

氮杂桥环衍生物

相关申请的交叉引用

本申请要求于 2023 年 11 月 06 日向中国国家知识产权局提交的第 202311466782.3 号中国专利申请、于 2024 年 02 月 03 日向中国国家知识产权局提交的第 202410155014.4 号中国专利申请以及于 2024 年 10 月 31 日向中国国家知识产权局提交的第 202411547399.5 号中国专利申请的优先权和权益，所述申请公开的内容通过援引整体并入本文中。

技术领域

本公开属于医药技术领域，涉及可药用的氮杂桥环衍生物，或其药学上可接受的盐、其制备方法、含有该化合物的药物组合物、以及其在治疗疾病中的用途。

背景技术

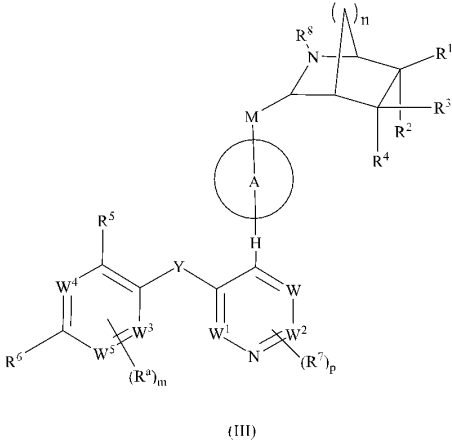
Menin 蛋白由多发性内分泌肿瘤 1 型(multiple endocrine neoplasia type 1 gene, *MEN1*)基因编码。Menin 蛋白是一种广泛表达的核蛋白，主要调控组织特异性的基因表达。Menin 通过 C 端核定位序列(NLS)与 DNA 相互作用，包括与启动子、转录因子或者增强子结合，从而调控基因表达和细胞信号。

在不同的组织，Menin 蛋白可以和不同的蛋白(如 MLL1 (混合系白血病蛋白 1)、MYC 和 JunD 等)结合，导致下游不同的功能，例如 Menin 蛋白和 MLL 蛋白氨基末端序列之间的直接相互作用对于 MLL 融合 (MLLr) 蛋白介导的白血病发生是必要的。Menin 蛋白结合至 MLL 蛋白的前 10 个氨基酸处，其结合位点在所有 MLL 融合蛋白中保守，是 MLL 蛋白结合至 HOX 基因启动区的辅因子，也是 MLLr 蛋白驱动的肿瘤发生发展的重要致癌辅因子。

目前针对 Menin-MLL 蛋白相互作用靶标尚未有药物上市，本领域仍需开发新的具有选择性抑制活性、或更好的药效学、或更好的药代动力学性质的化合物。

发明内容

本公开涉及式 (III) 化合物或其药学上可接受的盐，



其中，

R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 各自独立地选自氢、卤素、-OH、-CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 $-C_{1-6}$ 亚烷基、 $-C_{3-10}$ 环烷基、 $-C_{1-6}$ 亚烷基-3-10 元杂环烷基、 $-C_{1-6}$ 亚烷基- C_{6-10} 芳基、 $-C_{1-6}$ 亚烷基-5-10 元杂芳基、 $-OR^{b1}$ 、 $-SR^{b1}$ 、 $-NR^{c1}R^{d1}$ 、 $-C(O)R^{b1}$ 、 $-OC(O)R^{b1}$ 、 $-C(O)OR^{b1}$ 、 $-S(O)R^{b1}$ 、 $-S(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $-N(R^{c1})S(O)R^{d1}$ 、 $-S(O)_2R^{b1}$ 、 $-S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ 、 $-N(R^{c1})S(O)_2R^{d1}$ 、 $-OC(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $-N(R^{c1})C(O)R^{d1}$ 、或 $-C(O)NR^{c1}R^{d1}$ ，所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6}

烯基、C₂₋₆炔基、-C₁₋₆亚烷基-C₃₋₁₀环烷基、-C₁₋₆亚烷基-3-10元杂环烷基、-C₁₋₆亚烷基-C₆₋₁₀芳基或-C₁₋₆亚烷基-5-10元杂芳基任选地被一个或多个-OH、-CN、-NH₂、卤素、C₁₋₆烷基或C₁₋₆杂烷基取代；

或者，R¹和R²组合以形成=O、=S或=CR^{c2}R^{d2}；和/或，R³和R⁴组合以形成=O、=S或=CR^{c2}R^{d2}；

R^{b1}、R^{c1}和R^{d1}各自独立地选自氢、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆杂烷基、C₃₋₁₀环烷基、3-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基或5-10元杂芳基，所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀环烷基、3-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基或5-10元杂芳基任选地被一个或多个卤素、-CN、-OH、-NH₂、C₁₋₆烷基或C₁₋₆杂烷基取代；

R^{c2}和R^{d2}各自独立地选自氢、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基或C₁₋₆杂烷基，所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基或C₁₋₆杂烷基任选地被一个或多个卤素、-CN、-OH或-NH₂取代；

R⁸选自氢或C₁₋₆烷基，所述C₁₋₆烷基任选地被1个或多个选自卤素、-CN、-OH或-NH₂的基团取代；

Y选自O、S、CR^xR^y或NR^z，其中R^x、R^y或R^z各自独立地选自氢或C₁₋₆烷基；

W、W¹、W²、W³、W⁴及W⁵分别独立地选自N、C或CH；

环A选自任选地被一个或多个R^{a1}取代的以下基团：C₃₋₁₂亚环烷基、3-12元亚杂环基、C₆₋₁₀亚芳基或5-12元亚杂芳基；

H选自键、NR^z、C₃₋₈环烷基或3-8杂环烷基，其中R^z选自氢或C₁₋₆烷基；

R^{a1}各自独立地选自卤素、-OH、-CN、-NH₂、=O、=S、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基或C₁₋₆杂烷基；

R⁵选自卤素、-OH、-CN、-NH₂、或任选地被一个或多个R^{a''}取代的以下基团：-C(O)NR^{a'}R^{b'}、-N(R^{b'})C(O)R^{b'}、-N(R^{b'})C(O)OR^{b'}、-OC(O)NR^{b'}R^{b'}、-C(O)R^{b'}、-S(O)R^{b'}、-S(O)₂R^{b'}、-N(R^{b'})S(O)₂R^{b'}、-N(R^{b'})S(O)R^{b'}、-S(O)NR^{b'}R^{b'}、-S(O)₂NR^{b'}R^{b'}、-OC(O)R^{b'}、-C(O)OR^{b'}、C₃₋₁₀环烷基、3-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基或5-10元杂芳基；

R^{a'}选自氢、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基或C₃₋₆杂环烷基；

R^{b'}各自独立地选自氢、C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀环烷基、3-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基或5-10元杂芳基，所述C₁₋₆烷基、C₃₋₁₀环烷基、3-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基或5-10元杂芳基任选地被一个或多个卤素、-CN、-OH或-NH₂取代；

R^{a''}各自独立地选自卤素、-OH、-CN、-NH₂、-NH(C₁₋₆烷基)、-N(C₁₋₆烷基)₂、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆烷基-O-、C₃₋₁₀环烷基、3-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基或5-10元杂芳基，所述-NH(C₁₋₆烷基)、-N(C₁₋₆烷基)₂、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆烷基-O-、C₃₋₁₀环烷基、3-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基或5-10元杂芳基任选地被一个或多个卤素、-OH、-CN或-NH₂取代；

R⁶选自氢、卤素、-OH、-CN、-NH₂、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆杂烷基、C₃₋₁₀环烷基、3-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基或5-10元杂芳基，所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基或C₁₋₆杂烷基、C₃₋₁₀环烷基、3-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基或5-10元杂芳基任选地被一个或多个卤素、-CN、-OH、-NH₂、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷基-O-、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀环烷基或3-10元杂环烷基取代；

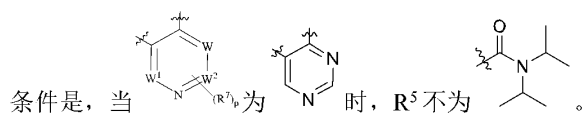
R^a及R⁷各自独立地选自卤素、-CN、-OH、-NH₂、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、-OC₁₋₆烷基、C₃₋₆环烷基或3-6元杂环烷基，所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、-OC₁₋₆烷基、C₃₋₆环烷基或3-6元杂环烷基任选地被一个或多个卤素、-CN、-OH或-NH₂取代；

M选自-C(O)-或-(CR^uR^v)_q；R^u及R^v各自独立地选自氢、卤素、-CN、-OH、-NH₂、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、-OC₁₋₆烷基、C₃₋₁₀环烷基或3-10元杂环烷基；

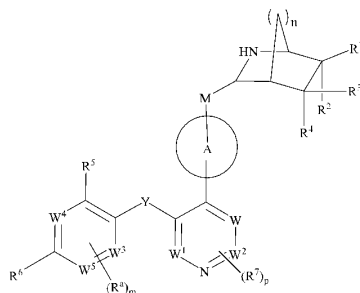
n选自1、2、3或4；

m及p分别独立地选自0、1、2或3；

q选自1、2或3；



另一方面，本公开涉及式（II）化合物或其药学上可接受的盐，



(11)

其中,

R¹、R²、R³和R⁴各自独立地选自氢、卤素、-OH、-CN、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、-C₁₋₆亚烷基、-C₃₋₁₀环烷基、-C₁₋₆亚烷基-3-10元杂环烷基、-C₁₋₆亚烷基-C₆₋₁₀芳基、-C₁₋₆亚烷基-5-10元杂芳基、-OR^{b1}、-SR^{b1}、-NR^{c1}R^{d1}、-C(O)R^{b1}、-OC(O)R^{b1}、-C(O)OR^{b1}、-S(O)R^{b1}、-S(O)NR^{c1}R^{d1}、-N(R^{c1})S(O)R^{d1}、-S(O)₂R^{b1}、-S(O)₂NR^{c1}R^{d1}、-N(R^{c1})S(O)₂R^{d1}、-OC(O)NR^{c1}R^{d1}、-N(R^{c1})C(O)R^{d1}、或-C(O)NR^{c1}R^{d1}，所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、-C₁₋₆亚烷基-C₃₋₁₀环烷基、-C₁₋₆亚烷基-3-10元杂环烷基、-C₁₋₆亚烷基-C₆₋₁₀芳基或-C₁₋₆亚烷基-5-10元杂芳基任选地被一个或多个-OH、-CN、-NH₂、卤素、C₁₋₆烷基或C₁₋₆杂烷基取代；

或者, R¹ 和 R² 组合以形成=O、=S 或=CR^{c2}R^{d2}; 和/或, R³ 和 R⁴ 组合以形成=O、=S 或=CR^{c2}R^{d2};

R^{b1}、R^{c1}和R^{d1}各自独立地选自氢、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆杂烷基、C₃₋₁₀环烷基、3-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基或5-10元杂芳基，所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀环烷基、3-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基或5-10元杂芳基任选地被一个或多个卤素、-CN、-OH、-NH₂、C₁₋₆烷基或C₁₋₆杂烷基取代；

R^{e2} 和 R^{d2} 各自独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基或 C_{1-6} 杂烷基, 所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基或 C_{1-6} 杂烷基任选地被一个或多个卤素、-CN、-OH 或 $-NH_2$ 取代;

Y 选自 O、S、CR^xR^y 或 NR^z, 其中 R^x、R^y 或 R^z 各自独立地选自氢或 C₁₋₆ 烷基;

W、W¹、W²、W³、W⁴及W⁵分别独立地选自N、C或CH;

环 A 选自任选地被一个或多个 R^{al} 取代以下基团： C_{3-12} 亚环烷基、3-12 元亚杂环基、 C_{6-10} 亚芳基或 5-12 元亚杂芳基；

R^{al} 各自独立地选自卤素、-OH、-CN、-NH₂、=O、=S、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基或 C₁₋₆ 杂烷基;

R⁵ 选自卤素、-OH、-CN、-NH₂、或任选地被一个或多个 R^a取代的以下基团：-C(O)NR^aR^b、-N(R^b)C(O)R^b、-N(R^b)C(O)OR^b、-OC(O)NR^bR^b、-C(O)R^b、-S(O)R^b、-S(O)₂R^b、-N(R^b)S(O)₂R^b、-N(R^b)S(O)R^b、-S(O)NR^bR^b、-S(O)₂NR^bR^b、-OC(O)R^b、-C(O)OR^b、C₃₋₁₀ 环烷基、3-10 元杂环烷基、C₆₋₁₀ 芳基或 5-10 元杂芳基；

R^a 选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基或 C_{3-6} 杂环烷基;

R^b选自氢、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀环烷基、3-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基或5-10元杂芳基，所述C₁₋₆烷基、C₃₋₁₀环烷基、3-10元杂环烷基、C₆₋₁₀芳基或5-10元杂芳基任选被一个或多个卤素、-CN、-OH或-NH₂取代；

R^a各自独立地选自卤素、-OH、-CN、-NH₂、-NH(C₁₋₆烷基)、-N(C₁₋₆烷基)₂、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋

₆ 炔基、C₁₋₆ 烷基-O-、C₃₋₁₀ 环烷基、3-10 元杂环烷基、C₆₋₁₀ 芳基或 5-10 元杂芳基，所述-NH(C₁₋₆ 烷基)、-N(C₁₋₆ 烷基)₂、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 烷基-O-、C₃₋₁₀ 环烷基、3-10 元杂环烷基、C₆₋₁₀ 芳基或 5-10 元杂芳基任选被一个或多个卤素、-OH、-CN 或-NH₂ 取代；

R⁶ 选自氢、卤素、-OH、-CN、-NH₂、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 杂烷基、C₃₋₁₀ 环烷基、3-10 元杂环烷基、C₆₋₁₀ 芳基或 5-10 元杂芳基，所述 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基或 C₁₋₆ 杂烷基、C₃₋₁₀ 环烷基、3-10 元杂环烷基、C₆₋₁₀ 芳基或 5-10 元杂芳基任选地被一个或多个卤素、-CN、-OH、-NH₂、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷基-O-、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₀ 环烷基或 3-10 元杂环烷基取代；

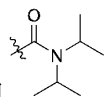
R^a 及 R⁷ 各自独立地选自卤素、-CN、-OH、-NH₂、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基或-OC₁₋₆ 烷基，所述 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基或-OC₁₋₆ 烷基任选地被一个或多个卤素、-CN、-OH 或-NH₂ 取代；

M 选自-C(O)-或-(CR^uR^v)_q-；R^u 及 R^v 各自独立地选自氢、卤素、-CN、-OH、-NH₂、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、-OC₁₋₆ 烷基、C₃₋₁₀ 环烷基或 3-10 元杂环烷基；

n 选自 1、2、3 或 4；

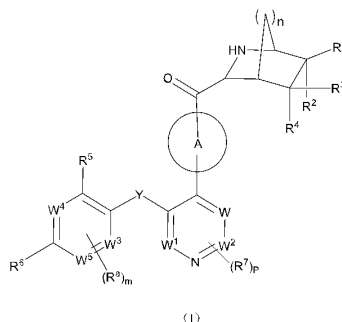
m 及 p 分别独立地选自 0、1、2 或 3；

q 选自 1、2 或 3；



条件是 R⁵ 不选自

另外一方面，本公开涉及式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐，



(I)

其中，

R¹、R²、R³ 和 R⁴ 各自独立地选自氢、卤素、-OH、-CN、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、-C₁₋₆ 亚烷基、-C₃₋₁₀ 环烷基、-C₁₋₆ 亚烷基-3-10 元杂环烷基、-C₁₋₆ 亚烷基-C₆₋₁₀ 芳基、-C₁₋₆ 亚烷基-5-10 元杂芳基、-OR^{b1}、-SR^{b1}、-NR^{c1}R^{d1}、-C(O)R^{b1}、-OC(O)R^{b1}、-C(O)OR^{b1}、-S(O)R^{b1}、-S(O)NR^{c1}R^{d1}、-N(R^{c1})S(O)R^{d1}、-S(O)₂R^{b1}、-S(O)₂NR^{c1}R^{d1}、-N(R^{c1})S(O)₂R^{d1}、-OC(O)NR^{c1}R^{d1}、-N(R^{c1})C(O)R^{d1}、或-C(O)NR^{c1}R^{d1}，所述 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、-C₁₋₆ 亚烷基-C₃₋₁₀ 环烷基、-C₁₋₆ 亚烷基-3-10 元杂环烷基、-C₁₋₆ 亚烷基-C₆₋₁₀ 芳基或-C₁₋₆ 亚烷基-5-10 元杂芳基任选地被一个或多个-OH、-CN、-NH₂、卤素、C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 杂烷基取代；

或者，R¹ 和 R² 组合以形成=O、=S 或=CR^{c2}R^{d2}；和/或，R³ 和 R⁴ 组合以形成=O、=S 或=CR^{c2}R^{d2}；

R^{b1}、R^{c1} 和 R^{d1} 各自独立地选自氢、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₀ 环烷基、3-10 元杂环烷基、C₆₋₁₀ 芳基或 5-10 元杂芳基，所述 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₀ 环烷基、3-10 元杂环烷基、C₆₋₁₀ 芳基或 5-10 元杂芳基任选地被一个或多个卤素、-CN、-OH、-NH₂、C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 杂烷基取代；

R^{c2} 和 R^{d2} 各自独立地选自氢、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基或 C₁₋₆ 杂烷基，所述 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基或 C₁₋₆ 杂烷基任选地被一个或多个卤素、-CN、-OH 或-NH₂ 取代；

Y 选自 O、S、CR^xR^y 或 NR^z，其中 R^x、R^y 或 R^z 各自独立地选自氢或 C₁₋₆ 烷基；

W、W¹、W²、W³、W⁴ 及 W⁵ 分别独立地选自 N、C 或 CH；

环 A 选自任选地被一个或多个 R^{a1} 取代以下基团：C₃₋₁₂ 亚烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₀ 亚芳基或 5-12 元杂芳基；

R^{a1} 各自独立地选自卤素、-OH、-CN、-NH₂、=O、=S、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基或 C₁₋₆ 杂烷基；

R⁵ 选自卤素、-OH、-CN、-NH₂、或任选地被一个或多个 R^{a''} 取代的以下基团：-C(O)NR^aR^{b'}、-N(R^{b'})C(O)R^{b'}、-N(R^{b'})C(O)OR^{b'}、-OC(O)NR^{b'}R^{b'}、-C(O)R^{b'}、-S(O)R^{b'}、-S(O)₂R^{b'}、-N(R^{b'})S(O)₂R^{b'}、-N(R^{b'})S(O)R^{b'}、-S(O)NR^{b'}R^{b'}、-S(O)₂NR^{b'}R^{b'}、-OC(O)R^{b'}、-C(O)OR^{b'}、C₃₋₁₀ 环烷基、3-10 元杂环烷基、C₆₋₁₀ 芳基或 5-10 元杂芳基；

R^a 选自氢、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₆ 环烷基或 C₃₋₆ 杂环烷基；

R^{b'} 选自氢、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₀ 环烷基、3-10 元杂环烷基、C₆₋₁₀ 芳基或 5-10 元杂芳基，所述 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₁₀ 环烷基、3-10 元杂环烷基、C₆₋₁₀ 芳基或 5-10 元杂芳基任选地被一个或多个卤素、-CN、-OH 或 -NH₂ 取代；

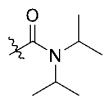
R^{a''} 各自独立地选自卤素、-OH、-CN、-NH₂、-NH(C₁₋₆ 烷基)、-N(C₁₋₆ 烷基)₂、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 烷基-O-、C₃₋₁₀ 环烷基、3-10 元杂环烷基、C₆₋₁₀ 芳基或 5-10 元杂芳基，所述 -NH(C₁₋₆ 烷基)、-N(C₁₋₆ 烷基)₂、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 烷基-O-、C₃₋₁₀ 环烷基、3-10 元杂环烷基、C₆₋₁₀ 芳基或 5-10 元杂芳基任选地被一个或多个卤素、-OH、-CN 或 -NH₂ 取代；

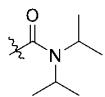
R⁶ 选自氢、卤素、-OH、-CN、-NH₂、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基或 C₁₋₆ 杂烷基，所述 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基或 C₁₋₆ 杂烷基任选地被一个或多个卤素、-CN、-OH 或 -NH₂ 取代；

R^a 及 R⁷ 各自独立地选自卤素、-CN、-OH、-NH₂、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基或 -OC₁₋₆ 烷基，所述 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基或 -OC₁₋₆ 烷基任选地被一个或多个卤素、-CN、-OH 或 -NH₂ 取代；

n 选自 1、2、3 或 4；

m 及 p 分别独立地选自 0、1、2 或 3；



条件是：R⁵ 不选自 。

在一些实施方案中，R¹、R²、R³ 和 R⁴ 各自独立地选自氢、卤素、-OH、-CN、-NH₂、C₁₋₄ 烷基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、-C₁₋₄ 亚烷基-C₃₋₆ 环烷基、-C₁₋₄ 亚烷基-3-6 元杂环烷基、-C₁₋₄ 亚烷基-苯基、-C₁₋₄ 亚烷基-5-6 元杂芳基、-OR^{b1}、-SR^{b1}、-NR^{c1}R^{d1}、-C(O)R^{b1}、-OC(O)R^{b1}、-C(O)OR^{b1}、-S(O)R^{b1}、-S(O)NR^{c1}R^{d1}、-N(R^{c1})S(O)R^{d1}、-S(O)₂R^{b1}、-S(O)₂NR^{c1}R^{d1}、-N(R^{c1})S(O)₂R^{d1}、-OC(O)NR^{c1}R^{d1}、-N(R^{c1})C(O)R^{d1} 或 -C(O)NR^{c1}R^{d1}，所述 C₁₋₄ 烷基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、-C₁₋₄ 亚烷基-C₃₋₆ 环烷基、-C₁₋₄ 亚烷基-3-6 元杂环烷基、-C₁₋₄ 亚烷基-苯基、-C₁₋₄ 亚烷基-5-6 元杂芳基任选地被一个或多个 -OH、-CN、-NH₂、卤素、C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 杂烷基取代；

或者，R¹ 和 R² 组合以形成 =O、=S 或 =CR^{e2}R^{d2}；和/或，R³ 和 R⁴ 组合以形成 =O、=S 或 =CR^{e2}R^{d2}；

所述 R^{b1}、R^{c1}、R^{d1}、R^{e2} 和 R^{d2} 的定义如本公开所述。

在一些实施方案中，R¹、R²、R³ 和 R⁴ 各自独立地选自氢、卤素、-OH、-CN、-NH₂、C₁₋₄ 烷基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、-C₁₋₄ 亚烷基-C₃₋₆ 环烷基、-C₁₋₄ 亚烷基-3-6 元杂环烷基、-C₁₋₄ 亚烷基-苯基、-C₁₋₄ 亚烷基-5-6 元杂芳基、-OR^{b1}、-SR^{b1}、-NR^{c1}R^{d1}、-C(O)R^{b1}、-OC(O)R^{b1}、-S(O)R^{b1}、-S(O)₂R^{b1}、-OC(O)NR^{c1}R^{d1}、-N(R^{c1})C(O)R^{d1} 或 -C(O)NR^{c1}R^{d1}，所述 C₁₋₄ 烷基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、-C₁₋₄ 亚烷基-C₃₋₆ 环烷基、-C₁₋₄ 亚烷基-3-6 元杂环烷基、-C₁₋₄ 亚烷基-苯基或 -C₁₋₄ 亚烷基-5-6 元杂芳基任选地被一个或多个卤素、OH、-CN、-NH₂、C₁₋₄ 烷基或 -OC₁₋₄ 烷基取代；

或者, R^1 和 R^2 组合以形成 $=O$ 或 $=CR^{c2}R^{d2}$; 和/或, R^3 和 R^4 组合以形成 $=O$ 或 $=CR^{c2}R^{d2}$;

所述 R^{b1} 、 R^{c1} 、 R^{d1} 、 R^{c2} 和 R^{d2} 的定义如本公开所述。

在一些实施方案中, R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 各自独立地选自氢、卤素、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 $-C_{1-4}$ 亚烷基- C_{3-6} 环烷基、 $-C_{1-4}$ 亚烷基-3-6 元杂环烷基、 $-C_{1-4}$ 亚烷基-苯基、 $-C_{1-4}$ 亚烷基-5-6 元杂芳基、 $-OR^{b1}$ 、 $-SR^{b1}$ 、 $-NR^{c1}R^{d1}$ 、 $-OC(O)R^{b1}$ 、 $-S(O)R^{b1}$ 、 $-S(O)_2R^{b1}$ 或 $-OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, 所述 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 $-C_{1-4}$ 亚烷基- C_{3-6} 环烷基、 $-C_{1-4}$ 亚烷基-3-6 元杂环烷基、 $-C_{1-4}$ 亚烷基-苯基或 $-C_{1-4}$ 亚烷基-5-6 元杂芳基任选地被一个或多个卤素、 OH 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 C_{1-3} 烷基或 $-OC_{1-3}$ 烷基取代,

或者, R^1 和 R^2 组合以形成 $=O$ 或 $=CR^{c2}R^{d2}$; 和/或, R^3 和 R^4 组合以形成 $=O$ 或 $=CR^{c2}R^{d2}$;

所述 R^{b1} 、 R^{c1} 、 R^{d1} 、 R^{c2} 和 R^{d2} 的定义如本公开所述。

在一些实施方案中, R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 各自独立地选自氢、卤素、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 C_{1-3} 烷基、 C_{2-3} 烯基、 C_{2-3} 炔基、 $-CH_2-C_{3-6}$ 环烷基、 $-CH_2-3-6$ 元杂环烷基、 $-CH_2$ -苯基、 $-CH_2-5-6$ 元杂芳基, 所述 C_{1-3} 烷基、 C_{2-3} 烯基、 C_{2-3} 炔基、 $-CH_2-C_{3-6}$ 环烷基、 $-CH_2-3-6$ 元杂环烷基、 $-CH_2$ -苯基、 $-CH_2-5-6$ 元杂芳基任选地被一个或多个卤素、 OH 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 或 C_{1-4} 烷基取代;

或者, R^1 和 R^2 组合以形成 $=O$ 或 $=CH_2$; 和/或, R^3 和 R^4 组合以形成 $=O$ 或 $=CH_2$ 。

在一些实施方案中, R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 各自独立地选自氢、卤素、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 或 C_{1-3} 烷基。

在一些实施方案中, R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 各自独立地选自氢、卤素、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 或 C_{1-3} 烷基;

或者, R^1 和 R^2 组合以形成 $=O$ 或 $=CH_2$; 和/或, R^3 和 R^4 组合以形成 $=O$ 或 $=CH_2$ 。

在一些实施方案中, R^1 和 R^2 组合以形成 $=O$ 或 $=CH_2$; 和/或, R^3 和 R^4 组合以形成 $=O$ 或 $=CH_2$ 。

在一些实施方案中, R^3 和 R^4 中的任意一个为氢, 另一个为 F 。

在一些实施方案中, R^1 和 R^2 为氢; 并且, R^3 和 R^4 中的一个为氢, 另一个为 F , 或者 R^3 和 R^4 组合形成 $=O$ 或 $=CH_2$ 。在一些实施方案中, R^1 和 R^2 为氢; 并且, R^3 和 R^4 组合形成 $=CH_2$ 。

在一些实施方案中, R^3 和 R^4 为氢, 并且 R^1 和 R^2 组合形成 $=O$ 或 $=CH_2$ 。

在一些实施方案中, R^1 和 R^2 为氢, 并且 R^3 和 R^4 组合形成 $=O$ 或 $=CH_2$ 。

在一些具体实施方案中, R^1 和 R^2 为氢; 并且 R^3 和 R^4 中的一个为氢, 另一个为 F 。

在一些实施方案中, R^{b1} 、 R^{c1} 和 R^{d1} 各自独立地选自氢、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环烷基、苯基或 5-6 元杂芳基, 所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环烷基、苯基或 5-6 元杂芳基任选地被一个或多个卤素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 杂烷基取代。

在一些实施方案中, R^{b1} 、 R^{c1} 和 R^{d1} 各自独立地选自氢、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基或 C_{2-4} 炔基, 所述 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基或 C_{2-4} 炔基任选地被一个或多个卤素、 $-CN$ 、 $-OH$ 或 $-NH_2$ 取代。

在一些实施方案中, R^{b1} 、 R^{c1} 和 R^{d1} 各自独立地选自氢或 C_{1-3} 烷基, 所述 C_{1-3} 烷基任选地被一个或多个卤素、 $-CN$ 、 $-OH$ 或 $-NH_2$ 取代。

在一些实施方案中, R^{b1} 、 R^{c1} 和 R^{d1} 各自独立地为氢或 C_{1-3} 烷基。

在一些实施方案中, R^{b1} 、 R^{c1} 和 R^{d1} 各自独立地为甲基。

在一些实施方案中, R^{c2} 和 R^{d2} 各自独立地选自氢、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基或 C_{1-4} 杂烷基, 所述 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基或 C_{1-4} 杂烷基任选地被一个或多个卤素、 $-CN$ 、 $-OH$ 或 $-NH_2$ 取代。

在一些实施方案中, R^{c2} 和 R^{d2} 各自独立地选自氢、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基或 C_{1-4} 杂烷基。

在一些实施方案中, R^{c2} 和 R^{d2} 各自独立地选自氢或 C_{1-3} 烷基。

在一些实施方案中, R^{c2} 和 R^{d2} 各自独立地为氢。

在一些实施方案中, R^8 选自氢或 C_{1-4} 烷基。在一些实施方案中, R^8 选自氢或甲基。在一些实施方案中,

R⁸为氢。

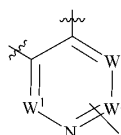
在一些实施方案中，Y选自O、S、CR^xR^y或NR^z，其中R^x、R^y或R^z各自独立地选自氢或C₁₋₃烷基。

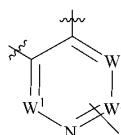
在一些实施方案中，Y选自O、S、CR^xR^y或NR^z，其中R^x、R^y或R^z各自独立地选自氢或甲基。

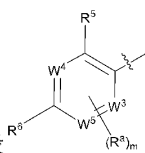
在一些实施方案中，Y选自O、S、CH₂或NH。

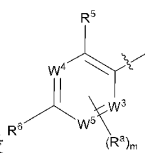
在一些实施方案中，Y选自O或S。

在一些实施方案中，Y为O。



在一些实施方案中，在结构片段中，当W、W¹和/或W²与R⁷相连时，则W、W¹和/或W²为C，当W、W¹和/或W²不与R⁷相连时，则W、W¹和/或W²为N或CH。



在一些实施方案中，在结构片段中，当W³、W⁴和/或W⁵与R^a相连时，则W³、W⁴和/或W⁵为C，当W³、W⁴和/或W⁵不与R^a相连时，则W³、W⁴和/或W⁵为N或CH。

在一些实施方案中，W选自N、C或CH。在一些实施方案中，W选自N或CH。

在一些实施方案中，W¹选自N、C或CH。在一些实施方案中，W¹选自N或CH。

在一些实施方案中，W²选自N、C或CH。在一些实施方案中，W²为CH。

在一些实施方案中，W³选自N或CH。

在一些实施方案中，W⁴及W⁵为CH。

在一些实施方案中，W³、W⁴及W⁵为CH。

在一些实施方案中，W¹、W²、W³、W⁴及W⁵为CH。在一些实施方案中，W为N，且W¹、W²、W³、W⁴及W⁵分别独立地选自C或CH。

在一些实施方案中，W¹为N，且W、W²、W³、W⁴及W⁵分别独立地选自C或CH。

在一些实施方案中，W及W¹为N，且W²、W³、W⁴及W⁵分别独立地选自C或CH。

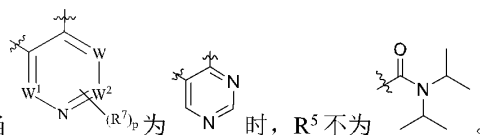
在一些实施方案中，W及W³分别独立地选自N或CH，且W¹、W²、W⁴及W⁵为CH。

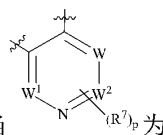
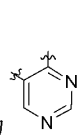
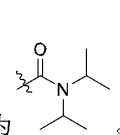
在一些实施方案中，W、W¹及W³分别独立地选自CH或N，且W²、W⁴及W⁵为CH。

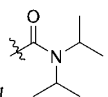
在一些实施方案中，W为N，W¹和W²为CH。在一些实施方案中，W和W¹为N，W²为CH或C。

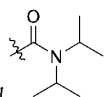
在一些实施方案中，W和W²为CH，W¹为N。

在一些实施方案中，所述W⁴为CH或C，W³及W⁵选自N、C或CH。



在一些实施方案中，当为时，R⁵不为。

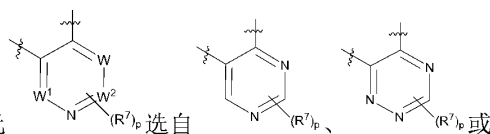


在一些实施方案中，R⁵不为。

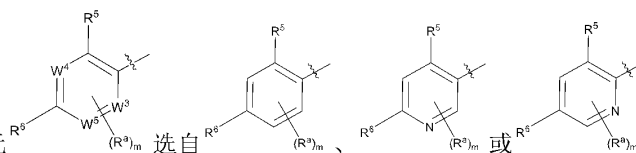
在一些实施方案中，R^a分别独立地选自卤素、CN、OH、NH₂或C₁₋₃烷基。

在一些实施方案中， R^a 为氟。

在一些实施方案中， R^z 为氢。



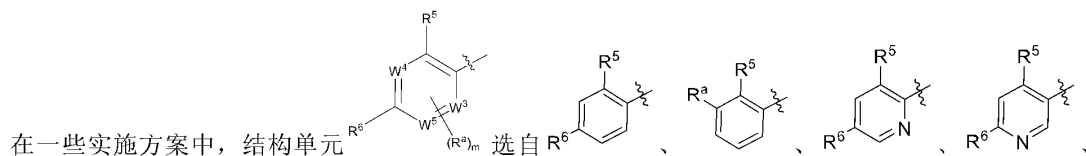
在一些实施方案中，结构单元选自 W^1 、 W^2 、 W^3 或 W^4 ，其中 W 、 W^1 、 W^2 、 W^3 及 p 的定义如本公开所述。



在一些实施方案中，结构单元选自 W^4 、 W^5 、 W^6 或 W^7 ，其中 W^3 、 W^4 、 W^5 、 W^6 、 W^7 、 R^5 、 R^6 、 R^a 及 m 的定义如本公开所述。

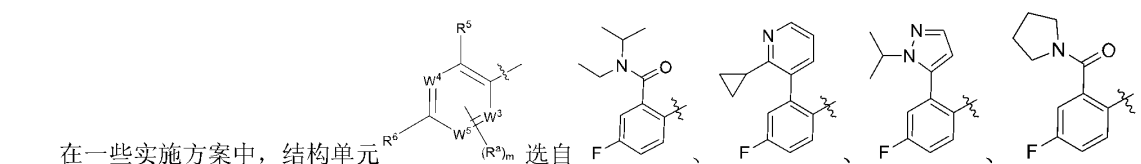
在一些实施方案中，结构单元选自 W^4 、 W^5 、 W^6 或 W^7 ，其中 W^3 、 W^4 、 W^5 、 W^6 、 W^7 、 R^5 、 R^6 、 R^a 及 m 的定义如本公开所述。

或 W^8 ，其中 W^3 、 W^4 、 W^5 、 W^6 、 W^7 、 W^8 、 R^5 、 R^6 、 R^a 及 m 的定义如本公开所述。

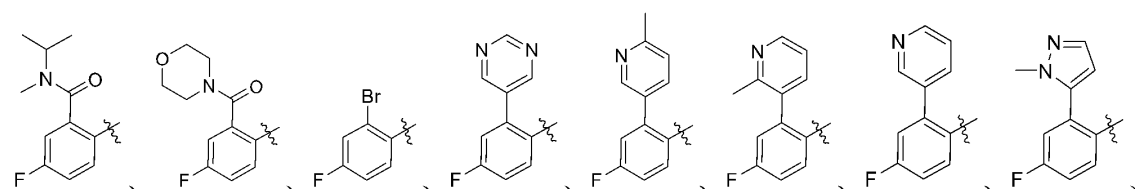


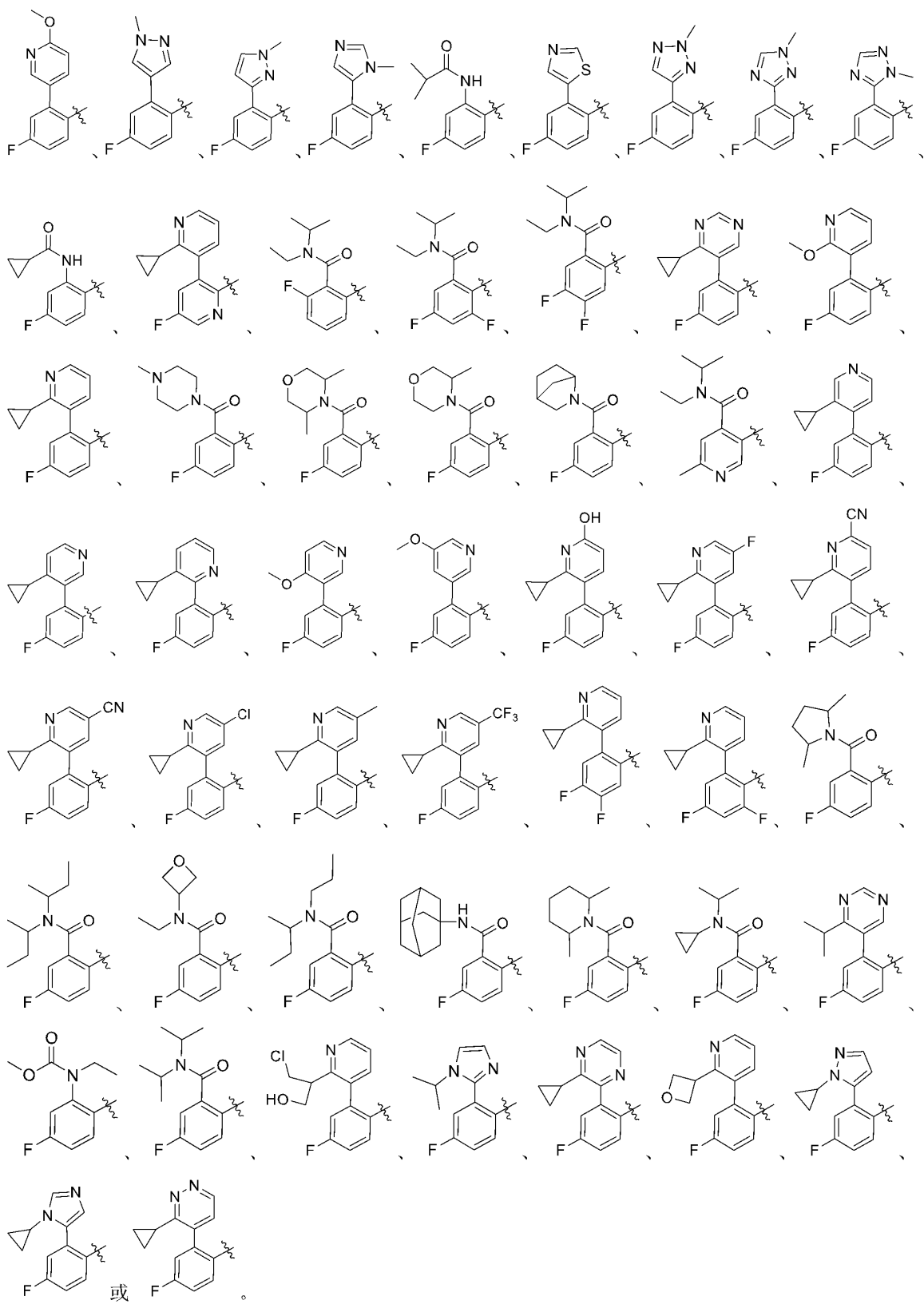
在一些实施方案中，结构单元选自 W^4 、 W^5 、 W^6 或 W^7 ，其中 W^3 、 W^4 、 W^5 、 W^6 、 W^7 、 R^5 、 R^6 、 R^a 及 m 的定义如本公开所述。

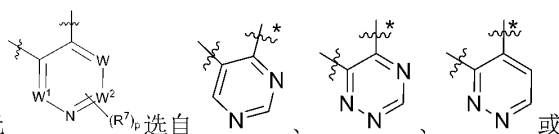
或 W^8 ，其中 W^3 、 W^4 、 W^5 、 W^6 、 W^7 、 W^8 、 R^5 、 R^6 和 R^a 的定义如本公开所述。

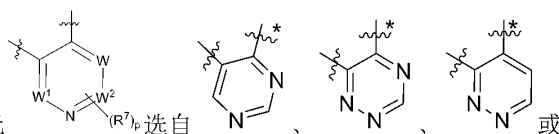
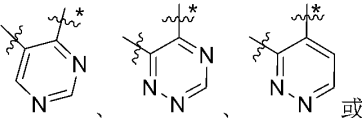


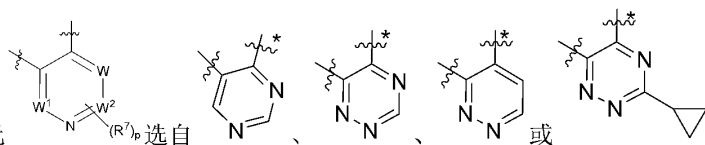
在一些实施方案中，结构单元选自 W^4 、 W^5 、 W^6 或 W^7 ，其中 W^3 、 W^4 、 W^5 、 W^6 、 W^7 、 R^5 、 R^6 、 R^a 及 m 的定义如本公开所述。

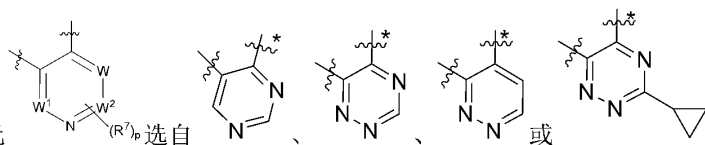
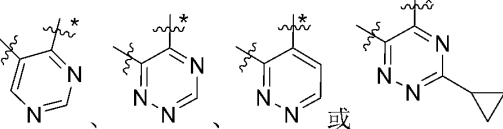






在一些实施方案中，结构单元  选自 ，其中 * 表示该位置的键与 H 部分或者环 A（当 H 为键时）相连接，另一侧与 Y 部分相连接，其中 R⁷ 的定义如本公开所述。



在一些实施方案中，结构单元  选自 ，其中 * 表示该位置的键与 H 部分或者环 A（当 H 为键时）相连接，另一侧与 Y 部分相连接。

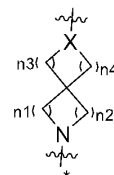
在一些实施方案中，环 A 选自任选地被一个或多个 R^{a1} 取代以下基团：C₅₋₁₂ 元亚环烷基、5-12 元亚杂环基、C₆ 亚芳基或 5-6 元亚杂芳基。

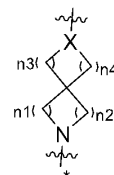
在一些实施方案中，环 A 选自任选地被一个或多个 R^{a1} 取代以下基团：C₆₋₁₀ 元亚环烷基、6-10 元亚杂环基。

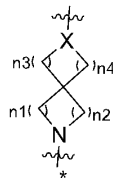
在一些实施方案中，环 A 选自任选地被一个或多个 R^{a1} 取代以下基团：6 元、7 元、8 元、9 元或 10 元亚杂环烷基。

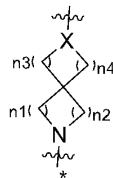
在一些实施方案中，环 A 选自任选地被一个或多个 R^{a1} 取代的 7-9 元亚杂环烷基，所述 R^{a1} 的定义如本申请所述。

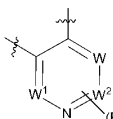
在一些实施方案中，环 A 选自任选地被一个或多个 R^{a1} 取代的 7-9 元亚杂螺环烷基，所述 R^{a1} 的定义如本申请所述。在一些实施方案中，环 A 选自任选地被一个或多个 R^{a1} 取代的 9 元亚杂螺环烷基，所述 R^{a1} 的定义如本申请所述。任选地，所述环 A 含有 1 个、2 个或 3 个选自 N、O 或 S 的杂原子；或者，环 A 含有

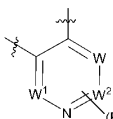


2 个选自 N、O 或 S 的杂原子；或者，环 A 含有 2 个 N 原子。在一些实施方案中，环 A 选自 ，其中 n₁、n₂、n₃ 及 n₄ 分别独立地选自 1、2 或 3，X 选自 N 或 CH。在一些实施方案中，n₁、n₂、n₃ 及 n₄ 分别独立地选自 1 或 2。



在一些实施方案中，环 A 选自 ，其中 n₁、n₂、n₃ 及 n₄ 分别独立地选自 1、2 或 3，X 选自

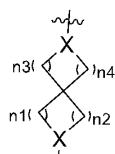


N 或 CH，其中 * 表示该位置的键与结构片段 （当 H 为键时）相连接，另一侧与基团 M（在式

(I)化合物中表示与 M 对应的选择 C(O)相连接) 相连接。在一些实施方案中, n1 和 n2 选自 1, n3 和 n4 选自 2, 且 X 选自 N。

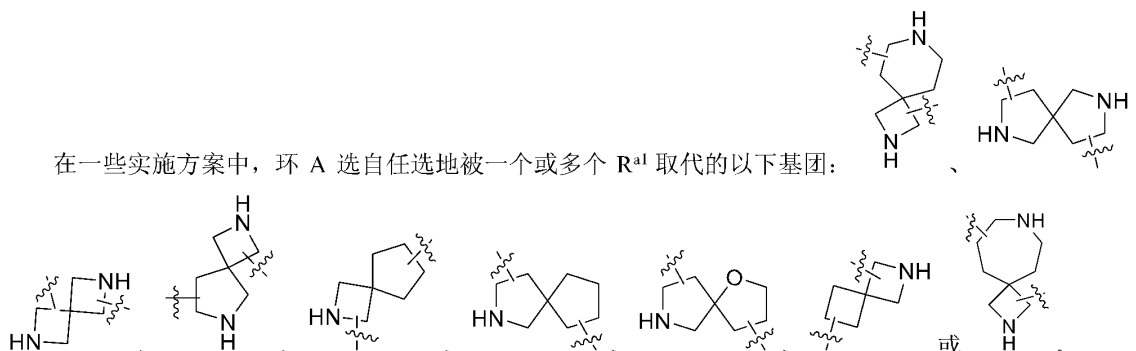
在一些实施方案中, 环 A 选自任选地被一个或多个 R^{al} 取代的 7-10 元亚杂螺环烷基, 所述 R^{al} 的定义如本申请所述。

在一些实施方案中, 环 A 选自任选地被一个或多个 R^{al} 取代的 7-10 元亚杂螺环烷基, 任选地, 所述环 A 含有 1 个、2 个或 3 个选自 N、O 或 S 的杂原子; 或者, 环 A 含有 1 个或 2 个选自 N、O 或 S 的杂原子; 或者, 环 A 含有 1 个或 2 个 N 原子; 所述 R^{al} 的定义如本申请所述。在一些实施方案中, 环 A 选自任选地被一个或多个 R^{al} 取代的 7-9 元亚杂螺环烷基 (例如, [3,3]亚杂螺环烷基、[3,5]亚杂螺环烷基), 所述 R^{al} 选自=O 或 C₁₋₆ 烷基; 任选地, 环 A 含有 1 个或 2 个 N 原子。

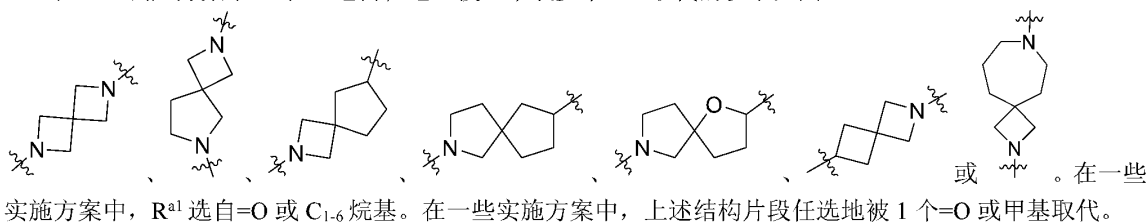


在一些实施方案中, 环 A 选自 , 其中 n1、n2、n3 及 n4 分别独立地选自 1、2 或 3 (例如, n1、n2、n3 及 n4 分别独立地选自 1 或 2; 或者 n1 和 n2 为 1, n3 和 n4 为 2), X 分别独立地选自 N 或 CH (例如, 一个 X 为 N, 另一个为 CH; 或者两个 X 均为 N), 所述环 A 任选地被 1 个=O 或甲基取代。

在一些实施方案中, 环 A 选自任选地被一个或多个 R^{al} 取代的以下基团:

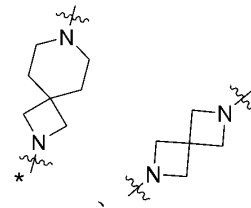


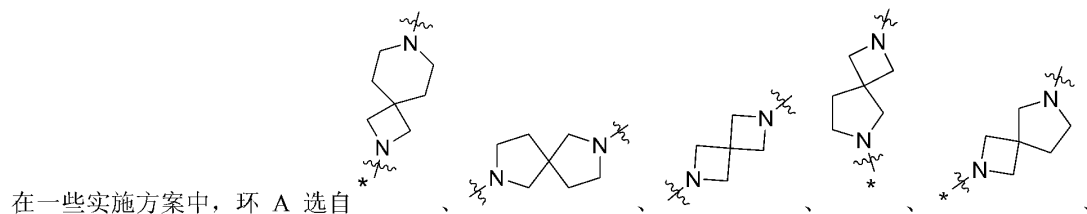
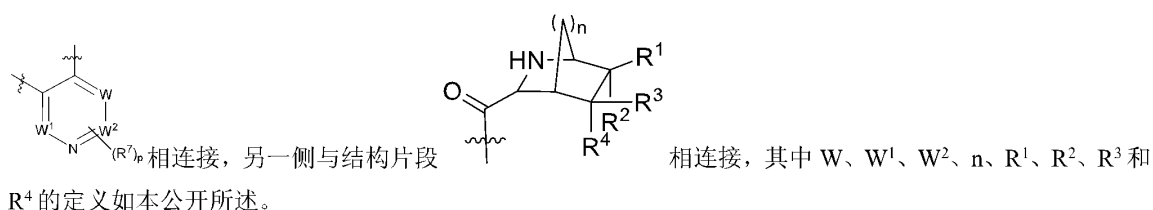
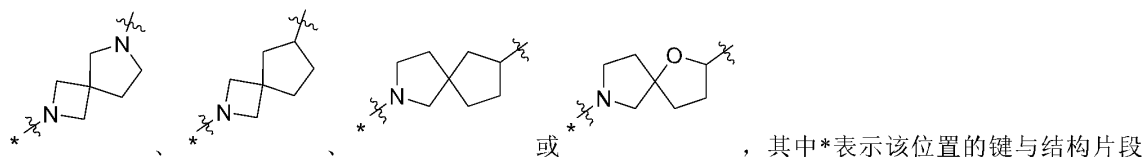
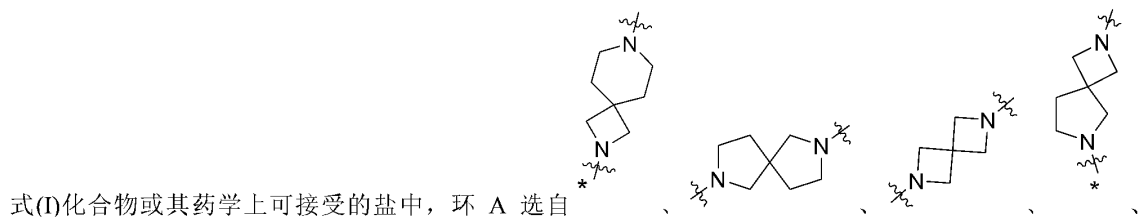
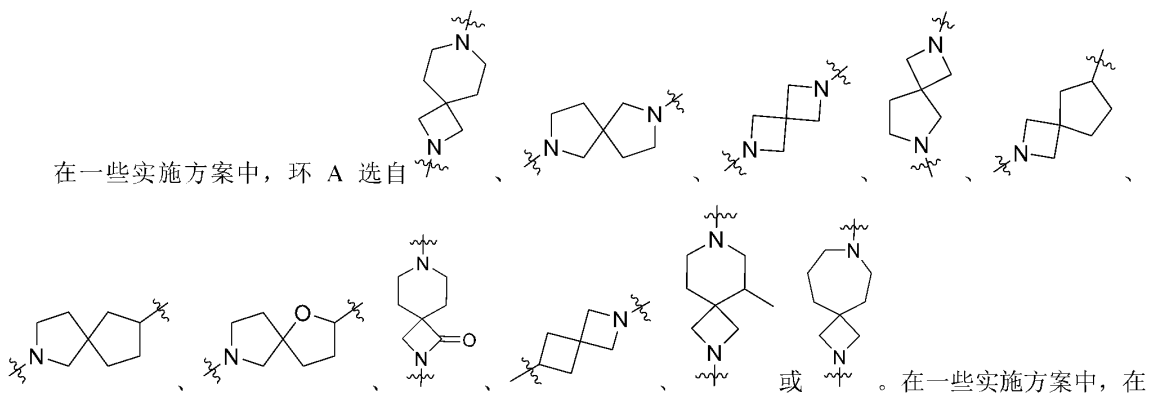
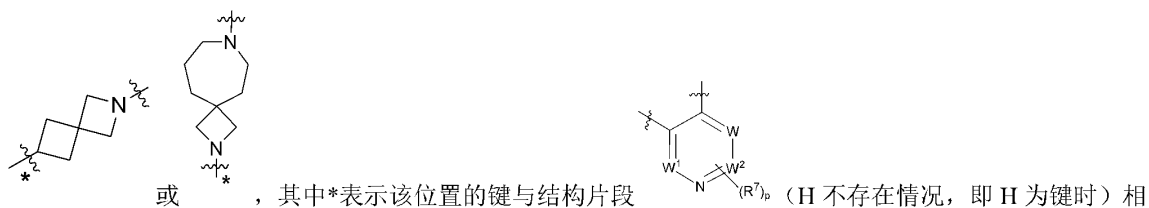
在一些实施方案中, 环 A 选自任选地被一个或多个 R^{al} 取代的以下基团:

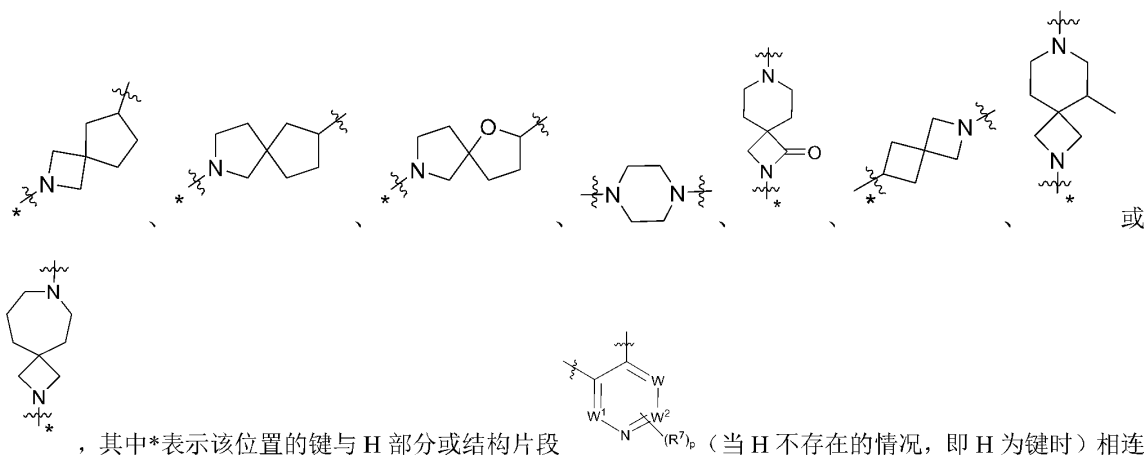


在实施方案中, R^{al} 选自=O 或 C₁₋₆ 烷基。在一些实施方案中, 上述结构片段任选地被 1 个=O 或甲基取代。

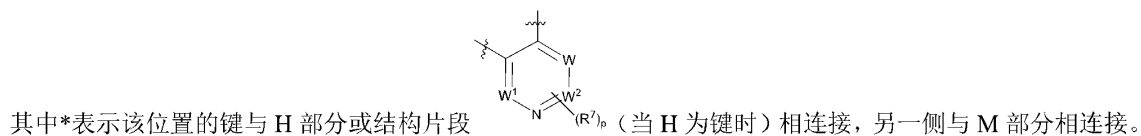
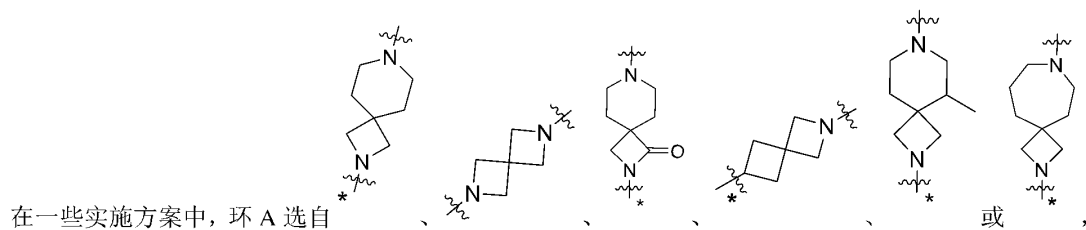
在一些实施方案中, 环 A 选自任选地被一个或多个 R^{al} 取代的以下基团:



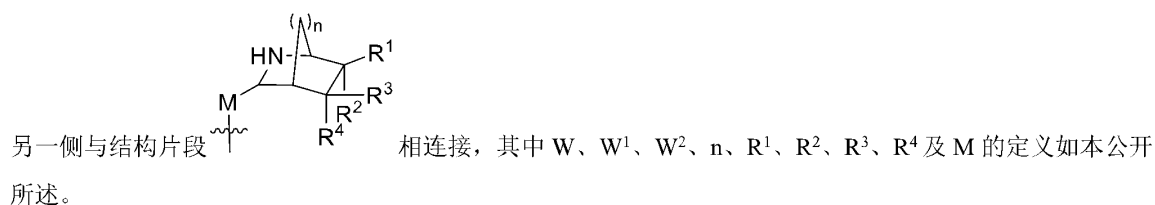
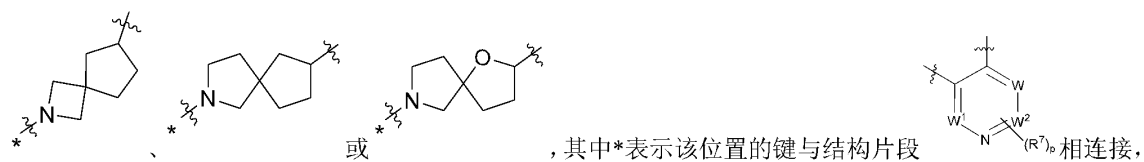
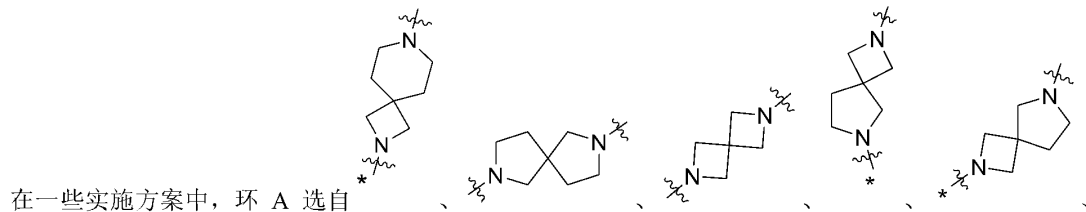




接，另一侧与 M 部分相连接，其中 W、W¹、W²、n、R¹、R²、R³、R⁴、M 及 R⁸ 的定义如本公开所述。



接，另一侧与 M 部分相连接。

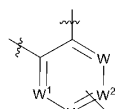


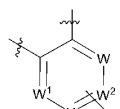


在一些实施方案中，环 A 为 ，其中*的意思表示与前文相同。

在一些实施方案中， R^u 及 R^v 各自独立地选自氢、卤素、-CN、-OH、-NH₂ 或 C₁₋₃ 烷基。在一些实施方案中， R^u 及 R^v 为氢。

在一些实施方案中，M 选自 -CH₂- 或 -C(O)-。在一些实施方案中，M 为 -C(O)-。



在一些实施方案中，H 为键，即结构单元  与环 A 直接相连。在一些实施方案中，H 为 NH。

在一些实施方案中， R^{a1} 各自独立地选自卤素、-OH、-CN、-NH₂、=O、=S 或 C₁₋₆ 烷基。

在一些实施方案中， R^{a1} 各自独立地选自卤素、-OH、-CN、-NH₂、=O、=S 或 C₁₋₃ 烷基。

在一些实施方案中， R^{a1} 各自独立地选自=O、卤素或 C₁₋₃ 烷基。

在一些实施方案中， R^{a1} 各自独立地选自=O 或 C₁₋₃ 烷基。

在一些具体实施方案中， R^{a1} 各自独立地选自=O 或甲基。

在一些实施方案中， R^5 选自卤素、-OH、-CN、-NH₂、或任选地被一个或多个 $R^{a''}$ 取代的以下基团：-C(O)NR^aR^b、-N(R^b)C(O)R^b、-N(R^b)(CO)OR^b、-O(CO)NR^bR^b、-C(O)R^b、-S(O)R^b、-S(O)₂R^b、-N(R^b)S(O)₂R^b、-N(R^b)S(O)R^b、-S(O)NR^bR^b、-S(O)₂NR^bR^b、-OC(O)R^b、-C(O)OR^b、C₃₋₆ 环烷基、3-6 元杂环烷基、苯基或 5-6 元杂芳基，所述 R^a 、 R^b 、 $R^{a''}$ 的定义如本公开所述。。

在一些实施方案中， R^5 选自卤素、-OH、-CN、-NH₂、或任选地被一个或多个 $R^{a''}$ 取代的以下基团：-C(O)R^b、-C(O)NR^aR^b、-N(R^b)C(O)R^b、-N(R^b)C(O)OR^b 或 5-6 元杂芳基，其中 R^a 、 R^b 及 $R^{a''}$ 的定义如本公开所述。

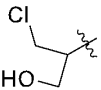
在一些实施方案中， R^5 选自卤素、或任选地被一个或多个 $R^{a''}$ 取代的以下基团：3-10 元杂环烷基 C(O)-、C₃₋₁₀ 环烷基 NHC(O)-、-C(O)N(C₁₋₆ 烷基)₂、-C(O)N(C₁₋₆ 烷基)C₃₋₁₀ 环烷基、-C(O)N(C₁₋₆ 烷基)(5-10 元杂环烷基)、-NHC(O)C₁₋₆ 烷基、-NHC(O)C₃₋₁₀ 环烷基、-N(C₁₋₆ 烷基)C(O)OC₁₋₃ 烷基或 5-10 元杂芳基，所述 $R^{a''}$ 的定义如本公开所述。

在一些实施方案中， R^5 选自卤素、或任选地被一个或多个 $R^{a''}$ 取代的以下基团：4-8 元杂环烷基 C(O)-、C₈₋₁₀ 环烷基 NHC(O)-、-C(O)N(C₁₋₄ 烷基)₂、-C(O)N(C₁₋₄ 烷基)C₃₋₆ 环烷基、-C(O)N(C₁₋₄ 烷基)(4-6 元杂环烷基)、-NHC(O)C₁₋₄ 烷基、-NHC(O)C₃₋₆ 环烷基、-N(C₁₋₄ 烷基)C(O)OC₁₋₄ 烷基或 5-6 元杂芳基，所述 $R^{a''}$ 的定义如本公开所述。

在一些实施方案中， R^5 选自卤素、-C(O)R^b、-C(O)NR^aR^b、-N(R^b)C(O)OR^b、-N(R^b)C(O)R^b 或 5-6 元杂芳基，所述 -C(O)NR^aR^b、-C(O)R^b、-N(R^b)C(O)OR^b、-N(R^b)C(O)R^b 或 5-6 元杂芳基任选地被一个或多个以下基团取代：卤素、-OH、-CN、-NH₂、任选地被一个或多个卤素或 -OH 取代的 C₁₋₃ 烷基、-OC₁₋₃ 烷基、C₃₋₆ 环烷基或 4-6 元杂环烷基，其中 R^a 及 R^b 的定义如本申请所述。在一些实施方案中， R^5 选自 F、Cl、Br、5-7 元杂环烷基 C(O)-、-C(O)N(C₁₋₄ 烷基)₂、C₉₋₁₀ 环烷基 NHC(O)-、-C(O)N(C₁₋₃ 烷基)C₃₋₅ 环烷基、-C(O)N(C₁₋₃ 烷基)(4-6 元杂环烷基)、-NHC(O)C₁₋₃ 烷基、-NHC(O)C₃₋₅ 环烷基、-N(C₁₋₃ 烷基)C(O)OC₁₋₃ 烷基或 5-6 元杂芳基，所述 5-7 元杂环烷基 C(O)-、-C(O)N(C₁₋₄ 烷基)₂、C₉₋₁₀ 环烷基 NHC(O)-、-C(O)N(C₁₋₃ 烷基)C₃₋₅ 环烷基、

-C(O)N(C₁₋₃ 烷基) (4-6 元杂环烷基)、-NHC(O)C₁₋₃ 烷基、-NHC(O)C₃₋₅ 环烷基或-N(C₁₋₃ 烷基)C(O)OC₁₋₃ 烷基或 5-6 元杂芳基任选地被一个或多个以下基团取代：卤素、-OH、-CN、-NH₂、任选地被一个或多个卤素或 -OH 取代的 C₁₋₃ 烷基、-OC₁₋₃ 烷基、C₃₋₄ 环烷基或 4-5 元杂环烷基。

在一些实施方案中，R⁵ 选自 Br、吡唑基、咪唑基、噻唑基、三唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、-C(O)N(C₁₋₄ 烷基)₂、-C(O)-吡咯烷基、-C(O)-哌啶基、-C(O)-吗啉基、-C(O)-哌嗪基、-C(O)氮杂双环庚烷基、金刚烷基 NHC(O)-、-C(O)N(C₁₋₃ 烷基)环丙基、-C(O)N(C₁₋₃ 烷基)氧杂环丁基、-NHC(O)C₁₋₃ 烷基、-NHC(O)-环丙基或-N(C₁₋₃ 烷基)C(O)OC₁₋₃ 烷基，所述吡唑基、咪唑基、噻唑基、三唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、-C(O)-吡咯烷基、-C(O)-哌啶基、-C(O)-吗啉基或-C(O)-哌嗪基任选地被 1 个或 2 个选自 F、Cl、-

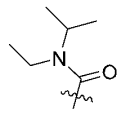
OH、-CN、甲基、-CF₃、-OCH₃、环丙基、异丙基、 或氧杂环丁基的基团取代。

在另外一些实施方案中，R⁵ 选自 F、Cl、Br、-OH、-CN、-NH₂、-C(O)R^{b'}、-C(O)NR^aR^{b'}、-N(R^{b'})C(O)R^{b'}、-N(R^{b'})C(O)OR^{b'} 或 5-6 元杂芳基，所述-C(O)R^{b'}、-C(O)NR^aR^{b'}、-N(R^{b'})C(O)OR^{b'}、-N(R^{b'})C(O)R^{b'} 或 5-6 元杂芳基任选地被一个或多个以下基团取代：卤素、-OH、-CN、-NH₂、C₁₋₆ 烷基、-OC₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基或 3-6 元杂环烷基，所述 R^a 和 R^{b'} 的定义如本公开所述。

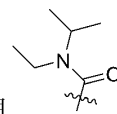
在另外一些实施方案中，R⁵ 选自卤素、5-7 元杂环烷基 C(O)-、C₉₋₁₀ 环烷基 NHC(O)-、-C(O)N(C₁₋₄ 烷基)₂、-C(O)N(C₁₋₃ 烷基)C₃₋₅ 环烷基、-C(O)N(C₁₋₃ 烷基) (5-6 元杂环烷基)、-NHC(O)C₁₋₃ 烷基、-NHC(O)C₃₋₅ 环烷基、-N(C₁₋₃ 烷基)C(O)OC₁₋₃ 烷基或 5-6 元杂芳基，所述 5-7 元杂环烷基 C(O)-、C₉₋₁₀ 环烷基 NHC(O)-、-C(O)N(C₁₋₄ 烷基)₂、-C(O)N(C₁₋₃ 烷基)C₃₋₅ 环烷基、-C(O)N(C₁₋₃ 烷基) -5-6 元杂环烷基、-NHC(O)C₁₋₃ 烷基、-NHC(O)C₃₋₅ 环烷基、-N(C₁₋₃ 烷基)C(O)OC₁₋₃ 烷基或 5-6 元杂芳基任选地被一个或多个以下基团取代：卤素、-OH、-CN、-NH₂、任选地被一个或多个卤素取代的 C₁₋₃ 烷基、-OC₁₋₃ 烷基或 C₃₋₄ 环烷基。

在另外一些实施方案中，R⁵ 选自 Br、吡唑基、咪唑基、噻唑基、三唑基、吡啶基、嘧啶基、-C(O)-吡咯烷基、-C(O)-哌啶基、-C(O)-吗啉基、-C(O)-哌嗪基、-C(O)氮杂双环庚烷基、-C(O)NH-金刚烷基、-C(O)N(C₁₋₄ 烷基)₂、-C(O)N(C₁₋₃ 烷基)环丙基、-C(O)N(C₁₋₃ 烷基)氧杂环丁基、-NHC(O)C₁₋₃ 烷基、-NHC(O)-环丙基或-N(C₁₋₃ 烷基)C(O)OC₁₋₃ 烷基，所述吡唑基、咪唑基、噻唑基、三唑基、吡啶基、嘧啶基、-C(O)-吡咯烷基、-C(O)-哌啶基、-C(O)-吗啉基、-C(O)-哌嗪基、-C(O)氮杂双环庚烷基、-C(O)N(C₁₋₄ 烷基)₂、-C(O)N(C₁₋₃ 烷基)环丙基、-C(O)N(C₁₋₃ 烷基)氧杂环丁基、-NHC(O)C₁₋₃ 烷基、-NHC(O)-环丙基、-C(O)NH-金刚烷基或-N(C₁₋₃ 烷基)C(O)OC₁₋₃ 烷基任选地被一个或多个选自 F、Cl、CH₃、CF₃、-OH、-CN、-OCH₃、异丙基或环丙基的基团取代。

在一些具体实施方案中，R⁵ 选自任选地被一个或多个 R^{a''} 取代的以下基团：-C(O)NR^aR^{b'} 或 5-10 元杂芳基，其中 R^a 和 R^{b'} 的定义如本公开所述。在一些具体实施方案中，R⁵ 选自任选地被一个或多个 R^{a''} 取代的以下基团：-C(O)NR^aR^{b'} 或 5-6 元杂芳基，其中 R^a 和 R^{b'} 的定义如本公开所述。在一些具体实施方案中，R⁵ 选自任选地被一个或多个 R^{a''} 取代的以下基团：-C(O)N(C₁₋₆ 烷基)₂ 或 5-6 元杂芳基，其中 R^a 和 R^{b'} 的定义如本公开所述。

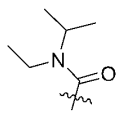
在一些具体实施方案中，R⁵ 选自任选地被一个或多个 R^{a''} 取代的以下基团：、或 5-6 元杂芳

基, 其中 R^a 和 $R^{b'}$ 的定义如本公开所述。在一些具体实施方案中, R^5 选自

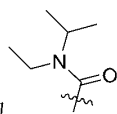


或者任选地被一个或多个 $R^{a''}$ 取代的 5-6 元杂芳基, 其中 $R^{a''}$ 的定义如本申请所述。

在一些具体实施方案中, R^5 选自

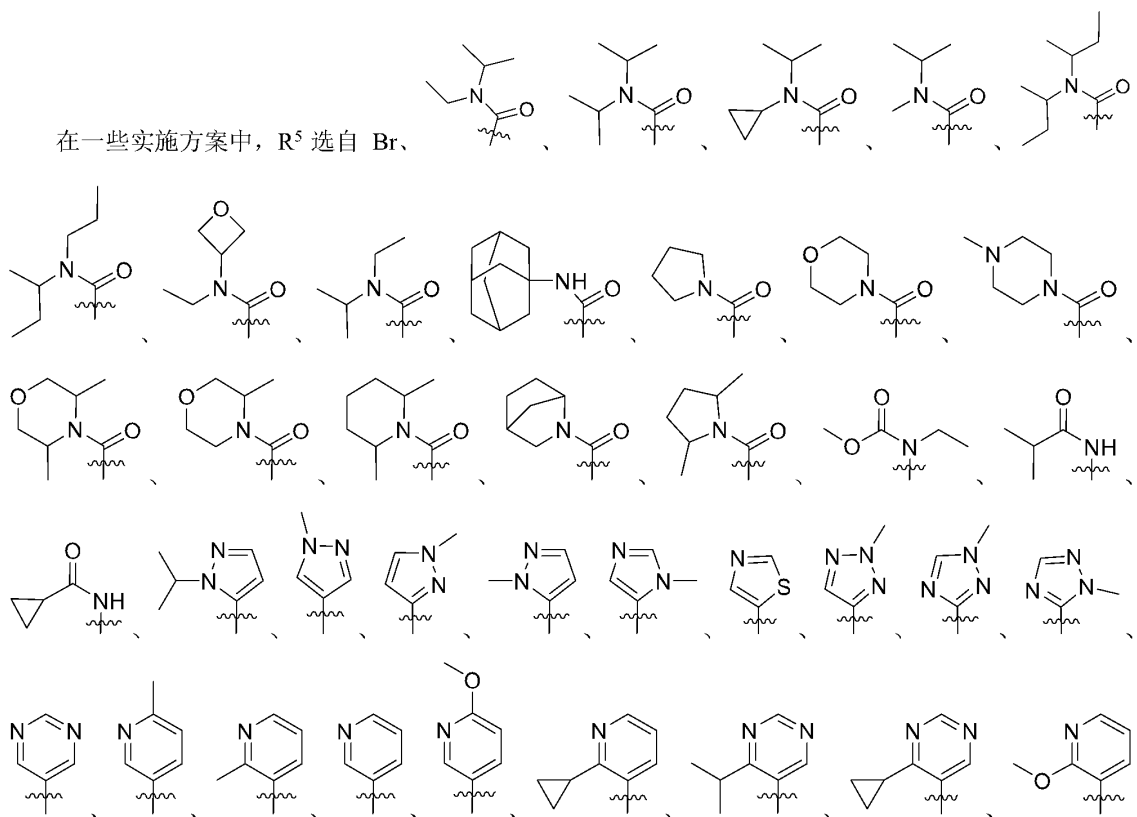


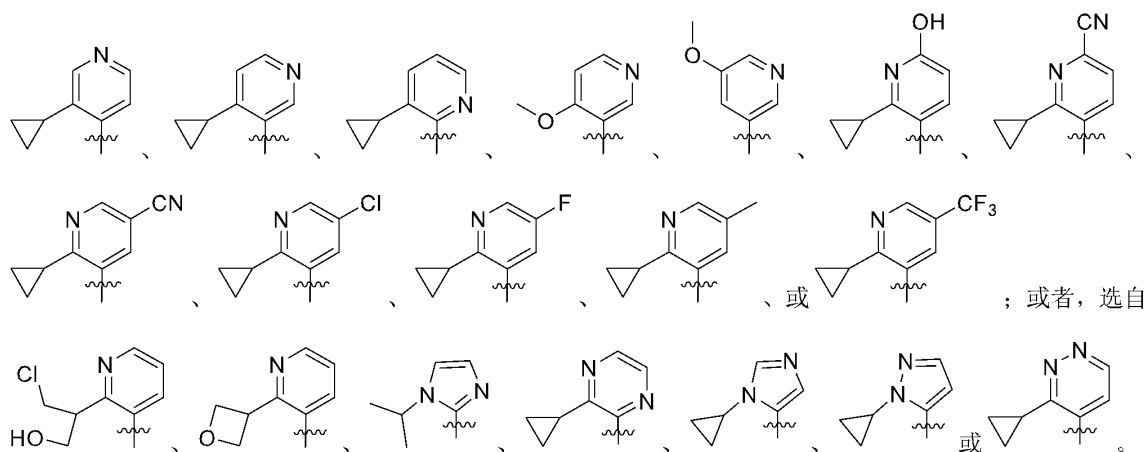
或者 5-6 元杂芳基, 所述 5-6 元杂芳基任选地被一个或多个以下基团取代: 卤素、-OH、-CN、-NH₂、任选地被一个或多个卤素取代的 C₁₋₆ 烷基、-OC₁₋₆ 烷基或 C₃₋₆ 环烷基。



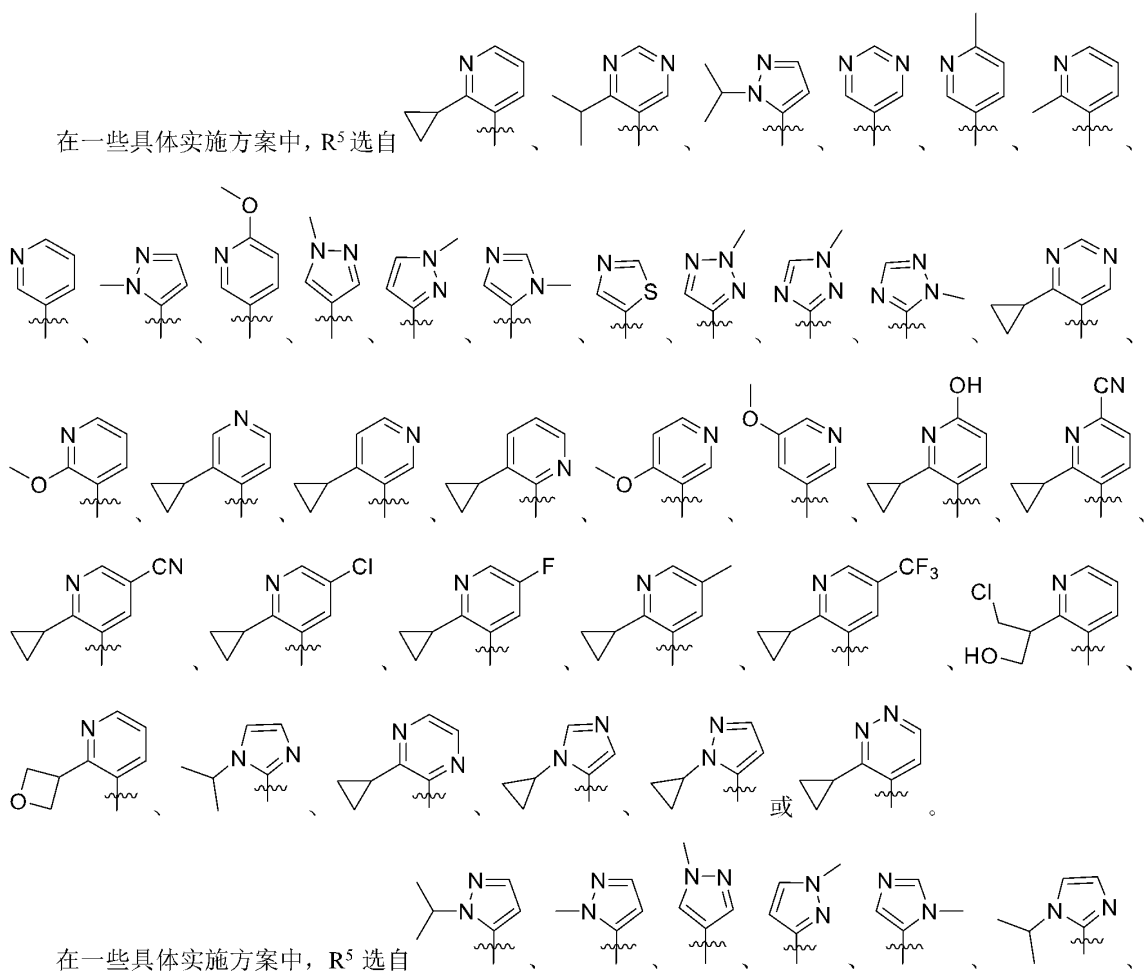
在一些具体实施方案中, R^5 为。在一些具体实施方案中, R^5 选自任选地被一个或多个 $R^{a''}$ 取代的 5-6 元杂芳基, 其中 $R^{a''}$ 的定义如本申请所述。在一些实施方案中, R^5 选自任选地被一个或多个 $R^{a''}$ 取代的含 N 杂原子的 6 元杂芳基。

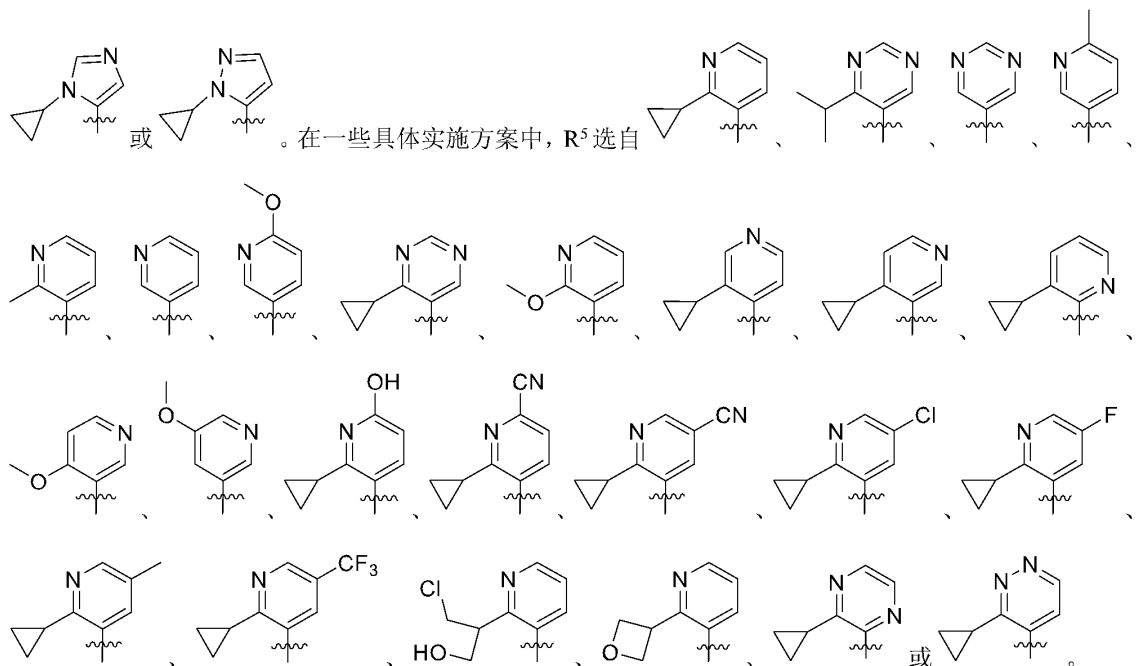
在一些实施方案中, R^5 选自 Br、





在一些具体实施方案中，R⁵选自任选地被一个或多个 R^a取代的以下基团：吡啶基、咪唑基、噻唑基、三唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基或哒嗪基。在一些具体实施方案中，R⁵选自任选地被一个或多个 R^a取代的以下基团：吡啶基、咪唑基、噻唑基或三唑基。在一些具体实施方案中，R⁵选自任选地被一个或多个 R^a取代的以下基团：吡啶基、嘧啶基、吡嗪基或哒嗪基。



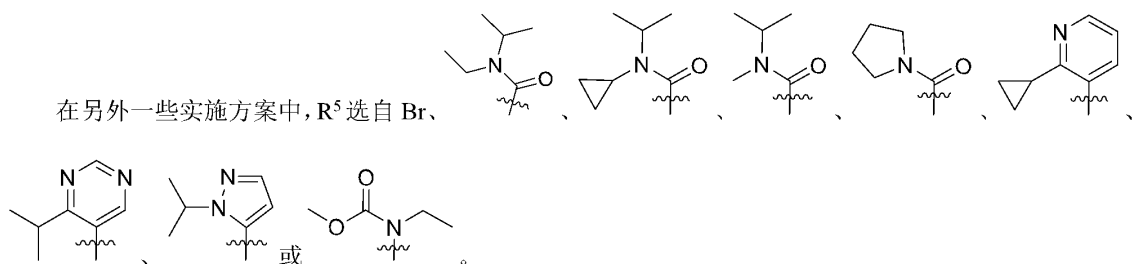


在另外一些实施方案中, R⁵选自卤素、-OH、-CN、-NH₂、或任选地被一个或多个 R^{a''}取代的以下基团: -C(O)NR^aR^{b'}、-C(O)-(5-6 元杂环烷基)、-N(C₁₋₄ 烷基)(CO)OC₁₋₄ 烷基、-C(O)-C₃₋₆ 环烷基、苯基或 5-6 元杂芳基, 所述 R^{a'}、R^{b'}和 R^{a''}的定义如本公开所述。

在另外一些实施方案中, R⁵选自卤素、-OH、-CN、-NH₂、或任选地被一个或多个 R^a取代的以下基团: -C(O)NR^aR^b、-C(O)-(5-6 元杂环烷基)、-N(C₁₋₃ 烷基)(CO)OC₁₋₃ 烷基或 5-6 元杂芳基, 所述 R^a、R^b和 R^a的定义如本公开所述。

在另外一些实施方案中, R⁵选自 F、Cl、Br、-C(O)(NR^aR^b)、-C(O)-5 元杂环烷基、-N(C₁₋₂ 烷基)(CO)OC₁₋₂ 烷基或 5-6 元杂芳基, 所述-C(O)-(5 元杂环烷基)或 5-6 元杂芳基任选被 1 个或 2 个 R^a取代, 所述 R^a、R^b和 R^{a'}的定义如本公开所述。

在另外一些实施方案中, R⁵ 选自 Br、-C(O)(NR^aR^b)、-C(O)-氮杂环戊基、吡啶基、噻啶基、吡唑基或-N(CH₂CH₃)(CO)OCH₃, 所述-C(O)-氮杂环戊基、吡啶基、噻啶基或吡唑基任选地被一个或多个异丙基或环丙基取代, 所述 R^a和 R^b 的定义如本公开所述。



在一些实施方案中，R^a选自氢、甲基、乙基、C₄₋₆烷基、C₃₋₆环烷基或3-6元杂环烷基。

在一些实施方案中, R^a 各自独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或3-6元杂环烷基。

在一些实施方案中，R^a各自独立地选自氢、C₁₋₄烷基或C₃₋₄环烷基。

在一些实施方案中, R^a 各自独立地选自氢、甲基、乙基、异丙基、或环丙基。

在一些实施方案中, R^a 各自独立地选自氢、甲基、乙基、或环丙基。

在另外一些实施方案中, R^a 选自甲基、乙基、 C_{4-5} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或3-6元杂环烷基。

在另外一些实施方案中, R^a 选自甲基、乙基或 C_{3-5} 环烷基。

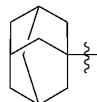
在另外一些实施方案中, R^a 选自甲基、乙基或环丙基。

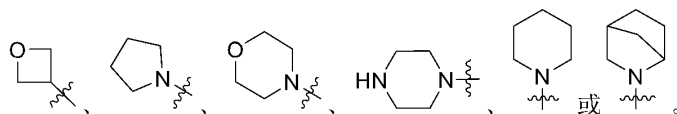
在一些实施方案中, R^b 各自独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 环烷基、4-10元杂环烷基、苯基或5-6元杂芳基, 所述 C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 环烷基、4-10元杂环烷基、苯基或5-6元杂芳基任选被一个或多个卤素、-CN、-OH或-NH₂取代。

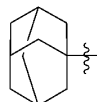
在一些实施方案中, R^b 各自独立地选自氢、或任选地被一个或多个卤素取代的以下基团: C_{1-6} 烷基、 C_{3-9} 环烷基或4-9元杂环烷基。

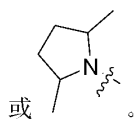
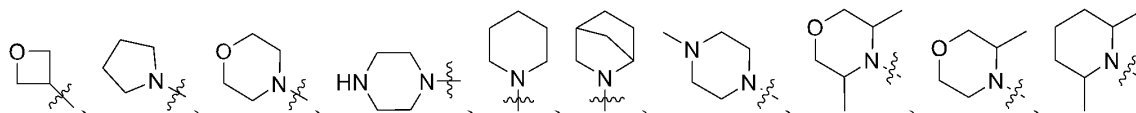
在一些实施方案中, R^b 各自独立地选自氢、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-5} 环烷基、 C_{9-10} 环烷基或4-7元杂环烷基。

在一些实施方案中, R^b 各自独立地选自氢、甲基、乙基、正丙基、异丙基、、环丙基、金刚烷基、氧杂环丁烷基、吡咯烷基、吗啉基、哌嗪基、哌啶基或氮杂双环庚烷基。

在一些实施方案中, R^b 各自独立地选自氢、甲基、乙基、正丙基、异丙基、、环丙基、、



在一些实施方案中, R^b 各自独立地选自氢、甲基、乙基、正丙基、异丙基、、环丙基、、



在另外一些实施方案中, R^b 选自氢、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、3-6元杂环烷基、苯基或5-6元杂芳基, 所述 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、3-6元杂环烷基、苯基或5-6元杂芳基任选被一个或多个卤素、-CN、-OH或-NH₂取代。

在另外一些实施方案中, R^b 选自 C_{1-4} 烷基、3-5元环烷基或3-5元杂环烷基, 所述 C_{1-4} 烷基、3-5元环烷基或3-5元杂环烷基任选被一个或多个卤素取代。

在另外一些实施方案中, R^b 为 C_{1-3} 烷基。

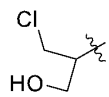
在另外一些实施方案中, R^{b'}为异丙基。

在一些实施方案中, R^{a''}各自独立地选自卤素、-OH、-CN、-NH₂、-NH(C₁₋₄烷基)、-N(C₁₋₄烷基)₂、C₁₋₄烷基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基、C₁₋₄烷基-O-、C₃₋₆环烷基或3-6元杂环烷基, 所述-NH(C₁₋₄烷基)、-N(C₁₋₄烷基)₂、C₁₋₄烷基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基、C₁₋₄烷基-O-、C₃₋₆环烷基或3-6元杂环烷基任选地被一个或多个卤素、-OH、-CN或-NH₂取代。

在一些实施方案中, R^{a''}各自独立地选自卤素、-OH、-CN、-NH₂、C₁₋₄烷基、-NH(C₁₋₄烷基)、-OC₁₋₄烷基、C₃₋₆环烷基或3-6元杂环烷基, 所述C₁₋₄烷基、-NH(C₁₋₄烷基)、-OC₁₋₄烷基、C₃₋₆环烷基或3-6元杂环烷基任选地被一个或多个卤素或-OH取代。

在一些实施方案中, R^{a''}各自独立地选自卤素、-OH、-CN、-NH₂、C₁₋₄烷基、-OC₁₋₄烷基、C₃₋₅环烷基或3-5元杂环烷基, 所述C₁₋₄烷基、-OC₁₋₄烷基、C₃₋₅环烷基或3-5元杂环烷基任选地被1个、2个或3个选自以下的基团取代: 卤素、-OH、-CN或-NH₂。

在一些实施方案中, R^{a''}各自独立地选自F、Cl、-OH、-CN、-OCH₃、-CF₃、甲基、异丙基、环丙基、



或氧杂环丁基。

在另外一些实施方案中, R^{a''}各自独立地选自F、Cl、-OH、-CN、C₁₋₃烷基、-OC₁₋₃烷基或C₃₋₄环烷基, 所述C₁₋₃烷基任选地被1个、2个或3个F取代。在另外一些实施方案中, R^{a''}各自独立地选自F、Cl、-OH、-CN、-OCH₃、-CF₃、甲基、异丙基或环丙基。

在另外一些实施方案中, R^{a''}各自独立地选自卤素、-OH、-CN、-NH₂、C₁₋₄烷基、C₃₋₆环烷基或C₃₋₆杂环烷基, 所述C₁₋₄烷基、C₃₋₅环烷基或C₃₋₅杂环烷基任选地被一个或多个卤素取代。

在另外一些实施方案中, R^{a''}各自独立地选自F、Cl、Br、C₁₋₄烷基、C₃₋₆环烷基或C₃₋₆杂环烷基。

在另外一些实施方案中, R^{a''}各自独立地选自C₁₋₄烷基或C₃₋₆环烷基。

在另外一些实施方案中, R^{a''}各自独立地选自C₁₋₃烷基或C₃₋₄环烷基。

在另外一些实施方案中, R^{a''}各自独立地选自异丙基或环丙基。

在一些具体实施方案中, R^{a''}各自独立地选自卤素、-OH、-CN、-NH₂、C₁₋₄烷基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基、C₁₋₄烷基-O-、C₃₋₆环烷基或3-6元杂环烷基, 所述C₁₋₄烷基任选地被一个或多个卤素、-OH、-CN或-NH₂取代。

在一些具体实施方案中, R^{a''}各自独立地选自卤素、-OH、-CN、-NH₂、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷基-O-、C₃₋₄环烷基或3-4元杂环烷基, 所述C₁₋₄烷基任选地被一个或多个卤素、-OH、-CN或-NH₂取代。

在一些实施方案中, R⁶选自氢、卤素、-OH、-CN、-NH₂、C₁₋₄烷基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基或C₁₋₄杂烷基, 所述C₁₋₄烷基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基或C₁₋₄杂烷基任选地被一个或多个卤素、-CN、-OH或-NH₂取代。

在一些实施方案中, R⁶选自氢、卤素、-OH、-CN、-NH₂、C₁₋₆烷基或C₁₋₆卤代烷基。

在一些实施方案中, R⁶选自氢、卤素、-OH、-CN、-NH₂、C₁₋₃烷基或C₁₋₃卤代烷基。

在一些实施方案中, R⁶选自氢、卤素、-OH、-CN、-NH₂、C₁₋₄烷基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基或C₁₋₄杂烷基。

在一些实施方案中, R⁶选自氢、卤素、-OH、-CN、-NH₂、C₁₋₄烷基或C₁₋₄杂烷基。在一些实施方案中, R⁶选自氢、卤素或C₁₋₆烷基。在一些实施方案中, R⁶选自氢、卤素(例如F、Cl、Br或I)或C₁₋₃烷基。

在一些实施方案中, R⁶选自氢、F、Cl、Br或甲基。

在一些实施方案中, R⁶选自氢、F或甲基。

在另外一些实施方案中, R^6 为 F。

在一些实施方案中, R^a 及 R^7 各自独立地选自卤素、-CN、-OH、-NH₂、C₁₋₄ 烷基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、-OC₁₋₄ 烷基、C₃₋₆ 环烷基或 3-6 元杂环烷基, 所述 C₁₋₄ 烷基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、-OC₁₋₄ 烷基、C₃₋₆ 环烷基或 3-6 元杂环烷基任选地被一个或多个卤素、-CN、-OH 或 -NH₂ 取代。

在另外一些实施方案中, R^a 及 R^7 各自独立地选自卤素、-CN、-OH、-NH₂、C₁₋₄ 烷基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基或 -OC₁₋₄ 烷基, 所述 C₁₋₄ 烷基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基或 -OC₁₋₄ 烷基任选地被一个或多个卤素、-CN、-OH 或 -NH₂ 取代。

在一些实施方案中, R^7 各自独立地选自卤素、-CN、-OH、-NH₂、C₁₋₄ 烷基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、-OC₁₋₄ 烷基、C₃₋₆ 环烷基或 3-6 元杂环烷基。

在一些实施方案中, R^7 各自独立地选自卤素、C₁₋₃ 烷基、C₃₋₄ 环烷基或 3-4 元杂环烷基。

在一些实施方案中, R^7 各自独立地选自 C₃₋₆ 环烷基或 3-6 元杂环烷基。

在一些实施方案中, R^7 各自独立地选自 C₃₋₄ 环烷基。

在一些实施方案中, R^7 各自独立地为环丙基。

在另外一些实施方案中, R^7 各自独立地选自卤素、-CN、-OH、-NH₂、C₁₋₄ 烷基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基或 -OC₁₋₄ 烷基。

在另外一些实施方案中, R^7 各自独立地选自卤素、-CN、-OH、-NH₂ 或 C₁₋₄ 烷基。

在另外一些实施方案中, R^7 各自独立地选自卤素或 C₁₋₃ 烷基。

在另外一些实施方案中, R^7 各自独立地选自 F、Cl 或 Br。

在一些实施方案中, R^a 各自独立地选自卤素、-CN、-OH、-NH₂、C₁₋₄ 烷基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基或 -OC₁₋₄ 烷基。

在一些实施方案中, R^a 各自独立地选自卤素、-CN、-OH、-NH₂ 或 C₁₋₄ 烷基。

在一些实施方案中, R^a 各自独立地选自卤素或 C₁₋₃ 烷基。

在一些实施方案中, R^a 各自独立地选自 F、Cl 或 Br。

在一些实施方案中, R^a 各自独立地为 F。

在一些实施方案中, m 选自 0、1 或 2。

在一些实施方案中, m 选自 0 或 1。

在一些实施方案中, m 选自 1。

在一些实施方案中, m 选自 0。

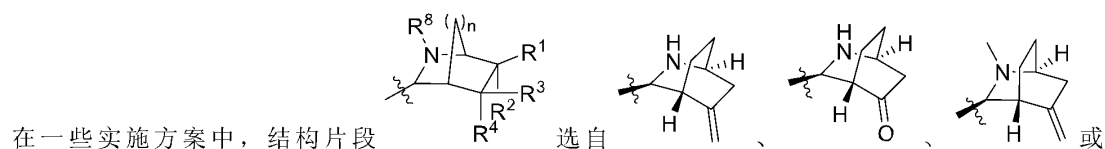
在一些实施方案中, n 选自 1 或 2。在一些实施方案中, n 选自 2。

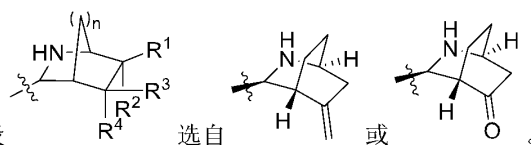
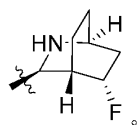
在一些实施方案中, p 选自 0、1 或 2。

在一些实施方案中, p 选自 0 或 1。在一些实施方案中, p 选自 1。

在一些实施方案中, p 选自 0。

在一些实施方案中, q 选自 1。





在一些实施方案中，结构片段

选自

或

在一些实施方案中，所述杂烷基、杂芳基、亚杂芳基、杂环烷基、杂环基、亚杂环基、亚杂环烷基（例如亚杂单环烷基）或亚杂螺环烷基包含 1、2、3 或 4 个选自 B、N、O、S 或 P 的杂原子，其余环原子选自碳。在一些实施方案中，所述杂烷基、杂芳基、亚杂芳基、杂环烷基、杂环基、亚杂环基、亚杂环烷基或亚杂螺环烷基包含 1、2 或 3 个选自 N、O 或 S 的杂原子，其余环原子选自碳。在一些实施方案中，所述杂烷基、杂芳基、亚杂芳基、杂环烷基、杂环基、亚杂环基、亚杂环烷基或亚杂螺环烷基包含 1、2 或 3 个选自 N 或 O 的杂原子，其余环原子选自碳。在一些实施方案中，所述杂烷基、杂芳基、亚杂芳基、杂环烷基、杂环基、亚杂环基、亚杂环烷基或亚杂螺环烷基包含 1 个或 2 个选自 N 或 O 的杂原子，其余环原子选自碳。

在一些实施方案中，所述卤代选自氟代、氯代、或溴代。在一些实施方案中，所述卤代选自氟代或氯代。在一些实施方案中，所述卤代选自氟代。

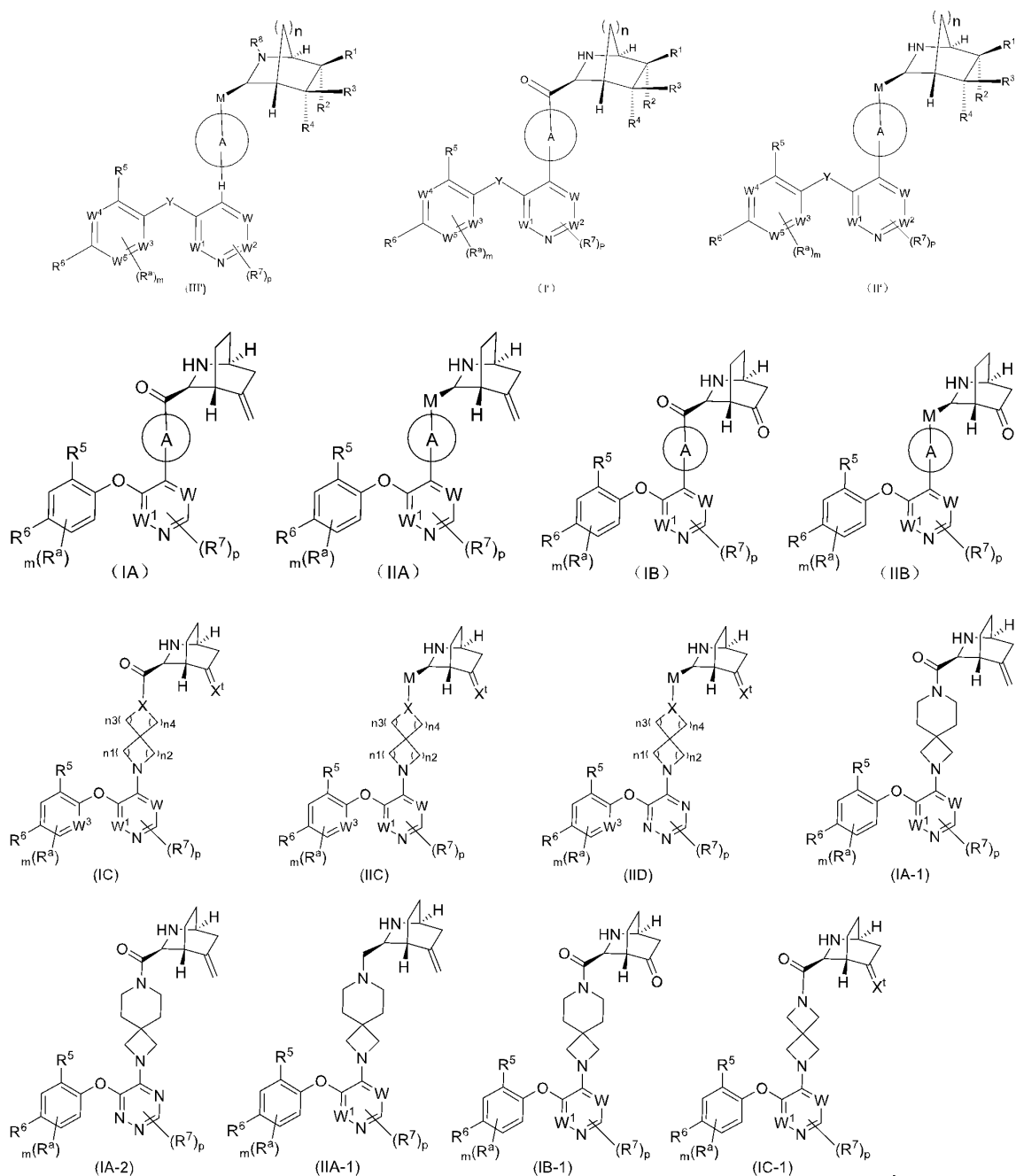
在一些实施方案中，所述 C₁₋₁₀ 选自 C₁₋₉、C₁₋₈、C₁₋₇、C₁₋₆、C₁₋₄、C₁₋₃、或 C₁₋₂。在一些实施方案中，C₁₋₆ 选自 C₁₋₄、C₁₋₃、或 C₁₋₂。在一些实施方案中，所述 C₁₋₄ 选自 C₄、C₃、C₂、或 C₁。在一些实施方案中，所述 C₁₋₃ 选自 C₃、C₂、或 C₁。

在一些实施方案中，所述 C₂₋₁₀ 选自 C₂₋₈、C₂₋₆、C₂₋₅、C₂₋₄、C₂₋₃。在一些实施方案中，所述 C₂₋₆ 选自 C₂₋₄、或 C₂₋₃。在一些实施方案中，所述 C₂₋₄ 选自 C₄、C₃、或 C₂。

在一些实施方案中，所述 C₃₋₆ 选自 C₃₋₅、C₃₋₄、C₄₋₆、C₄₋₅、或 C₅₋₆。在一些实施方案中，所述 C₆₋₁₀ 选自 C₆₋₉、C₆₋₈、C₆₋₇、C₇₋₁₀、C₇₋₉、C₇₋₈、C₈₋₁₀、C₈₋₉、或 C₉₋₁₀。在一些实施方案中，所述 C₃₋₁₀ 选自 C₃₋₉、C₃₋₈、C₃₋₇、C₃₋₆、C₃₋₅、C₃₋₄、C₄₋₁₀、C₄₋₉、C₄₋₈、C₄₋₇、C₄₋₆、C₄₋₅、C₅₋₁₀、C₅₋₉、C₅₋₈、C₅₋₇、C₅₋₆、C₆₋₁₀、C₆₋₉、C₆₋₈、C₆₋₇、C₇₋₁₂、C₇₋₁₀、C₇₋₉、C₇₋₈、C₈₋₁₂、C₈₋₁₀、C₈₋₉、C₉₋₁₂、或 C₉₋₁₀。在一些实施方案中，所述 C₃₋₁₅ 选自 C₃₋₁₂ 或 C₃₋₁₀。在一些实施方案中，所述 C₃₋₁₂ 选自 C₃₋₁₀。在一些实施方案中，所述 C₆₋₁₂ 选自 C₆₋₁₀。

在一些实施方案中，所述 3-6 元选自 3-5 元、3-4 元、4-6 元、4-5 元、或 5-6 元。在一些实施方案中，所述 5-10 元选自 5-8 元、5-7 元、5-6 元、6-10 元、6-9 元、6-8 元、6-7 元、7-10 元、7-9 元、7-8 元、8-10 元、8-9 元、9-10 元。在一些实施方案中，所述 3-10 元选自 3-9 元、3-8 元、3-7 元、3-6 元、3-5 元、3-4 元、4-10 元、4-9 元、4-8 元、4-7 元、4-6 元、4-5 元、5-10 元、5-9 元、5-8 元、5-7 元、5-6 元、6-10 元、6-9 元、6-8 元、6-7 元、7-10 元、7-9 元、7-8 元、8-10 元、8-9 元、9-10 元。在一些实施方案中，所述 3-15 元选自 3-12 元或 3-10 元。在一些实施方案中，所述 3-12 元选自 3-10 元。在一些实施方案中，所述 5-12 元选自 5-10 元。

在一些实施方案中，本公开的式 (I)、式 (II) 或式 (III) 化合物或其药学上可接受的盐选自以下式 (I')、式 (II')、式 (III')、式 (IA)、式 (IIA)、式 (IB)、式 (IIB)、式 (IC)、式 (IIC)、式 (IID)、式 (IA-1)、式 (IA-2)、式 (IIA-1)、式 (IB-1) 或式 (IC-1) 化合物或其药学上可接受的盐：



其中, Y、H、n1、n2、n3、n4、W、W¹、W²、W³、W⁴、W⁵、m、p、n、环A、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R^a及M的定义如本公开所述;

X¹选自O或CH(R²), 其中R²选自氢、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基或C₁₋₆杂烷基, 所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基或C₁₋₆杂烷基任选地被一个或多个卤素、-CN、-OH或-NH₂取代。

在一些实施方案中, X¹为O。在一些实施方案中, X¹选自CH(R²)。在一些实施方案中, X¹为CH₂。

在一些实施方案中, R²选自氢、C₁₋₄烷基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基或C₁₋₄杂烷基, 所述C₁₋₄烷基、C₂₋₄烯基

基、C₂₋₄ 炔基或 C₁₋₄ 杂烷基任选地被一个或多个卤素、-CN、-OH 或-NH₂ 取代。

在一些实施方案中，R^{c2} 选自氢、C₁₋₄ 烷基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基或 C₁₋₄ 杂烷基。

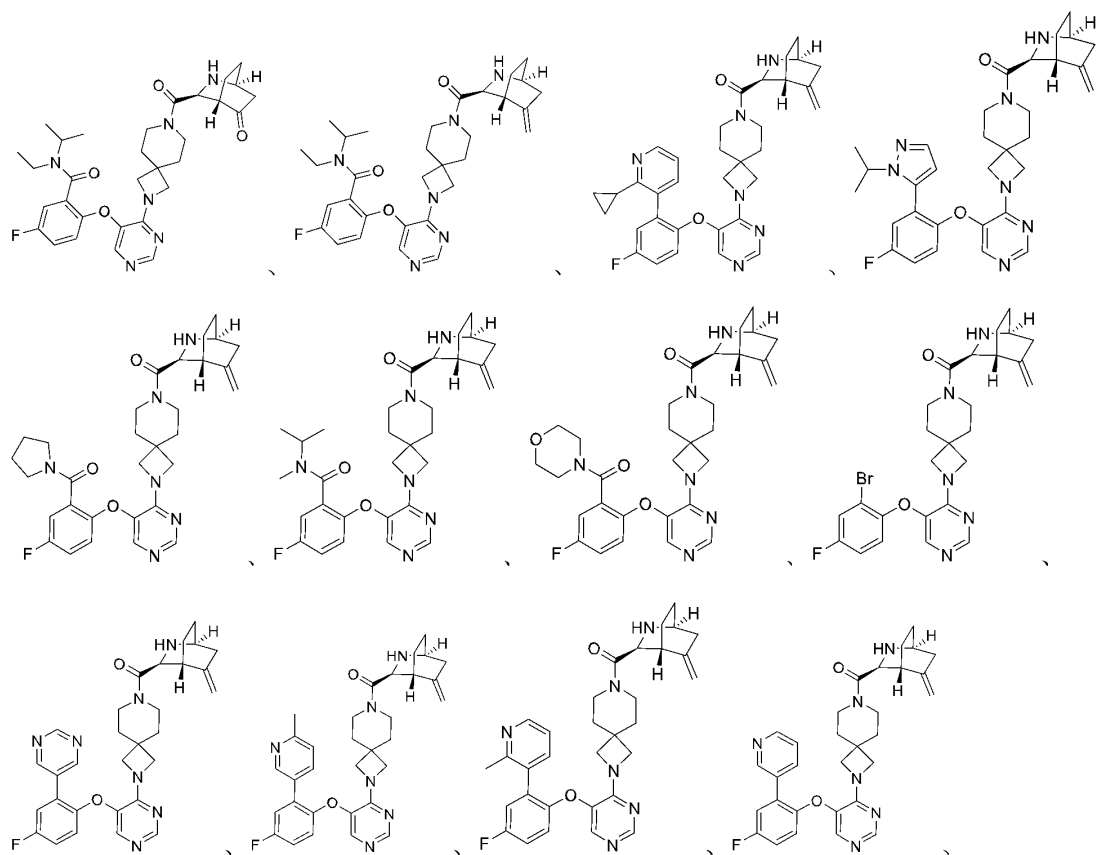
在一些实施方案中，R^{c2} 选自氢或 C₁₋₃ 烷基。

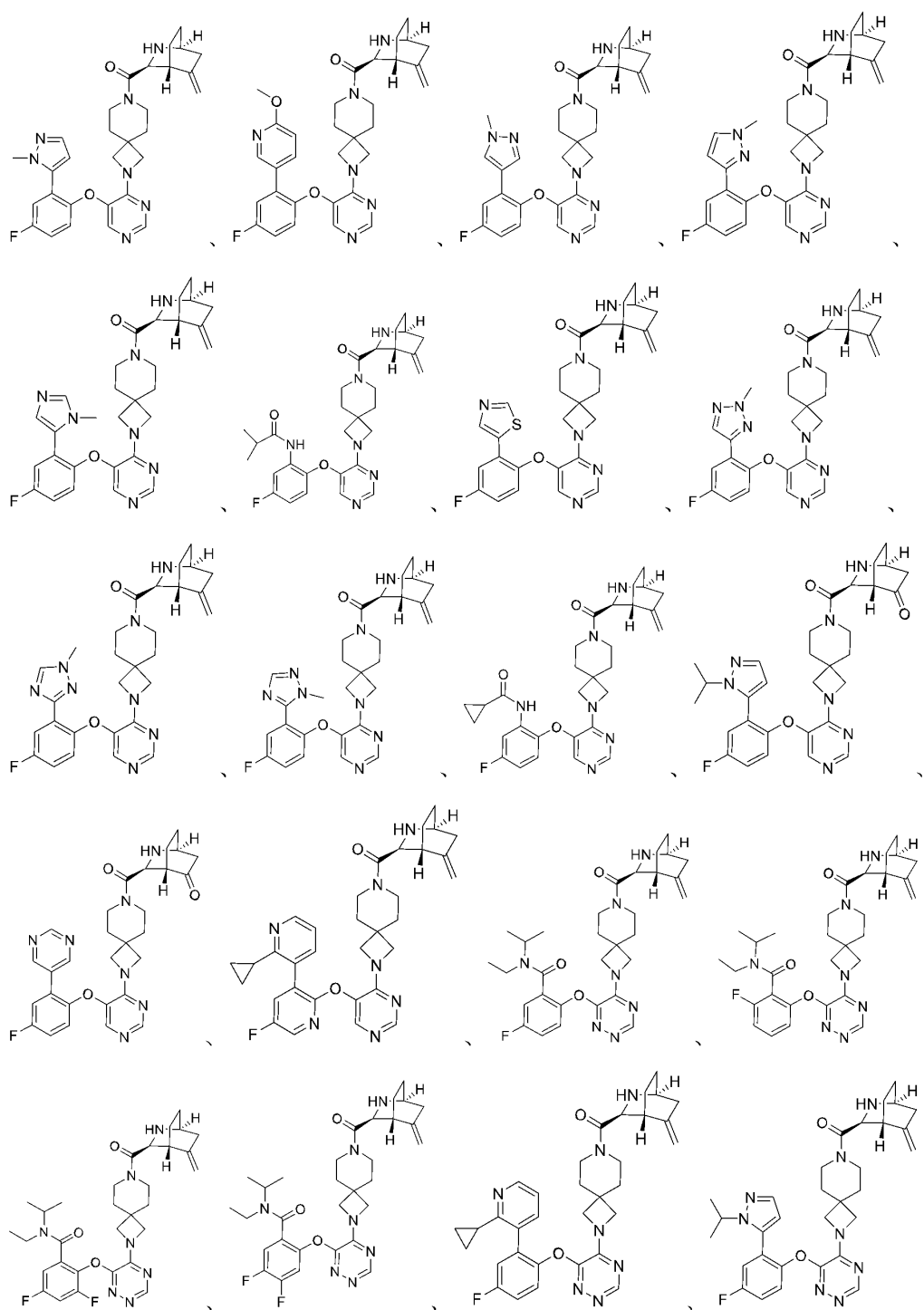
在一些实施方案中，R^{c2} 为氢。

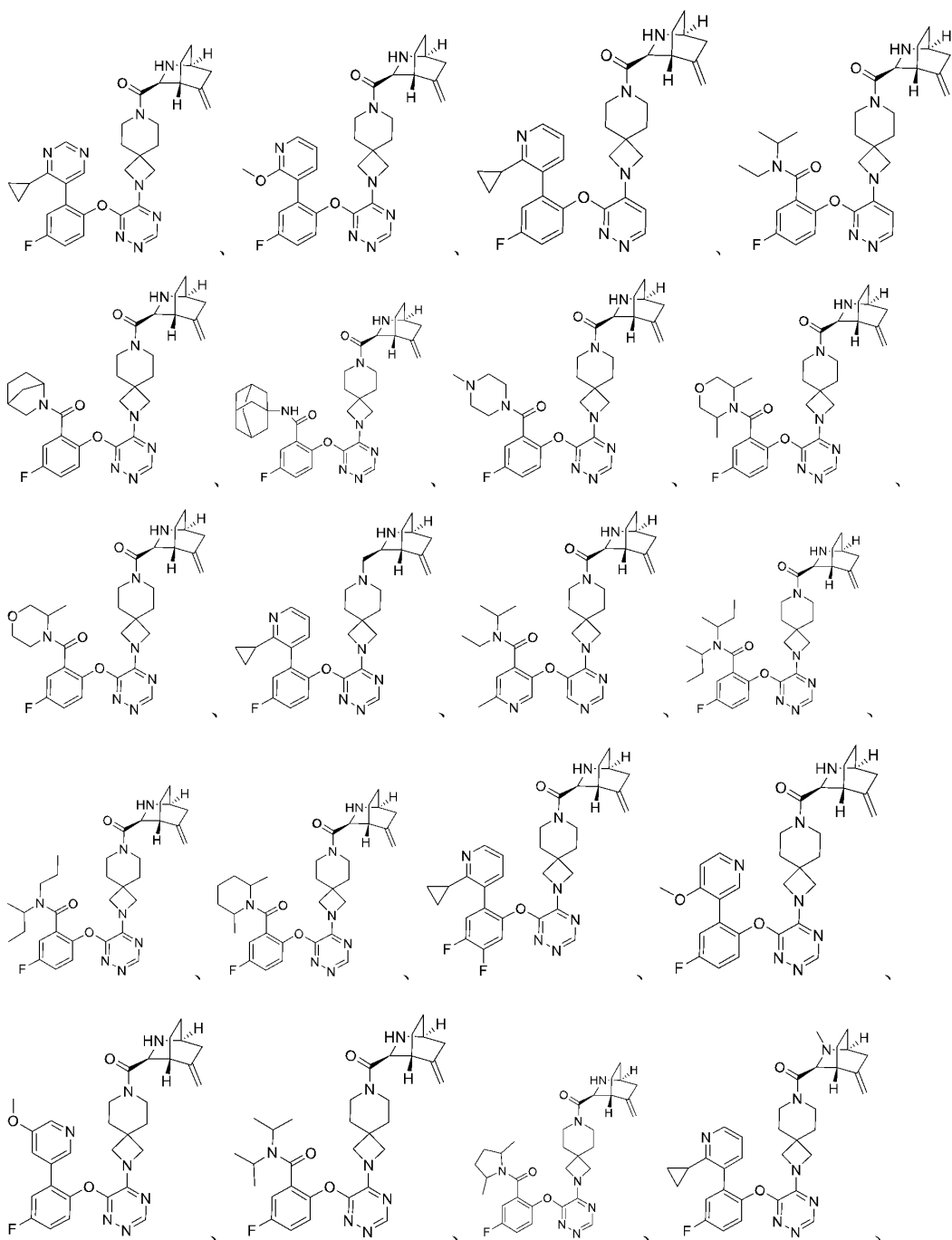
在一些实施方案中，本公开包含上述定义的变量及其实施方案，以及它们的任意组合。

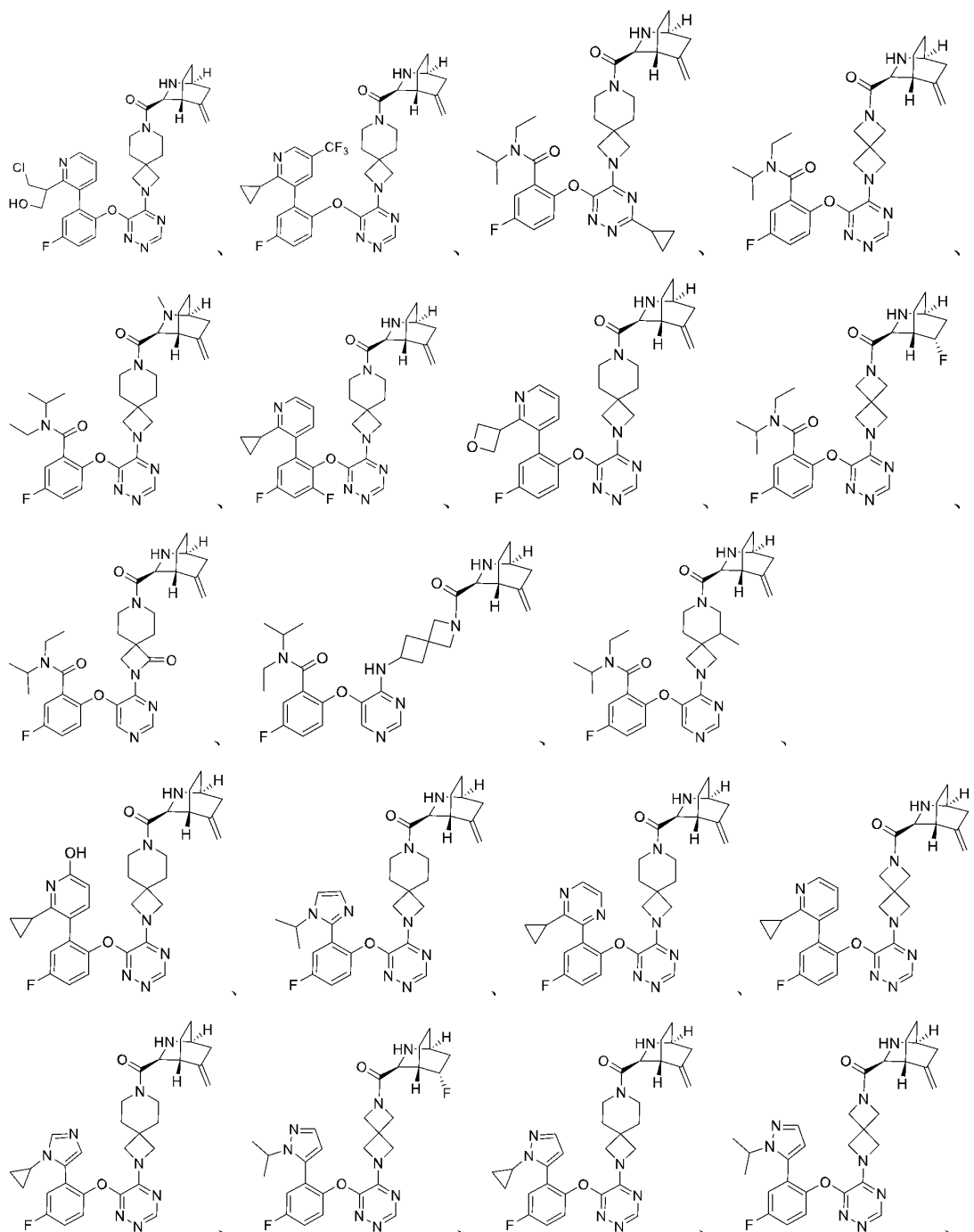
应理解，如以上所述的本公开的化合物的任何实施方案和本文关于如以上所述的本公开的化合物中的特定 Y、环 A、H、W、M、R^u、R^v、W¹、W²、W³、W⁴、W⁵、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R^a、R^{a'}、R^{b'}、R^{a''}、R^{a1}、R^{b1}、R^{c1}、R^{d1}、R^{c2} 及 R^{d2} 所阐述的任何具体取代基可以独立地与本公开的其它实施方案和/或化合物的取代基组合以形成以上未具体阐述的本公开的实施方案。此外，在具体实施方案和/或权利要求中关于任何特定 Y、环 A、H、W、M、R^u、R^v、W¹、W²、W³、W⁴、W⁵、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R^a、R^{a'}、R^{b'}、R^{a''}、R^{a1}、R^{b1}、R^{c1}、R^{d1}、R^{c2} 及 R^{d2} 取代基公开了取代基范围的情况下，应理解，可以从该范围中删除一个或多个取代基，并且剩余的取代基范围也应被认为是本公开的实施方案。应理解，在取代基 R^a 存在时（即 m 不为 0 时），其在 W³、W⁴、或 W⁵ 的位置发生取代；在取代基 R⁷ 存在时（即 p 不为 0 时），其在 W、W¹、或 W² 的位置发生取代。

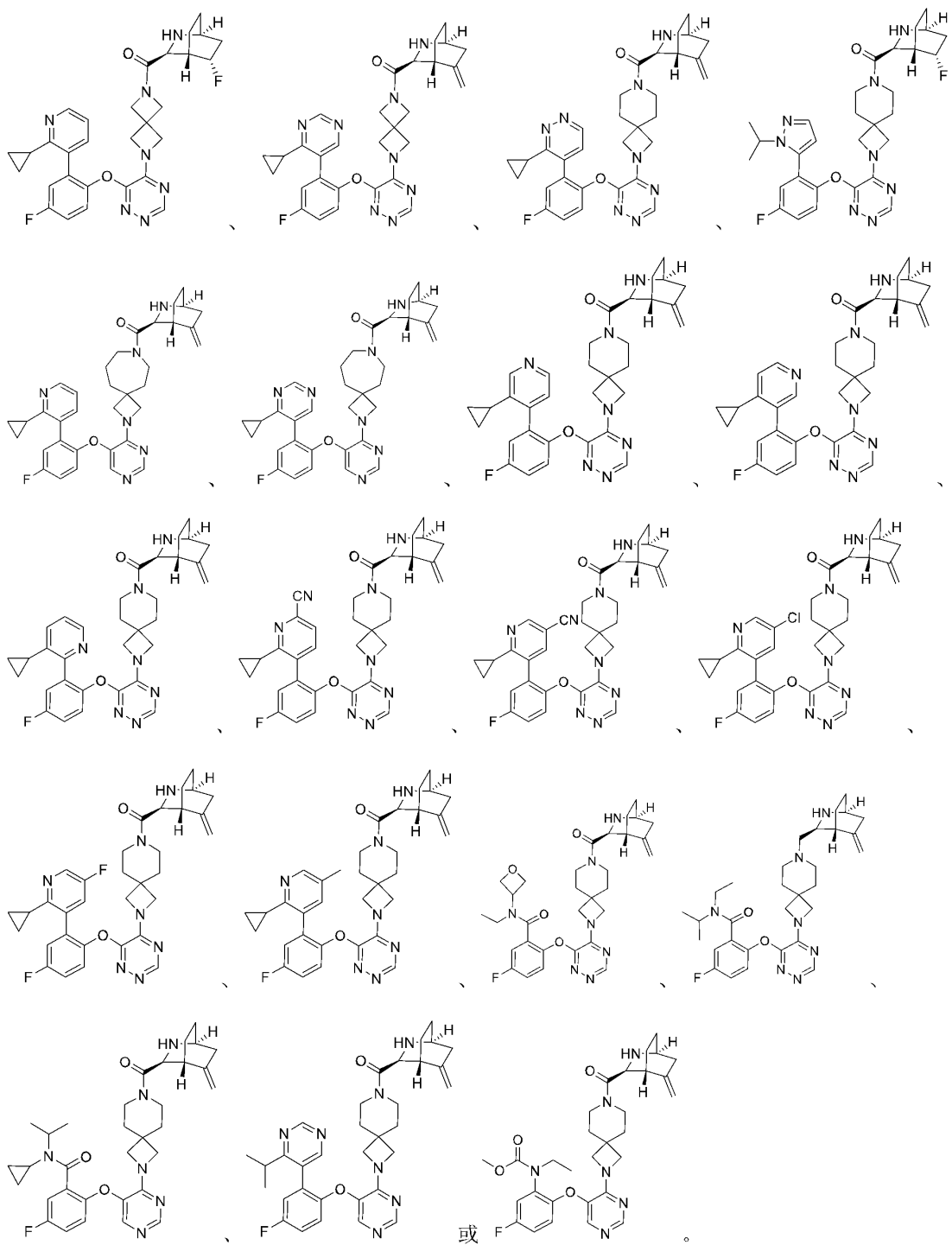
在一些实施方案中，以下化合物或其药学上可接受的盐：











另一方面, 本公开提供了药物组合物, 其包含本公开的上述化合物或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中, 本公开的药物组合物还包括药学上可接受的辅料。

另一方面, 本公开提供了一种治疗哺乳动物中疾病的方法, 所述方法包括对需要该治疗的哺乳动物, 优选人类, 给予治疗有效量的上述化合物或其药学上可接受的盐、或其药物组合物。

另一方面,本公开提供了上述化合物或其药学上可接受的盐、或其药物组合物在制备治疗疾病的药物中的用途。

另一方面,本公开提供了上述化合物或其药学上可接受的盐、或其药物组合物在治疗疾病中的用途。

另一方面,本公开提供了治疗疾病的上述化合物或其药学上可接受的盐、或其药物组合物。

在一些实施方案中,所述疾病选自 Menin 蛋白相关的疾病。在一些实施方案中,所述疾病选自癌症。优选地,所述癌症选自白血病;在一些实施方案中,所述癌症或白血病选自髓系白血病(或急性髓系白血病)。

技术效果

本公开的化合物具有以下一种或多种有益效果:较好的 MOLM-13 细胞和/或 MV-4-11 细胞增殖抑制活性,同时具有抑制 Menin-MLL 蛋白结合的活性;肝微粒体代谢稳定;良好的体内药代动力学性质(例如 AUC、Cmax 或 T1/2);体内良好的药效。

定义

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

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

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

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

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

本文中的 m-n 元,是该部分具有给定范围中的整数元。例如“3-12 元”是指该基团可具有 3 元、4 元、5 元、6 元、7 元、8 元、9 元、10 元、11 元或 12 元。例如“5-10 元”是指该基团可具有 5 元、6 元、7 元、8 元、9 元或 10 元。

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

当一个取代基的键交叉连接到一个环上的两个原子之间时,这种取代基可以与这个环上的任意原子相

键合。例如,结构单元  或  表示其可在环己基或者环己二烯上的任意一个位置

发生取代。

术语“卤”或“卤素”是指氟、氯、溴和碘。

术语“羟基”是指-OH 基团。

术语“氨基”是指-NH₂ 基团。

术语“硝基”是指-NO₂ 基团。

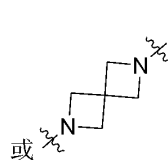
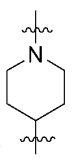
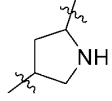
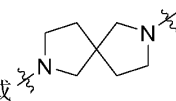
术语“氰基”是指-CN 基团。

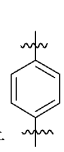
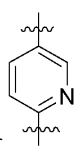
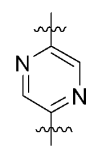
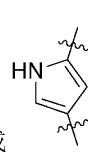
术语“烷基”是指通式为 C_nH_{2n+1} 的烃基。该烷基可以是直链或支链的。例如，术语“C₁₋₆ 烷基”指含有 1 至 6 个碳原子的烷基（例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、1-甲基丁基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、新戊基、己基、2-甲基戊基等）。类似地，烷氧基、烷基氨基、二烷基氨基、烷基磺酰基和烷硫基的烷基部分（即烷基）具有上述相同定义。

术语“亚烷基”是指烷基的任意位置除去一个氢而形成的二价基团，例如，术语“C₁₋₆ 亚烷基”指含有 1 至 6 个碳原子的亚烷基；术语“C₁₋₄ 亚烷基”指含有 1 至 4 个碳原子的亚烷基，包括但不限于-CH₂-、-CH₂CH₂-、-CH₂CH₂CH₂-或-CH₂CH₂CH₂CH₂-。其它例如“亚环烷基”、“亚杂环基”、“亚杂螺环烷基”、“亚杂环烷基”、“亚芳基”或“亚杂芳基”的基团定义类似，表示其为二价基团。例如，术语“C₃₋₁₂ 亚环烷基”指含有 3 至 12 个

碳原子的亚环烷基；术语“6-10 元亚环烷基”指含有 6 至 10 个碳原子的亚环烷基，包括但不限于 、



或  等。亚杂环烷基的非限制性实例包括 、 或  等。亚芳基的实例

包括但不限于 。亚杂芳基的实例包括但不限于 、 或  等。

术语“烷氧基”指-O-烷基。

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

术语“炔基”是指由碳原子和氢原子组成的直链或支链的具有至少一个三键的不饱和脂肪族烃基。炔基的非限制性实例包括但不限于乙炔基（-C≡CH）、1-丙炔基（-C≡C-CH₃）、2-丙炔基（-CH₂-C≡CH）、1,3-丁二炔基（-C≡C-C≡CH）等。

术语“双环”或“双环基”指含有两个环的环状基团，其可以是完全饱和、部分饱和或芳香的。所述双环

可以全部由 C 原子组成, 可以含有一个或多个例如选自 N、O、S 或 P 的杂原子。所述双环可以是稠环、桥环或螺环。

术语“环烷基”是指完全饱和的碳环。除非另有指示, 该碳环通常为 5~20 元或 3 至 10 元环。除非另有指示, 所述环烷基可以是单环、双环或三环。环烷基非限制性实例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、降冰片基(双环[2.2.1]庚基)、双环[2.2.2]辛基、金刚烷基等。

除非另有规定, 术语“杂”表示杂原子或杂原子团(即含有杂原子的基团), 包括碳(C)和氢(H)以外的原子以及含有这些杂原子的基团, 例如杂原子包括但不限于包括氧(O)、氮(N)、硫(S)、磷(P)、硅(Si)、锗(Ge)、铝(Al)、硼(B), 具体的杂原子或杂原子团例如: -O-、-S-、-N=、=O、=S、-P(=O)-、-P(=O)₂-、-P(=O)O-、-P(=O)₂O-、-C(=O)O-、-C(=O)-、-C(=S)-、-S(=O)-、-S(=O)₂-、以及任选地被取代的-C(=O)N(H)-、-N(H)-、-C(=NH)-、-S(=O)₂N(H)-或-S(=O)N(H)-。优选地, 术语“杂”表示杂原子或杂原子团(即含有杂原子的基团)的杂原子选自氧、氮或硫。

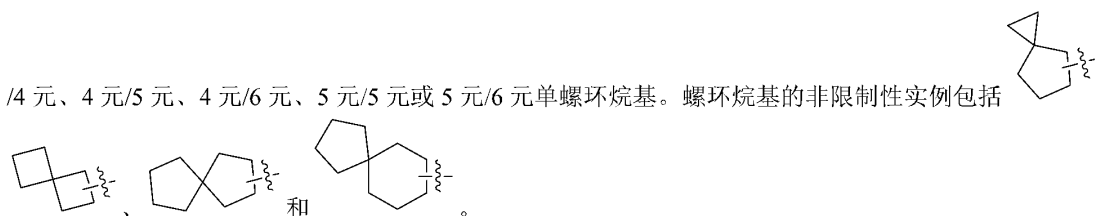
术语“杂烷基”是直链或者支链烷基, 由一定数目的碳原子和至少一个杂原子组成, 其在链中优选具有 1 至 14 个碳、更优选 1 至 10 个碳, 进一步更优选为 1 至 6 个碳, 最优选为 1 至 3 个碳, 其中杂原子优选自 S、O 和 N 杂原子, 个数优选自 1 个、2 个或 3 个。其中氮原子和硫原子任选地被氧化, 氮原子任选地被季铵化。杂原子或杂原子团可以位于杂烷基的任何内部位置, 包括该烷基附着于分子其余部分的位置示例性杂烷基包括烷基醚、仲烷基胺和叔烷基胺、酰胺、硫醚(alkyl sulfide)等, 包括烷氧基、烷硫基、烷氨基; 除非另有规定, C₁₋₆ 杂烷基包括 C₁、C₂、C₃、C₄、C₅ 和 C₆ 的杂烷基, 例如 C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基、C₁₋₆ 烷氨基。

术语“杂环基”是指完全饱和的或部分不饱和的(但不是完全不饱和的杂芳族)并且可以以单环、桥环、并环或螺环存在的非芳族环。除非另有指示, 该杂环通常为含有 1 至 3 个独立地选自硫、氧、氮、磷、硅和/或硼的杂原子(优选 1 或 2 个杂原子)的 3 至 20 元环、3 至 15 元环、3 至 12 元环或 3 至 10 元环(例如 3 元、4 元、5 元、6 元、7 元、8 元、9 元或 10 元)、4 至 8 元环、5 至 8 元环或 5 至 6 元环。杂环基的非限制性实例包括但不限于环氧乙烷基、四氢呋喃基、二氢呋喃基、吡咯烷基、N-甲基吡咯烷基、二氢吡咯基、哌啶基、哌嗪基、吡唑烷基、4H-吡喃基、吗啉基、硫代吗啉基、四氢噻吩基等。

术语“螺环”是指单环之间共用一个碳原子(称螺原子)的完全饱和、或部分不饱和的多环系统, 包括碳环和杂环。除非另有指示, 所述螺环为 5 至 20 元, 优选为 6 至 14 元, 更优选为 9 至 14 元。当螺环为杂环时, 该多环中一个或多个环原子选自 N、O、S(O)_n、P(O)_n(其中 n 为 0、1 或 2)的杂原子(优选 1 或 2 个杂原子), 其余环原子为碳原子。

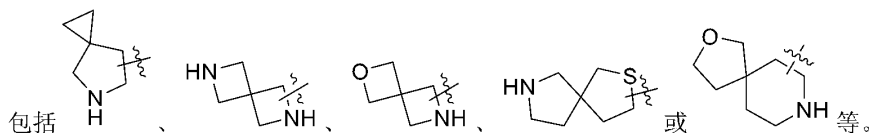
术语“螺环烷基”是指单环之间共用一个碳原子(称螺原子)的完全饱和的全碳多环。除非另有指示, 所述螺环烷基为 5 至 20 元, 优选为 6 至 14 元, 更优选为 9 至 14 元。根据环与环之间共用螺原子的数目将螺环烷基分为单螺环烷基、双螺环烷基或多螺环烷基, 优选为单螺环烷基和双螺环烷基, 更优选为 4 元

/4 元、4 元/5 元、4 元/6 元、5 元/5 元或 5 元/6 元单螺环烷基。螺环烷基的非限制性实例包括



术语“杂螺环烷基”是指单环之间共用一个碳原子(称螺原子)的完全饱和的多环, 且该多环中一个或

多个环原子选自 N、O、S(O)_n、P(O)_n (其中 n 为 0、1 或 2) 的杂原子 (优选 1 或 2 个杂原子), 其余环原子为碳原子。除非另有指示, 所述螺杂环烷基为 5 至 20 元, 优选为 6 至 14 元, 更优选为 6 至 10 元。根据环与环之间共用螺原子的数目将螺杂环分为单螺杂环、双螺杂环或多螺杂环, 优选为单螺杂环或双螺杂环, 更优选为 4 元/4 元、4 元/5 元、4 元/6 元、5 元/5 元或 5 元/6 元单螺杂环。螺杂环烷基的非限制性实例



术语“桥环”是指两个环共用三个或三个以上原子的完全饱和、或部分不饱和的多环系统, 包括碳环和杂环。除非另有指示, 所述桥环为 5~20 元或 5~14 元, 优选 6~14 元, 更优选 6~10 元。根据成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环桥环, 优选为双环或三环, 更优选为双环。当桥环为杂环时, 该多环中一个或多个环原子选自 N、O、S(O)_n、P(O)_n (其中 n 为 0、1 或 2) 的杂原子 (优选 1 或 2 个杂原子), 其余环原子为碳原子。

术语“杂环烷基”是指完全饱和的含有杂原子的环状基团。除非另有指示, 该杂环烷基通常为含有 1 至 3 个独立地选自 N、O、S(O)_n、P(O)_n (其中 n 为 0、1 或 2) 的杂原子 (优选 1 或 2 个杂原子) 的环。除非另有指示, 所述杂环烷基可以是单环、双环或三环基。除非另有指示, 所述杂环烷基可以是单环、螺环、桥环或并环。除非另有指示, 所述杂环烷基包括但不限于 3 至 20 元环、3 至 12 元环、3 至 8 元环或者 5 至 8 元环。3 元杂环烷基的实例包括但不限于环氧乙烷基、环硫乙烷基、环氮乙烷基, 4 元杂环烷基的非限制性实例包括但不限于吡啶基、噁丁环基、噻丁环基, 5 元杂环烷基的实例包括但不限于四氢呋喃基、四氢噻吩基、吡咯烷基、异噁唑烷基、噁唑烷基、异噻唑烷基、噻唑烷基、咪唑烷基、四氢吡唑基, 6 元杂环烷基的实例包括但不限于哌啶基、四氢吡喃基、四氢噻喃基、吗啉基、哌嗪基、1,4-噻噁烷基、1,4-二氧六环基、硫代吗啉基、1,3-二噻烷基或 1,4-二噻烷基, 7 元杂环烷基的实例包括但不限于氮杂环庚烷基、氧杂环庚烷基、硫杂环庚烷基。优选为具有 5 或 6 个环原子的单环杂环烷基。

术语“芳基”是指具有共轭的 π 电子体系的全碳单环或稠合多环的芳香环基团。除非另有指示, 芳基可以具有 6-20 个碳原子或 6-14 个碳原子或 6-12 个碳原子。芳基的非限制性实例包括但不限于苯基、萘基、蒽基和 1,2,3,4-四氢化萘等。

术语“杂芳基”是指单环或多环体系, 其中含有至少一个选自 N、O、S(O)_n、P(O)_n (其中 n 为 0、1 或 2) 的环原子, 其余环原子为 C, 并且具有至少一个芳香环。除非另有指示, 所述杂芳基可以是单环、双环或三环基。除非另有指示, 所述杂芳基可以具有单个 5 至 8 元环, 或包含 6~20 个或 6 至 14 个, 尤其是 6 至 10 个环原子的多个稠合环。杂芳基的非限制性实例包括但不限于吡咯基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、噁唑基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、喹啉基、异喹啉基、四唑基、三唑基、三嗪基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、吲哚基、异吲哚基等。

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

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

术语“治疗有效量”意指(i) 治疗本文中所述的特定疾病、病况或障碍, (ii) 减轻、改善或消除本文中所述的特定疾病、病况或障碍的一种或多种症状, 或(iii) 预防或延迟本文中所述的特定疾病、病况或障碍的

一种或多种症状发作的本公开化合物的用量。构成“治疗有效量”的本公开化合物的量取决于该化合物、疾病状态及其严重性、给药方式以及待被治疗的哺乳动物的年龄而改变，但可例行性地由本领域技术人员根据其自身的知识及本公开内容而确定。

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

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

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

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

词语“包括 (comprise)”或“包含 (comprise)”及其英文变体例如 comprises 或 comprising 应理解为开放的、非排他性的意义，即“包括但不限于”。

除非另外特别说明，否则单数术语涵盖复数术语，并且复数术语涵盖单数术语。除非另外特别说明，否则词语“一个”或“一种”意指“至少一个”或“至少一种”。除非另外说明，否则“或”的使用意指“和/或”。

本公开的化合物可以存在特定的几何或立体异构体形式。本公开设想所有的这类化合物，包括顺式和反式异构体、(-)和(+)对映体、(R)-和(S)-对映体、非对映异构体、(D)-异构体、(L)-异构体，及其外消旋混合物和其它混合物，例如对映异构体或非对映体富集的混合物，所有这些混合物都属于本公开的范围之内。烷基等取代基中可存在另外的不对称碳原子。所有这些异构体以及它们的混合物，均包括在本公开的范围之内。

除非另有说明，“(D)”或者“(+)”表示右旋，“(L)”或者“(-)”表示左旋，“(DL)”或者“(±)”表示外消旋。

除非另有说明，用楔形实线键 () 和楔形虚线键 () 表示一个立体中心的绝对构型，用直形实线键 () 和直形虚线键 () 表示立体中心的相对构型。

可以通过手性合成或手性试剂或者其他常规技术制备光学活性的(R)-和(S)-异构体以及 D 和 L 异构体。如果想得到本公开某化合物的一种对映体，可以通过不对称合成或者具有手性助剂的衍生作用来制备，其中将所得非对映体混合物分离，并且辅助基团裂开以提供纯的所需对映异构体。或者，当分子中含有碱性官能团（如氨基）或酸性官能团（如羧基）时，与适当的光学活性的酸或碱形成非对映异构体的盐，然后通过本领域所公知的常规方法进行非对映异构体拆分，然后回收得到纯的对映体。此外，对映异构体和非对映异构体的分离通常是通过使用色谱法完成的，所述色谱法采用手性固定相，并任选地与化学衍生法相结合（例如由胺生成氨基甲酸盐）。

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

某些同位素标记的本公开化合物（例如用 ^3H 及 ^{14}C 标记的那些）可用于化合物和/或底物组织分布分析

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

此外，用较重同位素（诸如氘（即 ^2H 或 D ））取代可以提供某些由更高的代谢稳定性产生的治疗优点（例如增加的体内半衰期或降低的剂量需求），并且因此在某些情形下可能是优选的，其中氘取代可以是部分或完全的，部分氘取代是指至少一个氢被至少一个氘取代，完全氘取代是指基团上的所有氢均被氘取代，例如甲基（ $-\text{CH}_3$ ）完全被氘取代即为 $-\text{CD}_3$ 。

本公开的和化合物可以以其互变异构体形式存在，并且所有这样的形式包含于本公开的范围。术语“互变异构体”或“互变异构体形式”是指可经由低能垒互变的不同能量的结构异构体。例如，质子互变异构体（也称为质子转移互变异构体）包括经由质子迁移的互变，如酮-烯醇及亚胺-烯胺异构化。质子互变异构体的具体实例可以是咪唑部分，其中质子可在两个环氮间迁移。

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

给予本公开化合物或其药学上可接受的盐或其药物组合物的典型途径包括但不限于口服、局部、吸入、肠胃外、鼻内、眼内、肌内、皮下、静脉内给药。

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

本文公开所述的（I）化合物的所有给予方法中，每天给药的剂量为 0.001 到 2000mg/kg 体重，以单独或分开剂量的形式。

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

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

本领域合成路线规划中的一个重要考量因素是为反应性官能团（如本公开中的氨基）选择合适的保护基，例如，可参考 *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis* (4th Ed). Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons, Inc.，将本公开引用的所有参考文献整体上并入本公开。

为了描述和公开的目的，以引用的方式将所有的专利、专利申请和其它已确定的出版物在此明确地并入本文。这些出版物仅因为它们的公开早于本公开的申请日而提供。所有关于这些文件的日期或这些文件的内容的表述是基于申请者可得的信息，并且不构成任何关于这些文件的日期或这些文件的内容的正确性的承认。而且，在任何国家，在本公开中对这些出版物的任何引用并不构成关于该出版物成为本领域的公知常识的一部分的认可。

本公开采用以下缩略词：

DCM 代表二氯甲烷；PE 代表石油醚；THF 代表四氢呋喃；EA 代表乙酸乙酯；EDCI 代表 1-乙基-(3-二甲氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐；HOBt 代表 1-羟基苯并三氮唑；DMF 代表 N,N-二甲基甲酰胺；TEA 代表三乙胺；m-CPBA 代表间氯过氧苯甲酸；Pd(dppf)Cl₂ 代表[1,1'-双(二苯基磷)二茂铁]二氯化钯；DBU 代表

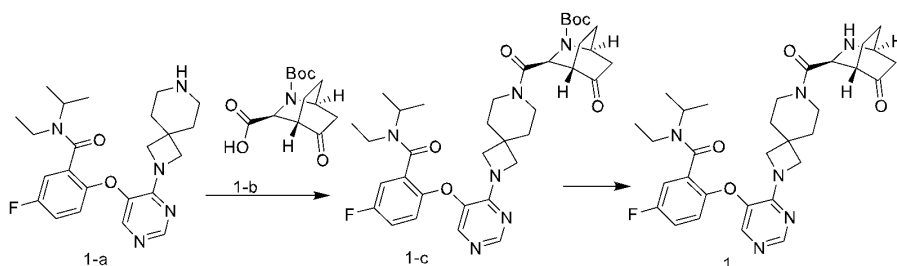
1,8-二氮杂双环(5,4,0)-7-十一碳烯; DMAP 代表 4-二甲氨基吡啶。

具体实施方式

为清楚起见,进一步用实施例来阐述本公开,但是实施例并非限制本公开的范围。对本领域的技术人员而言,在不脱离本公开精神和范围的情况下,针对本公开具体实施方式进行各种变化和改进将是显而易见的。本公开所使用的所有试剂是市售的,无需进一步纯化即可使用。

本公开的化合物可以通过实施例的类似制备方法得到,包括但不限于调整结构类似的原料、试剂或工艺参数。本公开的化合物可以通过 MS 或 HNMR 获得其结构确认信息。本公开的化合物也可以通过相同的效果试验方法得到结果。

实施例 1: 化合物 1 的制备



步骤一: 化合物 1-c 的制备

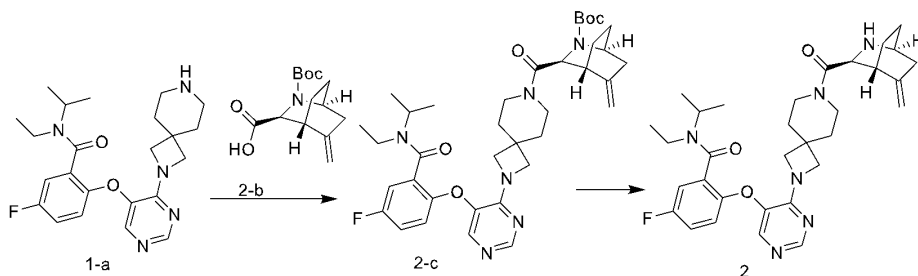
将化合物 1-a (35mg)、化合物 1-b (22mg)、EDCI (23mg)、HOBt (17mg)、三乙胺 (25mg) 和 DMF (2mL) 加入至反应瓶中,室温搅拌过夜。检测反应完全,加入乙酸乙酯和饱和食盐水搅拌分液,水相再用乙酸乙酯萃取,合并有机相,有机相用饱和食盐水洗涤,干燥、过滤、减压浓缩得 50mg 化合物 1-c,未经纯化直接投下一步。ESI-MS: $m/z = 679.44 [M+H]^+$ 。

步骤二: 化合物 1 的制备

将化合物 1-c (50 mg) 加入装有二氯甲烷 (6mL) 的反应瓶中,搅拌溶解,缓慢滴加三氟乙酸 (2mL),滴毕、室温搅拌反应,检测反应完全,加水,用 TEA 调节 pH 至 8 左右,分液,水相用 DCM 萃取,合并有机相,干燥、过滤、浓缩,经制备液相纯化分离得到 23mg 化合物 1。ESI-MS: $m/z = 579.28 [M+H]^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ_{H} 1.24~1.84 (11H, m), 1.90 (6H, m), 2.28~2.46 (3H, m), 3.13~3.53 (6H, m), 3.74 (1H, m), 3.94~3.84 (4H, m), 4.21~4.16 (1H, m), 4.41 (1H, m), 7.06 (1H, m), 7.23~7.31 (2H, m), 7.67~7.74 (1H, m), 8.26~8.28 (1H, m)。

实施例 2: 化合物 2 的制备



步骤一: 化合物 2-c 的制备

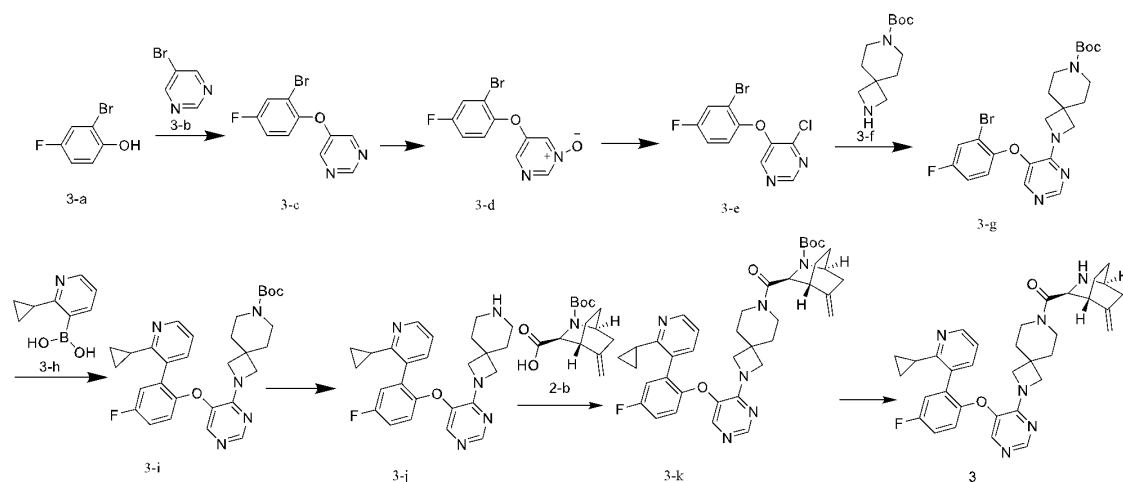
参考实施例 1 中化合物 1-c 的制备方法,将化合物 1-b 换成化合物 2-b,得到化合物 2-c。ESI-MS: $m/z = 677.47 [M+H]^+$ 。

步骤二：化合物 2 的制备

参考实施例 1 中化合物 1-d 的制备方法，将化合物 1-c 换成化合物 2-c，得到化合物 2。ESI-MS: $m/z = 577.30 [M+H]^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ_{H} 1.08~1.90(11H, m), 1.99 (6H, m), 2.38~2.45 (2H, m), 2.92 (1H, d, $J=17.81$ Hz), 3.17~4.10 (12H, m), 4.66 (1H, m), 4.91 (1H, s), 5.01 (1H, d, $J=11.75$ Hz), 6.74 (1H, m), 7.02~6.99 (2H, m), 7.84 (1H, m), 8.41 (1H, d, $J=5.30$ Hz).

实施例 3: 化合物 3 的制备



步骤一：化合物 3-c 的制备

将 3-a (1000mg)、3-b (832mg)、 Cs_2CO_3 (3.42mg) 和 DMF (10mL) 加入至 25mL 反应瓶中， 100°C 搅拌反应 72h。至大部分原料反应完全，反应液过滤，用 DMF 洗涤滤饼，合并滤液，硅胶柱层析 (PE:EA=4:1) 纯化，浓缩得 800mg 化合物 3-c。ESI-MS: $m/z = 268.84 [M+H]^+$ 。

步骤二：化合物 3-d 的制备

向反应瓶中加入 3-c (800mg) 和 DCM (10mL)，冰浴下加入 m-CPBA (1.54g)，加毕室温搅拌反应 24h，至反应完全，反应液加入 NaHSO_3 溶液和 NaHCO_3 溶液搅拌分液，有机相用 NaHCO_3 溶液再洗涤，有机相干燥，过滤浓缩至干得 422mg 化合物 3-d。ESI-MS: $m/z = 284.90 [M+H]^+$ 。

步骤三：化合物 3-e 的制备

冰浴下向 Et_3N (225mg) 的 CHCl_3 (10mL) 溶液中加入 POCl_3 (341mg)，冰浴下将混合液滴入 3-d (422mg) 的 CHCl_3 (5mL) 溶液中，滴毕， 65°C 搅拌反应 4h，至原料反应完全，缓慢加入 NaHCO_3 溶液调节 pH 至 7-8，分液，有机相利用硅胶柱层析 (PE:EA=4:1) 纯化，得 180mg 化合物 3-e。ESI-MS: $m/z = 302.93 [M+H]^+$ 。

步骤四：化合物 3-g 的制备

向 5mL 反应瓶中加入 3-e (180mg)、3-f (134mg)、 Na_2CO_3 (126mg) 和乙腈 (10mL)，室温搅拌 12h，至反应完全，反应液过滤，滤液浓缩至干得 100mg 化合物 3-g。ESI-MS: $m/z = 493.13 [M+H]^+$ 。

步骤五：化合物 3-i 的制备

向反应瓶中加入 3-g (100mg)、3-h (33mg)、 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (15mg)、 K_2CO_3 (56mg)、1,4-二氧六环 (5mL) 和 H_2O (1mL)， N_2 保护， 80°C 搅拌 7h，至反应完全，反应液加水 and 乙酸乙酯，分液，有机相利用硅胶柱层析 (PE:EA=2:1) 纯化，得 100mg 化合物 3-i。ESI-MS: $m/z = 532.27 [M+H]^+$ 。

步骤六：化合物 3-j 的制备

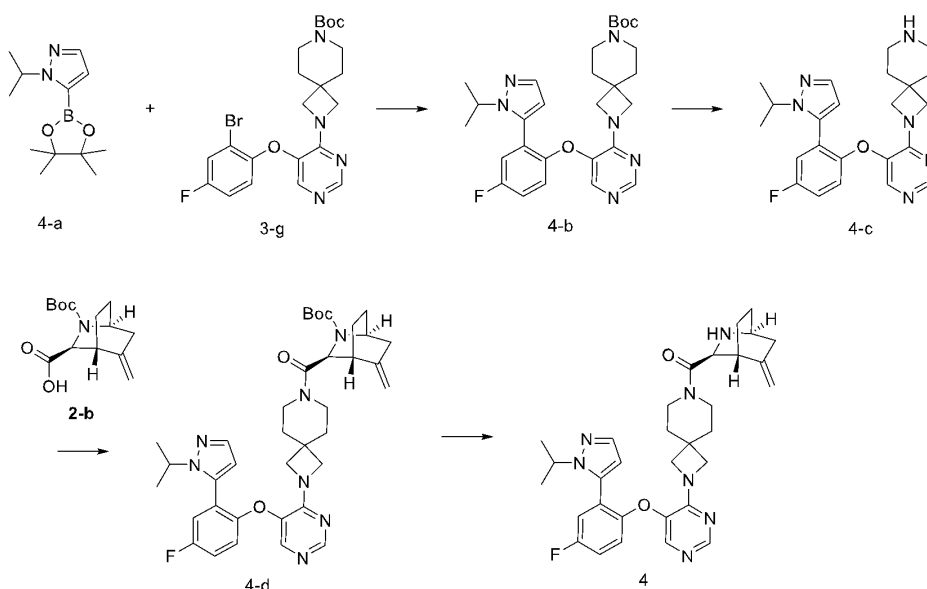
将 3-i (100mg) 加入含有 DCM (6mL) 的反应瓶中搅拌溶解，缓慢滴加 CF_3COOH (2mL)，滴毕，室温搅拌反应，至反应完全，加水，用 TEA 调节 pH 至 8 左右，分液。水相用 DCM 再萃取，合并有机相，干燥过滤浓缩至无液体流出，得 60mg 化合物 3-j。ESI-MS: $m/z = 432.25[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步骤七：化合物 3-k 的制备

参考实施例 1 中化合物 1-c 的制备方法，将化合物 1-a 换成化合物 3-j，将化合物 1-b 换成化合物 2-b，得到化合物 3-k。ESI-MS: $m/z = 681.41 [\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步骤八：化合物 3 的制备

参考实施例 1 中化合物 1-d 的制备方法，将化合物 1-c 换成化合物 3-k，得到化合物 3。ESI-MS: $m/z = 581.42 [\text{M}+\text{H}]^+$ 。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ_{H} 8.45 (1H, dd, $J=1.40, 4.70$ Hz), 8.28~8.30 (3H, m), 7.68 (1H, s), 7.37 (1H, dd, $J=1.50$), 7.12~7.15 (2H, m), 7.01~7.07 (2H, m), 3.78~3.90 (6H, m), 3.47 (1H, m), 3.23~3.33 (2H, m), 2.97 (1H, d, $J=18.26$ Hz), 2.51 (1H, s), 2.44 (1H, dd, $J=1.70, 18.11$ Hz), 1.66~2.06 (10H, m), 1.07 (2H, s), 0.83 (2H, m)。

实施例 4: 化合物 4 的制备**步骤一：化合物 4-b 的制备**

参考实施例 3 中化合物 3-i 的制备方法，将化合物 3-h 换成化合物 4-a，得到化合物 4-b。ESI-MS: $m/z = 523.3 [\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步骤二：化合物 4-c 的制备

参考实施例 3 中化合物 3-j 的制备方法，将化合物 3-i 换成化合物 4-b，得到化合物 4-c。

步骤三：化合物 4-d 的制备

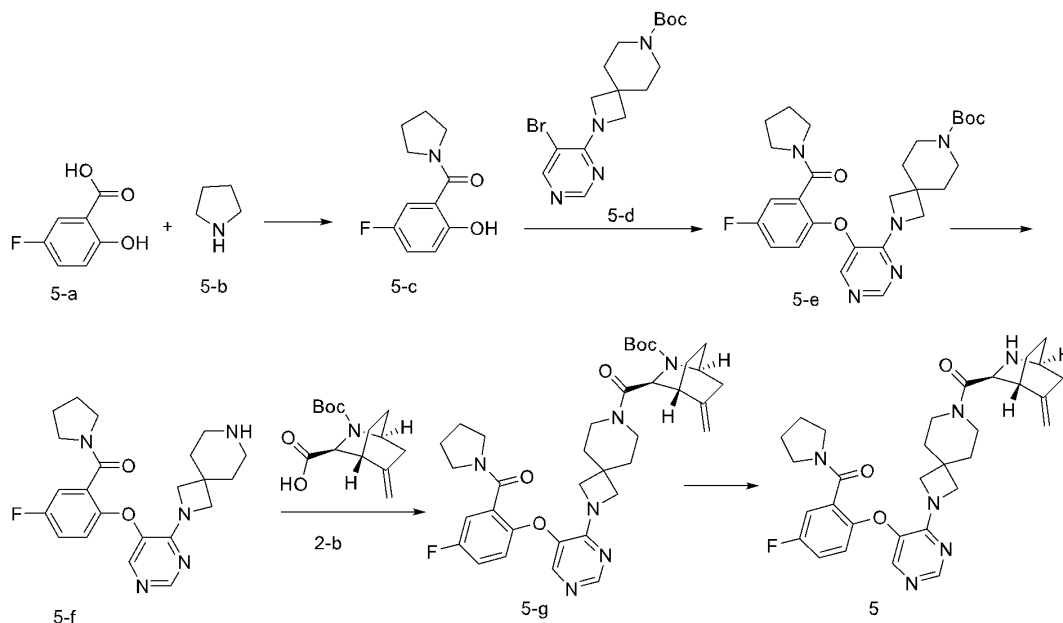
参考实施例 1 中化合物 1-c 的制备方法，将化合物 1-a 换成化合物 4-c，将化合物 1-b 换成化合物 2-b，得到化合物 4-d。

步骤四：化合物 4 的制备

参考实施例 1 中化合物 1-d 的制备方法，将化合物 1-c 换成化合物 4-d，得到化合物 4。ESI-MS: $m/z = 572.28 [\text{M}+\text{H}]^+$ 。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ_{H} 7.41~7.47 (3H, m), 6.89 (1H, s), 6.77 (1H, d), 6.49 (1H, dt, $J=3.03$),

6.42 (1H, dd, J=3.08), 6.32 (1H, dd, J=4.50), 5.48 (1H, d, J=1.70 Hz), 3.72 (1H, s), 3.60 (1H, m), 3.07~3.11 (4H, m), 2.60~2.94 (4H, m), 2.03 (1H, d, J=18.16 Hz), 1.90 (1H, s), 1.79 (1H, d, J=17.91 Hz), 1.29 (1H, m), 1.04 (2H, t, J=4.88 Hz), 0.98 (2H, t, J=5.43 Hz), 0.91 (4H, m), 0.58 (6H, d, J=6.60 Hz).

实施例 5: 化合物 5 的制备



步骤一：化合物 5-c 的制备

将化合物 5-a (200mg)、化合物 5-b (91mg)、EDCI (368mg)、HOBt (259mg)、三乙胺 (258mg) 和 DMF (3mL) 加入至反应瓶中，室温搅拌过夜。检测至反应完全，加入乙酸乙酯和饱和食盐水搅拌分液，水相再用乙酸乙酯萃取，合并有机相，有机相用饱和食盐水洗涤，干燥、过滤、减压浓缩得 121mg 中间体 5-c。ESI-MS: $m/z = 210.05 [M+H]^+$ 。

步骤二：化合物 5-e 的制备

将中间体 5-c (100mg)、化合物 5-d (184mg)、氧化铁铜 (58mg)、乙酰丙酮 (1 滴)、碳酸铯 (313mg) 和 DMF (3mL) 加入至反应瓶中，N₂ 置换，升温至 120℃ 搅拌 20h。检测至反应完全，硅胶柱层析纯化得 40mg 中间体 5-e。ESI-MS: $m/z = 512.27 [M+H]^+$ 。

步骤三：化合物 5-f 的制备

将中间体 5-e (40mg)、三氟乙酸 (1mL) 和二氯甲烷 (3mL) 加入至反应瓶中，室温搅拌 1h，检测至反应完全，加入 NaHCO₃ 水溶液调 pH 至中性，搅拌，分液，有机相减压浓缩，得 40mg 中间体 5-f。ESI-MS: $m/z = 412.25 [M+H]^+$ 。

步骤四：化合物 5-g 的制备

将中间体 5-f (40mg)、中间体 2-b (26mg)、EDCI (28mg)、HOBt (20mg)、三乙胺 (20mg) 和 DMF (3mL) 加入至反应瓶中，室温搅拌过夜。检测至反应完全，加入乙酸乙酯和饱和食盐水搅拌分液，水相用乙酸乙酯萃取，合并有机相，有机相用饱和食盐水洗涤，干燥、过滤、减压浓缩得 50mg 中间体 5-g。ESI-MS: $m/z = 661.44 [M+H]^+$ 。

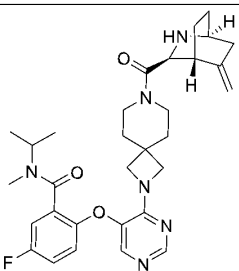
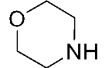
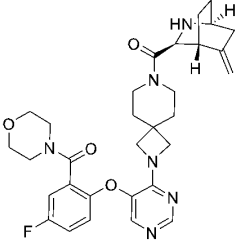
步骤五：化合物 5 的制备

将中间体 5-g (40mg)、三氟乙酸 (1mL) 和二氯甲烷 (3mL) 加入至反应瓶中, 室温搅拌 1h, 检测至反应完全, 搅拌, 分液, 有机相减压浓缩, 经硅胶柱层析纯化分离得 10mg 化合物 5。ESI-MS: $m/z = 561.28$ $[M+H]^+$ 。

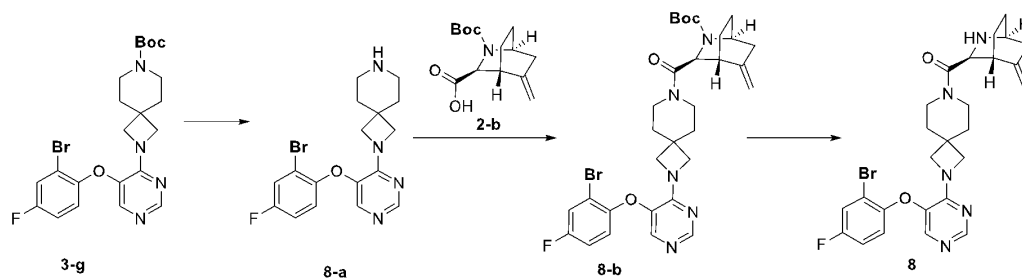
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ_{H} 1.21 ~2.05(13H), 2.43 (1H, dd, $J=1.58, 18.15\text{Hz}$), 2.50 (1H, s), 2.96 (1H, d, $J=18.11\text{ Hz}$), 3.27~3.38 (4H), 3.48 (1H, m), 3.56 (2H, t, $J=6.88\text{ Hz}$), 3.81 (1H, s), 3.89 (1H, m), 3.98~4.02 (4H), 6.79 (1H, dd, $J=4.01, 8.86\text{ Hz}$), 7.03~7.09(2H), 7.84 (1H, s), 8.39 (3H)。

实施例 6~7

参考实施例 5 中化合物 5 的制备方法, 将化合物 5-b 换成下表所示的原料化合物, 得到目标化合物 6 和 7。

实施例	原料化合物	化合物 6~7 结构	ESI-MS: m/z $[M+H]^+$	$^1\text{H-NMR}$
6			563.27	$^1\text{H NMR}$ (500MHz CDCl_3) δ_{H} 8.40 (1H, m), 7.83 (1H, m), 7.03 (1H, m), 6.82 (1H, m), 6.70 (1H, m), 5.05 (1H, s), 4.95 (1H, s), 4.75 (1H, s), 3.98 (6H, m), 3.47 (1H, m), 3.33 (2H, m), 2.95 (3H, s), 2.73 (1H, s), 2.51 (1H, s), 2.43 (1H, d, $J = 18.0$), 2.51 (1H, m), 2.45 (1H, d, $J = 18.1$), 2.04 (1H, m), 1.93 (1H, m), 1.83 (3H, m), 1.68 (3H, m), 1.16 (6H, d, $J = 6.6$).
7			577.31	

实施例 8: 化合物 8 的制备



步骤一: 化合物 8-a 的制备

将中间体 3-g (120mg)、三氟乙酸 (1mL) 和二氯甲烷 (3mL) 加入至反应瓶中, 室温搅拌 1h, 检测至反应完全, 加入 NaHCO_3 水溶液调 pH 至中性, 搅拌, 分液, 有机相减压浓缩, 得 100mg 中间体 8-a。

步骤二: 化合物 8-b 的制备

将中间体 8-a (100mg)、中间体 2-b (68mg)、EDCI (52mg)、HOBt (73mg)、三乙胺 (76mg) 和 DMF (8mL) 加入至反应瓶中, 室温搅拌过夜。检测至反应完全, 加入乙酸乙酯和饱和食盐水搅拌分液,

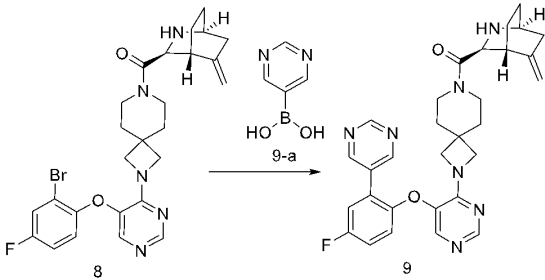
水相再用乙酸乙酯萃取，合并有机相，有机相用饱和食盐水洗涤，干燥、过滤、减压浓缩得 80mg 中间体 8-b。

步骤三：化合物 8 的制备

将中间体 8-b (80mg)、三氟乙酸 (1mL) 和二氯甲烷 (3mL) 加入至反应瓶中，室温搅拌 1h，检测至反应完全，搅拌，分液，有机相减压浓缩，经硅胶柱层析纯化分离得 30mg 化合物 8。ESI-MS: m/z =542.10 $[M+H]^+$ 。

1H -NMR ($CDCl_3$) δ_H 1.59~1.98 (8H, m, $J=7.50$ Hz), 2.40 (1H, d, $J=17.91$ Hz), 2.44 (1H, s), 2.91 (1H, d, $J=17.91$ Hz), 3.32 (1H, m), 3.42 (1H, m), 3.48 (1H, m), 3.67 (1H, m), 3.85 (1H, m), 4.06 (4H, s), 4.66 (1H, s), 4.91 (1H, s), 5.00 (1H, s), 6.86 (1H, dd, $J=4.78, 8.98$ Hz), 7.03 (1H, m, $J=4.84$ Hz), 7.40 (1H, dd, $J=2.88, 7.53$ Hz), 7.69 (1H, s), 8.40 (1H, s).

实施例 9: 化合物 9 的制备



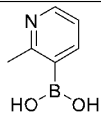
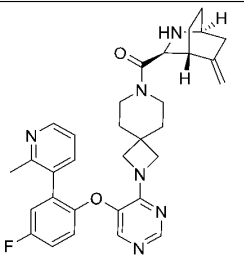
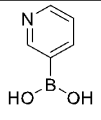
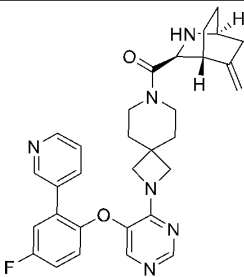
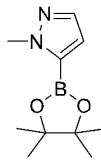
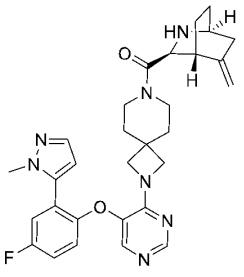
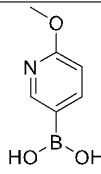
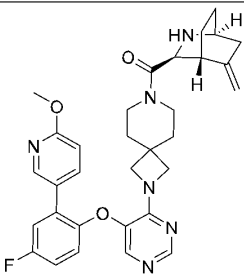
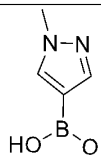
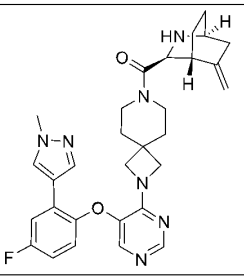
向反应瓶中加入化合物 8 (54mg)、9-a(12mg)、Pd(dppf)Cl₂(7mg)、K₂CO₃(27mg)、1,4-二氧六环(5mL)和 H₂O(1mL)，N₂ 保护，80℃搅拌 7h，检测至原料反应完全，反应液加水 and 乙酸乙酯，分液，有机相经硅胶柱层析分离纯化得 23mg 化合物 9。ESI-MS: m/z =542.21 $[M+H]^+$ 。

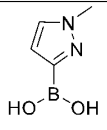
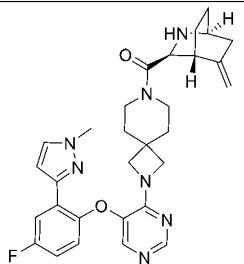
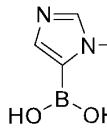
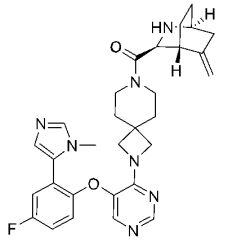
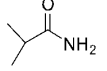
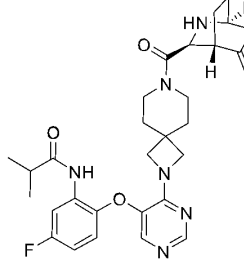
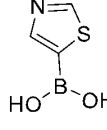
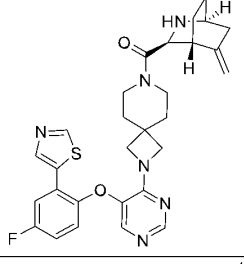
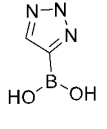
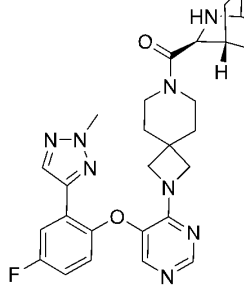
1H -NMR ($CDCl_3$) δ_H 1.74~2.11 (8H, m), 2.52 (1H, d, $J=18.31$ Hz), 2.57 (1H, s), 2.97 (1H, d, $J=18.41$ Hz), 3.34 (2H, m), 3.54 (1H, m), 3.93 (1H, s), 4.02~4.23 (5H, m), 4.77 (1H, s), 5.02 (1H, s), 5.11 (1H, s), 7.20 (1H, dd, $J=4.30, 8.70$ Hz), 7.24~7.32 (2H, m), 7.61 (1H, m), 8.40 (1H, s), 8.97 (2H, s), 9.27 (1H, s), 10.84 (1H, m).

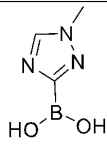
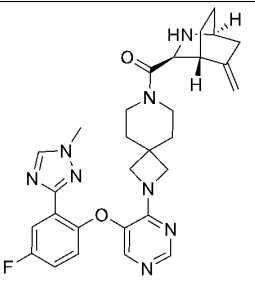
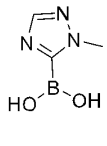
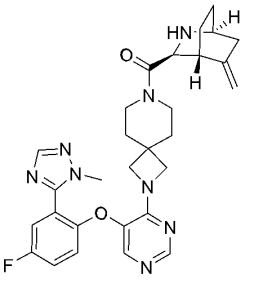
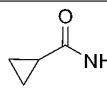
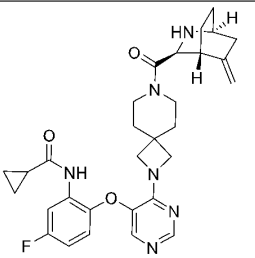
实施例 10~23

参考实施例 9 中化合物 9 的制备方法，将化合物 9-a 换成下表所示的原料化合物，得到目标化合物 10~23。

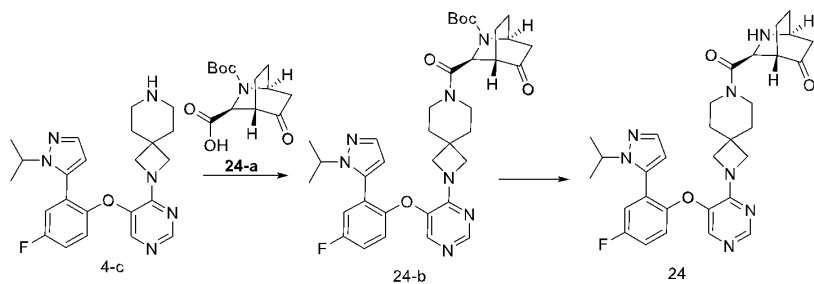
实施例	原料化合物	化合物 10~23 结构	ESI-MS: m/z $[M+H]^+$	1H -NMR
10			555.31	

11			555.27	¹ H NMR (500MHz DMSO- <i>d</i> ₆) δ _H 8.47 (1H, dd, <i>J</i> = 4.8, 1.6), 8.21 (1H, s), 7.70 (1H, s), 7.65 (1H, dd, <i>J</i> = 7.7, 1.6), 7.30 (3H, m), 7.13 (1H, m), 5.10 (1H, s), 4.87 (1H, s), 4.39 (1H, s), 3.74 (4H, m), 3.58 (1H, m), 3.50 (1H, m), 3.42 (1H, m), 3.31 (2H, m), 2.68 (1H, m), 2.56 (1H, brs), 2.41 (1H, m), 2.34 (3H, s), 1.88 (1H, m), 1.70 (4H, m), 1.54 (3H, m).
12			541.29	¹ H NMR (500MHz DMSO- <i>d</i> ₆) δ _H 8.76 (1H, d, <i>J</i> = 1.8), 8.59 (1H, dd, <i>J</i> = 4.6, 1.1), 8.25 (1H, m), 7.99 (1H, m), 7.73 (1H, s), 7.48 (2H, m), 7.30 (1H, td, <i>J</i> = 8.8, 3.1), 7.10 (1H, dd, <i>J</i> = 9.1, 4.8), 5.06 (1H, s), 4.85 (1H, s), 4.33 (1H, s), 3.84 (4H, m), 3.59 (1H, m), 3.38 (4H, m), 2.66 (1H, m), 2.51 (1H, m), 2.38 (1H, m), 1.85 (1H, m), 1.75 (4H, m), 1.53 (3H, m).
13			544.22	¹ H NMR (500MHz CDCl ₃) δ _H 8.30 (1H, m), 7.75 (1H, s), 7.52 (1H, s), 7.15 (2H, m), 6.95 (1H, dd, <i>J</i> = 8.9, 4.5), 6.24 (1H, m), 5.06 (1H, s), 4.96 (1H, s), 4.78 (1H, s), 3.82 (9H, m), 3.71 (1H, m), 3.47 (1H, m), 3.29 (2H, m), 2.97 (1H, d, <i>J</i> = 18.0), 2.51 (1H, s), 2.45 (1H, d, <i>J</i> = 18.0), 2.07 (1H, m), 1.91 (1H, m), 1.73 (6H, m).
14			571.21	¹ H-NMR(CDCl ₃)δ _H 1.61~1.91(8H), 2.37~2.41 (2H), 2.88 (1H, d, <i>J</i> =17.61 Hz), 3.25~3.82 (5H, m), 3.90(4H, m), 3.97(3H, s), 4.58 (1H, m), 4.89 (1H, s), 4.99 (1H, s), 6.80 (1H, d, <i>J</i> =8.55 Hz), 6.90 (1H, dd, <i>J</i> =4.55, 8.80 Hz), 7.05 (1H, m), 7.14 (1H, dd, <i>J</i> =2.65, 8.55 Hz), 7.67~7.68 (2H), 8.28 (1H, d, <i>J</i> =1.40 Hz), 8.33 (1H, s).
15			544.31	¹ H NMR (500MHz CDCl ₃) δ _H 8.41 (1H, s), 8.30 (2H, s), 7.83 (1H, s), 7.75 (2H, m), 7.28 (1H, m), 6.88 (1H, m), 6.72 (1H, dd, <i>J</i> = 9.0, 5.0), 5.03 (1H, s), 4.94 (1H, s), 4.76 (1H, s), 3.95 (8H, m), 3.76 (1H, s), 3.48 (1H, m), 3.28 (2H, m), 2.95 (1H, m), 2.44 (2H, m), 1.83 (3H, m), 1.70 (1H, m), 1.64 (1H, m), 1.27 (2H, m).

16			544.28	¹ H NMR (500MHz CDCl ₃) δ _H 8.38 (1H, s), 8.31 (1H, s), 7.78 (1H, m), 7.73 (1H, s), 7.38 (1H, s), 6.95 (1H, m), 6.77 (1H, m), 6.63 (1H, s), 5.02 (1H, s), 4.93 (1H, s), 4.75 (1H, s), 3.96 (3H, s), 3.89 (1H, m), 3.75 (1H, s), 3.47 (1H, m), 3.29 (2H, m), 2.95 (1H, d, J = 17.0), 2.44 (2H, m), 1.83 (10H, m), 1.31 (2H, m)
17			544.37	¹ H NMR (500MHz CDCl ₃) δ _H 8.37 (1H, s), 7.77 (1H, s), 7.60 (1H, s), 7.11 (3H, m), 6.87 (1H, dd, J = 9.5, 4.5), 4.99 (1H, s), 4.89 (1H, s), 4.47 (1H, m), 3.82 (1H, m), 3.61 (3H, s), 3.57 (1H, m), 3.35 (2H, m), 3.24 (2H, m), 2.97 (1H, m), 2.46 (1H, m), 2.41 (2H, m), 2.36 (1H, m), 1.69 (10H, m).
18			549.34	¹ H NMR (500MHz CDCl ₃) δ _H 8.45 (1H, s), 8.28 (3H, m), 7.86 (1H, s), 7.71 (1H, s), 6.72 (1H, m), 6.62 (1H, dd, J = 9.0, 5.0), 5.04 (1H, s), 4.95 (1H, s), 4.80 (1H, s), 3.96 (4H, m), 3.79 (1H, m), 3.52 (1H, m), 3.48 (1H, s), 3.27 (2H, m), 2.95 (1H, m), 2.59 (1H, m), 2.50 (1H, m), 2.43 (1H, m), 2.00 (2H, m), 1.84 (3H, m), 1.71 (1H, m), 1.64 (1H, m), 1.27 (6H, d, J = 7.0).
19			547.24	
20			545.29	¹ H NMR (500MHz CDCl ₃) δ _H 8.42 (1H, s), 8.21 (2H, m), 7.93 (1H, s), 7.80 (2H, m), 7.01 (1H, m), 6.78 (1H, dd, J = 9.0, 4.5), 5.06 (1H, s), 4.96 (1H, s), 4.81 (1H, s), 4.26 (3H, s), 3.99 (4H, m), 3.85 (1H, m), 3.48 (1H, m), 3.30 (2H, m), 2.96 (1H, d, J = 18.0), 2.47 (2H, m), 2.04 (1H, m), 1.93 (1H, m), 1.84 (3H, m), 1.69 (3H, m).

21			545.28	^1H NMR (500MHz CDCl_3) δ_{H} 8.40 (1H, s), 8.33 (1H, s), 7.68 (1H, s), 7.40 (1H, dd, $J = 7.5, 2.5$), 7.04 (1H, m), 6.87 (1H, dd, $J = 9.0, 4.5$), 5.05 (1H, s), 4.96 (1H, s), 4.75 (1H, s), 4.07 (4H, brs), 3.92 (2H, s), 3.83 (1H, s), 3.50 (1H, m), 3.35 (2H, m), 3.08 (1H, d, $J = 17.5$), 2.46 (2H, m), 2.07 (1H, m), 1.98 (2H, m), 1.88 (4H, m), 1.69 (4H, m).
22			545.29	^1H NMR (500MHz CDCl_3) δ_{H} 8.39 (1H, s), 8.27 (2H, brs), 7.67 (1H, s), 7.41 (1H, dd, $J = 7.5, 2.5$), 7.04 (1H, m), 6.88 (1H, dd, $J = 9.0, 4.5$), 5.06 (1H, s), 4.96 (1H, s), 4.78 (1H, s), 4.08 (4H, brs), 3.91 (2H, m), 3.72 (1H, s), 3.52 (1H, m), 3.35 (2H, m), 3.02 (1H, d, $J = 18.0$), 2.47 (2H, m), 1.98 (6H, m), 1.70 (4H, m).
23			547.25	

实施例 24: 化合物 24 的制备



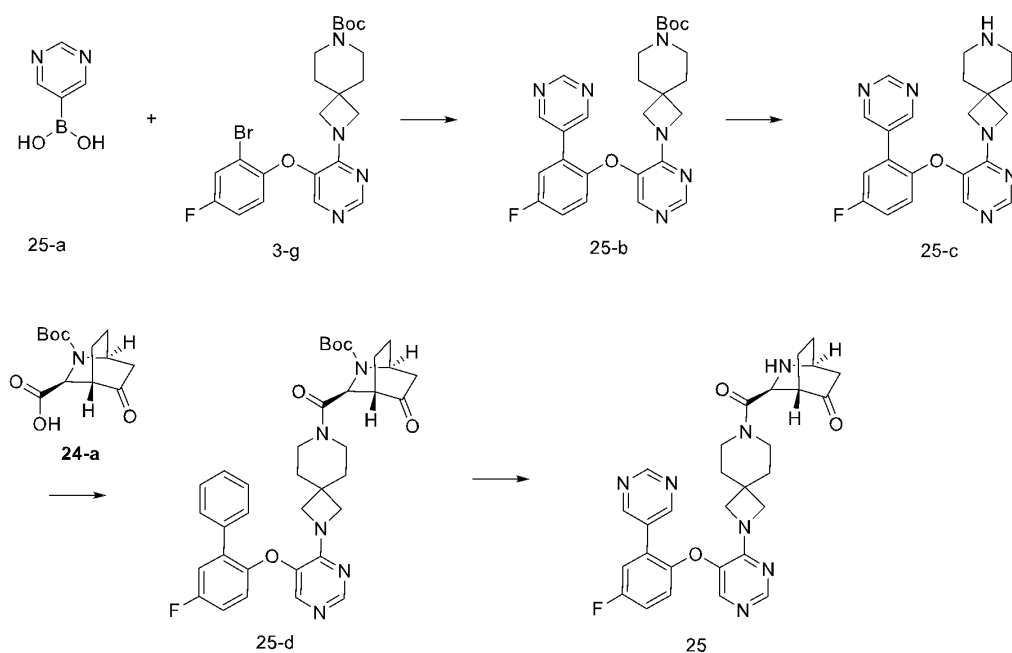
步骤一: 化合物 24-b 的制备

参考实施例 4 中化合物 4-d 的制备方法, 将化合物 2-b 换成化合物 24-a, 得到化合物 24-b。

步骤二: 化合物 24 的制备

参考实施例 4 中化合物 4 的制备方法, 得到化合物 24。ESI-MS: $m/z = 574.28[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (500MHz CD_3CN) δ_{H} 8.41 (1H, s), 7.66 (1H, s), 7.55 (1H, d, $J = 1.0$), 7.32 (3H, m), 6.28 (1H, d, $J = 1.0$), 4.99 (1H, s), 4.37 (1H, m), 4.09 (5H, m), 3.61 (5H, m), 2.95 (1H, m), 2.62 (1H, m), 2.54 (1H, dd, $J = 19.5, 2.0$), 2.12 (1H, m), 1.83 (7H, m), 1.36 (6H, m)。

实施例 25: 化合物 25 的制备



步骤一：化合物 25-b 的制备

参考实施例 4 中化合物 4-b 的制备方法，将化合物 4-a 换成化合物 25-a，得到化合物 25-b。

步骤二：化合物 25-c 的制备

参考实施例 4 中化合物 4-c 的制备方法，得到化合物 25-c。

步骤三：化合物 25-d 的制备

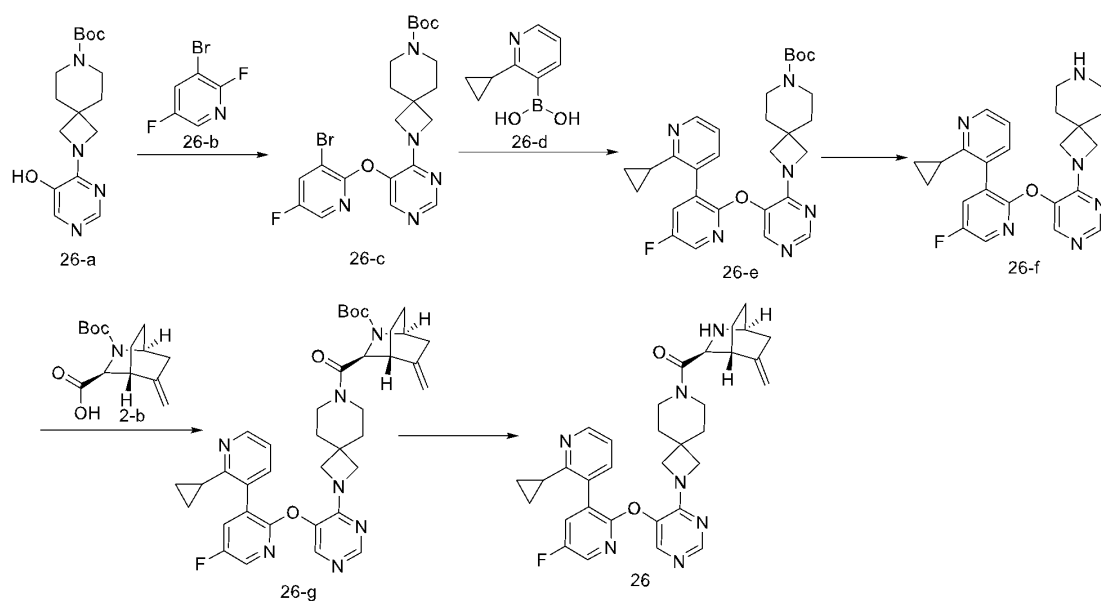
参考实施例 4 中化合物 4-d 的制备方法，将化合物 2-b 换成化合物 24-a，得到化合物 25-d。

步骤四：化合物 25 的制备

参考实施例 4 中化合物 4 的制备方法，得到化合物 25。ESI-MS: $m/z = 544.60 [M+H]^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ_{H} 1.22~2.05 (8H, m), 2.31 (1H, m), 2.35 (1H, d, $J=1.60$ Hz), 2.72 (1H, d, $J=18.81$ Hz), 3.28 (2H, m), 3.50 (1H, m), 3.65 (1H, m), 3.88 (4H, m), 4.20 (1H, s), 5.34 (1H, m), 6.93 (1H, dd, $J=4.45, 9.00$ Hz), 7.15 (1H, m, $J=3.23$ Hz), 7.20 (1H, dd, $J=2.98, 8.28$ Hz), 7.73 (1H, s), 8.37 (1H, s), 8.90 (2H, s), 9.23 (1H, s).

实施例 26: 化合物 26 的制备



步骤一：化合物 26-c 的制备

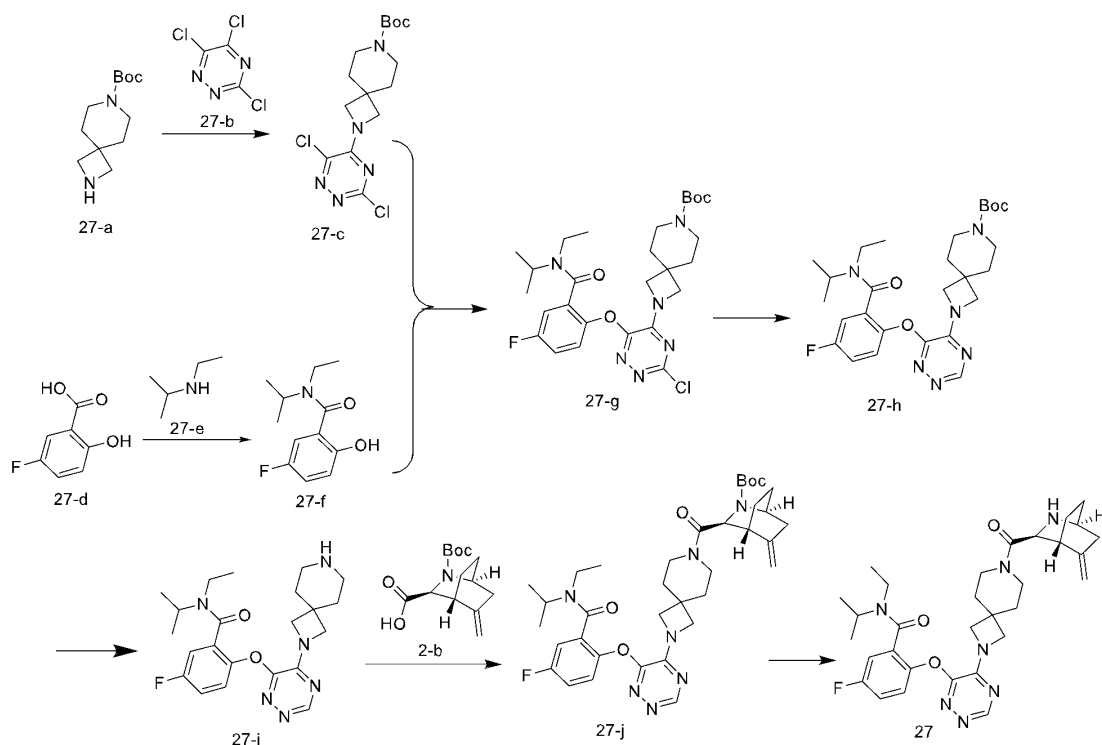
向反应瓶中加入中间体 26-a(160mg)、26-b(100mg)、 Cs_2CO_3 (320mg)、DMF(5mL)，60℃搅拌 24h，检测至原料反应完全，反应液加水 and 乙酸乙酯，分液，有机相浓缩得 180mg 中间体 26-c。

步骤二至步骤五：化合物 26 的制备

参考实施例 3 步骤五至步骤八的合成方法，得化合物 26。ESI-MS: $m/z = 582.31$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ_{H} 0.84~0.89 (2H, m), 1.12 (2H, m), 1.22~1.94 (9H, m), 2.09 (1H, m), 2.51~2.57 (2H, m), 2.97 (1H, m), 3.13~3.22 (2H, m), 3.46 (1H, m), 3.65 (1H, m, $J=9.89$ Hz), 3.93~4.08 (4H, m), 4.76 (1H, m), 5.03 (1H, s), 5.12 (1H, s), 7.54 (1H, m), 7.63 (1H, dd, $J=2.90, 7.05$ Hz), 7.92 (1H, s), 8.18 (1H, d, $J=2.85$ Hz), 8.54 (1H, s), 8.60 (1H, s), 8.70 (1H, s), 10.95 (1H, s)。

实施例 27: 化合物 27 的制备



步骤一：化合物 27-c 的制备

向反应瓶中加入 27-a(1.2g)、27-b(1.0g)、三乙胺(0.8g) 和二氯甲烷 (25mL), 0℃搅拌 24h, 检测至原料反应完全, 反应液加水 and 二氯甲烷, 分液, 有机相水洗, 浓缩得 1.5g 中间体 27-c。ESI-MS: $m/z = 374.11$ $[M+H]^+$ 。

步骤二：化合物 27-f 的制备

参考实施例 5 中中间体 5-c 的制备方法, 将中间体 5-b 换成化合物 27-c, 得到中间体 27-f。

步骤三：化合物 27-g 的制备

向反应瓶中加入 27-c(200mg)、27-f(325mg)、DBU(159mg) 和四氢呋喃 (10mL), 室温搅拌反应 72h, 检测至原料反应完全, 向反应液中加水、EA 搅拌分液, 水相用 EA 再萃取, 合并有机相, 有机相经硅胶柱层析纯化得 320mg 化合物 27-g。

步骤四：化合物 27-h 的制备

向反应瓶加 27-g(320mg)、10%钯碳(100mg)、三乙胺(1mL) 和甲醇(10mL), 再加入 10%钯碳, H_2 置换, 室温搅拌 12h, 检测至原料反应完全, 反应液过滤, 浓缩至干得 260mg 化合物 27-h。

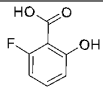
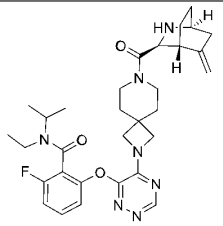
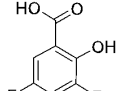
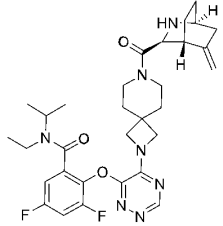
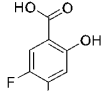
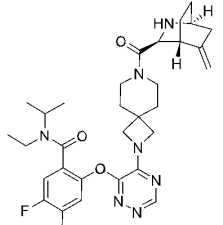
步骤五至步骤七：化合物 27 的制备

参考实施例 5 步骤三至步骤五的合成方法, 得化合物 27。ESI-MS: $m/z = 578.43$ $[M+H]^+$ 。

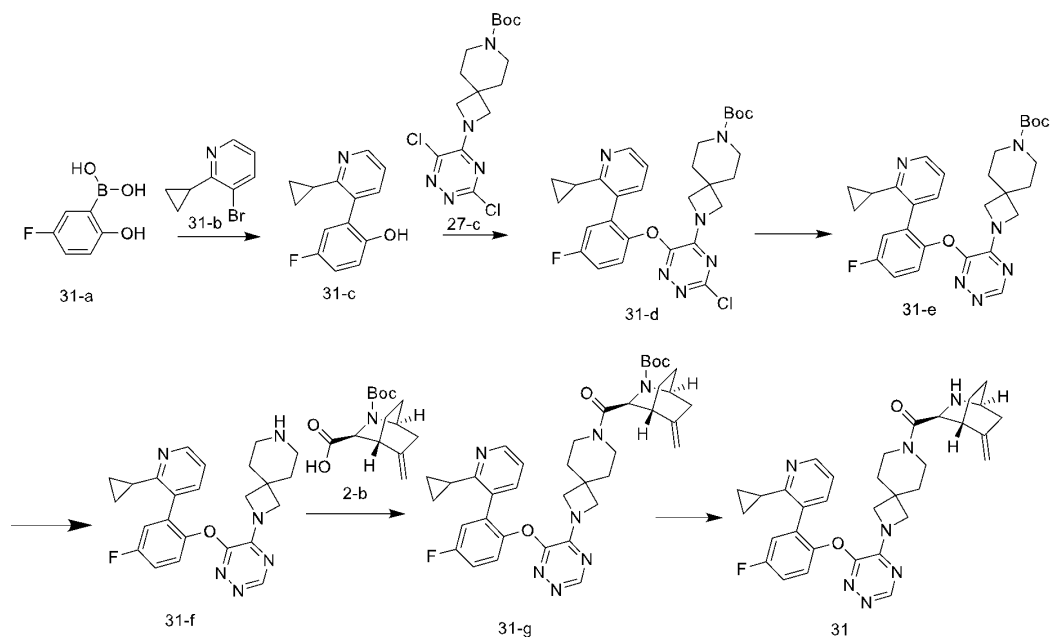
1H NMR (500MHz $CDCl_3$) δ_H 8.50 (1H, s), 8.30 (1H, s), 7.15 (1H, m), 7.03 (2H, m), 5.06 (1H, m), 4.96 (1H, brs), 4.81 (1H, brs), 4.42 (3H, m), 3.94 (5H, m), 3.34 (6H, m), 2.97 (1H, d, $J = 18.1$), 2.46 (2H, m), 2.05 (1H, m), 1.90 (3H, m), 1.69 (3H, m), 1.14 (6H, m), 0.77 (2H, m)。

实施例 28~30

参考实施例 27 中化合物 27 的制备方法, 将化合物 27-d 换成下表所示原料化合物, 得到目标化合物 28、29 和 30。

实施例	原料化合物	化合物 28~30 结构	ESI-MS: m/z $[M+H]^+$	1H -NMR
28			578.36	
29			596.35	1H -NMR ($CDCl_3$) : δ_H 0.72~1.99 (17H, m), 2.40 (1H, d, $J=18.51$ Hz), 2.44 (1H, s), 2.91 (1H, d, $J=17.11$ Hz), 3.15 (1H, m), 3.34~3.98 (9H, m), 4.31~4.41 (2H, m), 4.68 (1H, s), 4.91 (1H, s), 5.01 (1H, s), 6.83 (1H, m), 7.00 (1H, m), 8.51 (1H, s).
30			596.50	1H NMR (500MHz $CDCl_3$) δ_H 8.51 (1H, m), 7.18 (1H, m), 7.12 (1H, m), 4.97 (1H, brs), 4.87 (1H, s), 4.41 (3H, m), 3.94 (4H, m), 3.53 (5H, m), 3.14 (1H, m), 2.85 (1H, d, $J = 17.5$), 2.37 (2H, m), 1.96 (6H, m), 1.63 (3H, m), 1.13 (7H, m), 0.80 (2H, m).

实施例 31: 化合物 31 的制备



步骤一：化合物 31-c 的制备

将中间体 31-a(156mg)、31-b(198mg)、Pd(dppf)Cl₂(73mg)、碳酸钠(212mg)、1,4-二氧六环(5mL)和 H₂O(1mL)加入至反应瓶中，氮气保护下 90℃ 搅拌反应 12h。检测至反应完全，向反应液中加乙酸乙酯、水搅拌分液，

乙酸乙酯相经硅胶柱层析纯化，浓缩，得 200mg 中间体 31-c。ESI-MS: $m/z = 230.06 [M+H]^+$ 。

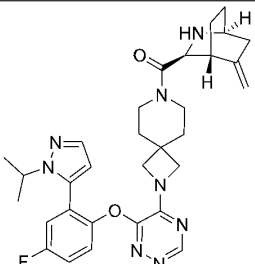
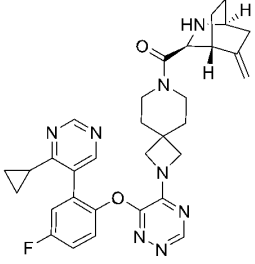
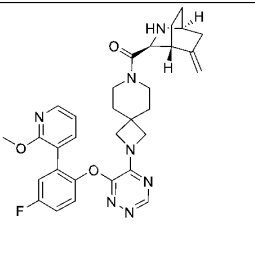
步骤二至步骤六：化合物 31 的制备

参考实施例 27 步骤三至步骤七的合成方法，得化合物 31。ESI-MS: $m/z = 582.37[M+H]^+$ 。

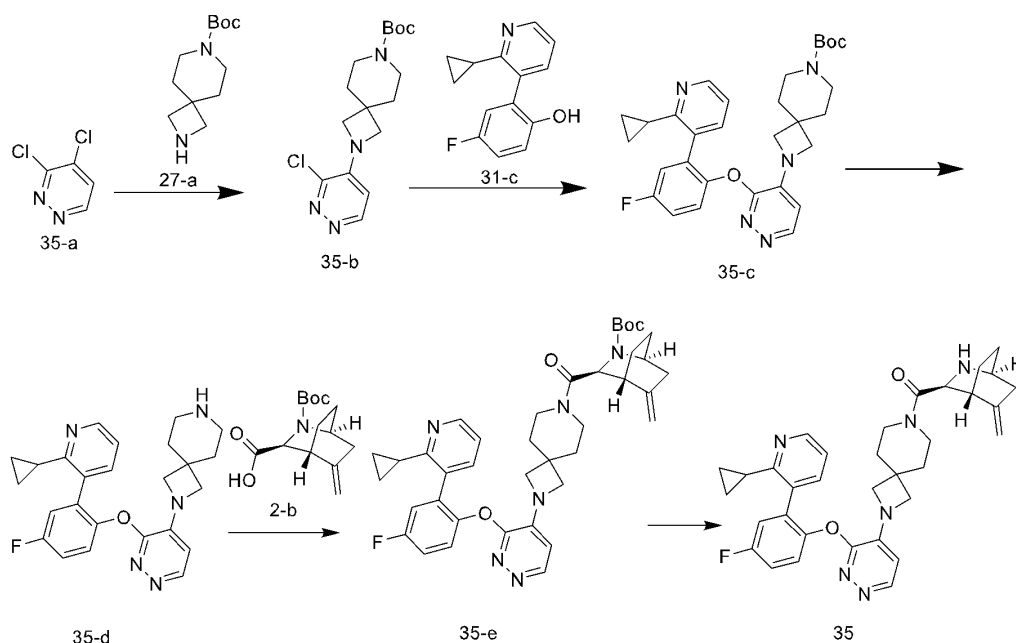
1H NMR (500MHz $CDCl_3$) δ_H 8.46 (2H, m), 8.21 (1H, s), 7.48 (1H, dd, $J = 8.6, 4.6$), 7.39 (1H, d, $J = 7.2$), 7.19 (1H, td, $J = 8.6, 2.9$), 7.09 (2H, m), 5.03 (1H, s), 4.93 (1H, s), 4.70 (1H, s), 3.80 (5H, m), 3.39 (4H, m), 2.92 (1H, d, $J = 17.6$), 2.44 (2H, m), 2.00 (2H, m), 1.70 (7H, m), 0.89 (3H, m), 0.46 (1H, m).

实施例 32~34

参考实施例 31 的制备方法，将化合物 31-b 换成下表所示原料化合物，得到目标化合物 32、33 和 34。

实施例	原料化合物	化合物 32~34 结构	ESI-MS: $m/z [M+H]^+$	1H -NMR
32			573.37	1H -NMR ($CDCl_3$): δ_H 1.30(6H, m), 1.63~2.06(8H, m), 2.44 (1H, d, $J=17.86$ Hz), 2.49 (1H, s), 2.95 (1H, d, $J=17.81$ Hz), 3.26~3.44(3H, m), 3.79~3.90 (6H, m), 4.26 (1H, brs), 4.75 (1H, s), 4.96 (1H, s), 5.06 (1H, s), 6.13 (1H, s), 7.07 (1H, dd, $J=2.68, 8.03$ Hz), 7.23 (1H, m), 7.42 (1H, m), 7.55 (1H, s), 8.49 (1H, s).
33			583.29	1H NMR (500MHz $CDCl_3$): δ_H 8.96 (1H, s), 8.48 (1H, s), 8.39 (1H, brs), 7.46 (1H, m), 7.23 (1H, m), 7.13 (1H, m), 4.89 (1H, s), 4.81 (1H, s), 4.01 (1H, s), 3.86 (4H, m), 3.57 (1H, m), 3.35 (4H, m), 2.71 (1H, m), 2.36 (1H, m), 2.25 (1H, brs), 1.73 (8H, m), 1.54 (2H, m), 0.99 (3H, m), 0.61 (1H, brs).
34			572.29	1H NMR (500MHz $CDCl_3$) δ_H 8.48 (1H, s), 8.19 (1H, m), 7.49 (1H, dd, $J = 7.0, 2.0$), 7.44 (1H, dd, $J = 9.0, 5.0$), 7.15 (1H, m), 7.06 (1H, m), 6.95 (1H, m), 5.02 (1H, s), 4.93 (1H, s), 4.62 (1H, s), 3.83 (4H, m), 3.63 (5H, m), 3.37 (3H, m), 2.91 (1H, d, $J = 17.5$), 2.41 (2H, m), 1.99 (1H, m), 1.71 (8H, m).

实施例 35: 化合物 35 的制备



步骤一：化合物 35-b 的制备

将中间体 35-a(200mg)、27-a(304mg)、碳酸钾(371mg) 和 DMF(5mL)加入至反应瓶中，25℃搅拌反应 18h。检测至反应完全，反应液过滤，硅胶柱层析纯化，浓缩，得 300mg 中间体 35-b。ESI-MS: $m/z = 339.27$ $[M+H]^+$ 。

步骤二：化合物 35-c 的制备

将中间体 35-b(296mg)、31-c(200mg)、碳酸铯(159mg) 和 DMF(5mL)加至反应瓶中，130℃搅拌反应 72h。检测至反应完全，反应液过滤，硅胶柱层析纯化，浓缩得 200mg 中间体 35-c。ESI-MS: $m/z = 532.29$ $[M+H]^+$ 。

步骤三至步骤五：化合物 35 的制备

参考实施例 5 步骤三至步骤五的合成方法，得化合物 35。ESI-MS: $m/z = 581.31$ $[M+H]^+$ 。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ_{H} 8.43 (1H, d, $J=5.30$ Hz), 8.40 (1H, m), 7.43 (1H, dd, $J=4.75, 9.00$ Hz), 7.37 (1H, dd, $J=1.65, 7.60$ Hz), 7.16 (1H, dt, $J=3.03, 8.43$ Hz), 7.08 (1H, dd, $J=3.03, 8.38$ Hz), 7.01 (1H, dd, $J=4.88, 7.48$ Hz), 6.13 (1H, d, $J=5.45$ Hz), 5.07 (1H, s), 4.97 (1H, s), 4.77 (1H, s), 3.83~3.87 (2H, m), 3.44~3.64 (5H, m), 3.22~3.23 (2H, m), 2.97 (1H, d, $J=18.16$ Hz), 2.51 (1H, m), 2.45 (1H, m), 2.07 (1H, m), 1.64~1.91 (8H, m), 0.82~0.94 (3H, m), 0.45 (1H, m)。

实施例 36

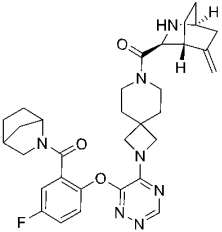
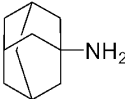
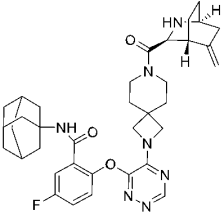
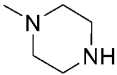
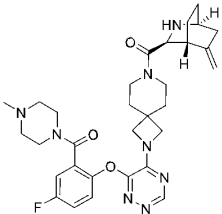
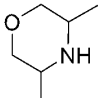
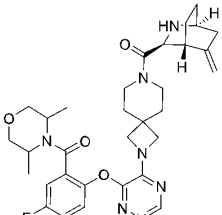
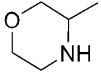
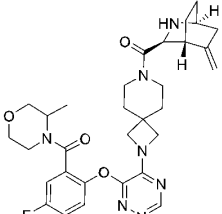
参考实施例 35 中化合物 35 的制备方法，将化合物 31-c 换成下表的原料化合物，得到化合物 36。

实 施 例	原料化 合 物	化合物结构	ESI-MS: m/z $[M+H]^+$	$^1\text{H-NMR}$
36			577.21	$^1\text{H NMR}$ (500MHz CDCl_3) δ_{H} 8.54 (1H, s), 8.23 (1H, s), 7.14 (3H, m), 6.43 (1H, s), 5.10 (1H, s), 4.97 (1H, s), 4.76 (1H, s), 4.00 (7H, m), 3.18 (6H, m), 2.55 (2H, m), 1.90 (7H, m), 1.13 (10H, m)。

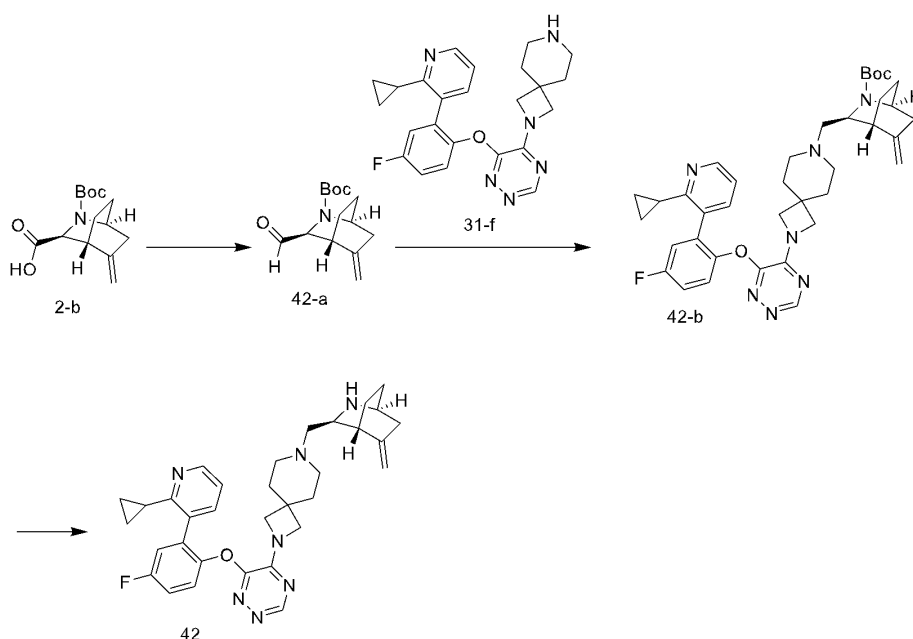
实施例 37~41

参考实施例 27 中化合物 27 的制备方法，将化合物 27-e 换成下表所示原料化合物，得到目标化合物

37~41。

实施例	原料化合物	化合物结构	ESI-MS: m/z [M+H] ⁺	¹ H-NMR
37			588.31	¹ H NMR (500MHz CDCl ₃) δ _H 8.48 (1H, s), 7.23 (1H, m), 7.16 (1H, m), 7.04 (1H, m), 4.98 (1H, s), 4.88 (1H, s), 4.45 (4H, m), 3.99 (3H, m), 3.54 (2H, m), 3.24 (3H, m), 3.02 (1H, m), 2.86 (1H, d, J = 17.5), 2.57 (1H, s), 2.40 (2H, m), 1.89 (5H, m), 1.44 (10H, m)
38			642.36	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ _H 8.52 (1H, s), 7.21 (1H, d, J=7.40 Hz), 7.13~7.15 (2H, m), 4.98 (1H, s), 4.88 (1H, s), 4.45~4.55 (3H, m), 3.88~4.01 (3H, m), 3.34~3.55 (4H, m), 2.86 (1H, d, J=17.81 Hz), 2.35~2.39 (2H, m), 1.56~2.04 (23H, m)
39			591.31	
40			606.32	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ _H 8.51 (1H, s), 7.21 (1H, m), 7.14 (1H, m), 7.10 (1H, dd, J=2.80, 7.75 Hz), 5.00 (1H, d, J=6.50 Hz), 4.90 (1H, s), 4.72 (1H, m), 4.42 (2H, m), 3.69~3.81 (7H, m), 3.54 (1H, m), 3.32 (5H, m), 2.90 (1H, d, J=17.91 Hz), 2.43 (1H, s), 2.38 (1H, d, J=17.96 Hz), 1.97 (2H, m), 1.86 (3H, m), 1.63 (3H, m), 1.25 (6H, m).
41			592.31	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ _H 8.51 (1H, s), 7.25 (1H, m), 7.17 (1H, m), 7.01 (1H, m), 5.02 (1H, s), 4.92 (1H, s), 4.75 (1H, m), 4.26~4.47 (3H, m), 3.91~4.00 (4H, m), 3.04~3.77 (9H, m), 2.92 (1H, d, J=17.96 Hz), 2.46 (1H, s), 2.40 (1H, m), 1.90~1.99 (6H, m), 1.60~1.69 (3H, m), 1.26~1.34 (2H, m).

实施例 42:化合物 42 的制备



步骤一：化合物 42-a 的制备

将中间体 2-b(100mg)、DMAP(304mg)和二氯甲烷(5mL)加入至反应瓶中，25℃搅拌 10min，再依次加入 1-(三氟乙酰基)-4-(二甲氨基)吡啶三氟乙酸盐(100mg)、频哪醇硼烷(53mg)，25℃搅拌 10min。向反应液中加入 10mL 水淬灭反应，用二氯甲烷萃取，合并有机相，干燥，过滤，浓缩，得 30mg 中间体 42-a。

步骤二：化合物 42-b 的制备

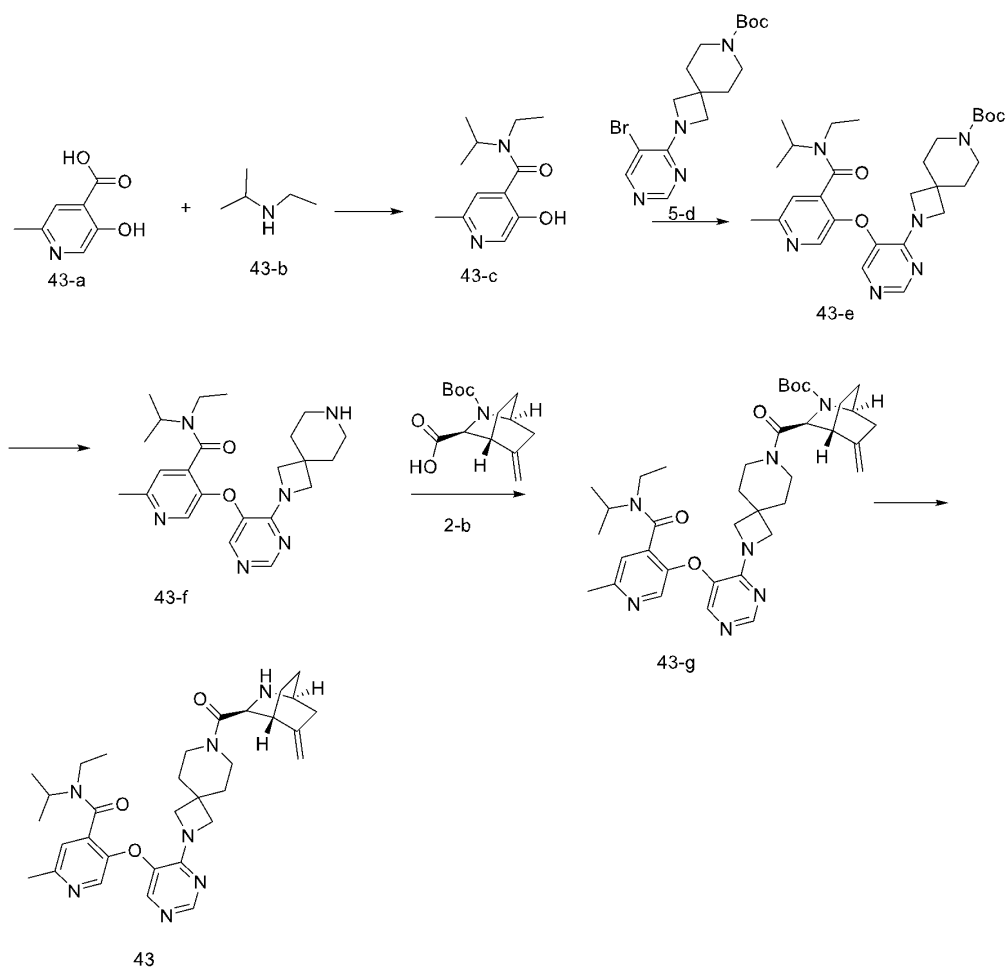
将中间体 31-f(30mg)、中间体 42-a(22mg)和甲醇(5mL)加入至反应瓶中，25℃搅拌 10min，再依次加入膦基硼氢化钠(13mg)、1 滴冰醋酸，25℃搅拌 2 小时。向反应液中加入 10mL 水淬灭反应，用二氯甲烷萃取，合并有机相，干燥，过滤，浓缩，得 30mg 中间体 42-b。

步骤三：化合物 42-b 的制备

将中间体 42-b(30mg)、三氟乙酸(2mL)和二氯甲烷(5mL)加入至反应瓶中，25℃搅拌 30min，TLC 检测至反应完全，浓缩，经纯化分离得 10mg 化合物 42。ESI-MS: $m/z = 568.30[M+H]^+$ 。

1H -NMR ($CDCl_3$) δ_H 8.42~8.43 (2H, m), 7.45 (1H, dd, $J=4.68, 8.88$ Hz), 7.37 (1H, d, $J=6.50$ Hz), 7.17 (1H, dt, $J=2.95, 8.39$ Hz), 7.09 (1H, dd, $J=3.00, 8.35$ Hz), 7.02 (1H, dd, $J=4.88, 7.43$ Hz), 4.93 (1H, s), 4.82 (1H, s), 3.65~3.72 (3H, m), 3.42~3.47 (3H, m), 2.81 (1H, d, $J=17.56$ Hz), 2.66 (1H, t, $J=11.40$ Hz), 2.26~2.48 (7H, m), 1.94~2.01 (4H, m), 1.62~1.75 (5H, m), 0.99 (1H, m), 0.93 (1H, m), 0.81 (1H, m), 0.47 (1H, m)。

实施例 43: 化合物 43 的制备



步骤一：化合物 43-c 的制备

参考实施例 5 中化合物 5 的制备方法，将化合物 5-a 和 5-b 换成 43-a 和 43-b，得到化合物 43-c。

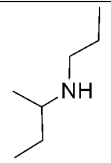
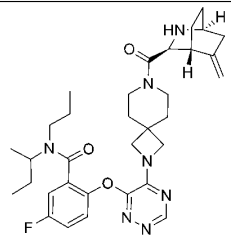
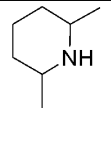
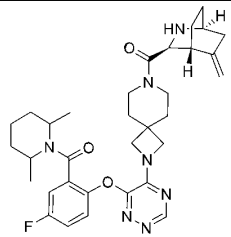
步骤二至步骤五：化合物 43 的制备

参考实施例 5 中步骤二至步骤五的制备方法，得到化合物 43。ESI-MS: $m/z = 574.36[M+H]^+$ 。

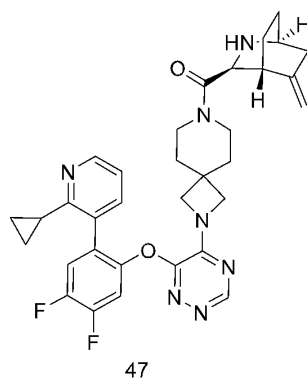
实施例 44~46: 化合物 44~46 的制备

参考实施例 27 中化合物 27 的制备方法，将化合物 27-e 换成下表所示原料化合物，得到目标化合物 44~46。

实施例	原料化合物	化合物结构	ESI-MS: m/z $[M+H]^+$	1H -NMR
44			620.37	

45			606.37	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ _H 8.51 (1H, d, J=3.30 Hz), 7.28 (1H, m), 7.13 (1H, m), 7.01 (1H, m), 4.99 (1H, s), 4.90 (1H, s), 4.37~4.65 (3H, m), 3.94~3.97 (3H, m), 3.35~3.64 (6H, m), 2.88~2.91 (2H, m), 2.37~2.43 (2H, m), 1.86~1.89 (4H, m), 1.46~1.68 (6H, m), 1.12~1.17 (2H, m), 0.53~0.95 (9H, m).
46			604.33	¹ H-NMR (MeOD- <i>d</i> ₄) δ _H 8.45 (1H, s), 7.46 (1H, m), 7.28~7.30 (2H, m), 5.18 (1H, s), 5.01 (1H, s), 4.41~4.45 (3H, m), 4.08 (1H, m), 4.04 (1H, m), 3.51~3.91 (7H, m), 2.80 (1H, d, J=18.21 Hz), 2.69 (1H, m), 2.59 (1H, d, J=17.81 Hz), 1.91~2.06 (9H, m), 1.72 (4H, m), 1.31~1.37 (7H, m).

实施例 47: 化合物 47 的制备

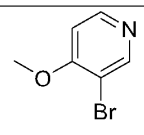
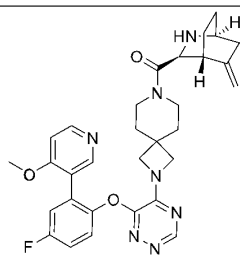


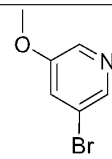
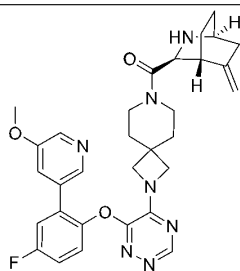
参考实施例 31 中化合物 31 的制备方法, 将化合物 31-a 换成 4,5-二氟-2-羟基苯基硼酸, 得到化合物 47。ESI-MS: $m/z = 600.30[M+H]^+$ 。

¹H-NMR (CDCl₃) δ_H 8.49 (1H, s), 8.45 (1H, m), 7.43 (1H, m), 7.36 (1H, d, J=7.24 Hz), 7.21 (1H, dd, J=8.75, 9.80 Hz), 7.06 (1H, m), 5.02 (1H, s), 4.92 (1H, s), 4.58 (1H, m), 3.29~3.88 (9H, m), 2.90 (1H, d, J=17.96 Hz), 2.39~2.42 (2H, m), 1.64~1.99 (9H, m), 0.47~0.99 (4H, m)。

实施例 48-49

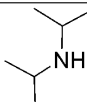
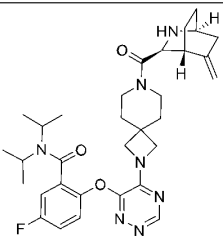
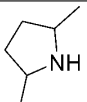
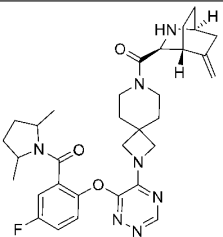
参考实施例 31 的制备方法, 将化合物 31-b 换成下表所示原料化合物, 得到目标化合物 48 和 49。

实施例	原料化合物	化合物 32~34 结构	ESI-MS: m/z $[M+H]^+$	¹ H-NMR
48			572.26	¹ H-NMR (MeOD) :δ _H 1.61 (1H, s)~1.99 (8H, m), 2.49 (1H, d, J=17.96 Hz), 2.61 (1H, s), 2.74 (1H, d, J=17.51 Hz), 3.20~3.45 (4H, m), 3.56~3.62 (4H, m), 3.77~3.87 (4H, m), 4.44 (1H, s), 4.91 (1H, s), 5.09 (1H, s), 7.03 (1H, d, J=5.20 Hz), 7.09 (1H, d, J=7.40 Hz), 7.15 (1H, t, J=6.85

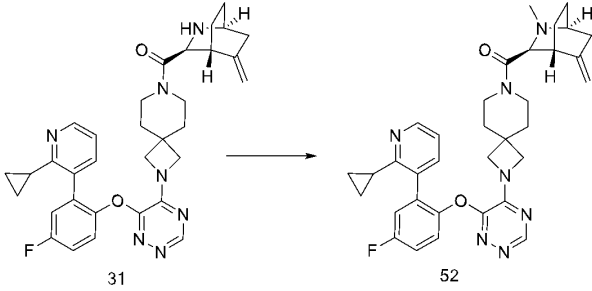
				Hz), 7.36 (1H, s), 8.14 (1H, d, J=12.70 Hz), 8.22 (1H, s), 8.35 (1H, d, J=3.25 Hz).
49			572.28	¹ H-NMR (MeOD- <i>d</i> ₄): δ _H 8.32 (1H, s), 8.24 (1H, d, J=2.00 Hz), 3.96 (2H, d, J=22.96 Hz), 8.19 (1H, s), 7.41~7.44 (2H, m), 7.28~7.35 (2H, m), 5.20 (1H, s), 5.02 (1H, s), 4.59 (1H, s), 4.31 (2H, d, J=16.71 Hz), 3.87 (3H, s), 3.80 (1H, d, J=12.65 Hz), 3.73 (1H, s), 3.49~3.60 (3H, m), 2.88 (1H, d, J=18.16 Hz), 2.72 (1H, s), 2.59 (1H, dd, J=1.98, 18.18 Hz), 2.10 (1H, m), 1.94~1.96 (2H, m), 1.88 (2H, t, J=5.48 Hz), 1.73 (3H, m).

实施例 50~51

参考实施例 27 中化合物 27 的制备方法，将化合物 27-e 换成下表所示原料化合物，得到目标化合物 50~51。

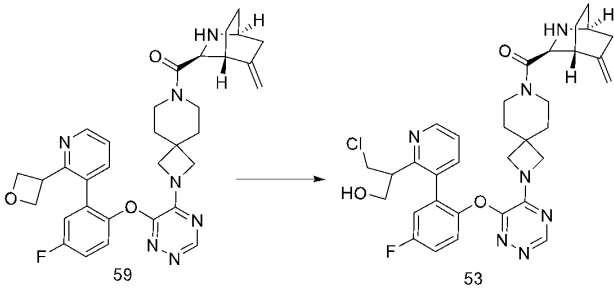
实施例	原料化合物	化合物结构	ESI-MS: m/z [M+H] ⁺	¹ H-NMR
50			592.35	¹ H-NMR (CDCl ₃): δ _H 8.50 (1H, s), 7.10~7.26 (2H, m), 6.96 (1H, dd, J=2.93, 7.78 Hz), 5.03 (1H, d, J=12.00 Hz), 4.93 (1H, s), 4.76 (1H, s), 4.61 (1H, m), 4.38 (1H, d, J=9.60 Hz), 3.96~3.98 (3H, m), 3.80 (1H, m), 3.74 (1H, s), 3.36~3.56 (4H, m), 2.94 (1H, d, J=18.06 Hz), 2.63 (1H, s), 2.47 (1H, d, J=19.61 Hz), 2.41 (1H, d, J=18.16 Hz), 1.87~2.02 (4H, m), 1.63~1.70 (3H, m), 1.50 (3H, d, J=5.40 Hz), 1.37 (3H, m), 1.10 (3H, d, J=6.10 Hz), 0.74 (3H, m).
51			590.31	

实施例 52: 化合物 52 的制备



将化合物 31 (50mg)、碳酸钾(30mg)、1 滴碘甲烷和 DMF(5mL)加入至反应瓶中，25℃搅拌 3 小时，TLC 检测至反应完全，经纯化分离得 18mg 化合物 52。ESI-MS: $m/z = 596.33[M+H]^+$ 。

实施例 53:化合物 53 的制备



将化合物 59 (50mg)、1M 盐酸(1mL)和 THF(5mL)加入至反应瓶中，25℃搅拌 12 小时，TLC 检测至反应完全，经纯化分离得 5mg 化合物 53。ESI-MS: $m/z = 634.22[M+H]^+$ 。

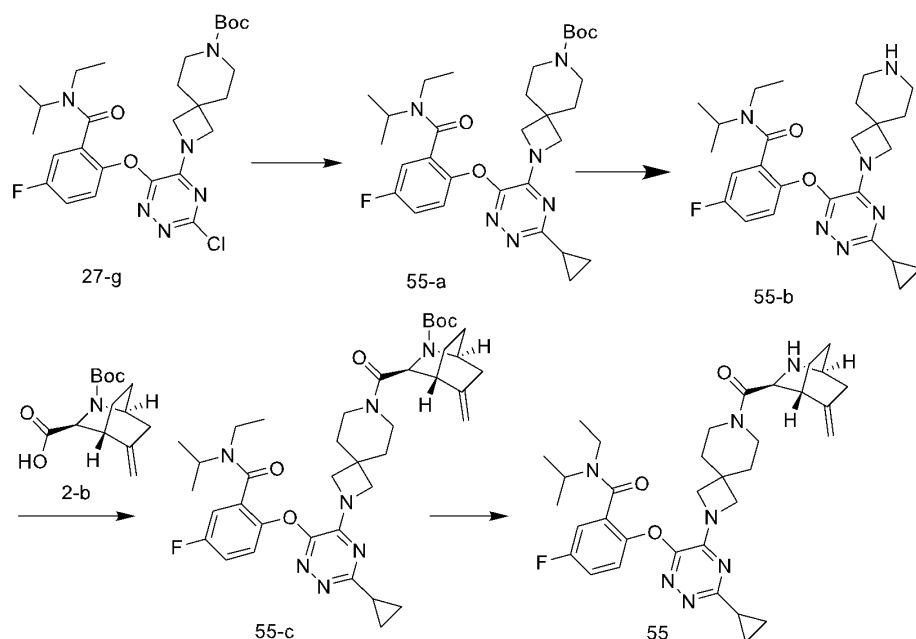
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ_{H} 8.57 (1H, s), 8.46 (1H, m), 7.54 (1H, t, $J=8.08$ Hz), 7.04~7.38 (5H, m), 5.04 (1H, s), 4.94 (1H, s), 4.68 (1H, s), 3.72~3.89 (7H, m), 3.31~3.45 (4H, m), 2.92 (1H, d, $J=17.11$ Hz), 2.41~2.47 (2H, m), 1.67~2.00 (11H, s), 1.29 (1H, m).

实施例 54

参考实施例 31 的制备方法，将化合物 31-b 换成下表所示原料化合物，得到目标化合物 54。

实施例	原料化合物	化合物结构	ESI-MS: m/z $[M+H]^+$	$^1\text{H-NMR}$
54			650.26	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ_{H} 8.68 (1H, s), 8.46 (1H, s), 7.64 (1H, s), 7.44 (1H, m), 7.23 (1H, t, $J=6.85$ Hz), 7.14 (1H, dd, $J=2.48, 7.93$ Hz), 5.02 (1H, s), 4.92 (1H, s), 4.68 (1H, s), 3.83~3.90 (4H, m), 3.68 (1H, m), 3.50 (2H, m), 3.27 (2H, m), 2.91 (1H, d, $J=17.96$ Hz), 2.38~2.42 (2H, m), 1.62~1.99 (9H, m), 0.94~1.06 (3H, m), 0.64 (1H, m).

实施例 55:化合物 55 的制备



步骤一：化合物 55-a 的制备

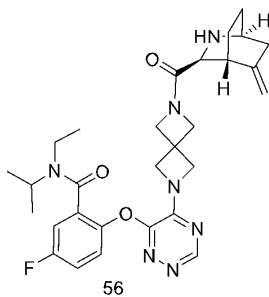
将化合物 27-g (560mg)、环丙基硼酸(172mg)、Pd(dppf)Cl₂(73mg)、K₂CO₃(280mg)、1,4-二氧六环(10mL)和 H₂O(2mL)加入至反应瓶中，100℃搅拌 5 小时，TLC 检测至反应完全，经纯化分离得 360mg 化合物 55-a。

步骤二至步骤四：化合物 55 的制备

参考实施例 5 步骤三至步骤五的合成方法，得化合物 55。ESI-MS: m/z =618.32[M+H]⁺。

¹H-NMR (CDCl₃) δ_H 7.05~7.29 (3H, m), 5.02 (1H, s), 4.92 (1H, s), 4.69 (1H, s), 3.92~4.49 (6H, m), 3.70 (1H, m), 3.13~3.52 (5H, m), 2.91 (1H, d, J=17.96 Hz), 2.39~2.46 (2H, m), 1.99 (3H, m), 1.65~1.87 (6H, m), 0.93~1.17 (13H, m).

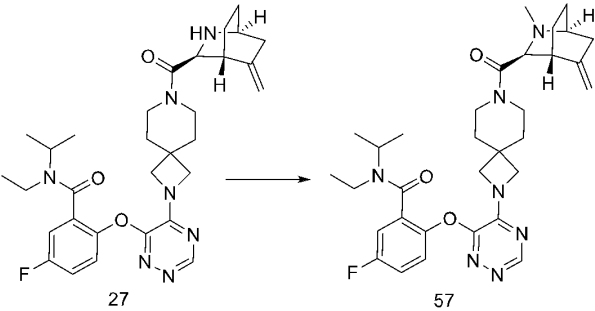
实施例 56: 化合物 56 的制备



参考实施例 27 中化合物 27 的制备方法，将化合物 27-a 换成 2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯，得到化合物 56。ESI-MS: m/z =550.21[M+H]⁺。

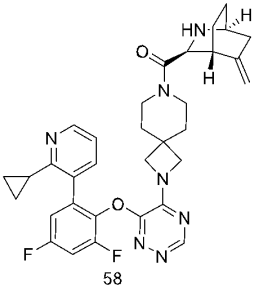
¹H-NMR (CDCl₃) δ_H 8.51 (1H, s), 7.24 (1H, m), 7.14 (1H, m), 7.00 (1H, m), 4.85~4.96 (4H, m), 3.86~4.54 (8H, m), 3.44 (2H, m), 3.18 (1H, m), 2.79 (1H, d, J=17.01 Hz), 2.35~2.38 (2H, m), 1.60~1.93 (2H, m), 1.05~1.26 (9H, m), 0.79~0.88 (2H, m).

实施例 57: 化合物 57 的制备



将化合物 27(50mg)、碳酸钾(30mg)、1 滴碘甲烷和 DMF(5mL)加入至反应瓶中, 25℃搅拌 3 小时, TLC 检测至反应完全, 经纯化分离得 12mg 化合物 57。ESI-MS: $m/z = 592.34[M+H]^+$ 。

实施例 58: 化合物 58 的制备



参考实施例 31 中化合物 31 的制备方法, 将化合物 31-a 换成 3,5-二氟-2-羟基苯基硼酸, 得到化合物 58。ESI-MS: $m/z = 600.26[M+H]^+$ 。

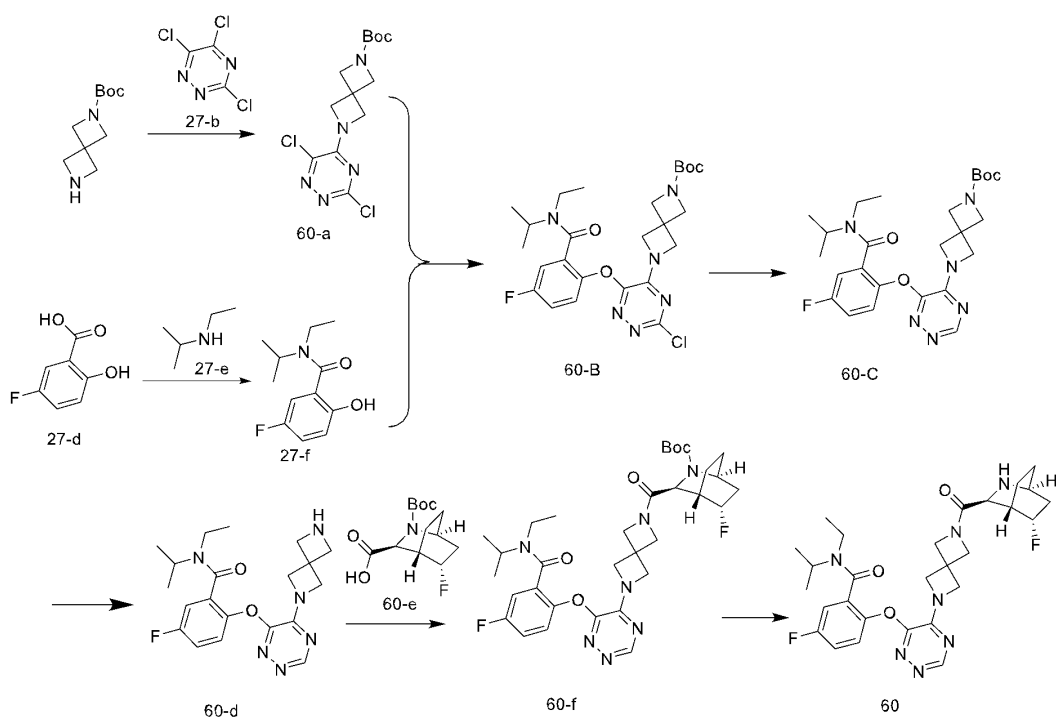
1H -NMR ($CDCl_3$) δ_H 8.46~8.48 (2H, m), 7.37 (1H, m), 7.02~7.08 (2H, m), 6.94 (1H, d, $J=7.20$ Hz), 5.04 (1H, s), 4.95 (1H, s), 4.74 (1H, s), 3.76~3.87 (4H, m), 3.32~3.49 (5H, m), 2.94 (1H, d, $J=17.71$ Hz), 2.47 (1H, s), 2.43 (1H, d, $J=18.06$ Hz), 1.63~2.01 (9H, m), 1.27 (1H, m), 0.88~0.99 (3H, m)。

实施例 59

参考实施例 31 的制备方法, 将化合物 31-b 换成下表所示原料化合物, 得到目标化合物 59。

实施例	原料化合物	化合物结构	ESI-MS: $m/z [M+H]^+$	1H -NMR
59			598.32	1H -NMR ($CDCl_3$) δ_H 8.72 (1H, s), 8.45 (1H, s), 7.47 (1H, d, $J=6.80$ Hz), 7.36 (1H, m), 7.18~7.22 (2H, m), 6.90 (1H, dd, $J=2.73, 8.03$ Hz), 5.02 (1H, d, $J=10.15$ Hz), 4.92 (1H, s), 4.77~4.87 (3H, m), 4.67 (1H, m), 4.58 (1H, m), 4.32 (1H, m), 3.80~3.88 (4H, m), 3.67 (2H, m), 3.28 (2H, m), 2.91 (1H, d, $J=17.81$ Hz), 2.39~2.43 (2H, m), 1.62~1.89 (7H, m), 1.25~1.31 (2H, m)。

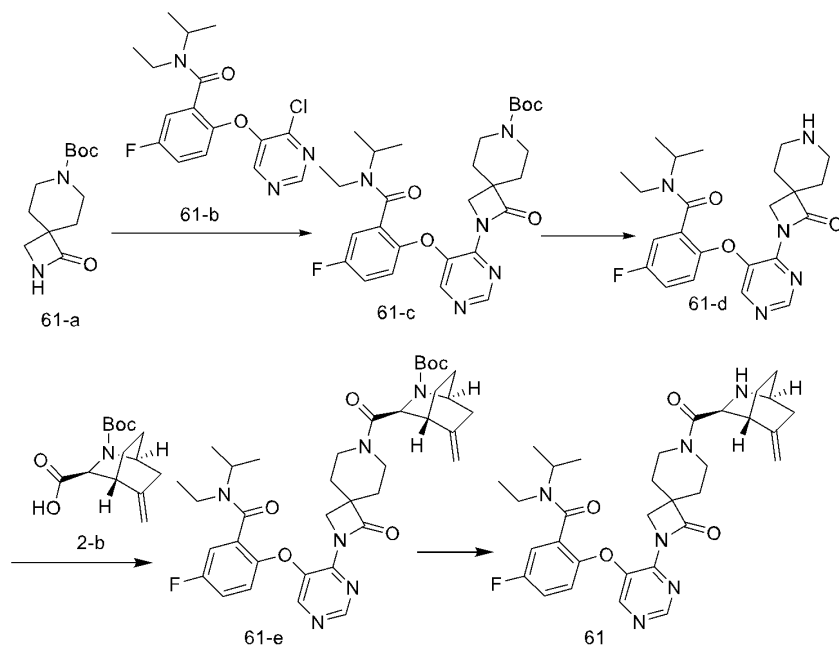
实施例 60: 化合物 60 的制备



参考实施例 27 中化合物 27 的制备方法, 将化合物 27-a 换成 2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯, 将化合物 2-b 换成 60-e, 得到化合物 60。ESI-MS: $m/z = 556.30[M+H]^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ_{H} 8.51 (1H, s), 7.26 (1H, dd, $J=4.03, 8.63$ Hz), 7.15 (1H, m), 7.02 (1H, m), 4.68–4.99 (4H, m), 4.13–4.55 (6H, m), 3.86 (1H, m), 3.73 (1H, m), 3.46 (1H, m), 3.20 (1H, m), 2.16–2.33 (3H, m), 1.97 (1H, m), 1.78 (1H, m), 1.51 (2H, m), 1.05–1.12 (7H, m), 0.78 (2H, m)。

实施例 61: 化合物 61 的制备



步骤一：化合物 61-c 的制备

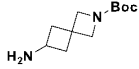
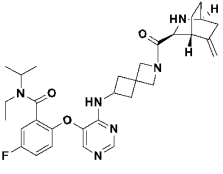
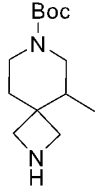
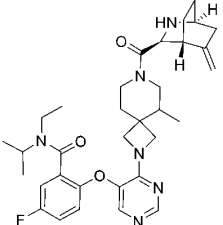
参考实施例 27 中化合物 27-c 的制备方法，将化合物 27-a 换成 61-a，将化合物 27-b 换成 61-b，得到化合物 61-c。

步骤二至步骤四：化合物 61 的制备

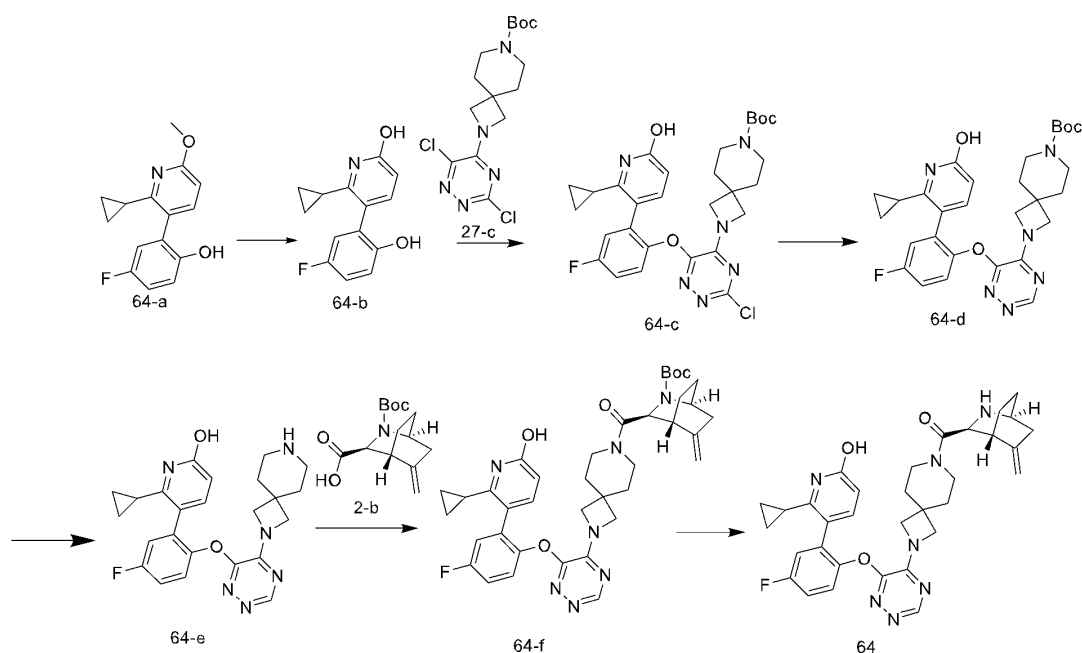
参考实施例 5 步骤三至步骤五的合成方法，将化合物 5-c 换成 61-c，制备得化合物 61。ESI-MS: m/z =591.33[M+H]⁺. ¹H-NMR (CDCl₃) δ _H 8.74 (1H, m), 8.24 (1H, m), 6.96~7.12 (3H, m), 5.06 (1H, s), 4.96 (1H, s), 4.83 (1H, s), 3.19 (1H, m), 3.60~3.88 (7H, m), 3.40 (2H, m), 2.97 (1H, d, J=17.86 Hz), 2.54 (1H, s), 2.45 (1H, d, J=18.21 Hz), 2.03 (4H, m), 1.70 (3H, m), 1.08~1.22 (10H, m).

实施例 62~63

参考实施例 61 中化合物 61 的制备方法，将化合物 61-a 换成下表所示原料化合物，得到目标化合物 62 和 63。

实施例	原料化合物	化合物结构	ESI-MS: m/z [M+H] ⁺	¹ H-NMR
62			563.30	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ _H 8.41 (1H, m), 8.09 (1H, m), 7.55 (1H, m), 6.89~7.02 (2H, m), 4.96 (1H, d, J=7.40 Hz), 4.30~4.43 (2H, m), 3.91~4.26 (6H, m), 3.56 (1H, m), 3.52 (1H, m), 3.41 (1H, m), 2.85 (1H, d, J=17.76 Hz), 2.65 (2H, m), 2.34~2.40 (3H, m), 2.22 (1H, m), 1.93~2.00 (1H, m), 1.76 (1H, m), 1.59 (2H, m), 1.12~1.34 (9H, m).
63			591.35	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ _H 8.48 (1H, m), 7.95 (1H, m), 6.97~7.02 (2H, m), 6.57 (1H, m), 5.00 (1H, s), 4.89 (1H, s), 4.27 (1H, d, J=7.85 Hz), 3.24~4.11 (12H, m), 2.88 (1H, d, J=17.91 Hz), 2.37~2.43 (2H, m), 1.67~2.02 (6H, m), 1.11~1.28 (10H, m), 0.83~0.93 (3H, m).

实施例 64: 化合物 64 的制备



步骤一：化合物 64-b 的制备

将化合物 64-a (1g)、三甲基碘硅烷(1mL) 和乙腈(10mL)加入至反应瓶中，80℃搅拌 10 小时，TLC 检测至反应完全，经纯化分离得 670mg 化合物 64-b。

步骤二至步骤六：化合物 64 的制备

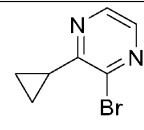
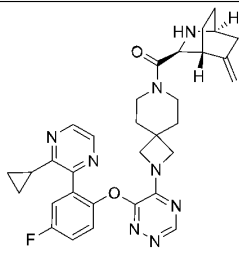
参考实施例 27 步骤三至步骤七的合成方法，将化合物 27-f 换成 64-b，得化合物 64。ESI-MS: $m/z = 598.28[M+H]^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ_{H} 8.47 (1H, s), 7.36 (1H, m), 7.23 (1H, m), 7.15 (1H, dt, $J=2.77, 8.33$ Hz), 7.10 (1H, dd, $J=2.90, 8.35$ Hz), 6.35 (1H, d, $J=9.10$ Hz), 4.98 (1H, s), 4.87 (1H, s), 4.50 (1H, m), 3.79~4.00 (5H, s), 3.32~3.41 (4H, m), 2.82 (1H, d, $J=17.36$ Hz), 2.38~2.40 (2H, m), 1.61~2.01 (9H, m), 0.95 (4H, m)。

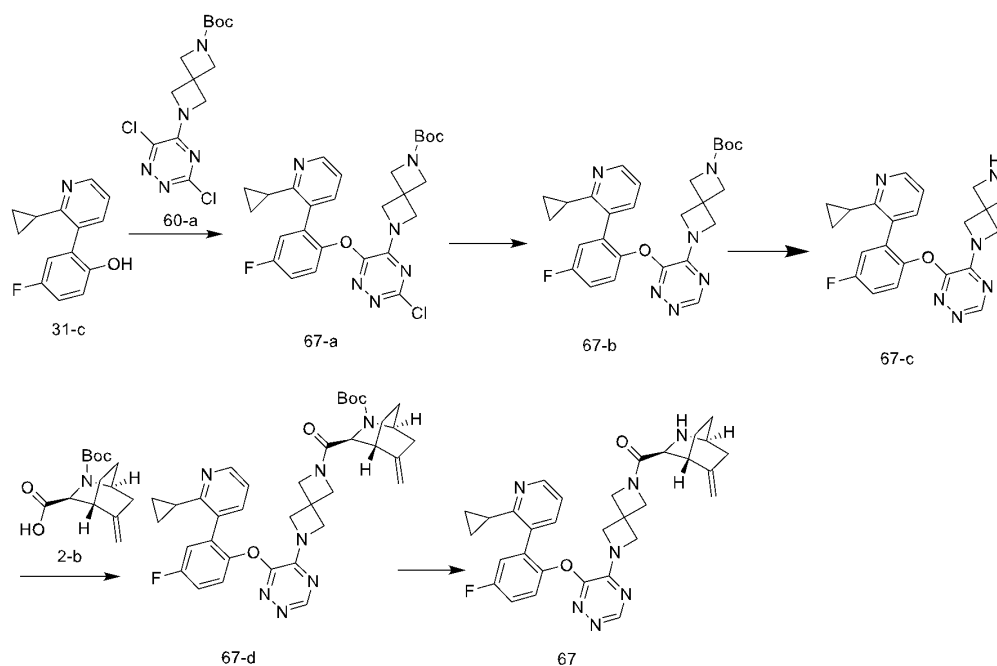
实施例 65-66

参考实施例 31 的制备方法，将化合物 31-b 换成下表所示原料化合物，得到目标化合物 65 和 66。

实施例	原料化合物	化合物结构	ESI-MS: m/z $[M+H]^+$	$^1\text{H-NMR}$
65			573.30	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ_{H} 8.39 (1H, s), 7.39 (1H, m), 7.23 (1H, m), 7.08~7.11 (2H, m), 7.01 (1H, s), 4.97 (1H, s), 4.87 (1H, s), 4.42~4.55 (1H, m), 4.17~4.29 (4H, m), 3.86 (1H, m), 3.26~3.50 (5H, m), 2.84 (1H, d, $J=17.76$ Hz), 2.35~2.38 (2H, m), 1.56~1.97 (8H, m), 1.23~1.38 (6H, m)。

66			583.33	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ _H 8.48(1H, s), 8.41(1H, s), 8.37(1H, s), 7.52(1H, s), 7.25(3H, m), 4.97(1H, s), 4.88(1H, s), 4.43(1H, s), 3.82(4H, m), 3.32(4H, m), 2.84 (1H, d, J=17.5), 2.62(1H, s), 2.40(2H, m), 1.95(1H, m), 1.59~1.84(8H, m), 0.92(2H, s), 0.65(2H, m).
----	---	---	--------	---

实施例 67: 化合物 67 的制备



步骤一：化合物 67-a 的制备

参考实施例 27 中化合物 27-c 的制备方法，将化合物 27-f 换成 31-c，将化合物 27-c 换成 60-a，得到化合物 67-a。

步骤二至步骤五：化合物 67 的制备

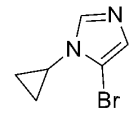
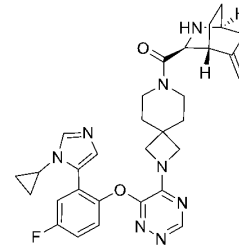
参考实施例 27 步骤四至步骤七的合成方法，得化合物 67。ESI-MS: m/z = 554.30[M+H]⁺。

¹H-NMR (CDCl₃) δ_H 8.47(2H, m), 7.42(2H, m), 7.18(1H, m), 7.10(2H, m), 5.10 (1H, m), 4.91(1H, s), 4.69~3.86 (8H, m), 3.57(1H, s), 2.85 (1H, d, J=17.0), 2.40 (2H, m), 1.77 (2H, m), 1.64 (2H, m), 1.27 (2H, m), 0.88 (3H, m), 0.50 (1H, brs).

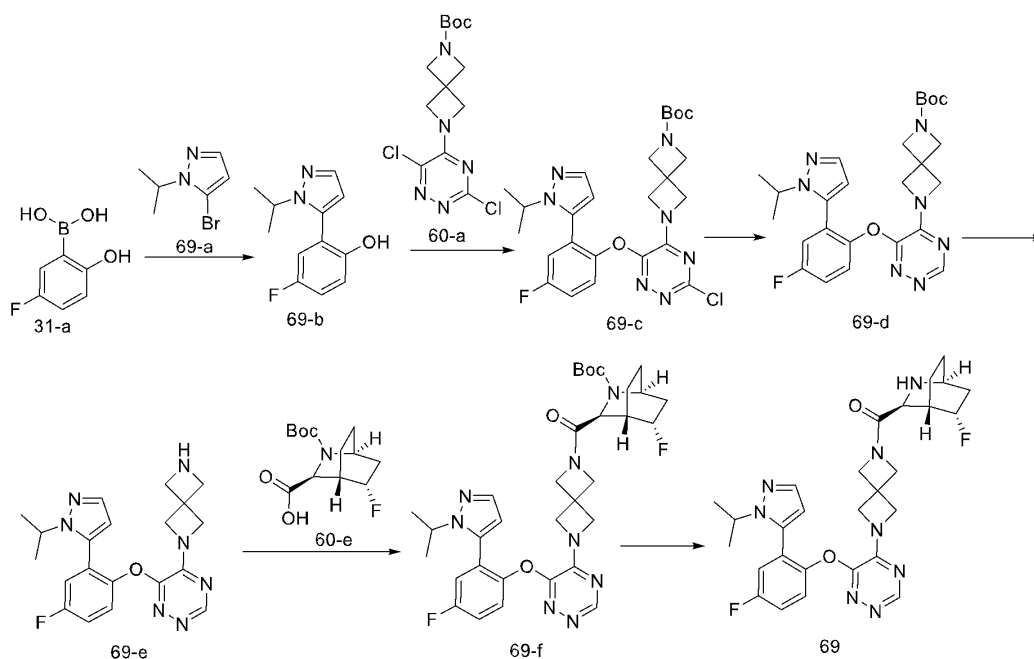
实施例 68

参考实施例 31 的制备方法，将化合物 31-b 换成下表所示原料化合物，得到目标化合物 68。

实施例	原料化合物	化合物结构	ESI-MS: m/z [M+H] ⁺	¹ H-NMR

68			571.28	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ _H 8.51(1H, s), 8.23(1H, s), 7.61(1H, dd, J=3.0,9.5), 7.52(1H, s), 7.09 (2H, m), 6.98 (1H, m), 5.07(1H, s), 4.98(1H, s), 4.88(1H, s), 4.44(2H, brs), 4.03(3H, m), 3.83(2H, m), 3.54(1H, m), 3.33(3H, m), 3.00(1H, d, J=18.5), 2.48(2H, m), 1.92~2.06(4H, m), 1.71(4H, brs), 0.97(2H, m).
----	---	---	--------	--

实施例 69: 化合物 69 的制备



步骤一：化合物 69-b 的制备

参考实施例 31 中化合物 31-c 的制备方法，将化合物 31-b 换成 69-a，得到化合物 69-b。

步骤二至步骤六：化合物 69 的制备

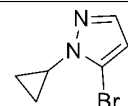
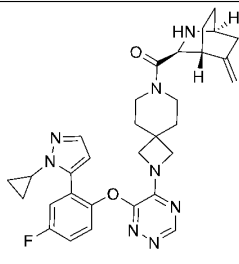
参考实施例 27 步骤三至步骤七的合成方法，将化合物 27-c 换成 60-a，将化合物 27-f 换成 69-b，将化合物 2-b 换成 60-c，得化合物 69。ESI-MS: m/z = 551.27[M+H]⁺。

¹H-NMR (CDCl₃) δ_H 8.45(1H, s), 7.53(1H, d, J=2.0), 7.33(1H, dd, J=5.0,9.0), 7.21 (1H, m), 7.06(1H, dd, J=3.0,8.5), 6.18(1H, d, J=2.0), 4.51(4H, s), 3.30(2H, t, J=5.5), 3.13(2H, q, J=7.5), 2.62(1H, s), 2.42(2H, t, J=6.0), 2.24(6H, s), 1.79 (2H, m), 1.29, 1.31 (6H, m).

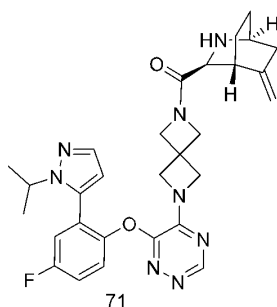
实施例 70

参考实施例 31 的制备方法，将化合物 31-b 换成下表所示原料化合物，得到目标化合物 70。

实施例	原料化合物	化合物结构	ESI-MS: m/z [M+H] ⁺	¹ H-NMR

70			571.29	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ_{H} 8.48(1H, s), 8.44(1H, s), 7.48(1H, brs), 7.43(1H, d, $J=2.0$), 7.21(1H, m), 7.17(1H, dd, $J=3.0, 8.5$), 6.17(1H, s), 5.02(1H, s), 4.92(1H, s), 4.56(1H, s), 3.27~3.90(7H, m), 2.91(1H, d, $J=18.0$), 2.40(2H, m), 1.63~2.02(9H, m), 1.25(1H, m), 1.06(2H, m), 0.72(2H, m).
----	---	---	--------	--

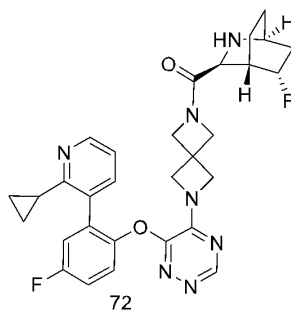
实施例 71: 化合物 71 的制备



参考实施例 69 中化合物 69 的制备方法, 将化合物 60-c 换成 2-b, 得到化合物 71。ESI-MS: $m/z = 545.21[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ_{H} 8.49(1H, s), 8.37(1H, brs), 7.55(1H, s), 7.34(1H, brs), 7.21(1H, m), 7.07(1H, dd, $J=3.0, 8.0$), 6.16(1H, s), 5.02(1H, s), 4.91(1H, s), 4.52(1H, d, $J=9.0$), 4.29(9H, m), 3.58(1H, s), 2.87(1H, d, $J=18.0$), 2.39~2.45(2H, m), 1.98(1H, m), 1.78(1H, m), 1.66(2H, m), 1.28(6H, m)。

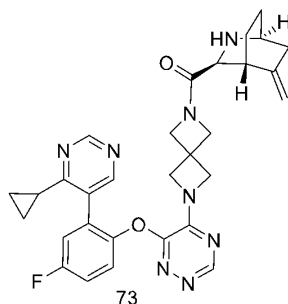
实施例 72: 化合物 72 的制备



参考实施例 67 中化合物 67 的制备方法, 将化合物 2-b 换成 60-c, 得到化合物 72。ESI-MS: $m/z = 560.28[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ_{H} 8.47(2H, s), 7.42(2H, m), 7.18(1H, m), 7.07~7.12(2H, m), 4.84~4.95(1H, m), 4.26(10H, m), 3.27(1H, s), 2.03~2.14(1H, m), 1.74(3H, m), 1.39(3H, m), 0.88(3H, m), 0.50(1H, brs)。

实施例 73: 化合物 73 的制备



参考实施例 69 中化合物 69 的制备方法, 将化合物 69-a 换成 5-溴-4-环丙基嘧啶, 将化合物 60-e 换成 2-b, 得到化合物 73。ESI-MS: $m/z = 555.26[M+H]^+$ 。

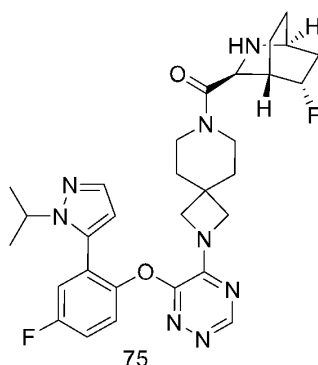
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ_{H} 8.97(1H, s), 8.49 (1H, s), 8.40 (1H, s), 7.36 (1H, m), 7.23 (1H, m), 7.47(1H, dd, $J=3.0, 8.5$), 4.94(1H, s), 4.84(1H, s), 4.29 (4H, m), 3.97(1H, s), 3.33(1H, s), 2.74(1H, d, $J=18.0$), 2.34~2.38 (2H, m), 1.73~1.90 (3H, m), 1.59 (4H, m), 1.26 (2H, m), 0.99~1.12 (3H, m), 0.71 (1H, m)。

实施例 74

参考实施例 31 的制备方法, 将化合物 31-b 换成下表所示原料化合物, 得到目标化合物 74。

实施例	原料化合物	化合物结构	ESI-MS: m/z $[M+H]^+$	$^1\text{H-NMR}$
74			583.30	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ_{H} 8.97(1H, d, $J=5.0$), 8.48, 8.46 (1H, s), 7.47(1H, dd, $J=4.5, 8.5$), 7.24(1H, dd, $J=2.0, 8.0$), 7.21(1H, d, $J=5.0$), 7.11(1H, dd, $J=3.0, 8.5$), 5.03 (1H, s), 4.93(1H, s), 4.54 (1H, s), 3.85 (4H, s), 3.61 (2H, s), 3.29 (4H, m), 2.91(1H, d, $J=18.0$), 2.41, 2.44 (2H, s), 2.01 (1H, m), 1.61~1.78 (8H, m), 1.26 (2H, m), 0.96 (1H, brs), 0.64 (1H, brs)。

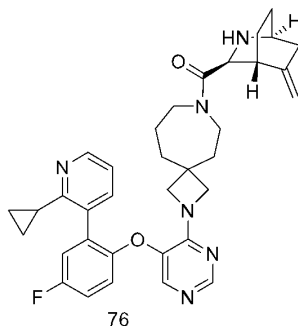
实施例 75: 化合物 75 的制备



参考实施例 31 中化合物 31 的制备方法, 将化合物 31-b 换成 5-溴-1-异丙基-1H-吡唑, 将化合物 2-b 换成 60-e, 得到化合物 75。ESI-MS: $m/z = 579.30[M+H]^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ_{H} 8.48 (1H, s), 8.36 (1H, s), 7.54 (1H, s), 7.47 (1H, s), 7.23 (1H, m), 7.07 (1H, dd, $J=3.0, 8.0$), 6.13 (1H, d, $J=1.5$), 4.87~4.99 (1H, m), 4.63 (1H, s), 4.26 (1H, m), 3.84 (6H, brs), 3.47 (3H, brs), 2.18 (4H, m), 1.76~1.88 (7H, m), 1.30~1.51 (6H, m).

实施例 76: 化合物 76 的制备

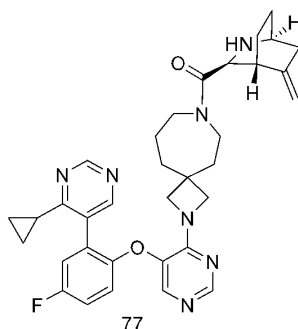


参考实施例 3 中化合物 3 的制备方法, 将化合物 3-f 换成 7-Boc-2,7-二氮杂螺[3.6]癸烷, 得到化合物 76。

ESI-MS: $m/z = 595.34[\text{M}+\text{H}]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ_{H} 8.45 (1H, dd, $J=1.0, 4.5$), 8.27 (1H, s), 7.66 (1H, s), 7.38 (1H, dd, $J=1.5, 7.5$), 7.11 (2H, m), 7.06 (1H, dd, $J=4.5, 7.5$), 6.99 (1H, m), 4.95 (1H, s), 4.86 (1H, s), 3.70, 3.71 (1H, s), 3.22~3.88 (13H, m), 2.83~2.87 (1H, m), 2.35~2.42 (2H, m), 1.58~2.02 (8H, m), 1.08 (2H, brs), 0.85 (2H, brs).

实施例 77: 化合物 77 的制备



参考实施例 3 中化合物 3 的制备方法, 将化合物 3-h 换成 (4-环丙基嘧啶-5-基) 硼酸, 将化合物 3-f 换成 7-Boc-2,7-二氮杂螺[3.6]癸烷, 得到化合物 77。ESI-MS: $m/z = 596.31[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ_{H} 8.98 (1H, s), 8.40 (1H, s), 8.31 (1H, s), 7.69 (1H, s), 7.15 (2H, m), 6.97 (1H, m), 6.42 (4H, brs), 4.99 (1H, s), 4.90 (1H, s), 4.56 (1H, m), 3.71~3.90 (5H, m), 3.50~3.63 (2H, m), 3.24~3.38 (2H, m), 2.90 (1H, m), 2.47 (1H, s), 2.40 (1H, d, $J=18.0$), 1.62~2.02 (8H, m), 1.22 (2H, t, $J=4.0$), 0.98 (2H, brs)。

试验例 1 体外细胞活性测定

取生长状态良好的 MOLM-13 细胞或 MV-4-11 细胞 (来源: 南京科佰科技有限公司) 按照 2000-10000 细胞每孔接种于 96 孔板内 (100 μL /孔), 37 $^{\circ}\text{C}$ 细胞培养箱中过夜培养后, 使用加样仪进行化合物梯度稀释和加样, 每组 2 个平行复孔, 同时设置对照组。37 $^{\circ}\text{C}$ 细胞培养箱中继续培养 72-120 小时后, 加入检测试剂 CCK-8 (厂家: 日本同仁化学, 10 μL /孔), 37 $^{\circ}\text{C}$ 继续培养 3-5 小时后, PerkinElmer Envision 多功能读板仪 450nm 处检测其吸光度值, GraphPad Prism 软件内进行四参数分析, 拟合量效

曲线，计算 IC₅₀ 值。具体结果见表 1。其中 A 表示 IC₅₀<50nM。

表 1 细胞增殖抑制活性

化合物编号	MOLM-13 细胞增殖抑制活性 IC ₅₀ (nM)	MV-4-11 细胞增殖抑制活性 IC ₅₀ (nM)
2	A	A
3	A	A
4	A	A
6		A
27	A	A
31	A	A
32		A
33		A
34		A
35	A	A
36	A	A
46		A
50	A	A
54	A	A
56	A	A
58		A
60	A	A
64		A
65		A
66		A
67	A	A
69		A
70		A
71	A	A
72	A	A
73	A	A
74	A	A
75	A	A
76	A	A
77	A	A

结果表明，本公开的化合物对 MV-4-11 细胞和/或 MOLM-13 细胞具有较好的增殖抑制活性。

试验例2 荧光偏振法检测化合物抑制Menin-MLL相互作用的能力

通过荧光偏振 (Fluorescence polarization) 试验测定化合物与 menin 蛋白结合能力的活性。用 FP 缓冲液（50mM Tris-HCl pH 7.5, 50mM NaCl, 1mM DTT, 0.01% BSA）将 GST-MENIN（1-615 aa）和 FITC-MLL1₅₋₄₃ 进行稀释，在黑色 384 孔微量滴定板中按每孔 10μL 加入终浓度 8nM 的 GST-MENIN（1-615aa）和终浓度 8nM 的 FITC-MLL1₅₋₄₃ 混合液，2500rpm 离心 1min，室温避光孵育 1h。加入 5 μL 稀释的化合物（7 个浓度点，4 倍连续稀释，同时设空白对照与阴性对照孔）2500 rpm 离心 1min，室温避光孵育 3h。孵育后用 PerkinElmer Envision 多功能读板仪检测 FP（480/535）值，通过公式 1 计算每个化合物浓度的抑制率（%）来确定化合物抑制 Menin-MLL 相互作用的能力；公式 1：抑制率（%）=1-（Maximum mP Control-给药组 mP）/（Maximum mP Control-Minimum mP Control）×100%。

在 GraphPad Prism 软件内进行四参数分析，拟含量效曲线，计算 IC₅₀ 值。具体结果见表 2。其中 A 表示 IC₅₀<50nM。

表 2 Menin-MLL 蛋白结合抑制活性

化合物编号	Menin-MLL 蛋白结合抑制活性 IC ₅₀ (nM)	化合物编号	Menin-MLL 蛋白结合抑制活性 IC ₅₀ (nM)
2	A	50	A
3	A	54	A
4	A	56	A
27	A	64	A
31	A	67	A
32	A	69	A
33	A	71	A
35	A	72	A
36	A	73	A
46	A	74	A
48	A		

结果表明，本公开化合物具有良好的 Menin-MLL 结合抑制活性。

试验例 3 体外肝微粒体稳定性

肝微粒体温孵样本制备：混合 PBS 缓冲液（pH7.4），各种属(人、小鼠、猴、犬及大鼠)肝微粒体溶液（0.5mg/mL），受试化合物（终浓度 1μM）及 NADPH+ MgCl₂ 溶液于 37℃ 及 300 rpm 条件下孵育。在 15 和 60 分钟的时间点在反应溶液中取样。0 小时样本为混合 PBS 缓冲液（pH7.4），肝微粒体溶液（0.5mg/mL）和受试化合物。样本加入含内标的乙腈溶液经蛋白沉淀制备上清液，稀释后用于 LC-MS/MS 测定。

表 3 化合物体外小鼠肝微粒体代谢稳定性

化合物编号	60min 剩余量(%)	化合物编号	60min 剩余量(%)
6	>60%	64	>60%
27	>60%	65	>60%
33	>60%	66	>60%
48	>60%	73	>60%
60	>60%	75	>60%

表 4 化合物体外人肝微粒体代谢稳定性

化合物编号	60min 剩余量(%)	化合物编号	60min 剩余量(%)
6	>40%	60	>40%
27	>40%	64	>40%
48	>40%	69	>40%
56	>40%		

本公开化合物在体外肝微粒体稳定性试验中显示出良好的性质。

试验例 4：体内药代动力学

ICR 小鼠，体重 18~22 g，适应 3~5 天后，随机分组，每组 9 只，灌胃组按 10mg/kg 剂量灌胃给以相关化合物溶液；静注组按 1mg/kg 剂量静注给以相关化合物溶液。

灌胃采血时间点为：15min、30min、1h、2h、4h、6h、8h、10h、24h；静注采血时间点为：5min、15min、30min、1h、2h、4h、6h、8h、10h、24h；于眼眶取血制备待测血浆样品。

吸取 30 μ L 待测血浆样品和标准曲线样品，加入含内标的乙腈溶液经蛋白沉淀得到上清液，稀释后用于 LC/MS/MS 测定。

采用非房室模型拟合药代参数。

试验结果表明本申请化合物具有良好的体内药代动力学性质（生物利用度、AUC、 $T_{1/2}$ 及 C_{max} 等参数）。

试验例 5：体内药效研究

在 SPF 级雄性 NOD-SCID 小鼠(来源：灵畅)右侧腋窝皮下接种 MV-4-11 人急性单核细胞白血病细胞， 5×10^6 个/只(1:1 混合 Matrigel 接种)。待肿瘤平均体积达 250mm³ 左右时，将动物分组。

分组当天为第 0 天，从第 0 天开始，每天灌胃给药一次。每周测 2-3 次瘤体积，同时称小鼠体重，记录数据；每日观察与记录小鼠一般表现。实验结束后剥取肿瘤并称重、拍照。

检测指标及计算公式如下：

肿瘤体积，TV (mm³) = $1/2 \times (a \times b^2)$ ；其中，a 为肿瘤长径，b 为肿瘤短径。

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

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

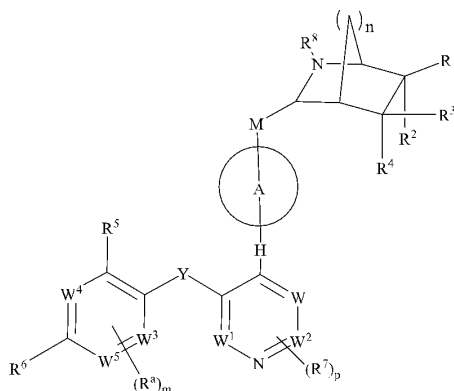
肿瘤生长抑制率，TGI (%) = $(1 - TW / TW_0) \times 100\%$ ；其中，TW 为治疗组瘤重， TW_0 为溶媒对照组瘤重。

体重变化率，BWC(%) = $(W_t - W_{t_0}) / W_{t_0} \times 100\%$ ；其中， W_{t_0} 为第 0 天动物体重， W_t 为每一次测量时的动物体重。

试验结果表明本申请化合物体内可以抑制肿瘤的生长。在 d21 天，肿瘤体积抑制率大于 70%，瘤重抑制率大于 75%。

权利要求书

1. 式 (III) 化合物或其药学上可接受的盐,



(III)

其中,

R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 各自独立地选自氢、卤素、-OH、-CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、- C_{1-6} 亚烷基、- C_{3-10} 环烷基、- C_{1-6} 亚烷基-3-10 元杂环烷基、- C_{1-6} 亚烷基- C_{6-10} 芳基、- C_{1-6} 亚烷基-5-10 元杂芳基、-OR^{b1}、-SR^{b1}、-NR^{c1}R^{d1}、-C(O)R^{b1}、-OC(O)R^{b1}、-C(O)OR^{b1}、-S(O)R^{b1}、-S(O)NR^{c1}R^{d1}、-N(R^{c1})S(O)R^{d1}、-S(O)₂R^{b1}、-S(O)₂NR^{c1}R^{d1}、-N(R^{c1})S(O)₂R^{d1}、-OC(O)NR^{c1}R^{d1}、-N(R^{c1})C(O)R^{d1}、或-C(O)NR^{c1}R^{d1}，所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、- C_{1-6} 亚烷基- C_{3-10} 环烷基、- C_{1-6} 亚烷基-3-10 元杂环烷基、- C_{1-6} 亚烷基- C_{6-10} 芳基或- C_{1-6} 亚烷基-5-10 元杂芳基任选地被一个或多个-OH、-CN、-NH₂、卤素、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 杂烷基取代；

或者， R^1 和 R^2 组合以形成=O、=S 或=CR^{c2}R^{d2}；和/或， R^3 和 R^4 组合以形成=O、=S 或=CR^{c2}R^{d2}；

R^{b1} 、 R^{c1} 和 R^{d1} 各自独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 杂烷基、 C_{3-10} 环烷基、3-10 元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基，所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、3-10 元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基任选地被一个或多个卤素、-CN、-OH、-NH₂、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 杂烷基取代；

R^{c2} 和 R^{d2} 各自独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基或 C_{1-6} 杂烷基，所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基或 C_{1-6} 杂烷基任选地被一个或多个卤素、-CN、-OH 或-NH₂ 取代；

R^8 选自氢或 C_{1-6} 烷基，所述 C_{1-6} 烷基任选被 1 个或多个选自卤素、-CN、-OH 或-NH₂ 的基团取代；

Y 选自 O、S、CR^xR^y 或 NR^z，其中 R^x 、 R^y 或 R^z 各自独立地选自氢或 C_{1-6} 烷基；

W、W¹、W²、W³、W⁴ 及 W⁵ 分别独立地选自 N、C 或 CH；

环 A 选自任选地被一个或多个 R^{a1} 取代的以下基团： C_{3-12} 亚环烷基、3-12 元亚杂环基、 C_{6-10} 亚芳基或 5-12 元亚杂芳基；

H 选自键、NR^z、 C_{3-8} 环烷基或 3-8 杂环烷基，其中 R^z 选自氢或 C_{1-6} 烷基；

R^{a1} 各自独立地选自卤素、-OH、-CN、-NH₂、=O、=S、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基或 C_{1-6} 杂烷基；

R^5 选自卤素、-OH、-CN、-NH₂、或任选地被一个或多个 $R^{a''}$ 取代的以下基团：-C(O)NR^{a'}R^{b'}、-N(R^{b'})C(O)R^{b'}、-N(R^{b'})C(O)OR^{b'}、-OC(O)NR^{b'}R^{b'}、-C(O)R^{b'}、-S(O)R^{b'}、-S(O)₂R^{b'}、-N(R^{b'})S(O)₂R^{b'}、-N(R^{b'})S(O)R^{b'}、-S(O)NR^{b'}R^{b'}、-S(O)₂NR^{b'}R^{b'}、-OC(O)R^{b'}、-C(O)OR^{b'}、 C_{3-10} 环烷基、3-10 元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基；

$R^{a''}$ 选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基或 C_{3-6} 杂环烷基；

$R^{b'}$ 各自独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、3-10 元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基，所述 C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 环烷基、3-10 元杂环烷基、 C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基任选被一个或

多个卤素、-CN、-OH 或-NH₂ 取代；

R^a 各自独立地选自卤素、-OH、-CN、-NH₂、-NH(C₁₋₆ 烷基)、-N(C₁₋₆ 烷基)₂、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 烷基-O-、C₃₋₁₀ 环烷基、3-10 元杂环烷基、C₆₋₁₀ 芳基或 5-10 元杂芳基，所述-NH(C₁₋₆ 烷基)、-N(C₁₋₆ 烷基)₂、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 烷基-O-、C₃₋₁₀ 环烷基、3-10 元杂环烷基、C₆₋₁₀ 芳基或 5-10 元杂芳基任选被一个或多个卤素、-OH、-CN 或-NH₂ 取代；

R⁶ 选自氢、卤素、-OH、-CN、-NH₂、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 杂烷基、C₃₋₁₀ 环烷基、3-10 元杂环烷基、C₆₋₁₀ 芳基或 5-10 元杂芳基，所述 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 杂烷基、C₃₋₁₀ 环烷基、3-10 元杂环烷基、C₆₋₁₀ 芳基或 5-10 元杂芳基任选地被一个或多个卤素、-CN、-OH、-NH₂、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷基-O-、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₀ 环烷基或 3-10 元杂环烷基取代；

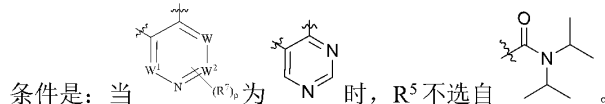
R⁸ 及 R⁷ 各自独立地选自卤素、-CN、-OH、-NH₂、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、-OC₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基或 3-6 元杂环烷基，所述 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、-OC₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基或 3-6 元杂环烷基任选地被一个或多个卤素、-CN、-OH 或-NH₂ 取代；

M 选自-C(O)-或-(CR^uR^v)_q；R^u 及 R^v 各自独立地选自氢、卤素、-CN、-OH、-NH₂、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、-OC₁₋₆ 烷基、C₃₋₁₀ 环烷基或 3-10 元杂环烷基；

n 选自 1、2、3 或 4；

m 及 p 分别独立地选自 0、1、2 或 3；

q 选自 1、2 或 3；



2. 如权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐，所述 R¹、R²、R³ 和 R⁴ 各自独立地选自氢、卤素、-OH、-CN、-NH₂、C₁₋₄ 烷基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、-C₁₋₄ 亚烷基-C₃₋₆ 环烷基、-C₁₋₄ 亚烷基-3-6 元杂环烷基、-C₁₋₄ 亚烷基-苯基、-C₁₋₄ 亚烷基-5-6 元杂芳基、-OR^{b1}、-SR^{b1}、-NR^{c1}R^{d1}、-C(O)R^{b1}、-OC(O)R^{b1}、-C(O)OR^{b1}、-S(O)R^{b1}、-S(O)NR^{c1}R^{d1}、-N(R^{c1})S(O)R^{d1}、-S(O)₂R^{b1}、-S(O)₂NR^{c1}R^{d1}、-N(R^{c1})S(O)₂R^{d1}、-OC(O)NR^{c1}R^{d1}、-N(R^{c1})C(O)R^{d1} 或 -C(O)NR^{c1}R^{d1}，所述 C₁₋₄ 烷基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、-C₁₋₄ 亚烷基-C₃₋₆ 环烷基、-C₁₋₄ 亚烷基-3-6 元杂环烷基、-C₁₋₄ 亚烷基-苯基、-C₁₋₄ 亚烷基-5-6 元杂芳基任选地被一个或多个-OH、-CN、-NH₂、卤素、C₁₋₆ 烷基或-C₁₋₆ 杂烷基取代；

或者，R¹ 和 R² 组合以形成=O、=S 或=CR^{c2}R^{d2}；和/或，R³ 和 R⁴ 组合以形成=O、=S 或=CR^{c2}R^{d2}；

任选地，R¹、R²、R³ 和 R⁴ 各自独立地选自氢、卤素、-OH、-CN、-NH₂、C₁₋₃ 烷基、C₂₋₃ 烯基、C₂₋₃ 炔基、-CH₂-C₃₋₆ 环烷基、-CH₂-3-6 元杂环烷基、-CH₂-苯基、-CH₂-5-6 元杂芳基，所述 C₁₋₃ 烷基、C₂₋₃ 烯基、C₂₋₃ 炔基、-CH₂-C₃₋₆ 环烷基、-CH₂-3-6 元杂环烷基、-CH₂-苯基、-CH₂-5-6 元杂芳基任选地被一个或多个卤素、OH、-CN、-NH₂ 或 C₁₋₄ 烷基取代；

或者，R¹ 和 R² 组合以形成=O 或=CH₂；和/或，R³ 和 R⁴ 组合以形成=O 或=CH₂；

任选地，R¹、R²、R³ 和 R⁴ 各自独立地选自氢、卤素、-OH、-CN、-NH₂ 或 C₁₋₃ 烷基；

或者，R¹ 和 R² 组合以形成=O 或=CH₂；和/或，R³ 和 R⁴ 组合以形成=O 或=CH₂；

任选地，R³ 和 R⁴ 选自氢，并且 R¹ 和 R² 组合形成=O 或=CH₂；或者，R¹ 和 R² 选自氢，并且 R³ 和 R⁴ 组合形成=O 或=CH₂。

3. 如权利要求 1 或 2 所述的化合物或其药学上可接受的盐，所述 R^{b1}、R^{c1} 和 R^{d1} 各自独立地选自氢、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₀ 环烷基、3-10 元杂环烷基、C₆₋₁₀ 芳基或 5-10 元杂芳基，所述 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₀ 环烷基、3-10 元杂环烷基、C₆₋₁₀ 芳基或 5-10 元杂芳基任选地被一个或多个卤素、

-CN、-OH、-NH₂、C₁₋₆烷基或C₁₋₆杂烷基取代；

或者，R^{b1}、R^{c1}和R^{d1}各自独立地选自氢、C₁₋₄烷基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基、C₃₋₆环烷基、3-6元杂环烷基、苯基或5-6元杂芳基，所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、3-6元杂环烷基、苯基或5-6元杂芳基任选地被一个或多个卤素、-CN、-OH、-NH₂、C₁₋₄烷基或C₁₋₄杂烷基取代；

或者，R^{b1}、R^{c1}和R^{d1}各自独立地选自氢、C₁₋₄烷基、C₂₋₄烯基或C₂₋₄炔基，所述C₁₋₄烷基、C₂₋₄烯基或C₂₋₄炔基任选地被一个或多个卤素、-CN、-OH或-NH₂取代；

或者，R^{b1}、R^{c1}和R^{d1}各自独立地选自氢或C₁₋₃烷基，所述C₁₋₃烷基任选地被一个或多个卤素、-CN、-OH或-NH₂取代；

或者，R^{b1}、R^{c1}和R^{d1}各自独立地为氢或C₁₋₃烷基；

或者，R^{b1}、R^{c1}和R^{d1}各自独立地为甲基。

4. 如权利要求1-3任意一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，所述R^{c2}和R^{d2}各自独立地选自氢、C₁₋₄烷基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基或C₁₋₄杂烷基，所述C₁₋₄烷基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基或C₁₋₄杂烷基任选地被一个或多个卤素、-CN、-OH或-NH₂取代；

或者，R^{c2}和R^{d2}各自独立地选自氢、C₁₋₄烷基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基或C₁₋₄杂烷基；

或者，R^{c2}和R^{d2}各自独立地选自氢或C₁₋₃烷基；

或者，R^{c2}和R^{d2}各自独立地选自氢；

任选地，R⁸选自氢或C₁₋₄烷基；或者，R⁸选自氢或甲基；或者，R⁸为氢。

5. 如权利要求1-4任意一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，所述Y选自O、S、CR^xR^y或NR^z，其中R^x、R^y或R^z各自独立地选自氢或C₁₋₃烷基；

或者，Y选自O、S、CR^xR^y或NR^z，其中R^x、R^y或R^z各自独立地选自氢或甲基；

或者，Y选自O、S、CH₂或NH；

或者，Y选自O；

任选地，M选自-CH₂-或-C(O)-；

或者，M选自-C(O)-；

任选地，R^u及R^v各自独立地选自氢、卤素、-CN、-OH、-NH₂或C₁₋₃烷基；

或者，R^u及R^v选自氢。

6. 如权利要求1-5任意一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，所述W选自N、C或CH；或者，W选自N或CH；

任选地，所述W¹选自N、C或CH；或者W¹选自N或CH；

任选地，所述W²选自N、C或CH；或者W²选自CH；任选地，所述W³选自N或CH；

任选地，所述W和W¹为N，W²为CH或C；

任选地，所述W⁴为CH或C，W³及W⁵选自N、C或CH；

任选地，所述W⁴及W⁵选自CH；

任选地，所述W¹、W²、W³、W⁴及W⁵选自CH；

或者，所述W为N，且W¹、W²、W³、W⁴及W⁵分别独立地选自C或CH；

或者，所述W¹为N，且W、W²、W³、W⁴及W⁵分别独立地选自C或CH；

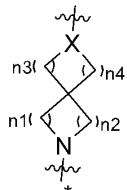
或者，所述W及W¹为N，且W²、W³、W⁴及W⁵分别独立地选自C或CH；

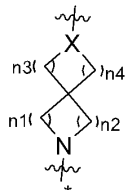
或者，所述W及W³分别独立地选自N或CH，且W¹、W²、W³、W⁴及W⁵选自CH；

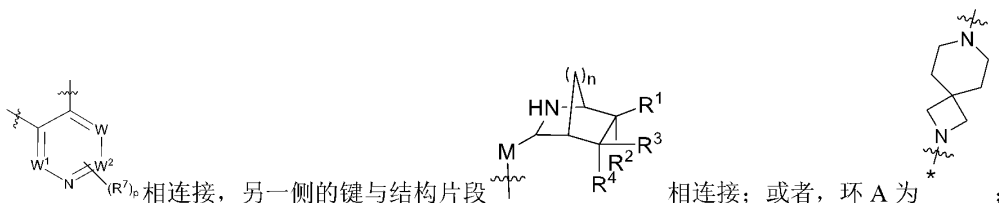
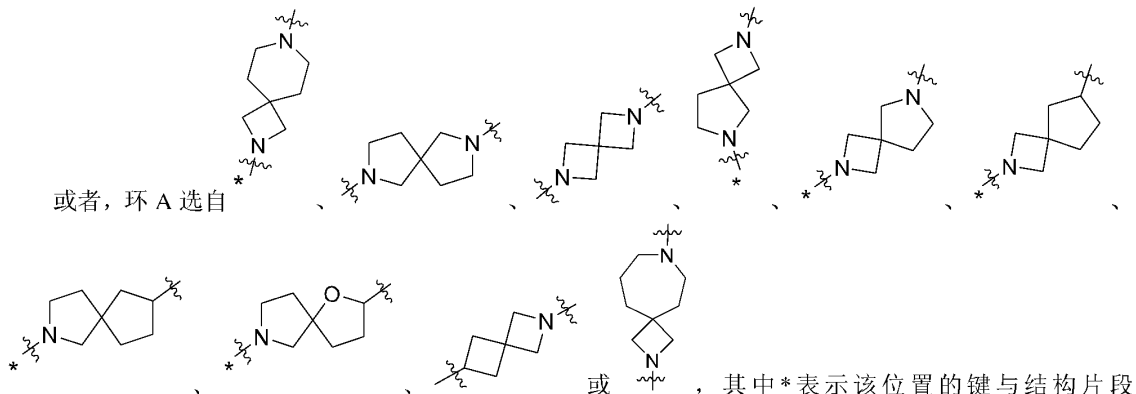
或者，所述W、W¹及W³分别独立地选自CH或N，且W²、W⁴及W⁵选自CH。

7. 如权利要求1-6任意一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，所述环A选自任选地被一个或多个R^{o1}

取代以下基团：C₅₋₁₂ 元亚环烷基、5-12 元亚杂环基、C₆ 亚芳基或 5-6 元亚杂芳基；或者，环 A 选自任选地被一个或多个 R^{a1} 取代的 7-9 元亚杂螺环烷基；任选地，所述环 A 含有 1 个、2 个或 3 个选自 N、O 或 S 的杂原子；或者，环 A 选自任选地被一个或多个 R^{a1} 取代的 9 元亚杂螺环烷基；



或者，环 A 选自 ，其中 n1、n2、n3、及 n4 分别独立地选自 1、2 或 3，X 选自 N 或 CH；



任选地，所述 R^{a1} 各自独立地选自卤素、-OH、-CN、-NH₂、=O、=S 或 C₁₋₆ 烷基；

或者，R^{a1} 各自独立地选自卤素、-OH、-CN、-NH₂、=O、=S 或 C₁₋₃ 烷基。

8. 如权利要求 1-7 任意一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，所述 R⁵ 选自卤素、-OH、-CN、-NH₂、或任选地被一个或多个 R^{a''} 取代的以下基团：-C(O)NR^aR^{b'}、-N(R^{b'})C(O)R^{b'}、-N(R^{b'})(CO)OR^{b'}、-O(CO)NR^{b'}R^{b'}、-C(O)R^{b'}、-S(O)R^{b'}、-S(O)₂R^{b'}、-N(R^{b'})S(O)₂R^{b'}、-N(R^{b'})S(O)R^{b'}、-S(O)NR^{b'}R^{b'}、-S(O)₂NR^{b'}R^{b'}、-OC(O)R^{b'}、-C(O)OR^{b'}、C₃₋₆ 环烷基、3-6 元杂环烷基、苯基或 5-6 元杂芳基；

或者，R⁵ 选自卤素、-OH、-CN、-NH₂、或任选地被一个或多个 R^{a''} 取代的以下基团：-C(O)R^{b'}、-C(O)NR^aR^{b'}、-N(R^{b'})C(O)R^{b'}、-N(R^{b'})C(O)OR^{b'} 或 5-6 元杂芳基；

或者，R⁵ 选自卤素、或任选地被一个或多个 R^{a''} 取代的以下基团：4-8 元杂环烷基 C(O)-、C₈₋₁₀ 环烷基 NHC(O)-、-C(O)N(C₁₋₄ 烷基)₂、-C(O)N(C₁₋₄ 烷基)C₃₋₆ 环烷基、-C(O)N(C₁₋₄ 烷基)(4-6 元杂环烷基)、-NHC(O)C₁₋₄ 烷基、-NHC(O)C₃₋₆ 环烷基、-N(C₁₋₄ 烷基)C(O)OC₁₋₄ 烷基或 5-6 元杂芳基；

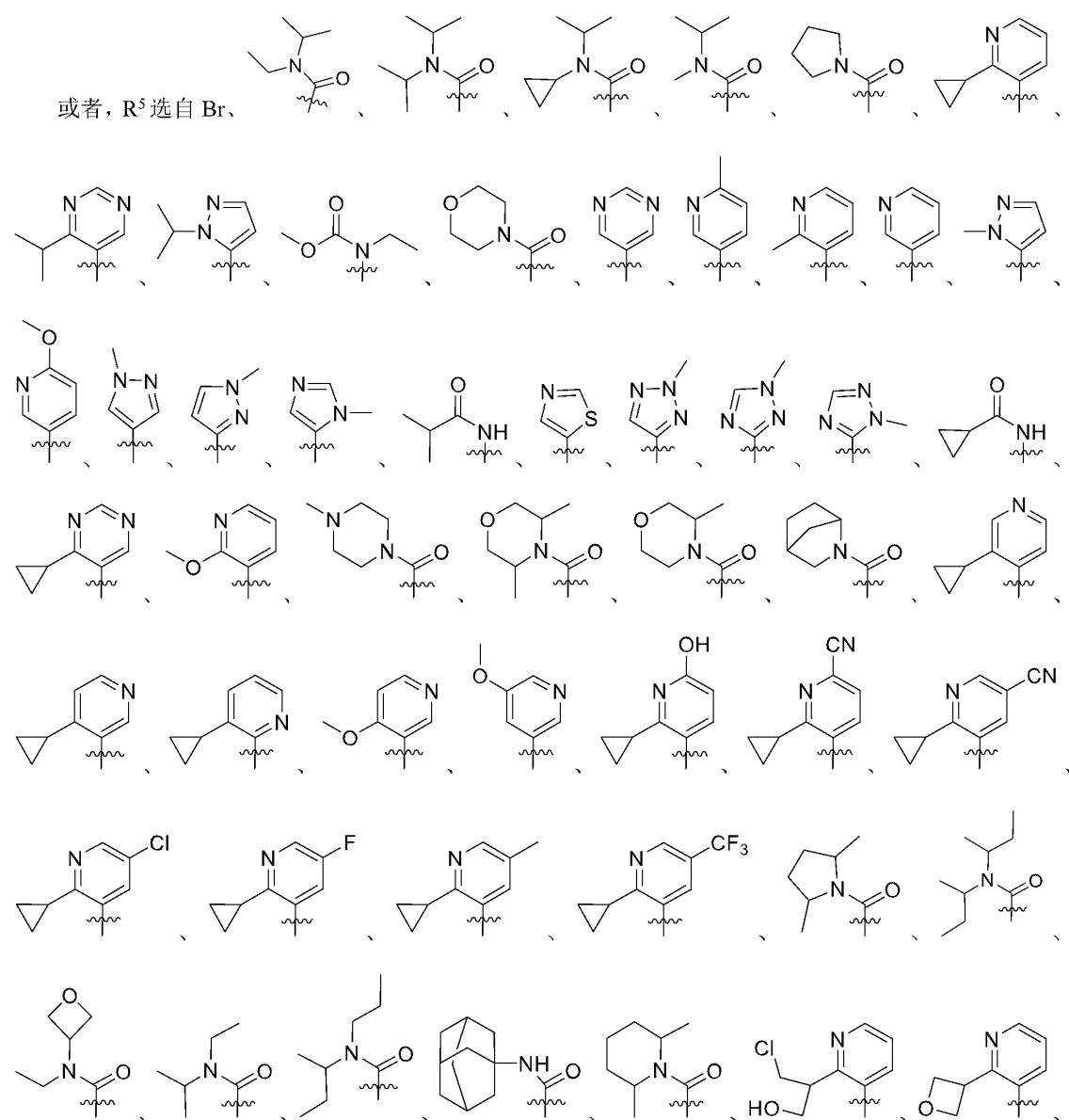
或者，R⁵ 选自卤素、-C(O)R^{b'}、-C(O)NR^aR^{b'}、-N(R^{b'})C(O)OR^{b'}、-N(R^{b'})C(O)R^{b'} 或 5-6 元杂芳基，所述 -C(O)NR^aR^{b'}、-C(O)R^{b'}、-N(R^{b'})C(O)OR^{b'}、-N(R^{b'})C(O)R^{b'} 或 5-6 元杂芳基任选地被一个或多个以下基团取代：卤素、-OH、-CN、-NH₂、任选地被一个或多个卤素或 -OH 取代的 C₁₋₃ 烷基、-OC₁₋₃ 烷基、C₃₋₆ 环烷基或 4-6 元杂环烷基；

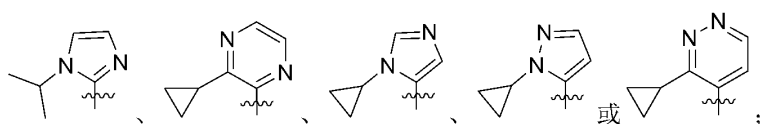
或者，R⁵ 选自 F、Cl、Br、5-7 元杂环烷基 C(O)-、-C(O)N(C₁₋₄ 烷基)₂、C₉₋₁₀ 环烷基 NHC(O)-、-C(O)N(C₁₋₃ 烷基)C₃₋₅ 环烷基、-C(O)N(C₁₋₃ 烷基)(4-6 元杂环烷基)、-NHC(O)C₁₋₃ 烷基、-NHC(O)C₃₋₅ 环烷基、-N(C₁₋₃

烷基)C(O)OC₁₋₃烷基或5-6元杂芳基,所述5-7元杂环烷基C(O)-、-C(O)N(C₁₋₄烷基)₂、C₉₋₁₀环烷基NHC(O)-、-C(O)N(C₁₋₃烷基)C₃₋₅环烷基、-C(O)N(C₁₋₃烷基)(4-6元杂环烷基)、-NHC(O)C₁₋₃烷基、-NHC(O)C₃₋₅环烷基或-N(C₁₋₃烷基)C(O)OC₁₋₃烷基或5-6元杂芳基任选地被一个或多个以下基团取代:卤素、-OH、-CN、-NH₂、任选地被一个或多个卤素或-OH取代的C₁₋₃烷基、-OC₁₋₃烷基、C₃₋₄环烷基或4-5元杂环烷基;

或者, R⁵选自Br、吡唑基、咪唑基、噻唑基、三唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、-C(O)N(C₁₋₄烷基)₂、-C(O)-吡咯烷基、-C(O)-哌啶基、-C(O)-吗啉基、-C(O)-哌嗪基、-C(O)氮杂双环庚烷基、金刚烷基NHC(O)-、-C(O)N(C₁₋₃烷基)环丙基、-C(O)N(C₁₋₃烷基)氧杂环丁基、-NHC(O)C₁₋₃烷基、-NHC(O)-环丙基或-N(C₁₋₃烷基)C(O)OC₁₋₃烷基,所述吡唑基、咪唑基、噻唑基、三唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、-C(O)-吡咯烷基、-C(O)-哌啶基、-C(O)-吗啉基或-C(O)-哌嗪基任选地被1个或2个选自F、Cl、-OH、-CN、

甲基、-CF₃、-OCH₃、环丙基、异丙基、或氧杂环丁基的基团取代;





任选地, 所述 R^a 各自独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 3-6 元杂环烷基;

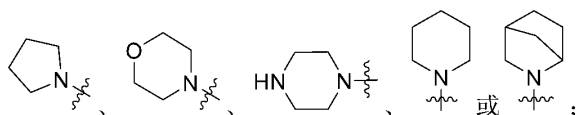
或者, R^a 各自独立地选自氢、 C_{1-4} 烷基或 C_{3-4} 环烷基;

或者, R^a 各自独立地选自氢、甲基、乙基、异丙基、 或环丙基;

任选地, 所述 R^b 各自独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 环烷基、4-10 元杂环烷基、苯基或 5-6 元杂芳基, 所述 C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 环烷基、4-10 元杂环烷基、苯基或 5-6 元杂芳基任选被一个或多个卤素、-CN、-OH 或 $-NH_2$ 取代;

或者, R^b 各自独立地选自氢、或任选地被一个或多个卤素取代的以下基团: C_{1-6} 烷基、 C_{3-9} 环烷基或 4-9 元杂环烷基;

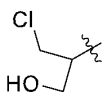
或者, R^b 各自独立地选自氢、甲基、乙基、正丙基、异丙基、



任选地, 所述 $R^{a'}$ 各自独立地选自卤素、-OH、-CN、-NH₂、-NH(C_{1-4} 烷基)、-N(C_{1-4} 烷基)₂、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 烷基-O-、 C_{3-6} 环烷基或 3-6 元杂环烷基, 所述 -NH(C_{1-4} 烷基)、-N(C_{1-4} 烷基)₂、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 烷基-O-、 C_{3-6} 环烷基或 3-6 元杂环烷基任选地被一个或多个卤素、-OH、-CN 或 $-NH_2$ 取代;

或者, $R^{a'}$ 各自独立地选自卤素、-OH、-CN、-NH₂、 C_{1-4} 烷基、-NH(C_{1-4} 烷基)、-OC₁₋₄ 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 3-6 元杂环烷基, 所述 C_{1-4} 烷基、-NH(C_{1-4} 烷基)、-OC₁₋₄ 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 3-6 元杂环烷基任选被一个或多个卤素或 -OH 取代;

或者, $R^{a'}$ 各自独立地选自卤素、-OH、-CN、-NH₂、 C_{1-4} 烷基、-OC₁₋₄ 烷基、 C_{3-5} 环烷基或 3-5 元杂环烷基, 所述 C_{1-4} 烷基、-OC₁₋₄ 烷基、 C_{3-5} 环烷基或 3-5 元杂环烷基任选被 1 个、2 个或 3 个选自以下的基团取代: 卤素、-OH、-CN 或 $-NH_2$;

或者, $R^{a'}$ 各自独立地选自 F、Cl、-OH、-CN、-OCH₃、-CF₃、甲基、异丙基、环丙基、 或氧杂环丁基。

9. 如权利要求 1-8 任意一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, 所述 R^6 选自氢、卤素、-OH、-CN、-NH₂、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基或 C_{1-6} 杂烷基, 所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基或 C_{1-6} 杂烷基任选地被一个或多个卤素、-CN、-OH 或 $-NH_2$ 取代;

或者, R^6 选自氢、卤素、-OH、-CN、-NH₂、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基或 C_{1-4} 杂烷基, 所述 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基或 C_{1-4} 杂烷基任选地被一个或多个卤素、-CN、-OH 或 $-NH_2$ 取代;

或者, R^6 选自氢、卤素、-OH、-CN、-NH₂、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基;

或者, R^6 选自氢、卤素、-OH、-CN、-NH₂、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基或 C_{1-4} 杂烷基;

或者, R^6 选自氢、卤素或 C_{1-6} 烷基;

或者, R^6 选自氢、F、Cl、Br 或甲基; 或者, R^6 选自氢、F 或甲基。

10. 如权利要求 1-9 任意一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, 所述 R^a 及 R^7 各自独立地选自卤素、-CN、-OH、-NH₂、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、-OC₁₋₄ 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 3-6 元杂环烷基, 所述 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、-OC₁₋₄ 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 3-6 元杂环烷基任选地被一个或多个卤素、-CN、-OH 或 -NH₂ 取代;

任选地, R^7 各自独立选自卤素、-CN、-OH、-NH₂、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、-OC₁₋₄ 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 3-6 元杂环烷基;

或者, R^7 各自独立选自环丙基;

任选地, R^a 各自独立选自卤素、-CN、-OH、-NH₂、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基或 -OC₁₋₄ 烷基;

或者, R^a 各自独立选自卤素、-CN、-OH、-NH₂ 或 C_{1-4} 烷基;

或者, R^a 各自独立选自 F、Cl 或 Br; 或者, R^a 各自独立地为 F;

任选地, m 选自 0、1 或 2; 或者, m 选自 0 或 1; 或者, m 选自 0; 或者, m 选自 1;

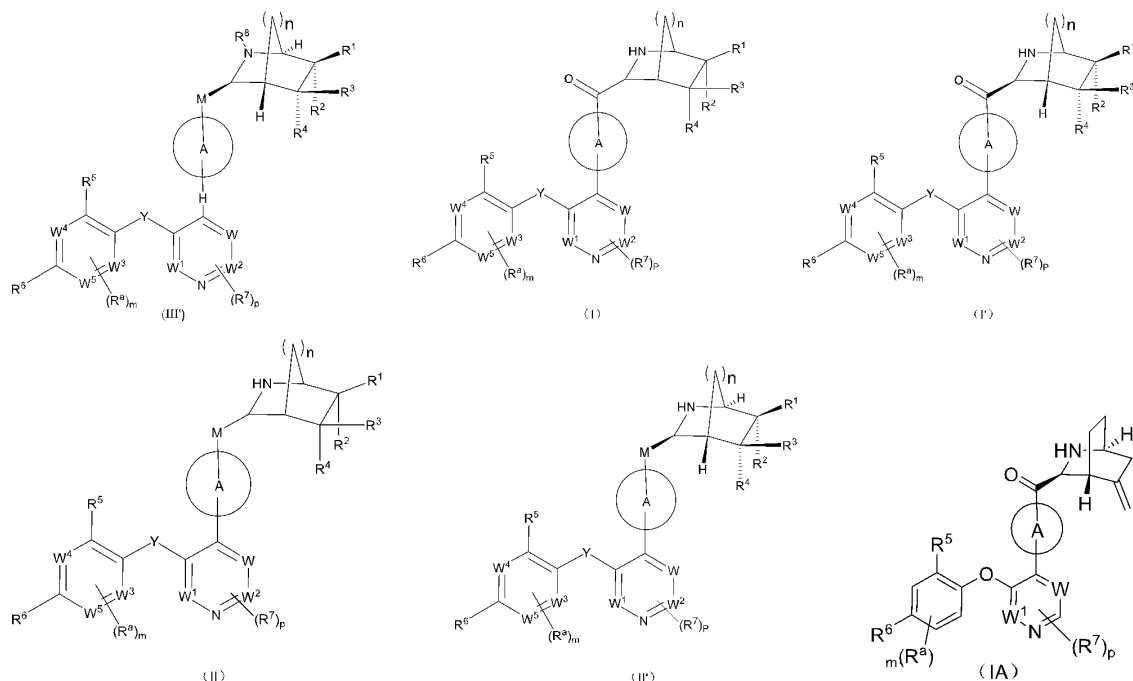
任选地, p 选自 0、1 或 2, 或者, p 选自 0 或 1; 或者, p 选自 0;

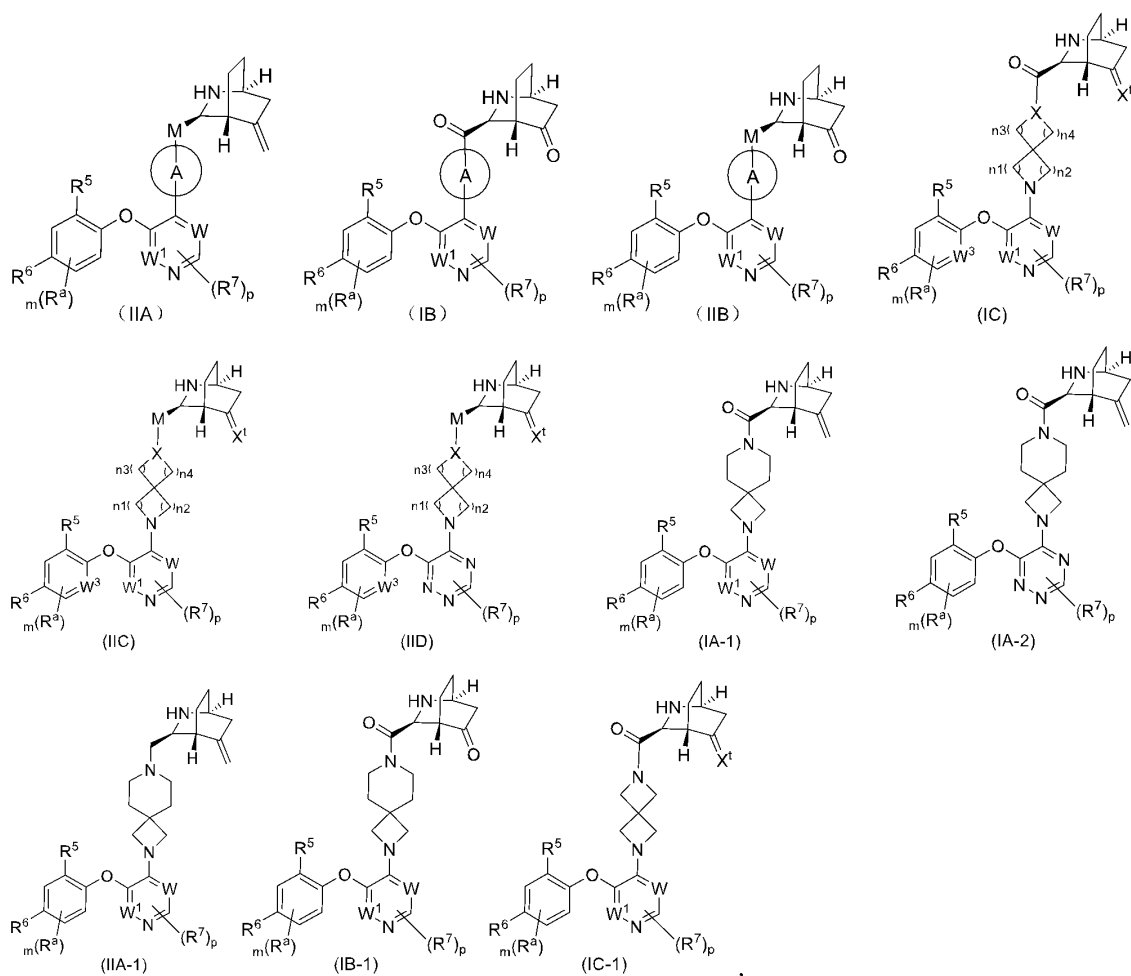
任选地, n 选自 1 或 2; 或者, n 选自 2;

任选地, q 选自 1。

11. 如权利要求 1-10 任意一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 H 选自键; 任选地, R^8 选自氢; R^1 和 R^2 为氢; 并且, R^3 和 R^4 组合形成 =CH₂; W 和 W¹ 为 N, W² 为 CH 或 C。

12. 如权利要求 1-11 任意一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其选自式 (I)、式 (I')、式 (II)、式 (II')、式 (III)、式 (III')、式 (IA)、式 (IIA)、式 (IB)、式 (IIB)、式 (IC)、式 (IIC)、式 (IA-1)、式 (IIA-1) 式 (IA-2)、式 (IB-1) 或式 (IC-1) 化合物或其药学上可接受的盐:





X^t选自O或CH(R^{c2}), 其中R^{c2}选自氢、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基或C₁₋₆杂烷基, 所述C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基或C₁₋₆杂烷基任选地被一个或多个卤素、-CN、-OH或-NH₂取代;

或者, R^{c2}选自氢或C₁₋₃烷基; 或者R^{c2}选自氢。

13. 以下化合物或其药学上可接受的盐,

