 (s, 3 H), 2.92 (t, J=7.2 Hz, 2 H), 2.63-2.57 (m, 4 H), 1.87-1.79 (m, 3 H), 1.72-1.65 (m, 1 H). MS (ESI)M/Z : 380.2 [M+H] ⁺
D07-P1		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.63 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 8.30 (s, 1 H), 8.22 (s, 1 H), 7.26-7.24 (m, 2 H), 7.18 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 5.17-4.98 (m, 2 H), 3.29 (s, 3 H), 2.93 (t, J=6.8 Hz, 2 H), 2.69-2.55 (m, 4 H), 1.95-1.61 (m, 4 H), 1.50 (dd, J=24.4 Hz, 6.8 Hz, 3 H). ¹⁹ F NMR (377 MHz, DMSO-d ₆) δ 180.89. MS (ESI)M/Z : 382.2 [M+H] ⁺

D07-P2		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.63 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 1 H), 8.30 (s, 1 H), 8.22 (s, 1 H), 7.26-7.24 (m, 2 H), 7.18 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1 H), 5.18-5.00 (m, 2 H), 3.29 (s, 3 H), 2.93 (t, <i>J</i> =6.8 Hz, 2 H), 2.68-2.55 (m, 4 H), 1.95-1.61 (m, 4 H), 1.47 (dd, <i>J</i> =24.4 Hz, 6.4 Hz, 3 H). ¹⁹ F NMR (377 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 180.89. MS (ESI)M/Z : 382.2 [M+H] ⁺
D09		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.40 (s, 1 H), 8.18 (s, 1 H), 7.26-7.24 (m, 2 H), 7.17 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1 H), 6.36 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 1 H), 5.77 (t, <i>J</i> =4.4 Hz, 1 H), 4.93-4.88 (m, 1 H), 3.29 (s, 3 H), 3.11-3.04 (m, 2 H), 2.92 (t, <i>J</i> =7.6 Hz, 2 H), 2.66-2.54 (m, 4 H), 1.92-1.81 (m, 1 H), 1.74-1.66 (m, 3 H), 1.02 (t, <i>J</i> =6.8 Hz, 3 H). MS (ESI)M/Z : 379.2 [M+H] ⁺
D10		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.21 (s, 1 H), 8.20 (s, 1 H), 7.31-7.24 (m, 2 H), 7.19 (d, <i>J</i> =7.6 Hz, 1 H), 5.12-5.03 (m, 1 H), 3.29-3.21 (m, 5 H), 2.99-2.88 (m, 3 H), 2.74 (s, 3 H), 2.71-2.64 (m, 1 H), 2.60-2.55 (m, 4 H), 1.95-1.78 (m, 3 H), 1.75-1.62 (m, 1 H). MS (ESI)M/Z : 391.1 [M+H] ⁺
D12		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.48 (s, 1 H), 8.33 (s, 1 H), 8.22 (s, 1 H), 7.28-7.22 (m, 3 H), 5.21-5.17 (m, 1 H), 4.42 (t, <i>J</i> =8.4 Hz, 1 H), 3.69-3.62 (m, 1 H), 3.40 (s, 3 H), 3.38-3.34 (m, 1 H), 2.98 (t, <i>J</i> =6.8 Hz, 2 H), 2.79-2.75 (m, 1 H), 2.69-2.64 (m, 3 H), 2.12-2.00 (m, 1 H), 1.98-1.95 (m, 2 H), 1.80-1.77 (m, 1 H). MS(ESI)M/Z : 378.1 [M+H] ⁺
D16		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.38 (s, 1 H), 8.18 (s, 1 H), 7.29-7.12(m, 3 H), 6.64 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 1 H), 5.03-4.92 (m, 1 H), 3.29 (s, 3 H), 2.92 (t, <i>J</i> =6.8 Hz, 2 H), 2.69-2.55 (m, 4 H), 1.95-1.70 (m, 3 H), 1.69-1.55 (m, 1 H). MS (ESI)M/Z : 385.2 [M+H] ⁺
D17		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.38 (s, 1 H), 8.18 (s, 1 H), 7.26-7.20 (m, 2 H), 7.17 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1 H), 6.69 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 1 H), 4.95-4.86 (m, 1 H), 3.82 (t, <i>J</i> =8.0 Hz, 4 H), 3.29 (s, 3 H), 2.92 (d, <i>J</i> =6.8 Hz, 2 H), 2.69-2.54 (m, 4 H), 2.19-2.08 (m, 2 H), 1.92-1.77 (m, 2 H), 1.71-1.56 (m, 2 H). MS (ESI)M/Z : 391.1 [M+H] ⁺
B03-P1		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.73-12.41 (m, 1 H), 7.86 (d, <i>J</i> =6.8 Hz, 1 H), 7.53 (s, 2 H), 7.14 (s, 1 H), 4.03-3.98 (m, 1 H), 3.27 (s, 3 H), 2.93-2.86 (m, 3 H), 2.79-2.68 (m, 2 H), 2.57 (t, <i>J</i> =7.2 Hz, 2 H), 2.47-2.44 (m, 1 H), 2.10 (q, <i>J</i> =7.2 Hz, 2 H), 1.93-1.90 (m, 1 H), 1.67-1.64 (m, 1 H), 1.01 (t, <i>J</i> =7.6 Hz, 3 H). MS (ESI)M/Z : 353.1 [M+H] ⁺
B03-P2		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.72-12.40 (m, 1 H), 7.85 (d, <i>J</i> =7.2 Hz, 1 H), 7.53 (s, 2 H), 7.14 (s, 1 H), 4.04-3.97 (m, 1 H), 3.27 (s, 3 H), 2.92-2.86 (m, 3 H), 2.79-2.66 (m, 2 H), 2.56 (t, <i>J</i> =8.0 Hz, 2 H), 2.48-2.44 (m, 1 H), 2.10 (q, <i>J</i> =7.6 Hz, 2 H), 1.93-1.87 (m, 1 H), 1.71-1.62 (m, 1 H), 1.01 (t, <i>J</i> =7.2 Hz, 3 H). MS (ESI)M/Z : 353.1 [M+H] ⁺
D14		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.17 (s, 1 H), 8.13 (s, 1 H), 7.25 (d, <i>J</i> =9.6 Hz, 1 H), 7.24 (s, 1 H), 7.16 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 1 H), 4.82-4.79 (m, 1 H), 4.42-4.37 (m, 2 H), 3.29 (s, 3 H), 2.91 (t, <i>J</i> =8.0 Hz, 2 H), 2.67-2.55 (m, 4 H), 2.22 (t, <i>J</i> =7.2 Hz, 2 H), 1.92-1.79 (m, 2 H), 1.66-1.48 (m, 2 H), 0.94-0.92 (m, 2 H), 0.90-0.89 (m, 2 H). MS (ESI)M/Z : 402.3 [M+H] ⁺
C02		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.65 (s, 1 H), 8.35 (s, 1H), 8.27 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1 H), 8.25 (s, 1 H), 8.12 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1 H), 7.64 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1 H), 7.01 (s, 1 H), 5.12 – 4.99 (m, 1 H), 3.99 – 3.75 (m, 2 H), 2.85 (t, <i>J</i> = 6.3 Hz, 2 H), 2.64 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 2 H), 2.15 (qd, <i>J</i> = 7.4, 4.6 Hz, 2 H), 1.92 – 1.64 (m, 6 H), 1.05 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 3 H). MS (ESI)M/Z : 380.2 [M+H] ⁺
C27		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.36 (s, 1 H), 8.27 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1 H), 8.23 (s, 1 H), 7.75 (s, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1 H), 7.61 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1 H), 7.33 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1 H), 5.09 (m, 1 H), 3.23 (s, 3 H), 2.60 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2 H), 2.16 (m, 2 H), 1.92 – 1.67 (m, 4 H), 1.06 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 3 H). MS(ESI)M/Z : 386.1 [M+H] ⁺

C29		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.31 (s, 1 H), 8.25 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 8.20 (s, 1 H), 7.23 (dd, J = 8.0, 1.7 Hz, 1 H), 7.15 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.04 (d, J = 1.7 Hz, 1 H), 5.08 (m, 1 H), 3.26 (s, 3 H), 2.60 (t, J = 6.0 Hz, 2 H), 2.15 (m, 2 H), 1.92 – 1.64 (m, 6 H), 1.54 (m, 2 H), 1.05 (t, J = 7.6 Hz, 3 H). MS(ESI)M/Z: 376.2 [M+H] ⁺
C30		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.36 (s, 1 H), 8.28 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 8.25 (s, 1 H), 7.57 – 7.46 (m, 3 H), 5.10 (q, J = 6.6 Hz, 1 H), 4.64 (s, 2 H), 3.91 (s, 2 H), 3.37 (s, 3 H), 2.67 – 2.57 (m, 2 H), 2.16 (qd, J = 7.4, 4.9 Hz, 2 H), 1.94 – 1.84 (m, 1 H), 1.83 – 1.65 (m, 3 H), 1.06 (t, J = 7.6 Hz, 3 H). MS (ESI)M/Z: 380.2 [M+H] ⁺
C45		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.41 (s, 1 H), 8.32 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 8.28 (s, 1 H), 8.06 (d, J=9.6 Hz, 1 H), 7.59 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.49 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.75 (d, J=10.0 Hz, 1 H), 5.17-5.07 (m, 1 H), 3.67 (s, 3 H), 2.48-2.43 (m, 2 H), 2.23-2.11 (m, 2 H), 1.94-1.84 (m, 1 H), 1.77-1.61 (m, 3 H), 1.06 (t, J=7.6 Hz, 3H). ¹⁹ F NMR (376 MHz, DMSO-d ₆) δ -122.04. MS (ESI)M/Z: 379.9 [M+H] ⁺
C46		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.44 (s, 1 H), 8.36 (s, 1 H), 8.16 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 7.55 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.40 (s, 1 H), 5.24 (t, J=6.0 Hz, 1 H), 4.03 (s, 3 H), 2.86-2.78 (m, 1 H), 2.74-2.67 (m, 1 H), 2.33-2.26 (m, 2 H), 2.09-2.01 (m, 1 H), 1.93-1.76 (m, 3 H), 1.20 (t, J=7.6 Hz, 3 H). MS (ESI)M/Z: 360.2 [M+H] ⁺
A19		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.36 (d, J=7.6 Hz, 1 H), 8.28 (s, 1 H), 8.23 (s, 1 H), 7.25-7.20 (m, 2 H), 7.17 (s, 1 H), 5.12-5.08 (m, 1 H), 4.70 (s, 2 H), 4.39-4.34 (m, 1 H), 4.31-4.25 (m, 1 H), 3.32 (s, 3 H), 2.19-2.14 (m, 2 H), 2.13-2.06 (m, 1 H), 1.97-1.92 (m, 1 H), 1.06 (t, J=7.6 Hz, 3 H). MS (ESI)M/Z: 368.1 [M+H] ⁺
A20		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.39 (s, 1 H), 8.36 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 8.27 (s, 1 H), 7.97 (dd, J=9.6 Hz, 1.6 Hz, 1 H), 7.76 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.68 (dd, J=16.0 Hz, 2.0 Hz, 1 H), 6.71 (d, J=9.6 Hz, 1 H), 5.14-5.09 (m, 1 H), 4.43-4.38 (m, 1 H), 4.34-4.29 (m, 1 H), 3.81 (d, J=8.4 Hz, 3 H), 2.22-2.13 (m, 2 H), 2.12-2.07 (m, 1 H), 2.00-1.93 (m, 1 H), 1.06 (t, J=7.6 Hz, 3 H). MS (ESI)M/Z: 382.1 [M+H] ⁺
A21		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.44 (s, 1 H), 8.26 (s, 1 H), 7.95 (d, J=9.6 Hz, 1 H), 7.75 (s, 1 H), 7.65-7.60 (m, 2 H), 6.68 (d, J=9.6 Hz, 1 H), 6.44 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 5.68 (q, J=4.4 Hz, 1 H), 4.94-4.90 (m, 1 H), 3.66 (s, 3 H), 2.62 (d, J=4.4 Hz, 3 H), 2.61-2.58 (m, 2 H), 1.92-1.86 (m, 1 H), 1.74-1.70 (m, 3 H). MS (ESI)M/Z: 363.2 [M+H] ⁺
A22		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.46 (s, 1 H), 8.27 (s, 1 H), 7.96 (dd, J=9.6 Hz, 1.2 Hz, 1 H), 7.60 (d, J=1.6 Hz, 1 H), 7.57 (dd, J=18.0 Hz, 2.4 Hz, 1 H), 6.73 (d, J=9.6 Hz, 1 H), 6.44 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 5.68 (s, 1 H), 4.95-4.90 (m, 1 H), 3.82 (d, J=8.4 Hz, 3 H), 2.68-2.61 (m, 2 H), 1.92-1.86 (m, 1 H), 1.77-1.68 (m, 3 H). ¹⁹ F NMR (376 MHz, DMSO-d ₆) δ -121.21. MS (ESI)M/Z: 384.1 [M+H] ⁺
A23		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.42 (s, 1 H), 8.25 (s, 1 H), 7.97 (d, J=9.6 Hz, 1 H), 7.74 (s, 1 H), 7.62 (s, 2 H), 6.68 (d, J=9.2 Hz, 2 H), 5.02-4.97 (m, 1 H), 3.67 (s, 3 H), 2.84 (s, 6 H), 2.67-2.61 (m, 2 H), 1.87-1.76 (m, 3 H), 1.67-1.61 (m, 1 H). MS (ESI)M/Z: 377.2 [M+H] ⁺
A24		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.41 (s, 1 H), 8.18 (s, 1 H), 7.24 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.05 (dd, J=8.4 Hz, 2.0 Hz, 1 H), 7.01 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 6.42 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 5.68 (q, J=4.4 Hz, 1 H), 4.91-4.88 (m, 1 H), 4.71 (s, 2 H), 3.32 (s, 3 H), 2.61 (d, J=4.8 Hz, 3 H), 2.60-2.59 (m, 2 H), 1.88-1.82 (m, 1 H), 1.74-1.69 (m, 3 H). MS (ESI)M/Z: 367.1 [M+H] ⁺
A25		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.41 (s, 1 H), 8.18 (s, 1 H), 7.24 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.05 (dd, J=8.0 Hz, 1.6 Hz, 1 H), 7.01 (d, J=1.6 Hz, 1 H), 6.41 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 5.63 (s, 1 H), 4.92-4.88 (m, 1 H), 4.71 (s, 2 H), 3.32 (s, 3 H), 2.62-2.57 (m, 2 H), 1.90-1.84 (m, 1 H), 1.75-1.68 (m, 3 H). MS (ESI)M/Z: 370.1 [M+H] ⁺

A26		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.39 (s, 1 H), 8.18 (s, 1 H), 7.25 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 7.04 (dd, J=8.0 Hz, 2.0 Hz, 1 H), 6.99 (d, J=1.6 Hz, 1 H), 6.65 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 5.00-4.94 (m, 1 H), 4.71 (s, 2 H), 3.32 (s, 3 H), 2.83 (s, 6 H), 2.61-2.57 (m, 2 H), 1.91-1.82 (m, 2 H), 1.76-1.63 (m, 2 H) MS(ESI)M/Z: 381.2 [M+H] ⁺
A27		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.42 (s, 1 H), 8.27 (s, 1 H), 7.96 (d, J=9.6 Hz, 1 H), 7.75 (s, 1 H), 7.72 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 7.66-7.59 (m, 2 H), 6.68 (d, J=9.6 Hz, 1 H), 4.89-4.78 (m, 1 H), 3.66 (s, 3 H), 2.69-2.57 (m, 2 H), 1.99-1.86 (m, 1 H), 1.78-1.60 (m, 3 H) MS (ESI)M/Z: 367.1 [M+H] ⁺
A28		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.39 (s, 1 H), 8.20 (s, 1 H), 7.70 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 7.36 (dd, J=8.4 Hz, 1.6 Hz, 1 H), 7.29 (s, 1 H), 7.18 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 5.30 (s, 2 H), 4.88-4.76 (m, 1 H), 3.32 (s, 3 H), 2.63-2.54 (m, 2 H), 1.98-1.85 (m, 1 H), 1.76-1.59 (m, 3 H) MS (ESI)M/Z: 371.1 [M+H] ⁺
A29		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.38 (s, 1 H), 8.20 (s, 1 H), 7.68 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.25 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.04 (dd, J=8.0 Hz, 1.6 Hz, 1 H), 7.00 (d, J=1.6 Hz, 1 H), 4.86-4.77 (m, 1 H), 4.71 (s, 2 H), 3.32 (s, 3 H), 2.63-2.55 (m, 2 H), 1.96-1.85 (m, 1 H), 1.76-1.60 (m, 3 H) MS (ESI)M/Z: 371.1 [M+H] ⁺
A32		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.27 (s, 1 H), 8.25 (s, 1 H), 7.24-7.19 (m, 2 H), 7.16 (s, 1 H), 6.56 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 5.69 (s, 1 H), 4.93-4.89 (m, 1 H), 4.69 (s, 2 H), 4.38-4.32 (m, 1 H), 4.28-4.22 (m, 1 H), 3.31 (s, 3 H), 2.09-2.03 (m, 1 H), 1.98-1.93 (m, 1 H) MS (ESI)M/Z: 372.1 [M+H] ⁺
A33		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.39 (s, 1 H), 8.18 (s, 1 H), 7.36 (dd, J=8.4 Hz, 2.0 Hz, 1 H), 7.28 (d, J=1.6 Hz, 1 H), 7.18 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 6.66 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 5.30 (s, 2 H), 5.00-4.95 (m, 1 H), 3.32 (s, 3 H), 2.83 (s, 6 H), 2.66-2.54 (m, 2 H), 1.92-1.62 (m, 4 H) MS (ESI)M/Z: 381.1 [M+H] ⁺
A34		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.41 (s, 1 H), 8.19 (s, 1 H), 7.36 (dd, J=8.4 Hz, 1.6 Hz, 1 H), 7.29 (s, 1 H), 7.18 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 6.42 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 5.70-5.62 (m, 1 H), 5.30 (s, 2 H), 4.95-4.87 (m, 1 H), 3.32 (s, 3 H), 2.61 (d, J=4.8 Hz, 3 H), 2.59-2.54 (m, 2 H), 1.92-1.81 (m, 1 H), 1.78-1.62 (m, 3 H) MS (ESI)M/Z: 366.9 [M+H] ⁺
A35		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.30 (s, 1 H), 8.29 (s, 1 H), 7.81 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 7.68 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 7.55 (dd, J=8.8 Hz, 1.6 Hz, 1 H), 7.48 (s, 1 H), 4.93-4.84 (m, 1 H), 4.39-4.24 (m, 2 H), 3.93 (s, 3 H), 3.62 (s, 3 H), 2.17-2.06 (m, 1 H), 2.04-1.92 (m, 1 H) MS (ESI)M/Z: 362.9 [M+H] ⁺
A36		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.29 (s, 1 H), 8.28 (s, 1 H), 7.81 (d, J=6.4 Hz, 1 H), 7.80 (d, J=1.2 Hz, 1 H), 7.67 (dd, J=8.8 Hz, 1 H), 7.54 (dd, J=8.8 Hz, 1.6 Hz, 1 H), 7.47 (s, 1 H), 4.92-4.84 (m, 1 H), 4.38-4.24 (m, 2 H), 3.93 (s, 3 H), 2.16-2.06 (m, 1 H), 2.03-1.93 (m, 1 H) MS (ESI)M/Z: 366.1 [M+H] ⁺
A37		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.29 (s, 1 H), 8.28 (s, 1 H), 7.80 (d, J=0.8 Hz, 1 H), 7.67 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 7.54 (dd, J=8.8 Hz, 1.6 Hz, 1 H), 7.47 (s, 1 H), 6.58 (d, J=7.6 Hz, 1 H), 5.73 (q, J=4.8 Hz, 1 H), 4.98-4.89 (m, 1 H), 4.39-4.30 (m, 1 H), 4.29-4.19 (m, 1 H), 3.93 (s, 3 H), 2.61 (d, J=4.8 Hz, 3 H), 2.13-2.02 (m, 1 H), 2.01-1.90 (m, 1 H) MS (ESI)M/Z: 362.1 [M+H] ⁺
A38		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.29 (s, 1 H), 8.28 (s, 1 H), 7.79 (d, J=0.8 Hz, 1 H), 7.67 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 7.54 (dd, J=8.8 Hz, 1.6 Hz, 1 H), 7.47 (s, 1 H), 6.61 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 5.73 (s, 1 H), 4.95-4.91 (m, 1 H), 4.36-4.31 (m, 1 H), 4.26-4.21 (m, 1 H), 3.93 (s, 3 H), 2.10-2.04 (m, 1 H), 1.98-1.93 (m, 1 H) MS (ESI)M/Z: 365.1 [M+H] ⁺

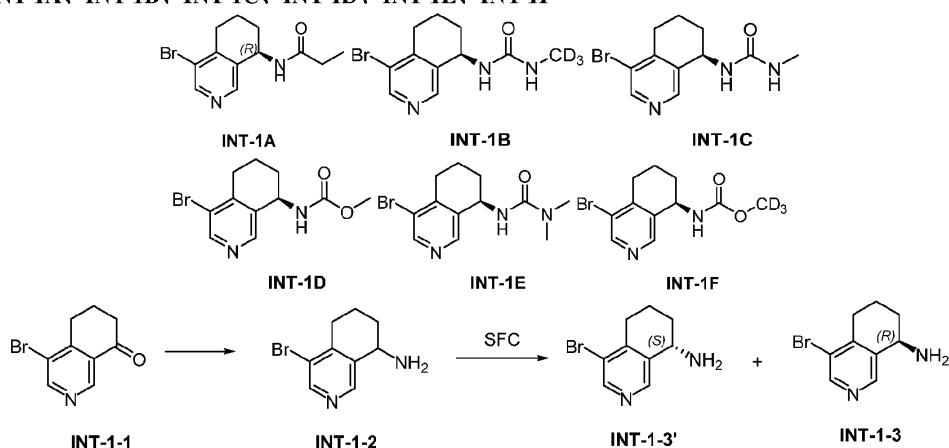
A39		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.35 (s, 1 H), 8.31 (s, 1 H), 7.96 (d, J=9.6 Hz, 1 H), 7.88 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.81 (d, J=10.8 Hz, 1 H), 7.78 (dd, J=8.8 Hz, 2.4 Hz, 1 H), 7.60 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 6.65 (d, J=9.2 Hz, 1 H), 4.90-4.86 (m, 1 H), 4.38-4.28 (m, 2 H), 3.65 (s, 3H), 2.15-2.08 (m, 1 H), 2.03-1.96 (m, 1 H). MS (ESI)M/Z: 369.1 [M+H] ⁺
A40		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.27 (s, 1 H), 8.26 (s, 1 H), 7.79 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 7.51 (dd, J=8.4 Hz, 2.0 Hz, 1 H), 7.42 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.16 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 5.29 (s, 2 H), 4.88-4.84 (m, 1 H), 4.36-4.26 (m, 2 H), 3.31 (s, 3H), 2.13-2.07 (m, 1 H), 2.01-1.95 (m, 1 H). MS (ESI)M/Z: 373.1 [M+H] ⁺
A41		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.27 (s, 2 H), 7.78 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 7.24-7.19 (m, 2 H), 7.15 (s, 1 H), 4.88-4.83 (m, 1 H), 4.69 (s, 2 H), 4.38-4.26 (m, 2 H), 3.31 (s, 3 H), 2.13-2.06 (m, 1 H), 2.00-1.94 (m, 1 H). MS (ESI)M/Z: 373.1 [M+H] ⁺
A42		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.34 (s, 1 H), 8.30 (s, 1 H), 7.96 (d, J=9.6 Hz, 1 H), 7.88 (d, J=1.6 Hz, 1 H), 7.82 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 7.78 (dd, J=8.8 Hz, J=2.0 Hz, 1 H), 7.60 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 6.65 (dd, J=9.2 Hz, 1 H), 4.90-4.86 (m, 1 H), 4.38-4.28 (m, 2 H), 3.65 (s, 3 H), 3.61 (s, 3 H), 2.16-2.09 (m, 1 H), 2.03-1.94 (m, 1 H). MS (ESI)M/Z: 366.2 [M+H] ⁺
A43		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.27 (s, 1 H), 8.26 (s, 1 H), 7.80 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 7.51 (dd, J=8.4 Hz, J=2.0 Hz, 1 H), 7.42 (d, J=1.2 Hz, 1 H), 7.16 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 5.29 (s, 2 H), 4.88-4.84 (m, 1 H), 4.37-4.25 (m, 2 H), 3.61 (s, 3 H), 3.31 (s, 3 H), 2.14-2.06 (m, 1 H), 2.00-1.93 (m, 1 H). MS (ESI)M/Z: 370.2 [M+H] ⁺
A44		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.27 (s, 2 H), 7.79 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 7.24-7.19 (m, 2 H), 7.15 (s, 1 H), 4.88-4.83 (m, 1 H), 4.69 (s, 2 H), 4.37-4.26 (m, 2 H), 3.61 (s, 3 H), 3.31 (s, 3 H), 2.14-2.07 (m, 1 H), 2.00-1.93 (m, 1 H). MS (ESI)M/Z: 370.2 [M+H] ⁺
A45		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.42 (s, 1 H), 8.27 (s, 1 H), 7.96 (d, J=9.6 Hz, 1 H), 7.75 (s, 1 H), 7.72 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.65-7.60 (m, 2 H), 6.68 (d, J=9.6 Hz, 1 H), 4.86-4.81 (m, 1 H), 3.66 (s, 3H), 3.61 (s, 3 H), 2.63-2.59 (m, 2 H), 1.95-1.89 (m, 1 H), 1.82-1.72 (m, 2 H), 1.70-1.64 (m, 1 H). MS (ESI)M/Z: 364.1 [M+H] ⁺
A46		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.39 (s, 1 H), 8.20 (s, 1 H), 7.70 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.36 (dd, J=8.4 Hz, 2.0 Hz, 1 H), 7.29 (d, J=1.6 Hz, 1 H), 7.18 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 5.30 (s, 2 H), 4.84-4.79 (m, 1 H), 3.60 (s, 3 H), 3.31 (s, 3 H), 2.60-2.55 (m, 2 H), 1.92-1.87 (m, 1 H), 1.80-1.73 (m, 2 H), 1.69-1.64 (m, 1 H). MS (ESI)M/Z: 368.1 [M+H] ⁺
A47		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.43 (s, 1 H), 8.29 (s, 1 H), 7.97 (dd, J=10.0 Hz, 1.6 Hz, 1 H), 7.73 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 7.60 (d, J=1.6 Hz, 1 H), 7.56 (dd, J=15.6 Hz, 1.6 Hz, 1 H), 6.73 (d, J=9.2 Hz, 1 H), 4.85-4.80 (m, 1 H), 3.81 (d, J=8.4 Hz, 3 H), 3.61 (s, 3 H), 2.64 (t, J=5.6 Hz, 2 H), 1.95-1.89 (m, 1 H), 1.84-1.75 (m, 2 H), 1.72-1.67 (m, 1 H). ¹⁹ F NMR (376 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ -121.16. MS (ESI)M/Z: 382.2 [M+H] ⁺
A48		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.43 (s, 1 H), 8.29 (s, 1 H), 7.97 (dd, J=9.6 Hz, 1.6 Hz, 1 H), 7.72 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 7.60 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.56 (dd, J=15.6 Hz, 2.0 Hz, 1 H), 6.73 (d, J=9.6 Hz, 1 H), 4.85-4.80 (m, 1 H), 3.81 (d, J=8.4 Hz, 3 H), 2.67-2.61 (m, 2 H), 1.94-1.65 (m, 4 H). ¹⁹ F NMR (376 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ -121.16. MS (ESI)M/Z: 385.1 [M+H] ⁺
A49		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.39 (s, 1 H), 8.32 (s, 1 H), 7.97 (dd, J=9.2 Hz, 1.2 Hz, 1 H), 7.81 (d, J=7.6 Hz, 1 H), 7.75 (d, J=1.6 Hz, 1 H), 7.67 (dd, J=16.0 Hz, 2.0 Hz, 1 H), 6.71 (d, J=9.6 Hz, 1 H), 4.93-4.83 (m, 1 H), 4.44-4.29 (m, 2 H), 3.80 (d, J=8.4 Hz, 3 H), 3.61 (s, 3 H), 2.18-2.07 (m, 1 H), 2.05-1.93 (m, 1 H). ¹⁹ F NMR (376 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ -121.58. MS (ESI)M/Z: 384.0 [M+H] ⁺

A50		¹ HNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.39 (s, 1 H), 8.32 (s, 1 H), 7.97 (dd, J=9.6 Hz, 1.6 Hz, 1 H), 7.80 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.75 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.67 (dd, J=16.0 Hz, 2.0 Hz, 1 H), 6.71 (d, J=9.6 Hz, 1 H), 4.90-4.85 (m, 1 H), 4.41-4.31 (m, 2 H), 3.81 (d, J=8.4 Hz, 3 H), 2.14-2.09 (m, 1 H), 2.02-1.97 (m, 1 H). ¹⁹ FNMR (376 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ -121.58. MS (ESI)M/Z: 387.1 [M+H] ⁺
A51		¹ HNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.44 (s, 1 H), 8.30 (s, 1 H), 7.80 (d, J=9.2 Hz, 1 H), 7.75 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.74 (d, J=7.6 Hz, 1 H), 7.71 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 6.74 (d, J=9.6 Hz, 1 H), 4.85-4.81 (m, 1 H), 3.88 (s, 3 H), 3.61 (s, 3 H), 2.67-2.57 (m, 2 H), 1.95-1.89 (m, 1 H), 1.84-1.67 (m, 3 H). MS (ESI)M/Z: 398.2 [M+H] ⁺
A52		¹ HNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.44 (s, 1 H), 8.30 (s, 1 H), 7.97 (d, J=9.6 Hz, 1 H), 7.75 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.72 (d, J=7.6 Hz, 1 H), 7.71 (d, J=2.4 Hz, 1 H), 6.74 (d, J=9.2 Hz, 1 H), 4.85-4.80 (m, 1 H), 3.88 (s, 3 H), 2.63-2.61 (m, 2 H), 1.95-1.65 (m, 4 H). MS (ESI)M/Z: 401.0 [M+H] ⁺
A53		¹ HNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.38 (s, 1 H), 8.32 (s, 1 H), 7.98 (d, J=9.6 Hz, 1 H), 7.89 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.85 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.81 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 6.71 (d, J=9.2 Hz, 1 H), 4.92-4.83 (m, 1 H), 4.43-4.28 (m, 2 H), 3.87 (s, 3 H), 3.61 (s, 3 H), 2.18-2.07 (m, 1 H), 2.04-1.94 (m, 1 H). MS (ESI)M/Z: 400.0 [M+H] ⁺
A54		¹ HNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.38 (s, 1 H), 8.32 (s, 1 H), 7.97 (d, J=9.6 Hz, 1 H), 7.89 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.84 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.80 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 6.71 (d, J=9.2 Hz, 1 H), 4.90-4.85 (m, 1 H), 4.42-4.30 (m, 2 H), 3.87 (s, 3 H), 2.16-2.08 (m, 1 H), 2.03-1.95 (m, 1 H). MS (ESI)M/Z: 403.0 [M+H] ⁺
A55		¹ HNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.36 (d, J=7.6 Hz, 1 H), 8.33 (s, 1 H), 8.25 (s, 1 H), 7.65 (d, J=1.2 Hz, 1 H), 7.55 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.39 (dd, J=14.0 Hz, 1.2 Hz, 1 H), 5.14-5.09 (m, 1 H), 4.41-4.31 (m, 1 H), 4.29-4.25 (m, 1 H), 4.06 (d, J=1.6 Hz, 3 H), 2.23-2.13 (m, 2 H), 2.11-2.05 (m, 1 H), 2.00-1.90 (m, 1 H), 1.06 (t, J=7.6 Hz, 3 H). ¹⁹ FNMR (376 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ -134.85. MS (ESI)M/Z: 379.1 [M+H] ⁺
A56		¹ HNMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.36 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 8.32 (s, 1 H), 8.25 (s, 1 H), 7.79 (d, J=1.2 Hz, 1 H), 7.60-7.55 (m, 2 H), 5.14-5.09 (m, 1 H), 4.41-4.34 (m, 1 H), 4.33-4.25 (m, 1 H), 4.21 (s, 3 H), 2.22-2.13 (m, 2 H), 2.11-2.05 (m, 1 H), 1.99-1.89 (m, 1 H), 1.06 (t, J=7.6 Hz, 3 H). MS (ESI)M/Z: 394.9 [M+H] ⁺

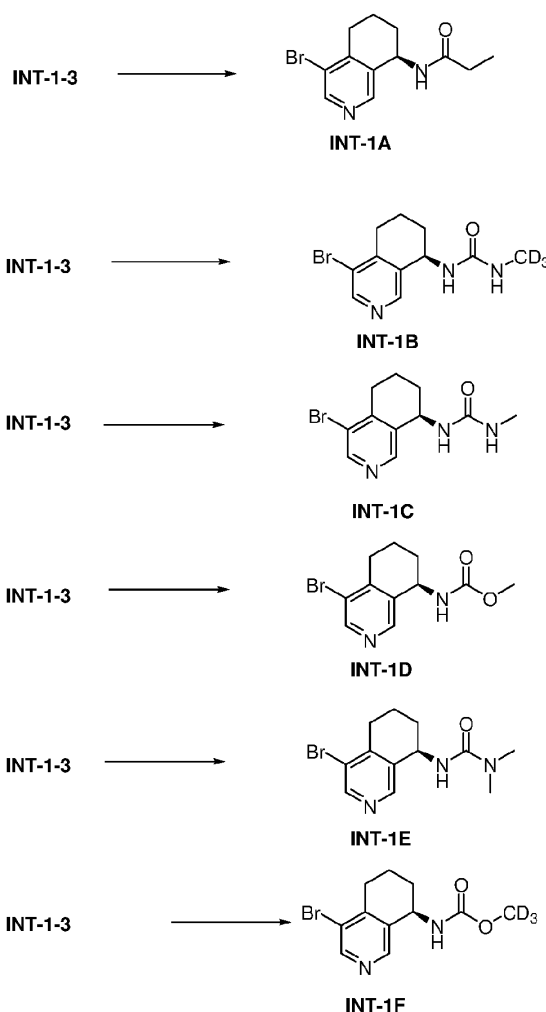
具体化合物的合成:

中间体的合成:

中间体 INT-1A、INT-1B、INT-1C、INT-1D、INT-1E、INT-1F



49



步骤 1: 化合物 INT-1-2 的合成

在 25℃ 下, 向溶有化合物 **INT-1-1** (2.0 g, 8.85 mmol) 的甲醇 (13 mL) 溶液中加入胺甲醇溶液 (7 M, 6.32 mL, 44.25 mmol) 和钛酸四异丙酯 (5.03 g, 17.70 mmol), 所得混合反应液氮气保护下, 25℃ 搅拌 16 小时。在 0℃ 条件下, 向上面反应液中加入硼氢化钠 (502 mg, 13.27 mmol), 所得混合反应液氮气保护下, 25℃ 搅拌 2 小时。将所得混合反应液减压浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化得到化合物 **INT-1-2** (1.45 g)。

MS (ESI) M/Z: 210.0, 212.0 [M+H-17]⁺。

步骤 2: 化合物 INT-1-3 和化合物 INT-1-3' 的合成

化合物 **INT-1-2** (1.45 g) 通过超临界流体色谱 (色谱条件: 系统: Waters SFC 150; 色谱柱名称: DAICELCHIRALCEL®AD; 色谱柱尺寸: 250×25 mm 10 μm; 流动相 A: 超临界 CO₂; 流动相 B: 甲醇 (+0.1% 7.0 mol/L 氨甲醇), A: B=75: 25; 波长: 214 nm; 流速: 120 mL/min; 柱温: 室温; 柱压: 100 bar, 进样量: 8.0 mL; 循环时间: 6.58 min) 纯化得到化合物 **INT-1-3'** (peak 1 (峰 1), ee (纯度)=100%, 675 mg) 和化合物 **INT-1-3** (peak 2 (峰 2), ee=99.4%, 665 mg)。

化合物 **INT-1-3'**: 峰 1, 通过超临界流体色谱 (色谱条件: 系统: Waters UPCC (CA352); 色谱柱名称: DAICELCHIRALCEL®AD; 色谱柱尺寸: 100×3.0 mm 3.0 μm; 流动相 A: 超临界 CO₂; 流动相 B: 甲醇 (0.1% DEA (二乙醇胺)), A: B=80: 20; 波长: 214 nm; 流速: 1.5 mL/min; 柱温: 35℃; 柱压: 1800 psi, 进样量: 1.0 μL; 循环时间: 8.0 min) 分析, 保留时间 RT: 2.020 min, ee=100%。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.59 (s, 1 H), 8.47 (s, 1 H), 3.89 (t, J=6.0 Hz, 1 H), 2.68-2.56 (m, 2 H), 1.99-1.90 (m, 3 H), 1.87-1.80 (m, 1 H), 1.73-1.67 (m, 1 H), 1.62-1.55 (m, 1 H)。

MS (ESI) M/Z: 210.0, 212.0 [M+H-17]⁺。

化合物 **INT-1-3**: 峰 2, 通过超临界流体色谱 (色谱条件: 系统: Waters UPCC (CA352); 色谱柱名称: DAICELCHIRALCEL®AD 色谱柱尺寸: 100×3.0 mm 3.0 μm; 流动相 A: 超临界 CO₂; 流动相 B: 甲醇 (0.1% DEA), A: B=80: 20; 波长: 214 nm; 流速: 1.5 mL/min; 柱温: 35℃; 柱压: 1800 psi, 进样量: 1.0 μL; 循环时间: 8.0 min)

分析, 保留时间 RT: 2.826 min, ee=99.4%。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.60 (s, 1 H), 8.48 (s, 1 H), 3.93 (t, $J=6.0$ Hz, 1 H), 2.69-2.55 (m, 2 H), 1.97-1.91 (m, 1 H), 1.88-1.81 (m, 1 H), 1.74-1.68 (m, 1 H), 1.64-1.58 (m, 1 H)。

MS (ESI) M/Z : 210.0, 212.0 $[\text{M}+\text{H}-17]^+$ 。

5 步骤 3: 化合物 INT-1A 的合成

在氮气保护 0 °C 下, 向溶有化合物 INT-1-3(665 mg, 2.93 mmol)和三乙胺(1.48 g, 14.65 mmol)的二氯甲烷 (20 mL) 溶液中滴加丙酰氯 (271 mg, 2.93 mmol), 所得混合液在氮气保护 0 °C 下搅拌 1 小时。将混合反应液加水(20 mL)淬灭, 并用乙酸乙酯(20 mL $\times$ 2)萃取。合并的有机相减压浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化得到化合物 INT-1A (650 mg)。

10 化合物 INT-1A: 通过超临界流体色谱分析(色谱条件: 系统: Waters UPCC (CA352); 色谱柱名称: DAICELCHIRALCEL®AD 色谱柱尺寸: 100 $\times$ 3.0mm 3.0 μm ; 流动相 A: 超临界 CO_2 ; 流动相 B: 甲醇 (0.1%DEA), 梯度: 5%B-40%B; 波长: 214 nm; 流速: 1.5 mL/min; 柱温: 35°C; 柱压: 1800psi, 进样量: 0.5 μL ; 循环时间: 8.0 min); 保留时间 RT: 3.961 min。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.54 (s, 1 H), 8.29 (s, 1 H), 8.23 (d, $J=8.4$ Hz, 1 H), 5.04-5.01 (m, 1 H), 2.69-2.64 (m, 2 H), 2.17-2.10 (m, 2 H), 1.91-1.68 (m, 4 H), 1.04 (d, $J=7.2$ Hz, 3 H)。

15 MS (ESI) M/Z : 283.0, 285.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步骤 4: 化合物 INT-1B 合成

室温下, 向溶有化合物 INT-1-3(80 mg, 0.35 mmol)的超干四氢呋喃(5 mL)中加入 N,N' -羰基二咪唑(115 mg, 0.71 mmol)和 N,N -二异丙基乙胺(454 mg, 3.5 mmol), 混合液在室温下搅拌 2 小时后加入氘代甲胺盐酸盐(100 mg, 1.41 mmol), 混合液在室温下搅拌 16 小时。反应结束后, 混合液用水(5 mL)稀释后, 浓缩, 残余物通过反向柱层析色谱法分离提纯(0.1%甲酸-乙腈, 15% 乙腈)得到化合物 INT-1B(50 mg)。

20 MS (ESI) M/Z : 287.0, 289.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步骤 5: 化合物 INT-1C 的合成

在氮气保护 25 °C 下, 向化合物 INT-1-3 (90mg, 0.40 mmol)的四氢呋喃 (5 mL) 溶液中加入 N,N' -羰基二咪唑 (129.72 mg, 0.80mmol) 和乙基二异丙胺 (1033.92 mg, 8 mmol), 所得混合反应液在氮气保护 25 °C 下搅拌 2 小时。向上面反应液中加入甲胺盐酸盐(270.08 mg, 4 mmol), 所得混合反应液在氮气保护 25 °C 下搅拌 16 小时。将混合反应液用饱和氯化铵水溶液(10 mL)淬灭, 并用乙酸乙酯(10 mL $\times$ 2)萃取。合并的有机相用饱和食盐水(10 mL $\times$ 3)洗涤, 减压浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化得到化合物 INT-1C (50 mg)。

25 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.52 (s, 1 H), 8.37 (s, 1 H), 6.41 (d, $J=8.8$ Hz, 1 H), 5.70-5.69 (m, 1 H), 4.88-4.83 (m, 1 H), 2.68-2.63 (m, 2 H), 2.59 (d, $J=4.4$ Hz, 3 H), 1.87-1.68 (m, 4 H)。

30 MS (ESI) M/Z : 284.0, 286.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步骤 6: 化合物 INT-1D 的合成

将化合物 INT-1-3(50 mg, 0.22 mmol)溶于二氯甲烷 (5 mL)中, 在室温时加入三乙胺(67 mg, 0.66 mmol)和氯甲酸甲酯 (21 mg, 0.22 mmol), 反应在室温下持续搅拌 1 小时。将反应液加水(100 mL), 乙酸乙酯(30 mL)萃取两次, 合并有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 残余物用硅胶柱层析纯化后得到化合物 INT-1D (30 mg)。

35 MS (ESI) M/Z : 285.1, 287.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步骤 7: 化合物 INT-1E 的合成

在氮气保护 25 °C 下, 向溶有化合物 INT-1-3(60 mg, 0.26 mmol)的四氢呋喃(2 mL)溶液中加入 N,N' -羰基二咪唑 (84.32 mg, 0.52 mmol)和乙基二异丙胺(336.02 mg, 2.60 mmol), 所得混合反应液在氮气保护 25 °C 下搅拌 2 小时。向上面反应液中加入二甲胺的四氢呋喃溶液(2.0 M in THF (二甲胺在二甲胺的四氢呋喃溶液中的浓度为 2.0 M), 0.65 mL, 1.30 mmol), 所得混合反应液在氮气保护 25 °C 下搅拌 16 小时。将混合反应液用饱和氯化铵水溶液(10 mL)淬灭, 并用乙酸乙酯(10 mL $\times$ 2)萃取。合并的有机相用饱和食盐水(10 mL $\times$ 3)洗涤, 减压浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化得到化合物 INT-1E(50 mg)。

40 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.51 (s, 1 H), 8.34 (s, 1 H), 6.63 (d, $J=8.4$ Hz, 1 H), 4.95-4.89 (m, 1 H), 2.81 (s, 6 H), 2.65 (d, $J=6.0$ Hz, 2 H), 1.97-1.91 (m, 1 H), 1.85-1.72 (m, 3 H)。

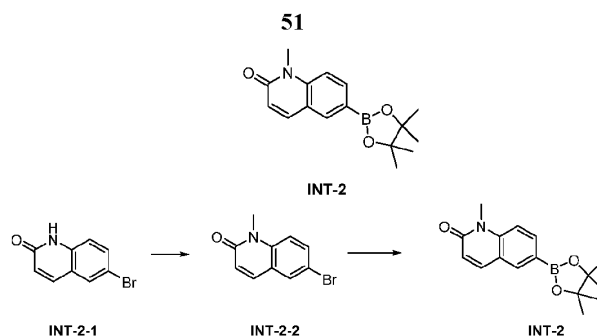
45 MS (ESI) M/Z : 298.0, 300.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步骤 8: 化合物 INT-1F 的合成

在氮气保护 25 °C 下, 向溶有化合物 INT-1-3(20 mg, 0.088 mmol)的四氢呋喃(4 mL) 溶液中加入 N,N' -羰基二咪唑 (28.54 mg, 0.18 mmol)和乙基二异丙胺(227.46 mg, 1.76 mmol)。所得混合反应液在氮气保护 25 °C 下搅拌 2 小时。向上面反应液中加入氘代甲醇(3 mL), 所得混合反应液在氮气保护 60 °C 下搅拌 16 小时。将混合反应液用饱和氯化铵水溶液(10 mL)淬灭, 并用乙酸乙酯(10 mL $\times$ 2)萃取。合并的有机相用饱和食盐水(10 mL $\times$ 3)洗涤后干燥, 过滤, 减压浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化得到化合物 INT-1F (26 mg)。

50 MS(ESI) M/Z : 288.0, 290.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

中间体 INT-2



步骤 1: 化合物 INT-2-2 的合成

先将化合物 **INT-2-1** (2 g, 8.93 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺溶液 (20 mL), 将反应液置于 0 °C 冰浴中, 然后加入叔丁醇钾 (2 g, 17.86 mmol), 冰浴下搅拌 15 分钟, 然后加入碘甲烷 (1.65 g, 11.61 mmol), N₂ 置换三次, 该体系自然升温至室温下搅拌 16 小时。使用乙酸乙酯 (200 mL) 和水 (100 mL) 萃取, 饱和氯化钠 (100 mL) 洗涤有机相, 无水硫酸钠干燥有机相, 过滤, 滤液真空浓缩得到粗品, 通过柱层析色谱法分离纯化得到化合物 **INT-2-2** (1.5 g)。

MS (ESI) M/Z: 238.0, 240.0 [M+H]⁺。

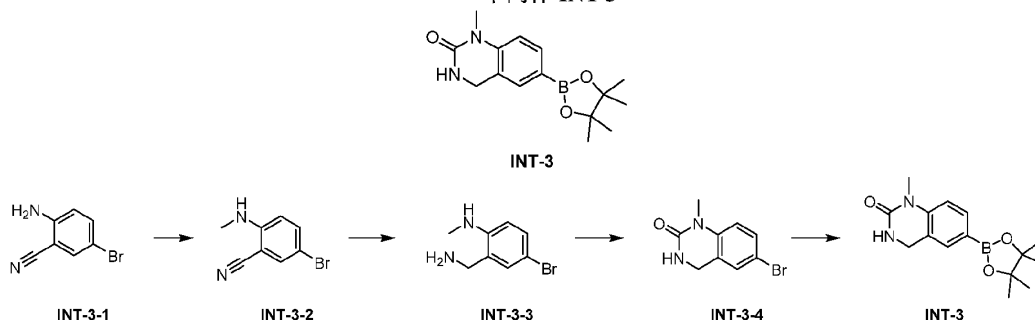
步骤 2: 化合物 INT-2 的合成

将化合物 **INT-2-2** (0.2 g, 0.84 mmol) 和联硼酸频那醇酯 (0.32 g, 1.26 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (10 mL), 然后加入醋酸钾 (0.25 g, 2.52 mmol)、1,1'-二(二苯基膦)二茂铁二氯化钯(II) (0.061 g, 0.084 mmol), 氮气充分置换, 该体系在 80 °C 下反应 2 小时。反应液冷却至室温, 使用水 (60 mL) 稀释, 然后用乙酸乙酯 (80 mL × 2) 萃取。合并有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩得到粗品。粗品通过柱层析色谱法分离提纯得到化合物 **INT-2** (0.24 g)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (d, J=1.2 Hz, 1 H), 7.97 (dd, J=8.4 Hz, 1.2 Hz, 1 H), 7.70 (d, J=9.6 Hz, 1 H), 7.35 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 6.71 (d, J=9.2 Hz, 1 H), 3.73 (s, 3 H), 1.37 (s, 12 H)。

MS (ESI) M/Z: 286.10 [M+H]⁺。

中间体 INT-3



步骤 1: 化合物 INT-3-2 的合成

将化合物 **INT-3-1** (7.0 g, 35.53 mmol) 溶于 N,N-二甲基乙酰胺 (70 mL), 然后分别加入叔丁醇钾溶液 (4.98 g, 44.41 mmol, 1 mol/L)、草酸二甲酯 (6.29 g, 53.30 mmol), N₂ 充分置换, 该体系在 130 °C 下反应 16 小时。混合液用水 (150 mL) 稀释, 然后用乙酸乙酯 (100 mL × 3) 萃取。合并有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩得到粗品。粗品通过柱层析色谱法分离纯化得到化合物 **INT-3-2** (1.26 g)。

MS (ESI) M/Z: 211.1 [M+H]⁺。

步骤 2: 化合物 INT-3-3 的合成

将化合物 **INT-3-2** (0.2 g, 0.95 mmol) 的超干四氢呋喃 (5 mL), 氮气充分置换, 然后将反应液置于 0 °C 冰浴下, 缓慢滴加氢化铝锂 (0.18 g, 4.75 mmol, 2.5 mol/L), 该体系在室温下反应 2 小时。反应液置于冰浴下, 依次加入水 (10 mL)、15% 氢氧化钠水溶液 (10 mL)、水 (30 mL), 然后经过硅藻土过滤, 乙酸乙酯 (20 mL × 3) 洗涤, 滤液真空浓缩得到粗品。合并有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩。残余物通过柱层析色谱法分离提纯得到化合物 **INT-3-3** (0.16 g)。

MS (ESI) M/Z: 215.1 [M+H]⁺。

步骤 3: 化合物 INT-3-4 的合成

将化合物 **INT-3-3** (0.16 g, 0.74 mmol) 溶于四氢呋喃 (5 mL) 溶液, 然后加入 N,N'-羰基二咪唑 (0.06 g, 0.37 mmol), 氮气充分置换, 该体系在 60 °C 下反应 2 小时。反应液冷却至室温, 用水 (80 mL) 稀释, 用乙酸乙酯 (80 mL × 3) 萃取, 合并有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩, 残余物通过柱层析色谱法分离纯化得到化合物 **INT-3-4** (0.1 g)。

MS (ESI) M/Z: 241.0 [M+H]⁺。

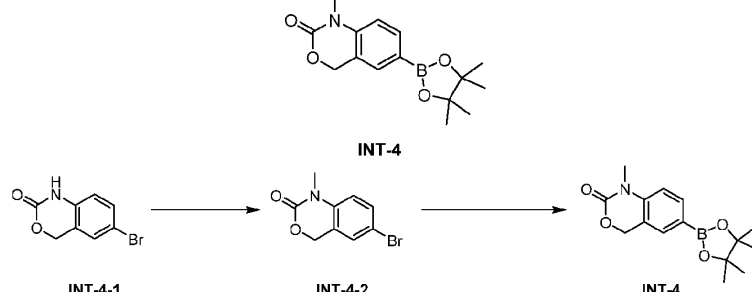
步骤 4: 化合物 INT-3 的合成

将化合物 **INT-3-4** (0.1 g, 0.41 mmol) 和联硼酸频那醇酯 (120 mg, 0.49 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (10 mL), 然后加入 DPPF 二氯化钯 (1,1'-二(二苯基膦)二茂铁二氯化钯, 33 mg, 0.041 mmol)、醋酸钾 (120 mg, 1.23 mmol), 氮气充分置换,

该体系在氮气保护下, 加热 80 °C 反应 12 小时。反应液冷却至室温, 经硅藻土过滤, 乙酸乙酯(20 mL×3)洗涤, 滤液使用水(40 mL)萃取, 合并有机相, 饱和氯化钠(30 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 真空浓缩去除溶剂得到粗品。粗品通过柱层析色谱法纯化得到化合物 **INT-3** (80 mg)。

MS (ESI)M/Z: 289.2 [M+H]⁺。

中间体 INT-4



步骤 1: 化合物 INT-4-2 的合成

将化合物 **INT-4-1**(0.8 g, 3.51 mmol)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(10 mL), 然后分别加入碳酸钾(0.97 g, 7.02 mmol)、碘甲烷(0.75 g, 5.26 mmol), 氮气置换, 氮气保护下该体系在 50 °C 反应 16 小时。反应液冷却至室温, 加水(80 mL)稀释, 乙酸乙酯(80 mL×3)萃取, 饱和氯化钠(100 mL) 洗涤有机相, 无水硫酸钠干燥有机相, 过滤, 滤液真空浓缩得到粗品。粗品通过柱层析色谱法分离纯化得到化合物 **INT-4-2**(0.7 g)。

MS (ESI) M/Z: 242.0, 244.0 [M+H]⁺。

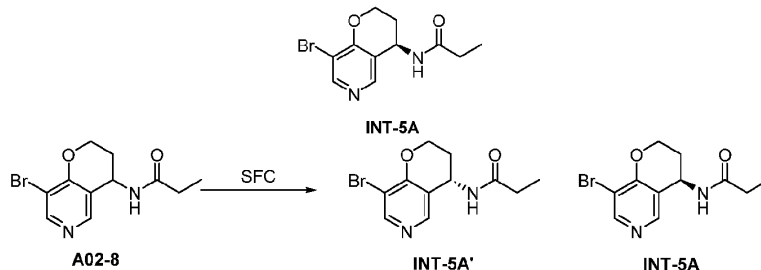
步骤 2: 化合物 INT-4 的合成

将化合物 **INT-4-2**(0.2 g, 0.83 mmol)和联硼酸频那醇酯(0.25 g, 1.00 mmol)溶于 1,4-二氧六环(10 mL), 然后加入 DPPF 二氯化钯(0.0068 g, 0.083 mmol)、醋酸钾(0.24 g, 2.49 mmol), 氮气充分置换, 该体系在 80 °C 下反应 12 小时。反应液冷却至室温, 硅藻土过滤, 使用乙酸乙酯(50 mL×2) 和水(60 mL) 萃取, 饱和氯化钠(60 mL) 洗涤有机相, 无水硫酸钠干燥有机相, 过滤, 滤液真空浓缩得到粗品。粗品通过柱层析色谱法分离提纯得到化合物 **INT-4**(0.2 g)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ7.79 (d, J=7.6 Hz, 1 H), 7.57 (s, 1 H), 6.93 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 5.20 (s, 2 H), 3.39 (s, 3 H), 1.35 (s, 12 H)。

MS (ESI) M/Z: 290.2 [M+H]⁺。

中间体 INT-5A



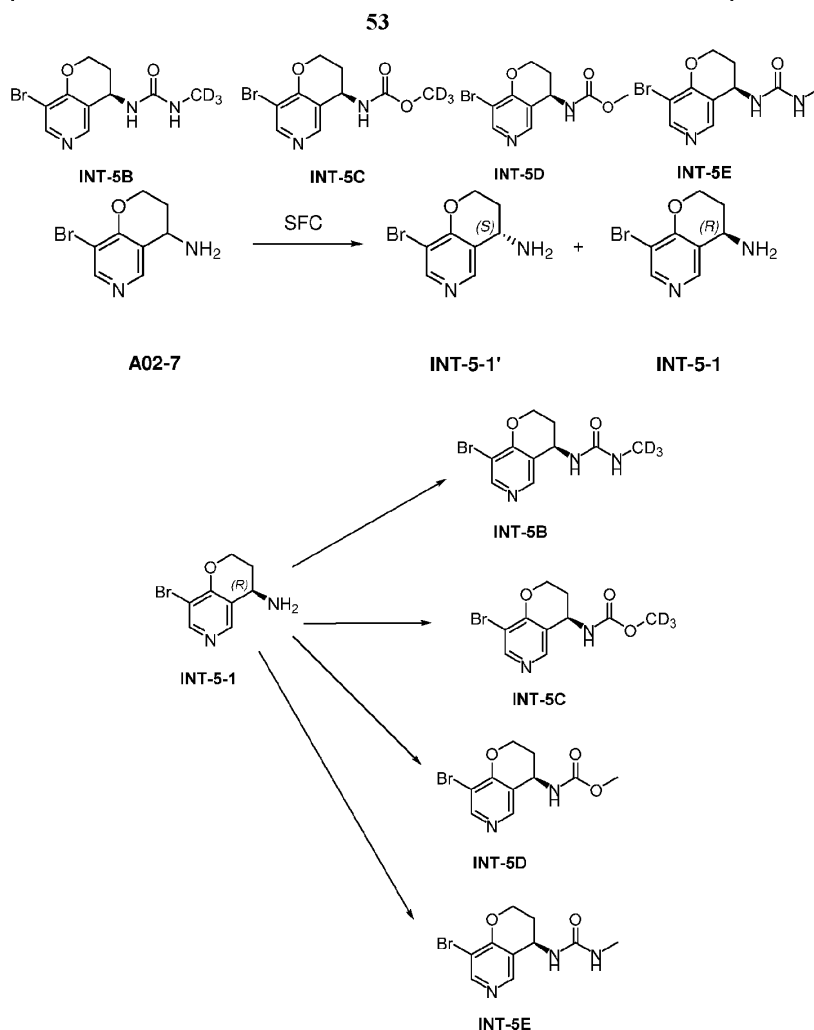
步骤 1: 化合物 INT-5A 和化合物 INT-5A' 的合成

化合物 **A02-8**(168 mg)通过超临界流体色谱(色谱条件: 系统: Waters SFC 150; 色谱柱名称: DAICELCHIRALPAK®AD; 色谱柱尺寸: 250×30 mm 10 μm; 流动相 A: 超临界 CO₂; 流动相 B: 乙醇 (+0.1% 7.0mol/L 氨甲醇), A: B=75: 25; 波长: 214 nm; 流速: 120 mL/min; 柱温: 室温; 柱压: 100 bar, 进样量: 7.0 mL; 循环时间: 5.21 min)纯化得到化合物 **INT-5A'**(峰 1, 66 mg)和化合物 **INT-5A**(峰 2, 62 mg)。

化合物 **INT-5A'**: 峰 1, 通过超临界流体色谱分析(色谱条件: 系统: Waters UPCC (CA-060); 色谱柱名称: DAICELCHIRALCEL®AD 色谱柱尺寸: 100×3.0mm 3.0μm; 流动相 A: 超临界 CO₂; 流动相 B: 甲醇 (0.1%DEA), A: B=85: 15; 波长: 214 nm; 流速: 1.5 mL/min; 柱温: 35°C; 柱压: 1800psi, 进样量: 0.2μL; 循环时间: 8.0 min); 保留时间 RT: 1.799 min, ee>99%。

化合物 **INT-5A**: 峰 2, 通过超临界流体色谱分析(色谱条件: 系统: Waters UPCC (CA-060); 色谱柱名称: DAICELCHIRALCEL®AD; 色谱柱尺寸: 100×3.0mm 3.0μm; 流动相 A: 超临界 CO₂; 流动相 B: 甲醇 (0.1%DEA), A: B=85: 15; 波长: 214 nm; 流速: 1.5 mL/min; 柱温: 35°C; 柱压: 1800psi, 进样量: 0.2μL; 循环时间: 8.0 min); 保留时间 RT: 3.949 min, ee>99%。

中间体 INT-5B、INT-5C、INT-5D、INT-5E



5 步骤 1: 化合物 INT-5-1 和化合物 INT-5-1' 的合成

化合物 A02-7 (2.3 g) 通过超临界流体色谱 (色谱条件: 系统: Waters SFC 150; 色谱柱名称: DAICELCHIRALPAK®AY; 色谱柱尺寸: 250×30 mm 10 μm; 流动相 A: 超临界 CO₂; 流动相 B: 甲醇 (+0.1% 7.0 mol/L 氨甲醇), A: B=70: 30; 波长: 214 nm; 流速: 120 mL/min; 柱温: 室温; 柱压: 100 bar, 进样量: 2.0 mL; 循环时间: 11.00 min) 纯化得到化合物 INT-5-1' (峰 1, 490 mg) 和化合物 INT-5-1 (峰 2, 568 mg)。

化合物 INT-5-1': 峰 1, 通过超临界流体色谱分析 (色谱条件: 系统: Waters UPCC (CA060); 色谱柱名称: DAICELCHIRALCEL®AD 色谱柱尺寸: 100×3.0 mm 3.0 μm; 流动相 A: 超临界 CO₂; 流动相 B: 甲醇 (0.1% DEA), A: B=75: 25; 波长: 214 nm; 流速: 1.5 mL/min; 柱温: 35°C; 柱压: 1800 psi, 进样量: 0.10 μL; 循环时间: 8.0 min); 保留时间 RT: 1.376 min; ee=98.4%。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.41 (s, 1 H), 8.38 (s, 1 H), 4.50-4.33 (m, 2 H), 3.99 (t, J=5.2 Hz, 1 H), 2.41-2.14 (m, 2 H), 2.09-1.94 (m, 1 H), 1.88-1.75 (m, 1 H)。

MS (ESI) M/Z: 229.0, 231.0 [M+H]⁺。

化合物 INT-5-1: 峰 2, 通过超临界流体色谱分析 (色谱条件: 系统: Waters UPCC (CA060); 色谱柱名称: DAICELCHIRALCEL®AD 色谱柱尺寸: 100×3.0 mm 3.0 μm; 流动相 A: 超临界 CO₂; 流动相 B: 甲醇 (0.1% DEA), A: B=75: 25; 波长: 214 nm; 流速: 1.5 mL/min; 柱温: 35°C; 柱压: 1800 psi, 进样量: 0.10 μL; 循环时间: 8.0 min); 保留时间 RT: 2.915 min, ee=99.8%。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.41 (s, 1 H), 8.38 (s, 1 H), 4.50-4.33 (m, 2 H), 3.98 (t, J=5.2 Hz, 1 H), 2.32-2.09 (m, 2 H), 2.08-1.956 (m, 1 H), 1.86-1.75 (m, 1 H)。

MS (ESI) M/Z: 229.0, 231.0 [M+H]⁺。

步骤 2: 化合物 INT-5B 的合成

室温下, 向溶有化合物 INT-5-1 (150 mg, 0.66 mmol) 的超干四氢呋喃 (4 mL) 中, 加入 N,N'-羰基二咪唑 (210 mg, 1.31 mmol) 和 N,N'-二异丙基乙胺 (845 mg, 6.55 mmol), 混合液在室温下搅拌 2 小时, LCMS 检测到原料消失后加入氘代甲胺盐酸盐 (92 mg, 1.31 mmol), 混合液在室温下搅拌 16 小时。反应结束后, 混合液用水 (5 mL) 稀释后, 浓缩, 残余物

通过反向柱层析谱法分离提纯(0.1%甲酸-乙腈, 15% 乙腈)得到化合物 **INT-5B** (120 mg)。

MS (ESI) M/Z: 289.1, 291.1 $[M+H]^+$ 。

步骤 3: 化合物 INT-5C 的合成

在氮气保护 25 °C 下, 向溶有化合物 **INT-5-1** (30 mg, 0.13 mmol) 的四氢呋喃 (3 mL) 溶液中加入 N, N'-羰基二咪唑 (42.16 mg, 0.26 mmol) 和乙基二异丙胺 (336.02 mg, 2.60 mmol)。所得混合反应液在氮气保护 25 °C 下搅拌 2 小时。向上面反应液中加入氘代甲醇 (3 mL), 所得混合反应液在氮气保护 60 °C 下搅拌 16 小时。将混合反应液用饱和氯化铵水溶液 (10 mL) 淬灭, 并用乙酸乙酯 (10 mL×2) 萃取。合并的有机相用饱和食盐水 (10 mL×3) 洗涤后干燥, 过滤, 减压浓缩。残余物通过硅胶柱色谱纯化得到化合物 **INT-5C** (30 mg)。

MS (ESI) M/Z: 289.9, 291.9 $[M+H]^+$ 。

步骤 4: 化合物 INT-5D 的合成

在氮气保护 25 °C 下, 向溶有 **INT-5-1** (30 mg, 0.13 mmol) 的四氢呋喃 (3 mL) 溶液中加入 N, N'-羰基二咪唑 (42.16 mg, 0.26 mmol) 和乙基二异丙胺 (336.02 mg, 2.60 mmol)。所得混合反应液在氮气保护 25 °C 下搅拌 2 小时。向上面反应液中加入无水甲醇 (2 mL), 所得混合反应液在氮气保护 60 °C 下搅拌 16 小时。将混合反应液用饱和氯化铵水溶液 (10 mL) 淬灭, 并用乙酸乙酯 (10 mL×2) 萃取。合并的有机相用饱和食盐水 (10 mL×3) 洗涤后干燥, 过滤, 减压浓缩。残余物通过硅胶柱色谱纯化得到 **INT-5D** (25 mg)。

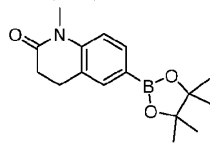
MS (ESI) M/Z: 288.8 $[M+H]^+$ 。

步骤 5: 化合物 INT-5E 的合成

在氮气保护 25 °C 下, 向溶有 **INT-5-1** (30 mg, 0.13 mmol) 的四氢呋喃 (3 mL) 溶液中加入 N, N'-羰基二咪唑 (42.16 mg, 0.26 mmol) 和乙基二异丙胺 (336.02 mg, 2.60 mmol)。所得混合反应液在氮气保护 25 °C 下搅拌 2 小时。向上面反应液中加入甲胺盐酸盐 (180 mg, 2.60 mmol), 所得混合反应液在氮气保护 60 °C 下搅拌 16 小时。将混合反应液用饱和氯化铵水溶液 (10 mL) 淬灭, 并用乙酸乙酯 (10 mL×2) 萃取。合并的有机相用饱和食盐水 (10 mL×3) 洗涤后干燥, 过滤, 减压浓缩。残余物通过硅胶柱色谱纯化得到 **INT-5E** (25 mg)。

MS (ESI) M/Z: 285.9, 287.9 $[M+H]^+$ 。

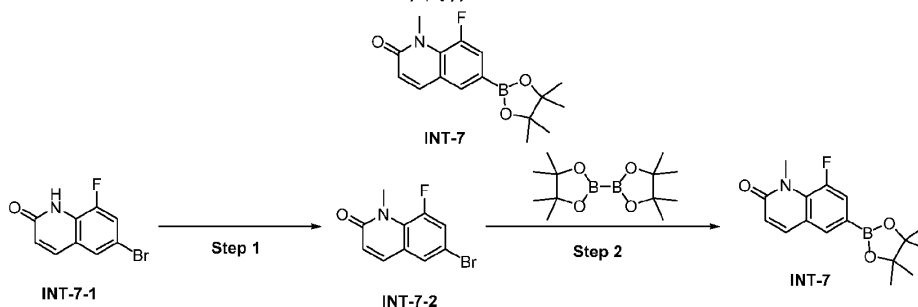
中间体 INT-6



INT-6

中间体 **INT-6** 为商业化试剂, CAS 号: 1427587-32-3, 通过购买获得。

中间体 INT-7



INT-7-1

INT-7-2

INT-7

步骤 1: 化合物 INT-7-2 的合成

将化合物 **INT-7-1** (520 mg, 2.15 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (10 mL), 在 0 °C 下缓慢加入 60% 氢化钠 (300 mg, 8.6 mmol), 混合物在室温搅拌 30 分钟后, 再加入碘甲烷 (366 mg, 2.58 mmol)。体系在 25 °C 反应 5 小时。TLC 监测反应完成后, 加水 (50 mL) 稀释, 再用乙酸乙酯 (20 mL) 萃取两次, 合并有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 残余物用硅胶柱层析得到化合物 **INT-7-2** (350 mg)。

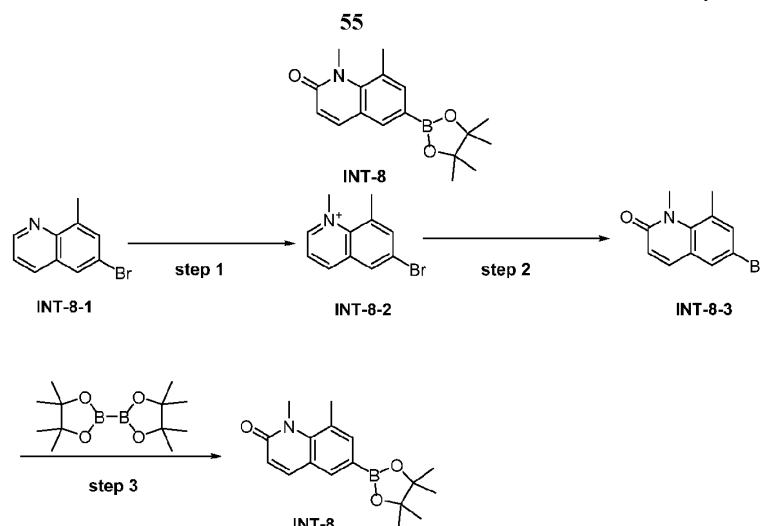
MS (ESI) M/Z: 256.0 $[M+H]^+$ 。

步骤 2: 化合物 INT-7 的合成

将化合物 **INT-7-2** (350 mg, 1.37 mmol)、双联频那醇硼酸酯 (696 mg, 2.74 mmol)、乙酸钾 (404 mg, 4.11 mmol) 和 [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物 (112 mg, 0.14 mmol) 加入到 1,4-二氧六环 (15 mL) 中, 氮气置换三次后, 90 °C 反应 16 小时。LCMS 监测反应完成。反应液直接减压浓缩, 用硅胶柱层析纯化得到化合物 **INT-7** (256 mg)。

MS (ESI) M/Z: 304.1 $[M+H]^+$ 。

中间体 INT-8



步骤 1: 化合物 INT-8-2 的合成

室温下, 将化合物 **INT-8-1** (1.0 g, 4.51 mmol) 溶于硫酸二甲酯 (5 mL), 混合液在 60°C 下搅拌 16 小时, 析出白色固体。LCMS 监控到反应结束, 反应液过滤, 白色固体用四氢呋喃进行淋洗后干燥, 得到化合物 **INT-8-2** (1.0 g)。

MS(ESI) M/Z: 238.0 [M+H]⁺。

步骤 2: 化合物 INT-8-3 的合成

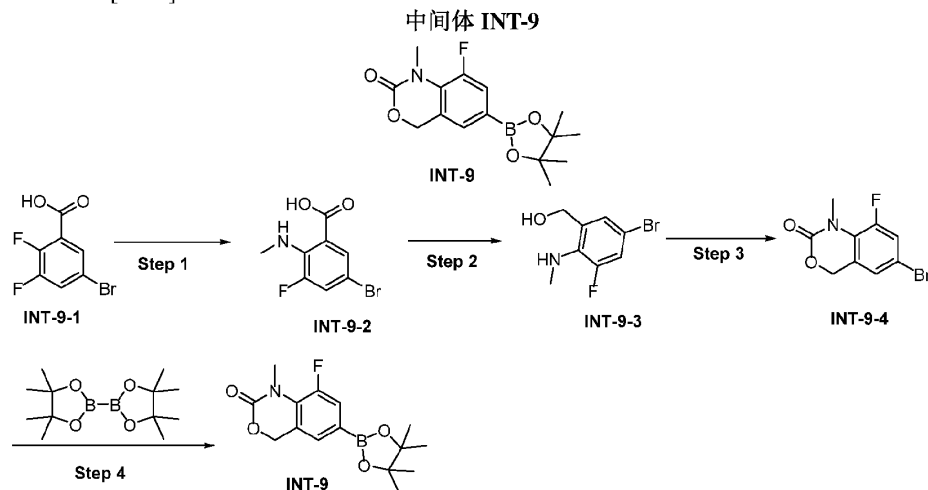
室温下, 向溶有化合物 **INT-8-2** (1.2 g) 的乙腈和水 (8/8 mL) 中加入氢氧化钾 (708 mg, 12.66 mmol) 和铁氰化钾 (2.78 g, 8.44 mmol), 混合液在室温下搅拌 2 小时。LCMS 检测到反应结束, 混合液用水 (20 mL) 稀释, 乙酸乙酯 (30 mL×3) 萃取, 合并有机用无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩, 残余物通过柱层析色谱法分离提纯得到化合物 **INT-8-3** (1.0 g)。

MS (ESI) M/Z: 252.1 [M+H]⁺。

步骤 3: 化合物 INT-8 的合成

在室温条件下, 向溶有化合物 **INT-8-3** (300 mg, 1.19 mmol) 的二氧六环 (10 mL) 中, 加入联硼酸频那醇酯 (756 mg, 2.98 mmol)、醋酸钾 (350 mg, 3.57 mmol) 和 [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(II)二氯甲烷络合物 (87 mg, 0.119 mmol)。所得混合反应液氮气保护下, 加热 90 °C 搅拌 16 小时。将所得混合反应液过滤, 母液减压浓缩, 残余物通过柱层析色谱法纯化得到化合物 **INT-8** (300 mg)。

MS (ESI) M/Z: 300.1 [M+H]⁺。



步骤 1: 化合物 INT-9-2 的合成

将化合物 **INT-9-1** (1 g, 4.24 mmol) 溶于 N-甲基吡咯烷酮 (3 mL) 中, 室温加入甲胺四氢呋喃溶液 (2 M, 5 mL, 10 mmol), 在封管中加热至 110°C 反应 16 小时。将反应液减压浓缩, 残余物用反相快速色谱法 (80 g; 流动相 A: 纯水; 流动相 B: 乙腈; 流速: 70 mL/min) 纯化, 当流动相 B 含量达到 15% 时, 收集得到化合物 **INT-9-2** (610 mg)。

MS (ESI) M/Z: 249.9 [M+H]⁺。

步骤 2: 化合物 INT-9-3 的合成

将化合物 **INT-9-2** (550 mg, 2.21 mmol) 溶于四氢呋喃 (10 mL) 中, 在 0°C 滴加硼烷四氢呋喃溶液 (1 M, 13.32

mL)。体系在氮气保护下室温反应 16 小时。将混合反应液在冰浴下加甲醇（4 mL）淬灭，加水稀释，然后用乙酸乙酯萃取两次。合并有机相，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，残余物用硅胶柱层析得到化合物 **INT-9-3**（330 mg）。

MS (ESI) M/Z: 234.0[M+H]⁺。

步骤 3: 化合物 INT-9-4 的合成

将化合物 **INT-9-3**（270 mg，1.15 mmol）溶于四氢呋喃（6 mL）中，在-60℃加入三乙胺（349.11 mg，3.45 mmol）和三光气（341.26 mg，1.15 mmol），完毕后升至-40℃搅拌 2 小时。TLC 和 LCMS 监测原料消失。反应液加入水（10 mL）稀释，乙酸乙酯萃取（10 mL×2）。有机相饱和食盐水洗涤 2 次后无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，残余物用硅胶柱层析得到化合物 **INT-9-4**（116 mg）。

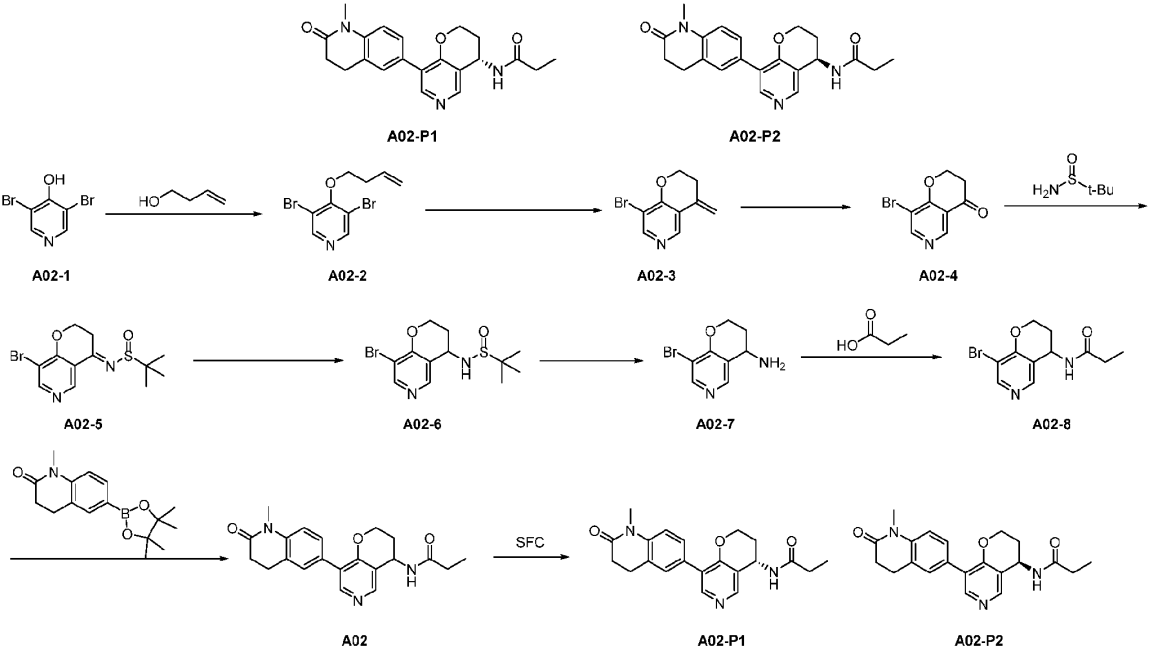
MS (ESI) M/Z: 302.9[M+41+H]⁺。

步骤 4: 化合物 INT-9 的合成

在化合物 **INT-9-4**（50 mg，0.19 mmol）和联硼酸频那醇酯（96.50 mg，0.38 mmol）的 1,4-二氧六环（5.0 mL）混合液中，加入乙酸钾（55.94 mg，0.57 mmol）和[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物（15.52 mg，0.019 mmol）。所得混合反应液氮气保护下，加热 90℃搅拌 16 小时。LCMS 监控显示原料消失。反应液加入水（10 mL）稀释，乙酸乙酯萃取（10 mL×2）。合并有机相，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，残余物用硅胶柱层析纯化得到化合物 **INT-9**（30 mg）。

MS (ESI) M/Z: 308.0[M+H]⁺。

实施例 A02-P1 和 A02-P2



步骤 1: 化合物 A02-2 的合成

在 0℃，氮气保护下，向化合物 **A02-1**（10.0 g，39.53 mmol）、丁-3-烯-1-醇（3.4 g，47.22 mmol）和三苯基膦（15.55 g，59.35 mmol）的四氢呋喃溶液（100 mL）中加入偶氮二甲酸二异丙酯（11.99 g，59.35 mmol），混合液在室温下搅拌 16 小时。反应结束后，混合液浓缩，残余物通过柱层析色谱法分离纯化得到化合物 **A02-2**（7.00 g）。

MS (ESI) M/Z: 305.9, 307.9, 309.9 [M+H]⁺。

步骤 2: 化合物 A02-3 的合成

室温下，在氮气保护下，向溶有化合物 **A02-2**（5.00 g，16.29 mmol）的超干 N,N-二甲基甲酰胺（220 mL）中加入三苯基膦（1.28 g，4.89 mmol）、醋酸钯（0.37 g，1.63 mmol）、四乙基溴化铵（2.16 g，13.03 mmol）和醋酸钾（7.99 g，81.45 mmol），混合液在 105℃下搅拌 16 小时。反应结束后，混合液用水（100 mL）稀释，然后用乙酸乙酯（200 mL×2）萃取。合并有机相，用无水硫酸钠干燥，过滤后浓缩。残余物通过柱层析色谱法分离提纯得到化合物 **A02-3**（2.00 g）。

MS (ESI) M/Z: 226.0, 228.0 [M+H]⁺。

步骤 3: 化合物 A02-4 的合成

室温下，向溶有化合物 **A02-3**（2.00 g，8.85 mmol）的四氢呋喃（15 mL）/水（15 mL）溶液中加入高碘酸钠（9.46 g，44.25 mmol）和二水合钨酸钾（0.33 g，0.89 mmol）。混合液在室温下搅拌 16 小时。反应结束后，混合液用水（200 mL）稀释，用乙酸乙酯（200 mL×2）萃取，合并有机相，用无水硫酸钠干燥，过滤后浓缩，残余物通过柱层析色谱法分离纯化得到化合物 **A02-4**（1.19 g）。

MS (ESI) M/Z: 228.0, 230.0 $[M+H]^+$ 。

步骤 4: 化合物 A02-5 的合成

在室温下, 向溶有化合物 A02-4 (500 mg, 2.19) 和叔丁基亚磺酰胺(400 mg, 0.328 mmol) 的四氢呋喃(10 mL)中, 加入钛酸四乙酯(1.00 g, 4.38 mmol)。所得混合反应液氮气保护下, 加热 65 °C 搅拌 16 小时。反应结束后, 将所得混合反应液减压浓缩。残余物通过柱层析色谱法纯化得到化合物 A02-5 (545 mg)。

MS (ESI) M/Z: 330.9, 332.9 $[M+H]^+$ 。

步骤 5: 化合物 A02-6 的合成

在 0 °C, 氮气保护条件下, 向溶有化合物 A02-5 (500 mg, 1.51 mmol) 的四氢呋喃(10 mL)中, 加入硼烷-四氢呋喃溶液(1 M, 7.5 mL, 7.5 mmol)。所得混合反应液在 0 °C 氮气保护下, 搅拌 4 小时。反应结束后, 混合反应液用甲醇(20 mL)淬灭。浓缩混合液, 残余物通过柱层析色谱法纯化得到化合物 A02-6 粗品(495 mg)。

MS (ESI) M/Z: 333.0, 335.0 $[M+H]^+$ 。

步骤 6: 化合物 A02-7 的合成

在室温下, 向溶有化合物 A02-6 (445 mg, 0.64 mmol) 的二氧六环(18 mL)中, 加入盐酸-甲醇溶液(4 M, 6.2 mL, 24.80 mmol)。所得混合反应液在室温下, 搅拌 5 小时。反应结束后, 混合反应液用胺-甲醇(200 mL)淬灭。浓缩混合液, 残余物通过柱层析色谱法纯化得到化合物 A02-7 (230 mg)。MS (ESI)M/Z: 229.0, 231.0 $[M+H]^+$ 。

步骤 7: 化合物 A02-8 的合成

在室温氮气保护下, 向溶有化合物 A02-7 (190 mg, 0.83 mmol) 的 DMF(3 mL)中, 加丙酸 (120 mg, 1.66 mmol)、2-(7-氮杂-1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基溴六氟磷酸盐(630 mg, 1.66 mmol)和乙基二异丙胺(540 mg, 4.15 mmol)。所得混合反应液在室温氮气保护下, 搅拌 2 小时。反应结束后, 混合反应液倒入水中(50 mL), 并用乙酸乙酯(50 mL×2)萃取, 合并有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩, 残余物通过反相快速色谱法(色谱条件: 柱: 球形 C18, 20-40 μ m, 25 g; 流动相 A: 含有纯水; 流动相 B: 乙腈; 流速: 35 mL/min; 梯度: 30 分钟内 5%B-95%B; 检测器: 214 nm)纯化, 得到化合物 A02-8 (140 mg)。

MS (ESI)M/Z: 285.0, 287.0 $[M+H]^+$ 。

步骤 8: 化合物 A02 的合成

在室温氮气保护下, 向溶有化合物 A02-8 (70 mg, 0.25 mmol) 的无水乙醇(3 mL)/水(1 mL)中, 加化合物 1-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮 (140 mg, 0.50 mmol)、无水碳酸钾(69 mg, 0.50 mmol)和四(三苯基膦)钯(29 mg, 0.025 mmol)。所得混合反应液在 85 °C 氮气保护下, 搅拌 16 小时。反应结束后, 混合反应液用滤膜过滤, 浓缩, 残余物通过柱层析色谱法分离纯化, 得到 A02 棕色粗品。粗品通过反相快速色谱法(色谱条件: 柱: 球形 C18, 20-40 μ m, 25 g; 流动相 A: 含有纯水; 流动相 B: 乙腈; 流速: 35 mL/min; 梯度: 30 分钟内 5%B-95%B; 检测器: 214 nm)纯化, 得到化合物 A02 (56 mg)。

步骤 9: 化合物 A02-P1 和 A02-P2 的合成

化合物 A02(56 mg)通过超临界流体色谱(色谱条件: 系统: Waters SFC 80; 色谱柱名称: DAICELCHIRALPAK®AS; 色谱柱尺寸: 250×25 mm 10 μ m; 流动相 A: 超临界 CO₂; 流动相 B: 甲醇 (+0.1% 7.0mol/L 氨甲醇), A: B=70: 30; 波长: 214 nm; 流速: 50 mL/min; 柱温: 室温; 柱压: 100 bar, 进样量: 2.0 mL; 循环时间: 4.00 min)纯化得到化合物 A02-P1 (峰 1, 20.51mg) 和化合物 A02-P2 (峰 2, 22.34 mg)。

化合物 A02-P1: 峰 1, 通过超临界流体色谱分析(色谱条件: 系统: Waters UPCC (CA 415); 色谱柱名称: DAICELCHIRALCEL®AS; 色谱柱尺寸: 100×3.0mm×3.0 μ m; 流动相 A: 超临界 CO₂; 流动相 B: 甲醇 (0.1%DEA), A: B=80: 20; 波长: 214 nm; 流速: 1.5 mL/min; 柱温: 35°C; 柱压: 1800psi, 进样量: 1.0 μ L; 循环时间: 10.0 min); 保留时间 RT: 2.279min, ee=100%。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.36 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.40 (d, J=8.4 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.15 (d, J=8.4 Hz, 1H), 5.12-5.07 (m, 1H), 4.37 - 4.23 (m, 2H), 3.28 (s, 3H), 2.91 (t, J=6.4 Hz, 2H), 2.58 (t, J=8.0 Hz, 2H), 2.21 - 2.04 (m, 3H), 1.97 - 1.90 (m, 1H), 1.05 (t, J=7.6 Hz, 3H)。

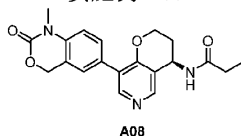
MS(ESI)M/Z: 366.1 $[M+H]^+$

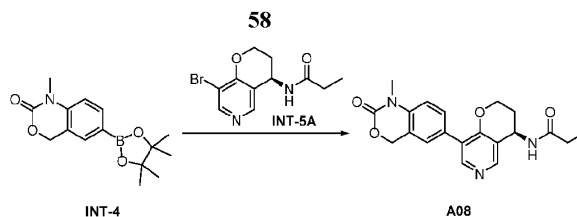
A02-P2: 峰 2, 通过超临界流体色谱分析(色谱条件: 系统: Waters UPCC (CA 415); 色谱柱名称: DAICELCHIRALCEL®AS; 色谱柱尺寸: 100×3.0mm×3.0 μ m; 流动相 A: 超临界 CO₂; 流动相 B: 甲醇 (0.1%DEA), A: B=80: 20; 波长: 214 nm; 流速: 1.5 mL/min; 柱温: 35°C; 柱压: 1800psi, 进样量: 1.0 μ L; 循环时间: 10.0 min); 保留时间 RT: 2.959min, ee=98.6%。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.36 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.40 (d, J=8.4 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.15 (d, J=8.4 Hz, 1H), 5.12-5.07 (m, 1H), 4.37-4.23 (m, 2H), 3.28 (s, 3H), 2.91 (t, J=6.8 Hz, 2H), 2.58 (t, J=8.0 Hz, 2H), 2.21-2.05 (m, 3H), 1.97-1.91 (m, 1H), 1.05 (t, J=7.6 Hz, 3H)。

MS(ESI)M/Z: 366.1 $[M+H]^+$ 。

实施例 A08





步骤 1: 化合物 A08 的合成

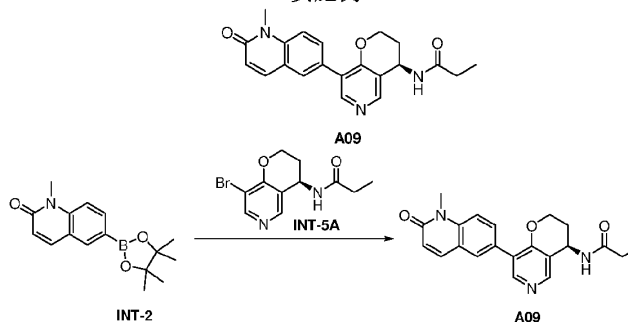
将化合物 INT-4(64 mg, 0.22 mmol)、INT-5A(30 mg, 0.11 mmol)、碳酸钾(45.61 mg, 0.33 mmol)和 1,1-双(二苯基膦)二茂铁二氯化钯(8.05 mg, 0.011 mmol)溶于 1,4-二氧六环(5 mL)和水(0.5 mL)中, 氮气置换三次后, 90°C 反应 4 小时。反应液直接减压浓缩, 用硅胶柱层析纯化得到粗产品, 粗产品通过反相快速色谱法(色谱条件: 柱: 球形 C18, 20-40 μ m, 40 g; 流动相 A: 纯水; 流动相 B: 乙腈; 流速: 40mL/min; 梯度: 20 分钟内 5%B-95%B; 检测器: 214 nm)纯化, 得到化合物 A08(32.17 mg)

化合物 A08: 通过超临界流体色谱分析(色谱条件: 系统: Waters UPCC (CA352); 色谱柱名称: DAICELCHIRALCEL®AD 色谱柱尺寸: 100×3.0mm 3.0 μ m; 流动相 A: 超临界 CO₂; 流动相 B: 甲醇 (0.1%DEA), A: B=70: 30; 波长: 214 nm; 流速: 1.5 mL/min; 柱温: 35°C; 柱压: 1800psi, 进样量: 1.0 μ L; 循环时间: 8.0 min); 保留时间 RT: 2.404 min, ee=100%。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.35 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 8.26 (s, 1 H), 8.23 (s, 1 H), 7.51 (dd, J=8.4 Hz, 1.6 Hz, 1 H), 7.42 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.16 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 5.29 (s, 2 H), 5.12-5.08 (m, 1 H), 4.38-4.33 (m, 1 H), 4.29-4.24 (m, 1 H), 3.31 (s, 3 H), 2.21-2.14 (m, 2 H), 2.12-2.04 (m, 1 H), 1.97-1.90 (m, 1 H), 1.05 (t, J=7.6 Hz, 3 H)。

MS (ESI)M/Z: 368.2 [M+H]⁺。

实施例 A09



步骤 1: 化合物 A09 的合成

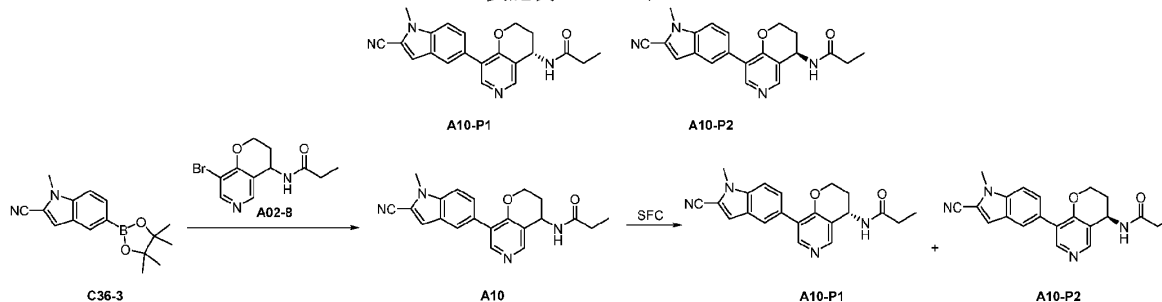
将化合物 INT-5A(30 mg, 0.11 mmol)、INT-2(38 mg, 0.13 mmol)、碳酸钾(46 mg, 0.33 mmol)和 1,1-双(二苯基膦)二茂铁二氯化钯(8.05 mg, 0.011 mmol)加入到 1,4-二氧六环(5 mL)和水(0.5 mL)中, 氮气置换三次后, 90°C 反应 4 小时。反应液直接减压浓缩, 用硅胶柱层析纯化得到粗产品, 粗产品通过反相快速色谱法(色谱条件: 柱: 球形 C18, 20-40 μ m, 40 g; 流动相 A: 纯水; 流动相 B: 乙腈; 流速: 40mL/min; 梯度: 20 分钟内 5%B-95%B; 检测器: 214 nm)纯化, 得到化合物 A09(9.42 mg)。

化合物 A09: 通过超临界流体色谱分析(色谱条件: 系统: Waters UPCC (CA352); 色谱柱名称: DAICELCHIRALCEL®AD 色谱柱尺寸: 100×3.0mm 3.0 μ m; 流动相 A: 超临界 CO₂; 流动相 B: 甲醇 (0.1%DEA), A: B=70: 30; 波长: 214 nm; 流速: 1.5 mL/min; 柱温: 35°C; 柱压: 1800psi, 进样量: 1.0 μ L; 循环时间: 8.0 min); 保留时间 RT: 2.020 min, ee=100%。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.37 (s, 1 H), 8.32 (s, 1 H), 7.69-7.64 (m, 2 H), 7.61 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.39 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 6.70 (d, J=9.2 Hz, 1 H), 6.20 (d, J=7.2 Hz, 1 H), 5.32-5.28 (m, 1 H), 4.42-4.37 (m, 1 H), 4.32-4.26 (m, 1 H), 3.72 (s, 3 H), 2.36-2.30 (m, 2 H), 2.27-2.23 (m, 1 H), 2.20-2.13 (m, 1 H), 1.24 (t, J=7.6 Hz, 3 H)。

MS (ESI) M/Z: 364.2[M+H]⁺。

实施例 A10-P1 和 A10-P2



步骤 1: 化合物 A10 的合成

将化合物 **A02-8**(50 mg, 0.18 mmol)、**C36-3**(127 mg, 0.45 mmol)、碳酸钾(75 mg, 0.54 mmol)和 1,1-双(二苯基膦)二茂铁二氯化钨(14 mg, 0.018 mmol)加入到 1,4-二氧六环(5 mL)和水(0.5 mL)混合溶剂中, 氮气置换三次后, 90°C 反应 16 小时。反应液直接减压浓缩, 用硅胶柱层析纯化得到化合物 **A10**(61 mg)。

MS (ESI)M/Z: 361.1[M+H]⁺。

步骤 2: 化合物 A10-P1 和 A10-P2 的合成

化合物 **A10**(61 mg)通过超临界流体色谱(色谱条件: 系统: Waters SFC 150; 色谱柱名称: DAICELCHIRALPAK®IA; 色谱柱尺寸: 250×25 mm 10 μm; 流动相 A: 超临界 CO₂; 流动相 B: 乙醇 (+0.1% 7.0mol/L 氨甲醇), A: B=60: 40; 波长: 214 nm; 流速: 120 mL/min; 柱温: 室温; 柱压: 100 bar, 进样量: 3.0 mL; 循环时间: 9.42 min)纯化得到化合物 **A10-P1**(峰 1, 12.83 mg)和化合物 **A10-P2**(峰 2, 13.19 mg)。

化合物 **A10-P1**: 峰 1 通过超临界流体色谱分析(色谱条件: 系统: Waters UPCC (CA-352); 色谱柱名称: DAICELCHIRALCEL®MIC; 色谱柱尺寸: 100×3.0mm 3.0μm; 流动相 A: 超临界 CO₂; 流动相 B: 甲醇 (0.1%DEA), A: B=70: 30; 波长: 214 nm; 流速: 1.5 mL/min; 柱温: 35°C; 柱压: 1800psi, 进样量: 1.0μL; 循环时间: 8.0 min; 保留时间 RT: 3.050 min, ee=100%。

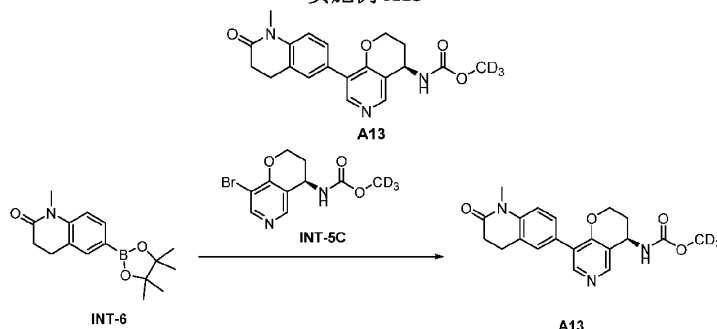
¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.37 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 8.30 (s, 1 H), 8.24 (s, 1 H), 7.80 (d, J=1.2 Hz, 1 H), 7.68 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 7.55 (dd, J=8.8 Hz, 1.6 Hz, 1 H), 7.47 (d, J=0.8 Hz, 1 H), 5.14-5.09 (m, 1 H), 4.38-4.24 (m, 2 H), 3.93 (s, 3 H), 2.20-2.07 (m, 3 H), 1.98-1.91 (m, 1 H), 1.06 (t, J=7.6 Hz, 3 H)。

MS (ESI) M/Z: 361.1[M+H]⁺。

化合物 **A10-P2**: 峰 2, 通过超临界流体色谱分析(色谱条件: 系统: Waters UPCC (CA-352); 色谱柱名称: DAICELCHIRALCEL®MIC; 色谱柱尺寸: 100×3.0mm 3.0μm; 流动相 A: 超临界 CO₂; 流动相 B: 甲醇 (0.1%DEA), A: B=70: 30; 波长: 214 nm; 流速: 1.5 mL/min; 柱温: 35°C; 柱压: 1800psi, 进样量: 1.0μL; 循环时间: 8.0 min; 保留时间 RT: 3.992 min, ee=98.5%。

¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.38 (d, J=7.6 Hz, 1 H), 8.30 (s, 1 H), 8.24 (s, 1 H), 7.80 (d, J=0.8 Hz, 1 H), 7.68 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 7.55 (dd, J=8.8 Hz, 1.6 Hz, 1 H), 7.47 (s, 1 H), 5.14-5.09 (m, 1 H), 4.37-4.25 (m, 2 H), 3.93 (s, 3 H), 2.20-2.07 (m, 3 H), 1.98-1.91 (m, 1 H), 1.06 (t, J=7.6 Hz, 3 H)。

MS (ESI) M/Z: 361.1[M+H]⁺。

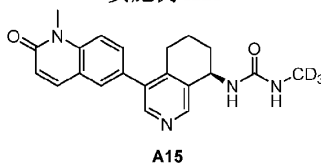
实施例 A13**步骤 1: 化合物 A13 的合成**

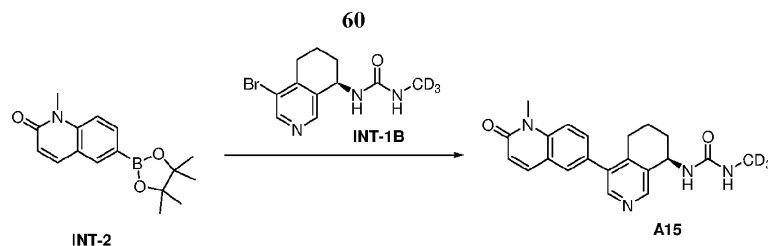
在室温条件下, 向溶有化合物 **INT-5C**(30 mg, 0.10 mol)和化合物 **INT-6**(43mg, 0.15 mmol)的乙醇(2 mL)和水(0.5 mL)溶液中, 加入碳酸钾(41.46 mg, 0.30 mmol)和四(三苯基膦)钯(11.56 mg, 0.01 mmol)。所得混合反应液氮气保护下, 加热 85 °C 搅拌 16 小时。将所得混合反应液减压浓缩。残余物通过 HPLC 纯化得到化合物 **A13** (17.46 mg)。

化合物 **A13**: 通过超临界流体色谱分析(色谱条件: 系统: Waters UPCC (CA 415); 色谱柱名称: DAICELCHIRALCEL®OD; 色谱柱尺寸: 100×3.0mm 3.0μm; 流动相 A: 超临界 CO₂; 流动相 B: 甲醇 (0.1%DEA), 梯度: B5%-40%; 波长: 214 nm; 流速: 1.5 mL/min; 柱温: 35°C; 柱压: 1800psi, 进样量: 1.00μL; 循环时间: 8.0 min; 保留时间 RT: 4.022min, ee=100%。

¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.26 (s, 1 H), 8.25 (s, 1 H), 7.79 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 7.40 (dd, J=8.4 Hz, 1.0 Hz, 1 H), 7.36 (d, J=1.6 Hz, 1 H), 7.15 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 4.91-4.81 (m, 1 H), 4.38-4.23 (m, 2 H), 3.28 (s, 3 H), 2.91 (d, J=6.8 Hz, 2 H), 2.57 (d, J=7.6 Hz, 2 H), 2.15-2.04 (m, 1 H), 2.02-1.91 (m, 1 H)。

MS (ESI) M/Z: 371.1[M+H]⁺。

实施例 A15



步骤 1: 化合物 A15 的合成

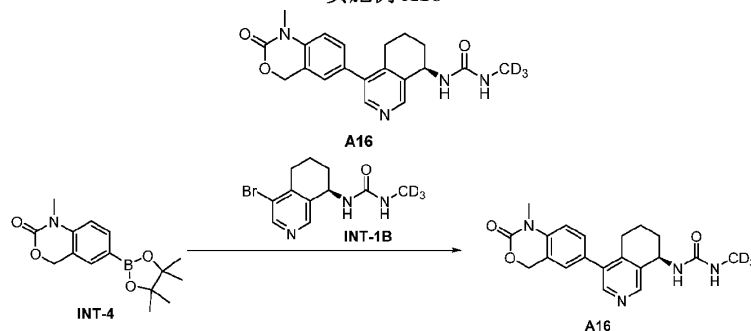
在氮气保护条件下, 向化合物 INT-2(62 mg, 0.217 mmol)的二氧六环和水(4/0.4 mL)混合物中, 加入化合物 INT-1B(25 mg, 0.087 mmol)、碳酸钾(36 mg, 0.261 mmol)和[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(II)二氯甲烷络合物(8 mg, 0.011mmol), 所得混合反应液在 90℃氮气保护下, 搅拌 16 小时。将所得混合反应液过滤, 减压浓缩, 残余物通过柱层析色谱法(二氯甲烷/甲醇 =10/1)纯化得到粗品 25 mg。粗品产物用 Prep-HPLC(分离条件: 制备柱: Waters sunfire C18 10 μ m OBD 19 $\times$ 250mm, 流动相: 0.1% FA (甲酸) 水溶液/CH₃CN, 流速: 20 mL/min, 梯度: 13%-25%, 检测波长: 214nm/254nm, 循环时间: 16 min。)纯化得到化合物 A15 (7.78 mg)。

化合物 A15: 通过超临界流体色谱分析(色谱条件: 系统: Waters UPCC (CA352); 色谱柱名称: DAICELCHIRALCEL® OJ; 色谱柱尺寸: 100 $\times$ 3.0mm 3.0 μ m; 流动相 A: 超临界 CO₂; 流动相 B: 甲醇 (0.1%DEA), A: B=60: 40; 波长: 214 nm; 流速: 1.5 mL/min; 柱温: 35℃; 柱压: 1800psi, 进样量: 1.0 μ L; 循环时间: 8.0 min); 保留时间 RT: 2.878min, ee=100%。

¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.44(s, 1 H), 8.26 (s, 1 H), 7.95(d, *J*=9.6 Hz, 1 H), 7.75(s, 1 H), 7.65-7.60 (m, 2 H), 6.68 (d, *J*=9.2 Hz, 1 H), 6.44 (d, *J*=8.8 Hz, 1 H), 5.65(s, 1 H), 4.94-4.90 (m, 1 H), 3.66(s, 3 H), 2.63-2.59(m, 2 H), 1.92-1.86(m, 1 H), 1.76-1.66 (m, 3 H)。

MS (ESI)M/Z: 366.1 [M+H]⁺。

实施例 A16



步骤 1: 化合物 A16 的合成

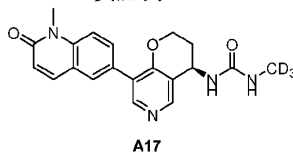
在氮气保护条件下, 向化合物 INT-4(25 mg, 0.087 mmol)的二氧六环和水(4/0.4 mL)混合液中, 加入化合物 INT-1B(50 mg, 0.174 mmol)、碳酸钾(36 mg, 0.261 mmol)和[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(II)二氯甲烷络合物(8 mg, 0.009 mmol)。所得混合反应液在 90℃氮气保护下, 搅拌 16 小时。将所得混合反应液过滤, 母液减压浓缩, 残余物通过柱层析色谱法纯化得到粗品 25 mg。粗品产物用 Prep-HPLC(分离条件: 制备柱: Waters sunfire C18 10 μ m OBD 19 $\times$ 250mm, 流动相: 0.1% FA 水溶液/CH₃CN, 流速: 20 mL/min, 梯度: 13%-20%, 检测波长: 214nm/254nm, 循环时间: 16 min。)纯化得到化合物 A16(8.13 mg)。

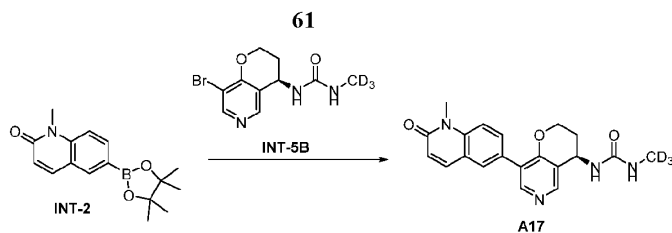
化合物 A16: 通过超临界流体色谱分析(色谱条件: 系统: Waters UPCC (CA352); 色谱柱名称: DAICELCHIRALCEL® OJ 色谱柱尺寸: 100 $\times$ 3.0mm 3.0 μ m; 流动相 A: 超临界 CO₂; 流动相 B: 甲醇 (0.1%DEA), A: B=60: 40; 波长: 214 nm; 流速: 1.5 mL/min; 柱温: 35℃; 柱压: 1800psi, 进样量: 1.0 μ L; 循环时间: 8.0 min); 保留时间 RT: 3.062min, ee=100%。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.41(s, 1 H), 8.19 (s, 1 H), 7.36(dd, *J*=8.4 Hz, 2.0 Hz, 1 H), 7.29(d, *J*=1.6 Hz, 1 H), 7.18(d, *J*=8.4 Hz, 1 H), 6.42(d, *J*=8.8 Hz, 1 H), 5.63(s, 1 H), 5.29(s, 2 H), 4.92-4.89(m, 1 H), 3.31(s, 3 H), 2.60-2.56(m, 2 H), 1.88-1.86(m, 1 H), 1.74-1.67(m, 3 H)。

MS(ESI)M/Z: 370.1 [M+H]⁺。

实施例 A17



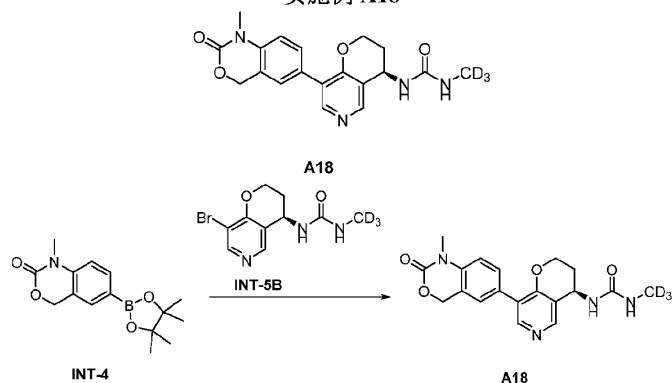
**步骤 1: 化合物 A17 的合成**

在氮气保护条件下, 向化合物 **INT-5B**(40 mg, 0.138 mmol)的二氧六环和水(4/0.4 mL)中, 加入化合物 **INT-2**(80 mg, 0.277 mmol)、碳酸钾(57 mg, 0.415 mmol)和[1,1'-双(二苯基磷)二茂铁]二氯化钯(II)二氯甲烷络合物(10 mg, 0.014mmol), 所得混合反应液在 90℃氮气保护下, 搅拌 16 小时。将所得混合反应液过滤, 母液减压浓缩, 残余物通过柱层析色谱法纯化得到粗品 25 mg。粗品产物用 Prep-HPLC(分离条件: 制备柱: Waters sunfire C18 10 μ m OBD 19 $\times$ 250mm, 流动相: 0.1% FA 水溶液/CH₃CN, 流速: 20 mL/min, 梯度: 13%-25%, 检测波长: 214nm/254nm, 循环时间: 16 min)纯化得到化合物 **A17**(13.14 mg)。

化合物 A17: 通过超临界流体色谱分析(色谱条件: 系统: Waters UPCC (CA352); 色谱柱名称: DAICELCHIRALCEL® OJ 色谱柱尺寸: 100 $\times$ 3.0mm 3.0 μ m; 流动相 A: 超临界 CO₂; 流动相 B: 甲醇 (0.1%DEA), A: B=60: 40; 波长: 214 nm; 流速: 1.5 mL/min; 柱温: 35℃; 柱压: 1800psi, 进样量: 1.0 μ L; 循环时间: 8.0 min); 保留时间 RT: 2.915 min, ee=100%。

¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.33(s, 1 H), 8.31(s, 1 H), 7.96(d, *J*=9.6 Hz, 1 H), 7.88(d, *J*=2.0 Hz, 1 H), 7.79(dd, *J*=8.8 Hz, 2.0 Hz, 1 H), 7.60(d, *J*=8.8 Hz, 1 H), 6.65(d, *J*=9.6 Hz, 1 H), 6.58(d, *J*=8.0 Hz, 1 H), 5.71(s, 1 H), 4.96-4.91(m, 1 H), 4.39-4.34 (m, 1 H), 4.29-4.23(m, 1 H), 3.65(s, 3 H), 2.11-2.04(m, 1 H), 2.00-1.95 (m, 1 H)。

MS (ESI)M/Z: 368.1 [M+H]⁺。

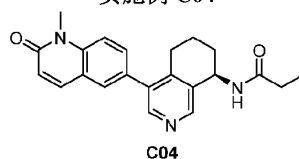
实施例 A18**步骤 1: 化合物 A18 的合成**

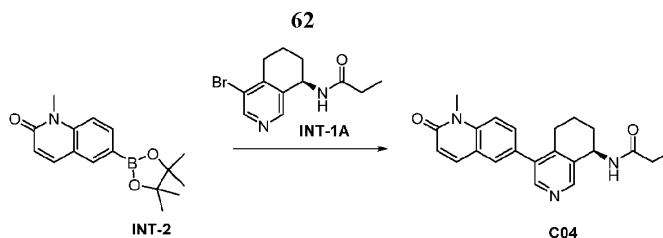
在氮气保护条件下, 向化合物 **INT-5B**(40 mg, 0.138 mmol)的二氧六环和水(4/0.4 mL)混合液中, 加入化合物 **INT-4**(80 mg, 0.277 mmol)、碳酸钾(57 mg, 0.415 mmol)和[1,1'-双(二苯基磷)二茂铁]二氯化钯(II)二氯甲烷络合物(10 mg, 0.014mmol), 所得混合反应液在 90℃氮气保护下, 搅拌 16 小时。将所得混合反应液过滤, 母液减压浓缩, 残余物通过柱层析色谱法纯化得到粗品 27 mg。粗品产物用 Prep-HPLC(分离条件: 制备柱: Waters sunfire C18 10 μ m OBD 19 $\times$ 250mm, 流动相: 0.1% FA 水溶液/CH₃CN, 流速: 20 mL/min, 梯度: 13%-20%, 检测波长: 214nm/254nm, 循环时间: 16 min)纯化得到化合物 **A18**(8.13 mg)。

化合物 A18: 通过超临界流体色谱分析(色谱条件: 系统: Waters UPCC (CA352); 色谱柱名称: DAICELCHIRALCEL® OJ; 色谱柱尺寸: 100 $\times$ 3.0mm 3.0 μ m; 流动相 A: 超临界 CO₂; 流动相 B: 甲醇 (0.1%DEA), A: B=60: 40; 波长: 214 nm; 流速: 1.5 mL/min; 柱温: 35℃; 柱压: 1800psi, 进样量: 1.0 μ L; 循环时间: 8.0 min); 保留时间 RT: 3.140min, ee=100%。

¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.28 (s, 1 H), 8.25 (s, 1 H), 7.51 (dd, *J*=8.4 Hz, 2.0 Hz, 1 H), 7.42 (d, *J*=1.6 Hz, 1 H), 7.16 (d, *J*=8.4 Hz, 1 H), 6.59 (d, *J*=7.6 Hz, 1 H), 5.72 (s, 1 H), 5.29 (s, 2 H), 4.94-4.89 (m, 1 H), 4.37-4.32 (m, 1 H), 4.27-4.21 (m, 1 H), 3.31 (s, 3 H), 2.10-2.02 (m, 1 H), 1.99-1.91 (m, 1 H)。

MS (ESI)M/Z: 372.1 [M+H]⁺。

实施例 C04



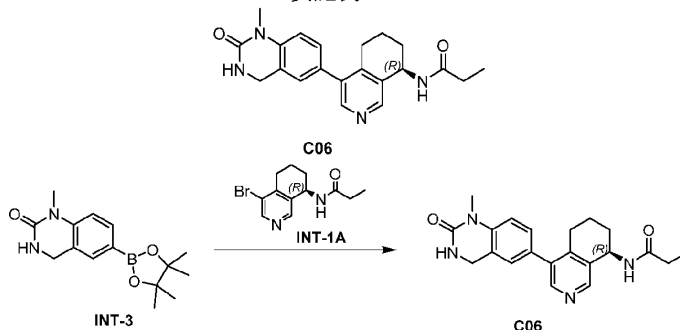
步骤 1: 化合物 C04 的合成

室温下, 将化合物 INT-2(20 mg, 0.07 mmol)和化合物 INT-1A(24 mg, 0.084 mmol)溶于 1,4-二氧六环(10 mL), 氮气鼓泡 5 分钟, 然后加入四(三苯基膦)钯(8.1 mg, 0.007 mmol), 将碳酸钠(8.9 mg, 0.084 mmol)溶于水(3 mL)加入该体系, N₂ 充分置换, 该体系在 85 °C 反应 1 小时。反应液冷却至室温用水 (30 mL) 稀释, 用乙酸乙酯 (30 mL×3) 萃取, 合并有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩, 残余物通过 Prep-HPLC (YMC Triart 20×250mm 5 μm, 水(0.01%甲酸)/乙腈, 10%-100%, 20 mL/min)分离纯化得到化合物 C04(12 mg)。

化合物 C04: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.36 (s, 1H), 8.30 – 8.28 (m, 2H), 7.96 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.63 (s, 2H), 6.68 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 5.11 (q, *J* = 6.5 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 2.68 – 2.59 (m, 2H), 2.16 (qd, *J* = 7.4, 4.7 Hz, 2H), 1.92 – 1.65 (m, 4H), 1.06 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H)。

MS (ESI) *M/Z*: 362.2 [*M*+H]⁺。

实施例 C06



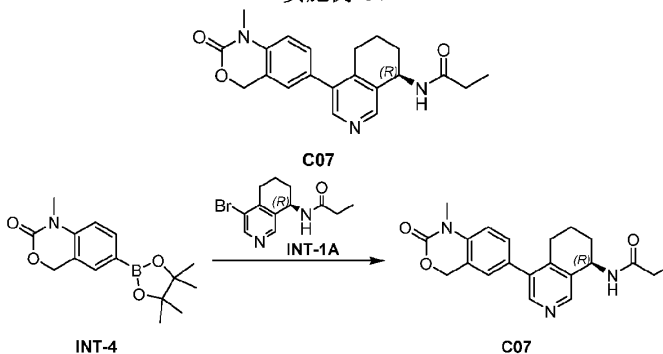
步骤 1: 化合物 C06 的合成

将化合物 INT-3 (20 mg, 0.069 mmol)和化合物 INT-1A (23 mg, 0.083 mmol)溶于 1,4-二氧六环 (10 mL)中, 加入四(三苯基膦)钯 (8 mg, 0.0069 mmol), 然后将碳酸钠(8.8 mg, 0.083 mmol)溶于水(3 mL)加入该体系, 氮气充分置换, 该体系在 85 °C 氮气保护下, 反应 1 小时。反应液用乙酸乙酯(50 mL) 和水(30 mL) 萃取, 饱和氯化钠(20 mL) 洗涤有机相, 无水硫酸钠干燥有机相, 过滤, 滤液真空浓缩得到粗品。粗品物通过 Prep-HPLC(YMC Triart 20×250mm 5 μm, 水(0.01%甲酸)/乙腈, 10%-100%, 20 mL/min)纯化得到化合物 C06 (15 mg)。

化合物 C06: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.32 (s, 1H), 8.28 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.24 (dd, *J* = 8.2, 2.1 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.02 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 5.09 (q, *J* = 6.3 Hz, 1H), 4.33 (d, *J* = 2.0 Hz, 2H), 3.20 (s, 3H), 2.64 – 2.57 (m, 2H), 2.16 (qd, *J* = 7.4, 4.6 Hz, 2H), 1.93 – 1.64 (m, 4H), 1.06 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H)。

MS (ESI)*M/Z*: 365.1 [*M*+H]⁺。

实施例 C07



步骤 1: 化合物 C07 的合成

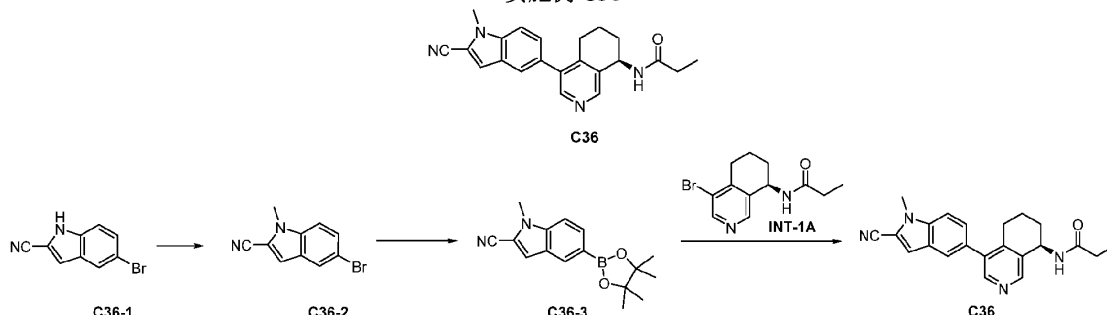
将化合物 INT-4 (20 mg, 0.069 mmol)和化合物 INT-1A (23 mg, 0.083 mmol)溶于 1,4-二氧六环 (5 mL)中, 加入四(三苯基膦)钯 (8 mg, 0.0069 mmol), 然后将碳酸钠(8.8 mg, 0.083 mmol)溶于水(3 mL)加入该体系, 氮气充分置换, 该体系在 85 °C 氮气保护下, 反应 1 小时。反应液用乙酸乙酯(50 mL) 和水(30 mL) 萃取, 饱和氯化钠(20 mL) 洗涤有机相, 无水硫酸钠干燥有机相, 过滤, 滤液真空浓缩得到粗品。粗品物通过 Prep-HPLC(YMC Triart 20×250mm 5 μm, 水(0.01%

甲酸)/乙腈, 10%-100%, 20 mL/min)纯化得到化合物 **C07** (20 mg)。

化合物 **C07**: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.33 (s, 1H), 8.27 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.36 (dd, J = 8.3, 2.1 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 5.13 – 5.06 (m, 1H), 3.32 (s, 3H), 2.61 – 2.58 (m, 2H), 2.15 (qd, J = 7.5, 4.7 Hz, 2H), 1.93 – 1.64 (m, 4H), 1.05 (t, J = 7.6 Hz, 3H)。

MS (ESI) M/Z : 366.2 $[M+H]^+$ 。

实施例 C36



步骤 1: 化合物 C36-2 的合成

将化合物 **C36-1** (300 mg, 1.36 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (5 mL), 在 0°C 下缓慢加入 60% 氢化钠 (190 mg, 5.44 mmol)。混合物在室温搅拌 0.5 小时后, 在 0°C 缓慢滴加碘甲烷 (0.23 g, 1.63 mmol), 反应液继续在 25°C 反应 5 小时。加水 (15 mL) 稀释, 再用乙酸乙酯 (5 mL) 萃取两次, 合并有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 残余物用硅胶柱层析得到化合物 **C36-2** (306 mg)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.80 (s, 1 H), 7.48 (dd, J = 8.0 Hz, 2.0 Hz, 1 H), 7.24 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.08 (s, 1 H), 3.90 (s, 3 H)。

步骤 2: 化合物 C36-3 的合成

将化合物 **C36-2** (400 mg, 1.70 mmol)、联硼酸频那醇酯 (1079 mg, 4.25 mmol)、醋酸钾 (500 mg, 5.1 mmol) 和 1,1-双(二苯基膦)二茂铁二氯化钯 (124 mg, 0.17 mmol) 加入到 1,4-二氧六环 (5 mL) 中, 在氮气保护下 90°C 反应 4 小时。反应液直接减压浓缩, 用硅胶柱层析纯化得到化合物 **C36-3** (450 mg)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.18 (s, 1 H), 7.82 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.33 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.26 (s, 1 H), 7.18 (s, 1 H), 3.91 (s, 3 H), 1.37 (s, 12 H)。

步骤 3: 化合物 C36 的合成

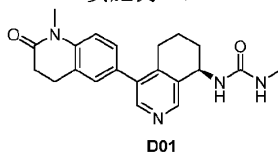
将化合物 **INT-1A** (30 mg, 0.11 mmol)、**C36-3** (78 mg, 0.28 mmol)、碳酸钾 (46 mg, 0.33 mmol) 和 1,1-双(二苯基膦)二茂铁二氯化钯 (9 mg, 0.011 mmol) 加入到 1,4-二氧六环 (5 mL) 和水 (0.5 mL) 中, 氮气保护下 90°C 反应 4 小时。反应液直接减压浓缩, 用硅胶柱层析纯化得到粗产品, 粗产品通过反相快速色谱法 (色谱条件: 柱: 球形 C18, 20-40 μm , 40 g; 流动相 A: 纯水; 流动相 B: 乙腈; 流速: 40 mL/min; 梯度: 20 分钟内 5%B-95%B; 检测器: 214 nm) 纯化, 得到化合物 **C36** (10.77 mg)。

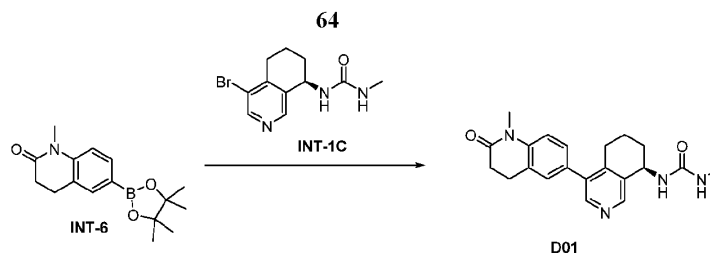
化合物 **C36**: 通过超临界流体色谱分析 (色谱条件: 系统: Waters UPCC (CA-352); 色谱柱名称: DAICEL CHIRALCEL AD ; 色谱柱尺寸: 100 $\times$ 3.0 mm 3.0 μm ; 流动相 A: 超临界 CO_2 ; 流动相 B: 甲醇 (0.1% DEA), A: B = 60: 40; 波长: 214 nm; 流速: 1.5 mL/min; 柱温: 35°C; 柱压: 1800 psi; 进样量: 1.0 μL ; 循环时间: 8.0 min; 保留时间 RT: 1.824 min, cc = 100%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.52 (s, 1 H), 8.32 (s, 1 H), 7.55 (s, 1 H), 7.43 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.31 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.18 (s, 1 H), 5.86 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 5.38-5.33 (m, 1 H), 3.96 (s, 3 H), 2.68-2.56 (m, 2 H), 2.29 (q, J = 7.6 Hz, 2 H), 2.11-2.06 (m, 1 H), 1.88-1.78 (m, 3 H), 1.23 (t, J = 7.6 Hz, 3 H)。

MS (ESI) M/Z : 359.2 $[M+H]^+$ 。

实施例 D01





步骤 1: 化合物 D01 的合成

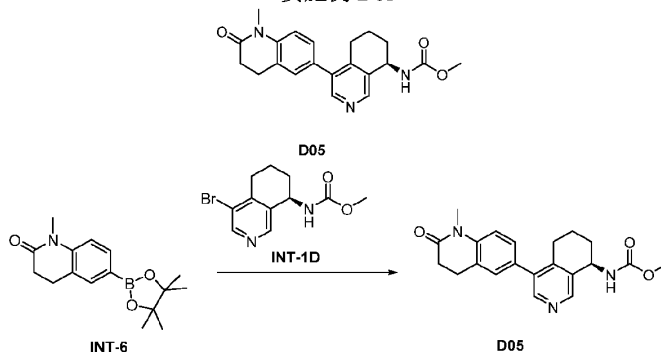
在室温条件下, 向溶有化合物 **INT-1C** (65 mg, 0.23 mmol) 和化合物 **INT-6** (132.09 mg, 0.46 mmol) 的乙醇 (5 mL) 和水 (1 mL) 溶液中, 加入碳酸钾 (63.58 mg, 0.46 mmol) 和四(三苯基磷) 钯 (26.58 mg, 0.023 mmol)。所得混合反应液氮气保护下, 加热 85 °C 搅拌 16 小时。将所得混合反应液减压浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化得到粗品产物, 粗品产物用 Prep-HPLC (分离条件: 制备柱: Waters sunfire C18 10 μ m OBD 19 $\times$ 250mm, 流动相: 0.1% FA 水溶液/CH₃CN, 流速: 20 mL/min, 梯度: 13%-13%, 检测波长: 214nm/254nm, 循环时间: 16 min) 纯化得到化合物 **D01** (28.41 mg)。

化合物 **D01**: 通过超临界流体色谱分析 (色谱条件: 系统: Waters UPCC (CA-060); 色谱柱名称: DAICELCHIRALCEL® OJ; 色谱柱尺寸: 100 $\times$ 3.0mm 3.0 μ m; 流动相 A: 超临界 CO₂; 流动相 B: 甲醇 (0.1%DEA), 梯度: 5%B-40%B; 波长: 214 nm; 流速: 1.5 mL/min; 柱温: 35°C; 柱压: 1800psi, 进样量: 1.0 μ L; 循环时间: 8.0 min); 保留时间 RT: 2.744min, ee=94.7%。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.40 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.26 – 7.23 (m, 2H), 7.17 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.44 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.71 – 5.68 (m, 1H), 4.93 – 4.88 (m, 1H), 3.29 (s, 3H), 2.92 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.65 – 2.55 (m, 7H), 1.90 – 1.84 (m, 1H), 1.74 – 1.69 (m, 3H)。

MS(ESI)M/Z: 365.1 [M+H]⁺。

实施例 D05



步骤 2: 化合物 D05 的合成

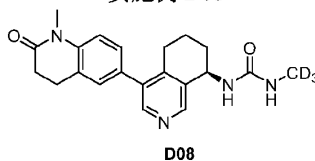
将化合物 **INT-1D** (30 mg, 0.11 mmol)、**INT-6** (61 mg, 0.21 mmol) 和无水碳酸钾 (44 mg, 0.32mmol) 溶于乙醇/水 (5 mL / 1 mL) 中, 在室温下加入四(三苯基磷) 钯 (13 mg, 0.01 mmol), 添加完毕后, 氮气吹扫, 反应在封闭体系中 85°C 持续搅拌 12 小时。将反应液过滤, 减压浓缩, 加饱和食盐水 (50 mL), 乙酸乙酯 (20 mL) 萃取三次, 合并有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 残余物用硅胶柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯=1: 1) 得到粗品, 粗品再通过 Prep-HPLC (分离条件: 制备柱: Waters sunfire C18 10 μ m OBD 19 $\times$ 250mm, 流动相: 0.1% NH₄HCO₃ 水溶液/CH₃CN, 流速: 20 mL/min, 梯度: 34%-38%, 检测波长: 214nm/254nm, 循环时间: 16 min。) 纯化得到化合物 **D05** (20.3 mg)。

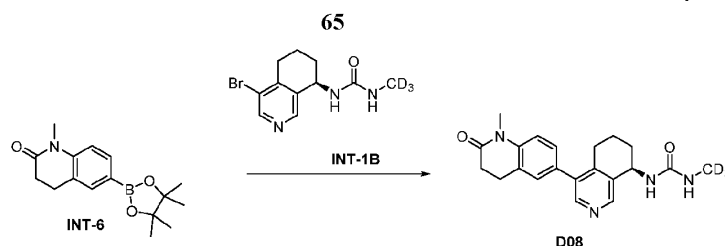
化合物 **D05**: 通过超临界流体色谱分析 (色谱条件: 系统: Waters UPCC (CA352); 色谱柱名称: DAICELCHIRALCEL® AS; 色谱柱尺寸: 100 $\times$ 3.0mm 3.0 μ m; 流动相 A: 超临界 CO₂; 流动相 B: 甲醇 (0.1%DEA), A: B=60: 40; 波长: 214 nm; 流速: 1.5 mL/min; 柱温: 35°C; 柱压: 1800psi, 进样量: 1.0 μ L; 循环时间: 8.0 min); 保留时间 RT: 4.549min, ee=99.3%。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.57 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.19-7.16 (m, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.05 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.03 – 4.97 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 2.95 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.71 (t, J = 8 Hz, 2H), 2.67-2.55 (m, 2H), 2.09-2.05 (m, 1H), 1.93-1.84 (m, 1H), 1.82-1.76 (m, 2H)。

MS (ESI) M/Z: 366.2 [M+H]⁺。

实施例 D08





步骤 1: 化合物 D08 的合成

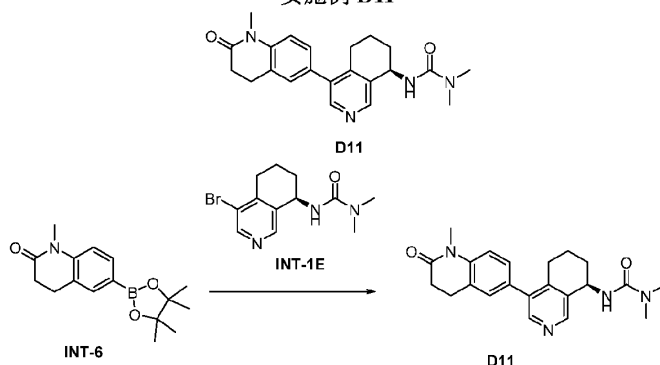
将化合物 INT-1B (40 mg, 0.14 mmol)、INT-6 (80 mg, 0.28 mmol) 和无水碳酸钾 (58 mg, 0.42 mmol) 溶于乙醇 (6 mL)/水 (1 mL) 中, 再加入四(三苯基膦) 钯 (16 mg, 0.01 mmol), 加料完毕后使用 N_2 吹扫, 反应在 $85^\circ C$ 持续搅拌 5 小时。将反应液过滤后减压浓缩, 再加水 (100 mL) 稀释, 乙酸乙酯 (15 mL) 萃取三次。合并有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 残余物用硅胶柱层析得到粗品, 粗品再通过反相快速色谱法 (色谱条件: 柱: 球形 C18, 20-40 μm , 40 g; 流动相 A: 纯水; 流动相 B: 乙腈; 流速: 40 mL/min; 梯度: 20 分钟内 5%B-95%B; 检测器: 214 nm) 纯化, 得到化合物 D08 (33.91 mg)。

化合物 D08: 通过超临界流体色谱分析 (色谱条件: 系统: Waters UPCC (CA352); 色谱柱名称: DAICELCHIRALCEL® OD 色谱柱尺寸: 100×3.0mm 3.0 μm ; 流动相 A: 超临界 CO_2 ; 流动相 B: 甲醇 (0.1%DEA), A: B=60: 40; 波长: 214 nm; 流速: 1.5 mL/min; 柱温: $35^\circ C$; 柱压: 1800psi, 进样量: 0.3 μL ; 循环时间: 8.0 min); 保留时间 RT: 4.390min, ee=98.5%。

1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.40 (s, 1 H), 8.18 (s, 1 H), 7.24 (d, J=8.0 Hz 1 H), 7.23 (s, 1 H), 7.17 (d, J=8.0 Hz 1 H), 6.41 (d, J = 8.4 Hz 1 H), 5.63 (s, 1 H), 4.93-4.88 (m, 1 H), 3.29 (s, 3 H), 2.92 (t, J=7.2 Hz, 2 H), 2.62-2.57 (m, 4 H), 1.88-1.86 (m, 1 H), 1.74-1.66 (m, 3 H)。

MS (ESI) M/Z: 368.2 $[M+H]^+$ 。

实施例 D11



步骤 1: 化合物 D11 的合成

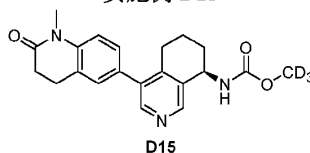
在室温条件下, 向溶有化合物 INT-1E (55 mg, 0.18 mmol) 和化合物 INT-6 (103.38 mg, 0.36 mmol) 的乙醇 (5 mL) 和水 (1 mL) 溶液中, 加入碳酸钾 (49.76 mg, 0.36 mmol) 和四三苯基膦钯 (20.80 mg, 0.018 mmol)。所得混合反应液氮气保护下, 加热 $85^\circ C$ 搅拌 16 小时。将所得混合反应液减压浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化得到粗品产物。粗品产物用 Prep-HPLC (分离条件: 制备柱: Waters sunfire C18 10 μm OBD 19×250mm, 流动相: 0.1% FA 水溶液/ CH_3CN , 流速: 20 mL/min, 梯度: 13%-20%, 检测波长: 214nm/254nm, 循环时间: 16 min) 纯化得到化合物 D11 (14.83 mg)。

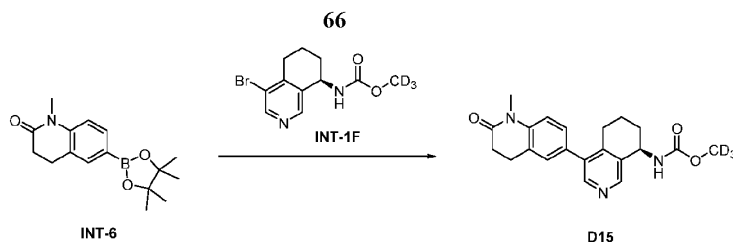
化合物 D11: 通过超临界流体色谱分析 (色谱条件: 系统: Waters UPCC (CA-352); 色谱柱名称: DAICELCHIRALCEL® AS 色谱柱尺寸: 100×3.0mm 3.0 μm ; 流动相 A: 超临界 CO_2 ; 流动相 B: 甲醇 (0.1%DEA), 梯度: 5%B-40%B; 波长: 214 nm; 流速: 1.5 mL/min; 柱温: $35^\circ C$; 柱压: 1800psi, 进样量: 1.0 μL ; 循环时间: 8.0 min); 保留时间 RT: 4.029 min, ee=100%。

1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.38 (s, 1 H), 8.18 (s, 1 H), 7.25-7.23 (m, 2 H), 7.17 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 6.66 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 5.00-4.95 (m, 1 H), 3.29 (s, 3 H), 2.92 (t, J=6.8 Hz, 2 H), 2.84 (s, 6 H), 2.66-2.55 (m, 4 H), 1.90-1.72 (m, 3 H), 1.66-1.61 (m, 1 H)。

MS (ESI) M/Z: 379.2 $[M+H]^+$ 。

实施例 D15



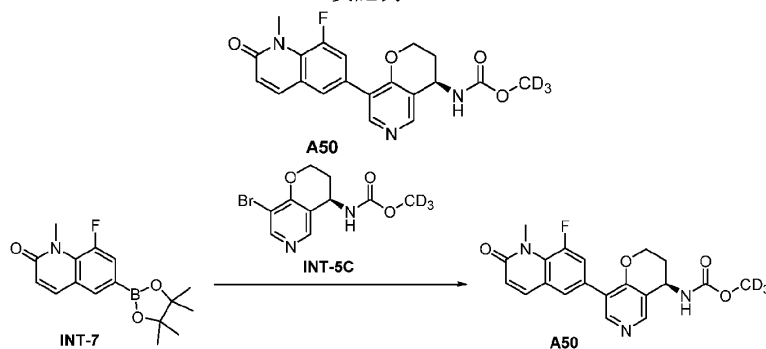
**步骤 1: 化合物 D15 的合成**

在室温条件下, 向溶有化合物 **INT-1F**(26 mg, 0.062 mmol)和化合物 **INT-6**(27 mg, 0.093 mmol)的乙醇(2 mL)和水(0.5 mL)溶液中, 加入碳酸钾(26.00 mg, 0.19 mmol)和四(三苯基膦)钯(7.2 mg, 0.006 mmol)。所得混合反应液氮气保护下, 加热 85 °C 搅拌 16 小时。将所得混合反应液减压浓缩。残余物通过 HPLC 纯化得到化合物 **D15** (2.67 mg)。

化合物 D15: 通过超临界流体色谱分析(色谱条件: 系统: Waters UPCC (CA060); 色谱柱名称: DAICELCHIRALCEL®OJ; 色谱柱尺寸: 100×3.0mm 3.0μm; 流动相 A: 超临界 CO₂; 流动相 B: 甲醇 (0.1%DEA), 梯度: B5%-40%; 波长: 214 nm; 流速: 1.5 mL/min; 柱温: 35°C; 柱压: 1800psi, 进样量: 1.00μL; 循环时间: 8.0 min); 保留时间 RT: 2.630 min, ee=100%。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.39 (s, 1 H), 8.22 (s, 1 H), 7.70 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.25 (J=8.4 Hz, 1 H), 7.24 (s, 1 H), 7.17 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 4.87-4.77 (m, 1 H), 3.29 (s, 3 H), 2.92 (t, J=6.8 Hz, 2 H), 2.69-2.55 (m, 4 H), 1.98-1.87 (m, 1 H), 1.85-1.59 (m, 3 H)。

MS (ESI) M/Z: 369.1[M+H]⁺。

实施例 A50

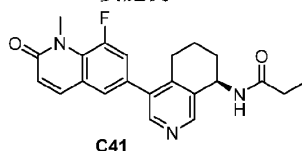
在氮气保护条件下, 向化合物 **INT-5C** (40 mg, 0.14 mmol) 的乙醇和水 (5 mL/1 mL) 中, 加入化合物 **INT-7** (63 mg, 0.21 mmol)、碳酸钾 (57 mg, 0.41 mmol) 和四(三苯基磷)钯 (16 mg, 0.014mmol), 所得混合反应液在 85°C 氮气保护下, 搅拌 8 小时。将所得混合反应液过滤, 母液减压浓缩, 残余物通过柱层析色谱法纯化得到粗品 40 mg。粗品产物用 Prep-HPLC (分离条件: 制备柱: Waters sunfire C18 10μm OBD 19×250mm, 流动相: 0.1% FA 水溶液/CH₃CN, 流速: 20 mL/min, 梯度: 13%-25%, 检测波长: 214nm/254nm, 保留时间: 8.0-9.6 min of 16 min) 纯化得到化合物 **A50** (16.19 mg)。

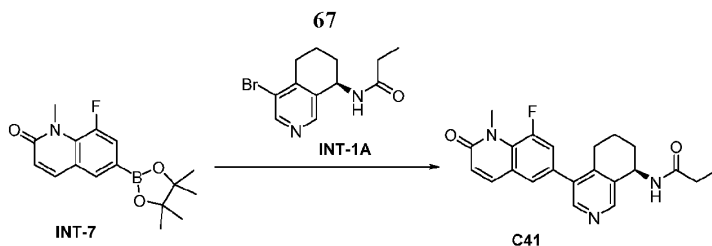
MS (ESI) M/Z: 387.1 [M+H]⁺。

化合物 A50: 通过超临界流体色谱 (色谱条件: 系统: Waters UPCC (CA-352); 色谱柱名称: DAICELCHIRALCEL®AS 色谱柱尺寸: 100×3.0mm 3.0μm; 流动相 A: 超临界 CO₂; 流动相 B: 甲醇 (0.1%DEA), 梯度: 5%B-40%B; 波长: 214 nm; 流速: 1.5 mL/min; 柱温: 35°C; 柱压: 1800psi; 循环时间: 8.0 min) 分析, 保留时间 RT: 4.062 min。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.39 (s, 1 H), 8.32 (s, 1 H), 7.97 (dd, J=9.6 Hz, 1.6 Hz, 1 H), 7.80 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.75 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.67 (dd, J=16.0 Hz, 2.0 Hz, 1 H), 6.71 (d, J=9.6 Hz, 1 H), 4.90-4.85 (m, 1 H), 4.41-4.31 (m, 2 H), 3.81 (d, J=8.4 Hz, 3 H), 2.14-2.09(m, 1 H), 2.02-1.97 (m, 1 H)。

¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -121.58。

实施例 C41

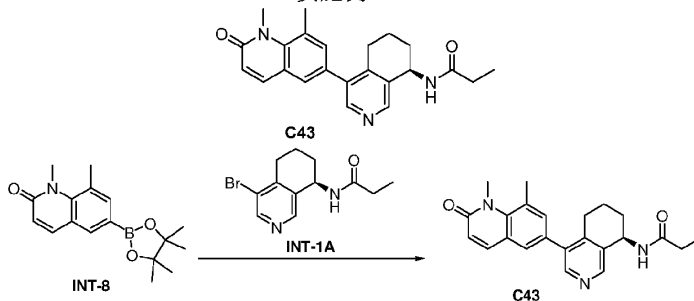


将化合物 **INT-1A** (33 mg, 0.12 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (5 mL) 和水 (0.5 mL) 中, 依次加入化合物 **INT-7** (73 mg, 0.24 mmol)、碳酸钾 (50 mg, 0.36 mmol) 和 1,1'-双(二苯基膦)二茂铁二氯化钯 (9 mg, 0.012 mmol) 氮气置换三次后, 85°C 反应 16 小时。LCMS 监测反应完成。反应液直接减压浓缩, 用硅胶柱层析纯化得到粗产品, 粗产品通过反相快速色谱法 (色谱条件: 柱: 球形 C18, 20-40 μ m, 40 g; 流动相 A: 纯水; 流动相 B: 乙腈; 流速: 40 mL/min; 梯度: 20 分钟内 5%B-95%B; 检测器: 214 nm) 纯化, 当流动相 B 含量达到 25% 时, 收集得到化合物 **C41** (32.17 mg)。

MS(ESI) M/Z: 380.2[M+H]⁺。

¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.38 (s, 1 H), 8.29 (s, 1 H), 8.29 (d, *J*=7.2 Hz, 1 H), 7.97 (dd, *J*=9.6 Hz, 1.6 Hz, 1 H), 7.60-7.55 (m, 2 H), 6.73 (d, *J*=9.6 Hz, 1 H), 5.13-5.08 (m, 1 H), 3.82 (d, *J*=8.4 Hz, 3 H), 2.66 (t, *J*=10.0 Hz, 1 H), 2.20-2.13 (m, 2 H), 1.91-1.87 (m, 1 H), 1.82-1.70 (m, 3 H), 1.06 (t, *J*=7.6 Hz, 3 H)。

实施例 C43

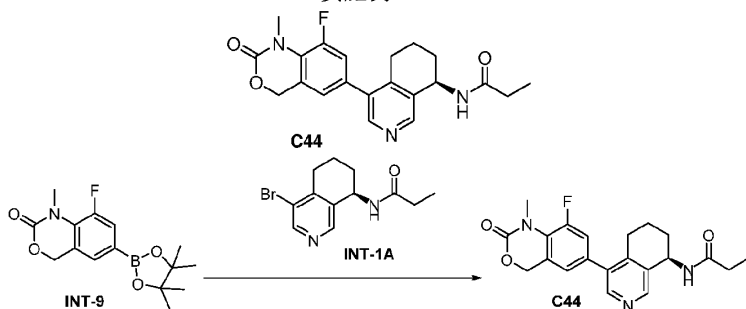


在氮气保护条件下, 向化合物 **INT-8** (64 mg, 0.22 mmol) 的二氧六环和水 (5/0.5 mL) 混合物中, 加入化合物 **INT-1A** (30 mg, 0.11 mmol)、碳酸钾 (44 mg, 0.32 mmol) 和 [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(II)二氯甲烷络合物 (8 mg, 0.011 mmol), 所得混合反应液在 90°C 氮气保护下, 搅拌 16 小时。将所得混合反应液过滤, 减压浓缩, 残余物通过柱层析色谱纯化得到粗品 39 mg。粗品通过反相快速色谱法 (色谱条件: 柱: 球形 C18, 20-40 μ m, 25 g; 流动相 A: 含有 0.1% 的甲酸; 流动相 B: 乙腈; 流速: 35 mL/min; 梯度: 30 分钟内 5%B-95%B; 检测器: 214 nm) 纯化, 当流动 B 含量达到 30% 时, 收集产物减压浓缩纯化得到化合物 **C43** (17.52 mg)。

MS (ESI) M/Z: 376.1 [M+H]⁺。

¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.35 (s, 1 H), 8.28 (d, *J*=8.4 Hz, 1 H), 8.27 (s, 2 H), 7.90 (d, *J*=9.2 Hz, 1 H), 7.56 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H), 7.42 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H), 6.64 (d, *J*=9.6 Hz, 1 H), 5.13-5.08 (m, 1 H), 3.79 (s, 3 H), 2.77 (s, 3 H), 2.65-2.62 (m, 2 H), 2.18-2.10 (m, 2 H), 2.19-2.13 (m, 2 H), 1.92-1.87 (m, 1 H), 1.79-1.68 (m, 3 H), 1.06 (t, *J*=7.6 Hz, 3 H)。

实施例 C44



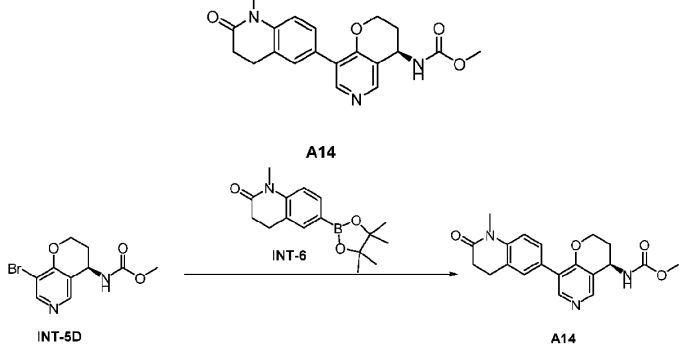
在化合物 **INT-9** (30 mg, 0.098 mmol) 和化合物 **INT-1A** (24.97 mg, 0.088 mmol) 的 1,4-二氧六环 (5.0 mL) 和水 (0.5 mL) 溶液中, 加入碳酸钾 (40.63 mg, 0.29 mmol) 和 [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物 (8.00 mg, 0.0098 mmol)。所得混合反应液氮气保护下, 加热 85 °C 搅拌 5 小时。LCMS 监控显示原料消失, 残余物用 Prep-HPLC 纯化得到化合物 **C44** (3.16 mg)。

MS (ESI) M/Z: 384.1[M+H]⁺。

¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.35 (s, 1 H), 8.27 (d, *J*=8.4 Hz, 1 H), 8.23 (s, 1 H), 7.33 (d, *J*=13.6 Hz, 1.6 Hz, 1 H), 7.17 (d, *J*=1.2 Hz, 1 H), 5.28 (s, 2 H), 5.14-5.05 (m, 1 H), 3.43 (d, *J*=6.0 Hz, 3 H), 2.68-2.59 (m, 2 H), 2.22-2.09 (m, 2 H), 1.94-1.83 (m, 1 H), 1.80-1.63 (m, 3 H), 1.05 (t, *J*=7.6 Hz, 3 H)。

68

实施例 A14

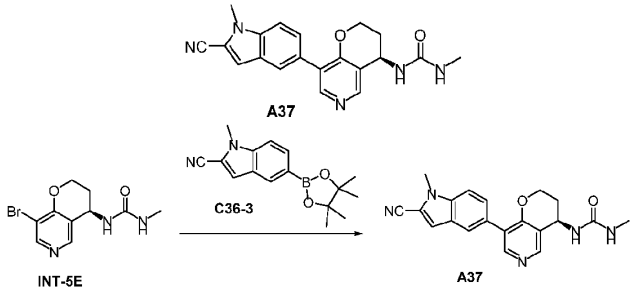


5 在室温条件下，向溶有 **INT-5D** (25 mg, 0.087 mol) 和 **INT-6** (37.47 mg, 0.13 mmol) 的乙醇 (2 mL) 和水 (0.5 mL) 溶液中，加入碳酸钾 (36.07 mg, 0.26 mmol) 和四(三苯基膦)钯 (10.05 mg, 0.0087 mmol)。所得混合反应液氮气保护下，加热 85 °C 搅拌 16 小时。将所得混合反应液减压浓缩。残余物通过 HPLC 纯化得到化合物 **A14** (22.02 mg)。

MS (ESI) M/Z: 368.1[M+H]⁺。

10 ¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.26 (s, 1 H), 8.25 (s, 1 H), 7.80 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 7.39 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.36 (s, 1 H), 7.15 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 4.90-4.81 (m, 1 H), 4.38-4.23 (m, 2 H), 3.61 (s, 3 H), 3.28 (s, 3 H), 2.91 (d, J=6.8 Hz, 2 H), 2.57 (d, J=8.0 Hz, 2 H), 2.15-2.04 (m, 1 H), 2.02-1.91 (m, 1 H)。

实施例 A37



15 在室温条件下，向溶有 **INT-5E** (25 mg, 0.087 mol) 和 **C36-3** (36.82 mg, 0.13 mmol) 的乙醇 (2 mL) 和水 (0.5 mL) 溶液中，加入碳酸钾 (36.07 mg, 0.26 mmol) 和四(三苯基膦)钯 (10.05 mg, 0.0087 mmol)。所得混合反应液氮气保护下，加热 85 °C 搅拌 16 小时。将所得混合反应液减压浓缩。残余物通过 HPLC 纯化得到化合物 **A37** (5.23 mg)。

20 通过超临界流体色谱 (色谱条件: 系统: Waters UPCC (CA060); 色谱柱名称: DAICELCHIRALCEL®OD 色谱柱尺寸: 100×3.0mm 3.0μm; 流动相 A: 超临界 CO₂; 流动相 B: 甲醇 (0.1%DEA), A:B=60%-40%; 波长: 214 nm; 流速: 1.5 mL/min; 柱温: 35°C; 柱压: 1800psi, 进样量: 1.00μL; 循环时间: 8.0 min) 分析, 保留时间 RT: 1.778 min。

MS (ESI) M/Z: 362.1[M+H]⁺。

25 ¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.29 (s, 1 H), 8.28 (s, 1 H), 7.80 (d, J=0.8 Hz, 1 H), 7.67 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 7.54 (dd, J=8.8 Hz, 1.6 Hz, 1 H), 7.47 (s, 1 H), 6.58 (d, J=7.6 Hz, 1 H), 5.73 (q, J=4.8 Hz, 1 H), 4.98-4.89 (m, 1 H), 4.39-4.30 (m, 1 H), 4.29-4.19 (m, 1 H), 3.93 (s, 3 H), 2.61 (d, J=4.8 Hz, 3 H), 2.13-2.02 (m, 1 H), 2.01-1.90 (m, 1 H)。

生物学评价

以下结合测试例进一步描述解释本公开，但这些实施例并非意味着限制本公开的范围。

测试例 1: 本公开化合物对 CYP11B2 的抑制作用

30 G402 细胞(ATCC, CRL 1440) 是从一名肾功能衰竭的白人女性患者肾脏中分离出的上皮样细胞，是一种平滑肌母细胞瘤。为了筛选高特异性 CYP11B2 抑制剂，我们特选用稳定表达人 CYP11B2 酶或人 CYP11B1 酶的 G402 细胞系，进行实验开发。

35 稳转细胞系构建: 表达质粒含有合适的启动子、合适的耐药标记和人 CYP11B1 或 CYP11B2 的 ORF, 使用标准技术将表达质粒转染到 G402 细胞中，然后选择特定的耐药标记嘌呤霉素 (puromycin) 对这些细胞进行筛选，选择稳定表达人 CYP11B2 单克隆细胞进行扩增，11-脱氧皮质酮 (11-DOC)作为特异底物，对醛固酮生成进行酶活性评估; 选择稳定表达人 CYP11B1 单克隆细胞进行扩增，11-脱氧皮质醇 (11-DC) 作为特异底物、皮质醇生成作为检测对象对酶活进行特异性评估。将稳定表达 CYP11B1/CYP11B2 的 G402 细胞系在 37°C、5%CO₂、95%空气、全培养基(McCoy's 5A + 10% FBS + 1%PS +0.5μg/mL puromycin) 中培养。

酶抑制活性检测: 将 CYP11B1 G402/CYP11B2 G402 细胞平铺于细胞培养板中。24h 后更换酶测试系统(DMEM/F12

+2.5%碳吸附 FCS)。加入系列不同浓度的小分子抑制剂，1h 后加入合适浓度的特异性底物（1 μM 11-DOC/1 μM 11-DC），和细胞共同孵育 16h 后收集细胞，用 AB SCIEX TRIPLE QUAD 5500+, CTO-40S 仪器用 LC/MC 方法进行特异性产物检测（CYP11B2 酶检测醛固酮；CYP11B1 酶检测皮质醇）。

化合物的 IC₅₀ 值基于 G402 的测试系统测定。根据各个浓度下化合物产物的生成情况，对酶活性的剂量抑制性通过加入的抑制剂浓度（x 轴）相对于对照组产物抑制活性百分比（y 轴）作图计算，然后使用 XLfit 5.5.0 用最小二乘法将以下数据进行 4 参数拟合计算：

$Y=Bottom + (Top-Bottom)/(1+10^{((LogIC_{50}-X)\times HillSlope)})$ ；X 轴：抑制剂浓度取 Log 值；
Y 轴：相对于对照组产物抑制活性百分比；

logIC₅₀：使用 XLfit 确定 IC₅₀。

最大酶活性对应于不存在抑制剂时，对照组产物类固醇/醛固酮的量，为 100%，最小酶活性对应于存在抑制剂时，参比对照组产物类固醇/醛固酮的量。实验结果参见表 3。

表 3 本公开化合物对 CYP11B2 和 CYP11B1 的抑制活性

实施例化合物	CYP11B2 抑制 IC ₅₀ (nM)	CYP11B1 抑制 IC ₅₀ (nM)
A01	41.7	
C04	19.2	2501.7
C06	31.1	2395.1
C07	13.2	1153.2
C09	31.0	3853.3
C15	24.5	2552
C16	43.3	
C21	26.5	
C24	24.2	
D01	5.9	
D03	8.1	
D05	3.4	
A02-P2	12.3	3677
A04-P1	5.6	244
A08	8.2	3384
A09	13.8	18789
A10-P2	1.8	316
A11	7.3	1258
A12	12.6	3122
A13	4.5	381
A14	2.3	202
A15	9.9	
A16	9.5	
A17	23.1	
A18	7.5	517
C33	32.7	
C36	1.4	266
C37	11.4	1717
C41	11.1	4904
C42	11.1	4035
C43	16.7	7218
C44	18.7	
D06	8.2	288
D07-P1	33.9	
D07-P2	11.8	1626
D08	11	803
D09	28.2	
D10	4.7	275
D11	7.4	1056
D12	7.3	362
D15	2.5	128
D16	19.5	1234
D17	33.3	
D14	13	
C02	16.9	
C45	33.0	

A19	35.5	
A20	29.1	
A21	9.4	739
A22	7.6	1193
A23	12.5	1924
A24	11.7	1552
A25	14.9	2149
A26	19.0	
A27	5.0	213
A28	3.6	111
A29	8.8	479
A32	34.7	
A33	9.7	312
A34	7.5	294
A35	1.4	184
A36	1.3	136
A37	2.5	311
A38	2.3	283
A39	10.1	1447
A40	6.1	487
A41	28.9	
A42	12.9	1697
A43	6.6	572
A44	21.9	
A47	6.9	720
A48	5.9	712
A49	14.9	2210
A50	11.1	2115
A51	4.4	625
A52	5.9	797
A53	13.1	2007
A54	13.6	1664
A55	4.5	
A56	11.6	

结果显示，本公开化合物对 CYP11B2 具有明显的抑制作用，且具有明显的选择性抑制作用。

测试例 2：本公开化合物在小鼠和大鼠体内的药代动力学测定

以小鼠和大鼠为受试动物，研究本公开化合物经灌胃给药（P.O.）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，评价本公开化合物在小鼠和大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，浙江维通利华实验动物技术有限公司。

大鼠，Sprague-Dawley，雄性，浙江维通利华实验动物技术有限公司、上海吉辉实验动物饲养有限公司。

1.3 给药

1.3.1 小鼠给药：

给药方式：P.O.；给药信息：3 只小鼠，给药剂量为 10 mg/kg，给药体积为 10 mL/kg，给药溶媒为 5%DMSO/10%Solutol HS15/85%water（5vol%二甲基亚砜+10vol%增溶剂 HS15+85vol%水）；

给药化合物：实施例化合物 C07、实施例化合物 A16、实施例化合物 A50、实施例化合物 C41、实施例化合物 C44、对照例化合物；

1.3.2 大鼠给药：

给药方式：P.O.；给药信息：3 只大鼠，给药剂量为 10 mg/kg，给药体积为 10 mL/kg，给药溶媒为 5%DMSO/10%Solutol HS15/85%water。

给药化合物：实施例化合物 A02-P2、实施例化合物 A09、实施例化合物 C43、对照例化合物。

1.4 实验器材

离心机购自 Eppendorf 公司，移液器购自 Eppendorf 公司，涡旋仪购自 IKA。

1.5 样品采集

小鼠和大鼠给药后，在 0.0833 (IV)、0.25、0.5、1、2、4、8 和 24 小时，静脉采血分别为各 0.03 mL 和 0.2mL，置于 EDTA-K2 试管中，于 4 °C、4000 g 离心 5 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) 10 μ L 血浆样品加入 200 μ L 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。

大鼠血浆样品处理：

- 1) 50 μ L 血浆样品加入 200 μ L 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 8.3 计算得到，小鼠 P.O. 的药代动力学参数见表 4，大鼠 P.O. 的药代动力学参数见表 5。其中，C_{max} 表示最大血药浓度，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。

表 4 本公开化合物在小鼠体内的药代动力学参数

化合物	剂量	C _{max}	T _{1/2}	MRT _{Inf}	AUC ₀₋₂₄
	(mg/kg)	(nM)	(hr)	(hr)	(hr×nM)
C07	10	30193	2.54	4.36	223279
A16	10	51700	1.07	2.37	183998
A50	10	9067	/	/	136296
C41	10	24984	2.83	5.07	209331
C44	10	53119	2.28	4.78	420726
对照例化合物	10	12207	1.86	3.59	57331

注：“/”表示未测定

结论：从表 4 可以看出，本公开化合物在小鼠体内具有良好的药代动力学性质。

表 5 本公开化合物在大鼠体内的药代动力学参数

化合物	剂量	C _{max}	T _{1/2}	MRT _{Inf}	AUC ₀₋₂₄
	(mg/kg)	(nM)	(hr)	(hr)	(hr×nM)
A02-P2	10	22693	3.47	5.30	189686
A09	10	52098	5.91	8.19	521831
C43	10	47896	4.77	6.24	344535
对照例化合物	10	11372	4.31	6.41	108679

结论：从表 5 可以看出，本公开化合物在大鼠体内具有良好的药代动力学性质。

测试例 3：本公开化合物在猴体内的药代动力学测定

以食蟹猴为受试动物，研究本公开化合物经灌胃给药 (P.O.) 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，体现公开化合物在食蟹猴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

食蟹猴，雄性，安凯毅博（湛江）生物技术有限公司。

1.3 给药

给药方式：P.O.；给药剂量为 1 mg/kg；给药体积为 5 mL/kg；给药溶媒为 5%DMSO/10%Solutol HS15/85%water；
给药化合物：实施例化合物 A02-P2、实施例化合物 A10-P2、实施例化合物 A50、实施例化合物 C43 和对照例化

合物。

1.4 实验器材

离心机购自 Eppendorf 公司，移液器购自 Eppendorf 公司，涡旋仪购自 IKA。

1.5 样品采集

食蟹猴给药后，在 0.25、0.5、1、2、4、8 和 24 小时，静脉采血为 0.3 mL，置于 EDTA-K₂ 试管中，于 4 °C、4000 g 离心 5 min 分离血浆，于-80°C 保存。

1.6 样品处理

食蟹猴血浆样品处理：

- 1) 50 μ L 血浆样品加入 200 μ L 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 8.3 计算得到，食蟹猴灌胃药物的药代动力学参数见表 6。其中，C_{max} 表示最大血药浓度，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。

表 6 本公开化合物在猴体内的药代动力学参数

化合物	给药途径	剂量	C _{max}	T _{1/2}	MRT _{Inf}	AUC ₀₋₂₄
		(mg/kg)	(nM)	(hr)	(hr)	(hr×nM)
A02-P2	P.O.	1	1603	7.44	8.77	12813
A10-P2	P.O.	1	3283	8.48	9.14	29108
A50	P.O.	1	1142	10.5	13.0	13519
对照例化合物	P.O.	1	834	/	/	6000

注：“/”表示未测定

结论：从表 6 可以看出，本公开化合物在食蟹猴体内具有良好的药代动力学性质。

测试例 4：本公开化合物在猴体内的药效学测定

以食蟹猴为受试动物，研究本公开多个化合物在 0.1mpk 等多个剂量（如 0.03mpk、0.1mpk 和 0.3mpk）下灌胃给药（P.O.）对体内多个血浆激素水平的药效学评估。

1. 试验方案

1.1 试验药品：

本公开部分化合物：实施例化合物 A02-P2、实施例化合物 A09、实施例化合物 C43、实施例化合物 C44、实施例化合物 A50。

1.2 试验动物

雄性食蟹猴，苏州西山中科实验动物有限公司，动物生产许可证号 SCXK（苏）2023-0001，动物使用许可证号，SYXK（苏）2020-0017。

1.3 给药方案：

将雄性食蟹猴进行灌胃给药（P.O.），剂量设置为：0mpk（vehicle 组，即 Veh 组）、0.03mpk、0.1mpk、0.3mpk。每组在给药后 1 小时肌注 15μg/kg ACTH 刺激。各组在给药前 1h 和给药后多个时间点进行连续静脉采血，收集血样，用 LC/MS 方法分析多个时间点的血浆醛固酮以及前体、血浆皮质酮和前体的含量。

1.4 实验器材：

表 7 实验器材

名称	型号	生产厂家
低速冷冻离心机	KDC-2044	安徽中科中佳科学仪器有限公司
超低温冰箱	DW-HL398G	中科美菱低温科技股份有限公司
洁净工作台	SW-CJ-1FD	苏州尚田洁净技术有限公司
电子台秤	IW2P1-300IG-R	茵泰科工业称重设备（北京）有限公司
液相	ACQUITY UPLC I-Class PLUS	Waters
质谱	ATriple Quad™ 7500	SCIEX

1.5 样品采集

灌胃给药前 1h-2h，肌肉给 ACTH（促肾上腺皮质激素）后多个时间点，采用静脉采血，置于 EDTA-K2 试管中，4℃ 2600g 离心 10 min，分离血浆，于-80℃ 保存。

1.6 液相分析

HPLC: Waters ACQUITY UPLC I-Class PLUS；

质谱条件：ATriple Quad™ 7500 (Serial No.FA224362212)质谱仪；

色谱柱：phenomenex kinetex 2.6μm C8 100A 50×4.60mm；

移动相：A 液为 含 0.1% 甲酸 0.5mM 氟化铵溶液，B 液为 MeOH。

2. 实验结果与分析

药效结果分析如表 8、表 9、表 10、表 11、表 12、图 1、图 2、图 3、图 4 和图 5 所示。其中，图 1 为实施例化合物 C44 在猴体内的药效学结果图；图 2 为实施例化合物 A09 在猴体内的药效学结果图；图 3 为实施例化合物 A50 在猴体内的药效学结果图；图 4 为实施例化合物 C43 在猴体内的药效学结果图；图 5 为实施例化合物 A02-P2 在猴体内的药效学结果图。

图 1、图 2、图 3、图 4、图 5 的数据基于 ACTH 刺激后 30min 的 PD 变化进行分析，ACTH 刺激后 30min PD 相对对照组（Veh 组）百分比作为药效评价主要依据，并根据下述公式得到：

PD 相对于对照组百分比% = （给药组 ACTH 刺激后 30min PD / 对照组 ACTH 刺激后 30min PD）×100%，PD 为醛固酮或皮质醇。

表 8 实施例化合物 C44 在猴体内的药效学评价

	剂量	醛固酮 (ng/mL)		皮质醇(ng/mL)	
	mpk	0h	30min	0h	30min
Veh	0	0.24	0.61	343.3	474.3
C44	0.03	0.07	0.28	279.5	384.0
	0.1	0.24	0.20	455.0	538.5
	0.3	0.07	0.07	265.5	396.0

表 9 实施例化合物 A09 在猴体内的药效学评价

	剂量	醛固酮 (ng/mL)		皮质醇 (ng/mL)	
	mpk	0h	30min	0h	30min
Veh	0	0.32	0.92	272.3	365.3
A09	0.03	0.20	0.34	214.0	285.3
	0.1	0.24	0.12	256.7	345.0
	0.3	0.08	0.07	286.7	388.3

5

表 10 实施例化合物 A50 在猴体内的药效学评价

	剂量	醛固酮 (ng/mL)		皮质醇 (ng/mL)	
	mpk	0h	30min	0h	30min
Veh	0	0.34	0.86	358.0	423.0
A50	0.03	0.12	0.22	358.3	430.0
	0.1	0.49	0.12	282.0	386.0
	0.3	0.12	0.06	304.7	369.7

表 11 实施例化合物 C43 在猴体内的药效学评价

	剂量	醛固酮 (ng/mL)		皮质醇 (ng/mL)	
	mpk	0h	30min	0h	30min
Veh	0	0.25	0.75	293.8	368.3
C43	0.03	0.16	0.26	268.3	358.7
	0.1	0.16	0.15	282.0	386.0
	0.3	0.20	0.14	276.0	346.7

表 12 实施例化合物 A02-P2 在猴体内的药效学评价

	剂量	醛固酮 (ng/mL)		皮质醇 (ng/mL)	
	mpk	0h	30min	0h	30min
Veh	0	0.26	0.67	345.3	448.3
A02-P2	0.03	0.13	0.27	269.0	384.0
	0.1	0.40	0.20	436.0	599.0
	0.3	0.13	0.05	283.0	387.0

10

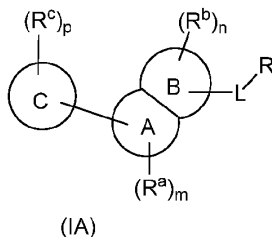
结论：从表 8、表 9、表 10、表 11、表 12 和图 1-图 5 可以看出，本公开化合物可有效抑制 ACTH 刺激引起的醛固酮释放，同时不引起皮质醇等激素的显著改变。

以上所述仅为本申请的较佳实施例，并不用以限制本申请，凡在本申请的精神和原则之内，所做的任何修改、等同替换、改进等，均应包含在本申请保护的范围之内。

15

权 利 要 求

1. 一种通式(IA)所示的化合物、其立体异构体、其同位素衍生物、其前药、其氮氧化物、其溶剂合物或其可药用的盐；



其中：

环 A 选自 5 至 6 元杂芳基；

环 B 选自 3 至 8 元杂环基、3 至 8 元单环烷基、3 至 8 元单环烯基、5 至 10 元稠环基、5 至 10 元螺环基和 5 至 10 元桥环基；

环 C 选自苯基、5 至 6 元杂芳基、7 至 14 元稠芳基、6 至 14 元稠杂环基、6 至 14 元稠杂芳基和 6 至 14 元稠环基；

L 选自 $-\text{NR}^{\text{n1}}-$ 、 $-(\text{CR}^{\text{d}}\text{R}^{\text{e}})_r-$ 、 $-(\text{CR}^{\text{d}}=\text{CR}^{\text{e}})_r-$ 、 $-\text{O}-(\text{CR}^{\text{d}}\text{R}^{\text{e}})_r-$ 、 $-(\text{CR}^{\text{d}}\text{R}^{\text{e}})_r-\text{O}-$ 、 $-\text{NR}^{\text{n1}}-(\text{CR}^{\text{d}}\text{R}^{\text{e}})_r-$ 、 $-(\text{CR}^{\text{d}}\text{R}^{\text{e}})_r-\text{NR}^{\text{n1}}-$ 、 $-(\text{CR}^{\text{d}}\text{R}^{\text{e}})_r-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-(\text{CR}^{\text{d}}\text{R}^{\text{e}})_r-$ 、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$ 、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^{\text{n1}}-$ 、 $-\text{NR}^{\text{n1}}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$ 、 $-\text{NR}^{\text{n1}}-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^{\text{n1}}-$ 、 $-(\text{CR}^{\text{d}}\text{R}^{\text{e}})_r-\text{NR}^{\text{n1}}-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^{\text{n1}}-(\text{CR}^{\text{d}}\text{R}^{\text{e}})_r-$ 、 $-\text{NR}^{\text{n1}}-\text{C}(\text{O})-(\text{CR}^{\text{d}}\text{R}^{\text{e}})_r-$ 、 $-\text{NR}^{\text{n1}}-\text{S}(\text{O})_2-$ 和 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{NR}^{\text{n1}}-$ ；

R 选自氢原子、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、卤素、氰基、 $-\text{OR}^0$ 、 $-\text{NR}^{\text{n2}}\text{R}^{\text{n3}}$ 、3 至 8 元杂环基、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元环烯基、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、3 至 8 元杂环基、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元环烯基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基各自独立地任选被选自氘原子、卤素、氧代基、 C_{1-6} 烷基、氘代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、氰基、 $-\text{NR}^{\text{n4}}\text{R}^{\text{n5}}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{n4}}\text{R}^{\text{n5}}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^0$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^0$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{n4}}\text{OR}^0$ 、 $-\text{OR}^0$ 、羟 C_{1-6} 烷基、3 至 8 元杂环基、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元环烯基、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^{n1} 和 R 与其相连的原子共同形成 3 至 8 元杂环基或 5 至 10 元杂芳基；其中，所述的 3 至 8 元杂环基或 5 至 10 元杂芳基各自独立地任选被选自氘原子、卤素、氧代基、 C_{1-6} 烷基、氘代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、氰基、 $-\text{NR}^{\text{n4}}\text{R}^{\text{n5}}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{n4}}\text{R}^{\text{n5}}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^0$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^0$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{n4}}\text{OR}^0$ 、 $-\text{OR}^0$ 、羟 C_{1-6} 烷基、3 至 8 元杂环基、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元环烯基、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；

各个 R^{a} 、 R^{b} 和 R^{c} 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、氘原子、 C_{1-6} 烷基、 $-\text{OR}^0$ 、 $-\text{NR}^{\text{n2}}\text{R}^{\text{n3}}$ 、卤素、氰基、氧代基、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{n2}}\text{R}^{\text{n3}}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^0$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^0$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{n4}}\text{OR}^0$ 、3 至 8 元杂环基、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元环烯基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基各自独立地任选被选自氘原子、卤素、氧代基、 C_{1-6} 烷基、氘代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、氰基、 $-\text{NR}^{\text{n4}}\text{R}^{\text{n5}}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{n4}}\text{R}^{\text{n5}}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^0$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^0$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{n4}}\text{OR}^0$ 、 $-\text{OR}^0$ 、羟 C_{1-6} 烷基、3 至 8 元杂环基、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元环烯基、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；

或者其中的两个 R^{b} 与其相连接的原子一起形成 3 至 8 元杂环基或 3 至 8 元环烷基，其中，所述的 3 至 8 元杂环基和 3 至 8 元环烷基各自独立地任选被选自氘原子、卤素、氧代基、 C_{1-6} 烷基、氘代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、氰基、 $-\text{NR}^{\text{n4}}\text{R}^{\text{n5}}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{n4}}\text{R}^{\text{n5}}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^0$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^0$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{n4}}\text{OR}^0$ 、 $-\text{OR}^0$ 、羟 C_{1-6} 烷基、3 至 8 元杂环基、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元环烯基、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；

或者其中的两个 R^{c} 与其相连接的原子一起形成 3 至 8 元杂环基或 3 至 8 元环烷基，其中，所述的 3 至 8 元杂环基和 3 至 8 元环烷基各自独立地任选被选自氘原子、卤素、氧代基、 C_{1-6} 烷基、氘代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、氰基、 $-\text{NR}^{\text{n4}}\text{R}^{\text{n5}}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{n4}}\text{R}^{\text{n5}}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^0$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^0$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{n4}}\text{OR}^0$ 、 $-\text{OR}^0$ 、羟 C_{1-6} 烷基、3 至 8 元杂环基、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元环烯基、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^{b} 和 R 与其相连的原子共同形成 3 至 8 元杂环基、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元环烯基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基；其中，所述的 3 至 8 元杂环基、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元环烯基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基各自独立地任选被选自氘原子、卤素、氧代基、 C_{1-6} 烷基、氘代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、氰基、 $-\text{NR}^{\text{n4}}\text{R}^{\text{n5}}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{n4}}\text{R}^{\text{n5}}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^0$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^0$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{n4}}\text{OR}^0$ 、 $-\text{OR}^0$ 、羟 C_{1-6} 烷基、3 至 8 元杂环基、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元环烯基、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；

R^{d} 和 R^{e} 在每次出现时相同或不同，且各自独立地选自氢原子、氘原子、 C_{1-6} 烷基、卤素、氘代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、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、 $-\text{OR}^0$ 和卤代 C_{1-6} 烷氧基；

R^0 在每次出现时相同或不同，且各自独立地选自氢原子、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、羟 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、3 至 8 元杂环基、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元环烯基、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、3 至 8 元杂环基、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元环烯基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基各自独立地任选被选自氘原子、卤素、氧代基、 C_{1-6} 烷基、氘代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、氰基、 $-\text{NR}^{\text{n4}}\text{R}^{\text{n5}}$ 、

$-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{m4}}\text{R}^{\text{m5}}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{o}}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{o}}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{m4}}\text{OR}^{\text{o}}$ 、 $-\text{OR}^{\text{o}}$ 、羟 C_{1-6} 烷基、3 至 8 元杂环基、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元环烯基、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；

R^{n1} 、 R^{n2} 、 R^{n3} 、 R^{n4} 和 R^{n5} 在每次出现时相同或不同，且各自独立地选自氢原子、 C_{1-6} 烷基、羟 C_{1-6} 烷基、3 至 8 元杂环基、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元环烯基、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 元杂环基、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元环烯基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基各自独立地任选被选自氘原子、卤素、氧代基、 C_{1-6} 烷基、氘代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、氰基、 $-\text{NR}^{\text{m4}}\text{R}^{\text{m5}}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{m4}}\text{R}^{\text{m5}}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{o}}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{o}}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{m4}}\text{OR}^{\text{o}}$ 、 $-\text{OR}^{\text{o}}$ 、羟 C_{1-6} 烷基、3 至 8 元杂环基、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元环烯基、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^{n2} 和 R^{n3} 、 R^{n4} 和 R^{n5} 分别与各自相连的氮原子一起形成 3 至 8 元杂环基；其中，所述的 3 至 8 元杂环基任选被选自氘原子、卤素、氧代基、 C_{1-6} 烷基、氘代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、氰基、 $-\text{NR}^{\text{m4}}\text{R}^{\text{m5}}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{m4}}\text{R}^{\text{m5}}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{o}}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{o}}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{m4}}\text{OR}^{\text{o}}$ 、 $-\text{OR}^{\text{o}}$ 、羟 C_{1-6} 烷基、3 至 8 元杂环基、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元环烯基、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；

n 为 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11 或 12；

m 为 0、1、2、3、4、5 或 6；

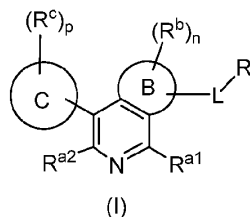
p 为 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11 或 12；且

r 为 0、1、2、3 或 4。

2. 根据权利要求 1 所述的化合物、其立体异构体、其同位素衍生物、其前药、其氮氧化物、其溶剂合物或其可药用的盐，其中环 A 选自含 1 至 3 个氮原子的 5 至 6 元杂芳基；

优选地，环 A 选自吡啶基、嘧啶基、哒嗪基和含 1 至 3 个氮原子的 5 元杂芳基。

3. 根据权利要求 1 或 2 所述的化合物、其立体异构体、其同位素衍生物、其前药、其氮氧化物、其溶剂合物或其可药用的盐，其为通式(I)所示的化合物、其立体异构体、其同位素衍生物、其前药、其氮氧化物、其溶剂合物或其可药用的盐；



其中：

R^{a1} 、 R^{a2} 相同或不同，且各自独立地如权利要求 1 中 R^{a} 所定义；

环 B 选自 3 至 8 元杂环基、5 至 6 元环烯基、7 至 8 元单环环烷基、5 至 10 元稠环基、5 至 10 元螺环基和 5 至 10 元桥环基；

环 C 选自苯基、5 至 6 元杂芳基、7 至 14 元稠芳基、6 至 14 元稠杂环基、6 至 14 元稠杂芳基和 6 至 14 元稠环基；

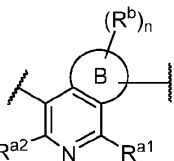
L 选自 $-\text{NR}^{\text{n1}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{n1}}-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{NR}^{\text{n1}}-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^{\text{n1}}$ 和 $-\text{CR}^{\text{d}}=\text{CR}^{\text{e}}$ ；或者 R^{n1} 和 R 与其相连的原子共同形成 3 至 8 元杂环基或 5 至 10 元杂芳基；其中，所述的 3 至 8 元杂环基或 5 至 10 元杂芳基各自独立地任选被选自卤素、氧代基、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、氰基、 $-\text{NR}^{\text{m4}}\text{R}^{\text{m5}}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{m4}}\text{R}^{\text{m5}}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{o}}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{o}}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{m4}}\text{OR}^{\text{o}}$ 、 $-\text{OR}^{\text{o}}$ 、羟 C_{1-6} 烷基、3 至 8 元杂环基、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元环烯基、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^{b} 和 R 与其相连的原子共同形成 3 至 8 元杂环基、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元环烯基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基；其中，所述的 3 至 8 元杂环基、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元环烯基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基各自独立地任选被选自卤素、氧代基、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、氰基、 $-\text{NR}^{\text{m4}}\text{R}^{\text{m5}}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{m4}}\text{R}^{\text{m5}}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{o}}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{o}}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{m4}}\text{OR}^{\text{o}}$ 、 $-\text{OR}^{\text{o}}$ 、羟 C_{1-6} 烷基、3 至 8 元杂环基、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元环烯基、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；

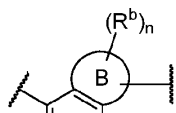
其条件是，所述通式(I)所示的化合物不为 cas 为 1428652-88-3 的化合物；

R 、 R^{a} 、 R^{b} 、 R^{c} 、 R^{n1} 、 R^{n4} 、 R^{n5} 、 R^{o} 、 R^{d} 、 R^{e} 、 n 和 p 如权利要求 1 中所定义。

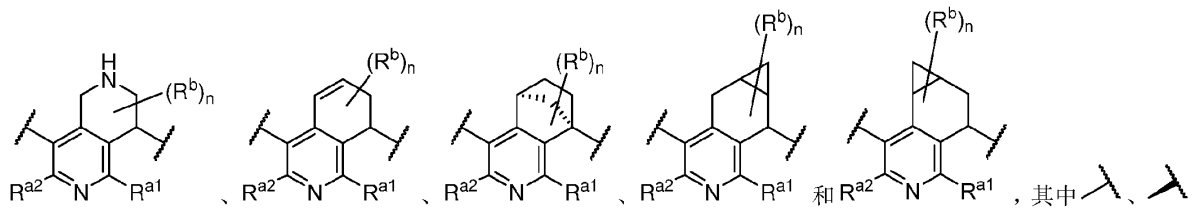
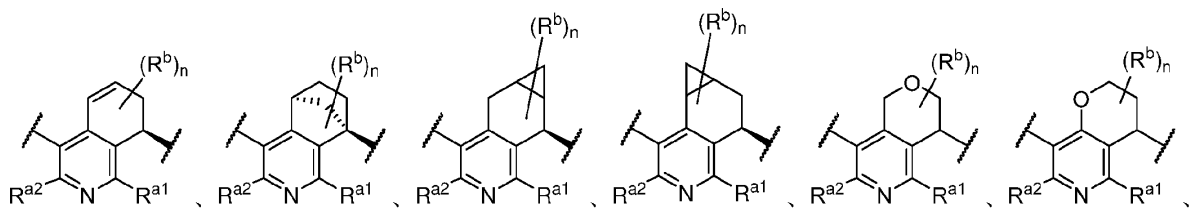
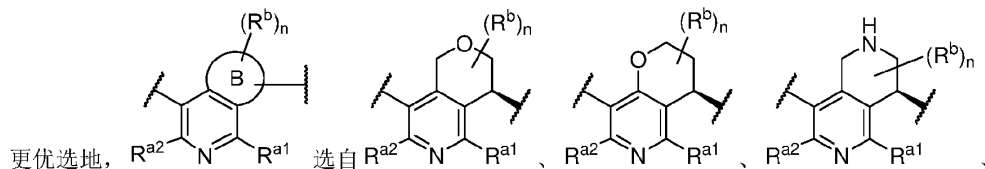
4. 根据权利要求 3 所述的化合物、其立体异构体、其同位素衍生物、其前药、其氮氧化物、其溶剂合物或其可



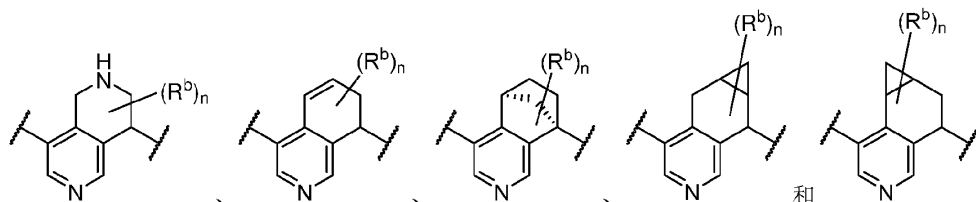
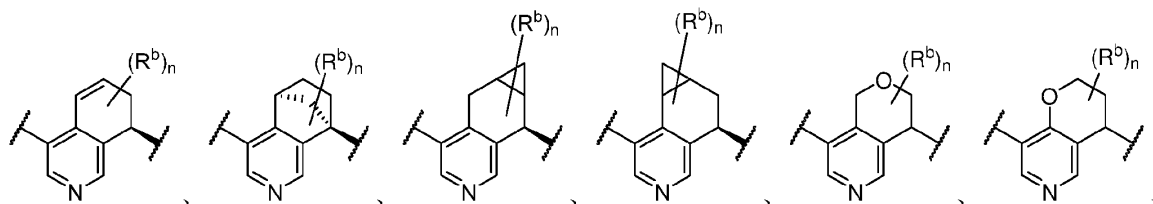
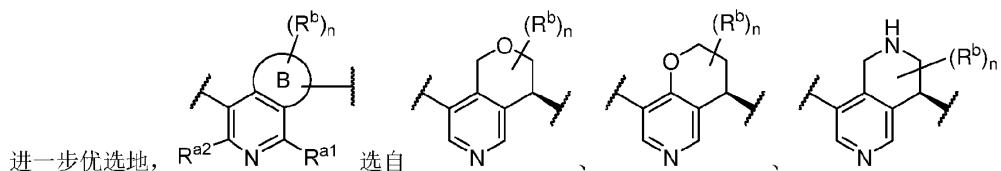
药用的盐，其中结构单元 R^{a1} 、 R^{a2} 相同或不同，且各自独立地如权利要求 1 中 R^{a} 所定义， n 和 R^{b} 如权利要求 1 中所定义；



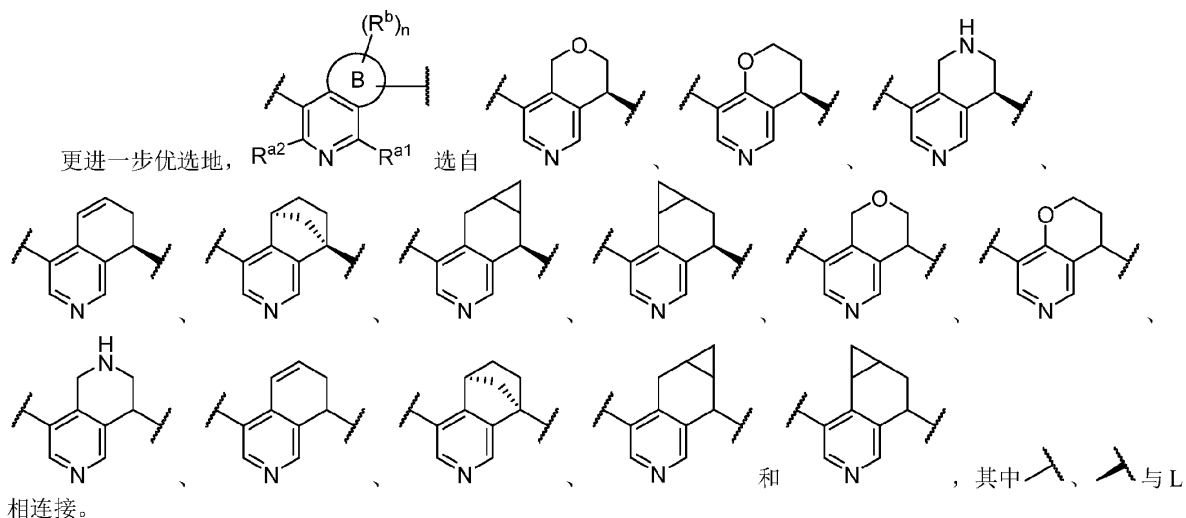
优选地, 结构单元 R^{a2} 中, 环 B 选自 5 至 6 元杂环基、5 至 6 元环烯基、6 至 10 元稠环基和 6 至 10 元桥环基, 各个 R^b 相同或不同, 且各自独立地选自卤素、羟基、羟 C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基、氰基、氨基、-CONH₂、NH(C₁₋₆ 烷基)、N(C₁₋₆ 烷基)₂、C₁₋₆ 烷基和 C₁₋₆ 烷氧基, n 为 0、1、2、3 或 4, R^{a1} 、 R^{a2} 相同或不同, 且各自独立地选自氢原子、卤素、羟基、羟 C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基、氰基、氨基、-CONH₂、NH(C₁₋₆ 烷基)、N(C₁₋₆ 烷基)₂、C₁₋₆ 烷基和 C₁₋₆ 烷氧基;



与 L 相连接, 各个 R^b 相同或不同, 且各自独立地选自卤素、羟基、羟 C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基、氰基、氨基、-CONH₂、NH(C₁₋₆ 烷基)、N(C₁₋₆ 烷基)₂、C₁₋₆ 烷基和 C₁₋₆ 烷氧基, n 为 0、1、2、3 或 4, R^{a1} 、 R^{a2} 相同或不同, 且各自独立地选自氢原子、卤素、羟基、羟 C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基、氰基、氨基、-CONH₂、NH(C₁₋₆ 烷基)、N(C₁₋₆ 烷基)₂、C₁₋₆ 烷基和 C₁₋₆ 烷氧基;

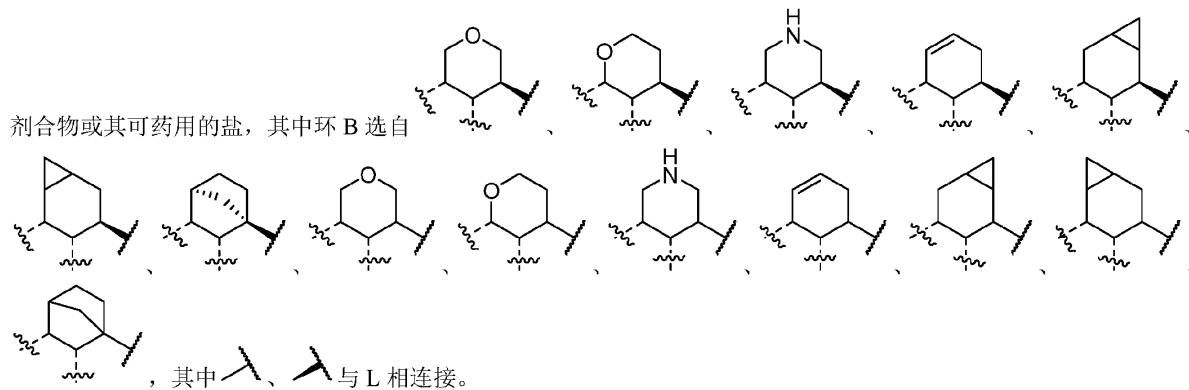


与 L 相连接, 各个 R^b 相同或不同, 且各自独立地选自卤素、羟基、羟 C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基、氰基、氨基、-CONH₂、NH(C₁₋₆ 烷基)、N(C₁₋₆ 烷基)₂、C₁₋₆ 烷基和 C₁₋₆ 烷氧基, n 为 0、1、2、3 或 4;



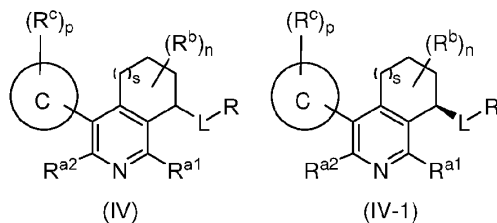
5. 根据权利要求 1 至 4 中任一项所述的化合物、其立体异构体、其同位素衍生物、其前药、其氮氧化物、其溶剂合物或其可药用的盐, 其中环 B 选自 5 至 6 元杂环基、5 至 6 元环烯基、6 至 10 元稠环基和 6 至 10 元桥环基。

6. 根据权利要求 1 至 5 中任一项所述的化合物、其立体异构体、其同位素衍生物、其前药、其氮氧化物、其溶



10

7. 根据权利要求 1 或 2 所述的化合物、其立体异构体、其同位素衍生物、其前药、其氮氧化物、其溶剂合物或其可药用的盐; 其为通式(IV)、通式(IV-1)所示的化合物、其立体异构体、其同位素衍生物、其前药、其氮氧化物、其溶剂合物或其可药用的盐;



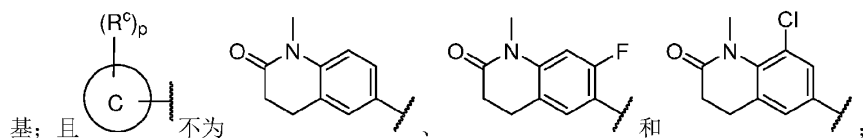
15

其中:

R^{a1} 、 R^{a2} 如权利要求 1 中 R^a 所定义;

s 为 0、1、2、3 或 4;

环 C 选自苯基、5 至 6 元杂芳基、7 至 14 元稠芳基、6 至 14 元稠杂环基、6 至 14 元稠杂芳基和 6 至 14 元稠环



20

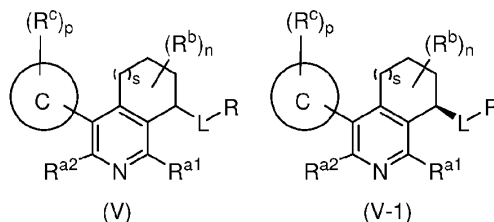
L 选自 $-NR^{n1}-$ 、 $-NR^{n1}C(O)-$ 、 $-NR^{n1}-C(O)-NR^{n1}-$ 和 $-CR^d=CR^e-$; 或者 R^{n1} 和 R 与其相连的原子共同形成 3 至 8 元杂环基或 5 至 10 元杂芳基; 其中, 所述的 3 至 8 元杂环基或 5 至 10 元杂芳基各自独立地任选被选自卤素、氧代基、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、氰基、 $-NR^{n4}R^{n5}$ 、 $-C(O)NR^{n4}R^{n5}$ 、 $-C(O)R^0$ 、 $-C(O)OR^0$ 、 $-C(O)NR^{n4}OR^0$ 、 $-OR^0$ 、

羟 C₁₋₆ 烷基、3 至 8 元杂环基、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元环烯基、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^b 和 R 与其相连的原子共同形成 3 至 8 元杂环基、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元环烯基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基；其中，所述的 3 至 8 元杂环基、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元环烯基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基各自独立地任选被选自卤素、氧代基、C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基、氰基、-NRⁿ⁴Rⁿ⁵、-C(O)NRⁿ⁴Rⁿ⁵、-C(O)R^o、-C(O)OR^o、-C(O)NRⁿ⁴OR^o、-OR^o、羟 C₁₋₆ 烷基、3 至 8 元杂环基、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元环烯基、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；

R、R^a、R^b、R^c、Rⁿ¹、Rⁿ⁴、Rⁿ⁵、R^o、R^d、R^e、n 和 p 如权利要求 1 中所定义。

8. 根据权利要求 1 或 2 所述的化合物、其立体异构体、其同位素衍生物、其前药、其氮氧化物、其溶剂合物或其可药用的盐，其为通式(V)、通式(V-1)所示的化合物、其立体异构体、其同位素衍生物、其前药、其氮氧化物、其溶剂合物或其可药用的盐；



其中：

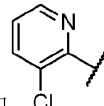
R^{a1}、R^{a2} 如权利要求 1 中 R^a 所定义；

s 为 0、1、2、3 或 4；

环 C 选自苯基、5 至 6 元杂芳基、7 至 14 元稠芳基、6 至 14 元稠杂环基、6 至 14 元稠杂芳基和 6 至 14 元稠环基；

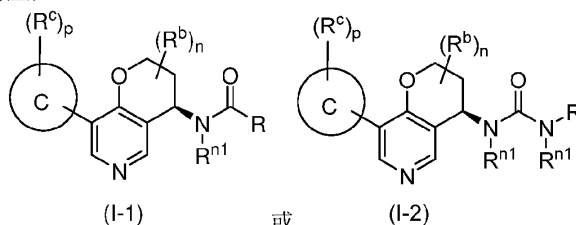
L 选自 -NRⁿ¹-、-NRⁿ¹C(O)-、-NRⁿ¹-C(O)-NRⁿ¹- 和 -CR^d=CR^e-；或者 Rⁿ¹ 和 R 与其相连的原子共同形成 3 至 8 元杂环基或 5 至 10 元杂芳基；其中，所述的 3 至 8 元杂环基或 5 至 10 元杂芳基各自独立地任选被选自卤素、氧代基、C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基、氰基、-NRⁿ⁴Rⁿ⁵、-C(O)NRⁿ⁴Rⁿ⁵、-C(O)R^o、-C(O)OR^o、-C(O)NRⁿ⁴OR^o、-OR^o、羟 C₁₋₆ 烷基、3 至 8 元杂环基、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元环烯基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

或者 R^b 和 R 与其相连的原子共同形成 3 至 8 元杂环基、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元环烯基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基；其中，所述的 3 至 8 元杂环基、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元环烯基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基各自独立地任选被选自卤素、氧代基、C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基、氰基、-NRⁿ⁴Rⁿ⁵、-C(O)NRⁿ⁴Rⁿ⁵、-C(O)R^o、-C(O)OR^o、-C(O)NRⁿ⁴OR^o、-OR^o、羟 C₁₋₆ 烷基、3 至 8 元杂环基、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元环烯基、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；

且当 L 选自 -NHC(O)- 时，R 不为甲基、乙基、环丙基、CH₃CH(OH)- 和 ；

R、R^a、R^b、R^c、Rⁿ¹、Rⁿ⁴、Rⁿ⁵、R^o、R^d、R^e、n 和 p 如权利要求 1 中所定义。

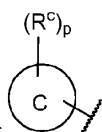
9. 根据权利要求 1 至 8 中任一项所述的化合物、其立体异构体、其同位素衍生物、其前药、其氮氧化物、其溶剂合物或其可药用的盐，其为通式(I-1)或通式(I-2)所示的化合物、其立体异构体、其同位素衍生物、其前药、其氮氧化物、其溶剂合物或其可药用的盐；

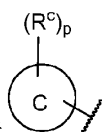


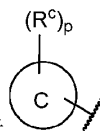
其中：

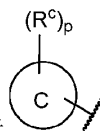
环 C、R、Rⁿ¹、R^b、R^c、n 和 p 如权利要求 1 至 8 中任一项所定义。

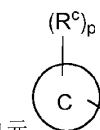
10. 根据权利要求 1 至 9 中任一项所述的化合物、其立体异构体、其同位素衍生物、其前药、其氮氧化物、其溶

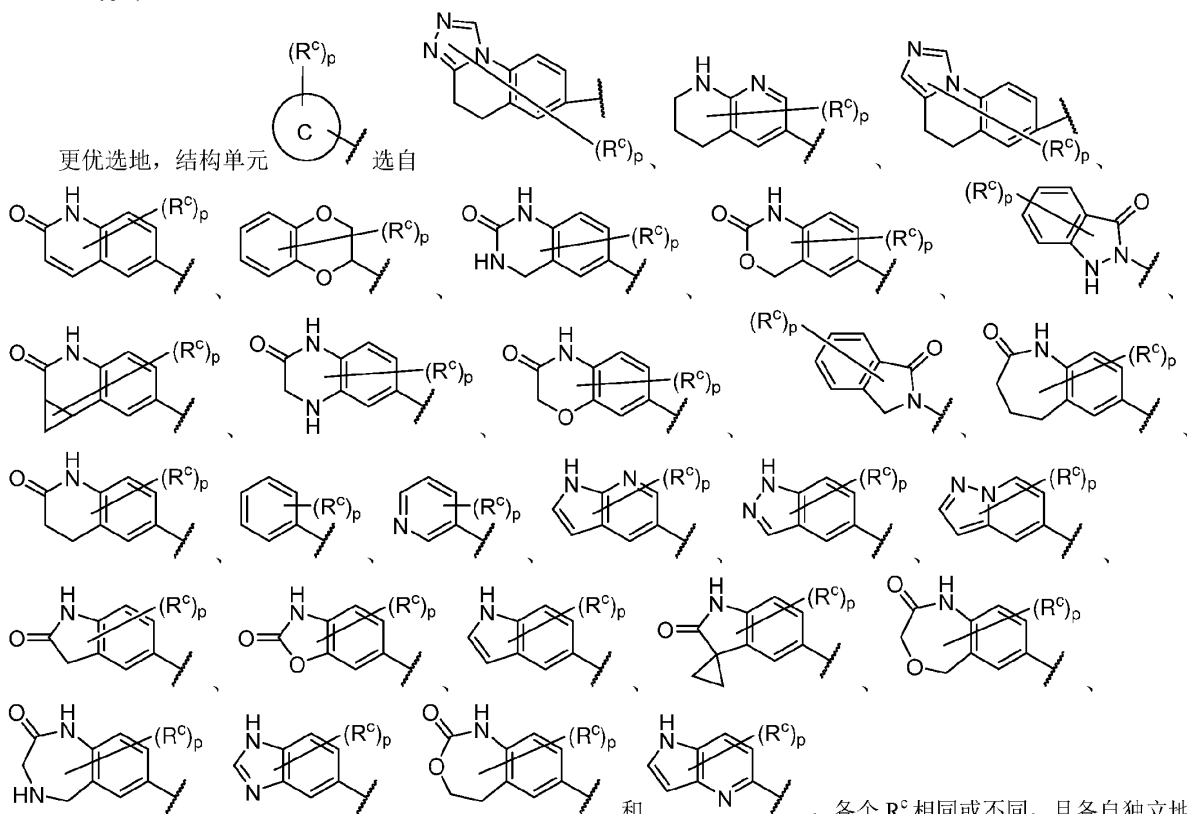


剂合物或其可药用的盐，其中结构单元  中，环 C 选自苯基、5 至 6 元杂芳基、7 至 14 元稠芳基、6 至 14 元稠杂环基和 6 至 14 元稠杂芳基，各个 R^c 相同或不同，且各自独立地选自卤素、羟基、氧代基、羟 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、氰基、氨基、 $-\text{CONH}_2$ 、 $\text{NH}(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 、 $\text{N}(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 、 C_{1-6} 烷基、氘代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元环烯基、3 至 8 元杂环基和 5 至 6 元杂芳基，其中所述的 3 至 8 元环烷基、3 至 8 元环烯基、3 至 8 元杂环基和 5 至 6 元杂芳基任选地被选自卤素、羟基、氧代基、羟 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、氰基、氨基、 $-\text{CONH}_2$ 、 $\text{NH}(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 、 $\text{N}(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 烷氧基中的一个或多个取代基所取代，p 为 0、1、2、3 或 4；

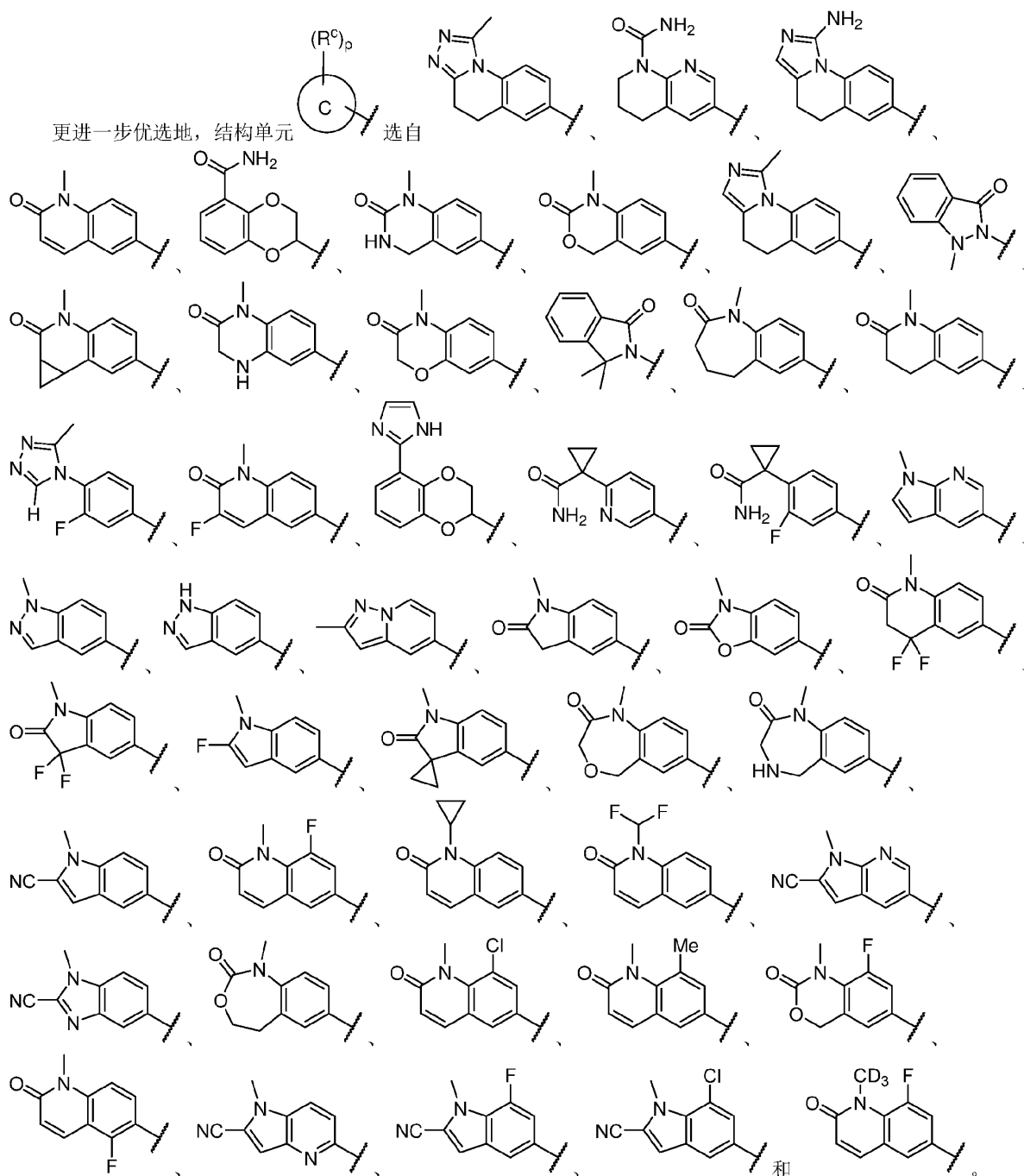


优选地，结构单元  中，环 C 选自苯基、5 至 6 元杂芳基、5 至 8 元单环杂环基并苯基、7 至 10 元稠杂环基并苯基、7 至 10 元螺杂环基并苯基、5 至 8 元单环杂环基并 5 至 6 元杂芳基、7 至 10 元稠杂环基并 5 至 6 元杂芳基、5 至 6 元杂芳基并苯基，各个 R^c 相同或不同，且各自独立地选自卤素、羟基、氧代基、羟 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、氰基、氨基、 $-\text{CONH}_2$ 、 $\text{NH}(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 、 $\text{N}(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 、 C_{1-6} 烷基、氘代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元环烯基、3 至 8 元杂环基、5 至 6 元杂芳基，其中所述的 3 至 8 元环烷基、3 至 8 元环烯基、3 至 8 元杂环基、5 至 6 元杂芳基任选地被选自卤素、羟基、氧代基、羟 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、氰基、氨基、 $-\text{CONH}_2$ 、 $\text{NH}(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 、 $\text{N}(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 烷氧基中的一个或多个取代基所取代，p 为 0、1、2、3 或 4；

更优选地，结构单元  选自



和 ，各个 R^c 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、羟基、氧代基、羟 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、氰基、氨基、 $-\text{CONH}_2$ 、 $\text{NH}(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 、 $\text{N}(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 、 C_{1-6} 烷基、氘代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、3 至 6 元环烷基和 5 至 6 元杂芳基，其中所述的 3 至 6 元环烷基和 5 至 6 元杂芳基任选地被选自卤素、羟基、氧代基、羟 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、氰基、氨基、 $-\text{CONH}_2$ 、 $\text{NH}(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 、 $\text{N}(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 烷氧基中的一个或多个取代基所取代，p 为 0、1、2、3 或 4；



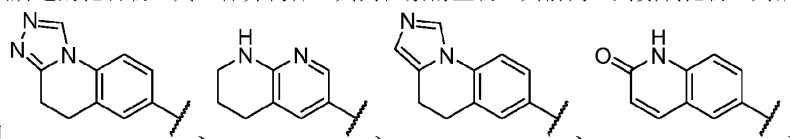
10

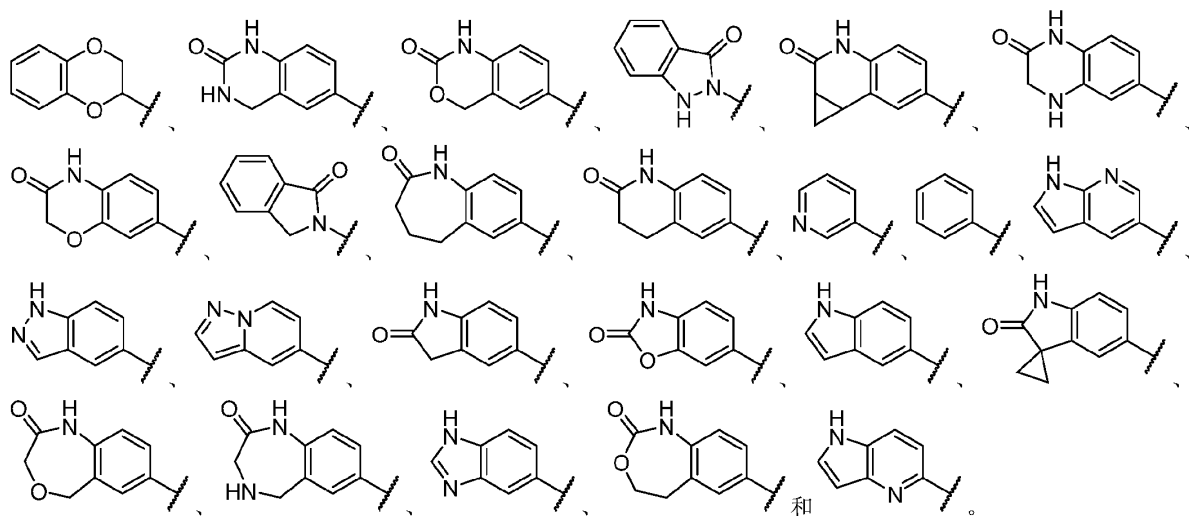
11. 根据权利要求 1 至 10 中任一项所述的化合物、其立体异构体、其同位素衍生物、其前药、其氮氧化物、其溶剂合物或其可药用的盐，其中环 C 选自苯基、5 至 6 元杂芳基、5 至 8 元单环杂环基并苯基、7 至 10 元稠杂环基并苯基、5 至 8 元单环杂环基并 5 至 6 元杂芳基、7 至 10 元稠杂环基并 5 至 6 元杂芳基、5 至 6 元杂芳基并苯基、5 至 6 元杂芳基并 5 至 6 元杂芳基。

12. 根据权利要求 1 至 11 中任一项所述的化合物、其立体异构体、其同位素衍生物、其前药、其氮氧化物、其溶

15

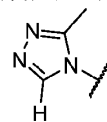
剂合物或其可药用的盐，其中环 C 选自



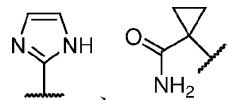


- 5 13. 根据权利要求1至12中任一项所述的化合物、其立体异构体、其同位素衍生物、其前药、其氮氧化物、其溶剂合物或其可药用的盐，其中各个 R^e 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、氧代基、卤代 C_{1-6} 烷基、氰基、 $-CONH_2$ 、氨基、 C_{1-6} 烷基、氘代 C_{1-6} 烷基、任选被 $-CONH_2$ 取代的3至8元环烷基和任选被 C_{1-6} 烷基取代的5至6元杂芳基；或者连接在同一个碳原子或连接在相邻碳原子上的两个 R^e 与其相连接的碳原子一起形成3至6元环烷基。

14. 根据权利要求1至13中任一项所述的化合物、其立体异构体、其同位素衍生物、其前药、其氮氧化物、其



- 10 溶剂合物或其可药用的盐，其中各个 R^e 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、F、甲基、氨基、 $-CONH_2$ 、



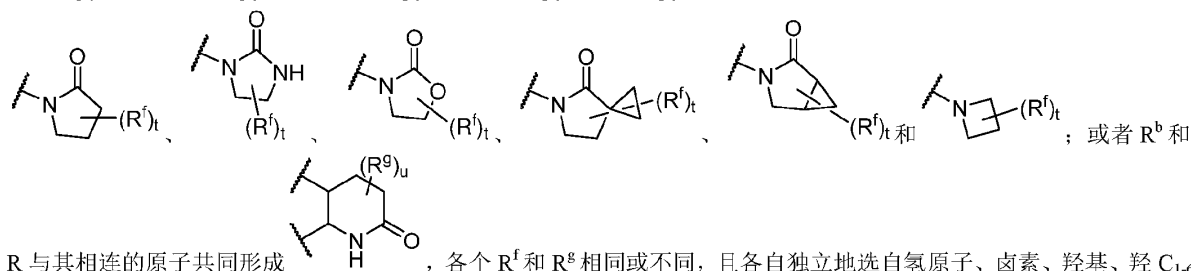
、氰基、 $-CHF_2$ 、环丙基、 $-CD_3$ 和 Cl。

15. 根据权利要求1至14中任一项所述的化合物、其立体异构体、其同位素衍生物、其前药、其氮氧化物、其溶剂合物或其可药用的盐，其中 L 选自 $-NR^{n1}$ 、 $-NR^{n1}C(O)-$ 、 $-NR^{n1}-C(O)-NR^{n1}$ 和 $-CR^d=CR^e$ ； R^{n1} 、 R^d 、 R^e 如权利要求1中所定义；R 选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、羟 C_{1-6} 烷基、环丙基、卤代 C_{1-6} 烷基、氘代 C_{1-6} 烷基、氘代 C_{1-6} 烷氧基和 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基；或者 R^{n1} 和 R 与其相连的原子共同形成3至8元杂环基或5至10元杂芳基；或者 R^b 和 R 与其相连的原子共同形成3至6元杂环基；

其中，所述的3至8元杂环基、3至6元杂环基和5至10元杂芳基各自独立地任选被选自卤素、羟基、羟 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、氰基、氨基、 $-CONH_2$ 、 $NH(C_{1-6}$ 烷基)、 $N(C_{1-6}$ 烷基) $_2$ 、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 烷氧基中的一个或多个取代基所取代；

20 优选地，L 选自 $-NR^{n1}C(O)-$ 、 $-NR^{n1}-C(O)-NR^{n1}$ 和 $-CR^d=CR^e$ ； R^{n1} 选自氢原子、 C_{1-6} 烷基和氘代 C_{1-6} 烷基， R^d 、 R^e 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、 C_{1-6} 烷基和卤素，R 选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、羟 C_{1-6} 烷基、环丙基、卤代 C_{1-6} 烷基、氘代 C_{1-6} 烷基、氘代 C_{1-6} 烷氧基和 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基；或者 R^{n1} 和 R 与其相连的原子共同形成5至8元杂环基；或者 R^b 和 R 与其相连的原子共同形成5至6元杂环基；其中，所述的5至8元杂环基、5至6元杂环基各自独立地任选被选自卤素、羟基、羟 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基、氰基、氨基、 $-CONH_2$ 、 $NH(C_{1-6}$ 烷基)、 $N(C_{1-6}$ 烷基) $_2$ 、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 烷氧基中的一个或多个取代基所取代；

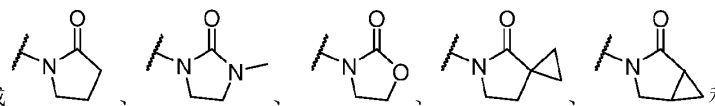
25 更优选地，L 选自 $-NR^{n1}C(O)-$ 、 $-NR^{n1}-C(O)-NR^{n1}$ 和 $-CR^d=CR^e$ ； R^{n1} 选自氢原子、 C_{1-6} 烷基和氘代 C_{1-6} 烷基， R^d 、 R^e 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、 C_{1-6} 烷基和卤素，R 选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、羟 C_{1-6} 烷基、环丙基、卤代 C_{1-6} 烷基、氘代 C_{1-6} 烷基、氘代 C_{1-6} 烷氧基和 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基；或者 R^{n1} 和 R 与其相连的原子共同形成

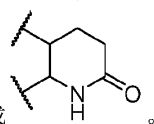


- 30 R 与其相连的原子共同形成，各个 R^f 和 R^g 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、羟基、羟 C_{1-6}

烷基、卤代 C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基、氰基、氨基、-CONH₂、NH(C₁₋₆ 烷基)、N(C₁₋₆ 烷基)₂、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基，t 为 0、1、2、3 或 4，u 为 0、1、2、3、4 或 5；

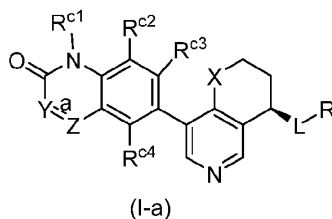
更优选地，L 选自 -NHC(O)-、-NH-C(O)-NH-、-NH-C(O)-N(CH₃)-、-NH-C(O)-N(CD₃)-和 -CH=CF-；R 选自 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、卤代 C₁₋₆ 烷基、氘代 C₁₋₆ 烷基、氘代 C₁₋₆ 烷氧基和 C₁₋₆ 烷氧基 C₁₋₆ 烷基；或者 R^{nl} 和 R 与其相连

5 的原子共同形成  ；或者 R^b 和 R 与其

相连的原子共同形成  。

16. 根据权利要求 1 至 15 中任一项所述的化合物、其立体异构体、其同位素衍生物、其前药、其氮氧化物、其溶剂合物或其可药用的盐，其中 L 选自 -NR^{nl}C(O)-、-NR^{nl}-C(O)-NR^{nl}-和 -CR^d=CR^e-；R^{nl} 选自氢原子、C₁₋₆ 烷基和氘代 C₁₋₆ 烷基，R^d、R^e 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、C₁₋₆ 烷基和卤素。

10 17. 根据权利要求 1 至 16 中任一项所述的化合物、其立体异构体、其同位素衍生物、其前药、其氮氧化物、其溶剂合物或其可药用的盐，其为通式(I-a)所示的化合物、其立体异构体、其同位素衍生物、其前药、其氮氧化物、其溶剂合物或其可药用的盐；



其中：

15 X 选自 -CH₂-、-O-、-NH-、-S-；

L 选自 -NR^{nl}C(O)-、-NR^{nl}-C(O)-NR^{nl}-；

键 a 为单键或双键；

当键 a 为单键时，Y 和 Z 相同或不同，且各自独立地选自 -O-、-NH-和 -CR^{c5}R^{c6}-；

当键 a 为双键时，Y 和 Z 相同，且均选自 CH；

20 R^{c1} 选自氢原子、C₁₋₆ 烷基、氘代 C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷基、3 至 6 元杂环基和 3 至 6 元环烷基；

R^{c2}、R^{c3}、R^{c4}、R^{c5}、R^{c6} 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、C₁₋₆ 烷基和卤代 C₁₋₆ 烷基；

R^{nl} 和 R 如通式(IA)中所定义；

其条件是：当 X 为 -CH₂-时， 不同时为 -CH₂-CH₂-，且 -L-R 不同时为 -NHC(O)-CH₂CH₃。

25 18. 根据权利要求 1 至 17 中任一项所述的化合物、其立体异构体、其同位素衍生物、其前药、其氮氧化物、其溶剂合物或其可药用的盐，其中 X 选自 -CH₂-、-O-。

19. 根据权利要求 1 至 18 中任一项所述的化合物、其立体异构体、其同位素衍生物、其前药、其氮氧化物、其溶剂合物或其可药用的盐，其中当键 a 为单键时，Y 和 Z 中的一个选自 -O-，另一个选自 -CR^{c5}R^{c6}-；R^{c5} 和 R^{c6} 如权利要求 17 中所定义。

30 20. 根据权利要求 1 至 19 中任一项所述的化合物、其立体异构体、其同位素衍生物、其前药、其氮氧化物、其溶剂合物或其可药用的盐，其中 R^{c2}、R^{c3}、R^{c4}、R^{c5}、R^{c6} 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、F、Cl、-CHF₂ 和甲基。

21. 根据权利要求 1 至 20 中任一项所述的化合物、其立体异构体、其同位素衍生物、其前药、其氮氧化物、其溶剂合物或其可药用的盐，其中 R^{c1} 选自氢原子、环丙基、甲基、氘代甲基；优选地，R^{c1} 选自甲基和氘代甲基；更优选地，R^{c1} 选自甲基和 -CD₃。

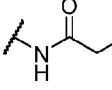
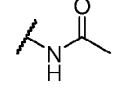
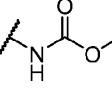
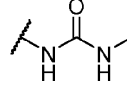
35 22. 根据权利要求 1 至 20 中任一项所述的化合物、其立体异构体、其同位素衍生物、其前药、其氮氧化物、其溶剂合物或其可药用的盐，其中 L 选自 -NHC(O)-、-NH-C(O)-NH-、-NH-C(O)-N(CH₃)-、-NH-C(O)-N(CD₃)-和 -CH=CF-；优选地，L 选自 -NHC(O)-、-NH-C(O)-NH-。

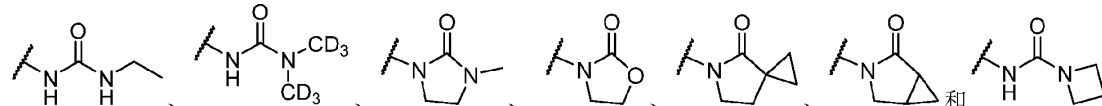
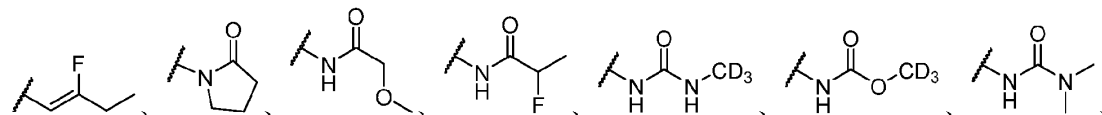
23. 根据权利要求 1 至 22 中任一项所述的化合物、其立体异构体、其同位素衍生物、其前药、其氮氧化物、其溶剂合物或其可药用的盐，其中 R 选自卤代 C₁₋₆ 烷基、氘代 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基和氘代 C₁₋₆ 烷氧基；和/或 R^{nl} 选自氢原子、C₁₋₆ 烷基和氘代 C₁₋₆ 烷基。

40 24. 根据权利要求 1 至 23 中任一项所述的化合物、其立体异构体、其同位素衍生物、其前药、其氮氧化物、其

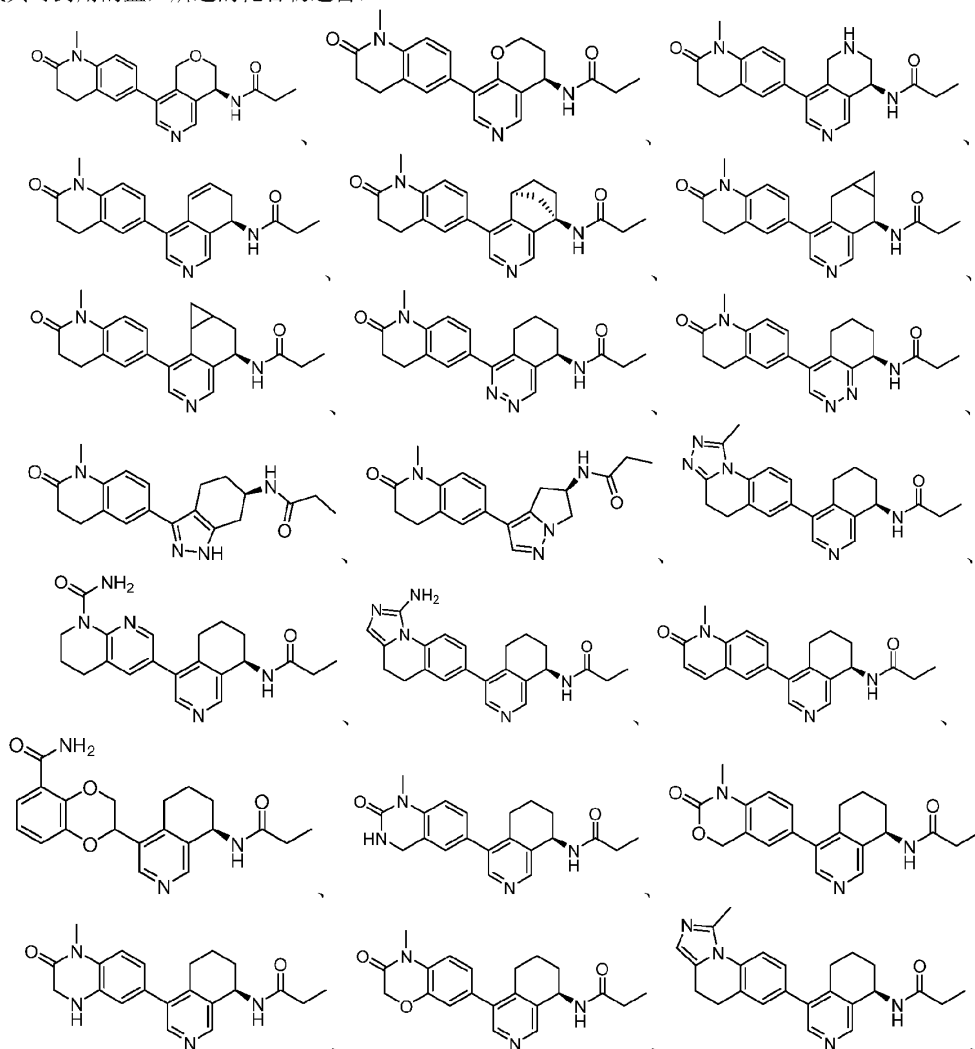
溶剂合物或其可药用的盐, 其中 R 选自 、、、乙基、甲基、甲氧基和 。

25. 根据权利要求 1 至 24 中任一项所述的化合物、其立体异构体、其同位素衍生物、其前药、其氮氧化物、其

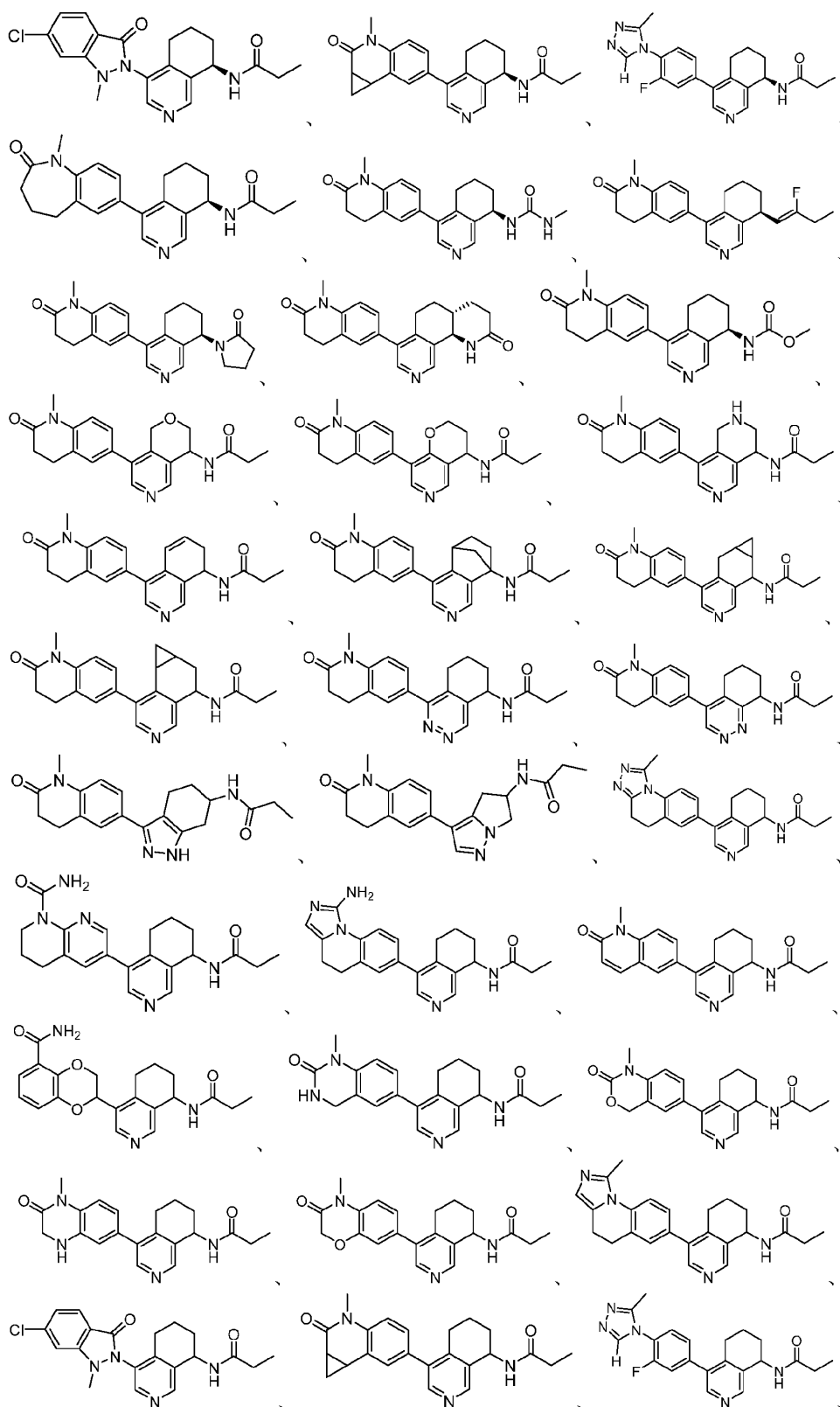
溶剂合物或其可药用的盐, 其中结构单元  选自 、、、、



26. 根据权利要求 1 至 25 中任一项所述的化合物、其立体异构体、其同位素衍生物、其前药、其氮氧化物、其溶剂合物或其可药用的盐, 所述的化合物选自:



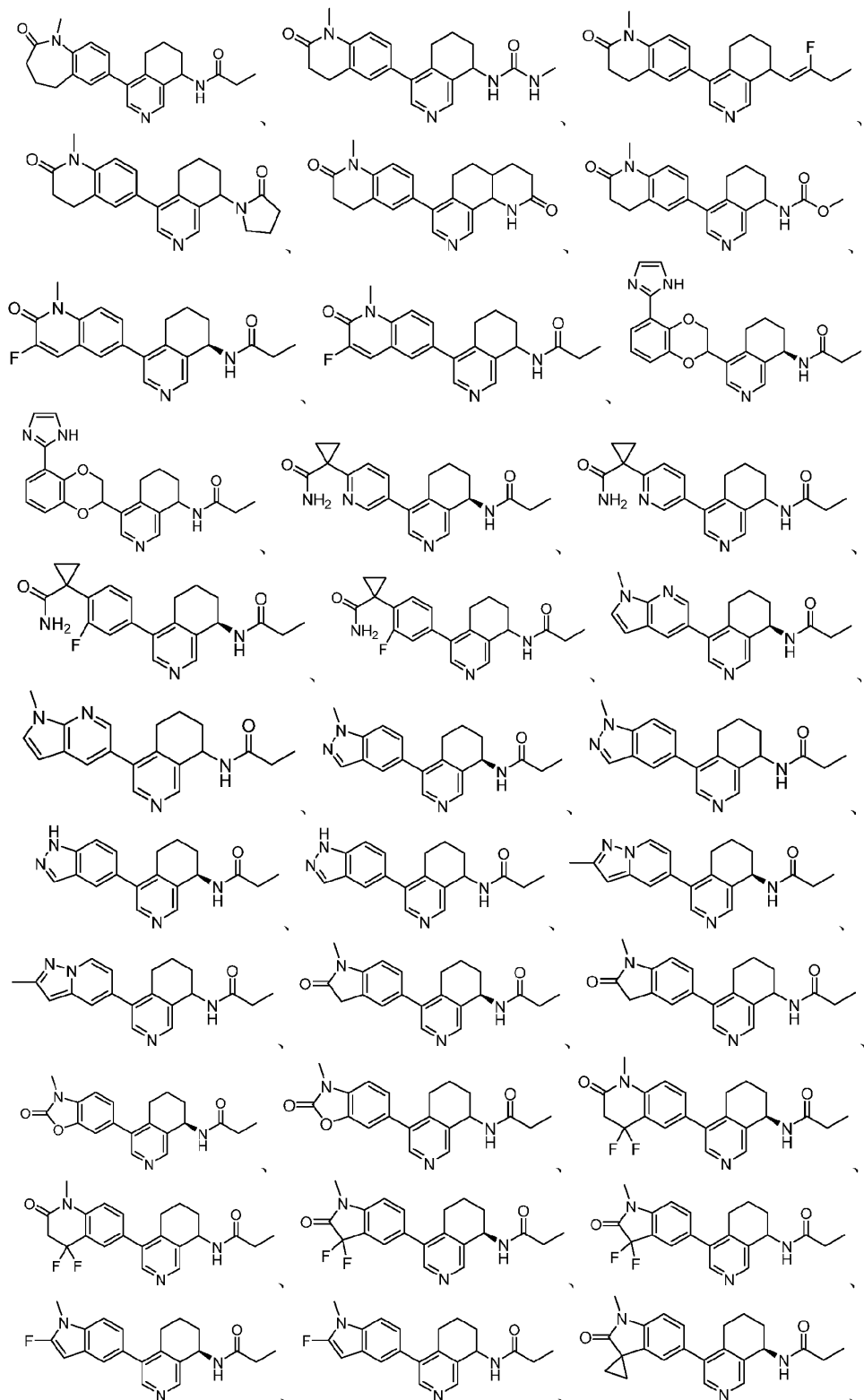
84



5

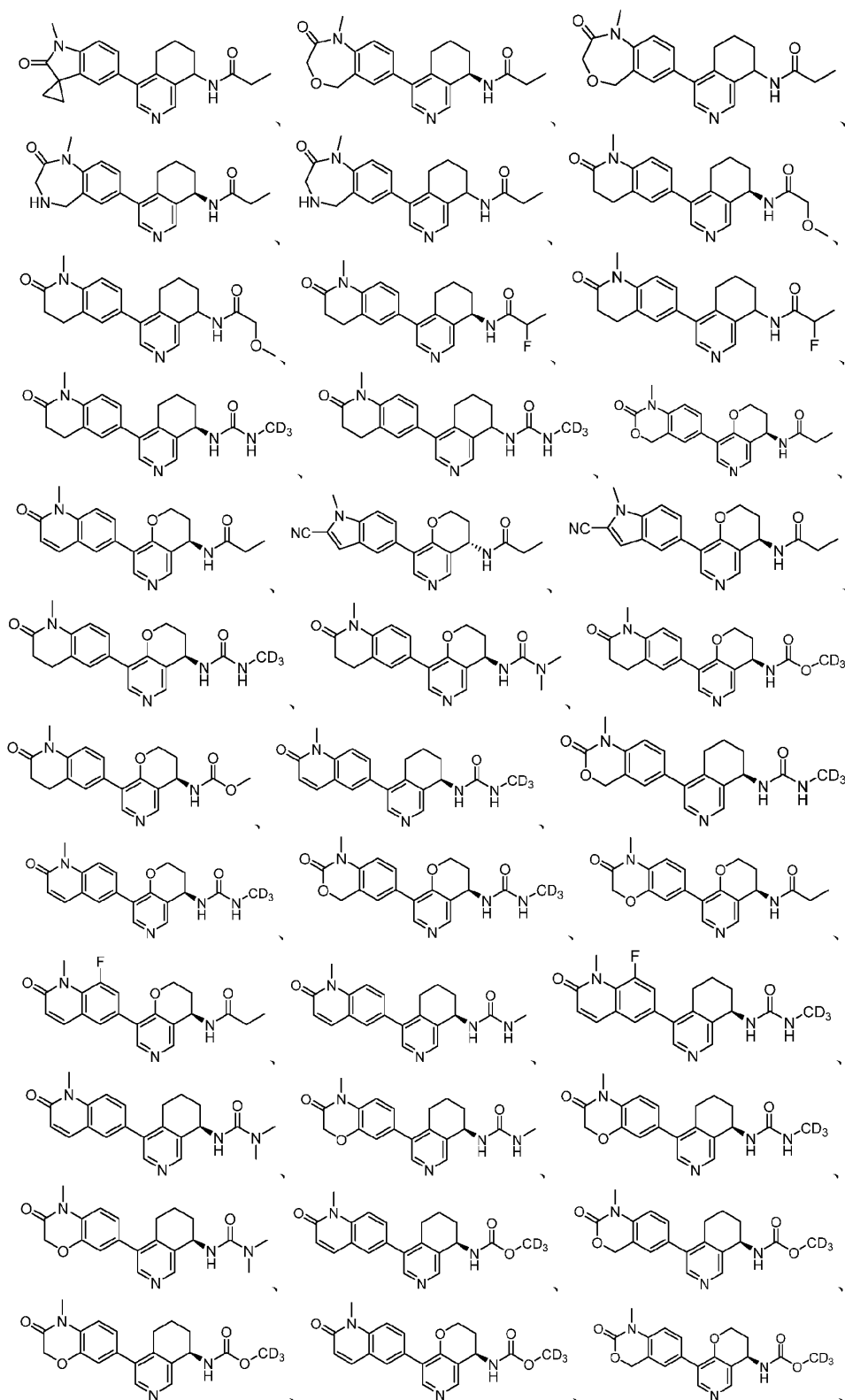
10

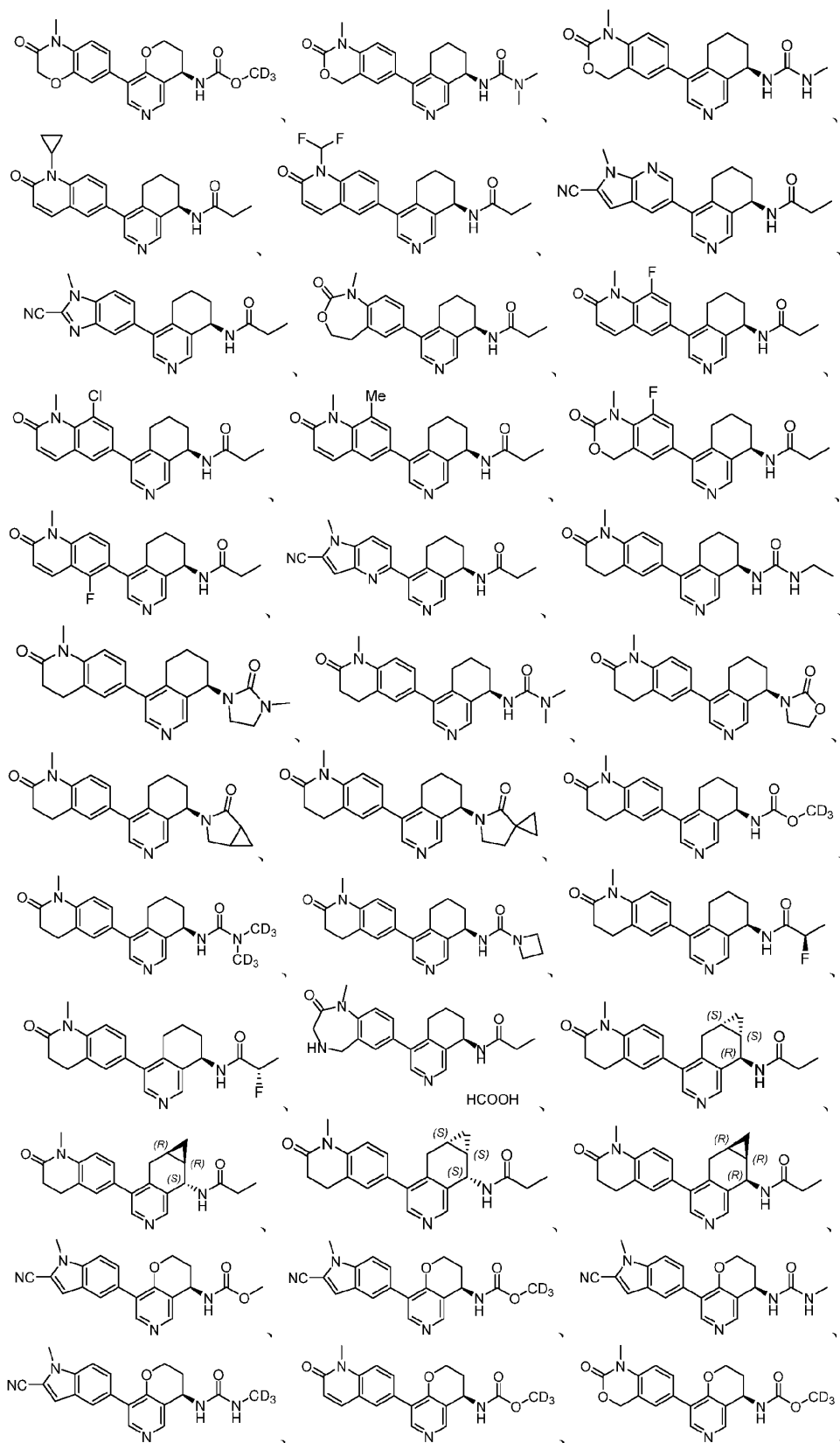
85



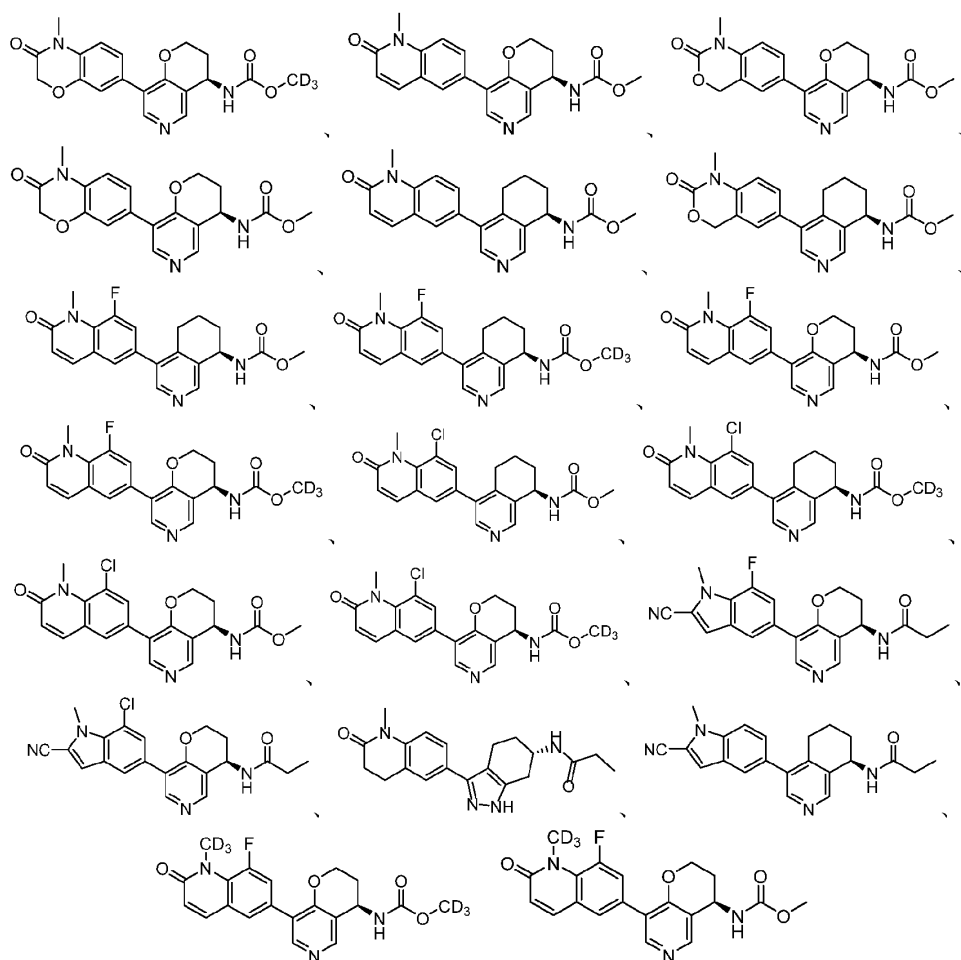
5

10





88



27. 一种药物组合物，所述药物组合物含有权利要求1至26中任一项所述的化合物、其立体异构体、其同位素衍生物、其前药、其氮氧化物、其溶剂合物或其可药用的盐，以及一种或多种药学上可接受的载体。

28. 权利要求1至26中任一项所述的化合物、其立体异构体、其同位素衍生物、其前药、其氮氧化物、其溶剂合物或其可药用的盐或权利要求27所述的药物组合物在制备用于抑制CYP11B2的药物中的用途，优选在制备用于选择性抑制CYP11B2的药物中的用途。

29. 权利要求1至26中任一项所述的化合物、其立体异构体、其同位素衍生物、其前药、其氮氧化物、其溶剂合物或其可药用的盐或权利要求27所述的药物组合物在制备用于治疗、或预防CYP11B2介导的疾病的药物中的用途。

30. 根据权利要求29所述的用途，其中所述的疾病选自高血压、慢性肾病、糖尿病肾病、原发性醛固酮增多症、慢性肾脏病、糖尿病肾病；所述的高血压优选选自难治性高血压、不受控制的高血压、低肾素高血压、原发性高血压。

31. 权利要求1至26中任一项所述的化合物、其立体异构体、其同位素衍生物、其前药、其氮氧化物、其溶剂合物或其可药用的盐或权利要求27所述的药物组合物在制备用于降低受试者中醛固酮水平的药物中的用途。