

2-哌啶基或 2-吡唑基取代的嘧啶化合物作为 EGFR 抑制剂

技术领域

本发明属于医药领域，具体涉及 2-哌啶基或 2-吡唑基取代的嘧啶化合物作为 EGFR 抑制剂。

5

背景技术

肺癌是最常见的恶性肿瘤之一，全球每年新发肺癌病例数约 160 万，分为小细胞肺癌和非小细胞肺癌(NSCLC)两种类型，其中非小细胞肺癌约占肺癌总数的 85 % (Nature Reviews Disease Primers, 2015, 1,15009)。表皮生长因子受体(EGFR)是非小细胞肺癌最常见的驱动基因，在所有非小细胞肺癌中阳性率

10

达到 17%，在国内患者中接近 30%~40%，在肺腺癌中更是高达约 60%。
EGFR 是一种跨膜糖蛋白，属于酪氨酸激酶受体的 ErbB 家族。EGFR 被各种机制异常激活，如受体过表达、突变，配体依赖性受体二聚化、配体非依赖性激活，其激酶活性的持续激活启动了细胞增殖、分化和存活的下游信号传导。EGFR 激酶的小分子抑制剂可以抑制酪氨酸激酶的活化，抑制肿瘤细胞的增殖、促进肿瘤细胞发生凋亡等生物学效应，是肺癌开发的热点领域。

15

奥希替尼(Osimertinib)是针对一二代药物耐药突变 EGFR (del19 或 L858R)同时伴有 T790M 突变开发的药物，临床上显示非常显著的疗效，但随着治疗的持续，患者也会出现耐药性。2015 年(Nature Medicine, 2015, 21, 560-562)首次报道了 15 例服用奥希替尼患者的耐药数据，其中 EGFR C797S 突变是导致药物奥希替尼耐药的主要机制之一，约占 40 %。另外最新的文献报道显示，奥希替尼二线治疗后耐药患者中，有 22-25%的比例为 C797S 突变 (Nature Cancer, 2021, 377-391)。因此，开发针对 C797S 突变的新的

20

小分子抑制剂，为患者提供更加安全有效的第四代 EGFR 抑制剂具有迫切的临床需求。
另一方面，虽然第一代 EGFR 抑制剂吉非替尼(gefitinib)和第三代 EGFR 抑制剂奥希替尼均在 1 线 EGFR 激活突变的人群中产生良好的治疗效果，但是在亚组分析中，L858R 的人群获益远低于 del19 人群，PFS 分别为 14.4 和 21.4 个月(The new England journal of medicine, 2018, 378, 113-125)。

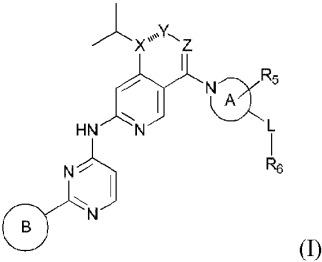
25

发明内容

在本发明中，我们使用临床上出现的 L858R/C797S、L858R/T790M/C797S 以及 L858R 等主要的突变类型，开展了酶学水平评价，并在构建的 Ba/F3 细胞水平上进行验证，最终发现了一系列具有较强生物学活性的新化学实体。

30

在一个方面，本发明提供了式(I)化合物，或其药学上可接受的盐、同位素变体、互变异构体、立体异构体、前药、多晶型、水合物或溶剂合物：



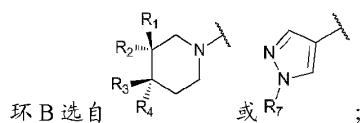
其中：

$x^{m/y}$ 表示 $x-y$ 或 $x=y$ ；其中当 $x^{m/y}$ 为 $x-y$ ，X 选自 CH 或 N，Y 选自 CH_2 、C=O 或 C=S；当 $x^{m/y}$ 为 $x=y$ 时，X 为 C，Y 为 CH；

35

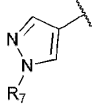
Z 选自 CH 或 N；

环 A 为 4-8 元杂环基;



L 选自化学键、-S(=O)(=M)-、-N(R_N)-S(=O)(=M)-、-S(=O)(=M)-N(R_N)-、-N(R_N)-C(=O)-、-C(=O)-N(R_N)-、-CH(R_N)-C(=O)-、-C(=O)-CH(R_N)-、-CH(R_N)-S(=O)(=M)-或-S(=O)(=M)-CH(R_N)-;

- 5 R₁ 和 R₂ 独立地选自 H、卤素、C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 卤代烷基;
R₃ 和 R₄ 独立地选自 H、OR_a、C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 卤代烷基;
R₅ 选自 H、卤素、C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 卤代烷基;
R₆ 选自 OR_a、NR_bR_c、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₃₋₆ 环烷基、4-6 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基或 5-6 元杂芳基;
- 10 R₇ 选自 H、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基或-S(=O)(=M)-R₈;
其中 M 为 O 或 NH;
R_N 选自 H、C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 卤代烷基;
或者 R_N 和 R₆ 连接形成 C₁₋₆ 亚烷基、C₂₋₆ 亚烯基或 C₂₋₆ 亚炔基;
R₈ 选自 OR_a、NR_bR_c、C₁₋₆ 烷基、-C₁₋₆ 亚烷基-C₃₋₆ 环烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₃₋₆ 环烷基、4-6 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基或 5-6 元杂芳基, 其任选被 1 个或多个 R_a 取代;
- 15 R_a、R_b 和 R_c 独立地选自 H、C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 卤代烷基; 或者 R_b 和 R_c 与它们连接的氮原子一起形成 4-7 元杂环基;

条件是, 当 L 为-CH(R_N)-S(=O)(=M)-, 且 X、Y 和 Z 所在环为苯环时, B 为 。

- 20 在另一个方面, 本发明提供了一种药物组合物, 所述药物组合物含有本发明化合物, 和任选地药学上可接受的赋形剂。

在另一个方面, 本发明提供了含有本发明化合物和药学上可接受的赋形剂的药物组合物, 其还含有其它治疗剂。

- 25 在另一个方面, 本发明提供了本发明化合物在制备用于治疗 and/或预防 EGFR 蛋白及其突变体介导的疾病的药物中的用途。

在另一个方面, 本发明提供了在受试者中治疗和/或预防 EGFR 蛋白及其突变体介导的疾病的方法, 包括向所述受试者给药本发明化合物或本发明组合物。

在另一个方面, 本发明提供了本发明化合物或本发明组合物, 其用于治疗 and/或预防 EGFR 蛋白及其突变体介导的疾病。

- 30 在具体实施方案中, 所述 EGFR 突变体 L858R 突变体、del19 突变体、T790M 突变体、C797S 突变体中的一种或多种; 优选地, 所述疾病选自肺癌、结肠癌、尿路上皮癌、乳腺癌、前列腺癌、脑癌、卵巢癌、胃癌、胰腺癌、头颈癌、膀胱癌和间皮瘤, 优选非小细胞肺癌。

由随后的具体实施方案、实施例和权利要求, 本发明的其它目的和优点将对于本领域技术人员显而易见。

35

定义

化学定义

下面更详细地描述具体官能团和化学术语的定义。

当列出数值范围时, 既定包括每个值和在上述范围内的子范围。例如“C₁₋₆ 烷基”包括 C₁、C₂、C₃、C₄、C₅、C₆、C₁₋₆、C₁₋₅、C₁₋₄、C₁₋₃、C₁₋₂、C₂₋₆、C₂₋₅、C₂₋₄、C₂₋₃、C₃₋₆、C₃₋₅、C₃₋₄、C₄₋₆、C₄₋₅ 和 C₅₋₆ 烷基。

“C₁₋₆ 烷基”是指具有 1 至 6 个碳原子的直链或支链饱和烃基团。在一些实施方案中, C₁₋₄ 烷基和 C₁₋₂ 烷基是优选的。C₁₋₆ 烷基的例子包括: 甲基(C₁)、乙基(C₂)、正丙基(C₃)、异丙基(C₃)、正丁基(C₄)、叔丁基(C₄)、仲丁基(C₄)、异丁基(C₄)、正戊基(C₅)、3-戊基(C₅)、戊基(C₅)、新戊基(C₅)、3-甲基-2-丁基(C₅)、叔戊基(C₅)和正己基(C₆)。术语“C₁₋₆ 烷基”还包括杂烷基, 其中一或多个(例如, 1、2、3 或 4 个)碳原子被杂原子(例如, 氧、硫、氮、硼、硅、磷)替代。烷基基团可以被一或多个取代基任选取代, 例如, 被 1 至 5 个取代基、1 至 3 个取代基或 1 个取代基取代。常规烷基缩写包括: Me(-CH₃)、Et(-CH₂CH₃)、iPr(-CH(CH₃)₂)、nPr(-CH₂CH₂CH₃)、n-Bu(-CH₂CH₂CH₂CH₃)或 i-Bu(-CH₂CH(CH₃)₂)。

“C₂₋₆ 烯基”是指具有 2 至 6 个碳原子和至少一个碳碳双键的直链或支链烃基团。在一些实施方案中, C₂₋₄ 烯基是优选的。C₂₋₆ 烯基的例子包括: 乙烯基(C₂)、1-丙烯基(C₃)、2-丙烯基(C₃)、1-丁烯基(C₄)、2-丁烯基(C₄)、丁二烯基(C₄)、戊烯基(C₅)、戊二烯基(C₅)、己烯基(C₆)、等等。术语“C₂₋₆ 烯基”还包括杂烯基, 其中一或多个(例如, 1、2、3 或 4 个)碳原子被杂原子(例如, 氧、硫、氮、硼、硅、磷)替代。烯基基团可以被一或多个取代基任选取代, 例如, 被 1 至 5 个取代基、1 至 3 个取代基或 1 个取代基取代。

“C₂₋₆ 炔基”是指具有 2 至 6 个碳原子、至少一个碳-碳叁键以及任选地一个或多个碳-碳双键的直链或支链烃基团。在一些实施方案中, C₂₋₄ 炔基是优选的。C₂₋₆ 炔基的例子包括但不限于: 乙炔基(C₂)、1-丙炔基(C₃)、2-丙炔基(C₃)、1-丁炔基(C₄)、2-丁炔基(C₄)、戊炔基(C₅)、己炔基(C₆)、等等。术语“C₂₋₆ 炔基”还包括杂炔基, 其中一或多个(例如, 1、2、3 或 4 个)碳原子被杂原子(例如, 氧、硫、氮、硼、硅、磷)替代。炔基基团可以被一或多个取代基任选取代, 例如, 被 1 至 5 个取代基、1 至 3 个取代基或 1 个取代基取代。

“C₁₋₆ 亚烷基”是指除去 C₁₋₆ 烷基的另一个氢而形成的二价基团, 并且可以是取代或未取代的。在一些实施方案中, C₁₋₄ 亚烷基、C₂₋₄ 亚烷基和 C₁₋₃ 亚烷基是优选的。未取代的所述亚烷基包括但不限于: 亚甲基(-CH₂-)、亚乙基(-CH₂CH₂-)、亚丙基(-CH₂CH₂CH₂-)、亚丁基(-CH₂CH₂CH₂CH₂-)、亚戊基(-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-)、亚己基(-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-)、等等。示例性的取代的所述亚烷基, 例如, 被一个或多个烷基(甲基)取代的所述亚烷基, 包括但不限于: 取代的亚甲基(-CH(CH₃)-)、-C(CH₃)₂-、取代的亚乙基(-CH(CH₃)CH₂-、-CH₂CH(CH₃)-)、-C(CH₃)₂CH₂-、-CH₂C(CH₃)₂-、取代的亚丙基(-CH(CH₃)CH₂CH₂-、-CH₂CH(CH₃)CH₂-、-CH₂CH₂CH(CH₃)-)、-C(CH₃)₂CH₂CH₂-、-CH₂C(CH₃)₂CH₂-、-CH₂CH₂C(CH₃)₂-、等等。

“C₀₋₆ 亚烷基”是指化学键和上述 C₁₋₆ 亚烷基。

“C₂₋₆ 亚烯基”是指除去 C₂₋₆ 烯基的另一个氢而形成的二价基团, 并且可以是取代或未取代的。在一些实施方案中, C₂₋₄ 亚烯基是特别优选的。示例性的未取代的所述亚烯基包括但不限于: 亚乙烯基(-CH=CH-)和亚丙烯基(例如, -CH=CHCH₂-、-CH₂-CH=CH-)。示例性的取代的所述亚烯基, 例如, 被一个或多个烷基(甲基)取代的亚烯基, 包括但不限于: 取代的亚乙基(-C(CH₃)=CH-、-CH=C(CH₃)-)、取代的亚丙烯基(-C(CH₃)=CHCH₂-、-CH=C(CH₃)CH₂-、-CH=CHCH(CH₃)-、-CH=CHC(CH₃)₂-、-CH(CH₃)-CH=CH-、-C(CH₃)₂-CH=CH-、-CH₂-C(CH₃)=CH-、-CH₂-CH=C(CH₃)-)、等等。

“C₂₋₆ 亚炔基”是指除去 C₂₋₆ 炔基的另一个氢而形成的二价基团, 并且可以是取代或未取代的。在

一些实施方案中，C₂₋₄ 亚炔基是特别优选的。示例性的所述亚炔基包括但不限于：亚乙炔基(-C≡C-)、取代或未取代的亚丙炔基(-C≡CCH₂-)，等等。

“卤代”或“卤素”是指氟(F)、氯(Cl)、溴(Br)和碘(I)。

- 因此，“C₁₋₆ 卤代烷基”是指上述“C₁₋₆ 烷基”，其被一个或多个卤素基团取代。在一些实施方案中，
- 5 C₁₋₄ 卤代烷基是特别优选的，更优选 C₁₋₂ 卤代烷基。示例性的所述卤代烷基包括但不限于：-CF₃、-CH₂F、-CHF₂、-CHFCH₂F、-CH₂CHF₂、-CF₂CF₃、-CCl₃、-CH₂Cl、-CHCl₂、2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基，等等。卤代烷基基团可以在任何可用的连接点上被取代，例如，1 至 5 个取代基、1 至 3 个取代基或 1 个取代基。

- “C₃₋₁₀ 环烷基”是指具有 3 至 10 个环碳原子和零个杂原子的非芳香环烷基团。在一些实施方案中，
- 10 C₅₋₇ 环烷基、C₃₋₆ 环烷基和 C₃₋₅ 环烷基是特别优选的，更优选 C₅₋₆ 环烷基。环烷基还包括其中上述环烷基环与一个或多个芳基或杂芳基稠合的环体系，其中连接点在环烷基环上，且在这样的情况下，碳的数目继续表示环烷基体系中的碳的数目。示例性的所述环烷基包括但不限于：环丙基(C₃)、环丙烯基(C₃)、环丁基(C₄)、环丁烯基(C₄)、环戊基(C₅)、环戊烯基(C₅)、环己基(C₆)、环己烯基(C₆)、环己二烯基(C₆)、环庚基(C₇)、环庚烯基(C₇)、环庚二烯基(C₇)、环庚三烯基(C₇)，等等。环烷基基团可以被一
- 15 或多个取代基任选取代，例如，被 1 至 5 个取代基、1 至 3 个取代基或 1 个取代基取代。

- “3-12 元杂环基”是指具有环碳原子和 1 至 5 个环杂原子的 3 至 12 元非芳香环系的基团，其中，每个杂原子独立地选自氮、氧、硫、硼、磷和硅。在包含一个或多个氮原子的杂环基中，只要化合价允许，连接点可为碳或氮原子。在一些实施方案中，优选 4-8 元杂环基，其为具有环碳原子和 1 至 5 个环杂原子的 4 至 8 元非芳香环系；在一些实施方案中，优选 5-8 元杂环基，其为具有环碳原子和 1
- 20 至 5 个环杂原子的 5 至 8 元非芳香环系；在一些实施方案中，优选 3-8 元杂环基，其为具有环碳原子和 1 至 4 个环杂原子的 3 至 8 元非芳香环系；优选 3-6 元杂环基，其为具有环碳原子和 1 至 3 个环杂原子的 3 至 6 元非芳香环系；优选 4-7 元杂环基，其为具有环碳原子和 1 至 3 个环杂原子的 4 至 7 元非芳香环系；优选 4-6 元杂环基，其为具有环碳原子和 1 至 3 个环杂原子的 4 至 6 元非芳香环系；更优选 5-6 元杂环基，其为具有环碳原子和 1 至 3 个环杂原子的 5 至 6 元非芳香环系。杂环基还包括其中上述杂环基环与一个或多个环烷基稠合的环体系，其中连接点在环烷基环上，或其中上述杂环基环与一个或多个芳基或杂芳基稠合的环体系，其中连接点在杂环基环上；且在这样的情况下，环成员的数目继续表示在杂环基环体系中环成员的数目。示例性的包含一个杂原子的 3 元杂环基包括但不限于：氮杂环丙烷基、氧杂环丙烷基、硫杂环丙烷基(thiorenlyl)。示例性的含有一个杂原子的 4 元杂环基包括但不限于：氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基和硫杂环丁烷基。示例性的含有一个杂原子的 5 元杂环基包括但不限于：四氢呋喃基、二氢呋喃基、四氢噻吩基、二氢噻吩基、吡咯烷基、二氢吡咯基和吡咯基-2,5-二酮。示例性的包含两个杂原子的 5 元杂环基包括但不限于：二氧杂环戊烷基、氧硫杂环戊烷基(oxasulfuranyl)、二硫杂环戊烷基(disulfuranyl)和噁唑烷-2-酮。示例性的包含三个杂原子的 5 元杂环基包括但不限于：三唑基、噁二唑基和噻二唑基。示例性的包含一个杂原子的 6 元杂环基包括但不限于：嘧啶基、四氢嘧啶基、二氢嘧啶基和硫杂环己烷基(thianlyl)。示例性的包含两个杂原子的
- 25 6 元杂环基包括但不限于：嘧啶基、吗啉基、二硫杂环己烷基、二噁烷基。示例性的包含三个杂原子的 6 元杂环基包括但不限于：六氢三嗪基(triazinanyl)。示例性的含有一个杂原子的 7 元杂环基包括但不限于：氮杂环庚烷基、氧杂环庚烷基和硫杂环庚烷基。示例性的与 C₆ 芳基环稠合的 5 元杂环基(在本文中称作 5,6-双环杂环基)包括但不限于：二氢吡啶基、异二氢吡啶基、二氢苯并呋喃基、二氢苯并噻吩基、苯并噁唑基、苯并噁唑酮基，等等。示例性的与 C₆ 芳基环稠合的 6 元杂环基(本文还指的是 6,6-双环
- 30 6 元杂环基包括但不限于：嘧啶基、吗啉基、二硫杂环己烷基、二噁烷基。示例性的包含三个杂原子的 6 元杂环基包括但不限于：六氢三嗪基(triazinanyl)。示例性的含有一个杂原子的 7 元杂环基包括但不限于：氮杂环庚烷基、氧杂环庚烷基和硫杂环庚烷基。示例性的与 C₆ 芳基环稠合的 5 元杂环基(在本文中称作 5,6-双环杂环基)包括但不限于：二氢吡啶基、异二氢吡啶基、二氢苯并呋喃基、二氢苯并噻吩基、苯并噁唑基、苯并噁唑酮基，等等。示例性的与 C₆ 芳基环稠合的 6 元杂环基(本文还指的是 6,6-双环

杂环基)包括但不限于:四氢喹啉基、四氢异喹啉基,等等。杂环基基团可以被一或多个取代基任选取代,例如,被1至5个取代基、1至3个取代基或1个取代基取代。

“C₆₋₁₀芳基”是指具有6-10个环碳原子和零个杂原子的单环或多环的(例如,双环)4n+2芳族环体系(例如,具有以环状排列共享的6或10个π电子)的基团。在一些实施方案中,芳基具有六个环碳原子(“C₆芳基”;例如,苯基)。在一些实施方案中,芳基具有十个环碳原子(“C₁₀芳基”;例如,萘基,例如,1-萘基和2-萘基)。芳基还包括其中上述芳基环与一个或多个环烷基或杂环基稠合的环系统,而且连接点在所述芳基环上,在这种情况下,碳原子的数目继续表示所述芳基环系统中的碳原子数目。芳基基团可以被一或多个取代基任选取代,例如,被1至5个取代基、1至3个取代基或1个取代基取代。

“5-14元杂芳基”是指具有环碳原子和1-4个环杂原子的5-14元单环或双环的4n+2芳族环体系(例如,具有以环状排列共享的6、10或14个π电子)的基团,其中每个杂原子独立地选自氮、氧和硫。在含有一个或多个氮原子的杂芳基中,只要化合价允许,连接点可以是碳或氮原子。杂芳基双环系统在一个或两个环中可以包括一个或多个杂原子。杂芳基还包括其中上述杂芳基环与一个或多个环烷基或杂环基稠合的环系统,而且连接点在所述杂芳基环上,在这种情况下,碳原子的数目继续表示所述杂芳基环系统中的碳原子数目。在一些实施方案中,5-10元杂芳基是优选的,其为具有环碳原子和1-4个环杂原子的5-10元单环或双环的4n+2芳族环体系。在一些实施方案中,5-9元杂芳基是优选的,其为具有环碳原子和1-4个环杂原子的5-9元单环或双环的4n+2芳族环体系。在另一些实施方案中,5-6元杂芳基是特别优选的,其为具有环碳原子和1-4个环杂原子的5-6元单环的4n+2芳族环体系。示例性的含有一个杂原子的5元杂芳基包括但不限于:吡咯基、呋喃基和噻吩基。示例性的含有两个杂原子的5元杂芳基包括但不限于:咪唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基和异噻唑基。示例性的含有三个杂原子的5元杂芳基包括但不限于:三唑基、噁二唑基(例如,1,2,4-噁二唑基)和噻二唑基。示例性的含有四个杂原子的5元杂芳基包括但不限于:四唑基。示例性的含有一个杂原子的6元杂芳基包括但不限于:吡啶基。示例性的含有两个杂原子的6元杂芳基包括但不限于:哒嗪基、嘧啶基和吡嗪基。示例性的含有三个或四个杂原子的6元杂芳基分别包括但不限于:三嗪基和四嗪基。示例性的含有一个杂原子的7元杂芳基包括但不限于:氮杂环庚三烯基、氧杂环庚三烯基和硫杂环庚三烯基。示例性的5,6-双环杂芳基包括但不限于:吲哚基、异吲哚基、吲唑基、苯并三唑基、苯并噻吩基、异苯并噻吩基、苯并呋喃基、苯并异呋喃基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并异噁唑基、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、茚嗪基和嘌呤基。示例性的6,6-双环杂芳基包括但不限于:萘啶基、喹啉基、喹啉基、异喹啉基、噌琳基、喹喔啉基、酞嗪基和喹啉基。杂芳基基团可以被一或多个取代基任选取代,例如,被1至5个取代基、1至3个取代基或1个取代基取代。

“亚环烷基”、“亚杂环基”、“亚芳基”或“亚杂芳基”为上述定义的“环烷基”、“杂环基”、“芳基”或“杂芳基”除去另一个氢而形成的二价基团,并且可以是取代或未取代的。例如,“C₅₋₇亚环烷基”是指去除C₅₋₇环烷基的另一个氢而形成的二价基团,“5-8元亚杂环基”是指去除5-8元杂环基的另一个氢而形成的二价基团,“C₆₋₁₀亚芳基”是指去除C₆₋₁₀芳基的另一个氢而形成的二价基团,“5-6元亚杂芳基”是指去除5-6元杂芳基的另一个氢而形成的二价基团。

本文定义的烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基等为任选取代的基团。

示例性的碳原子上的取代基包括但不限于:卤素、-CN、-NO₂、-N₃、-SO₂H、-SO₃H、-OH、-OR^{aa}、-ON(R^{bb})₂、-N(R^{bb})₂、-N(R^{bb})₃⁺X⁻、-N(OR^{cc})R^{bb}、-SH、-SR^{aa}、-SSR^{cc}、-C(=O)R^{aa}、-CO₂H、-CHO、-C(OR^{cc})₂、-CO₂R^{aa}、-OC(=O)R^{aa}、-OCO₂R^{aa}、-C(=O)N(R^{bb})₂、-OC(=O)N(R^{bb})₂、-NR^{bb}C(=O)R^{aa}、-NR^{bb}CO₂R^{aa}、-NR^{bb}C(=O)N(R^{bb})₂、-C(=NR^{bb})R^{aa}、-C(=NR^{bb})OR^{aa}、-OC(=NR^{bb})R^{aa}、-OC(=NR^{bb})OR^{aa}、

-C(=NR^{bb})N(R^{bb})₂、-OC(=NR^{bb})N(R^{bb})₂、-NR^{bb}C(=NR^{bb})N(R^{bb})₂、-C(=O)NR^{bb}SO₂R^{aa}、-NR^{bb}SO₂R^{aa}、-SO₂N(R^{bb})₂、-SO₂R^{aa}、-SO₂OR^{aa}、-OSO₂R^{aa}、-S(=O)R^{aa}、-OS(=O)R^{aa}、-Si(R^{aa})₃、-OSi(R^{aa})₃、-C(=S)N(R^{bb})₂、-C(=O)SR^{aa}、-C(=S)SR^{aa}、-SC(=S)SR^{aa}、-SC(=O)SR^{aa}、-OC(=O)SR^{aa}、-SC(=O)OR^{aa}、-SC(=O)R^{aa}、-P(=O)₂R^{aa}、-OP(=O)₂R^{aa}、-P(=O)(R^{aa})₂、-OP(=O)(R^{aa})₂、-OP(=O)(OR^{cc})₂、-P(=O)₂N(R^{bb})₂、-OP(=O)₂N(R^{bb})₂、-P(=O)(NR^{bb})₂、-OP(=O)(NR^{bb})₂、-NR^{bb}P(=O)(OR^{cc})₂、-NR^{bb}P(=O)(NR^{bb})₂、-P(R^{cc})₂、-P(R^{cc})₃、-OP(R^{cc})₂、-OP(R^{cc})₃、-B(R^{aa})₂、-B(OR^{cc})₂、-BR^{aa}(OR^{cc})、烷基、卤代烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，其中，每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个R^{dd}基团取代；

或者在碳原子上的两个偕氢被基团=O、=S、=NN(R^{bb})₂、=NNR^{bb}C(=O)R^{aa}、=NNR^{bb}C(=O)OR^{aa}、=NNR^{bb}S(=O)₂R^{aa}、=NR^{bb}或=NOR^{cc}取代；

R^{aa}的每个独立地选自烷基、卤代烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，或者两个R^{aa}基团结合以形成杂环基或杂芳基环，其中，每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个R^{dd}基团取代；

R^{bb}的每个独立地选自：氢、-OH、-OR^{aa}、-N(R^{cc})₂、-CN、-C(=O)R^{aa}、-C(=O)N(R^{cc})₂、-CO₂R^{aa}、-SO₂R^{aa}、-C(=NR^{cc})OR^{aa}、-C(=NR^{cc})N(R^{cc})₂、-SO₂N(R^{cc})₂、-SO₂R^{cc}、-SO₂OR^{cc}、-SOR^{aa}、-C(=S)N(R^{cc})₂、-C(=O)SR^{cc}、-C(=S)SR^{cc}、-P(=O)₂R^{aa}、-P(=O)(R^{aa})₂、-P(=O)₂N(R^{cc})₂、-P(=O)(NR^{cc})₂、烷基、卤代烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，或者两个R^{bb}基团结合以形成杂环基或杂芳基环，其中，每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个R^{dd}基团取代；

R^{cc}的每个独立地选自氢、烷基、卤代烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，或者两个R^{cc}基团结合以形成杂环基或杂芳基环，其中，每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个R^{dd}基团取代；

R^{dd}的每个独立地选自：卤素、-CN、-NO₂、-N₃、-SO₂H、-SO₃H、-OH、-OR^{ee}、-ON(R^{ff})₂、-N(R^{ff})₂、-N(R^{ff})₃⁺X⁻、-N(OR^{ee})R^{ff}、-SH、-SR^{ee}、-SSR^{ee}、-C(=O)R^{ee}、-CO₂H、-CO₂R^{ee}、-OC(=O)R^{ee}、-OCO₂R^{ee}、-C(=O)N(R^{ff})₂、-OC(=O)N(R^{ff})₂、-NR^{ff}C(=O)R^{ee}、-NR^{ff}CO₂R^{ee}、-NR^{ff}C(=O)N(R^{ff})₂、-C(=NR^{ff})OR^{ee}、-OC(=NR^{ff})R^{ee}、-OC(=NR^{ff})OR^{ee}、-C(=NR^{ff})N(R^{ff})₂、-OC(=NR^{ff})N(R^{ff})₂、-NR^{ff}C(=NR^{ff})N(R^{ff})₂、-NR^{ff}SO₂R^{ee}、-SO₂N(R^{ff})₂、-SO₂R^{ee}、-SO₂OR^{ee}、-OSO₂R^{ee}、-S(=O)R^{ee}、-Si(R^{ee})₃、-OSi(R^{ee})₃、-C(=S)N(R^{ff})₂、-C(=O)SR^{ee}、-C(=S)SR^{ee}、-SC(=S)SR^{ee}、-P(=O)₂R^{ee}、-P(=O)(R^{ee})₂、-OP(=O)(R^{ee})₂、-OP(=O)(OR^{ee})₂、烷基、卤代烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基，其中，每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个R^{ee}基团取代，或者两个偕R^{dd}取代基可结合以形成=O或=S；

R^{ee}的每个独立地选自烷基、卤代烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、杂环基和杂芳基，其中，每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个R^{ee}基团取代；

R^{ff}的每个独立地选自氢、烷基、卤代烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，或者两个R^{ff}基团结合形成杂环基或杂芳基环，其中，每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个R^{ee}基团取代；

R^{ee}的每个独立地是：卤素、-CN、-NO₂、-N₃、-SO₂H、-SO₃H、-OH、-OC₁₋₆烷基、-ON(C₁₋₆烷基)₂、-N(C₁₋₆烷基)₂、-N(C₁₋₆烷基)₃⁺X⁻、-NH(C₁₋₆烷基)₂⁺X⁻、-NH₂(C₁₋₆烷基)⁺X⁻、-NH₃⁺X⁻、-N(OC₁₋₆烷基)(C₁₋₆烷基)、-N(OH)(C₁₋₆烷基)、-NH(OH)、-SH、-SC₁₋₆烷基、-SS(C₁₋₆烷基)、-C(=O)(C₁₋₆烷基)、-CO₂H、-CO₂(C₁₋₆烷基)、-OC(=O)(C₁₋₆烷基)、-OCO₂(C₁₋₆烷基)、-C(=O)NH₂、-C(=O)N(C₁₋₆烷基)₂、-

OC(=O)NH(C₁₋₆ 烷基)、-NHC(=O)(C₁₋₆ 烷基)、-N(C₁₋₆ 烷基)C(=O)(C₁₋₆ 烷基)、-NHCO₂(C₁₋₆ 烷基)、-NHC(=O)N(C₁₋₆ 烷基)₂、-NHC(=O)NH(C₁₋₆ 烷基)、-NHC(=O)NH₂、-C(=NH)O(C₁₋₆ 烷基)、-OC(=NH)(C₁₋₆ 烷基)、-OC(=NH)OC₁₋₆ 烷基、-C(=NH)N(C₁₋₆ 烷基)₂、-C(=NH)NH(C₁₋₆ 烷基)、-C(=NH)NH₂、-OC(=NH)N(C₁₋₆ 烷基)₂、-OC(NH)NH(C₁₋₆ 烷基)、-OC(NH)NH₂、-NHC(NH)N(C₁₋₆ 烷基)₂、-NHC(=NH)NH₂、
 5 -NHSO₂(C₁₋₆ 烷基)、-SO₂N(C₁₋₆ 烷基)₂、-SO₂NH(C₁₋₆ 烷基)、-SO₂NH₂、-SO₂C₁₋₆ 烷基、-SO₂OC₁₋₆ 烷基、-OSO₂C₁₋₆ 烷基、-SOC₁₋₆ 烷基、-Si(C₁₋₆ 烷基)₃、-OSi(C₁₋₆ 烷基)₃、-C(=S)N(C₁₋₆ 烷基)₂、C(=S)NH(C₁₋₆ 烷基)、C(=S)NH₂、-C(=O)S(C₁₋₆ 烷基)、-C(=S)SC₁₋₆ 烷基、-SC(=S)SC₁₋₆ 烷基、-P(=O)₂(C₁₋₆ 烷基)、-P(=O)(C₁₋₆ 烷基)₂、-OP(=O)(C₁₋₆ 烷基)₂、-OP(=O)(OC₁₋₆ 烷基)₂、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₂-C₆ 烯基、C₂-C₆ 炔基、C₃-C₇ 环烷基、C₆-C₁₀ 芳基、C₃-C₇ 杂环基、C₅-C₁₀ 杂芳基；或者两个偕 R^{ee} 取代基可结合形成=O或=S；其中，X⁻为反离子。

示例性的氮原子上取代基包括但不限于：氢、-OH、-OR^{aa}、-N(R^{cc})₂、-CN、-C(=O)R^{aa}、-C(=O)N(R^{cc})₂、-CO₂R^{aa}、-SO₂R^{aa}、-C(=NR^{bb})R^{aa}、-C(=NR^{cc})OR^{aa}、-C(=NR^{cc})N(R^{cc})₂、-SO₂N(R^{cc})₂、-SO₂R^{cc}、-SO₂OR^{cc}、-SOR^{aa}、-C(=S)N(R^{cc})₂、-C(=O)SR^{cc}、-C(=S)SR^{cc}、-P(=O)₂R^{aa}、-P(=O)(R^{aa})₂、-P(=O)₂N(R^{cc})₂、-P(=O)(NR^{cc})₂、烷基、卤代烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，或者连接至氮原子的两个 R^{cc} 基团结合形成杂环基或杂芳基环，其中，每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被 0、1、2、3、4 或 5 个 R^{dd} 基团取代，且其中 R^{aa}、R^{bb}、R^{cc} 和 R^{dd} 如上所述。

其它定义

本文所用的术语“药学上可接受的盐”表示本发明化合物的那些羧酸盐、氨基酸加成盐，它们在可靠的医学判断范围内适用于与患者组织接触，不会产生不恰当的毒性、刺激作用、变态反应等，与合理的益处/风险比相称，就它们的预期应用而言是有效的，包括(可能的话)本发明化合物的两性离子形式。

给药的“受试者”包括但不限于：人(即，任何年龄组的男性或女性，例如，儿科受试者(例如，婴儿、儿童、青少年)或成人受试者(例如，年轻的成人、中年的成人或年长的成人))和/或非人的动物，例如，哺乳动物，例如，灵长类(例如，食蟹猴、恒河猴)、牛、猪、马、绵羊、山羊、啮齿动物、猫和/或狗。在一些实施方案中，受试者是人。在一些实施方案中，受试者是非人动物。本文可互换使用术语“人”、“患者”和“受试者”。

“疾病”、“障碍”和“病症”在本文中可互换地使用。

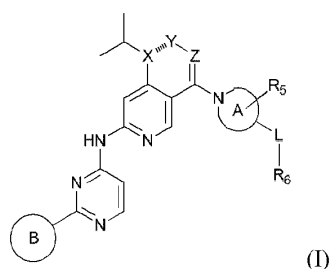
通常，化合物的“有效量”是指足以引起目标生物反应的数量。正如本领域普通技术人员所理解的那样，本发明化合物的有效量可以根据下列因素而改变：例如，生物学目标、化合物的药代动力学、所治疗的疾病、给药模式以及受试者的年龄健康情况和症状。有效量包括治疗有效量和预防有效量。

“组合”以及相关术语是指同时或依次给药本发明化合物和其它治疗剂。例如，本发明化合物可以与其它治疗剂以分开的单位剂型同时或依次给药，或与其它治疗剂一起在单一单位剂型中同时给药。

具体实施方案

本文中，“本发明化合物”指的是以下的式(I)化合物(包括子通式，例如式(II)、式(V-I)等)、其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、溶剂合物、水合物或同位素变体，以及它们的混合物。

在一个实施方案中，本发明涉及式(I)化合物，或其药学上可接受的盐、同位素变体、互变异构体、立体异构体、前药、多晶型、水合物或溶剂合物：



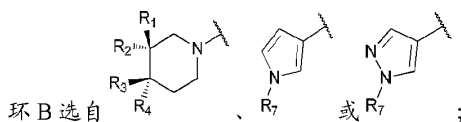
(I)

其中:

x^{mY} 表示 $x-Y$ 或 $x=^Y$; 其中当 x^{mY} 为 $x-Y$, X 选自 CH 或 N, Y 选自 CH_2 、C=O 或 C=S; 当 x^{mY} 为 $x=^Y$ 时, X 为 C, Y 为 CH;

5 Z 选自 CH 或 N;

环 A 为 4-8 元杂环基;



环 B 选自

L 选自化学键、-S(=O)(=M)-、-N(R_N)-S(=O)(=M)-、-S(=O)(=M)-N(R_N)-、-N(R_N)-C(=O)-、-C(=O)-N(R_N)-、-CH(R_N)-C(=O)-、-C(=O)-CH(R_N)-、-CH(R_N)-S(=O)(=M)-或-S(=O)(=M)-CH(R_N)-;

10 R₁ 和 R₂ 独立地选自 H、卤素、C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 卤代烷基;

R₃ 和 R₄ 独立地选自 H、OR_a、C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 卤代烷基;

R₅ 选自 H、卤素、C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 卤代烷基;

R₆ 选自 -C₀₋₆ 亚烷基-OR_a、-C₀₋₆ 亚烷基-NR_bR_c、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₃₋₆ 环烷基、4-6 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基或 5-6 元杂芳基;

15 R₇ 选自 H、-C₁₋₆ 亚烷基-CN、-C₁₋₆ 亚烷基-OR_a、-C₁₋₆ 亚烷基-NR_bR_c、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基或-S(=O)(=M)-R₈;

其中 M 为 O 或 NH;

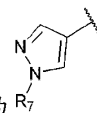
R_N 选自 H、C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 卤代烷基;

或者 R_N 和 R₆ 连接形成 C₁₋₆ 亚烷基、C₂₋₆ 亚烯基或 C₂₋₆ 亚炔基;

20 R₈ 选自 -C₀₋₆ 亚烷基-OR_a、-C₀₋₆ 亚烷基-NR_bR_c、C₁₋₆ 烷基、-C₁₋₆ 亚烷基-C₃₋₆ 环烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₃₋₆ 环烷基、4-6 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基或 5-6 元杂芳基, 其任选被 1 个或多个 R_a 取代;

R_a、R_b 和 R_c 独立地选自 H、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₃₋₆ 环烷基或 4-6 元杂环基; 或者 R_b 和 R_c 与它们连接的氮原子一起形成 4-7 元杂环基;

25 其中 X、Y、Z、环 A、环 B、L、R₁-R₈、R_N、R_a、R_b 和 R_c 中的各基团定义可被一个或多个氘原子取代, 直至完全氘代;



条件是, 当 L 为 -CH(R_N)-S(=O)(=M)-, 且 X、Y 和 Z 所在环为苯环时, B 为

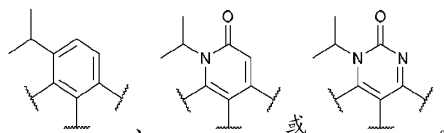
X、Y、Z

在一个具体实施方案中, x^{mY} 为 $x-Y$, X 选自 CH 或 N, Y 选自 CH_2 、C=O 或 C=S, 优选 C=O;

在另一个具体实施方案中, $x \sim y$ 为 $x \equiv y$, X 为 C, Y 为 CH。

在一个具体实施方案中, Z 为 CH; 在另一个具体实施方案中, Z 为 N。

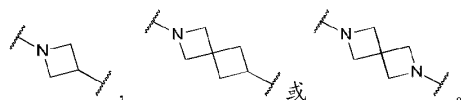
在一个更具体的实施方案中, X、Y 和 Z 所在的环选自:



5

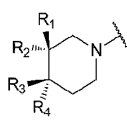
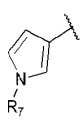
环 A

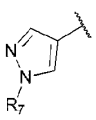
在一个具体实施方案中, 环 A 为 4-8 元杂环基; 在另一个具体实施方案中, 环 A 选自:



10

环 B

在一个具体实施方案中, 环 B 为 ; 在另一个具体实施方案中, 环 B 为 ; 在另

一个具体实施方案中, 环 B 为 。

L

15 在一个具体实施方案中, L 为化学键; 在另一个具体实施方案中, L 为 $-S(=O)(=M)-$; 在另一个具体实施方案中, L 为 $-N(R_N)-S(=O)(=M)-$; 在另一个具体实施方案中, L 为 $-S(=O)(=M)-N(R_N)-$; 在另一个具体实施方案中, L 为 $-N(R_N)-C(=O)-$; 在另一个具体实施方案中, L 为 $-C(=O)-N(R_N)-$; 在另一个具体实施方案中, L 为 $-CH(R_N)-C(=O)-$; 在另一个具体实施方案中, L 为 $-C(=O)-CH(R_N)-$; 在另一个具体实施方案中, L 为 $-CH(R_N)-S(=O)(=M)-$; 在另一个具体实施方案中, L 为 $-S(=O)(=M)-CH(R_N)-$ 。

20

R_1 、 R_2 、 R_3 和 R_4

在一个具体实施方案中, R_1 和 R_2 独立地选自 H、卤素、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基; 在另一个具体实施方案中, R_1 和 R_2 之一为卤素, 另一个选自 H、卤素或 C_{1-6} 烷基; 在另一个具体实施方案中, R_1 和 R_2 之一为 F, 另一个选自 H、F 或 Me; 在另一个具体实施方案中, R_1 和 R_2 之一为 F, 另一个为 H。

25 在一个具体实施方案中, R_3 和 R_4 之一为 OR_d , 另一个选自 H 或 C_{1-5} 烷基; 在另一个具体实施方案中, R_3 和 R_4 之一为 OH 或 OMe, 另一个选自 H 或 Me。

R_5

30 在一个具体实施方案中, R_5 为 H; 在另一个具体实施方案中, R_5 为卤素; 在另一个具体实施方案中, R_5 为 C_{1-6} 烷基; 在另一个具体实施方案中, R_5 为 C_{1-6} 卤代烷基; 在另一个具体实施方案中, R_5 选自 H 或 Me。

R₆

- 在一个具体实施方案中, R₆ 为 -C₀₋₆ 亚烷基-OR_a; 在另一个具体实施方案中, R₆ 为 OR_a; 在另一个具体实施方案中, R₆ 为 -C₀₋₆ 亚烷基-NR_bR_c; 在另一个具体实施方案中, R₆ 为 NR_bR_c; 在另一个具体实施方案中, R₆ 为 C₁₋₆ 烷基; 在另一个具体实施方案中, R₆ 为 C₁₋₆ 卤代烷基; 在另一个具体实施方案中, R₆ 为 C₃₋₆ 环烷基; 在另一个具体实施方案中, R₆ 为 4-6 元杂环基; 在另一个具体实施方案中, R₆ 为 C₆₋₁₀ 芳基; 在另一个具体实施方案中, R₆ 为 5-6 元杂芳基。

R₇

- 在一个具体实施方案中, R₇ 为 H; 在另一个具体实施方案中, R₇ 为 -C₁₋₆ 亚烷基-CN; 在另一个具体实施方案中, R₇ 为 -C₁₋₆ 亚烷基-OR_a; 在另一个具体实施方案中, R₇ 为 -C₁₋₆ 亚烷基-NR_bR_c; 在另一个具体实施方案中, R₇ 为 C₁₋₆ 烷基; 在另一个具体实施方案中, R₇ 为 C₁₋₆ 卤代烷基; 在另一个具体实施方案中, R₇ 为 -S(=O)(=M)-R₈。

M

- 在一个具体实施方案中, M 为 O; 在另一个具体实施方案中, M 为 NH。

R_N

- 在一个具体实施方案中, R_N 为 H; 在另一个具体实施方案中, R_N 为 C₁₋₆ 烷基; 在另一个具体实施方案中, R_N 为 C₁₋₆ 卤代烷基; 在另一个具体实施方案中, R_N 和 R₆ 连接形成 C₁₋₆ 亚烷基; 在另一个具体实施方案中, R_N 和 R₆ 连接形成 C₂₋₆ 亚烯基; 在另一个具体实施方案中, R_N 和 R₆ 连接形成 C₂₋₆ 亚炔基。

R₈

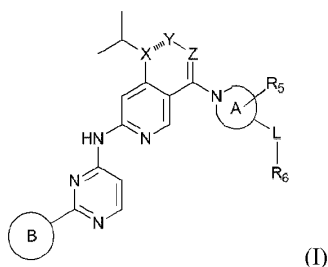
- 在一个具体实施方案中, R₈ 为 -C₀₋₆ 亚烷基-OR_a; 在另一个具体实施方案中, R₈ 为 OR_a; 在另一个具体实施方案中, R₈ 为 -C₀₋₆ 亚烷基-NR_bR_c; 在另一个具体实施方案中, R₈ 为 NR_bR_c; 在另一个具体实施方案中, R₈ 为 C₁₋₆ 烷基; 在另一个具体实施方案中, R₈ 为 -C₁₋₆ 亚烷基-C₃₋₆ 环烷基; 在另一个具体实施方案中, R₈ 为 C₁₋₆ 卤代烷基; 在另一个具体实施方案中, R₈ 为 C₃₋₆ 环烷基; 在另一个具体实施方案中, R₈ 为 4-6 元杂环基; 在另一个具体实施方案中, R₈ 为 C₆₋₁₀ 芳基; 在另一个具体实施方案中, R₈ 为 5-6 元杂芳基。

30

以上任一具体实施方案中的任一技术方案或其任意组合, 可以与其它具体实施方案中的任一技术方案或其任意组合进行组合。例如, X 的任一技术方案或其任意组合, 可以与 Y、Z、环 A、环 B、L、R₅、R₆ 等的任一技术方案或其任意组合进行组合。本发明旨在包括所有这些技术方案的组合, 限于篇幅, 不再一一列出。

35

在更具体的实施方案中, 本发明提供了式(I)化合物, 或其药学上可接受的盐、同位素变体、互变异构体、立体异构体、前药、多晶型、水合物或溶剂合物:



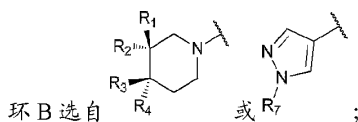
(I)

其中:

$x^{m\sim}y$ 表示 $x-y$ 或 $x=y$; 其中当 $x^{m\sim}y$ 为 $x-y$, X 选自 CH 或 N, Y 选自 CH_2 、C=O 或 C=S; 当 $x^{m\sim}y$ 为 $x=y$ 时, X 为 C, Y 为 CH;

5 Z 选自 CH 或 N;

环 A 为 4-8 元杂环基;



环 B 选自

L 选自化学键、-S(=O)(=M)-、-N(R_N)-S(=O)(=M)-、-S(=O)(=M)-N(R_N)-、-N(R_N)-C(=O)-、-C(=O)-N(R_N)-、-CH(R_N)-C(=O)-、-C(=O)-CH(R_N)-、-CH(R_N)-S(=O)(=M)-或-S(=O)(=M)-CH(R_N)-;

10 R₁ 和 R₂ 独立地选自 H、卤素、C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 卤代烷基;

R₃ 和 R₄ 独立地选自 H、OR_a、C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 卤代烷基;

R₅ 选自 H、卤素、C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 卤代烷基;

R₆ 选自 OR_a、NR_bR_c、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₃₋₆ 环烷基、4-6 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基或 5-6 元杂芳基;

15 R₇ 选自 H、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基或-S(=O)(=M)-R₈;

其中 M 为 O 或 NH;

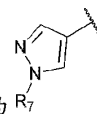
R_N 选自 H、C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 卤代烷基;

或者 R_N 和 R₆ 连接形成 C₁₋₆ 亚烷基、C₂₋₆ 亚烯基或 C₂₋₆ 亚炔基;

R₈ 选自 OR_a、NR_bR_c、C₁₋₆ 烷基、-C₁₋₆ 亚烷基-C₃₋₆ 环烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₃₋₆ 环烷基、4-6 元杂

20 环基、C₆₋₁₀ 芳基或 5-6 元杂芳基, 其任选被 1 个或多个 R_a 取代;

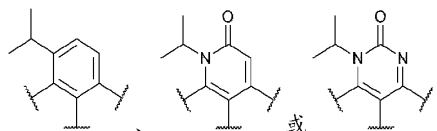
R_a、R_b 和 R_c 独立地选自 H、C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 卤代烷基; 或者 R_b 和 R_c 与它们连接的氮原子一起形成 4-7 元杂环基;



条件是, 当 L 为 -CH(R_N)-S(=O)(=M)-, 且 X、Y 和 Z 所在环为苯环时, B 为

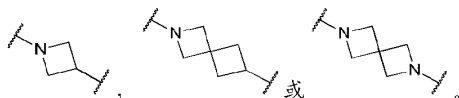
在更具体的实施方案中, 本发明提供了上述式(I)化合物, 或其药学上可接受的盐、同位素变体、

25 互变异构体、立体异构体、前药、多晶型、水合物或溶剂合物, 其中 X、Y 和 Z 所在的环选自:



在更具体的实施方案中, 本发明提供了上述式(I)化合物, 或其药学上可接受的盐、同位素变体、

互变异构体、立体异构体、前药、多晶型、水合物或溶剂合物，其中环 A 选自：

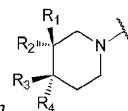


在更具体的实施方案中，本发明提供了上述式(I)化合物，或其药学上可接受的盐、同位素变体、



互变异构体、立体异构体、前药、多晶型、水合物或溶剂合物，其中环 B 为 R_7 。

5 在更具体的实施方案中，本发明提供了上述式(I)化合物，或其药学上可接受的盐、同位素变体、



互变异构体、立体异构体、前药、多晶型、水合物或溶剂合物，其中环 B 为 R_7 。

在更具体的实施方案中，本发明提供了上述式(I)化合物，或其药学上可接受的盐、同位素变体、

互变异构体、立体异构体、前药、多晶型、水合物或溶剂合物，其中 L 选自 $-S(=O)(=M)-$ 、 $-N(R_N)-S(=O)(=M)-$ 、 $-N(R_N)-C(=O)-$ 、 $-CH(R_N)-C(=O)-$ 或 $-CH(R_N)-S(=O)(=M)-$ ；优选地，L 为 $-N(R_N)-S(=O)(=M)-$ 或 $-CH(R_N)-S(=O)(=M)-$ 。

10

在更具体的实施方案中，本发明提供了上述式(I)化合物，或其药学上可接受的盐、同位素变体、互变异构体、立体异构体、前药、多晶型、水合物或溶剂合物，其中 R_1 和 R_2 之一为卤素，另一个选自 H、卤素或 C_{1-6} 烷基；优选地， R_1 和 R_2 之一为 F，另一个选自 H、F 或 Me；优选地， R_1 和 R_2 之一为 F，另一个为 H。

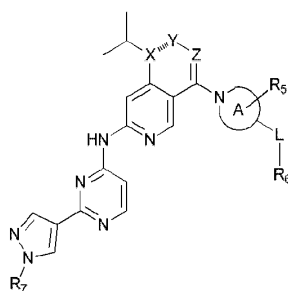
15

在更具体的实施方案中，本发明提供了上述式(I)化合物，或其药学上可接受的盐、同位素变体、互变异构体、立体异构体、前药、多晶型、水合物或溶剂合物，其中 R_3 和 R_4 之一为 OR_a ，另一个选自 H 或 C_{1-6} 烷基；优选地， R_3 和 R_4 之一为 OH 或 OMe，另一个选自 H 或 Me。

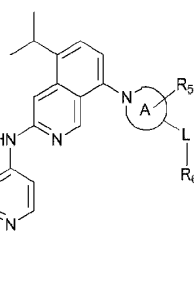
在更具体的实施方案中，本发明提供了上述式(I)化合物，或其药学上可接受的盐、同位素变体、互变异构体、立体异构体、前药、多晶型、水合物或溶剂合物，其中 R_5 选自 H 或 Me。

20

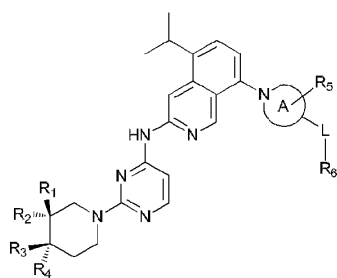
在更具体的实施方案中，本发明提供了上述式(I)化合物，或其药学上可接受的盐、同位素变体、互变异构体、立体异构体、前药、多晶型、水合物或溶剂合物，其具有以下结构：



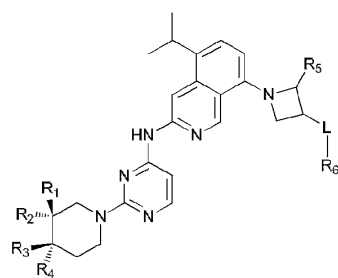
(II)、



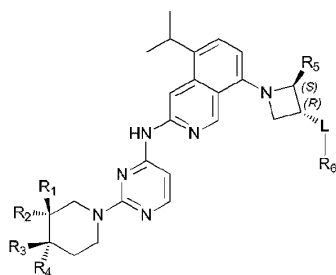
(III)、



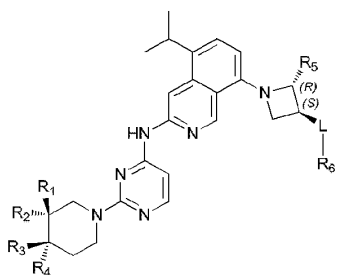
(IV),



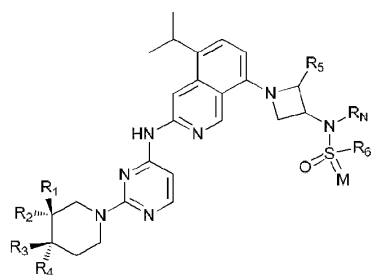
(V),



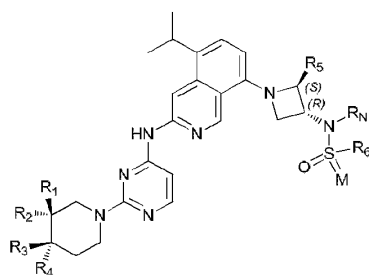
(V-1),



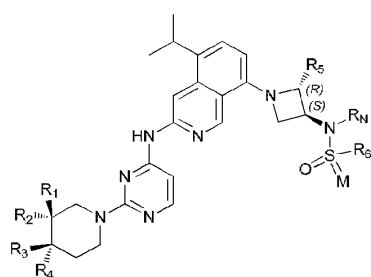
(V-2),



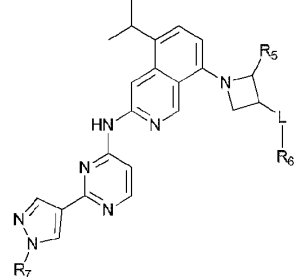
(VI),



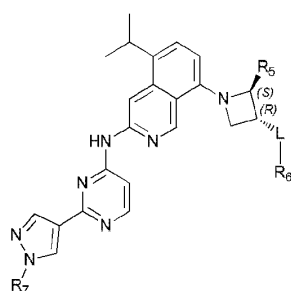
(VI-1),



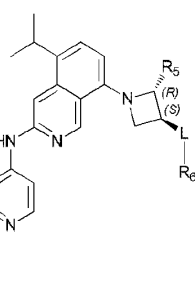
(VI-2),



(VII),



(VII-1)或

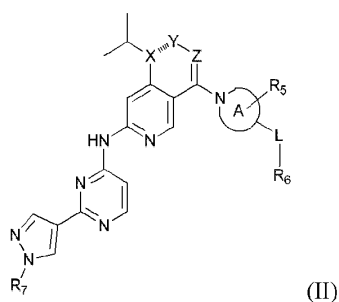


(VII-2),

5

其中各基团如上文所定义。

在更具体的实施方案中,本发明提供了式(II)化合物,或其药学上可接受的盐、同位素变体、互变异构体、立体异构体、前药、多晶型、水合物或溶剂合物:



其中:

x^{mY} 表示 $x-Y$ 或 $x=^Y$; 其中当 x^{mY} 为 $x-Y$, X 选自 CH 或 N, Y 选自 CH₂、C=O 或 C=S; 当 x^{mY} 为 $x=^Y$ 时, X 为 C, Y 为 CH;

5 Z 选自 CH 或 N;

环 A 为 4-8 元杂环基;

L 选自 -S(=O)(=M)-、-N(R_N)-S(=O)(=M)-、-S(=O)(=M)-N(R_N)-、-N(R_N)-C(=O)-、-C(=O)-N(R_N)-、-CH(R_N)-C(=O)-、-C(=O)-CH(R_N)-、-CH(R_N)-S(=O)(=M)-或 -S(=O)(=M)-CH(R_N)-;

R₅ 选自 H、卤素、C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 卤代烷基;

10 R₆ 选自 OR_a、NR_bR_c、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₃₋₆ 环烷基、4-6 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基或 5-6 元杂芳基;

R₇ 选自 H、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基或 -S(=O)(=M)-R₈;

其中 M 为 O 或 NH;

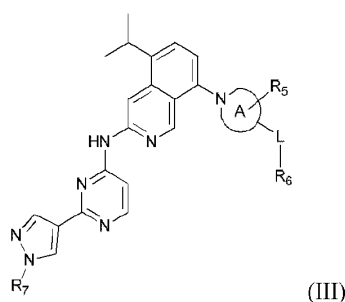
R_N 选自 H、C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 卤代烷基;

15 或者 R_N 和 R₆ 连接形成 C₁₋₆ 亚烷基、C₂₋₆ 亚烯基或 C₂₋₆ 亚炔基;

R₈ 选自 OR_a、NR_bR_c、C₁₋₆ 烷基、-CH₂-C₃₋₆ 环烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₃₋₆ 环烷基、4-6 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基或 5-6 元杂芳基, 其任选被 1 个或多个 R_a 取代;

R_a、R_b 和 R_c 独立地选自 H、C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 卤代烷基; 或者 R_b 和 R_c 与它们连接的氮原子一起形成 4-7 元杂环基。

20 在更具体的实施方案中, 本发明提供了式(III)化合物, 或其药学上可接受的盐、同位素变体、互变异构体、立体异构体、前药、多晶型、水合物或溶剂合物:



其中:

环 A 为 4-8 元杂环基;

25 L 选自 -S(=O)(=M)-、-N(R_N)-S(=O)(=M)-、-S(=O)(=M)-N(R_N)-、-N(R_N)-C(=O)-、-C(=O)-N(R_N)-、-CH(R_N)-C(=O)-、-C(=O)-CH(R_N)-、-CH(R_N)-S(=O)(=M)-或 -S(=O)(=M)-CH(R_N)-;

R₅ 选自 H、卤素、C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 卤代烷基;

R_6 选自 OR_a 、 NR_bR_c 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基、4-6 元杂环基、 C_{6-10} 芳基或 5-6 元杂芳基；

R_7 选自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基或 $-S(=O)(=M)-R_8$ ；

其中 M 为 O 或 NH；

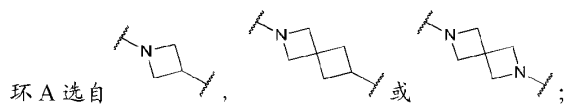
5 R_N 选自 H、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基；

或者 R_N 和 R_6 连接形成 C_{1-6} 亚烷基、 C_{2-6} 亚烯基或 C_{2-6} 亚炔基；

R_8 选自 OR_a 、 NR_bR_c 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基、4-6 元杂环基、 C_{6-10} 芳基或 5-6 元杂芳基，其任选被 1 个或多个 R_a 取代；

10 R_a 、 R_b 和 R_c 独立地选自 H、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基；或者 R_b 和 R_c 与它们连接的氮原子一起形成 4-7 元杂环基。

在更具体的实施方案中，本发明提供了上述化合物，或其药学上可接受的盐、同位素变体、互变异构体、立体异构体、前药、多晶型、水合物或溶剂合物，其中：



15 L 选自 $-S(=O)(=M)-$ 、 $-N(R_N)-S(=O)(=M)-$ 、 $-S(=O)(=M)-N(R_N)-$ 、 $-N(R_N)-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-N(R_N)-$ 、 $-CH(R_N)-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-CH(R_N)-$ 、 $-CH(R_N)-S(=O)(=M)-$ 或 $-S(=O)(=M)-CH(R_N)-$ ；

R_5 选自 H 或 Me；

R_6 选自 Me、Et、Pr、 CH_2CF_3 、环丙基、OH、 NH_2 、NHMe、NMe₂、呋喃-2-基或吡啶-4-基；

R_7 选自 H、三氟乙基或 $-S(=O)(=M)-R_8$ ；

其中 M 为 O 或 NH；

20 R_N 选自 H、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基；

或者 R_N 和 R_6 连接形成 C_{1-6} 亚烷基、 C_{2-6} 亚烯基或 C_{2-6} 亚炔基；

R_8 选自 Me、Et、Pr、 CH_2CF_3 、环丙基、OH、 NH_2 、NHMe、NMe₂、吡啶-4-基、呋喃-2-基或吡啶-4-基；

25 R_a 、 R_b 和 R_c 独立地选自 H、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基；或者 R_b 和 R_c 与它们连接的氮原子一起形成 4-7 元杂环基。

在更具体的实施方案中，本发明提供了上述化合物，或其药学上可接受的盐、同位素变体、互变异构体、立体异构体、前药、多晶型、水合物或溶剂合物，其中：

环 A 为 4-8 元杂环基；

L 选自 $-S(=O)(=M)-$ 、 $-CH(R_N)-C(=O)-$ 或 $-CH(R_N)-S(=O)(=M)-$ ；

30 R_5 为 H、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基；

R_6 选自 OR_a 、 NR_bR_c 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基或 4-6 元杂环基；

R_7 选自 H、三氟乙基或 $-S(=O)(=M)-R_8$ ；

其中 M 为 O 或 NH；

R_N 选自 H、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基；

35 或者 R_N 和 R_6 连接形成 C_{1-6} 亚烷基、 C_{2-6} 亚烯基或 C_{2-6} 亚炔基；

R_8 选自 OR_a 、 NR_bR_c 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基或 4-6 元杂环基；

R_a 、 R_b 和 R_c 独立地选自 H、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基；或者 R_b 和 R_c 与它们连接的氮原子一起形成 4-7 元杂环基。

在更具体的实施方案中，本发明提供了上述化合物，或其药学上可接受的盐、同位素变体、互变

异构体、立体异构体、前药、多晶型、水合物或溶剂合物，其中：

环 A 为 4-8 元杂环基；

L 选自 $-S(=O)(=M)-$ 、 $-CH(R_N)-C(=O)-$ 或 $-CH(R_N)-S(=O)(=M)-$ ；

R_5 选自 H 或 C_{1-6} 烷基；

5 R_6 选自 NR_bR_c 、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基；

R_7 选自 H、三氟乙基或 $-S(=O)(=M)-R_8$ ；

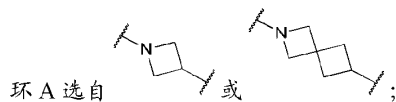
其中 M 为 O 或 NH；

R_N 选自 H、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基；

R_8 选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基或吡喃-4-基；

10 R_b 和 R_c 独立地选自 H、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基。

在更具体的实施方案中，本发明提供了上述化合物，或其药学上可接受的盐、同位素变体、互变异构体、立体异构体、前药、多晶型、水合物或溶剂合物，其中：



L 选自 $-S(=O)(=M)-$ 、 $-CH(R_N)-C(=O)-$ 或 $-CH(R_N)-S(=O)(=M)-$ ；

15 R_5 为 H；

R_6 选自 Me 或 NH_2 ；

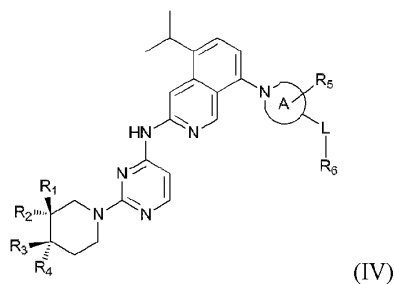
R_7 选自 H 或 $-S(=O)(=M)-R_8$ ；

其中 M 为 O；

R_N 选自 H、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基；

20 R_8 选自 Me、Et、Pr、环丙基或吡喃-4-基。

在更具体的实施方案中，本发明提供了式(IV)化合物，或其药学上可接受的盐、同位素变体、互变异构体、立体异构体、前药、多晶型、水合物或溶剂合物：



其中：

25 环 A 为 4-8 元杂环基；

L 选自 $-S(=O)(=M)-$ 、 $-N(R_N)-S(=O)(=M)-$ 、 $-S(=O)(=M)-N(R_N)-$ 、 $-N(R_N)-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-N(R_N)-$ 、 $-CH(R_N)-C(=O)-$ 或 $-C(=O)-CH(R_N)-$ ；

R_1 和 R_2 独立地选自 H、卤素、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基；

R_3 和 R_4 独立地选自 H、 OR_a 、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基；

30 R_5 选自 H、卤素、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基；

R_6 选自 OR_a 、 NR_bR_c 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基、4-6 元杂环基、 C_{6-10} 芳基或 5-6 元杂芳基；

其中 M 为 O 或 NH;

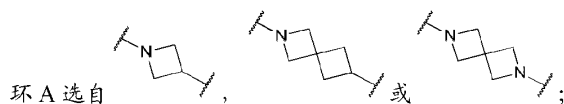
R_N 选自 H、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基;

或者 R_N 和 R_6 连接形成 C_{1-6} 亚烷基、 C_{2-6} 亚烯基或 C_{2-6} 亚炔基;

R_a 、 R_b 和 R_c 独立地选自 H、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基; 或者 R_b 和 R_c 与它们连接的氮原子一起形

5 成 4-7 元杂环基。

在更具体的实施方案中, 本发明提供了上述化合物, 或其药学上可接受的盐、同位素变体、互变异构体、立体异构体、前药、多晶型、水合物或溶剂合物, 其中:



环 A 选自

L 选自 $-S(=O)(=M)-$ 、 $-N(R_N)-S(=O)(=M)-$ 、 $-S(=O)(=M)-N(R_N)-$ 、 $-N(R_N)-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-N(R_N)-$ 、

10 $-CH(R_N)-C(=O)-$ 或 $-C(=O)-CH(R_N)-$;

R_1 和 R_2 独立地选自 H、卤素、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基;

R_3 和 R_4 独立地选自 H、 OR_a 、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基;

R_5 选自 H、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基;

R_6 选自 OR_a 、 NR_bR_c 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基、4-6 元杂环基、 C_{6-10} 芳基或 5-6 元

15 杂芳基;

其中 M 为 O 或 NH;

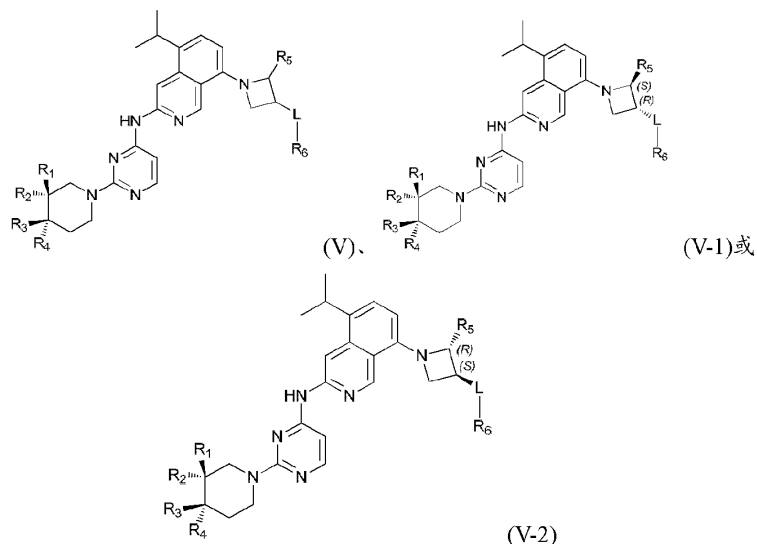
R_N 选自 H、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基;

或者 R_N 和 R_6 连接形成 C_{1-6} 亚烷基、 C_{2-6} 亚烯基或 C_{2-6} 亚炔基;

R_a 、 R_b 和 R_c 独立地选自 H、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基; 或者 R_b 和 R_c 与它们连接的氮原子一起形

20 成 4-7 元杂环基。

在更具体的实施方案中, 本发明提供了式(V)、(V-1)或(V-2)化合物, 或其药学上可接受的盐、同位素变体、互变异构体、立体异构体、前药、多晶型、水合物或溶剂合物:



25 其中:

L 选自 $-S(=O)(=M)-$ 、 $-N(R_N)-S(=O)(=M)-$ 、 $-S(=O)(=M)-N(R_N)-$ 、 $-N(R_N)-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-N(R_N)-$ 、

$-CH(R_N)-C(=O)-$ 或 $-C(=O)-CH(R_N)-$;

R₁和R₂独立地选自H、卤素、C₁₋₆烷基或C₁₋₆卤代烷基；

R₃和R₄独立地选自H、OR_a、C₁₋₆烷基或C₁₋₆卤代烷基；

R₅选自H、卤素、C₁₋₆烷基或C₁₋₆卤代烷基；

R₆选自OR_a、NR_bR_c、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₃₋₆环烷基、4-6元杂环基、C₆₋₁₀芳基或5-6元

5 杂芳基；

其中M为O或NH；

R_N选自H、C₁₋₆烷基或C₁₋₆卤代烷基；

或者R_N和R₆连接形成C₁₋₆亚烷基、C₂₋₆亚烯基或C₂₋₆亚炔基；

R_a、R_b和R_c独立地选自H、C₁₋₆烷基或C₁₋₆卤代烷基；或者R_b和R_c与它们连接的氮原子一起形

10 成4-7元杂环基。

在更具体的实施方案中，本发明提供了上述化合物，或其药学上可接受的盐、同位素变体、互变异构体、立体异构体、前药、多晶型、水合物或溶剂合物，其中：

L选自-S(=O)(=M)-、-N(R_N)-S(=O)(=M)-、-N(R_N)-C(=O)-或-CH(R_N)-C(=O)-；

R₁和R₂之一为卤素，另一个选自H、卤素或C₁₋₆烷基；

15 R₃和R₄之一为OR_a，另一个选自H或C₁₋₆烷基；

R₅选自H、C₁₋₆烷基或C₁₋₆卤代烷基；

R₆选自OR_a、NR_bR_c、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₃₋₆环烷基或5-6元杂芳基；

其中M为O或NH；

R_N选自H、C₁₋₆烷基或C₁₋₆卤代烷基；

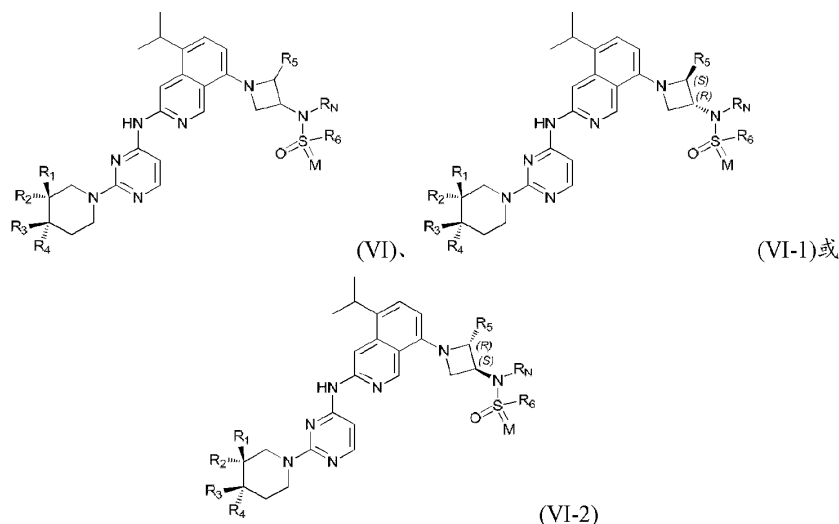
20 或者R_N和R₆连接形成C₁₋₆亚烷基、C₂₋₆亚烯基或C₂₋₆亚炔基；

R_a、R_b和R_c独立地选自H、C₁₋₆烷基或C₁₋₆卤代烷基；或者R_b和R_c与它们连接的氮原子一起形

成4-7元杂环基。

在更具体的实施方案中，本发明提供了式(VI)、(VI-1)或(VI-2)化合物，或其药学上可接受的盐、同位素变体、互变异构体、立体异构体、前药、多晶型、水合物或溶剂合物：

25



其中：

M为O或NH；

R₁和R₂独立地选自H、卤素、C₁₋₆烷基或C₁₋₆卤代烷基；

- R_3 和 R_4 独立地选自 H、 OR_a 、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基；
 R_5 选自 H、卤素、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基；
 R_6 选自 OR_a 、 NR_bR_c 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基、4-6 元杂环基、 C_{6-10} 芳基或 5-6 元杂芳基；
- 5 R_N 选自 H、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基；
或者 R_N 和 R_6 连接形成 C_{1-6} 亚烷基、 C_{2-6} 亚烯基或 C_{2-6} 亚炔基；
其中 R_a 、 R_b 和 R_c 独立地选自 H、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基；或者 R_b 和 R_c 与它们连接的氮原子一起形成 4-7 元杂环基。
- 在更具体的实施方案中，本发明提供了上述化合物，或其药学上可接受的盐、同位素变体、互变异构体、立体异构体、前药、多晶型、水合物或溶剂合物，其中：
- 10 M 为 O 或 NH；
 R_1 和 R_2 之一为卤素，另一个选自 H、卤素或 C_{1-6} 烷基；
 R_3 和 R_4 之一为 OR_a ，另一个选自 H 或 C_{1-6} 烷基；
 R_5 选自 H 或 C_{1-6} 烷基；
- 15 R_6 选自 OR_a 、 NR_bR_c 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基或 5-6 元杂芳基；
 R_N 选自 H 或 C_{1-6} 烷基；
或者 R_N 和 R_6 连接形成 C_{1-6} 亚烷基；
其中 R_a 、 R_b 和 R_c 独立地选自 H、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基。
- 在更具体的实施方案中，本发明提供了上述化合物，或其药学上可接受的盐、同位素变体、互变异构体、立体异构体、前药、多晶型、水合物或溶剂合物，其中：
- 20 M 为 O；
 R_1 和 R_2 之一为 F，另一个选自 H、F 或 Me；
 R_3 和 R_4 之一为 OH 或 OMe，另一个选自 H 或 Me；
 R_5 选自 H 或 Me；
- 25 R_6 选自 Me、Et、Pr、 CH_2CF_3 、环丙基、 NMe_2 、咪唑-2-基或吡啶-4-基；
 R_N 选自 H 或 Me；
或者 R_N 和 R_6 连接形成 C_{1-4} 亚烷基。
- 在更具体的实施方案中，本发明提供了上述化合物，或其药学上可接受的盐、同位素变体、互变异构体、立体异构体、前药、多晶型、水合物或溶剂合物，其中：
- 30 M 为 O 或 NH；
 R_1 和 R_2 之一选自卤素、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基，另一个为 H；
 R_3 和 R_4 之一选自 OR_a 、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基，另一个为 H；
 R_5 选自 H、卤素、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基；
 R_6 选自 OR_a 、 NR_bR_c 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基、4-6 元杂环基、 C_{6-10} 芳基或 5-6 元杂芳基；
- 35 R_N 选自 H、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基；
或者 R_N 和 R_6 连接形成 C_{1-6} 亚烷基、 C_{2-6} 亚烯基或 C_{2-6} 亚炔基；
其中 R_a 、 R_b 和 R_c 独立地选自 H、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基；或者 R_b 和 R_c 与它们连接的氮原子一起形成 4-7 元杂环基。
- 40 在更具体的实施方案中，本发明提供了上述化合物，或其药学上可接受的盐、同位素变体、互变

异构体、立体异构体、前药、多晶型、水合物或溶剂合物，其中：

M 为 O 或 NH；

R₁ 和 R₂ 之一选自卤素或 C₁₋₆ 烷基，另一个为 H；

R₃ 和 R₄ 之一为 OR_a，另一个为 H；

5 R₅ 选自 H、C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 卤代烷基；

R₆ 选自 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₃₋₆ 环烷基或 4-6 元杂环基；

R_N 选自 H、C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 卤代烷基；

其中 R_a 选自 H、C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 卤代烷基。

在更具体的实施方案中，本发明提供了上述化合物，或其药学上可接受的盐、同位素变体、互变

10 异构体、立体异构体、前药、多晶型、水合物或溶剂合物，其中：

M 为 O；

R₁ 和 R₂ 之一为卤素(优选 F)，另一个为 H；

R₃ 和 R₄ 之一为 OR_a，另一个为 H；

R₅ 选自 H 或 C₁₋₄ 烷基；

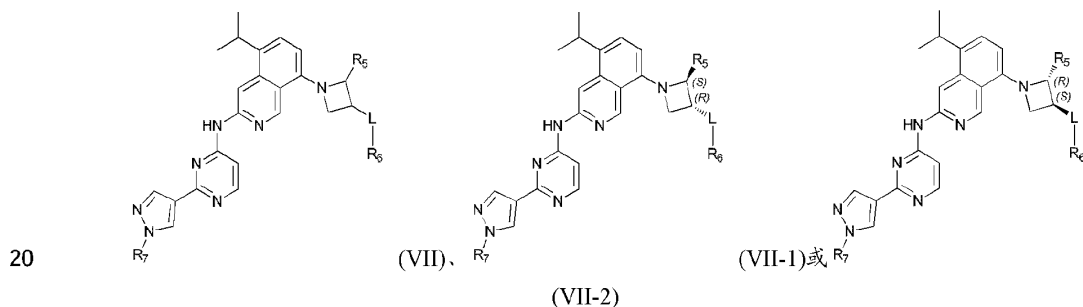
15 R₆ 选自 C₁₋₄ 烷基或 C₁₋₄ 卤代烷基；

R_N 选自 H、C₁₋₄ 烷基或 C₁₋₄ 卤代烷基；优选 C₁₋₄ 烷基；

其中 R_a 选自 H 或 C₁₋₄ 烷基。

在更具体的实施方案中，本发明提供了式(VII)、(VII-1)或(VII-2)化合物，或其药学上可接受的盐、

同位素变体、互变异构体、立体异构体、前药、多晶型、水合物或溶剂合物：



其中：

L 选自 -S(=O)(=M)-、-N(R_N)-S(=O)(=M)-、-S(=O)(=M)-N(R_N)-、-N(R_N)-C(=O)-、-C(=O)-N(R_N)-、-CH(R_N)-C(=O)-、-C(=O)-CH(R_N)-、-CH(R_N)-S(=O)(=M)-或-S(=O)(=M)-CH(R_N)-；

25 R₅ 选自 H、卤素、C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 卤代烷基；

R₆ 选自 OR_a、NR_bR_c、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₃₋₆ 环烷基、4-6 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基或 5-6 元杂芳基；

R₇ 选自 H、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基或-S(=O)(=M)-R₈；

其中 M 为 O 或 NH；

30 R_N 选自 H、C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 卤代烷基；

或者 R_N 和 R₆ 连接形成 C₁₋₆ 亚烷基、C₂₋₆ 亚烯基或 C₂₋₆ 亚炔基；

R₈ 选自 OR_a、NR_bR_c、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₃₋₆ 环烷基、4-6 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基或 5-6 元杂芳基，其任选被 1 个或多个 R_a 取代；

35 R_a、R_b 和 R_c 独立地选自 H、C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 卤代烷基；或者 R_b 和 R_c 与它们连接的氮原子一起形成 4-7 元杂环基。

在更具体的实施方案中，本发明提供了上述化合物，或其药学上可接受的盐、同位素变体、互变异构体、立体异构体、前药、多晶型、水合物或溶剂合物，其中：

其中：

L 选自 $-N(R_N)-S(=O)(=M)-$ 或 $-CH(R_N)-S(=O)(=M)-$ ；

5 R_5 选自 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基；

R_6 选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基或 4-6 元杂环基；

R_7 为 $-S(=O)(=M)-R_8$ ；

其中 M 为 O 或 NH；

R_N 选自 H、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基；

10 R_8 选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基或 4-6 元杂环基，其任选被 1 个或多个 R_a 取代；

R_a 选自 H、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基。

在更具体的实施方案中，本发明提供了上述化合物，或其药学上可接受的盐、同位素变体、互变异构体、立体异构体、前药、多晶型、水合物或溶剂合物，其中：

其中：

15 L 选自 $-N(R_N)-S(=O)(=M)-$ 或 $-CH_2-S(=O)(=M)-$ ；

R_5 选自 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基；

R_6 选自 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基；

R_7 为 $-S(=O)(=M)-R_8$ ；

其中 M 为 O 或 NH；

20 R_N 选自 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基；

R_8 选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基或 4-6 元杂环基。

在更具体的实施方案中，本发明提供了上述化合物，或其药学上可接受的盐、同位素变体、互变异构体、立体异构体、前药、多晶型、水合物或溶剂合物，其中：

其中：

25 L 选自 $-N(R_N)-S(=O)_2-$ 或 $-CH_2-S(=O)_2-$ ；

R_5 选自 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基；

R_6 选自 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基；

R_7 为 $-S(=O)_2-R_8$ ；

其中 R_N 选自 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基；

30 R_8 选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基或 C_{3-6} 环烷基。

在更具体的实施方案中，本发明提供了上述化合物，或其药学上可接受的盐、同位素变体、互变异构体、立体异构体、前药、多晶型、水合物或溶剂合物，其中：

其中：

L 选自 $-N(R_N)-S(=O)_2-$ 或 $-CH_2-S(=O)_2-$ ；

35 R_5 为 C_{1-4} 烷基；

R_6 为 C_{1-4} 烷基；

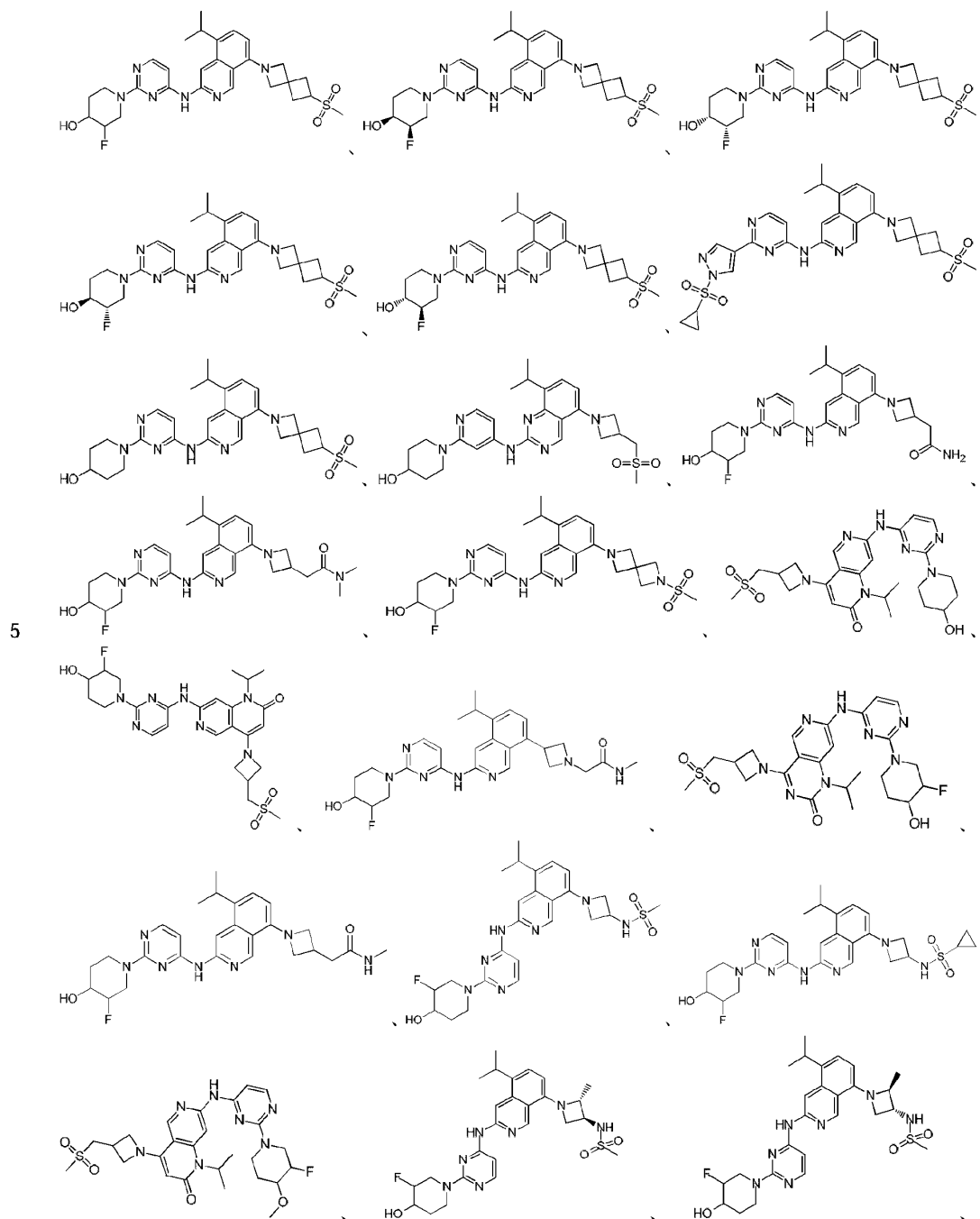
R_7 为 $-S(=O)_2-R_8$ ；

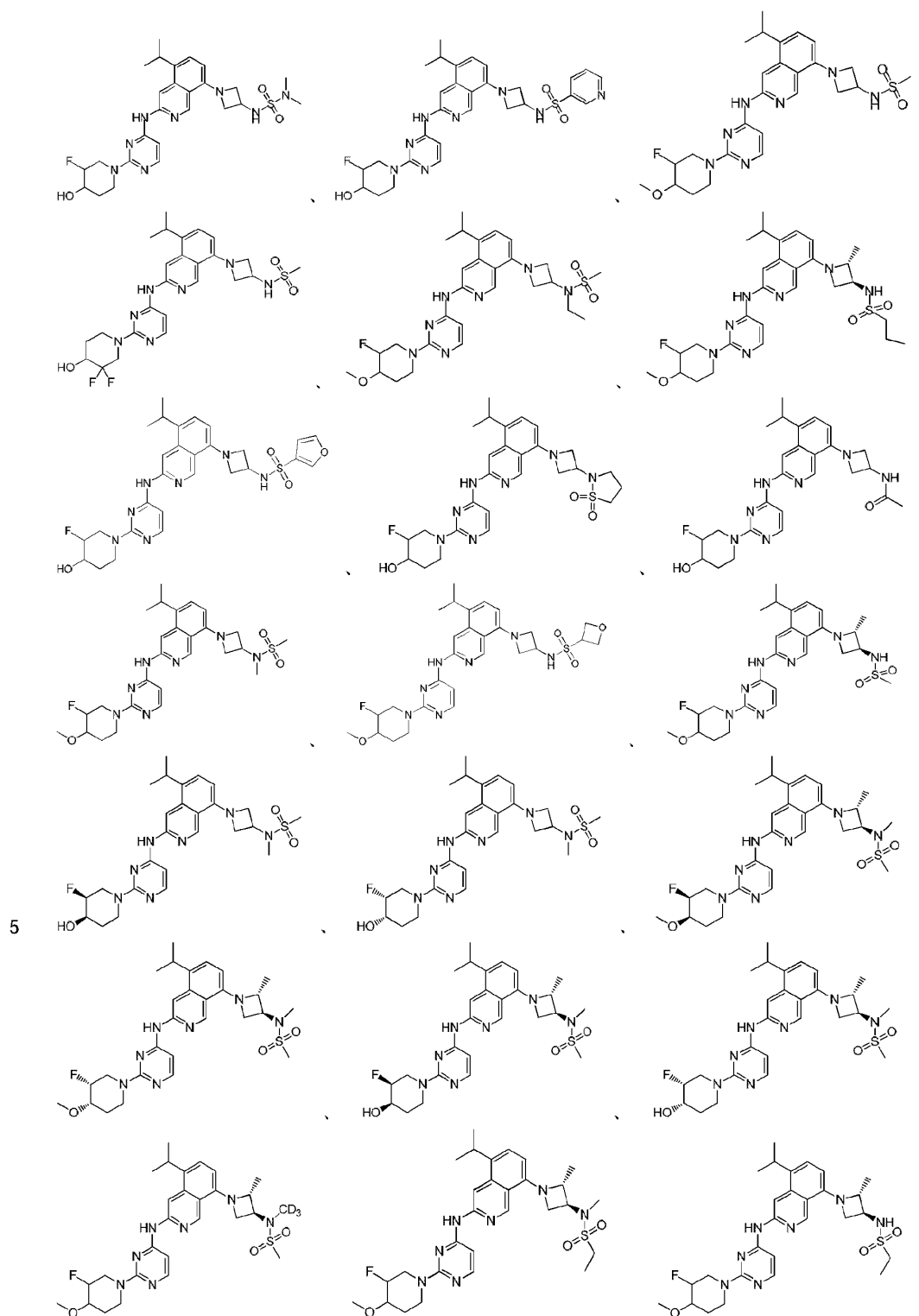
其中 R_N 为 C_{1-4} 烷基；

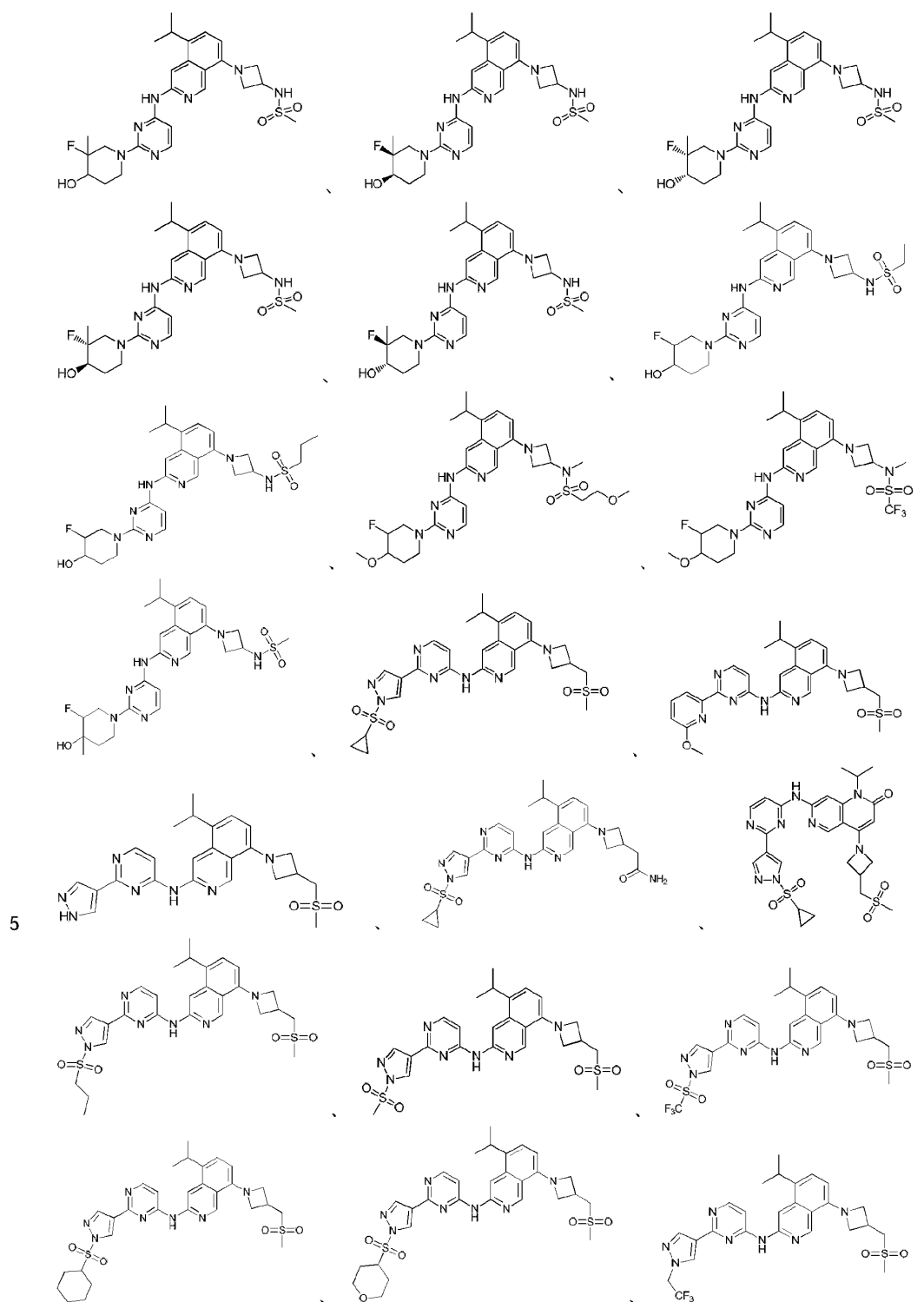
R_8 选自 C_{1-4} 烷基或 C_{3-6} 环烷基。

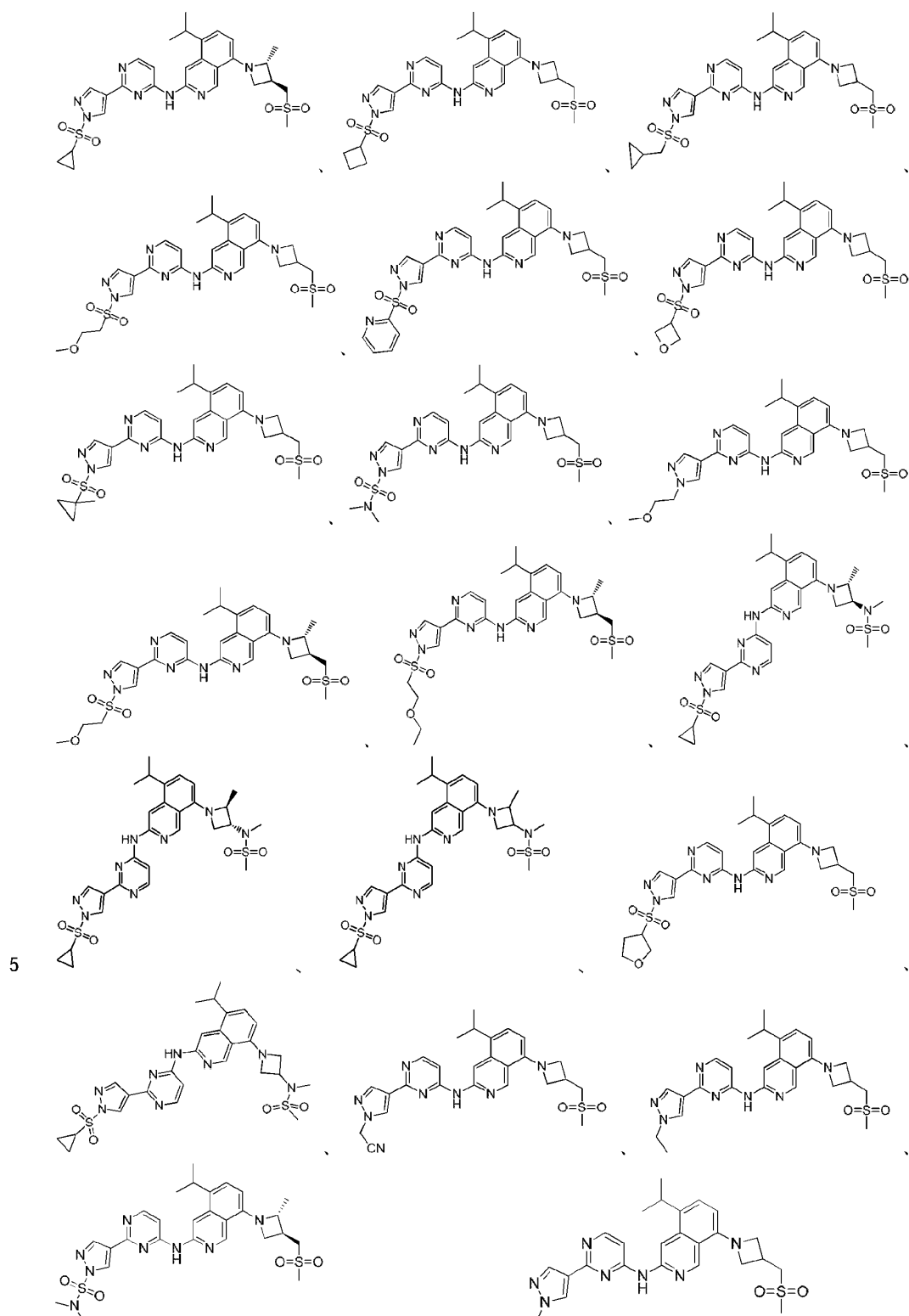
40 在更具体的实施方案中，本发明提供了一种化合物，或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、

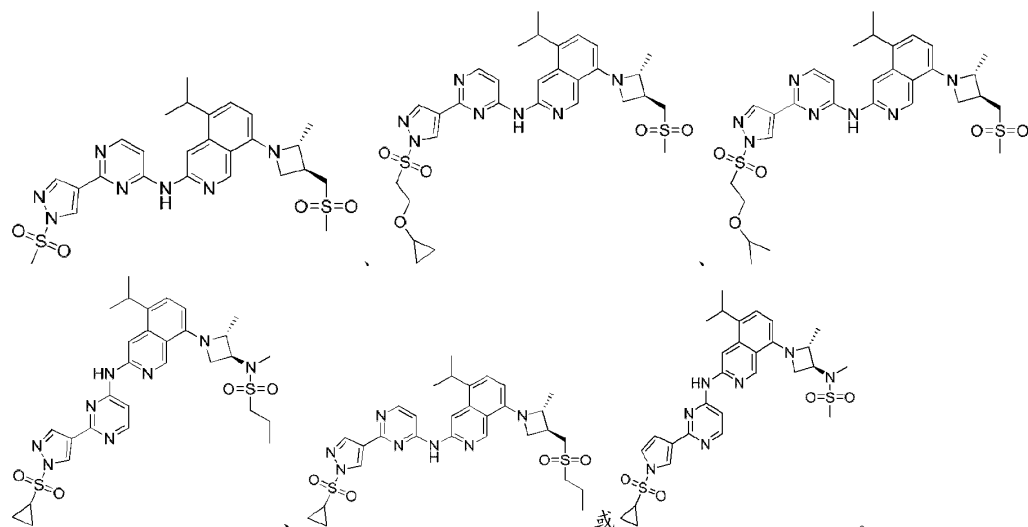
药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物，其中所述化合物选自：











5 本发明化合物可包括一个或多个不对称中心，且因此可以存在多种立体异构体形式，例如，对映异构体和/或非对映异构体形式。例如，本发明化合物可为单独的对映异构体、非对映异构体或几何异构体(例如顺式和反式异构体)，或者可为立体异构体的混合物的形式，包括外消旋体混合物和富含一种或多种立体异构体的混合物。异构体可通过本领域技术人员已知的方法从混合物中分离，所述方法包括：手性高压液相色谱法(HPLC)以及手性盐的形成和结晶；或者优选的异构体可通过不对称合成来制备。

10 本发明化合物还可能以互变异构体存在。在不同的互变异构形式存在的化合物，一个所述化合物并不局限于任何特定的互变异构体，而是旨在涵盖所有的互变异构形式。

本领域技术人员将理解，有机化合物可以与溶剂形成复合物，其在该溶剂中发生反应或从该溶剂中沉淀或结晶出来。这些复合物称为“溶剂合物”。当溶剂是水时，复合物称为“水合物”。本发明涵盖了本发明化合物的所有溶剂合物。

15 术语“溶剂合物”是指通常由溶剂分解反应形成的与溶剂相结合的化合物或其盐的形式。这个物理缔合可包括氢键键合。常规溶剂包括水、甲醇、乙醇、乙酸、DMSO、THF、乙醚等。本文所述的化合物可制备成，例如，结晶形式，且可被溶剂化。合适的溶剂合物包括药学上可接受的溶剂合物且进一步包括化学计量的溶剂合物和非化学计量的溶剂合物。在一些情况下，所述溶剂合物将能够分离，例如，当一或多个溶剂分子掺入结晶固体的晶格中时。“溶剂合物”包括溶液状态的溶剂合物和可分离的溶剂合物。代表性的溶剂合物包括水合物、乙醇合物和甲醇合物。

20 术语“水合物”是指与水相结合的化合物。通常，包含在化合物的水合物中的水分子数与该水合物中该化合物分子数的比率确定。因此，化合物的水合物可用例如通式 $R \cdot x H_2O$ 代表，其中 R 是该化合物，和 x 是大于 0 的数。给定化合物可形成超过一种水合物类型，包括，例如，单水合物(x 为 1)、低级水合物(x 是大于 0 且小于 1 的数，例如，半水合物($R \cdot 0.5 H_2O$))和多水合物(x 为大于 1 的数，例如，二水合物($R \cdot 2 H_2O$)和六水合物($R \cdot 6 H_2O$))。

25 本发明化合物可以是无定形或结晶形式(多晶型)。此外，本发明化合物可以以一种或多种结晶形式存在。因此，本发明在其范围内包括本发明化合物的所有无定形或结晶形式。术语“多晶型物”是指特定晶体堆积排列的化合物的结晶形式(或其盐、水合物或溶剂合物)。所有的多晶型物具有相同的元素组成。不同的结晶形式通常具有不同的 X 射线衍射图、红外光谱、熔点、密度、硬度、晶体形状、

光电性质、稳定性和溶解度。重结晶溶剂、结晶速率、贮存温度和其他因素可导致一种结晶形式占优。化合物的各种多晶型物可在不同的条件下通过结晶制备。

本发明还包括同位素标记的化合物(同位素变体)，它们等同于式(I)所述的那些，但一个或多个原子被原子质量或质量数不同于自然界常见的原子质量或质量数的原子所代替。可以引入本发明化合物中的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟和氯的同位素，分别例如 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{11}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 和 ^{36}Cl 。含有上述同位素和/或其它原子的其它同位素的本发明化合物、其前体药物和所述化合物或所述前体药物的药学上可接受的盐都属于本发明的范围。某些同位素标记的本发明化合物、例如引入放射性同位素(例如 ^3H 和 ^{14}C)的那些可用于药物和/或底物组织分布测定。氚、即 ^3H 和碳-14、即 ^{14}C 同位素是特别优选的，因为它们容易制备和检测。进而，被更重的同位素取代，例如氘、即 ^2H ，由于代谢稳定性更高可以提供治疗上的益处，例如延长体内半衰期或减少剂量需求，因而在有些情况下可能是优选的。同位素标记的本发明式(I)化合物及其前体药物一般可以这样制备，在进行下述流程和/或实施例与制备例所公开的工艺时，用容易得到的同位素标记的试剂代替非同位素标记的试剂。

此外，前药也包括在本发明的上下文内。本文所用的术语“前药”是指在体内通过例如在血液中水解转变成其具有医学效应的活性形式的化合物。药学上可接受的前药描述于 T. Higuchi 和 V. Stella, *Prodrugs as Novel Delivery Systems*, A.C.S. Symposium Series 的 Vol. 14, Edward B. Roche, ed., Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, 以及 D. Fleisher, S. Ramon 和 H. Barbra “Improved oral drug delivery: solubility limitations overcome by the use of prodrugs”, *Advanced Drug Delivery Reviews* (1996) 19(2) 115-130, 每篇引入本文作为参考。

20

药物组合物和试剂盒

在另一方面，本发明提供了药物组合物，其包含本发明化合物(还称为“活性组分”)和药学上可接受的赋形剂。在一些实施方案中，所述药物组合物包含有效量的本发明化合物。在一些实施方案中，所述药物组合物包含治疗有效量的本发明化合物。在一些实施方案中，所述药物组合物包含预防有效量的本发明化合物。

用于本发明的药学上可接受的赋形剂是指不会破坏一起调配的化合物的药理学活性的无毒载体、佐剂或媒剂。可以用于本发明组合物中的药学上可接受的载体、佐剂或媒剂包括(但不限于)离子交换剂、氧化铝、硬脂酸铝、卵磷脂、血清蛋白(如人类血清白蛋白)、缓冲物质(如磷酸盐)、甘氨酸、山梨酸、山梨酸钾、饱和植物脂肪酸的偏甘油酯混合物、水、盐或电解质(如硫酸鱼精蛋白)、磷酸氢二钠、磷酸氢钾、氯化钠、锌盐、硅胶、三硅酸镁、聚乙烯吡咯烷酮、基于纤维素的物质、聚乙二醇、羧甲基纤维素钠、聚丙烯酸酯、蜡、聚乙烯-聚氧丙烯-嵌段聚合物、聚乙二醇以及羊毛脂。

本发明还包括试剂盒(例如，药物包装)。所提供的试剂盒可以包括本发明化合物、其它治疗剂，以及含有本发明化合物、其它治疗剂的第一和第二容器(例如，小瓶、安瓿瓶、瓶、注射器和/或可分散包装或其它合适的容器)。在一些实施方案中，提供的试剂盒还可以任选包括第三容器，其含有用于稀释或悬浮本发明化合物和/或其它治疗剂的药用赋形剂。在一些实施方案中，提供在第一容器和第二容器中的本发明化合物和其它治疗剂组合形成一个单位剂型。

给药

本发明提供的药物组合物可以通过许多途径给药，包括但不限于：口服给药、肠胃外给药、吸入给药、局部给药、直肠给药、鼻腔给药、口腔给药、阴道给药、通过植入剂给药或其它给药方式。例如，本文使用的肠胃外给药包括皮下给药、皮内给药、静脉内给药、肌肉内给药、关节内给药、动脉

内给药、滑膜腔内给药、胸骨内给药、脑脊髓膜内给药、病灶内给药、和颅内的注射或输液技术。

通常,给予有效量的本文所提供的化合物。按照有关情况,包括所治疗的病症、选择的给药途径、实际给予的化合物、个体患者的年龄、体重和响应、患者症状的严重程度,等等,可以由医生确定实际上给予的化合物的量。

5 当用于预防本发明所述病症时,给予处于形成所述病症危险之中的受试者本文所提供的化合物,典型地基于医生的建议并在医生监督下给药,剂量水平如上所述。处于形成具体病症的危险之中的受试者,通常包括具有所述病症的家族史的受试者,或通过遗传试验或筛选确定尤其对形成所述病症敏感的那些受试者。

还可以长期给予本文所提供的药物组合物(“长期给药”)。长期给药是指在长时间内给予化合物或其药物组合物,例如,3个月、6个月、1年、2年、3年、5年等等,或者可无限期地持续给药,例如,受试者的余生。在一些实施方案中,长期给药意在长时间内在血液中提供所述化合物的恒定水平,例如,在治疗窗内。

可以使用各种给药方法,进一步递送本发明的药物组合物。例如,在一些实施方案中,可以推注给药药物组合物,例如,为了使化合物在血液中的浓度提高至有效水平。推注剂量取决于通过身体的活性组分的目标全身性水平,例如,肌肉或皮下的推注剂量使活性组分缓慢释放,而直接递送至静脉的推注(例如,通过IV静脉滴注)能够更加快速地递送,使得活性组分在血液中的浓度快速升高至有效水平。在其它实施方案中,可以以持续输液形式给予药物组合物,例如,通过IV静脉滴注,从而在受试者身体中提供稳态浓度的活性组分。此外,在其它实施方案中,可以首先给予推注剂量的药物组合物,而后持续输液。

20 口服组合物可以采用散装液体溶液或混悬剂或散装粉剂形式。然而,更通常,为了便于精确地剂量给药,以单位剂量形式提供所述组合物。术语“单位剂型”是指适合作为人类患者及其它哺乳动物的单元剂量的物理离散单位,每个单位包含预定数量的、适于产生所需要的治疗效果的活性物质与合适药学赋形剂。典型的单位剂量形式包括液体组合物的预装填的、预先测量的安瓿或注射器,或者在固体组合物情况下的丸剂、片剂、胶囊剂等。在这种组合物中,所述化合物通常为较少的组分(约0.1至约50重量%,或优选约1至约40重量%),剩余部分为对于形成所需给药形式有用的各种载体或赋形剂以及加工助剂。

对于口服剂量,代表性的方案是,每天一个至五个口服剂量,尤其是两个至四个口服剂量,典型地是三个口服剂量。使用这些剂量给药模式,每个剂量提供大约0.01至大约20 mg/kg的本发明化合物,优选的剂量各自提供大约0.1至大约10 mg/kg,尤其是大约1至大约5 mg/kg。

30 为了提供与使用注射剂量类似的血液水平,或比使用注射剂量更低的血液水平,通常选择透皮剂量,数量为大约0.01至大约20%重量,优选大约0.1至大约20%重量,优选大约0.1至大约10%重量,且更优选大约0.5至大约15%重量。

从大约1至大约120小时,尤其是24至96小时,注射剂量水平在大约0.1 mg/kg/小时至至少10 mg/kg/小时的范围。为了获得足够的稳定状态水平,还可以给予大约0.1 mg/kg至大约10 mg/kg或更多的预载推注。对于40至80 kg的人类患者来说,最大总剂量不能超过大约2 g/天。

35 适于口服给药的液体形式可包括合适的水性或非水载体以及缓冲剂、悬浮剂和分散剂、着色剂、调味剂,等等。固体形式可包括,例如,任何下列组份,或具有类似性质的化合物:粘合剂,例如,微晶纤维素、黄蓍胶或明胶;赋形剂,例如,淀粉或乳糖,崩解剂,例如,褐藻酸、Primogel或玉米淀粉;润滑剂,例如,硬脂酸镁;助流剂,例如,胶体二氧化硅;甜味剂,例如,蔗糖或糖精;或调味剂,例如,薄荷、水杨酸甲酯或橙味调味剂。

可注射的组合物典型地基于可注射用的无菌盐水或磷酸盐缓冲盐水,或本领域中已知的其它可注射的赋形剂。如前所述,在这种组合物中,活性化合物典型地为较少的组分,经常为约 0.05 至 10%重量,剩余部分为可注射的赋形剂等。

典型地将透皮组合物配制为含有活性组分的局部软膏剂或乳膏剂。当配制为软膏剂时,活性组分典型地与石蜡或可与水混溶的软膏基质组合。或者,活性组分可与例如水包油型乳膏基质一起配制为乳膏剂。这种透皮制剂是本领域中公知的,且通常包括用于提升活性组分或制剂的稳定的皮肤渗透的其它组份。所有这种已知的透皮制剂和组份包括在本发明提供的范围内。

本发明化合物还可通过经皮装置给予。因此,经皮给药可使用贮存器(reservoir)或多孔膜类型、或者多种固体基质的贴剂实现。

用于口服给予、注射或局部给予的组合物的上述组份仅仅是代表性的。其它材料以及加工技术等阐述于 Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th edition, 1985, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania 的第 8 部分中,本文以引用的方式引入该文献。

本发明化合物还可以以持续释放形式给予,或从持续释放给药系统中给予。代表性的持续释放材料的描述可在 Remington's Pharmaceutical Sciences 中找到。

本发明还涉及本发明化合物的药学上可接受的制剂。在一个实施方案中,所述制剂包含水。在另一个实施方案中,所述制剂包含环糊精衍生物。最常见的环糊精为分别由 6、7 和 8 个 α -1,4-连接的葡萄糖单元组成的 α -、 β -和 γ -环糊精,其在连接的糖部分上任选包括一个或多个取代基,其包括但不限于:甲基化的、羟基烷基化的、酰化的和磺烷基醚取代。在一些实施方案中,所述环糊精为磺烷基醚 β -环糊精,例如,磺丁基醚 β -环糊精,也称作 Captisol。参见,例如, U.S.5,376,645。在一些实施方案中,所述制剂包括六丙基- β -环糊精(例如,在水中, 10-50%)。

实施例

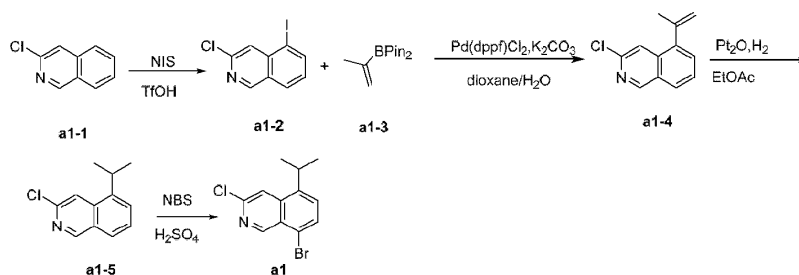
本发明所采用的试剂为直接购买的商业化试剂或经本领域熟知的常用方法合成。

如下示例的具体反应路线或步骤为本发明所用,具体如下:

实施例 1

关键中间体的制备

中间体 a1 的合成



步骤 1: -10°C 下, 氮气保护下, 将 3-氯异喹啉 **a1-1** (3.5 g, 21.4 mmol)溶于 50 mL 三氟甲磺酸中, 分批加入 N-碘代丁二酰亚胺 NIS (7.21 g, 32.1 mmol)并继续搅拌 4 小时, TLC 监测反应完成。向反应液中缓慢加入 100 mL 氨水淬灭反应, 乙酸乙酯萃取, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩。残余物经柱层析分离(PE/EA=100/1), 得到白色固体 **a1-2** (4.1 g), 收率: 60%, LCMS: ESI-MS (m/z): 289.8 $[\text{M} + \text{H}]^{+}$ 。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.95 (s, 1H), 8.26 (dd, $J = 7.4, 1.1$ Hz, 1H), 7.98 - 7.94 (m, 1H), 7.93 (d,

$J = 0.7$ Hz, 1H), 7.33 (dd, $J = 8.2, 7.4$ Hz, 1H).

步骤2: 氮气保护下, 将上步中间体 **a1-2** (4.1 g, 14.2 mmol) 和 K_2CO_3 (5.87 g, 42.3 mmol) 混于 110 mL 1,4-二氧六环和水的混合液(v/v=10/1)中, 加入 $Pd(dppf)Cl_2$ (1.04 g, 1.42 mmol), 升温至 $90^\circ C$ 。向该反应液中加入异丙烯基硼酸频哪醇酯 **a1-3** (3.6 g, 21.2 mmol), 该反应液继续在 $60^\circ C$ 下反应 3 小时。停止反应, 过滤, 滤液浓缩, 向体系中加入 50 mL 水, 乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, flash 柱层析分离, 得到黄色固体 **a1-4** (1.9 g), 收率: 53%, LC-MS: $M+H^+ = 204.0$ 。

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.21 (s, 1H), 8.09 (dd, $J = 6.2, 3.1$ Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.68 - 7.65 (m, 2H), 5.49 (t, $J = 1.6$ Hz, 1H), 5.03 (s, 1H), 2.14 (s, 3H)。

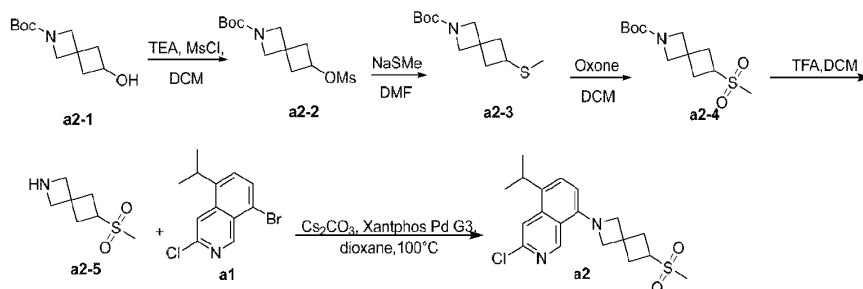
步骤3: 将上步 3-氯-5-(丙-1-烯-2 基)异喹啉 **a1-4** (3.5 g, 17.2 mmol) 溶于 50 mL 乙酸乙酯中, 加入二氧化铂(0.78 g, 3.4 mmol), 氢气氛围下室温反应 6 小时。反应液过滤, 浓缩, 柱层析分离, 得到油状中间体 **a1-5** (2.1 g), 收率: 54%, LC-MS: ESI-MS (m/z): 206.1 [$M+H$] $^+$ 。

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.21 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.03 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 3.76 - 3.65 (m, 1H), 1.32 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H)。

步骤4: $-10^\circ C$ 下, 氮气保护下, 将上步中间体 **a1-5** (1.8 g, 8.75 mmol) 溶于 24 mL 浓硫酸中, 分批加入 N-溴代丁二酰亚胺 NBS (2.02 g, 11.4 mmol) 并继续搅拌 8 小时, LC-MS 监测反应完成。向反应液中缓慢加入 200 mL 冰水淬灭反应, 并用氨水调节 pH 至 8 左右, 乙酸乙酯萃取, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩。残余物经柱层析分离(PE/EA=50/1), 得到白色固体 **a1** (1.0 g), 收率: 36%, LCMS: ESI-MS (m/z): 283.9 [$M+H$] $^+$ 。

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.34 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.99 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 3.72 (dt, $J = 13.7, 6.8$ Hz, 1H), 1.31 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H)。

中间体 **a2** 的合成



步骤1: 冰浴、氮气保护下, 将 6-羟基-2-氮杂螺环[3.3]庚烷-2-羧酸叔丁酯 **a2-1** (4.8 g, 22 mmol) 和三乙胺(4.53 g, 44 mmol)溶于 50 mL 二氯甲烷中, 逐滴滴加甲基磺酰氯(3.08 g, 26 mmol), 滴毕, 继续搅拌 2 小时。向反应液中加入 10 mL 饱和碳酸氢钠水溶液淬灭反应, 二氯甲烷萃取, 合并的有机层用无水硫酸钠干燥并浓缩。得到粗品化合物 **a2-2** (6.24 g), 收率: 86%。

步骤2: 氮气保护下, 上步中间体 **a2-2** (6.24 g, 21 mmol) 和甲硫醇钠(20%水溶液)(15.0 g, 42 mmol)溶于 50 mL DMF 中, 升温至 $60^\circ C$ 下搅拌 12 小时, LC-MS 检测反应完成。向体系加入 200 mL 水, 乙酸乙酯萃取, 饱和食盐水洗涤, 合并的有机层用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 得到无色油状物 **a2-3** (3.98 g), 收率: 69%。

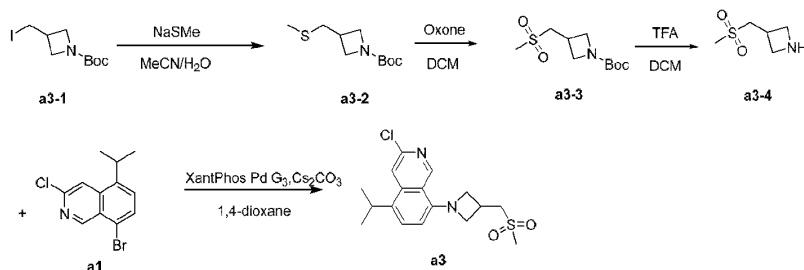
步骤3: 将上步中间体 **a2-3** (3.98 g, 16 mmol) 溶于 200 mL 二氯甲烷中, 加入氧化剂 Oxone (50.1 g, 81 mmol), 室温下反应 48 小时。停止反应, 过滤, 滤液浓缩, 得到化合物 **a2-4** (4.18 g), 收率: 83%。

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.95 (d, $J = 5.7$ Hz, 4H), 3.72 - 3.52 (m, 1H), 2.80 (s, 3H), 2.76 - 2.65 (m, 2H), 2.59 - 2.49 (m, 2H), 1.43 (s, 9H)。

步骤 4: 将化合物 **a2-4** (3.72 g, 13 mmol) 溶于 40 mL 二氯甲烷中, 滴加三氟乙酸 (4.62 g, 41 mmol), 室温下搅拌 2 小时。减压蒸除溶剂, 得到粗品 **a2-5** (1.95 g)。LCMS: ESI-MS (m/z): 176.0 $[M+H]^+$ 。

步骤 5: 氮气保护下, 将上步中间体 **a2-5** (1.6 g, 5.5 mmol) 和 Cs_2CO_3 (5.38 g, 16.5 mmol) 混于 25 mL 1,4-二氧六环中, 加入 Xantphos Pd G3 (520 mg, 0.5 mmol), 升温至 100°C。向该反应液中加入中间
5 体 **a1** (1.57 g, 5.5 mmol), 该反应液继续在 100°C 下反应 3 小时, 停止反应, 过滤, 滤液浓缩, flash 柱层析分离, 得到黄色固体 **a2** (820 mg), 收率: 35%, LCMS: ESI-MS (m/z): 379.1 $[M+H]^+$ 。

中间体 **a3**, **a5**, **a9** 的合成



10 步骤 1: 氮气保护下, 将[3-(碘甲基)氮杂环丁烷-1-基]甲酸叔丁酯 **a3-1** (6.0 g, 16 mmol) 和甲硫醇钠 (20%水溶液) (6.0 g, 16 mmol) 溶于 50 mL 乙腈和水的混合液 ($v/v=3/1$) 中, 升温至 60°C 下搅拌 12 小时, LC-MS 监测反应完成。向反应液中加水 100 mL, 乙酸乙酯萃取, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 得到黄色油状物 **a3-2** (2.43 g), 收率: 81%, LC-MS: $[M+H]^+ = 162.0$ 。

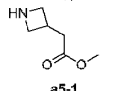
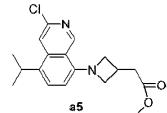
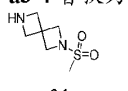
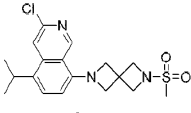
15 步骤 2: 氮气保护下, 将上步油状物 **a3-2** (2.43 g, 10 mmol) 溶于 50 mL 二氯甲烷中, 加入氧化剂 Oxone (34.4 g, 56 mmol), 室温下反应 48 小时, LC-MS 监测反应完成。反应液过滤, 滤液浓缩, 得到白色固体 **a3-3** (2.99 g), 收率: 95%, LC-MS: $[M+H]^+ = 250.0$ 。

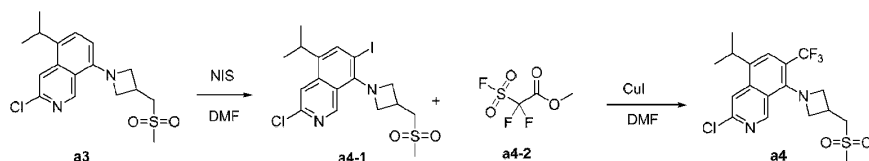
步骤 3: 将上步中间体 **a3-3** (2.99 g, 12 mmol) 溶于 20 mL 二氯甲烷中, 加入 5 mL 三氟乙酸, 室温下搅拌 2 小时。反应液减压浓缩, 得到粗品 **a3-4**, LC-MS: $[M+H]^+ = 150.0$ 。

20 步骤 4: 氮气保护下, 将上步粗品 **a3-4** (1.39 g, 5.27 mmol)、中间体 **a1** (500 mg, 1.76 mmol) 和 Cs_2CO_3 (2.86 g, 8.79 mmol) 混于 10 mL 1,4-二氧六环中, 加入 XantPhos Pd G3 (167 mg, 0.18 mmol), 升温至 100°C 下反应 3 小时。停止反应, 过滤, 滤液浓缩, flash 柱层析分离, 得到绿色固体 **a3** (410 mg), 收率: 60%, LC-MS: $M+H^+ = 353.0$ 。

25 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9.11 (d, $J = 0.5$ Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.46 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.52 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.45 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 4.02 (dd, $J = 7.6, 5.3$ Hz, 2H), 3.50 - 3.40 (m, 4H), 2.98 (s, 3H), 1.33 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H)。

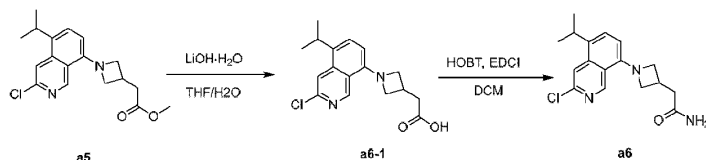
参照中间体 **a3** 的合成路线, 采用类似的骨架结构, 合成如下中间体。

替换的结构	目标中间体	LC-MS $[M+H]^+$
将 a3-4 替换为  a5-1	 a5	333
将 a3-4 替换为  a9-1	 a9	380

中间体 **a4** 的合成

步骤 1: 将中间体 **a3** (200 mg, 0.57 mmol) 溶于 20 mL DMF 中, 加入 N-碘代丁二酰亚胺 NIS (380 mg, 1.7 mmol), 室温下反应 2 小时, LC-MS 监测反应完成。向反应液中加入 100 mL 水, 乙酸乙酯萃取, 饱和硫代硫酸钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 得到黄色固体 **a4-1** (200 mg), 收率: 59%, LC-MS: $M+H^+ = 478.9$ 。

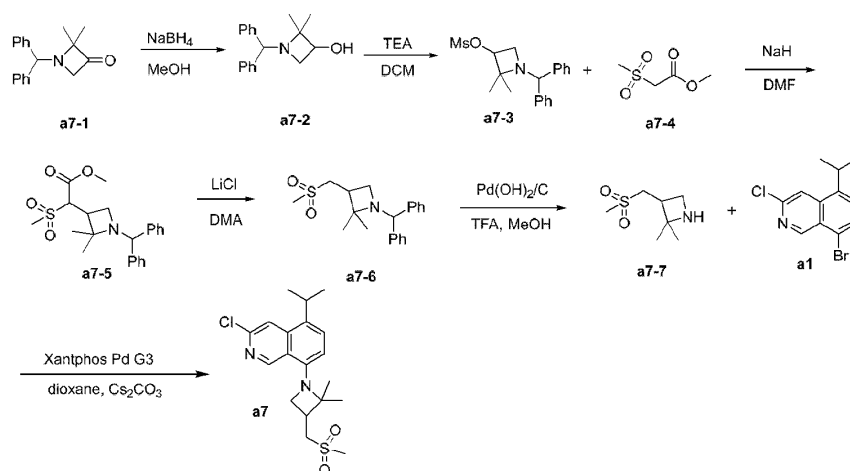
步骤 2: 氮气保护下, 将上步中间体 **a4-1** (20 mg, 0.042 mmol)、2,2-二氟-2-(三氟乙酰基)乙酸甲酯 **a4-2** (40 mg, 0.21 mmol) 和 CuI (24 mg, 0.12 mmol) 混于 5 mL DMF 中, 升温至 90°C 下反应 1 小时, LC-MS 监测反应完成。向反应液加入 50 mL 水, 乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 柱层析分离 (DCM/MeOH=25/1), 得到黄色固体 **a4** (15 mg), 收率: 77%, LC-MS: $M+H^+ = 421.0$ 。

中间体 **a6** 的合成

步骤 1: 将 2-(1-(3-氯-5-异丙基异喹啉-8-基)氮杂环丁烷-3-基)乙酸甲酯 **a5** (120 mg, 0.36 mmol) 溶于 6 mL 四氢呋喃和水 (v/v=5/1) 的混合液中, 加入一水合氢氧化锂 (23 mg, 0.54 mmol), 室温下搅拌 12 小时。停止反应, 向反应液缓慢加入醋酸调节 pH 值至 6 左右, 乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到粗品中间体 **a6-1** (100 mg), 收率: 18%, LC-MS:ESI-MS (m/z): 319.1 $[M+H]^+$ 。

步骤 2: 将上步粗品 **a6-1** (50 mg, 0.16 mmol) 溶于 3 mL 二氯甲烷中, 加入 HOBT (6 mg, 0.047 mmol)、EDCI (36 mg, 0.19 mmol) 和 DIPEA (40 mg, 0.31 mmol), 室温下搅拌 1 小时。向反应液加入氨水 0.2 mL, 室温下继续反应 2 小时。停止反应, 向反应液加水 20 mL, 乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 薄层色谱分离, 得到中间体 **a6** (20 mg), 收率: 36%, LC-MS:ESI-MS (m/z): 318.1 $[M+H]^+$ 。

中间体 **a7** 的合成



步骤 1: 冰浴下, 将原料 1-(二苯基甲基)-2,2-二甲基氮杂环丁烷-3-酮 **a7-1** (3.2 g, 12.1 mmol) 溶于 50 mL 甲醇中, 加入硼氢化钠(912 mg, 24.1 mmol), 升温至 70°C 下反应 16 小时。停止反应, 减压蒸除溶剂, 向残留物中加入 100 mL 水, 乙酸乙酯萃取, 有机相用盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, flash 柱层析分离(PE/EA=3/1), 得到白色固体 **a7-2** (2.0 g), 收率: 59%, LC-MS: ESI-MS (m/z): 268.1 [M + H]⁺。1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.46 (dd, J = 18.3, 7.4 Hz, 4H), 7.24 - 7.08 (m, 6H), 4.58 (s, 1H), 4.05 - 3.95 (m, 1H), 3.40 - 3.28 (m, 1H), 2.72 (dd, J = 7.7, 5.9 Hz, 1H), 1.69 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 1.08 (s, 3H), 1.01 (s, 3H)。

步骤 2: 冰浴下, 将上步中间体 **a7-2** (1.0 g, 3.74 mmol) 和三乙胺(605 mg, 5.98 mmol) 溶于 20 mL 二氯甲烷中, 加入甲基磺酰氯(554 mg, 4.86 mmol), 在室温下搅拌 1 小时。停止反应, 向体系加入 50 mL 水, 二氯甲烷萃取, 浓缩, 得到粗品 **a7-3** (1.1 g), 直接用于下一步反应。

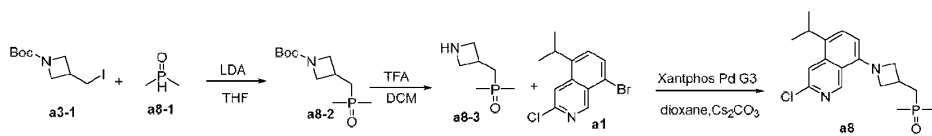
步骤 3: 冰浴下, 将 2-甲磺酰乙酸甲酯 **a7-4** (745 mg, 4.89 mmol) 溶于 20 mL DMF 中, 加入 NaH (181 mg, 4.52 mmol, 60%), 反应液在 0°C 下搅拌 15 分钟, 向体系中加入上步粗品 **a7-3** (1.1 g), 升温至 80°C 下反应 16 小时。向体系加入 50 mL 饱和氯化铵水溶液淬灭反应, 乙酸乙酯萃取, 有机相用盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, flash 柱层析分离(DCM/MeOH=20/1), 得到白色固体 **a7-5** (900 mg), 收率: 54%, LC-MS: ESI-MS (m/z): 402.0 [M + H]⁺。

步骤 4: 将上步中间体 **a7-5** (900 mg, 2.24 mmol) 溶于 20 mL DMA 中, 加入 LiCl (950 mg, 22.42 mmol), 升温至 150°C 反应 1 小时。停止反应, 向体系加入 80 mL 水, 乙酸乙酯萃取, 有机相用盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, flash 柱层析分离(DCM/MeOH=20/1), 得到白色固体 **a7-6** (200 mg), 收率: 27%, LC-MS: ESI-MS (m/z): 344.0 [M + H]⁺。

步骤 5: 氩气球氛围下, 将上步中间体 **a7-6** (2200 mg, 0.64 mmol) 溶于 12 mL 甲醇中, 加入 0.5 mL 三氟乙酸和 Pd(OH)₂/C (20 mg), 室温下反应 16 小时。停止反应, 过滤, 减压浓缩, 得到黄色三氟乙酸盐 **a7-7** (150 mg), 收率: 92%, LC-MS: ESI-MS (m/z): 178.2 [M + H]⁺。

步骤 6: 氩气保护下, 将上步三氟乙酸盐 **a7-7** (92 mg, 0.31 mmol)、中间体 **a1** (60 mg, 0.21 mmol) 和 Cs₂CO₃ (171 mg, 0.52 mmol) 混于 3 mL 1,4-二氧六环中, 加入 XantPhos Pd G3 (65 mg, 0.063 mmol), 升温至 100°C 下反应 6 小时。停止反应, 过滤, 滤液浓缩, flash 柱层析分离, 得到黄色固体 **a7** (35 mg), 收率: 39%, LC-MS: ESI-MS (m/z): 381.1 [M + H]⁺。

中间体 **a8** 的合成

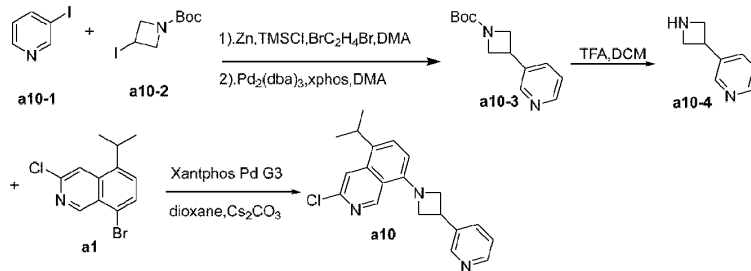


步骤 1: -20℃下, 氮气保护下, 将二甲基氧化膦 **a8-1** (1.0 g, 12.8 mmol) 溶于 20 mL 无水四氢呋喃中, 逐滴加入 LDA (1M, 38.4 mL), 搅拌 20 分钟后, 滴加中间体 **a3-1** (5.72 g, 19.2 mmol) 的四氢呋喃溶液 (10 mL)。滴毕, 缓慢升至室温, 并在室温下反应 5 小时, 停止反应。向体系中加入 50 mL 饱和氯化铵水溶液淬灭反应, 乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, flash 柱层析分离, 得到棕色固体 **a8-2** (0.8 g), 收率: 24%, LC-MS: ESI-MS (*m/z*): 248.1 [*M* + *H*]⁺。

步骤 2: 将中间体 **a8-2** (800 mg, 3.23 mmol) 溶于 6 mL 二氯甲烷中, 加入 3 mL 三氟乙酸, 室温搅拌过夜。将反应液减压浓缩, 得到粗品 **a8-3**, 直接用于下一步反应。LC-MS: ESI-MS (*m/z*): 148.1 [*M* + *H*]⁺。

步骤 3: 氮气保护下, 将上步三氟乙酸盐 **a8-3**、中间体 **a1** (774 mg, 2.7 mmol) 和 Cs₂CO₃ (2.66 g, 8.2 mmol) 混于 15 mL 1,4-二氧六环中, 加入 XantPhos Pd G3 (258 mg, 0.27 mmol), 升温至 100℃下反应 16 小时。停止反应, 过滤, 滤液浓缩, flash 柱层析分离, 得到黄色固体 **a8** (200 mg), LC-MS: ESI-MS (*m/z*): 351.0 [*M* + *H*]⁺。

15 中间体 **a10**, **a17** 的合成



步骤 1: 将活化锌粉 (0.6 g, 9.16 mmol) 溶于 4 mL DMA 中, 升温至 65℃, 向体系中滴加三甲基氯硅烷 (0.13 g, 0.13 mL) 和 1,2-二溴乙烷 (0.1 mL, 1.3 mmol), 滴毕, 继续搅拌 40 分钟。向反应液滴加 **a10-2** (2.0 g, 7.06 mmol) 的 DMF 溶液 (4 mL), 继续反应 30 分钟, 冷却至室温, 备用。

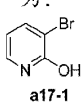
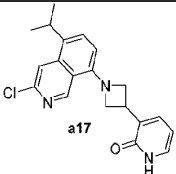
步骤 2: 氮气保护下, 在另一反应瓶中, 将 3-碘吡啶 **a10-1** (1.45 g, 7.1 mmol), Pd₂(dba)₃ (647 mg, 0.71 mmol) 和 Xphos (673 mg, 1.41 mmol) 溶于 4 mL DMA 中, 滴加上步配制的溶液, 升温至 85℃下反应 16 小时。停止反应, 冷却至室温, 将反应液倒入 30 mL 冰水中, 抽滤, 滤饼用乙酸乙酯溶解, 浓缩, flash 柱层析分离 (PE/EA=1/1) 得到化合物 **a10-3** (200 mg), 收率 11%, LC-MS: ESI-MS (*m/z*): 235.2 [*M* + *H*]⁺。

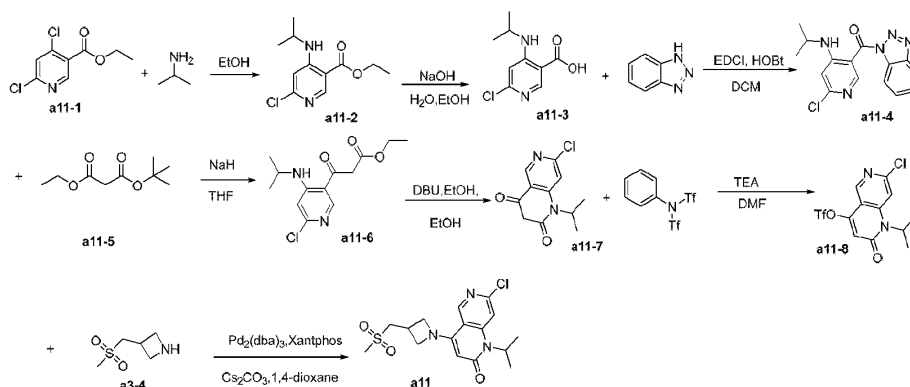
步骤 3: 将中间体 **a10-3** (200 mg, 0.85 mmol) 溶于 4 mL 二氯甲烷中, 滴加三氟乙酸 1.5 mL, 室温下反应 3 小时, 停止反应。减压蒸除溶剂, 得到三氟乙酸盐 **a10-4** (160 mg), 收率 69%, LC-MS: ESI-MS (*m/z*): 135.1 [*M* + *H*]⁺。

步骤 4: 氮气保护下, 将上步三氟乙酸盐 **a10-4** (31 mg, 0.23 mmol)、中间体 **a1** (65 mg, 0.23 mmol) 和 Cs₂CO₃ (223 mg, 0.69 mmol) 混于 3 mL 1,4-二氧六环中, 加入 XantPhos Pd G3 (22 mg, 0.023 mmol), 升温至 100℃下反应 16 小时。停止反应, 过滤, 滤液浓缩, flash 柱层析分离, 得到黄色固体 **a10** (50 mg), LC-MS: ESI-MS (*m/z*): 338.0 [*M* + *H*]⁺。

参照化合物 **a10** 的合成路线, 采用类似的骨架结构, 合成如下中间体。

替换的结构	目标中间体	LC-MS [<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺
-------	-------	--

将 a10-1 替换 为: 		354
--	---	-----

中间体 **a11** 的合成

步骤 1: 将 4,6-二氯烟酸乙酯 **a11-1** (3.0 g, 0.013 mol)溶于 50 mL 乙醇中, 加入异丙胺(2.41 g, 0.040 mol), 反应液在 80°C 下搅拌 12 小时, LC-MS 监测反应完成。减压蒸除溶剂, 残余物经柱层析分离(PE/EA=10/1), 得到白色固体 **a11-2** (3.31 g), 收率: 91%, LCMS: ESI-MS (m/z): 243.1 [M+H]⁺。

步骤 2: 将中间体 **a11-2** (3.3 g, 13 mmol)溶于 40 mL 乙醇中, 加入 1N 浓度的 NaOH 水溶液 20 mL, 升温至 80°C 下反应 2 小时, 停止反应。减压蒸馏除去溶剂乙醇, 用 1M 浓度的盐酸调节 pH 至 3-4, 大量白色固体析出, 抽滤, 滤饼用水洗涤, 干燥, 得到白色固体 **a11-3** (1.6 g), 收率: 50%, LC-MS: ESI-MS (m/z): 215.0 [M+H]⁺。

步骤 3: 将上步中间体 **a11-3** (1.6 g, 7.48 mmol)溶于 30 mL 二氯甲烷中, 加入苯并三氮唑(1.07 g, 8.99 mmol)、EDCI(1.73 g, 8.99 mmol)和 HOBT(0.3 g, 2.2 mmol), 室温下反应 2 小时, 停止反应。向反应液加入 50 mL 水, 二氯甲烷萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 柱层析分离(PE/EA=10/1), 得到油状物 **a11-4** (1.65 g), 收率: 63%, LC-MS: ESI-MS (m/z): 315.9 [M+H]⁺。

步骤 4: 冰浴下, 氮气保护下, 将 NaH (420 mg, 10.6 mmol, 60%)溶于 10 mL 无水四氢呋喃中, 缓慢加入丙二酸叔丁酯乙酯 **a11-5** (1.96 g, 10.5 mmol), 搅拌 30 分钟后, 加入中间体 **a11-4** (1.65 g, 5.24 mmol)的四氢呋喃溶液(10 mL), 冰浴下继续搅拌 2 小时。向反应液中加入 30 mL 饱和氯化铵水溶液淬灭反应, 经减压蒸馏除去四氢呋喃, 乙酸乙酯萃取, 有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 得到粗品, 粗品用二氯甲烷溶解, 加入 10 mL 三氟乙酸并在室温下搅拌 2 小时, 反应完毕后加入 20 mL 甲苯, 经柱层析分离(PE/EA=10/1), 得到无色油状物 **a11-6** (780 mg), 收率: 48%, LCMS: ESI-MS (m/z): 285.1 [M+H]⁺。

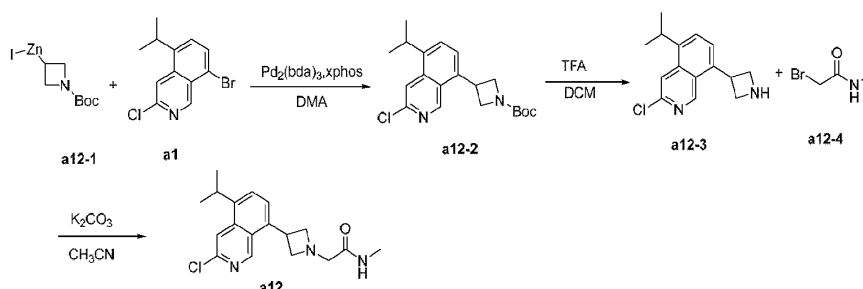
步骤 5: 将上步中间体 **a11-6** (780 mg, 2.75 mmol)溶于 10 mL 乙醇中, 加入 DBU (1.23 g, 8.22 mmol), 升温至 80°C 下反应 2 小时, 停止反应。减压浓缩去除乙醇, 向反应液加入 1M 浓度盐酸调节 pH 至 3 左右, 析出白色固体, 抽滤, 滤饼用水洗涤, 干燥, 得到中间体 **a11-7** (440 mg), 收率: 61%, LC-MS: ESI-MS (m/z): 239.0 [M+H]⁺。

步骤 6: 将上步中间体 **a11-7** (440 mg, 1.67 mmol)溶于 10 mL DMF 中, 加入三乙胺(507 mg, 5.02 mmol)和 N-苯基双(三氟甲烷磺酰基)亚胺(718 mg, 2.0 mmol), 室温下反应 2 小时, 停止反应。向反应

液中加入 50 mL 水, 乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 经薄层色谱分离(PE/EA=3/1), 得到白色固体 **a11-8** (620 mg), 收率: 90%, LCMS: ESI-MS (m/z): 371.0 [M + H]⁺。

步骤 7: 氮气保护下, 将上步中间体 **a11-8** (210 mg, 0.57 mmol)、中间体 **a3-4** (140 mg, 0.53 mmol) 和 Cs₂CO₃ (556 mg, 1.71 mmol) 混于 10 mL 1,4-二氧六环中, 加入 Pd₂(dba)₃ (52 mg, 0.057 mmol) 和 Xantphos (65 mg, 0.113 mmol), 升温至 60°C 下反应 2 小时。停止反应, 过滤, 滤液浓缩, flash 柱层析分离, 得到白色固体 **a11** (30 mg), 收率: 15%, LC-MS: ESI-MS (m/z): 370.0 [M + H]⁺。

中间体 **a12** 的合成



10

步骤 1: 氮气保护下, 将中间体 **a1** (700 mg, 2.46 mmol), Pd₂(dba)₃ (225 mg, 0.25 mmol), Xphos (234 mg, 0.49 mmol) 和新制备原料 **a12-1** (4 mL, 5.0 mmol) 溶于 4 mL DMA 中, 升温至 85°C 下反应 15 小时。冷却至室温, 将反应液倒入 15 mL 冰水中, 析出固体, 抽滤, 滤饼用乙酸乙酯溶解后过滤, 浓缩, 经 flash 柱层析分离(PE/EA=1/1)得到黄色固体 **a12-2** (280 mg), 收率: 29%, LC-MS: ESI-MS (m/z): 361.1 [M + H]⁺。

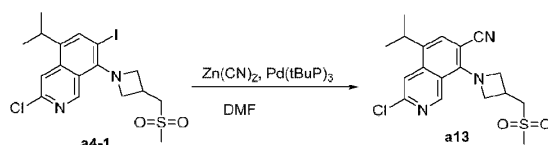
15

步骤 2: 将上步中间体 **a12-2** (85 mg, 0.24 mmol) 溶于 6 mL 二氯甲烷中, 滴加 2 mL 三氟乙酸, 室温下反应 12 小时, 停止反应。将反应液浓缩, 得到三氟乙酸盐 **a12-3** (20 mg), 收率: 30%, LC-MS: ESI-MS (m/z): 261.1 [M + H]⁺。

步骤 3: 将上步中间体 **a12-3** (20 mg, 0.08 mmol) 和 K₂CO₃ (43 mg, 0.31 mmol) 混于 5 mL 乙腈中, 加入 2-溴-N-甲基乙酰胺 **a12-4** (9 mg, 0.061 mmol), 室温下反应 3 小时, 停止反应。向反应液加入 20 mL 水, 乙酸乙酯萃取, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 经 flash 柱层析分离(DCM/MeOH=10/1), 得到白色固体 **a12** (35 mg), 收率: 96%, LC-MS: ESI-MS (m/z): 332.2 [M + H]⁺。

20

中间体 **a13** 的合成

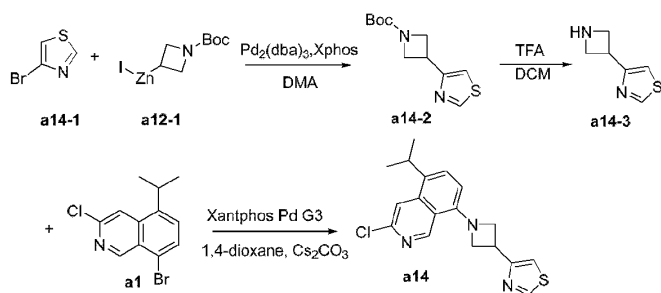


25

氮气保护下, 将中间体 **a4-1** (50 mg, 0.10 mmol) 溶于 5 mL DMF 中, 加入 Pd(tBuP)₃ (16 mg, 0.03 mmol) 和氯化锌 (18 mg, 0.16 mmol), 升温至 100°C 下反应 1 小时, LC-MS 监测反应完成。停止反应, 向反应液中加入饱和碳酸氢钠水溶液 30 mL, 乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 薄层色谱分离, 得到黄色固体 **a13** (30 mg), 收率: 69%, LCMS: ESI-MS (m/z): 378.0 [M + H]⁺。

30

中间体 **a14** 的合成

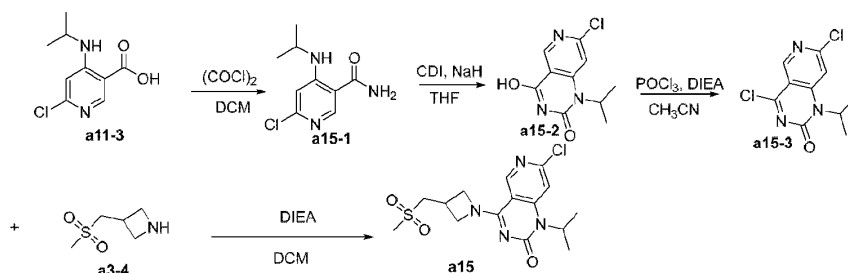


步骤 1: 氮气保护下, 将中间体 **a14-1** (1.0 g, 6.11 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (558 mg, 0.61 mmol), Xphos (581 mg, 1.22 mmol) 和新制备原料 **a12-1** (8 mL, 12.0 mmol) 溶于 6 mL DMA 中, 升温至 85°C 下反应 12 小时。冷却至室温, 将反应液倒入 35 mL 冰水中, 乙酸乙酯萃取, 浓缩, 经 flash 柱层析分离 (PE/EA=2/1) 得到黄色固体 **a14-2** (120 mg), 收率: 8%, LC-MS: ESI-MS (m/z): 185.1 [$\text{M} - 56$] $^+$ 。

步骤 2: 将上步中间体 **a14-2** (120 mg, 0.42 mmol) 溶于 6 mL 二氯甲烷中, 滴加 2 mL 三氟乙酸, 室温下反应 0.5 小时, 停止反应。将反应液浓缩, 得到三氟乙酸盐 **a14-3** (70 mg), 收率: 91%, LC-MS: ESI-MS (m/z): 141.1 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 。

步骤 3: 氮气保护下, 将上步三氟乙酸盐 **a14-3** (100 mg, 0.71 mmol)、中间体 **a1** (203 mg, 0.71 mmol) 和 Cs_2CO_3 (1162 mg, 3.57 mmol) 混于 10 mL 1,4-二氧六环中, 加入 XantPhos Pd G3 (68 mg, 0.071 mmol), 升温至 100°C 下反应 3 小时。停止反应, 过滤, 滤液浓缩, flash 柱层析分离, 得到黄色固体 **a14** (70 mg), 收率: 26%, LC-MS: ESI-MS (m/z): 344.1 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 。

中间体 **a15** 的合成



步骤 1: 冰浴下, 将中间体 **a11-3** (1.3 g, 6.10 mmol) 溶于 13 mL 二氯甲烷中, 滴加草酰氯 (1.54 g, 12.1 mmol) 和 3 滴无水 DMF, 反应液搅拌 1 小时后, 向反应液中滴加氨水 12 mL, 升温至室温, 继续反应 1 小时。向反应液加入 30 mL 冰水淬灭反应, 二氯甲烷萃取, 浓缩, 柱层析分离 (PE/EA=1/1), 得到白色固体 **a15-1** (1.1 g), 收率: 85%。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.72 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 3.72-3.77 (m, 1H), 1.16 (d, $J = 6.3$ Hz, 6H)。

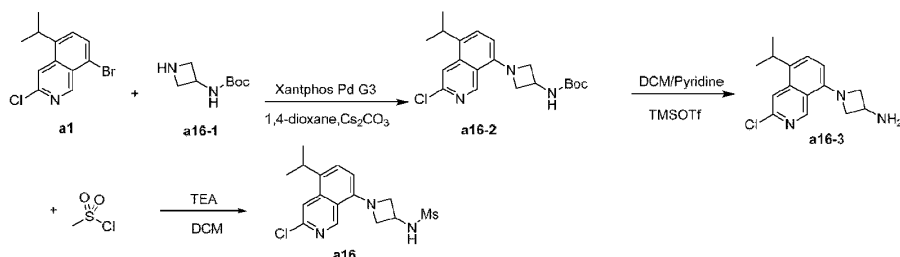
步骤 2: 冰浴, 将上步中间体 **a15-1** (1.1 g, 5.16 mmol) 溶于 13 mL 无水四氢呋喃中, 加入 NaH (1.2 g, 30.1 mmol, 60%), 反应液搅拌 30 分钟后, 向反应液中加入 CDI (2.5 g, 15.4 mmol), 升温至室温, 继续反应 1 小时, LC-MS 监测反应完成。向反应液加入 50 mL 冰水, 二氯甲烷萃取, 浓缩, 柱层析分离 (PE/EA=1/1), 得到白色固体 **a15-2** (1.0 g), 收率: 81%, LC-MS: ESI-MS (m/z): 240.0 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 。

步骤 3: 将上步中间体 **a15-2** (1.0 g, 4.18 mmol) 和 DIEA (530 mg, 4.18 mmol) 溶于 15 mL 乙腈中, 加入 POCl_3 (640 mg, 4.18 mmol), 将反应液升温至 90°C 下反应 1 小时, 停止反应, 冷却至室温。将反应液倒入 40 mL 冰水中, 乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 柱层析分离 (PE/EA=5/1), 得

到白色固体 **a15-3** (700 mg), 收率: 65%, LC-MS: ESI-MS (m/z): 258.0 $[M+H]^+$ 。

步骤 4: 冰浴下, 将中间体 **a3-4** (408 mg, 1.55 mmol)、中间体 **a15-3** (400 mg, 1.55 mmol) 和 DIEA (802 mg, 6.19 mmol) 溶于 10 mL 二氯甲烷中, 冰浴下反应 1 小时。停止反应, 向反应液加水 30 mL, 二氯甲烷萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, flash 柱层析分离, 得到白色固体 **a15** (300 mg), 收率: 47%, LC-MS: ESI-MS (m/z): 371.0 $[M+H]^+$ 。

中间体 **a16**, **a18-a22**, **a24**, **a27**, **a29**, **a31**, **a34**, **a36-a38** 的合成



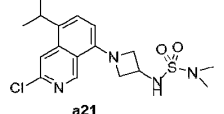
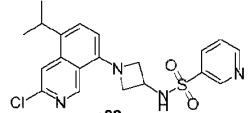
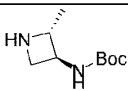
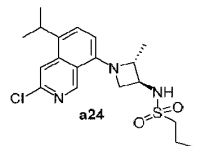
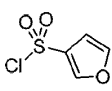
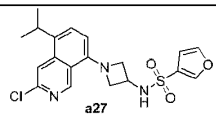
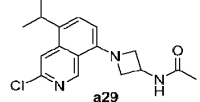
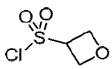
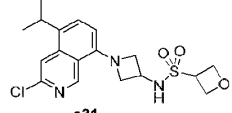
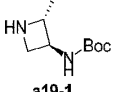
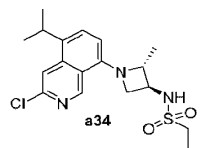
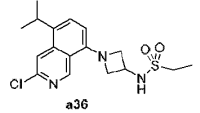
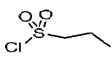
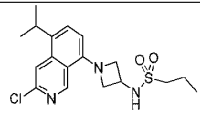
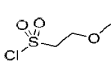
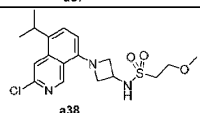
步骤 1: 氮气保护下, 将化合物 **a16-1** (304 mg, 1.76 mmol)、中间体 **a1** (500 mg, 1.76 mmol) 和 Cs_2CO_3 (2.86 g, 8.78 mmol) 混于 10 mL 1,4-二氧六环中, 加入 XantPhos Pd G3 (166 mg, 0.17 mmol), 升温至 100°C 下反应 2 小时。停止反应, 过滤, 滤液浓缩, flash 柱层析分离, 得到黄色固体 **a16-2** (400 mg), 收率: 55%, LC-MS: ESI-MS (m/z): 376.2 $[M+H]^+$ 。

步骤 2: 冰浴下, 将上步中间体 **a16-2** (120 mg, 0.32 mmol) 溶于 2 mL 二氯甲烷中, 加入 0.5 mL 吡啶, 缓慢加入 0.5 mL 三氟甲磺酸三甲硅酯, 室温下反应 16 小时, LC-MS 监测反应完成。向体系中 加入 30 mL 饱和碳酸氢钠水溶液淬灭反应, 二氯甲烷萃取, 有机相合并, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 薄层色谱分离, 得到黄色固体 **a16-3** (75 mg), 收率: 77%, LC-MS: ESI-MS (m/z): 276.2 $[M+H]^+$ 。

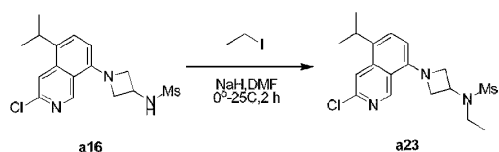
步骤 3: 将上步中间体 **a16-3** (21 mg, 0.077 mmol) 和三乙胺 (21 mg, 0.21 mmol) 溶于 2 mL 二氯甲烷中, 加入甲基磺酰氯 (139 μL , 0.18 mmol), 室温下搅拌 2 小时, 停止反应。向反应液中加入 10 mL 冰水, 二氯甲烷萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 薄层色谱分离, 得到白色固体 **a16** (20 mg), 收率: 65%, LC-MS: ESI-MS (m/z): 354.0 $[M+H]^+$ 。

参照中间体 **a16** 的合成路线, 采用类似的骨架结构, 合成如下中间体。

替换的结构	目标中间体	LC-MS $[M+H]^+$
将第三步 MsCl 替换为		380
将中间体 a16-1 替换为		368
将中间体 a16-1 替换为		368

将第三步 MsCl 替换为 	 a21	383
将第三步 MsCl 替换为 	 a22	417
将中间体 a16-1 替换为  a19-1 ; 将第三步 MsCl 替换为 	 a24	396
将第三步 MsCl 替换为 	 a27	406
将第三步 MsCl 替换为乙酰氯	 a29	318
将第三步 MsCl 替换为 	 a31	396
将中间体 a16-1 替换为  a19-1 ; 将第三步 MsCl 替换为 	 a34	382
将第三步 MsCl 替换为 	 a36	368
将第三步 MsCl 替换为 	 a37	382
将第三步 MsCl 替换为 	 a38	399

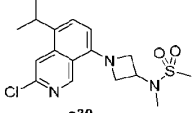
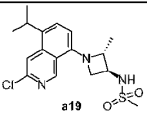
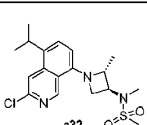
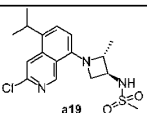
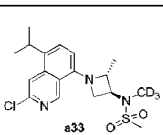
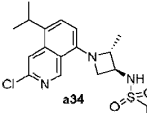
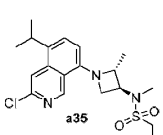
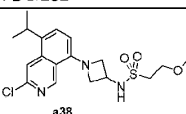
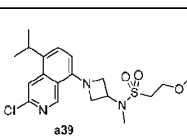
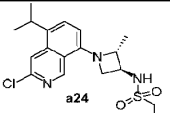
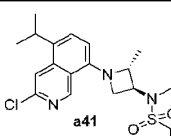
中间体 a23, a30, a32, a33, a35, a39, a41 的合成



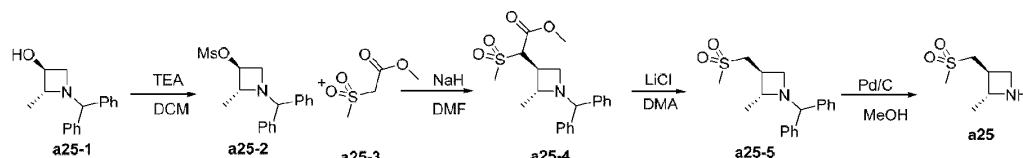
冰浴下, 将中间体 a16 (40 mg, 0.11 mmol) 溶于 3 mL DMF 中, 加入 NaH (6 mg, 0.15 mmol) 和碘乙

烷(20 mg, 0.13 mmol), 升温至室温下反应 2 小时, LC-MS 监测反应完成。向体系中加入 30 mL 饱和碳酸氢钠水溶液淬灭反应, 二氯甲烷萃取, 有机相合并, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 柱层析色谱分离, 得到黄色固体 **a23** (40 mg), 收率: 84%, LC-MS: ESI-MS (m/z): 382.1 [M+H]⁺。

5 参照中间体 **a23** 的合成路线, 采用类似的骨架结构, 合成如下中间体。

替换的结构	目标中间体	LC-MS [M+H] ⁺
将碘乙烷 EtI 替换为碘甲烷 MeI	 a30	368
将中间体 a16 替换为:  碘乙烷 EtI 替换为碘甲烷 MeI	 a32	382
将中间体 a16 替换为:  碘乙烷 EtI 替换为氘代碘甲烷 CD₃I	 a33	385
将中间体 a16 替换为:  碘乙烷 EtI 替换为碘甲烷 MeI	 a35	396
将中间体 a16 替换为:  碘乙烷 EtI 替换为碘甲烷 MeI	 a39	412
将中间体 a16 替换为:  碘乙烷 EtI 替换为碘甲烷 MeI	 a41	410

中间体 **a25**, **a42** 的合成



10 步骤 1: 氮气保护下, 将原料 **a25-1** (7.0 g, 27.7 mmol) 和三乙胺(4.2 g, 41.5 mmol)溶于 40 mL 二氯甲烷中, 加入甲基磺酰氯(3.21 g, 28.0 mmol), 室温下反应 4 小时。停止反应, 减压整除溶剂, 得到粗品 **a25-2** (10.8 g)。

步骤 2: 将上步粗品 **a25-2** (10.8 g) 和原料 **a25-3** (4.21 g, 27.7 mmol) 溶于 30 mL DMF 中, 加入 NaH (1.11 g, 27.7 mmol), 缓慢升温至 80°C 下反应 12 小时, LC-MS 监测反应完成。向体系中加入 100 mL

饱和食盐水溶液淬灭反应，二氯甲烷萃取，有机相合并，饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，得到粗品 **a25-4** (15 g)。LC-MS: ESI-MS (m/z): 388.3 [M + H]⁺。

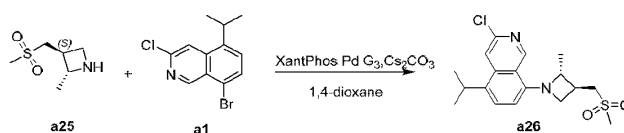
步骤3: 将上步粗品 **a25-4** (15 g)和 LiCl (2.52 g, 60.0 mmol)溶于 40 mL N,N-二甲基乙酰胺 DMA 中，升温至 150°C下反应 2 小时，停止反应。向反应液中加入 100 mL 冰水，二氯甲烷萃取，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，flash 柱层析色谱分离，得到黄色固体 **a25-5** (6.42 g)，三步总收率: 71%，LC-MS: ESI-MS (m/z): 330.1 [M + H]⁺。

步骤4: 氢气氛围下 (2 atm)，将上步中间体 **a25-5** (6.42 g, 19.5 mmol)和 Pd/C(1.28 g, 20%)混于 40 mL 甲醇中，加入 2 mL 三氟乙酸，室温下反应 16 小时，停止反应。过滤，浓缩，得到黄色油状物 **a25** (4.5 g)，直接用于下一步反应。LC-MS: ESI-MS (m/z): 164.2 [M + H]⁺。

参照中间体 **a25** 的合成路线，采用类似的骨架结构，合成如下中间体。

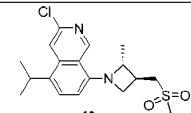
替换的结构	目标中间体	LC-MS [M+H] ⁺
 将 a25-3 替换为:	 a42	192

中间体 **a26**, **a43** 的合成

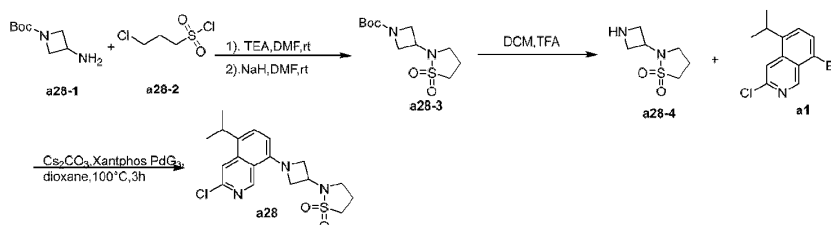


氮气保护下，将中间体 **a25** (2.0 g, 12.3 mmol)、中间体 **a1** (3.47 g, 12.3 mmol)和 Cs₂CO₃ (8.01 g, 24.6 mmol)混于 80 mL 1,4-二氧六环中，加入 XantPhos Pd G3 (1.14 g, 1.2 mmol)，升温至 100°C下反应 6 小时。停止反应，过滤，滤液浓缩，flash 柱层析分离，得到棕色固体 **a26** (970 mg)，收率: 23%，LC-MS: M+H⁺ = 367.3。

参照中间体 **a26** 的合成路线，采用类似的骨架结构，合成如下中间体。

替换的结构	目标中间体	LC-MS [M+H] ⁺
将 a25 替换为 a42	 a43	395

中间体 **a28** 的合成



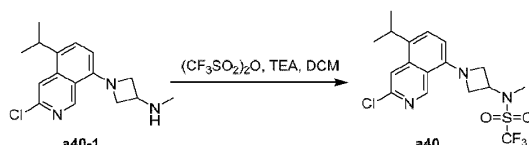
步骤1: 冰浴，氮气保护下，将原料 **a28-1** (250 mg, 1.45 mmol)和三乙胺(294 mg, 2.9 mmol)溶于 5 mL DMF 中，加入 3-氯丙基磺酰氯 **a28-2** (282 mg, 1.59 mmol)，搅拌 30 分钟后，加入 NaH (174 mg, 4.35 mmol)，升温至室温反应 12 小时，停止反应。向体系中加入 30 mL 饱和 NH₄Cl 水溶液，乙酸乙

酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 得到粗品 **a28-3** (380 mg), 收率: 83%, LC-MS: $M+Na^+=299.0$ 。

步骤 2: 将上步中间体 **a28-3** (220 mg, 0.72 mmol) 溶于 7 mL 二氯甲烷中, 加入 3 mL 三氟乙酸, 室温反应 2 小时, 停止反应。减压蒸除溶剂, 加入 10 mL 水, 冻干, 得到白色固体 **a28-4** (150 mg), 收率: 65%, LC-MS: $M+H^+=177.1$ 。

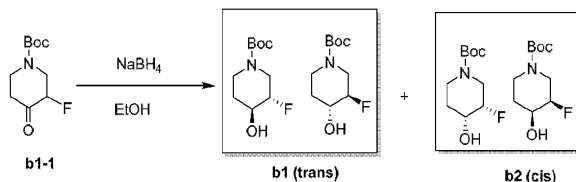
- 5 步骤 3: 氮气保护下, 将中间体三氟乙酸盐 **a28-4** (100 mg, 0.34 mmol)、中间体 **a1** (212 mg, 0.75 mmol) 和 CS_2CO_3 (332 mg, 1.02 mmol) 混于 10 mL 1,4-二氧六环中, 加入 XantPhos Pd G3 (35 mg, 0.034 mmol), 升温至 100°C 下反应 3 小时。停止反应, 过滤, 滤液浓缩, flash 柱层析分离, 得到黄色固体 **a28** (50 mg), 收率: 35%, LC-MS: $M+H^+=380.1$ 。

10 中间体 **a40** 的合成



- 参照中间体 **a16** 的合成路线, 得到中间体 **a40-1**。操作步骤: 将中间体 1-(3-氯-5-异丙基异喹啉-8-基)-N-甲基氮杂环丁烷-3-胺 **a40-1** (10 mg, 0.035 mmol) 和三乙胺 (11 mg, 0.11 mmol) 溶于 3 mL 二氯甲烷中, 滴加三氟甲磺酸酐 (20 mg, 0.07 mmol) 的二氯甲烷溶液 1.0 mL, 室温下反应 2 小时。向体系中加入 30 mL 饱和碳酸氢钠水溶液淬灭反应, 乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 粗品经薄层色谱分离 (DCM/MeOH, 10/1), 得到淡黄色固体 **a40** (15 mg), 收率: 93%, LC-MS: $M+H^+=422.1$ 。

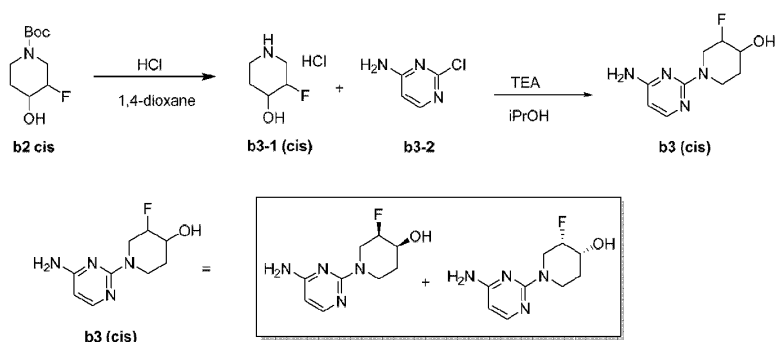
中间体 **b1, b2** 的合成



- 20 冰浴、氮气保护下, 将原料 3-氟-4-氧代吡咯-1-羧酸叔丁酯中间体 **b1-1** (3.0 g, 14.0 mmol) 溶于 50 mL 乙醇中, 加入硼氢化钠 (0.78 g, 21.0 mmol), 升温至室温下反应 4 小时, LC-MS 监测反应完成。向反应液中加入 50 mL 饱和氯化铵水溶液淬灭反应, 乙酸乙酯萃取, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, flash 柱层析分离 (PE/EA=2/1), 得到反式中间体 **b1** 和顺式中间体 **b2** (2.52 g), 收率: 90%, LCMS: ESI-MS (m/z): 164.0 [$M-55$] $^+$ 。

25

中间体 **b3-b5, b10-b12, x1, x2** 的合成

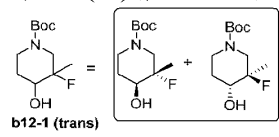
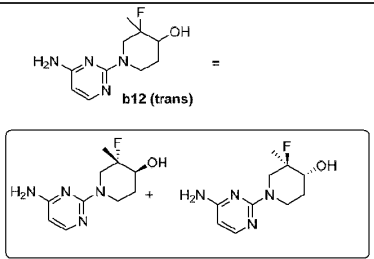
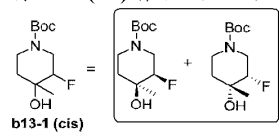
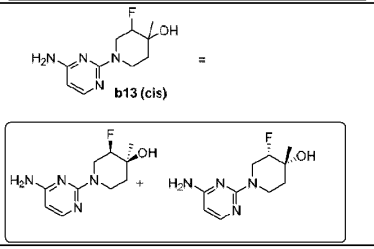
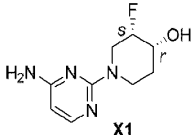
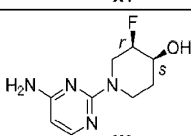


氮气保护下, 将顺式 3-氟-4-羟基哌啶-1-羧酸叔丁酯 **b2** (800 mg, 3.63 mmol) 溶于 5 mL 1,4-二氧六环中, 缓慢滴加 4M 氯化氢的二氧六环溶液 (4.5 mL, 18.16 mmol), 室温下反应 2 小时, 减压蒸除溶剂, 得到化合物 **b3-1** (210 mg), 直接用于下一步反应。

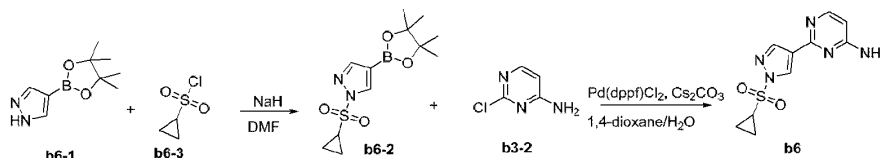
- 5 将顺式 3-氟哌啶-4-醇盐酸盐 **b3-1** (840 mg, 5.4 mmol)、2-氯嘧啶-4-胺 **b3-2** (700 mg, 5.4 mmol) 和三乙胺 (1.63 g, 16.2 mmol) 溶于 20 mL 异丙醇中, 反应体系在 110°C 下封管反应 18 小时。冷却至室温, 反应液减压浓缩, 柱层析分离 (DCM/MeOH=21/1) 得到黄色固体顺式 **b3** (200 mg), 收率: 16%, LC-MS: ESI-MS (m/z): 283.9 $[M+H]^+$ 。

参照化合物 **b3** 的合成路线, 采用类似的骨架结构, 合成如下中间体。

替换的结构	目标中间体	LC-MS $[M+H]^+$
将 b2 (cis) 替换为 b1 (trans)	<chem>Nc1ccncc1N2CCC(F)C2O</chem> b4 (trans)	213
将 b2 (cis) 替换为如下结构: <chem>BocN1CCC(O)C1</chem> b5-1	<chem>Nc1ccncc1N2CCC(O)C2</chem> b5	195
将 b2 (cis) 替换为如下结构: <chem>BocN1C(F)(F)C(O)CC1</chem> b10-1	<chem>Nc1ccncc1N2C(F)(F)C(O)CC2</chem> b10	231
将 b2 (cis) 替换为如下结构: <chem>BocN1C(F)C(O)CC1</chem> = <chem>BocN1C(F)C(O)CC1</chem> + <chem>BocN1C(F)C(O)CC1</chem> b11-1 (cis)	<chem>Nc1ccncc1N2C(F)C(O)CC2</chem> = <chem>Nc1ccncc1N2C(F)C(O)CC2</chem> + <chem>Nc1ccncc1N2C(F)C(O)CC2</chem> b11 (cis)	227

将 b2 (cis) 替换为如下结构:  b12-1 (trans)	 b12 (trans)	227
将 b2 (cis) 替换为如下结构:  b13-1 (cis)	 b13 (cis)	227
将 b2 (cis) 替换为 b2 手性(3S, 4R)	 X1	213
将 b2 (cis) 替换为 b2 手性(3R, 4S)	 X2	213

中间体 **b6-b8** 的合成

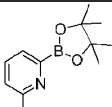
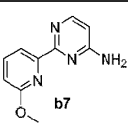
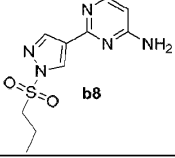


- 冰浴下,将原料 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑 **b6-1** (200 mg, 1.03 mmol) 溶于 2 mL DMF 中,加入 60%NaH (82 mg, 2.06 mmol),搅拌 1 小时后,加入环丙烷磺酰氯(217 mg, 1.54 mmol),升至室温并继续搅拌 5 小时。向反应液中加入 30 mL 冰水淬灭反应,乙酸乙酯萃取,饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩,得到粗品 **b6-2**,直接用于下一步的反应。LCMS: ESI-MS (m/z): 299.1 [M + H]⁺。

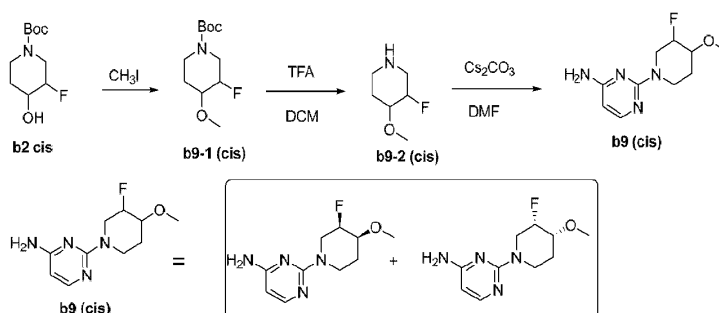
- 氮气保护下,将上步粗品 **b6-2** (288 mg, 0.58 mmol)、2-氯嘧啶-4-胺 **b3-2** (50 mg, 0.39 mmol)和 Cs₂CO₃ (252 mg, 0.77 mmol)混于 6 mL 1,4-二氧六环和水的混合液(v/v=5/1)中,加入 Pd(dppf)Cl₂ (57 mg, 0.077 mmol),升温至 100°C下反应 6 小时,LC-MS 监测反应完成。过滤,滤液中加入 20 mL 水,乙酸乙酯萃取,无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩,flash 柱层析分离(PE/EA=2/1),得到化合物 **b6** (30 mg),收率: 27%, LCMS: ESI-MS (m/z): 266.0 [M + H]⁺。

参照化合物 **b6** 的合成路线,采用类似的骨架结构,合成如下中间体。

替换的结构	目标中间体	LC-MS [M+H] ⁺
-------	-------	--------------------------

将 b6-2 替换为  b7-1	 b7	203
将 b6-3 替换为  b8-1	 b8	268

中间体 **b9**, **x3**, **x4** 的合成

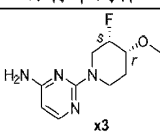
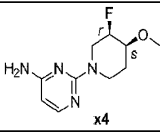


- 5 冰浴下, 将顺式中间体 **b2** (600 mg, 2.72 mmol)溶于 6 mL 无水四氢呋喃中, 加入 NaH (131 mg, 3.3 mmol), 滴加碘甲烷(426 mg, 3.0 mmol), 升温至室温反应 3 小时。向体系中加入 20 mL 冰水淬灭反应, 乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, flash 柱层析分离(PE/EA=5/1), 得到淡黄色固体 **b9-1** (600 mg), 收率: 94%, LCMS: ESI-MS (*m/z*): 134.0 [*M*-55]⁺。

- 10 氮气保护下, 将顺式中间体 **b9-1** (600 mg, 2.56 mmol)溶于 5 mL 二氯甲烷中, 缓慢滴加 2 mL 三氟乙酸, 室温下反应 2 小时, 减压蒸除溶剂, 得到化合物 **b9-2** (340 mg), 直接用于下一步反应。

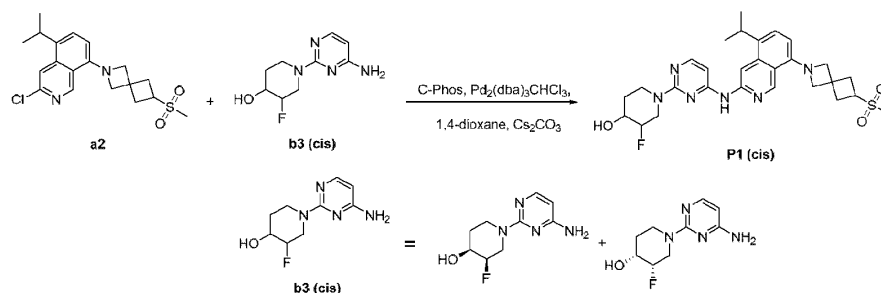
将顺式三氟乙酸盐 **b9-2** (340 mg, 1.37 mmol)、2-氯嘧啶-4-胺 **b3-2** (125 mg, 0.96 mmol)和碳酸铯 (896 mg, 2.72 mmol)混于 8 mL DMF 中, 反应体系在 100°C下反应 1 小时。冷却至室温, 向体系中加入 30 mL 水, 乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 柱层析分离(EtOAc)得到白色固体顺式 **b9** (200 mg), 收率: 65%, LC-MS: ESI-MS (*m/z*): 227.1 [*M*+H]⁺。

- 15 参照化合物 **b9** 的合成路线, 采用类似的骨架结构, 合成如下中间体。

替换的结构	目标中间体	LC-MS [<i>M</i> +H] ⁺
将 b2 (cis) 替换为 b2 手性(3S, 4R)	 x3	227
将 b2 (cis) 替换为 b2 手性(3R, 4S)	 x4	227

实施例 2

目标分子 **P1-P5**, **P7-P9**, **P11-P19**, **P21-P51** 的制备



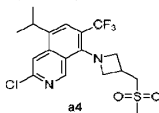
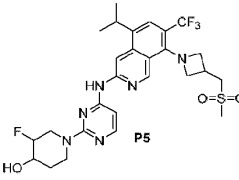
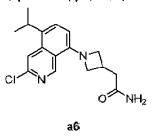
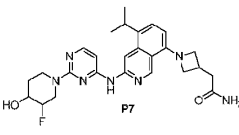
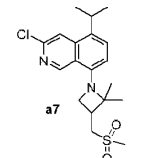
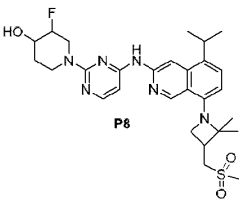
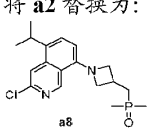
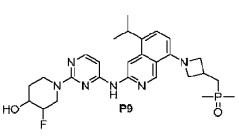
5 氮气保护下, 将中间体 **a2** (70 mg, 0.185 mmol), Cs_2CO_3 (180 mg, 0.55 mmol) 和中间体 **b3** (39 mg, 0.185 mmol) 混于 2 mL 1,4-二氧六环中, 加入 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3\text{CHCl}_3$ (56 mg, 0.055 mmol) 和 C-phos (24 mg, 0.055 mmol), 升温至 100°C 下反应 12 小时, LC-MS 监测反应完成。过滤, 滤液浓缩, HPLC 制备色谱分离, 得到黄色固体 **P1** (4.0 mg), 收率: 4%, LCMS: ESI-MS (m/z): 555.0 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

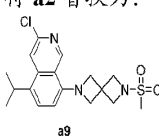
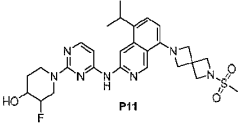
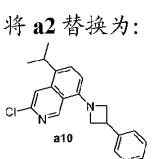
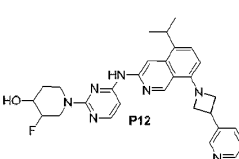
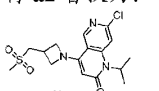
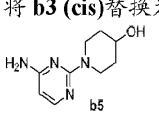
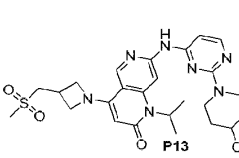
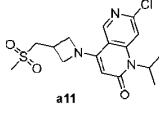
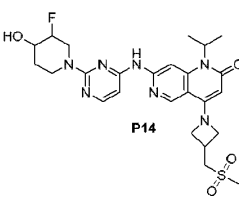
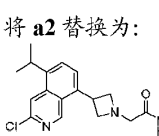
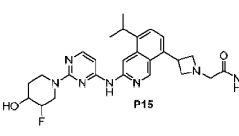
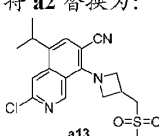
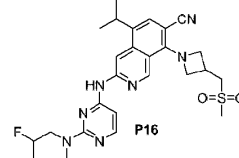
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9.87 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.95 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.41 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 6.34 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 5.11 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 4.74 - 4.58 (m, 1H), 4.58 - 4.52 (m, 1H), 4.38-4.30 (m, 1H), 4.17 (s, 2H), 4.08 (s, $J = 6.7$ Hz, 2H), 3.93 - 3.76 (m, 2H), 3.59 - 3.40 (m, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.64 - 2.53 (m, 4H), 1.72-1.64 (m, 2H), 1.25 (dd, $J = 6.7, 4.6$ Hz, 6H)。

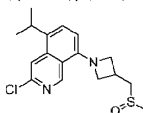
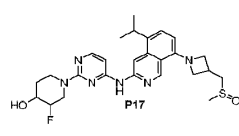
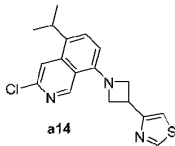
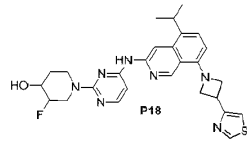
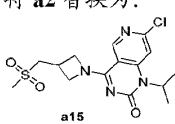
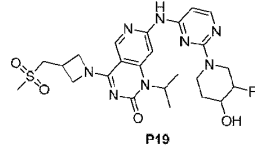
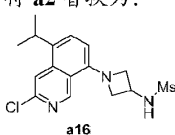
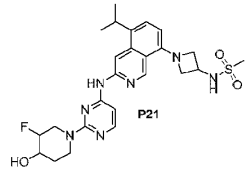
10

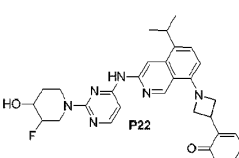
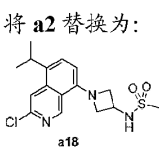
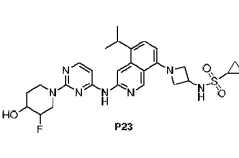
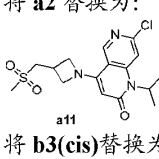
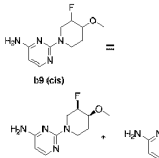
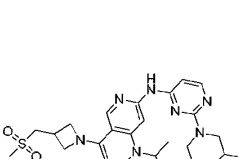
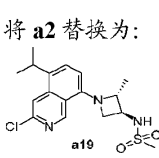
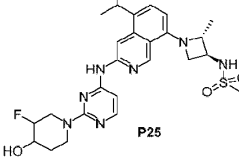
参照化合物 **P1** 的合成路线, 采用类似的骨架结构, 合成如下目标分子 (除非单独声明, 否则化合物为顺式构型 cis)。

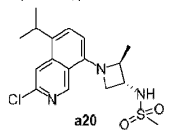
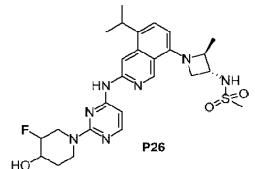
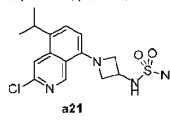
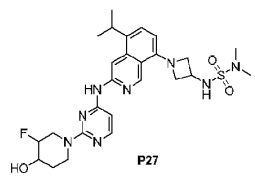
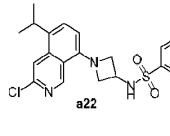
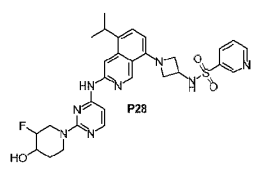
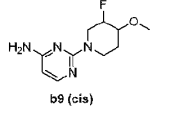
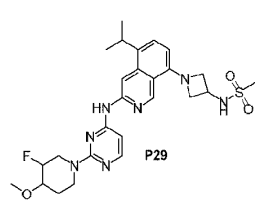
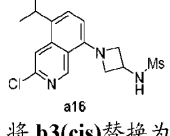
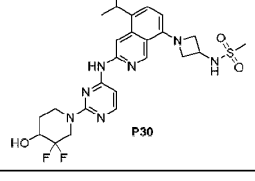
替换的结构	目标分子	$^1\text{H NMR}$	LC-MS $[\text{M} + \text{H}]^+$
将 b3 (cis) 替换为: b4 (trans) 		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9.90 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.97 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.44 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 6.33 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 5.31 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 4.48 - 4.21 (m, 2H), 4.16 (s, 3H), 4.07 (s, 2H), 3.93 - 3.83 (m, 1H), 3.80 - 3.71 (m, 1H), 3.54 - 3.48 (m, 1H), 3.47 - 3.38 (m, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.59 - 2.56 (m, 4H), 1.92 - 1.81 (m, 1H), 1.50 - 1.39 (m, 1H), 1.24 (dd, $J = 6.6, 5.4$ Hz, 6H).	555.0
将 b3 (cis) 替换为: 		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10.35 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.39 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.37 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 4.19 (s, 2H), 4.11 (s, 2H), 3.94 - 3.85 (m, 1H), 3.58 - 3.48 (m, 1H), 3.24 (dd, $J = 8.5, 3.8$ Hz, 1H), 2.88 (s, 3H), 2.63 - 2.54 (m, 4H), 1.33 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H), 1.31 - 1.21 (m, 4H).	608.7
将 b3 (cis) 替换为: 		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9.87 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.98 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.39 (dd, $J = 14.6, 6.9$ Hz, 2H), 4.75 (d, $J = 4.2$	661.0

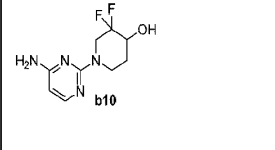
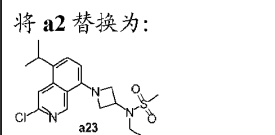
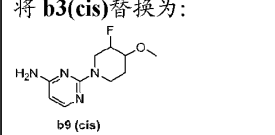
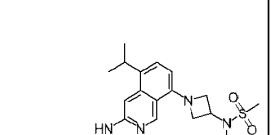
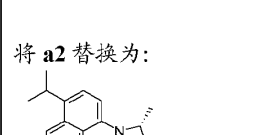
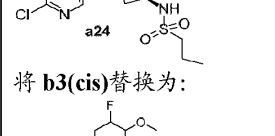
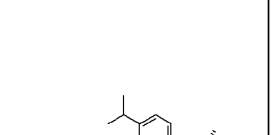
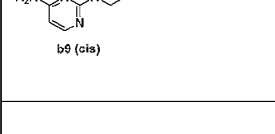
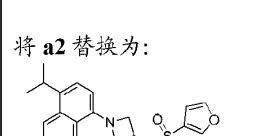
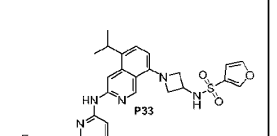
		Hz, 1H), 4.40 - 4.32 (m, 2H), 4.21 (s, 2H), 4.12 (s, 2H), 3.97 - 3.88 (m, 1H), 3.80 - 3.72 (m, 1H), 3.46 - 3.42 (m, 1H), 3.33 (s, 1H), 3.29 (s, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.61 (dd, $J = 7.9$, 3.2 Hz, 4H), 1.86 - 1.77 (m, 2H), 1.39 (td, $J = 12.9$, 4.1 Hz, 2H), 1.28 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H)。	
将 a2 替换为: 		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.53 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.99 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 5.35 - 5.00 (m, 1H), 4.81 - 4.61 (m, 3H), 4.59 - 4.43 (m, 1H), 4.28 - 4.24 (m, 2H), 3.92 - 3.80 (m, 2H), 3.66 - 3.59 (m, 1H), 3.55 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 3.42 - 3.32 (m, 2H), 3.23 (dt, $J = 21.4$, 7.4 Hz, 1H), 2.94 (s, 3H), 1.76 - 1.68 (m, 2H), 1.26 (dd, $J = 6.7$, 4.9 Hz, 6H).	597.2
将 a2 替换为: 		^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9.07 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.92 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.47 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.43 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 4.76 (s, 1H), 4.62 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 4.46 - 4.43 (m, 1H), 4.37-4.40 (m, 2H), 3.89 - 4.00 (m, 1H), 3.85-3.89 (m, 2H), 3.57 -3.65 (m, 2H), 3.45-3.50 (m, 1H), 3.08-3.13 (m, 1H), 2.62-2.65 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 1.84-1.90 (m, 1H), 1.80-1.82 (m, 1H), 1.33 (dd, $J = 6.7$, 4.5 Hz, 6H).	493.9
将 a2 替换为: 		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.93 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.20 (s, 0.3 H), 7.99 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.42 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 5.15 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 4.78 - 4.56 (m, 2H), 4.43 - 4.34 (m, 1H), 3.98 - 3.90 (m, 2H), 3.89 - 3.80 (m, 1H), 3.61 - 3.54 (m, 1H), 3.51 - 3.46 (m, 2H), 3.05 (s, 3H), 3.01 - 2.93 (m, 1H), 1.83 - 1.65 (m, 3H), 1.56 (s, 2H), 1.35 - 1.25 (m, 6H), 0.99 (s, 3H).	557.2
将 a2 替换为: 		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.10 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.00 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.51 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 4.88 (s, 1H), 4.76 (s, 1H), 4.50 (s, 1H), 4.44 - 4.40 (m, 2H), 3.97 (m, 1H), 3.91 - 3.87 (m, 2H), 3.71 (dd, $J = 30.2$, 13.7 Hz, 2H), 3.50 - 3.40 (m, 2H), 3.15 - 3.10 (m, 1H), 2.13 (dd, $J = 12.0$, 7.7 Hz, 2H), 1.81 (d, $J = 4.8$ Hz, 2H), 1.42 (d, $J = 13.0$ Hz, 6H), 1.30 (t, $J = 6.3$ Hz, 6H).	527.3

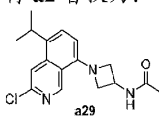
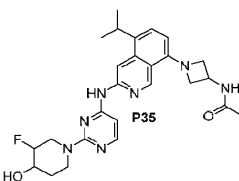
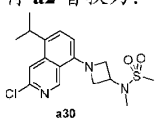
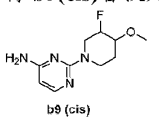
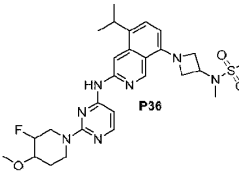
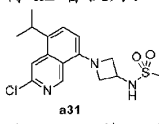
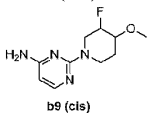
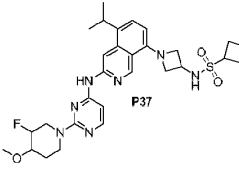
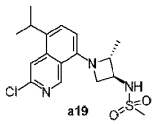
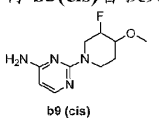
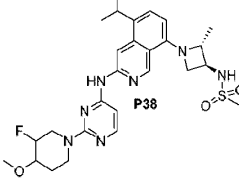
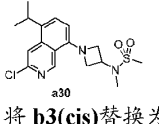
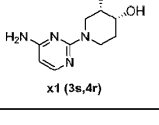
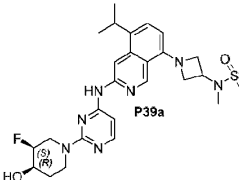
将 a2 替换为:  a9	 P11	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.92 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.00 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 7.42 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.45 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 6.41 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 5.15 (d, <i>J</i> = 4.9 Hz, 1H), 4.74 (m, 1H), 4.64 (m, 2H), 4.39 (m, 1H), 4.31 (s, 4H), 4.13 (s, 4H), 3.87 (m, 1H), 3.48 (m, 1H), 3.03 (s, 3H), 1.72 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 2H), 1.29 (dd, <i>J</i> = 6.6, 4.6 Hz, 6H).	556.2
将 a2 替换为:  a10	 P12	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.89 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.66 (s, 2H), 8.49 (d, <i>J</i> = 3.7 Hz, 1H), 8.33 (s, 2H), 7.99 - 7.96 (m, 2H), 7.52 - 7.38 (m, 2H), 6.48 (dd, <i>J</i> = 19.8, 6.8 Hz, 2H), 4.75 (s, 1H), 4.63 - 4.55 (m, 3H), 4.39 (d, <i>J</i> = 13.0 Hz, 1H), 4.17 - 4.20 (m, 2H), 4.09 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 3.90 - 3.83 (m, 1H), 3.48 - 3.60 (m, 4H), 1.73 (d, <i>J</i> = 4.7 Hz, 2H), 1.23 - 1.33 (m, 6H).	514.2
将 a2 替换为:  a11 将 b3 (cis) 替换为:  b5	 P13	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.94 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.02 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 6.70 (s, 1H), 5.05 (s, 1H), 4.75 - 4.65 (m, 1H), 4.42 (t, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 4.30 - 4.18 (m, 2H), 4.08 - 3.98 (m, 2H), 3.75 - 3.65 (m, 1H), 3.55 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 2H), 3.28 - 3.16 (m, 4H), 2.97 (s, 3H), 1.80 - 1.70 (m, 2H), 1.48 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6H), 1.36 - 1.28 (m, 2H).	528.2
将 a2 替换为:  a11	 P14	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.66 (s, 1H), 7.86 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 5.18 (s, 1H), 4.69 - 4.37 (m, 4H), 4.27 - 4.17 (m, 1H), 4.16 - 4.09 (m, 2H), 3.98 - 3.77 (m, 2H), 3.61 (dd, <i>J</i> = 28.6, 14.2 Hz, 1H), 3.51 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 3.46 - 3.28 (m, 3H), 2.92 (s, 3H), 2.56 (s, 1H), 1.87 - 1.80 (m, 2H), 1.52 (dd, <i>J</i> = 6.9, 3.7 Hz, 6H).	546.8
将 a2 替换为:  a12	 P15	¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9.07 (s, 1H), 8.80 (brs, 1H), 7.86 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.74 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 6.76 (brs, 1H), 5.02 - 5.00 (m, 2H), 4.84 - 4.71 (m, 2H), 4.51 (brs, 3H), 4.32 (s, 1H), 4.21 - 3.94 (m, 2H), 3.69 - 3.65 (m, 2H), 3.57 - 3.39 (m, 1H), 2.77 (s, 3H), 2.04 - 1.89 (m, 2H), 1.40 (t, <i>J</i> = 6.5 Hz, 6H).	508.3
将 a2 替换为:  a13	 P16	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.09 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.04 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 6.52 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 5.13 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 4.88 (t, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 4.74 (s, 1H), 4.61 - 4.55 (m, 1H), 4.50 - 4.44 (m, 2H), 4.39 -	554.2

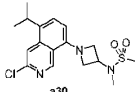
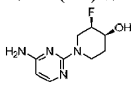
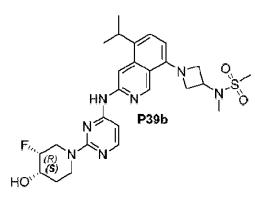
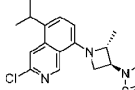
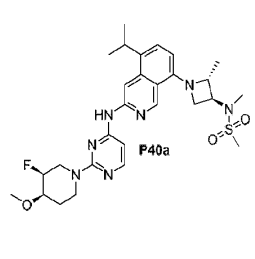
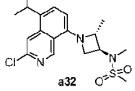
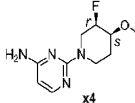
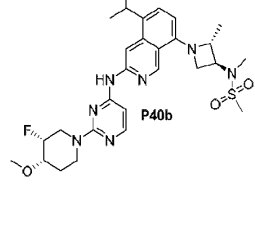
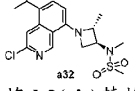
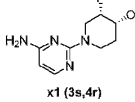
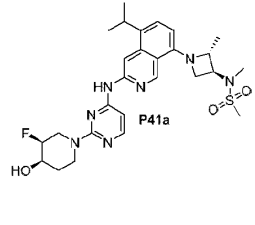
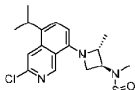
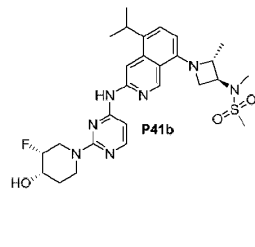
		4.33 (m, 1H), 3.91 - 3.83 (m, 1H), 3.626 - 3.61 (m, 2H), 3.58 - 3.49 (m, 1H), 3.41 - 3.34 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 1.75 - 1.68 (m, 2H), 1.28 (dd, $J = 6.5, 4.6$ Hz, 6H).	
将 a2 替换为: 		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.90 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.96 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.57 - 6.29 (m, 2H), 5.12 (s, 1H), 4.77 - 4.59 (m, 1H), 4.59 - 4.52 (m, 1H), 4.35 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 3.97 - 3.91 (m, 2H), 3.89 - 3.76 (m, 1H), 3.61 - 3.49 (m, 1H), 3.45 (dd, $J = 13.5, 7.0$ Hz, 1H), 3.22 - 3.16 (m, 2H), 3.06 (dd, $J = 16.1, 10.3$ Hz, 1H), 2.56 (s, 3H), 1.76 - 1.67 (m, 2H), 1.62 (dd, $J = 14.9, 7.7$ Hz, 1H), 1.26 (t, $J = 6.0$ Hz, 6H).	513.2
将 a2 替换为: 		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.90 (s, 1H), 9.14 - 9.07 (m, 2H), 8.65 (s, 1H), 7.99 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.47 (dd, $J = 11.7, 6.8$ Hz, 2H), 5.16 (s, 1H), 4.75 (s, 1H), 4.61 (d, $J = 10.2$ Hz, 4H), 4.39 (m, $J = 13.5$ Hz, 1H), 4.30 - 4.21 (m, 3H), 3.87 (d, $J = 25.6$ Hz, 2H), 3.60 (m, $J = 11.7$ Hz, 1H), 3.53 - 3.49 (m, 1H), 1.72 (d, $J = 4.8$ Hz, 2H), 1.31 (dd, $J = 6.6, 4.6$ Hz, 6H).	520.2
将 a2 替换为: 		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.37 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.07 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 4.76 - 4.57 (m, 3H), 4.54 - 4.43 (m, 2H), 4.32 - 4.17 (m, 2H), 3.88 - 3.74 (m, 2H), 3.58 (d, $J = 7.5$ Hz, 3H), 3.52 - 3.41 (m, 1H), 3.33 - 3.22 (m, 2H), 2.98 (s, 3H), 1.70 - 1.63 (m, 2H), 1.47 (dd, $J = 6.8, 4.6$ Hz, 6H).	547.0
将 a2 替换为: 		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 9.08 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.92 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.53 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.37 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 4.78 - 4.60 (m, 2H), 4.48 (dd, $J = 10.2, 6.4$ Hz, 3H), 4.39 (dd, $J = 9.6, 4.1$ Hz, 1H), 4.02 - 3.94 (m, 1H), 3.91 (d, $J = 4.0$ Hz, 2H), 3.64 (dd, $J = 25.5, 10.8$ Hz, 1H), 3.59 - 3.54 (m, 1H), 3.49 - 3.38 (m, 1H), 1.92 (dd, $J = 19.9, 10.6$ Hz, 1H), 1.83 (dd, $J = 10.2, 6.1$ Hz, 1H), 1.34 (t, $J = 6.1$ Hz, 6H).	530.2

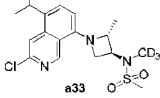
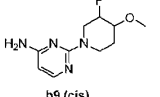
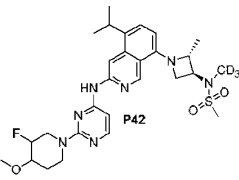
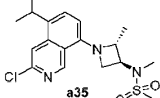
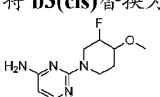
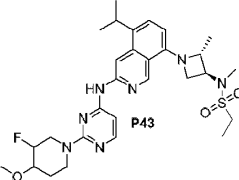
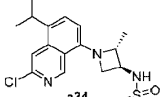
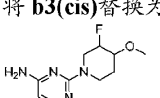
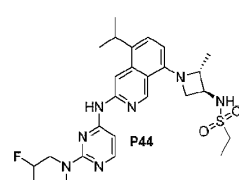
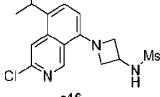
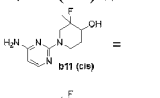
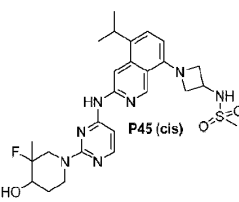
将 a2 替换为:  a17	 P22	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.91 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.99 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 7.96 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H), 7.77 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 7.37 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.90 (dd, <i>J</i> = 7.2, 5.2 Hz, 2H), 6.58 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 6.44 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 5.15 (d, <i>J</i> = 4.9 Hz, 1H), 4.75 (s, 1H), 4.75- 4.63 (m, 3H), 4.49 (dd, <i>J</i> = 9.2, 5.1 Hz, 1H), 4.41-4.38 (m, 1H), 4.01- 3.96 (m, 1H), 3.91- 3.84 (m, 1H), 3.60 (d, <i>J</i> = 13.8 Hz, 1H), 3.49 - 3.45 (m, 2H), 3.61 - 3.35 (m, 2H), 1.72 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 2H), 1.36 - 1.19 (m, 6H).	529.8
将 a2 替换为:  a18	 P23	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.93 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.96 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1H), 7.83 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1H), 7.40 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 6.43 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 5.12 (s, 1H), 4.75 - 4.58 (m, 1H), 4.58 - 4.52 (m, 1H), 4.49 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2H), 4.37 - 4.27 (m, 2H), 3.90 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 3.87 - 3.77 (m, 1H), 3.61 - 3.51 (m, 1H), 3.45 (dd, <i>J</i> = 13.6, 6.9 Hz, 2H), 2.55 - 2.52 (m, 1H), 1.75 - 1.66 (m, 2H), 1.26 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 6H), 0.99 - 0.94 (m, 2H), 0.93 - 0.88 (m, 2H).	556.2
将 a2 替换为:  a11 将 b3(cis) 替换为:  b9 (cis)	 P24	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.85 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.03 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.71 - 7.57 (m, 1H), 5.13 (s, 1H), 5.01 (d, <i>J</i> = 48.9 Hz, 1H), 4.61 - 4.99 (m, 1H), 4.44 (t, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 4.33 - 4.23 (m, 1H), 4.18 (t, <i>J</i> = 6.5 Hz, 1H), 4.07 - 4.00 (m, 2H), 3.82 - 3.75 (m, 3H), 3.55 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2H), 3.50 - 3.43 (m, 1H), 3.29 - 3.13 (m, 2H), 2.97 (s, 3H), 1.90 - 1.80 (m, 1H), 1.76 - 1.66 (m, 1H), 1.64 - 1.54 (m, 1H), 1.48 (dd, <i>J</i> = 6.2, 4.0 Hz, 6H).	560.2
将 a2 替换为:  a19	 P25	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.95 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.00 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 7.78 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 7.44 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.62 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 6.44 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 5.16 (s, 1H), 4.80-4.76 (m, 2H), 4.62-4.60 (m, 2H), 4.40-4.37 (m, 1H), 4.17-4.11 (m, 1H), 3.97-3.84 (m, 2H), 3.58-3.47 (m, 3H), 2.96 (s, 3H), 1.77-1.67 (m, 2H), 1.42 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 3H), 1.35-1.18 (m, 6H).	544.0

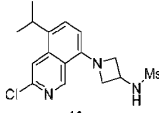
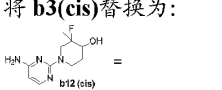
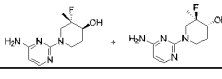
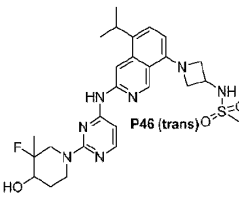
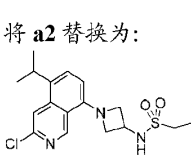
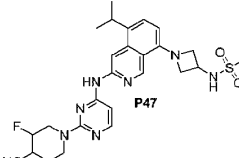
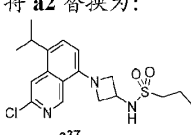
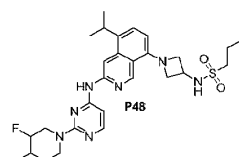
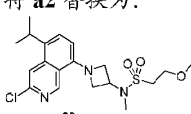
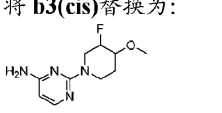
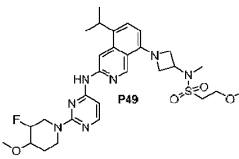
将 a2 替换为:  a20	 P26	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.92 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.00 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 7.76 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.44 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.62 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 6.45 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 5.14 (s, 1H), 4.80-4.74 (m, 1H), 4.59-4.52 (m, 1H), 4.35-4.41 (m, 1H), 4.17 - 4.11 (m, 1H), 3.96-3.88 (m, 2H), 3.64 - 3.57 (m, 1H), 3.57-3.48(m, 3H), 2.96 (s, 3H), 1.76 - 1.70 (m, 2H), 1.42 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 3H), 1.34 - 1.27 (m, 6H).	544.0
将 a2 替换为:  a21	 P27	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.91 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.00 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 7.94 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.42 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.46 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 5.16 (s, 1H), 4.75 (s, 1H), 4.62 (s, 1H), 4.49 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 4.39 (t, <i>J</i> = 13.9 Hz, 1H), 4.32 - 4.27 (m, 1H), 3.89 - 3.84 (m, 1H), 3.59 (d, <i>J</i> = 13.8 Hz, 1H), 3.45 - 3.53 (m, 2H), 2.69 (s, 6H), 1.72 (d, <i>J</i> = 4.7 Hz, 2H), 1.30 (dd, <i>J</i> = 6.7, 4.6 Hz, 6H).	559.1
将 a2 替换为:  a22	 P28	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.91 (s, 1H), 8.97 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.85 - 8.82 (m, 1H), 8.65 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.21 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.95 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 7.65 (dd, <i>J</i> = 8.0, 4.9 Hz, 1H), 7.35 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.41 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 1H), 6.32 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 5.11 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.56-4.53 (m, 1H), 4.34-4.27 (m, 5H), 3.83 (d, <i>J</i> = 24.4 Hz, 1H), 3.65 (s, 2H), 3.60 - 3.48 (m, 1H), 3.47 - 3.42 (m, 1H), 1.68 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 2H), 1.24 (dd, <i>J</i> = 6.3, 5.0 Hz, 6H).	593.0
将 a2 替换为:  a16 将 b3(cis) 替换为:  b9 (cis)	 P29	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.93 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.00 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 7.84 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 7.43 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.49 - 6.44(m, 2H), 5.01 (s, 1H), 4.89 (s, 1H), 4.76-4.70 (m, 1H), 4.57 - 4.47 (m, 3H), 4.39 - 4.34 (m, 1H), 3.93-3.89 (m, 2H), 3.67 - 3.44 (m, 4H), 3.37 (s, 3H), 2.97 (s, 3H), 1.80 - 1.72 (m, 2H), 1.30 (dd, <i>J</i> = 6.7, 4.5 Hz, 6H).	544.0
将 a2 替换为:  a16 将 b3(cis) 替换为:	 P30	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.92 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.99 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 7.79 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 7.39 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.50 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 6.42 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 5.71 (s, 1H), 4.52-4.46 (m, 2H), 4.37	547.9

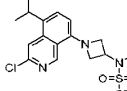
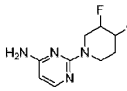
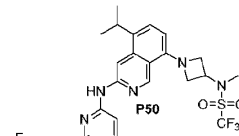
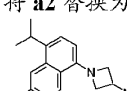
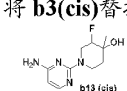
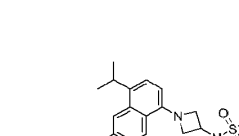
 b10		- 4.24 (m, 2H), 4.10-4.03 (m, 1H), 4.0-3.92 (m, 1H), 3.90-3.85 (m, 2H), 3.75-3.68 (m, 1H), 3.51 - 3.40 (m, 2H), 2.93 (s, 3H), 1.90-1.80 (m, 1H), 1.2-1.68 (m, 1H), 1.25 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H).	
将 a2 替换为:  a23 将 b3(cis) 替换为:  b9 (cis)	 P31	¹H NMR DMSO (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 10.00 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.96 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.47 (m, 2H), 4.93 (d, $J = 49.5$ Hz, 1H), 4.64 (m, 2H), 4.43 (m, 3H), 4.08 (m, 2H), 3.64 - 3.49 (m, 2H), 3.44 -3.48(m, 2H), 3.31 - 3.22 (m, 5H), 2.94 (s, 3H), 1.85 - 1.65 (m, 2H), 1.26 (dd, $J = 6.7, 4.8$ Hz, 6H), 1.17 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).	572.1
将 a2 替换为:  a24 将 b3(cis) 替换为:  b9 (cis)	 P32	¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9.96 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.00 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.62 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.47 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 5.01 (s, 1H), 4.88 (s, 1H), 4.74-4.79 (m, 2H), 4.49 (m, 1H), 4.15 - 4.10 (m, 1H), 3.85-3.95 (m, 2H), 3.60-3.65 (m, 1H), 3.47-3.55(m, 3H), 3.46-3.40 (m, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.01 (dd, $J = 8.8, 5.6$ Hz, 2H), 1.85-1.80 (m, 1H), 1.72-1.65(m, 3H), 1.41 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H), 1.33 - 1.28 (m, 6H), 0.99 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).	586.3
将 a2 替换为:  a27	 P33	¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9.91 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.42 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.75 - 7.63 (m, 1H), 7.41(d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.53-6.35 (m, 2H), 5.14 (s, 1H), 4.75 (s, 1H), 4.63 - 4.59 (m, 1H), 4.45-4.19 (m, 4H), 3.94 - 3.72 (m, 3H), 3.65 - 3.39 (m, 3H), 1.76 - 1.66 (m, 2H), 1.30 - 1.24 (m, 6H).	582.0
将 a2 替换为:  a28	 P34	¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9.92 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.00 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.50 - 6.37 (m, 2H), 5.16 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 4.74 (s, 1H), 4.62 - 4.64 (m, 1H), 4.38 - 4.30(m, 4H), 4.23 -4.21 (m, 2H), 3.87 (d, $J = 19.1$ Hz, 2H), 3.58 - 3.47 (m, 2H), 3.43 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 3.31 - 3.25 (m, 2H), 2.33 - 2.21 (m, 2H), 1.73 - 1.71 (m, $J = 4.7$ Hz, 2H), 1.30 (dd, $J = 6.7, 4.6$ Hz, 6H).	556.0

将 a2 替换为:  a29	 P35	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.92 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.56 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 7.99 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 7.42 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.50-6.38(m, 2H), 5.16 (s, 1H), 4.75 (s, 1H), 4.62 - 4.59 (m, 2H), 4.49 -4.33 (m, 3H), 4.07 - 4.01 (m, 1H), 3.93-3.78 (m, 3H), 3.59 (d, <i>J</i> = 13.2 Hz, 1H), 3.54 - 3.39 (m, 3H), 1.85 (s, 3H), 1.75 - 1.65 (m, 2H), 1.30 (dd, <i>J</i> = 6.6, 4.7 Hz, 6H).	494.1
将 a2 替换为:  a30 将 b3(cis) 替换为:  b9 (cis)	 P36	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.90 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.00 (d, <i>J</i> = 5.4 Hz, 1H), 7.43 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 6.46 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 5.01 (s, 1H), 4.88 (s, 1H), 4.67 - 4.63 (m, 2H), 4.48 - 4.44 (m, 1H), 4.40 - 4.37 (m, 2H), 4.22 - 4.17 (m, 3H), 3.62 - 3.58 (m, 1H), 3.50 - 3.46 (m, 2H), 3.37 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 2.93 (s, 3H), 1.81 - 1.76 (m, 2H), 1.30 - 1.23 (m, 6H).	558.3
将 a2 替换为:  a31 将 b3(cis) 替换为:  b9 (cis)	 P37	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.85 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.96 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 7.38 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.43 (dd, <i>J</i> = 15.3, 6.9 Hz, 2H), 4.99 - 4.93 (m, 1H), 4.86 - 4.76 (m, 2H), 4.73 - 4.56 (m, 4H), 4.46 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 3H), 4.35 (s, 1H), 3.81 (t, <i>J</i> = 6.9 Hz, 2H), 3.63 - 3.37 (m, 3H), 3.33 (s, 3H), 3.24 - 3.22 (m, 1H), 1.81 - 1.68 (m, <i>J</i> = 32.1, 14.8, 7.1 Hz, 2H), 1.26 (dd, <i>J</i> = 6.7, 4.3 Hz, 6H).	586.0
将 a2 替换为:  a19 将 b3(cis) 替换为:  b9 (cis)	 P38	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.96 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.00 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H), 7.77 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.44 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 6.62 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 6.46 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 5.01 (s, 1H), 4.89 (s, 1H), 4.77 - 4.74 (m, 2H), 4.49 (d, <i>J</i> = 12.7 Hz, 1H), 4.17 - 4.10 (m, 1H), 3.95 - 3.90 (m, 1H), 3.62 - 3.49 (m, 4H), 3.37 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 1.85 - 1.72 (m, 2H), 1.42 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 3H), 1.32 - 1.31 (m, 6H).	558.1
将 a2 替换为:  a30 将 b3(cis) 替换为 x1:  x1 (3s,4r)	 P39a	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.90 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.00 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1H), 7.44 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.48 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 5.16 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H), 4.76 (s, 1H), 4.69 - 4.58 (m, 2H), 4.42 - 4.38 (m, 3H), 4.24 - 4.19 (m, 2H), 3.91 - 3.79 (m, 1H), 3.63 - 3.49 (m, 3H), 2.96 (s, 3H), 2.93 (s, 3H), 1.73 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 2H), 1.30 (dd, <i>J</i> = 6.6, 4.8 Hz, 6H).	544.2

将 a2 替换为:  a30 将 b3(cis) 替换为 x2:  x2 (3r,4s)	 P39b	同上	544.2
将 a2 替换为:  a32 将 b3(cis) 替换为 x3:  x3	 P40a	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.95 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.00 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 7.45 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.66 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 6.47 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 5.00 (s, 1H), 4.88 (s, 1H), 4.74 (s, 1H), 4.64 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 4.52-4.41 (m, 2H), 4.24-4.18 (m, 1H), 3.81 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 3.66-3.49 (m, 3H), 3.37 (s, 3H), 3.27-3.25 (m, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.82 (s, 3H), 1.84-1.81 (m, <i>J</i> = 20.0, 16.6 Hz, 2H), 1.40 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 3H), 1.37-1.27 (m, 6H).	572.3
将 a2 替换为:  a32 将 b3(cis) 替换为 x4:  x4	 P40b	同上	572.3
将 a2 替换为:  a32 将 b3(cis) 替换为 x1:  x1 (3s,4r)	 P41a	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.96 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.00 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 7.46 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 6.68 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 5.18 (s, 1H), 4.77 (s, 1H), 4.65 - 4.63 (m, 2H), 4.43 - 4.39 (m, 2H), 4.27 - 4.12 (m, 2H), 3.84 - 3.81 (m, 2H), 3.68 - 3.48 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.82 (s, 3H), 1.74 - 1.64 (m, 2H), 1.49 - 1.13 (m, 9H).	558.1
将 a2 替换为:  a32 将 b3(cis) 替换为 x2:  x2 (3r,4s)	 P41b	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.95 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.00 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 7.45 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.66 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 6.45 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 5.16 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H), 4.77 - 4.61 (m, 3H), 4.45 - 4.36 (m, 2H), 4.24 - 4.20 (m, 1H), 3.94 - 3.84 (m, 1H), 3.84 - 3.78 (m, 1H), 3.62 - 3.54 (m, 1H), 3.51 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 1H), 3.40 - 3.35 (m, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.82 (s, 3H), 1.77 - 1.69 (m, 2H), 1.40 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 3H), 1.31 (dd, <i>J</i> = 11.6, 6.8 Hz, 6H).	558.1

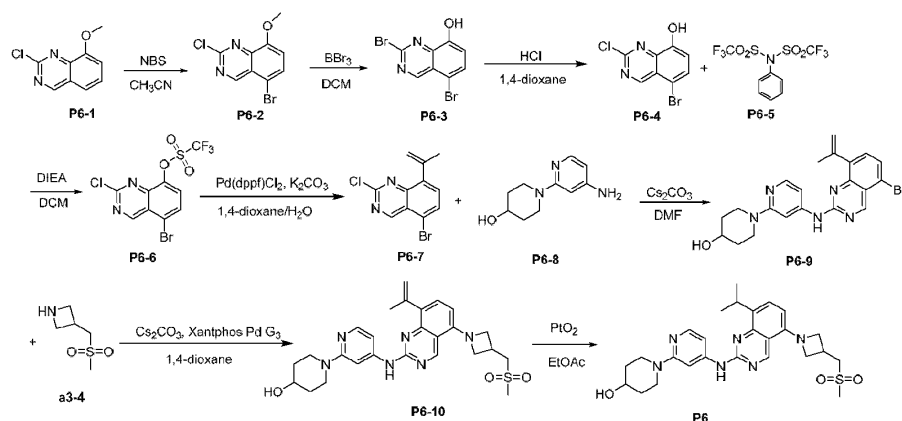
将 a2 替换为:  a33 将 b3(cis) 替换为:  b9 (cis)	 P42	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.12 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.00 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1H), 7.46 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 6.68 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 4.97 (d, <i>J</i> = 48.8 Hz, 1H), 4.77 - 4.68 (m, 1H), 4.65 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 4.51 - 4.40 (m, 2H), 4.20 (dd, <i>J</i> = 13.5, 6.8 Hz, 1H), 3.81 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 3.67 - 3.59 (m, 1H), 3.59 - 3.53 (m, 1H), 3.53 - 3.42 (m, 2H), 3.37 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 1.89 - 1.81 (m, 1H), 1.78 - 1.70 (m, 1H), 1.40 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 3H), 1.31 (dd, <i>J</i> = 11.9, 6.7 Hz, 6H).	575.1
将 a2 替换为:  a35 将 b3(cis) 替换为:  b9 (cis)	 P43	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.96 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.00 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 7.44 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.67 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 6.47 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H), 4.95 (dd, <i>J</i> = 49.6, 1.3 Hz, 1H), 4.79 - 4.69 (m, 1H), 4.62 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 4.53 - 4.41 (m, 2H), 4.31 (q, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 3.86 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 3.67 - 3.57 (m, 1H), 3.57 - 3.48 (m, 2H), 3.35 - 3.24 (m, 4H), 3.12 (q, <i>J</i> = 7.3 Hz, 2H), 2.86 (s, 3H), 1.87 - 1.78 (m, 1H), 1.78 - 1.68 (m, 1H), 1.39 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 3H), 1.31 (dd, <i>J</i> = 11.0, 6.3 Hz, 6H), 1.21 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 3H).	585.9
将 a2 替换为:  a34 将 b3(cis) 替换为:  b9 (cis)	 P44	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.28 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.00 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 7.81 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.47 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.66 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 4.99 (d, <i>J</i> = 48.6 Hz, 1H), 4.77 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 4.74 - 4.66 (m, 1H), 4.52 - 4.40 (m, 1H), 4.17 - 4.10 (m, 1H), 3.89 (dt, <i>J</i> = 14.3, 7.1 Hz, 1H), 3.68 - 3.59 (m, 1H), 3.59 - 3.42 (m, 4H), 3.37 (s, 3H), 3.04 (q, <i>J</i> = 7.3 Hz, 2H), 1.90 - 1.81 (m, 1H), 1.79 - 1.70 (m, 1H), 1.41 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 3H), 1.31 (dd, <i>J</i> = 10.3, 4.7 Hz, 6H), 1.21 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 3H).	572.2
将 a2 替换为:  a16 将 b3(cis) 替换为:  b11 (cis)	 P45 (cis)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.42 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.99 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 1H), 7.84 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.47 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.50 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 5.12 (s, 1H), 4.62 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 4.54 (td, <i>J</i> = 7.1, 3.3 Hz, 2H), 4.37 (dd, <i>J</i> = 14.3, 7.1 Hz, 1H), 3.93 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 2H), 3.65 - 3.60 (m, 1H), 3.58 - 3.54 (m, 1H), 3.51 - 3.46 (m, 2H), 3.24 - 3.19 (m, 1H), 2.97 (s, 3H), 1.83 - 1.71 (m, 1H).	543.8

		2H), 1.38 (d, $J = 21.3$ Hz, 3H), 1.30 (dd, $J = 6.4, 4.8$ Hz, 6H).	
将 a2 替换为:  a16 将 b3(cis) 替换为:  b12 (cis)  b9 (cis)	 P46 (trans)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.90 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.99 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.46 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 5.36 (s, 1H), 4.53 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.36 (dd, $J = 14.5, 7.1$ Hz, 1H), 3.97 - 3.86 (m, 5H), 3.80 - 3.69 (m, 1H), 3.58 - 3.44 (m, 2H), 2.97 (s, 3H), 1.99 - 1.83 (m, 1H), 1.54 (td, $J = 11.9, 6.1$ Hz, 1H), 1.38 - 1.17 (m, 9H).	543.8
将 a2 替换为:  a36	 P47	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.15 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.00 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.48 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.18 (s, 1H), 4.72 (d, $J = 50.7$ Hz, 1H), 4.63 - 4.55 (m, 1H), 4.52 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 4.40 - 4.30 (m, 2H), 3.95 - 3.83 (m, 3H), 3.67 - 3.57 (m, 1H), 3.56 - 3.44 (m, 2H), 3.05 (dd, $J = 14.6, 7.3$ Hz, 2H), 1.78 - 1.70 (m, 2H), 1.30 (dd, $J = 6.0, 5.4$ Hz, 6H), 1.22 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H).	544.2
将 a2 替换为:  a37	 P48	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.93 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.14 (s, 0.2H), 8.00 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.50 - 6.42 (m, 2H), 5.16 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 4.77 - 4.54 (m, 1H), 4.63 - 4.57 (m, 1H), 4.51 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 4.41 - 4.31 (m, 2H), 3.92 - 3.82 (m, 3H), 3.64 - 3.56 (m, 1H), 3.56 - 3.45 (m, 2H), 3.05 - 2.99 (m, 2H), 1.76 - 1.64 (m, 4H), 1.30 (dd, $J = 6.5, 4.8$ Hz, 6H), 1.00 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).	557.9
将 a2 替换为:  a39 将 b3(cis) 替换为:  b9 (cis)	 P49	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.92 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.00 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.54 - 6.40 (m, 2H), 4.94 (d, $J = 51.4$ Hz, 1H), 4.79 - 4.71 (m, 2H), 4.50 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H), 4.40 - 4.35 (m, 2H), 4.27 - 4.20 (m, 2H), 3.68 - 3.64 (m, 2H), 3.564 - 3.55 (m, 1H), 3.54 - 3.42 (m, 2H), 3.42 - 3.37 (m, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.36 - 3.34 (m, 1H), 3.30 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 1.86 - 1.78 (m, 1H), 1.74 - 1.66 (m, 1H), 1.38 - 1.16 (m, 6H).	602.0

将 a2 替换为:  a40 将 b3(cis) 替换为:  b9 (cis)	 P50	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.91 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.01 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 7.43 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.55 - 6.39 (m, 2H), 5.03 - 4.87 (m, 2H), 4.73 - 4.70 (m, 1H), 4.53 - 4.47 (m, 1H), 4.43 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 4H), 3.66 - 3.57 (m, 1H), 3.54 - 3.41 (m, 3H), 3.37 (s, 3H), 3.30 - 3.22 (m, 3H), 1.85 - 1.78 (m, 1H), 1.74 - 1.66 (m, 1H), 1.40 - 1.18 (m, 6H).	612.2
将 a2 替换为:  a16 将 b3(cis) 替换为:  b13 (cis)	 P51	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.93 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.01 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 7.84 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.42 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.46 (dd, <i>J</i> = 12.0, 6.7 Hz, 2H), 4.87 (s, 1H), 4.52 (t, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 4.48 - 4.25 (m, 3H), 4.21 - 4.17 (m, 1H), 3.91 (t, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 3.64 - 3.59 (m, 1H), 3.52 - 3.46 (m, 2H), 2.97 (s, 3H), 1.72 - 1.68 (m, 1H), 1.60 - 1.56 (m, 1H), 1.33 - 1.26 (m, 6H), 1.26 (s, 3H).	544.2

实施例 3

目标分子 P6 的制备



- 5 将 2-氯-8-甲氧基喹啉 **P6-1** (2.0 g, 10.3 mmol) 溶于 50 mL 乙腈中, 加入 N-溴代丁二酰亚胺 (3.67 g, 20.6 mmol), 室温下搅拌 2 小时, LC-MS 监测反应完成。减压蒸除溶剂, 向体系加水 100 mL, 乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 柱层析分离 (PE/EA=1/10), 得到 5-溴-2-氯-8-甲氧基喹啉 **P6-2** (2.85 g), 收率: 80%, LCMS: ESI-MS (*m/z*): 272.9 [*M* + *H*]⁺。

- 10 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.54 (s, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.08 (s, 3H)。

将上步中间体 **P6-2** (2.0 g, 10.3 mmol) 溶于 30 mL 二氯甲烷中, 加入三溴化硼 (2.74 g, 10.9 mmol), 室温下反应 12 小时, LC-MS 监测反应完成。向反应液中缓慢加入饱和碳酸氢钠水溶液淬灭反应, 二氯甲烷萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 柱层析分离 (DCM/MeOH=20/1), 得到 2,5-二溴-8-甲氧基喹啉 **P6-3** (2.8 g), 收率: 81%, LCMS: ESI-MS (*m/z*): 302.8 [*M* + *H*]⁺。

- 15 将上步中间体 **P6-3** (2.8 g, 9.2 mmol) 溶于 1M 浓度的 46 mL 氯化氢的 1,4-二氧六环溶液中, 室温

下反应 1 小时, LC-MS 监测反应完成。反应液减压浓缩, 向反应液中缓慢加入饱和碳酸氢钠水溶液调节 pH 至 8 左右, 二氯甲烷萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 得到粗品 **P6-4** (2.7 g), LCMS: ESI-MS (m/z): 258.8 [M + H]⁺。

将上步粗品 **P6-4** (2.7 g) 和 DIEA (2.7 g, 20.8 mmol) 溶于 30 mL 二氯甲烷中, 加入 N-苯基双三氟甲基磺酰胺 **P6-5** (5.57 g, 15.6 mmol), 室温下反应 12 小时, LC-MS 监测反应完成。反应液减压浓缩, 向反应液中加入 100 mL 水, 二氯甲烷萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 经柱层析分离 (PE/EA=1/1), 得到化合物 **P6-6** (3.2 g), 收率: 71%, LCMS: ESI-MS (m/z): 392.8 [M + H]⁺。

氮气保护下, 将上步中间体 **P6-6** (1.0 g, 2.6 mmol), K₂CO₃ (706 mg, 5.2 mmol) 和异丙基硼酸频那醇酯 **a1-3** (515 mg, 3.1 mmol) 溶于 11 mL 1,4-二氧六环和水的混合溶液 (v/v=10/1) 中, 加入 Pd(dppf)Cl₂ (187 mg, 0.25 mmol), 升温至 45°C 下反应 2 小时, LC-MS 监测反应完成。过滤, 滤液浓缩, 柱层析色谱分离 (PE/EA=10/1), 得到棕色油状物 **P6-7** (100 mg), 收率: 8%, LCMS: ESI-MS (m/z): 282.8 [M + H]⁺。

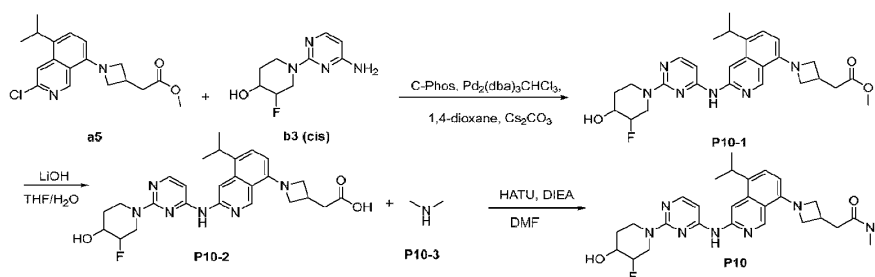
将上步中间体 **P6-7** (100 mg, 0.21 mmol) 和 Cs₂CO₃ (649 mg, 0.63 mmol) 溶于 5 mL DMF 中, 加入 1-(4-氨基吡啶-2-基)哌啶-4-醇 **P6-8** (49 mg, 0.25 mmol), 升温至 110°C 反应 12 小时, LC-MS 监测反应完成。冷却至室温, 向反应液加入 50 mL 水, 二氯甲烷萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 经柱层析分离 (DCM/MeOH=20/1), 得到化合物 **P6-9** (40 mg), 收率: 39%, LCMS: ESI-MS (m/z): 439.7 [M + H]⁺。

氮气保护下, 将上步中间体 **P6-9** (40 mg, 0.091 mmol), Cs₂CO₃ (89 mg, 0.27 mmol) 和中间体 **a3-4** (36 mg, 0.14 mmol) 溶于 2 mL 1,4-二氧六环中, 加入 XantPhos PdG3 (17 mg, 0.018 mmol), 升温至 100°C 下反应 6 小时, LC-MS 监测反应完成。过滤, 滤液浓缩, HPLC 制备色谱分离, 得到黄色固体 **P6-10** (30 mg), 收率: 59%, LCMS: ESI-MS (m/z): 509.1 [M + H]⁺。

将上步中间体 **P6-10** (20 mg, 0.04 mmol) 溶于 5 mL 乙酸乙酯中, 加入二氧化钨 (45 mg, 0.19 mmol), 氮气氛围下室温反应 6 小时。反应液过滤, 浓缩, HPLC 制备色谱分离, 得到目标化合物 **P6** (1.0 mg), 收率: 5%, LC-MS: ESI-MS (m/z): 510.9 [M + H]⁺。

25

实施例 4



氮气保护下, 将中间体 **a5** (100 mg, 0.30 mmol), Cs₂CO₃ (196 mg, 0.60 mmol) 和中间体 **b3 cis** (64 mg, 0.30 mmol) 混于 3 mL 1,4-二氧六环中, 加入 Pd₂(dba)₃ CHCl₃ (31 mg, 0.03 mmol), 升温至 100°C 下反应 16 小时, LC-MS 监测反应完成。过滤, 滤液浓缩, flash 柱层析分离 (DCM/MeOH=10/1), 得到黄色固体 **P10-1** (100 mg), 收率: 59%, LCMS: ESI-MS (m/z): 508.9 [M + H]⁺。

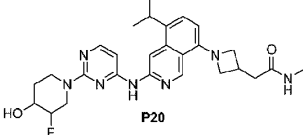
将上步中间体 **P10-1** (100 mg, 0.60 mmol) 溶于 1 mL 四氢呋喃中, 加入 3 N LiOH 水溶液 (0.5 mL), 室温下反应 3 小时。停止反应, 反应液减压浓缩, 向体系加入醋酸调节 pH 至 6 左右, 加水 10 mL, 乙酸乙酯萃取, 减压浓缩, 得到粗品 **P10-2** (50 mg), 收率: 23%, LCMS: ESI-MS (m/z): 495.1 [M +

H]⁺.

将粗品 **P10-1** (10 mg, 0.039 mmol)和二甲胺四氢呋喃溶液(1 mL, 1M)溶于 1mL DMF 中, 加入 DIEA (16 mg, 0.12mmol)和 HATU (3.0 mg, 0.06 mmol), 室温下搅拌 16 小时。向体系加入 5 mL 水, 乙酸乙酯萃取, 减压浓缩, 经薄层色谱分离, 得到化合物 **P10** (1.5 mg), 收率: 24%。[顺式构型 cis]

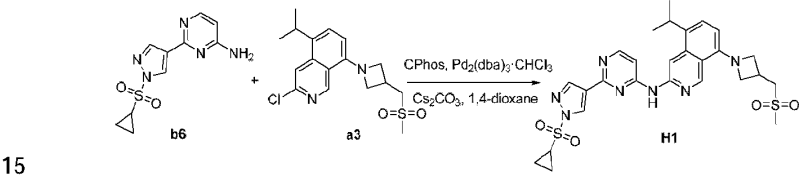
5 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.08 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.92 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.39 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.33 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 4.86 (s, 1H), 4.66 - 4.56 (m, 1H), 4.32 - 4.40 (m, 3H), 3.89 - 4.00 (m, 1H), 3.85-3.89 (m, 2H), 3.57 -3.65(m, 2H), 3.45-3.50 (m, 1H), 3.10 (s, 3H), 3.09-3.13 (m, 3H), 2.89 (s, 3H), 2.60(d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 1.84-1.90(m, 1H), 1.80-1.82(m, 1H), 1.33 (dd, *J* = 6.7, 4.5 Hz, 6H).

10 参照化合物 **P10** 的合成路线, 采用类似的骨架结构, 合成如下目标分子 (除非单独声明, 否则化合物为顺式构型 cis)。

替换的结构	目标分子	¹ H NMR	LC-MS [M+H] ⁺
将 P10-3 替换为： MeNH₂(HCl)		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 9.06 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.93 (d, <i>J</i> = 5.9 Hz, 1H), 7.43 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.46 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.34 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1H), 4.78 - 4.58 (m, 2H), 4.45 - 4.35 (m, 1H), 4.29 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 3.96 (dd, <i>J</i> = 22.7, 7.2 Hz, 1H), 3.83 (t, <i>J</i> = 6.5 Hz, 2H), 3.70 - 3.52 (m, 2H), 3.43 (t, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1H), 3.09 (dt, <i>J</i> = 13.5, 6.8 Hz, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.60 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 2H), 1.94 - 1.78 (m, 2H), 1.35 - 1.31 (m, 6H).	508.2

实施例 5

目标分子 **H1-H2**, **H4-H5**, **H12**, **H23**, **H25**, **H33-H34** 的制备

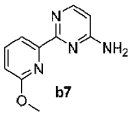
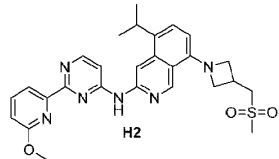
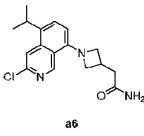
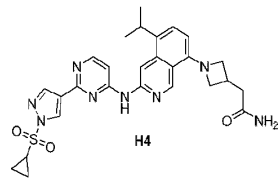
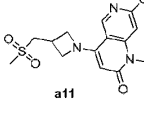
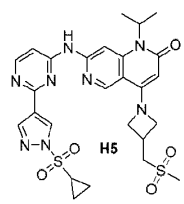
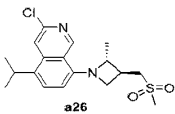
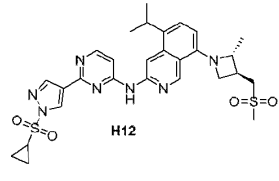


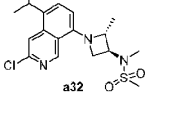
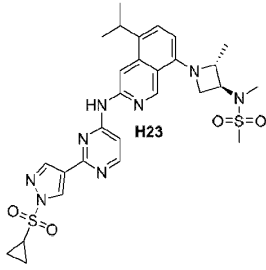
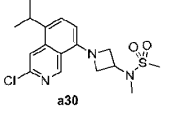
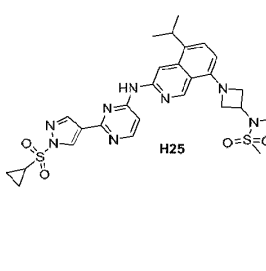
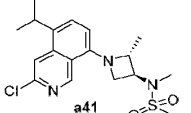
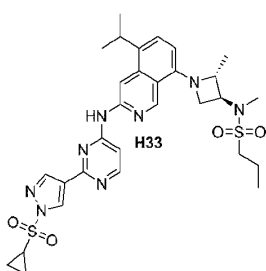
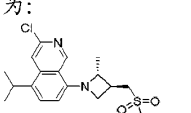
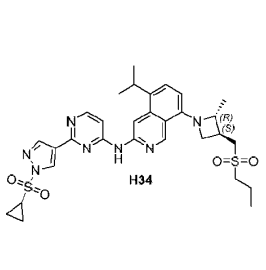
氮气保护下, 将中间体 **a3** (35 mg, 0.10 mmol), Cs₂CO₃ (48 mg, 0.15 mmol)和中间体 **b6** (32 mg, 0.12 mmol)混于 3 mL 1,4-二氧六环中, 加入 Pd₂(dba)₃CHCl₃ (10 mg, 0.01 mmol)和 C-phos (4.5 mg, 0.01 mmol), 升温至 100°C下反应 12 小时, LC-MS 监测反应完成。过滤, 滤液浓缩, HPLC 制备色谱分离, 得到黄色固体 **H1** (2.7 mg), 收率: 5%, LCMS: ESI-MS (*m/z*): 582.1 [M + H]⁺。

20 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.37 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.43 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.45 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.41 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 3.98 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.64 - 3.52 (m, 3H), 3.31 - 3.23 (m, 2H), 3.02 (s, 3H), 1.37 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H), 1.30 (ddd, *J* = 21.4, 16.3, 9.3 Hz, 4H).

25 参照化合物 **H1** 的合成路线, 采用类似的骨架结构, 合成如下目标分子。

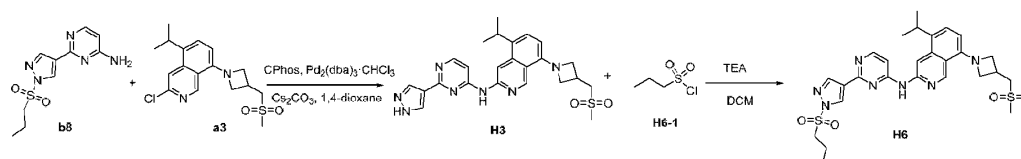
替换的结构	目标分子	¹ H NMR	LC-MS [M+H] ⁺
-------	------	--------------------	--------------------------

将中间体 b6 替换为:  b7	 H2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.38 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.56 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.00 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 1H), 7.93 - 7.87 (m, 1H), 7.44 - 7.32 (m, 2H), 7.00 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 6.42 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 4.41 (t, <i>J</i> = 7.7 Hz, 2H), 4.08 - 3.89 (m, 5H), 3.58 (m, 3H), 3.28 - 3.24 (m, 1H), 3.02 (s, 3H), 1.28 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6H).	519.2
将中间体 a3 替换为:  a6	 H4	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.37 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.43 (d, <i>J</i> = 5.9 Hz, 1H), 7.43 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.41 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 4.32 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 3.84 (t, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H), 3.61 - 3.50 (m, 1H), 3.31 - 3.26 (m, 1H), 3.07 - 2.98 (m, 1H), 2.49 - 2.47 (m, 2H), 1.37 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6H), 1.34 - 1.21 (m, 4H).	547.0
将中间体 a3 替换为:  a11	 H5	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.43 (s, 1H), 8.63 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.47 (d, <i>J</i> = 5.9 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 5.43 - 5.18 (m, 1H), 5.09 (s, 1H), 4.44 (t, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 4.05 (dd, <i>J</i> = 8.1, 6.4 Hz, 2H), 3.55 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2H), 3.27 - 3.14 (m, 2H), 2.97 (s, 3H), 1.51 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 6H), 1.35 - 1.28 (m, 2H), 1.25 - 1.20 (m, 2H).	598.8
将中间体 a3 替换为:  a26	 H12	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.42 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.43 (d, <i>J</i> = 5.9 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.46 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.60 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 4.69 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 4.24 - 4.17 (m, 1H), 3.66 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 3.62 - 3.47 (m, 4H), 3.00 (s, 3H), 2.90 (dd, <i>J</i> = 14.1, 7.2 Hz, 1H), 1.43 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 3H), 1.38 (dd, <i>J</i> = 6.6, 2.4 Hz, 6H), 1.35 - 1.28 (m, 2H), 1.28 - 1.23 (m, 2H).	596.2

将中间体 a3 替换为:  a32	 H23	¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 10.42 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.44 (d, <i>J</i> = 5.9 Hz, 1H), 7.48 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.70 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 4.66 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 4.48 - 4.43 (m, 1H), 4.24 - 4.19 (m, 1H), 3.83 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 3.62 - 3.56 (m, 1H), 3.29 - 3.27(m, 1H), 2.96 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 1.42 - 1.35 (m, 9H), 1.34 - 1.16 (m, 4H).	611.3
将中间体 a3 替换为:  a30	 H25	¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 10.37 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.44 (d, <i>J</i> = 5.9 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.46 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.26 (d, <i>J</i> = 4.7 Hz, 1H), 6.50 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 4.71 - 4.64 (m, 1H), 4.42 (t, <i>J</i> = 7.9 Hz, 2H), 4.26 - 4.21 (m, 2H), 3.60 - 3.56 (m, 1H), 3.27 - 3.26 (m, 1H), 2.96 (s, 3H), 2.94 (s, 3H), 1.40 - 1.35 (m, 6H), 1.34 - 1.25 (m, 4H).	597.0
将中间体 a3 替换为:  a41	 H33	¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 10.36 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.40 (d, <i>J</i> = 5.9 Hz, 1H), 7.35 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.60 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 4.61 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 4.43 (t, <i>J</i> = 6.1 Hz, 1H), 4.28 - 4.23 (m, 1H), 3.82 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 3.25 - 3.20 (m, 2H), 3.06 - 3.01 (m, 2H), 2.91 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2H), 2.82 (s, 3H), 1.69 - 1.64 (m, 3H), 1.35 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 6H), 0.97 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 4H), 0.88 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 3H).	639.8
将中间体 a3 替换为:  43	 H34	¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 10.40 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.43 (d, <i>J</i> = 5.9 Hz, 1H), 7.46 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.60 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 4.68 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 4.23 - 4.18 (m, 1H), 3.68 - 3.48 (m, 5H), 3.30 - 3.26 (m, 1H), 3.08 (dd, <i>J</i> = 9.0, 6.7 Hz, 2H), 2.92 - 2.87(m, 1H), 1.72 (dd, <i>J</i> = 15.4, 7.5 Hz, 2H), 1.43 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 3H), 1.38 (dd, <i>J</i> = 6.8, 2.2 Hz, 6H), 1.30 - 1.19 (m, 1H), 1.00 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H).	624.8

实施例 6

目标分子 H3, H6-H11, H13-H22, H24, H26-H32 的制备



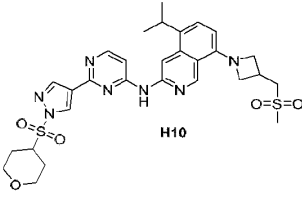
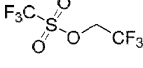
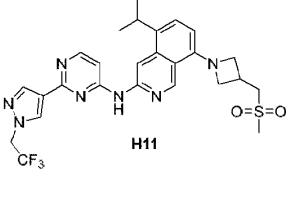
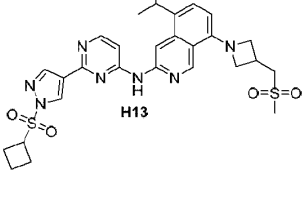
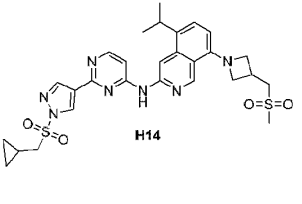
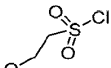
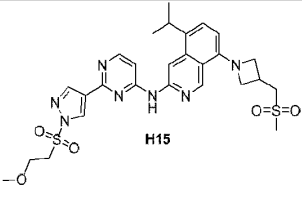
氮气保护下, 将中间体 **a3** (9 mg, 0.026 mmol), Cs_2CO_3 (17 mg, 0.052 mmol) 和中间体 **b8** (7 mg, 0.026 mmol) 混于 1.5 mL 1,4-二氧六环中, 加入 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3\text{CHCl}_3$ (81 mg, 0.008 mmol) 和 C-phos (3.0 mg, 0.008 mmol), 升温至 100°C 下反应 20 小时, LC-MS 监测反应完成。过滤, 滤液浓缩, HPLC 制备色谱分离, 得到黄色固体 **H3** (5.0 mg), 收率: 44%, LCMS: ESI-MS (m/z): 437.3 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

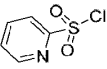
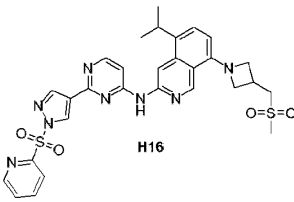
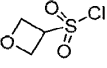
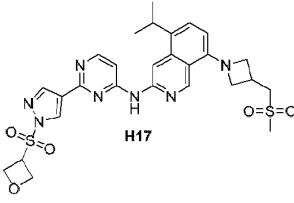
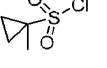
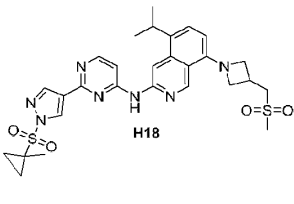
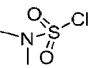
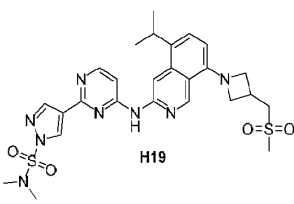
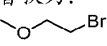
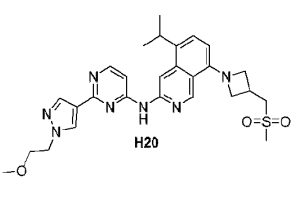
冰浴下, 将化合物 **H3** (5 mg, 0.011 mmol) 溶于 1.5 mL 二氯甲烷中, 加入三乙胺 (3 mg, 0.021 mmol) 和正丙基磺酰氯 (3 mg, 0.021 mmol), 升温至室温下反应 1 小时, 停止反应。向反应液中加入 10 mL 水, 乙酸乙酯萃取, 浓缩, HPLC 制备色谱分离, 得到化合物 **H6** (2.1 mg), LCMS: ESI-MS (m/z): 584.0 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

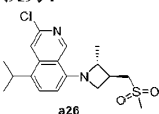
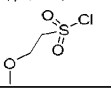
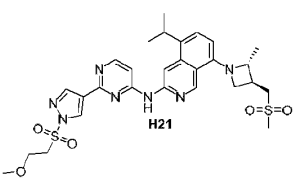
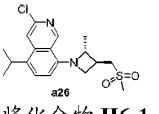
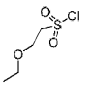
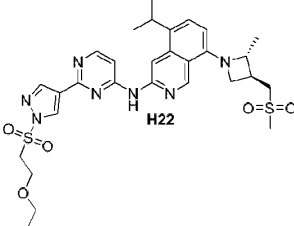
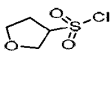
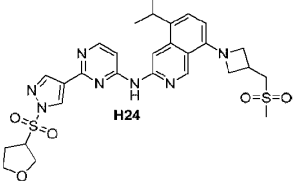
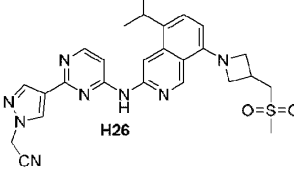
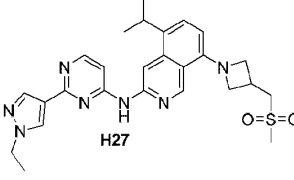
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.43 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.44 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.25 (bs, 1H), 6.45 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 4.43 - 4.39 (m, 2H), 3.98 - 3.82 (m, 2H), 3.586-3.52 (m, 2H), 3.60 - 3.57 (m, 3H), 3.29 - 3.26 (m, 1H), 3.02 (s, 3H), 1.64 - 1.58 (m, 2H), 1.38 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H), 0.96 - 0.90 (m, 3H)。

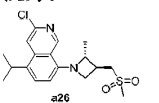
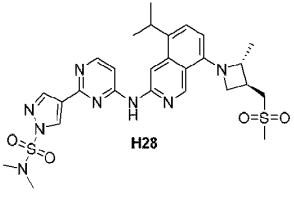
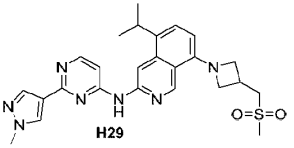
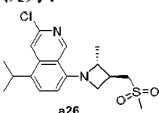
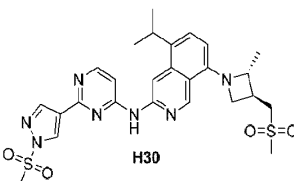
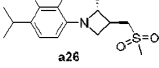
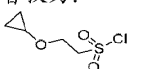
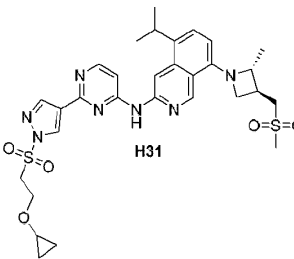
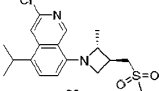
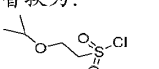
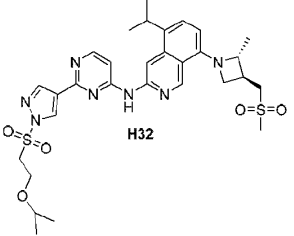
参照化合物 **H6** 的合成路线, 采用类似的骨架结构, 合成如下目标分子。

替换的结构	目标分子	^1H NMR	LC-MS $[\text{M} + \text{H}]^+$
将化合物 H6-1 替换为: 		^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.38 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.43 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.45 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 4.39-4.41 (m, 2H), 3.98-4.01 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.58-3.60 (m, 3H), 3.30 - 3.25 (m, 1H), 3.02 (s, 3H), 1.38 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H)。	555.9
将化合物 H6-1 替换为: F_3C		^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.47 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.48 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 8.25 (s, 2H), 7.45 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.45 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 4.39-4.43 (m, 2H), 4.01 - 3.96 (m, 2H), 3.60 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 3.55 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 3.28 - 3.26 (m, 1H), 3.02 (s, 3H), 1.35 (d, $J = 7.9$ Hz, 6H)。	609.9
将化合物 H6-1 替换为: 		^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.40 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.44 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.45 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 4.39-4.43 (m, 2H), 3.96-4.00 (m, 2H), 3.91 - 3.84 (m, 1H), 3.59 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 3.56 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.28-3.31 (m, 1H), 3.02 (s, 3H), 1.90 (d, $J = 10.0$ Hz, 6H)。	614.0

		Hz, 2H), 1.77 (d, $J = 13.2$ Hz, 2H), 1.59 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 1.44 (dd, $J = 12.4, 3.1$ Hz, 2H), 1.38 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H), 1.32 - 1.24 (m, 2H), 1.15 - 1.08 (m, 1H).	
将化合物 H6-1 替换为: 		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.40 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.44 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.45 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 4.41 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 4.24 - 4.20 (m, 1H), 3.98 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 3.91 (dd, $J = 11.6, 3.3$ Hz, 2H), 3.60 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 3.57 - 3.53 (m, 1H), 3.32 - 3.26 (m, 3H), 3.02 (s, 3H), 1.78 - 1.65 (m, 4H), 1.38 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H).	626.0
将化合物 H6-1 替换为: 		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.27 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.38 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.45 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.44 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 5.31-5.24 (m, 2H), 4.41 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 3.98 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 3.60 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 3.58-3.55 (m, 1H), 3.29-3.27 (m, 1H), 3.02 (s, 3H), 1.34 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H).	560.0
将化合物 H6-1 替换为: 		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.36 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.43 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 6.45 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 4.65-4.60 (m, 1H), 4.43-4.39 (m, 2H), 3.98-3.97 (m, 2H), 3.58 (d, $J = 7.4$ Hz, 3H), 3.27 (m, 1H), 3.02 (s, 3H), 2.34-2.28 (m, 2H), 2.00-1.93 (m, 2H), 1.38 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H).	596.0
将化合物 H6-1 替换为: 		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.39 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.43 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.45 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.41 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 3.98 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 3.82 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.58 (t, $J = 9.2$ Hz, 4H), 3.31 - 3.27 (m, 1H), 3.02 (s, 3H), 1.40 - 1.37 (m, 6H), 0.92 - 0.83 (m, 1H), 0.46 (d, $J = 4.7$ Hz, 2H), 0.12 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H).	596.1
将化合物 H6-1 替换为: 		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.38 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.43 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.45 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 4.41 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 4.10 (t, $J = 5.4$ Hz, 2H), 3.98 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 3.69 (t, $J = 5.4$ Hz, 2H).	600.1

		3.60 (d, $J = 7.4$ Hz, 3H), 3.33- 3.28 (m, 1H), 3.09 (s, 3H), 3.02 (s, 3H), 1.39 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H).	
将化合物 H6-1 替换为: 		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.38 (s, 1H), 9.25 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.98 (dd, $J = 4.8$, 1.5 Hz, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.52 - 8.49 (m, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.42 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 7.75 (dd, $J = 7.7$, 4.8 Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.45 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 4.41 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 3.98 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 3.61 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 3.31 - 3.28 (m, 1H), 3.02 (s, 3H), 1.38 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H).	619.0
将化合物 H6-1 替换为: 		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.38 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.77 (d, $J = 14.3$ Hz, 2H), 8.54 (s, 1H), 8.44 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.45 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.92 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 4.89 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 4.41 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 3.98 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 3.60 (d, $J = 7.4$ Hz, 3H), 3.02 (s, 3H), 1.37 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H).	598.0
将化合物 H6-1 替换为: 		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.39 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.44 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.45 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 4.41 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 3.98 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H), 3.58 (dd, $J = 15.2$, 7.3 Hz, 4H), 3.31 - 3.28 (m, 1H), 3.02 (s, 4H), 1.61 (d, $J = 4.6$ Hz, 2H), 1.38 (d, $J = 6.0$ Hz, 9H), 1.24 - 1.21 (m, 2H).	596.1
将化合物 H6-1 替换为: 		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.36 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.42 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.45 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 4.41 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 3.98 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.58 (dd, $J = 12.3$, 7.0 Hz, 3H), 3.31 - 3.28 (m, 1H), 3.02 (s, 3H), 2.94 (s, 6H), 1.37 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H).	585.0
将化合物 H6-1 替换为: 		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.19 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.35 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.45 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 6.43 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 4.41 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 3.98 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 3.74 (t, $J = 5.2$ Hz, 3H), 3.60 (d, $J = 7.4$ Hz, 3H), 3.31 - 3.28 (m, 1H), 3.24 (s, 3H), 3.02 (s, 3H), 1.36 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H).	536.1

将中间体 a3 替换为:  a26 将化合物 H6-1 替换为: 	 H21	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.43 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.43 (d, <i>J</i> = 5.9 Hz, 1H), 7.47 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.60 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 4.70 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 4.21 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 4.10 (t, <i>J</i> = 5.5 Hz, 3H), 3.69 (t, <i>J</i> = 5.5 Hz, 3H), 3.56-3.54 (m, 5H), 3.09 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 1.43 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 3H), 1.39 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 6H).	614.1
将中间体 a3 替换为:  a26 将化合物 H6-1 替换为: 	 H22	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.41 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.42 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1H), 7.47 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.60 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 4.70 - 4.67 (m, 1H), 4.23 - 4.18 (m, 1H), 4.12-4.05 (m, 2H), 3.76 - 3.70 (m, 2H), 3.68 - 3.66 (m, 1H), 3.58-3.52 (m, 2H), 3.26 - 3.20 (m, 2H), 3.17 - 3.16 (m, 1H), 3.00 (s, 3H), 2.91 - 2.89 (m, 1H), 1.55 - 1.29 (m, 9H), 0.84 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H).	628.0
将化合物 H6-1 替换为: 	 H24	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.40 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.76 - 8.73 (m, 2H), 8.54 (s, 1H), 8.44 (d, <i>J</i> = 5.9 Hz, 1H), 7.45 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.45 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 4.74 - 4.69 (m, 1H), 4.41 (t, <i>J</i> = 7.7 Hz, 2H), 4.22 - 4.18 (m, 1H), 4.02 - 3.88 (m, 4H), 3.80 - 3.74 (m, 1H), 3.67 - 3.63 (m, 4H), 3.02 (s, 3H), 2.325 - 2.28 (m, 2H), 1.37 (dd, <i>J</i> = 6.7, 2.7 Hz, 6H).	612.0
将化合物 H6-1 替换为: NC-Br	 H26	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.25 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.38 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.45 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.44 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 5.60 (s, 2H), 4.41 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 3.98 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H), 3.60 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 2H), 3.58 - 3.54 (m, 1H), 3.30 - 3.27 (m, 1H), 3.02 (s, 3H), 1.36 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 6H).	517.9
将化合物 H6-1 替换为: CH₃I	 H27	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.19 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.36 - 8.30 (m, 2H), 8.08 (s, 1H), 7.45 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.12 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 6.43 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 4.41 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 4.23 (dd, <i>J</i> = 14.3, 7.1 Hz, 2H), 3.98 (t, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2H), 3.64 - 3.56 (m, 3H), 3.30 - 3.25 (m, 1H), 3.02 (s, 3H), 1.44 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 1.36 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 6H).	506.2

将中间体 a3 替换为:  将化合物 H6-1 替换为: 	 H28	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.39 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.43 - 8.36 (m, 2H), 7.42 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.56 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 4.65 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 4.20 - 4.13 (m, 1H), 3.62 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 3.56 - 3.50 (m, 3H), 2.96 (s, 3H), 2.90 (s, 6H), 2.87 - 2.83 (m, 1H), 1.39 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 3H), 1.34 (dd, <i>J</i> = 6.6, 2.8 Hz, 6H).	599.8
将化合物 H6-1 替换为: 碘甲烷 MeI	 H29	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.32 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.36 - 8.27 (m, 2H), 8.05 (s, 1H), 7.42 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.41 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 4.37 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 3.96 - 3.92 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.56 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 3.27 - 3.23 (m, 1H), 2.98 (s, 3H), 1.32 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 6H).	492.1
将中间体 a3 替换为:  将化合物 H6-1 替换为: 	 H30	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.41 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.43 (d, <i>J</i> = 5.9 Hz, 1H), 7.46 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.21 (d, <i>J</i> = 4.6 Hz, 1H), 6.60 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 4.69 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 4.24 - 4.18 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.67 - 3.62 (m, 1H), 3.54 (ddd, <i>J</i> = 22.6, 13.0, 7.5 Hz, 3H), 3.00 (s, 3H), 2.90 (dd, <i>J</i> = 14.5, 7.2 Hz, 1H), 1.43 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 3H), 1.38 (dd, <i>J</i> = 6.6, 2.8 Hz, 6H).	570.0
将中间体 a3 替换为:  将化合物 H6-1 替换为: 	 H31	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.62 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.75 (d, <i>J</i> = 18.2 Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.45 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 7.48 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.62 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 4.70 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 4.22 (t, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H), 4.11 (t, <i>J</i> = 5.3 Hz, 2H), 3.77 (t, <i>J</i> = 5.3 Hz, 2H), 3.67 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 3.61 - 3.50 (m, 3H), 3.17 (dt, <i>J</i> = 8.9, 4.6 Hz, 1H), 3.00 (s, 3H), 2.95 - 2.87 (m, 1H), 1.44 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 3H), 1.39 (dd, <i>J</i> = 6.7, 3.3 Hz, 6H), 0.29 (t, <i>J</i> = 4.6 Hz, 4H).	640.0
将中间体 a3 替换为:  将化合物 H6-1 替换为: 	 H32	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.39 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.42 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 7.47 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.60 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 4.71 - 4.66 (m, 1H), 4.23 - 4.18 (m, 1H), 4.05 - 4.03 (m, <i>J</i> = 4.6 Hz, 2H), 3.74 - 3.69 (m, 3H), 3.57 - 3.49 (m, 4H), 2.95 - 2.89 (m, 1H), 3.00 (s, 3H), 1.45 - 1.38 (m, 6H), 1.23 (s, 3H), 0.86 (d, <i>J</i> = 5.9 Hz, 6H).	642.1

实施例 7

本发明化合物对于激酶 EGFR 活性抑制效果:

利用 MSA (Mobility Shift Assay)方法检测小分子抑制剂对 EGFR 野生型及其突变体 (EGFR^{wt}、EGFR-L858R、EGFR-L858R-T790M-C797S、EGFR-L858R-C797S) 激酶活性的影响。

5 在化合物孔和阳性对照 Max 孔分别加 10 μL 的 2.5 倍终浓度的激酶溶液; 在阴性对照 Min 孔中加 10 μl 的 1×激酶缓冲液。1000 rpm 离心 30 秒, 反应板振荡混匀后室温孵育 10 分钟。用 1×激酶缓冲液配制 5/3 倍终浓度的 ATP 和激酶底物的混合溶液。加入 15 μL 的 5/3 倍终浓度的 ATP 和底物的混合溶液, 起始反应。将 384 孔板 1000 rpm 离心 30 秒, 振荡混匀后室温孵育相应时间。加入 30 μL 终止检测液停止激酶反应, 1000 rpm 离心 30 秒, 振荡混匀。用 Caliper EZ Reader 读取转化率。

10 计算公式:

$$\% \text{ Inhibition} = \frac{\text{Conversion\%}_{\text{max}} - \text{Conversion\%}_{\text{sample}}}{\text{Conversion\%}_{\text{max}} - \text{Conversion\%}_{\text{min}}} \times 100$$

其中: Conversion%_sample 是样品的转化率读数; Conversion%_min 是阴性对照孔均值, 代表没有酶活孔的转化率读数; Conversion%_max 是阳性对照孔均值, 代表没有化合物抑制孔的转化率读数。

拟含量效曲线:

15 以浓度的 log 值作为 X 轴, 百分比抑制率为 Y 轴, 采用分析软件 GraphPad Prism 5 的 log(inhibitor) vs. response -Variable slope 拟含量效曲线, 从而得出各个化合物对酶活性的 IC₅₀ 值。

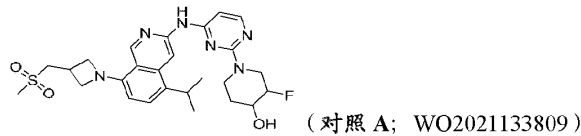
计算公式是 $Y = \text{Bottom} + (\text{Top} - \text{Bottom}) / (1 + 10^{((\text{LogIC}_{50} - X) * \text{HillSlope}))}$

表 1: 化合物对于 EGFR (wild-type)、EGFR(L858R)、EGFR(L858R/C797S)和 EGFR(L858R/T790M/C797S)抑制实验结果

化合物	EGFR wt/ IC ₅₀ /nM	EGFR (L858R)/ IC ₅₀ /nM	EGFR (L858R/C797S)/ IC ₅₀ /nM	EGFR (L858R/T790M/C797S)/ IC ₅₀ /nM
P1	>100	2.78	58.3	0.47
P2	>100	43.0	>100	6.7
P3	17.9	5.8	10.6	0.71
P4	>100	43.3	>100	4.6
P5	>100	>100	>100	7.1
P6	>100	45.2	89.8	6.1
P7	50.5	14.0	22.0	0.21
P8	>100	67.8	83.3	0.97
P9	>100	>100	>100	3.4
P10	>100	43.2	41.0	0.56
P11	>100	>100	>100	4.8
P12	>100	>100	>100	1.9
P13	>100	31.2	34.5	1.0
P14	80.7	9.5	11.8	0.12
P15	>100	98.9	>100	1.7
P16	>100	N.D.	24.1	0.28
P17	>100	73.4	>100	1.6
P18	>100	N.D.	>100	9.9
P19	>100	>100	>100	3.4
P20	90.9	20.5	43.1	0.42
P21	8.4	1.9	2.3	0.06
P22	>100	>100	>100	3.2
P23	33.8	7.8	8.2	0.11
P24	41.2	N.D.	10.4	0.13
P25	5.1	0.77	1.22	0.08
P26	>100	>100	>100	30.9
P28	64	13	27	0.34

P29	8.4	1.3	2.5	0.07
P30	18.1	3.5	4.8	0.10
P39a	9.4	1.1	2.0	0.05
P45	20.7	4.1	7.6	0.18
P46	41.8	6.2	9.3	0.61
P51	13.4	2.5	4.2	0.12
H1	3.9	1.6	1.5	0.4
H2	>100	>100	>100	71.6
H3	11.7	5.6	4.7	0.7
H4	6.1	2.1	2.9	0.3
H5	10.2	4.6	1.9	0.43
H6	5.2	1.5	2.2	0.3
H7	2.4	N.D.	0.77	0.14
H8	>100	N.D.	6.4	3.5
H9	>100	N.D.	12.0	6.3
H10	30.3	8.1	7.2	0.34
H11	24.3	5.8	5.1	0.44
H12	1.9	0.51	0.60	0.43
H13	11.4	1.8	2.5	0.91
H18	7.3	2.6	5.0	0.60
H19	7.4	2.9	4.6	0.40
对照 A	30.2	7.1	11.0	0.19

N.D. = 未测试
以上结果表明，本发明分子对于 EGFR 中奥希替尼的耐药突变具有良好的抑制效果，且对野生型 EGFR 抑制较弱，选择性高。



5

实施例 8

利用 Promega CellTiter-Glo 试剂检测小分子抑制剂对 5 株 Ba/F3 细胞系 (Ba/F3-FL-EGFR、Ba/F3-FL-EGFR-L858R、Ba/F3-FL-EGFR-L858R-T790M-C797S、Ba/F3-TEL-EGFR-L858R-C797S 和 Ba/F3-FL-EGFR-del19-C797S) 增殖的影响。

10 将细胞系在培养条件 37℃, 5%CO₂ 的培养箱中进行培养。定期传代, 取处于对数生长期的细胞用于铺板。在细胞板中每孔加入 95 μL 细胞悬液, 在 Min 对照孔中加入不含细胞 (含 0.1% DMSO) 的培养液。化合物检测细胞板加药: 取 5 μL 的 20×化合物工作液按下表所示加入到细胞培养板中。在 Max 对照中加入 5 μL DMSO-细胞培养液混合液, DMSO 终浓度为 0.1%。在 Max 对照中加入 5 μL DMSO-细胞培养液混合液。DMSO 终浓度为 0.1%。

15 待测化合物加入到下表

1× 化合物溶液	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	C-7	C-8	C-9	C-10
浓度(μM)	10.0000	2.5000	0.6250	0.1563	0.0391	0.0098	0.0024	0.00061	0.00015	10.0000
C1 至 C9 (μL)	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
培养液(μL)	95	95	95	95	95	95	95	95	95	95

将培养板在 37℃, 5% CO₂ 培养箱中培养 72 小时。CellTiter-Glo 发光法细胞活性检测。数据分析:
细胞增殖抑制率 (Inhibition Rate) 数据采用下列公式来处理:

$$\text{Inhibition Rate(Inh\%)} = 100 - (\text{RLU}_{\text{Drug}} - \text{RLU}_{\text{Min}}) / (\text{RLU}_{\text{Max}} - \text{RLU}_{\text{Min}}) * 100\%$$

20 其中: RLU_{Drug} 表示加入药物的细胞相对发光单位, RLU_{Min} 表示培养液的发光单位, RLU_{Max} 表示

加入 DMSO 的细胞相对发光单位。

在 EXCEL 中计算不同浓度化合物对应的抑制率, 然后用 GraphPad Prism 软件作抑制率曲线图并计算相关参数, 参数包括细胞最大和最小抑制率, IC_{50} 值。

5 表 2: 代表化合物对于 BaF3 细胞转染激酶 EGFRwt, EGFR(L858R), EGFR(L858R/C797S), EGFR(L858R/T790M/C797S)和 EGFR(del19/C797S)抗增殖抑制效果

化合物	Ba/F3-FL- EGFR IC_{50} /nM	Ba/F3-FL- EGFR-L858R IC_{50} /nM	Ba/F3-TEL- EGFR-L858R- C797S IC_{50} /nM	Ba/F3-FL- EGFR- L858R- T790M- C797S IC_{50} /nM	Ba/F3-FL- EGFR- del19-C797S IC_{50} /nM
P1	1425	656	389	340	N.D.
P3	889	55	43	248	N.D.
P7	7377	771	271	554	N.D.
P21	1511	76	38.6	36	205
P24	3436	128	63	57	283
P25	618	42	15	11	71
P27	2198	169	74	64	226
P29	1088	41	13	13	202
P30	2339	111	48	47	200
P31	1461	86	19	18	295
P32	565	22	16	8.9	123
P33	1504	218	115	91	351
P34	903	206	83	78	234
P35	8761	2518	1695	1659	3121
P36	1086	33	8.3	14	159
P37	1142	83	33	34	339
P38	540	15	7.0	5.4	76
P39a	670	18	14	8.8	52
P39b	760	24	16	14	60
P40a	421	20	5.8	2.5	53
P40b	465	25	5.9	4.8	81
P41a	693	22	7.1	4.6	57
P41b	464	15	5.6	3.7	35
P42	761	16	6.6	5.8	90
P43	593	36	9.8	5.6	142
P44	775	21	10	6.7	110
P45	2777	181	61	38	265
P46	3107	208	88	271	308
P47	1610	113	38	42	179
P48	1167	76	29	31	144
P49	1072	121	36	38	316
P50	6625	1891	542	720	3510
P51	1748	86	28	63	181
H1	101	5.9	3.1	16	10
H3	854	N.D.	188	462	216
H4	628	46	39	146	N.D.
H6	559	N.D.	40	90	48
H7	365	13	11	25	12
H10	1082	94	54	219	101
H11	>10000	40	37	123	97
H12	209	7.7	5.8	16	4.3
H13	640	44	18	158	23
H14	721	71	28	136	34

H15	148	5.7	4.3	8.6	6.6
H16	1359	235	122	652	264
H17	858	56	33	127	58
H18	658	73	46	150	69
H19	559	64	36	123	57
H20	2113	43	22	188	53
H21	76	2.9	1.8	4.4	4.3
H22	229	17	13	14	14
H23	121	3.7	4.3	10	3.1
H24	458	42	12	94	20
H25	208	14	9.6	26	11
H26	1421	74	56	336	128
H27	>10000	49	21	322	53
H28	595	50	23	68	48
H29	739	91	34	235	59
H30	259	10	8.9	21	9.2
H31	503	50	55	64	39
H32	3292	510	226	397	340
H33	202	14	5.9	13	7.1
H34	656	65	28	73	37
对照 A	2022	176	52	38	N.D.
Osimertinib	13	1.5	2135	1747	906

N.D. = 未测试

以上结果表明，本发明化合物对于 EGFR 中的 L858R 的相关突变以及 Osimertinib 的耐药突变具有良好的抗增殖效果，对于野生型 EGFR 抑制较弱，且部分化合物显著优于对照分子。

5 实施例 9

利用 Promega CellTiter-Glo 试剂检测小分子抑制剂对 3 株 Ba/F3 细胞系（Ba/F3-FL-EGFR-del19、Ba/F3-FL-EGFR-del19-T790M、Ba/F3-FL-EGFR-del19-T790M-C797S）增殖的影响。

10 将细胞系在培养条件 37℃，5%CO₂ 的培养箱中进行培养。定期传代，取处于对数生长期的细胞用于铺板。在细胞板中每孔加入 95 μL 细胞悬液，在 Min 对照孔中加入不含细胞（含 0.1% DMSO）的培养液。化合物检测细胞板加药：取 5 μL 的 20×化合物工作液加入到细胞培养板中。在 Max 对照中加入 5 μL DMSO-细胞培养液混合液，DMSO 终浓度为 0.1%。在 Max 对照中加入 5 μL DMSO-细胞培养液混合液。DMSO 终浓度为 0.1%。

15 将培养板在 37℃，5% CO₂ 培养箱中培养 72 小时。CellTiter-Glo 发光法细胞活性检测。数据分析：细胞增殖抑制率（Inhibition Rate）数据采用下列公式来处理：

$$\text{Inhibition Rate(Inh\%)} = 100 - (\text{RLU}_{\text{Drug}} - \text{RLU}_{\text{Min}}) / (\text{RLU}_{\text{Max}} - \text{RLU}_{\text{Min}}) * 100\%$$

其中：RLU_{Drug} 表示加入药物的细胞相对发光单位，RLU_{Min} 表示培养液的发光单位，RLU_{Max} 表示加入 DMSO 的细胞相对发光单位。

在 EXCEL 中计算不同浓度化合物对应的抑制率，然后用 GraphPad Prism 软件作抑制率曲线图并计算相关参数，参数包括细胞最大和最小抑制率，IC₅₀ 值。

20 表 3：代表化合物对于 BaF3 细胞转染激酶 EGFR (del19)，EGFR(del19/T790M) 和 EGFR(del19/T790M/C797S) 抗增殖抑制效果

化合物	Ba/F3-FL-EGFR-Del19 (E746-A750)	Ba/F3-FL-EGFR- del19/T790M IC ₅₀ /nM	Ba/F3-FL-EGFR- del19-T790M-C797S IC ₅₀ /nM
H12	15	5.1	7.8

H23	3.1	0.3	3.1
H30	15	5.1	7.8
P39a	41	4.4	8.4
P41a	54	3.2	5.9
P41b	36	2.3	3.7
Osimertinib	5.8	2.0	1002

以上结果表明，本发明化合物对于 EGFR 中的 *del19* 的相关突变以及 Osimertinib 的耐药突变具有良好的抗增殖效果。

实施例 10:

- 5

化合物的肝微粒体稳定性实验。具体如下：
对本发明化合物进行肝微粒体稳定性试验研究，将待测化合物在加入或不加入 NADPH 情况下与不同种属的肝微粒体进行共孵育，试验体系中待测化合物终浓度为 1 μM，NADPH 终浓度为 1 mM，肝微粒体终浓度为 0.5 mg/ml。检测 60 分钟内不同时间点孵育上清中的化合物浓度并计算药代动力学参数(例如清除率 Clint)。
- 10

该结果表明本发明分子具有较好的代谢稳定性（尤其在人体中，具有较好的代谢稳定性）。

化合物	Human Clint/(mL/min/kg)	Mouse Clint/(mL/min/kg)
P21	13.6	396
P29	23.4	440
P30	<8.6	230
P39a	<8.6	231
H1	<8.6	174
H7	21.3	151
H12	14.2	196
H19	17.2	61.8
H23	<8.6	448
H30	11.7	145

实施例 11:

- BALB/c 裸鼠体内药效实验。具体如下：
- 15

培养 BaF3（*del19*/T790M/C797S）的肿瘤细胞，将该肿瘤细胞接种到 6-8 周的雌性 BALB/c 裸鼠中（体重约 20 g 左右），所有小鼠皮下接种。小鼠培养于 SPF 级实验环境中，所有小鼠可自由获取商业认证的标准饮食。当小鼠平均肿瘤体积成长到 150 mm³ 左右时，将试验化合物开始每日口服给药。给药剂量为：空白组溶媒（DMSO/Solutol/H₂O, 5/10/85）。给药组剂量为 100 mg/kg，每日两次；其中 Osimertinib 组给药剂量为 25 mg/kg，每日一次。肿瘤体积一周三次用二维卡尺测量，每天动物称重。
- 20

连续给药 13 天后，根据最终肿瘤体积计算抑制率（TGI/100%）。体积计算公式为：V=1/2a*b²，a 代表肿瘤长径，b 代表肿瘤短径。

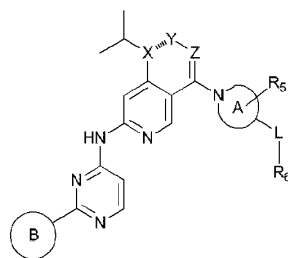
受试药物	给药剂量	肿瘤体积 (mm ³)	TGI
空白组	0	3870	0%
Osimertinib	25 mg/kg, QD	3110	20%
H12	100 mg/kg ^{\$} , BID	1341	68%
H23	100 mg/kg ^{\$} , BID	28	103%
P39a	100 mg/kg, BID	945	79%
P41a	100 mg/kg, BID	693	85%

^{\$}表示前 4 天给药剂量为 50 mg/kg，第 5 天开始为 100 mg/kg。

该结果表明本发明分子具有较好体内药效，对于 osimertinib 耐药的肿瘤细胞具有优异的抑制效果，能够克服耐药，带来临床获益。

权 利 要 求 书

1. 式(I)化合物, 或其药学上可接受的盐、同位素变体、互变异构体、立体异构体、前药、多晶型、水合物或溶剂合物;



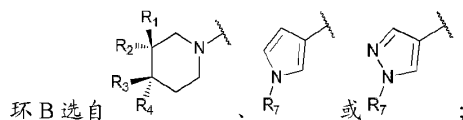
(I)

5 其中:

$x^m Y$ 表示 $x-Y$ 或 $x=Y$; 其中当 $x^m Y$ 为 $x-Y$, X 选自 CH 或 N, Y 选自 CH_2 、C=O 或 C=S; 当 $x^m Y$ 为 $x=Y$ 时, X 为 C, Y 为 CH;

Z 选自 CH 或 N;

10 环 A 为 4-8 元杂环基;



环 B 选自

L 选自化学键、-S(=O)(=M)-、-N(R_N)-S(=O)(=M)-、-S(=O)(=M)-N(R_N)-、-N(R_N)-C(=O)-、-C(=O)-N(R_N)-、-CH(R_N)-C(=O)-、-C(=O)-CH(R_N)-、-CH(R_N)-S(=O)(=M)-或-S(=O)(=M)-CH(R_N)-;

R₁ 和 R₂ 独立地选自 H、卤素、C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 卤代烷基;

15 R₃ 和 R₄ 独立地选自 H、OR_a、C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 卤代烷基;

R₅ 选自 H、卤素、C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 卤代烷基;

R₆ 选自 -C₀₋₆ 亚烷基-OR_a、-C₀₋₆ 亚烷基-NR_bR_c、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₃₋₆ 环烷基、4-6 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基或 5-6 元杂芳基;

R₇ 选自 H、-C₁₋₆ 亚烷基-CN、-C₁₋₆ 亚烷基-OR_a、-C₁₋₆ 亚烷基-NR_bR_c、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基或-S(=O)(=M)-R₈;

20 其中 M 为 O 或 NH;

R_N 选自 H、C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 卤代烷基;

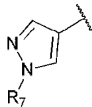
或者 R_N 和 R₆ 连接形成 C₁₋₆ 亚烷基、C₂₋₆ 亚烯基或 C₂₋₆ 亚炔基;

R₈ 选自 -C₀₋₆ 亚烷基-OR_a、-C₀₋₆ 亚烷基-NR_bR_c、C₁₋₆ 烷基、-C₁₋₆ 亚烷基-C₃₋₆ 环烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、

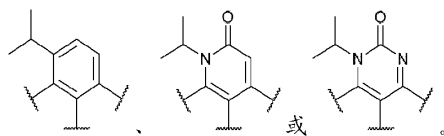
25 C₃₋₆ 环烷基、4-6 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基或 5-6 元杂芳基, 其任选被 1 个或多个 R_a 取代;

R_a、R_b 和 R_c 独立地选自 H、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₃₋₆ 环烷基或 4-6 元杂环基; 或者 R_b 和 R_c 与它们连接的氮原子一起形成 4-7 元杂环基;

其中 X、Y、Z、环 A、环 B、L、R₁-R₈、R_N、R_a、R_b 和 R_c 中的各基团定义可被一个或多个氘原子取代, 直至完全氘代;

30 条件是, 当 L 为 -CH(R_N)-S(=O)(=M)-, 且 X、Y 和 Z 所在环为苯环时, B 为 .

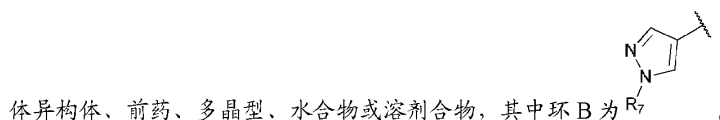
2. 权利要求 1 的式(I)化合物, 或其药学上可接受的盐、同位素变体、互变异构体、立体异构体、前药、多晶型、水合物或溶剂合物, 其中 X、Y 和 Z 所在的环选自:



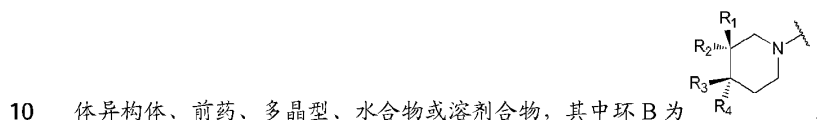
3. 权利要求 1 或 2 的式(I)化合物, 或其药学上可接受的盐、同位素变体、互变异构体、立体异构体、前药、多晶型、水合物或溶剂合物, 其中环 A 选自:



4. 权利要求 1-3 中任一项的式(I)化合物, 或其药学上可接受的盐、同位素变体、互变异构体、立



5. 权利要求 1-3 中任一项的式(I)化合物, 或其药学上可接受的盐、同位素变体、互变异构体、立



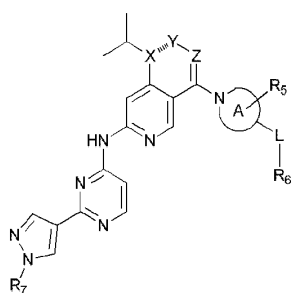
6. 权利要求 1-5 中任一项的式(I)化合物, 或其药学上可接受的盐、同位素变体、互变异构体、立体异构体、前药、多晶型、水合物或溶剂合物, 其中 L 选自 $-S(=O)(=M)-$ 、 $-N(R_N)-S(=O)(=M)-$ 、 $-N(R_N)-C(=O)-$ 、 $-CH(R_N)-C(=O)-$ 或 $-CH(R_N)-S(=O)(=M)-$; 优选地, L 为 $-N(R_N)-S(=O)(=M)-$ 或 $-CH(R_N)-S(=O)(=M)-$ 。

7. 权利要求 1-6 中任一项的式(I)化合物, 或其药学上可接受的盐、同位素变体、互变异构体、立体异构体、前药、多晶型、水合物或溶剂合物, 其中 R_1 和 R_2 之一为卤素, 另一个选自 H、卤素或 C_{1-6} 烷基; 优选地, R_1 和 R_2 之一为 F, 另一个选自 H、F 或 Me; 优选地, R_1 和 R_2 之一为 F, 另一个为 H。

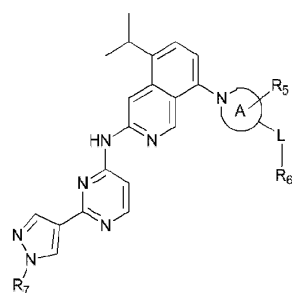
8. 权利要求 1-7 中任一项的式(I)化合物, 或其药学上可接受的盐、同位素变体、互变异构体、立体异构体、前药、多晶型、水合物或溶剂合物, 其中 R_3 和 R_4 之一为 OR_a , 另一个选自 H 或 C_{1-6} 烷基; 优选地, R_3 和 R_4 之一为 OH 或 OMe, 另一个选自 H 或 Me。

9. 权利要求 1-8 中任一项的式(I)化合物, 或其药学上可接受的盐、同位素变体、互变异构体、立体异构体、前药、多晶型、水合物或溶剂合物, 其中 R_5 选自 H 或 Me。

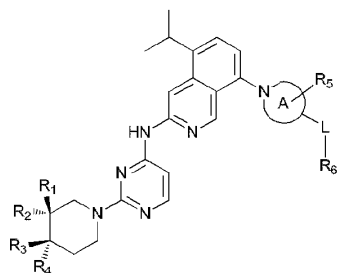
10. 权利要求 1-9 中任一项的式(I)化合物, 或其药学上可接受的盐、同位素变体、互变异构体、立体异构体、前药、多晶型、水合物或溶剂合物, 其具有以下结构:



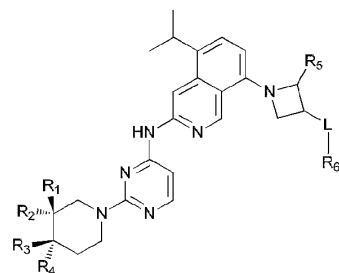
(II),



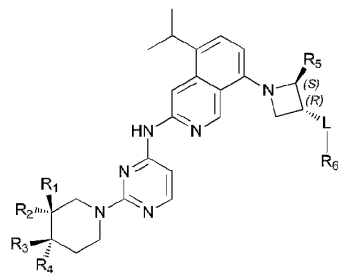
(III),



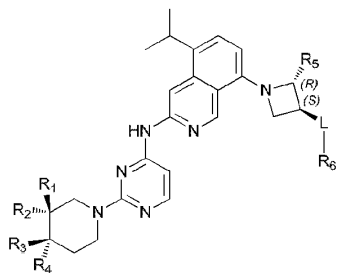
(IV),



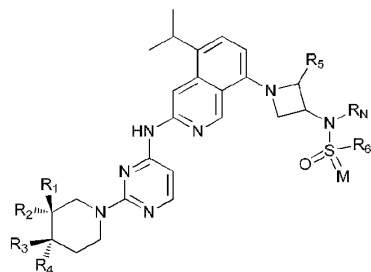
(V),



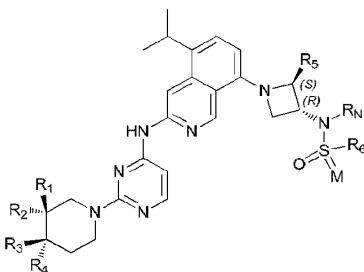
(V-1),



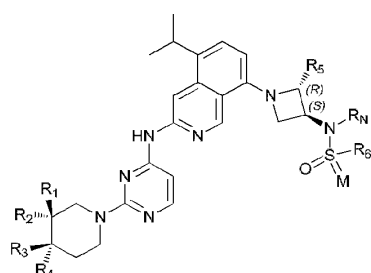
(V-2),



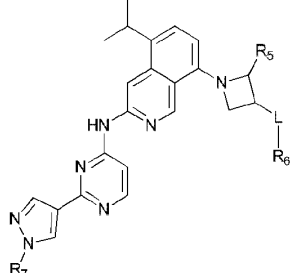
(VI),



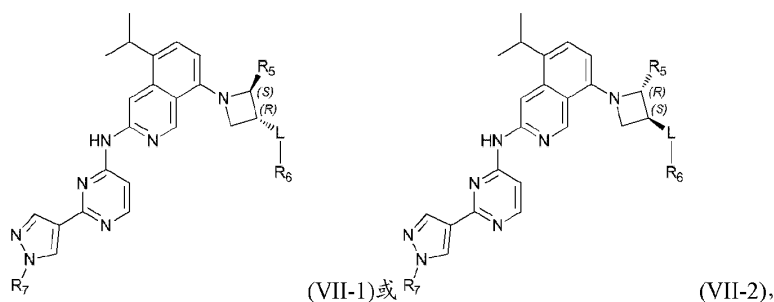
(VI-1),



(VI-2),

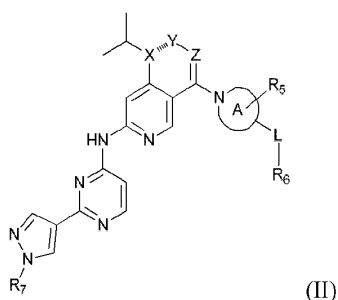


(VII),



其中各基团如权利要求 1-9 中任一项所定义。

11. 权利要求 10 的化合物, 或其药学上可接受的盐、同位素变体、互变异构体、立体异构体、前药、多晶型、水合物或溶剂合物, 其为式(II)化合物:



其中:

x^{mY} 表示 x^{-Y} 或 $x^{=Y}$; 其中当 x^{mY} 为 x^{-Y} , X 选自 CH 或 N, Y 选自 CH_2 、C=O 或 C=S; 当 x^{mY} 为 $x^{=Y}$ 时, X 为 C, Y 为 CH;

Z 选自 CH 或 N;

10 环 A 为 4-8 元杂环基;

L 选自 $-S(=O)(=M)-$ 、 $-N(R_N)-S(=O)(=M)-$ 、 $-S(=O)(=M)-N(R_N)-$ 、 $-N(R_N)-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-N(R_N)-$ 、 $-CH(R_N)-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-CH(R_N)-$ 、 $-CH(R_N)-S(=O)(=M)-$ 或 $-S(=O)(=M)-CH(R_N)-$;

R_5 选自 H、卤素、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基;

15 R_6 选自 OR_a 、 NR_bR_c 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基、4-6 元杂环基、 C_{6-10} 芳基或 5-6 元杂芳基;

R_7 选自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基或 $-S(=O)(=M)-R_8$;

其中 M 为 O 或 NH;

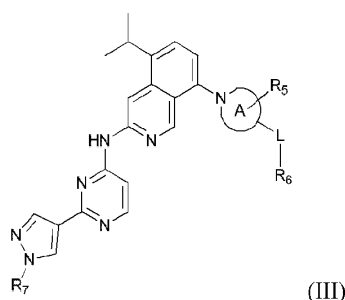
R_N 选自 H、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基;

或者 R_N 和 R_6 连接形成 C_{1-6} 亚烷基、 C_{2-6} 亚烯基或 C_{2-6} 亚炔基;

20 R_8 选自 OR_a 、 NR_bR_c 、 C_{1-6} 烷基、 $-CH_2-C_{3-6}$ 环烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基、4-6 元杂环基、 C_{6-10} 芳基或 5-6 元杂芳基, 其任选被 1 个或多个 R_a 取代;

R_a 、 R_b 和 R_c 独立地选自 H、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基; 或者 R_b 和 R_c 与它们连接的氮原子一起形成 4-7 元杂环基。

25 12. 权利要求 10 的化合物, 或其药学上可接受的盐、同位素变体、互变异构体、立体异构体、前药、多晶型、水合物或溶剂合物, 其为式(III)化合物:



其中:

环 A 为 4-8 元杂环基;

- L 选自 -S(=O)(=M)-、-N(R_N)-S(=O)(=M)-、-S(=O)(=M)-N(R_N)-、-N(R_N)-C(=O)-、-C(=O)-N(R_N)-、
5 -CH(R_N)-C(=O)-、-C(=O)-CH(R_N)-、-CH(R_N)-S(=O)(=M)-或-S(=O)(=M)-CH(R_N)-;

R₅ 选自 H、卤素、C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 卤代烷基;

R₆ 选自 OR_a、NR_bR_c、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₃₋₆ 环烷基、4-6 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基或 5-6 元杂芳基;

R₇ 选自 H、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基或-S(=O)(=M)-R₈;

- 10 其中 M 为 O 或 NH;

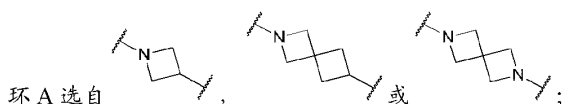
R_N 选自 H、C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 卤代烷基;

或者 R_N 和 R₆ 连接形成 C₁₋₆ 亚烷基、C₂₋₆ 亚烯基或 C₂₋₆ 亚炔基;

R₈ 选自 OR_a、NR_bR_c、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₃₋₆ 环烷基、4-6 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基或 5-6 元杂芳基, 其任选被 1 个或多个 R_a 取代;

- 15 R_a、R_b 和 R_c 独立地选自 H、C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 卤代烷基; 或者 R_b 和 R_c 与它们连接的氮原子一起形成 4-7 元杂环基。

13. 权利要求 12 的化合物, 或其药学上可接受的盐、同位素变体、互变异构体、立体异构体、前药、多晶型、水合物或溶剂合物, 其中:



- 20 L 选自 -S(=O)(=M)-、-N(R_N)-S(=O)(=M)-、-S(=O)(=M)-N(R_N)-、-N(R_N)-C(=O)-、-C(=O)-N(R_N)-、-CH(R_N)-C(=O)-、-C(=O)-CH(R_N)-、-CH(R_N)-S(=O)(=M)-或-S(=O)(=M)-CH(R_N)-;

R₅ 选自 H 或 Me;

R₆ 选自 Me、Et、Pr、CH₂CF₃、环丙基、OH、NH₂、NHMe、NMe₂、咪唑-2-基或吡啶-4-基;

R₇ 选自 H、三氟乙基或-S(=O)(=M)-R₈;

- 25 其中 M 为 O 或 NH;

R_N 选自 H、C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 卤代烷基;

或者 R_N 和 R₆ 连接形成 C₁₋₆ 亚烷基、C₂₋₆ 亚烯基或 C₂₋₆ 亚炔基;

R₈ 选自 Me、Et、Pr、CH₂CF₃、环丙基、OH、NH₂、NHMe、NMe₂、吡啶-4-基、咪唑-2-基或吡啶-4-基;

- 30 R_a、R_b 和 R_c 独立地选自 H、C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 卤代烷基; 或者 R_b 和 R_c 与它们连接的氮原子一起形成 4-7 元杂环基。

14. 权利要求 12 的化合物, 或其药学上可接受的盐、同位素变体、互变异构体、立体异构体、前

药、多晶型、水合物或溶剂合物，其中：

环 A 为 4-8 元杂环基；

L 选自 $-S(=O)(=M)-$ 、 $-CH(R_N)-C(=O)-$ 或 $-CH(R_N)-S(=O)(=M)-$ ；

R_5 为 H、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基；

5 R_6 选自 OR_a 、 NR_bR_c 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基或 4-6 元杂环基；

R_7 选自 H、三氟乙基或 $-S(=O)(=M)-R_8$ ；

其中 M 为 O 或 NH；

R_N 选自 H、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基；

或者 R_N 和 R_6 连接形成 C_{1-6} 亚烷基、 C_{2-6} 亚烯基或 C_{2-6} 亚炔基；

10 R_8 选自 OR_a 、 NR_bR_c 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基或 4-6 元杂环基；

R_a 、 R_b 和 R_c 独立地选自 H、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基；或者 R_b 和 R_c 与它们连接的氮原子一起形成 4-7 元杂环基。

15. 权利要求 12 的化合物，或其药学上可接受的盐、同位素变体、互变异构体、立体异构体、前药、多晶型、水合物或溶剂合物，其中：

15 环 A 为 4-8 元杂环基；

L 选自 $-S(=O)(=M)-$ 、 $-CH(R_N)-C(=O)-$ 或 $-CH(R_N)-S(=O)(=M)-$ ；

R_5 选自 H 或 C_{1-6} 烷基；

R_6 选自 NR_bR_c 、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基；

R_7 选自 H、三氟乙基或 $-S(=O)(=M)-R_8$ ；

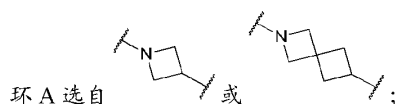
20 其中 M 为 O 或 NH；

R_N 选自 H、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基；

R_8 选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基或吡喃-4-基；

R_b 和 R_c 独立地选自 H、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基。

25 16. 权利要求 12 的化合物，或其药学上可接受的盐、同位素变体、互变异构体、立体异构体、前药、多晶型、水合物或溶剂合物，其中：



L 选自 $-S(=O)(=M)-$ 、 $-CH(R_N)-C(=O)-$ 或 $-CH(R_N)-S(=O)(=M)-$ ；

R_5 为 H；

R_6 选自 Me 或 NH_2 ；

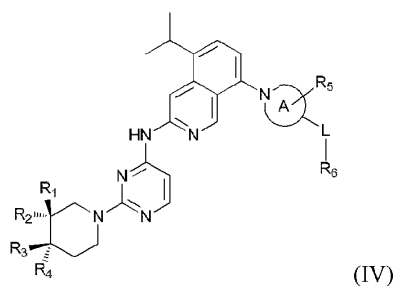
30 R_7 选自 H 或 $-S(=O)(=M)-R_8$ ；

其中 M 为 O；

R_N 选自 H、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基；

R_8 选自 Me、Et、Pr、环丙基或吡喃-4-基。

35 17. 权利要求 10 的化合物，或其药学上可接受的盐、同位素变体、互变异构体、立体异构体、前药、多晶型、水合物或溶剂合物，其为式(IV)化合物：



其中:

环 A 为 4-8 元杂环基:

L 选自 $-S(=O)(=M)-$ 、 $-N(R_N)-S(=O)(=M)-$ 、 $-S(=O)(=M)-N(R_N)-$ 、 $-N(R_N)-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-N(R_N)-$ 、

5 $-\text{CH}(\text{R}_\text{N})-\text{C}(=\text{O})-$ 或 $-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}(\text{R}_\text{N})-$;

R₁ 和 R₂ 独立地选自 H、卤素、C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 卤代烷基;

R₃ 和 R₄ 独立地选自 H、OR_a、C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 卤代烷基;

R₅选自H、卤素、C₁₋₆烷基或C₁₋₆卤代烷基;

R₆ 选自 OR_a、NR_bR_c、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₃₋₆ 环烷基、4-6 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基或 5-6 元

10 杂芳基;

其中 M 为 O 或 NH;

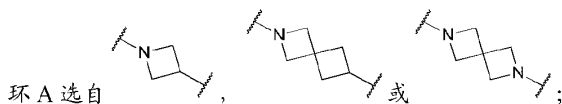
R_N选自H、C₁₋₆烷基或C₁₋₆卤代烷基;

或者 R_N 和 R_6 连接形成 C_{1-6} 亚烷基、 C_{2-6} 亚烯基或 C_{2-6} 亚炔基;

R_a 、 R_b 和 R_c 独立地选自 H、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基；或者 R_b 和 R_c 与它们连接的氮原子一起形

15 成 4-7 元杂环基。

18. 权利要求 17 的化合物, 或其药学上可接受的盐、同位素变体、互变异构体、立体异构体、前多晶型、水合物或溶剂合物, 其中:



L 选自 -S(=O)(=M)-、-N(R_N)-S(=O)(=M)-、-S(=O)(=M)-N(R_N)-、-N(R_N)-C(=O)-、-C(=O)-N(R_N)-、

20 $-\text{CH}(\text{R}_N)-\text{C}(=\text{O})-$ 或 $-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}(\text{R}_N)-$;

R₁ 和 R₂ 独立地选自 H、卤素、C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 卤代烷基;

R₃ 和 R₄ 独立地选自 H、OR_a、C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 卤代烷基;

R₅选自H、C₁₋₆烷基或C₁₋₆卤代烷基;

R₆ 选自 OR_a、NR_bR_c、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₃₋₆环烷基、4-6元杂环基、C₆₋₁₀芳基或5-6元

25 杂芳基;

其中 M 为 O 或 NH;

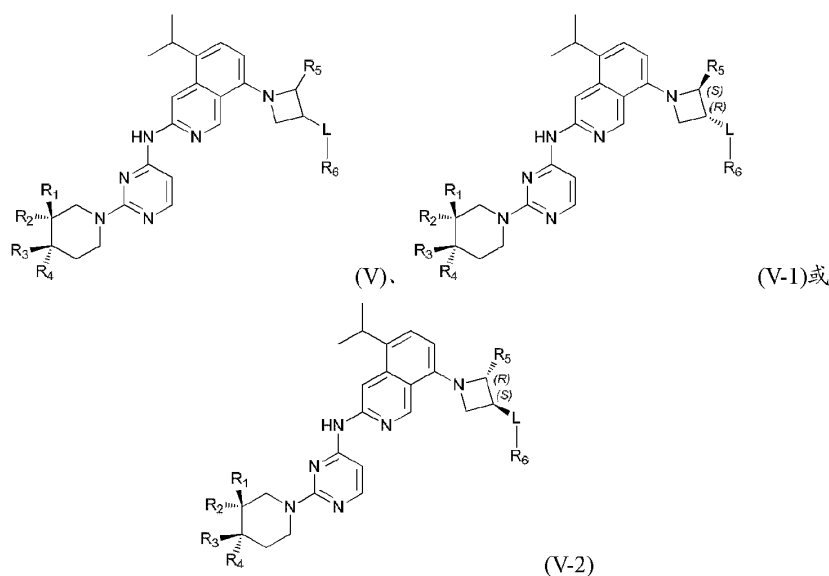
R_N选自 H、C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 卤代烷基;

或者 R_N 和 R_6 连接形成 C_{1-6} 亚烷基、 C_{2-6} 亚烯基或 C_{2-6} 亚炔基;

R_a 、 R_b 和 R_c 独立地选自 H、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基；或者 R_b 和 R_c 与它们连接的氮原子一起形

30 成 4-7 元杂环基。

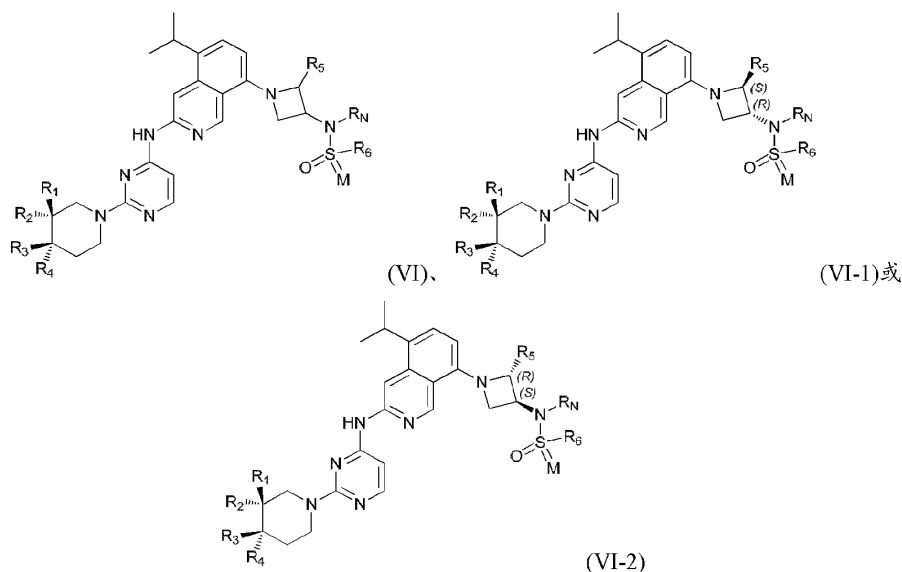
19. 权利要求 10 的化合物, 或其药学上可接受的盐、同位素变体、互变异构体、立体异构体、前多晶型、水合物或溶剂合物, 其为式(V)、(V-1)或(V-2)化合物:



其中:

- L 选自 $-S(=O)(=M)-$ 、 $-N(R_N)-S(=O)(=M)-$ 、 $-S(=O)(=M)-N(R_N)-$ 、 $-N(R_N)-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-N(R_N)-$ 、
 5 $-CH(R_N)-C(=O)-$ 或 $-C(=O)-CH(R_N)-$;
 R_1 和 R_2 独立地选自 H、卤素、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基;
 R_3 和 R_4 独立地选自 H、 OR_a 、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基;
 R_5 选自 H、卤素、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基;
 R_6 选自 OR_a 、 NR_bR_c 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基、4-6 元杂环基、 C_{6-10} 芳基或 5-6 元
 10 杂芳基;
 其中 M 为 O 或 NH;
 R_N 选自 H、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基;
 或者 R_N 和 R_6 连接形成 C_{1-6} 亚烷基、 C_{2-6} 亚烯基或 C_{2-6} 亚炔基;
 R_a 、 R_b 和 R_c 独立地选自 H、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基; 或者 R_b 和 R_c 与它们连接的氮原子一起形
 15 成 4-7 元杂环基。
 20. 权利要求 19 的化合物, 或其药学上可接受的盐、同位素变体、互变异构体、立体异构体、前
 药、多晶型、水合物或溶剂合物, 其中:
 L 选自 $-S(=O)(=M)-$ 、 $-N(R_N)-S(=O)(=M)-$ 、 $-N(R_N)-C(=O)-$ 或 $-CH(R_N)-C(=O)-$;
 R_1 和 R_2 之一为卤素, 另一个选自 H、卤素或 C_{1-6} 烷基;
 20 R_3 和 R_4 之一为 OR_a , 另一个选自 H 或 C_{1-6} 烷基;
 R_5 选自 H、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基;
 R_6 选自 OR_a 、 NR_bR_c 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基或 5-6 元杂芳基;
 其中 M 为 O 或 NH;
 R_N 选自 H、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基;
 25 或者 R_N 和 R_6 连接形成 C_{1-6} 亚烷基、 C_{2-6} 亚烯基或 C_{2-6} 亚炔基;
 R_a 、 R_b 和 R_c 独立地选自 H、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基; 或者 R_b 和 R_c 与它们连接的氮原子一起形
 成 4-7 元杂环基。
 21. 权利要求 10 的化合物, 或其药学上可接受的盐、同位素变体、互变异构体、立体异构体、前

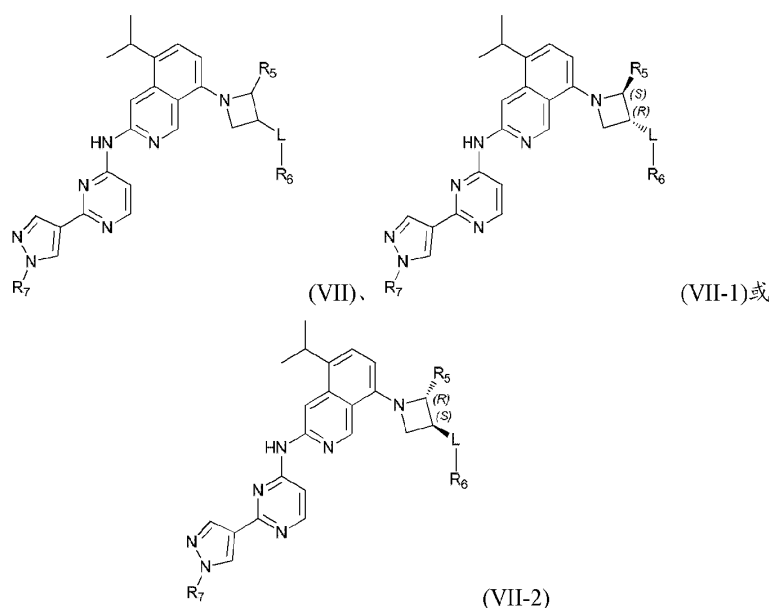
药、多晶型、水合物或溶剂合物，其为式(VI)、(VI-1)或(VI-2)化合物：



其中：

- 5 M 为 O 或 NH;
 R_1 和 R_2 独立地选自 H、卤素、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基;
 R_3 和 R_4 独立地选自 H、 OR_a 、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基;
 R_5 选自 H、卤素、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基;
 R_6 选自 OR_a 、 NR_bR_c 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基、4-6 元杂环基、 C_{6-10} 芳基或 5-6 元杂芳基;
- 10 杂芳基;
 R_N 选自 H、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基;
 或者 R_N 和 R_6 连接形成 C_{1-6} 亚烷基、 C_{2-6} 亚烯基或 C_{2-6} 亚炔基;
 其中 R_a 、 R_b 和 R_c 独立地选自 H、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基; 或者 R_b 和 R_c 与它们连接的氮原子一起形成 4-7 元杂环基。
- 15 22. 权利要求 21 的化合物，或其药学上可接受的盐、同位素变体、互变异构体、立体异构体、前药、多晶型、水合物或溶剂合物，其中：
 M 为 O 或 NH;
 R_1 和 R_2 之一为卤素，另一个选自 H、卤素或 C_{1-6} 烷基;
 R_3 和 R_4 之一为 OR_a ，另一个选自 H 或 C_{1-6} 烷基;
- 20 R_5 选自 H 或 C_{1-6} 烷基;
 R_6 选自 OR_a 、 NR_bR_c 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基或 5-6 元杂芳基;
 R_N 选自 H 或 C_{1-6} 烷基;
 或者 R_N 和 R_6 连接形成 C_{1-6} 亚烷基;
 其中 R_a 、 R_b 和 R_c 独立地选自 H、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基。
- 25 23. 权利要求 21 的化合物，或其药学上可接受的盐、同位素变体、互变异构体、立体异构体、前药、多晶型、水合物或溶剂合物，其中：
 M 为 O;
 R_1 和 R_2 之一为 F，另一个选自 H、F 或 Me;

- R₃和R₄之一为OH或OMe,另一个选自H或Me;
R₅选自H或Me;
R₆选自Me、Et、Pr、CH₂CF₃、环丙基、NMe₂、呋喃-2-基或吡啶-4-基;
R_N选自H或Me;
5 或者R_N和R₆连接形成C₁₋₄亚烷基。
24. 权利要求21的化合物,或其药学上可接受的盐、同位素变体、互变异构体、立体异构体、前药、多晶型、水合物或溶剂合物,其中:
M为O或NH;
R₁和R₂之一选自卤素、C₁₋₆烷基或C₁₋₆卤代烷基,另一个为H;
10 R₃和R₄之一选自OR_a、C₁₋₆烷基或C₁₋₆卤代烷基,另一个为H;
R₅选自H、卤素、C₁₋₆烷基或C₁₋₆卤代烷基;
R₆选自OR_a、NR_bR_c、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₃₋₆环烷基、4-6元杂环基、C₆₋₁₀芳基或5-6元杂芳基;
R_N选自H、C₁₋₆烷基或C₁₋₆卤代烷基;
15 或者R_N和R₆连接形成C₁₋₆亚烷基、C₂₋₆亚烯基或C₂₋₆亚炔基;
其中R_a、R_b和R_c独立地选自H、C₁₋₆烷基或C₁₋₆卤代烷基;或者R_b和R_c与它们连接的氮原子一起形成4-7元杂环基。
25. 权利要求21的化合物,或其药学上可接受的盐、同位素变体、互变异构体、立体异构体、前药、多晶型、水合物或溶剂合物,其中:
20 M为O或NH;
R₁和R₂之一选自卤素或C₁₋₆烷基,另一个为H;
R₃和R₄之一为OR_a,另一个为H;
R₅选自H、C₁₋₆烷基或C₁₋₆卤代烷基;
R₆选自C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₃₋₆环烷基或4-6元杂环基;
25 R_N选自H、C₁₋₆烷基或C₁₋₆卤代烷基;
其中R_a选自H、C₁₋₆烷基或C₁₋₆卤代烷基。
26. 权利要求21的化合物,或其药学上可接受的盐、同位素变体、互变异构体、立体异构体、前药、多晶型、水合物或溶剂合物,其中:
M为O;
30 R₁和R₂之一为卤素(优选F),另一个为H;
R₃和R₄之一为OR_a,另一个为H;
R₅选自H或C₁₋₄烷基;
R₆选自C₁₋₄烷基或C₁₋₄卤代烷基;
R_N选自H、C₁₋₄烷基或C₁₋₄卤代烷基;优选C₁₋₄烷基;
35 其中R_a选自H或C₁₋₄烷基。
27. 权利要求10的化合物,或其药学上可接受的盐、同位素变体、互变异构体、立体异构体、前药、多晶型、水合物或溶剂合物,其为式(VII)、(VII-1)或(VII-2)化合物:



其中：

- L 选自 -S(=O)(=M)-、-N(R_N)-S(=O)(=M)-、-S(=O)(=M)-N(R_N)-、-N(R_N)-C(=O)-、-C(=O)-N(R_N)-、
5 -CH(R_N)-C(=O)-、-C(=O)-CH(R_N)-、-CH(R_N)-S(=O)(=M)-或-S(=O)(=M)-CH(R_N)-；

R₅ 选自 H、卤素、C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 卤代烷基；

R₆ 选自 OR_a、NR_bR_c、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₃₋₆ 环烷基、4-6 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基或 5-6 元杂芳基；

R₇ 选自 H、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基或-S(=O)(=M)-R₈；

- 10 其中 M 为 O 或 NH；

R_N 选自 H、C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 卤代烷基；

或者 R_N 和 R₆ 连接形成 C₁₋₆ 亚烷基、C₂₋₆ 亚烯基或 C₂₋₆ 亚炔基；

R₈ 选自 OR_a、NR_bR_c、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₃₋₆ 环烷基、4-6 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基或 5-6 元杂芳基，其任选被 1 个或多个 R_a 取代；

- 15 R_a、R_b 和 R_c 独立地选自 H、C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 卤代烷基；或者 R_b 和 R_c 与它们连接的氮原子一起形成 4-7 元杂环基。

28. 权利要求 27 的化合物，或其药学上可接受的盐、同位素变体、互变异构体、立体异构体、前药、多晶型、水合物或溶剂合物，其中：

其中：

- 20 L 选自 -N(R_N)-S(=O)(=M)-或-CH(R_N)-S(=O)(=M)-；

R₅ 选自 C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 卤代烷基；

R₆ 选自 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₃₋₆ 环烷基或 4-6 元杂环基；

R₇ 为-S(=O)(=M)-R₈；

其中 M 为 O 或 NH；

- 25 R_N 选自 H、C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 卤代烷基；

R₈ 选自 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₃₋₆ 环烷基或 4-6 元杂环基，其任选被 1 个或多个 R_a 取代；

R_a 选自 H、C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 卤代烷基。

29. 权利要求 27 的化合物, 或其药学上可接受的盐、同位素变体、互变异构体、立体异构体、前药、多晶型、水合物或溶剂合物, 其中:

其中:

L 选自 $-N(R_N)-S(=O)(=M)-$ 或 $-CH_2-S(=O)(=M)-$;

5 R_5 选自 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基;

R_6 选自 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基;

R_7 为 $-S(=O)(=M)-R_8$;

其中 M 为 O 或 NH;

R_N 选自 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基;

10 R_8 选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基或 4-6 元杂环基。

30. 权利要求 27 的化合物, 或其药学上可接受的盐、同位素变体、互变异构体、立体异构体、前药、多晶型、水合物或溶剂合物, 其中:

其中:

L 选自 $-N(R_N)-S(=O)_2-$ 或 $-CH_2-S(=O)_2-$;

15 R_5 选自 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基;

R_6 选自 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基;

R_7 为 $-S(=O)_2-R_8$;

其中 R_N 选自 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基;

R_8 选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基或 C_{3-6} 环烷基。

20 31. 权利要求 27 的化合物, 或其药学上可接受的盐、同位素变体、互变异构体、立体异构体、前药、多晶型、水合物或溶剂合物, 其中:

其中:

L 选自 $-N(R_N)-S(=O)_2-$ 或 $-CH_2-S(=O)_2-$;

R_5 为 C_{1-4} 烷基;

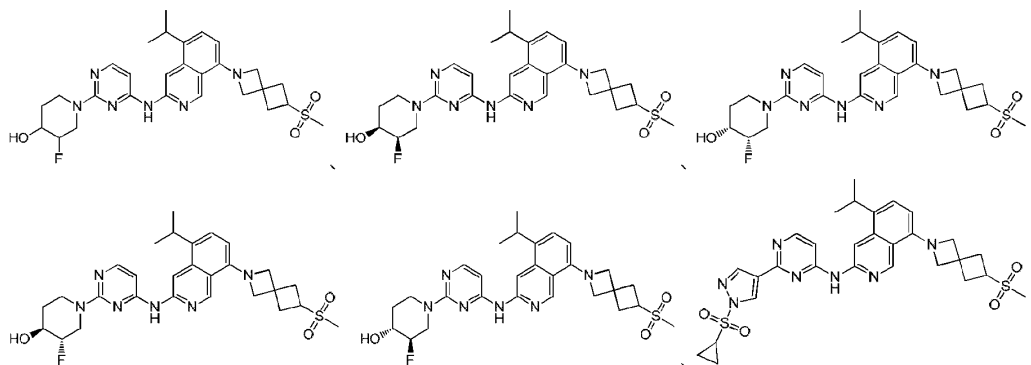
25 R_6 为 C_{1-4} 烷基;

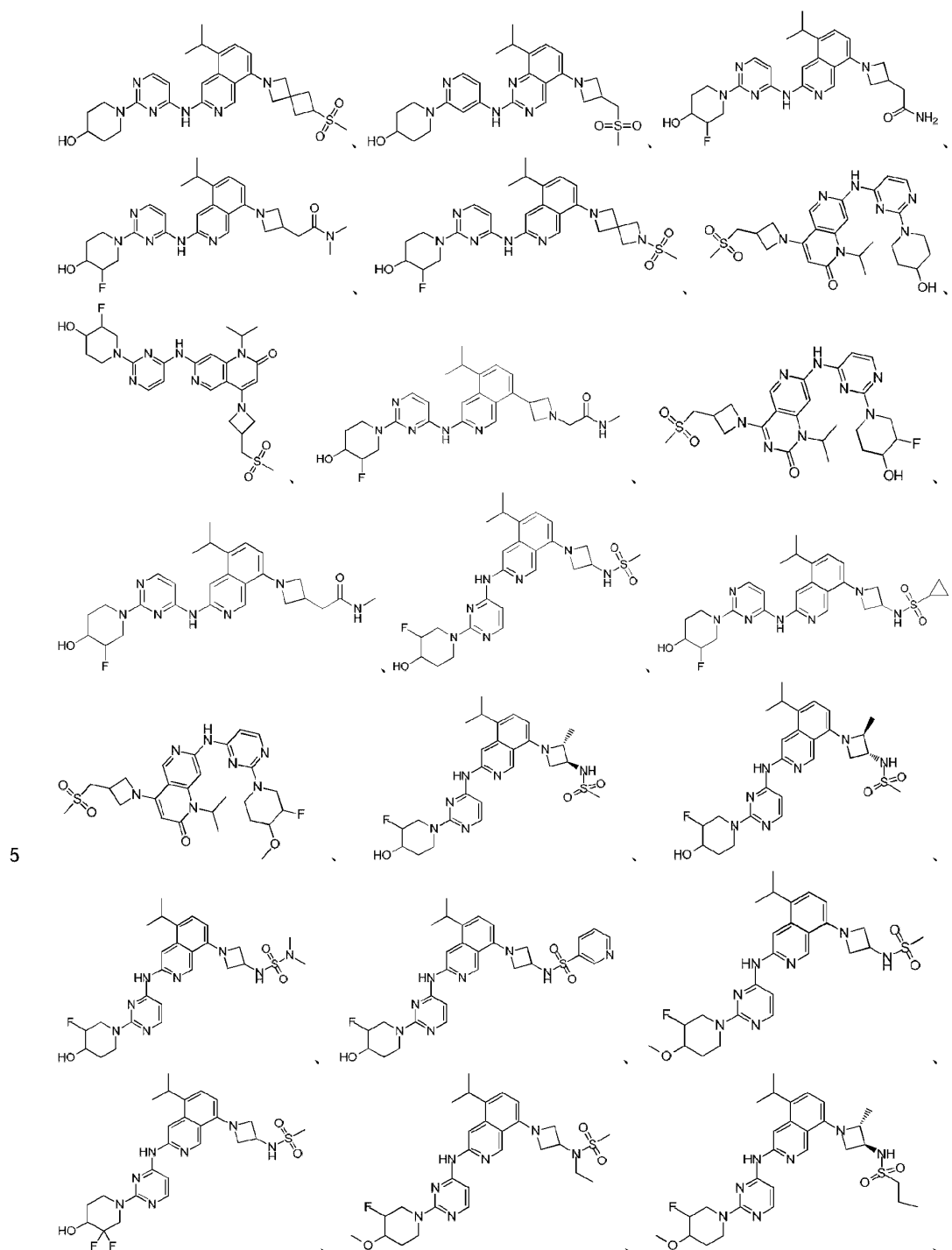
R_7 为 $-S(=O)_2-R_8$;

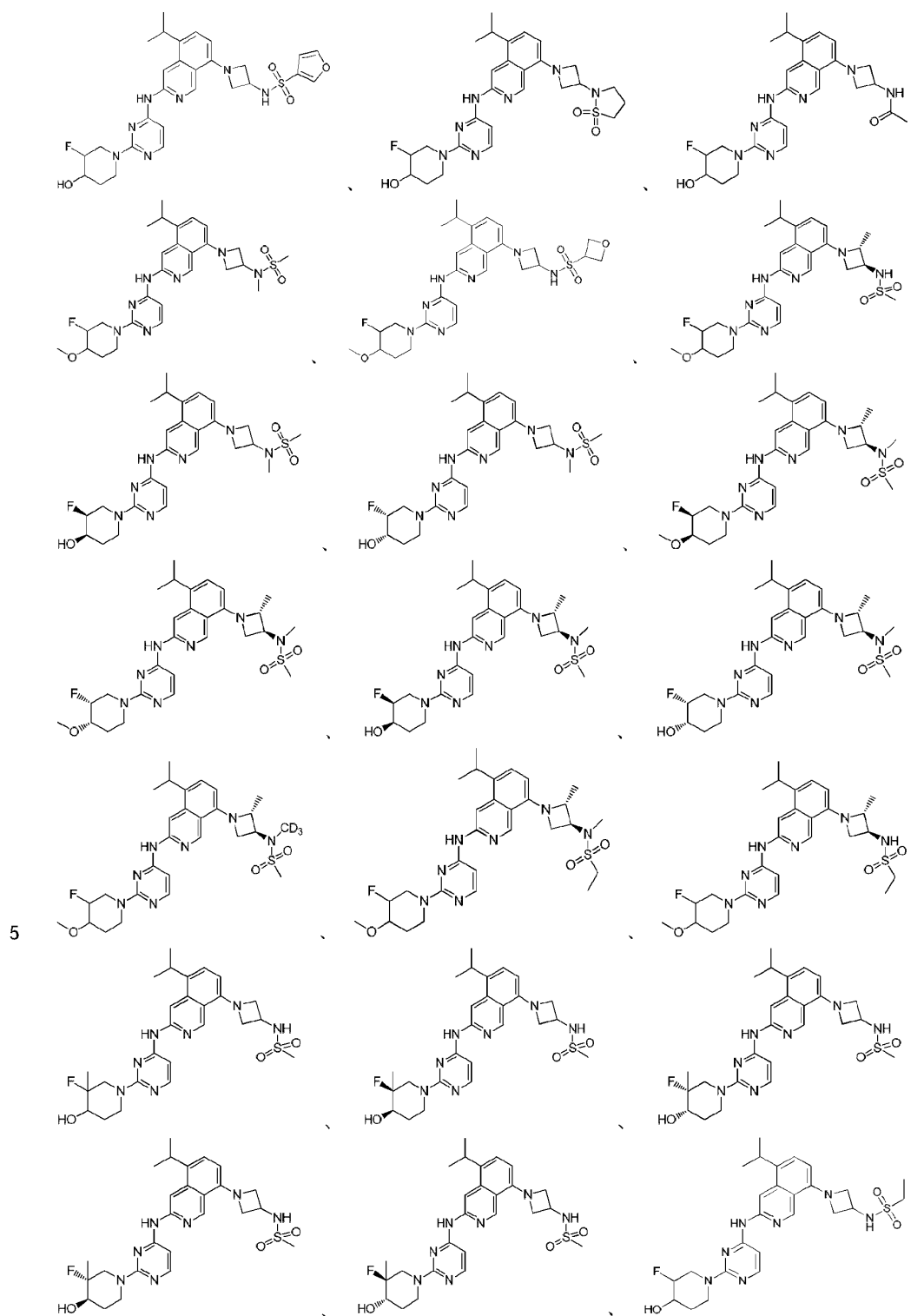
其中 R_N 为 C_{1-4} 烷基;

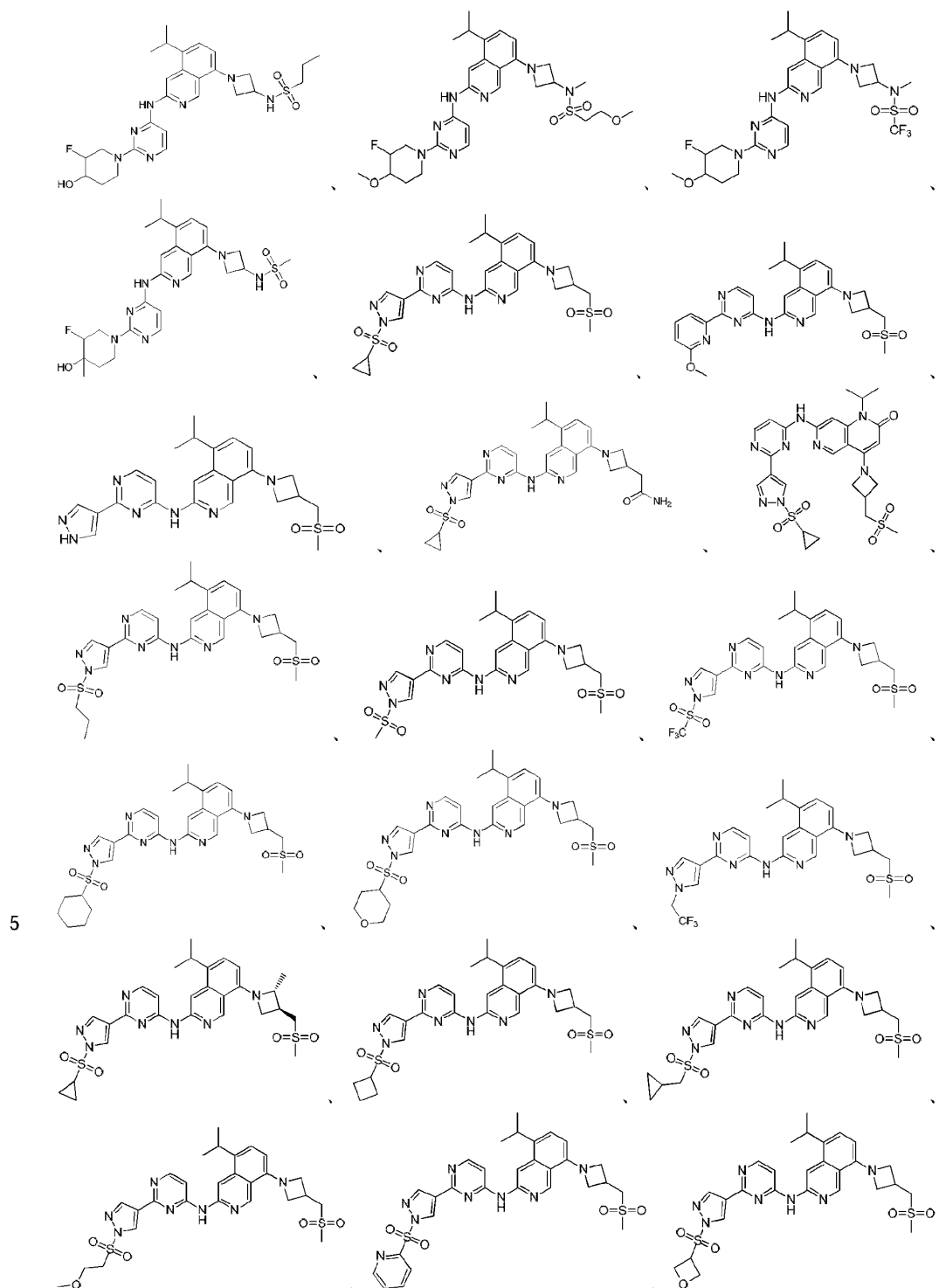
R_8 选自 C_{1-4} 烷基或 C_{3-6} 环烷基。

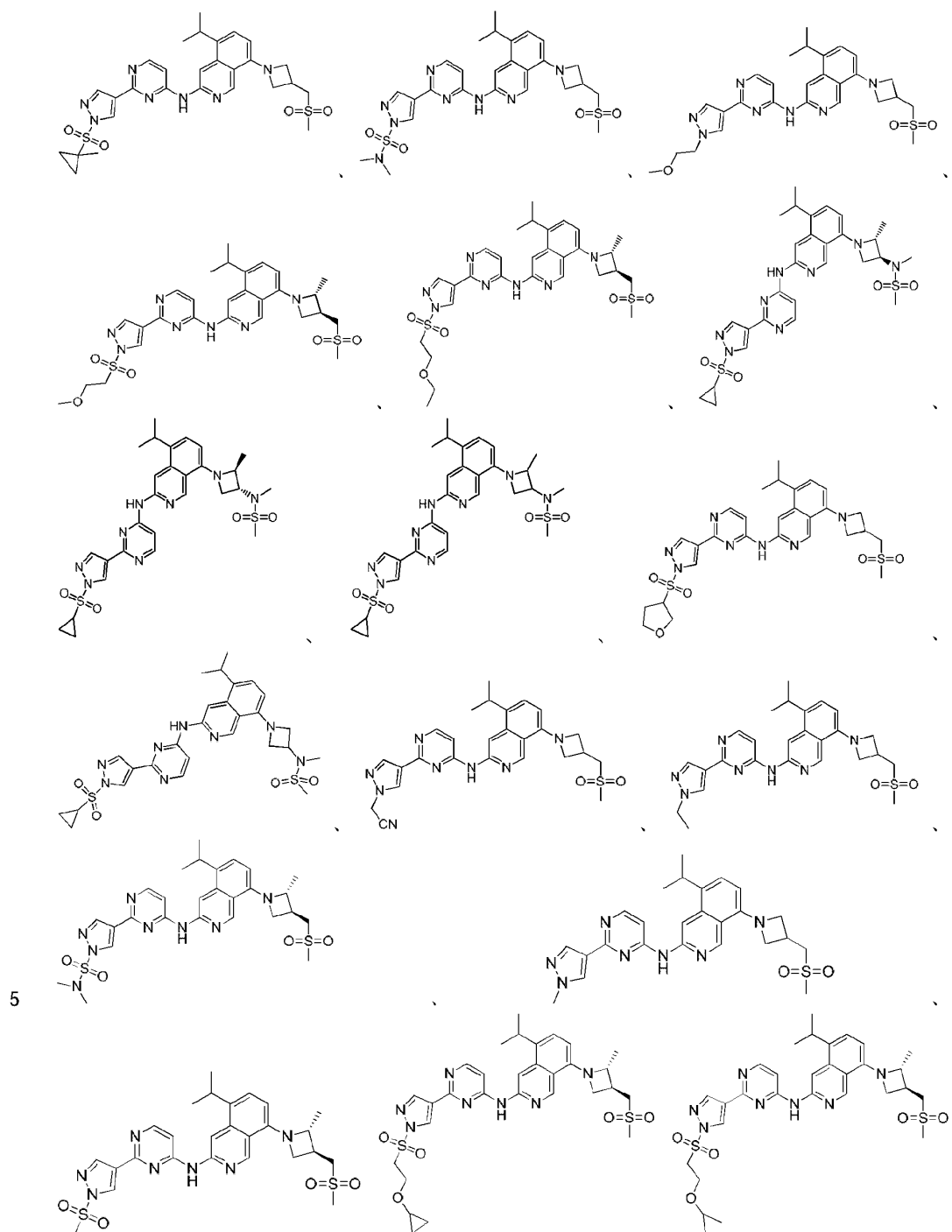
30 32. 化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其中所述化合物选自:

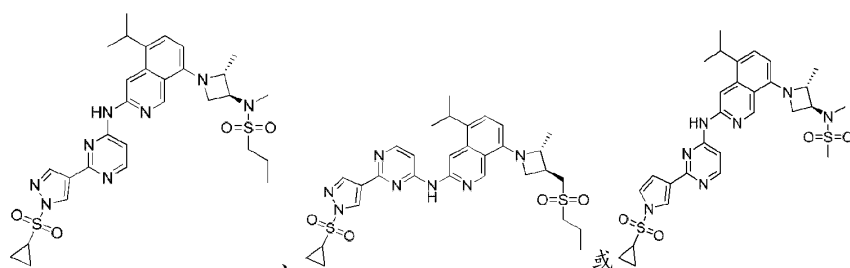












33. 药物组合物, 其含有权利要求 1-32 中任一项的化合物, 或其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、溶剂合物、水合物或同位素变体, 和药学上可接受的赋形剂; 优选地, 其还含有其它治疗剂。

- 5 **34.** 权利要求 1-32 中任一项的化合物或其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、溶剂合物、水合物或同位素变体在制备用于治疗 and/或预防 EGFR 蛋白及其突变体介导的疾病的药物中的用途。

- 10 **35.** 一种在受试者中治疗和/或预防 EGFR 蛋白及其突变体介导的疾病的方法, 所述方法包括向所述受试者给药权利要求 1-32 中任一项的化合物或其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、溶剂合物、水合物或同位素变体或权利要求 33 的药物组合物。

36. 权利要求 1-32 中任一项的化合物或其药学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体、溶剂合物、水合物或同位素变体或权利要求 33 的药物组合物, 其用于治疗 and/或预防 EGFR 蛋白及其突变体介导的疾病。

- 15 **37.** 权利要求 34 的用途或权利要求 35 的方法或权利要求 36 的化合物或组合物的用途, 其中所述 EGFR 突变体选自 L858R 突变体、del19 突变体、T790M 突变体、C797S 突变体中的一种或多种; 优选地, 所述疾病选自肺癌、结肠癌、尿路上皮癌、乳腺癌、前列腺癌、脑癌、卵巢癌、胃癌、胰腺癌、头颈癌、膀胱癌和间皮瘤, 优选非小细胞肺癌。