

稠合双环化合物

相关申请的交叉引用

本申请要求于 2022 年 11 月 10 日、2023 年 06 月 30 日和 2023 年 11 月 01 日向中华人民共和国国家知识产权局提交的申请号为 202211404183.4、202310799109.5 和 202311448787.3 的中国发明专利申请的权益和优先权，并在此将其全部内容以其整体并入本文中。

技术领域

本申请涉及稠合双环化合物、其制备方法、含有该化合物的药物组合物、以及其在治疗疾病中的用途。

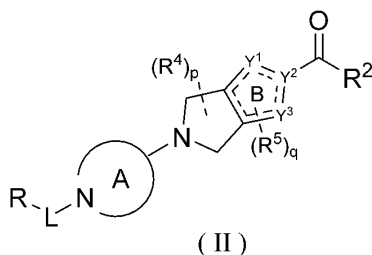
背景技术

聚二磷酸腺苷核糖聚合酶 [poly(ADP-ribose)polymerase, PARP] 是一类催化 ADP 核糖基化的细胞核酶，PARP 家族由 18 个成员组成，在 DNA 损伤修复、炎症调控、转录调节、信号转导、基因组稳定性、细胞周期调控以及有丝分裂等一系列广泛的细胞代谢进程中发挥着重要作用。PARP1 是最重要的 PARP 酶，占细胞内 PARP 总活性的 85%-90%，主要参与 DNA 损伤修复。PARP 抑制剂可以选择性杀伤由 BRCA 基因缺陷导致同源重组修复 (homologous recombination repair, HR) 功能缺陷的肿瘤细胞，而不影响 BRCA 基因功能正常细胞的存活，这一现象即为协同致死。

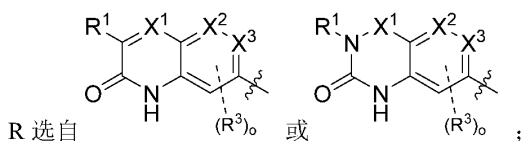
自 2014 年奥拉帕利 (olaparib) 批准上市以来，多款 PARP 抑制剂已经被开发出来，并取得了广泛的成功。然而，药物的不良反应限制了它们与化疗药物联合使用的能力。因此提高 PARP1 选择性的 PARP 抑制剂可能具有更好的疗效和更低的毒性。

发明详述

一方面，本申请涉及式 (II) 化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，



其中，



X^1 选自 CR^a 、 CHR^a 、N 或 NR^a ；

X^2 选自 CH 或 N；

X^3 选自 CH 或 N；

R^1 选自卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-8} 环烷基、含有 1-3 个独立地选自 N、O 或 S 杂原子的 3-8 元杂环烷基，所述 R^1 任选地被一个或多个选自 D、卤素、-OH、-OC₁₋₆ 烷基、-SH、-SC₁₋₆ 烷基、-NH₂、-NH(C₁₋₆ 烷基) 或 -N(C₁₋₆ 烷基)₂ 的基团取代；

R^a 选自 H、卤素或 C_{1-6} 烷基；

或者 R^a 与 R^1 相互连接形成 5-7 元杂环烷基、5-7 元环烯基、苯基、5-7 元杂环烯基或 5-6 元杂芳基；

R^2 选自 C_{1-6} 烷基、-OH、-OC₁₋₆ 烷基、-OC₃₋₆ 环烷基、-SH、-SC₁₋₆ 烷基、-SC₃₋₆ 环烷基、-NH₂、-NH(C₁₋₆ 烷基)、-NH(C₃₋₆ 环烷基)、-NH(3-8 元杂环烷基)、-N(C₁₋₆ 烷基)₂、-N(C₁₋₆ 烷基)(C₃₋₆ 环烷基) 或 -N(C₃₋₆ 环烷基)。

基)₂，所述 R² 任选地被一个或多个选自 D、卤素、-OH、-OC₁₋₆ 烷基、-SH、-SC₁₋₆ 烷基、-NH₂、-NH(C₁₋₆ 烷基)、-N(C₁₋₆ 烷基)₂、C₃₋₆ 环烷基或 3-8 元杂环烷基的基团取代；

R³、R⁴ 和 R⁵ 各自独立地选自 C₁₋₆ 烷基、D、卤素、-OH、-OC₁₋₆ 烷基、-SH、-SC₁₋₆ 烷基、-NH₂、-NH(C₁₋₆ 烷基)或-N(C₁₋₆ 烷基)₂，所述 C₁₋₆ 烷基、-OC₁₋₆ 烷基、-SC₁₋₆ 烷基、-NH(C₁₋₆ 烷基)或-N(C₁₋₆ 烷基)₂ 任选地被一个或多个选自 D、卤素、-OH、-OC₁₋₆ 烷基、-SH、-SC₁₋₆ 烷基、-NH₂、-NH(C₁₋₆ 烷基)或-N(C₁₋₆ 烷基)₂ 的基团取代；

o、p 和 q 各自独立地选自 0、1 或 2；

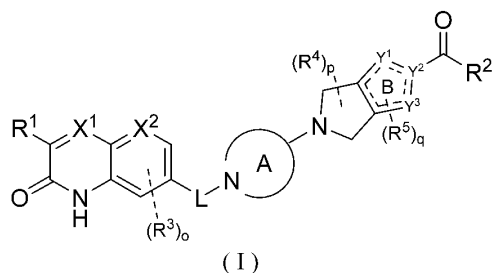
L 选自 -NH- 或 -CH₂-, 所述 L 任选地被一个或多个选自 C₁₋₆ 烷基、D、卤素、-OH、-OC₁₋₆ 烷基、-SH、-SC₁₋₆ 烷基、-NH₂、-NH(C₁₋₆ 烷基)或-N(C₁₋₆ 烷基)₂ 的基团取代；

环 A 选自 3-8 元杂环烷基，所述环 A 除含有与 L 相连的 N 原子以外，另任选地含有 1-3 个独立地选自 N、O 或 S 的杂原子，所述环 A 任选地被一个或多个选自 D、卤素、-OH、-C₁₋₆ 烷基、-OC₁₋₆ 烷基、-SH、-SC₁₋₆ 烷基、-NH₂、-NH(C₁₋₆ 烷基)、-N(C₁₋₆ 烷基)₂、-C₁₋₄ 亚烷基-OC₁₋₆ 烷基、-C₁₋₄ 亚烷基-SC₁₋₆ 烷基、-C₁₋₄ 亚烷基-NH(C₁₋₆ 烷基)或-C₁₋₄ 亚烷基-N(C₁₋₆ 烷基)₂ 的基团取代；

环 B 选自芳香环或部分饱和环；

Y¹、Y² 和 Y³ 各自独立地选自 C、CH、N、O 或 S。

在一些实施方案中，所述式 (II) 化合物选自式 (I) 化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，



其中，

X¹ 选自 CR^a 或 N；

X² 选自 CH 或 N；

R¹ 选自 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₈ 环烷基、含有 1-3 个独立地选自 N、O 或 S 杂原子的 3-8 元杂环烷基，所述 R¹ 任选地被一个或多个选自 D、卤素、-OH、-OC₁₋₆ 烷基、-SH、-SC₁₋₆ 烷基、-NH₂、-NH(C₁₋₆ 烷基)或-N(C₁₋₆ 烷基)₂ 的基团取代；

R^a 选自 H、卤素或 C₁₋₆ 烷基；

或者 R^a 与 R¹ 相互连接形成 5-7 元环烯基或含有 1-3 个独立地选自 N、O 或 S 杂原子的 5-7 元杂环烯基；

R² 选自 C₁₋₆ 烷基、-OH、-OC₁₋₆ 烷基、-OC₃₋₆ 环烷基、-SH、-SC₁₋₆ 烷基、-SC₃₋₆ 环烷基、-NH₂、-NH(C₁₋₆ 烷基)、-NH(C₃₋₆ 环烷基)、-N(C₁₋₆ 烷基)₂、-N(C₁₋₆ 烷基)(C₃₋₆ 环烷基)或-N(C₃₋₆ 环烷基)₂，所述 R² 任选地被一个或多个选自 D、卤素、-OH、-OC₁₋₆ 烷基、-SH、-SC₁₋₆ 烷基、-NH₂、-NH(C₁₋₆ 烷基)或-N(C₁₋₆ 烷基)₂ 的基团取代；

R³、R⁴ 和 R⁵ 各自独立地选自 C₁₋₆ 烷基、D、卤素、-OH、-OC₁₋₆ 烷基、-SH、-SC₁₋₆ 烷基、-NH₂、-NH(C₁₋₆ 烷基)或-N(C₁₋₆ 烷基)₂，所述 C₁₋₆ 烷基、-OC₁₋₆ 烷基、-SC₁₋₆ 烷基、-NH(C₁₋₆ 烷基)或-N(C₁₋₆ 烷基)₂ 任选地被一个或多个选自 D、卤素、-OH、-OC₁₋₆ 烷基、-SH、-SC₁₋₆ 烷基、-NH₂、-NH(C₁₋₆ 烷基)或-N(C₁₋₆ 烷基)₂ 的基团取代；

o、p 和 q 各自独立地选自 0、1 或 2；

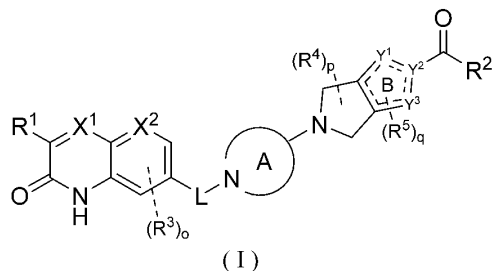
L 选自 -NH- 或 -CH₂-, 所述 L 任选地被一个或多个选自 C₁₋₆ 烷基、D、卤素、-OH、-OC₁₋₆ 烷基、-SH、-SC₁₋₆ 烷基、-NH₂、-NH(C₁₋₆ 烷基)或-N(C₁₋₆ 烷基)₂ 的基团取代；

环 A 选自 3-8 元杂环烷基, 所述环 A 除含有与 L 相连的 N 原子以外, 另任选地含有 1-3 个独立地选自 N、O 或 S 的杂原子, 所述环 A 任选地被一个或多个选自 D、卤素、-OH、-OC₁₋₆ 烷基、-SH、-SC₁₋₆ 烷基、-NH₂、-NH(C₁₋₆ 烷基)或-N(C₁₋₆ 烷基)₂ 的基团取代;

环 B 选自芳香环或部分饱和环;

Y¹、Y² 和 Y³ 各自独立地选自 C、N、O 或 S。

在一些实施方案中, 所述式 (II) 化合物选自式 (I) 化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐,



其中,

X¹ 选自 CR^a 或 N;

X² 选自 CH 或 N;

R¹ 选自卤素、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₈ 环烷基、含有 1-3 个独立地选自 N、O 或 S 杂原子的 3-8 元杂环烷基, 所述 R¹ 任选地被一个或多个选自 D、卤素、-OH、-OC₁₋₆ 烷基、-SH、-SC₁₋₆ 烷基、-NH₂、-NH(C₁₋₆ 烷基)或-N(C₁₋₆ 烷基)₂ 的基团取代;

R^a 选自 H、卤素或 C₁₋₆ 烷基;

或者 R^a 与 R¹ 相互连接形成 5-7 元环烯基、苯基、5-7 元杂环烯基或 5-6 元杂芳基;

R² 选自 C₁₋₆ 烷基、-OH、-OC₁₋₆ 烷基、-OC₃₋₆ 环烷基、-SH、-SC₁₋₆ 烷基、-SC₃₋₆ 环烷基、-NH₂、-NH(C₁₋₆ 烷基)、-NH(C₃₋₆ 环烷基)、-NH(3-8 元杂环烷基)、-N(C₁₋₆ 烷基)₂、-N(C₁₋₆ 烷基)(C₃₋₆ 环烷基)或-N(C₃₋₆ 环烷基)₂, 所述 R² 任选地被一个或多个选自 D、卤素、-OH、-OC₁₋₆ 烷基、-SH、-SC₁₋₆ 烷基、-NH₂、-NH(C₁₋₆ 烷基)或-N(C₁₋₆ 烷基)₂ 的基团取代;

R³、R⁴ 和 R⁵ 各自独立地选自 C₁₋₆ 烷基、D、卤素、-OH、-OC₁₋₆ 烷基、-SH、-SC₁₋₆ 烷基、-NH₂、-NH(C₁₋₆ 烷基)或-N(C₁₋₆ 烷基)₂, 所述 C₁₋₆ 烷基、-OC₁₋₆ 烷基、-SC₁₋₆ 烷基、-NH(C₁₋₆ 烷基)或-N(C₁₋₆ 烷基)₂ 任选地被一个或多个选自 D、卤素、-OH、-OC₁₋₆ 烷基、-SH、-SC₁₋₆ 烷基、-NH₂、-NH(C₁₋₆ 烷基)或-N(C₁₋₆ 烷基)₂ 的基团取代;

o、p 和 q 各自独立地选自 0、1 或 2;

L 选自 -NH- 或 -CH₂-, 所述 L 任选地被一个或多个选自 C₁₋₆ 烷基、D、卤素、-OH、-OC₁₋₆ 烷基、-SH、-SC₁₋₆ 烷基、-NH₂、-NH(C₁₋₆ 烷基)或-N(C₁₋₆ 烷基)₂ 的基团取代;

环 A 选自 3-8 元杂环烷基, 所述环 A 除含有与 L 相连的 N 原子以外, 另任选地含有 1-3 个独立地选自 N、O 或 S 的杂原子, 所述环 A 任选地被一个或多个选自 D、卤素、-OH、-C₁₋₆ 烷基、-OC₁₋₆ 烷基、-SH、-SC₁₋₆ 烷基、-NH₂、-NH(C₁₋₆ 烷基)或-N(C₁₋₆ 烷基)₂ 的基团取代;

环 B 选自芳香环或部分饱和环;

Y¹、Y² 和 Y³ 各自独立地选自 C、CH、N、O 或 S。

在一些实施方案中, 所述 X¹ 选自 CR^a 或 N。

在另一些实施方案中, 所述 X¹ 选自 CHR^a 或 NR^a。

在另一些实施方案中, 所述 X¹ 选自 CHR^a。

在一些实施方案中, 所述 X¹ 选自 CR^a, X² 选自 CH。

在一些实施方案中, 所述 X¹ 选自 CH, X² 选自 N。

在一些实施方案中, 所述 X¹ 选自 N, X² 选自 CH。

在一些实施方案中, 所述 X^1 选自 NR^a , X^2 选自 CH 。

在一些实施方案中, 所述 X^3 选自 CH 。

在一些实施方案中, 所述 X^1 选自 CR^a , X^2 选自 CH , X^3 选自 CH 。

在一些实施方案中, 所述 X^1 选自 CH , X^2 选自 N , X^3 选自 CH 。

在一些实施方案中, 所述 X^1 选自 N , X^2 选自 CH , X^3 选自 CH 。

在一些实施方案中, 所述 X^1 选自 CH , X^2 选自 CH , X^3 选自 N 。

在一些实施方案中, 所述 X^1 选自 NR^a , X^2 选自 CH , X^3 选自 CH 。

在一些实施方案中, 所述 R^1 选自卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基或含有 1-3 个独立地选自 N 、 O 或 S 杂原子的 3-6 元杂环烷基, 所述 R^1 任选地被一个或多个选自 D 、卤素、 $-OH$ 、 $-OC_{1-6}$ 烷基、 $-SH$ 、 $-SC_{1-6}$ 烷基、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-6}$ 烷基) 或 $-N(C_{1-6}$ 烷基) $_2$ 的基团取代。

在一些实施方案中, 所述 R^1 选自 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或含有 1-3 个独立地选自 N 、 O 或 S 杂原子的 3-6 元杂环烷基, 所述 R^1 任选地被一个或多个选自 D 、卤素、 $-OH$ 、 $-OC_{1-6}$ 烷基、 $-SH$ 、 $-SC_{1-6}$ 烷基、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-6}$ 烷基) 或 $-N(C_{1-6}$ 烷基) $_2$ 的基团取代。

在一些实施方案中, 所述 R^1 选自卤素、 C_{1-4} 烷基或 C_{3-6} 环烷基, 所述 R^1 任选地被一个或多个选自 D 、卤素、 $-OH$ 、 $-OC_{1-6}$ 烷基、 $-SH$ 、 $-SC_{1-3}$ 烷基、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-3}$ 烷基) 或 $-N(C_{1-3}$ 烷基) $_2$ 的基团取代。

在一些实施方案中, 所述 R^1 选自卤素、 C_{1-4} 烷基或 C_{3-6} 环烷基, 所述 R^1 任选地被一个或多个选自 D 或卤素的基团取代。

在一些实施方案中, 所述 R^1 选自卤素、 C_{1-3} 烷基或 C_{3-6} 环烷基, 所述 R^1 任选地被一个或多个选自卤素的基团取代。

在一些实施方案中, 所述 R^1 选自甲基、乙基、丙基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基或含有 1-3 个独立地选自 N 、 O 或 S 杂原子的 3-6 元杂环烷基, 所述 R^1 任选地被一个或多个选自 D 、卤素、 $-OH$ 、 $-OC_{1-6}$ 烷基、 $-SH$ 、 $-SC_{1-6}$ 烷基、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-6}$ 烷基) 或 $-N(C_{1-6}$ 烷基) $_2$ 的基团取代。在一些实施方案中, R^1 选自卤素。

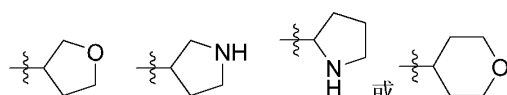
在一些实施方案中, 所述 R^1 选自甲基、乙基、丙基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基或含有 1-3 个独立地选自 N 、 O 或 S 杂原子的 3-6 元杂环烷基, 所述 R^1 任选地被一个或多个选自 D 、 F 、 Cl 、 Br 、 $-OH$ 、 $-OC_{1-4}$ 烷基、 $-SH$ 、 $-SC_{1-4}$ 烷基、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-4}$ 烷基) 或 $-N(C_{1-4}$ 烷基) $_2$ 的基团取代。在一些实施方案中, R^1 选自卤素。

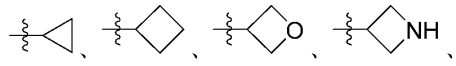
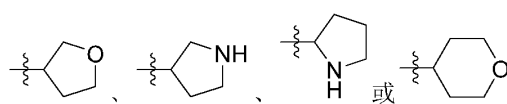
在一些实施方案中, 所述 R^1 选自甲基、乙基、丙基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氧杂环丁基、氮杂环丁基、硫杂环丁基、四氢吡咯基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、哌啶基、四氢吡喃基、四氢噻喃基、吗啉基或哌嗪基, 所述 R^1 任选地被一个或多个选自 D 、 F 、 Cl 、 Br 、 $-OH$ 、 $-OC_{1-4}$ 烷基、 $-SH$ 、 $-SC_{1-4}$ 烷基、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-4}$ 烷基) 或 $-N(C_{1-4}$ 烷基) $_2$ 的基团取代。在一些实施方案中, R^1 选自 F 、 Cl 、 Br 或 I 。

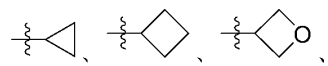
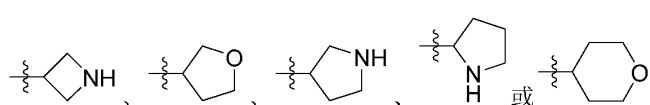
在一些实施方案中, 所述 R^1 选自甲基、乙基、丙基、环丙基、环丁基、氧杂环丁基、氮杂环丁基、四氢吡咯基、四氢呋喃基或四氢吡喃基, 所述 R^1 任选地被一个或多个选自 D 、 F 、 Cl 、 Br 、 $-OH$ 、 $-OC_{1-4}$ 烷基、 $-SH$ 、 $-SC_{1-4}$ 烷基、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-4}$ 烷基) 或 $-N(C_{1-4}$ 烷基) $_2$ 的基团取代。在一些实施方案中, R^1 选自 F 、 Cl 、 Br 或 I 。

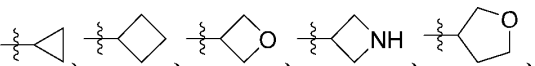
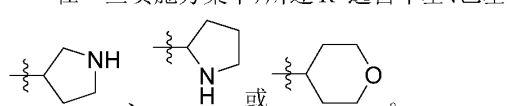
在一些实施方案中, 所述 R^1 选自甲基、乙基、丙基、、、、、、、 或 , 所述 R^1 任选地被一个或多个选自 D 、 F 、 Cl 、 Br 、 $-OH$ 、 $-OC_{1-4}$ 烷基、 $-SH$ 、 $-SC_{1-4}$ 烷基、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-4}$ 烷基) 或 $-N(C_{1-4}$ 烷基) $_2$ 的基团取代。在一些实施方案中, R^1 选自 Cl 。

在一些实施方案中, 所述 R^1 选自 Cl 、甲基、乙基、丙基、、、、、

 , 所述 R¹ 任选地被一个或多个选自 D、F、Cl 或 Br 的基团取代。

在一些实施方案中, 所述 R¹ 选自 Cl、甲基、乙基、丙基、、 , 所述 R¹ 任选地被一个或多个 F 取代。

在一些实施方案中, 所述 R¹ 选自氯、甲基、乙基、丙基、三氟甲基、、。

在一些实施方案中, 所述 R¹ 选自甲基、乙基、丙基、、。

在一些实施方案中, 所述 R¹ 选自氯、甲基、乙基、三氟甲基或 。

在一些实施方案中, 所述 R¹ 选自乙基或 。

在一些实施方案中, 所述 R^a 选自 H、F、Cl、Br 或 C₁₋₄ 烷基。

在一些实施方案中, 所述 R^a 选自 H、F、Cl 或 C₁₋₃ 烷基。

在一些实施方案中, 所述 R^a 选自 H、F、Cl、甲基、乙基或丙基。

在另一些实施方案中, 所述 R^a 选自 H 或甲基。

在一些实施方案中, 所述 R^a 选自 H 或 F。

在一些实施方案中, 所述 R^a 选自 H。

在一些实施方案中, 所述 R^a 与所述 R¹ 相互连接形成 5-6 元杂环烷基、5-6 元杂环烯基、苯基或含有 1-3 个独立地选自 N、O 或 S 杂原子的 5-6 元杂环烯基或 5-6 元杂芳基。

在一些实施方案中, 所述 R^a 与所述 R¹ 相互连接形成 5-6 元杂环烯基、苯基或含有 1-3 个独立地选自 N、O 或 S 杂原子的 5-6 元杂环烯基或 5-6 元杂芳基。

在一些实施方案中, 所述 R^a 与所述 R¹ 相互连接形成 5-6 元杂环烯基或含有 1 个独立地选自 N 或 O 杂原子的 5 元杂环烯基或 5 元杂芳基。

在一些实施方案中, 所述 R^a 与所述 R¹ 相互连接形成 5-6 元杂环烯基或含有 1-3 个独立地选自 N、O 或 S 杂原子的 5-6 元杂环烯基。

在一些实施方案中, 所述 R^a 与所述 R¹ 相互连接形成 5-6 元杂环烯基或含有 1 个独立地选自 N 或 O 杂原子的 5 元杂环烯基。

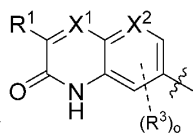
在另一些实施方案中, 所述 R^a 与所述 R¹ 相互连接形成含有 1-3 个独立地选自 N、O 或 S 杂原子的 5-6 元杂芳基。

在另一些实施方案中, 所述 R^a 与所述 R¹ 相互连接形成含有 1-3 个独立地选自 N、O 或 S 杂原子的 5 元杂芳基。

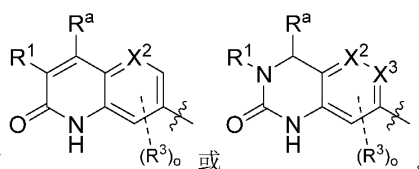
在另一些实施方案中, 所述 R^a 与所述 R¹ 相互连接形成含有 1-2 个 N 原子的 5 元杂芳基。

在一些实施方案中,所述 R^a 与所述 R^1 相互连接形成环戊烯基、环己烯基、二氢呋喃基、呋喃基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、噻吩基或噻唑基。

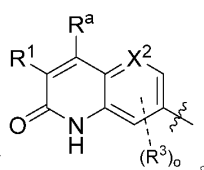
在一些实施方案中,所述 R^a 与所述 R^1 相互连接形成环戊烯基、环己烯基或二氢呋喃基。



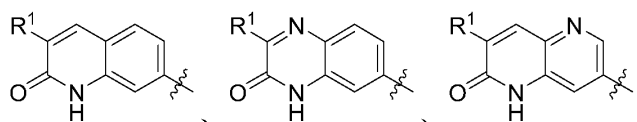
在另一些实施方案中,所述 R 选自



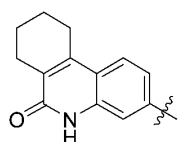
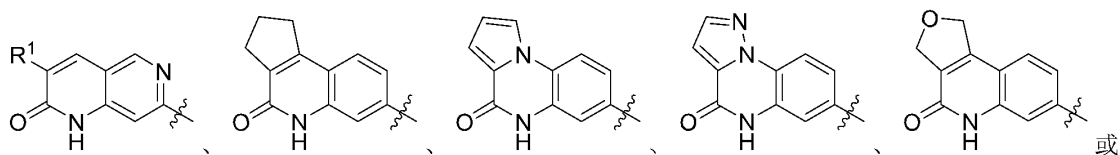
在另一些实施方案中,所述 R 选自



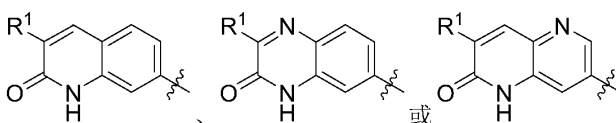
在另一些实施方案中,所述 R 选自



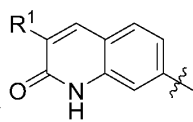
在另一些实施方案中,所述 R 选自



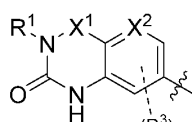
, 所述 R 被 0、1 或 2 个 R^3 取代。



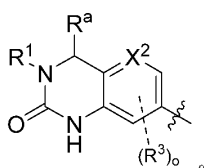
在另一些实施方案中,所述 R 选自 , 所述 R 被 0、1 或 2 个 R^3 取代。

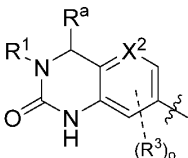


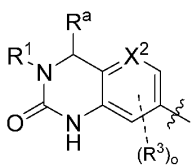
在另一些实施方案中,所述 R 选自 , 所述 R 被 0、1 或 2 个 R^3 取代。

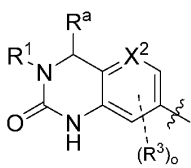


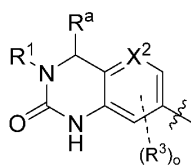
在一些实施方案中,所述 R 选自 。在一些实施方案中,所述 R 选自

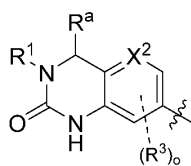


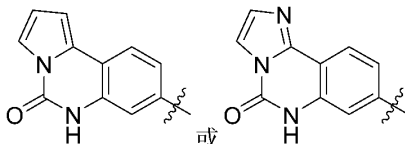
在一些实施方案中，所述 R 选自 ，并且 R^a 与 R¹ 相互连接形成含有 1-3 个独立地选自 N、O 或 S 杂原子的 5-6 元杂芳基。

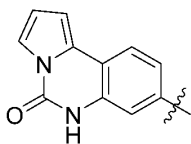
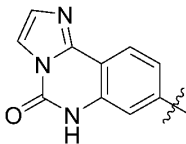


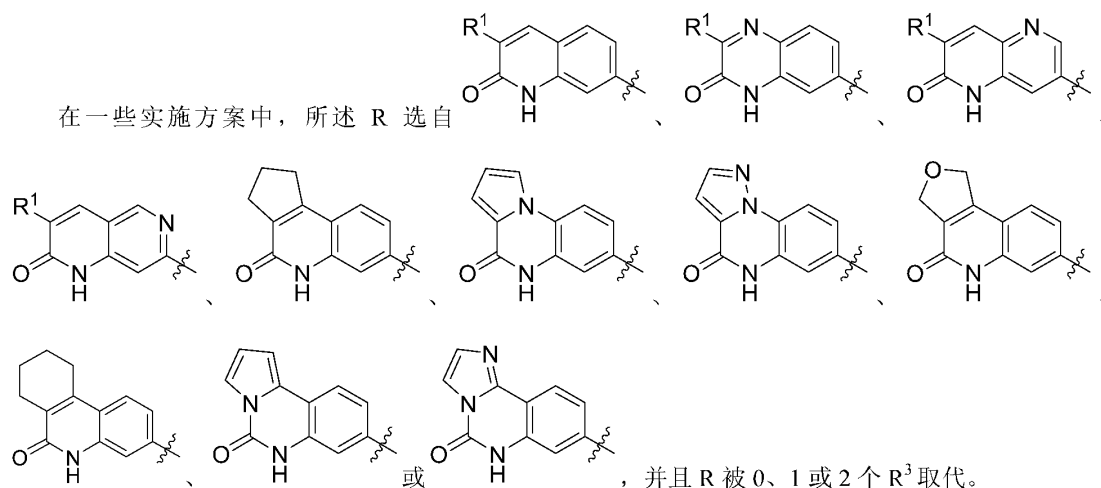
在一些实施方案中，所述 R 选自 ，并且 R^a 与 R¹ 相互连接形成含有 1-2 个 N 原子的 5 元杂芳基。



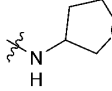
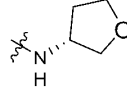
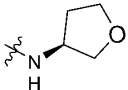
在一些实施方案中，所述 R 选自 ，并且 R^a 与 R¹ 相互连接形成吡咯基、吡唑基或咪唑基。

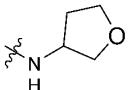
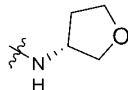
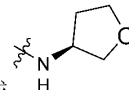


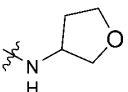
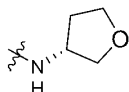
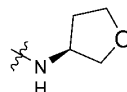
在一些实施方案中，所述 R 选自  或 ，所述 R 被 0、1 或 2 个 R³ 取代。



在一些实施方案中,所述 R^2 选自 $-\text{NH}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_{3-6}\text{环烷基})$ 或 $-\text{NH}(\text{3-6元杂环烷基})$, 所述 R^2 任选地被一个或多个选自 D、F、Cl、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氮杂环丙基、氧杂环丙基、氮杂环丁基、氧杂环丁基、四氢吡咯基或四氢呋喃基取代。

在一些实施方案中,所述 R^2 选自 $-\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$ 、、 $-\text{NHCD}_3$ 、 $-\text{NHCF}_3$ 、 $-\text{NH-O-CH}_3$ 或 $-\text{NH-N}(\text{CH}_3)_2$ 。在一些实施方案中,所述 R^2 选自 $-\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{NHCH}_2\text{CH}_3$ 、、 或 。在一些实施方案中,所述 R^2 选自 $-\text{NHCH}_2\text{CF}_3$ 或 。

在一些实施方案中,所述 R^2 选自 $-\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$ 、、 $-\text{NHCD}_3$ 、 $-\text{NHCH}_2\text{CH}_3$ 、、 或 。

在一些实施方案中,所述 R^2 选自 $-\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$ 、、 $-\text{NHCD}_3$ 、 $-\text{NHCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHCH}_2\text{CF}_3$ 、、、 或 。

在一些实施方案中,所述 R^2 选自 $-\text{NHCH}_3$ 、 或 $-\text{NHCH}_2\text{CH}_3$ 。

在一些实施方案中,所述 R^3 选自 C_{1-4} 烷基、D、F、Cl、Br、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OC}_{1-4}$ 烷基、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SC}_{1-4}$ 烷基、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 或 $-\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})_2$, 所述 C_{1-4} 烷基、 $-\text{OC}_{1-4}$ 烷基、 $-\text{SC}_{1-4}$ 烷基、 $-\text{NH}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 或 $-\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})_2$ 任选地被一个或多个选自 D、F、Cl、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OC}_{1-4}$ 烷基、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SC}_{1-4}$ 烷基、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 或 $-\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})_2$ 的基团取代。

在一些实施方案中,所述 R^3 选自 C_{1-3} 烷基、D、F、Cl、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OC}_{1-3}$ 烷基、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_{1-3}\text{烷基})$ 或 $-\text{N}(\text{C}_{1-3}\text{烷基})_2$, 所述 C_{1-3} 烷基、 $-\text{OC}_{1-3}$ 烷基、 $-\text{NH}(\text{C}_{1-3}\text{烷基})$ 或 $-\text{N}(\text{C}_{1-3}\text{烷基})_2$ 任选地被一个或多个选自 D、F、Cl、 $-\text{OH}$ 或 $-\text{NH}_2$ 的基团取代。

在一些实施方案中,所述 R^3 选自甲基、乙基、丙基、F 或 Cl, 所述甲基、乙基或丙基任选地被一个或多个选自 D、F、Cl、 $-\text{OH}$ 或 $-\text{NH}_2$ 的基团取代。

在一些实施方案中,所述 R^3 选自甲基、乙基或卤素。

在一些实施方案中,所述 R^3 选自卤素。

在一些实施方案中,所述 R^3 选自 F 或 Cl。

在一些实施方案中,所述 R^3 选自甲基、F 或 Cl。

在一些实施方案中,所述 R^4 选自 C_{1-4} 烷基、D、F、Cl、Br、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OC}_{1-4}$ 烷基、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SC}_{1-4}$ 烷基、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 或 $-\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})_2$, 所述 C_{1-4} 烷基、 $-\text{OC}_{1-4}$ 烷基、 $-\text{SC}_{1-4}$ 烷基、 $-\text{NH}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 或 $-\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})_2$ 任选地被一个或多个选自 D、F、Cl、 $-\text{OH}$ 或 $-\text{NH}_2$ 的基团取代。

烷基)₂ 任选地被一个或多个选自 D、F、Cl、-OH、-OC₁₋₄ 烷基、-SH、-SC₁₋₄ 烷基、-NH₂、-NH(C₁₋₄ 烷基) 或-N(C₁₋₄ 烷基)₂ 的基团取代。

在一些实施方案中, 所述 R⁴ 选自 C₁₋₃ 烷基、D、F、Cl、-OH、-OC₁₋₃ 烷基、-NH₂、-NH(C₁₋₃ 烷基) 或-N(C₁₋₃ 烷基)₂, 所述 C₁₋₃ 烷基、-OC₁₋₃ 烷基、-NH(C₁₋₃ 烷基) 或-N(C₁₋₃ 烷基)₂ 任选地被一个或多个选自 D、F、Cl、-OH 或-NH₂ 的基团取代。

在一些实施方案中, 所述 R⁴ 选自甲基、乙基、丙基、F 或 Cl, 所述甲基、乙基或丙基任选地被一个或多个选自 D、F、Cl、-OH 或-NH₂ 的基团取代。

在一些实施方案中, 所述 R⁵ 选自 C₁₋₄ 烷基、D、F、Cl、Br、-OH、-OC₁₋₄ 烷基、-SH、-SC₁₋₄ 烷基、-NH₂、-NH(C₁₋₄ 烷基) 或-N(C₁₋₄ 烷基)₂, 所述 C₁₋₄ 烷基、-OC₁₋₄ 烷基、-SC₁₋₄ 烷基、-NH(C₁₋₄ 烷基) 或-N(C₁₋₄ 烷基)₂ 任选地被一个或多个选自 D、F、Cl、-OH、-OC₁₋₄ 烷基、-SH、-SC₁₋₄ 烷基、-NH₂、-NH(C₁₋₄ 烷基) 或-N(C₁₋₄ 烷基)₂ 的基团取代。

在一些实施方案中, 所述 R⁵ 选自 C₁₋₃ 烷基、D、F、Cl、-OH、-OC₁₋₃ 烷基、-NH₂、-NH(C₁₋₃ 烷基) 或-N(C₁₋₃ 烷基)₂, 所述 C₁₋₃ 烷基、-OC₁₋₃ 烷基、-NH(C₁₋₃ 烷基) 或-N(C₁₋₃ 烷基)₂ 任选地被一个或多个选自 D、F、Cl、-OH 或-NH₂ 的基团取代。

在一些实施方案中, 所述 R⁵ 选自甲基、乙基、丙基、F 或 Cl, 所述甲基、乙基或丙基任选地被一个或多个选自 D、F、Cl、-OH 或-NH₂ 的基团取代。

在一些实施方案中, o 选自 0、1 或 2。

在一些实施方案中, o 选自 0 或 1。

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 0。

在一些实施方案中, q 选自 0、1 或 2。

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

在一些实施方案中, L 选自-NH-或-CH₂-, 所述 L 任选地被一个或多个选自 C₁₋₄ 烷基、D、F、Cl、-OH 或-NH₂ 的基团取代。

在一些实施方案中, L 选自-NH-或-CH₂-, 所述 L 任选地被一个或多个选自甲基、D 或 F 的基团取代。

在一些实施方案中, L 选自-CH₂-。

在一些实施方案中, 环 A 选自 3-6 元杂环烷基, 所述环 A 除含有与 L 相连的 N 原子以外, 另任选地含有 1-3 个独立地选自 N、O 或 S 的杂原子, 所述环 A 任选地被一个或多个选自 D、卤素、-OH、-OC₁₋₆ 烷基、-SH、-SC₁₋₆ 烷基、-NH₂、-NH(C₁₋₆ 烷基) 或-N(C₁₋₆ 烷基)₂ 的基团取代; 或者, 所述环 A 任选地被一个或多个选自-C₁₋₆ 烷基的基团取代; 或者, 所述环 A 任选地被一个或多个选自-C₁₋₄ 亚烷基-OC₁₋₄ 烷基、-C₁₋₄ 亚烷基-SC₁₋₄ 烷基、-C₁₋₄ 亚烷基-NH(C₁₋₄ 烷基) 或-C₁₋₄ 亚烷基-N(C₁₋₄ 烷基)₂ 的基团取代。

在一些实施方案中, 环 A 选自 3-6 元杂环烷基, 所述环 A 除含有与 L 相连的 N 原子以外, 另任选地含有 1-3 个独立地选自 N 或 O 的杂原子, 所述环 A 任选地被一个或多个选自 D、F、Cl、-OH、-C₁₋₄ 烷基、-OC₁₋₄ 烷基、-SH、-SC₁₋₄ 烷基、-NH₂、-NH(C₁₋₄ 烷基) 或-N(C₁₋₄ 烷基)₂ 的基团取代; 或者所述环 A 任选地被一个或多个选自-C₁₋₃ 亚烷基-OC₁₋₄ 烷基、-C₁₋₃ 亚烷基-NH(C₁₋₄ 烷基) 或-C₁₋₃ 亚烷基-N(C₁₋₄ 烷基)₂ 的基团取代。

在一些实施方案中, 环 A 选自 3-6 元杂环烷基, 所述环 A 除含有与 L 相连的 N 原子以外, 另任选地含有 1-3 个独立地选自 N 或 O 的杂原子, 所述环 A 任选地被一个或多个选自-OH 或-C₁₋₄ 烷基的基团取代; 或者所述环 A 任选地被一个或多个选自-C₁₋₃ 亚烷基-OC₁₋₄ 烷基、-C₁₋₃ 亚烷基-NH(C₁₋₄ 烷基) 或-C₁₋₃ 亚烷基-N(C₁₋₄ 烷基)₂ 的基团取代。

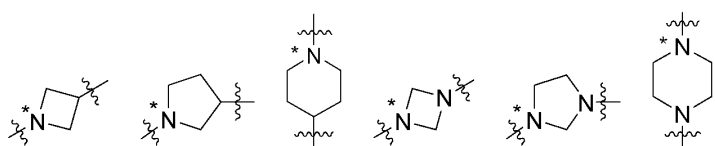
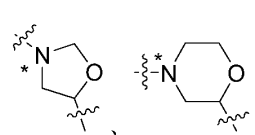
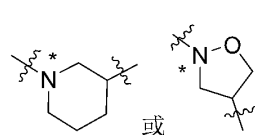
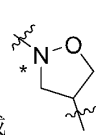
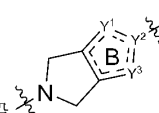
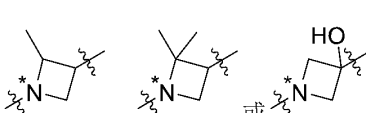
在一些实施方案中, 环 A 选自 3-6 元杂环烷基, 所述环 A 除含有与 L 相连的 N 原子以外, 另任选地含有 1-3 个独立地选自 N 或 O 的杂原子, 所述环 A 任选地被一个或多个选自 D、F、Cl、-OH、-OC₁₋₄ 烷基、-SH、-SC₁₋₄ 烷基、-NH₂、-NH(C₁₋₄ 烷基) 或-N(C₁₋₄ 烷基)₂ 的基团取代; 或者所述环 A 任选地被一个或多个选自-C₁₋₃ 亚烷基-OC₁₋₄ 烷基的基团取代。

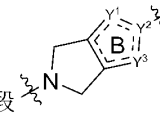
在一些实施方案中, 环 A 选自氮杂环丁烷基、四氢吡咯基、哌啶基、二氮杂环丁烷基、咪唑啉基、哌嗪基、噁唑啉基或吗啉基, 所述环 A 任选地被一个或多个选自 D、F、Cl、-OH、-OC₁₋₄ 烷基、-SH、-SC₁₋₄ 烷基、-NH₂、-NH(C₁₋₄ 烷基) 或 -N(C₁₋₄ 烷基)₂ 的基团取代; 或者, 所述环 A 任选地被一个或多个 -C₁₋₄ 烷基基团取代; 或者所述环 A 任选地被一个或多个选自 -C₁₋₃ 亚烷基-OC₁₋₄ 烷基的基团取代。

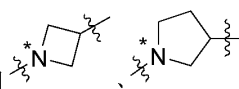
在一些实施方案中, 环 A 选自氮杂环丁烷基或四氢吡咯基, 所述环 A 任选地被一个或多个选自 -OH、-C₁₋₄ 烷基或 -C₁₋₃ 亚烷基-OC₁₋₄ 烷基的基团取代。

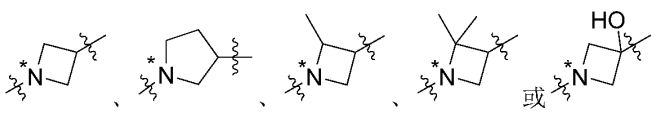
在一些实施方案中, 环 A 选自氮杂环丁烷基或四氢吡咯基, 所述环 A 任选地被一个或多个选自 -OH 或 -C₁₋₄ 烷基的基团取代。

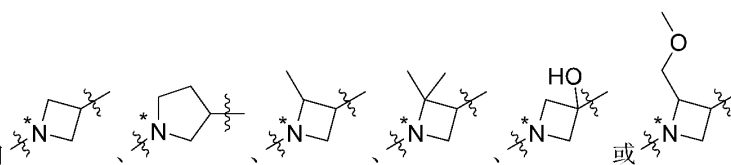
在一些实施方案中, 环 A 选自氮杂环丁烷基、四氢吡咯基、哌啶基、二氮杂环丁烷基、咪唑啉基、哌嗪基、噁唑啉基、异噁唑啉基或吗啉基。

在一些实施方案中, 环 A 选自 、、 或 , 其中, *表示带*的氮原子一侧与 L 相连接, 另一侧与结构片段  相连接。在一些实施方案中, 环 A 选自 , 其

中, *表示带*的氮原子一侧与 L 相连接, 另一侧与结构片段  相连接。

在一些实施方案中, 环 A 选自 , 所述环 A 任选地被一个或多个选自 -OH 或 -C₁₋₄ 烷基的基团取代; 或者, 所述环 A 任选地被一个或多个选自 -OH、-C₁₋₄ 烷基或 -C₁₋₃ 亚烷基-OC₁₋₄ 烷基的基团取代。

在一些实施方案中, 环 A 选自 , 其中, *的意思表示与上文相同。

在一些实施方案中, 环 A 选自 , 其中, *的意思表示与上文相同。

在一些实施方案中, 环 A 选自 , 其中, *的意思表示与上文相同。

在一些实施方案中, 环 B 选自芳香环。

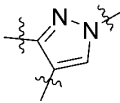
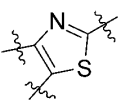
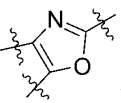
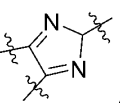
在一些实施方案中, 环 B 选自芳香环, 所述芳香环含有 1 个、2 个或 3 个选自 N、O 或 S 的杂原子。

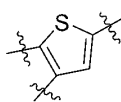
在一些实施方案中, 环 B 选自 5 元芳香杂环, 所述 5 元芳香杂环含有 1 个、2 个或 3 个选自 N、O 或 S 的杂原子。

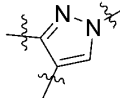
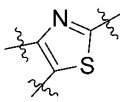
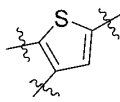
在一些实施方案中, 环 B 选自 5 元芳香杂环, 所述芳香杂环含有 1 个或 2 个选自 N、O 或 S 的杂原子。

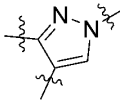
在一些实施方案中, 环 B 选自 5 元芳香杂环, Y^1 、 Y^2 和 Y^3 各自独立地选自 C、CH、N 或 S。

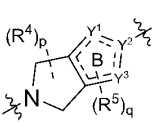
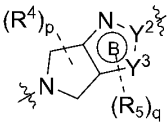
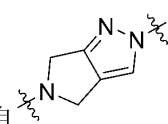
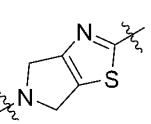
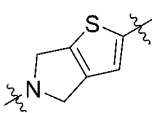
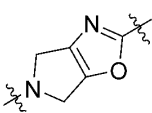
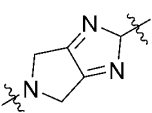
在一些实施方案中, 环 B 选自吡唑环、吡咯环、噻唑环、噁唑环、异噁唑环、呋喃环、咪唑环或噻吩环。在一些实施方案中, 环 B 选自吡啶环、噻吩环、咪唑环或噻吩环。在一些实施方案中, 环 B 选自吡啶环、噻吩环或噻吩环。

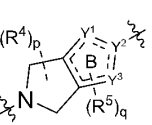
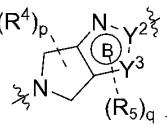
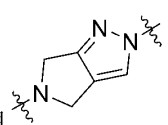
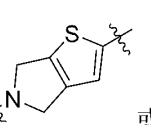
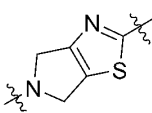
在一些实施方案中, 环 B 选自 、、 或 。在一些实施方案中,

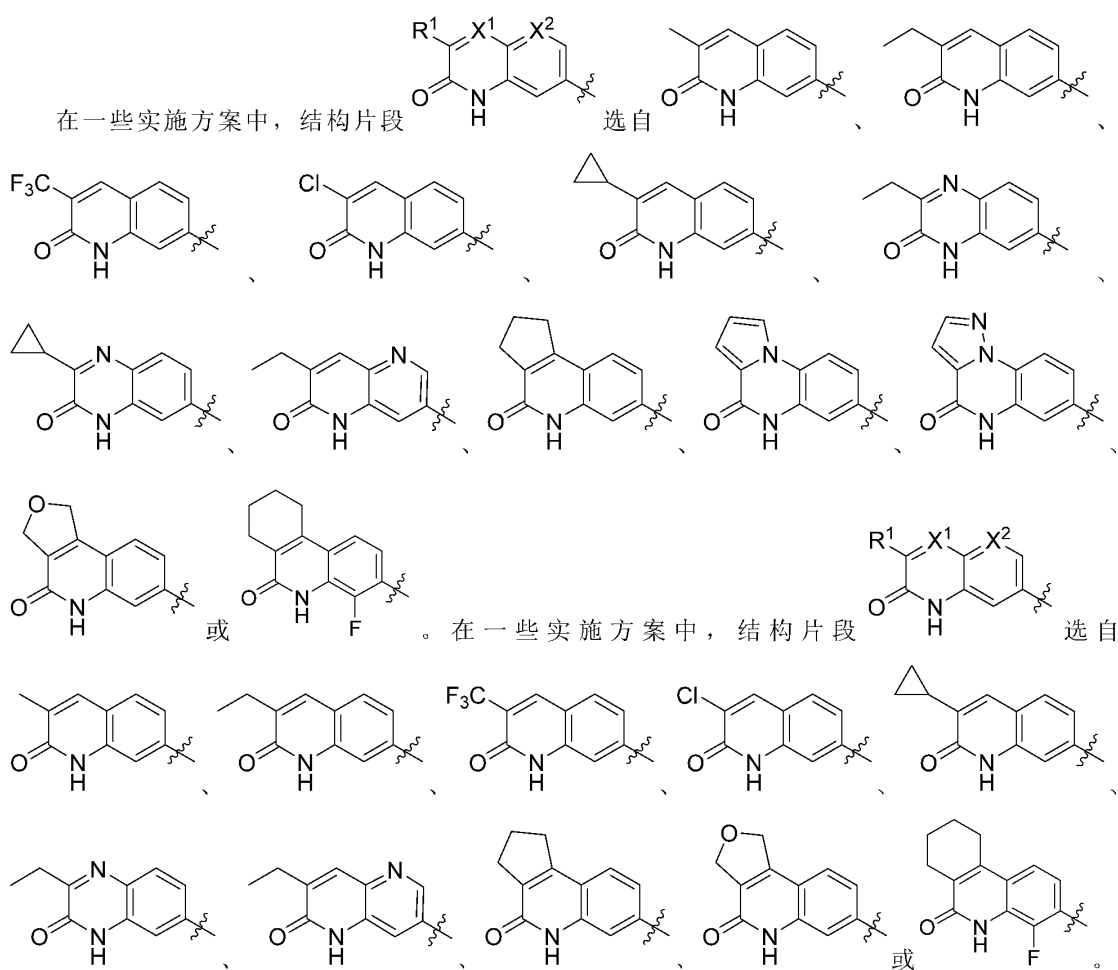
案中, 环 B 选自 。

在一些实施方案中, 环 B 选自  或 。在一些实施方案中, 环 B 选自 。

在一些实施方案中, 环 B 选自 。

在一些实施方案中, 结构片段  或  选自 、、、 或 。

在一些实施方案中, 结构片段  或  选自 、 或 。



在一些实施方案中，Y¹选自 N 或 S。

在一些实施方案中，Y¹选自 N。

在一些实施方案中，Y²选自 C 或 N。

在一些实施方案中，Y³选自 C、CH、N、O 或 S。

在一些实施方案中，Y³选自 C、N、O 或 S。

在一些实施方案中，Y³选自 CH 或 S。

在一些实施方案中，Y¹、Y²和 Y³中有 1 个或 2 个选自 N、O 或 S。

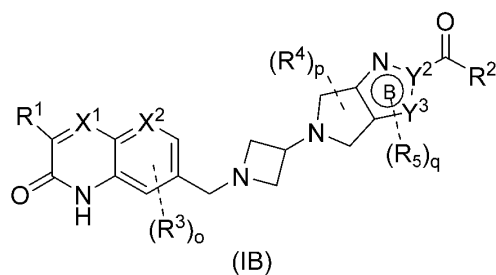
在一些实施方案中，Y¹、Y²和 Y³至少有 2 个选自 N、O 或 S。

在一些实施方案中，Y¹和 Y²选自 N，Y³选自 CH。

在一些实施方案中，Y¹选自 N，Y²选自 C，Y³选自 S。

在一些实施方案中，Y¹选自 S，Y²选自 C，Y³选自 CH。

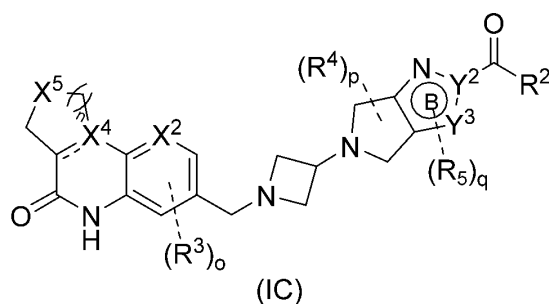
在一些实施方案中，本申请的式 (I) 或式 (II) 化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐选自式 (IB) 化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，



其中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 X^1 、 X^2 、 Y^2 、 Y^3 、 o 、 p 和 q 的定义如本申请所述;

环 B 选自含有 1-3 个独立地选自 N、O 或 S 杂原子的芳香环。

在一些实施方案中, 本申请的式 (I) 或式 (II) 化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐选自式 (IC) 化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐:



其中, R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 Y^2 、 Y^3 、 o 、 p 和 q 的定义如本申请所述;

环 B 选自含有 1-3 个独立地选自 N、O 或 S 杂原子的芳香环;

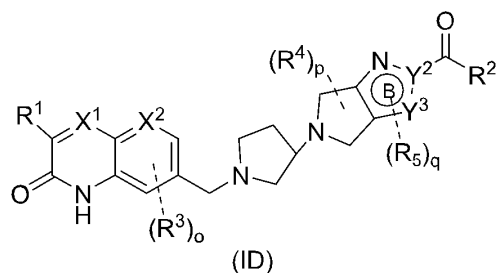
X^4 选自 C, = 为双键; 或 X^4 选自 N, = 为单键

X^2 选自 CH 或 N;

X^5 选自 CH_2 或 O;

n 选自 1 或 2。

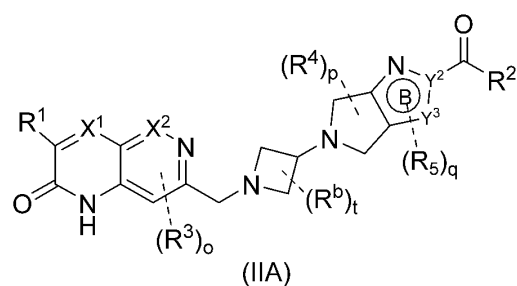
在一些实施方案中, 本申请的式 (I) 或式 (II) 化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐选自式 (ID) 化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐,



其中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 X^1 、 X^2 、 Y^2 、 Y^3 、 o 、 p 和 q 的定义如本申请所述;

环 B 选自含有 1-3 个独立地选自 N、O 或 S 杂原子的芳香环。

在一些实施方案中, 本申请的式 (I) 或式 (II) 化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐选自式 (IIA) 化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐,



其中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 X^1 、 X^2 、 Y^2 、 Y^3 、 o 、 p 和 q 的定义如本申请所述;

R^b 选自 -OH、-C₁₋₆ 烷基或 -C₁₋₄ 亚烷基-OC₁₋₆ 烷基;

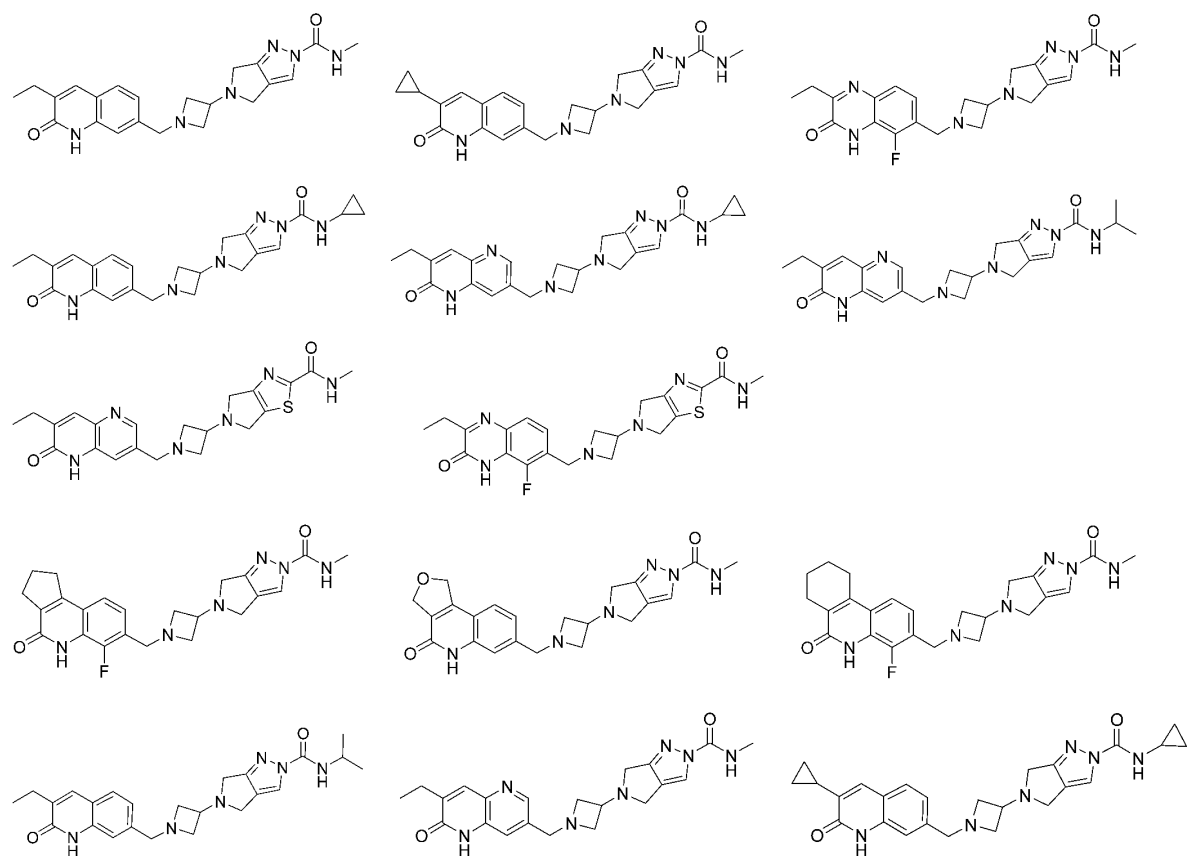
t 选自 0、1 或 2;

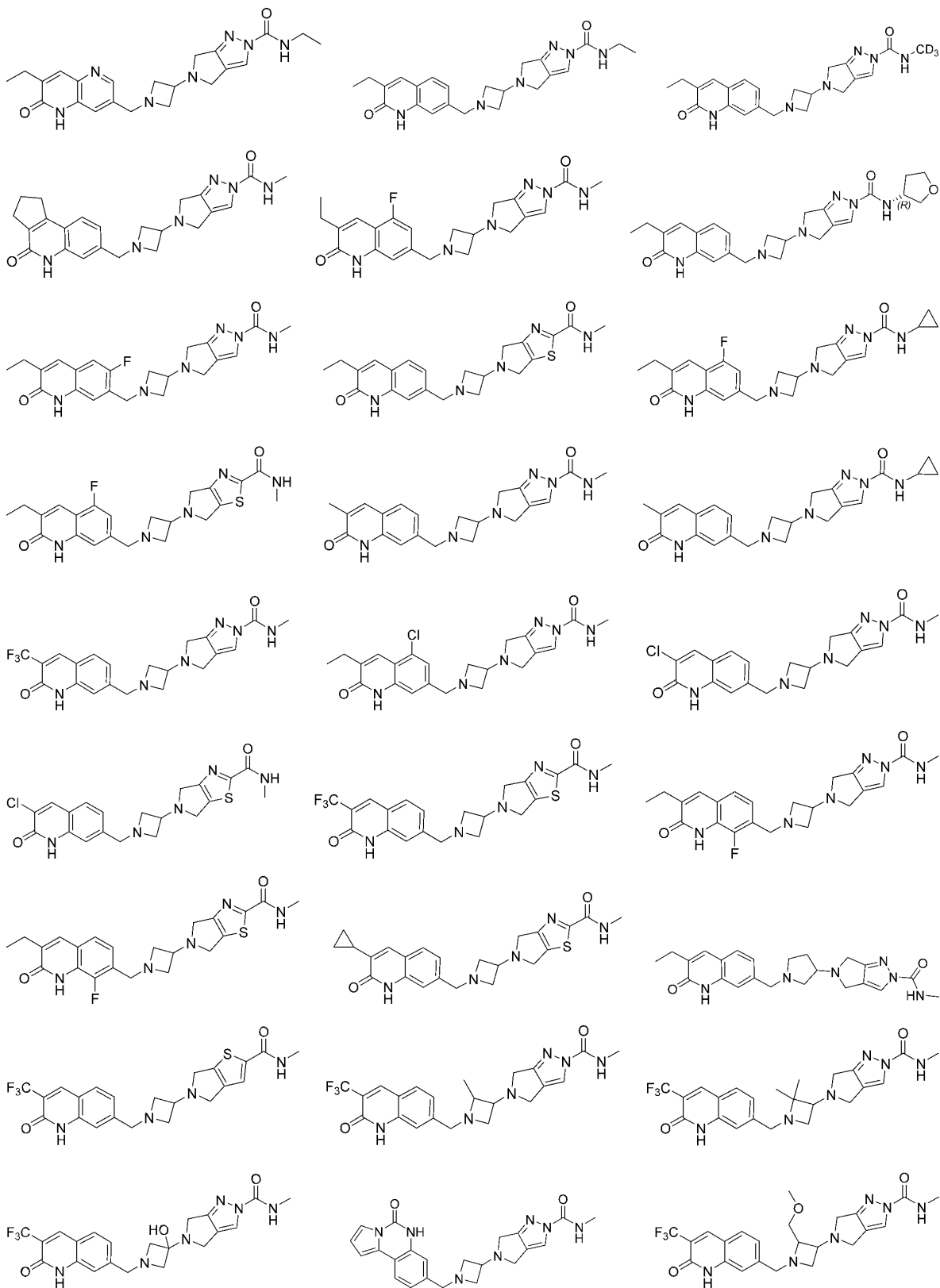
环 B 选自含有 1-3 个独立地选自 N、O 或 S 杂原子的芳香环。

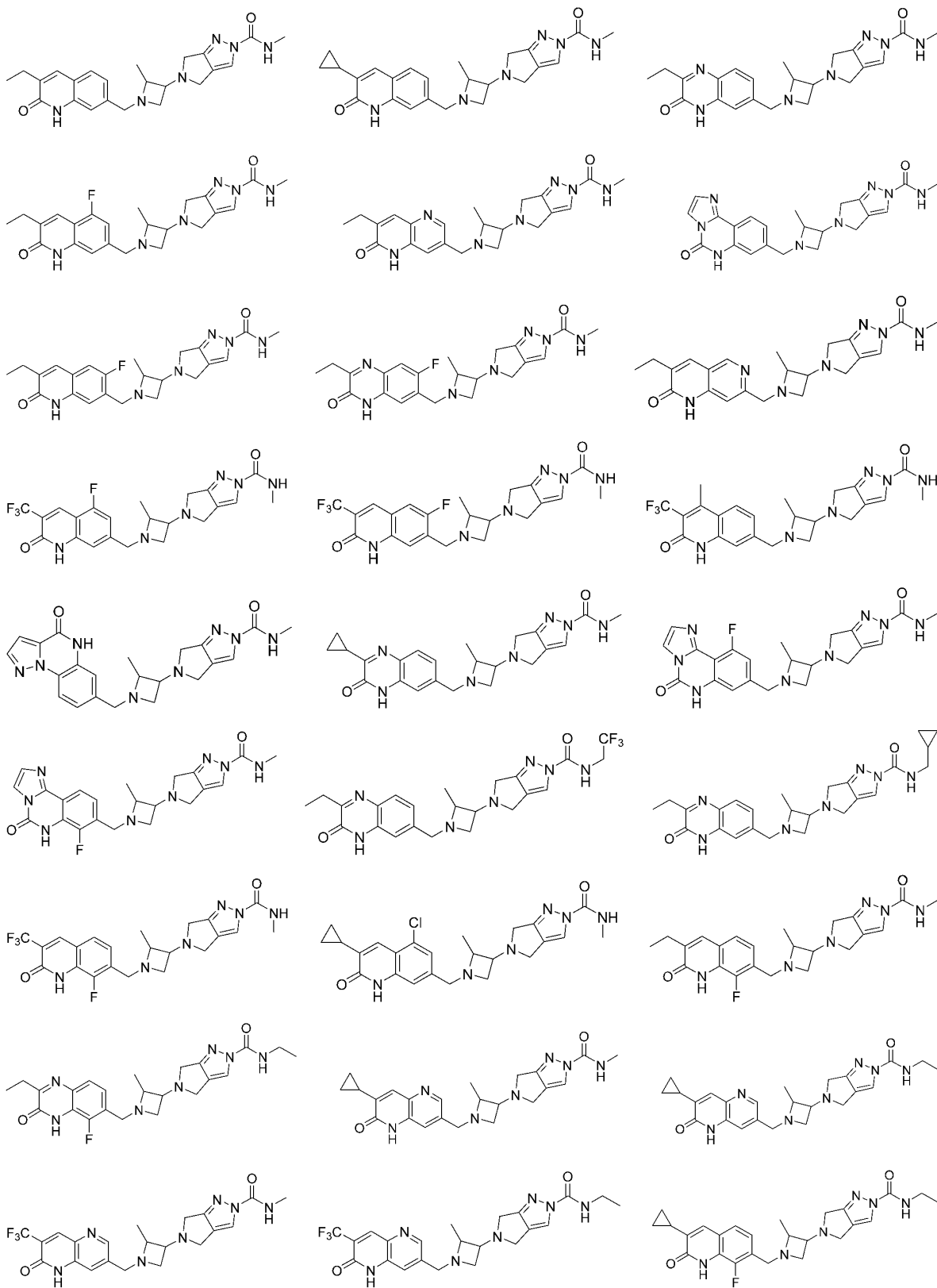
在一些实施方案中, 本申请包含上述定义的变量及其实施方案, 以及它们的任意组合。

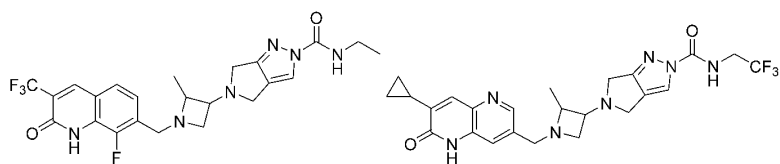
上述杂环烷基或杂环烯基中的杂原子选自氮 (NH 或 N)、氧或硫 (S), 其余环原子选自碳。在一些实施方案中, 所述杂原子的个数选自 1 个、2 个或 3 个。在一些实施方案中, 所述杂原子的个数选自 1 个或 2 个。在一些实施方案中, 所述杂原子的个数选自 1 个。

在一些实施方案中, 本申请的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐选自以下化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐:

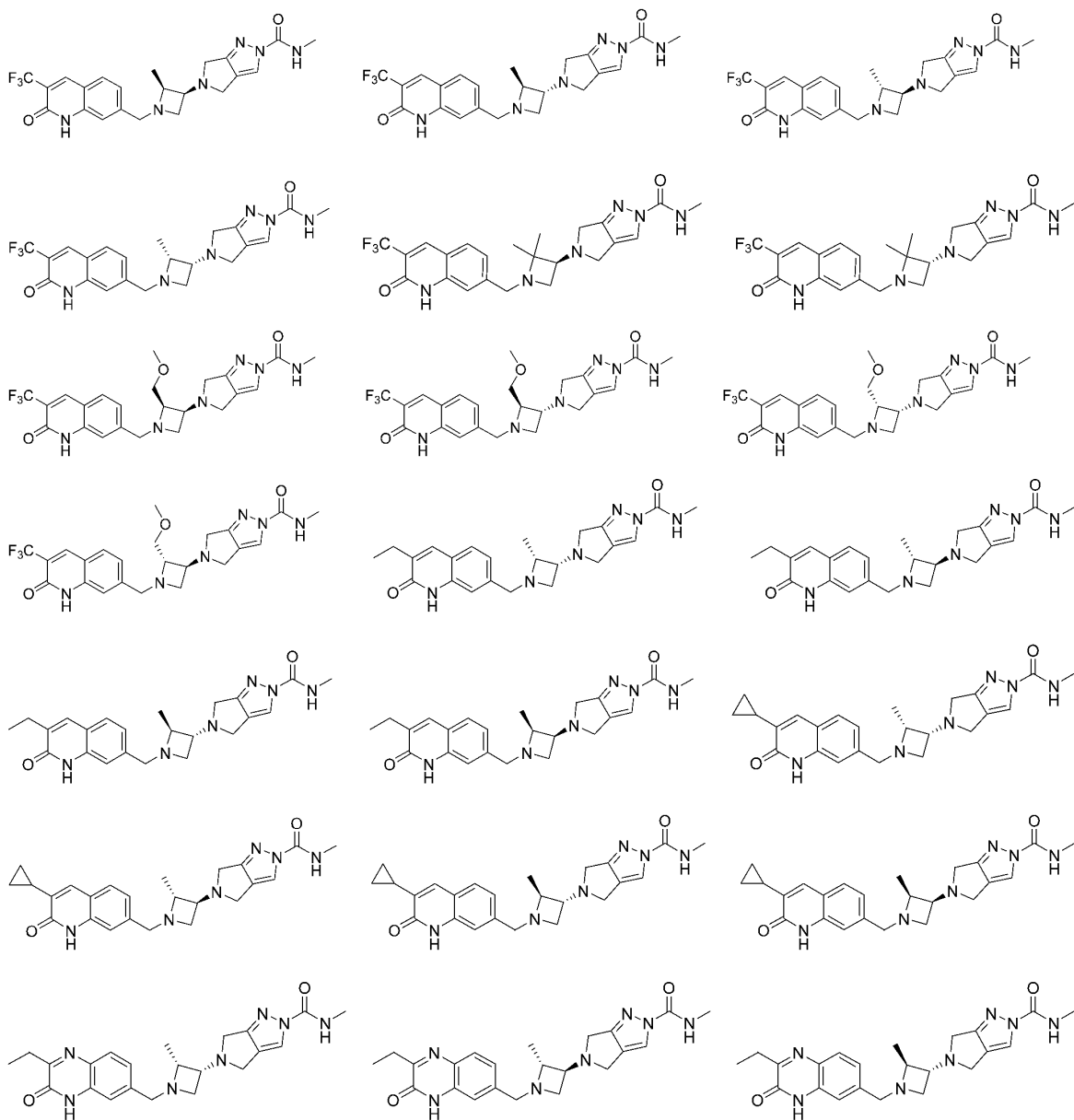


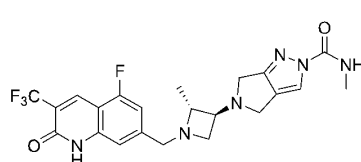
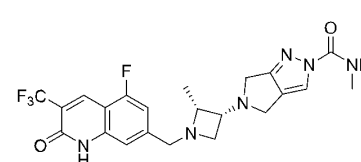
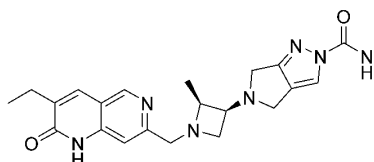
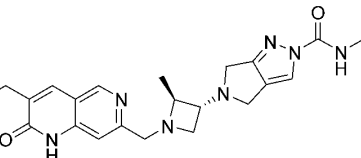
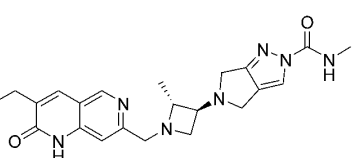
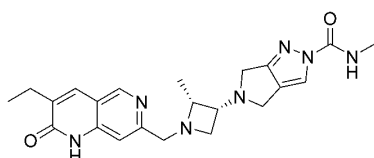
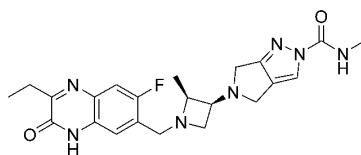
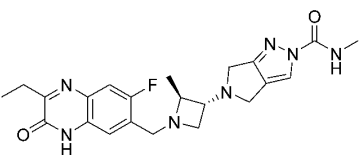
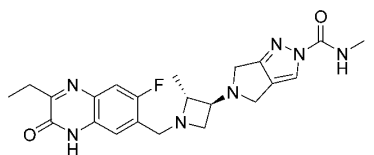
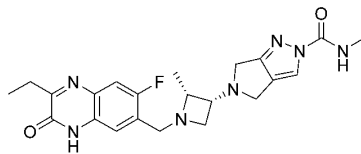
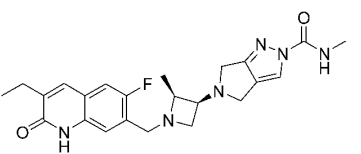
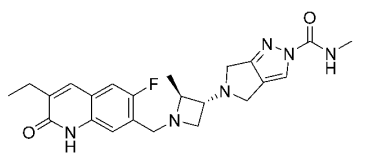
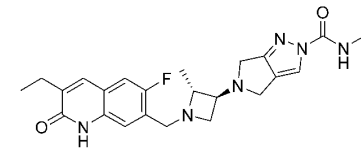
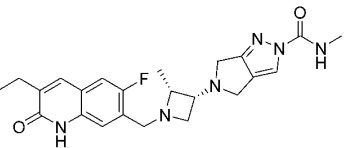
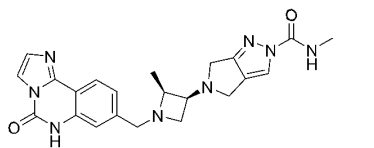
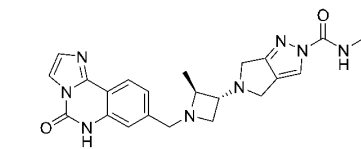
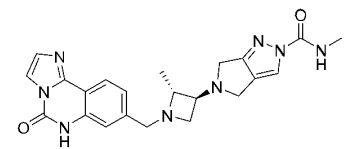
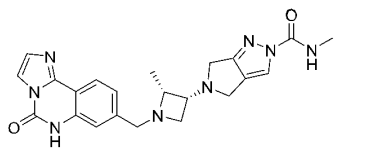
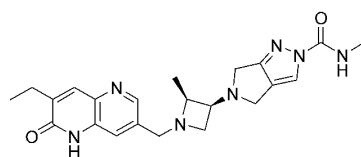
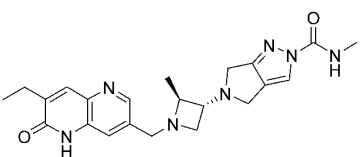
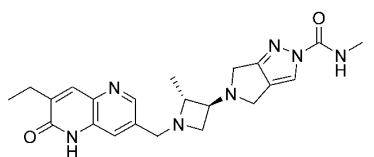
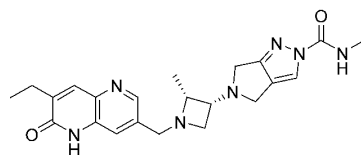
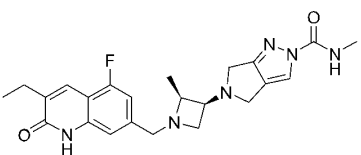
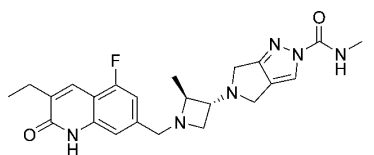
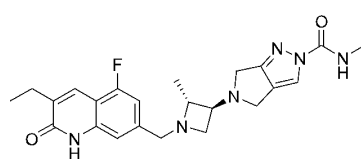
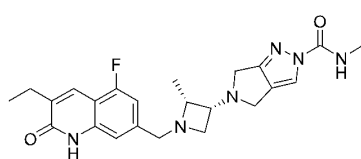
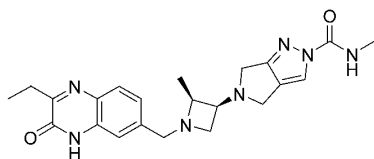


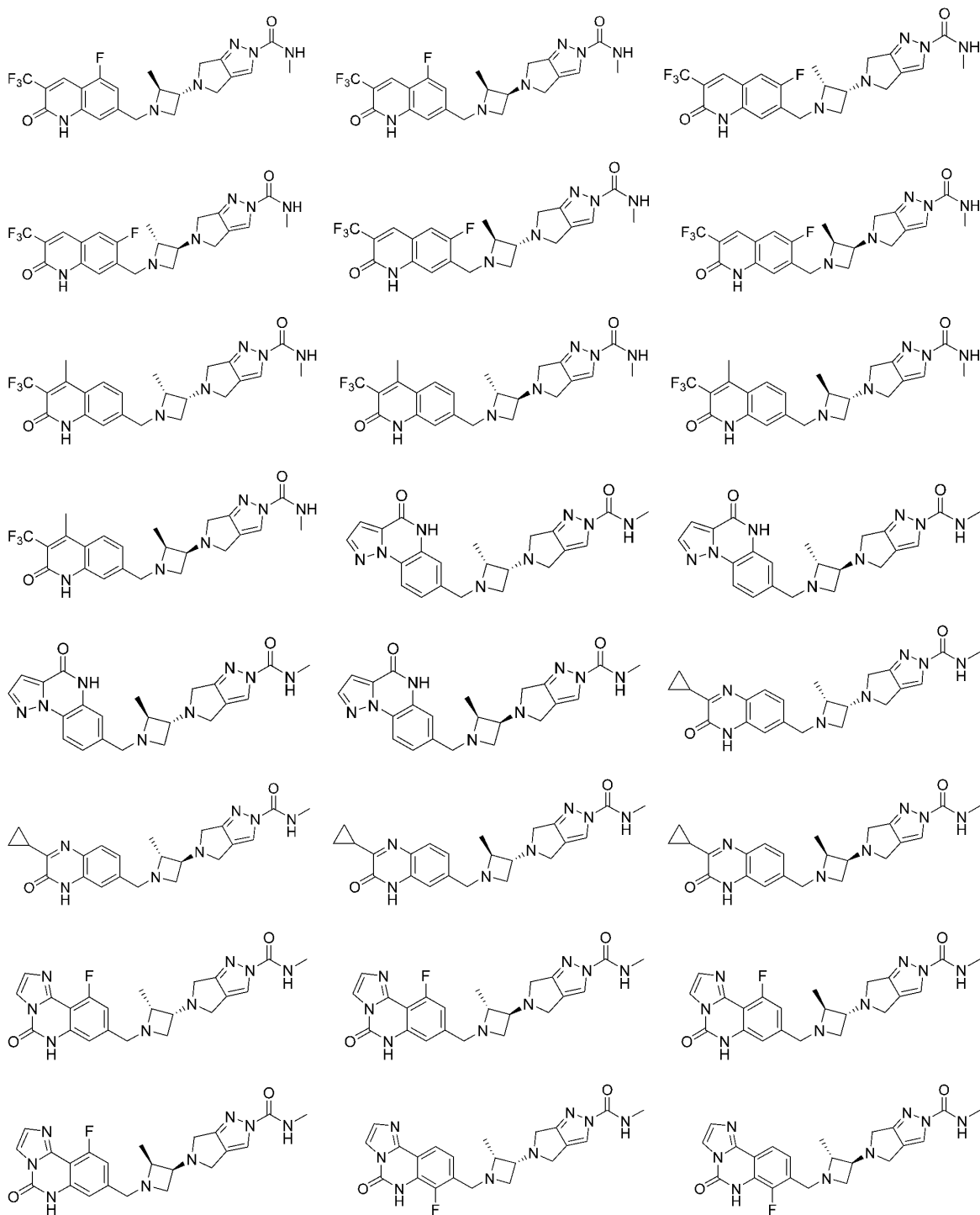


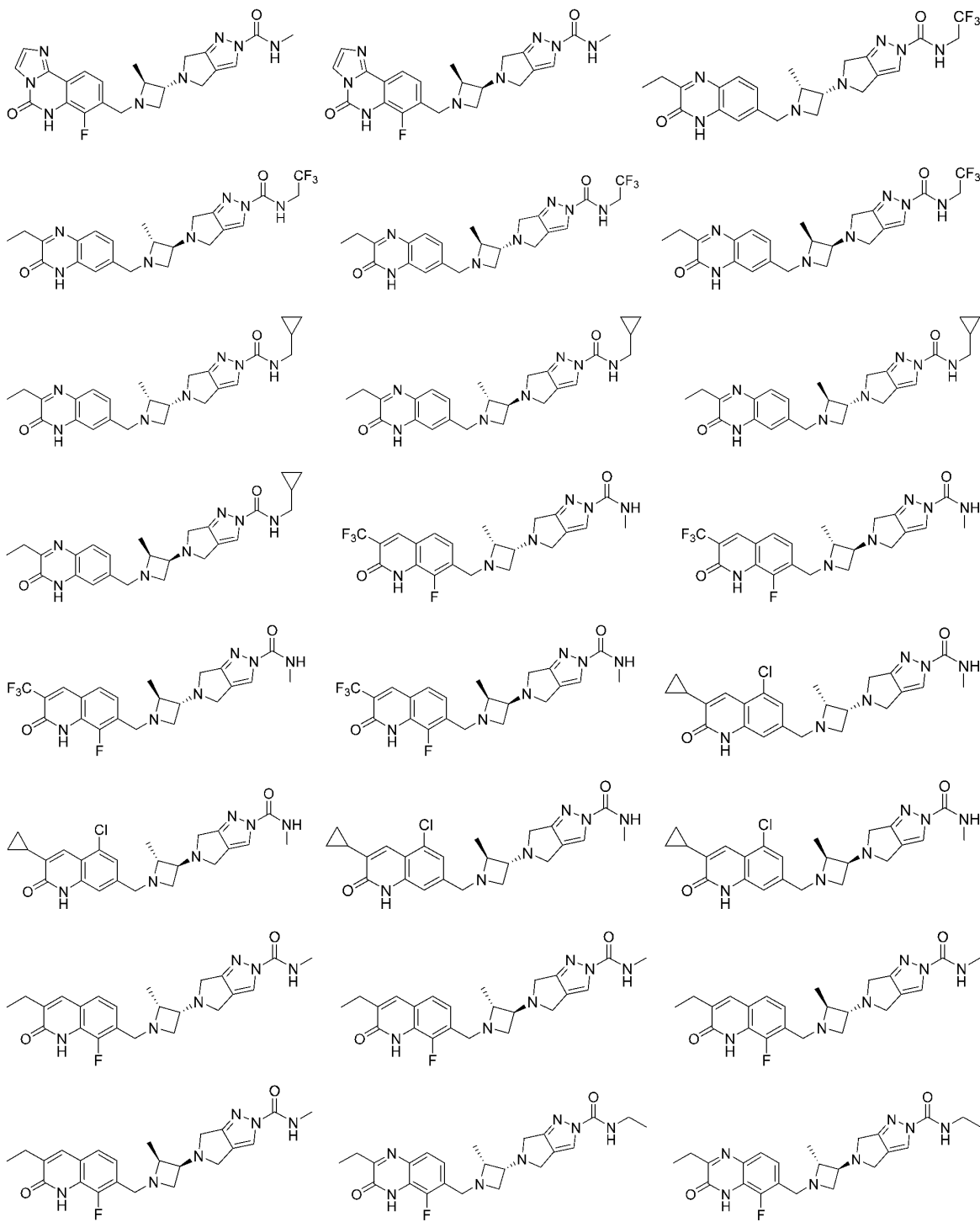


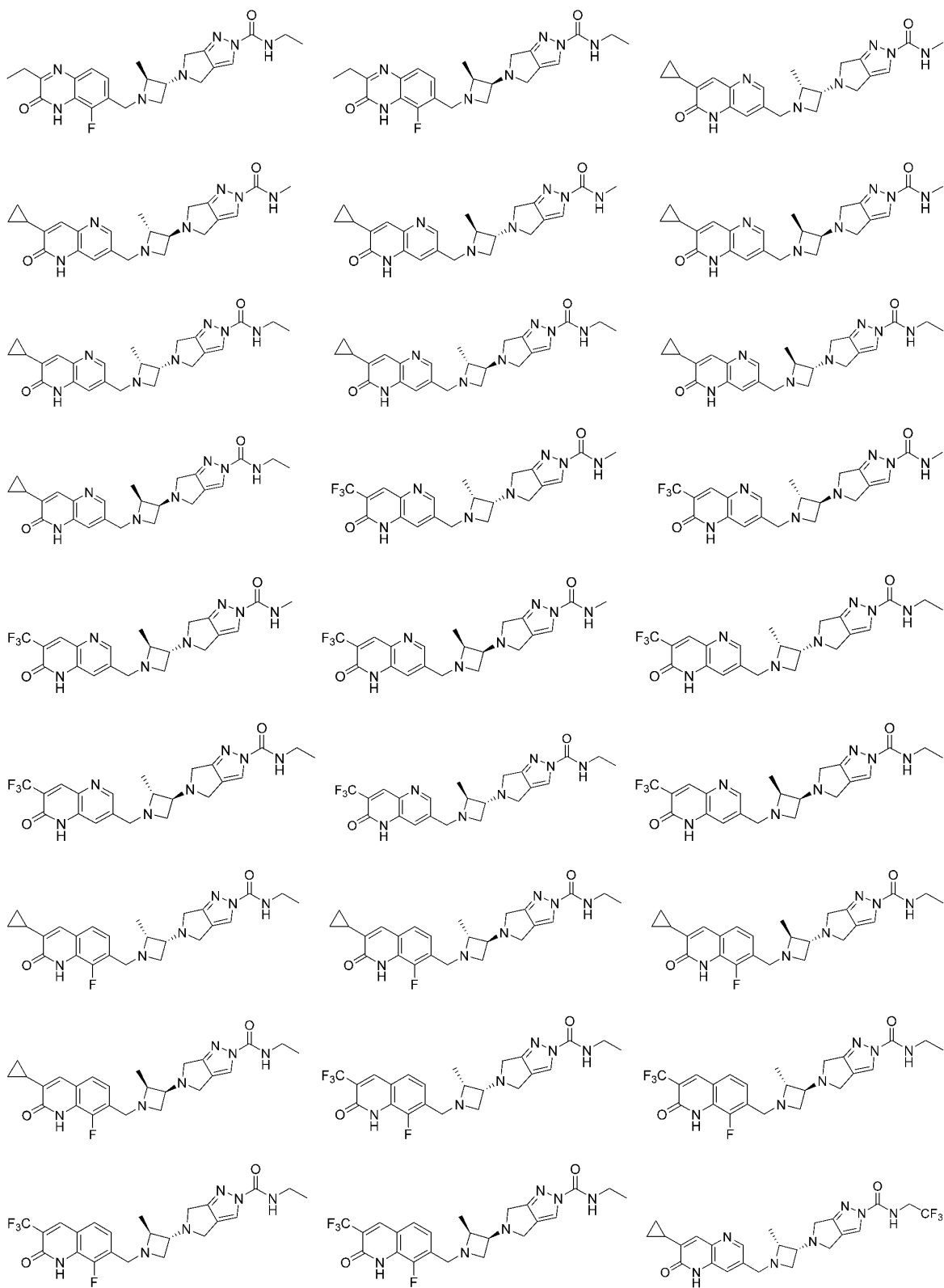
在一些实施方案中，本申请的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐选自以下化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐：

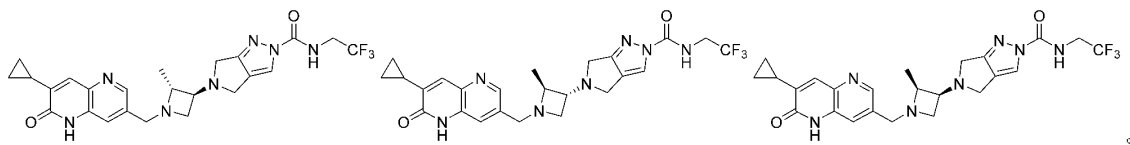












另一方面, 本申请提供了药物组合物, 其包含本申请的上述化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中, 本申请的药物组合物还包括药学上可接受的辅料。

另一方面, 本申请提供了治疗哺乳动物与 PARP1 相关疾病的方法, 包括对需要该治疗的哺乳动物, 优选人类, 给予治疗有效量的上述化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐、或其药物组合物。

另一方面, 本申请提供了上述化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐、或其药物组合物在制备治疗与 PARP1 相关疾病的药物中的用途。

另一方面, 本申请提供了上述化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐、或其药物组合物在治疗与 PARP1 相关疾病中的用途。

另一方面, 本申请提供了治疗与 PARP1 相关疾病的上述化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐、或其药物组合物。

在一些实施方案中, 所述 PARP1 相关疾病选自肿瘤或癌症。在一些实施方案中, 所述癌症选自乳腺癌、卵巢癌、结肠癌、胰腺癌或前列腺癌。

本申请化合物对 PARP1 激酶、MDA-MB-436 细胞具有较好的抑制活性, 对 PARP1 蛋白具有较高的选择性, 并且具有较好的肝微粒体稳定性和体内药代动力学性质。

定义

除非另有说明, 本申请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。当本文中出现商品名时, 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 (CH_2CH_3)、单取代的 (如 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$)、多取代的 (如 CHFCH_2F 、 CH_2CHF_2 等) 或完全被取代的 (CF_2CF_3)。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。

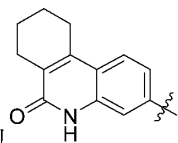
本文中的“一个或多个”指一个至十个以内的整数。例如“一个或多个”指一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个或十个; 或者, “一个或多个”指一个、两个、三个、四个、五个或六个; 或者, “一个或多个”指一个、两个或三个。本领域技术人员可理解, 对于包含一个或多个取代基的任何基团, 不会引入任何在空间上不可能存在和/或不能合成的取代或取代模式。

本文中的 C_{m-n} , 是该部分具有给定范围中的整数个碳原子。例如“ C_{1-6} ”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。

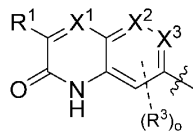
当任何变量 (例如 R) 在化合物的组成或结构中出现一次以上时, 其在每一种情况下的定义都是独立的。因此, 例如, 如果一个基团被 2 个 R 所取代, 则每个 R 都有独立的选项。

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。例如，本申请中的三并环结构被取代基 R^3 取代，表示 R^3 可以在三并环的任意一个环上。



可以理解的，在本申请中，中， X^1 选自 NR^a ， R^a 与 R^1 相互连接形成环时， X^1 与 C (R^1) 根据化学成键规律，成单键。

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“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”是指通式为 C_nH_{2n} 的二价烃基。例如，术语“C₁₋₆ 亚烷基”指含有 1 至 6 个碳原子的亚烷基。亚烷基的非限制性实例包括但不限于亚甲基 (-CH₂-)、亚乙基 (-CH₂CH₂-)、亚丙基 (-CH₂CH₂CH₂-或-CH₂CH(CH₃)-)、亚丁基 (-CH₂CH₂CH₂CH₂-、-CH₂CH(CH₃)CH₂-或-CH₂CH₂CH(CH₃)-)、亚戊基、亚己基等。

术语“烷氧基”是指-O-烷基。

术语“烷基氨基”是指-NH-烷基。

术语“环烷基”指完全饱和的并且可以以呈单环、桥环或螺环存在的碳环。除非另有指示，该碳环通常为 3 至 10 元环；优选为 3 至 6 元环。环烷基非限制性实例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、降冰片基（双环[2.2.1] 庚基）、双环[2.2.2] 辛基、金刚烷基等。

术语“杂环烷基”是指完全饱和的并且可以以单环、桥环或螺环存在的环状基团。除非另有指示，该杂环通常为含有 1 至 3 个独立地选自硫、氧和/或氮的杂原子（优选 1 或 2 个杂原子）的 3 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烷基、噁丁环基、噻丁环基，5 元杂环烷基的实例包括但不限于四氢呋喃基、四氢噻吩基、吡咯烷基、异噻唑烷基、噻唑烷基、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、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 4 或 6 个环原子的单环杂环烷基。

术语“杂环烯基”包括一个或多个碳原子被杂原子取代的环烯基，具体例如其中至多 3 个碳原子、在一个实施方案中至多 2 个碳原子、在另一个实施方案中 1 个碳原子各自独立地被 O、S、或 N 代替的环烯基，条件是保留至少一个环烯基碳-碳双键。可以以单环、桥环或螺环存在的环状基团，可以是 3 至 12 元环（例如 5 元，6 元或 7 元环）。杂环烯基的实例包括但不限于二氢吡咯基、二氢呋喃基、四氢吡啶基、四氢氮杂萘基或氮杂螺环辛烯。

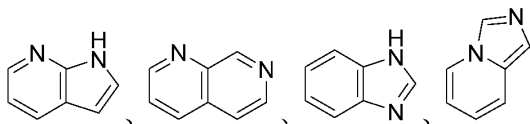
术语“杂环基”是指完全饱和的、部分饱和的或芳香的，并且可以以单环、桥环或螺环存在的环。除非另有指示，该杂环通常为含有 1 至 3 个独立地选自 N、O、S 的杂原子（优选 1 或 2 个杂原子）的 3 至 10 元环，或者 5 至 8 元环，或者 5 或 6 元环。杂环基的非限制性实例包括但不限于环氧乙烷基、四氢呋

喃基、二氢呋喃基、3,4-二氢吡喃基、3,6-二氢吡喃基、呋喃基、吡咯烷基、N-甲基吡咯烷基、二氢吡咯基、吡咯基、哌啶基、哌嗪基、吡啶烷基、吡啶基、4H-吡喃基、吗啉基、硫代吗啉基、四氢噻吩基、噻吩基、吡唑基、咪唑基、噻唑基、噁唑基、异噁唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、喹啉基、异喹啉基、2-氧杂-7-氮杂螺[3.5]壬烷基、2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷基、3-氮杂双环[3.1.0]己烷基等。

术语“芳基”或“芳香环”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，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”或“芳香杂环”是指单环或稠合多环体系，其中含有至少一个选自 N、O、S 的环原子，其余环原子为 C，并且具有至少一个芳香环。优选的杂芳基具有单个 5 至 8 元环，尤其是具有单个 5 至 6 元环，或包含 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“稠合”是指两个或两个以上碳环或杂环以共有两个原子桥合，从而形成多环化合物，包括完全饱和的、部分饱和的和芳香的。除非另有指示，稠合环为 5 至 20 元，优选 8 至 12 元，更优选 9 至 10 元。

稠合杂芳基的非限制性实例包括但不限于萘、蒽、菲、等。

本文所述“环烷基”、“杂环烷基”、“环烯基”、“杂环烯基”、“芳基”、“杂芳基”各自独立地任选地被一个或多个选自以下的取代基取代：氧代、羟基、氨基、硝基、卤素、氰基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷氧基、烷基氨基、二烷基氨基、卤代烷基氨基、卤代二烷基氨基、羧基、-C(O)O-烷基、-OC(O)-烷基、-C(O)NH₂、-C(O)NH-烷基、-C(O)N(烷基)₂、-NHC(O)-烷基、-C(O)-烷基、-S(O)-烷基、-S(O)₂-烷基、-S(O)₂NH₂、-S(O)₂NH-烷基、-S(O)₂N(烷基)₂、环烷基、环烷基亚烷基、环烷基氧基、杂环基、杂环基亚烷基、杂环基氧基、杂环烷基、杂环烷基亚烷基、杂环烷基氧基、杂芳基、杂芳基亚烷基、杂芳基氧基、芳基、芳基亚烷基或芳基氧基。

术语“治疗”意为将本申请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申请化合物的用量。构成“治疗有效量”的本申请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”是指一种或多种本申请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申请的化合物。

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

胀的聚合物、亲水性或疏水性材料、明胶、油、溶剂、水等。

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

本申请的化合物和中间体还可以以不同的互变异构体形式存在，并且所有这样的形式包含于本申请的范围内。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是咪唑部分，其中质子可在两个环氮间迁移。价互变异构体包括通过一些成键电子的重组的互变。

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”。

本申请的化合物可以存在特定的几何或立体异构体形式。本申请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申请的范围之内。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，均包括在本申请的范围之内。

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。如果想得到本申请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）。

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

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

本申请的药物组合物可通过将本申请的化合物与适宜的药学上可接受的辅料组合而制备，例如可配制成固态、半固态、液态或气态制剂，如片剂、丸剂、胶囊剂、粉剂、颗粒剂、膏剂、乳剂、悬浮剂、栓剂、注射剂、吸入剂、凝胶剂、微球及气溶胶等。

给予本申请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、直肠、局部、吸入、肠胃外、舌下、阴道内、鼻内、眼内、腹膜内、肌内、皮下、静脉内给药。

本申请的药物组合物可以采用本领域众所周知的方法制造，如常规的混合法、溶解法、制粒法、制

糖衣药丸法、磨细法、乳化法、冷冻干燥法等。

本文所述的通式 I 化合物的所有施用方法中，每天给药的剂量为 0.01 到 200mg/kg 体重，以单独或分开剂量的形式。

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

本申请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申请的化学变化及其所需的试剂和物料。为了获得本申请的化合物，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（如本申请中的氨基）选择合适的保护基，例如，可参考 Greene's Protective Groups in Organic Synthesis (4th Ed). Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons, Inc. 本申请引用的所有参考文献整体上并入本申请。

具体实施方式

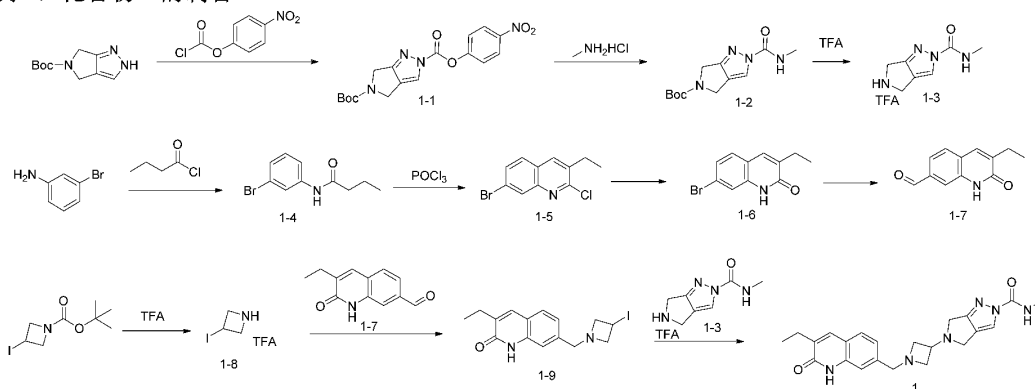
为清楚起见，进一步用实施例来阐述本申请，但是实施例并非限制本申请的范围。对本领域的技术人员而言，在不脱离本申请精神和范围的情况下，针对本申请具体实施方式进行各种改变和改进将是显而易见的。本申请所使用的所有试剂是市售的，无需进一步纯化即可使用。

本申请的化合物可以由有机合成领域技术人员参考以下实施例的路线或方法制备得到，所得化合物可以用已知的仪器或方法进行表征，包括但不限于质谱，核磁等。

本申请采用下述缩略词：

Boc 代表叔丁氧羰基；THF 代表四氢呋喃；IBX 代表 2-碘酰基苯甲酸；TFA 代表三氟乙酸；mCPBA 代表间氯过氧苯甲酸；RuPhosPdG3 代表甲磺酸(2-二环己基膦基-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯基)(2-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(II)；DIBAL-H 代表二异丁基氢化铝；DIPEA 代表 N,N-二异丙基乙胺；PdCl₂(dppf)代表 1,1'-双(二苯基膦)二茂铁二氯化钯。

实施例 1：化合物 1 的制备



步骤 A：化合物 1-1 的制备

向一 100 mL 单口瓶中，依次加入化合物吡咯并[3,4-C]吡唑-5(2H,4H,6H)-羧酸叔丁酯(1 g)，二氯甲烷(40 mL)，碳酸钠(1.25 g)，对硝基苯基氯甲酸酯(1 g)，室温反应 4h。向反应液中加入 500 mL 水和 200 mL 二氯甲烷稀释，摇匀分液，保留有机相和水相，水相使用二氯甲烷萃取两次(100 mL*2)，合并有机相，水洗(10 mL*2)，保留有机相，干燥并旋干、烘干。得 1.75g 化合物 1-1。

步骤 B：化合物 1-2 的制备

向一 100 mL 单口瓶中，依次加入化合物 1-1(1.3 g)，二氯甲烷(40 mL)，三乙胺(0.9 g)，甲胺盐酸盐(0.27 g)，室温反应 4 h。将反应液浓缩至无馏分蒸出，依次加入纯化水 30 mL 打浆并保留滤饼，打浆三次后收集滤饼并烘干。得 800 mg 化合物 1-2。

MS (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 267.12.

步骤 C: 化合物 1-3 的制备

向一 100 mL 的单口瓶中, 依次加入化合物 1-2(250 mg), 二氯甲烷(10 mL), 三氟乙酸(3 mL)。加毕后氮气置换保护置于室温下反应。待反应结束后减压除去过量酸及溶剂, 得到化合物 1-3。

MS (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 167.12.

步骤 D: 化合物 1-4 的制备

向一 100 mL 的三口瓶中, 依次加入间溴苯胺 (4 g)、二氯甲烷(50 mL)以及三乙胺 (4.7 g), 氮气保护下, 将混合物在冰盐浴条件下缓慢滴加正丁酰氯(2.6 g), 加毕, 混合物室温条件下搅拌 1 h。待反应完全, 向反应体系中加入 30 mL 的水, 二氯甲烷 (60 mL) 萃取三次, 合并有机相, 有机相经干燥、浓缩、柱层析纯化得到 2.6 g 化合物 1-4。

MS (ESI, $[M-H]^-$) m/z : 240.0.

步骤 E: 化合物 1-5 的制备

取一 100 mL 单口瓶, 量取三氯氧磷(30 g)加入至瓶中, 氮气保护下, 将反应体系放置于冰盐浴中, 随后量取 N,N-二甲基甲酰胺(2.5 g)缓慢滴加至瓶中。滴毕, 控温搅拌 2 h。取化合物 1-4 (5.5 g), 分批缓慢加入至瓶中。加毕, 缓慢回温至室温并升温至 65°C, 控温反应 12 h。待反应完全, 将反应液倒入 100 mL 冰水中, 加入氨水调节 pH 至中性, 用乙酸乙酯 (100 mL) 萃取三次, 收集有机相。有机相经浓缩、柱层析纯化得到 1.8 g 化合物 1-5。

MS (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 269.93.

步骤 F: 化合物 1-6 的制备

向一 250 mL 单口瓶中, 依次加入化合物 1-5 (4.75g)、1,4-二氧六环(40 mL)和 3M 的盐酸水溶液(80 mL), 升温至 100°C 控温反应 6 h。待反应完全, 将反应液减压浓缩、烘干得到 4 g 的化合物 1-6。

MS (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 252.10.

步骤 G: 化合物 1-7 的制备

取一 100 mL 三口瓶, 将化合物 1-6 (650 mg)溶解在四氢呋喃(20 mL)中, 氮气保护, 将反应体系降温至 -78°C, 量取 2.5M 的正丁基锂(2.3 mL)缓慢滴入至反应体系中, 控温不超过 -70°C。-78°C 条件下反应 1 h。量取 N,N-二甲基甲酰胺(0.94 g)滴入至瓶中, 滴加过程中控温不超过 -70°C, -78°C 条件下反应 2 h。待反应完全, 向反应体系中加入饱和氯化铵水溶液淬灭反应。用乙酸乙酯 (100 mL) 萃取三次, 收集有机相。有机相经浓缩、柱层析纯化得到 130 mg 化合物 1-7。

MS (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 202.10.

步骤 H: 化合物 1-8 的制备

参照实施例 1 步骤 C 的方法, 使用 1-Boc-3-碘氮杂环丁烷与三氟乙酸反应制备化合物 1-8。

MS (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 184.00.

步骤 I: 化合物 1-9 的制备

取一 50 mL 单口瓶, 向瓶中依次加入化合物 1-7 (800 mg), 甲苯(20 mL), 化合物 1-8 (500 mg), 钛酸四异丙酯(706 mg), 三乙胺(503 mg)。升温至 60°C。随后量取三乙氧基硼氢化钠(1.5 g)分批缓慢加入至瓶中。控温 60°C 反应 10 h。后经萃取、浓缩、柱层析纯化得到 300 mg 化合物 1-9。

MS (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 369.07.

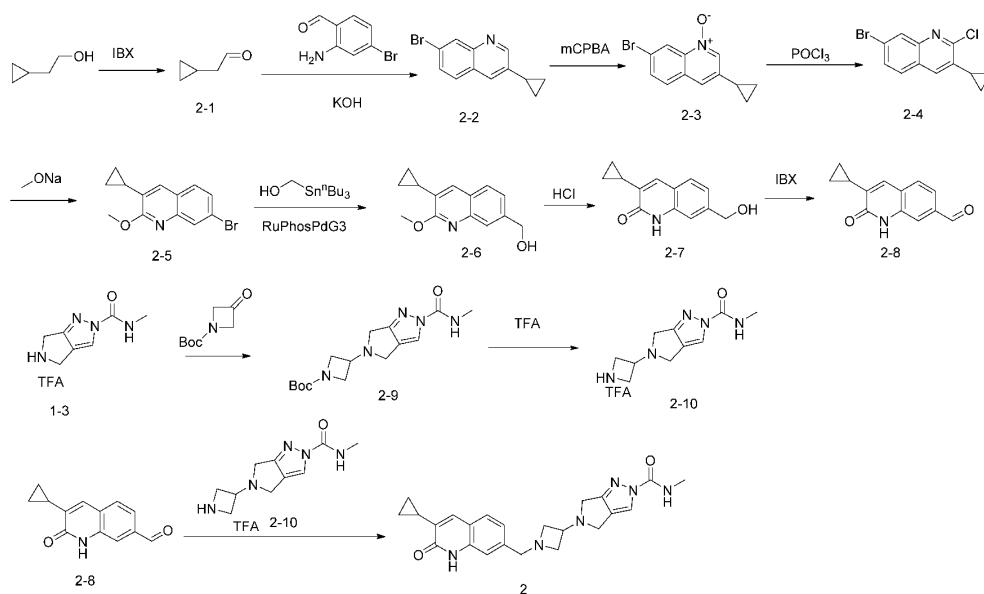
步骤 J: 化合物 1 的制备

向一 100 mL 单口瓶中, 依次加入化合物 1-3 (100 mg), 乙腈(20 mL), 三乙胺(150 mg), 化合物 1-9 (150 mg), 60°C 反应 18 h。经柱层析纯化得到 10 mg 化合物 1。

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.65 (s, 1H), 8.29 (q, $J = 4.4$ Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.53 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.09 – 7.01 (m, 1H), 3.69 (s, 2H), 3.65 (d, $J = 6.7$ Hz, 4H), 3.57 (p, $J = 6.2$ Hz, 1H), 3.39 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.06 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.77 (d, $J = 4.7$ Hz, 3H), 2.47 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.15 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).

HRMS (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 407.2195.

实施例 2: 化合物 2 的制备

**步骤 A: 化合物 2-1 的制备**

取一 250 mL 单口瓶加入环丙乙醇(4 g), 2-碘酰基苯甲酸(39.0 g), 加毕后氮气置换保护置于油浴中加热至 80℃回流反应。待反应结束后经过滤、浓缩得到化合物 2-1。

MS (EI, [M]⁺) *m/z*: 84.10.

步骤 B: 化合物 2-2 的制备

取一 250 mL 三口瓶依次加入化合物 2-1(3.91 g), 2-氨基-4-溴苯甲醛(9.30 g), 氢氧化钾(7.82 g), 乙醇(90 mL)。加毕后氮气置换保护置于油浴中加热至 95℃反应。待反应结束后向反应液中倒入 300 mL 饱和氯化铵水溶液后加入 EA 萃取。收集有机相经干燥、浓缩、柱层析纯化得到化合物 2-2。

MS (ESI, [M+H]⁺) *m/z*: 248.08.

步骤 C: 化合物 2-3 的制备

取一 500 mL 单口瓶依次加入化合物 2-2(8.1 g), 间氯过氧苯甲酸(16.9 g), 乙酸乙酯 150 mL。加毕后氮气置换保护置于油浴中加热至 70℃反应。待反应结束后经萃取、浓缩、柱层析纯化得到化合物 2-3。

MS (ESI, [M+H]⁺) *m/z*: 264.02.

步骤 D: 化合物 2-4 的制备

取一 250 mL 单口瓶依次加入化合物 2-3(6.1 g), 1,2-二氯乙烷(150 mL), 三氯氧磷(6.46 mL)。加毕后氮气置换保护置于油浴中加热至 65℃反应。待反应结束后将反应液倒入 300 mL 冰水中, 加入碳酸钠调节 pH 至中性, 随后经萃取、浓缩、柱层析纯化得到化合物 2-4。

MS (ESI, [M+H]⁺) *m/z*: 282.03.

步骤 E: 化合物 2-5 的制备

取一 250 mL 单口瓶依次加入化合物 2-4(2.56 g), 甲醇(150 mL), 甲醇钠(16.31 g), 加毕后氮气置换保护, 置于油浴中加热至 65℃反应, 待反应结束后经萃取、浓缩、柱层析纯化得到化合物 2-5。

MS (ESI, [M+H]⁺) *m/z*: 278.03.

步骤 F: 化合物 2-6 的制备

取一 250 mL 三口瓶依次加入化合物 2-5(2.3 g), 甲磺酸(2-二环己基膦基-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯基)(2-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(II) (0.692 g), 1,4-二氧六环(60 mL), (三丁基锡)甲醇(5.31 g)。加毕后氮气置换保护置于油浴中加热至 80℃反应。待反应结束后经浓缩、柱层析纯化得到化合物 2-6。

MS (ESI, [M+H]⁺) *m/z*: 230.03.

步骤 G: 化合物 2-7 的制备

取一 100 mL 单口瓶依次加入化合物 2-6(1.3 g), 1,4-二氧六环(30 mL)和 2 M 盐酸(27.4 mL), 加毕后置于油浴中加热至 80℃反应。待反应结束后用饱和碳酸钠水溶液调节 pH 至 10, 随后经萃取、浓缩、柱

层析纯化得到化合物 2-7。

MS (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 216.17.

步骤 H: 化合物 2-8 的制备

取一 250 mL 单口瓶依次加入化合物 2-7(1.15 g), 乙腈(150 mL), 2-碘酰基苯甲酸(3 g), 加毕后氮气置换保护置于油浴中加热至 80℃ 反应。待反应结束后经过滤、浓缩、柱层析纯化得到化合物 2-8。

MS (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 214.22.

步骤 I: 化合物 2-9 的制备

取一 100 mL 单口瓶, 依次加入化合物 1-3(2.3 g), 二氯甲烷(50 mL), 三乙胺(6 mL), 1-Boc-3-氮杂环丁酮(2.98 g), 三乙酰氧基硼氢化钠(5.53 g)。加毕后氮气置换保护置于室温下反应。待反应结束后经萃取、浓缩、柱层析纯化得到化合物 2-9。

MS (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 322.26.

步骤 J: 化合物 2-10 的制备

参照实施例 1 步骤 C 的方法, 化合物 2-9 与三氟乙酸反应制备化合物 2-10。

MS (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 222.21.

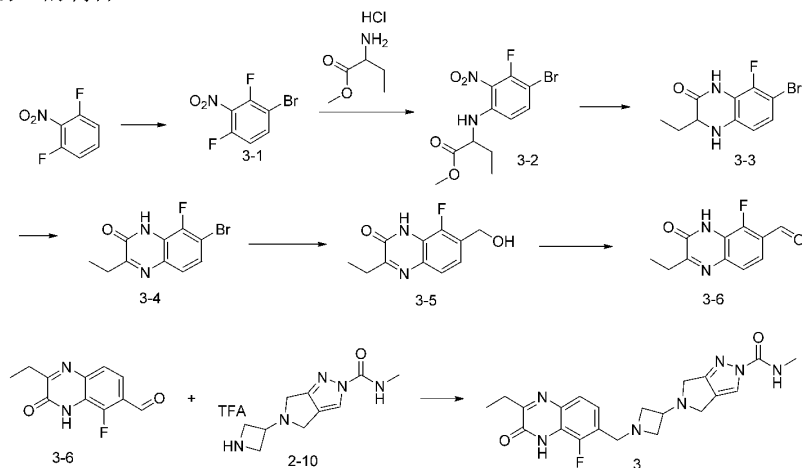
步骤 K: 化合物 2 的制备

参照实施例 1 步骤 I 的方法, 化合物 2-8 与化合物 2-10 反应制备化合物 2。

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.67 (s, 1H), 8.34 – 8.24 (m, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.47 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.03 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.69 (s, 2H), 3.66 (s, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.57 (p, $J = 6.2$ Hz, 1H), 3.38 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 3.06 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 2.78 (d, $J = 4.7$ Hz, 3H), 2.12 – 2.05 (m, 1H), 0.93 – 0.88 (m, 2H), 0.74 – 0.70 (m, 2H).

HRMS (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 419.2197.

实施例 3: 化合物 3 的制备



步骤 A: 化合物 3-1 的制备

向一 250 mL 单口瓶中, 依次加入化合物 2,6-二氟硝基苯(15 g)、浓硫酸(100 mL)以及 N-溴代丁二酰亚胺 (17.62 g)。氮气保护, 混合物在 80℃ 条件下搅拌过夜。待反应结束后, 将反应液倒入冰水中, 乙酸乙酯 (200 mL) 萃取三次, 有机相经干燥、柱层析纯化得到 17.63 g 的化合物 3-1。

步骤 B: 化合物 3-2 的制备

向一 250 mL 单口瓶中, 依次加入化合物 3-1 (17.63 g)、N,N-二甲基甲酰胺 (150 mL) 以及 DL-2-氨基正丁酸甲酯盐酸盐 (12.52 g)。将反应体系转移至冰盐浴中, 缓慢滴加 N,N-二异丙基乙胺 (28.7 g)。滴加完毕, 混合物在室温条件下搅拌过夜。待反应结束后, 浓缩除去溶剂, 粗品经乙酸乙酯复溶, 饱和食盐水洗涤、干燥、柱层析纯化得到 13 g 的化合物 3-2。

MS (ESI, $[M-H]^-$) m/z : 333.07.

步骤 C: 化合物 3-3 的制备

向一 500 mL 单口瓶中, 依次加入化合物 3-2 (12 g)、甲醇(150 mL)、铁粉 (10 g) 以及醋酸 (10.75 g)。将反应体系转移至 70℃ 条件下搅拌 1 h。待反应结束后, 反应液经过滤、浓缩、饱和碳酸氢钠水溶液洗涤、乙酸乙酯萃取、干燥、柱层析纯化得到 9 g 的化合物 3-3。

MS (ESI, [M-H]⁻) *m/z*: 271.06.

步骤 D: 化合物 3-4 的制备

向一 500 mL 单口瓶中, 依次加入化合物 3-3 (8.73 g)、二氯甲烷(250 mL)以及 2,3-二氯-5,6-二氰基苯醌 (9.43 g)。反应体系室温条件下搅拌 2 h。待反应结束后, 浓缩除去溶剂, 向粗品中加入 300mL 得饱和碳酸氢钠水溶液, 室温条件下搅拌过夜。过滤收集滤饼, 烘干得到 8 g 化合物 3-4。

MS (ESI, [M-H]⁻) *m/z*: 269.06.

步骤 E: 化合物 3-5 的制备

参照实施例 2 步骤 F 的方法, 化合物 3-4 与(三丁基锡)甲醇反应制备化合物 3-5。

MS (ESI, [M+H]⁺) *m/z*: 223.18.

步骤 F: 化合物 3-6 的制备

参照实施例 2 步骤 H 的方法, 化合物 3-5 与 2-碘酰基苯甲酸反应制备化合物 3-6。

MS (ESI, [M-H]⁻) *m/z*: 219.15.

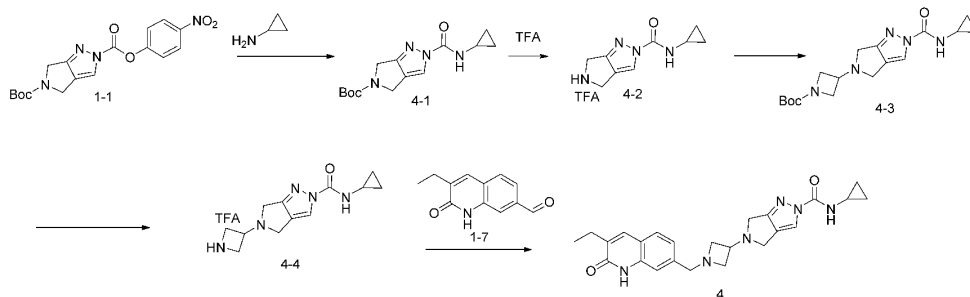
步骤 G: 化合物 3 的制备

参照实施例 1 步骤 I 的方法, 化合物 3-6 与化合物 2-10 反应制备化合物 3。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.40 (s, 1H), 8.37 – 8.22 (m, 1H), 8.06 – 7.38 (m, 2H), 7.24 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 3.97 (s, 1H), 3.72 (s, 2H), 3.68 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.65 (s, 1H), 3.61 – 3.54 (m, 1H), 3.43 – 3.39 (m, 2H), 3.14 – 3.06 (m, 2H), 2.86 – 2.80 (m, 2H), 2.78 (d, *J* = 4.6 Hz, 3H), 1.21 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H).

HRMS (ESI, [M+H]⁺) *m/z*: 426.2056.

实施例 4: 化合物 4 的制备



步骤 A: 化合物 4-1 的制备

参照实施例 1 步骤 B 的方法, 化合物 1-1 与环丙胺反应制备化合物 4-1。

MS (ESI, [M+H-Boc]⁺) *m/z*: =193.12.

步骤 B: 化合物 4-2 的制备

参照实施例 1 步骤 C 的方法, 化合物 4-1 与三氟乙酸反应制备化合物 4-2。

MS (ESI, [M+H]⁺) *m/z*: 193.20.

步骤 C: 化合物 4-3 的制备

参照实施例 2 步骤 I 的方法, 化合物 4-2 与 3-氧代氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯反应制备化合物 4-3。

MS (ESI, [M+H]⁺) *m/z*: 348.28.

步骤 D: 化合物 4-4 的制备

参照实施例 1 步骤 C 的方法, 化合物 4-3 与三氟乙酸反应制备化合物 4-4。

MS (ESI, [M+H]⁺) *m/z*: 248.27.

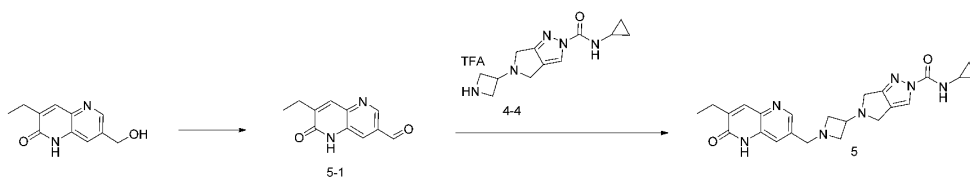
步骤 E: 化合物 4 的制备

参照实施例 1 步骤 I 的方法, 化合物 1-7 与化合物 4-4 反应制备化合物 4。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.65 (s, 1H), 8.39 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.53 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.05 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 3.75 – 3.60 (m, 6H), 3.57 (p, *J* = 6.0 Hz, 1H), 3.40 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.17 – 2.98 (m, 2H), 2.78 – 2.70 (m, 1H), 2.50 – 2.45 (m, 2H), 1.36 – 1.22 (m, 2H), 1.16 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H), 0.66 – 0.64 (m, 2H).

HRMS (ESI, [M+H]⁺) *m/z*: 433.2348.

实施例 5: 化合物 5 的制备

**步骤 A: 化合物 5-1 的制备**

参照实施例 2 步骤 A 的方法, 3-乙基-7-(羟甲基)-1,5-萘啶-2(1H)-酮与 2-碘酰基苯甲酸反应制备化合物 5-1。

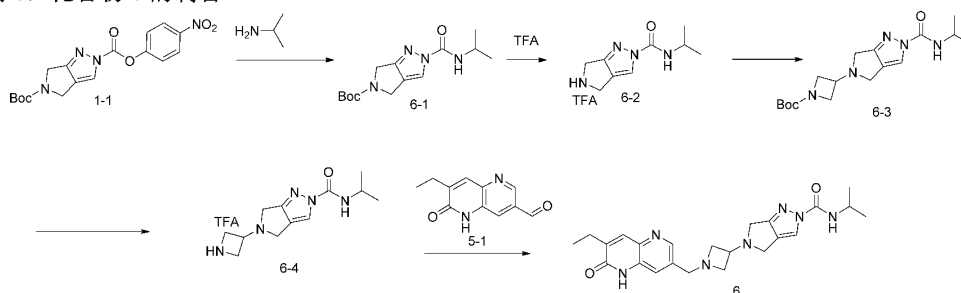
MS (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 203.17.

步骤 B: 化合物 5 的制备

参照实施例 1 步骤 I 的方法, 化合物 5-1 与化合物 4-4 反应制备化合物 5。

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.83 (s, 1H), 8.40 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 8.35 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 3.72 – 3.65 (m, 6H), 3.58 (p, $J = 6.3$ Hz, 1H), 3.40 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 3.09 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 2.74 (tq, $J = 8.1, 4.2$ Hz, 1H), 2.56 – 2.52 (m, 2H), 1.18 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 0.65 (t, $J = 4.8$ Hz, 4H).

HRMS (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 434.2292.

实施例 6: 化合物 6 的制备**步骤 A: 化合物 6-1 的制备**

参照实施例 1 步骤 B 的方法, 化合物 1-1 与异丙胺反应制备化合物 6-1。

MS (ESI, $[M+H-Boc]^+$) m/z : 195.22.

步骤 B: 化合物 6-2 的制备

参照实施例 1 步骤 C 的方法, 化合物 6-1 与三氟乙酸反应制备化合物 6-2。

MS (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 195.21.

步骤 C: 化合物 6-3 的制备

参照实施例 2 步骤 I 的方法, 化合物 6-2 与 3-氧代氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯反应制备化合物 6-3。

MS (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 350.23.

步骤 D: 化合物 6-4 的制备

参照实施例 1 步骤 C 的方法, 化合物 6-3 与三氟乙酸反应制备化合物 6-4。

MS (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 250.25.

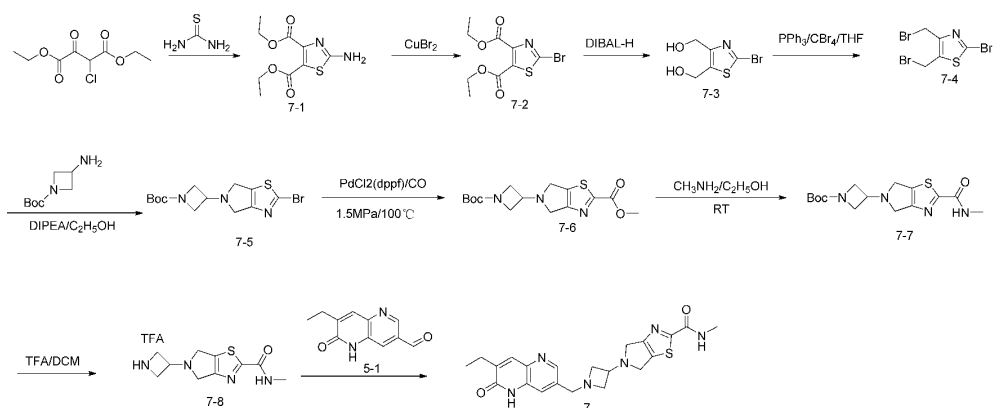
步骤 E: 化合物 6 的制备

参照实施例 1 步骤 I 的方法, 化合物 5-1 与化合物 6-4 反应制备化合物 6。

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.84 (s, 1H), 8.35 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 8.08 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 3.96 (dq, $J = 13.3, 6.6$ Hz, 1H), 3.76 – 3.64 (m, 6H), 3.58 (p, $J = 6.3$ Hz, 1H), 3.41 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.10 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2.58 – 2.52 (m, 2H), 1.21 – 1.14 (m, 9H).

HRMS (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 436.2460.

实施例 7: 化合物 7 的制备

**步骤 A: 化合物 7-1 的制备**

向一 1 L 单口瓶中, 依次加入 2-氯-3-氧代琥珀酸二乙酯 (50.31 g)、乙醇 (500 mL) 以及硫脲 (17.20 g), 氮气保护, 混合物加热至 90°C 回流搅拌过夜。待反应完全, 冷却反应液至室温, 浓缩除去过量的乙醇, 向残留物中加入 200 mL 的水, 打浆 1 h。过滤收集滤饼, 50°C 真空干燥得到 46.7 g 的化合物 7-1。

MS (ESI, $[\text{M}+\text{H}]^+$) m/z : 245.11.

步骤 B: 化合物 7-2 的制备

向一 500 mL 三口瓶中, 依次加入溴化铜 (74.4 g)、乙腈 (200 mL) 和亚硝酸叔丁酯 (25.8 g)。将混合物置于冰盐浴中降温至 -5°C 。向反应体系中缓慢滴加化合物 7-1 的乙腈溶液 (60 mL), 控制温度在 0°C 以下。加毕, 混合物在 0°C 条件下搅拌 1 h。待反应完全, 将反应液倒入 200 mL 的水中, 使用乙酸乙酯萃取 (300 mL*3)。收集有机相, 经干燥、浓缩、柱层析纯化得到 51 g 化合物 7-2。

MS (ESI, $[\text{M}+\text{H}]^+$) m/z : 307.80.

步骤 C: 化合物 7-3 的制备

向一 500 mL 三口瓶中, 依次加入化合物 7-2 (31 g) 和甲苯 (100 mL)。氮气保护, 将混合物转移至 -78°C 低温条件下搅拌。缓慢滴加 1.5 M 的二异丁基氢化铝的甲苯溶液 (201 mL), 控制内温在 -70°C 以下。加毕, 反应体系在 -78°C 条件下搅拌 3 h。待反应完全, 向反应体系中加入 40 mL 的氯化铵水溶液淬灭, 硅藻土滤除不溶物, 滤液经浓缩、制砂、柱层析提纯得到 16 g 化合物 7-3。

步骤 D: 化合物 7-4 的制备

向一 50 mL 的单口瓶中, 依次加入化合物 7-3 (0.5 g)、无水四氢呋喃 (20 mL)、三苯基膦 (1.288 g) 和四溴化碳 (1.628 g)。氮气保护, 混合物在室温条件下搅拌 1 h。待反应完全, 向反应液中加入 10 mL 的水。二氯甲烷 (50 mL) 萃取三次。收集有机相, 经干燥、过滤、浓缩制砂、柱层析提纯得到 0.4 g 化合物 7-4。

步骤 E: 化合物 7-5 的制备

向一 50 mL 的单口瓶中, 依次加入化合物 7-4 (0.1 g)、乙醇 (10 mL)、3-氨基氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯 (68.9 mg) 和 N,N -二异丙基乙胺 (0.11 g)。氮气保护, 将混合物放置于 60°C 条件下搅拌 3 h。待反应完全, 向反应液中加入 10 mL 的水, 乙酸乙酯 (50 mL) 萃取三次。收集有机相, 经干燥、过滤、浓缩制砂、柱层析提纯得到 30 mg 化合物 7-5。

MS (ESI, $[\text{M}+\text{H}-\text{C}(\text{CH}_3)_3]^+$) m/z : 304.01.

步骤 F: 化合物 7-6 的制备

向一 250 mL 的高压釜中, 依次加入化合物 7-5 (0.24 g)、甲醇 (50 mL)、三乙胺 (0.3 g)、1,1-双(二苯基膦)二茂铁二氯化钨 (60 mg) 以及 1,3-双(二苯基膦基)丙烷 (60 mg)。加料完成后, 密封高压釜, 通入一氧化碳, 置换 3 次后, 调整压力至 1.5 MPa, 设定内温 100°C 搅拌反应 4 h。待反应完全, 硅藻土过滤反应液, 向滤液中加入 1 g 硅胶直接柱层析提纯得到 0.1 g 化合物 7-6。

MS (ESI, $[\text{M}+\text{H}]^+$) m/z : 340.14.

步骤 G: 化合物 7-7 的制备

向一 15 mL 的微波管中, 依次加入化合物 7-6 (0.11 g) 和 30% 甲胺的乙醇溶液 (3 mL), 加毕后密封反应体系, 室温条件下搅拌 3 h。待反应完全, 直接浓缩反应液, 向粗品中加入 20 mL 的乙酸乙酯和 10 mL 的水, 萃取收集有机相, 经干燥、过滤、浓缩制砂、柱层析提纯得到 65 mg 的化合物 7-7。

MS (ESI, $[M+H-C(CH_3)_3]^+$) m/z : 283.15.

步骤 H: 化合物 7-8 的制备

参照实施例 1 步骤 C 的方法, 化合物 7-7 与三氟乙酸反应制备化合物 7-8。

MS (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 239.20.

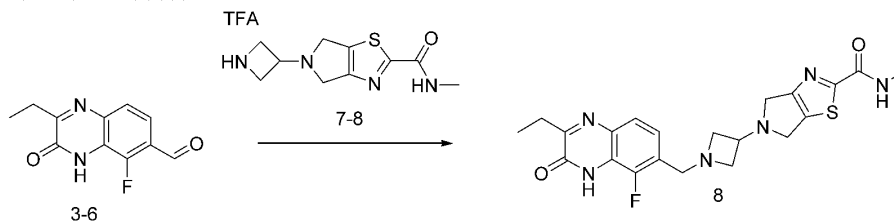
步骤 I: 化合物 7 的制备

参照实施例 1 步骤 I 的方法, 化合物 5-1 与化合物 7-8 反应制备化合物 7。

1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.83 (s, 1H), 8.75 (q, $J = 4.5$ Hz, 1H), 8.35 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 4.02 (t, $J = 3.0$ Hz, 2H), 3.88 (t, $J = 3.0$ Hz, 2H), 3.71 (s, 2H), 3.67–3.60 (m, 1H), 3.41 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.10 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 2.77 (d, $J = 4.8$ Hz, 2H), 2.54 (s, 3H), 1.17 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).

HRMS (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 425.1757

实施例 8: 化合物 8 的制备



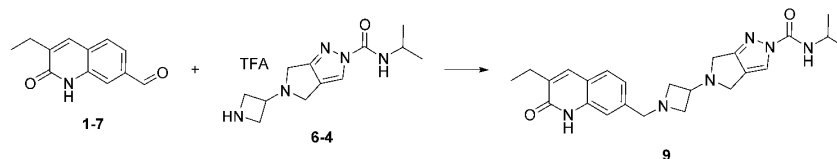
步骤 A: 化合物 8 的制备

参照实施例 1 步骤 I 的方法, 化合物 3-6 与化合物 7-8 反应制备化合物 8。

1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12.40 (s, 1H), 8.74 (q, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.28–7.21 (m, 1H), 4.01 (t, $J = 3.0$ Hz, 2H), 3.87 (t, $J = 3.0$ Hz, 2H), 3.73 (s, 2H), 3.61 (dd, $J = 12.5, 6.2$ Hz, 1H), 3.42 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 3.12 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 2.81 (q, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.77 (d, $J = 4.8$ Hz, 3H), 1.21 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).

HRMS (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 443.1660.

实施例 9: 化合物 9 的制备



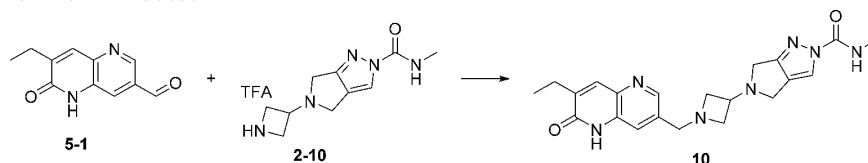
步骤 A: 化合物 9 的制备

参照实施例 1 步骤 I 的方法, 化合物 1-7 与化合物 6-4 反应制备化合物 9。

1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.64 (s, 1H), 8.06 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.53 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.05 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.00–3.92 (m, 1H), 3.69 (s, 2H), 3.66 (d, $J = 4.6$ Hz, 4H), 3.57 (p, $J = 6.2$ Hz, 1H), 3.40 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.07 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2.50–2.46 (m, 2H), 1.19–1.14 (m, 9H).

HRMS (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 435.2504.

实施例 10: 化合物 10 的制备



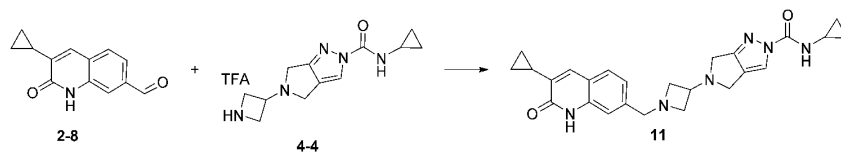
步骤 A: 化合物 10 的制备

参照实施例 1 步骤 I 的方法, 化合物 5-1 与化合物 2-10 反应制备化合物 10。

1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.83 (s, 1H), 8.35 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.28 (q, $J = 4.6$ Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.73 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 3.70 (d, $J = 1.6$ Hz, 4H), 3.66 (s, 2H), 3.58 (p, $J = 6.3$ Hz, 1H), 3.44–3.37 (m, 2H), 3.09 (dd, $J = 7.4, 5.9$ Hz, 2H), 2.77 (d, $J = 4.6$ Hz, 3H), 2.54 (m, 2H), 1.17 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).

HRMS (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 408.2143.

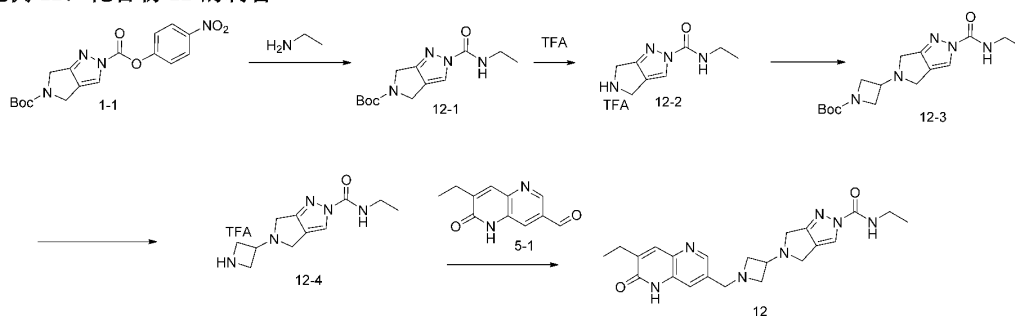
实施例 11: 化合物 11 的制备

**步骤 A: 化合物 11 的制备**

参照实施例 1 步骤 I 的方法, 化合物 2-8 与化合物 4-4 反应制备化合物 11。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 11.66 (s, 1H), 8.39 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.47 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.03 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.68 – 3.62 (m, 6H), 3.56 (p, $J = 6.2$ Hz, 1H), 3.38 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.05 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.78 – 2.71 (m, 1H), 2.11 – 2.05 (m, 1H), 0.92 – 0.88 (m, 2H), 0.73 – 0.70 (m, 2H), 0.66 (d, $J = 6.9$ Hz, 4H).

HRMS (ESI, $[\text{M}+\text{H}]^+$) m/z : 445.2348.

实施例 12: 化合物 12 的制备**步骤 A: 化合物 12-1 的制备**

参照实施例 1 步骤 B 的方法, 化合物 1-1 与乙胺反应制备化合物 12-1。

MS (ESI, $[\text{M}+\text{H}]^+$) m/z : 281.12.

步骤 B: 化合物 12-2 的制备

参照实施例 1 步骤 C 的方法, 化合物 12-1 与三氟乙酸反应制备化合物 12-2。

MS (ESI, $[\text{M}+\text{H}]^+$) m/z : 181.12.

步骤 C: 化合物 12-3 的制备

参照实施例 2 步骤 I 的方法, 化合物 12-2 与 3-氧代氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯反应制备化合物 12-3。

MS (ESI, $[\text{M}+\text{H}]^+$) m/z : 336.25.

步骤 D: 化合物 12-4 的制备

参照实施例 1 步骤 C 的方法, 化合物 12-3 与三氟乙酸反应制备化合物 12-4。

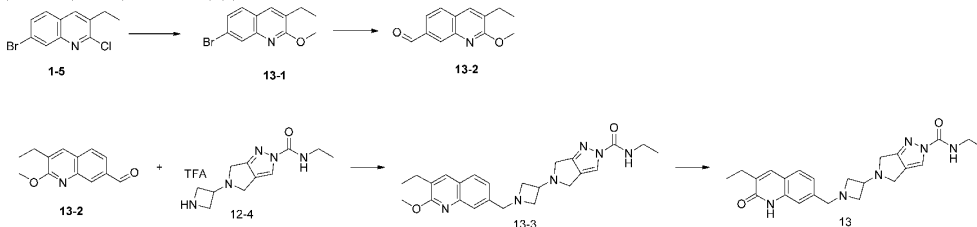
MS (ESI, $[\text{M}+\text{H}]^+$) m/z : 236.24.

步骤 E: 化合物 12 的制备

参照实施例 1 步骤 I 的方法, 化合物 5-1 与化合物 12-4 反应制备化合物 12。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 11.83 (s, 1H), 8.35 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 3.71 (d, $J = 5.1$ Hz, 4H), 3.67 (m, 3H), 3.27 – 3.23 (m, 2H), 3.10 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.55 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.88 (s, 2H), 1.18 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.11 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

HRMS (ESI, $[\text{M}+\text{H}]^+$) m/z : 422.2300.

实施例 13: 化合物 13 的制备**步骤 A: 化合物 13-1 的制备**

参照实施例 2 步骤 E 的方法, 化合物 1-5 与甲醇钠反应制备化合物 13-1。

步骤 B: 化合物 13-2 的制备

取一 100 mL 三口瓶, 将化合物 13-1 (650 mg) 溶解在无水四氢呋喃 (20 mL) 中, 氮气保护, 将反应体系降温至 -78℃, 取 2.5M 的正丁基锂 (2.3 mL) 缓慢滴入至反应体系中, 控温不超过 -70℃。-78℃ 条件下反应 1 h。将 N,N-二甲基甲酰胺 (0.94 g) 缓慢滴入反应体系中, 滴加过程中控温不超过 -70℃, -78℃ 条件下反应 2 h。待反应完全, 向反应体系中加入饱和氯化铵水溶液淬灭反应。用乙酸乙酯 (100 mL) 萃取三次, 收集有机相。有机相经浓缩、柱层析纯化得到化合物 13-2。

MS (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 216.09.

步骤 C: 化合物 13-1 的制备

参照实施例 1 步骤 I 的方法, 化合物 13-2 与化合物 12-4 反应制备化合物 13-1。

MS (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 435.37.

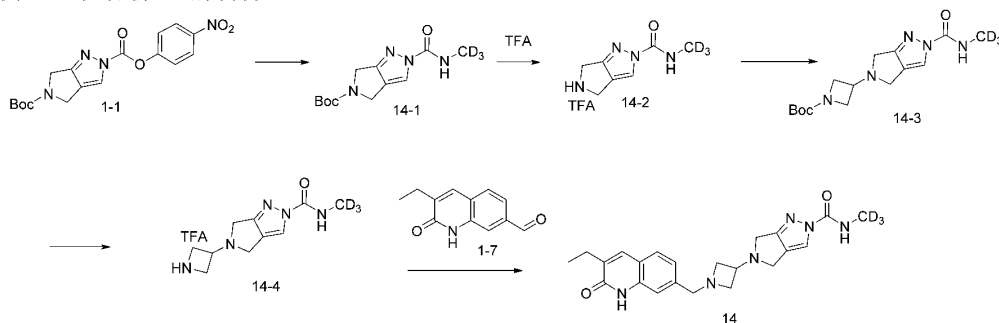
步骤 D: 化合物 13 的制备

取一 25 mL 的单口瓶,依次其中依次加入化合物 13-1(80 mg)以及 4 M 的氯化氢的二氧六环溶液(4.60 mL),氮气保护下,将混合物放置于 60℃的油浴锅中反应过夜。待反应完全,使用饱和碳酸氢钠水溶液调节 pH 至 8,乙酸乙酯(20mL)萃取三次,收集有机相,经干燥、过滤、浓缩制砂、柱层析提纯得到 45 mg 化合物 13。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.72 (s, 1H), 8.37 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.57 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.12 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 3.85 (s, 2H), 3.73 (s, 2H), 3.69 (s, 2H), 3.62 (d, *J* = 40.6 Hz, 3H), 3.25 (dd, *J* = 13.3, 6.7 Hz, 4H), 2.48 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.16 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H), 1.11 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

HRMS (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 421.2346.

实施例 14: 化合物 14 的制备



步骤 A: 化合物 14-1 的制备

参照实施例 1 步骤 B 的方法, 化合物 1-1 与氕代甲胺盐酸盐反应制备化合物 14-1。

MS (ESI, $[M+H-Boc]^+$) m/z : 170.16.

步骤 B: 化合物 14-2 的制备

参照实施例 1 步骤 C 的方法, 化合物 14-1 与三氟乙酸反应制备化合物 14-2。

MS (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 170.15.

步骤 C: 化合物 14-3 的制备

参照实施例 2 步骤 I 的方法, 化合物 14-2 与 3-氧代氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯反应制备化合物 14-3。

MS (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 325.21.

步骤 D: 化合物 14-4 的制备

参照实施例 1 步骤 C 的方法, 化合物 14-3 与三氟乙酸反应制备化合物 14-4。

MS (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 225.22.

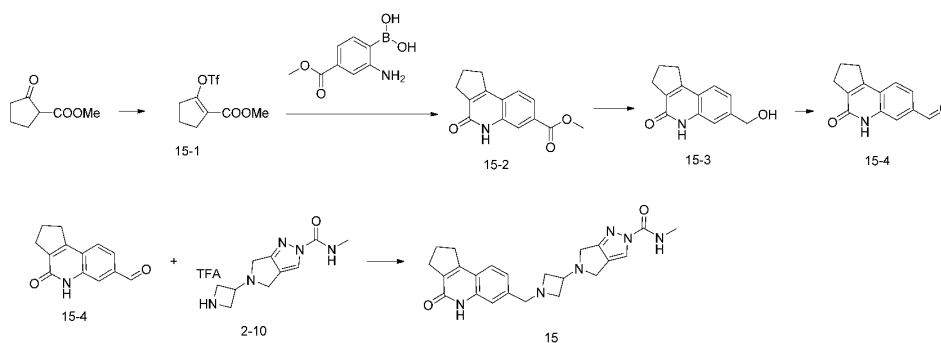
步骤 E: 化合物 14 的制备

参照实施例 1 步骤 I 的方法, 化合物 1-7 与化合物 14-4 反应制备化合物 14。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.64 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.53 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.05 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.70 (s, 2H), 3.68 – 3.62 (m, 4H), 3.61 – 3.53 (m, 1H), 3.39 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.06 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.49 – 2.45 (m, 2H), 1.16 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H).

HRMS (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 410.2387.

实施例 15: 化合物 15 的制备

**步骤 A: 化合物 15-1 的制备**

取一 250 mL 的三口瓶, 向其中依次加入 2-氧代环戊烷-1-甲酸甲酯 (7 g) 和无水四氢呋喃 (100 mL)。氮气保护, 将反应体系转移至冰盐浴中。分批加入钠氢 (2.95 g), 冰盐浴中搅拌 10 min, 缓慢滴加三氟甲磺酸酐 (16.67 g), 加毕, 将反应体系转移至室温条件下搅拌 4 h。待反应完全, 缓慢滴加冰水淬灭反应, 加入二氯甲烷 (100 mL) 萃取三次, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩、柱层析的得到化合物 15-1。

步骤 B: 化合物 15-2 的制备

取一 100 mL 单口瓶, 向其中加入化合物 15-1 (520mg)、1,4-二氧六环 (20 mL)、[2-氨基-4-(甲氧羰基)苯基]硼酸 (370 mg)、碳酸钾 (656 mg)、1,1-双(二苯基膦)二茂铁二氯化钯 (140 mg) 以及水 (1 mL)。氮气置换三次, 反应体系置于油浴锅中升温至 100°C 控温反应过夜。反应完成后直接向反应液加入硅胶制砂, 柱层析纯化得到化合物 15-2。

MS (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 244.18.

步骤 C: 化合物 15-3 的制备

取一 50 mL 单口瓶, 向其中依次加入化合物 15-2 (280 mg) 和无水四氢呋喃 (10 mL)。氮气保护, 将反应体系转移至冰盐浴中, 缓慢滴加 2.5M 的氢化锂铝四氢呋喃溶液 (0.9 mL), 保温反应 0.5 h。反应完毕后加水淬灭, 加入硅胶制砂, 柱层析纯化得到化合物 15-3。

MS (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 216.17.

步骤 D: 化合物 15-4 的制备

参照实施例 2 步骤 H 的方法, 化合物 15-3 与 2-碘酰基苯甲酸反应制备化合物 15-4。

MS (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 214.21.

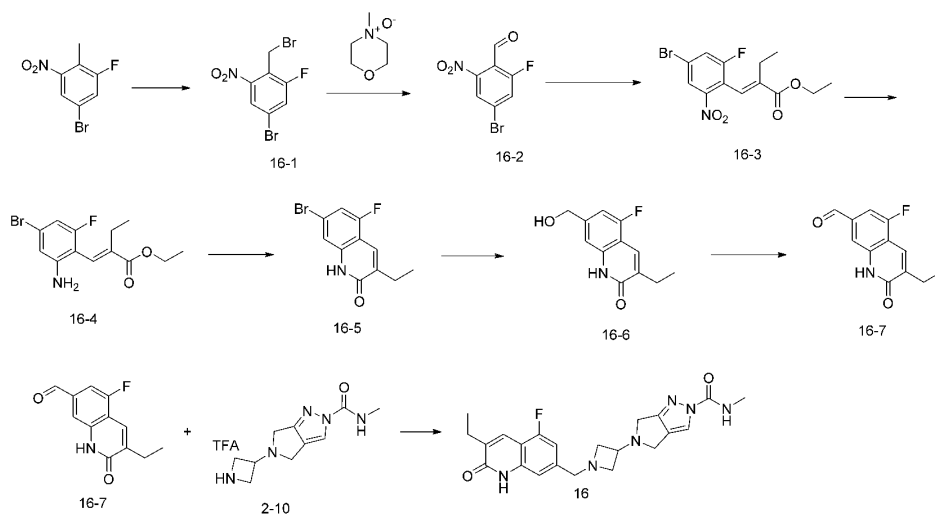
步骤 E: 化合物 15 的制备

参照实施例 1 步骤 I 的方法, 化合物 15-4 与化合物 2-10 反应制备化合物 15。

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.50 (s, 1H), 8.27 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.32 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.17 (dd, $J = 8.1, 6.3$ Hz, 1H), 3.79 – 3.61 (m, 6H), 3.56 (q, $J = 6.3$ Hz, 1H), 3.40 (t, $J = 6.9$ Hz, 4H), 3.09 (q, $J = 7.0, 6.4$ Hz, 3H), 2.77 (d, $J = 4.8$ Hz, 4H), 2.11 (p, $J = 8.5, 8.0$ Hz, 2H).

HRMS (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 419.2197.

实施例 16: 化合物 16 的制备

**步骤 A: 化合物 16-1 的制备**

向一 250 mL 单口瓶中, 依次加入 4-溴-2-氟-6-硝基甲苯(10 g)、四氯化碳 (100 mL)、N-溴代丁二酰亚胺(9.13 g)以及过氧化二苯甲酰(1.04 g)。氮气保护, 混合物在 90℃的油浴锅中回流搅拌过夜。待反应结束后经萃取、浓缩、柱层析纯化得到 10 g 的化合物 16-1。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.22 – 8.09 (m, 2H), 4.73 (d, $J = 1.6$ Hz, 2H).

步骤 B: 化合物 16-2 的制备

向一 25 mL 单口瓶中, 依次加入化合物 16-1(1 g)、乙腈(15 mL)、4A 分子筛(2.5 g)以及 N-甲基吗啉氧化物(0.75 g)。氮气保护, 混合物在室温条件下搅拌 2 h。待反应结束后经萃取、浓缩、柱层析纯化得到 0.64 g 的化合物 16-2。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.13 (s, 1H), 8.29 – 8.27 (m, 1H), 8.25 (dd, $J = 9.5, 1.7$ Hz, 1H).

步骤 C: 化合物 16-3 的制备

向一 100 mL 三口瓶中, 依次加入无水四氢呋喃(10 mL)和钠氢 (0.25 g, 60%质量含量), 待无气体产生, 氮气保护。将反应体系转移至冰盐浴中降温至 0~5℃。通过一次性注射器缓慢滴加 2-(二乙氧基磷酰基)丁酸乙酯 (0.98 g), 控制温度在 0~5℃。滴完反应体系在 0~5℃条件下搅拌 30 min。反应体系稍显浑浊, 将反应体系转移至 40℃条件下搅拌 5 min, 体系变成棕色澄清液。将反应体系转移至-78℃条件下, 缓慢滴加化合物 16-2 (0.64 g) 的四氢呋喃溶液 (5 mL), 滴加完毕。反应体系在-78℃条件下搅拌 1 h。待反应结束, 向反应体系中加入 20 mL 的饱和的氯化铵水溶液淬灭反应。反应体系后经萃取、浓缩、柱层析纯化得到 0.6 g 的化合物 16-3。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.29 – 8.21 (m, 1H), 8.18 (dd, $J = 8.8, 1.8$ Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 4.24 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.09 (q, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.28 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.88 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).

MS (ESI, $[\text{M}+\text{H}]^+$) m/z : 345.96.

步骤 D: 化合物 16-4 的制备

向一 50 mL 单口瓶中, 依次加入化合物 16-3 (0.6 g)、乙醇(6 mL)、乙酸 (5 mL) 以及铁粉 (0.3 g)。氮气保护, 混合物在 80℃条件下搅拌 1 h。待反应结束后经过滤、浓缩、饱和碳酸氢钠水溶液洗涤、乙酸乙酯萃取、干燥、柱层析纯化得到 0.16 g 的化合物 16-4。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.00 (s, 1H), 6.71 (d, $J = 0.7$ Hz, 1H), 6.61 (dd, $J = 9.3, 1.7$ Hz, 1H), 5.63 (s, 2H), 4.21 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.14 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 1.28 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.93 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).

步骤 E: 化合物 16-5 的制备

向一 15 mL 微波管中, 依次加入化合物 16-4(0.2 g)、乙醇 (2 mL) 和醋酸(2 mL)。将反应体系转移至光催化合成仪中, 450 nm 波长下室温搅拌 24 h。待反应完全, 反应体系中有目标化合物析出。直接过滤、烘干得到 0.07 g 化合物 16-5。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.03 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.29 (s, 2H), 2.51 – 2.20 (m, 2H), 1.16 (s, 3H).

步骤 F: 化合物 16-6 的制备

参照实施例 2 步骤 F 的方法, 化合物 16-5 与(三丁基锡)甲醇反应制备化合物 16-6。

MS (ESI, $[\text{M}+\text{H}]^+$) m/z : 222.33.

步骤 G: 化合物 16-7 的制备

参照实施例 2 步骤 A 的方法, 化合物 16-6 与 2-碘酰基苯甲酸反应制备化合物 16-7。

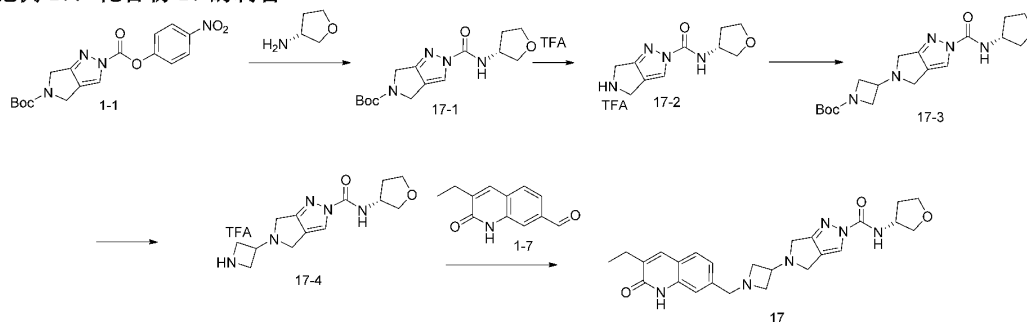
MS (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 220.16.

步骤 H: 化合物 16 的制备

参照实施例 1 步骤 I 的方法, 化合物 16-7 与化合物 2-10 反应制备化合物 16。

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.90 (s, 1H), 8.28 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.91 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H), 3.79 – 3.64 (m, 6H), 3.64 – 3.55 (m, 1H), 3.45 (s, 2H), 3.14 (s, 2H), 2.78 (d, $J = 4.6$ Hz, 3H), 2.57 – 2.51 (m, 2H), 1.16 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).

HRMS (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 425.2090.

实施例 17: 化合物 17 的制备**步骤 A: 化合物 17-1 的制备**

参照实施例 1 步骤 B 的方法, 化合物 1-1 与 (R)-3-氨基四氢呋喃反应制备化合物 17-1。

MS (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 323.15.

步骤 B: 化合物 17-2 的制备

参照实施例 1 步骤 C 的方法, 化合物 17-1 与三氟乙酸反应制备化合物 17-2。

MS (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 223.19.

步骤 C: 化合物 17-3 的制备

参照实施例 2 步骤 I 的方法, 化合物 17-2 与 3-氧代氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯反应制备化合物 17-3。

MS (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 378.30.

步骤 D: 化合物 17-4 的制备

参照实施例 1 步骤 C 的方法, 化合物 17-3 与三氟乙酸反应制备化合物 17-4。

MS (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 278.19.

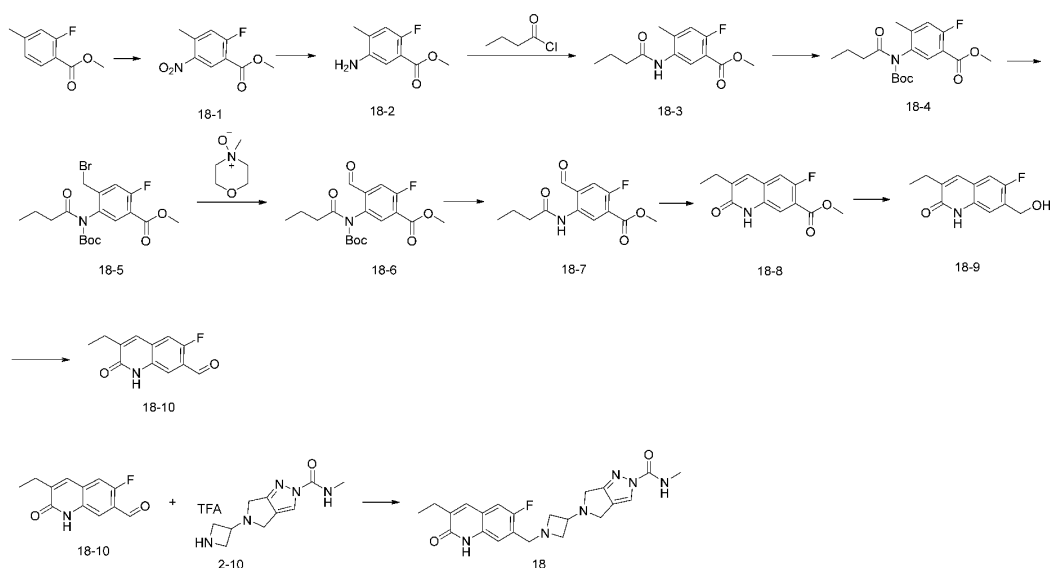
步骤 E: 化合物 17 的制备

参照实施例 1 步骤 E 的方法, 化合物 1-7 与化合物 17-4 反应制备化合物 17。

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.63 (s, 1H), 8.34 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.53 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.06 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 4.35 (s, 1H), 3.89 – 3.79 (m, 2H), 3.78 – 3.63 (m, 7H), 3.63 – 3.55 (m, 2H), 3.41 (s, 2H), 3.09 (s, 2H), 2.48 (s, 2H), 2.18 – 1.95 (m, 2H), 1.16 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H).

HRMS (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 463.2462.

实施例 18: 化合物 18 的制备

**步骤 A: 化合物 18-1 的制备**

取一 500 ml 三口瓶, 加入 2-氟-4-甲基苯甲酸甲酯(18 g)和浓硫酸(200 mL), 加毕后置于冰浴中降温至 0℃搅拌, 随后分批缓慢加入硝酸钾(16.24 g), 保持反应内温不高于 10℃。待反应结束后将反应液倒入 1 L 冰水中, 加入适量 EA 萃取。有机相经饱和氯化钠水溶液洗涤后浓缩并经柱层析纯化得到化合物 18-1。

步骤 B: 化合物 18-2 的制备

参照实施例 16 步骤 D 的方法, 化合物 18-1 和铁粉反应得到化合物 18-2。

MS (ESI, $[\text{M}-\text{H}]^-$) m/z : 182.12.

步骤 C: 化合物 18-3 的制备

参照实施例 1 步骤 D 的方法, 化合物 18-2 和正丁酰氯反应得到化合物 18-3。

MS (ESI, $[\text{M}-\text{H}]^-$) m/z : 252.21.

步骤 D: 化合物 18-4 的制备

取一 500 mL 三口瓶加入化合物 18-3(23 g), 二氯甲烷(250 mL), 三乙胺(32 mL), 二碳酸二叔丁酯(25.8 g), 4-二甲氨基吡啶(555 mg), 加毕后室温下反应。待反应结束后反应液经饱和氯化铵水溶液、饱和氯化钠水溶液洗涤后浓缩、柱层析纯化得到化合物 18-4。

MS (ESI, $[\text{M}-\text{Boc}+\text{H}]^+$) m/z : 254.25.

步骤 E: 化合物 18-5 的制备

取一 1 L 三口瓶加入化合物 18-4(29.3 g), 二氯乙烷(500 mL), N-溴代丁二酰亚胺(14.6 g), 偶氮二异丁腈(1.17 g), 加毕后氮气置换保护加热至 80℃反应。待反应结束后反应液经饱和硫代硫酸钠水溶液、饱和氯化钠水溶液洗涤后加入无水硫酸钠干燥, 浓缩得到化合物 18-5。

MS (ESI, $[\text{M}-\text{Boc}+\text{H}]^+$) m/z : 332.04.

步骤 F: 化合物 18-6 的制备

参照实施例 16 步骤 B 的方法, 化合物 18-5 和 N-甲基吗啉氧化物反应得到化合物 18-6。

MS (ESI, $[\text{M}-\text{Boc}+\text{H}]^+$) m/z : 268.15.

步骤 G: 化合物 18-7 的制备

参照实施例 1 步骤 C 的方法, 化合物 18-6 与三氟乙酸反应制备化合物 18-7。

MS (ESI, $[\text{M}-\text{H}]^-$) m/z : 266.12.

步骤 H: 化合物 18-8 的制备

取一 250 mL 三口瓶加入化合物 18-7 (4.4 g), N,N-二甲基甲酰胺(120 mL), 碳酸钾(11.4 g), 加毕, 氮气置换保护加热至 60℃反应。待反应结束后减压蒸除溶剂, 剩余物加入适量饱和氯化钠水溶液及乙酸乙酯搅拌片刻后分液。取有机相浓缩并经柱层析纯化得到化合物 18-8。

MS (ESI, $[\text{M}+\text{H}]^+$) m/z : 250.18.

步骤 I: 化合物 18-9 的制备

参照实施例 15 步骤 C 的方法, 化合物 18-8 与氢化铝锂的四氢呋喃溶液反应制备化合物 18-9。

MS (ESI, $[\text{M}-\text{H}]^-$) m/z : 220.19.

步骤 J: 化合物 18-10 的制备

参照实施例 2 步骤 A 的方法, 化合物 18-9 与 2-碘酰基苯甲酸反应制备化合物 18-10。

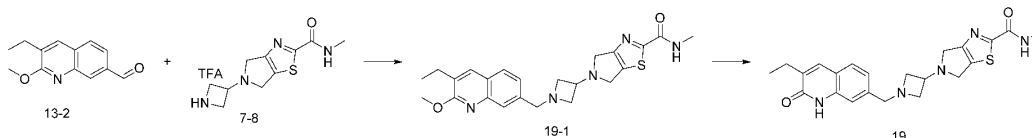
MS (ESI, $[M-H]^-$) m/z : 218.18.

步骤 K: 化合物 18 的制备

参照实施例 1 步骤 I 的方法, 化合物 18-10 与化合物 2-10 反应制备化合物 18。

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.69 (s, 1H), 8.28 (q, $J = 4.7$ Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.43 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 3.73 – 3.71 (m, 2H), 3.70 – 3.66 (m, 4H), 3.63 – 3.54 (m, 2H), 3.47 – 3.41 (m, 2H), 3.17 – 3.09 (m, 2H), 2.78 (d, $J = 4.7$ Hz, 3H), 2.49 – 2.45 (m, 1H), 1.15 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).

HRMS (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 425.2095.

实施例 19: 化合物 19 的制备**步骤 A: 化合物 19-1 的制备**

参照实施例 1 步骤 I 的方法, 化合物 13-2 与化合物 7-8 反应制备化合物 19-1。

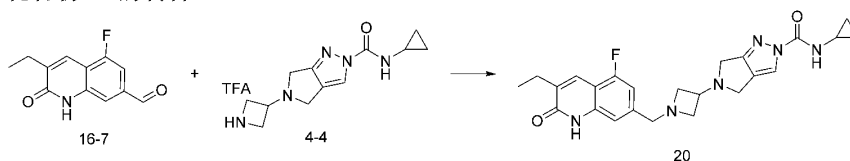
MS (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 438.48.

步骤 B: 化合物 19 的制备

参照实施例 13 步骤 D 的方法, 化合物 19-1 与 4M 氯化氢的二氧六环溶液反应制备化合物 19。

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.67 (s, 1H), 8.75 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.54 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.07 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 4.03 (s, 2H), 3.89 (s, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.69 – 3.59 (m, 1H), 3.46 (s, 2H), 3.15 (s, 2H), 2.78 (d, $J = 4.6$ Hz, 3H), 2.47 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 1.16 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).

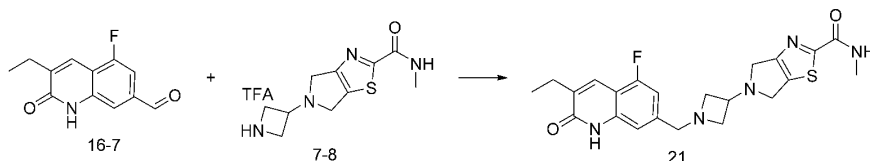
HRMS (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 424.1802.

实施例 20: 化合物 20 的制备**步骤 A: 化合物 20 的制备**

参照实施例 1 步骤 I 的方法, 化合物 16-7 与化合物 4-4 反应制备化合物 20。

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.91 (s, 1H), 8.39 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.93 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H), 3.70 (t, $J = 13.3$ Hz, 6H), 3.61 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 3.48 (s, 2H), 3.19 (s, 2H), 2.79 – 2.70 (m, 1H), 2.56 – 2.51 (m, 2H), 1.16 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 0.66 (d, $J = 7.1$ Hz, 4H).

HRMS (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 451.2260.

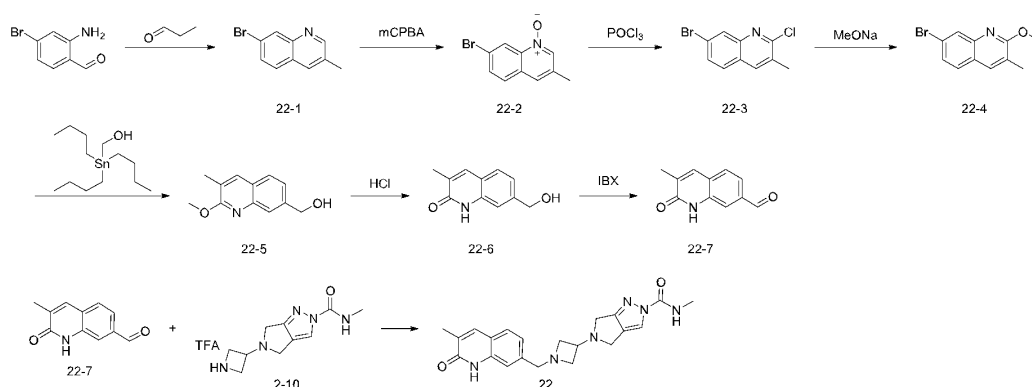
实施例 21: 化合物 21 的制备**步骤 A: 化合物 21 的制备**

参照实施例 1 步骤 I 的方法, 化合物 16-7 与化合物 7-8 反应制备化合物 21。

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.89 (s, 1H), 8.74 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.91 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 4.03 (d, $J = 2.9$ Hz, 2H), 3.89 (d, $J = 2.9$ Hz, 2H), 3.73 – 3.60 (m, 3H), 3.43 (s, 2H), 3.11 (s, 2H), 2.77 (d, $J = 4.8$ Hz, 3H), 2.53 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 1.16 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).

HRMS (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 442.1707.

实施例 22: 化合物 22 的制备

**步骤 A: 化合物 22-1 的制备**

取一 250 mL 单口瓶加入 2-氨基-4-溴苯甲醛(5 g), 乙醇(100 mL), 丙醛(2.9 g), 氢氧化钾(5.61 g), 加毕后加热至 90℃ 反应。待反应结束后减压蒸除乙醇, 剩余固体经饱和氯化胺水溶液洗涤后乙酸乙酯萃取。随后经浓缩、柱层析纯化得到化合物 22-1。

MS (ESI, [M+H]⁺) *m/z*: 222.04.

步骤 B: 化合物 22-2 的制备

参照实施例 2 步骤 C 的方法, 化合物 22-1 与间氯过氧苯甲酸反应制备化合物 22-2。

MS (ESI, [M+H]⁺) *m/z*: 238.06.

步骤 C: 化合物 22-3 的制备

参照实施例 2 步骤 D 的方法, 化合物 22-2 与三氯氧磷反应制备化合物 22-3。

MS (ESI, [M+H]⁺) *m/z*: 255.97.

步骤 D: 化合物 22-4 的制备

参照实施例 2 步骤 E 的方法, 化合物 22-3 与甲醇钠反应制备化合物 22-4。

MS (ESI, [M+H]⁺) *m/z*: 252.08.

步骤 E: 化合物 22-5 的制备

参照实施例 2 步骤 F 的方法, 化合物 22-4 与(三丁基锡)甲醇反应制备化合物 22-5。

MS (ESI, [M+H]⁺) *m/z*: 204.15.

步骤 F: 化合物 22-6 的制备

参照实施例 2 步骤 G 的方法, 化合物 22-4 与盐酸反应制备化合物 22-6。

MS (ESI, [M+H]⁺) *m/z*: 190.15.

步骤 G: 化合物 22-7 的制备

参照实施例 2 步骤 A 的方法, 化合物 22-6 与 2-碘酰基苯甲酸反应制备化合物 22-7。

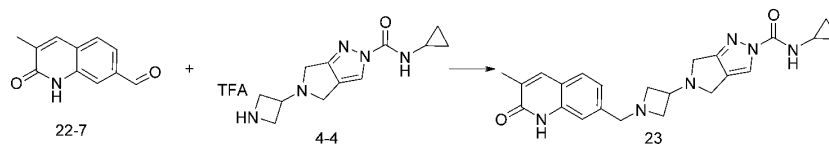
MS (ESI, [M-H]⁻) *m/z*: 186.11.

步骤 H: 化合物 22 的制备

参照实施例 1 步骤 I 的方法, 化合物 22-7 与化合物 2-10 反应制备化合物 22。

¹H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.90 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.43 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.92 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 3.73 (s, 6H), 3.64 – 3.61 (m, 1H), 3.56 – 3.52 (m, 2H), 3.21 – 3.08 (m, 2H), 3.00 (d, *J* = 4.9 Hz, 3H), 2.25 (s, 3H).

HRMS (ESI, [M+H]⁺) *m/z*: 393.2029.

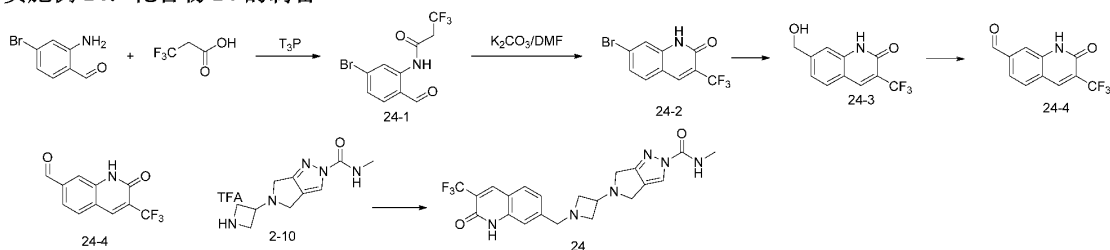
实施例 23: 化合物 23 的制备**步骤 A: 化合物 23 的制备**

参照实施例 1 步骤 I 的方法, 化合物 22-7 与化合物 4-4 反应制备化合物 23。

¹H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ 10.86 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.45 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.19 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.72 (d, *J* = 3.4 Hz, 7H), 3.32 (s, 2H), 2.84 – 2.78 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 0.87 – 0.83 (m, 2H), 0.69 – 0.65 (m, 2H).

HRMS (ESI, [M+H]⁺) *m/z*: 419.2199.

实施例 24: 化合物 24 的制备



步骤 A: 化合物 24-1 的制备

向一 100 mL 单口瓶中, 依次加入 2-氨基-4-溴苯甲醛(1 g)、二氯甲烷 (10 mL)、3,3,3-三氟丙酸 (0.83 g)、N,N-二异丙基乙胺 (1.3 g) 以及 1-丙基磷酸酐 (4.1 g)。氮气保护, 混合物在室温条件下搅拌 30 min。待反应完全, 向反应液中加入 10 mL 的水淬灭反应, 使用二氯甲烷 (50 mL) 萃取三次, 有机相先后用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤、无水硫酸钠干燥、过滤、制砂、柱层析提纯得到 1.2 g 化合物 24-1。

MS (ESI, $[M-H]^-$) m/z : 308.06.

步骤 B: 化合物 24-2 的制备

向一 100 mL 单口瓶中, 依次加入化合物 24-1 (0.9 g)、N,N-二甲基甲酰胺(10 mL)、以及碳酸钾 (1.2 g)。氮气保护, 混合物在 60°C 油浴条件下搅拌 2 h。待反应完全, 过滤除去不溶物, 滤液直接浓缩除去溶剂。向粗品中加入 50 mL 的乙酸乙酯复溶, 有机相先后经饱和氯化钠水溶液洗涤、无水硫酸钠干燥、过滤、制砂、柱层析提纯得到 0.6 g 化合物 24-2。

MS (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 292.03.

步骤 C: 化合物 24-3 的制备

参照实施例 2 步骤 F 的方法, 化合物 24-2 与(三丁基锡)甲醇反应制备化合物 24-3。

MS (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 244.29.

步骤 D: 化合物 24-4 的制备

参照实施例 2 步骤 A 的方法, 化合物 24-3 与 2-碘酰基苯甲酸反应制备化合物 24-4。

MS (ESI, $[M-H]^-$) m/z : 240.14.

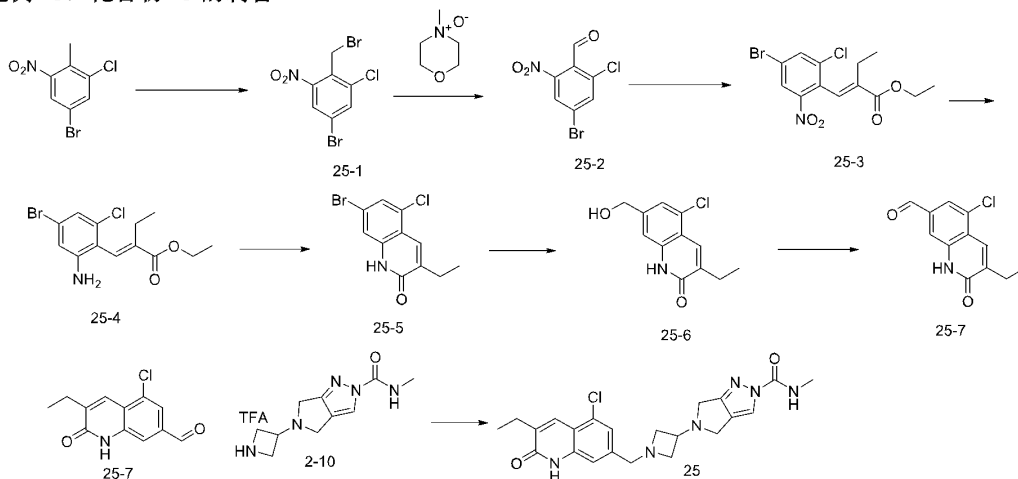
步骤 E: 化合物 24 的制备

参照实施例 1 步骤 I 的方法, 化合物 24-4 与化合物 2-10 反应制备化合物 24。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.25 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.28 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.79 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.19 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 3.72 (d, $J = 5.1$ Hz, 4H), 3.68 (s, 2H), 3.64 – 3.56 (m, 1H), 3.43 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 3.12 (s, 2H), 2.78 (d, $J = 4.6$ Hz, 3H).

HRMS (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 447.1757.

实施例 25: 化合物 25 的制备



步骤 A: 化合物 25-1 的制备

参照实施例 16 步骤 A 的方法, 3-氯-5-溴-2-硝基苯与 N-溴代丁二酰亚胺反应制备化合物 25-1。

步骤 B: 化合物 25-2 的制备

参照实施例 16 步骤 B 的方法, 化合物 25-1 与 N-甲基吗啉氧化物反应制备化合物 25-2。

步骤 C: 化合物 25-3 的制备

参照实施例 16 步骤 C 的方法, 化合物 25-2 与 2-(二乙氧基磷酰基)丁酸乙酯反应制备化合物 25-3。

MS (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 362.14.

步骤 D: 化合物 25-4 的制备

参照实施例 16 步骤 D 的方法, 化合物 25-3 与铁粉反应制备化合物 25-4。

步骤 E: 化合物 25-5 的制备

参照实施例 16 步骤 E 的方法, 化合物 25-4 在光催化合成仪中反应制备化合物 25-5。

MS (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 286.01

步骤 F: 化合物 25-6 的制备

参照实施例 2 步骤 F 的方法, 化合物 25-5 与(三丁基锡)甲醇反应制备化合物 25-6。

MS (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 238.17.

步骤 G: 化合物 25-7 的制备

参照实施例 2 步骤 A 的方法, 化合物 25-6 与 2-碘酰基苯甲酸反应制备化合物 25-7。

MS (ESI, $[M-H]^-$) m/z : 234.12.

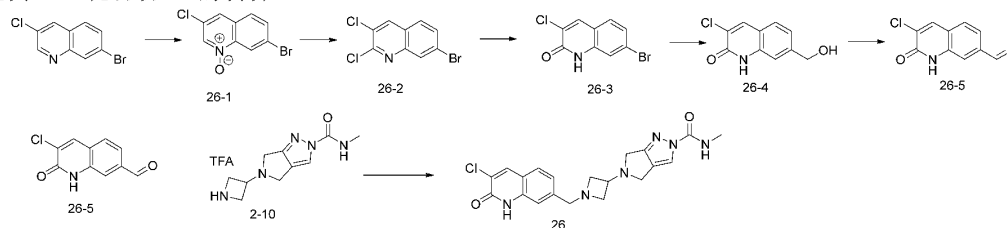
步骤 H: 化合物 25 的制备

参照实施例 1 步骤 I 的方法, 化合物 25-7 与化合物 2-10 反应制备化合物 25。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.93 (s, 1H), 8.28 (q, $J = 4.6$ Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.25 – 7.18 (m, 2H), 3.70 (s, 2H), 3.66 (d, $J = 9.0$ Hz, 4H), 3.59 (p, $J = 6.3$ Hz, 1H), 3.43 – 3.40 (m, 2H), 3.11 – 3.06 (m, 2H), 2.78 (d, $J = 4.6$ Hz, 3H), 2.57 – 2.52 (m, 2H), 1.17 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).

HRMS (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 441.1801

实施例 26: 化合物 26 的制备



步骤 A: 化合物 26-1 的制备

参照实施例 2 步骤 C 的方法, 7-溴-3-氯喹啉与间氯过氧苯甲酸反应制备化合物 26-1。

MS (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 258.16.

步骤 B: 化合物 26-2 的制备

参照实施例 2 步骤 D 的方法, 化合物 26-1 与三氯氧磷反应制备化合物 26-2。

MS (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 276.07.

步骤 C: 化合物 26-3 的制备

向一 15 mL 微波管中, 依次加入化合物 26-2 (0.4 g) 和浓盐酸 (5 mL)。将反应体系转移至微波反应器中, 150 瓦加热至 100℃, 反应 2 h。待反应完全, 使用饱和碳酸氢钠水溶液调节 pH 至碱性, 使用乙酸乙酯 (50 mL) 再萃取三次。有机相先后用饱和氯化钠水溶液洗涤、无水硫酸钠干燥、过滤、制砂、柱层析提纯得到 0.35 g 化合物 26-3。

MS (ESI, $[M-H]^-$) m/z : 255.96.

步骤 D: 化合物 26-4 的制备

参照实施例 2 步骤 F 的方法, 化合物 26-3 与(三丁基锡)甲醇反应制备化合物 26-4。

MS (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 210.15.

步骤 E: 化合物 26-5 的制备

参照实施例 2 步骤 A 的方法, 化合物 26-4 与 2-碘酰基苯甲酸反应制备化合物 26-5。

MS (ESI, $[M-H]^-$) m/z : 206.10.

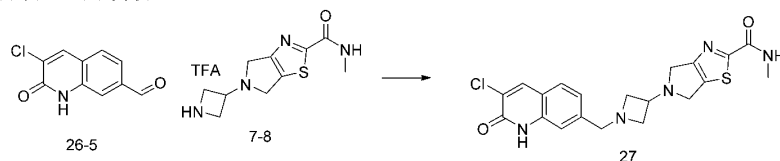
步骤 F: 化合物 26 的制备

参照实施例 1 步骤 I 的方法, 化合物 26-5 与化合物 2-10 反应制备化合物 26。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.22 (s, 1H), 8.27 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.60 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.14 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.70 (s, 2H), 3.67 (d, $J = 3.9$ Hz, 4H), 3.58 (p, $J = 6.1$ Hz, 1H), 3.40 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 3.08 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 2.78 (d, $J = 4.6$ Hz, 3H).

HRMS (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 413.1490.

实施例 27: 化合物 27 的制备



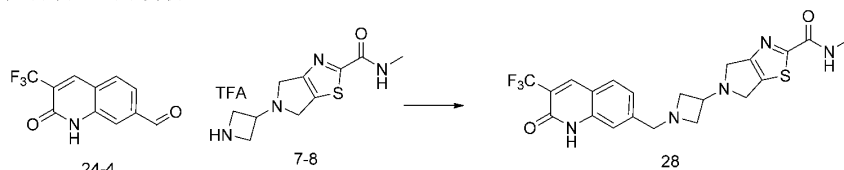
步骤 A: 化合物 27 的制备

参照实施例 1 步骤 I 的方法, 化合物 26-5 与化合物 7-8 反应制备化合物 27。

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.25 (s, 1H), 8.75 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.61 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.15 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 4.07 – 3.98 (m, 2H), 3.89 (d, $J = 2.8$ Hz, 2H), 3.74 (d, $J = 16.4$ Hz, 2H), 3.68 – 3.61 (m, 1H), 3.45 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 3.13 (s, 2H), 2.78 (d, $J = 4.8$ Hz, 3H).

HRMS (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 430.1103.

实施例 28: 化合物 28 的制备



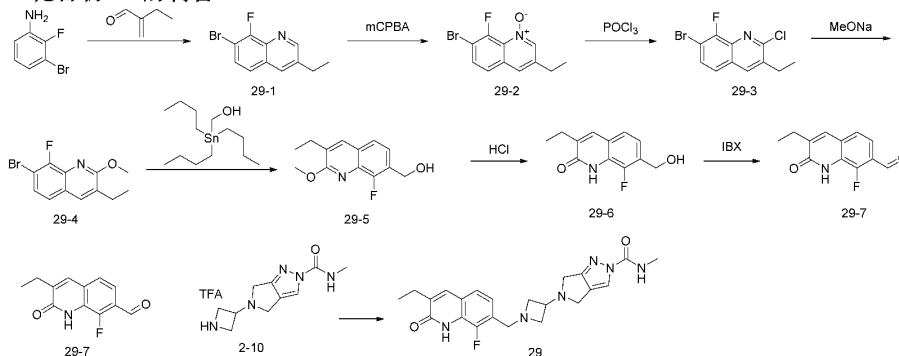
步骤 A: 化合物 28 的制备

参照实施例 1 步骤 I 的方法, 化合物 24-4 与化合物 7-8 反应制备化合物 28。

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.26 (s, 1H), 8.74 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.80 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.20 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 4.04 (s, 2H), 3.90 (s, 2H), 3.75 (s, 2H), 3.69 – 3.61 (m, 1H), 3.45 (s, 2H), 3.14 (s, 2H), 2.78 (d, $J = 4.7$ Hz, 3H).

HRMS (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 464.1379.

实施例 29: 化合物 29 的制备



步骤 A: 化合物 29-1 的制备

取一 100 mL 三口瓶中加入 3-溴-2-氟苯胺(1 g), 碘化钠(0.079 g), 4M 硫酸(25 mL)。加毕后氮气置换保护, 加热至 110℃, 随后向反应体系中滴加 2-乙基丙烯醛(0.531 g)。待反应完毕后经饱和碳酸钠水溶液中和、萃取、浓缩及柱层析纯化得到化合物 29-1。

MS (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 254.24.

步骤 B: 化合物 29-2 的制备

参照实施例 2 步骤 C 的方法, 化合物 29-1 与间氯过氧苯甲酸反应制备化合物 29-2。

MS (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 270.23.

步骤 C: 化合物 29-3 的制备

参照实施例 2 步骤 D 的方法, 化合物 29-2 与三氯氧磷反应制备化合物 29-3。

MS (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 288.16.

步骤 D: 化合物 29-4 的制备

参照实施例 2 步骤 E 的方法, 化合物 29-3 与甲醇钠反应制备化合物 29-4。

MS (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 284.22.

步骤 E: 化合物 29-5 的制备

参照实施例 2 步骤 F 的方法, 化合物 29-4 与(三丁基锡)甲醇反应制备化合物 29-5。

MS (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 236.36.

步骤 F: 化合物 29-6 的制备

参照实施例 2 步骤 G 的方法, 化合物 29-5 与盐酸反应制备化合物 29-6。

MS (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 222.18.

步骤 G: 化合物 29-7 的制备

参照实施例 2 步骤 A 的方法, 化合物 29-6 与 2-碘酰基苯甲酸反应制备化合物 29-7。

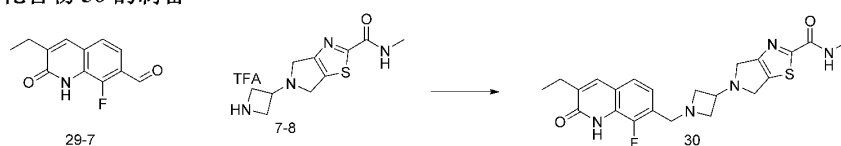
MS (ESI, $[M-H]^-$) m/z : 218.17.

步骤 H: 化合物 29 的制备

参照实施例 1 步骤 I 的方法, 化合物 29-7 与化合物 2-10 反应制备化合物 29。

1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.69 (s, 1H), 8.28 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.40 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.13 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H), 3.70 (s, 2H), 3.68 (s, 2H), 3.65 (s, 2H), 3.55 (p, $J = 6.2$ Hz, 1H), 3.40 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 3.10 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2.77 (d, $J = 4.6$ Hz, 3H), 2.48 (s, 2H), 1.17 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).

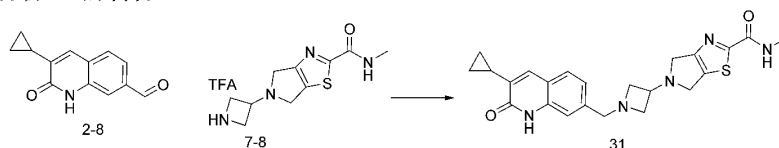
HRMS (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 425.2099.

实施例 30: 化合物 30 的制备**步骤 A: 化合物 30 的制备**

参照实施例 1 步骤 I 的方法, 化合物 29-7 与化合物 7-8 反应制备化合物 30。

1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.70 (s, 1H), 8.75 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.40 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.21 – 7.05 (m, 1H), 4.01 (s, 2H), 3.86 (s, 2H), 3.71 (s, 2H), 3.61 (p, $J = 6.2$ Hz, 1H), 3.40 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 3.10 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.77 (d, $J = 4.7$ Hz, 3H), 2.50 – 2.48 (m, 2H), 1.17 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).

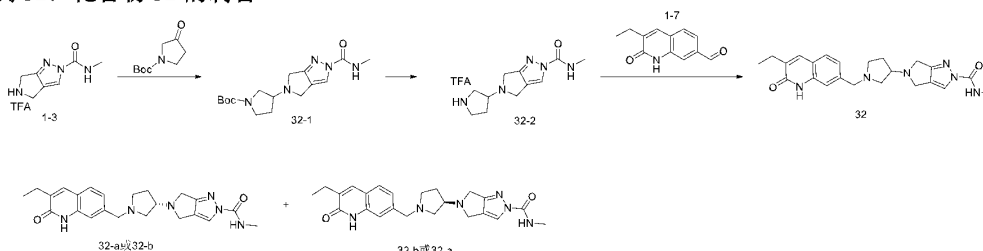
HRMS (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 442.1709.

实施例 31: 化合物 31 的制备**步骤 A: 化合物 31 的制备**

参照实施例 1 步骤 I 的方法, 化合物 2-8 与化合物 7-8 反应制备化合物 31。

1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.67 (s, 1H), 8.75 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.03 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.88 (s, 2H), 3.63 (d, $J = 8.2$ Hz, 3H), 3.39 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.06 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2.78 (d, $J = 4.7$ Hz, 3H), 2.15 – 2.01 (m, 1H), 0.99 – 0.84 (m, 2H), 0.72 (q, $J = 5.5$ Hz, 2H).

HRMS (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 436.1808.

实施例 32: 化合物 32 的制备**步骤 A: 化合物 32-1 的制备**

参照实施例 2 步骤 I 的方法, 化合物 1-3 与 3-氧代吡咯烷-1-羧酸叔丁酯反应制备化合物 32-1。

MS (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 336.29.

步骤 B: 化合物 32-2 的制备

参照实施例 1 步骤 C 的方法, 化合物 32-1 与三氟乙酸反应制备化合物 32-2。

MS (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 236.29.

步骤 C: 化合物 32 的制备

参照实施例 1 步骤 I 的方法, 化合物 1-7 与化合物 32-2 反应制备化合物 32, 化合物 32 经色谱柱谱萨 CHIRALPAK IG (30*250 mm, S-10 μ m) 拆分, 流动相 A 为乙醇-二氯甲烷 (2: 1, V/V), 流动相 B 为正己烷, 洗脱梯度为流动相 A: 流动相 B=75: 25 (V/V), 流速为 40 mL/min, 检测波长为 254 nm, 制备得到化合物 32-a 和 32-b。出峰时间分别为 13.28 min (化合物 32-a) 及 19.50 min (化合物 32-b)。

化合物 32-a:

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.65 (s, 1H), 8.26 (q, J = 4.6 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.54 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 3.74 – 3.55 (m, 6H), 2.84 – 2.69 (m, 4H), 2.65 – 2.52 (m, 4H), 2.49 – 2.41 (m, 2H), 2.04 – 1.92 (m, 1H), 1.82 – 1.72 (m, 1H), 1.16 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

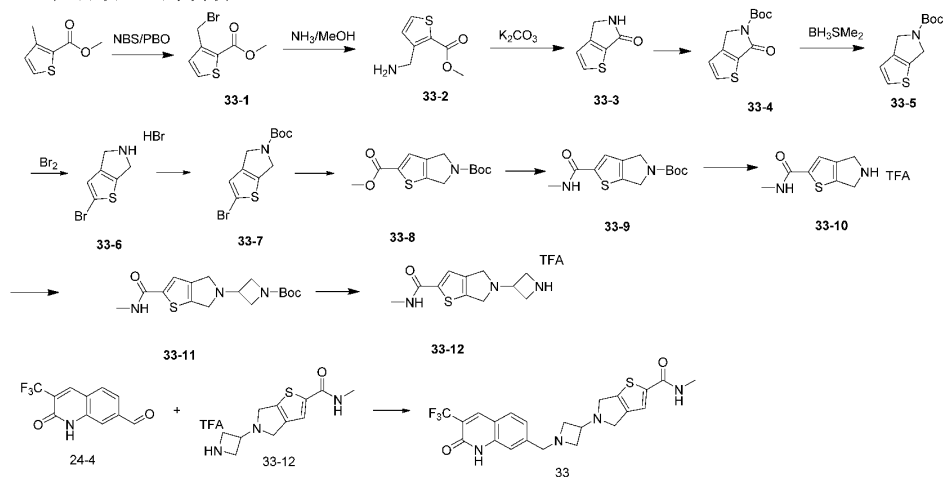
HRMS (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 421.2353.

化合物 32-b:

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.65 (s, 1H), 8.26 (q, J = 4.6 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.54 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.10 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 3.69 (p, J = 7.3 Hz, 4H), 3.60 (dd, J = 16.0, 12.7 Hz, 2H), 2.77 (d, J = 4.7 Hz, 4H), 2.65 – 2.50 (m, 4H), 2.49 – 2.41 (m, 2H), 2.03 – 1.93 (m, 1H), 1.78 (tt, J = 13.5, 5.9 Hz, 1H), 1.15 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

HRMS (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 421.2349.

实施例 33: 化合物 33 的制备



步骤 A: 化合物 33-1 的制备

取一 100 mL 单口瓶, 向其中加入 3-甲基噻吩-2-甲酸甲酯(2 g), 氯仿(20 mL), N-溴代丁二酰亚胺(2.165 g), 加入催化量的过氧化苯甲酰, 70℃回流过夜。待反应完全, 旋干溶剂, 加入乙酸乙酯(100 mL)稀释, 水洗后干燥, 经柱层析纯化得到化合物 33-1。

步骤 B: 化合物 33-2 的制备

取一 100 mL 单口瓶, 向其中加入化合物 33-1(2.2 g), 氨的甲醇溶液, 室温搅拌 2h。直接将反应液旋干制砂, 柱层析纯化得到化合物 33-2。

MS (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 172.08.

步骤 C: 化合物 33-3 的制备

取一 100 mL 单口瓶, 向其中加入化合物 33-2 (0.5 g), 乙醇(5 mL), 甲醇(5.00 mL), 碳酸钾(0.444 g), 90℃回流反应过夜。反应结束后旋干反应液, 加入乙酸乙酯 (50 mL) 稀释, 水洗后干燥, 旋干得到化合物 33-3。

MS (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 140.01.

步骤 D: 化合物 33-4 的制备

参照实施例 18 步骤 D 的方法, 化合物 33-3 与二碳酸二叔丁酯反应制备化合物 33-4。

MS (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 240.01.

步骤 E: 化合物 33-5 的制备

取一 100 mL 三口瓶, 向其中加入化合物 33-4 (0.3 g), 四氢呋喃(15 mL), 氮气保护, 冰浴条件下滴加硼烷二甲硫醚(0.5 g), 加毕, 混合物置于 40℃ 油浴中搅拌过夜。待反应完毕, 加入少量甲醇淬灭反应, 浓缩除去溶剂, 加入 50 mL 乙酸乙酯复溶, 水洗后干燥, 经柱层析纯化后得到化合物 33-5。

MS (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 226.08.

步骤 F: 化合物 33-6 的制备

取一 100 mL 单口瓶, 向其中加入化合物 33-5 (120mg), 氯仿(5 mL)以及催化量的醋酸, 冰浴下滴加液溴(85 mg), 室温搅拌过夜。直接向反应液加入 5 mL 乙醚, 过滤, 滤饼用乙醚洗涤, 得到滤饼即为化合物 33-6。

MS (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 204.03.

步骤 G: 化合物 33-7 的制备

参照实施例 18 步骤 D 的方法, 化合物 33-6 与二碳酸二叔丁酯反应制备化合物 33-7。

MS (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 304.03.

步骤 H: 化合物 33-8 的制备

参照实施例 7 步骤 F 的方法, 化合物 33-7 与一氧化碳反应制备化合物 33-8。

MS (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 284.41.

步骤 I: 化合物 33-9 的制备

参照实施例 7 步骤 G 的方法, 化合物 33-8 与甲胺乙醇溶液反应制备化合物 33-9。

MS (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 283.22.

步骤 J: 化合物 33-10 的制备

参照实施例 1 步骤 C 的方法, 化合物 33-9 与三氟乙酸反应制备化合物 33-10。

MS (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 183.22.

步骤 K: 化合物 33-11 的制备

参照实施例 2 步骤 I 的方法, 化合物 33-10 与 1-Boc-3-氮杂环丁酮反应制备化合物 33-11。

MS (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 338.23.

步骤 L: 化合物 33-12 的制备

参照实施例 1 步骤 C 的方法, 化合物 33-11 与三氟乙酸反应制备化合物 33-12。

MS (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 238.23.

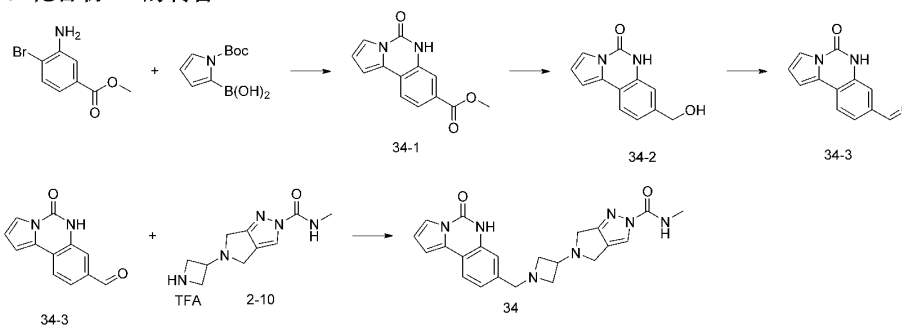
步骤 M: 化合物 33 的制备

参照实施例 1 步骤 I 的方法, 化合物 24-4 与化合物 33-12 反应制备化合物 33。

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.24 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.33 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.18 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 3.93 (s, 2H), 3.78 (d, $J = 2.7$ Hz, 2H), 3.71 (s, 2H), 3.60 (s, 1H), 3.41 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.08 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 2.74 (d, $J = 4.5$ Hz, 3H).

HRMS (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 463.1409.

实施例 34: 化合物 34 的制备



步骤 A: 化合物 34-1 的制备

取一 100mL 的单口瓶, 依次加入 3-氨基-4-溴苯甲酸甲酯 (1 g)、乙腈 (20 mL)、碳酸铯 (2.83 g) 以及双(三苯基膦)氯化钯(II) (3.05)。氮气保护, 将混合物加热至 80℃, 将(1-(叔丁氧羰基)-1H-吡咯-2-基)硼酸 (1.1 g) 溶解在 10 mL 乙腈中, 缓慢滴加到上述反应体系中, 约 0.5 h 加完。加毕, 反应体系在 100℃ 条件下搅拌过夜。待反应结束后, 将反应液直接制砂, 经柱层析纯化得到 0.6 g 的化合物 34-1。

MS (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 243.22.

步骤 B: 化合物 34-2 的制备

参照实施例 15 步骤 C 的方法, 化合物 34-1 与 2.5M 的氢化锂铝四氢呋喃溶液反应制备化合物 34-2。

MS (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 215.24.

步骤 C: 化合物 34-3 的制备

参照实施例 2 步骤 H 的方法, 化合物 34-2 与 2-碘酰基苯甲酸反应制备化合物 34-3。

MS (ESI, $[M-H]^-$) m/z : 211.19.

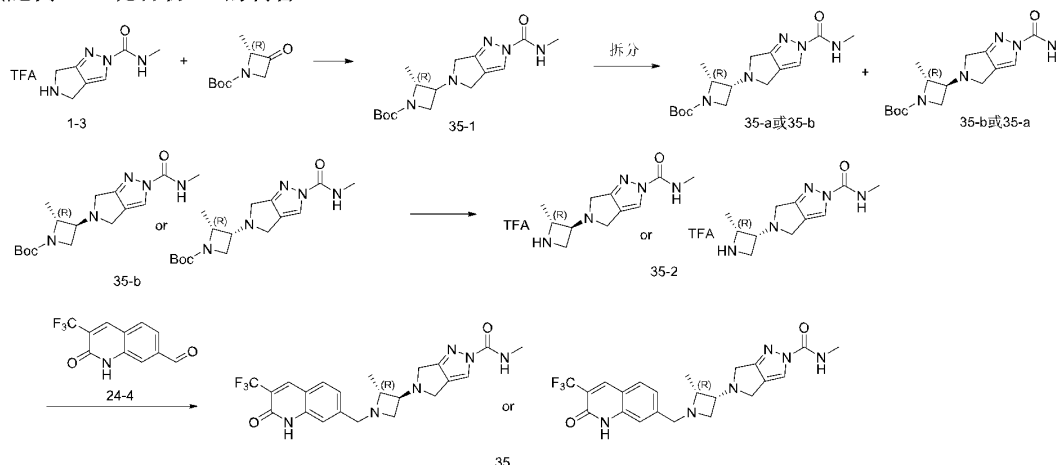
步骤 D: 化合物 34 的制备

参照实施例 1 步骤 I 的方法, 化合物 34-3 与化合物 2-10 反应制备化合物 34。

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.43 (s, 1H), 8.28 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.84 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.57 (dd, $J = 3.0, 1.4$ Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.11 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.96 (dd, $J = 3.5, 1.3$ Hz, 1H), 6.66 (t, $J = 3.3$ Hz, 1H), 3.70 (s, 2H), 3.67 (s, 2H), 3.64 (s, 2H), 3.59 (dd, $J = 12.7, 6.4$ Hz, 1H), 3.40 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 3.08 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 2.78 (d, $J = 4.7$ Hz, 3H).

HRMS (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 418.1990.

实施例 35: 化合物 35 的制备



步骤 A: 化合物 35-a 和 35-b 的制备

参照实施例 2 步骤 I 的方法, 化合物 1-3 与(R)-2-甲基-3-氧代氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯反应制备化合物 35-1。化合物 35-1 经色谱柱谱萨 Pre-packed Regis IA (30*250 mm, 10 μ m) 拆分, 流动相 A 为乙醇, 流动相 B 为正己烷, 洗脱梯度为流动相 A: 流动相 B=35:65 (V/V), 流速为 40 mL/min, 检测波长为 254 nm, 制备得到化合物 35-a 和 35-b。出峰时间分别为 7.58 min (化合物 35-a) 及 12.08 min (化合物 35-b)。

化合物 35-a:

MS (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 336.40.

化合物 35-b:

MS (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 336.01.

步骤 B: 化合物 35-2 的制备

参照实施例 1 步骤 C 的方法, 化合物 35-b 与三氟乙酸反应制备化合物 35-2。

MS (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 236.33.

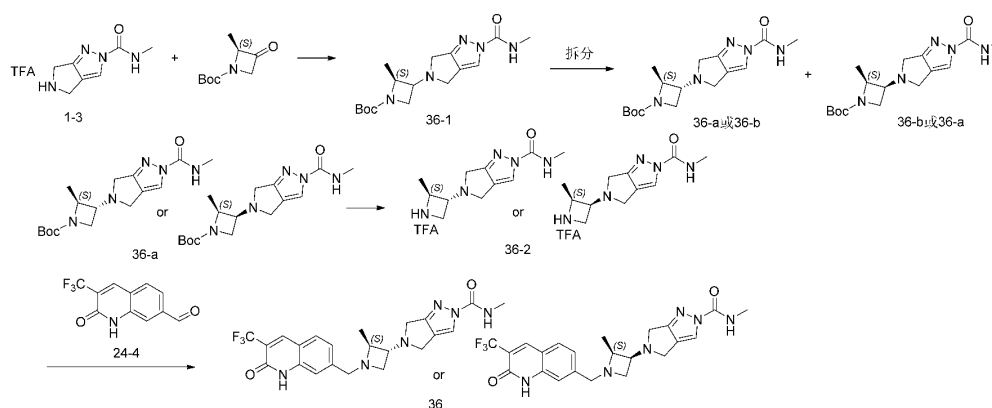
步骤 C: 化合物 35 的制备

参照实施例 1 步骤 I 的方法, 化合物 24-4 与化合物 35-2 反应制备化合物 35。

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.23 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.26 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.79 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.19 (dd, $J = 8.1, 1.0$ Hz, 1H), 3.81 (dd, $J = 14.1, 11.5$ Hz, 5H), 3.60 - 3.53 (m, 2H), 3.47 (s, 1H), 3.36 (dd, $J = 7.9, 2.9$ Hz, 1H), 3.03 (s, 1H), 2.78 (d, $J = 4.7$ Hz, 3H), 1.12 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H).

HRMS (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 461.1908.

实施例 36: 化合物 36 的制备



步骤 A: 化合物 36-a 和 36-b 的制备

参照实施例 2 步骤 I 的方法, 化合物 1-3 与 (S)-2-甲基-3-氧代氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯反应制备化合物 36-1。化合物 36-1 经色谱柱 (R,R)-Whelk-O1 (20*250 mm, S-5 μ m) 拆分, 流动相 A 为乙醇-二氯甲烷 (1: 1, V/V), 流动相 B 为正己烷, 洗脱梯度为流动相 A: 流动相 B=30: 70 (V/V), 流速为 25 mL/min, 检测波长为 254 nm, 制备得到化合物 36-a 和 36-b。出峰时间分别为 10.3 min (化合物 36-a) 及 11.7 min (化合物 36-b)。

化合物 36-a:

MS (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 336.01.

化合物 36-b:

MS (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 336.01.

步骤 B: 化合物 36-2 的制备

参照实施例 1 步骤 C 的方法, 化合物 36-a 与三氟乙酸反应制备化合物 36-2。

MS (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 236.34.

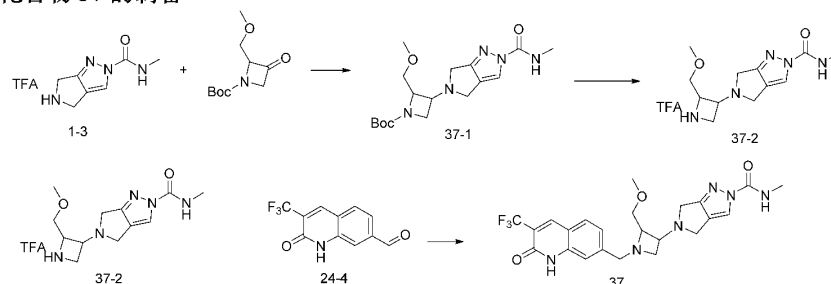
步骤 C: 化合物 36 的制备

参照实施例 1 步骤 I 的方法, 化合物 24-4 与化合物 36-2 反应制备化合物 36。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12.08 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.30 – 8.18 (m, J = 4.3 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.79 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.19 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.84 (s, 1H), 3.81 (s, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.60 – 3.52 (m, 2H), 3.51 – 3.42 (m, J = 12.8, 6.4 Hz, 1H), 3.36 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 3.07 – 2.99 (m, J = 7.4 Hz, 1H), 2.79 (d, J = 4.6 Hz, 3H), 1.12 (d, J = 6.4 Hz, 3H).

HRMS (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 461.1915.

实施例 37: 化合物 37 的制备



步骤 A: 化合物 37-1 的制备

参照实施例 2 步骤 I 的方法, 化合物 1-3 与 2-(甲氧基甲基)-3-氧代氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯反应制备化合物 37-1。

MS (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 366.37.

步骤 B: 化合物 37-2 的制备

参照实施例 1 步骤 C 的方法, 化合物 37-1 与三氟乙酸反应制备化合物 37-2。

MS (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 266.35.

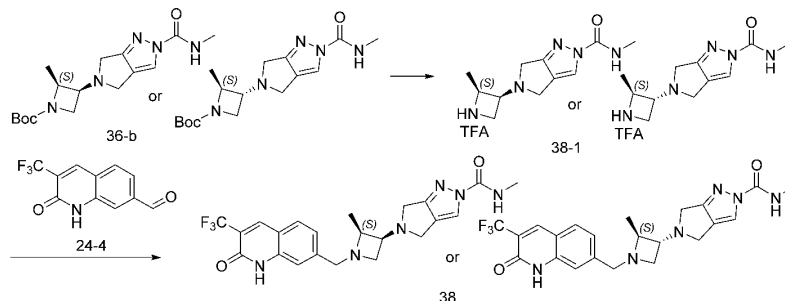
步骤 C: 化合物 37 的制备

参照实施例 1 步骤 I 的方法, 化合物 24-4 与化合物 37-2 反应制备化合物 37。

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.24 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.33 – 8.20 (m, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.79 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.18 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.93 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H), 3.84 – 3.75 (m, $J = 17.7$, 8.0 Hz, 4H), 3.68 – 3.55 (m, 3H), 3.50 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 3.40 – 3.35 (m, 1H), 3.21 (s, 3H), 3.13 – 3.05 (m, 1H), 3.05 – 2.97 (m, $J = 7.4$ Hz, 1H), 2.78 (d, $J = 4.7$ Hz, 3H).

HRMS (ESI, $[\text{M}+\text{H}]^+$) m/z : 491.32017.

实施例 38: 化合物 38 的制备



步骤 A: 化合物 38-1 的制备

参照实施例 1 步骤 C 的方法, 化合物 36-b 与三氟乙酸反应制备化合物 38-1。

MS (ESI, $[\text{M}+\text{H}]^+$) m/z : 236.34.

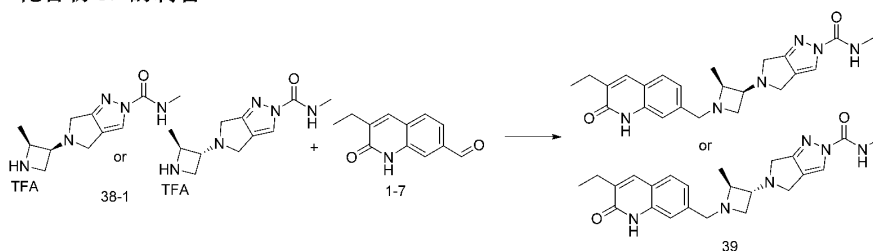
步骤 B: 化合物 38 的制备

参照实施例 1 步骤 I 的方法, 化合物 24-4 与化合物 38-1 反应制备化合物 38。

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.23 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.30 – 8.21 (m, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.79 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.27 – 7.13 (m, $J = 8.1$, 1.0 Hz, 1H), 3.87 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 3.69 – 3.62 (m, $J = 5.7$ Hz, 3H), 3.62 – 3.53 (m, 2H), 3.48 – 3.41 (m, $J = 6.4$ Hz, 1H), 3.22 – 3.14 (m, $J = 6.0$ Hz, 1H), 3.13 – 3.05 (m, $J = 6.7$ Hz, 1H), 2.78 (d, $J = 4.7$ Hz, 3H), 2.76 – 2.71 (m, $J = 6.9$ Hz, 1H), 1.13 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H).

HRMS (ESI, $[\text{M}+\text{H}]^+$) m/z : 461.1913.

实施例 39: 化合物 39 的制备



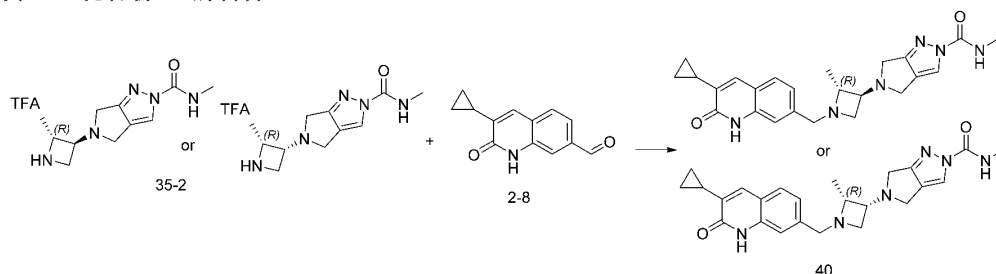
步骤 A: 化合物 39 的制备

参照实施例 1 步骤 I 的方法, 化合物 1-7 与化合物 38-1 反应制备化合物 39。

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.65 (s, 1H), 8.27 (q, $J = 4.6$ Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.55 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.10 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 3.83 (s, 1H), 3.74 – 3.40 (m, 6H), 3.11 (s, 2H), 2.78 (d, $J = 4.7$ Hz, 4H), 1.25 (dd, $J = 12.0$, 3.9 Hz, 2H), 1.16 (h, $J = 6.4$, 5.9 Hz, 6H).

HRMS (ESI, $[\text{M}+\text{H}]^+$) m/z : 421.2350.

实施例 40: 化合物 40 的制备



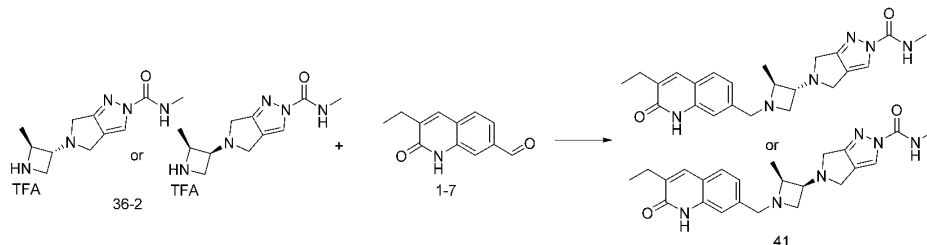
步骤 A: 化合物 40 的制备

参照实施例 1 步骤 I 的方法, 化合物 2-8 与化合物 35-2 反应制备化合物 40。

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.66 (s, 1H), 8.26 (q, $J = 4.3$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.04 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.77 (s, 5H), 3.54 (td, $J = 6.7, 3.0$ Hz, 1H), 3.48 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H), 3.45 – 3.41 (m, 1H), 3.31 (dd, $J = 7.7, 2.8$ Hz, 1H), 3.00 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 2.79 (d, $J = 4.7$ Hz, 3H), 2.08 (dq, $J = 8.5, 5.4$ Hz, 1H), 1.09 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.95 – 0.85 (m, 2H), 0.77 – 0.67 (m, 2H).

HRMS (ESI, $[\text{M}+\text{H}]^+$) m/z : 433.2356.

实施例 41: 化合物 41 的制备



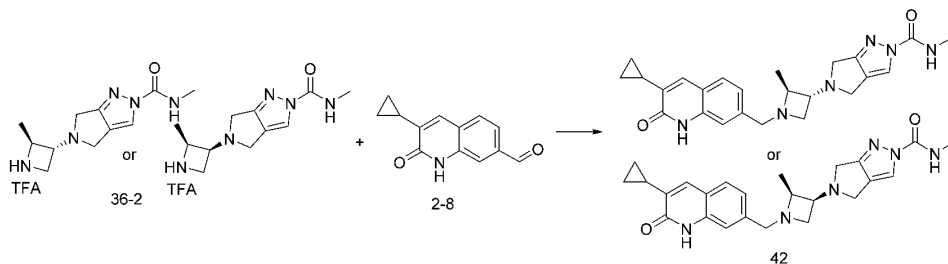
步骤 A: 化合物 41 的制备

参照实施例 1 步骤 I 的方法, 化合物 1-7 与化合物 36-2 反应制备化合物 41。

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.65 (s, 1H), 8.27 (q, $J = 4.6$ Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.53 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.07 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.88 – 3.68 (m, 5H), 3.63 – 3.35 (m, 5H), 3.02 (s, 1H), 2.79 (d, $J = 4.7$ Hz, 3H), 1.25 (dd, $J = 12.5, 3.9$ Hz, 1H), 1.21 – 1.04 (m, 6H).

HRMS (ESI, $[\text{M}+\text{H}]^+$) m/z : 421.2342.

实施例 42: 化合物 42 的制备



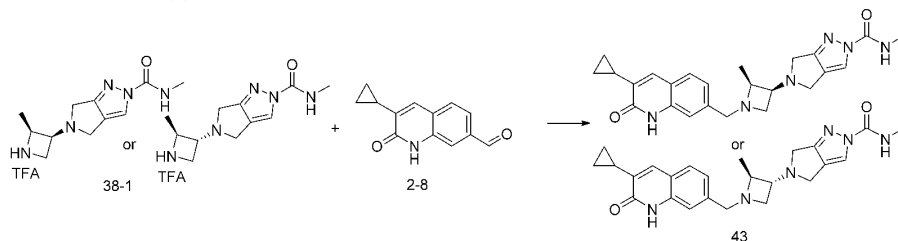
步骤 A: 化合物 42 的制备

参照实施例 1 步骤 I 的方法, 化合物 2-8 与化合物 36-2 反应制备化合物 42。

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.66 (s, 1H), 8.30 – 8.21 (m, $J = 4.4$ Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.47 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.08 – 7.00 (m, $J = 8.0, 1.1$ Hz, 1H), 3.85 – 3.71 (m, $J = 19.0, 13.9$ Hz, 5H), 3.58 – 3.52 (m, $J = 6.8, 3.0$ Hz, 1H), 3.48 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H), 3.45 – 3.38 (m, $J = 13.0, 6.5$ Hz, 1H), 3.31 – 3.28 (m, 1H), 3.03 – 2.97 (m, $J = 7.4$ Hz, 1H), 2.78 (d, $J = 4.7$ Hz, 3H), 2.12 – 2.03 (m, 1H), 1.10 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.94 – 0.87 (m, 2H), 0.75 – 0.66 (m, 2H).

HRMS (ESI, $[\text{M}+\text{H}]^+$) m/z : 433.2361.

实施例 43: 化合物 43 的制备



步骤 A: 化合物 43 的制备

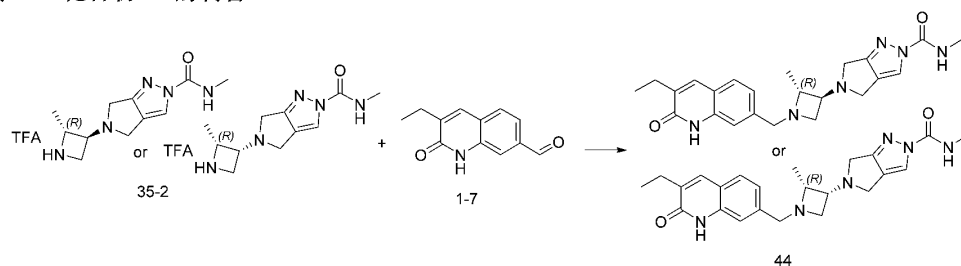
参照实施例 1 步骤 I 的方法, 化合物 2-8 与化合物 38-1 反应制备化合物 43。

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.64 (s, 1H), 8.31 – 8.22 (m, $J = 4.4$ Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.47 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.10 – 6.99 (m, $J = 8.0, 0.9$ Hz, 1H), 3.79 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H), 3.67 – 3.55 (m, 4H), 3.49 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H), 3.43 – 3.36 (m, $J = 6.3$ Hz, 1H), 3.17 – 3.10 (m, $J = 6.0$ Hz, 1H), 3.10 – 3.03 (m, $J = 13.4, 6.7$ Hz, 1H), 2.77 (d, $J = 4.7$ Hz, 3H), 2.74 – 2.68 (m, $J = 6.9$ Hz, 1H), 2.12 – 2.02 (m, 1H),

1.10 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H), 0.94 – 0.86 (m, 2H), 0.76 – 0.68 (m, 2H).

HRMS (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 433.2355.

实施例 44: 化合物 44 的制备



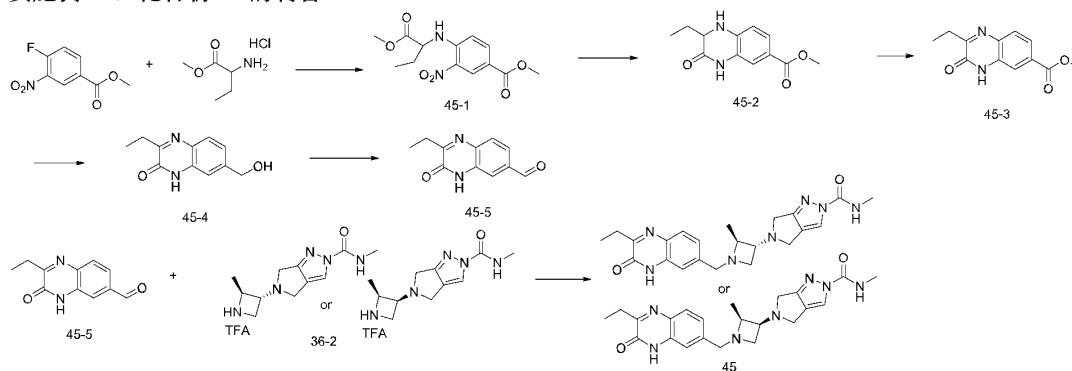
步骤 A: 化合物 44 的制备

参照实施例 1 步骤 I 的方法, 化合物 1-7 与化合物 35-2 反应制备化合物 44。

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.67 (s, 1H), 8.26 (q, $J = 4.7$ Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.54 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 3.96 – 3.71 (m, 5H), 3.57 (s, 3H), 3.03 (s, 2H), 2.78 (d, $J = 4.7$ Hz, 3H), 2.47 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.15 (q, $J = 8.6, 8.0$ Hz, 6H).

HRMS (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 421.2354.

实施例 45: 化合物 45 的制备



步骤 A: 化合物 45-1 的制备

参照实施例 3 步骤 B 的方法, 4-氟-3-硝基苯甲酸甲酯与 DL-2-氨基正丁酸甲酯盐酸盐反应制备化合物 45-1。

MS (ESI, $[M-H]^-$) m/z : 295.20.

步骤 B: 化合物 45-2 的制备

参照实施例 3 步骤 C 的方法, 化合物 45-1 与铁粉反应制备化合物 45-2。

MS (ESI, $[M-H]^-$) m/z : 233.18.

步骤 C: 化合物 45-3 的制备

参照实施例 3 步骤 D 的方法, 化合物 45-2 与 2,3-二氯-5,6-二氰基苯醌反应制备化合物 45-3。

MS (ESI, $[M-H]^-$) m/z : 231.18.

步骤 D: 化合物 45-4 的制备

参照实施例 15 步骤 C 的方法, 化合物 45-3 与 2.5M 的氢化锂铝四氢呋喃溶液反应制备化合物 45-4。

MS (ESI, $[M-H]^-$) m/z : 203.15.

步骤 E: 化合物 45-5 的制备

参照实施例 2 步骤 H 的方法, 化合物 45-4 与 2-碘酰基苯甲酸反应制备化合物 45-5。

MS (ESI, $[M-H]^-$) m/z : 201.17.

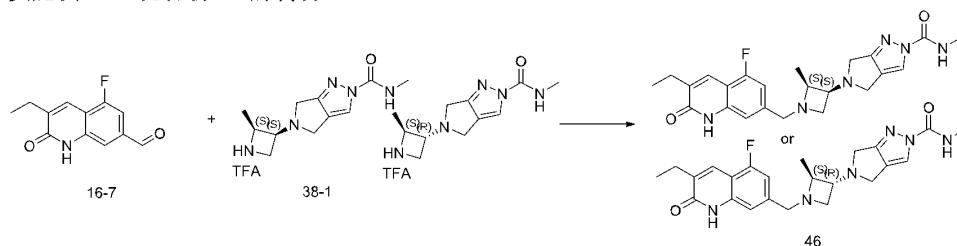
步骤 F: 化合物 45 的制备

参照实施例 1 步骤 I 的方法, 化合物 45-5 与化合物 36-2 反应制备化合物 45。

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.23 (s, 1H), 8.27 (q, $J = 4.6$ Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.65 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.19 (dd, $J = 8.2, 1.8$ Hz, 1H), 3.88 – 3.70 (m, 5H), 3.62 – 3.52 (m, 2H), 3.46 (p, $J = 6.5$ Hz, 1H), 3.03 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 2.87 – 2.72 (m, 6H), 1.22 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.12 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H).

HRMS (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 422.2303.

实施例 46: 化合物 46 的制备



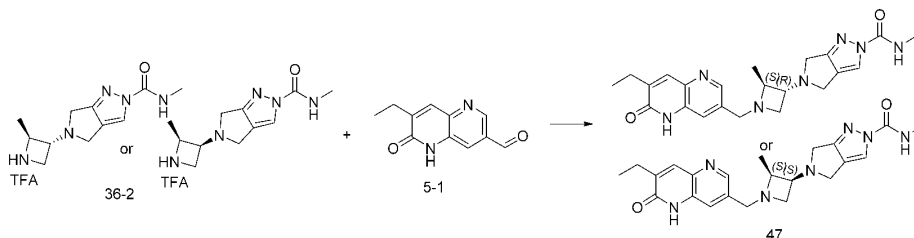
步骤 A: 化合物 46 的制备

参照实施例 1 步骤 I 的方法, 化合物 16-7 与化合物 38-1 反应制备化合物 46。

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.86 (s, 1H), 8.26 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.92 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 3.80 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H), 3.61 (dd, $J = 24.5, 9.7$ Hz, 4H), 3.50 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H), 3.43 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 3.20 – 3.12 (m, 1H), 3.08 (dd, $J = 13.4, 6.7$ Hz, 1H), 2.78 (d, $J = 4.6$ Hz, 3H), 2.74 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H), 2.53 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.20 – 1.08 (m, 6H).

HRMS (ESI, $[\text{M}+\text{H}]^+$) m/z : 439.2263.

实施例 47: 化合物 47 的制备



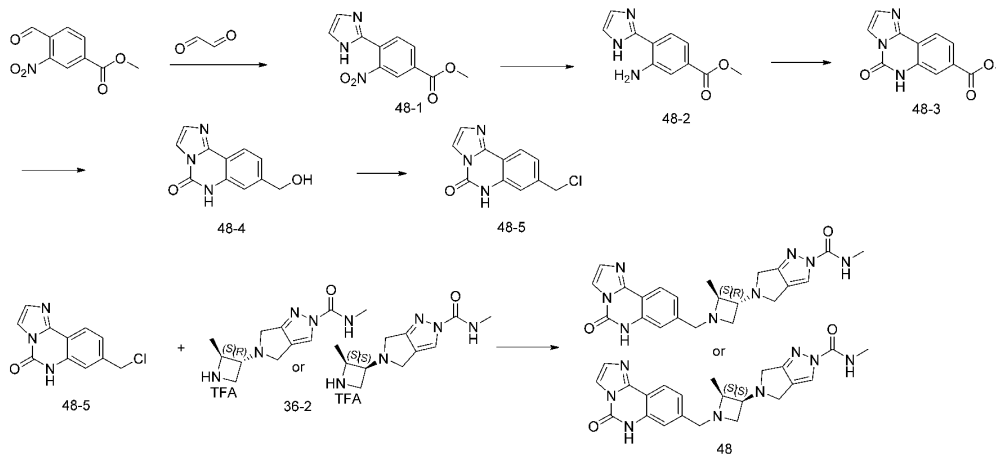
步骤 A: 化合物 47 的制备

参照实施例 1 步骤 I 的方法, 化合物 5-1 与化合物 36-2 反应制备化合物 47。

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.81 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.31 – 8.15 (m, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 3.89 – 3.70 (m, 5H), 3.61 – 3.51 (m, 2H), 3.50 – 3.43 (m, 1H), 3.04 (t, $J = 6.7$ Hz, 1H), 2.88 – 2.69 (m, 3H), 2.60 – 2.51 (m, 3H), 1.18 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.11 (d, $J = 5.7$ Hz, 3H).

HRMS (ESI, $[\text{M}+\text{H}]^+$) m/z : 422.2301.

实施例 48: 化合物 48 的制备



步骤 A: 化合物 48-1 的制备

取一 250 ml 三口瓶依次加入 4-醛基-3-硝基苯甲酸甲酯(4.5 g), 甲醇(100 ml), 加毕后氮气置换保护。随后通过注射器向体系中加入氨的甲醇溶液(7M;45 ml)及乙二醛(22 ml), 加毕后室温下反应过夜。待反应结束后减压蒸除过量溶剂, 经硅胶柱层析纯化得到化合物 48-1。

MS (ESI, $[\text{M}+\text{H}]^+$) m/z : 248.24.

步骤 B: 化合物 48-2 的制备

取一 100 ml 单口瓶加入化合物 48-1 (900 mg), 乙酸乙酯(40 ml), 氯化亚锡二水合物(4.1 g), 加毕后氮气置换保护下置于油浴中加热至 80℃ 反应 4 h。待反应结束后向反应液中加入 100 ml 纯化水稀释, 随后加入饱和碳酸氢钠水溶液调节 pH 至 8。水相经乙酸乙酯萃取后合并有机相并加入无水硫酸钠干燥。浓缩有机相所得粗品进一步通过硅胶柱层析纯化得到化合物 48-2。

MS (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 218.21.

步骤 C: 化合物 48-3 的制备

取一 50 ml 两口瓶依次加入化合物 48-2 (565 mg), 1,4-二氧六环(20 ml), 加毕后氮气置换保护。随后在氮气氛围下向反应体系中加入三光气(810 mg), 加毕后油浴加热至 80℃ 反应约 12 h。待反应结束后向反应液中加入 5 ml 甲醇淬灭。后经浓缩、柱层析纯化得到化合物 48-3。

MS (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 244.26.

步骤 D: 化合物 48-4 的制备

参照实施例 15 步骤 C 的方法, 化合物 48-3 与 2.5M 的氢化锂铝四氢呋喃溶液反应制备化合物 48-4。

MS (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 216.19.

步骤 E: 化合物 48-5 的制备

取一 50 ml 单口瓶依次加入化合物 48-4 (250 mg), 二氯甲烷(20 ml), N,N-二甲基甲酰胺(0.05 ml), 加毕后将反应体系置于冰浴中冷却至 0℃ 搅拌。随后向反应体系中缓慢滴加二氯亚砷(0.22 ml)。加毕后将反应体系移至室温下反应过夜。待反应结束后减压蒸除溶剂及二氯亚砷, 得到化合物 48-5 粗品直接用于下一步反应。

MS (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 234.17.

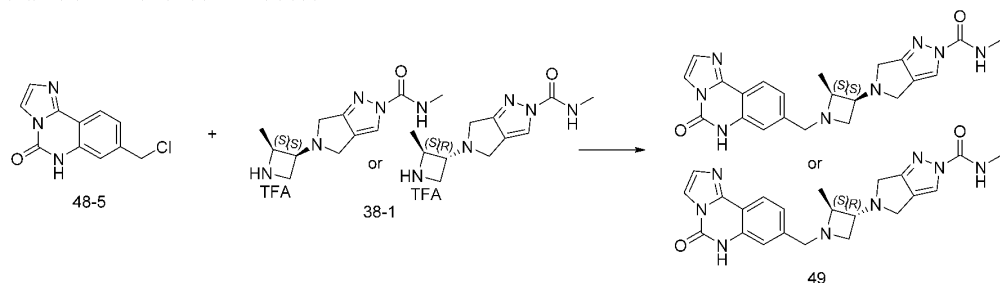
步骤 F: 化合物 48 的制备

取一 50 ml 单口瓶依次加入化合物 36-2 (104 mg), 乙腈(10 ml), 三乙胺(0.25 ml), 无水碳酸钾(103 mg), 碘化钾(10 mg), 化合物 48-5(70 mg), 加毕后氮气置换, 体系置于油浴中加热至 80℃ 反应 2 h。待反应结束后经浓缩及柱层析纯化得到化合物 48。

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.92 (s, 1H), 8.38 – 8.20 (m, 1H), 8.05 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.24 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 3.87 – 3.75 (m, 5H), 3.60 – 3.52 (m, 2H), 3.51 – 3.44 (m, 1H), 3.35 – 3.34 (m, 1H), 3.08 – 3.00 (m, 1H), 2.79 (d, $J = 4.2$ Hz, 3H), 1.13 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H).

HRMS (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 433.2102.

实施例 49: 化合物 49 的制备



步骤 A: 化合物 49 的制备

参照实施例 48 步骤 F 的方法, 化合物 48-5 与化合物 38-1 反应制备化合物 49。

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.91 (s, 1H), 8.27 (q, $J = 4.6$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.86 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.26 (dd, $J = 8.1, 1.5$ Hz, 1H), 3.85 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 3.69 – 3.62 (m, 3H), 3.62 – 3.52 (m, 2H), 3.44 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 3.22 – 3.14 (m, 1H), 3.13 – 3.05 (m, 1H), 2.84 – 2.70 (m, 4H), 1.14 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H).

HRMS (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 433.2109.

试验例 1 体外细胞增殖抑制活性

1.1 MDA-MB-436 细胞增殖抑制活性测定

取处于生长状态良好的 MDA-MB-436 细胞, 收集至离心管, 完全培养基 (DMEM 高糖+10%FBS+1×胰岛素-转铁蛋白-硒 (ITS-G) + 16 $\mu\text{g/mL}$ 还原型谷胱甘肽) 调整细胞密度至 2×10^4 个/mL, 接种于 96 孔板上 (100 $\mu\text{L/孔}$), 细胞培养箱过夜培养后, 使用加样仪进行化合物加样, 使化合物终浓度为 400 nM-0.02 nM, 2 个复孔, 同时设置对照。细胞培养箱中继续培养 168 小时后, 加入检测试剂 CCK-8 (厂家: 北京

同仁化学, 10 μL /孔), 细胞培养箱中孵育 1.5 小时后, PerkinElmer Envision 酶标仪 450 nm 处检测其吸光值, 四参数分析, 拟合量效曲线, 计算 IC_{50} , 其中 A 代表 $\text{IC}_{50}\leq 50\text{nM}$, 结果如表 1 所示:

表 1 化合物的 DA-MB-436 细胞增殖抑制活性结果

化合物编号	MDA-MB-436 细胞 IC_{50} (nM)	化合物编号	MDA-MB-436 细胞 IC_{50} (nM)
1	A	27	A
2	A	28	A
4	A	29	A
5	A	30	A
7	A	31	A
9	A	33	A
10	A	34	A
11	A	35	A
13	A	36	A
14	A	38	A
15	A	39	A
16	A	40	A
17	A	41	A
18	A	42	A
19	A	43	A
20	A	44	A
21	A	45	A
22	A	46	A
23	A	47	A
24	A	48	A
25	A	49	A
26	A		

试验例 2 PARP 蛋白抑制活性

2.1 PARP1 蛋白活性测定

采用化学发光试验试剂盒 (BPS, 货号 80551)。在 96 孔板中加入 50 μL 1 $\times$ 组蛋白, 4 $^{\circ}\text{C}$ 下孵育过夜。每孔加入 200 μL PBST 缓冲液 (含 0.05%Tween-20) 清洗 3 次, 去除孔板中液体, 加入 200 μL 封闭缓冲液 3, 室温封闭 60-90 min, 弃去封闭液, PBST 缓冲液清洗 3 次, 去除孔板中液体。每孔加入 25 μL 主混合物 (2.5 μL 10 $\times$ PARP 缓冲液 + 2.5 μL 10 $\times$ 含生物素化底物分析混合物 + 5 μL 活化 DNA(5 $\times$)+ 15 μL 水), 5 μL 1 $\times$ PARP 缓冲液, 化合物组用纳升加样仪喷入化合物。空白对照组加入 20 μL 1 $\times$ PARP 缓冲液, 其他孔加入 20 μL PARP1 酶(2.4ng/ml), 启动反应, 室温孵育 1 小时。每孔加入 50 μL 链霉亲和素-HRP (封闭缓冲液 3 以 1:50 稀释), 室温孵育 30min。PBST 洗三次, 清除孔板中液体, 临用前, 在冰上混合 50 μL ELISA ECL 底物 A 和 50 μL ELISA ECL 底物 B, 每孔加入 100 μL 。PerkinElmer Envision 酶标仪 LUMINESCENCE 检测其吸光值, 四参数分析, 拟合量效曲线, 计算 IC_{50} , 其中+++代表 $\text{IC}_{50}\leq 1\text{nM}$, ++代表 $\text{IC}_{50}\leq 10\text{nM}$, 结果如表 2 所示。

表 2 化合物的 PARP1 激酶抑制活性结果

化合物编号	PARP1 IC_{50} (nM)
2	+++
24	+++
36	++
45	+++
47	+++

本申请化合物具有较高的 PARP1 蛋白激酶抑制活性。

试验例 3 PARP 蛋白 Trap 活性

3.1 PARP1 蛋白 Trap 活性测定

采用 PARPtrap™检测试剂盒 (BPS, 货号 80584-2), 实验分为空白组、对照组、低 FP 对照组、高 FP 对照组和化合物组。首先制备由 5× PARPtrap™ assay buffer、25 nM Fluorescent labeled DNA 和水组成的 Mixture, 按照组别设置在 384 孔板中分别加入 Mixture 或 5×PARPtrap™ assay buffer、1× PARPtrap™ assay buffer、1× PARPtrap™ assay buffer 制备的 PARP1(0.5 ng/μl)和化合物, 室温孵育 60min 后, 按照组别设置每孔加入 10× NAD⁺或水, 室温孵育 60min。

PerkinElmer Envision 酶标仪 FP-480/530 检测其偏振值(FP), 计算 mP, $mP = 1000 * (S - G * P) / (S + G * P)$: S 表示垂直光荧光强度, P 表示平行光荧光强度, G 表示校正因子。四参数分析, 拟合量效曲线, 计算 EC₅₀。

3.2 PARP2 蛋白 Trap 活性测定

采用 PARPtrap™检测试剂盒 (BPS, 货号 78296-2), 实验分为空白组、对照组、低 FP 对照组、高 FP 对照组和化合物组。首先向 5× PARPtrap™ assay buffer 中加入 DTT, 制备为含有终浓度 10mM 的 DTT 的 5× PARPtrap™ assay buffer 2, 再制备由 5× PARPtrap™ assay buffer 2、12.5 nM Fluorescent labeled DNA 和水组成的 Mixture, 按照组别设置在 384 孔板中加入 Mixture 或 5× PARPtrap™ assay buffer 2、1× PARPtrap™ assay buffer 2、1× PARPtrap™ assay buffer 2 中制备的 PARP2 (3.75 ng/μl)和化合物, 室温孵育 60min 后, 每孔加入 10× NAD⁺或水, 室温孵育 60min。

PerkinElmer Envision 酶标仪 FP-480/530 检测其偏振值 (FP), 计算 mP, $mP = 1000 * (S - G * P) / (S + G * P)$: S 表示垂直光荧光强度, P 表示平行光荧光强度, G 表示校正因子。四参数分析, 拟合量效曲线, 计算 EC₅₀。

试验例 4 体外药代动力学

4.1 体外肝微粒体稳定性试验

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

本申请化合物具有较好的肝微粒体稳定性。

试验例 5 体内药代动力学

5.1 小鼠药代动力学

ICR 小鼠, 体重 20~25 g, 适应 3~5 天后, 随机分组, 每组 9 只, 按 1mg/kg 剂量灌胃受试化合物溶液。

采血时间点 0min、5min、0.25min、0.5h、2h、6h、10h、24h, 于眼眶取血制备待测血浆样品。吸取 20μL 待测血浆样品和标曲样品, 加入含内标的乙腈溶液经蛋白沉淀得到上清液, 稀释后用于 LC/MS/MS 测定。

5.2 大鼠药代动力学

SD 大鼠, 体重 180~220 g, 适应 3~5 天后, 随机分组, 每组 3 只, 按 0.5mg/kg 剂量灌胃受试化合物溶液。

采血时间点 0min、15min、30min、1h、2h、4h、6h、8h、10h、24h, 于眼眶取血制备待测血浆样品。

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

本申请化合物具有较好的体内药代动力学性质, 例如具有较高的半衰期 ($T_{1/2}$)、较高的体内暴露量 (AUC)、较高的生物利用度 (F%) 等。

试验例 6 PARP1/2-Tracer 活性测试实验

用 FP 方法测试化合物对 PARP1/2-Tracer 的酶活性抑制实验。首先, 用 Echo655 向 384 反应板中 (Corning4514) 转移 100 nL 终浓度为 1% DMSO 的抑制剂后, 向每个孔中加入 5 μL PARP1/2 (BPS, Cat

#80501/80502)酶溶液,在室温下以 1000 RPM 离心 1 分钟,反应 10 分钟;然后向每个孔中加入 5 μ L Tracer (ICE, Cat#001315-009) 溶液,在室温下以 1000 RPM 离心 1 分钟,反应 60 分钟;PARP1/2 和 Tracer 在 50 mM Tris (pH 8.0)、10 mM MgCl₂、150 mM NaCl、0.001%Triox-100 缓冲液中制备,最终浓度分别为 5/10nM 和 2.5 nM。最后用 BMG (PHERAstar FSX) 读取 FP 信号,使用 GraphPad Prism 软件获得 IC₅₀ 值和非线性回归曲线拟合,结果见表 3。

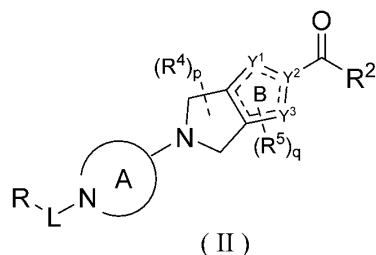
表 3 化合物对 PARP1/2 蛋白选择活性

化合物编号	PARP1 IC ₅₀ (nM)	PARP2 IC ₅₀ (nM)	PARP2/PARP1 选择 性 (倍)
24	2.48	>500	>200
45	2.52	>500	>200

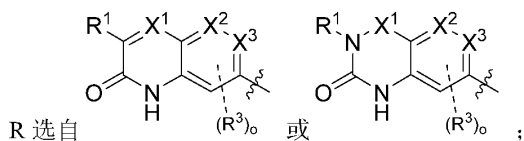
本申请化合物对 PARP1 蛋白具有较高的选择性。

权 利 要 求 书

1. 式 (II) 化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐,



其中,



R^1 选自卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-8} 环烷基、含有 1-3 个独立地选自 N、O 或 S 杂原子的 3-8 元杂环烷基, 所述 R^1 任选地被一个或多个选自 D、卤素、-OH、-OC₁₋₆ 烷基、-SH、-SC₁₋₆ 烷基、-NH₂、-NH(C₁₋₆ 烷基)或-N(C₁₋₆ 烷基)₂ 的基团取代;

R^a 选自 H、卤素或 C_{1-6} 烷基;

或者 R^a 与 R^1 相互连接形成 5-7 元杂环烷基、5-7 元环烯基、苯基、5-7 元杂环烯基或 5-6 元杂芳基;

R^2 选自 C_{1-6} 烷基、-OH、-OC₁₋₆ 烷基、-OC₃₋₆ 环烷基、-SH、-SC₁₋₆ 烷基、-SC₃₋₆ 环烷基、-NH₂、-NH(C₁₋₆ 烷基)、-NH(C₃₋₆ 环烷基)、-NH(3-8 元杂环烷基)、-N(C₁₋₆ 烷基)₂、-N(C₁₋₆ 烷基)(C₃₋₆ 环烷基)或-N(C₃₋₆ 环烷基)₂, 所述 R^2 任选地被一个或多个选自 D、卤素、-OH、-OC₁₋₆ 烷基、-SH、-SC₁₋₆ 烷基、-NH₂、-NH(C₁₋₆ 烷基)、-N(C₁₋₆ 烷基)₂、 C_{3-6} 环烷基或 3-8 元杂环烷基的基团取代;

R^3 、 R^4 和 R^5 各自独立地选自 C_{1-6} 烷基、D、卤素、-OH、-OC₁₋₆ 烷基、-SH、-SC₁₋₆ 烷基、-NH₂、-NH(C₁₋₆ 烷基)或-N(C₁₋₆ 烷基)₂, 所述 C_{1-6} 烷基、-OC₁₋₆ 烷基、-SC₁₋₆ 烷基、-NH(C₁₋₆ 烷基)或-N(C₁₋₆ 烷基)₂ 任选地被一个或多个选自 D、卤素、-OH、-OC₁₋₆ 烷基、-SH、-SC₁₋₆ 烷基、-NH₂、-NH(C₁₋₆ 烷基)或-N(C₁₋₆ 烷基)₂ 的基团取代;

o 、 p 和 q 各自独立地选自 0、1 或 2;

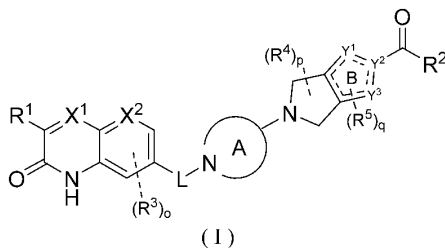
L 选自-NH-或-CH₂-, 所述 L 任选地被一个或多个选自 C_{1-6} 烷基、D、卤素、-OH、-OC₁₋₆ 烷基、-SH、-SC₁₋₆ 烷基、-NH₂、-NH(C₁₋₆ 烷基)或-N(C₁₋₆ 烷基)₂ 的基团取代;

环 A 选自 3-8 元杂环烷基, 所述环 A 除含有与 L 相连的 N 原子以外, 另任选地含有 1-3 个独立地选自 N、O 或 S 的杂原子, 所述环 A 任选地被一个或多个选自 D、卤素、-OH、-C₁₋₆ 烷基、-OC₁₋₆ 烷基、-SH、-SC₁₋₆ 烷基、-NH₂、-NH(C₁₋₆ 烷基)、-N(C₁₋₆ 烷基)₂、-C₁₋₄ 亚烷基-OC₁₋₆ 烷基、-C₁₋₄ 亚烷基-SC₁₋₆ 烷基、-C₁₋₄ 亚烷基-NH(C₁₋₆ 烷基)或-C₁₋₄ 亚烷基-N(C₁₋₆ 烷基)₂ 的基团取代;

环 B 选自芳香环或部分饱和环;

Y^1 、 Y^2 和 Y^3 各自独立地选自 C、CH、N、O 或 S。

2. 如权利要求 1 所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐, 所述式 (II) 化合物选自式 (I) 化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐,



其中,

X^1 选自 CR^a 或 N;

X^2 选自 CH 或 N;

R^1 选自卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-8} 环烷基、含有 1-3 个独立地选自 N、O 或 S 杂原子的 3-8 元杂环烷基, 所述 R^1 任选地被一个或多个选自 D、卤素、-OH、-OC₁₋₆ 烷基、-SH、-SC₁₋₆ 烷基、-NH₂、-NH(C₁₋₆ 烷基)或-N(C₁₋₆ 烷基)₂ 的基团取代;

R^a 选自 H、卤素或 C_{1-6} 烷基;

或者 R^a 与 R^1 相互连接形成 5-7 元环烯基、苯基、5-7 元杂环烯基或 5-6 元杂芳基;

R^2 选自 C_{1-6} 烷基、-OH、-OC₁₋₆ 烷基、-OC₃₋₆ 环烷基、-SH、-SC₁₋₆ 烷基、-SC₃₋₆ 环烷基、-NH₂、-NH(C₁₋₆ 烷基)、-NH(C₃₋₆ 环烷基)、-NH(3-8 元杂环烷基)、-N(C₁₋₆ 烷基)₂、-N(C₁₋₆ 烷基)(C₃₋₆ 环烷基)或-N(C₃₋₆ 环烷基)₂, 所述 R^2 任选地被一个或多个选自 D、卤素、-OH、-OC₁₋₆ 烷基、-SH、-SC₁₋₆ 烷基、-NH₂、-NH(C₁₋₆ 烷基)或-N(C₁₋₆ 烷基)₂ 的基团取代;

R^3 、 R^4 和 R^5 各自独立地选自 C_{1-6} 烷基、D、卤素、-OH、-OC₁₋₆ 烷基、-SH、-SC₁₋₆ 烷基、-NH₂、-NH(C₁₋₆ 烷基)或-N(C₁₋₆ 烷基)₂, 所述 C_{1-6} 烷基、-OC₁₋₆ 烷基、-SC₁₋₆ 烷基、-NH(C₁₋₆ 烷基)或-N(C₁₋₆ 烷基)₂ 任选地被一个或多个选自 D、卤素、-OH、-OC₁₋₆ 烷基、-SH、-SC₁₋₆ 烷基、-NH₂、-NH(C₁₋₆ 烷基)或-N(C₁₋₆ 烷基)₂ 的基团取代;

o 、 p 和 q 各自独立地选自 0、1 或 2;

L 选自 -NH- 或 -CH₂-, 所述 L 任选地被一个或多个选自 C_{1-6} 烷基、D、卤素、-OH、-OC₁₋₆ 烷基、-SH、-SC₁₋₆ 烷基、-NH₂、-NH(C₁₋₆ 烷基)或-N(C₁₋₆ 烷基)₂ 的基团取代;

环 A 选自 3-8 元杂环烷基, 所述环 A 除含有与 L 相连的 N 原子以外, 另任选地含有 1-3 个独立地选自 N、O 或 S 的杂原子, 所述环 A 任选地被一个或多个选自 D、卤素、-OH、-C₁₋₆ 烷基、-OC₁₋₆ 烷基、-SH、-SC₁₋₆ 烷基、-NH₂、-NH(C₁₋₆ 烷基)或-N(C₁₋₆ 烷基)₂ 的基团取代;

环 B 选自芳香环或部分饱和环;

Y^1 、 Y^2 和 Y^3 各自独立地选自 C、CH、N、O 或 S。

3. 如权利要求 1 或 2 所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐, 其中 X^1 选自 CR^a 或 N; 或者, X^1 选自 CHR^a 或 NR^a ;

任选地, X^1 选自 CR^a , X^2 选自 CH; 或者, X^1 选自 CH, X^2 选自 N; 或者, X^1 选自 N, X^2 选自 CH; 或者, X^1 选自 NR^a , X^2 选自 CH;

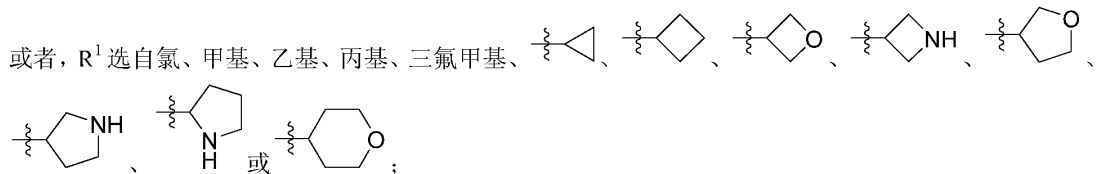
任选地, X^1 选自 CR^a , X^2 选自 CH, X^3 选自 CH; 或者, X^1 选自 CH, X^2 选自 N, X^3 选自 CH; 或者, X^1 选自 N, X^2 选自 CH, X^3 选自 CH; 或者, X^1 选自 X^1 选自 CH, X^2 选自 CH, X^3 选自 N; 或者, X^1 选自 NR^a , X^2 选自 CH, X^3 选自 CH。

4. 如权利要求 1-3 任一项所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐, 其中 R^1 选自卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基或含有 1-3 个独立地选自 N、O 或 S 杂原子的 3-6 元杂环烷基, 所述 R^1 任选地被一个或多个选自 D、卤素、-OH、-OC₁₋₆ 烷基、-SH、-SC₁₋₆ 烷基、-NH₂、-NH(C₁₋₆ 烷基)或-N(C₁₋₆ 烷基)₂ 的基团取代;

或者, R^1 选自卤素、 C_{1-4} 烷基或 C_{3-6} 环烷基, 所述 R^1 任选地被一个或多个选自 D 或卤素的基团取代;

或者, R^1 选自甲基、乙基、丙基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氧杂环丁基、氮杂环丁基、硫杂环丁基、四氢吡咯基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、哌啶基、四氢吡喃基、四氢噻喃基、吗啉基或哌

嗟基, 所述 R^1 任选地被一个或多个选自 D、F、Cl、Br、-OH、-OC₁₋₄ 烷基、-SH、-SC₁₋₄ 烷基、-NH₂、-NH(C₁₋₄ 烷基) 或 -N(C₁₋₄ 烷基)₂ 的基团取代;

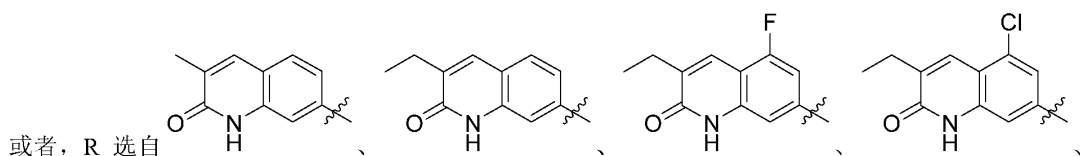
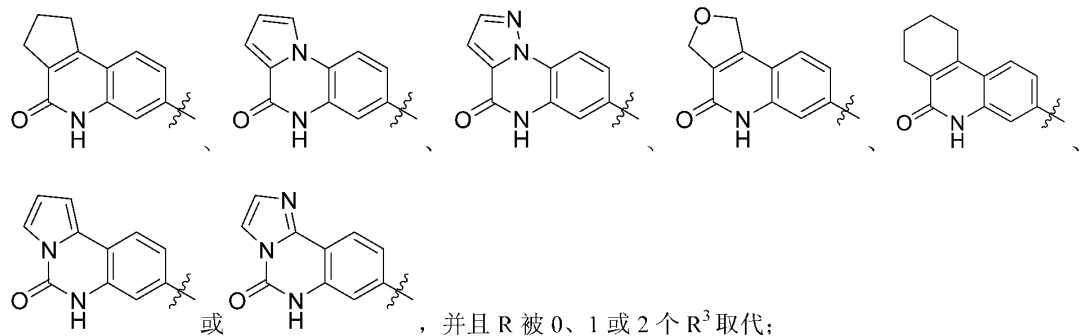
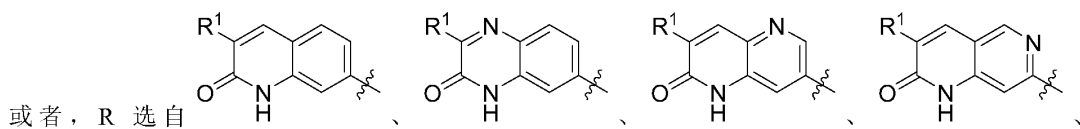
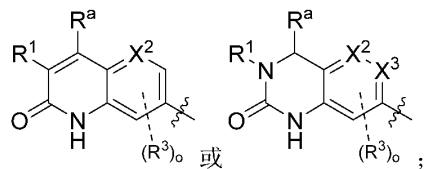


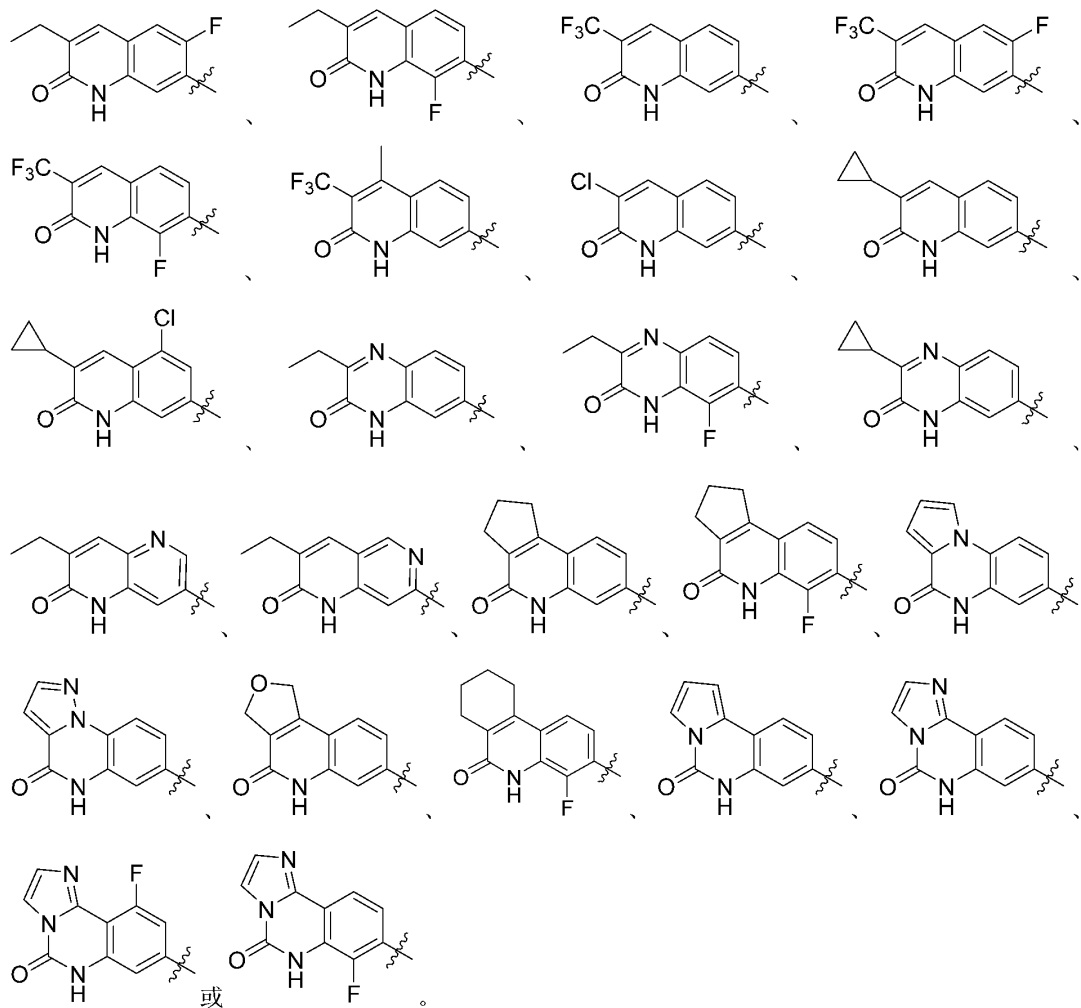
或者, R^1 选自氯、甲基、乙基、三氟甲基或 .

5. 如权利要求 1-4 任一项所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐, 其中 R^a 选自 H、F、Cl、甲基、乙基或丙基; 或者, R^a 选自 H 或甲基; 或者, R^a 选自 H 或 F;

任选地, R^a 与所述 R^1 相互连接形成 5-6 元杂环烷基、5-6 元环烯基、苯基或含有 1-3 个独立地选自 N、O 或 S 杂原子的 5-6 元杂环烯基或 5-6 元杂芳基; 或者, R^a 与所述 R^1 相互连接形成 5-6 元环烯基或含有 1-3 个独立地选自 N、O 或 S 杂原子的 5-6 元杂环烯基; 或者, R^a 与所述 R^1 相互连接形成含有 1-3 个独立地选自 N、O 或 S 杂原子的 5-6 元杂芳基; 或者, R^a 与所述 R^1 相互连接形成环戊烯基、环己烯基、二氢呋喃基、呋喃基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、噻吩基或噻唑基; 或者, R^a 与所述 R^1 相互连接形成环戊烯基、环己烯基或二氢呋喃基。

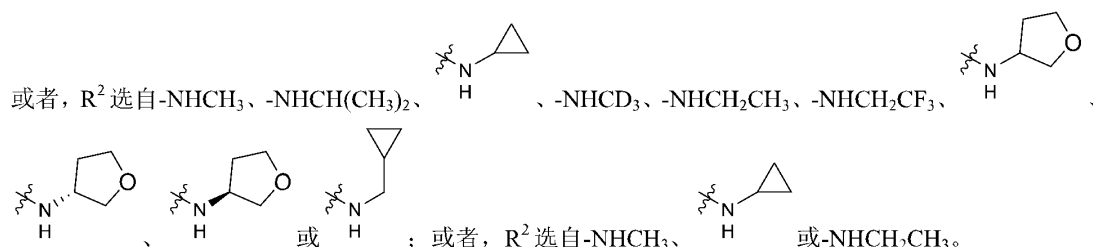
6. 如权利要求 1-5 任一项所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐, 其中 R 选自





7. 如权利要求 1-6 任一项所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐, 其中 R^2 选自 C_{1-4} 烷基、 $-OH$ 、 $-OC_{1-4}$ 烷基、 $-OC_{3-6}$ 环烷基、 $-SH$ 、 $-SC_{1-4}$ 烷基、 $-SC_{3-6}$ 环烷基、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-4}$ 烷基)、 $-NH(C_{3-6}$ 环烷基)、 $-NH(3-8$ 元杂环烷基)、 $-N(C_{1-4}$ 烷基) $_2$ 、 $-N(C_{1-4}$ 烷基)(C_{3-6} 环烷基)或 $-N(C_{3-6}$ 环烷基) $_2$, 所述 R^2 任选地被一个或多个选自 D、卤素、 $-OH$ 、 $-OC_{1-4}$ 烷基、 $-SH$ 、 $-SC_{1-4}$ 烷基、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-4}$ 烷基)或 $-N(C_{1-4}$ 烷基) $_2$ 、 C_{3-6} 环烷基或 3-8 元杂环烷基的基团取代;

或者, R^2 选自 $-NH(C_{1-4}$ 烷基)、 $-NH(C_{3-6}$ 环烷基)或 $-NH(3-8$ 元杂环烷基), 所述 R^2 任选地被一个或多个选自 D、卤素、 $-OH$ 、 $-OC_{1-4}$ 烷基、 $-SH$ 、 $-SC_{1-4}$ 烷基、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-4}$ 烷基)或 $-N(C_{1-4}$ 烷基) $_2$ 、 C_{3-6} 环烷基或 3-6 元杂环烷基的基团取代;



8. 如权利要求 1-7 任一项所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐, 其中 R^3 选自 C_{1-4} 烷基、D、F、Cl、Br、 $-OH$ 、 $-OC_{1-4}$ 烷基、 $-SH$ 、 $-SC_{1-4}$ 烷基、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-4}$ 烷基)或 $-N(C_{1-4}$ 烷基) $_2$, 所述 C_{1-4}

烷基、-OC₁₋₄烷基、-SC₁₋₄烷基、-NH(C₁₋₄烷基)或-N(C₁₋₄烷基)₂任选地被一个或多个选自D、F、Cl、-OH、-OC₁₋₄烷基、-SH、-SC₁₋₄烷基、-NH₂、-NH(C₁₋₄烷基)或-N(C₁₋₄烷基)₂的基团取代；或者，R³选自甲基、乙基、丙基、F或Cl，所述甲基、乙基或丙基任选地被一个或多个选自D、F、Cl、-OH或-NH₂的基团取代；或者，R³选自甲基、F或Cl；

任选地，R⁴选自C₁₋₄烷基、D、F、Cl、Br、-OH、-OC₁₋₄烷基、-SH、-SC₁₋₄烷基、-NH₂、-NH(C₁₋₄烷基)或-N(C₁₋₄烷基)₂，所述C₁₋₄烷基、-OC₁₋₄烷基、-SC₁₋₄烷基、-NH(C₁₋₄烷基)或-N(C₁₋₄烷基)₂任选地被一个或多个选自D、F、Cl、-OH、-OC₁₋₄烷基、-SH、-SC₁₋₄烷基、-NH₂、-NH(C₁₋₄烷基)或-N(C₁₋₄烷基)₂的基团取代；或者，R⁴选自甲基、乙基、丙基、F或Cl，所述甲基、乙基或丙基任选地被一个或多个选自D、F、Cl、-OH或-NH₂的基团取代；

任选地，R⁵选自C₁₋₄烷基、D、F、Cl、Br、-OH、-OC₁₋₄烷基、-SH、-SC₁₋₄烷基、-NH₂、-NH(C₁₋₄烷基)或-N(C₁₋₄烷基)₂，所述C₁₋₄烷基、-OC₁₋₄烷基、-SC₁₋₄烷基、-NH(C₁₋₄烷基)或-N(C₁₋₄烷基)₂任选地被一个或多个选自D、F、Cl、-OH、-OC₁₋₄烷基、-SH、-SC₁₋₄烷基、-NH₂、-NH(C₁₋₄烷基)或-N(C₁₋₄烷基)₂的基团取代；或者，R⁵选自甲基、乙基、丙基、F或Cl，所述甲基、乙基或丙基任选地被一个或多个选自D、F、Cl、-OH或-NH₂的基团取代。

9. 如权利要求1-8任一项所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，其中o选自0、1或2；或者，o选自0或1；

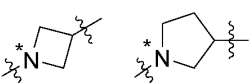
任选地，p选自0或1；或者，p选自0；

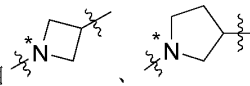
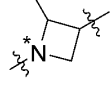
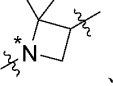
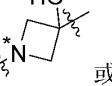
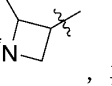
任选地，q选自0或1；或者，q选自0。

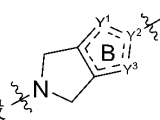
10. 如权利要求1-9任一项所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，其中L选自-NH-或-CH₂-，所述L任选地被一个或多个选自甲基、D或F的基团取代；或者，L选自-CH₂-。

11. 如权利要求1-10任一项所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，其中环A选自3-6元杂环烷基，所述环A除含有与L相连的N原子以外，另任选地含有1-3个独立地选自N或O的杂原子，所述环A任选地被一个或多个选自D、F、Cl、-OH、-C₁₋₄烷基、-OC₁₋₄烷基、-SH、-SC₁₋₄烷基、-NH₂、-NH(C₁₋₄烷基)或-N(C₁₋₄烷基)₂的基团取代；或者所述环A任选地被一个或多个选自-C₁₋₃亚烷基-OC₁₋₄烷基、-C₁₋₃亚烷基-NH(C₁₋₄烷基)或-C₁₋₃亚烷基-N(C₁₋₄烷基)₂的基团取代；

或者，环A选自氮杂环丁烷基、四氢吡咯基、哌啶基、二氮杂环丁烷基、咪唑啉基、哌嗪基、噁唑啉基或吗啉基，所述环A任选地被一个或多个选自D、F、Cl、-OH、-OC₁₋₄烷基、-SH、-SC₁₋₄烷基、-NH₂、-NH(C₁₋₄烷基)或-N(C₁₋₄烷基)₂的基团取代；或者，所述环A任选地被一个或多个-C₁₋₄烷基基团取代；或者所述环A任选地被一个或多个选自-C₁₋₃亚烷基-OC₁₋₄烷基的基团取代；

或者，环A选自，所述环A任选地被一个或多个选自-OH或-C₁₋₄烷基的基团取代；或者，所述环A任选地被一个或多个选自-OH、-C₁₋₄烷基或-C₁₋₃亚烷基-OC₁₋₄烷基的基团取代；

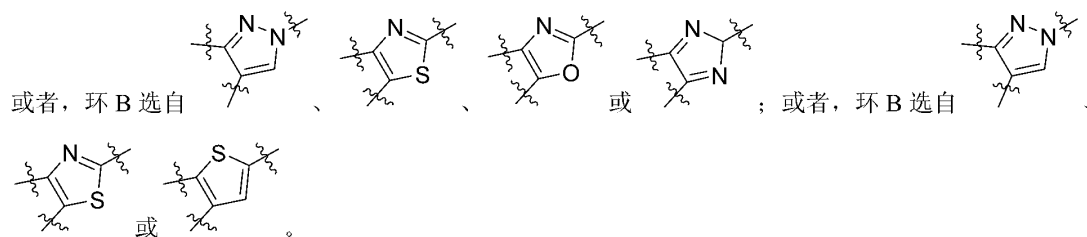
或者，环A选自、、、、或，其中，*

表示带*的氮原子一侧与L相连接，另一侧与结构片段相连接。

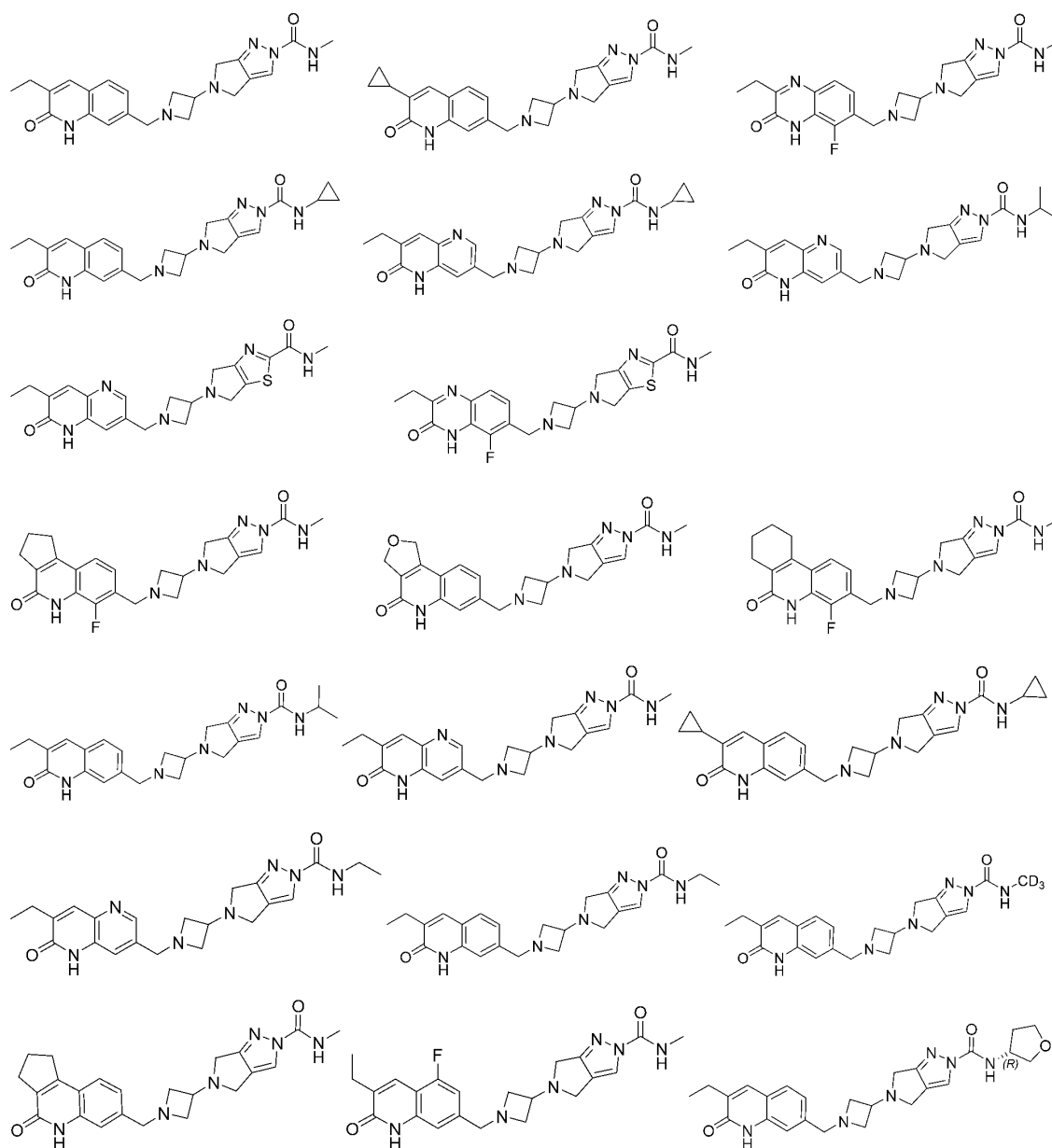
12. 如权利要求1-11任一项所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，其中环B选自芳香环，

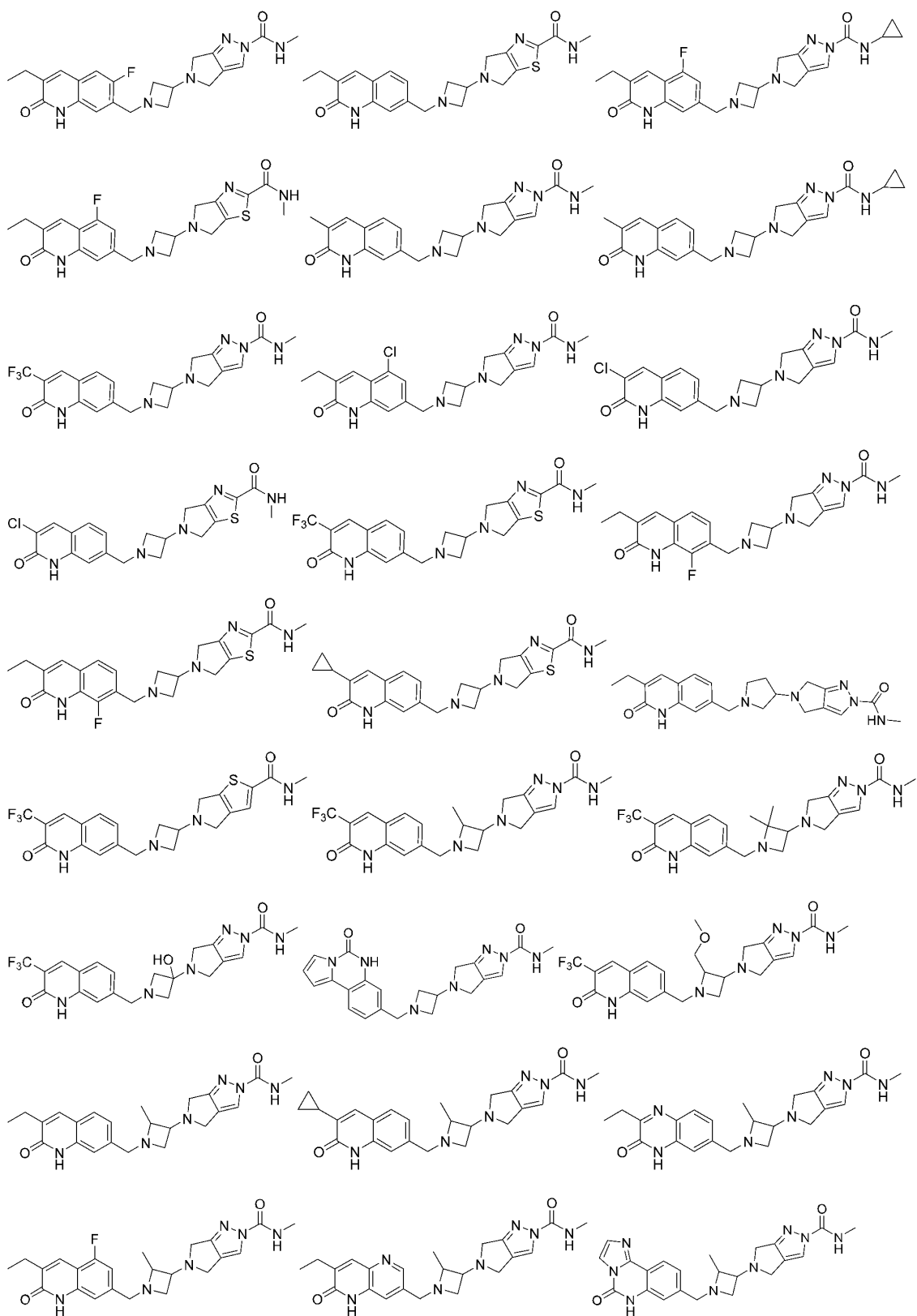
所述芳香环含有 1 个、2 个或 3 个选自 N、O 或 S 的杂原子；或者，环 B 选自 5 元芳香杂环，所述 5 元芳香杂环含有 1 个、2 个或 3 个选自 N、O 或 S 的杂原子；

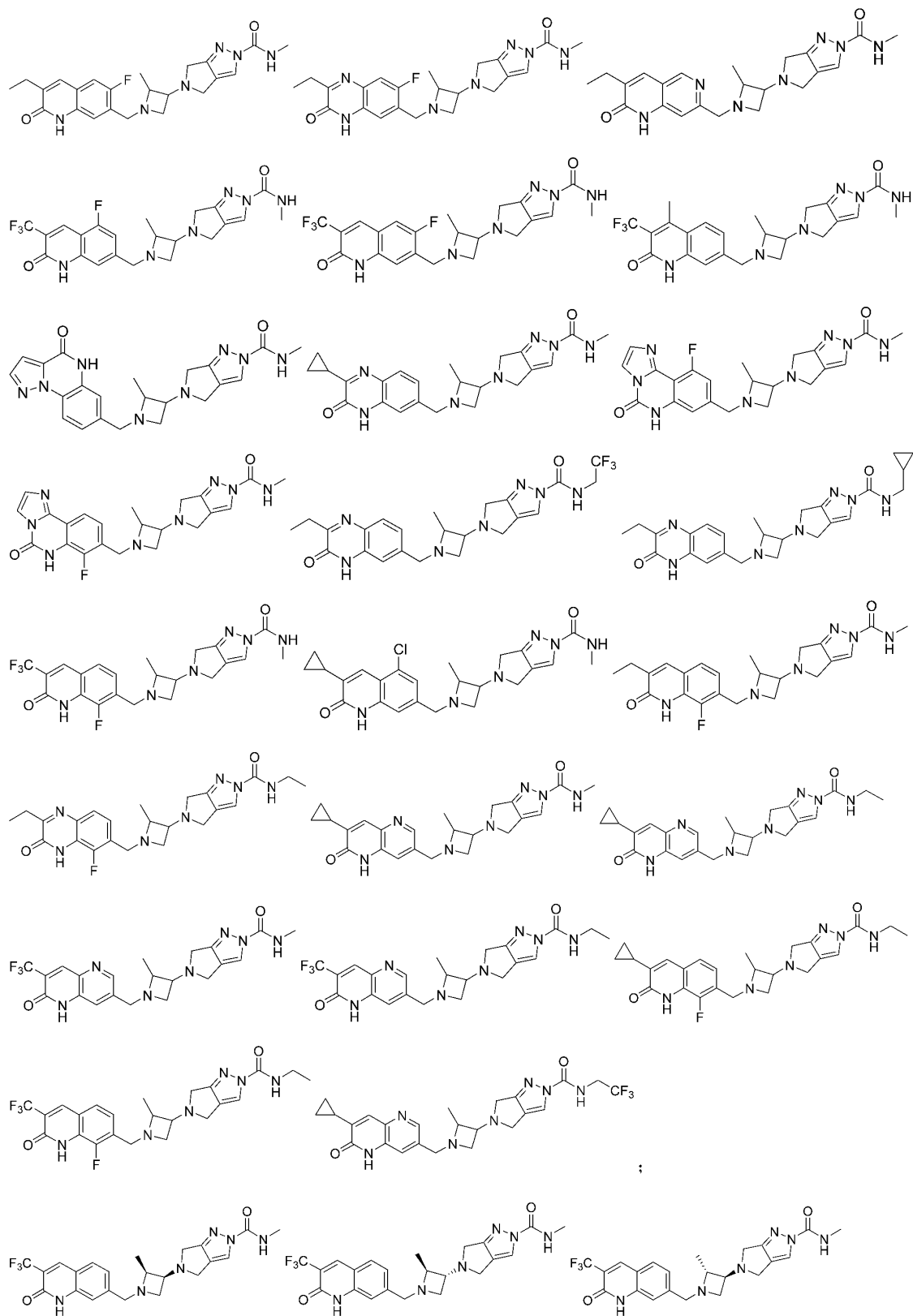
或者，环 B 选自吡唑环、吡咯环、噻唑环、噁唑环、异噁唑环、呋喃环、咪唑环或噻吩环；

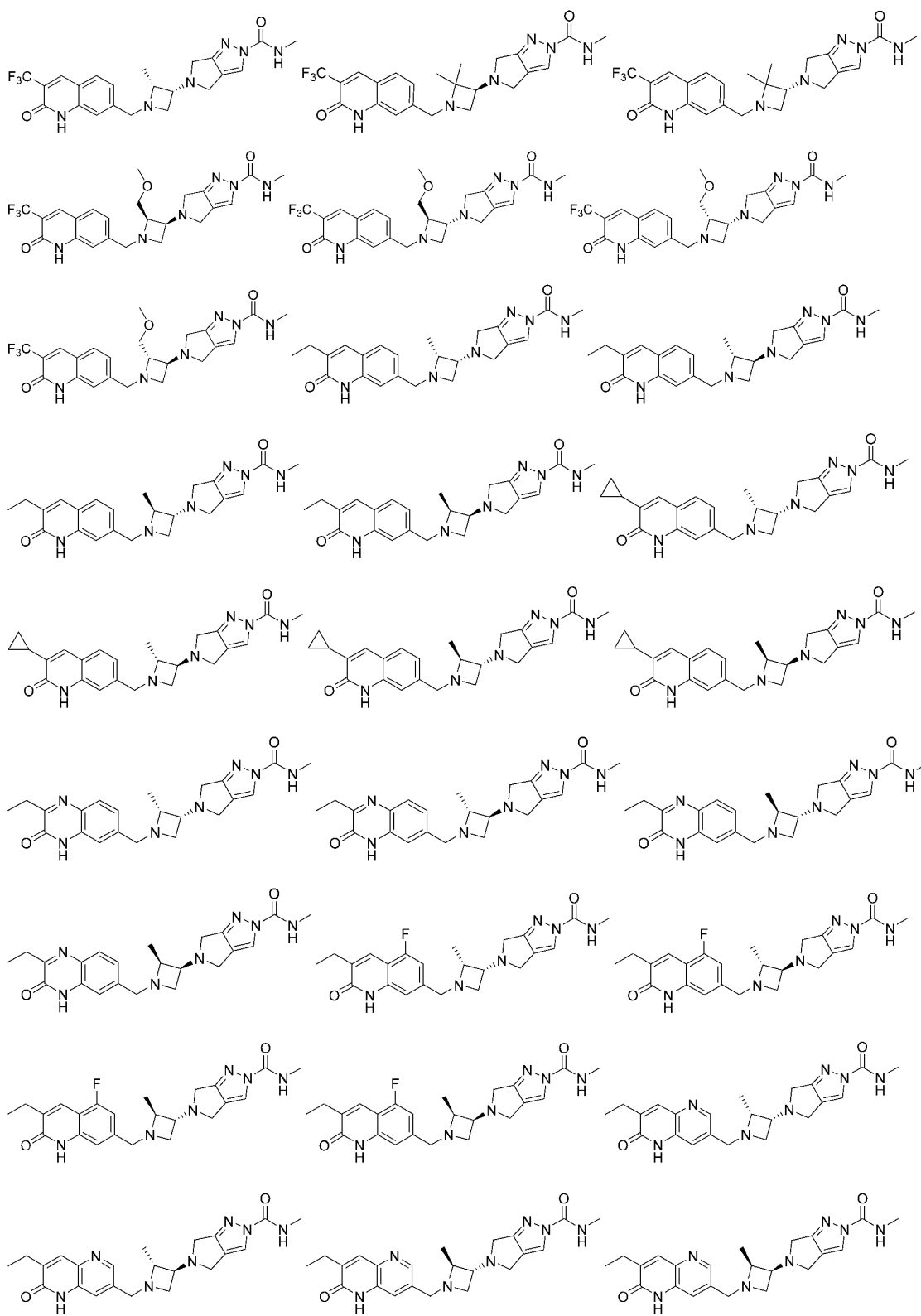


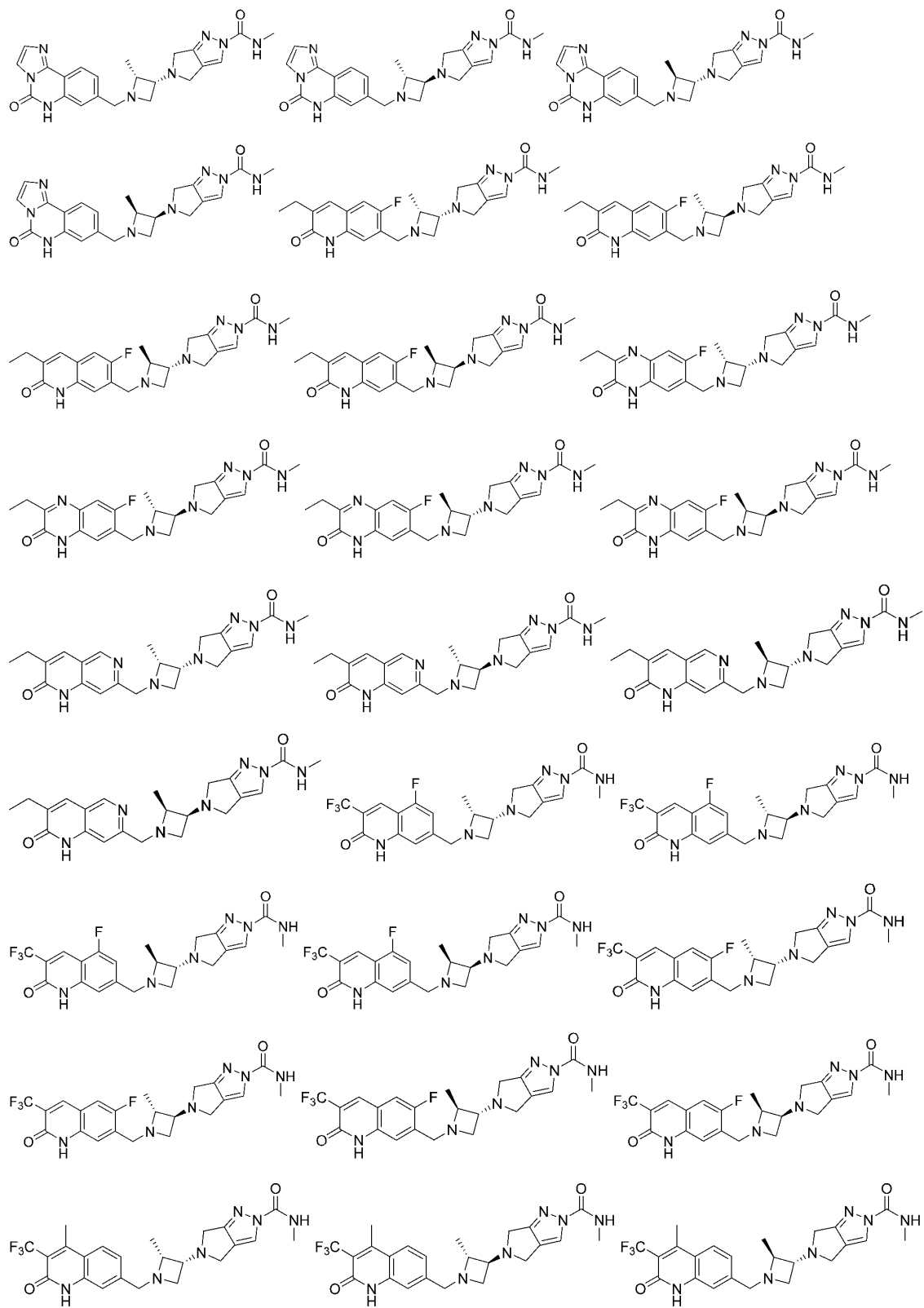
13. 以下化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐：

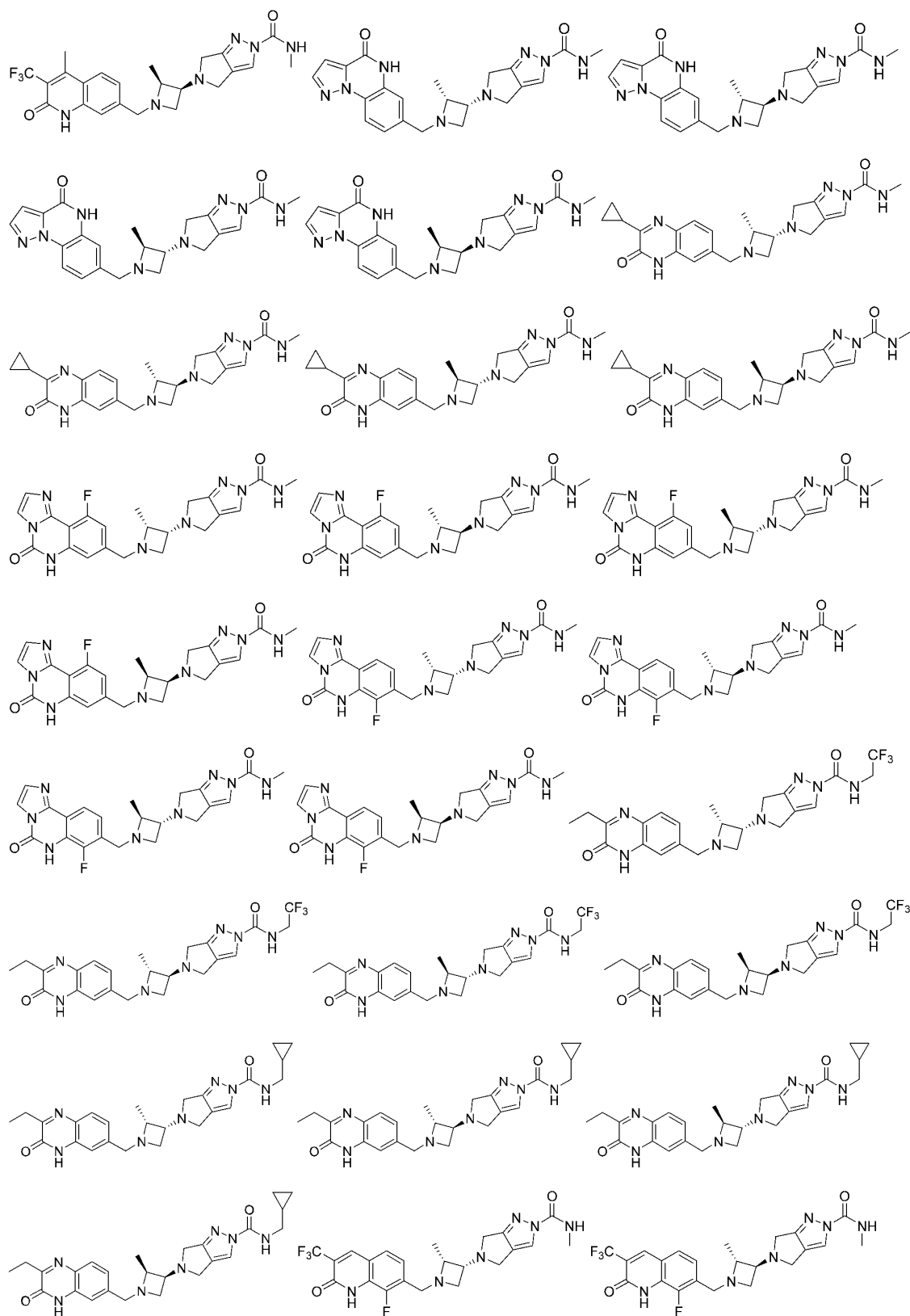


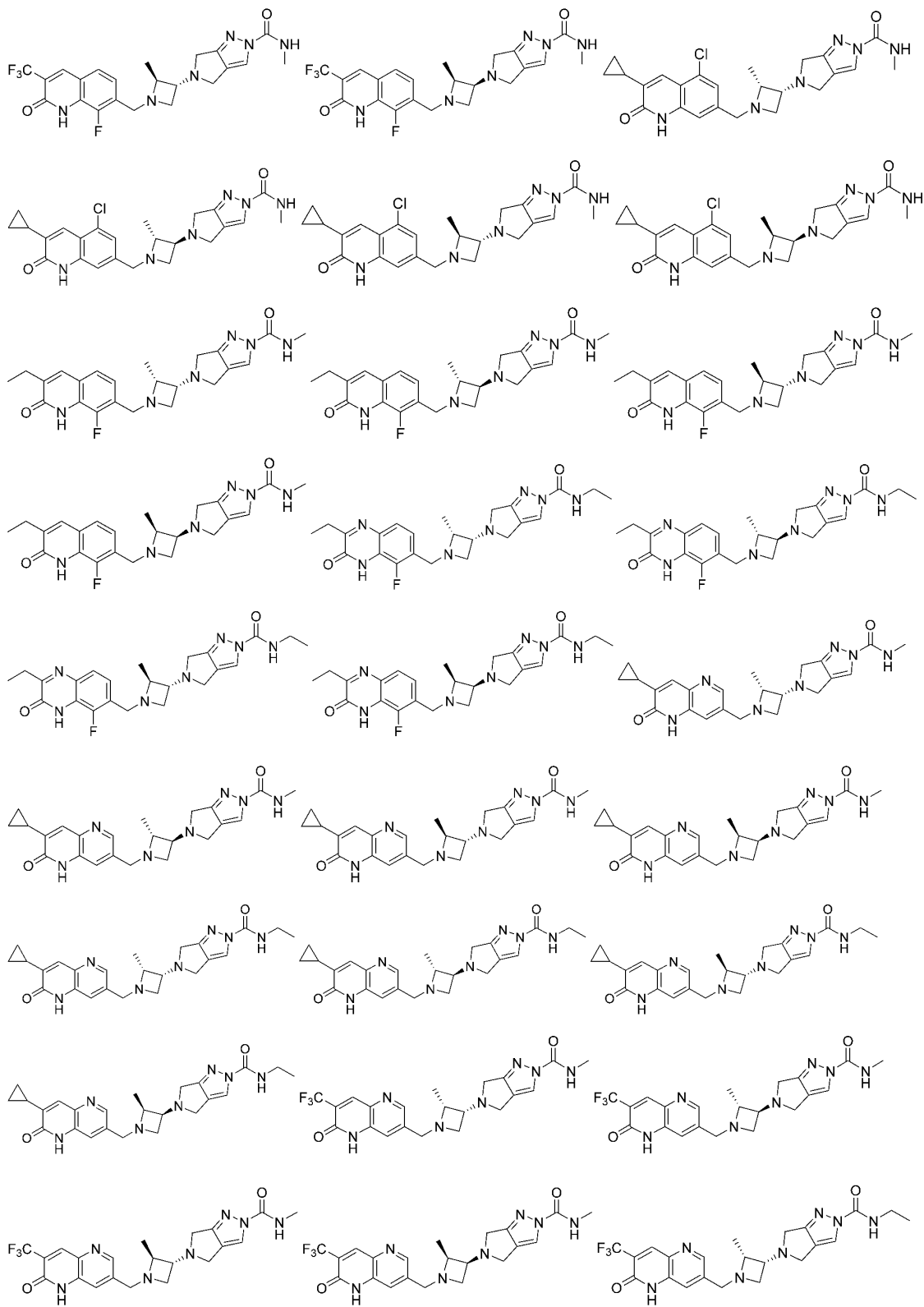


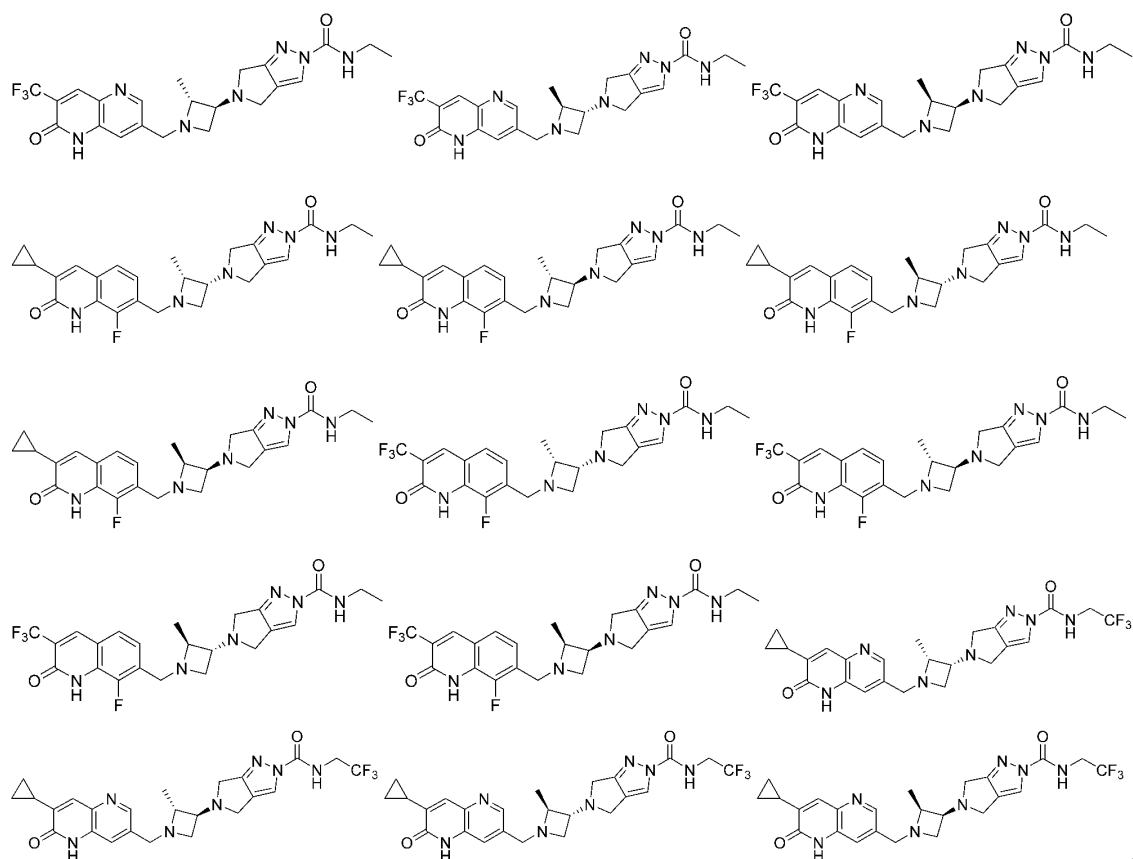












14. 药物组合物，其包含权利要求 1-13 任一项所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐。

15. 权利要求 1-13 任一项所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐、或权利要求 14 所述的药物组合物在制备治疗与 PARP1 相关的疾病的药物中的用途；任选地，所述与 PARP1 相关的疾病选自肿瘤或癌症；任选地，所述癌症选自乳腺癌、卵巢癌、结肠癌、胰腺癌或前列腺癌。