

一种含氮化合物及其应用

本申请要求申请日为 2022/6/30 的中国专利申请 2022107730353 的优先权。本申请要求申请日为 2023/01/16 的中国专利申请 202310066234.5 的优先权。本申请要求申请日为 2023/06/21 的中国专利申请 2023107394075 的优先权。本申请引用上述中国专利申请的全文。

技术领域

本发明涉及一种含氮化合物及其应用。

背景技术

人类有 46 条染色体（两组 23 条），但在癌症中，这个数字会发生变化，因为在细胞分裂过程中，会发生染色体分离，这会导致一种称为非整倍性的现象。非整倍性，即细胞中存在异常数量的染色体，不仅会导致常见的遗传疾病，而且也是癌细胞的标志。并非所有癌症都表现出非整倍性，但大约 90% 的实体瘤和 75% 的血瘤在一定程度上表现出非整倍性。

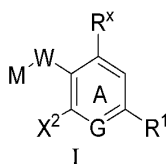
KIF18A 是驱动蛋白 kinesin-8 家族中的一员，是一种有丝分裂驱动蛋白，在细胞内能够依靠水解 ATP 释放的能量，以微管为轨道向正极方向运动。同时，KIF18A 定位在微管正极末端，可调控微管的动态不稳定性，发挥类似于微管解聚酶的活性。在有丝分裂过程中，KIF18A 能够调控纺锤体微管动力学和染色体振幅，对有丝分裂期染色体及时完成整列、维持基因组稳定和顺利完成有丝分裂具有关键作用。

KIF18A 蛋白在部分人类肿瘤细胞中过度表达（例如，乳腺癌、卵巢癌和结直肠癌等），并且与肿瘤侵袭和转移有关。在抑制 KIF18A 蛋白后，具有染色体不稳定的肿瘤细胞表现出有丝分裂延迟、多极纺锤体和细胞死亡增加。已经有较多抗有丝分裂药物在临床上用于癌症治疗，包括微管蛋白抑制剂，可以稳定微管蛋白或防止微管蛋白组装，由于微管蛋白是有丝分裂纺锤体的主要成分，因此这些药物对微管蛋白运动的破坏会导致有丝分裂停滞和肿瘤细胞生长抑制，但是由于微管蛋白抑制剂对正常细胞也有抑制作用，所以这类药物有较多的毒副作用。具有染色体不稳定性（CIN）特征的非整倍体癌细胞增殖依赖于 KIF18A 蛋白，但在二倍体细胞中增殖不依赖于 KIF18A 蛋白。从而导致抑制 KIF18A 蛋白活性对正常细胞影响较小，有选择性地抑制肿瘤细胞增殖，所以 KIF18A 抑制剂在正常细胞和肿瘤细胞之间的选择性可以使其产生较好的治疗窗口，对肿瘤治疗有较好的临床应用前景。

发明内容

本发明所要解决的技术问题是现有技术中 KIF18A 抑制剂结构单一的问题，而提供了一种含氮化合物及其应用。本发明的含氮化合物可有效抑制 KIF18A 蛋白在部分人类肿瘤细胞中过度表达。

本发明提供了一种如式 1 所示的含氮化合物、其药学上可接受的盐、其立体异构体、其互变异构体、其代谢物、其前药、其同位素标记的衍生物、其溶剂合物或其药学上可接受的盐的溶剂合物，



其中, R^x 为 3-6 元单环烷基、5-6 元单环杂环烷基、6-9 元桥环杂环烷基、7-9 元螺环杂环烷基、被一个或多个 R^{x-1} 取代的 5-6 元单环杂环烷基、被一个或多个 R^{x-2} 取代的 6-9 元桥环杂环烷基、被一个或多个 R^{x-3} 取代的 7-9 元螺环杂环烷基或被一个或多个 R^{x-4} 取代的 3-6 元单环烷基; 所述“5-6 元单环杂环烷基”、所述“6-9 元桥环杂环烷基”、所述“7-9 元螺环杂环烷基”、所述“被一个或多个 R^{x-1} 取代的 5-6 元单环杂环烷基”、所述“被一个或多个 R^{x-2} 取代的 6-9 元桥环杂环烷基”和所述“被一个或多个 R^{x-3} 取代的 7-9 元螺环杂环烷基”中, 杂原子独立地由 1 个 N 原子和 0、1 或 2 个 X 原子组成, 所述的 X 原子独立地选自 N、O 和 S 中的 1 种或 2 种; 所述“5-6 元单环杂环烷基”、所述“6-9 元桥环杂环烷基”、所述“7-9 元螺环杂环烷基”、所述“被一个或多个 R^{x-1} 取代的 5-6 元单环杂环烷基”、所述“被一个或多个 R^{x-2} 取代的 6-9 元桥环杂环烷基”和所述“被一个或多个 R^{x-3} 取代的 7-9 元螺环杂环烷基”通过 N 原子与环 A 相连;

各 R^{x-1} 、 R^{x-2} 、 R^{x-3} 和 R^{x-4} 分别独立地为卤素、 R^{N-10k} 、 R^{N-10l} 、 C_{1-6} 烷基、被一个或多个卤素取代的 C_{1-6} 烷基、 $-OR^{N-a}$ 、被一个或多个卤素取代的 C_{1-6} 烷氧基、CN、 $-NR^{N-a}R^{N-a}$ 或氧代;

R^1 为 $-L-R^{1-1}$;

L 为 $^*-NHSO_2-$ 、 $-NH-$ 、 $^*-NHC(O)-$ 、 $-NHC(O)NH-$ 、 $^*-SO_2NH-$ 或 $-SO_2-$; * 表示与环 A 相连的一端;

R^{1-1} 为 C_{1-6} 烷基、3-6 元单环烷基、4-8 元单环杂环烷基、被一个或多个 R^a 取代的 C_{1-6} 烷基或被一个或多个 R^b 取代的 3-6 元单环烷基; 所述 4-8 元单环杂环烷基中, 杂原子独立地选自 N、O 和 S 中的 1 种、2 种或 3 种, 杂原子数独立地为 1、2、3 或 4 个;

各 R^a 分别独立地为羟基、卤素或 $-NH(R^{a-1})$;

R^{a-1} 为 C_{1-6} 烷基;

各 R^b 分别独立地为 C_{1-6} 烷基或被一个或多个羟基取代的 C_{1-6} 烷基;

G 为 C(R^{10}) 或 N; R^{10} 为 H、卤素、 C_{1-6} 烷基、被一个或多个卤素取代的 C_{1-6} 烷基、 $-OH$ 、 $-O-R^{N-8a}$ 或 $-O-R^{N-8b}$;

M 为苯基、萘基、5 元杂芳基、6 元杂芳基、9-10 元杂芳基、6 元杂环烯基、被一个或多个 R^2 取代的 6 元杂芳基、被一个或多个 R^3 取代的 9-10 元杂芳基、被一个或多个 R^4 取代的 6 元杂环烯基、被一个或多个 R^5 取代的苯基、被一个或多个 R^5 取代的萘基或被一个或多个 R^6 取代的 5 元杂芳基; 所述“5 元杂芳基”、“6 元杂芳基”、“9-10 元杂芳基”、“6 元杂环烯基”、“被一个或多个 R^2 取代的 6 元杂芳基”、“被一个或多个 R^3 取代的 9-10 元杂芳基”、“被一个或多个 R^4 取代的 6 元杂环烯基”和“被一个或多个 R^6 取代的 5 元杂芳基”中, 杂原子独立地选自 N、O 和 S 中的 1 种、2 种或 3 种, 杂原子数独立地为 1、2、3 或 4 个;

各 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 分别独立地为氧代、卤素、 R^{N-4a} 、 R^{N-4b} 、 C_{1-6} 烷基、被一个或多个卤素取代的 C_{1-6} 烷基、氰基、 C_{1-6} 烷氧基、 $-O-R^{N-6a}$ 或 $-Y-R^{N-13}$;

R^{N-6a} 为含有 0、1、2 或 3 个 N 原子和 0、1 或 2 个选自 O 和 S 的原子的饱和的或部分饱和的 3 元、4 元、5 元或 6 元单环；

Y 为 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-N(C_{1-6} \text{ 烷基})-C_{1-6}$ 烷基、 $-C(=O)NR^{N-a}R^{N-a}(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 、 $-O-$ 、 $-O-C_{1-6}$ 烷基、S、 $S=O$ 、 $S(=O)_2$ 、 $-S(=O)(=N-R^{N-13})$ -或 $-S(=O)(=NH)-$ ；

R^{N-13} 为 R^{N-13a} 或 R^{N-13b} ；

各 R^{N-4a} 、 R^{N-8a} 、 R^{N-10k} 和 R^{N-13a} 分别独立地选自由以下组成的组：含有 0、1、2 或 3 个 N 原子和 0、1 或 2 个选自 O 和 S 的原子的饱和的、部分饱和的或不饱和的 3 元、4 元、5 元、6 元或 7 元单环或 4 元、5 元、6 元、7 元、8 元、9 元、10 元、11 元或 12 元双环，其被选自以下的 0、1、2 或 3 个基团取代：卤素、 C_{1-6} 烷基、被一个或多个卤素取代的 C_{1-6} 烷基、 $-OR^{N-a}$ 、被一个或多个卤素取代的 C_{1-6} 烷氧基、CN、 $-C(=O)R^{N-b}$ 、 $-C(=O)OR^{N-a}$ 、 $-C(=O)NR^{N-a}R^{N-a}$ 、 $-C(=NR^{N-a})NR^{N-a}R^{N-a}$ 、 $-OC(=O)R^{N-b}$ 、 $-OC(=O)NR^{N-a}R^{N-a}$ 、 $-OC_{1-6}$ 烷基 $NR^{N-a}R^{N-a}$ 、 $-OC_{1-6}$ 烷基 OR^{N-a} 、 $-SR^{N-a}$ 、 $-S(=O)R^{N-b}$ 、 $-S(=O)_2R^{N-b}$ 、 $-S(=O)_2NR^{N-a}R^{N-a}$ 、 $-NR^{N-a}R^{N-a}$ 、 $-N(R^{N-a})C(=O)R^{N-b}$ 、 $-N(R^{N-a})C(=O)OR^{N-b}$ 、 $-N(R^{N-a})C(=O)NR^{N-a}R^{N-a}$ 、 $-N(R^{N-a})C(=NR^{N-a})NR^{N-a}R^{N-a}$ 、 $-N(R^{N-a})S(=O)_2R^{N-b}$ 、 $-N(R^{N-a})S(=O)_2NR^{N-a}R^{N-a}$ 、 $-NR^{N-a}C_{1-6}$ 烷基 NR^{N-a} 、 $-NR^{N-a}C_{1-6}$ 烷基 OR^{N-a} 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $NR^{N-a}R^{N-a}$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 OR^{N-a} 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $N(R^{N-a})C(=O)R^{N-b}$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $OC(=O)R^{N-b}$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $C(=O)NR^{N-a}R^{N-a}$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $C(=O)OR^{N-a}$ 、 R^{N-14} 和氧代；

各 R^{N-4b} 、 R^{N-8b} 、 R^{N-10l} 和 R^{N-13b} 分别独立地为被选自卤素、 $-OR^{N-a}$ 、被一个或多个卤素取代的 C_{1-6} 烷氧基和 CN 中的 0、1、2、3、4 或 5 个基团取代的 C_{1-6} 烷基；

各 R^{N-14} 分别独立地选自由以下组成的组：含有 0、1、2 或 3 个 N 原子和 0 或 1 个选自 O 和 S 的原子的饱和的、部分饱和的或不饱和的 3 元、4 元、5 元、6 元或 7 元单环或 4 元、5 元、6 元、7 元、8 元、9 元、10 元、11 元或 12 元双环，其被选自以下的 0、1、2 或 3 个基团取代：卤素、 C_{1-6} 烷基、被一个或多个卤素取代的 C_{1-6} 烷基、 $-OR^{N-a}$ 、被一个或多个卤素取代的 C_{1-6} 烷氧基、CN、 $-C(=O)R^{N-b}$ 、 $-C(=O)OR^{N-a}$ 、 $-C(=O)NR^{N-a}R^{N-a}$ 、 $-C(=NR^{N-a})NR^{N-a}R^{N-a}$ 、 $-OC(=O)R^{N-b}$ 、 $-OC(=O)NR^{N-a}R^{N-a}$ 、 $-OC_{1-6}$ 烷基 $NR^{N-a}R^{N-a}$ 、 $-OC_{1-6}$ 烷基 OR^{N-a} 、 $-SR^{N-a}$ 、 $-S(=O)R^{N-b}$ 、 $-S(=O)_2R^{N-b}$ 、 $-S(=O)_2NR^{N-a}R^{N-a}$ 、 $-NR^{N-a}R^{N-a}$ 、 $-N(R^{N-a})C(=O)R^{N-b}$ 、 $-N(R^{N-a})C(=O)OR^{N-b}$ 、 $-N(R^{N-a})C(=O)NR^{N-a}R^{N-a}$ 、 $-N(R^{N-a})C(=NR^{N-a})NR^{N-a}R^{N-a}$ 、 $-N(R^{N-a})S(=O)_2R^{N-b}$ 、 $-N(R^{N-a})S(=O)_2NR^{N-a}R^{N-a}$ 、 $-NR^{N-a}C_{1-6}$ 烷基 $NR^{N-a}R^{N-a}$ 、 $-NR^{N-a}C_{1-6}$ 烷基 OR^{N-a} 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $NR^{N-a}R^{N-a}$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 OR^{N-a} 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $N(R^{N-a})C(=O)R^{N-b}$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $OC(=O)R^{N-b}$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $C(=O)NR^{N-a}R^{N-a}$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $C(=O)OR^{N-a}$ 和氧代；

各 R^{N-a} 分别独立地为 H 或 R^{N-b} ；

各 R^{N-b} 分别独立地为 C_{1-6} 烷基、苯基或苄基，其中所述 C_{1-6} 烷基被选自以下的 0、1、2 或 3 个取代基取代：卤素、 $-OH$ 、 $-OC_{1-6}$ 烷基、 $-NH_2$ 、 $-NHC_{1-6}$ 烷基、 $-OC(=O)C_{1-6}$ 烷基或 $-N(C_{1-6} \text{ 烷基})C_{1-6}$ 烷基；并且所述苯基或苄基被选自以下的 0、1、2 或 3 个取代基取代：卤素、 C_{1-6} 烷基、被一个或多个卤素取代的 C_{1-6} 烷基、 $-OH$ 、 $-OC_{1-6}$ 烷基、 $-NH_2$ 、 $-NHC_{1-6}$ 烷基、 $-OC(=O)C_{1-6}$ 烷基或 $-N(C_{1-6} \text{ 烷基})C_{1-6}$ 烷基；

W 和 X^2 的定义如下任一方案所述：

方案 1：W 为 $^*-CONR^W-$ ； X^2 为 R^{W-1} ；* 表示与环 A 相连的一端；

方案 2: W 为 $^*\text{-NR}^W\text{CO-}$; X^2 为 R^{W-1} ; * 表示与环 A 相连的一端;

方案 3: W 为 $^*\text{-C(=X}^1\text{)NR}^W\text{-}$; X^1 、 X^2 及其间的 C 原子一起形成 6 元杂芳基; 所述 6 元杂芳基中, 杂原子选自 N、O 和 S 中的 1 种、2 种或 3 种, 杂原子数为 1、2 或 3 个; * 表示与环 A 相连的一端;

R^W 为 H、 C_{1-6} 烷基或被一个或多个卤素取代的 C_{1-6} 烷基;

R^{W-1} 为 H、卤素、 C_{1-6} 烷基或被一个或多个卤素取代的 C_{1-6} 烷基;

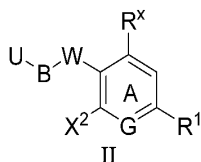
且, 所述如式 I 所示的化合物满足以下条件中的 1 个、2 个或 3 个:

条件 1: R^x 为 6-9 元桥环杂环烷基或被一个或多个 R^{x-2} 取代的 6-9 元桥环杂环烷基;

条件 2: M 为萘基、5 元杂芳基、9-10 元杂芳基、6 元杂环烯基、被一个或多个 R^5 取代的萘基、被一个或多个 R^6 取代的 5 元杂芳基、被一个或多个 R^3 取代的 9-10 元杂芳基或被一个或多个 R^4 取代的 6 元杂环烯基;

条件 3: W 为 $^*\text{-C(=X}^1\text{)NR}^W\text{-}$; X^1 、 X^2 及其间的 C 原子一起形成 6 元杂芳基。

本发明提供了一种如式 II 所示的含氮化合物、其药学上可接受的盐、其立体异构体、其互变异构体、其代谢物、其前药、其同位素标记的衍生物、其溶剂合物或其药学上可接受的盐的溶剂合物,



其中, R^x 为 3-6 元单环环烷基、5-6 元单环杂环烷基、6-9 元桥环杂环烷基、7-9 元螺环杂环烷基、被一个或多个 R^{x-1} 取代的 5-6 元单环杂环烷基、被一个或多个 R^{x-2} 取代的 6-9 元桥环杂环烷基、被一个或多个 R^{x-3} 取代的 7-9 元螺环杂环烷基或被一个或多个 R^{x-4} 取代的 3-6 元单环环烷基; 所述“5-6 元单环杂环烷基”、所述“6-9 元桥环杂环烷基”、所述“7-9 元螺环杂环烷基”、所述“被一个或多个 R^{x-1} 取代的 5-6 元单环杂环烷基”、所述“被一个或多个 R^{x-2} 取代的 6-9 元桥环杂环烷基”和所述“被一个或多个 R^{x-3} 取代的 7-9 元螺环杂环烷基”中, 杂原子独立地由 1 个 N 原子和 0、1 或 2 个 X 原子组成, 所述的 X 原子独立地选自 N、O 和 S 中的 1 种或 2 种; 所述“5-6 元单环杂环烷基”、所述“6-9 元桥环杂环烷基”、所述“7-9 元螺环杂环烷基”、所述“被一个或多个 R^{x-1} 取代的 5-6 元单环杂环烷基”、所述“被一个或多个 R^{x-2} 取代的 6-9 元桥环杂环烷基”和所述“被一个或多个 R^{x-3} 取代的 7-9 元螺环杂环烷基”通过 N 原子与环 A 相连;

各 R^{x-1} 、 R^{x-2} 、 R^{x-3} 和 R^{x-4} 分别独立地为卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、被一个或多个卤素取代的 C_{1-6} 烷基或被一个或多个卤素取代的 C_{1-6} 烷氧基;

R^1 为 -L-R^{1-1} ;

L 为 $^*\text{-NH}\text{SO}_2\text{-}$ 、 -NH- 、 $^*\text{-NHC(O)-}$ 、 -NHC(O)NH- 、 $^*\text{-SO}_2\text{NH-}$ 或 $\text{-SO}_2\text{-}$; * 表示与环 A 相连的一端;

R^{1-1} 为 C_{1-6} 烷基、3-6 元单环环烷基、4-8 元单环杂环烷基、被一个或多个 R^a 取代的 C_{1-6} 烷基或被一个或多个 R^b 取代的 3-6 元单环环烷基; 所述 4-8 元单环杂环烷基中, 杂原子独立地选自 N、O 和 S 中的 1 种、2 种或 3 种, 杂原子数独立地为 1、2、3 或 4 个;

各 R^a 分别独立地为羟基、卤素或 $\text{-NH(R}^{a-1}\text{)}$;

R^{a-1} 为 C_{1-6} 烷基;

各 R^b 分别独立地为 C_{1-6} 烷基、被一个或多个羟基取代的 C_{1-6} 烷基;

B 为苯基、萘基、5 元杂芳基、6 元杂芳基、9-10 元杂芳基、6 元杂环烯基、被一个或多个 R^2 取代的 6 元杂芳基、被一个或多个 R^3 取代的 9-10 元杂芳基、被一个或多个 R^4 取代的 6 元杂环烯基、被一个或多个 R^5 取代的苯基、被一个或多个 R^5 取代的萘基或被一个或多个 R^6 取代的 5 元杂芳基; 所述“5 元杂芳基”、“6 元杂芳基”、“9-10 元杂芳基”、“6 元杂环烯基”、“被一个或多个 R^2 取代的 6 元杂芳基”、“被一个或多个 R^3 取代的 9-10 元杂芳基”、“被一个或多个 R^4 取代的 6 元杂环烯基”和“被一个或多个 R^6 取代的 5 元杂芳基”中, 杂原子独立地选自 N、O 和 S 中的 1 种、2 种或 3 种, 杂原子数独立地为 1、2、3 或 4 个;

各 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 分别独立地为卤素、氰基、氧代基 ($=O$)、 C_{1-6} 烷基或被一个或多个卤素取代的 C_{1-6} 烷基;

U 为 3-10 元环烷基、4-10 元杂环烷基、6-10 元芳基、5-10 元杂芳基、被一个或多个 R^{2-1} 取代的 3-10 元环烷基、被一个或多个 R^{2-2} 取代的 4-10 元杂环烷基或被一个或多个 R^{2-3} 取代的 5-10 元杂芳基; 所述“5-10 元杂芳基”、“4-10 元杂环烷基”、“被一个或多个 R^{2-2} 取代的 4-10 元杂环烷基”和“被一个或多个 R^{2-3} 取代的 5-10 元杂芳基”中, 杂原子独立地选自 N、O 和 S 中的 1 种、2 种或 3 种, 杂原子数独立地为 1、2、3 或 4 个;

各 R^{2-1} 、 R^{2-2} 和 R^{2-3} 分别独立地为卤素、 C_{1-6} 烷基、氧代基、CN、羟基、3-6 元单环环烷基、被一个或多个卤素取代的 C_{1-6} 烷基、被一个或多个卤素取代的 C_{1-6} 烷氧基、被一个或多个卤素取代的 3-6 元单环环烷基或 C_{1-6} 烷氧基;

W 和 X^2 的定义如下任一方案所述:

(1) W 为 $^*-CONR^W-$; X^2 为 R^{W-1} ; *表示与环 A 相连的一端;

(2) W 为 $^*-NR^WCO-$; X^2 为 R^{W-1} ; *表示与环 A 相连的一端;

(3) W 为 $^*-C(=X^1)NR^W-$; X^1 、 X^2 及其间的 C 原子一起形成 6 元杂芳基; 所述 6 元杂芳基中, 杂原子选自 N、O 和 S 中的 1 种、2 种或 3 种, 杂原子数为 1、2 或 3 个; *表示与环 A 相连的一端;

R^W 为 H、 C_{1-6} 烷基或被一个或多个卤素取代的 C_{1-6} 烷基;

R^{W-1} 为 H、卤素、 C_{1-6} 烷基或被一个或多个卤素取代的 C_{1-6} 烷基;

G 为 $C(R^{10})$ 或 N;

R^{10} 为 H、卤素、 C_{1-6} 烷基、羟基或被一个或多个卤素取代的 C_{1-6} 烷基;

且, 所述如式 II 所示的化合物满足以下条件中的 1 个、2 个或 3 个:

(1) R^x 为 6-9 元桥环杂环烷基或被一个或多个 R^{x-2} 取代的 6-9 元桥环杂环烷基;

(2) B 为萘基、5 元杂芳基、9-10 元杂芳基、6 元杂环烯基、被一个或多个 R^5 取代的萘基、被一个或多个 R^6 取代的 5 元杂芳基、被一个或多个 R^3 取代的 9-10 元杂芳基或被一个或多个 R^4 取代的 6 元杂环烯基;

(3) W 为 $^*-C(=X^1)NR^W-$; X^1 、 X^2 及其间的 C 原子一起形成 6 元杂芳基。

在某一方案中,所述的如式 II 所示含氮化合物、其药学上可接受的盐、其立体异构体、其互变异构体、其代谢物、其前药、其同位素标记的衍生物、其溶剂合物或其药学上可接受的盐的溶剂合物中,所述如式 II 所示含氮化合物中某些基团的定义如下所述,其余基团的定义如其他任一方案所述(以下简称“在某一方案中”):

R^x 为 6-9 元桥环杂环烷基、7-9 元螺环杂环烷基、被一个或多个 R^{x-2} 取代的 6-9 元桥环杂环烷基;所述“6-9 元桥环杂环烷基”、所述“7-9 元螺环杂环烷基”和所述“被一个或多个 R^{x-2} 取代的 6-9 元桥环杂环烷基”中,杂原子独立地由 1 个 N 原子和 0、1 或 2 个 X 原子组成,所述的 X 原子独立地选自 N、O 和 S 中的 1 种或 2 种;所述“6-9 元桥环杂环烷基”、所述“7-9 元螺环杂环烷基”和所述“被一个或多个 R^{x-2} 取代的 6-9 元桥环杂环烷基”通过 N 原子与环 A 相连;

各 R^{x-2} 分别独立地为 C_{1-6} 烷基;

R^1 为 $-L-R^{1-1}$;

L 为 $^*-NHSO_2-$; *表示与环 A 相连的一端;

R^{1-1} 为 C_{1-6} 烷基、被一个或多个 R^a 取代的 C_{1-6} 烷基或被一个或多个 R^b 取代的 3-6 元单环环烷基;

各 R^a 分别独立地为羟基;

各 R^b 分别独立地为 C_{1-6} 烷基;

B 为 5 元杂芳基、9-10 元杂芳基、被一个或多个 R^2 取代的 6 元杂芳基、被一个或多个 R^3 取代的 9-10 元杂芳基;所述“5 元杂芳基”、“9-10 元杂芳基”、“被一个或多个 R^2 取代的 6 元杂芳基”和“被一个或多个 R^3 取代的 9-10 元杂芳基”中,杂原子独立地选自 N、O 和 S 中的 1 种、2 种或 3 种,杂原子数独立地为 1、2、3 或 4 个;

各 R^2 分别独立地为 C_{1-6} 烷基;

各 R^3 分别独立地为卤素、 C_{1-6} 烷基或被一个或多个卤素取代的 C_{1-6} 烷基;

U 为 3-10 元环烷基、4-10 元杂环烷基、被一个或多个 R^{2-1} 取代的 3-10 元环烷基或被一个或多个 R^{2-2} 取代的 4-10 元杂环烷基;所述“4-10 元杂环烷基”或“被一个或多个 R^{2-2} 取代的 4-10 元杂环烷基”中,杂原子独立地选自 N、O 和 S 中的 1 种、2 种或 3 种,杂原子数独立地为 1、2、3 或 4 个;

各 R^{2-1} 、 R^{2-2} 和 R^{2-3} 分别独立地为卤素;

W 和 X^2 的定义如下任一方案所述:

(1) W 为 $^*-CONR^W-$; X^2 为 R^{W-1} ; *表示与环 A 相连的一端;

(2) W 为 $^*-C(=X^1)NR^W-$; X^1 、 X^2 及其间的 C 原子一起形成 6 元杂芳基;所述 6 元杂芳基中,杂原子选自 N、O 和 S 中的 1 种、2 种或 3 种,杂原子数为 1、2 或 3 个; *表示与环 A 相连的一端;

R^W 为 H; R^{W-1} 为 H;

G 为 $C(R^{10})$ 或 N;

R^{10} 为 H;

且,所述如式 II 所示的化合物满足以下条件中的 1 个、2 个或 3 个:

(1) R^x 为 6-9 元桥环杂环烷基或被一个或多个 R^{x-2} 取代的 6-9 元桥环杂环烷基;

(2) B 为萘基、5 元杂芳基、9-10 元杂芳基、6 元杂环烯基、被一个或多个 R^5 取代的萘基、被一个或多个 R^6 取代的 5 元杂芳基、被一个或多个 R^3 取代的 9-10 元杂芳基或被一个或多个 R^4 取代的 6 元杂环烯基；

(3) W 为 $^*-C(=X^1)NR^W$ ； X^1 、 X^2 及其间的 C 原子一起形成 6 元杂芳基。

在某一方案中， R^x 为 6-9 元桥环杂环烷基、7-9 元螺环杂环烷基、被一个或多个 R^{x-2} 取代的 6-9 元桥环杂环烷基；所述“6-9 元桥环杂环烷基”、所述“7-9 元螺环杂环烷基”和所述“被一个或多个 R^{x-2} 取代的 6-9 元桥环杂环烷基”中，杂原子独立地由 1 个 N 原子和 0、1 或 2 个 X 原子组成，所述的 X 原子独立地选自 N、O 和 S 中的 1 种或 2 种；所述“6-9 元桥环杂环烷基”、所述“7-9 元螺环杂环烷基”和所述“被一个或多个 R^{x-2} 取代的 6-9 元桥环杂环烷基”通过 N 原子与环 A 相连；

各 R^{x-2} 分别独立地为 C_{1-6} 烷基；

R^1 为 $-L-R^{1-1}$ ；

L 为 $^*-NHSO_2-$ ；* 表示与环 A 相连的一端；

R^{1-1} 为 C_{1-6} 烷基、被一个或多个 R^a 取代的 C_{1-6} 烷基或被一个或多个 R^b 取代的 3-6 元单环环烷基；

各 R^a 分别独立地为羟基；

各 R^b 分别独立地为 C_{1-6} 烷基；

B 为 9-10 元杂芳基、被一个或多个 R^2 取代的 6 元杂芳基、被一个或多个 R^3 取代的 9-10 元杂芳基；所述“5 元杂芳基”、“9-10 元杂芳基”、“被一个或多个 R^2 取代的 6 元杂芳基”和“被一个或多个 R^3 取代的 9-10 元杂芳基”中，杂原子独立地选自 N、O 和 S 中的 1 种、2 种或 3 种，杂原子数独立地为 1、2、3 或 4 个；当所述 9-10 元杂芳基为 9 元杂芳基，杂原子数为 2 个时，杂原子独立地选择为 N 或 O 中的 1 种或 2 种；当所述 9-10 元杂芳基为 9 元杂芳基，杂原子数为 3 个时，杂原子为 N；当所述 9-10 元杂芳基为 10 元杂芳基，杂原子为 N，杂原子数为 2 个时，杂原子位于不同的环上；

当 B 为被一个或多个 R^2 取代的 6 元杂芳基时， R^x 为 8-9 元桥环杂环烷基；所述“8-9 元桥环杂环烷基”中，杂原子独立地由 1 个 N 原子和 0、1 或 2 个 X 原子组成，所述的 X 原子独立地选自 N、O 和 S 中的 1 种或 2 种；所述“8-9 元桥环杂环烷基”通过 N 原子与环 A 相连；

各 R^2 分别独立地为 C_{1-6} 烷基；

各 R^3 分别独立地为卤素或 C_{1-6} 烷基；

U 为 4-10 元杂环烷基或被一个或多个 R^{2-2} 取代的 4-10 元杂环烷基；所述“4-10 元杂环烷基”或“被一个或多个 R^{2-2} 取代的 4-10 元杂环烷基”中，杂原子独立地选自 N、O 和 S 中的 1 种、2 种或 3 种，杂原子数独立地为 2、3 或 4 个；

各 R^{2-2} 分别独立地为卤素；

W 为 $^*-CONR^W$ ； X^2 为 R^{W-1} ；* 表示与环 A 相连的一端；

R^W 为 H； R^{W-1} 为 H；

G 为 $C(R^{10})$ 或 N；

R^{10} 为 H；

且, 所述如式 II 所示的化合物满足以下条件中的 1 个或 2 个:

(1) R^x 为 6-9 元桥环杂环烷基或被一个或多个 R^{x-2} 取代的 6-9 元桥环杂环烷基;

(2) B 为 9-10 元杂芳基、被一个或多个 R^3 取代的 9-10 元杂芳基。

在某一方案中, R^x 为 6-9 元桥环杂环烷基、被一个或多个 R^{x-2} 取代的 6-9 元桥环杂环烷基或 7-9 元螺环杂环烷基;

各 R^{x-2} 分别独立地为 C_{1-6} 烷基;

R^1 为 $-L-R^{1-1}$;

L 为 $^*-NHSO_2-$;

R^{1-1} 为 C_{1-6} 烷基、被一个或多个 R^a 取代的 C_{1-6} 烷基或被一个或多个 R^b 取代的 3-6 元单环环烷基;

R^a 为羟基;

各 R^b 分别独立地为 C_{1-6} 烷基;

B 为 5 元杂芳基、9-10 元杂芳基、被一个或多个 R^2 取代的 6 元杂芳基或被一个或多个 R^3 取代的 9-10 元杂芳基;

各 R^2 分别独立地为 C_{1-6} 烷基;

各 R^3 分别独立地为 C_{1-6} 烷基;

U 为 4-10 元杂环烷基、被一个或多个 R^{2-1} 取代的 3-10 元环烷基或被一个或多个 R^{2-2} 取代的 4-10 元杂环烷基;

各 R^{2-1} 分别独立地为卤素;

各 R^{2-2} 分别独立地为卤素;

W 为 $^*-CONH-$; X^2 为 H;

且, 所述如式 II 所示的化合物满足以下条件中的 1 个或 2 个:

(1) R^x 为 6-9 元桥环杂环烷基;

(2) B 为 5 元杂芳基、萘基、9-10 元杂芳基、被一个或多个 R^5 取代的萘基或被一个或多个 R^3 取代的 9-10 元杂芳基。

在某一方案中, R^x 为 6-9 元桥环杂环烷基、被一个或多个 R^{x-2} 取代的 6-9 元桥环杂环烷基或 7-9 元螺环杂环烷基;

各 R^{x-2} 分别独立地为 C_{1-6} 烷基;

R^1 为 $-L-R^{1-1}$;

L 为 $^*-NHSO_2-$;

R^{1-1} 为 C_{1-6} 烷基、被一个或多个 R^a 取代的 C_{1-6} 烷基或被一个或多个 R^b 取代的 3-6 元单环环烷基;

R^a 为羟基;

各 R^b 分别独立地为 C_{1-6} 烷基;

B 为萘基、5 元杂芳基、9-10 元杂芳基、被一个或多个 R^5 取代的萘基、被一个或多个 R^2 取代的 6 元杂芳基或被一个或多个 R^3 取代的 9-10 元杂芳基;

各 R^2 分别独立地为 C_{1-6} 烷基；

各 R^3 分别独立地为 C_{1-6} 烷基；

U 为 4-10 元杂环烷基、被一个或多个 R^{2-1} 取代的 3-10 元环烷基或被一个或多个 R^{2-2} 取代的 4-10 元杂环烷基；

各 R^{2-1} 分别独立地为卤素；

各 R^{2-2} 分别独立地为卤素；

W 为 *-CONH-； X^2 为 H；

且，所述如式 II 所示的化合物满足以下条件中的 1 个或 2 个：

(1) R^x 为 6-9 元桥环杂环烷基；

(2) B 为 5 元杂芳基、9-10 元杂芳基或被一个或多个 R^3 取代的 9-10 元杂芳基。

在某一方案中， R^x 为 6-9 元桥环杂环烷基、7-9 元螺环杂环烷基、被一个或多个 R^{x-2} 取代的 6-9 元桥环杂环烷基或被一个或多个 R^{x-3} 取代的 7-9 元螺环杂环烷基；优选为被一个或多个 R^{x-2} 取代的 6-9 元桥环杂环烷基、6-9 元桥环杂环烷基或 7-9 元螺环杂环烷基，更优选为 6-9 元桥环杂环烷基或 7-9 元螺环杂环烷基。

在某一方案中，各 R^{x-1} 、 R^{x-2} 、 R^{x-3} 和 R^{x-4} 分别独立地为卤素、 C_{1-6} 烷基或被一个或多个卤素取代的 C_{1-6} 烷基，优选卤素或 C_{1-6} 烷基，更优选 C_{1-3} 烷基、F、Cl 或 Br。

在某一方案中， R^x 为 6-9 元桥环杂环烷基、7-9 元螺环杂环烷基、被一个或多个 R^{x-2} 取代的 6-9 元桥环杂环烷基或被一个或多个 R^{x-3} 取代的 7-9 元螺环杂环烷基；

各 R^{x-1} 、 R^{x-2} 、 R^{x-3} 和 R^{x-4} 分别独立地为卤素、 C_{1-6} 烷基或被一个或多个卤素取代的 C_{1-6} 烷基，优选卤素或 C_{1-6} 烷基，更优选 C_{1-3} 烷基、F、Cl 或 Br。

在某一方案中， R^x 为 6-9 元桥环杂环烷基、7-9 元螺环杂环烷基、被一个或多个 R^{x-2} 取代的 6-9 元桥环杂环烷基；

各 R^{x-2} 分别独立地为 C_{1-6} 烷基。

在某一方案中，各 R^{x-1} 、 R^{x-2} 、 R^{x-3} 和 R^{x-4} 分别独立地为 C_{1-6} 烷基。

在某一方案中，L 为 *-NHSO₂-。

在某一方案中，L 为 *-NHSO₂-或-NH-。

在某一方案中， R^{1-1} 为 C_{1-6} 烷基、3-6 元单环烷基、被一个或多个 R^b 取代的 3-6 元单环烷基或被一个或多个 R^a 取代的 C_{1-6} 烷基，优选 C_{1-3} 烷基、被一个或多个 R^a 取代的 C_{1-3} 烷基或被一个或多个 R^b 取代的 3-6 元单环烷基。在某一方案中， R^a 为羟基。

在某一方案中，各 R^b 分别独立地为 C_{1-6} 烷基。

在某一方案中， R^{1-1} 为 C_{1-6} 烷基、被一个或多个 R^b 取代的 3-6 元单环烷基或被一个或多个 R^a 取代的 C_{1-6} 烷基；

R^a 为羟基；

各 R^b 分别独立地为 C_{1-6} 烷基。

在某一方案中, B 为苯基、萘基、5 元杂芳基、6 元杂芳基、9-10 元杂芳基、6 元杂环烯基、被一个或多个 R^5 取代的萘基、被一个或多个 R^2 取代的 6 元杂芳基、被一个或多个 R^3 取代的 9-10 元杂芳基或被一个或多个 R^4 取代的 6 元杂环烯基; 优选为 5 元杂芳基、9-10 元杂芳基、被一个或多个 R^2 取代的 6 元杂芳基或被一个或多个 R^3 取代的 9-10 元杂芳基, 更优选为 9-10 元杂芳基或被一个或多个 R^3 取代的 9-10 元杂芳基。

在某一方案中, B 为 5 元杂芳基、9-10 元杂芳基、被一个或多个 R^2 取代的 6 元杂芳基、被一个或多个 R^3 取代的 9-10 元杂芳基。

在某一方案中, B 中, 所述 9-10 元杂芳基为 9 元杂芳基, 杂原子数为 2 个, 杂原子独立地选择为 N 或 O 中的 1 种或 2 种。

在某一方案中, B 中, 所述 9-10 元杂芳基为 9 元杂芳基, 杂原子数为 3 个, 杂原子为 N。

在某一方案中, B 中, 所述 9-10 元杂芳基为 10 元杂芳基, 杂原子为 N, 杂原子数为 2 个, 杂原子位于不同的环上。

在某一方案中, 当 B 为被一个或多个 R^2 取代的 6 元杂芳基时, R^x 为 8-9 元桥环杂环烷基。

在某一方案中, 各 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 分别独立地为卤素、氧代基或 C_{1-6} 烷基; 优选为 C_{1-3} 烷基。

在某一方案中, 各 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 分别独立地为卤素、 C_{1-6} 烷基或被一个或多个卤素取代的 C_{1-6} 烷基。

在某一方案中, 各 R^2 分别独立地为 C_{1-6} 烷基。

在某一方案中, 各 R^3 分别独立地为卤素、 C_{1-6} 烷基或被一个或多个卤素取代的 C_{1-6} 烷基。

在某一方案中, 各 R^3 分别独立地为卤素或 C_{1-6} 烷基。

在某一方案中, B 为 9-10 元杂芳基、被一个或多个 R^2 取代的 6 元杂芳基或被一个或多个 R^3 取代的 9-10 元杂芳基;

各 R^2 分别独立地为 C_{1-6} 烷基;

各 R^3 分别独立地为卤素或 C_{1-6} 烷基。

在某一方案中, B 为 5 元杂芳基、9-10 元杂芳基、被一个或多个 R^2 取代的 6 元杂芳基或被一个或多个 R^3 取代的 9-10 元杂芳基;

各 R^2 、 R^3 分别独立地为卤素或 C_{1-6} 烷基。

在某一方案中, U 为 3-10 元环烷基、4-10 元杂环烷基、被一个或多个 R^{2-1} 取代的 3-10 元环烷基或被一个或多个 R^{2-2} 取代的 4-10 元杂环烷基, 优选为 4-9 元杂环烷基、被一个或多个 R^{2-1} 取代的 3-8 元环烷基或被一个或多个 R^{2-2} 取代的 4-9 元杂环烷基, 更优选为 4-9 元杂环烷基或被一个或多个 R^{2-2} 取代的 4-9 元杂环烷基。

在某一方案中, U 中, 所述 4-10 元杂环烷基为 4-6 元单环杂环烷基、6-9 元桥环杂环烷基或 7-9 元螺环杂环烷基。

在某一方案中, 各 R^{2-1} 、 R^{2-2} 和 R^{2-3} 分别独立地为卤素、 C_{1-6} 烷基、羟基、 C_{1-6} 烷氧基或被一个或

多个卤素取代的 C_{1-6} 烷基, 优选为卤素, 更优选为 F、Cl 或 Br。

在某一方案中, U 为 4-10 元杂环烷基或被一个或多个 R^{2-2} 取代的 4-10 元杂环烷基;

各 R^{2-2} 分别独立地为卤素。

在某一方案中, U 为 3-10 元环烷基、4-10 元杂环烷基、被一个或多个 R^{2-1} 取代的 3-10 元环烷基或被一个或多个 R^{2-2} 取代的 4-10 元杂环烷基;

各 R^{2-1} 和 R^{2-2} 分别独立地为卤素、 C_{1-6} 烷基、羟基、 C_{1-6} 烷氧基或被一个或多个卤素取代的 C_{1-6} 烷基, 优选为 F、Cl 或 Br。

在某一方案中, G 为 $C(R^{10})$ 。

在某一方案中, G 为 $C(R^{10})$ 或 N; R^{10} 为 H。

在某一方案中, R^{10} 为 H、卤素、 C_{1-6} 烷基或被一个或多个卤素取代的 C_{1-6} 烷基, 优选为 H。

在某一方案中, G 为 $C(R^{10})$; R^{10} 为 H。

在某一方案中, R^W 为 H。

在某一方案中, R^{W-1} 为 H。

在某一方案中, W 为 $^*-CONR^W$; X^2 为 R^{W-1} ;

R^{W-1} 为 H 或卤素, 优选为 H;

R^W 为 H。

在某一方案中, 所述如式 II 所示的化合物满足以下条件中的 1 个或 2 个:

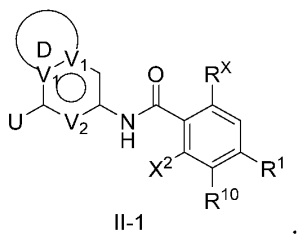
(a) R^x 为 6-9 元桥环杂环烷基;

(b) B 为 5 元杂芳基、9-10 元杂芳基、6 元杂环烯基、被一个或多个 R^4 取代的 6 元杂环烯基或被一个或多个 R^3 取代的 9-10 元杂芳基, 优选为 9-10 元杂芳基或被一个或多个 R^3 取代的 9-10 元杂芳基。

在某一方案中, 所述如式 II 所示的化合物中, R^x 为 6-9 元桥环杂环烷基或被一个或多个 R^{x-2} 取代的 6-9 元桥环杂环烷基。

在某一方案中, 所述如式 II 所示的化合物中, B 为 9-10 元杂芳基、被一个或多个 R^3 取代的 9-10 元杂芳基。

在某一方案中, 所述如式 II 所示的含氮化合物为如下化合物:



各 V_1 分别独立地为 C 或 N;

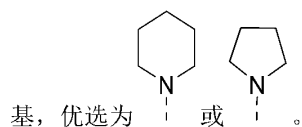
V_2 为 N 或 $C-R^{11}$; 优选为 N;

D 为部分饱和的或不饱和的 5-6 元碳环、或部分饱和的或不饱和的 5-6 元杂环, 所述 5-6 元碳环、

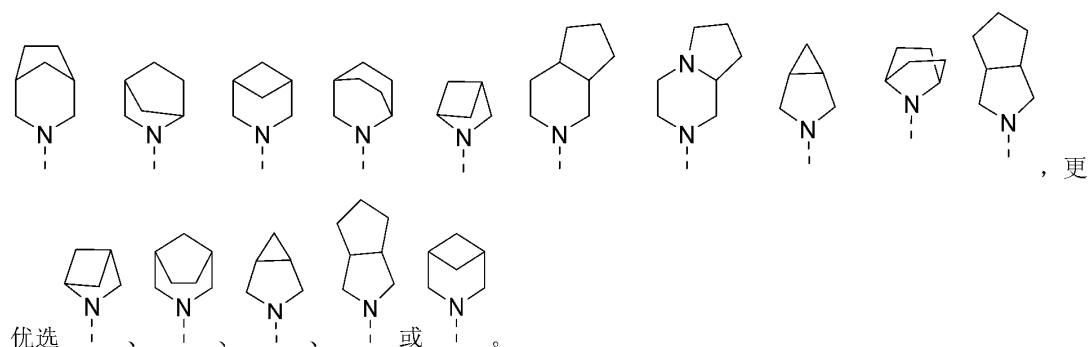
5-6 元杂环任选被 0 个、1 个、2 个或 3 个 R^{11} 取代；所述“5-6 元杂环”中，杂原子为 N、O、S，杂原子数独立地为 1、2、3 或 4 个；

R^{11} 为氢、卤素、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基或被一个或多个卤素取代的 C_{1-6} 烷基。

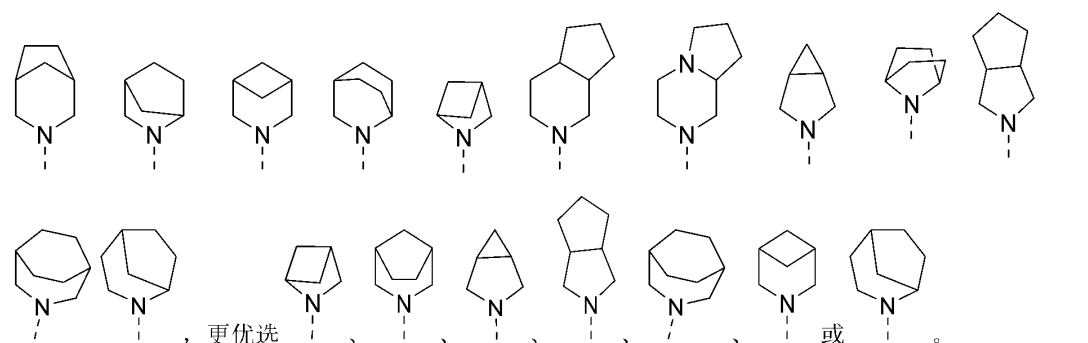
在某一方案中，所述“5-6 元单环杂环烷基”分别独立地为含有 1 或 2 个杂原子的 5-6 元杂环烷基，



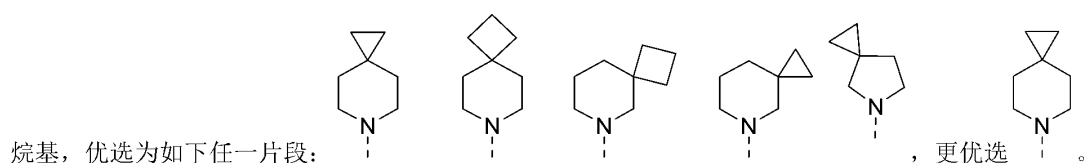
在某一方案中，所述“6-9 元桥环杂环烷基”分别独立地为含有 1 或 2 个杂原子的 6-9 元桥环杂环烷基，优选选自如下任一片段：



在某一方案中，所述“6-9 元桥环杂环烷基”分别独立地为含有 1 或 2 个杂原子的 6-9 元桥环杂环烷基，优选为如下任一片段：



在某一方案中，所述“7-9 元螺环杂环烷基”分别独立地为含有 1 或 2 个杂原子的 7-9 元螺环杂环烷基，



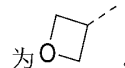
在某一方案中，所述“卤素”分别独立地为氟、氯、溴或碘，优选氟。

在某一方案中，所述“ C_{1-6} 烷基”分别独立地为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基或叔丁基，优选甲基或乙基。

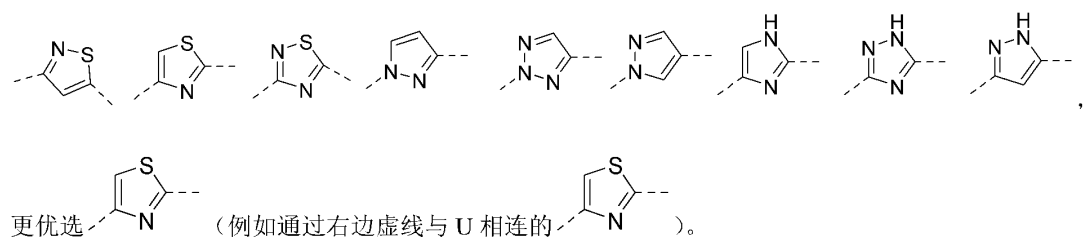
在某一方案中， R^{1-1} 中，所述 C_{1-6} 烷基为乙基或异丙基。

在某一方案中,所述“3-6元单环烷基”分别独立地为环丙基、环丁基、环戊基或环己基,优选环丙基。

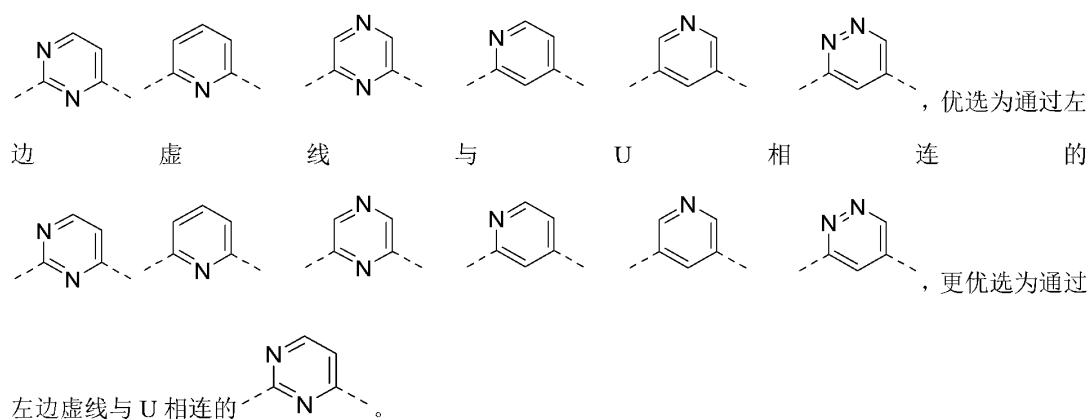
在某一方案中,所述“C₁₋₆烷基”分别独立地为甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基或叔丁氧基,优选甲氧基或乙氧基。

在某一方案中,所述“4-8元单环杂环烷基”为含有一个O原子的“4-8元单环杂环烷基”,优选为 。

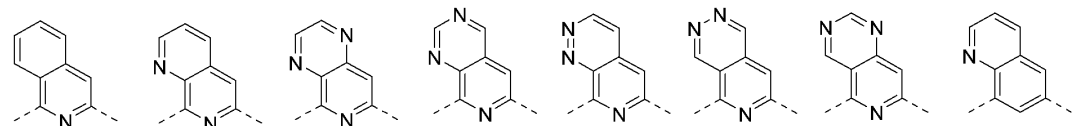
在某一方案中,所述“5元杂芳基”分别独立地为“杂原子选自N和S中的1种或2种”的5元杂芳基,优选为如下任一片段:

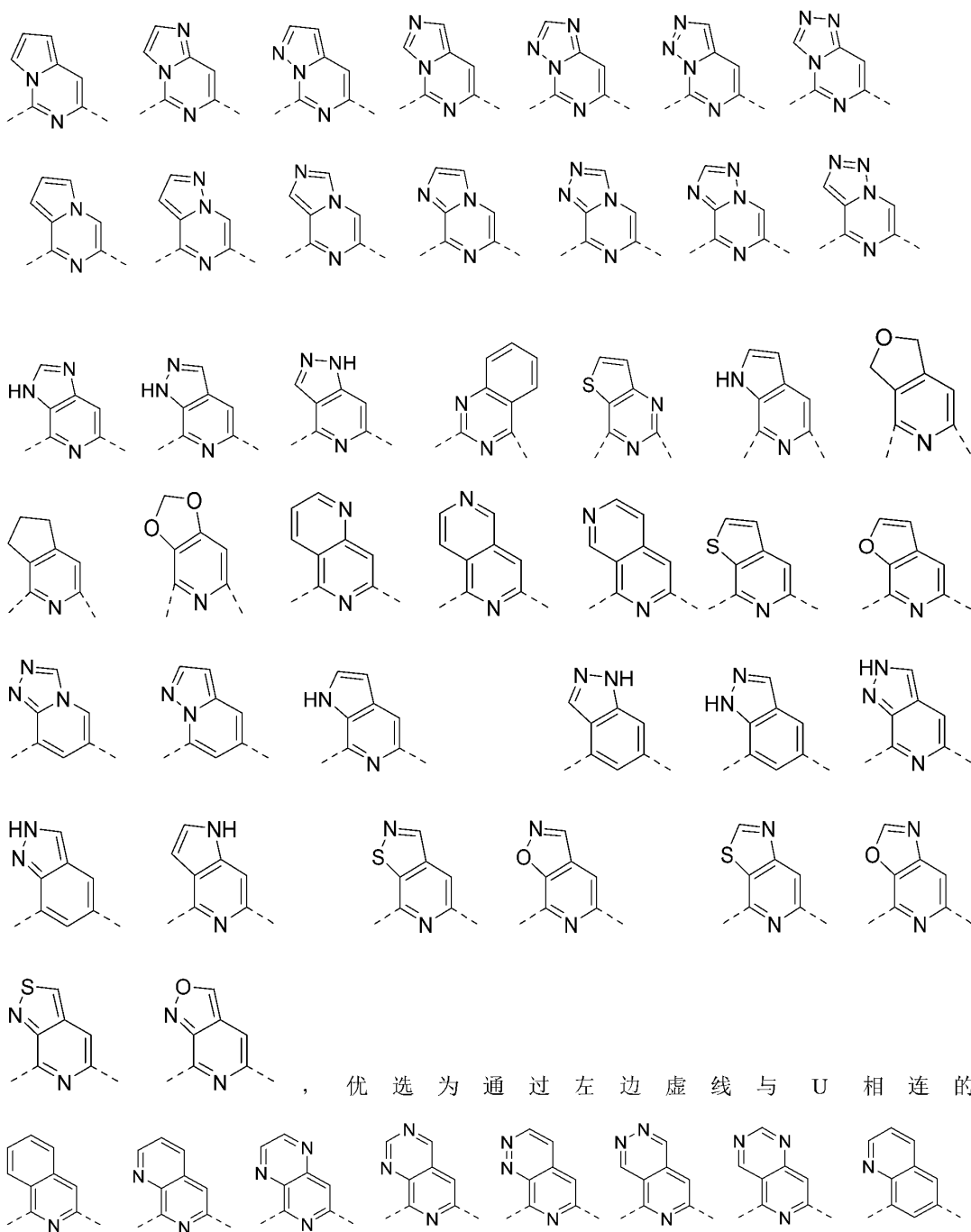


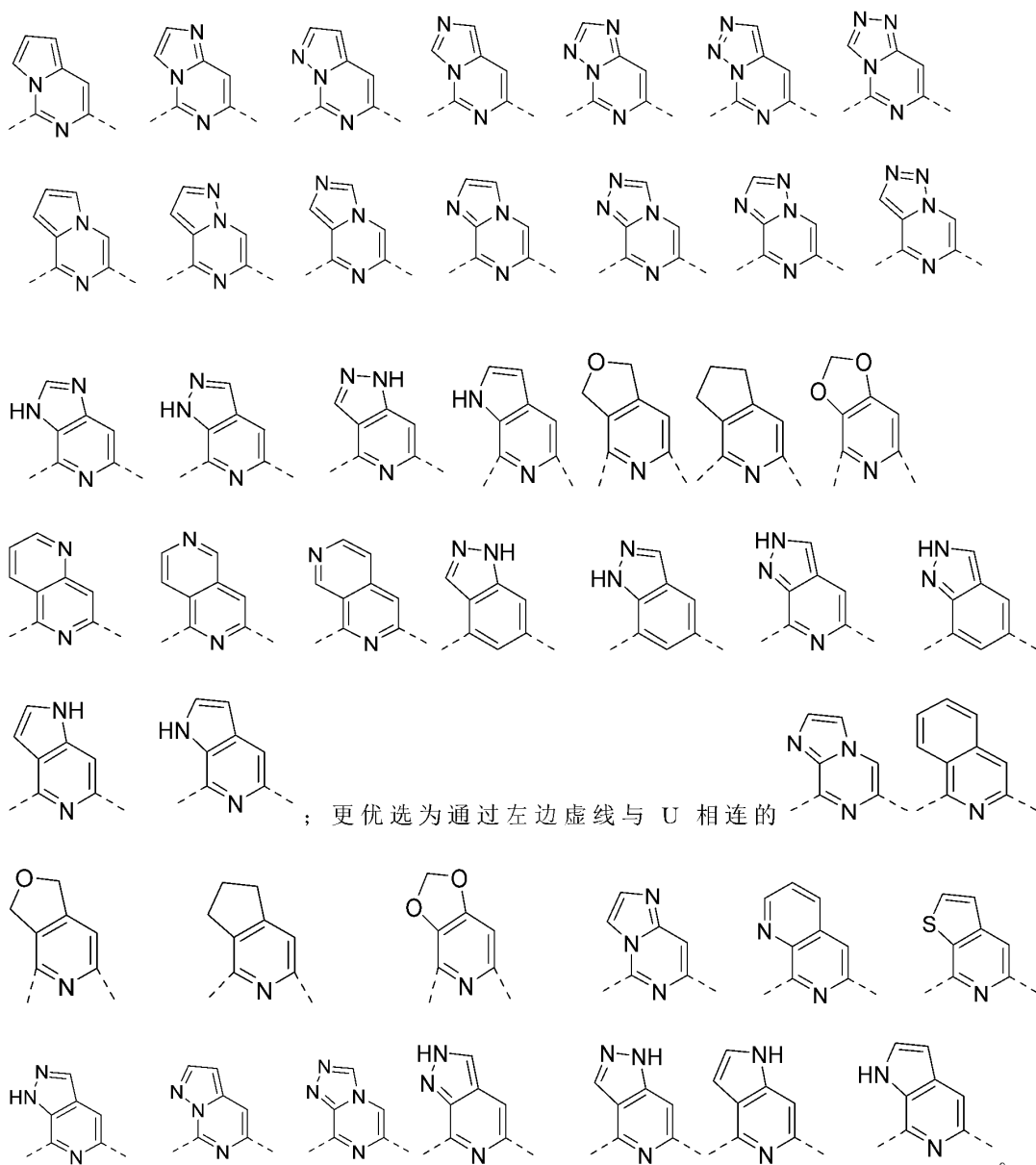
在某一方案中,所述“6元杂芳基”分别独立地为如下任一片段:



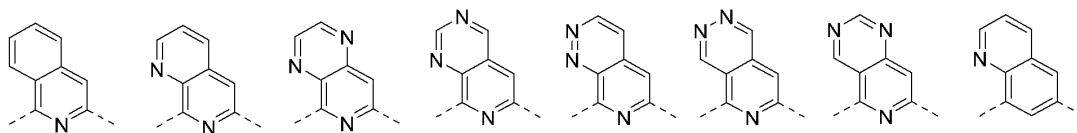
在某一方案中,所述“9-10元杂芳基”分别独立地为如下任一片段:

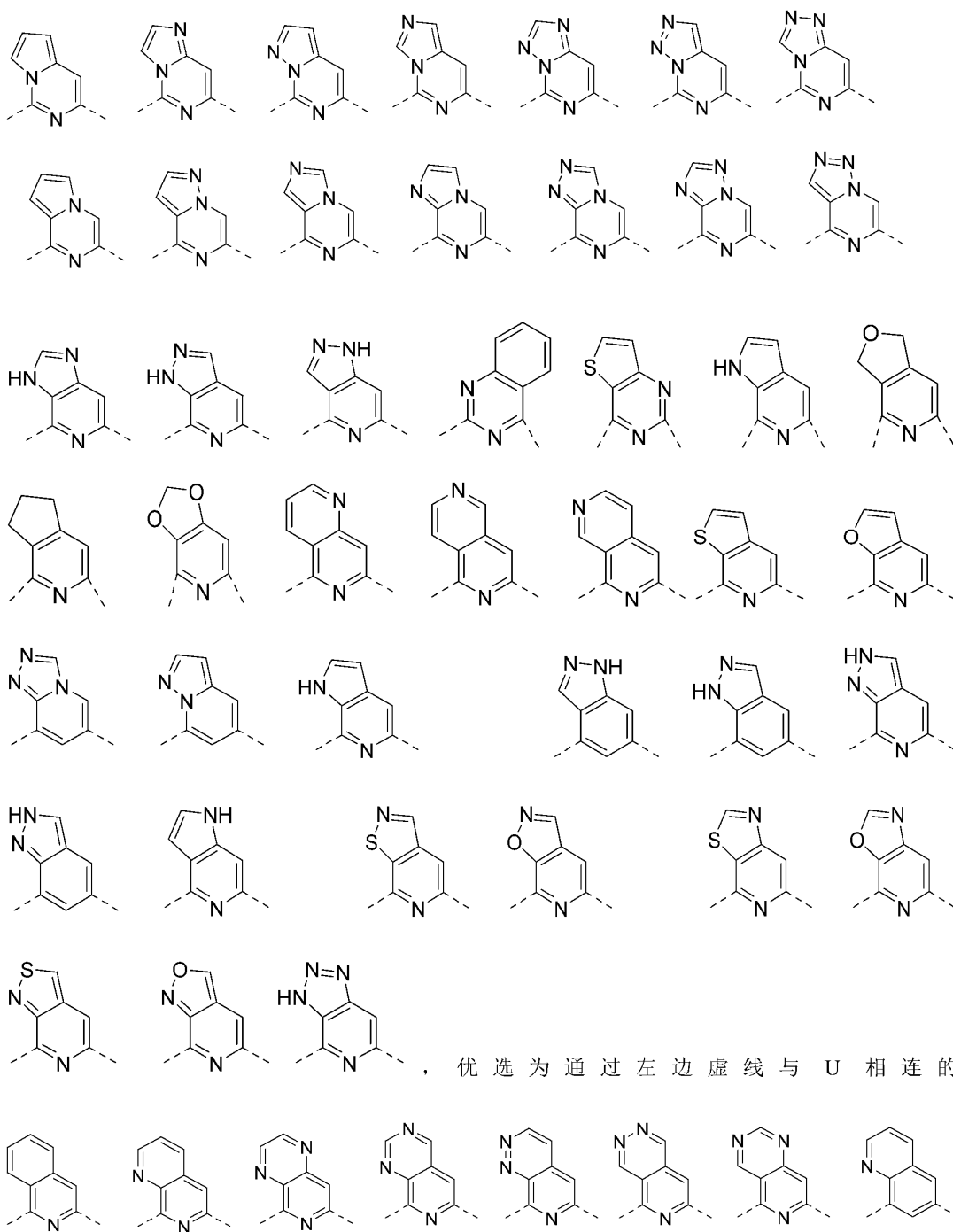


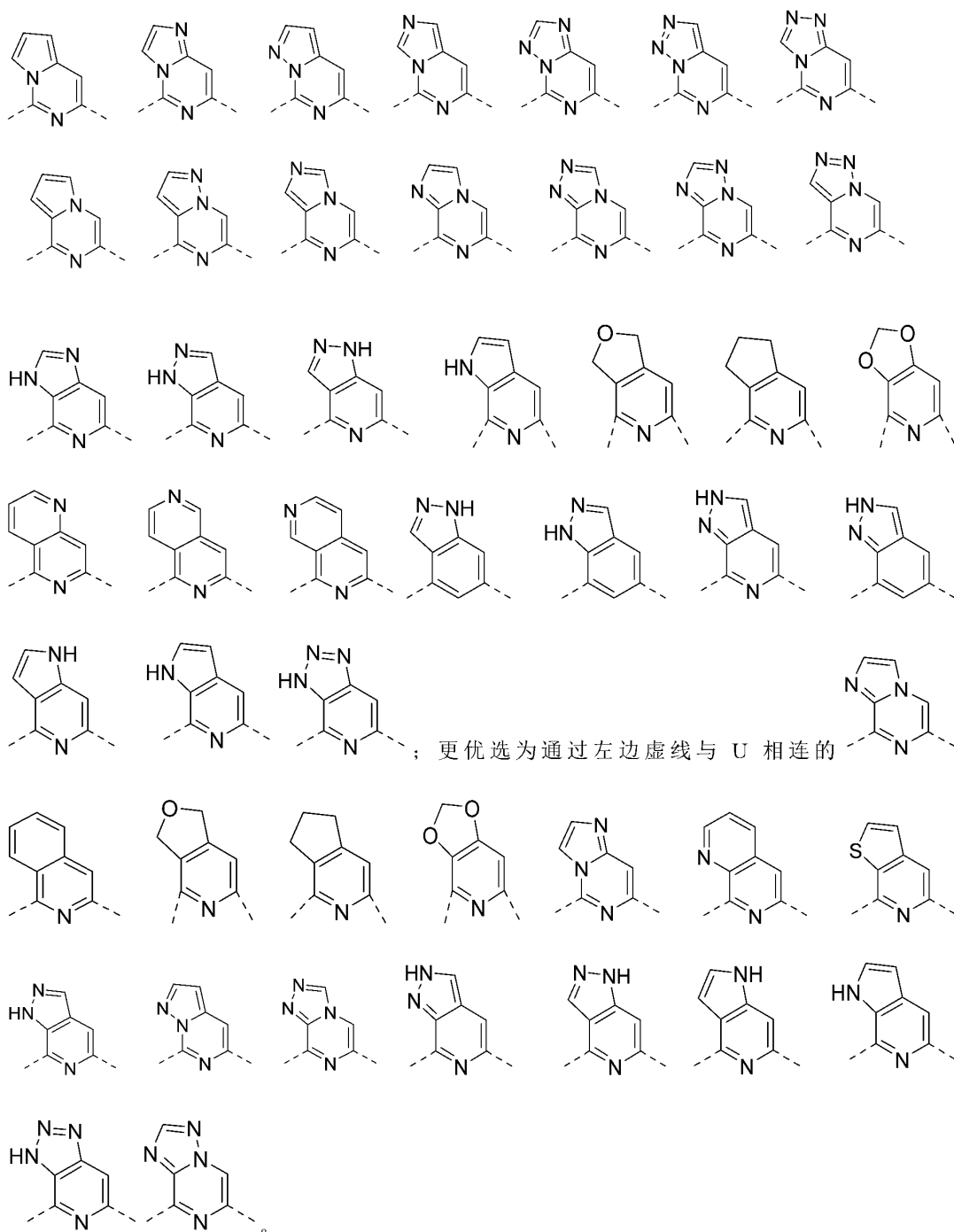




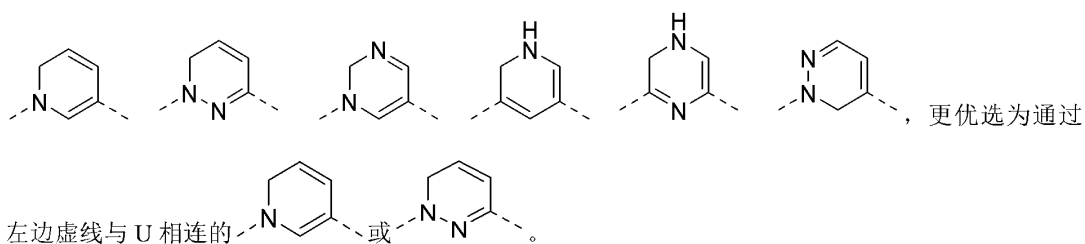
在某一方案中，所述“9-10 元杂芳基”分别独立地为如下任一片段：



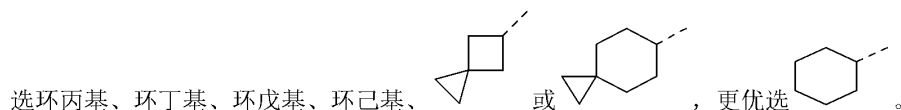




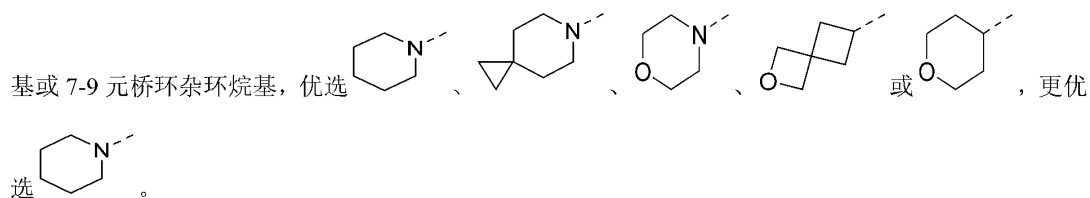
在某一方案中，所述“6元杂环烯基”分别独立地为杂原子为N，杂原子数为1个或2个的6元杂环烯基，优选为如下任一片段：



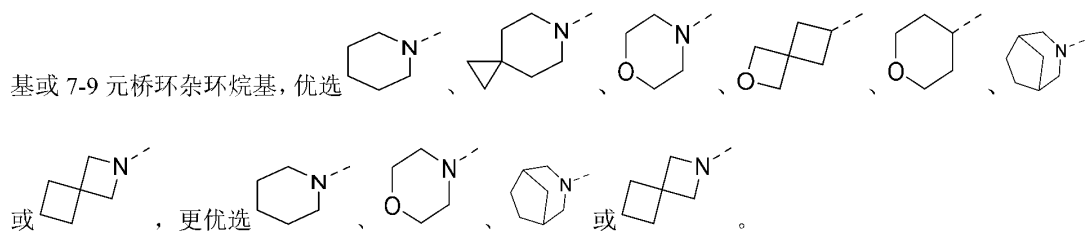
在某一方案中, 所述“3-10 元环烷基”分别独立地为 3-6 元单环环烷基或 6-8 元螺环环烷基, 优



在某一方案中, 所述“4-10 元杂环烷基”分别独立地为 4-6 元单环杂环烷基、6-8 元螺环杂环烷基或 7-9 元桥环杂环烷基, 优选

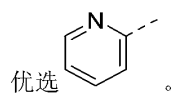


在某一方案中, 所述“4-10 元杂环烷基”分别独立地为 4-6 元单环杂环烷基、6-8 元螺环杂环烷基或 7-9 元桥环杂环烷基, 优选



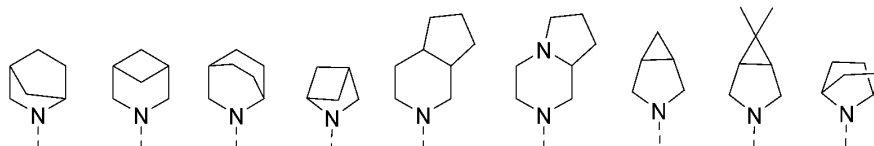
在某一方案中, 所述“6-10 元芳基”为苯基。

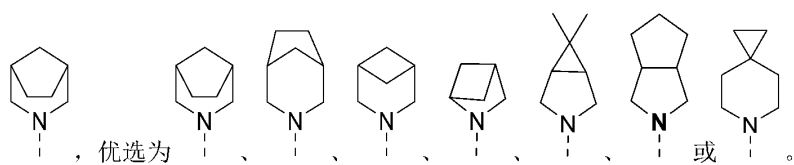
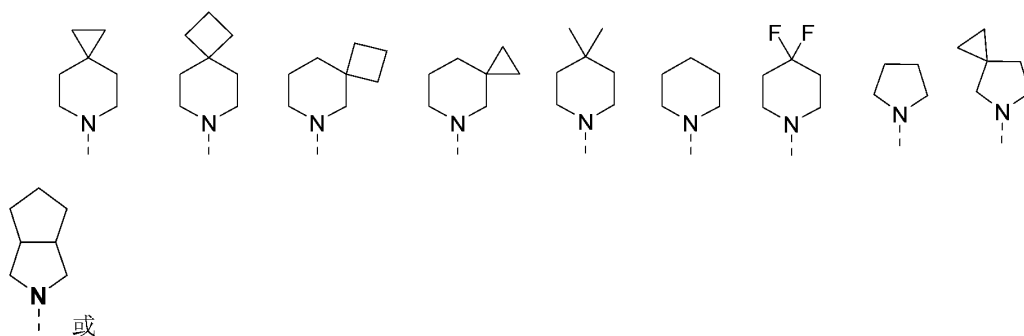
在某一方案中, 所述“5-10 元杂芳基”为杂原子为 N, 杂原子个数为 1 个或 2 个的 5-6 元杂芳基,



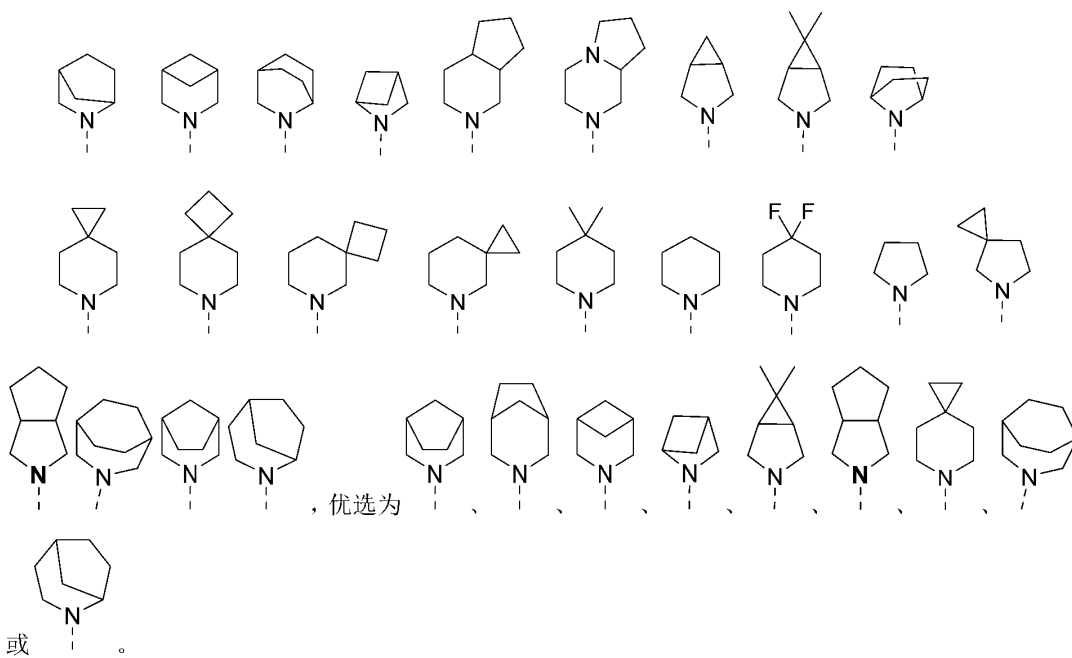
在某一方案中, 当 W 为 $^*-C(X^1)NR^W$; X^1 、 X^2 及其间的 C 原子一起形成 6 元杂芳基时, 所述“6 元杂芳基”中, 杂原子为 N, 杂原子个数为 1 或 2 个。

在某一方案中, R^x 为如下任一片段:

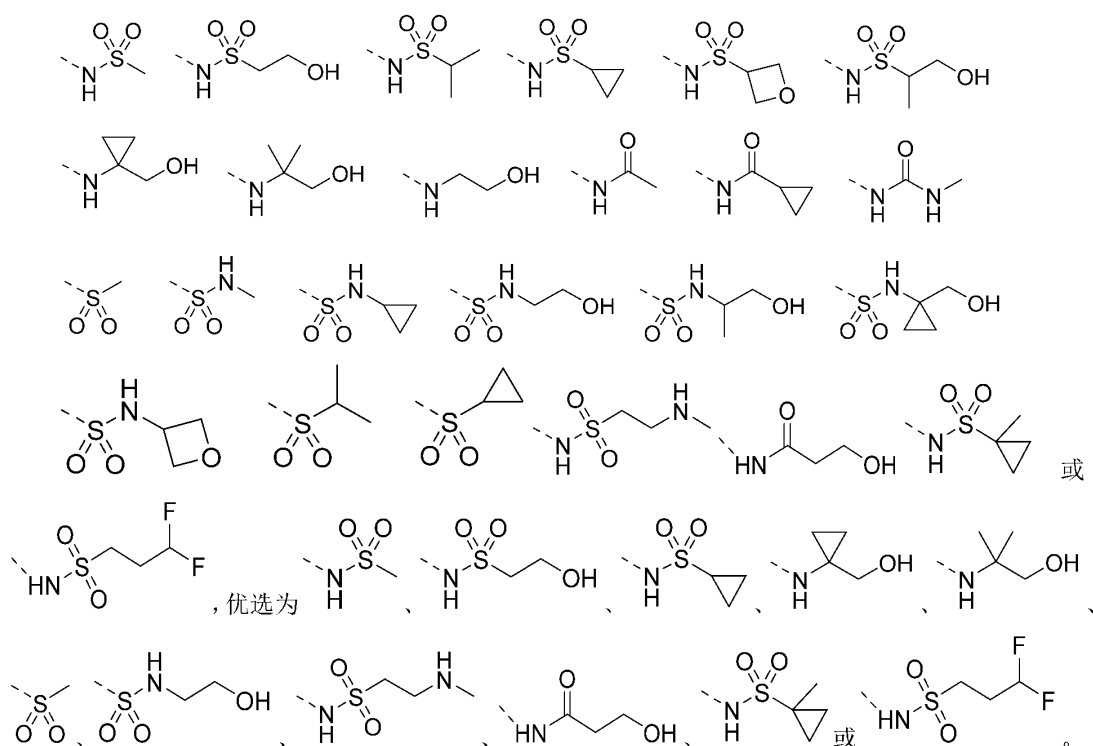




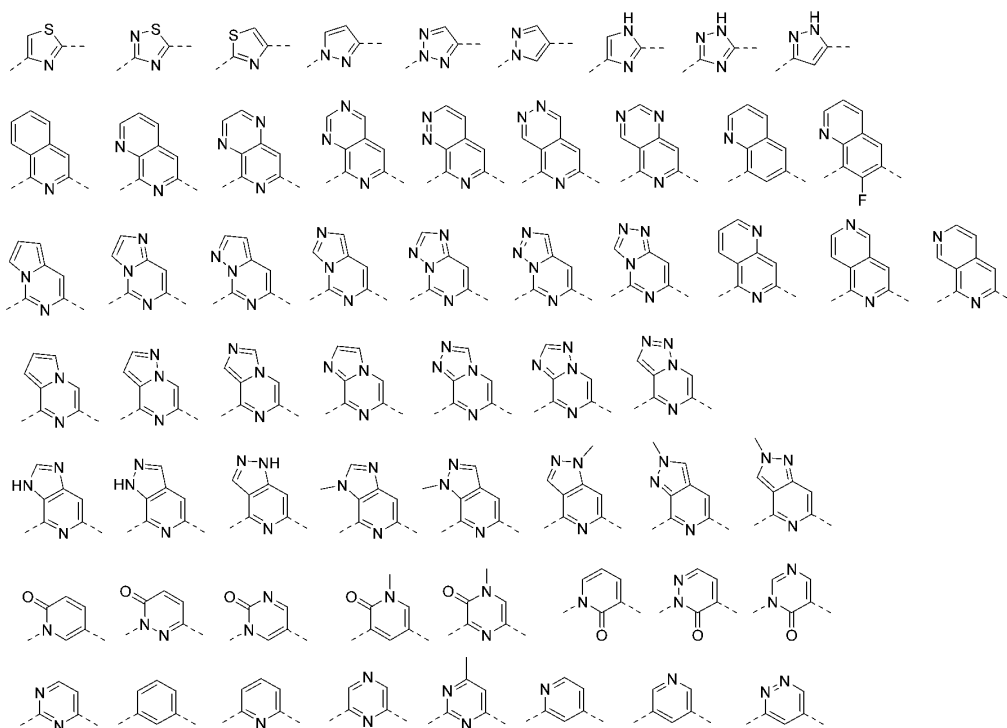
在某一方案中， R^x 为如下任一片段：

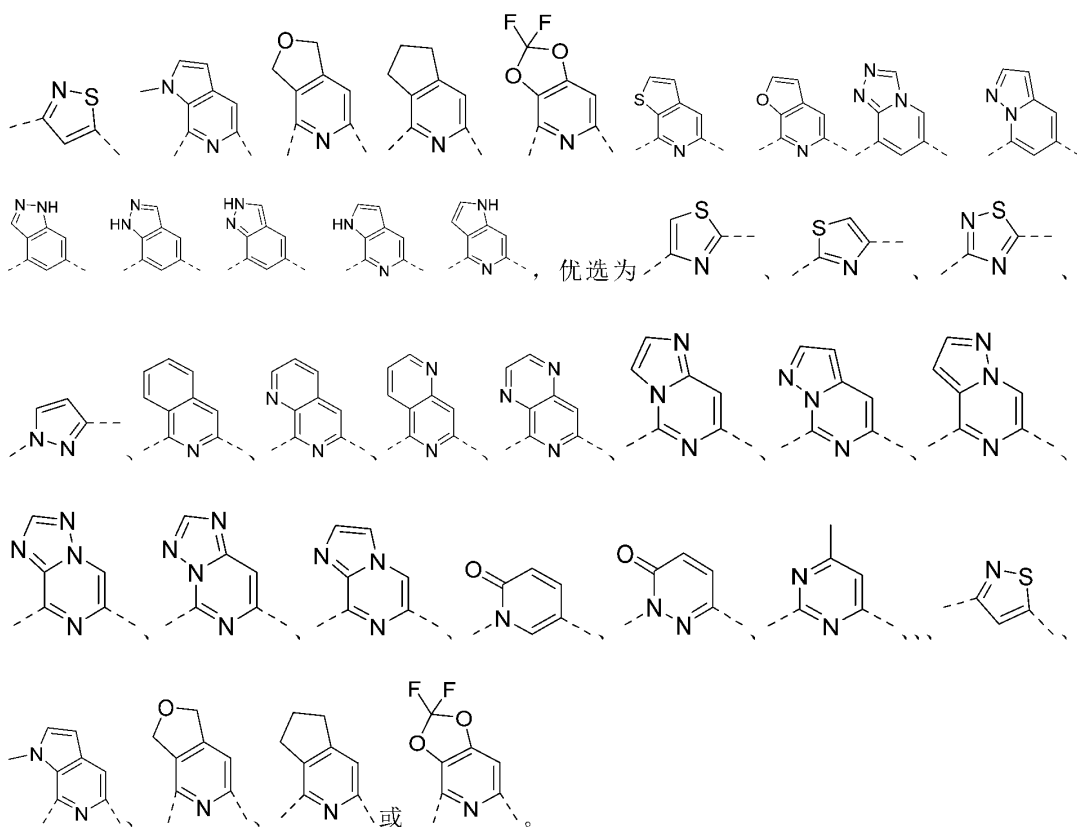


在某一方案中， R_1 为如下任一片段：

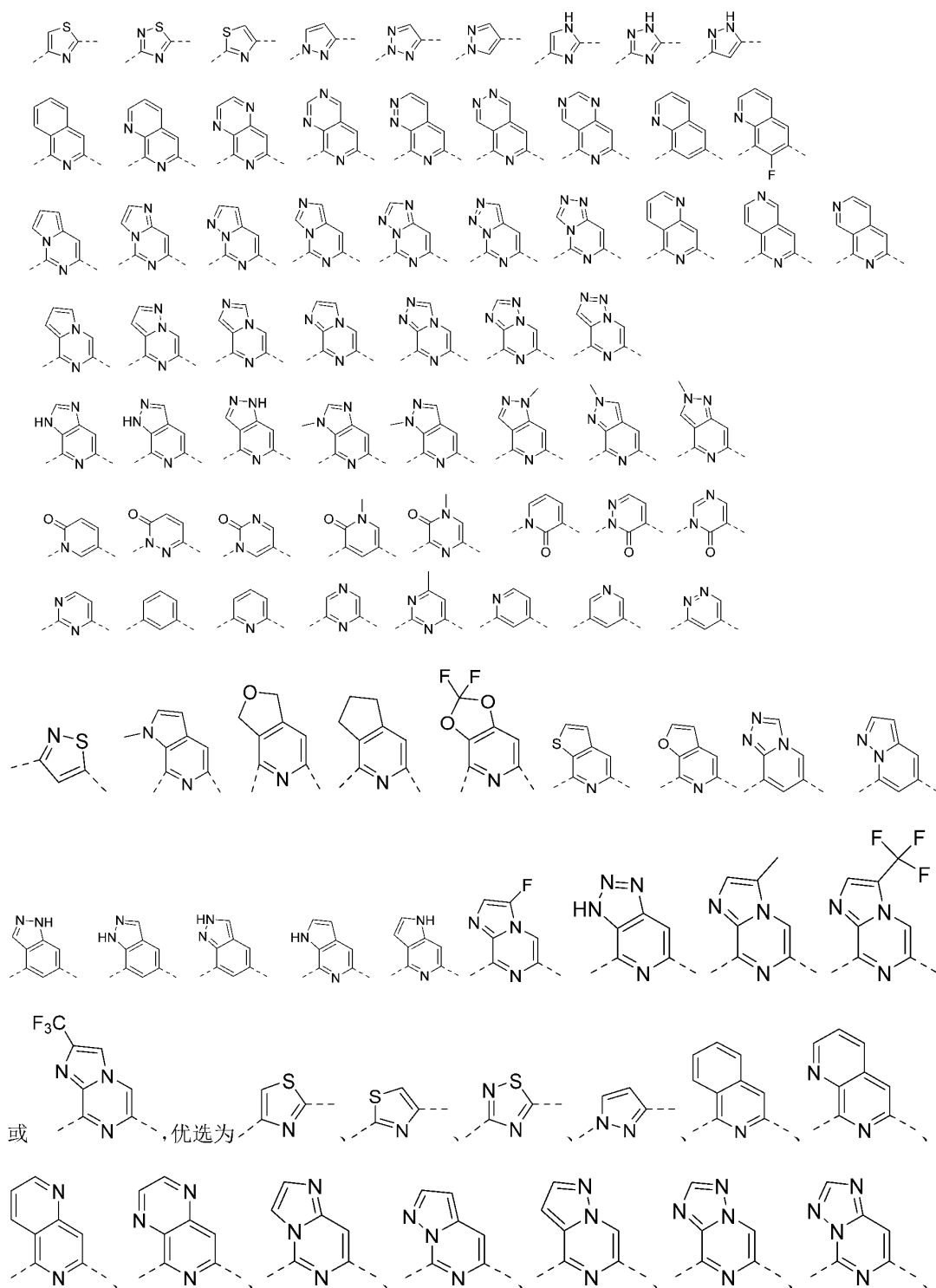


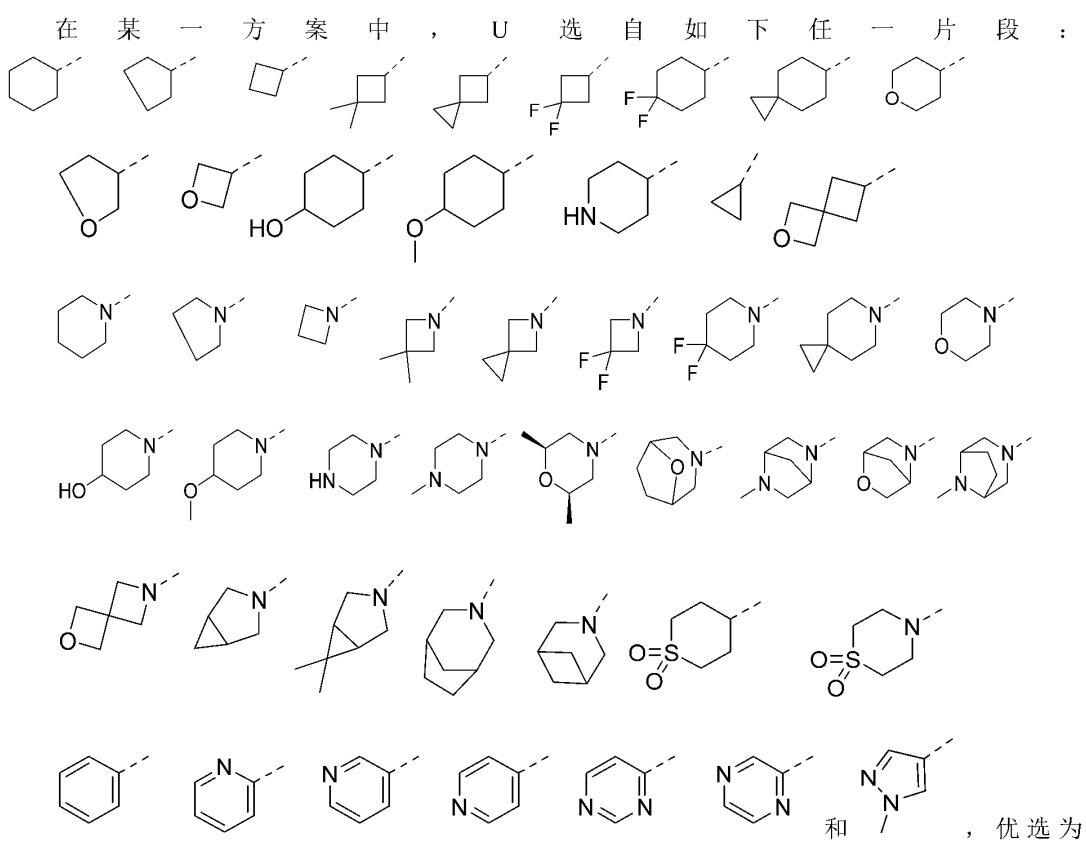
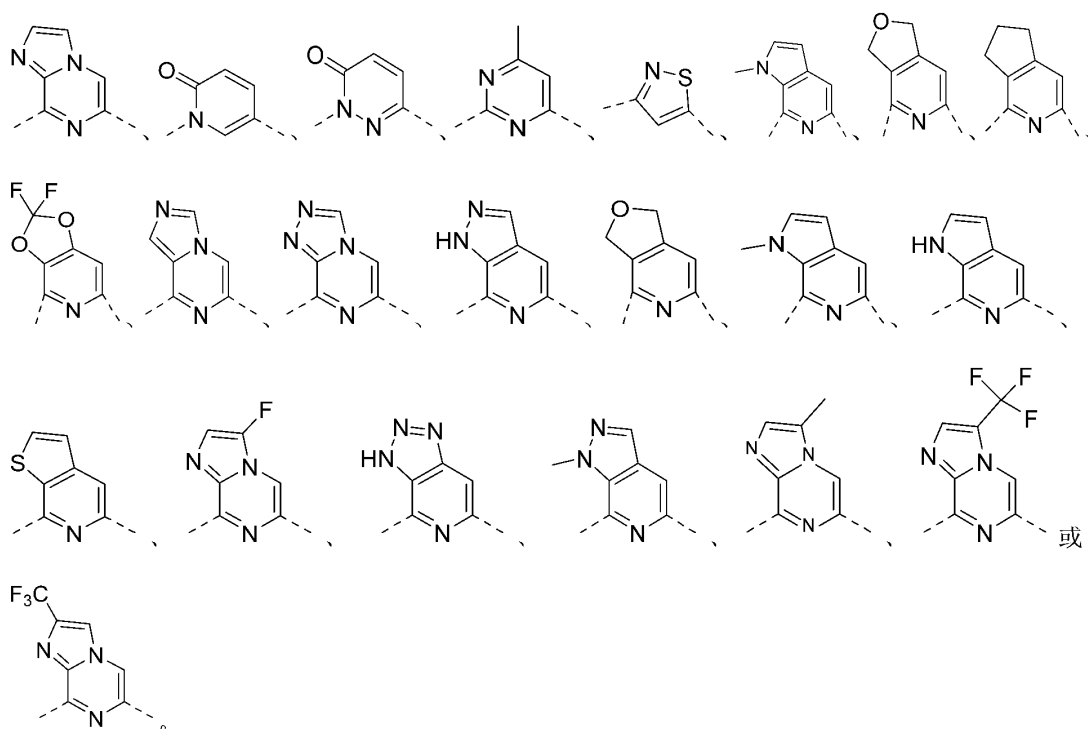
在某一方案中，B 为如下任一片段（下述片段中左边虚线表示与 U 相连的键）：

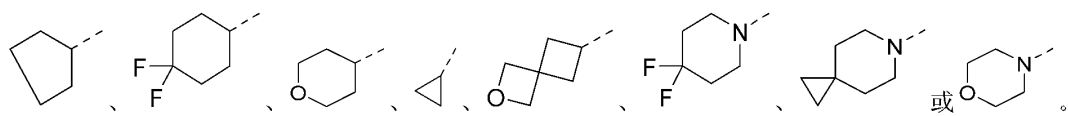




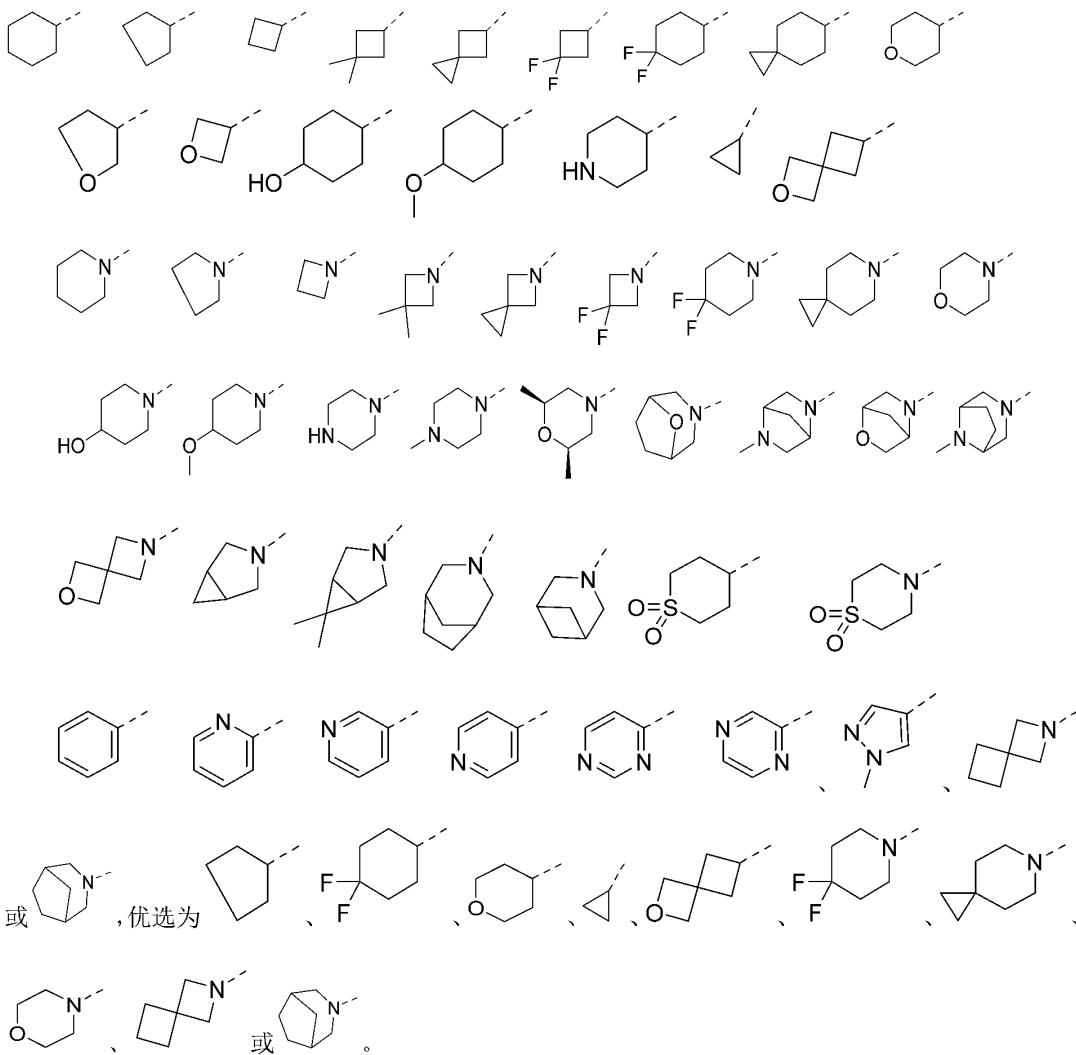
在某一方案中，B 为如下任一片段（下述片段中左边虚线表示与 U 相连的键）：



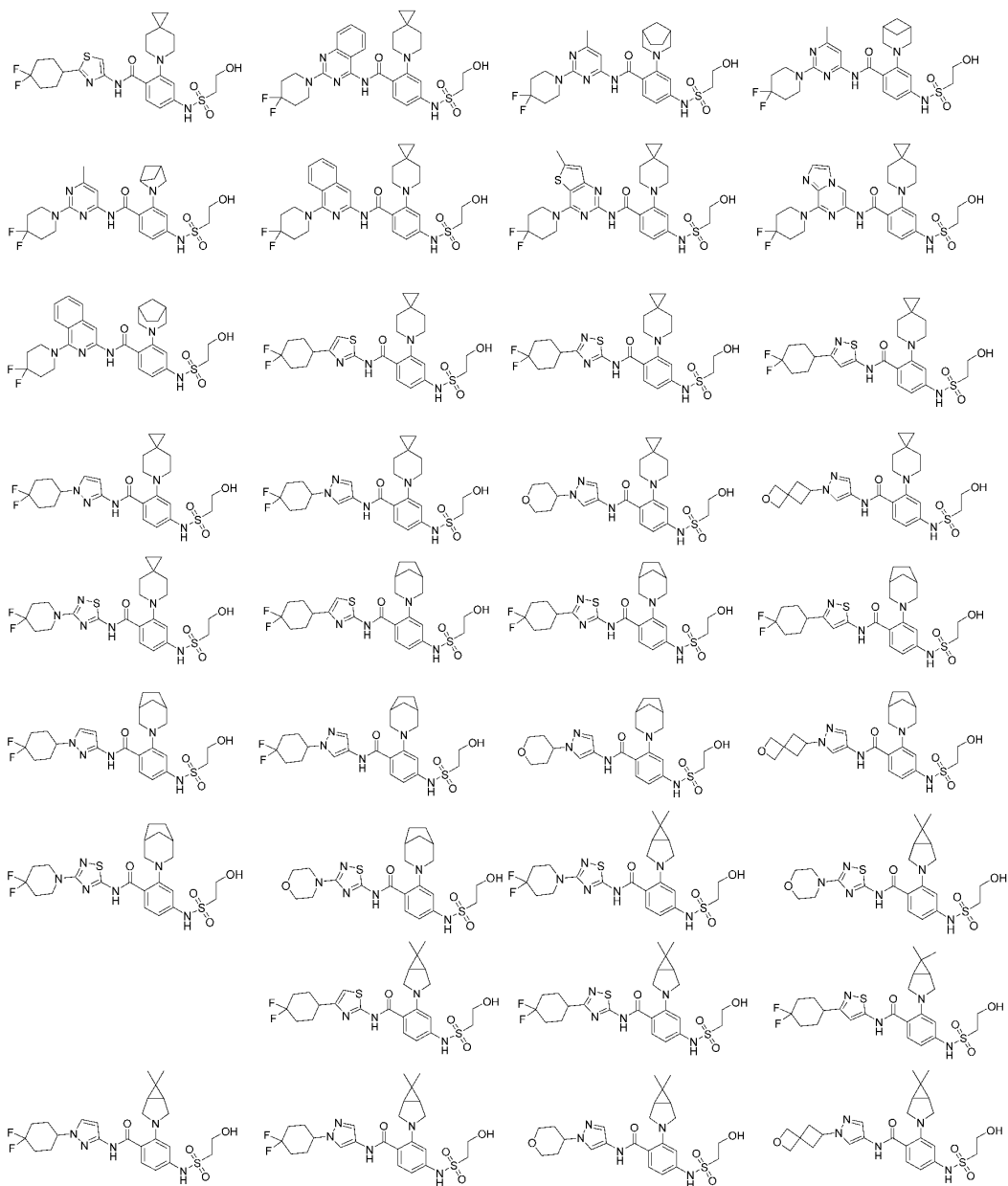


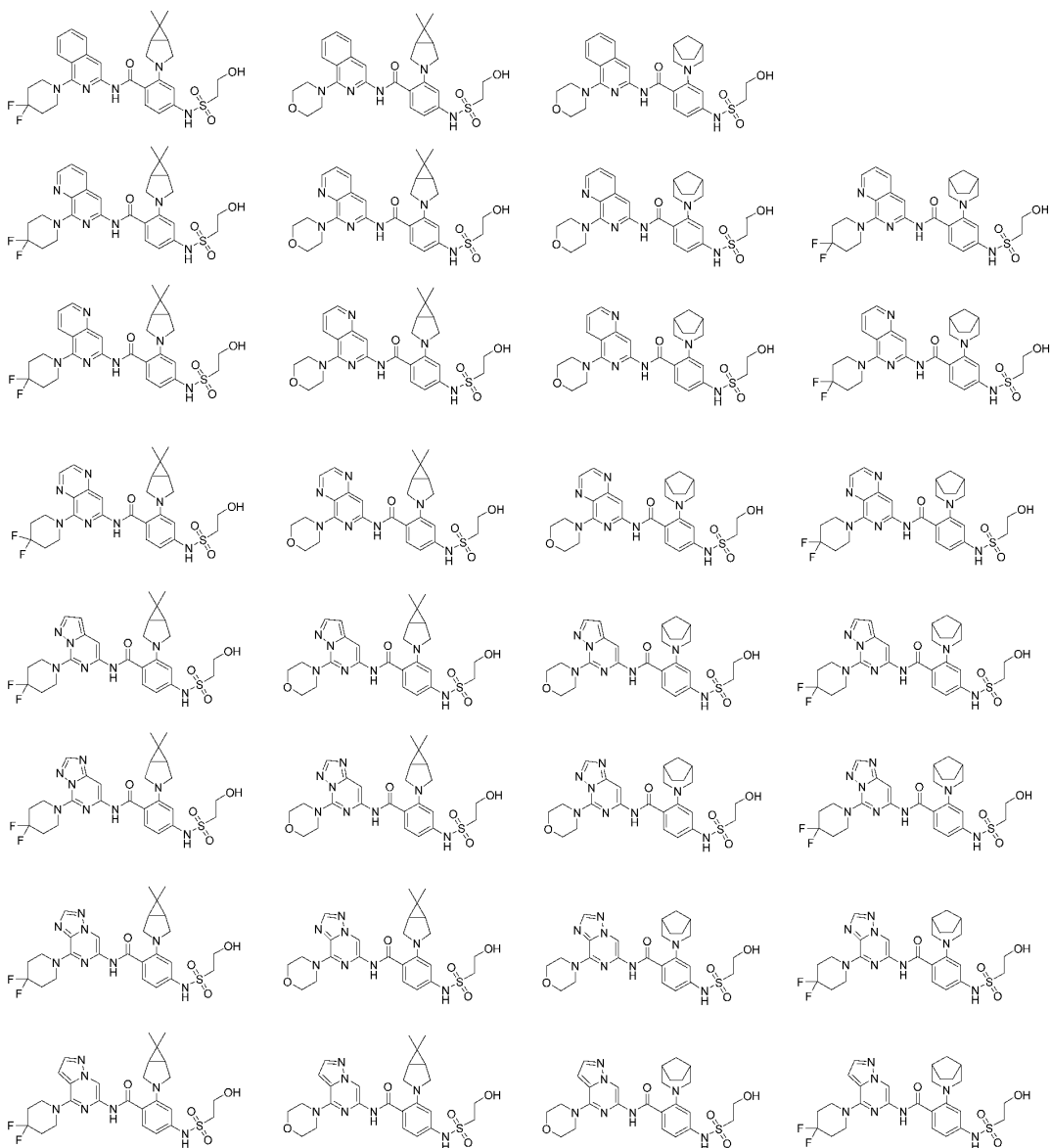


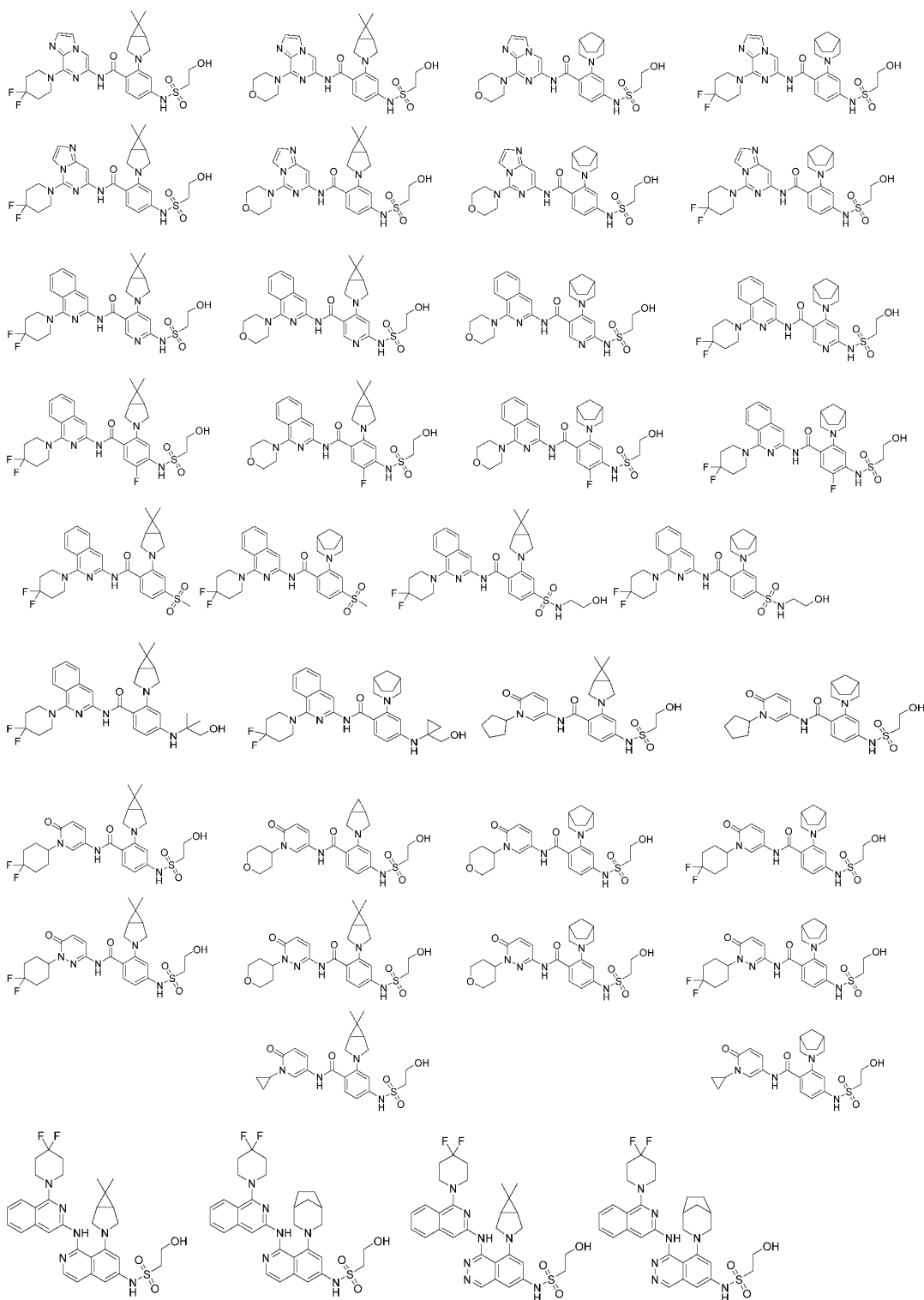
在某一方案中，U 为如下任一片段：

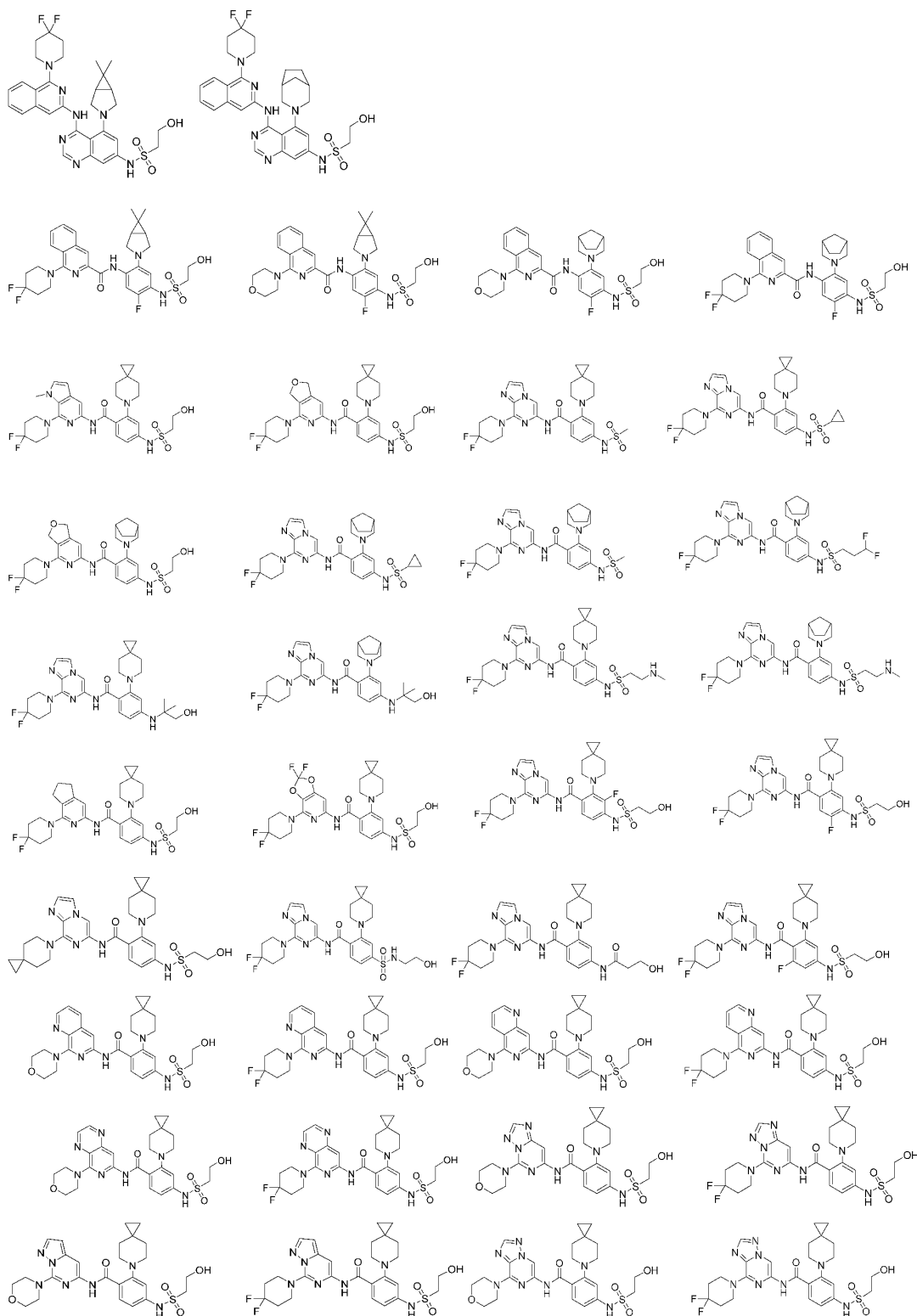


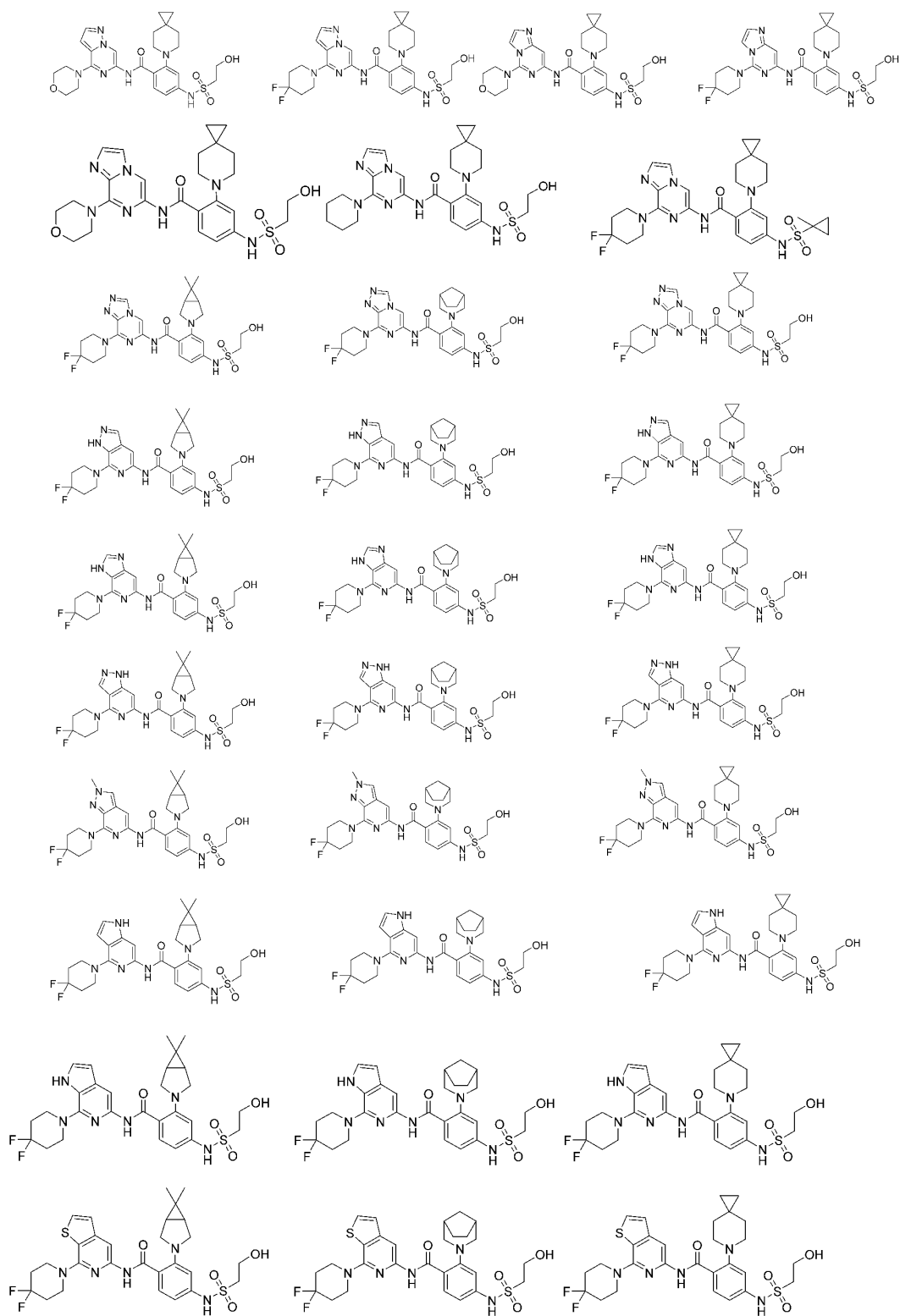
本发明还提供了如下任一含氮化合物：

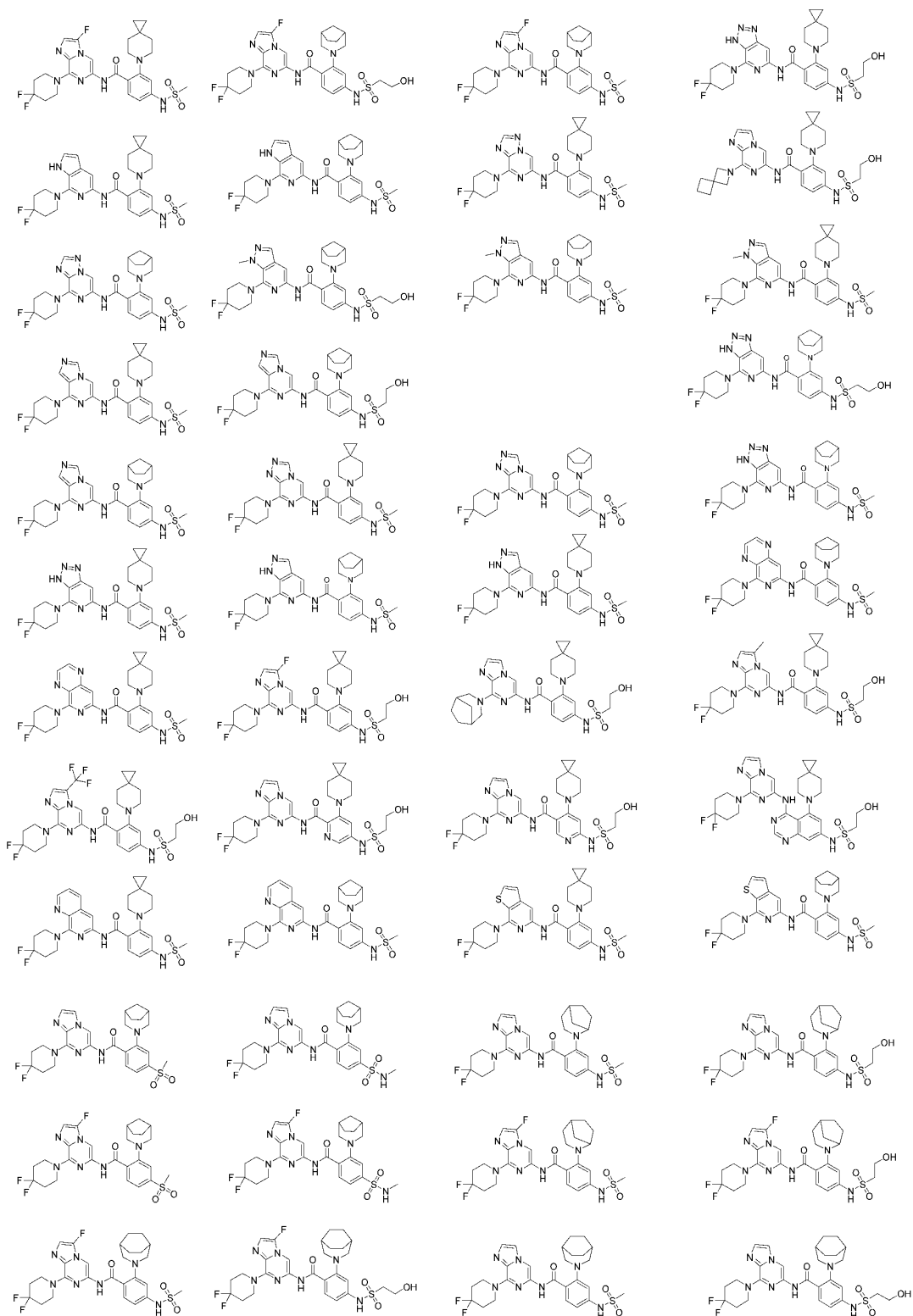


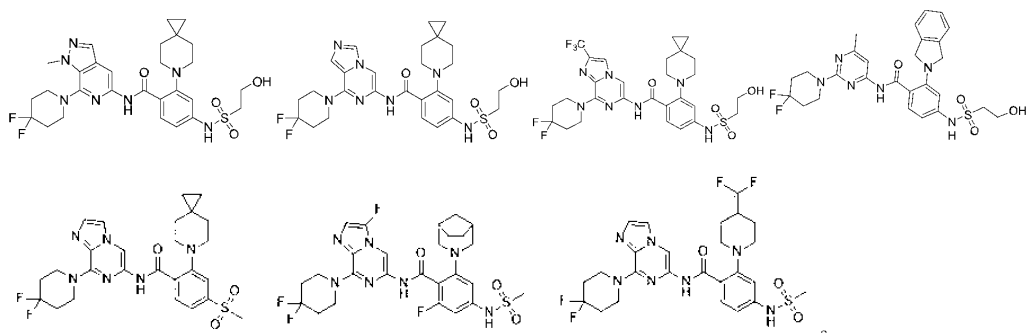












本发明还提供了一种药物组合物，所述药物组合物包括：

(1) 上述如式 I 所示的含氮化合物、上述如式 II 所示的含氮化合物、上述含氮化合物、其（指前述如式 I 所示的含氮化合物、上述如式 II 所示的含氮化合物或上述含氮化合物）药学上可接受的盐、其（指前述如式 I 所示的含氮化合物、上述如式 II 所示的含氮化合物或上述含氮化合物）立体异构体、其（指前述如式 I 所示的含氮化合物、上述如式 II 所示的含氮化合物或上述含氮化合物）互变异构体、其（指前述如式 I 所示的含氮化合物、上述如式 II 所示的含氮化合物或上述含氮化合物）代谢物、其（指前述如式 I 所示的含氮化合物、上述如式 II 所示的含氮化合物或上述含氮化合物）前药、其（指前述如式 I 所示的含氮化合物、上述如式 II 所示的含氮化合物或上述含氮化合物）同位素标记的衍生物、其（指前述如式 I 所示的含氮化合物、上述如式 II 所示的含氮化合物或上述含氮化合物）溶剂合物或其（指前述如式 I 所示的含氮化合物、上述如式 II 所示的含氮化合物或上述含氮化合物）药学上可接受的盐的溶剂合物，和

(2) 药学上可接受的辅料。

本发明还提供了上述如式 I 所示的含氮化合物、上述如式 II 所示的含氮化合物、上述含氮化合物、其（指前述如式 I 所示的含氮化合物、上述如式 II 所示的含氮化合物或上述含氮化合物）药学上可接受的盐、其（指前述如式 I 所示的含氮化合物、上述如式 II 所示的含氮化合物或上述含氮化合物）立体异构体、其（指前述如式 I 所示的含氮化合物、上述如式 II 所示的含氮化合物或上述含氮化合物）互变异构体、其（指前述如式 I 所示的含氮化合物、上述如式 II 所示的含氮化合物或上述含氮化合物）代谢物、其（指前述如式 I 所示的含氮化合物、上述如式 II 所示的含氮化合物或上述含氮化合物）前药、其（指前述如式 I 所示的含氮化合物、上述如式 II 所示的含氮化合物或上述含氮化合物）同位素标记的衍生物、其（指前述如式 I 所示的含氮化合物、上述如式 II 所示的含氮化合物或上述含氮化合物）溶剂合物或其（指前述如式 I 所示的含氮化合物、上述如式 II 所示的含氮化合物或上述含氮化合物）药学上可接受的盐的溶剂合物在制备 KIF18A 抑制剂中的应用。

本发明还提供了上述如式 I 所示的含氮化合物、上述如式 II 所示的含氮化合物、上述含氮化合物、其（指前述如式 I 所示的含氮化合物、上述如式 II 所示的含氮化合物或上述含氮化合物）药学上可接受的盐、其（指前述如式 I 所示的含氮化合物、上述如式 II 所示的含氮化合物或上述含氮化合物）立体异构体、其（指前述如式 I 所示的含氮化合物、上述如式 II 所示的含氮化合物或上述含氮化合物）互变异构体、其（指前述如式 I 所示的含氮化合物、上述如式 II 所示的含氮化合物或上述含氮化合物）

代谢物、其（指前述如式 I 所示的含氮化合物、上述如式 II 所示的含氮化合物或上述含氮化合物）前药、其（指前述如式 I 所示的含氮化合物、上述如式 II 所示的含氮化合物或上述含氮化合物）同位素标记的衍生物、其（指前述如式 I 所示的含氮化合物、上述如式 II 所示的含氮化合物或上述含氮化合物）溶剂合物或其（指前述如式 I 所示的含氮化合物、上述如式 II 所示的含氮化合物或上述含氮化合物）药学上可接受的盐的溶剂合物在制备药物中的应用，所述的药物用于治疗与 KIF18A 蛋白作用机理相关的疾病，例如癌症，又例如与 KIF18A 蛋白作用机理相关的癌症。

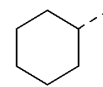
某一方案中，所述癌症为卵巢癌、结肠癌症或乳腺癌。

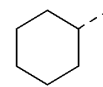
本发明还提供了上述如式 I 所示的含氮化合物、上述如式 II 所示的含氮化合物、上述含氮化合物、其（指前述如式 I 所示的含氮化合物、上述如式 II 所示的含氮化合物或上述含氮化合物）药学上可接受的盐、其（指前述如式 I 所示的含氮化合物、上述如式 II 所示的含氮化合物或上述含氮化合物）立体异构体、其（指前述如式 I 所示的含氮化合物、上述如式 II 所示的含氮化合物或上述含氮化合物）互变异构体、其（指前述如式 I 所示的含氮化合物、上述如式 II 所示的含氮化合物或上述含氮化合物）代谢物、其（指前述如式 I 所示的含氮化合物、上述如式 II 所示的含氮化合物或上述含氮化合物）前药、其（指前述如式 I 所示的含氮化合物、上述如式 II 所示的含氮化合物或上述含氮化合物）同位素标记的衍生物、其（指前述如式 I 所示的含氮化合物、上述如式 II 所示的含氮化合物或上述含氮化合物）溶剂合物或其（指前述如式 I 所示的含氮化合物、上述如式 II 所示的含氮化合物或上述含氮化合物）药学上可接受的盐的溶剂合物在制备药物中的应用，所述的药物用于治疗癌症。

某一方案中，所述癌症为卵巢癌、结肠癌症或乳腺癌。

术语说明

本发明中，术语“药学上可接受的盐”是指化合物与药学上可接受的酸或碱反应得到的盐。当化合物中含有相对酸性的官能团时，可以通过在合适的惰性溶剂中用足量的药学上可接受的碱与化合物接触的方式获得碱加成盐。当化合物中含有相对碱性的官能团时，可以通过在合适的惰性溶剂中用足量的药学上可接受的酸与化合物接触的方式获得酸加成盐。具体可参见 Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use (P. Heinrich Stahl, Camille G. Wermuth, 2011, 2nd Revised Edition)。



本发明中，结构片段中的“”是指该结构片段通过该键与分子其余部分相连。例如，是指环己基。

本发明中，术语“一个或多个”是指 1 个、2 个、3 个、4 个、5 个、6 个、7 个、8 个、9 个、10 个、11 个、12 个、13 个、14 个、15 个、16 个、17 个或 18 个。

本发明中，术语“饱和的”指完全被氢饱和的基团。

本发明中，术语“部分饱和的”指部分被氢饱和的基团。

本发明中，术语“不饱和的”指芳香族基团。

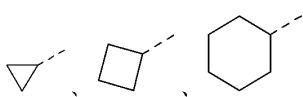
本发明中，术语“卤素”是指氟、氯、溴或碘。

本发明中，术语“烷基”是指具有指定碳原子数（例如， $C_1\sim C_6$ ）的、直链或支链的、饱和的一价烃基。烷基包括但不限于：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、正己基等。

本发明中，术语“烷氧基”是指基团 R^Y-O- ， R^Y 的定义同术语“烷基”。烷氧基包括但不限于：甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基等。

本发明中，术语“环烷基”为单环环烷基、桥环环烷基或螺环环烷基。

本发明中，术语“单环环烷基”是指具有指定碳原子数（例如， $C_3\sim C_6$ ）的、环状的、饱和的一价

烃基，其为单环。单环环烷基包括但不限于：等。

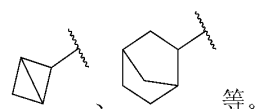
本发明中，术语“碳环”是指具有指定碳原子数（例如， $C_5\sim C_6$ ）的、环状的烃基，与分子其余部分

共用两个原子和一根键，例如  (“ $=$ ”表示与分子其余部分相连的键)。

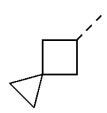
本发明中，术语“杂环”是指具有指定环原子数（例如，5~6 元）的、指定杂原子数（例如，1 个、2 个或 3 个）的、指定杂原子种类（N、O 和 S 中的一种或多种）的、环状的基团，与分子其余部分

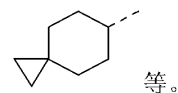
共用两个原子和一根键，例如  (“ $=$ ”表示与分子其余部分相连的键)。

本发明中，术语“桥环环烷基”是指具有指定碳原子数（例如， $C_4\sim C_{10}$ ）的、环状的、饱和的一价烃基，其为多环（例如，2 个或 3 个），单环之间共用两个以上碳原子。桥环环烷基包括但不限于：

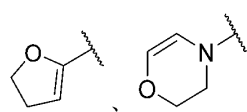


本发明中，术语“螺环环烷基”是指具有指定碳原子数（例如， $C_5\sim C_9$ ）的、环状的、饱和的一价

烃基，其为多环（例如，2 个或 3 个），单环之间共用一个碳原子。螺环环烷基包括但不限于：、



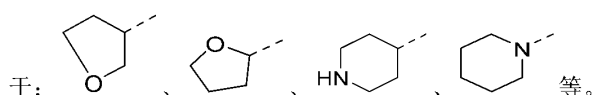
本发明中，术语“杂环烯基”是指具有指定环原子数（例如，5~10 元）的、指定杂原子数（例如，1 个、2 个或 3 个）的、指定杂原子种类（N、O 和 S 中的一种或多种）的、环状的、部分不饱和的烃基，其具有一个或多个（例如，1 个、2 个或 3 个）碳-碳 sp^2 双键，其为单环，不具有芳香性。杂环

烯基通过碳原子或杂原子与分子其余部分相连。杂环烯基包括但不限于：等。

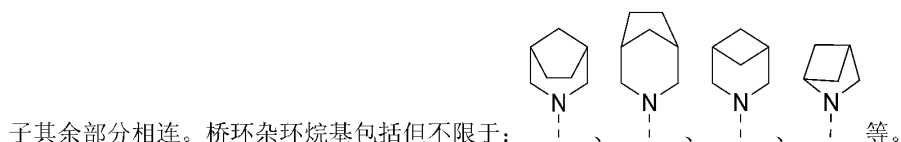
本发明中，术语“环烯基”是指具有指定碳原子数（例如，5~6 元）的、环状的、部分不饱和的烃基，其具有一个或多个（例如，1 个、2 个或 3 个）碳-碳 sp^2 双键，其为单环，不具有芳香性。环烯基通过碳原子与分子其余部分相连。

本发明中，术语“杂环烷基”为单环杂环烷基、桥环杂环烷基或螺环杂环烷基。

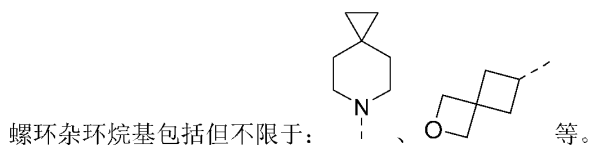
本发明中，术语“单环杂环烷基”是指具有指定环原子数（例如，3~10 元）的、指定杂原子数（例如，1 个、2 个或 3 个）的、指定杂原子种类（N、O 和 S 中的一种或多种）的、环状的、饱和的一价基团，其为单环。单环杂环烷基通过碳原子或杂原子与分子其余部分相连。单环杂环烷基包括但不限于：



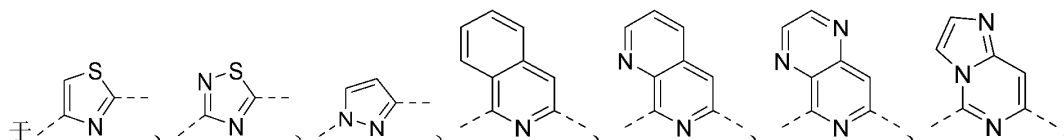
本发明中，术语“桥环杂环烷基”是指具有指定环原子数（例如，4~10 元）的、指定杂原子数（例如，1 个、2 个或 3 个）的、指定杂原子种类（N、O 和 S 中的一种或多种）的、环状的、饱和的一价基团，其为多环（例如，2 个或 3 个），单环之间共用两个以上碳原子和/或杂原子。桥环杂环烷基通过具有杂原子的环或不具有杂原子的环与分子其余部分相连；桥环杂环烷基通过碳原子或杂原子与分

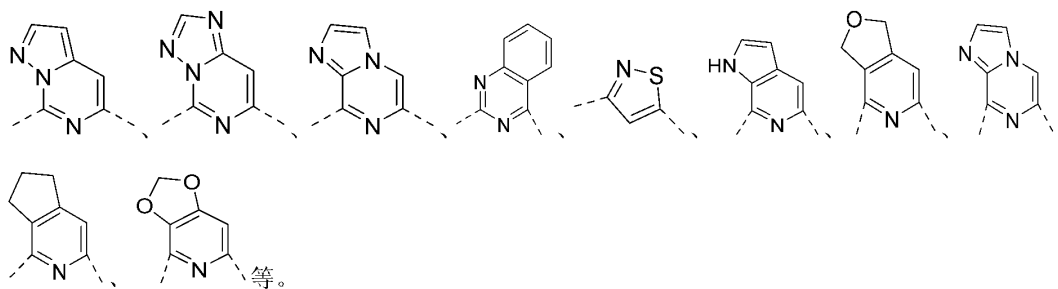


本发明中，术语“螺环杂环烷基”是指具有指定环原子数（例如，7~10 元）的、指定杂原子数（例如，1 个、2 个或 3 个）的、指定杂原子种类（N、O 和 S 中的一种或多种）的、环状的、饱和的一价基团，其为多环（例如，2 个或 3 个），单环之间共用一个碳原子。螺环杂环烷基通过具有杂原子的环或不具有杂原子的环与分子其余部分相连；螺环杂环烷基通过碳原子或杂原子与分子其余部分相连。



本发明中，术语“杂芳基”是指具有指定环原子数（例如，5~10 元）的、指定杂原子数（例如，1 个、2 个或 3 个）的、指定杂原子种类（N、O 和 S 中的一种或多种）的、环状的、不饱和的基团，其为单环或多环，为多环时，单环之间共用两个原子和一根键，且至少一个环具有芳香性。杂芳基通过碳原子或杂原子与分子其余部分相连；杂芳基通过具有杂原子的环或不具有杂原子的环与分子其余部分相连；杂芳基通过具有芳香性的环或不具有芳香性的环与分子其余部分相连。杂芳基包括但不限于：





本发明中，术语“芳基”是指具有指定碳原子数（例如， C_6 – C_{10} ）的、环状的、不饱和的烃基，其为单环或多环（例如，2个或3个），为多环时，单环之间共用两个原子和一根键，且至少一个环具有芳香性。芳基通过具有芳香性的环或不具有芳香性的环与分子其余部分相连。芳基包括但不限于：苯基、萘基等。

本发明中，术语“药用辅料”是指除活性药物成分以外，包含在药物制剂中的所有物质，一般分为赋形剂和附加剂两大类。具体可参见《中华人民共和国药典（2020年版）》、Handbook of Pharmaceutical Excipients (Paul J Sheskey, Bruno C Hancock, Gary P Moss, David J Goldfarb, 2020, 9th Edition)。

本发明中，术语“溶剂合物”是指化合物与溶剂（包括但不限于：水、甲醇、乙醇等）结合形成的物质。溶剂合物分为化学计量类溶剂合物和非化学计量类溶剂合物。溶剂合物包括但不限于：一水合物。

本发明中，术语“立体异构体”是指顺反异构体或旋光异构体，顺反异构体是因双键或成环碳原子的单键不能自由旋转而引起的异构体，旋光异构体是因分子中没有反轴对称性而引起的具有不同旋光性能的立体异构体。

本发明中，术语“同位素标记的衍生物”是指其中的一个或多个原子的同位素丰度与其自然丰度不同的化合物。例如，化合物中的一个或多个原子被在自然界中占比较低的质量数的原子替代——化合物中的一个氢原子被氘替代，又如，具有本发明的结构，除了用“氘”或“氚”代替氢，或者用 ^{18}F -氟标记（ ^{18}F 同位素）代替氟，或者用 ^{11}C -, ^{13}C -, 或者 ^{14}C -富集的碳（ ^{11}C -, ^{13}C -, 或者 ^{14}C -碳标记； ^{11}C -, ^{13}C -, 或者 ^{14}C -同位素）代替碳原子的化合物处于本发明的范围内。

本发明中，术语“前药”是指可在体内转化以提供生物活性物质（即式 I 所示化合物）的任何化合物。例如，含有羧基的化合物可形成生理上可水解的酯，其通过在体内水解以得到式 I 所示化合物本身而充当前药。所述前药优选口服给药，这是因为水解在许多情况下主要在消化酶的影响下发生。当酯本身具有活性或水解发生在血液中时，可使用肠胃外给药。此外，前体药物可以在体内环境中通过化学或生化方法被转换到本发明的化合物。

本发明中，术语“互变异构体”是指因分子中某一原子在两个位置迅速移动而产生的官能团异构体。

本发明中，术语“代谢物”是指通过代谢过程产生或消耗的物质。

在不违背本领域常识的基础上，上述各优选条件，可任意组合，即得本发明各较佳实例。

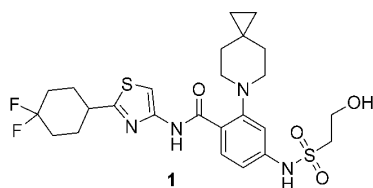
本发明所用试剂和原料均市售可得。

本发明的积极进步效果在于：本发明的含氮化合物可有效抑制 KIF18A 蛋白在部分人类肿瘤细胞中过度表达。

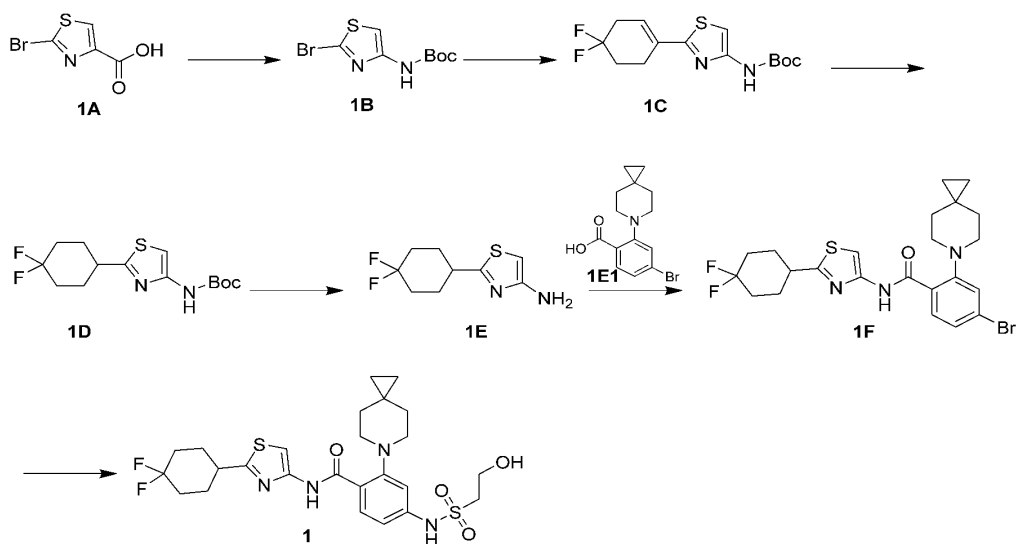
具体实施方式

下面通过实施例的方式进一步说明本发明，但并不因此将本发明限制在所述的实施例范围之中。下列实施例中未注明具体条件的实验方法，按照常规方法和条件，或按照商品说明书选择。

实施例 1：化合物 1 的制备



化合物 1 的合成路线为：



化合物 1 的具体制备方法包括：

第一步：合成化合物 1B

将化合物 1A (2.0 g, 9.7 mmol) 溶于叔丁醇 (20 mL) 中，然后依次加入三乙胺 (1.95 g, 19.4 mmol) 和叠氮磷酸二苯酯 (4.0 g, 14.55 mmol)，加完后用氮气置换 3 次，然后在氮气保护下加热至 80 °C 反应 16 小时。TLC 显示反应结束后，加入水 (50 mL) 稀释，乙酸乙酯 (30 mL×3) 萃取，合并有机相，干燥，旋干，残余物用硅胶柱层析纯化得到化合物 1B (500 mg，白色固体，产率 18.5 %)。

MS (ESI): m/z 278.9 $[M+1]^+$ 。

第二步：合成化合物 1C

将化合物 1B (200 mg, 0.72 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (4 mL) 和水 (0.5 mL) 的混合溶剂中，

室温下依次加入 2-(4,4-二氟环己-1-烯-1-基)硼酸频那醇酯 (264 mg, 1.1 mmol), 碳酸铯 (469 mg, 1.44 mmol) 和 [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物 (20 mg, 0.033 mmol), 加完后, 将反应液用氮气置换 3 次, 然后在氮气保护下加热至 90 °C 反应 16 小时。TLC 显示反应结束后, 将反应液冷却至室温, 加水 (20 mL) 稀释, 用乙酸乙酯 (20 mL × 3) 萃取, 合并有机相, 干燥, 旋干, 残余物用硅胶柱层析纯化, 得到化合物 **1C** (200 mg, 类白的固体, 产率 55.5%)。

MS (ESI): m/z 317.1 $[M+1]^+$ 。

第三步: 合成化合物 **1D**

将化合物 **1C** (200 mg, 0.63 mmol) 溶于甲醇 (5 mL), 加入 10% 的湿钨碳 (50 mg), 加完后, 将反应液用氢气置换 3 次后, 在 15 Psi 和 50 °C 反应 4 小时。TLC 显示反应结束后, 冷却到室温, 过滤, 滤饼用甲醇 (5 mL) 洗涤, 滤液旋干, 得到化合物 **1D** (200 mg, 淡黄色固体, 产率 99.4%)。

MS (ESI): m/z 263.1 $[M-55]^+$ 。

第四步: 合成化合物 **1E**

将化合物 **1D** (190 mg, 0.63 mmol) 溶于 8% 的盐酸乙醇溶液 (2 mL), 反应液用氮气置换 3 次后, 在 40 °C 反应 2 小时。TLC 显示反应结束后, 浓缩除去溶剂, 得到化合物 **1E** (100 mg, 黄色固体, 产率 76.7%)。

第五步: 合成化合物 **1F**

将化合物 **1E1** (141 mg, 0.46 mmol) 溶于二氯甲烷 (2 mL), 然后依次滴加草酰氯 (233 mg, 1.82 mmol) 和 N,N-二甲基甲酰胺 (0.5 滴), 加完后, 在室温下反应 30 分钟。TLC 显示反应结束后, 浓缩得到的残余物加入甲苯 (2 mL), 4-二甲氨基吡啶 (223 mg, 1.82 mmol) 和化合物 **1E** (100 mg, 0.46 mmol), 加完后, 将反应液用氮气置换 3 次后于 100 °C 反应 1 小时。TLC 显示反应结束后, 冷却到室温, 反应液用水 (15 mL) 稀释, 乙酸乙酯 (10 mL × 3) 萃取, 合并的有机相干燥, 旋干, 残余物用薄层色谱板纯化得到化合物 **1F** (40 mg, 黄色油状, 产率 17.1%)。

MS (ESI): m/z 510.1 $[M+1]^+$ 。

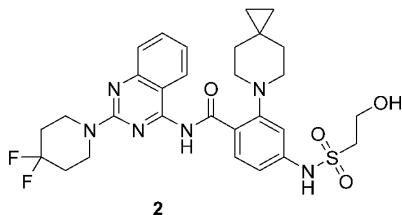
第六步: 合成化合物 **1**

将化合物 **1F** (40 mg, 0.08 mmol) 和 2-羟基乙烷-1-磺酰胺 (20 mg, 0.16 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (0.5 mL) 中, 然后依次加入碘化亚铜 (30 mg, 0.16 mmol), 磷酸钾 (50 mg, 0.24 mmol) 和 (1R,2R)-(-)-N,N'-二甲基-1,2-环己二胺 (11 mg, 0.08 mmol) 加完后, 将反应液加热至 120 °C 反应 4 小时。TLC 显示反应结束后, 冷却到室温, 反应液用水 (20 mL) 稀释, 然后用乙酸乙酯 (20 mL × 3) 萃取, 干燥, 旋干, 残余物 TLC 板层析纯化得到粗品化合物, 然后用 HPLC 制备纯化, 得到化合物 **1** (15 mg, 淡黄色固体, 产率 18.5%)。

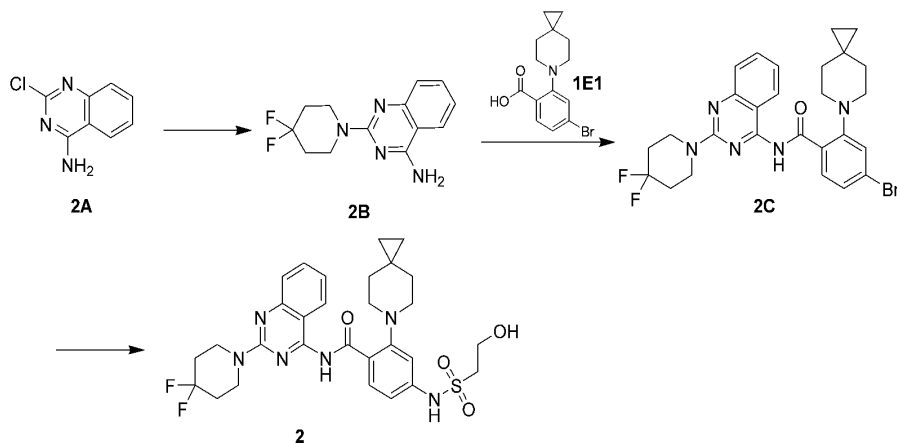
MS (ESI): m/z 555.2 $[M+1]^+$ 。

^1H NMR (300 MHz, dmso) δ 13.49 (s, 1H), 10.15 (br.s, 1H), 8.03 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.26 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 4.93 (br.s, 1H), 3.75 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.33 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.22 (ddd, J = 8.9, 4.2, 1.7 Hz, 1H), 2.95 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 2.19 – 1.78 (m, 8H), 1.67 (s, 4H), 0.37 (s, 4H).

实施例 2：化合物 2 的制备



化合物 2 的合成路线为：



化合物 2 的具体制备方法包括：

第一步：合成化合物 2B

将化合物 **2A** (500 mg, 2.78 mmol) 溶于 N-甲基吡咯烷酮 (5 mL)，加入 4,4-二氟哌啶盐酸盐 (530 mg, 3.34 mmol) 和 N,N-二异丙基乙胺 (720 mg, 5.56 mmol)，加完后，将反应液用氮气置换 3 次后于 120 °C 反应 16 小时。TLC 显示反应结束后，加入水 (50 mL) 稀释，然后用乙酸乙酯 (50 mL×3) 萃取，合并有机相，干燥，旋干，残余物用硅胶柱层析纯化得到化合物 **2B** (700 mg，黄色油状，产率 95.2 %)。

MS (ESI): m/z 265.1 $[M+1]^+$ 。

第二步：合成化合物 2C

将化合物 **1E1** (117 mg, 0.38 mmol) 溶于二氯甲烷 (2 mL)，然后依次滴加草酰氯 (192 mg, 1.52 mmol) 和 N,N-二甲基甲酰胺 (1 滴)，加完后，在室温下反应 30 分钟；然后除去溶剂，加入甲苯 (2 mL)，4-二甲氨基吡啶 (184 mg, 1.52 mmol) 和化合物 **2B** (100 mg, 0.38 mmol)，加完后，将反应液用氮气置换 3 次后于 100 °C 反应 1 小时。TLC 显示反应结束后，冷却到室温，反应液用水 (15 mL) 稀释，然后用乙酸乙酯 (10 mL×3) 萃取，合并有机相，干燥，旋干，残余物用 TLC 板层析纯化得到化合物 **2C** (50 mg，黄色固体，产率 23.8%)。

MS (ESI): m/z 556.1 $[M+1]^+$ 。

第三步：合成化合物 2

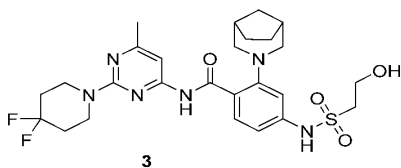
将化合物 **2C** (50 mg, 0.09 mmol) 和 2-羟基乙烷-1-磺酰胺 (23 mg, 0.18 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (0.5 mL) 中，然后依次加入碘化亚铜 (34 mg, 0.18 mmol)，磷酸钾 (58 mg, 0.27 mmol) 和

(1R,2R)-(-)-N,N'-二甲基-1,2-环己二胺 (13 mg, 0.09 mmol) 加完后, 将反应液加热至 120 °C 反应 4 小时。TLC 显示反应结束后, 冷却到室温, 反应液用水 (10 mL) 稀释, 然后用乙酸乙酯 (30 mL×3) 萃取, 干燥, 旋干, 残余物 TLC 板层析纯化得到粗品化合物, 然后用 HPLC 制备纯化得到化合物 **2** (10 mg, 淡黄色固体, 产率 18.5%)。

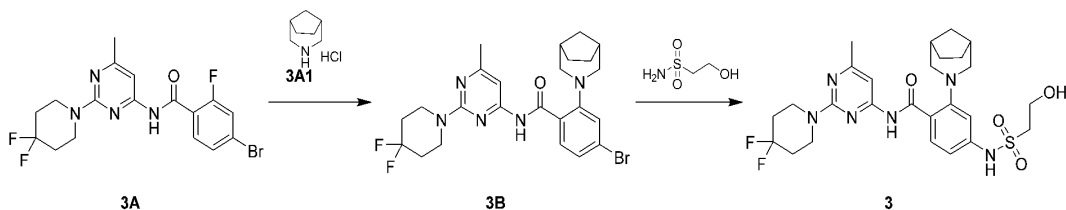
MS (ESI): m/z 601.2 $[M+1]^+$.

¹H NMR (300 MHz, dmsO) δ 12.04 (s, 1H), 10.10 (br.s, 1H), 8.12 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.79 – 7.64 (m, 2H), 7.47 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.24 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.11 – 6.96 (m, 2H), 4.97 (br.s, 1H), 3.76 (t, *J* = 6.4 Hz, 6H), 3.34 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.85 (s, 4H), 2.04 – 1.79 (m, 4H), 1.28 (s, 4H), 0.21 (s, 4H).

实施例 3：化合物 3 的制备



化合物 3 的合成路线为:



化合物 3 的具体制备方法包括:

第一步：合成化合物 3B

将化合物 **3A** (500 mg, 1.17 mmol, 参照 WO2020132648A1 中的制备方法合成) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (5 mL), 然后加入化合物 **3A1** (344 mg, 2.34 mmol), 碳酸钾 (323 mg, 2.34 mmol), 加完后, 在 120 °C 下反应 16 小时。TLC 显示反应结束后, 加入水 (30 mL) 稀释, 然后用乙酸乙酯 (20 mL × 3) 萃取, 合并的有机相用饱和食盐水 (10 mL × 2) 洗, 干燥, 旋干, 残余物用薄层色谱纯化得到化合物 **3B** (350 mg, 白色固体, 产率 57.6%)。

MS (ESI): m/z 260.5 $[M/2+1]^+$.

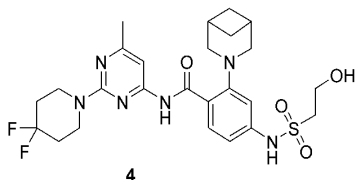
第二步：合成化合物 3

把 **3B** (143.0 mg, 0.3 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (3.0 mL) 中, 然后依次加入磷酸钾 (116.9 mg, 0.6 mmol), 2-羟基乙烷-1-磺酰胺 (69.0 mg, 0.6 mmol), (1R,2R)-(-)-N,N'-二甲基-1,2-环己二胺 (19.6 mg, 0.1 mmol), 碘化亚铜 (52.5 mg, 0.3 mmol), 然后在氮气环境下 120℃ 反应 3 小时。TLC 显示反应结束后, 向反应液中加入饱和食盐水 (20.0 mL) 稀释反应液, 用乙酸乙酯 (20.0 mL×3) 萃取, 合并的有机相用饱和食盐水 (4.0 mL×2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩得到的残余物用薄层色谱纯化, 得到化合物 **3** (21.3 mg, 白色固体, 产率 13.7%)。

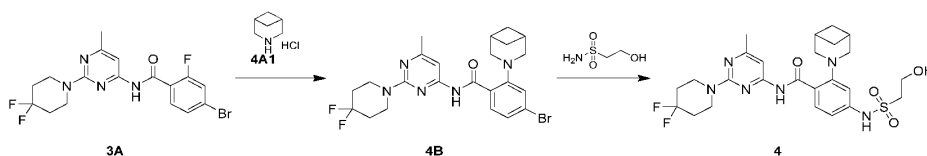
MS (ESI): m/z 565.2 $[M+1]^+$.

^1H NMR (300 MHz, dmso) δ 11.02 (s, 1H), 10.08 (br.s, 1H), 7.73 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.00 (dd, $J = 8.5, 1.9$ Hz, 1H), 4.91 (br.s, 1H), 3.92 – 3.78 (m, 4H), 3.73 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 3.31 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.93 (dd, $J = 10.6, 3.1$ Hz, 2H), 2.80 (d, $J = 10.4$ Hz, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.24 (s, 2H), 2.03 – 1.81 (m, 6H), 1.69 – 1.42 (m, 4H).

实施例 4：化合物 4 的制备



化合物 4 的合成路线为：



化合物 4 的具体制备方法包括：

第一步：合成化合物 4B

将化合物 3A (500 mg, 1.17 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (5 mL)，然后加入化合物 4A1 (344 mg, 2.34 mmol)，碳酸钾 (323 mg, 2.34 mmol)，加完后，120 °C 下反应 16 小时。TLC 显示反应结束后，加入水 (30 mL) 稀释，然后用乙酸乙酯 (20 mL×3) 萃取，合并的有机相用饱和食盐水 (10 mL×2) 洗，干燥，旋干，残余物用薄层色谱纯化得到化合物 4B (75 mg，白色固体，产率 12.7%)。

MS (ESI): m/z 253.5 $[\text{M}/2+1]^+$ 。

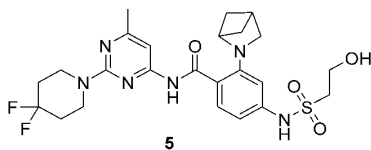
第二步：合成化合物 4

把 4B (75.0 mg, 0.15 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (2.0 mL) 中，然后依次加入磷酸钾 (58.4 mg, 0.3 mmol)，2-羟基乙烷-1-磺酰胺 (34.5 mg, 0.3 mmol)，(1R,2R)-(-)-N,N'-二甲基-1,2-环己二胺 (10.0 mg, 0.05 mmol)，碘化亚铜 (27.0 mg, 0.15 mmol)，氮气氛围下 120 °C 反应 3 小时。TLC 显示反应结束后，向反应液中加入饱和食盐水 (20.0 mL) 稀释反应液，用乙酸乙酯 (20.0 mL×3) 萃取，合并的有机相用饱和食盐水 (10.0 mL×2) 洗涤，无水硫酸钠干燥，浓缩得到的残余物用薄层色谱纯化，得到的产物再用 HPLC 制备纯化得到化合物 4 (28.0 mg，白色固体，产率 30%)。

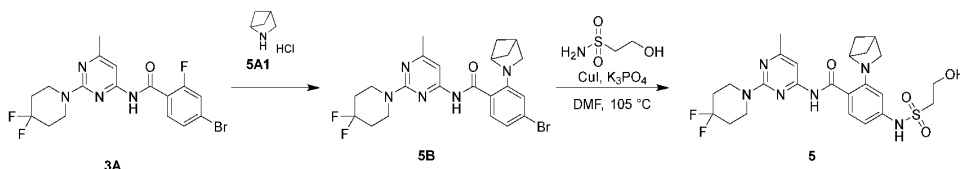
MS (ESI): m/z 551.2 $[\text{M}+1]^+$ 。

^1H NMR (300 MHz, dmso) δ 11.58 (s, 1H), 10.03 (br.s, 1H), 7.65 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.91 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.97 (br.s, 1H), 3.82 (s, 4H), 3.74 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 3.39 (s, 4H), 3.31 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.46-2.42 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.18 – 2.04 (m, 2H), 1.94 (ddd, $J = 20.2, 13.6, 6.3$ Hz, 4H), 1.71 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H).

实施例 5: 化合物 5 的制备



化合物 5 的合成路线为:



化合物 5 的具体制备方法包括:

第一步: 合成化合物 5B

将化合物 3A (500 mg, 1.17 mmol) 溶于 N, N-二甲基甲酰胺 (5 mL) 中, 然后加入化合物 5A1 (302 mg, 2.34 mmol), 碳酸钾 (323 mg, 2.34 mmol), 120 °C 下反应 16 小时。TLC 显示反应结束后, 加入水 (30 mL) 稀释, 然后用乙酸乙酯 (20 mL×3) 萃取, 合并的有机相用饱和食盐水 (10 mL×2) 洗, 干燥, 旋干, 残余物用薄层色谱纯化得到化合物 5B (130 mg, 白色固体, 产率 22.6%)。

MS (ESI): m/z 246.5 $[M/2+1]^+$ 。

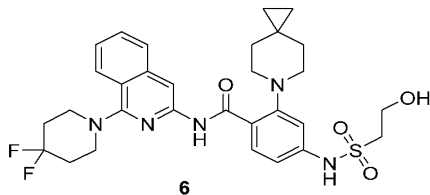
第二步: 合成化合物 5

将化合物 5B (100 mg, 0.203 mmol) 和 2-羟基乙烷-1-磺酰胺 (38.12 mg, 0.305 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (2 mL) 中, 然后依次加入碘化亚铜 (38.8 mg, 0.203 mmol), 磷酸钾 (86.5 mg, 0.406 mmol) 和 (1R,2R)-(-)-N,N'-二甲基-1,2-环己二胺 (14.45 mg, 0.101 mmol), 加完后, 在氮气氛围下 120 °C 反应 4 h。TLC 显示反应结束后, 冷却到室温, 反应液用水 (20 mL) 稀释, 然后用乙酸乙酯 (20 mL×3) 萃取, 干燥, 旋干, 残余物薄层色谱纯化, 得到化合物 5 (5 mg, 淡黄色固体, 产率 4.59%)。

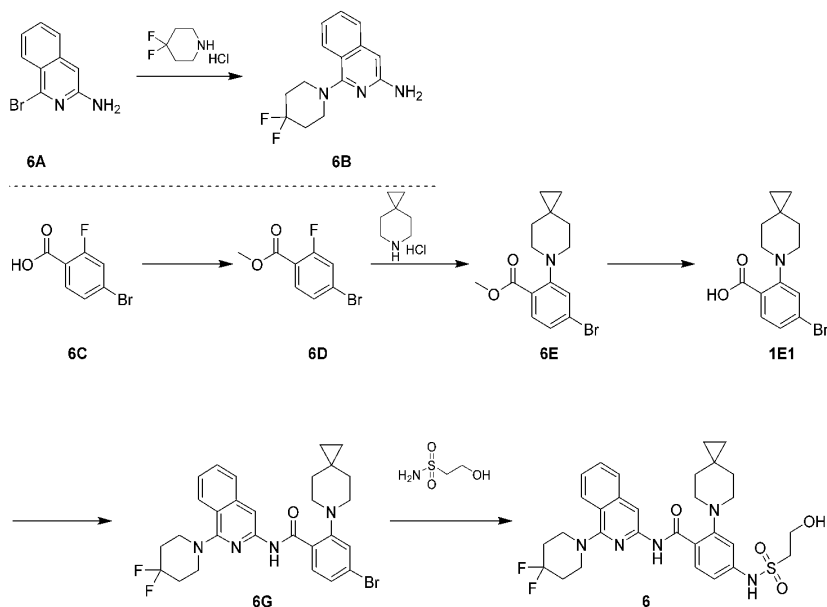
MS (ESI): m/z 537.2 $[M+1]^+$ 。

^1H NMR (300 MHz, dmso) δ 10.91 (s, 1H), 10.03 (br.s, 1H), 7.67 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.85 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.91 (br.s, 1H), 4.11 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 3.91 – 3.77 (m, 4H), 3.73 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.28-3.26 (m, 1H), 3.09 (s, 2H), 2.90 – 2.80 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.08 – 1.82 (m, 7H), 1.48 (d, J = 4.2 Hz, 2H)。

实施例 6: 化合物 6 的制备



化合物 6 的合成路线为:



化合物 6 的具体制备方法包括：

第一步：合成化合物 6B

将 6A (500.0 mg, 2.3 mmol) 溶于 N,N-二甲基吡咯烷酮 (5.0 mL) 中，然后依次加入 N,N-二异丙基乙胺 (1.4 g, 9.0 mmol)，4,4-二氟哌啶盐酸盐 (722.2 mg, 4.6 mmol)，闷罐 150℃ 下反应 5 小时。等反应液冷却下来后，向反应液中加入饱和食盐水 (20.0 mL) 稀释，用乙酸乙酯 (40.0 mL×2) 萃取，合并的有机相用饱和食盐水 (10.0 mL×2) 洗涤，无水硫酸钠干燥，然后旋干有机溶液，得到的残余物用硅胶柱层析纯化，减压旋干得到 6B (452 mg, 黄色固体，产率 76.3 %)。

MS (ESI): m/z 264.1 $[M+1]^+$ 。

第二步：合成化合物 6D

将化合物 6C (5.0 g, 22.8 mmol) 溶于甲醇 (50 mL)，0℃ 下，将二氯亚砷 (3.5 g, 29.6 mmol) 滴加到反应液中，加完后，将反应液在 60℃ 下搅拌 5 小时。TLC 显示反应结束后，减压浓缩，除去溶剂，残余物用硅胶柱层析纯化得到化合物 6D (5.0 g, 白色固体，产率 94.0 %)。

MS (ESI): m/z 232.0 $[M+1]^+$ 。

第三步：合成化合物 6E

称量化合物 6D (1.0 g, 4.29 mmol) 倒入闷罐中，然后加入 N-甲基吡咯烷酮 (10 mL)，6-氮杂-螺[2.5]辛烷盐酸盐 (760 mg, 5.15 mmol) 和 N,N-二异丙基乙胺 (1.7 g, 12.9 mmol)，加完后，将反应液加热至 120℃ 反应 16 小时。TLC 显示反应结束后，冷却到室温，反应液用水 (100 mL) 稀释，然后用乙酸乙酯 (80 mL×3) 萃取，干燥，旋干，残余物用硅胶柱层析纯化得到化合物 6E (1.2 g, 淡黄色油状，产率 86.3%)。

MS (ESI): m/z 324.1 $[M+1]^+$, 326.1 $[M+3]^+$ 。

第四步：合成化合物 1E1

将化合物 6E (1.2 g, 3.70 mmol) 溶于甲醇 (10 mL)，水 (10 mL) 和四氢呋喃 (5 mL) 中，然后

在冰浴下加入一水合氢氧化锂 (156 mg, 3.70 mmol), 加完后, 将反应液置于室温下反应 16 小时。TLC 显示反应结束后, 除去甲醇和四氢呋喃, 加入 1N 的盐酸调节 pH = 5 ~ 6, 然后用二氯甲烷/甲醇 = 10:1 (100 mL × 3) 萃取, 干燥, 旋干, 残余物用硅胶柱层析纯化得到化合物 **1E1** (1.0 g, 白色固体, 产率 87.1%)。

MS (ESI): m/z 310.0 $[M+1]^+$ 。

第五步: 合成化合物 **6G**

把化合物 **1E1** (50.0 mg, 0.2 mmol) 溶于无水二氯甲烷 (2.0 mL) 中, 室温加入草酰氯 (50.0 mg, 0.4 mmol), 然后加入半滴 N,N-二甲基甲酰胺, 25°C 下反应 10 分钟, TLC 显示反应结束后, 旋干得到的残余物溶于无水四氢呋喃 (2.0 mL) 中。然后加入溶有 N,N-二甲基-4-氨基吡啶 (79.1 mg, 0.6 mmol) 和化合物 **6B** (42.5 mg, 0.2 mmol) 的甲苯 (1.0 mL) 溶液。反应液在 100°C 下搅拌 1 小时, TLC 显示反应结束后, 向反应液中加入饱和食盐水 (20.0 mL) 稀释, 乙酸乙酯 (20.0 mL × 2) 萃取, 合并的有机相用饱和食盐水 (10.0 mL × 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩得到的残余物用硅胶柱层析纯化, 减压旋干得到化合物 **6G** (63 mg, 黄色固体, 产率 70.3%)。

MS (ESI): m/z 555.2 $[M+1]^+$ 。

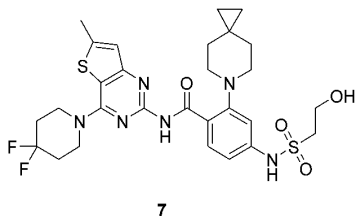
第六步: 合成化合物 **6**

把化合物 **6G** (63.0 mg, 0.1 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (1.5 mL) 中, 然后依次加入无水磷酸钾 (48.3 mg, 0.2 mmol), 2-羟基乙烷-1-磺酰胺 (21.3 mg, 0.2 mmol), (1R,2R)-(-)-N,N'-二甲基-1,2-环己二胺 (8.1 mg, 0.06 mmol), 碘化亚铜 (21.7 mg, 0.1 mmol), 氮气氛围下 120°C 反应 3 小时。TLC 显示反应结束后, 冷却到室温, 反应液用水 (20 mL) 稀释, 然后用乙酸乙酯 (20 mL × 3) 萃取, 干燥, 旋干, 残余物 TLC 板层析纯化得到粗品化合物, 然后用 HPLC 制备纯化, 得到化合物 **6** (19.4 mg, 白色固体, 产率 28.5%)。

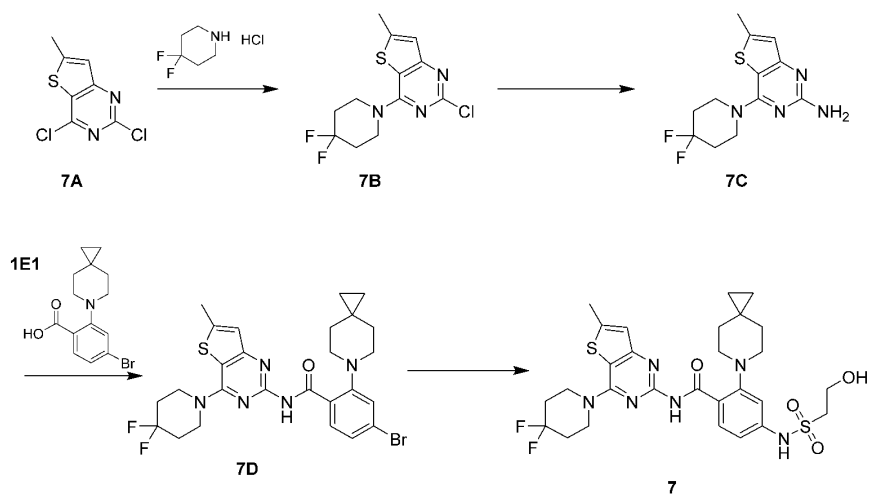
MS (ESI): m/z 600.2 $[M+1]^+$ 。

^1H NMR (300 MHz, dmso) δ 13.13 (s, 1H), 10.22 (br.s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.09 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.65 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 8.6, 1.9 Hz, 1H), 4.94 (br.s, 1H), 3.75 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.57 – 3.44 (m, 4H), 3.36 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.00 (d, J = 3.6 Hz, 4H), 2.27 (ddd, J = 19.7, 14.4, 5.5 Hz, 4H), 2.14 – 1.34 (m, 4H), 0.39 (s, 4H)。

实施例 7: 化合物 **7** 的制备



化合物 **7** 的合成路线为:



化合物 7 的具体制备方法包括:

第一步：合成化合物 7B

将化合物 **7A** (500 mg, 2.29 mmol) 溶于乙腈 (10 mL) 溶液中, 室温下依次加入 N,N-二异丙基乙胺 (739.7 mg, 5.73 mmol), 化合物 4,4-二氟哌啶盐酸盐 (400 mg, 2.52 mmol), 加完后反应液室温反应 16 小时。TLC 显示反应结束后, 反应液用水 (40 mL) 稀释, 乙酸乙酯 (20 mL×3) 萃取, 合并的有机相用无水硫酸钠干燥得到化合物 **7B** (757 mg, 白色固体, 产率 : 108.9 %)。

MS (ESI): m/z 304.1[M+1]⁺.

第二步：合成化合物 7C

将化合物 **7B** (300 mg, 0.99 mmol) 加入到氨水 (6 mL) 溶液中, 闷罐 160 °C 下反应 4 小时。TLC 显示反应结束后, 反应液用水 (40 mL) 稀释, 乙酸乙酯 (20 mL×3) 萃取, 合并的有机相用无水硫酸钠干燥, 旋干, 残余物用硅胶柱层析纯化, 得到化合物 **7C** (94 mg、白色固体, 产率: 33.4 %)。

MS (ESI): m/z 285.1[M+1]⁺.

第三步：合成化合物 7D

将化合物 **1E1** (80.5 mg, 0.26 mmol) 溶于二氯甲烷 (2 mL), 冰浴下依次滴加草酰氯 (58 mg, 0.65 mmol) 和 N,N-二甲基甲酰胺 (0.5 滴), 加完后, 室温下反应 30 分钟。TLC 显示反应结束后, 旋干, 依次加入甲苯 (2 mL), 4-二甲氨基吡啶 (127.3 mg, 1.04 mmol), 和溶有化合物 **7C** (74 mg, 0.26 mmol) 的甲苯溶液 (2 mL), 加完后, 反应液氮气保护下 100 °C 下反应 1 小时。TLC 显示反应结束后, 反应液用水 (30 mL) 稀释, 乙酸乙酯 (10 mL×3) 萃取, 合并有机相, 干燥, 旋干, 残余物用薄层色谱板纯化, 得到化合物 **7D** (55 mg, 黄色固体, 产率: 36.7 %)。

MS (ESI): m/z 576.1 $[M+1]^+$.

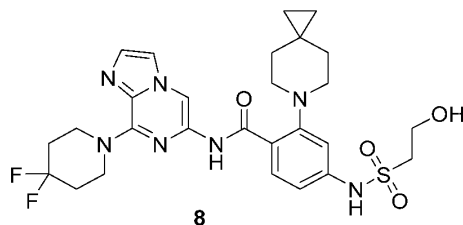
第六步：合成化合物 7

将化合物 **7D** (45 mg, 0.078 mmol) 和 2-羟基乙烷-1-磺酰胺 (14.7 mg, 0.117 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (1 mL) 中, 依次加入碘化亚铜 (15.0 mg, 0.078 mmol), 磷酸钾 (33.2 mg, 0.156 mmol) 和 (1R,2R)-(-)-N,N'-二甲基-1,2-环己二胺 (5.6 mg, 0.039 mmol)。加完后, 反应液在氮气保护下 120 °C 反应 2 小时。TLC 显示反应结束后, 反应液用水 (20 mL) 稀释, 乙酸乙酯 (10 mL×3) 萃取, 合并

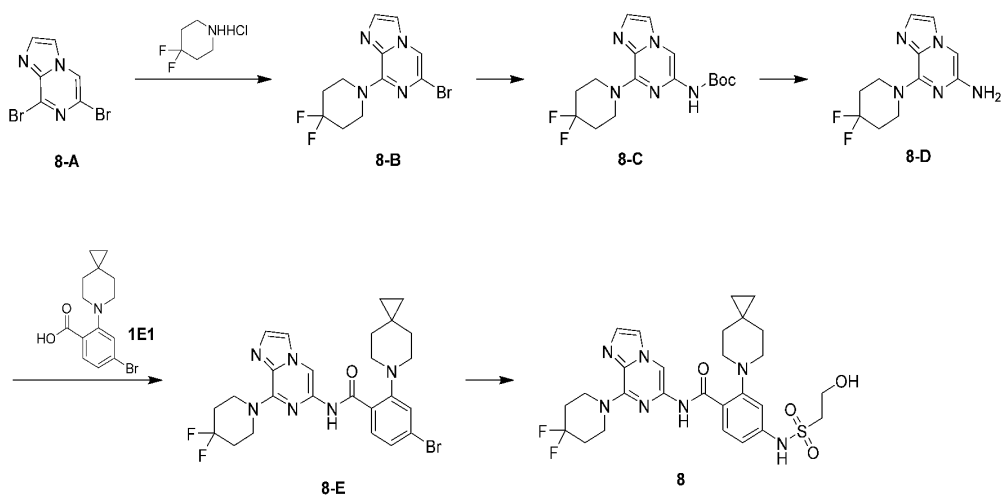
有机相，干燥，旋干，然后用 HPLC 制备纯化，得到化合物 7（2 mg，黄色固体，产率 4.1 %）。

MS (ESI): m/z 621.2 $[M+1]^+$ 。

实施例 8：化合物 8 的制备



化合物 8 的合成路线为：



化合物 8 的具体制备方法包括：

第一步：合成化合物 8-B

将化合物 8-A（2.0 g, 7.27 mmol）溶于 N-甲基吡咯烷酮（50 mL）中，加入 N,N-二异丙基乙胺（2.8 g, 21.9 mmol），4,4-二氟哌啶盐酸盐（1.5 g, 9.4 mmol），然后 100°C 下搅拌 3 小时。TLC 显示反应结束后，反应液冷却到室温，用水（100 mL）稀释，乙酸乙酯（40 mL×3）萃取。合并有机相用饱和食盐水（30 mL×3）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压脱溶，残余物用硅胶柱层析纯化得到化合物 8-B（2.0 g，黄色固体，产率：87.1%）。

MS (ESI): m/z 317.0 $[M+1]^+$

第二步：合成化合物 8-C

将化合物 8-B（860.0 mg, 2.72 mmol）溶于二氧六环（10.0 mL）中，加入氨基甲酸叔丁酯（640.0 mg, 5.44 mmol），碳酸铯（1.78 g, 5.44 mmol），2-二环己基磷-2',4',6'-三异丙基联苯（235.0 mg, 0.41 mmol），醋酸钯（50.0 mg, 0.21 mmol），然后在氮气保护下 100°C 反应 4 小时。TLC 显示反应结束后，反应液冷却至室温，用水（50.0 mL）稀释，乙酸乙酯（30.0 mL×2）萃取。合并的有机相用饱和食盐水（20.0 mL×2）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压脱溶，残余物用硅胶柱层析纯化，减压旋干得到化合物 8-C（800 mg，棕色固体，产率：83.3%）。

MS (ESI): m/z 354.2 $[M+1]^+$ 。

第三步：合成化合物 8-D

将化合物 8-C (400.0 mg, 1.13 mmol) 溶于无水二氯甲烷 (10.0 mL) 中，室温下依次加入 2, 6-二甲基吡啶 (364 mg, 3.4 mmol)，三氟甲磺酸三甲基硅脂 (755 mg, 3.4 mmol)，然后室温下搅拌 1 小时。TLC 显示反应结束后，反应液用冰水 (40 mL) 稀释，二氯甲烷 (30 mL×3) 萃取。合并的有机相用饱和食盐水 (20.0 mL×2) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压脱溶得到粗品化合物 8-D (300 mg)。

MS (ESI): m/z 254.1 $[M+1]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 8.20 (s, 1H), 7.91 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 4.35 (t, $J = 8.0$ Hz, 4H), 2.14 - 2.04 (m, 4H)。

第四步：合成化合物 8-E

将化合物 1E1 (330.0 mg, 1.1 mmol) 溶于二氯甲烷 (10 mL)，冰浴下依次滴加草酰氯 (415 mg, 3.3 mmol) 和 N,N -二甲基甲酰胺 (0.5 滴)，然后室温下搅拌 30 分钟。TLC 显示反应结束后，反应液旋干，然后溶于无水四氢呋喃 (6 mL)，室温下加入溶有化合物 8-D (300 mg, 1.1 mmol) 和 N,N -二异丙基乙胺 (426 mg, 3.3 mmol) 的四氢呋喃溶液 (8 mL) 中，然后氮气保护下 50 °C 搅拌 1 小时。TLC 显示反应结束后，反应液用水 (40 mL) 稀释，乙酸乙酯 (30 mL×3) 萃取。合并的有机相用饱和食盐水 (20.0 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压脱溶，残余物用硅胶柱纯化得到化合物 8-E (300 mg, 亮黄色固体，产率：50.1 %)。

MS (ESI): m/z 273.1 $[M/2+1]^+$ 。

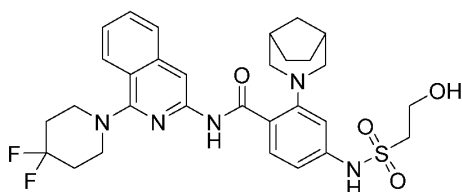
第五步：合成化合物 8

将化合物 8-E (100 mg, 0.18 mmol) 和 2-羟基乙烷-1-磺酸 (46.3 mg, 0.37 mmol) 溶于 N,N -二甲基甲酰胺 (3 mL) 中，依次加入碘化亚铜 (35.0 mg, 0.18 mmol)，磷酸钾 (78 mg, 0.37 mmol) 和 (1R,2R)-(-)- N,N' -二甲基-1,2-环己二胺 (26 mg, 0.18 mmol)。然后在氮气保护下 120 °C 搅拌 3 小时。TLC 显示反应结束后，反应液用水 (40 mL) 稀释，乙酸乙酯 (30 mL×3) 萃取。合并的有机相用饱和食盐水 (20.0 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压脱溶，残余物用 HPLC 制备纯化得到化合物 8 (60 mg, 类白色固体)。

MS (ESI): m/z 590.2 $[M+1]^+$ 。

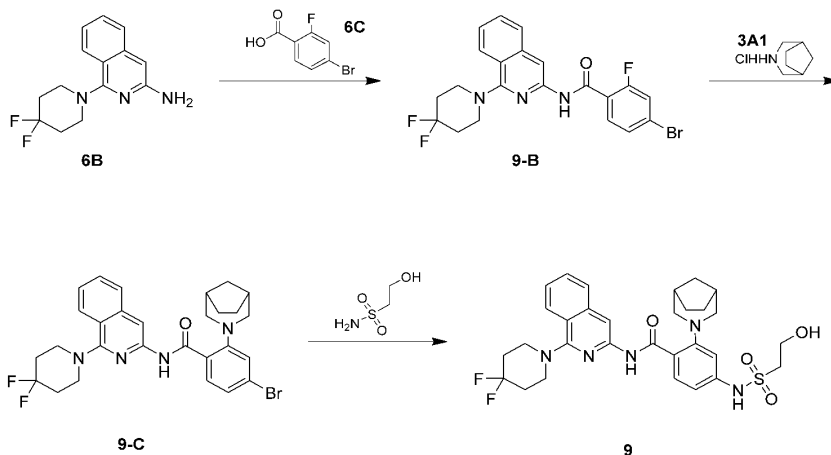
^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 12.88 (s, 1H), 10.20 (br.s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.10 - 8.02 (m, 2H), 7.54 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.12 (dd, $J = 8.7, 2.1$ Hz, 1H), 4.99 (br.s, 1H), 4.51 - 4.35 (m, 4H), 3.74 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 3.35 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 3.03 - 2.89 (m, 4H), 2.26 - 2.00 (m, 5H), 1.91 - 1.50 (m, 3H), 0.39 (s, 4H)。

实施例 9：化合物 9 的制备



9

化合物 9 的合成路线为:



化合物 9 的制备方法具体包括:

第一步: 合成化合物 9-B

将化合物 6C (50 mg, 0.23 mmol) 溶于二氯亚砷 (1 mL) 中, 然后在 80°C 下搅拌 2 小时。TLC 显示反应结束后, 反应液加压脱溶得到中间体的粗品。将化合物 6B (60 mg, 0.23 mmol) 和 N,N-二异丙基乙胺 (0.16 mL, 0.91 mmol) 溶于四氢呋喃 (1 mL) 中, 然后将中间体的四氢呋喃 (0.5 mL) 溶液滴加到上述反应液中, 然后在 50°C 下搅拌 2 小时。TLC 显示反应结束后, 冷却到室温, 反应液用水 (10 mL) 稀释, 然后用乙酸乙酯 (10 mL×3) 萃取。合并有机相用饱和食盐水 (10 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压脱溶, 残余物用柱层析纯化得到化合物 9-B (110 mg, 黄色固体)。

MS (ESI): m/z 464.1 $[M+1]^+$

第二步: 合成化合物 9-C

将化合物 9-B (110 mg, 0.24 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (1 mL) 中, 加入化合物 3A1 (70 mg, 0.47 mmol) 和碳酸钾 (66 mg, 0.47 mmol), 然后在 120°C 下搅拌 12 小时。TLC 显示反应结束后, 冷却到室温, 反应液用水 (10 mL) 稀释, 然后用乙酸乙酯 (10 mL×3) 萃取。合并有机相用饱和食盐水 (10 mL×3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压脱溶, 残余物用柱层析纯化得到化合物 9-C (80 mg, 黄色固体, 产率 60%)。

MS (ESI): m/z 555.2 $[M+1]^+$

第三步: 合成化合物 9

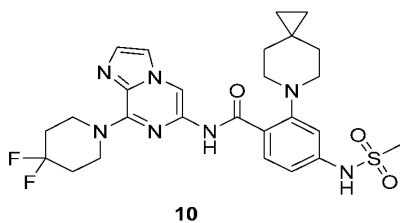
将化合物 9-C (80 mg, 0.14 mmol) 和 2-羟基乙烷-1-磺酰胺 (37 mg, 0.28 mmol) 溶于无水 N,N-

二甲基甲酰胺 (2 mL) 中, 加入碘化亚铜 (3 mg, 0.01 mmol), 磷酸钾 (61 mg, 0.28 mmol) 和 (1R,2R)-(-)-N,N'-二甲基-1,2-环己二胺 (11 mg, 0.07 mmol), 将反应液用氮气置换三次, 然后在 120 °C 下搅拌 16 小时。TLC 显示反应结束后, 冷却到室温, 反应液用水 (10 mL) 稀释, 然后用乙酸乙酯 (10 mL×3) 萃取。合并有机相用饱和食盐水 (10 mL×3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压脱溶, 残余物用柱层析纯化得到粗品化合物, 然后用 prep-HPLC 纯化得到化合物 9 (23 mg, 浅黄色固体)。

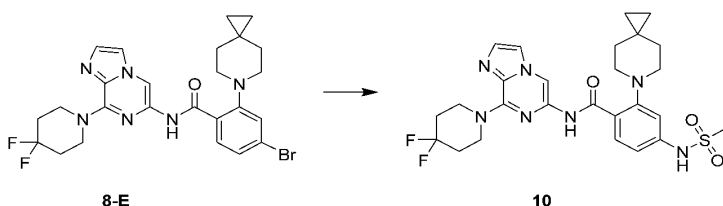
MS (ESI): m/z 600.2 $[M+1]^+$

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 10.73 (s, 1H), 10.05 (br.s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.11 – 7.99 (m, 1H), 7.85 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.65 (ddd, J = 8.1, 6.8, 1.2 Hz, 1H), 7.46 (ddd, J = 8.3, 6.8, 1.2 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 4.95 (br.s, 1H), 3.74 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.51 – 3.40 (m, 4H), 3.31 – 3.26 (m, 2H), 3.01 (dd, J = 10.7, 3.5 Hz, 2H), 2.80 (d, J = 10.6 Hz, 2H), 2.28 – 2.16 (m, 6H), 2.03 – 1.92 (m, 2H), 1.63 – 1.44 (m, 4H).

实施例 10 化合物 10 的制备



合成路线:



制备方法:

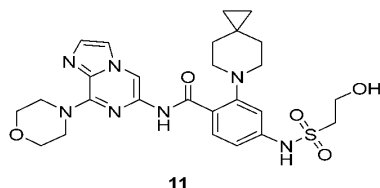
第一步: 合成化合物 10

将化合物 8-E (70 mg, 0.128 mmol) 和甲基磺酰胺 (16 mg, 0.384 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (1 mL) 中, 依次加入碘化亚铜 (15 mg, 0.077 mmol), 磷酸钾 (77 mg, 0.371 mmol) 和 (1R,2R)-(-)-N,N'-二甲基-1,2-环己二胺 (15 mg, 0.110 mmol), 然后将反应液用氮气置换三次, 并在 100 °C 下搅拌 16 小时。LCMS 显示反应结束后, 反应液冷却到室温, 用水 (10 mL) 稀释, 然后用乙酸乙酯 (10 mL×3) 萃取。合并的有机相用饱和食盐水 (10 mL×3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压脱溶, 残余物用 HPLC 制备纯化得到化合物 10 (10 mg, 类白色固体)。

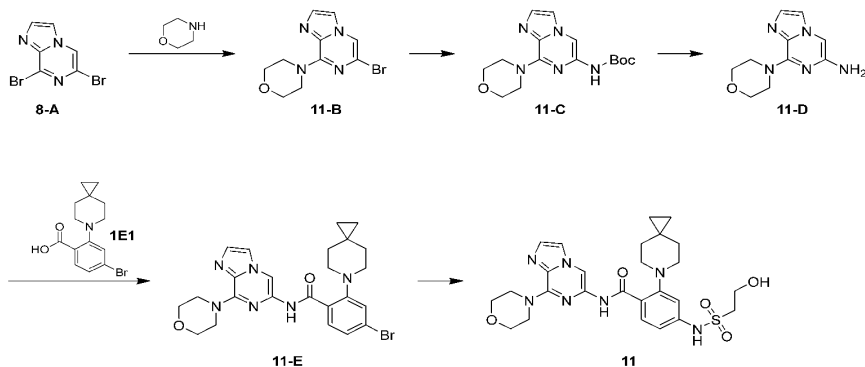
MS (ESI): m/z 560.2 $[M+1]^+$ 。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 12.88 (s, 1H), 10.24 (br.s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.08 (dd, J = 4.9, 3.8 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 8.7, 2.1 Hz, 1H), 4.48 – 4.37 (m, 4H), 3.11 (s, 3H), 3.03 – 2.95 (m, 4H), 2.23 – 1.99 (m, 5H), 1.88 – 1.59 (m, 3H), 0.39 (s, 4H).

实施例 11 化合物 11 的制备



合成路线:



制备方法:

第一步: 合成化合物 11-B

将化合物 **8-A** (1.0 g, 3.61 mmol) 溶于 N-甲基吡咯烷酮 (10 mL) 中, 加入 N,N-二异丙基乙二胺 (1.4 g, 10.8 mmol), 吗啉 (410 mg, 4.69 mmol), 然后在氮气保护下 100 °C 搅拌 4 小时。TLC 显示反应结束后, 反应液冷却到室温, 用水 (100 mL) 稀释, 乙酸乙酯 (50 mL×3) 萃取。合并有机相用饱和食盐水 (30 mL×2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压脱溶, 残余物用硅胶柱层析纯化得到化合物 **11-B** (1 g, 黄色油状, 产率: 97.8%)。

MS (ESI): m/z 283.0 $[M+1]^+$ 。

第二步: 合成化合物 11-C

将化合物 **11-B** (1.0 g, 3.53 mmol) 溶于二氧六环 (10 mL) 中, 加入氨基甲酸叔丁酯 (833 mg, 7.06 mmol), 2-二环己基磷-2',4',6'-三异丙基联苯 (340 mg, 0.71 mmol), 碳酸铯 (2.3 g, 7.06 mmol), 醋酸钨 (80 mg, 0.35 mmol), 然后在氮气保护下 100 °C 搅拌 16 小时。TLC 显示反应结束后, 反应液冷却至室温, 用水 (100 mL) 稀释, 乙酸乙酯 (50 mL×2) 萃取。合并的有机相用饱和食盐水 (30 mL×2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压脱溶, 残余物用硅胶柱层析纯化得到化合物 **11-C** (1.0 g, 黄色固体, 产率: 88.7%)。

MS (ESI): m/z 320.2 $[M+1]^+$ 。

第三步: 合成化合物 11-D

将化合物 **11-C** (500 mg, 1.57 mmol) 溶于无水二氯甲烷 (5.0 mL) 中, 室温下依次加入 2, 6-二甲基吡啶 (504 mg, 4.71 mmol), 三氟甲磺酸三甲基硅酯 (1.1 g, 4.71 mmol), 然后室温下搅拌 1 小时。TLC 显示反应结束后, 反应液用冰水 (50 mL) 稀释, 用饱和碳酸氢铵溶液调节 pH = 7~8, 然后

二氯甲烷 (50 mL×3) 萃取。合并的有机相用饱和食盐水 (10 mL×2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压脱溶得到粗品化合物 **11-D** (300 mg, 黄色油状)。

MS (ESI): m/z 220.1 $[M+1]^+$ 。

第四步: 合成化合物 **11-E**

将化合物 **1E1** (214 mg, 0.68 mmol) 溶于二氯甲烷 (5.0 mL), 滴加草酰氯 (263 mg, 2.04 mmol), 然后室温下搅拌 30 分钟。TLC 显示反应结束后, 反应液旋干, 然后溶于无水四氢呋喃 (10 mL), 室温下依次加入化合物 **11-D** (150 mg, 0.68 mmol) 和 N,N -二异丙基乙二胺 (268 mg, 2.04 mmol), 然后将反应液置于 50 °C 下搅拌 1 小时。TLC 显示反应结束后, 反应液用水 (40 mL) 稀释, 乙酸乙酯 (15 mL×3) 萃取。合并的有机相用饱和食盐水 (10 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压脱溶, 残余物用硅胶柱纯化得到化合物 **11-E** (110 mg, 黄色固体, 产率: 34.3%)。

MS (ESI): m/z 511.1 $[M+1]^+$ 。

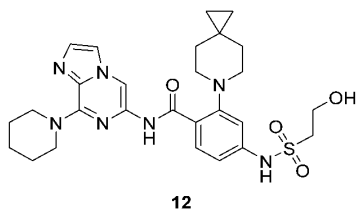
第五步: 合成化合物 **11**

将化合物 **11-E** (100 mg, 0.20 mmol) 和 **2-羟基乙烷-1-磺酰胺** (30 mg, 0.24 mmol) 溶于 N,N -二甲基甲酰胺 (3 mL) 中, 依次加入碘化亚铜 (4 mg, 0.02 mmol), 磷酸钾 (84 mg, 0.40 mmol) 和 (1R,2R)-(-)- N,N' -二甲基-1,2-环己二胺 (6 mg, 0.04 mmol)。然后在氮气保护下 120 °C 搅拌 3 小时。TLC 显示反应结束后, 反应液用水 (20 mL) 稀释, 乙酸乙酯 (15 mL×3) 萃取。合并的有机相用饱和食盐水 (8 mL×3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压脱溶, 残余物用 HPLC 制备纯化得到化合物 **11** (15 mg, 黄色固体)。

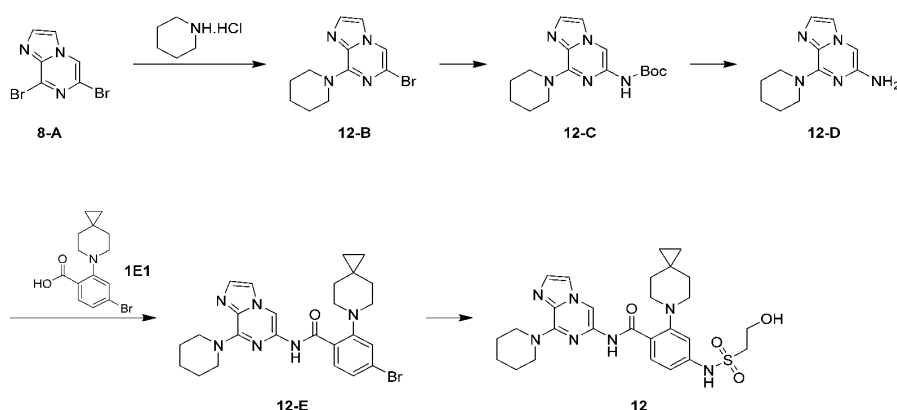
MS (ESI): m/z 556.2 $[M+1]^+$ 。

1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 12.95 (s, 1H), 10.19 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.12 – 8.03 (m, 2H), 7.52 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 8.6, 2.2 Hz, 1H), 4.92 (s, 1H), 4.29 - 4.23 (m, 4H), 3.79 - 3.76 (m, 4H), 3.34 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.16 (t, J = 9.3, 4.4 Hz, 2H), 3.00 - 2.94 (m, 4H), 1.83 - 1.61 (m, 3H), 1.44 - 1.39 (m, 1H), 0.38 (s, 4H)。

实施例 12 化合物 **12** 的制备



合成路线:



制备方法:

第一步: 合成化合物 12-B

将化合物 **8-A** (500 mg, 1.81 mmol) 溶于 N-甲基吡咯烷酮 (30 mL) 中, 加入 N,N-二异丙基乙二胺 (938 mg, 13.0 mmol), 哌啶盐酸盐 (308 mg, 3.62 mmol), 然后在氮气保护下 100°C 搅拌 4 小时。TLC 显示反应结束后, 反应液冷却到室温, 用水 (50 mL) 稀释, 乙酸乙酯 (30 mL×3) 萃取。合并有机相用饱和食盐水 (20 mL×3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压脱溶, 残余物用硅胶柱层析纯化得到化合物 **12-B** (400 mg, 黄色油状, 产率: 78.8%)。

MS (ESI): m/z 281.0 $[M+1]^+$ 。

第二步: 合成化合物 12-C

将化合物 **12-B** (400 mg, 1.42 mmol) 溶于二氧六环 (5.0 mL) 中, 加入氨基甲酸叔丁酯 (336 mg, 2.84 mmol), 2-二环己基磷-2',4',6'-三异丙基联苯 (145 mg, 0.28 mmol), 碳酸铯 (932 mg, 2.84 mmol), 醋酸钨 (32 mg, 0.14 mmol), 然后在氮气保护下 100°C 搅拌 16 小时。TLC 显示反应结束后, 反应液冷却至室温, 用水 (100 mL) 稀释, 乙酸乙酯 (50.0 mL×2) 萃取。合并的有机相用饱和食盐水 (30 mL×2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压脱溶, 残余物用硅胶柱层析纯化, 减压旋干得到化合物 **12-C** (200 mg, 黄色固体, 产率: 44.3%)。

MS (ESI): m/z 318.2 $[M+1]^+$ 。

第三步: 合成化合物 12-D

将化合物 **12-C** (200.0 mg, 0.63 mmol) 溶于无水二氯甲烷 (5.0 mL) 中, 室温下依次加入 2, 6-二甲基吡啶 (203 mg, 1.89 mmol), 三氟甲磺酸三甲基硅脂 (420 mg, 1.89 mmol), 然后室温下搅拌 1 小时。TLC 显示反应结束后, 反应液用冰水 (20 mL) 稀释, 用饱和碳酸氢钠溶液调节 pH = 7~8, 然后二氯甲烷 (20 mL×3) 萃取。合并的有机相用饱和食盐水 (10 mL×2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压脱溶得到粗品化合物 **12-D** (150 mg, 黄色油状)。

MS (ESI): m/z 218.1 $[M+1]^+$ 。

第四步: 合成化合物 12-E

将化合物 **1E1** (214 mg, 0.69 mmol) 溶于二氯甲烷 (5 mL), 冰浴下滴加草酰氯 (263 mg, 2.07 mmol), 然后室温下搅拌 30 分钟。TLC 显示反应结束后, 反应液旋干, 然后溶于无水四氢呋喃 (10

mL), 室温下依次加入化合物 **12-D** (150 mg, 0.69 mmol) 和 N,N-二异丙基乙二胺 (268 mg, 2.07 mmol), 然后将反应液置于 50 °C 搅拌 1 小时。TLC 显示反应结束后, 反应液用水 (40 mL) 稀释, 乙酸乙酯 (15 mL×3) 萃取。合并的有机相用饱和食盐水 (10 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压脱溶, 残余物用硅胶柱纯化得到化合物 **12-E** (110 mg, 黄色固体, 产率: 31.3%)。

MS (ESI): m/z 509.2 $[M+1]^+$ 。

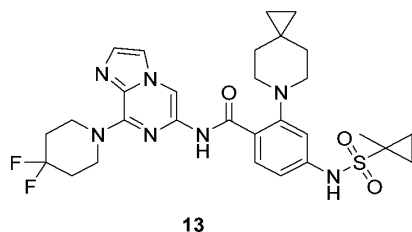
第五步: 合成化合物 **12**

将化合物 **12-E** (100 mg, 0.20 mmol) 和 2-羟基乙烷-1-磺酰胺 (30 mg, 0.24 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (3 mL) 中, 依次加入碘化亚铜 (4 mg, 0.02 mmol), 磷酸钾 (84 mg, 0.40 mmol) 和 (1R,2R)-(-)-N,N'-二甲基-1,2-环己二胺 (6 mg, 0.04 mmol)。然后在氮气保护下 120 °C 搅拌 3 小时。TLC 显示反应结束后, 反应液用水 (20 mL) 稀释, 乙酸乙酯 (15 mL×3) 萃取。合并的有机相用饱和食盐水 (8 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压脱溶, 残余物用 HPLC 制备纯化得到化合物 **12** (28 mg, 类白色固体)。

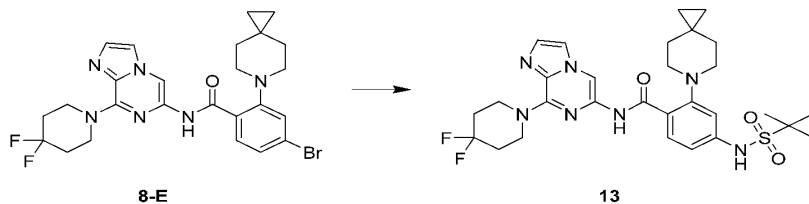
MS (ESI): m/z 554.3 $[M+1]^+$ 。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 12.80 (s, 1H), 10.15 (br.s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.07 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 4.94 (br.s, 1H), 4.34 - 4.21 (m, 4H), 3.75 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.34 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.02 - 2.93 (m, 4H), 1.83 - 1.58 (m, 10H), 0.38 (s, 4H)。

实施例 13 化合物 **13** 的制备



合成路线:



制备方法:

第一步: 合成化合物 **13**

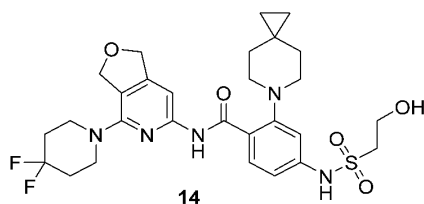
将化合物 **8-E** (70 mg, 0.128 mmol) 和 1-甲基环丙烷-1-磺酰胺 (23 mg, 0.384 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (1 mL) 中, 依次加入碘化亚铜 (15 mg, 0.077 mmol), 磷酸钾 (77 mg, 0.371 mmol) 和 (1R,2R)-(-)-N,N'-二甲基-1,2-环己二胺 (15 mg, 0.110 mmol), 然后将反应液用氮气置换三次, 在 100

°C 下搅拌 16 小时。LCMS 显示反应结束后，反应液冷却到室温，用水（10 mL）稀释，然后乙酸乙酯（10 mL×3）萃取。合并的有机相用饱和食盐水（20 mL×3）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压脱溶，残余物用 HPLC 制备纯化得到化合物 **13**（25 mg，类白色固体，32.59%）。

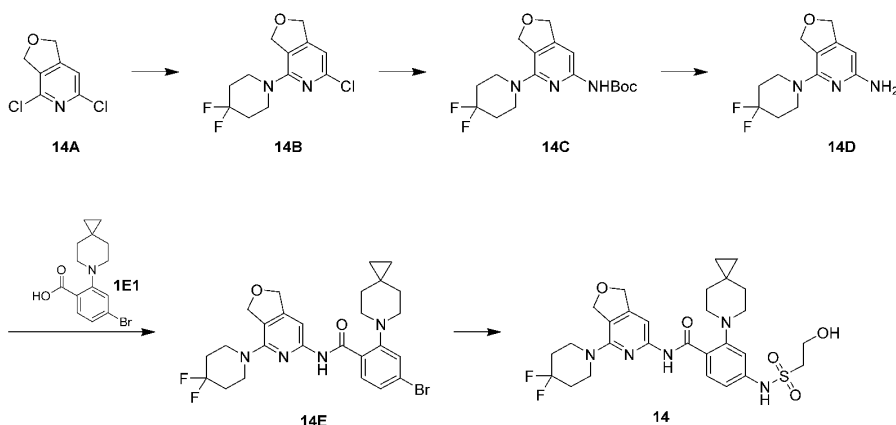
MS (ESI): m/z 600.3 $[M+1]^+$ 。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 12.92 (s, 1H), 10.25 (br.s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.12–8.00 (m, 2H), 7.55 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.17 (dd, $J = 8.6, 2.1$ Hz, 1H), 4.48–4.39 (m, 4H), 3.01–2.92 (m, 4H), 2.22–2.01 (m, 5H), 1.90–1.61 (m, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.25–1.17 (m, 2H), 0.88–0.79 (m, 2H), 0.41 (s, 4H)。

实施例 14 化合物 14 的制备



合成路线：



制备方法：

第一步：合成化合物 14B

将化合物 **14A**（900 mg，4.74 mmol）溶于 N-甲基吡咯烷酮（10 mL）中，加入 N,N-二异丙基乙二胺（1.2 g，9.48 mmol），4,4-二氟吡啶盐酸盐（900 mg，5.69 mmol），然后在氮气保护下 120°C 搅拌 16 小时。TLC 显示反应结束后，反应液冷却到室温，用水（100 mL）稀释，乙酸乙酯（80 mL×3）萃取。合并有机相用饱和食盐水（50 mL×3）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压脱溶，残余物用硅胶柱层析纯化得到化合物 **14B**（1.0 g，黄色固体，产率：76.9%）。

MS (ESI): m/z 275.1 $[M+1]^+$ 。

第二步：合成化合物 14C

将化合物 **14B**（1.0 g，3.64 mmol）溶于二氧六环（10.0 mL）中，加入氨基甲酸叔丁酯（854 mg，

7.28 mmol), 2-二环己基磷-2',4',6'-三异丙基联苯 (348mg, 0.73 mmol), 碳酸铯 (2.37 mg, 7.28 mmol), 醋酸钨 (81 mg, 0.36 mmol), 然后在氮气保护下 100°C 反应 16 小时。TLC 显示反应结束后, 反应液冷却至室温, 用水 (50 mL) 稀释, 乙酸乙酯 (50 mL×3) 萃取。合并的有机相用饱和食盐水 (30 mL×2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压脱溶, 残余物用硅胶柱层析纯化得到化合物 14C (1.0 g, 黄色固体, 产率: 77.3%)。

MS (ESI): m/z 356.2 $[M+1]^+$ 。

第三步: 合成化合物 14D

将化合物 14C (100 mg, 0.28 mmol) 溶于盐酸乙酸乙酯溶液 (2 mL, 8 %), 然后室温下搅拌 16 小时。TLC 显示反应结束后, 将反应液减压脱溶干, 得到粗品化合物 14D (100 mg)。

MS (ESI): m/z 256.1 $[M+1]^+$ 。

第四步: 合成化合物 14E

将化合物 1E1 (87 mg, 0.28 mmol) 溶于二氯甲烷 (2 mL), 冰浴下滴加草酰氯 (90 mg, 0.70 mmol), 然后室温下搅拌 30 分钟。TLC 显示反应结束后, 反应液旋干。残余物溶于无水四氢呋喃 (10 mL), 室温下依次加入化合物 14D (72 mg, 0.28 mmol) 和 N,N 二异丙基乙二胺 (146 mg, 1.12 mmol), 然后在 50 °C 下搅拌 1 小时。TLC 显示反应结束后, 反应液用水 (20 mL) 稀释, 乙酸乙酯 (15 mL×3) 萃取。合并的有机相用饱和食盐水 (10 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压脱溶, 残余物用硅胶柱层析纯化得到化合物 14E (80 mg, 黄色固体, 产率: 51.8%)。

MS (ESI): m/z 547.1 $[M+1]^+$ 。

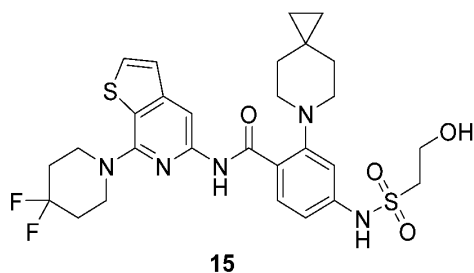
第五步: 合成化合物 14

将化合物 14E (70 mg, 0.13 mmol) 和 2-羟基-1-磺酰胺 (20 mg, 0.16 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (1.5 mL) 中, 依次加入碘化亚铜 (3 mg, 0.01 mmol), 磷酸钾 (56 mg, 0.26 mmol) 和 (1R,2R)-(-)-N,N'-二甲基-1,2-环己二胺 (4 mg, 0.03 mmol)。然后在氮气保护下 120 °C 搅拌 3 小时。TLC 显示反应结束后, 反应液用水 (10 mL) 稀释, 乙酸乙酯 (8 mL×3) 萃取。合并的有机相用饱和食盐水 (5 mL×2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压脱溶, 得到化合物 14 (14 mg, 类白色固体)。

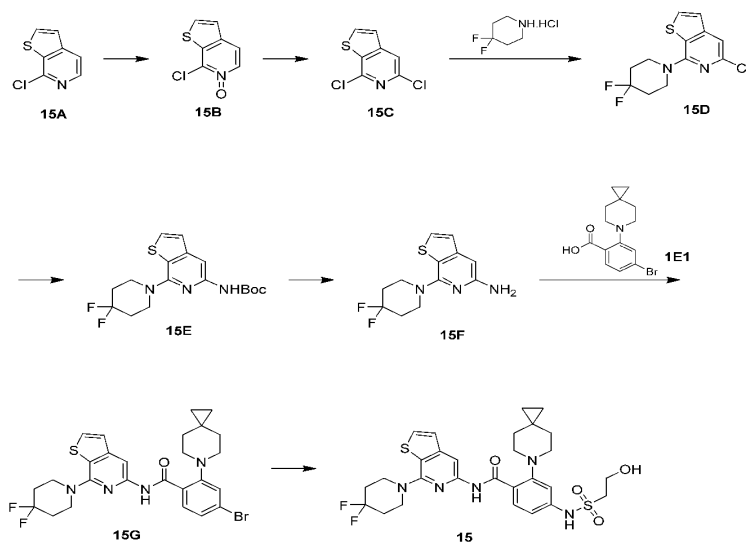
MS (ESI): m/z 592.2 $[M+1]^+$ 。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12.86 (s, 1H), 10.21 (br.s, 1H), 8.05 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.25 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 5.08 - 5.05 (m, 2H), 4.98 - 4.89 (m, 3H), 3.75 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.60 - 3.54 (m, 4H), 3.35 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.00 - 2.94 (m, 4H), 2.10 - 1.96 (m, 5H), 1.81 - 1.56 (m, 3H), 0.38 (s, 4H)。

实施例 15 化合物 15 的制备



合成路线:



制备方法:

第一步: 合成化合物 15B

将化合物 **15A** (900 mg, 5.31 mmol) 溶于二氯甲烷 (10 mL) 中, 加入间氯过氧苯甲酸 (1.8 g, 10.6 mmol), 然后在室温下搅拌 12 小时。TLC 显示反应结束后, 反应液减压脱溶, 残余物用硅胶柱层析纯化得到粗品化合物 **15B** (1.15 g, 黄色固体)。

MS (ESI): m/z 186.0 $[M+1]^+$ 。

第二步: 合成化合物 15C

将粗品化合物 **15B** (1.15 g) 溶于三氯氧磷 (7 mL) 中, 然后在 115°C 下搅拌 12 小时。TLC 显示反应结束后, 反应液减压脱溶, 残余物用二氯甲烷 (50 mL) 溶解, 然后用饱和碳酸氢钠溶液调节 pH=8, 然后用二氯甲烷 (30 mL×3) 萃取。合并的有机相用饱和食盐水 (20 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压脱溶, 残余物用硅胶柱层析纯化得到化合物 **15C** (350 mg, 黄色固体)。

MS (ESI): m/z 203.9 $[M+1]^+$ 。

第三步: 合成化合物 15D

将化合物 **15C** (350 mg, 1.72 mmol) 溶于 N-甲基吡咯烷酮 (5 mL) 中, 加入碳酸钾 (711 mg, 5.15 mmol) 和 4,4-二氟哌啶盐酸盐 (406 mg, 2.57 mmol), 然后在 120°C 下搅拌 12 小时。TLC 显示

反应结束后，反应液冷却至室温，然后用水（20 mL）稀释，乙酸乙酯（20 mL×3）萃取。合并的有机相用饱和食盐水（20 mL×3）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压脱溶，残余物用硅胶柱层析纯化得到化合物 **15D**（380 mg，黄色液体，产率：76.5%）。

MS (ESI): m/z 289.0 $[M+1]^+$ 。

第四步：合成化合物 **15E**

将化合物 **15D**（350 mg，1.21 mmol）溶于二氧六环（5.0 mL）中，加入氨基甲酸叔丁酯（284 mg，2.42 mmol），2-二环己基磷-2',4',6'-三异丙基联苯（116 mg，0.24 mmol），碳酸铯（792 mg，2.42 mmol），醋酸钯（27 mg，0.12 mmol），然后在氮气保护下 110°C 搅拌 16 小时。TLC 显示反应结束后，反应液冷却至室温，用水（20 mL）稀释，乙酸乙酯（30 mL×2）萃取。合并的有机相用饱和食盐水（20 mL×2）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压脱溶，残余物用硅胶柱层析纯化得到化合物 **15E**（400 mg，黄色固体，产率：89.3%）。

MS (ESI): m/z 370.1 $[M+1]^+$ 。

第五步：合成化合物 **15F**

将化合物 **15E**（100 mg，0.27 mmol）溶于盐酸乙酸乙酯溶液（2.0 mL，8%）中，室温下搅拌 2 小时。TLC 显示反应结束后，减压脱溶得到粗品化合物 **15F**（100 mg，黄色油状）。

MS (ESI): m/z 270.1 $[M+1]^+$ 。

第六步：合成化合物 **15G**

将化合物 **1E1**（84 mg，0.27 mmol）溶于二氯甲烷（2.0 mL），滴加草酰氯（86 mg，0.675 mmol），然后室温下搅拌 30 分钟。TLC 显示反应结束后，反应液旋干，残余物溶于无水四氢呋喃（5 mL），室温下依次加入化合物 **15F**（73.0 mg，0.27 mmol）和 *N,N*-二异丙基乙二胺（105 mg，0.81 mmol），然后在 50 °C 下搅拌 1 小时。TLC 显示反应结束后，反应液用水（20 mL）稀释，乙酸乙酯（15 mL×3）萃取。合并的有机相用饱和食盐水（10 mL）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压脱溶，残余物用硅胶柱层析纯化得到化合物 **15G**（110 mg，黄色固体，产率：72.3%）。

MS (ESI): m/z 561.1 $[M+1]^+$ 。

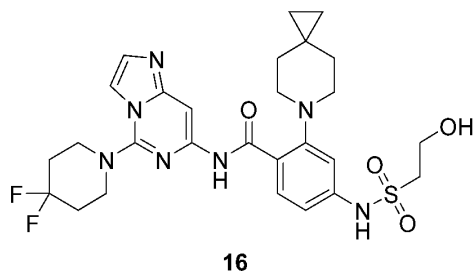
第七步：合成化合物 **15**

将化合物 **15G**（50.0 mg，0.09 mmol）和 **2-羟基-1-磺酰胺**（14 mg，0.18 mmol）溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺（3 mL）中，依次加入碘化亚铜（2 mg，0.01 mmol），磷酸钾（38 mg，0.18 mmol）和 (1*R*,2*R*)-(-)-*N,N'*-二甲基-1,2-环己二胺（2.5 mg，0.02 mmol）。然后在氮气保护下 120 °C 搅拌 3 小时。TLC 显示反应结束后，反应液用水（20 mL）稀释，乙酸乙酯（15 mL×3）萃取。合并的有机相用饱和食盐水（8 mL）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压脱溶，残余物用 HPLC 纯化得到化合物 **15**（38 mg，黄色固体）。

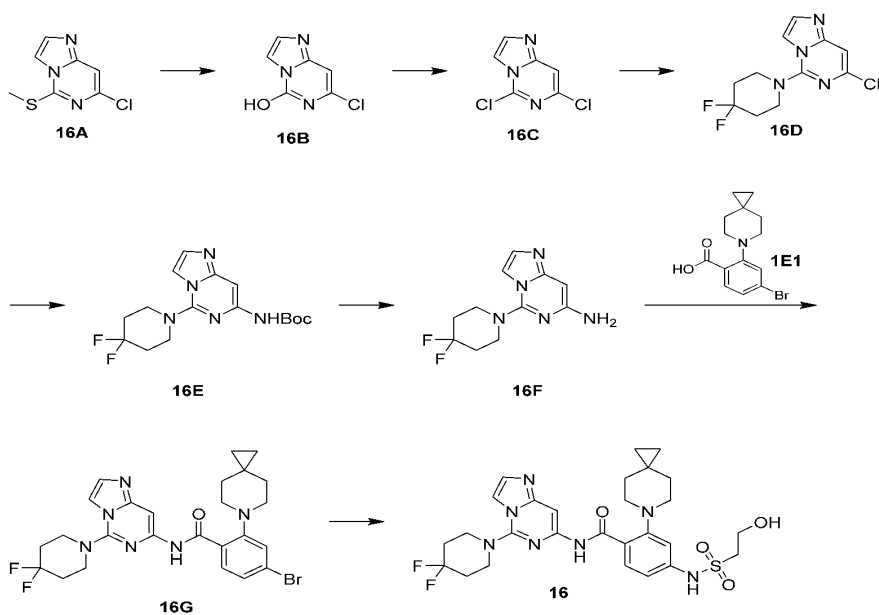
MS (ESI): m/z 606.2 $[M+1]^+$ 。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 12.91 (s, 1H), 10.20 (br.s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.08 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 4.95 (br.s, 1H), 3.83 - 3.74 (m, 6H), 3.35 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.02 - 2.94 (m, 4H), 2.24 - 2.05 (m, 5H), 1.89 - 1.60 (m, 3H), 0.38 (s, 4H).

实施例 16 化合物 16 的制备



合成路线:



制备方法:

第一步: 合成化合物 16B

将化合物 **16A** (5.0 g, 25.1 mmol) 溶于甲醇 (25 mL), 加入氢氧化钾溶液 (50 mL, 2 mol/L), 然后 70°C 下搅拌 2 小时。TLC 显示反应结束后, 冷却至室温, 减压脱溶, 残余物用硅胶柱纯化得到化合物 **16B** (3.0 g, 黄色固体, 产率: 70.5%)。

MS (ESI): m/z 170.0 $[M+1]^+$ 。

第二步: 合成化合物 16C

将化合物 **16B** (3.0 g, 17.7 mmol) 溶于三氯氧磷 (30 mL) 中, 然后 120°C 下搅拌 16 小时。TLC 显示反应结束后, 冷却至室温, 减压脱溶, 残余物用饱和碳酸氢钠溶液调 pH=8, 再用乙酸乙酯 (50 mL×3) 萃取。合并的有机相用饱和食盐水洗涤 (30 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压脱溶, 残余物用硅胶柱纯化得到化合物 **16C** (3.0 g, 黄色固体, 产率: 90.4%)。

MS (ESI): m/z 188.0 $[M+1]^+$ 。

第三步：合成化合物 16D

将化合物 **16C** (3.0 g, 16.0 mmol) 溶于 N-甲基吡咯烷酮 (30 mL) 中, 加入 N,N-二异丙基乙胺 (6.2 g, 48.0 mmol), **4,4-二氟哌啶盐酸盐** (3.3 g, 20.8 mmol), 然后在 100°C 下搅拌 3 小时。TLC 显示反应结束后, 反应液冷却至室温, 倒入冰水 (50 mL) 中, 再用乙酸乙酯 (50 mL×3) 萃取。合并有机相, 用饱和食盐水洗涤 (30 mL×3), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压脱溶, 残余物用硅胶柱纯化得到化合物 **16D** (4.0 g, 黄色油状, 产率: 91.8%)。

MS (ESI): m/z 273.1 $[M+1]^+$ 。

第四步：合成化合物 16E

将化合物 **16D** (200 mg, 0.74 mmol) 溶于二氧六环 (3 mL) 中, 加入氨基甲酸叔丁酯 (130 mg, 1.11 mmol), 碳酸铯 (479 mg, 1.48 mmol), 2-二环己基膦-2',4',6'-三异丙基联苯 (35 mg, 0.07 mmol), 三(二亚苄基丙酮)二钼 (34 mg, 0.04 mmol), 然后在氮气保护下 100°C 搅拌 4 小时。TLC 显示反应结束后, 冷却至室温, 倒入冰水 (10 mL) 中, 乙酸乙酯 (10 mL×3) 萃取。合并有机相用饱和食盐水 (15 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压脱溶, 残余物用硅胶柱纯化得到化合物 **16E** (150 mg, 黄色油状, 产率: 56.8%)。

MS (ESI): m/z 354.2 $[M+1]^+$ 。

第五步：合成化合物 16F

将化合物 **16E** (700 mg, 1.98 mmol) 溶于盐酸乙酸乙酯溶液 (10 mL, 8%) 中, 然后室温下搅拌 2 小时。TLC 显示反应结束后, 反应液中用水 (50 mL) 稀释, 然后加入氨水调节 pH=8, 再用乙酸乙酯 (30 mL×3) 萃取。合并有机相用饱和食盐水 (15 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压脱溶得到粗品化合物 **16F** (400 mg, 黄色固体)。

MS (ESI): m/z 254.1 $[M+1]^+$ 。

第六步：合成化合物 16G

将化合物 **1E1** (487 mg, 1.58 mmol) 溶于二氯甲烷 (10 mL) 中, 冰浴下滴加草酰氯 (500 mg, 3.95 mmol), 然后室温下搅拌 30 分钟。TLC 显示反应结束后, 反应液减压脱溶。残余物溶于无水四氢呋喃 (10 mL) 中, 室温下依次加入化合物 **16F** (400 mg, 1.58 mmol) 和 N,N-二异丙基乙二胺 (609 mg, 4.74 mmol), 然后在 50 °C 下搅拌 1 小时。TLC 显示反应结束后, 反应液用水 (40 mL) 稀释, 乙酸乙酯 (20 mL×3) 萃取。合并有机相用饱和食盐水 (15 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压脱溶, 残余物用硅胶柱纯化得到化合物 **16G** (70 mg, 黄色固体, 产率: 8.1%)。

MS (ESI): m/z 545.1 547.1 $[M+1]^+$ 。

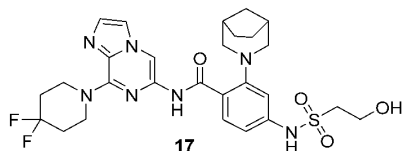
第七步：合成化合物 16

将化合物 **16G** (70 mg, 0.13 mmol) 和 **2-羟基-1-磺酰胺** (20 mg, 0.16 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (2 mL) 中, 依次加入碘化亚铜 (3 mg, 0.01 mmol), 磷酸钾 (56 mg, 0.26 mmol) 和 (1R,2R)-(-)-N,N'-二甲基-1,2-环己二胺 (4 mg, 0.03 mmol)。然后在氮气保护下 120 °C 搅拌 2 小时。TLC 显示反应结束后, 反应液用水 (10 mL) 稀释, 乙酸乙酯 (8 mL×3) 萃取。合并的有机相用饱和食盐水 (8 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压脱溶, 残余物用 HPLC 纯化得到化合物 **16** (7 mg, 黄色固体)。

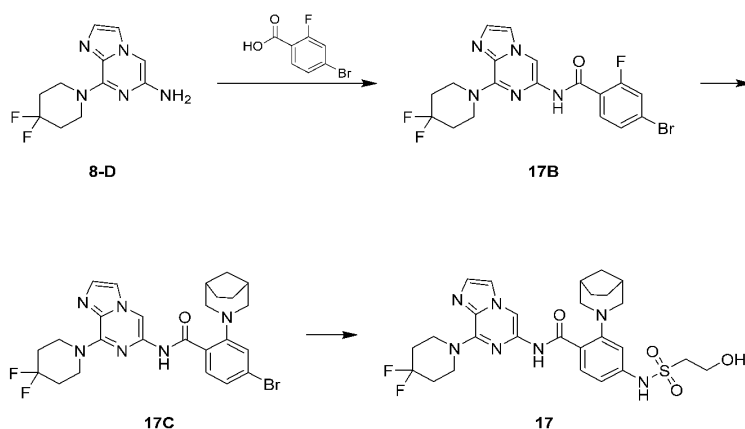
MS (ESI): m/z 590.2 $[M+1]^+$ 。

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) 13.30 (s, 1H), 10.24 (br.s, 1H), 8.16 – 7.74 (m, 3H), 7.67 – 7.48 (m, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.12 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 5.05 (br.s, 1H), 3.75 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 3.61 – 3.54 (m, 4H), 3.34 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 3.00 – 2.93 (m, 4H), 2.33 – 2.16 (m, 5H), 1.85 – 1.60 (m, 3H), 0.38 (s, 4H).

实施例 17 化合物 17 的制备



合成路线:



制备方法:

第一步: 合成化合物 17B

将 2-氟-4-溴苯甲酸 (173 mg, 0.79 mmol) 溶于二氯亚砷 (5 mL), 在 80 °C 下搅拌 2 小时。TLC 显示反应结束后, 反应液减压脱溶。残余物溶于无水四氢呋喃 (2 mL), 室温下依次加入化合物 8-D (200 mg, 0.79 mmol) 和 N,N-二异丙基乙二胺 (408 mg, 3.16 mmol), 然后在 50 °C 下搅拌 2 小时。TLC 显示反应结束后, 反应液用水 (40 mL) 稀释, 乙酸乙酯 (15 mL×3) 萃取。合并的有机相用饱和食盐水 (10 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压脱溶, 残余物用硅胶柱纯化 (石油醚/乙酸乙酯 = 1/0 到 3/1 (体积比)) 得到化合物 17B (110 mg, 黄色固体, 产率: 30.7%)。

MS (ESI): m/z 454.0 $[\text{M}+1]^+$ 。

第二步: 合成化合物 17C

将化合物 17B (100 mg, 0.22 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (2 mL), 加入 3-氮杂双环[3.2.1]辛烷盐酸盐 (38 mg, 0.26 mmol) 和碳酸钾 (60 mg, 0.44 mmol), 然后在氮气保护下 120 °C 搅拌 16 小时。TLC 显示反应结束后, 反应液用水 (20 mL) 稀释, 乙酸乙酯 (15 mL×3) 萃取。合并的有机相用饱和食盐水 (15 mL×3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压脱溶, 残余物用硅胶柱纯化得到化合物 17C (70 mg, 黄色固体, 产率: 66.2%)。

MS (ESI): m/z 545.1 $[\text{M}+1]^+$ 。

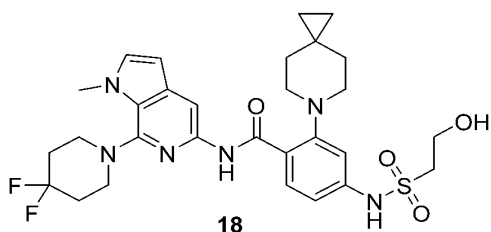
第三步：合成化合物 17

将化合物 **17C** (70 mg, 0.13 mmol) 和 **2-羟基-1-磺酰胺** (20 mg, 0.16 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (2 mL) 中, 依次加入碘化亚铜 (3 mg, 0.01 mmol), 磷酸钾 (56 mg, 0.26 mmol) 和 (1R,2R)-(-)-N,N'-二甲基-1,2-环己二胺 (4 mg, 0.03 mmol)。然后在氮气保护下 120 °C 搅拌 2 小时。TLC 显示反应结束后, 反应液用水 (10 mL) 稀释, 乙酸乙酯 (8 mL×3) 萃取。合并的有机相用饱和食盐水 (8 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压脱溶, 残余物用 HPLC 纯化得到化合物 **17** (16 mg, 黄色固体)。

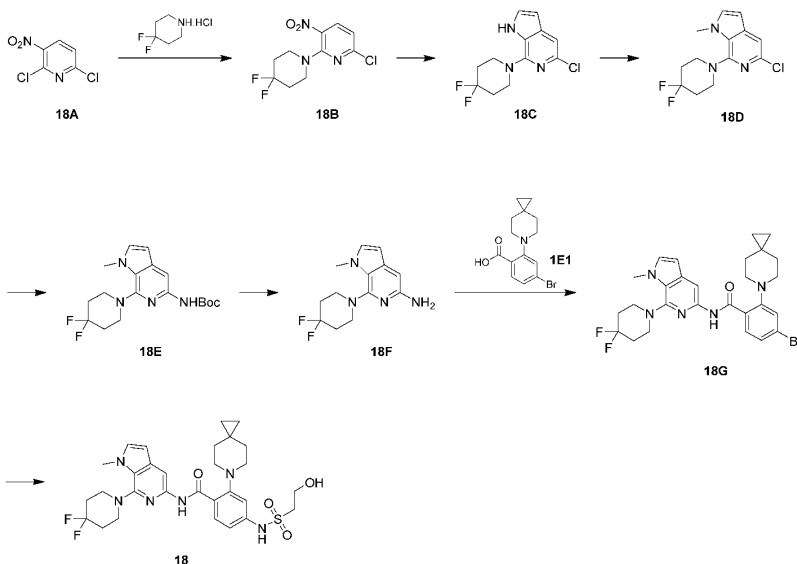
MS (ESI): m/z 590.2 $[M+1]^+$ 。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 10.54 (s, 1H), 10.04 (br.s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.09 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.00 (dd, $J = 8.5, 2.0$ Hz, 1H), 4.95 (br.s, 1H), 4.44 - 4.36 (m, 4H), 3.75 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 3.31 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 3.06 - 2.95 (m, 2H), 2.80 (d, $J = 10.5$ Hz, 2H), 2.29 - 2.21 (m, 2H), 2.14 - 1.95 (m, 6H), 1.63 - 1.47 (m, 4H)。

实施例 18 化合物 18 的制备



合成路线:



制备方法:

第一步：合成化合物 18B

将化合物 **18A** (5 g, 25.9 mmol) 溶于异丙醇 (50 mL) 中, 冰浴下依次加入碳酸钠 (6.84 g, 64.8

mmol) 和 4,4-二氟哌啶盐酸盐 (4.09 g, 25.9 mmol), 然后室温搅拌 12 小时。TLC 显示反应结束后, 反应液用水 (50 mL) 稀释, 然后乙酸乙酯 (100 mL×3) 萃取。合并有机相用饱和食盐水 (50 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压脱溶, 残余物用硅胶柱纯化 (石油醚/乙酸乙酯=1/0 到 5/1 (体积比)) 得到化合物 **18B** (4.4 g, 黄色固体, 产率: 61.2%)。

MS (ESI): m/z 278.0 $[M+1]^+$ 。

第二步: 合成化合物 **18C**

将化合物 **18B** (4.4 g, 15.8 mmol) 溶于无水四氢呋喃 (50 mL) 中, 在氮气保护下, -70°C 下将乙烯基溴化镁溶液 (55.3 mL, 55.3 mmol) 滴加到上述反应液中, 然后在一小时内自然升至室温。TLC 显示反应结束后, 将反应液缓慢倒入冰浴下的饱和氯化铵 (100 mL) 中, 然后乙酸乙酯 (100 mL×3) 萃取。合并有机相用饱和食盐水 (50 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压脱溶, 残余物用硅胶柱纯化得到化合物 **18C** (1.9 g, 黄色油状, 产率: 44.3%)。

MS (ESI): m/z 272.1 $[M+1]^+$ 。

第三步: 合成化合物 **18D**

将化合物 **18C** (1.9 g, 7.0 mmol) 溶于无水四氢呋喃 (50 mL) 中, 冰浴下加入钠氢 (420 mg, 10.5 mmol), 并在冰浴下搅拌 10 分钟。随后冰浴下将碘甲烷 (1.19 g, 8.4 mmol) 滴加到上述反应液中, 然后在室温下搅拌 1 小时。TLC 显示反应结束后, 将反应液缓慢倒入冰浴下的饱和氯化铵 (100 mL) 中, 然后乙酸乙酯 (50 mL×3) 萃取。合并有机相用饱和食盐水 (30 mL×3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压脱溶, 残余物用硅胶柱纯化得到化合物 **18D** (1.2 g, 黄色油状, 产率: 60%)。

MS (ESI): m/z 286.1 $[M+1]^+$ 。

第四步: 合成化合物 **18E**

将化合物 **18D** (1.15 g, 4.0 mmol) 溶于无水二氧六环 (50 mL) 中, 加入氨基甲酸叔丁酯 (707 mg, 6.0 mmol), 碳酸铯 (2.62 g, 8.0 mmol), 2-二环己基膦-2',4',6'-三异丙基联苯 (192 mg, 0.4 mmol), 三(二亚苄基丙酮)二钯 (184 mg, 0.2 mmol), 然后在氮气保护下 100°C 搅拌 4 小时。TLC 显示反应结束后, 冷却至室温, 用水 (30 mL) 稀释, 乙酸乙酯 (50 mL×3) 萃取。合并有机相用饱和食盐水 (40 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压脱溶, 残余物用硅胶柱纯化得到化合物 **18E** (1.2 g, 黄色油状, 产率: 81.9%)。

MS (ESI): m/z 367.2 $[M+1]^+$ 。

第五步: 合成化合物 **18F**

将化合物 **18E** (500 mg, 1.36 mmol) 溶于盐酸乙酸乙酯溶液 (10 mL, 8%) 中, 然后室温下搅拌 2 小时。TLC 显示反应结束后, 反应液用水 (50 mL) 稀释, 然后加入氨水直到 pH=8, 再用乙酸乙酯 (30 mL×3) 萃取。合并有机相用饱和食盐水 (20 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压脱溶得到粗品化合物 **18F** (400 mg, 黄色固体)。

MS (ESI): m/z 267.1 $[M+1]^+$ 。

第六步: 合成化合物 **18G**

将化合物 **18F** (468 mg, 1.50 mmol) 溶于二氯甲烷 (10 mL), 冰浴下滴加草酰氯 (477 mg, 3.75 mmol), 室温下搅拌 30 分钟。TLC 显示反应结束后, 反应液减压脱溶。残余物溶于无水四氢呋喃 (10

mL) 中, 室温下依次加入化合物 **18F** (400 mg, 1.50 mmol) 和 N,N 二异丙基乙二胺 (582 mg, 4.50 mmol), 然后在 50 °C 下搅拌 1 小时。TLC 显示反应结束后, 反应液用水 (40 mL) 稀释, 乙酸乙酯 (20 mL×3) 萃取。合并有机相用饱和食盐水 (20 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压脱溶, 残余物用硅胶柱纯化得到化合物 **18G** (500 mg, 黄色固体, 产率: 59.6%)。

MS (ESI): m/z 558.2 $[M+1]^+$ 。

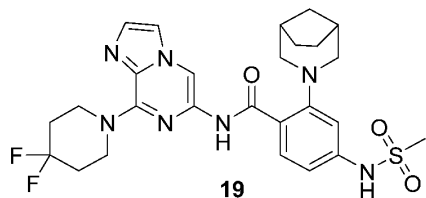
第七步: 合成化合物 **18**

将化合物 **18G** (100 mg, 0.18 mmol) 和 2-羟基-1-磺酰胺 (27 mg, 0.22 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (2 mL) 中, 依次加入碘化亚铜 (3 mg, 0.02 mmol), 磷酸钾 (76 mg, 0.39 mmol) 和 (1R,2R)-(-)-N,N'-二甲基-1,2-环己二胺 (5 mg, 0.04 mmol)。然后在氮气保护下 120 °C 搅拌 2 小时。TLC 显示反应结束后, 反应液用水 (10 mL) 稀释, 乙酸乙酯 (10 mL×3) 萃取。合并的有机相用饱和食盐水 (8 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压脱溶, 残余物用 HPLC 纯化得到化合物 **18** (7 mg, 淡黄色固体)。

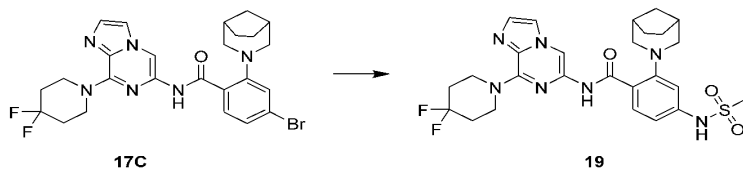
MS (ESI): m/z 603.3 $[M+1]^+$ 。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 12.87 (s, 1H), 10.14 (br.s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.07 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 6.45 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 4.94 (br.s, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.74 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.34 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.29 – 3.24 (m, 4H), 3.00 – 2.93 (m, 4H), 2.31 – 2.13 (m, 5H), 1.94 – 1.51 (m, 3H), 0.37 (s, 4H)。

实施例 19 化合物 **19** 的制备



合成路线:



制备方法:

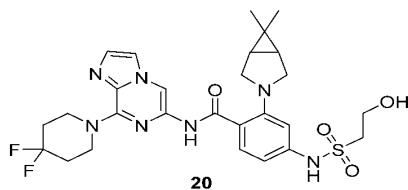
第一步: 合成化合物 **19**

将化合物 **17C** (70 mg, 0.13 mmol) 和甲基磺酰胺 (15 mg, 0.38 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (2 mL) 中, 依次加入碘化亚铜 (3 mg, 0.01 mmol), 磷酸钾 (55 mg, 0.26 mmol) 和 (1R,2R)-(-)-N,N'-二甲基-1,2-环己二胺 (4 mg, 0.03 mmol)。然后在氮气保护下 120 °C 搅拌 16 小时。TLC 显示反应结束后, 反应液用水 (20 mL) 稀释, 乙酸乙酯 (10 mL×3) 萃取。合并的有机相用饱和食盐水 (8 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压脱溶, 残余物用 HPLC 纯化得到化合物 **19** (16 mg, 淡黄色固体)。

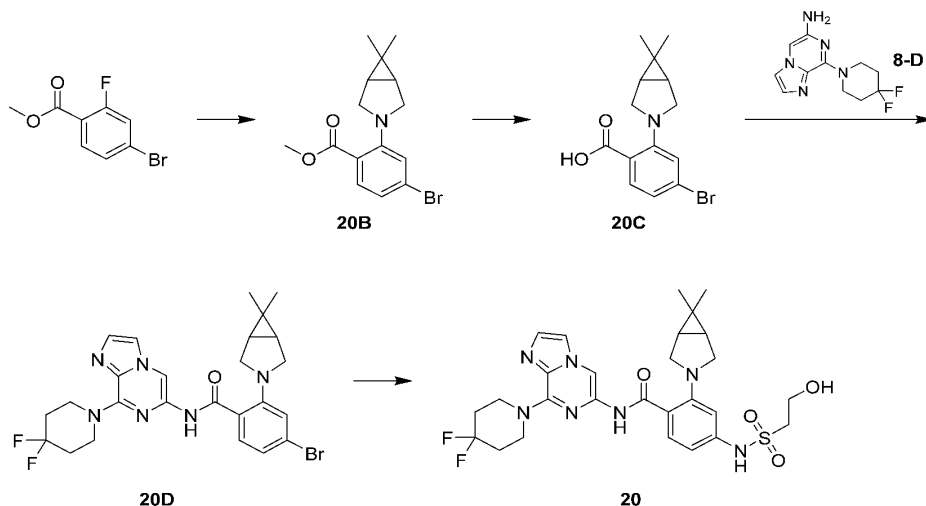
MS (ESI): m/z 280.7 $[1/2M+1]^+$.

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) 10.53 (s, 1H), 10.10 (br.s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.71 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.15 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.01 (dd, $J = 8.5, 2.0$ Hz, 1H), 4.44 - 4.34 (m, 4H), 3.07 (s, 3H), 3.05 - 2.95 (m, 2H), 2.86 - 2.77 (m, 2H), 2.28 - 2.21 (m, 2H), 2.17 - 1.95 (m, 6H), 1.66 - 1.44 (m, 4H).

实施例 20 化合物 20 的制备



合成路线:



制备方法:

第一步: 合成化合物 20B

将 2-氟-4-溴苯甲酸甲酯 (1.6 g, 6.87 mmol) 溶于 N,N -二甲基甲酰胺 (10 mL), 加入 6,6-二甲基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷 (940 mg, 8.24 mmol) 和碳酸钾 (2.0 g, 13.7 mmol), 然后在氮气保护下 120°C 搅拌 16 小时。TLC 显示反应结束后, 反应液冷却到室温, 水 (80 mL) 稀释, 然后用乙酸乙酯 (50 mL $\times$ 3) 萃取。合并的有机相用饱和食盐水 (20 mL $\times$ 3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压脱溶, 残余物用硅胶柱层析纯化得到化合物 20B (2.1 g, 黄色油状, 产率 94.3%)。

MS (ESI): m/z 324.0 $[M+1]^+$ 。

第二步: 合成化合物 20C

将化合物 20B (2.0 g, 6.17 mmol) 溶于甲醇 (20 mL), 水 (20 mL) 和四氢呋喃 (10 mL) 中, 在冰浴下加入一水合氢氧化锂 (260 mg, 6.17 mmol), 然后在 70°C 下反应 16 小时。TLC 显示反应结

束后，反应液减压浓缩，除去甲醇和四氢呋喃，随后在冰浴下用 1N 的盐酸调节 pH=5~6，过滤，滤饼用水（50 mL）洗涤，烘干得到化合物 **20C**（1.5 g，淡黄色固体，产率 78.4%）。

MS (ESI): m/z 310.0 $[M+1]^+$ 。

第三步：合成化合物 **20D**

将化合物 **20C**（122 mg，0.39 mmol）溶于二氯甲烷（5 mL），冰浴下滴加草酰氯（125 mg，0.98 mmol），然后室温下搅拌 30 分钟。TLC 显示反应结束后，反应液旋干，然后溶于无水四氢呋喃（10 mL）中，室温下依次加入化合物 **8-D**（100 mg，0.39 mmol）和 N,N -二异丙基乙胺（191 mg，1.56 mmol），然后将反应液置于 50 °C 搅拌 1 小时。TLC 显示反应结束后，反应液用水（20 mL）稀释，乙酸乙酯（15 mL×3）萃取。合并的有机相用饱和食盐水（10 mL）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压脱溶，残余物用硅胶柱纯化得到化合物 **20D**（120 mg，黄色固体，产率：55.9%）。

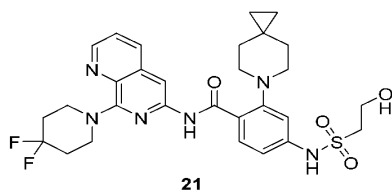
第三步：合成化合物 **20**

将化合物 **20D**（120 mg，0.22 mmol）和 **2-羟基-1-磺酰胺**（33 mg，0.29 mmol）溶于 N,N -二甲基甲酰胺（4 mL）中，依次加入碘化亚铜（4 mg，0.02 mmol），磷酸钾（94 mg，0.44 mmol）和(1R,2R)-(-)- N,N' -二甲基-1,2-环己二胺（6 mg，0.04 mmol）。然后在氮气保护下 120 °C 搅拌 16 小时。TLC 显示反应结束后，反应液用水（20 mL）稀释，乙酸乙酯（15 mL×3）萃取。合并的有机相用饱和食盐水（8 mL）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压脱溶，残余物用 HPLC 纯化得到化合物 **20**（30 mg，黄色固体）。

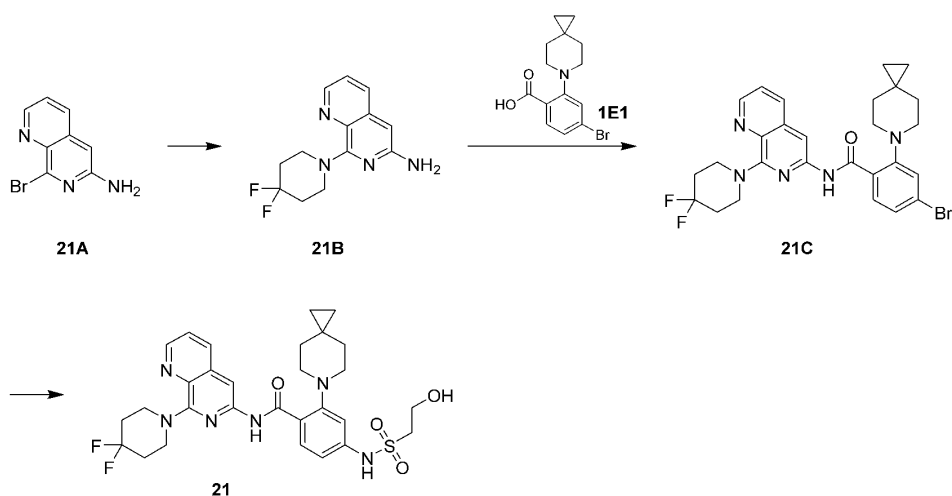
MS (ESI): m/z 295.6 $[1/2M+1]^+$ 。

1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 10.34 (s, 1H), 9.67 (br.s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.05 (d, J =1.1 Hz, 1H), 7.50 (d, J =1.1 Hz, 1H), 7.13 (d, J =8.7 Hz, 1H), 6.55 - 6.47 (m, 2H), 4.92 (br.s, 1H), 4.38 - 4.29 (m, 4H), 3.71 (t, J =6.8 Hz, 2H), 3.43 - 3.35 (m, 2H), 3.25 - 3.15 (m, 4H), 2.12 - 1.96 (m, 4H), 1.47 - 1.37 (m, 2H), 0.95 (s, 3H), 0.80 (s, 3H)。

实施例 21 化合物 **21** 的制备



合成路线：



制备方法:

第一步: 合成化合物 21B

将化合物 **21A** (100 mg, 0.45 mmol) 溶于 N-甲基吡咯烷酮 (3 mL) 中, 加入 N,N-二异丙基乙胺 (230 mg, 1.80 mmol), **4,4-二氟哌啶盐酸盐** (114 mg, 0.90 mmol), 然后在氮气保护下 150 °C 搅拌 5 小时。TLC 显示反应结束后, 反应液冷却到室温, 用水 (20 mL) 稀释, 乙酸乙酯 (20 mL×3) 萃取。合并有机相用饱和食盐水 (10 mL×3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压脱溶, 残余物用硅胶柱层析纯化得到化合物 **21B** (110 mg, 黄色固体, 产率: 93.3%)。

MS (ESI): m/z 265.1 $[M+1]^+$ 。

第二步: 合成化合物 21C

将化合物 **1E1** (152 mg, 0.49 mmol) 溶于二氯甲烷 (5 mL), 冰浴下滴加草酰氯 (156 mg, 1.23 mmol), 然后室温下搅拌 30 分钟。TLC 显示反应结束后, 反应液旋干, 然后溶于无水四氢呋喃 (10 mL) 中, 并在室温下依次加入化合物 **21B** (130 mg, 0.49 mmol) 和 N,N-二异丙基乙胺 (191 mg, 1.47 mmol), 然后将反应液置于 50 °C 下搅拌 1 小时。TLC 显示反应结束后, 反应液用水 (20 mL) 稀释, 乙酸乙酯 (15 mL×3) 萃取。合并的有机相用饱和食盐水 (10 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压脱溶, 残余物用硅胶柱纯化得到化合物 **21C** (200 mg, 黄色固体, 产率: 73.1%)。

MS (ESI): m/z 279.4 $[1/2M+1]^+$ 。

第三步: 合成化合物 21

将化合物 **21C** (100 mg, 0.18 mmol) 和 **2-羟基-1-碘乙烷** (20 mg, 0.16 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (2 mL) 中, 依次加入碘化亚铜 (4 mg, 0.02 mmol), 磷酸钾 (76 mg, 0.36 mmol) 和 (1R,2R)-(-)-N,N'-二甲基-1,2-环己二胺 (5 mg, 0.04 mmol)。然后在氮气保护下 120 °C 搅拌 16 小时。TLC 显示反应结束后, 反应液用水 (10 mL) 稀释, 乙酸乙酯 (15 mL×3) 萃取。合并的有机相用饱和食盐水 (8 mL×3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压脱溶, 残余物用 HPLC 纯化得到化合物 **21** (20 mg, 白色固体)。

MS (ESI): m/z 301.3 $[1/2M+1]^+$ 。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 12.90 (s, 1H), 10.21 (br.s, 1H), 8.72 (dd, $J = 4.2, 1.7$ Hz, 1H),

第二步：合成化合物 23D

将化合物 **23B** (290 mg, 1.35 mmol) 溶于二氯甲烷 (10 mL) 中, 室温下加入化合物 **23C** (341 mg, 1.35 mmol), 并在室温下搅拌 16 小时。LCMS 显示反应结束后, 反应液过滤, 滤饼用二氯甲烷 (1 mL*3) 洗涤, 滤饼干燥得到粗品化合物 **23D** (500 mg, 白色固体)。MS (ESI): m/z 268.9 $[M]^+$ 。

第三步：合成化合物 23E

将粗品化合物 **23D** (500 mg) 溶于原甲酸三乙酯 (5 mL) 中, 然后在 100°C 下搅拌 1 小时。LCMS 显示反应结束后, 反应液减压脱溶, 残余物用硅胶柱层析纯化得到化合物 **23E** (300 mg, 黄色固体)。MS (ESI): m/z 278.8 $[M+1]^+$ 。

第四步：合成化合物 23F

将化合物 **23E** (300 mg, 1.08 mmol) 溶于 N-甲基吡咯烷酮 (5 mL) 中, 加入 N,N-二异丙基乙胺 (230 mg, 4.32 mmol), 4,4-二氟哌啶盐酸盐 (170 mg, 2.16 mmol), 然后在氮气保护下 100 °C 搅拌 16 小时。TLC 显示反应结束后, 反应液冷却到室温, 用水 (60 mL) 稀释, 乙酸乙酯 (50 mL*3) 萃取。合并的有机相用饱和食盐水 (30 mL*3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤除去干燥剂, 减压脱溶, 残余物用硅胶柱层析纯化得到化合物 **23F** (220 mg, 棕黄色固体, 产率: 64.1%)。MS (ESI): m/z 318.0 $[M+1]^+$ 。

第五步：合成化合物 23G

将化合物 **23F** (200 mg, 0.63 mmol) 溶于二氧六环 (5 mL) 中, 加入氨基甲酸叔丁酯 (148 mg, 1.26 mmol), 2-二环己基磷-2',4',6'-三异丙基联苯 (30 mg, 0.06 mmol), 碳酸铯 (411 mg, 1.26 mmol), 三(二亚苄基丙酮)二钨 (29 mg, 0.03 mmol), 然后在氮气保护下 100 °C 搅拌 16 小时。TLC 显示反应结束后, 反应液冷却至室温, 用水 (20 mL) 稀释, 乙酸乙酯 (30 mL*3) 萃取。合并的有机相用饱和食盐水 (30 mL*2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤除去干燥剂, 减压脱溶, 残余物用硅胶柱层析纯化, 减压旋干得到化合物 **23G** (190 mg, 黄色固体, 产率: 75.3%)。MS (ESI): m/z 355.2 $[M+1]^+$ 。

第六步：合成化合物 23H

将化合物 **23G** (200 mg, 0.56 mmol) 溶于二氯甲烷 (5 mL) 中, 加入三氟乙酸 (1 mL), 室温下搅拌 2 小时。TLC 显示反应结束后, 反应液减压浓缩得到粗品化合物 **23H** (200 mg, 黄色油状)。MS (ESI): m/z 255.1 $[M+1]^+$ 。

第七步：合成化合物 23I

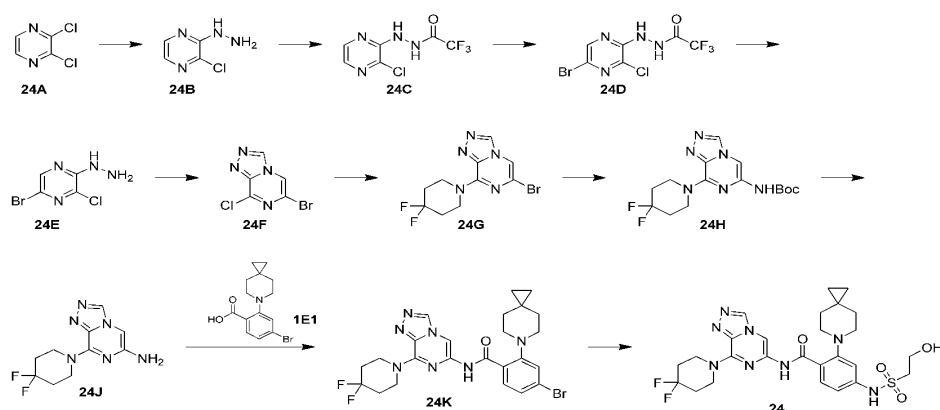
将化合物 **1E1** (182 mg, 0.59 mmol) 溶于二氯甲烷 (5 mL) 中, 冰浴下滴加草酰氯 (188 mg, 1.48 mmol), 然后室温下搅拌 30 分钟。TLC 显示反应结束后, 反应液旋干, 残余物溶于无水四氢呋喃 (10 mL) 中, 室温下依次加入化合物 **23H** (150 mg, 0.59 mmol) 和 N,N'-二异丙基乙胺 (305 mg, 2.36 mmol), 然后在 50 °C 下搅拌 1 小时。TLC 显示反应结束后, 反应液用水 (40 mL) 稀释, 乙酸乙酯 (20 mL*3) 萃取。合并的有机相用饱和食盐水 (10 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压脱溶, 残余物用硅胶柱纯化得到化合物 **23I** (100 mg, 黄色固体, 产率: 31.0%)。MS (ESI): m/z 273.6 274.4 $[1/2M+1]^+$ 。

第八步：合成化合物 23

将化合物 **23I** (90 mg, 0.16 mmol) 和 2-羟基-1-磺酰胺 (21 mg, 0.19 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲

酰胺 (2 mL) 中, 依次加入碘化亚铜 (3 mg, 0.02 mmol), 磷酸钾 (70 mg, 0.32 mmol) 和 (1R,2R)-(-)-N,N'-二甲基-1,2-环己二胺 (5 mg, 0.04 mmol)。然后在氮气保护下 120 °C 搅拌 16 小时。TLC 显示反应结束后, 反应液用水 (10 mL) 稀释, 乙酸乙酯 (20 mL×3) 萃取。合并的有机相用饱和食盐水 (8 mL×3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤除去干燥剂, 减压脱溶, 残余物用 HPLC 纯化得到化合物 **23** (30 mg, 白色固体)。MS (ESI): m/z 591.4 $[M+1]^+$ 。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 13.30 (s, 1H), 10.17 (br.s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.10 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 8.7, 2.1 Hz, 1H), 4.92 (br.s, 1H), 4.42 - 4.36 (m, 4H), 3.76 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.35 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.02 - 2.96 (m, 4H), 2.23 - 2.09 (m, 5H), 1.81 - 1.68 (m, 3H), 0.42 (s, 4H)。

实施例 24 化合物 24 的制备



第一步: 合成化合物 24B

将化合物 **24A** (50 g, 335.6 mmol) 溶于乙醇中, 加入水合肼 (39.5 g, 671.3 mmol, 85% 纯度), 然后 90 °C 搅拌 12 小时。LCMS 显示反应结束后, 反应液冷却至室温, 过滤, 滤饼用冰乙醇洗涤, 滤饼干燥得到粗品化合物 **24B** (54 g, 黄色固体)。MS (ESI): m/z 145.0 $[M+1]^+$

第二步: 合成化合物 24C

将粗品化合物 **24B** (54 g, 373.5 mmol) 溶于四氢呋喃中, 冰浴下滴加三氟乙酸酐 (86.3 g, 410.9 mmol), 然后在冰浴下搅拌 3 小时。LCMS 显示反应结束后, 反应液减压脱溶, 然后用水 (200 mL) 稀释, 二氯甲烷 (200 mL×3) 萃取。合并的有机相用饱和食盐水 (100 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压脱溶得到粗品化合物 **24C** (40 g, 橙色液体)。MS (ESI): m/z 241.0 $[M+1]^+$

第三步: 合成化合物 24D

将粗品化合物 **24C** (40 g, 166.3 mmol) 溶于二氯甲烷 (400 mL) 中, -40 °C 下分批加入 NBS (86.3 g, 182.9 mmol), 然后 1 小时内自然升温到 0 °C。LCMS 显示反应结束后, 冰浴下用水 (200 mL) 淬灭反应, 二氯甲烷 (200 mL×3) 萃取。合并的有机相用饱和食盐水 (100 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压脱溶, 残余物用硅胶柱层析纯化得到化合物 **24D** (15 g, 黄色液体)。MS (ESI): m/z 318.8 320.8 $[M+1]^+$

第四步: 合成化合物 24E

将化合物 **24D** (15 g, 47.0 mmol) 溶于乙醇 (160 mL) 中, 加入盐酸 (12 mL, 12 mol/L), 然后 100 °C 下搅拌 8 小时。LCMS 显示反应结束后, 反应液减压除去乙醇, 然后用碳酸氢钠固体淬灭反应至

pH=7, 然后二氯甲烷/甲醇 (80 mL×3, 10:1) 萃取。合并的有机相用饱和食盐水 (60 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压脱溶得到粗品化合物 **24E** (7 g, 灰色固体)。MS (ESI): m/z 222.9 224.9 $[M+1]^+$

第五步: 合成化合物 **24F**

将化合物 **24E** (7 g, 31.3 mmol) 溶于原甲酸三乙酯 (70 mL) 中, 130 °C 下搅拌 2 小时。LCMS 显示反应结束后, 反应液减压除去溶剂, 残余物用硅胶柱层析纯化得到化合物 **24F** (5.2 g, 黄色固体)。MS (ESI): m/z 232.8 234.8 $[M+1]^+$

第六步: 合成化合物 **24G**

将化合物 **24F** (800 mg, 3.43 mmol) 溶于 N-甲基吡咯烷酮 (10 mL) 中, 加入 N,N-二异丙基乙胺 (1.8 g, 13.7 mmol), **4,4-二氟哌啶盐酸盐** (1.1 g, 6.86 mmol), 然后在氮气保护下 60 °C 搅拌 4 小时。TLC 显示反应结束后, 反应液冷却到室温, 用水 (80 mL) 稀释, 乙酸乙酯 (50 mL×3) 萃取。合并有机相用饱和食盐水 (40 mL×2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压脱溶, 残余物用硅胶柱层析纯化得到化合物 **24G** (220 mg, 棕红色固体, 产率: 20.2%)。MS (ESI): m/z 318.0 320.0 $[M+1]^+$

第七步: 合成化合物 **24H**

将化合物 **24G** (400 mg, 1.26 mmol) 溶于二氧六环 (10 mL) 中, 加入氨基甲酸叔丁酯 (298 mg, 2.52 mmol), 2-二环己基磷-2',4',6'-三异丙基联苯 (60 mg, 0.13 mmol), 碳酸铯 (823 mg, 2.52 mmol), 三(二亚苄基丙酮)二钯 (21 mg, 0.06 mmol), 然后在氮气保护下 110 °C 搅拌 16 小时。TLC 显示反应结束后, 反应液冷却至室温, 用水 (50 mL) 稀释, 乙酸乙酯 (40 mL×3) 萃取。合并有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压脱溶, 残余物用硅胶柱层析纯化得到化合物 **24H** (150 mg, 棕色固体, 产率: 24.6%)。MS (ESI): m/z 355.1 $[M+1]^+$

第八步: 合成化合物 **24J**

将化合物 **24H** (100 mg, 0.56 mmol) 溶于二氯甲烷 (5 mL), 加入三氟乙酸 (1 mL), 室温下搅拌 2 小时。TLC 显示反应结束后, 减压浓缩, 除去溶剂, 加水 (20 mL) 稀释, 然后用碳酸氢钠固体调节 pH=7~8, 用乙酸乙酯 (20 mL×4) 萃取。合并有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压脱溶, 得到粗品化合物 **24J** (100 mg, 黑绿色固体)。MS (ESI): m/z 255.1 $[M+1]^+$

第九步: 合成化合物 **24K**

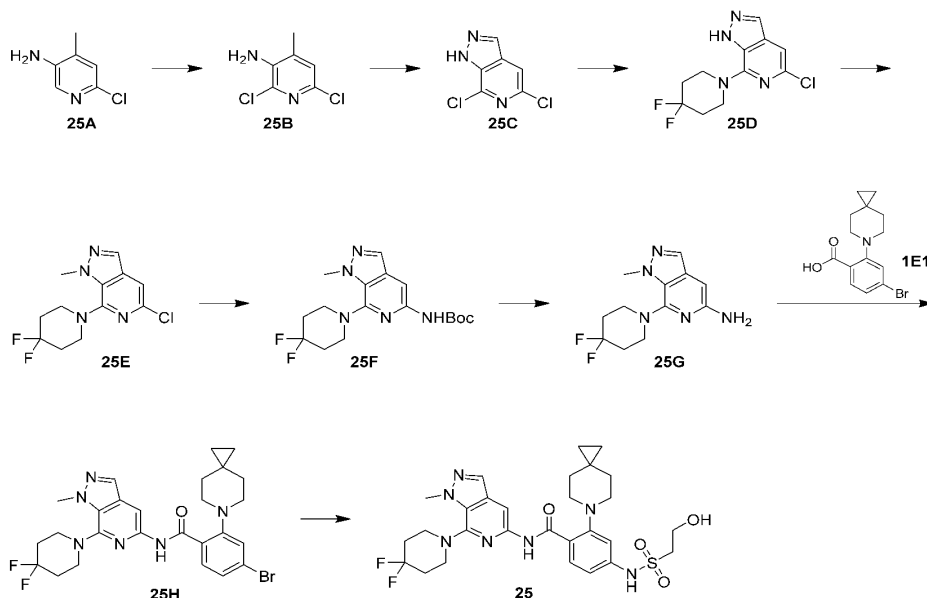
将化合物 **1E1** (122 mg, 0.39 mmol) 溶于二氯甲烷 (5 mL), 冰浴下滴加草酰氯 (125 mg, 0.98 mmol), 然后室温下搅拌 30 分钟。TLC 显示反应结束后, 反应液旋干, 然后溶于无水四氢呋喃 (5 mL), 室温下依次加入化合物 **24J** (100 mg, 0.39 mmol) 和 N,N-二异丙基乙胺 (152 mg, 1.17 mmol), 然后将反应液置于 50 °C 搅拌 2 小时。TLC 显示反应结束后, 反应液用水 (20 mL) 稀释, 乙酸乙酯 (20 mL×3) 萃取。合并的有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压脱溶, 残余物用硅胶柱层析纯化得到化合物 **24K** (100 mg, 黄色固体, 纯度: 53.8%, 产率: 25.0%)。MS (ESI): m/z 273.6 274.4 $[M/2+1]^+$

第十步: 合成化合物 **24**

将化合物 **24K** (100 mg, 0.18 mmol) 和 **2-羟基-1-磺酰胺** (28 mg, 0.22 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (2 mL) 中, 依次加入碘化亚铜 (4 mg, 0.02 mmol), 磷酸钾 (78 mg, 0.36 mmol) 和 (1R,2R)-(-)-N,N'-二甲基-1,2-环己二胺 (5 mg, 0.04 mmol)。然后在氮气保护下 120 °C 搅拌 2 小时。TLC 显示反应结束后, 反应液用水 (10 mL) 稀释, 乙酸乙酯 (10 mL×3) 萃取。合并的有机相用饱和食盐水 (8 mL×3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压脱溶, 残余物用 HPLC 制备纯化得到化合物 **24** (40 mg, 类白色固体)。MS (ESI): m/z 591.1 $[M+1]^+$ 。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 13.05 (s, 1H), 10.20

(br.s, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.05 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.11 (dd, $J = 8.7, 2.1$ Hz, 1H), 4.91 (br.s, 1H), 4.48 - 4.35 (m, 4H), 3.73 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 3.33 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.00 - 2.93 (m, 4H), 2.22 - 2.07 (m, 5H), 1.81 - 1.56 (m, 3H), 0.38 (s, 4H).

实施例 25 化合物 25 的制备



第一步：合成化合物 25B

将化合物 **25A** (5.0 g, 35.1 mmol) 溶于冰醋酸 (50 mL), 在冰浴下分批加入 N-氯代丁二酰亚胺 (5.6 g, 42.1), 然后在室温下继续搅拌 16 小时。TLC 显示反应结束后, 反应液用水 (300 mL) 稀释, 然后用碳酸氢钠调节 pH=7~8, 乙酸乙酯 (150 mL×3) 萃取, 合并有机相用饱和食盐水 (100 mL×2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压脱溶, 残余物用硅胶柱层析纯化得到化合物 **25B** (3.7 g, 浅红色固体, 产率: 56.9%)。MS (ESI): m/z 176.9 [M+1]⁺。

第二步：合成化合物 25C

将化合物 **25B** (3.5 g, 19.8 mmol) 溶于冰醋酸 (35 mL), 在冰浴下缓慢滴加溶解在水 (5 mL) 中的亚硝酸钠 (1.5 g, 21.8 mmol) 溶液, 加完后, 在室温下继续搅拌 16 小时。TLC 显示反应结束后, 向反应液中加入 (150 mL) 稀释, 然后用碳酸氢钠调节 pH=7~8, 用乙酸乙酯 (100 mL×3) 萃取, 合并有机相用饱和食盐水 (80 mL×2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压脱溶, 残余物用硅胶柱层析纯化得到化合物 **25C** (500 mg, 浅红色固体, 产率: 64.1%)。MS (ESI): m/z 187.9 [M+1]⁺。

第三步：合成化合物 25D

将化合物 **25C** (800 mg, 4.26 mmol) 溶于 N-甲基吡咯烷酮 (10 mL) 中, 加入 N,N-二异丙基乙胺 (2.2 g, 17.0 mmol), **4,4-二氟吡啶盐酸盐** (1.3 g, 8.52 mmol), 然后在氮气保护下 80 °C 搅拌 16 小时。TLC 显示反应结束后, 反应液冷却到室温, 用水 (30 mL) 稀释, 乙酸乙酯 (30 mL×3) 萃取。合并有机相用饱和食盐水 (20 mL×3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压脱溶, 残余物用硅胶柱层析纯化得到化合物 **25D** (800 mg, 棕黄色固体, 产率: 62.5%)。MS (ESI): m/z 273.1 [M+1]⁺。

第四步：合成化合物 25E

将化合物 **25D** (1.0 g, 3.49 mmol) 溶于无水 N,N-二甲基甲酰胺 (10 mL) 中, 然后在冰浴下分批加入氢化钠 (300 mg, 6.98 mmol), 在冰浴下搅拌 30 分钟, 随后将碘甲烷 (785 mg, 5.24 mmol) 滴加到上述反应液中, 加完后, 缓慢升温到室温, 继续搅拌 2 小时。TLC 显示反应结束后, 冰浴下用饱和氯化铵溶液 (30 mL) 缓慢淬灭反应, 乙酸乙酯 (50 mL×3) 萃取。合并有机相用饱和食盐水 (50 mL×2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压脱溶, 残余物用硅胶柱层析纯化得到化合物 **25E** (600 mg, 棕色油状, 纯度: 70.5%, 产率: 40.2%)。MS (ESI): m/z 287.0 $[M+1]^+$

第五步：合成化合物 25F

将化合物 **25E** (600 mg, 2.09 mmol) 溶于二氧六环 (10 mL) 中, 加入氨基甲酸叔丁酯 (492 mg, 4.18 mmol), 2-二环己基磷-2',4',6'-三异丙基联苯 (198 mg, 0.42 mmol), 碳酸铯 (1.37 g, 4.18 mmol), 醋酸钯 (192 mg, 0.21 mmol), 然后在氮气保护下 110 °C 搅拌 16 小时。TLC 显示反应结束后, 反应液冷却至室温, 用水 (80 mL) 稀释, 乙酸乙酯 (50 mL×3) 萃取。合并的有机相用饱和食盐水 (30 mL×2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压脱溶, 残余物用硅胶柱层析纯化得到化合物 **25F** (600 mg, 黄色固体, 产率: 70.2%)。MS (ESI): m/z 368.2 $[M+1]^+$

第六步：合成化合物 25G

将化合物 **25F** (800 mg, 2.18 mmol) 溶于二氯甲烷 (10 mL), 加入三氟乙酸 (2 mL), 室温下搅拌 2 小时。TLC 显示反应结束后, 反应液减压浓缩, 除去溶剂得到粗品化合物 **25G** (800 mg, 黄色油状)。MS (ESI): m/z 268.1 $[M+1]^+$ 。

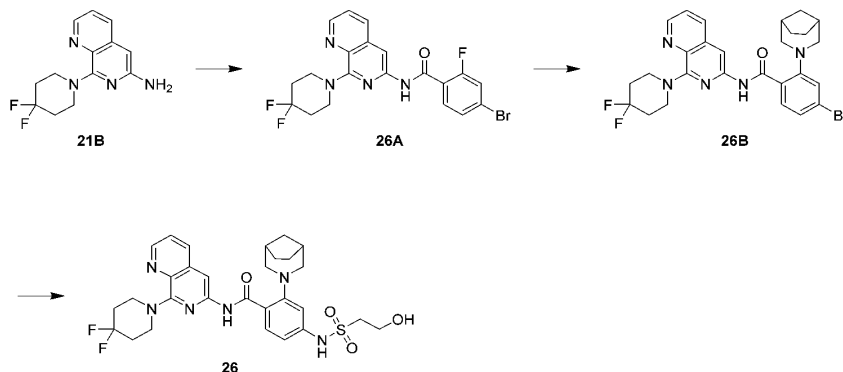
第七步：合成化合物 25H

将化合物 **1E1** (578 mg, 1.87 mmol) 溶于二氯甲烷 (5 mL), 冰浴下滴加草酰氯 (594 mg, 4.68 mmol), 然后室温下搅拌 30 分钟。TLC 显示反应结束后, 反应液旋干, 然后溶于无水四氢呋喃 (10 mL), 室温下加入化合物 **25G** (500 mg, 1.87 mmol) 和 N,N-二异丙基乙胺 (966 mg, 7.48 mmol), 然后将反应液置于 50 °C 搅拌 1 小时。TLC 显示反应结束后, 反应液用水 (20 mL) 稀释, 乙酸乙酯 (40 mL×3) 萃取。合并的有机相用饱和食盐水 (30 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压脱溶, 残余物用硅胶柱纯化得到化合物 **25H** (400 mg, 土黄色固体, 产率: 36.7%)。MS (ESI): m/z 280.1 281.1 $[M/2+1]^+$ 。

第八步：合成化合物 25

将化合物 **25H** (400 mg, 0.71 mmol) 和 2-羟基-1-磺酰胺 (108 mg, 0.85 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (6 mL) 中, 依次加入碘化亚铜 (14 mg, 0.07 mmol), 磷酸钾 (304 mg, 1.42 mmol) 和 (1R,2R)-(-)-N,N'-二甲基-1,2-环己二胺 (20 mg, 0.14 mmol)。然后在氮气保护下 120 °C 搅拌 2 小时。TLC 显示反应结束后, 反应液用水 (30 mL) 稀释, 乙酸乙酯 (30 mL×3) 萃取。合并的有机相用饱和食盐水 (20 mL×2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压脱溶, 残余物用 HPLC 制备纯化得到化合物 **25** (60 mg, 淡黄色固体)。MS (ESI): m/z 302.7 $[M/2+1]^+$ 。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 12.51 (s, 1H), 10.26 (br.s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.07 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.25 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 4.95 (s, 1H), 4.33 - 4.24 (m, 4H), 4.14 (s, 3H), 3.76 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.35 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.04 - 2.93 (m, 4H), 2.23 - 1.99 (m, 5H), 1.90 - 1.61 (m, 3H), 0.40 (s, 4H)。

实施例 26 化合物 26 的制备



制备方法:

第一步: 合成化合物 26A

将 **2-氟-4-溴苯甲酸** (165 mg, 0.76 mmol) 溶于二氯亚砷 (4 mL) 中, 在 80 °C 下搅拌 2 小时。TLC 显示反应结束后, 反应液旋干, 然后溶于无水四氢呋喃 (2 mL), 室温下依次加入化合物 **21B** (100 mg, 0.76 mmol) 和 N,N-二异丙基乙胺 (391 mg, 3.04 mmol), 然后在 50 °C 下搅拌 2 小时。TLC 显示反应结束后, 反应液用水 (40 mL) 稀释, 乙酸乙酯 (15 mL×3) 萃取。合并的有机相用饱和食盐水 (10 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压脱溶, 残余物用硅胶柱纯化得到化合物 **26A** (200 mg, 黄色固体, 纯度: 85.8%, 产率: 48.7%)。MS (ESI): m/z 465.0 466.9 $[M+1]^+$ 。

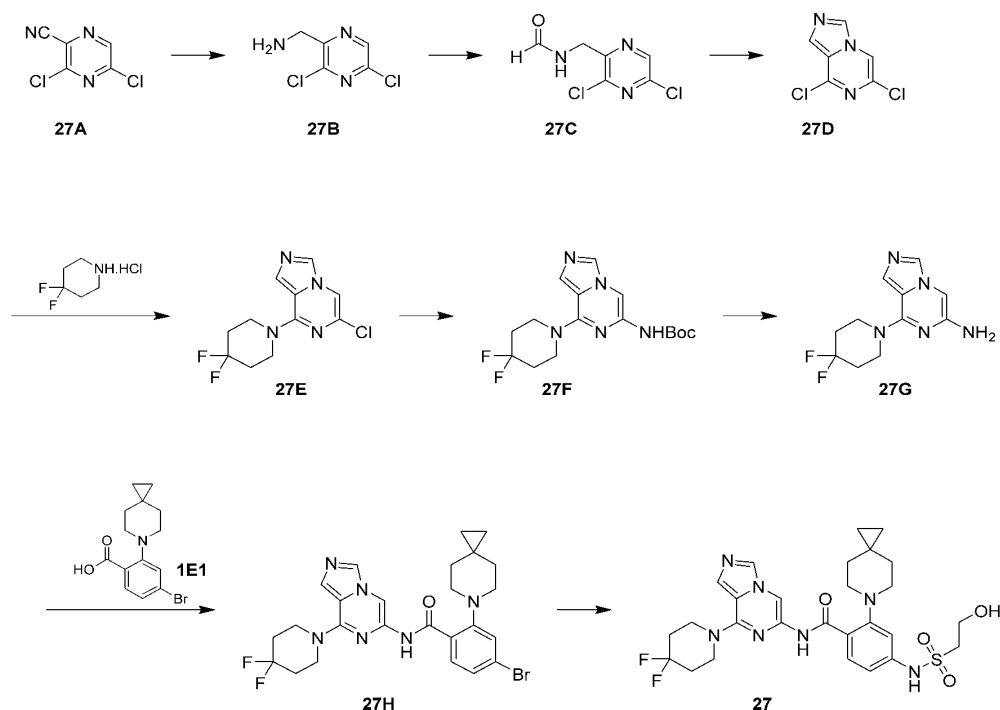
第二步: 合成化合物 26B

将化合物 **26A** (100 mg, 0.21 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (2 mL), 然后加入 **3-氮杂双环[3.2.1]辛烷盐酸盐** (32 mg, 0.25 mmol) 和碳酸钾 (60 mg, 0.42 mmol), 然后在氮气保护下 120 °C 搅拌 16 小时。TLC 显示反应结束后, 反应液用水 (20 mL) 稀释, 乙酸乙酯 (15 mL×3) 萃取。合并的有机相用饱和食盐水 (10 mL×3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋干, 残余物用硅胶柱纯化得到化合物 **26B** (120 mg, 黄色固体, 纯度: 63.1%, 产率: 63.3%)。MS (ESI): m/z 278.6 279.7 $[M/2+1]^+$ 。

第三步: 合成化合物 26

将化合物 **26B** (100 mg, 0.18 mmol) 和 **2-羟基-1-磺酰胺** (27 mg, 0.22 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (4 mL) 中, 依次加入碘化亚铜 (3 mg, 0.02 mmol), 磷酸钾 (76 mg, 0.36 mmol) 和 (1R,2R)-(-)-N,N'-二甲基-1,2-环己二胺 (5 mg, 0.04 mmol)。然后在氮气保护下 120 °C 搅拌 2 小时。TLC 显示反应结束后, 反应液用水 (10 mL) 稀释, 乙酸乙酯 (10 mL×3) 萃取。合并的有机相用饱和食盐水 (8 mL×2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压脱溶, 残余物用 HPLC 制备纯化得到化合物 **26** (27 mg, 类白色固体)。MS (ESI): m/z 301.1 $[M/2+1]^+$ 。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 10.50 (s, 1H), 10.02 (br.s, 1H), 8.71 (dd, J = 4.1, 1.7 Hz, 1H), 8.24 (dd, J = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.69 – 7.55 (m, 2H), 7.12 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 4.95 (br.s, 1H), 4.20 – 4.10 (m, 4H), 3.76 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.31 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.09 – 2.98 (m, 2H), 2.79 (d, J = 10.5 Hz, 2H), 2.27 – 2.02 (m, 6H), 1.98 – 1.88 (m, 2H), 1.58 – 1.44 (m, 4H)。

实施例 27 化合物 27 的制备



第一步：合成化合物 27B

将化合物 27A (5 g, 28.7 mmol) 溶于醋酸(50 mL)中, 加入雷尼镍(2 g), 然后在氢气 (40 psi) 保护下 55°C 搅拌 48 小时。LCMS 显示反应结束后, 反应液通过硅藻土过滤, 滤液减压脱溶得到粗品化合物 27B (6 g, 褐色油状)。MS (ESI): m/z 178.0 $[M+1]^+$ 。

第二步：合成化合物 27C

将乙酸酐 (25 mL) 加入到甲酸 (25 mL) 中, 然后在 50°C 下搅拌 2 小时。随后将上述溶液冷却到室温, 在将化合物 27B(6 g)的二氯甲烷(50 mL)溶液室温下滴加到上述反应液中, 然后室温下搅拌 3 小时。LCMS 显示反应结束后, 反应液减压脱溶, 残余物用饱和碳酸氢钠淬灭直到 pH=7, 在用乙酸乙酯 (50 mL ×3) 萃取。合并的有机相用饱和食盐水 (50 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压脱溶得到粗品化合物 27C (5 g, 褐色固体)。MS (ESI): m/z 205.8 $[M+1]^+$ 。

第三步：合成化合物 27D

将粗品化合物 27C (5 g, 24.3 mmol) 溶于乙腈 (50 mL) 中, 室温下加入二氯亚砷 (4.33 g, 36.4 mmol), 然后在 80°C 下搅拌 0.5 小时。LCMS 显示反应结束后, 反应液减压脱溶, 残余物用饱和碳酸氢钠淬灭直到 pH=7, 在用乙酸乙酯 (50 mL ×3) 萃取。合并的有机相用饱和食盐水 (50 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压脱溶, 残余物用硅胶柱层析纯化得到化合物 27D (3.2 g, 褐色固体)。MS (ESI): m/z 187.9 $[M+1]^+$ 。

第四步：合成化合物 27E

将化合物 27D (270 mg, 1.44 mmol) 溶于 N-甲基-2-吡咯烷酮 (6 mL) 中, 加入 4,4-二氟哌啶盐酸盐 (296 mg, 1.87 mmol), N,N-二异丙基乙胺 (558 mg, 4.32 mmol)。加料完毕, 在氮气保护下 80°C

搅拌 4 小时。TLC 显示反应结束后，反应液在 0 °C 下用水（20 mL）稀释，随后用乙酸乙酯（20 mL ×2）萃取。合并的有机相用饱和食盐水（15 mL ×3）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤除去干燥剂，减压脱溶，残余物用硅胶柱层析纯化得到化合物 **27E**（383 mg，1.40 mmol，黄色油状，产率 97.2 %）。MS (ESI): m/z 273.0 [M+1]⁺。

第五步：合成化合物 **27F**

将化合物 **27E**（383 mg，1.40 mmol）溶于二氧六环（7 mL）中，加入氨基甲酸叔丁酯（247 mg，2.1 mmol），碳酸铯（1.4 g，4.2 mmol），2-二环己基膦-2',4',6'-三异丙基联苯（67 mg，0.14 mmol），三(二亚苄基丙酮)二钼（65 mg，0.07 mmol），然后在氮气保护下 100 °C 搅拌 5 小时。TLC 显示反应结束后，反应液冷却至室温，用水（20 mL）稀释，乙酸乙酯（15 mL ×2）萃取，合并有机相用饱和食盐水（15 mL）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压脱溶，残余物用硅胶柱纯化得到化合物 **27F**（220 mg，黄色油状，产率 44 %）。MS (ESI): m/z 354.2 [M+1]⁺。

第六步：合成化合物 **27G**

将化合物 **27F**（220 mg，0.62 mmol）溶于二氯甲烷（6 mL）中，加入三氟乙酸（1.5 mL），然后在室温下搅拌 5 小时。TLC 显示反应结束后，减压脱溶，得到粗品化合物 **27G**（151 mg，黄色油状）。MS (ESI): m/z 254.1 [M+1]⁺。

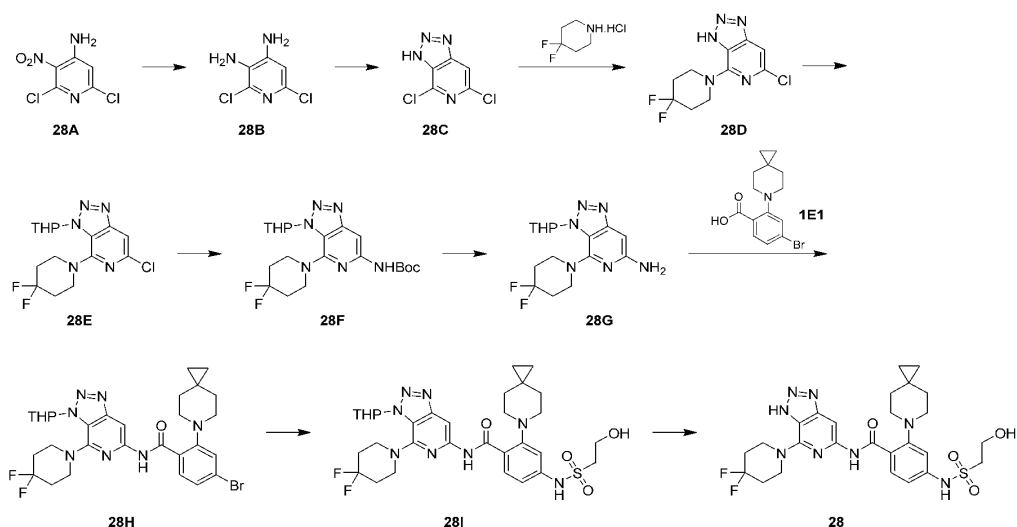
第七步：合成化合物 **27H**

将化合物 **1E1**（184 mg，0.6 mmol）溶于二氯甲烷（2 mL），冰浴下滴加草酰氯（189 mg，1.5 mmol），然后室温下搅拌 30 分钟。TLC 显示反应结束后，反应液旋干，残余物溶于无水四氢呋喃（2 mL）中，并在冰浴下将化合物 **27G**（151 mg，0.6 mmol）和 N,N-二异丙基乙胺（309 mg，2.4 mmol）加入到上述反应液中，然后室温下搅拌 1 小时。TLC 显示反应结束后，反应液用水（20 mL）稀释，乙酸乙酯（15 mL ×3）萃取。合并有机相用饱和食盐水（10 mL）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压脱溶，残余物用硅胶柱纯化得到化合物 **27H**（98 mg，黄色固体，产率 30 %）。MS (ESI): m/z 545.2 547.1 [M+1]⁺。

第八步：合成化合物 **27**

将化合物 **27H**（98 mg，0.18 mmol）和 2-羟基-1-磺酰胺（27 mg，0.24 mmol）溶于 N,N-二甲基甲酰胺（5 mL）中，依次加入碘化亚铜（18 mg，0.11 mmol），磷酸钾（99 mg，0.52 mmol）和(1R,2R)-(-)-N,N'-二甲基-1,2-环己二胺（20 mg，0.15 mmol）。然后在氮气保护下 120 °C 搅拌 2 小时。TLC 显示反应结束后，反应液用水（20 mL）稀释，乙酸乙酯（15 mL ×3）萃取。合并的有机相用饱和食盐水（10 mL ×3）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压脱溶，残余物用 HPLC 制备纯化得到化合物 **27**（6 mg，黄色固体）。MS (ESI): m/z 590.2 [M+1]⁺。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm) 12.81 (s, 1H), 10.20 (br.s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.07 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.28 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.14 (dd, *J* = 8.7, 2.1 Hz, 1H), 4.94 (br.s, 1H), 4.01 - 3.93 (m, 4H), 3.76 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.35 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.01 - 2.94 (m, 4H), 2.23 - 2.04 (m, 5H), 1.82 - 1.59 (m, 3H), 0.40 (s, 4H)。

实施例 28 化合物 **28** 的制备



第一步：合成化合物 28B

将化合物 **28A** (8.0 g, 38.5 mmol) 溶于乙醇 (160 mL) 和水 (30 mL) 中, 加入铁粉 (10.7 g, 192.5 mmol), 浓盐酸 (20 mL), 在 95℃ 下搅拌 16 小时。TLC 显示反应结束后, 反应液冷却至室温, 过滤, 滤液用水 (150 mL) 稀释, 固体碳酸氢钠调节 pH=7, 随后用乙酸乙酯 (50 mL×3) 萃取。合并的有机相用饱和食盐水 (100 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤除去干燥剂, 减压脱溶, 得到粗品化合物 **28B** (10.0 g, 黄色固体)。MS (ESI): m/z 178.0 $[M+1]^+$ 。

第二步：合成化合物 28C

将粗品化合物 **28B** (10.0 g, 56.1 mmol) 溶于盐酸 (25 mL, 2 mol/L) 和水 (20 mL) 中, 在 0℃ 下分批加入亚硝酸钠固体 (3.26 g, 56.1 mmol), 然后在 0℃ 下搅拌 4 小时。TLC 显示反应结束后, 向反应液加入冰水 (150 mL), 有固体析出, 过滤, 滤饼用水洗 2 次, 收集滤饼, 干燥得到粗品化合物 **28C** (6.5 g, 黄色固体)。MS (ESI): m/z 188.9 $[M+1]^+$ 。

第三步：合成化合物 28D

将化合物 **28C** (2.0 g, 10.6 mmol) 溶于 N-甲基-2-吡咯烷酮 (20 mL) 中, 加入 N,N-二异丙基乙胺 (4.1 g, 31.8 mmol) 和 4,4-二氟哌啶盐酸盐 (2.2 g, 13.8 mmol)。然后在 100℃ 下搅拌 16 小时。TLC 显示反应结束后, 反应液冷却至室温, 用水 (50 mL) 稀释, 随后用乙酸乙酯 (20 mL×3) 萃取。合并的有机相用饱和食盐水 (30 mL×3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤除去干燥剂, 减压脱溶, 残余物用硅胶柱层析纯化得到化合物 **28D** (2.6 g, 黄色油状, 产率 89.6%)。

MS (ESI): m/z 274.1 $[M+1]^+$ 。

第四步：合成化合物 28E

将化合物 **28D** (1.0 g, 3.7 mmol) 溶于四氢呋喃 (10 mL) 中, 加入 3,4-二氢-2H-吡喃 (615 mg, 7.4 mmol) 和对甲苯磺酸一水合物 (69 mg, 0.37 mmol)。然后在室温下搅拌 5 小时。TLC 显示反应结束后, 反应液用水 (20 mL) 稀释, 乙酸乙酯 (30 mL×3) 萃取。合并的有机相用饱和食盐水 (30 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤除去干燥剂, 减压脱溶, 残余物用硅胶柱层析纯化得到粗品化合物 **28E** (1.6 g, 黄色固体)。MS (ESI): m/z 358.1 $[M+1]^+$ 。

第五步：合成化合物 28F

将化合物 **28E** (1.6 g, 4.5 mmol) 溶于二氧六环 (16 mL) 中, 加入氨基甲酸叔丁酯 (787 mg, 6.8 mmol), 碳酸铯 (4.38 g, 13.5 mmol), 2-二环己基膦-2', 4', 6'-三异丙基联苯 (213 mg, 0.45 mmol), 三(二亚苄基丙酮)二钼 (205 mg, 0.23 mmol), 然后在氮气保护下 100°C 搅拌 16 小时。TLC 显示反应结束后, 反应液冷却至室温, 用水 (50 mL) 稀释, 乙酸乙酯 (30 mL×2) 萃取。合并有机相用饱和食盐水洗涤 (30 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压脱溶, 残余物用硅胶柱纯化得到化合物 **28F** (1.7 g, 黄色油状, 产率 88%)。MS (ESI): m/z 439.3 $[M+1]^+$ 。

第六步：合成化合物 28G

将化合物 **28F** (1.7 g, 4.0 mmol) 溶于甲苯 (20 mL), 加入 300-400 目硅胶 (1.7 g)。然后在 120 °C 下搅拌 16 小时。TLC 显示反应结束后, 反应液过滤, 滤饼用二氯甲烷/甲醇=5/1(30 mL)洗涤, 滤液减压脱溶得到粗品化合物 **28G** (860 mg, 褐色油状)。MS (ESI): m/z 339.2 $[M+1]^+$ 。

第七步：合成化合物 28H

将化合物 **28G** (860 mg, 2.5 mmol) 和化合物 **1E1** (732 mg, 2.4 mmol) 溶于吡啶 (8 mL) 中, 冰浴下滴加三氯氧磷 (1.92 g, 12.5 mmol), 然后室温下搅拌 3 小时。TLC 显示反应结束后, 反应液旋干, 用冰水 (20 mL) 稀释, 并用 4N 盐酸调节 pH=5, 然后乙酸乙酯 (30 mL×3) 萃取。合并有机相用饱和食盐水 (20 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压脱溶, 残余物用硅胶柱纯化得到化合物 **28H** (162 mg, 黄色固体, 产率 12%)。MS (ESI): m/z 273.7 274.8 $[(M-84)/2+1]^+$

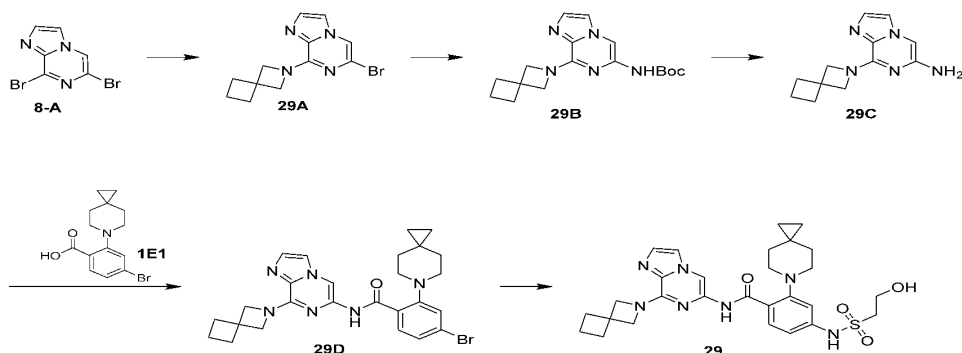
第八步：合成化合物 28I

将化合物 **28H** (162 mg, 0.3 mmol) 和 2-羟基-1-磺酰胺 (53 mg, 0.4 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (5 mL) 中, 依次加入碘化亚铜 (37 mg, 0.18 mmol), 磷酸钾 (200 mg, 0.87 mmol) 和(1R,2R)-(-)-N,N'-二甲基-1,2-环己二胺 (40 mg, 0.26 mmol)。然后在氮气保护下 120 °C 搅拌 2 小时。TLC 显示反应结束后, 反应液用水 (10 mL) 稀释, 乙酸乙酯 (8 mL×3) 萃取。合并的有机相用饱和食盐水 (8 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压脱溶, 残余物用硅胶柱纯化得到化合物 **28I** (25 mg, 白色固体)。MS (ESI): m/z 675.2 $[M+1]^+$ 。

第九步：合成化合物 28

将化合物 **28I** (25 mg) 溶于盐酸乙醇 (2 mL, 4 mol/L) 中, 在 25 °C 下搅拌 0.5 小时。TLC 显示反应结束后, 减压脱溶, 残余物用 HPLC 制备纯化得到化合物 **28** (8 mg, 白色固体)。MS (ESI): m/z 591.3 $[M+1]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 12.97 (s, 1H), 10.29 (br.s, 1H), 8.09 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.28 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 4.99 (br.s, 1H), 4.50 - 4.28 (m, 4H), 3.76 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.36 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.05 - 2.94 (m, 4H), 2.45 - 2.02 (m, 5H), 1.87 - 1.61 (m, 3H), 0.41 (s, 4H)。

实施例 29 化合物 29 的制备



第一步：合成化合物 29A

将化合物 **8-A** (1.1 g, 3.9 mmol) 溶于 N-甲基-2-吡咯烷酮 (12 mL) 中, 加入 N,N-二异丙基乙胺 (2.06 g, 15.6 mmol) 和 **2-氮杂螺[3.3]庚烷半草酸盐** (792 mg, 2.7 mmol), 然后在氮气保护下 100 °C 搅拌 5 小时。TLC 显示反应结束后, 反应液在 0 °C 下用水 (30 mL) 稀释, 乙酸乙酯 (50 mL×3) 萃取。合并的有机相用饱和食盐水 (30 mL×3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤除去干燥剂, 减压脱溶, 残余物用硅胶柱层析纯化得到化合物 **29A** (1.1 g, 黄色油状, 产率 94.8%)。MS (ESI): m/z 293.0 295.0 $[M+1]^+$ 。

第二步：合成化合物 29B

将化合物 **29A** (600 mg, 2.1 mmol) 溶于二氧六环 (7 mL) 中, 加入氨基甲酸叔丁酯 (360 mg, 3.2 mmol), 碳酸铯 (1.33 g, 4.2 mmol), 2-二环己基磷-2', 4', 6'-三异丙基联苯 (92 mg, 0.2 mmol), 醋酸钯 (24 mg, 0.1 mmol), 然后在氮气保护下 100 °C 搅拌 5 小时。TLC 显示反应结束后, 反应液冷却至室温, 用水 (20 mL) 稀释, 乙酸乙酯 (30 mL×3) 萃取。合并有机相用饱和食盐水 (15 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤除去干燥剂, 减压脱溶, 残余物用硅胶柱纯化得到化合物 **29B** (550 mg, 黄色油状, 产率 80.9%)。MS (ESI): m/z 330.2 $[M+1]^+$ 。

第三步：合成化合物 29C

将化合物 **29B** (550 mg, 1.7 mmol) 溶于二氯甲烷 (7 mL), 加入三氟乙酸 (1.5 mL), 然后在室温下搅拌 2 小时。TLC 显示反应结束后, 减压脱溶, 得到粗品化合物 **29C** (330 mg, 褐色油状)。MS (ESI): m/z 230.1 $[M+1]^+$ 。

第四步：合成化合物 29D

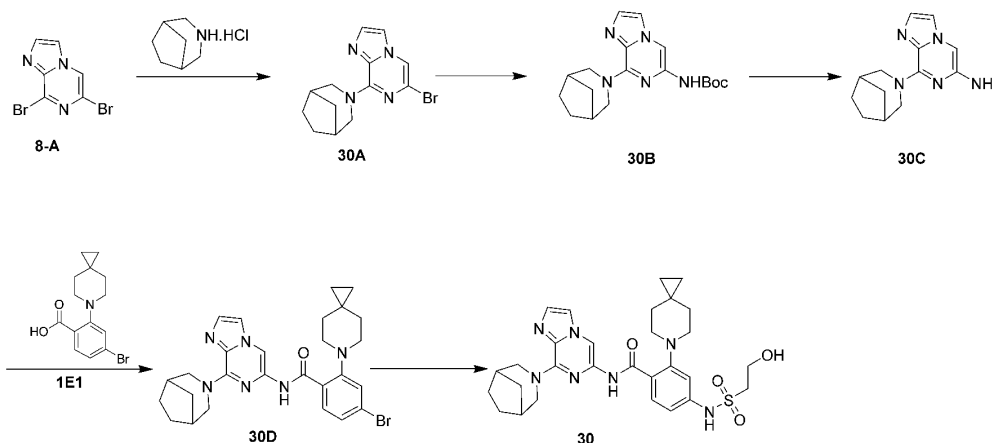
将化合物 **1E1** (440 mg, 1.4 mmol) 溶于二氯甲烷 (5 mL), 冰浴下滴加草酰氯 (451 mg, 3.5 mmol), 然后室温下搅拌 30 分钟。TLC 显示反应结束后, 反应液旋干, 残余物溶于无水四氢呋喃 (5 mL) 中, 室温下将化合物 **29C** (330 mg, 1.4 mmol) 和 N,N-二异丙基乙胺 (737 mg, 5.6 mmol) 加入到上述反应液中, 然后将室温下搅拌 1 小时。TLC 显示反应结束后, 反应液用水 (20 mL) 稀释, 乙酸乙酯 (15 mL×3) 萃取。合并有机相用饱和食盐水 (15 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压脱溶, 残余物用硅胶柱纯化得到化合物 **29D** (648 mg, 黄色固体, 产率 85.7%)。MS (ESI): m/z 261.3 262.4 $[M/2+1]^+$ 。

第五步：合成化合物 29

将化合物 **29D** (120 mg, 0.23 mmol) 和 **2-羟基-1-磺酰胺** (37 mg, 0.3 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (5 mL) 中, 依次加入碘化亚铜 (26 mg, 0.13 mmol), 磷酸钾 (144 mg, 0.67 mmol) 和 (1R,2R)-(-)-N,N'-二甲基-1,2-环己二胺 (28 mg, 0.2 mmol)。然后在氮气保护下 120 °C 搅拌 2 小时。TLC 显示

反应结束后,反应液用水(10 mL)稀释,乙酸乙酯(8 mL×3)萃取。合并的有机相用饱和食盐水(8 mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,减压脱溶,残余物用HPLC制备纯化得到化合物**29**(5 mg, 白色固体)。MS (ESI): m/z 566.0 $[M+1]^+$ 。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 13.07 (s, 1H), 10.19 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.06 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 4.94 (br.s, 1H), 4.43 - 4.31 (m, 4H), 3.76 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.37 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.03 - 2.94 (m, 4H), 2.22 (t, J = 7.5 Hz, 5H), 1.93 - 1.69 (m, 5H), 0.43 (s, 4H)。

实施例 30 化合物 30 的制备



第一步: 合成化合物 30A

将化合物**8-A**(1 g, 3.9 mmol)溶于N-甲基-2-吡咯烷酮(12 mL)中,加入N,N-二异丙基乙胺(2.06 g, 15.6 mmol)和**3-氮杂双环[3.2.1]辛烷盐酸盐**(1.6 g, 11.7 mmol),然后在氮气保护下100℃搅拌5小时。TLC显示反应结束后,反应液在0℃下用水(30 mL)稀释,乙酸乙酯(50 mL×3)萃取。合并的有机相用饱和食盐水(30 mL×3)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤除去干燥剂,减压脱溶,残余物用硅胶柱层析纯化得到化合物**30A**(260 mg, 黄色油状, 产率24%)。MS (ESI): m/z 307.0 309.0 $[M+1]^+$ 。

第二步: 合成化合物 30B

将化合物**30A**(260 mg, 0.85 mmol)溶于二氧六环(7 mL)中,加入氨基甲酸叔丁酯(148 mg, 1.27 mmol),碳酸铯(559 mg, 1.7 mmol),2-二环己基磷-2',4',6'-三异丙基联苯(39 mg, 0.09 mmol),醋酸钨(13 mg, 0.04 mmol),然后在氮气保护下100℃下搅拌5小时。TLC显示反应结束后,反应液冷却至室温,用水(20 mL)稀释,乙酸乙酯(30 mL×3)萃取。合并有机相用饱和食盐水(15 mL)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤除去干燥剂,减压脱溶,残余物用硅胶柱纯化得到化合物**30B**(234 mg, 黄色油状, 产率80%)。MS (ESI): m/z 344.2 $[M+1]^+$ 。

第三步: 合成化合物 30C

将化合物**30B**(234 mg, 0.68 mmol)溶于二氯甲烷(7 mL),加入三氟乙酸(1.5 mL),然后在室温下搅拌2小时。TLC显示反应结束后,减压脱溶,得到粗品化合物**30C**(164 mg, 褐色油状)。MS (ESI): m/z 244.1 $[M+1]^+$ 。

第四步: 合成化合物 30D

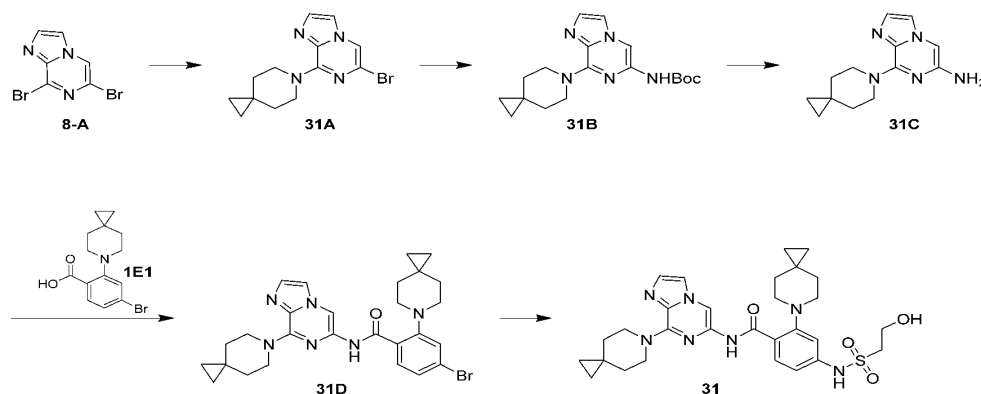
将化合物**1E1**(207 mg, 0.67 mmol)溶于二氯甲烷(5 mL),冰浴下滴加草酰氯(214 mg, 1.67

mmol), 然后室温下搅拌 30 分钟。TLC 显示反应结束后, 反应液旋干, 残余物溶于无水四氢呋喃 (5 mL), 室温下将化合物 **30C** (164 mg, 0.67 mmol) 和 N,N 二异丙基乙胺 (348 mg, 2.68 mmol) 加入上述反应液中, 然后室温下搅拌 1 小时。TLC 显示反应结束后, 反应液用水 (20 mL) 稀释, 乙酸乙酯 (15 mL×3) 萃取。合并有机相用饱和食盐水 (15 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压脱溶, 残余物用硅胶柱纯化得到化合物 **30D** (132 mg, 黄色固体, 产率 37.3 %)。MS (ESI): m/z 268.3 269.0 $[M/2+1]^+$

第五步: 合成化合物 **30**

将化合物 **30D** (132 mg, 0.25 mmol) 和 2-羟基-1-磺酰胺 (33 mg, 0.25 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (5 mL) 中, 依次加入碘化亚铜 (26 mg, 0.15 mmol), 磷酸钾 (152 mg, 0.73 mmol) 和 (1R,2R)-(-)-N,N'-二甲基-1,2-环己二胺 (20 mg, 0.22 mmol)。然后在氮气保护下 120 °C 搅拌 2 小时。TLC 显示反应结束后, 反应液用水 (10 mL) 稀释, 乙酸乙酯 (8 mL×3) 萃取。合并的有机相用饱和食盐水 (8 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压脱溶, 残余物用 HPLC 制备纯化得到化合物 **30** (25 mg, 白色固体)。MS (ESI): m/z 290.7 $[M/2+1]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 12.83 (s, 1H), 10.34 (br.s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.20 – 7.93 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.13 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.98 (br.s, 1H), 3.76 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.35 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.09 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 3.03 - 2.92 (m, 4H), 2.39 - 2.28 (m, 2H), 1.97 – 1.42 (m, 10H), 0.39 (s, 4H)。

实施例 31 化合物 **31** 的制备



第一步: 合成化合物 **31A**

将化合物 **8-A** (1.0 g, 3.61 mmol) 溶于 N-甲基吡咯烷酮 (10 mL) 中, 加入 N,N 二异丙基乙胺 (930 mg, 7.22 mmol), 6-氮杂-螺[2.5]辛烷盐酸盐 (640 mg, 4.33 mmol), 然后在 100 °C 下搅拌 16 小时。TLC 显示反应结束后, 反应液冷却至室温, 用水 (100 mL) 稀释, 乙酸乙酯 (100 mL×3) 萃取。合并有机相用饱和食盐水 (70 mL×3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压脱溶, 残余物用硅胶柱层析纯化, 减压旋干得到化合物 **31A** (1.0 g, 粉红色固体, 产率: 86.2%)。MS (ESI): m/z 307.0 309.0 $[M+1]^+$ 。

第二步: 合成化合物 **31B**

将化合物 **31A** (500 mg, 1.63 mmol) 溶于二氧六环 (5 mL) 中, 加入氨基甲酸叔丁酯 (382 mg, 3.26 mmol), 2-二环己基磷-2',4',6'-三异丙基联苯 (156 mg, 0.33 mmol), 碳酸铯 (1.06 mg, 3.26 mmol),

醋酸钯 (37 mg, 0.16 mmol), 然后在氮气保护下 100 °C 反应 16 小时。TLC 显示反应结束后, 反应液冷却至室温, 用水 (50 mL) 稀释, 乙酸乙酯 (60 mL×3) 萃取。合并有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压脱溶, 残余物用硅胶柱层析纯化得到化合物 31B (400 mg, 黄色固体, 产率: 71.6%)。MS (ESI): m/z 344.1[M+1]⁺。

第三步: 合成化合物 31C

将化合物 31B (100 mg, 0.29 mmol) 溶于二氯甲烷 (2 mL), 加入三氟乙酸 (0.4 mL), 室温下搅拌 16 小时。TLC 显示反应结束后, 减压浓缩, 除去溶剂得到粗品化合物 31C (100 mg, 黄色油状)。MS (ESI): m/z 244.1[M+1]⁺。

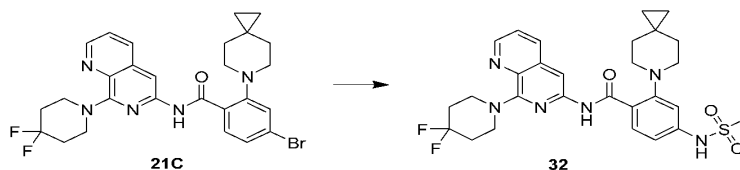
第四步: 合成化合物 31D

将化合物 1E1 (89 mg, 0.29 mmol) 溶于二氯甲烷 (2 mL), 冰浴下滴加草酰氯 (91 mg, 0.73 mmol), 然后室温下搅拌 30 分钟。TLC 显示反应结束后, 反应液旋干, 然后溶于无水四氢呋喃 (5 mL), 室温下加入化合物 31C (70 mg, 0.29 mmol) 和 N,N-二异丙基乙胺 (148 mg, 1.16 mmol) 的四氢呋喃混合液, 然后将反应液置于 50 °C 搅拌 2 小时。TLC 显示反应结束后, 反应液用水 (30 mL) 稀释, 乙酸乙酯 (30 mL×3) 萃取。合并的有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压脱溶, 残余物用硅胶柱层析纯化得到化合物 31D (80 mg, 黄色固体, 纯度: 65.8%, 产率: 31.7%)。MS (ESI): m/z 268.1 269.1 [M/2+1]⁺。

第五步: 合成化合物 31

将化合物 31D (70 mg, 0.13 mmol) 和 2-羟基-1-磺酰胺 (20 mg, 0.16 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (2 mL) 中, 依次加入碘化亚铜 (3 mg, 0.01 mmol), 磷酸钾 (56 mg, 0.26 mmol) 和 (1R,2R)-(-)-N,N'-二甲基-1,2-环己二胺 (5 mg, 0.03 mmol)。然后在氮气保护下 120 °C 搅拌 2 小时。TLC 显示反应结束后, 反应液用水 (10 mL) 稀释, 乙酸乙酯 (10 mL×3) 萃取。合并的有机相用饱和食盐水 (8 mL×3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压脱溶, 残余物用 HPLC 制备纯化得到化合物 31 (15 mg, 类白色固体)。MS (ESI): m/z 290.7[M/2+1]⁺。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm) 12.77 (s, 1H), 10.19 (br.s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.14 - 7.93 (m, 2H), 7.51 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.13 (dd, *J* = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 4.94 (br.s, 1H), 4.40 - 4.29 (m, 4H), 3.76 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.35 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.02 - 2.93 (m, 4H), 1.91 - 1.40 (m, 8H), 0.39 (s, 4H), 0.36 (s, 4H)。

实施例 32 化合物 32 的制备

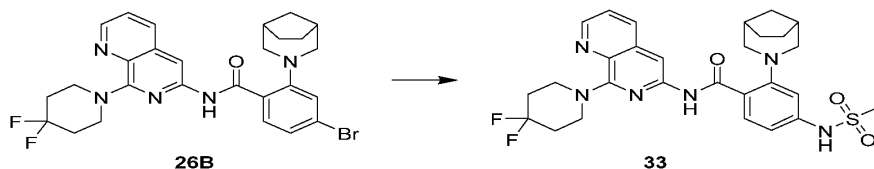


第一步: 合成化合物 32

将化合物 21C (100 mg, 0.18 mmol) 和甲基磺酰胺 (21 mg, 0.22 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (2 mL) 中, 依次加入碘化亚铜 (4 mg, 0.02 mmol), 磷酸钾 (78 mg, 0.36 mmol) 和 (1R,2R)-(-)-N,N'-二甲基-1,2-环己二胺 (5 mg, 0.04 mmol)。然后在氮气保护下 120 °C 搅拌 2 小时。TLC 显示反应结束后, 反应液用水 (15 mL) 稀释, 乙酸乙酯 (20 mL×3) 萃取。合并的有机相用饱和食盐水 (8 mL×3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压脱溶, 残余物用 HPLC 制备纯化得到化合物 32 (30 mg, 白色固

体)。MS (ESI): m/z 286.2 $[M/2+1]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) 12.90 (s, 1H), 10.25 (s, 1H), 8.72 (dd, $J = 4.1, 1.7$ Hz, 1H), 8.24 (dd, $J = 8.5, 1.7$ Hz, 1H), 8.17 – 8.04 (m, 2H), 7.61 (dd, $J = 8.4, 4.1$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.14 (dd, $J = 8.6, 2.1$ Hz, 1H), 4.24 – 4.16 (m, 4H), 3.13 (s, 3H), 3.05 – 2.96 (m, 4H), 2.27 – 2.07 (m, 5H), 1.86 – 1.61 (m, 3H), 0.40 (s, 4H)。

实施例 33 化合物 33 的制备



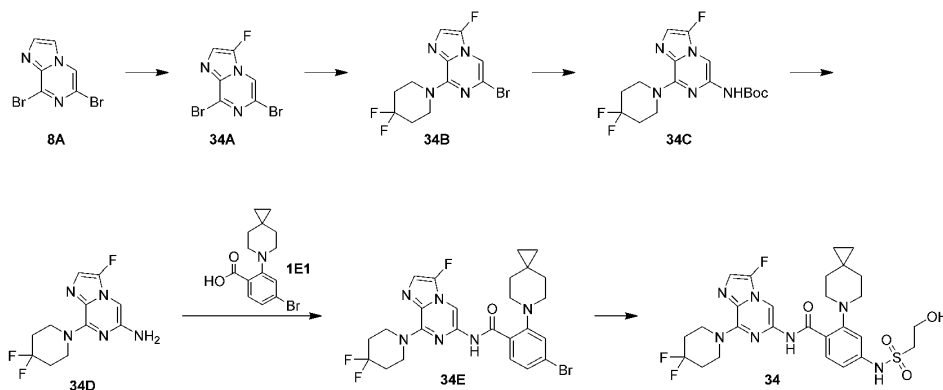
第三步：合成化合物 33

将化合物 **26B** (800 mg, 0.14 mmol) 和甲基磺酰胺 (17 mg, 0.17 mmol) 溶于 N,N -二甲基甲酰胺 (2 mL) 中, 依次加入碘化亚铜 (3 mg, 0.01 mmol), 磷酸钾 (61 mg, 0.28 mmol) 和 (1R,2R)-(-)- N,N' -二甲基-1,2-环己二胺 (4 mg, 0.03 mmol), 然后在氮气保护下 120 °C 搅拌 2 小时。TLC 显示反应结束后, 反应液用水 (10 mL) 稀释, 乙酸乙酯 (20 mL $\times$ 3) 萃取。合并的有机相用饱和食盐水 (8 mL $\times$ 3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压脱溶, 残余物用 HPLC 制备纯化得到化合物 **33** (15 mg, 白色固体)。

MS (ESI): m/z 286.2 $[M/2+1]^+$ 。

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) 10.49 (s, 1H), 10.04 (s, 1H), 8.71 (dd, $J = 4.1, 1.7$ Hz, 1H), 8.25 (dd, $J = 8.5, 1.8$ Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.71 – 7.54 (m, 2H), 7.11 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.99 (dd, $J = 8.4, 2.0$ Hz, 1H), 4.21 – 4.10 (m, 4H), 3.07 (s, 3H), 3.06 – 3.01 (m, 2H), 2.80 (d, $J = 10.5$ Hz, 2H), 2.27 – 2.03 (m, 6H), 1.93 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.58 – 1.44 (m, 4H)。

实施例 34 化合物 34 的制备



第一步：合成化合物 34A

将化合物 **8-A** (20 g, 72.2 mmol) 溶于乙腈 (180 mL) 中, 室温下加入 1-氯甲基-4-氟-1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷二(四氟硼酸)盐 (28.1 g, 79.4 mmol), 然后在 80 °C 下搅拌 5 小时。LCMS 显示反应结束后, 反应液减压脱溶, 残余物用硅胶柱层析纯化得到粗产品, 粗产品在用反相柱纯化得到 **34A** (3.1 g, 黄色固体, 产率: 14.5%)。MS (ESI): m/z 295.8 $[M+1]^+$

第二步：合成化合物 34B

将化合物 34A (1.0 g, 3.39 mmol) 溶于 N-甲基吡咯烷酮 (10 mL) 中, 加入 N,N-二异丙基乙胺 (884 mg, 6.78 mmol) 和 4,4-二氟哌啶盐酸盐 (650 mg, 4.07 mmol), 然后在 100 °C 下搅拌 16 小时。TLC 显示反应结束后, 反应液冷却至室温, 用水 (80 mL) 稀释, 乙酸乙酯 (80 mL×3) 萃取。合并有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压脱溶, 残余物用硅胶柱层析纯化得到化合物 34B (1.0 g, 淡黄色固体, 纯度: 73.5%, 产率: 64.7%)。MS (ESI): m/z 335.0 337.0 $[M+1]^+$

第三步：合成化合物 34C

将化合物 34B (400 mg, 1.19 mmol) 溶于二氧六环 (10 mL) 中, 加入氨基甲酸叔丁酯 (280 mg, 2.38 mmol), 2-二环己基磷-2',4',6'-三异丙基联苯 (57 mg, 0.12 mmol), 碳酸铯 (340 mg, 2.38 mmol) 和醋酸钨 (13 mg, 0.06 mmol), 然后在氮气保护下 100 °C 搅拌 16 小时。TLC 显示反应结束后, 反应液冷却至室温, 用水 (50 mL) 稀释, 乙酸乙酯 (40 mL×3) 萃取。合并有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压脱溶, 残余物用硅胶柱层析纯化得到化合物 34C (300 mg, 类白色固体, 纯度: 75.2%, 产率: 50.9%)。MS (ESI): m/z 372.1 $[M+1]^+$ 。

第四步：合成化合物 34D

将化合物 34C (300 mg, 0.81 mmol) 溶于二氯甲烷 (5 mL) 中, 加入三氟乙酸 (1 mL), 室温下搅拌 2 小时。TLC 显示反应结束后, 减压浓缩, 除去溶剂得到粗品化合物 34D (300 mg, 黄色油状)。MS (ESI): m/z 272.1 $[M+1]^+$ 。

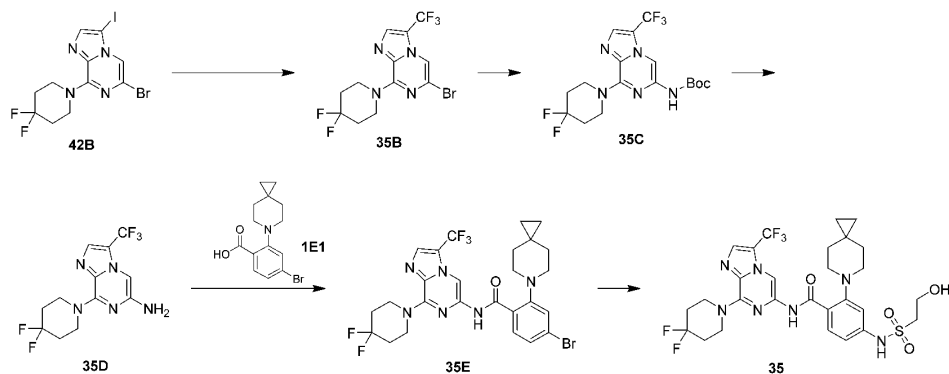
第五步：合成化合物 34E

将化合物 1E1 (228 mg, 0.74 mmol) 溶于二氯甲烷 (5 mL) 中, 冰浴下滴加草酰氯 (234 mg, 1.85 mmol), 然后室温下搅拌 30 分钟。TLC 显示反应结束后, 反应液旋干, 残余物溶于无水四氢呋喃 (5 mL), 室温下加入化合物 34D (200 mg, 0.74 mmol) 和 N,N-二异丙基乙胺 (381 mg, 2.96 mmol) 的混合液, 然后在 50 °C 下搅拌 2 小时。TLC 显示反应结束后, 反应液用水 (30 mL) 稀释, 乙酸乙酯 (30 mL×3) 萃取。合并的有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压脱溶, 残余物用硅胶柱纯化得到化合物 34E (200 mg, 淡黄色固体, 纯度: 65.8%, 产率: 31.7%)。MS (ESI): m/z 282.8 283.9 $[M/2+1]^+$ 。

第六步：合成化合物 34

将化合物 34E (100 mg, 0.18 mmol) 和 2-羟基-1-磺酰胺 (27 mg, 0.22 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (2 mL) 中, 依次加入碘化亚铜 (3 mg, 0.02 mmol), 磷酸钾 (75 mg, 0.36 mmol) 和 (1R,2R)-(-)-N,N'-二甲基-1,2-环己二胺 (5 mg, 0.04 mmol)。然后在氮气保护下 120 °C 搅拌 2 小时。LCMS 显示反应结束后, 反应液用水 (10 mL) 稀释, 乙酸乙酯 (20 mL×3) 萃取。合并的有机相用饱和食盐水 (8 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压脱溶, 残余物用 HPLC 制备纯化得到化合物 34 (40 mg, 淡黄色固体)。MS (ESI): m/z 304.5 $[M/2+1]^+$ 。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 13.03 (s, 1H), 10.30 (br.s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.08 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 4.95 (br.s, 1H), 4.46 - 4.36 (m, 4H), 3.76 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.36 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.03 - 2.94 (m, 4H), 2.21 - 2.02 (m, 5H), 1.85 - 1.61 (m, 3H), 0.41 (s, 4H)。

实施例 35 化合物 35 的制备



制备方法:

第一步: 合成化合物 35B

将化合物 **42B** (1 g, 2.26 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (10 mL) 中, 加入碘化亚铜 (2.15 g, 11.3 mmol), 氟化铯 (1.03 g, 6.78 mmol) 和 (三氟甲基) 三甲基硅烷 (963 mg, 6.78 mmol), 然后在氮气保护下 95 °C 搅拌 12 小时。LCMS 显示反应结束后, 反应液冷却至室温, 用水 (50 mL) 中, 乙酸乙酯 (50 mL×3) 萃取。合并的有机相用饱和食盐水洗涤 (50 mL×3), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压脱溶, 残余物用硅胶柱纯化得到化合物 **35B** (110 mg, 黄色固体, 产率 12.6%)。MS (ESI): m/z 384.9 387.0 $[M+1]^+$

第二步: 合成化合物 35C

将化合物 **35B** (110 mg, 0.29 mmol) 溶于二氧六环 (6 mL) 中, 加入氨基甲酸叔丁酯 (55 mg, 0.44 mmol), 碳酸铯 (187 g, 0.58 mmol), 2-二环己基膦-2', 4', 6'-三异丙基联苯 (14 mg, 0.03 mmol), 醋酸钯 (4 mg, 0.02 mmol), 然后在氮气环境 100 °C 下搅拌 5 小时。TLC 显示反应结束后, 冷却至室温, 用水 (20 mL) 稀释, 乙酸乙酯 (15 mL×2) 萃取。合并的有机相用饱和食盐水洗涤 (15 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压脱溶, 残余物用硅胶柱纯化得到化合物 **35C** (69 mg, 黄色油状, 产率 55.1%)。MS (ESI): m/z 422.1 $[M+1]^+$

第四步: 合成化合物 35D

将化合物 **35C** (69 mg, 0.16 mmol) 溶于二氯甲烷 (2 mL), 加入三氟乙酸 (0.5 mL)。加完完毕后, 在 25 °C 搅拌 2 小时。TLC 显示反应结束后, 减压脱溶, 得到粗品化合物 **35D** (50 mg, 褐色油状)。MS (ESI): m/z 322.1 $[M+1]^+$ 。

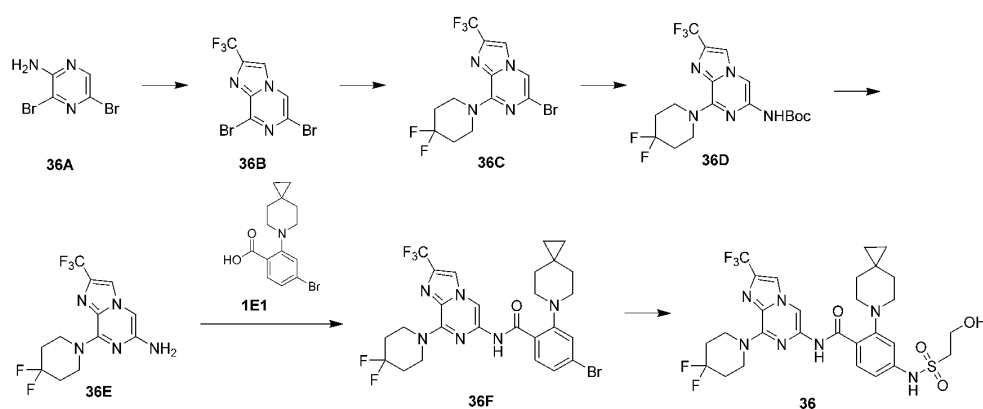
第四步: 合成化合物 35E

将化合物 **1E1** (48 mg, 0.16 mmol) 溶于二氯甲烷 (2 mL), 冰浴下滴加草酰氯 (49 mg, 0.4 mmol), 然后室温下搅拌 30 分钟。TLC 显示反应结束后, 反应液旋干, 然后溶于无水四氢呋喃 (2 mL), 室温下加入化合物 **35D** (50 mg, 0.16 mmol) 和 *N,N*-二异丙基乙胺 (80 mg, 0.64 mmol), 然后室温下搅拌 1 小时。TLC 显示反应结束后, 反应液用水 (20 mL) 稀释, 乙酸乙酯 (15 mL×3) 萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压脱溶, 残余物用硅胶柱纯化得到化合物 **35E** (50 mg, 黄色固体, 产率 50%)。

第五步: 合成化合物 35

将化合物 **35E** (50 mg, 0.08 mmol) 和 2-羟基-1-磺酰胺 (13 mg, 0.10 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (5 mL) 中, 依次加入碘化亚铜 (9 mg, 0.05 mmol), 磷酸钾 (50 mg, 0.23 mmol) 和 (1R,2R)-(-)-N,N'-二甲基-1,2-环己二胺 (10 mg, 0.07 mmol)。然后在氮气保护下 120 °C 搅拌 2 小时。TLC 显示反应结束后, 反应液用水 (10 mL) 稀释, 乙酸乙酯 (10 mL×3) 萃取。合并的有机相用饱和食盐水 (8 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压脱溶, 残余物用 HPLC 制备纯化得到化合物 **35** (15 mg, 白色固体)。MS (ESI): m/z 329.7 $[M/2+1]^+$ 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 13.22 (s, 1H), 10.27 (br.s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.21 – 8.01 (m, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.14 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.95 (br.s, 1H), 4.41 – 4.33 (m, 4H), 3.76 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.36 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.05 – 2.92 (m, 4H), 2.28 – 2.04 (m, 5H), 1.87 – 1.59 (m, 3H), 0.41 (s, 4H)。

实施例 36 化合物 **36** 的制备



制备方法:

第一步: 合成化合物 **36B**

将化合物 **36A** (1.0 g, 3.95 mmol) 溶于 N,N-二甲基乙酰胺 (10 mL) 中, 加入 3-溴-1,1,1-三氟丙酮 (1.9 g, 9.88 mmol), 然后在 90 °C 下搅拌 16 小时。TLC 显示反应结束后, 反应液冷却至室温, 用水 (50 mL) 稀释, 乙酸乙酯 (50 mL×3) 萃取。合并有机相用饱和食盐水 (50 mL×2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压脱溶, 残余物用硅胶柱层析纯化得到粗品化合物 **36B** (600 mg, 棕色油状)。MS (ESI): m/z 345.8 $[M+1]^+$

第二步: 合成化合物 **36C**

将化合物 **36B** (600 mg, 1.74 mmol) 溶于 N-甲基吡咯烷酮 (10 mL) 中, 加入 N,N-二异丙基乙胺 (451 mg, 3.48 mmol), 4,4-二氟吡啶盐酸盐 (332 mg, 2.09 mmol), 然后在 100 °C 下搅拌 4 小时。TLC 显示反应结束后, 反应液冷却至室温, 用水 (80 mL) 稀释, 乙酸乙酯 (40 mL×3) 萃取。合并的有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压脱溶, 残余物用硅胶柱层析纯化得到化合物 **36C** (400 mg, 淡黄色固体, 纯度: 71.8%, 产率: 42.9%)。MS (ESI): m/z 385.0 387.0 $[M+1]^+$

第三步: 合成化合物 **36D**

将化合物 **36C** (200 mg, 0.52 mmol) 溶于二氧六环 (5 mL) 中, 加入氨基甲酸叔丁酯 (122 mg, 1.04 mmol), 2-二环己基磷-2',4',6'-三异丙基联苯 (25 mg, 0.05 mmol), 碳酸铯 (340 mg, 1.04 mmol),

醋酸钯 (6 mg, 0.03 mmol), 然后在氮气保护下 100 °C 搅拌 16 小时。TLC 显示反应结束后, 反应液冷却至室温, 用水 (50 mL) 稀释, 乙酸乙酯 (40 mL×3) 萃取。合并的有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压脱溶, 残余物用硅胶柱层析纯化得到化合物 36D (160 mg, 黄色固体, 纯度: 81.4%, 产率: 59.5%)。MS (ESI): m/z 366.1 $[M-55]^+$ 。

第四步: 合成化合物 36E

将化合物 36D (180 mg, 0.43 mmol) 溶于二氯甲烷 (5 mL), 加入三氟乙酸 (1 mL), 室温下搅拌 2 小时。TLC 显示反应结束后, 减压浓缩, 除去溶剂得到粗品化合物 36E (180 mg, 黄色油状)。MS (ESI): m/z 322.1 $[M+1]^+$ 。

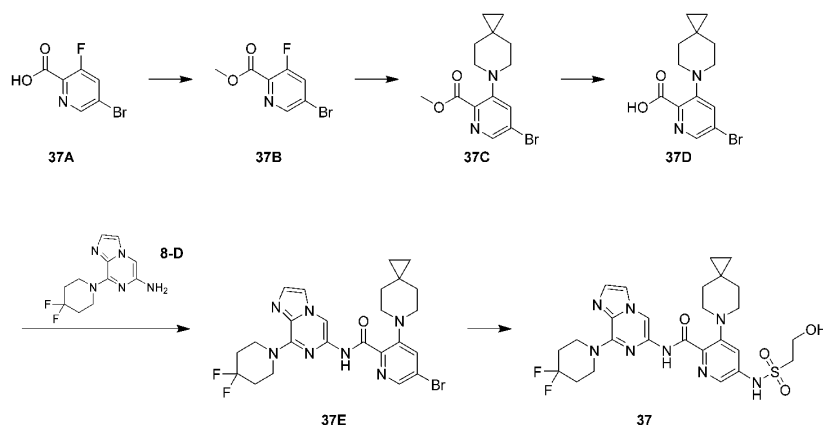
第五步: 合成化合物 36F

将化合物 1E1 (135 mg, 0.44 mmol) 溶于二氯甲烷 (5 mL), 冰浴下滴加草酰氯 (139 mg, 1.10 mmol), 然后室温下搅拌 30 分钟。TLC 显示反应结束后, 反应液旋干, 然后溶于无水四氢呋喃 (5 mL), 室温下加入化合物 36E (140 mg, 0.44 mmol) 和 N,N-二异丙基乙胺 (225 mg, 1.76 mmol), 然后在 50 °C 下搅拌 2 小时。TLC 显示反应结束后, 反应液用水 (30 mL) 稀释, 乙酸乙酯 (30 mL×3) 萃取。合并的有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压脱溶, 残余物用硅胶柱纯化得到化合物 36F (200 mg, 淡黄色固体, 纯度: 81.3%, 产率: 60.8%)。MS (ESI): m/z 307.1 308.2 $[M/2+1]^+$

第六步: 合成化合物 36

将化合物 36F (100 mg, 0.16 mmol) 和 2-羟基-1-磺酰胺 (25 mg, 0.19 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (2 mL) 中, 依次加入碘化亚铜 (3 mg, 0.02 mmol), 磷酸钾 (69 mg, 0.32 mmol) 和 (1R,2R)-(-)-N,N'-二甲基-1,2-环己二胺 (5 mg, 0.03 mmol)。然后在氮气保护下 120 °C 搅拌 2 小时。TLC 显示反应结束后, 反应液用水 (10 mL) 稀释, 乙酸乙酯 (10 mL×3) 萃取。合并的有机相用饱和食盐水 (8 mL×3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压脱溶, 残余物用 HPLC 制备纯化得到化合物 36 (38 mg, 淡黄色固体)。MS (ESI): m/z 329.7 $[M/2+1]^+$ 。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 13.03 (s, 1H), 10.21 (br.s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.71 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 4.95 (br.s, 1H), 4.44 - 4.32 (m, 4H), 3.76 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.36 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.03 - 2.92 (m, 4H), 2.29 - 1.99 (m, 5H), 1.83 - 1.58 (m, 3H), 0.41 (s, 4H)。

实施例 37 化合物 37 的制备



制备方法:**第一步: 合成化合物 37B**

将化合物 37A (900 mg, 4.1 mmol) 溶于甲醇 (10 mL) 中, 冰浴下滴加二氯亚砷 (974 mg, 8.2 mmol), 然后室温下搅拌 12 小时。TLC 显示反应结束后, 反应液旋干, 残余物用饱和碳酸氢钠调节 pH=7, 然后乙酸乙酯 (30 mL×3) 萃取。合并的有机相用饱和食盐水 (20 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压脱溶得到粗品化合物 37B (300 mg, 类白色固体)。

第二步: 合成化合物 37C

将粗品化合物 37B (900 mg, 3.8 mmol) 溶于 N-甲基吡咯烷酮 (10 mL) 中, 加入 6-氮杂-螺[2.5]辛烷盐酸盐 (681 g, 4.6 mmol) 和 N,N-二异丙基乙胺 (2.7 mL, 15.4 mmol), 然后 120°C 下搅拌 3 小时。LCMS 显示反应结束后, 反应液在冰浴下用水 (60 mL) 稀释, 乙酸乙酯 (60 mL×3) 萃取, 合并的有机相用饱和食盐水 (30 mL×3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压脱溶, 残余物用硅胶柱纯化得到化合物 37C (1.4 g, 黄色固体)。MS (ESI): 325.0 327.0 m/z $[M+1]^+$ 。

第三步: 合成化合物 37D

将化合物 37C (1.34 g, 4.1 mmol) 溶于甲醇 (5 mL) 和水 (5 mL) 中, 加入氢氧化钠 (330 mg, 8.2 mmol), 然后室温下搅拌 12 小时。LCMS 显示反应结束后, 反应液在冰浴下用盐酸溶液 (1 mol/L) 调节 pH=6, 乙酸乙酯 (60 mL×3) 萃取, 合并的有机相用饱和食盐水 (30 mL×2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压脱溶, 残余物用硅胶柱纯化得到化合物 37D (1 g, 类白色固体)。MS (ESI): 311.0 313.0 m/z $[M+1]^+$ 。

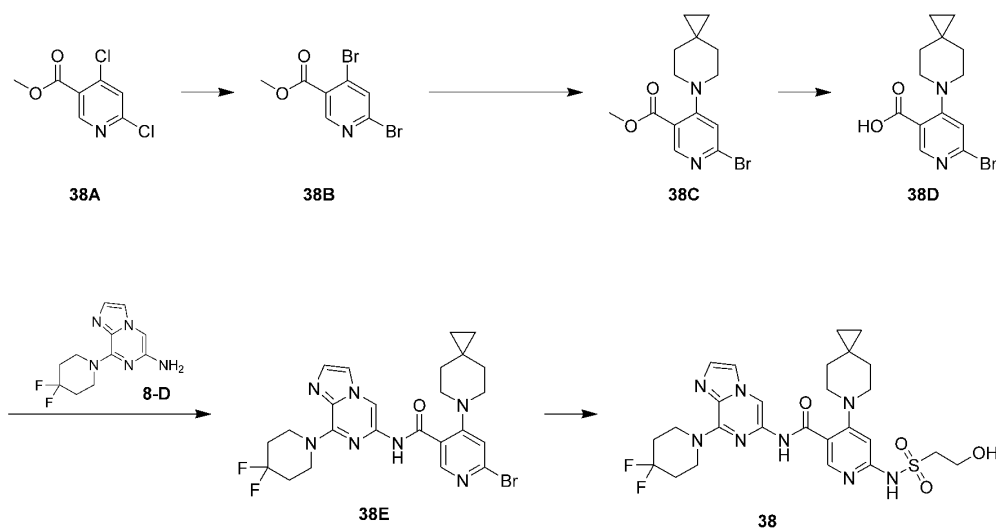
第四步: 合成化合物 37E

将化合物 37D (372 mg, 1.18 mmol) 溶于二氯甲烷 (5 mL), 冰浴下滴加草酰氯 (378 mg, 2.96 mmol), 然后室温下搅拌 30 分钟。TLC 显示反应结束后, 反应液旋干, 然后溶于无水四氢呋喃 (8 mL), 室温下加入化合物 8-D (300 mg, 1.18 mmol) 和 N,N-二异丙基乙胺 (462 mg, 4.72 mmol) 的混合物, 然后将反应液置于 50 °C 搅拌 1 小时。TLC 显示反应结束后, 反应液用水 (50 mL) 稀释, 乙酸乙酯 (40 mL×3) 萃取。合并的有机相用饱和食盐水 (20 mL×2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压脱溶, 残余物用硅胶柱纯化得到化合物 37E (300 mg, 土黄色固体, 纯度: 77.5%, 产率: 24.0%)。MS (ESI): 273.6 274.5 m/z $[M/2+1]^+$ 。

第五步: 合成化合物 37

将化合物 37E (5 mg, 0.009 mmol) 和 2-羟基-1-磺酰胺 (1.4 mg, 0.011 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (0.5 mL) 中, 依次加入碘化亚铜 (0.2 mg, 0.001 mmol), 碳酸铯 (3.9 mg, 0.018 mmol) 和 (1R,2R)-(-)-N,N'-二甲基-1,2-环己二胺 (0.3 mg, 0.002 mmol)。然后在氮气保护下 120 °C 搅拌 2 小时。TLC 显示反应结束后, 合并反应液, 过滤, 滤液再减压除去溶剂, 残余物用 HPLC 制备纯化得到化合物 37 (8 mg, 黄色固体, 甲酸盐)。MS (ESI): 591.1 m/z $[M+1]^+$ 。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 11.38 (s, 1H), 10.37 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.12 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.60 – 7.47 (m, 2H), 4.99 (br.s, 1H), 4.51 – 4.28 (m, 4H), 3.78 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.40 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.09 – 2.99 (m, 4H), 2.22 – 1.97 (m, 5H), 1.80 – 1.58 (m, 4H), 0.36 (s, 4H)。

实施例 38 化合物 38 的制备



第一步：合成化合物 38B

将化合物 **38A** (5 g, 24.3 mmol) 溶于 33% 的氢溴酸醋酸溶液 (40 mL) 中, 然后 60°C 下搅拌 5 小时。LCMS 显示反应结束后, 反应液在冰浴下用水 (60 mL) 稀释, 然后冰浴下搅拌 10 分钟。悬浊液过滤, 滤饼用冰水 (10 mL×2) 洗涤。滤饼用乙酸乙酯 (60 mL) 和水 (30 mL) 溶解, 然后用氢氧化钠水溶液 (1 mol/L) 中和直到 pH=7。水相用乙酸乙酯 (60 mL×3) 萃取, 合并的有机相用饱和食盐水 (50 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压脱溶得到粗品化合物 **38B** (2.5 g, 类白色固体)。MS (ESI): m/z 295.9 [M+1]⁺

第二步：合成化合物 38C

将化合物 **38B** (2 g, 6.78 mmol) 溶于 N-甲基吡咯烷酮 (20 mL) 中, 加入 6-氮杂-螺[2.5]辛烷盐酸盐 (1.2 g, 8.14 mmol) 和 N,N-二异丙基乙胺 (3.6 mL, 20.3 mmol), 然后 120°C 下搅拌 12 小时。LCMS 显示反应结束后, 反应液在冰浴下用水 (60 mL) 稀释, 乙酸乙酯 (60 mL×3) 萃取, 合并的有机相用饱和食盐水 (30 mL×3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压脱溶, 残余物用硅胶柱纯化得到化合物 **38C** (1.1 g, 类白色固体)。MS (ESI): m/z 325.0 327.0 [M+1]⁺

第三步：合成化合物 38D

将化合物 **38C** (1.1 g, 3.4 mmol) 溶于甲醇 (5 mL) 和水 (5 mL) 中, 加入氢氧化钠 (271 mg, 6.8 mmol), 然后室温下搅拌 12 小时。LCMS 显示反应结束后, 反应液在冰浴下用盐酸溶液 (1 mol/L) 调节 pH=6, 乙酸乙酯 (60 mL×3) 萃取, 合并的有机相用饱和食盐水 (30 mL×2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压脱溶, 残余物用硅胶柱纯化得到化合物 **38D** (800 mg, 白色固体)。MS (ESI): m/z 311.0 313.0 [M+1]⁺

第四步：合成化合物 38E

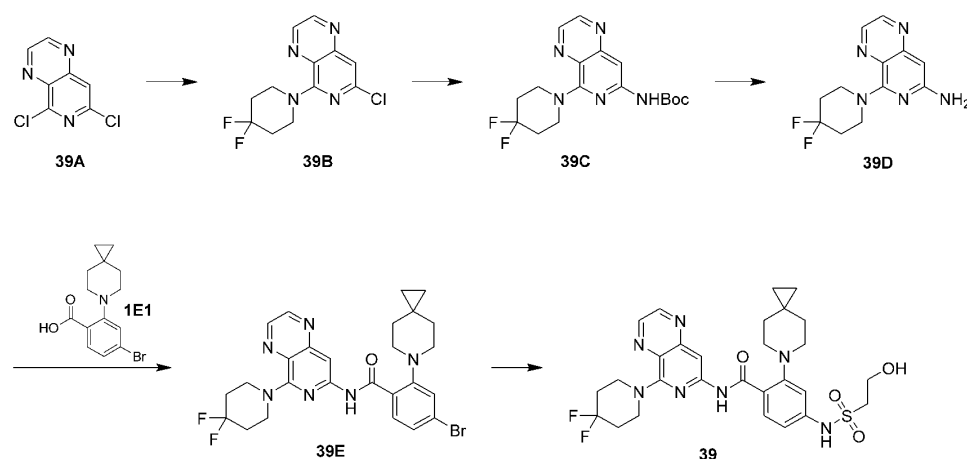
将化合物 **38D** (100 mg, 0.32 mmol) 溶于二氯甲烷 (2 mL) 中, 冰浴下滴加草酰氯 (102 mg, 0.8 mmol), 一滴 N,N-二甲基甲酰胺, 然后室温下搅拌 30 分钟。TLC 显示反应结束后, 反应液旋干, 然后溶于无水四氢呋喃 (2 mL), 室温下加入化合物 **8-D** (81 mg, 0.32 mmol) 和 N,N-二异丙基乙胺 (165 mg, 1.28 mmol), 然后在室温下搅拌 1 小时。TLC 显示反应结束后, 反应液用水 (20 mL) 稀释, 乙酸乙酯 (15 mL×3) 萃取。合并的有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压脱溶, 残余物用硅胶

柱纯化得到化合物 **38E** (130 mg, 黄色固体, 产率 75 %)。MS (ESI): m/z 273.6 274.5 $[M/2+1]^+$

第五步: 合成化合物 **38**

将化合物 **38E** (70 mg, 0.13 mmol) 和 2-羟基-1-磺酰胺 (21 mg, 0.17 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (2 mL) 中, 依次加入碘化亚铜 (14 mg, 0.08 mmol), 磷酸钾 (77 mg, 0.38 mmol) 和 (1R,2R)-(-)-N,N'-二甲基-1,2-环己二胺 (15 mg, 0.11 mmol)。然后在氮气保护下 120 °C 搅拌 2 小时。TLC 显示反应结束后, 反应液用水 (10 mL) 稀释, 乙酸乙酯 (10 mL×3) 萃取。合并的有机相用饱和食盐水 (8 mL×3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压脱溶, 残余物用 HPLC 制备纯化得到化合物 **38** (5 mg, 白色固体, 甲酸盐)。MS (ESI): m/z 591.3 $[M+1]^+$ 。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 10.80 (br.s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.52 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.83 (br.s, 1H), 4.42 - 4.31 (m, 4H), 3.73 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.52 - 3.34 (m, 2H), 3.01 - 2.99 (m, 5H), 2.16 - 2.00 (m, 5H), 1.64 - 1.51 (m, 4H), 0.31 (s, 4H)。

实施例 39 化合物 **39** 的制备



第一步: 合成化合物 **39B**

将化合物 **39A** (500 mg, 2.50 mmol) 溶于四氢呋喃 (5 mL) 中, 加入三乙胺 (508 mg, 5.00 mmol), 4,4-二氟哌啶盐酸盐 (476 mg, 3.00 mmol), 然后在室温下搅拌 16 小时。TLC 显示反应结束后, 减压下除去溶剂得到粗品化合物 **39B** (1 g, 黄色固体)。MS (ESI): m/z 285.0 $[M+1]^+$

第二步: 合成化合物 **39C**

将化合物 **39B** (400 mg, 1.41 mmol) 溶于二氧六环 (10 mL) 中, 加入氨基甲酸叔丁酯 (330 mg, 2.82 mmol), 2-二环己基磷-2',4',6'-三异丙基联苯 (63 mg, 0.14 mmol), 碳酸铯 (918 mg, 2.82 mmol), 醋酸钯 (16 mg, 0.07 mmol), 然后在氮气保护下 100 °C 搅拌 16 小时。TLC 显示反应结束后, 反应液冷却至室温, 用水 (80 mL) 稀释, 乙酸乙酯 (40 mL×3) 萃取。合并有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压脱溶, 残余物用硅胶柱层析纯化得到化合物 **39C** (400 mg, 橙黄色固体, 产率: 75.7%)。MS (ESI): m/z 366.1 $[M+1]^+$ 。

第三步: 合成化合物 **39D**

将化合物 **39C** (300 mg, 0.82 mmol) 溶于二氯甲烷 (5 mL), 加入三氟乙酸 (1 mL), 室温下搅

拌 2 小时。TLC 显示反应结束后，减压浓缩，除去溶剂，加水（20 mL）稀释，然后用碳酸氢钠固体调节 pH = 7~8，用乙酸乙酯（20 mL×4）萃取。合并有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，减压脱溶，得到粗品化合物 **39D**（180 mg，棕红色固体）。MS (ESI): m/z 266.0 $[M+1]^+$ 。

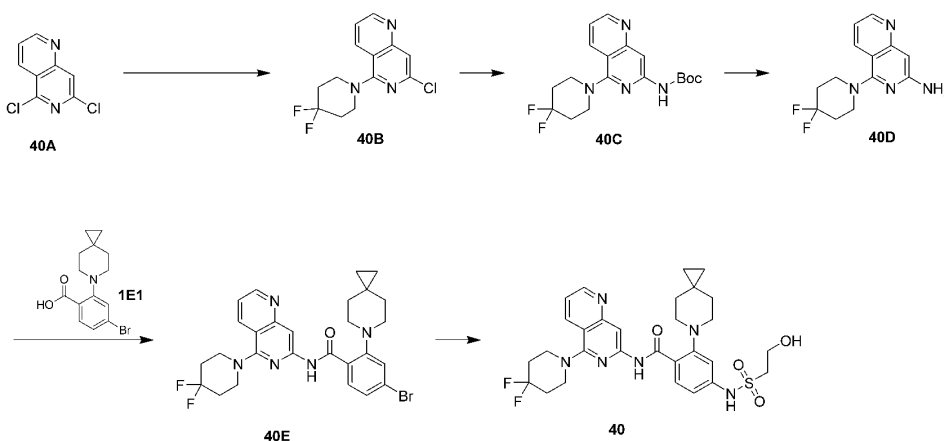
第四步：合成化合物 **39E**

将化合物 **1E1**（211 mg，0.68 mmol）溶于二氯甲烷（5 mL），冰浴下滴加草酰氯（215 mg，1.70 mmol），然后室温下搅拌 30 分钟。TLC 显示反应结束后，反应液旋干，然后溶于无水四氢呋喃（5 mL），室温下依次加入化合物 **39D**（180 mg，0.68 mmol）和 N,N-二异丙基乙胺（350 mg，2.04 mmol），然后在 50 °C 下搅拌 2 小时。TLC 显示反应结束后，反应液用水（30 mL）稀释，乙酸乙酯（30 mL×3）萃取。合并的有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，减压脱溶，残余物用硅胶柱纯化得到粗品化合物 **39E**（200 mg，棕红色固体）。

第五步：合成化合物 **39**

将化合物 **39E**（100 mg，0.18 mmol）和 2-羟基-1-磺酰胺（27 mg，0.22 mmol）溶于 N,N-二甲基甲酰胺（2 mL）中，依次加入碘化亚铜（3 mg，0.02 mmol），磷酸钾（76 mg，0.36 mmol）和 (1R,2R)-(-)-N,N'-二甲基-1,2-环己二胺（5 mg，0.04 mmol）。然后在氮气保护下 120 °C 搅拌 2 小时。TLC 显示反应结束后，反应液用水（20 mL）稀释，乙酸乙酯（10 mL×3）萃取。合并的有机相用饱和食盐水（10 mL）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压脱溶，残余物用 HPLC 制备纯化得到化合物 **39**（8 mg，黄色固体）。MS (ESI): m/z 301.7 $[M/2+1]^+$ 。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 13.10 (s, 1H), 10.27 (br.s, 1H), 8.93 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.69 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.20 – 8.05 (m, 2H), 7.28 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 8.7, 2.1 Hz, 1H), 4.99 (br.s, 1H), 4.28 - 4.20 (m, 4H), 3.76 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.36 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.06 - 2.97 (m, 4H), 2.31 - 2.05 (m, 5H), 1.75 (s, 3H), 0.41 (s, 4H)。

实施例 40 化合物 **40** 的制备



第一步：合成化合物 **40B**

将化合物 **40A**（550 mg，2.7 mmol）溶于 N-甲基-2-吡咯烷酮（7 mL）中，加入 N,N-二异丙基乙胺（1.06 g，8.1 mmol）和 4,4-二氟哌啶盐酸盐（561 mg，3.5 mmol）。然后在氮气保护下 80 °C 搅拌 5 小时。TLC 显示反应结束后，在 0 °C 下向反应液用水（30 mL）稀释，乙酸乙酯（20 mL×3）萃取。合并的有机相用饱和食盐水（15 mL×3）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤除去干燥剂，减压脱溶，残余物用硅

胶柱层析纯化得到粗品化合物 **40B** (990 mg, 黄色油状)。MS (ESI): m/z 284.1 286.1 $[M+1]^+$ 。

第二步：合成化合物 **40C**

将粗品化合物 **40B** (990 mg, 3.5 mmol) 溶于二氧六环 (12 mL) 中, 加入氨基甲酸叔丁酯 (616 mg, 5.3 mmol), 碳酸铯 (2.3 mg, 7.0 mmol), 2-二环己基膦-2', 4', 6'-三异丙基联苯 (165 mg, 0.35 mmol), 三(二亚苄基丙酮)二钼 (165 mg, 0.18 mmol), 然后在氮气保护下 100°C 搅拌 5 小时。TLC 显示反应结束后, 冷却至室温, 加到水 (40 mL) 稀释, 乙酸乙酯 (20 mL×3) 萃取。合并有机相用饱和食盐水 (15 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压脱溶, 残余物用硅胶柱纯化得到粗品化合物 **40C** (1.4 g, 黄色油状)。MS (ESI): m/z 365.2 $[M+1]^+$ 。

第三步：合成化合物 **40D**

将化合物 **40C** (500 mg, 1.4 mmol) 溶于二氯甲烷 (5 mL), 加入三氟乙酸 (1 mL), 然后在 25°C 下搅拌 2 小时。TLC 显示反应结束后, 减压脱溶, 得到粗品化合物 **40D** (400 mg, 褐色油状)。MS (ESI): m/z 265.1 $[M+1]^+$ 。

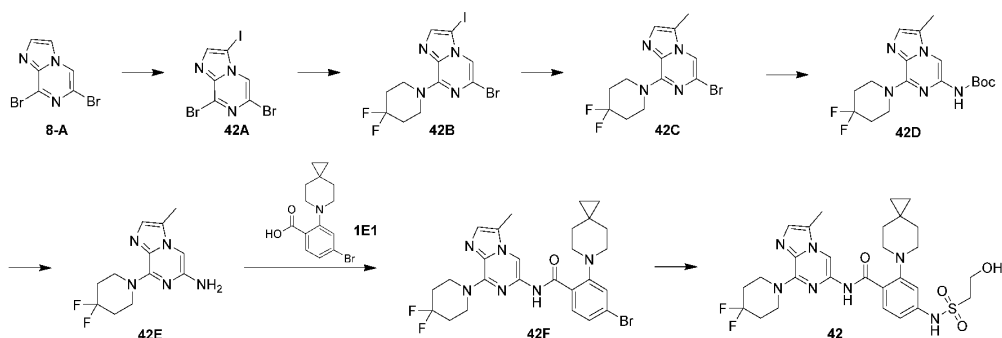
第四步：合成化合物 **40E**

将化合物 **1E1** (468 mg, 1.5 mmol) 溶于二氯甲烷 (5 mL), 冰浴下滴加草酰氯 (480 mg, 3.8 mmol), 随后室温下搅拌 30 分钟。TLC 显示反应结束后, 反应液旋干, 残余物溶于无水四氢呋喃 (5 mL) 中, 然后将化合物 **40D** (400 mg, 1.5 mmol) 和 N,N-二异丙基乙胺 (781 mg, 6.0 mmol) 加入到上述反应液中, 随后在 65°C 下搅拌 16 小时。TLC 显示反应结束后, 反应液用水 (20 mL) 稀释, 乙酸乙酯 (15 mL×3) 萃取, 合并有机相用饱和食盐水 (10 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压脱溶, 残余物用硅胶柱纯化得到化合物 **40E** (280 mg, 黄色固体, 产率 33.3%)。MS (ESI): 278.6 279.6 $[M/2+1]^+$

第五步：合成化合物 **40**

将化合物 **40E** (280 mg, 0.5 mmol) 和 2-羟基-1-磺酰胺 (84 mg, 0.65 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (6 mL) 中, 依次加入碘化亚铜 (57 mg, 0.3 mmol), 磷酸钾 (308 mg, 1.45 mmol) 和 (1R,2R)-(-)-N,N'-二甲基-1,2-环己二胺 (60 mg, 0.43 mmol)。然后在氮气保护下 120°C 搅拌 2 小时。TLC 显示反应结束后, 反应液用水 (10 mL) 稀释, 乙酸乙酯 (10 mL×3) 萃取。合并的有机相用饱和食盐水 (8 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压脱溶, 残余物用 HPLC 制备纯化得到化合物 **40** (41 mg, 黄色固体)。MS (ESI): m/z 601.2 $[M+1]^+$ 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 13.30 (s, 1H), 10.06 (br.s, 1H), 8.95 (dd, J = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.13 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 8.4, 4.3 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 4.98 (br.s, 1H), 3.77 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.61 - 3.51 (m, 4H), 3.37 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.01 (d, J = 6.4 Hz, 4H), 2.25 (d, J = 16.0 Hz, 5H), 1.94 - 1.74 (m, 3H), 0.40 (s, 4H)。

实施例 41 化合物 **42** 的制备



第一步：合成化合物 42A

将化合物 **8-A** (5 g, 18.1 mmol) 溶于 DMF (40 mL) 中, 加入 N-碘代丁二酰亚胺 (4.47 g, 19.9 mmol), 然后 60 °C 搅拌 3 小时。LCMS 显示反应结束后, 反应液冷却至室温, 用饱和硫代硫酸钠溶液 (80 mL) 淬灭反应, 乙酸乙酯 (100 mL×3) 萃取。合并的有机相用饱和食盐水 (60 mL×3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压脱溶, 残余物用硅胶柱层析纯化得到化合物 **42A** (6.8 g, 黄色固体, 产率: 93.5%)。MS (ESI): m/z 403.7 [M+1]⁺。

第二步：合成化合物 42B

将化合物 **42A** (1 g, 2.5 mmol) 溶于 N-甲基吡咯烷酮 (40 mL) 中, 加入 4,4-二氟哌啶盐酸盐 (430 mg, 2.7 mmol), 然后 100 °C 下搅拌 3 小时。LCMS 显示反应结束后, 反应液冷却至室温, 用水 (60 mL) 稀释, 乙酸乙酯 (50 mL×3) 萃取。合并的有机相用饱和食盐水 (30 mL×3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压脱溶, 残余物用硅胶柱层析纯化, 减压旋干得到化合物 **42B** (900 mg, 类白色固体, 产率: 81.8%)。MS (ESI): m/z 442.9 444.9 [M+1]⁺。

第三步：合成化合物 42C

将化合物 **42B** (3.5 g, 7.9 mmol) 溶于二氧六环 (40 mL) 和水 (4 mL) 中, 加入三甲基环三硼氧烷 (6.8 mL, 23.7 mmol, 3.5 mol/L 的四氢呋喃溶液), [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物 (320 mg, 0.4 mmol) 和碳酸钾 (2.18 g, 15.8 mmol), 然后氮气保护下 75 °C 搅拌 3 小时。LCMS 显示反应结束后, 反应液冷却至室温, 用水稀释, 乙酸乙酯萃取。合并的有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压脱溶, 残余物用反相制备纯化得到化合物 **42C** (290 mg, 类白色固体, 产率: 11.1%)。MS (ESI): m/z 331.0 333.0 [M+1]⁺。

第四步：合成化合物 42D

将化合物 **42C** (280 mg, 0.85 mmol) 溶于二氧六环 (5 mL) 中, 加入氨基甲酸叔丁酯 (200 mg, 1.70 mmol), 2-二环己基磷-2',4',6'-三异丙基联苯 (40 mg, 0.09 mmol), 碳酸铯 (553 mg, 1.70 mmol), 三二苄基丙酮二钯 (40 mg, 0.04 mmol), 然后在氮气保护下 110 °C 反应 16 小时。TLC 显示反应结束后, 反应液冷却至室温, 用水 (50 mL) 稀释, 乙酸乙酯 (40 mL×3) 萃取。合并有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压脱溶, 残余物用硅胶柱层析纯化, 减压旋干得到化合物 **42D** (250 mg, 黄色固体, 纯度: 94.1%, 产率: 75.7%)。MS (ESI): m/z 368.2 [M+1]⁺。

第五步：合成化合物 42E

将化合物 **42D** (250 mg, 0.68 mmol) 溶于二氯甲烷 (5 mL), 加入三氟乙酸 (1 mL), 室温下搅

拌 2 小时。TLC 显示反应结束后，减压浓缩，除去溶剂得到粗品化合物 **42E** (250 mg, 黄色油状)。MS (ESI): m/z 268.1 $[M+1]^+$ 。

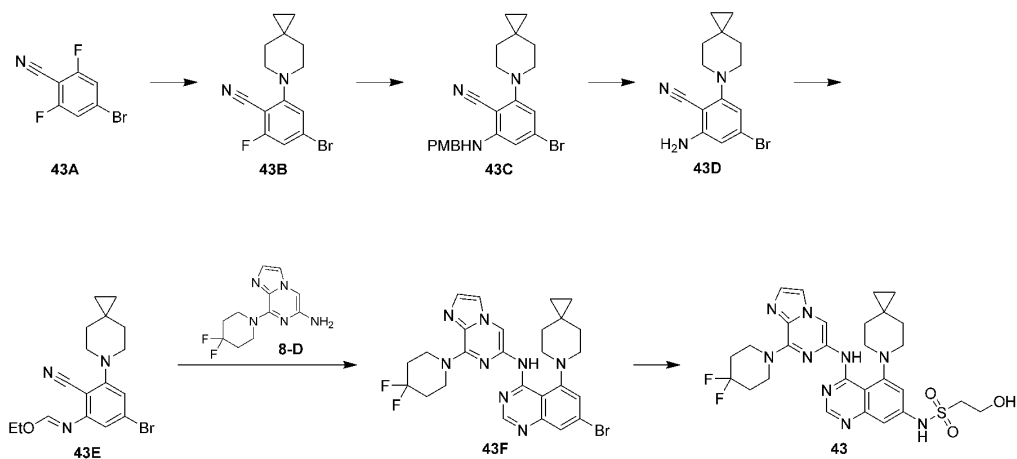
第五步：合成化合物 **42F**

将化合物 **1E1** (208 mg, 0.67 mmol) 溶于二氯甲烷 (5 mL)，冰浴下滴加草酰氯 (218 mg, 1.68 mmol)，然后室温下搅拌 30 分钟。TLC 显示反应结束后，反应液旋干，然后溶于无水四氢呋喃 (10 mL)，室温下依次加入化合物 **42E** (180 mg, 0.67 mmol) 和 *N,N*-二异丙基乙胺 (350 mg, 2.68 mmol)，然后将反应液置于 50 °C 搅拌 1 小时。TLC 显示反应结束后，反应液用水 (40 mL) 稀释，乙酸乙酯 (20 mL×3) 萃取。合并的有机相用饱和食盐水 (10 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压脱溶，残余物用硅胶柱纯化得到化合物 **42F** (110 mg, 黄色固体，纯度：63.2%，产率：18.5%)。MS (ESI): m/z 280.1 281.1 $[M/2+1]^+$

第三步：合成化合物 **42**

将化合物 **42F** (100 mg, 0.18 mmol) 和 2-羟基-1-磺酰胺 (27 mg, 0.22 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (2 mL) 中，依次加入碘化亚铜 (3 mg, 0.02 mmol)，磷酸钾 (76 mg, 0.44 mmol) 和 (1*R*,2*R*)-(-)-*N,N'*-二甲基-1,2-环己二胺 (5 mg, 0.04 mmol)。然后在氮气保护下 120 °C 搅拌 2 小时。TLC 显示反应结束后，反应液用水 (10 mL) 稀释，乙酸乙酯 (10 mL×3) 萃取。合并的有机相用饱和食盐水 (8 mL×2) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压脱溶，残余物用 HPLC 制备纯化得到化合物 **42** (20 mg, 白色固体)。MS (ESI): m/z 604.3 $[M+1]^+$ 。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.90 (s, 1H), 10.21 (br.s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.08 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.28 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 8.7, 2.1 Hz, 1H), 4.97 (br.s, 1H), 4.49 - 4.33 (m, 4H), 3.76 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.36 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.05 - 2.94 (m, 4H), 2.42 (s, 3H), 2.21 - 1.98 (m, 5H), 1.87 - 1.61 (m, 3H), 0.40 (s, 4H)。

实施例 42 化合物 **43** 的制备



第一步：合成化合物 **43B**

将化合物 **43A** (2.0 g, 9.17 mmol) 溶于二甲基亚砜 (20 mL) 中，加入 6-氮杂-螺[2.5]辛烷盐酸盐 (1.6 g, 11.0 mmol) 和 *N,N*-二异丙基乙胺 (3.4 g, 22.9 mmol)，然后在氮气保护下室温搅拌 16 小时。TLC 显示反应结束后，反应液用水 (100 mL) 稀释，用乙酸乙酯 (80 mL×3) 萃取。合并有机相用饱

和食盐水 (50 mL×3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压脱溶, 残余物用硅胶柱层析纯化得到化合物 **43B** (2.8 g, 白色固体, 产率: 97.7%)。MS (ESI): m/z 308.9 311.0 $[M+1]^+$ 。

第二步: 合成化合物 **43C**

将化合物 **43B** (2.9 g, 9.38 mmol) 溶于 N-甲基吡咯烷酮 (30 mL) 中, 加入 4-甲氧基苄胺 (1.6 g, 11.3 mmol) 和 N,N-二异丙基乙胺 (2.4 g, 18.8 mmol), 然后在氮气保护下 120 °C 搅拌 16 小时。TLC 显示反应结束后, 反应液用水 (100 mL) 稀释, 用乙酸乙酯 (80 mL×3) 萃取。合并有机相用饱和食盐水 (80 mL×2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压脱溶, 残余物用硅胶柱层析纯化得到化合物 **43C** (3.7 g, 黄色油状固体, 产率: 83.0%)。

第三步: 合成化合物 **43D**

将化合物 **43C** (3.7 g, 8.68 mmol) 溶于三氟乙酸 (20 mL) 中, 加入三氟甲磺酸 (2 mL), 然后在室温下搅拌 2 小时。TLC 显示反应结束后, 反应液用水 (100 mL) 稀释, 用碳酸氢钠固体调节 pH = 7~8, 再用乙酸乙酯 (80 mL×3) 萃取。合并有机相后用饱和食盐水 (50 mL) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压脱溶, 残余物用硅胶柱层析纯化得到化合物 **43D** (2.0 g, 黄色油状, 产率: 73.0%)。MS (ESI): m/z 306.1 308.0 $[M+1]^+$

第四步: 合成化合物 **43E**

将化合物 **43D** (500 mg, 1.63 mmol) 溶于原甲酸三乙酯 (5 mL) 中, 加入醋酸酐 (167 mg, 1.39 mmol), 然后在 145 °C 下搅拌 3 小时。TLC 显示反应结束后, 减压除去溶剂, 得到粗品化合物 **43E** (500 mg, 棕色固体)。MS (ESI): m/z 362.1 364.0 $[M+1]^+$

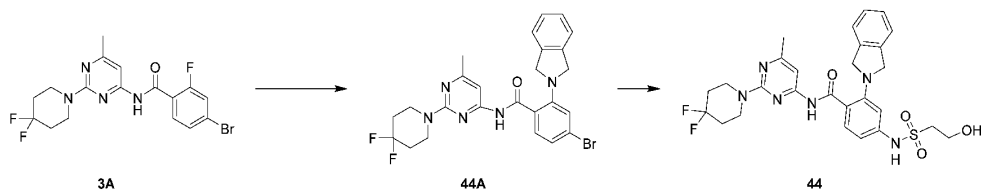
第五步: 合成化合物 **43F**

将化合物 **43E** (500 mg, 1.38 mmol) 和化合物 **8-D** (350 mg, 1.38 mmol) 溶于冰醋酸 (5 mL), 然后在 125 °C 下搅拌 1 小时。TLC 显示反应结束后, 将反应液冷却至室温, 用水 (50 mL) 稀释, 然后用碳酸氢钠固体调节 pH = 7~8, 再用乙酸乙酯 (50 mL×3) 萃取。合并的有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压脱溶, 残余物用硅胶柱纯化得到化合物 **43F** (200 mg, 黄色固体, 纯度: 83.2%, 产率: 21.2%)。MS (ESI): m/z 285.1 286.2 $[M/2+1]^+$ 。

第六步: 合成化合物 **43**

将化合物 **43F** (200 mg, 0.35 mmol) 和 2-羟基-1-磺酰胺 (53 mg, 0.42 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (2 mL) 中, 依次加入碘化亚铜 (7 mg, 0.04 mmol), 磷酸钾 (149 mg, 0.70 mmol) 和 (1R,2R)-(-)-N,N'-二甲基-1,2-环己二胺 (10 mg, 0.07 mmol)。然后在氮气保护下 120 °C 搅拌 16 小时。TLC 显示反应结束后, 反应液用水 (20 mL) 稀释, 乙酸乙酯 (30 mL×3) 萃取。合并的有机相用饱和食盐水 (10 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压脱溶, 残余物用 HPLC 制备纯化得到化合物 **43** (30 mg, 黄色固体)。MS (ESI): m/z 614.2. $[M+1]^+$ 。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 12.88 (s, 1H), 10.30 (br.s, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.13 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 5.03 (br.s, 1H), 4.51 - 4.39 (m, 4H), 3.78 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.40 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.20 (d, J = 10.9 Hz, 2H), 2.86 (t, J = 11.4 Hz, 2H), 2.64 - 2.53 (m, 2H), 2.22 - 2.06 (m, 4H), 1.04 (d, J = 12.9 Hz, 2H), 0.52 - 0.37 (m, 4H)。

实施例 43 化合物 **44** 的制备



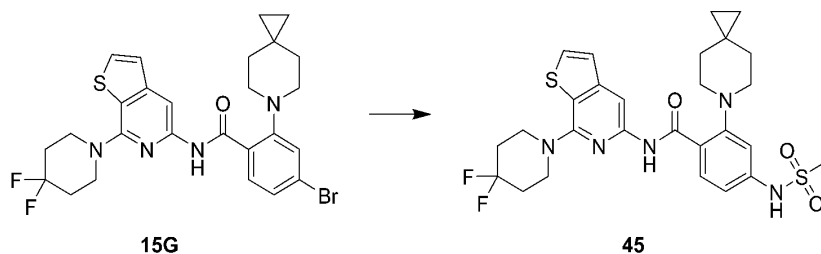
第一步：合成化合物 44A

将化合物 **3A** (500 mg, 1.17 mmol) 溶于 N-甲基-2-吡咯烷酮 (6 mL) 中, 加入碳酸钾 (325 mg, 2.34 mmol) 和异吲哚啉 (220 mg, 1.4 mmol)。然后在氮气保护下 120 °C 搅拌 16 小时。TLC 显示反应结束后, 在 0 °C 下向反应液加入水 (30 mL), 随后用乙酸乙酯 (20 mL×3) 萃取。合并的有机相用饱和食盐水 (30 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤除去干燥剂, 减压脱溶, 残余物用硅胶柱层析纯化得到粗品化合物 **44A** (330 mg, 0.62 mmol, 棕黄色油状)。MS (ESI): 264.6 265.6 [M/2+1]⁺

第二步：合成化合物 44

将化合物 **44A** (330 mg, 0.62 mmol) 和 2-羟基-1-磺酰胺 (99 mg, 0.81 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (6 mL) 中, 依次加入碘化亚铜 (71 mg, 0.4 mmol), 磷酸钾 (385 mg, 1.8 mmol) 和 (1R,2R)-(-)-N,N'-二甲基-1,2-环己二胺 (77 mg, 0.53 mmol)。然后在氮气保护下 120 °C 搅拌 2 小时。TLC 显示反应结束后, 反应液用水 (10 mL) 稀释, 乙酸乙酯 (15 mL×3) 萃取。合并的有机相用饱和食盐水 (10 mL×3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压脱溶, 残余物用 HPLC 制备纯化得到化合物 **44** (25 mg, 黄色固体)。MS (ESI): *m/z* 573.1 [M+1]⁺ ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 11.15 (s, 1H), 9.93 (s, 1H), 7.51–7.19 (m, 6H), 6.90 (s, 1H), 6.72 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.96 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.59 (s, 4H), 3.83–3.67 (m, 6H), 3.33 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.98–1.83 (m, 4H)。

实施例 44 化合物 45 的制备



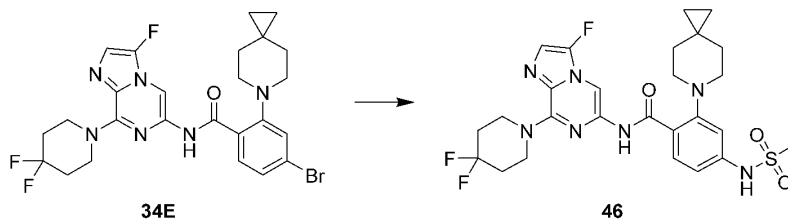
制备方法:

第一步：合成化合物 45

将化合物 **15G** (400 mg, 0.71 mmol) 和甲基磺酰胺 (79 mg, 0.85 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (8 mL) 中, 依次加入碘化亚铜 (13 mg, 0.07 mmol), 磷酸钾 (295 mg, 1.42 mmol) 和 (1R,2R)-(-)-N,N'-二甲基-1,2-环己二胺 (20 mg, 0.14 mmol)。然后在氮气保护下 120 °C 搅拌 2 小时。TLC 显示反应结束后, 反应液用水 (30 mL) 稀释, 乙酸乙酯 (30 mL×3) 萃取。合并的有机相用饱和食盐水 (20 mL×2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压脱溶, 残余物用 HPLC 制备纯化得到化合物 **45** (150 mg, 类白色固体)。MS (ESI): *m/z* 288.5 [M/2+1]⁺。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 12.92 (s, 1H), 10.25 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.10 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.01 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* =

2.1 Hz, 1H), 7.13 (dd, $J = 8.6, 2.1$ Hz, 1H), 3.86 - 3.76 (m, 4H), 3.12 (s, 3H), 3.04 - 2.95 (m, 4H), 2.27 - 2.05 (m, 5H), 1.89 - 1.64 (m, 3H), 0.39 (s, 4H).

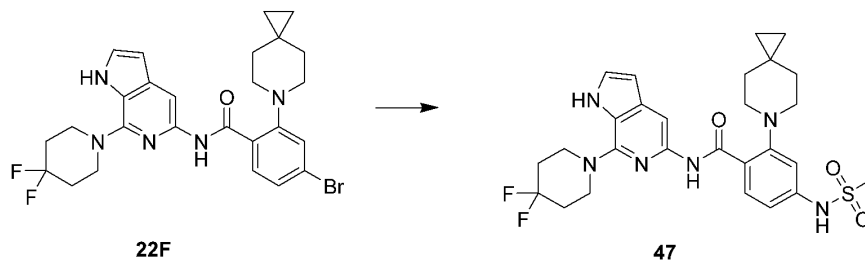
实施例 45 化合物 46 的制备



第五步：合成化合物 46

将化合物 **34E** (600 mg, 1.07 mmol) 和甲基磺酰胺 (132 mg, 1.4 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (6 mL) 中, 依次加入碘化亚铜 (120 mg, 0.64 mmol), 磷酸钾 (654 mg, 3.1 mmol) 和 (1R,2R)-(-)-N,N'-二甲基-1,2-环己二胺 (132 mg, 0.92 mmol)。然后在氮气保护下 120 °C 搅拌 2 小时。TLC 显示反应结束后, 反应液用水 (10 mL) 稀释, 乙酸乙酯 (20 mL×3) 萃取。合并的有机相用饱和食盐水 (8 mL×3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压脱溶, 残余物用 HPLC 制备纯化得到化合物 **46** (101 mg, 类白色固体)。MS (ESI): m/z 289.7 $[M/2+1]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 13.03 (s, 1H), 10.27 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.09 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.14 (dd, $J = 8.6, 2.1$ Hz, 1H), 4.41 (s, 4H), 3.13 (s, 3H), 2.99 (s, 4H), 2.23 - 1.99 (m, 5H), 1.73 (s, 3H), 0.41 (s, 4H)。

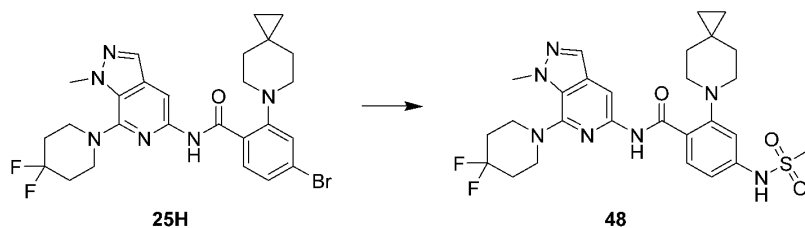
实施例 46 化合物 47 的制备



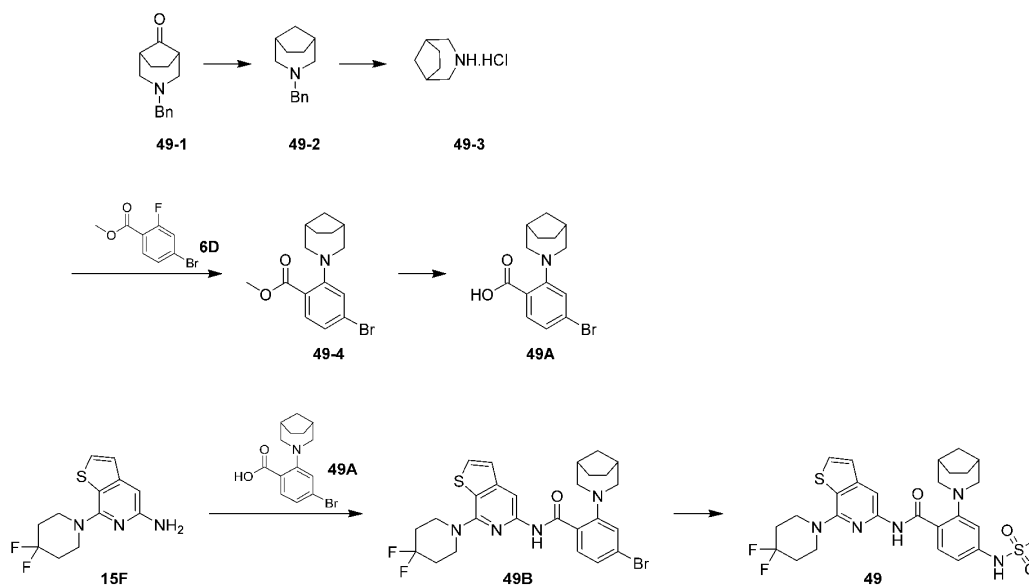
第一步：合成化合物 47

将化合物 **22F** (200 mg, 0.4 mmol) 和甲基磺酰胺 (45 mg, 0.52 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (4 mL) 中, 依次加入碘化亚铜 (42 mg, 0.24 mmol), 磷酸钾 (226 mg, 1.16 mmol) 和 (1R,2R)-(-)-N,N'-二甲基-1,2-环己二胺 (45 mg, 0.34 mmol)。然后在氮气保护下 120 °C 搅拌 2 小时。TLC 显示反应结束后, 反应液用水 (10 mL) 稀释, 乙酸乙酯 (10 mL×3) 萃取。合并的有机相用饱和食盐水 (8 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压脱溶, 残余物用 HPLC 制备纯化得到化合物 **47** (81 mg, 黄色固体)。MS (ESI): m/z 559.1 $[M+1]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 12.69 (s, 1H), 11.34 (s, 1H), 10.19 (s, 1H), 8.15 - 8.04 (m, 2H), 7.46 (t, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.11 (dd, $J = 8.6, 2.1$ Hz, 1H), 6.50 - 6.43 (m, 1H), 3.59 - 3.51 (m, 4H), 3.11 (s, 3H), 3.04 - 2.95 (m, 4H), 2.29 - 2.10 (m, 5H), 1.94 - 1.59 (m, 3H), 0.39 (s, 4H)。

实施例 47 化合物 48 的制备

**制备方法:****第一步: 合成化合物 48**

将化合物 **25H** (400 mg, 0.71 mmol) 和甲基磺酰胺 (82 mg, 0.85 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (8 mL) 中, 依次加入碘化亚铜 (14 mg, 0.07 mmol), 磷酸钾 (304 mg, 1.42 mmol) 和 (1R,2R)-(-)-N,N'-二甲基-1,2-环己二胺 (20 mg, 0.14 mmol)。然后在氮气保护下 120 °C 搅拌 2 小时。TLC 显示反应结束后, 反应液用水 (50 mL) 稀释, 乙酸乙酯 (50 mL×3) 萃取。合并的有机相用饱和食盐水 (40 mL×2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压脱溶, 残余物用 HPLC 制备纯化得到化合物 **48** (180 mg, 类白色固体)。MS (ESI): m/z 287.7 $[M/2+1]^+$ 。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm) 12.52 (s, 1H), 10.24 (br.s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.08 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.23 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 4.34 - 4.23 (m, 4H), 4.14 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 3.03 - 2.96 (m, 4H), 2.19 - 1.98 (m, 5H), 1.89 - 1.58 (m, 3H), 0.40 (s, 4H)。

实施例 48 化合物 49 的制备**第一步: 合成化合物 49-2**

将化合物 **49-1** (50 g, 232.2 mmol) 溶于一缩二乙二醇 (600 mL), 冰浴下加入氢氧化钾 (59.8 g, 1.07 mol) 和水合肼 (62.9 g, 1.07 mol), 然后 180 °C 下搅拌 5 小时。LCMS 显示反应结束后, 反应液冷却至室温, 用水 (500 mL) 稀释, 甲基叔丁基醚 (500 mL×3)

萃取。合并的有机相用饱和食盐水（300 mL）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压脱溶得到粗品化合物 **49-2**（50 g，浅黄色油状）。

MS (ESI): m/z 202.2 $[M+1]^+$ 。

第二步：合成化合物 **49-3**

冰浴下向粗品化合物 **49-2**（50 g, 248.4 mmol）中加入盐酸乙酸乙酯（200 mL, 4mol/L）中，再加入甲醇（200 mL）。然后在氢气球保护下 45 °C 搅拌 96 小时。LCMS 显示反应结束后，反应液通过硅藻土过滤，滤液再减压除去溶剂，得到粗品化合物 **49-3**（20 g，浅黄色固体）。

第三步：合成化合物 **49-4**

将化合物 **6D**（20 g, 85.8 mmol）溶于 N-甲基吡咯烷酮（200 mL），加入化合物 **49-3**（40 g, 257 mmol）和碳酸钾（71 g, 515 mmol），然后在 120 °C 下搅拌 16 小时。TLC 显示反应结束后，反应液冷却到室温，用水（1000 mL）稀释，乙酸乙酯（300 mL×3）萃取。合并的有机相用饱和食盐水（100 mL×3）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压脱溶，残余物用硅胶柱层析纯化得到化合物 **49-4**（20 g，淡黄色油状，纯度：80.2%，产率 57.6%）。

MS (ESI): m/z 324.0 326.0 $[M+1]^+$ 。

第四步：合成化合物 **49A**

将化合物 **49-4**（20 g, 61.7 mmol）溶于甲醇（150 mL），水（150 mL）和四氢呋喃（150 mL）中，然后在冰浴下加入一水合氢氧化锂（5.2 g, 123 mmol），然后在 50 °C 下搅拌 16 小时。TLC 显示反应结束后，反应液减压除去甲醇和四氢呋喃，然后加入 1N 的盐酸调节 pH=5~6，有白色固体析出，过滤，滤饼用水（200 mL）洗涤，收集滤饼，烘干得到化合物 **49A**（17.5 g，白色固体，纯度：90.8%，产率 83.0%）。

MS (ESI): m/z 310.0 312.0 $[M+1]^+$ 。

^1H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm) 8.16 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 3.08 - 3.01 (m, 2H), 2.95 - 2.89 (m, 2H), 2.44 - 2.37 (m, 2H), 1.99 - 1.80 (m, 5H), 1.71 - 1.69 (m, 1H)。

第五步：合成化合物 **49B**

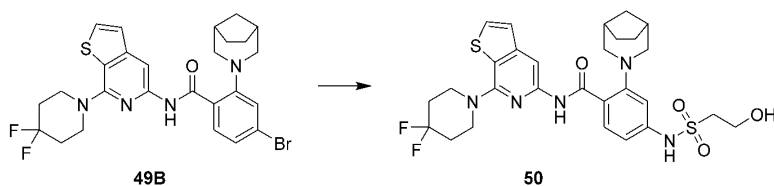
将化合物 **49A**（1.0 g, 3.27 mmol）溶于二氯甲烷（10 mL），冰浴下滴加草酰氯（1.0 g, 8.18 mmol），然后室温下搅拌 30 分钟。TLC 显示反应结束后，反应液旋干，然后溶于无水四氢呋喃（10 mL），室温下加入化合物 **15F**（880 mg, 1.80 mmol）和 N,N-二异丙基乙胺（1.7 g, 13.1 mmol）的混合物，然后将反应液置于 50 °C 搅拌 1 小时。TLC 显示反应结束后，反应液用水（80 mL）稀释，乙酸乙酯（60 mL×3）萃取。合并的有机相用饱和食盐水（30 mL）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压脱溶，残余物用硅胶柱纯化得到化合物 **49B**（1.2 g，黄色固体，纯度：70.2%，产率：45.9%）。MS (ESI): m/z 281.0 282.3 $[M/2+1]^+$ 。

第六步：合成化合物 **49**

将化合物 **49B**（100 mg, 0.18 mmol）和甲基磺酰胺（20 mg, 0.22 mmol）溶于 N,N-二甲基甲酰胺（2 mL）中，依次加入碘化亚铜（3 mg, 0.02 mmol），磷酸钾（76 mg, 0.36 mmol）和(1R,2R)-(-)-N,N'-

二甲基-1,2-环己二胺 (5 mg, 0.04 mmol)。然后在氮气保护下 120 °C 搅拌 2 小时。TLC 显示反应结束后, 反应液用水 (20 mL) 稀释, 乙酸乙酯 (15 mL×3) 萃取。合并的有机相用饱和食盐水 (10 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压脱溶, 残余物用 HPLC 制备纯化得到化合物 **49** (30 mg, 类白色固体)。MS (ESI): m/z 288.7 $[M/2+1]^+$ 。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 10.57 (s, 1H), 10.04 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.00 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.99 (dd, $J = 8.4, 2.0$ Hz, 1H), 3.81 - 3.70 (m, 4H), 3.09 - 2.96 (m, 5H), 2.80 (d, $J = 10.6$ Hz, 2H), 2.29 - 2.02 (m, 6H), 1.98 - 1.88 (m, 2H), 1.62 - 1.43 (m, 4H)。

实施例 49 化合物 50 的制备

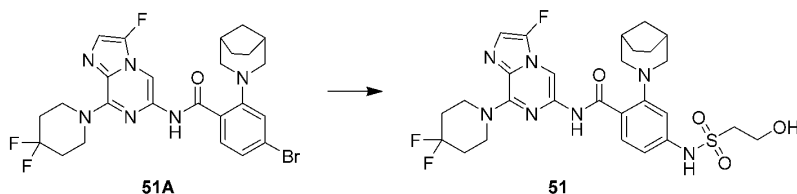


制备方法:

第一步: 合成化合物 50

将化合物 **49B** (100 mg, 0.18 mmol) 和 2-羟基-1-磺酰胺 (27 mg, 0.22 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (4 mL) 中, 依次加入碘化亚铜 (3 mg, 0.02 mmol), 磷酸钾 (76 mg, 0.36 mmol) 和 (1R,2R)-(-)-N,N'-二甲基-1,2-环己二胺 (5 mg, 0.04 mmol)。然后在氮气保护下 120 °C 搅拌 2 小时。TLC 显示反应结束后, 反应液用水 (10 mL) 稀释, 乙酸乙酯 (20 mL×3) 萃取。合并的有机相用饱和食盐水 (10 mL×3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压脱溶, 残余物用 HPLC 制备纯化得到化合物 **50** (30 mg, 类白色固体)。MS (ESI): m/z 303.6 $[M/2+1]^+$ 。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 10.58 (s, 1H), 10.02 (br.s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.00 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.98 (dd, $J = 8.4, 1.9$ Hz, 1H), 4.95 (br.s, 1H), 3.78 - 3.73 (m, 6H), 3.31 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 3.06 - 2.98 (m, 2H), 2.79 (d, $J = 10.6$ Hz, 2H), 2.25 - 2.06 (m, 6H), 1.98 - 1.89 (m, 2H), 1.58 - 1.45 (m, 4H)。

实施例 50 化合物 51 的制备

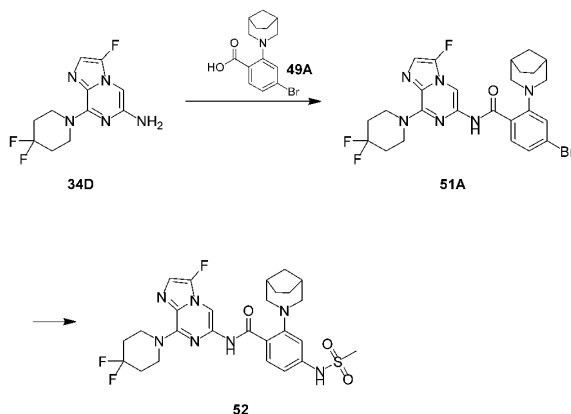


第一步: 合成化合物 51

将化合物 **51A** (180 mg, 0.3 mmol) 和 2-羟基-1-磺酰胺 (54 mg, 0.4 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (5 mL) 中, 依次加入碘化亚铜 (36 mg, 0.18 mmol), 磷酸钾 (198 mg, 0.87 mmol) 和 (1R,2R)-(-)-N,N'-二甲基-1,2-环己二胺 (42 mg, 0.26 mmol)。然后在氮气保护下 120 °C 搅拌 2 小时。LCMS 显示反应结束后, 反应液冷却至室温, 并用水 (10 mL) 稀释, 乙酸乙酯 (8 mL×3) 萃取。合并的有机相用饱和食盐水 (8 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压脱溶, 残余物用 HPLC 制备纯化得到化

合物 **51** (50 mg, 黄色固体)。MS (ESI): m/z 304.7 $[M/2+1]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) 10.65 (s, 1H), 10.05 (br.s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.70 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.00 (dd, $J = 8.5, 2.0$ Hz, 1H), 4.95 (br.s, 1H), 4.44 - 4.31 (m, 4H), 3.75 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 3.32 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 3.03 - 2.94 (m, 2H), 2.80 (d, $J = 10.5$ Hz, 2H), 2.31 - 2.22 (m, 2H), 2.16 - 1.95 (m, 6H), 1.66 - 1.47 (m, 4H)。

实施例 51 化合物 52 的制备



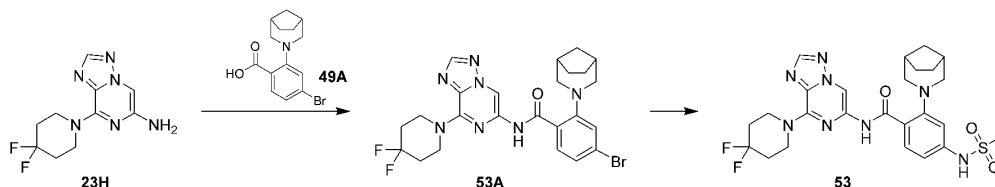
第一步：合成化合物 51A

将化合物 **49A** (456 mg, 1.5 mmol) 溶于二氯甲烷 (5 mL), 冰浴下滴加草酰氯 (468 mg, 3.8 mmol), 然后室温下搅拌 30 分钟。TLC 显示反应结束后, 反应液旋干, 残余物溶于无水四氢呋喃 (5 mL) 中, 室温下加入化合物 **34D** (400 mg, 1.5 mmol) 和 N,N -二异丙基乙胺 (761 mg, 6.0 mmol), 然后在将反应液置于 25 °C 搅拌 2 小时。TLC 显示反应结束后, 反应液用水 (20 mL) 稀释, 乙酸乙酯 (15 mL $\times$ 3) 萃取, 合并有机相用饱和食盐水 (10 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压脱溶, 残余物用硅胶柱纯化得到化合物 **51A** (725 mg, 黄色固体, 产率 86.6%)。MS (ESI): m/z 563.1 565.1 $[M+1]^+$

第二步：合成化合物 52

将化合物 **51A** (180 mg, 0.3 mmol) 和甲基磺酰胺 (42 mg, 0.4 mmol) 溶于 N,N -二甲基甲酰胺 (5 mL) 中, 依次加入碘化亚铜 (36 mg, 0.18 mmol), 磷酸钾 (198 mg, 0.87 mmol) 和 (1R,2R)-(-)- N,N' -二甲基-1,2-环己二胺 (42 mg, 0.26 mmol)。然后在氮气保护下 120 °C 搅拌 2 小时。TLC 显示反应结束后, 反应液用水 (10 mL) 稀释, 乙酸乙酯 (8 mL $\times$ 3) 萃取。合并的有机相用饱和食盐水 (8 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压脱溶, 残余物用 HPLC 制备纯化得到化合物 **52** (60 mg, 黄色固体)。MS (ESI): m/z 289.5 $[M/2+1]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) 10.64 (s, 1H), 10.08 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.71 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.01 (dd, $J = 8.5, 2.0$ Hz, 1H), 4.43 - 4.32 (m, 4H), 3.08 (s, 3H), 2.99 (dd, $J = 10.5, 3.6$ Hz, 2H), 2.86 - 2.76 (m, 2H), 2.30 - 2.21 (m, 2H), 2.14 - 1.95 (m, 6H), 1.65 - 1.45 (m, 4H)。

实施例 52 化合物 53 的制备



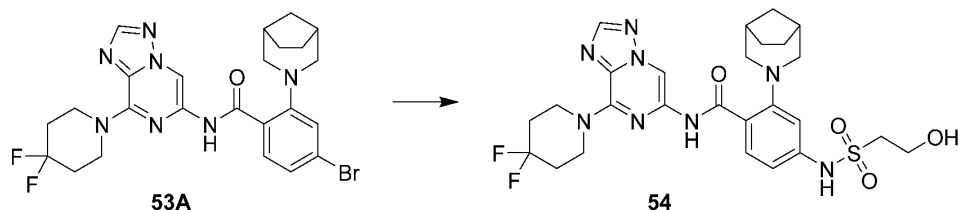
第一步：合成化合物 53A

将化合物 49A (438 mg, 1.42 mmol) 溶于二氯甲烷 (5 mL), 冰浴下滴加草酰氯 (450 mg, 3.55 mmol), 然后室温下搅拌 30 分钟。TLC 显示反应结束后, 反应液旋干, 然后溶于无水四氢呋喃 (10 mL), 室温下依次加入化合物 23H (360 mg, 1.42 mmol) 和 N,N-二异丙基乙胺 (731 mg, 5.68 mmol) 的混合物, 然后将反应液置于 50 °C 搅拌 1 小时。TLC 显示反应结束后, 反应液用水 (40 mL) 稀释, 乙酸乙酯 (30 mL×3) 萃取。合并的有机相用饱和食盐水 (20 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压脱溶, 残余物用硅胶柱纯化得到化合物 53A (350 mg, 黄色固体, 产率: 45.2%)。MS (ESI): m/z 546.1 [M+1]⁺。

第二步：合成化合物 53

将化合物 53A (150 mg, 0.27 mmol) 和甲基磺酰胺 (31 mg, 0.32 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (4 mL) 中, 依次加入碘化亚铜 (5 mg, 0.03 mmol), 磷酸钾 (116 mg, 0.54 mmol) 和 (1R,2R)-(-)-N,N'-二甲基-1,2-环己二胺 (8 mg, 0.05 mmol)。然后在氮气保护下 120 °C 搅拌 2 小时。TLC 显示反应结束后, 反应液用水 (20 mL) 稀释, 乙酸乙酯 (15 mL×3) 萃取。合并的有机相用饱和食盐水 (10 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压脱溶, 残余物用 HPLC 制备纯化得到化合物 53 (30 mg, 类白色固体)。MS (ESI): m/z 561.2 [M+1]⁺。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 10.92 (s, 1H), 10.09 (br.s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.74 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.06 – 6.96 (m, 1H), 4.39 – 4.32 (m, 4H), 3.08 (s, 3H), 3.02 – 2.96 (m, 2H), 2.82 (d, J = 10.7 Hz, 2H), 2.29 – 2.22 (m, 2H), 2.20 – 1.94 (m, 6H), 1.63 – 1.50 (m, 4H)。

实施例 53 化合物 54 的制备

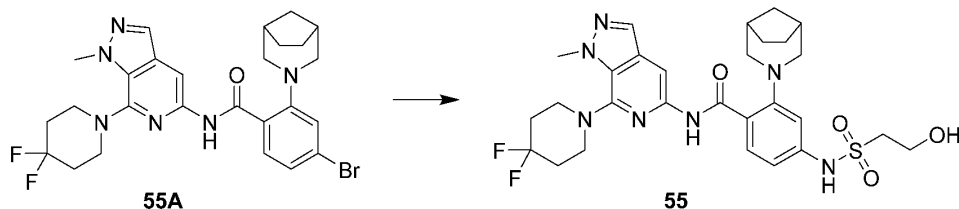


第一步：合成化合物 54

将化合物 53A (150 mg, 0.27 mmol) 和 2-羟基-1-磺酰胺 (41 mg, 0.32 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (4 mL) 中, 依次加入碘化亚铜 (5 mg, 0.03 mmol), 磷酸钾 (116 mg, 0.54 mmol) 和 (1R,2R)-(-)-N,N'-二甲基-1,2-环己二胺 (8 mg, 0.05 mmol)。然后在氮气保护下 120 °C 搅拌 2 小时。TLC 显示反应结束后, 反应液用水 (20 mL) 稀释, 乙酸乙酯 (15 mL×3) 萃取。合并的有机相用饱和食盐水 (10 mL×3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压脱溶, 残余物用 HPLC 制备纯化得到化合物 54 (30 mg, 类白色固体)。MS (ESI): m/z 591.2 [M+1]⁺。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 10.92 (s, 1H), 10.06 (br.s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.73 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 8.5, 2.0

Hz, 1H), 4.95 (br.s, 1H), 4.42 - 4.28 (m, 4H), 3.75 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 3.32 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 3.03 - 2.92 (m, 2H), 2.82 (d, $J = 10.6$ Hz, 2H), 2.29 - 2.21 (m, 2H), 2.20 - 1.92 (m, 6H), 1.66 - 1.46 (m, 4H).

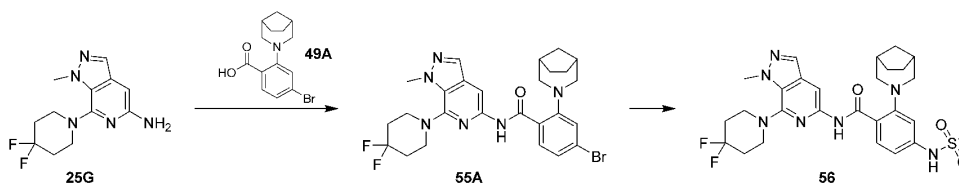
实施例 54 化合物 55 的制备



第一步：合成化合物 55

将化合物 55A (150 mg, 0.27 mmol) 和 2-羟基-1-磺酰胺 (40 mg, 0.32 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (4 mL) 中, 依次加入碘化亚铜 (4 mg, 0.03 mmol), 磷酸钾 (114 mg, 0.54 mmol) 和 (1R,2R)-(-)-N,N'-二甲基-1,2-环己二胺 (8 mg, 0.05 mmol)。然后在氮气保护下 120 °C 搅拌 2 小时。TLC 显示反应结束后, 反应液用水 (20 mL) 稀释, 乙酸乙酯 (20 mL×3) 萃取。合并的有机相用饱和食盐水 (10 mL×3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压脱溶, 残余物用 HPLC 制备纯化得到化合物 55 (30 mg, 类白色固体)。MS (ESI): m/z 302.7 $[M/2+1]^+$ 。¹H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 10.04 (s, 1H), 9.94 (br.s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.61 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.93 (dd, $J = 8.4, 2.0$ Hz, 1H), 4.91 (br.s, 1H), 4.25 - 4.17 (m, 4H), 4.11 (s, 3H), 3.72 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 3.27 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 3.04 - 2.95 (m, 2H), 2.74 (d, $J = 10.6$ Hz, 2H), 2.22 - 2.16 (m, 2H), 2.09 - 1.89 (m, 6H), 1.53 - 1.41 (m, 4H).

实施例 55 化合物 56 的制备



第一步：合成化合物 55A

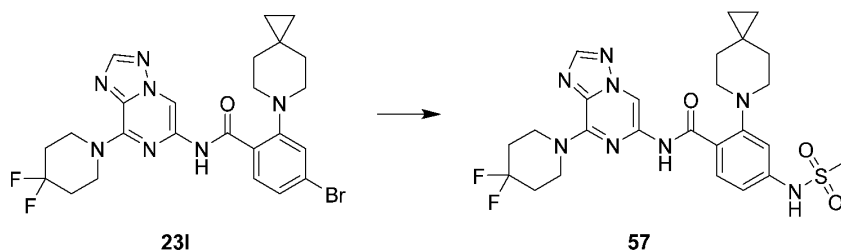
将化合物 49A (556 mg, 1.80 mmol) 溶于二氯甲烷 (10 mL), 冰浴下滴加草酰氯 (570 mg, 4.50 mmol), 然后室温下搅拌 30 分钟。TLC 显示反应结束后, 反应液旋干, 然后溶于无水四氢呋喃 (10 mL), 室温下依次加入化合物 25G (480 mg, 1.80 mmol) 和 N,N-二异丙基乙胺 (928 mg, 7.20 mmol) 的混合物, 然后将反应液置于 50 °C 搅拌 1 小时。TLC 显示反应结束后, 反应液用水 (50 mL) 稀释, 乙酸乙酯 (40 mL×3) 萃取。合并的有机相用饱和食盐水 (30 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压脱溶, 残余物用硅胶柱纯化得到化合物 55A (350 mg, 黄色固体, 产率: 34.8%)。MS (ESI): m/z 559.2 561.2 $[M+1]^+$ 。

第二步：合成化合物 56

将化合物 55A (150 mg, 0.27 mmol) 和甲基磺酰胺 (31 mg, 0.32 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (4 mL) 中, 依次加入碘化亚铜 (4 mg, 0.03 mmol), 磷酸钾 (114 mg, 0.54 mmol) 和 (1R,2R)-(-)-N,N'-二甲基-1,2-环己二胺 (8 mg, 0.05 mmol)。然后在氮气保护下 120 °C 搅拌 2 小时。TLC 显示反应结束后, 反应液用水 (20 mL) 稀释, 乙酸乙酯 (15 mL×3) 萃取。合并的有机相用饱和食盐水 (10

mL×3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压脱溶, 残余物用 HPLC 制备纯化得到化合物 **56** (30 mg, 类白色固体)。MS (ESI): m/z 287.6 $[M/2+1]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) 10.03 (s, 1H), 9.97 (br.s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.62 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 6.93 (dd, $J=8.4, 2.0$ Hz, 1H), 4.24 - 4.18 (m, 4H), 4.11 (s, 3H), 3.04 - 2.96 (m, 5H), 2.75 (d, $J=10.5$ Hz, 2H), 2.22 - 2.15 (m, 2H), 2.07 - 1.89 (m, 6H), 1.56 - 1.42 (m, 4H)。

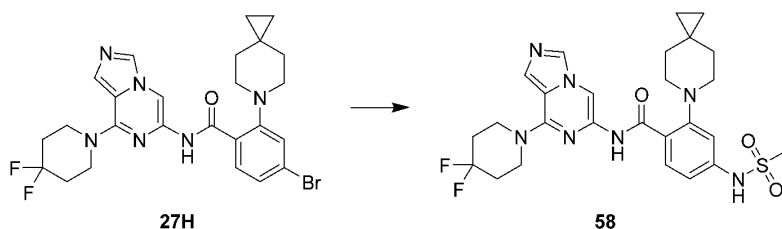
实施例 56 化合物 57 的制备



第一步: 合成化合物 57

将化合物 **23I** (100 mg, 0.18 mmol) 和甲基磺酰胺 (21 mg, 0.22 mmol) 溶于 N,N -二甲基甲酰胺 (2 mL) 中, 依次加入碘化亚铜 (4 mg, 0.02 mmol), 磷酸钾 (78 mg, 0.36 mmol) 和 (1R,2R)-(-)- N,N' -二甲基-1,2-环己二胺 (5 mg, 0.36 mmol)。然后在氮气保护下 120 °C 搅拌 2 小时。TLC 显示反应结束后, 反应液用水 (10 mL) 稀释, 乙酸乙酯 (20 mL×3) 萃取。合并的有机相用饱和食盐水 (10 mL×2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压脱溶, 残余物用 HPLC 制备纯化得到化合物 **57** (30 mg, 类白色固体)。MS (ESI): m/z 281.2 $[M/2+1]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) 13.28 (s, 1H), 10.29 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.10 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 7.15 (dd, $J=8.6, 2.1$ Hz, 1H), 4.43 - 4.32 (m, 4H), 3.13 (s, 3H), 3.06 - 2.93 (m, 4H), 2.35 - 1.43 (m, 8H), 0.41 (s, 4H)。

实施例 57 化合物 58 的制备

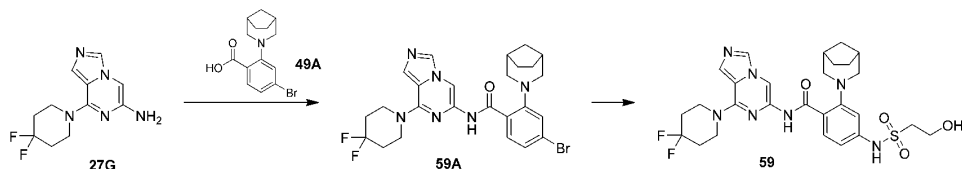


第一步: 合成化合物 58

将化合物 **27H** (200 mg, 0.37 mmol) 和甲基磺酰胺 (42 mg, 0.44 mmol) 溶于 N,N -二甲基甲酰胺 (4 mL) 中, 依次加入碘化亚铜 (7 mg, 0.04 mmol), 磷酸钾 (156 mg, 0.74 mmol) 和 (1R,2R)-(-)- N,N' -二甲基-1,2-环己二胺 (10 mg, 0.07 mmol)。然后在氮气保护下 120 °C 搅拌 2 小时。TLC 显示反应结束后, 反应液用水 (20 mL) 稀释, 乙酸乙酯 (20 mL×3) 萃取。合并的有机相用饱和食盐水 (10 mL×2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压脱溶, 残余物用 HPLC 制备纯化得到化合物 **58** (30 mg, 类白色固体)。MS (ESI): m/z 560.2 $[M+1]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) 12.81 (s, 1H), 10.24 (s, 1H), 8.71 (d, $J=0.8$ Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.08 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.26 (d, $J=2.2$ Hz, 1H),

7.14 (dd, $J = 8.6, 2.1$ Hz, 1H), 4.03 - 3.92 (m, 4H), 3.12 (s, 3H), 3.03 - 2.94 (m, 4H), 2.28 - 1.53 (m, 8H), 0.40 (s, 4H).

实施例 58 化合物 59 的制备



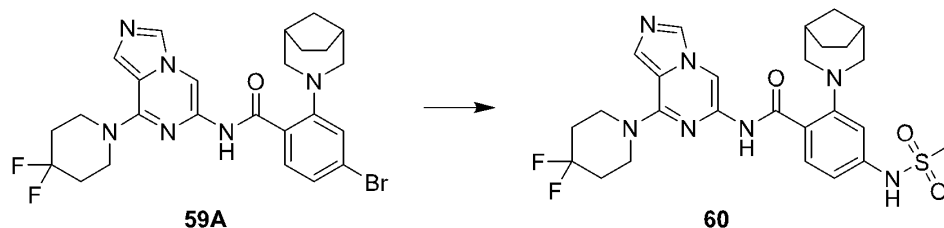
第一步：合成化合物 59A

将化合物 49A (525 mg, 1.70 mmol) 溶于二氯甲烷 (10 mL), 冰浴下滴加草酰氯 (540 mg, 4.25 mmol), 然后室温下搅拌 30 分钟。TLC 显示反应结束后, 反应液旋干, 然后溶于无水四氢呋喃 (10 mL), 室温下依次加入化合物 27G (430 mg, 1.70 mmol) 和 N,N-二异丙基乙胺 (877 mg, 6.80 mmol) 的混合物, 然后将反应液置于 50 °C 搅拌 1 小时。TLC 显示反应结束后, 反应液用水 (80 mL) 稀释, 乙酸乙酯 (60 mL×3) 萃取。合并的有机相用饱和食盐水 (30 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压脱溶, 残余物用硅胶柱纯化得到化合物 59A (450 mg, 黄色固体, 纯度: 75.1%, 产率: 36.5%)。MS (ESI): m/z 273.1 273.9 $[M/2+1]^+$ 。

第二步：合成化合物 59

将化合物 59A (200 mg, 0.37 mmol) 和 2-羟基-1-磺酰胺 (55 mg, 0.44 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (6 mL) 中, 依次加入碘化亚铜 (7 mg, 0.04 mmol), 磷酸钾 (156 mg, 0.74 mmol) 和 (1R,2R)-(-)-N,N'-二甲基-1,2-环己二胺 (10 mg, 0.07 mmol)。然后在氮气保护下 120 °C 搅拌 2 小时。TLC 显示反应结束后, 反应液用水 (20 mL) 稀释, 乙酸乙酯 (30 mL×3) 萃取。合并的有机相用饱和食盐水 (20 mL×3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压脱溶, 残余物用 HPLC 制备纯化得到化合物 59 (30 mg, 类白色固体)。MS (ESI): m/z 590.0 $[M+1]^+$ 。¹H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 10.45 (s, 1H), 10.02 (br.s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.69 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.99 (dd, $J = 8.4, 2.0$ Hz, 1H), 4.94 (br.s, 1H), 3.98 - 3.87 (m, 4H), 3.75 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 3.31 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 3.04 - 2.94 (m, 2H), 2.79 (d, $J = 10.6$ Hz, 2H), 2.28 - 2.20 (m, 2H), 2.16 - 1.93 (m, 6H), 1.64 - 1.47 (m, 4H)。

实施例 59 化合物 60 的制备

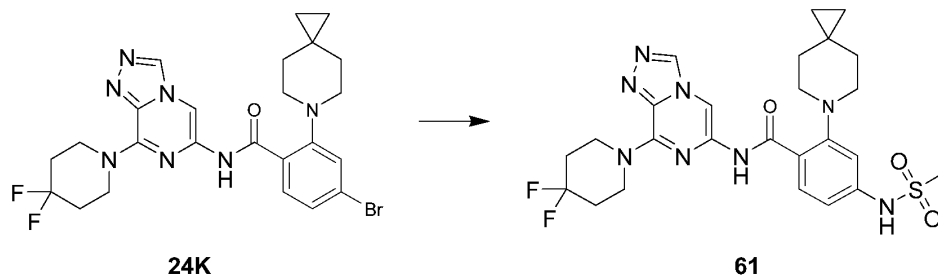


第一步：合成化合物 60

将化合物 59A (200 mg, 0.37 mmol) 和甲基磺酰胺 (27 mg, 0.22 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (6 mL) 中, 依次加入碘化亚铜 (7 mg, 0.04 mmol), 磷酸钾 (156 mg, 0.74 mmol) 和 (1R,2R)-(-)-N,N'-二甲基-1,2-环己二胺 (10 mg, 0.07 mmol)。然后在氮气保护下 120 °C 搅拌 2 小时。TLC 显示反

应结束后,反应液用水(20 mL)稀释,乙酸乙酯(30 mL×3)萃取。合并的有机相用饱和食盐水(20 mL×3)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,减压脱溶,残余物用 HPLC 制备纯化得到化合物 **60** (20 mg, 类白色固体)。MS (ESI): m/z 560.3 $[M+1]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 10.45 (s, 1H), 10.05 (br.s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.70 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 3.98 - 3.88 (m, 4H), 3.07 (s, 3H), 2.99 (dd, J = 10.7, 3.7 Hz, 2H), 2.80 (d, J = 10.6 Hz, 2H), 2.28 - 2.21 (m, 2H), 2.18 - 1.90 (m, 6H), 1.66 - 1.44 (m, 4H)。

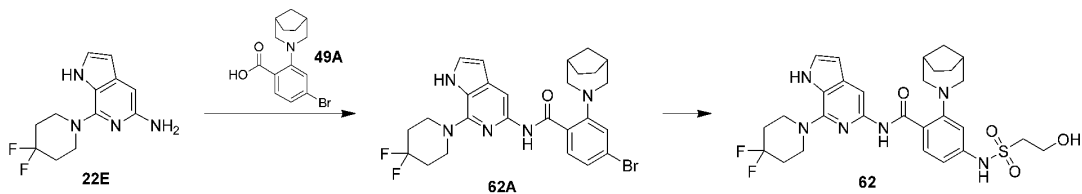
实施例 60 化合物 61 的制备



第一步: 合成化合物 61

将化合物 **24K** (150 mg, 0.28 mmol) 和甲基磺酰胺 (35 mg, 0.36 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (4 mL) 中,依次加入碘化亚铜 (32 mg, 0.17 mmol), 磷酸钾 (170 mg, 0.81 mmol) 和(1R,2R)-(-)-N,N'-二甲基-1,2-环己二胺 (34 mg, 0.24 mmol)。然后在氮气保护下 120 °C 搅拌 2 小时。TLC 显示反应结束后,反应液用水(10 mL)稀释,乙酸乙酯(15 mL×3)萃取。合并的有机相用饱和食盐水(8 mL×2)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,减压脱溶,残余物用 HPLC 制备纯化得到化合物 **61** (30 mg, 黄色固体)。MS (ESI): m/z 561.2 $[M+1]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 13.08 (s, 1H), 10.27 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.09 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 8.7, 2.1 Hz, 1H), 4.54 - 4.38 (m, 4H), 3.13 (s, 3H), 3.04 - 2.94 (m, 4H), 2.27 - 2.06 (m, 5H), 1.87 - 1.62 (m, 3H), 0.41 (s, 4H)。

实施例 61 化合物 62 的制备



第一步: 合成化合物 62A

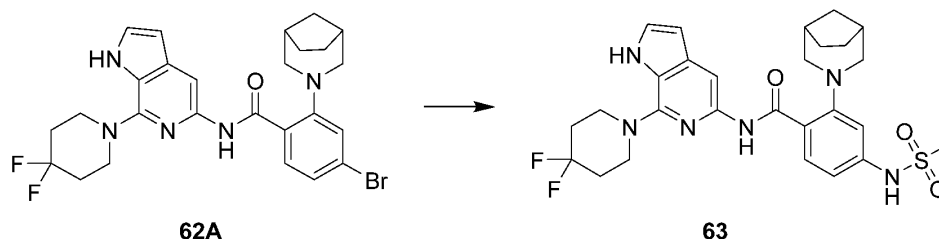
将化合物 **49A** (800 mg, 2.6 mmol) 溶于二氯甲烷 (10 mL), 冰浴下滴加草酰氯 (821 mg, 6.5 mmol), 然后室温下搅拌 30 分钟。TLC 显示反应结束后,反应液旋干,然后溶于无水四氢呋喃 (10 mL), 室温下加入化合物 **22E** (652 mg, 2.6 mmol) 和 N,N 二异丙基乙胺 (1.33 g, 10.4 mmol), 然后在 25 °C 下搅拌 1 小时。TLC 显示反应结束后,反应液用水(20 mL)稀释,乙酸乙酯(15 mL×3)萃

取。合并有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，减压脱溶，残余物用硅胶柱纯化得到化合物 **62A** (980 mg, 1.8 mmol, 黄色固体, 产率 69%)。MS (ESI): m/z 272.6 273.4 $[M/2+1]^+$

第二步：合成化合物 **62**

将化合物 **62A** (200 mg, 0.36 mmol) 和 2-羟基-1-磺酰胺 (60 mg, 0.43 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (4 mL) 中，依次加入碘化亚铜 (42 mg, 0.22 mmol)，磷酸钾 (226 mg, 1.01 mmol) 和 (1R,2R)-(-)-N,N'-二甲基-1,2-环己二胺 (44 mg, 0.31 mmol)。然后在氮气保护下 120 °C 搅拌 2 小时。TLC 显示反应结束后，反应液用水 (10 mL) 稀释，乙酸乙酯 (15 mL×3) 萃取。合并的有机相用饱和食盐水 (8 mL×3) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压脱溶，残余物用 HPLC 制备纯化得到化合物 **62** (52.7 mg, 黄色固体)。MS (ESI): m/z 589.1 $[M+1]^+$ 。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 11.32 (s, 1H), 10.37 (s, 1H), 10.01 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.72 (dd, J = 8.4, 1.4 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.99 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 6.46 (dd, J = 3.0, 1.6 Hz, 1H), 4.94 (br.s, 1H), 3.74 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.52 - 3.44 (m, 4H), 3.31 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.05 - 2.96 (m, 2H), 2.79 (d, J = 10.5 Hz, 2H), 2.26 - 2.08 (m, 6H), 2.02 - 1.94 (m, 2H), 1.59 - 1.44 (m, 4H)。

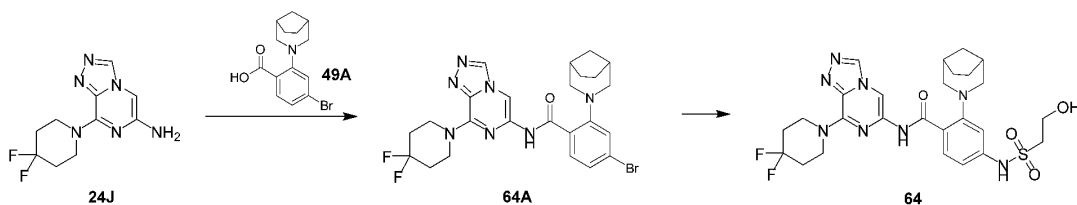
实施例 62 化合物 **63** 的制备



第一步：合成化合物 **63**

将化合物 **62A** (200 mg, 0.36 mmol) 和甲基磺酰胺 (46 mg, 0.43 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (4 mL) 中，依次加入碘化亚铜 (42 mg, 0.22 mmol)，磷酸钾 (226 mg, 1.01 mmol) 和 (1R,2R)-(-)-N,N'-二甲基-1,2-环己二胺 (44 mg, 0.31 mmol)。然后在氮气保护下 120 °C 搅拌 2 小时。TLC 显示反应结束后，反应液用水 (10 mL) 稀释，乙酸乙酯 (15 mL×3) 萃取。合并的有机相用饱和食盐水 (8 mL×3) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压脱溶，残余物用 HPLC 制备纯化得到化合物 **63** (61.3 mg, 黄色固体)。MS (ESI): m/z 559.2 $[M+1]^+$ 。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 11.32 (s, 1H), 10.37 (s, 1H), 10.03 (s, 1H), 8.10 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.99 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 3.52 - 3.48 (m, 4H), 3.07 (s, J = 1.8 Hz, 3H), 3.06 - 2.97 (m, 2H), 2.80 (d, J = 10.5 Hz, 2H), 2.25 - 2.10 (m, 6H), 2.03 - 1.93 (m, 2H), 1.59 - 1.44 (m, 4H)。

实施例 63 化合物 **64** 的制备



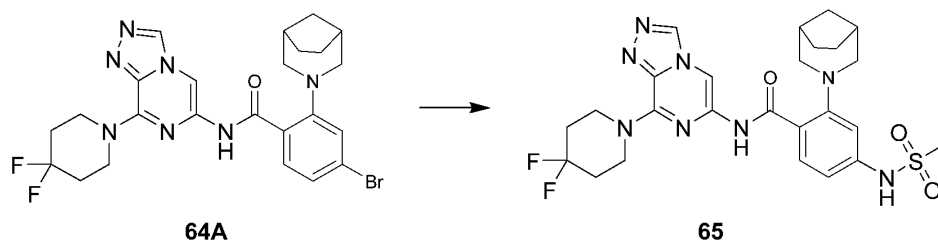
第一步：合成化合物 64A

将化合物 **49A** (729 mg, 2.4 mmol) 溶于二氯甲烷 (10 mL), 冰浴下滴加草酰氯 (750 mg, 6 mmol), 然后室温下搅拌 30 分钟。TLC 显示反应结束后, 反应液旋干, 然后溶于无水四氢呋喃 (10 mL), 室温下加入化合物 **24J** (600 mg, 2.4 mmol) 和 *N,N*-二异丙基乙胺 (1.2 g, 9.6 mmol), 然后室温下搅拌 1 小时。TLC 显示反应结束后, 反应液用水 (20 mL) 稀释, 乙酸乙酯 (15 mL×3) 萃取。合并有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压脱溶, 残余物用硅胶柱纯化得到化合物 **64A** (573 mg, 黄色固体, 产率 45.8 %)。MS (ESI): m/z 273.6 274.5 $[M/2+1]^+$

第二步：合成化合物 64

将化合物 **64A** (180 mg, 0.33 mmol) 和 2-羟基-1-磺酰胺 (54 mg, 0.43 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (4 mL) 中, 依次加入碘化亚铜 (376 mg, 0.20 mmol), 磷酸钾 (203 mg, 0.96 mmol) 和 (1*R*,2*R*)-(-)-*N,N'*-二甲基-1,2-环己二胺 (40 mg, 0.28 mmol)。然后在氮气保护下 120 °C 搅拌 2 小时。TLC 显示反应结束后, 反应液用水 (10 mL) 稀释, 乙酸乙酯 (10 mL×3) 萃取。合并的有机相用饱和食盐水 (8 mL×3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压脱溶, 残余物用 HPLC 制备纯化得到化合物 **64** (30.1 mg, 黄色固体)。MS (ESI): m/z 591.3 $[M+1]^+$ 。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 10.67 (s, 1H), 10.05 (br.s, 1H), 9.37 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.86 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.95 (br.s, 1H), 4.50 - 4.31 (m, 4H), 3.75 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.31 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.98 (d, J = 10.5 Hz, 2H), 2.80 (d, J = 10.5 Hz, 2H), 2.28 - 2.06 (m, 6H), 1.99 - 1.90 (m, 2H), 1.65 - 1.44 (m, 4H).

实施例 64 化合物 65 的制备

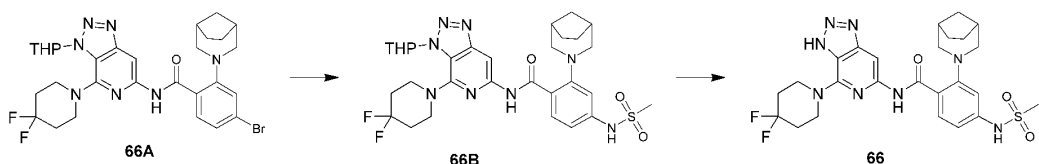


第一步：合成化合物 65

将化合物 **64A** (180 mg, 0.33 mmol) 和甲基磺酰胺 (41 mg, 0.43 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (4 mL) 中, 依次加入碘化亚铜 (376 mg, 0.20 mmol), 磷酸钾 (203 mg, 0.96 mmol) 和 (1*R*,2*R*)-(-)-*N,N'*-二甲基-1,2-环己二胺 (40 mg, 0.28 mmol)。然后在氮气保护下 120 °C 搅拌 2 小时。TLC 显示反应结束后, 反应液用水 (10 mL) 稀释, 乙酸乙酯 (15 mL×3) 萃取。合并的有机相用饱和食盐水 (8 mL×3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压脱溶, 残余物用 HPLC 制备纯化得到化合物 **65** (37.7 mg,

黄色固体)。MS (ESI): m/z 561.2 $[M+1]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) 10.66 (s, 1H), 10.08 (br.s, 1H), 9.37 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 8.86 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.00 (dd, $J = 8.4, 2.0$ Hz, 1H), 4.50 - 4.33 (m, 4H), 3.07 (s, 3H), 2.99 (d, $J = 10.6$ Hz, 2H), 2.81 (d, $J = 10.6$ Hz, 2H), 2.27 - 2.06 (m, 6H), 2.00 - 1.91 (m, 2H), 1.65 - 1.44 (m, 4H)。

实施例 65 化合物 66 的制备



制备方法:

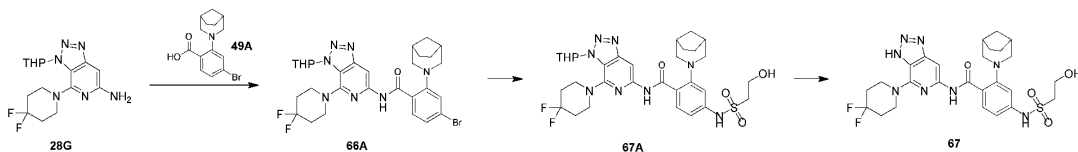
第一步: 合成化合物 66B

将化合物 66A (180 mg, 0.29 mmol) 和甲基磺酰胺 (35 mg, 0.09 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (4 mL) 中, 依次加入碘化亚铜 (33 mg, 0.17 mmol), 磷酸钾 (176 mg, 0.84 mmol) 和 (1R,2R)-(-)-N,N'-二甲基-1,2-环己二胺 (34 mg, 0.25 mmol)。然后在氮气保护下 120 °C 搅拌 2 小时。TLC 显示反应结束后, 反应液用水 (10 mL) 稀释, 乙酸乙酯 (20 mL×3) 萃取。合并的有机相用饱和食盐水 (8 mL×3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压脱溶, 残余物用硅胶柱纯化得到化合物 66B (120 mg, 黄色固体, 产率 65%)。MS (ESI): m/z 281.1 $[M-\text{THP}/2+1]^+$

第二步: 合成化合物 66

将化合物 66B (120 mg, 0.19 mmol) 溶于盐酸乙酸乙酯溶液 (3 mL), 然后在室温下搅拌 0.5 小时。TLC 显示反应结束后, 减压脱溶, 残余物用 HPLC 制备纯化得到化合物 66 (42.1mg, 白色固体)。MS (ESI): m/z 281.1 $[M/2+1]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) 15.73 (s, 1H), 10.47 (s, 1H), 10.07 (br.s, 1H), 7.86 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.98 (dd, $J = 8.4, 2.1$ Hz, 1H), 4.42 - 4.27 (m, 4H), 3.10 - 2.97 (m, 5H), 2.79 (d, $J = 10.6$ Hz, 2H), 2.27 - 2.17 (m, 2H), 2.14 - 2.00 (m, 4H), 1.97 - 1.90 (m, 2H), 1.61 - 1.43 (m, 4H)。

实施例 66 化合物 67 的制备



第一步: 合成化合物 66A

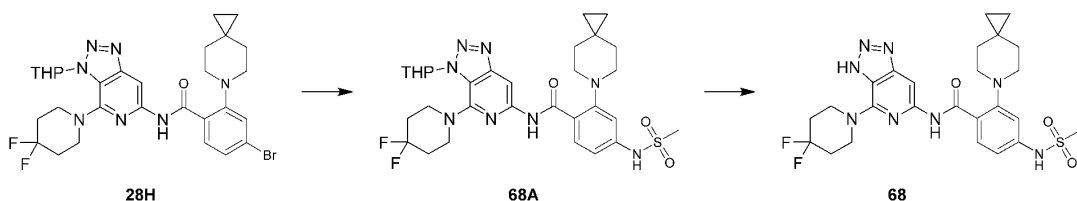
将化合物 49A (457 mg, 1.5 mmol) 和化合物 28G (625mg, 1.8 mmol) 溶于吡啶 (10 mL) 中, 冰浴下滴加三氯氧磷 (1.4 mg, 9 mmol), 然后室温下搅拌 3 小时。TLC 显示反应结束后, 冰浴下向反应液中加入 1N 盐酸溶液调节 pH=6, 然后乙酸乙酯 (15 mL×3) 萃取。合并的有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压脱溶, 残余物用硅胶柱纯化得到化合物 66A (360mg, 黄色固体, 产率 38%)。MS (ESI): m/z 273.6 274.3 $[M-\text{THP}/2+1]^+$

第二步：合成化合物 67A

将化合物 **66A** (180 mg, 0.29 mmol) 和 2-羟基-1-磺酰胺 (46 mg, 0.09 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (4 mL) 中, 依次加入碘化亚铜 (33 mg, 0.17 mmol), 磷酸钾 (176 mg, 0.84 mmol) 和 (1R,2R)-(-)-N,N'-二甲基-1,2-环己二胺 (34 mg, 0.25 mmol)。然后在氮气保护下 120 °C 搅拌 2 小时。TLC 显示反应结束后, 反应液用水 (10 mL) 稀释, 乙酸乙酯 (10 mL×3) 萃取。合并的有机相用饱和食盐水 (8 mL×3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压脱溶, 残余物用硅胶柱纯化得到化合物 **67A** (180 mg, 黄色固体, 产率 89.6%)。MS (ESI): m/z 296.2[M-THP/2+1]⁺

第三步：合成化合物 67

将化合物 **67A** (180 mg, 0.26 mmol) 溶于盐酸乙醇溶液 (3 mL), 然后在室温下搅拌 0.5 小时。TLC 显示反应结束后, 减压脱溶, 残余物用 HPLC 制备纯化得到化合物 **67** (47.5 mg, 白色固体)。MS (ESI): m/z 296.2 [M/2+1]⁺。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 15.59 (br.s, 1H), 10.48 (s, 1H), 10.03 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.65 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.02 – 6.90 (m, 1H), 4.95 (br.s, 1H), 4.42 – 4.31 (m, 4H), 3.74 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 3.31 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.01 (d, J = 9.9 Hz, 2H), 2.78 (d, J = 10.5 Hz, 2H), 2.29 – 2.18 (m, 2H), 2.15 – 2.01 (m, 4H), 1.98 – 1.89 (m, 2H), 1.61 – 1.40 (m, 4H)。

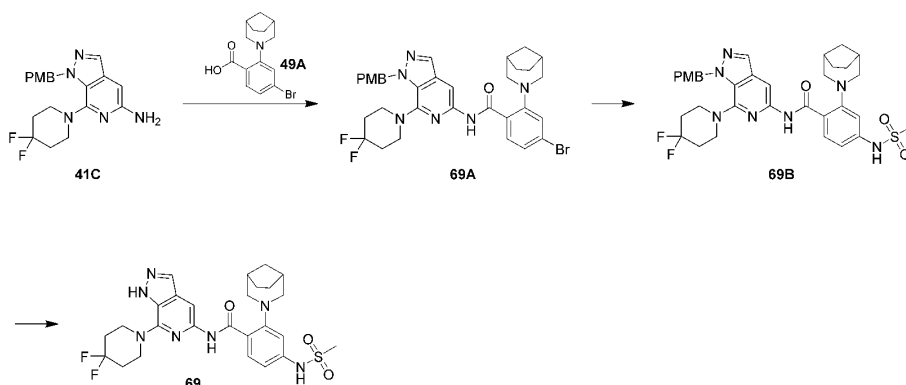
实施例 67 化合物 68 的制备**第一步：合成化合物 68A**

将化合物 **28H** (200 mg, 0.32 mmol) 和甲基磺酰胺 (39 mg, 0.42 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (4 mL) 中, 依次加入碘化亚铜 (36 mg, 0.19 mmol), 磷酸钾 (195 mg, 0.93 mmol) 和 (1R,2R)-(-)-N,N'-二甲基-1,2-环己二胺 (39 mg, 0.28 mmol)。然后在氮气保护下 120 °C 搅拌 2 小时。TLC 显示反应结束后, 反应液用水 (10 mL) 稀释, 乙酸乙酯 (15 mL×3) 萃取。合并的有机相用饱和食盐水 (8 mL×3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压脱溶, 残余物用硅胶柱纯化得到化合物 **68A** (144 mg, 黄色固体, 产率 68.7%)。MS (ESI): m/z 281.2 [M-THP/2+1]⁺

第二步：合成化合物 68

将化合物 **68A** (144 mg, 0.22 mmol) 溶于盐酸乙酸乙酯溶液 (3 mL)。然后在室温下搅拌 0.5 小时。TLC 显示反应结束后, 减压脱溶, 残余物用 HPLC 制备纯化得到化合物 **68** (50.6 mg, 白色固体)。MS (ESI): m/z 281.2 [M/2+1]⁺。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 15.60 (br.s, 1H), 12.99 (s, 1H), 10.27 (br.s, 1H), 8.10 (dd, J = 8.7, 1.4 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 8.7, 2.0 Hz, 1H), 4.49 – 4.32 (m, 4H), 3.12 (s, 3H), 3.05 – 2.94 (m, 4H), 2.29 – 2.02 (m, 5H), 1.91 – 1.55 (m, 3H), 0.40 (s, 4H)。

实施例 68 化合物 69 的制备



第一步：合成化合物 69A

将化合物 49A (646 mg, 2.09 mmol) 溶于二氯甲烷 (10 mL), 冰浴下滴加草酰氯 (664 mg, 5.23 mmol), 然后室温下搅拌 30 分钟。TLC 显示反应结束后, 反应液旋干, 然后溶于无水四氢呋喃 (10 mL), 室温下依次加入化合物 41C (780 mg, 2.09 mmol) 和 N,N 二异丙基乙胺 (1.1 g, 8.36 mmol) 的混合物, 然后将反应液置于 50 °C 搅拌 1 小时。TLC 显示反应结束后, 反应液用水 (80 mL) 稀释, 乙酸乙酯 (50 mL×3) 萃取。合并的有机相用饱和食盐水 (30 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压脱溶, 残余物用硅胶柱纯化得到化合物 69A (800 mg, 黄色固体, 纯度: 81.2%, 产率: 46.7%)。MS (ESI): m/z 332.9 334.2 $[M/2+1]^+$ 。

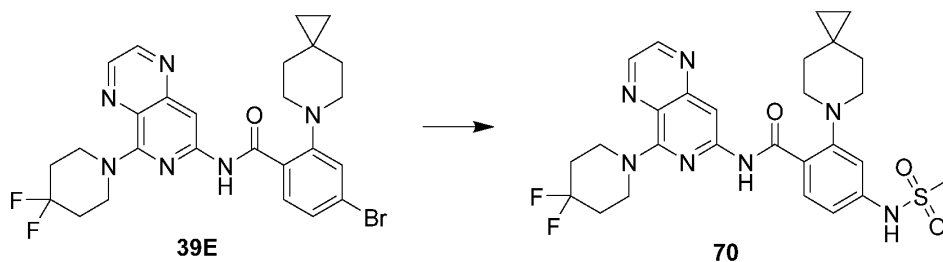
第二步：合成化合物 69B

将化合物 69A (200 mg, 0.30 mmol) 和甲基磺酰胺 (34 mg, 0.36 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (6 mL) 中, 依次加入碘化亚铜 (6 mg, 0.03 mmol), 磷酸钾 (128 mg, 0.60 mmol) 和 (1R,2R)-(-)-N,N'-二甲基-1,2-环己二胺 (9 mg, 0.06 mmol)。然后在氮气保护下 120 °C 搅拌 2 小时。TLC 显示反应结束后, 反应液用水 (50 mL) 稀释, 乙酸乙酯 (30 mL×3) 萃取。合并的有机相用饱和食盐水 (20 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压脱溶, 残余物用硅胶柱纯化得到化合物 69B (100 mg, 黄色油状, 纯度: 93.7%, 产率: 45.9%)。MS (ESI): m/z 340.7 $[M/2+1]^+$ 。

第三步：合成化合物 69

将化合物 69B (100 mg, 0.14 mmol) 溶于三氟乙酸 (2 mL) 中, 冰浴下滴加三氟甲磺酸 (0.2 mL), 然后室温下搅拌 30 分钟。TLC 显示反应结束后, 反应液用水 (20 mL) 稀释, 然后用碳酸氢钠固体调节 pH = 8, 乙酸乙酯 (20 mL×3) 萃取。合并的有机相用饱和食盐水 (30 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压脱溶, 残余物用 HPLC 制备纯化得到化合物 69 (20 mg, 类白色固体)。MS (ESI): m/z 560.2 $[M+1]^+$ 。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 13.94 (s, 1H), 10.31 - 9.98 (m, 2H), 8.22 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.67 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 8.4, 1.9 Hz, 1H), 4.32 - 3.79 (m, 4H), 3.08 - 2.98 (m, 5H), 2.79 (d, J = 10.5 Hz, 2H), 2.27 - 2.19 (m, 2H), 2.17 - 1.93 (m, 6H), 1.58 - 1.45 (m, 4H)。

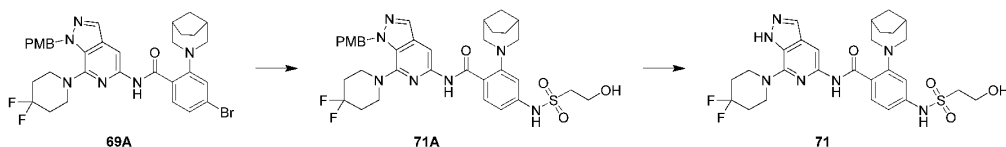
实施例 69 化合物 70 的制备



第一步：合成化合物 70

将化合物 **39E** (100 mg, 0.18 mmol) 和甲基磺酰胺 (21 mg, 0.22 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (2 mL) 中, 依次加入碘化亚铜 (3 mg, 0.02 mmol), 磷酸钾 (76 mg, 0.36 mmol) 和 (1R,2R)-(-)-N,N'-二甲基-1,2-环己二胺 (5 mg, 0.04 mmol)。然后在氮气保护下 120 °C 搅拌 2 小时。TLC 显示反应结束后, 反应液用水 (20 mL) 稀释, 乙酸乙酯 (10 mL×3) 萃取。合并的有机相用饱和食盐水 (10 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压脱溶, 残余物用 HPLC 制备纯化得到化合物 **70** (8 mg, 黄色固体)。MS (ESI): m/z 286.6 $[M/2+1]^+$ 。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 13.09 (s, 1H), 10.30 (s, 1H), 8.93 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.69 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.22 – 8.06 (m, 2H), 7.27 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.20 – 7.05 (m, 1H), 4.28 - 4.16 (m, 4H), 3.13 (s, 3H), 3.06 - 2.98 (m, 4H), 2.33 – 1.56 (m, 8H), 0.41 (s, 4H)。

实施例 70 化合物 71 的制备



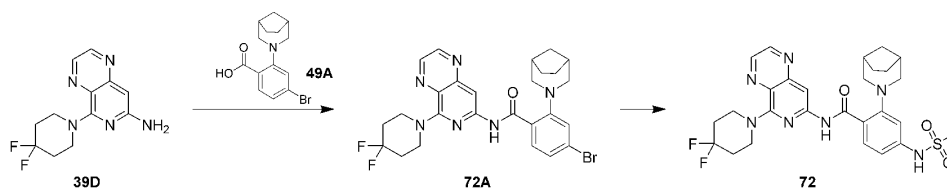
第一步：合成化合物 71A

将化合物 **69A** (200 mg, 0.30 mmol) 和 2-羟基-1-磺酰胺 (45 mg, 0.36 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (6 mL) 中, 依次加入碘化亚铜 (6 mg, 0.03 mmol), 磷酸钾 (128 mg, 0.60 mmol) 和 (1R,2R)-(-)-N,N'-二甲基-1,2-环己二胺 (9 mg, 0.06 mmol)。然后在氮气保护下 120 °C 搅拌 2 小时。TLC 显示反应结束后, 反应液用水 (50 mL) 稀释, 乙酸乙酯 (30 mL×3) 萃取。合并的有机相用饱和食盐水 (20 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压脱溶, 残余物用硅胶柱纯化得到化合物 **71A** (100 mg, 黄色油状, 纯度: 88.5%, 产率: 41.5%)。MS (ESI): m/z 355.7 $[M/2+1]^+$ 。

第三步：合成化合物 71

将化合物 **71A** (100 mg, 0.14 mmol) 溶于三氟乙酸 (2 mL), 冰浴下滴加三氟甲磺酸 (0.2 mL), 然后室温下搅拌 30 分钟。TLC 显示反应结束后, 反应液用水 (20 mL) 稀释, 然后用碳酸氢钠固体调节 pH = 8, 乙酸乙酯 (20 mL×3) 萃取。合并的有机相用饱和食盐水 (30 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压脱溶, 残余物用硅胶柱纯化得到粗品化合物, 然后用制备薄层色谱纯化得到化合物 **71** (30 mg, 类白色固体)。MS (ESI): m/z 590.3 $[M+1]^+$ 。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 14.20 - 13.23 (m, 1H), 10.51 – 9.92 (m, 2H), 8.32 – 7.79 (m, 2H), 7.72 - 7.61 (m, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.96 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.96 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.35 - 4.19 (m, 2H), 3.83 - 3.60 (m, 4H), 3.31 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.08 - 2.96 (m, 2H), 2.82 - 2.73 (m, 2H), 2.26 – 1.93 (m, 8H), 1.61 - 1.44 (m, 4H)。

实施例 71 化合物 72 的制备



第一步：合成化合物 72A

将化合物 49A (408 mg, 1.32 mmol) 溶于二氯甲烷 (5 mL), 冰浴下滴加草酰氯 (420 mg, 3.30 mmol), 然后室温下搅拌 30 分钟。TLC 显示反应结束后, 反应液旋干, 然后溶于无水四氢呋喃 (10 mL), 室温下依次加入化合物 39D (350 mg, 1.32 mmol) 和 N,N-二异丙基乙胺 (512 mg, 3.96 mmol), 然后将反应液置于 50 °C 搅拌 16 小时。TLC 显示反应结束后, 反应液用水 (40 mL) 稀释, 乙酸乙酯 (40 mL×3) 萃取。合并的有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压脱溶, 残余物用柱层析纯化得到化合物 72A (200 mg, 棕红色固体, 产率: 27.2%)。

MS (ESI): m/z 279.2 280.2 $[M/2+1]^+$ 。

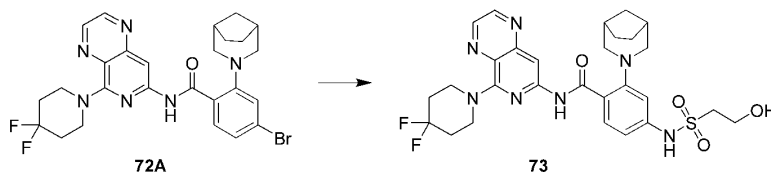
第二步：合成化合物 72

将化合物 72A (100 mg, 0.18 mmol) 和甲基磺酰胺 (21 mg, 0.22 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (3 mL) 中, 依次加入碘化亚铜 (3 mg, 0.04 mmol), 磷酸钾 (76 mg, 0.36 mmol) 和 (1*R*,2*R*)-(-)-N,N'-二甲基-1,2-环己二胺 (5 mg, 0.04 mmol)。然后在氮气保护下 120 °C 搅拌 2 小时。TLC 显示反应结束后, 反应液用水 (20 mL) 稀释, 乙酸乙酯 (10 mL×3) 萃取。合并的有机相用饱和食盐水 (10 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压脱溶, 残余物用高效液相色谱制备纯化得到化合物 72 (8 mg, 橙黄色固体)。

MS (ESI): m/z 286.6 $[M/2+1]^+$ 。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 10.65 (s, 1H), 10.07 (br.s, 1H), 8.93 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.69 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.65 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.97 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.22 - 4.14 (m, 4H), 3.08 - 2.99 (m, 5H), 2.85 - 2.77 (m, 2H), 2.26 - 2.05 (m, 6H), 1.97 - 1.86 (m, 2H), 1.58 - 1.43 (m, 4H)。

实施例 72 化合物 73 的制备



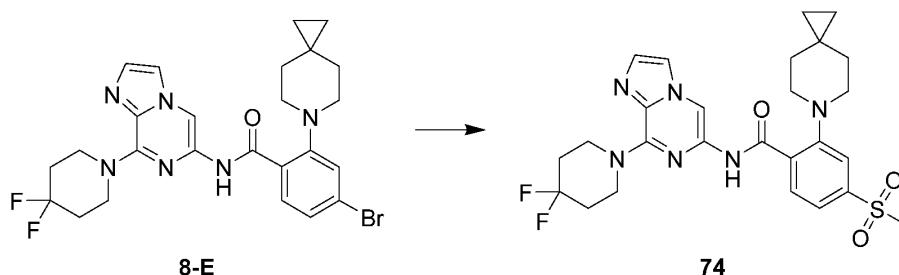
将化合物 72A (200 mg, 0.36 mmol) 和 2-羟基乙烷-1-磺酰胺 (54 mg, 0.44 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (6 mL) 中, 依次加入碘化亚铜 (7 mg, 0.04 mmol), 磷酸钾 (153 mg, 0.72 mmol) 和 (1*R*,2*R*)-(-)-N,N'-二甲基-1,2-环己二胺 (10 mg, 0.08 mmol)。然后在氮气保护下 120 °C 搅拌 2 小时。TLC 显示反应结束后, 反应液用水 (20 mL) 稀释, 乙酸乙酯 (10 mL×3) 萃取。合并的有机相用饱和食盐水 (10 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压脱溶, 残余物用色谱制备纯化得到化合物 73 (55

mg, 橙黄色固体)。

MS (ESI): m/z 301.7 $[M/2+1]^+$ 。

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) 10.64 (s, 1H), 10.03 (br.s, 1H), 8.93 (t, $J = 1.5$ Hz, 1H), 8.68 (t, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.64 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.97 (dd, $J = 8.4, 1.8$ Hz, 1H), 4.96 (br.s, 1H), 4.24 - 4.11 (m, 4H), 3.76 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 3.31 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 3.07 - 2.98 (m, 2H), 2.84 - 2.75 (m, 2H), 2.25 - 2.06 (m, 6H), 1.95 - 1.86 (m, 2H), 1.57 - 1.44 (m, 4H)。

实施例 73 化合物 74 的制备

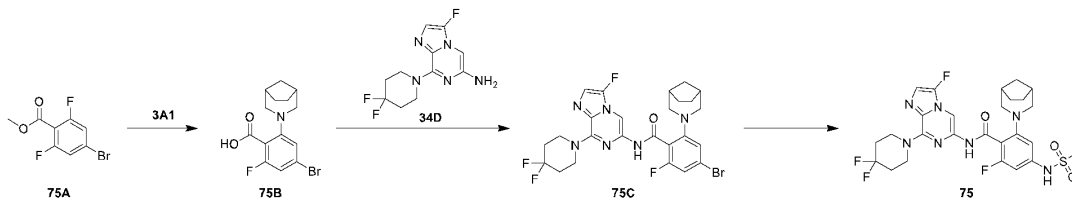


将化合物 **8-E** (200 mg, 0.37 mmol) 和甲烷亚磺酸钠 (56 mg, 0.56 mmol) 溶于二甲基亚砜 (5 mL) 中, 依次加入氢氧化钠 (3 mg, 0.074 mmol), 碘化亚铜 (7 mg, 0.037 mmol) 和 L-脯氨酸 (9 mg, 0.074 mmol)。然后在氮气保护下 95 °C 搅拌 16 小时。LCMS 显示反应结束后, 反应液用水 (20 mL) 稀释, 乙酸乙酯 (20 mL $\times$ 3) 萃取。合并的有机相用饱和食盐水 (10 mL $\times$ 3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压脱溶, 残余物用硅胶柱层析纯化, 然后用色谱制备纯化得到化合物 **74** (5 mg, 浅黄色固体)。

MS (ESI): m/z 273.0 $[M/2+1]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) 12.80 (br.s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.30 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.11 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.85 (dd, $J = 8.2, 1.7$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 4.48 - 4.39 (m, 4H), 3.31 (s, 3H), 3.14 - 3.08 (m, 4H), 2.18 - 2.07 (m, 4H), 1.78 - 1.66 (m, 4H), 0.40 (s, 4H)。

实施例 74 化合物 75 的制备



第一步: 合成化合物 75B

将化合物 **75A** (1 g, 3.98 mmol) 溶于甲基吡咯烷酮 (10 mL), 加入化合物 **3A1** (1.77 g, 15.92 mmol) 和碳酸钾 (4.42g, 31.84 mmol), 然后在氮气保护下 120 °C 搅拌 16 小时。LCMS 显示反应完毕, 反应液冷却至室温, 用水稀释 (50 mL), 乙酸乙酯 (50 mL $\times$ 3) 萃取, 合并的有机相用饱和食盐水

水 (30 mL×) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压除去溶剂。残余物用硅胶柱层析纯化得到化合物 **75B** (310 mg, 黄色固体)。

MS (ESI): m/z 328.0[M+1]⁺。

第二步: 合成化合物 **75C**

将化合物 **75B** (217.78 mg, 0.664 mmol) 溶于二氯甲烷 (5 mL) 中, 在 0℃ 下滴加草酰氯 (210.58 mg, 1.66 mmol), 在室温下搅拌 30 分钟。TLC 显示反应完毕, 旋干溶剂, 残余物溶于四氢呋喃 (3 mL) 中, 然后将化合物 **34D** (180 mg, 0.664 mmol), *N,N*-二异丙基乙胺的四氢呋喃 (3 mL) 溶液加入到上述反应液中, 并在 50℃ 搅拌一小时。LCMS 显示反应完毕, 反应液用水 (15 mL) 稀释, 二氯甲烷 (20 mL×3) 萃取, 合并的有机相用饱和食盐水 (10 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压除去溶剂, 残余物用硅胶柱层析纯化得到化合物 **75C** (101 mg, 黄色固体)。

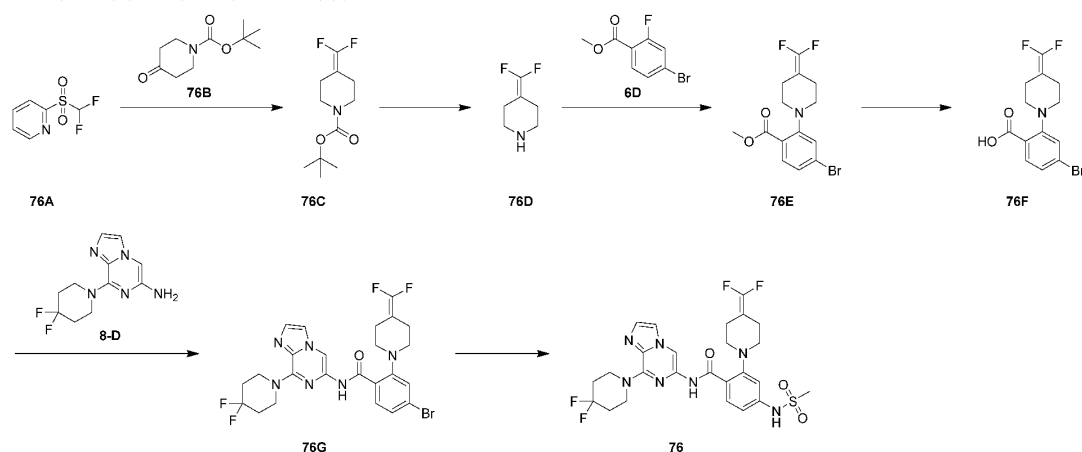
第三步: 合成化合物 **75**

将化合物 **75C** (119 mg, 0.205 mmol) 溶于无水 *N,N*-二甲基甲酰胺 (5 mL) 中, 加入甲基磺酰胺 (38.4 mg, 0.404 mmol)、(1*S*,2*S*)-(+)-*N,N'*-二甲基-1,2-环己二胺 (5.83 mg, 0.041 mmol)、碘化亚铜 (3.89 mg, 0.0205 mmol)、无水磷酸钾 (86.8 mg, 0.41 mmol), 然后氮气保护下 120℃ 搅拌 4 小时。LCMS 显示反应结束后, 反应液用水 (15 mL) 稀释, 乙酸乙酯 (20 mL×3) 萃取, 合并的有机相用饱和食盐水 (10 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压除去溶剂, 残余物通过色谱纯化得到化合物 **75** (71 mg, 浅黄色固体)。

MS (ESI): m/z 298.6 [M/2+1]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 10.59 (s, 1H), 10.08 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.40 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.72 – 6.60 (m, 2H), 4.43 – 4.29 (m, 4H), 3.12 – 3.02 (m, 5H), 2.74 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 2.19 – 1.98 (m, 6H), 1.64 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 1.49 – 1.32 (m, 4H)。

实施例 75 化合物 **76** 的制备



第一步: 合成化合物 **76C**

将化合物 **76A** (9.2 g, 47.6 mmol) 和化合物 **76B** (11.3 g, 57.1 mmol) 的无水 N,N-二甲基甲酰胺 (50 mL) 溶液缓慢加入到 -60 °C 下的叔丁醇钾 (9.6 g, 85.7 mmol) 的无水 N,N-二甲基甲酰胺 (40 mL) 的溶液中, 然后在 -60 °C 氮气保护下搅拌 0.5 小时。TLC 显示反应完毕后, -60 °C 下用饱和碳酸氢钠溶液 (50 mL) 淬灭反应, 并搅拌 0.5 小时, 随后缓慢加入 3N 盐酸溶液 (100 mL), 并搅拌 0.5 小时。然后升至室温, 用乙酸乙酯 (30 mL × 3) 萃取。合并的有机相用饱和食盐水 (30 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤除去干燥剂, 减压脱溶, 残余物用硅胶柱层析纯化得到化合物 **76C** (11.0 g, 黄色油状)。

MS (ESI): m/z 234.1 $[M+1]^+$ 。

第二步: 合成化合物 **76D**

将化合物 **76C** (700 mg, 3.0 mmol) 溶于盐酸乙酸乙酯溶液 (10 mL) 中, 然后在 25 °C 下搅拌 4 小时。TLC 显示反应结束后, 反应液减压脱溶得到粗品化合物 **76D** (500 mg, 白色固体)。

MS (ESI): m/z 134.1 $[M+1]^+$ 。

第三步: 合成化合物 **76E**

将化合物 **76D** (500 mg, 2.9 mmol) 溶于 N-甲基-2-吡咯烷酮 (5 mL), 加入碳酸钾 (814 mg, 5.8 mmol) 和化合物 **6D** (827 mg, 3.5 mmol)。加料完毕, 在封口瓶下 120 °C 搅拌 24 小时。TLC 显示反应结束后, 冷却至室温, 将反应液加到冰水 (30 mL), 随后用乙酸乙酯 (10 mL × 3) 萃取。合并的有机相用饱和食盐水 (10 mL × 3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤除去干燥剂, 减压脱溶, 残余物用硅胶柱层析纯化得到化合物 **76E** (800 mg, 2.3 mmol, 黄色油状)。

MS (ESI): m/z 346.1 $[M+1]^+$ 。

第四步: 合成化合物 **76F**

将化合物 **76E** (800 mg, 2.3 mmol) 溶于甲醇 (8 mL) 和水 (8 mL), 加入一水合氢氧化锂 (486 mg, 11.5 mmol), 然后室温下搅拌 5 小时。TLC 显示反应结束后, 反应液用水 (20 mL) 稀释, 乙酸乙酯 (15 mL) 萃取, 收集水相, 水相用 1N 稀盐酸调节至酸性, 乙酸乙酯 (15 mL × 2) 萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压脱溶, 残余物用硅胶柱纯化得到化合物 **76F** (250 mg, 黄色固体)。

MS (ESI): m/z 332.0 $[M+1]^+$ 。

第五步: 合成化合物 **76G**

将化合物 **76F** (220 mg, 0.65 mmol) 溶于二氯甲烷 (3 mL), 冰浴下滴加草酰氯 (211 mg, 1.63 mmol), 然后室温下搅拌 30 分钟。TLC 显示反应结束后, 反应液旋干, 然后溶于无水四氢呋喃 (3 mL), 冰浴下加入化合物 **8-D** (168 mg, 0.65 mmol) 和 N,N-二异丙基乙胺 (342 mg, 2.6 mmol), 然后将反应液置于 25 °C 搅拌 1 小时。TLC 显示反应结束后, 反应液用水 (20 mL) 稀释, 乙酸乙酯 (15 mL × 3) 萃取, 合并的有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压脱溶, 残余物用硅胶柱纯化得到化合物

76G (220 mg, 黄色固体)。

MS (ESI): m/z 284.1 $[M/2+1]^+$

第六步：合成化合物 **76**

将化合物 **76G** (220 mg, 0.39 mmol) 和甲基磺酰胺 (44 mg, 0.51 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (4 mL) 中, 依次加入碘化亚铜 (43 mg, 0.23 mmol), 磷酸钾 (217 mg, 1.13 mmol) 和 (*1R,2R*)-(-)-N,N'-二甲基-1,2-环己二胺 (43 mg, 0.34 mmol)。然后在封口瓶氮气保护下 120 °C 搅拌 2 小时。TLC 显示反应结束后, 反应液用水 (10 mL) 稀释, 乙酸乙酯 (10 mL×3) 萃取。合并的有机相用饱和食盐水 (8 mL×3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压脱溶, 残余物用色谱制备纯化得到化合物 **76** (20.4 mg, 浅黄色固体)。

MS (ESI): m/z 582.0 $[M+1]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 12.47 (s, 1H), 10.29 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.15 – 8.00 (m, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.22 – 7.06 (m, 2H), 4.42 - 4.31 (m, 4H), 3.12 (s, 3H), 3.05 - 2.96 (m, 4H), 2.58 - 2.53 (m, 4H), 2.09 – 1.96 (m, 4H).

效果实验例 1：细胞抗增殖活性实验

此测定法可用于检查化合物抑制肿瘤细胞 (OVCAR3、HT-29、BT-549、HCT-116) 增殖的效力。较低的 IC₅₀ 值表示作为 KIF18A 抑制剂的化合物在以下测定设置中的高效力。

1.1 CTG 方法检测 OVCAR3 细胞增殖活性

1.1.1 CTG 方法检测实验材料：

1640 培养基, 胎牛血清, 盘尼西林/链霉素抗生素购自维森特。CellTiter-Glo (细胞活率化学发光检测试剂) 试剂购自 Promega。OVCAR3 细胞系购自南京科佰生物科技有限公司。Nivo 多标记分析仪 (PerkinElmer)。

1.1.2 CTG 检测实验方法：

将 OVCAR3 细胞种于白色 96 孔板中, 80 μL 细胞悬液每孔, 其中包含 2000 个 OVCAR3 细胞。细胞板置于二氧化碳培养箱中过夜培养。

将待测化合物用排枪进行 5 倍稀释至第 8 个浓度, 即从 2mM 稀释至 5.12 nM, 设置双复孔实验。向中间板中加入 78 μL 培养基, 再按照对应位置, 转移 2 μL 每孔的梯度稀释化合物至中间板, 混匀后转移 20 μL 每孔到细胞板中。转移到细胞板中的化合物浓度范围是 10 μM 至 0.026nM。细胞板置于二氧化碳培养箱中培养 7 天。另准备一块细胞板, 在加药当天读取信号值作为最大值 (下面方程式中 Max 值) 参与数据分析。向此细胞板每孔加入 25 μL 细胞活率化学发光检测试剂, 室温孵育 10 分钟使发光信号稳定。采用多标记分析仪读数。

向细胞板中加入每孔 25 μL 的细胞活率化学发光检测试剂，室温孵育 10 分钟使发光信号稳定。采用多标记分析仪读数。

1.1.3 CTG 检测方法数据分析：

利用方程式 $(\text{Sample}-\text{Min})/(\text{Max}-\text{Min})\times 100\%$ 将原始数据换算成抑制率，IC₅₀ 的值即可通过四参数进行曲线拟合得出（GraphPad Prism 中"log(inhibitor) vs. response -- Variable slope" 模式得出）。

1.2 CCK8 方法检测细胞增殖活性

1.2.1 CCK8 方法检测实验材料：

McCoy's 5A 培养基购自生工生物，CCK8 试剂盒购自碧云天，OVCAR3、HT-29、HCT-116、BT-549 细胞购自上海富衡生物，多功能酶标仪 (Thermo)。

1.2.2 CCK8 检测实验方法：

取对数期生长的细胞，用胰酶细胞消化液进行消化，离心，计数，以合适的细胞密度铺到 96 孔板中（BT549：1500 个/孔，1640 培养基；HT-29、HCT-116：2000 个/孔，McCoy's 5A 培养基），每孔 180 μL，共 60 孔，周围用等量 PBS 进行水封，以防边缘孔内水分蒸发。细胞铺板后第二天进行给药，每孔加不同浓度梯度的待测化合物（起始终浓度为 10μM，1：5 梯度稀释，9 个浓度梯度），每个浓度点设三个复孔，另外设置相应的 DMSO 阴性处理对照组。检测：药物处理 96 h 后，于培养箱中取出待测细胞培养板，将 96 孔板中的所有液体吸出，每孔重新加入 100μL 含 10% CCK8 溶液的培养基，37℃孵育 2h（DMSO 组 OD450 达到 1.5 以上），用酶标仪检测 450nm 处的吸收值。

1.2.3 CCK8 方法检测数据分析：

每孔数值减去本底值后，计算抑制率。 $\text{Inhibition Rate}(\%) = (1 - \text{Sample}/\text{Vehicle}) \times 100$ 。Sample 为药物处理组的发光值，Vehicle 为 DMSO 对照组的发光值。应用 GraphPad Prism 7.0 软件，使用非线性回归模型绘制 S 型剂量-存活率曲线并计算 IC₅₀ 值。

表 1. 本发明的化合物对 OVCAR3、HT-29、BT-549 和 HCT-116 细胞增殖的抑制活性 IC₅₀ 数据

化合物 编号	OVCAR3 CTG 方法 IC ₅₀ (nM)	OVCAR3 CCK8 方法 IC ₅₀ (nM)	HT-29 CCK8 方法 IC ₅₀ (nM)	BT-549 CCK8 方法 IC ₅₀ (nM)	HCT-116 CCK8 方法 IC ₅₀ (nM)
1	167	-	-	-	-
2	5225	-	-	-	-
3	85	145	115	145	> 10000
4	186	-	-	-	-
6	118	57	144	146	> 10000

7	2007	-	-	-	-
8	5.8	7.2	19	7.2	> 10000
9	122	-	-	-	-
10	16	-	61	52	> 10000
11	36	-	146	109	> 10000
12	15	-	73	34	> 10000
13	33	-	131	110	> 10000
14	5.6	-	30	25	> 10000
15	24	-	107	86	> 10000
16	53	-	338	192	> 10000
17	6.3	-	27	33	> 10000
18	93	-	336	247	> 10000
19	-	23.1	44	69.6	> 10000
20	-	116.8	518	735.9	> 10000
21	-	3.4	5.1	8.2	> 10000
22	11.2	3.4	20.6	22.1	> 10000
23	6.4	5.7	22.5	22.6	> 10000
24	17.8	12.3	141.8	52.8	> 10000
25	6.1	4.4	13.5	16.2	> 10000
26	29.3	19.3	38	73.6	> 10000
27	38.6	27.2	141	81.9	> 10000
28	27.4	23.4	320.6	116.7	> 10000
29	219.7	206.3	334.7	1035.4	> 10000
30	64.2	30.4	73.9	104.6	> 10000
31	67.6	41.8	93.8	110.6	> 10000
32	29.9	22.4	45.3	46.1	> 10000

33	75.0	53.3	84.2	117.9	> 10000
34	-	10.6	28.8	33.3	> 10000
35	-	1847	-	-	> 10000
36	-	283.2	520.2	1605	> 10000
37	-	234.2	-	610.7	> 10000
38	-	11.9	132.5	31.9	> 10000
39	-	10.1	28.15	26.6	> 10000
40	-	68.3	177.3	218.8	> 10000
42	-	83.2	229	304	> 10000
43	-	23.4	94.6	65.2	> 10000
44	-	733.4	1642	1900.5	> 10000
45	-	54.3	94	169.9	> 10000
46	-	34.8	55.6	75.8	> 10000
47	-	8	10.5	18.9	> 10000
48	-	12.2	17.1	26.3	> 10000
49	-	132.1	150	292.8	> 10000
50	-	51.9	55.5	174.6	> 10000
51	-	26.1	35.7	54.7	> 10000
52	-	52.9	75.2	208.9	> 10000
53	-	32.8	44.7	169.6	> 10000
54	-	11.7	26.7	54.7	> 10000
55	-	6.8	12.7	54.4	> 10000
56	-	16.2	25.4	121	> 10000
57	-	14.6	33.8	31.9	> 10000
58	-	37.9	97.1	90.4	> 10000
59	-	27.5	81.6	83	> 10000

60	-	63.2	143.7	240	> 10000
61	-	23.2	59.6	30.9	> 10000
62	-	6	15.1	23.1	> 10000
63	-	10.1	15.6	33.7	> 10000
64	-	10.2	55.2	42.4	> 10000
65	-	14.6	40.4	53.2	> 10000
66	-	18.6	71.5	90.1	> 10000
67	-	13.9	88.1	61.8	> 10000
68	-	43.4	156.8	90.9	> 10000
69	-	6.5	11.5	39.6	> 10000
70	-	31.5	68.9	91	> 10000
71	-	5.0	17.4	39.7	> 10000
72	-	66.6	141.1	330.5	> 10000
73	-	20.2	41.8	77.9	> 10000
74	-	47.9	82.4	156.3	-
75	-	-	97.3	-	>5000
76	-	-	19.4	-	>5000

。

由表 1 可知,本发明的化合物,对具有染色体不稳定性(CIN)特征的非整倍体癌细胞 OVCAR3 、HT-29、BT-549 具有较好的抗增殖作用,部分化合物的抑制作用小于 100 nM,具有很好的临床应用前景;而对不具有染色体不稳定性(CIN)特征的肿瘤细胞 HCT116 没有增殖抑制作用,具有很好的选择性。

效果实验例 2：分子水平活性检测实验

本实验采用 ADP-Glo 试剂盒检测化合物对 KIF18A 的抑制活性。化合物用 DMSO 配制 10mM 母液,设置起始浓度为 10 μM, 1:5 稀释 9 个梯度,同时设置对照组与空白组。反应 buffer 为 15 mM Tris, pH 7.5, 10 mM MgCl2, 0.01% Pluronic F-68。分别将 4 nM KIF18A (1-467)与测试化合物加入到 384 孔板中,于 37℃ 孵育 20 min。然后分别加入 30 μM ATP 起始酶促反应,室温孵育 15 min。最后加入 ADP-Glo 试剂检测发光强度,其中发光强度与 ADP 的含量成正比。Inhibition rate (%)=(1-Sample

signal)/DMSO signal*100。Sample signal 为化合物组的值， DMSO signal 为 DMSO 对照组的值，进而计算各浓度下的抑制率，IC₅₀ 由 GraphPadPrism 7.0 软件拟合得到。

表 2. 本发明的化合物对 KIF18A 酶活性的抑制 IC₅₀ 数据

化合物编号	IC ₅₀ (nM)
3	19.8
6	95.6
8	21.3
10	25.7
11	15.2
12	10.2
13	187.2
14	28.7
15	126.4
16	11.3
17	16.4
18	93.2
19	26.8
20	113.0
21	10.7
22	26.4
23	3.6
24	3.7
25	20.0
26	49.7
27	23.1
28	33.4

29	63.4
30	103.2
31	55.3
32	117.2
33	110.9
34	44.3
37	11.3
38	7.6
39	32.2
40	62.9
51	10.0
52	22.0
55	13.3
56	40.8
57	27.9
65	19.2
69	26.0
70	95.9
72	133.9
73	38.4

。

效果实验例 3：有丝分裂指数分析

取对数生长期的 HCT-116、HT-29 细胞，用胰酶细胞消化液进行消化，离心，计数，以适合的细胞密度铺到 96 孔板中(20000 个/孔)，每孔 100μL，周围用适量 PBS 进行水封。第二天给予不同浓度的化合物处理细胞(起始浓度为 10μM, 3 倍稀释，设置 9 个浓度梯度)，24h 后将培养基吸出，用 100μL 的 PBS 洗 2 次。随后用 4%的多聚甲醛固定细胞，室温孵育 15min。弃固定液，用 PBS 清洗细胞。每孔加入 150μL 专用封闭液（含 1%Triton-100）室温封闭 2h，PBS 洗去多余的封闭液。用含 0.033%的

Triton-100 封闭液以 1： 1000 的比例稀释 anti- phistone H3 (pH3)，并设置空白对照组，4℃孵育过夜。第二天分别用 1X PBST 洗涤 2 次，将 Anti -rabbit-IgG(H+L)(CST)和 DRAQ5(Thermofisher)用 0.033% 的 Triton-100 封闭液稀释至合适的倍数（二抗： 1:2000； DRAQ5： 1： 10000），室温孵育 2h。1X PBST 洗涤 2 次，PBS 洗 1 次，分别用 Li-COR Odyssey 双色近红外激光成像仪检测 700nm 和 800nm 的荧光信号。计算 pH3 表达（%）=(Cmpd dose/DMSO control) *100。Cmpd dose 为药物处理组的值， DMSO control 为 DMSO 对照组的值。EC₅₀ 值由 GraphPad Prism 7.0 软件拟合得到。

表 2. 本发明的化合物对 HCT-116、HT-29 细胞中 pH3 的表达检测(EC₅₀)

化合物编号	HT-29 EC ₅₀ (nM)	HCT-116 EC ₅₀ (nM)
3	495	> 10000
6	175	> 10000
8	6.4	> 10000
10	183	> 10000
11	139	> 10000
12	51	> 10000
13	235	> 10000
14	22	> 10000
15	82	> 10000
16	94	> 10000
17	57	> 10000
18	87	> 10000
19	34	> 10000
20	434	> 10000
21	6.0	> 10000
22	8.9	> 10000
23	9.8	> 10000
24	65.6	> 10000

25	9.6	> 10000
26	12.3	> 10000
27	34.6	> 10000
28	77.8	> 10000
29	108.2	> 10000
30	47.6	> 10000
31	64.0	> 10000
32	61.8	> 10000
33	58.5	> 10000
34	14.5	> 10000
35	-	> 10000
36	-	> 10000
37	-	> 10000
38	-	> 10000
39	-	> 10000
40	-	> 10000
42	254.7	> 10000
43	30.0	> 10000
44		> 10000
45	80.8	> 10000
46	53.0	> 10000
47	6.4	> 10000
48	12.2	> 10000
49	92.9	> 10000
50	31.5	> 10000
51	13.7	> 10000

52	42.9	> 10000
53	26.7	> 10000
54	10.8	> 10000
55	4.6	> 10000
56	13.4	> 10000
57	26.7	> 10000
58	119.0	> 10000
59	49.1	> 10000
60	124.0	> 10000
61	52.6	> 10000
62	7.7	> 10000
63	10.3	> 10000
64	26.8	> 10000
65	20.0	> 10000
66	34.5	> 10000
67	36.1	> 10000
68	90.1	> 10000
69	4.8	> 10000
70	33.6	> 10000
71	7.8	> 10000
72	72.4	> 10000
73	24.8	> 10000

。由表 2 可知，本发明的化合物，在具有染色体不稳定性（CIN）特征的非整倍体癌细胞 HT-29 中具有较好的有丝分裂抑制作用，部分化合物的抑制作用小于 100 nM，具有很好的临床应用前景；而在不具有染色体不稳定性（CIN）特征的肿瘤细胞 HCT116 中没有有丝分裂抑制作用，具有很好的选择性。

效果实验例 4. 肝微粒体稳定性测试

评定化合物在 CD-1 小鼠、Sprague-Dawley 大鼠、比格犬、食蟹猴和人的肝微粒体中的一相代谢稳定性。

实验体系：

该测试体系所用到的动物和人肝微粒体购买自 Xenotech、Corning 或其他有资质的供应商，在使用前储存在低于 -60°C 冰箱内。

实验简介：

供试品和对照化合物在 $37\pm1^{\circ}\text{C}$ 条件下，分别与动物和人肝微粒体孵育一定的时间，最长孵育时间为 60 分钟，在指定的时间点取出样品，用含有内标的乙腈或其他有机溶剂终止反应。离心后，所产生的上清液用液相色谱-串联质谱(LC-MS/MS)方法进行检测。

实验方法：

1. 缓冲液的配制

用 4000 mL 的超纯水溶解 73.21 g 三水磷酸氢二钾和 10.78 g 磷酸二氢钾。使用 10% 磷酸或者 1 M 氢氧化钾调整溶液 pH 值在 7.40 ± 0.10 之间，其终浓度为 100 mM。

2. 工作液的配制

供试品粉末用 DMSO 或其他有机溶剂配制成一定浓度的储备液，然后用合适的有机溶剂进行进一步的稀释。

对照化合物睾酮、双氯芬酸和普罗帕酮用 DMSO 配制成 10 mM 的储备液，然后用合适的有机溶剂进行进一步的稀释。

3. 肝微粒体溶液的配制

用 100 mM 磷酸钾盐缓冲液将各种属的微粒体稀释成 $2\times$ 的工作液。在反应体系中微粒体的终浓度为 0.5 mg/mL。

4. 还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(NADPH)再生体系的配制

称量适量的烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NADP)和异柠檬酸(ISO)粉末，溶于氯化镁溶液中，振荡混匀。加入适量的异柠檬酸脱氢酶(IDH)轻轻的上下颠倒混合均匀。在反应体系中终浓度分别为：1 mM NADP、1 mM 氯化镁、6 mM ISO 和 1 unit/mL IDH。

5. 终止液的配制

终止液用含有内标(甲苯磺丁脲或其他合适的化合物)的乙腈或其他有机溶剂来配制。配制好的终止液储存于 $2-8^{\circ}\text{C}$ 冰箱。

6. 孵育过程

孵育将在 96 孔板中完成。准备 8 块孵育板，分别命名为 T0、T5、T15、T30、T45、T60、Blank60 和 NCF60。前 6 块板对应反应时间点分别为 0、5、15、30、45 和 60 分钟。Blank60 板中不加入供试品或对照化合物，并在孵育 60 分钟后取样。NCF60 板中用磷酸钾盐缓冲液代替 NADPH 再生体系溶液进行孵育 60 分钟。所有条件样品为三个平行。

将微粒体和供试品或对照化合物混合，然后将除 T0 和 NCF60 外的孵育板 Blank60、T5、T15、T30、T45 和 T60 放置于 37°C 水浴锅中预孵育大约 10 分钟。孵育板 T0 中先加入终止液后再添加 NADPH 再生体系工作液，孵育板 NCF60 每个样品孔内添加 98 μL 磷酸钾盐缓冲液以启动反应。孵育板 Blank60、T5、T15、T30、T45 和 T60 预孵育结束后，每个样品孔内添加 98 μL NADPH 再生体系工作液以启动反应。反应的温度为 37±1°C，反应的最终体积是 200 μL，反应体系其中包括 0.5 mg/mL 的微粒体、1.0 μM 的底物、1 mM NADP、6 mM ISO 和 1 unit/mL IDH。

分别在 5、15、30、45 和 60 分钟时，将含有内标的冷的终止液加入到反应板中以终止反应。

将终止后的所有反应板摇匀，并在 4°C，3220 ×g，离心 20 分钟。将上清液稀释一定比例后进行 LC-MS/MS 分析。

样品分析

样品分析采用液相色谱-串联质谱(LC-MS/MS)方法进行，不含标准曲线和质控样品。使用分析物峰面积与内标峰面积的比值进行半定量测定。分析物和内标的保留时间、色谱图采集和色谱图的积分采用软件 Analyst (Sciex, Framingham, Massachusetts, USA)进行处理。

每个分析批中每种基质中的内标峰面积的 CV 应在 20%之内。

数据分析

通过下面公式中化合物与内标峰面积的比值转化成剩余率求得化合物的体外消除速率常数 k_e ：

$$\text{剩余率 (\%)} = \frac{\text{任一时间点化合物与内标的峰面积比值}}{\text{0分钟时化合物与内标的峰面积比值}} \times 100$$

$$C_t = C_0 \cdot e^{-k_e \cdot t}$$
$$\text{when } C_t = \frac{1}{2} C_0 ,$$
$$T_{1/2} = \frac{\text{Ln } 2}{k_e} = \frac{0.693}{k_e}$$

$CL_{\text{int (mic)}} = 0.693 / T_{1/2}$ /微粒体蛋白含量(孵育时微粒体浓度 mg/mL)

$CL_{\text{int (liver)}} = CL_{\text{int (mic)}} \times \text{肝脏中微粒体蛋白量(mg/g)} \times \text{肝重体重比}$

根据充分搅拌模型(well stir model)，肝固有清除率和肝清除率可以通过如下公式换算。

$$CL_{\text{(liver)}} = (CL_{\text{int(liver)}} * Q_h) / (CL_{\text{int(liver)}} + Q_h)$$

公式中的参数见表 4。

种属	肝重体重比 (g/kg 体重) ^[1-2]	肝血流量(Q_h) (mL/min/kg) ^[1-2]	微粒体蛋白量 (mg/g 肝重)
小鼠	88	90.0	45
大鼠	40	55.2	
犬	32	30.9	

猴	30	43.6
人	20	20.7

[1] Brian Davies and Tim Morris, Physiological Parameters in Laboratory Animals and Human. Pharmaceutical Research, Vol. 10 No.7, 1993

[2] Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 1997, 283(1): 46-58.

表 5. 本发明中部分化合物肝微粒体稳定性测试结果

化合物编号	HLM 0.5		RLM 0.5		MLM 0.5	
	T1/2 (min)	CLint(liver)	T1/2 (min)	CLint(liver)	T1/2 (min)	CLint(liver)
		(mL/min/kg)		(mL/min/kg)		(mL/min/kg)
6	>145	<8.6	>145	<17.3	>145	<38.0
8	>145	<8.6	>145	<17.3	25.1	218.8
10	>145	<8.6	129.4	19.3	30.1	182.3
14	56	22.3	72.8	34.3	101.5	54.1
15	>145	<8.6	144.9	17.2	108.5	50.6
19	107.6	11.6	91.5	27.3	105	52.3
21	>145	<8.6	>145	<17.3	>145	<38.0
23	>145	<8.6	>145	<17.3	>145	<38.0
24	133.2	9.4	84.6	29.5	84.8	64.7
25	>145	<8.6	>145	<17.3	>145	<38.0
34	920.5	1.9	559.6	4.4	380.6	14.3
47	121.3	14.3	275.5	9.0	2419.6	2.3

由此可知，本申请化合物在人，大鼠，小鼠肝微粒体中具有较好的稳定性。

效果实验例 5. 小鼠药代动力学测试

本实验例中测试化合物经静脉注射(IV)和灌胃(PO)给药后在 BALB/c 小鼠体内的药代动力学行为。

给药当天称量小鼠实际体重并计算给药体积。每组 9 只小鼠，每个化合物进行两组测试，一组单次静脉注射给药，另一组小鼠单次灌胃给药。通过眼眶采血方式在规定的时间内(给药后 0.25、0.5、1、2、4、8、24h)采集全血样品。血样采集以后，立即转移至贴有标签的含 K2-EDTA(0.85-1.15 mg)的商品化样品管中，随后离心处理(3200 x g, 4°C, 10 分钟)并取血浆。将血浆转移至预冷的离心管，在干冰中速冻，随后储存在-60°C 或更低的超低温冰箱中，直到进行 LC-MS/MS 分析。

血浆浓度使用 LC-MS/MS 方法进行测定。使用 WinNonlin Version 6.3 (Pharsight, Mountain View, CA)药动学软件，以非房室模型对化合物的血浆药物浓度数据进行处理。使用线性对数梯形法计算相关药代动力学参数。

表 6. 本发明中部分化合物在小鼠体内的药代动力学参数

化合物编号	AUC (nM*h)	t1/2 (h)	Cmax (nM)	F (%)	PO/Dose
3	74846	44.5	4247	87	@5mpk
6	13505	4.7	1550	44	@5mpk
8	6872	1.2	1607	97	@5mpk
15	17788	3.4	1767	79	@5mpk
17	13269	3.3	2690	116	@5mpk
19	58302	14.9	3922	101	@5mpk
	319667	16.5	15333	92	@30mpk
21	60899	4	4172	107	@5mpk
	207169	5.4	15338	61	@30mpk
22	79792	10	14642	218	@30mpk
25	16331	2.8	1731	135	@5mpk
26	537225	19.5	28440	136	@30mpk
33	126422	134	6311	108	@30mpk
34	70061	3.7	6387	257	@5mpk
	219598	9.6	15176	147	@30mpk
51	272210	62.3	14220	67	@30mpk
52	269031	39	14079	107	@30mpk
53	78305	13	4556	16	@30mpk
55	379581	7.8	25756	109	@30mpk
56	436122	80.8	23603	142	@30mpk
57	153690	145.7	6981	44	@30mpk
65	19945	3.9	3562	82	@5mpk
69	220526	8.2	20481	385	@30mpk
72	66328	6.0	5336	175	@5mpk
73	69129	3.8	4657	72	@30mpk

可知，本申请化合物在小鼠体内具有较好的药代动力学表现。

效果实验例 6. 大鼠药代动力学测试

本实验例中测试化合物经静脉注射(IV)和灌胃(O)给药后在 SD 大鼠体内的药代动力学行为。

给药当天称量大鼠实际体重并计算给药体积。每组 3 只大鼠，每个化合物进行两组测试，一组单次静脉注射给药，另一组单次灌胃给药。通过颈静脉采血方式在规定的时间内(给药后 0.25、0.5、1、2、4、8、24h)采集全血样品。血样采集以后，立即转移至贴有标签的含 K2-EDTA (0.85-1.15 mg)的商品

化样品管中，随后离心处理(3200 x g，4°C，10 分钟)并取血浆。将血浆转移至预冷的离心管，在干冰中速冻，随后储存在-60°C 或更低的超低温冰箱中，直到进行 LC-MS/MS 分析。

血浆浓度使用 LC-MS/MS 方法进行测定。使用 WinNonlin Version 6.3 (Pharsight, Mountain View, CA)药动学软件，以非房室模型对化合物的血浆药物浓度数据进行处理。使用线性对数梯形法计算相关药代动力学参数。

表 7. 本发明中部分化合物在大鼠体内的药代动力学参数

化合物编号	AUC (nM*h)	t1/2 (h)	Cmax (nM)	F (%)	PO/Dose
3	16184	7	1334	57	@5mpk
6	8917	55.8 /	509 /	23	@5mpk
8	1564	5.9	303	16	@5mpk
11	604	2.4	217	25	@5mpk
12	2409	2.6	526	18.3	@5mpk
14	1915	6.4	351	25	@5mpk
15	9665	22.8	540	27	@5mpk
17	3201	4.9	582	39	@5mpk
19	20505	12.2	1244	63	@5mpk
21	33903	10.6	2086	24.7	@5mpk
26	5787	8.1	390	54	@5mpk
34	62486	66.3	3428.1	25.7	@30mpk

可知，本申请化合物在大鼠体内具有较好的药代动力学表现。

效果实验例 7. hERG

将 HEK293 细胞在含有 10%胎牛血清及 0.8 mg/mL G418 的 DMEM 培养基中培养，培养温度为 37°C，CO₂ 浓度为 5%。细胞用 TrypLE™ Express 消化后离心，调整细胞密度为 2×10⁶ cells/mL，然后用室温平衡摇床轻混细胞 15-20 min，上机进行膜片钳检测。将制备好的细胞的培养基置换为细胞外液。从液体池中吸取细胞内、外液分别加到 QPlate 芯片的细胞内液池、细胞与受试物池中。全细胞膜片钳记录全细胞 hERG 钾电流的电压刺激，并将试验数据由 Qpatch 进行采集并储存。测试化合物以 30 μM 起始，3 倍稀释，设置 6 个浓度点，每个药物浓度设定为两次给药，时间至少为 5 分钟。将每一个细胞在不含化合物的外液中检测到的电流作为自己的对照组，每个浓度至少使用两个细胞独立重复检测两次。所有电生理试验在室温下进行。

数据分析，首先将每一个药物浓度作用后的电流和空白对照电流标准化 ($\frac{\text{Peak tail current}_{\text{compound}}}{\text{Peak tail current}_{\text{vehicle}}}$)，然后计算每一个药物浓度对应的抑制率($1 - \frac{\text{Peak tail current}_{\text{compound}}}{\text{Peak tail current}_{\text{vehicle}}}$)。对每一个浓度计算平均数和标准误，并计

算每种化合物的半抑制浓度：

$$Y=Bottom + \frac{Top-Bottom}{1+10^{*(LogIC_{50}-C)*HillSlope}}$$
 用以上方程对剂量依赖效应进行非线性拟合，其中 Y 代表抑制

率、C 代表受试物浓度，IC₅₀ 为半抑制浓度，HillSlope 代表希尔系数。曲线拟合以及 IC₅₀ 的计算利用 Graphpad 软件完成。

表 8. 本发明中部分化合物对 hERG 钾通道的作用

化合物编号	hERG IC ₅₀ (μM)
6	>30
8	>30
19	>30
21	>30

可知，本申请化合物心脏毒性风险较低。

效果实验例 8. 细胞色素氧化酶 P450 抑制

1) 缓冲液的配制：

100 mM K-Buffer: 将 9.5 mL 原液 A 混合到 40.5 mL 原液 B 中，用超纯水将总体积调至 500 mL，用 KOH 或 H₃PO₄ 滴定缓冲液至 pH 7.4。

原料 A (1 M 磷酸二氢钾):136.5 g 磷酸二氢钾在 1 L 水中；

储备 B (1 M 磷酸二氢钾):174.2 g 磷酸二氢钾在 1 L 水。

2) 受试物的配制

测试化合物粉末用 DMSO 或其他的有机溶剂配制成一定浓度的储备液，然后用合适的有机溶剂进行进一步的稀释。

3) 体外孵育

CYP450 酶代谢表型研究的肝微粒体体外孵育体系，是由制备的肝微粒体辅以氧化还原型辅酶，再加入酶特异的选择性抑制剂，在模拟生理温度及生理环境的条件下进行的生化反应。

4)原型药物或代谢产物的检测

采用 LC-MS/MS 测定温孵液中原型药物或其代谢产物的浓度。

表 9. 本发明中部分化合物对细胞色素氧化酶 P450 的抑制作用

化合物编号	1A2/2C9/2C19/2D6/3A4 (Midazolam) IC ₅₀ (μM)
6	>10/5.28/>10/>10/>10
8	>10/2.66/>10/>10/>10
19	>10/9.38/>10/>10/>10
21	>10/>10/>10/>10/>10

34	>10/4.46/>10/>10/>10
47	>10/0.18/0.98/2.24/0.24

可知，本申请化合物药物-药物作用风险低。

效果实验例 9. 小鼠药效实验

人源结肠癌 HT-29 细胞体外单层培养，培养条件：含 10%胎牛血清，1%青霉素和链霉素的 DMEM 培养基，37℃ 5% CO2 培养。一周三次用胰酶消化传代。当细胞饱和度为 80%-90%时，收取细胞，计数，接种。将 0.1mL (1x10⁶ 个) HT-29 细胞皮下接种于每只小鼠的右后背。接种细胞后第 11 天，瘤体积平均值达到 325 mm³，随机分组给药(动物分成给药组和对照组，每组 6 只)。分组当天为 d0 天，d1 天开始灌胃给药。每天给药 2 次，给药体积为 10mL/kg，对照组给予溶媒对照。每周测 2-3 次瘤体积，同时称重，记录数据；每日观察记录小鼠的体表体征。实验结束后取瘤称重并拍照记录。

肿瘤体积计算公式：

肿瘤体积 (mm³) =1/2× (a×b²) (注：a 表示长径，b 表示短径)

相对肿瘤抑制率 (TGI%) =(1-治疗组瘤重量/对照组瘤重量)×100%

表 9 给药 16 天后化合物 TGI 数值

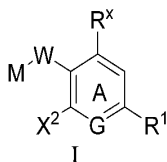
化合物编号	TGI
化合物 19	20mpk BID TGI = 111.82%
化合物 34	20mpk BID TGI = 105.10%
化合物 47	20mpk BID TGI = 108.84%

。

虽然以上描述了本发明的具体实施方式，但是本领域的技术人员应当理解，这些仅是举例说明，在不背离本发明的原理和实质的前提下，可以对这些实施方式做出多种变更或修改。因此，本发明的保护范围由所附权利要求书限定。

权利要求

1. 一种如式 I 所示的含氮化合物、其药学上可接受的盐、其立体异构体、其互变异构体、其代谢物、其前药、其同位素标记的衍生物、其溶剂合物或其药学上可接受的盐的溶剂合物，



其中， R^x 为 3-6 元单环烷基、5-6 元单环杂烷基、6-9 元桥环杂烷基、7-9 元螺环杂烷基、被一个或多个 R^{x-1} 取代的 5-6 元单环杂烷基、被一个或多个 R^{x-2} 取代的 6-9 元桥环杂烷基、被一个或多个 R^{x-3} 取代的 7-9 元螺环杂烷基或被一个或多个 R^{x-4} 取代的 3-6 元单环烷基；所述“5-6 元单环杂烷基”、所述“6-9 元桥环杂烷基”、所述“7-9 元螺环杂烷基”、所述“被一个或多个 R^{x-1} 取代的 5-6 元单环杂烷基”、所述“被一个或多个 R^{x-2} 取代的 6-9 元桥环杂烷基”和所述“被一个或多个 R^{x-3} 取代的 7-9 元螺环杂烷基”中，杂原子独立地由 1 个 N 原子和 0、1 或 2 个 X 原子组成，所述的 X 原子独立地选自 N、O 和 S 中的 1 种或 2 种；所述“5-6 元单环杂烷基”、所述“6-9 元桥环杂烷基”、所述“7-9 元螺环杂烷基”、所述“被一个或多个 R^{x-1} 取代的 5-6 元单环杂烷基”、所述“被一个或多个 R^{x-2} 取代的 6-9 元桥环杂烷基”和所述“被一个或多个 R^{x-3} 取代的 7-9 元螺环杂烷基”通过 N 原子与环 A 相连；

各 R^{x-1} 、 R^{x-2} 、 R^{x-3} 和 R^{x-4} 分别独立地为卤素、 R^{N-10k} 、 R^{N-10l} 、 C_{1-6} 烷基、被一个或多个卤素取代的 C_{1-6} 烷基、 $-OR^{N-a}$ 、被一个或多个卤素取代的 C_{1-6} 烷氧基、CN、 $-NR^{N-a}R^{N-a}$ 或氧代；

R^1 为 $-L-R^{1-1}$ ；

L 为 $^*NH_2SO_2-$ 、 $-NH-$ 、 $^*NHC(O)-$ 、 $-NHC(O)NH-$ 、 $^*SO_2NH-$ 或 $-SO_2-$ ； * 表示与环 A 相连的一端；

R^{1-1} 为 C_{1-6} 烷基、3-6 元单环烷基、4-8 元单环杂烷基、被一个或多个 R^a 取代的 C_{1-6} 烷基或被一个或多个 R^b 取代的 3-6 元单环烷基；所述 4-8 元单环杂烷基中，杂原子独立地选自 N、O 和 S 中的 1 种、2 种或 3 种，杂原子数独立地为 1、2、3 或 4 个；

各 R^a 分别独立地为羟基、卤素或 $-NH(R^{a-1})$ ；

R^{a-1} 为 C_{1-6} 烷基；

各 R^b 分别独立地为 C_{1-6} 烷基或被一个或多个羟基取代的 C_{1-6} 烷基；

G 为 $C(R^{10})$ 或 N； R^{10} 为 H、卤素、 C_{1-6} 烷基、被一个或多个卤素取代的 C_{1-6} 烷基、 $-OH$ 、 $-O-R^{N-8a}$ 或 $-O-R^{N-8b}$ ；

M 为苯基、萘基、5 元杂芳基、6 元杂芳基、9-10 元杂芳基、6 元杂环烯基、被一个或多个 R^2 取代的 6 元杂芳基、被一个或多个 R^3 取代的 9-10 元杂芳基、被一个或多个 R^4 取代的 6 元杂环烯基、被一个或多个 R^5 取代的苯基、被一个或多个 R^5 取代的萘基或被一个或多个 R^6 取代的 5 元杂芳基；所述“5 元杂芳基”、“6 元杂芳基”、“9-10 元杂芳基”、“6 元杂环烯基”、“被一个或多个 R^2 取代的 6 元杂芳基”、“被一个或多个 R^3 取代的 9-10 元杂芳基”、“被一个或多个 R^4 取代的 6 元杂环烯基”和“被一个或多个 R^6 取代的 5 元杂芳基”中，杂原子独立地选自 N、O 和 S 中的 1 种、2 种或 3 种，杂原子数独立地为 1、2、3 或 4 个；

各 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 分别独立地为氧代、卤素、 R^{N-4a} 、 R^{N-4b} 、 C_{1-6} 烷基、被一个或多个卤素

取代的 C_{1-6} 烷基、氰基、 C_{1-6} 烷氧基、 $-O-R^{N-6a}$ 或 $-Y-R^{N-13}$;

R^{N-6a} 为含有 0、1、2 或 3 个 N 原子和 0、1 或 2 个选自 O 和 S 的原子的饱和的或部分饱和的 3 元、4 元、5 元或 6 元单环;

Y 为 $-C_{1-6}$ 烷基-、 $-N(C_{1-6} \text{ 烷基})-C_{1-6}$ 烷基-、 $-C(=O)NR^{N-a}R^{N-a}(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 、 $-O-$ 、 $-O-C_{1-6}$ 烷基-、S、 $S=O$ 、 $S(O)_2$ 、 $-S(=O)(=N-R^{N-13})-$ 或 $-S(=O)(=NH)-$;

R^{N-13} 为 R^{N-13a} 或 R^{N-13b} ;

各 R^{N-4a} 、 R^{N-8a} 、 R^{N-10k} 和 R^{N-13a} 分别独立地选自由以下组成的组: 含有 0、1、2 或 3 个 N 原子和 0、1 或 2 个选自 O 和 S 的原子的饱和的、部分饱和的或不饱和的 3 元、4 元、5 元、6 元或 7 元单环或 4 元、5 元、6 元、7 元、8 元、9 元、10 元、11 元或 12 元双环, 其被选自以下的 0、1、2 或 3 个基团取代: 卤素、 C_{1-6} 烷基、被一个或多个卤素取代的 C_{1-6} 烷基、 $-OR^{N-a}$ 、被一个或多个卤素取代的 C_{1-6} 烷氧基、CN、 $-C(=O)R^{N-b}$ 、 $-C(=O)OR^{N-a}$ 、 $-C(=O)NR^{N-a}R^{N-a}$ 、 $-C(=NR^{N-a})NR^{N-a}R^{N-a}$ 、 $-OC(=O)R^{N-b}$ 、 $-OC(=O)NR^{N-a}R^{N-a}$ 、 $-OC_{1-6}$ 烷基 $NR^{N-a}R^{N-a}$ 、 $-OC_{1-6}$ 烷基 OR^{N-a} 、 $-SR^{N-a}$ 、 $-S(=O)R^{N-b}$ 、 $-S(=O)_2R^{N-b}$ 、 $-S(=O)_2NR^{N-a}R^{N-a}$ 、 $-NR^{N-a}R^{N-a}$ 、 $-N(R^{N-a})C(=O)R^{N-b}$ 、 $-N(R^{N-a})C(=O)OR^{N-b}$ 、 $-N(R^{N-a})C(=O)NR^{N-a}R^{N-a}$ 、 $-N(R^{N-a})C(=NR^{N-a})NR^{N-a}R^{N-a}$ 、 $-N(R^{N-a})S(=O)_2R^{N-b}$ 、 $-N(R^{N-a})S(=O)_2NR^{N-a}R^{N-a}$ 、 $-NR^{N-a}C_{1-6}$ 烷基 $NR^{N-a}R^{N-a}$ 、 $-NR^{N-a}C_{1-6}$ 烷基 OR^{N-a} 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $NR^{N-a}R^{N-a}$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 OR^{N-a} 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $N(R^{N-a})C(=O)R^{N-b}$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $OC(=O)R^{N-b}$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $C(=O)NR^{N-a}R^{N-a}$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $C(=O)OR^{N-a}$ 、 R^{N-14} 和氧代;

各 R^{N-4b} 、 R^{N-8b} 、 R^{N-10l} 和 R^{N-13b} 分别独立地为被选自卤素、 $-OR^{N-a}$ 、被一个或多个卤素取代的 C_{1-6} 烷氧基和 CN 中的 0、1、2、3、4 或 5 个基团取代的 C_{1-6} 烷基;

各 R^{N-14} 分别独立地选自由以下组成的组: 含有 0、1、2 或 3 个 N 原子和 0 或 1 个选自 O 和 S 的原子的饱和的、部分饱和的或不饱和的 3 元、4 元、5 元、6 元或 7 元单环或 4 元、5 元、6 元、7 元、8 元、9 元、10 元、11 元或 12 元双环, 其被选自以下的 0、1、2 或 3 个基团取代: 卤素、 C_{1-6} 烷基、被一个或多个卤素取代的 C_{1-6} 烷基、 $-OR^{N-a}$ 、被一个或多个卤素取代的 C_{1-6} 烷氧基、CN、 $-C(=O)R^{N-b}$ 、 $-C(=O)OR^{N-a}$ 、 $-C(=O)NR^{N-a}R^{N-a}$ 、 $-C(=NR^{N-a})NR^{N-a}R^{N-a}$ 、 $-OC(=O)R^{N-b}$ 、 $-OC(=O)NR^{N-a}R^{N-a}$ 、 $-OC_{1-6}$ 烷基 $NR^{N-a}R^{N-a}$ 、 $-OC_{1-6}$ 烷基 OR^{N-a} 、 $-SR^{N-a}$ 、 $-S(=O)R^{N-b}$ 、 $-S(=O)_2R^{N-b}$ 、 $-S(=O)_2NR^{N-a}R^{N-a}$ 、 $-NR^{N-a}R^{N-a}$ 、 $-N(R^{N-a})C(=O)R^{N-b}$ 、 $-N(R^{N-a})C(=O)OR^{N-b}$ 、 $-N(R^{N-a})C(=O)NR^{N-a}R^{N-a}$ 、 $-N(R^{N-a})C(=NR^{N-a})NR^{N-a}R^{N-a}$ 、 $-N(R^{N-a})S(=O)_2R^{N-b}$ 、 $-N(R^{N-a})S(=O)_2NR^{N-a}R^{N-a}$ 、 $-NR^{N-a}C_{1-6}$ 烷基 $NR^{N-a}R^{N-a}$ 、 $-NR^{N-a}C_{1-6}$ 烷基 OR^{N-a} 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $NR^{N-a}R^{N-a}$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 OR^{N-a} 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $N(R^{N-a})C(=O)R^{N-b}$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $OC(=O)R^{N-b}$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $C(=O)NR^{N-a}R^{N-a}$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基 $C(=O)OR^{N-a}$ 和氧代;

各 R^{N-a} 分别独立地为 H 或 R^{N-b} ;

各 R^{N-b} 分别独立地为 C_{1-6} 烷基、苯基或苄基, 其中所述 C_{1-6} 烷基被选自以下的 0、1、2 或 3 个取代基取代: 卤素、 $-OH$ 、 $-OC_{1-6}$ 烷基、 $-NH_2$ 、 $-NHC_{1-6}$ 烷基、 $-OC(=O)C_{1-6}$ 烷基或 $-N(C_{1-6} \text{ 烷基})C_{1-6}$ 烷基; 并且所述苯基或苄基被选自以下的 0、1、2 或 3 个取代基取代: 卤素、 C_{1-6} 烷基、被一个或多个卤素取代的 C_{1-6} 烷基、 $-OH$ 、 $-OC_{1-6}$ 烷基、 $-NH_2$ 、 $-NHC_{1-6}$ 烷基、 $-OC(=O)C_{1-6}$ 烷基或 $-N(C_{1-6} \text{ 烷基})C_{1-6}$ 烷基;

W 和 X^2 的定义如下任一方案所述:

方案 1: W 为 $^*-CONR^W-$; X^2 为 R^{W-1} ; * 表示与环 A 相连的一端;

方案 2: W 为 $^*-NR^WCO-$; X^2 为 R^{W-1} ; * 表示与环 A 相连的一端;

方案 3: W 为 $^*-C(=X^1)NR^W-$; X^1 、 X^2 及其间的 C 原子一起形成 6 元杂芳基; 所述 6 元杂芳基中,

杂原子选自 N、O 和 S 中的 1 种、2 种或 3 种，杂原子数为 1、2 或 3 个；*表示与环 A 相连的一端；

R^W 为 H、 C_{1-6} 烷基或被一个或多个卤素取代的 C_{1-6} 烷基；

R^{W-1} 为 H、卤素、 C_{1-6} 烷基或被一个或多个卤素取代的 C_{1-6} 烷基；

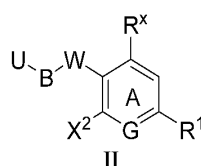
且，所述如式 I 所示的化合物满足以下条件中的 1 个、2 个或 3 个：

条件 1： R^x 为 6-9 元桥环杂环烷基或被一个或多个 R^{x-2} 取代的 6-9 元桥环杂环烷基；

条件 2：M 为萘基、5 元杂芳基、9-10 元杂芳基、6 元杂环烯基、被一个或多个 R^5 取代的萘基、被一个或多个 R^6 取代的 5 元杂芳基、被一个或多个 R^3 取代的 9-10 元杂芳基或被一个或多个 R^4 取代的 6 元杂环烯基；

条件 3：W 为 $*-C(=X^1)NR^{W-}$ ； X^1 、 X^2 及其间的 C 原子一起形成 6 元杂芳基。

2. 一种如式 II 所示的含氮化合物、其药学上可接受的盐、其立体异构体、其互变异构体、其代谢物、其前药、其同位素标记的衍生物、其溶剂合物或其药学上可接受的盐的溶剂合物，



其中， R^x 为 3-6 元单环环烷基、5-6 元单环杂环烷基、6-9 元桥环杂环烷基、7-9 元螺环杂环烷基、被一个或多个 R^{x-1} 取代的 5-6 元单环杂环烷基、被一个或多个 R^{x-2} 取代的 6-9 元桥环杂环烷基、被一个或多个 R^{x-3} 取代的 7-9 元螺环杂环烷基或被一个或多个 R^{x-4} 取代的 3-6 元单环环烷基；所述“5-6 元单环杂环烷基”、所述“6-9 元桥环杂环烷基”、所述“7-9 元螺环杂环烷基”、所述“被一个或多个 R^{x-1} 取代的 5-6 元单环杂环烷基”、所述“被一个或多个 R^{x-2} 取代的 6-9 元桥环杂环烷基”和所述“被一个或多个 R^{x-3} 取代的 7-9 元螺环杂环烷基”中，杂原子独立地由 1 个 N 原子和 0、1 或 2 个 X 原子组成，所述的 X 原子独立地选自 N、O 和 S 中的 1 种或 2 种；所述“5-6 元单环杂环烷基”、所述“6-9 元桥环杂环烷基”、所述“7-9 元螺环杂环烷基”、所述“被一个或多个 R^{x-1} 取代的 5-6 元单环杂环烷基”、所述“被一个或多个 R^{x-2} 取代的 6-9 元桥环杂环烷基”和所述“被一个或多个 R^{x-3} 取代的 7-9 元螺环杂环烷基”通过 N 原子与环 A 相连；

各 R^{x-1} 、 R^{x-2} 、 R^{x-3} 和 R^{x-4} 分别独立地为卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、被一个或多个卤素取代的 C_{1-6} 烷基或被一个或多个卤素取代的 C_{1-6} 烷氧基；

R^1 为 $-L-R^{1-1}$ ；

L 为 $*-NHSO_2-$ 、 $-NH-$ 、 $*-NHC(O)-$ 、 $-NHC(O)NH-$ 、 $*-SO_2NH-$ 或 $-SO_2-$ ；*表示与环 A 相连的一端；

R^{1-1} 为 C_{1-6} 烷基、3-6 元单环环烷基、4-8 元单环杂环烷基、被一个或多个 R^a 取代的 C_{1-6} 烷基或被一个或多个 R^b 取代的 3-6 元单环环烷基；所述 4-8 元单环杂环烷基中，杂原子独立地选自 N、O 和 S 中的 1 种、2 种或 3 种，杂原子数独立地为 1、2、3 或 4 个；

各 R^a 分别独立地为羟基、卤素或 $-NH(R^{a-1})$ ；

R^{a-1} 为 C_{1-6} 烷基；

各 R^b 分别独立地为 C_{1-6} 烷基、被一个或多个羟基取代的 C_{1-6} 烷基；

B 为苯基、萘基、5 元杂芳基、6 元杂芳基、9-10 元杂芳基、6 元杂环烯基、被一个或多个 R^2 取

代的 6 元杂芳基、被一个或多个 R^3 取代的 9-10 元杂芳基、被一个或多个 R^4 取代的 6 元杂环烯基、被一个或多个 R^5 取代的苯基、被一个或多个 R^5 取代的萘基或被一个或多个 R^6 取代的 5 元杂芳基；所述“5 元杂芳基”、“6 元杂芳基”、“9-10 元杂芳基”、“6 元杂环烯基”、“被一个或多个 R^2 取代的 6 元杂芳基”、“被一个或多个 R^3 取代的 9-10 元杂芳基”、“被一个或多个 R^4 取代的 6 元杂环烯基”和“被一个或多个 R^6 取代的 5 元杂芳基”中，杂原子独立地选自 N、O 和 S 中的 1 种、2 种或 3 种，杂原子数独立地为 1、2、3 或 4 个；

各 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 分别独立地为卤素、氰基、氧代基 (=O)、 C_{1-6} 烷基或被一个或多个卤素取代的 C_{1-6} 烷基；

U 为 3-10 元环烷基、4-10 元杂环烷基、6-10 元芳基、5-10 元杂芳基、被一个或多个 R^{2-1} 取代的 3-10 元环烷基、被一个或多个 R^{2-2} 取代的 4-10 元杂环烷基或被一个或多个 R^{2-3} 取代的 5-10 元杂芳基；所述“5-10 元杂芳基”、“4-10 元杂环烷基”、“被一个或多个 R^{2-2} 取代的 4-10 元杂环烷基”和“被一个或多个 R^{2-3} 取代的 5-10 元杂芳基”中，杂原子独立地选自 N、O 和 S 中的 1 种、2 种或 3 种，杂原子数独立地为 1、2、3 或 4 个；

各 R^{2-1} 、 R^{2-2} 和 R^{2-3} 分别独立地为卤素、 C_{1-6} 烷基、氧代基、CN、羟基、3-6 元单环环烷基、被一个或多个卤素取代的 C_{1-6} 烷基、被一个或多个卤素取代的 C_{1-6} 烷氧基、被一个或多个卤素取代的 3-6 元单环环烷基或 C_{1-6} 烷氧基；

W 和 X^2 的定义如下任一方案所述：

- (1) W 为 *-CONR^W-； X^2 为 R^{W-1} ；* 表示与环 A 相连的一端；
- (2) W 为 *-NR^WCO-； X^2 为 R^{W-1} ；* 表示与环 A 相连的一端；
- (3) W 为 *-C(=X¹)NR^W-； X^1 、 X^2 及其间的 C 原子一起形成 6 元杂芳基；所述 6 元杂芳基中，杂原子选自 N、O 和 S 中的 1 种、2 种或 3 种，杂原子数为 1、2 或 3 个；* 表示与环 A 相连的一端；

R^W 为 H、 C_{1-6} 烷基或被一个或多个卤素取代的 C_{1-6} 烷基；

R^{W-1} 为 H、卤素、 C_{1-6} 烷基或被一个或多个卤素取代的 C_{1-6} 烷基；

G 为 C(R^{10}) 或 N；

R^{10} 为 H、卤素、 C_{1-6} 烷基、羟基或被一个或多个卤素取代的 C_{1-6} 烷基；

且，所述如式 II 所示的化合物满足以下条件中的 1 个、2 个或 3 个：

- (1) R^x 为 6-9 元桥环杂环烷基或被一个或多个 R^{x-2} 取代的 6-9 元桥环杂环烷基；
- (2) B 为萘基、5 元杂芳基、9-10 元杂芳基、6 元杂环烯基、被一个或多个 R^5 取代的萘基、被一个或多个 R^6 取代的 5 元杂芳基、被一个或多个 R^3 取代的 9-10 元杂芳基或被一个或多个 R^4 取代的 6 元杂环烯基；
- (3) W 为 *-C(=X¹)NR^W-； X^1 、 X^2 及其间的 C 原子一起形成 6 元杂芳基。

3. 如权利要求 2 所述的如式 II 所示的含氮化合物、其药学上可接受的盐、其立体异构体、其互变异构体、其代谢物、其前药、其同位素标记的衍生物、其溶剂合物或其药学上可接受的盐的溶剂合物，其特征在于，所述的如式 II 所示的含氮化合物为如下任一方案：

方案一：

R^x 为 6-9 元桥环杂环烷基、7-9 元螺环杂环烷基、被一个或多个 R^{x-2} 取代的 6-9 元桥环杂环烷基；所述“6-9 元桥环杂环烷基”、所述“7-9 元螺环杂环烷基”和所述“被一个或多个 R^{x-2} 取代的 6-9 元桥环杂环烷基”中，杂原子独立地由 1 个 N 原子和 0、1 或 2 个 X 原子组成，所述的 X 原子独立地选自 N、O 和 S 中的 1 种或 2 种；所述“6-9 元桥环杂环烷基”、所述“7-9 元螺环杂环烷基”和所述“被一个或多个 R^{x-2} 取代的 6-9 元桥环杂环烷基”通过 N 原子与环 A 相连；

各 R^{x-2} 分别独立地为 C_{1-6} 烷基；

R^1 为 $-L-R^{1-1}$ ；

L 为 $^*-NHSO_2-$ ；*表示与环 A 相连的一端；

R^{1-1} 为 C_{1-6} 烷基、被一个或多个 R^a 取代的 C_{1-6} 烷基或被一个或多个 R^b 取代的 3-6 元单环烷基；

各 R^a 分别独立地为羟基；

各 R^b 分别独立地为 C_{1-6} 烷基；

B 为 5 元杂芳基、9-10 元杂芳基、被一个或多个 R^2 取代的 6 元杂芳基、被一个或多个 R^3 取代的 9-10 元杂芳基；所述“5 元杂芳基”、“9-10 元杂芳基”、“被一个或多个 R^2 取代的 6 元杂芳基”和“被一个或多个 R^3 取代的 9-10 元杂芳基”中，杂原子独立地选自 N、O 和 S 中的 1 种、2 种或 3 种，杂原子数独立地为 1、2、3 或 4 个；

各 R^2 分别独立地为 C_{1-6} 烷基；

各 R^3 分别独立地为卤素、 C_{1-6} 烷基或被一个或多个卤素取代的 C_{1-6} 烷基；

U 为 3-10 元环烷基、4-10 元杂环烷基、被一个或多个 R^{2-1} 取代的 3-10 元环烷基或被一个或多个 R^{2-2} 取代的 4-10 元杂环烷基；所述“4-10 元杂环烷基”或“被一个或多个 R^{2-2} 取代的 4-10 元杂环烷基”中，杂原子独立地选自 N、O 和 S 中的 1 种、2 种或 3 种，杂原子数独立地为 1、2、3 或 4 个；

各 R^{2-1} 、 R^{2-2} 和 R^{2-3} 分别独立地为卤素；

W 和 X^2 的定义如下任一方案所述：

(1) W 为 $^*-CONR^W-$ ； X^2 为 R^{W-1} ；*表示与环 A 相连的一端；

(2) W 为 $^*-C(=X^1)NR^W-$ ； X^1 、 X^2 及其间的 C 原子一起形成 6 元杂芳基；所述 6 元杂芳基中，杂原子选自 N、O 和 S 中的 1 种、2 种或 3 种，杂原子数为 1、2 或 3 个；*表示与环 A 相连的一端；

R^W 为 H； R^{W-1} 为 H；

G 为 $C(R^{10})$ 或 N；

R^{10} 为 H；

且，所述如式 II 所示的化合物满足以下条件中的 1 个、2 个或 3 个：

(1) R^x 为 6-9 元桥环杂环烷基或被一个或多个 R^{x-2} 取代的 6-9 元桥环杂环烷基；

(2) B 为萘基、5 元杂芳基、9-10 元杂芳基、6 元杂环烯基、被一个或多个 R^5 取代的萘基、被一个或多个 R^6 取代的 5 元杂芳基、被一个或多个 R^3 取代的 9-10 元杂芳基或被一个或多个 R^4 取代的 6 元杂环烯基；

(3) W 为 $^*-C(=X^1)NR^W$ -, X^1 、 X^2 及其间的 C 原子一起形成 6 元杂芳基;

方案二:

R^x 为 6-9 元桥环杂环烷基、7-9 元螺环杂环烷基、被一个或多个 R^{x-2} 取代的 6-9 元桥环杂环烷基; 所述“6-9 元桥环杂环烷基”、所述“7-9 元螺环杂环烷基”和所述“被一个或多个 R^{x-2} 取代的 6-9 元桥环杂环烷基”中, 杂原子独立地由 1 个 N 原子和 0、1 或 2 个 X 原子组成, 所述的 X 原子独立地选自 N、O 和 S 中的 1 种或 2 种; 所述“6-9 元桥环杂环烷基”、所述“7-9 元螺环杂环烷基”和所述“被一个或多个 R^{x-2} 取代的 6-9 元桥环杂环烷基”通过 N 原子与环 A 相连;

各 R^{x-2} 分别独立地为 C_{1-6} 烷基;

R^1 为 $-L-R^{1-1}$;

L 为 $^*-NHSO_2-$; *表示与环 A 相连的一端;

R^{1-1} 为 C_{1-6} 烷基、被一个或多个 R^a 取代的 C_{1-6} 烷基或被一个或多个 R^b 取代的 3-6 元单环环烷基;

各 R^a 分别独立地为羟基;

各 R^b 分别独立地为 C_{1-6} 烷基;

B 为 9-10 元杂芳基、被一个或多个 R^2 取代的 6 元杂芳基、被一个或多个 R^3 取代的 9-10 元杂芳基; 所述“5 元杂芳基”、“9-10 元杂芳基”、“被一个或多个 R^2 取代的 6 元杂芳基”和“被一个或多个 R^3 取代的 9-10 元杂芳基”中, 杂原子独立地选自 N、O 和 S 中的 1 种、2 种或 3 种, 杂原子数独立地为 1、2、3 或 4 个; 当所述 9-10 元杂芳基为 9 元杂芳基, 杂原子数为 2 个时, 杂原子独立地选择为 N 或 O 中的 1 种或 2 种; 当所述 9-10 元杂芳基为 9 元杂芳基, 杂原子数为 3 个时, 杂原子为 N; 当所述 9-10 元杂芳基为 10 元杂芳基, 杂原子为 N, 杂原子数为 2 个时, 杂原子位于不同的环上;

当 B 为被一个或多个 R^2 取代的 6 元杂芳基时, R^x 为 8-9 元桥环杂环烷基; 所述“8-9 元桥环杂环烷基”中, 杂原子独立地由 1 个 N 原子和 0、1 或 2 个 X 原子组成, 所述的 X 原子独立地选自 N、O 和 S 中的 1 种或 2 种; 所述“8-9 元桥环杂环烷基”通过 N 原子与环 A 相连;

各 R^2 分别独立地为 C_{1-6} 烷基;

各 R^3 分别独立地为卤素或 C_{1-6} 烷基;

U 为 4-10 元杂环烷基或被一个或多个 R^{2-2} 取代的 4-10 元杂环烷基; 所述“4-10 元杂环烷基”或“被一个或多个 R^{2-2} 取代的 4-10 元杂环烷基”中, 杂原子独立地选自 N、O 和 S 中的 1 种、2 种或 3 种, 杂原子数独立地为 2、3 或 4 个;

各 R^{2-2} 分别独立地为卤素;

W 为 $^*-CONR^W$ -, X^2 为 R^{W-1} ; *表示与环 A 相连的一端;

R^W 为 H; R^{W-1} 为 H;

G 为 $C(R^{10})$ 或 N;

R^{10} 为 H;

且, 所述如式 II 所示的化合物满足以下条件中的 1 个或 2 个:

(1) R^x 为 6-9 元桥环杂环烷基或被一个或多个 R^{x-2} 取代的 6-9 元桥环杂环烷基;

(2) B 为 9-10 元杂芳基、被一个或多个 R^3 取代的 9-10 元杂芳基；

方案三：

R^x 为 6-9 元桥环杂环烷基、被一个或多个 R^{x-2} 取代的 6-9 元桥环杂环烷基或 7-9 元螺环杂环烷基；

各 R^{x-2} 分别独立地为 C_{1-6} 烷基；

R^1 为 $-L-R^{1-1}$ ；

L 为 $^*-NHSO_2-$ ；

R^{1-1} 为 C_{1-6} 烷基、被一个或多个 R^a 取代的 C_{1-6} 烷基或被一个或多个 R^b 取代的 3-6 元单环环烷基；

R^a 为羟基；

各 R^b 分别独立地为 C_{1-6} 烷基；

B 为 5 元杂芳基、9-10 元杂芳基、被一个或多个 R^2 取代的 6 元杂芳基或被一个或多个 R^3 取代的 9-10 元杂芳基；

各 R^2 分别独立地为 C_{1-6} 烷基；

各 R^3 分别独立地为 C_{1-6} 烷基；

U 为 4-10 元杂环烷基、被一个或多个 R^{2-1} 取代的 3-10 元环烷基或被一个或多个 R^{2-2} 取代的 4-10 元杂环烷基；

各 R^{2-1} 分别独立地为卤素；

各 R^{2-2} 分别独立地为卤素；

W 为 $^*-CONH-$ ； X^2 为 H；

且，所述如式 II 所示的化合物满足以下条件中的 1 个或 2 个：

(1) R^x 为 6-9 元桥环杂环烷基；

(2) B 为 5 元杂芳基、萘基、9-10 元杂芳基、被一个或多个 R^5 取代的萘基或被一个或多个 R^3 取代的 9-10 元杂芳基。

4. 如权利要求 2 所述的如式 II 所示的含氮化合物、其药学上可接受的盐、其立体异构体、其互变异构体、其代谢物、其前药、其同位素标记的衍生物、其溶剂合物或其药学上可接受的盐的溶剂合物，其特征在于，

R^x 为 6-9 元桥环杂环烷基、被一个或多个 R^{x-2} 取代的 6-9 元桥环杂环烷基或 7-9 元螺环杂环烷基；

各 R^{x-2} 分别独立地为 C_{1-6} 烷基；

R^1 为 $-L-R^{1-1}$ ；

L 为 $^*-NHSO_2-$ ；

R^{1-1} 为 C_{1-6} 烷基、被一个或多个 R^a 取代的 C_{1-6} 烷基或被一个或多个 R^b 取代的 3-6 元单环环烷基；

R^a 为羟基；

各 R^b 分别独立地为 C_{1-6} 烷基；

B 为萘基、5 元杂芳基、9-10 元杂芳基、被一个或多个 R^5 取代的萘基、被一个或多个 R^2 取代的 6 元杂芳基或被一个或多个 R^3 取代的 9-10 元杂芳基；

各 R^2 分别独立地为 C_{1-6} 烷基；

各 R^3 分别独立地为 C_{1-6} 烷基；

U 为 4-10 元杂环烷基、被一个或多个 R^{2-1} 取代的 3-10 元环烷基或被一个或多个 R^{2-2} 取代的 4-10 元杂环烷基；

各 R^{2-1} 分别独立地为卤素；

各 R^{2-2} 分别独立地为卤素；

W 为 *-CONH-； X^2 为 H；

且，所述如式 II 所示的化合物满足以下条件中的 1 个或 2 个：

(1) R^x 为 6-9 元桥环杂环烷基；

(2) B 为 5 元杂芳基、萘基、9-10 元杂芳基、被一个或多个 R^5 取代的萘基或被一个或多个 R^3 取代的 9-10 元杂芳基。

5. 如权利要求 2 所述的如式 II 所示的含氮化合物、其药学上可接受的盐、其立体异构体、其互变异构体、其代谢物、其前药、其同位素标记的衍生物、其溶剂合物或其药学上可接受的盐的溶剂合物，其特征在于，其满足以下条件中的一个或多个：

(1) R^x 为 6-9 元桥环杂环烷基、7-9 元螺环杂环烷基、被一个或多个 R^{x-2} 取代的 6-9 元桥环杂环烷基或被一个或多个 R^{x-3} 取代的 7-9 元螺环杂环烷基；

(2) 各 R^{x-1} 、 R^{x-2} 、 R^{x-3} 和 R^{x-4} 分别独立地为卤素、 C_{1-6} 烷基或被一个或多个卤素取代的 C_{1-6} 烷基；

(3) L 为 *-NH SO_2 -；

(4) R^{1-1} 为 C_{1-6} 烷基、3-6 元单环环烷基、被一个或多个 R^b 取代的 3-6 元单环环烷基或被一个或多个 R^a 取代的 C_{1-6} 烷基；

(5) R^a 为羟基；

(6) 各 R^b 分别独立地为 C_{1-6} 烷基；

(7) B 为苯基、萘基、5 元杂芳基、6 元杂芳基、9-10 元杂芳基、6 元杂环烯基、被一个或多个 R^5 取代的萘基、被一个或多个 R^2 取代的 6 元杂芳基、被一个或多个 R^3 取代的 9-10 元杂芳基或被一个或多个 R^4 取代的 6 元杂环烯基；

(8) 各 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 分别独立地为卤素、氧代基或 C_{1-6} 烷基；

(9) U 为 3-10 元环烷基、4-10 元杂环烷基、被一个或多个 R^{2-1} 取代的 3-10 元环烷基或被一个或多个 R^{2-2} 取代的 4-10 元杂环烷基；

(10) 各 R^{2-1} 、 R^{2-2} 和 R^{2-3} 分别独立地为卤素、 C_{1-6} 烷基、羟基、 C_{1-6} 烷氧基或被一个或多个卤素取代的 C_{1-6} 烷基；

(11) G 为 C(R^{10})；

(12) R^{10} 为 H、卤素、 C_{1-6} 烷基或被一个或多个卤素取代的 C_{1-6} 烷基；

(13) W 为 *-CONR^W-； X^2 为 R^{W-1} ； R^{W-1} 为 H 或卤素； R^W 为 H。

6. 如权利要求 2 所述的如式 II 所示的含氮化合物、其药学上可接受的盐、其立体异构体、其互变异构体、其代谢物、其前药、其同位素标记的衍生物、其溶剂合物或其药学上可接受的盐的溶剂合物，其特征在于，其满足以下条件中的一个或多个：

(1) R^x 为 6-9 元桥环杂环烷基、7-9 元螺环杂环烷基、被一个或多个 R^{x-2} 取代的 6-9 元桥环杂环烷基；

各 R^{x-2} 分别独立地为 C_{1-6} 烷基；

(2) 各 R^{x-1} 、 R^{x-2} 、 R^{x-3} 和 R^{x-4} 分别独立地为 C_{1-6} 烷基；

(3) L 为 *-NHSO₂- 或 -NH-；

(4) B 为 5 元杂芳基、9-10 元杂芳基、被一个或多个 R^2 取代的 6 元杂芳基、被一个或多个 R^3 取代的 9-10 元杂芳基；

优选地，B 为 9-10 元杂芳基、被一个或多个 R^3 取代的 9-10 元杂芳基；

(5) 当 B 为被一个或多个 R^2 取代的 6 元杂芳基时， R^x 为 8-9 元桥环杂环烷基；

(6) 各 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 分别独立地为卤素、 C_{1-6} 烷基或被一个或多个卤素取代的 C_{1-6} 烷基；

各 R^2 分别独立地优选为 C_{1-6} 烷基；各 R^3 分别独立地优选为卤素或 C_{1-6} 烷基；

(7) U 为 4-10 元杂环烷基或被一个或多个 R^{2-2} 取代的 4-10 元杂环烷基；

各 R^{2-2} 分别独立地为卤素；

(8) G 为 C(R^{10}) 或 N； R^{10} 为 H；

(9) R^W 为 H；

(10) R^{W-1} 为 H。

7. 如权利要求 2 所述的如式 II 所示的含氮化合物、其药学上可接受的盐、其立体异构体、其互变异构体、其代谢物、其前药、其同位素标记的衍生物、其溶剂合物或其药学上可接受的盐的溶剂合物，其特征在于，其满足以下条件中的一个或多个：

(1) B 中，所述 9-10 元杂芳基为 9 元杂芳基，杂原子数为 2 个，杂原子独立地选择为 N 或 O 中的 1 种或 2 种；

或者，B 中，所述 9-10 元杂芳基为 9 元杂芳基，杂原子数为 3 个，杂原子为 N；

或者，B 中，所述 9-10 元杂芳基为 10 元杂芳基，杂原子为 N，杂原子数为 2 个，杂原子位于不同的环上；

(2) B 为 9-10 元杂芳基、被一个或多个 R^2 取代的 6 元杂芳基或被一个或多个 R^3 取代的 9-10 元杂芳基；

各 R^2 分别独立地为 C_{1-6} 烷基；

各 R^3 分别独立地为卤素或 C_{1-6} 烷基；

(3) U 中，所述 4-10 元杂环烷基为 4-6 元单环杂环烷基、6-9 元桥环杂环烷基或 7-9 元螺环杂环烷基；

(4) R^x 为 6-9 元桥环杂环烷基或被一个或多个 R^{x-2} 取代的 6-9 元桥环杂环烷基；

(5) R^{1-1} 中，所述 C_{1-6} 烷基为乙基或异丙基。

8. 如权利要求 2 所述的如式 II 所示的含氮化合物、其药学上可接受的盐、其立体异构体、其互变异构体、其代谢物、其前药、其同位素标记的衍生物、其溶剂合物或其药学上可接受的盐的溶剂合物，其特征在于，其满足以下条件中的一个或多个：

(1) R^x 为被一个或多个 R^{x-2} 取代的 6-9 元桥环杂环烷基、6-9 元桥环杂环烷基或 7-9 元螺环杂环烷基；优选为 6-9 元桥环杂环烷基或 7-9 元螺环杂环烷基；

(2) 各 R^{x-1} 、 R^{x-2} 、 R^{x-3} 和 R^{x-4} 分别独立地为卤素或 C_{1-6} 烷基；优选 C_{1-3} 烷基、F、Cl 或 Br；

(3) R^{1-1} 为 C_{1-3} 烷基、被一个或多个 R^a 取代的 C_{1-3} 烷基或被一个或多个 R^b 取代的 3-6 元单环杂环烷基；

(4) B 为 5 元杂芳基、9-10 元杂芳基、被一个或多个 R^2 取代的 6 元杂芳基或被一个或多个 R^3 取代的 9-10 元杂芳基；优选为 9-10 元杂芳基或被一个或多个 R^3 取代的 9-10 元杂芳基；

(5) 各 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 分别独立地为 C_{1-3} 烷基；

(6) U 为 4-9 元杂环烷基、被一个或多个 R^{2-1} 取代的 3-8 元环烷基或被一个或多个 R^{2-2} 取代的 4-9 元杂环烷基；优选为 4-9 元杂环烷基或被一个或多个 R^{2-2} 取代的 4-9 元杂环烷基；

(7) 各 R^{2-1} 、 R^{2-2} 和 R^{2-3} 分别独立地为卤素；优选为 F、Cl 或 Br；

(8) W 为 $^*-CONR^W$ ； X^2 为 R^{W-1} ； R^{W-1} 为 H； R^W 为 H。

9. 如权利要求 2 所述的如式 II 所示的含氮化合物、其药学上可接受的盐、其立体异构体、其互变异构体、其代谢物、其前药、其同位素标记的衍生物、其溶剂合物或其药学上可接受的盐的溶剂合物，其特征在于，其满足以下条件中的一个或多个：

(1) R^x 为 6-9 元桥环杂环烷基、7-9 元螺环杂环烷基、被一个或多个 R^{x-2} 取代的 6-9 元桥环杂环烷基或被一个或多个 R^{x-3} 取代的 7-9 元螺环杂环烷基；

各 R^{x-1} 、 R^{x-2} 、 R^{x-3} 和 R^{x-4} 分别独立地为卤素、 C_{1-6} 烷基或被一个或多个卤素取代的 C_{1-6} 烷基，优选卤素或 C_{1-6} 烷基，更优选 C_{1-3} 烷基、F、Cl 或 Br；

(2) R^{1-1} 为 C_{1-6} 烷基、被一个或多个 R^b 取代的 3-6 元单环环烷基或被一个或多个 R^a 取代的 C_{1-6} 烷基；

R^a 为羟基；

各 R^b 分别独立地为 C_{1-6} 烷基；

(3) B 为 5 元杂芳基、9-10 元杂芳基、被一个或多个 R^2 取代的 6 元杂芳基或被一个或多个 R^3 取代的 9-10 元杂芳基；

各 R^2 、 R^3 分别独立地为卤素或 C_{1-6} 烷基；

(4) U 为 3-10 元环烷基、4-10 元杂环烷基、被一个或多个 R^{2-1} 取代的 3-10 元环烷基或被一个或多个 R^{2-2} 取代的 4-10 元杂环烷基；

各 R^{2-1} 和 R^{2-2} 分别独立地为卤素、 C_{1-6} 烷基、羟基、 C_{1-6} 烷氧基或被一个或多个卤素取代的 C_{1-6} 烷基，优选为 F、Cl 或 Br；

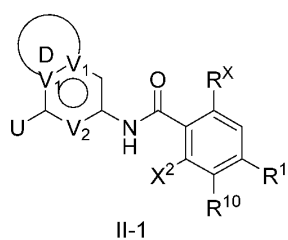
(5) G 为 $C(R^{10})$ ； R^{10} 为 H；

(6) 所述如式 II 所示的化合物满足以下条件中的 1 个或 2 个：(a) R^x 为 6-9 元桥环杂环烷基；

(b) B 为 5 元杂芳基、9-10 元杂芳基、6 元杂环烯基、被一个或多个 R^4 取代的 6 元杂环烯基或被一个或多个 R^3 取代的 9-10 元杂芳基，优选为 9-10 元杂芳基或被一个或多个 R^3 取代的 9-10 元杂芳基。

10. 如权利要求 2 所述的如式 II 所示的含氮化合物、其药学上可接受的盐、其立体异构体、其互变异构体、其代谢物、其前药、其同位素标记的衍生物、其溶剂合物或其药学上可接受的盐的溶剂合物，其特征在于，

所述如式 II 所示的含氮化合物为如下化合物：



各 V_1 分别独立地为 C 或 N;

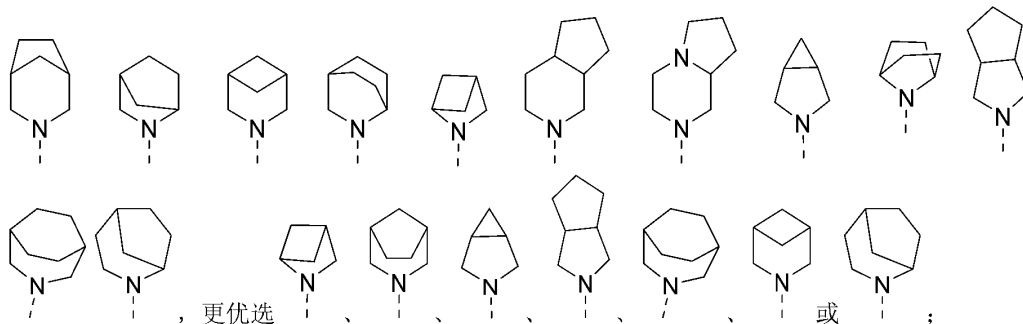
V_2 为 N 或 C- R^{11} ; 优选为 N;

D 为部分饱和的或不饱和的 5-6 元碳环、或部分饱和的或不饱和的 5-6 元杂环, 所述 5-6 元碳环、5-6 元杂环任选被 0 个、1 个、2 个或 3 个 R^{11} 取代; 所述“5-6 元杂环”中, 杂原子为 N、O、S, 杂原子数独立地为 1、2、3 或 4 个;

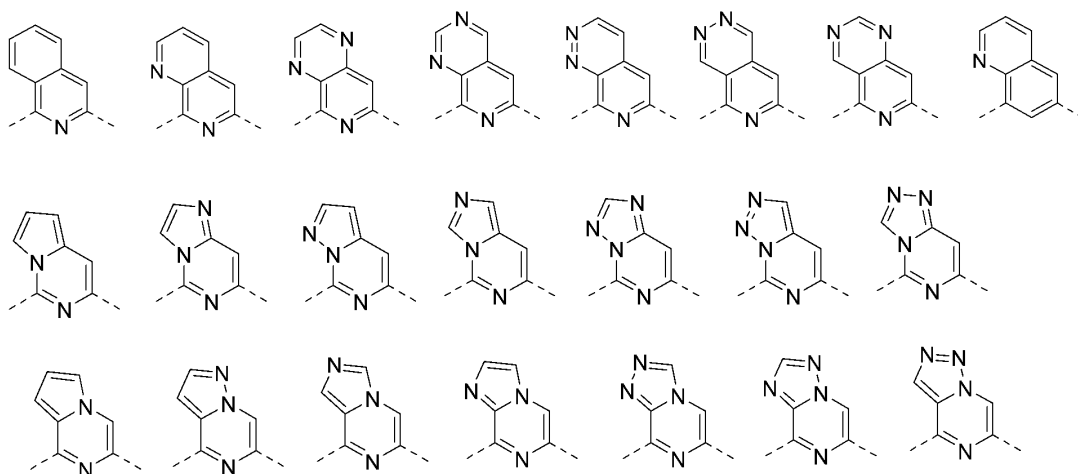
R^{11} 为氢、卤素、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基或被一个或多个卤素取代的 C_{1-6} 烷基。

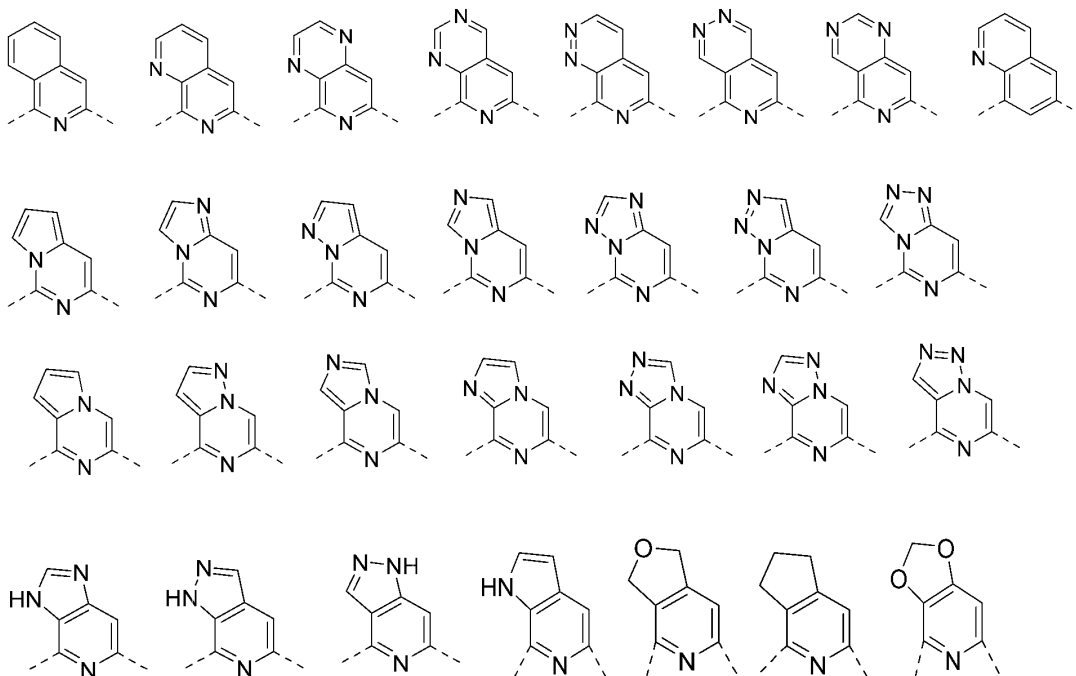
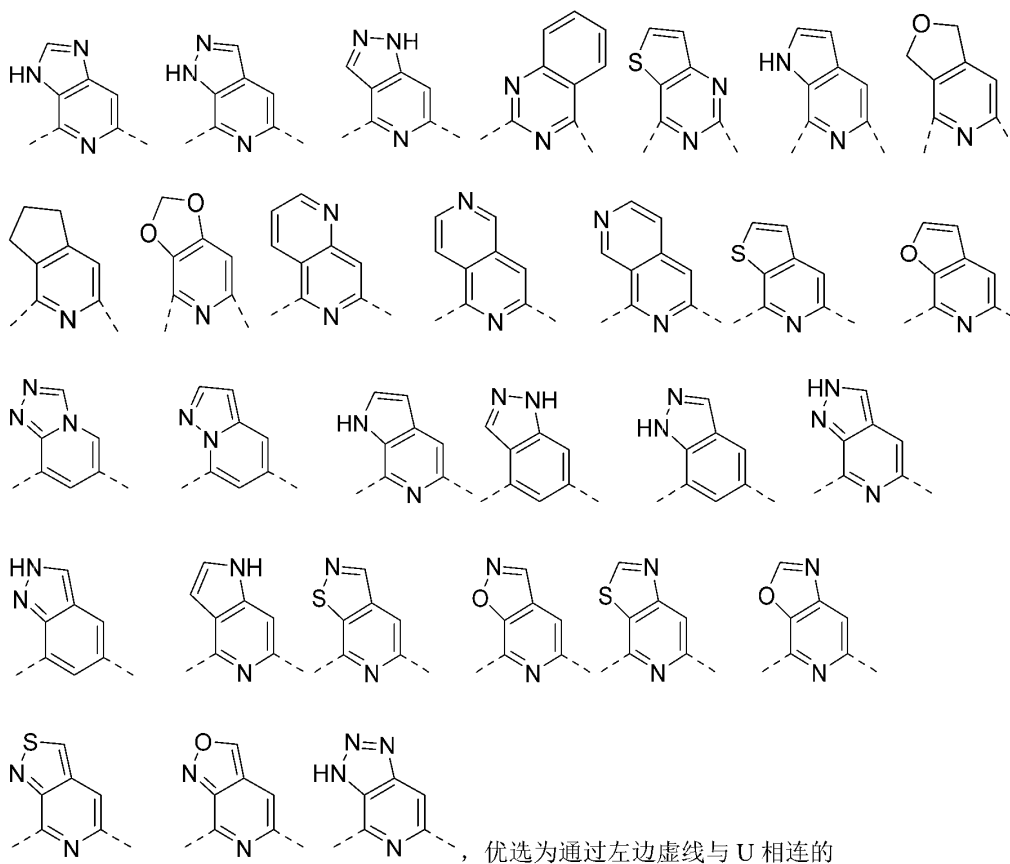
11. 如权利要求 2 或 10 所述的如式 II 所示的含氮化合物、其药学上可接受的盐、其立体异构体、其互变异构体、其代谢物、其前药、其同位素标记的衍生物、其溶剂合物或其药学上可接受的盐的溶剂合物, 其特征在于, 其满足以下条件中的一个或多个:

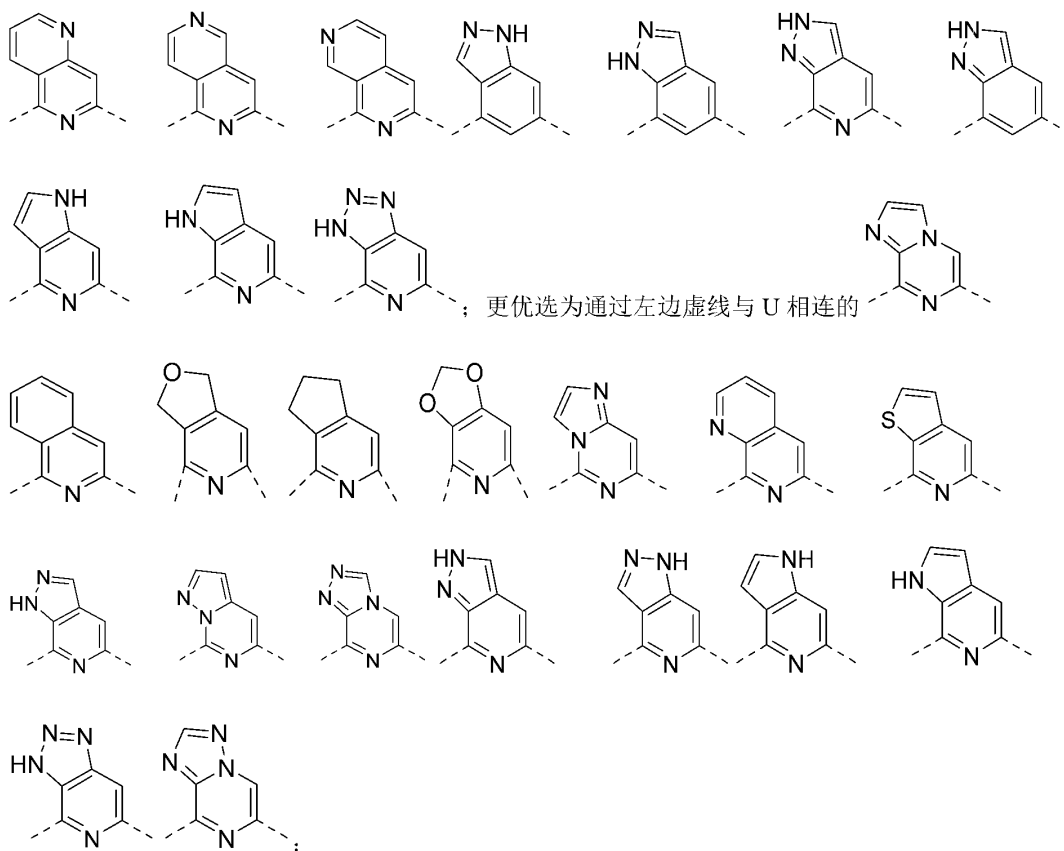
(1) 所述“6-9 元桥环杂环烷基”分别独立地为含有 1 或 2 个杂原子的 6-9 元桥环杂环烷基, 优选为如下任一片段:



(2) 在某一方案中, 所述“9-10 元杂芳基”分别独立地为如下任一片段:



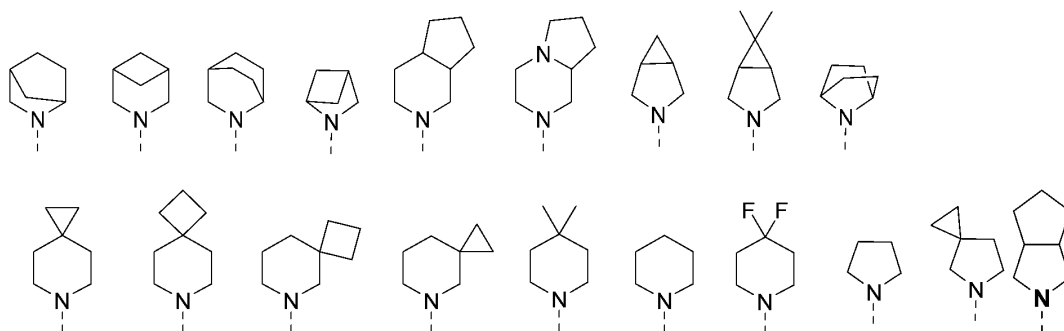


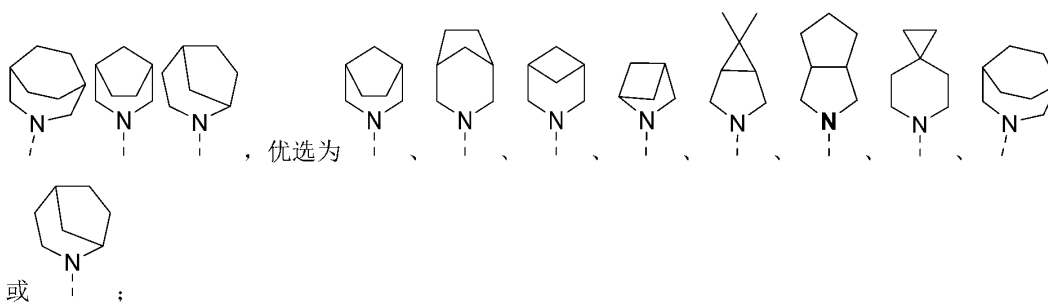


(3) 所述“4-10 元杂环烷基”分别独立地为 4-6 元单环杂环烷基、6-8 元螺环杂环烷基或 7-9 元桥环杂环烷基, 优选

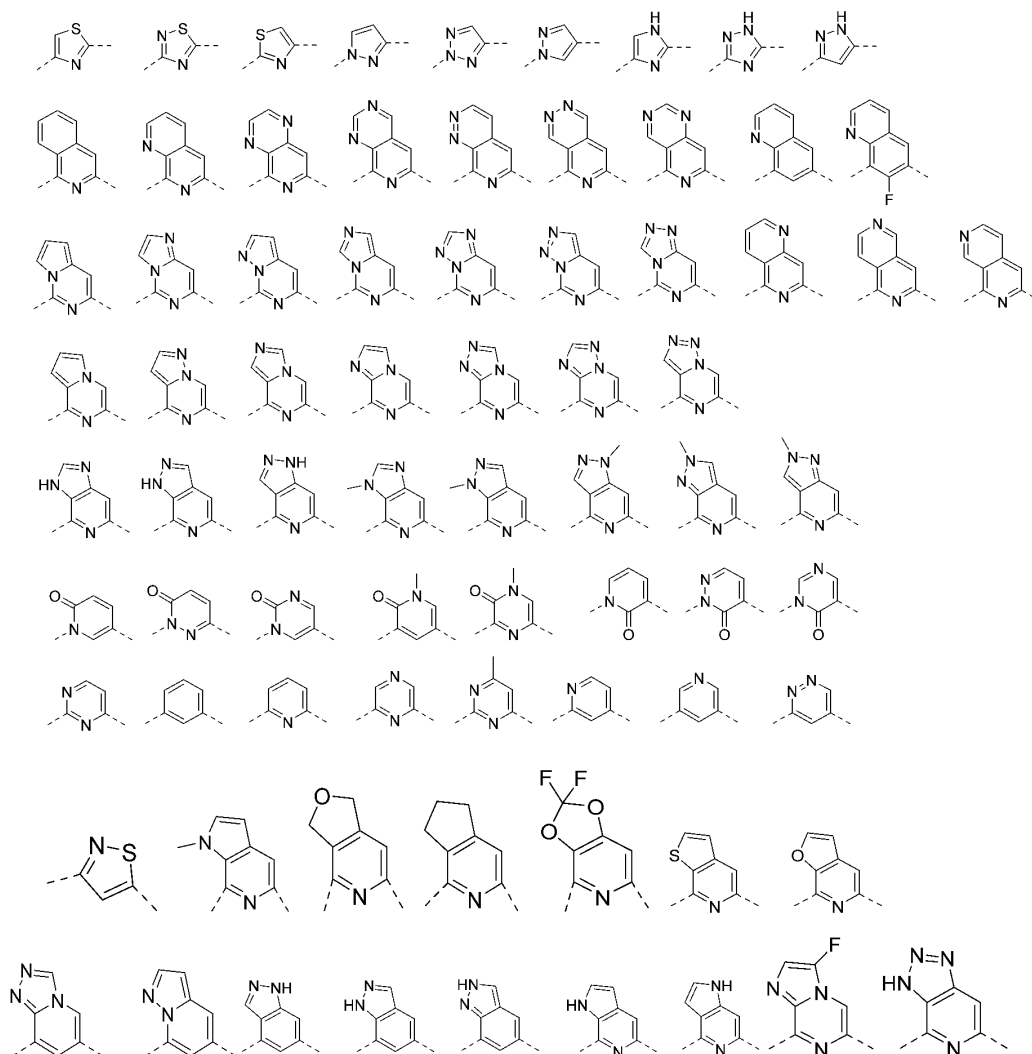
更优选

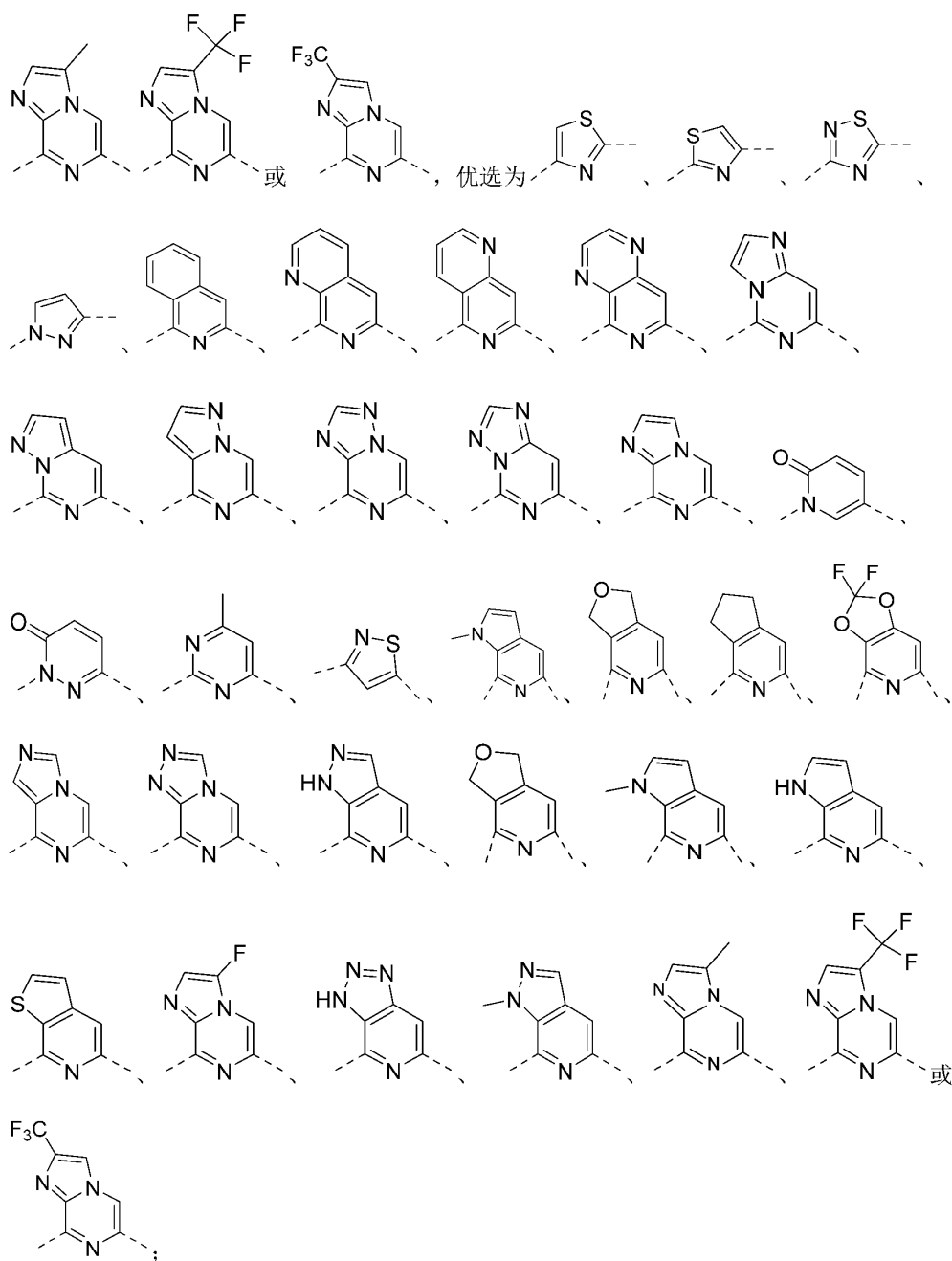
(4) R^x 为如下任一片段:



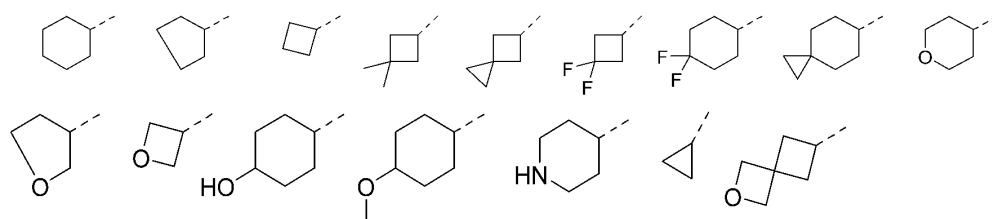


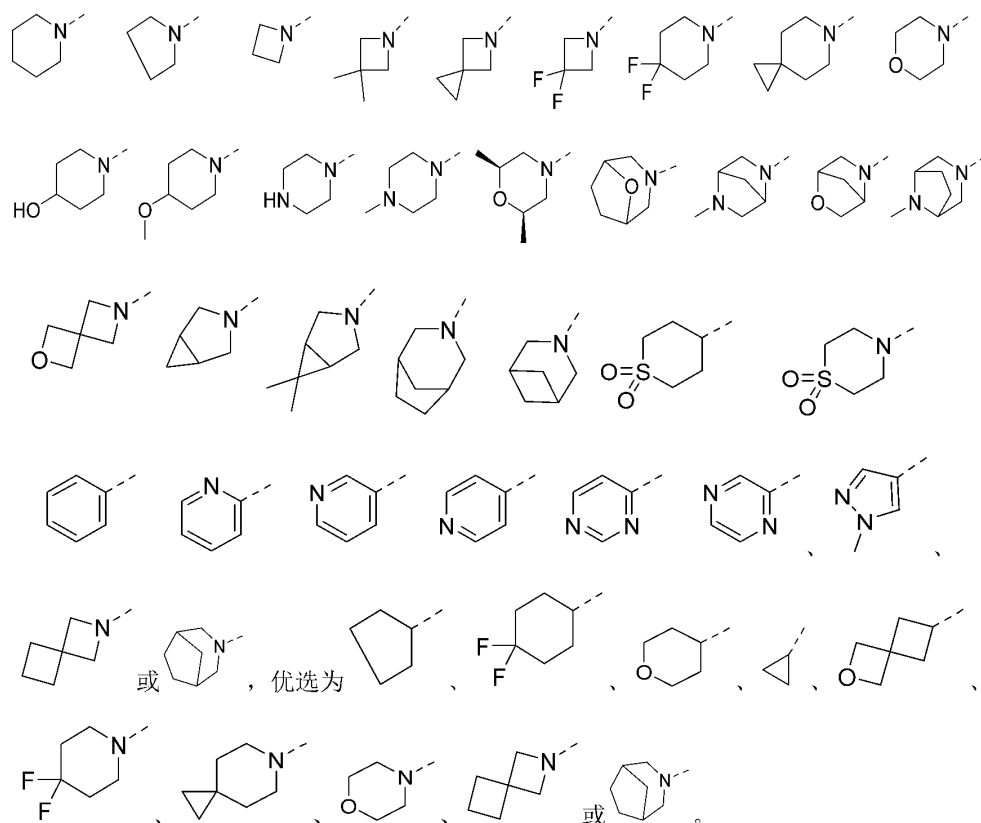
(5) 在某一方案中, B 为如下任一片段(下述片段中左边虚线表示与 U 相连的键):





(6) U 为如下任一片段:





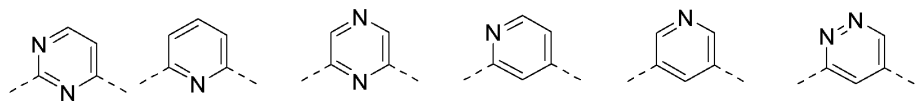
12. 如权利要求 2 或 10 所述的如式 II 所示的含氮化合物、其药学上可接受的盐、其立体异构体、其互变异构体、其代谢物、其前药、其同位素标记的衍生物、其溶剂合物或其药学上可接受的盐的溶剂合物，其特征在于，其满足以下条件中的一个或多个：

- (1) 所述“5-6 元单环杂环烷基”分别独立地为含有 1 或 2 个杂原子的 5-6 元杂环烷基；
- (2) 所述“6-9 元桥环杂环烷基”分别独立地为含有 1 或 2 个杂原子的 6-9 元桥环杂环烷基；
- (3) 所述“7-9 元螺环杂环烷基”分别独立地为含有 1 或 2 个杂原子的 7-9 元螺环杂环烷基；
- (4) 所述“卤素”分别独立地为氟、氯、溴或碘；
- (5) 所述“C₁₋₆ 烷基”分别独立地为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基或叔丁基；
- (6) 所述“3-6 元单环环烷基”分别独立地为环丙基、环丁基、环戊基或环己基；
- (7) 所述“C₁₋₆ 烷氧基”分别独立地为甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基或叔丁氧基；

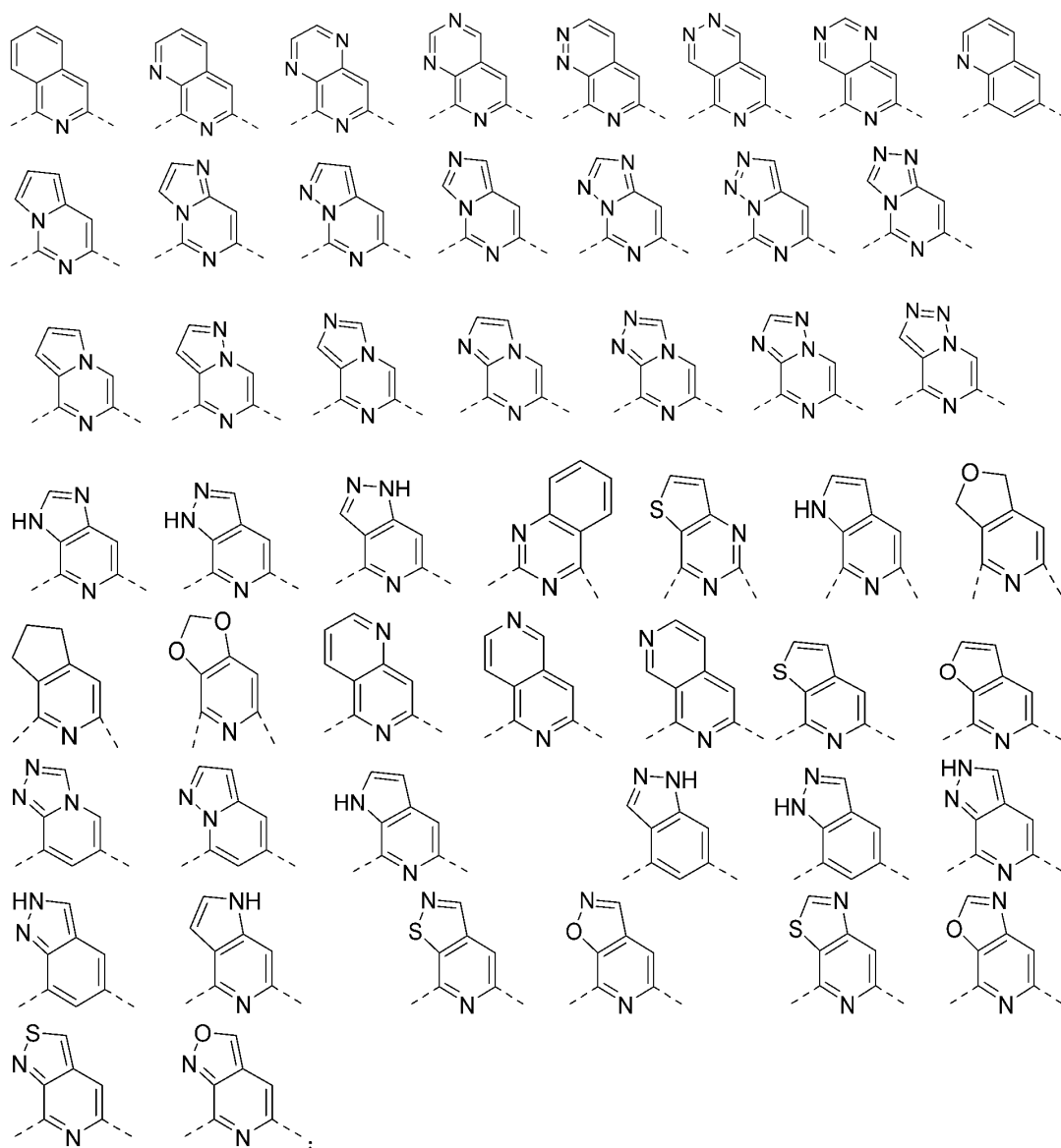
(8) 所述“4-8 元单环杂环烷基”为含有一个 O 原子的“4-8 元单环杂环烷基”；

(9) 所述 5 元杂芳基分别独立地为“杂原子选自 N 和 S 中的 1 种或 2 种”的 5 元杂芳基；

(10) 所述“6 元杂芳基”分别独立地为如下任一片段：



(11) 所述“9-10 元杂芳基”分别独立地为如下任一片段：



(12) 所述“6元杂环烯基”分别独立地为杂原子为N，杂原子数为1个或2个的6元杂环烯基；

(13) 所述“3-10元环烷基”为3-6元单环环烷基或6-8元螺环环烷基；

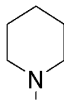
(14) 所述“4-10元杂环烷基”为4-6元单环杂环烷基、6-8元螺环杂环烷基或7-9元桥环杂环烷基；

(15) 所述“6-10元芳基”为苯基；

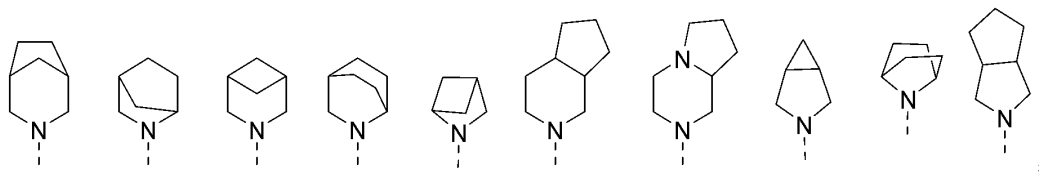
(16) 所述“5-10元杂芳基”为杂原子为N，杂原子个数为1个或2个的5-6元杂芳基；

(17) 当W为 $^*-C(X^1)NR^W-$ ； X^1 、 X^2 及其间的C原子一起形成6元杂芳基时，所述“6元杂芳基”中，杂原子为N，杂原子个数为1或2个。

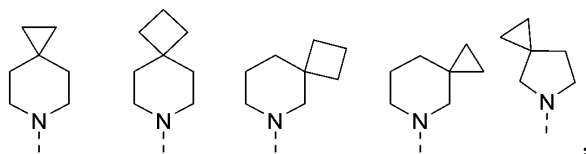
13. 如权利要求2或10所述的如式II所示的含氮化合物、其药学上可接受的盐、其立体异构体、其互变异构体、其代谢物、其前药、其同位素标记的衍生物、其溶剂合物或其药学上可接受的盐的溶剂合物，其特征在于，其满足以下条件中的一个或多个：

(1) 所述“5-6元单环杂环烷基”分别独立地为  或  ;

(2) 所述“6-9元桥环杂环烷基”分别独立地为



(3) 所述“7-9元螺环杂环烷基”分别独立地为如下任一片段：



(4) 所述“卤素”为氟；

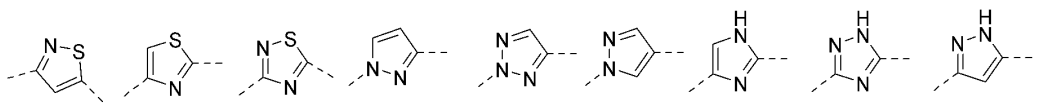
(5) 所述“C₁₋₆烷基”分别独立地为甲基或乙基；

(6) 所述“3-6元单环环烷基”为环丙基；

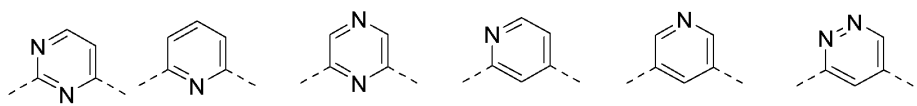
(7) 所述“C₁₋₆烷氧基”分别独立地为甲氧基或乙氧基；

(8) 所述“4-8元单环杂环烷基”为  ；

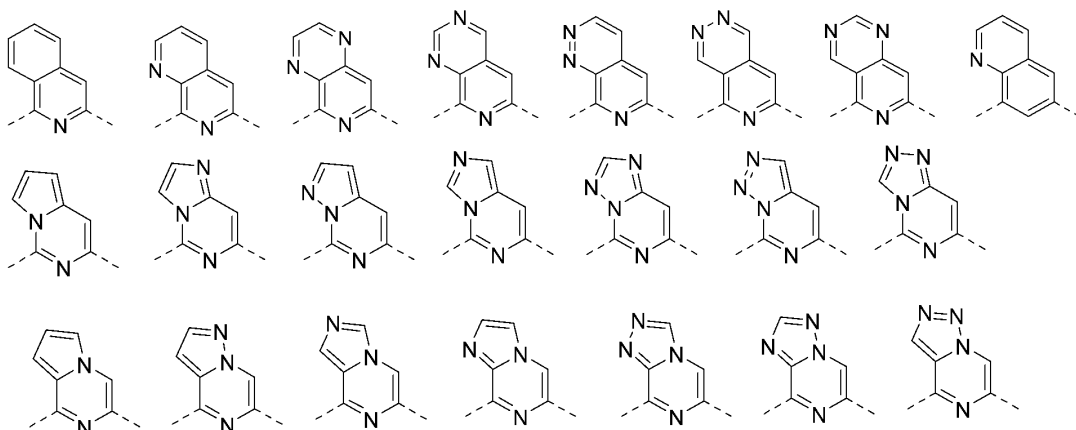
(9) 所述“5元杂芳基”分别独立地为如下任一片段：

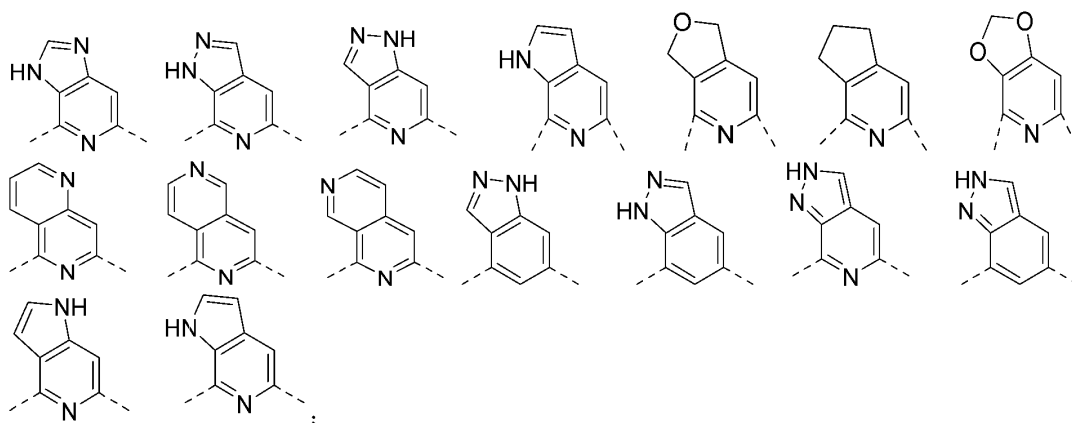


(10) 所述“6元杂芳基”分别独立地为通过左边虚线与U相连的

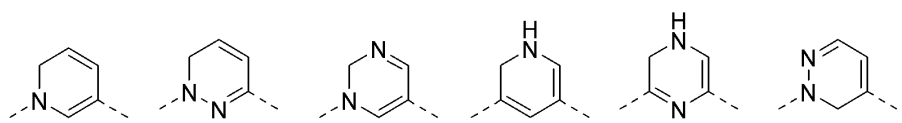


(11) 所述“9-10元杂芳基”分别独立地为通过左边虚线与U相连的

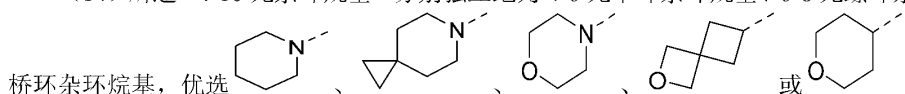




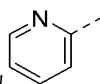
(12) 所述“6元杂环烯基”分别独立地为如下任一片段：



(14) 所述“4-10元杂环烷基”分别独立地为4-6元单环杂环烷基、6-8元螺环杂环烷基或7-9元桥环杂环烷基，优选

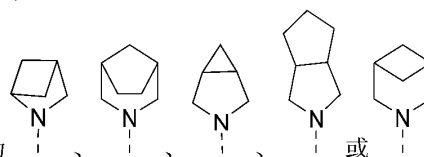


(15) 所述“5-10元杂芳基”为

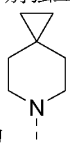


14. 如权利要求2或10所述的如式II所示的含氮化合物、其药学上可接受的盐、其立体异构体、其互变异构体、其代谢物、其前药、其同位素标记的衍生物、其溶剂合物或其药学上可接受的盐的溶剂合物，其特征在于，其满足以下条件中的一个或多个：

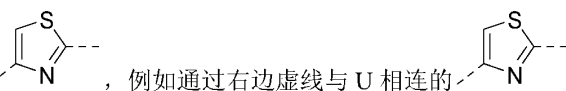
(1) 所述“6-9元桥环杂环烷基”分别独立地为

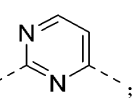


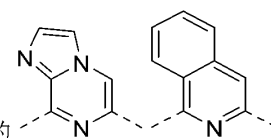
(2) 所述“7-9元螺环杂环烷基”为

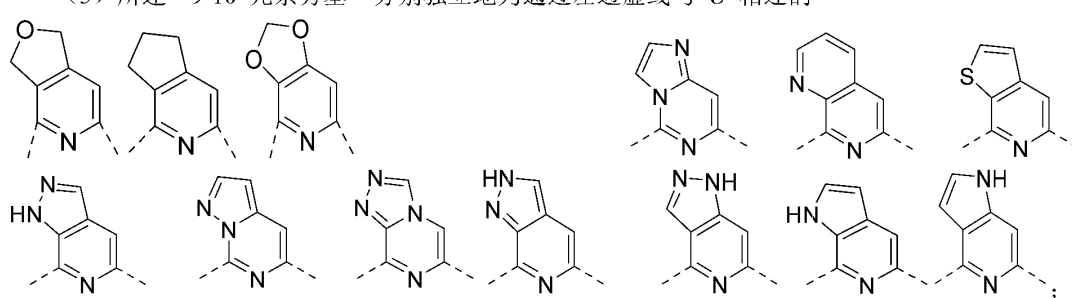


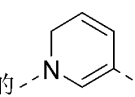
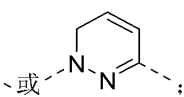
(3) 所述“5元杂芳基”为

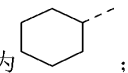


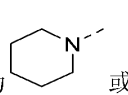
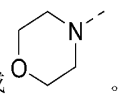
(4) 所述“6元杂芳基”为通过左边虚线与U相连的 ;

(5) 所述“9-10元杂芳基”分别独立地为通过左边虚线与U相连的 ;



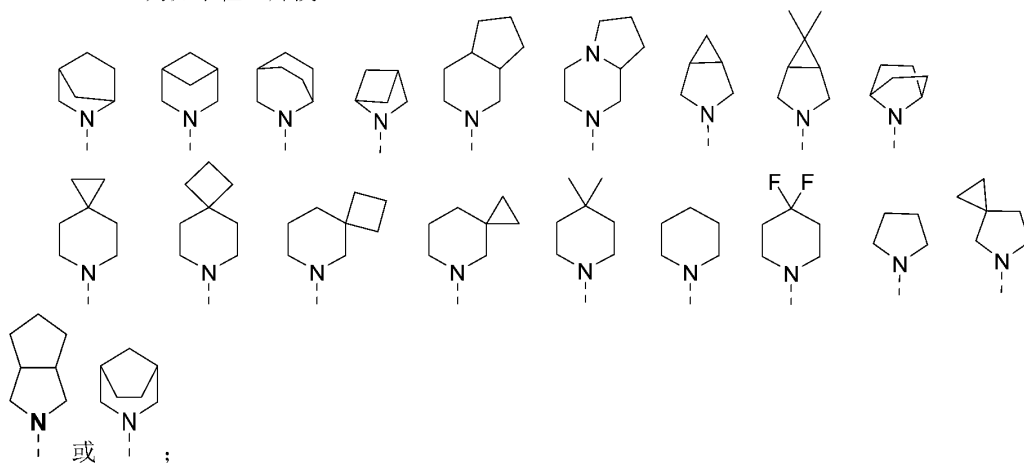
(6) 所述“6元杂环烯基”为通过左边虚线与U相连的 或 .

(7) 所述“3-10元环烷基”为 .

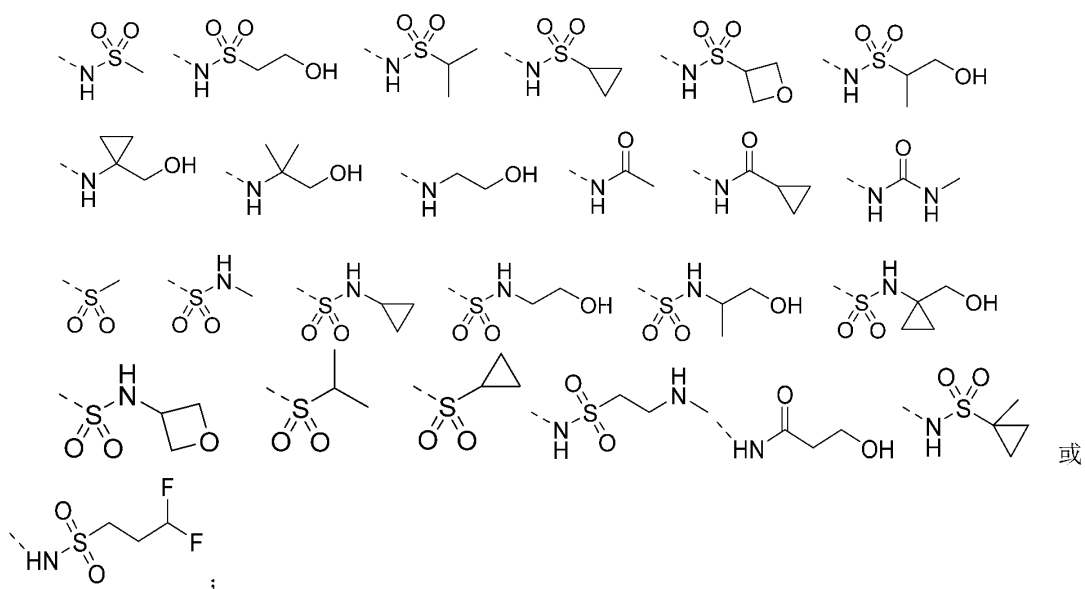
(8) 所述“4-10元杂环烷基”分别独立地为 或 .

15. 如权利要求2或10所述的如式II所示的含氮化合物、其药学上可接受的盐、其立体异构体、其互变异构体、其代谢物、其前药、其同位素标记的衍生物、其溶剂合物或其药学上可接受的盐的溶剂合物，其特征在于，其满足以下条件中的一个或多个：

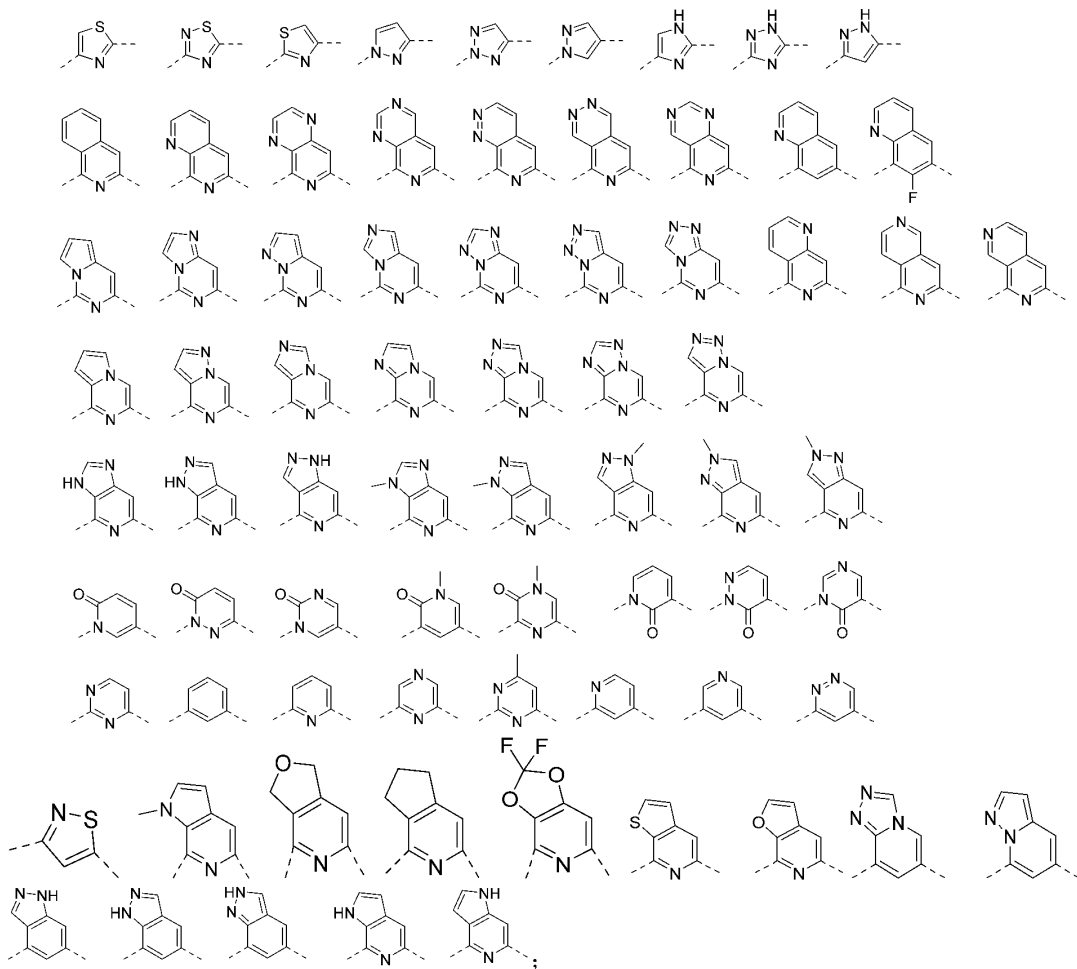
(1) R^* 为如下任一片段：



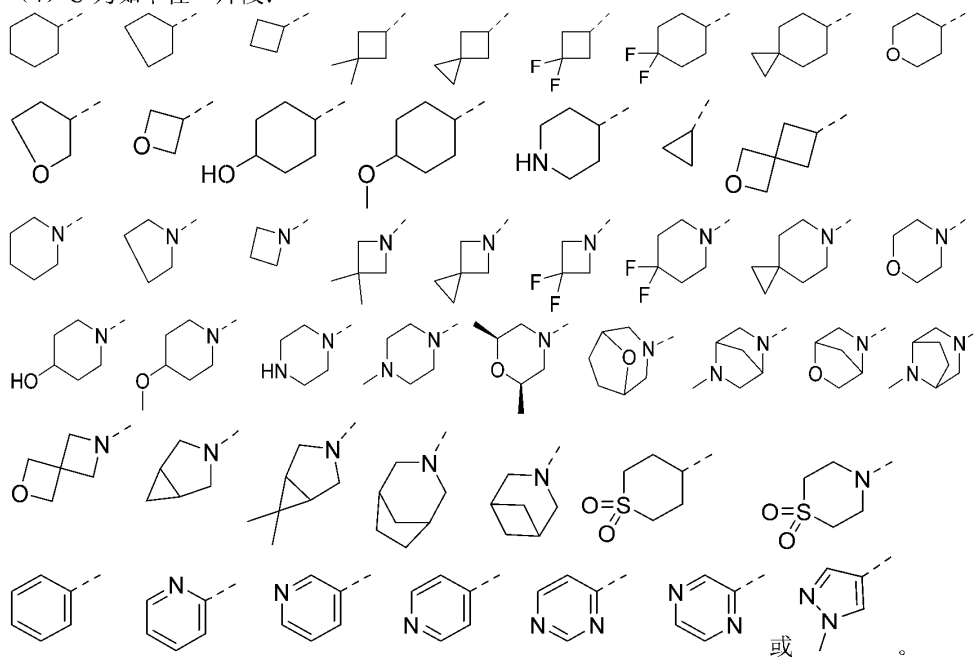
(2) R_1 为如下任一片段：



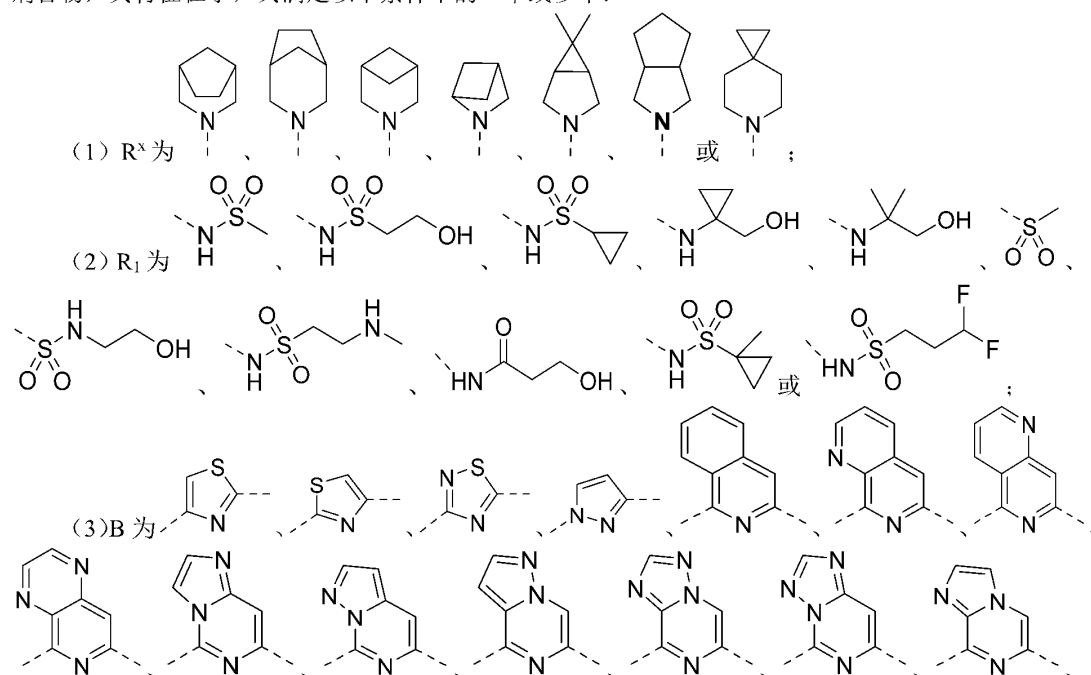
(3) B 为如下任一片段:

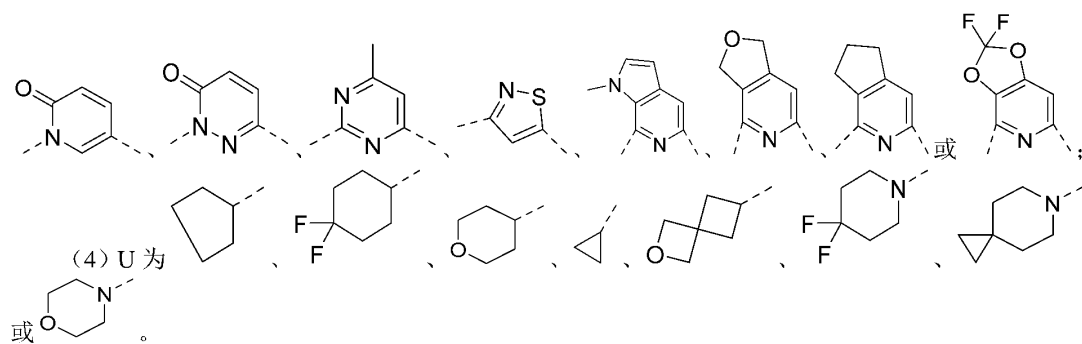


(4) U 为如下任一片段:

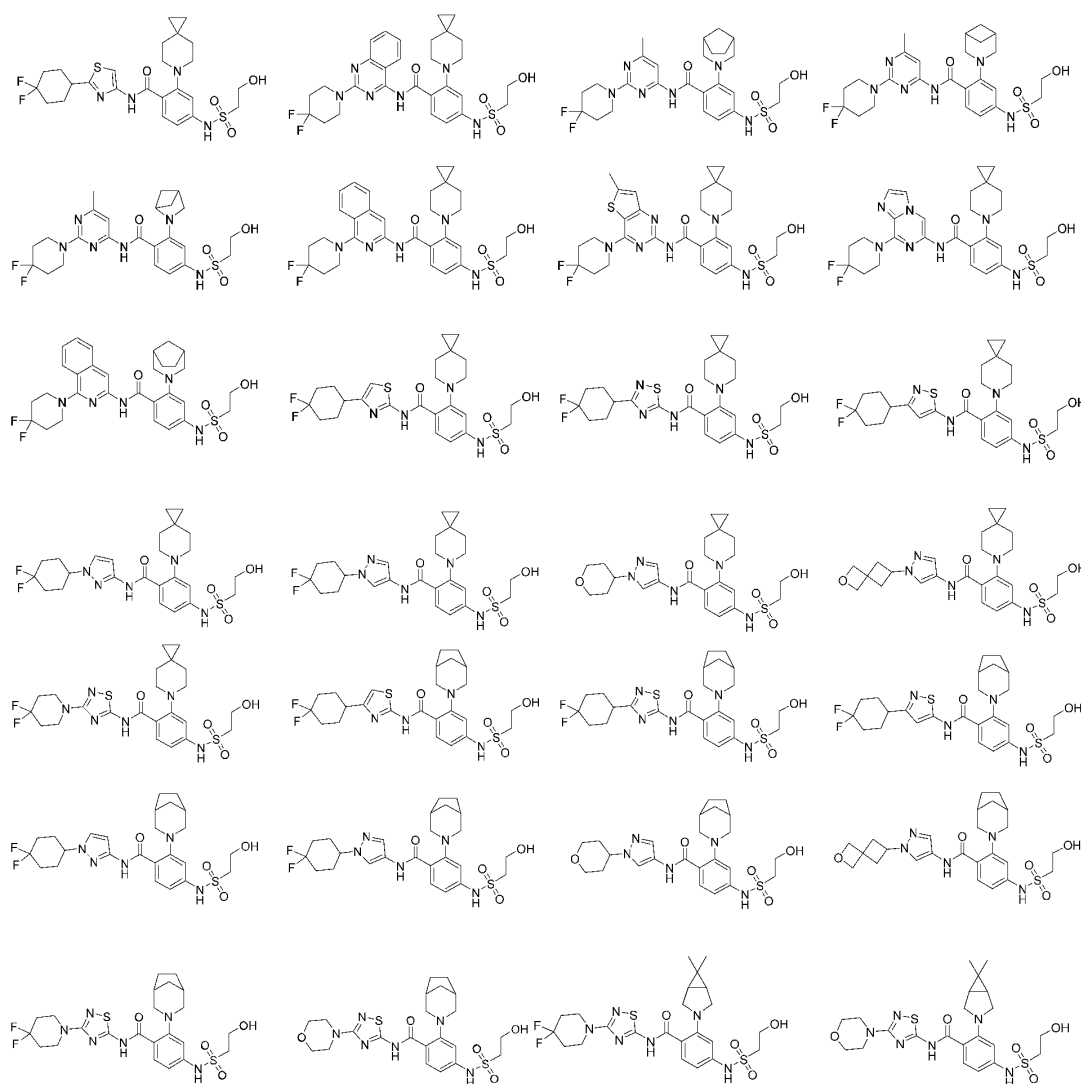


16. 如权利要求 2 或 10 所述的如式 II 所示的含氮化合物、其药学上可接受的盐、其立体异构体、其互变异构体、其代谢物、其前药、其同位素标记的衍生物、其溶剂合物或其药学上可接受的盐的溶剂合物, 其特征在于, 其满足以下条件中的一个或多个:

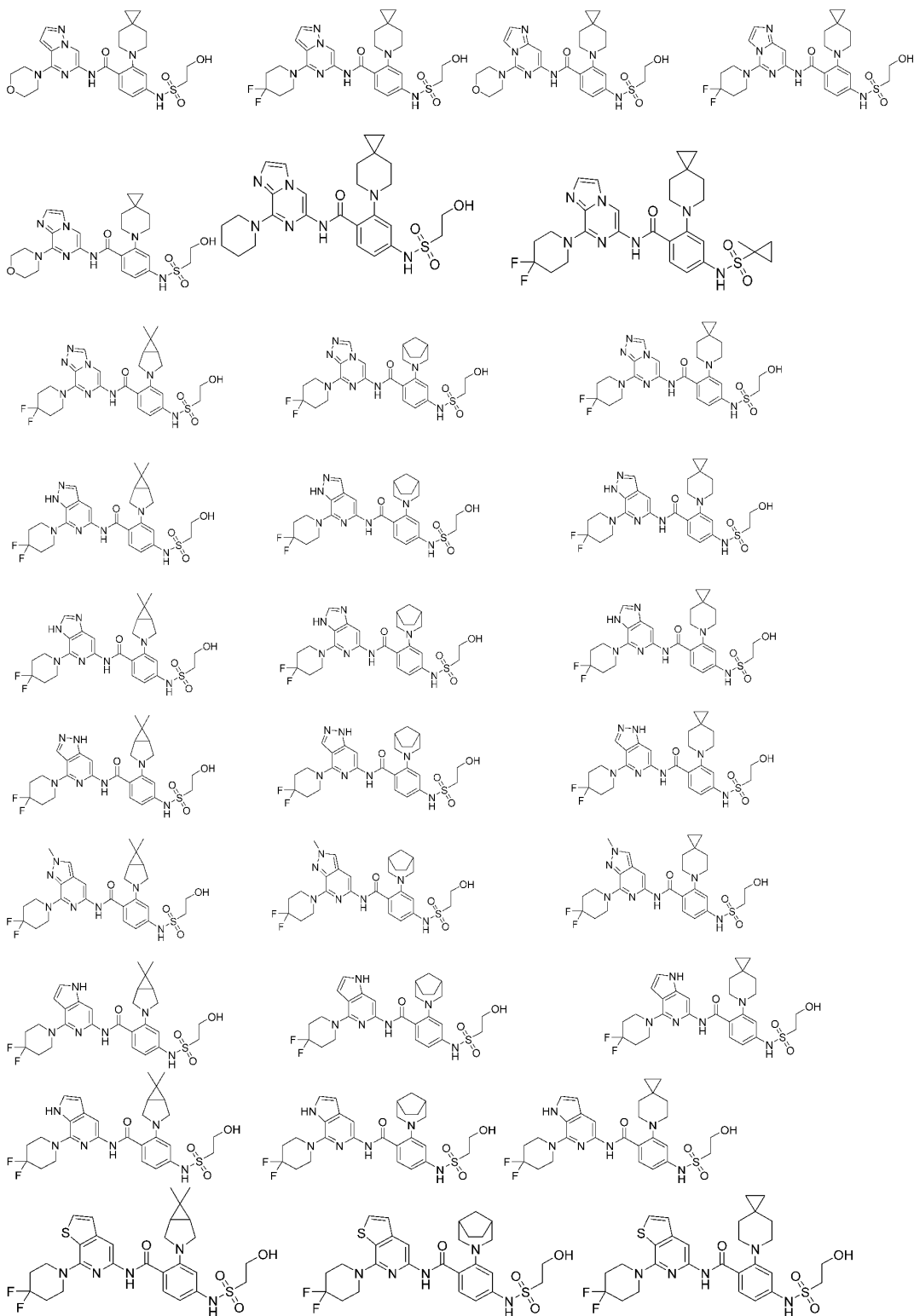


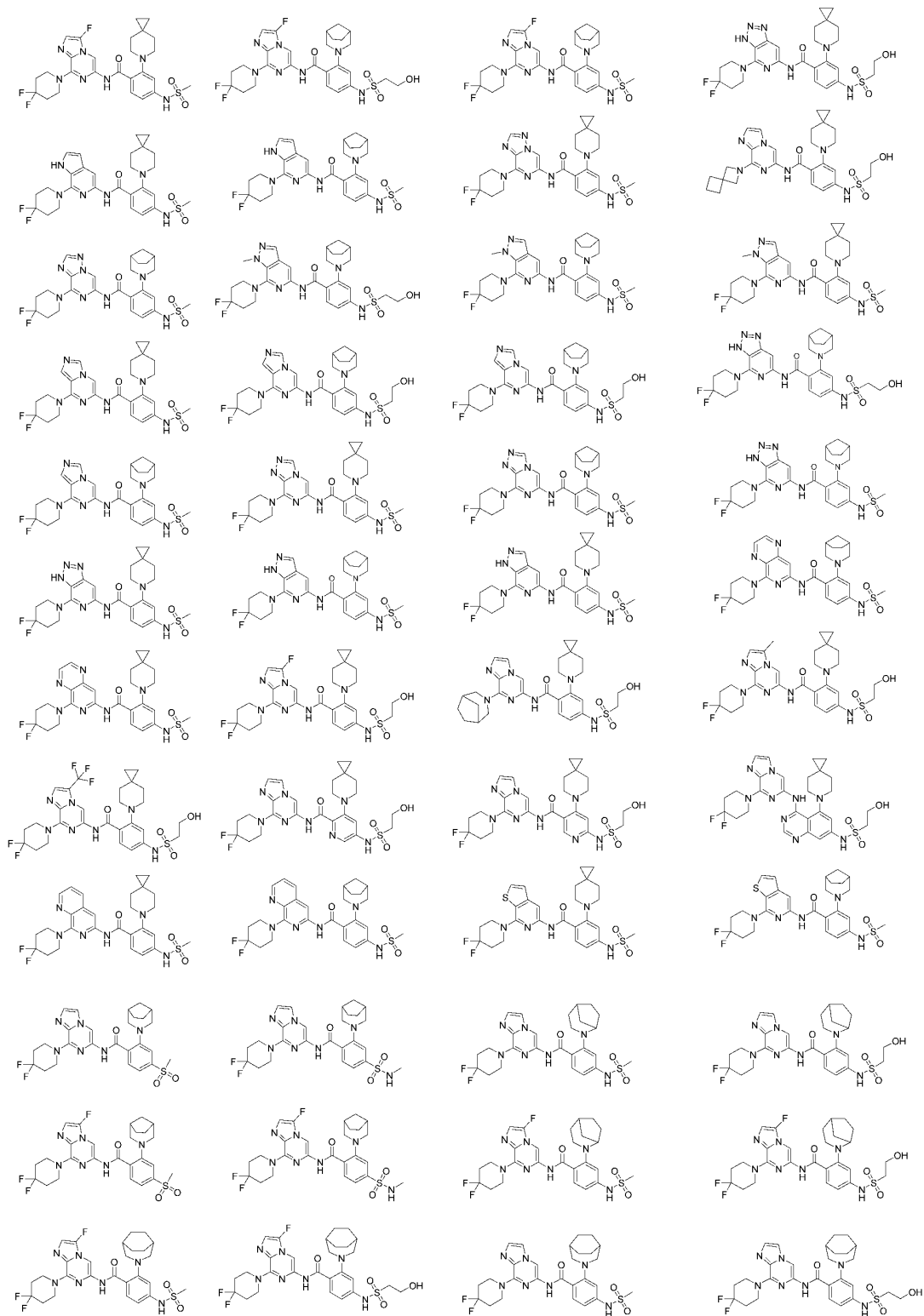


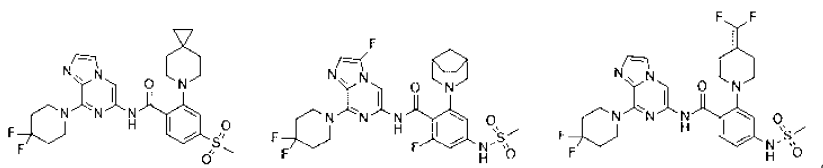
17. 一种含氮化合物、其药学上可接受的盐、其立体异构体、其互变异构体、其代谢物、其前药、其同位素标记的衍生物、其溶剂合物或其药学上可接受的盐的溶剂合物，其特征在于，所述含氮化合物为如下任一化合物：











18. 一种药物组合物，所述药物组合物包括：

(1) 如权利要求 1 所述的如式 I 所示的含氮化合物、如权利要求 2 或 10 所述的如式 II 所示的含氮化合物、如权利要求 17 所述的含氮化合物、其药学上可接受的盐、其立体异构体、其互变异构体、其代谢物、其前药、其同位素标记的衍生物、其溶剂合物或其药学上可接受的盐的溶剂合物，和

(2) 药学上可接受的辅料。

19. 如权利要求 1 所述的如式 I 所示的含氮化合物、如权利要求 2 或 10 所述的如式 II 所示的含氮化合物、如权利要求 17 所述的含氮化合物、其药学上可接受的盐、其立体异构体、其互变异构体、其代谢物、其前药、其同位素标记的衍生物、其溶剂合物或其药学上可接受的盐的溶剂合物在制备 KIF18A 抑制剂中的应用。

20. 如权利要求 1 所述的如式 I 所示的含氮化合物、如权利要求 2 或 10 所述的如式 II 所示的含氮化合物、如权利要求 17 所述的含氮化合物、其药学上可接受的盐、其立体异构体、其互变异构体、其代谢物、其前药、其同位素标记的衍生物、其溶剂合物或其药学上可接受的盐的溶剂合物在制备药物中的应用，所述的药物用于治疗与 KIF18A 蛋白作用机理相关的疾病，例如癌症，又例如与 KIF18A 蛋白作用机理相关的癌症，优选地，所述癌症为卵巢癌、结肠癌症或乳腺癌。

21. 如权利要求 1 所述的如式 I 所示的含氮化合物、如权利要求 2 或 10 所述的如式 II 所示的含氮化合物、如权利要求 17 所述的含氮化合物、其药学上可接受的盐、其立体异构体、其互变异构体、其代谢物、其前药、其同位素标记的衍生物、其溶剂合物或其药学上可接受的盐的溶剂合物在制备药物中的应用，所述的药物用于治疗癌症，优选地，所述癌症为卵巢癌、结肠癌症或乳腺癌。