

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2022 年 12 月 1 日 (01.12.2022)



(10) 国际公布号
WO 2022/247770 A1

(51) 国际专利分类号:

C07D 403/02 (2006.01) A61K 31/41 (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01) A61K 31/4188 (2006.01)
C07D 239/84 (2006.01) A61K 31/498 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01) A61K 31/4985 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
C07D 498/04 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2022/094364

(22) 国际申请日: 2022 年 5 月 23 日 (23.05.2022)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:

202110567504.1 2021年5月24日 (24.05.2021) CN
202111153102.3 2021年9月29日 (29.09.2021) CN
202210017287.3 2022年1月7日 (07.01.2022) CN

(71) 申请人: 上海瓊黎药业有限公司 (SHANGHAI YINGLI PHARMACEUTICAL CO., LTD) [CN/CN]; 中国上海市浦东新区自由贸易试验区金科路 2829 号 1 幢 A 区 4 层 01 室 A014 房间张玉莹, Shanghai 201203 (CN)。

(72) 发明人: 许祖盛 (XU, Zusheng); 中国上海市浦东新区自由贸易试验区金科路 2829 号 1 幢 A 区 4 层 01 室 A014 房间张玉莹, Shanghai 201203 (CN)。楼杨通 (LOU, Yangtong); 中国上海市浦东新区自由贸易试验区金科路 2829 号 1 幢 A 区 4 层 01 室 A014 房间张玉莹, Shanghai 201203 (CN)。申健 (SHEN, Jian); 中国上海市浦东新区自由贸易试验区金科路 2829 号 1 幢 A 区 4 层 01 室 A014 房间张玉莹, Shanghai 201203 (CN)。谢铁刚 (XIE, Tiegang); 中国上海市浦东新区自由贸易试验区金科路 2829 号 1 幢 A 区 4 层 01 室 A014 房间张玉莹, Shanghai 201203 (CN)。孙庆瑞 (SUN, Qingrui); 中国上海市浦东新区自由贸易试验区金科路 2829 号 1 幢 A 区 4 层 01 室 A014 房间张玉莹, Shanghai 201203 (CN)。陈丽 (CHEN, Li); 中

国上海市浦东新区自由贸易试验区金科路 2829 号 1 幢 A 区 4 层 01 室 A014 房间张玉莹, Shanghai 201203 (CN)。曾坤 (ZENG, Kun); 中国上海市浦东新区自由贸易试验区金科路 2829 号 1 幢 A 区 4 层 01 室 A014 房间张玉莹, Shanghai 201203 (CN)。金鑫 (JIN, Xin); 中国上海市浦东新区自由贸易试验区金科路 2829 号 1 幢 A 区 4 层 01 室 A014 房间张玉莹, Shanghai 201203 (CN)。

(81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW。

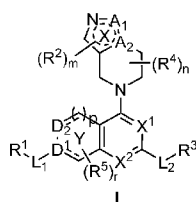
(84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:

— 包括国际检索报告 (条约第 21 条 (3))。

(54) Title: NITROGEN-CONTAINING HETEROCYCLIC COMPOUND, PREPARATION METHOD THEREFOR AND APPLICATION THEREOF

(54) 发明名称: 一种含氮杂环化合物、其制备方法及应用



一种含氮杂环化合物、其制备方法及应用

本申请要求申请日为 2021 年 5 月 24 日的中国专利申请 202110567504.1 的优先权, 申请日为 2021 年 9 月 29 日的中国专利申请 202111153102.3 的优先权, 申请日为 2022 年 1 月 7 日的中国专利申请 202210017287.3 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杂环化合物、其制备方法及应用。

背景技术

Ras (Rat sarcoma viral oncogene, 鼠类肉瘤病毒癌基因), 最早在大鼠肉瘤中发现。哺乳动物的 ras 基因家族有三个成员, 分别是 H-ras(HRAS), K-ras(KRAS), N-ras(NRAS), 其中 K-ras 的第四个外显子有 A, B 两种变异体。Ras 基因广泛存在于各种真核生物如哺乳类, 果蝇, 真菌, 线虫及酵母中, 在不同组织中表达程度不一, 其中 H-Ras 主要在皮肤和骨骼肌中表达, K-Ras 主要在结肠和胸腺中表达, N-Ras 则在睾丸中表达程度高。Ras 蛋白作为细胞信号转导过程中分子开关, 通过与 GTP/GDP 结合切换来调控信号传导, 进而调节细胞增殖、分化、衰老和凋亡等生命过程。

RAS 突变与人类肿瘤的发生和发展密切相关, 约 30% 的人类肿瘤中存在 Ras 突变。KRAS 突变是最为常见的, 约占 85%, NRAS 和 HRAS 分别占 12% 和 3%。其中, KRAS 突变在胰腺癌、结直肠癌和肺癌中占多数, NRAS 突变多见于黑色素瘤和急性骨髓性白血病, HRAS 突变多见于膀胱癌和头颈癌。Ras 原癌基因突变主要是通过点突变的方式进行。已经发现有 150 多种不同的 Ras 点突变, 其中以 12 和 13 位甘氨酸以及 61 为谷氨酰胺的突变最为常见。

几十年来, 人们一直致力于靶向 Ras 的小分子抑制剂研发。科学家一直希望能够研发出直接作用于 Ras 蛋白的 GTP 竞争性抑制剂。但是因为 GTP 与 Ras 之间具有极强的亲和力 (pmol/L 级), 而细胞中 GTP 浓度很高 (0.5mM), 以及 RAS 蛋白结构中缺乏有利于小分子结合的口袋等原因没有成功。近年来, 人们利用 K-Ras G12C 突变体的变构位点进行药物研发取得了一定的进展。2013 年, 有研究小组报道了 K-Ras G12C 小分子抑制剂的发现 (Nature, 2013, 503, 548-551)。他们从 K-Ras G12C 突变体中鉴定出一个位于分子开关 II 区域下方的新型结合口袋, 这些抑制剂结合于该变构口袋, 并与附近的 Cys12 形成共价结合, 从而选择性抑制 K-Ras G12C 的活化。另一些研究人员报道了具有细胞活性的 KRAS 抑制剂 (Science, 2016, 351, 604-608)。Amgen 公司的化合物 AMG510 于 2018 年开始临床试验, 是第一个进入临床研究的直接靶向 KRAS 的小分子抑制剂, 并与 2021 年 5 月获得美国 FDA 加速批准上市。

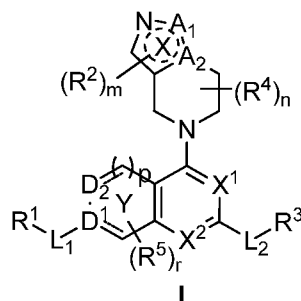
总之, 经过几十年的不懈努力, 人们逐步加深了对 Ras 的理解, 至今已有靶向 KRAS G12C 突变的药物上市, 针对其它不同的突变尚没有特别有效的治疗方法, 寻找对 Ras 具有较好抑制效果的化合物, 仍然是新药开发领域的研究热点与难点。

发明内容

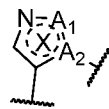
本发明所要解决的技术问题是现有技术中缺乏有效药物作为 **Ras** 抑制剂用于临床治疗，为此，本发明提供了一种含氮杂环化合物、其制备方法及应用，该含氮杂环化合物有望用于治疗 and/或预防与 **Ras** 相关的多种疾病。

本发明是通过下述技术方案来解决上述技术问题的。

本发明提供了一种如式 I 所示的含氮杂环化合物、其药学上可接受的盐、其立体异构体、其互变异构体或其同位素化合物:



其中,“ ”代表单键或者双键:



为含氮五元杂芳基; A₁为CH、O、N或NH; A₂为C或N;

m 为 0、1 或 2:

R^2 为-CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、被一个或多个 R^{2-1} 取代的 C_{1-6} 烷基、卤素、 $-OR^{2a}$ 、 $-C(=O)R^{2b}$ 、 $-NR^{2c1}R^{2c2}$ 、 $-C(=O)OR^{2d}$ 、 $-C(=O)NR^{2e1}R^{2e2}$ 、 C_{3-10} 环烷基、被一个或多个 R^{2-2} 取代的 C_{3-10} 环烷基、“含 1~3 个杂原子，杂原子为 O 和/或 N 的 4~10 元杂环烷基”、被一个或多个 R^{2-3} 取代的“含 1~3 个杂原子，杂原子为 O 和/或 N 的 4~10 元杂环烷基”、 C_{6-20} 芳基、被一个或多个 R^{2-4} 取代的 C_{6-20} 芳基、“含 1~4 个杂原子，杂原子为 O、S 和 N 中的一种或多种的 5~12 元杂芳基”、或、被一个或多个 R^{2-5} 取代的“含 1~4 个杂原子，杂原子为 O、S 和 N 中的一种或多种的 5~12 元杂芳基”；当取代基为多个时，相同或不同；

R^{2-1} 、 R^{2-2} 、 R^{2-3} 、 R^{2-4} 和 R^{2-5} 独立地为卤素、羟基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷基-O-、 $-C(=O)R^{31}$ 、 $-NR^{32}R^{33}$ 、 $-C(=O)OR^{34}$ 、或、 $-C(=O)NR^{35}R^{36}$;

R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c1} 、 R^{2c2} 、 R^{2d} 、 R^{2e1} 和 R^{2e2} 独立地为氢或 C_{1-6} 烷基;

R^{31} 、 R^{32} 、 R^{33} 、 R^{34} 、 R^{35} 和 R^{36} 独立地为氢或 C_{1-6} 烷基;

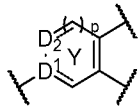
n 为 0、1、2、3、4、5 或 6:

R^4 独立地为 C_{1-6} 烷基、被一个或多个 R^{4-1} 取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基-O-、O=、 $-C(=O)OR^{4a}$ 或 $-C(=O)NR^{4b}R^{4c}$ ；或者，当 n 为 2、3、4、5 或 6 时，任选的两个 R^4 相连，独立地与其所连接的环中的原子一起形成 3~8 元的碳环或“含 1~3 个杂原子，杂原子为 O、S 和 N 中的一种或多种的 3~8 元杂环”；

R^{4-1} 独立地为卤素、氰基、羟基、 C_{1-6} 烷基-O-、 $-NR^{4i}R^{4j}$ 、 $-C(=O)OR^{4d}$ 或 $-C(=O)NR^{4e}R^{4f}$;

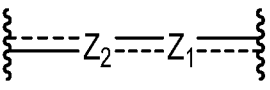
R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{4c} 、 R^{4d} 、 R^{4e} 、 R^{4f} 、 R^{4i} 和 R^{4j} 独立地为氢或 C_{1-6} 烷基;

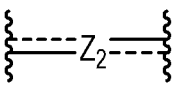
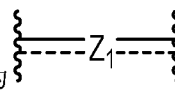
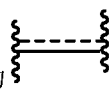
p 为 0 或 1;



为苯基、“含 1~3 个杂原子，杂原子选自 O、S 和 N 的 5~7 元杂环烯基”、“含 1~3 个

杂原子，杂原子为 O、S 和 N 中的一种或多种的 5~7 元杂芳基”或 5~7 元环烯基；其中， D^1 为 C、CH

或 N； D_2 为 , 其中 Z_1 和 Z_2 独立地为连接键（例如，当 Z_1 为连接键时，为

, 当 Z_2 为连接键时，为 , 当 Z_1 和 Z_2 为连接键时，为 )、CH、

CH_2 、O、S、N 或 NH;

r 为 0、1、2、3、4、5 或 6;

R^5 独立地为卤素或 C_{1-6} 烷基;

X^1 和 X^2 独立地为 CR^b 或 N，且 X^1 和 X^2 不同时为 CR^b ;

L_1 为连接键、 $-C(=O)-$ 或 C_{1-6} 亚烷基;

R^1 为 C_{6-20} 芳基、 C_{8-11} 的苯并环烯基、“含 1~4 个杂原子，杂原子为 O、S 和 N 中的一种或多种的 5~12 元杂芳基”、被一个或多个 R^{1-1} 取代的 C_{6-20} 芳基、或、被一个或多个 R^{1-2} 取代的“含 1~4 个杂原子，杂原子为 O、S 和 N 中的一种或多种的 5~12 元杂芳基”；当取代基为多个时，相同或不同；

R^b 、 R^{1-1} 和 R^{1-2} 独立地为卤素、 $-OR^c$ 、氰基、 $-C(=O)R^{11}$ 、 $-NR^{12}R^{13}$ 、 $-C(=O)OR^{14}$ 、 $-C(=O)NR^{15}R^{16}$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、“含 1 个或 2 个杂原子，杂原子为 O 和/或 N 的 5~7 元杂环烷基”、 C_{6-20} 芳基、“含 1 个或 2 个杂原子，杂原子为 O 和/或 N 的 5~7 元杂芳基”、被一个或多个 R^{1-1-1} 取代的 C_{1-6} 烷基、被一个或多个 R^{1-1-2} 取代的 C_{1-6} 烷基-O-、被一个或多个 R^{1-1-3} 取代的 C_{3-10} 环烷基、被一个或多个 R^{1-1-4} 取代的“含 1 个或 2 个杂原子，杂原子为 O 和/或 N 的 5~7 元杂环烷基”、被一个或多个 R^{1-1-5} 取代的 C_{6-20} 芳基、或、被一个或多个 R^{1-1-6} 取代的“含 1 个或 2 个杂原子，杂原子为 O 和/或 N 的 5~7 元杂芳基”；当取代基为多个时，相同或不同；或，当 R^{1-1} 或 R^{1-2} 为多个时，任选的两个 R^{1-1} 或 R^{1-2} 相连，独立地与其所连接的环中的原子一起形成 3~8 元的环烯基；

R^c 、 R^{12} 和 R^{13} 独立地为氢、 C_{1-6} 烷基、 $C(=O)R^{c1}$ 、 $-C(=O)OR^{c2}$ 、 $-C(=O)NR^{c3}R^{c4}$ 或 $-SO_2R^{c5}$ ； R^{c1} 、 R^{c2} 、 R^{c3} 、 R^{c4} 和 R^{c5} 独立地为氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 环烷基、“含 1 个或 2 个杂原子，杂原子为 O 和/或 N 的 5~7 元杂环烷基”、 C_{6-20} 芳基、“含 1 个或 2 个杂原子，杂原子为 O 和/或 N 的 5~7 元杂芳基”、被一个或多个 R^{4-1-1} 取代的 C_{1-6} 烷基、被一个或多个 R^{4-1-2} 取代的 C_{3-10} 环烷基、被一个或多个 R^{4-1-3} 取代的“含 1 个或 2 个杂原子，杂原子为 O 和/或 N 的 5~7 元杂环烷基”、被一个或多个 R^{4-1-4} 取代的 C_{6-20} 芳基、或、被一个或多个 R^{4-1-5} 取代的“含 1 个或 2 个杂原子，杂原子为 O 和/或 N 的 5~7 元杂芳基”；当取代基为多个时，相同或不同；

R^{1-1-1} 、 R^{1-1-2} 、 R^{1-1-3} 、 R^{1-1-4} 、 R^{1-1-5} 和 R^{1-1-6} 独立地为氰基、卤素、羟基、 C_{1-6} 烷基-O-、 C_{1-6} 烷基、 $-C(=O)R^{21}$ 、 $-NR^{22}R^{23}$ 、 $-C(=O)OR^{24}$ 、或、 $-C(=O)NR^{25}R^{26}$;

R^{11} 、 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} 、 R^{14} 、 R^{24} 、 R^{15} 、 R^{25} 、 R^{16} 和 R^{26} 独立地为氢或 C_{1-6} 烷基;

L_2 为连接键、 C_{1-6} 亚烷基、 $-C(=O)-$ 、 $-O(R^{L-1})_{n1}-$ 、 $-S(R^{L-2})_{n2}-$ 或 $-NR^{L-3}(R^{L-4})_{n3}-$; R^{L-1} 、 R^{L-2} 或 R^{L-4} 独立地为 C_{1-6} 亚烷基; R^{L-3} 为氢或 C_{1-6} 烷基; $n1$ 、 $n2$ 和 $n3$ 独立地为 0 或 1;

R^3 为 C_{3-12} 环烷基、被一个或多个 R^{3-1} 取代的 C_{3-12} 环烷基、“含 1~3 个杂原子, 杂原子为 O、S 和 N 中的一种或多种的 4~12 元杂环烷基”、被一个或多个 R^{3-2} 取代的“含 1~3 个杂原子, 杂原子为 O、S 和 N 中的一种或多种的 4~12 元杂环烷基”、 C_{1-6} 烷基、被一个或多个 R^{3-3} 取代的 C_{1-6} 烷基、 $-OR^d$ 、 $-SR^{d1}$ 、 $-NR^{e1}R^{e2}$ 、或、 $-C(=O)NR^{e3}R^{e4}$; 当取代基为多个时, 相同或不同;

R^{3-1} 、 R^{3-2} 和 R^{3-3} 独立地为 C_{1-6} 烷基、被一个或多个 R^{3-1-1} 取代的 C_{1-6} 烷基、羟基、 C_{1-6} 烷基-O-、卤素、O=、 $-NR^{e5}R^{e6}$ 或 $-C(=O)NR^{e7}R^{e8}$;

R^d 、 R^{d1} 、 R^{e1} 、 R^{e2} 、 R^{e3} 和 R^{e4} 独立地为氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 环烷基、“含 1~3 个杂原子, 杂原子为 O 和/或 N 的 4~10 元杂环烷基”、或、被一个或多个 R^{3-1-2} 取代的 C_{1-6} 烷基;

R^{3-1-1} 和 R^{3-1-2} 独立地为氘(D)、氰基、卤素、羟基、 C_{1-6} 烷基-O-、 $-C(=O)R^{e9}$ 、 $-NR^{e10}R^{e11}$ 、 $-C(=O)OR^{e12}$ 、或、 $-C(=O)NR^{e13}R^{e14}$;

R^{e5} 、 R^{e6} 、 R^{e7} 、 R^{e8} 、 R^{e9} 、 R^{e10} 、 R^{e11} 、 R^{e12} 、 R^{e13} 和 R^{e14} 独立地为氢或 C_{1-6} 烷基。

在某一方案中, 如式 I 所示的含氮杂环化合物、其药学上可接受的盐、其立体异构体、其互变异构体或其同位素化合物里, 某些基团具有如下定义, 未提及的基团的定义如本发明中任一方案所述(本段内容以下简称“在某一方案中”), 其中, R^{3-1-1} 独立地为氘(D)。

在某一方案中, R^{3-1-2} 独立地为氘(D)。

在某一方案中, m 为 0 或 1。

在某一方案中, R^2 为-CN、 C_{1-6} 烷基、被一个或多个 R^{2-1} 取代的 C_{1-6} 烷基、卤素、 $-NR^{2c1}R^{2c2}$ 、 $-C(=O)NR^{2e1}R^{2e2}$ 、 C_{3-10} 环烷基、 C_{6-20} 芳基或“含 1~4 个杂原子, 杂原子为 O、S 和 N 中的一种或多种的 5~12 元杂芳基”。

在某一方案中, R^{2-1} 为羟基。

在某一方案中, R^{2c1} 、 R^{2c2} 、 R^{2e1} 和 R^{2e2} 独立地为氢。

在某一方案中, n 为 0 或 1。

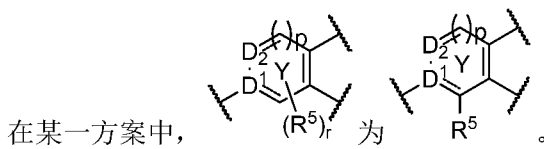
在某一方案中, R^4 独立地为 C_{1-6} 烷基、被一个或多个 R^{4-1} 取代的 C_{1-6} 烷基、或 C_{1-6} 烷基-O-。

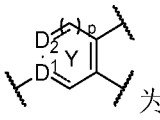
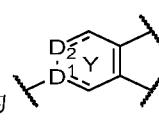
在某一方案中, R^{4-1} 独立地为氰基。

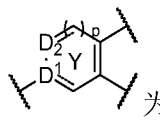
在某一方案中, D^1 为 C 或 N。

在某一方案中, D_2 中, Z_1 和 Z_2 中任意一个为 CH、 CH_2 、O、S 或 N, 另一个为连接键。

在某一方案中, r 为 0 或 1。



在某一方案中，当 p 为 1 时， 为 ，其为苯基、“含 1~2 个杂原子，杂原子为 O 和/或 N 的 6 元杂环烯基”、6 元环烯基或“含 1~2 个杂原子，杂原子为 O、S 和 N 中的一种或多

种的 6 元杂芳基”；当 p 为 0 时， 为噻吩基。

在某一方案中， R^5 独立地为卤素。

在某一方案中， X^1 和 X^2 独立地为 N。

在某一方案中， L_1 为连接键或 $-C(=O)-$ 。

在某一方案中， R^1 独立地为被一个或多个 R^{1-1} 取代的 C_{6-20} 芳基、 C_{8-11} 的苯并环烯基、含 1~4 个杂原子，杂原子为 O、S 和 N 中的一种或多种的 5~12 元杂芳基、或、被一个或多个 R^{1-2} 取代的“含 1~4 个杂原子，杂原子为 O、S 和 N 中的一种或多种的 5~12 元杂芳基”。

在某一方案中， R^{1-1} 独立地为卤素、 $-NR^{12}R^{13}$ 、羟基、 C_{1-6} 烷基、 $-OR^c$ 、被一个或多个 R^{1-1-2} 取代的 C_{1-6} 烷基- $O-$ 、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、或被一个或多个 R^{1-1-1} 取代的 C_{1-6} 烷基；或，当 R^{1-1} 为多个时，任选的两个 R^{1-1} 相连，独立地与其所连接的环中的原子一起形成 3~8 元的环烯烃。

在某一方案中， R^c 为氢、 C_{1-6} 烷基、 $C(=O)R^{c1}$ 、 $-C(=O)OR^{c2}$ 或 $-C(=O)NR^{c3}R^{c4}$ ；

在某一方案中， R^c 中， R^{c1} 为 C_{1-6} 烷基、被一个或多个 R^{4-1-1} 取代的 C_{1-6} 烷基或被一个或多个 R^{4-1-4} 取代的 C_{6-20} 芳基； R^{4-1-1} 为 $-NR^{22}R^{23}$ ， R^{22} 、 R^{23} 独立地为氢； R^{4-1-4} 独立地为 $-NR^{22}R^{23}$ 或 C_{1-6} 烷基， R^{22} 、 R^{23} 独立地为氢。

在某一方案中， R^c 中， R^{c2} 为 C_{1-6} 烷基。

在某一方案中， R^c 中， R^{c3} 和 R^{c4} 独立地为氢、 C_{1-6} 烷基或被一个或多个 R^{4-1-4} 取代的 C_{6-20} 芳基。

在某一方案中， R^c 中， R^{4-1-1} 为 $-NR^{22}R^{23}$ ， R^{22} 、 R^{23} 独立地为氢。

在某一方案中， R^c 中， R^{4-1-4} 独立地为 $-NR^{22}R^{23}$ 或 C_{1-6} 烷基， R^{22} 、 R^{23} 独立地为氢。

在某一方案中， R^{12} 和 R^{13} 独立地为氢、 $C(=O)R^{c1}$ 、 $-C(=O)OR^{c2}$ 或 $-SO_2R^{c5}$ 。

在某一方案中， R^{12} 和 R^{13} 中， R^{c1} 、 R^{c2} 和 R^{c5} 独立地为 C_{1-6} 烷基。

在某一方案中， R^{1-2} 为 C_{1-6} 烷基。

在某一方案中， R^{1-1-1} 独立地为卤素。

在某一方案中， R^{1-1-2} 独立地为 C_{1-6} 烷基- $O-$ 。

在某一方案中， L_2 为连接键或 $-O(R^{1-1})_{n1}-$ 。

在某一方案中， R^{1-1} 独立地为 C_{1-6} 亚烷基。

在某一方案中, n_1 为 0 或 1。

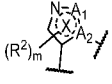
在某一方案中, R^3 为被一个或多个 R^{3-1} 取代的 C_{3-12} 环烷基、“含 1~3 个杂原子, 杂原子为 O、S 和 N 中的一种或多种的 4~12 元杂环烷基”、被一个或多个 R^{3-2} 取代的“含 1~3 个杂原子, 杂原子为 O、S 和 N 中的一种或多种的 4~12 元杂环烷基”、 C_{1-6} 烷基或 $-NR^{e1}R^{e2}$; 例如“含 1~3 个杂原子, 杂原子为 O、S 和 N 中的一种或多种的 4~12 元杂环烷基”、被一个或多个 R^{3-2} 取代的“含 1~3 个杂原子, 杂原子为 O、S 和 N 中的一种或多种的 4~12 元杂环烷基”、 C_{1-6} 烷基或 $-NR^{e1}R^{e2}$ 。

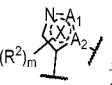
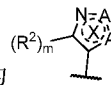
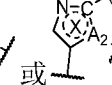
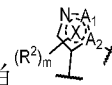
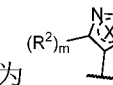
在某一方案中, R^{3-1} 独立地为 $-NR^{e5}R^{e6}$, 或, 被一个或多个 R^{3-1-1} 取代的 C_{1-6} 烷基; R^{3-1-1} 为 $-NR^{e10}R^{e11}$; R^{e5} 、 R^{e6} 、 R^{e10} 和 R^{e11} 独立地为 C_{1-6} 烷基。

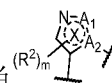
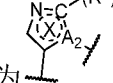
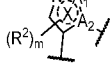
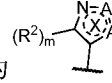
在某一方案中, R^{3-2} 独立地为 C_{1-6} 烷基、被一个或多个 R^{3-1-1} 取代的 C_{1-6} 烷基、卤素、 $-NR^{e5}R^{e6}$ 或 $O=$ (氧化)。

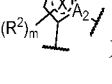
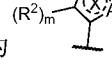
在某一方案中, R^{3-1-1} 独立地为氘或卤素; R^{e5} 和 R^{e6} 独立地为 C_{1-6} 烷基。

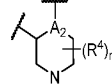
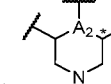
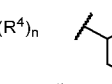
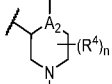
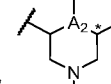
在某一方案中, R^{e1} 和 R^{e2} 独立地为 C_{1-6} 烷基。

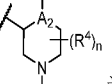
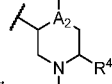
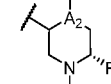
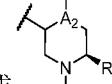
在某一方案中,  中, A_1 为 CH 或 N, A_2 为 N; 或者, A_1 为 O, A_2 为 C; 或者, A_1 为 NH, A_2 为 C。

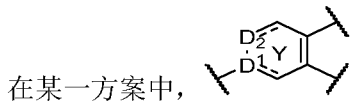
在某一方案中, 当 m 为 1 时,  为  或 ; 较佳地, 当  为  时, R^2 为 $-CN$ 、 C_{1-6} 烷基、卤素、 $-C(=O)NR^{2e1}R^{2e2}$ 、 C_{3-10} 环烷基、 C_{6-20} 芳基或“含 1~4 个杂原子, 杂原子为 O、S 和 N 中的一种或多种的 5~12 元杂芳基”;

当  为  时, R^2 为 $-CN$ 、 C_{1-6} 烷基、被一个或多个 R^{2-1} 取代的 C_{1-6} 烷基、卤素、 $-NR^{2c1}R^{2c2}$ 、 C_{3-10} 环烷基或 C_{6-20} 芳基; 更佳地,  为 。

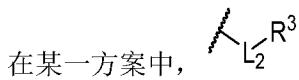
中, 当 R^2 为 $-CN$ 、 C_{1-6} 烷基、卤素、 C_{3-10} 环烷基或 C_{6-20} 芳基, m 为 1 时,  为 。

在某一方案中, 当 n 为 1 时,  为  或  其中,  表示 R 构型、S 构型或 R、S 构型的混合物; 当  为  时, R^4 为被一个或多个 R^{4-1} 取代的 C_{1-6} 烷基、

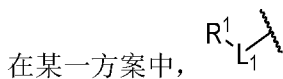
或 C_{1-6} 烷基-O-; 当  为 、 或  时, n 为 1 时, R^4 为 C_{1-6} 烷基。



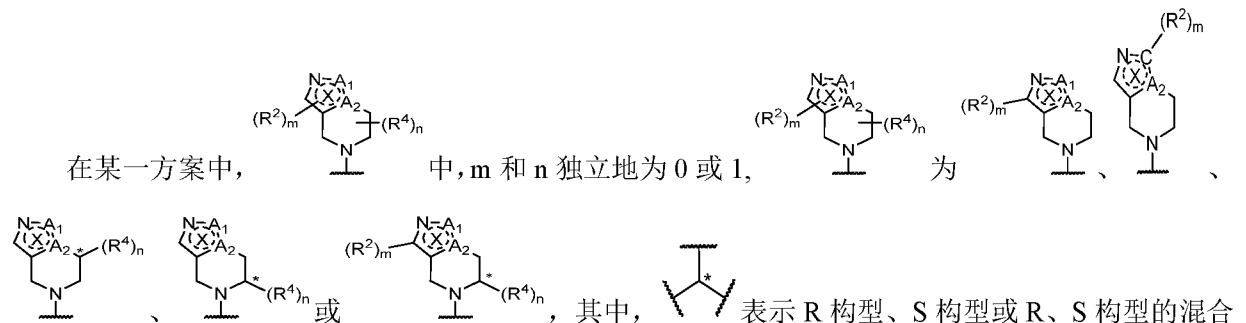
在某一方案中, 中, D^1 为 C, D_2 中, Z_1 和 Z_2 中任意一个为 CH 或 N, 另一个为连接键; 或者 D^1 为 CH, D_2 中, Z_1 和 Z_2 中任意一个为 O 或 CH_2 , 另一个为连接键; 或者 D^1 为 N, D_2 中, Z_1 和 Z_2 中任意一个为 CH_2 , 另一个为连接键。



在某一方案中, 中, 当 L_2 为连接键时, R^3 为“含 1~3 个杂原子, 杂原子为 O、S 和 N 中的一种或多种的 4~12 元杂环烷基”; 或者, 当 L_2 为 $-O(R^{1-1})_{n1}$ -时, R^3 为被一个或多个 R^{3-1} 取代的 C_{3-12} 环烷基、被一个或多个 R^{3-2} 取代的“含 1~3 个杂原子, 杂原子为 O、S 和 N 中的一种或多种的 4~12 元杂环烷基”、 C_{1-6} 烷基或 $-NR^{e1}R^{e2}$; 例如被一个或多个 R^{3-2} 取代的“含 1~3 个杂原子, 杂原子为 O、S 和 N 中的一种或多种的 4~12 元杂环烷基”、 C_{1-6} 烷基或 $-NR^{e1}R^{e2}$; 较佳地, 当 R^3 为被一个或多个 R^{3-2} 取代的“含 1~3 个杂原子, 杂原子为 O、S 和 N 中的一种或多种的 4~12 元杂环烷基”时, R^{3-2} 为 C_{1-6} 烷基。



在某一方案中, 中, 当 L_1 为连接键时, R^1 为被一个或多个 R^{1-1} 取代的 C_{6-20} 芳基、 C_{8-11} 的苯并环烯基、含 1~4 个杂原子, 杂原子为 O、S 和 N 中的一种或多种的 5~12 元杂芳基、或、被一个或多个 R^{1-2} 取代的“含 1~4 个杂原子, 杂原子为 O、S 和 N 中的一种或多种的 5~12 元杂芳基”; 或者, 当 L_1 为 $-C(=O)-$ 时, R^1 为被一个或多个 R^{1-1} 取代的 C_{6-20} 芳基。

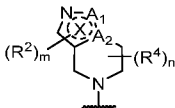
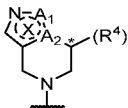


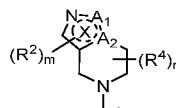
物。

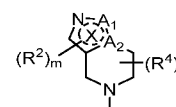
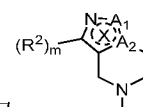
在某一方案中, 当 m 为 1, n 为 0, 为 时, R^2 为 $-CN$ 、 C_{1-6} 烷基、卤素、 $-C(=O)NR^{2e1}R^{2e2}$ 、 C_{3-10} 环烷基、 C_{6-20} 芳基或“含 1~4 个杂原子, 杂原子为 O、S 和 N 中的一种或多种的 5~12 元杂芳基”。

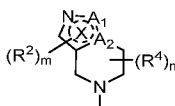
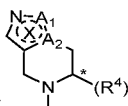
在某一方案中, 当 m 为 1, n 为 0, 为 时, R^2 为 $-CN$ 、 C_{1-6} 烷基、被一个或

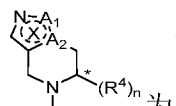
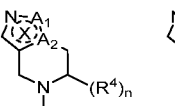
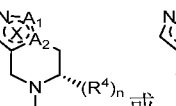
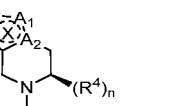
多个 R^{2-1} 取代的 C_{1-6} 烷基、卤素、 $-NR^{2c1}R^{2c2}$ 、 C_{3-10} 环烷基或 C_{6-20} 芳基。

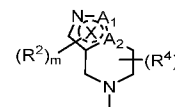
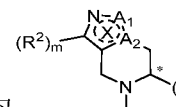
在某一方案中，当 m 为 0， n 为 1， 为  时， R^4 为被一个或多个 R^{4-1} 取代的 C_{1-6} 烷基、或 C_{1-6} 烷基-O-。

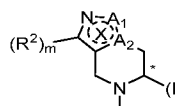
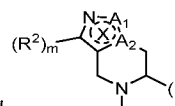
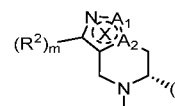
在某一方案中，较佳地， 中，当 R^2 为-CN、 C_{1-6} 烷基、卤素、 C_{3-10} 环烷基或 C_{6-20}

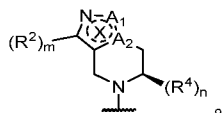
芳基， m 为 1， n 为 0 时， 为 。

在某一方案中，当 m 为 0， n 为 1， 为  时， R^4 为 C_{1-6} 烷基；较佳地，当

R^4 为 C_{1-6} 烷基， n 为 1 时， 为 、 或 。

在某一方案中，当 m 为 1， n 为 1， 为  时， R^4 为 C_{1-6} 烷基；较佳

地，当 R^4 为 C_{1-6} 烷基， n 为 1 时， 为 、 或



在某一方案中，当 R^2 为 C_{1-6} 烷基或被一个或多个 R^{2-1} 取代的 C_{1-6} 烷基时，所述 C_{1-6} 烷基和所述的被一个或多个 R^{2-1} 取代的 C_{1-6} 烷基中的 C_{1-6} 烷基为 C_{1-4} 烷基，例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基或叔丁基，又例如甲基。

在某一方案中，当 R^2 为 C_{2-6} 烯基时，所述 C_{2-6} 烯基为 C_{2-3} 烯基，例如乙烯基、丙烯基或烯丙基。

在某一方案中，当 R^2 为 C_{2-6} 炔基时，所述 C_{2-6} 炔基为 C_{2-3} 炔基，例如乙炔基、丙炔基或炔丙基。

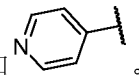
在某一方案中，当 R^2 为卤素时，所述卤素为氟、氯、溴或碘，例如溴。

在某一方案中，当 R^2 为 C_{3-10} 环烷基或被一个或多个 R^{2-2} 取代的 C_{3-10} 环烷基时，所述 C_{3-10} 环烷基和所述的被一个或多个 R^{2-2} 取代的 C_{3-10} 环烷基中的 C_{3-10} 环烷基为 $C_3\sim C_6$ 环烷基，例如为环己基、环戊基、环丁基或环丙基，又例如为环丙基。

在某一方案中,当 R^2 为“含 1~3 个杂原子,杂原子为 O 和/或 N 的 4~10 元杂环烷基”或被一个或多个 R^{2-3} 取代的“含 1~3 个杂原子,杂原子为 O 和/或 N 的 4~10 元杂环烷基”时,所述的“含 1~3 个杂原子,杂原子为 O 和/或 N 的 4~10 元杂环烷基”和所述的被一个或多个 R^{2-3} 取代的“含 1~3 个杂原子,杂原子为 O 和/或 N 的 4~10 元杂环烷基”中的“含 1~3 个杂原子,杂原子为 O 和/或 N 的 4~10 元杂环烷基”可为“含 1~3 个杂原子,杂原子为 O 和/或 N 的 4~6 元杂环烷基”,又可为“含 1 个杂原子,杂原子为 O 和/或 N 的 4~6 元杂环烷基”。

在某一方案中,当 R^2 为 C_{6-20} 芳基或被一个或多个 R^{2-4} 取代的 C_{6-20} 芳基时,所述 C_{6-20} 芳基和所述的被一个或多个 R^{2-4} 取代的 C_{6-20} 芳基中的 C_{6-20} 芳基可为 C_{6-10} 芳基,例如苯基或萘基,又例如苯基。

在某一方案中,当 R^2 为“含 1~4 个杂原子,杂原子为 O、S 和 N 中的一种或多种的 5~12 元杂芳基”或被一个或多个 R^{2-5} 取代的“含 1~4 个杂原子,杂原子为 O、S 和 N 中的一种或多种的 5~12 元杂芳基”时,所述的“含 1~4 个杂原子,杂原子为 O、S 和 N 中的一种或多种的 5~12 元杂芳基”和所述的被一个或多个 R^{2-5} 取代的“含 1~4 个杂原子,杂原子为 O、S 和 N 中的一种或多种的 5~12 元杂芳基”中的“含 1~4 个杂原子,杂原子为 O、S 和 N 中的一种或多种的 5~12 元杂芳基”为“含 1 杂原子,杂原子为 O、S 和 N 中的一种的 5~6 元杂芳基”,例如吡啶基,又例如



在某一方案中,当 R^{2-1} 、 R^{2-2} 、 R^{2-3} 、 R^{2-4} 和 R^{2-5} 独立地为卤素时,所述卤素为氟、氯、溴或碘。

在某一方案中,当 R^{2-1} 、 R^{2-2} 、 R^{2-3} 、 R^{2-4} 和 R^{2-5} 独立地为 C_{1-6} 烷基时,所述 C_{1-6} 烷基为 C_{1-4} 烷基,例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基或叔丁基,又例如甲基。

在某一方案中,当 R^{2-1} 、 R^{2-2} 、 R^{2-3} 、 R^{2-4} 和 R^{2-5} 独立地为 C_{2-6} 烯基时,所述 C_{2-6} 烯基为 C_{2-3} 烯基,例如乙烯基、丙烯基或烯丙基。

在某一方案中,当 R^{2-1} 、 R^{2-2} 、 R^{2-3} 、 R^{2-4} 和 R^{2-5} 独立地为 C_{2-6} 炔基时,所述 C_{2-6} 炔基为 C_{2-3} 炔基,例如乙炔基、丙炔基或炔丙基。

在某一方案中,当 R^{2-1} 、 R^{2-2} 、 R^{2-3} 、 R^{2-4} 和 R^{2-5} 独立地为 C_{1-6} 烷基-O-时,所述 C_{1-6} 烷基-O-中的 C_{1-6} 烷基为 C_{1-4} 烷基,例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基或叔丁基,又例如甲基。

在某一方案中,当 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c1} 、 R^{2c2} 、 R^{2d} 、 R^{2e1} 和 R^{2e2} 独立地为 C_{1-6} 烷基时,所述 C_{1-6} 烷基为 C_{1-4} 烷基,例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基或叔丁基,又例如甲基。

在某一方案中,当 R^{31} 、 R^{32} 、 R^{33} 、 R^{34} 、 R^{35} 和 R^{36} 独立地为 C_{1-6} 烷基时,所述 C_{1-6} 烷基为 C_{1-4} 烷基,例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基或叔丁基,又例如甲基。

在某一方案中,当 R^4 为 C_{1-6} 烷基或被一个或多个 R^{4-1} 取代的 C_{1-6} 烷基,所述 C_{1-6} 烷基和所述的被一个或多个 R^{4-1} 取代的 C_{1-6} 烷基中的 C_{1-6} 烷基为 C_{1-4} 烷基,例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基或叔丁基,又例如甲基。

在某一方案中,当 R^4 为 C_{1-6} 烷基-O-时,所述 C_{1-6} 烷基-O-中的 C_{1-6} 烷基可为 C_{1-4} 烷基,例如甲

基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基或叔丁基，又例如甲基。

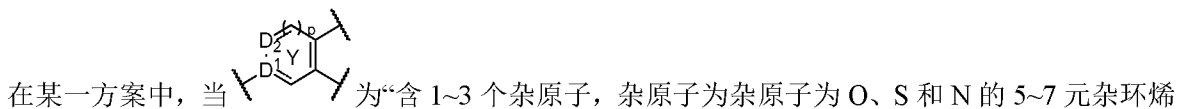
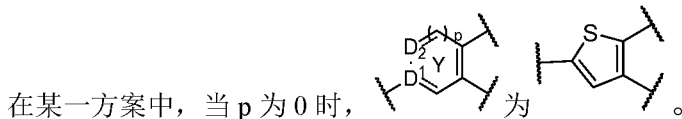
在某一方案中，当 n 为 2、3、4、5 或 6，任选的两个 R^4 相连，独立地与其所连接的环中的原子一起形成 3~8 元的碳环时，所述 3~8 元的碳环为 3~6 元的碳环，所述碳环可为单环或桥环。

在某一方案中，当 n 为 2、3、4、5 或 6，任选的两个 R^4 相连，独立地与其所连接的环中的原子一起形成“含 1~3 个杂原子，杂原子为 O、S 和 N 中的一种或多种的 3~8 元杂环”时，所述“含 1~3 个杂原子，杂原子为 O、S 和 N 中的一种或多种的 3~8 元杂环”为“含 1~3 个杂原子，杂原子为 O、S 和 N 中的一种或多种的 3~6 元杂环”，又可为“含 1 个杂原子，杂原子为 O、S 和 N 中的一种或多种的 3~6 元杂环”。

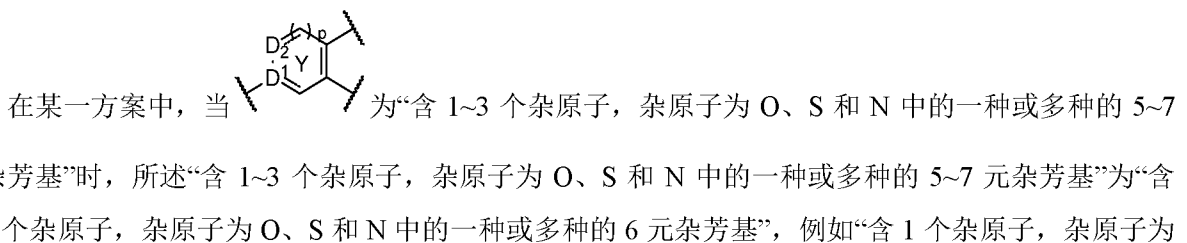
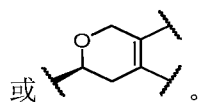
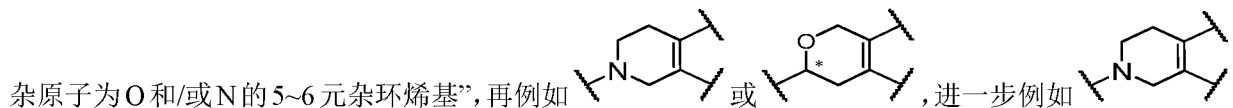
在某一方案中，当 R^{41} 独立地为卤素时，所述卤素为氟、氯、溴或碘。

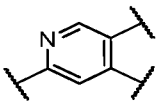
在某一方案中，当 R^{41} 独立地为 C_{1-6} 烷基-O-时，所述 C_{1-6} 烷基-O-中的 C_{1-6} 烷基为 C_{1-4} 烷基，例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基或叔丁基。

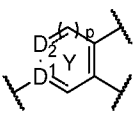
在某一方案中，当 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{4c} 、 R^{4d} 、 R^{4e} 、 R^{4f} 、 R^{4i} 和 R^{4j} 独立地为 C_{1-6} 烷基时，所述 C_{1-6} 烷基为 C_{1-4} 烷基，例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基或叔丁基。



基”时，所述“含 1~3 个杂原子，杂原子为杂原子为 O、S 和 N 的 5~7 元杂环烯基”为“含 1~3 个杂原子，杂原子为 O 和/或 N 的 5~7 元杂环烯基”，例如“含 1~2 个杂原子，杂原子为 O 和/或 N 的 5~6 元杂环烯基”，又例如“含 1 个杂原子，杂原子为 O 和/或 N 的 6 元杂环烯基”，还例如“含 1 个杂原子，



N 的 6 元杂芳基”，又例如吡啶基，再例如 .

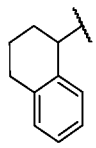
在某一方案中，当  为 5~7 元环烯基时，所述 5~7 元环烯基为 5~6 元环烯基，例如环戊烯基或环己烯基。

在某一方案中，当 R^5 独立地为卤素时，所述卤素为氟、氯、溴或碘，例如氟；

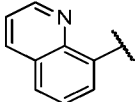
在某一方案中，当 R^5 独立地为 C_{1-6} 烷基时，所述 C_{1-6} 烷基为 C_{1-4} 烷基，例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基或叔丁基。

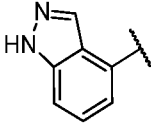
在某一方案中，当 L_1 为 C_{1-6} 亚烷基时，所述 C_{1-6} 亚烷基可为 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH(CH_3)CH_2-$ 或 $-C(CH_3)_2CH_2-$ 。

在某一方案中，当 R^1 为 C_{6-20} 芳基或被一个或多个 R^{1-1} 取代的 C_{6-20} 芳基时，所述 C_{6-20} 芳基和所述的被一个或多个 R^{1-1} 取代的 C_{6-20} 芳基中的 C_{6-20} 芳基为 C_{6-10} 芳基，例如苯基或萘基。

在某一方案中，当 R^1 为 C_{8-11} 的苯并环烯基时，所述的 C_{8-11} 的苯并环烯基为苯并环丁烯基、苯并环戊烯基或苯并环己烯基（例如，）。

在某一方案中，当 R^1 为“含 1~4 个杂原子，杂原子为 O、S 和 N 中的一种或多种的 5~12 元杂芳基”或被一个或多个 R^{1-2} 取代的“含 1~4 个杂原子，杂原子为 O、S 和 N 中的一种或多种的 5~12 元杂芳基”时，所述“含 1~4 个杂原子，杂原子为 O、S 和 N 中的一种或多种的 5~12 元杂芳基”和所述的被一个或多个 R^{1-2} 取代的“含 1~4 个杂原子，杂原子为 O、S 和 N 中的一种或多种的 5~12 元杂芳基”中的“含 1~4 个杂原子，杂原子为 O、S 和 N 中的一种或多种的 5~12 元杂芳基”为“含 1~2 个杂原子，杂原子为 O、S 和 N 中的一种或多种的 5~9 元杂芳基”，例如，“含 1 个杂原子，杂原子为 N 的 5~9 元杂

芳基”，又例如喹啉基，再例如 ；例如“含 2 个杂原子，杂原子为 O、S 和 N 中的一种或多

种的 9 元杂芳基”，又例如吲唑基，再例如 .

在某一方案中，当 R^b 、 R^{1-1} 和 R^{1-2} 独立地为卤素时，所述卤素为氟、氯、溴或碘，例如氟或氯。

在某一方案中，当 R^b 、 R^{1-1} 和 R^{1-2} 独立地为 C_{1-6} 烷基或被一个或多个 R^{1-1-1} 取代的 C_{1-6} 烷基时，所述 C_{1-6} 烷基和所述的被一个或多个 R^{1-1-1} 取代的 C_{1-6} 烷基中的 C_{1-6} 烷基为 C_{1-4} 烷基，例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基或叔丁基。

在某一方案中, 当 R^b 、 R^{1-1} 和 R^{1-2} 独立地为被一个或多个 R^{1-1-1} 取代的 C_{1-6} 烷基时, 所述的一个或多个为 2 个或 3 个。

在某一方案中, 当 R^b 、 R^{1-1} 和 R^{1-2} 独立地为 C_{2-6} 烯基时, 所述 C_{2-6} 烯基为 C_{2-3} 烯基, 例如乙烯基、丙烯基或烯丙基。

在某一方案中, 当 R^b 、 R^{1-1} 和 R^{1-2} 独立地为 C_{2-6} 炔基时, 所述 C_{2-6} 炔基为 C_{2-3} 炔基, 例如乙炔基、丙炔基或炔丙基。

在某一方案中, 当 R^b 、 R^{1-1} 和 R^{1-2} 独立地为被一个或多个 R^{1-1-2} 取代的 C_{1-6} 烷基-O-时, 所述的被一个或多个 R^{1-1-2} 取代的 C_{1-6} 烷基-O-中的 C_{1-6} 烷基-O-中的 C_{1-6} 烷基为 C_{1-4} 烷基, 例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基或叔丁基, 又例如甲基。

在某一方案中, 当 R^b 、 R^{1-1} 和 R^{1-2} 独立地为 C_{3-10} 环烷基或被一个或多个 R^{1-1-3} 取代的 C_{3-10} 环烷基时, 所述 C_{3-10} 环烷基和所述的被一个或多个 R^{1-1-3} 取代的 C_{3-10} 环烷基中的 C_{3-10} 环烷基为 $C_3\sim C_6$ 环烷基, 例如为环己基、环戊基、环丁基或环丙基, 又例如为环丙基。

在某一方案中, 当 R^b 、 R^{1-1} 和 R^{1-2} 独立地为“含 1 个或 2 个杂原子, 杂原子为 O 和/或 N 的 5~7 元杂环烷基”或被一个或多个 R^{1-1-4} 取代的“含 1 个或 2 个杂原子, 杂原子为 O 和/或 N 的 5~7 元杂环烷基”时, 所述“含 1 个或 2 个杂原子, 杂原子为 O 和/或 N 的 5~7 元杂环烷基”和所述的被一个或多个 R^{1-1-4} 取代的“含 1 个或 2 个杂原子, 杂原子为 O 和/或 N 的 5~7 元杂环烷基”中的“含 1 个或 2 个杂原子, 杂原子为 O 和/或 N 的 5~7 元杂环烷基”为“含 1 个或 2 个杂原子, 杂原子为 O 和/或 N 的 5~6 元杂环烷基”, 例如“含 1 个杂原子, 杂原子为 O 和/或 N 的 5~6 元杂环烷基”。

在某一方案中, 当 R^b 、 R^{1-1} 和 R^{1-2} 独立地为 C_{6-20} 芳基或被一个或多个 R^{1-1-5} 取代的 C_{6-20} 芳基时, 所述 C_{6-20} 芳基和被一个或多个 R^{1-1-5} 取代的 C_{6-20} 芳基中的 C_{6-20} 芳基为 C_{6-10} 芳基, 例如苯基或萘基。

在某一方案中, 当 R^b 、 R^{1-1} 和 R^{1-2} 独立地为“含 1 个或 2 个杂原子, 杂原子为 O 和/或 N 的 5~7 元杂芳基”或被一个或多个 R^{1-1-6} 取代的“含 1 个或 2 个杂原子, 杂原子为 O 和/或 N 的 5~7 元杂芳基”时, 所述“含 1 个或 2 个杂原子, 杂原子为 O 和/或 N 的 5~7 元杂芳基”和所述的被一个或多个 R^{1-1-6} 取代的“含 1 个或 2 个杂原子, 杂原子为 O 和/或 N 的 5~7 元杂芳基”中的“含 1 个或 2 个杂原子, 杂原子为 O 和/或 N 的 5~7 元杂芳基”为“含 1 个或 2 个杂原子, 杂原子为 O 和/或 N 的 5~6 元杂芳基”, 例如“含 1 个杂原子, 杂原子为 O 和/或 N 的 5~6 元杂芳基”。

在某一方案中, 当任选的两个 R^{1-1} 或 R^{1-2} 相连, 独立地与其所连接的环中的原子一起形成 3~8 元的环烯烃时, 所述的 3~8 元的环烯烃为环丁烯、环戊烯或环己烯。

在某一方案中, 当 R^c 、 R^{12} 和 R^{13} 独立地为 C_{1-6} 烷基时, 所述的 C_{1-6} 烷基为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基或叔丁基。

在某一方案中, 当 R^{c1} 为 $-NH_2$ 取代的 C_{1-6} 烷基时, 所述的 R^{c1} 为 $-NH_2$ 取代的 C_5 烷基, 例如,



在某一方案中, 当 R^2 为 C_{1-3} 烷基时, 所述的 C_{1-3} 烷基为甲基、乙基、正丙基或异丙基。

在某一方案中, 当 R^{c1} 、 R^{c2} 、 R^{c3} 、 R^{c4} 和 R^{c5} 独立地为 C_{1-6} 烷基或被一个或多个 R^{4-1-1} 取代的 C_{1-6} 烷基时, 所述的 C_{1-6} 烷基和被一个或多个 R^{4-1-1} 取代的 C_{1-6} 烷基中的 C_{1-6} 烷基为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基或叔丁基。

在某一方案中, 当 R^{c1} 、 R^{c2} 、 R^{c3} 、 R^{c4} 和 R^{c5} 独立地为 C_{3-10} 环烷基或被一个或多个 R^{4-1-2} 取代的 C_{3-10} 环烷基时, 所述的 C_{3-10} 环烷基和被一个或多个 R^{4-1-2} 取代的 C_{3-10} 环烷基中的 C_{3-10} 环烷基为环己基、环戊基、环丁基或环丙基。

在某一方案中, 当 R^{c1} 、 R^{c2} 、 R^{c3} 、 R^{c4} 和 R^{c5} 独立地为 C_{6-20} 芳基或被一个或多个 R^{4-1-4} 取代的 C_{6-20} 芳基时, 所述 C_{6-20} 芳基和所述的被一个或多个 R^{4-1-4} 取代的 C_{6-20} 芳基中的 C_{6-20} 芳基为 C_{6-10} 芳基, 例如苯基或萘基。

在某一方案中, 当 R^{1-1-1} 、 R^{1-1-2} 、 R^{1-1-3} 、 R^{1-1-4} 、 R^{1-1-5} 和 R^{1-1-6} 独立地为卤素时, 所述卤素为氟、氯、溴或碘, 例如氟。

在某一方案中, 当 R^{1-1-1} 、 R^{1-1-2} 、 R^{1-1-3} 、 R^{1-1-4} 、 R^{1-1-5} 和 R^{1-1-6} 独立地为 C_{1-6} 烷基-O-时, 所述 C_{1-6} 烷基-O-中的 C_{1-6} 烷基可为 C_{1-4} 烷基, 例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基或叔丁基。

在某一方案中, 当 R^{1-1-1} 、 R^{1-1-2} 、 R^{1-1-3} 、 R^{1-1-4} 、 R^{1-1-5} 和 R^{1-1-6} 独立地为 C_{1-6} 烷基时, 所述 C_{1-6} 烷基可为 C_{1-4} 烷基, 例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基或叔丁基。

在某一方案中, 当 R^{11} 、 R^{21} 、 R^{12} 、 R^{22} 、 R^{13} 、 R^{23} 、 R^{14} 、 R^{24} 、 R^{15} 、 R^{25} 、 R^{16} 或 R^{26} 独立地为 C_{1-6} 烷基时, 所述 C_{1-6} 烷基可为 C_{1-4} 烷基, 例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基或叔丁基。

在某一方案中, 当 L_2 为 C_{1-6} 亚烷基时, 所述 C_{1-6} 亚烷基可为 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH(CH_3)CH_2-$ 或 $-C(CH_3)_2CH_2-$ 。

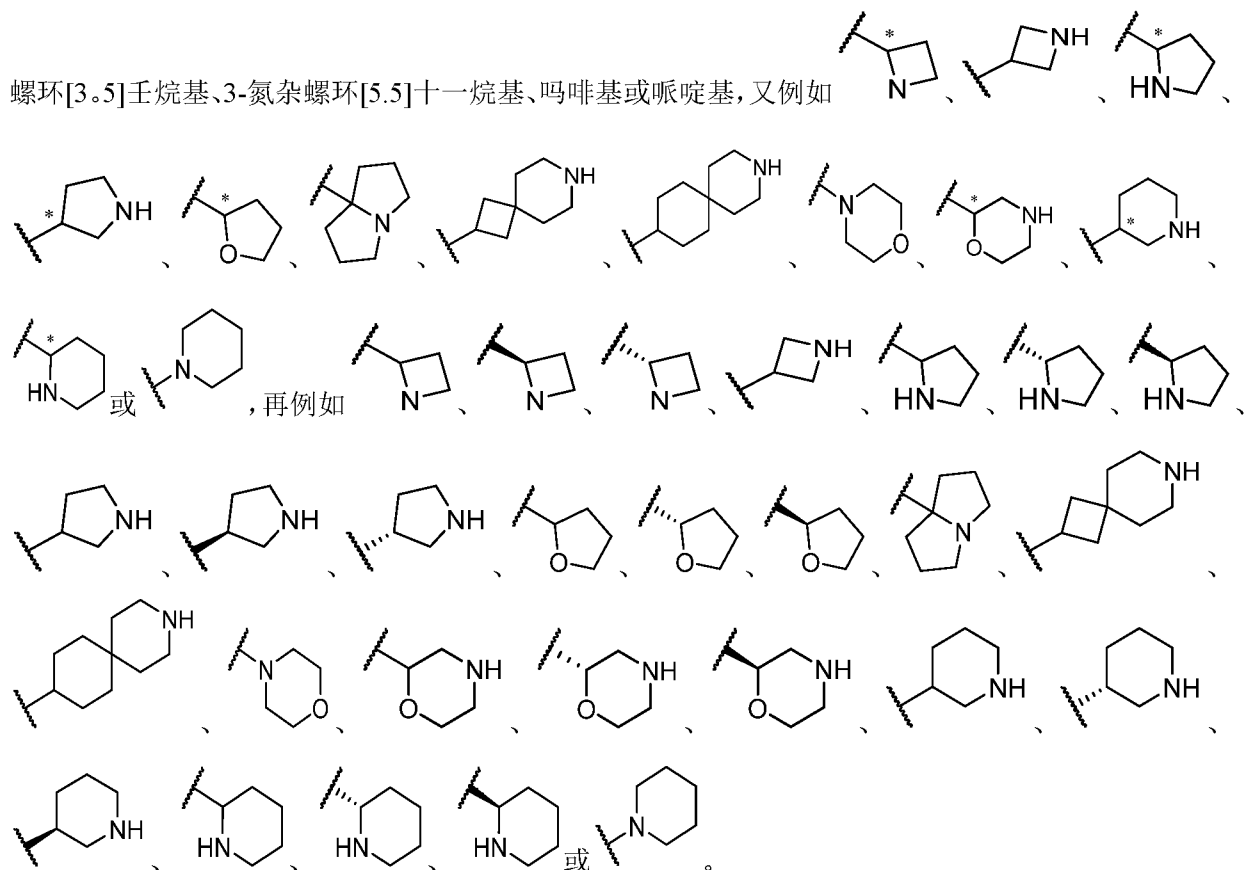
在某一方案中, 当 R^{L-1} 、 R^{L-2} 或 R^{L-4} 独立地为 C_{1-6} 亚烷基时, 所述 C_{1-6} 亚烷基可为 C_{1-4} 亚烷基, 例如 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH(CH_3)CH_2-$ 或 $-C(CH_3)_2CH_2-$, 又例如 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 或 $-CH(CH_3)CH_2-$ 。

在某一方案中, 当 R^{L-3} 为 C_{1-6} 烷基时, 所述 C_{1-6} 烷基为 C_{1-4} 烷基, 例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基或叔丁基。

在某一方案中, 当 R^3 为 C_{3-12} 环烷基或被一个或多个 R^{3-1} 取代的 C_{3-12} 环烷基时, 所述 C_{3-12} 环烷基和所述的被一个或多个 R^{3-1} 取代的 C_{3-12} 环烷基中的 C_{3-12} 环烷基为 C_{3-10} 环烷基, 所述环烷基可为单环、桥环或螺环, 例如环丙基。

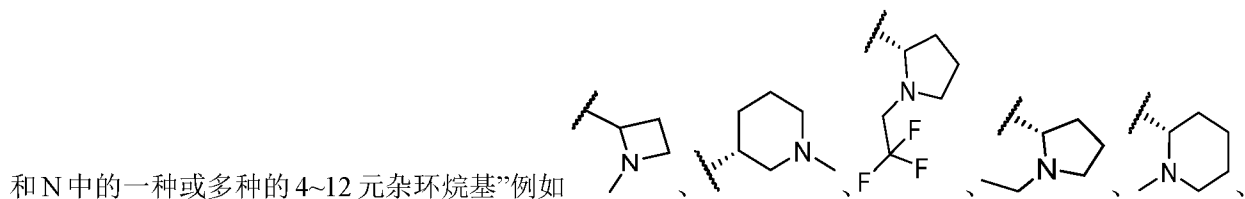
在某一方案中, 当 R^3 为“含 1~3 个杂原子, 杂原子为 O、S 和 N 中的一种或多种的 4~12 元杂环烷基”时, 所述“含 1~3 个杂原子, 杂原子为 O、S 和 N 中的一种或多种的 4~12 元杂环烷基”为“含 1~3 个杂原子, 杂原子为 O、S 和 N 中的一种或多种的 4~8 元杂环烷基”, 又可为“含 1~2 个杂原子, 杂原子为 O 和/或 N 的 5~8 元杂环烷基”。

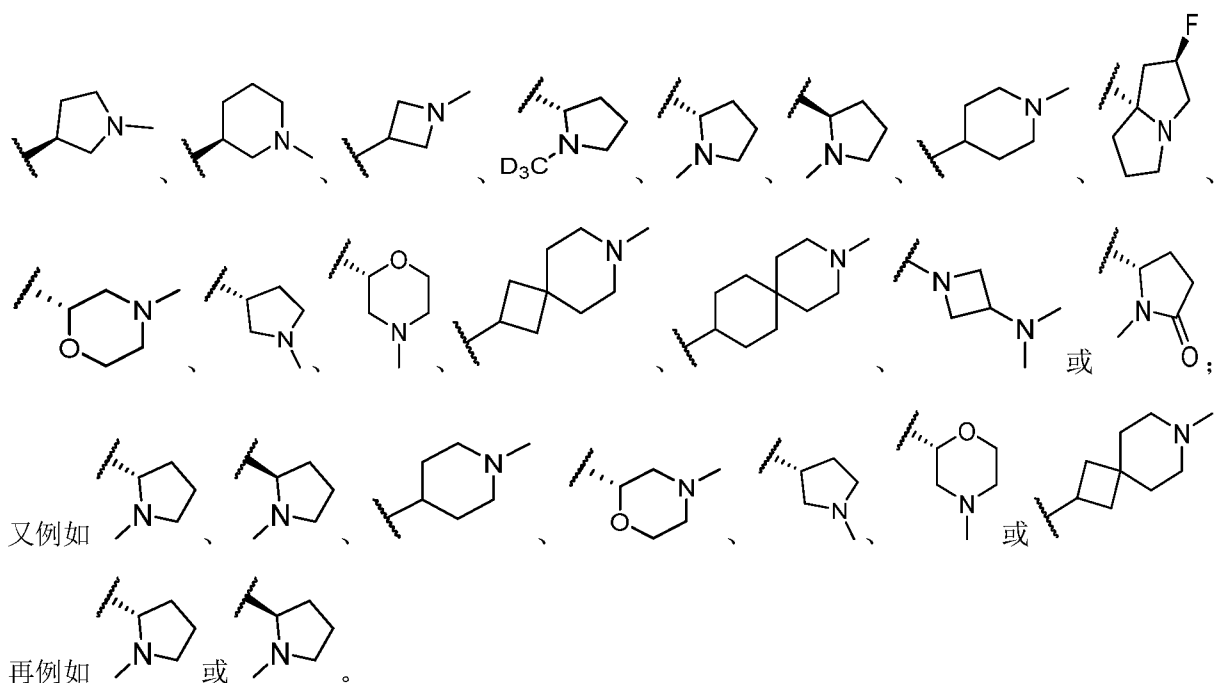
在某一方案中,当 R^3 为“含 1~3 个杂原子,杂原子为 O、S 和 N 中的一种或多种的 4~12 元杂环烷基”时,所述“含 1~3 个杂原子,杂原子为 O、S 和 N 中的一种或多种的 4~12 元杂环烷基”可为单环烷基、螺环烷基或桥环烷基;例如氮杂环丁基、吡咯烷基、四氢呋喃基、六氢-1H-吡咯嗪基、7-氮杂



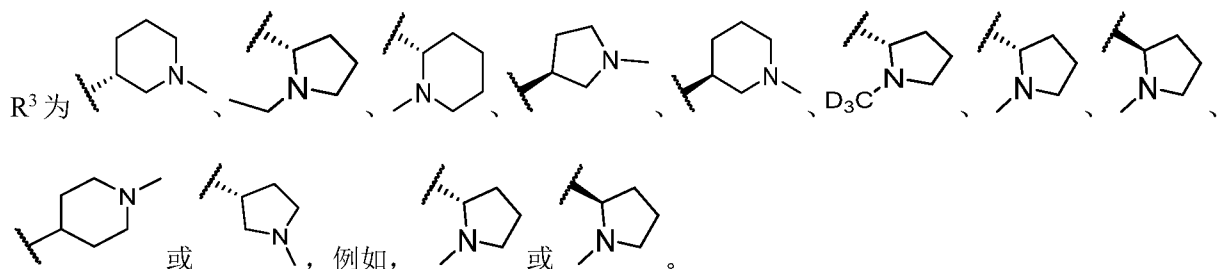
在某一方案中,当 R^3 为被一个或多个 R^{3-2} 取代的“含 1~3 个杂原子,杂原子为 O、S 和 N 中的一种或多种的 4~12 元杂环烷基”时,所述被一个或多个 R^{3-2} 取代的“含 1~3 个杂原子,杂原子为 O、S 和 N 中的一种或多种的 4~12 元杂环烷基”中的“含 1~3 个杂原子,杂原子为 O、S 和 N 中的一种或多种的 4~12 元杂环烷基”为“含 1~3 个杂原子,杂原子为 O、S 和 N 中的一种或多种的 5~11 元杂环烷基”,例如“含 1~2 个杂原子,杂原子为 O 和/或 N 中的一种或多种的 5~11 元杂环烷基”。

在某一方案中,当 R^3 为被一个或多个 R^{3-2} 取代的“含 1~3 个杂原子,杂原子为 O、S 和 N 中的一种或多种的 4~12 元杂环烷基”时,所述“含 1~3 个杂原子,杂原子为 O、S 和 N 中的一种或多种的 4~12 元杂环烷基”为单环、螺环或桥环;所述被一个或多个 R^{3-2} 取代的“含 1~3 个杂原子,杂原子为 O、S





在某一方案中, 当 R^3 为被 R^{3-2} 取代的“含 1 个杂原子, 杂原子为 N 的 5~6 元杂环烷基”时, 所述



在某一方案中, 当 R^3 为 C_{1-6} 烷基或被一个或多个 R^{3-3} 取代的 C_{1-6} 烷基时, 所述 C_{1-6} 烷基和所述的被一个或多个 R^{3-3} 取代的 C_{1-6} 烷基中的 C_{1-6} 烷基为 C_{1-4} 烷基, 例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基或叔丁基, 又可为甲基。

在某一方案中, 当 R^{3-1} 、 R^{3-2} 和 R^{3-3} 独立地为 C_{1-6} 烷基或被一个或多个 R^{3-1-1} 取代的 C_{1-6} 烷基时, 所述 C_{1-6} 烷基和所述的被一个或多个 R^{3-1-1} 取代的 C_{1-6} 烷基中的 C_{1-6} 烷基为 C_{1-4} 烷基, 例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基或叔丁基, 又例如甲基。

在某一方案中, 当 R^{3-1} 、 R^{3-2} 和 R^{3-3} 独立地为 C_{1-6} 烷基-O-时, 所述 C_{1-6} 烷基-O-中的 C_{1-6} 烷基为 C_{1-4} 烷基, 例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基或叔丁基。

在某一方案中, 当 R^{3-1} 、 R^{3-2} 和 R^{3-3} 独立地为卤素时, 所述卤素为氟、氯、溴或碘, 例如氟。

在某一方案中, 当 R^d 、 R^{d1} 、 R^{e1} 、 R^{e2} 、 R^{e3} 和 R^{e4} 独立地为 C_{1-6} 烷基或被一个或多个 R^{3-1-2} 取代的 C_{1-6} 烷基时, 所述 C_{1-6} 烷基和所述的被一个或多个 R^{3-1-2} 取代的 C_{1-6} 烷基中的 C_{1-6} 烷基为 C_{1-4} 烷基, 例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基或叔丁基, 又例如甲基。

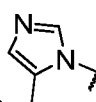
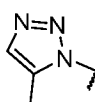
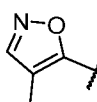
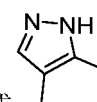
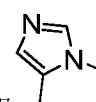
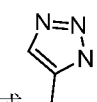
在某一方案中, 当 R^d 、 R^{d1} 、 R^{e1} 、 R^{e2} 、 R^{e3} 和 R^{e4} 独立地为 C_{3-10} 环烷基时, 所述 C_{3-10} 环烷基为 C_3 ~ C_6 环烷基, 例如为环己基、环戊基、环丁基或环丙基, 又例如为环丙基。

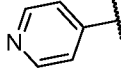
在某一方案中，当 R^d 、 R^{d1} 、 R^{e1} 、 R^{e2} 、 R^{e3} 和 R^{e4} 独立地为“含 1~3 个杂原子，杂原子为 O 和/或 N 的 4~10 元杂环烷基”时，所述“含 1~3 个杂原子，杂原子为 O 和/或 N 的 4~10 元杂环烷基”为“含 1~3 个杂原子，杂原子为 O 和/或 N 的 4~6 元杂环烷基”，例如“含 1~2 个杂原子，杂原子为 O 和/或 N 的 4~6 元杂环烷基”。

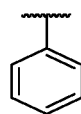
在某一方案中，当 R^{3-1-1} 和 R^{3-1-2} 独立地为卤素时，所述卤素为氟、氯、溴或碘。

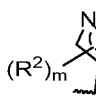
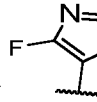
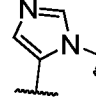
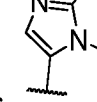
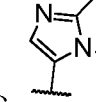
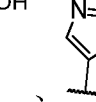
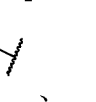
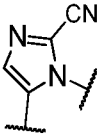
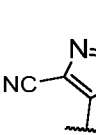
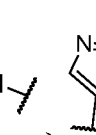
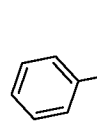
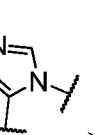
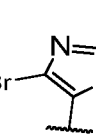
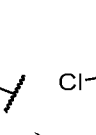
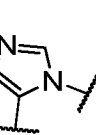
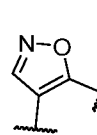
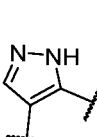
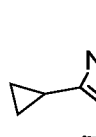
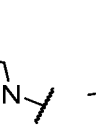
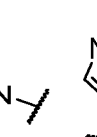
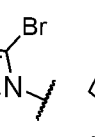
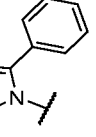
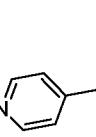
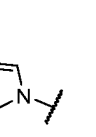
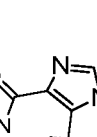
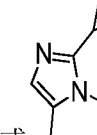
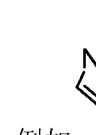
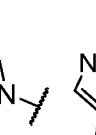
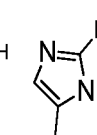
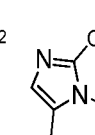
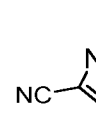
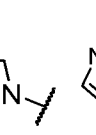
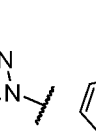
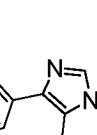
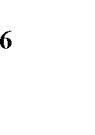
在某一方案中，当 R^{3-1-1} 和 R^{3-1-2} 独立地为 C_{1-6} 烷基-O-时，所述 C_{1-6} 烷基-O-中的 C_{1-6} 烷基为 C_{1-4} 烷基，例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基或叔丁基。

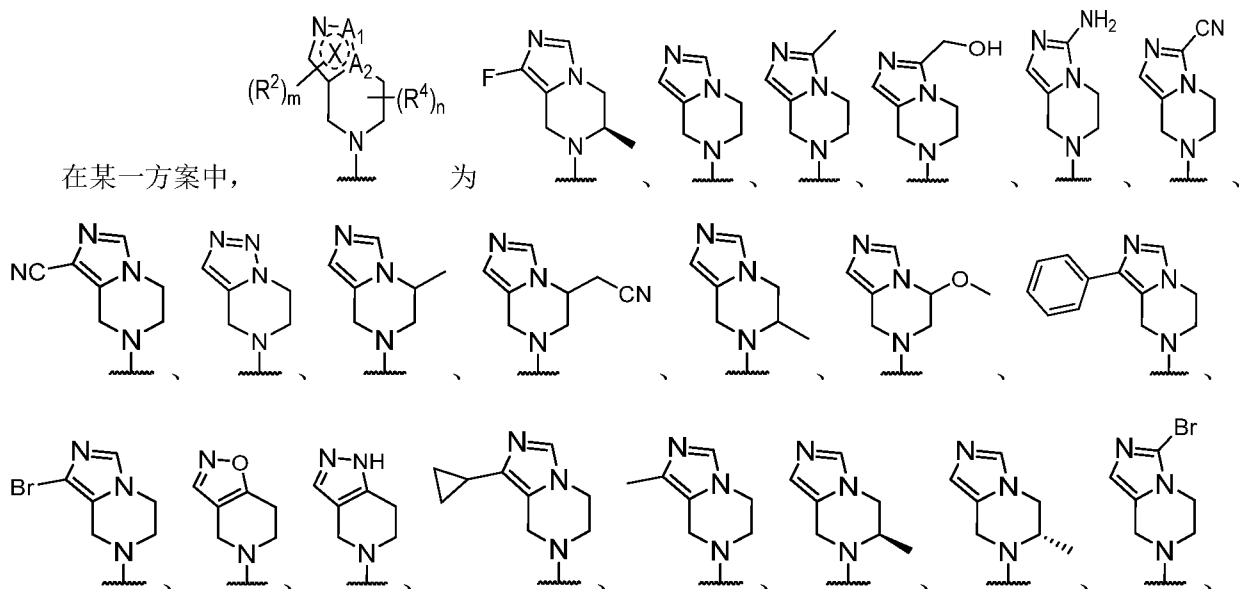
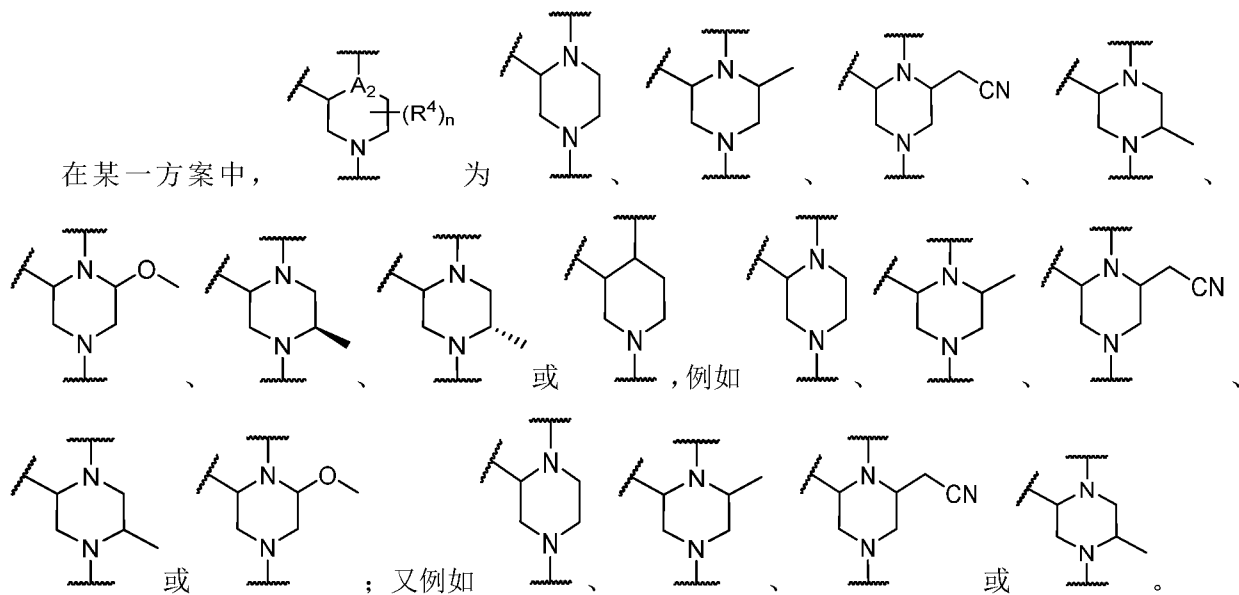
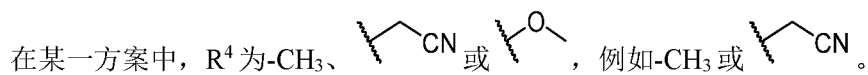
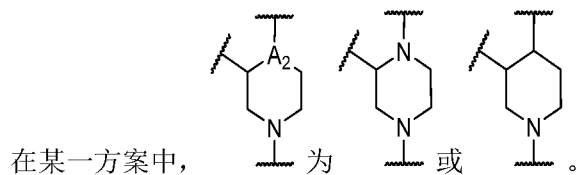
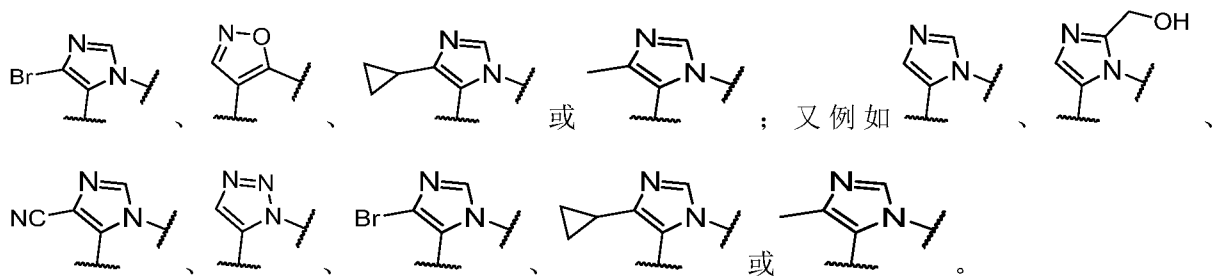
在某一方案中，当 R^{e5} 、 R^{e6} 、 R^{e7} 、 R^{e8} 、 R^{e9} 、 R^{e10} 、 R^{e11} 、 R^{e12} 、 R^{e13} 和 R^{e14} 独立地为 C_{1-6} 烷基时，所述的 C_{1-6} 烷基为 C_{1-4} 烷基，例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基或叔丁基。

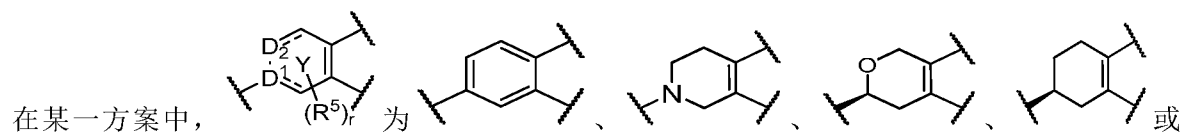
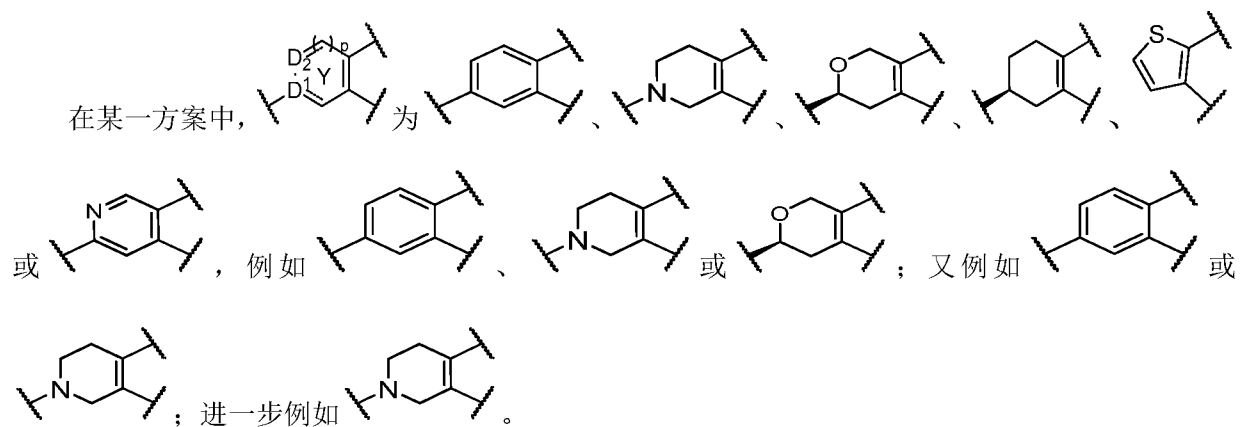
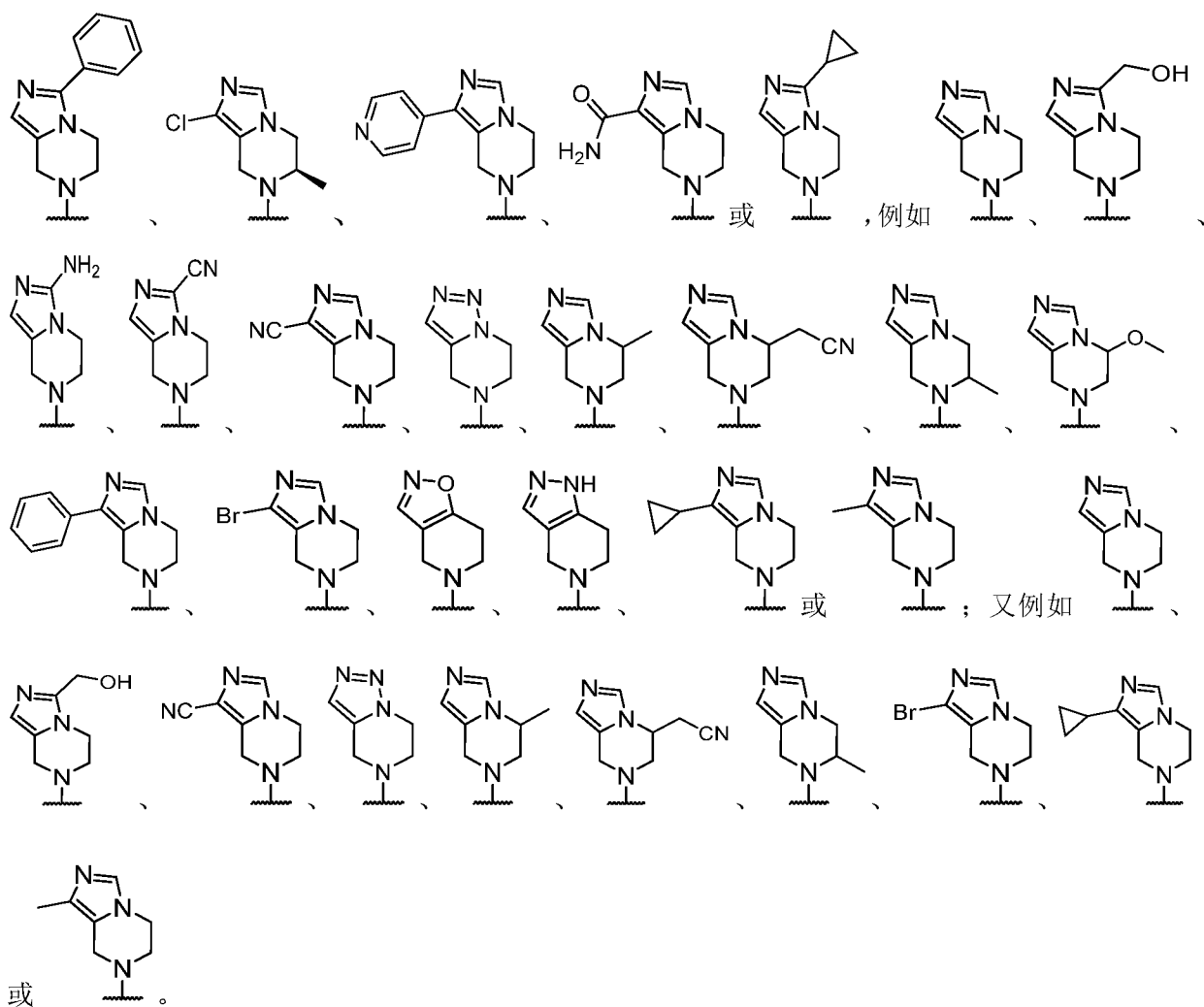
在某一方案中， 为 、、 或 ，例如  或 。

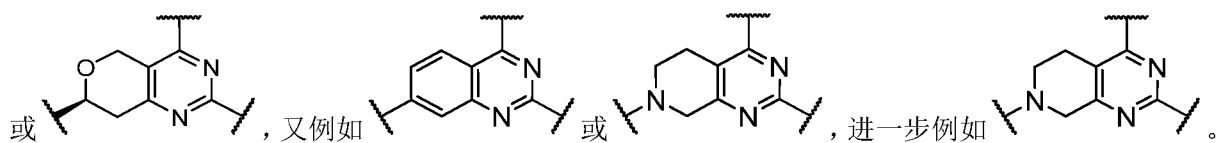
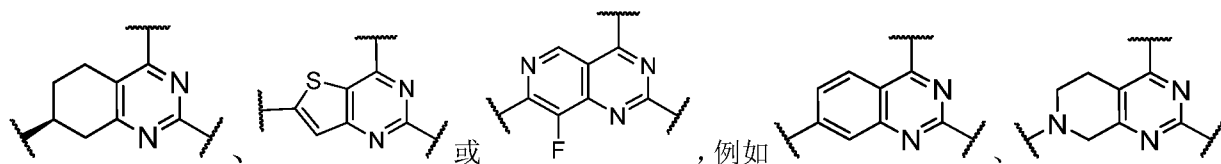
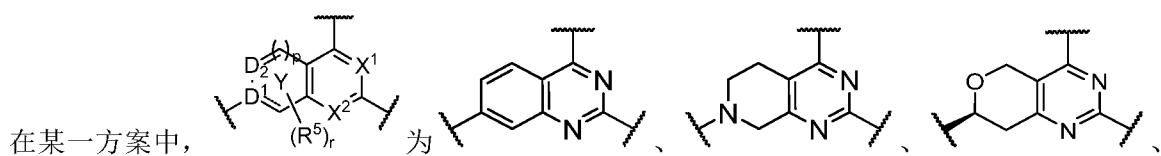
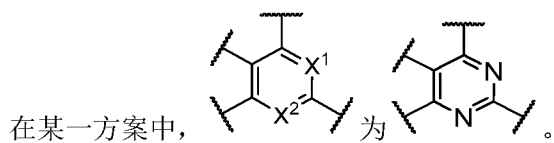
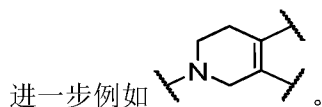
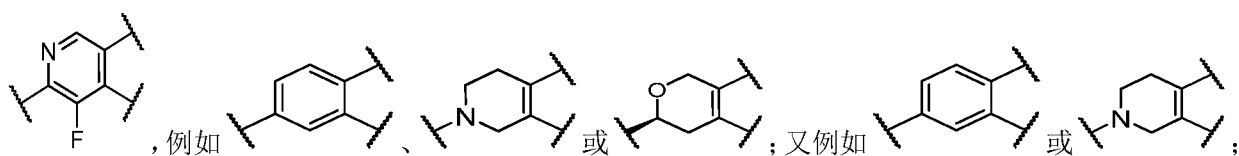
在某一方案中，所述 R^2 为 $-CH_3$ 、、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、、F、-Br、-Cl、、、

或 H_2N ，例如 $-CH_3$ 、、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、、-Br 或 ，又例如 $-CH_3$ 、、 $-CN$ 、-Br 或 。

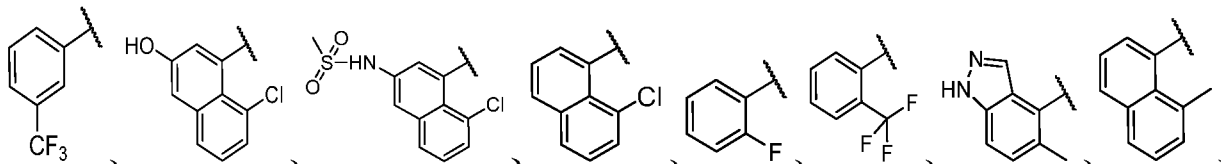
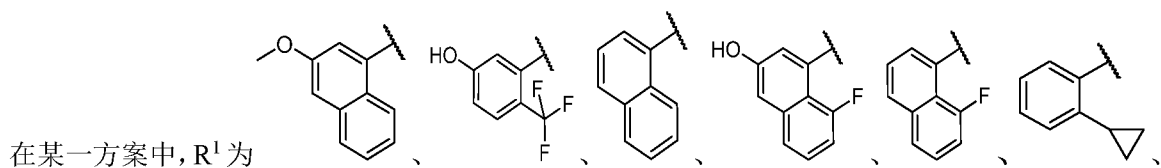
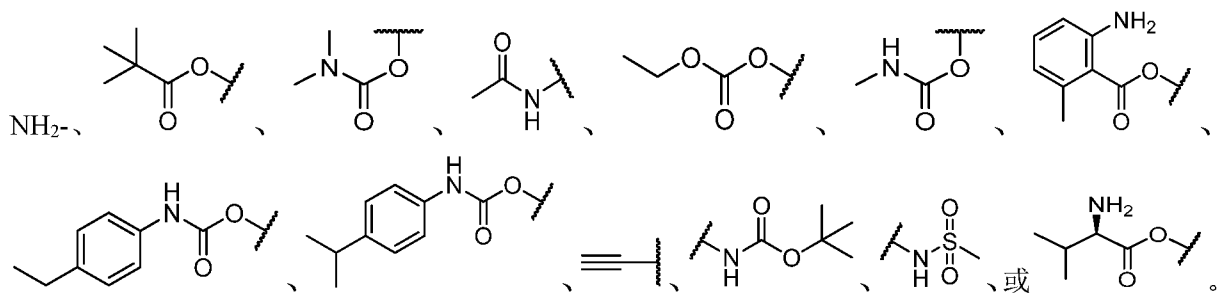
在某一方案中， 为 、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、

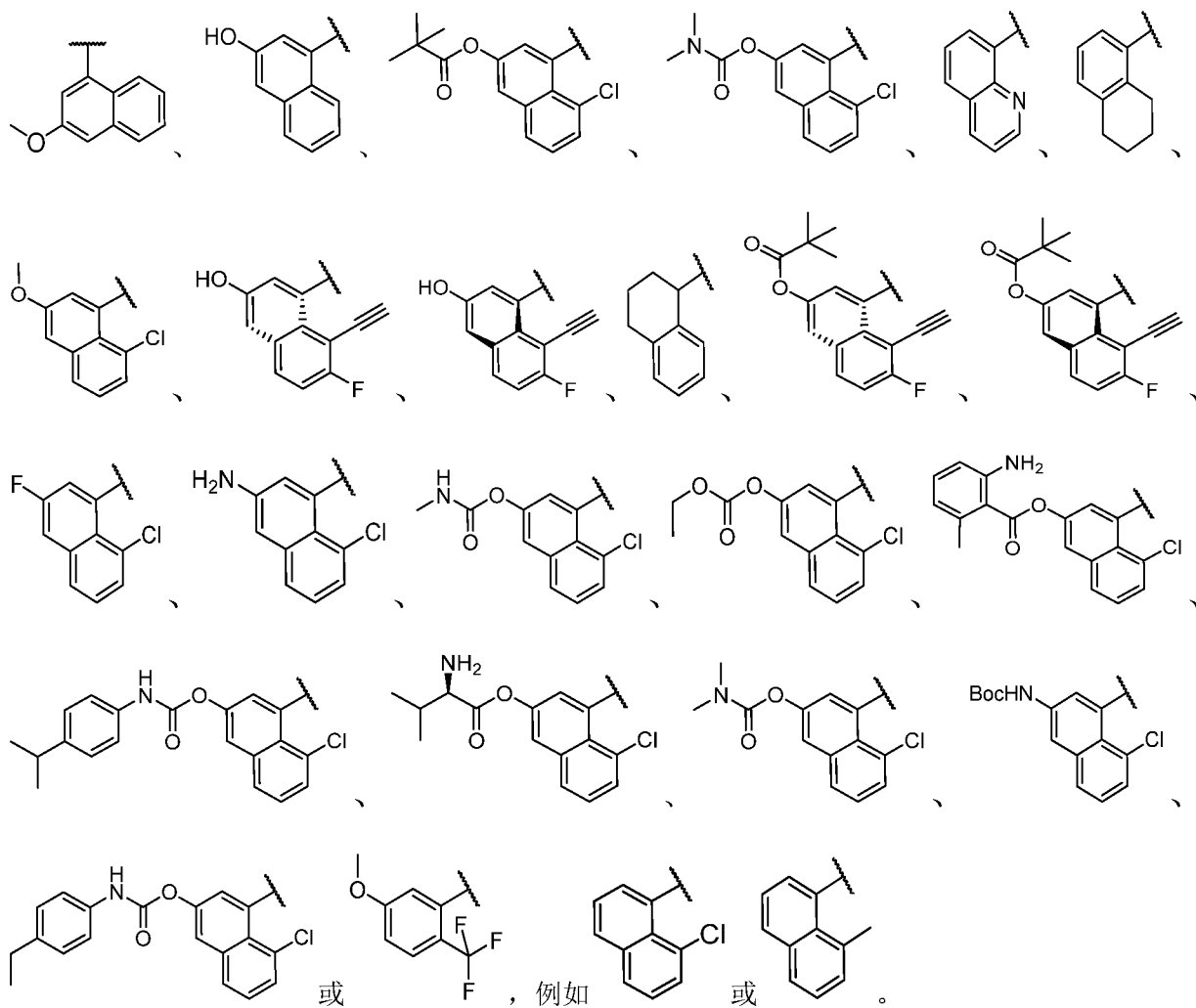




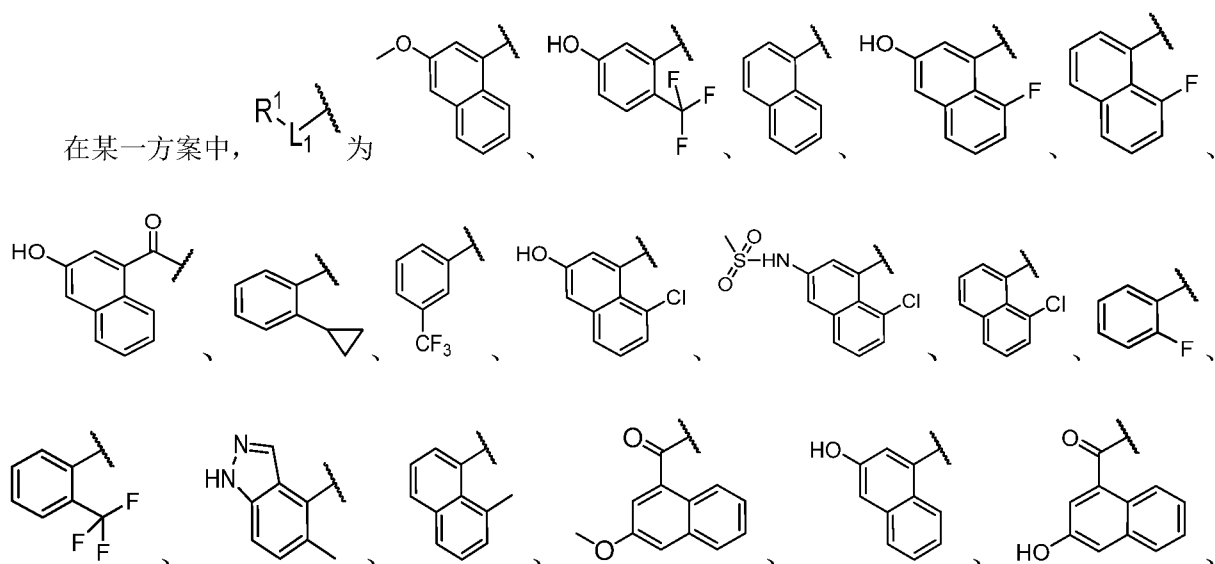
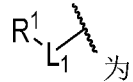


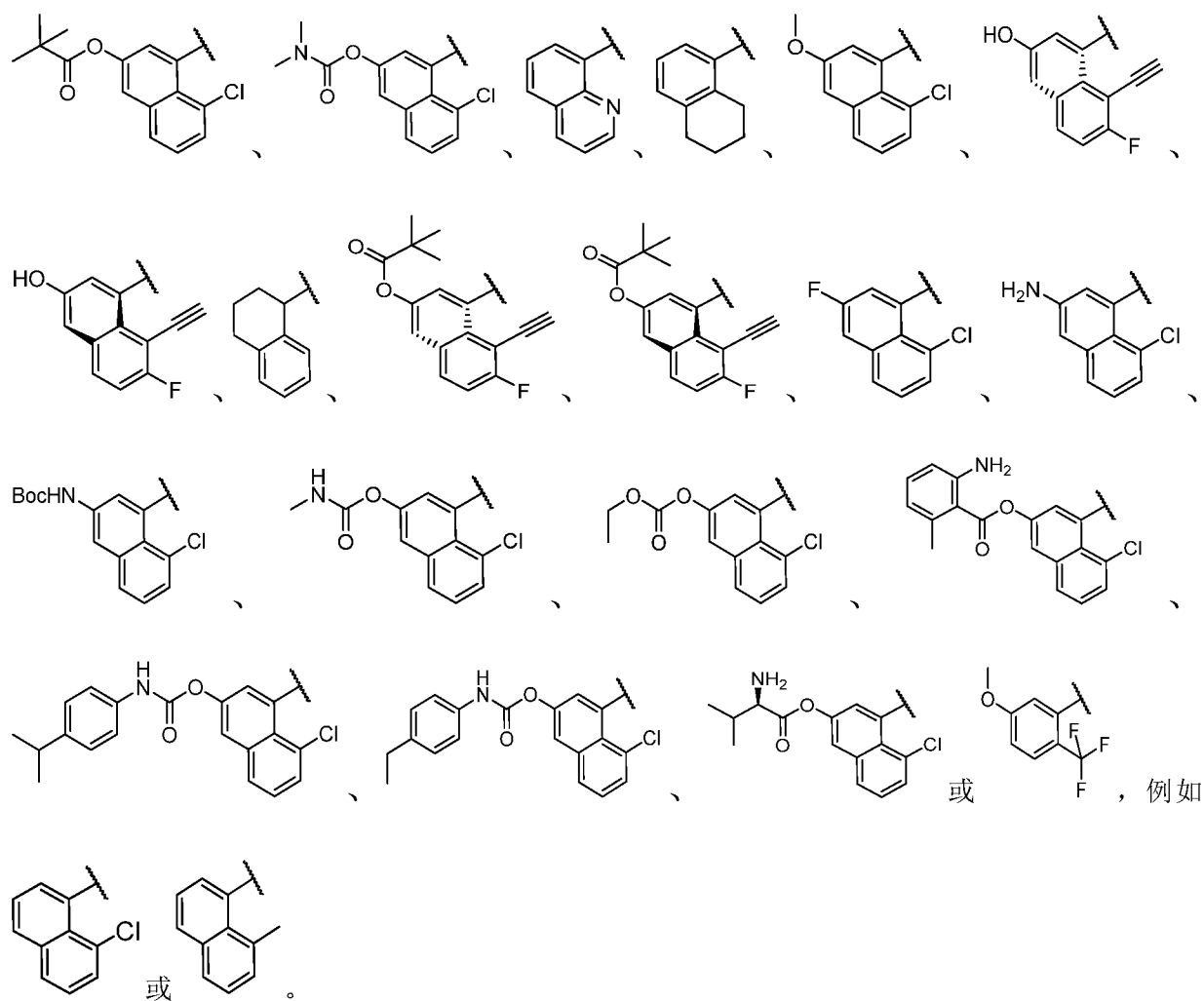
在某一方案中, R^b 、 R^{1-1} 和 R^{1-2} 独立地为羟基、F、Cl、 CF_3 、甲基、甲基-O-、环丙基、异丙基、

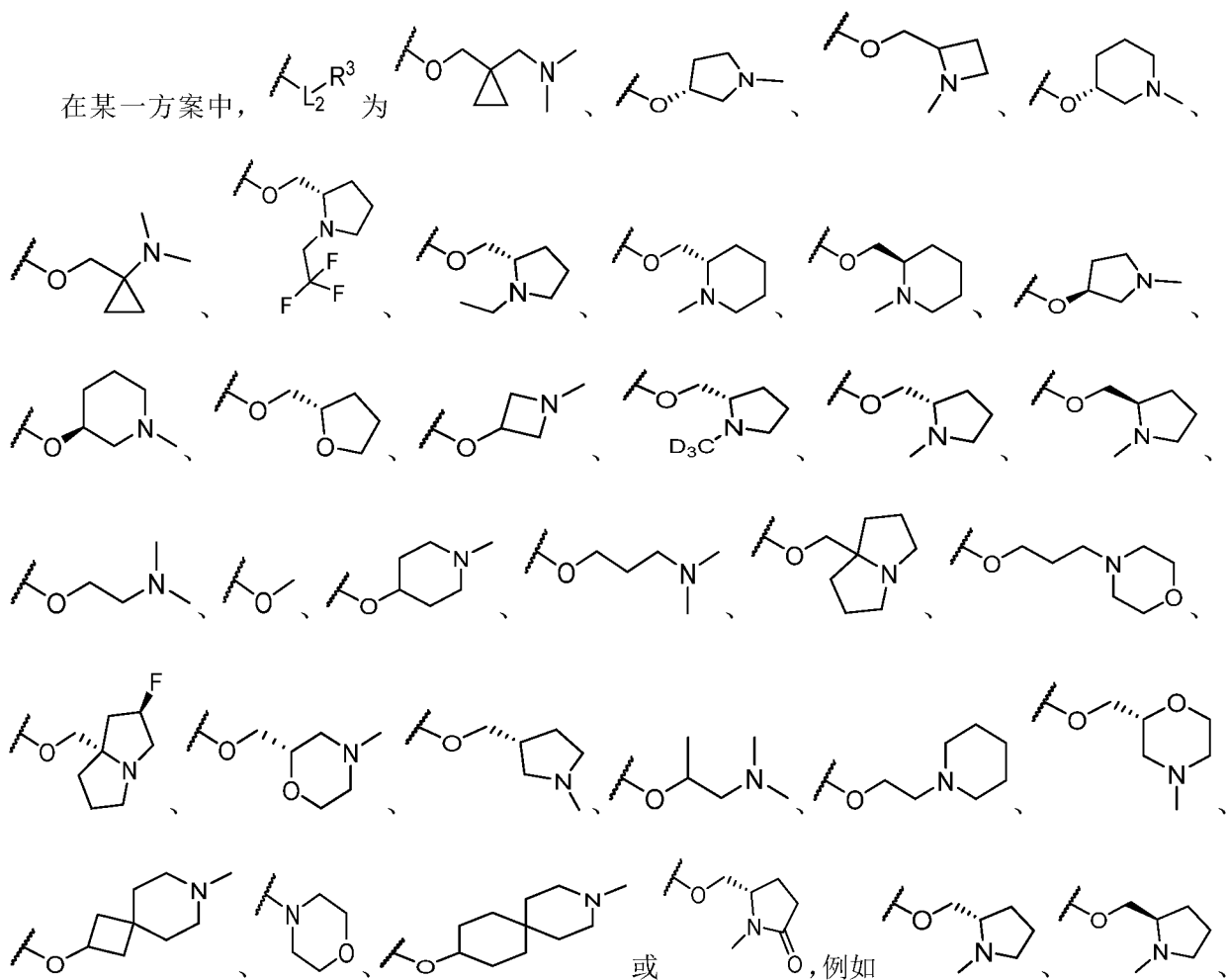
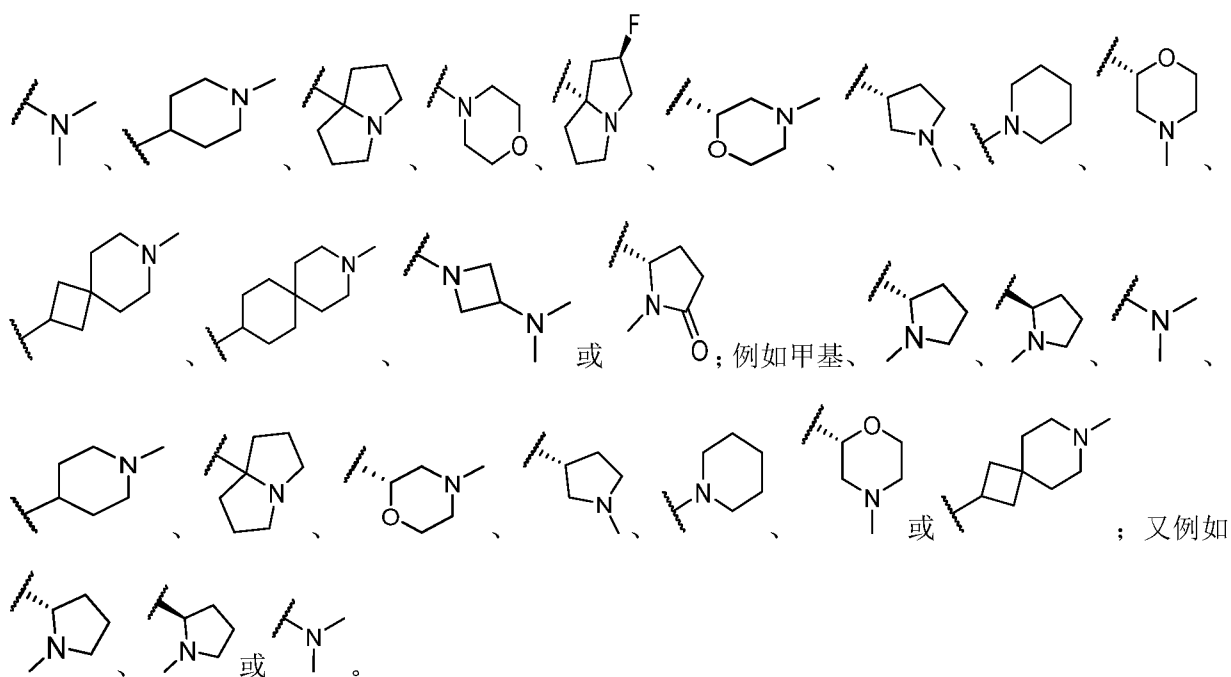


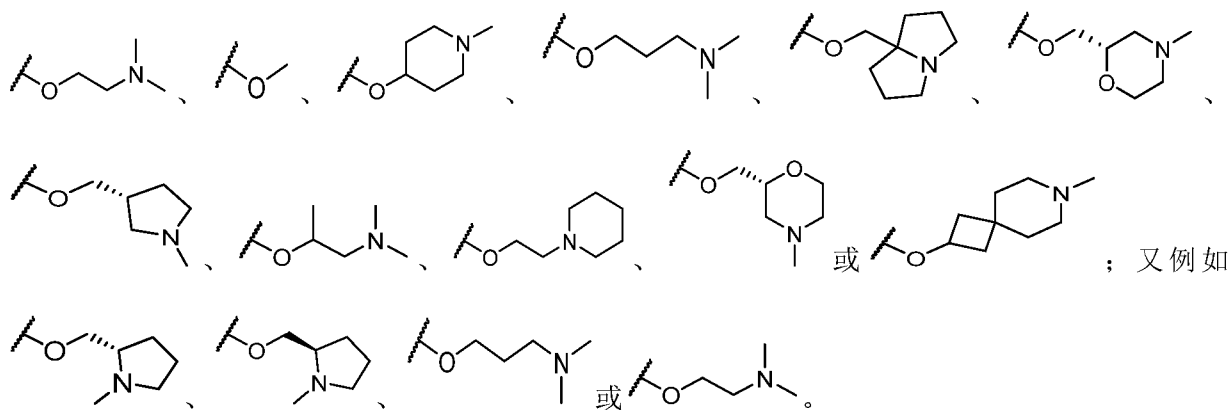


在某一方案中，

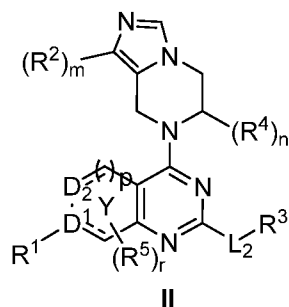








在某一方案中，如前所述的如式 I 所示的含氮杂环化合物，其结构为如下所示：



其中，“ $\equiv$ ”代表单键或者双键；

m 为 0 或 1；

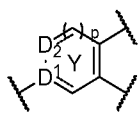
R^2 为 $-\text{CN}$ 、 C_{1-6} 烷基、卤素、 C_{3-10} 环烷基或 C_{6-20} 芳基；

n 为 0 或 1；

R^4 为 C_{1-6} 烷基、或、被一个或多个 R^{4-1} 取代的 C_{1-6} 烷基；

R^{4-1} 独立地为卤素；

p 为 0 或 1；



为苯基、“含 1 个杂原子，杂原子选自 O 和 N 的 6 元杂环烯基”、环己烯基、吡啶基

或噻吩基；其中， D^1 为 C、CH 或 N； D_2 为 $\text{---Z}_2\text{---Z}_1\text{---}$ ，其中 Z_1 和 Z_2 独立地为连接键、CH、

CH_2 、O、N 或 S；

r 为 0 或 1；

R^5 为卤素或 C_{1-2} 烷基；

R^1 为 C_{6-20} 芳基、“含 1~4 个杂原子，杂原子为 O、S 和 N 中的一种或多种的 5~12 元杂芳基”、被一个或多个 R^{1-1} 取代的 C_{6-20} 芳基、或、被一个或多个 R^{1-2} 取代的“含 1~4 个杂原子，杂原子为 O、S 和 N 中的一种或多种的 5~12 元杂芳基”；当取代基为多个时，相同或不同；

R^{1-1} 和 R^{1-2} 独立地为卤素、 $-OR^c$ 、 C_{1-6} 烷基、 $-NR^{12}R^{13}$ 、或、被一个或多个 R^{1-1-2} 取代的 C_{1-6} 烷基-O-；当取代基为多个时，相同或不同； R^{1-1-2} 为 C_{1-6} 烷基-O-；

R^c 为氢、 C_{1-6} 烷基、 $C(=O)R^{c1}$ 、 $-C(=O)OR^{c2}$ 、或 $-C(=O)NR^{c3}R^{c4}$ ； R^{c1} 为 C_{1-6} 烷基、 $-NH_2$ 取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{6-20} 芳基、或、被一个或多个 R^{4-1-4} 取代的 C_{6-20} 芳基； R^{c3} 和 R^{c4} 独立地为 C_{6-20} 芳基、或、被一个或多个 R^{4-1-4} 取代的 C_{6-20} 芳基；

R^{4-1-4} 为卤素、 C_{1-6} 烷基或 $-NH_2$ ；

R^{c2} 为 C_{1-6} 烷基；

R^{12} 和 R^{13} 独立地为氢、 C_{1-6} 烷基、 $C(=O)R^{c1}$ 、或、 $-SO_2R^{c5}$ ； R^{c1} 和 R^{c5} 独立地为 C_{1-6} 烷基；

L_2 为 $-O(R^{L-1})_{n1}$ ； R^{L-1} 为 C_{1-6} 亚烷基； $n1$ 为 0 或 1；

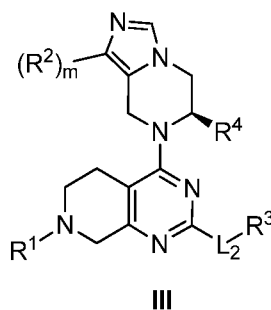
R^3 为“含 1~3 个杂原子，杂原子为 O、S 和 N 中的一种或多种的 4~12 元杂环烷基”、被一个或多个 R^{3-2} 取代的“含 1~3 个杂原子，杂原子为 O、S 和 N 中的一种或多种的 4~12 元杂环烷基”、或、 $-NR^{e1}R^{e2}$ ；当取代基为多个时，相同或不同；

R^{3-2} 独立地为 C_{1-6} 烷基、被一个或多个 R^{3-1-1} 取代的 C_{1-6} 烷基、或、卤素；

R^{3-1-1} 独立地为氘或卤素；

R^{e1} 和 R^{e2} 独立地为氢或 C_{1-6} 烷基。

在某一方案中，如前所述的如式 I 所示的含氮杂环化合物，其结构为如下所示：如前所述的如式 I 所示的含氮杂环化合物，其结构为如下所示：



m 为 0 或 1；

R^2 为 $-CN$ 、 C_{1-3} 烷基或卤素；

R^4 为 C_{1-6} 烷基；

R^1 为萘基、喹啉基、被一个或多个 R^{1-1} 取代的萘基、或、被一个或多个 R^{1-2} 取代的喹啉基；当取代基为多个时，相同或不同；

R^{1-1} 和 R^{1-2} 独立地为卤素、 $-OR^c$ 、 C_{1-6} 烷基、 $-NR^{12}R^{13}$ 、或、被一个或多个 R^{1-1-2} 取代的 C_{1-6} 烷基-O-；当取代基为多个时，相同或不同；

R^{1-1-2} 为 C_{1-6} 烷基-O-；

R^c 为氢、 C_{1-6} 烷基、 $C(=O)R^{c1}$ 、 $-C(=O)OR^{c2}$ 、或、 $-C(=O)NR^{c3}R^{c4}$ ； R^{c1} 为 C_{1-6} 烷基、 $-NH_2$ 取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{6-20} 芳基、或、被一个或多个 R^{4-1-4} 取代的 C_{6-20} 芳基； R^{c3} 和 R^{c4} 独立地为 C_{6-20} 芳基、或、被一个或多个 R^{4-1-4} 取代的 C_{6-20} 芳基； R^{4-1-4} 独立地为卤素、 C_{1-6} 烷基或 $-NH_2$ ； R^{c2} 为 C_{1-6} 烷基；

R^{12} 和 R^{13} 独立地为氢、 C_{1-6} 烷基、 $C(=O)R^{c1}$ 、或、 $-SO_2R^{c5}$ ； R^{c1} 和 R^{c5} 独立地为 C_{1-6} 烷基；

L_2 为 $-O(R^{L-1})_{n1}$ ； R^{L-1} 为 C_{1-6} 亚烷基； $n1$ 为 1；

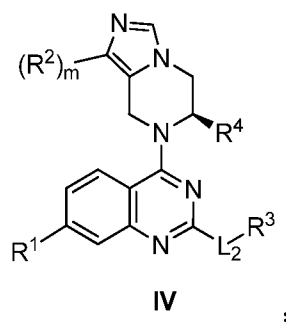
R^3 为被 R^{3-2} 取代的“含 1 个杂原子，杂原子为 N 的 5~6 元杂环烷基”、或、 $-NR^{e1}R^{e2}$ ；

R^{3-2} 为 C_{1-2} 烷基或，被一个或多个 R^{3-1-1} 取代的 C_{1-6} 烷基；

R^{3-1-1} 独立地为氘；

R^{e1} 和 R^{e2} 独立地为氢或 C_{1-6} 烷基。

在某一方案中，如前所述的如式 I 所示的含氮杂环化合物，其结构为如下所示：如前所述的如式 I 所示的含氮杂环化合物，其结构为如下所示：



m 为 0 或 1；

R^2 为 $-CN$ 、 C_{1-3} 烷基或卤素；

R^4 为 C_{1-6} 烷基；

R^1 为萘基、喹啉基、被一个或多个 R^{1-1} 取代的萘基、或、被一个或多个 R^{1-2} 取代的喹啉基；当取代基为多个时，相同或不同；

R^{1-1} 和 R^{1-2} 独立地为卤素、 $-OR^c$ 、 C_{1-6} 烷基、 $-NR^{12}R^{13}$ 、或、被一个或多个 R^{1-1-2} 取代的 C_{1-6} 烷基 $-O-$ ；当取代基为多个时，相同或不同；

R^{1-1-2} 为 C_{1-6} 烷基 $-O-$ ；

R^c 为氢、 C_{1-6} 烷基、 $C(=O)R^{c1}$ 、 $-C(=O)OR^{c2}$ 、或、 $-C(=O)NR^{c3}R^{c4}$ ； R^{c1} 为 C_{1-6} 烷基、 $-NH_2$ 取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{6-20} 芳基、或、被一个或多个 R^{4-1-4} 取代的 C_{6-20} 芳基； R^{c3} 和 R^{c4} 独立地为 C_{6-20} 芳基、或、被一个或多个 R^{4-1-4} 取代的 C_{6-20} 芳基； R^{4-1-4} 为卤素、 C_{1-6} 烷基或 $-NH_2$ ； R^{c2} 为 C_{1-6} 烷基；

R^{12} 和 R^{13} 独立地为氢、 C_{1-6} 烷基、 $C(=O)R^{c1}$ 、或、 $-SO_2R^{c5}$ ； R^{c1} 和 R^{c5} 独立地为 C_{1-6} 烷基；

L_2 为 $-O(R^{L-1})_{n1}$ ； R^{L-1} 为 C_{1-6} 亚烷基； $n1$ 为 1；

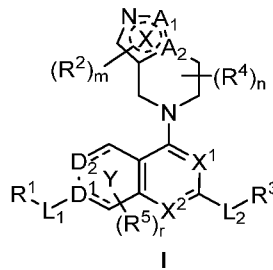
R^3 为被 R^{3-2} 取代的“含 1 个杂原子，杂原子为 N 的 5~6 元杂环烷基”、或、 $-NR^{e1}R^{e2}$;

R^{3-2} 为 C_{1-2} 烷基;

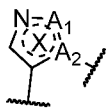
R^{e1} 和 R^{e2} 独立地为氢或 C_{1-6} 烷基。

在某一方案中，所述的如式 I 所示的含氮杂环化合物、其药学上可接受的盐、其立体异构体、其互变异构体或其同位素化合物，其为方案一、方案二或方案三：

方案一：一种如式 I 所示的含氮杂环化合物、其药学上可接受的盐、其立体异构体、其互变异构体或其同位素化合物：



其中，“==”代表单键或者双键；



为含氮五元杂芳基； A_1 为 CH、O 或 N； A_2 为 C 或 N；

m 为 0、1 或 2；

R^2 为 -CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、被一个或多个 R^{2-1} 取代的 C_{1-6} 烷基、卤素、 $-OR^{2a}$ 、 $-C(=O)R^{2b}$ 、 $-NR^{2c1}R^{2c2}$ 、 $-C(=O)OR^{2d}$ 、 $-C(=O)NR^{2e1}R^{2e2}$ 、 C_{3-10} 环烷基、被一个或多个 R^{2-2} 取代的 C_{3-10} 环烷基、“含 1~3 个杂原子，杂原子为 O 和/或 N 的 4~10 元杂环烷基”、被一个或多个 R^{2-3} 取代的“含 1~3 个杂原子，杂原子为 O 和/或 N 的 4~10 元杂环烷基”、 C_{6-20} 芳基、被一个或多个 R^{2-4} 取代的 C_{6-20} 芳基、“含 1~4 个杂原子，杂原子为 O、S 和 N 中的一种或多种的 5~12 元杂芳基”、或、被一个或多个 R^{2-5} 取代的“含 1~4 个杂原子，杂原子为 O、S 和 N 中的一种或多种的 5~12 元杂芳基”；当取代基为多个时，相同或不同；

R^{2-1} 、 R^{2-2} 、 R^{2-3} 、 R^{2-4} 和 R^{2-5} 独立地为卤素、羟基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷基-O-、 $-C(=O)R^{31}$ 、 $-NR^{32}R^{33}$ 、 $-C(=O)OR^{34}$ 、或、 $-C(=O)NR^{35}R^{36}$ ；

R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c1} 、 R^{2c2} 、 R^{2d} 、 R^{2e1} 和 R^{2e2} 独立地为氢或 C_{1-6} 烷基；

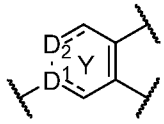
R^{31} 、 R^{32} 、 R^{33} 、 R^{34} 、 R^{35} 和 R^{36} 独立地为氢或 C_{1-6} 烷基；

n 为 0、1、2、3、4、5 或 6；

R^4 独立地为 C_{1-6} 烷基、被一个或多个 R^{4-1} 取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基-O-、O=、 $-C(=O)OR^{4a}$ 或 $-C(=O)NR^{4b}R^{4c}$ ；或者，当 n 为 2、3、4、5 或 6 时，任选的两个 R^4 相连，独立地与其所连接的环中的原子一起形成 3~8 元的碳环或“含 1~3 个杂原子，杂原子为 O、S 和 N 中的一种或多种的 3~8 元杂环”；

R^{4-1} 独立地为卤素、氰基、羟基、 C_{1-6} 烷基-O-、 $-NR^{4i}R^{4j}$ 、 $-C(=O)OR^{4d}$ 或 $-C(=O)NR^{4e}R^{4f}$ ；

R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{4c} 、 R^{4d} 、 R^{4e} 、 R^{4f} 、 R^{4i} 和 R^{4j} 独立地为氢或 C_{1-6} 烷基；



为苯基、“含 1~3 个杂原子，杂原子为 O 和/或 N 的 5~7 元杂环烯基”、“含 1~3 个杂原子，杂原子为 O、S 和 N 中的一种或多种的 5~7 元杂芳基”或 5~7 元环烯基；其中， D^1 为 C、CH 或 N； D_2 为 $\begin{matrix} \text{---} & \text{---} & \text{---} & \text{---} & \text{---} \\ & \text{Z}_2 & \text{---} & \text{Z}_1 & \text{---} \\ & \text{---} & \text{---} & \text{---} & \text{---} \end{matrix}$ ，其中 Z_1 和 Z_2 独立地为连接键、CH、 CH_2 、O、S、N 或 NH；

r 为 0、1、2、3、4、5 或 6；

R^5 独立地为卤素或 C_{1-6} 烷基；

X^1 和 X^2 独立地为 CR^b 或 N，且 X^1 和 X^2 不同时为 CR^b ；

L_1 为连接键、 $-C(=O)-$ 或 C_{1-6} 亚烷基；

R^1 为 C_{6-20} 芳基、“含 1~4 个杂原子，杂原子为 O、S 和 N 中的一种或多种的 5~12 元杂芳基”、被一个或多个 R^{1-1} 取代的 C_{6-20} 芳基、或、被一个或多个 R^{1-2} 取代的“含 1~4 个杂原子，杂原子为 O、S 和 N 中的一种或多种的 5~12 元杂芳基”；当取代基为多个时，相同或不同；

R^b 、 R^{1-1} 和 R^{1-2} 独立地为卤素、羟基、氰基、 $-C(=O)R^{11}$ 、 $-NR^{12}R^{13}$ 、 $-C(=O)OR^{14}$ 、 $-C(=O)NR^{15}R^{16}$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷基-O-、 C_{3-10} 环烷基、“含 1 个或 2 个杂原子，杂原子为 O 和/或 N 的 5~7 元杂环烷基”、 C_{6-20} 芳基、“含 1 个或 2 个杂原子，杂原子为 O 和/或 N 的 5~7 元杂芳基”、被一个或多个 R^{1-1-1} 取代的 C_{1-6} 烷基、被一个或多个 R^{1-1-2} 取代的 C_{1-6} 烷基-O-、被一个或多个 R^{1-1-3} 取代的 C_{3-10} 环烷基、被一个或多个 R^{1-1-4} 取代的“含 1 个或 2 个杂原子，杂原子为 O 和/或 N 的 5~7 元杂环烷基”、被一个或多个 R^{1-1-5} 取代的 C_{6-20} 芳基、或、被一个或多个 R^{1-1-6} 取代的“含 1 个或 2 个杂原子，杂原子为 O 和/或 N 的 5~7 元杂芳基”；当取代基为多个时，相同或不同；

R^{1-1-1} 、 R^{1-1-2} 、 R^{1-1-3} 、 R^{1-1-4} 、 R^{1-1-5} 和 R^{1-1-6} 独立地为氰基、卤素、羟基、 C_{1-6} 烷基-O-、 C_{1-6} 烷基、 $-C(=O)R^{21}$ 、 $-NR^{22}R^{23}$ 、 $-C(=O)OR^{24}$ 、或、 $-C(=O)NR^{25}R^{26}$ ；

R^{11} 、 R^{21} 、 R^{12} 、 R^{22} 、 R^{13} 、 R^{23} 、 R^{14} 、 R^{24} 、 R^{15} 、 R^{25} 、 R^{16} 和 R^{26} 独立地为氢或 C_{1-6} 烷基；

L_2 为连接键、 C_{1-6} 亚烷基、 $-C(=O)-$ 、 $-O(R^{L-1})_{n1}-$ 、 $-S(R^{L-2})_{n2}-$ 或 $-NR^{L-3}(R^{L-4})_{n3}-$ ； R^{L-1} 、 R^{L-2} 和 R^{L-4} 独立地为 C_{1-6} 亚烷基； R^{L-3} 为氢或 C_{1-6} 烷基； $n1$ 、 $n2$ 和 $n3$ 独立地为 0 或 1；

R^3 为 C_{3-12} 环烷基、被一个或多个 R^{3-1} 取代的 C_{3-12} 环烷基、“含 1~3 个杂原子，杂原子为 O、S 和 N 中的一种或多种的 4~12 元杂环烷基”、被一个或多个 R^{3-2} 取代的“含 1~3 个杂原子，杂原子为 O、S 和 N 中的一种或多种的 4~12 元杂环烷基”、 C_{1-6} 烷基、被一个或多个 R^{3-3} 取代的 C_{1-6} 烷基、 $-OR^d$ 、 $-SR^{d1}$ 、 $-NR^{e1}R^{e2}$ 、或、 $-C(=O)NR^{e3}R^{e4}$ ；当取代基为多个时，相同或不同；

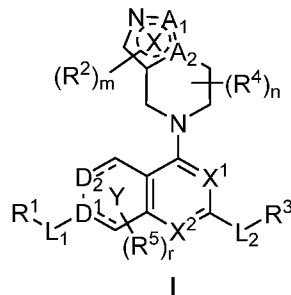
R^{3-1} 、 R^{3-2} 和 R^{3-3} 独立地为 C_{1-6} 烷基、被一个或多个 R^{3-1-1} 取代的 C_{1-6} 烷基、羟基、 C_{1-6} 烷基-O-、卤素、O=、 $-NR^{e5}R^{e6}$ 或 $-C(=O)NR^{e7}R^{e8}$ ；

R^d 、 R^{d1} 、 R^{e1} 、 R^{e2} 、 R^{e3} 和 R^{e4} 独立地为氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 环烷基、“含 1~3 个杂原子，杂原子为 O 和/或 N 的 4~10 元杂环烷基”、或、被一个或多个 R^{3-1-2} 取代的 C_{1-6} 烷基；

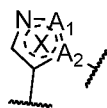
R^{3-1-1} 和 R^{3-1-2} 独立地为氰基、卤素、羟基、 C_{1-6} 烷基-O-、 $-C(=O)R^{e9}$ 、 $-NR^{e10}R^{e11}$ 、 $-C(=O)OR^{e12}$ 、或、 $-C(=O)NR^{e13}R^{e14}$ ；

R^{e5} 、 R^{e6} 、 R^{e7} 、 R^{e8} 、 R^{e9} 、 R^{e10} 、 R^{e11} 、 R^{e12} 、 R^{e13} 和 R^{e14} 独立地为氢或 C_{1-6} 烷基。

方案二：一种如式 I 所示的含氮杂环化合物、其药学上可接受的盐、其立体异构体、其互变异构体或其同位素化合物：



其中，“ $\equiv$ ”代表单键或者双键；



为含氮五元杂芳基； A_1 为 CH、O 或 N； A_2 为 C 或 N；

m 为 0、1 或 2；

R^2 为 -CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、被一个或多个 R^{2-1} 取代的 C_{1-6} 烷基、卤素、 $-OR^{2a}$ 、 $-C(=O)R^{2b}$ 、 $-NR^{2c1}R^{2c2}$ 、 $-C(=O)OR^{2d}$ 、 $-C(=O)NR^{2e1}R^{2e2}$ 、 C_{3-10} 环烷基、被一个或多个 R^{2-2} 取代的 C_{3-10} 环烷基、“含 1~3 个杂原子，杂原子为 O 和/或 N 的 4~10 元杂环烷基”、被一个或多个 R^{2-3} 取代的“含 1~3 个杂原子，杂原子为 O 和/或 N 的 4~10 元杂环烷基”、 C_{6-20} 芳基、被一个或多个 R^{2-4} 取代的 C_{6-20} 芳基、“含 1~4 个杂原子，杂原子为 O、S 和 N 中的一种或多种的 5~12 元杂芳基”、或、被一个或多个 R^{2-5} 取代的“含 1~4 个杂原子，杂原子为 O、S 和 N 中的一种或多种的 5~12 元杂芳基”；当取代基为多个时，相同或不同；

R^{2-1} 、 R^{2-2} 、 R^{2-3} 、 R^{2-4} 和 R^{2-5} 独立地为卤素、羟基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷基-O-、 $-C(=O)R^{31}$ 、 $-NR^{32}R^{33}$ 、 $-C(=O)OR^{34}$ 、或、 $-C(=O)NR^{35}R^{36}$ ；

R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c1} 、 R^{2c2} 、 R^{2d} 、 R^{2e1} 和 R^{2e2} 独立地为氢或 C_{1-6} 烷基；

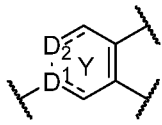
R^{31} 、 R^{32} 、 R^{33} 、 R^{34} 、 R^{35} 和 R^{36} 独立地为氢或 C_{1-6} 烷基；

n 为 0、1、2、3、4、5 或 6；

R^4 独立地为 C_{1-6} 烷基、被一个或多个 R^{4-1} 取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基-O-、O=、 $-C(=O)OR^{4a}$ 或 $-C(=O)NR^{4b}R^{4c}$ ；或者，当 n 为 2、3、4、5 或 6 时，任选的两个 R^4 相连，独立地与其所连接的环中的原子一起形成 3~8 元的碳环或“含 1~3 个杂原子，杂原子为 O、S 和 N 中的一种或多种的 3~8 元杂环”；

R^{4-1} 独立地为卤素、氰基、羟基、 C_{1-6} 烷基-O-、 $-NR^{4i}R^{4j}$ 、 $-C(=O)OR^{4d}$ 或 $-C(=O)NR^{4e}R^{4f}$ ；

R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{4c} 、 R^{4d} 、 R^{4e} 、 R^{4f} 、 R^{4i} 和 R^{4j} 独立地为氢或 C_{1-6} 烷基；



为苯基、“含 1~3 个杂原子，杂原子选自 O、S 和 N 的 5~7 元杂环烯基”、“含 1~3 个杂原子，杂原子为 O、S 和 N 中的一种或多种的 5~7 元杂芳基”或 5~7 元环烯基；其中， D^1 为 C、CH 或 N； D_2 为 $\begin{matrix} \text{---} & \text{---} & \text{---} \\ \text{---} & \text{---} & \text{---} \end{matrix} Z_2 \text{---} Z_1 \text{---} \begin{matrix} \text{---} & \text{---} & \text{---} \\ \text{---} & \text{---} & \text{---} \end{matrix}$ ，其中 Z_1 和 Z_2 独立地为连接键、CH、CH₂、O、S、N 或 NH；

r 为 0、1、2、3、4、5 或 6；

R^5 独立地为卤素或 C₁₋₆ 烷基；

X^1 和 X^2 独立地为 CR^b 或 N，且 X^1 和 X^2 不同时为 CR^b；

L_1 为连接键、-C(=O)-或 C₁₋₆ 亚烷基；

R^1 为 C₆₋₂₀ 芳基、“含 1~4 个杂原子，杂原子为 O、S 和 N 中的一种或多种的 5~12 元杂芳基”、被一个或多个 R^{1-1} 取代的 C₆₋₂₀ 芳基、或、被一个或多个 R^{1-2} 取代的“含 1~4 个杂原子，杂原子为 O、S 和 N 中的一种或多种的 5~12 元杂芳基”；当取代基为多个时，相同或不同；

R^b 、 R^{1-1} 和 R^{1-2} 独立地为卤素、羟基、氰基、-C(=O)R¹¹、-NR¹²R¹³、-C(=O)OR¹⁴、-C(=O)NR¹⁵R¹⁶、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 烷基-O-、C₃₋₁₀ 环烷基、“含 1 个或 2 个杂原子，杂原子为 O 和/或 N 的 5~7 元杂环烷基”、C₆₋₂₀ 芳基、“含 1 个或 2 个杂原子，杂原子为 O 和/或 N 的 5~7 元杂芳基”、被一个或多个 R^{1-1-1} 取代的 C₁₋₆ 烷基、被一个或多个 R^{1-1-2} 取代的 C₁₋₆ 烷基-O-、被一个或多个 R^{1-1-3} 取代的 C₃₋₁₀ 环烷基、被一个或多个 R^{1-1-4} 取代的“含 1 个或 2 个杂原子，杂原子为 O 和/或 N 的 5~7 元杂环烷基”、被一个或多个 R^{1-1-5} 取代的 C₆₋₂₀ 芳基、或、被一个或多个 R^{1-1-6} 取代的“含 1 个或 2 个杂原子，杂原子为 O 和/或 N 的 5~7 元杂芳基”；当取代基为多个时，相同或不同；

R^{1-1-1} 、 R^{1-1-2} 、 R^{1-1-3} 、 R^{1-1-4} 、 R^{1-1-5} 和 R^{1-1-6} 独立地为氰基、卤素、羟基、C₁₋₆ 烷基-O-、C₁₋₆ 烷基、-C(=O)R²¹、-NR²²R²³、-C(=O)OR²⁴、或、-C(=O)NR²⁵R²⁶；

R^{11} 、 R^{21} 、 R^{12} 、 R^{22} 、 R^{13} 、 R^{23} 、 R^{14} 、 R^{24} 、 R^{15} 、 R^{25} 、 R^{16} 和 R^{26} 独立地为氢或 C₁₋₆ 烷基；

L_2 为连接键、C₁₋₆ 亚烷基、-C(=O)-、-O(R^{L-1})_{n1}-、-S(R^{L-2})_{n2}-或-NR^{L-3}(R^{L-4})_{n3}-； R^{L-1} 、 R^{L-2} 和 R^{L-4} 独立地为 C₁₋₆ 亚烷基； R^{L-3} 为氢或 C₁₋₆ 烷基； n_1 、 n_2 和 n_3 独立地为 0 或 1；

R^3 为 C₃₋₁₂ 环烷基、被一个或多个 R^{3-1} 取代的 C₃₋₁₂ 环烷基、“含 1~3 个杂原子，杂原子为 O、S 和 N 中的一种或多种的 4~12 元杂环烷基”、被一个或多个 R^{3-2} 取代的“含 1~3 个杂原子，杂原子为 O、S 和 N 中的一种或多种的 4~12 元杂环烷基”、C₁₋₆ 烷基、被一个或多个 R^{3-3} 取代的 C₁₋₆ 烷基、-OR^d、-SR^{d1}、-NR^{e1}R^{e2}、或、-C(=O)NR^{e3}R^{e4}；当取代基为多个时，相同或不同；

R^{3-1} 、 R^{3-2} 和 R^{3-3} 独立地为 C₁₋₆ 烷基、被一个或多个 R^{3-1-1} 取代的 C₁₋₆ 烷基、羟基、C₁₋₆ 烷基-O-、卤素、O=、-NR^{e5}R^{e6} 或 -C(=O)NR^{e7}R^{e8}；

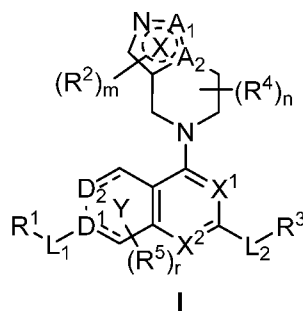
R^d 、 R^{d1} 、 R^{e1} 、 R^{e2} 、 R^{e3} 和 R^{e4} 独立地为氢、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₁₀ 环烷基、“含 1~3 个杂原子，杂原子为 O 和/或 N 的 4~10 元杂环烷基”、或、被一个或多个 R^{3-1-2} 取代的 C₁₋₆ 烷基；

R^{3-1-1} 和 R^{3-1-2} 独立地为氖、氰基、卤素、羟基、C₁₋₆ 烷基-O-、-C(=O)R^{e9}、-NR^{e10}R^{e11}、-C(=O)OR^{e12}、

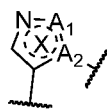
或、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{e}13}\text{R}^{\text{e}14}$;

$\text{R}^{\text{e}5}$ 、 $\text{R}^{\text{e}6}$ 、 $\text{R}^{\text{e}7}$ 、 $\text{R}^{\text{e}8}$ 、 $\text{R}^{\text{e}9}$ 、 $\text{R}^{\text{e}10}$ 、 $\text{R}^{\text{e}11}$ 、 $\text{R}^{\text{e}12}$ 、 $\text{R}^{\text{e}13}$ 和 $\text{R}^{\text{e}14}$ 独立地为氢或 C_{1-6} 烷基。

方案三：一种如式 I 所示的含氮杂环化合物、其药学上可接受的盐、其立体异构体、其互变异构体或其同位素化合物：



其中，“==”代表单键或者双键；



为含氮五元杂芳基； A_1 为 CH、O 或 N； A_2 为 C 或 N；

m 为 0、1 或 2；

R^2 为-CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、被一个或多个 R^{2-1} 取代的 C_{1-6} 烷基、卤素、 $-\text{OR}^{2a}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{2b}$ 、 $-\text{NR}^{2c1}\text{R}^{2c2}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{2d}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{2e1}\text{R}^{2e2}$ 、 C_{3-10} 环烷基、被一个或多个 R^{2-2} 取代的 C_{3-10} 环烷基、“含 1~3 个杂原子，杂原子为 O 和/或 N 的 4~10 元杂环烷基”、被一个或多个 R^{2-3} 取代的“含 1~3 个杂原子，杂原子为 O 和/或 N 的 4~10 元杂环烷基”、 C_{6-20} 芳基、被一个或多个 R^{2-4} 取代的 C_{6-20} 芳基、“含 1~4 个杂原子，杂原子为 O、S 和 N 中的一种或多种的 5~12 元杂芳基”、或、被一个或多个 R^{2-5} 取代的“含 1~4 个杂原子，杂原子为 O、S 和 N 中的一种或多种的 5~12 元杂芳基”；当取代基为多个时，相同或不同；

R^{2-1} 、 R^{2-2} 、 R^{2-3} 、 R^{2-4} 和 R^{2-5} 独立地为卤素、羟基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷基-O-、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{31}$ 、 $-\text{NR}^{32}\text{R}^{33}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{34}$ 、或、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{35}\text{R}^{36}$ ；

R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c1} 、 R^{2c2} 、 R^{2d} 、 R^{2e1} 和 R^{2e2} 独立地为氢或 C_{1-6} 烷基；

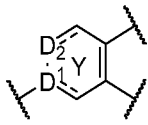
R^{31} 、 R^{32} 、 R^{33} 、 R^{34} 、 R^{35} 和 R^{36} 独立地为氢或 C_{1-6} 烷基；

n 为 0、1、2、3、4、5 或 6；

R^4 独立地为 C_{1-6} 烷基、被一个或多个 R^{4-1} 取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基-O-、O=、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{4a}$ 或 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{4b}\text{R}^{4c}$ ；或者，当 n 为 2、3、4、5 或 6 时，任选的两个 R^4 相连，独立地与其所连接的环中的原子一起形成 3~8 元的碳环或“含 1~3 个杂原子，杂原子为 O、S 和 N 中的一种或多种的 3~8 元杂环”；

R^{4-1} 独立地为卤素、氰基、羟基、 C_{1-6} 烷基-O-、 $-\text{NR}^{4i}\text{R}^{4j}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{4d}$ 或 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{4e}\text{R}^{4f}$ ；

R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{4c} 、 R^{4d} 、 R^{4e} 、 R^{4f} 、 R^{4i} 和 R^{4j} 独立地为氢或 C_{1-6} 烷基；



为苯基、“含 1~3 个杂原子，杂原子选自 O、S 和 N 的 5~7 元杂环烯基”、“含 1~3 个杂原子，杂原子为 O、S 和 N 中的一种或多种的 5~7 元杂芳基”或 5~7 元环烯基；其中， D^1 为 C、CH 或 N； D_2 为 $\begin{array}{c} \text{---} \\ \text{---} \end{array} Z_2 \text{---} Z_1 \text{---}$ ，其中 Z_1 和 Z_2 独立地为连接键、CH、CH₂、O、S、N 或 NH；

r 为 0、1、2、3、4、5 或 6；

R^5 独立地为卤素或 C₁₋₆ 烷基；

X^1 和 X^2 独立地为 CR^b 或 N，且 X^1 和 X^2 不同时为 CR^b；

L_1 为连接键、-C(=O)-或 C₁₋₆ 亚烷基；

R^1 为 C₆₋₂₀ 芳基、C₈₋₁₁ 的苯并环烯基、“含 1~4 个杂原子，杂原子为 O、S 和 N 中的一种或多种的 5~12 元杂芳基”、被一个或多个 R^{1-1} 取代的 C₆₋₂₀ 芳基、或、被一个或多个 R^{1-2} 取代的“含 1~4 个杂原子，杂原子为 O、S 和 N 中的一种或多种的 5~12 元杂芳基”；当取代基为多个时，相同或不同；

R^b 、 R^{1-1} 和 R^{1-2} 独立地为卤素、-OR^c、氰基、-C(=O)R¹¹、-NR¹²R¹³、-C(=O)OR¹⁴、-C(=O)NR¹⁵R¹⁶、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₀ 环烷基、“含 1 个或 2 个杂原子，杂原子为 O 和/或 N 的 5~7 元杂环烷基”、C₆₋₂₀ 芳基、“含 1 个或 2 个杂原子，杂原子为 O 和/或 N 的 5~7 元杂芳基”、被一个或多个 R^{1-1-1} 取代的 C₁₋₆ 烷基、被一个或多个 R^{1-1-2} 取代的 C₁₋₆ 烷基-O-、被一个或多个 R^{1-1-3} 取代的 C₃₋₁₀ 环烷基、被一个或多个 R^{1-1-4} 取代的“含 1 个或 2 个杂原子，杂原子为 O 和/或 N 的 5~7 元杂环烷基”、被一个或多个 R^{1-1-5} 取代的 C₆₋₂₀ 芳基、或、被一个或多个 R^{1-1-6} 取代的“含 1 个或 2 个杂原子，杂原子为 O 和/或 N 的 5~7 元杂芳基”；当取代基为多个时，相同或不同；或，当 R^{1-1} 或 R^{1-2} 为多个时，任选的两个 R^{1-1} 或 R^{1-2} 相连，独立地与其所连接的环中的原子一起形成 3~8 元的环烯基；

R^c 、 R^{12} 和 R^{13} 独立地为氢、C₁₋₆ 烷基、C(=O)R^{c1}、-C(=O)OR^{c2}、或 -C(=O)NR^{c3}R^{c4}； R^{c1} 、 R^{c2} 、 R^{c3} 和 R^{c4} 独立地为氢、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₁₀ 环烷基、“含 1 个或 2 个杂原子，杂原子为 O 和/或 N 的 5~7 元杂环烷基”、C₆₋₂₀ 芳基、“含 1 个或 2 个杂原子，杂原子为 O 和/或 N 的 5~7 元杂芳基”、被一个或多个 R^{4-1-1} 取代的 C₁₋₆ 烷基、被一个或多个 R^{4-1-2} 取代的 C₃₋₁₀ 环烷基、被一个或多个 R^{4-1-3} 取代的“含 1 个或 2 个杂原子，杂原子为 O 和/或 N 的 5~7 元杂环烷基”、被一个或多个 R^{4-1-4} 取代的 C₆₋₂₀ 芳基、或、被一个或多个 R^{4-1-5} 取代的“含 1 个或 2 个杂原子，杂原子为 O 和/或 N 的 5~7 元杂芳基”；当取代基为多个时，相同或不同；

R^{1-1-1} 、 R^{1-1-2} 、 R^{1-1-3} 、 R^{1-1-4} 、 R^{1-1-5} 、 R^{1-1-6} 、 R^{4-1-1} 、 R^{4-1-2} 、 R^{4-1-3} 、 R^{4-1-4} 和 R^{4-1-5} 独立地为氰基、卤素、羟基、C₁₋₆ 烷基-O-、C₁₋₆ 烷基、-C(=O)R²¹、-NR²²R²³、-C(=O)OR²⁴、或、-C(=O)NR²⁵R²⁶；

R^{11} 、 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} 、 R^{14} 、 R^{24} 、 R^{15} 、 R^{25} 、 R^{16} 和 R^{26} 独立地为氢或 C₁₋₆ 烷基；

L_2 为连接键、 C_{1-6} 亚烷基、 $-C(=O)-$ 、 $-O(R^{L-1})_{n1}-$ 、 $-S(R^{L-2})_{n2}-$ 或 $-NR^{L-3}(R^{L-4})_{n3}-$ ； R^{L-1} 、 R^{L-2} 和 R^{L-4} 独立地为 C_{1-6} 亚烷基； R^{L-3} 为氢或 C_{1-6} 烷基； $n1$ 、 $n2$ 和 $n3$ 独立地为 0 或 1；

R^3 为 C_{3-12} 环烷基、被一个或多个 R^{3-1} 取代的 C_{3-12} 环烷基、“含 1~3 个杂原子，杂原子为 O、S 和 N 中的一种或多种的 4~12 元杂环烷基”、被一个或多个 R^{3-2} 取代的“含 1~3 个杂原子，杂原子为 O、S 和 N 中的一种或多种的 4~12 元杂环烷基”、 C_{1-6} 烷基、被一个或多个 R^{3-3} 取代的 C_{1-6} 烷基、 $-OR^d$ 、 $-SR^{d1}$ 、 $-NR^{e1}R^{e2}$ 、或、 $-C(=O)NR^{e3}R^{e4}$ ；当取代基为多个时，相同或不同；

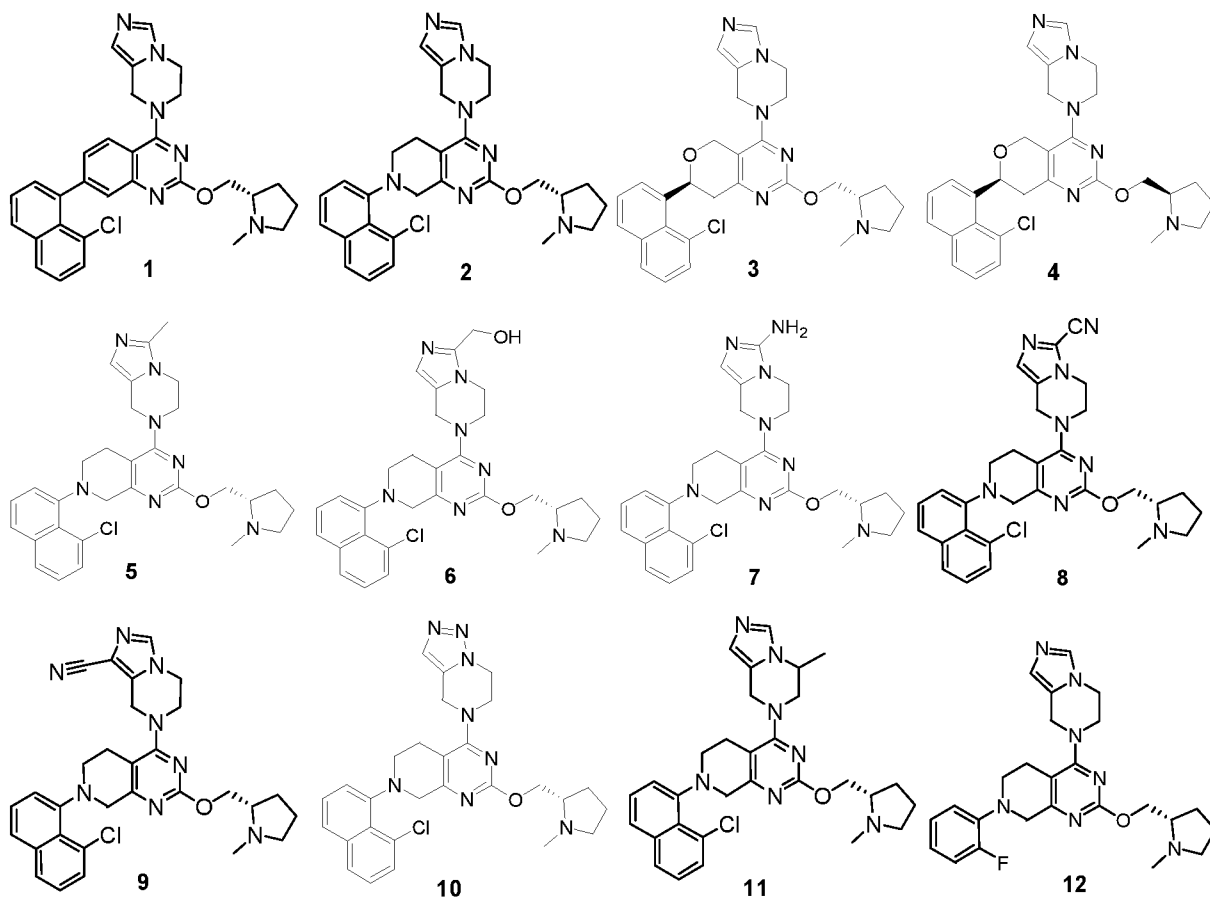
R^{3-1} 、 R^{3-2} 和 R^{3-3} 独立地为 C_{1-6} 烷基、被一个或多个 R^{3-1-1} 取代的 C_{1-6} 烷基、羟基、 C_{1-6} 烷基-O-、卤素、O=、 $-NR^{e5}R^{e6}$ 或 $-C(=O)NR^{e7}R^{e8}$ ；

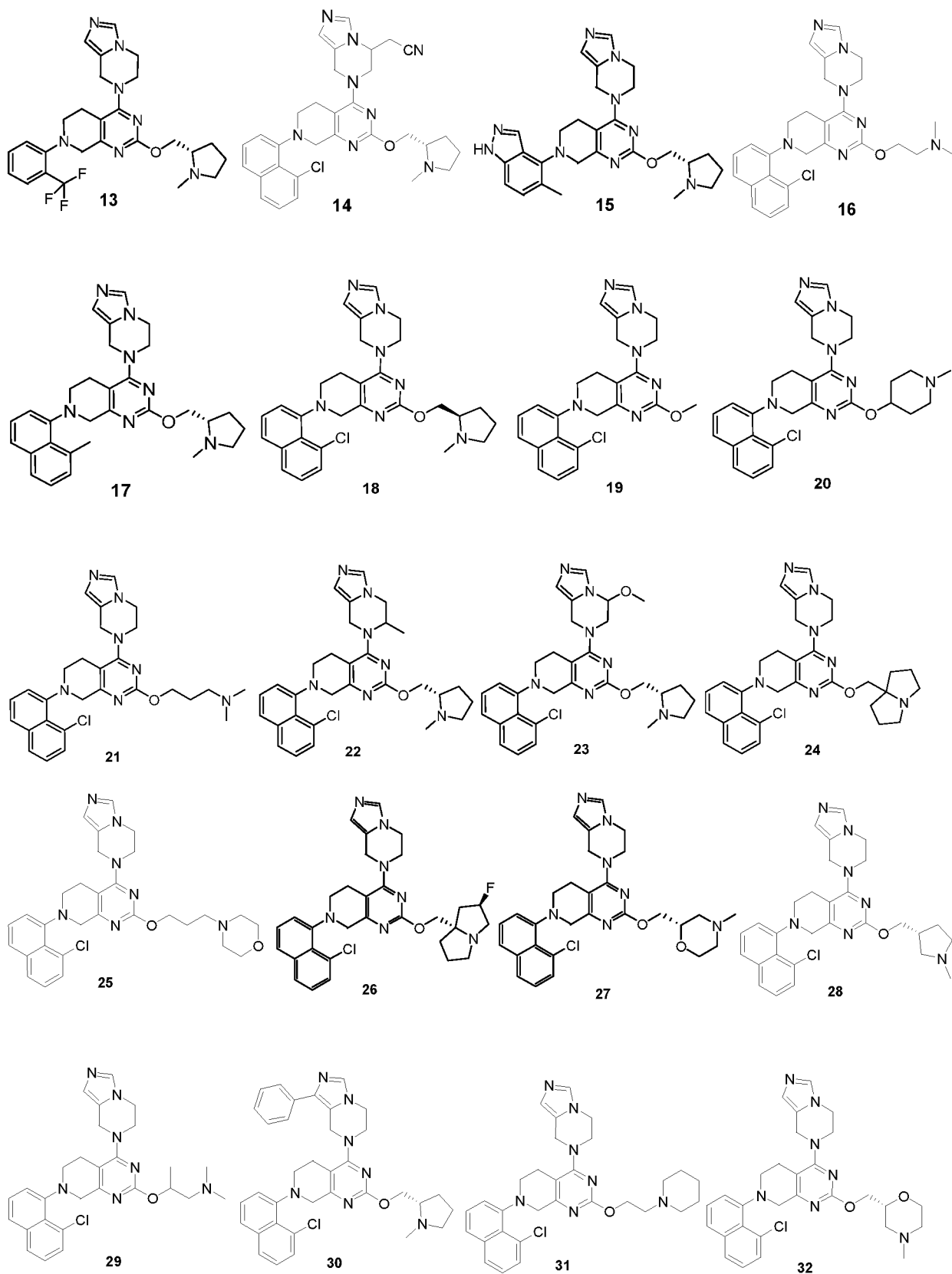
R^d 、 R^{d1} 、 R^{e1} 、 R^{e2} 、 R^{e3} 和 R^{e4} 独立地为氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 环烷基、“含 1~3 个杂原子，杂原子为 O 和/或 N 的 4~10 元杂环烷基”、或、被一个或多个 R^{3-1-2} 取代的 C_{1-6} 烷基；

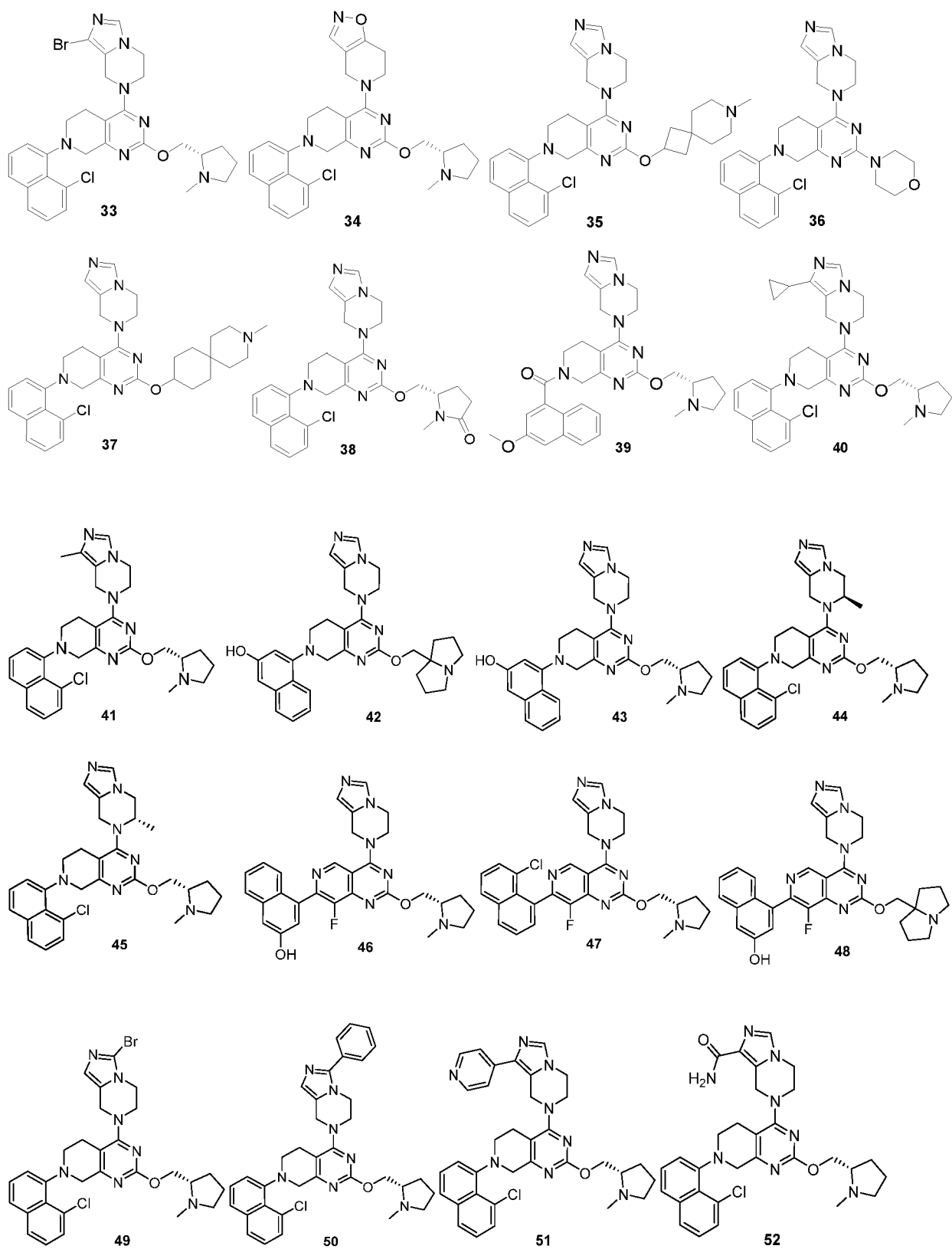
R^{3-1-1} 和 R^{3-1-2} 独立地为氘、氰基、卤素、羟基、 C_{1-6} 烷基-O-、 $-C(=O)R^{e9}$ 、 $-NR^{e10}R^{e11}$ 、 $-C(=O)OR^{e12}$ 、或、 $-C(=O)NR^{e13}R^{e14}$ ；

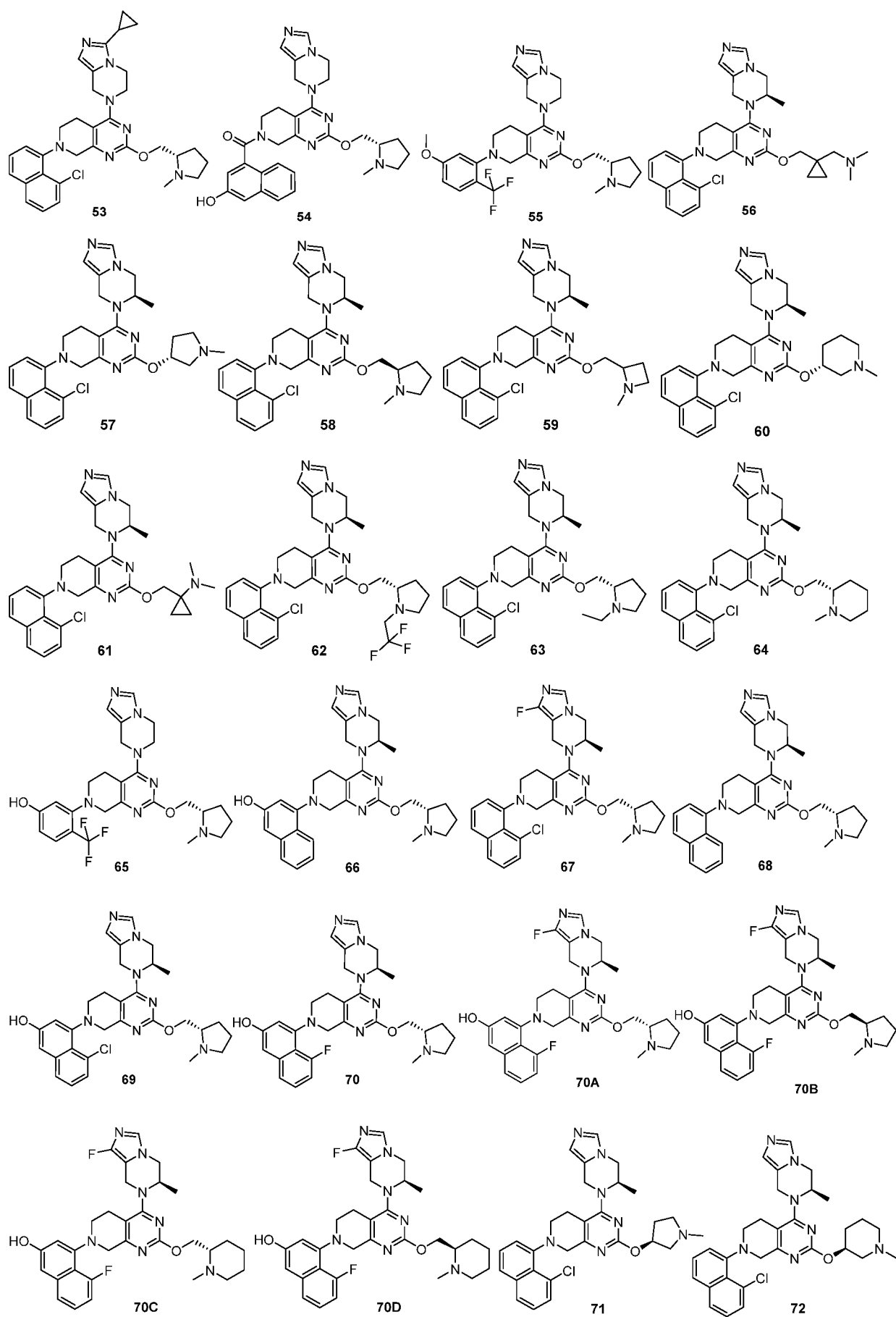
R^{e5} 、 R^{e6} 、 R^{e7} 、 R^{e8} 、 R^{e9} 、 R^{e10} 、 R^{e11} 、 R^{e12} 、 R^{e13} 和 R^{e14} 独立地为氢或 C_{1-6} 烷基。

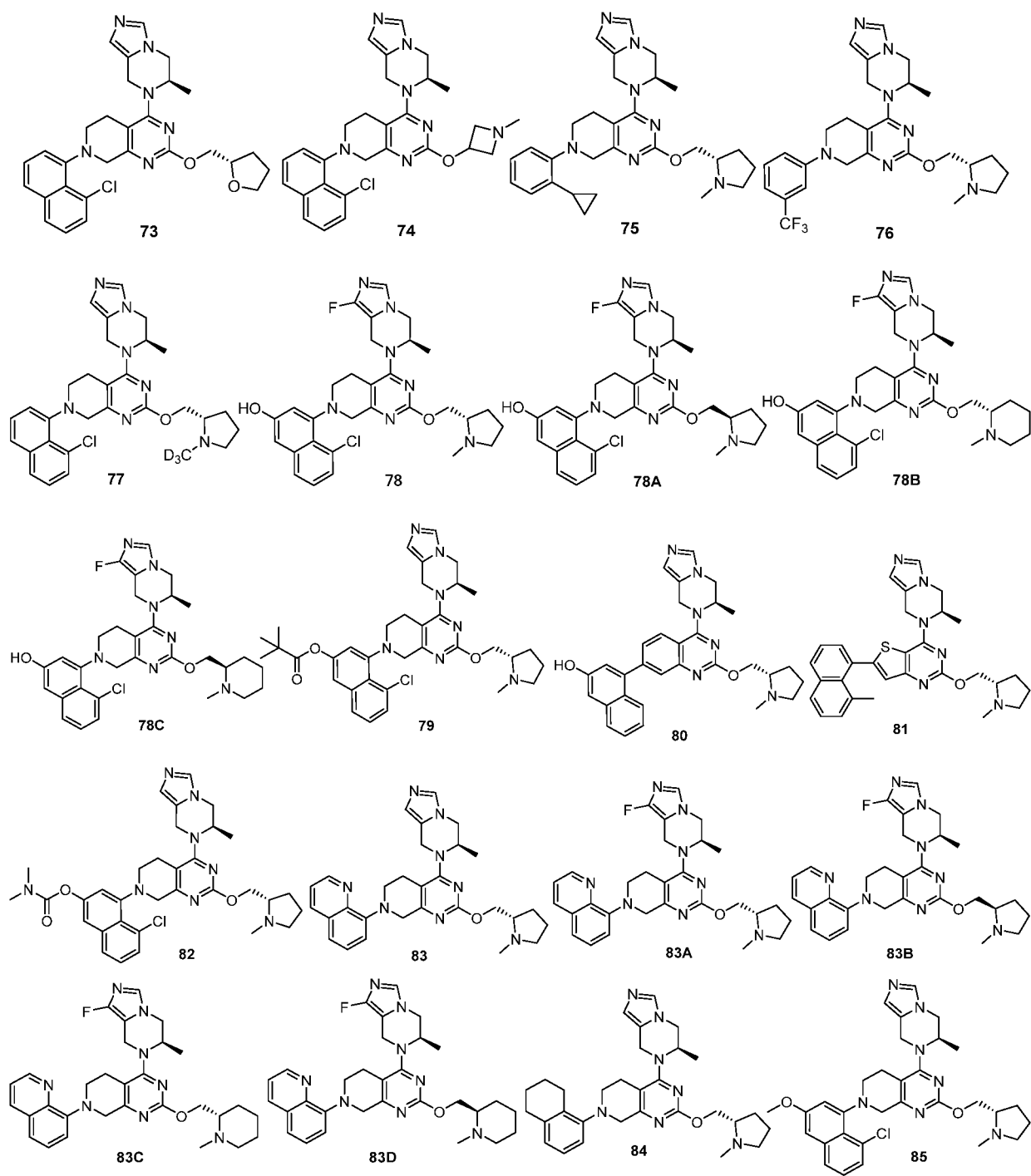
在某一方案中，所述的如式 I 所示的含氮杂环化合物可为下述任一结构：

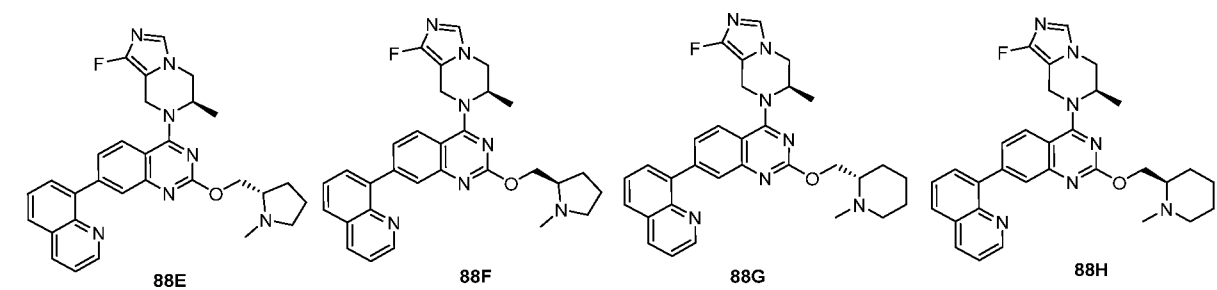
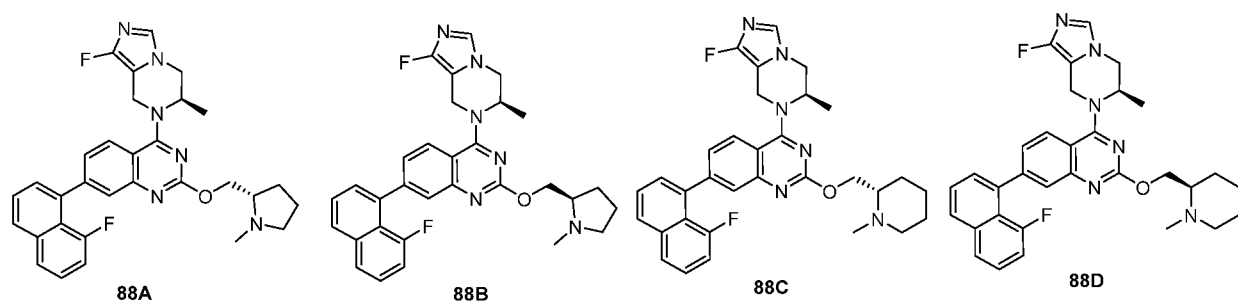
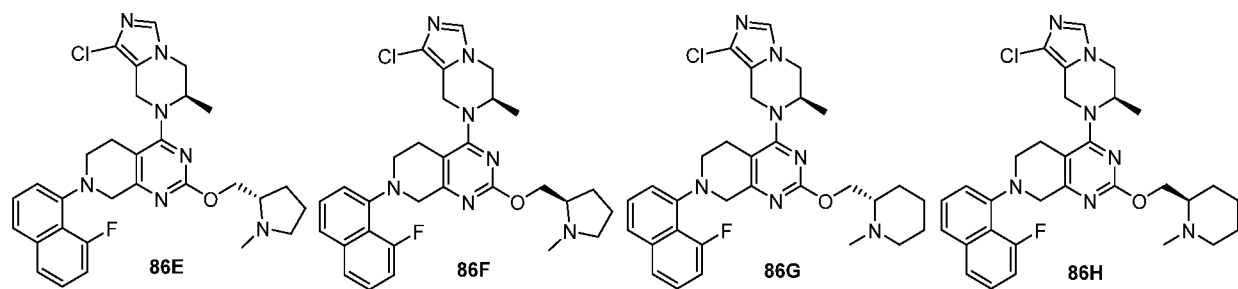
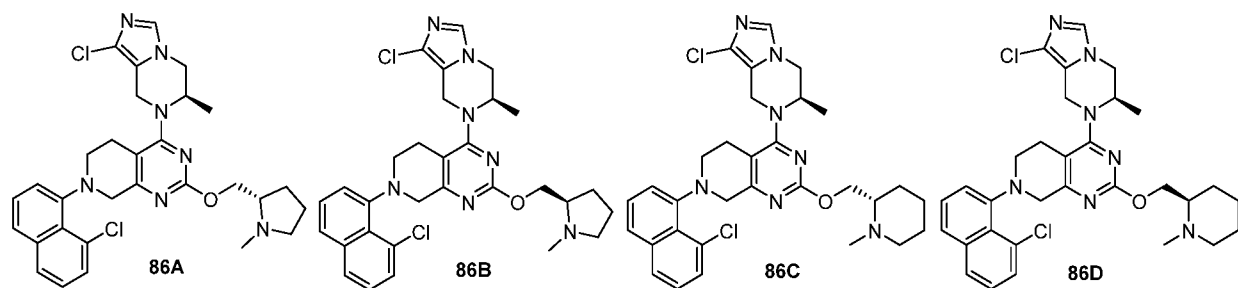
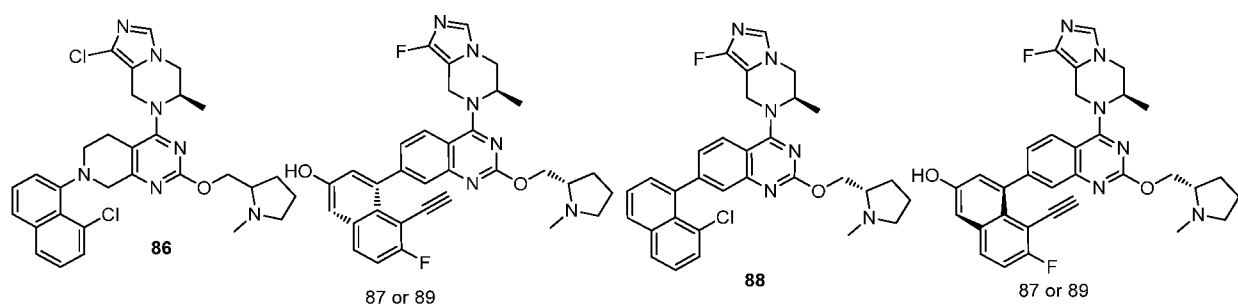




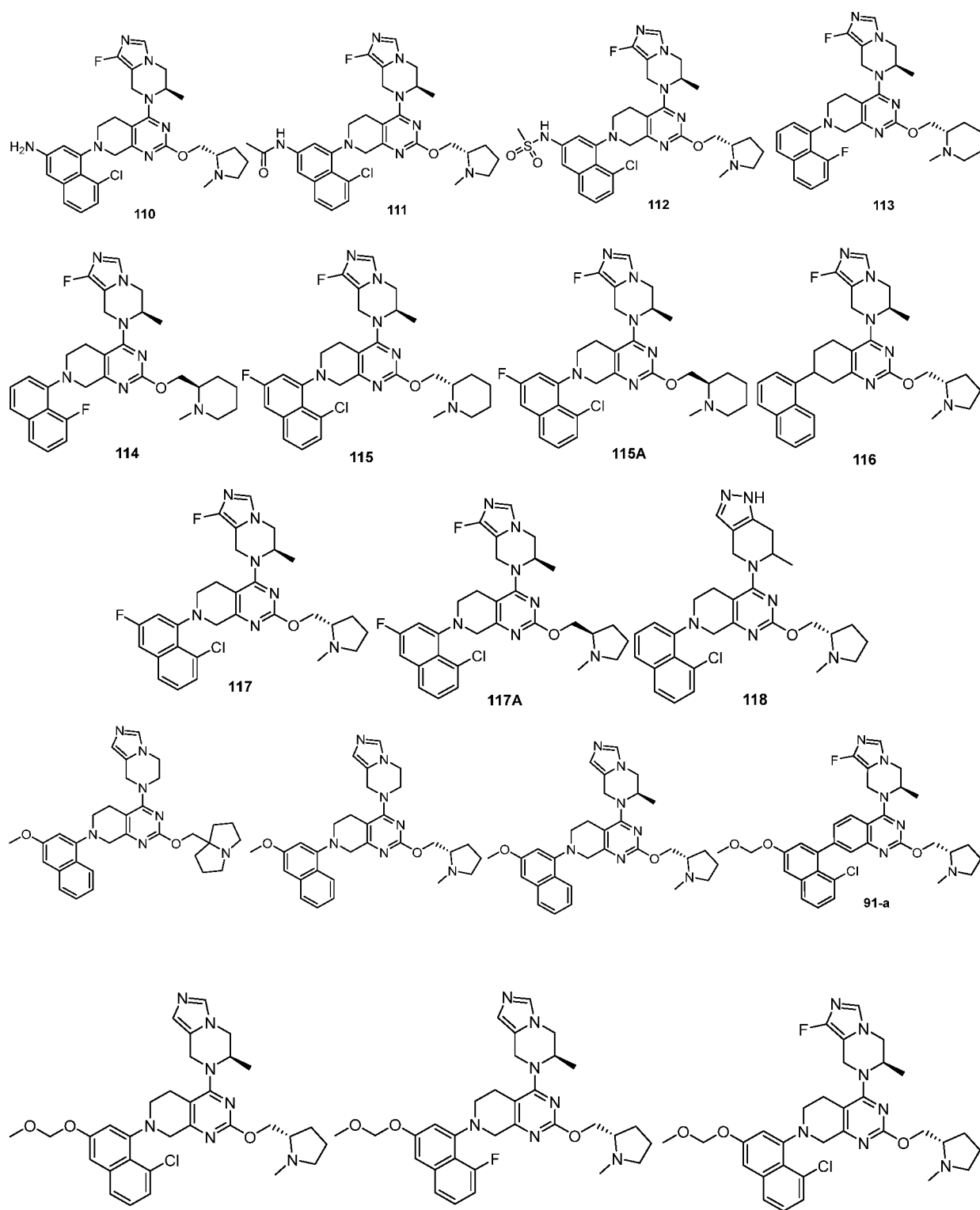






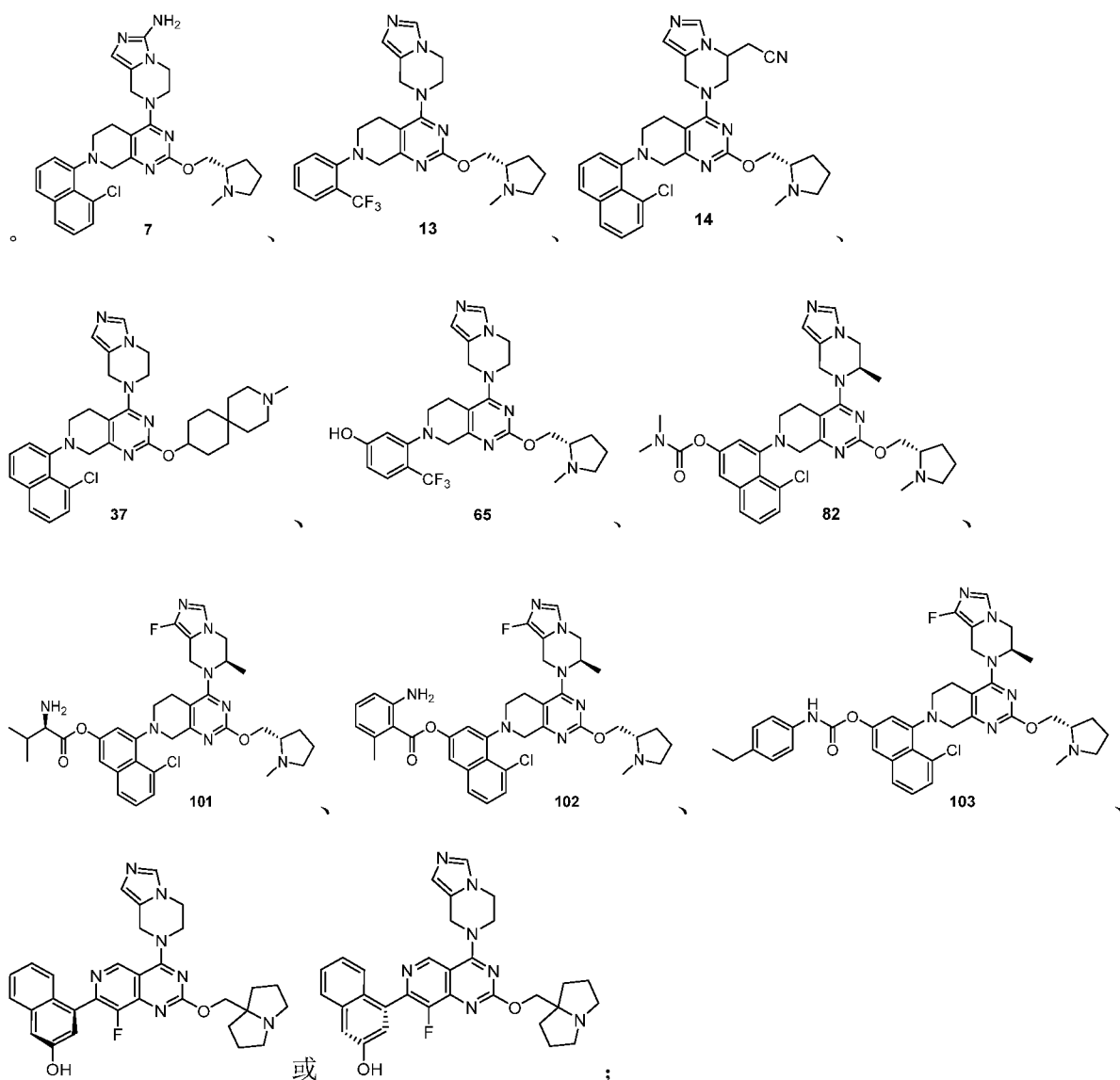




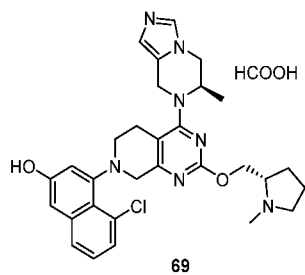


o

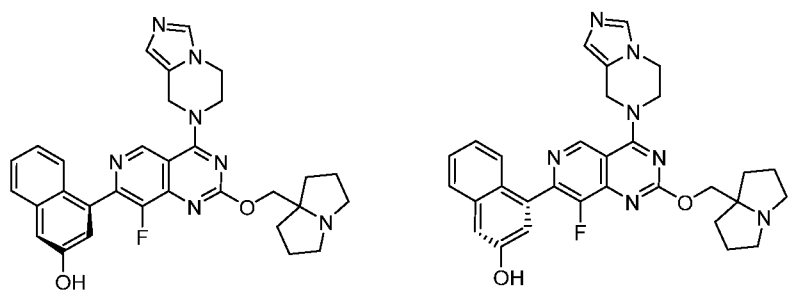
在某一方案中,所述的如式 I 所示的含氮杂环化合物的药学上可接受的盐为如下任一结构的三氟乙酸盐:



在某一方案中, 所述的如式 I 所示的含氮杂环化合物的药学上可接受的盐为如下结构的甲酸盐:

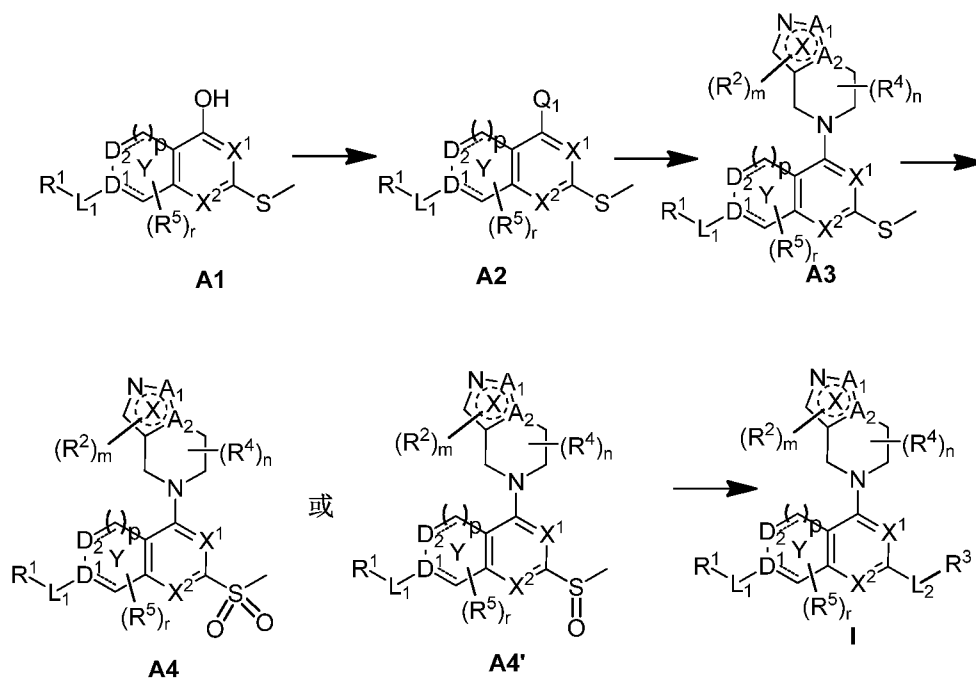


所述的如式 I 所示的含氮杂环化合物的立体异构体为如下任一结构:



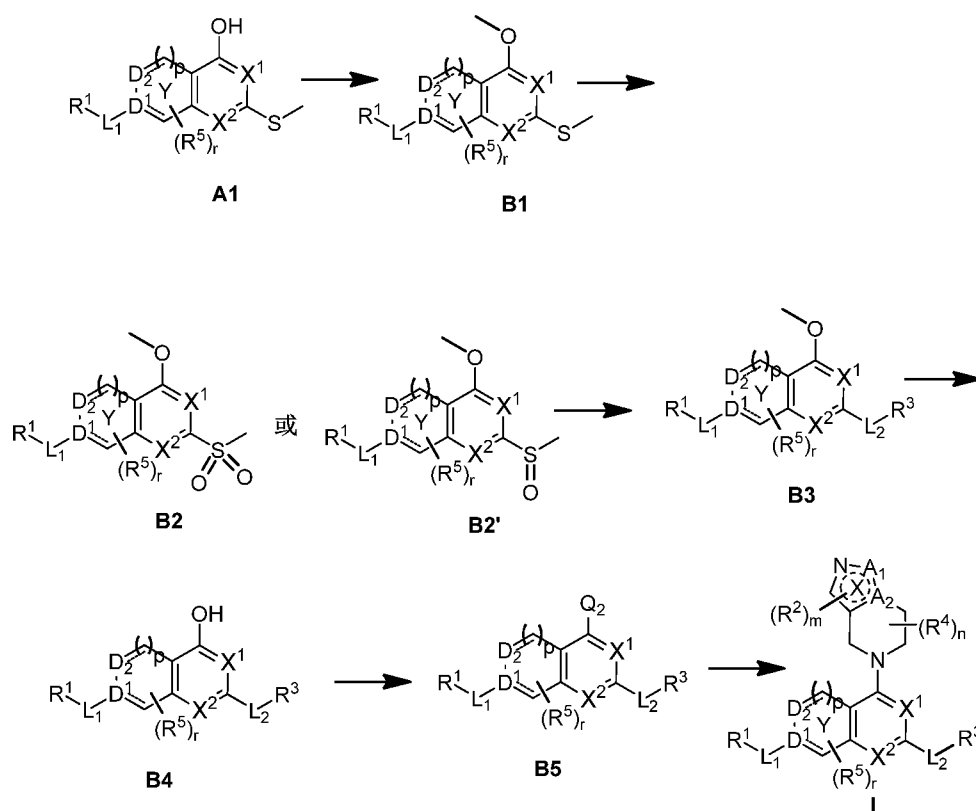
本发明还提供了一种上述的如式 I 所示的含氮杂环化合物的制备方法，其为路线一、路线二、路线三、路线四、路线五或路线六：

路线一



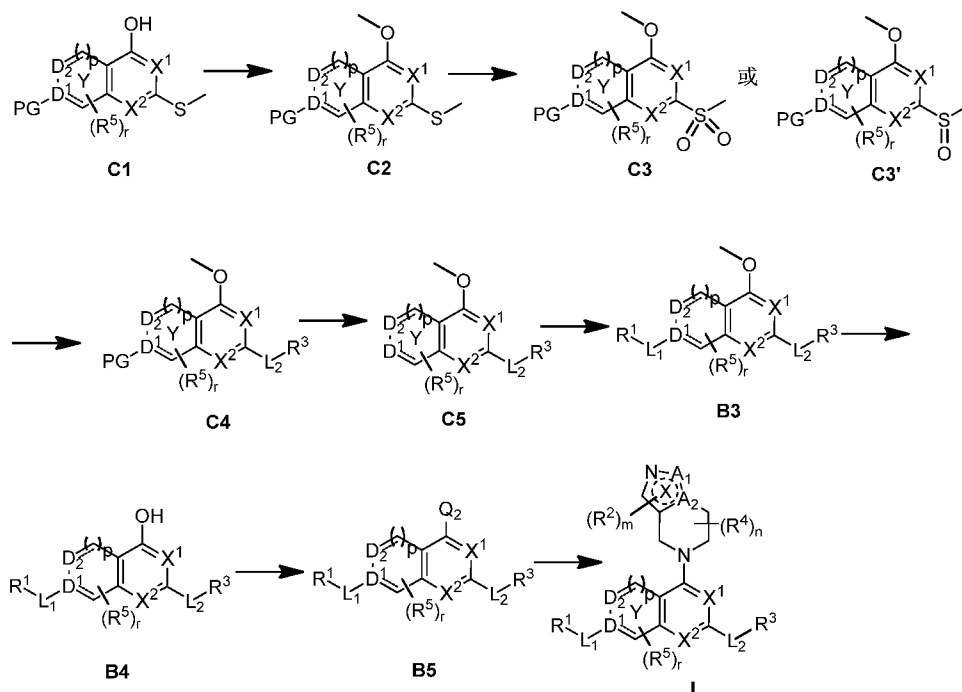
其中， R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 A_1 、 A_2 、 D^1 、 D_2 、 L_1 、 L_2 、 X^1 、 X^2 、 m 、 n 、 p 和 r 的定义均同前所述， Q_1 为离去基团（例如 OTf、Cl）；所述的路线一的步骤如下所述：化合物 A1 的羟基转换成离去基团得到 A2，A2 通过亲核取代等方式转化为 A3，A3 氧化为 A4 或 A4'，再通过亲核取代方式转化为化合物 I；

路线二，



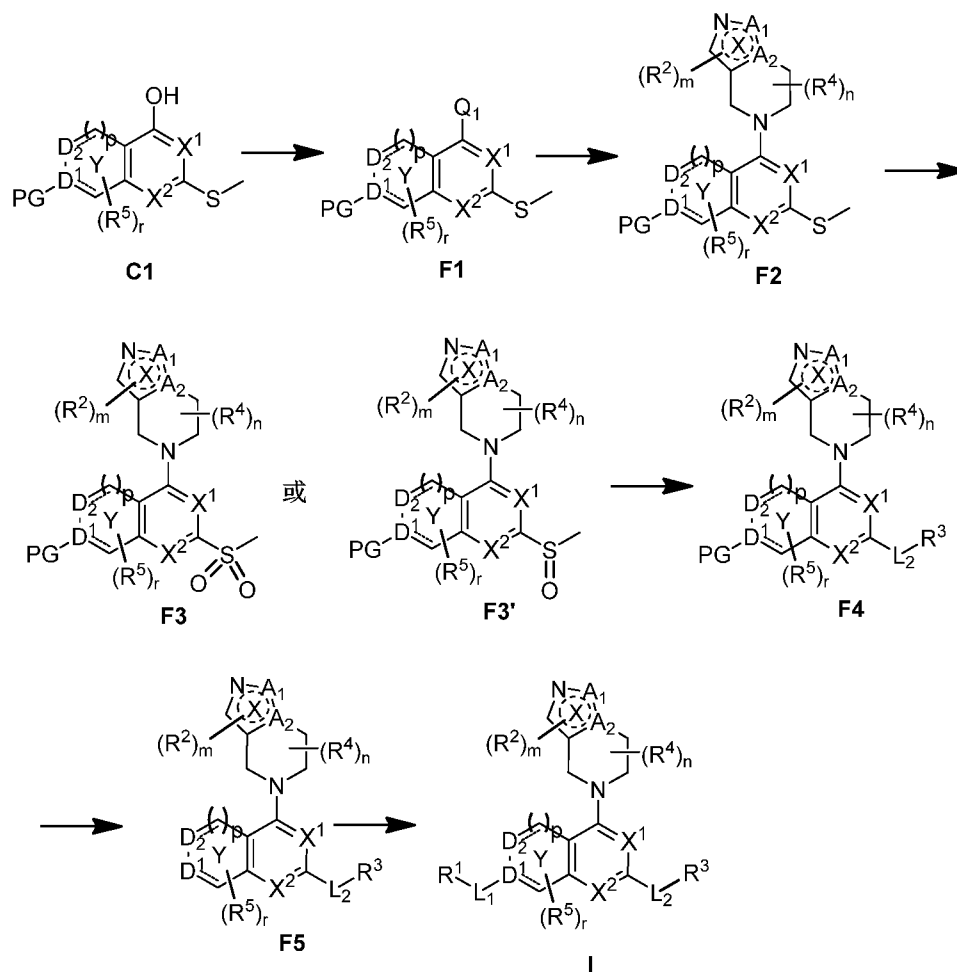
其中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 A_1 、 A_2 、 D^1 、 D_2 、 L_1 、 L_2 、 X^1 、 X^2 、 m 、 n 、 p 和 r 的定义均同前所述, Q_2 为离去基团 (例如 OTf、Cl); 所述的路线二的具体描述可如下所述: 化合物 A1 用 Me 保护, B1 氧化得到 B2 或 B2', B2 或 B2' 通过亲核取代等方式转化成 B3, B3 脱甲基保护转化为 B4, B4 中的羟基转换成离去基团得到 B5, B5 通过亲核取代等方式转化成化合物 I;

路线三,



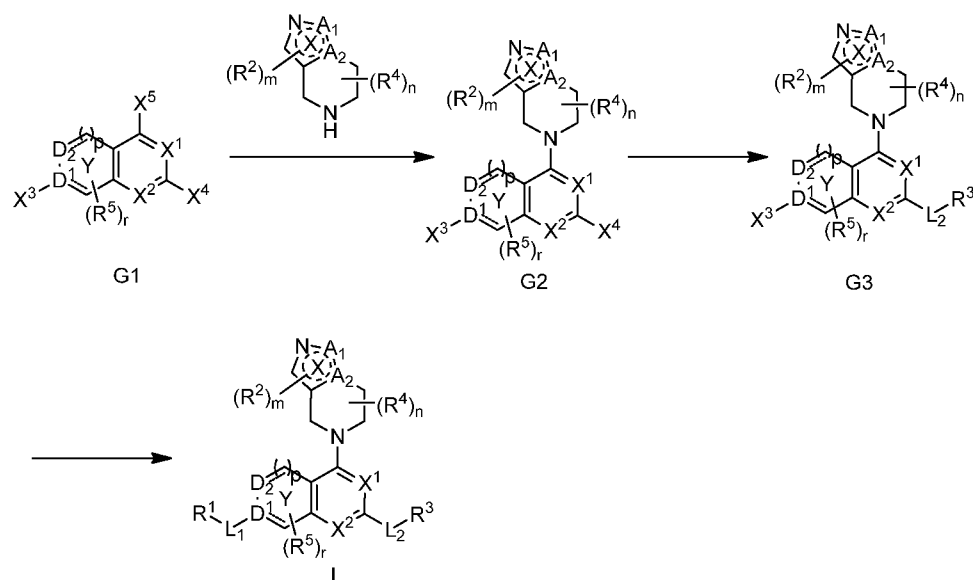
其中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 A_1 、 A_2 、 D^1 、 D_2 、 L_1 、 L_2 、 X^1 、 X^2 、 m 、 n 、 p 和 r 的定义均同前所述, PG 和 Q_2 独立地为离去基团 (例如 OTf、Cl); PG 为 H 或氨基保护基, 所述氨基保护基例如 THP、Boc 或 Cbz; 所述的路线三的步骤如下所述: 化合物 C1 用 Me 保护, C2 氧化得到 C3 或 C3', C3 或 C3' 通过亲核取代方式转化成 C4, C4 脱除保护基得到 C5, C5 通过亲核取代、偶联等方式转化为 B3, B3 脱甲基保护转化为 B4, B4 中的羟基转换成离去基团得到 B5, B5 通过亲核取代方式转化成化合物 I;

路线四,



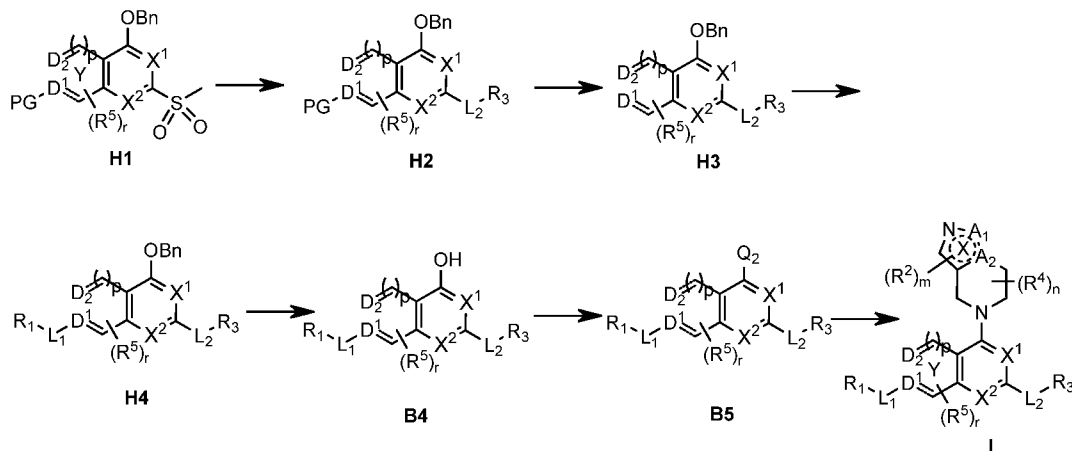
其中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 A_1 、 A_2 、 D^1 、 D_2 、 L_1 、 L_2 、 X^1 、 X^2 、 m 、 n 、 p 和 r 的定义均同前所述, PG 和 Q_1 独立地为离去基团 (例如 OTf、Cl); PG 为 H 或氨基保护基, 所述氨基保护基例如 THP、Boc 或 Cbz; 所述的路线四的步骤如下所述: 化合物 C1 中的羟基转换成离去基团得到 F1, F1 通过亲核取代方式转化为 F2, F2 氧化得到 F3 或 F3', F3 或 F3' 通过亲核取代方式转化为 F4, F4 脱除保护基得到 F5, F5 通过亲核取代、偶联方式转化为化合物 I;

路线五,



其中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 A_1 、 A_2 、 D^1 、 D_2 、 L_1 、 L_2 、 X^1 、 X^2 、 m 、 n 和 r 的定义均同前所述, X^3 、 X^4 、 X^5 独立地为离去基团, 例如 OTf、Cl 或 Br; 所述的路线五的步骤如下所述: 化合物 **G1** 通过亲核取代方式转化为 **G2**, **G2** 通过亲核取代方式转化为 **G3**, **G3** 通过亲核取代、偶联方式转化为化合物。

路线六,



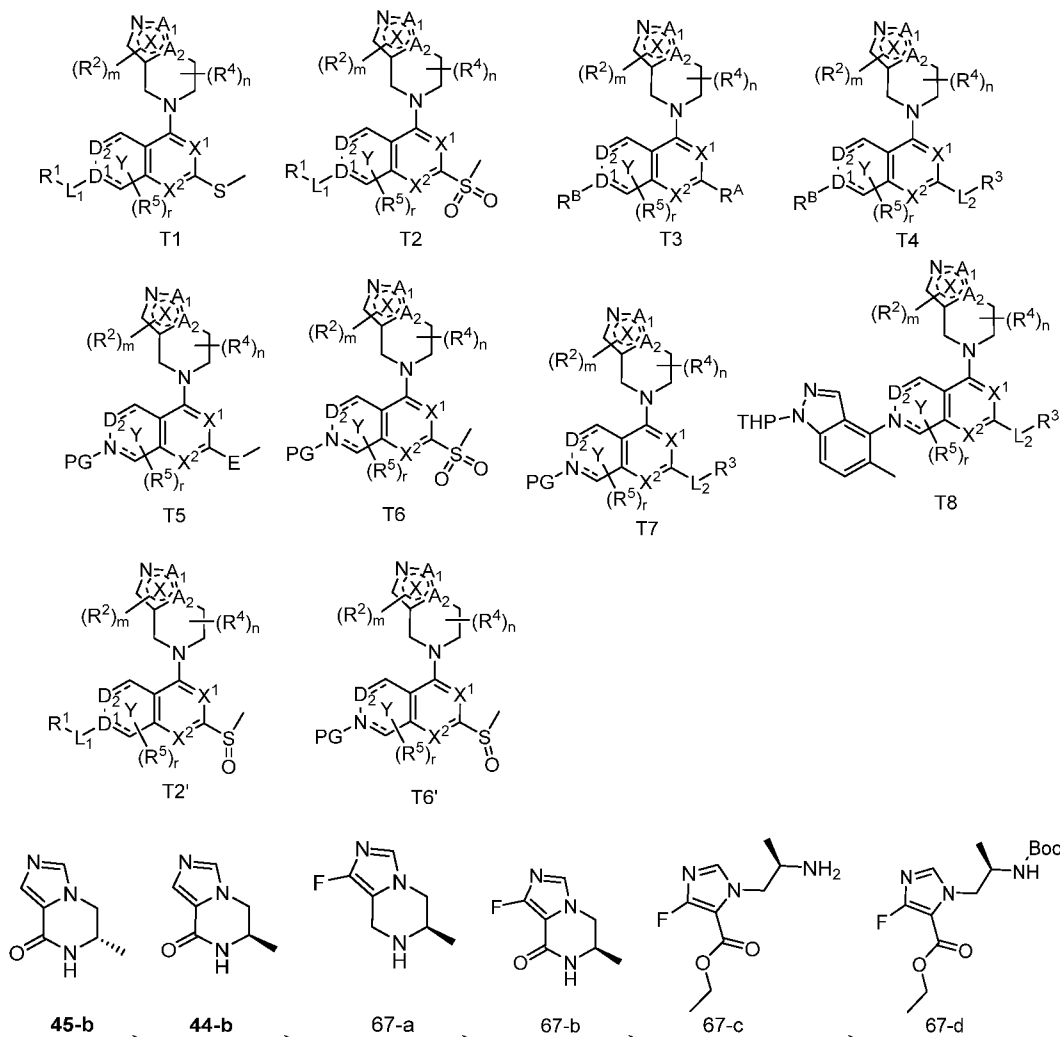
其中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 A_1 、 A_2 、 D^1 、 D_2 、 L_1 、 L_2 、 X^1 、 X^2 、 m 、 n 、 p 和 r 的定义均同权利要求 1-11 中任一项所述, Q_2 为离去基团, 例如 OTf、Cl; 所述的路线六的步骤如下所述: 化合物 **H1** 通过亲核取代方式转化成 **H2**, **H2** 脱除保护基得到 **H3**, **H3** 通过亲核取代、偶联方式转化为 **H4**, **H4** 脱除苄基保护转化为 **B4**, **B4** 中的羟基转换成离去基团得到 **B5**, **B5** 通过亲核取代方式转化成化合物 **I**。

发明中所述各条反应路线中涉及的化学反应所采用的条件和步骤均可参照本领域常规的此类反应的条件和步骤进行, 具体可参照文献: R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers (1989); T. W. Greene and P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd ED., John Wiley and Sons (1999); L. Fieser and M. Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, John

Wiley and Sons (1994); L. Paquette, ed., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1995)及其后续的版本。

本申请在此引用上述文献全文。此外，上述方法所得的化合物还可以参照上述文献的相关方法，进一步通过对外周位置进行修饰而获得本发明的其它目标化合物。

本发明还提供了一种如式 T1、T2、T3、T4、T5、T6、T7、T8、T2'、T6'、45-b、44-b、67-a、67-b、67-c 或 67-d 所示的化合物：

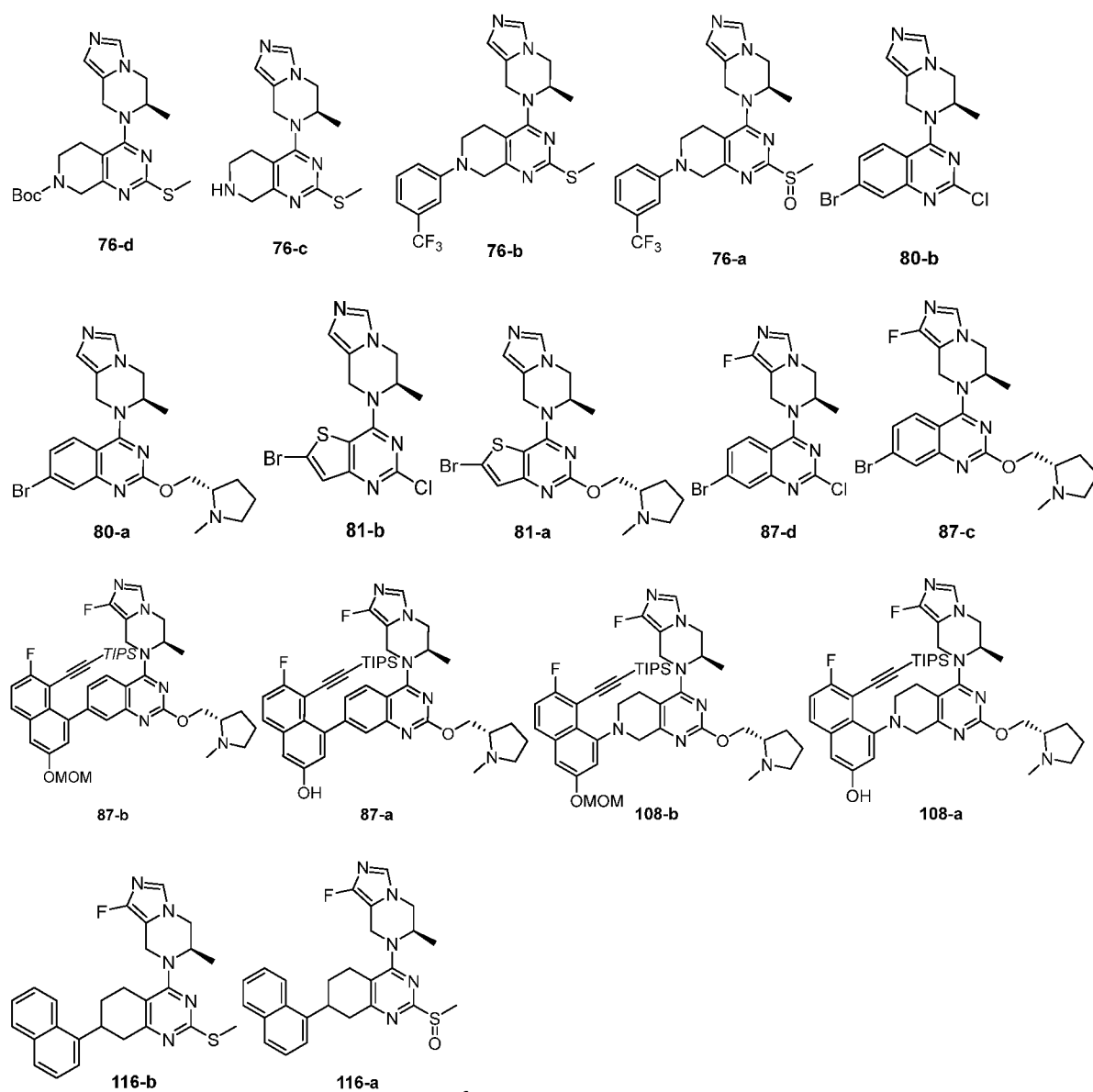


其中，A₁、A₂、R²、R⁴、X¹、X²、L₂、R³、D¹、D₂、L₁、R¹、R⁵、m、n 和 r 的定义如上所述；

R^A 和 R^B 独立地为离去基团（例如 Cl、Br 或 OTf），PG 为 H 或氨基保护基（例如 THP、Boc 或 Cbz）；E 为 O 或 S。

在某一方案中，所述的如式 T1、T2、T3、T4、T5、T6、T7、T8、T2' 或 T6' 所示的化合物为如下任一化合物：





本发明还提供了一种药物组合物，其包含物质 **A** 和药用辅料；所述的物质 **A** 为治疗有效量的上述的如式 **I** 所示的含氮杂环化合物、其药学上可接受的盐、其立体异构体、其互变异构体或其同位素化合物。

本发明还提供了一种物质 **A** 在制备 RAS 抑制剂中的应用，所述的物质 **A** 为上述的如式 **I** 所示的含氮杂环化合物、其药学上可接受的盐、其立体异构体、其互变异构体或其同位素化合物。

所述的物质 **A** 在制备 RAS 抑制剂中的应用中，所述的 RAS 为野生型 RAS 和突变型 RAS；所述的突变型 RAS 例如 KRAS 突变、HRAS 突变或 NRAS 突变，其中，所述 KRAS 突变可为 G12、G13、Q61 突变，例如 KRAS G12C、KRAS G12D、KRAS G12S、KRAS G12A、KRAS G12V 或 KRAS G13D，又例如 KRAS G12C、KRAS G12D 或 KRAS G12V；所述 HRAS 突变可为 G12、G13、Q61 突变，例如 HRAS G12C、HRAS G12D、HRAS G12S、HRAS G12A、HRAS G12V 或 HRAS G13D；所述 NRAS 突变可为 G12、G13、Q61 突变，例如 NRAS G12C、NRAS G12D、NRAS G12S、NRAS G12A、NRAS

G12V 或 NRAS G13D; 所述的 RAS 再例如为 KRAS G12C。

本发明还提供了一种物质 A 在制备药物中的应用, 所述的药物用于治疗或预防 RAS 相关的疾病; 所述的物质 A 为上述的如式 I 所示的含氮杂环化合物、其药学上可接受的盐、其立体异构体、其互变异构体或其同位素化合物。

所述的物质 A 在制备药物中的应用中, 所述的 RAS 为野生型 RAS 和突变型 RAS; 所述的野生型 RAS 可为 A375; 所述的突变型 RAS 例如 KRAS 突变、HRAS 突变或 NRAS 突变, 其中, 所述 KRAS 突变可为 G12、G13、Q61 突变, 例如 KRAS G12C、KRAS G12D、KRAS G12S、KRAS G12A、KRAS G12V 或 KRAS G13D, 又例如 KRAS G12C、KRAS G12D 或 KRAS G12V; 所述 HRAS 突变可为 G12、G13、Q61 突变, 例如 HRAS G12C、HRAS G12D、HRAS G12S、HRAS G12A、HRAS G12V 或 HRAS G13D; 所述 NRAS 突变可为 G12、G13、Q61 突变, 例如 NRAS G12C、NRAS G12D、NRAS G12S、NRAS G12A、NRAS G12V 或 NRAS G13D; 所述的 RAS 再例如为 KRAS G12C。

所述的物质 A 在制备药物中的应用中, 所述的 RAS 相关的疾病例如癌症。所述的癌症例如结肠癌、阑尾癌、胰腺癌、MYH 相关的息肉病、血液癌、乳腺癌、子宫内膜癌、胆囊癌、胆管癌、前列腺癌、肺癌、脑癌、卵巢癌、子宫颈癌、睾丸癌、肾癌、头或颈癌、骨癌、皮肤癌、直肠癌、肝癌、食道癌、胃癌、甲状腺癌、膀胱癌、淋巴瘤、白血病和黑色素瘤中的一种或多种。

本发明还提供了一种物质 A 在制备药物中的应用, 所述的药物用于治疗或预防癌症; 所述的物质 A 为上述的如式 I 所示的含氮杂环化合物、其药学上可接受的盐、其立体异构体、其互变异构体或其同位素化合物。所述的癌症例如结肠癌、阑尾癌、胰腺癌、MYH 相关的息肉病、血液癌、乳腺癌、子宫内膜癌、胆囊癌、胆管癌、前列腺癌、肺癌、脑癌、卵巢癌、子宫颈癌、睾丸癌、肾癌、头或颈癌、骨癌、皮肤癌、直肠癌、肝癌、食道癌、胃癌、甲状腺癌、膀胱癌、淋巴瘤、白血病和黑色素瘤中的一种或多种。

术语“多个”是指 2 个、3 个、4 个或 5 个。

术语“药学上可接受的盐”是指本发明化合物与相对无毒的、药学上可接受的酸或碱制备得到的盐。当本发明的化合物中含有相对酸性的功能团时, 可以通过在纯的溶液或合适的惰性溶剂中用足够量的药学上可接受的碱与这类化合物的中性形式接触的方式获得碱加成盐。药学上可接受的碱加成盐包括但不限于: 锂盐、钠盐、钾盐、钙盐、铝盐、镁盐、锌盐、铋盐、铵盐、二乙醇胺盐。当本发明的化合物中含有相对碱性的官能团时, 可以通过在纯的溶液或合适的惰性溶剂中用足够量的药学上可接受的酸与这类化合物的中性形式接触的方式获得酸加成盐。所述的药学上可接受的酸包括无机酸, 所述无机酸包括但不限于: 盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硝酸、碳酸、磷酸、亚磷酸、硫酸等。所述的药学上可接受的酸包括有机酸, 所述有机酸包括但不限于: 乙酸、丙酸、草酸、异丁酸、马来酸、丙二酸、苯甲酸、琥珀酸、辛二酸、反丁烯二酸、乳酸、扁桃酸、邻苯二甲酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、柠檬酸、水杨酸、酒石酸、甲磺酸、异烟酸、酸式柠檬酸、油酸、单宁酸、泛酸、酒石酸氢、抗坏血酸、龙胆酸、富马酸、葡糖酸、糖酸、甲酸、乙磺酸、双羟萘酸 (即 4,4'-亚甲基-双(3-羟基-2-萘甲酸))、氨基酸 (例如谷氨酸、精氨酸) 等。当本发明的化合物中含有相对酸性和相对碱性的官能团时, 可以被转

换成碱加成盐或酸加成盐。具体可参见 Berge et al., "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Science 66: 1-19 (1977)、或、Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use (P. Heinrich Stahl and Camille G. Wermuth, ed., Wiley-VCH, 2002)。

术语“立体异构体”是指分子中原子或原子团相互连接次序相同，但空间排列不同而引起的异构体，例如顺反异构体、旋光异构体或阻转异构体等。这些立体异构体可以通过不对称合成方法或手性分离法（包括但不限于薄层色谱、旋转色谱、柱色谱、气相色谱、高压液相色谱等）分离、纯化及富集，还可以通过与其它手性化合物成键（化学结合等）或成盐（物理结合等）等方式进行手性拆分获得。

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。例如，丙酮和 1-丙烯-2-醇可以通过氢原子在氧上和 α -碳上的迅速移动而互相转变。

术语“同位素化合物”是指化合物中的一个或多个原子被一个或多个具有特定原子质量或质量数的原子取代。可以掺入本发明化合物中的同位素的实例包括但不限于氢、碳、氮、氧、氟、硫和氯的同位素（例如 2H , 3H , 13C , 14C , 15N , 18O , 17O , 18F , 35S 和 36Cl ）。本发明的同位素化合物通常可以根据本文所述的方法通过用同位素标记的试剂取代非同位素标记的试剂来制备。

术语“卤素”是指氟、氯、溴或碘。

术语“烷基”是指具有指定的碳原子数的直链或支链烷基。烷基的实例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、异丁基、仲丁基、正戊基、正己基、正庚基、正辛基及其类似烷基。

术语“亚烷基”是指作为两个其它类之间的连接基团，它也可以是直链或支链，例子包括但不限于 $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ 。

术语“烷氧基”是指基团 $-\text{O}-\text{R}^x$ ，其中， R^x 为如上文所定义的烷基。

术语“环烷基”、“碳环”是指具有指定的碳原子数（例如 $\text{C}_3\sim\text{C}_6$ ）的、仅由碳原子组成的、饱和的环状基团，其为单环、桥环或螺环。环烷基包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基等。

术语“芳基”是指由碳原子组成的芳香基团，每个环均具有芳香性。例如苯基或萘基。

术语“杂芳基”是指具有指定环原子数（例如 5~12 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）的环状基团，其为单环或多环，且至少一个环具有芳香性（符合休克尔规则）。杂芳基通过具有芳香性的环或不具有芳香性的环与分子中的其他片段连接。杂芳基包括但不限于呋喃基、吡咯基、噻吩基、吡啶基、咪唑基、噁唑基、噻唑基、吡啶基、嘧啶基、吲哚基等。

术语“杂环基”、“杂环”或“杂环烷基”指具有指定环原子数（例如 3~8 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）的环状基团，其为单环、桥环或螺环，且每一个环均为饱和的。杂环烷基包括但不限于氮杂环丁烷基、四氢吡咯基、四氢呋喃基、吗啉基、哌啶基等。

术语“羟基”指一个 $-\text{OH}$ 基团。

术语“氰基”指一个 $-\text{CN}$ 基团。

术语“氧代”指一个 $=\text{O}$ 基团。

所述确定了碳数范围的“C_{x1}-C_{y1}”的取代基 (x1 和 y1 为整数)、如“C_{x1}-C_{y1}”烷基、“C_{x1}-C_{y1}”环烷基、“C_{x1}-C_{y1}”环烯基、“C_{x1}-C_{y1}”的烷氧基、“C_{x1}-C_{y1}”烯基、“C_{x1}-C_{y1}”炔基、“C_{x1}-C_{y1}”芳基、“C_{x1}-C_{y1}”杂芳基或“C_{x1}-C_{y1}”杂环基, 均表示未包含取代基的碳数, 例如 C₁-C₆ 烷基表示未包含取代基的 C₁-C₆ 烷基。

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: 本发明提供了一种含氮杂环化合物、其制备方法及应用, 该含氮杂环化合物对 KRAS G12C 和/或 KRAS G12D 突变的多种疾病细胞均有较佳的抑制作用, 有望治疗和/或预防与 Ras 相关的多种疾病。

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。

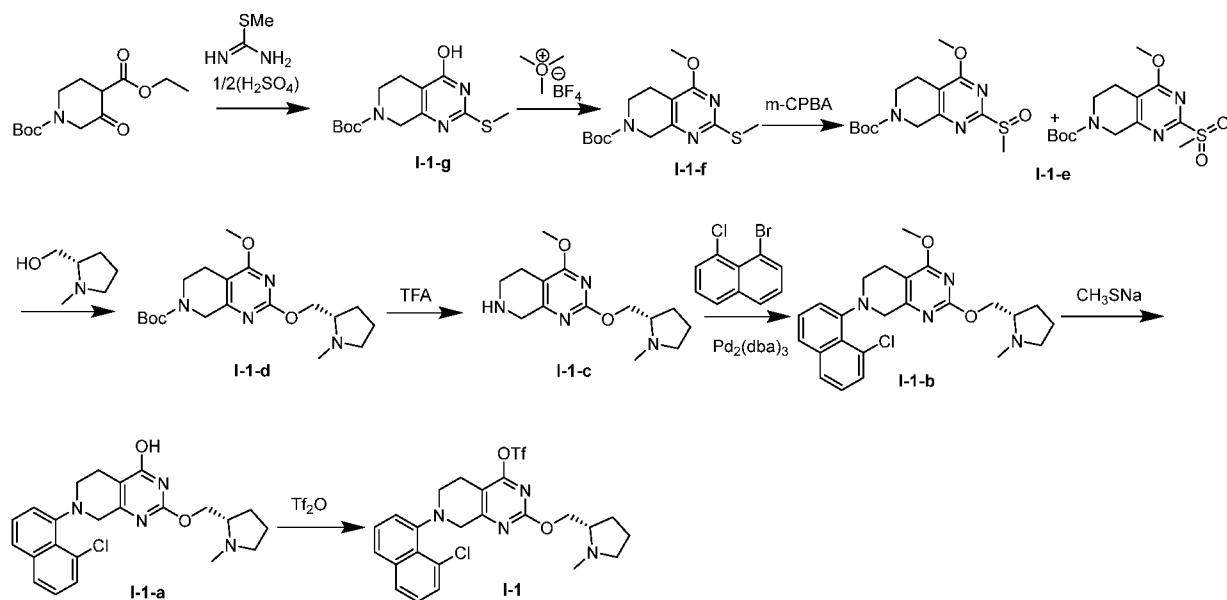
本发明中, 室温指环境温度, 为 10°C-35°C。过夜是指 8-15 小时。回流是指常压下溶剂回流温度。

以下为实施例中使用到的缩写列表:

DMF	N,N-二甲基甲酰胺
DMAC	N,N-二甲基乙酰胺
HATU	2-(7-偶氮苯并三氮唑)-四甲基脒六氟磷酸酯
EDCI	1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐
DIPEA	二异丙基乙基胺
Pd(PPh ₃) ₄	四三苯基膦钯
Pd(dppf)Cl ₂	[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物
Pd ₂ (dba) ₃	三二亚苄基丙酮二钯
LiHMDS	双-(三甲基硅基)胺基锂
m-CPBA	间氯过氧苯甲酸
RuPhos	2-二环己基膦-2',6'-二异丙氧基联苯
XPhos	2-二环己基膦-2',4',6'-三异丙基联苯
TIPS	三异丙基硅基
Tf	三氟甲磺酰基
NCS	N-氯代丁二酰亚胺
DMF-DMA	N,N-二甲基甲酰胺二甲基缩醛
THF	四氢呋喃
DHP	3,4-二氢-2H-吡喃
THP	2-四氢吡喃

TFA	三氟乙酸
TBAF	四丁基氟化铵
MOM	甲氧甲基
DMAP	4-二甲氨基吡啶
ADDP	偶氮二甲酰二哌啶
DIAD	偶氮二羧酸二异丙酯

中间体 **I-1** 的合成路线



化合物 **I-1-g** 的合成

往反应瓶中加入 1-N-叔丁氧羰基-3-氧代哌啶-4-甲酸乙酯 (36g, 132.69mmol), 甲醇 (500mL), 2-甲基-2-巯基硫酸脲 (44.9g, 239.11mmol), 冰浴下, 加入甲醇钠 (35.9g, 664.2mmol), 氮气中室温搅拌过夜。次日, 冰浴下, 用 1M 盐酸调节到 pH6, 过滤, 滤饼在空气中自然干燥, 得到化合物 **I-1-g** (53g) 为白色固体, 该化合物未经纯化直接用于下一步反应。LC-MS (ESI): $m/z = 298.2$ ($M+H$)⁺.

化合物 **I-1-f** 的合成

将 **I-1-g** (4.40g, 14.8mmol) 粗品溶解在二氯甲烷 (600mL) 中, 在室温条件下加三甲基氧膦四氟化硼 (2.40g, 16.30mmol), 混合溶液氮气保护下搅拌 2 小时。加入饱和碳酸氢钠水溶液 (150mL) 淬灭反应, 用二氯甲烷 (150mL*2) 萃取, 有机相用饱和食盐水 (100mL*2) 洗涤, 过柱纯化 (流动相: 乙酸乙酯/石油醚 1/5), 得到化合物 **I-1-f** (2.10g, 46%)。LC-MS (ESI): m/z 312.1 ($M+H$)⁺.

化合物 **I-1-e** 的合成

将化合物 **I-1-f** (2.10g, 6.75mmol) 溶解在乙酸乙酯 (50mL) 中, 在室温条件下加入纯度 85% 的 *m*-CPBA (3.42g, 16.88mmol)。混合物在 0°C 搅拌 3 小时后, 加入饱和碳酸氢钠溶液 (180mL) 淬灭, 用乙酸乙酯 (500mL*2) 萃取, 有机相浓缩, 过柱纯化 (流动相: 乙酸乙酯/石油醚 1/3), 得到化合物 **I-1-e** (2.10g, 91%)。LC-MS (ESI): m/z 328.1 ($M+H$)⁺, m/z 343.1 ($M+H$)⁺.

化合物 **I-1-d** 的合成

在冰水浴冷却下，往化合物 **I-1-c** (2.10g, 6.12mmol) 的甲苯 (60mL) 中，依次加入 N-甲基-L-脯氨酸 (0.85g, 7.35mmol)，叔丁醇钠 (0.71g, 7.35mmol)。混合物在冰水浴氮气下搅拌 0.5 小时后，加入水 (10mL) 淬灭，乙酸乙酯 (30mL*2) 萃取，有机相浓缩，过柱纯化 (流动相：甲醇/二氯甲烷 1/20)，得到化合物 **I-1-d** (2.20g, 95%)。LC-MS (ESI): m/z 379.2 (M+H)⁺。

化合物 **I-1-c** 的合成

将化合物 **I-1-d** (2.20g, 5.81mmol) 加入到二氯甲烷 (50mL) 和三氟乙酸 (5mL) 的混合溶液中，室温搅拌 3 小时。反应液浓缩，饱和碳酸氢钠 (150mL) 水溶液淬灭，加入硫酸钠固体到水溶液中，用 (甲醇/二氯甲烷 1/20) 的混合溶液萃取 (330*3mL)，硫酸钠干燥。浓缩得到化合物 **I-1-c** (1.83g, 100%)。LC-MS (ESI): m/z 279.1 (M+H)⁺。

化合物 **I-1-b** 的合成

将化合物 **I-1-c** (1.60g, 5.76mmol)，1-溴-8-氯萘 (1.70g, 7.08mmol)，Ruphos (0.50g, 1.07mmol)，Pd₂(dba)₃ (0.50g, 0.55mmol)，Cs₂CO₃ (6.80g, 20.90mmol) 加入到甲苯 (100mL) 中，混合物在氮气条件下加热至 100°C，搅拌 3 小时。反应液冷却至室温，用水 (100mL) 淬灭，乙酸乙酯 (100mL*3) 萃取。浓缩有机相，过柱纯化 (流动相：甲醇/二氯甲烷 1/20)，得到化合物 **I-1-b** (1.23g, 49%)。LC-MS (ESI): m/z 439.2 (M+H)⁺。

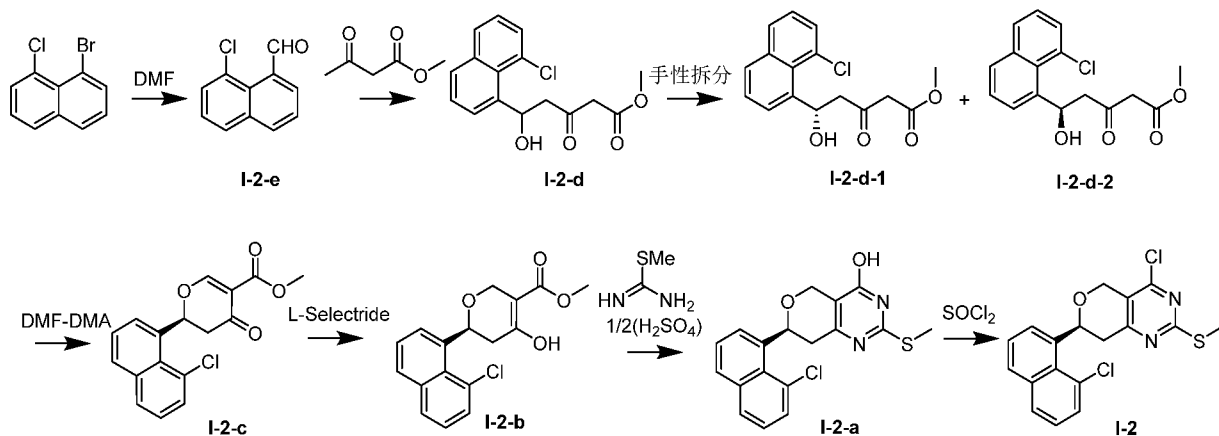
化合物 **I-1-a** 的合成

将化合物 **I-1-b** (1.23g, 2.81mmol) 和甲硫醇钠 (0.78g, 11.23mmol) 加入到 DMF (30mL) 中。在氮气保护下加热至 60°C，搅拌 3 小时。分别加入水 (120mL) 和稀盐酸 (6mL, 12mmol) 淬灭反应，乙酸乙酯 (100mL*3) 萃取。浓缩有机相，过柱纯化 (流动相：甲醇/二氯甲烷 1/10)，得到化合物 **I-1-a** (0.89g, 75%)。LC-MS (ESI): m/z 425.1 (M+H)⁺。

化合物 **I-1** 的合成

将 **I-1-a** (0.89g, 2.10mmol) 和三乙胺 (0.64g, 6.3mmol) 溶入二氯甲烷 (60mL) 中，温度降至 -40°C 氮气保护。缓慢滴加三氟甲磺酸酐 (1.06g, 3.80mmol)。加毕，混合物在 -40°C 搅拌 0.5 小时。加入饱和碳酸氢钠溶液 (100mL) 淬灭，用二氯甲烷 (100mL*2) 萃取、浓缩，过柱纯化 (流动相：甲醇/二氯甲烷 1/20)，得到化合物 **I-1** (0.76g, 65%)。LC-MS (ESI): m/z 557.1 (M+H)⁺。

中间体 **I-2** 的合成路线



化合物 **I-2-e** 的合成

将化合物 1-溴-8-氯萘 (500mg, 2.07mmol) 溶解在 THF (20mL) 中, 冷却到 -78°C, 在氮气保护下, 滴加 *n*-BuLi (2.5M, 1.66mL, 4.14mmol)。滴加结束后, 混合物在 -78°C 下搅拌 10 分钟, 然后在 -78°C 下滴加 DMF (800μL, 10.35mmol)。加毕, 反应混合物在 -78°C 下搅拌 30 分钟后, 升到室温搅拌 2 小时, 用 50mL 的饱和氯化铵溶液淬灭反应, 乙酸乙酯 (50mL*2) 萃取。有机相用饱和食盐水 (50mL*2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥、过滤、浓缩, 得到粗品。粗品通过快速分离柱分离纯化 (EA/PE=1/10), 得到化合物 **I-2-e** (330mg, 84% 收率) 为白色固体。LC-MS (ESI): *m/z* = 191.0 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 11.31 (s, 1H), 8.03 (dd, 1H, *J*₁=1.2Hz, *J*₂=8.4Hz), 7.92 (dd, 1H, *J*₁=1.2Hz, *J*₂=7.2Hz), 7.86 (1H, *J*=8.4Hz), 7.70 (dd, 1H, *J*₁=1.2Hz, *J*₂=7.6Hz), 7.59 (t, 1H, *J*=7.6Hz), 7.47 (t, 1H, *J*=8Hz)。

化合物 **I-2-d** 的合成

在室温条件下, 将 NaH (60%, 242mg, 6.05mmol) 加到 6mL 的 THF 中。然后在室温氮气条件下加入乙酰乙酸甲酯 (543μL, 5.04mmol), 混合物在室温氮气条件下搅拌 30 分钟后, 在 -15°C ~ -10°C 条件下滴加 *n*-BuLi (2.5M, 2.4mL, 6.05mmol)。加毕, 混合物保持在这个温度 30 分钟, 然后滴加化合物 **I-2-e** (320mg, 1.68mmol) 的 THF (10mL) 溶液。加毕, 混合物在低温 (-10°C ~ 0°C) 条件下搅拌 2 小时后, 用饱和氯化铵溶液 (50mL) 淬灭反应, 然后用乙酸乙酯 (50mL*2) 萃取。有机相用饱和食盐水 (50mL*2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥、过滤、浓缩得到粗品, 粗品通过快速分离柱分离纯化 (EA/DCM=1/10), 得到化合物 **I-2-d** (510mg, 99% 收率) 为白色固体。LC-MS (ESI): *m/z* = 329.1 [M+Na]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.06 (d, 1H, *J*=6.4Hz), 7.79 (d, 2H, *J*=8Hz), 7.58 (dd, 1H, *J*₁=7.6Hz, *J*₂=1.6Hz), 7.53 (t, 1H, *J*=7.6Hz), 7.34 (t, 1H, *J*=7.6Hz), 6.91 (dd, 1H, *J*₁=9.2Hz, *J*₂=2.4Hz), 3.74 (s, 3H), 3.54 (s, 2H), 3.36 (dd, 1H, *J*₁=18Hz, *J*₂=1.6Hz), 3.24 (d, 1H, *J*=3.6Hz), 2.85-2.75 (m, 1H)。

化合物 **I-2-d-1** 与 **I-2-d-2** 的合成

放大制备化合物 **I-2-d** (8.5 g, 27.8 mmol), 经手性拆分得到化合物 **I-2-d-1** (2.5 g, 29%) 为白色固体, 和化合物 **I-2-d-2** (2.6 g, 31%) 为白色固体。

手性分析条件	手性制备条件
设备: SFC Method Station (Thar, Waters)	仪器: SFC-150 (Thar, Waters)

色谱柱: AD-H 4.6*100mm, 5um (Daicel) 柱温: 40 °C 流动相: CO ₂ / Ethanol (1% Ammonia in Methanol) = 75/25 流速: 4.0 ml/min 波长: 254 nm 备压: 120 bar	色谱柱: AD 20*250mm, 10um (Daicel) 柱温: 35 °C 流动相: CO ₂ / Ethanol (0.2% Ammonia in Methanol) = 65/35 流速: 100 g/min 备压: 100 bar 检测波长: 214 nm 循环时间: 5.0 min 样品溶液: 8.5 g 溶于 150 ml 甲醇和二氯甲烷
I-2-d-1: 保留时间 1.57min; e.e.%= 100.0%; I-2-d-2: 保留时间 2.33min; e.e.%= 99.12%。	

I-2-d-1: LC-MS (ESI): m/z = 329.1 [M+Na]⁺.

I-2-d-2: LC-MS (ESI): m/z = 329.1 [M+Na]⁺.

化合物 **I-2-c** 的合成

在室温条件下, 将化合物 **I-2-d-1** (2.3 g, 7.5 mmol) 溶解在 DCM (80 mL) 中, 然后在室温氮气条件下加入 DMF-DMA (1.2 mL, 9.0 mmol)。在室温条件下, 反应液搅拌 45 分钟后, 加入 BF₃·Et₂O (1.2 mL, 9.0 mmol)。加毕, 混合物室温搅拌 1 小时后, 用饱和碳酸氢钠溶液淬灭, 二氯甲烷萃取 (100 mL*2), 有机相用饱和食盐水 (100 mL*2) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥、过滤、浓缩得到粗品化合物 **I-2-c** (2.0 g, 84%), 直接用于下一步反应。LC-MS (ESI): m/z = 317.1 [M+1]⁺.

化合物 **I-2-b** 的合成

在室温条件下, 将化合物 **I-2-c** (2.0 g, 6.31 mmol) 溶解在 THF (60mL) 中, 然后在 -78°C 氮气条件下, 滴加三仲丁基硼氢化锂 (1 M in THF, 6.95 mL, 6.95 mmol)。加毕, 混合物在 -78°C 下搅拌 1 小时后, 用 1M 盐酸溶液 (20 mL) 淬灭反应, 用乙酸乙酯 (100 mL*2) 萃取, 有机相用饱和食盐水 (50 mL*2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥、过滤、浓缩得到粗品, 粗品通过快速分离柱分离纯化 (PE/EA = 0~15%), 得到化合物 **I-2-b** (1.8 g, 89%) 为黄色油状物。LC-MS (ESI): m/z = 319.0 [M+1]⁺.

化合物 **I-2-a** 的合成

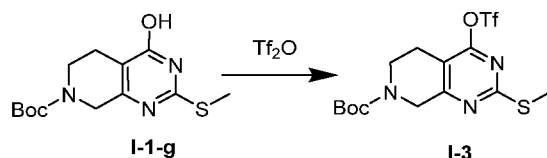
在室温条件下, 将化合物 **I-2-b** (1.5 g, 4.71 mmol) 溶解在甲醇 (30mL) 中, 然后在 0°C 氮气条件下, 依次加入甲醇钠 (1.27 g, 23.5 mmol), 化合物 2-甲基-2-巯基硫酸脲 (1.18 g, 4.24 mmol)。加毕, 混合物升到室温并搅拌 20 小时。反应液用 1M 的稀盐酸调 pH 到 5, 固体析出, 过滤, 滤饼用乙酸乙酯 (20 mL) 和石油醚 (20 mL) 的混合溶液洗涤, 收集固体, 真空干燥, 得到粗品 **I-2-a** (0.65 g, 39%) 为白色固体。LC-MS (ESI): m/z = 359.1 [M+1]⁺.

化合物 **I-2** 的合成

在冰水浴下, 往 **I-2-a** (4.0g, 11.1mmol) 的 DMF (40mL) 和 DCM (20mL) 溶液中滴加氯化亚砷 (9.3g, 78.0mmol)。加毕, 反应液在冰水浴下搅拌 4 小时。将反应液缓慢滴入 60mL 水中, 控制内

温 0~10°C, 用 DCM 萃取。有机相用饱和碳酸氢钠洗, 水洗, 浓缩, 加入正庚烷打浆, 降温至 0~10°C, 过滤, 干燥, 得到化合物 **I-2** (3.2g, 76%)。LC-MS (ESI): $m/z = 377.0$ $[M+H]^+$ 。该化合物通过单晶解析确定了结构。

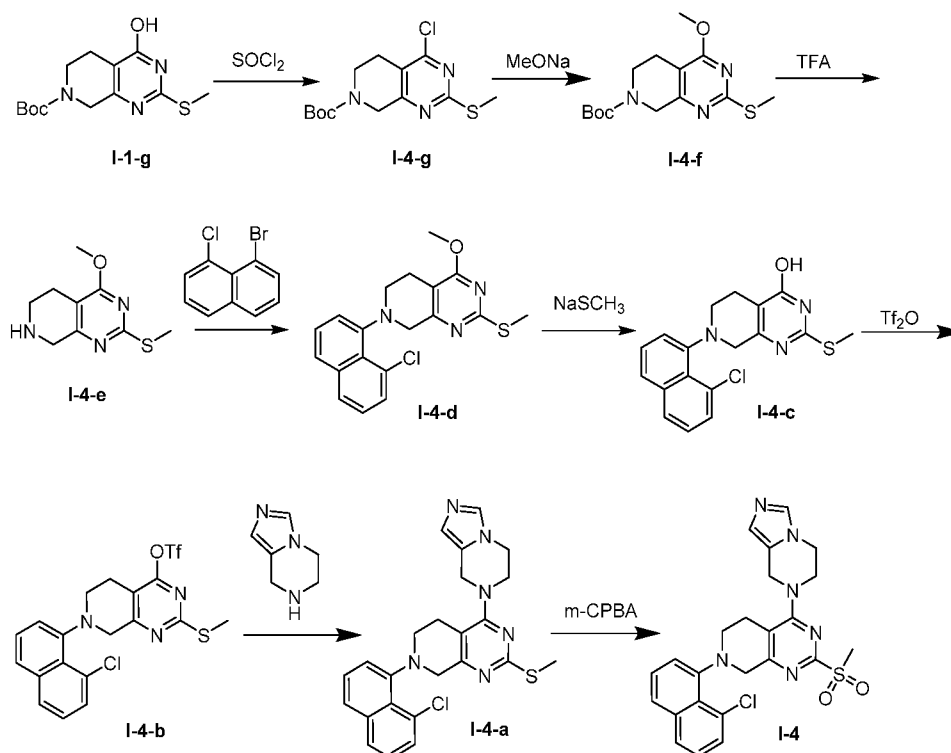
中间体 **I-3** 的合成路线



化合物 **I-3** 的合成

在室温条件下, 将化合物 **I-1-g** (8.00g, 26.90mmol) 溶解在 DCM (100mL) 中, 然后在冰水浴氮气条件下, 依次加入 DIPEA (22.23mL, 134.50mmol), 三氟甲磺酸酐 (11.30mL, 67.30mmol)。加毕, 反应混合物在冰水浴条件下搅拌 2 小时后, 用饱和碳酸氢钠溶液淬灭, 有机相分开, 水相用二氯甲烷萃取。合并有机相, 用无水硫酸钠干燥、过滤、浓缩, 得到粗品, 粗品通过快速分离柱分离纯化 (流动相: 乙酸乙酯/石油醚 0% 到 10%), 得到化合物 **I-3** (11.00g, 95%) 为白色固体。LC-MS (ESI): m/z 452.0 $(M+H)^+$ 。

中间体 **I-4** 的合成路线



化合物 **I-4-g** 的合成

将 **I-1-g** (29.00g, 97.60mmol) 溶解在二氯甲烷 (200mL) 和 DMF (100mL) 中, 在 0°C 条件下滴加氯化亚砷 (14.30g, 121.10mmol), 混合溶液氮气保护下缓慢升至室温搅拌 4 小时。加入饱和碳酸氢钠水溶液 (800mL) 淬灭反应, 用二氯甲烷 (400mL*2) 萃取, 有机相用饱和食盐水 (100mL*2)

洗涤，过柱纯化（流动相：乙酸乙酯/石油醚 1/3），得到化合物 **I-4-g** (20.30g, 67%)。LC-MS (ESI): m/z 316.1 (M+H)⁺.

化合物 **I-4-f** 的合成

将化合物 **I-4-g** (20.30g, 64.40mmol) 溶解在甲醇 (200mL) 中，在室温条件下加入甲醇钠 (13.90g, 258.00mmol)。混合物在 60°C 搅拌 2 小时后，加入水 (180mL) 淬灭，用二氯甲烷 (100mL*3) 萃取，有机相浓缩得到化合物 **I-4-f** (18.30g, 91%)。LC-MS (ESI): m/z 312.1 (M+H)⁺.

化合物 **I-4-e** 的合成

将化合物 **I-4-f** (18.30g, 58.84mmol) 加入二氯甲烷 (80mL) 和三氟乙酸 (40mL) 的混合溶液中，室温搅拌 3 小时。反应液浓缩，饱和碳酸氢钠 (200mL) 水溶液淬灭，加入硫酸钠固体到水溶液中，用二氯甲烷 (300*3mL) 萃取，硫酸钠干燥。浓缩得到化合物 **I-4-e** (14.00g, 100%)。LC-MS (ESI): m/z 212.1 (M+H)⁺.

化合物 **I-4-d** 的合成

将化合物 **I-4-e** (12.40g, 51.80mmol), 1-溴-8-氯萘 (8.40g, 39.80mmol), Ru-phos (3.70g, 7.90mmol), Pd₂(dba)₃ (3.64g, 3.98mmol), Cs₂CO₃ (51.75g, 159.20mmol) 加入到甲苯 (200mL) 中，在氮气条件下加热至 100°C，搅拌 3 小时。反应液冷却至室温，过滤用二氯甲烷 (200mL) 洗涤。浓缩有机相，过柱纯化（流动相：石油醚/二氯甲烷 1/3），得到化合物 **I-4-d** (11.00g, 75%)。LC-MS (ESI): m/z 372.1 (M+H)⁺.

化合物 **I-4-c** 的合成

室温条件下，往 **I-4-d** (1.2g, 3.23mmol) 的 DMF (10mL) 溶液中加入甲硫醇钠 (905mg, 12.91mmol)。混合物用 N₂ 置换，在 60°C 搅拌 1 小时。反应液冷至室温，缓慢加入水 (20mL) 稀释，析出白色固体。过滤，滤饼用水洗涤，晾干，得到化合物 **I-4-c** (1.4g, 96%) 为白色固体。LC-MS (ESI): m/z 358.2 (M+H)⁺.

化合物 **I-4-b** 的合成

在冰水浴氮气条件下，往 **I-4-c** (1.2g, 3.35mmol) 的二氯甲烷 (30mL) 中，依次加入 DIPEA (2.77mL, 16.77mmol)，三氟甲磺酸酐 (1.41mL, 8.38mmol)。加毕，混合物在 0°C 搅拌 2 小时。加入饱和碳酸氢钠溶液淬灭，有机相分开，水层用二氯甲烷萃取，合并有机相，用水洗，饱和 NaCl 洗，无水 Na₂SO₄ 干燥，过滤，蒸干，粗品通过快速分离柱分离纯化（流动相：石油醚/乙酸乙酯 10/1 到 2/1），得到化合物 **I-4-b** (1.49g, 90%) 为琥珀色油状物。LC-MS (ESI): m/z 490.0 (M+H)⁺.

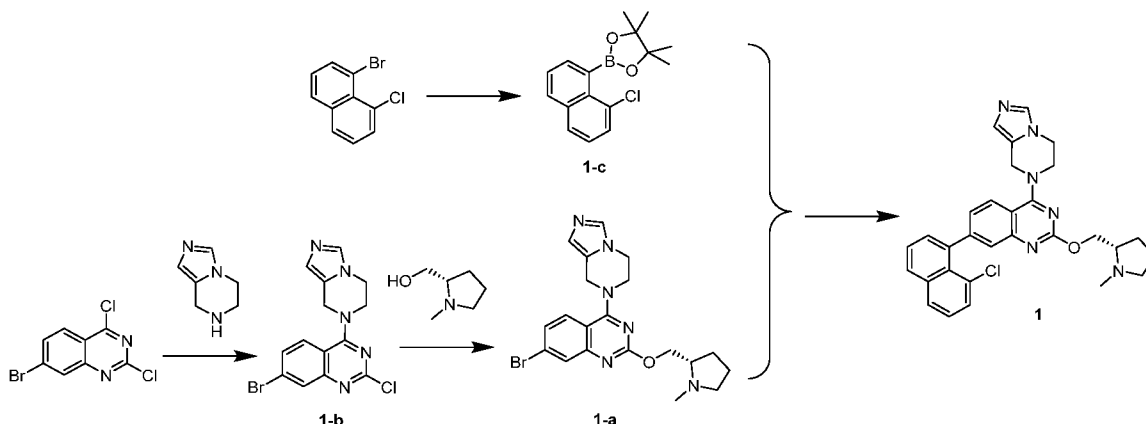
化合物 **I-4-a** 的合成

在室温条件下，将化合物 **I-4-b** (1.49g, 3.04mmol) 溶解在 DMF (15mL) 中，然后依次加入 DIPEA (1.50mL, 9.12mmol)，5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪 (487mg, 3.95mmol)。加毕，反应液用 N₂ 置换，在室温下搅拌过夜。次日，反应液中加入水 (30mL)，再用乙酸乙酯萃取。有机相用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥、过滤、浓缩，得到粗品，粗品通过快速分离柱分离纯化（流动相：甲醇/二氯甲烷 0% 到 10%），得到化合物 **I-4-a** (1.36g, 96%) 为白色固体。LC-MS (ESI): m/z 463.1 (M+H)⁺.

化合物 **I-4** 的合成

冰浴下, 将化合物 **I-4-a** (200mg, 0.43mmol) 溶解在二氯甲烷 (10mL) 中, 然后加入间氯过氧苯甲酸 (85%, 219mg, 1.08mmol), 混合物缓慢升至室温, 搅拌 2 小时。反应结束后加入饱和碳酸氢钠水溶液中和, 有机相分开, 水相用二氯甲烷萃取。合并有机相, 无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 蒸干, 粗品通过快速分离柱纯化 (流动相: 二氯甲烷/甲醇 1/0 到 10/1) 得到 **I-4** (200mg, 93%) 为土黄色固体。LC-MS (ESI): m/z 495.1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

实施例 1 化合物 **1** 的合成路线



化合物 **1-b** 的合成

往反应瓶中加入 2,4-二氯-7-溴喹啉 (500mg, 1.81mmol), DMF (10mL), 5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪 (279mg, 2.26mmol) 和 DIPEA (1.49mL, 9.06mmol), 氮气中室温搅拌过夜, 次日, 用 30mL 水淬灭, 析出的固体过滤, 真空干燥, 得到化合物 **1-b** (621mg, 94%) 为类白色固体, 该化合物未经纯化, 直接用于下一步反应。LC-MS (ESI): m/z = 363.9 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

化合物 **1-c** 的合成

往反应瓶中加入 1-溴-8-氯萘 (500mg, 2.08mmol), DMF (15mL), 双联频哪醇硼酸酯 (1.32g, 5.21mmol), 醋酸钾 (1.22g, 12.5mmol) 和 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (152mg, 0.21mmol), 氮气置换三次, 80°C 搅拌过夜。次日, 冷却到室温, 用 40mL 水和 40mL 乙酸乙酯分离, 有机相饱和食盐水洗涤, 旋干, 过柱纯化 (流动相: 乙酸乙酯/石油醚 0/100 到 10/90), 得到 1 物 **1-c** (416mg, 69%) 为白色固体。LC-MS (ESI): m/z = 289.1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

化合物 **1-a** 的合成

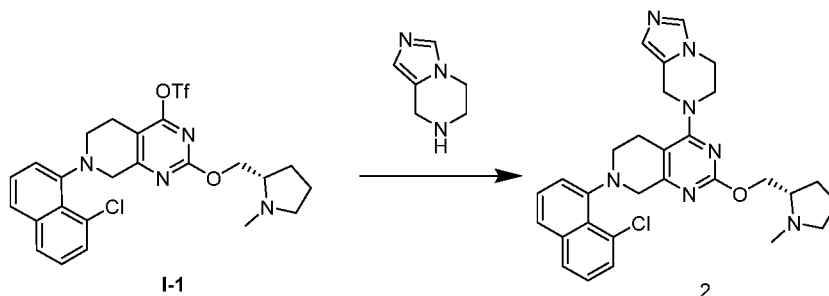
往反应瓶中加入 **1-b** (550mg, 1.52mmol), 甲苯 (20mL), N-甲基-L-脯氨酸 (900 μL , 7.58mmol) 和叔丁醇钠 (291mg, 3.03mmol), 氮气中室温搅拌 1 小时, 反应液直接过柱纯化 (流动相: 甲醇/二氯甲烷 0/100 到 10/90), 得到化合物 **1-a** (614mg, 92%) 为浅棕色固体。LC-MS (ESI): m/z = 443.1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

化合物 **1** 的合成

往反应瓶中加入 **1-c** (98mg, 0.34mmol), 二氧六环 (20mL), **1-a** (100mg, 0.23mmol), 水 (2mL),

碳酸铯 (221mg, 0.68mmol) 和四三苯基磷钾 (26mg, 0.023mmol), 氮气置换三次, 氮气中 100°C 搅拌过夜。次日, 反应液旋干, 过柱纯化 (流动相: 甲醇/二氯甲烷 0/100 到 10/90), 得到化合物 **1** (63mg, 35%) 为浅棕色固体。LC-MS (ESI): $m/z = 525.1$ ($M+H$)⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.94(1H, d, $J = 8$ Hz), 7.88(1H, d, $J = 8$ Hz), 7.82(1H, d, $J = 8$ Hz), 7.73(1H, s), 7.60-7.50(3H, m), 7.48-7.39(2H, m), 7.33(1H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.92(1H, s), 5.18-5.00(2H, m), 4.91-4.74(1H, m), 4.60-4.48(1H, m), 4.48-4.34(2H, m), 4.32-4.08(2H, m), 3.51-3.34(1H, m), 3.31-3.07(1H, m), 2.74(3H, s), 2.68-2.49(1H, m), 2.32-2.14(1H, m), 2.14-1.84(3H, m).

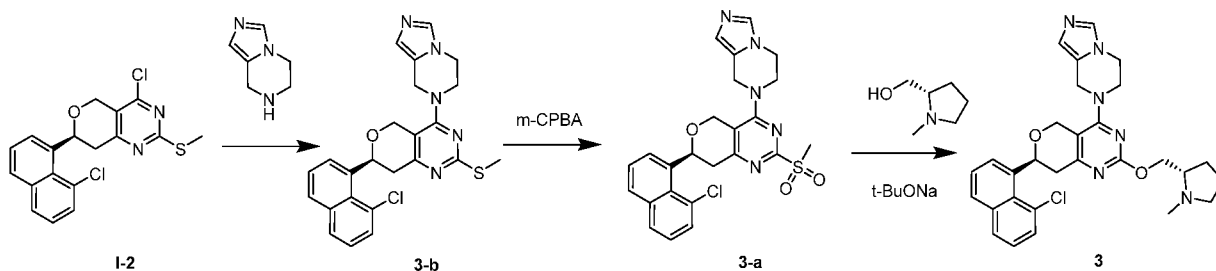
实施例 2 化合物 2 的合成路线



化合物 2 的合成

将 **1-1** (20mg, 0.036mmol) 溶于 DMF (2mL), 加入 5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪 (7mg, 0.054mmol) 和 DIPEA (30 μ L, 0.18mmol), 氮气中室温搅拌 1 小时, 反应液直接 HPLC 制备 (碳酸氢铵), 冻干, 得到 **2** (9mg, 48%) 为白色固体。LC-MS (ESI): $m/z = 530.0$ ($M+H$)⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.75(1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.61(1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.52(1H, d, $J = 8$ Hz), 7.48(1H, s), 7.44(1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.33(1H, t, $J = 8$ Hz), 7.22(1H, d, $J = 7.2$ Hz), 6.88(1H, s), 4.83-4.66(2H, m), 4.52-4.37(2H, m), 4.35-4.25(1H, m), 4.24-4.13(2H, m), 4.13-4.02(1H, m), 3.86(1H, d, $J = 17.6$ Hz), 3.78-3.66(1H, m), 3.63-3.49(1H, m), 3.27-3.06(3H, m), 2.83-2.66(1H, m), 2.64-2.56(1H, m), 2.51(3H, s), 2.40-2.25(1H, m), 2.14-2.02(1H, m), 1.93-1.71(3H, m).

实施例 3 化合物 3 的合成路线



化合物 3-b 的合成

在室温条件下, 往 **1-2** (1.00g, 2.66mmol) 的 DMF (10mL) 溶液中分别加入 N,N-二异丙基乙胺 (1.03g, 7.97mmol) 和 5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪 (426mg, 3.45mmol)。加毕, 反应液加热至 100°C 下搅拌两小时。反应结束后加入乙酸乙酯稀释, 依次用水洗, 饱和食盐水洗, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 旋干。粗品通过快速分离柱分离纯化 (流动相: 二氯甲烷/甲醇 1/0 到 10/1), 得到 **3-b** (1.10g,

89%) 为茶色固体。LC-MS (ESI): m/z 464.1 (M+H)⁺.

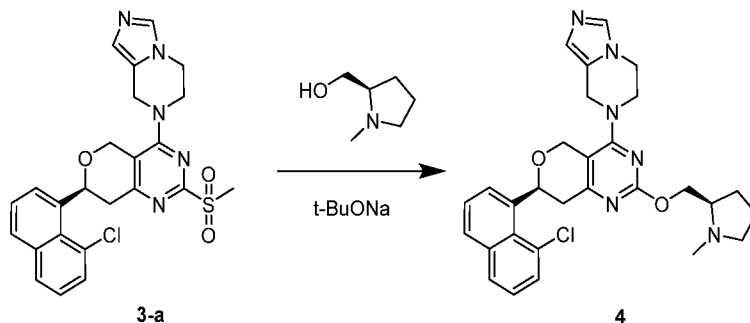
化合物 3-a 的合成

冰浴下, 将化合物 3-b (1.10g, 2.37mmol) 溶解在二氯甲烷 (20mL) 中, 然后加入间氯过氧苯甲酸 (85%, 1.20g, 5.93mmol), 混合物缓慢升至室温, 搅拌 2 小时。反应结束后加入饱和碳酸氢钠水溶液中和, 有机相分开, 水相用二氯甲烷萃取。合并有机相, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 蒸干, 粗品通过快速分离柱纯化 (流动相: 二氯甲烷/甲醇 1/0 到 10/1) 得到 3-a (1.00g, 85%) 为白色固体。LC-MS (ESI): m/z 495.9 (M+H)⁺.

化合物 3 的合成

冰浴下, 往 3-a (1.00g, 2.02mmol) 和 N-甲基-L-脯氨酸 (465mg, 4.03mmol) 的甲苯 (20mL) 溶液中加入叔丁醇钠 (388mg, 4.03mmol)。加毕, 反应液在冰浴下搅拌 10 分钟。反应结束后, 减压浓缩, 用乙酸乙酯稀释, 水洗, 饱和食盐水洗, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 旋干得到棕色油状物。粗品通过快速分离柱纯化 (流动相: 二氯甲烷/甲醇 1/0 到 10/1) 化合物 3 (400mg, 37%) 为白色固体。LC-MS (ESI): m/z 531.2 (M+H)⁺; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.97 (1H, d, J = 6.8Hz), 7.81-7.86 (2H, m), 7.61 (1H, dd, J = 7.2, 1.2Hz), 7.56 (1H, t, J = 7.6Hz), 7.50 (1H, s), 7.37 (1H, t, J = 8.0Hz), 6.90 (1H, s), 6.50 (1H, dd, J = 10.8, 3.6Hz), 5.03 (1H, d, J = 13.2Hz), 4.85 (1H, d, J = 13.2Hz), 4.53-4.76 (3H, m), 4.26-4.42 (2H, m), 4.03-4.21 (2H, m), 3.62-3.72 (1H, m), 3.54-3.62 (1H, m), 2.95-3.50 (1H, m), 2.41-2.94 (5H, m), 1.72-2.32 (5H, m).

实施例 4 化合物 4 的合成路线

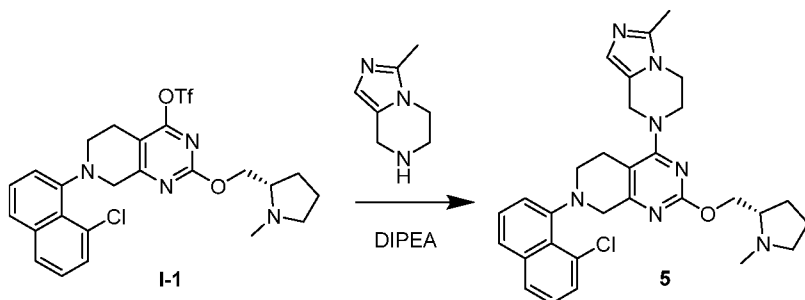


化合物 4 的合成

冰浴下, 往 3-a (50mg, 0.10mmol) 和 N-甲基-D-脯氨酸 (23mg, 0.20mmol) 的甲苯 (10mL) 溶液中加入叔丁醇钠 (20mg, 0.20mmol)。加毕, 反应液在冰浴下搅拌 10 分钟。反应结束后, 减压浓缩, 用乙酸乙酯稀释, 水洗, 饱和食盐水洗, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 旋干得到棕色油状物。粗品通过快速分离柱纯化 (流动相: 二氯甲烷/甲醇 1/0 到 10/1) 得到化合物 4 (40mg, 75%) 为白色固体。LC-MS (ESI): m/z 531.2 (M+H)⁺; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.97 (1H, d, J = 6.8Hz), 7.81-7.85 (2H, m), 7.60 (1H, dd, J = 7.2, 1.2Hz), 7.56 (1H, t, J = 7.6Hz), 7.49 (1H, s), 7.37 (1H, d, J = 7.6Hz), 6.89 (1H, s), 6.50 (1H, dd, J = 11.2, 3.2Hz), 5.02 (1H, d, J = 13.6Hz), 4.85 (1H, d, J = 13.6Hz), 4.67 (2H, s), 4.25-4.40 (2H, m), 4.04-4.20 (2H, m), 3.62-3.73 (1H, m), 3.54-3.62 (1H, m), 3.34-3.50 (1H, m), 2.97-3.19 (1H, m), 2.83-2.91

(1H, m), 2.70 (3H, m), 2.49-2.81 (2H, m), 2.11-2.27 (1H, m), 1.97-2.11 (1H, m), 1.84-1.98 (2H, m).

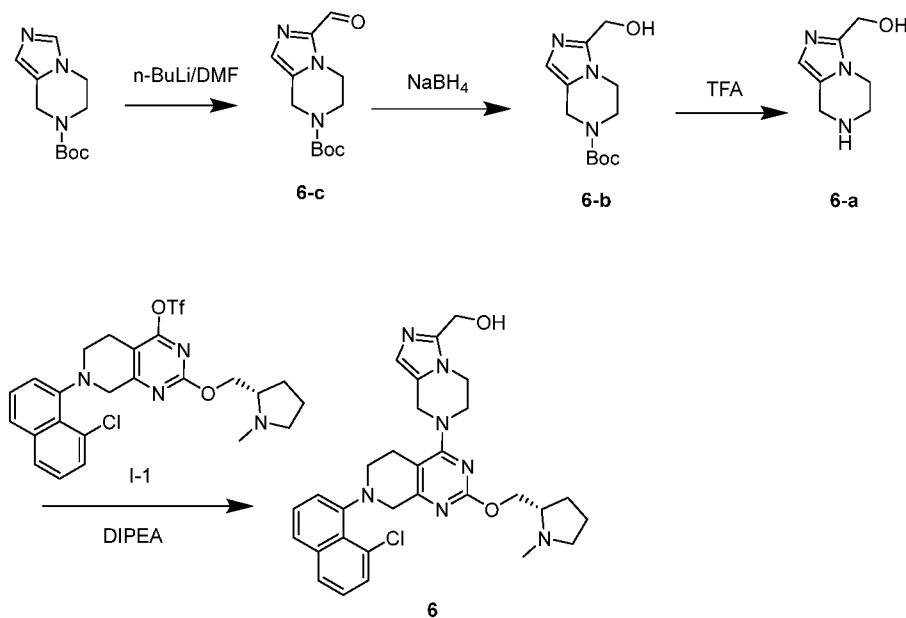
实施例5 化合物5的合成路线



化合物5的合成

往反应瓶中加入 **I-1** (20mg, 0.04mmol), 3-甲基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪 (10mg, 0.07mmol), DMF (1.5mL), DIPEA (50mg, 0.39mmol), 室温搅拌 1 小时。反应液直接制备 Prep-HPLC 得到化合物 **5** (3mg, 16%)。LC-MS (ESI): m/z 544.2 (M+H)⁺; ¹H NMR (400MHz, MeOD-*d*₄): δ 8.34 (1H, d, J = 8.0Hz), 7.67 (1H, d, J = 8.0Hz), 7.52 (1H, d, J = 7.2Hz), 7.48 (1H, t, J = 8.0Hz), 7.38 (1H, d, J = 8.0Hz), 7.32 (1H, t, J = 8.0Hz), 6.70 (1H, s), 4.82 (1H, d, J = 16.0Hz), 4.73 (1H, d, J = 16.0Hz), 4.27-4.46 (3H, m), 4.01-4.22 (3H, m), 3.63-3.82 (2H, m), 3.56-3.62 (1H, m), 3.08-3.32 (3H, m), 2.81-2.91 (1H, m), 2.69 (1H, d, J = 14.4Hz), 2.54 (3H, s), 2.33-2.49 (1H, m), 2.34 (3H, s), 2.05-2.18 (1H, m), 1.81-1.88 (2H, m), 1.66-1.80 (1H, m).

实施例6 化合物6的合成路线



化合物6-c的合成

在干冰丙酮浴条件下, 将化合物 5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-羧酸叔丁酯 (500mg, 2.24mmol) 溶解在无水 THF (20mL) 中, 于 -78°C 下搅拌 15min, 然后加入 *n*-BuLi (2.5M, 1.34mL, 3.36mmol), 在此温度下, 继续搅拌 30min。然后加入干燥的 DMF (0.35mL, 4.48mol)。加毕缓慢升至室温, 继续

搅拌 2 小时。反应结束后加水淬灭反应，混合物用乙酸乙酯萃取，合并有机相，依次用水洗，饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥、过滤、浓缩，得到粗品，粗品通过快速分离柱分离纯化（流动相：二氯甲烷/甲醇 1/0 到 10/1）得到化合物 **6-c**（350mg，62%）为无色油状物。LC-MS (ESI): m/z 252.2 (M+H)⁺.

化合物 **6-b** 的合成

冰浴下，将 **6-c**（350mg，1.39mmol）溶于甲醇（10mL），分批加入硼氢化钠（76mg，2.0mmol），加毕后，缓慢升至室温，搅拌 1 小时。加水淬灭反应，反应液倒入水中，二氯甲烷萃取，有机相依次用水洗，饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥、过滤、浓缩，得到粗品，粗品通过快速分离柱分离纯化（流动相：二氯甲烷/甲醇 1/0 到 10/1）得到化合物 **6-b**（200mg，57%）为微黄固体。LC-MS (ESI): m/z 254.2 (M+H)⁺.

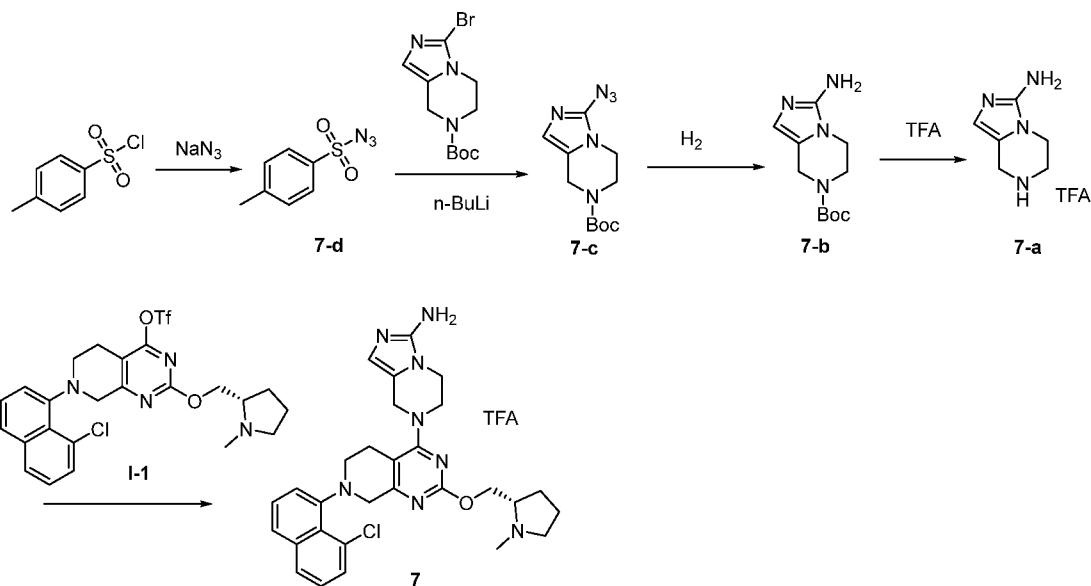
化合物 **6-a** 的合成

室温下，往 **6-b**（50mg，0.20mmol）的二氯甲烷（10mL）溶液中加入三氟乙酸（2mL）。所得反应液室温搅拌 4 小时。反应结束后，浓缩，在冰浴下用碳酸氢钠饱和溶液小心中和至 pH 大于 7，用乙酸乙酯萃取，合并有机层，饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩得到产物 **6-a**（15mg，50%）为茶色油状物。LC-MS (ESI): m/z 154.2 (M+H)⁺.

化合物 **6** 的合成

在室温条件下将化合物 **I-1**（20mg，0.04mmol）溶解在 DMF（2mL）中，然后依次加入 DIPEA（23mg，0.18mmol），**6-a**（12mg，0.05mmol）。加毕，反应液用 N₂ 置换，在室温下搅拌过夜。次日，反应液过滤，直接经 Prep-HPLC 纯化得到化合物 **6**（10mg，50%）为白色固体。LC-MS (ESI): m/z 560.4 (M+H)⁺; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.75 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.61 (1H, d, J = 7.6Hz), 7.52 (1H, d, J = 7.6Hz), 7.44 (1H, t, J = 8.0Hz), 7.33 (1H, t, J = 7.6Hz), 7.22 (1H, d, J = 7.6Hz), 6.79 (1H, s), 4.69 (2H, s), 4.65-4.75 (2H, m), 4.03-4.46 (6H, m), 3.85 (1H, d, J = 17.6Hz), 3.65-3.76 (1H, m), 3.51-3.61 (1H, m), 3.05-3.24 (3H, m), 2.54-2.74 (2H, m), 2.48 (3H, s), 2.22-2.35 (1H, m), 2.01-2.14 (1H, m), 1.69-1.88 (3H, m).

实施例 7 化合物 **7** 的合成路线



化合物 7-d 的合成

室温下将化合物叠氮化钠 (286mg, 4.4mmol) 溶解在 3mL 的水中, 加入丙酮 (5mL), 反应混合物冷却到 0°C, 将对甲苯磺酰氯 (762mg, 4mmol) 的丙酮 (5mL) 滴加至上述反应混合物中, 加毕, 反应体系升至室温搅拌 4 小时。减压浓缩后, 加入 10mL 水, 用 DCM (50mL*2) 萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥、过滤, 减压浓缩, 得到化合物 7-d (623mg, 79%), 为无色油状物。

化合物 7-c 的合成

室温条件下, 将化合物 3-溴-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-羧酸叔丁酯 (100mg, 0.33mmol) 溶解在 10mL 的 THF 中, -78 °C 氮气下滴加 n-BuLi (158uL, 0.40mmol), 加毕, -78 °C 氮气下搅拌 30 分钟后, 滴加化合物 7-d (130mg, 0.66mmol) 的 THF (5mL) 溶液, 反应混合物在 -78 °C 搅拌 30 分钟。用饱和氯化铵溶液 (20mL) 淬灭反应, 加水 20mL, 用乙酸乙酯 (50mL*2) 萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥、过滤, 减压浓缩, 粗品通过快速分离柱分离纯化 (PE/EA=1:1), 得到化合物 7-c (70mg, 80%), 为无色油状物。LC-MS (ESI): $m/z = 265.2 [M+1]^+$ 。

化合物 7-b 的合成

室温条件下, 将化合物 7-c (70mg, 0.26mmol) 溶解在 30mL 的甲醇中, 加入钯碳 (50mg, 10%Pd, 50%wet), 混合物在室温氢气条件下搅拌 16 小时。将反应混合物过滤、浓缩, 得到化合物 7-b (60mg, 96%), 为无色油状物。LC-MS (ESI): $m/z = 239.1 [M+1]^+$ 。

化合物 7-a 的合成

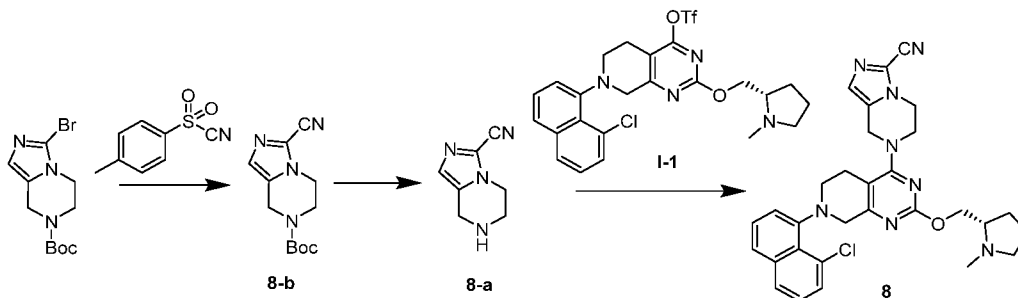
室温条件下, 将化合物 7-b (60mg, 0.25mmol) 溶解在 10mL 的 DCM 中, 加入 3mL 三氟乙酸, 反应混合物在室温下搅拌 3 小时。将反应混合物减压浓缩, 得到粗品, 粗品真空干燥 1 小时, 得到粗品化合物 7-a (约 63mg, 100%), 粗品直接用于下一步。LC-MS (ESI): $m/z = 139.2 [M+1]^+$ 。

化合物 7 的合成

室温下将粗品化合物 7-a (约 63mg, 0.25mmol) 溶解在 5mL 的 DMF 中, 加入 DIPEA (206uL,

1.25mmol), **I-1** (45mg, 0.081mmol), 反应混合物在室温氮气下搅拌 16 小时。将反应液通过 PREP-HPLC (酸法 TFA) 分离纯化, 得到化合物 **7** (20mg, 38%), 为黄色固体。LC-MS (ESI): $m/z = 545.3$ $[M+1]^+$; 1H NMR (400 MHz, Methanol- d_4): δ 7.84 (1H, dd, $J_1=8Hz$, $J_2=0.8Hz$), 7.70 (1H, d, $J=7.6Hz$), 7.56-7.46 (2H, m), 7.39 (1H, d, $J=8Hz$), 7.37-7.30 (1H, m), 6.76 (1H, s), 4.96-4.82 (1H, m), 4.80-4.68 (2H, m), 4.64-4.54 (1H, m), 4.40-4.20 (2H, m), 4.12-4.01 (1H, m), 4.00-3.82 (3H, m), 3.82-3.67 (2H, m), 3.66-3.56 (1H, m), 3.38-3.30 (1H, m), 3.27-3.16 (2H, m), 3.06 (3H, s), 2.78-2.67 (1H, m), 2.45-2.32 (1H, m), 2.28-1.94 (3H, m).

实施例 8 化合物 **8** 的合成路线



化合物 **8-b** 的合成

往反应瓶中加入 3-溴-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-羧酸叔丁酯 (100mg, 0.33mmol), 四氢呋喃 (10mL), 干冰丙酮浴下滴加 2.5M 的正丁基锂 (159 μ L, 0.40mmol), 该温度下搅拌 30 分钟, 再把 4-甲苯磺酰氰 (120mg, 0.66mmol) 溶于 5mL 四氢呋喃里滴加进去, 继续该温度下搅拌 30 分钟, 用水淬灭, 乙酸乙酯萃取 (30mL*2), 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 旋干, 过柱纯化 (流动相: 乙酸乙酯/石油醚 0/100 到 60/40), 得到化合物 **8-b** (61mg, 74%) 为类白色固体。LC-MS (ESI): $m/z = 249.1$ (M+H) $^+$.

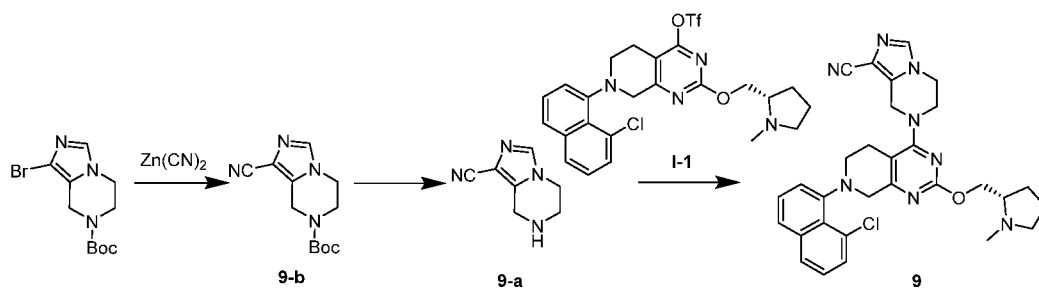
化合物 **8-a** 的合成

往反应瓶中加入 **8-b** (61mg, 0.25mmol), 二氯甲烷 (10mL), 三氟乙酸 (1mL), 氮气中室温搅拌过夜, 次日, 旋掉二氯甲烷和三氟乙酸, 再加入 10mL 二氯甲烷和 1mL 三乙胺, 旋干, 得到混合物 **8-a** (粗品) 为油状物, 该化合物未经纯化直接用于下一步反应。LC-MS (ESI): $m/z = 149.0$ (M+H) $^+$.

化合物 **8** 的合成

往反应瓶中加入 **I-1** (20mg, 0.036mmol), DMF (2mL), **8-a** (粗品) 和 DIPEA (0.5mL), 氮气中室温搅拌过夜, 次日, 反应液直接 HPLC 制备 (碳酸氢铵), 冻干, 得到化合物 **8** (4mg, 20%) 为灰色固体。LC-MS (ESI): $m/z = 555.0$ (M+H) $^+$; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.80-7.73(1H, m), 7.66-7.59(1H, m), 7.56-7.50(1H, m), 7.48-7.41(1H, m), 7.38-7.31(1H, m), 7.25-7.20(1H, m), 7.08(1H, s), 4.86-4.68(2H, m), 4.49-4.37(2H, m), 4.37-4.09(3H, m), 3.93-3.80(1H, m), 3.78-3.35(3H, m), 3.31-2.96(3H, m), 2.82-2.42(4H, m), 2.22-2.02(1H, m), 2.01-1.71(3H, m), 1.48-1.35(2H, m).

实施例 9 化合物 **9** 的合成路线



化合物 9-b 的合成

往反应瓶中加入 1-溴-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-羧酸叔丁酯 (200mg, 0.66mmol), DMAC (15mL), 氰化锌 (155mg, 1.33mmol), Xphos (63mg, 0.13mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (61mg, 0.066mmol) 和锌粉 (20mg), 氮气置换三次, 100°C 搅拌 2 天, 补加氰化锌 (155mg, 1.33mmol), Xphos (63mg, 0.13mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (61mg, 0.066mmol) 和锌粉 (20mg), 继续搅拌 36 小时, 冷却到室温, 用水淬灭, 乙酸乙酯萃取 (50mL*2), 有机相用饱和食盐水洗涤 (50mL*3), 旋干, 过柱纯化 (流动相: 乙酸乙酯/石油醚 0/100 到 60/40), 再 HPLC 制备, 冻干, 得到化合物 9-b (12mg, 7%) 为白色固体。LC-MS (ESI): $m/z = 249.1$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

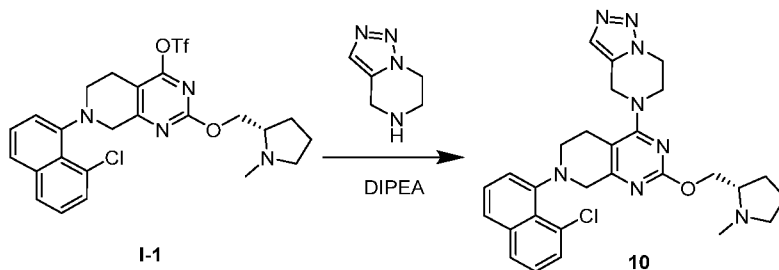
化合物 9-a 的合成

往反应瓶中加入 9-b (12mg, 0.048mmol), 二氯甲烷 (8mL), 三氟乙酸 (1.5mL), 氮气中室温搅拌 2 小时, 旋掉二氯甲烷和三氟乙酸, 再加入 10mL 二氯甲烷和 1mL 三乙胺, 旋干, 得到混合物 9-a (粗品) 为固体, 该化合物未经纯化直接用于下一步反应。LC-MS (ESI): $m/z = 149.1$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

化合物 9 的合成

往反应瓶中加入 I-1 (25mg, 0.045mmol), DMF (2mL), 9-a (粗品) 和 DIPEA (0.5mL), 氮气中室温搅拌过夜, 次日, 反应液直接 HPLC 制备 (碳酸氢铵), 冻干, 得到化合物 9 (6mg, 24%) 为浅棕色固体。LC-MS (ESI): $m/z = 555.0$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.76(1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.63(1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.56-7.49(2H, m), 7.45(1H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 7.34(1H, t, $J=8\text{Hz}$), 7.23(1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 4.93-4.79(2H, m), 4.59(1H, bs), 4.43(1H, d, $J=18\text{Hz}$), 4.39-4.07(4H, m), 3.86(1H, d, $J=18.8\text{Hz}$), 3.78-3.65(1H, m), 3.63-3.53(1H, m), 3.43-3.09(3H, m), 2.96(1H, bs), 2.73-2.54(4H, m), 2.53-2.34(1H, m), 2.22-2.08(1H, m), 2.05-1.80(3H, m).

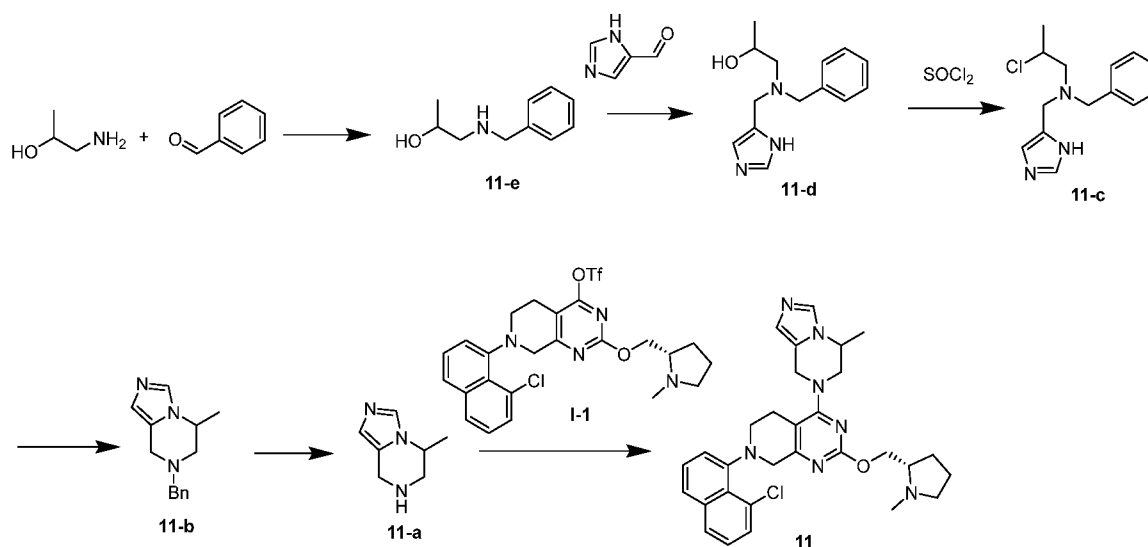
实施例 10 化合物 10 的合成路线



化合物 10 的合成

往反应瓶中加入 **I-1** (30mg, 0.054mmol), 4,5,6,7-四氢-1,2,3-三氮唑并[1,5-a]吡嗪 (10mg, 0.081mmol), N,N-二异丙基乙胺 (14mg, 0.108mmol) 和 DMF (3mL)。混合物在室温下反应 1 小时, 反应完全后, 反应液直接经 Pre-HPLC 制备纯化得到化合物 **10** (14mg, 49%) 为白色固体。LC-MS (ESI): m/z 531.1 (M+H)⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.77 (1H, d, $J=8$ Hz), 7.64(1H, d, $J=8$ Hz), 7.61(1H, s), 7.54(1H, d, $J=6.8$ Hz), 7.46(1H, t, $J=8$ Hz), 7.36(1H, t, $J=8$ Hz), 7.24(1H, d, $J=7.2$ Hz), 4.88-4.75 (2H, m), 4.70-4.58 (2H, m), 4.45(2H, d, $J=18.4$ Hz), 4.26-4.13 (2H, m), 3.88(1H, d, $J=17.6$ Hz), 3.79-3.70 (1H, m), 3.64-3.55 (1H, m), 3.29-3.09 (3H, m), 2.79-2.68(1H, m), 2.66-2.58(1H, m), 2.52(3H, s), 2.38-2.28 (1H, m), 2.14-2.01 (1H, m), 1.92-1.74(3H, m).

实施例 11 化合物 11 的合成路线



化合物 11-e 的合成

往反应瓶中加入苯甲醛 (1.06g, 10mmol), 乙醇 (30mL), 1-氨基-2-丙醇 (750mg, 10mmol) 和氰基硼氢化钠 (1.26g, 20mmol), 氮气中室温搅拌过夜, 次日, 用水淬灭, 二氯甲烷萃取 (100mL*3), 旋干, 过柱纯化 (流动相: 甲醇/二氯甲烷 0/100 到 10/90), 得到化合物 **11-e** (618mg, 37%) 为无色油状物。LC-MS (ESI): m/z = 166.2 (M+H)⁺.

化合物 11-d 的合成

往反应瓶中加入 **11-e** (618mg, 3.75mmol), 四氢呋喃 (10mL), 甲醇 (10mL), 4-咪唑甲醛 (431mg, 4.49mmol) 和 4A 分子筛, 氮气中室温搅拌过夜, 次日, 加入硼氢化钠 (171mg, 4.49mmol) 继续搅拌 1 小时, 过滤, 旋干, 过柱纯化 (流动相: 甲醇/二氯甲烷 0/100 到 6/94), 得到化合物 **11-d** (776mg, 84%) 为白色固体。LC-MS (ESI): m/z = 246.2 (M+H)⁺.

化合物 11-c 的合成

往反应瓶中加入 **11-d** (776mg, 3.17mmol), 二氯乙烷 (50mL) 和氯化亚砷 (919 μ L, 12.7mmol), 氮气中 60°C 搅拌过夜, 次日, 旋干, 并用乙腈再带一次, 真空干燥, 得到化合物 **11-c** (833mg, 100%) 为白色固体。LC-MS (ESI): m/z = 264.0 (M+H)⁺.

化合物 11-b 的合成

往反应瓶中加入 **11-c** (700mg, 2.66mmol), 乙腈 (40mL), 室温下, 边搅拌边滴加三乙胺 (1.48mL, 10.6mmol), 然后, 氮气中 80°C 搅拌过夜, 次日, 旋干, 过柱纯化 (流动相: 氨甲醇/二氯甲烷 0/100 到 5/95), 得到化合物 **11-b** (250mg, 41%) 为浅棕色固体。LC-MS (ESI): $m/z = 228.1$ ($M+H$)⁺.

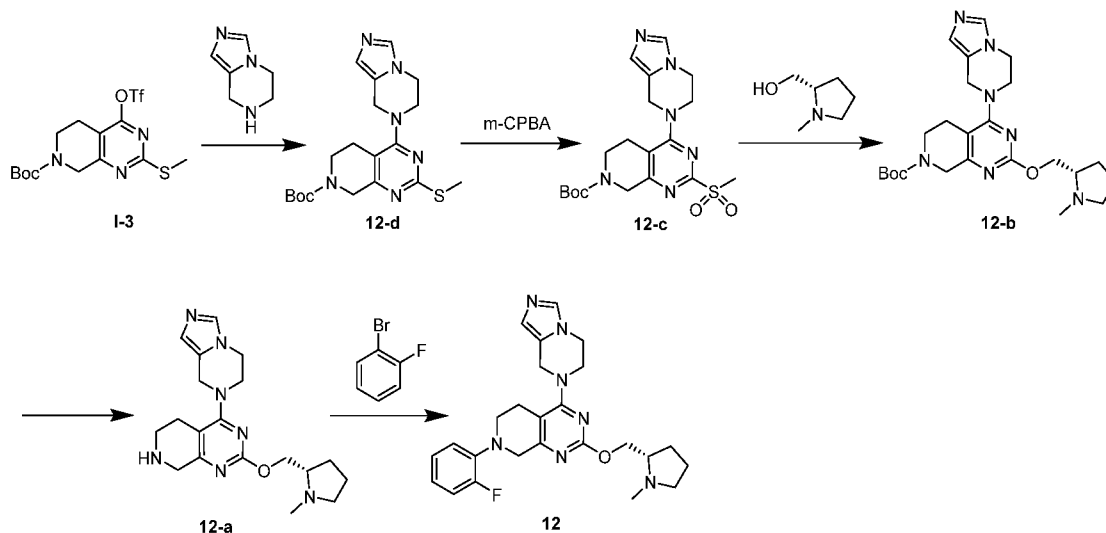
化合物 11-a 的合成

往反应瓶中加入 **11-b** (250mg, 1.1mmol), 甲醇 (30mL), 4M 盐酸甲醇溶液 (1mL) 和 10% 钯碳 (117mg), 氢气置换三次, 氢气中室温搅拌 4 小时, 过滤, 旋干, 再加入 10mL 二氯甲烷和 2mL 三乙胺, 旋干, 得到化合物 **11-a** (440mg, 粗品) 为半固体, 该化合物未经纯化直接用于下一步反应。LC-MS (ESI): $m/z = 138.1$ ($M+H$)⁺.

化合物 11 的合成

往反应瓶中加入 **I-1** (25mg, 0.045mmol), DMF (2mL), **11-a** (100mg, 粗品) 和 DIPEA (0.5mL), 氮气中室温搅拌过夜, 次日, 反应液直接 HPLC 制备 (碳酸氢铵), 冻干, 得到化合物 **11** (24mg, 98%) 为白色固体。LC-MS (ESI): $m/z = 544.0$ ($M+H$)⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.76(1H, d, $J=8$ Hz), 7.66-7.56(2H, m), 7.56-7.50(1H, m), 7.49-7.39(1H, m), 7.34(1H, t, $J=7.6$ Hz), 7.26-7.15(1H, m), 6.89(1H, s), 4.99-4.68(2H, m), 4.67-4.32(4H, m), 4.24-4.03(1H, m), 4.03-3.38(4H, m), 3.35-3.01(3H, m), 2.87(3H, s), 2.77-2.51(2H, m), 2.34-1.89(4H, m), 1.61(3H, t, $J=6.4$ Hz).

实施例 12 化合物 12 的合成路线



化合物 12-d 的合成

往反应瓶中加入 **I-3** (9g, 20.98mmol), DMF (100mL), 5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-a]吡嗪 (3.1g, 25.17mmol) 和 DIPEA (17.3mL, 104.9mmol), 氮气中室温搅拌 1 小时, 饱和碳酸氢钠溶液淬灭, 乙酸乙酯萃取 (100mL*4), 饱和食盐水洗涤 (100mL*3), 旋干, 过柱纯化 (流动相: 甲醇/二氯甲烷 0/100 到 7/93), 得到化合物 **12-d** (8g, 95%) 为白色固体。LC-MS (ESI): $m/z = 403.3$ ($M+H$)⁺.

化合物 12-c 的合成

往反应瓶中加入 **12-d** (8g, 19.9mmol), 乙酸乙酯 (150mL) 和间氯过氧苯甲酸 (10.07g, 49.8mmol), 氮气中室温搅拌 2 小时, 饱和亚硫酸钠溶液淬灭, 再加入饱和碳酸氢钠溶液, 乙酸乙酯萃取 (150mL*4), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋干, 得到化合物 **12-c** (9.8g, 96%) 为浅棕色固体, 该化合物未经纯化直接用于下一步反应。LC-MS (ESI): $m/z = 435.0$ (M+H)⁺.

化合物 **12-b** 的合成

往反应瓶中加入 **12-c** (9.8g, 22.6mmol), 甲苯 (200mL) 和 N-甲基-L-脯氨酸 (4.7mL, 39.5mmol), 冰浴下, 慢慢加入叔丁醇钠 (4.3g, 45.2mmol), 完毕, 在该温度下搅拌 30 分钟, 用水淬灭, 乙酸乙酯萃取 (200mL*4), 干燥, 旋干, 过柱纯化 (流动相: 氨甲醇/二氯甲烷 0/100 到 5/95), 得到化合物 **12-b** (6.3g, 59%) 为白色固体。LC-MS (ESI): $m/z = 470.4$ (M+H)⁺.

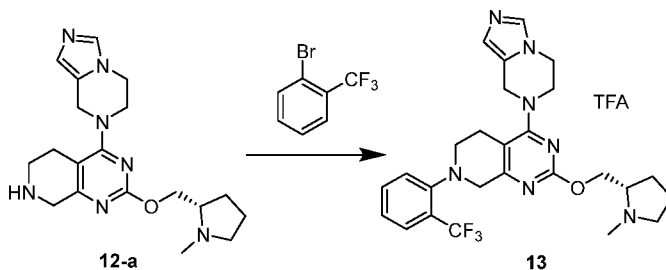
化合物 **12-a** 的合成

往反应瓶中加入 **12-b** (6.2g, 13.2mmol), 二氯甲烷 (100mL) 和 4M 盐酸甲醇 (40mL), 氮气中室温搅拌过夜, 次日, 旋干, 加入二氯甲烷/甲醇 10/1 溶液 (400mL), 过量固体碳酸氢钠和无水硫酸钠, 搅拌 10 分钟, 过滤, 旋干, 得到化合物 **12-a** (5.1g, 104%) 为浅棕色固体, 该化合物未经纯化直接用于下一步反应。LC-MS (ESI): $m/z = 370.2$ (M+H)⁺.

化合物 **12** 的合成

往反应瓶中加入 **12-a** (200mg, 0.54mmol), 甲苯 (30mL), 邻溴氟苯 (123mg, 0.71mmol), 碳酸铯 (883mg, 2.71mmol), RuPhos (51mg, 0.11mmol) 和 Pd₂dba₃ (50mg, 0.054mmol), 氮气置换三次, 100°C 搅拌过夜, 次日, 旋干, 过柱纯化 (流动相: 氨甲醇/二氯甲烷 0/100 到 10/90), 然后再 HPLC 制备 (碳酸氢铵), 冻干, 得到化合物 **12** (9mg, 4%) 为白色固体。LC-MS (ESI): $m/z = 464.3$ (M+H)⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.49(1H, s), 7.14-7.04(2H, m), 7.03-6.94(2H, m), 6.88(1H, s), 4.89-4.61(3H, m), 4.46-4.33(1H, m), 4.28-4.15(4H, m), 3.97-3.82(2H, m), 3.74-3.46(1H, m), 3.44-3.30(2H, m), 3.28-3.06(1H, m), 2.96-2.55(6H, m), 2.35-1.87(4H, m).

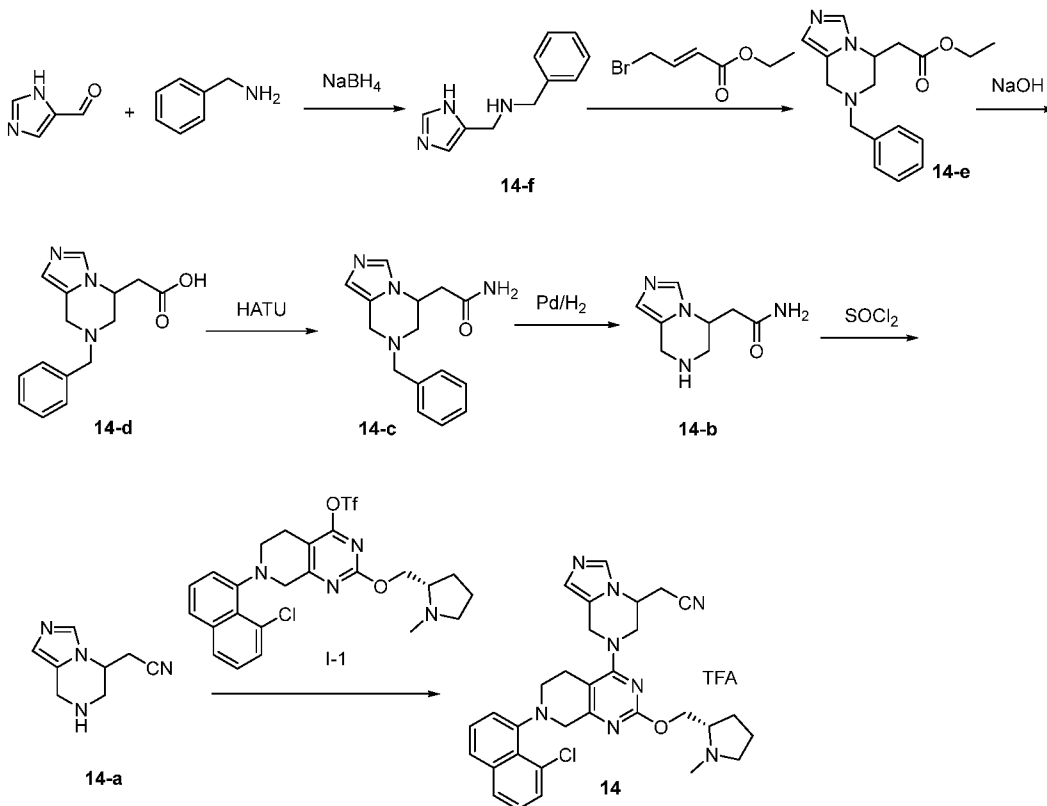
实施例 13 化合物 **13** 的合成路线



化合物 **13** 的合成

往反应瓶中加入 **12-a** (200mg, 0.54mmol), 甲苯 (30mL), 邻溴三氟甲苯 (158mg, 0.71mmol), 碳酸铯 (883mg, 2.71mmol), RuPhos (51mg, 0.11mmol) 和 Pd₂dba₃ (50mg, 0.054mmol), 氮气置换三次, 100°C 搅拌过夜, 次日, 旋干, 过柱纯化 (流动相: 氨甲醇/二氯甲烷 0/100 到 10/90), 然后再 HPLC 制备 (三氟乙酸), 冻干, 得到化合物 **13** (7mg, 2%) 为固体。LC-MS (ESI): $m/z = 514.2$ (M+H)⁺.

实施例 14 化合物 14 的合成路线



化合物 14-f 的合成

室温下将化合物 4-咪唑甲醛 (961mg, 10mmol) 溶解在 10mL 的甲醇中, 依次加入 THF (10mL)、苄胺 (1.07g, 10mmol)、4A 分子筛 (2g), 反应混合物在室温氮气下搅拌 16 小时。将反应混合物冷却至 0°C, 加入硼氢化钠 (456mg, 12mmol), 反应混合物升到室温, 搅拌 1 小时。向反应混合物中加入 5mL 水, 搅拌 10 分钟。将反应混合物过滤, 滤液减压浓缩, 粗品溶解在 80mL 的乙酸乙酯中, 用氢氧化钠 (2M, 50mL) 溶液洗涤。有机相用无水硫酸钠干燥、过滤, 减压浓缩, 得到化合物 14-f (1.5g, 80%), 为白色固体。LC-MS (ESI): $m/z = 188.2$ $[M+1]^+$ 。

化合物 14-e 的合成

室温条件下, 将化合物 14-f (200mg, 1.07mmol) 溶解在 20mL 的 DCM 中, 依次加入 DIPEA (530uL, 3.21mmol)、4-溴巴豆酸乙酯 (206mg, 1.07mmol), 反应混合物室温氮气下搅拌 16 小时。减压浓缩, 粗品通过快速分离柱分离纯化 (DCM/MeOH=10:1), 得到化合物 14-e (280mg, 87%), 为黄色油状物。LC-MS (ESI): $m/z = 300.2$ $[M+1]^+$ 。

化合物 14-d 的合成

将化合物 14-e (280mg, 0.94mmol) 溶解在 10mL 的乙醇中, 依次加入 THF (10mL), 水 (5mL), 氢氧化钠 (187mg, 4.68mmol), 混合物在室温下搅拌 16 小时。混合物减压浓缩, 粗品溶解在 10mL 水中, 用 1M 的盐酸调 pH 值到 5~6, 减压浓缩, 加入 10mL 的 THF, 减压浓缩, 重复上述操作 3 次, 加入混合溶剂 (DCM/MeOH=10:1, 20mL), 过滤, 滤液减压浓缩, 得到粗品化合物 14-d (260mg,

100%), 为白色固体。LC-MS (ESI): $m/z = 272.1 [M+1]^+$ 。

化合物 14-c 的合成

室温下将化合物 14-d (262mg, 0.97mmol) 溶解在 5mL 的 DMF 中, 冰浴下依次加入 HATU (551mg, 1.45mmol)、DIPEA (797 μ L, 4.83mmol), 反应混合物在 0°C 下搅拌 30 分钟, 然后加入氯化铵 (258mg, 4.83mmol), 反应混合物升到室温并搅拌 16 小时。用 50mL 的水淬灭反应, 用乙酸乙酯萃取 (100mL*2), 有机相用饱和食盐水 (100mL*5) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品通过快速分离柱 (DCM/MeOH (NH₃) = 10:1) 分离纯化, 得到化合物 14-c (110mg, 42%), 为黄色固体。LC-MS (ESI): $m/z = 271.2 [M+1]^+$ 。

化合物 14-b 的合成

室温下将化合物 14-c (110mg, 0.41mmol) 溶解在 50mL 的甲醇中, 氮气下加入钯碳 (50mg, 10%Pd, 50%wet), 氯化氢的甲醇溶液 (4M, 3mL), 反应混合物在室温氢气条件下搅拌 16 小时。将混合物过滤, 滤液减压浓缩, 得到粗品化合物 14-b (100mg), 为黄色固体, 粗品直接用于下一步反应。LC-MS (ESI): $m/z = 181.2 [M+1]^+$ 。

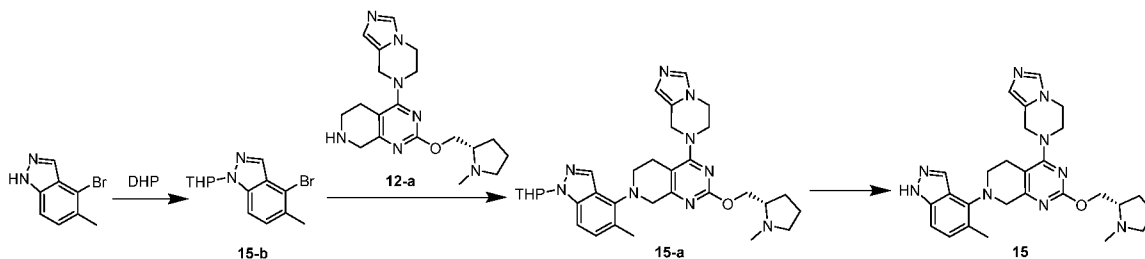
化合物 14-a 的合成

室温下将化合物 14-b (100mg, 0.46mmol) 溶解在 2mL 的吡啶中, 冷却到 0°C, 氮气条件下加入氯化亚砷 (167 μ L, 2.3mmol), 反应混合物在 0°C 下搅拌 30 分钟, 用 10mL 水淬灭反应, 将反应液冷冻干燥, 得到粗品化合物 14-a (200mg), 粗品中包含吡啶的盐酸盐, 为棕色固体, 粗品直接用于下一步反应。LC-MS (ESI): $m/z = 163.1 [M+1]^+$ 。

化合物 14 的合成

室温下将粗品化合物 14-a (约 200mg) 溶解在 5mL 的 DMF 中, 加入 DIPEA (297 μ L, 1.79mmol), I-1 (50mg, 0.09mmol), 反应混合物在室温氮气下搅拌 16 小时。用水 (20mL) 淬灭反应, 反应用乙酸乙酯 (50mL*2) 萃取, 有机相用饱和食盐水 (50mL*3) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥、过滤, 滤液减压浓缩, 粗品通过 PREP-HPLC (酸法 TFA) 分离纯化, 得到化合物 14 (5.2mg, 8.5%), 为白色固体。LC-MS (ESI): $m/z = 569.3 [M+1]^+$ 。

实施例 15 化合物 15 的合成路线



化合物 15-b 的合成

往反应瓶中加入 4-溴-5-甲基-1H-咪唑 (1g, 4.76mmol), 二氯甲烷 (30mL), 3,4-二氢-2H-吡喃 (800mg, 9.52mmol) 和对甲苯磺酸 (90mL, 0.48mmol), 氮气中室温搅拌 1.5 小时, 旋干, 过柱纯

化（流动相：乙酸乙酯/石油醚 0/100 到 10/90），得到化合物 **15-b** (1.4g, 100%) 为白色固体。LC-MS (ESI): $m/z = 295.0$ ($M+H$)⁺.

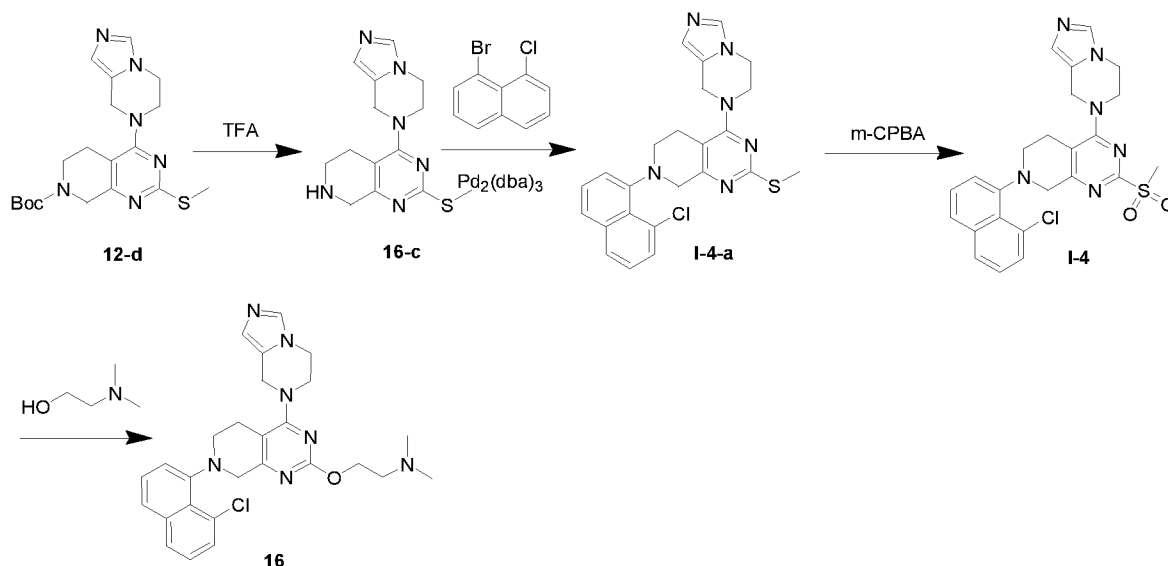
化合物 **15-a** 的合成

往反应瓶中加入 **12-a** (150mg, 0.41mmol)，甲苯 (20mL)，**15-b** (239mg, 0.81mmol)，碳酸铯 (662mg, 2.03mmol)，RuPhos (38mg, 0.081mmol) 和 $Pd_2(dba)_3$ (37mg, 0.041mmol)，氮气置换三次，100°C 搅拌过夜，次日，旋干，过柱纯化（流动相：氨甲醇/二氯甲烷 0/100 到 6/94），得到化合物 **15-a** (96mg, 40%) 为浅棕色固体。LC-MS (ESI): $m/z = 584.3$ ($M+H$)⁺.

化合物 **15** 的合成

往反应瓶中加入 **15-a** (96mg, 0.17mmol)，二氯甲烷 (10mL) 和三氟乙酸 (1mL)，氮气中室温搅拌 1 小时，旋干，HPLC 制备（碳酸氢铵），冻干，得到化合物 **15** (9mg, 10%) 为白色固体。LC-MS (ESI): $m/z = 500.2$ ($M+H$)⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10.42(1H, bs), 8.05(1H, s), 7.60-7.48(1H, m), 7.27-7.19(2H, m), 6.96-6.84(1H, m), 5.06-4.88(1H, m), 4.84-4.69(2H, m), 4.59-4.44(1H, m), 4.37-4.16(4H, m), 4.03-3.75(3H, m), 3.60-3.32(3H, m), 2.98(3H, s), 2.88-2.77(2H, m), 2.42(3H, s), 2.37-1.99(5H, m).

实施例 16 化合物 **16** 的合成路线



化合物 **16-c** 的合成

往 **12-d** (1.75g, 4.35mmol) 的二氯甲烷 (20mL) 溶液中加入三氟乙酸 (5mL)。所得反应液室温搅拌 4 小时。反应结束后，浓缩，在冰浴下用碳酸氢钠饱和溶液小心中和至 pH 大于 7，用乙酸乙酯萃取，合并有机层，饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩得到产物 **16-c** (1.00g, 76%) 为茶色油状物。LC-MS (ESI): $m/z = 303.0$ ($M+H$)⁺.

化合物 **I-4-a** 的合成

将 **16-c** (1.00g, 3.97mmol)，1-溴-8-氯萘 (1.10g, 4.63mmol)，2-二环己基磷-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯 (309mg, 0.66mmol)，碳酸铯 (3.23g, 9.92mmol)， $Pd_2(dba)_3$ (302mg, 0.33mmol) 和甲苯 (15mL)

加入反应瓶中。反应液用 N_2 置换, 于 $100^\circ C$ 反应过夜。反应结束后, 浓缩得到粗品。粗品通过快速分离柱分离纯化 (流动相: 甲醇/二氯甲烷 0% 到 10%) 和 Prep-HPLC 纯化得到化合物 **I-4-a** (100mg, 6.5%) 为白色固体。LC-MS (ESI): m/z 463.2 ($M+H$)⁺; 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 7.75 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 7.67 (1H, s), 7.62 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.52 (1H, d, $J=7.2$ Hz), 7.44 (1H, t, $J=7.6$ Hz), 7.34 (1H, t, $J=7.6$ Hz), 7.22 (1H, d, $J=6.8$ Hz), 6.93 (1H, s), 4.69-4.78 (2H, m), 4.44 (1H, d, $J=17.2$ Hz), 4.30-4.37 (1H, m), 4.18-4.24 (1H, m), 4.04-4.10 (1H, m), 3.86 (1H, d, $J=17.6$ Hz), 3.69-3.76 (1H, m), 3.54-3.59 (1H, m), 3.11-3.25 (2H, m), 2.58-2.63 (1H, m), 2.52 (3H, s).

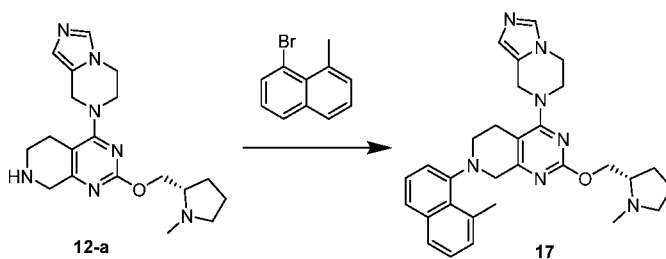
化合物 **I-4** 的合成

冰浴下, 将化合物 **I-4-a** (40mg, 0.09mmol) 溶解在二氯甲烷 (10mL) 中, 然后加入间氯过氧苯甲酸 (35mg, 0.17mmol), 混合物缓慢升至室温, 搅拌 2 小时。反应结束后加入饱和碳酸氢钠水溶液中和, 有机相分开, 水相用二氯甲烷萃取。合并有机相, 无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 蒸干, 粗品通过快速分离柱纯化 (流动相: 二氯甲烷/甲醇 0 到 10/1) 得到 **I-4** (15mg, 35%) 为油状物。LC-MS (ESI): m/z 495.1 ($M+H$)⁺.

化合物 **16** 的合成

冰浴下, 往 **I-4** (15mg, 0.03mmol) 和 N,N -二甲基乙醇胺 (5mg, 0.06mmol) 的甲苯 (10mL) 溶液中加入叔丁醇钠 (6mg, 0.06mmol)。加毕, 反应液在冰浴下搅拌 10 分钟。反应结束后, 减压浓缩, 用乙酸乙酯稀释, 水洗, 饱和食盐水洗, 无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 旋干得到棕色油状物。粗品经 Prep-HPLC 纯化得到化合物 **16** (5mg, 33%) 为白色固体。LC-MS (ESI): m/z 504.2 ($M+H$)⁺.

实施例 17 化合物 **17** 的合成路线

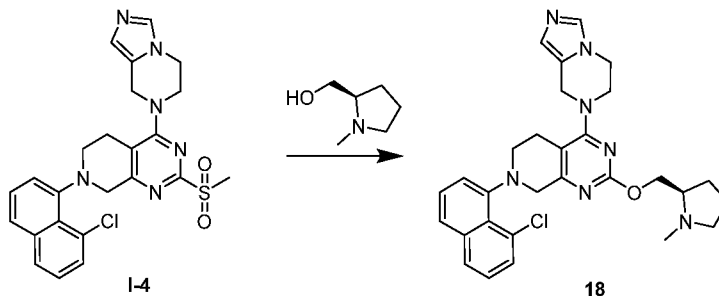


化合物 **17** 的合成

往反应瓶中加入 **12-a** (100mg, 0.27mmol), 甲苯 (20mL), 1-溴-8-甲基萘 (119mg, 0.54mmol), 碳酸铯 (441mg, 1.36mmol), RuPhos (25mg, 0.054mmol) 和 Pd_2dba_3 (25mg, 0.027mmol), 氮气置换三次, $100^\circ C$ 搅拌过夜。次日, 旋干, 重新加入甲苯 (20mL), 1-溴-8-甲基萘 (119mg, 0.54mmol), 碳酸铯 (441mg, 1.36mmol), RuPhos (25mg, 0.054mmol) 和 Pd_2dba_3 (25mg, 0.027mmol), 氮气置换三次, $100^\circ C$ 搅拌过夜。次日, 旋干, 过柱纯化 (流动相: 氨甲醇/二氯甲烷 0/100 到 10/90), 然后再 HPLC 制备 (碳酸氢铵), 冻干, 得到化合物 **17** (7mg, 5%) 为白色固体。LC-MS (ESI): m/z = 510.3 ($M+H$)⁺; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.70(1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.65(1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.50(1H, s), 7.43-7.31(2H, m), 7.26-7.18(2H, m), 6.89(1H, s), 4.84-4.65(2H, m), 4.53(1H, bs), 4.37-4.06(5H, m), 3.87-3.60(2H,

m), 3.56-3.43(1H, m), 3.34-3.14(2H, m), 3.13-3.00(1H, m), 2.92(3H, s), 2.70-2.50(4H, m), 2.49-2.31(1H, m), 2.19-2.05(1H, m), 2.01-1.77(4H, m).

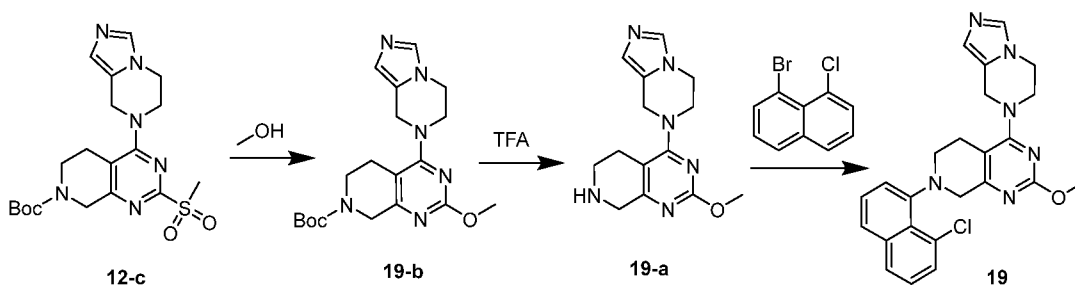
实施例 18 化合物 18 的合成路线



化合物 18 的合成

冰浴下, 往 **I-4** (25mg, 0.05mmol) 和 N-甲基-D-脯氨酸 (12mg, 0.10mmol) 的甲苯 (10mL) 溶液中加入叔丁醇钠 (10mg, 0.10mmol)。加毕, 反应液在冰浴下搅拌 10 分钟。反应结束后, 减压浓缩, 用乙酸乙酯稀释, 水洗, 饱和食盐水洗, 无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 旋干得到棕色油状物。粗品经 Prep-HPLC 纯化得到化合物 **18** (15mg, 56%) 为白色固体。LC-MS (ESI): m/z 530.2 ($\text{M}+\text{H}^+$); ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 7.75 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.61 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.52 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.49 (1H, s), 7.44 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.33 (1H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 7.22 (1H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 6.88 (1H, s), 4.69-4.80 (2H, m), 4.41-4.50 (1H, m), 4.42 (1H, d, $J=10.0\text{Hz}$), 4.25-4.35 (1H, m), 4.12-4.24 (2H, m), 4.02-4.12 (1H, m), 3.81-3.91 (1H, m), 3.67-3.77 (1H, m), 3.51-3.59 (1H, m), 3.10-3.24 (3H, m), 2.72-2.85 (1H, m), 2.55-2.65 (1H, m), 2.52 (3H, s), 2.30-2.41 (1H, m), 2.02-2.15 (1H, m), 1.73-1.96 (3H, m).

实施例 19 化合物 19 的合成路线



化合物 19-b 的合成

冰浴下, 往 **12-c** (400mg, 0.92mmol) 和甲醇 (59mg, 1.84mmol) 的甲苯 (10mL) 溶液中加入叔丁醇钠 (177mg, 1.84mmol)。加毕, 反应液在冰浴下搅拌 10 分钟。反应结束后, 减压浓缩, 用乙酸乙酯稀释, 水洗, 饱和食盐水洗, 无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 旋干得到粗品。粗品通过快速分离柱纯化 (流动相: 二氯甲烷/甲醇 1/0 到 10/1) 得到化合物 **19-b** (300mg, 84%) 为棕色油状物。LC-MS (ESI): m/z 387.2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

化合物 19-a 的合成

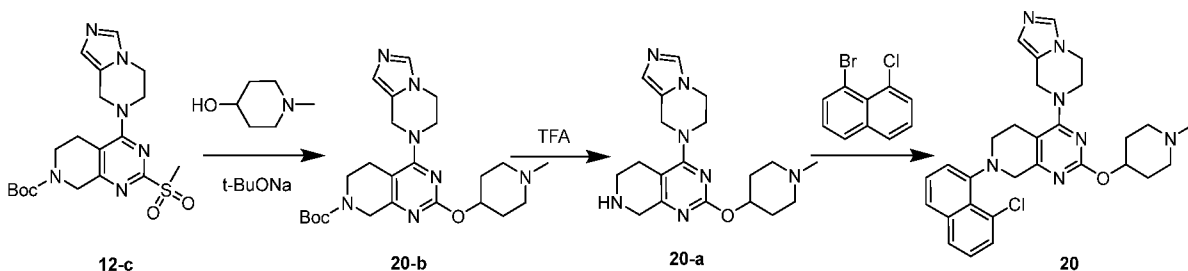
往 **19-b** (300mg, 0.78mmol) 的二氯甲烷 (10mL) 溶液中加入三氟乙酸 (2mL)。所得反应液室

温搅拌 4 小时。反应结束后，浓缩，在冰浴下用碳酸氢钠饱和溶液小心中和至 pH 大于 7，用乙酸乙酯萃取，合并有机层，饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩得到产物 **19-a** (150mg, 67%) 为茶色油状物。LC-MS (ESI): m/z 287.1 (M+H)⁺。

化合物 **19** 的合成

将 **19-a** (100mg, 0.35mmol), 1-溴-8-氯萘 (118mg, 0.49mmol), 2-二环己基磷-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯 (33mg, 0.07mmol), 碳酸铯 (341mg, 1.05mmol), Pd₂(dba)₃ (32mg, 0.04mmol) 和甲苯 (10mL) 加入反应瓶中。反应液用 N₂ 置换，于 100°C 反应过夜。反应结束后，浓缩得到粗品。粗品通过快速分离柱分离纯化 (流动相: 甲醇/二氯甲烷 0% 到 10%) 和 Prep-HPLC 纯化得到化合物 **19** (30mg, 19%) 为白色固体。LC-MS (ESI): m/z 447.2 (M+H)⁺; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.75 (1H, d, J = 8.0Hz), 7.62 (1H, d, J = 7.2Hz), 7.54 (1H, s), 7.53 (1H, d, J = 7.6Hz), 7.44 (1H, t, J = 7.6Hz), 7.34 (1H, t, J = 7.6Hz), 7.23 (1H, d, J = 7.6Hz), 6.90 (1H, s), 4.70-4.81 (2H, m), 4.44 (1H, d, J = 18Hz), 4.29-4.36 (1H, m), 4.16-4.22 (1H, m), 4.06-4.12 (1H, m), 3.94 (3H, s), 3.86 (1H, d, J = 18Hz), 3.68-3.75 (1H, m), 3.55-3.59 (1H, m), 3.12-3.24 (2H, m), 2.56-2.63 (1H, m)。

实施例 20 化合物 **20** 的合成路线



化合物 **20-b** 的合成

冰浴下，往 **12-c** (400mg, 0.92mmol) 和 1-甲基-4-哌啶醇 (212mg, 1.84mmol) 的甲苯 (10mL) 溶液中加入叔丁醇钠 (177mg, 1.84mmol)。加毕，反应液在冰浴下搅拌 10 分钟。反应结束后，减压浓缩，用乙酸乙酯稀释，水洗，饱和食盐水洗，无水 Na₂SO₄ 干燥，过滤，旋干。粗品通过快速分离柱纯化 (流动相: 二氯甲烷/甲醇 1/0 到 10/1) 得到 **20-b** (0.2g, 46%) 为油状物。LC-MS (ESI): m/z 470.3 (M+H)⁺。

化合物 **20-a** 的合成

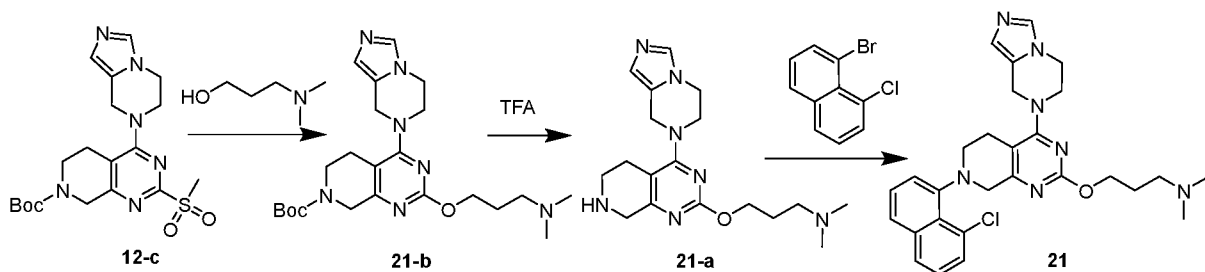
往 **20-b** (200mg, 0.43mmol) 的二氯甲烷 (10mL) 溶液中加入三氟乙酸 (2mL)。所得反应液室温搅拌 4 小时。反应结束后，浓缩，在冰浴下用碳酸氢钠饱和溶液小心中和至 pH 大于 7，用乙酸乙酯萃取，合并有机层，饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩得到产物 **20-a** (120mg, 76%) 为茶色油状物。LC-MS (ESI): m/z 370.1 (M+H)⁺。

化合物 **20** 的合成

将 **20-a** (120mg, 0.41mmol), 1-溴-8-氯萘 (137mg, 0.57mmol), 2-二环己基磷-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯 (38mg, 0.08mmol), 碳酸铯 (397mg, 1.22mmol), Pd₂(dba)₃ (37mg, 0.04mmol) 和甲苯

(10mL) 加入反应瓶中。反应液用 N_2 置换, 于 $100^\circ C$ 反应过夜。反应结束后, 浓缩得到粗品。粗品通过快速分离柱分离纯化 (流动相: 甲醇/二氯甲烷 0% 到 10%) 和 Prep-HPLC 纯化得到化合物 **20** (10mg, 5%) 为白色固体。LC-MS (ESI): m/z 530.3 ($M+H$)⁺; 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 7.76 (1H, d, $J=7.2$ Hz), 7.63 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 7.53 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 7.51 (1H, s), 7.45 (1H, t, $J=8.0$ Hz), 7.35 (1H, t, $J=8.0$ Hz), 7.22 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 6.91 (1H, s), 5.17-5.33 (1H, m), 4.69-4.81 (2H, m), 4.42 (1H, d, $J=18$ Hz), 4.26-4.32 (1H, m), 4.15-4.21 (1H, m), 4.05-4.11 (1H, m), 3.84 (1H, d, $J=18.4$ Hz), 3.70-3.77 (1H, m), 3.57-3.60 (1H, m), 2.98-3.29 (5H, m), 2.70 (3H, s), 2.53-2.64 (2H, m), 2.28-2.48 (2H, m), 2.09-2.23 (2H, m).

实施例 21 化合物 21 的合成路线



化合物 21-b 的合成

往反应瓶中加入 **12-c** (600mg, 1.24mmol), 3-二甲氨基-1-丙醇 (256mg, 2.48mmol), 甲苯 (10mL), THF (2mL)。混合物用 N_2 置换, 降温至 $0^\circ C$, 加入叔丁醇钠 (238mg, 2.48mmol), 室温反应 6 小时。反应液过柱纯化 (流动相: DCM/MeOH 10/0 到 10/2), 得到化合物 **21-b** (360mg, 50%)。LC-MS (ESI): m/z 458.3 ($M+H$)⁺.

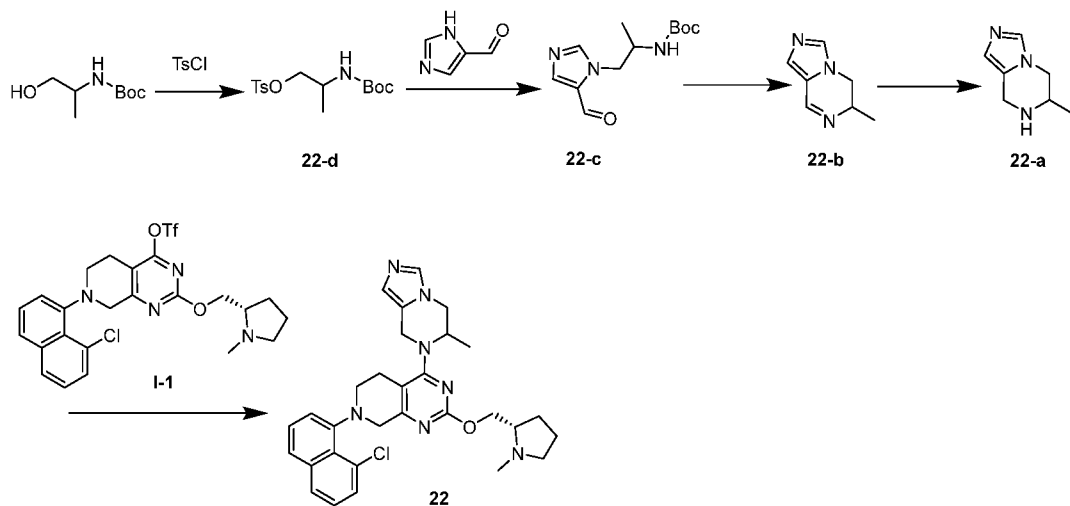
化合物 21-a 的合成

往反应瓶中加入 **21-b** (360mg, 0.78mmol), DCM (10mL), 三氟乙酸 (3mL)。室温反应 5 小时。反应液浓缩, 加入碳酸氢钠水溶液调至碱性, 用 DCM/MeOH (10/2) 溶液萃取。合并有机相, 饱和 NaCl 洗, 无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 蒸干, 过柱纯化 (流动相: DCM/MeOH 10/0 到 10/2), 得到化合物 **21-a** (200mg, 64%)。LC-MS (ESI): m/z 358.3 ($M+H$)⁺.

化合物 21 的合成

往反应瓶中加入 **21-a** (100mg, 0.28mmol), 1-氯-8-溴萘 (94mg, 0.39mmol), 甲苯 (10mL), 碳酸铯 (273mg, 0.84mmol), $Pd_2(dba)_3$ (26mg, 0.03mmol), RuPhos (26mg, 0.06mmol)。反应液用 N_2 置换, 在 $100^\circ C$ 反应过夜。反应液浓缩, 加 DMF 溶解, 过滤, 通过 PREP-HPLC 分离纯化, 得到化合物 **21** (11mg, 8%) 为黄色固体。LC-MS (ESI): m/z 518.0 ($M+H$)⁺; 1H NMR (400MHz, DMSO): δ 7.92 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 7.74 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 7.16 (1H, s), 7.58 (1H, d, $J=6.0$ Hz), 7.53 (1H, t, $J=8.0$ Hz), 7.44 (1H, t, $J=8.0$ Hz), 7.34 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 6.78 (1H, s), 4.72 (2H, q, $J=15.6$ Hz), 4.24-4.15 (5H, m), 4.03-3.99 (1H, q), 3.76 (1H, d), 3.69-3.63 (1H, m), 3.50 (1H, d), 3.21-3.07 (2H, m), 2.60 (1H, d, $J=14.8$ Hz), 2.32 (2H, t, $J=7.2$ Hz), 2.13 (6H, s), 1.80 (2H, m, $J=6.8$ Hz).

实施例 22 化合物 22 的合成路线



化合物 **22-d** 的合成

往反应瓶中加入 N-Boc-DL 丙氨酸(1g, 5.71mmol), 二氯甲烷(20mL), 吡啶(918 μ L, 11.43mmol), 冰浴下分批加入对甲苯磺酰氯(1.19g, 6.29mmol), 氮气中室温搅拌过夜, 次日, 旋干, 过柱纯化(流动相: 乙酸乙酯/石油醚 0/100 到 30/70), 得到化合物 **22-d** (524mg, 28%) 为无色油状物。LC-MS (ESI): $m/z = 352.2$ ($M+Na$)⁺.

化合物 **22-c** 的合成

往反应瓶中加入 **22-d** (524mg, 1.59mmol), DMF (10mL), 4-咪唑甲醛(153mg, 1.59mmol) 和碳酸钾(439mg, 3.18mmol), 氮气中 50°C 搅拌过夜。次日, 用水淬灭, 乙酸乙酯萃取 (30mL*4), 有机相旋干, 过柱纯化(流动相: 甲醇/二氯甲烷 0/100 到 10/90), 得到化合物 **22-c** (68mg, 17%) 为白色固体。LC-MS (ESI): $m/z = 254.2$ ($M+H$)⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.75(1H, s), 7.80(1H, s), 7.66(1H, s), 4.58(1H, d, $J=8.4$ Hz), 4.52-4.43(1H, m), 4.37-4.22(1H, m), 4.06-3.92(1H, m), 1.36(9H, s), 1.20(3H, d, $J=6.8$ Hz).

化合物 **22-b** 的合成

往反应瓶中加入 **22-c** (68mg, 0.27mmol), 二氯甲烷 (10mL) 和三氟乙酸 (1mL), 氮气中室温搅拌 1 小时, 旋干, 得到化合物 **22-b** (粗品) 为油状物, 该化合物未经纯化直接用于下一步反应。LC-MS (ESI): $m/z = 136.1$ ($M+H$)⁺.

化合物 **22-a** 的合成

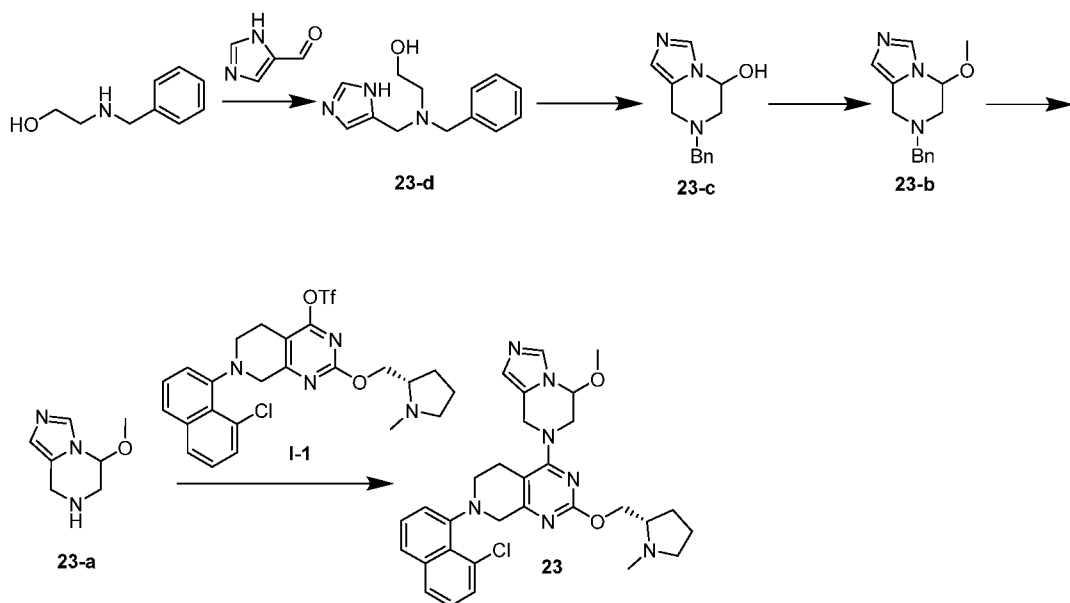
往反应瓶中加入 **22-b** (粗品), 甲醇 (10mL), 冰浴下缓慢加入氰基硼氢化钠 (34mg, 0.54mmol), 并在该温度下搅拌 30 分钟, 旋干, 过柱纯化(流动相: 氨甲醇/二氯甲烷 0/100 到 10/90), 得到化合物 **22-a** (26mg, 2 步 70%) 为白色固体。LC-MS (ESI): $m/z = 138.1$ ($M+H$)⁺.

化合物 **22** 的合成

往反应瓶中加入 **I-1** (30mg, 0.054mmol), DMF (2mL), **22-a** (26mg, 0.19mmol) 和 DIPEA (0.5mL), 氮气中室温搅拌过夜, 次日, 反应液直接 HPLC 制备(碳酸氢铵), 冻干, 得到化合物 **22** (6mg, 20%) 为灰色固体。LC-MS (ESI): $m/z = 544.0$ ($M+H$)⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.80-7.71(1H, m), 7.66-

7.56(1H, m), 7.53(1H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 7.50-7.37(2H, m), 7.34(1H, t, $J=8\text{Hz}$), 7.26-7.13(1H, m), 6.89(1H, d, $J=10.4\text{Hz}$), 5.02-4.66(2H, m), 4.53-4.32(3H, m), 4.25-4.08(1H, m), 4.07-3.93(1H, m), 3.78(1H, d, $J=17.2\text{Hz}$), 3.64-3.44(1H, m), 3.39-3.20(1H, m), 3.14-3.02(2H, m), 2.98-2.83(1H, m), 2.72-2.62(1H, m), 2.61-2.52(1H, m), 2.48(3H, s), 2.33-2.21(1H, m), 2.12-1.98(1H, m), 1.89-1.79(1H, m), 1.41-1.21(5H, m).

实施例 23 化合物 23 的合成路线



化合物 23-d 的合成

往反应瓶中加入 N-苄基乙醇胺 (1.32g, 8.75mmol), 四氢呋喃 (15mL), 甲醇 (15mL), 4-咪唑甲醛 (700mg, 7.29mmol) 和 4A 分子筛, 氮气中室温搅拌过夜, 次日, 加入硼氢化钠 (415mg, 10.94mmol), 搅拌 1 小时, 过滤, 旋干, 过柱纯化 (流动相: 氨甲醇/二氯甲烷 0/100 到 6/94), 得到化合物 23-d (1.5g, 89%) 为无色胶状物。LC-MS (ESI): $m/z = 232.2 (M+H)^+$.

化合物 23-c 的合成

往反应瓶中加入 23-d (100mg, 0.43mmol), 二氯甲烷 (20mL) 和 Dess-Martin 氧化剂 (183mg, 0.43mmol), 氮气中室温搅拌过夜。次日, 补加 Dess-Martin 氧化剂 (100mg, 0.24mmol), 室温搅拌 30 分钟, 加入饱和亚硫酸钠溶液和饱和碳酸氢钠溶液, 搅拌 10 分钟, 二氯甲烷萃取 (30mL*4), 有机相旋干, 过柱纯化 (流动相: 甲醇/二氯甲烷 0/100 到 10/90), 得到化合物 23-c (45mg, 45%) 为白色固体。LC-MS (ESI): $m/z = 230.1 (M+H)^+$.

化合物 23-b 的合成

往反应瓶中加入 23-c (45mg, 0.20mmol), 四氢呋喃 (10mL), 冰浴下加入钠氢 (12mg, 0.29mmol), 该温度下搅拌 30 分钟, 滴加碘甲烷 (48 μ L, 0.77mmol), 冰浴下搅拌 1 小时, 用水淬灭, 二氯甲烷萃取 (30mL*3), 旋干, 过柱纯化 (流动相: 甲醇/二氯甲烷 0/100 到 3/97), 得到化合物 23-b (10mg, 21%) 为浅棕色固体。LC-MS (ESI): $m/z = 244.1 (M+H)^+$.

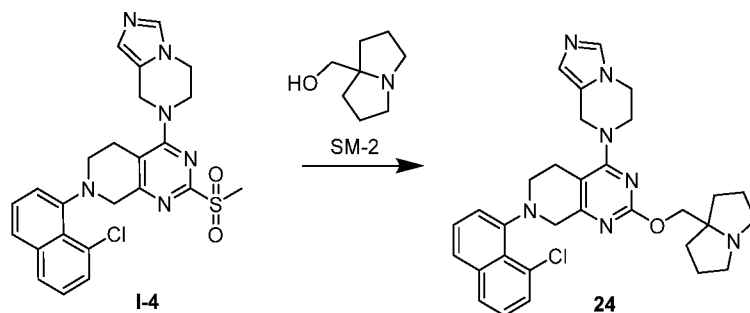
化合物 23-a 的合成

往反应瓶中加入 **23-b** (10mg, 0.041mmol), 甲醇(15mL), 5 滴 4M 的盐酸甲醇溶液和钯碳(30mg), 氢气置换三次, 室温搅拌 3 小时, 过滤, 室温旋干, 加入 10mL 二氯甲烷和 1mL 三乙胺, 旋干, 得到化合物 **23-a** (粗品) 为白色固体, 该化合物未经纯化直接用于下一步反应。LC-MS (ESI): $m/z = 154.2$ (M+H)⁺.

化合物 **23** 的合成

往反应瓶中加入 **I-1** (20mg, 0.036mmol), DMF (2mL), **23-a** (粗品) 和 DIPEA (0.5mL), 氮气中室温搅拌过夜, 次日, 反应液直接 HPLC 制备 (碳酸氢铵), 冻干, 得到化合物 **23** (2mg, 10%) 为灰色固体。LC-MS (ESI): $m/z = 560.0$ (M+H)⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.75(1H, d, $J=8$ Hz), 7.68(1H, s), 7.61(1H, d, $J=7.6$ Hz), 7.52(1H, d, $J=7.6$ Hz), 7.44(1H, t, $J=8$ Hz), 7.33(1H, t, $J=8$ Hz), 7.25-7.18(1H, m), 6.93(1H, s), 5.47-5.32(1H, m), 4.98-4.87(1H, m), 4.57(1H, d, $J=16$ Hz), 4.51-4.30(2H, m), 4.28-4.13(1H, m), 4.12-4.02(0.5H, m), 3.91-3.81(1H, m), 3.68-3.44(5H, m), 3.33-3.23(0.5H, m), 3.21-3.00(3H, m), 2.95-2.84(1H, m), 2.82-2.67(1H, m), 2.64-2.47(3H, m), 2.40-2.24(1H, m), 2.15-2.00(1H, m), 1.92-1.73(3H, m).

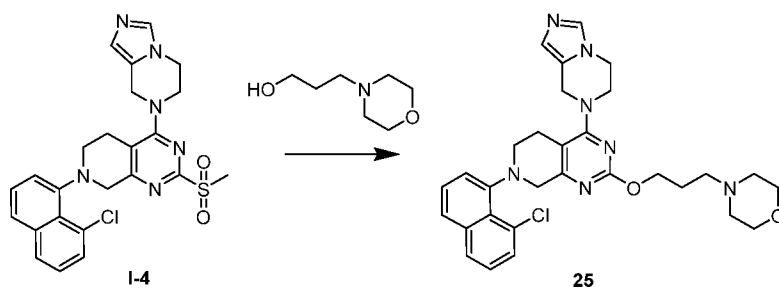
实施例 **24** 化合物 **24** 的合成路线



化合物 **24** 的合成

冰浴下, 往 **I-4** (50mg, 0.1mmol) 和 **SM-2** (29mg, 0.20mmol) 的甲苯 (10mL) 溶液中加入叔丁醇钠 (19mg, 0.20mmol)。加毕, 反应液在冰浴下搅拌 10 分钟。反应结束后, 减压浓缩, 用乙酸乙酯稀释, 水洗, 饱和食盐水洗, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 旋干得到棕色油状物。粗品经快速分离柱纯化 (流动相: 二氯甲烷/氨甲醇 (5%) 1/0 到 10/1) 得到化合物 **24** (25mg, 45%) 为白色固体。LC-MS (ESI): $m/z = 556.2$ (M+H)⁺; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.75 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.61 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.52 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 7.48 (1H, s), 7.43 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.33 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.21 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 6.89 (1H, s), 4.69-4.80 (2H, m), 4.43 (1H, d, $J = 18.0$ Hz), 4.25-4.35 (1H, m), 4.02-4.23 (4H, m), 3.88 (1H, d, $J = 18.0$ Hz), 3.67-3.77 (1H, m), 3.51-3.61 (1H, m), 3.07-3.25 (4H, m), 2.52-2.74 (3H, m), 2.05-2.18 (2H, m), 1.81-1.96 (4H, m), 1.62-1.75 (2H, m).

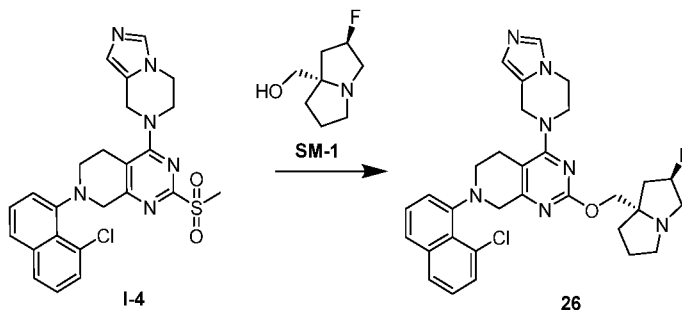
实施例 **25** 化合物 **25** 的合成路线



化合物 25 的合成

冰浴下，往 **I-4** (50mg, 0.1mmol) 和 3-(4-吗啉)-1-丙醇 (29mg, 0.20mmol) 的甲苯 (10mL) 溶液中加入叔丁醇钠 (19mg, 0.20mmol)。加毕，反应液在冰浴下搅拌 10 分钟。反应结束后，减压浓缩，用乙酸乙酯稀释，水洗，饱和食盐水洗，无水 Na_2SO_4 干燥，过滤，旋干得到棕色油状物。粗品经快速分离柱纯化（流动相：二氯甲烷/氨甲醇 (5%) 1/0 到 10/1）得到化合物 **25** (30mg, 53%) 为白色固体。LC-MS (ESI): m/z 560.3 ($M+H$)⁺; ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 7.76 (1H, d, $J = 8.0\text{Hz}$), 7.62 (1H, d, $J = 7.6\text{Hz}$), 7.53 (1H, dd, $J = 7.2, 1.2\text{Hz}$), 7.49 (1H, s), 7.44 (1H, t, $J = 8.0\text{Hz}$), 7.34 (1H, t, $J = 8.0\text{Hz}$), 7.23 (1H, d, $J = 7.2\text{Hz}$), 6.89 (1H, s), 4.68-4.79 (2H, m), 4.42 (1H, d, $J = 17.6\text{Hz}$), 4.35-4.38 (2H, m), 4.27-4.35 (1H, m), 4.14-4.20 (1H, m), 4.03-4.10 (1H, m), 3.79-3.87 (2H, m), 3.68-3.74 (6H, m), 3.54-3.59 (1H, m), 3.12-3.23 (1H, m), 2.54-2.65 (6H, m), 1.94-2.04 (1H, m), 1.71-1.77 (1H, m).

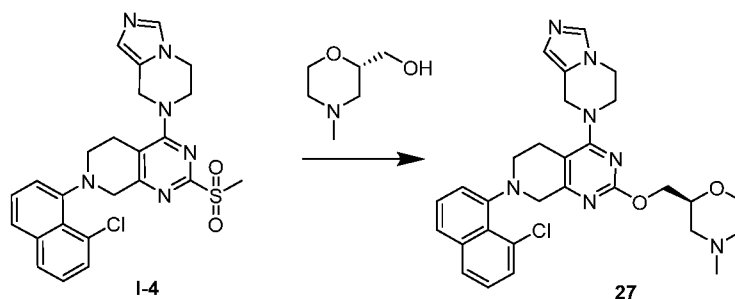
实施例 26 化合物 26 的合成路线



化合物 26 的合成

往反应瓶中加入 **I-4** (50mg, 0.10mmol), **SM-1** (32mg, 0.20mmol), 叔丁醇钠 (20mg, 0.20mmol), 甲苯 (15mL)。反应液用 N_2 置换，在 0°C 下搅拌 3 小时。将反应液直接倒入硅胶柱上柱层析（洗脱剂二氯甲烷：胺甲醇=100; 10:1）得到化合物 **26** (19mg, 33%) 为白色固体。LC-MS (ESI): m/z 574.3 ($M+H$)⁺; ^1H NMR (400MHz, $\text{MeOD}-d_4$): δ 7.82 (1H, dd, $J_1 = 1.2\text{Hz}, J_2 = 8.0\text{Hz}$), 7.68 (1H, d, $J = 7.6\text{Hz}$), 7.64 (1H, s), 7.53 (1H, dd, $J_1 = 1.2\text{Hz}, J_2 = 7.2\text{Hz}$), 7.49 (1H, t, $J = 8.0\text{Hz}$), 7.37 (1H, t, $J = 7.6\text{Hz}$), 7.32 (1H, d, $J = 7.2\text{Hz}$), 6.85 (1H, s), 5.27 (1H, d, $J = 54.0\text{Hz}$), 4.80 (1H, t, $J = 15.2\text{Hz}$), 4.01-4.40 (6H, m), 3.55-3.81 (3H, m), 3.10-3.31 (5H, m), 2.90-3.03 (1H, m), 2.70 (1H, d, $J = 14.4\text{Hz}$), 1.80-2.38 (7H, m).

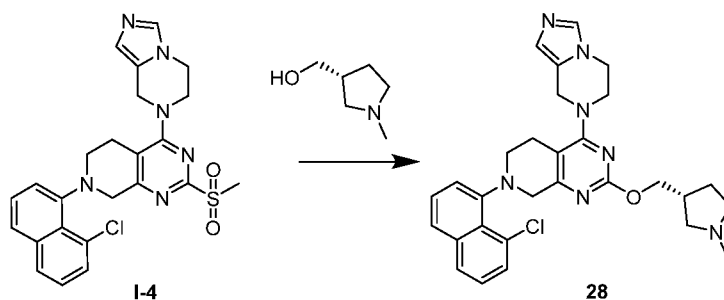
实施例 27 化合物 27 的合成路线



化合物 27 的合成

往反应瓶中加入 **I-4** (50mg, 0.10mmol), (S)-4-甲基-2-羟甲基-吗啉 (32mg, 0.24mmol), 叔丁醇钠 (20mg, 0.20mmol), 甲苯 (15mL)。反应液用 N_2 置换, 在 $0^\circ C$ 下搅拌 3 小时。将反应液直接倒入硅胶柱上柱层析 (洗脱剂二氯甲烷: 胺甲醇=100: 10:1) 得到化合物 **27** (25mg, 46%) 为白色固体。LC-MS (ESI): m/z 546.3 ($M+H$)⁺; 1H NMR (400MHz, $MeOD-d_4$): δ 7.83 (1H, dd, $J_1 = 1.2Hz$, $J_2 = 8.0Hz$), 7.67 (1H, d, $J = 8.4Hz$), 7.65 (1H, s), 7.53 (1H, dd, $J_1 = 0.8Hz$, $J_2 = 7.6Hz$), 7.48 (1H, t, $J = 8.0Hz$), 7.36 (1H, t, $J = 7.6Hz$), 7.31 (1H, d, $J = 7.6Hz$), 6.86 (1H, s), 4.79 (2H, t, $J = 17.2Hz$), 4.10-4.45 (6H, m), 3.41-3.96 (6H, m), 3.11-3.33 (2H, m), 2.91 (1H, d, $J = 11.6Hz$), 2.73 (1H, d, $J = 11.2Hz$), 2.68 (1H, d, $J = 15.2Hz$), 2.33 (3H, s), 2.10-2.24 (1H, m), 2.02-2.16 (1H, m).

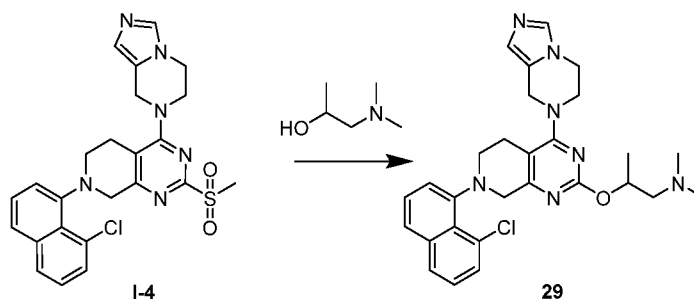
实施例 28 化合物 28 的合成路线



化合物 28 的合成

冰浴下, 往 **I-4** (50mg, 0.1mmol) 和 (3R)-1-甲基-3-吡咯烷甲醇 (23mg, 0.20mmol) 的甲苯 (10mL) 溶液中加入叔丁醇钠 (19mg, 0.20mmol)。加毕, 反应液在冰浴下搅拌 10 分钟。反应结束后, 减压浓缩, 用乙酸乙酯稀释, 水洗, 饱和食盐水洗, 无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 旋干得到棕色油状物。粗品经快速分离柱纯化 (流动相: 二氯甲烷/氨甲醇 (5%) 1/0 到 10/1) 得到化合物 **28** (30mg, 56%) 为白色固体。LC-MS (ESI): m/z 530.3 ($M+H$)⁺; 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 7.76 (1H, d, $J = 8.0Hz$), 7.62 (1H, d, $J = 8.0Hz$), 7.52 (1H, d, $J = 7.2Hz$), 7.49 (1H, s), 7.44 (1H, t, $J = 8.0Hz$), 7.34 (1H, t, $J = 7.2Hz$), 7.22 (1H, d, $J = 7.6Hz$), 6.89 (1H, s), 4.69-4.79 (2H, m), 4.42 (1H, d, $J = 18.0Hz$), 4.26-4.34 (3H, m), 4.15-4.21 (1H, m), 4.04-4.10 (1H, m), 3.85 (1H, d, $J = 17.6Hz$), 3.70-3.76 (1H, m), 3.54-3.59 (1H, m), 3.12-3.23 (2H, m), 2.65-3.08 (5H, m), 2.57-2.64 (1H, m), 2.51 (3H, s), 2.14-2.21 (1H, m), 1.71-1.84 (1H, m).

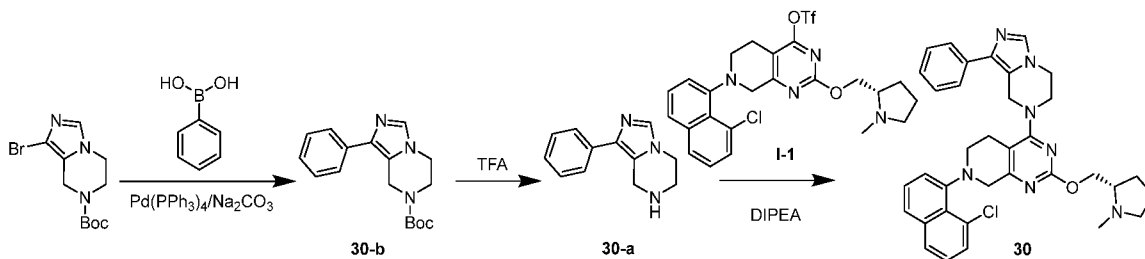
实施例 29 化合物 29 的合成路线



化合物 29 的合成

冰浴下，往 **I-4** (50mg, 0.1mmol) 和 1,2-二甲氨基-2-丙醇 (21mg, 0.20mmol) 的甲苯 (10mL) 溶液中加入叔丁醇钠 (19mg, 0.20mmol)。加毕，反应液在冰浴下搅拌 10 分钟。反应结束后，减压浓缩，用乙酸乙酯稀释，水洗，饱和食盐水洗，无水 Na_2SO_4 干燥，过滤，旋干得到棕色油状物。粗品经快速分离柱纯化（流动相：二氯甲烷/氨甲醇 (5%) 1/0 到 10/1）得到化合物 **29** (35mg, 67%) 为白色固体。LC-MS (ESI): m/z 518.3 ($M+H$)⁺; ¹H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 7.76 (1H, d, $J = 8.0\text{Hz}$), 7.61 (1H, d, $J = 8.0\text{Hz}$), 7.53 (1H, d, $J = 7.6\text{Hz}$), 7.48 (1H, s), 7.44 (1H, t, $J = 8.0\text{Hz}$), 7.34 (1H, t, $J = 8.0\text{Hz}$), 7.23 (1H, d, $J = 7.2\text{Hz}$), 6.88 (1H, s), 5.28-5.41 (1H, m), 4.68-4.78 (2H, m), 4.41 (1H, d, $J = 17.6\text{Hz}$), 4.25-4.32 (1H, m), 4.14-4.19 (1H, m), 4.01-4.09 (1H, m), 3.84 (1H, dd, $J = 18.0, 8.4\text{Hz}$), 3.67-3.75 (1H, m), 3.54-3.60 (1H, m), 3.12-3.22 (2H, m), 2.69-2.76 (1H, m), 2.54-2.61 (1H, m), 2.41-2.47 (1H, m), 2.33 (6H, d, $J = 6.8\text{Hz}$), 1.36 (3H, t, $J = 6.0\text{Hz}$).

实施例 30 化合物 30 的合成路线



化合物 30-b 的合成

往反应瓶中加入 1-溴-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-甲酸叔丁酯 (100mg, 0.33mmol)，苯硼酸 (81mg, 0.66mmol)，四(三苯基膦)钯 (19mg, 0.0165mmol)，碳酸钠 (70mg, 0.66mmol)，1,4-二氧六环 (10mL) 和水 (2mL)。混合物用 N_2 置换，在 90°C 搅拌过夜。次日，反应液冷至室温，用乙酸乙酯和水稀释。有机相分开，无水 Na_2SO_4 干燥，过滤，旋干，过柱纯化（流动相：二氯甲烷：甲醇 = 10:1/二氯甲烷，0-100%）得到化合物 **30-b** (78mg, 79%) 为黄色固体。LC-MS (ESI): m/z 300.2 ($M+H$)⁺.

化合物 30-a 的合成

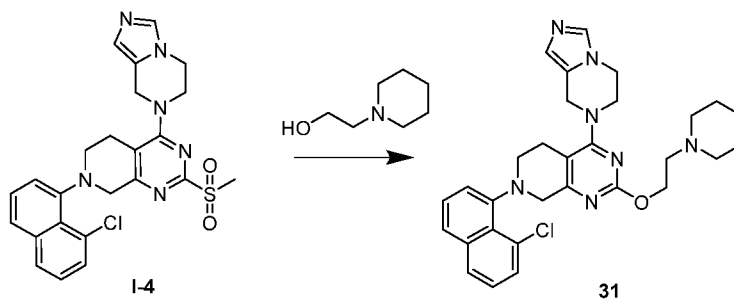
在室温下往 **30-b** (78mg, 0.26mmol) 的二氯甲烷 (6mL) 溶液中加入三氟乙酸 (2mL)，混合物在室温下搅拌过夜，旋干，加入碳酸氢钠水溶液调节 pH 值为碱性，用乙酸乙酯萃取。有机相用无水

Na₂SO₄干燥,过滤,旋干即得到粗品化合物 **30-a**(48mg, 92%)为黄色固体。LC-MS (ESI): m/z 200.1(M+H)⁺.

化合物 **30** 的合成

往反应瓶中加入 **I-1** (20mg, 0.036mmol), **30-a** (14mg, 0.072mmol), N,N-二异丙基乙胺 (14mg, 0.108mmol) 和 DMF (3mL)。混合物在室温下反应 1 小时,反应完全后,反应液直接经 Pre-HPLC 制备纯化得到化合物 **30** (15.8mg, 73%) 为白色固体。LC-MS (ESI): m/z 606.3 (M+H)⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.76(1H, d, *J*=7.6Hz), 7.66(2H, d, *J*=7.6Hz), 7.63(1H, d, *J*=4.8Hz), 7.58(1H, s), 7.53(1H, d, *J*=7.2Hz), 7.47-7.40 (3H, m), 7.34(1H, t, *J*=8Hz), 7.27-7.21 (2H, m), 4.97(2H, s), 4.47-4.40 (2H, m), 4.38-4.32 (1H, m), 4.26-4.16 (2H, m), 4.15-4.09 (1H, m), 3.90-3.84 (1H, m), 3.82-3.72 (1H, m), 3.61-3.54 (1H, m), 3.43-3.19 (2H, m), 3.18-3.10 (2H, m), 2.72-2.57 (3H, m), 2.50(3H, s), 2.31(2H, q, *J*=8.4Hz), 2.10-2.04(1H, m).

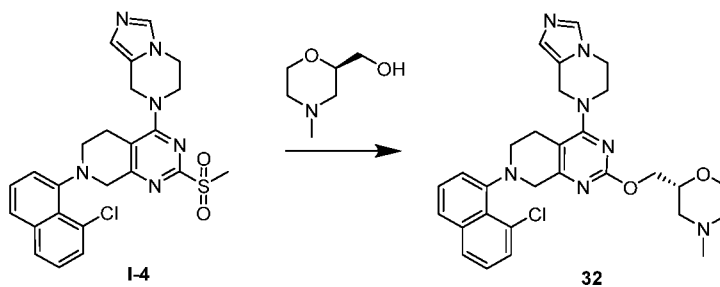
实施例 **31** 化合物 **31** 的合成路线



化合物 **31** 的合成

往反应瓶中加入 **I-4** (50mg, 11.65mmol), N-羟乙基哌啶 (32mg, 0.25mmol), 叔丁醇钠 (20mg, 0.20mmol), 甲苯 (15mL)。反应液用 N₂ 置换,在 0°C 下搅拌 3 小时。将反应液直接倒入硅胶柱上柱层析(洗脱剂二氯甲烷:胺甲醇=100:1 至 10:1)得到化合物 **31** (14mg, 26%) 为白色固体。LC-MS (ESI): m/z 544.2 (M+H)⁺; ¹H NMR (400MHz, MeOD-*d*₄): δ 8.93 (1H, s), 7.84 (1H, d, *J* = 8.0Hz), 7.71 (1H, d, *J* = 8.0Hz), 7.45-7.60 (3H, m), 7.30-7.43 (2H, m), 5.08 (1H, d, *J* = 16.4Hz), 4.94 (1H, d, *J* = 16.8Hz), 4.66-4.80 (2H, m), 4.40-4.65 (2H, m), 4.37 (2H, d, *J* = 17.6Hz), 3.90-4.00 (1H, m), 3.78 (1H, d, *J* = 18.0Hz), 3.50-3.78(5H, m), 2.93-3.40 (4H, m), 2.76 (1H, d, *J* = 14.8Hz), 1.80-2.04 (5H, m), 1.42-1.76 (1H, m).

实施例 **32** 化合物 **32** 的合成路线

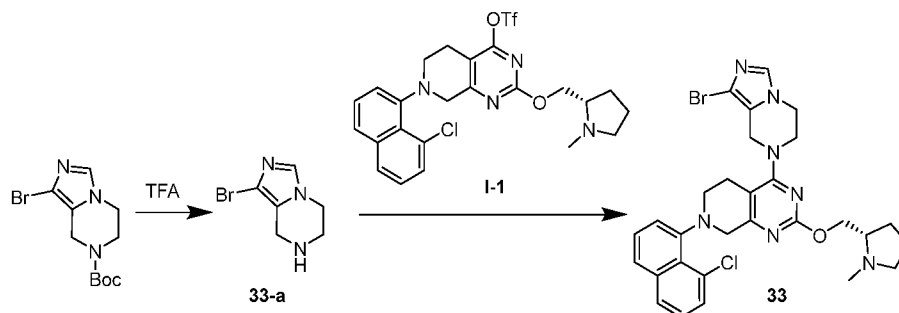


化合物 **32** 的合成

往反应瓶中加入 **I-4** (50mg, 11.65mmol), (R)-4-甲基-2-羟甲基-吗啉 (32mg, 0.24mmol), 叔丁

醇钠 (20mg, 0.20mmol), 甲苯 (15mL)。反应液用 N_2 置换, 在 $0^\circ C$ 下搅拌 3 小时。将反应液直接倒入硅胶柱上柱层析 (洗脱剂二氯甲烷: 胺甲醇=100: 10:1) 得到化合物 **32** (25mg, 46%) 为白色固体。LC-MS (ESI): m/z 546.3 ($M+H$)⁺; 1H NMR (400MHz, $MeOD-d_4$): δ 7.81 (1H, d, $J=8.0Hz$), 7.67 (1H, d, $J=7.2Hz$), 7.64 (1H, s), 7.52 (1H, d, $J=7.2Hz$), 7.48 (1H, t, $J=8.0Hz$), 7.36 (1H, t, $J=8.0Hz$), 7.31 (1H, d, $J=7.6Hz$), 6.85 (1H, s), 4.79 (2H, t, $J=19.6Hz$), 4.10-4.45 (6H, m), 3.41-3.96 (6H, m), 3.11-3.33 (2H, m), 2.89 (1H, d, $J=11.6Hz$), 2.71 (1H, d, $J=10.0Hz$), 2.67 (1H, d, $J=15.6Hz$), 2.31 (3H, s), 2.10-2.24 (1H, m), 2.00-2.10 (1H, m).

实施例 33 化合物 33 的合成路线



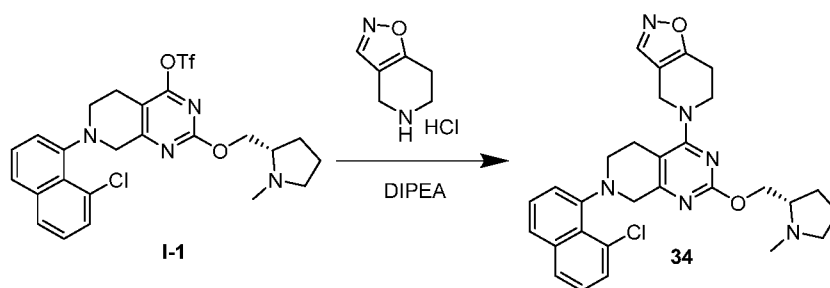
化合物 33-a 的合成

在室温下往 1-溴-5,6-二氢咪唑并[1,5- α]吡嗪-7(8H)-甲酸叔丁酯 (30mg, 0.1mmol) 的二氯甲烷 (5mL) 溶液中加入三氟乙酸 (1mL), 混合物在室温下搅拌过夜, 旋干, 加入碳酸氢钠水溶液调节 pH 值为碱性, 用乙酸乙酯萃取。有机相用无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 旋干即得到粗品化合物 **33-a** (16mg, 80%) 为黄色固体。LC-MS (ESI): m/z 202.0 ($M+H$)⁺.

化合物 33 的合成

往反应瓶中加入 **I-1** (30mg, 0.054mmol), **33-a** (16mg, 0.081mmol), N,N -二异丙基乙胺 (21mg, 0.162mmol) 和 DMF (3mL)。混合物在室温下反应 1 小时, 反应完全后, 反应液直接经 Pre-HPLC 制备纯化得到化合物 **33** (17.5mg, 53%) 为白色固体。LC-MS (ESI): m/z 610.1 ($M+H$)⁺; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.76 (1H, dd, $J=8.4Hz, 1.2Hz$), 7.62 (1H, d, $J=7.6Hz$), 7.53 (1H, dd, $J=7.6Hz, 1.2Hz$), 7.46 (1H, d, $J=8Hz$), 7.13 (1H, s), 7.34 (1H, t, $J=8Hz$), 7.23 (1H, d, $J=7.2Hz$), 4.69-4.57 (2H, m), 4.49-4.41 (2H, m), 4.33-4.25 (1H, m), 4.22-4.06 (3H, m), 3.87 (1H, dd, $J=18Hz, 2.8Hz$), 3.73-3.64 (1H, m), 3.62-3.54 (1H, m), 3.28-3.10 (3H, m), 2.78-2.69 (1H, m), 2.61 (1H, d, $J=14Hz$), 2.52 (3H, d, $J=0.8Hz$), 2.32 (1H, dd, $J=16.4Hz, 8.8Hz$), 2.14-2.07 (1H, m), 1.92-1.73 (3H, m).

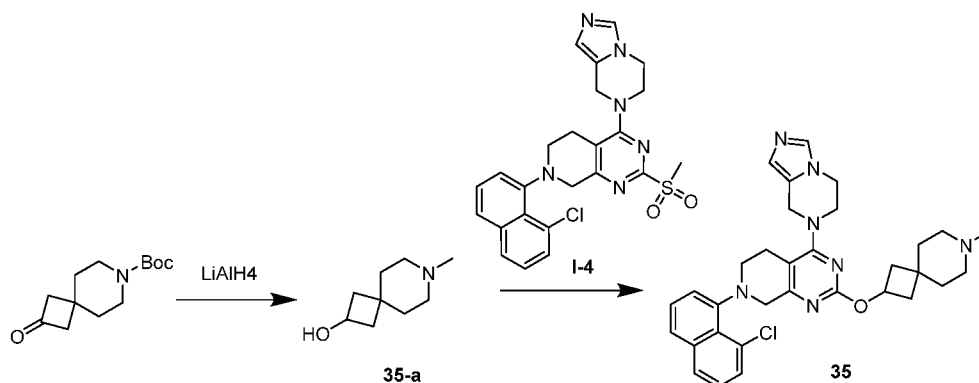
实施例 34 化合物 34 的合成路线



化合物 34 的合成

往反应瓶中加入 **I-1** (30mg, 0.054mmol), 4,5,6,7-四氢异恶唑并[4,5-c]吡啶盐酸盐 (13mg, 0.081mmol), N,N-二异丙基乙胺 (21mg, 0.162mmol) 和 DMF (3mL)。混合物在室温下反应 1 小时, 反应完全后, 反应液直接经 Pre-HPLC 制备纯化得到化合物 **34** (21.6mg, 76%) 为白色固体。LC-MS (ESI): m/z 531.2 (M+H)⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.17(1H, s), 7.76(1H, dd, $J=8$ Hz, 0.8Hz), 7.62(1H, dd, $J=8$ Hz, 0.8Hz), 7.53(1H, dd, $J=8$ Hz, 1.6Hz), 7.45(1H, t, $J=8$ Hz), 7.34(1H, t, $J=8$ Hz), 7.23(1H, dd, $J=7.6$ Hz, 0.4Hz), 4.57-4.39 (4H, m), 4.22-4.15 (1H, m), 4.11-4.03 (1H, m), 3.87(1H, d, $J=17.6$ Hz), 3.61-3.41 (2H, m), 3.23-3.10 (4H, m), 3.00-2.91 (1H, m), 2.77-2.67 (1H, m), 2.61-2.54 (1H, m), 2.51(3H, d, $J=1.2$ Hz), 2.31 (1H, dd, $J=16.8$ Hz, 8.8Hz), 2.14-2.07 (1H, m), 1.90-1.72 (3H, m).

实施例 35 化合物 35 的合成路线



化合物 35-a 的合成

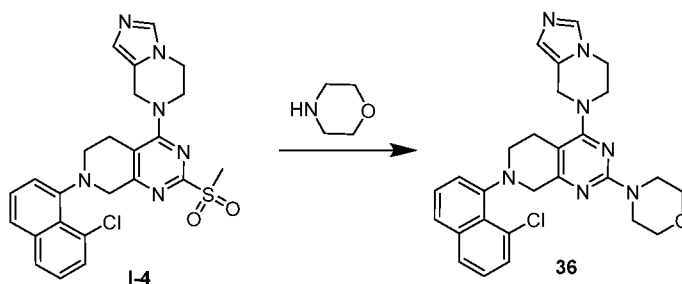
冰浴下, 将化合物 2-氧代-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸叔丁酯 (280mg, 1.17mmol) 溶解在 THF (10mL) 中, 然后加入 LiAlH₄ (2.5M, 0.7mL, 1.75mmol), 混合物缓慢升至室温, 搅拌过夜。反应结束后加入 Na₂SO₄·10H₂O 小心淬灭反应, 过滤, 浓缩滤液得到 **35-a** (150mg, 70%) 为蜡状白色固体。LC-MS (ESI): m/z 156.3 (M+H)⁺.

化合物 35 的合成

冰浴下, 往 **I-4** (50mg, 0.1mmol) 和 **35-a** (31mg, 0.20mmol) 的甲苯 (10mL) 溶液中加入叔丁醇钠 (19mg, 0.20mmol)。加毕, 反应液在冰浴下搅拌 10 分钟。反应结束后, 减压浓缩, 用乙酸乙酯稀释, 水洗, 饱和食盐水洗, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 旋干得到棕色油状物。粗品经快速分离柱纯化 (流动相: 二氯甲烷/氨甲醇 (5%) 1/0 到 10/1) 得到化合物 **35** (30mg, 52%) 为白色固体。LC-MS

(ESI): m/z 570.3 (M+H)⁺; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.76 (1H, d, J = 8.0Hz), 7.62 (1H, d, J = 7.8Hz), 7.53 (1H, d, J = 7.6Hz), 7.49 (1H, s), 7.43 (1H, t, J = 8.4Hz), 7.34 (1H, t, J = 8.4Hz), 7.23 (1H, d, J = 7.6Hz), 6.89 (1H, s), 5.08-5.15 (1H, m), 4.72 (2H, s), 4.40 (1H, d, J = 18.0Hz), 4.25-4.32 (1H, m), 4.12-4.18 (1H, m), 4.00-4.08 (1H, m), 3.82 (1H, d, J = 17.6Hz), 3.68-3.75 (1H, m), 3.53-3.60 (1H, m), 3.10-3.26 (2H, m), 2.64-3.05 (3H, m), 2.53-2.66 (2H, m), 2.58 (3H, s), 2.36-2.45 (2H, m), 1.99-2.07 (2H, m), 1.71-1.93 (2H, m), 1.25-1.37 (2H, m).

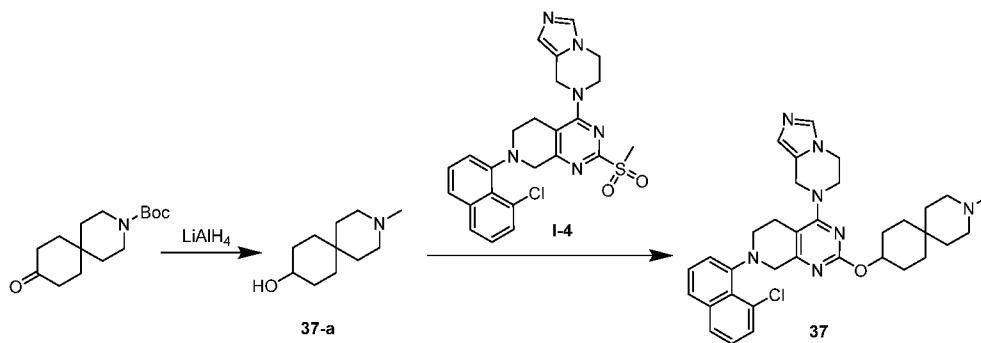
实施例 36 化合物 36 的合成路线



化合物 36 的合成

室温条件下, 往 **I-4** (50mg, 0.1mmol) 的 1,4-二氧六环 (10mL) 溶液中加入吗啉 (88mg, 1.0mmol)。加毕, 反应液加热回流过夜。反应结束后, 减压浓缩, 得到粗品。粗品经 Prep-HPLC 纯化得到化合物 **36** (20mg, 40%) 为白色固体。LC-MS (ESI): m/z 502.2 (M+H)⁺; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.75 (1H, d, J = 8.0Hz), 7.61 (1H, s), 7.60 (1H, d, J = 8.0Hz), 7.52 (1H, d, J = 7.2Hz), 7.43 (1H, t, J = 8.0Hz), 7.33 (1H, t, J = 8.0Hz), 7.22 (1H, d, J = 7.6Hz), 6.91 (1H, s), 4.58-4.73 (2H, m), 4.35 (1H, d, J = 17.2Hz), 4.24-4.32 (1H, m), 4.13-4.22 (1H, m), 3.92-4.02 (1H, m), 3.68-3.82 (9H, m), 3.60-3.69 (1H, m), 3.49-3.58 (1H, m), 3.06-3.18 (2H, m), 2.50-2.62 (1H, m).

实施例 37 化合物 37 的合成路线



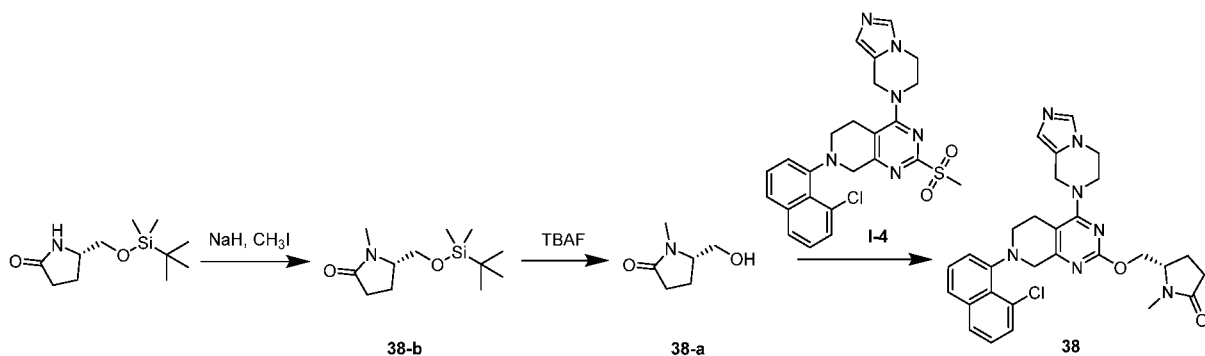
化合物 37-a 的合成

冰浴下, 将化合物 3-BOC-9-氧代-3-氮杂螺[5.5]十一烷 (450mg, 1.68mmol) 溶解在 THF (10mL) 中, 然后加入 LiAlH₄ (2.5M, 1.0mL, 2.52mmol), 混合物缓慢升至室温, 搅拌过夜。反应结束后加入 Na₂SO₄·10H₂O 小心淬灭反应, 过滤, 浓缩滤液得到 **37-a** (250mg, 81%) 为蜡状白色固体。LC-MS (ESI): m/z 184.2 (M+H)⁺.

化合物 37 的合成

冰浴下, 往 **I-4** (50mg, 0.1mmol) 和 **37-a** (37mg, 0.20mmol) 的甲苯 (10mL) 溶液中加入叔丁醇钠 (19mg, 0.20mmol)。加毕, 反应液在冰浴下搅拌 10 分钟。反应结束后, 减压浓缩, 用乙酸乙酯稀释, 水洗, 饱和食盐水洗, 无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 旋干得到棕色油状物。粗品经 Prep-HPLC (酸法) 纯化得到化合物 **37** (20mg, 33%) 为白色固体。LC-MS (ESI): m/z 598.3 (M+H)⁺; ^1H NMR (400MHz, $\text{MeOD}-d_4$): δ 8.94 (1H, s), 7.85 (1H, d, $J = 8.0\text{Hz}$), 7.72 (1H, d, $J = 7.6\text{Hz}$), 7.49-7.56 (3H, m), 7.35-7.41 (2H, m), 5.16-5.23 (1H, m), 5.15 (1H, d, $J = 16.4\text{Hz}$), 5.01 (1H, d, $J = 16.4\text{Hz}$), 4.37-4.62 (3H, m), 4.35 (1H, d, $J = 17.6\text{Hz}$), 3.98-4.06 (1H, m), 3.80 (1H, d, $J = 18.0\text{Hz}$), 3.59-3.67 (1H, m), 3.29-3.42 (3H, m), 3.21-3.29 (1H, m), 3.07-3.19 (2H, m), 2.87 (3H, s), 2.74-2.83 (1H, m), 1.87-2.09 (5H, m), 1.74-1.87 (2H, m), 1.53-1.70 (4H, m), 1.39-1.50 (1H, m).

实施例 38 化合物 38 的合成路线



化合物 38-b 的合成

将化合物 (S)-5-((叔丁基二甲基硅烷氧基)甲基)吡咯烷-2-酮 (1.0g, 4.36mmol) 于 0°C 下加入到氢化钠 (60%, 349mg, 8.72mmol) 的 THF (20mL) 中, 升至常温反应半小时后, 加入碘甲烷 (0.41mL, 6.54mmol)。反应升至常温搅拌 5 小时后, 冰浴下加入饱和氯化铵水溶液淬灭反应, 用乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋干得到化合物 **38-b** (0.9g, 85%) 油状物。LC-MS (ESI): m/z 244.2 (M+H)⁺.

化合物 38-a 的合成

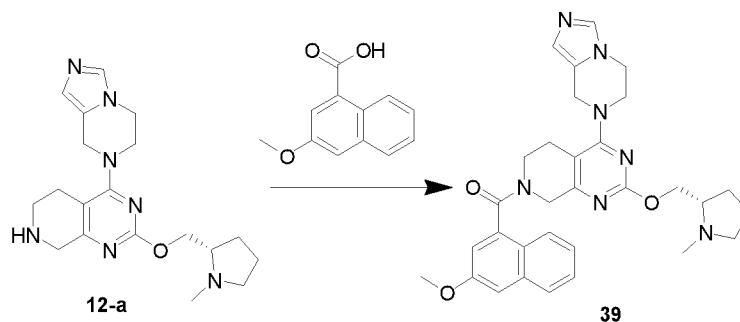
室温下, 往 **38-b** (0.9g, 3.70mmol) 的 THF (10mL) 溶液中加入四丁基氟化铵 (1M in THF, 4.44mL, 4.44mmol)。所得反应液室温搅拌过夜。反应结束后, 浓缩, 粗品通过快速分离柱分离纯化 (流动相: 二氯甲烷/甲醇 1/0 到 10/1), 得到化合物 **38-a** (0.4g, 84%) 为蜡状白色固体。LC-MS (ESI): m/z 130.2 (M+H)⁺.

化合物 38 的合成

冰浴下, 往 **I-4** (50mg, 0.1mmol) 和 **38-a** (26mg, 0.20mmol) 的甲苯 (10mL) 溶液中加入叔丁醇钠 (19mg, 0.20mmol)。加毕, 反应液在冰浴下搅拌 10 分钟。反应结束后, 减压浓缩, 用乙酸乙酯稀释, 水洗, 饱和食盐水洗, 无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 旋干得到棕色油状物。粗品经快速分离柱纯

化（流动相：二氯甲烷/氨甲醇（5%）1/0 到 10/1）得到化合物 **38**（20mg，36%）为白色固体。LC-MS (ESI): m/z 544.2 (M+H)⁺; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.76 (1H, d, J = 7.6Hz), 7.63 (1H, d, J = 7.6Hz), 7.56 (1H, s), 7.53 (1H, d, J = 7.6Hz), 7.45 (1H, t, J = 7.6Hz), 7.34 (1H, t, J = 7.6Hz), 7.23 (1H, d, J = 7.6Hz), 6.91 (1H, s), 4.69-4.80 (2H, m), 4.26-4.47 (4H, m), 4.15-4.24 (1H, m), 4.04-4.13 (1H, m), 3.80-3.92 (2H, m), 3.69-3.76 (1H, m), 3.53-3.62 (1H, m), 3.10-3.27 (2H, m), 2.92 (3H, d, J = 2.4Hz), 2.46-2.67 (2H, m), 2.31-2.40 (1H, m), 2.17-2.27 (1H, m), 1.94-2.07 (1H, m).

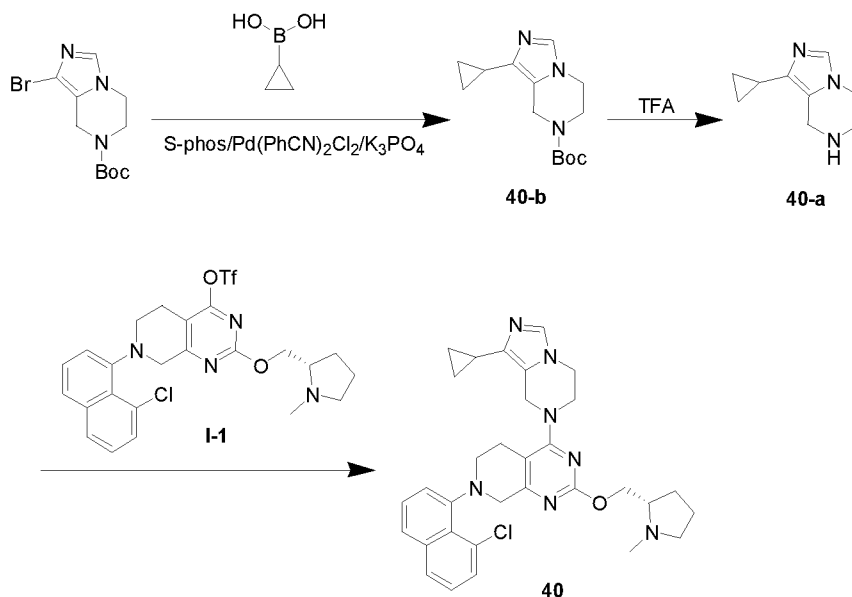
实施例 39 化合物 39 的合成路线



化合物 39 的合成

往反应瓶中加入 **12-a**（50mg，0.14mmol），DMF（2mL），3-甲氧基-1-萘甲酸（68mg，0.34mmol），HATU（129mg，0.34mmol）和 DIPEA（115uL，0.70mmol），氮气中室温搅拌过夜，反应液直接 HPLC 制备（碳酸氢铵），冻干，得到化合物 **39**（5mg，7%）为白色固体。LC-MS (ESI): m/z = 554.0 (M+H)⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.84-7.68 (2H, m), 7.54-7.31 (3H, m), 7.24-7.18 (1H, m), 7.18-7.11 (1H, m), 6.88 (1H, d, J = 22Hz), 5.05-4.85 (1H, m), 4.69 (2H, d, J = 43.2Hz), 4.41-4.04 (5H, m), 4.00-3.88 (4H, m), 3.88-3.79 (1H, m), 3.45-3.32 (1H, m), 2.94-2.85 (1H, m), 2.81-2.37 (5H, m), 2.28-1.75 (5H, m), 1.50-1.39 (2H, m).

实施例 40 化合物 40 的合成路线



化合物 40-b 的合成

往反应瓶中加入 1-溴-5,6-二氢咪唑并[1,5- α]吡嗪-7(8H)-甲酸叔丁酯 (200mg, 0.66mmol), 环丙基硼酸 (114mg, 1.32mmol), 二(氰基苯)二氯化钡 (13mg, 0.033mmol), 2-双环己基膦-2',6'-二甲氧基-1,1'-二联苯 (27mg, 0.066mmol), 磷酸钾 (420mg, 1.98mmol) 和甲苯 (15mL)。混合物用 N_2 置换, 在 120°C 搅拌过夜。次日, 反应液冷至室温, 用乙酸乙酯和水稀释。有机相分开, 无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 旋干, 过柱纯化 (流动相: 二氯甲烷: 甲醇=10:1/二氯甲烷, 0-100%) 得到化合物 **40-b** (120mg, 69%) 为黄色固体。LC-MS (ESI): m/z 264.1 ($M+H$)⁺。

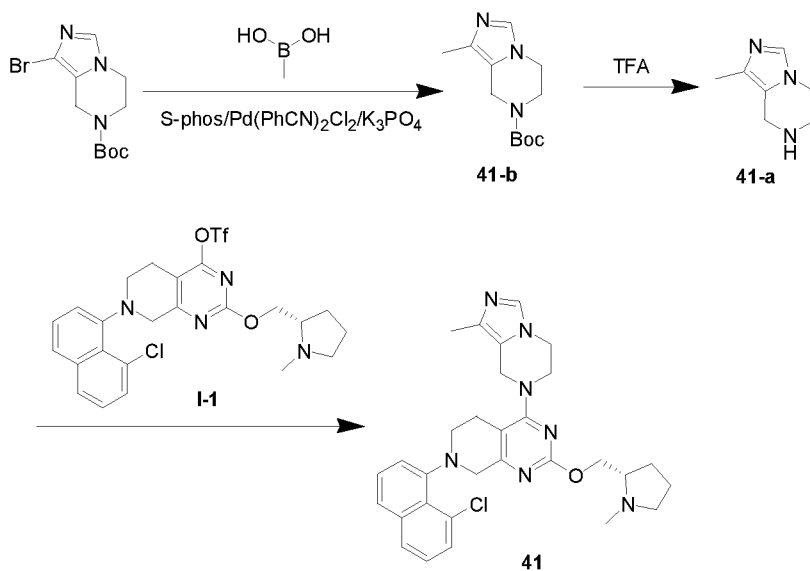
化合物 **40-a** 的合成

在室温下往 **40-b** (120mg, 0.456mmol) 的二氯甲烷 (6mL) 溶液中加入三氟乙酸 (2mL), 混合物在室温下搅拌过夜, 旋干即得到粗品化合物 **40-a** (130mg) 为黄色固体, 无需纯化直接用于下一步反应。LC-MS (ESI): m/z 164.1 ($M+H$)⁺。

化合物 **40** 的合成

往反应瓶中加入 **I-1** (40mg, 0.072mmol), **40-a** (18mg, 0.108mmol), N,N -二异丙基乙胺 (47mg, 0.36mmol) 和 DMF (2mL)。混合物在室温下反应 1 小时, 反应完全后, 反应液直接经 Pre-HPLC 制备纯化得到化合物 **40** (5.2mg, 13%) 为白色固体。LC-MS (ESI): m/z 570.3 ($M+H$)⁺; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.77(1H, d, $J=7.6$ Hz), 7.63(1H, d, $J=8$ Hz), 7.54(1H, d, $J=7.6$ Hz), 7.46(1H, t, $J=8$ Hz), 7.38–7.33 (2H, m), 7.24(1H, t, $J=7.6$ Hz), 4.84–4.68 (2H, m), 4.50–4.41 (2H, m), 4.31–4.03 (4H, m), 3.87(1H, d, $J=17.6$ Hz), 3.74–3.65 (1H, m), 3.62–3.55 (1H, m), 3.28–3.11 (3H, m), 2.80–2.67 (1H, m), 2.62(1H, d, $J=14$ Hz), 2.52(3H, s), 2.37–2.28 (1H, m), 2.14–2.03 (1H, m), 1.92–1.74 (4H, m), 0.85(4H, d, $J=8$ Hz)。

实施例 41 化合物 **41** 的合成路线



化合物 **41-b** 的合成

往反应瓶中加入 1-溴-5,6-二氢咪唑并[1,5- α]吡嗪-7(8H)-甲酸叔丁酯 (200mg, 0.66mmol), 甲基硼酸 (79mg, 1.32mmol), 二(氰基苯)二氯化钡 (13mg, 0.033mmol), 2-双环己基膦-2',6'-二甲氧基-1,1'-

二联苯 (27mg, 0.066mmol), 磷酸钾 (420mg, 1.98mmol) 和甲苯 (10mL)。混合物用 N_2 置换, 在 $120^{\circ}C$ 搅拌过夜。次日, 反应液冷至室温, 用乙酸乙酯和水稀释。有机相分开, 无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 旋干, 过柱纯化 (流动相: 二氯甲烷: 甲醇=10:1/二氯甲烷, 0-100%) 得到化合物 **41-b** (190mg) 为黄色固体。LC-MS (ESI): m/z 238.1 ($M+H$)⁺.

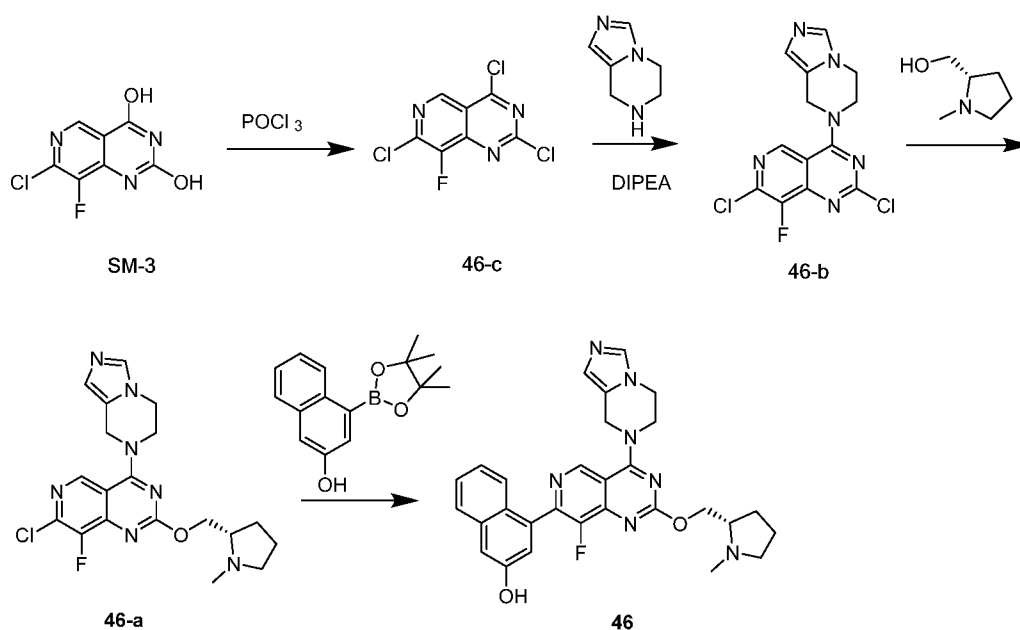
化合物 **41-a** 的合成

在室温下往 **41-b** (190mg, 0.8mmol) 的二氯甲烷 (6mL) 溶液中加入三氟乙酸 (2mL), 混合物在室温下搅拌过夜, 加入水, 用乙酸乙酯萃取, 水相用碳酸氢钠水溶液碱化至 $PH=7\sim 8$, 水相冻干即得到粗品化合物 **41-a** (110mg) 为黄色固体, 无需纯化直接用于下一步反应。LC-MS (ESI): m/z 138.1($M+H$)⁺.

化合物 **41** 的合成

往反应瓶中加入 **I-1** (50mg, 0.09mmol), **41-a** (37mg, 0.27mmol), N,N -二异丙基乙胺 (58mg, 0.45mmol) 和 DMF (3mL)。混合物在室温下反应 1 小时, 反应完全后, 加入水, 用乙酸乙酯萃取。有机相分开, 无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 旋干, 粗品经 Pre-HPLC 制备纯化得到化合物 **41** (12.2mg, 25%) 为白色固体。LC-MS (ESI): m/z 544.3 ($M+H$)⁺; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.76(1H, d, $J=8Hz$), 7.62(1H, d, $J=7.6Hz$), 7.53(1H, d, $J=8Hz$), 7.51–7.40 (2H, m), 7.34(1H, t, $J=8Hz$), 7.23(1H, dd, $J=7.2Hz, 0.8Hz$), 4.81–4.58 (2H, m), 4.50–4.40 (2H, m), 4.32–4.15 (3H, m), 4.09–4.00 (1H, m), 3.86(1H, d, $J=18Hz$), 3.76–3.61 (1H, m), 3.61–3.53 (1H, m), 3.25–3.12 (3H, m), 2.79–2.70 (1H, m), 2.64–2.57 (1H, m), 2.52(3H, d, $J=1.2Hz$), 2.49–2.21 (2H, m), 2.19 (2H, s), 2.13–2.07 (1H, m), 1.90–1.73 (3H, m).

实施例 42 化合物 **46** 的合成路线



化合物 **46-c** 的合成

往反应瓶中加入 **SM-3** (1.10g, 5.12mmol), 三氯氧磷 (11mL), N,N -二异丙基乙胺 (4.2mL)。混

合物用 N₂ 置换, 在 100°C 搅拌 1 小时。反应液冷至室温, 蒸干没有纯化直接投入下步反应。

化合物 46-b 的合成

往 46-c (1.28g, 5.12mmol) 的反应瓶中加入二氯甲烷 (100mL), -40°C 下搅拌 10 分钟, 后将 N,N-二异丙基乙胺 (20mL) 缓慢加入反应液中。将 5,6,7,8-四氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪 (0.63g, 5.12mmol) 加入混合液中 -40°C 下搅拌 1 小时。反应加入饱和的碳酸氢钠水溶液 (200mL)。二氯甲烷 (200mL*2) 萃取浓缩, 氮气吹干得到化合物 46-b (3.00g, 200%) 为黄色固体。LC-MS (ESI): m/z 339.3 (M+H)⁺。

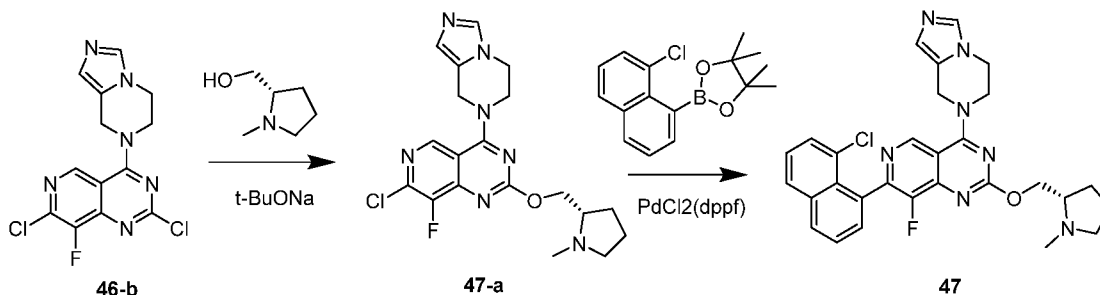
化合物 46-a 的合成

往 46-b (500mg, 1.48mmol) 的反应瓶中加入二氧六环 (10mL), 再将 N-甲基-L-脯胺醇 (345mg, 3.00mmol) 和 N,N-二异丙基乙胺 (390mg, 3.00mmol) 加入混合液中 85°C 下搅拌 3 小时。反应液倒入硅胶柱上过柱纯化 (流动相: 二氯甲烷/甲醇 (胺) 25/1 到 10/1), 得到化合物 46-a (65mg, 11%)。LC-MS (ESI): m/z 418.2 (M+H)⁺。

化合物 46 的合成

往 46-a (65mg, 0.16mmol) 的反应瓶中加入二氧六环 (10mL) 水 (1mL)。后将 4-(4,4,5,5-四甲基-1,2,3-二氧硼杂环戊烷-2-基) 萘-2-醇 (42mg, 0.16mmol), 碳酸钾 (70mg, 0.50mmol), 四三苯基膦钯 (11mg, 0.01mmol) 加入反应液中。氩气条件下 100°C 下搅拌 3 小时。反应液浓缩, 高效液相制备得到化合物 46 (34mg, 33%, TFA salt)。LC-MS (ESI): m/z 526.2 (M+H)⁺。¹H NMR (400MHz, MeOD-d₄): δ 9.30 (1H, s), 8.94-9.03 (1H, m), 7.76 (1H, d, J = 8.0Hz), 7.15-7.60 (6H, m), 5.42 (2H, s), 4.50-4.80 (4H, m), 3.70-3.96 (3H, m), 3.24-3.30 (4H, m), 3.11 (2H, s), 1.96-2.50 (4H, m)。

实施例 43 化合物 47 的合成路线



化合物 47-a 的合成

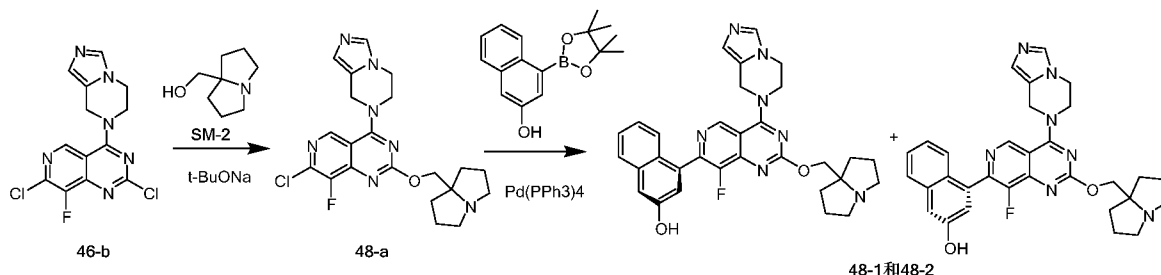
往 46-b (0.113g, 0.33mmol) 的反应瓶中加入甲苯 (10mL) 和四氢呋喃 (10mL), -0°C 下搅拌 10 分钟。再将 N-甲基-L-脯胺醇 (78mg, 0.68mmol) 和叔丁醇钠 (96mg, 1.00mmol) 加入混合液中 -0°C 下搅拌 1 小时。反应液倒入硅胶柱上过柱纯化 (流动相: 二氯甲烷/甲醇 (胺) 25/1 到 10/1), 得到化合物 47-a (100mg, 73%)。LC-MS (ESI): m/z 418.1 (M+H)⁺。

化合物 47 的合成

往 47-a (100mg, 0.24mmol) 的反应瓶中加入 1,4-二氧六环 (12mL)、水 (3mL)。将 1-(4,4,5,5-四甲基-1,2,3-二氧硼杂环戊烷-2-基) 萘-8-氯 (100mg, 0.35mmol), 碳酸钠 (110mg, 1.00mmol), PdCl₂(dppf) (30mg, 0.04mmol) 加入反应液中。氩气条件下 100°C 下搅拌 3 小时。反应液浓缩, 高效液相制备得

到化合物 **47** (5.6mg, 4%)。LC-MS (ESI): m/z 544.2(M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, MeOD-*d*₄): δ 9.18 (1H, s), 8.14 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.99 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.45-7.80 (5H, m), 6.94 (1H, s), 5.30 (2H, s), 4.56-4.90 (2H, m), 4.40-4.46 (4H, m), 3.40-3.53 (1H, m), 3.10-3.30 (1H, m), 2.95-3.16 (1H, m), 2.62 (3H, s), 2.05-2.26 (1H, m), 1.76-1.96 (3H, m).

实施例 44 化合物 **48** 的合成路线



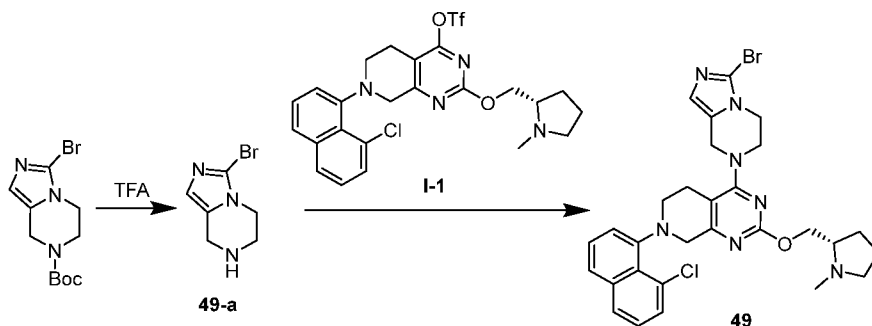
化合物 **48-a** 的合成

往 **46-b** (0.55g, 1.64mmol) 的反应瓶中加入甲苯 (30mL) 和四氢呋喃 (10mL), 0°C 下搅拌 10 分钟。再将 **SM-2** (42mg, 0.30mmol) 和叔丁醇钠 (40mg, 0.41mmol) 加入混合液中 -0°C 下搅拌 1 小时。反应液倒入硅胶柱上过柱纯化 (流动相: 二氯甲烷/甲醇 (胺) 25/1 到 10/1), 得到化合物 **48-a** (140mg, 100%)。LC-MS (ESI): m/z 444.1 (M+H)⁺.

化合物 **48-1** 和 **48-2** 的合成

往 **48-a** (140mg, 0.32mmol) 的反应瓶中加入 1,4-二氧六环 (10mL) 水 (1mL)。后将 4-(4,4,5,5-四甲基-1,2,3-二氧硼杂环戊烷-2-基) 萘-2-醇 (128mg, 0.47mmol), 碳酸钾 (138mg, 1.00mmol), 四三苯基膦钯 (31mg, 0.03mmol) 加入反应液中。氩气条件下 85°C 下搅拌 18 小时。反应液浓缩过柱纯化 (流动相: 二氯甲烷/甲醇 (胺) 25/1 到 10/1), 得到混合物后高效液相制备得到化合物 **48-1** (9mg, 4%, TFA salt), **48-2** (6.8mg, 4%, TFA salt)。LC-MS (ESI): m/z 552.0 (M+H)⁺. **48-1**: ¹H NMR (400MHz, MeOD-*d*₄): δ 9.06 (1H, s), 8.98 (1H, s), 7.93 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.65 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.31-7.60 (6H, m), 5.34 (2H, s), 4.53-4.70 (2H, m), 4.34-4.46 (2H, m), 4.42 (2H, s), 3.60-3.73 (2H, m), 3.30-3.43 (2H, m), 2.10-2.43 (8H, m). **48-2**: ¹H NMR (400MHz, MeOD-*d*₄): δ 9.04 (1H, s), 7.90 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.72 (1H, s), 7.70 (1H, d, $J = 10.8$ Hz), 7.62 (1H, s), 7.52 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.40 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.34 (1H, s), 6.90 (1H, s), 5.26 (2H, s), 4.38-4.50 (2H, m), 4.30-4.36 (2H, m), 2.90-3.03 (5H, m), 2.20-2.33 (6H, m), 1.65-1.76 (2H, m).

实施例 45 化合物 **49** 的合成路线



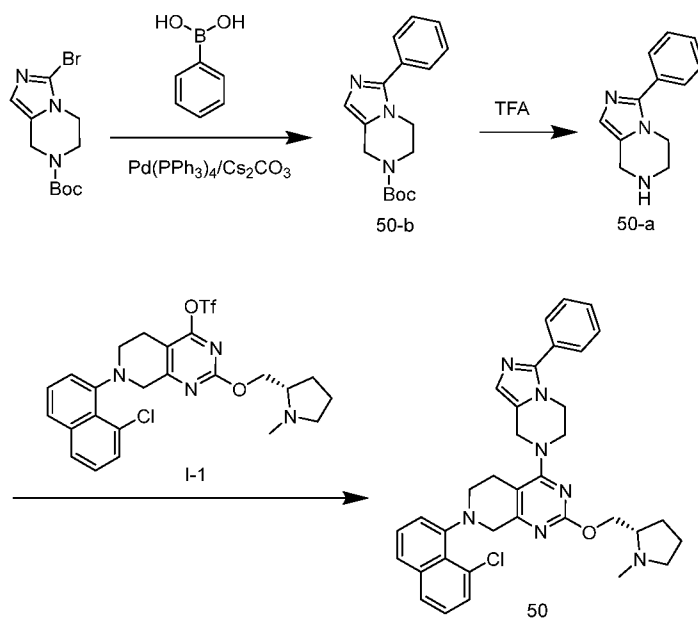
化合物 49-a 的合成

在室温下往 3-溴-5,6-二氢咪唑并[1,5- α]吡嗪-7(8H)-甲酸叔丁酯(30mg, 0.1mmol)的二氯甲烷(5mL)溶液中加入三氟乙酸(1mL)。混合物在室温下搅拌过夜后, 旋干即得到粗品化合物 49-a (20mg) 为白色固体, 无需纯化直接用于下一步反应。LC-MS (ESI): m/z 202.1(M+H)⁺。

化合物 49 的合成

往反应瓶中加入 I-1 (30mg, 0.054mmol), 49-a (16mg, 0.08mmol), N,N-二异丙基乙胺(21mg, 0.162mmol) 和 DMF (3mL)。混合物在室温下反应 1 小时, 反应完全后, 加入水, 用乙酸乙酯萃取, 有机相用无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 旋干, 粗品经 Pre-HPLC 制备纯化得到化合物 49 (7.3mg, 22%) 为白色固体。LC-MS (ESI): m/z 608.1(M+H)⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.77(1H, dd, J =8.4Hz, 0.8Hz), 7.63(1H, dd, J =8Hz, 0.4Hz), 7.54(1H, dd, J =7.6Hz, 1.2Hz), 7.46(1H, t, J =8Hz), 7.35(1H, t, J =8Hz), 7.23(1H, d, J =6.8Hz), 6.88(1H, s), 4.75(1H, dd, J =16Hz, 4.8Hz), 4.66(1H, d, J =15.6Hz), 4.48–4.38 (2H, m), 4.23–4.00 (4H, m), 3.87(1H, d, J =18Hz), 3.77–3.67 (1H, m), 3.63–3.55 (1H, m), 3.25–3.09 (3H, m), 2.77–2.65 (1H, m), 2.64–2.57 (1H, m), 2.51 (3H, s), 2.37–2.25 (1H, m), 2.14–2.02 (1H, m), 1.88–1.76 (3H, m)。

实施例 46 化合物 50 的合成路线



化合物 50-b 的合成

往反应瓶中加入 3-溴-5,6-二氢咪唑并[1,5- α]吡嗪-7(8H)-甲酸叔丁酯(100mg, 0.33mmol), 苯硼酸(81mg, 0.66mmol), 四(三苯基膦)钯(19mg, 0.0165mmol), 碳酸铯(215mg, 0.66mmol), 1,4-二氧六环(15mL) 和水(3mL)。混合物用 N₂ 置换, 在 90℃搅拌过夜。次日, 反应液冷至室温, 用乙酸乙酯和水稀释。有机相分开, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 旋干即得到粗品化合物 50-b (105mg) 为黄色固体。LC-MS (ESI): m/z 300.1 (M+H)⁺。

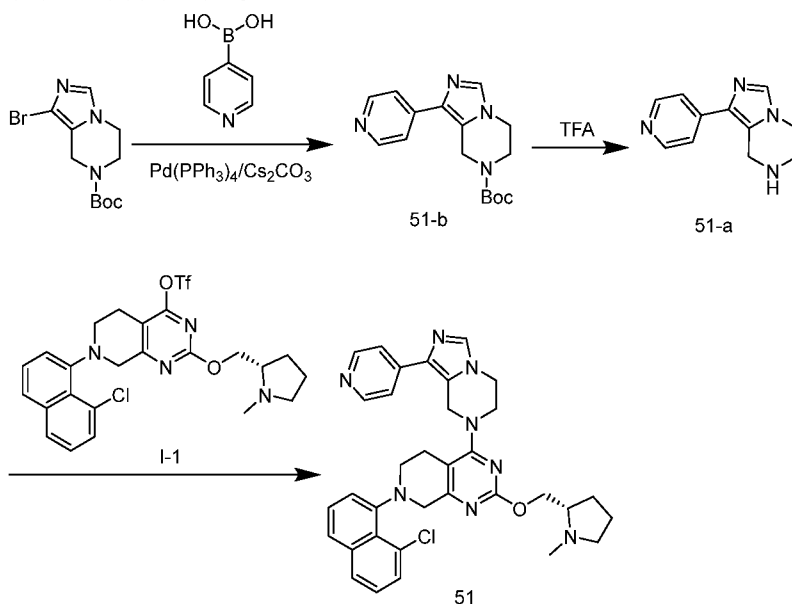
化合物 50-a 的合成

在室温下往 **50-b** (105mg, 0.42mmol) 的二氯甲烷 (8mL) 溶液中加入三氟乙酸 (2mL), 混合物在室温下搅拌过夜, 旋干即得到粗品化合物 **50-a** (110mg) 为黄色固体, 直接用于下一步反应。LC-MS (ESI): m/z 200.1(M+H)⁺。

化合物 **50** 的合成

往反应瓶中加入 **I-1** (30mg, 0.054mmol), **50-a** (21mg, 0.108mmol), N,N-二异丙基乙胺 (35mg, 0.27mmol) 和 DMF (3mL)。混合物在室温下反应 1 小时, 反应完全后, 加入水, 用乙酸乙酯萃取, 有机相用无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 旋干, 粗品经 Pre-HPLC 制备纯化得到化合物 **50** (3mg, 9%) 为白色固体。LC-MS (ESI): m/z 606.3 (M+H)⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.77(1H, dd, $J=8$ Hz, 0.8Hz), 7.72–7.67 (2H, m), 7.63(1H, d, $J=7.6$ Hz), 7.54(1H, dd, $J=7.6$ Hz, 1.2Hz), 7.51–7.40 (4H, m), 7.35(1H, t, $J=7.6$ Hz), 7.25(1H, d, $J=7.6$ Hz), 7.02(1H, s), 4.93–4.81 (2H, m), 4.50–4.37 (3H, m), 4.31–4.15 (2H, m), 4.14–4.06 (1H, m), 3.88(1H, d, $J=17.6$ Hz), 3.75–3.65 (1H, m), 3.62–3.55 (1H, m), 3.29–3.09 (3H, m), 2.77–2.61 (2H, m), 2.51(3H, s), 2.36–2.27 (1H, m), 2.14–2.01 (1H, m), 1.87–1.74 (3H, m)。

实施例 47 化合物 **51** 的合成路线



化合物 **51-b** 的合成

往反应瓶中加入 1-溴-5,6-二氢咪唑并[1,5- α]吡嗪-7(8H)-甲酸叔丁酯 (200mg, 0.66mmol), 吡啶-4-硼酸 (163mg, 1.32mmol), 四(三苯基膦)钯 (38mg, 0.033mmol), 碳酸铯 (430mg, 1.32mmol), 1,4-二氧六环 (15mL) 和水 (3mL)。混合物用 N₂ 置换, 在 90°C 搅拌过夜。次日, 反应液冷至室温, 用乙酸乙酯和水稀释。有机相分开, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 旋干, 粗品经 Pre-HPLC 制备纯化得到化合物 **51-b** (35mg, 18%) 为白色固体。LC-MS (ESI): m/z 301.1 (M+H)⁺。

化合物 **51-a** 的合成

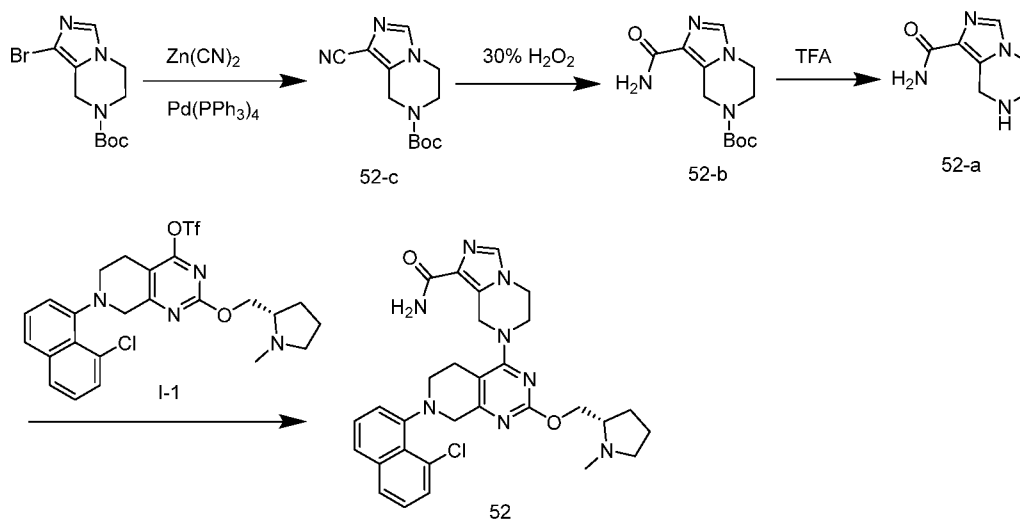
在室温下往 **51-b** (35mg, 0.12mmol) 的二氯甲烷 (5mL) 溶液中加入三氟乙酸 (1mL), 混合物在室温下搅拌过夜, 旋干即得到粗品化合物 **51-a** (25mg) 为白色固体, 直接用于下一步反应。LC-MS

(ESI): m/z 201.1(M+H)⁺.

化合物 51 的合成

往反应瓶中加入 **I-1** (30mg, 0.054mmol), **51-a** (22mg, 0.108mmol), N,N-二异丙基乙胺 (35mg, 0.27mmol) 和 DMF (3mL)。混合物在室温下反应 1 小时, 反应完全后, 加入水, 用乙酸乙酯萃取, 有机相用无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 旋干, 粗品经 Pre-HPLC 制备纯化得到化合物 **51** (10.4mg, 32%) 为白色固体。LC-MS (ESI): m/z 607.2 (M+H)⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.63(2H, dd, $J=4.8$ Hz, 1.2Hz), 7.77(1H, dd, $J=8$ Hz, 0.8Hz), 7.66–7.60 (2H, m), 7.59–7.50 (3H, m), 7.48–7.42 (1H, m), 7.35(1H, t, $J=8$ Hz), 7.25(1H, dd, $J=7.6$ Hz, 1.2Hz), 5.10–4.93 (2H, m), 4.50–4.31 (3H, m), 4.29–4.09 (3H, m), 3.93–3.84 (1H, m), 3.83–3.73 (1H, m), 3.64–3.57 (1H, m), 3.53–3.38 (1H, m), 3.31–3.08 (3H, m), 2.89–2.70 (1H, m), 2.67–2.59 (1H, m), 2.53(3H, s), 2.40–2.27 (1H, m), 2.18–2.00 (3H, m).

实施例 48 化合物 52 的合成路线



化合物 52-c 的合成

往 10ml 微波管中加入 1-溴-5,6-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-甲酸叔丁酯 (400mg, 1.32mmol), 氧化锌 (311mg, 2.65mmol), 四(三苯基膦)钯 (76mg, 0.066mmol) 和 DMF (3mL)。微波管用 N₂ 置换, 微波条件下在 120°C 下反应 3 小时, 反应液冷至室温, 用乙酸乙酯和水稀释。有机相分开, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 旋干, 粗品经过柱纯化 (流动相: 二氯甲烷: 甲醇=10:1/二氯甲烷, 0-100%) 得到化合物 **52-c** (200mg, 61%) 为黄色固体。LC-MS (ESI): m/z 249.1 (M+H)⁺.

化合物 52-b 的合成

在室温下往 **52-c** (0.2g, 0.8mmol) 的甲醇 (5mL) 溶液中加入 30% 双氧水 (1mL) 和 3M 的氢氧化钠水溶液 (1.5mL), 混合物在室温下搅拌 1 小时, 旋干, 加入亚硫酸钠水溶液, 用乙酸乙酯萃取, 有机相用无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 旋干, 浓缩物中加入少量乙酸乙酯, 有不溶固体, 过滤, 滤饼即为化合物 **52-b** (42mg, 20%) 为白色固体。LC-MS (ESI): m/z 267.1(M+H)⁺.

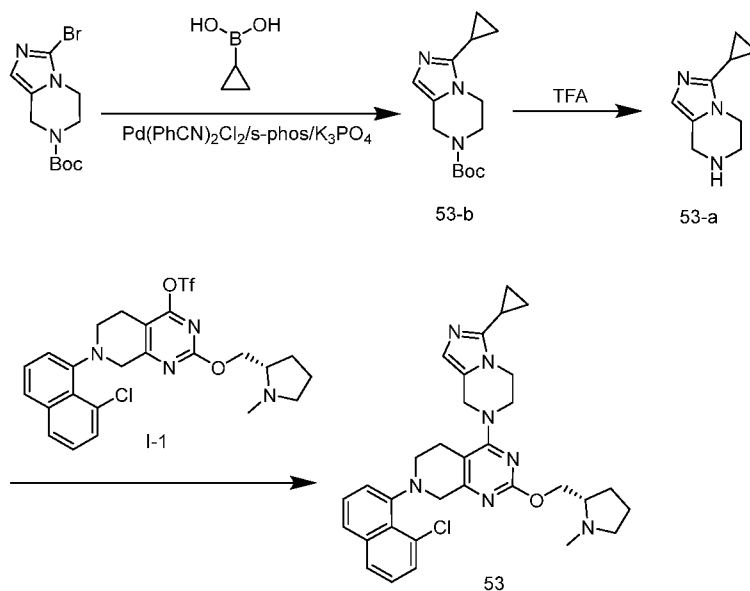
化合物 52-a 的合成

在室温下往 **52-b** (42mg, 0.16mmol) 的二氯甲烷 (5mL) 溶液中加入三氟乙酸 (1mL), 混合物在室温下搅拌过夜, 旋干即得到粗品化合物 **52-a** (26mg) 为白色固体, 直接用于下一步反应。LC-MS (ESI): m/z 167.1(M+H)⁺.

化合物 **52** 的合成

往反应瓶中加入 **I-1** (40mg, 0.072mmol), **52-a** (24mg, 0.14mmol), N,N-二异丙基乙胺 (47mg, 0.36mmol) 和 DMF (3mL)。混合物在室温下反应 1 小时, 反应完全后, 加入水, 用乙酸乙酯萃取, 有机相用无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 旋干, 粗品经 Pre-HPLC 制备纯化得到化合物 **52** (3.2mg, 8%) 为白色固体。LC-MS (ESI): m/z 573.3(M+H)⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.76(1H, dd, $J=8$ Hz, 0.8Hz), 7.61(1H, d, $J=7.6$ Hz), 7.54–7.50 (1H, m), 7.47–7.42 (2H, m), 7.34(1H, t, $J=8$ Hz), 7.22(1H, d, $J=7.6$ Hz), 6.86(1H, s), 5.29(1H, s), 5.21(1H, dd, $J=17.6$ Hz, 1.2Hz), 5.07(1H, dd, $J=17.6$ Hz, 1.2Hz), 4.55–4.35 (3H, m), 4.31–4.16 (3H, m), 3.87–3.74 (2H, m), 3.64–3.56 (1H, m), 3.38–3.21 (2H, m), 3.20–3.11(1H, m), 2.92–2.82 (1H, m), 2.74–2.63 (1H, m), 2.59(3H, s), 2.48–2.38 (1H, m), 2.22–1.93 (4H, m).

实施例 49 化合物 **53** 的合成路线



化合物 **53-b** 的合成

往反应瓶中加入 3-溴-5,6-二氢咪唑并[1,5- α]吡嗪-7(8H)-甲酸叔丁酯 (200mg, 0.66mmol), 环丙基硼酸 (114mg, 1.32mmol), 二(氰基苯)二氯化钯 (25mg, 0.066mmol), 2-双环己基膦-2',6'-二甲氧基-1,1'-二联苯 (27mg, 0.066mmol), 磷酸钾 (420mg, 1.98mmol) 和甲苯 (10mL)。混合物用 N₂ 置换, 在 120°C 搅拌过夜。次日, 反应液冷至室温, 用乙酸乙酯和水稀释。有机相分开, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 旋干, 过柱纯化 (流动相: 二氯甲烷: 甲醇=10:1/二氯甲烷, 0-100%) 得到化合物 **53-b** (167mg, 96%) 为黄色固体。LC-MS (ESI): m/z 264.1 (M+H)⁺.

化合物 **53-a** 的合成

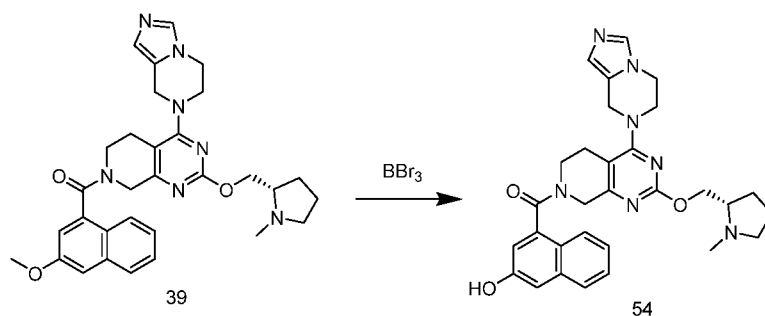
在室温下往 **53-b** (167mg, 0.63mmol) 的二氯甲烷 (5mL) 溶液中加入三氟乙酸 (1mL), 混合物

在室温下搅拌过夜，旋干即得到粗品化合物 **53-a** (105mg) 为黄色固体，直接用于下一步反应。LC-MS (ESI): m/z 164.1(M+H)⁺.

化合物 **53** 的合成

往反应瓶中加入 **I-1** (35mg, 0.063mmol), **53-a** (21mg, 0.126mmol), N,N-二异丙基乙胺 (41mg, 0.315mmol) 和 DMF (3mL)。混合物在室温下反应 1 小时，反应完全后，加入水，用乙酸乙酯萃取，有机相用无水 Na₂SO₄ 干燥，过滤，旋干，粗品经 Pre-HPLC 制备纯化得到化合物 **53** (12.5mg, 35%) 为白色固体。LC-MS (ESI): m/z 570.3(M+H)⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.76(1H, d, $J=7.6$ Hz), 7.63(1H, d, $J=8$ Hz), 7.53(1H, d, $J=7.6$ Hz), 7.46(1H, t, $J=8$ Hz), 7.35(1H, t, $J=8$ Hz), 7.23(1H, d, $J=7.6$ Hz), 6.75(1H, s), 4.80–4.60 (3H, m), 4.48–4.32 (3H, m), 4.29–4.22 (2H, m), 4.21–4.09 (3H, m), 3.86(1H, dd, $J=17.6$ Hz, 3.2Hz), 3.81–3.73 (1H, m), 3.61–3.54 (1H, m), 3.50–3.41 (1H, m), 3.26–3.06 (3H, m), 2.71(3H, d, $J=1.2$ Hz), 2.67–2.55 (2H, m), 2.26–2.15 (1H, m), 1.83–1.71 (1H, m), 1.08–0.93 (4H, m).

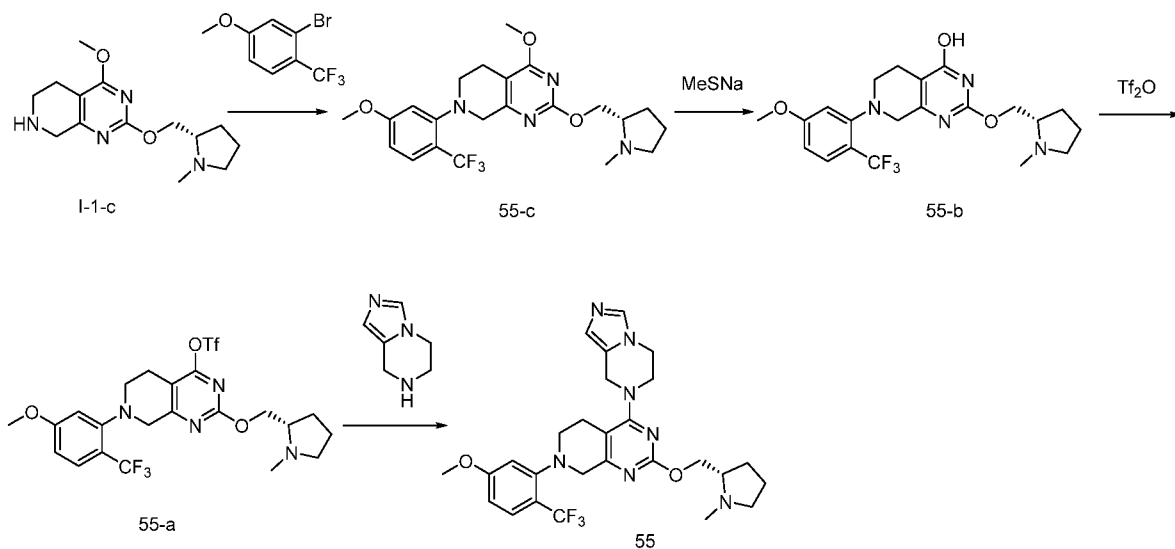
实施例 **50** 化合物 **54** 的合成路线



化合物 **54** 的合成

往反应瓶中加入 **39** (25mg, 0.045mmol), DCM (3mL), 三溴化硼的二氯甲烷溶液 (17%, 1mL), 氮气中室温搅拌 1 小时，反应液室温旋干，溶于甲醇，HPLC 制备 (碳酸氢铵)，冻干，得到化合物 **54** (4mg, 18%) 为白色固体。LC-MS (ESI): m/z = 540.1 (M+H)⁺.

实施例 **51** 化合物 **55** 的合成路线



化合物 55-c 的合成

往反应瓶中加入 **I-1-c** (200mg, 0.72mmol), 甲苯 (30mL), 3-溴-4-三氟甲基苯甲醚 (274mg, 1.08mmol), 碳酸铯 (1.18g, 3.60mmol), RuPhos (67mg, 0.14mmol) 和 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (66mg, 0.072mmol), 反应液用氮气置换三次, 100°C 搅拌过夜, 次日, 反应液旋干, 过柱纯化 (流动相: 甲醇/二氯甲烷 0/100 到 10/90), 得到化合物 **55-c** (102mg, 31%) 为无色胶状物。LC-MS (ESI): $m/z = 453.1 (\text{M}+\text{H})^+$ 。

化合物 55-b 的合成

往反应瓶中加入 **55-c** (102mg, 0.23mmol), DMF (10mL) 和甲硫醇钠 (63mg, 0.90mmol), 氮气中 60°C 搅拌 1 小时, 补加甲硫醇钠 (150mg, 2.14mmol), 继续搅拌 1 小时, 冷却到室温, 加水淬灭, 用 1N 盐酸调节 pH 到 6, 用二氯甲烷/甲醇=10/1 (30mL*3) 萃取, 有机相旋干, 过柱纯化 (流动相: 甲醇/二氯甲烷 0/100 到 10/90), 得到化合物 **55-b** (64mg, 65%) 为浅棕色固体。LC-MS (ESI): $m/z = 439.1 (\text{M}+\text{H})^+$ 。

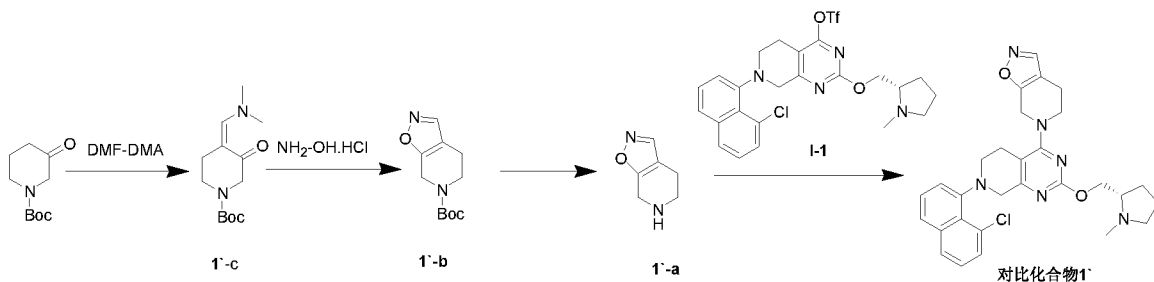
化合物 55-a 的合成

往反应瓶中加入 **55-b** (64mg, 0.15mmol), 二氯甲烷 (20mL), 三乙胺 (61μL, 0.44mmol), 干冰冷却下滴加三氟甲磺酸酐 (62mg, 0.22mmol), 该温度下搅拌 30 分钟, 饱和碳酸氢钠溶液淬灭, 二氯甲烷萃取 (30mL*2), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋干, 过柱纯化 (流动相: 甲醇/二氯甲烷 0/100 到 5/95), 得到化合物 **55-a** (47mg, 56%) 为浅棕色固体。LC-MS (ESI): $m/z = 571.2 (\text{M}+\text{H})^+$ 。

化合物 55 的合成

往反应瓶中加入 **55-a** (47mg, 0.082mmol), DMF (5mL), 5,6,7,8-四氢咪唑并 [1,5-*b*] 吡嗪 (20mg, 0.16mmol) 和 DIPEA (68μL, 0.41mmol), 氮气中室温搅拌 1 小时, 饱和碳酸氢钠溶液淬灭, 乙酸乙酯萃取 (30mL*3), 饱和食盐水洗涤 (20mL*3), 有机相旋干, 过柱纯化 (流动相: 氨甲醇/二氯甲烷 0/100 到 10/90), 得到化合物 **55** (41mg, 92%) 为浅棕色固体。LC-MS (ESI): $m/z = 544.2 (\text{M}+\text{H})^+$ 。

实施例 52 对比化合物 1' 的合成



化合物 1'-c 的合成

往反应瓶中加入 N-叔丁氧羰基-3-哌啶酮 (2.5g, 12.56mmol), DMF-DMA (21mL), 100°C 搅拌 2 小时, 反应液旋干, 过柱纯化 (流动相: 甲醇/二氯甲烷 0/100 到 5/95), 得到化合物 **1'-c** (2.2g, 69%) 为黄色油状物。LC-MS (ESI): $m/z = 255.2 (\text{M}+\text{H})^+$ 。

化合物 1'-b 的合成

往反应瓶中加入化合物 **1'-c** (2.1g, 8.27mmol), 甲醇 (100mL) 和盐酸羟胺 (0.71g, 10mmol),

氮气中室温搅拌过夜，补加 **1g** 盐酸羟胺，继续搅拌过夜，饱和碳酸氢钠溶液淬灭，乙酸乙酯萃取 (50mL*2)，饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，旋干，过柱纯化 (流动相：乙酸乙酯/石油醚 0/100 到 30/70)，得到混合物 **1'-b** (63mg, 3%) 为白色固体。LC-MS (ESI): $m/z = 225.1$ ($M+H$)⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.18(1H, s), 4.70(2H, s), 3.72-3.54(2H, m), 2.74-2.60(2H, m), 1.48(9H, s).

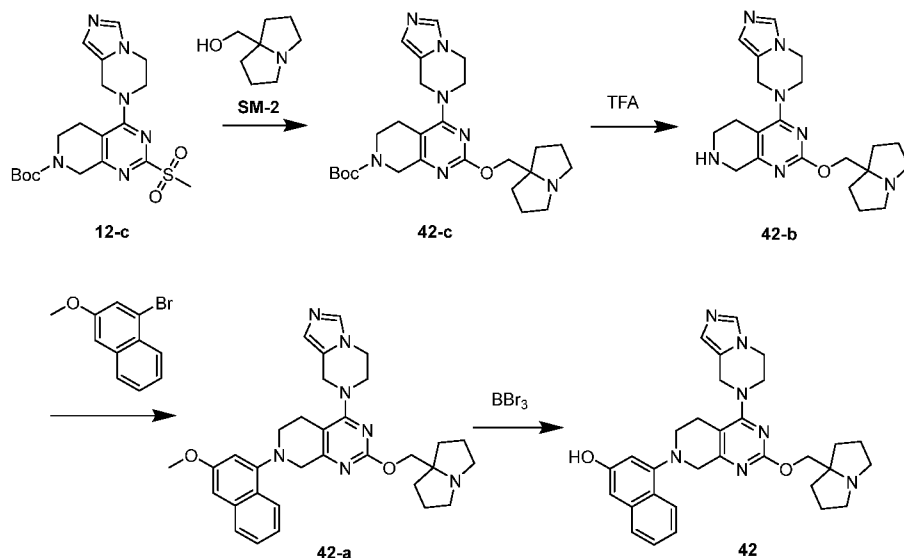
化合物 **1'-a** 的合成

往反应瓶中加入 **1'-b** (60mg, 0.27mmol)，二氯甲烷 (10mL) 和三氟乙酸 (1mL)，氮气中室温搅拌 1 小时，旋掉二氯甲烷和三氟乙酸，再加入 10mL 二氯甲烷和 1mL 三乙胺，旋干，得到混合物 **1'-a** (粗品) 为浅棕色油状物，该化合物未经纯化直接用于下一步反应。LC-MS (ESI): $m/z = 125.1$ ($M+H$)⁺.

对比化合物 **1'** 的合成

往反应瓶中加入 **I-1** (20mg, 0.036mmol)，DMF (2mL)，**1'-a** (粗品) 和 DIPEA (0.5mL)，氮气中室温搅拌 1 小时，反应液直接 HPLC 制备 (碳酸氢铵)，冻干，得到对比化合物 **1'** (1.2mg, 6%) 为白色固体。LC-MS (ESI): $m/z = 531.0$ ($M+H$)⁺.

实施例 53 化合物 **42** 的合成路线



化合物 **42-c** 的合成

往反应瓶中分别加入 **12-c** (1.20g, 2.76mmol)，**SM-2** (507mg, 3.59mmol)，THF (10mL)。混合物用 N₂ 置换，降温至 0°C，加入叔丁醇钠 (530mg, 5.52mmol)，室温反应 4 小时。反应液浓缩后过柱纯化 (流动相：DCM/MeOH 10/0 到 10/1)，得到化合物 **42-c** (800mg, 58%)。LC-MS (ESI): $m/z = 496.1$ ($M+H$)⁺.

化合物 **42-b** 的合成

往反应瓶中分别加入 **42-c** (800mg, 1.61mmol)，DCM (4mL)，三氟乙酸 (2mL)。室温反应 4 小时。反应液浓缩，加入碳酸氢钠水溶液调至碱性，用 DCM/MeOH (10/2) 溶液萃取。合并有机相，饱和 NaCl 洗，无水 Na₂SO₄ 干燥，过滤，蒸干，过柱纯化 (流动相：DCM/MeOH 10/0 到 10/1)，得到

化合物 **42-b** (730mg, 97%)。LC-MS (ESI): m/z 396.1 (M+H)⁺。

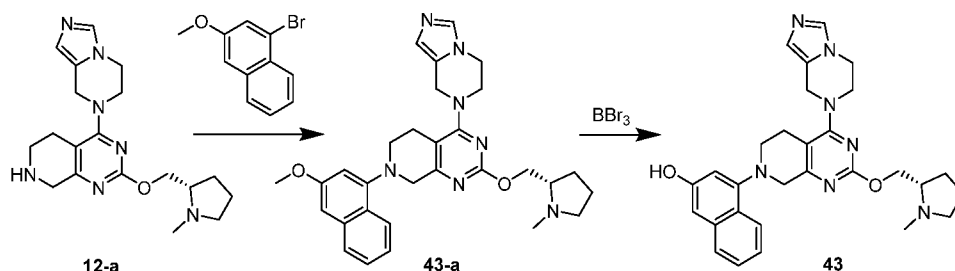
化合物 **42-a** 的合成

往反应瓶中分别加入 **42-b** (400mg, 1.00mmol), 1-溴-3-甲氧基萘 (284mg, 1.20mmol), 甲苯 (15mL), 碳酸铯 (978mg, 3.00mmol), Pd₂(dba)₃ (92mg, 0.10mmol), Ru-Phos (94mg, 0.20mmol)。反应液用 N₂ 置换, 在 100°C 反应过夜。反应液浓缩, 过柱纯化 (流动相: DCM/MeOH 10/0 到 10/1), 得到化合物 **42-a** (200mg, 36%)。LC-MS (ESI): m/z 552.3 (M+H)⁺。

化合物 **42** 的合成

往反应瓶中加入 **42-a** (100mg, 0.18mmol), DCM (3mL), 滴加三溴化硼 (1mL)。室温反应过夜。反应液浓缩, 加甲醇溶解, 通过 PREP-HPLC 分离纯化, 得到化合物 **42** (14mg, 14%) 为黄色固体。LC-MS (ESI): m/z 538.2 (M+H)⁺; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 8.01 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.59 (1H, d, J = 7.6Hz), 7.47 (1H, s), 7.34 (1H, t, J = 6.8Hz), 7.25 (1H, t, J = 7.2Hz), 6.91-6.87 (2H, m), 6.76 (1H, s), 4.69 (2H, s), 4.34 (2H, s), 4.24-4.13 (4H, m), 3.81 (2H, s), 3.54 (2H, t, J = 4.0Hz), 2.85-2.73 (4H, m), 2.26-2.19 (2H, m), 2.10-1.94 (6H, m), 1.84-1.78 (2H, m)。

实施例 54 化合物 **43** 的合成路线



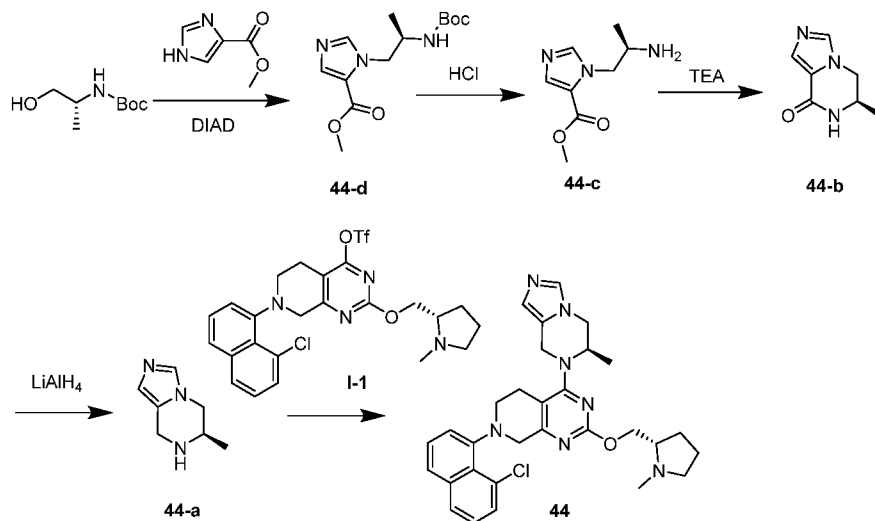
化合物 **43-a** 的合成

室温下, 往反应瓶中分别加入 **12-a** (1.00g, 2.70mmol), 1-溴-3-甲氧基萘 (770mg, 3.25mmol), 甲苯 (20mL), 碳酸铯 (2.64g, 8.10mmol), Pd₂(dba)₃ (247mg, 0.27mmol), Ru-Phos (255mg, 0.54mmol)。反应液用 N₂ 置换, 在 100°C 反应过夜。反应液浓缩, 过柱纯化 (流动相: DCM/MeOH 10/0 到 10/1), 得到化合物 **43-a** (520mg, 37%)。LC-MS (ESI): m/z 526.3 (M+H)⁺。

化合物 **43** 的合成

室温下往反应瓶中分别加入 **43-a** (50mg, 0.09mmol), DCM (3mL), 滴加三溴化硼 (1mL)。室温反应过夜。次日, 反应液浓缩, 加甲醇溶解, 通过 PREP-HPLC 分离纯化, 得到化合物 **43** (6mg, 12%) 为黄色固体。LC-MS (ESI): m/z 512.3 (M+H)⁺。

实施例 55 化合物 **44** 的合成路线



化合物 **44-d** 的合成

往三口瓶中分别加入(R)-(1-羟基丙烷-2-基)氨基甲酸叔丁酯 (1.75g, 10mmol), 咪唑-4-甲酸甲酯 (1.51g, 12mmol), 三苯基膦(4.45g, 17mmol), 用氮气置换三次, 干冰冷却下, 加入四氢呋喃(100mL), 并滴加 DIAD (3.34mL, 17mmol)。加毕, 自然升到室温, 搅拌过夜。次日, 反应液旋干, 加入水, 用 1M 盐酸调节 pH 到 1, 乙酸乙酯萃取两次, 往水相中加过量碳酸氢钠, 乙酸乙酯萃取 (80mL*2), 有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 旋干, 过柱纯化 (流动相: 乙酸乙酯/二氯甲烷 0/100 到 100/0), 得到化合物 **44-d** (1.48g, 52%) 为白色固体。LC-MS (ESI): $m/z = 284.2$ ($M+H$)⁺。

化合物 **44-c** 的合成

往反应瓶中加入 **44-d** (1.48g, 5.23mmol), 盐酸甲醇 (4M, 20mL), 氮气中室温搅拌过夜。次日, 反应液旋干, 并用甲醇带一次, 得到化合物 **44-c** (粗品) 为无色胶状物。LC-MS (ESI): $m/z = 184.1$ ($M+H$)⁺。

化合物 **44-b** 的合成

往反应瓶中分别加入 **44-c** (粗品), 甲醇 (30mL), 三乙胺 (6mL), 氮气中 50°C 搅拌过夜。次日, 反应液旋干, 过柱纯化 (流动相: 氨甲醇/二氯甲烷 0/100 到 5/95), 得到化合物 **44-b** (668mg, 2 步 85%) 为白色固体。LC-MS (ESI): $m/z = 152.1$ ($M+H$)⁺。

化合物 **44-a** 的合成

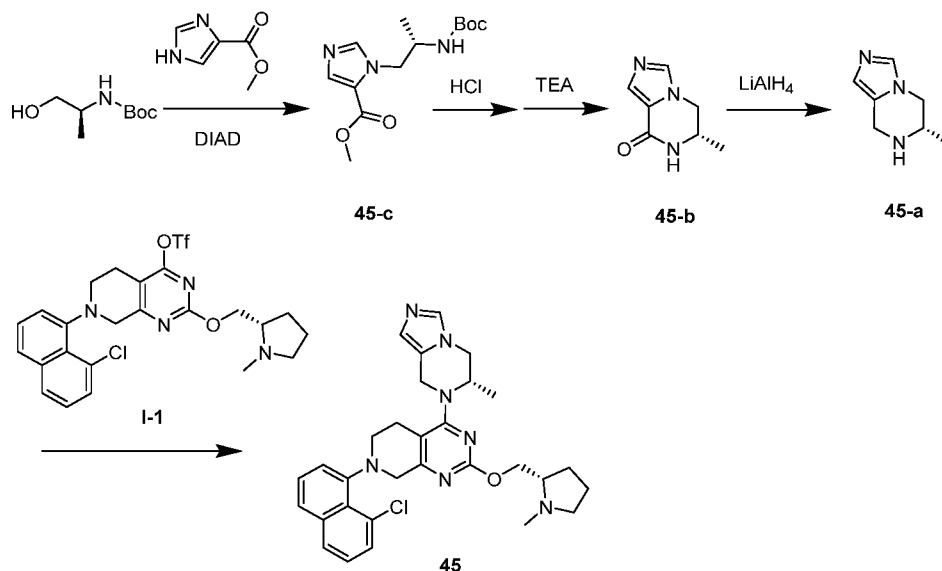
往反应瓶中分别加入 **44-b** (640mg, 4.24mmol), 四氢呋喃 (40mL), 2.5M 的 LiAlH₄ (3.4mL, 8.48mmol), 氮气中 80°C 回流过夜。次日, 冰水浴冷却下, 加入饱和硫酸钠水溶液到无气泡产生, 加入无水硫酸钠干燥, 过滤并用四氢呋喃洗涤两次, 滤液旋干, 过柱纯化 (流动相: 氨甲醇/二氯甲烷 0/100 到 5/95), 得到化合物 **44-a** (370mg, 64%) 为白色固体。LC-MS (ESI): $m/z = 138.1$ ($M+H$)⁺。

化合物 **44** 的合成

往反应瓶中分别加入 **I-1** (60mg, 0.11mmol), DMF (2mL), **44-a** (30mg, 0.22mmol) 和 DIPEA (89μL, 0.54mmol), 氮气中室温搅拌过夜。反应液过滤, HPLC 制备 (碳酸氢铵), 冻干, 再过柱纯

化（流动相：氨甲醇/二氯甲烷 0/100 到 5/95），得到化合物 **44**（7mg，12%）为浅棕色固体。LC-MS (ESI): $m/z = 544.0$ ($M+H$)⁺.

实施例 56 化合物 45 的合成路线



化合物 45-c 的合成

往三口瓶中加入(S)-(1-羟基丙烷-2-基)氨基甲酸叔丁酯（605mg，3.45mmol），咪唑-4-甲酸甲酯（535mg，4.24mmol），三苯基膦（1.5g，5.76mmol），用氮气置换三次。在干冰冷却下，加入四氢呋喃（40mL），滴加 DIAD（1.13mL，5.76mmol），加毕，自然升到室温，搅拌过夜。次日，反应液旋干，粗品经过柱纯化（流动相：乙酸乙酯/二氯甲烷 0/100 到 100/0），得到化合物 **45-c**（500mg，51%）为白色固体。LC-MS (ESI): $m/z = 284.1$ ($M+H$)⁺.

化合物 45-b 的合成

往反应瓶中加入 **45-c**（450mg，1.59mmol），盐酸甲醇（4M，8mL），氮气中室温搅拌过夜，次日，反应液旋干，并用甲醇带一次。所得到的无色胶状物溶于甲醇（20mL），加入三乙胺（2mL），氮气中 50°C 搅拌过夜，反应液旋干，过柱纯化（流动相：氨甲醇/二氯甲烷 0/100 到 5/95），得到化合物 **45-b**（200mg，83%）为白色固体。LC-MS (ESI): $m/z = 152.1$ ($M+H$)⁺.

化合物 45-a 的合成

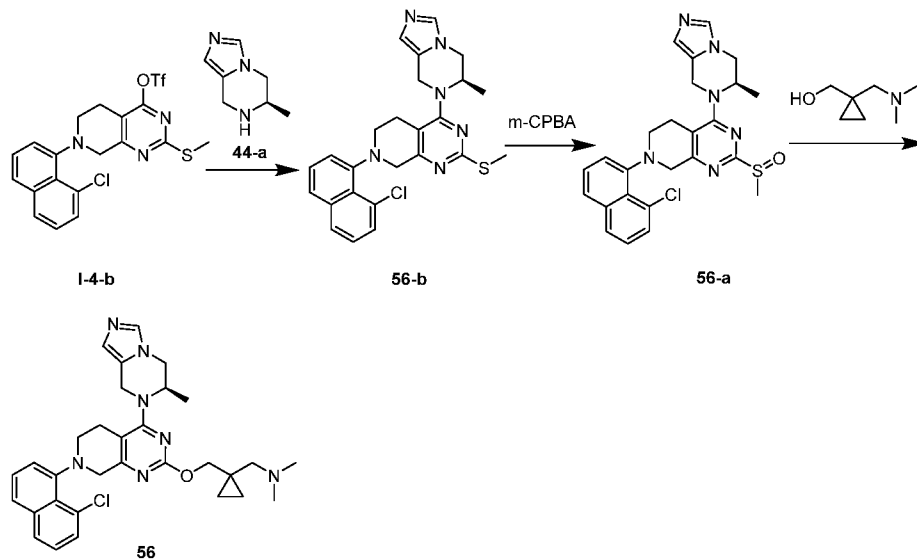
往反应瓶中加入 **45-b**（100mg，0.66mmol），四氢呋喃（10mL），2.5M 的 LiAlH₄（0.99mL，1.98mmol），氮气中 80°C 回流过夜，次日，冰水浴冷却下，加入饱和硫酸钠水溶液到无气泡产生，加入无水硫酸钠干燥，过滤并用四氢呋喃洗涤两次，滤液旋干，过柱纯化（流动相：氨甲醇/二氯甲烷 0/100 到 5/95），得到化合物 **45-a**（50mg，55%）为白色固体。LC-MS (ESI): $m/z = 138.2$ ($M+H$)⁺.

化合物 45 的合成

往反应瓶中加入 **I-1**（60mg，0.11mmol），DMF（2mL），**45-a**（20mg，0.15mmol）和 DIPEA（70mg，0.54mmol），氮气中室温搅拌过夜，反应液过滤，HPLC 制备（碳酸氢铵），冻干，再过柱纯化（流动

相：氨甲醇/二氯甲烷 0/100 到 5/95)，得到化合物 **45** (30mg, 51%) 为浅棕色固体。LC-MS (ESI): $m/z = 544.3$ ($M+H$)⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.72-7.81 (1H, m), 7.55-7.66 (1H, m), 7.38-7.55 (3H, m), 7.30-7.37 (1H, m), 7.12-7.26 (1H, m), 6.85-6.93 (1H, m), 4.65-5.01 (2H, m), 4.32-4.55 (2H, m), 4.13-4.26 (1H, m), 3.94-4.08 (1H, m), 3.72-3.90 (1H, m), 3.45-3.66 (1H, m), 3.02-3.39 (3H, m), 2.74-3.00 (1H, m), 2.54 (3H, s), 2.45-2.63 (1H, m), 2.26-2.44 (1H, m), 2.02-2.16 (1H, m), 1.59-1.94 (5H, m), 1.29-1.37 (3H, m).

实施例 57 化合物 **56** 的合成路线



化合物 **56-b** 的合成

往反应瓶中加入 **1-4-b** (1300mg, 2.65mmol), **44-a** (436mg, 3.18mmol), DIPEA (684mg, 5.30mmol), DMF (10mL)。用 N₂ 置换保护, 90°C 反应 3 小时。反应液冷却, 加入水, 有固体析出, 过滤, 滤饼蒸干, 过柱纯化 (流动相: DCM/MeOH 10/0 到 10/2), 得到化合物 **56-b** (300mg, 24%)。LC-MS (ESI): m/z 477.1 ($M+H$)⁺.

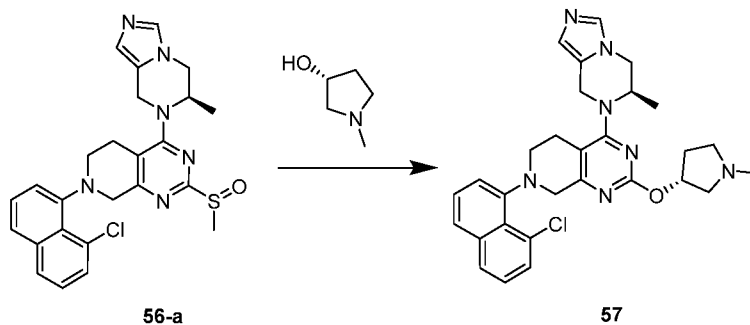
化合物 **56-a** 的合成

往反应瓶中加入 **56-b** (20mg, 0.04mmol), DCM (10mL)。用 N₂ 置换保护, 加入间氯过氧苯甲酸 (11mg, 0.06mmol), 室温反应 1 小时。反应液用碳酸氢钠水溶液淬灭, 用 DCM 萃取, 合并有机相, 干燥浓缩, 得到化合物粗品 **56-a** (30mg)。LC-MS (ESI): m/z 493.1 ($M+H$)⁺.

化合物 **56** 的合成

往反应瓶中加入粗品 **56-a** (30mg, 0.04mmol), {1-[(二甲氨基)甲基]环丙基}甲醇 (16mg, 0.12mmol), DCM (3mL)。用 N₂ 置换保护, 加入叔丁醇钠 (12mg, 0.12mmol), 室温反应 1 小时。室温反应半小时。反应液浓缩, 制备 HPLC 纯化 (酸法, FA), 得到化合物 **56** (6mg, 27%)。LC-MS (ESI): m/z 558.2 ($M+H$)⁺; ¹H NMR (400MHz, CD₃OD): δ 7.85 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 7.72-7.64 (2H, m), 7.56-7.47 (2H, m), 7.41-7.43 (2H, m), 6.89 (1H, d, $J = 5.6$ Hz), 5.20-4.76 (2H, m), 4.58-4.15 (5H, m), 3.85-3.37 (3H, m), 3.27-3.13 (2H, m), 2.86-2.55 (9H, m), 1.39-1.28 (3H, m), 0.82-0.64 (4H, m).

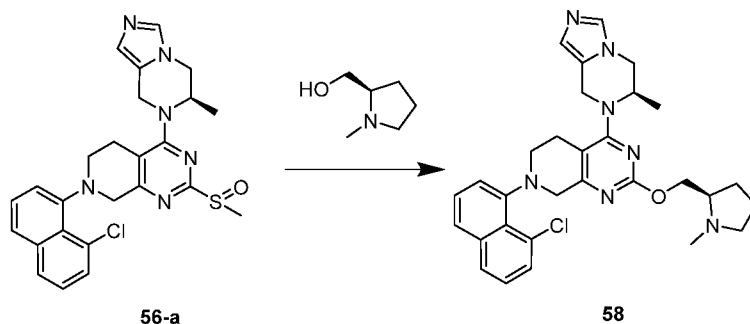
实施例 58 化合物 57 的合成路线



化合物 57 的合成

往反应瓶中分别加入粗品 **56-a** (30mg, 0.04mmol), (R)-(-)-1-甲基-3-羟基吡咯烷 (12mg, 0.12mmol), DCM (3mL)。用 N_2 置换保护, 加入叔丁醇钠 (12mg, 0.12mmol), 室温反应半小时。反应液浓缩, 制备 HPLC 纯化 (酸法, 甲酸), 得到化合物 **57** (11mg, 52%)。LC-MS (ESI): m/z 530.3 ($M+H$)⁺; 1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ 7.85 (1H, d, $J = 8.0Hz$), 7.71-7.64 (2H, m), 7.56-7.47 (2H, m), 7.41-7.30 (2H, m), 6.90 (1H, s), 5.48-5.37 (1H, m), 4.80-4.73 (2H, m), 4.56-4.10 (3H, m), 3.81-3.37 (3H, m), 3.26-2.68 (7H, m), 2.51-2.41 (4H, m), 2.14-2.07 (1H, m), 1.41-1.28 (3H, m).

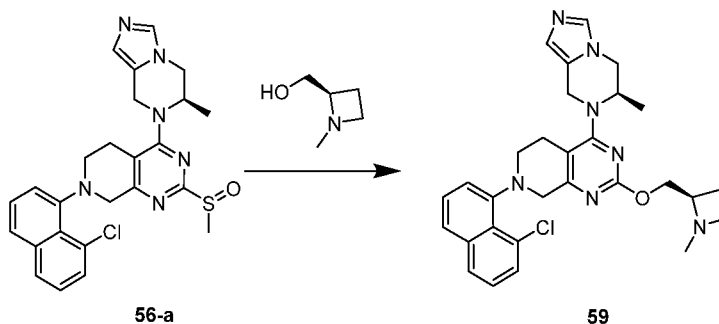
实施例 59 化合物 58 的合成路线



化合物 58 的合成

往反应瓶中分别加入 **56-a** (30mg, 0.04mmol), N-甲基-D-脯氨酸醇 (14mg, 0.12mmol), DCM (3mL)。用 N_2 置换保护, 加入叔丁醇钠 (12mg, 0.12mmol), 室温反应半小时。反应液浓缩, 制备 HPLC 纯化 (酸法, 甲酸), 得到化合物 **58** (9mg, 41%)。LC-MS (ESI): m/z 544.2 ($M+H$)⁺.

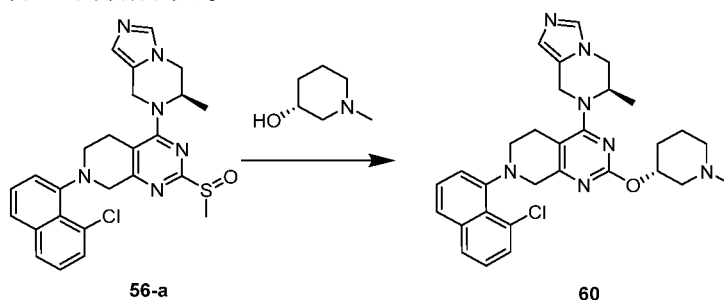
实施例 60 化合物 59 的合成路线



化合物 59 的合成

往反应瓶中加入粗品 **56-a** (30mg, 0.04mmol), 1-甲基-2-氮杂环丁烷甲醇 (12mg, 0.12mmol), DCM (3mL)。用 N₂ 置换保护, 加入叔丁醇钠 (12mg, 0.12mmol), 室温反应半小时。反应液浓缩, 制备 HPLC 纯化 (酸法, 甲酸), 得到化合物 **59** (11mg, 51%)。LC-MS (ESI): m/z 530.3 (M+H)⁺。

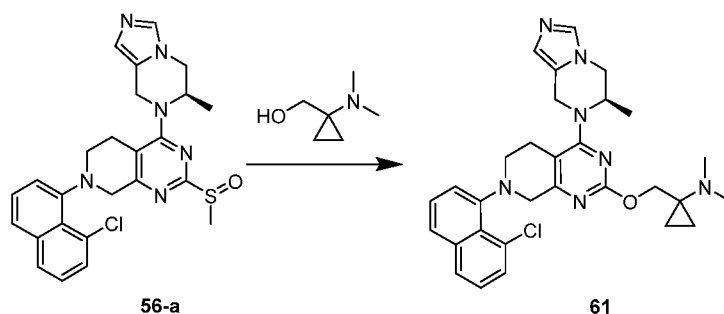
实施例 61 化合物 60 的合成路线



化合物 60 的合成

往反应瓶中加入 **56-a** (30mg, 0.04mmol), (R)-1-甲基-3-羟基哌啶 (14mg, 0.12mmol), DCM (3mL)。用 N₂ 置换保护, 加入叔丁醇钠 (12mg, 0.12mmol), 室温反应半小时。反应液浓缩, 制备 HPLC 纯化 (酸法, 甲酸), 得到化合物 **60** (12mg, 55%)。LC-MS (ESI): m/z 544.2 (M+H)⁺。

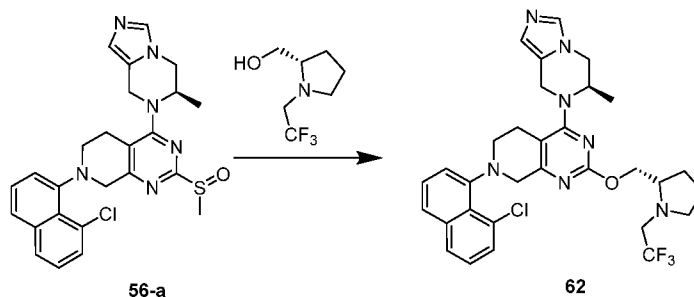
实施例 62 化合物 61 的合成路线



化合物 61 的合成

往反应瓶中加入 **56-a** (30mg, 0.04mmol), [1-(二甲氨基)环丙基]甲醇 (14mg, 0.12mmol), DCM (3mL)。用 N₂ 置换保护, 加入叔丁醇钠 (12mg, 0.12mmol), 室温反应半小时。反应液浓缩, 制备 HPLC 纯化 (酸法, 甲酸), 得到化合物 **61** (8mg, 37%)。LC-MS (ESI): m/z 544.3 (M+H)⁺。

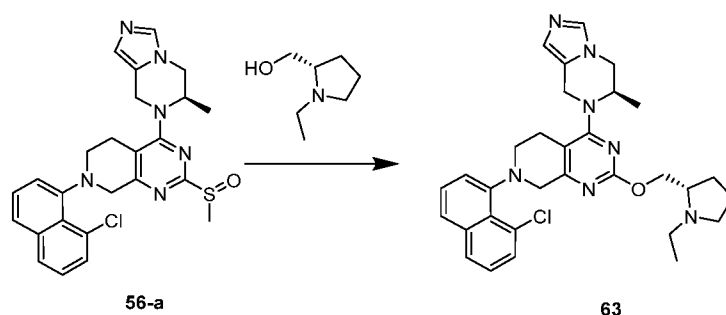
实施例 63 化合物 62 的合成路线



化合物 62 的合成

往反应瓶中加入 **56-a** (30mg, 0.04mmol), N-三氟乙基-L-脯氨酸 (22mg, 0.12mmol), DCM (3mL)。用 N₂ 置换保护, 加入叔丁醇钠 (12mg, 0.12mmol), 室温反应半小时。反应液浓缩, 制备 HPLC 纯化 (酸法, 甲酸), 得到化合物 **62** (13mg, 53%)。LC-MS (ESI): m/z 612.3 (M+H)⁺; ¹H NMR (400MHz, CD₃OD): δ 7.84 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.76 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.70 (1H, t, $J = 6.8$ Hz), 7.55-7.46 (2H, m), 7.43-7.29 (2H, m), 6.94 (1H, d, $J = 4.4$ Hz), 5.20-4.76 (2H, m), 4.57-4.15 (5H, m), 4.84-3.35 (4H, m), 3.30-3.11 (4H, m), 2.71-2.55 (2H, m), 2.06-1.69 (4H, m), 1.40-1.28 (4H, m)。

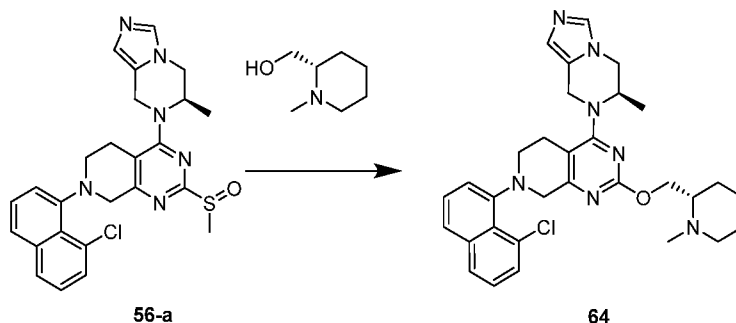
实施例 64 化合物 63 的合成路线



化合物 63 的合成

往反应瓶中加入 **56-a** (30mg, 0.04mmol), N-乙基-L-脯氨酸 (16mg, 0.12mmol), DCM (3mL)。用 N₂ 置换保护, 加入叔丁醇钠 (12mg, 0.12mmol), 室温反应半小时。反应液浓缩, 制备 HPLC 纯化 (酸法, 甲酸), 得到化合物 **63** (8mg, 36%)。LC-MS (ESI): m/z 558.3 (M+H)⁺。

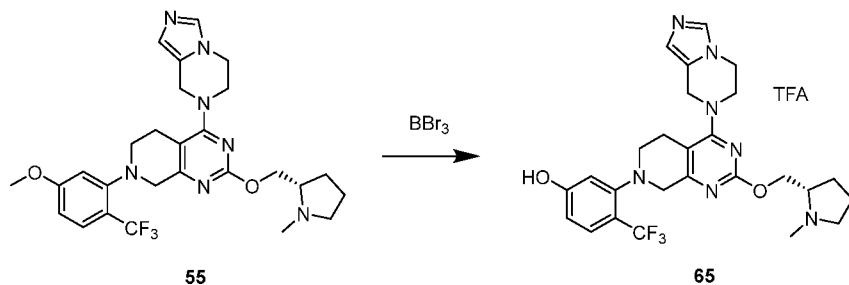
实施例 65 化合物 64 的合成路线



化合物 64 的合成

往反应瓶中加入 **56-a** (30mg, 0.04mmol), (2S)-N-甲基-2-吡啶甲醇 (12mg, 0.12mmol), DCM (3mL)。用 N₂ 置换保护, 加入叔丁醇钠 (12mg, 0.12mmol), 室温反应半小时。反应液浓缩, 制备 HPLC 纯化 (酸法, 甲酸), 得到化合物 **64** (6mg, 27%)。LC-MS (ESI): m/z 558.3 (M+H)⁺。

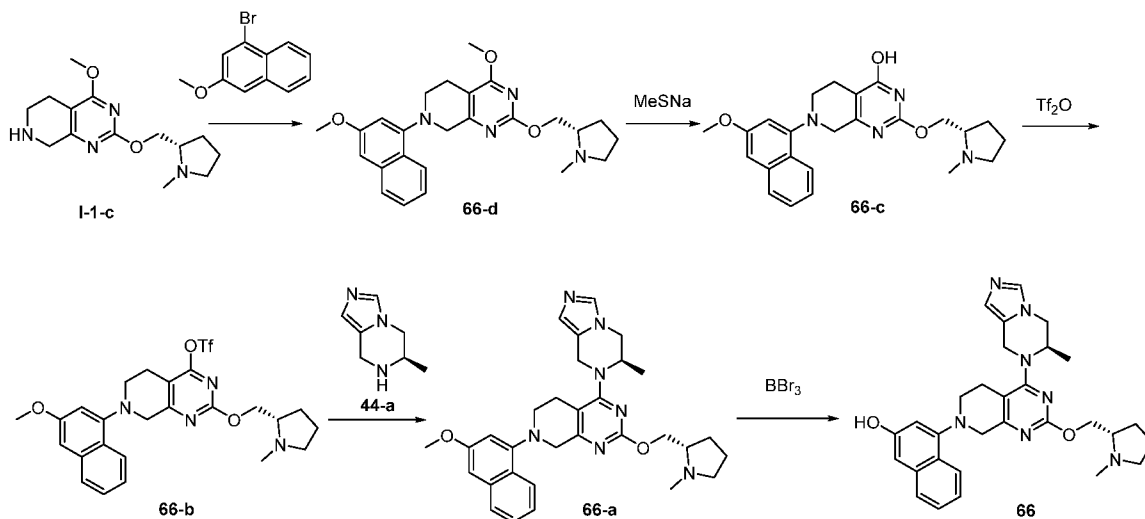
实施例 66 化合物 65 的合成路线



化合物 65 的合成

往反应瓶中加入 **55** (30mg, 0.055mmol), DCM (6mL), 17%的三溴化硼 (2mL), 氮气中室温搅拌过夜, 次日, 室温旋干, 溶于甲醇, HPLC 制备 (TFA), 冻干, 得到化合物 **65** (15.3mg, 43%) 为类白色固体。LC-MS (ESI): $m/z = 530.3$ ($M+H$)⁺; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.92(1H, d, $J=1.2$ Hz), 7.51(1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.47(1H, d, $J=0.8$ Hz), 6.91(1H, d, $J=2.4$ Hz), 6.73(1H, dd, $J=8.4$ Hz, $J=2$ Hz), 4.99(2H, s), 4.76(1H, dd, $J=12.4$ Hz, $J=3.2$ Hz), 4.58(1H, dd, $J=12.4$ Hz, $J=7.2$ Hz), 4.52(2H, t, $J=4.8$ Hz), 4.13(2H, t, $J=5.6$ Hz), 4.02(2H, s), 3.93-3.83(1H, m), 3.79-3.68(1H, m), 3.27-3.20(1H, m), 3.17(2H, t, $J=5.2$ Hz), 3.07(3H, s), 2.94(2H, t, $J=5.2$ Hz), 2.47-2.32(1H, m), 2.28-1.95(3H, m).

实施例 67 化合物 66 的合成路线



化合物 66-d 的合成

往反应瓶中分别加入 **I-1-c** (200mg, 0.72mmol), 1,4-二氧六环 (30mL), 1-溴-3-甲氧基苯 (255mg, 1.08mmol), 碳酸铯 (1.18g, 3.60mmol), RuPhos (67mg, 0.14mmol) 和 Pd₂(dba)₃ (66mg, 0.072mmol), 反应液用氮气置换三次, 100°C 搅拌过夜。次日, 反应液旋干, 过柱纯化 (流动相: 甲醇/二氯甲烷 0/100 到 10/90), 得到化合物 **66-d** (116mg, 37%) 为浅棕色固体。LC-MS (ESI): $m/z = 435.1$ ($M+H$)⁺.

化合物 66-c 的合成

往反应瓶中分别加入 **66-d** (116mg, 0.27mmol), DMF (3mL) 和甲硫醇钠 (200mg, 2.86mmol), 氮气中 60°C 搅拌 2 小时。反应液冷却到室温, 加水淬灭, 用 1M 盐酸调节 pH 到 6, 用二氯甲烷/甲醇

=10/1 (30mL*4) 萃取, 有机相旋干, 过柱纯化 (流动相: 甲醇/二氯甲烷 0/100 到 10/90), 得到化合物 **66-c** (80mg, 71%) 为类白色固体。LC-MS (ESI): $m/z = 421.3$ ($M+H$)⁺。

化合物 **66-b** 的合成

往反应瓶中分别加入 **66-c** (80mg, 0.19mmol), 二氯甲烷 (20mL), 三乙胺 (79 μ L, 0.57mmol), 干冰冷却下滴加三氟甲磺酸酐 (48 μ L, 0.29mmol), 该温度下搅拌 30 分钟, 饱和碳酸氢钠溶液淬灭, 二氯甲烷萃取 (30mL*2), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋干, 过柱纯化 (流动相: 甲醇/二氯甲烷 0/100 到 10/90), 得到化合物 **66-b** (84mg, 80%) 为白色固体。LC-MS (ESI): $m/z = 552.8$ ($M+H$)⁺。

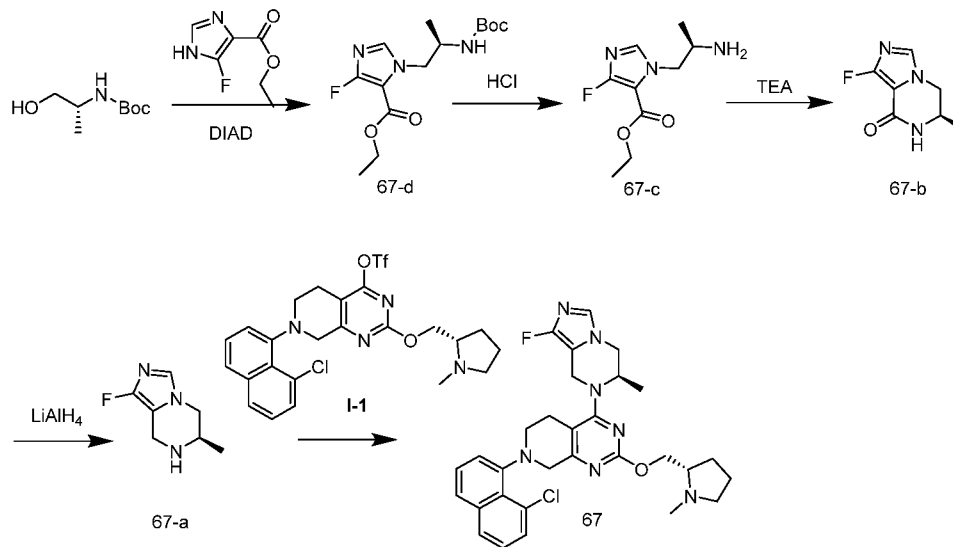
化合物 **66-a** 的合成

往反应瓶中加入 **66-b** (84mg, 0.15mmol), DMF (6mL), **44-a** (42mg, 0.30mmol) 和 DIPEA (125 μ L, 0.76mmol), 氮气中室温搅拌过夜, 次日, 饱和碳酸氢钠溶液淬灭, 乙酸乙酯萃取 (30mL*2), 饱和食盐水洗涤 (20mL*3), 有机相旋干, 过柱纯化 (流动相: 氨甲醇/二氯甲烷 0/100 到 6/94), 得到化合物 **66-a** (45mg, 55%) 为浅棕色固体。LC-MS (ESI): $m/z = 540.3$ ($M+H$)⁺。

化合物 **66** 的合成

往反应瓶中加入 **66-a** (45mg, 0.083mmol), DCM (6mL), 17% 的三溴化硼 (3mL), 氮气中室温搅拌 4 小时, 室温旋干, 溶于甲醇, HPLC 制备 (NH_4HCO_3), 冻干, 得到化合物 **66** (4.1mg, 9%) 为白色固体。LC-MS (ESI): $m/z = 526.3$ ($M+H$)⁺。

实施例 68 化合物 **67** 的合成路线



化合物 **67-d** 的合成

往三口瓶中分别加入(R)-(1-羟基丙烷-2-基)氨基甲酸叔丁酯 (100mg, 0.57mmol), 5-氟-1H-咪唑-4-甲酸乙酯 (99mg, 0.69mmol), 三苯基膦 (254mg, 0.97mmol), 氮气置换三次, 加入四氢呋喃 (20mL), 干冰冷却下, 滴加 DIAD (191 μ L, 0.97mmol)。加毕, 室温搅拌过夜。次日, 反应液旋干, 过柱纯化 (流动相: 乙酸乙酯/石油醚 0/100 到 50/50), 得到化合物 **67-d** (140mg, 78%) 为白色固体。LC-MS (ESI): $m/z = 316.0$ ($M+H$)⁺。

化合物 67-c 的合成

往反应瓶中加入 **67-d** (140mg, 0.45mmol), 4M 盐酸甲醇 (10mL), 氮气中室温搅拌过夜, 次日, 旋干, 得到化合物 **67-c** (粗品) 为无色胶状物。LC-MS (ESI): $m/z = 215.9$ ($M+H$)⁺.

化合物 67-b 的合成

往反应瓶中加入 **67-c** (粗品), 甲醇 (10mL), 三乙胺 (1.5mL, 10.81mmol), 氮气中 70°C 搅拌过夜, 次日, 旋干, 过柱纯化 (流动相: 氨甲醇/二氯甲烷 0/100 到 5/95), 得到化合物 **67-b** (64mg, 85%) 为白色固体。LC-MS (ESI): $m/z = 170.1$ ($M+H$)⁺.

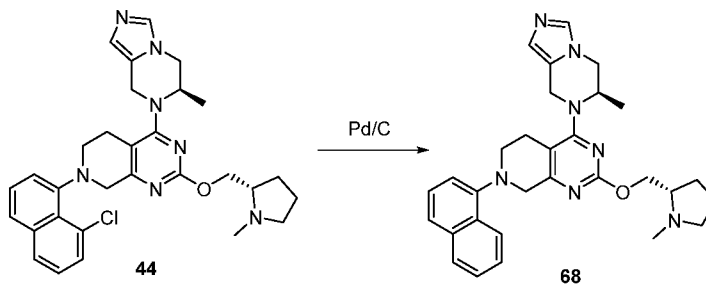
化合物 67-a 的合成

往反应瓶中加入 **67-b** (64mg, 0.38mmol), 四氢呋喃 (15mL), 2.5M 的四氢锂铝四氢呋喃溶液, 氮气中 80°C 搅拌过夜。次日, 反应液冷却到室温, 饱和硫酸钠溶液淬灭, 大量无水硫酸钠干燥, 过滤, 四氢呋喃洗两次, 滤液合并旋干, 过柱纯化 (流动相: 氨甲醇/二氯甲烷 0/100 到 5/95), 得到化合物 **67-a** (14mg, 24%) 为白色固体。LC-MS (ESI): $m/z = 156.0$ ($M+H$)⁺.

化合物 67 的合成

往反应瓶中加入 **67-a** (14mg, 0.090mmol), N-甲基吡咯烷酮 (3mL), I-1 (50mg, 0.090mmol), DIPEA (74μL, 0.45mmol), 氮气中 100°C 搅拌 3 小时。反应液冷却到室温, 饱和碳酸氢钠溶液淬灭, 乙酸乙酯萃取 (30mL*2), 有机相用饱和食盐水洗涤 (30mL*3), 旋干, 过柱纯化 (流动相: 氨甲醇/二氯甲烷 0/100 到 5/95), 再薄层色谱纯化 (二氯甲烷/氨甲醇=10/1), 得到化合物 **67** (5mg, 10%) 为白色固体。LC-MS (ESI): $m/z = 562.2$ ($M+H$)⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.76(1H, d, $J=8$ Hz), 7.62(1H, t, $J=8$ Hz), 7.55-7.51(1H, m), 7.49-7.39(1H, m), 7.34(1H, t, $J=8$ Hz), 7.17(1H, d, $J=7.6$ Hz), 7.09(1H, d, $J=7.2$ Hz), 4.96-4.44(1H, m), 4.77-4.58(2H, m), 4.51-4.26(3H, m), 4.24-4.15(1H, m), 4.04-3.90(1H, m), 3.77(1H, d, $J=18$ Hz), 3.66-3.47(1H, m), 3.39-3.22(1H, m), 3.16-3.04(1H, m), 3.00-2.87(1H, m), 2.81-2.51(4H, m), 2.27-2.12(1H, m), 2.09-1.83(3H, m), 1.41-1.27(5H, m).

实施例 69 化合物 68 的合成路线

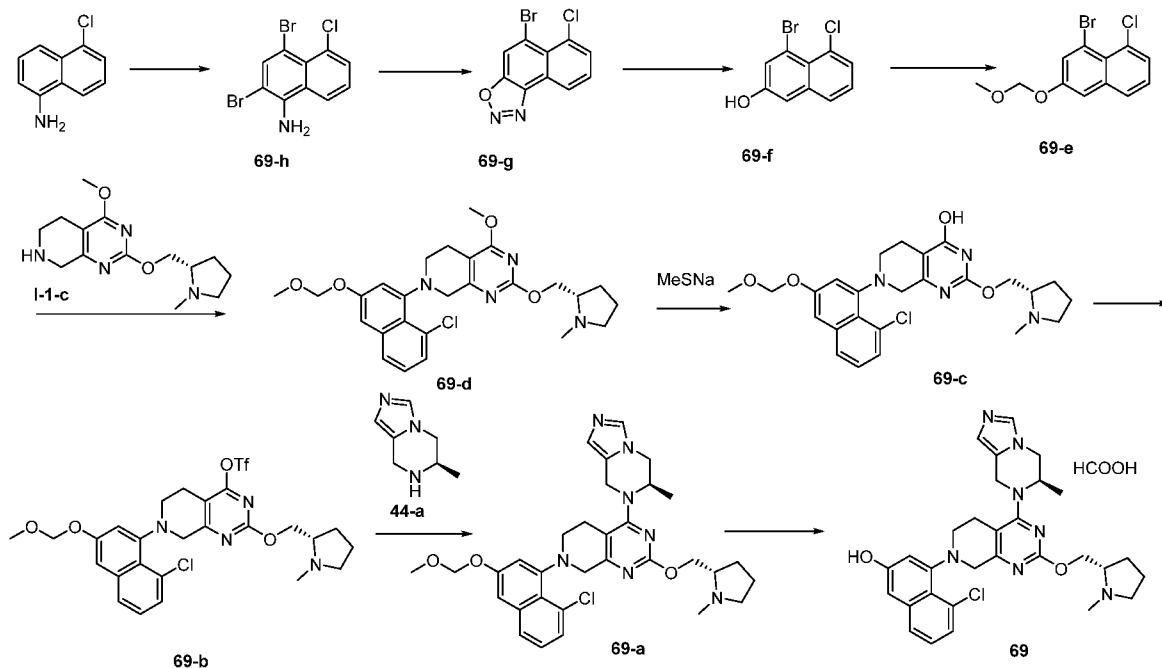


化合物 68 的合成

往反应瓶中加入 **44** (30mg, 0.055mmol), 甲醇 (30mL), 三乙胺 (0.5mL) 和 10%Pd/C (50mg), 氢气置换三次, 室温搅拌 48 小时, 过滤, HPLC 制备 (碳酸氢铵), 冻干, 得到化合物 **68** (5.2mg, 18%) 为白色固体。LC-MS (ESI): $m/z = 510.0$ ($M+H$)⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.27-8.19(1H, m), 7.90-7.83(1H, m), 7.61(1H, d, $J=8$ Hz), 7.56-7.47(3H, m), 7.43(1H, t, $J=8$ Hz), 7.14(1H, d, $J=6.8$ Hz), 6.92(1H,

bs), 4.91(1H, d, $J=16\text{Hz}$), 4.86-4.77(1H, m), 4.72-4.54(2H, m), 4.44-4.16(4H, m), 4.02(1H, d, $J=11.6\text{Hz}$), 3.63-3.49(1H, m), 3.46-3.29(1H, m), 3.26-2.92(3H, m), 2.82-2.60(4H, m), 2.59-2.41(1H, m), 2.24-2.10(1H, m), 2.08-1.97(1H, m), 1.96-1.83(2H, m), 1.34(3H, d, $J=6.8\text{Hz}$).

实施例 70 化合物 69 的合成路线



化合物 69-h 的合成

往反应瓶中加入 1-氨基-5-氯萘(10g, 56.5mmol), 冰醋酸(480mL), 冰水浴下慢慢加入溴素(6.4mL, 123.2mmol), 70°C 搅拌 1 小时。反应液冰水浴冷却, 过滤, 并用醋酸洗涤, 往滤饼中加入 15%的氢氧化钠水溶液(约 100mL)调 pH 到 7, 二氯甲烷萃取(300mL*2), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋干, 得到化合物 69-h (12.4g, 63%) 为深色固体, 该化合物未经纯化直接用于下一步反应。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.94(1H, s), 7.77(1H, dd, $J=8.4\text{Hz}$, 1.2Hz), 7.65(1H, dd, $J=7.6\text{Hz}$, $J=1.2\text{Hz}$), 7.36(1H, dd, $J=8.4\text{Hz}$, 7.6Hz), 4.65(2H, brs).

化合物 69-g 的合成

往反应瓶中加入 69-h (12.4g, 37.23mmol), 冰醋酸 (236mL), 丙酸 (30mL), 冰水浴冷却下, 加入亚硝酸钠 (3.85g, 55.86mmol)。加毕, 在该温度下搅拌 30 分钟, 在室温下搅拌 1 小时。用水淬灭 (300mL), 过滤, 滤饼用水洗涤, 滤饼溶于乙酸乙酯, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋干, 得到化合物 69-g (9.2g, 88%) 为深色固体。LC-MS (ESI): $m/z = 282.7$ (M+H)⁺.

化合物 69-f 的合成

往反应瓶中加入 69-g (9.2g, 32.62mmol), 乙醇 (200mL), 四氢呋喃 (100mL), 冰水浴下缓慢加入硼氢化钠 (2.48g, 65.25mmol)。加毕, 室温搅拌 2 小时, 用 10%的硫酸氢钾水溶液淬灭, 旋蒸除去乙醇和四氢呋喃, 剩余物用乙酸乙酯萃取 (500mL*2), 干燥, 过滤, 旋干, 过柱纯化(流动相: 乙

酸乙酯/石油醚 0/100 到 30/70), 得到化合物 **69-f** (2.5g, 30%) 为深色固体。LC-MS (ESI): $m/z = 254.7$ (M-H)⁻。

化合物 **69-e** 的合成

往反应瓶中加入 **69-f** (1.5g, 5.86mmol), 二氯甲烷 (50mL), DIPEA (2.4mL, 14.65mmol), 冰水浴下滴加甲氧基甲基溴 (0.86mL, 10.55mmol)。加毕, 在该温度下搅拌 30 分钟, 用水淬灭, 二氯甲烷萃取 (50mL*3), 旋干, 过柱纯化 (流动相: 乙酸乙酯/石油醚 0/100 到 5/95), 得到化合物 **69-e** (1.5g, 85%) 为棕色固体。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.68(1H, d, $J=2.4$ Hz), 7.65(1H, dd, $J=8$ Hz, $J=0.8$ Hz), 7.50(1H, dd, $J=7.6$ Hz, $J=1.2$ Hz), 7.37(1H, d, $J=2.4$ Hz), 7.30(1H, t, $J=8$ Hz), 5.26(2H, s), 3.51(3H, s)。

化合物 **69-d** 的合成

往反应瓶中加入 **69-e** (3.24g, 10.8mmol), **I-1-c** (2g, 7.2mmol), 二氧六环 (80mL), 碳酸铯 (11.7g, 36mmol), RuPhos (0.67g, 1.44mmol) 和 Pd₂(dba)₃ (0.66g, 0.72mmol), 氮气置换三次, 氮气中 100°C 搅拌过夜, 次日, 反应液旋干, 过柱纯化 (流动相: 氨甲醇/二氯甲烷 0/100 到 5/95), 得到化合物 **69-d** (2.1g, 47%) 为棕色固体。LC-MS (ESI): $m/z = 499.2$ (M+H)⁺。

化合物 **69-c** 的合成

往反应瓶中加入 **69-d** (2.1g, 4.22mmol), DMF (20mL) 和甲硫醇钠 (1.5g, 21.08mmol), 氮气中 60°C 搅拌 1 小时。反应液冷却到室温, 加水淬灭, 用 1M 盐酸调节 pH 到 6, 用乙酸乙酯 (100mL*5) 萃取, 有机相干燥, 除去乙酸乙酯和 DMF, 过柱纯化 (流动相: 氨甲醇/二氯甲烷 0/100 到 5/95), 得到化合物 **69-c** (1.5g, 73%) 为浅棕色固体。LC-MS (ESI): $m/z = 485.1$ (M+H)⁺。

化合物 **69-b** 的合成

往反应瓶中加入 **69-c** (500mg, 1.03mmol), 二氯甲烷 (50mL), 三乙胺 (430uL, 3.09mmol), 干冰冷却下滴加三氟甲磺酸酐 (260uL, 1.55mmol)。加毕, 在该温度下搅拌 30 分钟, 饱和碳酸氢钠溶液淬灭, 二氯甲烷萃取 (50mL*2), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋干, 过柱纯化 (流动相: 甲醇/二氯甲烷 0/100 到 3/97), 得到化合物 **69-b** (550mg, 86%) 为浅棕色固体。LC-MS (ESI): $m/z = 617.1$ (M+H)⁺。

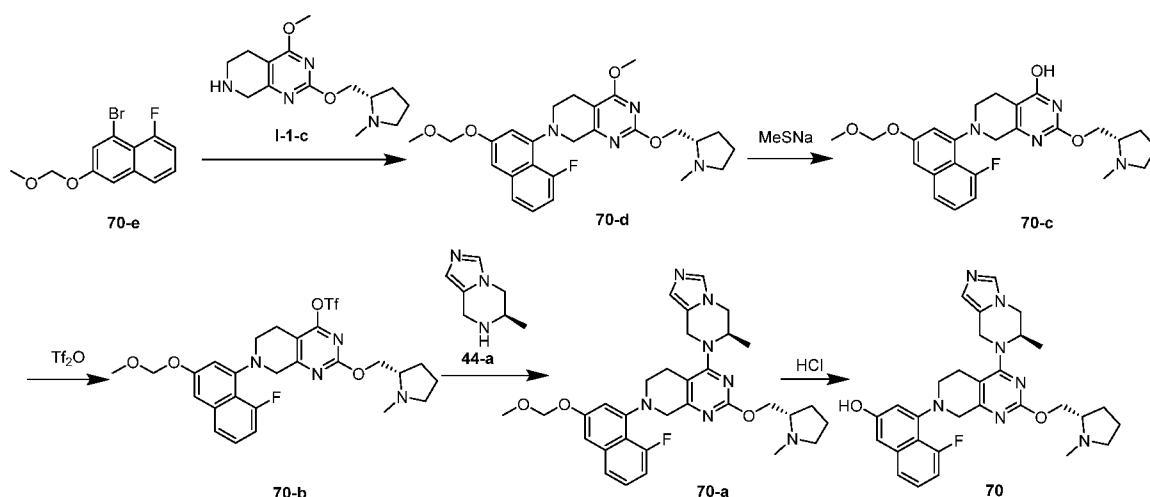
化合物 **69-a** 的合成

往反应瓶中加入 **69-b** (550mg, 0.89mmol), DMF (8mL), **44-a** (159mg, 1.16mmol) 和 DIPEA (736uL, 4.46mmol), 氮气中 100°C 搅拌 2 小时, 饱和碳酸氢钠溶液淬灭, 乙酸乙酯萃取 (50mL*2), 饱和食盐水洗涤 (30mL*3), 有机相旋干, 过柱纯化 (流动相: 氨甲醇/二氯甲烷 0/100 到 7/93), 得到化合物 **69-a** (217mg, 40%) 为浅棕色固体。LC-MS (ESI): $m/z = 603.8$ (M+H)⁺。

化合物 **69** 的合成

往反应瓶中加入 **69-a** (20mg, 0.033mmol), 乙腈 (2mL), 冰浴下加入 4M 的盐酸二氧六环溶液 (2mL), 该温度下搅拌 30 分钟, 7M 的氨甲醇溶液淬灭 (3mL), 旋干, 加入 2mL 甲醇, 过滤, HPLC 制备 (甲酸), 冻干, 得到化合物 **69** (5.3mg, 28%) 为白色固体。LC-MS (ESI): $m/z = 560.3$ (M+H)⁺。

实施例 71 化合物 **70** 的合成路线



化合物 70-e 的合成

70-e 参考专利 WO2021041671A1 的方法合成。

化合物 70-d 的合成

将化合物 I-1-c (1.40g, 4.92mmol), 70-e (1.60g, 5.76mmol), Ruphos (0.36g, 0.77mmol), Pd₂(dba)₃ (0.36g, 0.63mmol), Cs₂CO₃ (5.60g, 17.23mmol) 分别加入到甲苯 (100mL) 中。混合物在氮气条件下加热至 100°C, 搅拌 12 小时。反应液冷却至室温, 过滤, 乙酸乙酯 (100mL*3) 洗涤。浓缩有机相, 过柱纯化 (流动相: 甲醇/二氯甲烷 1/20), 得到化合物 70-d (1.79g, 76%)。LC-MS (ESI): m/z 483.3 (M+H)⁺。

化合物 70-c 的合成

将化合物 70-d (1.75g, 3.63mmol) 和甲硫醇钠 (1.27g, 18.15mmol) 加入到 DMF (20mL) 中, 混合物在氮气保护下加热至 60°C, 搅拌 2 小时。往反应液中加入水 (120mL) 稀盐酸 (6.80mL, 3.40mmol), 淬灭反应, 过滤。固体过柱纯化 (流动相: 甲醇/二氯甲烷 1/10), 得到化合物 70-c (1.4g, 88%)。LC-MS (ESI): m/z 469.2 (M+H)⁺。

化合物 70-b 的合成

将 70-c (0.33g, 0.70mmol) 和三乙胺 (0.21g, 2.1mmol) 溶于二氯甲烷 (25mL) 中, 温度降至 -40°C 氮气保护。缓慢滴加三氟甲磺酸酐 (0.36g, 1.27mmol)。加毕, 混合物在 -40°C 搅拌 1 小时。加入饱和碳酸氢钠溶液 (40mL) 淬灭, 用二氯甲烷 (40mL*2) 萃取、浓缩, 过柱纯化 (流动相: 甲醇/二氯甲烷 1/10), 得到化合物 70-b (0.38g, 91%)。LC-MS (ESI): m/z 600.7 (M+H)⁺。

化合物 70-a 的合成

往反应瓶中加入 70-b (380mg, 0.63mmol), 44-a (112mg, 0.82mmol), DMAC (5mL), DIPEA (245mg, 1.90mmol), 室温升至 100°C 搅拌 1.5 小时。加入冰水 (100mL) 淬灭, 用二氯甲烷 (40mL*2) 萃取、浓缩, 过柱纯化 (流动相: 甲醇/二氯甲烷 1/20), 得到化合物 70-a (80mg, 22%)。LC-MS (ESI): m/z 588.3 (M+H)⁺。

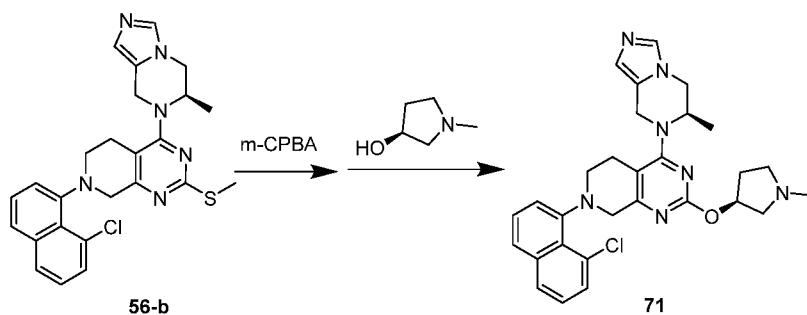
化合物 70 的合成

将 **70-a** (20mg, 0.03mmol) 溶于乙腈 (2mL) 中, 温度降至 0°C 氩气保护。缓慢滴加盐酸二氧六环 (2mL, 8.00mmol), 混合物在 0°C 搅拌 0.5 小时。室温浓缩, 高效液相制备冻干得到化合物 **70** (5mg, 27%, 甲酸盐)。LC-MS (ESI): m/z 544.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, CD₃OD): δ 8.48 (1H, s), 7.68 (1H, s), 7.44 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.25-7.36 (1H, m), 6.83-6.97 (3H, m), 6.80 (1H, s), 4.68-4.80 (2H, m), 4.33-4.66 (2H, m), 3.90-4.36 (4H, m), 3.55-3.78 (3H, m), 3.33-3.52 (1H, m), 2.56-3.32 (7H, m), 2.28-2.42 (1H, m), 1.91-2.22 (3H, m), 1.23-1.49 (3H, m).

类似化合物的合成方法:

化合物	结构式	合成方法
70A		参照化合物 70 的合成方法, 使用 67-a 替代 44-a 。
70B		参照化合物 70 的合成方法, 使用 N-甲基-D-脯氨酸替代 N-甲基-L-脯氨酸, 67-a 替代 44-a 。
70C		参照化合物 70 的合成方法, 使用(S)-1-甲基哌啶-2-甲醇替代 N-甲基-L-脯氨酸, 67-a 替代 44-a 。
70D		参照化合物 70 的合成方法, 使用(R)-1-甲基哌啶-2-甲醇替代 N-甲基-L-脯氨酸, 67-a 替代 44-a 。

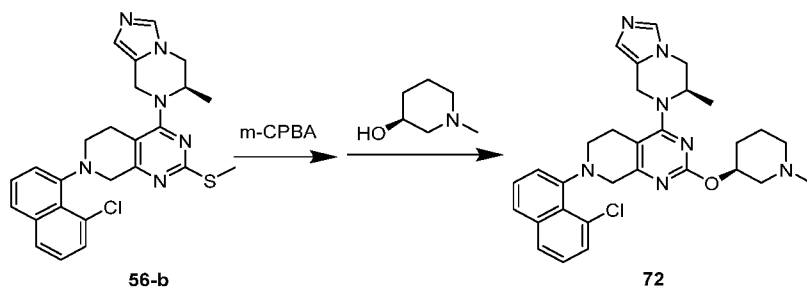
实施例 72 化合物 **71** 的合成路线



化合物 71 的合成

将化合物 **56-b** (20mg, 0.042mmol) 溶于二氯甲烷 (10mL) 中, 用氮气置换 3 次后, 向反应液中加入间氯过氧化苯甲酸 (8.39mg, 0.083mmol), 反应液在室温下搅拌 1h。向反应液中加入饱和碳酸氢钠溶液 (5mL), 用二氯甲烷 (50mL) 萃取, 硫酸钠干燥, 过滤干燥剂, 减压旋蒸得到粗品。往粗品中加入二氯甲烷 (6mL), (S)-(+)-1-甲基-3-羟基吡咯烷 (8mg, 0.08mmol), 用氮气置换三次后, 向其中加入叔丁醇钠 (8mg, 0.08mmol), 反应液在室温下搅拌 30 min。将反应液减压旋蒸得到粗品, 粗品经制备 HPLC (甲酸条件) 纯化得到黄色固体化合物 **71** (5mg, 23%)。LC-MS (ESI): m/z 530.3 (M+H)⁺。

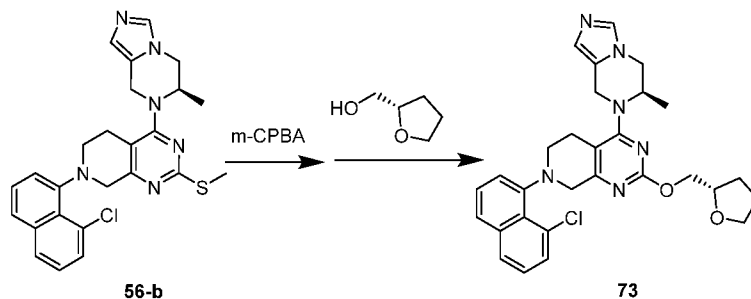
实施例 73 化合物 72 的合成路线



化合物 72 的合成

将化合物 **56-b** (20mg, 0.04mmol) 溶于二氯甲烷 (10mL) 中, 用氮气置换 3 次后, 向反应液中加入间氯过氧化苯甲酸 (17mg, 0.08mmol), 反应液在室温下搅拌 1h。向反应液中加入饱和碳酸氢钠溶液 (5mL), 用二氯甲烷 (50mL) 萃取, 硫酸钠干燥, 过滤干燥剂, 减压旋蒸得到粗品。往粗品中加入二氯甲烷 (6mL), (S)-1-甲基-3-羟基吡咯烷 (10mg, 0.08 mmol), 用氮气置换三次后, 向其中加入叔丁醇钠 (8mg, 0.08mmol), 反应液在室温下搅拌 30min。将反应液减压旋蒸得到粗品, 粗品经制备 HPLC (甲酸条件) 纯化得到黄色固体化合物 **72** (5mg, 20%)。LC-MS (ESI): m/z 544.2 (M+H)⁺。

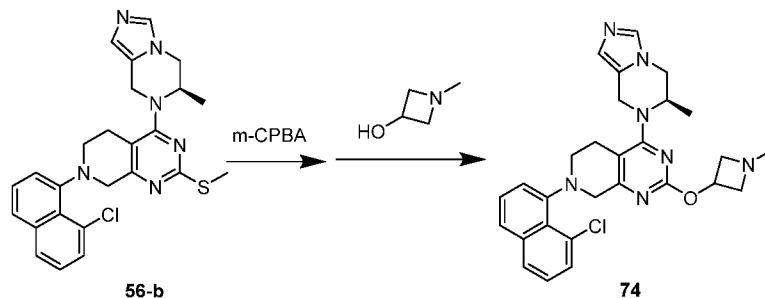
实施例 74 化合物 73 的合成路线



化合物 73 的合成

将化合物 **56-b** (20mg, 0.04mmol) 溶于二氯甲烷 (10mL) 中, 用氮气置换 3 次后, 向反应液中加入间氯过氧化苯甲酸 (17mg, 0.08mmol), 反应液在室温下搅拌 1h。向反应液中加入饱和碳酸氢钠溶液 (5mL), 用二氯甲烷 (50mL) 萃取, 硫酸钠干燥, 过滤干燥剂, 减压旋蒸得到粗品。往粗品中加入二氯甲烷 (6mL), (S)-2-羟甲基四氢呋喃 (8mg, 0.08mmol), 用氮气置换三次后, 向其中加入叔丁醇钠 (8mg, 0.08mmol), 反应液在室温下搅拌 30min。将反应液减压旋蒸得到粗品, 粗品经制备 HPLC (甲酸条件) 纯化得到黄色固体化合物 **73** (8mg, 36%)。LC-MS (ESI): m/z 531.2 (M+H)⁺。

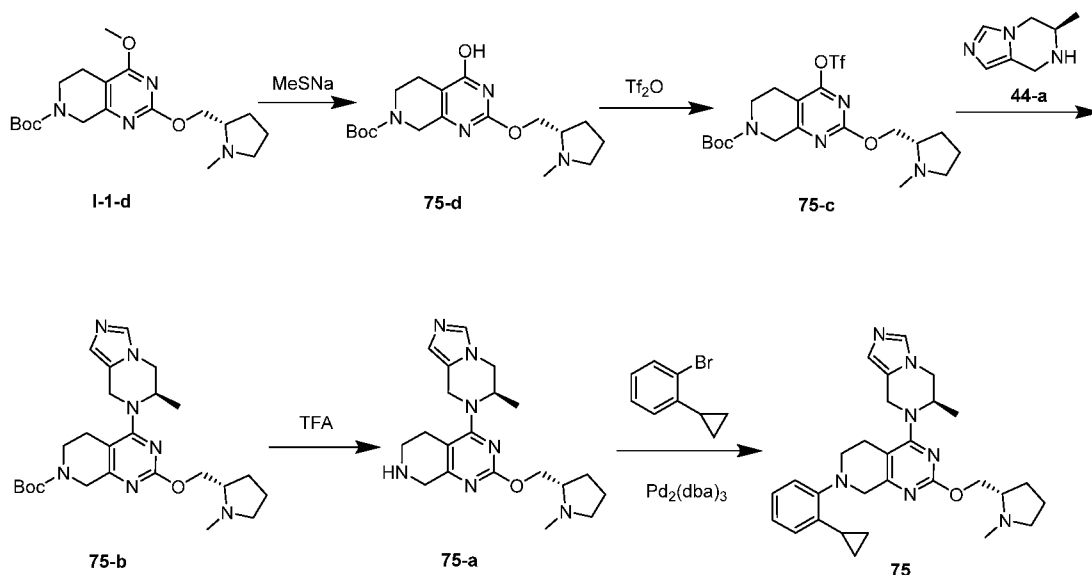
实施例 75 化合物 74 的合成路线



化合物 74 的合成

将化合物 **56-b** (20mg, 0.04mmol) 溶于二氯甲烷 (10mL) 中, 用氮气置换 3 次后, 向反应液中加入间氯过氧化苯甲酸 (17mg, 0.08mmol), 反应液在室温下搅拌 1h。向反应液中加入饱和碳酸氢钠溶液 (5mL), 用二氯甲烷 (50mL) 萃取, 硫酸钠干燥, 过滤干燥剂, 减压旋蒸得到粗品。往粗品中加入二氯甲烷 (6mL), 1-甲基-3-羟基氮杂环丁烷 (7mg, 0.08 mmol), 用氮气置换三次后, 向其中加入叔丁醇钠 (7.97mg, 0.08mmol), 反应液在室温下搅拌 30min。将反应液减压旋蒸得到粗品, 粗品经制备 HPLC (甲酸条件) 纯化得到黄色固体化合物 **74** (8mg, 36%)。LC-MS (ESI): m/z 516.2 (M+H)⁺。

实施例 76 化合物 75 的合成路线



化合物 75-d 的合成

在氮气条件下, 将化合物 **I-1-d** (200mg, 0.53mmol) 溶解在 DMF (10mL) 中, 加入甲硫醇钠 (148mg, 2.11mmol)。加毕, 反应混合物加热至 60 摄氏度, 搅拌 2 小时。反应结束后, 反应液用稀盐酸中和至 pH 值约等于 7。过滤收集析出固体, 水洗、干燥得到化合物 **75-d** (150mg, 78%) 为土黄色固体。LC-MS (ESI): m/z 365.2 (M+H)⁺。

化合物 **75-c** 的合成

在室温条件下, 将化合物 **75-d** (150mg, 0.41mmol) 溶解在 DCM (20mL) 中, 然后在冰水浴氮气条件下, 依次加入 DIPEA (0.34mL, 2.06mmol), 三氟甲磺酸酐 (0.17mL, 1.03mmol)。加毕, 反应混合物在冰水浴条件下搅拌 2 小时后, 用饱和碳酸氢钠溶液淬灭, 有机相分开, 水相用二氯甲烷萃取。合并有机相, 用无水硫酸钠干燥、过滤、浓缩, 得到粗品, 粗品通过快速分离柱分离纯化 (流动相: 甲醇/二氯甲烷 0% 到 10%), 得到化合物 **75-c** (200mg, 98%) 为白色固体。LC-MS (ESI): m/z 497.1 (M+H)⁺。

化合物 **75-b** 的合成

在室温条件下将化合物 **75-c** (200mg, 0.40mmol) 溶解在 DMF (5mL) 中, 然后依次加入 DIPEA (0.33mL, 2.01mmol), **44-a** (72mg, 0.52mmol)。加毕, 反应液用 N₂ 置换, 100°C 下搅拌 2h。反应液中加入水 (10mL), 再用乙酸乙酯萃取。有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥、过滤、浓缩, 得到粗品, 粗品通过快速分离柱分离纯化 (流动相: 甲醇/二氯甲烷 0% 到 10%), 得到化合物 **75-b** (80mg, 41%) 为白色固体。LC-MS (ESI): m/z 484.3 (M+H)⁺。

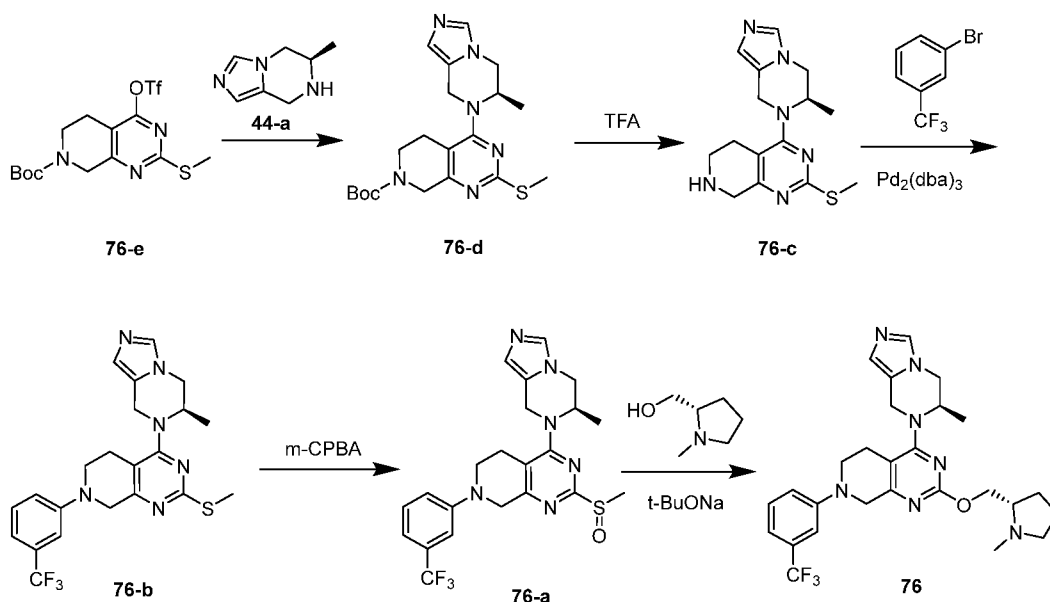
化合物 **75-a** 的合成

往 **75-b** (80mg, 0.17mmol) 的二氯甲烷 (10mL) 溶液中加入三氟乙酸 (2mL)。所得反应液室温搅拌 4 小时。反应结束后, 浓缩, 在冰浴下用碳酸氢钠饱和溶液小心中和至 pH 大于 7, 用乙酸乙酯萃取, 合并有机层, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到产物 **75-a** (40mg, 80%) 为茶色油状物。LC-MS (ESI): m/z 384.3 (M+H)⁺。

化合物 **75** 的合成

将 **75-a** (40mg, 0.10mmol), 1-溴-2-环丙基苯 (29mg, 0.15mmol), 2-二环己基磷-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯 (10mg, 0.02mmol), 碳酸铯 (102mg, 0.31mmol), Pd₂(dba)₃ (10mg, 0.01mmol) 和甲苯 (10mL) 加入反应瓶中。反应液用 N₂ 置换, 于 100°C 反应过夜。反应结束后, 浓缩得到粗品。粗品通过快速分离柱分离纯化 (流动相: 甲醇/二氯甲烷 0% 到 10%) 得到化合物 **75** (10mg, 19%) 为白色固体。LC-MS (ESI): m/z 499.9 (M+H)⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.47 (1H, s), 7.02-7.16 (3H, m), 6.90 (1H, s), 6.83 (1H, d, J = 7.6Hz), 4.84 (1H, d, J = 16.4Hz), 4.71-4.79 (1H, m), 4.62 (1H, d, J = 15.6Hz), 4.41-4.53 (1H, m), 4.36 (1H, dd, J = 12.0, 4.4Hz), 4.26 (1H, d, J = 18.0Hz), 4.14-4.23 (1H, m), 4.07 (1H, d, J = 18.0Hz), 4.00 (1H, d, J = 11.6Hz), 3.44-3.51 (1H, m), 3.06-3.28 (2H, m), 2.89-3.00 (1H, m), 2.72-2.86 (1H, m), 2.61-2.73 (1H, m), 2.55 (3H, s), 2.28-2.43 (2H, m), 2.06-2.15 (1H, m), 1.76-1.85 (3H, m), 1.30 (3H, d, J = 6.4Hz), 0.99-1.06 (2H, m), 0.72-0.80 (2H, m)。

实施例 77 化合物 **76** 的合成路线



化合物 **76-d** 的合成

在室温条件下将化合物 **76-e** (1.00g, 2.33mmol) 溶解在 DMF (10mL) 中, 然后依次加入 DIPEA (1.15mL, 6.99mmol), **44-a** (415mg, 3.03mmol)。加毕, 反应液用 N_2 置换, 在 100°C 下搅拌 4h。反应液中加入水 (20mL), 再用乙酸乙酯萃取。有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥、过滤、浓缩, 得到粗品, 粗品通过快速分离柱分离纯化 (流动相: 甲醇/二氯甲烷 0% 到 10%), 得到化合物 **76-d** (400mg, 41%) 为白色固体。LC-MS (ESI): m/z 417.0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

化合物 **76-c** 的合成

往 **76-d** (400mg, 0.96mmol) 的二氯甲烷 (10mL) 溶液中加入三氟乙酸 (2mL)。所得反应液室温搅拌 4 小时。反应结束后, 浓缩, 在冰浴下用碳酸氢钠饱和溶液小心中和至 pH 大于 7, 用乙酸乙酯萃取, 合并有机层, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到产物 **76-c** (250mg, 82%) 为茶色油状物。LC-MS (ESI): m/z 317.2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

化合物 **76-b** 的合成

将 **76-c** (250mg, 0.79mmol), 间溴三氟甲苯 (249mg, 1.11mmol), 2-二环己基磷-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯 (74mg, 0.16mmol), 碳酸铯 (773mg, 2.37mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (72.4mg, 0.08mmol) 和甲苯 (15mL) 加入反应瓶中。反应液用 N_2 置换, 于 100°C 反应过夜。反应结束后, 浓缩得到粗品。粗品通过快速分离柱分离纯化 (流动相: 甲醇/二氯甲烷 0% 到 10%) 得到化合物 **76-b** (30mg, 8%) 为白色固体。LC-MS (ESI): m/z 461.1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

化合物 **76-a** 的合成

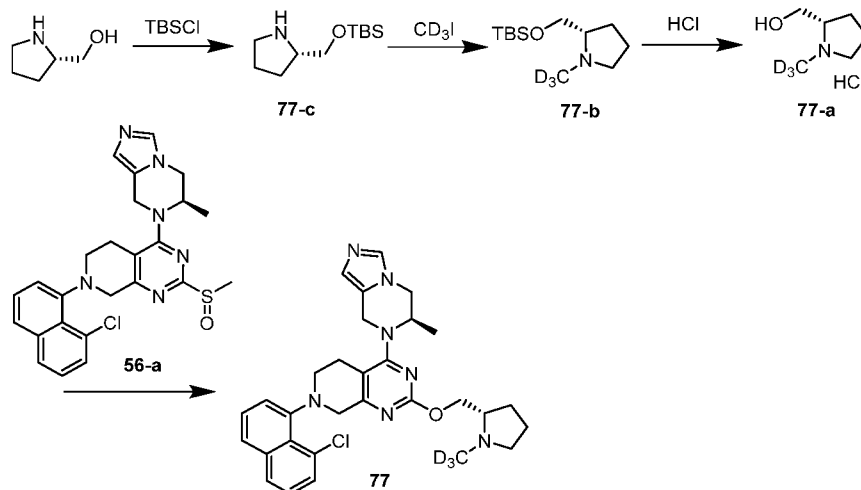
冰浴下, 将化合物 **76-b** (30mg, 0.07mmol) 溶解在二氯甲烷 (10mL) 中, 然后加入间氯过氧苯甲酸 (16mg, 0.08mmol), 混合物缓慢升至室温, 搅拌 2 小时。反应结束后加入饱和碳酸氢钠水溶液中和, 有机相分开, 水相用二氯甲烷萃取。合并有机相, 无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 蒸干, 粗品通过快速分离柱纯化 (流动相: 二氯甲烷/甲醇 0 到 10/1) 得到 **76-a** (15mg, 48%) 为白色固体。LC-MS

(ESI): m/z 477.1 ($M+H$)⁺.

化合物 76 的合成

冰浴下, 往 **76-a** (15mg, 0.03mmol) 和 N-甲基-L-脯氨酸 (7.3mg, 0.06mmol) 的甲苯 (10mL) 溶液中加入叔丁醇钠 (6mg, 0.06mmol)。加毕, 反应液在冰浴下搅拌 10 分钟。反应结束后, 减压浓缩, 用乙酸乙酯稀释, 水洗, 饱和食盐水洗, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 旋干得到棕色油状物。粗品经 Pre-HPLC 纯化得到化合物 **76** (1.5mg, 9%) 为白色固体。LC-MS (ESI): m/z 528.3 ($M+H$)⁺.

实施例 78 化合物 77 的合成路线



化合物 77-c 的合成

将化合物(S)-2-羟甲基吡咯烷 (5g, 49.45mmol) 溶解在 80mL 的 THF 中, 冷却到 0°C, 依次加入乙醚 (80mL), 三乙胺 (9.15mL, 65.77mmol), TBSCl (9.7g, 64.28mmol), 反应混合物在 0°C 条件下搅拌 1 小时, 然后升到室温并搅拌过夜。用 50% 的碳酸钾溶液 (80mL) 淬灭反应, 用 50mL 的乙酸乙酯萃取, 有机相用饱和食盐水 (50mL*2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥、过滤、浓缩, 所得固体中进一步加入 100mL 的 DCM, 用饱和碳酸钠 (100mL*3) 洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥、过滤、浓缩, 得到粗品。粗品通过快速分离柱分离纯化 (DCM/MeOH = 10/1), 得到化合物 **77-c** (5.88g, 55%) 为浅黄色油状物。LC-MS (ESI): m/z = 216.2 [$M+H$]⁺.

化合物 77-b 的合成

将化合物 **77-c** (4.8g, 22.28mmol) 溶解在 120mL 的 THF 中, 冷却到 0°C, 氮气保护下加入 NaH (60%, 1.07g, 26.76mmol), 反应混合物在 0°C 下搅拌 30 分钟, 然后慢慢滴加 CD₃I (1.67mL, 26.76mmol) 的 THF (10mL) 溶液, 加毕, 反应混合物升到室温并搅拌过夜。0°C 条件下, 加入 100mL 的饱和氯化铵溶液, 然后用乙酸乙酯 (100mL*2) 萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水 (100mL*3) 洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥、过滤、浓缩至干, 得到粗品。粗品通过快速分离柱分离纯化 (DCM/MeOH=10:1), 得到化合物 **77-b** (2.8g, 54%) 为浅黄色半固体。LC-MS (ESI): m/z = 233.3 [$M+H$]⁺.

化合物 77-a 的合成

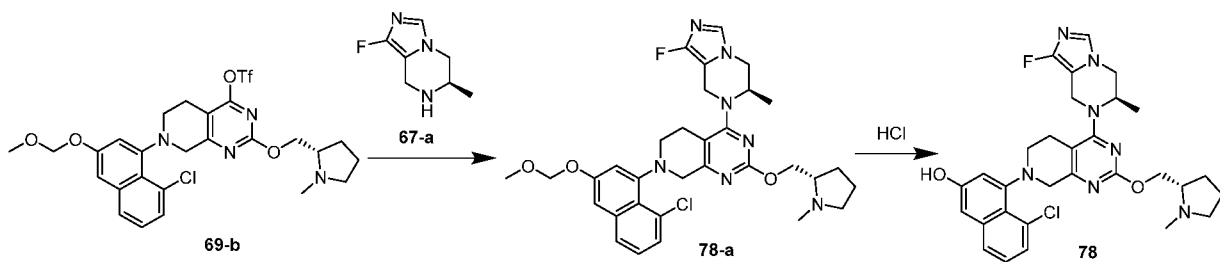
室温下将化合物 **77-b** (200mg, 0.86mmol) 溶解在 1mL 的甲醇中, 冷却的 0°C, 加入 10mL 的氯

化氢甲醇溶液 (4M)，反应混合物在室温氮气条件下搅拌 18 小时。将反应混合物减压浓缩，得到粗品化合物 **77-a** 为棕色油状物。LC-MS (ESI): $m/z = 119.3 [M+1]^+$ 。

化合物 **77** 的合成

室温条件下，将化合物 **77-a** (100mg, 粗品) 悬浮在 5mL 的甲苯中，加入叔丁醇钠 (115mg)，反应混合物在室温搅拌 10 分钟，将化合物 **56-a** (30mg, 0.055mmol) 溶解在 5mL 的甲苯中，并加入到上述反应混合物中，反应混合物在室温氮气条件下搅拌 1 小时。加入 20mL 的水淬灭反应，用乙酸乙酯 (50mL*2) 萃取，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，粗品通过 PREP-HPLC 纯化，得到化合物 **77** (12.5mg, 38%) 为白色固体。LC-MS (ESI): $m/z = 547.2 [M+1]^+$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 8.53 (1H, s), 7.83 (1H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 7.74-7.59 (2H, m), 7.58-7.44 (2H, m), 7.72-7.21 (2H, m), 6.88 (1H, s), 4.68-4.29 (4H, m), 4.26-4.09 (2H, m), 3.87-3.35 (5H, m), 3.24-3.07 (2H, m), 3.03-2.82 (1H, m), 2.77-2.63 (1H, m), 2.37-1.80 (5H, m), 1.45-1.17 (3H, m)。

实施例 79 化合物 **78** 的合成路线



化合物 **78-a** 的合成

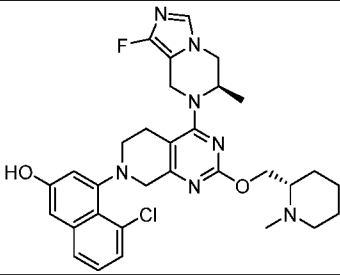
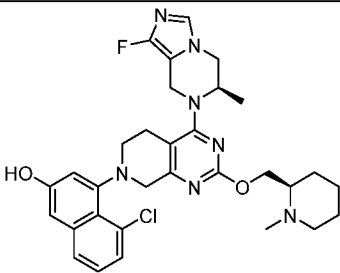
往反应瓶中加入 **69-b** (160mg, 0.26mmol), DIPEA (112mg, 0.87mmol), **67-a** (59mg, 0.38mmol), DMSO (2mL)。混合物用 N_2 置换, 100°C 反应 3 小时。反应液加入到 10mL 饱和氯化钠水溶液中, 有固体析出, 过滤, 滤饼旋干, 过柱纯化 (流动相: DCM/MeOH 10/0 到 10/1), 得到化合物 **78-a** (70mg, 43%)。LC-MS (ESI): m/z 623.1 ($M+H$) $^+$ 。

化合物 **78** 的合成

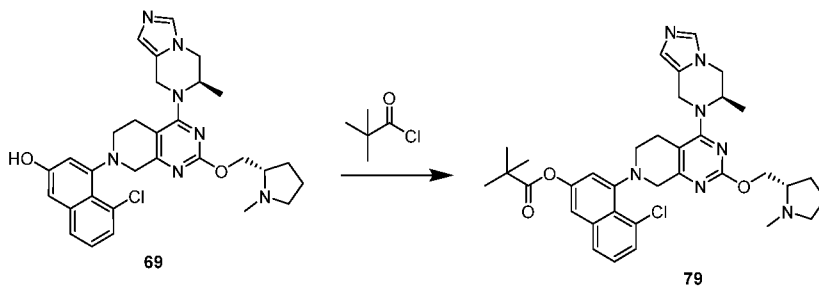
往反应瓶中加入 **78-a** (70mg, 0.11mmol), 乙腈 (2mL)。混合物用 N_2 置换, 降温至 0°C , 加入氯化氢的 1,4-二氧六环溶液 (0.5mL), 0°C 反应 10 分钟。反应液用氨的甲醇溶液淬灭, 旋干, Prep-HPLC 纯化, 得到化合物 **78** (9mg, 14%)。LC-MS (ESI): m/z 578.3 ($M+H$) $^+$ 。

类似化合物的合成方法:

化合物	结构式	合成方法
78A		参照化合物 78 的合成方法, 使用 N-甲基-D-脯氨酸替代 N-甲基-L-脯氨酸。

78B		参照化合物 78 的合成方法，使用(S)-1-甲基哌啶-2-甲醇替代 N-甲基-L-脯氨酸。
78C		参照化合物 78 的合成方法，使用(R)-1-甲基哌啶-2-甲醇替代 N-甲基-L-脯氨酸。

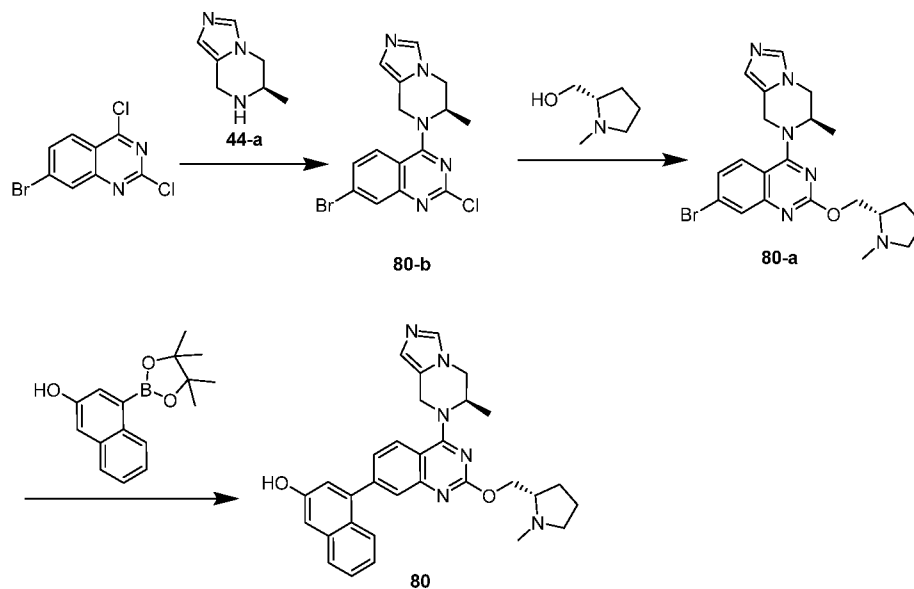
实施例 80 化合物 79 的合成路线



化合物 79 的合成

往 **69** (26mg, 0.046mmol) 的反应瓶中分别加入四氢呋喃 (3mL) 和三乙胺 (100mg, 1.00mmol)，室温下搅拌 10 分钟后，将特戊酰氯 (8.3mg, 0.07mmol) 缓慢加入反应液中。混合液在室温下搅拌 0.5 小时。反应液浓缩后通过 HPLC 制备得到化合物 **79** (12mg, 40%)。LC-MS (ESI): m/z 644.0 (M+H)⁺; ¹H NMR (400MHz, CD₃OD): δ 7.79 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.63 (1H, d, $J = 10.0$ Hz), 7.53 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.35-7.49 (2H, m), 6.80-7.10 (2H, m), 4.310-4.60 (5H, m), 3.3-3.93 (2H, m), 3.08-3.28 (3H, m), 2.60-2.76 (2H, m), 2.47 (3H, d, $J = 10.8$ Hz), 2.30-2.43 (1H, m), 2.00-2.14 (1H, m), 1.50-1.94 (3H, m), 1.18-1.41 (14H, m), 0.80-0.94 (1H, m).

实施例 81 化合物 80 的合成路线



化合物 **80-b** 的合成

往反应瓶中加入 2,4-二氯-7-溴喹啉 (300mg, 1.08mmol), **44-a** (178mg, 1.30mmol), N,N-二异丙基乙胺 (279mg, 2.16mmol) 和 DMF (10mL), 混合物在室温下反应过夜。反应完全后, 加入水, 有固体析出, 搅拌 10 分钟, 过滤, 滤饼干燥后即为化合物 **80-b** (260mg, 64%) 为黄色固体。LC-MS (ESI): m/z 378.0(M+H)⁺.

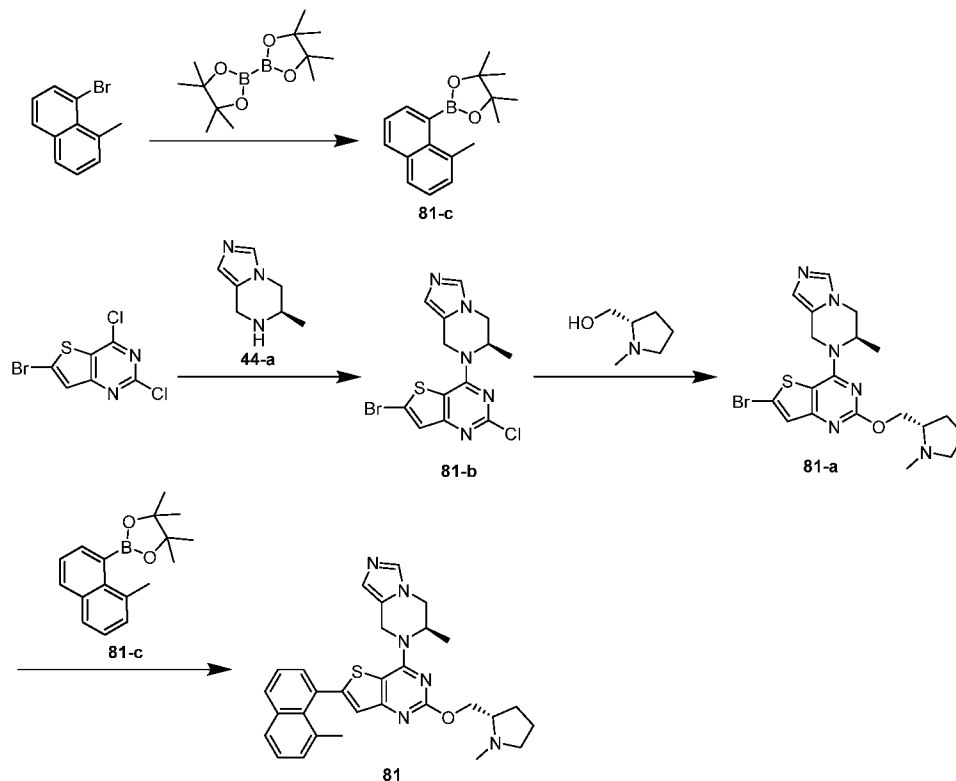
化合物 **80-a** 的合成

在冰浴条件下往 **80-b** (260mg, 0.69mmol) 的甲苯 (10mL) 溶液中慢慢加入 N-甲基-L-脯氨酸 (159mg, 1.38mmol) 和叔丁醇钠 (132mg, 1.38mmol), 慢慢升至室温, 在室温条件下搅拌过夜。次日, 往反应液中加入水, 用乙酸乙酯 (50ml*2) 萃取。合并的有机相用无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 旋干, 粗品经过柱纯化 (流动相: 二氯甲烷: 甲醇=10:1/二氯甲烷, 0-100%) 得到化合物 **80-a** (180mg, 57%) 为黄色固体。LC-MS (ESI): m/z 457.1 (M+H)⁺.

化合物 **80** 的合成

往反应瓶中加入 **80-a** (75mg, 0.164mmol), 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)苯-2-醇 (44mg, 0.164mmol), 四(三苯基磷)钯 (19mg, 0.0164mmol), 碳酸铯 (107mg, 0.328mmol), 1,4-二氧六环 (20mL) 和水 (4mL)。混合物用 N₂ 置换, 在 90℃ 搅拌过夜。次日, 反应液冷至室温, 旋干, 加入水, 用乙酸乙酯 (50ml*2) 萃取。合并的有机相用无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 旋干, 粗品经过柱纯化 (流动相: 二氯甲烷: 甲醇=10:1/二氯甲烷, 0-100%) 和制备 HPLC 制备纯化得到化合物 **80** (26mg, 31%) 为白色固体。LC-MS (ESI): m/z 521.3 (M+H)⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.78 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.68 (t, J = 9.6 Hz, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.39–7.34(m, 3H), 7.27–7.24(m, 2H), 7.20–7.15(m, 1H), 6.88 (s, 1H), 5.19(d, J = 16.4 Hz, 1H), 5.14–5.07(m, 1H), 4.96(d, J = 16 Hz, 1H), 4.57(dd, J = 11.2Hz, 5.2Hz, 1H), 4.33(dd, J = 10.8Hz, 5.2Hz, 2H), 3.93 (d, J = 12.0Hz, 1H), 3.25–3.19 (m, 1H), 2.84–2.78 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.41–2.33 (m, 1H), 2.13–2.06 (m, 1H), 1.99–1.80 (m, 4H), 1.31 (d, J = 7.2 Hz, 3H).

实施例 82 化合物 81 的合成路线



化合物 81-c 的合成

往反应瓶中分别加入 1-溴-8-甲基萘 (1g, 4.52mmol), 联硼酸频那醇酯 (1.26g, 4.98mmol), [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯 (165mg, 0.226mmol), 醋酸钾 (886mg, 9.04mmol) 和 1,4-二氧六环 (30mL)。混合物用 N_2 置换, 在 90℃ 搅拌过夜。次日, 反应液冷至室温, 旋干, 加入水, 用乙酸乙酯 (50ml*2) 萃取。合并的有机相用无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 旋干, 粗品经过柱纯化 (流动相: 乙酸乙酯/石油醚, 0-1%) 得到化合物 81-c (755mg, 62%) 为白色固体。LC-MS (ESI): m/z 269.1(M+H)⁺。

化合物 81-b 的合成

往反应瓶中加入 6-溴-2,4-二氯嘧啶并[3,2-d]噻吩 (300mg, 1.06mmol), 44-a (174mg, 1.27mmol), N,N-二异丙基乙胺 (274mg, 2.12mmol) 和 DMF (10mL)。混合物在室温下反应过夜, 反应完全后, 加入水, 有固体析出, 搅拌 10 分钟, 过滤, 滤饼干燥后即为化合物 81-b (200mg, 49%) 为黄色固体。LC-MS (ESI): m/z 384.0(M+H)⁺。

化合物 81-a 的合成

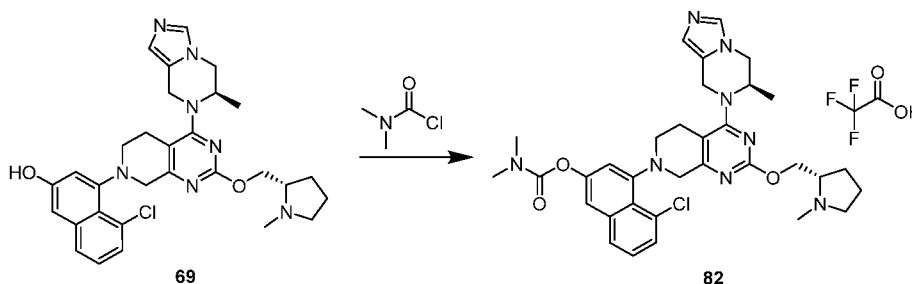
在冰浴条件下, 往 N-甲基-L-脯氨酸 (120mg, 1.04mmol) 的四氢呋喃 (15mL) 溶液中慢慢加入钠氢 (60% in oil, 42mg, 1.04mmol)。加毕, 反应液慢慢升至室温, 在室温条件下搅拌 3 小时, 然后加入 81-b (200mg, 0.52mmol), 在 60℃ 下搅拌过夜。反应液旋干, 加入水, 用乙酸乙酯 (50ml) 萃取。有机相用无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 旋干, 粗品经过柱纯化 (流动相: 二氯甲烷: 甲醇=10:1/二氯

甲烷, 0-100%) 得到化合物 **81-a** (120mg, 50%) 为黄色固体。LC-MS (ESI): m/z 463.1 (M+H)⁺.

化合物 **81** 的合成

往反应瓶中加入 **81-a** (120mg, 0.26mmol), **81-c** (83mg, 0.31mmol), 四(三苯基膦)钯 (30mg, 0.026mmol), 碳酸铯 (170mg, 0.52mmol), 1,4-二氧六环 (15mL) 和水 (3mL)。混合物用 N₂ 置换, 在 90℃ 搅拌过夜。次日, 反应液冷至室温, 旋干, 加入水, 用乙酸乙酯 (50ml*2) 萃取。合并的有机相用无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 旋干, 粗品经过柱纯化 (流动相: 二氯甲烷: 甲醇=10:1/二氯甲烷, 0-100%) 和制备 HPLC 制备纯化得到化合物 **81** (16mg, 12%) 为白色固体。LC-MS (ESI): m/z 525.3 (M+H)⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.96 (dd, J = 8.0, 0.8Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8Hz, 1H), 7.56–7.52(m, 2H), 7.50–7.42(m, 2H), 7.34 (d, J = 7.2Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 5.54–5.41 (m, 2H), 4.99 (d, J = 15.6Hz, 1H), 4.52 (dd, J = 10.8, 5.2 Hz, 1H), 4.33–4.28 (m, 2H), 4.12 (dd, J = 12.4, 1.2 Hz, 1H), 3.19–3.12 (m, 1H), 2.82–2.75 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.34–2.30 (m, 1H), 2.14–2.10 (m, 1H), 1.91–1.78 (m, 3H), 1.28 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

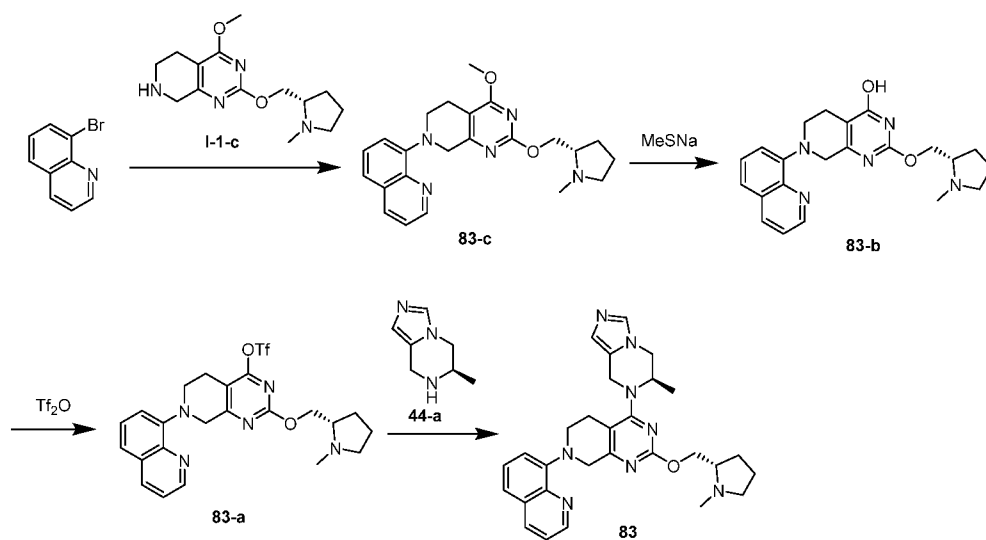
实施例 83 化合物 **82** 的合成路线



化合物 **82** 的合成

往 **69** (26mg, 0.046mmol) 的反应瓶中分别加入 DMF (5mL) 和碳酸钾 (70mg, 0.50mmol), 室温下搅拌 10 分钟后, 将二甲氨基甲酰氯 (16mg, 0.15mmol) 缓慢加入反应液中。混合液在室温下搅拌 12 小时。过滤后通过 HPLC (流动相含三氟乙酸) 制备得到化合物 **82** (3mg, 10%)。LC-MS (ESI): m/z 631.0 (M+H)⁺.

实施例 84 化合物 **83** 的合成路线



化合物 **83-c** 的合成

往反应瓶中分别加入 8-溴喹啉 (372mg, 1.80mmol), **I-1-c** (500mg, 1.80mmol), 1,4-二氧六环 (50mL), 碳酸铯 (2.93g, 9.00mmol), RuPhos (168mg, 0.36mmol) 和 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (165mg, 0.18mmol)。加毕, 氮气置换三次, 在 100°C 搅拌过夜, 次日, 反应液旋干, 过柱纯化 (流动相: 甲醇/二氯甲烷 0/100 到 10/90), 得到化合物 **83-c** (273mg, 37%) 为浅棕色固体。LC-MS (ESI): $m/z = 406.2 (\text{M}+\text{H})^+$ 。

化合物 **83-b** 的合成

往反应瓶中分别加入 **83-c** (273mg, 0.67mmol), DMF (5mL) 和甲硫醇钠 (236mg, 3.37mmol), 在氮气保护下 60°C 搅拌 2 小时。反应液冷却到室温, 加水淬灭, 用 1M 盐酸调节 pH 到 7~8, 用乙酸乙酯萃取 (40mL*10), 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩除去乙酸乙酯和 DMF, 过柱纯化 (流动相: 氨甲醇/二氯甲烷 0/100 到 10/90), 得到化合物 **83-b** (116mg, 44%) 为浅棕色固体。LC-MS (ESI): $m/z = 392.2 (\text{M}+\text{H})^+$ 。

化合物 **83-a** 的合成

往反应瓶中分别加入 **83-b** (116mg, 0.3mmol), 二氯甲烷 (20mL), 三乙胺 (124 μL , 0.9mmol), 混合物在干冰冷却下滴加三氟甲磺酸酐 (75 μL , 0.45mmol)。加毕, 反应液在干冰冷却下搅拌 30 分钟, 用饱和碳酸氢钠溶液淬灭, 二氯甲烷萃取 (50mL*2), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋干, 过柱纯化 (流动相: 甲醇/二氯甲烷 0/100 到 7/93), 得到化合物 **83-a** (84mg, 54%) 为浅棕色固体。LC-MS (ESI): $m/z = 524.1 (\text{M}+\text{H})^+$ 。

化合物 **83** 的合成

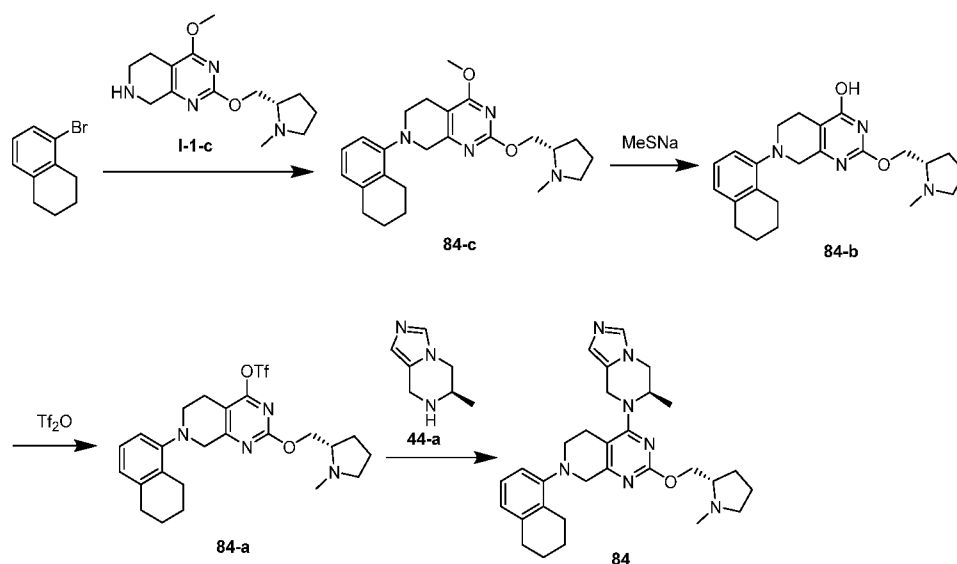
往反应瓶中分别加入 **83-a** (84mg, 0.16mmol), DMSO (5mL), **44-a** (66mg, 0.48mmol), 在氮气保护下室温搅拌过夜。次日, 加入饱和碳酸氢钠溶液淬灭反应, 用乙酸乙酯萃取 (30mL*2)。有机相用饱和食盐水洗涤 (30mL*3), 旋干, 过柱纯化 (流动相: 氨甲醇/二氯甲烷 0/100 到 8/92), 得到化合物 **83** (32mg, 39%) 为浅棕色固体。LC-MS (ESI): $m/z = 511.2 (\text{M}+\text{H})^+$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.93 (1H, s), 8.16 (1H, d, $J = 7.6\text{Hz}$), 7.64-7.37 (4H, m), 7.21 (1H, s), 6.89 (1H, s), 4.89 (1H, d, $J = 16.0\text{Hz}$),

4.78 (1H, s), 4.71-4.56 (2H, m), 4.47 (1H, s), 4.41-4.29 (2H, m), 4.27-4.08 (2H, m), 4.01 (1H, d, $J = 11.6\text{Hz}$), 3.42-3.08 (3H, m), 2.91-2.69 (2H, m), 2.56 (3H, s), 2.44-2.27 (1H, m), 2.21-2.20 (1H, m), 1.98-1.76 (3H, m), 1.35-1.19 (3H, m).

类似化合物的合成方法:

化合物	结构式	合成方法
83A		参照化合物 83 的合成方法, 使用 67-a 替代 44-a 。
83B		参照化合物 83 的合成方法, 使用 N-甲基-D-脯氨酸替代 N-甲基-L-脯氨酸, 67-a 替代 44-a 。
83C		参照化合物 83 的合成方法, 使用 (S)-1-甲基哌啶-2-甲醇替代 N-甲基-L-脯氨酸, 67-a 替代 44-a 。
83D		参照化合物 83 的合成方法, 使用 (R)-1-甲基哌啶-2-甲醇替代 N-甲基-L-脯氨酸, 67-a 替代 44-a 。

实施例 85 化合物 84 的合成路线



化合物 **84-c** 的合成

往反应瓶中分别加入 5-溴-1,2,3,4-四氢萘 (378mg, 1.80mmol), **I-1-c** (500mg, 1.80mmol), 二氧六环 (50mL), 碳酸铯 (2.93g, 9.00mmol), RuPhos (168mg, 0.36mmol) 和 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (165mg, 0.18mmol)。混合物用氮气置换三次, 在 100°C 搅拌过夜。次日, 反应液旋干, 过柱纯化 (流动相: 氨甲醇/二氯甲烷 0/100 到 5/95), 得到化合物 **84-c** (130mg) 为浅棕色固体。LC-MS (ESI): $m/z = 408.8$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

化合物 **84-b** 的合成

往反应瓶中分别加入 **84-c** (130mg, 0.32mmol), DMF (2mL) 和甲硫醇钠 (112mg, 1.59mmol), 混合物在氮气保护下 60°C 搅拌 1 小时。反应液冷却到室温, 加水淬灭, 用 1M 盐酸调节 pH 到 7~8, 用乙酸乙酯萃取 (50mL*2) 萃取。有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩除去乙酸乙酯和 DMF, 过柱纯化 (流动相: 氨甲醇/二氯甲烷 0/100 到 8/92), 得到化合物 **84-b** (40mg, 32%) 为浅棕色固体。LC-MS (ESI): $m/z = 395.2$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

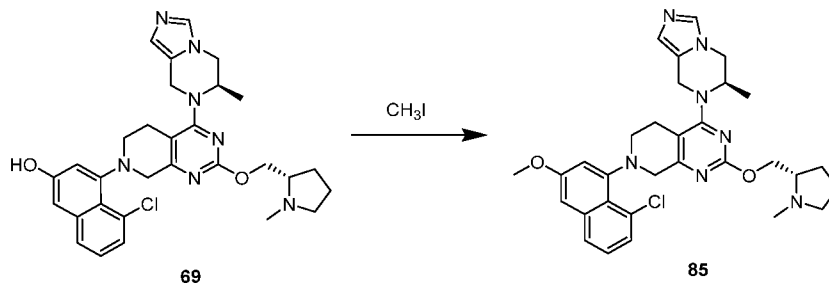
化合物 **84-a** 的合成

往反应瓶中分别加入 **84-b** (40mg, 0.1mmol), 二氯甲烷 (10mL), 三乙胺 (42μL, 0.3mmol), 在干冰冷却下滴加三氟甲磺酸酐 (26μL, 0.15mmol)。加毕, 反应液在干冰冷却下搅拌 30 分钟, 补加 200μL 三乙胺和 30μL 三氟甲磺酸酐, 反应液继续搅拌 30 分钟。往反应液中加入饱和碳酸氢钠溶液淬灭, 二氯甲烷萃取 (30mL*2), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋干, 得到化合物 **84-a** (45mg, 84%) 为浅棕色固体。LC-MS (ESI): $m/z = 527.1$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

化合物 **84** 的合成

往反应瓶中分别加入 **84-a** (45mg, 0.086mmol), DMSO (4mL), **44-a** (35mg, 0.26mmol), 在氮气保护下室温搅拌过夜。次日, 反应液中加入饱和碳酸氢钠溶液淬灭, 乙酸乙酯萃取 (30mL*2)。有机相用饱和食盐水洗涤 (30mL*3), 旋干, 过柱纯化 (流动相: 氨甲醇/二氯甲烷 0/100 到 5/95), 得到化合物 **84** (32mg, 39%) 为白色固体。LC-MS (ESI): $m/z = 514.3$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.47 (1H, s), 7.12 (1H, t, $J = 7.6\text{Hz}$), 6.94-6.86 (3H, m), 4.85 (1H, d, $J = 16.4\text{Hz}$), 4.80-4.71 (1H, m), 4.62 (1H, d, $J = 16.0\text{Hz}$), 4.54-4.43 (1H, m), 4.35 (1H, dd, $J = 12.0\text{Hz}$, $J = 4.4\text{Hz}$), 4.26-4.17 (1H, m), 4.13-3.94 (3H, m), 3.31-3.16 (2H, m), 3.06-2.88 (2H, m), 2.87-2.71 (5H, m), 2.68-2.59 (1H, m), 2.56 (3H, s), 2.45-2.33 (1H, m), 2.17-2.05 (1H, m), 1.98-1.75 (8H, m), 1.31 (3H, d, $J = 7.2\text{Hz}$)。

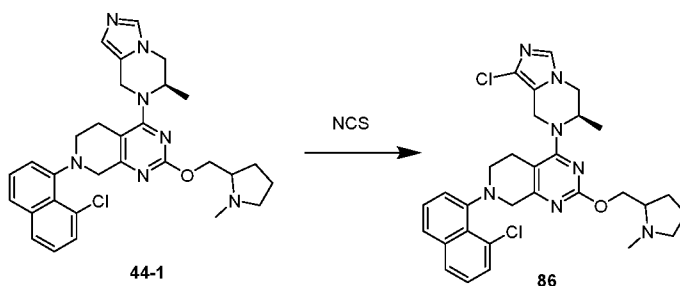
实施例 86 化合物 **85** 的合成路线



化合物 85 的合成

往 **69** (26mg, 0.046mmol) 的反应瓶中分别加入 DMF (3mL) 和碳酸钾 (19.3mg, 0.14mmol), 室温下搅拌后, 将碘甲烷 (8mg, 0.056mmol) 缓慢加入反应液中。混合液在室温下搅拌 2 小时。过滤后通过 HPLC 制备得到化合物 **85** (3.4mg, 13%)。LC-MS (ESI): m/z 574.2 (M+H)⁺。

实施例 87 化合物 86 的合成路线



化合物 44-1 的合成

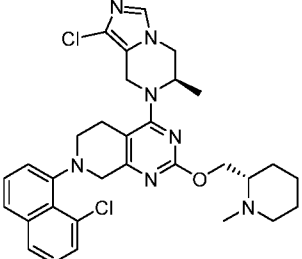
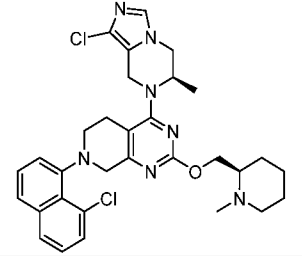
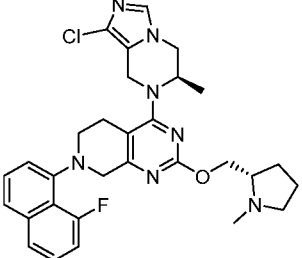
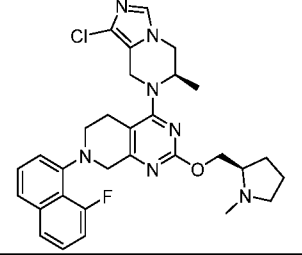
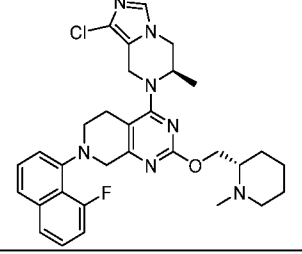
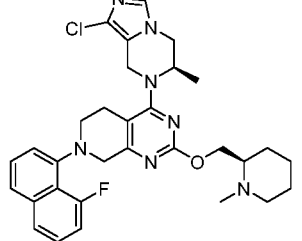
参照化合物 **44** 的合成方法, 使用 1-甲基-2-吡咯烷甲醇替代 N-甲基-L-脯氨酸。

化合物 86 的合成

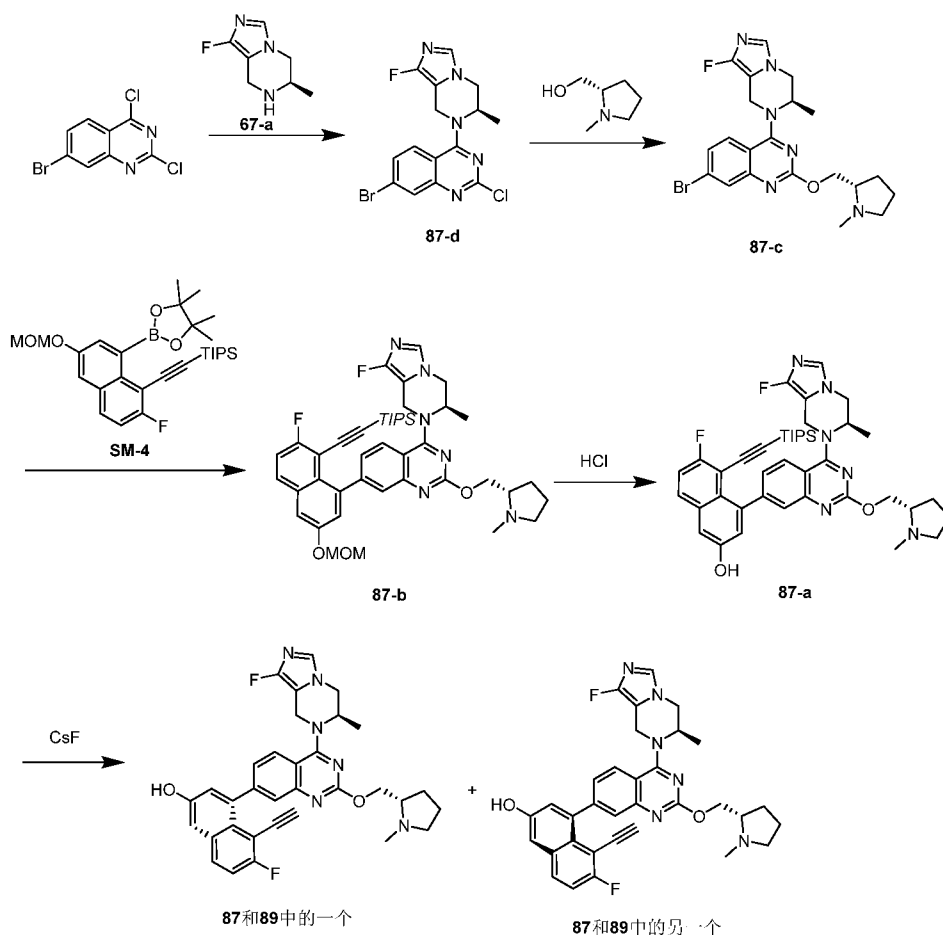
往反应瓶中分别加入化合物 **44-1** (100mg, 0.18mmol), 乙醇 (5mL), N-氯代丁二酰亚胺 (NCS) (27mg, 0.20mmol), 混合物在氮气保护下室温搅拌三天。反应液过滤, 滤液通过制备 HPLC(NH₄HCO₃) 纯化, 样品冻干, 得到化合物 **86** (5.2mg, 5%) 为白色固体。LC-MS (ESI): m/z = 578.2 (M+H)⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.76 (1H, d, J = 8Hz), 7.65-7.57 (1H, m), 7.53 (1H, d, J = 7.6Hz), 7.48 (1H, t, J = 7.6Hz), 7.39-7.31 (2H, m), 7.29-7.13 (1H, m), 4.92-4.76 (1H, m), 4.74-4.13 (6H, m), 4.07-3.73 (2H, m), 3.65-3.37 (1H, m), 3.42-3.02 (3H, m), 2.84-2.70 (1H, m), 2.63-2.48 (4H, m), 2.41-2.29 (1H, m), 2.15-2.06 (1H, m), 1.97-1.85 (3H, m), 1.39-1.27 (3H, m)。

类似化合物的合成方法:

化合物	结构式	合成方法
86A		参照化合物 86 的合成方法, 使用 44 替代 44-1 。
86B		参照化合物 86 的合成方法, 使用 58 替代 44-1 。

86C		参照化合物 44 和 86 的合成方法，使用 99-a 替代 I-1。
86D		参照化合物 99-a、44 和 86 的合成方法，使用(R)-1-甲基哌啶-2-甲醇替代 (S)-1-甲基哌啶-2-甲醇。
86E		参照化合物 44 和 86 的合成方法，使用 106-a 替代 I-1。
86F		参照化合物 106-a、44 和 86 的合成方法，使用 N-甲基-D-脯氨酸替代 N-甲基-L-脯氨酸。
86G		参照化合物 44 和 86 的合成方法，使用 113-a 替代 I-1。
86H		参照化合物 113-a、44 和 86 的合成方法，使用(R)-1-甲基哌啶-2-甲醇替代 (S)-1-甲基哌啶-2-甲醇。

实施例 88 化合物 87，89 的合成路线



化合物 **87-d** 的合成

往反应瓶中分别加入 2,4-二氯-7-溴喹啉 (100mg, 0.36mmol), **67-a** (67mg, 0.43mmol), 四氢呋喃 (10mL) 和 DIPEA (299 μ L, 1.81mmol), 混合物在氮气保护下室温搅拌过夜。次日, 反应液用水淬灭, 乙酸乙酯萃取 (30mL*2)。有机相用饱和食盐水洗涤三次, 无水硫酸钠干燥, 旋干, 得到化合物 **87-d** (137mg, 96%) 为淡黄色固体, 未经纯化直接用于下一步反应。LC-MS (ESI): $m/z = 395.9$ ($M+H$)⁺。

化合物 **87-c** 的合成

往反应瓶中分别加入 **87-d** (137mg, 0.35mmol), 甲苯 (10mL), N-甲基-L-脯氨酸 (206 μ L, 1.73mmol) 和叔丁醇钠 (67mg, 0.70mmol), 混合物在氮气保护下室温搅拌 1 小时。反应液直接过柱纯化 (流动相: 甲醇/二氯甲烷 0/100 到 10/90), 得到化合物 **87-c** (117mg, 71%) 为类白色固体。LC-MS (ESI): $m/z = 475.1$ ($M+H$)⁺。

化合物 **87-b** 的合成

往反应瓶中分别加入 **87-c** (117mg, 0.30mmol), 1,4-二氧六环 (20mL), **SM-4** (182mg, 0.36mmol), 水 (2mL), 碳酸铯 (290mg, 0.90mmol) 和四三苯基磷钾 (34mg, 0.03mmol), 氮气置换三次, 在 100°C 搅拌过夜。次日, 反应液旋干, 过柱纯化 (流动相: 氨甲醇/二氯甲烷 0/100 到 10/90), 得到化合物 **87-b** (81mg, 53%) 为浅棕色固体。

化合物 87-a 的合成

往反应瓶中分别加入 **87-b** (40mg, 0.064mmol), 乙腈 (3mL), 冷却到-10°C, 加入 4M 盐酸二氧六环溶液 (1mL)。反应液在该温度下搅拌 30 分钟, 加入 7M 氨甲醇淬灭, 旋干, 加入氨甲醇: 二氯甲烷 (1:10) 溶液, 过滤, 滤液旋干, 得到化合物 **87-a** (粗品) 为浅棕色固体, 该粗品不需纯化直接用于下一步反应。LC-MS (ESI): $m/z = 581.2$ (M+H)⁺, 737 (M+H)⁺。

化合物 87 和 89 的合成

往反应瓶中分别加入 **87-a** (粗品, 0.064mmol), DMF (2mL), 氟化铯 (97mg, 0.64mmol), 混合物在氮气保护下室温搅拌过夜。次日, 反应液过滤, 滤液通过制备 HPLC (NH₄HCO₃) 纯化, 样品冻干, 得到化合物 **87** (4.2mg, 11%) 为类白色固体和 **89** (7mg, 19%) 为浅棕色固体。

LC-MS 条件:

流动相: A 水 (10mM NH₄HCO₃); B 乙腈

梯度: 1.3 分钟内 5%B 增加到 95%B, 95%B 持续 1.7 分钟

流速: 1.8mL/min

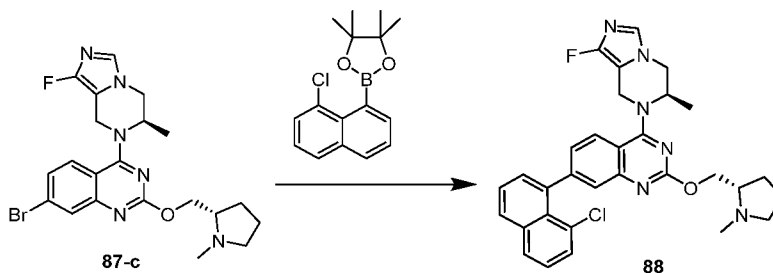
柱子: Xbridge C18, 3.5 μ m, 4.6*50mm

柱温: 45°C

87: LC-MS (ESI): $m/z = 581.3$ (M+H)⁺, 保留时间 1.781 (UV254); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.75-7.65(2H, m), 7.64-7.58(1H, m), 7.32-7.28(1H, m), 7.25-7.16(2H, m), 7.14-7.01(1H, m), 5.24-5.03(2H, m), 5.00-4.80(2H, m), 4.67-4.38(2H, m), 4.04-3.93(1H, m), 3.69-3.50(1H, m), 3.48-3.29(1H, m), 2.93-2.70(5H, m), 2.32-2.11(2H, m), 2.09-1.96(2H, m), 1.43-1.34(3H, m).

89: LC-MS (ESI): $m/z = 581.2$ (M+H)⁺, 保留时间 1.961 (UV254); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.10(1H, s), 7.96-7.91(1H, m), 7.87-7.81(1H, m), 7.72-7.64(1H, m), 7.61-7.53(1H, m), 7.51-7.40(2H, m), 7.16-6.98(2H, m), 4.95-4.79(3H, m), 4.73-4.63(2H, m), 4.46-4.36(1H, m), 4.31-4.21(1H, m), 3.88-3.79(1H, m), 3.45-3.32(1H, m), 3.17-3.03(1H, m), 2.82(3H, s), 2.67-2.48(3H, m), 2.26-2.15(2H, m), 1.26(3H, d, $J=6.4$ Hz).

实施例 89 化合物 88 的合成路线



化合物 88 的合成

往反应瓶中分别加入 **87-c** (100mg, 0.21mmol), 1,4-二氧六环 (20mL), 1-(4,4,5,5-四甲基-1,2,3-二氧硼杂环戊烷-2-基)-8-氯-萘 (73mg, 0.25mmol), 水 (2mL), 碳酸铯 (206mg, 0.63mmol) 和 Pd(PPh₃)₄

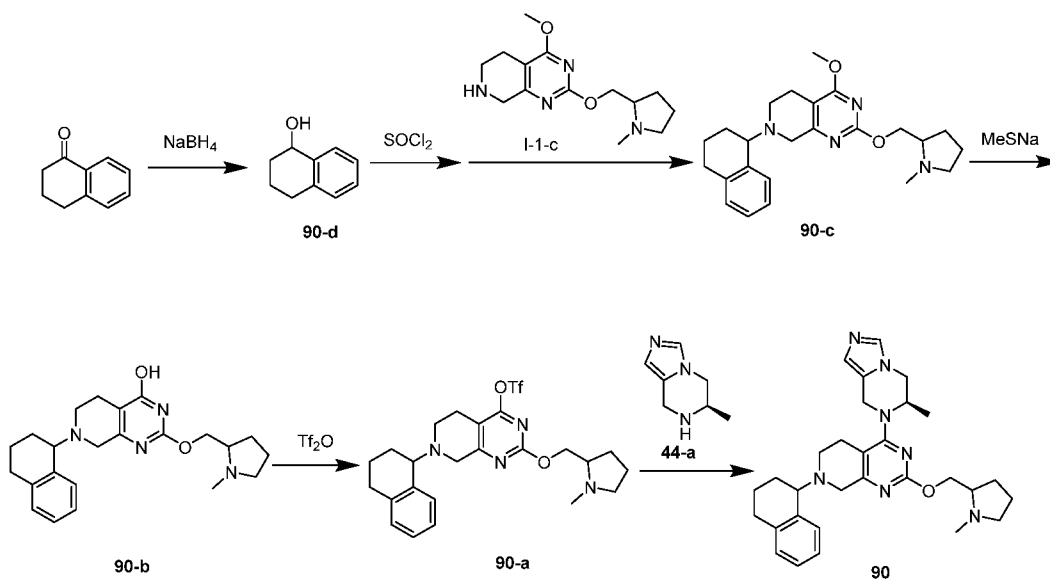
(24mg, 0.021mmol), 混合物用氮气置换三次, 在 100°C 搅拌过夜。次日, 反应液旋干, 过柱纯化 (流动相: 氨甲醇/二氯甲烷 0/100 到 5/95), 然后通过制备 HPLC (NH₄HCO₃) 纯化, 样品冻干, 得到化合物 **88** (29mg, 25%) 为浅棕色固体。LC-MS (ESI): m/z = 557.3 (M+H)⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.94 (1H, d, *J* = 8Hz), 7.88 (1H, d, *J* = 8Hz), 7.82-7.75 (1H, m), 7.75-7.72 (1H, m), 7.59-7.50 (2H, m), 7.47-7.38 (2H, m), 7.35-7.28 (1H, m), 7.12 (1H, d, *J* = 3.2Hz), 5.25-5.08 (2H, m), 4.96-4.83 (1H, m), 4.63-4.49 (2H, m), 4.40-4.28 (1H, m), 4.08-3.96 (1H, m), 3.15 (1H, t, *J* = 8Hz), 2.87-2.72 (1H, m), 2.54 (3H, s), 2.39-2.26 (1H, m), 2.16-2.02 (1H, m), 1.95-1.69 (3H, m), 1.42 (3H, d, *J* = 6.8Hz).

类似化合物的合成方法:

化合物	结构式	合成方法
88A		参照化合物 88 的合成方法，使用 1-(4,4,5,5-四甲基-1,2,3-二氧硼杂环戊烷-2-基)-8-氟-萘替代 1-(4,4,5,5-四甲基-1,2,3-二氧硼杂环戊烷-2-基)-8-氯-萘。
88B		参照化合物 88 的合成方法，使用 N-甲基-D-脯氨酸替代 N-甲基-L-脯氨酸，1-(4,4,5,5-四甲基-1,2,3-二氧硼杂环戊烷-2-基)-8-氟-萘替代 1-(4,4,5,5-四甲基-1,2,3-二氧硼杂环戊烷-2-基)-8-氯-萘。
88C		参照化合物 88 的合成方法，使用(S)-1-甲基哌啶-2-甲醇替代 N-甲基-L-脯氨酸，1-(4,4,5,5-四甲基-1,2,3-二氧硼杂环戊烷-2-基)-8-氟-萘替代 1-(4,4,5,5-四甲基-1,2,3-二氧硼杂环戊烷-2-基)-8-氯-萘。
88D		参照化合物 88 的合成方法，使用(R)-1-甲基哌啶-2-甲醇替代 N-甲基-L-脯氨酸，1-(4,4,5,5-四甲基-1,2,3-二氧硼杂环戊烷-2-基)-8-氟-萘替代 1-(4,4,5,5-四甲基-1,2,3-二氧硼杂环戊烷-2-基)-8-氯-萘。

88E		参照化合物 88 的合成方法, 使用喹啉-8-硼酸替代 1-(4,4,5,5-四甲基-1,2,3-二氧硼杂环戊烷-2-基)-8-氯-萘。
88F		参照化合物 88 的合成方法, 使用 N-甲基-D-脯氨酸替代 N-甲基-L-脯氨酸, 喹啉-8-硼酸替代 1-(4,4,5,5-四甲基-1,2,3-二氧硼杂环戊烷-2-基)-8-氯-萘。
88G		参照化合物 88 的合成方法, 使用(S)-1-甲基哌啶-2-甲醇替代 N-甲基-L-脯氨酸, 喹啉-8-硼酸替代 1-(4,4,5,5-四甲基-1,2,3-二氧硼杂环戊烷-2-基)-8-氯-萘。
88H		参照化合物 88 的合成方法, 使用(R)-1-甲基哌啶-2-甲醇替代 N-甲基-L-脯氨酸, 喹啉-8-硼酸替代 1-(4,4,5,5-四甲基-1,2,3-二氧硼杂环戊烷-2-基)-8-氯-萘。

实施例 90 化合物 90 的合成路线



化合物 **90-d** 的合成

往反应瓶中分别加入 1-四氢萘酮 (1.5g, 10.27mmol), 甲醇 (30mL), 在搅拌下慢慢加入硼氢化钠 (586mg, 15.41mmol)。加毕, 反应液在氮气保护下室温搅拌 30 分钟。反应液旋干, 过柱纯化 (流动相: 乙酸乙酯/石油醚 (0/100 到 30/70)), 得到化合物 **90-d** (1.5g, 99%) 为无色油状物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.45-7.38 (1H, m), 7.23-7.16 (2H, m), 7.13-7.06 (1H, m), 4.77 (1H, t, $J = 5.2$ Hz), 2.88-2.66 (2H, m), 2.06-1.86 (3H, m), 1.84-1.71 (2H, m)。

化合物 **90-c** 的合成

往反应瓶中分别加入 **90-d** (400mg, 2.70mmol), 氯仿 (50mL), 氯化亚砷 (1.6mL, 21.6mmol), 混合物在氮气保护下 60°C 回流 2 小时。反应液冷却到室温, 用水淬灭, 二氯甲烷萃取 (50mL*2)。有机相用无水硫酸钠干燥, 旋干, 得到油状物, 往该油状物中加入乙腈 (30mL), 化合物 **I-1-c** (225mg, 0.81mmol), 碳酸钾 (1.9g, 13.5mmol) 和碘化钾 (90mg, 0.54mmol), 在氮气保护下 90°C 搅拌过夜。反应液过滤, 旋干, 过柱纯化 (流动相: 甲醇/二氯甲烷 0/100 到 10/90), 得到化合物 **90-c** (141mg, 43%) 为白色固体。LC-MS (ESI): $m/z = 409.7$ (M+H)⁺。

化合物 **90-b** 的合成

往反应瓶中分别加入 **90-c** (141mg, 0.35mmol), DMF (2mL), 甲硫醇钠 (121mg, 1.73mmol), 在氮气保护下 60°C 搅拌 1 小时。反应液冷却到室温, 用水淬灭, 加入 1M 盐酸调节到 pH 7, 加入少量无水硫酸钠, 用乙酸乙酯萃取 (30mL*3)。有机相干燥, 旋干, 过柱纯化 (流动相: 氨甲醇/二氯甲烷 0/100 到 10/90), 得到化合物 **90-b** (81mg, 59%) 为白色固体。LC-MS (ESI): $m/z = 395.7$ (M+H)⁺。

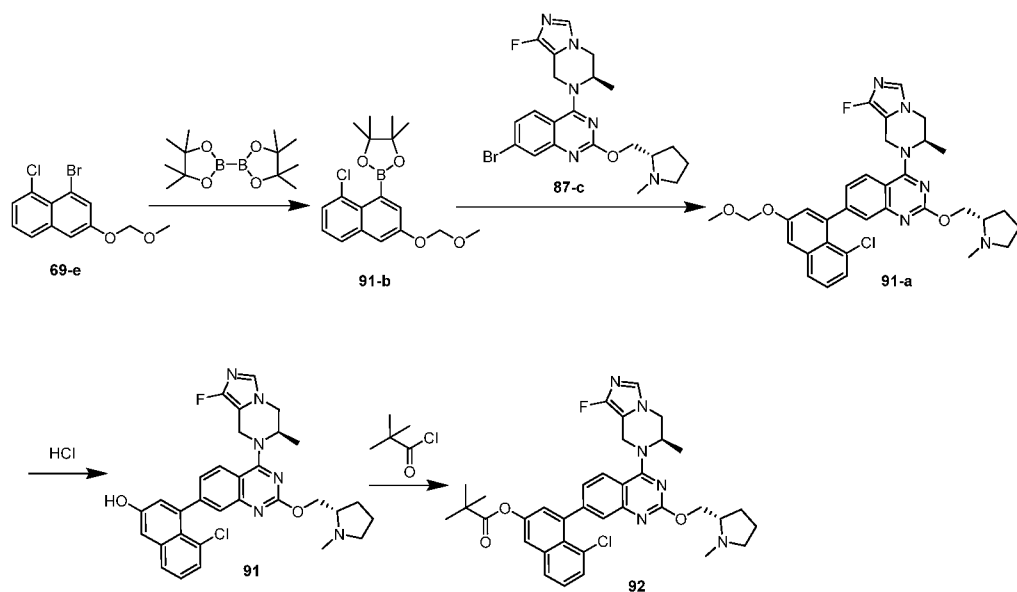
化合物 **90-a** 的合成

往反应瓶中分别加入 **90-b** (81mg, 0.21mmol), 二氯甲烷 (20mL) 和三乙胺 (87 μ L, 0.63mmol), 干冰冷却下, 边搅拌边滴加三氟甲磺酸酐 (53 μ L, 0.32mmol)。加毕, 反应液在干冰冷却下搅拌 1 小时。反应液用水淬灭, 二氯甲烷萃取 (30mL*3)。有机相干燥, 旋干, 过柱纯化 (流动相: 氨甲醇/二氯甲烷 0/100 到 5/95), 得到化合物 **90-a** (110mg, 100%) 为白色固体。LC-MS (ESI): $m/z = 527.7$ (M+H)⁺。

化合物 **90** 的合成

往反应瓶中分别加入 **90-a** (110mg, 0.21mmol), DMSO (5mL), **44-a** (86mg, 0.63mmol), 混合物在氮气保护下室温搅拌过夜。次日, 反应液用水淬灭, 乙酸乙酯萃取 (30mL*2)。有机相用饱和食盐水洗涤 (30mL*3), 旋干, 过柱纯化 (流动相: 氨甲醇/二氯甲烷 0/100 到 5/95), 得到化合物 **90** (63mg, 59%) 为白色固体。LC-MS (ESI): $m/z = 514.3$ (M+H)⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.78-7.62 (1H, m), 7.45 (1H, s), 7.22-7.05 (3H, m), 6.89 (1H, s), 4.93-4.65 (2H, m), 4.64-4.50 (1H, m), 4.48-4.24 (2H, m), 4.22-4.10 (1H, m), 4.06-3.78 (3H, m), 3.78-3.53 (1H, m), 3.15 (1H, bs), 2.87-2.66 (5H, m), 2.63-2.25 (6H, m), 2.13-1.93 (3H, m), 1.85-1.61 (5H, m), 1.32-1.25 (3H, m)。

实施例 91 化合物 **91**, **92** 的合成路线



化合物 91-b 的合成

往反应瓶中分别加入 **69-e** (1g, 3.33mmol), 联硼酸频那醇酯 (2.54g, 10mmol), 1,4-二氧六环 (60mL), 醋酸钾 (1.96g, 20mmol) 和 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (244mg, 0.33mmol), 混合物用氮气置换三次, 在 100°C 搅拌过夜。次日, 反应液用水淬灭, 乙酸乙酯萃取 (50mL*3)。有机相用饱和食盐水洗涤, 旋干, 过柱纯化 (流动相: 乙酸乙酯/石油醚 0/100 到 10/90), 得到化合物 **91-b** (468mg, 40%) 为白色固体。LC-MS (ESI): $m/z = 349 (\text{M}+\text{H})^+$ 。

化合物 91-a 的合成

往反应瓶中分别加入 **87-c** (50mg, 0.11mmol), 1,4-二氧六环 (10mL), **91-b** (44mg, 0.13mmol), 水 (1mL), 碳酸铯 (103mg, 0.32mmol) 和 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (12mg, 0.011mmol), 混合物用氮气置换三次, 在 100°C 搅拌过夜。次日, 反应液旋干, 过柱纯化 (流动相: 氨甲醇/二氯甲烷 0/100 到 5/95), 得到化合物 **91-a** (51mg, 78%) 为类白色固体。LC-MS (ESI): $m/z = 617.7 (\text{M}+\text{H})^+$ 。

化合物 91 的合成

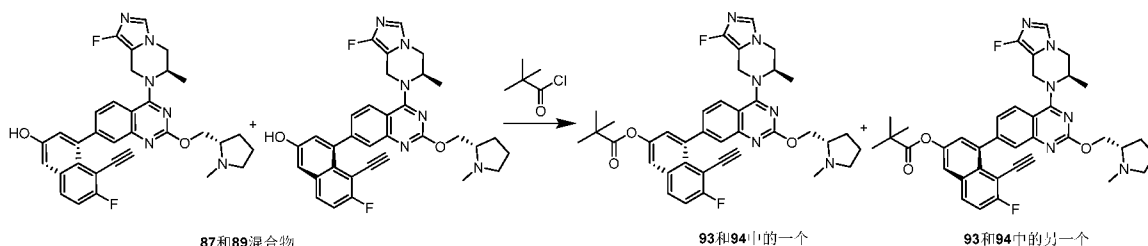
往反应瓶中加入 **91-a** (51mg, 0.083mmol), 乙腈 (3mL), 冷却到 -10°C , 加入 4M 盐酸二氧六环溶液 (1mL), 并在该温度下搅拌 1.5 小时。反应液用 7M 氨甲醇溶液淬灭, 旋干, 加入二氯甲烷/氨甲醇溶液 (10/1), 过滤, 滤液旋干, 过柱纯化 (流动相: 氨甲醇/二氯甲烷 0/100 到 5/95), 得到化合物 **91** (35mg, 74%) 为类白色固体。LC-MS (ESI): $m/z = 573.1 (\text{M}+\text{H})^+$ 。

化合物 92 的合成

往反应瓶中分别加入 **91** (29mg, 0.051mmol), 二氯甲烷 (10mL), 三乙胺 (35 μL , 0.25mmol), 冰浴下加入特戊酰氯 (10 μL , 0.076mmol)。加毕, 反应液搅拌 30 分钟后, 加入饱和碳酸氢钠溶液淬灭, 二氯甲烷萃取 (30mL*2)。有机相干燥, 旋干, 过柱纯化 (流动相: 氨甲醇/二氯甲烷 0/100 到 4/96), 得到化合物 **92** (20mg, 60%) 为白色固体。LC-MS (ESI): $m/z = 657.1 (\text{M}+\text{H})^+$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.85-7.72 (3H, m), 7.66 (1H, d, $J = 2.4\text{Hz}$), 7.53-7.48 (1H, m), 7.43 (1H, t, $J = 8\text{Hz}$), 7.37-7.30 (1H, m),

7.19-7.16 (1H, m), 7.12 (1H, d, $J = 3.2\text{Hz}$), 5.24-5.10 (2H, m), 4.96-4.86 (1H, m), 4.72-4.61 (1H, m), 4.60-4.51 (1H, m), 4.48-4.36 (1H, m), 4.07-3.98 (1H, m), 3.32-3.18 (1H, m), 3.00-2.84 (1H, m), 2.61 (3H, s), 2.50-2.34 (1H, m), 2.20-2.06 (1H, m), 1.99-1.78 (3H, m), 1.45-1.40 (3H, m), 1.39 (9H, d, $J = 1.6\text{Hz}$).

实施例 92 化合物 93, 94 的合成路线



化合物 93 和 94 的合成

往反应瓶中分别加入 **87** 和 **89** 混合物 (76mg, 0.13mmol), 二氯甲烷 (10mL), 三乙胺 (90 μ L, 0.65mmol), 冰浴下加入特戊酰氯 (24 μ L, 0.2mmol)。加毕, 反应液搅拌 30 分钟后, 加入饱和碳酸氢钠溶液淬灭, 二氯甲烷萃取 (30mL*2)。有机相用无水硫酸钠干燥, 旋干, 通过制备 HPLC (NH_4HCO_3) 纯化, 样品冻干, 得到化合物 **93** (17.6mg, 20%) 为类白色固体和 **94** (16.5mg, 19%) 为浅黄色固体。

LC-MS 条件:

流动相: A 水 (10mM NH_4HCO_3); B 乙腈

梯度: 1.3 分钟内 5%B 增加到 95%B, 95%B 持续 1.7 分钟

流速: 1.8mL/min

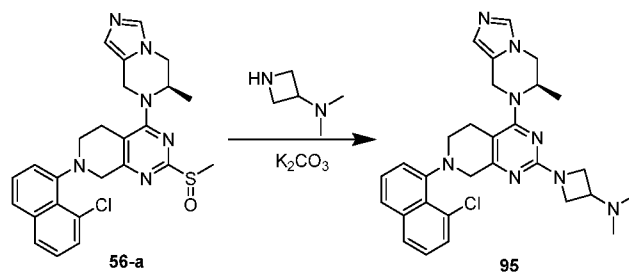
柱子: Xbridge C18, 3.5 μ m, 4.6*50mm

柱温: 45℃

化合物 **93**: LC-MS (ESI): $m/z = 665.2$ ($M+H$)⁺, 保留时间 2.378 (UV254); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.92-7.85(1H, m), 7.80-7.74(2H, m), 7.64(1H, d, $J=2.4$ Hz), 7.41-7.33(2H, m), 7.25-7.19(1H, m), 7.13(1H, d, $J=4$ Hz), 5.25-5.08(2H, m), 4.96-4.86(1H, m), 4.79-4.64(1H, m), 4.62-4.54(1H, m), 4.51-4.39(1H, m), 4.08-3.99(1H, m), 3.42-3.20(1H, m), 3.10-2.88(1H, m), 2.90(1H, d, $J=14$ Hz), 2.66(3H, s), 2.55-2.38(1H, m), 2.23-2.09(1H, m), 2.06-1.82(3H, m), 1.44(3H, d, $J=6$ Hz), 1.39(9H, d, $J=2.8$ Hz).

化合物 **94**: LC-MS (ESI): $m/z = 665.2$ ($M+H$)⁺, 保留时间 2.676 (UV254); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.12-8.06(1H, m), 7.95(1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.84(1H, dd, $J=8.8$ Hz, $J=4$ Hz), 7.80(1H, s), 7.76-7.71(1H, m), 7.58(1H, d, $J=1.6$ Hz), 7.50(1H, s), 7.32(1H, t, $J=9.2$ Hz), 7.15(1H, s), 5.31-5.14(2H, m), 4.99-4.89(1H, m), 4.77-4.65(1H, m), 4.61-4.52(1H, m), 4.12-4.03(1H, m), 3.94-3.73(1H, m), 3.64-3.43(1H, m), 3.08-2.71(4H, m), 2.44-1.96(5H, m), 1.47(3H, d, $J=6.4$ Hz), 1.44(9H, s).

实施例 93 化合物 95 的合成路线

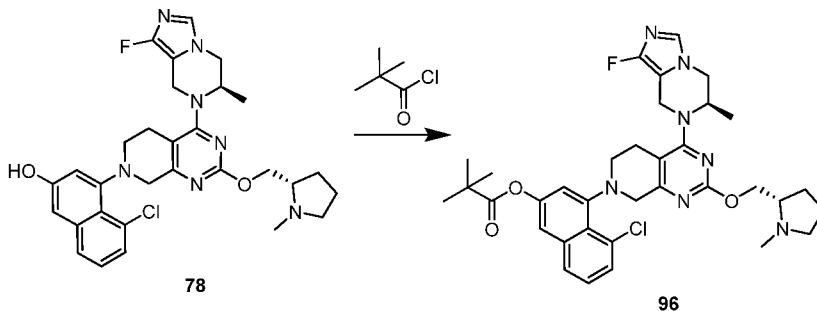


化合物 95 的合成

常温下，往 **56-a** (160mg, 0.32mmol) 的 DMF (15ml) 溶液中分别加入 3-(二甲氨基)氮杂环丁烷二盐酸盐 (272mg, 1.572mmol) 和碳酸钾 (434.4mg, 3.143mmol)，混合物在 80℃ 条件下搅拌过夜。次日，往反应液中加入水，用乙酸乙酯 (50ml*2) 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，旋干，粗品经制备 HPLC 制备得到化合物 **95** (11mg, 6.4%) 为白色固体。

LC-MS (ESI): $m/z = 529.2$ (M+H)⁺.

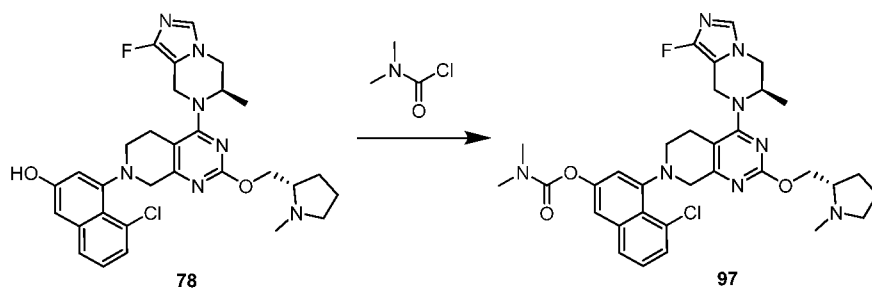
实施例 94 化合物 96 的合成路线



化合物 96 的合成

往反应瓶中加入 **78** (50mg, 0.086mmol)，二氯甲烷 (10mL)，三乙胺 (60 μL, 0.432mmol)，冰浴下加入特戊酰氯 (16μL, 0.13mol)。加毕，反应液搅拌 30 分钟后，加入饱和碳酸氢钠溶液淬灭，二氯甲烷萃取 (30mL*2)。有机相用无水硫酸钠干燥，旋干，过柱纯化 (流动相：氨甲醇/二氯甲烷 0/100 到 6/94)，得到化合物 **96** (44mg, 77%) 为白色固体。LC-MS (ESI): $m/z = 662.2$ (M+H)⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.73-7.65 (m, 1H), 7.52-7.45 (m, 1H), 7.37-7.28 (m, 2H), 7.08 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 6.90 (dd, 1H, $J = 35.6$ Hz, $J = 2.4$ Hz), 4.97-4.58 (m, 3H), 4.56-4.34 (m, 3H), 4.28-4.11 (m, 1H), 4.05-3.74 (m, 2H), 3.67-3.47 (m, 1H), 3.41-3.14 (m, 2H), 3.08-2.74 (m, 2H), 2.66-2.48 (m, 4H), 2.46-2.32 (m, 1H), 2.17-2.03 (m, 1H), 1.97-1.74 (m, 3H), 1.43-1.28 (m, 12H).

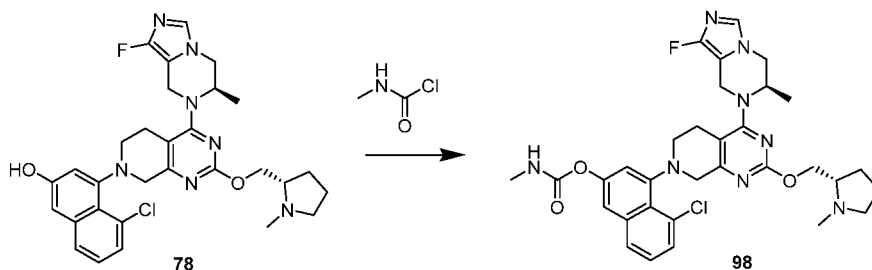
实施例 95 化合物 97 的合成路线



化合物 97 的合成

往反应瓶中分别加入 **78** (100mg, 0.173mmol), DMF (10mL), 碳酸钾 (72mg, 0.52mmol), 二甲氨基甲酰氯 (28mg, 0.26mmol), 混合物在氮气保护下室温搅拌 2 小时。反应液用水淬灭, 乙酸乙酯萃取 (30mL*2)。有机相用饱和食盐水洗涤 (30mL*3), 旋干, 过柱纯化 (流动相: 氨甲醇/二氯甲烷 0/100 到 5/95), 得到化合物 **97** (82mg, 73%) 为白色固体。LC-MS (ESI): $m/z = 649.3$ ($M+H$)⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.72-7.64 (m, 1H), 7.50-7.44 (m, 1H), 7.40-7.29 (m, 2H), 7.08 (d, 1H, $J = 9.2$ Hz), 6.98 (dd, 1H, $J = 45.2$ Hz, $J = 2.4$ Hz), 4.93-4.56 (m, 3H), 4.53-4.35 (m, 3H), 4.26-4.13 (m, 1H), 4.08-3.73 (m, 2H), 3.67-3.43 (m, 1H), 3.36-2.94 (m, 9H), 2.86-2.73 (m, 1H), 2.67-2.48 (m, 4H), 2.44-2.31 (m, 1H), 2.15-2.03 (m, 1H), 1.94-1.74 (m, 3H), 1.32 (dd, 3H, $J = 15.6$ Hz, $J = 6.8$ Hz).

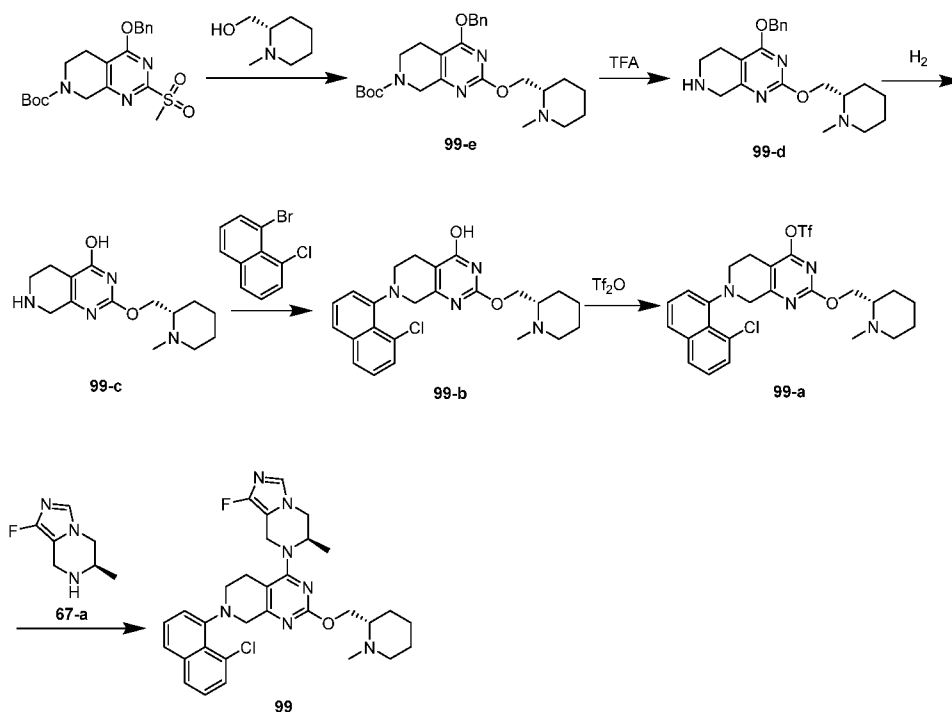
实施例 96 化合物 98 的合成路线



化合物 98 的合成

往反应瓶中加入 **78** (2g, 3.46mmol), 二氯甲烷 (50mL), DIPEA (3.01mL, 17.3mmol), 冰水冷却下, 滴加甲胺甲酰氯 (539mg, 90%, 5.19mmol) 的二氯甲烷溶液, 加毕, 氮气中室温搅拌 2 小时。饱和碳酸氢钠溶液淬灭, 二氯甲烷萃取 (50mL*2), 有机相用无水硫酸钠干燥, 旋干, 过柱纯化 (流动相: 氨甲醇/二氯甲烷 0/100 到 4/96), 得到化合物 **98** (637mg, 29%) 为白色固体。LC-MS (ESI): $m/z = 635.2$ ($M+H$)⁺.

实施例 97 化合物 99 的合成路线



化合物 99-e 的合成

室温下在反应瓶中加入 9mL 甲苯，加入固体叔丁醇钠 (0.82g, 8.53mmol)，冰水浴降温到 0°C 冰浴下往反应中滴加(S)-1-甲基哌啶-2-甲醇 (1.02g, 7.89mmol)，滴加完毕保持冰浴搅拌反应半小时。冰浴下往反应中滴加 4-苄氧基-2-甲磺基-5,8-哌啶[3,4-*d*]并嘧啶-7(6H)-甲酸叔丁酯 (3.00g, 7.15mmol) 的甲苯 (24mL) 溶液，滴加完毕保持冰浴搅拌，至 LCMS 检测反应完全。往反应体系中加入 40mL 饱和氯化钠水溶液淬灭反应，用 40mL 乙酸乙酯萃取，分液，有机相用无水硫酸镁干燥，浓缩得到化合物 99-e (3.35g) 直接用于下步反应。LC-MS (ESI): $m/z = 469.7 (M+H)^+$ 。

化合物 99-d 的合成

往反应瓶中加入 99-e (3.35 g, 7.15mmol) 和甲苯 (18mL)，往上述反应体系中加入 TFA (8.15g, 71.48mmol)，室温搅拌反应 1 小时。LCMS 检测反应完全，往反应体系中加入 5% 的氢氧化钠水溶液淬灭反应，调节体系 pH 到 10，用 50mL 乙酸乙酯萃取，有机相 Na₂SO₄ 干燥，浓缩得到化合物 99-d (2.1g)，直接用于下一步反应。LC-MS (ESI): $m/z = 369.3 (M+H)^+$ 。

化合物 99-c 的合成

将 99-d (2.1g, 5.70mmol) 溶解在异丙醇 (20mL) 和纯净水 (6mL) 中，置换氮气后往其中加入 10% 的 Pd/C (100mg)。置换氢气，常压氢化反应过夜。LCMS 检测反应完全。将反应液过滤，滤液浓缩干，浓缩干的固体用异丙醇 (1mL) 和甲基四氢呋喃 (10mL) 的混合溶液打浆。过滤，真空干燥得到化合物 99-c (1.1g, 三步总收率 55%)。LC-MS (ESI): $m/z = 279.2 (M+H)^+$; ¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ 4.32 (dd, $J = 3.5$ Hz, 12.1 Hz, 1H), 4.12 (dd, $J = 4.0$ Hz, 12.3 Hz, 1H), 3.58 (s, 2H), 3.13-3.09 (m, 1H), 2.98

(t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.96-2.92 (m, 1H), 2.72-2.65 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.33 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 1.75-1.65 (m, 3H), 1.65-1.50 (m, 2H), 1.40-1.30 (m, 1H).

化合物 99-b 的合成

往反应瓶中加入 **99-c** (278mg, 1.00mmol), 甲苯 (20mL), BINAP (124mg, 0.20mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (91mg, 0.10mmol), 叔丁醇钠 (479mg, 5.99mmol) 和 1-溴-8-氯萘 (289mg, 1.20mmol), 氮气中 110°C 搅拌 3 小时。反应液过滤, 有机相旋干, 柱层析 (流动相: 甲醇 (含 NH_3) / 二氯甲烷 1/20 到 1/10), 浓缩得到化合物 **99-b** (250mg, 57%) LC-MS (ESI): m/z 439.6 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

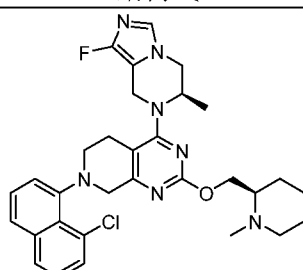
化合物 99-a 的合成

往反应瓶中加入 **99-b** (250mg, 0.57mmol), DIPEA (589mg, 4.56mmol) 和二氯甲烷 (50mL), 干冰浴下 (约 -40°C) 搅拌 10 分钟, 氮气保护。将 Ti_2O (289mg, 1.03mmol) 缓慢滴加到反应液中, 搅拌 60 分钟。饱和碳酸氢钠 (100mL) 淬灭, 二氯甲烷 (100mL*3) 萃取, 浓缩有机相。浓缩有机相, 得到化合物 **99-a** (300mg, 92%)。LC-MS (ESI): m/z 571.6 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

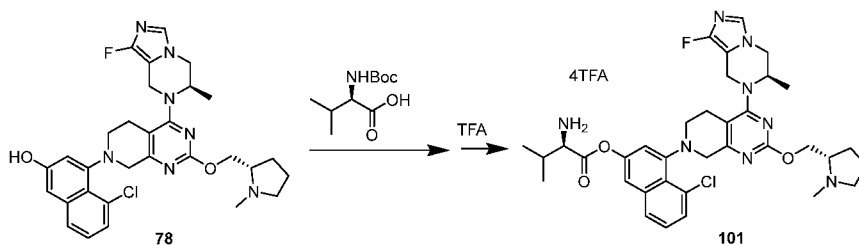
化合物 99 的合成

往反应瓶中加入 **99-a** (150mg, 0.26mmol), DMAC (3mL), **67-a** (60mg, 0.39mmol) 和 DIPEA (170mg, 1.32mmol), 氮气中 100°C 搅拌 1 小时。反应液用饱和食盐水 (20mL) 淬灭, 过滤析出固体, 粗产品柱层析 (流动相: 甲醇 (含 NH_3) / 二氯甲烷 1/20 到 1/10), 浓缩化合物 **99** (28mg, 19%) LC-MS (ESI): m/z 576.3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺; ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7.88-7.98 (1H, m), 7.75 (1H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 7.21-7.56 (5H, m), 4.52-4.77 (2H, m), 3.65-4.43 (6H, m), 3.34-3.60 (1H, m), 2.83-3.33 (2H, m), 2.72-2.82 (1H, m), 2.53-2.72 (1H, m), 2.11-2.40 (4H, m), 1.91-2.11 (1H, m), 1.62-1.78 (2H, m), 1.01-1.61 (8H, m).

类似化合物的合成:

化合物	结构式	合成方法
100		参照化合物 99 的合成方法, 使用(R)-1-甲基哌啶-2-甲醇替代(S)-1-甲基哌啶-2-甲醇。

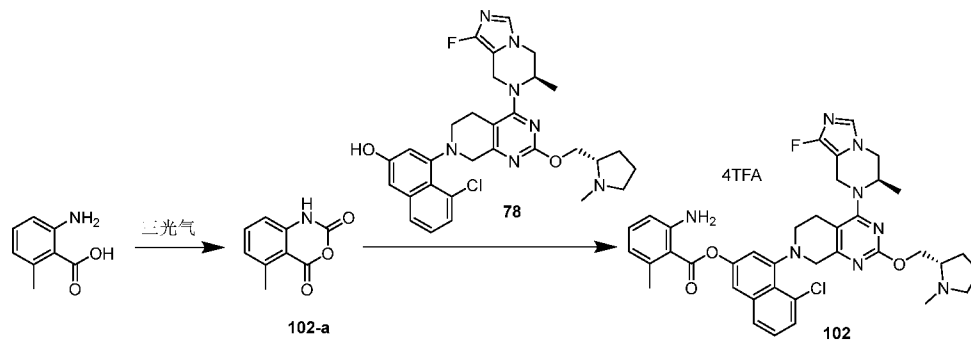
实施例 98 化合物 101 的合成路线



化合物 101 的合成

室温条件下,将化合物 Boc-D-缬氨酸 (24mg, 0.11mmol) 和化合物 **78** (50mg, 0.086mmol) 溶解在 10mL 的二氯甲烷中,依次加入 EDCI (25mg, 0.13mmol), DMAP (2mg, 0.017mmol)。反应混合物在室温氮气下搅拌 60 分钟后,将反应混合物减压浓缩,得到粗品中间体。将粗品溶解在 3mL 的二氯甲烷中,冷却到 0°C,滴加 1mL 的 TFA,反应混合物升到室温并搅拌 1 小时,减压浓缩,得到粗品化合物。粗品溶解在 2mL 的乙腈中,通过反相快速分离柱(C18, 1%TFA 的水溶液/乙腈 5% 到 50%) 分离纯化,冷冻干燥,得到化合物 **101** (80mg, 82%)。LC-MS (ESI): $m/z = 677.3 [M+1]^+$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9.90 (1H, brs), 8.67 (3H, s), 7.98 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.67- 7.58 (2H, m), 7.52 (1H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 7.39 (1H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 7.11 (1H, dd, $J_1=1.6\text{Hz}$, $J_2=35.2\text{Hz}$), 4.82-3.98 (10H, m), 3.58-3.30 (3H, m), 3.20-3.05 (2H, m), 3.05-2.72 (5H, m), 2.63 (1H, d, $J=14.8\text{Hz}$), 2.45-2.49 (1H, m), 2.49-2.15 (1H, m), 2.10-1.97 (1H, m), 1.98-1.75 (2H, m), 1.27-1.04 (10H, m)。

实施例 99 化合物 **102** 的合成路线



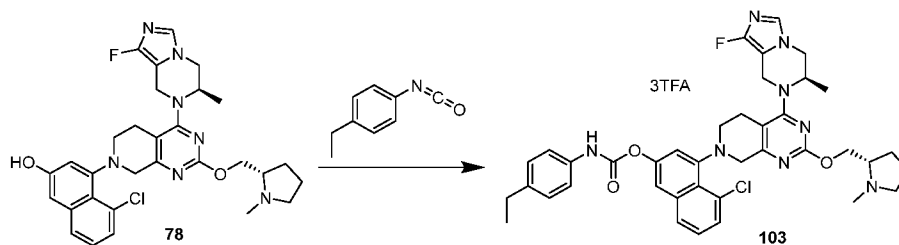
化合物 **102-a** 的合成

往反应瓶中加入 2-氨基-6-甲基苯甲酸 (876mg, 5.80mmol), 1,4-二氧六环 (10mL), 三光气 (570mg, 1.92mmol), 氮气下 110°C 回流搅拌 2 小时。反应液冰水冷却, 过滤, 滤饼用石油醚洗涤, 得到化合物 **102-a** (916mg, 89%)。

化合物 **102** 的合成

往反应瓶中加入 **78** (50mg, 0.086mmol), 二氯甲烷 (25mL), **102-a** (31mg, 0.17mmol), DMAP (32mg, 0.26mmol), 氮气中 40°C 回流过夜。反应液旋干, 溶于 1mL 乙腈和 1mL 的 1M 盐酸, 制备 HPLC 纯化 (TFA), 冻干, 得到化合物 **102** (20mg, 20%)。LC-MS (ESI): $m/z = 711.4 (M+H)^+$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9.67(1H, brs), 7.99-7.91(1H, m), 7.70(1H, dd, $J=10.8\text{Hz}$, $J=2.4\text{Hz}$), 7.60(1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.50(1H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 7.39(1H, d, $J=11.6\text{Hz}$), 7.35-7.09(2H, m), 6.69(1H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 6.49(1H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 4.99-4.37(6H, m), 4.35-3.91(6H, m), 3.87-3.75(3H, m), 3.27-2.99(3H, m), 2.97-2.74(3H, m), 2.71-2.58(1H, m), 2.35-2.15(1H, m), 2.12-1.75(3H, m), 1.20(3H, dd, $J=24.8\text{Hz}$, $J=6.4\text{Hz}$); $^{19}\text{F NMR}$ (400M, DMSO- d_6): δ -69.75(12F, s), -134.81(1F, d, $J=112\text{Hz}$)。

实施例 100 化合物 **103** 的合成路线



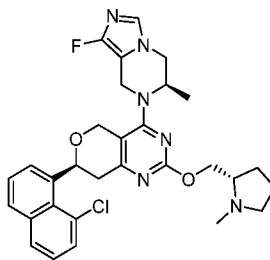
化合物 103 的合成

往反应瓶中加入 **78** (50mg, 0.086mmol), DCM (5mL), 乙腈 (5mL), DMAP (10mg, 0.08mmol)。反应液用 N₂ 置换保护, 搅拌 10 分钟, 加入 4-乙基苯基异氰酸酯 (38mg, 0.24mmol), 室温反应过夜。反应液浓缩, 通过 PREP-HPLC 分离纯化, 得到化合物 **103** (15mg, 16%) 为黄色固体。LC-MS (ESI): m/z 725.4 (M+H)⁺。

类似化合物的合成方法:

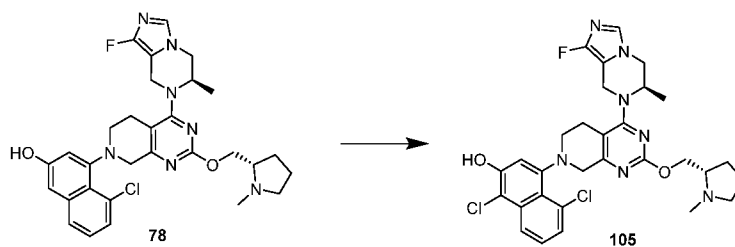
化合物	结构式	合成方法
103A		参照化合物 103 的合成方法, 使用 4-异丙基苯基异氰酸酯替代 4-乙基苯基异氰酸酯。
103B		参照化合物 98 的合成方法, 使用氯甲酸乙酯替代甲胺甲酰氯。

实施例 101 化合物 104 的合成



参照化合物 **3** 的合成方法, 使用 **67-a** 替代 5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5-*a*]吡嗪合成, LC-MS (ESI): m/z 563.2 (M+H)⁺。

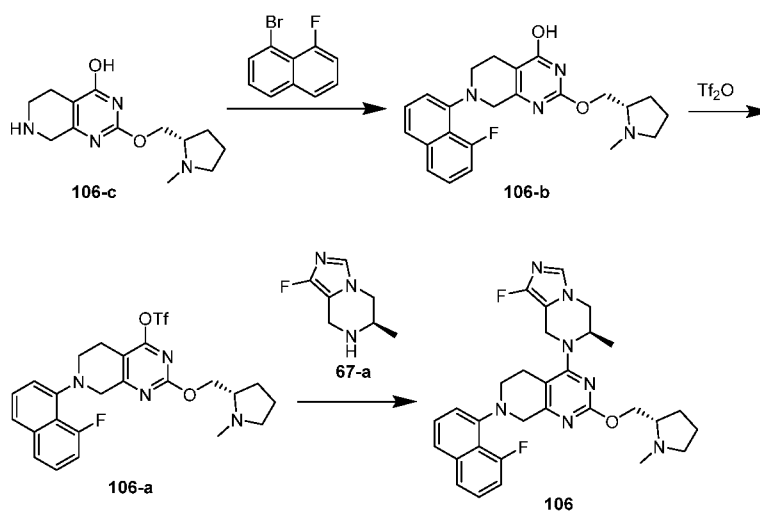
实施例 102 化合物 105 的合成路线



化合物 105 的合成

往反应瓶中加入 **78** (100mg, 0.17mmol), 二氯甲烷 (10mL), NCS (35mg, 0.26mmol), 氮气中室温搅拌 1 小时。反应液直接过柱 (流动相: 氨甲醇/二氯甲烷/ 0/100 到 8/92), 制备 $(\text{NH}_4\text{HCO}_3)$, 冻干, 得到化合物 **105** (14mg, 13%)。LC-MS (ESI): $m/z = 612.2 (\text{M}+\text{H})^+$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.12-8.04(1H, m), 7.46-7.37(2H, m), 7.12-7.01(2H, m), 4.94-4.32(6H, m), 4.23-3.03(7H, m), 2.97-2.48(5H, m), 2.35-1.92(5H, m), 1.35(3H, dd, $J=18.4\text{Hz}$, $J=6.8\text{Hz}$).

实施例 103 化合物 106 的合成路线



化合物 106-c 的合成

参考化合物 **99-c** 的合成方法, 使用(S)-(1-甲基吡咯烷-2-基)甲醇替代(S)-1-甲基哌啶-2-基甲醇合成。

化合物 106-b 的合成

往瓶中加入 **106-c** (200mg, 0.76mmol), 甲苯 (40mL), BINAP (94mg, 0.15mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (69mg, 0.08mmol), 叔丁醇钠 (363mg, 3.78mmol) 和 1-溴-8-氟萘 (200mg, 0.89mmol), 氮气中 110°C 搅拌 3 小时。反应液过滤, 旋干, 柱层析纯化 (流动相: 甲醇 (含 NH_3) /二氯甲烷 1/20 到 1/10), 浓缩得到化合物 **106-b** (190mg, 61%) LC-MS (ESI): $m/z = 409.2 (\text{M}+\text{H})^+$.

化合物 106-a 的合成

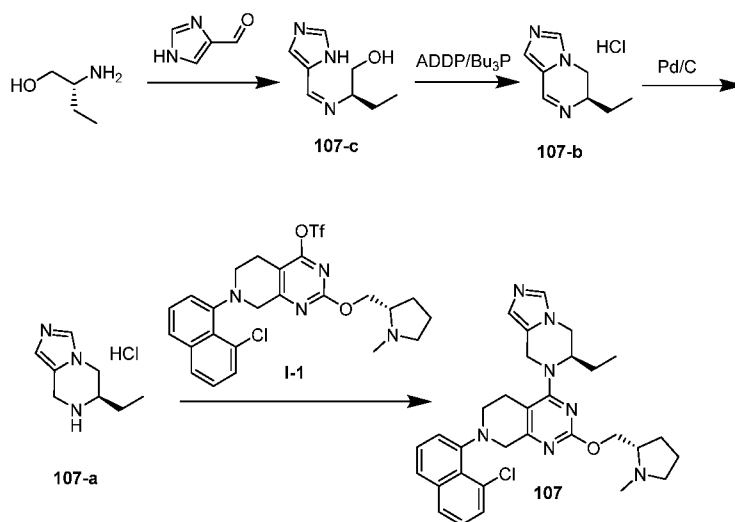
往反应瓶中加入 **106-b** (150mg, 0.33mmol), DBU (75mg, 0.49mmol), DMAP (1.2mg, 0.01mmol) 和二氯甲烷 (15mL), 室温搅拌 10 分钟, 氮气保护。将 N-苯基双(三氟甲烷磺酰)亚胺 (262mg, 0.73mmol) 加到反应液中, 搅拌 3 小时。往反应液中加入水 (20mL) 淬灭, 用二氯甲烷 (100mL*3)

萃取，浓缩有机相，柱层析纯化（流动相：甲醇/二氯甲烷 1/30 到 1/10），得到化合物 **106-a** (120mg, 45%) LC-MS (ESI): m/z 541.6 (M+H)⁺.

化合物 **106** 的合成

往瓶中加入 **106-a** (60mg, 0.11mmol), DMAC (3mL), **67-a** (21mg, 0.13mmol) 和 DIPEA (14mg, 0.11mmol), 氮气中 60°C 搅拌 6 小时。反应液中加入饱和食盐水 (20mL) 淬灭，乙酸乙酯萃取，浓缩有机相，粗产品柱层析纯化（流动相：甲醇（含 NH₃）/二氯甲烷 1/30 到 1/10），浓缩化合物 **106** (22mg, 36%)。LC-MS (ESI): m/z 546.3(M+H)⁺; ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.67 (1H, d, J = 8.0Hz), 7.59 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.35-7.50 (2H, m), 7.32 (1H, s), 7.12-7.25 (2H, m), 4.52-4.70 (2H, m), 4.19-4.41 (4H, m), 3.89-4.18 (3H, m), 3.55-3.77 (1H, m), 3.32-3.45 (1H, m), 2.86-3.23 (2H, m), 2.61-2.85 (2H, m), 2.50 (3H, s), 2.29-3.41 (1H, m), 2.03-2.19 (1H, m), 1.19-1.83 (3H, m), 1.14-1.41 (3H, m).

实施例 104 化合物 **107** 的合成路线



化合物 **107-c** 的合成

往反应瓶中分别加入(R)-2-氨基-1-丁醇 (0.93g, 10.41mmol), 4-咪唑甲醛 (1g, 10.41mmol), 四氢呋喃 (20mL), 氮气中室温搅拌 2 小时。反应液旋干，得到化合物 **107-c** (粗品) 为无色胶状物。LC-MS (ESI): m/z = 168.1 (M+H)⁺.

化合物 **107-b** 的合成

往反应瓶中加入 **107-c** (粗品), 四氢呋喃 (50mL), ADDP (4.46g, 17.69mmol), Bu₃P (3.58g, 17.69mmol), 在氮气下室温搅拌过夜。次日，冷却到室温，过滤，滤液搅拌下滴加 4M 盐酸 1,4-二氧六环 (3.37mL, 13.49mmol), 过滤，滤饼用乙腈洗涤，得到化合物 **107-b** (1.49g, 77%)。LC-MS (ESI): m/z = 150.2 (M+H)⁺.

化合物 **107-a** 的合成

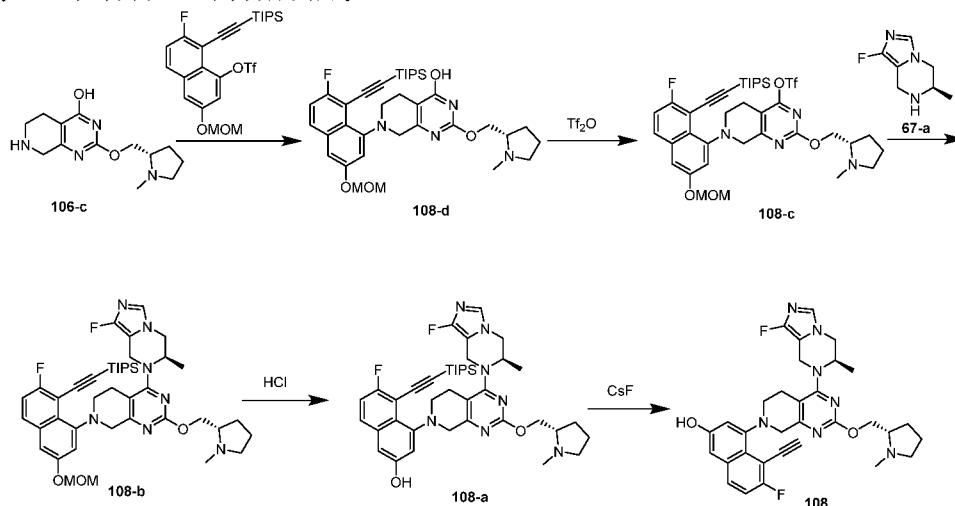
往反应瓶中加入 **107-b** (1.49g, 8.03mmol), 甲醇 (50mL), 10%钯碳 (150mg), 氢气置换三次，氢气中室温搅拌过夜，次日，过滤，旋干，得到化合物 **107-a** (1.5g, 100%)。LC-MS (ESI): m/z = 152.2

(M+H)⁺.

化合物 107 的合成

往反应瓶中加入 **107-a** (25mg, 0.13mmol), DMSO (3mL), **I-1** (50mg, 0.090mmol), DIPEA (78μL, 0.449mmol), 氮气中 100℃ 搅拌 3 小时。往反应液中加入饱和碳酸氢钠溶液淬灭, 用乙酸乙酯萃取 (30mL*2), 有机相用饱和食盐水洗涤 (30mL*3), 旋干, 先过柱纯化 (流动相: 氨甲醇/二氯甲烷 0/100 到 5/95), 再制备 TLC 纯化 (展开剂: 氨甲醇/二氯甲烷 10/90), 得到化合物 **107** (3mg, 6%)。LC-MS (ESI): m/z = 558.4 (M+H)⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.79-7.71(1H, m), 7.66-7.57(1H, m), 7.46(1H, d, J=7.2Hz), 7.49-7.38(2H, m), 7.27(1H, t, J=8Hz), 7.25-6.74(2H, m), 5.39-4.54(3H, m), 4.52-3.99(4H, m), 3.65(2H, q, J=7.2Hz), 3.66-3.55(1H, m), 3.14-3.03(1H, m), 2.86-2.71(2H, m), 2.60-2.52(1H, m), 2.26-2.18(1H, m), 2.04-1.92(2H, m), 1.85-1.74(3H, m), 1.65-1.54(3H, m), 1.24-1.18(2H, m), 1.00-0.90(3H, m).

实施例 105 化合物 108 的合成路线



化合物 108-d 的合成

往反应瓶中加入 **106-c** (400mg, 1.51mmol), 7-氟-3-(甲氧基甲氧基)-8-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)萘-1-基三氟甲磺酸酯 (889mg, 1.66mmol), 甲苯 (30mL), 叔丁醇钠 (432mg, 4.50mmol), Pd₂(dba)₃ (137mg, 0.15mmol), BINAP (186mg, 0.30mmol)。反应液用 N₂ 置换保护, 在 110℃ 反应 3 小时。反应液浓缩, 过柱纯化 (流动相: DCM/MeOH 10/0 到 10/1), 得到化合物 **108-d** (400mg, 41%)。LC-MS (ESI): m/z 649.5 (M+H)⁺.

化合物 108-c 的合成

往反应瓶中加入 **108-d** (200mg, 0.31mmol), DIPEA (116mg, 0.90mmol), DCM (20mL)。用 N₂ 置换保护, 在 -10℃ 时滴加 Tf₂O (152mg, 0.54mmol), -10℃ 反应 1 小时。反应液用水溶液淬灭, DCM 萃取, 合并有机相, 干燥浓缩, 过柱纯化 (流动相: PE/EA 10/0 到 10/10), 得到化合物 **108-c** (120mg, 50%)。LC-MS (ESI): m/z 781.5 (M+H)⁺.

化合物 108-b 的合成

往反应瓶中加入 **108-c** (120mg, 0.15mmol), **67-a** (47mg, 0.30mmol), DIPEA (58mg, 0.45mmol), DMSO (3mL)。用 N₂ 置换保护, 90℃ 反应 3 小时。反应液冷却, 加入水, 用 DCM:MeOH 10:1 溶液萃取, 合并有机相, 干燥, 浓缩, 过柱纯化 (流动相: DCM/MeOH 10/0 到 10/1), 得到化合物 **108-b** (100mg, 83%)。LC-MS (ESI): m/z 787.1 (M+H)⁺。

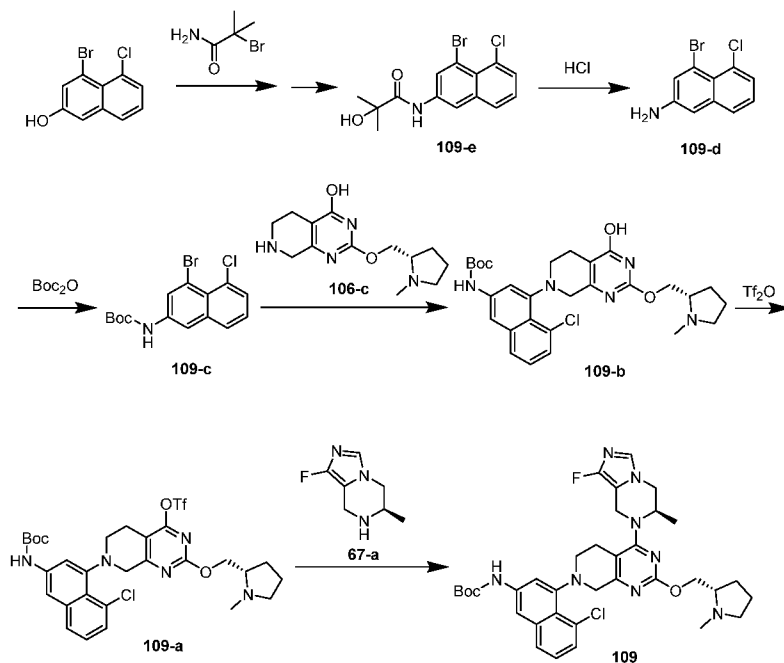
化合物 **108-a** 的合成

往反应瓶中加入 **108-b** (100mg, 0.13mmol), 乙腈 (4mL)。混合物用 N₂ 置换, 降温至 0℃, 加入氯化氢 1,4-二氧六环溶液 (1mL), 0℃ 反应 30 分钟。反应液旋干, 得到化合物 **108-a** 粗品 (100mg)。LC-MS (ESI): m/z 743.1 (M+H)⁺。

化合物 **108** 的合成

往反应瓶中加入 **108-a** 粗品 (100mg, 0.12mmol), DMF (2mL), 氟化铯 (182mg, 1.20mmol)。反应液用 N₂ 置换保护, 室温反应过夜。反应液过滤, 通过 PREP-HPLC 分离纯化, 得到化合物 **108** (2mg, 3%) 为黄色固体。LC-MS (ESI): m/z 586.5 (M+H)⁺。

实施例 106 化合物 **109** 的合成路线



化合物 **109-e** 的合成

往反应瓶分别加入 4-溴-5-氯-2-萘酚 (15g, 58.25mmol), DMF (100mL), 氢氧化钠 (6.99g, 174.75mmol), 混合物室温搅拌 1 小时, 加入 2-溴异丁酰胺 (29g, 174.75mmol), 氮气中室温搅拌过夜, 次日, 再加入氢氧化钠 (20.97g, 524.25mmol), 60℃ 搅拌 2 小时, 冷却到室温, 用水淬灭 (1000mL), 过滤, 滤饼用水洗, 得到化合物 **109-e** (粗品), 未经纯化直接用于下一步反应。LC-MS (ESI): m/z = 342.0 (M+H)⁺。

化合物 109-d 的合成

往反应瓶中加入 **109-e** (粗品), 乙醇 (120mL), 6M 盐酸 (120mL), 反应液 90℃ 回流 24 小时。次日, 旋蒸除去乙醇, 加入水 (200mL), 乙酸乙酯 (300mL*2), 水相用稀氢氧化钠溶液中和到 pH9, 乙酸乙酯 (300mL*2) 萃取, 无水硫酸钠干燥, 旋干, 得到化合物 **109-d** (8.6g, 58%) 为棕色固体, 未经纯化直接用于下一步反应。LC-MS (ESI): $m/z = 257.9 (M+H)^+$ 。

化合物 109-c 的合成

往反应瓶中加入 NaOH (545mg, 13.65mmol), H₂O (10mL), 溶清, 加入 THF (50mL), 1-溴-3-氨基-8-氯萘 (700mg, 2.73mmol), 二碳酸二叔丁酯 (2975mg, 13.65 mmol)。反应液在 60℃ 回流反应 48 小时。反应液浓缩, 乙酸乙酯萃取, 有机相干燥浓缩, 过柱纯化(流动相: DCM/EA 10/0 到 10/1), 得到化合物 **109-c** (720mg, 73%)。LC-MS (ESI): m/z 357.5 (M+H)⁺。

化合物 109-b 的合成

往反应瓶中加入 **106-c** (1034mg, 3.91 mmol), **109-c** (700mg, 1.96mmol), 甲苯 (50mL), 叔丁醇钠 (940mg, 9.80mmol), Pd₂(dba)₃ (274mg, 0.30mmol), BINAP (373mg, 0.60mmol)。反应液用 N₂ 置换保护, 在 100℃ 反应 30 分钟。反应液浓缩, 过柱纯化(流动相: DCM/MeOH 10/0 到 10/1), 得到化合物 **109-b** (490mg, 46%)。LC-MS (ESI): m/z 541.1 (M+H)⁺。

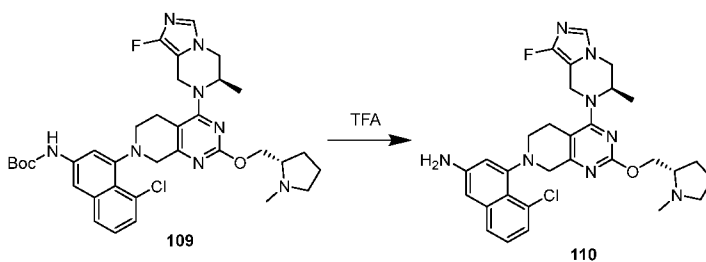
化合物 109-a 的合成

往反应瓶中加入 **109-b** (490mg, 0.91mmol), DIPEA (348mg, 2.70mmol), DCM (40mL)。用 N₂ 置换保护, 在 -10℃ 时滴加 Tf₂O (507mg, 1.80mmol), -10℃ 反应 1 小时。反应液加水淬灭, DCM 萃取, 合并有机相, 干燥浓缩, 过柱纯化(流动相: DCM/MeOH 10/0 到 10/1), 得到化合物 **109-a** (270mg, 44%)。LC-MS (ESI): m/z 673.1 (M+H)⁺。

化合物 109 的合成

往反应瓶中加入 **109-a** (270mg, 0.40mmol), **67-a** (124mg, 0.80mmol), DIPEA (155mg, 1.20mmol), DMSO (5mL)。用 N₂ 置换保护, 90℃ 反应 3 小时。反应液冷却, 加入水, 用 DCM:MeOH 10:1 溶液萃取, 合并有机相, 干燥浓缩, 过柱纯化(流动相: DCM/MeOH 10/0 到 10/1), 得到化合物 **109** (190mg, 70%)。LC-MS (ESI): m/z 678.1 (M+H)⁺。

实施例 107 化合物 110 的合成路线

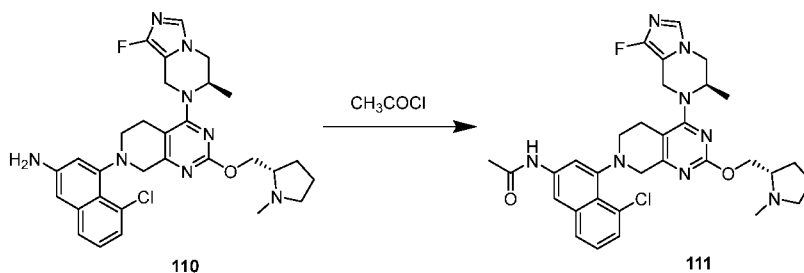


化合物 110 的合成

往反应瓶中加入 **109** (180mg, 0.27mmol), TFA (3mL), DCM (6mL)。用 N₂ 置换保护, 室温反

应 3 小时。反应液浓缩，加入氨的甲醇溶液调至碱性，浓缩，过柱纯化（流动相：DCM/MeOH 10/0 到 10/1），得到化合物 **110**（110mg，72%）。LC-MS (ESI): m/z 577.3 (M+H)⁺。

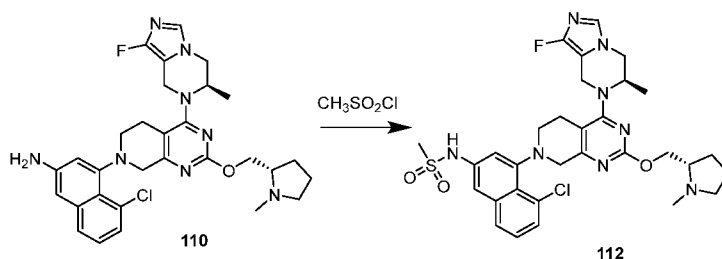
实施例 108 化合物 111 的合成路线



化合物 111 的合成

往反应瓶中加入 **110**（15mg，0.026mmol），DCM（6mL），DIPEA（8mg，0.06mmol）。用 N₂ 置换保护，0℃加入乙酰氯（3mg，0.04mmol）。反应 2 小时，反应液加入氨的甲醇溶液调至碱性，浓缩，过柱纯化（流动相：DCM/MeOH 10/0 到 10/1），得到化合物 **111**（6mg，37%）。LC-MS (ESI): m/z 619.2 (M+H)⁺。

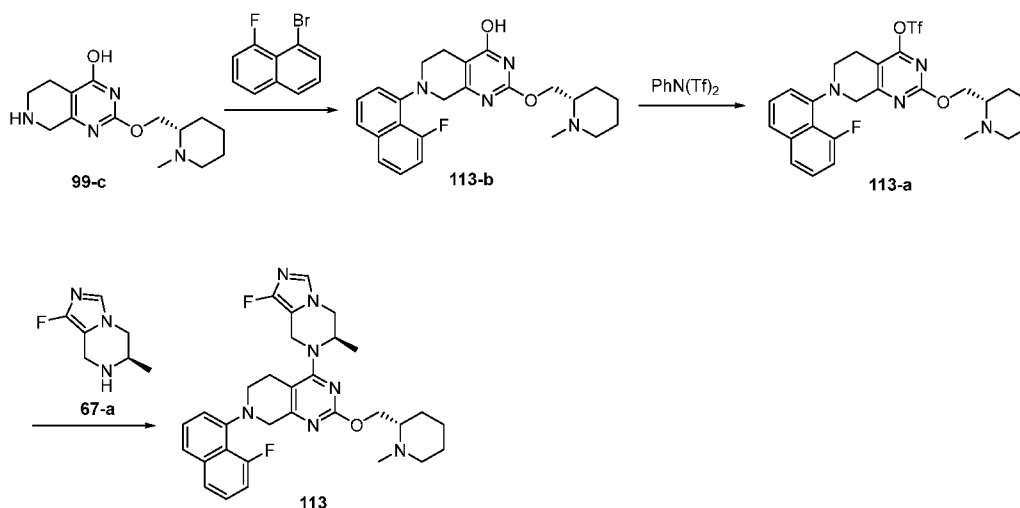
实施例 109 化合物 112 的合成路线



化合物 112 的合成

往反应瓶中加入 **110**（15mg，0.026mmol），DCM（6mL），DIPEA（8mg，0.06mmol）。用 N₂ 置换保护，0℃加入甲磺酰氯（5mg，0.04mmol）。反应 3 小时，反应液加入氨的甲醇溶液调至碱性，浓缩，过柱纯化（流动相：DCM/MeOH 10/0 到 10/1），得到化合物 **112**（5mg，29%）。LC-MS (ESI): m/z 655.2 (M+H)⁺。

实施例 110 化合物 113 的合成路线



化合物 113-b 的合成

往三口瓶中分别加入 **99-c** (417mg, 1.5mmol), 1-溴-8-氟萘 (338mg, 1.5mmol), 无水甲苯 (3mL), 三二苄基丙酮二钯 (41mg, 0.04mmol), 4,5-双(二苯基膦)-9,9-二甲基氧杂蒽 (43mg, 0.08mmol) 和叔丁醇钠 (360mg, 3.75mmol), 用氮气置换三次, 加热到 80℃ 搅拌两小时, 冷却到室温, 搅拌下加入 10 毫升氯化铵溶液淬灭反应, 加入 10 毫升乙酸乙酯分液, 有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液抽干得到化合物 **113-b** (750mg, 100%)。LC-MS (ESI): $m/z = 423.3 (M+H)^+$ 。

化合物 113-a 的合成

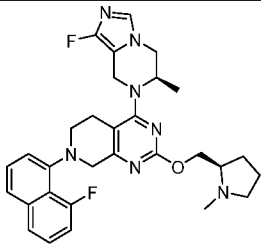
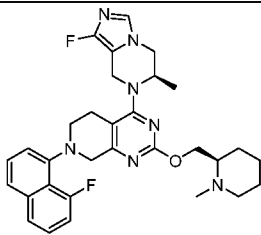
往三口瓶中分别加入 **113-b** (粗品 630mg, 1.50mmol), PhN(Tf)₂ (803mg, 2.25mmol), 无水二氯甲烷 (5mL), DBU (228mg, 1.5mmol) 和 DMAP (9mg, 0.075mmol), 加料过程控制内温低于 10℃, 用氮气置换三次, 升温到 25 摄氏度搅拌两小时, 搅拌下加入 10 毫升冰水淬灭反应, 加入 10 毫升二氯甲烷分液, 有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤并用二氯甲烷洗涤两次, 滤液旋干, 柱层析纯化 (流动相: 甲醇/二氯甲烷=0/100 到 5/95), 得到化合物 **113-a** (445mg, 53%)。LC-MS (ESI): $m/z = 555.2 (M+H)^+$ 。

化合物 113 的合成

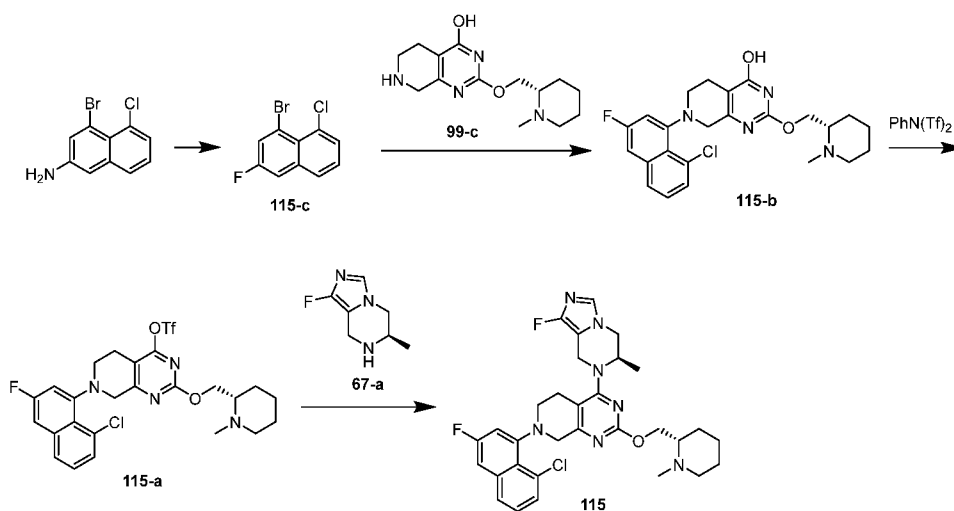
往三口瓶中分别加入 **113-a** (443mg, 0.80mmol), DMSO (3mL), **67-a** (149 mg, 0.96mmol) 和 DIPEA (134mg, 1.04mmol), 用氮气置换三次, 加热到 45℃ 搅拌 24 小时。室温下向反应液中加入 15 毫升水, 析出大量灰色固体, 反应液过滤, 滤饼柱层析纯化 (流动相: 氨甲醇/二氯甲烷 0/100 到 7/95), 冷冻干燥, 得到化合物 **113** (88 mg, 20%)。LC-MS (ESI): $m/z = 560.3 (M+H)^+$; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.64 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.46-7.39 (m, 2H), 7.18-7.09 (m, 3H), 5.05-4.11 (m, 8H), 3.97-3.94 (m, 1H), 3.80-3.65 (m, 1H), 3.43-3.34 (m, 1H), 3.20-2.78 (m, 2H), 2.65-2.40 (m, 5H), 2.22 (brs, 1H), 1.93-1.89 (m, 1H), 1.82-1.78 (m, 1H), 1.60-1.45 (m, 2H), 1.40-1.25 (m, 5H)。

类似化合物的合成:

化合物	结构式	合成方法
-----	-----	------

106A		参照化合物 106 的合成方法，使用 N-甲基-D-脯氨酸替代 N-甲基-L-脯氨酸。
114		参照化合物 113 的合成方法，使用 (R)-1-甲基哌啶-2-甲醇替代(S)-1-甲基哌啶-2-甲醇。

实施例 111 化合物 115 的合成



化合物 115-c 的合成

往反应瓶中加入 1-溴-3-氨基-8 氯萘 (500mg, 1.95mmol), 70%氟化氢吡啶水溶液 (5mL, 38.88mmol)。反应液用 N_2 置换保护, 加入 NaNO_2 (175mg, 2.53mmol), 在 80°C 反应 12 小时。反应液浓缩, 加入水, EA 萃取, 合并有机相, 干燥浓缩, 过柱纯化 (流动相: PE/EA 10/0 到 10/1), 得到化合物 115-c (270mg, 53%)。

化合物 115-b 的合成

往反应瓶中加入 99-c (205mg, 0.74mmol), 甲苯 (40mL), BINAP (76mg, 0.12mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (56mg, 0.06mmol), 叔丁醇钠 (295mg, 3.07mmol) 和 115-c (159mg, 0.61mmol), 氮气中 110°C 搅拌 3 小时。反应液过滤, 旋干, 柱层析纯化 (流动相: 甲醇 (含 NH_3) /二氯甲烷 1/20 到 1/10), 浓缩得到化合物 115-b (150mg, 53%) LC-MS (ESI): m/z 457.3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

化合物 115-a 的合成

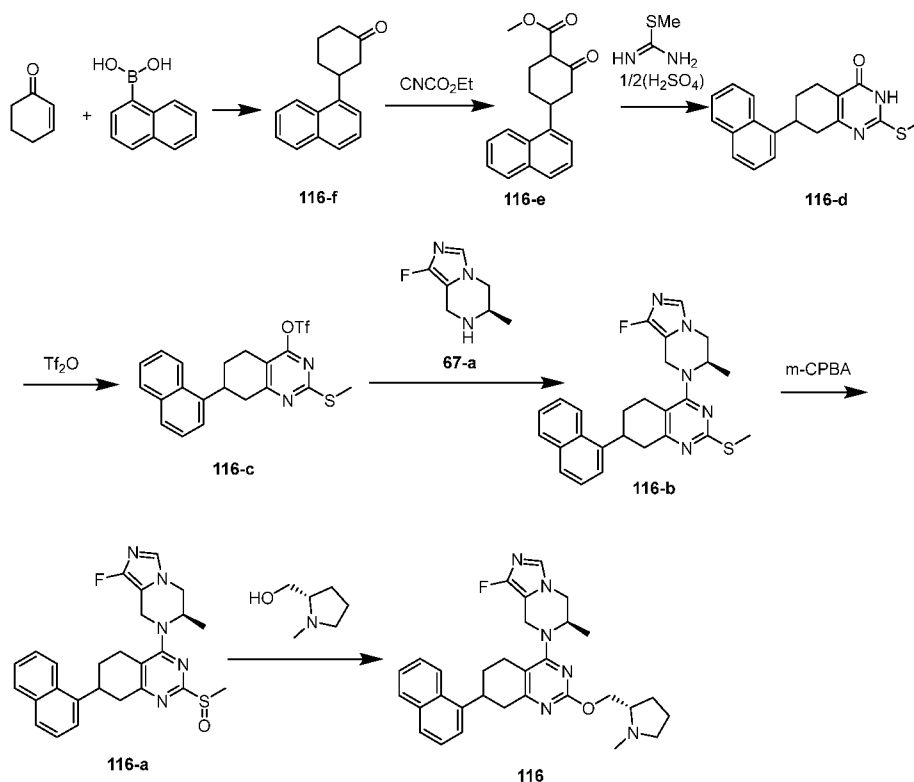
往反应瓶中加入 115-b (150mg, 0.33mmol), DBU (50mg, 0.33mmol), DMAP (1mg, 0.01mmol) 和二氯甲烷 (15mL), 室温搅拌 10 分钟, 氮气保护。将 N-苯基双 (三氟甲烷磺酰) 亚胺 (176mg,

0.49mmol) 加到反应液中, 加毕, 继续搅拌 180 分钟。反应液中加入饱和碳酸氢钠 (100mL) 淬灭, 用二氯甲烷 (100mL*3) 萃取, 浓缩有机相, 通过柱层析纯化 (流动相: 甲醇/二氯甲烷 1/30 到 1/10), 得到化合物 **115-a** (120mg, 62%)。LC-MS (ESI): m/z 590.2(M+H)⁺。

化合物 **115** 的合成

往反应瓶中加入 **115-a** (60mg, 0.10mmol), DMAC (3mL), **67-a** (21mg, 0.13mmol) 和 DIPEA (80mg, 0.62mmol), 氮气中 100°C 搅拌 1.5 小时。反应液中加水 (20mL) 淬灭, 乙酸乙酯萃取, 浓缩, 粗产品柱层析纯化 (流动相: 甲醇 (含 NH₃)/二氯甲烷 1/20 到 1/10), 浓缩化合物 **115** (3.3mg, 5%)。LC-MS (ESI): m/z 594.3(M+H)⁺。

实施例 112 化合物 **116** 的合成



化合物 **116-f** 的合成

往反应瓶中加入 1-硼酸萘 (2.9g, 16.86mmol), 氯化环辛二烯基铑二聚物 (0.50g, 1.01mmol), 碳酸氢钠 (4.25g, 50.58mmol), 1,4-二氧六环 (10mL) 和水 (80mL), 氩气保护下室温搅拌 10 分钟。加入环己烯酮 (4.05g, 42.15mmol), 氩气保护下 65°C 下搅拌 12 小时。反应液过滤, 浓缩有机溶剂, 乙酸乙酯萃取, 通过柱层析纯化 (流动相: 石油醚/乙酸乙酯 5/1 到 1/1), 浓缩得到化合物 **116-f** (3.1g, 82%)。

化合物 **116-e** 的合成

往反应瓶中加入 **116-f** (2.8g, 12.48mmol) 和四氢呋喃 (120mL), -78°C 搅拌 30 分钟, 氮气保护。将 LDA (7.49mL, 14.98mmol) 缓慢滴加到反应液中, -78°C 搅拌 60 分钟。将氨基甲酸乙酯 (1.85g,

18.73mmol) 加入到反应液中搅拌 2h。往反应液中加入稀盐酸 (10mL) 和水 (100mL) 淬灭, 乙酸乙酯 (100mL*3) 萃取, 浓缩有机相, 通过柱层析纯化 (流动相: 石油醚/乙酸乙酯 10/1 到 1/1), 得到化合物 **116-c** (2.3g, 56%)。

化合物 **116-d** 的合成

往反应瓶中加入 **116-e** (920mg, 3.19mmol), 甲醇 (3mL), 2-甲基-2-巯基硫酸脲 (1100mg, 3.96mmol) 和甲醇钠 (1300mg, 24.06mmol), 氮气中 0°C 缓慢升至室温搅拌 2 小时。反应液浓缩, 往反应液中加入稀盐酸 (20mL) 淬灭 (调节 pH 到约 3), 过滤固体, 得到化合物 **116-d** (710mg, 71%)。LC-MS (ESI): m/z 323.1(M+H)⁺。

化合物 **116-c** 的合成

往反应瓶中加入 **116-d** (400mg, 1.24mmol), DIPEA (1000mg, 7.74mmol) 和二氯甲烷 (60mL), 冰盐浴下 (-5°C) 搅拌 15 分钟。将 Tf₂O (620mg, 2.20mmol) 缓慢滴加到反应液中, 加毕, 继续搅拌 60 分钟。往反应液中加入饱和碳酸氢钠 (50mL) 淬灭, 二氯甲烷 (100mL*3) 萃取, 浓缩有机相, 通过柱层析纯化 (流动相: 石油醚/乙酸乙酯 5/1), 得到化合物 **116-c** (320mg, 57%)。LC-MS (ESI): m/z 455.1 (M+H)⁺。

化合物 **116-b** 的合成

往反应瓶中加入 **116-c** (280mg, 0.62mmol), DMAC (5mL), **67-a** (143mg, 0.92mmol) 和 DIPEA (398mg, 3.08mmol), 氮气中 100°C 搅拌 12 小时。往反应液中加入水 (50mL) 淬灭, 乙酸乙酯淬灭, 浓缩, 粗产品柱层析纯化 (流动相: 乙酸乙酯/石油醚 1/5 到纯乙酸乙酯), 浓缩得到化合物 **116-b** (190mg, 67%)。LC-MS (ESI): m/z 460.2(M+H)⁺。

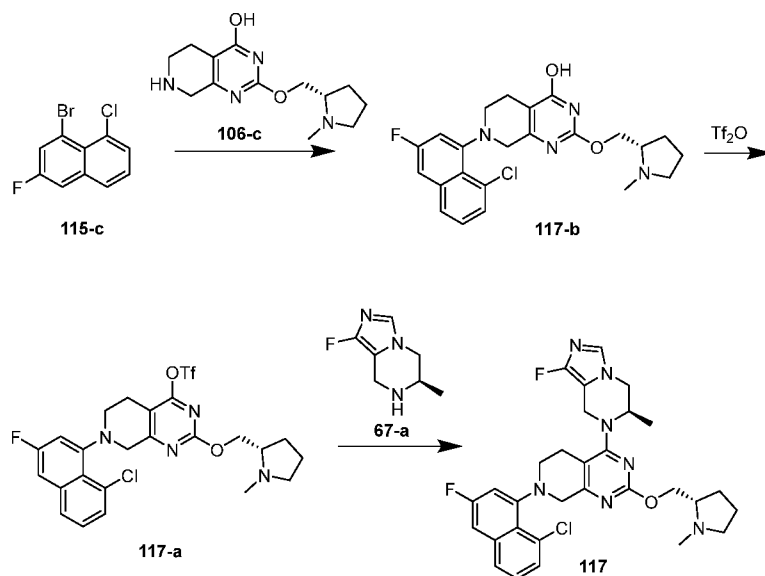
化合物 **116-a** 的合成

将化合物 **116-b** (190mg, 0.41mmol) 溶解在乙酸乙酯 (20mL) 中, 在 0°C 搅拌 10 分钟后加入纯度 85% 的 m-CPBA (160mg, 0.50mmol)。混合物在 0°C 搅拌 20 分钟后, 加入饱和碳酸氢钠溶液 (30mL) 洗涤, 有机相浓缩, 得到化合物 **116-a** (190mg, 97%)。LC-MS (ESI): m/z 476.2 (M+H)⁺。

化合物 **116** 的合成

在冰水浴冷却下, 往化合物 **116-a** (80mg, 0.17mmol) 的甲苯 (10mL) 中, 依次加入 N-甲基-L-脯氨酸 (34mg, 0.34mmol), 叔丁醇钠 (32mg, 0.34mmol)。混合物在冰水浴氮气下搅拌 0.5 小时后, 层析柱纯化 (流动相: 甲醇 (含氨) /二氯甲烷 1/30 到 1/10), 得到化合物 **116** (50mg, 57%)。LC-MS (ESI): m/z 527.3 (M+H)⁺; ¹H NMR (400MHz, CD₃OD): δ 8.22 (1H, t, J = 8.0Hz), 7.89 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.76 (1H, d, J = 7.6Hz), 7.25-7.60 (5H, m), 4.50-4.86 (2H, m), 4.28-4.46 (3H, m), 3.95-4.18 (2H, m), 3.05-3.20 (2H, m), 2.62-2.97 (4H, m), 2.53 (3H, d, J = 18.4Hz), 2.33-2.53 (1H, m), 2.22-2.33 (1H, m), 1.96-2.17 (2H, m), 1.62-1.95 (3H, m), 1.40 (2H, d, J = 5.6Hz), 1.28 (2H, d, J = 6.8Hz)。

实施例 113 化合物 **117** 的合成



化合物 **117-b** 的合成

往反应瓶中加入 **106-c** (80mg, 0.30mmol), **115-c** (86mg, 0.33mmol), 甲苯 (10mL), 叔丁醇钠 (86mg, 0.90mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (27mg, 0.03mmol), BINAP (37mg, 0.06mmol)。反应液用 N_2 置换保护, 在 100°C 反应 8 小时。反应液浓缩, 过柱纯化 (流动相: DCM/MeOH 10/0 到 10/1), 得到化合物 **117-b** (80mg, 60%)。LC-MS (ESI): m/z 443.5 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

化合物 **117-a** 的合成

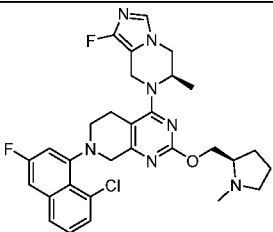
往反应瓶中加入 **117-b** (80mg, 0.18mmol), DIPEA (70mg, 0.54mmol), DCM (20mL)。用 N_2 置换保护, 在 -10°C 时滴加 Tf_2O (101mg, 0.36mmol), -10°C 反应 1 小时。反应液加水淬灭, DCM 萃取, 合并有机相, 干燥浓缩, 过柱纯化 (流动相: DCM/MeOH 10/0 到 10/1), 得到化合物 **117-a** (70mg, 67%)。LC-MS (ESI): m/z 575.5 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

化合物 **117** 的合成

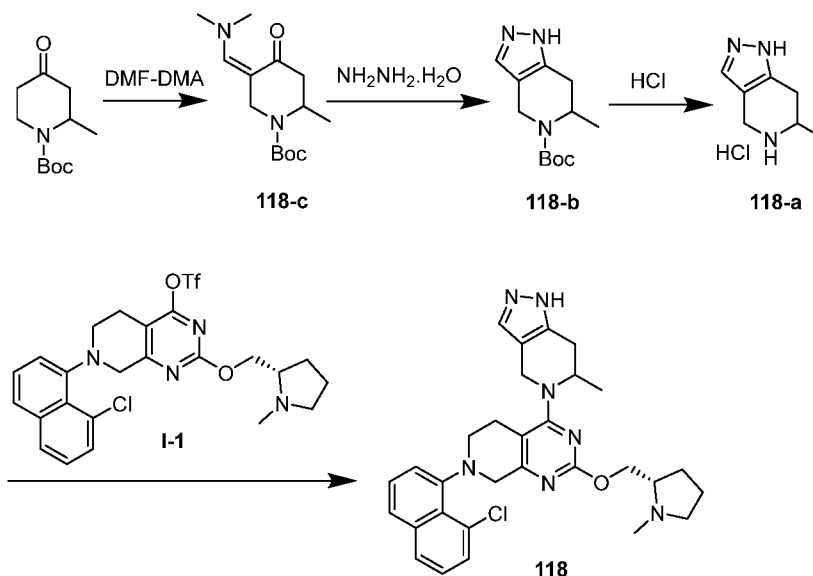
往反应瓶中加入 **117-a** (70mg, 0.12mmol), **67-a** (37mg, 0.24mmol), DIPEA (46mg, 0.36mmol), DMSO (3mL)。用 N_2 置换保护, 70°C 反应 8 小时。反应液冷却, 加入水, 用 DCM:MeOH 10:1 溶液萃取, 合并有机相, 干燥浓缩, 过柱纯化 (流动相: DCM/MeOH 10/0 到 10/1), 得到化合物 **117** (19mg, 27%)。LC-MS (ESI): m/z 580.8 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

类似化合物的合成方法:

化合物	结构式	合成方法
115A		参照化合物 115 的合成方法, 使用(R)-1-甲基哌啶-2-甲醇替代(S)-1-甲基哌啶-2-甲醇。

117A		参照化合物 117 的合成方法, 使用 N-甲基-D-脯氨酸替代 N-甲基-L-脯氨酸。
------	---	---

实施例 114 化合物 **118** 的合成



化合物 **118-c** 的合成

室温条件下, 将化合物 1-叔丁氧羰基-2-甲基-哌啶酮 (2.0g, 9.38mmol) 溶解在 20mL 的 DMF-DMA 中, 反应混合物在氮气 100°C 条件下搅拌过夜。将反应混合物冷却到室温, 用 100mL 的水淬灭反应, 用乙酸乙酯 (100mL*2) 萃取, 有机相用饱和食盐水 (100mL*3) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥、过滤、减压浓缩, 得到粗品化合物 **118-c** (2.5g)。粗品没有进一步纯化, 直接用于下一步反应。

化合物 **118-b** 的合成

室温条件下, 将粗品化合物 **118-c** (800mg, 2.98mmol) 溶解在 25mL 的乙醇中, 加入水合肼 (800μL, 2.98mmol), 反应混合物在 90°C 氮气下搅拌 2 小时。将反应混合物冷却到室温, 减压浓缩, 得到粗品化合物。粗品通过快速分离柱 (DCM/MeOH=30/1) 分离纯化, 得到化合物 **118-b** (265mg, 37%)。LC-MS (ESI): $m/z = 238.2$ $[M+1]^+$ 。

化合物 **118-a** 的合成

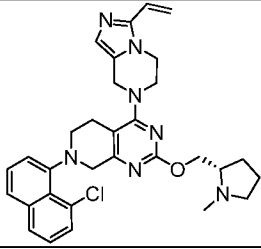
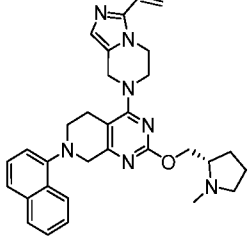
室温条件下, 将化合物 **118-b** (55mg, 0.23mmol) 溶解在 2mL 的 DCM 中, 加入氯化氢的 1,4-二氧六环溶液 (4M, 5mL, 20mmol), 反应混合物在室温氮气下搅拌过夜。将反应混合物减压浓缩, 得到粗品化合物 **118-a** (40mg)。LC-MS (ESI): $m/z = 138.2$ $[M+1]^+$ 。

化合物 **118** 的合成

室温条件下, 将化合物 **I-1** (55mg, 0.10mmol) 溶解在 3mL 的 DMAC 中, 依次加入 **118-a** (39mg,

0.28mmol), DIPEA (98μL, 0.59mmol), 反应混合物在 80°C 氮气下搅拌 3 小时。将反应液通过 PREP-HPLC (碱法) 分离纯化, 得到化合物 **118** (26mg, 46%)。LC-MS (ESI): $m/z = 544.2$ $[M+1]^+$ 。

其它一些化合物的合成

化合物	结构式	合成方法	MS (M+H) ⁺
对比化合物 2'		参照化合物 2 的合成方法, 使用 3-乙烯基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5- <i>a</i>]吡嗪替代 5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5- <i>a</i>]吡嗪合成	556.3
对比化合物 3'		参照化合物 106 的合成方法, 使用 1-溴萘替代 1-溴-8-氟萘, 3-乙烯基-5,6,7,8-四氢咪唑并[1,5- <i>a</i>]吡嗪替代 67-a 合成	522.3

效果实施例 1 CTG 法检测化合物对 RAS 细胞系的增殖抑制实验

NCI-H358 为具有 KRAS G12C 突变的人非小细胞肺癌细胞, PANC-1、AsPC-1 为具有 KRAS G12D 突变的胰腺癌细胞, AGS 为具有 KRAS G12D 突变的胃癌细胞, A427 为具有 KRAS G12D 突变的肺癌细胞, THP-1 为具有 NRAS G12D 突变的白血病细胞, Hs 578T 为具有 HRAS G12D 突变的乳腺癌细胞, SW480 为具有 KRAS G12V 突变的结肠癌细胞, A375 为野生型的恶性黑色素瘤细胞。通过检测化合物对这些细胞系的增殖抑制活性来评价化合物对不同突变的抑制作用。

有关试验在 384 孔板或者 96 孔板上开展。具体过程如下:

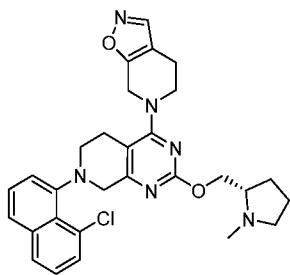
向 384 或 96 孔板中 (外围孔除外) 加入待测细胞悬液 (384 孔板: 40μL; 96 孔板: 100μL)。将培养板放置于二氧化碳培养箱中过夜。往各孔中加入配制好的化合物 (通过 3 倍稀释, 得到 10 个浓度梯度的化合物)。细胞板在二氧化碳培养箱中孵育 120 小时。向 384 或 96 孔板中加入 CellTiter Glo 试剂 (384 孔板: 25μL; 96 孔板: 100μL), 避光震荡 10 分钟, 孵育 10 分钟。将培养板放入 EnVision 读板, 利用 XLFit 绘制药效抑制率曲线并计算 IC₅₀ 值。代表性化合物的活性结果见下表 1-3。其中, “IC₅₀>10μM” 用 “*” 表示, “10μM≥IC₅₀>1μM” 用 “***” 表示, “1μM≥IC₅₀>100nM” 用 “****” 表示, “IC₅₀≤100nM” 用 “*****” 表示。

表 1 本发明代表性化合物对 RAS 细胞的增殖抑制活性 (μM)

化合物编	IC ₅₀ (H358)	IC ₅₀ (AsPC-1)	IC ₅₀ (AGS)	IC ₅₀ (A427)	IC ₅₀ (Hs 578T)	IC ₅₀ (THP-1)	IC ₅₀ (A375)

号							
1	***	***	---	***	---	---	***
2	**** (0.063)	*** (0.139)	**** (0.092)	**** (0.070)	*** (0.237)	**** (0.067)	*** (0.167)
3	***	**	---	---	---	---	**
4	**	**	---	***	---	---	***
5	**	**	---	---	---	---	**
6	***	***	---	***	---	---	***
7	***	**	---	***	---	---	***
8	**	**	---	***	---	---	***
9	****	****	****	****	---	---	***
10	***	***	---	***	---	---	***
11	***	***	---	***	---	---	***
14	***	***	---	***	---	---	***
16	***	****	---	****	---	---	***
17	***	***	---	***	---	---	***
18	****	***	****	---	***	***	***
20	***	**	***	---	**	***	**
21	****	***	****	---	***	***	***
22	****	****	****	---	***	****	****

23	***	***	***	---	**	***	***
24	***	**	**	---	*	***	***
27	***	***	***	---	**	***	**
28	***	***	***	---	**	***	***
29	****	****	****	---	***	***	***
30	***	***	***	---	**	***	***
31	***	***	***	---	**	***	**
32	***	**	**	---	**	**	**
33	****	***	****	---	***	****	***
34	***	***	***	---	**	***	**
35	***	**	**	---	**	**	**
40	***	---	***	---	---	---	***
41	***	---	****	---	---	---	***
对比化合物 1'	* (17.169)	* (39.690)	---	---	---	---	* (22.715)



对比化合物 1'为：

效果实施例 2

表 2 化合物 2、22、44、对比化合物对不同 RAS 细胞系的增殖抑制活性（操作见上）

细胞株	IC ₅₀ H358 (G12C)	IC ₅₀ A549 (G12S)	IC ₅₀ AGS (G12D)	IC ₅₀ RPMI 8226 (G12A)	IC ₅₀ SW480 (G12V)	IC ₅₀ NCI- H647 (G13D)	IC ₅₀ PANC-1 (G12D)	IC ₅₀ A375 (野生 型)
化合物 2 IC ₅₀ (μM)	0.063	0.253	0.092	0.128	0.098	0.115	0.193	0.167
化合物 22 IC ₅₀ (μM)	0.073	---	0.054	---	---	---	---	0.096
化合物 44 IC ₅₀ (μM)	0.033	---	0.024	---	0.025	---	---	0.036
对比化合物 2' IC ₅₀ (μM)	1.230	---	1.480	---	---	---	---	1.611
对比化合物 3' IC ₅₀ (μM)	1.044	---	1.183	---	---	---	---	1.503

表 3 本发明代表性化合物对 RAS 细胞的增殖抑制活性（操作见上）(μM)

化合物 编号	IC ₅₀ (H358)	IC ₅₀ (AGS)	IC ₅₀ (SW480)	IC ₅₀ (A375)
43	***	***	---	---
44	****	****	****	****
49	***	***	**	**
50	**	**	**	**
52	***	***	**	**
53	**	**	**	**
57	****	****	****	***
58	****	****	****	***
59	***	***	****	***

60	***	***	***	**
63	****	****	****	***
64	****	****	****	****
66	****	****	***	***
67	****	****	****	****
68	****	****	****	***
69	****	****	****	****
70	****	****	***	***
71	***	***	***	**
74	***	***	***	**
77	****	****	****	****
78	****	****	****	****
79	---	****	****	****
80	---	****	****	****
82	***	****	***	***
83	****	****	****	***
84	**	***	***	**
85	***	***	***	**
86	****	****	****	****
87	****	****	****	****
88	****	****	****	***

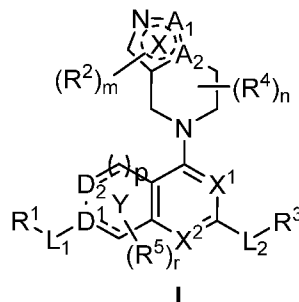
89	**	**	**	**
91	****	****	****	****
92	****	****	****	****
93	****	****	****	****
94	**	***	**	**
96	---	****	****	---
97	****	****	****	***
98	****	****	****	****
99	****	****	****	****
101	****	****	****	****
102	****	****	****	****
103	****	****	****	****
104	***	***	***	***
105	****	****	****	****
106	****	****	****	****
107	****	****	****	****
108	***	****	****	***
109	**	***	***	**
110	****	****	****	****
111	**	**	***	**
112	**	***	***	**

113	****	****	****	****
115	****	****	****	****
116	***	****	****	***
117	****	****	****	****
118	***	****	****	***

结果显示,这类结构对于 RAS 具有明显的抑制活性,有望应用于 RAS 相关疾病的预防和治疗中。

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。

1. 一种如式 I 所示的含氮杂环化合物、其药学上可接受的盐、其立体异构体、其互变异构体或其同位素化合物：



其中，“==”代表单键或者双键；



为含氮五元杂芳基；A₁ 为 CH、O、N 或 NH；A₂ 为 C 或 N；

m 为 0、1 或 2；

R² 为-CN、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、被一个或多个 R²⁻¹ 取代的 C₁₋₆ 烷基、卤素、-OR^{2a}、-C(=O)R^{2b}、-NR^{2c1}R^{2c2}、-C(=O)OR^{2d}、-C(=O)NR^{2e1}R^{2e2}、C₃₋₁₀ 环烷基、被一个或多个 R²⁻² 取代的 C₃₋₁₀ 环烷基、“含 1~3 个杂原子，杂原子为 O 和/或 N 的 4~10 元杂环烷基”、被一个或多个 R²⁻³ 取代的“含 1~3 个杂原子，杂原子为 O 和/或 N 的 4~10 元杂环烷基”、C₆₋₂₀ 芳基、被一个或多个 R²⁻⁴ 取代的 C₆₋₂₀ 芳基、“含 1~4 个杂原子，杂原子为 O、S 和 N 中的一种或多种的 5~12 元杂芳基”、或、被一个或多个 R²⁻⁵ 取代的“含 1~4 个杂原子，杂原子为 O、S 和 N 中的一种或多种的 5~12 元杂芳基”；当取代基为多个时，相同或不同；

R²⁻¹、R²⁻²、R²⁻³、R²⁻⁴ 和 R²⁻⁵ 独立地为卤素、羟基、氰基、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 烷基-O-、-C(=O)R³¹、-NR³²R³³、-C(=O)OR³⁴、或、-C(=O)NR³⁵R³⁶；

R^{2a}、R^{2b}、R^{2c1}、R^{2c2}、R^{2d}、R^{2e1} 和 R^{2e2} 独立地为氢或 C₁₋₆ 烷基；

R³¹、R³²、R³³、R³⁴、R³⁵ 和 R³⁶ 独立地为氢或 C₁₋₆ 烷基；

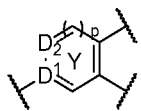
n 为 0、1、2、3、4、5 或 6；

R⁴ 独立地为 C₁₋₆ 烷基、被一个或多个 R⁴⁻¹ 取代的 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷基-O-、O=、-C(=O)OR^{4a} 或 -C(=O)NR^{4b}R^{4c}；或者，当 n 为 2、3、4、5 或 6 时，任选的两个 R⁴ 相连，独立地与其所连接的环中的原子一起形成 3~8 元的碳环或“含 1~3 个杂原子，杂原子为 O、S 和 N 中的一种或多种的 3~8 元杂环”；

R⁴⁻¹ 独立地为卤素、氰基、羟基、C₁₋₆ 烷基-O-、-NR⁴ⁱR^{4j}、-C(=O)OR^{4d} 或 -C(=O)NR^{4e}R^{4f}；

R^{4a}、R^{4b}、R^{4c}、R^{4d}、R^{4e}、R^{4f}、R⁴ⁱ 和 R^{4j} 独立地为氢或 C₁₋₆ 烷基；

p 为 0 或 1；



为苯基、“含 1~3 个杂原子，杂原子选自 O、S 和 N 的 5~7 元杂环烯基”、“含 1~3 个

杂原子，杂原子为 O、S 和 N 中的一种或多种的 5~7 元杂芳基”或 5~7 元环烯基；其中，D¹ 为 C、CH 或 N；D₂ 为 ，其中 Z₁ 和 Z₂ 独立地为连接键、CH、CH₂、O、S、N 或 NH；

r 为 0、1、2、3、4、5 或 6:

R⁵ 独立地为卤素或 C₁₋₆ 烷基:

X^1 和 X^2 独立地为 $\mathbb{C}R^b$ 或 N , 且 X^1 和 X^2 不同时为 $\mathbb{C}R^b$;

L₁ 为连接键、-C(=O)-或 C₁₋₆ 亚烷基;

R¹为 C₆₋₂₀ 芳基、C₈₋₁₁ 的苯并环烯基、“含 1~4 个杂原子，杂原子为 O、S 和 N 中的一种或多种的 5~12 元杂芳基”、被一个或多个 R¹⁻¹ 取代的 C₆₋₂₀ 芳基、或、被一个或多个 R¹⁻² 取代的“含 1~4 个杂原子，杂原子为 O、S 和 N 中的一种或多种的 5~12 元杂芳基”；当取代基为多个时，相同或不同；

R^b 、 R^{1-1} 和 R^{1-2} 独立地为卤素、 $-OR^c$ 、氰基、 $-C(=O)R^{11}$ 、 $-NR^{12}R^{13}$ 、 $-C(=O)OR^{14}$ 、 $-C(=O)NR^{15}R^{16}$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、“含 1 个或 2 个杂原子，杂原子为 O 和/或 N 的 5~7 元杂环烷基”、 C_{6-20} 芳基、“含 1 个或 2 个杂原子，杂原子为 O 和/或 N 的 5~7 元杂芳基”、被一个或多个 R^{1-1-1} 取代的 C_{1-6} 烷基、被一个或多个 R^{1-1-2} 取代的 C_{1-6} 烷基-O-、被一个或多个 R^{1-1-3} 取代的 C_{3-10} 环烷基、被一个或多个 R^{1-1-4} 取代的“含 1 个或 2 个杂原子，杂原子为 O 和/或 N 的 5~7 元杂环烷基”、被一个或多个 R^{1-1-5} 取代的 C_{6-20} 芳基、或、被一个或多个 R^{1-1-6} 取代的“含 1 个或 2 个杂原子，杂原子为 O 和/或 N 的 5~7 元杂芳基”；当取代基为多个时，相同或不同；或，当 R^{1-1} 或 R^{1-2} 为多个时，任选的两个 R^{1-1} 或 R^{1-2} 相连，独立地与其所连接的环中的原子一起形成 3~8 元的环烯烃；

R^c 、 R^{12} 和 R^{13} 独立地为氢、 C_{1-6} 烷基、 $C(=O)R^{c1}$ 、 $-C(=O)OR^{c2}$ 、 $-C(=O)NR^{c3}R^{c4}$ 或 $-SO_2R^{c5}$ ； R^{c1} 、 R^{c2} 、 R^{c3} 、 R^{c4} 和 R^{c5} 独立地为氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 环烷基、“含 1 个或 2 个杂原子，杂原子为 O 和/或 N 的 5~7 元杂环烷基”、 C_{6-20} 芳基、“含 1 个或 2 个杂原子，杂原子为 O 和/或 N 的 5~7 元杂芳基”、被一个或多个 R^{4-1-1} 取代的 C_{1-6} 烷基、被一个或多个 R^{4-1-2} 取代的 C_{3-10} 环烷基、被一个或多个 R^{4-1-3} 取代的“含 1 个或 2 个杂原子，杂原子为 O 和/或 N 的 5~7 元杂环烷基”、被一个或多个 R^{4-1-4} 取代的 C_{6-20} 芳基、或、被一个或多个 R^{4-1-5} 取代的“含 1 个或 2 个杂原子，杂原子为 O 和/或 N 的 5~7 元杂芳基”；当取代基为多个时，相同或不同；

R^{1-1-1} 、 R^{1-1-2} 、 R^{1-1-3} 、 R^{1-1-4} 、 R^{1-1-5} 、 R^{1-1-6} 、 R^{4-1-1} 、 R^{4-1-2} 、 R^{4-1-3} 、 R^{4-1-4} 和 R^{4-1-5} 独立地为氰基、卤素、羟基、 C_{1-6} 烷基-O-、 C_{1-6} 烷基、 $-C(=O)R^{21}$ 、 $-NR^{22}R^{23}$ 、 $-C(=O)OR^{24}$ 、或、 $-C(=O)NR^{25}R^{26}$;

R^{11} 、 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} 、 R^{14} 、 R^{24} 、 R^{15} 、 R^{25} 、 R^{16} 和 R^{26} 独立地为氢或 C_{1-6} 烷基;

L₂为连接键、C₁₋₆亚烷基、-C(=O)-、-O(R^{L-1})_{n1}-、-S(R^{L-2})_{n2}-或-NR^{L-3}(R^{L-4})_{n3}-; R^{L-1}、R^{L-2}和R^{L-4}独立地为C₁₋₆亚烷基; R^{L-3}为氢或C₁₋₆烷基; n1、n2和n3独立地为0或1;

R³ 为 C₃₋₁₂ 环烷基、被一个或多个 R³⁻¹ 取代的 C₃₋₁₂ 环烷基、“含 1~3 个杂原子, 杂原子为 O、S 和 N 中的一种或多种的 4~12 元杂环烷基”、被一个或多个 R³⁻² 取代的“含 1~3 个杂原子, 杂原子为 O、S

和 N 中的一种或多种的 4~12 元杂环烷基”、C₁₋₆ 烷基、被一个或多个 R³⁻³ 取代的 C₁₋₆ 烷基、-OR^d、-SR^{d1}、-NR^{e1}R^{e2}、或、-C(=O)NR^{e3}R^{e4}；当取代基为多个时，相同或不同；

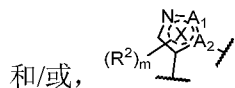
R³⁻¹、R³⁻² 和 R³⁻³ 独立地为 C₁₋₆ 烷基、被一个或多个 R³⁻¹⁻¹ 取代的 C₁₋₆ 烷基、羟基、C₁₋₆ 烷基-O-、卤素、O=、-NR^{e5}R^{e6} 或 -C(=O)NR^{e7}R^{e8}；

R^d、R^{d1}、R^{e1}、R^{e2}、R^{e3} 和 R^{e4} 独立地为氢、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₁₀ 环烷基、“含 1~3 个杂原子，杂原子为 O 和/或 N 的 4~10 元杂环烷基”、或、被一个或多个 R³⁻¹⁻² 取代的 C₁₋₆ 烷基；

R³⁻¹⁻¹ 和 R³⁻¹⁻² 独立地为氖、氰基、卤素、羟基、C₁₋₆ 烷基-O-、-C(=O)R^{e9}、-NR^{e10}R^{e11}、-C(=O)OR^{e12}、或、-C(=O)NR^{e13}R^{e14}；

R^{e5}、R^{e6}、R^{e7}、R^{e8}、R^{e9}、R^{e10}、R^{e11}、R^{e12}、R^{e13} 和 R^{e14} 独立地为氢或 C₁₋₆ 烷基。

2. 如权利要求 1 所述的如式 I 所示的含氮杂环化合物、其药学上可接受的盐、其立体异构体、其互变异构体或其同位素化合物，其特征在于，m 为 0 或 1；



和/或，中，A₁ 为 CH 或 N，A₂ 为 N；或者，A₁ 为 O，A₂ 为 C；或者，A₁ 为 NH，A₂ 为 C；

和/或，R² 为 -CN、C₁₋₆ 烷基、被一个或多个 R²⁻¹ 取代的 C₁₋₆ 烷基、卤素、-NR^{2c1}R^{2c2}、-C(=O)NR^{2e1}R^{2e2}、C₃₋₁₀ 环烷基、C₆₋₂₀ 芳基或“含 1~4 个杂原子，杂原子为 O、S 和 N 中的一种或多种的 5~12 元杂芳基”；

和/或，R²⁻¹ 为羟基；

和/或，R^{2c1}、R^{2c2}、R^{2e1} 和 R^{2e2} 独立地为氢；

和/或，n 为 0 或 1；

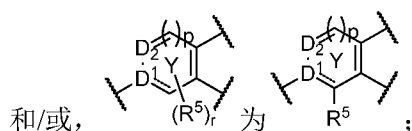
和/或，R⁴ 独立地为 C₁₋₆ 烷基、被一个或多个 R⁴⁻¹ 取代的 C₁₋₆ 烷基、或 C₁₋₆ 烷基-O-；

和/或，R⁴⁻¹ 独立地为氰基；

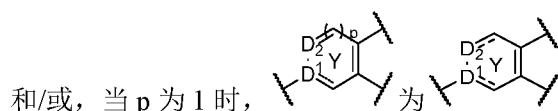
和/或，D¹ 为 C 或 N；

和/或，D₂ 中，Z₁ 和 Z₂ 中任意一个为 CH、CH₂、O、S 或 N，另一个为连接键；

和/或，r 为 0 或 1；



和/或，



和/或，当 p 为 1 时，为，其为苯基、“含 1~2 个杂原子，杂原子为 O 和/或

N 的 6 元杂环烯基”、6 元环烯基或“含 1~2 个杂原子，杂原子为 O、S 和 N 中的一种或多种的 6 元杂

芳基”；当 p 为 0 时，为噻吩基；

和/或，R⁵ 独立地为卤素；

和/或, X^1 和 X^2 独立地为 N;

和/或, L_1 为连接键或 $-C(=O)-$;

和/或, R^1 为被一个或多个 R^{1-1} 取代的 C_{6-20} 芳基、 C_{8-11} 的苯并环烯基、含 1~4 个杂原子, 杂原子为 O、S 和 N 中的一种或多种的 5~12 元杂芳基, 或、被一个或多个 R^{1-2} 取代的“含 1~4 个杂原子, 杂原子为 O、S 和 N 中的一种或多种的 5~12 元杂芳基”;

和/或, R^{1-1} 独立地为卤素、 $-NR^{12}R^{13}$ 、 C_{1-6} 烷基、 $-OR^c$ 、被一个或多个 R^{1-1-2} 取代的 C_{1-6} 烷基-O-、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、或被一个或多个 R^{1-1-1} 取代的 C_{1-6} 烷基; 或, 当 R^{1-1} 为多个时, 任选的两个 R^{1-1} 相连, 独立地与其所连接的环中的原子一起形成 3~8 元的环烯烃;

和/或, R^c 为氢、 C_{1-6} 烷基、 $C(=O)R^{c1}$ 、 $-C(=O)OR^{c2}$ 或 $-C(=O)NR^{c3}R^{c4}$;

和/或, R^{12} 和 R^{13} 独立地为氢、 $C(=O)R^{c1}$ 、 $-C(=O)OR^{c2}$ 或 $-SO_2R^{c5}$;

和/或, R^{1-1-1} 独立地为卤素;

和/或, R^{1-1-2} 独立地为 C_{1-6} 烷基-O-;

和/或, R^{1-2} 独立地为 C_{1-6} 烷基;

和/或, R^c 中, R^{c1} 独立地为 C_{1-6} 烷基、被一个或多个 R^{4-1-1} 取代的 C_{1-6} 烷基或被一个或多个 R^{4-1-4} 取代的 C_{6-20} 芳基; R^{4-1-1} 为 $-NR^{22}R^{23}$, R^{22} 、 R^{23} 独立地为氢; R^{4-1-4} 独立地为 $-NR^{22}R^{23}$ 或 C_{1-6} 烷基, R^{22} 、 R^{23} 独立地为氢;

和/或, R^c 中, R^{c2} 为 C_{1-6} 烷基;

和/或, R^c 中, R^{c3} 和 R^{c4} 独立地为氢、 C_{1-6} 烷基或被一个或多个 R^{4-1-4} 取代的 C_{6-20} 芳基, R^{4-1-4} 独立地为 C_{1-6} 烷基;

和/或, R^{12} 和 R^{13} 中, R^{c1} 、 R^{c2} 和 R^{c5} 独立地为 C_{1-6} 烷基;

和/或, L_2 为连接键或 $-O(R^{L-1})_{n1}-$;

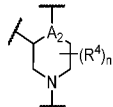
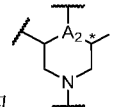
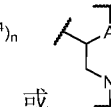
和/或, R^{L-1} 独立地为 C_{1-6} 亚烷基;

和/或, $n1$ 为 0 或 1;

和/或, R^3 为被一个或多个 R^{3-1} 取代的 C_{3-12} 环烷基、“含 1~3 个杂原子, 杂原子为 O、S 和 N 中的一种或多种的 4~12 元杂环烷基”、被一个或多个 R^{3-2} 取代的“含 1~3 个杂原子, 杂原子为 O、S 和 N 中的一种或多种的 4~12 元杂环烷基”、 C_{1-6} 烷基或 $-NR^{e1}R^{e2}$;

和/或, R^{3-1} 独立地为 $-NR^{e5}R^{e6}$, 或, 被一个或多个 R^{3-1-1} 取代的 C_{1-6} 烷基; R^{3-1-1} 为 $-NR^{e10}R^{e11}$; R^{e5} 、 R^{e6} 、 R^{e10} 和 R^{e11} 独立地为 C_{1-6} 烷基; 和/或, R^{3-2} 独立地为 C_{1-6} 烷基、被一个或多个 R^{3-1-1} 取代的 C_{1-6} 烷基、卤素、 $-NR^{e5}R^{e6}$ 或 $O=$; R^{3-1-1} 独立地为氘或卤素; R^{e5} 和 R^{e6} 独立地为 C_{1-6} 烷基;

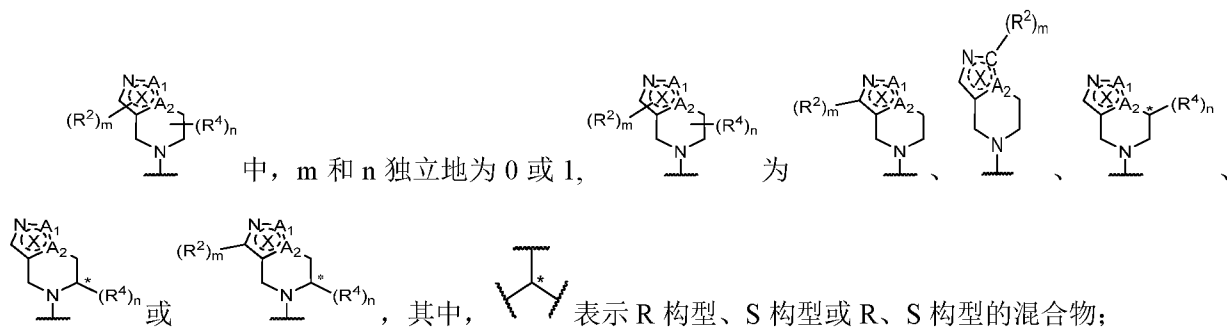
和/或, R^{e1} 和 R^{e2} 独立地为 C_{1-6} 烷基;

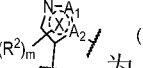
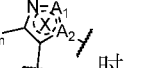
和/或, 当 n 为 1 时,  为  或 , 其中,  表示 R 构型、S 构型

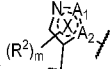
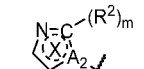
或 R、S 构型的混合物。

3. 如权利要求 1 所述的如式 I 所示的含氮杂环化合物、其药学上可接受的盐、其立体异构体、其

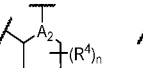
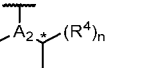
互变异构体或其同位素化合物，其特征在于，

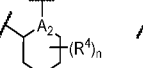
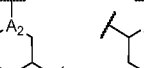
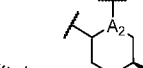


和/或，当

 为

 时，R² 为-CN、C₁₋₆ 烷基、卤素、-C(=O)NR^{2e1}R^{2e2}、C₃₋₁₀ 环烷基、

C₆₋₂₀ 芳基或“含 1~4 个杂原子，杂原子为 O、S 和 N 中的一种或多种的 5~12 元杂芳基”；当

 为

 时，R² 为-CN、C₁₋₆ 烷基、被一个或多个 R²⁻¹ 取代的 C₁₋₆ 烷基、卤素、-NR^{2c1}R^{2c2}、C₃₋₁₀ 环

烷基或 C₆₋₂₀ 芳基；

和/或，当

 为

 ，n 为 1 时，R⁴ 为被一个或多个 R⁴⁻¹ 取代的 C₁₋₆ 烷基、或 C₁₋₆ 烷

基-O-；当

 为

 、

 或

 ，n 为 1 时，R⁴ 为 C₁₋₆ 烷基；

和/或，D¹ 为 C，D₂ 中，Z₁ 和 Z₂ 中任意一个为 CH 或 N，另一个为连接键；或者 D¹ 为 CH，D₂ 中，Z₁ 和 Z₂ 中任意一个为 O 或 CH₂，，另一个为连接键；或者 D¹ 为 N，D₂ 中，Z₁ 和 Z₂ 中任意一个为 CH₂，另一个为连接键；

和/或，

 中，当 L₂ 为连接键时，R³ 为“含 1~3 个杂原子，杂原子为 O、S 和 N 中的一种或多种的 4~12 元杂环烷基”；或者，当 L₂ 为-O(R¹⁻¹)_{n1}-时，R³ 为被一个或多个 R³⁻¹ 取代的 C₃₋₁₂ 环烷基、被一个或多个 R³⁻² 取代的“含 1~3 个杂原子，杂原子为 O、S 和 N 中的一种或多种的 4~12 元杂环烷基”、C₁₋₆ 烷基或-NR^{e1}R^{e2}；

和/或，当 R³ 为被一个或多个 R³⁻² 取代的“含 1~3 个杂原子，杂原子为 O、S 和 N 中的一种或多种的 4~12 元杂环烷基”时，R³⁻² 为 C₁₋₆ 烷基；

和/或，

 中，当 L₁ 为连接键时，R¹ 为被一个或多个 R¹⁻¹ 取代的 C₆₋₂₀ 芳基、C₈₋₁₁ 的苯并环烯基、含 1~4 个杂原子，杂原子为 O、S 和 N 中的一种或多种的 5~12 元杂芳基、或、被一个或多个 R¹⁻² 取代的“含 1~4 个杂原子，杂原子为 O、S 和 N 中的一种或多种的 5~12 元杂芳基”；或者，当 L₁ 为-

C(=O)-时, R^1 为被一个或多个 R^{1-1} 取代的 C_{6-20} 芳基。

4. 如权利要求 1-3 中任一项所述的如式 I 所示的含氮杂环化合物、其药学上可接受的盐、其立体异构体、其互变异构体或其同位素化合物, 其特征在于,

当 R^2 为 C_{1-6} 烷基或被一个或多个 R^{2-1} 取代的 C_{1-6} 烷基时, 所述 C_{1-6} 烷基和所述的被一个或多个 R^{2-1} 取代的 C_{1-6} 烷基中的 C_{1-6} 烷基为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基或叔丁基, 例如甲基;

和/或, 当 R^2 为 C_{2-6} 烯基时, 所述 C_{2-6} 烯基为乙烯基、丙烯基或烯丙基;

和/或, 当 R^2 为 C_{2-6} 炔基时, 所述 C_{2-6} 炔基为 C_{2-3} 炔基, 例如乙炔基、丙炔基或炔丙基;

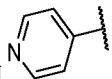
和/或, 当 R^2 为卤素时, 所述卤素为氟、氯、溴或碘, 例如溴;

和/或, 当 R^2 为 C_{3-10} 环烷基或被一个或多个 R^{2-2} 取代的 C_{3-10} 环烷基时, 所述 C_{3-10} 环烷基和所述的被一个或多个 R^{2-2} 取代的 C_{3-10} 环烷基中的 C_{3-10} 环烷基为环己基、环戊基、环丁基或环丙基, 又例如环丙基;

和/或, 当 R^2 为“含 1~3 个杂原子, 杂原子为 O 和/或 N 的 4~10 元杂环烷基”或被一个或多个 R^{2-3} 取代的“含 1~3 个杂原子, 杂原子为 O 和/或 N 的 4~10 元杂环烷基”时, 所述的“含 1~3 个杂原子, 杂原子为 O 和/或 N 的 4~10 元杂环烷基”和所述的被一个或多个 R^{2-3} 取代的“含 1~3 个杂原子, 杂原子为 O 和/或 N 的 4~10 元杂环烷基”中的“含 1~3 个杂原子, 杂原子为 O 和/或 N 的 4~10 元杂环烷基”为“含 1 个杂原子, 杂原子为 O 和/或 N 的 4~6 元杂环烷基”;

和/或, 当 R^2 为 C_{6-20} 芳基或被一个或多个 R^{2-4} 取代的 C_{6-20} 芳基时, 所述 C_{6-20} 芳基和所述的被一个或多个 R^{2-4} 取代的 C_{6-20} 芳基中的 C_{6-20} 芳基为 C_{6-10} 芳基, 例如苯基或萘基, 又例如苯基;

和/或, 当 R^2 为“含 1~4 个杂原子, 杂原子为 O、S 和 N 中的一种或多种的 5~12 元杂芳基”或被一个或多个 R^{2-5} 取代的“含 1~4 个杂原子, 杂原子为 O、S 和 N 中的一种或多种的 5~12 元杂芳基”时, 所述的“含 1~4 个杂原子, 杂原子为 O、S 和 N 中的一种或多种的 5~12 元杂芳基”和所述的被一个或多个 R^{2-5} 取代的“含 1~4 个杂原子, 杂原子为 O、S 和 N 中的一种或多种的 5~12 元杂芳基”中的“含 1~4 个杂原子, 杂原子为 O、S 和 N 中的一种或多种的 5~12 元杂芳基”为“含 1 杂原子, 杂原子为 O、

S 和 N 中的一种的 5~6 元杂芳基”, 例如吡啶基, 又例如  ;

和/或, 当 R^{2-1} 、 R^{2-2} 、 R^{2-3} 、 R^{2-4} 和 R^{2-5} 独立地为卤素时, 所述卤素为氟、氯、溴或碘;

和/或, 当 R^{2-1} 、 R^{2-2} 、 R^{2-3} 、 R^{2-4} 和 R^{2-5} 独立地为 C_{1-6} 烷基时, 所述 C_{1-6} 烷基为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基或叔丁基, 例如甲基;

和/或, 当 R^{2-1} 、 R^{2-2} 、 R^{2-3} 、 R^{2-4} 和 R^{2-5} 独立地为 C_{2-6} 烯基时, 所述 C_{2-6} 烯基为乙烯基、丙烯基或烯丙基;

和/或, 当 R^{2-1} 、 R^{2-2} 、 R^{2-3} 、 R^{2-4} 和 R^{2-5} 独立地为 C_{2-6} 炔基时, 所述 C_{2-6} 炔基为乙炔基、丙炔基或炔丙基;

和/或, 当 R^{2-1} 、 R^{2-2} 、 R^{2-3} 、 R^{2-4} 和 R^{2-5} 独立地为 C_{1-6} 烷基-O-时, 所述 C_{1-6} 烷基-O-中的 C_{1-6} 烷基为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基或叔丁基, 例如甲基;

和/或, 当 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c1} 、 R^{2c2} 、 R^{2d} 、 R^{2e1} 和 R^{2e2} 独立地为 C_{1-6} 烷基时, 所述 C_{1-6} 烷基为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基或叔丁基, 例如甲基;

和/或, 当 R^{31} 、 R^{32} 、 R^{33} 、 R^{34} 、 R^{35} 和 R^{36} 独立地为 C_{1-6} 烷基时, 所述 C_{1-6} 烷基为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基或叔丁基, 例如甲基;

和/或, 当 R^4 为 C_{1-6} 烷基或被一个或多个 R^{4+1} 取代的 C_{1-6} 烷基, 所述 C_{1-6} 烷基和所述的被一个或多个 R^{4+1} 取代的 C_{1-6} 烷基中的 C_{1-6} 烷基为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基或叔丁基, 例如甲基;

和/或, 当 R^4 为 C_{1-6} 烷基-O-时, 所述 C_{1-6} 烷基-O-中的 C_{1-6} 烷基为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基或叔丁基, 例如甲基;

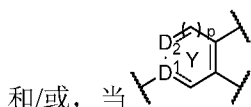
和/或, 当 n 为 2、3、4、5 或 6, 任选的两个 R^4 相连, 独立地与其所连接的环中的原子一起形成 3~8 元的碳环时, 所述 3~8 元的碳环为 3~6 元的碳环, 所述碳环可为单环或桥环的环烷基;

和/或, 当 n 为 2、3、4、5 或 6, 任选的两个 R^4 相连, 独立地与其所连接的环中的原子一起形成“含 1~3 个杂原子, 杂原子为 O、S 和 N 中的一种或多种的 3~8 元杂环”时, 所述“含 1~3 个杂原子, 杂原子为 O、S 和 N 中的一种或多种的 3~8 元杂环”为“含 1 个杂原子, 杂原子为 O、S 和 N 中的一种的 3~6 元杂环”;

和/或, 当 R^{4+1} 独立地为卤素时, 所述卤素为氟、氯、溴或碘;

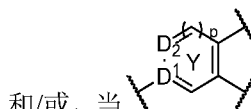
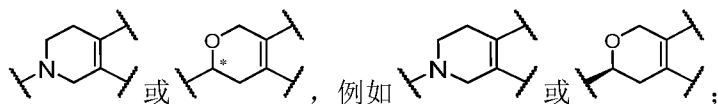
和/或, 当 R^{4+1} 独立地为 C_{1-6} 烷基-O-时, 所述 C_{1-6} 烷基-O-中的 C_{1-6} 烷基为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基或叔丁基;

和/或, 当 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{4c} 、 R^{4d} 、 R^{4e} 、 R^{4f} 、 R^{4i} 和 R^{4j} 独立地为 C_{1-6} 烷基时, 所述 C_{1-6} 烷基为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基或叔丁基;



和/或, 当 为“含 1~3 个杂原子, 杂原子为 O、S 和 N 的 5~7 元杂环烯基”时, 所述“含

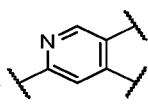
1~3 个杂原子, 杂原子为 O、S 和 N 中的一种或多种的 5~7 元杂环烯基”为“含 1~2 个杂原子, 杂原子为 O 和/或 N 的 6 元杂环烯基”, 例如“含 1 个杂原子, 杂原子为 O 和/或 N 的 6 元杂环烯基”, 又例如

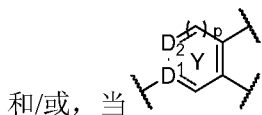


和/或, 当 为“含 1~3 个杂原子, 杂原子为 O、S 和 N 中的一种或多种的 5~7 元杂芳基”

时, 所述“含 1~3 个杂原子, 杂原子为 O、S 和 N 中的一种或多种的 5~7 元杂芳基”为“含 1~2 个杂原子, 杂原子为 O、S 和 N 中的一种或多种的 6 元杂芳基”, 例如“含 1 个杂原子, 杂原子为 N 的 6 元杂

芳基”, 又例如吡啶基, 再例如





和/或, 当 为 5~7 元环烯基时, 所述 5~7 元环烯基为环戊烯基或环己烯基;

和/或, 当 R^5 独立地为卤素时, 所述卤素为氟、氯、溴或碘, 例如氟;

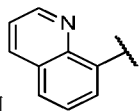
和/或, 当 R^5 独立地为 C_{1-6} 烷基时, 所述 C_{1-6} 烷基为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基或叔丁基;

和/或, 当 L_1 为 C_{1-6} 亚烷基时, 所述 C_{1-6} 亚烷基为 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH(CH_3)CH_2-$ 或 $-C(CH_3)_2CH_2-$;

和/或, 当 R^1 为 C_{6-20} 芳基或被一个或多个 R^{1-1} 取代的 C_{6-20} 芳基时, 所述 C_{6-20} 芳基和所述的被一个或多个 R^{1-1} 取代的 C_{6-20} 芳基中的 C_{6-20} 芳基为 C_{6-10} 芳基, 例如苯基或萘基;

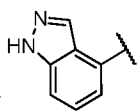
和/或, 当 R^1 为 C_{8-11} 的苯并环烯基时, 所述的 C_{8-11} 的苯并环烯基为苯并环丁烯基、苯并环戊烯基或苯并环己烯基;

和/或, 当 R^1 为“含 1~4 个杂原子, 杂原子为 O、S 和 N 中的一种或多种的 5~12 元杂芳基”或被一个或多个 R^{1-2} 取代的“含 1~4 个杂原子, 杂原子为 O、S 和 N 中的一种或多种的 5~12 元杂芳基”时, 所述“含 1~4 个杂原子, 杂原子为 O、S 和 N 中的一种或多种的 5~12 元杂芳基”和所述的被一个或多个 R^{1-2} 取代的“含 1~4 个杂原子, 杂原子为 O、S 和 N 中的一种或多种的 5~12 元杂芳基”中的“含 1~4 个杂原子, 杂原子为 O、S 和 N 中的一种或多种的 5~12 元杂芳基”为“含 1~2 个杂原子, 杂原子为 O、S 和 N 中的一种或多种的 5~9 元杂芳基”, 例如, “含 1 个杂原子, 杂原子为 N 的 5~9 元杂芳基”, 又



例如喹啉基, 再例如

; 例如“含 2 个杂原子, 杂原子为 N 的 9 元杂芳基”, 又例如吡唑基,



再例如

和/或, 当 R^b 、 R^{1-1} 和 R^{1-2} 独立地为卤素时, 所述卤素为氟、氯、溴或碘, 例如氟或氯;

和/或, 当 R^b 、 R^{1-1} 和 R^{1-2} 独立地为 C_{1-6} 烷基或被一个或多个 R^{1-1-1} 取代的 C_{1-6} 烷基时, 所述 C_{1-6} 烷基和所述的被一个或多个 R^{1-1-1} 取代的 C_{1-6} 烷基中的 C_{1-6} 烷基为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基或叔丁基;

和/或, 当 R^b 、 R^{1-1} 和 R^{1-2} 独立地为被一个或多个 R^{1-1-1} 取代的 C_{1-6} 烷基时, 所述的多为 2 个或 3 个;

和/或, 当 R^b 、 R^{1-1} 和 R^{1-2} 独立地为 C_{2-6} 烯基时, 所述 C_{2-6} 烯基为乙烯基、丙烯基或烯丙基;

和/或, 当 R^b 、 R^{1-1} 和 R^{1-2} 独立地为 C_{2-6} 炔基时, 所述 C_{2-6} 炔基为乙炔基、丙炔基或炔丙基;

和/或, 当 R^b 、 R^{1-1} 和 R^{1-2} 独立地为被一个或多个 R^{1-1-2} 取代的 C_{1-6} 烷基-O-时, 所述的被一个或多个 R^{1-1-2} 取代的 C_{1-6} 烷基-O-中的 C_{1-6} 烷基-O-中的 C_{1-6} 烷基为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基或叔丁基, 例如甲基;

和/或, 当 R^b 、 R^{1-1} 和 R^{1-2} 独立地为 C_{3-10} 环烷基或被一个或多个 R^{1-1-3} 取代的 C_{3-10} 环烷基时, 所述 C_{3-10} 环烷基和所述的被一个或多个 R^{1-1-3} 取代的 C_{3-10} 环烷基中的 C_{3-10} 环烷基为环己基、环戊基、环丁基或环丙基, 例如环丙基;

和/或, 当 R^b 、 R^{1-1} 和 R^{1-2} 独立地为“含 1 个或 2 个杂原子, 杂原子为 O 和/或 N 的 5~7 元杂环烷基”或被一个或多个 R^{1-1-4} 取代的“含 1 个或 2 个杂原子, 杂原子为 O 和/或 N 的 5~7 元杂环烷基”时, 所述“含 1 个或 2 个杂原子, 杂原子为 O 和/或 N 的 5~7 元杂环烷基”和所述的被一个或多个 R^{1-1-4} 取代的“含 1 个或 2 个杂原子, 杂原子为 O 和/或 N 的 5~7 元杂环烷基”中的“含 1 个或 2 个杂原子, 杂原子为 O 和/或 N 的 5~7 元杂环烷基”为“含 1 个杂原子, 杂原子为 O 和/或 N 的 5~6 元杂环烷基”;

和/或, 当 R^b 、 R^{1-1} 和 R^{1-2} 独立地为 C_{6-20} 芳基或被一个或多个 R^{1-1-5} 取代的 C_{6-20} 芳基时, 所述 C_{6-20} 芳基和被一个或多个 R^{1-1-5} 取代的 C_{6-20} 芳基中的 C_{6-20} 芳基为 C_{6-10} 芳基, 例如苯基或萘基;

和/或, 当 R^b 、 R^{1-1} 和 R^{1-2} 独立地为“含 1 个或 2 个杂原子, 杂原子为 O 和/或 N 的 5~7 元杂芳基”或被一个或多个 R^{1-1-6} 取代的“含 1 个或 2 个杂原子, 杂原子为 O 和/或 N 的 5~7 元杂芳基”时, 所述“含 1 个或 2 个杂原子, 杂原子为 O 和/或 N 的 5~7 元杂芳基”和所述的被一个或多个 R^{1-1-6} 取代的“含 1 个或 2 个杂原子, 杂原子为 O 和/或 N 的 5~7 元杂芳基”中的“含 1 个或 2 个杂原子, 杂原子为 O 和/或 N 的 5~7 元杂芳基”为“含 1 个杂原子, 杂原子为 O 和/或 N 的 5~6 元杂芳基”;

和/或, 当任选的两个 R^{1-1} 或 R^{1-2} 相连, 独立地与其所连接的环中的原子一起形成 3~8 元的环烯烃时, 所述的 3~8 元的环烯烃为环丁烯、环戊烯或环己烯;

和/或, 当 R^c 、 R^{12} 和 R^{13} 独立地为 C_{1-6} 烷基时, 所述的 C_{1-6} 烷基为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基或叔丁基;

和/或, 当 R^{c1} 、 R^{c2} 、 R^{c3} 、 R^{c4} 和 R^{c5} 独立地为 C_{1-6} 烷基或被一个或多个 R^{4-1-1} 取代的 C_{1-6} 烷基时, 所述的 C_{1-6} 烷基和被一个或多个 R^{4-1-1} 取代的 C_{1-6} 烷基中的 C_{1-6} 烷基为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基或叔丁基;

和/或, 当 R^{c1} 、 R^{c2} 、 R^{c3} 、 R^{c4} 和 R^{c5} 独立地为 C_{3-10} 环烷基或被一个或多个 R^{4-1-2} 取代的 C_{3-10} 环烷基时, 所述的 C_{3-10} 环烷基和被一个或多个 R^{4-1-2} 取代的 C_{3-10} 环烷基中的 C_{3-10} 环烷基为环己基、环戊基、环丁基或环丙基;

和/或, 当 R^{c1} 、 R^{c2} 、 R^{c3} 、 R^{c4} 和 R^{c5} 独立地为 C_{6-20} 芳基或被一个或多个 R^{4-1-4} 取代的 C_{6-20} 芳基时, 所述 C_{6-20} 芳基和所述的被一个或多个 R^{4-1-4} 取代的 C_{6-20} 芳基中的 C_{6-20} 芳基为 C_{6-10} 芳基, 例如苯基或萘基;

和/或, 当 R^{1-1-1} 、 R^{1-1-2} 、 R^{1-1-3} 、 R^{1-1-4} 、 R^{1-1-5} 、 R^{1-1-6} 、 R^{4-1-1} 、 R^{4-1-2} 、 R^{4-1-3} 、 R^{4-1-4} 和 R^{4-1-5} 独立地为卤素时, 所述卤素为氟、氯、溴或碘, 例如氟;

和/或, 当 R^{1-1-1} 、 R^{1-1-2} 、 R^{1-1-3} 、 R^{1-1-4} 、 R^{1-1-5} 、 R^{1-1-6} 、 R^{4-1-1} 、 R^{4-1-2} 、 R^{4-1-3} 、 R^{4-1-4} 和 R^{4-1-5} 独立地为 C_{1-6} 烷基-O-时, 所述 C_{1-6} 烷基-O-中的 C_{1-6} 烷基为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基或叔丁基;

和/或, 当 R^{1-1-1} 、 R^{1-1-2} 、 R^{1-1-3} 、 R^{1-1-4} 、 R^{1-1-5} 、 R^{1-1-6} 、 R^{4-1-1} 、 R^{4-1-2} 、 R^{4-1-3} 、 R^{4-1-4} 和 R^{4-1-5} 独立地为 C_{1-6} 烷基时, 所述 C_{1-6} 烷基为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基或叔丁基;

和/或, 当 R^{11} 、 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} 、 R^{14} 、 R^{24} 、 R^{15} 、 R^{25} 、 R^{16} 和 R^{26} 独立地为 C_{1-6} 烷基时, 所述 C_{1-6} 烷基为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基或叔丁基;

和/或, 当 L_2 为 C_{1-6} 亚烷基时, 所述 C_{1-6} 亚烷基为 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH(CH_3)CH_2-$ 或 $-C(CH_3)_2CH_2-$;

和/或, 当 R^{L-1} 、 R^{L-2} 或 R^{L-4} 独立地为 C_{1-6} 亚烷基时, 所述 C_{1-6} 亚烷基为 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH(CH_3)CH_2-$ 或 $-C(CH_3)_2CH_2-$, 例如 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 或 $-CH(CH_3)CH_2-$;

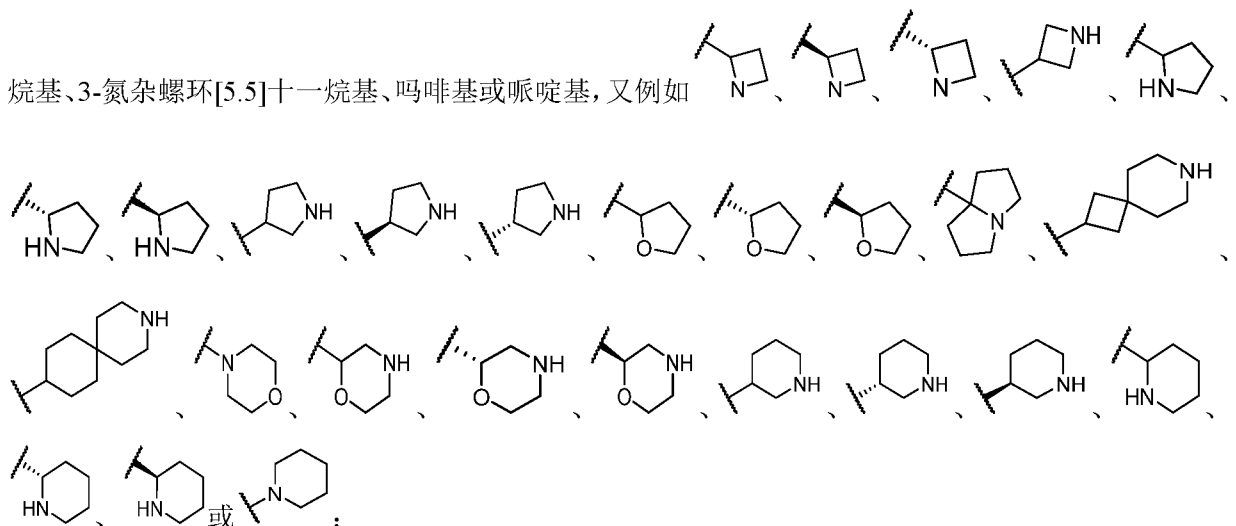
和/或, 当 R^{L-3} 为 C_{1-6} 烷基时, 所述 C_{1-6} 烷基为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基或叔丁基;

和/或, 当 R^3 为 C_{3-12} 环烷基或被一个或多个 R^{3-1} 取代的 C_{3-12} 环烷基时, 所述 C_{3-12} 环烷基和所述的被一个或多个 R^{3-1} 取代的 C_{3-12} 环烷基中的 C_{3-12} 环烷基为 C_{3-10} 环烷基; 例如环丙基;

和/或, 当 R^3 为 C_{3-12} 环烷基或被一个或多个 R^{3-1} 取代的 C_{3-12} 环烷基时, 所述 C_{3-12} 环烷基和所述的被一个或多个 R^{3-1} 取代的 C_{3-12} 环烷基中的 C_{3-12} 环烷基为单环、桥环或螺环;

和/或, 当 R^3 为“含 1~3 个杂原子, 杂原子为 O、S 和 N 中的一种或多种的 4~12 元杂环烷基”时, 所述“含 1~3 个杂原子, 杂原子为 O、S 和 N 中的一种或多种的 4~12 元杂环烷基”为“含 1~2 个杂原子, 杂原子为 O 和/或 N 的 5~8 元杂环烷基”;

和/或, 当 R^3 为“含 1~3 个杂原子, 杂原子为 O、S 和 N 中的一种或多种的 4~12 元杂环烷基”时, 所述“含 1~3 个杂原子, 杂原子为 O、S 和 N 中的一种或多种的 4~12 元杂环烷基”为单环烷基、螺环烷基或桥环烷基; 例如氮杂环丁基、吡咯烷基、四氢呋喃基、六氢-1H-吡咯嗪基、7-氮杂螺环[3.5]壬

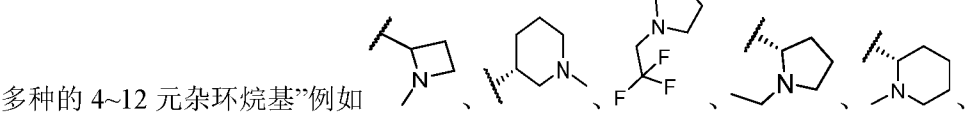


和/或, 当 R^3 为被一个或多个 R^{3-2} 取代的“含 1~3 个杂原子, 杂原子为 O、S 和 N 中的一种或多种的 4~12 元杂环烷基”时, 所述被一个或多个 R^{3-2} 取代的“含 1~3 个杂原子, 杂原子为 O、S 和 N 中的一种或多种的 4~12 元杂环烷基”中的“含 1~3 个杂原子, 杂原子为 O、S 和 N 中的一种或多种的 4~12 元杂环烷基”为“含 1~2 个杂原子, 杂原子为 O 和/或 N 中的一种或多种的 5~11 元杂环烷基”;

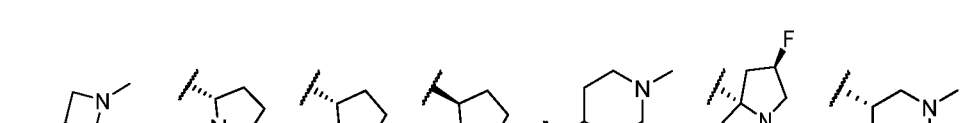
和/或, 当 R^3 为被一个或多个 R^{3-2} 取代的“含 1~3 个杂原子, 杂原子为 O、S 和 N 中的一种或多种

的 4~12 元杂环烷基”时, 所述“含 1~3 个杂原子, 杂原子为 O、S 和 N 中的一种或多种的 4~12 元杂环烷基”为单环、螺环或桥环; 所述被一个或多个 R^{3-2} 取代的“含 1~3 个杂原子, 杂原子为 O、S 和 N 中

的一种或多种的 4~12 元杂环烷基”例如



或



和/或，当 R^3 为 C_{1-6} 烷基或被一个或多个 R^{3-3} 取代的 C_{1-6} 烷基，所述 C_{1-6} 烷基和所述的被一个或多个 R^{3-3} 取代的 C_{1-6} 烷基中的 C_{1-6} 烷基为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基或叔丁基，例如甲基；

和/或，当 R³⁻¹、R³⁻² 和 R³⁻³ 独立地为 C₁₋₆ 烷基或被一个或多个 R³⁻¹⁻¹ 取代的 C₁₋₆ 烷基时，所述 C₁₋₆ 烷基和所述的被一个或多个 R³⁻¹⁻¹ 取代的 C₁₋₆ 烷基中的 C₁₋₆ 烷基为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基或叔丁基，例如甲基；

和/或，当 R^{3-1} 、 R^{3-2} 和 R^{3-3} 独立地为 C_{1-6} 烷基-O-时，所述 C_{1-6} 烷基-O-中的 C_{1-6} 烷基为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基或叔丁基；

和/或，当 R^{3-1} 、 R^{3-2} 和 R^{3-3} 独立地为卤素时，所述卤素为氟、氯、溴或碘，例如氟；

和/或，当 R^d 、 R^{d1} 、 R^{e1} 、 R^{e2} 、 R^{e3} 和 R^{e4} 独立地为 C_{1-6} 烷基或被一个或多个 R^{3-1-2} 取代的 C_{1-6} 烷基时，所述 C_{1-6} 烷基和所述的被一个或多个 R^{3-1-2} 取代的 C_{1-6} 烷基中的 C_{1-6} 烷基为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基或叔丁基，例如甲基；

和/或，当 R^d、R^{d1}、R^{e1}、R^{e2}、R^{e3} 和 R^{e4} 独立地为 C₃₋₁₀ 环烷基时，所述 C₃₋₁₀ 环烷基为环己基、环戊基、环丁基或环丙基，例如为环丙基；

和/或，当 R^d、R^{d1}、R^{e1}、R^{e2}、R^{e3} 和 R^{e4} 独立地为“含 1~3 个杂原子，杂原子为 O 和/或 N 的 4~10 元杂环烷基”时，所述“含 1~3 个杂原子，杂原子为 O 和/或 N 的 4~10 元杂环烷基”为“含 1~2 个杂原子，杂原子为 O 和/或 N 的 4~6 元杂环烷基”；

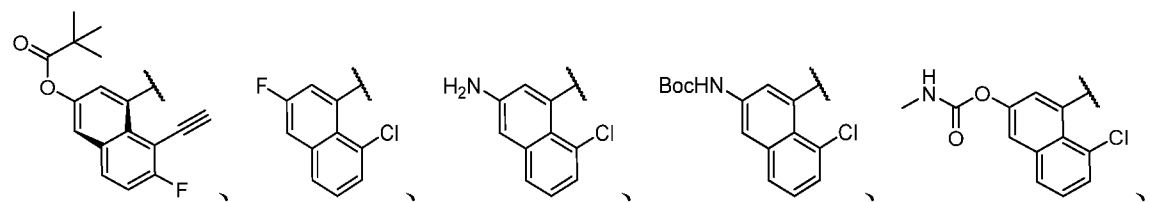
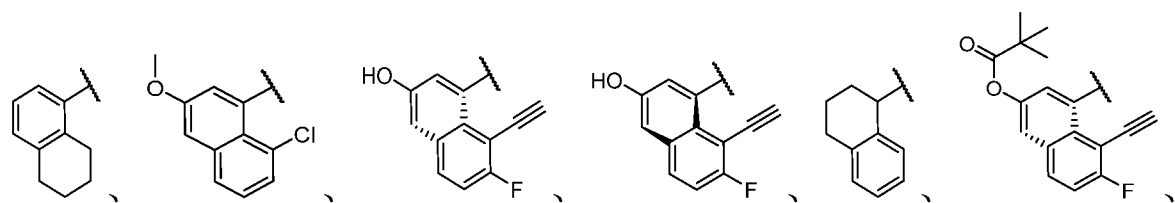
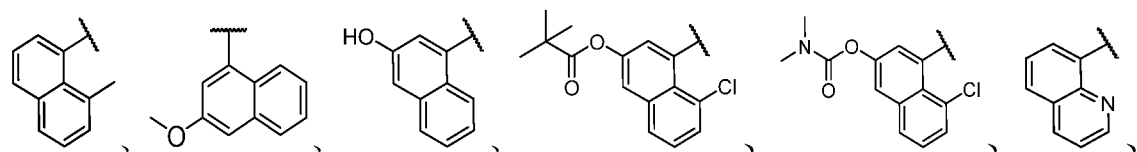
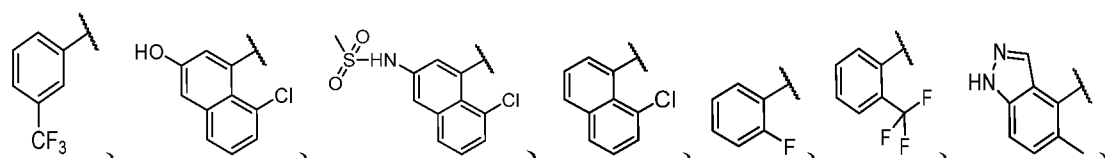
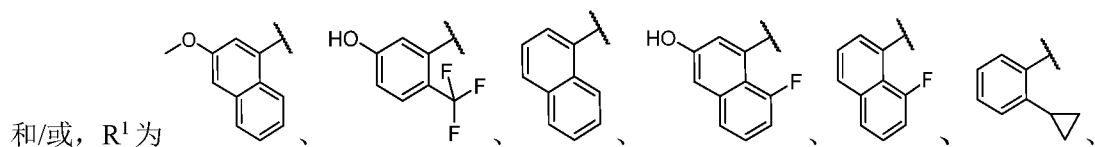
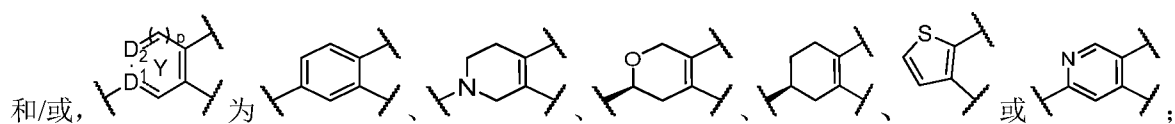
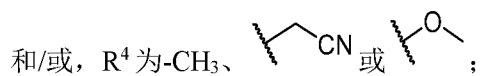
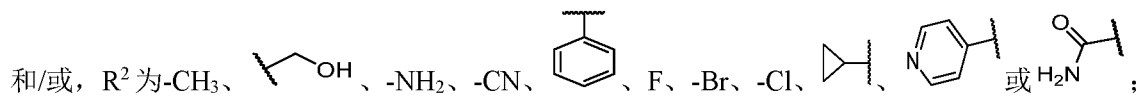
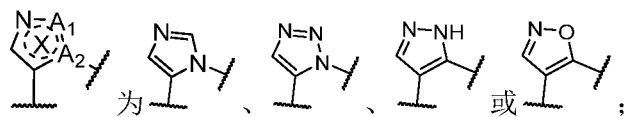
和/或，当 R^{3-1-1} 和 R^{3-1-2} 独立地为卤素时，所述卤素为氟、氯、溴或碘；

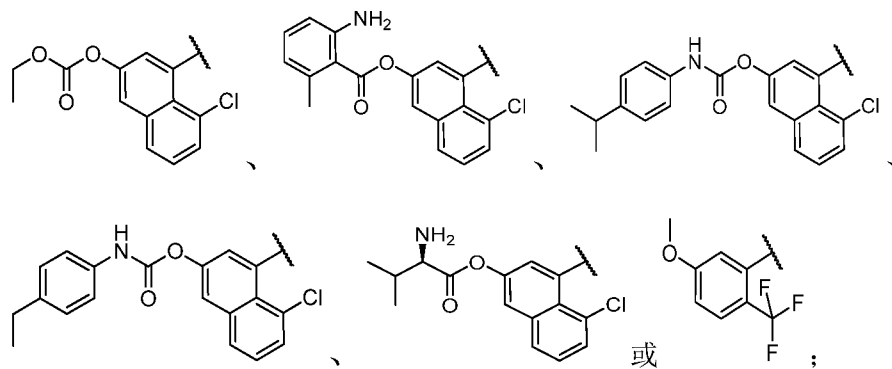
和/或，当 R^{3-1-1} 和 R^{3-1-2} 独立地为 C_{1-6} 烷基-O-时，所述 C_{1-6} 烷基-O-中的 C_{1-6} 烷基为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基或叔丁基；

和/或，当 R^{e5}、R^{e6}、R^{e7}、R^{e8}、R^{e9}、R^{e10}、R^{e11}、R^{e12}、R^{e13} 和 R^{e14} 独立地为 C₁₋₆ 烷基时，所述的 C₁₋₆ 烷基为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基或叔丁基。

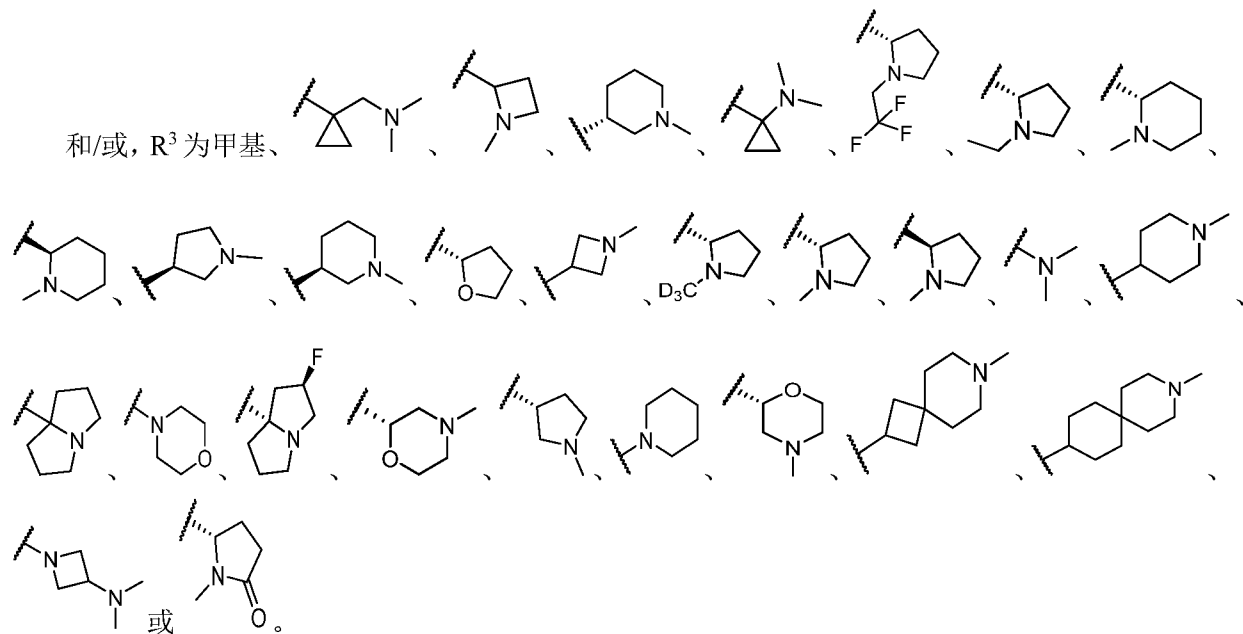
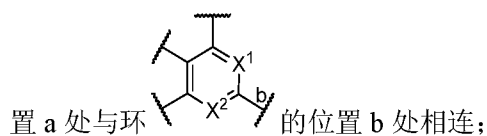
5. 如权利要求 1 所述的如式 I 所示的含氮杂环化合物、其药学上可接受的盐、其立体异构体、其

互变异构体或其同位素化合物，其特征在于，

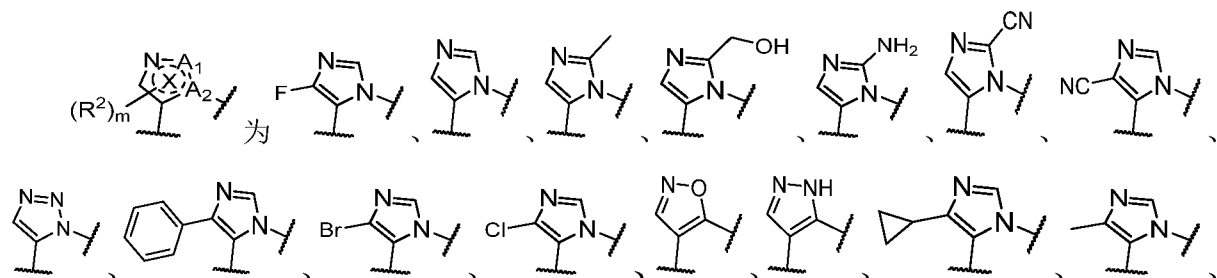


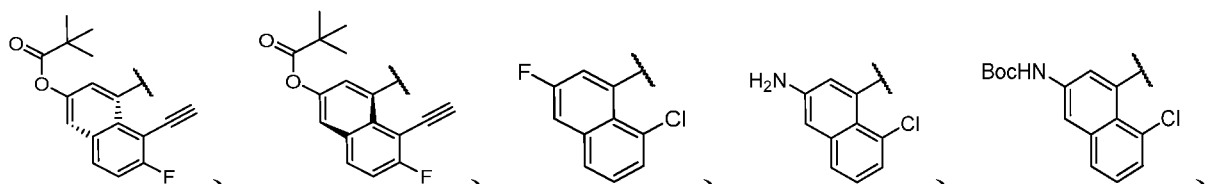
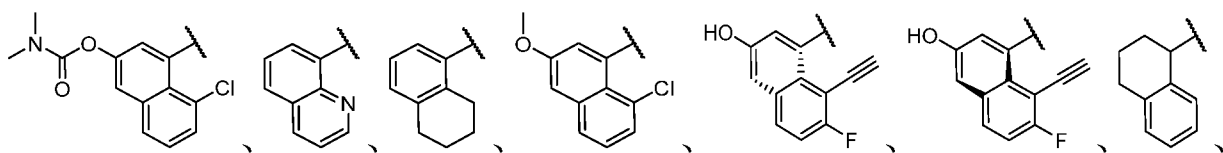
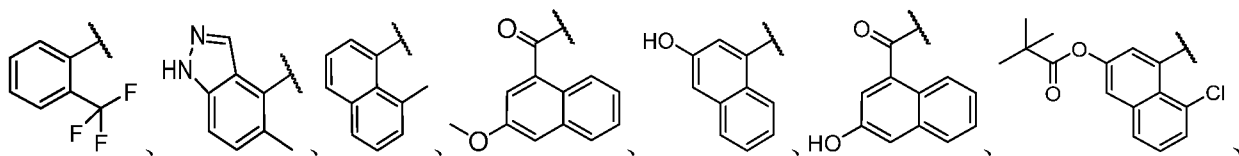
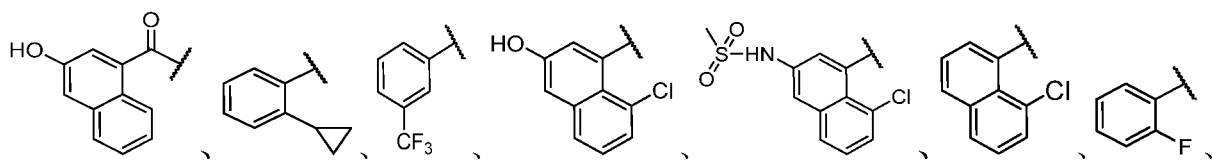
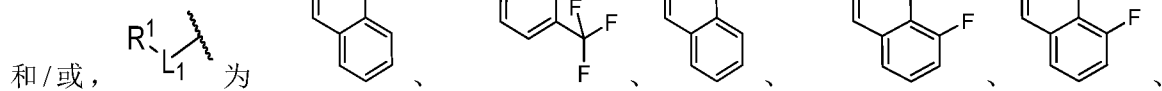
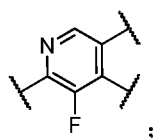
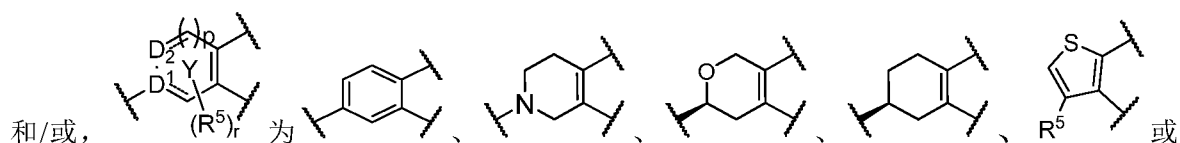
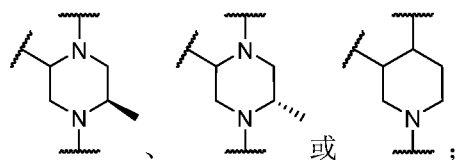
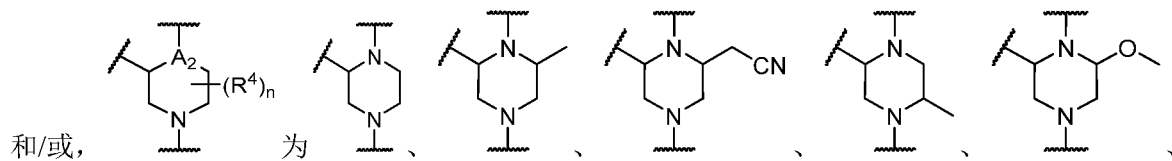
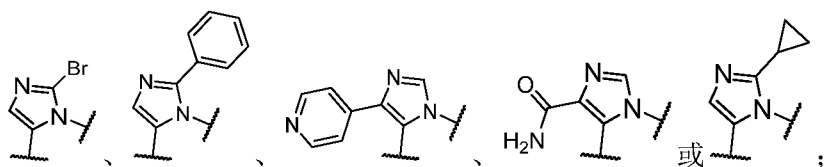


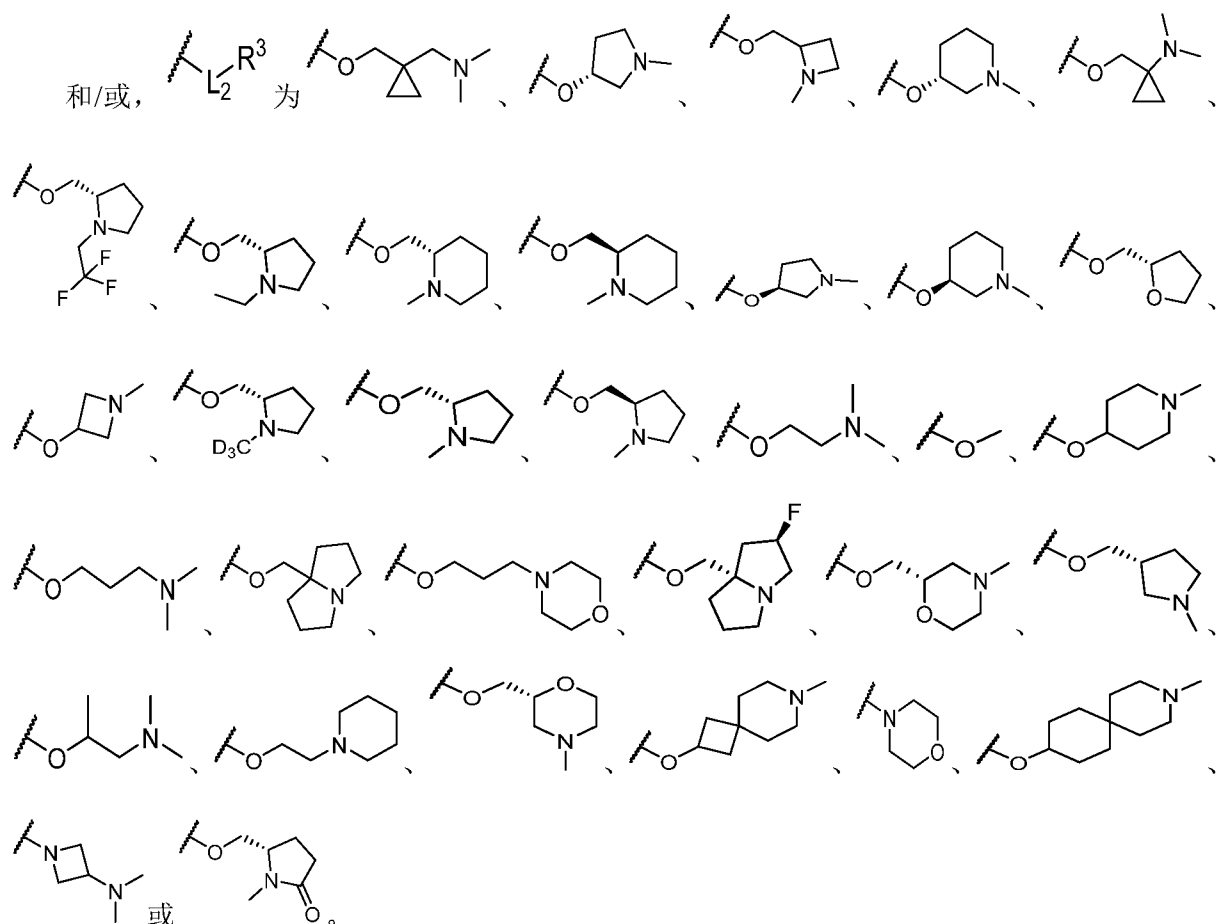
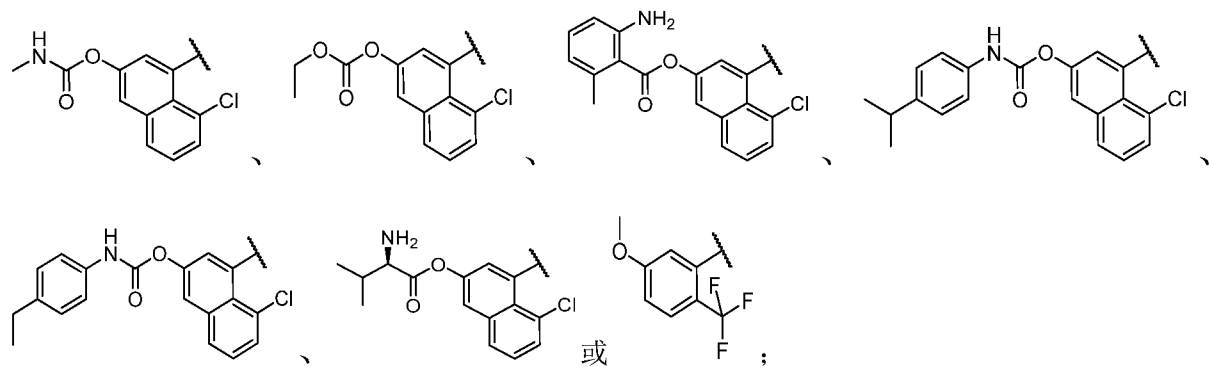
和/或, L₂为连接键、、、、或, 其位



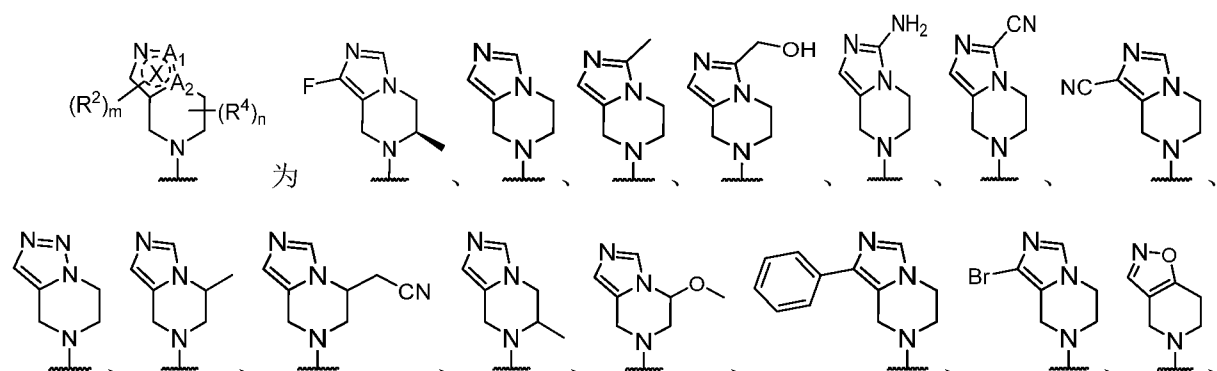
6. 如权利要求 5 所述的如式 I 所示的含氮杂环化合物、其药学上可接受的盐、其立体异构体、其互变异构体或其同位素化合物，其特征在于，

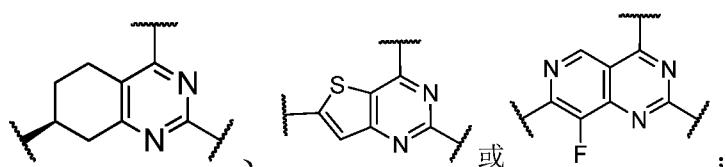
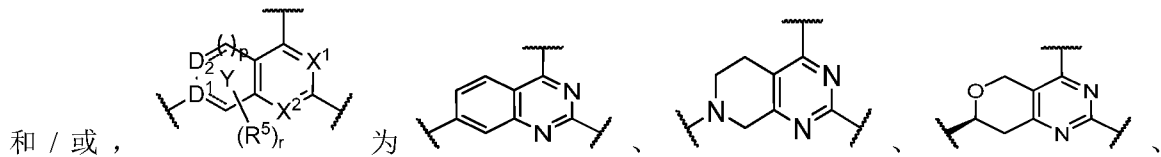
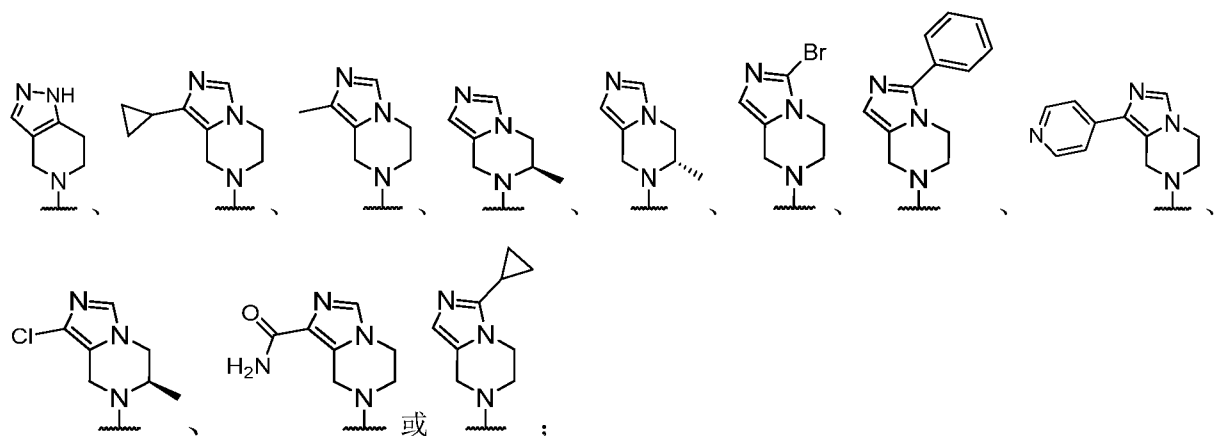




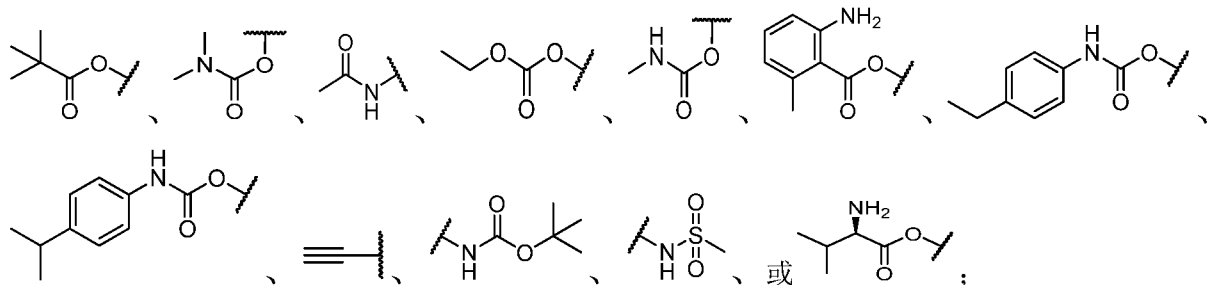


7. 如权利要求 6 所述的如式 I 所示的含氮杂环化合物、其药学上可接受的盐、其立体异构体、其互变异构体或其同位素化合物, 其特征在于,



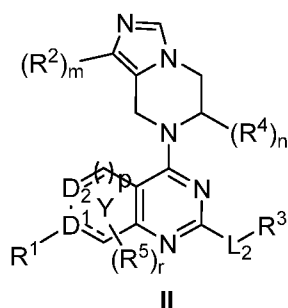


和/或, R^b 、 R^{1-1} 和 R^{1-2} 独立地为羟基、F、Cl、 CF_3 、甲基、甲基-O-、环丙基、异丙基、 NH_2 -、



和/或, R^{3-1} 、 R^{3-2} 和 R^{3-3} 独立地为 F、O=、 、甲基、乙基、 、 $-CD_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 。

8. 如权利要求 1 所述的如式 I 所示的含氮杂环化合物、其药学上可接受的盐、其立体异构体、其互变异构体或其同位素化合物, 其特征在于, 如前所述的如式 I 所示的含氮杂环化合物, 其结构为如下所示:



其中, “ $\equiv$ ”代表单键或者双键;

m 为 0 或 1;

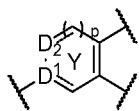
R^2 为 -CN、 C_{1-6} 烷基、卤素、 C_{3-10} 环烷基或 C_{6-20} 芳基;

n 为 0 或 1;

R^4 为 C_{1-6} 烷基、或、被一个或多个 R^{4-1} 取代的 C_{1-6} 烷基;

R^{4-1} 独立地为卤素;

p 为 0 或 1;



为苯基、“含 1 个杂原子, 杂原子选自 O 和 N 的 6 元杂环烯基”、环己烯基、吡啶基

或噻吩基; 其中, D^1 为 C、CH 或 N; D_2 为 $\begin{matrix} \vdots \\ \text{---} \\ \vdots \end{matrix} \text{---} Z_2 \text{---} Z_1 \text{---} \begin{matrix} \vdots \\ \text{---} \\ \vdots \end{matrix}$, 其中 Z_1 和 Z_2 独立地为连接键、CH、

CH_2 、O、N 或 S;

r 为 0 或 1;

R^5 为卤素或 C_{1-2} 烷基;

R^1 为 C_{6-20} 芳基、“含 1~4 个杂原子, 杂原子为 O、S 和 N 中的一种或多种的 5~12 元杂芳基”、被一个或多个 R^{1-1} 取代的 C_{6-20} 芳基、或、被一个或多个 R^{1-2} 取代的“含 1~4 个杂原子, 杂原子为 O、S 和 N 中的一种或多种的 5~12 元杂芳基”; 当取代基为多个时, 相同或不同;

R^{1-1} 和 R^{1-2} 独立地为卤素、 $-OR^c$ 、 C_{1-6} 烷基、 $-NR^{12}R^{13}$ 、或、被一个或多个 R^{1-1-2} 取代的 C_{1-6} 烷基 -O-; 当取代基为多个时, 相同或不同; R^{1-1-2} 为 C_{1-6} 烷基-O-;

R^c 为氢、 C_{1-6} 烷基、 $C(=O)R^{c1}$ 、 $-C(=O)OR^{c2}$ 、或、 $-C(=O)NR^{c3}R^{c4}$; R^{c1} 为 C_{1-6} 烷基、 $-NH_2$ 取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{6-20} 芳基、或、被一个或多个 R^{4-1-4} 取代的 C_{6-20} 芳基; R^{c3} 和 R^{c4} 独立地为 C_{6-20} 芳基、或、被一个或多个 R^{4-1-4} 取代的 C_{6-20} 芳基;

R^{4-1-4} 为卤素、 C_{1-6} 烷基或 $-NH_2$;

R^{c2} 为 C_{1-6} 烷基;

R^{12} 和 R^{13} 独立地为氢、 C_{1-6} 烷基、 $C(=O)R^{c1}$ 、或、 $-SO_2R^{c5}$; R^{c1} 和 R^{c5} 独立地为 C_{1-6} 烷基;

L_2 为 $-O(R^{L-1})_{n1}$; R^{L-1} 为 C_{1-6} 亚烷基; $n1$ 为 0 或 1;

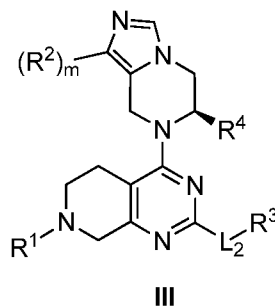
R^3 为“含 1~3 个杂原子, 杂原子为 O、S 和 N 中的一种或多种的 4~12 元杂环烷基”、被一个或多个 R^{3-2} 取代的“含 1~3 个杂原子, 杂原子为 O、S 和 N 中的一种或多种的 4~12 元杂环烷基”、或、 $-NR^{e1}R^{e2}$; 当取代基为多个时, 相同或不同;

R^{3-2} 独立地为 C_{1-6} 烷基、被一个或多个 R^{3-1-1} 取代的 C_{1-6} 烷基、或、卤素;

R^{3-1-1} 独立地为氘或卤素;

R^{e1} 和 R^{e2} 独立地为氢或 C_{1-6} 烷基。

9. 如权利要求 8 所述的如式 I 所示的含氮杂环化合物、其药学上可接受的盐、其立体异构体、其互变异构体或其同位素化合物，其特征在于，如前所述的如式 I 所示的含氮杂环化合物，其结构为如下所示：



m 为 0 或 1；

R^2 为-CN、 C_{1-3} 烷基或卤素；

R^4 为 C_{1-6} 烷基；

R^1 为萘基、喹啉基、被一个或多个 R^{1-1} 取代的萘基、或、被一个或多个 R^{1-2} 取代的喹啉基；当取代基为多个时，相同或不同；

R^{1-1} 和 R^{1-2} 独立地为卤素、 $-OR^c$ 、 C_{1-6} 烷基、 $-NR^{12}R^{13}$ 、或、被一个或多个 R^{1-1-2} 取代的 C_{1-6} 烷基-O-；当取代基为多个时，相同或不同；

R^{1-1-2} 为 C_{1-6} 烷基-O-；

R^c 为氢、 C_{1-6} 烷基、 $C(=O)R^{c1}$ 、 $-C(=O)OR^{c2}$ 、或、 $-C(=O)NR^{c3}R^{c4}$ ； R^{c1} 为 C_{1-6} 烷基、 $-NH_2$ 取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{6-20} 芳基、或、被一个或多个 R^{4-1-4} 取代的 C_{6-20} 芳基； R^{c3} 和 R^{c4} 独立地为 C_{6-20} 芳基、或、被一个或多个 R^{4-1-4} 取代的 C_{6-20} 芳基； R^{4-1-4} 独立地为卤素、 C_{1-6} 烷基或 $-NH_2$ ； R^{c2} 为 C_{1-6} 烷基；

R^{12} 和 R^{13} 独立地为氢、 C_{1-6} 烷基、 $C(=O)R^{c1}$ 、或、 $-SO_2R^{c5}$ ； R^{c1} 和 R^{c5} 独立地为 C_{1-6} 烷基；

L_2 为 $-O(R^{L-1})_{n1}$ ； R^{L-1} 为 C_{1-6} 亚烷基； $n1$ 为 1；

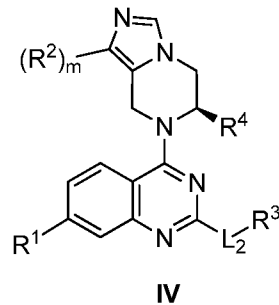
R^3 为被 R^{3-2} 取代的“含 1 个杂原子，杂原子为 N 的 5~6 元杂环烷基”、或、 $-NR^{e1}R^{e2}$ ；

R^{3-2} 为 C_{1-2} 烷基或，被一个或多个 R^{3-1-1} 取代的 C_{1-6} 烷基；

R^{3-1-1} 独立地为氘；

R^{e1} 和 R^{e2} 独立地为氢或 C_{1-6} 烷基。

10. 如权利要求 8 所述的如式 I 所示的含氮杂环化合物、其药学上可接受的盐、其立体异构体、其互变异构体或其同位素化合物，其特征在于，如前所述的如式 I 所示的含氮杂环化合物，其结构为如下所示：



m 为 0 或 1;

R^2 为 -CN、 C_{1-3} 烷基或卤素;

R^4 为 C_{1-6} 烷基;

R^1 为萘基、喹啉基、被一个或多个 R^{1-1} 取代的萘基、或、被一个或多个 R^{1-2} 取代的喹啉基; 当取代基为多个时, 相同或不同;

R^{1-1} 和 R^{1-2} 独立地为卤素、 $-OR^c$ 、 C_{1-6} 烷基、 $-NR^{12}R^{13}$ 、或、被一个或多个 R^{1-1-2} 取代的 C_{1-6} 烷基 -O-; 当取代基为多个时, 相同或不同;

R^{1-1-2} 为 C_{1-6} 烷基-O-;

R^c 为氢、 C_{1-6} 烷基、 $C(=O)R^{c1}$ 、 $-C(=O)OR^{c2}$ 、或 $-C(=O)NR^{c3}R^{c4}$; R^{c1} 为 C_{1-6} 烷基、 $-NH_2$ 取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{6-20} 芳基、或、被一个或多个 R^{4-1-4} 取代的 C_{6-20} 芳基; R^{c3} 和 R^{c4} 独立地为 C_{6-20} 芳基、或、被一个或多个 R^{4-1-4} 取代的 C_{6-20} 芳基; R^{4-1-4} 为卤素、 C_{1-6} 烷基或 $-NH_2$; R^{c2} 为 C_{1-6} 烷基;

R^{12} 和 R^{13} 独立地为氢、 C_{1-6} 烷基、 $C(=O)R^{c1}$ 、或、 $-SO_2R^{c5}$; R^{c1} 和 R^{c5} 独立地为 C_{1-6} 烷基;

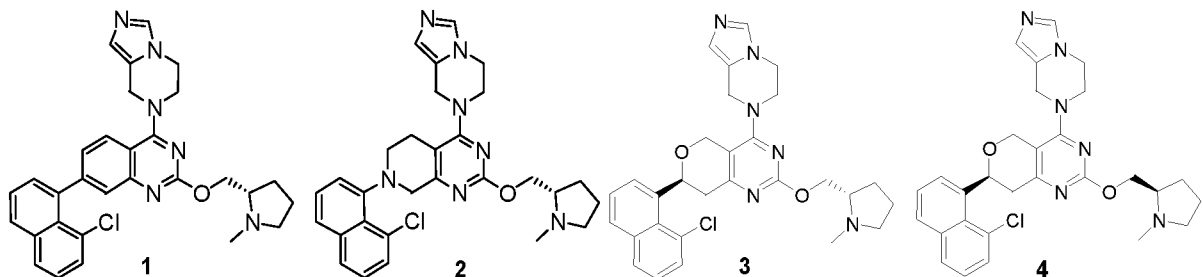
L_2 为 $-O(R^{L-1})_{n1}$; R^{L-1} 为 C_{1-6} 亚烷基; $n1$ 为 1;

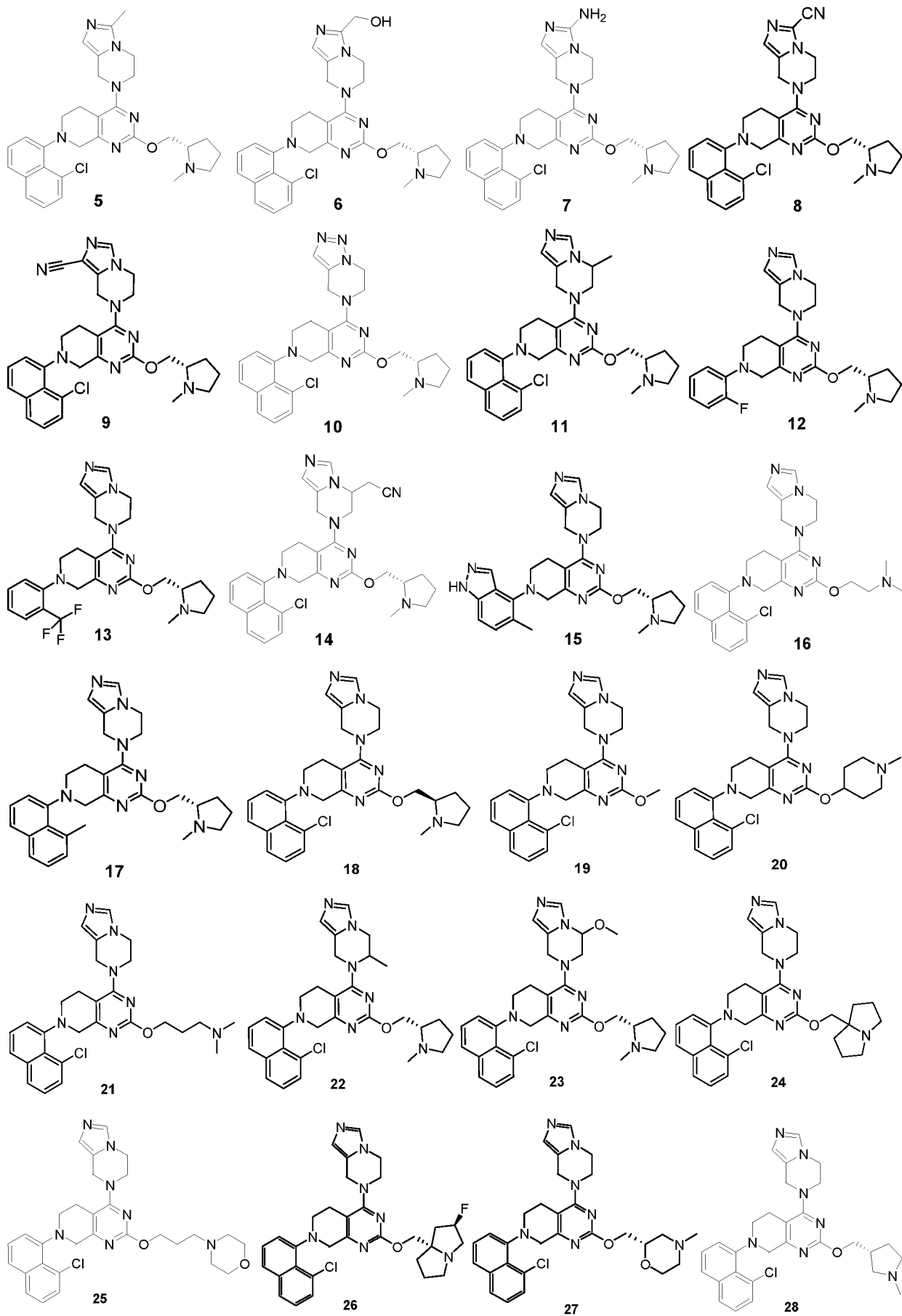
R^3 为被 R^{3-2} 取代的“含 1 个杂原子, 杂原子为 N 的 5~6 元杂环烷基”、或、 $-NR^{e1}R^{e2}$;

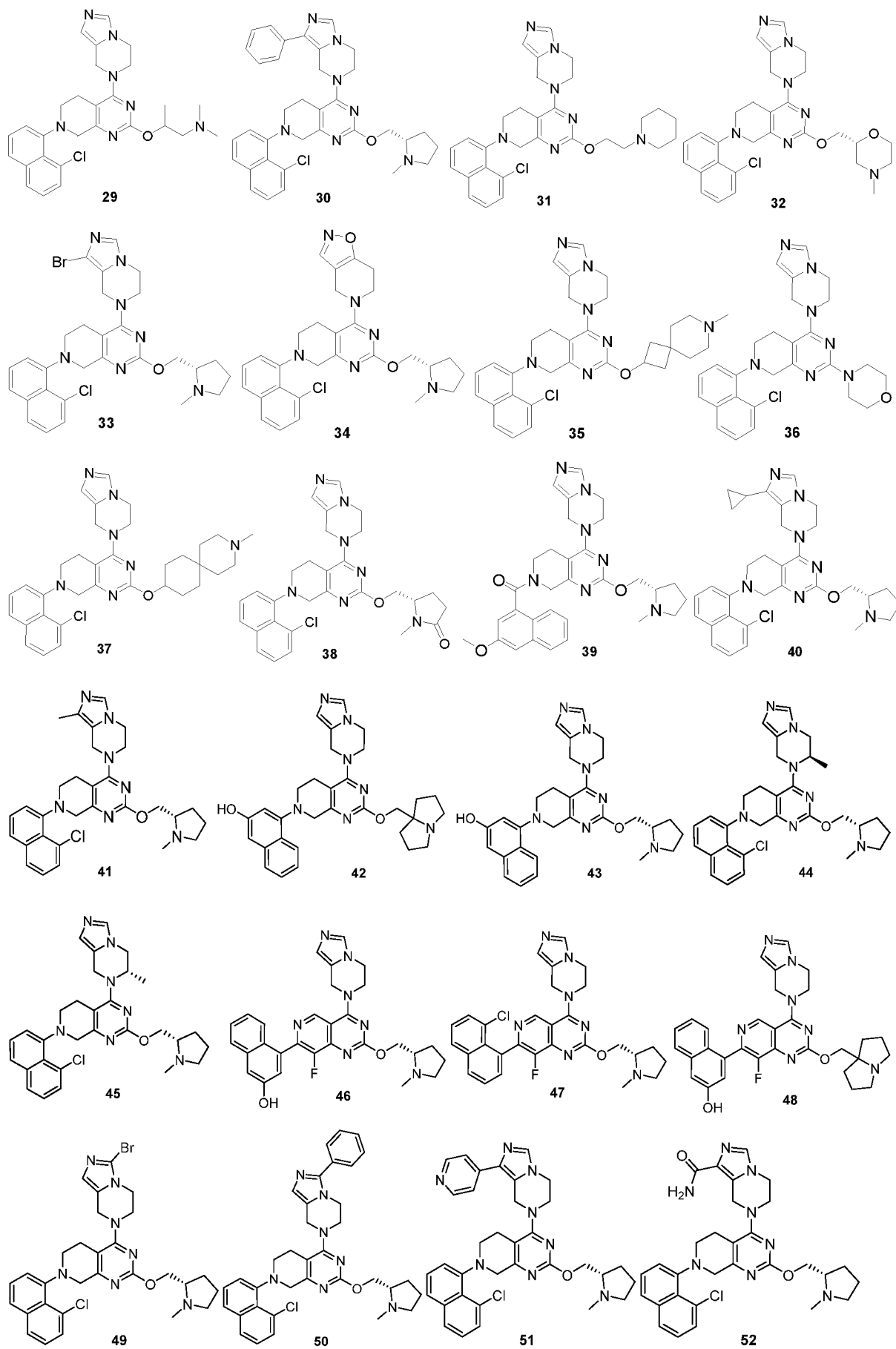
R^{3-2} 为 C_{1-2} 烷基;

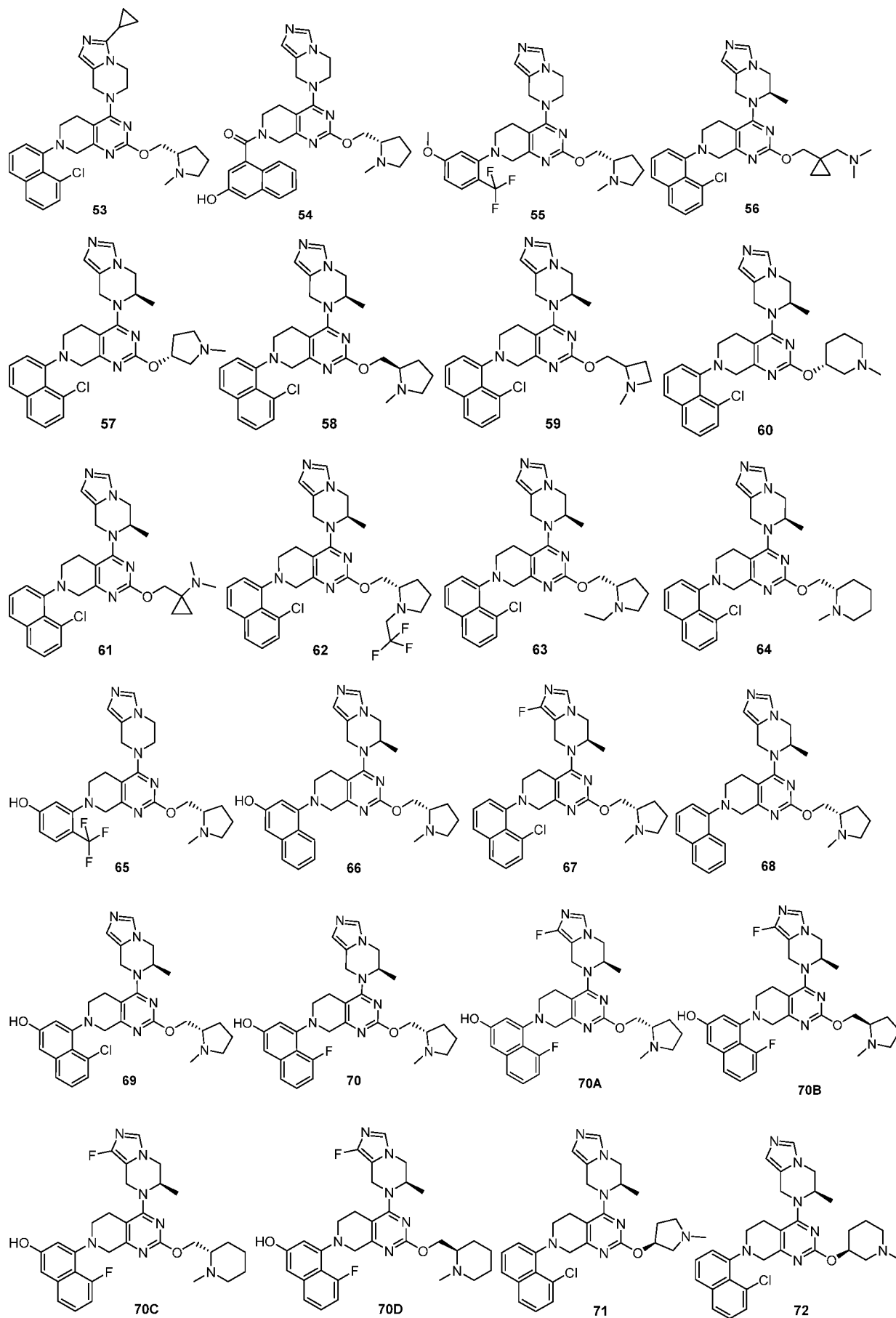
R^{e1} 和 R^{e2} 独立地为氢或 C_{1-6} 烷基。

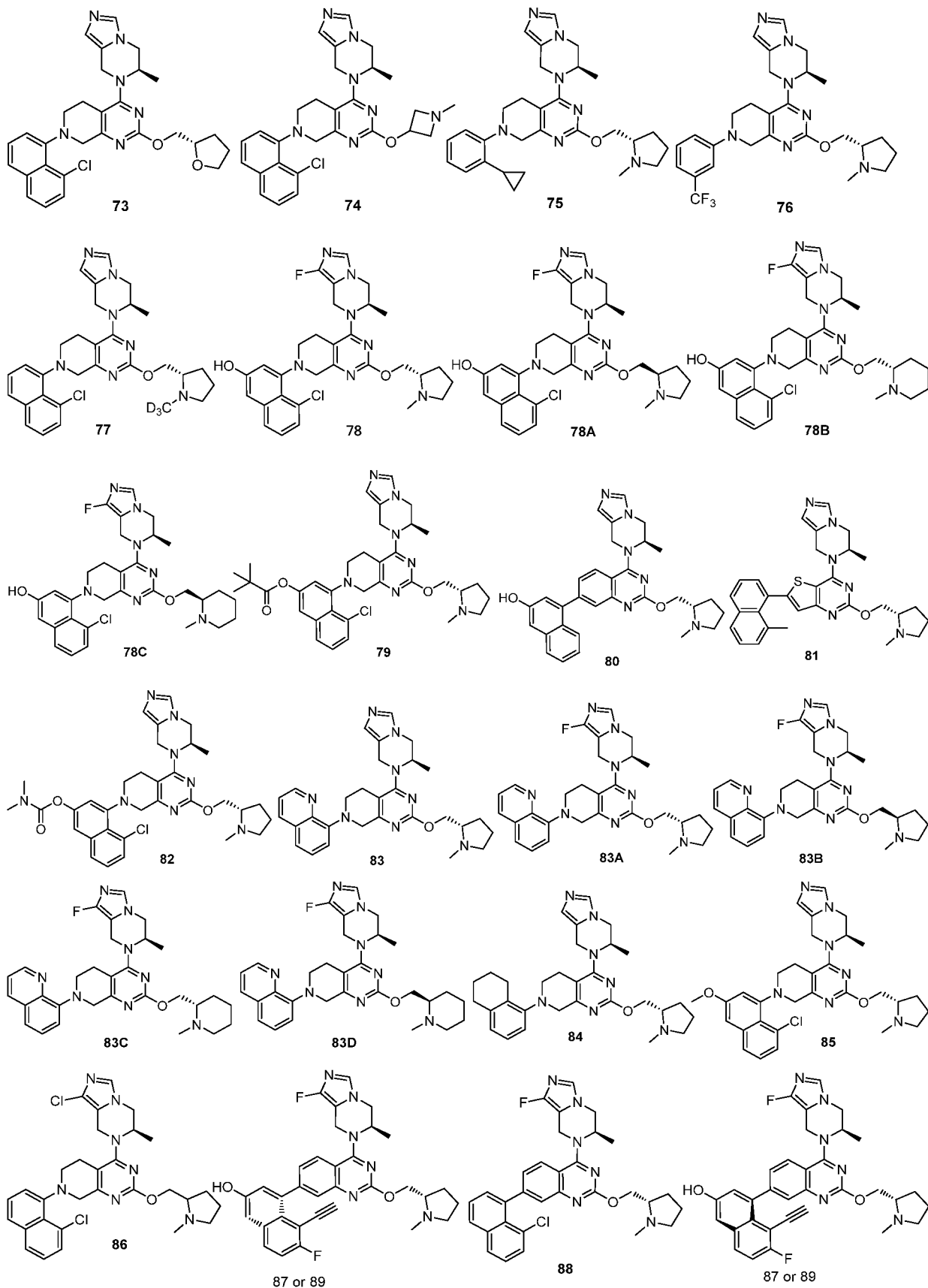
11. 如权利要求 1 所述的如式 I 所示的含氮杂环化合物、其药学上可接受的盐、其立体异构体、其互变异构体或其同位素化合物, 其特征在于, 所述的如式 I 所示的含氮杂环化合物为下述任一结构:

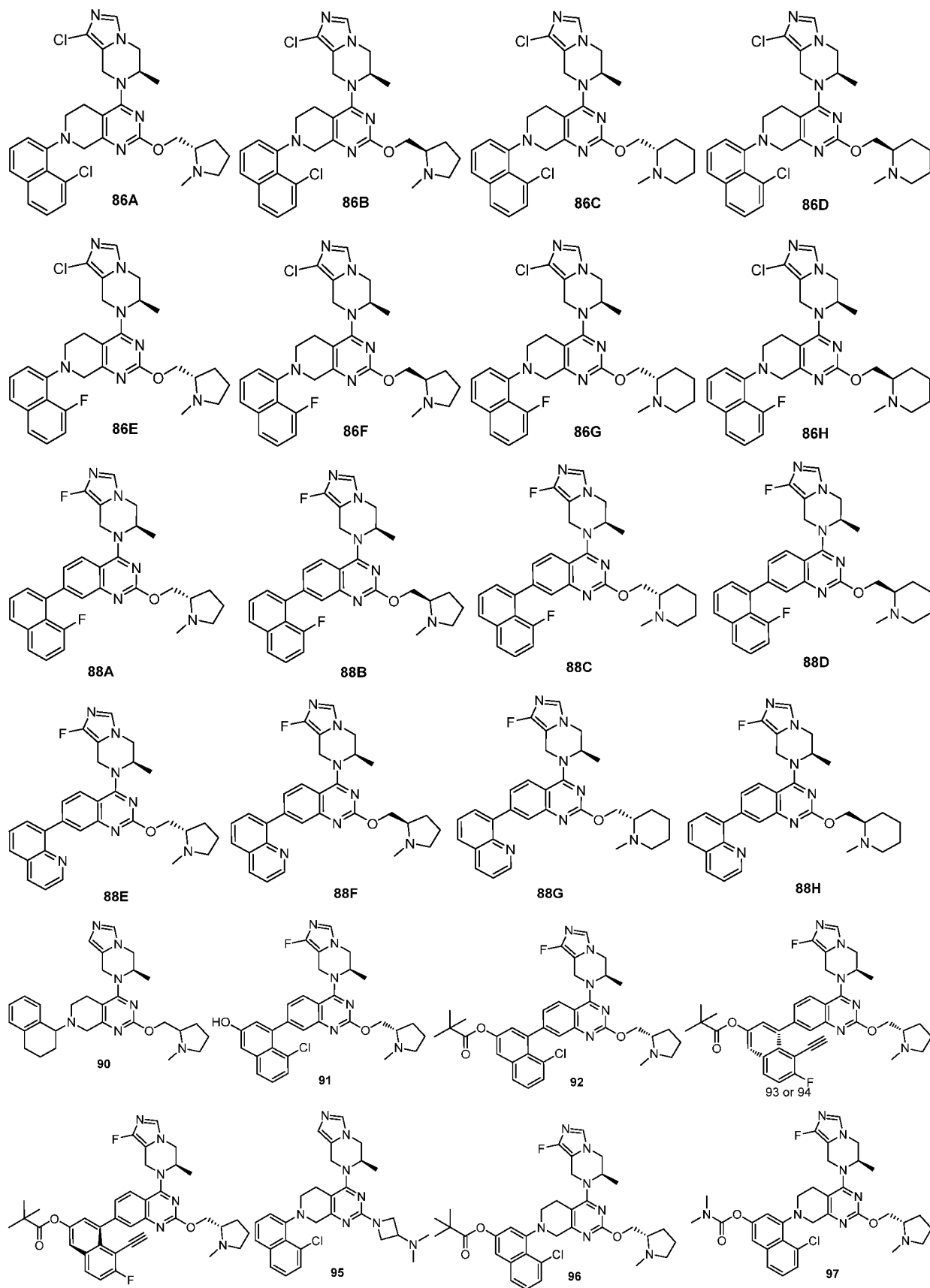


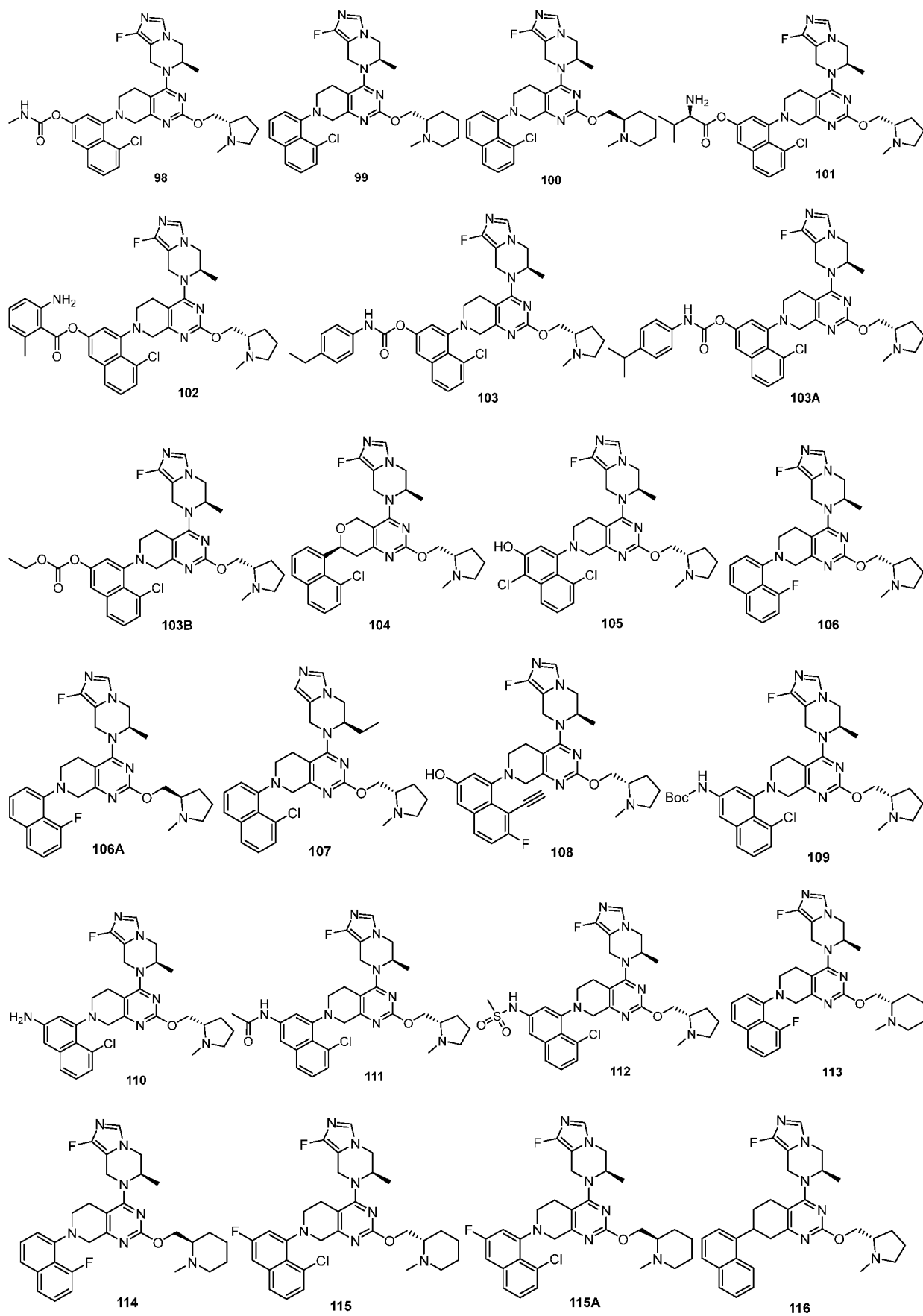


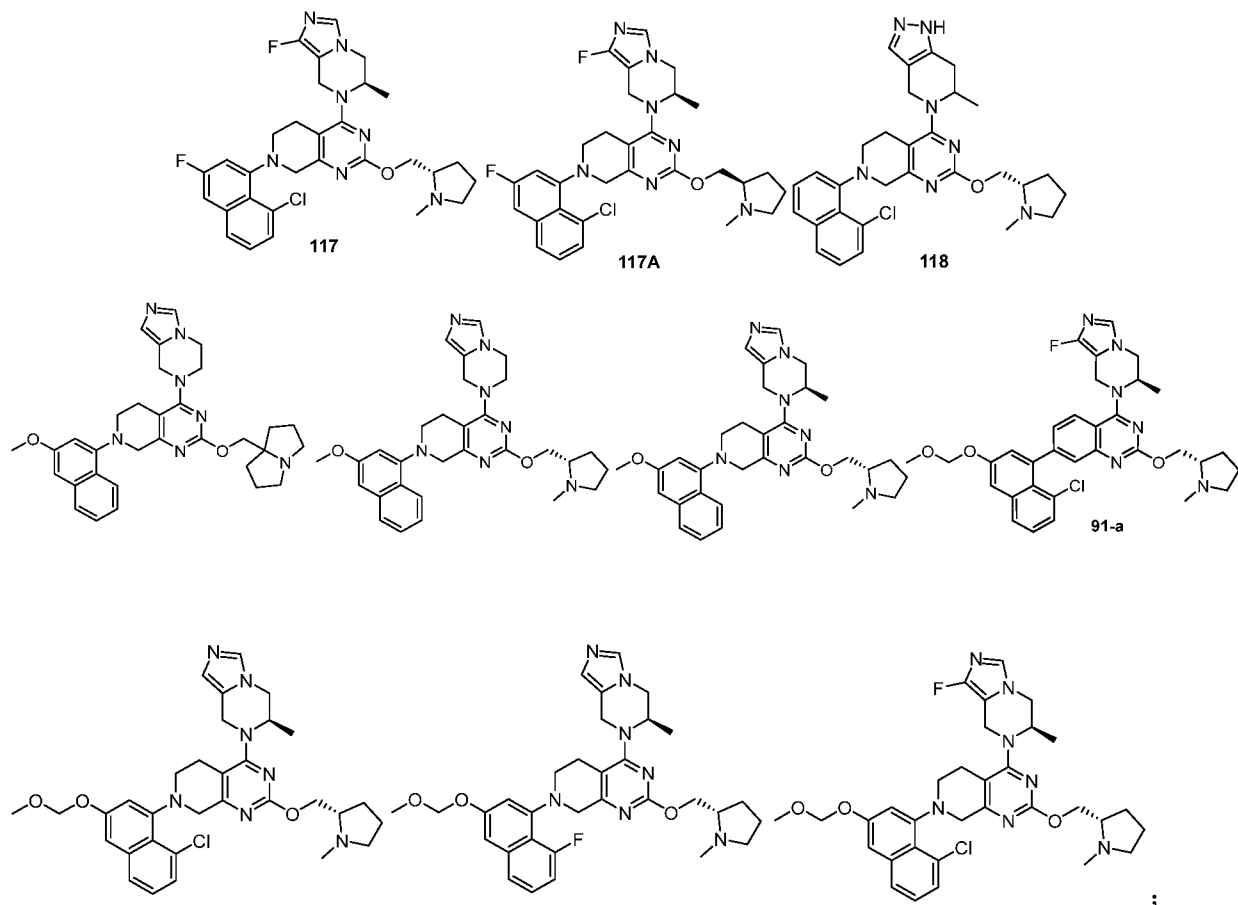




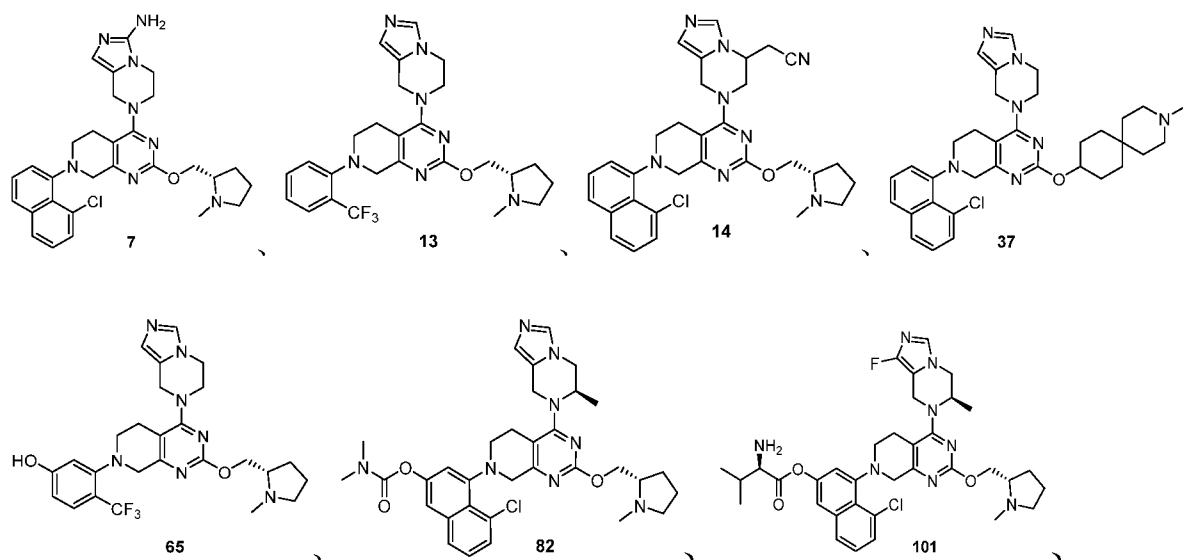


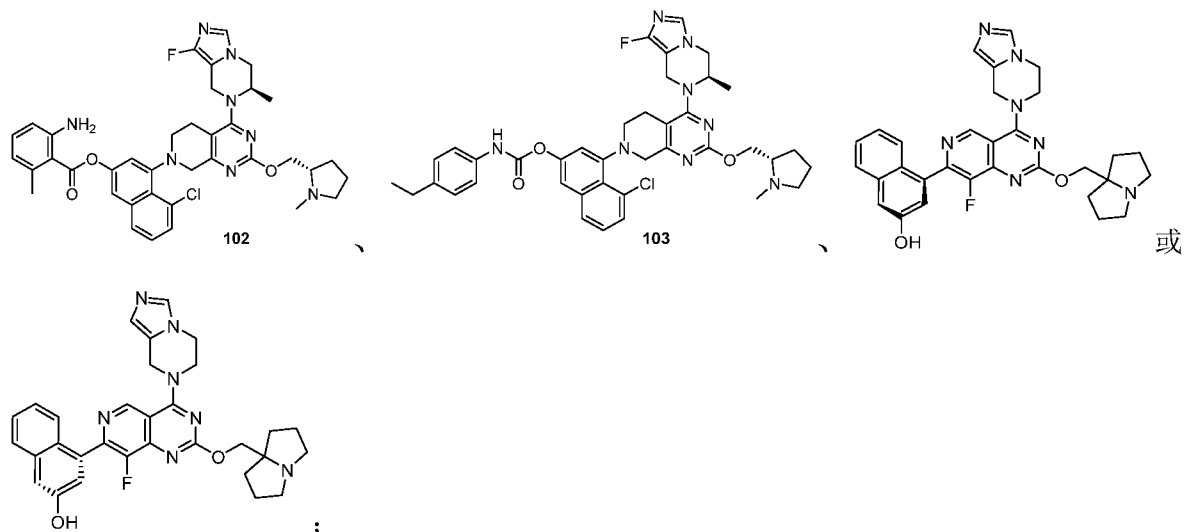




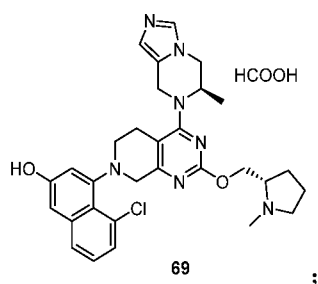


所述的如式 I 所示的含氮杂环化合物的药学上可接受的盐为如下任一结构的三氟乙酸盐：

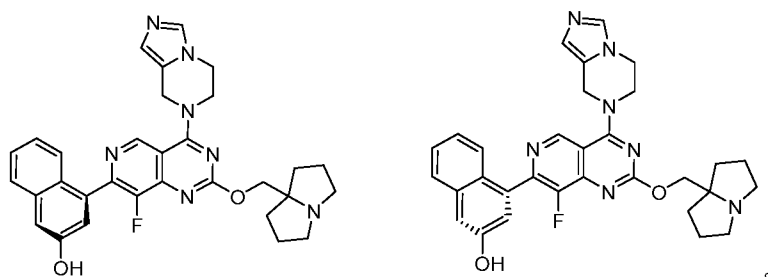




或, 所述的如式 I 所示的含氮杂环化合物的药学上可接受的盐为如下结构的甲酸盐:

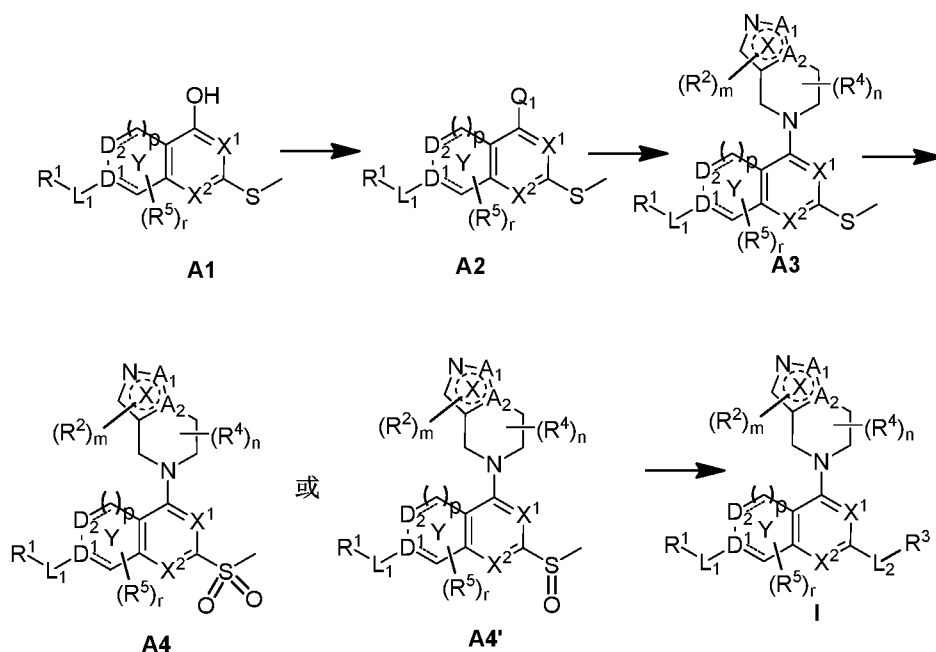


所述的如式 I 所示的含氮杂环化合物的立体异构体为如下任一结构:



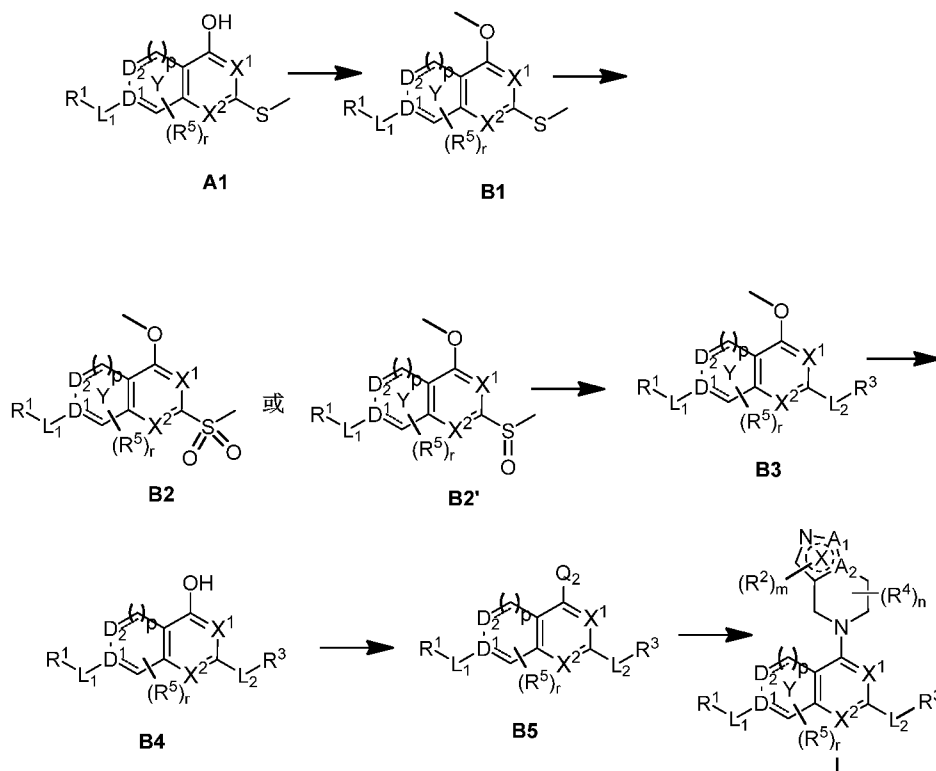
12. 一种如权利要求 1-11 任一项中所述的如式 I 所示的含氮杂环化合物的制备方法, 其特征在于, 其为下述任一路线:

路线一



其中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 A_1 、 A_2 、 D^1 、 D_2 、 L_1 、 L_2 、 X^1 、 X^2 、 m 、 n 、 p 和 r 的定义均同权利要求 1-11 中任一项所述, Q_1 为离去基团, 例如 OTf、Cl; 所述的路线一的步骤如下所述: 化合物 A1 的羟基转换成离去基团得到 A2, A2 通过亲核取代方式转化为 A3, A3 氧化为 A4 或 A4', 再通过亲核取代方式转化为化合物 I;

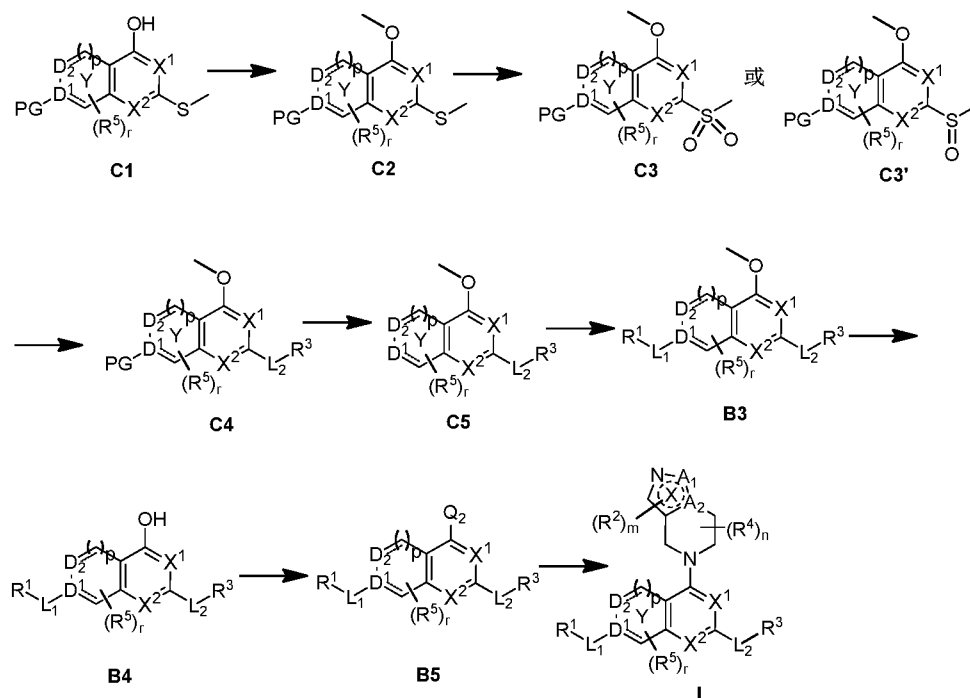
路线二,



其中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 A_1 、 A_2 、 D^1 、 D_2 、 L_1 、 L_2 、 X^1 、 X^2 、 m 、 n 、 p 和 r 的定义均同权利要求 1-11 中任一项所述, Q_2 为离去基团, 例如 OTf、Cl; 所述的路线二的步骤如下所述: 化合物 A1

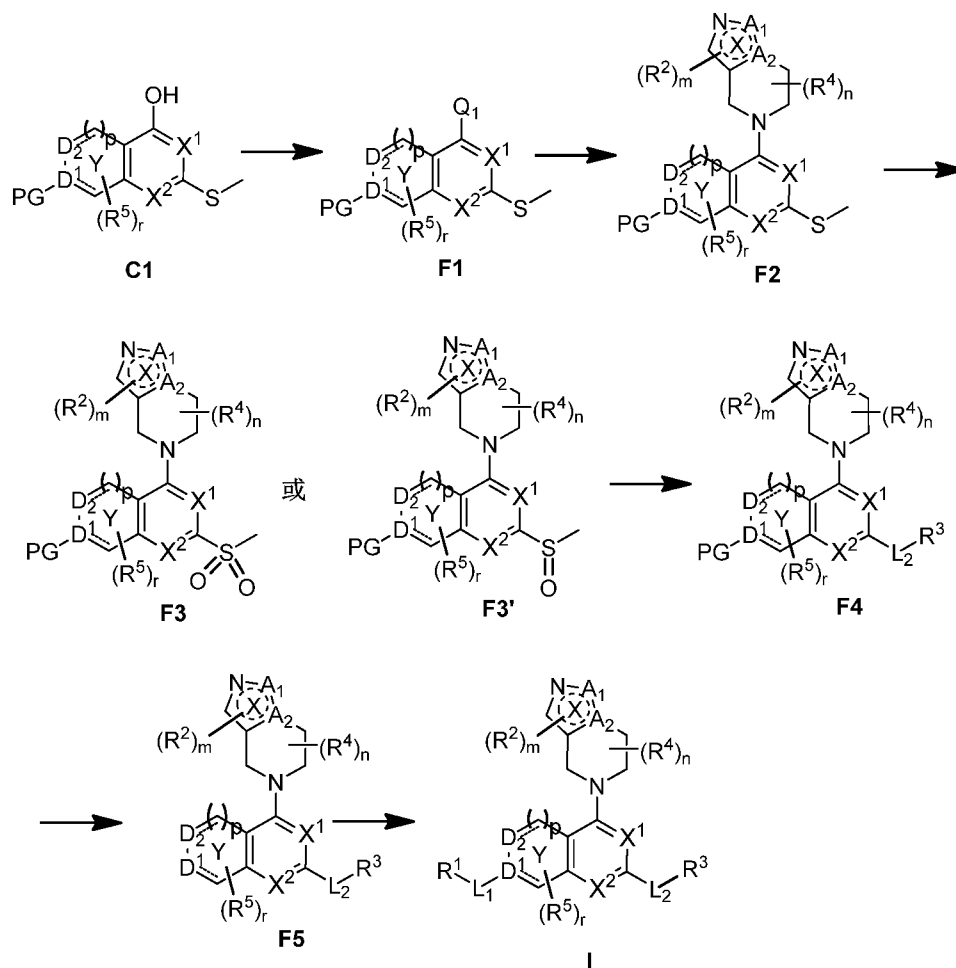
用 Me 保护, B1 氧化得到 B2 或 B2', B2 或 B2' 通过亲核取代方式转化成 B3, B3 脱甲基保护转化为 B4, B4 中的羟基转换成离去基团得到 B5, B5 通过亲核取代方式转化成化合物 I;

路线三,



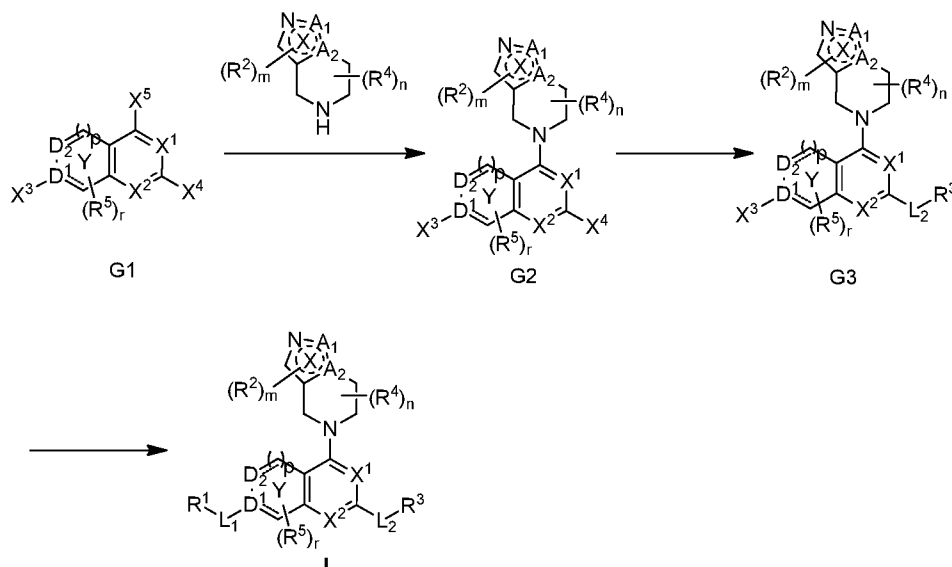
其中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 A_1 、 A_2 、 D^1 、 D_2 、 L_1 、 L_2 、 X^1 、 X^2 、 m 、 n 、 p 和 r 的定义均同权利要求 1-11 中任一项所述, Q_2 独立地为离去基团, 例如 OTf、Cl; PG 为 H 或氨基保护基, 所述氨基保护基例如 THP、Boc 或 Cbz; 所述的路线三的步骤如下所述: 化合物 C1 用 Me 保护, C2 氧化得到 C3 或 C3', C3 或 C3' 通过亲核取代方式转化成 C4, C4 脱除保护基得到 C5, C5 通过亲核取代、偶联方式转化为 B3, B3 脱甲基保护转化为 B4, B4 中的羟基转换成离去基团得到 B5, B5 通过亲核取代方式转化成化合物 I;

路线四,



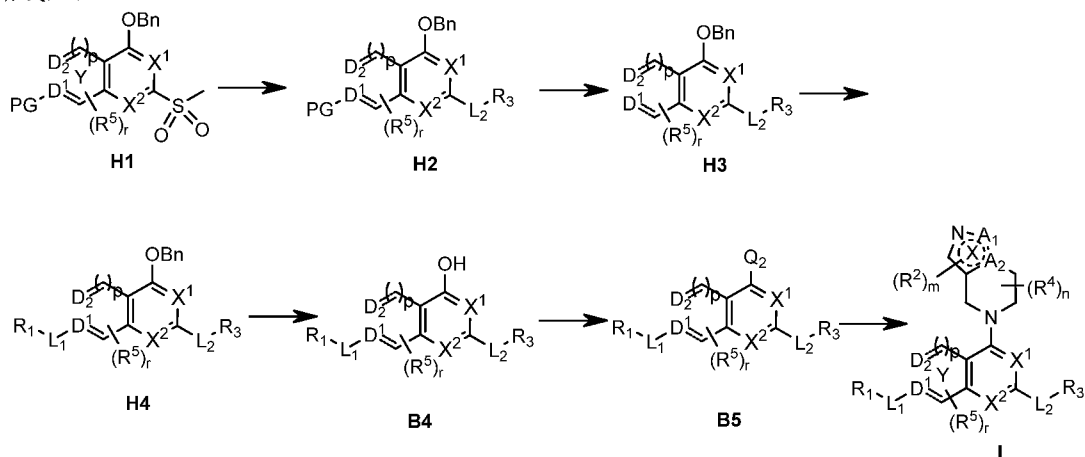
其中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 A_1 、 A_2 、 D^1 、 D_2 、 L_1 、 L_2 、 X^1 、 X^2 、 m 、 n 、 p 和 r 的定义均同权利要求 1-11 中任一项所述, Q_1 独立地为离去基团, 例如 OTf、Cl; PG 为 H 或氨基保护基, 所述氨基保护基例如 THP、Boc 或 Cbz; 所述的路线四的步骤如下所述: 化合物 C1 中的羟基转换成离去基团得到 F1, F1 通过亲核取代方式转化为 F2, F2 氧化得到 F3 或 F3', F3 或 F3' 通过亲核取代方式转化为 F4, F4 脱除保护基得到 F5, F5 通过亲核取代、偶联方式转化为化合物 I;

路线五,



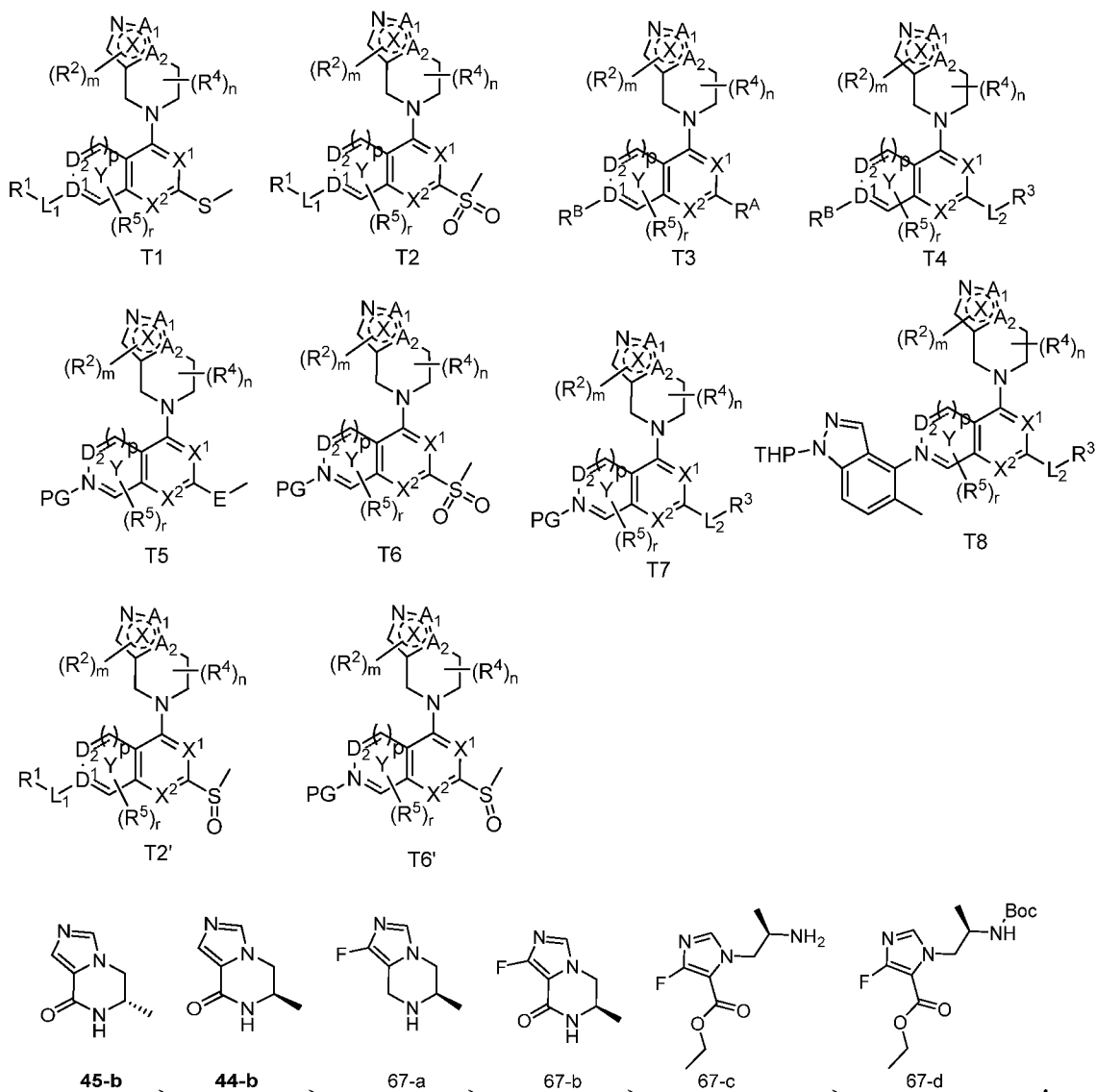
其中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 A_1 、 A_2 、 D^1 、 D_2 、 L_1 、 L_2 、 X^1 、 X^2 、 m 、 n 、 p 和 r 的定义均同权利要求 1-11 中任一项所述, X^3 、 X^4 、 X^5 独立地为离去基团, 例如 OTf、Cl 或 Br; 所述的路线五的步骤如下所述: 化合物 G1 通过亲核取代方式转化为 G2, G2 通过亲核取代方式转化为 G3, G3 通过亲核取代、偶联方式转化为化合物 I;

路线六,



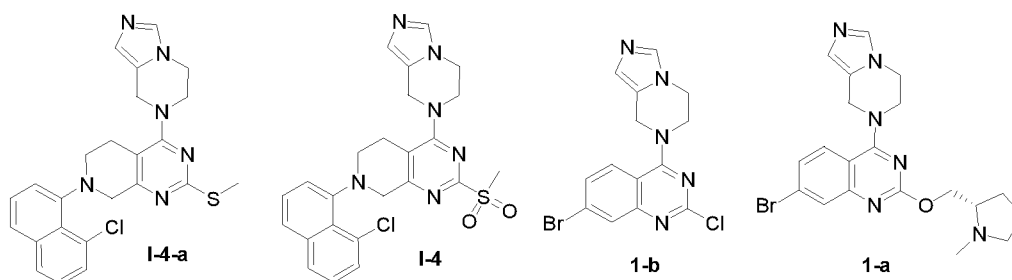
其中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 A_1 、 A_2 、 D^1 、 D_2 、 L_1 、 L_2 、 X^1 、 X^2 、 m 、 n 、 p 和 r 的定义均同权利要求 1-11 中任一项所述, Q_2 为离去基团, 例如 OTf、Cl; 所述的路线六的步骤如下所述: 化合物 H1 通过亲核取代方式转化成 H2, H2 脱除保护基得到 H3, H3 通过亲核取代、偶联方式转化为 H4, H4 脱除苄基保护转化为 B4, B4 中的羟基转换成离去基团得到 B5, B5 通过亲核取代方式转化成化合物 I。

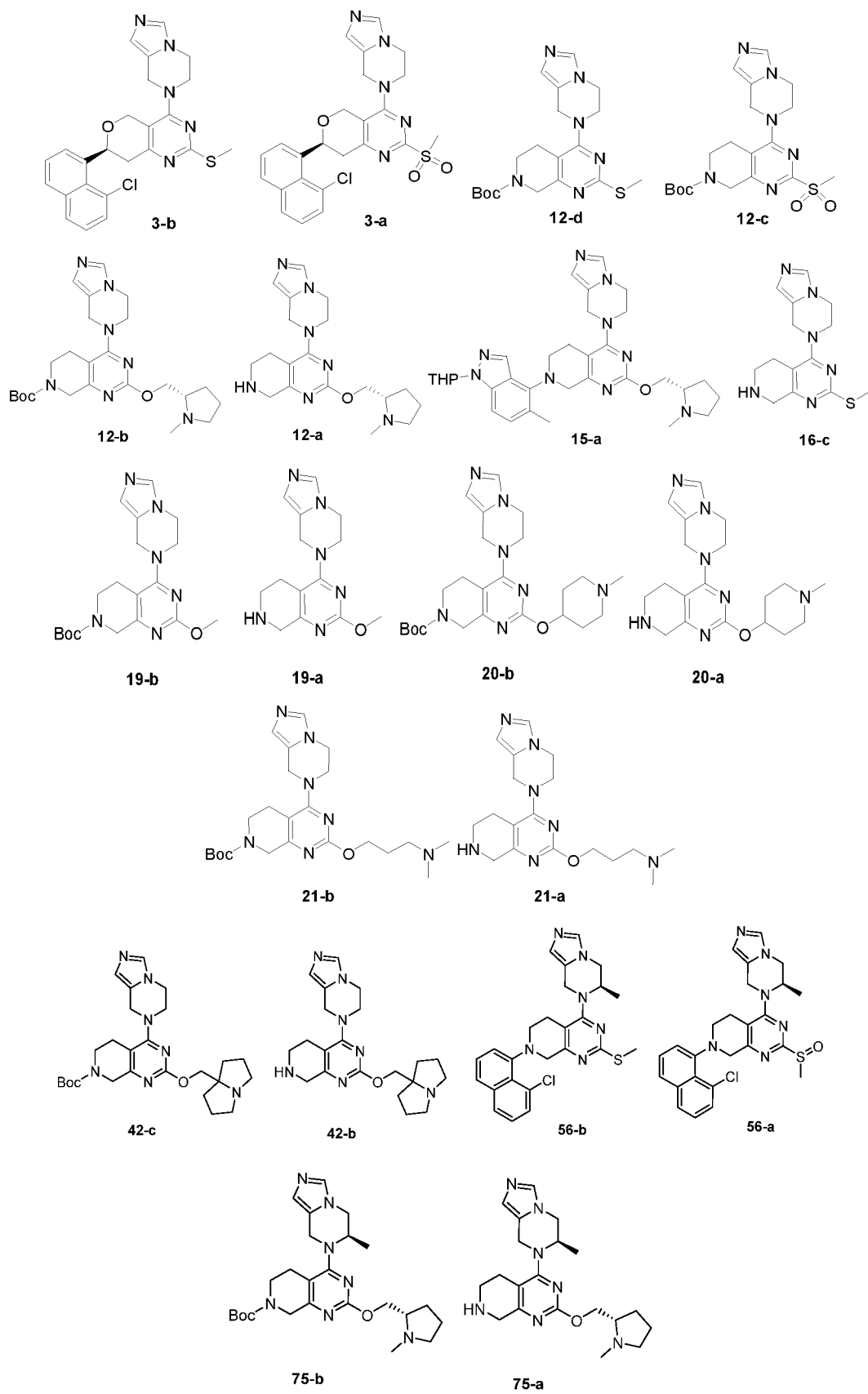
13. 一种如式 T1、T2、T3、T4、T5、T6、T7、T8、T2'或 T6'所示的化合物:

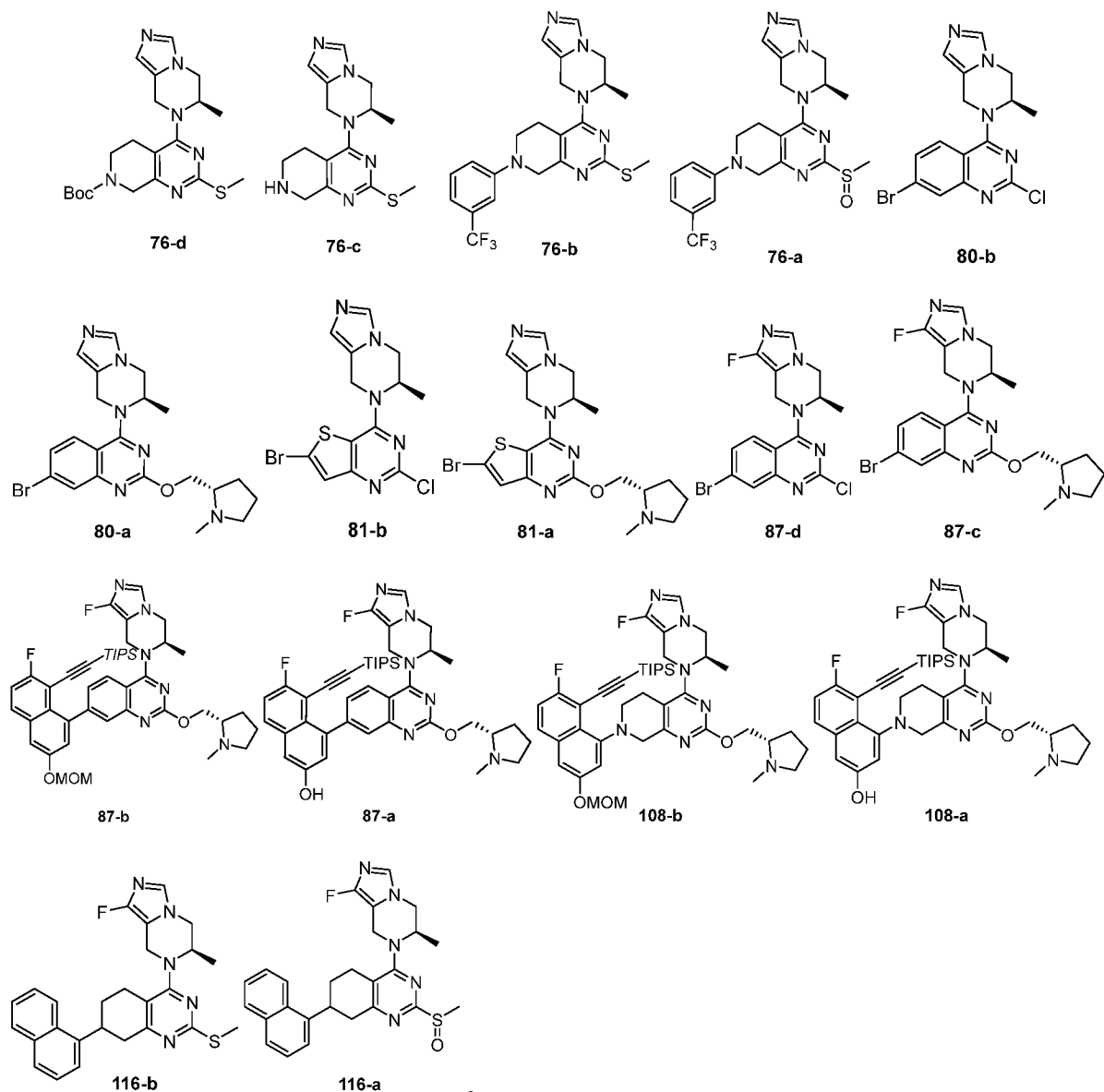


其中, A_1 、 A_2 、 R^2 、 R^4 、 X^1 、 X^2 、 L_2 、 R^3 、 D^1 、 D_2 、 L_1 、 R^1 、 R^5 、 m 、 n 、 p 和 r 的定义如权利要求 1-11 中任一项所述;

R^A 和 R^B 独立地为离去基团, 例如 Cl、Br 或 OTf; PG 为 H 或氨基保护基, 所述氨基保护基例如 THP、Boc 或 Cbz; E 为 O 或 S; 例如, 所述的如式 T1、T2、T3、T4、T5、T6、T7、T8、T2' 或 T6' 所示的化合物, 其为如下任一化合物:







14. 一种药物组合物，其特征在于，其包含物质 **A** 和药用辅料；所述的物质 **A** 为治疗有效量的如权利要求 1-11 中任一项所述的如式 **I** 所示的含氮杂环化合物、其药学上可接受的盐、其立体异构体、其互变异构体或其同位素化合物。

15. 一种物质 **A** 在制备 RAS 抑制剂中的应用，其特征在于，所述的物质 **A** 为如权利要求 1-11 中任一项所述的如式 **I** 所示的含氮杂环化合物、其药学上可接受的盐、其立体异构体、其互变异构体或其同位素化合物；所述的 RAS 为野生型 RAS 和突变型 RAS；所述的突变型 RAS 例如 KRAS 突变、HRAS 突变或 NRAS 突变；其中，所述 KRAS 突变可为 G12、G13、Q61 突变，例如 KRAS G12C、KRAS G12D、KRAS G12S、KRAS G12A、KRAS G12V 或 KRAS G13D，又例如 KRAS G12C、KRAS G12D 或 KRAS G12V；所述 HRAS 突变可为 G12、G13、Q61 突变，例如 HRAS G12C、HRAS G12D、HRAS G12S、HRAS G12A、HRAS G12V 或 HRAS G13D；所述 NRAS 突变可为 G12、G13、Q61 突变，例如 NRAS G12C、NRAS G12D、NRAS G12S、NRAS G12A、NRAS G12V 或 NRAS G13D；所述的 RAS 再例如为 KRAS G12C。

16. 一种物质 **A** 在制备药物中的应用，其特征在于，所述的药物用于治疗或预防 RAS 相关的疾病；所述的物质 **A** 为如权利要求 1-11 中任一项所述的如式 **I** 所示的含氮杂环化合物、其药学上可接受的盐、其立体异构体、其互变异构体或其同位素化合物；

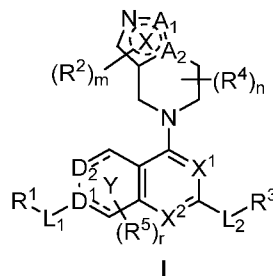
所述的 RAS 包括野生型 RAS 和突变型 RAS；所述的 RAS 突变例如 KRAS 突变、HRAS 突变或 NRAS 突变，其中，所述 KRAS 突变例如 KRAS G12C、KRAS G12D、KRAS G12S、KRAS G12A、KRAS G12V 或 KRAS G13D，又例如 KRAS G12C、KRAS G12D 或 KRAS G12V；所述 HRAS 突变可为 G12、G13、Q61 突变，例如 HRAS G12C、HRAS G12D、HRAS G12S、HRAS G12A、HRAS G12V 或 HRAS G13D；所述 NRAS 突变可为 G12、G13、Q61 突变，例如 NRAS G12C、NRAS G12D、NRAS G12S、NRAS G12A、NRAS G12V 或 NRAS G13D；所述的 RAS 再例如为 KRAS G12C；

和/或，所述的 RAS 相关的疾病例如癌症，所述的癌症例如结肠癌、阑尾癌、胰腺癌、MYH 相关的息肉病、血液癌、乳腺癌、子宫内膜癌、胆囊癌、胆管癌、前列腺癌、肺癌、脑癌、卵巢癌、宫颈癌、睾丸癌、肾癌、头或颈癌、骨癌、皮肤癌、直肠癌、肝癌、食道癌、胃癌、甲状腺癌、膀胱癌、淋巴瘤、白血病和黑色素瘤中的一种或多种。

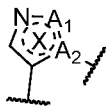
17. 一种物质 **A** 在制备药物中的应用，其特征在于，所述的药物用于治疗或预防癌症；所述的物质 **A** 为如权利要求 1-11 中任一项所述的如式 **I** 所示的含氮杂环化合物、其药学上可接受的盐、其立体异构体、其互变异构体或其同位素化合物；较佳地，所述癌症的定义同权利要求 16 中的癌症所述。

18. 如权利要求 1 所述的如式 **I** 所示的含氮杂环化合物、其药学上可接受的盐、其立体异构体、其互变异构体或其同位素化合物，其特征在于，其为方案一、方案二或方案三：

方案一：一种如式 **I** 所示的含氮杂环化合物、其药学上可接受的盐、其立体异构体、其互变异构体或其同位素化合物：



其中，“==”代表单键或者双键；



为含氮五元杂芳基；A₁ 为 CH、O 或 N；A₂ 为 C 或 N；

m 为 0、1 或 2；

R² 为 -CN、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、被一个或多个 R²⁻¹ 取代的 C₁₋₆ 烷基、卤素、-OR^{2a}、-C(=O)R^{2b}、-NR^{2c1}R^{2c2}、-C(=O)OR^{2d}、-C(=O)NR^{2e1}R^{2e2}、C₃₋₁₀ 环烷基、被一个或多个 R²⁻² 取代的 C₃₋₁₀ 环烷基、“含 1~3 个杂原子，杂原子为 O 和/或 N 的 4~10 元杂环烷基”、被一个或多个 R²⁻³ 取代的“含 1~3 个杂原子，杂原子为 O 和/或 N 的 4~10 元杂环烷基”、C₆₋₂₀ 芳基、被一个或多个 R²⁻⁴ 取代的 C₆₋₂₀ 芳基、“含 1~4 个杂原子，杂原子为 O、S 和 N 中的一种或多种的 5~12 元杂芳基”、或、被一个或多个

R^{2-5} 取代的“含 1~4 个杂原子，杂原子为 O、S 和 N 中的一种或多种的 5~12 元杂芳基”；当取代基为多个时，相同或不同；

R^{2-1} 、 R^{2-2} 、 R^{2-3} 、 R^{2-4} 和 R^{2-5} 独立地为卤素、羟基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷基-O-、 $-C(=O)R^{31}$ 、 $-NR^{32}R^{33}$ 、 $-C(=O)OR^{34}$ 、或、 $-C(=O)NR^{35}R^{36}$ ；

R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c1} 、 R^{2c2} 、 R^{2d} 、 R^{2e1} 和 R^{2e2} 独立地为氢或 C_{1-6} 烷基；

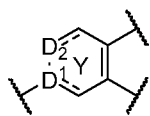
R^{31} 、 R^{32} 、 R^{33} 、 R^{34} 、 R^{35} 和 R^{36} 独立地为氢或 C_{1-6} 烷基；

n 为 0、1、2、3、4、5 或 6；

R^4 独立地为 C_{1-6} 烷基、被一个或多个 R^{4-1} 取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基-O-、O=、 $-C(=O)OR^{4a}$ 或 $-C(=O)NR^{4b}R^{4c}$ ；或者，当 n 为 2、3、4、5 或 6 时，任选的两个 R^4 相连，独立地与其所连接的环中的原子一起形成 3~8 元的碳环或“含 1~3 个杂原子，杂原子为 O、S 和 N 中的一种或多种的 3~8 元杂环”；

R^{4-1} 独立地为卤素、氰基、羟基、 C_{1-6} 烷基-O-、 $-NR^{4i}R^{4j}$ 、 $-C(=O)OR^{4d}$ 或 $-C(=O)NR^{4e}R^{4f}$ ；

R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{4c} 、 R^{4d} 、 R^{4e} 、 R^{4f} 、 R^{4i} 和 R^{4j} 独立地为氢或 C_{1-6} 烷基；



为苯基、“含 1~3 个杂原子，杂原子为 O 和/或 N 的 5~7 元杂环烯基”、“含 1~3 个杂原子，杂原子为 O、S 和 N 中的一种或多种的 5~7 元杂芳基”或 5~7 元环烯基；其中， D^1 为 C、CH

或 N； D_2 为 $\begin{matrix} \text{---} \\ \text{---} \end{matrix} Z_2 \text{---} Z_1 \text{---}$ ，其中 Z_1 和 Z_2 独立地为连接键、CH、 CH_2 、O、S、N 或 NH；

r 为 0、1、2、3、4、5 或 6；

R^5 独立地为卤素或 C_{1-6} 烷基；

X^1 和 X^2 独立地为 CR^b 或 N，且 X^1 和 X^2 不同时为 CR^b ；

L_1 为连接键、 $-C(=O)-$ 或 C_{1-6} 亚烷基；

R^1 为 C_{6-20} 芳基、“含 1~4 个杂原子，杂原子为 O、S 和 N 中的一种或多种的 5~12 元杂芳基”、被一个或多个 R^{1-1} 取代的 C_{6-20} 芳基、或、被一个或多个 R^{1-2} 取代的“含 1~4 个杂原子，杂原子为 O、S 和 N 中的一种或多种的 5~12 元杂芳基”；当取代基为多个时，相同或不同；

R^b 、 R^{1-1} 和 R^{1-2} 独立地为卤素、羟基、氰基、 $-C(=O)R^{11}$ 、 $-NR^{12}R^{13}$ 、 $-C(=O)OR^{14}$ 、 $-C(=O)NR^{15}R^{16}$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷基-O-、 C_{3-10} 环烷基、“含 1 个或 2 个杂原子，杂原子为 O 和/或 N 的 5~7 元杂环烷基”、 C_{6-20} 芳基、“含 1 个或 2 个杂原子，杂原子为 O 和/或 N 的 5~7 元杂芳基”、被一个或多个 R^{1-1-1} 取代的 C_{1-6} 烷基、被一个或多个 R^{1-1-2} 取代的 C_{1-6} 烷基-O-、被一个或多个 R^{1-1-3} 取代的 C_{3-10} 环烷基、被一个或多个 R^{1-1-4} 取代的“含 1 个或 2 个杂原子，杂原子为 O 和/或 N 的 5~7 元杂环烷基”、被一个或多个 R^{1-1-5} 取代的 C_{6-20} 芳基、或、被一个或多个 R^{1-1-6} 取代的“含 1 个或 2 个杂原子，杂原子为 O 和/或 N 的 5~7 元杂芳基”；当取代基为多个时，相同或不同；

R^{1-1-1} 、 R^{1-1-2} 、 R^{1-1-3} 、 R^{1-1-4} 、 R^{1-1-5} 和 R^{1-1-6} 独立地为氰基、卤素、羟基、 C_{1-6} 烷基-O-、 C_{1-6} 烷基、 $-C(=O)R^{21}$ 、 $-NR^{22}R^{23}$ 、 $-C(=O)OR^{24}$ 、或、 $-C(=O)NR^{25}R^{26}$ ；

R^{11} 、 R^{21} 、 R^{12} 、 R^{22} 、 R^{13} 、 R^{23} 、 R^{14} 、 R^{24} 、 R^{15} 、 R^{25} 、 R^{16} 和 R^{26} 独立地为氢或 C_{1-6} 烷基；

L_2 为连接键、 C_{1-6} 亚烷基、 $-C(=O)-$ 、 $-O(R^{L-1})_{n1}-$ 、 $-S(R^{L-2})_{n2}-$ 或 $-NR^{L-3}(R^{L-4})_{n3}-$ ； R^{L-1} 、 R^{L-2} 和 R^{L-4} 独

立地为 C_{1-6} 亚烷基； R^{L-3} 为氢或 C_{1-6} 烷基； n_1 、 n_2 和 n_3 独立地为 0 或 1；

R^3 为 C_{3-12} 环烷基、被一个或多个 R^{3-1} 取代的 C_{3-12} 环烷基、“含 1~3 个杂原子，杂原子为 O、S 和 N 中的一种或多种的 4~12 元杂环烷基”、被一个或多个 R^{3-2} 取代的“含 1~3 个杂原子，杂原子为 O、S 和 N 中的一种或多种的 4~12 元杂环烷基”、 C_{1-6} 烷基、被一个或多个 R^{3-3} 取代的 C_{1-6} 烷基、 $-OR^d$ 、 $-SR^{d1}$ 、 $-NR^{e1}R^{e2}$ 、或、 $-C(=O)NR^{e3}R^{e4}$ ；当取代基为多个时，相同或不同；

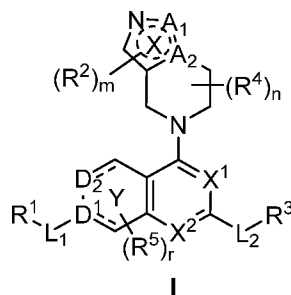
R^{3-1} 、 R^{3-2} 和 R^{3-3} 独立地为 C_{1-6} 烷基、被一个或多个 R^{3-1-1} 取代的 C_{1-6} 烷基、羟基、 C_{1-6} 烷基-O-、卤素、O=、 $-NR^{e5}R^{e6}$ 或 $-C(=O)NR^{e7}R^{e8}$ ；

R^d 、 R^{d1} 、 R^{e1} 、 R^{e2} 、 R^{e3} 和 R^{e4} 独立地为氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 环烷基、“含 1~3 个杂原子，杂原子为 O 和/或 N 的 4~10 元杂环烷基”、或、被一个或多个 R^{3-1-2} 取代的 C_{1-6} 烷基；

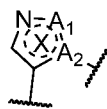
R^{3-1-1} 和 R^{3-1-2} 独立地为氰基、卤素、羟基、 C_{1-6} 烷基-O-、 $-C(=O)R^{e9}$ 、 $-NR^{e10}R^{e11}$ 、 $-C(=O)OR^{e12}$ 、或、 $-C(=O)NR^{e13}R^{e14}$ ；

R^{e5} 、 R^{e6} 、 R^{e7} 、 R^{e8} 、 R^{e9} 、 R^{e10} 、 R^{e11} 、 R^{e12} 、 R^{e13} 和 R^{e14} 独立地为氢或 C_{1-6} 烷基；

方案二：一种如式 I 所示的含氮杂环化合物、其药学上可接受的盐、其立体异构体、其互变异构体或其同位素化合物：



其中，“==”代表单键或者双键；



为含氮五元杂芳基； A_1 为 CH、O 或 N； A_2 为 C 或 N；

m 为 0、1 或 2；

R^2 为-CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、被一个或多个 R^{2-1} 取代的 C_{1-6} 烷基、卤素、 $-OR^{2a}$ 、 $-C(=O)R^{2b}$ 、 $-NR^{2c1}R^{2c2}$ 、 $-C(=O)OR^{2d}$ 、 $-C(=O)NR^{2e1}R^{2e2}$ 、 C_{3-10} 环烷基、被一个或多个 R^{2-2} 取代的 C_{3-10} 环烷基、“含 1~3 个杂原子，杂原子为 O 和/或 N 的 4~10 元杂环烷基”、被一个或多个 R^{2-3} 取代的“含 1~3 个杂原子，杂原子为 O 和/或 N 的 4~10 元杂环烷基”、 C_{6-20} 芳基、被一个或多个 R^{2-4} 取代的 C_{6-20} 芳基、“含 1~4 个杂原子，杂原子为 O、S 和 N 中的一种或多种的 5~12 元杂芳基”、或、被一个或多个 R^{2-5} 取代的“含 1~4 个杂原子，杂原子为 O、S 和 N 中的一种或多种的 5~12 元杂芳基”；当取代基为多个时，相同或不同；

R^{2-1} 、 R^{2-2} 、 R^{2-3} 、 R^{2-4} 和 R^{2-5} 独立地为卤素、羟基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷基-O-、 $-C(=O)R^{31}$ 、 $-NR^{32}R^{33}$ 、 $-C(=O)OR^{34}$ 、或、 $-C(=O)NR^{35}R^{36}$ ；

R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c1} 、 R^{2c2} 、 R^{2d} 、 R^{2e1} 和 R^{2e2} 独立地为氢或 C_{1-6} 烷基；

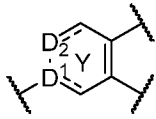
R^{31} 、 R^{32} 、 R^{33} 、 R^{34} 、 R^{35} 和 R^{36} 独立地为氢或 C_{1-6} 烷基；

n 为 0、1、2、3、4、5 或 6;

R^4 独立地为 C_{1-6} 烷基、被一个或多个 R^{4-1} 取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基-O-、O=、 $-C(=O)OR^{4a}$ 或 $-C(=O)NR^{4b}R^{4c}$; 或者, 当 n 为 2、3、4、5 或 6 时, 任选的两个 R^4 相连, 独立地与其所连接的环中的原子一起形成 3~8 元的碳环或“含 1~3 个杂原子, 杂原子为 O、S 和 N 中的一种或多种的 3~8 元杂环”;

R^{4-1} 独立地为卤素、氰基、羟基、 C_{1-6} 烷基-O-、 $-NR^{4i}R^{4j}$ 、 $-C(=O)OR^{4d}$ 或 $-C(=O)NR^{4e}R^{4f}$;

R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{4c} 、 R^{4d} 、 R^{4e} 、 R^{4f} 、 R^{4i} 和 R^{4j} 独立地为氢或 C_{1-6} 烷基;



为苯基、“含 1~3 个杂原子, 杂原子选自 O、S 和 N 的 5~7 元杂环烯基”、“含 1~3 个杂原子, 杂原子为 O、S 和 N 中的一种或多种的 5~7 元杂芳基”或 5~7 元环烯基; 其中, D^1 为 C、CH 或 N; D_2 为

$\begin{array}{c} \text{---} \\ \text{---} \\ \text{---} \end{array} Z_2 \text{---} Z_1 \text{---} \begin{array}{c} \text{---} \\ \text{---} \\ \text{---} \end{array}$, 其中 Z_1 和 Z_2 独立地为连接键、CH、 CH_2 、O、S、N 或 NH;

r 为 0、1、2、3、4、5 或 6;

R^5 独立地为卤素或 C_{1-6} 烷基;

X^1 和 X^2 独立地为 CR^b 或 N, 且 X^1 和 X^2 不同时为 CR^b ;

L_1 为连接键、 $-C(=O)-$ 或 C_{1-6} 亚烷基;

R^1 为 C_{6-20} 芳基、“含 1~4 个杂原子, 杂原子为 O、S 和 N 中的一种或多种的 5~12 元杂芳基”、被一个或多个 R^{1-1} 取代的 C_{6-20} 芳基、或、被一个或多个 R^{1-2} 取代的“含 1~4 个杂原子, 杂原子为 O、S 和 N 中的一种或多种的 5~12 元杂芳基”; 当取代基为多个时, 相同或不同;

R^b 、 R^{1-1} 和 R^{1-2} 独立地为卤素、羟基、氰基、 $-C(=O)R^{11}$ 、 $-NR^{12}R^{13}$ 、 $-C(=O)OR^{14}$ 、 $-C(=O)NR^{15}R^{16}$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷基-O-、 C_{3-10} 环烷基、“含 1 个或 2 个杂原子, 杂原子为 O 和/或 N 的 5~7 元杂环烷基”、 C_{6-20} 芳基、“含 1 个或 2 个杂原子, 杂原子为 O 和/或 N 的 5~7 元杂芳基”、被一个或多个 R^{1-1-1} 取代的 C_{1-6} 烷基、被一个或多个 R^{1-1-2} 取代的 C_{1-6} 烷基-O-、被一个或多个 R^{1-1-3} 取代的 C_{3-10} 环烷基、被一个或多个 R^{1-1-4} 取代的“含 1 个或 2 个杂原子, 杂原子为 O 和/或 N 的 5~7 元杂环烷基”、被一个或多个 R^{1-1-5} 取代的 C_{6-20} 芳基、或、被一个或多个 R^{1-1-6} 取代的“含 1 个或 2 个杂原子, 杂原子为 O 和/或 N 的 5~7 元杂芳基”; 当取代基为多个时, 相同或不同;

R^{1-1-1} 、 R^{1-1-2} 、 R^{1-1-3} 、 R^{1-1-4} 、 R^{1-1-5} 和 R^{1-1-6} 独立地为氰基、卤素、羟基、 C_{1-6} 烷基-O-、 C_{1-6} 烷基、 $-C(=O)R^{21}$ 、 $-NR^{22}R^{23}$ 、 $-C(=O)OR^{24}$ 、或、 $-C(=O)NR^{25}R^{26}$;

R^{11} 、 R^{21} 、 R^{12} 、 R^{22} 、 R^{13} 、 R^{23} 、 R^{14} 、 R^{24} 、 R^{15} 、 R^{25} 、 R^{16} 和 R^{26} 独立地为氢或 C_{1-6} 烷基;

L_2 为连接键、 C_{1-6} 亚烷基、 $-C(=O)-$ 、 $-O(R^{L-1})_{n1}-$ 、 $-S(R^{L-2})_{n2}-$ 或 $-NR^{L-3}(R^{L-4})_{n3}-$; R^{L-1} 、 R^{L-2} 和 R^{L-4} 独立地为 C_{1-6} 亚烷基; R^{L-3} 为氢或 C_{1-6} 烷基; $n1$ 、 $n2$ 和 $n3$ 独立地为 0 或 1;

R^3 为 C_{3-12} 环烷基、被一个或多个 R^{3-1} 取代的 C_{3-12} 环烷基、“含 1~3 个杂原子, 杂原子为 O、S 和 N 中的一种或多种的 4~12 元杂环烷基”、被一个或多个 R^{3-2} 取代的“含 1~3 个杂原子, 杂原子为 O、S 和 N 中的一种或多种的 4~12 元杂环烷基”、 C_{1-6} 烷基、被一个或多个 R^{3-3} 取代的 C_{1-6} 烷基、 $-OR^{d1}$ 、 $-SR^{d1}$ 、 $-NR^{e1}R^{e2}$ 、或、 $-C(=O)NR^{e3}R^{e4}$; 当取代基为多个时, 相同或不同;

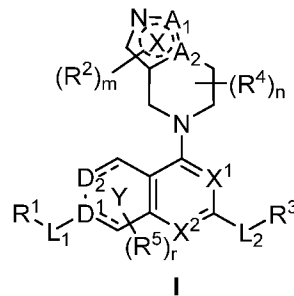
R^{3-1} 、 R^{3-2} 和 R^{3-3} 独立地为 C_{1-6} 烷基、被一个或多个 R^{3-1-1} 取代的 C_{1-6} 烷基、羟基、 C_{1-6} 烷基-O-、卤素、O=、 $-NR^{e5}R^{e6}$ 或 $-C(=O)NR^{e7}R^{e8}$;

R^d 、 R^{d1} 、 R^{e1} 、 R^{e2} 、 R^{e3} 和 R^{e4} 独立地为氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 环烷基、“含 1~3 个杂原子，杂原子为 O 和/或 N 的 4~10 元杂环烷基”、或、被一个或多个 R^{3-1-2} 取代的 C_{1-6} 烷基;

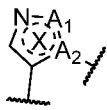
R^{3-1-1} 和 R^{3-1-2} 独立地为氘、氰基、卤素、羟基、 C_{1-6} 烷基-O-、 $-C(=O)R^{e9}$ 、 $-NR^{e10}R^{e11}$ 、 $-C(=O)OR^{e12}$ 、或、 $-C(=O)NR^{e13}R^{e14}$;

R^{e5} 、 R^{e6} 、 R^{e7} 、 R^{e8} 、 R^{e9} 、 R^{e10} 、 R^{e11} 、 R^{e12} 、 R^{e13} 和 R^{e14} 独立地为氢或 C_{1-6} 烷基;

方案三：一种如式 I 所示的含氮杂环化合物、其药学上可接受的盐、其立体异构体、其互变异构体或其同位素化合物：



其中，“==”代表单键或者双键；



为含氮五元杂芳基； A_1 为 CH、O 或 N； A_2 为 C 或 N；

m 为 0、1 或 2；

R^2 为-CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、被一个或多个 R^{2-1} 取代的 C_{1-6} 烷基、卤素、 $-OR^{2a}$ 、 $-C(=O)R^{2b}$ 、 $-NR^{2c1}R^{2c2}$ 、 $-C(=O)OR^{2d}$ 、 $-C(=O)NR^{2e1}R^{2e2}$ 、 C_{3-10} 环烷基、被一个或多个 R^{2-2} 取代的 C_{3-10} 环烷基、“含 1~3 个杂原子，杂原子为 O 和/或 N 的 4~10 元杂环烷基”、被一个或多个 R^{2-3} 取代的“含 1~3 个杂原子，杂原子为 O 和/或 N 的 4~10 元杂环烷基”、 C_{6-20} 芳基、被一个或多个 R^{2-4} 取代的 C_{6-20} 芳基、“含 1~4 个杂原子，杂原子为 O、S 和 N 中的一种或多种的 5~12 元杂芳基”、或、被一个或多个 R^{2-5} 取代的“含 1~4 个杂原子，杂原子为 O、S 和 N 中的一种或多种的 5~12 元杂芳基”；当取代基为多个时，相同或不同；

R^{2-1} 、 R^{2-2} 、 R^{2-3} 、 R^{2-4} 和 R^{2-5} 独立地为卤素、羟基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷基-O-、 $-C(=O)R^{31}$ 、 $-NR^{32}R^{33}$ 、 $-C(=O)OR^{34}$ 、或、 $-C(=O)NR^{35}R^{36}$ ；

R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c1} 、 R^{2c2} 、 R^{2d} 、 R^{2e1} 和 R^{2e2} 独立地为氢或 C_{1-6} 烷基；

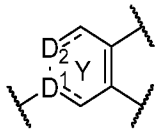
R^{31} 、 R^{32} 、 R^{33} 、 R^{34} 、 R^{35} 和 R^{36} 独立地为氢或 C_{1-6} 烷基；

n 为 0、1、2、3、4、5 或 6；

R^4 独立地为 C_{1-6} 烷基、被一个或多个 R^{4-1} 取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基-O-、O=、 $-C(=O)OR^{4a}$ 或 $-C(=O)NR^{4b}R^{4c}$ ；或者，当 n 为 2、3、4、5 或 6 时，任选的两个 R^4 相连，独立地与其所连接的环中的原子一起形成 3~8 元的碳环或“含 1~3 个杂原子，杂原子为 O、S 和 N 中的一种或多种的 3~8 元杂环”；

R^{4-1} 独立地为卤素、氰基、羟基、 C_{1-6} 烷基-O-、 $-NR^{4i}R^{4j}$ 、 $-C(=O)OR^{4d}$ 或 $-C(=O)NR^{4e}R^{4f}$;

R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{4c} 、 R^{4d} 、 R^{4e} 、 R^{4f} 、 R^{4i} 和 R^{4j} 独立地为氢或 C_{1-6} 烷基;



为苯基、“含 1~3 个杂原子，杂原子选自 O、S 和 N 的 5~7 元杂环烯基”、“含 1~3 个杂原子，杂原子为 O、S 和 N 中的一种或多种的 5~7 元杂芳基”或 5~7 元环烯基；其中， D^1 为 C、CH 或 N； D_2 为 $\begin{array}{c} \vdots \\ \vdots \\ \vdots \end{array} \text{---} Z_2 \text{---} Z_1 \text{---} \begin{array}{c} \vdots \\ \vdots \\ \vdots \end{array}$ ，其中 Z_1 和 Z_2 独立地为连接键、CH、 CH_2 、O、S、N 或 NH；

r 为 0、1、2、3、4、5 或 6；

R^5 独立地为卤素或 C_{1-6} 烷基；

X^1 和 X^2 独立地为 CR^b 或 N，且 X^1 和 X^2 不同时为 CR^b ；

L_1 为连接键、 $-C(=O)-$ 或 C_{1-6} 亚烷基；

R^1 为 C_{6-20} 芳基、 C_{8-11} 的苯并环烯基、“含 1~4 个杂原子，杂原子为 O、S 和 N 中的一种或多种的 5~12 元杂芳基”、被一个或多个 R^{1-1} 取代的 C_{6-20} 芳基、或、被一个或多个 R^{1-2} 取代的“含 1~4 个杂原子，杂原子为 O、S 和 N 中的一种或多种的 5~12 元杂芳基”；当取代基为多个时，相同或不同；

R^b 、 R^{1-1} 和 R^{1-2} 独立地为卤素、 $-OR^c$ 、氰基、 $-C(=O)R^{11}$ 、 $-NR^{12}R^{13}$ 、 $-C(=O)OR^{14}$ 、 $-C(=O)NR^{15}R^{16}$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、“含 1 个或 2 个杂原子，杂原子为 O 和/或 N 的 5~7 元杂环烷基”、 C_{6-20} 芳基、“含 1 个或 2 个杂原子，杂原子为 O 和/或 N 的 5~7 元杂芳基”、被一个或多个 R^{1-1-1} 取代的 C_{1-6} 烷基、被一个或多个 R^{1-1-2} 取代的 C_{1-6} 烷基-O-、被一个或多个 R^{1-1-3} 取代的 C_{3-10} 环烷基、被一个或多个 R^{1-1-4} 取代的“含 1 个或 2 个杂原子，杂原子为 O 和/或 N 的 5~7 元杂环烷基”、被一个或多个 R^{1-1-5} 取代的 C_{6-20} 芳基、或、被一个或多个 R^{1-1-6} 取代的“含 1 个或 2 个杂原子，杂原子为 O 和/或 N 的 5~7 元杂芳基”；当取代基为多个时，相同或不同；或，当 R^{1-1} 或 R^{1-2} 为多个时，任选的两个 R^{1-1} 或 R^{1-2} 相连，独立地与其所连接的环中的原子一起形成 3~8 元的环烯烃；

R^c 、 R^{12} 和 R^{13} 独立地为氢、 C_{1-6} 烷基、 $C(=O)R^{c1}$ 、 $-C(=O)OR^{c2}$ 、或 $-C(=O)NR^{c3}R^{c4}$ ； R^{c1} 、 R^{c2} 、 R^{c3} 和 R^{c4} 独立地为氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 环烷基、“含 1 个或 2 个杂原子，杂原子为 O 和/或 N 的 5~7 元杂环烷基”、 C_{6-20} 芳基、“含 1 个或 2 个杂原子，杂原子为 O 和/或 N 的 5~7 元杂芳基”、被一个或多个 R^{4-1-1} 取代的 C_{1-6} 烷基、被一个或多个 R^{4-1-2} 取代的 C_{3-10} 环烷基、被一个或多个 R^{4-1-3} 取代的“含 1 个或 2 个杂原子，杂原子为 O 和/或 N 的 5~7 元杂环烷基”、被一个或多个 R^{4-1-4} 取代的 C_{6-20} 芳基、或、被一个或多个 R^{4-1-5} 取代的“含 1 个或 2 个杂原子，杂原子为 O 和/或 N 的 5~7 元杂芳基”；当取代基为多个时，相同或不同；

R^{1-1-1} 、 R^{1-1-2} 、 R^{1-1-3} 、 R^{1-1-4} 、 R^{1-1-5} 、 R^{1-1-6} 、 R^{4-1-1} 、 R^{4-1-2} 、 R^{4-1-3} 、 R^{4-1-4} 和 R^{4-1-5} 独立地为氰基、卤素、羟基、 C_{1-6} 烷基-O-、 C_{1-6} 烷基、 $-C(=O)R^{21}$ 、 $-NR^{22}R^{23}$ 、 $-C(=O)OR^{24}$ 、或、 $-C(=O)NR^{25}R^{26}$ ；

R^{11} 、 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} 、 R^{14} 、 R^{24} 、 R^{15} 、 R^{25} 、 R^{16} 和 R^{26} 独立地为氢或 C_{1-6} 烷基；

L_2 为连接键、 C_{1-6} 亚烷基、 $-C(=O)-$ 、 $-O(R^{L-1})_{n1}-$ 、 $-S(R^{L-2})_{n2}-$ 或 $-NR^{L-3}(R^{L-4})_{n3}-$ ； R^{L-1} 、 R^{L-2} 和 R^{L-4} 独立地为 C_{1-6} 亚烷基； R^{L-3} 为氢或 C_{1-6} 烷基； $n1$ 、 $n2$ 和 $n3$ 独立地为 0 或 1；

R^3 为 C_{3-12} 环烷基、被一个或多个 R^{3-1} 取代的 C_{3-12} 环烷基、“含 1~3 个杂原子，杂原子为 O、S 和 N 中的一种或多种的 4~12 元杂环烷基”、被一个或多个 R^{3-2} 取代的“含 1~3 个杂原子，杂原子为 O、S 和 N 中的一种或多种的 4~12 元杂环烷基”、 C_{1-6} 烷基、被一个或多个 R^{3-3} 取代的 C_{1-6} 烷基、 $-OR^d$ 、 $-SR^{d1}$ 、 $-NR^{e1}R^{e2}$ 、或、 $-C(=O)NR^{e3}R^{e4}$ ；当取代基为多个时，相同或不同；

R^{3-1} 、 R^{3-2} 和 R^{3-3} 独立地为 C_{1-6} 烷基、被一个或多个 R^{3-1-1} 取代的 C_{1-6} 烷基、羟基、 C_{1-6} 烷基-O-、卤素、O=、 $-NR^{e5}R^{e6}$ 或 $-C(=O)NR^{e7}R^{e8}$ ；

R^d 、 R^{d1} 、 R^{e1} 、 R^{e2} 、 R^{e3} 和 R^{e4} 独立地为氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 环烷基、“含 1~3 个杂原子，杂原子为 O 和/或 N 的 4~10 元杂环烷基”、或、被一个或多个 R^{3-1-2} 取代的 C_{1-6} 烷基；

R^{3-1-1} 和 R^{3-1-2} 独立地为氘、氰基、卤素、羟基、 C_{1-6} 烷基-O-、 $-C(=O)R^{e9}$ 、 $-NR^{e10}R^{e11}$ 、 $-C(=O)OR^{e12}$ 、或、 $-C(=O)NR^{e13}R^{e14}$ ；

R^{e5} 、 R^{e6} 、 R^{e7} 、 R^{e8} 、 R^{e9} 、 R^{e10} 、 R^{e11} 、 R^{e12} 、 R^{e13} 和 R^{e14} 独立地为氢或 C_{1-6} 烷基。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2022/094364

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 403/02(2006.01)i; C07D 403/04(2006.01)i; C07D 239/84(2006.01)i; C07D 401/04(2006.01)i; C07D 487/04(2006.01)i; C07D 498/04(2006.01)i; A61K 31/41(2006.01)i; A61K 31/4188(2006.01)i; A61K 31/498(2006.01)i; A61K 31/4985(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D, A61K, A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CNPAT, CNKI, WPI, EPODOC, ISI Web of Knowledge, STN: RAS, 抑制剂, inhibitor+, 上海瓊黎药业, 结构检索.

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	WO 2021231526 A1 (INCYTE CORP.) 18 November 2021 (2021-11-18) abstract, claims 1 and 39-49, description, page 39 Scheme1, and description, pages 68-79	1-18
A	CN 104557872 A (SHANGHAI YINGLI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 29 April 2015 (2015-04-29) claims 1 and 13-23, and description, pages 13-14 and 31-37	1-18
A	WO 2017172979 A1 (ARAXES PHARMA L.L.C.) 05 October 2017 (2017-10-05) claims 1 and 66-79, and description, pages 58 and 65-66	1-18
A	US 2017247376 A1 (ARAXES PHARMA L.L.C.) 31 August 2017 (2017-08-31) claims 1 and 65-76, and description, pages 7, 99-101, 104, 108, and 141	1-18
A	CN 110267957 A (ASTELLAS PHARMA INC.) 20 September 2019 (2019-09-20) claims 1 and 12-17, and description, pages 48 and 66	1-18
A	CN 112574224 A (SHANGHAI DE NOVO PHARMATECH CO., LTD.) 30 March 2021 (2021-03-30) claims 1 and 16-21, and description pages 63-64	1-18



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
 “E” earlier application or patent but published on or after the international filing date
 “L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
 “O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
 “P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
 “X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
 “Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
 “&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

10 August 2022

Date of mailing of the international search report

23 August 2022

Name and mailing address of the ISA/CN

**China National Intellectual Property Administration (ISA/
CN)
No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing
100088, China**

Facsimile No. (86-10)62019451

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2022/094364

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
WO	2021231526	A1	18 November 2021	US	2021355141	A1	18 November 2021
CN	104557872	A	29 April 2015	TW	201518288	A	16 May 2015
				CN	106831722	A	13 June 2017
				HK	1209738	A1	08 April 2016
				IL	245112	D0	30 June 2016
				JP	2016533372	A	27 October 2016
				RU	2016115934	A	20 November 2017
				NZ	718487	A	31 January 2020
				WO	2015055071	A1	23 April 2015
				AU	2014336775	A1	21 April 2016
				KR	20160062170	A	01 June 2016
				SG	11201602446V	A	30 May 2016
				CA	2926596	A1	23 April 2015
				EP	3059238	A1	24 August 2016
				US	2016244432	A1	25 August 2016
				MX	2016004964	A	11 July 2016
				CN	106831721	A	13 June 2017
WO	2017172979	A1	05 October 2017	US	2019127336	A1	02 May 2019
US	2017247376	A1	31 August 2017	WO	2016049568	A1	31 March 2016
CN	110267957	A	20 September 2019	PL	3578560	T3	17 January 2022
				BR	112019015364	A2	10 March 2020
				MA	47433	A	11 December 2019
				EP	3578560	A1	11 December 2019
				ES	2899871	T3	15 March 2022
				PH	12019501685	A1	01 June 2020
				US	2019292182	A1	26 September 2019
				US	2020140437	A1	07 May 2020
				PT	3578560	T	13 December 2021
				JP	WO2018143315	A1	08 August 2019
				IL	268190	A	31 October 2019
				TW	201838996	A	01 November 2018
				JO	P20190186	A1	16 June 2017
				WO	2018143315	A1	09 August 2018
				CA	3052125	A1	09 August 2018
				SG	11201907038W	A	27 August 2019
				KR	20190113799	A	08 October 2019
				RU	2019123529	A	02 March 2021
				AU	2018216411	A1	15 August 2019
				MX	2019009187	A	26 September 2019
				CO	2019008487	A2	20 August 2019
CN	112574224	A	30 March 2021	None			

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2022/094364

A. 主题的分类

C07D 403/02(2006.01)i; C07D 403/04(2006.01)i; C07D 239/84(2006.01)i; C07D 401/04(2006.01)i;
C07D 487/04(2006.01)i; C07D 498/04(2006.01)i; A61K 31/41(2006.01)i; A61K 31/4188(2006.01)i; A61K
31/498(2006.01)i; A61K 31/4985(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

C07D, A61K, A61P

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))

CNPAT, CNKI, WPI, EPDOC, ISI Web of Knowledge, STN: RAS, 抑制剂, inhibitor+, 上海瓊黎药业, 结构检索。

C. 相关文件

类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
PX	WO 2021231526 A1 (INCYTE CORP.) 2021年11月18日 (2021 - 11 - 18) 摘要, 权利要求1、39-49, 说明书第39页Scheme1, 说明书第68-79页	1-18
A	CN 104557872 A (上海瓊黎药业有限公司) 2015年4月29日 (2015 - 04 - 29) 权利要求1、13-23, 说明书第13-14、31-37页	1-18
A	WO 2017172979 A1 (ARAXES PHARMA LLC) 2017年10月5日 (2017 - 10 - 05) 权利要求1、66-79, 说明书第58、65-66页	1-18
A	US 2017247376 A1 (ARAXES PHARMA LLC) 2017年8月31日 (2017 - 08 - 31) 权利要求1、65-76, 说明书第7、99-101、104、108、141页	1-18
A	CN 110267957 A (安斯泰来制药株式会社) 2019年9月20日 (2019 - 09 - 20) 权利要求1、12-17, 说明书第48、66页	1-18
A	CN 112574224 A (上海迪诺医药科技有限公司) 2021年3月30日 (2021 - 03 - 30) 权利要求1、16-21, 说明书第63-64页	1-18

☐ 其余文件在C栏的续页中列出。☒ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型:

“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件

“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性

“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性

“&” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期

2022年8月10日

国际检索报告邮寄日期

2022年8月23日

ISA/CN的名称和邮寄地址

中国国家知识产权局(ISA/CN)

中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088

传真号 (86-10)62019451

受权官员

郝小燕

电话号码 86-(10)-53962321

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2022/094364

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
WO	2021231526	A1	2021年11月18日	US	2021355141	A1	2021年11月18日
CN	104557872	A	2015年4月29日	TW	201518288	A	2015年5月16日
				CN	106831722	A	2017年6月13日
				HK	1209738	A1	2016年4月8日
				IL	245112	D0	2016年6月30日
				JP	2016533372	A	2016年10月27日
				RU	2016115934	A	2017年11月20日
				NZ	718487	A	2020年1月31日
				WO	2015055071	A1	2015年4月23日
				AU	2014336775	A1	2016年4月21日
				KR	20160062170	A	2016年6月1日
				SG	11201602446V	A	2016年5月30日
				CA	2926596	A1	2015年4月23日
				EP	3059238	A1	2016年8月24日
				US	2016244432	A1	2016年8月25日
				MX	2016004964	A	2016年7月11日
				CN	106831721	A	2017年6月13日
WO	2017172979	A1	2017年10月5日	US	2019127336	A1	2019年5月2日
US	2017247376	A1	2017年8月31日	WO	2016049568	A1	2016年3月31日
CN	110267957	A	2019年9月20日	PL	3578560	T3	2022年1月17日
				BR	112019015364	A2	2020年3月10日
				MA	47433	A	2019年12月11日
				EP	3578560	A1	2019年12月11日
				ES	2899871	T3	2022年3月15日
				PH	12019501685	A1	2020年6月1日
				US	2019292182	A1	2019年9月26日
				US	2020140437	A1	2020年5月7日
				PT	3578560	T	2021年12月13日
				JP	W02018143315	A1	2019年8月8日
				IL	268190	A	2019年10月31日
				TW	201838996	A	2018年11月1日
				JO	P20190186	A1	2017年6月16日
				WO	2018143315	A1	2018年8月9日
				CA	3052125	A1	2018年8月9日
				SG	11201907038W	A	2019年8月27日
				KR	20190113799	A	2019年10月8日
				RU	2019123529	A	2021年3月2日
				AU	2018216411	A1	2019年8月15日
				MX	2019009187	A	2019年9月26日
				CO	2019008487	A2	2019年8月20日
CN	112574224	A	2021年3月30日	无			