

(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  
2024 年 12 月 12 日 (12.12.2024)



(10) 国际公布号  
**WO 2024/251275 A1**

(51) 国际专利分类号:

**C07D 487/04** (2006.01) **A61K 31/5517** (2006.01)  
**C07D 401/04** (2006.01) **A61P 23/00** (2006.01)  
**C07D 401/12** (2006.01) **A61P 25/20** (2006.01)  
**C07D 403/12** (2006.01) **A61P 25/08** (2006.01)  
**C07D 243/10** (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2024/098223

(22) 国际申请日: 2024 年 6 月 7 日 (07.06.2024)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:  
202310682400.4 2023年6月9日 (09.06.2023) CN

(71) 申请人:成都麻沸散医药科技有限公司(CHENGDU MFS PHARMA.CO., LTD.) [CN/CN]; 中国四川省成都市温江区永宁镇芙蓉大道二段733号7栋7层, Sichuan 611135 (CN)。

(72) 发明人:陈光武(CHEN, Guangwu); 中国四川省成都市温江区永宁镇芙蓉大道二段733号7栋7层, Sichuan 611135 (CN)。刘进(LIU, Jin); 中国四川省成都市温江区永宁镇芙蓉大道二段733号7栋7层, Sichuan 611135 (CN)。张文胜(ZHANG, Wensheng); 中国四川省成都市温江区永宁镇芙蓉大道二段733号7栋7层, Sichuan 611135 (CN)。张汉承(ZHANG, Hancheng); 中国四川省成都市温江区永宁镇芙蓉大道二段733号7栋7层, Sichuan 611135 (CN)。王昌华(WANG, Changhua); 中国四川省成都市温江区永宁镇芙蓉大道二段733号7栋7层, Sichuan 611135 (CN)。郭利娜(GUO, Lina); 中国四川省成都市温江区永宁镇芙蓉大道二段733号7栋7层, Sichuan 611135 (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,

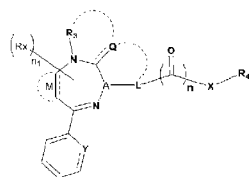
CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MU, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, 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, CV, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SC, 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, ME, 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: AZEPINE COMPOUND, AND COMPOSITION AND USE THEREOF

(54) 发明名称: 一种氮杂\*类化合物及其组合物和应用



(57) Abstract: A compound as represented by general formula I, and a composition and the use thereof, wherein the compound as represented by general formula I has the following structure; and a pharmaceutically acceptable salt, a stereoisomer, a prodrug, a solvate and a deuterated compound thereof.

(57) 摘要: 一种通式为 I 的化合物及其组合物和应用, 所述通式为 I 的化合物具有如下结构, 及其药学上可接受的盐、立体异构体、前药、溶剂化物和氘代化合物。

WO 2024/251275 A1

### 一种氮杂草类化合物及其组合物和应用

本申请要求于 2023 年 06 月 09 日提交中国专利局、申请号为 202310682400.4、发明名称为“苯并二氮杂草类化合物及其组合物和应用”的中国专利申请的优先权，其全部内容通过引用结合在本申请中。

#### 技术领域

本发明属于医药技术领域，具体涉及一种氮杂草类化合物及其组合物和应用。

#### 背景技术

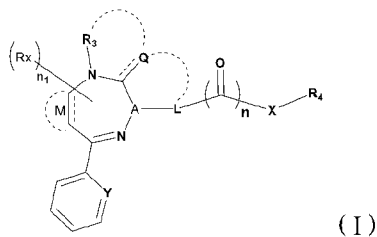
苯并二氮杂草类是 20 世纪 50 年代后期发展起来的一类镇静催眠药，由于其毒副作用较巴比妥类小，在临床上已成为镇静、催眠、抗焦虑的首选药物。

苯并二氮杂草类药物的作用机制为：脑内有地西泮的高亲和力的特异结合位点苯二氮杂草受体，其分布以皮质为最密，其次为边缘系统和脑干，再次为脑干和脊髓，这种分布状况与中枢抑制性递质  $\gamma$ -氨基丁酸(GABA)的  $GABA_A$  受体的分布基本一致。苯二氮杂草类药物能增强 GABA 能神经传递功能和突触抑制效应，增强 GABA 与  $GABA_A$  受体相结合的作用，具有抗焦虑、镇静催眠作用。

#### 发明内容

本发明的目的是提供一类氮杂草类化合物，以及所述氮杂草类化合物的药物组合物，以及所述氮杂草类化合物的用途。

第一方面，本发明提供一种通式为 I 的化合物，及其药学上可接受的盐、立体异构体、前药、溶剂化物和氘代化合物：



其中，Y 选自 N 或 -CF<sub>3</sub>；

A 选自 N 或 CH；

M 不存在，或与相邻碳成环，共同形成饱和/不饱和脂环、饱和/不饱和杂环、芳环或杂芳环；

当 M 不存在时，R<sub>x</sub> 为 -H、卤素、-NO<sub>2</sub>、-CN、-CF<sub>3</sub>、C<sub>2-8</sub> 烯基、C<sub>2-8</sub> 炔基、C<sub>1-10</sub> 直链/支链烷基、-N(C<sub>0-10</sub> 烷基)(C<sub>0-10</sub> 烷基)、-OC<sub>0-10</sub> 烷基、C<sub>3-10</sub> 环烷基、N 杂环烷基、O 杂环烷基、S 杂环烷基；当 M 与相邻碳成环时，R<sub>x</sub> 不存在；

n<sub>1</sub> 为 0、1 或 2；

上述饱和/不饱和脂环、饱和/不饱和杂环、芳环或杂芳环上的 H 可被以下基团取代：卤素、-NO<sub>2</sub>、-CN、-CF<sub>3</sub>、C<sub>2-8</sub> 烯基、C<sub>2-8</sub> 炔基、C<sub>1-10</sub> 直链/支链烷基、-N(C<sub>0-10</sub> 烷基)(C<sub>0-10</sub> 烷基)、-OC<sub>0-10</sub> 烷基、C<sub>3-10</sub> 环烷基、N 杂环烷基、O 杂环烷基、S 杂环烷基、-NHCO(C<sub>0-10</sub> 烷基)；

Q 选自 O、S-R<sub>xx</sub>、N 或  $\text{N}=\text{O}$ ，R<sub>3</sub> 选自 -H、C<sub>1-5</sub> 的直链/支链烷基，所述烷基上的 H 可被以下基团取代：-N(C<sub>0-10</sub> 烷基)(C<sub>0-10</sub> 烷基)、-OC<sub>0-10</sub> 烷基、C<sub>3-10</sub> 环烷基、3-8 元杂环烷基、-COO(C<sub>0-10</sub> 烷基)，所述杂环烷基中至少包含一个 N、O、S 作为环原子；

当 Q 为 N 时，R<sub>3</sub>、Q 与其之间的 N 原子和 C 原子形成至少有 2 个杂原子的五元芳杂环或六元芳

杂环；可选的，所述五元芳杂环为咪唑基团；可选的，所述六元芳杂环吡啶基团；

L 不存在，或 L 选自 C<sub>2-8</sub> 烯键或 C<sub>1-8</sub> 亚烷基，其中，上述基团上的 H 可被以下基团取代：卤素、-CN、-CF<sub>3</sub>、-OCH<sub>2</sub>F、-OCHF<sub>2</sub>、-OCF<sub>3</sub>、C<sub>1-10</sub> 直链/支链烷基、-N(C<sub>0-10</sub> 烷基)(C<sub>0-10</sub> 烷基)、-OC<sub>0-10</sub> 烷基、C<sub>3-10</sub> 环烷基、-CO(C<sub>0-10</sub> 烷基)、-COO(C<sub>0-10</sub> 烷基)；

当 Q 为 N 或 、A 为 N 时，Q、A、L 与其之间的原子形成五元或六元含氮杂环；  
n 为 0 或 1，当 n 为 0 时，表示 -CO- 基团不存在；

X 不存在，或者当 n 为 1 时，X 为 O，当 n 为 0 时，X 选自 O、取代/非取代的 N 烷基、取代/非取代 N 杂环烷基；

R<sub>4</sub> 选自 -H、卤素、-CN、-CF<sub>3</sub>、-OCH<sub>2</sub>F、-OCHF<sub>2</sub>、-OCF<sub>3</sub>、C<sub>1-10</sub> 直链/支链烷基、-N(C<sub>0-10</sub> 烷基)(C<sub>0-10</sub> 烷基)、-OC<sub>0-10</sub> 烷基、C<sub>3-10</sub> 环烷基、杂环烷基、芳基、N 杂环芳香基、O 杂环芳香基、S 杂环芳香基、-SO<sub>2</sub>(C<sub>0-10</sub> 烷基)、-SO(C<sub>0-10</sub> 烷基)、-SO<sub>2</sub>O(C<sub>0-10</sub> 烷基)、-SO<sub>2</sub>N(C<sub>0-10</sub> 烷基)(C<sub>0-10</sub> 烷基)、-SO<sub>2</sub>(C<sub>3-10</sub> 环烷基)、-SO<sub>2</sub>-芳基、-CON(C<sub>0-10</sub> 烷基)(C<sub>0-10</sub> 烷基)、-CO(C<sub>0-10</sub> 烷基)、-CO(C<sub>3-10</sub> 环烷基)、-CO(3-6 元杂环烷基)、-(C<sub>0-10</sub> 烷基)COO(C<sub>0-10</sub> 烷基)、-COO(C<sub>3-10</sub> 环烷基)、-COO(3-6 元杂环烷基)、烯基、炔基，所述杂环烷基中至少包含一个 N、O、S 作为环原子，其中，上述基团上的 H 可被以下基团取代：卤素、-CN、-NO<sub>2</sub>、-CF<sub>3</sub>、C<sub>1-3</sub> 直链烷基、-OC<sub>0-10</sub> 烷基、C<sub>3-6</sub> 环烷基、C<sub>3-6</sub> 杂环烷基、-N(C<sub>0-10</sub> 烷基)(C<sub>0-10</sub> 烷基)、-COO(C<sub>0-10</sub> 烷基)、-COO(C<sub>3-10</sub> 环烷基)、-COO(杂环烷基)、-CO(C<sub>0-10</sub> 烷基)、-OCO(C<sub>0-10</sub> 烷基)、-CON(C<sub>0-10</sub> 烷基)(C<sub>0-10</sub> 烷基)、-OCOO(C<sub>0-10</sub> 烷基)、苯基、N 杂环芳香基、O 杂环芳香基、S 杂环芳香基、烯基、炔基。

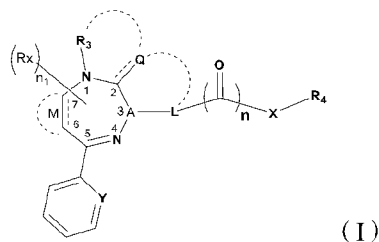
优选的，所述 Y 为 N。

式 I 中的“-----”表示单键或双键。

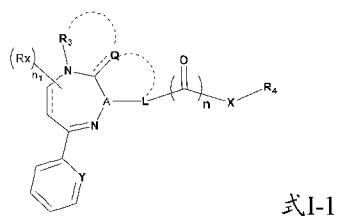
本发明中，M 与相邻碳成骈环指的是 M 与相邻碳成环并与母核结构的七元环稠合形成骈环。M 与相邻碳成环可以成单环或骈环。

当 Q 为 O 时，通过双键与母核连接。当 Q 为 S 时，通过单键与母核连接。当 Q 为 N 或  时，通过单键或双键与母核连接。

为了更好的表示 M 与相邻碳的位置，将式 I 化合物母核的原子编号如下：

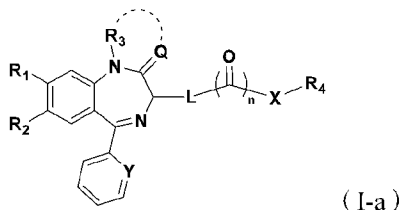


当 M 不存在时，式 I 化合物结构如下：



M与相邻碳成骈环指M与6位碳原子、7位碳原子共同成环,形成饱和/不饱和脂环、饱和/不饱和杂环、芳环或杂芳环。

优选的,所述化合物,及其药学上可接受的盐、立体异构体、前药、溶剂化物和氘代化合物,其结构式如下:



其中, Y选自N或-CF<sub>3</sub>;

R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>各自独立的选自-H、卤素、-NO<sub>2</sub>、-CN、-CF<sub>3</sub>、C<sub>2-8</sub>烯基、C<sub>2-8</sub>炔基、C<sub>1-10</sub>直链/支链烷基、-N(C<sub>0-10</sub>烷基)(C<sub>0-10</sub>烷基)、-OC<sub>0-10</sub>烷基、C<sub>3-10</sub>环烷基、N杂环烷基、O杂环烷基、S杂环烷基,或者R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>与R<sub>1</sub>和R<sub>2</sub>之间的C原子形成五元芳杂环、六元芳杂环或芳环,所述五元芳杂环选自:呋喃、噻吩、吡咯、吡唑、咪唑、噁唑、噻唑,所述六元芳杂环选自:吡啶、哒嗪、嘧啶、吡嗪。任选的,所述五元芳杂环、六元芳杂环或芳环上的H可被以下基团取代:卤素、-CN、-CF<sub>3</sub>、C<sub>1-10</sub>直链/支链烷基、-N(C<sub>0-10</sub>烷基)(C<sub>0-10</sub>烷基)、-OC<sub>0-10</sub>烷基、C<sub>3-10</sub>环烷基、N杂环烷基、O杂环烷基、S杂环烷基;可选的,所述芳环选自六元芳环;

Q选自O、S或N, R<sub>3</sub>选自-H、C<sub>1-5</sub>的直链/支链烷基,所述烷基上的H可被以下基团取代: -N(C<sub>0-10</sub>烷基)(C<sub>0-10</sub>烷基)、-OC<sub>0-10</sub>烷基、C<sub>3-10</sub>环烷基、3-8元杂环烷基、-COO(C<sub>0-10</sub>烷基),所述杂环烷基中至少包含一个N、O、S作为环原子;

当Q为N时, R<sub>3</sub>、Q与其之间的N原子和C原子形成至少有2个杂原子的五元芳杂环或六元芳杂环;可选的,所述五元芳杂环为咪唑基团;

L不存在,或L选自C<sub>2-8</sub>烯键或C<sub>1-8</sub>亚烷基,其中,上述基团上的H可被以下基团取代:卤素、-CN、-CF<sub>3</sub>、-OCH<sub>2</sub>F、-OCHF<sub>2</sub>、-OCF<sub>3</sub>、C<sub>1-10</sub>直链/支链烷基、-N(C<sub>0-10</sub>烷基)(C<sub>0-10</sub>烷基)、-OC<sub>0-10</sub>烷基、C<sub>3-10</sub>环烷基、-CO(C<sub>0-10</sub>烷基)、-COO(C<sub>0-10</sub>烷基);

当Q为N、A为N时, Q、A、L与其之间的原子形成五元或六元含氮杂环;

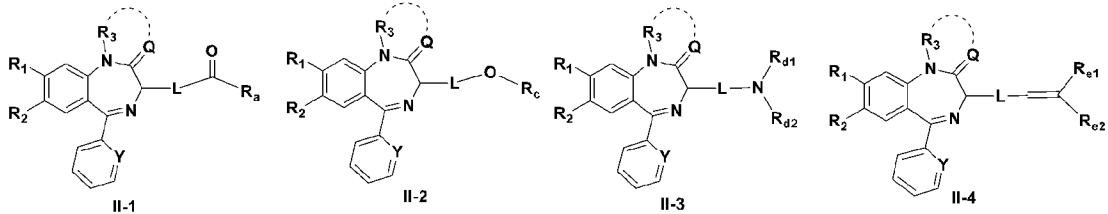
n为0或1,当n为0时,表示-CO-基团不存在;

X不存在,或者当n为1时, X为O, 当n为0时, X选自O、取代/非取代的N烷基、取代/非取代N杂环烷基;

R<sub>4</sub>选自-H、卤素、-CN、-CF<sub>3</sub>、-OCH<sub>2</sub>F、-OCHF<sub>2</sub>、-OCF<sub>3</sub>、C<sub>1-10</sub>直链/支链烷基、-N(C<sub>0-10</sub>烷基)(C<sub>0-10</sub>烷基)、-OC<sub>0-10</sub>烷基、C<sub>3-10</sub>环烷基、杂环烷基、芳基、N杂环芳香基、O杂环芳香基、S杂环芳香基、-SO<sub>2</sub>(C<sub>0-10</sub>烷基)、-SO(C<sub>0-10</sub>烷基)、-SO<sub>2</sub>O(C<sub>0-10</sub>烷基)、-SO<sub>2</sub>N(C<sub>0-10</sub>烷基)(C<sub>0-10</sub>烷基)、-SO<sub>2</sub>(C<sub>3-10</sub>环烷基)、-SO<sub>2</sub>-芳基、-CON(C<sub>0-10</sub>烷基)(C<sub>0-10</sub>烷基)、-CO(C<sub>0-10</sub>烷基)、-CO(C<sub>3-10</sub>环烷基)、-CO(3-6元杂环烷基)、-(C<sub>0-10</sub>烷基)COO(C<sub>0-10</sub>烷基)、-COO(C<sub>3-10</sub>环烷基)、-COO(3-6元杂环烷基)、烯基、炔基,所述杂环烷基中至少包含一个N、O、S作为环原子,其中,上述基团上的H可被以下基团取代:卤素、-CN、-NO<sub>2</sub>、-CF<sub>3</sub>、C<sub>1-3</sub>直链烷基、-OC<sub>0-10</sub>烷基、C<sub>3-6</sub>环烷基、C<sub>3-6</sub>杂环烷基、-N(C<sub>0-10</sub>烷基)(C<sub>0-10</sub>烷基)、-COO(C<sub>0-10</sub>烷基)、-COO(C<sub>3-10</sub>环烷基)、-COO(杂环烷基)、-CO(C<sub>0-10</sub>烷基)、-OCO(C<sub>0-10</sub>烷基)、-CON(C<sub>0-10</sub>烷基)(C<sub>0-10</sub>烷基)、

-OCOO(C<sub>0-10</sub> 烷基)、苯基、N 杂环芳香基、O 杂环芳香基、S 杂环芳香基、烯基、炔基。

优选的, 所述化合物, 及其药学上可接受的盐、立体异构体、前药、溶剂化物和氘代化合物, 其结构式如下:



其中, Y 选自 N 或 -CF<sub>3</sub>;

R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub> 各自独立的选自 -H、-F、-Cl、-Br、-NO<sub>2</sub>、-CN、-CF<sub>3</sub>、C<sub>2-4</sub> 烯基、C<sub>2-4</sub> 炔基、C<sub>1-10</sub> 直链/支链烷基、-N(C<sub>0-10</sub> 烷基)(C<sub>0-10</sub> 烷基)、-OC<sub>0-10</sub> 烷基、C<sub>3-10</sub> 环烷基、N 杂环烷基、O 杂环烷基、S 杂环烷基, 或者 R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub> 与 R<sub>1</sub> 和 R<sub>2</sub> 之间的 C 原子形成五元芳杂环, 六元芳杂环或苯环, 所述五元芳杂环选自: 咪喃、噻吩、吡咯、吡唑、咪唑、噁唑、噻唑, 所述六元芳杂环选自: 吡啶、哒嗪、嘧啶、吡嗪。任选的, 所述五元芳杂环、六元芳杂环或苯环上的 H 可被以下基团取代: 卤素、-CN、-CF<sub>3</sub>、C<sub>1-10</sub> 直链/支链烷基、-N(C<sub>0-10</sub> 烷基)(C<sub>0-10</sub> 烷基)、-OC<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>3-10</sub> 环烷基、N 杂环烷基、O 杂环烷基、S 杂环烷基;

Q 选自 O 或 N, R<sub>3</sub> 选自 -H、C<sub>1-5</sub> 的直链/支链烷基, 所述烷基上的 H 可被以下基团取代: -N(C<sub>0-10</sub> 烷基)(C<sub>0-10</sub> 烷基)、-OC<sub>0-10</sub> 烷基、C<sub>3-10</sub> 环烷基、3-8 元杂环烷基, 所述杂环烷基中至少包含一个 N、O、S 作为环原子;

当 Q 为 N 时, R<sub>3</sub>、Q 与其之间的 N 原子和 C 原子形成至少有 2 个杂原子的五元芳杂环或六元芳杂环;

L 不存在, 或 L 选自 C<sub>2-4</sub> 烯键或 C<sub>1-8</sub> 亚烷基, 其中, 上述基团上的 H 可被以下基团取代: 卤素、-CN、-CF<sub>3</sub>、-OCH<sub>2</sub>F、-OCHF<sub>2</sub>、-OCF<sub>3</sub>、C<sub>1-10</sub> 直链/支链烷基、-N(C<sub>0-10</sub> 烷基)(C<sub>0-10</sub> 烷基)、-OC<sub>0-10</sub> 烷基、3-10 元环烷基、-CO(C<sub>0-10</sub> 烷基)、-COO(C<sub>0-10</sub> 烷基);

R<sub>a</sub> 选自 -H、C<sub>1-10</sub> 直链/支链烷基、OR<sub>b</sub>, R<sub>b</sub> 选自 C<sub>1-10</sub> 直链/支链烷基、C<sub>3-10</sub> 环烷基、3-8 元杂环烷基、芳基、杂芳基, 其中, 上述基团上的 H 可被以下基团取代: 卤素、-CN、-CH<sub>3</sub>、-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、-OC<sub>1-5</sub>、C<sub>3-6</sub> 环烷基、3-6 元杂环烷基、-CO(C<sub>0-10</sub> 烷基)、-OCO(C<sub>0-10</sub> 烷基)、乙烯基、丙二烯基、乙炔基, 进一步的, 上述烷基部分可被 -CN、-OCH<sub>2</sub>F、-OCHF<sub>2</sub>、-OCF<sub>3</sub>、-OC<sub>0-10</sub> 烷基、C<sub>3-4</sub> 环烷基取代;

R<sub>c</sub> 选自 -H、-C<sub>1-10</sub> 直链/支链烷基、-C<sub>3-10</sub> 环烷基、-CH<sub>2</sub>CO(C<sub>0-10</sub> 烷基)、-CH<sub>2</sub>COO(C<sub>0-6</sub> 烷基)、-CH<sub>2</sub>COO(C<sub>3-6</sub> 环烷基)、-CH<sub>2</sub>COO(C<sub>3-6</sub> 杂环烷基)、-CH<sub>2</sub>CON(C<sub>0-10</sub> 烷基)(C<sub>0-10</sub> 烷基)、苄基、芳基, 上述基团上的 H 可被以下基团取代: -F、-Cl、-CN、-NO<sub>2</sub>、C<sub>1-10</sub> 直链/支链烷基、3-6 元杂环烷基、-OC<sub>1-5</sub> 烷基、-N(C<sub>1-3</sub> 烷基)(C<sub>1-3</sub> 烷基)、C<sub>2-8</sub> 烯基、咪唑基、噁唑基、噻唑基、吡啶基、嘧啶基; 或者 R<sub>c</sub> 选自

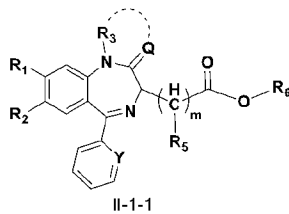


环烷基)、-O(C<sub>3-6</sub> 杂环烷基)、C<sub>3-10</sub> 环烷基、3-6 元杂环烷基、-N(C<sub>0-10</sub> 烷基)(C<sub>0-10</sub> 烷基)、烯基、炔基、芳基、杂芳基, 上述基团上的 H 可被卤素、-CN、-CH<sub>3</sub>、-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、-OCH<sub>3</sub>、-N(C<sub>1-3</sub> 烷基)(C<sub>1-3</sub> 烷基)、-C<sub>3-10</sub> 环烷基、3-6 元杂环烷基、乙烯基取代, 上述烷基部分可被 -CN、-OCF<sub>3</sub>、-OC<sub>0-10</sub> 烷基、C<sub>3-4</sub> 环烷基取代;

$R_{d1}$  和  $R_{d2}$  各自独立选自 H、 $C_{1-10}$  直链/支链烷基、 $-COO(C_{0-10}$  烷基)、 $-CO(C_{0-10}$  烷基)、3-6 元环烷基、3-6 元杂环烷基、芳基, 或者  $R_{d1}$  和  $R_{d2}$  与其之间的 N 原子形成 3-6 元杂环烷基, 上述基团上的 H 可被以下基团取代: 卤素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $C_{1-3}$  直链/支链烷基、 $-OC_{1-3}$  烷基、 $C_{3-6}$  环烷基、 $-(C_{0-10}$  烷基) $COO(C_{0-10}$  烷基)、 $-CO(C_{0-10}$  烷基)、芳基、 $-N(C_{1-3}$  烷基)( $C_{1-3}$  烷基), 上述烷基部分可被  $-CN$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OC_{0-10}$ 、 $-CO(C_{0-10}$  烷基)、 $C_{3-4}$  环烷基、芳基取代;

$R_{e1}$  和  $R_{e2}$  各自独立选自 H、 $C_{1-3}$  直链/支链烷基。

在本发明的一种具体实施方式中, 所述化合物, 及其药学上可接受的盐、立体异构体、前药、溶剂化物和氘代化合物, 其具有如下结构式:



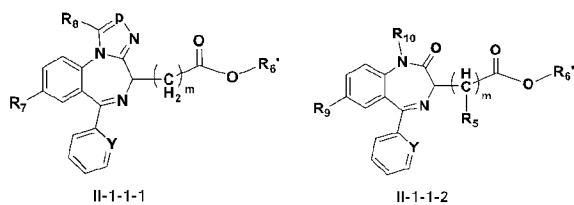
其中, Y、Q、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$  基团取代如上所示。

m 为 0-4 之间的整数;

$R_5$  选自 -H、卤素、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-CO(C_{0-10}$  烷基)、 $-COO(C_{0-10}$  烷基);

$R_6$  选自 -H、 $C_{1-10}$  直链/支链烷基、 $C_{3-10}$  环烷基、3-6 元杂环烷基、芳基, 其中, 上述基团上的 H 可被以下基团取代: 卤素、 $-CN$ 、 $-CH_3$ 、 $-C_2H_5$ 、 $-OCH_3$ 、 $C_{3-6}$  环烷基、3-6 元杂环烷基、 $-CO(C_{0-10}$  烷基)、 $-OCO(C_{0-10}$  烷基)、乙烯基、丙二烯基、乙炔基, 进一步的, 所述烷基部分可被  $-CN$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OC_{0-10}$  烷基、 $C_{3-4}$  环烷基取代。

进一步的, 所述化合物, 及其药学上可接受的盐、立体异构体、前药、溶剂化物和氘代化合物具有如下结构式:



其中, Y 选自 N 或 -CF; P 为 N 或 CH;

m 为 0-4 之间的整数;

$R_7$  选自 -H、-F、-Cl、-Br、-I、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、烯基、炔基、 $-CF_3$ 、 $C_{1-10}$  直链/支链烷基、 $-N(C_{0-10}$  烷基)( $C_{0-10}$  烷基)、 $-OC_{0-10}$  烷基、 $C_{3-10}$  环烷基、N 杂环烷基、O 杂环烷基、S 杂环烷基;

$R_8$  选自 -H、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $C_{1-4}$  直链/支链烷基、 $C_{3-10}$  元环烷基;

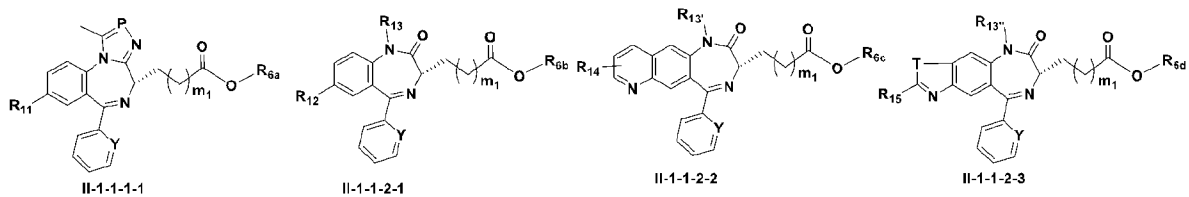
$R_9$  选自 -H、-F、-Cl、-Br、-I、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、烯基、炔基、 $-CF_3$ 、 $C_{1-10}$  直链/支链烷基、 $-N(C_{0-10}$  烷基)( $C_{0-10}$  烷基)、 $-OC_{0-10}$  烷基、 $C_{3-10}$  环烷基、N 杂环烷基、O 杂环烷基、S 杂环烷基;

$R_{10}$  选自 -H、 $C_{1-3}$  的直链/支链烷基, 所述烷基上的 H 可被  $-N(C_{1-3}$  烷基)( $C_{1-3}$  烷基)、五元或六元 N 杂环烷基取代;

$R_5$  选自 -H、卤素、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-CO(C_{0-10}$  烷基)、 $-COO(C_{0-10}$  烷基);

$R_6$ 和 $R_6'$ 各自独立的选自-H、 $C_{1-10}$ 直链/支链烷基、 $C_{3-10}$ 环烷基、3-6元杂环烷基、芳基,其中,上述基团上的H可被以下基团取代:卤素、-CN、-CH<sub>3</sub>、-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、-OCH<sub>3</sub>、 $C_{3-6}$ 环烷基、3-6元杂环烷基、-CO( $C_{0-10}$ 烷基)、-OCO( $C_{0-10}$ 烷基)、乙烯基、丙二烯基、乙炔基,进一步的,所述烷基部分可被-CN、-OCH<sub>2</sub>F、-OCHF<sub>2</sub>、-OCF<sub>3</sub>、-OC<sub>0-10</sub>烷基、 $C_{3-4}$ 环烷基取代。

更进一步的,所述化合物,及其药学上可接受的盐、立体异构体、前药、溶剂化物和氘代化合物,其具有如下结构式:



其中, Y 选自 N 或 -CF, P 为 N 或 CH;

$m_1$  为 0-2 之间的整数;

$R_{11}$  选自 -F、-Cl、-Br、-I、-NO<sub>2</sub>、乙炔基、-CF<sub>3</sub>、 $C_{1-10}$ 直链/支链烷基、-N( $C_{0-10}$ 烷基)( $C_{0-10}$ 烷基)、-OC<sub>0-10</sub>烷基、 $C_{3-10}$ 环烷基、N 杂环烷基、O 杂环烷基、S 杂环烷基;

$R_{6a}$  选自  $R_{6a1}$  选自 -H、-CN、-CH<sub>3</sub>、-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、乙烯基、丙二烯基、乙炔基;  $R_{6a2}$  选自乙烯基、乙炔基、-COCH<sub>3</sub>、-COC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、3-4 元环氧烷基;  $R_{6a3}$  选自 -CH<sub>3</sub>、-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、-OCH<sub>3</sub>、-OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>。

$R_{12}$  选自 -F、-Cl、-Br、-I、-NO<sub>2</sub>、乙炔基、-CF<sub>3</sub>;

$R_{13}$ 、 $R_{13}'$ 、 $R_{13}''$ 各自独立的选自-H、 $C_{1-3}$ 直链/支链烷基,所述烷基上的H可被-N( $C_{1-3}$ 烷基)( $C_{1-3}$ 烷基)、五元或六元N杂环烷基取代;

$R_{6b}$  选自 -H、-CH<sub>3</sub>、-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、丙基、异丙基、丁基、叔丁基、3-4 元饱和环 O 烷基,上述基团上的H可被以下基团取代: -F、-Cl、-CN、-CH<sub>3</sub>、-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、-OCH<sub>3</sub>、 $C_{3-4}$ 环烷基、3-6 元杂环烷基、-CO( $C_{1-3}$ 烷基)、-OCO( $C_{1-3}$ 烷基)、乙烯基、乙炔基,进一步的,所述烷基部分可被-OCH<sub>3</sub>、-OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>取代。

$R_{14}$  选自 -H、卤素、-NO<sub>2</sub>、-CN、-CF<sub>3</sub>、 $C_{1-10}$ 直链/支链烷基、-N( $C_{0-10}$ 烷基)( $C_{0-10}$ 烷基)、-OC<sub>0-10</sub>烷基、 $C_{3-10}$ 环烷基;

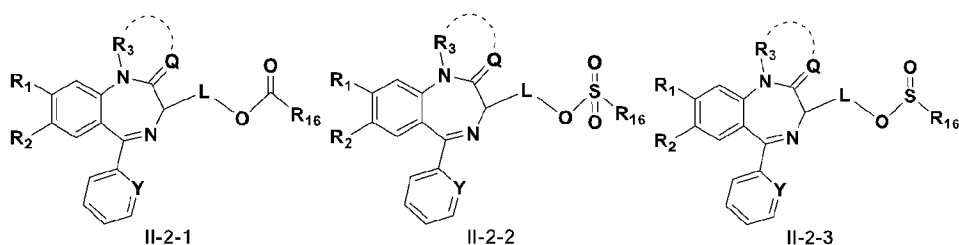
$R_{6c}$  选自 -H、 $C_{1-5}$ 直链/支链烷基、-OC<sub>0-5</sub>烷基、 $C_{3-6}$ 环烷基、-O 杂环烷基,上述基团上的H可被以下基团取代: -F、-Cl、-CN、-CH<sub>3</sub>、-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、-OCH<sub>3</sub>、 $C_{3-4}$ 环烷基、乙烯基、乙炔基。

T 为 C、N、O 或 S;

$R_{15}$  选自 -H、卤素、-NO<sub>2</sub>、-CN、-CF<sub>3</sub>、 $C_{1-10}$ 直链/支链烷基、-N( $C_{0-10}$ 烷基)( $C_{0-10}$ 烷基)、-OC<sub>0-10</sub>烷基、 $C_{3-10}$ 环烷基;

$R_{6d}$  选自 -H、 $C_{1-5}$ 直链/支链烷基、-OC<sub>0-5</sub>烷基、 $C_{3-6}$ 环烷基、-O 杂环烷基,上述基团上的H可被以下基团取代: -F、-Cl、-CN、-CH<sub>3</sub>、-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、-OCH<sub>3</sub>、 $C_{3-4}$ 环烷基、乙烯基、乙炔基。

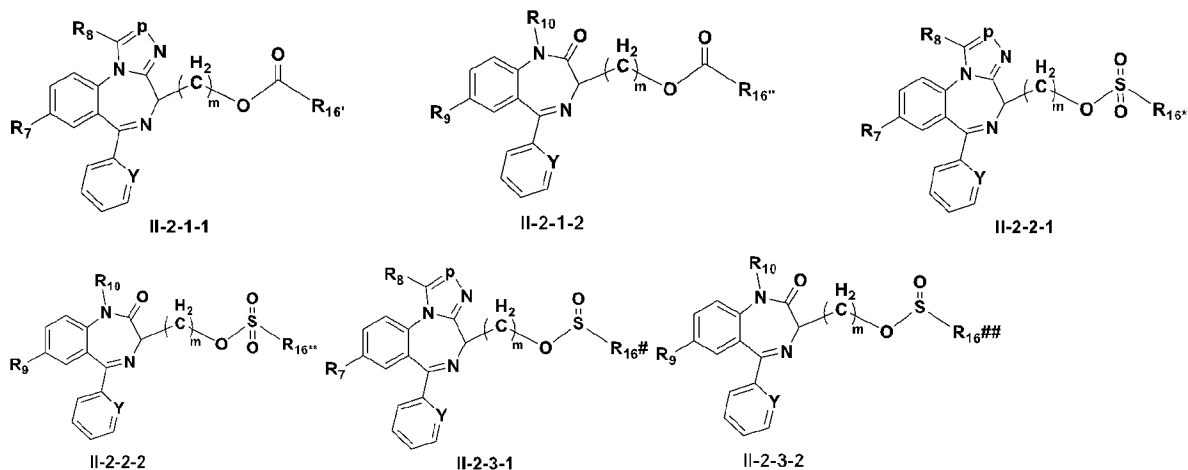
在本发明的一种具体实施方式中,所述化合物,及其药学上可接受的盐、立体异构体、前药、溶剂化物和氘代化合物,其具有如下结构式:



其中, Y、Q、L、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>基团取代如上所示。

R<sub>16</sub>选自C<sub>1-10</sub>直链/支链烷基、-OC<sub>0-5</sub>烷基、-O(C<sub>3-4</sub>环烷基)、-O(C<sub>3-4</sub>杂环烷基)、-C<sub>3-10</sub>环烷基、3-6元杂环烷基、-N(C<sub>0-10</sub>烷基)(C<sub>0-10</sub>烷基)、乙烯基、乙炔基、芳基、吡啶基、咪唑基,上述基团上的H可被卤素、-CN、-CH<sub>3</sub>、-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、-OCH<sub>3</sub>、-N(C<sub>1-3</sub>烷基)(C<sub>1-3</sub>烷基)、-C<sub>3-10</sub>环烷基、3-6元杂环烷基、乙烯基取代,上述烷基部分可被-CN、-OCF<sub>3</sub>、-OC<sub>0-10</sub>烷基、C<sub>3-4</sub>环烷基取代。

进一步的,所述化合物,及其药学上可接受的盐、立体异构体、前药、溶剂化物和氘代化合物,其具有如下结构式:



其中, Y选自N或-CF<sub>3</sub>; P为N或CH<sub>3</sub>;

m为0-4之间的整数;

R<sub>7</sub>选自-H、-F、-Cl、-Br、-I、-NO<sub>2</sub>、-CN、烯基、炔基、-CF<sub>3</sub>、C<sub>1-10</sub>直链/支链烷基、-N(C<sub>0-10</sub>烷基)(C<sub>0-10</sub>烷基)、-OC<sub>0-10</sub>烷基、C<sub>3-10</sub>环烷基、N杂环烷基、O杂环烷基、S杂环烷基;

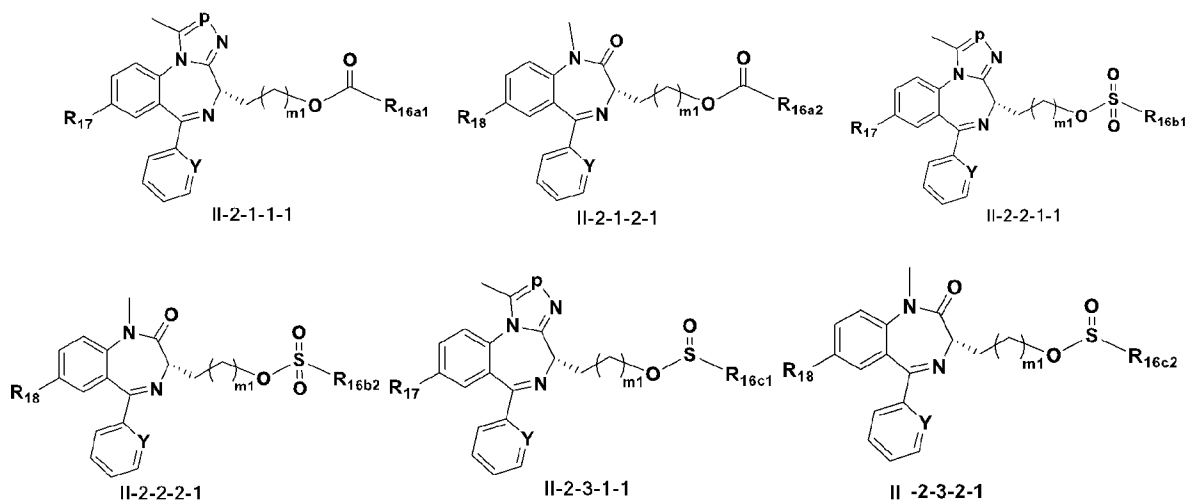
R<sub>8</sub>选自-H、-CN、-CF<sub>3</sub>、C<sub>1-4</sub>直链/支链烷基、C<sub>3-10</sub>元环烷基;

R<sub>9</sub>选自-H、-F、-Cl、-Br、-I、-NO<sub>2</sub>、-CN、烯基、炔基、-CF<sub>3</sub>、C<sub>1-10</sub>直链/支链烷基、-N(C<sub>0-10</sub>烷基)(C<sub>0-10</sub>烷基)、-OC<sub>0-10</sub>烷基、C<sub>3-10</sub>环烷基、N杂环烷基、O杂环烷基、S杂环烷基;

R<sub>10</sub>选自-H、C<sub>1-3</sub>的直链/支链烷基,所述烷基上的H可被-N(C<sub>1-3</sub>烷基)(C<sub>1-3</sub>烷基)、五元或六元N杂环烷基取代。

R<sub>16'</sub>、R<sub>16''</sub>、R<sub>16\*</sub>、R<sub>16\*\*</sub>、R<sub>16#</sub>和R<sub>16##</sub>各自独立的选自C<sub>1-10</sub>直链/支链烷基、-OC<sub>0-5</sub>烷基、-O(C<sub>3-4</sub>环烷基)、-O(C<sub>3-4</sub>杂环烷基)、C<sub>3-10</sub>环烷基、3-6元杂环烷基、-N(C<sub>0-10</sub>烷基)(C<sub>0-10</sub>烷基)、乙烯基、乙炔基、芳基、吡啶基、咪唑基,上述基团上的H可被卤素、-CN、-CH<sub>3</sub>、-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、-OCH<sub>3</sub>、-N(C<sub>1-3</sub>烷基)(C<sub>1-3</sub>烷基)、-C<sub>3-10</sub>环烷基、3-6元杂环烷基、乙烯基取代,上述烷基部分可被-CN、-OCF<sub>3</sub>、-OC<sub>0-10</sub>烷基、C<sub>3-4</sub>环烷基取代。

更进一步的, 所述化合物, 及其药学上可接受的盐、立体异构体、酯、前药、溶剂化物和氘代化合物, 其具有如下结构式:



其中, Y 选自 N 或 -CF<sub>3</sub>;

m<sub>1</sub> 为 0-2 之间的整数;

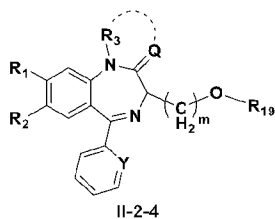
R<sub>17</sub> 和 R<sub>18</sub> 独立的选自 -F、-Cl、-Br、-I、-NO<sub>2</sub>、乙炔基、-CF<sub>3</sub>;

R<sub>16a1</sub> 和 R<sub>16a2</sub> 各自独立的选自 C<sub>1-5</sub> 直链/支链烷基、-OC<sub>1-3</sub> 烷基、-O(C<sub>3-4</sub> 环烷基)、-O(C<sub>3-4</sub> 杂环烷基)、C<sub>3-6</sub> 环烷基、3-6 元 N 杂环烷基、3-6 元 O 杂环烷基、-N(C<sub>0-10</sub> 烷基)(C<sub>0-10</sub> 烷基)、乙烯基、乙炔基、芳基、吡啶基、咪唑基, 上述基团上的 H 可被卤素、-CN、-CH<sub>3</sub>、-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、-OCH<sub>3</sub>、-N(C<sub>1-3</sub> 烷基)(C<sub>1-3</sub> 烷基)、乙烯基取代。

R<sub>16b1</sub> 和 R<sub>16b2</sub> 各自独立的选自 C<sub>1-5</sub> 直链/支链烷基、-OC<sub>1-3</sub> 烷基、C<sub>3-6</sub> 环烷基、芳基、-N(C<sub>1-3</sub> 烷基)(C<sub>1-3</sub> 烷基), 上述基团上的 H 可被卤素、-CN、-CH<sub>3</sub>、-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、-OCH<sub>3</sub> 取代。

R<sub>16c1</sub> 和 R<sub>16c2</sub> 各自独立的选自 C<sub>1-5</sub> 直链/支链烷基、-OC<sub>1-3</sub> 烷基、C<sub>3-6</sub> 环烷基、芳基。

在本发明的一种具体实施方式中, 所述化合物, 及其药学上可接受的盐、立体异构体、前药、溶剂化物和氘代化合物, 其具有如下结构式:



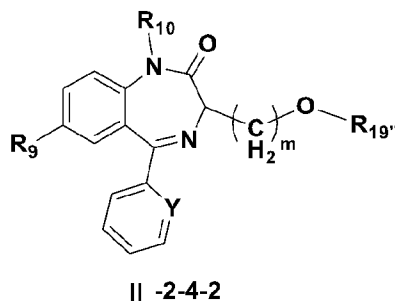
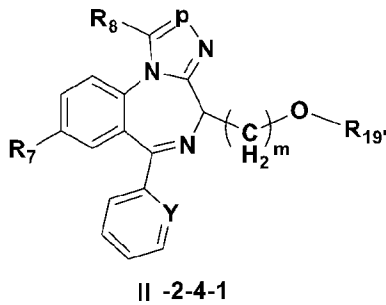
其中, Y、Q、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub> 基团取代如上所示。

m 为 0-4 之间的整数;

R<sub>19</sub> 选自 -H、-C<sub>1-10</sub> 直链/支链烷基、-C<sub>3-10</sub> 环烷基、-CH<sub>2</sub>CO(C<sub>1-5</sub> 烷基)、-CH<sub>2</sub>COO(C<sub>1-5</sub> 烷基)、-CH<sub>2</sub>COO(C<sub>3-6</sub> 环烷基)、-CH<sub>2</sub>COO(C<sub>3-6</sub> 杂环烷基)、-CH<sub>2</sub>CON(C<sub>1-3</sub> 烷基)(C<sub>1-3</sub> 烷基)、苄基、芳基, 上述基团上的 H 可被以下基团取代: -F、-Cl、-CN、-NO<sub>2</sub>、-CH<sub>3</sub>、-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>、3-6 元杂环烷基、-OC<sub>1-3</sub> 烷基、-N(C<sub>1-3</sub> 烷基)(C<sub>1-3</sub> 烷基)、乙烯基、咪唑基、噁唑基、噻唑基、吡啶基。

进一步的, 所述化合物, 及其药学上可接受的盐、立体异构体、前药、溶剂化物和氘代化合物, 其

具有如下结构式:



其中, Y 选自 N 或 -CF; P 为 N 或 CH;

m 为 0-4 之间的整数;

R<sub>7</sub> 选自 -H、-F、-Cl、-Br、-I、-NO<sub>2</sub>、-CN、烯基、炔基、-CF<sub>3</sub>、C<sub>1-10</sub> 直链/支链烷基、-N(C<sub>0-10</sub> 烷基)(C<sub>0-10</sub> 烷基)、-OC<sub>0-10</sub> 烷基、C<sub>3-10</sub> 环烷基、N 杂环烷基、O 杂环烷基、S 杂环烷基;

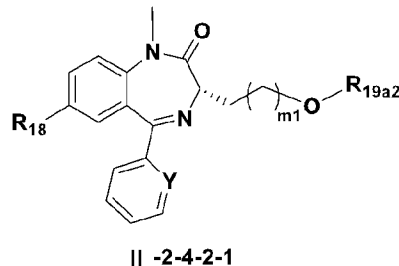
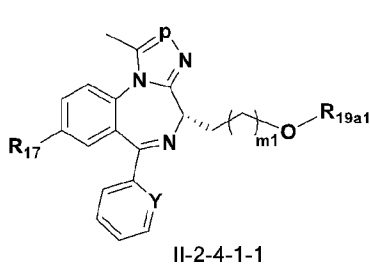
R<sub>8</sub> 选自 -H、-CN、-CF<sub>3</sub>、C<sub>1-4</sub> 直链/支链烷基、C<sub>3-10</sub> 元环烷基;

R<sub>9</sub> 选自 -H、-F、-Cl、-Br、-I、-NO<sub>2</sub>、-CN、烯基、炔基、-CF<sub>3</sub>、C<sub>1-10</sub> 直链/支链烷基、-N(C<sub>0-10</sub> 烷基)(C<sub>0-10</sub> 烷基)、-OC<sub>0-10</sub> 烷基、C<sub>3-10</sub> 环烷基、N 杂环烷基、O 杂环烷基、S 杂环烷基;

R<sub>10</sub> 选自 -H、C<sub>1-3</sub> 的直链/支链烷基, 所述烷基上的 H 可被 -N(C<sub>1-3</sub> 烷基)(C<sub>1-3</sub> 烷基)、五元或六元 N 杂环烷基取代。

R<sub>19</sub> 和 R<sub>19''</sub> 各自独立的选自 -H、-C<sub>1-10</sub> 直链/支链烷基、-C<sub>3-10</sub> 环烷基、-CH<sub>2</sub>CO(C<sub>1-5</sub> 烷基)、-CH<sub>2</sub>COO(C<sub>1-5</sub> 烷基)、-CH<sub>2</sub>COO(C<sub>3-6</sub> 环烷基)、-CH<sub>2</sub>COO(C<sub>3-6</sub> 杂环烷基)、-CH<sub>2</sub>CON(C<sub>1-3</sub> 烷基)(C<sub>1-3</sub> 烷基)、苄基、芳基, 上述基团上的 H 可被以下基团取代: -F、-Cl、-CN、-NO<sub>2</sub>、-CH<sub>3</sub>、-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>、3-6 元杂环烷基、-OC<sub>1-3</sub> 烷基、-N(C<sub>1-3</sub> 烷基)(C<sub>1-3</sub> 烷基)、乙烯基、咪唑基、噁唑基、噻唑基、吡啶基。

进一步的, 所述化合物, 及其药学上可接受的盐、立体异构体、前药、溶剂化物和氘代化合物, 其具有如下结构式:



其中, Y 选自 N 或 -CF; P 为 N 或 CH;

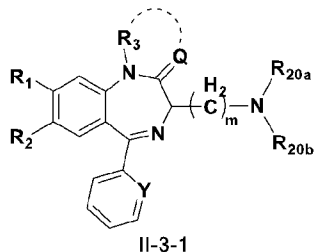
m<sub>1</sub> 为 0-2 之间的整数;

R<sub>17</sub> 和 R<sub>18</sub> 独立的选自 -F、-Cl、-Br、-I、-NO<sub>2</sub>、乙炔基、-CF<sub>3</sub>;

R<sub>19a1</sub> 和 R<sub>19a2</sub> 各自独立的选自 -H、C<sub>1-3</sub> 直链/支链烷基、C<sub>3-6</sub> 环烷基、-CH<sub>2</sub>CO(C<sub>1-3</sub> 烷基)、-CH<sub>2</sub>COO(C<sub>1-3</sub> 烷基)、-CH<sub>2</sub>COO(C<sub>3-6</sub> 杂环烷基)、-CH<sub>2</sub>CON(C<sub>1-3</sub> 烷基)(C<sub>1-3</sub> 烷基)、苄基、芳基, 上述基团上的 H 可被以下基团取代: -F、-Cl、-CN、-NO<sub>2</sub>、-CH<sub>3</sub>、-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>、-OC<sub>1-3</sub> 烷基、-N(C<sub>1-3</sub> 烷基)(C<sub>1-3</sub> 烷基)、乙烯基、咪唑基、噁唑基、噻唑基、吡啶基。

在本发明的一种具体实施方式中, 所述化合物, 及其药学上可接受的盐、立体异构体、酯、前药、

溶剂化物和氙代化合物，其具有如下结构式：

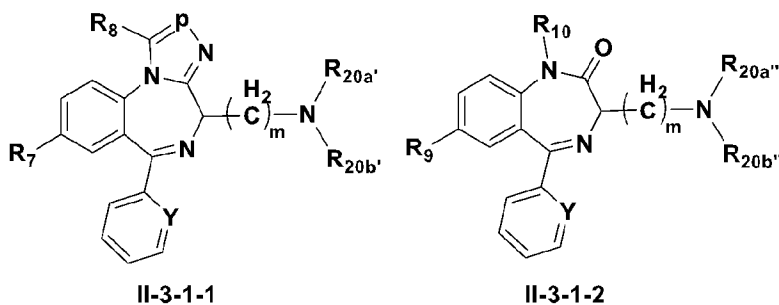


其中，Y、Q、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>基团取代如上所示。

m 为 0-4 之间的整数；

R<sub>20a</sub> 和 R<sub>20b</sub> 各自独立选自 H、C<sub>1-10</sub> 直链/支链烷基、-COO(C<sub>0-10</sub> 烷基)、-CO(C<sub>0-10</sub> 烷基)、C<sub>3-5</sub> 环烷基、3-6 元杂环烷基、芳基，或者 R<sub>d1</sub> 和 R<sub>d2</sub> 与其之间的 N 原子形成 3-6 元 N 杂环烷基，上述基团上的 H 可被以下基团取代：-F、-Cl、-CN、-NO<sub>2</sub>、-CH<sub>3</sub>、-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、-OC<sub>1-3</sub> 烷基、C<sub>3-6</sub> 环烷基、-(C<sub>0-3</sub> 烷基)COO(C<sub>0-5</sub> 烷基)、-CO(C<sub>0-5</sub> 烷基)、-N(C<sub>1-3</sub> 烷基)(C<sub>1-3</sub> 烷基)、芳基，上述烷基部分可被-CN、-OCF<sub>3</sub>、-OC<sub>0-3</sub> 烷基、-CO(C<sub>0-5</sub> 烷基)、C<sub>3-4</sub> 环烷基、芳基取代。

进一步的，所述化合物，及其药学上可接受的盐、立体异构体、酯、前药、溶剂化物和氙代化合物，其具有如下结构式：



其中，Y 选自 N 或 -CF；P 为 N 或 CH；

m 为 0-4 之间的整数；

R<sub>7</sub> 选自 -H、-F、-Cl、-Br、-I、-NO<sub>2</sub>、-CN、烯基、炔基、-CF<sub>3</sub>；

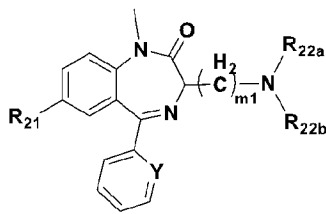
R<sub>8</sub> 选自 -H、-CN、-CF<sub>3</sub>、C<sub>1-4</sub> 直链/支链烷基、C<sub>3-10</sub> 元环烷基；

R<sub>9</sub> 选自 -H、-F、-Cl、-Br、-I、-NO<sub>2</sub>、-CN、烯基、炔基、-CF<sub>3</sub>；

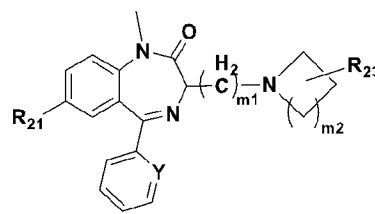
R<sub>10</sub> 选自 -H、C<sub>1-3</sub> 的直链/支链烷基，所述烷基上的 H 可被-N(C<sub>1-3</sub> 烷基)(C<sub>1-3</sub> 烷基)、五元或六元 N 杂环烷基取代。

R<sub>20a'</sub>、R<sub>20a''</sub>、R<sub>20b'</sub> 和 R<sub>20b''</sub> 各自独立选自 H、C<sub>1-10</sub> 直链/支链烷基、-COO(C<sub>0-10</sub> 烷基)、-CO(C<sub>0-10</sub> 烷基)、C<sub>3-5</sub> 环烷基、3-6 元杂环烷基、芳基，或者 R<sub>d1</sub> 和 R<sub>d2</sub> 与其之间的 N 原子形成 3-6 元 N 杂环烷基，上述基团上的 H 可被以下基团取代：-F、-Cl、-CN、-NO<sub>2</sub>、-CH<sub>3</sub>、-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、-OC<sub>1-3</sub> 烷基、C<sub>3-6</sub> 环烷基、-(C<sub>0-3</sub> 烷基)COO(C<sub>0-5</sub> 烷基)、-CO(C<sub>0-5</sub> 烷基)、-N(C<sub>1-3</sub> 烷基)(C<sub>1-3</sub> 烷基)、芳基，上述烷基部分可被-CN、-OCF<sub>3</sub>、-OC<sub>0-3</sub> 烷基、-CO(C<sub>0-5</sub> 烷基)、C<sub>3-4</sub> 环烷基、芳基取代。

进一步的，所述化合物，及其药学上可接受的盐、立体异构体、酯、前药、溶剂化物和氙代化合物，其具有如下结构式：



II-3-1-2-1



II-3-1-2-2

其中, Y 选自 N 或 -CF<sub>3</sub>;

m<sub>1</sub> 为 0-2 之间的整数;

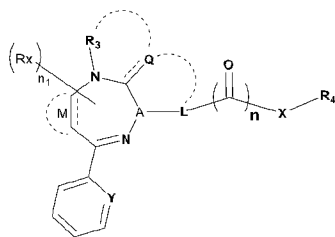
R<sub>21</sub> 选自 -F、-Cl、-Br、-I、-NO<sub>2</sub>、乙炔基、-CF<sub>3</sub>;

R<sub>22a</sub> 和 R<sub>22b</sub> 各自独立选自 -H、C<sub>1-3</sub> 直链/支链烷基、-COO(C<sub>1-3</sub> 烷基)、-CO(C<sub>1-3</sub> 烷基)、C<sub>3-5</sub> 环烷基、3-6 元杂环烷基、芳基, 上述基团上的 H 可被以下基团取代: -F、-Cl、-CN、-NO<sub>2</sub>、-CH<sub>3</sub>、-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、-OCH<sub>3</sub>、-(C<sub>0-3</sub> 烷基)COO(C<sub>1-3</sub> 烷基)。

m<sub>2</sub> 为 1-3 之间的整数;

R<sub>23</sub> 选自 -H、C<sub>1-3</sub> 直链/支链烷基、-COO(C<sub>1-3</sub> 烷基)、-CO(C<sub>1-3</sub> 烷基)、C<sub>3-5</sub> 环烷基、3-6 元杂环烷基、-N(C<sub>0-3</sub> 烷基)(C<sub>0-3</sub> 烷基)、芳基, 上述基团上的 H 可被以下基团取代: -F、-Cl、-CN、-NO<sub>2</sub>、-CH<sub>3</sub>、-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、-OC<sub>1-3</sub> 烷基、C<sub>3-6</sub> 环烷基、-(C<sub>0-3</sub> 烷基)COO(C<sub>0-5</sub> 烷基)、-CO(C<sub>0-5</sub> 烷基)、芳基。

优选的, 所述化合物, 及其药学上可接受的盐、立体异构体、前药、溶剂化物和氘代化合物, 其结构式如下:



(I-b)

其中, Y 选自 N 或 -CF<sub>3</sub>;

M 不存在, 或与相邻碳成骈环, 共同形成饱和/不饱和脂环、饱和/不饱和杂环、芳环或杂芳环;

当 M 不存在时, R<sub>x</sub> 为 -H、卤素、-NO<sub>2</sub>、-CN、-CF<sub>3</sub>、C<sub>2-8</sub> 烯基、C<sub>2-8</sub> 炔基、C<sub>1-10</sub> 直链/支链烷基、-N(C<sub>0-10</sub> 烷基)(C<sub>0-10</sub> 烷基)、-OC<sub>0-10</sub> 烷基、C<sub>3-10</sub> 环烷基、N 杂环烷基、O 杂环烷基、S 杂环烷基; 优选的, R<sub>x</sub> 为 -H、卤素、-NO<sub>2</sub>、-CN、-CF<sub>3</sub>、C<sub>2-3</sub> 烯基、C<sub>2-3</sub> 炔基、C<sub>1-6</sub> 直链/支链烷基、-N(C<sub>0-6</sub> 烷基)(C<sub>0-6</sub> 烷基)、-OC<sub>0-6</sub> 烷基、C<sub>3-6</sub> 环烷基、N 杂环烷基、O 杂环烷基、S 杂环烷基; 更优选的, R<sub>x</sub> 为 -H、卤素、-NO<sub>2</sub>、-CN、-CF<sub>3</sub>、C<sub>2-3</sub> 烯基、C<sub>2-3</sub> 炔基、C<sub>1-3</sub> 直链/支链烷基、-N(C<sub>0-3</sub> 烷基)(C<sub>0-3</sub> 烷基)、-OC<sub>0-3</sub> 烷基、C<sub>3-6</sub> 环烷基、N 杂环烷基、O 杂环烷基、S 杂环烷基; 当 M 与相邻碳成骈环时, R<sub>x</sub> 不存在;

n<sub>1</sub> 为 0、1 或 2;

上述饱和/不饱和脂环、饱和/不饱和杂环、芳环或杂芳环上的 H 可被以下基团取代: 卤素、-NO<sub>2</sub>、-CN、-CF<sub>3</sub>、C<sub>2-8</sub> 烯基、C<sub>2-8</sub> 炔基、C<sub>1-10</sub> 直链/支链烷基、-N(C<sub>0-10</sub> 烷基)(C<sub>0-10</sub> 烷基)、-OC<sub>0-10</sub> 烷基、C<sub>3-10</sub> 环烷基、N 杂环烷基、O 杂环烷基、S 杂环烷基、-NHCO(C<sub>0-10</sub> 烷基); 优选的, 上述饱和/不饱和脂环、饱和/不饱和杂环、芳环或杂芳环上的 H 可被以下基团取代: 卤素、-NO<sub>2</sub>、-CN、-CF<sub>3</sub>、C<sub>2-6</sub> 烯基、C<sub>2-6</sub> 炔基、C<sub>1-6</sub> 直链/支链烷基、-N(C<sub>0-6</sub> 烷基)(C<sub>0-6</sub> 烷基)、-OC<sub>0-6</sub> 烷基、C<sub>3-6</sub> 环烷基、N 杂环烷基、O 杂环烷基。

基、S 杂环烷基、-NHCO(C<sub>0-10</sub> 烷基); 进一步优选的, 上述饱和/不饱和脂环、饱和/不饱和杂环、芳环或杂芳环上的 H 可被以下基团取代: 卤素、-NO<sub>2</sub>、-CN、-CF<sub>3</sub>、C<sub>2-3</sub> 烯基、C<sub>2-3</sub> 炔基、C<sub>1-3</sub> 直链/支链烷基、-N(C<sub>0-3</sub> 烷基)(C<sub>0-3</sub> 烷基)、-OC<sub>0-3</sub> 烷基、C<sub>3-6</sub> 环烷基、N 杂环烷基、O 杂环烷基、S 杂环烷基、-NHCO(C<sub>0-10</sub> 烷基);

Q 选自 O、S-R<sub>xx</sub>、N 或  $\text{N}=\text{O}$ , R<sub>3</sub> 选自 -H、C<sub>1-5</sub> 的直链/支链烷基, 所述烷基上的 H 可被以下基团取代: -N(C<sub>0-10</sub> 烷基)(C<sub>0-10</sub> 烷基)、-OC<sub>0-10</sub> 烷基、C<sub>3-10</sub> 环烷基、3-8 元杂环烷基、-COO(C<sub>0-10</sub> 烷基); 优选的, 所述烷基上的 H 可被以下基团取代: -N(C<sub>1-6</sub> 烷基)(C<sub>1-6</sub> 烷基)、-OC<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>3-6</sub> 环烷基、3-6 元杂环烷基、-COO(C<sub>1-6</sub> 烷基); 所述杂环烷基中至少包含一个 N、O、S 作为环原子;

R<sub>xx</sub> 选自 H、C<sub>1-5</sub> 的直链/支链烷基, 优选为 H 或甲基; 所述烷基上的 H 可被以下基团取代: 卤素、硝基、氰基、-OC<sub>0-10</sub> 烷基;

当 Q 为 N 时, R<sub>3</sub>、Q 与其之间的 N 原子和 C 原子形成至少有 2 个杂原子的五元芳杂环或六元芳杂环; 可选的, 所述五元芳杂环为咪唑基团; 所述咪唑基团的 H 可被以下基团取代: 卤素、氰基、-C<sub>0-10</sub> 烷基、-N(C<sub>0-10</sub> 烷基)(C<sub>0-10</sub> 烷基)、-OC<sub>0-10</sub> 烷基; 优选的, 所述咪唑基团的 H 可被以下基团取代: 卤素、氰基、-C<sub>1-6</sub> 烷基、-N(C<sub>1-6</sub> 烷基)(C<sub>1-6</sub> 烷基)、-OC<sub>1-6</sub> 烷基; 可选的, 所述六元芳杂环为吡啶基团; 所述吡啶基团的 H 可被以下基团取代: 卤素、氰基、-C<sub>0-10</sub> 烷基、-N(C<sub>0-10</sub> 烷基)(C<sub>0-10</sub> 烷基)、-OC<sub>0-10</sub> 烷基; 优选的, 所述吡啶基团的 H 可被以下基团取代: 卤素、氰基、-C<sub>1-6</sub> 烷基、-N(C<sub>1-6</sub> 烷基)(C<sub>1-6</sub> 烷基)、-OC<sub>1-6</sub> 烷基;

L 不存在, 或 L 选自 C<sub>2-8</sub> 烯键或 C<sub>1-8</sub> 亚烷基, 其中, 上述基团上的 H 可被以下基团取代: 卤素、-CN、-CF<sub>3</sub>、-OCH<sub>2</sub>F、-OCHF<sub>2</sub>、-OCF<sub>3</sub>、C<sub>1-10</sub> 直链/支链烷基、-N(C<sub>0-10</sub> 烷基)(C<sub>0-10</sub> 烷基)、-OC<sub>0-10</sub> 烷基、C<sub>3-10</sub> 环烷基、-CO(C<sub>0-10</sub> 烷基)、-COO(C<sub>0-10</sub> 烷基);

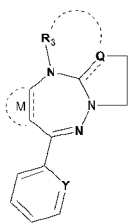
当 Q 为 N 或  $\text{N}=\text{O}$  时, Q、L 与其之间的原子形成五元或六元含氮杂环;

n 为 0 或 1, 当 n 为 0 时, 表示 -CO- 基团不存在;

X 不存在, 或者当 n 为 1 时, X 为 O, 当 n 为 0 时, X 选自 O、取代/非取代的 N 烷基、取代/非取代 N 杂环烷基;

R<sub>4</sub> 选自 -H、卤素、-CN、-CF<sub>3</sub>、-OCH<sub>2</sub>F、-OCHF<sub>2</sub>、-OCF<sub>3</sub>、C<sub>1-10</sub> 直链/支链烷基、-N(C<sub>0-10</sub> 烷基)(C<sub>0-10</sub> 烷基)、-OC<sub>0-10</sub> 烷基、C<sub>3-10</sub> 环烷基、杂环烷基、芳基、N 杂环芳香基、O 杂环芳香基、S 杂环芳香基、-SO<sub>2</sub>(C<sub>0-10</sub> 烷基)、-SO(C<sub>0-10</sub> 烷基)、-SO<sub>2</sub>O(C<sub>0-10</sub> 烷基)、-SO<sub>2</sub>N(C<sub>0-10</sub> 烷基)(C<sub>0-10</sub> 烷基)、-SO<sub>2</sub>(C<sub>3-10</sub> 环烷基)、-SO<sub>2</sub>-芳基、-CON(C<sub>0-10</sub> 烷基)(C<sub>0-10</sub> 烷基)、-CO(C<sub>0-10</sub> 烷基)、-CO(C<sub>3-10</sub> 环烷基)、-CO(3-6 元杂环烷基)、-(C<sub>0-10</sub> 烷基)COO(C<sub>0-10</sub> 烷基)、-COO(C<sub>3-10</sub> 环烷基)、-COO(3-6 元杂环烷基)、烯基、炔基, 所述杂环烷基中至少包含一个 N、O、S 作为环原子, 其中, 上述基团上的 H 可被以下基团取代: 卤素、-CN、-NO<sub>2</sub>、-CF<sub>3</sub>、C<sub>1-3</sub> 直链烷基、-OC<sub>0-10</sub> 烷基、C<sub>3-6</sub> 环烷基、C<sub>3-6</sub> 杂环烷基、-N(C<sub>0-10</sub> 烷基)(C<sub>0-10</sub> 烷基)、-COO(C<sub>0-10</sub> 烷基)、-COO(C<sub>3-10</sub> 环烷基)、-COO(杂环烷基)、-CO(C<sub>0-10</sub> 烷基)、-OCO(C<sub>0-10</sub> 烷基)、-CON(C<sub>0-10</sub> 烷基)(C<sub>0-10</sub> 烷基)、-OCOO(C<sub>0-10</sub> 烷基)、苯基、N 杂环芳香基、O 杂环芳香基、S 杂环芳香基、烯基、炔基。

优选的, 所述化合物, 及其药学上可接受的盐、立体异构体、前药、溶剂化物和氘代化合物, 其结构式如下:



(I-b-1)

其中, Y 选自 N 或 -CF<sub>3</sub>;

M 不存在, 或与相邻碳成骈环, 共同形成饱和/不饱和脂环、饱和/不饱和杂环、芳环或杂芳环;

上述饱和/不饱和脂环、饱和/不饱和杂环、芳环或杂芳环上的 H 可被以下基团取代: 卤素、-NO<sub>2</sub>、-CN、-CF<sub>3</sub>、C<sub>2-8</sub> 烯基、C<sub>2-8</sub> 炔基、C<sub>1-10</sub> 直链/支链烷基、-N(C<sub>0-10</sub> 烷基)(C<sub>0-10</sub> 烷基)、-OC<sub>0-10</sub> 烷基、C<sub>3-10</sub> 环烷基、N 杂环烷基、O 杂环烷基、S 杂环烷基、-NHCO(C<sub>0-10</sub> 烷基); 优选的, 上述饱和/不饱和脂环、饱和/不饱和杂环、芳环或杂芳环上的 H 可被以下基团取代: 卤素、-CN、-NO<sub>2</sub>、-NHCO(C<sub>0-10</sub> 烷基)、CF<sub>3</sub>、C<sub>1-10</sub> 直链烷基、-OC<sub>0-10</sub> 烷基;

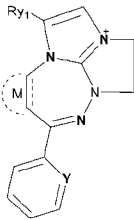
Q 选自 N 或 , R<sub>3</sub> 选自 -H、C<sub>1-5</sub> 的直链/支链烷基, 所述烷基上的 H 可被以下基团取代: -N(C<sub>0-10</sub> 烷基)(C<sub>0-10</sub> 烷基)、-OC<sub>0-10</sub> 烷基、C<sub>3-10</sub> 环烷基、3-8 元杂环烷基、-COO(C<sub>0-10</sub> 烷基); 优选的, 所述烷基上的 H 可被以下基团取代: -N(C<sub>1-6</sub> 烷基)(C<sub>1-6</sub> 烷基)、-OC<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>3-6</sub> 环烷基、3-6 元杂环烷基、-COO(C<sub>1-6</sub> 烷基); 所述杂环烷基中至少包含一个 N、O、S 作为环原子;

当 Q 为 N 时, R<sub>3</sub>、Q 与其之间的 N 原子和 C 原子形成至少有 2 个杂原子的五元芳杂环或六元芳杂环; 可选的, 所述五元芳杂环为咪唑基团; 可选的, 所述六元芳杂环为吡啶基团;

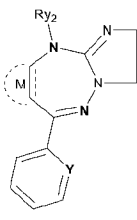
优选的, Q 为 N, R<sub>3</sub> 和与其相邻的三氮杂环的 N 原子以及 Q 共同形成咪唑结构。

优选的, R<sub>3</sub> 与 Q 不成环, Q 为 N 或 -NCO(C<sub>0-10</sub> 烷基)。当 Q 为 N 时, Q 通过双键与母核连接, 当 Q 为 -NCO(C<sub>0-10</sub> 烷基)时, Q 通过单键与母核连接。

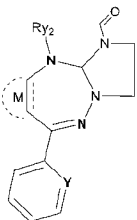
优选的, 所述化合物, 及其药学上可接受的盐、立体异构体、前药、溶剂化物和氘代化合物, 其结构式如下:



(I-b-1-1)



(I-b-1-2)



(I-b-1-3)

其中, Y 选自 N 或 -CF<sub>3</sub>;

M 不存在, 或与相邻碳成骈环, 共同形成饱和/不饱和脂环、饱和/不饱和杂环、芳环或杂芳环;

n<sub>1</sub> 为 0、1 或 2;

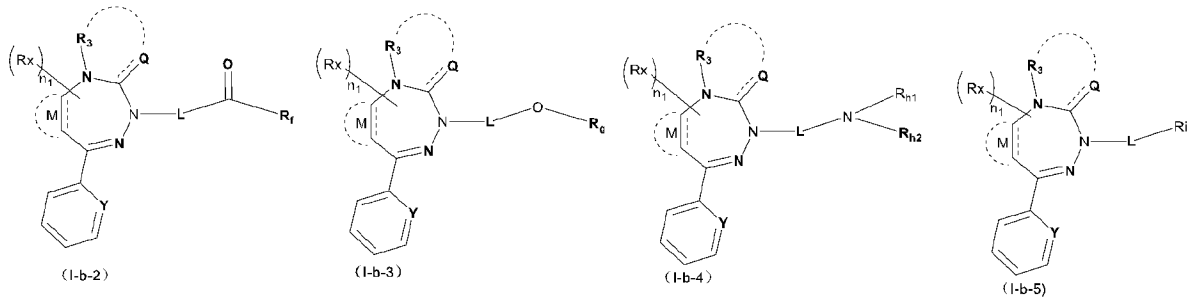
上述饱和/不饱和脂环、饱和/不饱和杂环、芳环或杂芳环上的 H 可被以下基团取代: 卤素、-NO<sub>2</sub>、-CN、-CF<sub>3</sub>、C<sub>2-8</sub> 烯基、C<sub>2-8</sub> 炔基、C<sub>1-10</sub> 直链/支链烷基、-N(C<sub>0-10</sub> 烷基)(C<sub>0-10</sub> 烷基)、-OC<sub>0-10</sub> 烷基、C<sub>3-10</sub> 环烷基、N 杂环烷基、O 杂环烷基、S 杂环烷基、-NHCO(C<sub>0-10</sub> 烷基); 优选的, 上述饱和/不饱和脂环、饱和/不饱和杂环、芳环或杂芳环上的 H 可被以下基团取代: 卤素、-CN、-NO<sub>2</sub>、-NHCO(C<sub>0-10</sub> 烷基)、

CF<sub>3</sub>、C<sub>1-3</sub> 直链烷基、-OC<sub>0-10</sub> 烷基；

R<sub>y1</sub> 选自 -H、-CN、-CF<sub>3</sub>、C<sub>1-4</sub> 直链/支链烷基、C<sub>3-10</sub> 元环烷基；优选为甲基；

R<sub>y2</sub> 选自 -H、C<sub>1-3</sub> 的直链/支链烷基，所述烷基上的 H 可被 -N(C<sub>1-3</sub> 烷基)(C<sub>1-3</sub> 烷基)、-COO(C<sub>0-5</sub> 烷基)、五元或六元 N 杂环烷基取代；优选的，所述烷基上的 H 可被 N(C<sub>1-3</sub> 烷基)(C<sub>1-3</sub> 烷基)、-COO(C<sub>1-3</sub> 烷基)、五元或六元 N 杂环烷基取代。

优选的，所述化合物，及其药学上可接受的盐、立体异构体、前药、溶剂化物和氘代化合物，其结构式如下：



其中，Y 选自 N 或 -CF<sub>3</sub>；

M 不存在，或与相邻碳成骈环，共同形成饱和/不饱和脂环、饱和/不饱和杂环、芳环或杂芳环；

当 M 不存在时，R<sub>x</sub> 为 -H、卤素、-NO<sub>2</sub>、-CN、-CF<sub>3</sub>、C<sub>2-8</sub> 烯基、C<sub>2-8</sub> 炔基、C<sub>1-10</sub> 直链/支链烷基、-N(C<sub>0-10</sub> 烷基)(C<sub>0-10</sub> 烷基)、-OC<sub>0-10</sub> 烷基、C<sub>3-10</sub> 环烷基、N 杂环烷基、O 杂环烷基、S 杂环烷基；当 M 与相邻碳成骈环时，R<sub>x</sub> 不存在；

n<sub>1</sub> 为 0、1 或 2；

上述饱和/不饱和脂环、饱和/不饱和杂环、芳环或杂芳环上的 H 可被以下基团取代：卤素、-NO<sub>2</sub>、-CN、-CF<sub>3</sub>、C<sub>2-8</sub> 烯基、C<sub>2-8</sub> 炔基、C<sub>1-10</sub> 直链/支链烷基、-N(C<sub>0-10</sub> 烷基)(C<sub>0-10</sub> 烷基)、-OC<sub>0-10</sub> 烷基、C<sub>3-10</sub> 环烷基、N 杂环烷基、O 杂环烷基、S 杂环烷基、-NHCO(C<sub>0-10</sub> 烷基)；

Q 选自 O、S-R<sub>xx</sub> 或 N，R<sub>3</sub> 选自 -H、C<sub>1-5</sub> 的直链/支链烷基，所述烷基上的 H 可被以下基团取代：-N(C<sub>0-10</sub> 烷基)(C<sub>0-10</sub> 烷基)、-OC<sub>0-10</sub> 烷基、C<sub>3-10</sub> 环烷基、3-8 元杂环烷基、-COO(C<sub>0-10</sub> 烷基)，所述杂环烷基中至少包含一个 N、O、S 作为环原子；

当 Q 为 N 时，R<sub>3</sub>、Q 与其之间的 N 原子和 C 原子形成至少有 2 个杂原子的五元芳杂环或六元芳杂环；

R<sub>xx</sub> 选自 H、C<sub>1-5</sub> 的直链/支链烷基，优选为 H 或甲基；所述烷基上的 H 可被以下基团取代：卤素、硝基、氰基、-OC<sub>0-10</sub> 烷基；

L 不存在，或 L 选自 C<sub>2-4</sub> 烯键或 C<sub>1-8</sub> 亚烷基，其中，上述基团上的 H 可被以下基团取代：卤素、-CN、-CF<sub>3</sub>、-OCH<sub>2</sub>F、-OCHF<sub>2</sub>、-OCF<sub>3</sub>、C<sub>1-10</sub> 直链/支链烷基、-N(C<sub>0-10</sub> 烷基)(C<sub>0-10</sub> 烷基)、-OC<sub>0-10</sub> 烷基、3-10 元环烷基、-CO(C<sub>0-10</sub> 烷基)、-COO(C<sub>0-10</sub> 烷基)；

R<sub>f</sub> 选自 -H、C<sub>1-10</sub> 直链/支链烷基、OR<sub>j</sub>，R<sub>j</sub> 选自 C<sub>1-10</sub> 直链/支链烷基、C<sub>3-10</sub> 环烷基、3-8 元杂环烷基、芳基、杂芳基，其中，上述基团上的 H 可被以下基团取代：卤素、-CN、-CH<sub>3</sub>、-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、-OC<sub>1-5</sub>、C<sub>3-6</sub> 环烷基、3-6 元杂环烷基、-CO(C<sub>0-10</sub> 烷基)、-OCO(C<sub>0-10</sub> 烷基)、乙烯基、丙二烯基、乙炔基，进一步的，上述烷基部分可被 -CN、-OCH<sub>2</sub>F、-OCHF<sub>2</sub>、-OCF<sub>3</sub>、-OC<sub>0-10</sub> 烷基、C<sub>3-4</sub> 环烷基取代；

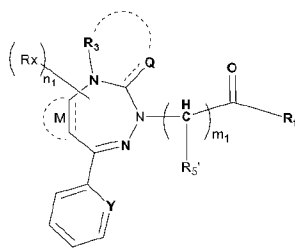
$R_g$  选自 -H、 $C_{1-10}$  直链/支链烷基、 $C_{3-10}$  环烷基、 $-CH_2CO(C_{0-10} \text{ 烷基})$ 、 $-CH_2COO(C_{0-6} \text{ 烷基})$ 、 $-CH_2COO(C_{3-6} \text{ 环烷基})$ 、 $-CH_2COO(C_{3-6} \text{ 杂环烷基})$ 、 $-CH_2CON(C_{0-10} \text{ 烷基})(C_{0-10} \text{ 烷基})$ 、苄基、芳基，上述基团上的 H 可被以下基团取代：-F、-Cl、-CN、 $-NO_2$ 、 $C_{1-10}$  直链/支链烷基、3-6 元杂环烷基、 $-OC_{1-5}$  烷基、 $-N(C_{1-3} \text{ 烷基})(C_{1-3} \text{ 烷基})$ 、 $C_{2-8}$  烯基、咪唑基、噁唑基、噻唑基、吡啶基、嘧啶基、苯基；或者

$R_g$  选自  $-\overset{\overset{O}{\parallel}}{\underset{\underset{R_{c1}}{|}}{\text{C}}}-$ 、 $-\overset{\overset{O}{\parallel}}{\underset{\underset{R_{c2}}{|}}{\text{S}}}-$ 、 $-\overset{\overset{O}{\parallel}}{\underset{\underset{R_{c3}}{|}}{\text{S}}}-$ ， $R_{c1}$ 、 $R_{c2}$ 、 $R_{c3}$  独立的选自  $C_{1-10}$  直链/支链烷基、 $-OC_{0-5}$  烷基、 $-O(C_{3-6} \text{ 环烷基})$ 、 $-O(C_{3-6} \text{ 杂环烷基})$ 、 $C_{3-10}$  环烷基、3-6 元杂环烷基、 $-N(C_{0-10} \text{ 烷基})(C_{0-10} \text{ 烷基})$ 、烯基、炔基、芳基、杂芳基，上述基团上的 H 可被卤素、-CN、 $-CH_3$ 、 $-C_2H_5$ 、 $-OCH_3$ 、 $-N(C_{1-3} \text{ 烷基})(C_{1-3} \text{ 烷基})$ 、 $C_{3-10}$  环烷基、3-6 元杂环烷基、乙烯基取代，上述烷基部分可被 -CN、 $-OCF_3$ 、 $-OC_{0-10}$  烷基、 $C_{3-4}$  环烷基取代；

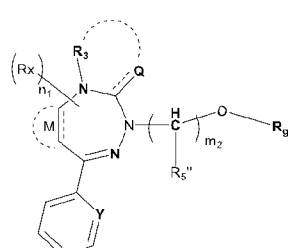
$R_{h1}$  和  $R_{h2}$  各自独立选自 H、 $C_{1-10}$  直链/支链烷基、 $-COO(C_{0-10} \text{ 烷基})$ 、 $-CO(C_{0-10} \text{ 烷基})$ 、3-6 元环烷基、3-6 元杂环烷基、芳基，或者  $R_{h1}$  和  $R_{h2}$  与其之间的 N 原子形成 3-6 元杂环烷基，上述基团上的 H 可被以下基团取代：卤素、-CN、 $-NO_2$ 、 $C_{1-3}$  直链/支链烷基、 $-OC_{1-3}$  烷基、 $C_{3-6}$  环烷基、 $-(C_{0-10} \text{ 烷基})COO(C_{0-10} \text{ 烷基})$ 、 $-CO(C_{0-10} \text{ 烷基})$ 、芳基、 $-N(C_{1-3} \text{ 烷基})(C_{1-3} \text{ 烷基})$ ，上述烷基部分可被 -CN、 $-OCF_3$ 、 $-OC_{0-10}$ 、 $-CO(C_{0-10} \text{ 烷基})$ 、 $C_{3-4}$  环烷基、芳基取代；

$R_j$  选自卤素、氰基、芳基、杂芳基、3-6 元环烷基或 3-6 元杂环烷基；上述基团上的 H 可被以下基团取代：卤素、-CN、 $-NO_2$ 、 $C_{1-10}$  直链/支链烷基、 $-OC_{1-10}$  烷基。

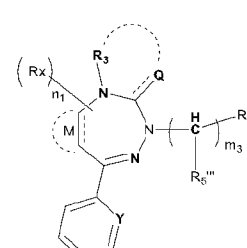
优选的，所述化合物，及其药学上可接受的盐、立体异构体、前药、溶剂化物和氘代化合物，其结构式如下：



(I-b-2-1)



(I-b-3-1)



(I-b-5-1)

其中，Y 选自 N 或 -CF<sub>3</sub>；

M 不存在，或与相邻碳成环，共同形成饱和/不饱和脂环、饱和/不饱和杂环、芳环或杂芳环；

当 M 不存在时， $R_x$  为 -H、卤素、 $-NO_2$ 、-CN、 $-CF_3$ 、 $C_{2-8}$  烯基、 $C_{2-8}$  炔基、 $C_{1-10}$  直链/支链烷基、 $-N(C_{0-10} \text{ 烷基})(C_{0-10} \text{ 烷基})$ 、 $-OC_{0-10}$  烷基、 $C_{3-10}$  环烷基、N 杂环烷基、O 杂环烷基、S 杂环烷基；当 M 与相邻碳成环时， $R_x$  不存在；

$n_1$  为 0、1 或 2；

上述饱和/不饱和脂环、饱和/不饱和杂环、芳环或杂芳环上的 H 可被以下基团取代：卤素、 $-NO_2$ 、-CN、 $-CF_3$ 、 $C_{2-8}$  烯基、 $C_{2-8}$  炔基、 $C_{1-10}$  直链/支链烷基、 $-N(C_{0-10} \text{ 烷基})(C_{0-10} \text{ 烷基})$ 、 $-OC_{0-10}$  烷基、 $C_{3-10}$  环烷基、N 杂环烷基、O 杂环烷基、S 杂环烷基、 $-NHCO(C_{0-10} \text{ 烷基})$ ；

Q 选自 O、S- $R_{xx}$  或 N， $R_3$  选自 -H、 $C_{1-5}$  的直链/支链烷基，所述烷基上的 H 可被以下基团取代：

-N(C<sub>0-10</sub> 烷基)(C<sub>0-10</sub> 烷基)、-OC<sub>0-10</sub> 烷基、C<sub>3-10</sub> 环烷基、3-8 元杂环烷基、-COO(C<sub>0-10</sub> 烷基)，所述杂环烷基中至少包含一个 N、O、S 作为环原子；

当 Q 为 N 时，R<sub>3</sub>、Q 与其之间的 N 原子和 C 原子形成至少有 2 个杂原子的五元芳杂环或六元芳杂环；

R<sub>xx</sub> 选自 H、C<sub>1-5</sub> 的直链/支链烷基，优选为甲基；所述烷基上的 H 可被以下基团取代：卤素、硝基、氰基，-OC<sub>0-10</sub> 烷基；

m<sub>1</sub>、m<sub>2</sub>、m<sub>3</sub> 独立的选自 0~5 的整数；优选为 1~5 的整数，更优选为 1~3 的整数；

R<sub>5'</sub>、R<sub>5''</sub>、R<sub>5'''</sub> 独立的选自 -H、卤素、-CN、-CF<sub>3</sub>、-C<sub>1-10</sub> 烷基、-CO(C<sub>0-10</sub> 烷基)、-COO(C<sub>0-10</sub> 烷基)；优选为 -H、卤素、-CN、-CF<sub>3</sub>、-C<sub>1-6</sub> 烷基、-CO(C<sub>0-6</sub> 烷基)、-COO(C<sub>0-6</sub> 烷基)；

R<sub>f'</sub> 选自 -H、C<sub>1-10</sub> 直链/支链烷基、-N(C<sub>0-10</sub> 烷基)(C<sub>0-10</sub> 烷基)、OR<sub>j'</sub>，R<sub>j'</sub> 选自 C<sub>1-10</sub> 直链/支链烷基、C<sub>3-10</sub> 环烷基、3-8 元杂环烷基、芳基、杂芳基，其中，上述基团上的 H 可被以下基团取代：卤素、-CN、-CH<sub>3</sub>、-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、-OC<sub>1-5</sub>、C<sub>3-6</sub> 环烷基、3-6 元杂环烷基、-CO(C<sub>0-10</sub> 烷基)、-OCO(C<sub>0-10</sub> 烷基)、乙烯基、丙二烯基、乙炔基，进一步的，上述烷基部分可被 -CN、-OCH<sub>2</sub>F、-OCHF<sub>2</sub>、-OCF<sub>3</sub>、-OC<sub>0-10</sub> 烷基、C<sub>3-4</sub> 环烷基取代；

优选的，R<sub>f'</sub> 选自 -H、C<sub>1-6</sub> 直链/支链烷基、-N(C<sub>1-6</sub> 烷基)(C<sub>1-6</sub> 烷基)、OR<sub>j'</sub>，R<sub>j'</sub> 选自 C<sub>1-6</sub> 直链/支链烷基、C<sub>3-5</sub> 环烷基、3-6 元杂环烷基、苯基、3~5 元含 N、O 和/或 S 的杂环基团、3~5 元含 N、O 和/或 S 的杂芳基团；其中，上述基团上的 H 可被以下基团取代：卤素、-CN、-CH<sub>3</sub>、-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、-OC<sub>1-5</sub>、C<sub>3-6</sub> 环烷基、3-6 元杂环烷基、-CO(C<sub>0-10</sub> 烷基)、-OCO(C<sub>0-10</sub> 烷基)、乙烯基、丙二烯基、乙炔基，进一步的，上述烷基部分可被 -CN、-OCH<sub>2</sub>F、-OCHF<sub>2</sub>、-OCF<sub>3</sub>、-OC<sub>0-10</sub> 烷基、C<sub>3-4</sub> 环烷基取代；

R<sub>g'</sub> 选自 -H、-C<sub>1-10</sub> 直链/支链烷基、-C<sub>3-10</sub> 环烷基、-CH<sub>2</sub>CO(C<sub>0-10</sub> 烷基)、-CH<sub>2</sub>COO(C<sub>0-6</sub> 烷基)、-CH<sub>2</sub>COO(C<sub>3-6</sub> 环烷基)、-CH<sub>2</sub>COO(C<sub>3-6</sub> 杂环烷基)、-CH<sub>2</sub>CON(C<sub>0-10</sub> 烷基)(C<sub>0-10</sub> 烷基)、苄基、芳基，上述基团上的 H 可被以下基团取代：-F、-Cl、-CN、-NO<sub>2</sub>、C<sub>1-10</sub> 直链/支链烷基、3-6 元杂环烷基、-OC<sub>1-5</sub> 烷基、-N(C<sub>1-3</sub> 烷基)(C<sub>1-3</sub> 烷基)、C<sub>2-8</sub> 烯基、咪唑基、噁唑基、噻唑基、吡啶基、嘧啶基、苯基；或者 R<sub>g'</sub>

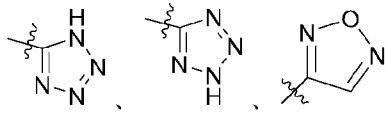
选自  $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{---C---R}_{c1} \end{array}$ 、 $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{---S---R}_{c2} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$ 、 $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{---S---R}_{c3} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$ ，R<sub>c1</sub>、R<sub>c2</sub>、R<sub>c3</sub> 独立的选自 C<sub>1-10</sub> 直链/支链烷基、-OC<sub>0-5</sub> 烷基、-O(C<sub>3-6</sub> 环烷基)、-O(C<sub>3-6</sub> 杂环烷基)、C<sub>3-10</sub> 环烷基、3-6 元杂环烷基、-N(C<sub>0-10</sub> 烷基)(C<sub>0-10</sub> 烷基)、烯基、炔基、芳基、杂芳基，上述基团上的 H 可被卤素、-CN、-CH<sub>3</sub>、-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、-OCH<sub>3</sub>、-N(C<sub>1-3</sub> 烷基)(C<sub>1-3</sub> 烷基)、-C<sub>3-10</sub> 环烷基、3-6 元杂环烷基、乙烯基取代，上述烷基部分可被 -CN、-OCF<sub>3</sub>、-OC<sub>0-10</sub> 烷基、C<sub>3-4</sub> 环烷基取代；

优选的，R<sub>g'</sub> 选自 -H、-C<sub>1-6</sub> 直链/支链烷基、-C<sub>3-6</sub> 环烷基；上述基团上的 H 可被以下基团取代：-F、-Cl、-CN、-NO<sub>2</sub>、C<sub>1-6</sub> 直链/支链烷基、3-6 元杂环烷基、-OC<sub>1-5</sub> 烷基、-N(C<sub>1-3</sub> 烷基)(C<sub>1-3</sub> 烷基)、C<sub>2-8</sub> 烯基、

咪唑基、噁唑基、噻唑基、吡啶基、嘧啶基、苯基；或者 R<sub>g'</sub> 选自  $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{---C---R}_{c1} \end{array}$ ；R<sub>c1</sub> 选自 C<sub>1-6</sub> 直链/支链烷基、-OC<sub>1-5</sub> 烷基、-O(C<sub>3-6</sub> 环烷基)、-O(C<sub>3-6</sub> 杂环烷基)、C<sub>3-6</sub> 环烷基、3-6 元杂环烷基、-N(C<sub>1-6</sub> 烷基)(C<sub>1-6</sub> 烷基)、烯基、炔基、芳基、杂芳基，上述基团上的 H 可被卤素、-CN、-CH<sub>3</sub>、-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、-OCH<sub>3</sub>、-N(C<sub>1-3</sub> 烷基)(C<sub>1-3</sub> 烷基)、-C<sub>3-10</sub> 环烷基、3-6 元杂环烷基、乙烯基取代，上述烷基部分可被 -CN、-OCF<sub>3</sub>、-OC<sub>0-10</sub>

烷基、C<sub>3-4</sub> 环烷基取代；

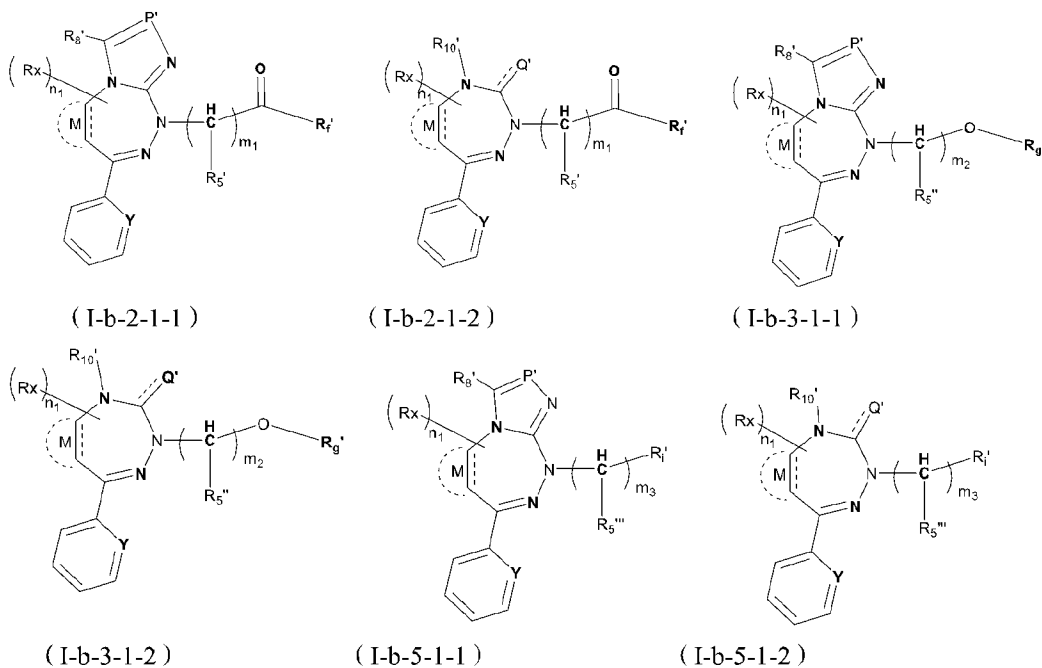
R<sub>i</sub>'选自卤素、氰基、苯基、5~6 元含 N、O 和/或 S 的杂芳基、3-6 元环烷基或 3-6 元杂环烷基；优选的，R<sub>i</sub>'选自卤素、氰基、苯基、吡咯基、噻吩基、呋喃基、咪唑基、噻唑基、三氮唑基、异恶唑基、恶唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、三嗪基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基或以下基团：



上述 R<sub>i</sub>'基团上的 H 可被以下基团取代：卤素、-CN、-NO<sub>2</sub>、C<sub>1-6</sub> 直链/支链烷基、-OC<sub>1-6</sub> 烷基；

~~~~~ 表示连接位置。

优选的，所述化合物，及其药学上可接受的盐、立体异构体、前药、溶剂化物和氘代化合物，其结构式如下：



其中，Y 选自 N 或 -CF<sub>3</sub>；P' 为 N 或 CH；

M 不存在，或与相邻碳成环，共同形成饱和/不饱和脂环、饱和/不饱和杂环、芳环或杂芳环；

当 M 不存在时，R<sub>x</sub> 为 -H、卤素、-NO<sub>2</sub>、-CN、-CF<sub>3</sub>、C<sub>2-8</sub> 烯基、C<sub>2-8</sub> 炔基、C<sub>1-10</sub> 直链/支链烷基、-N(C<sub>0-10</sub> 烷基)(C<sub>0-10</sub> 烷基)、-OC<sub>0-10</sub> 烷基、C<sub>3-10</sub> 环烷基、N 杂环烷基、O 杂环烷基、S 杂环烷基；当 M 与相邻碳成环时，R<sub>x</sub> 不存在；

n<sub>1</sub> 为 0、1 或 2；

上述饱和/不饱和脂环、饱和/不饱和杂环、芳环或杂芳环上的 H 可被以下基团取代：卤素、-NO<sub>2</sub>、-CN、-CF<sub>3</sub>、C<sub>2-8</sub> 烯基、C<sub>2-8</sub> 炔基、C<sub>1-10</sub> 直链/支链烷基、-N(C<sub>0-10</sub> 烷基)(C<sub>0-10</sub> 烷基)、-OC<sub>0-10</sub> 烷基、C<sub>3-10</sub> 环烷基、N 杂环烷基、O 杂环烷基、S 杂环烷基、-NHCO(C<sub>0-10</sub> 烷基)；

R<sub>8</sub>'选自 -H、卤素、-CN、-NO<sub>2</sub>、-CF<sub>3</sub>、C<sub>1-4</sub> 直链/支链烷基、C<sub>3-10</sub> 元环烷基；

R<sub>10</sub>'选自 -H、C<sub>1-3</sub> 的直链/支链烷基，所述烷基上的 H 可被 -N(C<sub>1-3</sub> 烷基)(C<sub>1-3</sub> 烷基)、-CO(C<sub>0-10</sub> 烷基)、-COO(C<sub>0-10</sub> 烷基)、五元或六元 N 杂环烷基取代；

Q'选自=O或-S-Rxx; Rxx选自H、C<sub>1-3</sub>的直链/支链烷基,所述烷基上的H可被以下基团取代:卤素、硝基、氰基、-OC<sub>0-10</sub>烷基;

m<sub>1</sub>、m<sub>2</sub>、m<sub>3</sub>独立的选自0~4的整数;

R<sub>5'</sub>、R<sub>5''</sub>、R<sub>5'''</sub>独立的选自-H、卤素、-CN、-CF<sub>3</sub>、-C<sub>1-10</sub>烷基、-CO(C<sub>0-10</sub>烷基)、-COO(C<sub>0-10</sub>烷基);

R<sub>f'</sub>选自-H、C<sub>1-10</sub>直链/支链烷基、-N(C<sub>0-10</sub>烷基)(C<sub>0-10</sub>烷基)、OR<sub>j'</sub>, R<sub>j'</sub>选自C<sub>1-10</sub>直链/支链烷基、C<sub>3-10</sub>环烷基、3-8元杂环烷基、芳基、杂芳基,其中,上述基团上的H可被以下基团取代:卤素、-CN、-CH<sub>3</sub>、-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、-OC<sub>1-5</sub>、C<sub>3-6</sub>环烷基、3-6元杂环烷基、-CO(C<sub>0-10</sub>烷基)、-OCO(C<sub>0-10</sub>烷基)、乙烯基、丙二烯基、乙炔基,进一步的,上述烷基部分可被-CN、-OCH<sub>2</sub>F、-OCHF<sub>2</sub>、-OCF<sub>3</sub>、-OC<sub>0-10</sub>烷基、C<sub>3-4</sub>环烷基取代;

R<sub>g'</sub>选自-H、-C<sub>1-10</sub>直链/支链烷基、-C<sub>3-10</sub>环烷基、-CH<sub>2</sub>CO(C<sub>0-10</sub>烷基)、-CH<sub>2</sub>COO(C<sub>0-6</sub>烷基)、-CH<sub>2</sub>COO(C<sub>3-6</sub>环烷基)、-CH<sub>2</sub>COO(C<sub>3-6</sub>杂环烷基)、-CH<sub>2</sub>CON(C<sub>0-10</sub>烷基)(C<sub>0-10</sub>烷基)、苄基、芳基,上述基团上的H可被以下基团取代:-F、-Cl、-CN、-NO<sub>2</sub>、C<sub>1-10</sub>直链/支链烷基、3-6元杂环烷基、-OC<sub>1-5</sub>烷基、-N(C<sub>1-3</sub>烷基)(C<sub>1-3</sub>烷基)、C<sub>2-8</sub>烯基、咪唑基、噁唑基、噻唑基、吡啶基、嘧啶基、苯基;或者R<sub>g'</sub>

选自  $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{---C---R}_{c1} \end{array}$ 、 $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{---S---R}_{c2} \end{array}$ 、 $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{---S---R}_{c3} \end{array}$ , R<sub>c1</sub>、R<sub>c2</sub>、R<sub>c3</sub>独立的选自C<sub>1-10</sub>直链/支链烷基、-OC<sub>0-5</sub>烷基、-O(C<sub>3-6</sub>环烷基)、-O(C<sub>3-6</sub>杂环烷基)、C<sub>3-10</sub>环烷基、3-6元杂环烷基、-N(C<sub>0-10</sub>烷基)(C<sub>0-10</sub>烷基)、烯基、炔基、芳基、杂芳基,上述基团上的H可被卤素、-CN、-CH<sub>3</sub>、-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、-OCH<sub>3</sub>、-N(C<sub>1-3</sub>烷基)(C<sub>1-3</sub>烷基)、-C<sub>3-10</sub>环烷基、3-6元杂环烷基、乙烯基取代,上述烷基部分可被-CN、-OCF<sub>3</sub>、-OC<sub>0-10</sub>烷基、C<sub>3-4</sub>环烷基取代;

R<sub>i'</sub>选自卤素、氰基、苯基、5~6元含N、O和/或S的杂芳基、3-6元环烷基或3-6元杂环烷基;上述基团上的H可被以下基团取代:卤素、-CN、-NO<sub>2</sub>、C<sub>1-6</sub>直链/支链烷基、-OC<sub>1-6</sub>烷基。

所述Y为N或-CF,优选为N。

所述P'为N或CH,优选为CH。

所述R<sub>8'</sub>优选为-H、卤素、-CN、-NO<sub>2</sub>、-CF<sub>3</sub>、C<sub>1-3</sub>直链/支链烷基、C<sub>3-6</sub>元环烷基,更优选为H或甲基。

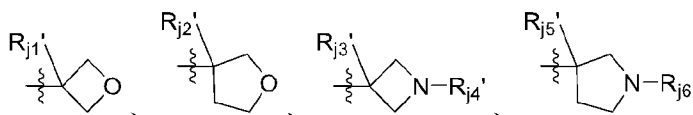
所述R<sub>10'</sub>选自-H、C<sub>1-3</sub>的直链/支链烷基,所述烷基上的H可被-N(C<sub>1-3</sub>烷基)(C<sub>1-3</sub>烷基)、-CO(C<sub>1-3</sub>烷基)、-COO(C<sub>1-3</sub>烷基)、哌嗪基、N-甲基哌嗪基或N-乙基哌嗪基取代。

Q'选自=O或-S-Rxx; Rxx优选为H或甲基。

所述m<sub>1</sub>、m<sub>2</sub>、m<sub>3</sub>独立的选自0~4的整数,优选为0~2的整数,在本发明的一些具体实施例中,所述m<sub>1</sub>、m<sub>2</sub>、m<sub>3</sub>独立的选自0、1、2、3或4。

R<sub>5'</sub>、R<sub>5''</sub>、R<sub>5'''</sub>独立的选自-H、卤素、-CN、-CF<sub>3</sub>、-C<sub>1-6</sub>烷基、-CO(C<sub>1-6</sub>烷基)、-COO(C<sub>1-6</sub>烷基);优选为-H、卤素、-CN、-CF<sub>3</sub>、-C<sub>1-3</sub>烷基、-CO(C<sub>1-3</sub>烷基)、-COO(C<sub>1-3</sub>烷基)。

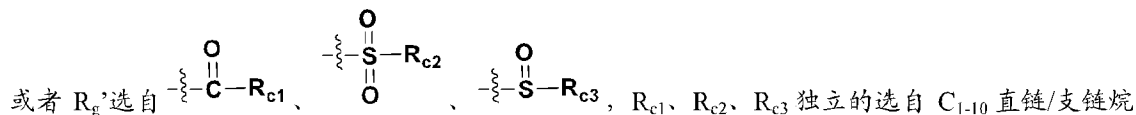
R<sub>f'</sub>优选为-H、C<sub>1-6</sub>直链/支链烷基、-N(C<sub>0-6</sub>烷基)(C<sub>0-6</sub>烷基)、OR<sub>j'</sub>;更优选为-H、C<sub>1-5</sub>直链/支链烷基、-N(C<sub>0-3</sub>烷基)(C<sub>0-3</sub>烷基)、OR<sub>j'</sub>; R<sub>j'</sub>优选为C<sub>1-6</sub>直链/支链烷基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、噻吩基、呋喃基、吡咯基、吡啶基或以下基团:



其中,  $R_{j1}'$ 、 $R_{j2}'$ 、 $R_{j3}'$ 、 $R_{j4}'$ 、 $R_{j5}'$ 、 $R_{j6}'$  独立的选自 H、卤素、-CN、-C<sub>1-6</sub> 直链/支链烷基、-C<sub>2-6</sub> 直链/支链烯基、-OC<sub>1-6</sub> 直链/支链烷基、C<sub>3-6</sub> 环烷基、3-6 元杂环烷基、-CO(C<sub>0-10</sub> 烷基)、-OCO(C<sub>0-10</sub> 烷基)、乙炔基;

其中, 上述  $R_f'$  基团上的 H 可被以下基团取代: 卤素、-CN、-CH<sub>3</sub>、-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、-OC<sub>1-5</sub>、C<sub>3-6</sub> 环烷基、3-6 元杂环烷基、-CO(C<sub>0-10</sub> 烷基)、-OCO(C<sub>0-10</sub> 烷基)、乙烯基、丙二烯基、乙炔基, 进一步的, 上述烷基部分可被 -CN、-OCH<sub>2</sub>F、-OCHF<sub>2</sub>、-OCF<sub>3</sub>、-OC<sub>0-10</sub> 烷基、C<sub>3-4</sub> 环烷基取代。

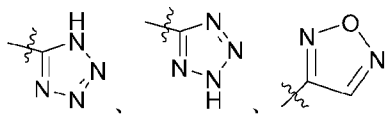
$R_g'$  选自 -H、-C<sub>1-6</sub> 直链/支链烷基、-C<sub>3-6</sub> 环烷基、-CH<sub>2</sub>CO(C<sub>1-6</sub> 烷基)、-CH<sub>2</sub>COO(C<sub>0-6</sub> 烷基)、-CH<sub>2</sub>COO(C<sub>3-6</sub> 环烷基)、-CH<sub>2</sub>COO(C<sub>3-6</sub> 杂环烷基)、-CH<sub>2</sub>CON(C<sub>0-6</sub> 烷基)(C<sub>0-6</sub> 烷基)、苄基、芳基, 上述基团上的 H 可被以下基团取代: -F、-Cl、-CN、-NO<sub>2</sub>、C<sub>1-10</sub> 直链/支链烷基、3-6 元杂环烷基、-OH、-OC<sub>1-5</sub> 烷基、-N(C<sub>1-3</sub> 烷基)(C<sub>1-3</sub> 烷基)、C<sub>2-8</sub> 烯基、咪唑基、噁唑基、噻唑基、吡啶基、嘧啶基、苯基; 优选的, 上述基团上的 H 可被以下基团取代: -F、-Cl、-CN、-NO<sub>2</sub>、C<sub>1-6</sub> 直链/支链烷基、3-6 元杂环烷基、-OH、-OC<sub>1-5</sub> 烷基、-N(C<sub>1-3</sub> 烷基)(C<sub>1-3</sub> 烷基)、C<sub>2-3</sub> 烯基、咪唑基、噁唑基、噻唑基、吡啶基、嘧啶基、苯基;



或者  $R_g'$  选自  $\text{--}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C--R}_{c1}$ 、 $\text{--}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{S--R}_{c2}$ 、 $\text{--}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{S--R}_{c3}$ ,  $R_{c1}$ 、 $R_{c2}$ 、 $R_{c3}$  独立的选自 C<sub>1-10</sub> 直链/支链烷基、-OC<sub>0-5</sub> 烷基、-O(C<sub>3-6</sub> 环烷基)、-O(C<sub>3-6</sub> 杂环烷基)、C<sub>3-10</sub> 环烷基、3-6 元杂环烷基、-N(C<sub>0-10</sub> 烷基)(C<sub>0-10</sub> 烷基)、烯基、炔基、芳基、杂芳基; 优选的,  $R_{c1}$ 、 $R_{c2}$ 、 $R_{c3}$  独立的选自 C<sub>1-6</sub> 直链/支链烷基、-OC<sub>1-6</sub> 烷基、-O(C<sub>3-6</sub> 环烷基)、-O(C<sub>3-6</sub> 杂环烷基)、C<sub>3-6</sub> 环烷基、3-6 元杂环烷基、-N(C<sub>0-6</sub> 烷基)(C<sub>0-6</sub> 烷基)、烯基、炔基、芳基、杂芳基; 进一步优选的,  $R_{c1}$ 、 $R_{c2}$ 、 $R_{c3}$  独立的选自 C<sub>1-3</sub> 直链/支链烷基、-OC<sub>1-3</sub> 烷基、-O(C<sub>3-6</sub> 环烷基)、-O(C<sub>3-6</sub> 杂环烷基)、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、3 元含 N 或 O 杂环烷基、4 元含 N 或 O 杂环烷基、5 元含 N 或 O 杂环烷基、6 元含 N 或 O 杂环烷基、-N(C<sub>1-3</sub> 烷基)(C<sub>1-3</sub> 烷基)、乙烯基、乙炔基、苯基、吡啶基、噻吩基、呋喃基、吡咯基、咪唑基、噻唑基、噁唑基;

优选的, 上述  $R_g'$  基团上的 H 可被卤素、-CN、-CH<sub>3</sub>、-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、-OCH<sub>3</sub>、-N(C<sub>1-3</sub> 烷基)(C<sub>1-3</sub> 烷基)、-C<sub>3-10</sub> 环烷基、3-6 元杂环烷基、乙烯基取代, 上述烷基部分可被 -CN、-OCF<sub>3</sub>、-OC<sub>0-10</sub> 烷基、C<sub>3-4</sub> 环烷基取代。

$R_i'$  优选为卤素、氰基、苯基、吡咯基、噻吩基、呋喃基、咪唑基、噻唑基、三氮唑基、异恶唑基、恶唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、三嗪基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基或以下基团:



上述  $R_i'$  基团上的 H 可被以下基团取代: 卤素、-CN、-NO<sub>2</sub>、C<sub>1-6</sub> 直链/支链烷基、-OC<sub>1-6</sub> 烷基;

~~~~~ 表示连接位置。

优选的, 所述 M 与相邻碳共同形成以下基团: 3~8 元饱和/不饱和脂环、3~8 元饱和/不饱和杂环、苯、五元或六元单环杂芳环, 苯环与 1~2 个五元或六元单环杂芳基稠合形成的杂芳环、2~3 个五元和/或六元单环杂芳基稠合形成的杂芳环; 其中, 上述基团上的 H 可被以下基团取代: 卤素、-NO<sub>2</sub>、-CN、

-CF<sub>3</sub>、C<sub>2-8</sub>烯基、C<sub>2-8</sub>炔基、C<sub>1-10</sub>直链/支链烷基、-N(C<sub>0-10</sub>烷基)(C<sub>0-10</sub>烷基)、-OC<sub>0-10</sub>烷基、C<sub>3-10</sub>环烷基、N杂环烷基、O杂环烷基、S杂环烷基、-NHCO(C<sub>0-10</sub>烷基)；优选的，上述基团上的H可被以下基团取代：卤素、-CN、-NO<sub>2</sub>、-NHCO(C<sub>0-10</sub>烷基)、CF<sub>3</sub>、C<sub>1-3</sub>直链烷基、-OC<sub>0-10</sub>烷基；进一步优选的，上述基团上的H可被以下基团取代：卤素、-CN、-NO<sub>2</sub>、-NHCO(C<sub>1-6</sub>烷基)、CF<sub>3</sub>、C<sub>1-3</sub>直链烷基、-OC<sub>1-6</sub>烷基。

优选的，上述3~8元饱和/不饱和脂环、3~8元饱和/不饱和杂环的杂原子选自N、O、S中的一种或多种。

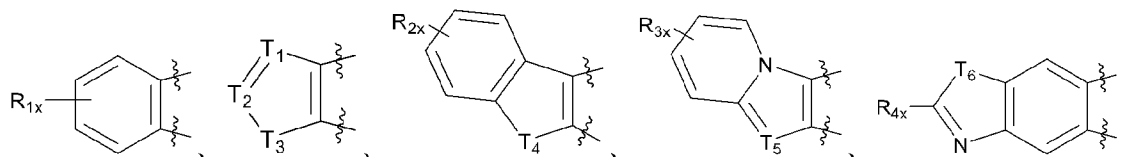
优选的，所述M与相邻碳原子共同形成以下基团：3~6元饱和/不饱和脂环、3~6元饱和/不饱和杂环、苯、吡咯、噻吩、呋喃、吡啶、嘧啶、吡嗪、三嗪、咪唑、噁唑、噻唑、吡唑、苯并呋喃、苯并恶唑、苯并咪唑、苯并噻吩、苯并噻唑、喹啉或咪唑并吡啶；其中，上述基团上的H可被以下基团取代：卤素、-NO<sub>2</sub>、-CN、-CF<sub>3</sub>、C<sub>2-8</sub>烯基、C<sub>2-8</sub>炔基、C<sub>1-10</sub>直链/支链烷基、-N(C<sub>0-10</sub>烷基)(C<sub>0-10</sub>烷基)、-OC<sub>0-10</sub>烷基、C<sub>3-10</sub>环烷基、N杂环烷基、O杂环烷基、S杂环烷基、-NHCO(C<sub>0-10</sub>烷基)；优选的，上述基团上的H可被以下基团取代：卤素、-CN、-NO<sub>2</sub>、-NHCO(C<sub>0-10</sub>烷基)、CF<sub>3</sub>、C<sub>1-3</sub>直链烷基、-OC<sub>0-10</sub>烷基。

优选的，上述3~6元饱和/不饱和脂环选自饱和/不饱和环丙基、环丁基、环戊基或环己基。

优选的，上述3~6元饱和/不饱和杂环为饱和/不饱和的含N、O、S中的一种或多种的3元杂环、4元杂环、5元杂环或6元杂环。优选的，所述杂环为单环杂环。

当M与相邻碳形成杂芳环时，可以通过杂芳环中的苯基一侧或杂环基团一侧与母核耦合。

优选的，所述M与相邻碳形成以下任一结构：



R<sub>1x</sub>、R<sub>2x</sub>、R<sub>3x</sub>、R<sub>4x</sub>各自独立的选自H、卤素、-NO<sub>2</sub>、-CN、-CF<sub>3</sub>、C<sub>2-8</sub>烯基、C<sub>2-8</sub>炔基、C<sub>1-10</sub>直链/支链烷基、-N(C<sub>0-10</sub>烷基)(C<sub>0-10</sub>烷基)、-OC<sub>0-10</sub>烷基、C<sub>3-10</sub>环烷基、N杂环烷基、O杂环烷基、S杂环烷基、-NHCO(C<sub>0-10</sub>烷基)；优选为H、卤素、-CN、-NO<sub>2</sub>、-NHCO(C<sub>0-10</sub>烷基)、CF<sub>3</sub>、C<sub>1-3</sub>直链烷基、-OC<sub>0-10</sub>烷基；优选为H、卤素、-CN、-NO<sub>2</sub>、-NHCO(C<sub>0-6</sub>烷基)、CF<sub>3</sub>、C<sub>1-3</sub>直链烷基、-OC<sub>0-6</sub>烷基；

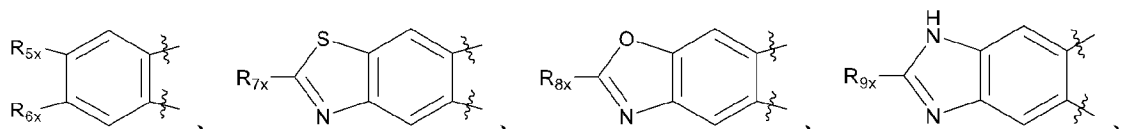
T<sub>1</sub>、T<sub>2</sub>、T<sub>3</sub>、T<sub>4</sub>、T<sub>5</sub>独立的选自C-R<sub>24</sub>、N、O或S；

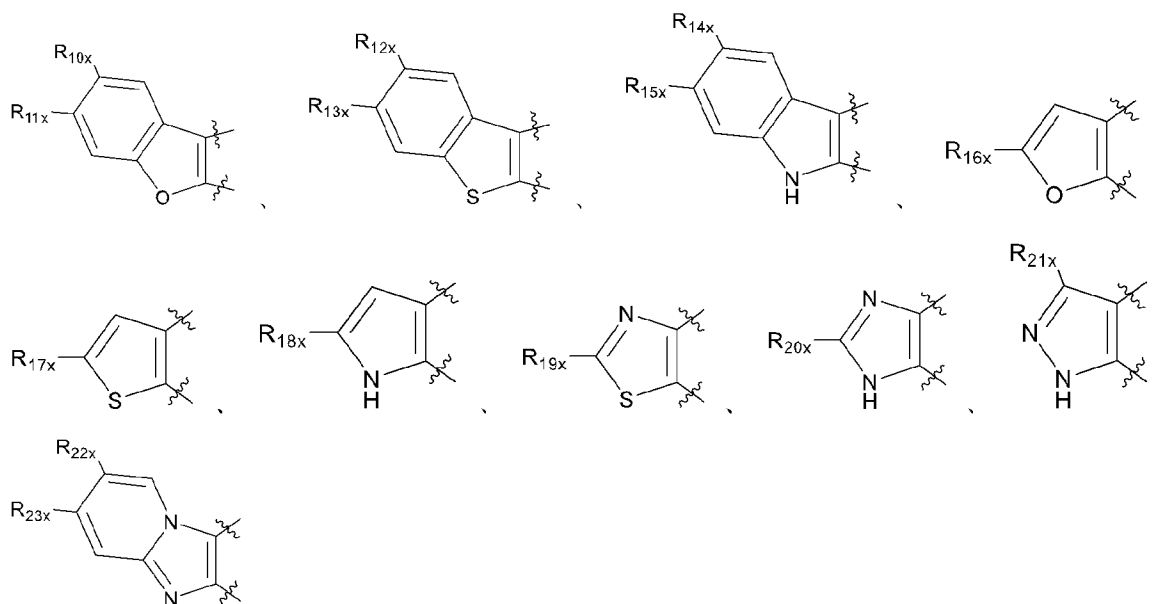
T<sub>6</sub>选自C、N、O或S；

R<sub>24</sub>选自H、卤素、-CN、-NO<sub>2</sub>、-NHCO(C<sub>0-10</sub>烷基)、CF<sub>3</sub>、C<sub>1-3</sub>直链烷基、-OC<sub>0-10</sub>烷基；优选为H、卤素、-CN、-NO<sub>2</sub>、-NHCO(C<sub>0-6</sub>烷基)、CF<sub>3</sub>、C<sub>1-3</sub>直链烷基、-OC<sub>0-6</sub>烷基；

~~~~~ 表示连接位置。

进一步优选的，所述M与相邻碳形成以下任一结构：

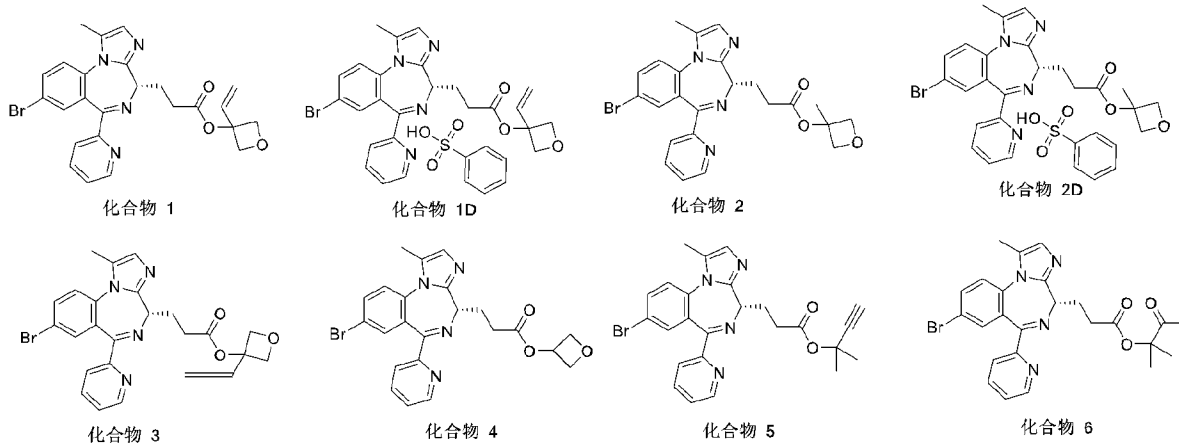


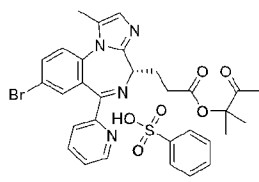


R<sub>5x</sub>-R<sub>23x</sub> 独立的选自以下基团: H、卤素、-NO<sub>2</sub>、-CN、-CF<sub>3</sub>、C<sub>2-8</sub> 烯基、C<sub>2-8</sub> 炔基、C<sub>1-10</sub> 直链/支链烷基、-N(C<sub>0-10</sub> 烷基)(C<sub>0-10</sub> 烷基)、-OC<sub>0-10</sub> 烷基、C<sub>3-10</sub> 环烷基、N 杂环烷基、O 杂环烷基、S 杂环烷基、-NHCO(C<sub>0-10</sub> 烷基); 优选为: H、卤素、-C<sub>1-3</sub> 直链/支链烷基、-OC<sub>0-3</sub> 直链/支链烷基、-CF<sub>3</sub>、-CN、-NO<sub>2</sub>;

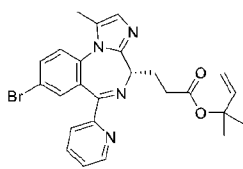
~~~~~ 表示连接位置。

在本发明的具体实施方式中, 提供如下具体化合物:

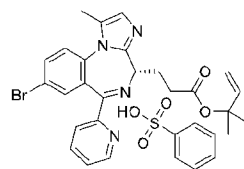




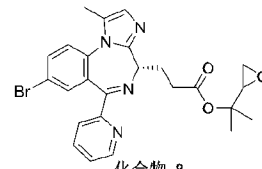
化合物 6D



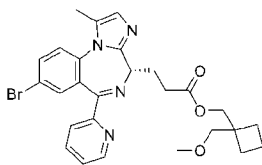
化合物 7



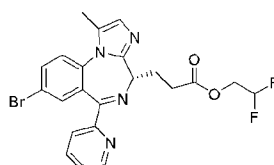
化合物 7D



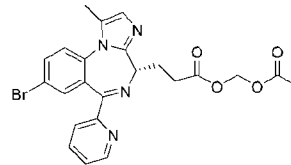
化合物 8



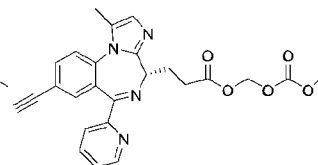
化合物 9



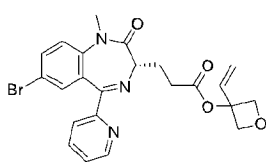
化合物 10



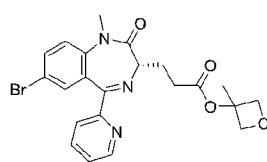
化合物 11



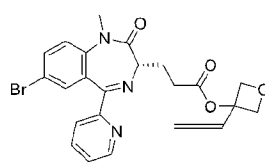
化合物 12



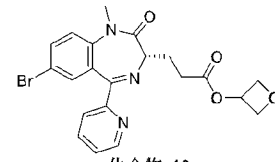
化合物 13



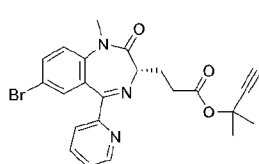
化合物 14



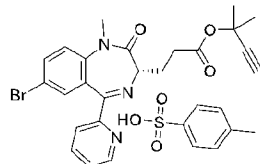
化合物 15



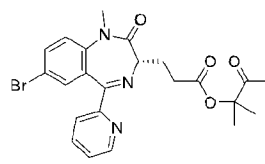
化合物 16



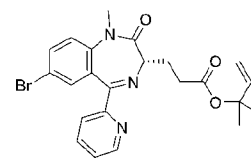
化合物 17



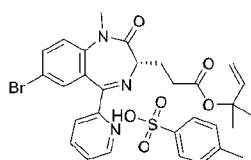
化合物 17E



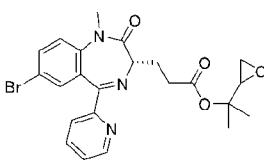
化合物 18



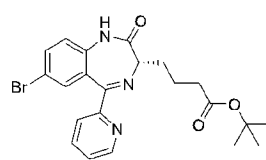
化合物 19



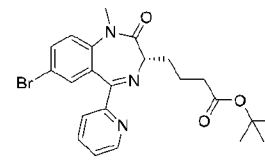
化合物 19E



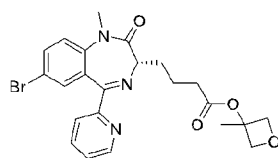
化合物 20



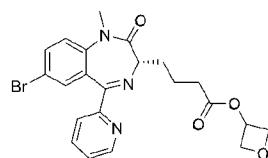
化合物 21



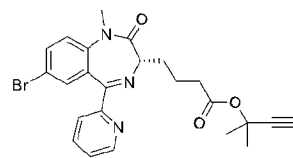
化合物 22



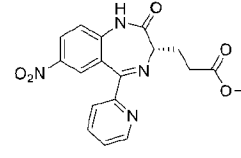
化合物 23



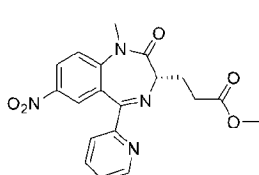
化合物 24



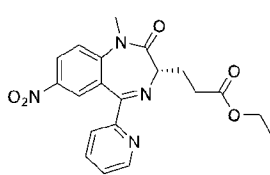
化合物 25



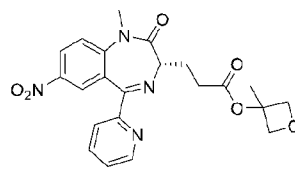
化合物 26



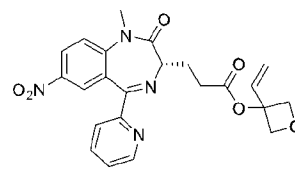
化合物 27



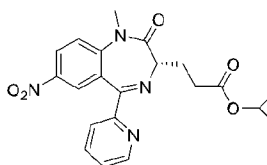
化合物 28



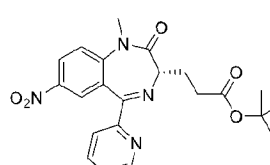
化合物 29



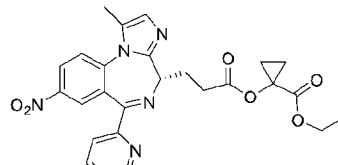
化合物 30



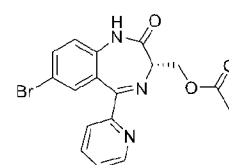
化合物 31



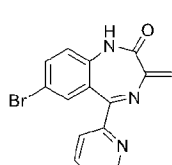
化合物 32



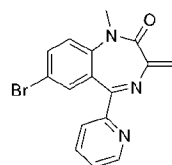
化合物 33



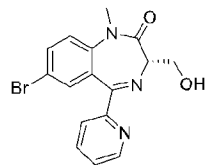
化合物 34



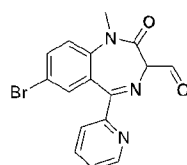
化合物 35



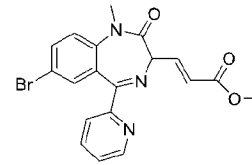
化合物 36



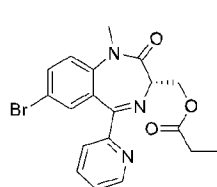
化合物 37



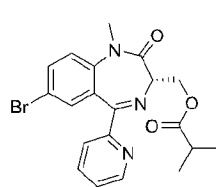
化合物 38



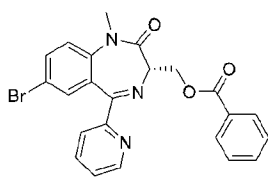
化合物 39



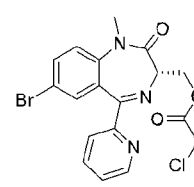
化合物 40



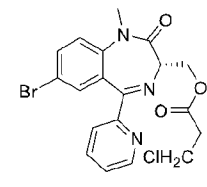
化合物 41



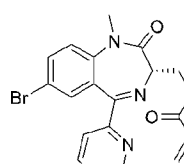
化合物 42



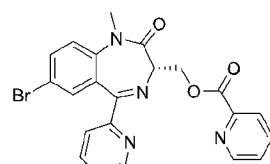
化合物 43



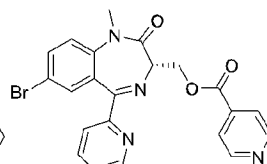
化合物 44



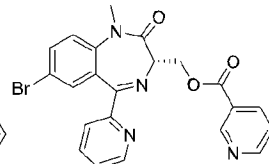
化合物 45



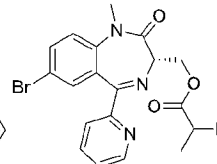
化合物 46



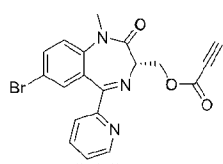
化合物 47



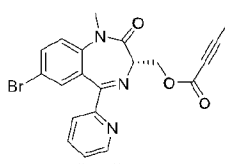
化合物 48



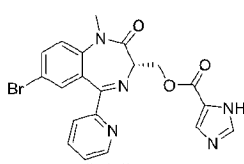
化合物 49



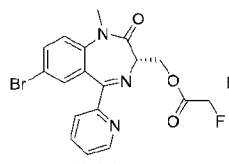
化合物 50



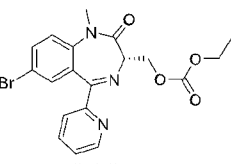
化合物 51



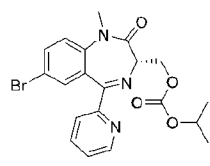
化合物 52



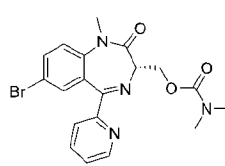
化合物 53



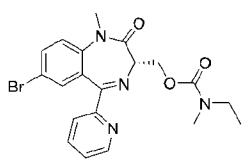
化合物 54



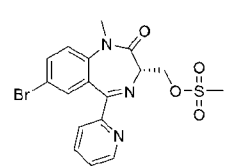
化合物 55



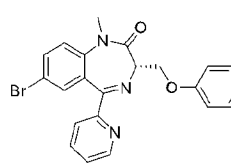
化合物 56



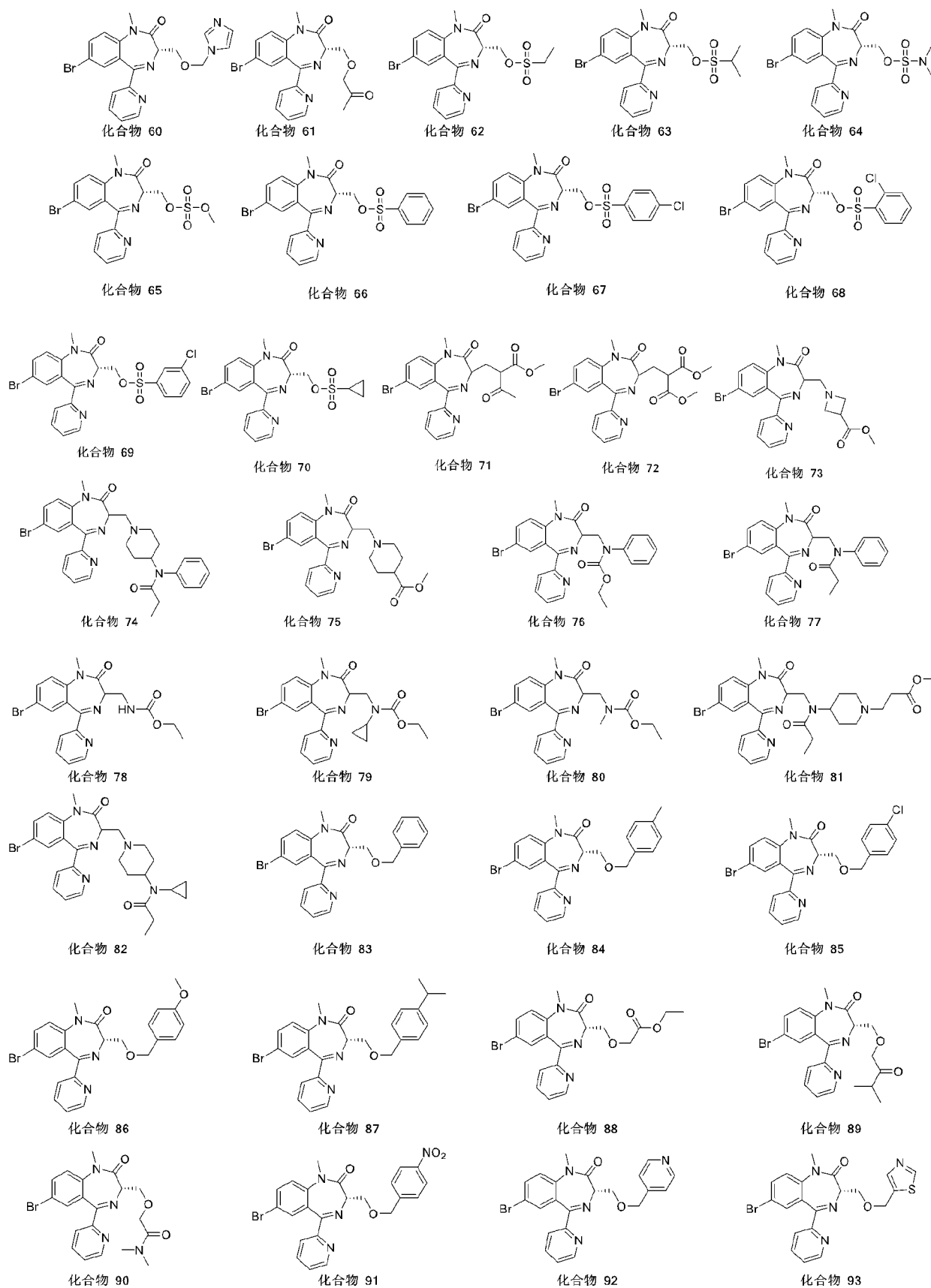
化合物 57

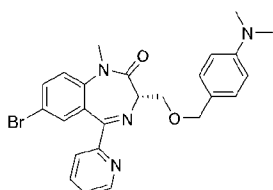


化合物 58

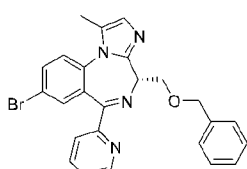


化合物 59

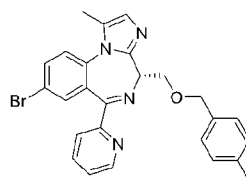




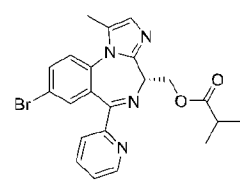
化合物 94



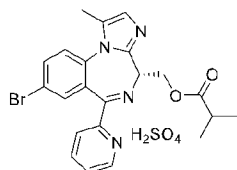
化合物 95



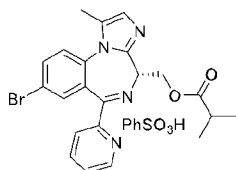
化合物 96



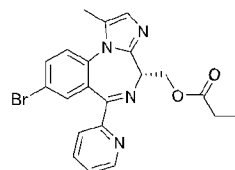
化合物 97



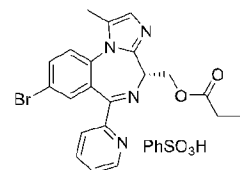
化合物 97B



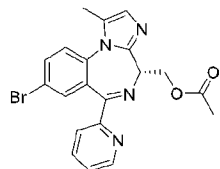
化合物 97D



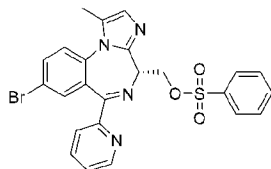
化合物 98



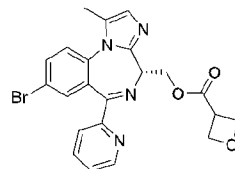
化合物 98D



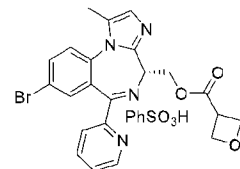
化合物 99



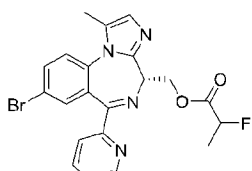
化合物 100



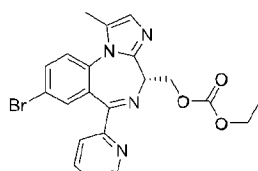
化合物 101



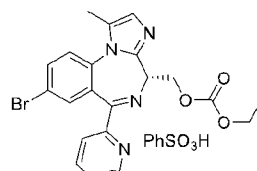
化合物 101D



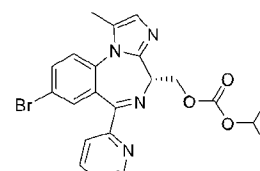
化合物 102



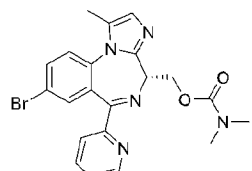
化合物 103



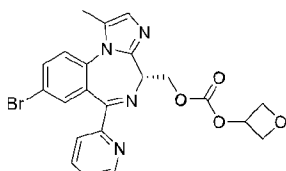
化合物 103D



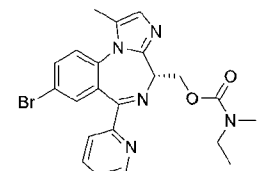
化合物 104



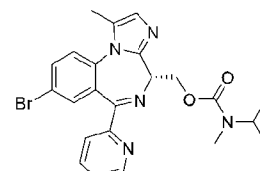
化合物 105



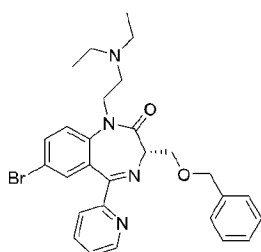
化合物 106



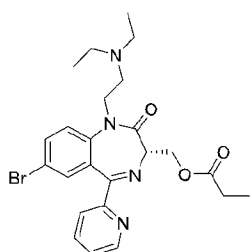
化合物 107



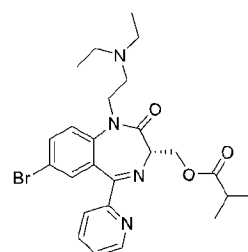
化合物 108



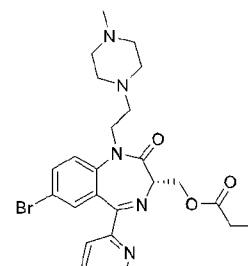
化合物 109



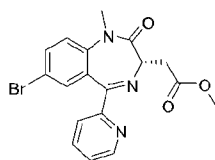
化合物 110



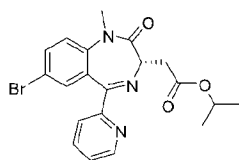
化合物 111



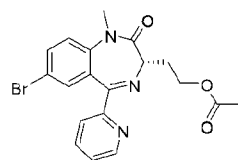
化合物 112



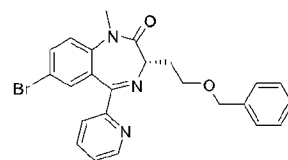
化合物 113



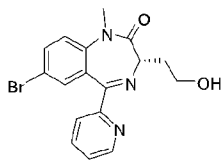
化合物 114



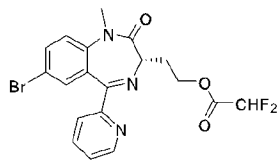
化合物 115



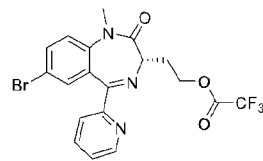
化合物 116



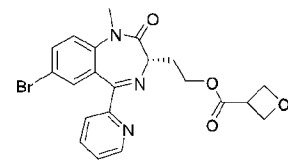
化合物 117



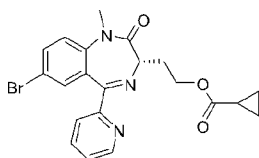
化合物 118



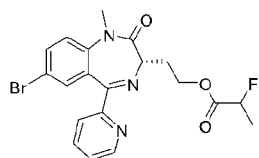
化合物 119



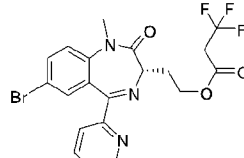
化合物 120



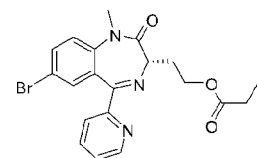
化合物 121



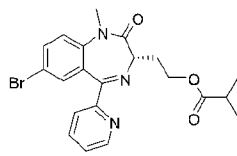
化合物 122



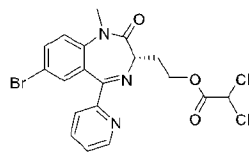
化合物 123



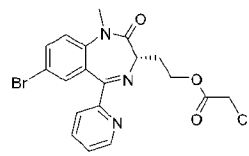
化合物 124



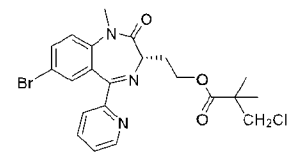
化合物 125



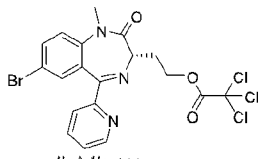
化合物 126



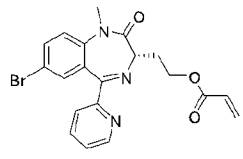
化合物 127



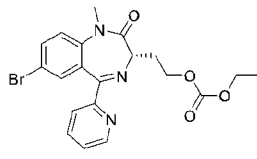
化合物 128



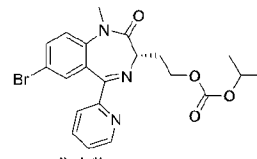
化合物 129



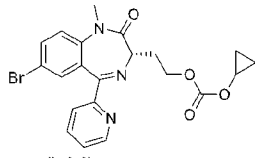
化合物 130



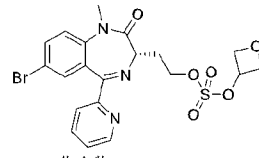
化合物 131



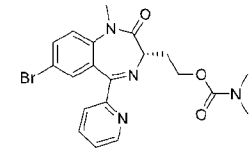
化合物 132



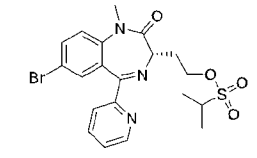
化合物 133



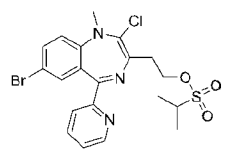
化合物 134



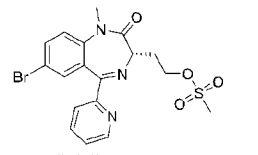
化合物 135



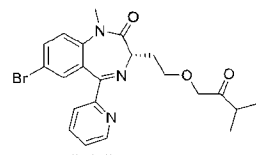
化合物 136



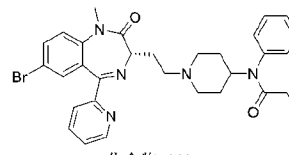
化合物 137



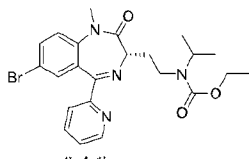
化合物 138



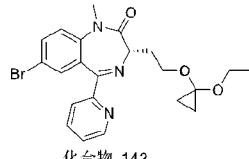
化合物 139



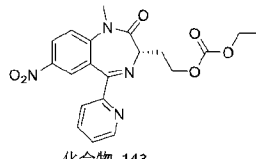
化合物 140



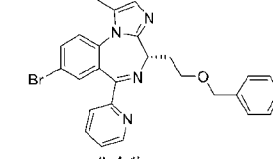
化合物 141



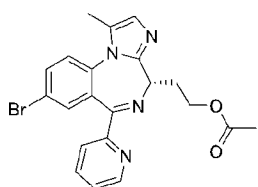
化合物 142



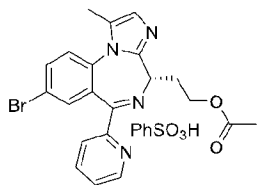
化合物 143



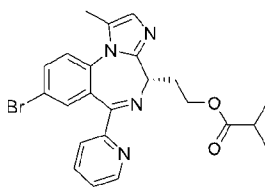
化合物 144



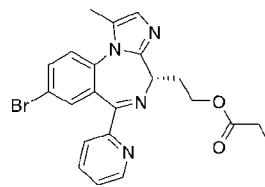
化合物 145



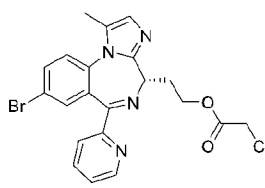
化合物 145D



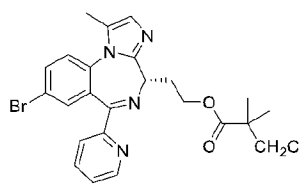
化合物 146



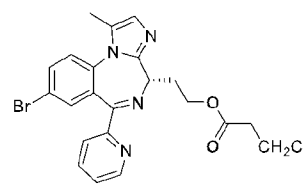
化合物 147



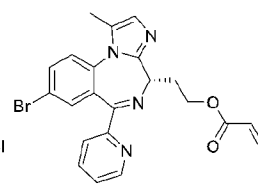
化合物 148



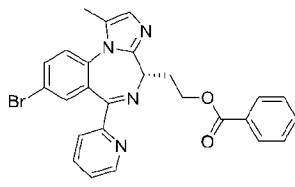
化合物 149



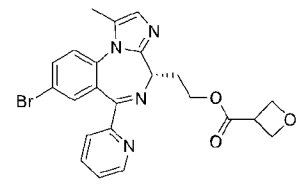
化合物 150



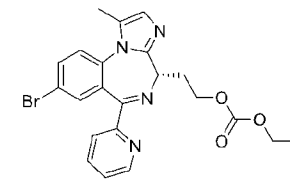
化合物 151



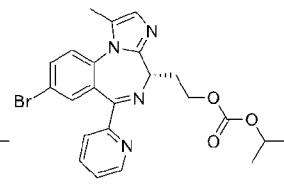
化合物 152



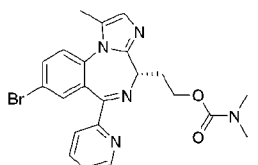
化合物 153



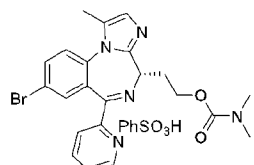
化合物 154



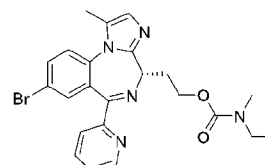
化合物 155



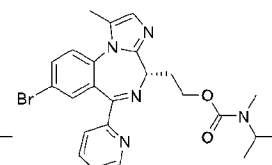
化合物 156



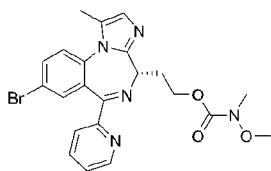
化合物 156D



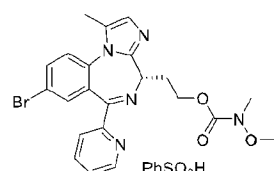
化合物 157



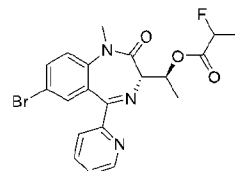
化合物 158



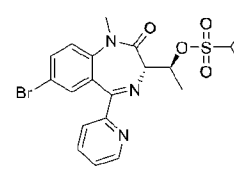
化合物 159



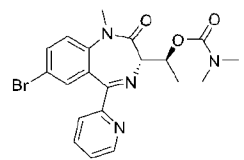
化合物 159D



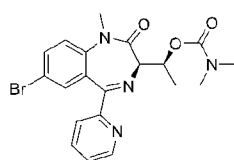
化合物 160



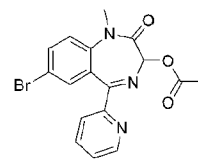
化合物 161



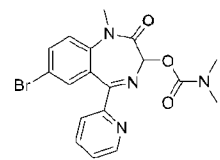
化合物 162



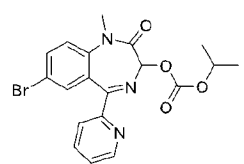
化合物 163



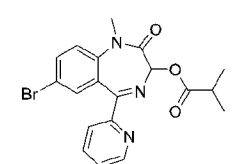
化合物 164



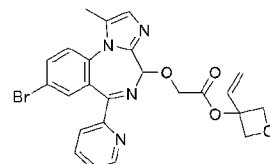
化合物 165



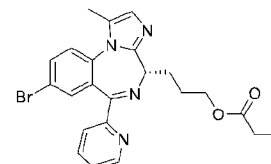
化合物 166



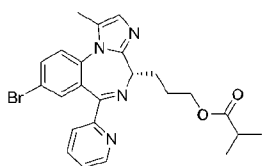
化合物 167



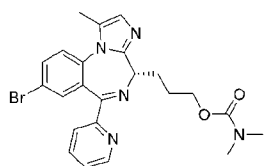
化合物 168



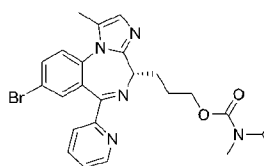
化合物 169



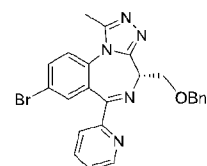
化合物 170



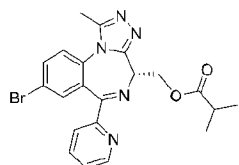
化合物 171



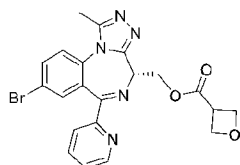
化合物 172



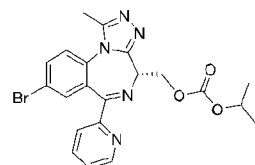
化合物 173



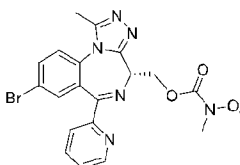
化合物 174



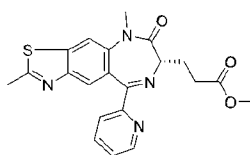
化合物 175



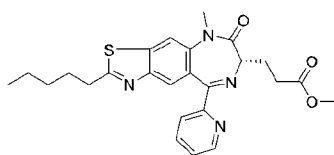
化合物 176



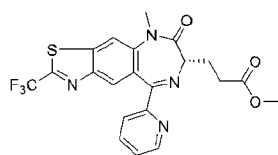
化合物 177



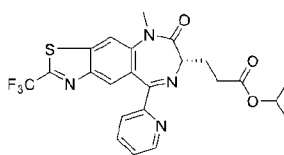
化合物 178



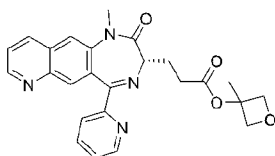
化合物 179



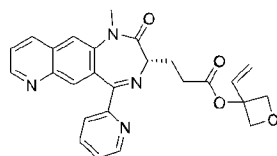
化合物 180



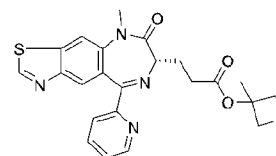
化合物 181



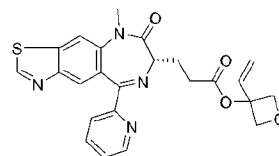
化合物 182



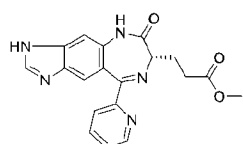
化合物 183



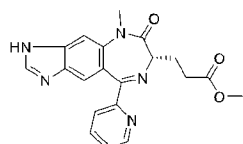
化合物 184



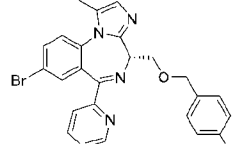
化合物 185



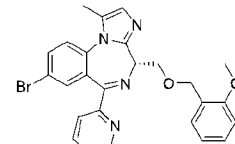
化合物 186



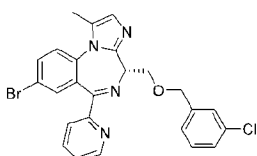
化合物 187



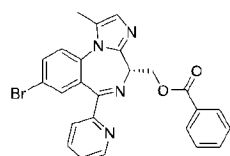
化合物 188



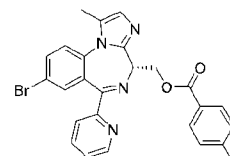
化合物 189



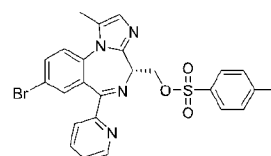
化合物 190



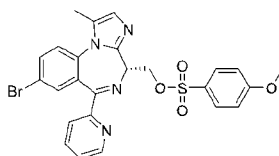
化合物 191



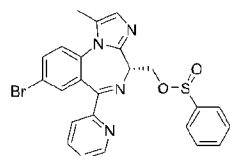
化合物 192



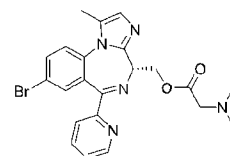
化合物 193



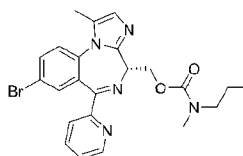
化合物 194



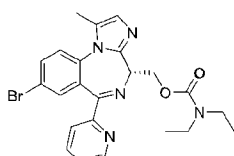
化合物 195



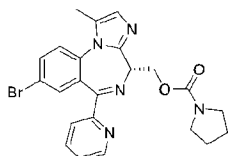
化合物 196



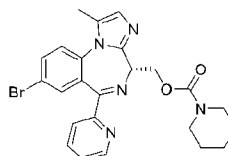
化合物 197



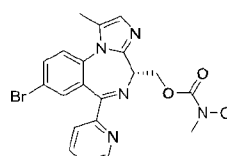
化合物 198



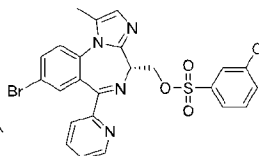
化合物 199



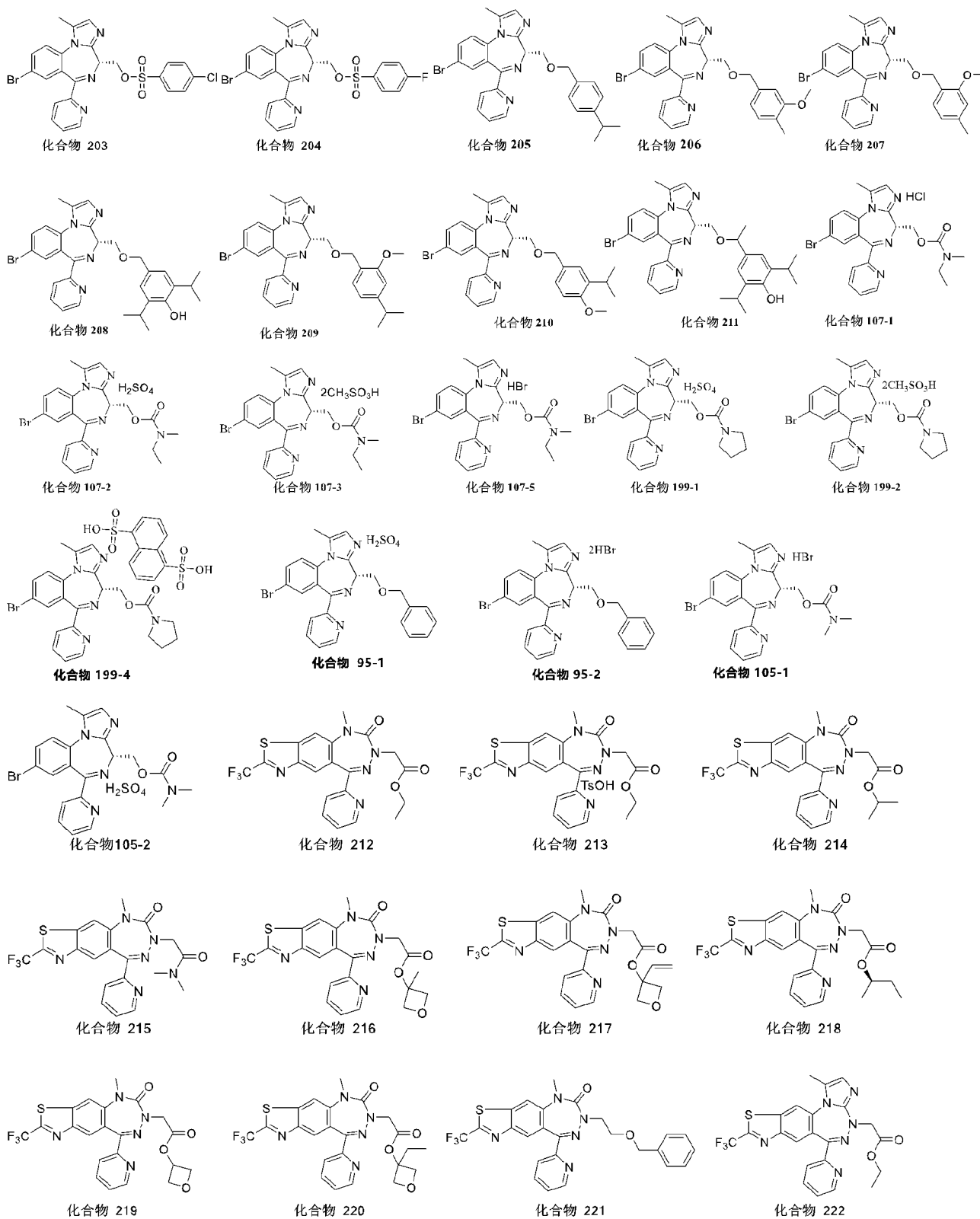
化合物 200

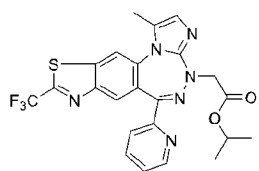


化合物 201

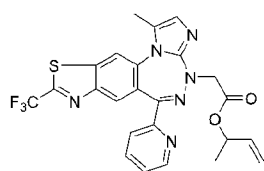


化合物 202

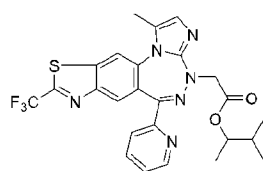




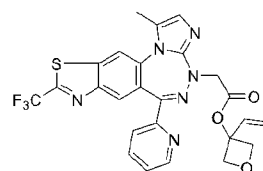
化合物 223



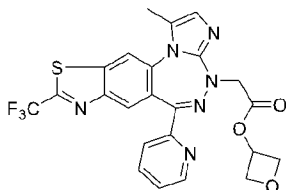
化合物 224



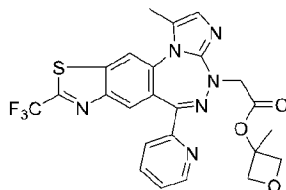
化合物 225



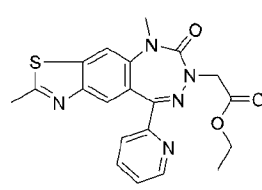
化合物 226



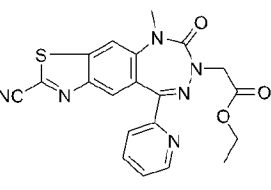
化合物 227



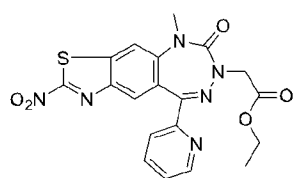
化合物 228



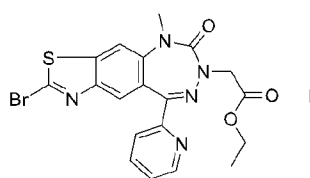
化合物 229



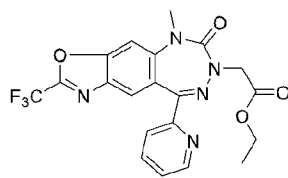
化合物 230



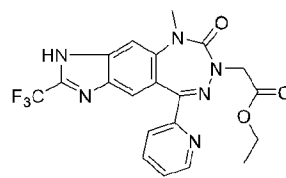
化合物 231



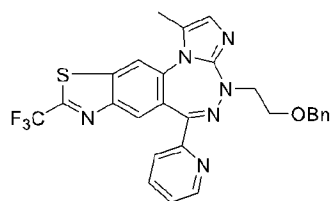
化合物 232



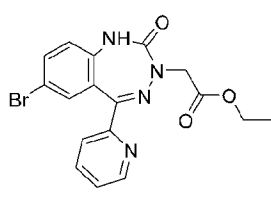
化合物 233



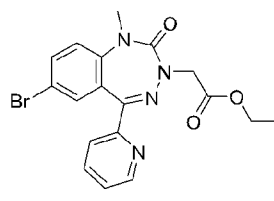
化合物 234



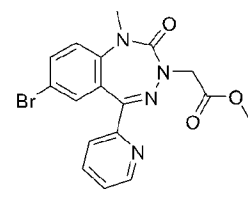
化合物 235



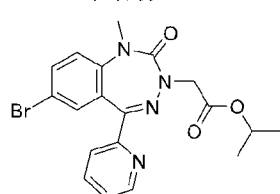
化合物 236



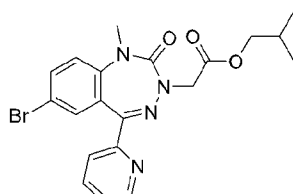
化合物 237



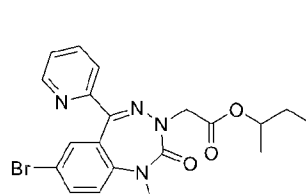
化合物 238



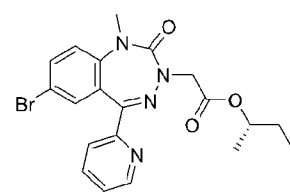
化合物 239



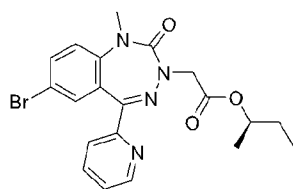
化合物 240



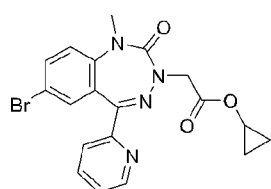
化合物 241



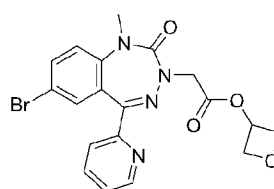
化合物 242



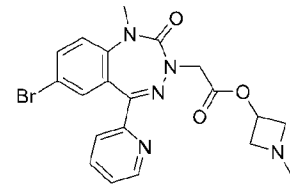
化合物 243



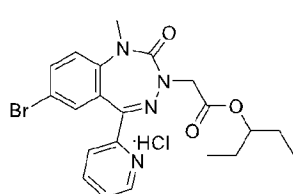
化合物 244



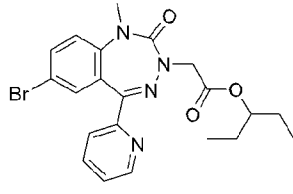
化合物 245



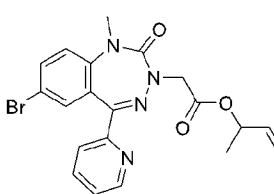
化合物 246



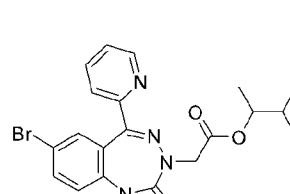
化合物 247



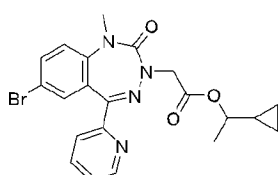
化合物 247-1



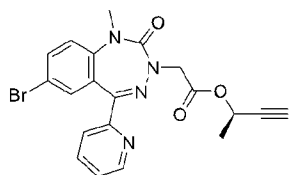
化合物 248



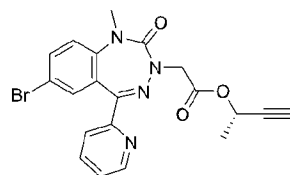
化合物 249



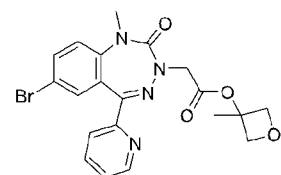
化合物 250



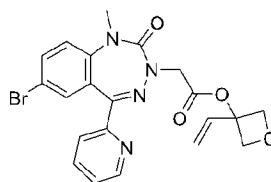
化合物 251



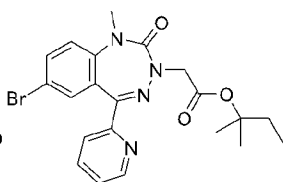
化合物 252



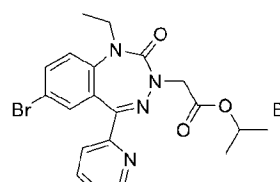
化合物 253



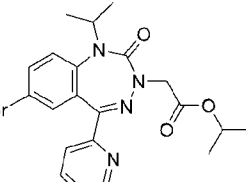
化合物 254



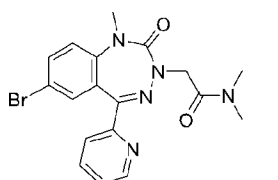
化合物 255



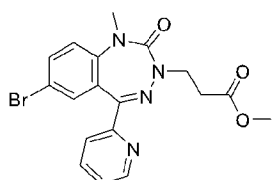
化合物 256



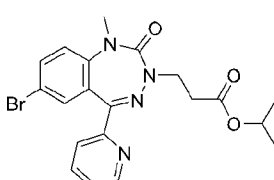
化合物 257



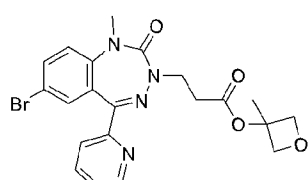
化合物 258



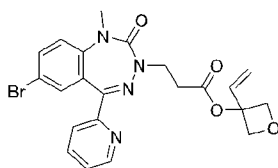
化合物 259



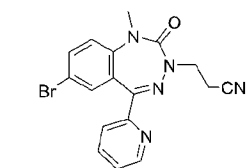
化合物 260



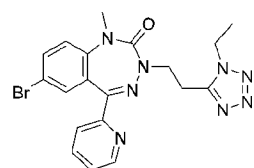
化合物 261



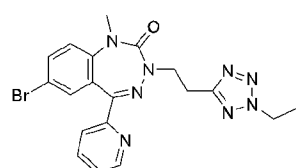
化合物 262



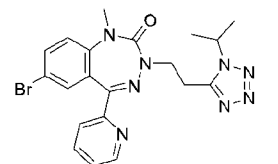
化合物 263



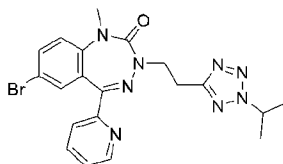
化合物 264



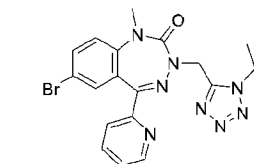
化合物 265



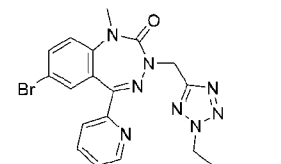
化合物 266



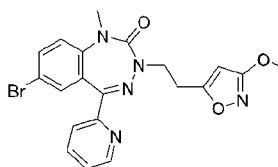
化合物 267



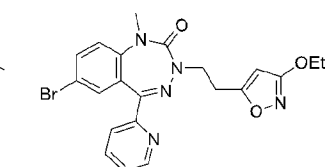
化合物 268



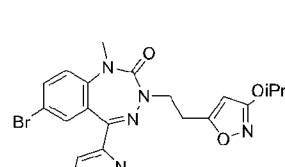
化合物 269



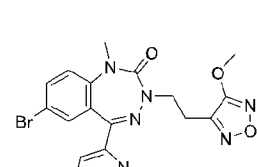
化合物 270



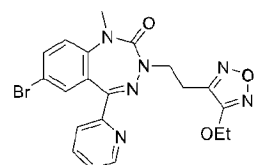
化合物 271



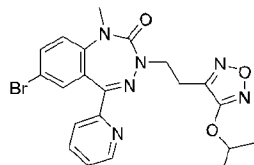
化合物 272



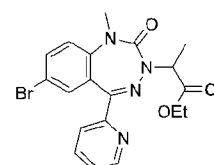
化合物 273



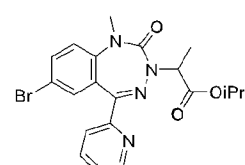
化合物 274



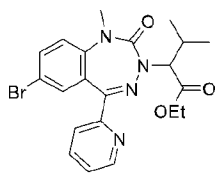
化合物 275



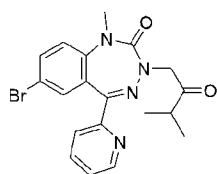
化合物 276



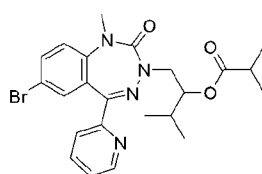
化合物 277



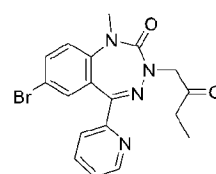
化合物 278



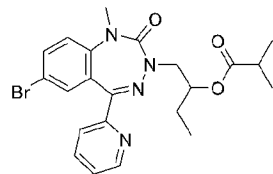
化合物 279



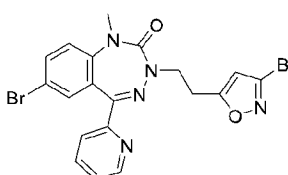
化合物 280



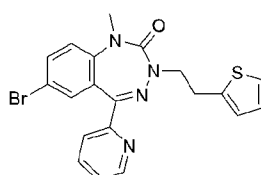
化合物 281



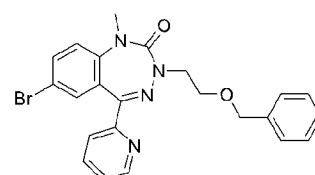
化合物 282



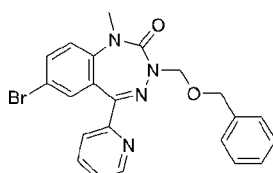
化合物 283



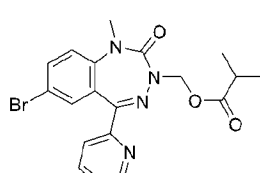
化合物 284



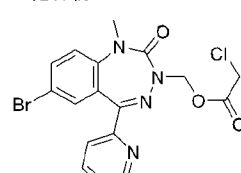
化合物 285



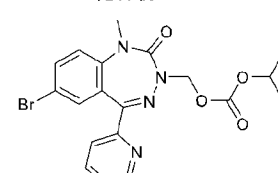
化合物 286



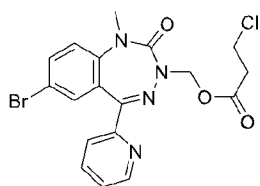
化合物 287



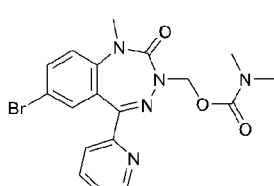
化合物 288



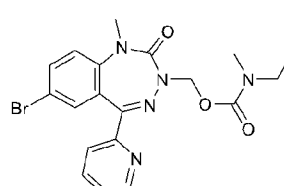
化合物 289



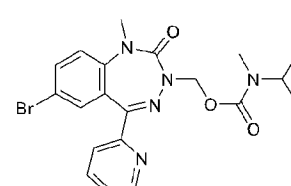
化合物 290



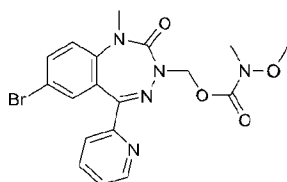
化合物 291



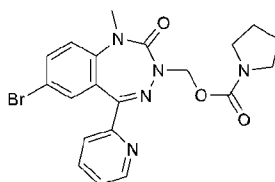
化合物 292



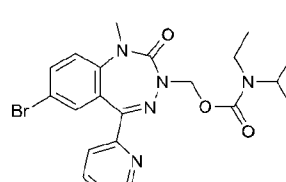
化合物 293



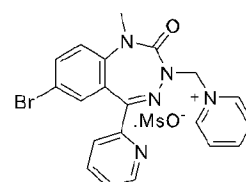
化合物 294



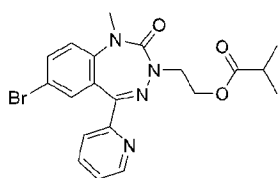
化合物 295



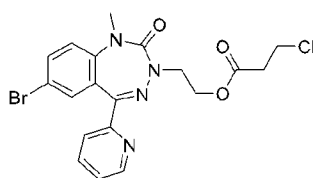
化合物 296



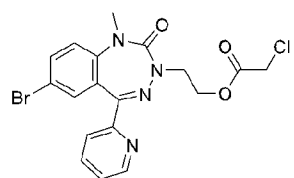
化合物 297



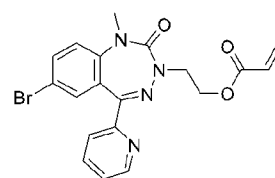
化合物 298



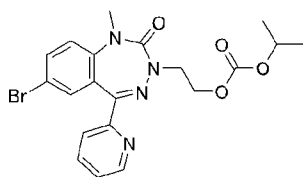
化合物 299



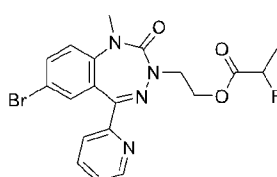
化合物 300



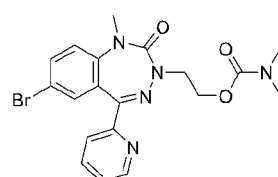
化合物 301



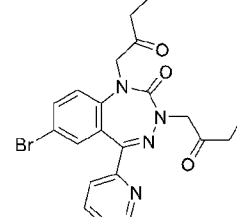
化合物 302



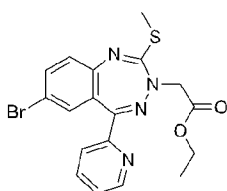
化合物 303



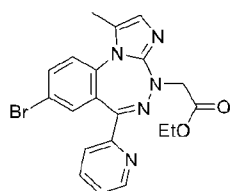
化合物 304



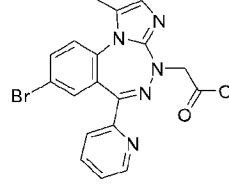
化合物 305



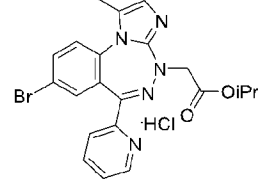
化合物 306



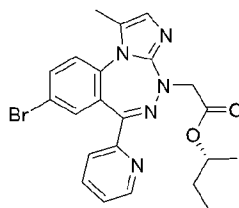
化合物 307



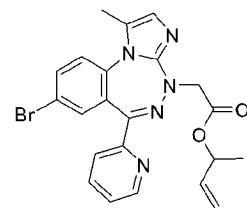
化合物 308



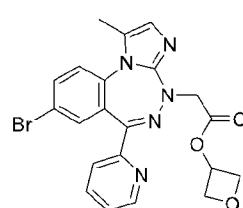
化合物 308-1



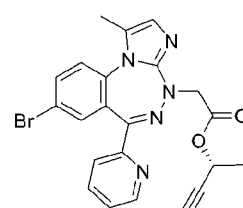
化合物 309



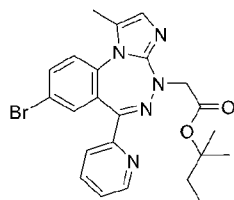
化合物 310



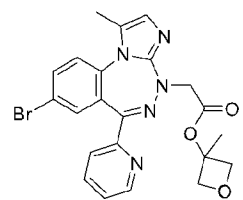
化合物 311



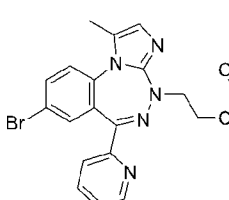
化合物 312



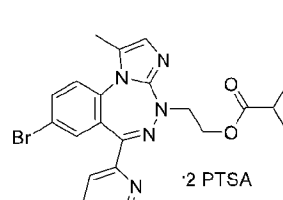
化合物 313



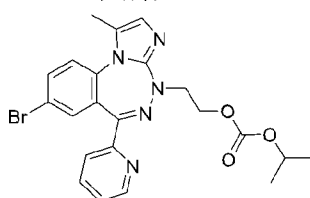
化合物 314



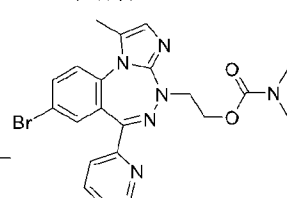
化合物 315



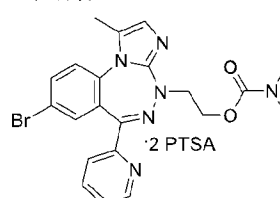
化合物 315-1



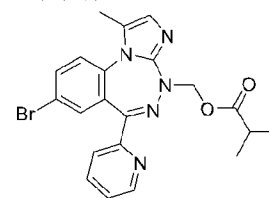
化合物 316



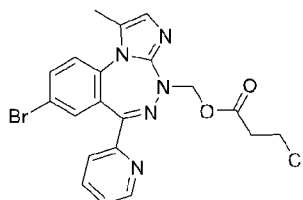
化合物 317



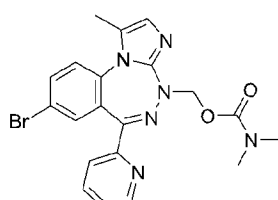
化合物 317-1



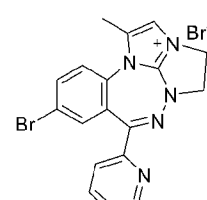
化合物 318



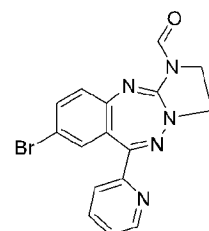
化合物 319



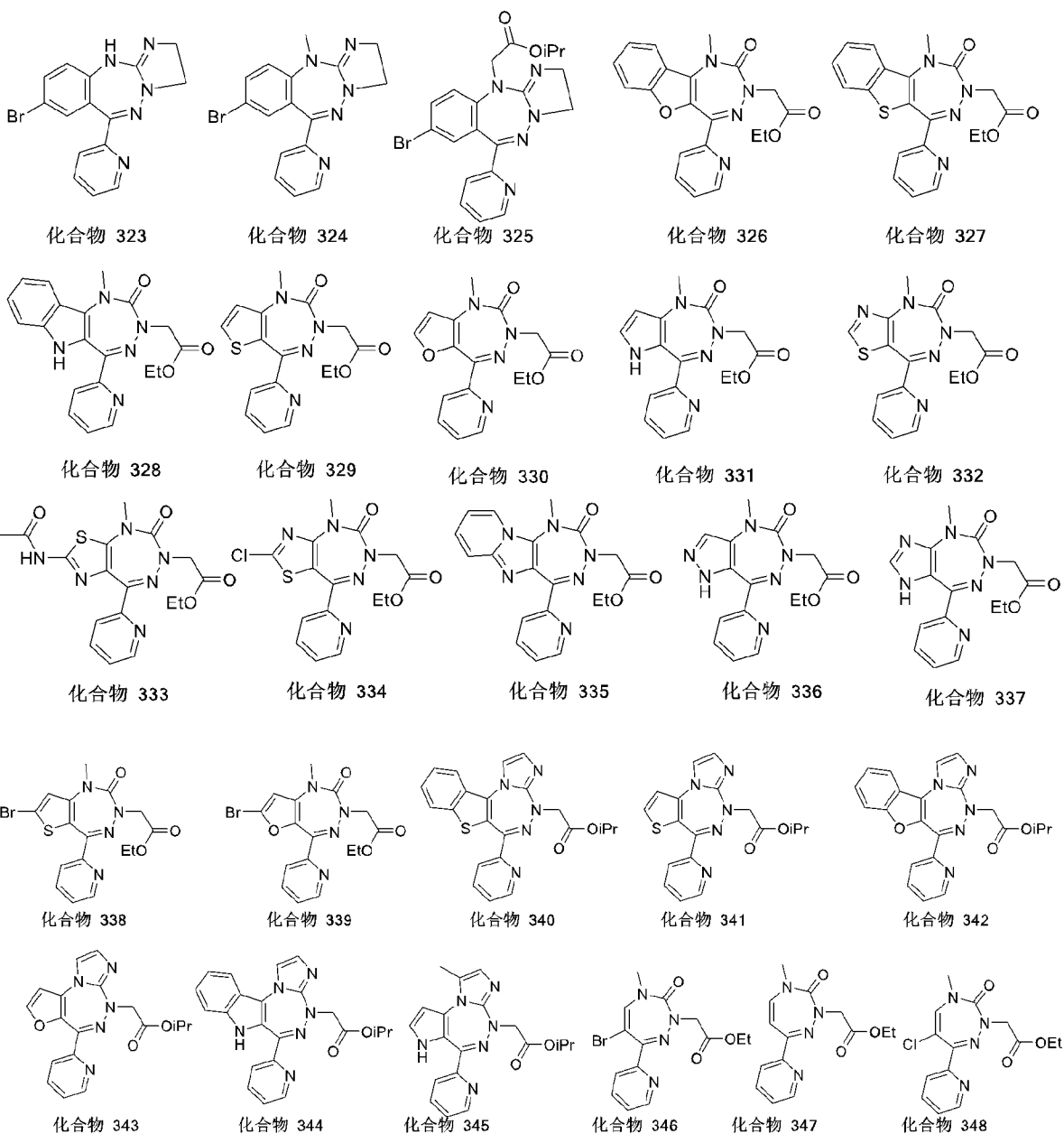
化合物 320



化合物 321



化合物 322



第二方面, 一种药物组合物, 所述药物组合物包含本发明提供的化合物及其药学上可接受的盐、立体异构体、前药、溶剂化物和氘代化合物。

优选的, 所述药物组合物中还包括药剂学上可接受的辅料, 所述辅料包括但不限于载体、稀释剂、粘合剂、润滑剂、润湿剂。

在某些实施方案中, 所述药物组合物可单独使用, 或者与其他具有麻醉和/或镇痛效果的活性成分联合使用。

所述药物组合物可施用于人和/或动物。

所述药物组合物适于胃肠给药或非胃肠给药, 如通过静脉内、肌内、皮内和皮下途径给药。因此, 所述药物组合物还包括抗氧化剂, 缓冲剂, 抑菌剂, 和使制剂与接受者血液等渗的溶质、助悬剂, 增溶剂, 增稠剂, 稳定剂和防腐剂。

本发明的所述的药物组合物可以配制为以下形式的药物制剂：糖浆剂，酏剂，悬浮剂，粉剂，颗粒剂，片剂，胶囊，锭剂，水溶液，霜剂，膏剂，洗液剂，凝胶剂，乳剂等。

所述药物制剂优选为单位剂型，包含治疗有效量的通式I的化合物及其药学上可接受的盐、立体异构体、前药、溶剂化物和氘代化合物。单位剂型可以是胶囊，片剂或者任意剂型，进一步的，所述单位剂型也可以是包装好的制剂，诸如包装在小瓶或者安瓿中的片剂、胶囊和粉剂等。

所述单位剂型中活性组分的量可从 0.001 毫克到 1000 毫克之间改变或调整，根据活性组分的具体应用和效力而定。如果需要，还可包含其它适合的活性成分。

第三方面，一种本发明提供的化合物及其药学上可接受的盐、立体异构体、前药、溶剂化物和氘代化合物或上述药物组合物在制备具有镇痛作用，和/或具有麻醉、镇静、催眠作用，和/或能够控制癫痫持续状态的药物中的用途。

本发明所述的药学上可接受的盐为乙酸盐、己二酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、碳酸氢盐、碳酸盐、硫酸氢盐、硫酸盐、硼酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、环己基磺酸盐、乙二磺酸盐、乙磺酸盐、甲酸盐、延胡索酸盐、葡庚糖酸盐、葡萄糖酸盐、葡萄糖醛酸盐、六氟磷酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、羟乙基磺酸盐、乳酸盐、苹果酸盐、顺丁烯二酸盐、丙二酸盐、甲磺酸盐、甲基硫酸盐、萘甲酸盐、萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、乳清酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、双羧萘酸盐、磷酸盐、磷酸氢盐、磷酸二氢盐、焦谷氨酸盐、糖二酸盐、硬脂酸盐、丁二酸盐、单宁酸盐、酒石酸盐、甲苯磺酸盐、三氟乙酸盐、昔萘酸盐，甲烷磺酸盐或对甲苯磺酸盐。

优选的，本发明所述药学上可接受的盐选自苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐、羟乙基磺酸盐、硫酸盐、盐酸盐、甲磺酸盐、氢溴酸盐、萘磺酸盐中的一种。

本发明中所述的术语  $C_{0-10}$  烷基， $C_0$  烷基是指 H，因此， $C_{0-10}$  烷基包括 H、 $C_1$  烷基、 $C_2$  烷基、 $C_3$  烷基、 $C_4$  烷基、 $C_5$  烷基、 $C_6$  烷基、 $C_7$  烷基、 $C_8$  烷基、 $C_9$  烷基、 $C_{10}$  烷基。

本发明中所述的术语  $C_{1-10}$  直链/支链烷基，包括甲基、乙基、 $C_3$  直链/支链烷基、 $C_4$  直链/支链烷基、 $C_5$  直链/支链烷基、 $C_6$  直链/支链烷基、 $C_7$  直链/支链烷基、 $C_8$  直链/支链烷基、 $C_9$  直链/支链烷基、 $C_{10}$  直链/支链烷基。

本发明中所述的术语  $C_{3-10}$  环烷基，包括  $C_3$  环烷基、 $C_4$  环烷基、 $C_5$  环烷基、 $C_6$  环烷基、 $C_7$  环烷基、 $C_8$  环烷基、 $C_9$  环烷基、 $C_{10}$  环烷基。

本发明所述的术语卤素，包括氟、氯、溴、碘。

本发明所述的术语杂环烷基是指含杂原子的环烷基，所述杂原子包括 N、O、S，所述杂环烷基中至少包含一个 N、O、S 作为环原子包括杂环烷基中含有一个 N、O 或 S 作为环原子，或者两个及两个以上 N、O 或 S 作为环原子，或者 N 和 O、N 和 S、O 和 S、N 和 O 和 S 作为环原子。

本发明所述的术语芳基是指苯基和苄基，以及其他具有芳香性的芳香族化合物，包括但不限于 2~4 个苯基稠合形成的具有芳香性的化合物。

本发明所述的术语杂芳基是指含有 N、O、S 中的一个或多个杂原子的具有芳香性的杂环化合物，包括但不限于单环芳香杂环化合物、多个单环芳香杂环化合物稠合形成的芳香杂环化合物、由一个或多个苯基与一个或多个单环芳香杂环化合物稠合形成的芳香杂环化合物等。



本发明所述的结构“ $\begin{matrix} \text{H} \\ | \\ \text{C} \\ | \\ \text{R}_5 \end{matrix}$ ”，当  $m \geq 2$  时，每个亚烷基上的  $\text{R}_5$  取代基均是独立取代， $\text{R}_5$  取代基可相同或不相同。

### 具体实施方式

下面将对本发明实施例中的技术方案进行清楚、完整地描述，显然，所描述的实施例仅是本发明的部分实施例，而不是全部。基于本发明中的实施例，本领域普通技术人员在没有做出创造性劳动前提下所获得的所有其他实施例，都属于本发明保护的范围。

#### 具体实施方式

本发明具体实施方式中使用的原料、设备均为已知产品，通过购买市售产品获得。

化合物的结构是通过核磁共振(NMR)或/和质谱(MS)来确定的。NMR位移( $\delta$ )以  $10^{-6}$  (ppm) 的单位给出。NMR的测定是用(Bruker Avance III 400)核磁仪，测定溶剂为氘代二甲基亚砜( $d_6$ -DMSO)或者氘代甲醇( $\text{CD}_3\text{OD}$ )，内标为四甲基硅烷(TMS)。

LCMS的测定用(Agilent LCMS 1260-6110) (ESI)，柱子：Waters X-Bridge C18 (50 mm x 4.6 mm x 3.5  $\mu\text{m}$ )。柱温：40°C；流速：2.0 mL/min；流动相：在3分钟时间内从95% [water + 0.05% TFA]和5% [ $\text{CH}_3\text{CN}$  + 0.05% TFA]梯度到0% [water + 0.05% TFA]和100% [ $\text{CH}_3\text{CN}$  + 0.05 % TFA]，在此条件下保持1分钟，再在0.05分钟内梯度到95% [water + 0.05% TFA]和5% [ $\text{CH}_3\text{CN}$  + 0.05% TFA]，再保持此条件0.7分钟。

#### 1) 药材与试剂

薄层层析硅胶板使用烟台新诺化工有限公司HSGF254硅胶板，厚度为1 mm。

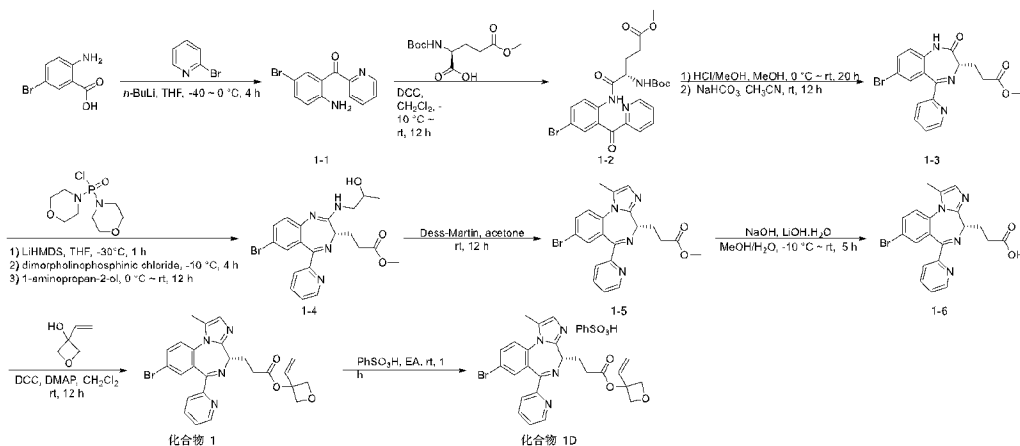
薄层色谱法(TLC)使用烟台江友硅胶开发有限公司的产品，其规格为 $0.2 \pm 0.03$  mm。

柱层层析一般采用乳山市太阳干燥剂有限公司(山东 威海)100 ~ 200目或者200 ~ 300目硅胶为载体。

#### 2) 主要仪器

Sartorius BSA124S 电子天平(赛多利斯科学仪器北京有限公司)、98-2 磁力搅拌器(上海司乐仪器有限公司)、MS-H-PRO<sup>+</sup>数控加热型磁力搅拌器(大龙兴创实验仪器北京股份公司)、TDGC2-1 型接触式调压器(浙江天正电器股份有限公司)、WMNK-01 型温控仪(上海禄霖电器有限公司)、ZF-I 三用紫外仪(上海安亭电子仪器厂)、R-201 旋转蒸发器(上海市中顺生物科技有限公司)、W201D 恒温水浴锅(上海市中顺生物科技有限公司)、SHB-III 循环水式真空泵(郑州汇成科工贸有限公司)、SHB-B95 移动水泵(郑州汇成科工贸有限公司)、DLSB-5/20°C低温冷却循环泵(巩义市予华仪器有限公司)、2XZ-2 旋片式真空泵(临海市永昊真空设备有限公司)。

#### 实施例1 化合物1和1D的制备



### 1、化合物 1-1 的制备

$-40^\circ\text{C}$ 下, 将正丁基锂 (305 mL, 2.5 mol/L in hexane, 762.5 mmol) 加入到四氢呋喃 (280 mL) 中, 慢慢滴加 2-溴吡啶 (132.6 g, 839.2 mmol), 滴完后搅拌 1 小时。将 2-氨基-5-溴苯甲酸 (41.2 g, 190.7 mmol) 的 THF (280 mL) 溶液滴加至反应体系, 滴完后自然升温至  $0^\circ\text{C}$ , 反应 3 小时。经 TLC 监测反应完全后, 向反应体系中加入饱和氯化铵水溶液 (67 mL) 和水 (318 mL), 用乙酸乙酯 ( $3 \times 200$  mL) 萃取。有机相经饱和食盐水洗涤, 无水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 抽滤, 减压浓缩得到粗产品。粗产品经硅胶柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 1/100 ~ 1/5), TLC (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 1/3) 监测, 收集  $R_f = 0.5 \sim 0.6$  部分, 得到黄色固体化合物 1-1 (34.7 g, 收率 65.7%)。ESI $[M + H]^+ = 277.1$ 。

### 2、化合物 1-2 的制备

将 1-1 (20.0 g, 72.2 mmol) 和 Boc-L-谷氨酸-5-甲酯 (20.8 g, 79.6 mmol) 溶于二氯甲烷 (100 mL) 中,  $-10^\circ\text{C}$  下滴加 DCC (16.4 g, 79.5 mmol) 的二氯甲烷 (40 mL) 溶液。滴完后自然升温至室温, 搅拌 12 小时。经 TLC 监测反应完全后, 向反应体系中加入甲基叔丁基醚 (140 mL), 搅拌 5 分钟。将反应体系过滤, 滤液减压浓缩得到粗产品。粗产品经硅胶柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 1/20 ~ 1/2), TLC (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 1/3) 监测, 收集  $R_f = 0.2 \sim 0.3$  部分, 得到白色固体化合物 1-2 (35.5 g, 收率 94.5%)。ESI $[M + H]^+ = 520.1$ 。

### 3、化合物 1-3 的制备

$0^\circ\text{C}$  下, 将盐酸甲醇 (170.7 mL, 4 mol/L, 682.8 mmol) 滴加到 1-2 (35.5 g, 68.2 mmol) 的甲醇 (300 mL) 溶液中。滴完后自然升温至室温, 搅拌 20 小时。经 TLC 监测反应完全后, 将反应液滴加到碳酸氢钠 (172.1 g, 2.05 mol) 的乙腈 (300 mL) 溶液中, 室温搅拌 12 小时。经 TLC 监测反应完全后, 将反应液过滤。滤液减压浓缩得到粗产品。粗产品经柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 1/10 ~ 1/1), TLC (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 1/1) 监测, 收集  $R_f = 0.2 \sim 0.3$  部分, 得到白色固体化合物 1-3 (24.1 g, 收率 87.8%)。ESI $[M + H]^+ = 402.1$ 。

### 4、化合物 1-4 的制备

氮气保护下, 将三氯氧磷 (40 g, 260.9 mmol) 溶于甲苯 (200 mL) 中, 冷却至  $5^\circ\text{C}$ , 将吗啉 (89.7 g, 1.025 mol) 缓慢滴入其中, 控温不超过  $20^\circ\text{C}$ 。滴完后自然升温至室温, 搅拌 3 小时。过滤不溶物, 滤液用甲苯洗涤三次 ( $3 \times 35$  mL)。合并滤液, 减压浓缩至油状物。向该油状物中加入甲苯 (64 mL), 加热至溶解均匀, 搅拌下加入石油醚 (29 mL), 再加入石油醚 (116 mL), 冷却至室温, 过滤。滤饼经石油醚洗涤,

减压干燥得二吗啉基次膦酰氯白色固体 (40 g, 收率 60.2%)。

-30 °C下, 将双(三甲基硅基)氨基锂 (72 mL, 1 mol/L, 72 mmol)缓慢滴加到 **1-3** (24.1 g, 59.9 mmol)的四氢呋喃 (280 mL)中, 搅拌 1 小时。分批加入二吗啉基次膦酰氯 (36.1 g, 141.8 mmol), 加完后于 -10 °C 搅拌 4 小时。将异丙醇胺 (20.3 g, 270.3 mmol)滴加到上述反应体系中, 自然升温至室温, 搅拌 12 小时。经 TLC 监测反应完全后, 向反应体系中加入冰水 (100 mL), 用乙酸乙酯 (3×100 mL)萃取。有机相经饱和食盐水洗涤, 无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 抽滤, 减压浓缩得到粗产品。粗产品经硅胶柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚(v/v) = 1/10 ~ 1/1), TLC (乙酸乙酯/石油醚(v/v) = 1/1)监测, 收集 R<sub>f</sub> = 0.2 ~ 0.3 部分, 得到白色固体化合物 **1-4** (20 g, 收率 72.7%)。ESI[M + H]<sup>+</sup> = 459.1。

#### 5、化合物 **1-5** 的制备

将戴斯马丁试剂 (45.8 g, 108.0 mmol)加入到 **1-4** (20 g, 43.5 mmol)的丙酮 (200 mL)溶液中, 室温搅拌 12 小时。经 TLC 监测反应完全后, 将反应液过滤, 滤液减压浓缩。残液溶于乙酸乙酯 (300 mL)中, 经饱和碳酸氢钠溶液洗涤, 无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 抽滤, 减压浓缩得到粗产品。粗产品经硅胶柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚(v/v) = 1/10 ~ 1/1), TLC (乙酸乙酯/石油醚(v/v) = 1/1)监测, 收集 R<sub>f</sub> = 0.2 ~ 0.3 部分, 得到白色固体化合物 **1-5** (12.7 g, 收率 66.4%)。ESI[M + H]<sup>+</sup> = 439.1。

#### 6、化合物 **1-6** 的制备

-10 °C下, 将 LiOH·H<sub>2</sub>O (619 mg, 14.8 mmol)和 NaOH (536 mg, 13.4 mmol)依次加入到 **1-5** (5.9 g, 13.4 mmol)的 MeOH/H<sub>2</sub>O (50 mL, v/v = 1/1)溶液中, 自然升温至室温, 搅拌 5 小时。经 TLC 监测反应完全后, 在冰浴下用 1 mol/L 的盐酸调制体系的 pH 为 6 ~ 7, 用乙酸乙酯 (3×70 mL)萃取。有机相经饱和食盐水洗涤, 无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 抽滤, 减压浓缩得到粗产品。粗产品经硅胶柱层析纯化 (甲醇/二氯甲烷(v/v) = 1/100 ~ 1/20), TLC (甲醇/二氯甲烷 (v/v) = 1/10)监测, 收集 R<sub>f</sub> = 0.3 ~ 0.4 部分, 得到白色固体化合物 **1-6** (4.7 g, 收率 82.3%)。ESI[M + H]<sup>+</sup> = 425.1。

#### 7、目标化合物 **1** 的制备

0 °C 下, 将乙烯基溴化镁(13.9 mL, 1.3 mol/L in THF, 18.1 mmol)缓慢滴加到 3-氧杂环丁酮 (1 g, 13.9 mmol)的无水四氢呋喃 (20 mL)溶液中, 搅拌 30 分钟。经 TLC 监测反应完全后, 向反应体系加入饱和氯化铵溶液 (15 mL), 用乙酸乙酯 (3×20 mL)萃取。有机相经饱和食盐水洗涤, 无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 抽滤, 减压浓缩得到粗产品。粗产品经硅胶柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚(v/v) = 1/10 ~ 1/1), TLC (乙酸乙酯/石油醚(v/v) = 1/1)监测, 收集 R<sub>f</sub> = 0.2 ~ 0.3 部分, 得到 3-乙烯基氧杂环丁烷-3-醇 (1.36 g, 收率 97.9%)。

将 **1-6** (634 mg, 1.49 mmol), DCC (463 mg, 2.24 mmol)和 DMAP (274 mg, 2.24 mmol)溶于二氯甲烷 (10 mL)中, 室温搅拌 15 分钟。向反应体系中加入 3-乙烯基氧杂环丁烷-3-醇 (227.6 mg, 2.27 mmol), 室温下继续搅拌 12 小时。经 TLC 监测反应完全后, 向反应体系中加入甲基叔丁基醚 (10 mL), 搅拌 5 分钟, 过滤, 滤液减压浓缩得到粗产品。粗产品经硅胶柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚(v/v) = 1/10 ~ 1/1), TLC (乙酸乙酯/石油醚(v/v) = 1/1)监测, 收集 R<sub>f</sub> = 0.2 ~ 0.3 部分, 得到灰色固体化合物 **1** (290 mg, 收率 38.3%)。ESI[M + H]<sup>+</sup> = 507.1。

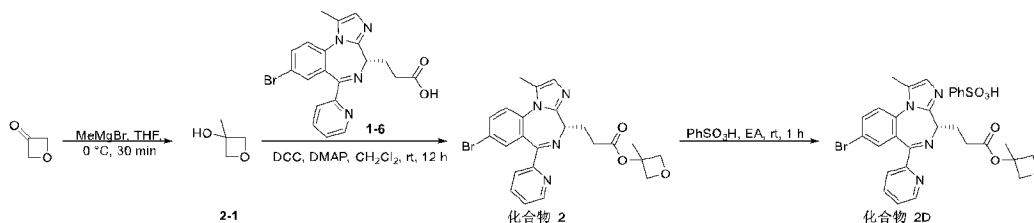
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.55 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 8.11 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.95 (td, *J* = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.89 (dd, *J* = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.54 – 7.46 (m, 1H), 6.82 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 6.23 (dd, *J* = 17.4, 10.9 Hz, 1H), 5.26 (dd, *J* = 25.2, 14.2 Hz, 2H), 4.70 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.60 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 4.07 – 4.02 (m, 1H), 2.87 – 2.68 (m, 2H), 2.63 – 2.50 (m, 2H), 2.30 (s, 3H)。

### 8、目标化合物 **1D** 的制备

将化合物 **1** (192.7 mg, 0.38 mmol) 溶于乙酸乙酯 (15 mL) 中, 滴加苯磺酸 (60.1 mg, 0.38 mmol) 的乙醇 (0.6 mL) 溶液, 室温搅拌 1 小时。将反应体系过滤, 滤饼减压干燥得到白色固体化合物 **1D** (196.8 mg, 收率 77.9%)。ESI[M + H]<sup>+</sup> = 507.1。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.61 – 8.56 (m, 1H), 8.15 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.05 – 7.94 (m, 2H), 7.84 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.62 – 7.58 (m, 2H), 7.57 – 7.53 (m, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.36 – 7.25 (m, 3H), 6.25 (dd, *J* = 17.4, 10.9 Hz, 1H), 5.35 – 5.25 (m, 2H), 4.71 (dd, *J* = 7.4, 2.4 Hz, 2H), 4.62 (dd, *J* = 7.3, 3.1 Hz, 2H), 4.33 (dd, *J* = 8.3, 5.2 Hz, 1H), 2.90 – 2.79 (m, 1H), 2.77 – 2.64 (m, 2H), 2.54 – 2.50 (m, 1H), 2.39 (d, *J* = 0.8 Hz, 3H).

### 实施例 2 化合物 **2** 和 **2D** 的制备



#### 1、化合物 **2-1** 的制备

0 °C 下, 将甲基溴化镁 (23 mL, 3 mol/L in THF, 69 mmol) 缓慢滴加到 3-氧杂环丁酮 (4 g, 55.5 mmol) 的无水四氢呋喃 (40 mL) 溶液中, 搅拌 30 分钟。经 TLC 监测反应完全后, 向反应体系加入饱和氯化铵溶液 (20 mL), 用乙酸乙酯 (3×30 mL) 萃取。有机相经饱和食盐水洗涤, 无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 抽滤, 减压浓缩得到粗产品。粗产品经硅胶柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚(v/v) = 1/10 ~ 1/1), TLC (乙酸乙酯/石油醚(v/v) = 1/1) 监测, 收集 R<sub>f</sub> = 0.2 ~ 0.3 部分, 得到 3-甲基氧杂环丁-3-醇 (2.91 g, 收率 59.5%)。

#### 2、目标化合物 **2** 的制备

将 **1-6** (350 mg, 0.823 mmol), DCC (255 mg, 1.24 mmol) 和 DMAP (151 mg, 1.24 mmol) 溶于二氯甲烷 (10 mL) 中, 室温搅拌 15 分钟。向反应体系中加入 3-甲基氧杂环丁-3-醇 (148 mg, 1.68 mmol), 室温下继续搅拌 12 小时。经 TLC 监测反应完全后, 向反应体系中加入甲基叔丁基醚 (10 mL), 搅拌 5 分钟, 过滤, 滤液减压浓缩得到粗产品。粗产品经硅胶柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚(v/v) = 1/10 ~ 1/1), TLC (乙酸乙酯/石油醚(v/v) = 1/1) 监测, 收集 R<sub>f</sub> = 0.2 ~ 0.3 部分, 得到白色固体化合物 **2** (148 mg, 收率 36.3%)。ESI[M + H]<sup>+</sup> = 495.1。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.58 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 8.21 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.88 – 7.77 (m, 2H), 7.73 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.44 – 7.34 (m, 2H), 7.08 (s, 1H), 4.71 (dd, *J* = 7.1, 3.9 Hz, 2H), 4.46 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 4.20 (brs, 1H), 3.00 (brs, 1H), 2.85 – 2.81 (m, 3H), 2.39 (s, 3H), 1.66 (s, 3H).

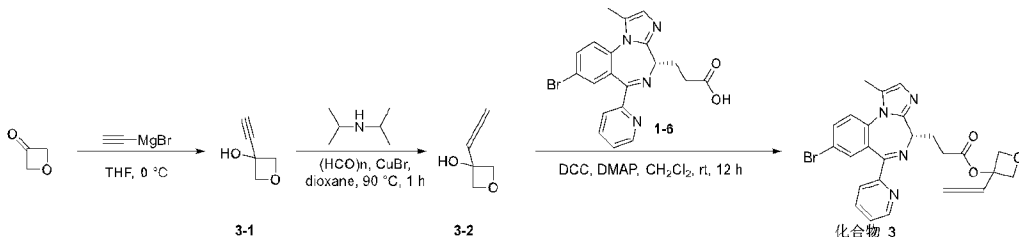
### 8、目标化合物 **2D** 的制备

将化合物 **2** (148 mg, 0.30 mmol) 溶于乙酸乙酯 (35 mL) 中, 滴加苯磺酸 (47.3 mg, 0.30 mmol) 的乙醇 (0.5 mL) 溶液, 室温搅拌 1 小时。将反应体系过滤, 滤饼减压干燥得到白色固体化合物 **2D** (162.1 mg, 收率 83.0%)。ESI[M + H]<sup>+</sup> = 495.1。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.60 – 8.56 (m, 1H), 8.14 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.04 – 7.95 (m, 2H), 7.84 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.62 – 7.57 (m, 2H), 7.55 (ddd, *J* = 7.6, 4.8, 1.1 Hz, 1H),

7.43 (s, 1H), 7.35 – 7.26 (m, 3H), 4.62 (d,  $J = 6.1$  Hz, 2H), 4.43 (d,  $J = 7.7$  Hz, 2H), 4.34 (dd,  $J = 8.6, 5.1$  Hz, 1H), 2.84 – 2.71 (m, 1H), 2.71 – 2.58 (m, 2H), 2.52 – 2.50 (m, 1H), 2.39 (d,  $J = 0.8$  Hz, 3H), 1.62 (s, 3H).

### 实施例3 化合物3的制备



#### 1、化合物3-1的制备

0 °C 下, 将乙炔基溴化镁 (72.2 mL, 0.5 mol/L in THF, 36.1 mmol) 缓慢滴加到 3-氧杂环丁酮 (2 g, 27.8 mmol) 的无水四氢呋喃 (30 mL) 溶液中, 搅拌 30 分钟。经 TLC 监测反应完全后, 向反应体系加入饱和氯化铵溶液 (20 mL), 用乙酸乙酯 (3×30 mL) 萃取。有机相经饱和食盐水洗涤, 无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 抽滤, 减压浓缩得到粗产品。粗产品经硅胶柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚(v/v) = 1/10 ~ 1/1), TLC (乙酸乙酯/石油醚(v/v) = 1/1) 监测, 收集 R<sub>f</sub> = 0.2 ~ 0.3 部分, 得到无色油状化合物 3-1 (1.32 g, 收率 48.5%)。ESI[M + H]<sup>+</sup> = 99.1。

#### 2、化合物3-2的制备

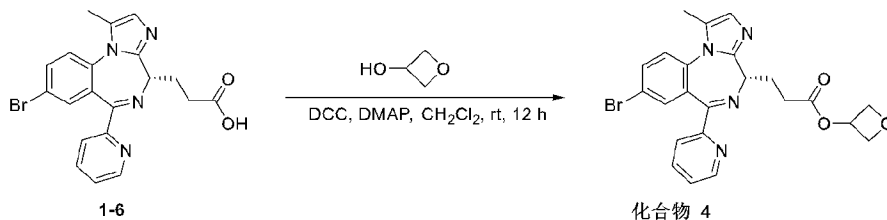
将 3-1 (1.07 g, 10.9 mmol) 溶于二氧六环 (30 mL) 中, 加入多聚甲醛 (811 mg, 27.0 mmol), 二异丙胺 (1.965 g, 19.4 mmol), 溴化亚铜 (770 mg, 5.37 mmol), 90 °C 下搅拌 1 小时。经 TLC 监测反应完全后, 将反应体系过滤, 滤液减压浓缩得到粗产品。粗产品经硅胶柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚(v/v) = 1/20 ~ 1/2), TLC (乙酸乙酯/石油醚(v/v) = 1/1) 监测, 收集 R<sub>f</sub> = 0.3 ~ 0.4 部分, 得到无色油状化合物 3-2 (72 mg, 收率 5.9%)。ESI[M + H]<sup>+</sup> = 113.1。

#### 3、目标化合物3的制备

将 1-6 (100 mg, 0.235 mmol), DCC (73 mg, 0.354 mmol) 和 DMAP (43.2 mg, 0.354 mmol) 溶于二氯甲烷 (2 mL) 中, 室温搅拌 15 分钟。向反应体系中加入 3-2 (26.6 mg, 0.237 mmol), 室温下继续搅拌 12 小时。经 TLC 监测反应完全后, 向反应体系中加入甲基叔丁基醚 (2 mL), 搅拌 5 分钟, 过滤, 滤液减压浓缩得到粗产品。粗产品经硅胶柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚(v/v) = 1/10 ~ 1/1), TLC (乙酸乙酯/石油醚(v/v) = 1/1) 监测, 收集 R<sub>f</sub> = 0.2 ~ 0.3 部分, 得到白色固体化合物 3 (57.4 mg, 收率 47.0%)。ESI[M + H]<sup>+</sup> = 519.1。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.58 (d,  $J = 4.6$  Hz, 1H), 8.20 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.88 – 7.76 (m, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.42 – 7.31 (m, 2H), 7.06 (s, 1H), 5.57 (t,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 4.99 – 4.94 (m, 2H), 4.78 – 4.75 (m, 2H), 4.72 – 4.68 (m, 2H), 4.20 – 4.18 (m, 1H), 3.02 – 3.00 (m, 1H), 2.88 – 2.86 (m, 3H), 2.39 (s, 3H)。

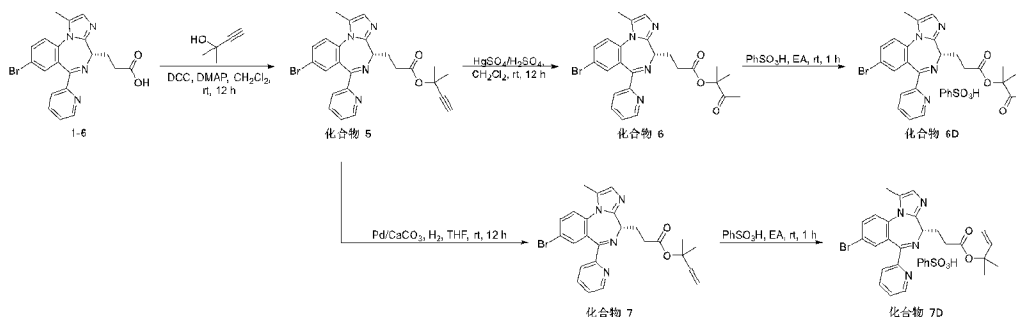
### 实施例4 化合物4的制备



将 **1-6** (80 mg, 0.188 mmol), DCC (58.3 mg, 0.283 mmol) 和 DMAP (34.5 mg, 0.282 mmol) 溶于二氯甲烷 (2 mL) 中, 室温搅拌 15 分钟。向反应体系中加入氧杂环丁-3-醇 (28 mg, 0.378 mmol), 室温下继续搅拌 12 小时。经 TLC 监测反应完全后, 向反应体系中加入甲基叔丁基醚 (2 mL), 搅拌 5 分钟, 过滤, 滤液减压浓缩得到粗产品。粗产品经硅胶柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚(v/v) = 1/10 ~ 1/1), TLC (乙酸乙酯/石油醚(v/v) = 1/1) 监测, 收集 Rf = 0.2 ~ 0.3 部分, 得到白色固体化合物 **4** (42.5 mg, 收率 46.9%)。ESI[M + H]<sup>+</sup> = 481.0。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.58 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 8.18 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.82 (td, *J* = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.76 (dd, *J* = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.40 – 7.35 (m, 1H), 7.34 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 5.48 – 5.38 (m, 1H), 4.85 (dd, *J* = 11.6, 6.8 Hz, 2H), 4.67 – 4.55 (m, 2H), 4.13 (s, 1H), 2.97 – 2.95 (m, 1H), 2.91 – 2.76 (m, 3H), 2.37 (s, 3H)。

### 实施例 5 化合物 **5**, **6**, **6D**, **7** 和 **7D** 的制备



#### 1、目标化合物 **5** 的制备

将 **1-6** (3 g, 7.05 mmol), DCC (2.89 g, 14.0 mmol) 和 DMAP (1.71 g, 14.0 mmol) 溶于二氯甲烷 (30 mL) 中, 室温搅拌 15 分钟。向反应体系中加入 3-甲基丁炔醇-3 (1.18 g, 14.0 mmol), 室温下继续搅拌 12 小时。经 TLC 监测反应完全后, 向反应体系中加入甲基叔丁基醚 (30 mL), 搅拌 5 分钟, 过滤, 滤液减压浓缩得到粗产品。粗产品经硅胶柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚(v/v) = 1/10 ~ 1/1), TLC (乙酸乙酯/石油醚(v/v) = 1/1) 监测, 收集 Rf = 0.3 ~ 0.4 部分, 得到白色固体化合物 **5** (1.8 g, 收率 51.9%)。ESI[M + H]<sup>+</sup> = 491.0。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.54 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 8.11 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.94 (td, *J* = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.88 (dd, *J* = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.54 – 7.47 (m, 1H), 6.81 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 4.05 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H), 3.47 (s, 1H), 2.73 – 2.52 (m, 4H), 2.30 (s, 3H), 1.58 (s, 6H)。

#### 2、目标化合物 **6** 的制备

将化合物 **5** (600 mg, 1.22 mmol) 溶解在二氯甲烷 (10 mL) 中, 加入硫酸汞/硫酸/硅胶 (600 mg), 室温搅拌 12 小时。经 TLC 监测反应完全后, 用饱和碳酸氢钠水溶液中和反应体系, 用二氯甲烷 (3 × 10 mL) 萃取。有机相经饱和食盐水洗涤, 无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 抽滤, 减压浓缩得到粗产品。粗产品经制备 TLC 纯化 (甲醇/二氯甲烷 (v/v) = 1/30) 并收集 Rf = 0.4 ~ 0.5 部分得到白色固体化合物 **6** (267.1 mg, 收率 42.9%)。ESI[M + H]<sup>+</sup> = 509.2。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.54 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 8.11 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.95 (td, *J* = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.88 (dd, *J* = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.54 – 7.46 (m, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.11 – 4.02 (m, 1H), 2.86 – 2.51 (m, 4H), 2.30 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.36 (s, 3H)。

### 3、目标化合物 6D 的制备

将化合物 **6** (199 mg, 0.391 mmol) 溶于乙酸乙酯 (10 mL) 中, 滴加苯磷酸 (61.9 mg, 0.391 mmol) 的乙醇 (0.6 mL) 溶液, 室温搅拌 1 小时。将反应体系过滤, 滤饼减压干燥得到白色固体化合物 **6D** (236.4 mg, 收率 90.6%)。ESI[M + H]<sup>+</sup> = 509.1。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 8.57 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 8.14 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.02 – 7.94 (m, 2H), 7.82 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.62 – 7.57 (m, 2H), 7.57 – 7.51 (m, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.34 – 7.25 (m, 3H), 4.29 – 4.28 (m, 1H), 2.86 – 2.75 (m, 1H), 2.71 – 2.59 (m, 2H), 2.51 – 2.50 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.38 (s, 3H).

#### 4、目标化合物 7 的制备

室温下, 将化合物 **5** (600 mg, 1.22 mmol) 溶解在四氢呋喃 (10 mL) 中, 加入林德拉催化剂 (600 mg, 5% Pd), 氢气条件下搅拌 12 小时。经 TLC 监测反应完全后, 将反应液过滤, 滤液减压浓缩得到粗产品。粗产品残留物经制备 TLC 纯化 (甲醇/二氯甲烷 (v/v) = 1/30) 并收集  $R_f = 0.3 \sim 0.4$  部分得到白色固体化合物 **7** (369.8 mg, 收率 61.4%)。ESI  $[M + H]^+ = 493.2$ 。

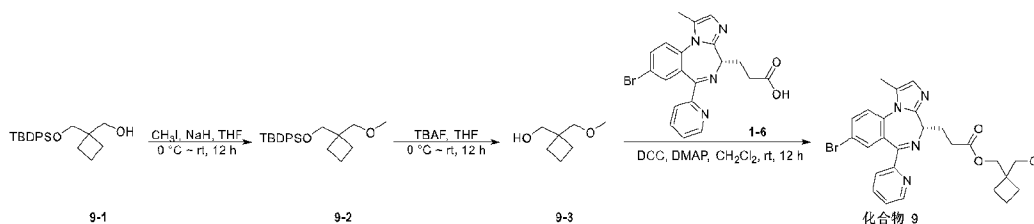
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.57 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 8.21 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.84 – 7.80 (m, 1H), 7.78 – 7.76 (m, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.37 (dd, *J* = 7.1, 4.8 Hz, 2H), 7.01 (s, 1H), 6.01 (dd, *J* = 17.5, 10.8 Hz, 1H), 5.09 (d, *J* = 17.5 Hz, 1H), 4.99 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 4.22 – 4.19 (m, 1H), 2.95 – 2.94 (m, 1H), 2.77 – 2.75 (m, 3H), 2.38 (s, 3H), 1.46 (s, 6H).

### 5、目标化合物 7D 的制备

将化合物 **7** (220 mg, 0.446 mmol) 溶于乙酸乙酯 (2.2 mL) 中, 滴加苯磷酸 (70.7 mg, 0.446 mmol) 的乙醇 (0.7 mL) 溶液, 室温搅拌 1 小时。将反应体系过滤, 滤饼减压干燥得到白色固体化合物 **7D** (251.5 mg, 收率 86.6%)。ESI[M + H]<sup>+</sup> = 493.1。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 8.57 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 8.13 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.03 – 7.94 (m, 2H), 7.81 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.62 – 7.57 (m, 2H), 7.56 – 7.51 (m, 1H), 7.38 – 7.26 (m, 4H), 6.04 (dd, *J* = 17.5, 10.9 Hz, 1H), 5.13 (d, *J* = 17.5 Hz, 1H), 5.01 (dd, *J* = 10.9, 0.9 Hz, 1H), 4.26 (s, 1H), 2.62 – 2.50 (m, 4H), 2.37 (s, 3H), 1.45 (s, 6H).

### 实施例 6 化合物 9 的制备



### 1、化合物 9-2 的制备

0℃下,将NaH(26.7 mg, 60%, 0.667 mmol)缓慢加入到**9-1**(197 mg, 0.556 mmol)的干燥四氢呋喃(5 mL)溶液中,搅拌30分钟。向反应体系中加入碘甲烷(118.3 mg, 0.833 mmol),自然升温至室温,搅拌12小时。经TLC监测反应完全后,将反应液倒入冰水(10 mL)中,用乙酸乙酯(3×10 mL)萃取。有机相经饱和食盐水洗涤,无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,抽滤,减压浓缩得到粗产品。粗产品经硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯/石油醚(v/v)=1/100~1/10),TLC(乙酸乙酯/石油醚(v/v)=1/10)监测,收集Rf=0.4~0.5部分,

得到白色固体化合物 **9-2** (124 mg, 收率 60.5%)。ESI[M + H]<sup>+</sup> = 369.2。

## 2、化合物 **9-3** 的制备

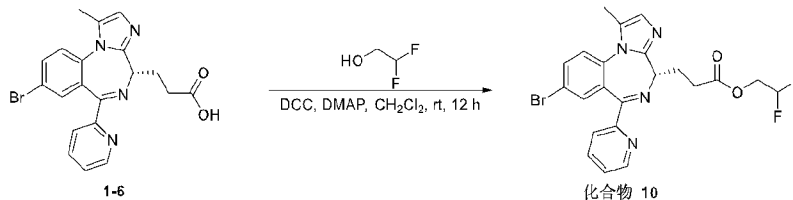
0 °C下, 将 TBAF (176 mg, 0.673 mmol) 加入到 **9-2** (124 mg, 0.336 mmol) 的四氢呋喃 (5 mL) 溶液中, 自然升温至室温, 搅拌 12 小时。经 TLC 监测反应完全后, 向反应体系中加入冰水 (10 mL), 用乙酸乙酯 (3×10 mL) 萃取。有机相经饱和食盐水洗涤, 无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 抽滤, 减压浓缩得到粗产品。粗产品经硅胶柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚(v/v) = 1/10 ~ 1/2), TLC (乙酸乙酯/石油醚(v/v) = 1/2) 监测, 收集 R<sub>f</sub> = 0.3 ~ 0.4 部分, 得到无色油状化合物 **9-3** (38.0 mg, 收率 86.8%)。ESI[M + H]<sup>+</sup> = 131.2。

## 3、目标化合物 **9** 的制备

将 **1-6** (100 mg, 0.235 mmol), DCC (73.0 mg, 0.354 mmol) 和 DMAP (43.2 mg, 0.353 mmol) 溶于二氯甲烷 (2 mL) 中, 室温搅拌 15 分钟。向反应体系中加入 **9-3** (30.6 mg, 0.235 mmol), 室温下继续搅拌 12 小时。经 TLC 监测反应完全后, 向反应体系中加入甲基叔丁基醚 (2 mL), 搅拌 5 分钟, 过滤, 滤液减压浓缩得到粗产品。粗产品经硅胶柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚(v/v) = 1/10 ~ 2/1), TLC (乙酸乙酯/石油醚(v/v) = 3/1) 监测, 收集 R<sub>f</sub> = 0.3 ~ 0.4 部分, 得到白色固体化合物 **9** (81.7 mg, 收率 64.6%)。ESI[M + H]<sup>+</sup> = 537.2。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.57 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 8.22 – 8.20 (m, 1H), 7.85 – 7.83 (m, 2H), 7.76 – 7.65 (m, 1H), 7.54 – 7.29 (m, 2H), 7.26 – 7.13 (m, 1H), 4.47 – 4.44 (m, 1H), 4.17 – 3.91 (m, 2H), 3.30 (s, 5H), 3.17 – 2.63 (m, 4H), 2.39 (s, 3H), 1.85 – 1.71 (m, 6H)。

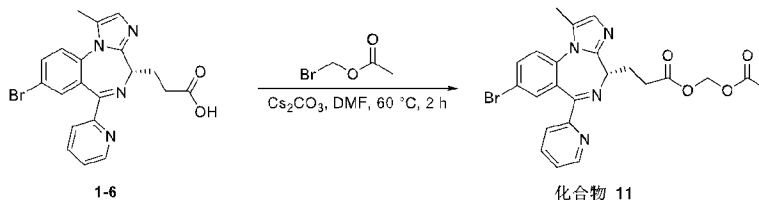
## 实施例 7 化合物 **10** 的制备



将 **1-6** (100 mg, 0.235 mmol), DCC (73 mg, 0.354 mmol) 和 DMAP (43.2 mg, 0.354 mmol) 溶于二氯甲烷 (2 mL) 中, 室温搅拌 15 分钟。向反应体系中加入 2,2-二氟乙醇 (21.3 mg, 0.260 mmol), 室温下继续搅拌 12 小时。经 TLC 监测反应完全后, 向反应体系中加入甲基叔丁基醚 (2 mL), 搅拌 5 分钟, 过滤, 滤液减压浓缩得到粗产品。粗产品经制备 TLC 纯化 (甲醇/二氯甲烷 (v/v) = 1/30) 并收集 R<sub>f</sub> = 0.4 ~ 0.5 部分得到无色油状化合物 **10** (90.1 mg, 收率 78.3%)。ESI[M + H]<sup>+</sup> = 489.0。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.58 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 8.22 – 8.19 (m, 1H), 7.86 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.42 (dd, *J* = 7.3, 5.0 Hz, 2H), 7.28 – 7.26 (m, 1H), 6.10 – 5.70 (m, 1H), 4.40 – 4.37 (m, 1H), 4.32 – 4.16 (m, 2H), 3.22 – 3.17 (m, 1H), 3.09 – 2.80 (m, 3H), 2.44 (s, 3H)。

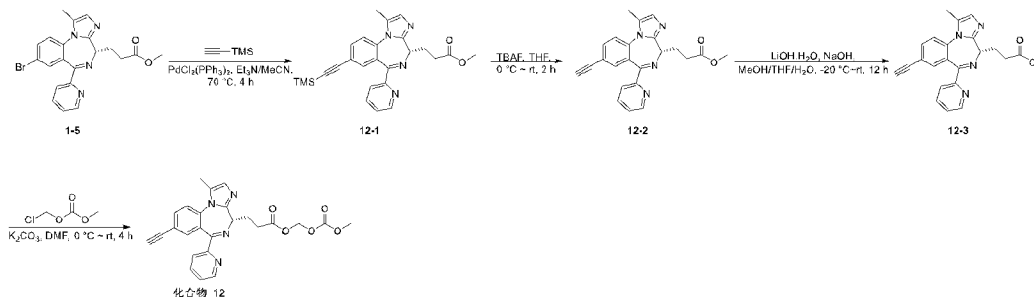
## 实施例 8 化合物 **11** 的制备



将 **1-6** (81 mg, 0.190 mmol), 溴甲基乙酸酯 (35.1 mg, 0.229 mmol) 和碳酸铯 (93 mg, 0.285 mmol) 溶于 DMF (2 mL) 中, 60 °C 下搅拌 2 小时。经 TLC 监测反应完全后, 将反应液倒入冰水中, 用乙酸乙酯 (3×15 mL) 萃取。有机相经饱和食盐水洗涤, 无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 抽滤, 减压浓缩得到粗产品。粗产品经制备 TLC 纯化 (甲醇/二氯甲烷 (v/v) = 1/30) 并收集 Rf = 0.3 ~ 0.4 部分得到白色固体化合物 **11** (39.1 mg, 收率 41.3%)。ESI[M + H]<sup>+</sup> = 497.2。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.58 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 8.19 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.87 – 7.77 (m, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.43 – 7.33 (m, 2H), 7.12 (s, 1H), 5.75 – 5.66 (m, 2H), 4.28 – 4.26 (m, 1H), 3.06 – 3.04 (m, 1H), 2.92 – 2.88 (m, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.06 (s, 3H)。

### 实施例 9 化合物 12 的制备



#### 1、化合物 12-1 的制备

将 **1-5** (632 mg, 1.44 mmol), 三甲基乙炔基硅 (2.82 g, 28.7 mmol) 和 PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (101.1 mg, 0.144 mmol) 溶于三乙胺 (20 mL) 和乙腈 (30 mL) 混合溶剂中, 70 °C 下搅拌 4 小时。经 TLC 监测反应完全后, 将反应液减压浓缩。残液溶于乙酸乙酯 (50 mL), 经饱和食盐水洗涤, 无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 抽滤, 减压浓缩得到粗产品。粗产品经硅胶柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 1/20 ~ 1/1), TLC (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 1/1) 监测, 收集 Rf = 0.2 ~ 0.3 部分, 得到白色固体化合物 **12-1** (627 mg, 收率 95.4%)。ESI[M + H]<sup>+</sup> = 457.2。

#### 2、化合物 12-2 的制备

0 °C 下, 将 TBAF (538.5 mg, 2.06 mmol) 加入到 **12-1** (627 mg, 1.37 mmol) 的四氢呋喃 (5 mL) 溶液中, 自然升温至室温, 搅拌 2 小时。经 TLC 监测反应完全后, 向反应体系中加入冰水 (10 mL), 用乙酸乙酯 (3×15 mL) 萃取。有机相经饱和食盐水洗涤, 无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 抽滤, 减压浓缩得到粗产品。粗产品经制备 TLC 纯化 (甲醇/二氯甲烷 (v/v) = 1/10) 并收集 Rf = 0.3 ~ 0.4 部分得到黄色固体化合物 **12-2** (287.5 mg, 收率 54.5%)。ESI[M + H]<sup>+</sup> = 385.2。

#### 3、化合物 12-3 的制备

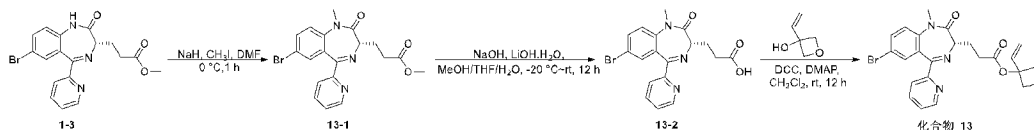
-20 °C 下, 将 LiOH·H<sub>2</sub>O (34.5 mg, 0.822 mmol) 和 NaOH (29.9 mg, 0.747 mmol) 依次加入到 **12-2** (287.5 mg, 0.748 mmol) 的 MeOH/THF/H<sub>2</sub>O (10 mL, v/v/v = 1/1/1) 溶液中, 自然升温至室温, 搅拌 12 小时。经 TLC 监测反应完全后, 在冰浴下用 1 mol/L 的盐酸调制体系的 pH 为 6 ~ 7, 然后用乙酸乙酯 (3×50 mL) 萃取。有机相经饱和食盐水洗涤, 无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 抽滤, 减压浓缩得到粗产品。粗产品经制备 TLC 纯化 (甲醇/二氯甲烷 (v/v) = 1/8) 并收集 Rf = 0.3 ~ 0.4 部分得到白色固体化合物 **12-3** (267.9 mg, 收率 96.7%)。ESI[M + H]<sup>+</sup> = 371.1。

#### 4、目标化合物 12 的制备

0 °C下, 将 **12-3** (146.5 mg, 0.396 mmol), 氯甲基碳酸二甲酯 (148.4 mg, 1.19 mmol)和碳酸钾 (129.5 mg, 0.937 mmol)溶于 DMF (3 mL)中, 自然升温至室温, 搅拌 4 小时。经 TLC 监测反应完全后, 向反应体系中加入水 (10 mL), 用乙酸乙酯 (3×10 mL)萃取。有机相经饱和食盐水洗涤, 无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 抽滤, 减压浓缩得到粗产品。粗产品经制备 TLC 纯化 (乙酸乙酯/石油醚(v/v) = 1/1)并收集 R<sub>f</sub> = 0.2 ~ 0.3 部分得到白色固体化合物 **12** (49.4 mg, 收率 27.2%)。ESI[M + H]<sup>+</sup> = 459.1。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.53 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.98 – 7.90 (m, 1H), 7.77 (dd, *J* = 8.4, 1.9 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.51 – 7.48 (m, 2H), 6.82 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 5.71 (s, 2H), 4.32 (s, 1H), 4.06 – 4.02 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.85 – 2.73 (m, 2H), 2.66 – 2.50 (m, 2H), 2.31 (s, 3H)。

### 实施例 10 化合物 13 的制备



#### 1、化合物 13-1 的制备

0 °C下, 将 NaH (175 mg, 60%, 4.37 mmol)缓慢加入到 **1-3** (1.6 g, 3.98 mmol)的干燥 DMF (15 mL)溶液中, 搅拌 30 分钟。向反应体系中加入碘甲烷 (623 mg, 4.39 mmol), 搅拌 1 小时。经 TLC 监测反应完全后, 将反应液倒入冰水 (30 mL)中, 用乙酸乙酯 (3×20 mL)萃取。有机相经饱和食盐水洗涤, 无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 抽滤, 减压浓缩得到粗产品。粗产品经硅胶柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚(v/v) = 1/10 ~ 1/1), TLC (乙酸乙酯/石油醚(v/v) = 1/11)监测, 收集 R<sub>f</sub> = 0.3 ~ 0.4 部分, 得到白色固体化合物 **13-1** (1.603 g, 收率 96.8%)。ESI[M + H]<sup>+</sup> = 416.1。

#### 2、化合物 13-2 的制备

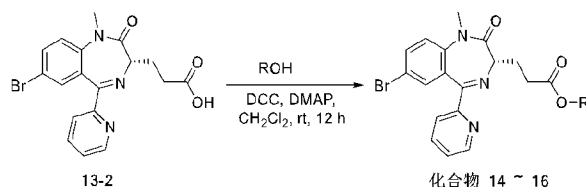
-20 °C下, 将 LiOH·H<sub>2</sub>O (177.7 mg, 4.23 mmol)和 NaOH (154 mg, 3.85 mmol)依次加入到 **13-1** (1.603 g, 3.85 mmol)的 MeOH/THF/H<sub>2</sub>O (20 mL, v/v/v = 1/1/1)溶液中, 自然升温至室温, 搅拌 12 小时。经 TLC 监测反应完全后, 在冰浴下用 1 mol/L 的盐酸调制体系的 pH 为 6 ~ 7, 然后用乙酸乙酯 (3 × 50 mL) 萃取。有机相经饱和食盐水洗涤, 无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 抽滤, 减压浓缩得到粗产品。粗产品经硅胶柱层析纯化 (甲醇/二氯甲烷 (v/v) = 1/30 ~ 1/10), TLC (乙甲醇/二氯甲烷 (v/v) = 1/10)监测, 收集 R<sub>f</sub> = 0.2 ~ 0.3 部分, 得到白色固体化合物 **13-2** (1.54 g, 收率 99.4%)。ESI[M + H]<sup>+</sup> = 402.1。

#### 3、目标化合物 13 的制备

将 **13-2** (100 mg, 0.249 mmol), DCC (77 mg, 0.373 mmol)和 DMAP (46 mg, 0.377 mmol)溶于二氯甲烷 (2 mL)中, 室温搅拌 15 分钟。向反应体系中加入 3-乙烯基氧杂环丁烷-3-醇 (50 mg, 0.499 mmol), 室温下继续搅拌 12 小时。经 TLC 监测反应完全后, 向反应体系中加入甲基叔丁基醚 (2 mL), 搅拌 5 分钟, 过滤, 滤液减压浓缩得到粗产品。粗产品经制备 TLC 纯化 (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 3/1)并收集 R<sub>f</sub> = 0.3 ~ 0.4 部分得到白色固体化合物 **13** (39.0 mg, 收率 32.4%)。ESI[M + H]<sup>+</sup> = 484.1。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.74 (s, 1H), 8.19 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.04 – 8.02 (m, 1H), 7.69 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.59 – 7.57 (m, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.28 – 7.26 (m, 1H), 6.17 (dd, *J* = 17.4, 10.9 Hz, 1H), 5.29 (d, *J* = 17.4 Hz, 1H), 5.23 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 4.78 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.66 (dd, *J* = 7.4, 3.2 Hz, 2H), 3.76 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.43 (s, 3H), 2.74 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.69 – 2.59 (m, 1H), 2.56 – 2.47 (m, 1H)。

### 实施例 11 化合物 14 ~ 16 的制备



目标化合物 **14** -**16** 的制备方法类同于实施例 10 的化合物 **13**，使用 **13-2** 与相应的醇为原料，制备得到相应的酯。

化合物 **14**: 80 mg, ESI[M+H]<sup>+</sup> = 472.1。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.69 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 8.18 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.94 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.68 (dd, *J* = 8.8, 2.1 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 2.0 Hz, 2H), 7.24 (s, 1H), 4.71 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.46 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 3.74 – 3.72 (m, 1H), 3.42 (s, 3H), 2.71 – 2.43 (m, 4H), 1.65 (s, 3H)。

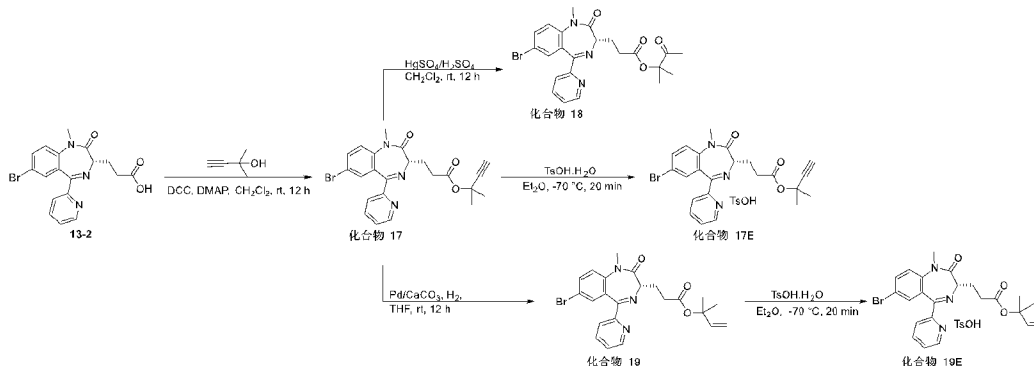
化合物 **15**: 102.7 mg, ESI[M+H]<sup>+</sup> = 496.0。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.65 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 8.17 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.86 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.66 (dd, *J* = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.46 – 7.38 (m, 1H), 7.24 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.58 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H), 4.97 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 4.76 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 4.71 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 3.73 – 3.68 (m, 1H), 3.40 (s, 3H), 2.72 – 2.65 (m, 2H), 2.63 – 2.55 (m, 1H), 2.53 – 2.45 (m, 1H)。

化合物 **16**: 65.6 mg, ESI[M+H]<sup>+</sup> = 458.1。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.69 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 8.16 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.93 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.67 (dd, *J* = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 7.49 – 7.47 (m, 2H), 7.26 – 7.25 (m, 1H), 5.52 – 5.36 (m, 1H), 4.85 (dd, *J* = 11.9, 6.7 Hz, 2H), 4.60 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.75 – 3.72 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 2.71 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.66 – 2.55 (m, 1H), 2.54 – 2.44 (m, 1H)。

#### 实施例 12 化合物 **17**, **17E**, **18**, **19** 和 **19E** 的制备



##### 1、目标化合物 **17** 的制备

将 **13-2** (1.0 g, 2.49 mmol), DCC (1.03 g, 4.99 mmol) 和 DMAP (610 mg, 4.99 mmol) 溶于二氯甲烷 (10 mL) 中，室温搅拌 15 分钟。向反应体系中加入 3-甲基丁炔醇-3 (420 mg, 4.99 mmol)，室温下继续搅拌 12 小时。经 TLC 监测反应完全后，向反应体系中加入甲基叔丁基醚 (10 mL)，搅拌 5 分钟，过滤，滤液减压浓缩得到粗产品。粗产品经硅胶柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 1/20 ~ 1/1)，TLC (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 1/1) 监测，收集 R<sub>f</sub> = 0.3 ~ 0.4 部分，得到白色固体化合物 **17** (621.0 mg, 收率 53.3%)。ESI[M+H]<sup>+</sup> = 468.0。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.66 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 8.20 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.91 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H),

7.65 (dd,  $J = 8.8, 2.1$  Hz, 1H), 7.48 – 7.42 (m, 2H), 7.24 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 3.75 (t,  $J = 6.5$  Hz, 1H), 3.41 (s, 3H), 2.66 – 2.57 (m, 3H), 2.53 – 2.44 (m, 1H), 2.40 (s, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.61 (s, 3H).

#### 2、目标化合物 17E 的制备

将化合物 17 (218 mg, 0.465 mmol) 溶于乙醚 (10 mL) 中,  $-70^{\circ}\text{C}$  下滴加对甲苯磺酸一水合物 (88.3 mg, 0.464 mmol) 的丙酮 (0.5 mL) 溶液, 搅拌 20 分钟。将反应体系过滤, 滤饼减压干燥得到黄色固体化合物 17E (258.3 mg, 收率 86.6%)。ESI $[M + H]^+ = 468.2$ 。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.62 (d,  $J = 4.1$  Hz, 1H), 8.12 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 8.03 (td,  $J = 7.7, 1.6$  Hz, 1H), 7.82 (dd,  $J = 8.8, 2.4$  Hz, 1H), 7.62 – 7.56 (m, 1H), 7.53 (t,  $J = 5.8$  Hz, 2H), 7.47 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.11 (d,  $J = 7.9$  Hz, 2H), 3.71 (dd,  $J = 8.0, 5.5$  Hz, 1H), 3.45 (s, 1H), 3.31 (s, 3H), 2.55 – 2.50 (m, 1H), 2.47 – 2.30 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.26 – 2.16 (m, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.55 (s, 3H).

#### 3、目标化合物 18 的制备

将化合物 17 (310 mg, 0.662 mmol) 溶解在二氯甲烷 (10 mL) 中, 加入硫酸汞/硫酸/硅胶 (310 mg), 室温搅拌 12 小时。经 TLC 监测反应完全后, 用饱和碳酸氢钠水溶液中和反应体系, 用二氯甲烷 (3 $\times$ 10 mL) 萃取。有机相经饱和食盐水洗涤, 无水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 抽滤, 减压浓缩得到粗产品。粗产品经制备 TLC 纯化 (甲醇/二氯甲烷 (v/v) = 1/30) 并收集  $R_f = 0.3 \sim 0.4$  部分得到白色固体化合物 18 (284 mg, 收率 88.2%)。ESI $[M + H]^+ = 486.2$ 。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.61 – 8.56 (m, 1H), 8.12 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.97 (td,  $J = 7.8, 1.7$  Hz, 1H), 7.81 (dd,  $J = 8.9, 2.4$  Hz, 1H), 7.57 – 7.50 (m, 2H), 7.48 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 3.71 (dd,  $J = 8.3, 5.5$  Hz, 1H), 3.31 (s, 3H), 2.66 – 2.51 (m, 2H), 2.39 – 2.30 (m, 1H), 2.28 – 2.14 (m, 1H), 1.96 (s, 3H), 1.34 (s, 3H), 1.32 (s, 3H).

#### 4、目标化合物 19 的制备

室温下, 将化合物 17 (300 mg, 0.641 mmol) 溶解在四氢呋喃 (10 mL) 中, 加入林德拉催化剂 (300 mg, 5% Pd), 氢气条件下搅拌 12 小时。经 TLC 监测反应完全后, 将反应液过滤, 滤液减压浓缩得到粗产品。粗产品经制备 TLC 纯化 (甲醇/二氯甲烷 (v/v) = 1/30) 并收集  $R_f = 0.3 \sim 0.4$  部分得到白色固体化合物 19 (296 mg, 收率 98.2%)。ESI $[M + H]^+ = 470.2$ 。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.58 (d,  $J = 4.0$  Hz, 1H), 8.11 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.96 (td,  $J = 7.8, 1.8$  Hz, 1H), 7.81 (dd,  $J = 8.8, 2.4$  Hz, 1H), 7.54 – 7.51 (m, 2H), 7.48 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 5.97 (dd,  $J = 17.5, 10.9$  Hz, 1H), 5.08 (d,  $J = 17.5$  Hz, 1H), 4.97 (dd,  $J = 10.9, 0.9$  Hz, 1H), 3.67 (dd,  $J = 8.2, 5.6$  Hz, 1H), 3.30 (s, 3H), 2.44 – 2.14 (m, 4H), 1.39 (s, 6H).

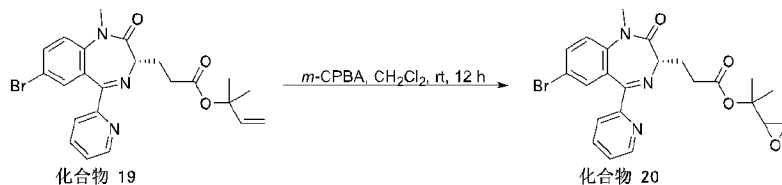
#### 5、目标化合物 19E 的制备

化合物 19E 的制备方法类同于实施例 12 的化合物 17E, 使用 19 与对甲苯磺酸一水合物为原料制备得到。

化合物 19E: 265.1 mg, ESI $[M + H]^+ = 470.2$ 。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.62 (d,  $J = 4.3$  Hz, 1H), 8.11 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 8.05 – 8.02 (m, 1H), 7.83 (dd,  $J = 8.9, 2.4$  Hz, 1H), 7.63 – 7.57 (m, 1H), 7.55 – 7.51 (m, 2H), 7.47 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.11 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 5.97 (dd,  $J = 17.5, 10.9$  Hz, 1H), 5.12 – 5.05 (m, 1H), 4.97 (dd,  $J = 10.9, 0.9$  Hz, 1H), 3.69 (dd,  $J = 7.9, 5.6$  Hz, 1H), 3.30 (s, 3H), 2.48 – 2.30 (m, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.24 – 2.19 (m, 1H), 1.39 (s, 6H).

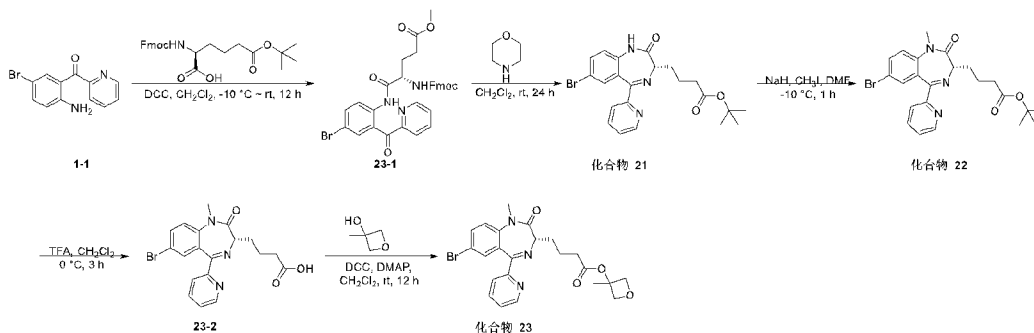
### 实施例 13 化合物 20 的制备



将 *m*-CPBA (56 mg, 0.325 mmol) 分批加入到 **19** (100 mg, 0.213 mmol) 的二氯甲烷 (5 mL) 溶液中, 室温搅拌 12 小时。经 TLC 监测反应完全后, 向反应体系中加入冰水 (10 mL), 用二氯甲烷 (3×15 mL) 萃取。有机相经饱和食盐水洗涤, 无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 抽滤, 减压浓缩得到粗产品。粗产品经制备 TLC 纯化 (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 1/1) 得到白色固体化合物 **20** (84.3 mg, 收率 81.5%)。ESI[M + H]<sup>+</sup> = 486.2。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.19 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.79 – 7.73 (m, 2H), 7.63 – 7.49 (m, 3H), 7.22 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.02 – 5.93 (m, 1H), 5.11 – 5.04 (m, 1H), 4.96 (dd, *J* = 10.9, 0.9 Hz, 1H), 3.66 (dd, *J* = 8.3, 5.5 Hz, 1H), 3.32 (s, 3H), 2.43 – 2.35 (m, 2H), 2.32 – 2.25 (m, 1H), 2.20 – 2.15 (m, 1H), 1.39 (s, 6H)。

### 实施例 14 化合物 21~23 的制备



#### 1、化合物 23-1 的制备

将 **1-1** (630 mg, 2.27 mmol) 和 (*S*)-2-苄氧羰基氨基己二酸-6-叔丁酯 (1 g, 2.28 mmol) 溶于二氯甲烷 (10 mL) 中, -10 °C 下滴加 DCC (705 mg, 3.42 mmol) 的二氯甲烷 (2 mL) 溶液。滴完后自然升温至室温, 搅拌 12 小时。经 TLC 监测反应完全后, 向反应体系中加入甲基叔丁基醚 (12 mL), 搅拌 5 分钟。将反应体系过滤, 滤液减压浓缩得到粗产品, 粗品未经纯化直接用于下一步反应。ESI[M + H]<sup>+</sup> = 642.1。

#### 2、目标化合物 21 的制备

将上步的粗品化合物溶于吗啉和二氯甲烷 (10 mL, v/v = 1/1) 的混合溶剂中, 室温下搅拌 24 小时。经 TLC 监测反应完全后, 将反应液减压浓缩。粗产品经柱层析纯化 (甲醇/二氯甲烷 (v/v) = 1/100 ~ 1/10), TLC (甲醇/二氯甲烷 (v/v) = 1/10) 监测, 收集 R<sub>f</sub> = 0.2 ~ 0.3 部分, 得到白色固体化合物 **21** (294 mg, 两步收率 28.2%)。ESI[M + H]<sup>+</sup> = 458.2。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.69 (s, 1H), 8.13 (brs, 1H), 8.11 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.91 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.52 – 7.50 (m, 1H), 7.48 – 7.46 (m, 1H), 7.05 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 3.63 (s, 1H), 2.33 – 2.17 (m, 2H), 1.93 – 1.80 (m, 2H), 1.76 – 1.58 (m, 2H), 1.44 (s, 9H)。

#### 3、目标化合物 22 的制备

-10 °C 下, 将 NaH (25.2 mg, 60%, 0.63 mmol) 缓慢加入到 **21** (264 mg, 0.576 mmol) 的干燥 DMF (3 mL) 溶液中, 搅拌 30 分钟。向反应体系中加入碘甲烷 (89.6 mg, 0.631 mmol), 搅拌 1 小时。经 TLC 监测反应完全后, 将反应液倒入冰水 (10 mL) 中, 用乙酸乙酯 (3×10 mL) 萃取。有机相经饱和食盐水洗涤, 无

水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 抽滤, 减压浓缩得到粗产品。粗产品经制备 TLC 纯化 (甲醇/二氯甲烷 (v/v) = 1/10) 并收集  $R_f = 0.3 \sim 0.4$  部分得到白色固体化合物 **22** (152 mg, 收率 55.9%)。ESI $[\text{M} + \text{H}]^+ = 472.2$ 。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.66 (s, 1H), 8.23 – 8.17 (m, 1H), 7.95 – 7.85 (m, 1H), 7.66 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.52 – 7.40 (m, 2H), 7.24 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 3.62 – 3.58 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 2.40 – 2.27 (m, 3H), 2.25 – 2.15 (m, 1H), 1.84 – 1.80 (m, 2H), 1.44 (s, 9H)。

#### 4、化合物 **23-2** 的制备

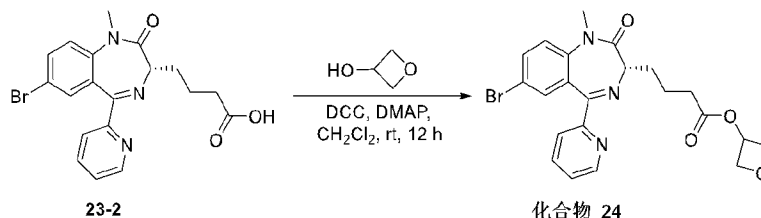
0 °C 下, 将三氟乙酸 (0.55 mL) 加入到 **22** (130 mg, 0.275 mmol) 的二氯甲烷 (3.25 mL) 的溶液中, 搅拌 3 小时。经 TLC 监测反应完全后, 将反应液减压浓缩。残留物溶于水, 用饱和碳酸氢钠水溶液调制体系的 pH 为 8 ~ 9, 然后用乙酸乙酯 (3 × 10 mL) 萃取。有机相经饱和食盐水洗涤, 无水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 抽滤, 减压浓缩得到粗产品。粗产品经制备 TLC 纯化 (甲醇/二氯甲烷 (v/v) = 1/8) 并收集  $R_f = 0.3 \sim 0.4$  部分得到白色固体化合物 **23-2** (95 mg, 收率 82.9%)。ESI $[\text{M} + \text{H}]^+ = 416.1$ 。

#### 5、目标化合物 **23** 的制备

将 **23-2** (52 mg, 0.125 mmol), DCC (50.5 mg, 0.245 mmol) 和 DMAP (29.9 mg, 0.245 mmol) 溶于二氯甲烷 (2 mL) 中, 室温搅拌 15 分钟。向反应体系中加入 3-甲基氧杂环丁-3-醇 (22.0 mg, 0.250 mmol), 室温下继续搅拌 12 小时。经 TLC 监测反应完全后, 向反应体系中加入甲基叔丁基醚 (2 mL), 搅拌 5 分钟, 过滤, 滤液减压浓缩得到粗产品。产品经制备 TLC 纯化 (甲醇/二氯甲烷 (v/v) = 1/10) 并收集  $R_f = 0.3 \sim 0.4$  部分得到白色固体化合物 **23** (26.7 mg, 收率 43.9%)。ESI $[\text{M} + \text{H}]^+ = 486.2$ 。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.58 (d,  $J = 4.5$  Hz, 1H), 8.09 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.96 (td,  $J = 7.8, 1.7$  Hz, 1H), 7.80 (dd,  $J = 8.8, 2.4$  Hz, 1H), 7.53 – 7.50 (m, 3H), 4.60 (d,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 4.40 (d,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 3.63 (dd,  $J = 8.2, 5.3$  Hz, 1H), 3.30 (s, 3H), 2.39 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 2.17 – 1.98 (m, 2H), 1.74 – 1.70 (m, 1H), 1.62 – 1.56 (m, 4H)。

#### 实施例 15 化合物 **24** 的制备

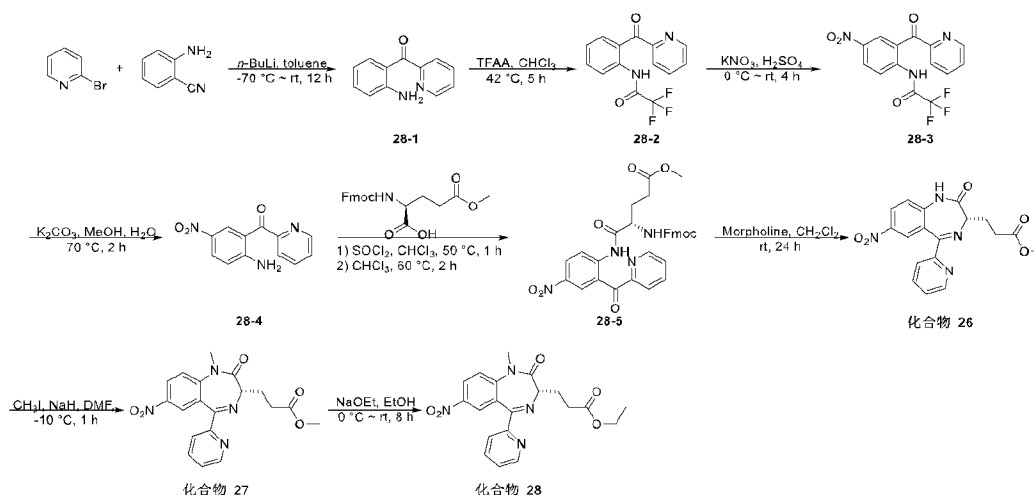


化合物 **24** 的制备方法类同于实施例 14 的化合物 **23**, 使用 **23-2** 与氧杂环丁-3-醇为原料制备得到。

化合物 **24**: 14.5 mg, ESI $[\text{M} + \text{H}]^+ = 472.2$ 。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.58 (d,  $J = 4.0$  Hz, 1H), 8.09 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.96 (td,  $J = 7.7, 1.7$  Hz, 1H), 7.80 (dd,  $J = 8.8, 2.4$  Hz, 1H), 7.55 – 7.49 (m, 3H), 5.37 – 5.30 (m, 1H), 4.77 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 4.51 – 4.41 (m, 2H), 3.63 (dd,  $J = 8.3, 5.5$  Hz, 1H), 3.30 (s, 3H), 2.44 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 2.12 – 2.00 (m, 2H), 1.80 – 1.70 (m, 1H), 1.65 – 1.55 (m, 1H)。

#### 实施例 16 化合物 **26~28** 的制备



### 1、化合物 28-1 的制备

-70 °C下，将正丁基锂 (179 mL, 2.5 mol/L in hexane, 447.5 mmol)滴加到 2-溴吡啶 (71.95 g, 455.4 mmol)的甲苯 (492 mL)溶液中，滴完后搅拌 30 分钟。将 2-氨基苯甲腈 (23.5 g, 198.9 mmol)的甲苯 (163 mL)溶液滴加至反应体系，自然升温至室温，搅拌 12 小时。经 TLC 监测反应完全后，将反应液倒入冰水中，用乙酸乙酯 (3×200 mL)萃取。有机相经饱和食盐水洗涤，无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥，抽滤，减压浓缩得到粗产品。粗产品经硅胶柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚(v/v) = 1/50 ~ 1/5)，TLC (乙酸乙酯/石油醚(v/v) = 1/3)监测，收集 Rf = 0.4 ~ 0.6 部分，得到白色固体化合物 28-1 (12.4 g, 收率 31.4%)。ESI[M + H]<sup>+</sup> = 199.1。

### 2、化合物 28-2 的制备

将三氟乙酸酐 (16.1 g, 76.7 mmol)加入到 28-1 (12.73 g, 64.2 mmol)的氯仿 (408 mL)溶液中，42 °C下搅拌 5 小时。经 TLC 监测反应完全后，将反应液减压浓缩。残留物溶于水中，用饱和碳酸氢钠水溶液调节体系的 pH 为 8 ~ 9，然后用乙酸乙酯 (3×100 mL)萃取。有机相经饱和食盐水洗涤，无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥，抽滤，减压浓缩得到粗产品。粗产品经硅胶柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚(v/v) = 1/50 ~ 1/5)，TLC (乙酸乙酯/石油醚(v/v) = 1/3)监测，收集 Rf = 0.4 ~ 0.6 部分，得到白色固体化合物 28-2 (10.8 g, 收率 57.2%)。ESI[M + H]<sup>+</sup> = 295.1。

### 3、化合物 28-3 的制备

将硝酸钾 (5.565 g, 55.0 mmol)溶于浓硫酸 (50 mL)，0 °C下滴加至 28-2 (10.6 g, 36.0 mmol)的浓硫酸 (50 mL)溶液中，控温不超过 10 °C。加完后自然升温至室温，搅拌 4 小时。经 TLC 监测反应完全后，将反应液倒入冰水中，用 25%氢氧化钠水溶液调节体系的 pH 为 8 ~ 9，然后用乙酸乙酯 (3×60 mL)萃取。有机相经饱和食盐水洗涤，无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥，抽滤，减压浓缩得到粗产品。粗产品经硅胶柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚(v/v) = 1/50 ~ 1/2)，TLC (乙酸乙酯/石油醚(v/v) = 1/2)监测，收集 Rf = 0.4 ~ 0.6 部分，得到黄色固体化合物 28-3 (9.5 g, 收率 77.7%)。ESI[M + H]<sup>+</sup> = 340.1。

### 4、化合物 28-4 的制备

将 28-3 (9.5 g, 28.0 mmol)和碳酸钾 (7.71 g, 55.8 mmol)加入到甲醇和水 (100 mL, v/v = 1/1)的混合溶剂中，70 °C下搅拌 2 小时。经 TLC 监测反应完全后，将反应液减压浓缩。向残留物中加入冰水，抽滤。滤饼用水洗三次，经真空干燥得到黄色固体化合物 28-4 (6.8 g, 收率 99.8%)。ESI[M + H]<sup>+</sup> = 244.1。

### 5、化合物 28-5 的制备

将二氯亚砷 (30 mL)加入到 Fmoc-L-谷氨酸甲酯 (13.3 g, 34.7 mmol)的三氯甲烷 (100 mL) 溶液中, 50 °C 下搅拌 1 小时。将反应液减压浓缩, 残留物溶于三氯甲烷 (50 mL), 滴加到 **28-4** (4.21 g, 17.3 mmol), 吡啶 (1.35 g, 17.1 mmol)的三氯甲烷 (40 mL)溶液中, 60 °C 下搅拌 2 小时。经 TLC 监测反应完全后, 将反应液减压浓缩。粗产品经硅胶柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚(v/v) = 1/50 ~ 1/5), TLC (乙酸乙酯/石油醚(v/v) = 1/5)监测, 收集 Rf = 0.4 ~ 0.5 部分, 得到白色固体化合物 **28-5** (7.7 g, 收率 73.1%)。ESI[M + H]<sup>+</sup> = 609.2。

#### 6、目标化合物 **26** 的制备

将 **28-5** (7.67 g, 12.6 mmol)溶于吗啉 (13 mL)和二氯甲烷 (67 mL)混合溶剂中, 室温搅拌 24 小时。经 TLC 监测反应完全后, 向反应体系中加入冰水 (30 mL)。用二氯甲烷 (3×30 mL)萃取。有机相经饱和食盐水洗涤, 无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 抽滤, 减压浓缩得到粗产品。粗产品经硅胶柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚(v/v) = 1/10 ~ 1/1), TLC (乙酸乙酯/石油醚(v/v) = 1/2)监测, 收集 Rf = 0.3 ~ 0.4 部分, 得到白色固体化合物 **26** (2.2 g, 收率 47.4%)。ESI[M + H]<sup>+</sup> = 369.2。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.05 – 8.90 (m, 1H), 8.60 – 8.57 (m, 1H), 8.39 – 8.27 (m, 2H), 8.20 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.90 – 7.86 (m, 1H), 7.46 – 7.41 (m, 1H), 7.25 – 7.14 (m, 1H), 3.83 – 3.78 (m, 1H), 3.67 – 3.66 (m, 3H), 2.75 – 2.65 (m, 2H), 2.65 – 2.44 (m, 2H)。

#### 7、目标化合物 **27** 的制备

-10 °C 下, 将 NaH (215 mg, 60%, 5.37 mmol)缓慢加入到 **26** (1.8 g, 4.89 mmol)的干燥 DMF (20 mL) 溶液中, 搅拌 30 分钟。向反应体系中加入碘甲烷 (764 mg, 5.38 mmol), 搅拌 1 小时。经 TLC 监测反应完全后, 将反应液倒入冰水 (40 mL)中, 用乙酸乙酯 (3×30 mL)萃取。有机相经饱和食盐水洗涤, 无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 抽滤, 减压浓缩得到粗产品。粗产品经柱层析纯化 (甲醇/二氯甲烷 (v/v) = 1/100 ~ 1/20), TLC (甲醇/二氯甲烷 (v/v) = 1/10)监测, 收集 Rf = 0.4 ~ 0.5 部分, 得到白色固体化合物 **27** (1.505 g, 收率 80.5%)。ESI[M + H]<sup>+</sup> = 383.2。

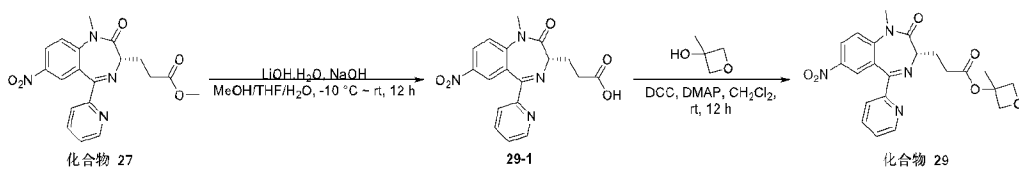
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.62 (s, 1H), 8.41 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.34 – 8.21 (m, 2H), 7.96 – 7.94 (m, 1H), 7.50 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 3.79 – 3.77 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.49 (s, 3H), 2.71 – 2.58 (m, 3H), 2.57 – 2.46 (m, 1H)。

#### 8、目标化合物 **28** 的制备

0 °C 下, 将乙醇钠 (219.5 mg, 3.23 mmol)加入到 **27** (857 mg, 2.24 mmol)的 EtOH/THF (18 mL, v/v = 1/1)混合溶液中, 自然升温至室温, 搅拌 8 小时。经 TLC 监测反应完全后, 向反应液中加入冰水 (20 mL), 用乙酸乙酯 (3×30 mL)萃取。有机相经饱和食盐水洗涤, 无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 抽滤, 减压浓缩得到粗产品。粗产品经制备 TLC 纯化 (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 1/1)并收集 Rf = 0.2 ~ 0.3 部分得到白色固体化合物 **28** (242.9 mg, 收率 27.3%)。ESI[M + H]<sup>+</sup> = 397.2。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.57 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.45 (dd, J = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.00 (td, J = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.57 – 7.54 (m, 1H), 4.04 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.80 – 3.74 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 2.59 – 2.53 (m, 1H), 2.45 – 2.35 (m, 2H), 2.31 – 2.21 (m, 1H), 1.14 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。

#### 实施例 17 化合物 **29** 的制备



### 1、化合物 29-1 的制备

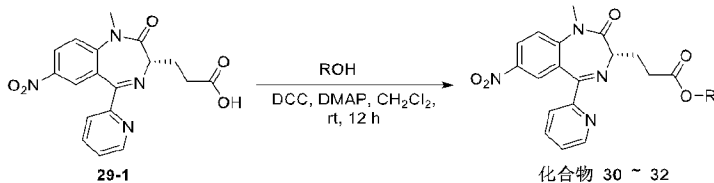
-10 °C下, 将 LiOH·H<sub>2</sub>O (64.3 mg, 1.53 mmol)和 NaOH (55.7 mg, 1.39 mmol)依次加入到 **27** (532 mg, 1.39 mmol)的 MeOH/THF/H<sub>2</sub>O (7 mL, v/v/v = 1/1/1)溶液中, 自然升温至室温, 搅拌 12 小时。经 TLC 监测反应完全后, 用 1 mol/L 的稀盐酸调制体系的 pH 为 6~7, 用乙酸乙酯 (3×30 mL)萃取。有机相经饱和食盐水洗涤, 无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 抽滤, 减压浓缩得到粗产品。粗产品经硅胶柱层析纯化 (甲醇/二氯甲烷(v/v) = 1/100 ~ 1/10), TLC (甲醇/二氯甲烷 (v/v) = 1/10)监测, 收集 R<sub>f</sub> = 0.3 ~ 0.4 部分, 得到白色固体化合物 **29-1** (254 mg, 收率 49.6%)。ESI[M + H]<sup>+</sup> = 369.1。

### 2、目标化合物 29 的制备

将 **29-1** (50 mg, 0.136 mmol), DCC (39.6 mg, 0.192 mmol)和 DMAP (23.5 mg, 0.192 mmol)溶于二氯甲烷 (2 mL)中, 室温搅拌 15 分钟。向反应体系中加入 3-甲基氧杂环丁-3-醇 (12.5 mg, 0.142 mmol), 室温下继续搅拌 12 小时。经 TLC 监测反应完全后, 向反应体系中加入甲基叔丁基醚 (2 mL), 搅拌 5 分钟, 过滤, 滤液减压浓缩得到粗产品。粗产品经制备 TLC 纯化 (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 1/1)并收集 R<sub>f</sub> = 0.2 ~ 0.3 部分得到白色固体化合物 **29** (15.4 mg, 收率 25.9%)。ESI[M + H]<sup>+</sup> = 439.2。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.67 (s, 1H), 8.44 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 8.34 – 8.28 (m, 1H), 8.27 – 8.23 (m, 1H), 8.10 – 8.06 (m, 1H), 7.64 – 7.58 (m, 1H), 7.54 – 7.52 (m, 1H), 4.71 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H), 4.47 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 3.80 – 3.73 (m, 1H), 3.52 (s, 3H), 2.70 – 2.58 (m, 3H), 2.55 – 2.46 (m, 1H), 1.66 (s, 3H)。

### 实施例 18 化合物 30~32 的制备



目标化合物 **30-32** 的制备方法类同于实施例 17 的化合物 **29**, 使用 **29-1** 与相应的醇为原料, 制备得到相应的酯。

化合物 **30**: 18.8 mg, ESI[M+H]<sup>+</sup> = 451.2。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.64 (s, 1H), 8.42 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 8.33 – 8.27 (m, 2H), 8.01 – 7.95 (m, 1H), 7.55 – 7.50 (m, 2H), 6.18 (dd, *J* = 17.3, 10.8 Hz, 1H), 5.31 – 5.22 (m, 2H), 4.79 (dd, *J* = 7.2, 3.0 Hz, 2H), 4.70 – 4.64 (m, 2H), 3.78 – 3.74 (m, 1H), 3.51 (s, 3H), 2.73 – 2.60 (m, 3H), 2.55 – 2.45 (m, 1H)。

化合物 **31**: 23.1 mg, ESI[M+H]<sup>+</sup> = 425.2。

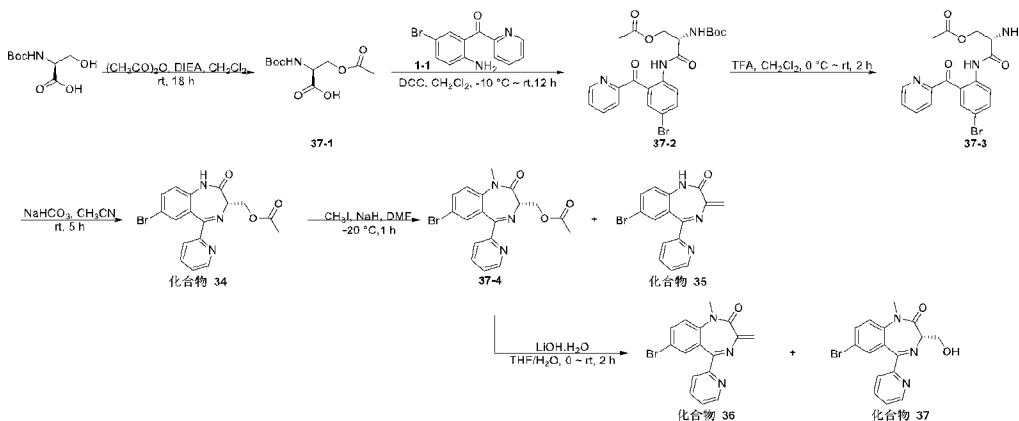
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.62 (s, 1H), 8.41 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.27 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.96 – 7.90 (m, 1H), 7.54 – 7.42 (m, 2H), 5.46 – 5.38 (m, 1H), 4.86 (dd, *J* = 11.2, 6.6 Hz, 2H), 4.62 – 4.59 (m, 2H), 3.78 – 3.74 (m, 1H), 3.49 (s, 3H), 2.76 – 2.57 (m, 3H), 2.55 – 2.45 (m, 1H)。

化合物 **32**: 41.4 mg, ESI[M+H]<sup>+</sup> = 435.1。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.57 (ddd, *J* = 4.8, 1.7, 0.9 Hz, 1H), 8.44 (dd, *J* = 9.2, 2.8 Hz, 1H),

8.22 – 8.20 (m, 2H), 8.00 (td,  $J = 7.7, 1.8$  Hz, 1H), 7.80 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 7.55 (ddd,  $J = 7.5, 4.8, 1.1$  Hz, 1H), 3.76 (dd,  $J = 7.8, 5.5$  Hz, 1H), 3.44 (s, 1H), 3.39 (s, 3H), 2.49 – 2.29 (m, 3H), 2.27 – 2.21 (m, 1H), 1.56 (s, 3H), 1.55 (s, 3H).

### 实施例 19 化合物 34~37 的制备



#### 1、化合物 37-1 的制备

将 BOC-L-丝氨酸 (18.0 g, 87.7 mmol) 溶于二氯甲烷 (180 mL) 中, 加入 DIEA (13.6 g, 105.2 mmol) 和乙酸酐 (9.78 g, 95.8 mmol), 室温下搅拌 18 小时。经 TLC 监测反应完全后, 向反应体系中加入水 (50 mL), 用二氯甲烷 (3×100 mL) 萃取。有机相经 1% 的稀盐酸洗涤, 饱和食盐水洗涤, 无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 抽滤, 减压浓缩得到无色油状化合物 37-1 (16.7 g, 收率 77.0%)。ESI[M + H]<sup>+</sup> = 248.1。

#### 2、化合物 37-2 的制备

将 1-1 (12.4 g, 44.7 mmol) 和 37-1 (16.7 g, 67.5 mmol) 溶于二氯甲烷 (100 mL) 中, -10 °C 下滴加 DCC (18.5 g, 89.7 mmol) 的二氯甲烷 (40 mL) 溶液。滴完后自然升温至室温, 搅拌 12 小时。经 TLC 监测反应完全后, 向反应体系中加入甲基叔丁基醚 (140 mL), 搅拌 5 分钟。将反应体系过滤, 滤液减压浓缩得到粗产品。粗产品经硅胶柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚(v/v) = 1/20 ~ 1/2), TLC (乙酸乙酯/石油醚(v/v) = 1/3) 监测, 收集 Rf = 0.3 ~ 0.4 部分, 得到白色固体化合物 37-2 (10.5 g, 收率 46.3%)。ESI[M + H]<sup>+</sup> = 506.1。

#### 3、化合物 37-3 的制备

0 °C 下, 将三氟乙酸 (10 mL) 加入到 37-2 (10.5 g, 20.7 mmol) 的二氯甲烷 (20 mL) 溶液中, 自然升温至室温, 搅拌 2 小时。经 TLC 监测反应完全后, 将反应液减压浓缩。粗品未经纯化直接用于下一步反应。

#### 4、目标化合物 34 的制备

将上步的粗品化合物溶于乙腈 (100 mL) 中, 加入碳酸氢钠 (52.0 g, 619 mmol), 室温搅拌 5 小时。经 TLC 监测反应完全后, 将反应液过滤。滤液减压浓缩得到粗产品。粗产品经柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚(v/v) = 1/10 ~ 1/2), TLC (乙酸乙酯/石油醚(v/v) = 1/1) 监测, 收集 Rf = 0.2 ~ 0.3 部分, 得到白色固体化合物 34 (6.3 g, 两步收率 78.3%)。ESI[M + H]<sup>+</sup> = 388.2。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10.85 (s, 1H), 8.57 (dd,  $J = 4.0, 0.8$  Hz, 1H), 8.04 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.97 (td,  $J = 7.7, 1.7$  Hz, 1H), 7.75 (dd,  $J = 8.7, 2.3$  Hz, 1H), 7.55 – 7.49 (m, 2H), 7.19 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 4.72 – 4.58 (m, 2H), 3.93 (t,  $J = 6.4$  Hz, 1H), 2.03 (s, 3H).

#### 5、化合物 37-4 和目标化合物 35 的制备

-20 °C下, 将 NaH (716 mg, 60%, 17.9 mmol)缓慢加入到 **34** (6.3 g, 16.2 mmol)的干燥 DMF (60 mL) 溶液中, 搅拌 30 分钟。向反应体系中加入碘甲烷 (2.54 g, 17.9 mmol), -20 °C下继续搅拌 1 小时。经 TLC 监测反应完全后, 将反应液倒入冰水 (120 mL)中, 用乙酸乙酯 (3×50 mL)萃取。有机相经饱和食盐水洗涤, 无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 抽滤, 减压浓缩得到粗产品。粗产品经硅胶柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚(v/v) = 1/10 ~ 1/1), TLC (乙酸乙酯/石油醚(v/v) = 1/1)监测, 得到白色固体化合物 **37-4** (2.86 g, 收率 43.8%), 黄色固体化合物 **35** (62.8 mg, 收率 1.2%)。

化合物 37-4: ESI[M + H]<sup>+</sup> = 402.1。

化合物 35: ESI[M + H]<sup>+</sup> = 328.2。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 10.77 (s, 1H), 8.69 – 8.58 (m, 1H), 8.13 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.01 (td, *J* = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.71 (dd, *J* = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 7.56 (ddd, *J* = 7.5, 4.8, 1.1 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 5.19 (s, 1H), 4.99 (s, 1H).

## 6、目标化合物 36 和 37 的制备

0℃下, 将 LiOH·H<sub>2</sub>O (450 mg, 10.7 mmol) 加入到 **37-4** (2.86 g, 7.11 mmol) 的 THF/H<sub>2</sub>O (25 mL, v/v = 1/1) 溶液中, 自然升温到室温, 搅拌 2 小时。经 TLC 监测反应完全后, 向反应体系中加入冰水 (10 mL), 用乙酸乙酯 (3×30 mL) 萃取。有机相经饱和食盐水洗涤, 无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 抽滤, 减压浓缩得到粗产品。粗产品经硅胶柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚(v/v) = 1/20 ~ 1/1), TLC (乙酸乙酯/石油醚(v/v) = 1/1) 监测, 得到黄色固体化合物 **36** (1.2 g, 收率 49.3%) 和无色油状化合物 **37** (1.01 g, 收率 39.4%)。

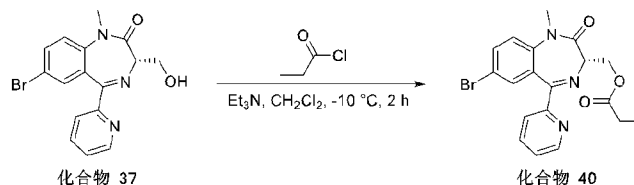
化合物 36:  $\text{ESI}[\text{M} + \text{H}]^+ = 342.2$ 。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 8.63 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 8.19 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.01 (td, *J* = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.78 (dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.61 – 7.55 (m, 1H), 7.50 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 5.10 (s, 1H), 4.92 (s, 1H), 3.32 (s, 3H).

化合物 37:  $\text{ESI}[\text{M} + \text{H}]^+ = 360.2$ 。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 8.58 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 8.15 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.96 (td, *J* = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.82 (dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.53 – 7.50 (m, 2H), 4.71 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 4.21 – 4.15 (m, 1H), 4.03 – 3.94 (m, 1H), 3.65 (t, *J* = 6.5 Hz, 1H), 3.30 (s, 3H).

### 实施例 20 化合物 40 的制备

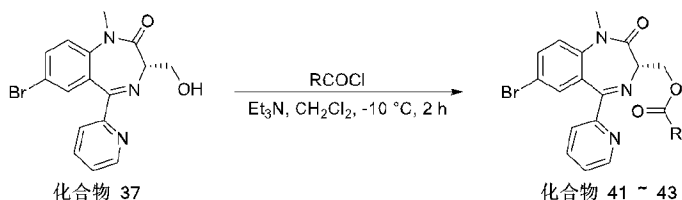


-10 °C下, 将丙酰氯 (38.7 mg, 0.418 mmol)滴加到 **37** (100 mg, 0.278 mmol)和三乙胺 (56.3 mg, 0.556 mmol)的二氯甲烷 (2 mL)溶液中, 搅拌 2 小时。经 TLC 监测反应完全后, 向反应体系中加入冰水 (10 mL), 用二氯甲烷 (3×10 mL)萃取。有机相经饱和食盐水洗涤, 无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 抽滤, 减压浓缩得到粗产品。粗产品经柱层析纯化 (甲醇/二氯甲烷 (v/v) = 1/100 ~ 1/20), TLC (甲醇/二氯甲烷 (v/v) = 1/10)监测, 收集 R<sub>f</sub> = 0.4 ~ 0.5 部分, 得到白色固体化合物 **40** (73.5 mg, 收率 63.6%)。ESI[M + H]<sup>+</sup> = 416.0。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.59 (ddd, *J* = 4.8, 1.7, 0.9 Hz, 1H), 8.08 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.97 (td, *J* = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.83 (dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.58 – 7.49 (m, 3H), 4.72 – 4.59 (m, 2H), 3.97 (t, *J* = 6.5

Hz, 1H), 3.32 (s, 3H), 2.31 (q,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 1.02 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H).

#### 实施例 21 化合物 41~43 的制备



目标化合物 **41-43** 的制备方法类同于实施例 20 的化合物 **40**, 使用化合物 **37** 和相应的酰氯为原料, 制备得到相应的酯。

化合物 **41**: 72.4 mg,  $\text{ESI}[\text{M}+\text{H}]^+ = 430.0$ 。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.59 (d,  $J = 4.1$  Hz, 1H), 8.06 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.97 (td,  $J = 7.7, 1.7$  Hz, 1H), 7.83 (dd,  $J = 8.9, 2.4$  Hz, 1H), 7.59 – 7.50 (m, 3H), 4.71 – 4.59 (m, 2H), 3.99 (t,  $J = 6.5$  Hz, 1H), 3.32 (s, 3H), 2.57 – 2.51 (m, 1H), 1.09 – 1.04 (m, 6H)。

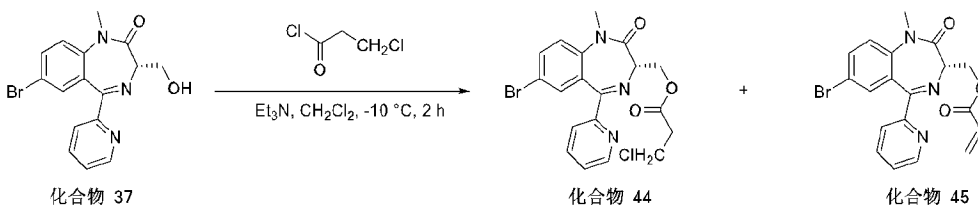
化合物 **42**: 19.7 mg,  $\text{ESI}[\text{M}+\text{H}]^+ = 464.0$ 。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.59 (d,  $J = 4.0$  Hz, 1H), 8.07 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.99 – 7.91 (m, 3H), 7.84 (dd,  $J = 8.9, 2.4$  Hz, 1H), 7.65 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 7.58 – 7.50 (m, 5H), 4.97 – 4.87 (m, 2H), 4.19 (t,  $J = 6.4$  Hz, 1H), 3.34 (s, 3H)。

化合物 **43**: 54.1 mg,  $\text{ESI}[\text{M}+\text{H}]^+ = 436.0$ 。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.59 (d,  $J = 4.0$  Hz, 1H), 8.09 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.97 (td,  $J = 7.7, 1.7$  Hz, 1H), 7.84 (dd,  $J = 8.9, 2.4$  Hz, 1H), 7.60 – 7.49 (m, 3H), 4.78 (d,  $J = 6.5$  Hz, 2H), 4.40 (s, 2H), 4.05 – 4.00 (m, 1H), 3.32 (s, 3H)。

#### 实施例 22 化合物 44 和 45 的制备



-10 °C 下, 将 3-氯丙酰氯 (53.1 mg, 0.418 mmol) 滴加到 **37** (100 mg, 0.278 mmol) 和三乙胺 (56.3 mg, 0.556 mmol) 二氯甲烷 (2 mL) 溶液中, 搅拌 2 小时。经 TLC 监测反应完全后, 向反应体系中加入冰水 (10 mL), 用二氯甲烷 (3×10 mL) 萃取。有机相经饱和食盐水洗涤, 无水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 抽滤, 减压浓缩得到粗产品。粗产品经柱层析纯化 (甲醇/二氯甲烷 (v/v) = 1/100 ~ 1/20), TLC (甲醇/二氯甲烷 (v/v) = 1/10) 监测, 得到白色固体化合物 **44** (9.5 mg, 收率 7.6%) 和白色固体化合物 **45** (19.5 mg, 收率 17.0%)。

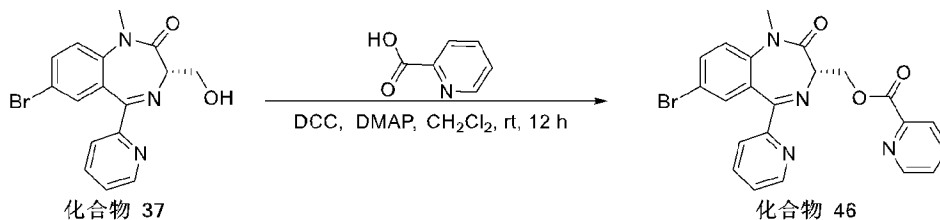
化合物 **44**:  $\text{ESI}[\text{M} + \text{H}]^+ = 450.0$ 。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.62 – 8.57 (m, 1H), 8.10 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.97 (td,  $J = 7.7, 1.8$  Hz, 1H), 7.83 (dd,  $J = 8.9, 2.4$  Hz, 1H), 7.59 – 7.49 (m, 3H), 4.77 – 4.70 (m, 2H), 3.99 (t,  $J = 6.4$  Hz, 1H), 3.79 (t,  $J = 6.2$  Hz, 2H), 3.32 (s, 3H), 2.83 (dd,  $J = 6.5, 5.8$  Hz, 2H)。

化合物 **45**:  $\text{ESI}[\text{M} + \text{H}]^+ = 414.0$ 。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  8.59 (ddd,  $J = 4.8, 1.6, 0.9$  Hz, 1H), 8.07 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.97 (td,  $J = 7.7, 1.8$  Hz, 1H), 7.83 (dd,  $J = 8.8, 2.4$  Hz, 1H), 7.60 – 7.49 (m, 3H), 6.35 (dd,  $J = 17.3, 1.6$  Hz, 1H), 6.19 (dd,  $J = 17.3, 10.3$  Hz, 1H), 5.95 (dd,  $J = 10.3, 1.6$  Hz, 1H), 4.80 – 4.71 (m, 2H), 4.04 (t,  $J = 6.5$  Hz, 1H), 3.32 (s, 3H).

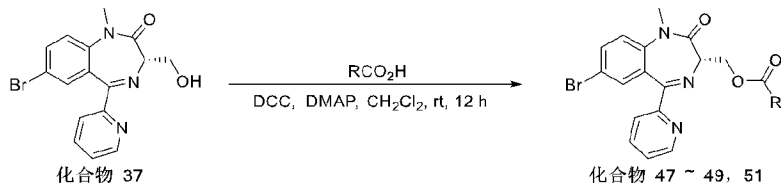
### 实施例 23 化合物 46 的制备



将 2-吡啶甲酸 (51.4 mg, 0.418 mmol), DCC (86.1 mg, 0.417 mmol) 和 DMAP (68 mg, 0.557 mmol) 溶于二氯甲烷 (2 mL) 中, 室温搅拌 15 分钟。向反应体系中加入 **37** (100 mg, 0.278 mmol), 室温下继续搅拌 12 小时。经 TLC 监测反应完全后, 向反应体系中加入甲基叔丁基醚 (2 mL), 搅拌 5 分钟, 过滤, 滤液减压浓缩得到粗产品。粗产品经硅胶柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚(v/v) = 1/10 ~ 1/1), TLC (乙酸乙酯/石油醚(v/v) = 1/1) 监测, 收集  $R_f = 0.2 \sim 0.3$  部分, 得到白色固体化合物 **46** (39.1 mg, 收率 30.3%)。ESI $[M + H]^+ = 465.0$ 。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  8.72 – 8.70 (m, 1H), 8.63 – 8.58 (m, 1H), 8.10 – 8.03 (m, 2H), 7.99 – 7.93 (m, 2H), 7.85 (dd,  $J = 8.9, 2.4$  Hz, 1H), 7.64 (ddd,  $J = 7.5, 4.7, 1.3$  Hz, 1H), 7.59 – 7.56 (m, 2H), 7.53 (ddd,  $J = 7.5, 4.8, 1.2$  Hz, 1H), 5.02 – 4.91 (m, 2H), 4.19 (t,  $J = 6.4$  Hz, 1H), 3.33 (s, 3H)。

### 实施例 24 化合物 47 ~ 49, 51 的制备



化合物 **47 ~ 49, 51** 的制备方法类同于实施例 23 的化合物 **46**, 使用化合物 **37** 和相应的羧酸为原料, 制备得到相应的酯。

化合物 **47**: 48.3 mg, ESI $[M+H]^+ = 465.1$ 。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  8.80 – 8.79 (m, 2H), 8.62 – 8.57 (m, 1H), 8.07 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.95 (td,  $J = 7.7, 1.8$  Hz, 1H), 7.86 – 7.82 (m, 3H), 7.59 – 7.49 (m, 3H), 5.01 – 4.92 (m, 2H), 4.22 (t,  $J = 6.3$  Hz, 1H), 3.34 (m, 3H)。

化合物 **48**: 72.3 mg, ESI $[M+H]^+ = 465.1$ 。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  9.03 (s, 1H), 8.75 (d,  $J = 4.7$  Hz, 1H), 8.53 (d,  $J = 4.1$  Hz, 1H), 8.23 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 8.01 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.89 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.81 – 7.75 (m, 1H), 7.52 – 7.45 (m, 4H), 4.96 – 4.83 (m, 2H), 4.16 (t,  $J = 6.3$  Hz, 1H), 3.28 (s, 3H)。

化合物 **49**: 32.3 mg, ESI $[M+H]^+ = 434.0$ 。

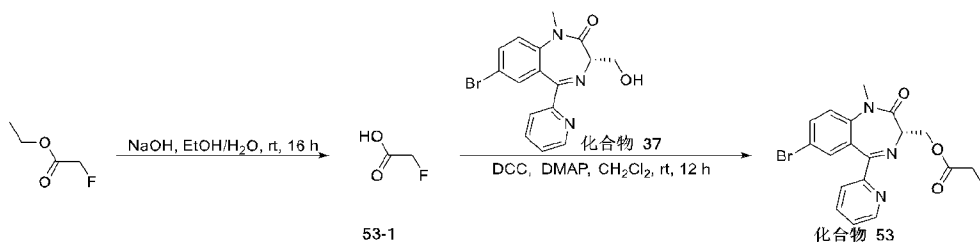
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  8.61 – 8.57 (m, 1H), 8.09 – 8.02 (m, 1H), 8.02 – 7.94 (m, 1H), 7.84 (dd,  $J = 8.9, 2.4$  Hz, 1H), 7.57 – 7.52 (m, 3H), 5.31 – 5.25 (m, 1H), 4.88 – 4.68 (m, 2H), 4.06 (dd,  $J = 9.6, 3.2$

Hz, 1H), 3.32 (s, 3H), 1.51 – 1.42 (m, 3H).

化合物 **51**: 22.7 mg, ESI[M+H]<sup>+</sup> = 426.1.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.62 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.00 (td, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.86 (dd, *J* = 8.9, 2.3 Hz, 1H), 7.63 – 7.50 (m, 3H), 4.83 – 4.71 (m, 2H), 4.06 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H), 3.34 (s, 3H), 2.04 (s, 3H).

#### 实施例 25 化合物 **53** 的制备



##### 1、化合物 **53-1** 的制备

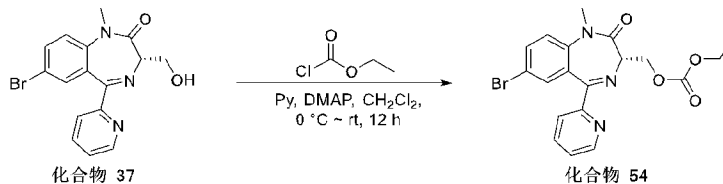
将 NaOH (232 mg, 5.8 mmol) 加入到氟乙酸乙酯 (530 mg, 5.0 mmol) 的 EtOH/H<sub>2</sub>O (7 mL, v/v = 1/1) 溶液中, 室温搅拌 16 小时。经 TLC 监测反应完全后, 用 1 mol/L 的盐酸调制体系的 pH 为 6~7, 用乙酸 (3×30 mL) 萃取。有机相经饱和食盐水洗涤, 无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 抽滤, 减压浓缩后, 得到无色油状化合物 **53-1** (150 mg, 收率 38.5%)。

##### 2、化合物 **53** 的制备

将 **53-1** (116.1 mg, 1.49 mmol), DCC (592.4 mg, 2.87 mmol) 和 DMAP (526.0 mg, 4.31 mmol) 溶于二氯甲烷 (2 mL) 中, 室温搅拌 15 分钟。向反应体系中加入 **37** (50 mg, 0.139 mmol), 室温下继续搅拌 12 小时。经 TLC 监测反应完全后, 向反应体系中加入甲基叔丁基醚 (2 mL), 搅拌 5 分钟, 过滤, 滤液减压浓缩得到粗产品。粗产品经硅胶柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚(v/v) = 1/10 ~ 1/1), TLC (乙酸乙酯/石油醚(v/v) = 1/1) 监测, 收集 R<sub>f</sub> = 0.2 ~ 0.3 部分, 得到白色固体化合物 **53** (5.6 mg, 收率 9.6%)。ESI[M + H]<sup>+</sup> = 420.0。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.62 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 8.11 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.00 (td, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.86 (dd, *J* = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 7.59 - 7.56 (m, 3H), 5.06 (d, *J* = 46.2 Hz, 2H), 4.84 - 4.81 (m, 2H), 4.06 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 3.34 (s, 3H).

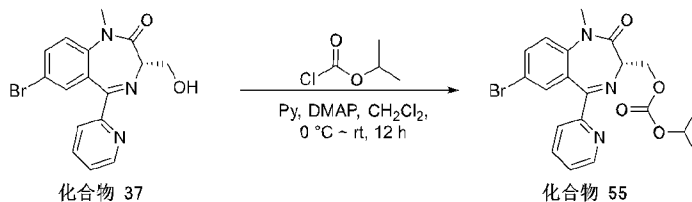
#### 实施例 26 化合物 **54** 的制备



0 °C 下, 将氯甲酸乙酯 (272.1 mg, 2.51 mmol) 滴加到 **37** (300 mg, 0.833 mmol), 吡啶 (198.3 mg, 2.51 mmol) 和 DMAP (101.9 mg, 0.834 mmol) 二氯甲烷 (5 mL) 溶液中, 自然升温至室温, 搅拌 12 小时。经 TLC 监测反应完全后, 向反应体系中加入冰水 (10 mL), 用二氯甲烷 (3×10 mL) 萃取。有机相经饱和食盐水洗涤, 无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 抽滤, 减压浓缩得到粗产品。粗产品经硅胶柱层析纯化 (甲醇/二氯甲烷 (v/v) = 1/100 ~ 1/20), TLC (甲醇/二氯甲烷 (v/v) = 1/20) 监测, 收集 R<sub>f</sub> = 0.3 ~ 0.4 部分, 得到类白色固体化合物 **54** (170.3 mg, 收率 47.3%)。ESI[M + H]<sup>+</sup> = 432.2。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.59 (d,  $J$  = 4.0 Hz, 1H), 8.07 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1H), 8.00 – 7.93 (m, 1H), 7.84 (dd,  $J$  = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 7.58 – 7.51 (m, 3H), 4.77 – 4.73 (m, 1H), 4.70 – 4.65 (m, 1H), 4.13 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 2H), 4.02 (t,  $J$  = 6.4 Hz, 1H), 3.31 (s, 3H), 1.20 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3H).

#### 实施例 27 化合物 55 的制备

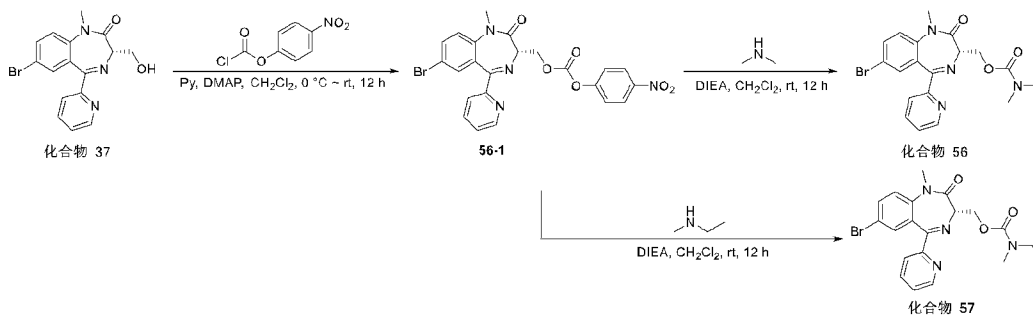


目标化合物 55 的制备方法类同于实施例 26 的化合物 54, 使用化合物 37 和氯甲酸异丙酯为原料制备得到。

化合物 55: 279.7 mg,  $\text{ESI}[\text{M}+\text{H}]^+ = 446.0$ .

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.60 – 8.58 (m, 1H), 8.09 – 8.03 (m, 1H), 7.97 (td,  $J$  = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.84 (dd,  $J$  = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 7.58 – 7.50 (m, 3H), 4.81 – 4.63 (m, 3H), 4.01 (t,  $J$  = 6.4 Hz, 1H), 3.31 (s, 3H), 1.28 – 1.20 (m, 6H).

#### 实施例 28 化合物 56 和 57 的制备



##### 1、化合物 56-1 的制备

0 °C 下, 将对硝基苯基氯甲酸酯 (505.3 mg, 2.51 mmol) 加入到 37 (300 mg, 0.833 mmol), 吡啶 (193.1 mg, 2.44 mmol) 和 DMAP (102 mg, 0.835 mmol) 二氯甲烷 (5 mL) 溶液中, 自然升温至室温, 并搅拌 12 小时。经 TLC 监测反应完全后, 向反应体系中加入冰水 (10 mL), 用二氯甲烷 (3×10 mL) 萃取。有机相经饱和食盐水洗涤, 无水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 抽滤, 减压浓缩得到粗产品。粗产品经硅胶柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 1/20 ~ 1/1), TLC (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 1/1) 监测, 收集  $R_f$  = 0.3 ~ 0.4 部分, 得到白色固体化合物 56-1 (272.8 mg, 收率 62.4%)。  $\text{ESI}[\text{M}+\text{H}]^+ = 525.1$ 。

##### 2、目标化合物 56 的制备

将二甲胺 (0.095 mL, 2 mol/L in THF, 0.19 mmol) 加入到 56-1 (100 mg, 0.19 mmol) 和 DIEA (24.6 mg, 0.19 mmol) 的二氯甲烷 (2 mL) 溶液中, 室温搅拌 12 小时。经 TLC 监测反应完全后, 向反应体系中加入冰水 (10 mL), 用二氯甲烷 (3×10 mL) 萃取。有机相经饱和食盐水洗涤, 无水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 抽滤, 减压浓缩得到粗产品。粗产品经柱层析纯化 (甲醇/二氯甲烷 (v/v) = 1/100 ~ 1/20), TLC (甲醇/二氯甲烷 (v/v) = 1/10) 监测, 收集  $R_f$  = 0.3 ~ 0.4 部分, 得到白色固体化合物 56 (34.8 mg, 收率 42.4%)。  $\text{ESI}[\text{M}+\text{H}]^+ = 431.1$ 。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-*d*6)  $\delta$  8.61 (d,  $J$  = 4.1 Hz, 1H), 8.09 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1H), 7.99 (td,  $J$  = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.85 (dd,  $J$  = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.58 (d,  $J$  = 8.9 Hz, 1H), 7.56 - 7.54 (m, 2H), 4.69 (dd,  $J$  = 10.9, 5.9 Hz, 1H), 4.60 (dd,  $J$  = 10.8, 7.1 Hz, 1H), 3.97 (t,  $J$  = 6.5 Hz, 1H), 3.34 (s, 3H), 2.82 (s, 6H).

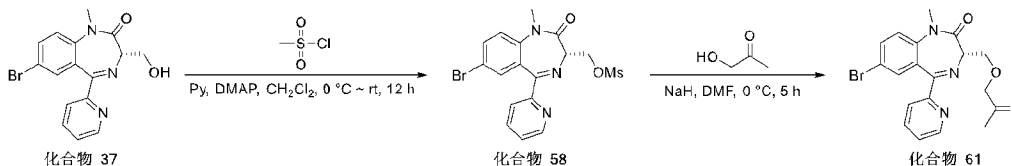
### 3、目标化合物 57 的制备

目标化合物 57 的制备方法类同于实施例 28 的化合物 56, 使用化合物 56-1 和 *N*-乙基甲基胺为原料制备得到。

化合物 57: 62.1 mg, ESI[M+H]<sup>+</sup> = 445.1.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-*d*6)  $\delta$  8.61 - 8.56 (m, 1H), 8.07 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1H), 8.00 - 7.93 (m, 1H), 7.83 (dd,  $J$  = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.56 (d,  $J$  = 8.9 Hz, 1H), 7.53 - 7.52 (m, 2H), 4.67 - 4.60 (m, 2H), 3.95 (t,  $J$  = 6.5 Hz, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.25 - 3.15 (m, 2H), 2.78 (s, 3H), 1.00 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 3H).

### 实施例 29 化合物 58 和 61 的制备



#### 1、目标化合物 58 的制备

0 °C 下, 将甲基磺酰氯 (572.5 mg, 5.0 mmol) 滴加到 37 (359 mg, 0.997 mmol), 吡啶 (395 mg, 4.99 mmol) 和 DMAP (122 mg, 0.999 mmol) 二氯甲烷 (10 mL) 溶液中, 自然升温至室温, 搅拌 12 小时。经 TLC 监测反应完全后, 向反应体系中加入冰水 (10 mL), 用二氯甲烷 (3×10 mL) 萃取。有机相经饱和食盐水洗涤, 无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 抽滤, 减压浓缩得到粗产品。粗产品经硅胶柱层析纯化 (甲醇/二氯甲烷 (v/v) = 1/100 ~ 1/20), TLC (甲醇/二氯甲烷 (v/v) = 1/20) 监测, 收集 R<sub>f</sub> = 0.3 ~ 0.4 部分, 得到白色固体化合物 58 (190 mg, 收率 43.5%)。ESI[M + H]<sup>+</sup> = 438.0。

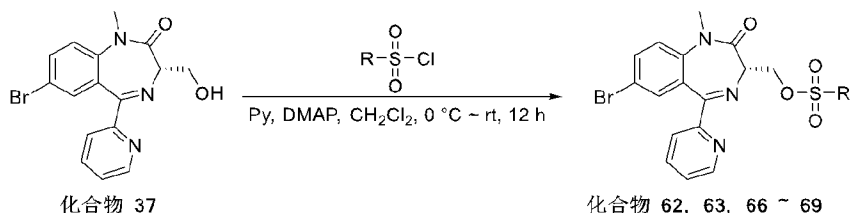
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.65 (d,  $J$  = 3.8 Hz, 1H), 8.16 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1H), 7.88 - 7.84 (m, 1H), 7.69 (dd,  $J$  = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 7.54 (d,  $J$  = 2.3 Hz, 1H), 7.42 (dd,  $J$  = 6.9, 4.9 Hz, 1H), 7.28 - 7.25 (m, 1H), 5.08 (dd,  $J$  = 10.1, 7.0 Hz, 1H), 4.88 (dd,  $J$  = 10.1, 6.1 Hz, 1H), 4.05 (t,  $J$  = 6.5 Hz, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.16 (s, 3H).

#### 2、目标化合物 61 的制备

0 °C 下, 将 NaH (47.2 mg, 60%, 1.18 mmol) 缓慢加入到羟基丙酮 (88.6 mg, 1.20 mmol) 的干燥 DMF (3 mL) 溶液中, 搅拌 30 分钟。向反应体系中加入化合物 58 (172 mg, 0.392 mmol), 0 °C 下继续搅拌 5 小时。经 TLC 监测反应完全后, 将反应液倒入冰水 (10 mL) 中, 用乙酸乙酯 (3×10 mL) 萃取。有机相经饱和食盐水洗涤, 无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 抽滤, 减压浓缩得到粗产品。粗产品经制备 TLC 纯化 (甲醇/二氯甲烷 (v/v) = 1/20) 并收集 R<sub>f</sub> = 0.3 ~ 0.4 部分得到白色固体化合物 61 (8.2 mg, 收率 5.0%)。ESI[M + H]<sup>+</sup> = 416.0。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-*d*6)  $\delta$  8.60 - 8.56 (m, 1H), 7.98 - 7.97 (m, 2H), 7.82 (dd,  $J$  = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.56 - 7.50 (m, 2H), 7.46 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 1H), 5.26 (d,  $J$  = 5.3 Hz, 1H), 4.17 (dd,  $J$  = 11.5, 5.7 Hz, 1H), 3.86 (t,  $J$  = 6.9 Hz, 1H), 3.31 (s, 3H), 2.55 - 2.50 (m, 1H), 2.43 - 2.38 (m, 1H), 2.19 (s, 3H).

### 实施例 30 化合物 62, 63, 66 ~ 69 的制备



化合物 **62**, **63**, **66** - **69** 的制备方法类同于实施例 29 的化合物 **58**, 使用化合物 **37** 和相应的磺酰氯为原料制备得到。

化合物 **62**: 18.5 mg, ESI[M+H]<sup>+</sup> = 452.0。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.62 – 8.58 (m, 1H), 8.10 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.99 (td, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.84 (dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.59 – 7.50 (m, 3H), 4.82 – 4.73 (m, 2H), 4.11 (dd, *J* = 7.0, 5.7 Hz, 1H), 3.47 – 3.41 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 1.27 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H)。

化合物 **63**: 15.8 mg, ESI[M+H]<sup>+</sup> = 466.0。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.58 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 8.07 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.97 (td, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.82 (dd, *J* = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 7.59 – 7.47 (m, 3H), 4.83 – 4.69 (m, 2H), 4.09 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H), 3.78 – 3.65 (m, 1H), 3.30 (s, 3H), 1.32 – 1.28 (m, 6H)。

化合物 **66**: 17.1 mg, ESI[M+H]<sup>+</sup> = 500.0。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.60 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 8.02 – 7.96 (m, 3H), 7.92 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.88 – 7.79 (m, 2H), 7.71 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.58 – 7.50 (m, 3H), 4.73 – 4.60 (m, 2H), 4.02 (dd, *J* = 7.2, 5.4 Hz, 1H), 3.29 (s, 3H)。

化合物 **67**: 26.6 mg, ESI[M+H]<sup>+</sup> = 534.0。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.60 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 7.98 – 7.96 (m, 3H), 7.90 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.85 (dd, *J* = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 7.79 – 7.77 (m, 2H), 7.60 – 7.51 (m, 3H), 4.73 – 4.63 (m, 2H), 4.08 – 3.98 (m, 1H), 3.29 (s, 3H)。

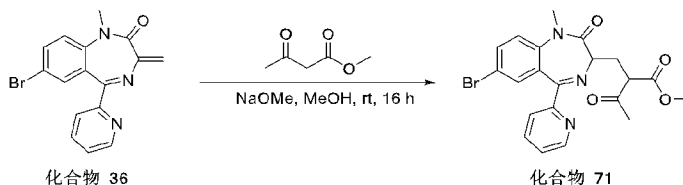
化合物 **68**: 80.3 mg, ESI[M+H]<sup>+</sup> = 534.1。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.60 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 8.14 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.04 – 7.97 (m, 2H), 7.85 (dd, *J* = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 7.79 – 7.78 (m, 2H), 7.66 – 7.59 (m, 1H), 7.58 – 7.53 (m, 2H), 7.51 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 4.79 – 4.69 (m, 2H), 4.04 (dd, *J* = 7.7, 4.9 Hz, 1H), 3.28 (s, 3H)。

化合物 **69**: 106.0 mg, ESI[M+H]<sup>+</sup> = 534.2。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.60 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 8.03 – 8.00 (m, 1H), 7.98 – 7.96 (m, 2H), 7.94 – 7.88 (m, 2H), 7.85 (dd, *J* = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 7.73 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.57 – 7.52 (m, 2H), 7.51 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.77 – 4.66 (m, 2H), 4.04 (dd, *J* = 7.3, 5.2 Hz, 1H), 3.29 (s, 3H)。

### 实施例 31 化合物 71 的制备

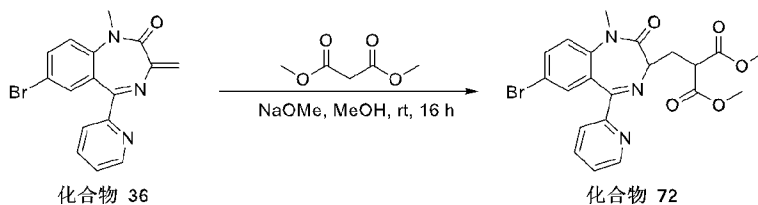


将乙酰乙酸甲酯 (68 mg, 0.586 mmol) 加入到甲醇钠 (32 mg, 0.592 mmol) 的甲醇 (3 mL) 溶液中, 室

温搅拌 30 分钟。向反应体系中加入 **36** (200 mg, 0.584 mmol), 室温下继续搅拌 16 小时。经 TLC 监测反应完全后, 冰浴下用 1 mol/L 的盐酸调制体系的 pH 为 6 ~ 7, 然后用乙酸乙酯 (3 × 50 mL) 萃取。有机相经饱和食盐水洗涤, 无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 抽滤, 减压浓缩得到粗产品。粗产品经硅胶柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 1/20 ~ 1/1), TLC (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 1/1) 监测, 收集 R<sub>f</sub> = 0.2 ~ 0.3 部分, 得到白色固体化合物 **71** (113.0 mg, 收率 42.2%)。ESI[M + H]<sup>+</sup> = 458.2。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.58 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 8.05 – 7.96 (m, 2H), 7.81 (dd, *J* = 8.6, 2.2 Hz, 1H), 7.56 – 7.50 (m, 2H), 7.48 (dd, *J* = 9.5, 2.4 Hz, 1H), 3.95 – 3.91 (m, 1H), 3.76 – 3.71 (m, 1H), 3.67 (s, 1.5H), 3.61 (s, 1.5H), 3.30 (s, 3H), 2.68 – 2.57 (m, 1H), 2.45 – 2.40 (m, 1H), 2.27 (s, 1.5H), 2.20 (s, 1.5H)。

### 实施例 32 化合物 72 的制备

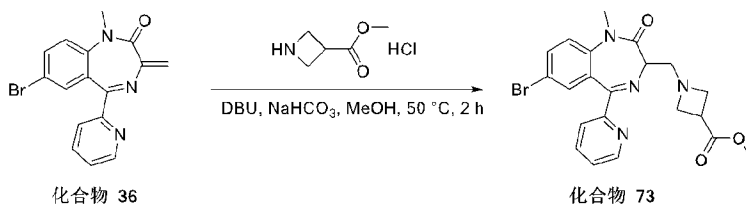


化合物 **72** 的制备方法类同于实施例 31 的化合物 **71**, 使用化合物 **36** 和丙二酸二甲酯为原料制备得到。

化合物 **72**: 165.4 mg, ESI[M + H]<sup>+</sup> = 474.2。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.58 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 8.04 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.00 – 7.97 (m, 1H), 7.82 (dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.56 – 7.50 (m, 2H), 7.49 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 3.85 – 3.73 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 2.71 – 2.62 (m, 1H), 2.50 – 2.45 (m, 1H)。

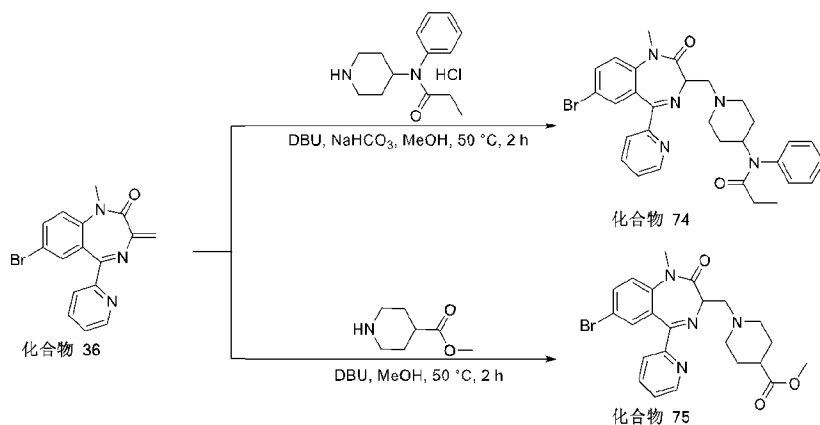
### 实施例 33 化合物 73 的制备



将化合物 **36** (95 mg, 0.278 mmol), 氮杂环丁烷-3-甲酸甲酯盐酸盐 (63.3 mg, 0.418 mmol), DBU (46.5 mg, 0.305 mmol) 和碳酸氢钠 (44.3 mg, 0.527 mmol) 溶于甲醇 (2 mL) 中, 50 °C 下搅拌 2 小时。经 TLC 监测反应完全后, 向反应体系加入冰水 (10 mL), 用乙酸乙酯 (3 × 10 mL) 萃取。有机相经饱和食盐水洗涤, 无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 抽滤, 减压浓缩得到粗产品。粗产品经制备 TLC 纯化 (甲醇/二氯甲烷 (v/v) = 1/30) 并收集 R<sub>f</sub> = 0.3 ~ 0.4 部分得到白色固体化合物 **73** (71.5 mg, 收率 56.3%)。ESI[M + H]<sup>+</sup> = 457.1。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.58 (s, 1H), 8.04 – 7.98 (m, 2H), 7.81 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.53 – 7.49 (m, 3H), 3.62 (s, 3H), 3.60 – 3.37 (m, 4H), 3.31 – 3.29 (m, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.22 – 3.05 (m, 3H)。

### 实施例 34 化合物 74 和 75 的制备



化合物 **74** 和 **75** 的制备方法类同于实施例 33 的化合物 **73**，使用化合物 **36** 和分别相应的胺（或其盐）为原料制备得到。

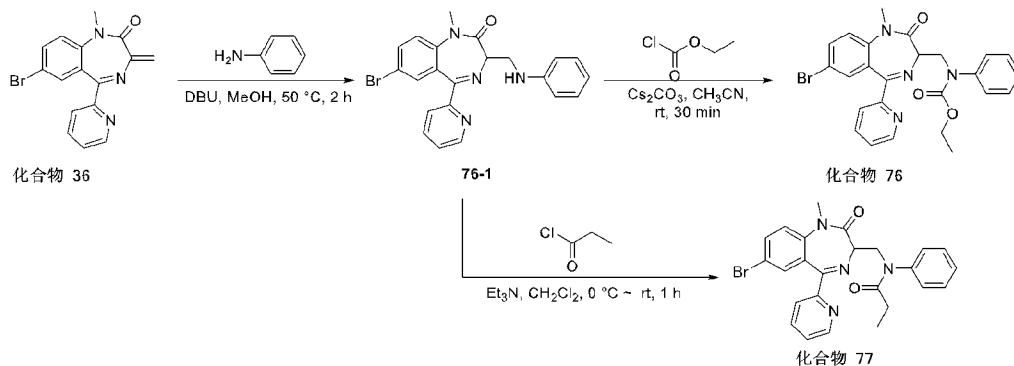
化合物 **74**: 121.2 mg, ESI[M+H]<sup>+</sup> = 574.2。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.80 – 8.20 (m, 1H), 8.01 – 7.71 (m, 3H), 7.65 – 7.29 (m, 6H), 7.21 – 7.10 (m, 2H), 4.57 – 4.37 (m, 1H), 3.32 – 3.30 (m, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.20 – 2.80 (m, 4H), 2.48 – 2.37 (m, 1H), 2.30 – 1.97 (m, 1H), 1.81 – 1.79 (m, 2H), 1.69 – 1.51 (m, 2H), 1.50 – 1.28 (m, 1H), 1.20 – 1.04 (m, 1H), 0.86 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H).

化合物 **75**: 70.3 mg, ESI[M+H]<sup>+</sup> = 485.1。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.58 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 8.05 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.99 – 7.95 (m, 1H), 7.85 – 7.78 (m, 1H), 7.59 – 7.49 (m, 3H), 3.78 – 3.75 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 3.10 – 2.95 (m, 1H), 2.92 – 2.75 (m, 2H), 2.42 – 2.23 (m, 2H), 2.22 – 1.95 (m, 2H), 1.82 – 1.62 (m, 2H), 1.57 – 1.38 (m, 2H).

#### 实施例 35 化合物 **76** 和 **77** 的制备



##### 1、化合物 **76-1** 的制备

将化合物 **36** (170 mg, 0.497 mmol)，苯胺 (69.75 mg, 0.749 mmol) 和 DBU (83.6 mg, 0.549 mmol) 溶于甲醇 (2 mL) 中，50 °C 下搅拌 2 小时。经 TLC 监测反应完全后，向反应体系加入冰水 (10 mL)，用乙酸乙酯 (3×10 mL) 萃取。有机相经饱和食盐水洗涤，无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥，抽滤，减压浓缩得到粗产品。粗产品经制备 TLC 纯化 (甲醇/二氯甲烷 (v/v) = 1/30) 并收集 R<sub>f</sub> = 0.3 ~ 0.4 部分得到白色固体化合物 **76-1** (198.6 mg, 收率 91.8%)。ESI[M+H]<sup>+</sup> = 435.1。

##### 2、目标化合物 **76** 的制备

将氯甲酸乙酯 (45 mg, 0.415 mmol) 加入到 **76-1** (90.1 mg, 0.207 mmol) 和碳酸铯 (135 mg, 0.414

mmol)的乙腈 (2 mL)溶液中, 室温下搅拌 30 分钟。经 TLC 监测反应完全后, 向反应体系中加入冰水 (10 mL), 用乙酸乙酯 (3×10 mL)萃取。有机相经饱和食盐水洗涤, 无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 抽滤, 减压浓缩得到粗产品。粗产品经制备 TLC 纯化 (甲醇/二氯甲烷 (v/v) = 1/30)并收集 R<sub>f</sub> = 0.3 ~ 0.4 部分得到白色固体化合物 **76** (35.66 mg, 收率 34.0%)。ESI[M + H]<sup>+</sup> = 507.1。

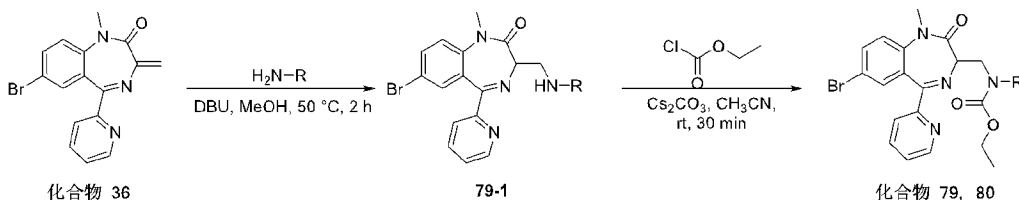
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.59 – 8.53 (m, 1H), 7.90 (td, *J* = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.80 (dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.53 – 7.49 (m, 2H), 7.48 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.38 – 7.32 (m, 2H), 7.31 – 7.29 (m, 2H), 7.25 – 7.21 (m, 1H), 4.48 – 4.34 (m, 1H), 4.29 (dd, *J* = 14.2, 3.8 Hz, 1H), 4.07 – 3.95 (m, 2H), 3.90 (dd, *J* = 9.3, 3.8 Hz, 1H), 3.28 (s, 3H), 1.04 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)。

### 3、目标化合物 **77** 的制备

0 °C下, 将丙酰氯 (28.2 mg, 0.305 mmol)滴加到 **76-1** (88.5 mg, 0.203 mmol)和三乙胺 (41.1 mg, 0.406 mmol)二氯甲烷 (2 mL)溶液中, 自然升温到室温, 搅拌 1 小时。经 TLC 监测反应完全后, 向反应体系中加入冰水 (10 mL), 用二氯甲烷 (3×10 mL)萃取。有机相经饱和食盐水洗涤, 无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 抽滤, 减压浓缩得到粗产品。粗产品经制备 TLC 纯化 (甲醇/二氯甲烷 (v/v) = 1/50)并收集 R<sub>f</sub> = 0.3 ~ 0.4 部分得到白色固体化合物 **77** (34.48 mg, 收率 34.5%)。ESI[M + H]<sup>+</sup> = 491.1。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.56 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 7.89 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.81 (dd, *J* = 8.8, 2.1 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.55 – 7.47 (m, 3H), 7.46 – 7.42 (m, 2H), 7.38 – 7.34 (m, 3H), 4.46 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 4.27 – 4.20 (m, 1H), 3.96 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.27 (s, 3H), 1.99 – 1.85 (m, 2H), 0.85 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)。

### 实施例 36 化合物 **79** 和 **80** 的制备



化合物 **79** 和 **80** 的制备方法类同于实施例 35 的化合物 **76**, 使用化合物 **36** 和相应的胺反应得到中间体 **79-1**, 再与氯甲酸乙酯反应得到目标化合物。

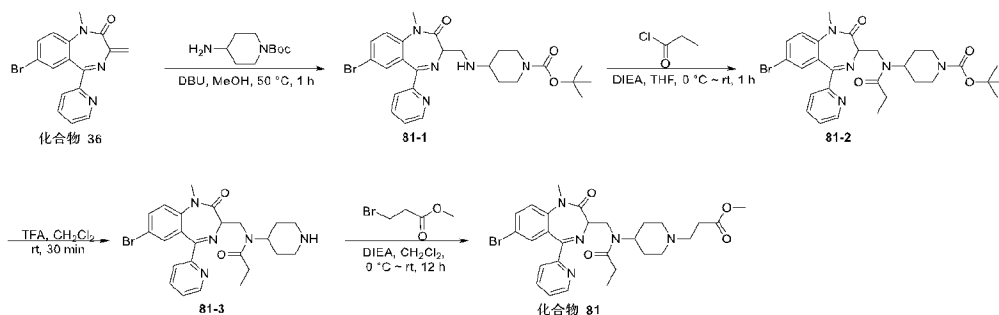
化合物 **79**: 68.0 mg, ESI[M + H]<sup>+</sup> = 471.1。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.58 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 8.05 – 7.94 (m, 2H), 7.82 (dd, *J* = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 7.55 – 7.51 (m, 3H), 4.15 – 3.90 (m, 4H), 3.80 – 3.77 (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 2.59 – 2.55 (m, 1H), 1.10 – 1.06 (m, 3H), 0.81 – 0.78 (m, 2H), 0.68 – 0.64 (m, 2H)。

化合物 **80**: 68.0 mg, ESI[M + H]<sup>+</sup> = 445.0。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.59 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 8.08 – 8.05 (m, 1H), 7.97 (td, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.83 (dd, *J* = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 7.57 – 7.50 (m, 3H), 4.06 – 3.81 (m, 5H), 3.31 (s, 3H), 3.03 – 2.93 (m, 3H), 1.16 – 0.99 (m, 3H)。

### 实施例 37 化合物 **81** 的制备



### 1、化合物 **81-1** 的制备

将化合物 **36** (376.2 mg, 1.10 mmol), 1-Boc-4-氨基哌啶 (440 mg, 2.20 mmol) 和 DBU (183.7 mg, 1.21 mmol) 溶于甲醇 (4 mL) 中, 50 °C 下搅拌 1 小时。经 TLC 监测反应完全后, 向反应体系加入冰水 (15 mL), 用乙酸乙酯 (3×15 mL) 萃取。有机相经饱和食盐水洗涤, 无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 抽滤, 减压浓缩得到粗产品。粗产品经制备 TLC 纯化 (甲醇/二氯甲烷 (v/v) = 1/10) 并收集 R<sub>f</sub> = 0.3 ~ 0.4 部分得到白色固体化合物 **81-1** (408 mg, 收率 68.4%)。ESI[M + H]<sup>+</sup> = 542.2。

### 2、化合物 **81-2** 的制备

0 °C 下, 将丙酰氯 (83.25 mg, 0.90 mmol) 滴加到 **81-1** (408 mg, 0.752 mmol) 和 DIEA (193.9 mg, 1.50 mmol) 的 THF (4 mL) 溶液中, 自然升温至室温, 搅拌 1 小时。经 TLC 监测反应完全后, 向反应体系中加入冰水 (10 mL), 用乙酸乙酯 (3×10 mL) 萃取。有机相经饱和食盐水洗涤, 无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 抽滤, 减压浓缩得到粗产品。粗产品经硅胶柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 1/100 ~ 1/10), TLC (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 1/5) 监测, 收集 R<sub>f</sub> = 0.3 ~ 0.4 部分, 得到白色固体化合物 **81-2** (438 mg, 收率 97.3%)。ESI[M + H]<sup>+</sup> = 598.3。

### 3、化合物 **81-3** 的制备

将三氟乙酸 (5 mL) 加入到 **81-2** (438 mg, 0.732 mmol) 的二氯甲烷 (10 mL) 溶液中, 室温搅拌 30 分钟。经 TLC 监测反应完全后, 将反应液减压浓缩。残留物溶于水中, 用饱和碳酸氢钠水溶液将 pH 调至 8 ~ 9, 然后用二氯甲烷 (3×15 mL) 萃取。有机相经饱和食盐水洗涤, 无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 抽滤, 减压浓缩得到粗产品。粗产品经制备 TLC 纯化 (甲醇/二氯甲烷 (v/v) = 1/10) 并收集 R<sub>f</sub> = 0.3 ~ 0.4 部分得到白色固体化合物 **81-3** (348 mg, 收率 95.4%)。ESI[M + H]<sup>+</sup> = 498.2。

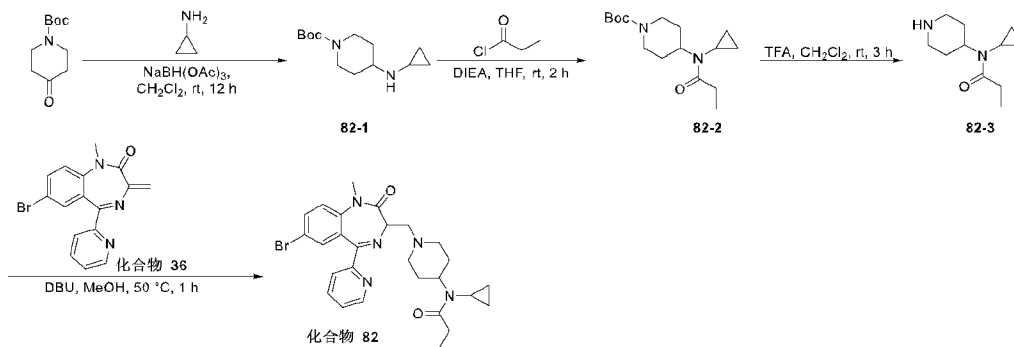
### 4、目标化合物 **81** 的制备

0 °C 下, 将 3-溴丙酸甲酯 (100.8 mg, 0.604 mmol) 加入到 **81-3** (200 mg, 0.401 mmol) 和 DIEA (156 mg, 1.21 mmol) 的二氯甲烷 (3 mL) 溶液中, 自然升温至室温, 搅拌 12 小时。经 TLC 监测反应完全后, 向反应体系中加入冰水 (10 mL), 用二氯甲烷 (3×10 mL) 萃取。有机相经饱和食盐水洗涤, 无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 抽滤, 减压浓缩得到粗产品。粗产品经制备 TLC 纯化 (甲醇/二氯甲烷 (v/v) = 1/10) 并收集 R<sub>f</sub> = 0.3 ~ 0.4 部分得到白色固体化合物 **81** (46.8 mg, 收率 20.0%)。ESI[M + H]<sup>+</sup> = 584.1。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.58 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 8.08 (d, *J* = 7.7 Hz, 0.5H), 7.98 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.91 (d, *J* = 8.0 Hz, 0.5H), 7.82 (td, *J* = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 7.57 – 7.50 (m, 2H), 7.49 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 4.38 – 4.28 (m, 0.5H), 4.05 – 3.95 (m, 1H), 3.93 – 3.80 (m, 1H), 3.79 – 3.70 (m, 1H), 3.63 – 3.60 (m, 0.5H), 3.60 (s, 1.5H), 3.54 (s, 1.5H), 3.31 (s, 3H), 2.97 – 2.90 (m, 1H), 2.85 – 2.66 (m, 2H), 2.62 – 2.55 (m, 1H), 2.41 – 2.30 (m, 3H), 2.09 – 2.00 (m, 1H), 1.98 – 1.69 (m, 3H), 1.65 – 1.50 (m, 1H), 1.45 – 1.31 (m, 2H), 0.99 (t, *J* =

8.0 Hz, 1.5H), 0.88 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1.5H).

### 实施例 38 化合物 82 的制备



#### 1、化合物 82-1 的制备

将 *N*-叔丁氧羰基-4-哌啶酮 (10.0 g, 50.2 mmol) 和环丙胺 (5.73 g, 100.4 mmol) 溶于二氯甲烷 (150 mL) 溶液中, 室温搅拌 2 小时。向反应体系中加入  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (31.9 g, 150.5 mmol), 室温下继续搅拌 10 小时。经 TLC 监测反应完全后, 向反应体系中加入饱和碳酸氢钠水溶液 (100 mL), 用乙酸乙酯 (3×100 mL) 萃取。有机相经饱和食盐水洗涤, 无水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 抽滤, 减压浓缩得到粗产品。粗产品经硅胶柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 1/100 ~ 1/2), TLC (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 1/2) 监测, 收集  $R_f = 0.3 \sim 0.4$  部分, 得到白色固体化合物 82-1 (9.9 g, 收率 82.1%)。ESI $[\text{M} + \text{H}]^+ = 241.1$ 。

#### 2、化合物 82-2 的制备

将丙酰氯 (920 mg, 9.94 mmol) 加入到 82-1 (1.20 g, 5.0 mmol) 和 DIEA (1.94 g, 15.0 mmol) 的干燥四氢呋喃 (25 mL) 溶液中, 室温搅拌 2 小时。经 TLC 监测反应完全后, 向反应体系中加入冰水 (50 mL), 用乙酸乙酯 (3×50 mL) 萃取。有机相经饱和食盐水洗涤, 无水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 抽滤, 减压浓缩得到粗产品。粗产品经硅胶柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 1/100 ~ 1/3), TLC (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 1/3) 监测, 收集  $R_f = 0.3 \sim 0.4$  部分, 得到无色油状化合物 82-2 (1.33 g, 收率 89.9%)。ESI $[\text{M} + \text{H}]^+ = 297.2$ 。

#### 3、化合物 82-3 的制备

将三氟乙酸 (2.57 g, 22.5 mmol) 加入到 82-2 (1.33 g, 4.49 mmol) 的二氯甲烷 (10 mL) 溶液中, 室温搅拌 3 小时。经 TLC 监测反应完全后, 将反应液减压浓缩。残留物溶于水中, 用饱和碳酸氢钠水溶液将 pH 调至 8 ~ 9, 然后用乙酸乙酯 (3×50 mL) 萃取。有机相经饱和食盐水洗涤, 无水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 抽滤, 减压浓缩得到粗产品。粗产品经硅胶柱层析纯化 (甲醇/二氯甲烷 (v/v) = 1/100 ~ 1/10), TLC (甲醇/二氯甲烷 (v/v) = 1/10) 监测, 收集  $R_f = 0.3 \sim 0.4$  部分, 得到无色油状化合物 82-3 (684 mg, 收率 77.7%)。ESI $[\text{M} + \text{H}]^+ = 197.1$ 。

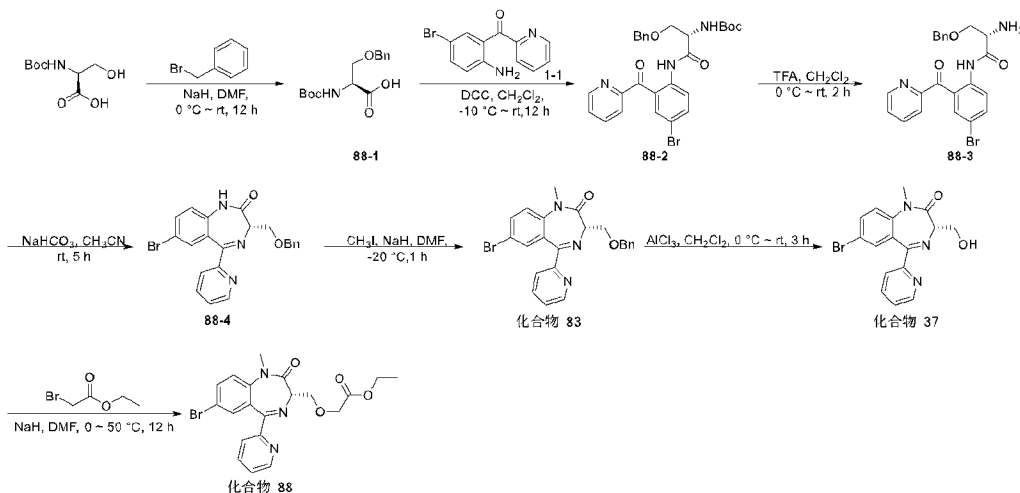
#### 4、目标化合物 82 的制备

将化合物 36 (100 mg, 0.292 mmol), 82-3 (86.0 mg, 0.438 mmol) 和 DBU (49.0 mg, 0.322 mmol) 溶于甲醇 (2 mL) 中, 50 °C 下搅拌 1 小时。经 TLC 监测反应完全后, 向反应体系加入冰水 (15 mL), 用乙酸乙酯 (3×15 mL) 萃取。有机相经饱和食盐水洗涤, 无水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 抽滤, 减压浓缩得到粗产品。粗产品经制备 TLC 纯化 (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 2/1) 并收集  $R_f = 0.2 \sim 0.3$  部分得到白色固体化合物 82 (77.7 mg, 收率 49.4%)。ESI $[\text{M} + \text{H}]^+ = 538.2$ 。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.97 – 8.52 (m, 1H), 8.33 – 7.79 (m, 4H), 7.71 – 7.46 (m, 2H), 3.90 –

3.71 (m, 1H), 3.60–3.46 (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.30–3.28 (m, 1H), 3.25–2.75 (m, 3H), 2.60–2.52 (m, 1H), 2.49–2.33 (m, 3H), 2.35–1.75 (m, 3H), 1.52–1.25 (m, 2H), 1.02–0.90 (m, 3H), 0.81–0.71 (m, 4H).

### 实施例 39 化合物 83 和 88 的制备



#### 1、化合物 88-1 的制备

0 °C下, 将 NaH (2.146 g, 60%, 53.6 mmol)缓慢加入到 BOC-L-丝氨酸 (5.0 g, 24.4 mmol)的干燥 DMF (60 mL)溶液中, 搅拌 30 分钟。向反应体系中加入溴化苄 (4.67 g, 27.3 mmol), 自然升温至室温, 搅拌 12 小时。经 TLC 监测反应完全后, 将反应液倒入冰水 (100 mL)中, 用 1 mol/L 的稀盐酸将 pH 调至 6~7, 用乙酸乙酯 (3×100 mL)萃取。有机相经饱和食盐水洗涤, 无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 抽滤, 减压浓缩得到粗产品。粗产品经硅胶柱层析纯化 (甲醇/二氯甲烷(v/v) = 1/100 ~ 1/10), TLC (甲醇/二氯甲烷 (v/v) = 1/10)监测, 收集 R<sub>f</sub> = 0.2 ~ 0.3 部分, 得到无色油状化合物 88-1 (6.8 g, 收率 94.5%)。ESI[M + H]<sup>+</sup> = 296.2。

#### 2、化合物 88-2 的制备

将 1-1 (2.76 g, 9.96 mmol)和 88-1 (4.42 g, 15.0 mmol)溶于二氯甲烷 (30 mL)中, -10 °C下滴加 DCC (3.09 g, 15.0 mmol)的二氯甲烷 (10 mL)溶液。滴完后自然升温至室温, 搅拌 12 小时。经 TLC 监测反应完全后, 向反应体系中加入甲基叔丁基醚 (40 mL), 搅拌 5 分钟。将反应体系过滤, 滤液减压浓缩得到粗产品。粗产品经硅胶柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚(v/v) = 1/20 ~ 1/2), TLC (乙酸乙酯/石油醚(v/v) = 1/2)监测, 收集 R<sub>f</sub> = 0.3 ~ 0.4 部分, 得到白色固体化合物 88-2 (4.857 g, 收率 88.0%)。ESI[M + H]<sup>+</sup> = 554.1。

#### 3、化合物 88-3 的制备

0 °C下, 将三氟乙酸 (20 mL)加入到 88-2 (4.857 g, 8.76 mmol)的二氯甲烷 (40 mL)溶液中, 自然升温至室温, 搅拌 2 小时。经 TLC 监测反应完全后, 将反应液减压浓缩。粗品未经纯化直接用于下一步反应。

#### 4、化合物 88-4 的制备

将上步的粗品化合物溶于乙腈 (50 mL)中, 加入碳酸氢钠 (22.1 g, 263.1 mmol), 室温搅拌 5 小时。经 TLC 监测反应完全后, 将反应液过滤。滤液减压浓缩得到粗产品。粗产品经柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚(v/v) = 1/10 ~ 1/1), TLC (乙酸乙酯/石油醚(v/v) = 1/1)监测, 收集 R<sub>f</sub> = 0.2 ~ 0.3 部分, 得到白色固体化合物 88-4 (2.491 g, 两步收率 65.2%)。ESI[M + H]<sup>+</sup> = 436.1。

#### 5、目标化合物 83 的制备

-20 °C下, 将 NaH (275 mg, 60%, 6.87 mmol) 加入到 **88-4** (2.49 g, 5.71 mmol) 的干燥 DMF (30 mL) 溶液中, 搅拌 30 分钟。向反应体系中加入碘甲烷 (975 mg, 6.87 mmol), -20 °C 下继续搅拌 1 小时。经 TLC 监测反应完全后, 将反应液倒入冰水 (50 mL) 中, 用乙酸乙酯 (3×50 mL) 萃取。有机相经饱和食盐水洗涤, 无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 抽滤, 减压浓缩得到粗产品。粗产品经硅胶柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚(v/v) = 1/10 ~ 1/1), TLC (乙酸乙酯/石油醚(v/v) = 1/1) 监测, 收集 R<sub>f</sub> = 0.2 ~ 0.3 部分, 得到白色固体化合物 **83** (2.47 g, 收率 96.1%)。ESI[M + H]<sup>+</sup> = 450.4。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.61 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 8.10 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.99 (td, *J* = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.84 (dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.56 – 7.53 (m, 3H), 7.37 – 7.34 (m, 4H), 7.32 – 7.26 (m, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.25 (dd, *J* = 9.6, 6.0 Hz, 1H), 4.08 (dd, *J* = 9.6, 6.9 Hz, 1H), 3.87 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H), 3.32 (s, 3H)。

#### 6、化合物 **37** 的制备

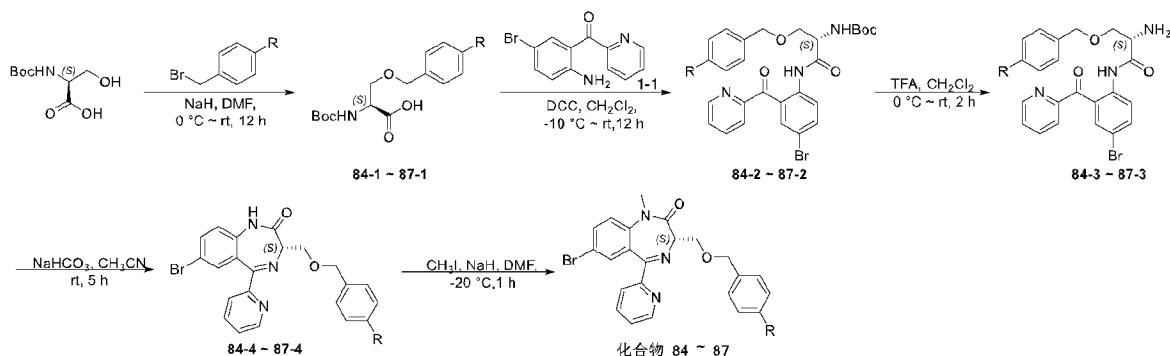
0 °C 下, 将三氯化铝 (7.19 g, 53.9 mmol) 缓慢加入到 **83** (2.43 g, 5.40 mmol) 的二氯甲烷 (50 mL) 溶液中, 自然升温至室温, 搅拌 3 小时。经 TLC 监测反应完全后, 将反应液倒入冰水 (50 mL) 中, 抽滤, 滤液用二氯甲烷 (3×60 mL) 萃取。有机相经 5% 碳酸氢钠水溶液洗涤, 饱和食盐水洗涤, 无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 抽滤, 减压浓缩后, 得到粗产品。粗产品经柱层析纯化 (甲醇/二氯甲烷 (v/v) = 1/100 ~ 1/10), TLC (甲醇/二氯甲烷 (v/v) = 1/10) 监测, 收集 R<sub>f</sub> = 0.3 ~ 0.4 部分, 得到无色油状化合物 **37** (1.15 g, 收率 59.2%)。ESI[M + H]<sup>+</sup> = 360.2。

#### 7、目标化合物 **88** 的制备

0 °C 下, 将 NaH (67 mg, 60%, 1.67 mmol) 缓慢加入到 **37** (200 mg, 0.555 mmol) 的干燥 DMF (3 mL) 溶液中, 搅拌 30 分钟。向反应体系中加入溴乙酸乙酯 (186 mg, 1.11 mmol), 升温至 50 °C, 搅拌 12 小时。经 TLC 监测反应完全后, 将反应液倒入冰水 (10 mL) 中, 用乙酸乙酯 (3×10 mL) 萃取。有机相经饱和食盐水洗涤, 无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 抽滤, 减压浓缩得到粗产品。粗产品经制备 TLC 纯化 (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 1/1) 并收集 R<sub>f</sub> = 0.2 ~ 0.3 部分得到白色固体化合物 **88** (11.5 mg, 收率 4.6%)。ESI[M + H]<sup>+</sup> = 446.2。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.59 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 8.08 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.99 - 7.95 (m, 1H), 7.83 (dd, *J* = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 7.56 - 7.51 (m, 3H), 4.27 (dd, *J* = 10.3, 6.0 Hz, 1H), 4.23 (s, 2H), 4.15 - 4.14 (m, 1H), 4.10 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 3.88 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 3.30 (s, 3H), 1.18 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)。

#### 实施例 40 化合物 **84** ~ **87** 的制备



化合物 **84-87** 的制备方法类同于实施例 39 的化合物 **83**, 使用 BOC-*L*-丝氨酸和不同取代的溴化苄反应得到相应的羧酸。羧酸与化合物 **1-1** 缩合后, 经脱 Boc, 关环和 *N*-甲基化得到目标化合物。

化合物 **84**: 18.9 mg, ESI[M+H]<sup>+</sup> = 464.1。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.60 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.99 (td, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.83 (dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.57 – 7.50 (m, 3H), 7.24 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.16 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 4.56 (s, 2H), 4.22 (dd, *J* = 9.7, 6.0 Hz, 1H), 4.05 (dd, *J* = 9.7, 6.8 Hz, 1H), 3.83 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 3.31 (s, 3H), 2.30 (s, 3H)。

化合物 **85**: 13.5 mg, ESI[M+H]<sup>+</sup> = 484.0。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.60 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.99 (td, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.83 (dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.56 – 7.53 (m, 3H), 7.49 – 7.34 (m, 4H), 4.61 (s, 2H), 4.25 (dd, *J* = 9.7, 6.0 Hz, 1H), 4.07 (dd, *J* = 9.6, 6.8 Hz, 1H), 3.87 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 3.32 (s, 3H)。

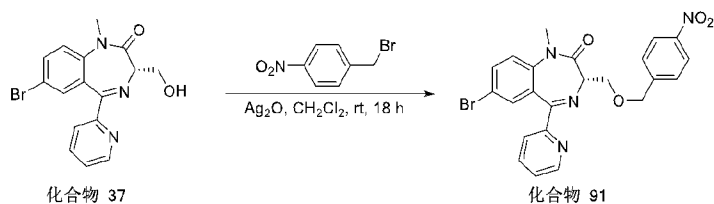
化合物 **86**: 24.2 mg, ESI[M+H]<sup>+</sup> = 480.1。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.60 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.99 (td, *J* = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.83 (dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.55 – 7.52 (m, 3H), 7.28 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.91 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 4.53 (s, 2H), 4.21 (dd, *J* = 9.6, 6.1 Hz, 1H), 4.03 (dd, *J* = 9.6, 6.8 Hz, 1H), 3.82 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.31 (s, 3H)。

化合物 **87**: 51.2 mg, ESI[M+H]<sup>+</sup> = 492.2。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.60 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.98 (td, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.83 (dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.57 – 7.50 (m, 3H), 7.27 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.22 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 4.56 (s, 2H), 4.21 (dd, *J* = 9.6, 6.0 Hz, 1H), 4.05 (dd, *J* = 9.6, 6.9 Hz, 1H), 3.85 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 3.31 (s, 3H), 2.94 – 2.83 (m, 1H), 1.21 (s, 3H), 1.19 (s, 3H)。

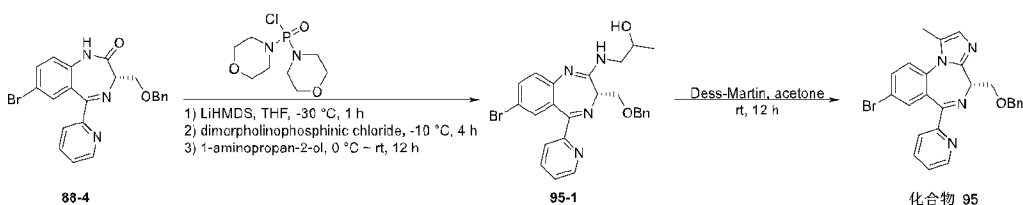
#### 实施例 41 化合物 **91** 的制备



将 **37** (300 mg, 0.833 mmol), 对硝基溴化苄 (198.6 mg, 0.919 mmol) 和氧化银 (232.4 mg, 1.00 mmol) 溶于二氯甲烷 (5 mL) 中, 室温搅拌 18 小时。经 TLC 监测反应完全后, 将反应液过滤, 滤液减压浓缩得到粗产品。粗产品经制备 TLC 纯化 (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 1/1) 并收集 R<sub>f</sub> = 0.2 ~ 0.3 部分得到白色固体化合物 **91** (21.7 mg, 收率 5.3%)。ESI[M+H]<sup>+</sup> = 495.1。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.61 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 8.23 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 8.11 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.01 – 7.98 (m, 1H), 7.84 (dd, *J* = 8.9, 2.3 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.57 – 7.54 (m, 3H), 4.79 (s, 2H), 4.30 (dd, *J* = 9.7, 5.9 Hz, 1H), 4.14 (dd, *J* = 9.7, 6.9 Hz, 1H), 3.93 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 3.33 (s, 3H)。

#### 实施例 42 化合物 **95** 的制备



### 1、化合物 95-1 的制备

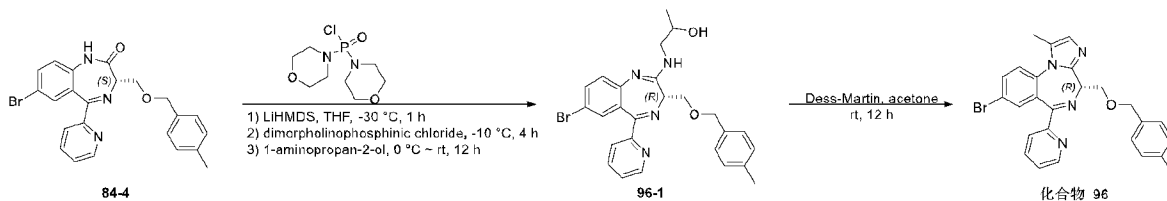
-30 °C下, 将双(三甲基硅基)氨基锂 (5.98 mL, 1 mol/L, 5.98 mmol)缓慢滴加到 **88-4** (2.24 g, 5.13 mmol)的四氢呋喃 (20 mL)中, 搅拌 1 小时。分批加入二吗啉基次膦酰氯 (2.99 g, 11.7 mmol), 加完后于 -10 °C搅拌 4 小时。将异丙醇胺 (1.68 g, 22.4 mmol)滴加到上述反应体系中, 自然升温至室温, 搅拌 12 小时。经 TLC 监测反应完全后, 向反应体系中加入冰水 (20 mL), 用乙酸乙酯 (3×20 mL)萃取。有机相经饱和食盐水洗涤, 无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 抽滤, 减压浓缩得到粗产品。粗产品经硅胶柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚(v/v) = 1/10 ~ 1/1), TLC (乙酸乙酯/石油醚(v/v) = 1/1)监测, 收集 R<sub>f</sub> = 0.2 ~ 0.3 部分, 得到白色固体化合物 **95-1** (1.6 g, 收率 63.2%)。ESI[M + H]<sup>+</sup> = 493.1。

### 5、目标化合物 95 的制备

将戴斯马丁试剂 (3.5 g, 8.25 mmol)加入到 **95-1** (1.6 g, 3.24 mmol)的丙酮 (20 mL)溶液中, 室温搅拌 12 小时。经 TLC 监测反应完全后, 将反应液过滤, 滤液减压浓缩。残液溶于乙酸乙酯 (300 mL)中, 经饱和碳酸氢钠水溶液洗涤, 无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 抽滤, 减压浓缩得到粗产品。粗产品经硅胶柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚(v/v) = 1/10 ~ 1/1), TLC (乙酸乙酯/石油醚(v/v) = 1/1)监测, 收集 R<sub>f</sub> = 0.2 ~ 0.3 部分, 得到白色固体化合物 **95** (1.164 g, 收率 75.8%)。ESI[M + H]<sup>+</sup> = 473.1。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.56 – 8.52 (m, 1H), 8.08 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.95 (td, *J* = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.88 (dd, *J* = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 7.66 – 7.63 (m, 2H), 7.51 – 7.48 (m, 1H), 7.43 – 7.32 (m, 4H), 7.30 – 7.26 (m, 1H), 6.80 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.40 – 4.32 (m, 2H), 4.23 (dd, *J* = 7.5, 5.3 Hz, 1H), 2.30 (d, *J* = 0.8 Hz, 3H)。

### 实施例 43 化合物 96 的制备



### 1、化合物 96-1 的制备

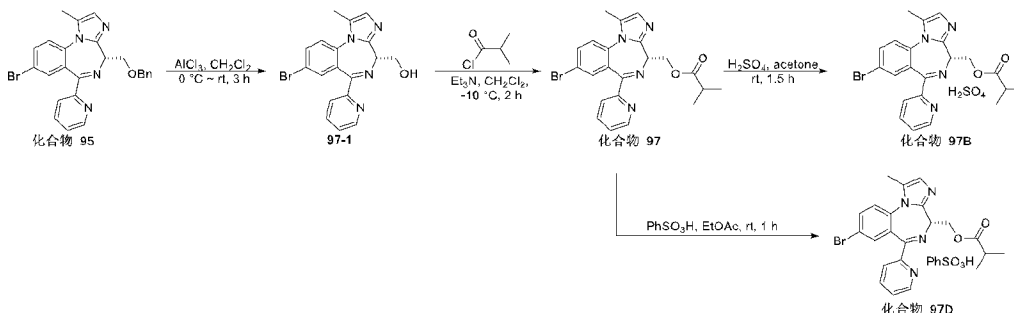
-30 °C下, 将双(三甲基硅基)氨基锂 (2.7 mL, 1 mol/L, 2.7 mmol)缓慢滴加到 **84-4** (1.0 g, 2.22 mmol)的四氢呋喃 (10 mL)中, 搅拌 1 小时。分批加入二吗啉基次膦酰氯 (1.34 g, 5.26 mmol), 加完后于 -10 °C搅拌 4 小时。将异丙醇胺 (752 mg, 10.0 mmol)滴加到上述反应体系中, 自然升温至室温, 搅拌 12 小时。经 TLC 监测反应完全后, 向反应体系中加入冰水 (20 mL), 用乙酸乙酯 (3×20 mL)萃取。有机相经饱和食盐水洗涤, 无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 抽滤, 减压浓缩得到粗产品。粗产品经硅胶柱层析纯化 (甲醇/二氯甲烷 (v/v) = 1/100 ~ 1/20), TLC (甲醇/二氯甲烷 (v/v) = 1/20)监测, 收集 R<sub>f</sub> = 0.3 ~ 0.4 部分, 得到白色固体化合物 **96-1** (811 mg, 收率 72.0%)。ESI[M + H]<sup>+</sup> = 507.1。

## 2、目标化合物 **96** 的制备

将戴斯马丁试剂 (1.698 g, 4.0 mmol) 加入到 **96-1** (811 mg, 1.60 mmol) 的丙酮 (20 mL) 溶液中, 室温搅拌 12 小时。经 TLC 监测反应完全后, 将反应液过滤, 滤液减压浓缩。残液溶于乙酸乙酯 (30 mL) 中, 经饱和碳酸氢钠水溶液洗涤, 无水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 抽滤, 减压浓缩得到粗产品。粗产品经硅胶柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 1/10 ~ 1/1), TLC (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 1/1) 监测, 收集  $R_f = 0.2 \sim 0.3$  部分, 得到白色固体化合物 **96** (228.7 mg, 收率 29.4%)。ESI $[\text{M}+\text{H}]^+ = 487.2$ 。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.56 (d,  $J = 4.2$  Hz, 1H), 8.09 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.97 (td,  $J = 7.8, 1.7$  Hz, 1H), 7.90 (dd,  $J = 8.7, 2.3$  Hz, 1H), 7.67 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 7.64 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 7.51 (dd,  $J = 6.5, 4.9$  Hz, 1H), 7.28 (d,  $J = 7.9$  Hz, 2H), 7.17 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 6.81 (s, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.44 – 4.31 (m, 2H), 4.22 (dd,  $J = 7.3, 5.4$  Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.30 (s, 3H)。

## 实施例 44 化合物 **97**, **97B** 和 **97D** 的制备



### 1、化合物 **97-1** 的制备

$0\text{ }^\circ\text{C}$  下, 将三氯化铝 (2.44 g, 18.3 mmol) 缓慢加入到 **95** (866 mg, 1.83 mmol) 的二氯甲烷 (50 mL) 溶液中, 自然升温至室温, 搅拌 3 小时。经 TLC 监测反应完全后, 将反应液倒入冰水 (50 mL) 中, 抽滤, 滤液用二氯甲烷 (3×60 mL) 萃取。有机相经 5% 碳酸氢钠水溶液洗涤, 饱和食盐水洗涤, 无水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 抽滤, 减压浓缩后, 得到粗产品。粗产品经硅胶柱层析纯化 (甲醇/二氯甲烷 (v/v) = 1/100 ~ 1/10), TLC (甲醇/二氯甲烷 (v/v) = 1/10) 监测, 收集  $R_f = 0.3 \sim 0.4$  部分, 得到白色固体化合物 **97-1** (620 mg, 收率 88.4%)。ESI $[\text{M} + \text{H}]^+ = 383.1$ 。

### 2、目标化合物 **97** 的制备

$-10\text{ }^\circ\text{C}$  下, 将异丁酰氯 (125 mg, 1.17 mmol) 滴加到 **97-1** (300 mg, 0.783 mmol) 和三乙胺 (159 mg, 1.57 mmol) 二氯甲烷 (3 mL) 溶液中, 搅拌 2 小时。经 TLC 监测反应完全后, 向反应体系中加入冰水 (10 mL), 用二氯甲烷 (3×10 mL) 萃取。有机相经饱和食盐水洗涤, 无水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 抽滤, 减压浓缩得到粗产品。粗产品经硅胶柱层析纯化 (甲醇/二氯甲烷 (v/v) = 1/100 ~ 1/20), TLC (甲醇/二氯甲烷 (v/v) = 1/10) 监测, 收集  $R_f = 0.4 \sim 0.5$  部分, 得到白色固体化合物 **97** (208 mg, 收率 58.6%)。ESI $[\text{M} + \text{H}]^+ = 453.1$ 。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.57 – 8.53 (m, 1H), 8.04 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.95 (td,  $J = 7.7, 1.7$  Hz, 1H), 7.90 (dd,  $J = 8.7, 2.3$  Hz, 1H), 7.68 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 7.64 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 7.50 (ddd,  $J = 7.5, 4.8, 1.2$  Hz, 1H), 6.83 (d,  $J = 1.1$  Hz, 1H), 4.93 (dd,  $J = 10.9, 8.0$  Hz, 1H), 4.84 (dd,  $J = 11.0, 5.4$  Hz, 1H), 4.36 (dd,  $J = 7.9, 5.4$  Hz, 1H), 2.60 – 2.53 (m, 1H), 2.31 (d,  $J = 0.7$  Hz, 3H), 1.11 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 1.09 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H)。

### 3、目标化合物 **97B** 的制备

将化合物 **97** (109.8 mg, 0.242 mmol) 溶于丙酮 (10 mL) 中, 滴加硫酸 (23.7 mg, 0.242 mmol) 的丙酮 (1 mL) 溶液, 室温搅拌 1.5 小时。将反应体系过滤, 滤饼减压干燥得到白色固体化合物 **97B** (85.5 mg, 收率 64.0%)。ESI[M + H]<sup>+</sup> = 453.1。

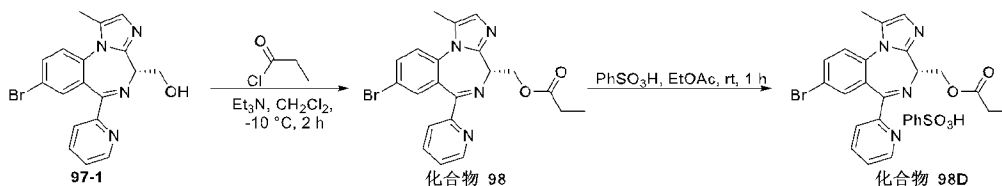
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.59 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 8.08 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.04 – 7.96 (m, 2H), 7.80 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.55 (dd, *J* = 6.3, 4.9 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 4.95 (dd, *J* = 11.0, 7.3 Hz, 1H), 4.87 (dd, *J* = 11.1, 6.0 Hz, 1H), 4.58 (t, *J* = 6.7 Hz, 1H), 2.60 – 2.52 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 1.14 (d, *J* = 5.2 Hz, 3H), 1.12 (d, *J* = 5.2 Hz, 3H)。

#### 4、目标化合物 **97D** 的制备

将化合物 **97** (27.2 mg, 0.06 mmol) 溶于乙酸乙酯 (1 mL) 中, 滴加苯磺酸 (9.47 mg, 0.06 mmol) 的乙醇 (0.1 mL) 溶液, 室温搅拌 1 小时。将反应体系过滤, 滤饼减压干燥得到白色固体化合物 **97D** (10.3 mg, 收率 28.1%)。ESI[M + H]<sup>+</sup> = 453.1。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.57 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 8.06 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.01 – 7.93 (m, 2H), 7.77 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.60 – 7.58 (m, 2H), 7.56 – 7.51 (m, 1H), 7.35 – 7.28 (m, 3H), 7.14 (s, 1H), 4.93 (dd, *J* = 11.1, 7.4 Hz, 1H), 4.85 (dd, *J* = 11.1, 6.0 Hz, 1H), 4.54 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H), 2.61 – 2.54 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.11 (d, *J* = 5.6 Hz, 3H), 1.10 (d, *J* = 5.6 Hz, 3H)。

#### 实施例 45 化合物 **98** 和 **98D** 的制备



化合物 **98** 和 **98D** 的制备方法类同于实施例 44 的化合物 **97** 和 **97D**, 使用化合物 **97-1** 与丙酰氯为原料制备得到 **98**, 再与苯磺酸制备得到 **98D**。

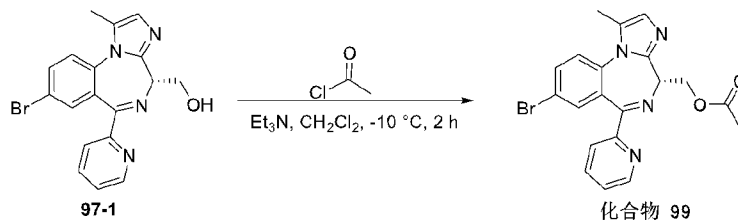
化合物 **98**: 73.1 mg, ESI[M + H]<sup>+</sup> = 439.0。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.55 (ddd, *J* = 4.8, 1.7, 0.9 Hz, 1H), 8.06 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.95 (td, *J* = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.90 (dd, *J* = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.50 (ddd, *J* = 7.5, 4.8, 1.2 Hz, 1H), 6.83 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 4.98 – 4.82 (m, 2H), 4.34 (dd, *J* = 7.5, 5.7 Hz, 1H), 2.38 – 2.32 (m, 2H), 2.31 (d, *J* = 0.8 Hz, 3H), 1.05 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H)。

化合物 **98D**: 9.3 mg, ESI[M + H]<sup>+</sup> = 439.1。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.57 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 8.08 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.01 – 7.93 (m, 2H), 7.77 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.62 – 7.57 (m, 2H), 7.56 – 7.50 (m, 1H), 7.34 – 7.26 (m, 3H), 7.16 (s, 1H), 4.94 – 4.85 (m, 2H), 4.53 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H), 2.39 – 2.32 (m, 5H), 1.05 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H)。

#### 实施例 46 化合物 **99** 的制备

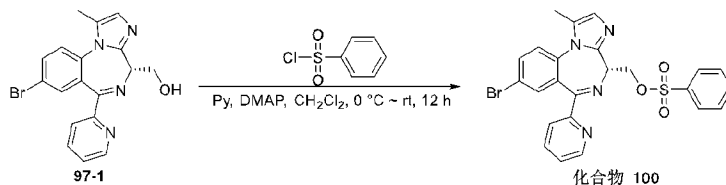


目标化合物 **99** 的制备方法类同于实施例 44 的化合物 **97**，使用化合物 **97-1** 与乙酰氯为原料制备得到。

化合物 **99**: 42.8 mg,  $\text{ESI}[\text{M}+\text{H}]^+ = 425.0$ 。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.55 (ddd,  $J = 4.8, 1.7, 0.9$  Hz, 1H), 8.08 – 8.06 (m, 1H), 7.95 (td,  $J = 7.7, 1.8$  Hz, 1H), 7.90 (dd,  $J = 8.7, 2.3$  Hz, 1H), 7.68 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 7.66 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 7.50 (ddd,  $J = 7.5, 4.8, 1.2$  Hz, 1H), 6.83 (d,  $J = 1.1$  Hz, 1H), 4.95 – 4.84 (m, 2H), 4.34 (t,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 2.31 (d,  $J = 0.8$  Hz, 3H), 2.05 (s, 3H)。

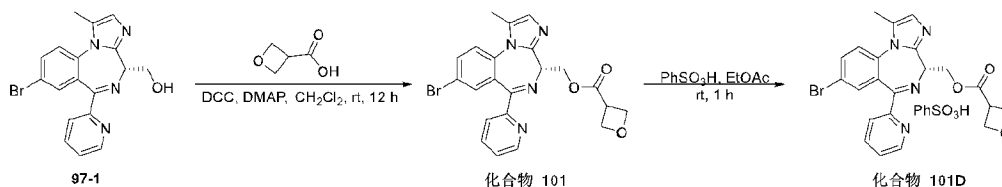
#### 实施例 47 化合物 **100** 的制备



0 °C下，将苯磺酰氯 (691.1 mg, 3.91 mmol) 加入到 **97-1** (300 mg, 0.783 mmol)，吡啶 (302.3 mg, 3.82 mmol) 和 DMAP (287.4 mg, 2.35 mmol) 二氯甲烷 (5 mL) 溶液中，自然升温至室温，搅拌 12 小时。经 TLC 监测反应完全后，向反应体系中加入冰水 (10 mL)，用二氯甲烷 (3×10 mL) 萃取。有机相经饱和食盐水洗涤，无水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥，抽滤，减压浓缩得到粗产品。粗产品经硅胶柱层析纯化 (甲醇/二氯甲烷 (v/v) = 1/100 ~ 1/20)，TLC (甲醇/二氯甲烷 (v/v) = 1/20) 监测，收集  $R_f = 0.3 \sim 0.4$  部分，得到淡黄色固体化合物 **100** (126.4 mg，收率 30.9%)。  $\text{ESI}[\text{M} + \text{H}]^+ = 523.1$ 。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.55 (d,  $J = 4.2$  Hz, 1H), 8.03 (d,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 7.97 (t,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 7.92 – 7.88 (m, 2H), 7.83 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 7.73 (t,  $J = 7.7$  Hz, 2H), 7.66 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 7.63 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 7.55 – 7.49 (m, 1H), 6.81 (s, 1H), 4.94 – 4.79 (m, 2H), 4.42 (dd,  $J = 7.8, 5.0$  Hz, 1H), 2.30 (s, 3H)。

#### 实施例 48 化合物 **101** 和 **101D** 的制备



##### 1、目标化合物 **101** 的制备

将 3-氧杂环丁烷羧酸 (80 mg, 0.784 mmol)，DCC (162 mg, 0.785 mmol) 和 DMAP (192 mg, 1.57 mmol) 溶于二氯甲烷 (2 mL) 中，室温搅拌 15 分钟。向反应体系中加入 **97-1** (200 mg, 0.522 mmol)，室温下继续搅拌 12 小时。经 TLC 监测反应完全后，向反应体系中加入甲基叔丁基醚 (2 mL)，搅拌 5 分钟，过滤，滤液减压浓缩得到粗产品。粗产品经硅胶柱层析纯化 (甲醇/二氯甲烷 (v/v) = 1/100 ~ 1/20)，TLC (甲醇/二氯甲烷 (v/v) = 1/20) 监测，收集  $R_f = 0.3 \sim 0.4$  部分，得到白色固体化合物 **101** (81.5 mg，收率 33.4%)。  $\text{ESI}[\text{M} + \text{H}]^+ = 467.1$ 。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.55 (d,  $J = 4.0$  Hz, 1H), 8.05 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.95 (td,  $J = 7.7, 1.8$  Hz, 1H), 7.90 (dd,  $J = 8.7, 2.3$  Hz, 1H), 7.68 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 7.65 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 7.50 (ddd,  $J = 7.5, 4.8, 1.2$  Hz, 1H), 6.84 (d,  $J = 1.1$  Hz, 1H), 5.04 – 4.91 (m, 2H), 4.74 – 4.69 (m, 2H), 4.67 – 4.62 (m, 2H), 4.40

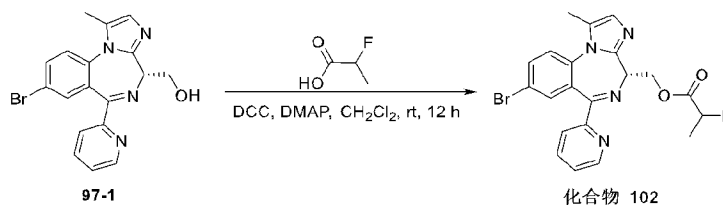
(dd,  $J = 7.4, 5.7$  Hz, 1H), 3.96 – 3.90 (m, 1H), 2.31 (d,  $J = 0.8$  Hz, 3H).

## 2、目标化合物 **101D** 的制备

将化合物 **101** (81.5 mg, 0.174 mmol) 溶于乙酸乙酯 (1 mL) 中, 滴加苯磺酸 (27.8 mg, 0.176 mmol) 的乙醇 (0.1 mL) 溶液, 室温搅拌 1 小时。将反应体系过滤, 滤饼减压干燥得到白色固体化合物 **101D** (60.8 mg, 收率 55.7%)。ESI[M + H]<sup>+</sup> = 467.0。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  8.56 (d,  $J = 4.0$  Hz, 1H), 8.06 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 8.00 – 7.91 (m, 2H), 7.75 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 7.70 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 7.62 – 7.56 (m, 2H), 7.56 – 7.47 (m, 1H), 7.35 – 7.25 (m, 3H), 7.08 (s, 1H), 5.04 – 4.91 (m, 2H), 4.74 – 4.69 (m, 2H), 4.68 – 4.63 (m, 2H), 4.53 (t,  $J = 6.5$  Hz, 1H), 3.96 – 3.90 (m, 1H), 2.34 (s, 3H).

## 实施例 49 化合物 **102** 的制备

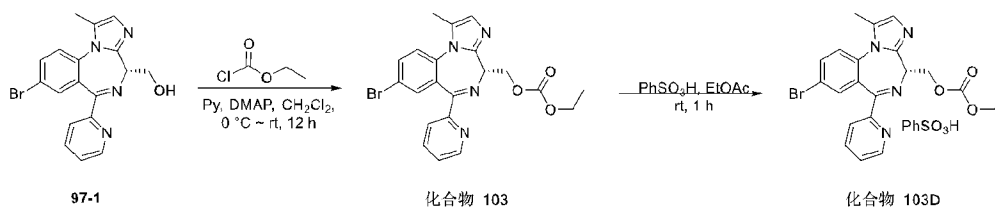


化合物 **102** 的制备方法类同于实施例 48 的化合物 **101**, 使用化合物 **97-1** 与 2-氟乙酸为原料制备得到。

化合物 **102**: 61.6 mg, ESI[M + H]<sup>+</sup> = 457.3。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  8.57 (d,  $J = 4.1$  Hz, 1H), 8.07 (dd,  $J = 7.9, 3.9$  Hz, 1H), 8.00 – 7.96 (m, 1H), 7.93 (dd,  $J = 8.7, 2.3$  Hz, 1H), 7.71 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 7.67 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 7.56 – 7.48 (m, 1H), 6.86 (d,  $J = 1.0$  Hz, 1H), 5.38 – 5.16 (m, 1H), 5.12 – 4.94 (m, 2H), 4.45 (dd,  $J = 7.3, 5.7$  Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.57 – 1.47 (m, 3H).

## 实施例 50 化合物 **103** 和 **103D** 的制备



### 1、目标化合物 **103** 的制备

0 °C 下, 将氯甲酸乙酯 (128 mg, 1.18 mmol) 滴加到 **97-1** (150 mg, 0.391 mmol), 吡啶 (90.7 mg, 1.15 mmol) 和 DMAP (48 mg, 0.393 mmol) 二氯甲烷 (2 mL) 溶液中, 自然升温至室温, 搅拌 12 小时。经 TLC 监测反应完全后, 向反应体系中加入冰水 (10 mL), 用二氯甲烷 (3×10 mL) 萃取。有机相经饱和食盐水洗涤, 无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 抽滤, 减压浓缩得到粗产品。粗产品经硅胶柱层析纯化 (甲醇/二氯甲烷 (v/v) = 1/100 ~ 1/20), TLC (甲醇/二氯甲烷 (v/v) = 1/20) 监测, 收集 R<sub>f</sub> = 0.3 ~ 0.4 部分, 得到白色固体化合物 **103** (138 mg, 收率 77.4%)。ESI[M + H]<sup>+</sup> = 455.0。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  8.55 (dd,  $J = 3.9, 0.8$  Hz, 1H), 8.05 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.95 (td,  $J = 7.7, 1.7$  Hz, 1H), 7.90 (dd,  $J = 8.7, 2.3$  Hz, 1H), 7.69 – 7.66 (m, 2H), 7.51 (ddd,  $J = 7.5, 4.8, 1.2$  Hz, 1H), 6.83

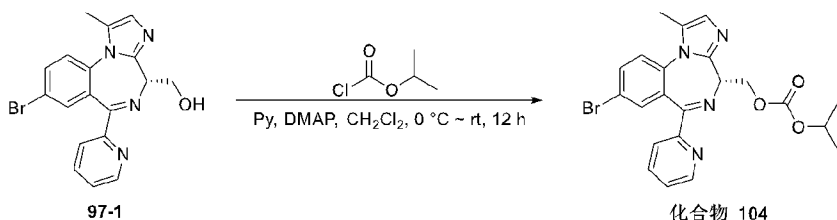
(d,  $J = 1.1$  Hz, 1H), 4.97 – 4.92 (m, 2H), 4.39 (t,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 4.15 (q,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 2.31 (d,  $J = 0.8$  Hz, 3H), 1.23 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).

## 2、目标化合物 **103D** 的制备

将化合物 **103** (125 mg, 0.275 mmol) 溶于乙酸乙酯 (4 mL) 中, 滴加苯磺酸 (43.6 mg, 0.276 mmol) 的乙酸乙酯 (0.5 mL) 溶液, 室温搅拌 1 小时。将反应体系过滤, 滤饼减压干燥得到白色固体化合物 **103D** (120 mg, 收率 71.2%)。ESI[M + H]<sup>+</sup> = 455.0。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  8.61 – 8.56 (m, 1H), 8.08 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 8.03 – 7.94 (m, 2H), 7.80 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 7.76 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 7.62 – 7.49 (m, 3H), 7.36 – 7.26 (m, 4H), 4.95 (d,  $J = 6.7$  Hz, 2H), 4.64 (t,  $J = 6.5$  Hz, 1H), 4.17 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 2.37 (d,  $J = 0.7$  Hz, 3H), 1.23 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H)。

## 实施例 51 化合物 **104** 的制备

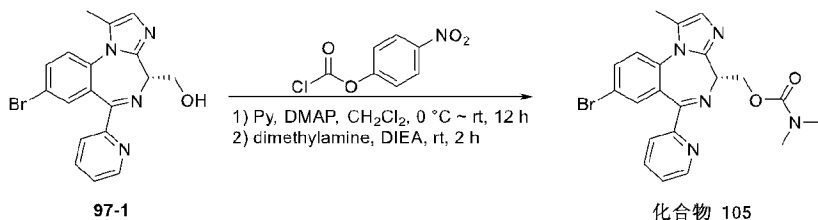


化合物 **104** 的制备方法类同于实施例 50 的化合物 **103**, 使用化合物 **97-1** 与氯甲酸异丙酯制备得到。

化合物 **104**: 68.8 mg, ESI[M + H]<sup>+</sup> = 469.0。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  8.55 (dd,  $J = 3.9, 0.8$  Hz, 1H), 8.05 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.95 (td,  $J = 7.7, 1.7$  Hz, 1H), 7.90 (dd,  $J = 8.7, 2.3$  Hz, 1H), 7.69 – 7.66 (m, 2H), 7.51 (ddd,  $J = 7.5, 4.8, 1.2$  Hz, 1H), 6.83 (d,  $J = 1.1$  Hz, 1H), 5.00 – 4.88 (m, 2H), 4.86 – 4.75 (m, 1H), 4.39 (dd,  $J = 7.4, 5.7$  Hz, 1H), 2.31 (d,  $J = 0.7$  Hz, 3H), 1.25 (d,  $J = 6.2$  Hz, 3H), 1.23 (d,  $J = 6.2$  Hz, 3H)。

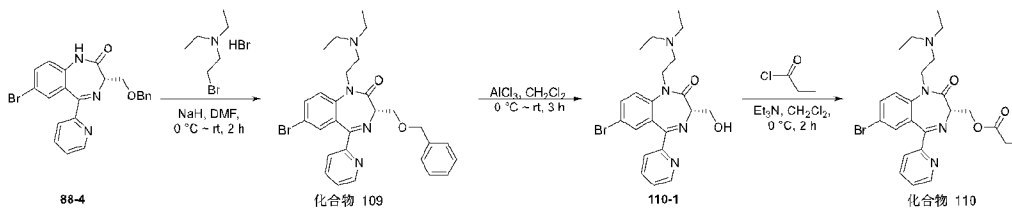
## 实施例 52 化合物 **105** 的制备



0 °C 下, 将对硝基苯基氯甲酸酯 (157 mg, 0.779 mmol) 加入到 **97-1** (100 mg, 0.261 mmol), 吡啶 (61.7 mg, 0.780 mmol) 和 DMAP (63.6 mg, 0.521 mmol) 二氯甲烷 (2 mL) 溶液中, 自然升温至室温, 搅拌 12 小时。经 TLC 监测反应完全后, 向反应体系中加入二甲胺 (0.4 mL, 2 mol/L in THF, 0.8 mmol) 和 DIEA (33.6 mg, 0.26 mmol), 室温下继续搅拌 2 小时。经 TLC 监测反应完全后, 向反应体系中加入冰水 (10 mL), 用二氯甲烷 (3×10 mL) 萃取。有机相经饱和食盐水洗涤, 无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 抽滤, 减压浓缩得到粗产品。粗产品经硅胶柱层析纯化 (甲醇/二氯甲烷 (v/v) = 1/100 ~ 1/20), TLC (甲醇/二氯甲烷 (v/v) = 1/10) 监测, 收集 R<sub>f</sub> = 0.3 ~ 0.4 部分, 得到白色固体化合物 **105** (47.2 mg, 收率 39.8%)。ESI[M + H]<sup>+</sup> = 454.3。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  8.57 (d,  $J = 4.0$  Hz, 1H), 8.08 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.99 – 7.96 (m, 1H), 7.92 (dd,  $J = 8.7, 2.3$  Hz, 1H), 7.70 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 7.67 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 7.56 – 7.48 (m, 1H), 6.86 (s, 1H), 4.91 – 4.83 (m, 2H), 4.34 (t,  $J = 6.5$  Hz, 1H), 2.85 (s, 6H), 2.33 (s, 3H)。

### 实施例 53 化合物 109 和 110 的制备



#### 1、目标化合物 109 的制备

0 °C 下, 将 NaH (60.6 mg, 60%, 1.51 mmol) 加入到 **88-4** (300 mg, 0.688 mmol) 的干燥 DMF (5 mL) 溶液中, 搅拌 30 分钟。向反应体系中加入 2-二乙氨基-1-溴乙烷氢溴酸盐 (216 mg, 0.828 mmol), 自然升温至室温, 搅拌 2 小时。经 TLC 监测反应完全后, 向反应体系中加入冰水 (10 mL), 用乙酸乙酯 (3×30 mL) 萃取。有机相经饱和食盐水洗涤, 无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 抽滤, 减压浓缩得到粗产品。粗产品经硅胶柱层析纯化 (甲醇/二氯甲烷 (v/v) = 1/100 ~ 1/10), TLC (甲醇/二氯甲烷 (v/v) = 1/10) 监测, 收集 R<sub>f</sub> = 0.3 ~ 0.4 部分, 得到白色固体化合物 **109** (161 mg, 收率 43.7%)。ESI[M + H]<sup>+</sup> = 535.4。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.62 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 8.10 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.97 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.81 (dd, *J* = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.55 – 7.50 (m, 1H), 7.36 – 7.35 (m, 4H), 7.31 – 7.28 (m, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.32 – 4.14 (m, 2H), 4.05 (dd, *J* = 9.5, 6.6 Hz, 1H), 3.84 (t, *J* = 6.5 Hz, 1H), 3.74 – 3.71 (m, 1H), 2.37 – 2.35 (m, 2H), 2.25 – 2.22 (m, 4H), 0.67 (t, *J* = 6.9 Hz, 6H)。

#### 2、化合物 110-1 的制备

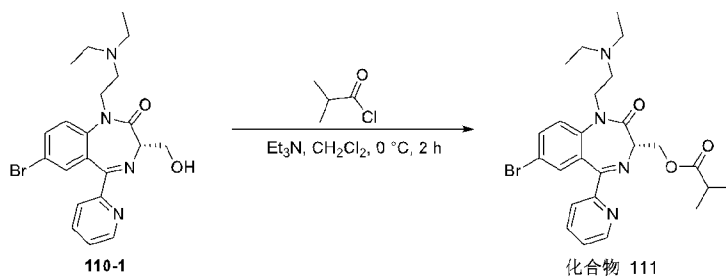
0 °C 下, 将三氯化铝 (401 mg, 3.01 mmol) 缓慢加入到 **109** (161 mg, 0.301 mmol) 的二氯甲烷 (10 mL) 溶液中, 自然升温至室温, 搅拌 3 小时。经 TLC 监测反应完全后, 将反应液倒入冰水 (10 mL) 中, 抽滤, 滤液用二氯甲烷 (3×20 mL) 萃取。有机相经 5% 碳酸氢钠水溶液洗涤, 饱和食盐水洗涤, 无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 抽滤, 减压浓缩得到粗产品。粗产品经硅胶柱层析纯化 (甲醇/二氯甲烷 (v/v) = 1/100 ~ 1/10), TLC (甲醇/二氯甲烷 (v/v) = 1/10) 监测, 收集 R<sub>f</sub> = 0.2 ~ 0.3 部分, 得到白色固体化合物 **110-1** (84 mg, 收率 62.7%)。ESI[M + H]<sup>+</sup> = 445.1。

#### 3、目标化合物 110 的制备

0 °C 下, 将丙酰氯 (13.0 mg, 0.141 mmol) 滴加到 **110-1** (42 mg, 0.094 mmol) 和三乙胺 (19.1 mg, 0.189 mmol) 二氯甲烷 (2 mL) 溶液中, 搅拌 2 小时。经 TLC 监测反应完全后, 向反应体系中加入冰水 (10 mL), 用二氯甲烷 (3×10 mL) 萃取。有机相经饱和食盐水洗涤, 无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 抽滤, 减压浓缩得到粗产品。粗产品经硅胶柱层析纯化 (甲醇/二氯甲烷 (v/v) = 1/100 ~ 1/20), TLC (甲醇/二氯甲烷 (v/v) = 1/10) 监测, 收集 R<sub>f</sub> = 0.3 ~ 0.4 部分, 得到糖浆状固体化合物 **110** (10.6 mg, 收率 22.4%)。ESI[M + H]<sup>+</sup> = 501.1。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.63 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 8.10 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.97 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.83 (dd, *J* = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.57 – 7.51 (m, 1H), 4.73 (dd, *J* = 10.7, 6.4 Hz, 1H), 4.65 (dd, *J* = 10.8, 6.7 Hz, 1H), 4.20 (dd, *J* = 14.0, 6.9 Hz, 1H), 3.96 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H), 3.80 – 3.70 (m, 1H), 2.38 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.35 – 2.17 (m, 6H), 1.03 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 0.66 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H)。

### 实施例 54 化合物 111 的制备

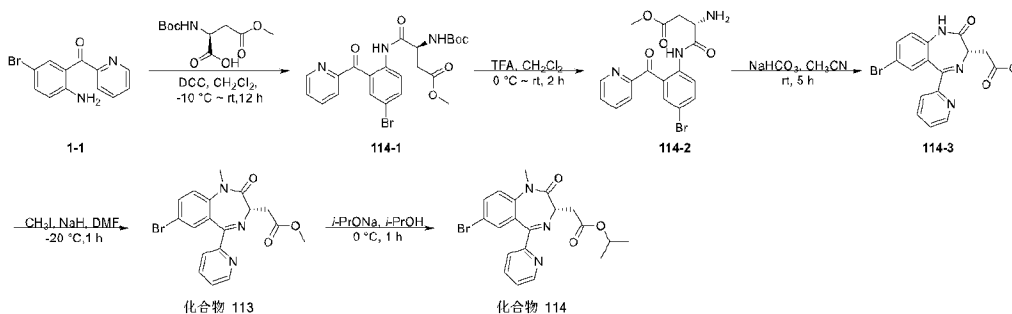


目标化合物 **111** 的制备方法类同于实施例 53 的化合物 **110**，使用 **110-1** 与异丁酰氯为原料制备得到。

化合物 **111**: 26.2 mg, ESI[M+H]<sup>+</sup> = 515.2。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.63 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 8.10 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.98 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.83 (dd, *J* = 8.9, 2.2 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.57 – 7.48 (m, 1H), 4.73 – 4.64 (m, 2H), 4.23 – 4.16 (m, 1H), 3.99 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H), 3.84 – 3.64 (m, 1H), 2.57 – 2.52 (m, 1H), 2.42 – 2.38 (m, 2H), 2.32 – 2.13 (m, 4H), 1.09 (d, *J* = 2.4 Hz, 3H), 1.08 (d, *J* = 2.4 Hz, 3H), 0.68 (t, *J* = 7.0 Hz, 6H)。

#### 实施例 55 化合物 **113** 和 **114** 的制备



##### 1、化合物 **114-1** 的制备

将 **1-1** (2.76 g, 9.96 mmol) 和 Boc-*L*-天冬氨酸 4-甲酯 (3.70 g, 15.0 mmol) 溶于二氯甲烷 (30 mL) 中，-10 °C 下滴加 DCC (3.09 g, 15.0 mmol) 的二氯甲烷 (10 mL) 溶液，自然升温至室温，搅拌 12 小时。经 TLC 监测反应完全后，向反应体系中加入甲基叔丁基醚 (40 mL)，搅拌 5 分钟。将反应体系过滤，滤液减压浓缩得到粗产品。粗产品经硅胶柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚(v/v) = 1/20 ~ 1/2)，TLC (乙酸乙酯/石油醚(v/v) = 1/3) 监测，收集 R<sub>f</sub> = 0.3 ~ 0.4 部分，得到白色固体化合物 **114-1** (3.356 g, 收率 66.5%)。ESI[M + H]<sup>+</sup> = 506.1。

##### 2、化合物 **114-2** 的制备

0 °C 下，将三氟乙酸 (15 mL) 加入到 **114-1** (3.356 g, 6.63 mmol) 的二氯甲烷 (30 mL) 溶液中，自然升温至室温，搅拌 2 小时。经 TLC 监测反应完全后，将反应液减压浓缩。粗品未经纯化直接用于下一步反应。

##### 3、化合物 **114-3** 的制备

将上步的粗品化合物溶于乙腈 (40 mL) 中，加入碳酸氢钠 (31.8 g, 378.5 mmol)，室温搅拌 5 小时。经 TLC 监测反应完全后，将反应液过滤。滤液减压浓缩得到粗产品。粗产品经硅胶柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚(v/v) = 1/10 ~ 1/2)，TLC (乙酸乙酯/石油醚(v/v) = 1/1) 监测，收集 R<sub>f</sub> = 0.2 ~ 0.3 部分，得到

白色固体化合物 **114-3** (2.48 g, 两步收率 96.4%)。ESI[M + H]<sup>+</sup> = 388.1。

#### 4、目标化合物 **113** 的制备

-20 °C 下, 将 NaH (320 mg, 60%, 8.0 mmol) 缓慢加入到 **114-3** (2.48 g, 6.39 mmol) 的干燥 DMF (30 mL) 溶液中, 搅拌 30 分钟。向反应体系中加入碘甲烷 (1.136 g, 8.0 mmol), -20 °C 下继续搅拌 1 小时。经 TLC 监测反应完全后, 将反应液倒入冰水 (60 mL) 中, 用乙酸乙酯 (3×50 mL) 萃取。有机相经饱和食盐水洗涤, 无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 抽滤, 减压浓缩得到粗产品。粗产品经硅胶柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚(v/v) = 1/10 ~ 1/1), TLC (乙酸乙酯/石油醚(v/v) = 1/1) 监测, 得到白色固体化合物 **113** (2.459 g, 收率 95.7%)。ESI[M + H]<sup>+</sup> = 402.0。

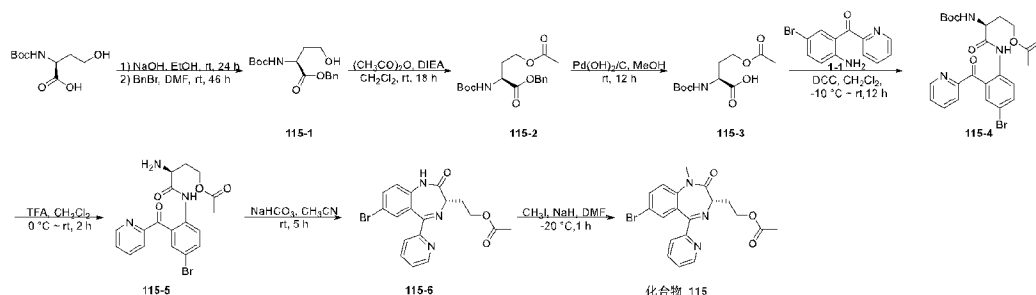
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.62 – 8.58 (m, 1H), 8.03 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.96 (td, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.85 (dd, *J* = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.55 – 7.49 (m, 2H), 4.09 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 3.25 (dd, *J* = 16.6, 7.5 Hz, 1H), 3.09 (dd, *J* = 16.6, 6.6 Hz, 1H)。

#### 5、目标化合物 **114** 的制备

0 °C 下, 将异丙醇钠 (307 mg, 20% in THF, 0.748 mmol) 滴加到 **113** (200 mg, 0.497 mmol) 的异丙醇 (2 mL) 中, 自然升温至室温, 搅拌 1 小时。经 TLC 监测反应完全后, 向反应液中加入冰水 (10 mL), 用乙酸乙酯 (3×10 mL) 萃取。有机相经饱和食盐水洗涤, 无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 抽滤, 减压浓缩得到粗产品。粗产品经制备 TLC 纯化 (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 1/1) 并收集 R<sub>f</sub> = 0.2 ~ 0.3 部分得到白色固体化合物 **114** (71.0 mg, 收率 33.2%)。ESI[M + H]<sup>+</sup> = 430.0。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.59 (ddd, *J* = 4.8, 1.7, 0.9 Hz, 1H), 8.05 – 8.00 (m, 1H), 7.99 – 7.93 (m, 1H), 7.84 (dd, *J* = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.55 – 7.49 (m, 2H), 4.92 – 4.86 (m, 1H), 4.08 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.18 (dd, *J* = 16.5, 7.5 Hz, 1H), 3.04 (dd, *J* = 16.5, 6.8 Hz, 1H), 1.24 – 1.14 (m, 6H)。

### 实施例 56 化合物 **115** 的制备



#### 1、化合物 **115-1** 的制备

将 *N*-Boc-*L*-高丝氨酸 (9.0 g, 41.1 mmol) 溶于乙醇 (70 mL) 中, 加入氢氧化钠 (1.769 g, 44.2 mmol) 的水 (21 mL) 溶液, 室温搅拌 24 小时。将反应液减压浓缩, 所得白色固体溶于 DMF (42 mL)。将溴化苄 (14 g, 81.9 mmol) 加入上述体系中, 室温下继续搅拌 46 小时。经 TLC 监测反应完全后, 向反应体系中加入冰水 (50 mL), 用乙酸乙酯 (3×30 mL) 萃取。有机相经饱和食盐水洗涤, 无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 抽滤, 减压浓缩得到粗产品。粗产品经硅胶柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚(v/v) = 1/20 ~ 1/2), TLC (乙酸乙酯/石油醚(v/v) = 1/2) 监测, 收集 R<sub>f</sub> = 0.3 ~ 0.4 部分, 得到无色油状化合物 **115-1** (2.34 g, 收率 18.4%)。ESI[M + H]<sup>+</sup> = 310.1。

## 2、化合物 115-2 的制备

将 **115-1** (2.34 g, 7.56 mmol) 溶于二氯甲烷 (31 mL) 中, 加入 DIEA (2.14 g, 16.6 mmol), 乙酸酐 (1.53 g, 15.0 mmol), 室温搅拌 18 小时。经 TLC 监测反应完全后, 向反应体系中加入冰水 (50 mL), 用二氯甲烷 (3×30 mL) 萃取。有机相经 1% 稀盐酸洗涤, 饱和食盐水洗涤, 无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 抽滤, 减压浓缩得到无色油状化合物 **115-2** (1.2 g, 收率 45.1%)。ESI[M + H]<sup>+</sup> = 352.2。

## 3、化合物 115-3 的制备

室温下, 将 **115-2** (1.2 g, 3.41 mmol) 溶解在甲醇 (10 mL) 中, 加入氢氧化钡碳 (200 mg, 10%), 氢气条件下室搅拌 12 小时。经 TLC 监测反应完全后, 将反应液过滤, 滤液减压浓缩得到粗产品。粗产品经硅胶柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚(v/v) = 1/20 ~ 1/1), TLC (乙酸乙酯/石油醚(v/v) = 1/1) 监测, 收集 Rf = 0.2 ~ 0.3 部分, 得到白色固体化合物 **115-3** (769 mg, 收率 86.2%)。ESI[M + H]<sup>+</sup> = 262.1。

## 4、化合物 115-4 的制备

将 **1-1** (1.2 g, 4.33 mmol) 和 **115-3** (769 mg, 2.94 mmol) 溶于二氯甲烷 (12 mL) 中, -10 °C 下滴加 DCC (910 mg, 4.41 mmol) 的二氯甲烷 (2 mL) 溶液, 自然升温至室温, 搅拌 12 小时。经 TLC 监测反应完全后, 向反应体系中加入甲基叔丁基醚 (14 mL), 搅拌 5 分钟。将反应体系过滤, 滤液减压浓缩得到粗产品。粗产品经硅胶柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚(v/v) = 1/20 ~ 1/2), TLC (乙酸乙酯/石油醚(v/v) = 1/1) 监测, 收集 Rf = 0.3 ~ 0.4 部分, 得到白色固体化合物 **115-4** (1.42 g, 收率 92.7%)。ESI[M + H]<sup>+</sup> = 520.1。

## 5、化合物 115-5 的制备

0 °C 下, 将三氟乙酸 (7.3 mL) 加入到 **115-4** (1.42 g, 2.73 mmol) 的二氯甲烷 (14.6 mL) 溶液中, 自然升温至室温, 搅拌 2 小时。经 TLC 监测反应完全后, 将反应液减压浓缩。粗品未经纯化直接用于下一步反应。

## 6、化合物 115-6 的制备

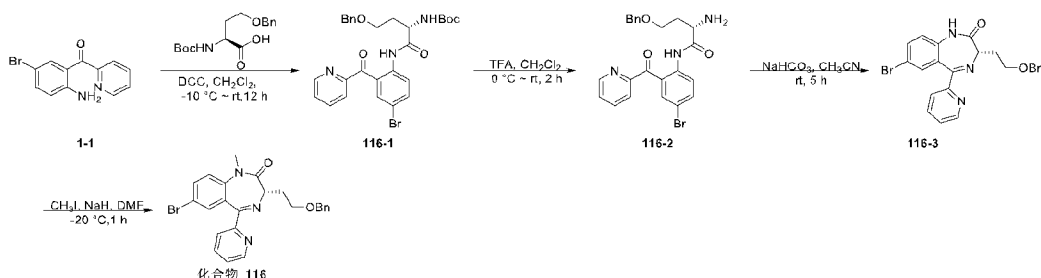
将上步的粗品化合物溶于乙腈 (30 mL) 中, 加入碳酸氢钠 (8.62 g, 102.6 mmol), 室温搅拌 5 小时。经 TLC 监测反应完全后, 将反应液过滤, 滤液减压浓缩得到粗产品。粗产品经柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚(v/v) = 1/10 ~ 1/2), TLC (乙酸乙酯/石油醚(v/v) = 1/1) 监测, 收集 Rf = 0.2 ~ 0.3 部分, 得到白色固体化合物 **115-6** (525 mg, 两步收率 47.8%)。ESI[M + H]<sup>+</sup> = 402.1。

## 7、目标化合物 115 的制备

-20 °C 下, 将 NaH (78.5 mg, 60%, 1.96 mmol) 缓慢加入到 **115-6** (525 mg, 1.31 mmol) 的干燥 DMF (10 mL) 溶液中, 搅拌 30 分钟。向反应体系中加入碘甲烷 (279 mg, 1.97 mmol), -20 °C 下继续搅拌 1 小时。经 TLC 监测反应完全后, 将反应液倒入冰水 (20 mL) 中, 用乙酸乙酯 (3×20 mL) 萃取。有机相经饱和食盐水洗涤, 无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 抽滤, 减压浓缩得到粗产品。粗产品经硅胶柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚(v/v) = 1/10 ~ 1/1), TLC (乙酸乙酯/石油醚(v/v) = 1/1) 监测, 收集 Rf = 0.3 ~ 0.4 部分, 得到白色固体化合物 **115** (395 mg, 收率 72.7%)。ESI[M + H]<sup>+</sup> = 416.0。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.58 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.97 (td, *J* = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.82 (dd, *J* = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 7.59 – 7.47 (m, 3H), 4.26 – 4.16 (m, 2H), 3.76 (dd, *J* = 7.9, 5.7 Hz, 1H), 3.31 (s, 3H), 2.41 – 2.27 (m, 2H), 1.94 (s, 3H)。

## 实施例 57 化合物 116 的制备



### 1、化合物 116-1 的制备

将 **1-1** (4.46 g, 16.1 mmol) 和 BOC-*O*-苄基-*L*-高丝氨酸 (5.0 g, 16.2 mmol) 溶于二氯甲烷 (45 mL) 中, -10 °C 下滴加 DCC (5.0 g, 24.2 mmol) 的二氯甲烷 (15 mL) 溶液, 自然升温至室温, 搅拌 12 小时。经 TLC 监测反应完全后, 向反应体系中加入甲基叔丁基醚 (60 mL), 搅拌 5 分钟。将反应体系过滤, 滤液减压浓缩得到粗产品。粗产品经硅胶柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚(v/v) = 1/20 ~ 1/2), TLC (乙酸乙酯/石油醚(v/v) = 1/2) 监测, 收集 Rf = 0.3 ~ 0.4 部分, 得到白色固体化合物 **116-1** (4.037 g, 收率 44.1%)。ESI[M + H]<sup>+</sup> = 568.1。

### 2、化合物 116-2 的制备

0 °C 下, 将三氟乙酸 (10.1 mL) 加入到 **116-1** (4.037 g, 7.10 mmol) 的二氯甲烷 (30.3 mL) 溶液中, 自然升温至室温, 搅拌 2 小时。经 TLC 监测反应完全后, 将反应液减压浓缩。粗品未经纯化直接用于下一步反应。

### 3、化合物 116-3 的制备

将上步的粗品化合物溶于乙腈 (50 mL) 中, 加入碳酸氢钠 (22.0 g, 261.9 mmol), 室温搅拌 5 小时。经 TLC 监测反应完全后, 将反应液过滤, 滤液减压浓缩得到粗产品。粗产品经柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚(v/v) = 1/10 ~ 1/1), TLC (乙酸乙酯/石油醚(v/v) = 1/1) 监测, 收集 Rf = 0.2 ~ 0.3 部分, 得到白色固体化合物 **116-3** (3.029 g, 两步收率 94.7%)。ESI[M + H]<sup>+</sup> = 450.1。

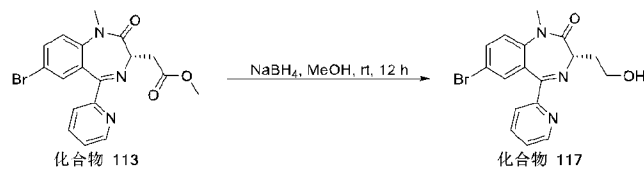
### 4、目标化合物 116 的制备

-20 °C 下, 将 NaH (385.7 mg, 60%, 9.64 mmol) 加入到 **116-3** (3.029 g, 6.73 mmol) 的干燥 DMF (30 mL) 溶液中, 搅拌 30 分钟。向反应体系中加入碘甲烷 (1.053 g, 7.42 mmol), -20 °C 下继续搅拌 1 小时。经 TLC 监测反应完全后, 将反应液倒入冰水 (50 mL) 中, 用乙酸乙酯 (3×50 mL) 萃取。有机相经饱和食盐水洗涤, 无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 抽滤, 减压浓缩得到粗产品。粗产品经硅胶柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚(v/v) = 1/10 ~ 1/1), TLC (乙酸乙酯/石油醚(v/v) = 1/1) 监测, 收集 Rf = 0.2 ~ 0.3 部分, 得到白色固体化合物 **116** (2.903 g, 收率 92.9%)。ESI[M + H]<sup>+</sup> = 464.3。

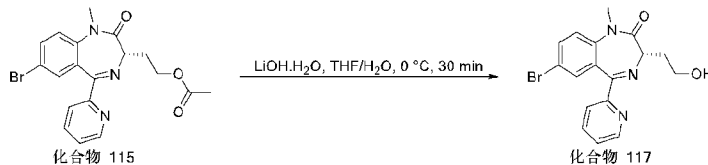
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.60 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 8.00 – 7.93 (m, 2H), 7.84 (dd, *J* = 8.9, 2.2 Hz, 1H), 7.56 – 7.52 (m, 2H), 7.49 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.29 – 7.22 (m, 3H), 7.17 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 4.46 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 4.38 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 3.85 – 3.77 (m, 1H), 3.65 – 3.64 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 2.40 – 2.28 (m, 2H)。

### 实施例 58 化合物 117 的制备

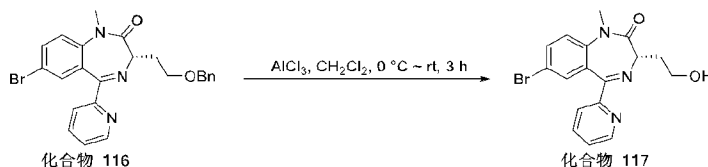
#### 方法 A:



方法 B:



方法 C:



方法 A:

将硼氢化钠 (581 mg, 15.4 mmol)分批加入到 **113** (2.045 g, 5.08 mmol)的甲醇 (30 mL)溶液中, 室温搅拌 12 小时。经 TLC 监测反应完全后, 将反应液倒入冰水 (50 mL)中, 用乙酸乙酯 (3×40 mL)萃取。有机相经饱和食盐水洗涤, 无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 抽滤, 减压浓缩得到粗产品。粗产品经硅胶柱层析纯化 (甲醇/二氯甲烷 (v/v) = 1/100 ~ 1/10), TLC (甲醇/二氯甲烷 (v/v) = 1/10)监测, 收集 R<sub>f</sub> = 0.2 ~ 0.3 部分, 得到白色固体化合物 **117** (439 mg, 收率 23.1%)。

方法 B:

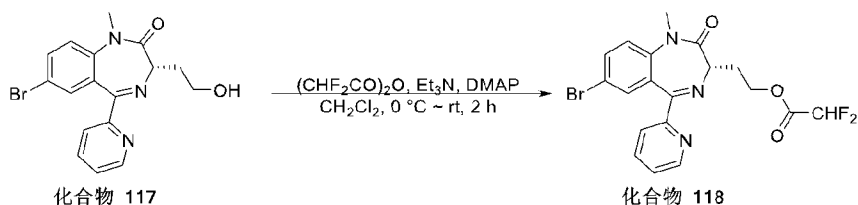
0 °C 下, 将 LiOH·H<sub>2</sub>O (49 mg, 1.17 mmol)加入到 **115** (323 mg, 0.776 mmol)的 THF/H<sub>2</sub>O (5 mL, v/v = 1/1)溶液中, 搅拌 30 分钟。经 TLC 监测反应完全后, 向反应液中加入冰水 (10 mL), 用乙酸乙酯 (3 × 10 mL) 萃取。有机相经饱和食盐水洗涤, 无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 抽滤, 减压浓缩得到粗产品。粗产品经硅胶柱层析纯化 (甲醇/二氯甲烷(v/v) = 1/100 ~ 1/10), TLC (甲醇/二氯甲烷 (v/v) = 1/10)监测, 收集 R<sub>f</sub> = 0.2 ~ 0.3 部分, 得到白色固体化合物 **117** (249 mg, 收率 85.7%)。

方法 C:

0 °C 下, 将三氯化铝 (5.83 g, 43.7 mmol)缓慢加入到 **116** (2.903 g, 6.25 mmol)的二氯甲烷 (70 mL)溶液中, 自然升温至室温, 搅拌 3 小时。经 TLC 监测反应完全后, 将反应液倒入冰水 (70 mL)中, 抽滤, 滤液用二氯甲烷 (3×70 mL)萃取。有机相经 5%碳酸氢钠水溶液洗涤, 饱和食盐水洗涤, 无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 抽滤, 减压浓缩得到粗产品。粗产品经硅胶柱层析纯化 (甲醇/二氯甲烷 (v/v) = 1/100 ~ 1/10), TLC (甲醇/二氯甲烷 (v/v) = 1/10)监测, 收集 R<sub>f</sub> = 0.2 ~ 0.3 部分, 得到白色固体化合物 **117** (2.08 g, 收率 88.9%)。ESI[M + H]<sup>+</sup> = 374.0。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.58 (ddd, *J* = 4.8, 1.7, 0.9 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.96 (td, *J* = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.81 (dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.57 – 7.48 (m, 3H), 4.40 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 3.79 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 3.59 (q, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.30 (s, 3H), 2.21 (q, *J* = 6.7 Hz, 2H)。

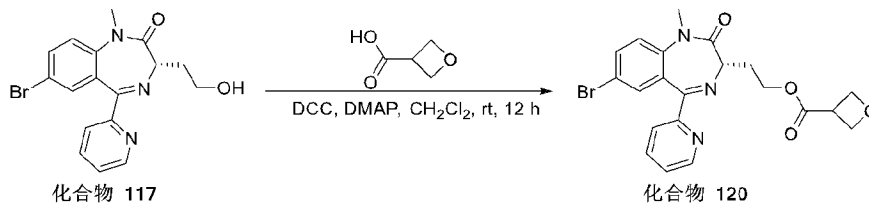
实施例 59 化合物 **118** 的制备



0 °C下, 将二氟乙酸酐 (112 mg, 0.643 mmol)滴加到 **117** (120 mg, 0.321 mmol), 三乙胺 (65.0 mg, 0.642 mmol)和 DMAP (78.5 mg, 0.643 mmol)二氯甲烷 (2 mL)溶液中, 自然升温至室温, 搅拌 2 小时。经 TLC 监测反应完全后, 向反应体系中加入冰水 (5 mL), 用二氯甲烷 (3×10 mL)萃取。有机相经饱和食盐水洗涤, 无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 抽滤, 减压浓缩得到粗产品。粗产品经硅胶柱层析纯化 (甲醇/二氯甲烷 (v/v) = 1/100 ~ 1/20), TLC (甲醇/二氯甲烷 (v/v) = 1/20)监测, 收集 R<sub>f</sub> = 0.3 ~ 0.4 部分, 得到白色固体化合物 **118** (24.0 mg, 收率 16.5%)。ESI[M + H]<sup>+</sup> = 452.0。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.58 (ddd, *J* = 4.8, 1.7, 0.9 Hz, 1H), 8.11 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.97 (td, *J* = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.82 (dd, *J* = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 7.56 – 7.50 (m, 2H), 7.49 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.37 (t, *J* = 52.7 Hz, 1H), 4.51 – 4.46 (m, 2H), 3.82 (dd, *J* = 8.0, 5.6 Hz, 1H), 3.31 (s, 3H), 2.48 – 2.37 (m, 2H)。

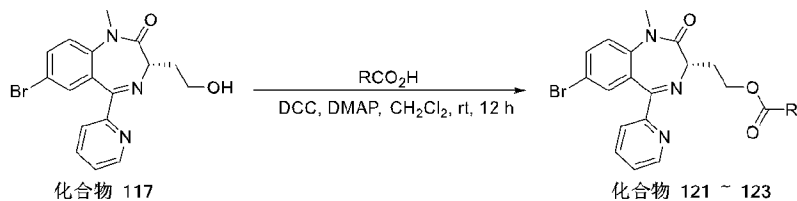
#### 实施例 60 化合物 120 的制备



将 3-氧杂环丁烷羧酸 (41 mg, 0.402 mmol), DCC (82.8 mg, 0.401 mmol)和 DMAP (49.1 mg, 0.402 mmol)溶于二氯甲烷 (2 mL)中, 室温搅拌 15 分钟。向反应体系中加入 **117** (100 mg, 0.267 mmol), 室温下继续搅拌 12 小时。经 TLC 监测反应完全后, 向反应体系中加入甲基叔丁基醚 (2 mL), 搅拌 5 分钟, 过滤, 滤液减压浓缩得到粗产品。粗产品经硅胶柱层析纯化 (甲醇/二氯甲烷 (v/v) = 1/100 ~ 1/10), TLC (甲醇/二氯甲烷 (v/v) = 1/10)监测, 收集 R<sub>f</sub> = 0.2 ~ 0.3 部分, 得到白色固体化合物 **120** (46.1 mg, 收率 37.6%)。ESI[M + H]<sup>+</sup> = 458.0。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.58 (ddd, *J* = 4.8, 1.7, 0.9 Hz, 1H), 8.10 – 8.08 (m, 1H), 7.97 (td, *J* = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.81 (dd, *J* = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 7.56 – 7.48 (m, 3H), 4.65 – 4.61 (m, 2H), 4.53 – 4.48 (m, 2H), 4.39 – 4.25 (m, 2H), 3.87 – 3.81 (m, 1H), 3.80 – 3.71 (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 2.45 – 2.32 (m, 2H)。

#### 实施例 61 化合物 121~123 的制备



化合物 **121-123** 的制备方法类同于实施例 60 的化合物 **120**, 使用化合物 **117** 和相应的羧酸为原料, 制备得到相应的酯。

化合物 **121**: 80.5 mg, ESI[M+H]<sup>+</sup> = 442.0.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.61 – 8.56 (m, 1H), 8.10 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.96 (td, *J* = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.82 (dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.56 – 7.47 (m, 3H), 4.24 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.73 (dd, *J* = 8.1, 5.5 Hz, 1H), 3.31 (s, 3H), 2.45 – 2.28 (m, 2H), 1.58 – 1.51 (m, 1H), 0.85 – 0.76 (m, 2H), 0.75 – 0.65 (m, 2H).

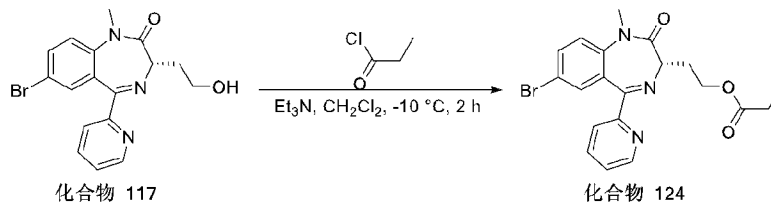
化合物 **122**: 22.7 mg, ESI[M+H]<sup>+</sup> = 448.0.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.62 – 8.56 (m, 1H), 8.13 – 8.08 (m, 1H), 8.01 – 7.92 (m, 1H), 7.82 (dd, *J* = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 7.54 – 7.51 (m, 2H), 7.49 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 5.23 – 5.03 (m, 1H), 4.40 – 4.33 (m, 2H), 3.82 – 3.72 (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 2.47 – 2.34 (m, 2H), 1.40 – 1.30 (m, 3H).

化合物 **123**: 18.0 mg, ESI[M+H]<sup>+</sup> = 484.0.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.62 – 8.55 (m, 1H), 8.10 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.97 (td, *J* = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.82 (dd, *J* = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 7.55 – 7.50 (m, 2H), 7.48 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.37 – 4.33 (m, 2H), 3.78 (dd, *J* = 8.3, 5.4 Hz, 1H), 3.62 (q, *J* = 11.0 Hz, 2H), 3.31 (s, 3H), 2.45 – 2.33 (m, 2H).

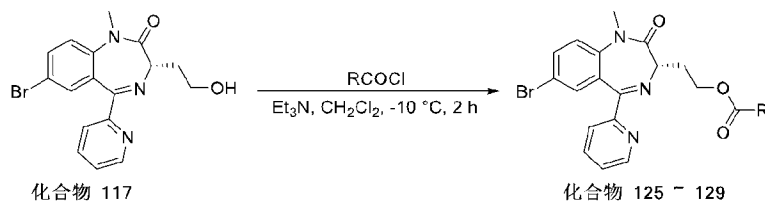
#### 实施例 62 化合物 **124** 的制备



-10 °C下, 将丙酰氯 (21 mg, 0.227 mmol)滴加到 **117** (56.7 mg, 0.152 mmol)和三乙胺 (30.7 mg, 0.303 mmol)二氯甲烷 (2 mL)溶液中, 搅拌 2 小时。经 TLC 监测反应完全后, 向反应体系中加入冰水 (50 mL), 用二氯甲烷 (3×10 mL)萃取。有机相经饱和食盐水洗涤, 无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 抽滤, 减压浓缩得到粗产品。粗产品经硅胶柱层析纯化 (甲醇/二氯甲烷 (v/v) = 1/100 ~ 1/20), TLC (甲醇/二氯甲烷 (v/v) = 1/20) 监测, 收集 R<sub>f</sub> = 0.3 ~ 0.4 部分, 得到类白色固体化合物 **124** (37.3 mg, 收率 57.2%)。ESI[M + H]<sup>+</sup> = 430.0.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.61 – 8.56 (m, 1H), 8.09 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.97 (td, *J* = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.81 (dd, *J* = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 7.55 – 7.45 (m, 3H), 4.30 – 4.16 (m, 2H), 3.75 (dd, *J* = 8.0, 5.7 Hz, 1H), 3.31 (s, 3H), 2.42 – 2.29 (m, 2H), 2.23 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 0.93 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H).

#### 实施例 63 化合物 **125** ~ **129** 的制备



目标化合物 **125-129** 的制备方法类同于实施例 62 的化合物 **124**, 使用化合物 **117** 和相应的酰氯为原料, 制备得到相应的酯。

化合物 **125**: 49.1 mg, ESI[M+H]<sup>+</sup> = 444.1.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.58 (ddd, *J* = 4.8, 1.7, 0.9 Hz, 1H), 8.10 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.97 (td, *J* = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.81 (dd, *J* = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 7.56 – 7.50 (m, 2H), 7.48 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.34 – 4.16

(m, 2H), 3.73 (dd,  $J = 8.2, 5.6$  Hz, 1H), 3.31 (s, 3H), 2.45 – 2.31 (m, 3H), 0.95 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 0.93 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3H).

化合物 **126**: 17.6 mg,  $\text{ESI}[\text{M}+\text{H}]^+ = 484.0$ .

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.59 – 8.58 (m, 1H), 8.12 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.97 (td,  $J = 7.7, 1.8$  Hz, 1H), 7.81 (dd,  $J = 8.9, 2.4$  Hz, 1H), 7.54 – 7.52 (m, 2H), 7.46 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 4.58 – 4.41 (m, 2H), 3.81 (dd,  $J = 8.4, 5.4$  Hz, 1H), 3.31 (s, 3H), 2.48 – 2.32 (m, 2H).

化合物 **127**: 33.1 mg,  $\text{ESI}[\text{M}+\text{H}]^+ = 450.0$ .

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.59 (ddd,  $J = 4.8, 1.7, 0.9$  Hz, 1H), 8.10 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.97 (td,  $J = 7.7, 1.8$  Hz, 1H), 7.82 (dd,  $J = 8.9, 2.4$  Hz, 1H), 7.55 – 7.51 (m, 2H), 7.49 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 4.41 – 4.33 (m, 2H), 4.32 (s, 2H), 3.81 (dd,  $J = 8.0, 5.6$  Hz, 1H), 3.31 (s, 3H), 2.46 – 2.35 (m, 2H).

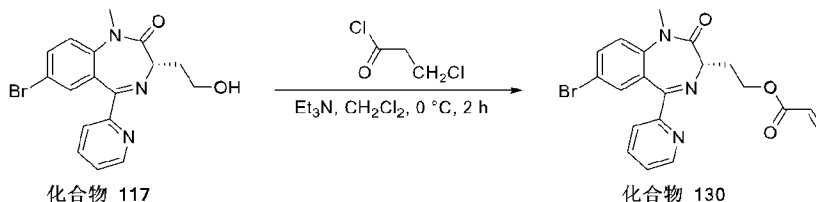
化合物 **128**: 21.4 mg,  $\text{ESI}[\text{M}+\text{H}]^+ = 492.0$ .

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.61 – 8.56 (m, 1H), 8.10 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.97 (td,  $J = 7.7, 1.8$  Hz, 1H), 7.80 (dd,  $J = 8.9, 2.4$  Hz, 1H), 7.57 – 7.49 (m, 2H), 7.44 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 4.39 – 4.33 (m, 1H), 4.28 – 4.22 (m, 1H), 3.79 (dd,  $J = 8.3, 5.5$  Hz, 1H), 3.54 (s, 2H), 3.31 (s, 3H), 2.46 – 2.29 (m, 2H), 1.07 (s, 3H), 1.06 (s, 3H).

化合物 **129**: 24.5 mg,  $\text{ESI}[\text{M}+\text{H}]^+ = 517.9$ .

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.61 – 8.57 (m, 1H), 8.14 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.98 (td,  $J = 7.7, 1.8$  Hz, 1H), 7.81 (dd,  $J = 8.9, 2.4$  Hz, 1H), 7.54 – 7.52 (m, 2H), 7.46 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 4.74 – 4.57 (m, 2H), 3.84 (dd,  $J = 8.2, 5.4$  Hz, 1H), 3.31 (s, 3H), 2.55 – 2.44 (m, 2H).

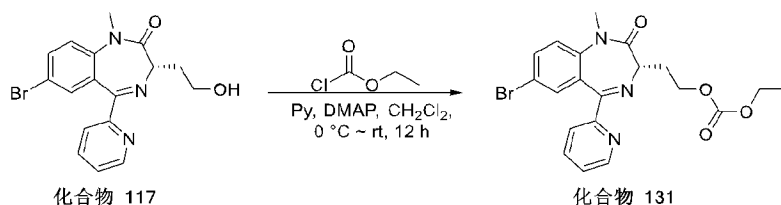
#### 实施例 64 化合物 **130** 的制备



0 °C下, 将 3-氯丙酰氯 (26.0 mg, 0.205 mmol)滴加到 **117** (50 mg, 0.134 mmol)和三乙胺 (27.0 mg, 0.267 mmol)二氯甲烷 (2 mL)溶液中, 搅拌 2 小时。经 TLC 监测反应完全后, 向反应体系中加入冰水 (5 mL), 用二氯甲烷 (3×10 mL)萃取。有机相经饱和食盐水洗涤, 无水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 抽滤, 减压浓缩得到粗产品。粗产品经硅胶柱层析纯化 (甲醇/二氯甲烷 (v/v) = 1/100 ~ 1/20), TLC (甲醇/二氯甲烷 (v/v) = 1/20)监测, 收集  $R_f = 0.3 \sim 0.4$  部分, 得到白色固体化合物 **130** (22.1 mg, 收率 38.6%)。  $\text{ESI}[\text{M} + \text{H}]^+ = 428.0$ 。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.61 – 8.57 (m, 1H), 8.10 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.97 (td,  $J = 7.7, 1.8$  Hz, 1H), 7.81 (dd,  $J = 8.9, 2.4$  Hz, 1H), 7.55 – 7.50 (m, 2H), 7.49 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 6.26 (dd,  $J = 17.3, 1.7$  Hz, 1H), 6.12 (dd,  $J = 17.3, 10.2$  Hz, 1H), 5.89 (dd,  $J = 10.2, 1.7$  Hz, 1H), 4.39 – 4.23 (m, 2H), 3.79 (dd,  $J = 8.1, 5.5$  Hz, 1H), 3.31 (s, 3H), 2.48 – 2.36 (m, 2H).

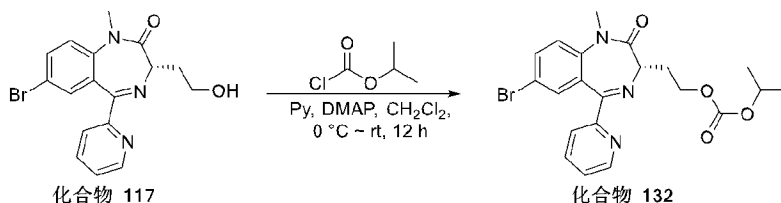
#### 实施例 65 化合物 **131** 的制备



0 °C下, 将氯甲酸乙酯 (87.3 mg, 0.804 mmol)滴加到 **117** (100 mg, 0.267 mmol), 吡啶 (61.9 mg, 0.783 mmol)和 DMAP (32.7 mg, 0.268 mmol)二氯甲烷 (2 mL)溶液中, 自然升温至室温, 搅拌 12 小时。经 TLC 监测反应完全后, 向反应体系中加入冰水 (10 mL), 用二氯甲烷 (3×10 mL)萃取。有机相经饱和食盐水洗涤, 无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 抽滤, 减压浓缩得到粗产品。粗产品经硅胶柱层析纯化 (甲醇/二氯甲烷 (v/v) = 1/100 ~ 1/20), TLC (甲醇/二氯甲烷 (v/v) = 1/20)监测, 收集 R<sub>f</sub> = 0.3 ~ 0.4 部分, 得到白色固体化合物 **131** (90.0 mg, 收率 75.5%)。ESI[M + H]<sup>+</sup> = 446.0。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.58 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 8.11 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.97 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.82 (dd, *J* = 8.9, 2.2 Hz, 1H), 7.57 – 7.46 (m, 3H), 4.31 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 4.05 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.75 (dd, *J* = 8.2, 5.4 Hz, 1H), 3.31 (s, 3H), 2.44 – 2.27 (m, 2H), 1.14 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)。

#### 实施例 66 化合物 132 的制备

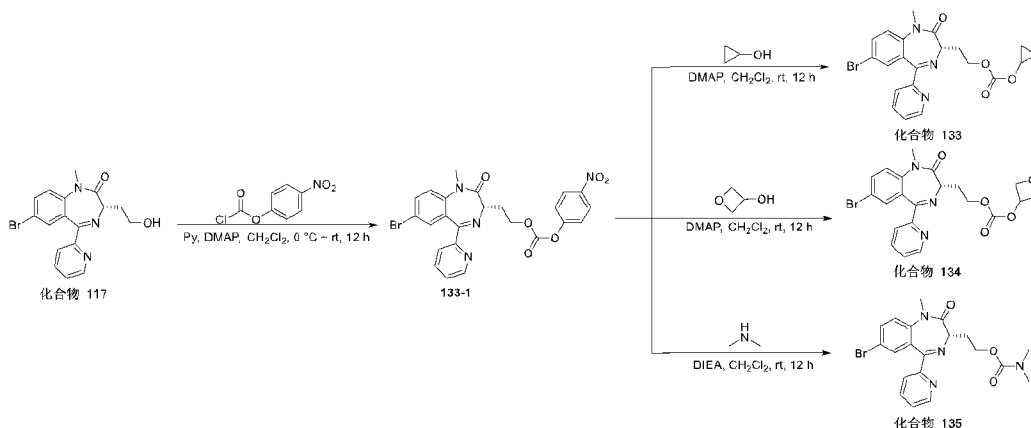


化合物 **132** 的制备方法类同于实施例 65 的化合物 **131**, 使用化合物 **117** 和氯甲酸异丙酯为原料制备得到。

化合物 **132**: 84.5 mg, ESI[M+H]<sup>+</sup> = 460.1。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.61 – 8.55 (m, 1H), 8.11 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.97 (td, *J* = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.82 (dd, *J* = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 7.55 – 7.50 (m, 2H), 7.48 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.76 – 4.61 (m, 1H), 4.32 – 4.29 (m, 2H), 3.73 (dd, *J* = 8.3, 5.4 Hz, 1H), 3.31 (s, 3H), 2.45 – 2.24 (m, 2H), 1.15 (d, *J* = 5.0 Hz, 3H), 1.14 (d, *J* = 5.0 Hz, 3H)。

#### 实施例 67 化合物 133 ~ 135 的制备



### 1、化合物 133-1 的制备

0 °C下,将对硝基苯基氯甲酸酯 (810 mg, 4.02 mmol)加入到 117 (500 mg, 1.34 mmol), 吡啶 (310 mg, 3.92 mmol)和 DMAP (163.5 mg, 1.34 mmol)二氯甲烷 (5 mL)溶液中, 自然升温至室温, 搅拌 12 小时。经 TLC 监测反应完全后, 向反应体系中加入冰水 (10 mL), 用二氯甲烷 (3×10 mL)萃取。有机相经饱和食盐水洗涤, 无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 抽滤, 减压浓缩得到粗产品。粗产品经硅胶柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 1/20 ~ 1/1), TLC (乙酸乙酯/石油醚(v/v) = 1/1)监测, 收集 R<sub>f</sub> = 0.3 ~ 0.4 部分, 得到白色固体化合物 133-1 (369.9 mg, 收率 51.3%)。ESI[M + H]<sup>+</sup> = 539.1。

### 2、目标化合物 133 的制备

将环丙醇 (10.8 mg, 0.186 mmol)加入到 133-1 (100 mg, 0.185 mmol)和 DMAP (22.6 mg, 0.185 mmol)的二氯甲烷 (2 mL)溶液中, 室温下搅拌 12 小时。经 TLC 监测反应完全后, 向反应体系中加入冰水 (10 mL), 用二氯甲烷 (3×10 mL)萃取。有机相经饱和食盐水洗涤, 无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 抽滤, 减压浓缩得到粗产品。粗产品经硅胶柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 1/20 ~ 1/1), TLC (乙酸乙酯/石油醚(v/v) = 1/1)监测, 收集 R<sub>f</sub> = 0.2 ~ 0.3 部分, 得到白色固体化合物 133 (56.1 mg, 收率 66.0%)。ESI[M + H]<sup>+</sup> = 458.0。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.58 (ddd, *J* = 4.8, 1.7, 0.9 Hz, 1H), 8.11 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.97 (td, *J* = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.82 (dd, *J* = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 7.56 – 7.50 (m, 2H), 7.49 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.32 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 4.04 – 3.94 (m, 1H), 3.74 (dd, *J* = 8.2, 5.4 Hz, 1H), 3.31 (s, 3H), 2.46 – 2.32 (m, 2H), 0.67 – 0.54 (m, 4H)。

### 3、目标化合物 134 的制备

化合物 134 的制备方法类同于实施例 67 的化合物 133, 使用化合物 133-1 和氧杂环丁-3-醇为原料制备得到。

化合物 134: 56.7 mg, ESI[M+H]<sup>+</sup> = 474.0。

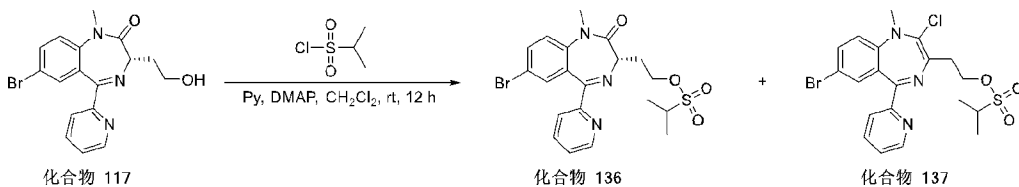
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.58 (ddd, *J* = 4.8, 1.7, 0.9 Hz, 1H), 8.14 – 8.09 (m, 1H), 7.97 (td, *J* = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.82 (dd, *J* = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 7.56 – 7.48 (m, 3H), 5.34 – 5.24 (m, 1H), 4.76 – 4.67 (m, 2H), 4.50 – 4.39 (m, 2H), 4.36 – 4.32 (m, 2H), 3.77 (dd, *J* = 8.2, 5.4 Hz, 1H), 3.31 (s, 3H), 2.44 – 2.34 (m, 2H)。

### 4、目标化合物 135 的制备

将 133-1 (100 mg, 0.185 mmol)和 DIEA (24.0 mg, 0.186 mmol)溶于二氯甲烷 (2 mL)中, 加入二甲胺 (0.1 mL, 2 mol/L in THF, 0.2 mmol), 室温搅拌 12 小时。经 TLC 监测反应完全后, 向反应体系中加入冰水 (10 mL), 用二氯甲烷 (3×10 mL)萃取。有机相经饱和食盐水洗涤, 无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 抽滤, 减压浓缩得到粗产品。粗产品经硅胶柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 1/20 ~ 1/1), TLC (乙酸乙酯/石油醚(v/v) = 1/1)监测, 收集 R<sub>f</sub> = 0.2 ~ 0.3 部分, 得到白色固体化合物 135 (54.5 mg, 收率 66.0%)。ESI[M + H]<sup>+</sup> = 445.0。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.59 – 8.57 (m, 1H), 8.09 (dd, *J* = 7.9, 1.0 Hz, 1H), 7.97 (td, *J* = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.81 (dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.55 – 7.48 (m, 3H), 4.21 – 4.12 (m, 2H), 3.76 (dd, *J* = 7.8, 5.8 Hz, 1H), 3.30 (s, 3H), 2.74 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 2.40 – 2.32 (m, 2H)。

### 实施例 68 化合物 136 和 137 的制备



将异丙基磺酰氯 (268 mg, 1.88 mmol) 加入到 **117** (70.0 mg, 0.187 mmol), 吡啶 (72.3 mg, 0.914 mmol) 和 DMAP (137.4 mg, 1.12 mmol) 的二氯甲烷 (2 mL) 溶液中, 室温搅拌 12 小时。经 TLC 监测反应完全后, 向反应体系中加入水 (10 mL), 用二氯甲烷 (3×10 mL) 萃取。有机相经饱和食盐水洗涤, 无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 抽滤, 减压浓缩得到粗产品。粗产品经硅胶柱层析纯化 (甲醇/二氯甲烷 (v/v) = 1/100 ~ 1/20), TLC (甲醇/二氯甲烷 (v/v) = 1/20) 监测, 得到黄色固体化合物 **136** (7.6 mg, 收率 8.5%) 和类白色固体化合物 **137** (10.7 mg, 收率 11.5%)。

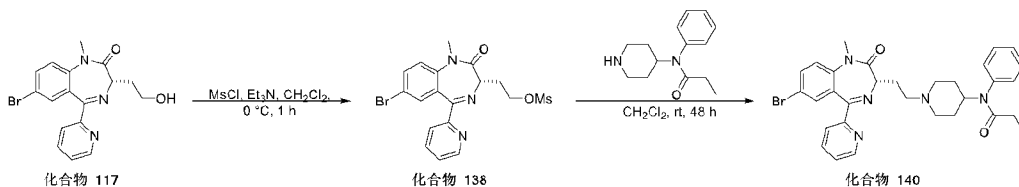
化合物 **136**: ESI[M + H]<sup>+</sup> = 480.1。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.61 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 8.16 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.00 (td, *J* = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.84 (dd, *J* = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 7.59 – 7.52 (m, 2H), 7.48 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.59 – 4.39 (m, 2H), 3.82 (dd, *J* = 8.6, 5.1 Hz, 1H), 3.55 – 3.49 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 2.51 – 2.36 (m, 2H), 1.22 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.19 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)。

化合物 **137**: ESI[M + H]<sup>+</sup> = 498.0。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.60 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 8.15 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.99 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.56 – 7.53 (m, 2H), 7.47 (dd, *J* = 6.1, 2.2 Hz, 1H), 4.48 – 4.25 (m, 2H), 3.86 – 3.83 (m, 1H), 3.33 (s, 3H), 2.50 – 2.34 (m, 2H), 1.58 – 1.51 (m, 6H)。

#### 实施例 69 化合物 **138** 和 **140** 的制备



##### 1、目标化合物 **138** 的制备

0 °C 下, 将甲基磺酰氯 (62.9 mg, 0.549 mmol) 滴加到 **117** (165 mg, 0.441 mmol) 和三乙胺 (106.8 mg, 1.06 mmol) 的二氯甲烷 (2 mL) 溶液中, 搅拌 1 小时。经 TLC 监测反应完全后, 将反应液减压浓缩。粗产品经硅胶柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 1/20 ~ 1/1), TLC (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 1/1) 监测, 收集 R<sub>f</sub> = 0.2 ~ 0.3 部分, 得到黄色固体化合物 **138** (57.0 mg, 收率 28.6%)。ESI[M + H]<sup>+</sup> = 452.2。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.61 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 8.16 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.02 – 7.96 (m, 1H), 7.86 – 7.81 (m, 1H), 7.58 – 7.50 (m, 3H), 4.55 – 4.44 (m, 2H), 3.85 – 3.80 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.16 (s, 3H), 2.60 – 2.38 (m, 2H)。

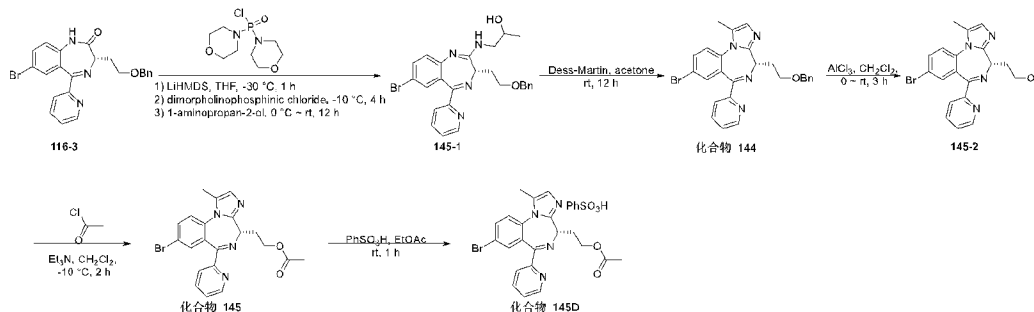
##### 2、目标化合物 **140** 的制备

将 *N*-苯基-*N*-(4-哌啶)丙酰胺 (43.5 mg, 0.187 mmol) 加入到 **138** (57 mg, 0.126 mmol) 和 DIEA (32.6 mg, 0.253 mmol) 的二氯甲烷 (2 mL) 中, 室温搅拌 48 小时。经 TLC 监测反应完全后, 向反应体系中加入冰水 (10 mL), 用二氯甲烷 (3×10 mL) 萃取。有机相经饱和食盐水洗涤, 无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 抽滤, 减压浓缩得到粗产品。粗产品经硅胶柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 1/20 ~ 1/1), TLC (乙酸乙酯/石油

醚(v/v) = 1/1)监测, 收集  $R_f = 0.2 \sim 0.3$  部分, 得到白色固体化合物 **140** (13.2 mg, 收率 17.8%)。ESI[M + H]<sup>+</sup> = 588.2。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  8.56 (d,  $J = 4.1$  Hz, 1H), 8.05 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.96 – 7.93 (m, 1H), 7.78 (dd,  $J = 8.9, 2.4$  Hz, 1H), 7.54 – 7.49 (m, 1H), 7.46 – 7.43 (m, 5H), 7.20 – 7.16 (m, 2H), 4.49 – 4.47 (m, 1H), 3.64 – 3.60 (m, 1H), 3.25 (s, 3H), 3.12 – 2.73 (m, 2H), 2.44 – 2.34 (m, 2H), 2.30 – 1.90 (m, 4H), 1.82 – 1.80 (m, 2H), 1.75 – 1.60 (m, 2H), 1.23 – 1.01 (m, 2H), 0.87 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H)。

### 实施例 70 化合物 144, 145 和 145D 的制备



#### 1、化合物 145-1 的制备

-30 °C下, 将双(三甲基硅基)氨基锂 (9.08 mL, 1 mol/L, 9.08 mmol)缓慢加入到 **116-3** (3.4 g, 7.55 mmol)的 THF (40 mL)溶液中, 搅拌 1 小时。分批加入二吗啉基次膦酰氯 (4.54 g, 17.8 mmol), 加完后于 -10 °C 搅拌 4 小时。将异丙醇胺 (2.56 g, 34.1 mmol)滴加到上述反应体系中, 自然升温至室温, 搅拌 12 小时。经 TLC 监测反应完全后, 向反应体系中加入冰水 (40 mL), 用乙酸乙酯 (3×40 mL)萃取。有机相经饱和食盐水洗涤, 无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 抽滤, 减压浓缩后, 得到粗产品。粗产品经硅胶柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚(v/v) = 1/10 ~ 1/1), TLC (乙酸乙酯/石油醚(v/v) = 1/1)监测, 收集  $R_f = 0.2 \sim 0.3$  部分, 得到白色固体化合物 **145-1** (3.254 g, 收率 84.9%)。ESI[M + H]<sup>+</sup> = 507.1。

#### 2、目标化合物 144 的制备

将戴斯马丁试剂 (6.817 g, 16.1 mmol)加入到 **145-1** (3.254 g, 6.41 mmol)的丙酮 (40 mL)溶液中, 室温搅拌 12 小时。经 TLC 监测反应完全后, 将反应液过滤, 滤液减压浓缩。残液溶于乙酸乙酯 (50 mL)中, 经饱和碳酸氢钠溶液洗涤, 无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 抽滤, 减压浓缩得到粗产品。粗产品经硅胶柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚(v/v) = 1/10 ~ 1/1), TLC (乙酸乙酯/石油醚(v/v) = 1/1)监测, 收集  $R_f = 0.2 \sim 0.3$  部分, 得到白色固体化合物 **144** (2.312 g, 收率 74.0%)。ESI[M + H]<sup>+</sup> = 487.1。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  8.54 – 8.53 (m, 1H), 7.96 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.94 – 7.86 (m, 2H), 7.66 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 7.58 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 7.52 – 7.42 (m, 1H), 7.29 – 7.19 (m, 5H), 6.80 (d,  $J = 1.1$  Hz, 1H), 4.48 (d,  $J = 12.3$  Hz, 1H), 4.41 (d,  $J = 12.3$  Hz, 1H), 4.10 (t,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 3.82 – 3.69 (m, 2H), 2.59 – 2.54 (m, 2H), 2.29 (d,  $J = 0.8$  Hz, 3H)。

#### 3、化合物 145-2 的制备

0 °C下, 将三氯化铝 (6.326 g, 47.4 mmol)缓慢加入到 **144** (2.312 g, 4.74 mmol)的二氯甲烷 (50 mL)溶液中, 自然升温至室温, 搅拌 3 小时。经 TLC 监测反应完全后, 将反应液倒入冰水 (50 mL)中, 抽滤, 滤液用二氯甲烷 (3×60 mL)萃取。有机相经 5%碳酸氢钠水溶液洗涤, 饱和食盐水洗涤, 无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 抽滤, 减压浓缩得到粗产品。粗产品经硅胶柱层析纯化 (甲醇/二氯甲烷 (v/v) = 1/100 ~ 1/10),

TLC (甲醇/二氯甲烷 (v/v) = 1/10) 监测, 收集  $R_f = 0.3 \sim 0.4$  部分, 得到白色固体化合物 **145-2** (1.7 g, 收率 90.2%)。ESI[M + H]<sup>+</sup> = 397.1。

#### 4、目标化合物 **145** 的制备

-10 °C 下, 将乙酰氯 (55.1 mg, 0.702 mmol) 滴加到 **145-2** (300 mg, 0.755 mmol) 和三乙胺 (153 mg, 1.512 mmol) 二氯甲烷 (3 mL) 溶液中, 搅拌 2 小时。经 TLC 监测反应完全后, 向反应体系中加入冰水 (10 mL), 用二氯甲烷 (3 × 10 mL) 萃取。有机相经饱和食盐水洗涤, 无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 抽滤, 减压浓缩得到粗产品。粗产品经硅胶柱层析纯化 (甲醇/二氯甲烷 (v/v) = 1/100 ~ 1/20), TLC (甲醇/二氯甲烷 (v/v) = 1/10) 监测, 收集  $R_f = 0.4 \sim 0.5$  部分, 得到白色固体化合物 **145** (248 mg, 收率 74.8%)。ESI[M + H]<sup>+</sup> = 439.1。

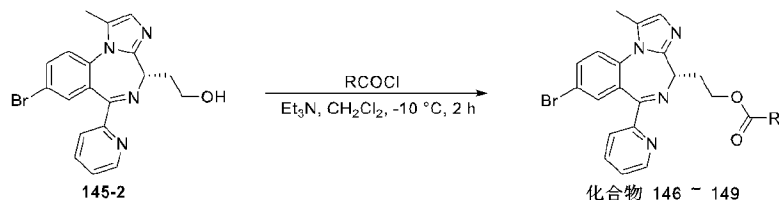
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.54 (ddd,  $J = 4.8, 1.7, 0.9$  Hz, 1H), 8.08 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.94 (td,  $J = 7.7, 1.8$  Hz, 1H), 7.89 (dd,  $J = 8.7, 2.3$  Hz, 1H), 7.66 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 7.62 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 7.49 (ddd,  $J = 7.5, 4.8, 1.2$  Hz, 1H), 6.82 (d,  $J = 1.1$  Hz, 1H), 4.35 - 4.31 (m, 2H), 4.12 (t,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 2.65 - 2.59 (m, 2H), 2.30 (d,  $J = 0.8$  Hz, 3H), 1.97 (s, 3H)。

#### 5、目标化合物 **145D** 的制备

将化合物 **145** (248 mg, 0.565 mmol) 溶于乙酸乙酯 (20 mL) 中, 滴加苯磺酸 (89.6 mg, 0.566 mmol) 的乙酸乙酯 (1 mL) 溶液, 室温搅拌 1 小时。将反应体系过滤, 滤饼减压干燥得到白色固体化合物 **145D** (281.2 mg, 收率 83.4%)。ESI[M + H]<sup>+</sup> = 439.1。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 9.42 (d,  $J = 4.6$  Hz, 1H), 8.95 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 8.84 (ddd,  $J = 9.3, 8.3, 1.8$  Hz, 2H), 8.70 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 8.61 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 8.47 - 8.33 (m, 4H), 8.18 - 8.10 (m, 3H), 5.28 - 5.21 (m, 2H), 5.17 - 5.10 (m, 1H), 3.63 - 3.39 (m, 2H), 3.23 (s, 3H), 2.81 (s, 3H)。

#### 实施例 71 化合物 **146~149** 的制备



化合物 **146 -149** 的制备方法类同于实施例 70 的化合物 **145**, 先使用化合物 **145-2** 与相应的酰氯为原料制备得到。

化合物 **146**: 38.8 mg, ESI[M+H]<sup>+</sup> = 467.1

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.54 (ddd,  $J = 4.8, 1.7, 0.9$  Hz, 1H), 8.08 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.95 (td,  $J = 7.7, 1.8$  Hz, 1H), 7.89 (dd,  $J = 8.7, 2.3$  Hz, 1H), 7.66 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 7.60 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 7.49 (ddd,  $J = 7.5, 4.8, 1.2$  Hz, 1H), 6.82 (d,  $J = 1.1$  Hz, 1H), 4.44 - 4.33 (m, 2H), 4.09 (dd,  $J = 8.2, 5.9$  Hz, 1H), 2.72 - 2.52 (m, 2H), 2.49 - 2.43 (m, 1H), 2.30 (d,  $J = 0.8$  Hz, 3H), 1.00 (d,  $J = 4.4$  Hz, 3H), 0.98 (d,  $J = 4.4$  Hz, 3H)。

化合物 **147**: 51.7 mg, ESI[M+H]<sup>+</sup> = 453.1

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.56 - 8.51 (m, 1H), 8.08 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.94 (td,  $J = 7.7, 1.8$  Hz, 1H), 7.89 (dd,  $J = 8.7, 2.3$  Hz, 1H), 7.66 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 7.61 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 7.49 (ddd,  $J = 7.5, 4.8, 1.1$  Hz, 1H), 6.82 (d,  $J = 1.1$  Hz, 1H), 4.47 - 4.28 (m, 2H), 4.11 (t,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 2.65 - 2.59 (m, 2H), 2.30

(d,  $J = 0.8$  Hz, 3H), 2.29 – 2.24 (m, 2H), 0.96 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H).

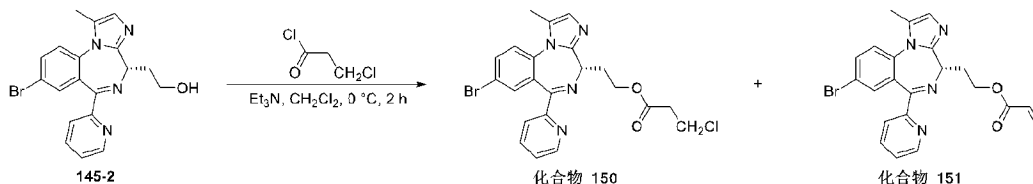
化合物 **148**: 90.1 mg,  $\text{ESI}[\text{M}+\text{H}]^+ = 473.0$

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.58 – 8.50 (m, 1H), 8.09 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.95 (td,  $J = 7.8, 1.7$  Hz, 1H), 7.89 (dd,  $J = 8.7, 2.3$  Hz, 1H), 7.66 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 7.61 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 7.50 (ddd,  $J = 7.5, 4.8, 1.1$  Hz, 1H), 6.82 (d,  $J = 1.0$  Hz, 1H), 4.56 – 4.44 (m, 2H), 4.35 (s, 2H), 4.16 (t,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 2.69 – 2.62 (m, 2H), 2.30 (d,  $J = 0.7$  Hz, 3H).

化合物 **149**: 101.7 mg,  $\text{ESI}[\text{M}+\text{H}]^+ = 515.4$

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.56 (d,  $J = 4.2$  Hz, 1H), 8.10 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.97 (td,  $J = 7.8, 1.6$  Hz, 1H), 7.89 (dd,  $J = 8.7, 2.3$  Hz, 1H), 7.67 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 7.57 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 7.51 (dd,  $J = 6.9, 5.3$  Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.55 – 4.48 (m, 1H), 4.47 – 4.33 (m, 1H), 4.17 (dd,  $J = 8.5, 5.7$  Hz, 1H), 3.60 (s, 2H), 2.73 – 2.60 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.13 (s, 6H).

### 实施例 72 化合物 150 和 151 的制备



0 °C下, 将 3-氯丙酰氯 (58.7 mg, 0.462 mmol)滴加到 **145-2** (100 mg, 0.252 mmol)和三乙胺 (51 mg, 0.504 mmol)的二氯甲烷 (2 mL)溶液中, 搅拌 2 小时。经 TLC 监测反应完全后, 向反应体系中加入冰水 (10 mL), 用二氯甲烷 (3×10 mL)萃取。有机相经饱和食盐水洗涤, 无水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 抽滤, 减压浓缩后, 得到粗产品。粗产品经硅胶柱层析纯化 (甲醇/二氯甲烷 (v/v) = 1/100 ~ 1/20), TLC (甲醇/二氯甲烷 (v/v) = 1/10)监测, 得到白色固体化合物 **150** (21.1 mg, 收率 17.2%)和白色固体化合物 **151** (19.0 mg, 收率 16.7%)。

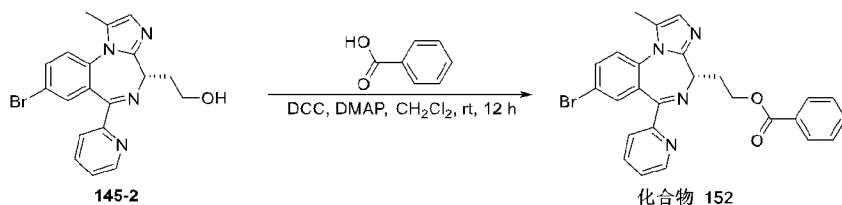
化合物 **150**:  $\text{ESI}[\text{M} + \text{H}]^+ = 487.0$ 。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.58 – 8.51 (m, 1H), 8.08 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.95 (td,  $J = 7.7, 1.8$  Hz, 1H), 7.88 (dd,  $J = 8.7, 2.3$  Hz, 1H), 7.65 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 7.58 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 7.50 (ddd,  $J = 7.5, 4.8, 1.1$  Hz, 1H), 6.82 (d,  $J = 1.1$  Hz, 1H), 4.52 – 4.38 (m, 2H), 4.19 – 4.11 (m, 1H), 3.71 (t,  $J = 6.1$  Hz, 2H), 2.77 (t,  $J = 6.1$  Hz, 2H), 2.71 – 2.59 (m, 2H), 2.30 (d,  $J = 0.7$  Hz, 3H).

化合物 **151**:  $\text{ESI}[\text{M} + \text{H}]^+ = 451.1$ 。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.54 (d,  $J = 3.9$  Hz, 1H), 8.09 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.94 (td,  $J = 7.7, 1.7$  Hz, 1H), 7.89 (dd,  $J = 8.7, 2.3$  Hz, 1H), 7.66 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 7.61 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 7.49 (dd,  $J = 6.4, 4.9$  Hz, 1H), 6.82 (d,  $J = 1.0$  Hz, 1H), 6.29 (dd,  $J = 17.3, 1.6$  Hz, 1H), 6.15 (dd,  $J = 17.3, 10.2$  Hz, 1H), 5.90 (dd,  $J = 10.2, 1.7$  Hz, 1H), 4.49 – 4.44 (m, 2H), 4.21 – 4.10 (m, 1H), 2.73 – 2.60 (m, 2H), 2.30 (s, 3H).

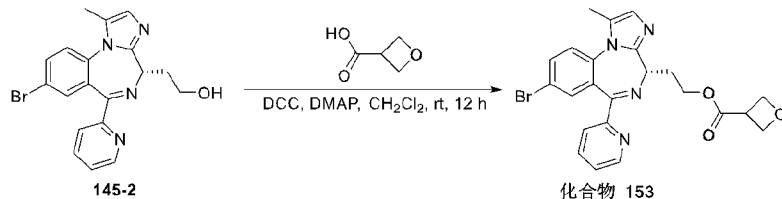
### 实施例 73 化合物 152 的制备



将苯甲酸 (46.2 mg, 0.378 mmol), DCC (78 mg, 0.378 mmol)和 DMAP (61.6 mg, 0.504 mmol)溶于二氯甲烷 (2 mL)中, 室温搅拌 15 分钟。向反应体系中加入 **145-2** (100 mg, 0.252 mmol), 室温下继续搅拌 12 小时。经 TLC 监测反应完全后, 向反应体系中加入甲基叔丁基醚 (2 mL), 搅拌 5 分钟, 过滤, 滤液减压浓缩得到粗产品。粗产品经硅胶柱层析纯化 (甲醇/二氯甲烷 (v/v) = 1/100 ~ 1/20), TLC (甲醇/二氯甲烷 (v/v) = 1/20)监测, 收集  $R_f = 0.3 \sim 0.4$  部分, 得到白色固体化合物 **152** (58.8 mg, 收率 46.6%)。ESI[M + H]<sup>+</sup> = 501.1。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 8.56 – 8.51 (m, 1H), 8.07 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.92 – 7.90 (m, 3H), 7.89 – 7.86 (m, 1H), 7.68 – 7.60 (m, 2H), 7.58 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.51 – 7.45 (m, 3H), 6.83 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 4.64 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 4.24 (dd, *J* = 8.2, 5.7 Hz, 1H), 2.85 – 2.73 (m, 2H), 2.31 (d, *J* = 0.7 Hz, 3H).

### 实施例 74 化合物 153 的制备

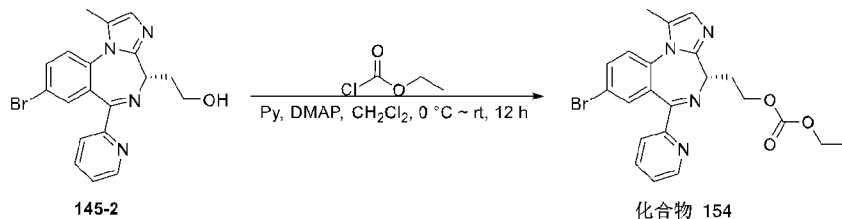


化合物 **153** 的制备方法类同于实施例 73 的化合物 **152**，使用化合物 **145-2** 和 3-氧杂环丁烷羧酸为原料制备得到。

化合物 153: 17.6 mg, ESI[M+H]<sup>+</sup> = 481.1

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 8.58 – 8.53 (m, 1H), 8.08 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.95 (td, *J* = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.89 (dd, *J* = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.50 (ddd, *J* = 7.5, 4.8, 1.2 Hz, 1H), 6.82 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 4.65 (dd, *J* = 8.7, 5.9 Hz, 2H), 4.54 (dd, *J* = 12.1, 5.8 Hz, 2H), 4.50 – 4.40 (m, 2H), 4.13 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.90 – 3.82 (m, 1H), 2.68 – 2.62 (m, 2H), 2.30 (d, *J* = 0.8 Hz, 3H).

### 实施例 75 化合物 154 的制备

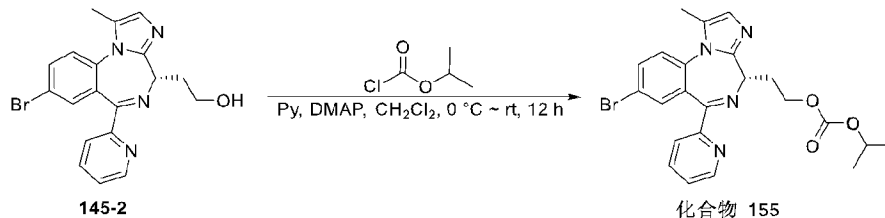


0 °C下, 将氯甲酸乙酯 (66 mg, 0.608 mmol)滴加到 **145-2** (80 mg, 0.201 mmol), 吡啶 (47 mg, 0.594 mmol)和 DMAP (25 mg, 0.205 mmol)二氯甲烷 (2 mL)溶液中, 自然升温至室温, 搅拌 12 小时。经 TLC 监测反应完全后, 向反应体系中加入冰水 (10 mL), 用二氯甲烷 (3×10 mL)萃取。有机相经饱和食盐水洗涤, 无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 抽滤, 减压浓缩得到粗产品。粗产品经硅胶柱层析纯化 (甲醇/二氯甲烷 (v/v)

= 1/100 ~ 1/20), TLC (甲醇/二氯甲烷 (v/v) = 1/20) 监测, 收集 Rf = 0.3 ~ 0.4 部分, 得到白色固体化合物 **154** (42.3 mg, 收率 44.8%)。ESI[M + H]<sup>+</sup> = 469.1。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.54 (ddd, *J* = 4.8, 1.6, 0.8 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.94 (td, *J* = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.91 – 7.87 (m, 1H), 7.68 – 7.64 (m, 1H), 7.61 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.49 (ddd, *J* = 7.5, 4.8, 1.2 Hz, 1H), 6.82 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 4.44 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 4.15 – 4.00 (m, 3H), 2.72 – 2.57 (m, 2H), 2.30 (d, *J* = 0.8 Hz, 3H), 1.16 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)。

#### 实施例 76 化合物 155 的制备

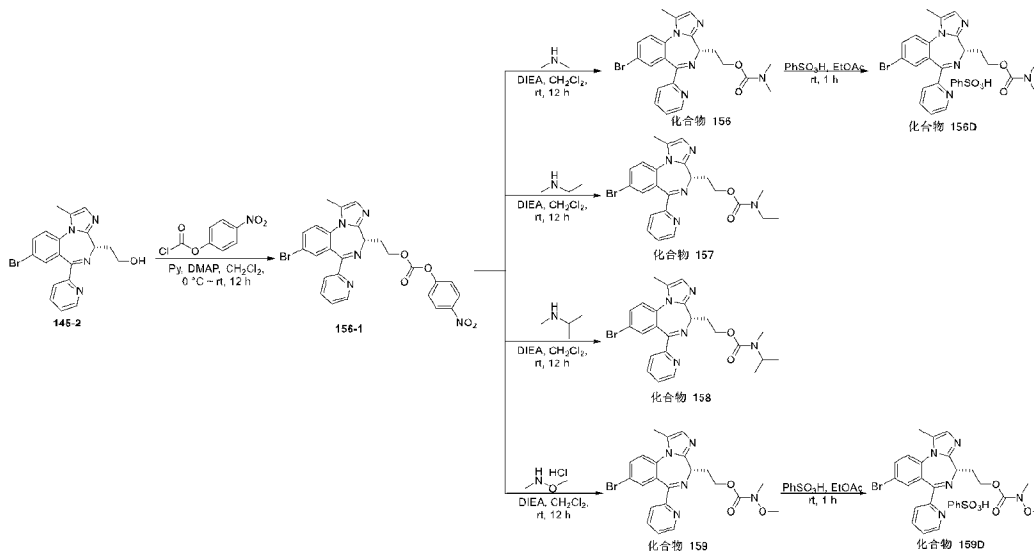


化合物 **155** 的制备方法类同于实施例 75 的化合物 **154**, 使用化合物 **145-2** 和氯甲酸异丙酯为原料制备得到。

化合物 **155**: 45.7 mg, ESI[M + H]<sup>+</sup> = 483.1

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.57 – 8.51 (m, 1H), 8.10 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.94 (td, *J* = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.89 (dd, *J* = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.50 (ddd, *J* = 7.5, 4.8, 1.1 Hz, 1H), 6.82 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 4.80 – 4.66 (m, 1H), 4.43 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 4.09 (dd, *J* = 8.1, 6.0 Hz, 1H), 2.69 – 2.59 (m, 2H), 2.30 (d, *J* = 0.8 Hz, 3H), 1.18 (d, *J* = 2.7 Hz, 3H), 1.16 (d, *J* = 2.7 Hz, 3H)。

#### 实施例 77 化合物 156, 156D, 157, 158, 159 和 159D 的制备



##### 1、化合物 156-1 的制备

0 °C 下, 将对硝基苯基氯甲酸酯 (487 mg, 2.42 mmol) 加入到 **145-2** (320 mg, 0.805 mmol), 吡啶 (186.2 mg, 2.35 mmol) 和 DMAP (98 mg, 0.802 mmol) 的二氯甲烷 (5 mL) 溶液中, 自然升温至室温, 搅拌 12 小时。经 TLC 监测反应完全后, 向反应体系中加入冰水 (10 mL), 用二氯甲烷 (3×10 mL) 萃取。有机相经饱和食盐水洗涤, 无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 抽滤, 减压浓缩得到粗产品。粗产品经硅胶柱层析纯化 (乙

酸乙酯/石油醚 (v/v) = 1/20 ~ 1/1), TLC (乙酸乙酯/石油醚(v/v) = 1/1)监测, 收集 Rf = 0.3 ~ 0.4 部分, 得到白色固体化合物 **156-1** (404 mg, 收率 89.2%)。ESI[M + H]<sup>+</sup> = 562.1。

## 2、目标化合物 **156** 的制备

将 **156-1** (200 mg, 0.356 mmol) 和 DIEA (46.0 mg, 0.356 mmol) 溶于二氯甲烷 (2 mL) 中, 加入二甲胺 (0.356 mL, 2 mol/L in THF, 0.712 mmol), 室温搅拌 12 小时。经 TLC 监测反应完全后, 向反应体系中加入冰水 (10 mL), 用二氯甲烷 (3×10 mL) 萃取。有机相经饱和食盐水洗涤, 无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 抽滤, 减压浓缩得到粗产品。粗产品经硅胶柱层析纯化 (甲醇/二氯甲烷 (v/v) = 1/100 ~ 1/20), TLC (甲醇/二氯甲烷 (v/v) = 1/20) 监测, 收集 Rf = 0.3 ~ 0.4 部分, 得到白色固体化合物 **156** (144.7 mg, 收率 86.9%)。ESI[M + H]<sup>+</sup> = 468.1。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.54 (ddd, *J* = 4.8, 1.7, 0.9 Hz, 1H), 8.08 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.94 (td, *J* = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.88 (dd, *J* = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.49 (ddd, *J* = 7.5, 4.8, 1.2 Hz, 1H), 6.81 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 4.39 – 4.25 (m, 2H), 4.11 (dd, *J* = 7.9, 6.1 Hz, 1H), 2.76 (s, 3H), 2.75 (s, 3H), 2.69 – 2.56 (m, 2H), 2.30 (d, *J* = 0.8 Hz, 3H)。

## 3、目标化合物 **156D** 的制备

将化合物 **156** (144.7 mg, 0.309 mmol) 溶于乙酸乙酯 (10 mL) 中, 滴加苯磺酸 (49.0 mg, 0.31 mmol) 的乙酸乙酯 (0.5 mL) 溶液, 室温搅拌 1 小时。将反应体系过滤, 滤饼减压干燥得到白色固体化合物 **156D** (117.4 mg, 收率 60.7%)。ESI[M + H]<sup>+</sup> = 468.1。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.60 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 8.13 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.06 – 7.95 (m, 2H), 7.86 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.63 – 7.59 (m, 2H), 7.57 (dd, *J* = 6.6, 5.0 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.36 – 7.24 (m, 3H), 4.45 – 4.34 (m, 2H), 4.32 – 4.23 (m, 1H), 2.79 (s, 3H), 2.77 (s, 3H), 2.74 – 2.59 (m, 2H), 2.41 (s, 3H)。

## 4、目标化合物 **157** 的制备

化合物 **157** 的制备方法类同于实施例 77 的化合物 **156**, 使用化合物 **156-1** 与 *N*-乙基甲基胺为原料制备得到。

化合物 **157**: 45.5 mg, ESI[M + H]<sup>+</sup> = 482.1。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.57 – 8.51 (m, 1H), 8.09 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.94 (td, *J* = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.88 (dd, *J* = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.49 (ddd, *J* = 7.5, 4.8, 1.2 Hz, 1H), 6.81 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 4.32 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 4.10 (dd, *J* = 8.0, 6.0 Hz, 1H), 3.15 – 3.10 (m, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.68 – 2.54 (m, 2H), 2.30 (d, *J* = 0.8 Hz, 3H), 0.95 – 0.82 (m, 3H)。

## 5、目标化合物 **158** 的制备

化合物 **158** 的制备方法类同于实施例 77 的化合物 **156**, 使用化合物 **156-1** 与 *N*-异丙基甲基胺为原料制备得到。

化合物 **158**: 44.6 mg, ESI[M + H]<sup>+</sup> = 496.1。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.57 – 8.53 (m, 1H), 8.09 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.94 (td, *J* = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.88 (dd, *J* = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.49 (ddd, *J* = 7.5, 4.8, 1.2 Hz, 1H), 6.81 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 4.33 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 4.27 – 3.94 (m, 2H), 2.68 – 2.60 (m, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.30 (d, *J* = 0.8 Hz, 3H), 0.96 – 0.91 (m, 6H)。

### 5、目标化合物 **159** 和 **159D** 的制备

化合物 **159** 和 **159D** 的制备方法类分别同于实施例 77 的化合物 **156** 和 **156D**，使用化合物 **156-1** 与二甲羟胺盐酸盐为原料制备得到 **159**，再与苯磺酸制备得到 **159D**。

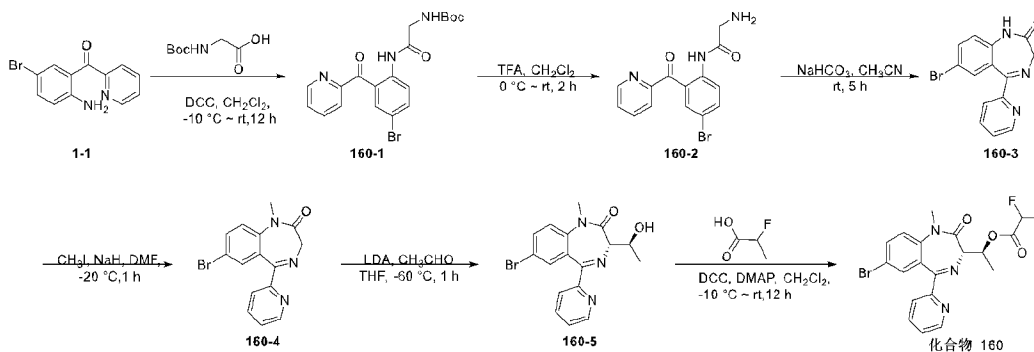
化合物 **159**: 144.7 mg,  $\text{ESI}[\text{M}+\text{H}]^+ = 484.1$

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.59 – 8.51 (m, 1H), 8.10 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.95 (td,  $J = 7.7, 1.8$  Hz, 1H), 7.88 (dd,  $J = 8.7, 2.3$  Hz, 1H), 7.66 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 7.62 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 7.49 (ddd,  $J = 7.5, 4.8, 1.1$  Hz, 1H), 6.82 (d,  $J = 1.1$  Hz, 1H), 4.49 – 4.34 (m, 2H), 4.13 (dd,  $J = 8.1, 5.9$  Hz, 1H), 3.47 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 2.71 – 2.60 (m, 2H), 2.30 (d,  $J = 0.7$  Hz, 3H).

化合物 **159D**: 63.3 mg,  $\text{ESI}[\text{M}+\text{H}]^+ = 484.1$

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.59 – 8.58 (m, 1H), 8.15 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 8.01 – 7.98 (m, 2H), 7.79 – 7.74 (m, 2H), 7.64 – 7.59 (m, 2H), 7.57 – 7.52 (m, 1H), 7.37 – 7.23 (m, 4H), 4.46 – 4.41 (m, 3H), 3.50 (s, 3H), 3.03 (s, 3H), 2.79 – 2.62 (m, 2H), 2.38 – 2.35 (m, 3H).

### 实施例 78 化合物 **160** 的制备



#### 1、化合物 **160-1** 的制备

将 **1-1** (2.341 g, 8.45 mmol) 和 BOC-甘氨酸 (2.23 g, 12.7 mmol) 溶于二氯甲烷 (30 mL) 中,  $-10\text{ }^\circ\text{C}$  下滴加 DCC (2.62 g, 12.7 mmol) 的二氯甲烷 (10 mL) 溶液, 自然升温至室温, 搅拌 12 小时。经 TLC 监测反应完全后, 向反应体系中加入甲基叔丁基醚 (40 mL), 搅拌 5 分钟。将反应体系过滤, 滤液减压浓缩得到粗产品。粗产品经硅胶柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚(v/v) = 1/20 ~ 1/1), TLC (乙酸乙酯/石油醚(v/v) = 1/1) 监测, 收集  $R_f = 0.3 \sim 0.4$  部分, 得到白色固体化合物 **160-1** (2.5 g, 收率 68.1%)。  $\text{ESI}[\text{M}+\text{H}]^+ = 434.1$ 。

#### 2、化合物 **160-2** 的制备

$0\text{ }^\circ\text{C}$  下, 将三氟乙酸 (10 mL) 加入到 **160-1** (2.5 g, 5.76 mmol) 的二氯甲烷 (30 mL) 溶液中, 自然升温至室温, 搅拌 2 小时。经 TLC 监测反应完全后, 将反应液减压浓缩。粗品未经纯化直接用于下一步反应。

#### 3、化合物 **160-3** 的制备

将上步的粗品化合物溶于乙腈 (30 mL) 中, 加入碳酸氢钠 (18.9 g, 225 mmol), 室温搅拌 5 小时。经 TLC 监测反应完全后, 将反应液过滤, 滤液减压浓缩得到粗产品。粗产品经硅胶柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚(v/v) = 1/10 ~ 1/1), TLC (乙酸乙酯/石油醚(v/v) = 1/1) 监测, 收集  $R_f = 0.2 \sim 0.3$  部分, 得到白色固体化合物 **160-3** (672 mg, 两步收率 36.9%)。  $\text{ESI}[\text{M}+\text{H}]^+ = 316.0$ 。

#### 4、化合物 **160-4** 的制备

-20 °C下, 将 NaH (110.6 mg, 60%, 2.76 mmol) 缓慢加入到 **160-3** (672 mg, 2.13 mmol) 的干燥 DMF (6 mL) 溶液中, 搅拌 30 分钟。向反应体系中加入碘甲烷 (392.6 mg, 2.77 mmol), -20 °C 下继续搅拌 1 小时。经 TLC 监测反应完全后, 将反应液倒入冰水 (20 mL) 中, 用乙酸乙酯 (3×20 mL) 萃取。有机相经饱和食盐水洗涤, 无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 抽滤, 减压浓缩后, 得到粗产品。粗产品经硅胶柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚(v/v) = 1/10 ~ 1/1), TLC (乙酸乙酯/石油醚(v/v) = 1/1) 监测, 收集 R<sub>f</sub> = 0.3 ~ 0.4 部分, 得到白色固体化合物 **160-4** (450 mg, 收率 64.1%)。ESI[M + H]<sup>+</sup> = 330.1。

#### 6、化合物 **160-5** 的制备

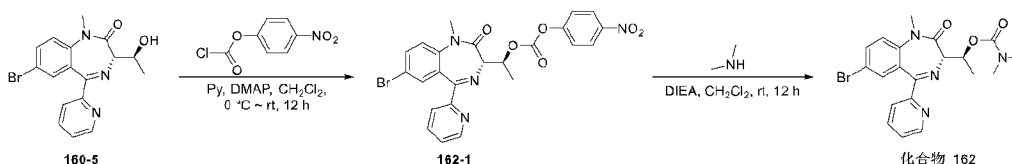
-60 °C下, 将 LDA (0.926 mL, 2 mol/L in THF, 1.85 mmol) 缓慢滴加到 **160-4** (450 mg, 1.36 mmol) 的干燥四氢呋喃 (8 mL) 溶液中, 搅拌 15 分钟。向反应体系中加入乙醛 (0.85 mL, 5 mol/L in THF, 4.25 mmol), -60 °C 下继续搅拌 1 小时。经 TLC 监测反应完全后, 向反应体系中加入饱和氯化铵水溶液 (10 mL), 用乙酸乙酯 (3×10 mL) 萃取。有机相经饱和食盐水洗涤, 无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 抽滤, 减压浓缩得到粗产品。粗产品经硅胶柱层析纯化 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MTBE/MeOH/Et<sub>3</sub>N = 50/50/2.5/0.5) 得到白色固体化合物 **160-5** (180 mg, 收率 35.3%)。ESI[M + H]<sup>+</sup> = 374.1。

#### 7、目标化合物 **160** 的制备

将 2-氟丙酸 (18.5 mg, 0.201 mmol), DCC (41.4 mg, 0.201 mmol) 和 DMAP (32.7 mg, 0.268 mmol) 溶于二氯甲烷 (2 mL) 中, 室温搅拌 15 分钟。向反应体系中加入 **160-5** (50 mg, 0.134 mmol), 室温下继续搅拌 12 小时。经 TLC 监测反应完全后, 向反应体系中加入甲基叔丁基醚 (2 mL), 搅拌 5 分钟, 过滤, 滤液减压浓缩得到粗产品。粗产品经硅胶柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚(v/v) = 1/10 ~ 1/1), TLC (乙酸乙酯/石油醚(v/v) = 1/1) 监测, 收集 R<sub>f</sub> = 0.2 ~ 0.3 部分, 得到白色固体化合物 **160** (9.9 mg, 收率 16.5%)。ESI[M + H]<sup>+</sup> = 448.1。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.62 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 8.15 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 8.01 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.86 (dd, *J* = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.58 – 7.55 (m, 2H), 5.80 – 5.64 (m, 1H), 5.22 – 5.08 (m, 1H), 3.83 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.33 (s, 3H), 1.48 – 1.28 (m, 6H)。

#### 实施例 79 化合物 **162** 的制备



#### 1、化合物 **162-1** 的制备

0 °C下, 将对硝基苯基氯甲酸酯 (80.8 mg, 0.401 mmol) 加入到 **160-5** (50 mg, 0.134 mmol), 吡啶 (31 mg, 0.392 mmol) 和 DMAP (32.7 mg, 0.268 mmol) 的二氯甲烷 (2 mL) 溶液中, 自然升温至室温, 搅拌 12 小时。经 TLC 监测反应完全后, 向反应体系中加入冰水 (10 mL), 用二氯甲烷 (3×10 mL) 萃取。有机相经饱和食盐水洗涤, 无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 抽滤, 减压浓缩得到粗产品。粗产品经硅胶柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 1/20 ~ 1/2), TLC (乙酸乙酯/石油醚(v/v) = 1/2) 监测, 收集 R<sub>f</sub> = 0.3 ~ 0.4 部分, 得到白色固体化合物 **162-1** (60 mg, 收率 83.3%)。ESI[M + H]<sup>+</sup> = 539.1。

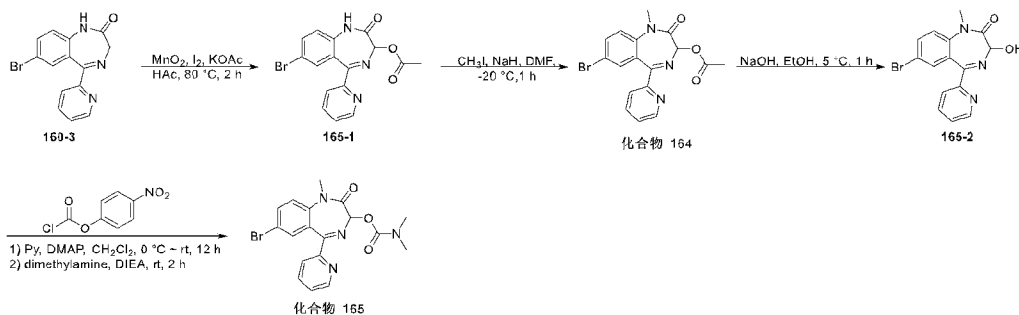
#### 2、目标化合物 **162** 的制备

将 **162-1** (60 mg, 0.111 mmol) 和 DIEA (14.4 mg, 0.111 mmol) 溶于二氯甲烷 (2 mL) 中, 加入二甲胺

(0.17 mL, 2 mol/L in THF, 0.34 mmol), 室温搅拌 12 小时。经 TLC 监测反应完全后, 向反应体系中加入冰水 (10 mL), 用二氯甲烷 (3×10 mL) 萃取。有机相经饱和食盐水洗涤, 无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 抽滤, 减压浓缩得到粗产品。粗产品经硅胶柱层析纯化 (甲醇/二氯甲烷 (v/v) = 1/100 ~ 1/20), TLC (甲醇/二氯甲烷 (v/v) = 1/20) 监测, 收集 R<sub>f</sub> = 0.3 ~ 0.4 部分, 得到白色固体化合物 **162** (16.9 mg, 收率 34.1%)。ESI[M + H]<sup>+</sup> = 445.1。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.61 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 8.14 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.00 (td, *J* = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.85 (dd, *J* = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.58 – 7.53 (m, 2H), 5.49 – 5.43 (m, 1H), 3.76 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.33 (s, 3H), 2.81 (s, 3H), 2.76 (s, 3H), 1.44 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H)。

### 实施例 80 化合物 164 和 165 的制备



#### 1、化合物 165-1 的制备

将 **160-3** (1.616 g, 5.11 mmol) 溶于冰乙酸 (20 mL) 中, 加入乙酸钾 (1.004 g, 10.23 mmol), 碘 (1.303 g, 5.13 mmol), 二氧化锰 (1.454 g, 16.7 mmol),  $80^\circ\text{C}$  下搅拌 2 小时。经 TLC 监测反应完全后, 将反应液过滤, 滤液减压浓缩。残液溶于乙酸乙酯 (30 mL)。有机相经 10% 的硫代硫酸钠水溶液洗涤, 饱和食盐水洗涤, 无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 抽滤, 减压浓缩后, 得到粗产品。粗产品经硅胶柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 1/10 ~ 1/1), TLC (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 1/1) 监测, 收集 R<sub>f</sub> = 0.2 ~ 0.3 部分, 得到白色固体化合物 **165-1** (1.03 g, 收率 53.9%)。ESI[M + H]<sup>+</sup> = 374.1。

#### 2、目标化合物 164 的制备

$-20^\circ\text{C}$  下, 将 NaH (141 mg, 60%, 3.52 mmol) 缓慢加入到 **165-1** (1.013 g, 2.71 mmol) 的干燥 DMF (10 mL) 溶液中, 搅拌 30 分钟。向反应体系中加入碘甲烷 (385 mg, 2.71 mmol),  $-20^\circ\text{C}$  下继续搅拌 1 小时。经 TLC 监测反应完全后, 将反应液倒入冰水 (30 mL) 中, 用乙酸乙酯 (3×30 mL) 萃取。有机相经饱和食盐水洗涤, 无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 抽滤, 减压浓缩后, 得到粗产品。粗产品经硅胶柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 1/100 ~ 1/1), TLC (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 1/1) 监测, 收集 R<sub>f</sub> = 0.3 ~ 0.4 部分, 得到类白色固体化合物 **164** (550 mg, 收率 52.3%)。ESI[M + H]<sup>+</sup> = 388.0。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.64 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 8.13 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.02 (td, *J* = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.90 (dd, *J* = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.61 – 7.55 (m, 2H), 5.93 (s, 1H), 3.37 (s, 3H), 2.23 (s, 3H)。

#### 3、化合物 165-2 的制备

$5^\circ\text{C}$  下, 将氢氧化钠 (102.3 mg, 2.56 mmol) 的水 (5 mL) 溶液加入到 **164** (450 mg, 1.16 mmol) 的乙醇 (10 mL) 溶液中, 搅拌 1 小时。经 TLC 监测反应完全后, 将反应液减压浓缩。残液溶于乙酸乙酯 (20 mL)。有机相经饱和食盐水洗涤, 无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 抽滤, 减压浓缩得到粗产品。粗产品经硅胶柱层析纯化 (甲

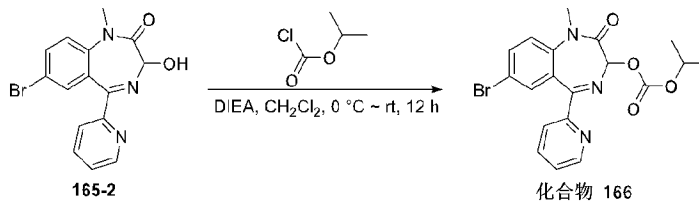
醇/二氯甲烷 (v/v) = 1/100 ~ 1/20), TLC (甲醇/二氯甲烷 (v/v) = 1/20) 监测, 收集  $R_f = 0.3 \sim 0.4$  部分, 得到白色固体化合物 **165-2** (350 mg, 收率 87.2%)。ESI[M + H]<sup>+</sup> = 346.1。

#### 4、目标化合物 **165** 的制备

0 °C 下, 将对硝基苯基氯甲酸酯 (175 mg, 0.868 mmol) 加入到 **165-2** (100 mg, 0.289 mmol), 吡啶 (67 mg, 0.847 mmol) 和 DMAP (35.5 mg, 0.291 mmol) 二氯甲烷 (3 mL) 溶液中, 自然升温至室温, 搅拌 12 小时。经 TLC 监测反应完全后, 向反应体系中加入二甲胺 (0.87 mL, 2 mol/L in THF, 1.74 mmol) 和 DIEA (37 mg, 0.286 mmol), 室温下继续搅拌 2 小时。经 TLC 监测反应完全后, 向反应体系中加入水 (10 mL), 用二氯甲烷 (3×10 mL) 萃取。有机相经饱和食盐水洗涤, 无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 抽滤, 减压浓缩得到粗产品。粗产品经硅胶柱层析纯化 (甲醇/二氯甲烷 (v/v) = 1/100 ~ 1/20), TLC (甲醇/二氯甲烷 (v/v) = 1/10) 监测, 收集  $R_f = 0.3 \sim 0.4$  部分, 得到类白色固体化合物 **165** (2.5 mg, 收率 2.1%)。ESI[M + H]<sup>+</sup> = 417.1。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.63 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 8.11 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.00 (td, *J* = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 7.89 (dd, *J* = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.59 - 7.56 (m, 2H), 5.84 (s, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.09 (s, 3H), 2.86 (s, 3H)。

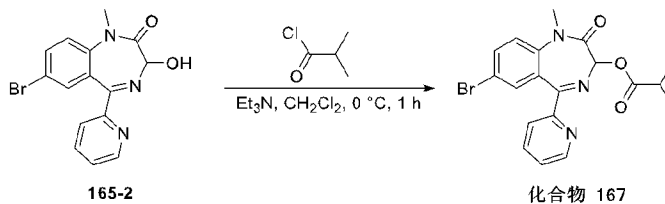
#### 实施例 81 化合物 **166** 的制备



0 °C 下, 将氯甲酸异丙酯 (52.3 mg, 0.427 mmol) 滴加到 **165-2** (80 mg, 0.231 mmol) 和 DIEA (94.1 mg, 0.728 mmol) 的二氯甲烷 (2 mL) 溶液中, 自然升温至室温, 搅拌 12 小时。经 TLC 监测反应完全后, 向反应体系中加入冰水 (10 mL), 用二氯甲烷 (3×10 mL) 萃取。有机相经饱和食盐水洗涤, 无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 抽滤, 减压浓缩得到粗产品。粗产品经硅胶柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 1/20 ~ 1/1), TLC (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 1/1) 监测, 收集  $R_f = 0.3 \sim 0.4$  部分, 得到淡黄色固体化合物 **166** (21.4 mg, 收率 21.4%)。ESI[M + H]<sup>+</sup> = 432.1。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.51 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 8.05 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.84 - 7.79 (m, 2H), 7.54 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.41 - 7.30 (m, 1H), 7.17 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 5.11 - 5.05 (m, 1H), 2.80 (s, 3H), 1.36 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 1.32 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H)。

#### 实施例 82 化合物 **167** 的制备

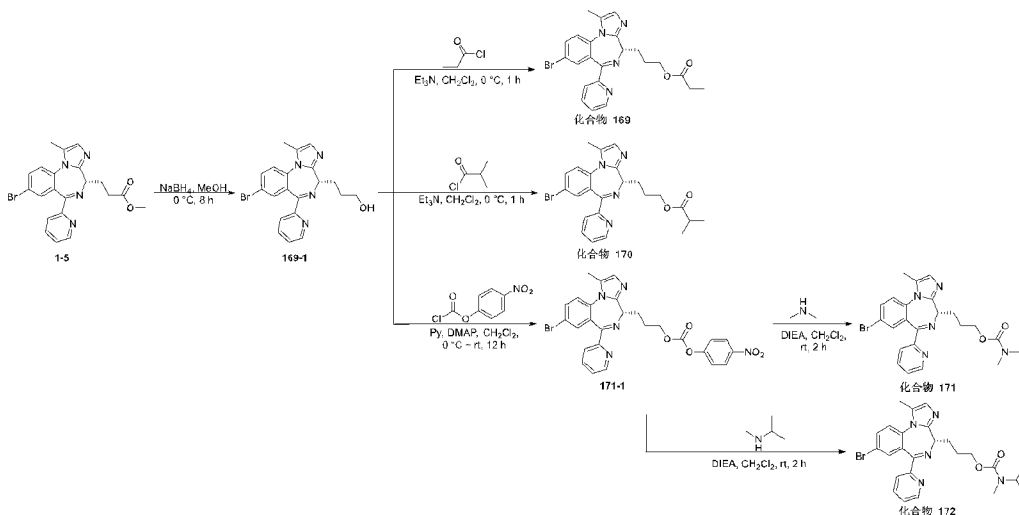


0 °C 下, 将异丁酰氯 (32.3 mg, 0.303 mmol) 滴加到 **165-2** (70 mg, 0.202 mmol) 和三乙胺 (41 mg, 0.405 mmol) 的二氯甲烷 (2 mL) 溶液中, 搅拌 1 小时。经 TLC 监测反应完全后, 向反应体系中加入冰水 (10 mL), 用二氯甲烷 (3×10 mL) 萃取。有机相经饱和食盐水洗涤, 无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 抽滤, 减压浓缩得到粗产

品。粗产品经硅胶柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 1/20 ~ 1/1), TLC (乙酸乙酯/石油醚(v/v) = 1/1) 监测, 收集 Rf = 0.3 ~ 0.4 部分, 得到白色固体化合物 **167** (42.7 mg, 收率 50.7%)。ESI[M + H]<sup>+</sup> = 416.1。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.49 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 8.01 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.85 – 7.76 (m, 2H), 7.55 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.38 – 7.31 (m, 1H), 7.16 – 7.08 (m, 2H), 3.58 – 3.51 (m, 1H), 2.83 (s, 3H), 1.26 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.16 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H)。

### 实施例 83 化合物 169~172 的制备



#### 1、化合物 169-1 的制备

0 °C下, 将硼氢化钠 (1.3 g, 34.4 mmol)分批加入到 **1-5** (1.0 g, 2.28 mmol)的甲醇 (15 mL)溶液中, 搅拌 8 小时。经 TLC 监测反应完全后, 向反应体系中加入冰水 (30 mL), 用乙酸乙酯 (3×30 mL)萃取。有机相经饱和食盐水洗涤, 无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 抽滤, 减压浓缩得到粗产品。粗产品经硅胶柱层析纯化 (甲醇/二氯甲烷 (v/v) = 1/100 ~ 1/10), TLC (甲醇/二氯甲烷 (v/v) = 1/10)监测, 收集 Rf = 0.3 ~ 0.4 部分, 得到白色固体化合物 **169-1** (266 mg, 收率 28.4%)。ESI[M + H]<sup>+</sup> = 411.1。

#### 2、目标化合物 169 的制备

0 °C下, 将丙酰氯 (20.2 mg, 0.218 mmol)滴加到 **169-1** (60 mg, 0.146 mmol)和三乙胺 (30 mg, 0.296 mmol)二氯甲烷 (2 mL)溶液中, 搅拌 1 小时。经 TLC 监测反应完全后, 向反应体系中加入冰水 (10 mL), 用二氯甲烷 (3×10 mL)萃取。有机相经饱和食盐水洗涤, 无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 抽滤, 减压浓缩得到粗产品。粗产品经硅胶柱层析纯化 (甲醇/二氯甲烷 (v/v) = 1/100 ~ 1/20), TLC (甲醇/二氯甲烷 (v/v) = 1/10) 监测, 收集 Rf = 0.4 ~ 0.5 部分, 得到白色固体化合物 **169** (29.6 mg, 收率 43.4%)。ESI[M + H]<sup>+</sup> = 467.1。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.54 (ddd, *J* = 4.8, 1.7, 0.9 Hz, 1H), 8.08 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.94 (td, *J* = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.88 (dd, *J* = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.49 (ddd, *J* = 7.5, 4.8, 1.2 Hz, 1H), 6.80 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 4.19 – 4.09 (m, 2H), 4.02 (dd, *J* = 8.2, 6.0 Hz, 1H), 2.42 – 2.32 (m, 2H), 2.31 – 2.24 (m, 5H), 2.03 – 1.90 (m, 1H), 1.88 – 1.80 (m, 1H), 1.00 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H)。

#### 3、化合物 170 的制备

目标化合物 **170** 的制备方法类同于实施例 83 中的化合物 **169**, 使用化合物 **169-1** 与异丁酰氯为原料制备得到。

化合物 **170**: 37.3 mg, ESI[M+H]<sup>+</sup> = 481.1。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.57 – 8.51 (m, 1H), 8.08 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1H), 7.94 (td,  $J$  = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.87 (dd,  $J$  = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 7.65 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 1H), 7.61 (d,  $J$  = 2.3 Hz, 1H), 7.49 (ddd,  $J$  = 7.5, 4.8, 1.2 Hz, 1H), 6.80 (d,  $J$  = 1.1 Hz, 1H), 4.13 (t,  $J$  = 6.5 Hz, 2H), 4.02 (dd,  $J$  = 8.0, 6.1 Hz, 1H), 2.48 – 2.43 (m, 1H), 2.42 – 2.31 (m, 2H), 2.29 (d,  $J$  = 0.8 Hz, 3H), 1.94 – 1.91 (m, 1H), 1.89 – 1.80 (m, 1H), 1.06 (d,  $J$  = 1.2 Hz, 3H), 1.04 (d,  $J$  = 1.2 Hz, 3H).

#### 4、化合物 171-1 的制备

0 °C下, 将对硝基苯基氯甲酸酯 (215 mg, 1.07 mmol)加入到 **169-1** (146 mg, 0.355 mmol), 吡啶 (55 mg, 0.695 mmol)和 DMAP (87 mg, 0.712 mmol)的二氯甲烷 (5 mL)溶液中, 自然升温至室温, 搅拌 12 小时。经 TLC 监测反应完全后, 向反应体系中加入冰水 (10 mL), 用二氯甲烷 (3×10 mL)萃取。有机相经饱和食盐水洗涤, 无水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 抽滤, 减压浓缩得到粗产品。粗产品经硅胶柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 1/20 ~ 1/1), TLC (乙酸乙酯/石油醚(v/v) = 1/1)监测, 收集  $R_f$  = 0.3 ~ 0.4 部分, 得到白色固体化合物 **171-1** (120 mg, 收率 58.6%)。ESI[M + H] $^+$  = 576.1。

#### 5、目标化合物 171 的制备

将 **171-1** (60 mg, 0.104 mmol)和 DIEA (13 mg, 0.101 mmol)溶于二氯甲烷 (2 mL)中, 加入二甲胺 (0.1 mL, 2 mol/L in THF, 0.2 mmol), 室温搅拌 2 小时。经 TLC 监测反应完全后, 向反应体系中加入冰水 (10 mL), 用二氯甲烷 (3×10 mL)萃取。有机相经饱和食盐水洗涤, 无水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 抽滤, 减压浓缩得到粗产品。粗产品经硅胶柱层析纯化 (甲醇/二氯甲烷 (v/v) = 1/100 ~ 1/10), TLC (甲醇/二氯甲烷 (v/v) = 1/10)监测, 收集  $R_f$  = 0.3 ~ 0.4 部分, 得到白色固体化合物 **171** (13.7 mg, 收率 27.3%)。ESI[M + H] $^+$  = 482.1。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.54 (d,  $J$  = 4.0 Hz, 1H), 8.08 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.94 (td,  $J$  = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.87 (dd,  $J$  = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 7.65 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 1H), 7.60 (d,  $J$  = 2.3 Hz, 1H), 7.49 (dd,  $J$  = 6.4, 4.8 Hz, 1H), 6.80 (d,  $J$  = 1.0 Hz, 1H), 4.10 – 4.07 (m, 2H), 4.04 – 3.98 (m, 1H), 2.78 (s, 6H), 2.41 – 2.32 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.98 – 1.79 (m, 2H)。

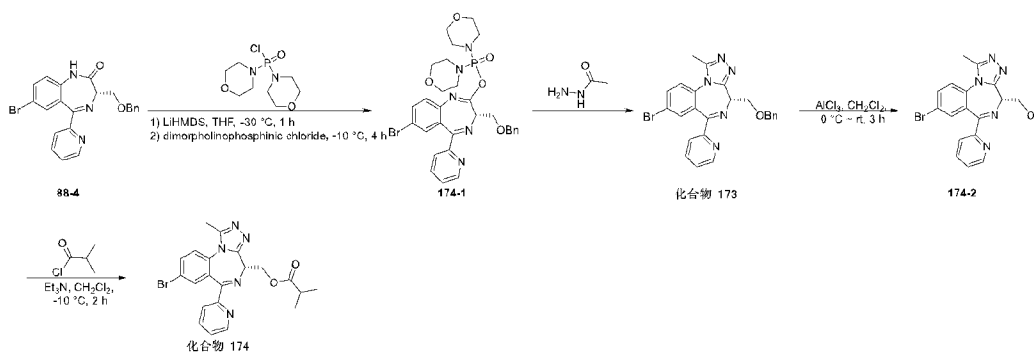
#### 6、目标化合物 172 的制备

目标化合物 **172** 的制备方法类同于实施例 83 的化合物 **171**, 使用化合物 **171-1** 与 *N*-异丙基甲胺为原料制备得到。

化合物 **172**: 22.9 mg, ESI[M+H] $^+$  = 510.2。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.54 (d,  $J$  = 4.0 Hz, 1H), 8.08 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1H), 7.94 (td,  $J$  = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.88 (dd,  $J$  = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 7.65 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 1H), 7.61 (d,  $J$  = 2.3 Hz, 1H), 7.49 (ddd,  $J$  = 7.5, 4.8, 1.1 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 4.22 (s, 1H), 4.10 – 4.08 (m, 2H), 4.05 – 3.98 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.40 – 2.33 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.99 – 1.89 (m, 1H), 1.85 – 1.81 (m, 1H), 1.03 (d,  $J$  = 6.7 Hz, 6H)。

#### 实施例 84 化合物 173 和 174 的制备



### 1、化合物 174-1 的制备

-30 °C下，将双(三甲基硅基)氨基锂 (8.3 mL, 1 mol/L, 8.3 mmol)缓慢滴加到 **88-4** (3.0 g, 6.88 mmol)的四氢呋喃 (30 mL)中，搅拌 1 小时。分批加入二吗啉基次膦酰氯 (4.14 g, 16.3 mmol)，加完后于-10 °C搅拌 4 小时。经 TLC 监测反应完全后，向反应体系中加入冰水 (40 mL)，用乙酸乙酯 (3×40 mL)萃取。有机相经饱和食盐水洗涤，无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥，抽滤，减压浓缩得到粗产品。粗产品未经纯化直接用于下一步反应。

### 2、目标化合物 173 的制备

将上步的粗品化合物溶于二氧六环 (30 mL)中，加入乙酰肼 (2.7 g, 36.4 mmol)，室温搅拌 2 小时后，升温至 100 °C，继续搅拌 5 小时。将反应液倾入冰水 (40 mL)中，用乙酸乙酯 (3×40 mL)萃取。有机相经饱和食盐水洗涤，无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥，抽滤，减压浓缩得到粗产品。粗产品经硅胶柱层析纯化 (甲醇/二氯甲烷 (v/v) = 1/100 ~ 1/10)，TLC (甲醇/二氯甲烷 (v/v) = 1/10)监测，收集 Rf = 0.3 ~ 0.4 部分，得到淡黄色固体化合物 **173** (1.395 g，两步收率 42.8%)。ESI[M + H]<sup>+</sup> = 474.1。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.56 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 8.10 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.00 – 7.96 (m, 2H), 7.79 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.57 – 7.48 (m, 1H), 7.45 – 7.35 (m, 4H), 7.32 – 7.29 (m, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.52 – 4.43 (m, 2H), 4.41 – 4.36 (m, 1H), 2.55 (s, 3H)。

### 3、化合物 174-2 的制备

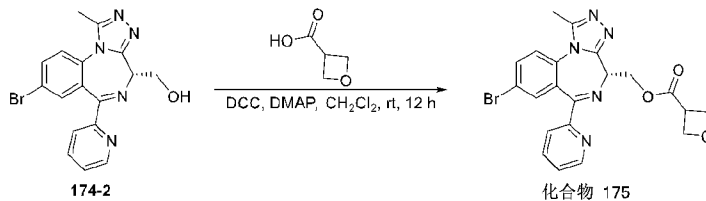
0 °C下，将三氯化铝 (3.79 g, 28.4 mmol)缓慢加入到 **173** (1.345 g, 2.84 mmol)的二氯甲烷 (30 mL)溶液中，自然升温至室温，搅拌 3 小时。经 TLC 监测反应完全后，将反应液倒入冰水 (50 mL)中，抽滤，滤液用二氯甲烷 (3×60 mL)萃取。有机相经 5%碳酸氢钠水溶液洗涤，饱和食盐水洗涤，无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥，抽滤，减压浓缩得到粗产品。粗产品经硅胶柱层析纯化 (甲醇/二氯甲烷 (v/v) = 1/100 ~ 1/10)，TLC (甲醇/二氯甲烷 (v/v) = 1/10)监测，收集 Rf = 0.3 ~ 0.4 部分，得到白色固体化合物 **174-2** (650 mg，收率 59.7%)。ESI[M + H]<sup>+</sup> = 384.1。

### 4、目标化合物 174 的制备

-10 °C下，将异丁酰氯 (22.1 mg, 0.207 mmol)滴加到 **174-2** (80 mg, 0.208 mmol)和三乙胺 (52.7 mg, 0.521 mmol)二氯甲烷 (3 mL)溶液中，搅拌 2 小时。经 TLC 监测反应完全后，向反应体系中加入冰水 (10 mL)，用二氯甲烷 (3×10 mL)萃取。有机相经饱和食盐水洗涤，无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥，抽滤，减压浓缩得到粗产品。粗产品经硅胶柱层析纯化 (甲醇/二氯甲烷 (v/v) = 1/100 ~ 1/20)，TLC (甲醇/二氯甲烷 (v/v) = 1/10)监测，收集 Rf = 0.4 ~ 0.5 部分，得到白色固体化合物 **174** (46.8 mg，收率 49.5%)。ESI[M + H]<sup>+</sup> = 454.1。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.57 (d,  $J$  = 4.5 Hz, 1H), 8.07 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1H), 8.02 – 7.94 (m, 2H), 7.82 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 1H), 7.71 (d,  $J$  = 2.2 Hz, 1H), 7.54 (dd,  $J$  = 6.5, 4.9 Hz, 1H), 4.98 (dd,  $J$  = 11.0, 7.7 Hz, 1H), 4.90 (dd,  $J$  = 11.0, 5.6 Hz, 1H), 4.63 (dd,  $J$  = 7.5, 5.7 Hz, 1H), 2.63 – 2.58 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 1.15 – 1.12 (m, 6H).

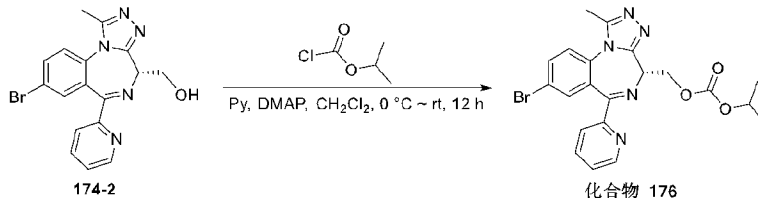
#### 实施例 85 化合物 175 的制备



将 3-氧杂环丁烷羧酸 (39.9 mg, 0.391 mmol), DCC (80.7 mg, 0.391 mmol) 和 DMAP (95.6 mg, 0.783 mmol) 溶于二氯甲烷 (2 mL) 中, 室温搅拌 15 分钟。向反应体系中加入 **174-2** (100 mg, 0.260 mmol), 室温下继续搅拌 12 小时。经 TLC 监测反应完全后, 向反应体系中加入甲基叔丁基醚 (2 mL), 搅拌 5 分钟, 过滤, 滤液减压浓缩得到粗产品。粗产品经硅胶柱层析纯化 (甲醇/二氯甲烷 (v/v) = 1/100 ~ 1/10), TLC (甲醇/二氯甲烷 (v/v) = 1/10) 监测, 收集  $R_f$  = 0.3 ~ 0.4 部分, 得到白色固体化合物 **175** (36.5 mg, 收率 29.9%)。ESI[M + H] $^+$  = 468.1。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.57 (d,  $J$  = 4.1 Hz, 1H), 8.08 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1H), 8.02 – 7.94 (m, 2H), 7.82 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 1H), 7.71 (d,  $J$  = 2.3 Hz, 1H), 7.57 – 7.50 (m, 1H), 5.09 – 4.99 (m, 2H), 4.76 – 4.72 (m, 2H), 4.71 – 4.66 (m, 3H), 4.01 – 3.94 (m, 1H), 2.57 (s, 3H)。

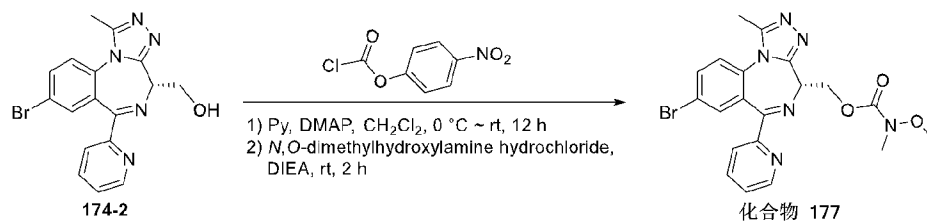
#### 实施例 86 化合物 176 的制备



0 °C 下, 将氯甲酸异丙酯 (95.6 mg, 0.780 mmol) 滴加到 **174-2** (100 mg, 0.260 mmol), 吡啶 (60.3 mg, 0.762 mmol) 和 DMAP (31.9 mg, 0.261 mmol) 二氯甲烷 (2 mL) 溶液中, 自然升温至室温, 搅拌 12 小时。经 TLC 监测反应完全后, 向反应体系中加入冰水 (10 mL), 用二氯甲烷 (3 × 10 mL) 萃取。有机相经饱和食盐水洗涤, 无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 抽滤, 减压浓缩得到粗产品。粗产品经硅胶柱层析纯化 (甲醇/二氯甲烷 (v/v) = 1/100 ~ 1/20), TLC (甲醇/二氯甲烷 (v/v) = 1/20) 监测, 收集  $R_f$  = 0.3 ~ 0.4 部分, 得到白色固体化合物 **176** (45.4 mg, 收率 37.1%)。ESI[M + H] $^+$  = 470.1。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.58 (d,  $J$  = 4.8 Hz, 1H), 8.08 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1H), 8.02 – 7.95 (m, 2H), 7.82 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 1H), 7.72 (d,  $J$  = 2.3 Hz, 1H), 7.58 – 7.50 (m, 1H), 5.05 – 4.95 (m, 2H), 4.89 – 4.79 (m, 1H), 4.67 (t,  $J$  = 6.5 Hz, 1H), 2.57 (s, 3H), 1.29 – 1.25 (m, 6H)。

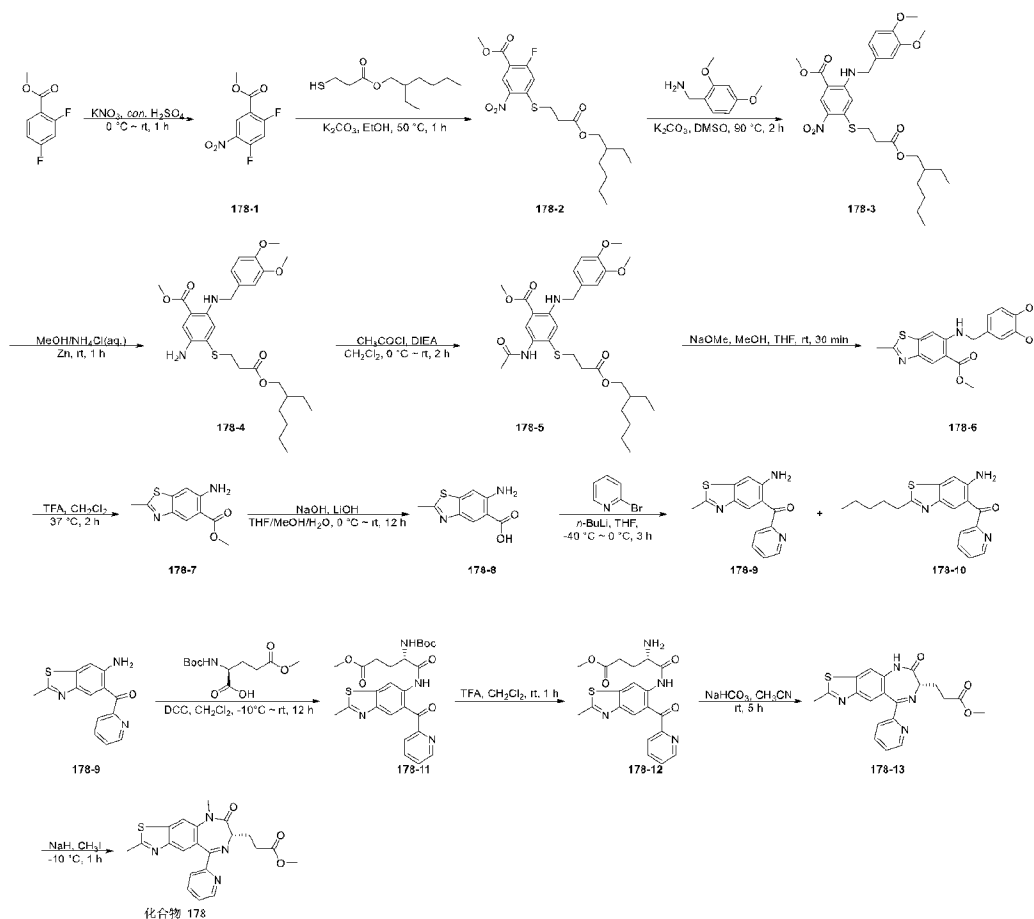
#### 实施例 87 化合物 177 的制备



0 °C下, 将对硝基苯基氯甲酸酯 (158 mg, 0.784 mmol) 加入到 **174-2** (100 mg, 0.260 mmol), 吡啶 (60.3 mg, 0.762 mmol) 和 DMAP (63.7 mg, 0.521 mmol) 二氯甲烷 (5 mL) 溶液中, 自然升温至室温, 搅拌 12 小时。经 TLC 监测反应完全后, 向反应体系中加入二甲胺盐酸盐 (153 mg, 1.57 mmol) 和 DIEA (202 mg, 1.56 mmol), 室温下继续搅拌 2 小时。经 TLC 监测反应完全后, 向反应体系中加入冰水 (10 mL), 用二氯甲烷 (3×10 mL) 萃取。有机相经饱和食盐水洗涤, 无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 抽滤, 减压浓缩得到粗产品。粗产品经硅胶柱层析纯化 (甲醇/二氯甲烷 (v/v) = 1/100 ~ 1/20), TLC (甲醇/二氯甲烷 (v/v) = 1/10) 监测, 收集 Rf = 0.3 ~ 0.4 部分, 得到白色固体化合物 **177** (66.3 mg, 收率 54.1%)。ESI[M + H]<sup>+</sup> = 471.2。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.58 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 8.08 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.02 – 7.96 (m, 2H), 7.83 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.54 (dd, *J* = 6.4, 4.9 Hz, 1H), 5.04 – 4.93 (m, 2H), 4.66 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.12 (s, 3H), 2.57 (s, 3H)。

#### 实施例 88 化合物 178 的制备



#### 1、化合物 178-1 的制备

将硝酸钾 (15.3 g, 151.3 mmol) 溶于浓硫酸 (50 mL) 中, 0 °C 下滴加至 2,4-二氟苯甲酸甲酯 (20.0 g,

116.2 mmol)的浓硫酸 (200 mL)溶液中, 控温不超过 10 °C。加完后自然升温至室温, 搅拌 1 小时。经 TLC 监测反应完全后, 将反应液倒入冰中, 抽滤。滤饼用水洗三次, 经真空干燥得到化合物 **178-1** (24.5 g, 收率 97.1%)。ESI[M + H]<sup>+</sup> = 218.1。

#### 2、化合物 **178-2** 的制备

将 **178-1** (24.5 g, 112.8 mmol)溶于乙醇 (250 mL)中, 加入碳酸钾 (43.6 g, 315.5 mmol), 3-巯基丙酸-2-乙酯 (24.6 g, 112.8 mmol), 50 °C下搅拌 1 小时。经 TLC 监测反应完全后, 将反应液减压浓缩。残留物经硅胶柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚(v/v) = 1/50 ~ 1/10), TLC (乙酸乙酯/石油醚(v/v) = 1/5)监测, 收集 Rf = 0.3 ~ 0.4 部分, 得到白色固体化合物 **178-2** (41.9 g, 收率 89.4%)。ESI[M + H]<sup>+</sup> = 416.1。

#### 3、化合物 **178-3** 的制备

将 **178-2** (41.0 g, 98.7 mmol)溶于 DMSO (400 mL)中, 加入碳酸钾 (20.5 g, 148.3 mmol), 2,4-二甲氧基苯甲胺 (16.5 g, 98.7 mmol), 90 °C下搅拌 2 小时。经 TLC 监测反应完全后, 将反应液倒入冰水中, 用乙酸乙酯 (3×200 mL)萃取。有机相经饱和食盐水洗涤, 无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 抽滤, 减压浓缩后, 得到粗产品。粗产品经硅胶柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚(v/v) = 1/50 ~ 1/10), TLC (乙酸乙酯/石油醚(v/v) = 1/5)监测, 收集 Rf = 0.3 ~ 0.4 部分, 得到化合物 **178-3** (44.6 g, 收率 80.3%)。ESI[M + H]<sup>+</sup> = 563.3。

#### 4、化合物 **178-4** 的制备

将锌粉 (13.0 g, 198.8 mmol)分批加入到 **178-3** (37.6 g, 66.8 mmol)的甲醇/饱和氯化铵水溶液 (500 mL, v/v = 4/1)的混合溶剂中, 室温下搅拌 1 小时。经 TLC 监测反应完全后, 将反应体系过滤, 滤液减压浓缩。残液溶于乙酸乙酯 (300 mL), 经饱和食盐水洗涤, 无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 抽滤, 减压浓缩后, 得到粗产品。粗产品经硅胶柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚(v/v) = 1/100 ~ 1/10), TLC (乙酸乙酯/石油醚(v/v) = 1/3)监测, 收集 Rf = 0.2 ~ 0.3 部分, 得到化合物 **178-4** (26.3 g, 收率 73.9%)。ESI[M + H]<sup>+</sup> = 533.2。

#### 5、化合物 **178-5** 的制备

0 °C下, 将乙酰氯 (1.7 g, 21.7 mmol)滴加到 **178-4** (14.4 g, 27.0 mmol)和 DIEA (6.98 g, 54.0 mmol)的二氯甲烷 (150 mL)溶液中, 自然升温至室温, 搅拌 2 小时。经 TLC 监测反应完全后, 向反应体系中加入冰水 (100 mL), 用二氯甲烷 (3×100 mL)萃取。有机相经饱和食盐水洗涤, 无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 抽滤, 减压浓缩后, 得到粗产品。粗产品经硅胶柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚(v/v) = 1/10 ~ 1/1), TLC (乙酸乙酯/石油醚(v/v) = 1/1)监测, 收集 Rf = 0.3 ~ 0.4 部分, 得到化合物 **178-5** (4.2 g, 收率 27.0%)。ESI[M + H]<sup>+</sup> = 575.3。

#### 6、化合物 **178-6** 的制备

室温下, 将 **178-5** (4.2 g, 7.31 mmol)溶于四氢呋喃 (42 mL)中, 滴加甲醇钠 (1.18 g, 21.8 mmol)的甲醇 (20 mL)溶液, 滴完后搅拌 30 分钟。经 TLC 监测反应完全后, 将反应液减压浓缩。粗品未经纯化直接用于下一步反应。ESI[M + H]<sup>+</sup> = 373.1。

#### 7、化合物 **178-7** 的制备

将上步的粗品化合物溶于二氯甲烷 (30 mL)中, 加入三氟乙酸 (10 mL), 37 °C下搅拌 2 小时。经 TLC 监测反应完全后, 将反应液减压浓缩。残留物溶于水中, 用饱和碳酸氢钠水溶液调节体系的 pH 为 8 ~ 9, 然后用 EtOAc (3×30 mL)萃取。有机相经饱和食盐水洗涤, 无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 抽滤, 减压浓缩后, 得到粗产品。粗产品经过柱层析纯化 (甲醇/二氯甲烷 (v/v) = 1/100 ~ 1/30), TLC (甲醇/二氯甲烷 (v/v) = 1/30)监测, 收集 Rf = 0.4 ~ 0.5 部分, 得到化合物 **178-7** (1.6 g, 两步收率 98.5%)。ESI[M + H]<sup>+</sup> = 223.1。

#### 8、化合物 178-8 的制备

0 °C下,将 LiOH·H<sub>2</sub>O (360 mg, 8.58 mmol)和 NaOH (378 mg, 9.45 mmol)依次加入到 178-7 (1.6 g, 7.20 mmol)的 THF/MeOH/H<sub>2</sub>O (20 mL, v/v/v = 1/1/1)混合溶液中,缓慢升温至室温,搅拌 12 小时。经 TLC 监测反应完全后,在冰浴下用 1 mol/L 的盐酸调制体系的 pH 为 6~7,然后用乙酸乙酯 (3×30 mL)萃取。有机相经饱和食盐水洗涤,无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥,抽滤,减压浓缩后,得到粗产品。粗产品经硅胶柱层析纯化 (甲醇/二氯甲烷(v/v) = 1/100~1/10), TLC (甲醇/二氯甲烷 (v/v) = 1/10)监测,收集 R<sub>f</sub> = 0.3~0.4 部分,得到白色固体化合物 178-8 (1.3 g, 收率 86.7%)。ESI[M + H]<sup>+</sup> = 209.1。

#### 9、化合物 178-9 和 178-10 的制备

-40 °C下,将 2-溴吡啶 (347.6 mg, 2.2 mmol)滴加到正丁基锂 (0.8 mL, 2.5 mol/L in hexane, 2.0 mmol)的四氢呋喃 (3 mL)溶液中,滴完后搅拌 30 分钟。将 178-8 (111 mg, 0.533 mmol)的四氢呋喃 (2 mL)溶液滴加至反应体系,自然升温至 0 °C,搅拌 3 小时。经 TLC 监测反应完全后,将反应液倒入冰水中,用乙酸乙酯 (3×20 mL)萃取。有机相经饱和食盐水洗涤,无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥,抽滤,减压浓缩得到粗产品。粗产品经硅胶柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚(v/v) = 1/50~1/1), TLC (乙酸乙酯/石油醚(v/v) = 1/1)监测,收集 R<sub>f</sub> = 0.3~0.5 部分,得到化合物 178-9 (10 mg, 收率 6.97%)和化合物 178-10 (31.7 mg, 收率 18.3%)。178-9: ESI[M + H]<sup>+</sup> = 270.1。178-10: ESI[M + H]<sup>+</sup> = 326.1。

#### 10、化合物 178-11 的制备

将 178-9 (10 mg, 0.037 mmol)和 Boc-L-谷氨酸-5-甲酯 (12.6 mg, 0.048 mmol)溶于二氯甲烷 (2 mL)中,-10 °C下滴加 DCC (17.6 mg, 0.085 mmol)的二氯甲烷 (1 mL)溶液。滴完后自然升温至室温,搅拌 12 小时。经 TLC 监测反应完全后,向反应体系中加入甲基叔丁基醚 (3 mL),搅拌 5 分钟。将反应体系过滤,滤液减压浓缩得到粗产品。粗产品经制备 TLC 纯化 (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 1/1)并收集 R<sub>f</sub> = 0.2~0.3 部分得到化合物 178-11 (16.2 mg, 收率 85.1%)。ESI[M + H]<sup>+</sup> = 513.2。

#### 11、化合物 178-12 的制备

将三氟乙酸 (1 mL)加入到 178-11 (16.2 mg, 0.032 mmol)的二氯甲烷 (2 mL)溶液中,室温搅拌 1 小时。经 TLC 监测反应完全后,将反应液减压浓缩。粗品未经纯化直接用于下一步反应。ESI[M + H]<sup>+</sup> = 413.1。

#### 12、化合物 178-13 的制备

将上步的粗品化合物溶于乙腈 (2 mL)中,加入碳酸氢钠 (80 mg, 0.952 mmol),室温搅拌 5 小时。经 TLC 监测反应完全后,将反应液过滤。滤液减压浓缩得到粗产品。粗产品经制备 TLC 纯化 (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 4/1)并收集 R<sub>f</sub> = 0.2~0.3 部分得到化合物 178-13 (12.0 mg, 两步收率 96.3%)。ESI[M + H]<sup>+</sup> = 395.1。

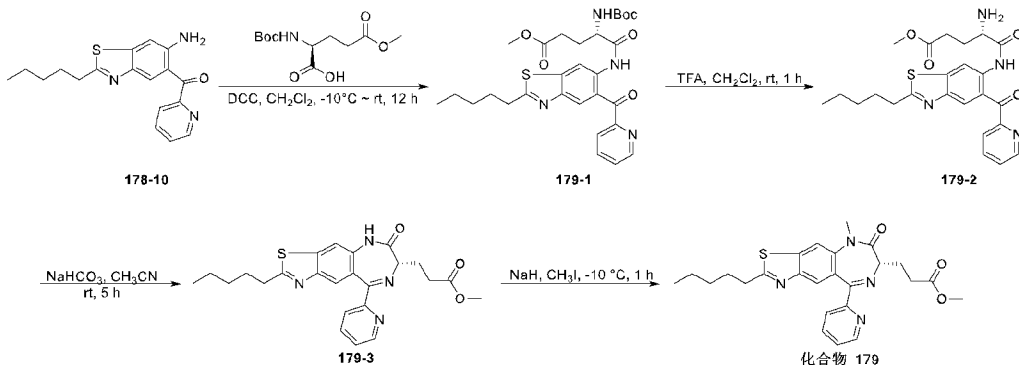
#### 13、目标化合物 178 的制备

-10 °C下,将 NaH (1.34 mg, 60%, 0.033 mmol)加入到 178-13 (12.0 mg, 0.03 mmol)的干燥 DMF (2 mL)溶液中,搅拌 30 分钟。向反应体系中加入碘甲烷 (4.76 mg, 0.033 mmol), -10 °C下继续搅拌 1 小时。经 TLC 监测反应完全后,将反应液倒入冰水 (5 mL)中,用乙酸乙酯 (3×10 mL)萃取。有机相经饱和食盐水洗涤,无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥,抽滤,减压浓缩得到粗产品。粗产品经制备 TLC 纯化 (甲醇/二氯甲烷 (v/v) = 1/10)并收集 R<sub>f</sub> = 0.4~0.5 部分得到目标化合物 178 (7.2 mg, 收率 57.9%)。ESI[M + H]<sup>+</sup> = 409.1。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.55 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.14 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.01 –

7.95 (m, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.52 (ddd,  $J = 7.5, 4.8, 1.1$  Hz, 1H), 3.75 (dd,  $J = 7.8, 5.6$  Hz, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 2.81 (s, 3H), 2.52 – 2.42 (m, 2H), 2.41 – 2.30 (m, 1H), 2.29 – 2.22 (m, 1H).

#### 实施例 89 化合物 179 的制备



##### 1、化合物 179-1 的制备

将 **178-10** (31.7 mg, 0.097 mmol) 和 Boc-L-谷氨酸-5-甲酯 (33.0 mg, 0.126 mmol) 溶于二氯甲烷 (2 mL) 中,  $-10^{\circ}\text{C}$  下滴加 DCC (26.0 mg, 0.126 mmol) 的二氯甲烷 (1 mL) 溶液。滴完后自然升温至室温, 搅拌 12 小时。经 TLC 监测反应完全后, 向反应体系中加入甲基叔丁基醚 (3 mL), 搅拌 5 分钟。将反应体系过滤, 滤液减压浓缩得到粗产品。粗产品经制备 TLC 纯化 (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 1/1) 并收集  $R_f = 0.2 \sim 0.3$  部分得到化合物 **179-1** (51.1 mg, 收率 92.2%)。ESI[M + H]<sup>+</sup> = 569.2。

##### 2、化合物 179-2 的制备

将三氟乙酸 (1 mL) 加入到 **179-1** (51.1 mg, 0.09 mmol) 的二氯甲烷 (2 mL) 溶液中, 室温搅拌 1 小时。经 TLC 监测反应完全后, 将反应液减压浓缩。粗品未经纯化直接用于下一步反应。ESI[M + H]<sup>+</sup> = 469.2。

##### 3、化合物 179-3 的制备

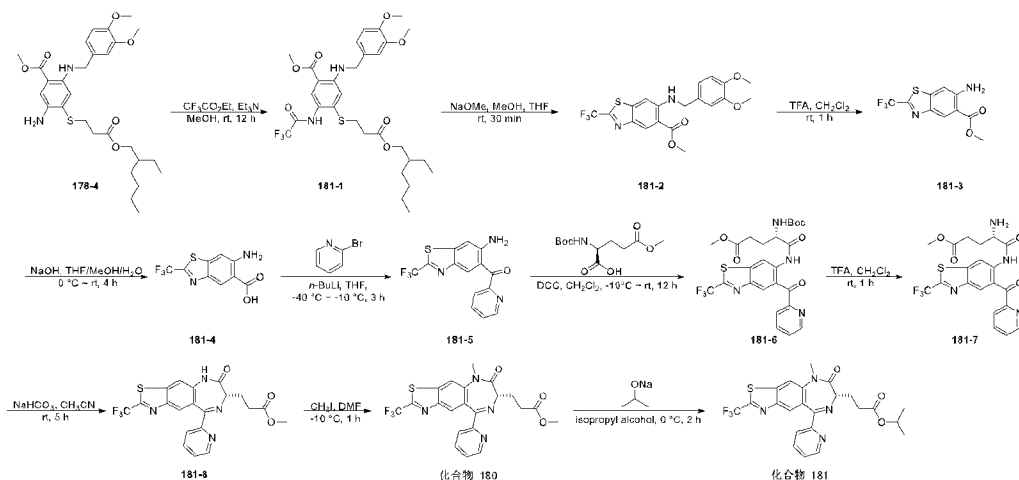
将上步的粗品化合物溶于乙腈 (2 mL) 中, 加入碳酸氢钠 (226 mg, 2.69 mmol), 室温搅拌 5 小时。经 TLC 监测反应完全后, 将反应液过滤。滤液减压浓缩得到粗产品。粗产品经制备 TLC 纯化 (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 5/1) 并收集  $R_f = 0.2 \sim 0.3$  部分得到化合物 **179-3** (34.9 mg, 两步收率 86.2%)。ESI[M + H]<sup>+</sup> = 451.2。

##### 4、目标化合物 179 的制备

$-10^{\circ}\text{C}$  下, 将 NaH (3.7 mg, 60%, 0.092 mmol) 加入到 **179-3** (34.9 mg, 0.077 mmol) 的干燥 DMF (2 mL) 溶液中, 搅拌 30 分钟。向反应体系中加入碘甲烷 (13.2 mg, 0.093 mmol),  $-10^{\circ}\text{C}$  下继续搅拌 1 小时。经 TLC 监测反应完全后, 将反应液倒入冰水 (5 mL) 中, 用乙酸乙酯 (3×10 mL) 萃取。有机相经饱和食盐水洗涤, 无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 抽滤, 减压浓缩得到粗产品。粗产品经制备 TLC 纯化 (甲醇/二氯甲烷 (v/v) = 1/10) 并收集  $R_f = 0.4 \sim 0.5$  部分得到目标化合物 **179** (16.4 mg, 收率 45.6%)。ESI[M + H]<sup>+</sup> = 465.2。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  8.55 (d,  $J = 4.2$  Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.14 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 8.02 – 7.94 (m, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.56 – 7.49 (m, 1H), 3.80 – 3.73 (m, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 3.11 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 2.52 – 2.41 (m, 2H), 2.36 – 2.34 (m, 1H), 2.30 – 2.19 (m, 1H), 1.87 – 1.75 (m, 2H), 1.38 – 1.32 (m, 4H), 0.87 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H)。

#### 实施例 90 化合物 180 和 181 的制备



### 1、化合物 181-1 的制备

将 **178-4** (11.9 g, 22.3 mmol) 溶于甲醇 (120 mL) 中, 加入三氟乙酸乙酯 (9.53 g, 67.1 mmol) 和三乙胺 (2.26 g, 22.3 mmol), 室温搅拌 12 小时。经 TLC 监测反应完全后, 将反应液减压浓缩。粗产品经硅胶柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚(v/v) = 1/100 ~ 1/3), TLC (乙酸乙酯/石油醚(v/v) = 1/3) 监测, 收集 Rf = 0.4 ~ 0.5 部分, 得到化合物 **181-1** (6.2 g, 收率 44.1%)。ESI[M + H]<sup>+</sup> = 629.2。

### 2、化合物 181-2 的制备

室温下, 将 **181-1** (6.2 g, 9.86 mmol) 溶于四氢呋喃 (62 mL) 中, 滴加甲醇钠 (1.75 g, 32.4 mmol) 的甲醇 (20 mL) 溶液, 滴完后搅拌 30 分钟。经 TLC 监测反应完全后, 将反应液减压浓缩。粗品未经纯化直接用于下一步反应。ESI[M + H]<sup>+</sup> = 427.1。

### 3、化合物 181-3 的制备

将上步的粗品化合物溶于二氯甲烷 (40 mL) 中, 加入三氟乙酸 (20 mL), 室温下搅拌 1 小时。经 TLC 监测反应完全后, 将反应液减压浓缩。残留物溶于水, 用饱和碳酸氢钠水溶液调节体系的 pH 为 8 ~ 9, 然后用 EtOAc (3 × 50 mL) 萃取。有机相经饱和食盐水洗涤, 无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 抽滤, 减压浓缩后, 得到粗产品。粗产品经硅胶柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚(v/v) = 1/50 ~ 1/2), TLC (乙酸乙酯/石油醚(v/v) = 1/2) 监测, 收集 Rf = 0.2 ~ 0.3 部分, 得到化合物 **181-3** (1.224 g, 两步收率 44.9%)。ESI[M + H]<sup>+</sup> = 277.0。

### 4、化合物 181-4 的制备

0 °C 下, 将 NaOH (348 mg, 8.69 mmol) 加入到 **181-3** (1.2 g, 4.34 mmol) 的 THF/MeOH/H<sub>2</sub>O (12 mL, v/v/v = 1/1/1) 混合溶液中, 缓慢升温至室温, 搅拌 4 小时。经 TLC 监测反应完全后, 在冰浴下用 1 mol/L 的盐酸调节体系的 pH 为 6 ~ 7, 然后用乙酸乙酯 (3 × 30 mL) 萃取。有机相经饱和食盐水洗涤, 无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 抽滤, 减压浓缩后, 得到粗产品。粗产品经硅胶柱层析纯化 (甲醇/二氯甲烷(v/v) = 1/100 ~ 1/10), TLC (甲醇/二氯甲烷 (v/v) = 1/10) 监测, 收集 Rf = 0.3 ~ 0.4 部分, 得到化合物 **181-4** (1.05 g, 收率 92.2%)。ESI[M + H]<sup>+</sup> = 263.0。

### 5、化合物 181-5 的制备

-40 °C 下, 将 2-溴吡啶 (2.222 g, 14.1 mmol) 滴加到正丁基锂 (5.11 mL, 2.5 mol/L in hexane, 12.8 mmol) 的四氢呋喃 (10 mL) 溶液中, 滴完后搅拌 30 分钟。将 **181-4** (908 mg, 3.46 mmol) 的四氢呋喃 (2 mL) 溶液滴加至反应体系, 自然升温至 -10 °C, 搅拌 3 小时。经 TLC 监测反应完全后, 将反应液倒入冰水中, 用乙酸乙酯 (3 × 20 mL) 萃取。有机相经饱和食盐水洗涤, 无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 抽滤, 减压浓缩得到粗产

品。粗产品经硅胶柱层析纯化 (甲醇/二氯甲烷(v/v) = 1/100 ~ 1/10), TLC (甲醇/二氯甲烷 (v/v) = 1/10) 监测, 收集 Rf = 0.2 ~ 0.4 部分, 得到化合物 **181-5** (506 mg, 收率 45.2%)。ESI[M + H]<sup>+</sup> = 324.0。

#### 6、化合物 **181-6** 的制备

将 **181-5** (506 mg, 1.57 mmol) 和 Boc-L-谷氨酸-5-甲酯 (613 mg, 2.35 mmol) 溶于二氯甲烷 (5 mL) 中, -10 °C 下滴加 DCC (484 mg, 2.35 mmol) 的二氯甲烷 (2 mL) 溶液。滴完后自然升温至室温, 搅拌 12 小时。经 TLC 监测反应完全后, 向反应体系中加入甲基叔丁基醚 (7 mL), 搅拌 5 分钟。将反应体系过滤, 滤液减压浓缩得到粗产品。粗产品经硅胶柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚(v/v) = 1/50 ~ 1/2), TLC (乙酸乙酯/石油醚(v/v) = 1/2) 监测, 收集 Rf = 0.2 ~ 0.4 部分, 得到化合物 **181-6** (840 mg, 收率 94.7%)。ESI[M + H]<sup>+</sup> = 567.1。

#### 7、化合物 **181-7** 的制备

将三氟乙酸 (6 mL) 加入到 **181-6** (840 mg, 1.48 mmol) 的二氯甲烷 (11 mL) 溶液中, 室温搅拌 1 小时。经 TLC 监测反应完全后, 将反应液减压浓缩。粗品未经纯化直接用于下一步反应。ESI[M + H]<sup>+</sup> = 467.1。

#### 8、化合物 **181-8** 的制备

将上步的粗品化合物溶于乙腈 (10 mL) 中, 加入碳酸氢钠 (4.716 g, 56.1 mmol), 室温搅拌 5 小时。经 TLC 监测反应完全后, 将反应液过滤。滤液减压浓缩得到粗产品。粗产品经硅胶柱层析纯化 (甲醇/二氯甲烷 (v/v) = 1/100 ~ 1/20), TLC (甲醇/二氯甲烷 (v/v) = 1/20) 监测, 收集 Rf = 0.3 ~ 0.4 部分, 得到化合物 **181-8** (638 mg, 收率 96.0%)。ESI[M + H]<sup>+</sup> = 449.1。

#### 9、目标化合物 **180** 的制备

-10 °C 下, 将 NaH (85 mg, 60%, 2.12 mmol) 加入到 **181-8** (638 mg, 1.42 mmol) 的干燥 DMF (10 mL) 溶液中, 搅拌 30 分钟。向反应体系中加入碘甲烷 (242.6 mg, 1.71 mmol), -10 °C 下继续搅拌 1 小时。经 TLC 监测反应完全后, 将反应液倒入冰水 (5 mL) 中, 用乙酸乙酯 (3×10 mL) 萃取。有机相经饱和食盐水洗涤, 无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 抽滤, 减压浓缩得到粗产品。粗产品经硅胶柱层析纯化 (甲醇/二氯甲烷 (v/v) = 1/100 ~ 1/20), TLC (甲醇/二氯甲烷 (v/v) = 1/20) 监测, 收集 Rf = 0.4 ~ 0.5 部分, 得到目标化合物 **180** (604 mg, 收率 91.5%)。ESI[M + H]<sup>+</sup> = 463.1。

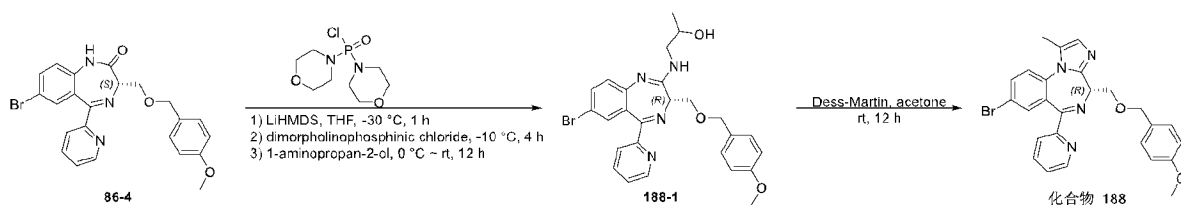
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.58 (s, 1H), 8.55 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.19 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.99 (td, *J* = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.54 (dd, *J* = 6.4, 4.8 Hz, 1H), 3.81 (dd, *J* = 7.7, 5.5 Hz, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 2.55 – 2.50 (m, 1H), 2.49 – 2.21 (m, 3H)。

#### 10、目标化合物 **181** 的制备

0 °C 下, 将异丙醇钠 (196.8 mg, 20% in THF, 0.48 mmol) 滴加到 **180** (184.8 mg, 0.40 mmol) 的异丙醇 (2 mL) 中, 加完后搅拌 2 小时。经 TLC 监测反应完全后, 向反应液中加入冰水 (10 mL), 用乙酸乙酯 (3×10 mL) 萃取。有机相经饱和食盐水洗涤, 无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 抽滤, 减压浓缩得到粗产品。粗产品经制备 TLC 纯化 (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 1/1) 并收集 Rf = 0.2 ~ 0.3 部分得到目标化合物 **181** (43.2 mg, 收率 22.0%)。ESI[M + H]<sup>+</sup> = 491.1。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.59 (s, 1H), 8.56 (ddd, *J* = 4.8, 1.8, 0.9 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.22 – 8.18 (m, 1H), 8.00 (td, *J* = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.54 (ddd, *J* = 7.6, 4.8, 1.2 Hz, 1H), 4.90 – 4.81 (m, 1H), 3.81 (dd, *J* = 7.7, 5.5 Hz, 1H), 3.42 (s, 3H), 2.49 – 2.21 (m, 4H), 1.11 (t, *J* = 6.3 Hz, 6H)。

#### 实施例 91 化合物 **188** 的制备

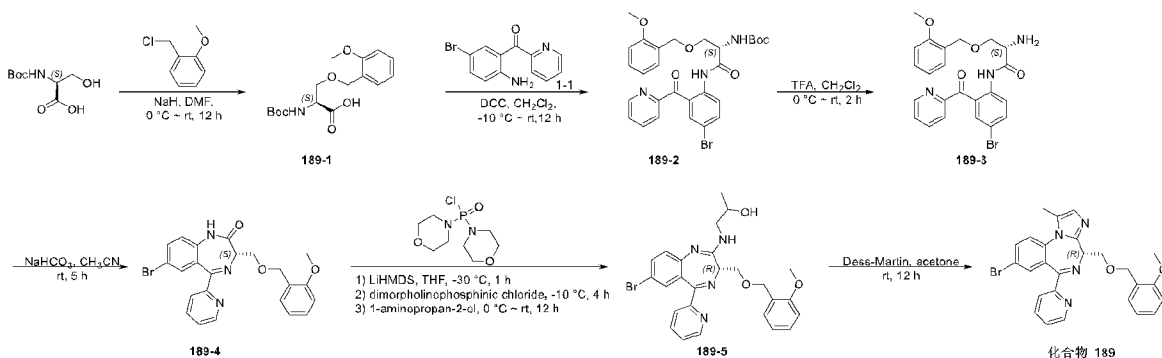


化合物 **188** 的制备方法类同于实施例 42 的化合物 **95**，使用化合物 **86-4** 为原料制备得到。

化合物 **188**: 61.7 mg, ESI[M+H]<sup>+</sup> = 502.8。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.56 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.97 (td, *J* = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.90 (dd, *J* = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 7.67 – 7.64 (m, 2H), 7.54 – 7.48 (m, 1H), 7.32 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.92 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.81 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.43 – 4.28 (m, 2H), 4.20 (dd, *J* = 7.4, 5.3 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.32 (s, 3H)。

### 实施例 92 化合物 189 的制备

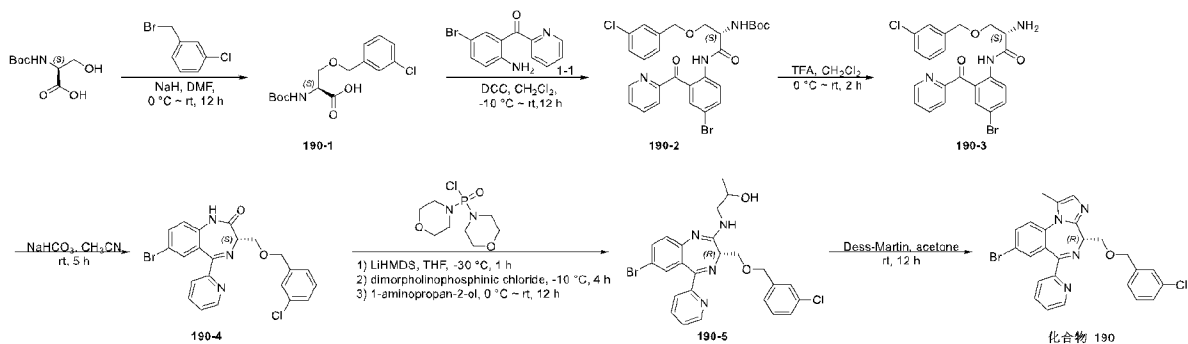


目标化合物 **189** 的制备方法类同于实施例 42 的化合物 **95**，使用化合物 **189-4** 为原料制备得到。其中，化合物 **189-4** 的制备方法类同于实施例 39 的化合物 **88-4**，使用 BOC-*L*-丝氨酸和 2-甲氧基氯化苄反应得到相应的羧酸，羧酸与化合物 **1-1** 缩合后，经脱 Boc，关环得到。

化合物 **189**: 223.3 mg, ESI[M+H]<sup>+</sup> = 502.8。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.56 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.97 (td, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.90 (dd, *J* = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.51 (ddd, *J* = 7.5, 4.8, 1.0 Hz, 1H), 7.45 – 7.41 (m, 1H), 7.32 – 7.24 (m, 1H), 7.00 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.95 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.81 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 4.76 – 4.64 (m, 2H), 4.46 (dd, *J* = 9.9, 5.2 Hz, 1H), 4.39 (dd, *J* = 9.9, 7.6 Hz, 1H), 4.25 (dd, *J* = 7.5, 5.2 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.32 (s, 3H)。

### 实施例 93 化合物 190 的制备

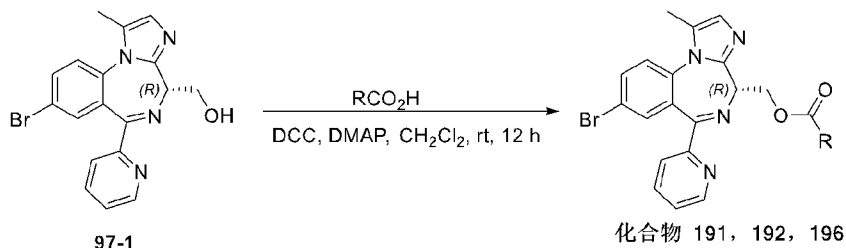


目标化合物 **190** 的制备方法类同于实施例 42 的化合物 **95**, 使用化合物 **190-4** 为原料制备得到。其中, 化合物 **190-4** 的制备方法类同于实施例 39 的化合物 **88-4**, 使用 BOC-L-丝氨酸和 3-氯苄溴反应得到相应的羧酸, 羧酸与化合物 **1-1** 缩合后, 经脱 Boc, 关环得到。

化合物 **190**: 466.8 mg,  $\text{ESI}[\text{M}+\text{H}]^+ = 506.8$ 。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.57 (d,  $J = 4.1$  Hz, 1H), 8.12 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.97 (td,  $J = 7.7, 1.7$  Hz, 1H), 7.91 (dd,  $J = 8.7, 2.3$  Hz, 1H), 7.68 – 7.65 (m, 2H), 7.55 – 7.49 (m, 2H), 7.43 – 7.33 (m, 3H), 6.82 (d,  $J = 1.0$  Hz, 1H), 4.73 (s, 2H), 4.48 – 4.35 (m, 2H), 4.27 (dd,  $J = 7.5, 5.2$  Hz, 1H), 2.32 (s, 3H)。

#### 实施例 94 本发明化合物 **191**, **192** 和 **196** 的制备



化合物 **191**, **192** 和 **196** 的制备方法类同于实施例 48 的化合物 **101**, 使用化合物 **97-1** 与相应的羧酸为原料制备得到。

化合物 **191**: 53.4 mg,  $\text{ESI}[\text{M}+\text{H}]^+ = 487.1$ 。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.57 (d,  $J = 4.1$  Hz, 1H), 8.07 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 8.04 – 7.99 (m, 2H), 7.97 – 7.92 (m, 2H), 7.74 – 7.64 (m, 3H), 7.58 – 7.49 (m, 3H), 6.88 (d,  $J = 1.0$  Hz, 1H), 5.18 (d,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 4.58 (t,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 2.35 (s, 3H)。

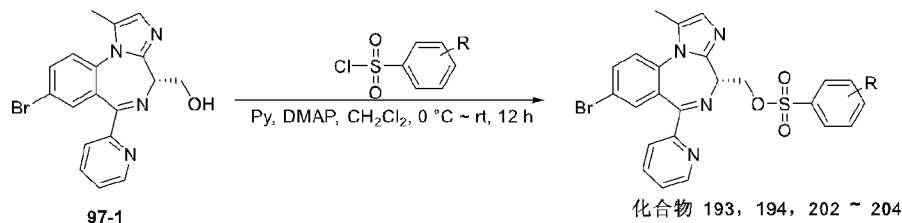
化合物 **192**: 70.3 mg,  $\text{ESI}[\text{M}+\text{H}]^+ = 501.1$ 。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.57 (d,  $J = 4.2$  Hz, 1H), 8.06 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.98 – 7.87 (m, 4H), 7.71 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 7.68 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 7.53 – 7.50 (m, 1H), 7.35 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 6.87 (d,  $J = 0.9$  Hz, 1H), 5.16 (d,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 4.56 (t,  $J = 6.5$  Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.35 (s, 3H)。

化合物 **196**: 90.9 mg,  $\text{ESI}[\text{M}+\text{H}]^+ = 467.8$ 。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.57 (d,  $J = 4.1$  Hz, 1H), 8.08 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.96 (td,  $J = 7.8, 1.7$  Hz, 1H), 7.92 (dd,  $J = 8.7, 2.3$  Hz, 1H), 7.69 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 7.67 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 7.54 – 7.48 (m, 1H), 6.85 (d,  $J = 0.9$  Hz, 1H), 5.01 – 4.90 (m, 2H), 4.38 (dd,  $J = 7.6, 5.5$  Hz, 1H), 3.22 (d,  $J = 1.0$  Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.27 (s, 6H)。

### 实施例 95 本发明化合物 193, 194 和 202 ~ 204 的制备



化合物 **193**, **194** 和 **202 ~ 204** 的制备方法类同于实施例 47 的化合物 **100**, 使用化合物 **97-1** 和相应的磺酰氯为原料制备得到。

化合物 **193**: 16.4 mg, ESI[M+H]<sup>+</sup> = 537.2.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.56 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 7.99 – 7.89 (m, 5H), 7.67 – 7.63 (m, 2H), 7.54 – 7.51 (m, 3H), 6.81 (s, 1H), 4.89 – 4.85 (m, 2H), 4.42 – 4.34 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.31 (s, 3H).

化合物 **194**: 37.0 mg, ESI[M+H]<sup>+</sup> = 553.2.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.55 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 7.99 – 7.87 (m, 5H), 7.66 – 7.63 (m, 2H), 7.55 – 7.48 (m, 1H), 7.21 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 6.81 (s, 1H), 4.87 – 4.83 (m, 2H), 4.37 (dd, *J* = 7.5, 5.5 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.31 (s, 3H).

化合物 **202**: 69.6 mg, ESI[M+H]<sup>+</sup> = 556.7.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.56 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.07 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.01 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.96 (td, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.93 – 7.89 (m, 3H), 7.75 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.55 – 7.49 (m, 1H), 6.82 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 4.95 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 4.45 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H).

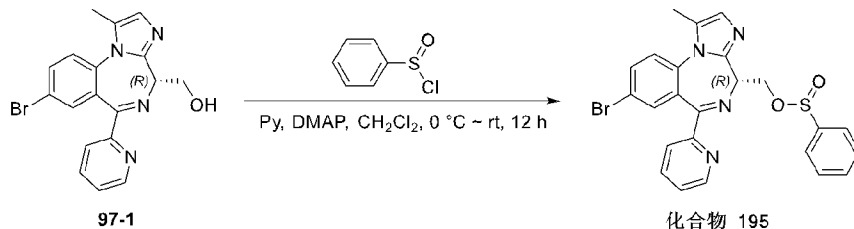
化合物 **203**: 37.5 mg, ESI[M+H]<sup>+</sup> = 556.7.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.56 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 8.08 – 8.02 (m, 2H), 7.97 (td, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.91 (dd, *J* = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.82 – 7.76 (m, 2H), 7.66 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.53 (ddd, *J* = 7.4, 4.8, 1.2 Hz, 1H), 6.81 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 4.93 – 4.90 (m, 2H), 4.43 (dd, *J* = 7.4, 5.4 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H).

化合物 **204**: 52.2 mg, ESI[M+H]<sup>+</sup> = 540.7.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.56 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 8.16 – 8.09 (m, 2H), 8.01 – 7.95 (m, 1H), 7.91 (dd, *J* = 8.7, 2.2 Hz, 2H), 7.66 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.59 – 7.50 (m, 3H), 6.81 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 4.91 – 4.88 (m, 2H), 4.42 (dd, *J* = 7.4, 5.5 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H).

### 实施例 96 本发明化合物 195 的制备

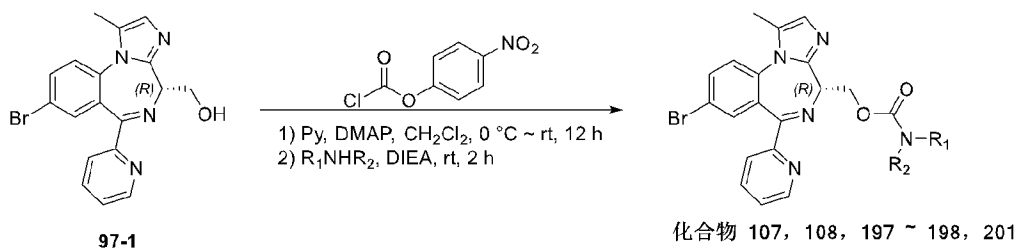


0 °C下, 将苯亚磺酰氯 (250 mg, 1.56 mmol) 加入到 **97-1** (100 mg, 0.26 mmol), 吡啶 (123 mg, 1.55 mmol) 和 DMAP (95.3 mg, 0.78 mmol) 的二氯甲烷 (2 mL) 溶液中, 自然升温至室温, 搅拌 12 小时。经 TLC

监测反应完全后, 向反应体系中加入冰水 (10 mL), 用二氯甲烷 (3×10 mL) 萃取。有机相经饱和食盐水洗涤, 无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 抽滤, 减压浓缩得到粗产品。粗产品经硅胶柱层析纯化 (甲醇/二氯甲烷 (v/v) = 1/100 ~ 1/20), TLC (甲醇/二氯甲烷 (v/v) = 1/20) 监测, 收集 R<sub>f</sub> = 0.3 ~ 0.4 部分, 得到白色固体化合物 **195** (17.2 mg, 收率 13.0%)。ESI[M + H]<sup>+</sup> = 506.7。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.57 – 8.56 (m, 1H), 8.15 – 8.08 (m, 1H), 8.03 – 7.95 (m, 1H), 7.93 – 7.90 (m, 1H), 7.83 – 7.79 (m, 2H), 7.71 – 7.62 (m, 5H), 7.57 – 7.49 (m, 1H), 6.82 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 4.95 – 4.86 (m, 1H), 4.69 – 4.55 (m, 1H), 4.36 – 4.28 (m, 1H), 2.32 (s, 3H)。

#### 实施例 97 本发明化合物 **107**, **108**, **197** ~ **198**, **201** 的制备



化合物 **107**, **108**, **197** ~ **198**, **201** 的制备方法类同于实施例 52 的化合物 **105**, 使用化合物 **97-1** 和对硝基苯基氯甲酸酯为原料制备得到活性中间体, 再与相应的胺反应得到相应的目标化合物。

化合物 **107**: 29.4 mg, ESI[M + H]<sup>+</sup> = 468.2。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.57 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 8.07 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.99 – 7.96 (m, 1H), 7.92 (dd, *J* = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.57 – 7.49 (m, 1H), 6.86 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 4.88 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H), 4.34 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H), 3.26 – 3.24 (m, 2H), 2.84 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.05 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)。

化合物 **108**: 34.3 mg, ESI[M + H]<sup>+</sup> = 482.2。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.57 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 8.07 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.99 – 7.97 (m, 1H), 7.92 (dd, *J* = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.54 – 7.51 (m, 1H), 6.87 (s, 1H), 4.92 – 4.87 (m, 2H), 4.37 – 4.35 (m, 1H), 4.32 – 4.14 (m, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.08 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H)。

化合物 **197**: 37.7 mg, ESI[M + H]<sup>+</sup> = 482.2。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.57 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 8.07 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.97 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.92 (dd, *J* = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.54 – 7.51 (m, 1H), 6.85 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 4.88 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H), 4.33 – 4.31 (m, 1H), 3.20 – 3.17 (m, 2H), 2.84 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.54 – 1.45 (m, 2H), 0.93 – 0.69 (m, 3H)。

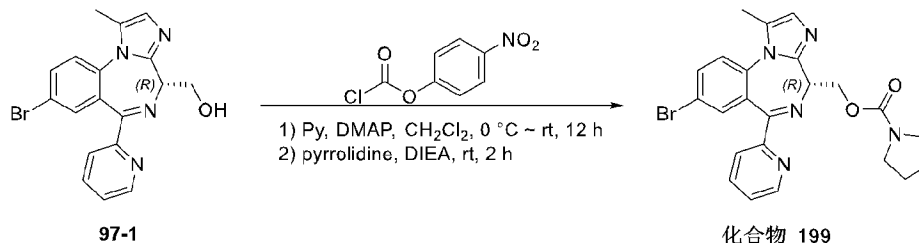
化合物 **198**: 55.5 mg, ESI[M + H]<sup>+</sup> = 481.8。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO *d*<sub>6</sub>) δ 8.57 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 8.06 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.97 (td, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.92 (dd, *J* = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.55 – 7.49 (m, 1H), 6.86 (s, 1H), 4.93 – 4.83 (m, 2H), 4.42 – 4.20 (m, 1H), 3.24 – 3.23 (m, 4H), 2.33 (s, 3H), 1.06 (t, *J* = 7.0 Hz, 6H)。

化合物 **201**: 11.9 mg, ESI[M + H]<sup>+</sup> = 469.8。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.57 (d,  $J$  = 4.7 Hz, 1H), 8.07 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1H), 7.98 (td,  $J$  = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.93 (dd,  $J$  = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 7.70 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 1H), 7.67 (d,  $J$  = 2.3 Hz, 1H), 7.53 (dd,  $J$  = 6.9, 5.4 Hz, 1H), 6.86 (d,  $J$  = 1.0 Hz, 1H), 5.03 – 4.86 (m, 2H), 4.40 (dd,  $J$  = 7.6, 5.6 Hz, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.11 (s, 3H), 2.34 (s, 3H).

#### 实施例 98 本发明化合物 199 的制备

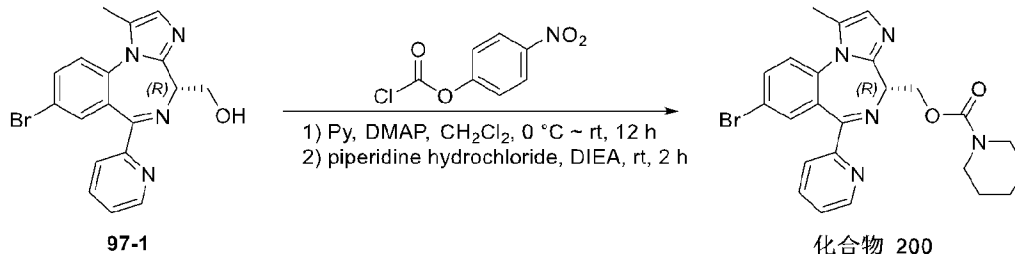


化合物 199 的制备方法类同于实施例 52 的化合物 105, 使用化合物 97-1 和对硝基苯基氯甲酸酯为原料制备得到活性中间体, 再与四氢吡咯反应得到目标化合物。

化合物 199: 54.6 mg, ESI[M+H]<sup>+</sup> = 479.8.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.56 (d,  $J$  = 4.0 Hz, 1H), 8.07 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1H), 8.00 – 7.94 (m, 1H), 7.91 (dd,  $J$  = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 7.69 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 1H), 7.66 (d,  $J$  = 2.3 Hz, 1H), 7.51 (ddd,  $J$  = 7.5, 4.8, 1.1 Hz, 1H), 6.84 (d,  $J$  = 1.0 Hz, 1H), 4.93 – 4.83 (m, 2H), 4.32 (dd,  $J$  = 7.4, 5.8 Hz, 1H), 3.30 – 3.28 (m, 4H), 2.33 (s, 3H), 1.85 – 1.74 (m, 4H).

#### 实施例 99 本发明化合物 200 的制备

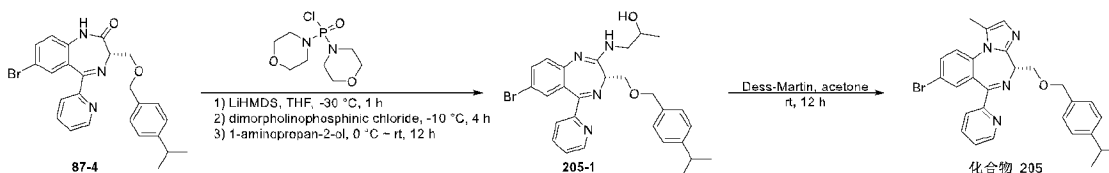


化合物 200 的制备方法类同于实施例 52 的化合物 105, 使用化合物 97-1 和对硝基苯基氯甲酸酯为原料制备得到活性中间体, 再与哌啶盐酸盐反应得到目标化合物。

化合物 200: 44.8 mg, ESI[M+H]<sup>+</sup> = 493.8.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.57 (d,  $J$  = 4.5 Hz, 1H), 8.07 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1H), 7.97 (td,  $J$  = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.92 (dd,  $J$  = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 7.70 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 1H), 7.67 (d,  $J$  = 2.2 Hz, 1H), 7.56 – 7.47 (m, 1H), 6.86 (s, 1H), 4.88 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 2H), 4.35 (t,  $J$  = 6.6 Hz, 1H), 3.35 – 3.27 (m, 4H), 2.34 (s, 3H), 1.62 – 1.38 (m, 6H).

#### 实施例 100 本发明化合物 205 的制备

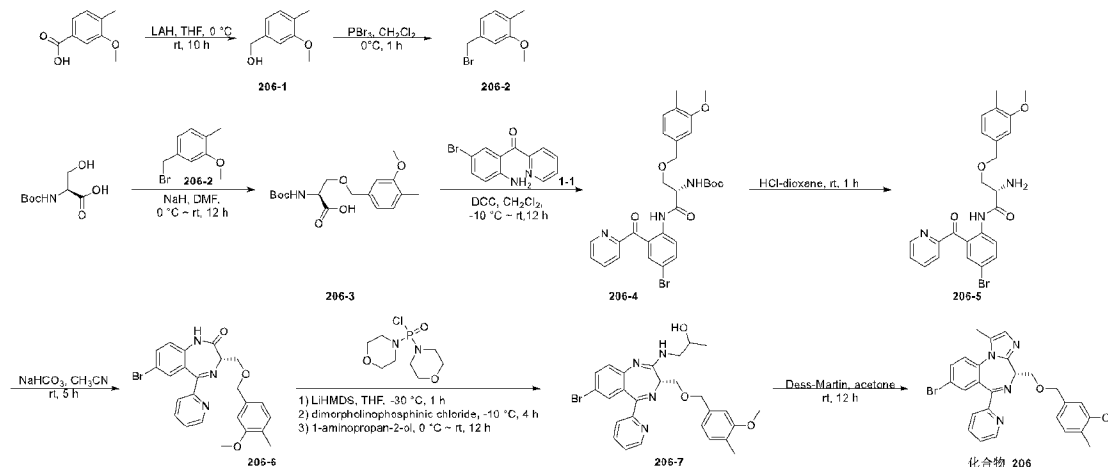


化合物 **205** 的制备方法类同于实施例 42 的化合物 **95**，使用化合物 **87-4** 为原料制备得到。

化合物 **205**: 266.0 mg,  $\text{ESI}[\text{M}+\text{H}]^+ = 514.5$ 。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.56 (d,  $J = 4.1$  Hz, 1H), 8.09 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.97 (td,  $J = 7.8$ , 1.7 Hz, 1H), 7.90 (dd,  $J = 8.7$ , 2.3 Hz, 1H), 7.65 (dd,  $J = 6.7$ , 5.6 Hz, 2H), 7.51 (ddd,  $J = 7.5$ , 4.8, 1.1 Hz, 1H), 7.32 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.23 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 6.81 (d,  $J = 1.0$  Hz, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.42 - 4.33 (m, 2H), 4.23 (dd,  $J = 7.4$ , 5.4 Hz, 1H), 2.88 (dd,  $J = 13.8$ , 6.9 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.20 (d,  $J = 6.9$  Hz, 6H)。

#### 实施例 101 本发明化合物 **206** 的制备



##### 1、化合物 **206-2** 的制备

0 °C 下，将四氢铝锂 (4.57 g, 120.4 mmol) 分批加入到 3-甲氧基-4-甲基苯甲酸 (10.0 g, 60.2 mmol) 的四氢呋喃 (100 mL) 中，室温下搅拌 10 小时。经 TLC 监测反应完全后，向反应体系中加入  $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$  (20 mL)，抽滤，滤液减压浓缩得到粗产品。粗产品经硅胶柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚(v/v) = 1/10 ~ 1/2)，TLC (乙酸乙酯/石油醚(v/v) = 1/2) 监测，收集  $R_f = 0.5 \sim 0.6$  部分，得到无色油状化合物 **206-1** (3.952 g, 收率 43.2%)。  $\text{ESI}[\text{M} + \text{H}]^+ = 153.1$ 。

0 °C 下，将  $\text{PBr}_3$  (10.546 g, 38.96 mmol) 滴加到 **206-1** (3.952 g, 25.97 mmol) 的二氯甲烷 (117 mL) 中，搅拌 1 小时。经 TLC 监测反应完全后，向反应体系中加入冰水 (50 mL)，用二氯甲烷 (3×50 mL) 萃取。有机相经饱和食盐水洗涤，无水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥，抽滤，减压浓缩得到粗产品。粗产品经硅胶柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚(v/v) = 1/100 ~ 1/10)，TLC (乙酸乙酯/石油醚(v/v) = 1/10) 监测，收集  $R_f = 0.4 \sim 0.6$  部分，得到无色油状化合物 **206-2** (4.6 g, 收率 30.9%)。  $\text{ESI}[\text{M} + \text{H}]^+ = 215.1$ 。

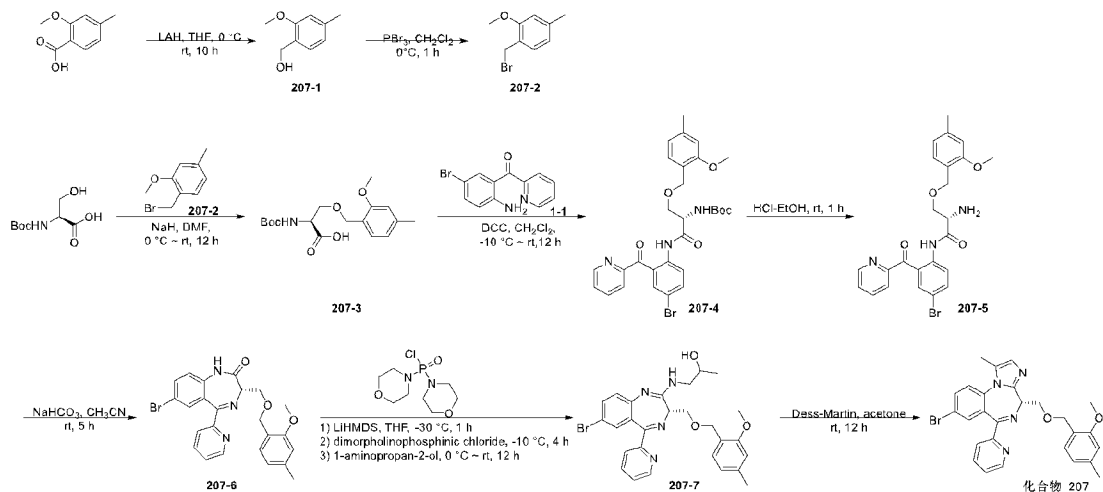
##### 2、目标化合物 **206** 的制备

目标化合物 **206** 的制备方法类同于实施例 93 的化合物 **190**，使用 BOC-L-丝氨酸和 **206-2** 反应得到相应的羧酸，羧酸与化合物 **1-1** 缩合后，经盐酸二氧六环 (1M) 脱 Boc，关环得到化合物 **206-6**，再由化合物 **206-6** 为原料制备得到。

化合物 **206**: 252.5 mg,  $\text{ESI}[\text{M}+\text{H}]^+ = 516.5$ 。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.57 (d,  $J = 4.7$  Hz, 1H), 8.09 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.96 (td,  $J = 7.8$ , 1.7 Hz, 1H), 7.90 (dd,  $J = 8.7$ , 2.3 Hz, 1H), 7.66 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 7.64 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 7.51 (dd,  $J = 6.9$ , 5.4 Hz, 1H), 7.10 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.87 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 4.72 - 4.61 (m, 2H), 4.42 (dd,  $J = 9.9$ , 5.4 Hz, 1H), 4.36 (t,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 4.23 (dd,  $J = 7.4$ , 5.4 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.32 (s, 3H)。

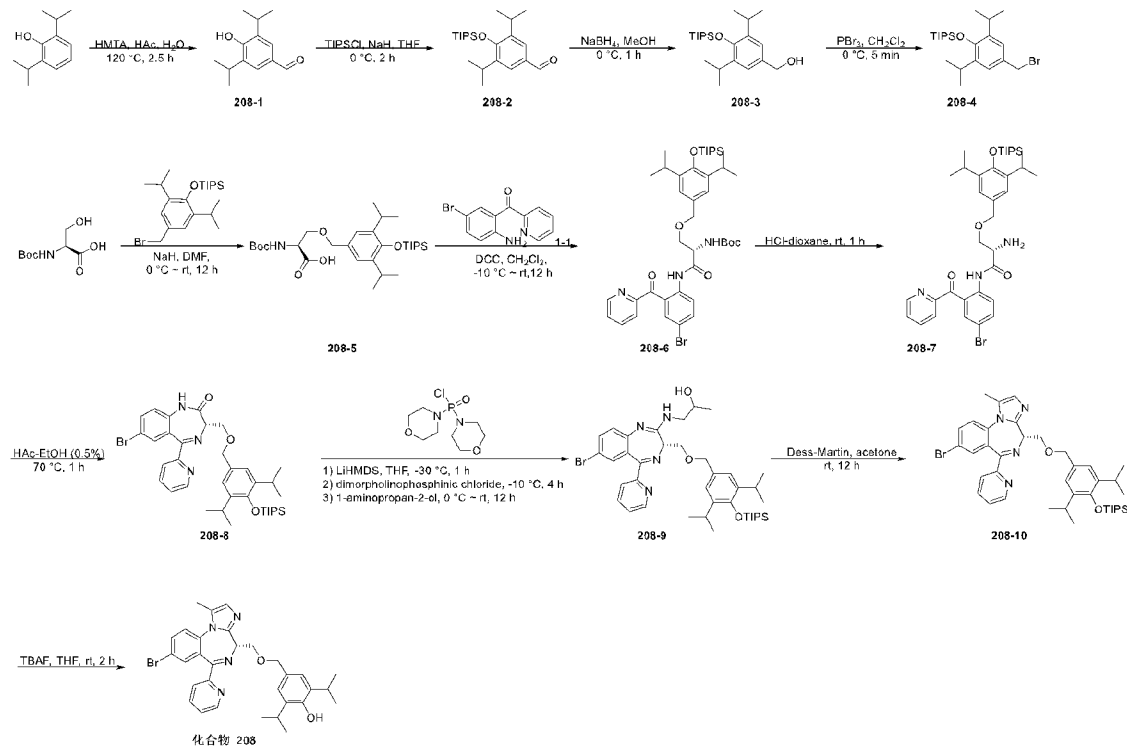
2.14 (s, 3H).

**实施例 102 本发明化合物 207 的制备**

目标化合物 **207** 的制备方法类同于实施例 101 中的化合物 **206**, 使用化合物 4-甲基-2-甲氧基苯甲酸为原料制备得到。

化合物 **207**: 38.3 mg, ESI[M+H]<sup>+</sup> = 516.5.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.56 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.97 (td, *J* = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.91 (dd, *J* = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.56 – 7.48 (m, 1H), 7.28 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.82 (s, 2H), 6.76 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 4.73 – 4.55 (m, 2H), 4.42 (dd, *J* = 9.9, 5.2 Hz, 1H), 4.36 (dd, *J* = 9.9, 7.6 Hz, 1H), 4.22 (dd, *J* = 7.5, 5.2 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.32 (s, 3H).

**实施例 103 本发明化合物 208 的制备**

### 1、化合物 208-4 的制备

将 HMTA (14.0 g, 99.9 mmol) 加入到丙泊酚 (9.2 g, 51.6 mmol) 的 AcOH/H<sub>2</sub>O (41.5 mL/8.5 mL) 中, 120 °C 下搅拌 2.5 小时。经 TLC 监测反应完全后, 将反应体系冷却到室温, 然后向反应体系中加入 H<sub>2</sub>O (10 mL), 继续冷却至 0 °C, 并在 0 °C 下静置 1 小时。抽滤, 滤饼经冷水洗涤后干燥得到淡黄色固体化合物 208-1 (5.293 g, 收率 49.7%)。ESI[M + H]<sup>+</sup> = 207.1。

0 °C 下, 将 NaH (1.13 g, 60%, 28.2 mmol) 分批加入到 208-1 (5.293 g, 25.7 mmol) 的干燥四氢呋喃 (55 mL) 溶液中, 搅拌 30 分钟后, 加入 TIPSCl (5.917 g, 30.7 mmol)。将反应体系在此温度下继续搅拌 2 小时。经 TLC 监测反应完全后, 将反应体系中倒入冰水 (30 mL) 中, 用 EtOAc (3×50 mL) 萃取, 合并有机相用饱和食盐水洗涤, 无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 抽滤, 减压浓缩得到粗产品, 粗产品经硅胶柱层析纯化 (石油醚为流动相), TLC (乙酸乙酯/石油醚(v/v) = 1/50) 监测, 收集 R<sub>f</sub> = 0.5 ~ 0.6 部分, 得到白色固体化合物 208-2 (7.28 g, 收率 78.2%)。ESI[M + H]<sup>+</sup> = 363.3。

0 °C 下, 将 NaBH<sub>4</sub> (755.8 mg, 20.0 mmol) 分批加入到 208-2 (3.6 g, 9.93 mmol) 的甲醇 (104 mL) 溶液中, 搅拌 1 小时。经 TLC 监测反应完全后, 向反应体系中加入冰水 (200 mL), 用乙酸乙酯 (3×10 mL) 萃取。有机相经饱和食盐水洗涤, 无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 抽滤, 减压浓缩得到粗产品。粗产品经硅胶柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚(v/v) = 1/100 ~ 1/10), TLC (乙酸乙酯/石油醚(v/v) = 1/10) 监测, 收集 R<sub>f</sub> = 0.3 ~ 0.5 部分, 得到无色油状化合物 208-3 (3.49 g, 收率 96.4%)。ESI[M + H]<sup>+</sup> = 365.3。

0 °C 下, 将 PBr<sub>3</sub> (4.596 g, 17.0 mmol) 滴加到 208-3 (3.09 g, 8.47 mmol) 的二氯甲烷 (90 mL) 中, 搅拌 5 分钟。经 TLC 监测反应完全后, 将反应液倒入冰水 (100 mL) 中, 用二氯甲烷 (3×50 mL) 萃取。有机相经饱和食盐水洗涤, 无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 抽滤, 减压浓缩得到无色油状化合物 208-4 (3.3 g, 收率 91.1%)。ESI[M + H]<sup>+</sup> = 427.1。

### 2、化合物 208-10 的制备

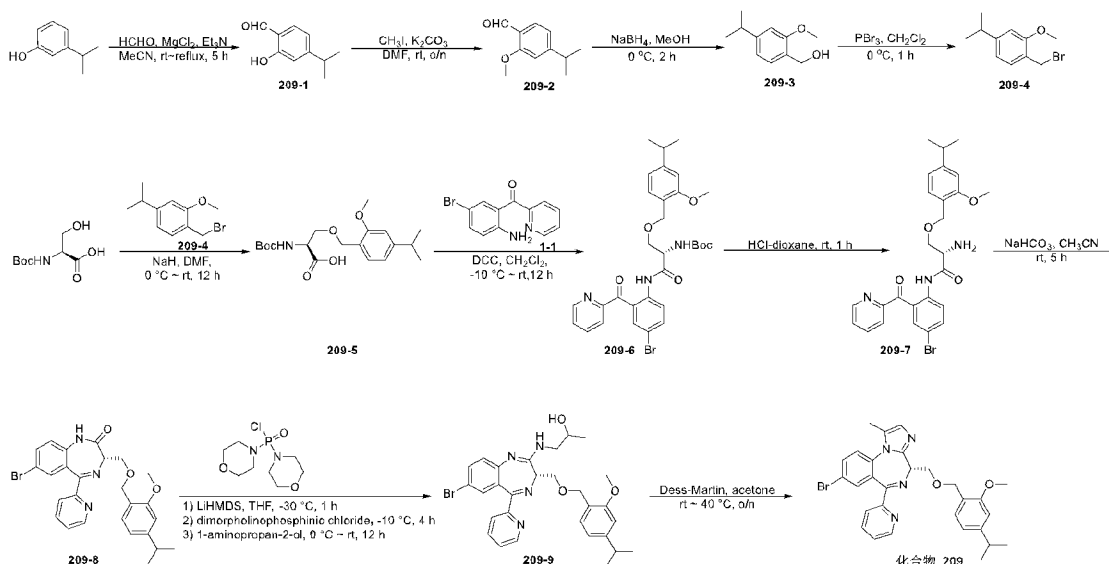
化合物 208-10 的制备方法类同于实施例 93 的化合物 190, 使用 BOC-L-丝氨酸和 208-4 反应得到相应的羧酸, 羧酸与化合物 1-1 缩合后, 经盐酸二氧六环 (1M) 脱 Boc, 关环得到化合物 208-8, 再由化合物 208-8 为原料制备得到。

### 3、目标化合物 208 的制备

0 °C 下, 将 TBAF (0.42 mL, 1 M in THF, 0.42 mmol) 加入到 208-8 (307 mg, 0.42 mmol) 的四氢呋喃 (3.5 mL) 溶液中, 自然升温至室温, 搅拌 2 小时。经 TLC 监测反应完全后, 向反应体系中加入冰水 (10 mL), 用乙酸乙酯 (3×10 mL) 萃取。有机相经饱和食盐水洗涤, 无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 抽滤, 减压浓缩得到粗产品。粗产品经硅胶柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚(v/v) = 1/10 ~ 1/1), TLC (乙酸乙酯/石油醚(v/v) = 1/1) 监测, 收集 R<sub>f</sub> = 0.3 ~ 0.4 部分, 得到白色固体化合物 208 (102.2 mg, 收率 42.3%)。ESI[M + H]<sup>+</sup> = 572.5。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.57 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 8.10 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.94 (td, *J* = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.90 (dd, *J* = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.51 (ddd, *J* = 7.5, 4.8, 1.1 Hz, 1H), 7.00 (s, 2H), 6.81 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.42 – 4.32 (m, 2H), 4.21 (dd, *J* = 7.4, 5.4 Hz, 1H), 3.31 – 3.24 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.16 (d, *J* = 3.0 Hz, 6H), 1.14 (d, *J* = 3.0 Hz, 6H)。

### 实施例 104 本发明化合物 209 的制备



### 1、化合物 209-4 的制备

室温下，将多聚甲醛 (5.95 g, 198.3 mmol)，氯化镁 (12.6 g, 132.2 mmol) 和三乙胺 (13.4 g, 132.2 mmol) 加入到 3-异丙基苯酚 (9.0 g, 66.1 mmol) 的 MeCN (130 mL) 溶液中，回流搅拌 5 小时。经 TLC 监测反应完全后，将反应体系倒入食盐水中 (100 mL)，用乙酸乙酯 (100 mL x 3) 萃取。有机相经饱和食盐水洗涤，无水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥，抽滤，减压浓缩得到粗产品。粗产品经硅胶柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚(v/v) = 1/10 ~ 1/5)，TLC (乙酸乙酯/石油醚(v/v) = 1/5) 监测，收集  $R_f = 0.5 \sim 0.6$  部分，得到无色油状化合物 **209-1** (4.926 g, 收率 45.4%)。ESI $[M + H]^+$  = 165.1。

室温下，将碳酸钾 (12.4 g, 89.6 mmol) 和碘甲烷 (8.5 g, 59.6 mmol) 加入到化合物 **209-1** (4.926 g, 30.0 mmol) 的 DMF (50 mL) 中，室温下搅拌过夜。经 TLC 监测反应完全后，将反应体系倒入食盐水 (50 mL) 中，用乙酸乙酯 (50 mL x 3) 萃取。有机相经饱和食盐水洗涤，无水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥，抽滤，减压浓缩得到粗产品。粗产品经硅胶柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚(v/v) = 1/20 ~ 1/10)，TLC (乙酸乙酯/石油醚(v/v) = 1/10) 监测，收集  $R_f = 0.5 \sim 0.6$  部分，得到无色油状化合物 **209-2** (5.0 g, 收率 93.6%)。ESI $[M + H]^+$  = 179.1。

0 °C 下，将硼氢化钠 (1.6 g, 42.1 mmol) 加入到化合物 **209-2** (5.0 g, 28.1 mmol) 的 MeOH (40 mL) 溶液中，搅拌 2 小时。经 TLC 监测反应完全后，将反应体系倒入食盐水 (50 mL) 中，用乙酸乙酯 (30 mL x 3) 萃取。有机相经饱和食盐水洗涤，无水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥，抽滤，减压浓缩得到粗产品。粗产品经硅胶柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚(v/v) = 1/10 ~ 1/5)，TLC (乙酸乙酯/石油醚(v/v) = 1/5) 监测，收集  $R_f = 0.5 \sim 0.6$  部分，得到无色油状化合物 **209-3** (4.6 g, 收率 90.9%)。ESI $[M + H]^+$  = 181.1。

0 °C 下，将  $\text{PBr}_3$  (10.37 g, 38.3 mmol) 滴加到化合物 **209-3** (4.6 g, 25.5 mmol) 的二氯甲烷 (100 mL) 中，搅拌 1 小时。经 TLC 监测反应完全后，向反应体系中加入冰水 (50 mL)，用二氯甲烷 (3 x 50 mL) 萃取。有机相经饱和食盐水洗涤，无水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥，抽滤，减压浓缩得到粗产品。粗产品经硅胶柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚(v/v) = 1/100 ~ 1/10)，TLC (乙酸乙酯/石油醚(v/v) = 1/10) 监测，收集  $R_f = 0.4 \sim 0.6$  部分，得到无色油状化合物 **209-4** (3.7 g, 收率 59.8%)。ESI $[M + H]^+$  = 243.0。

### 2、目标化合物 209 的制备

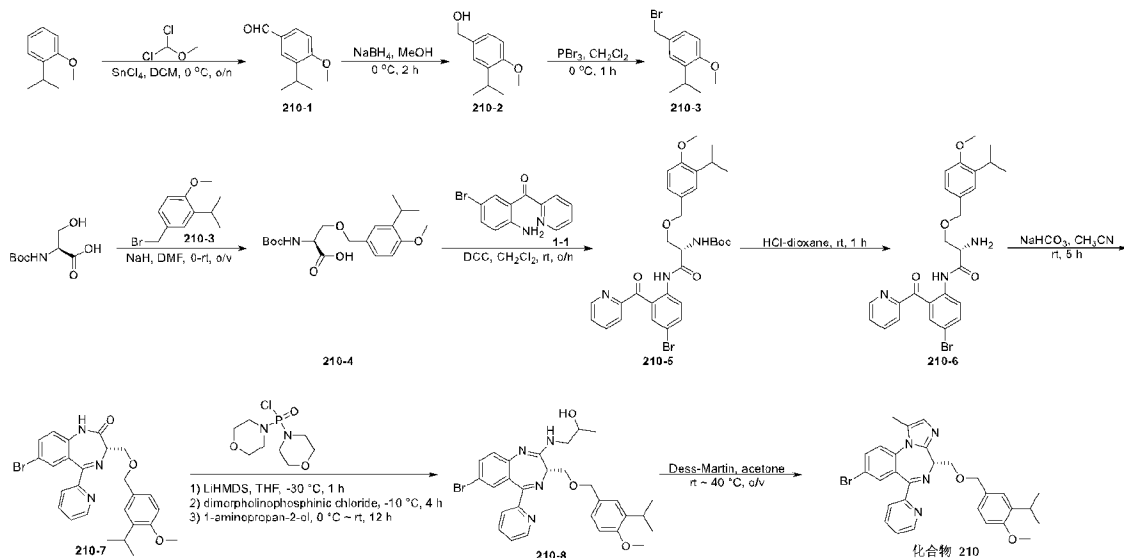
化合物 **209** 的制备方法类同于实施例 93 的化合物 **190**，使用 BOC-L-丝氨酸和 **209-4** 反应得到相应的羧酸，羧酸与化合物 **1-1** 缩合后，经盐酸二氧六环 (1M) 脱 Boc，关环得到化合物 **209-8**，再由化合

物 **209-8** 为原料制备得到。

化合物 **209**: 51 mg,  $\text{ESI}[\text{M}+\text{H}]^+ = 545.1$ 。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, MeOD)  $\delta$  8.53 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1H), 8.15 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 8.03 – 7.96 (m, 1H), 7.89 (dd,  $J = 8.7, 2.3$  Hz, 1H), 7.61 (t,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 7.57 – 7.50 (m, 2H), 7.25 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.21 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 6.86 (t,  $J = 11.3$  Hz, 2H), 4.68 (s, 2H), 4.50 (d,  $J = 6.7$  Hz, 2H), 4.22 (t,  $J = 6.7$  Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.34 – 3.27 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.24 – 1.10 (m, 6H)。

#### 实施例 105 本发明化合物 **210** 的制备



#### 1、化合物 **210-3** 的制备

$0^\circ\text{C}$ 下, 将 1,1-二氯二甲基醚 (5.95 g, 198.3 mmol) 和四氯化锡 (12.6 g, 132.2 mmol) 加入到 2-异丙基苯甲醚 (9.0 g, 60.0 mmol) 的二氯甲烷 (100 mL) 溶液中, 自然升温至室温, 搅拌过夜。经 TLC 监测反应完全后, 将反应体系倒入食盐水中 (100 mL), 用乙酸乙酯 (50 mL x 3) 萃取。有机相经饱和食盐水洗涤, 无水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 抽滤, 减压浓缩得到粗产品。粗产品经硅胶柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚(v/v) = 1/20 ~ 1/10), TLC (乙酸乙酯/石油醚(v/v) = 1/10) 监测, 收集  $R_f = 0.5 \sim 0.6$  部分, 得到无色油状化合物 **210-1** (10.61 g, 收率 99.3%)。ESI $[\text{M} + \text{H}]^+ = 179.1$ 。

$0^\circ\text{C}$ 下, 将硼氢化钠 (3.4 g, 89.4 mmol) 加入到化合物 **210-1** (10.61 g, 59.61 mmol) 的  $\text{MeOH}$  (60 mL) 溶液中, 搅拌 2 小时。经 TLC 监测反应完全后, 将反应体系倒入食盐水中 (50 mL), 用乙酸乙酯 (30 mL x 3) 萃取。有机相经饱和食盐水洗涤, 无水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 抽滤, 减压浓缩得到粗产品。粗产品经硅胶柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚(v/v) = 1/10 ~ 1/5), TLC (乙酸乙酯/石油醚(v/v) = 1/5) 监测, 收集  $R_f = 0.5 \sim 0.6$  部分, 得到无色油状化合物 **210-2** (10.0 g, 收率 93.2%)。ESI $[\text{M} + \text{H}]^+ = 181.1$ 。

$0^\circ\text{C}$ 下, 将  $\text{PBr}_3$  (23.0 g, 83.4 mmol) 滴加到化合物 **210-2** (10.0 g, 55.6 mmol) 的二氯甲烷 (100 mL) 中, 搅拌 1 小时。经 TLC 监测反应完全后, 向反应体系中加入冰水 (100 mL), 用二氯甲烷 (3 x 50 mL) 萃取。有机相经饱和食盐水洗涤, 无水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 抽滤, 减压浓缩得到粗产品。粗产品经硅胶柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚(v/v) = 1/100 ~ 1/10), TLC (乙酸乙酯/石油醚(v/v) = 1/10) 监测, 收集  $R_f = 0.4 \sim 0.6$  部分, 得到无色油状化合物 **210-3** (5.7 g, 收率 42.3%)。ESI $[\text{M} + \text{H}]^+ = 243.0$ 。

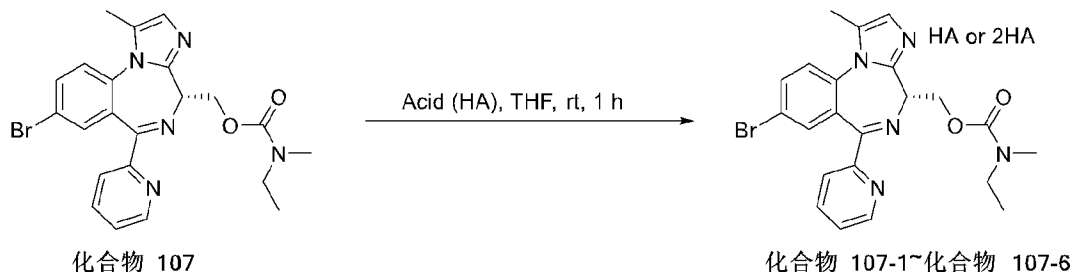
#### 2、目标化合物 **210** 的制备

化合物 **210** 的制备方法类同于实施例 93 的化合物 **190**, 使用 BOC-*L*-丝氨酸和 **210-3** 反应得到相应的羧酸, 羧酸与化合物 **1-1** 缩合后, 经盐酸二氧六环 (1M) 脱 Boc, 关环得到化合物 **210-7**, 再由化合物 **210-7** 为原料制备得到。

化合物 **210**: 367 mg, ESI[M+H]<sup>+</sup> = 545.2。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.53 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 8.15 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.99 (td, *J* = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.89 (dd, *J* = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.56 – 7.45 (m, 2H), 7.25 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.20 (dd, *J* = 8.3, 2.1 Hz, 1H), 6.87 (dd, *J* = 4.6, 3.6 Hz, 2H), 4.68 (s, 2H), 4.50 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H), 4.22 (t, *J* = 6.7 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.32 – 3.25 (m, 1H), 2.41 (d, *J* = 0.7 Hz, 3H), 1.19 (dd, *J* = 6.8, 6.0 Hz, 6H)。

#### 实施例 106 本发明化合物 107-1 ~ 107-6 的制备



通用操作:

将相应的酸 HA 溶于四氢呋喃, 室温下滴加到化合物 **107** (50 mg, 0.107 mmol) 的四氢呋喃 (2.5 mL) 溶液中, 搅拌 1 小时。将反应体系过滤, 滤饼减压干燥得到相应的目标化合物 **107-1** ~ **107-6**。

化合物 **107-1**: 36.2 mg, ESI[M+H]<sup>+</sup> = 467.5。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO *d*<sub>6</sub>) δ 8.60 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 8.10 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.04 – 7.97 (m, 2H), 7.84 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.56 (dd, *J* = 6.3, 4.8 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 4.95 – 4.84 (m, 2H), 4.64 – 4.60 (m, 1H), 3.27 – 3.25 (m, 2H), 2.85 – 2.83 (m, 3H), 2.40 (s, 3H), 1.05 – 1.03 (m, 3H)。

化合物 **107-2**: 29.3 mg, ESI[M+H]<sup>+</sup> = 467.5。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO *d*<sub>6</sub>) δ 8.60 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 8.10 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.02 – 7.97 (m, 2H), 7.82 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.60 – 7.53 (m, 1H), 7.25 (s, 1H), 4.87 (dd, *J* = 13.0, 9.0 Hz, 2H), 4.59 – 4.55 (m, 1H), 3.29 – 3.25 (m, 2H), 2.85 – 2.83 (m, 3H), 2.39 (s, 3H), 1.07 – 1.01 (m, 3H)。

化合物 **107-3**: 37.6 mg, ESI[M+H]<sup>+</sup> = 467.5。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO *d*<sub>6</sub>) δ 8.60 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 8.10 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.05 – 7.98 (m, 2H), 7.86 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.61 – 7.54 (m, 1H), 7.41 (s, 1H), 4.90 (dd, *J* = 11.2, 7.0 Hz, 2H), 4.68 – 4.65 (m, 1H), 3.28 – 3.26 (m, 2H), 2.86 – 2.83 (m, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.36 (s, 6H), 1.06 – 1.02 (m, 3H)。

化合物 **107-4**: 25.1 mg, ESI[M+H]<sup>+</sup> = 467.5。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO *d*<sub>6</sub>) δ 8.59 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.03 – 7.95 (m, 2H), 7.83 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.64 – 7.59 (m, 2H), 7.58 – 7.52 (m, 1H), 7.35 – 7.29 (m, 4H), 4.92 – 4.84 (m, 2H), 4.63 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 3.27 – 3.23 (m, 2H), 2.85 – 2.81 (m, 3H), 2.39 (s, 3H), 1.06 – 1.02 (m, 3H)。

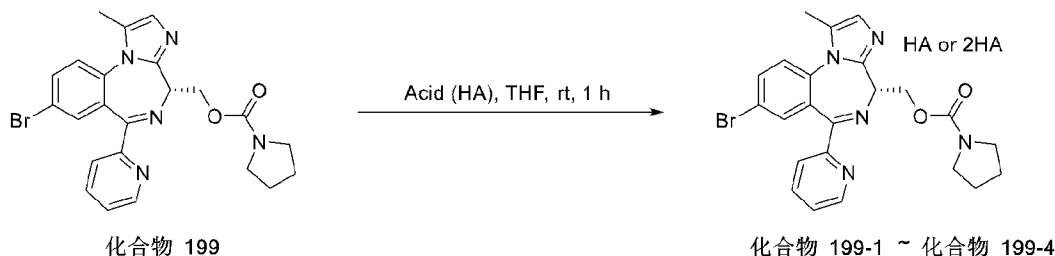
化合物 **107-5**: 50.7 mg, ESI[M+H]<sup>+</sup> = 467.5。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO *d*6)  $\delta$  8.63 (d,  $J$  = 4.2 Hz, 1H), 8.12 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1H), 8.04 (ddd,  $J$  = 9.5, 8.3, 2.0 Hz, 2H), 7.91 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 7.82 (d,  $J$  = 2.2 Hz, 1H), 7.63 – 7.56 (m, 1H), 7.52 (s, 1H), 4.94 – 4.85 (m, 2H), 4.73 (t,  $J$  = 6.6 Hz, 1H), 3.30 – 3.28 (m, 2H), 2.85 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 3H), 2.44 (s, 3H), 1.08 – 1.04 (m, 3H).

化合物 **107-6**: 59.2 mg,  $\text{ESI}[\text{M}+\text{H}]^+ = 467.5$ .

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-*d*6)  $\delta$  8.88 (d,  $J$  = 8.9 Hz, 2H), 8.61 (d,  $J$  = 4.1 Hz, 1H), 8.10 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1H), 8.07 – 7.98 (m, 2H), 7.95 (dd,  $J$  = 7.0, 1.0 Hz, 2H), 7.87 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 7.80 (d,  $J$  = 2.2 Hz, 1H), 7.58 (dd,  $J$  = 6.3, 4.8 Hz, 1H), 7.44 – 7.40 (m, 3H), 4.91 – 4.87 (m, 2H), 4.71 – 4.67 (m, 1H), 3.29 – 3.25 (m, 2H), 2.87 – 2.83 (m, 3H), 2.41 (s, 3H), 1.07 – 1.02 (m, 3H).

#### 实施例 107 本发明化合物 199-1 ~ 199-4 的制备



化合物 **199-1 ~ 199-4** 的制备方法类同于实施例 106 的化合物 **107-1 ~ 107-6**, 使用化合物 **199** 为原料制备得到。

化合物 **199-1**: 23.2 mg,  $\text{ESI}[\text{M}+\text{H}]^+ = 479.5$ .

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-*d*6)  $\delta$  8.60 (d,  $J$  = 4.6 Hz, 1H), 8.10 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1H), 8.03 – 7.99 (m, 2H), 7.85 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 7.79 (d,  $J$  = 1.8 Hz, 1H), 7.60 – 7.53 (m, 1H), 7.39 (s, 1H), 4.89 – 4.84 (m, 2H), 4.66 – 4.63 (m, 1H), 3.36 – 3.21 (m, 4H), 2.40 (s, 3H), 1.82 – 1.78 (m, 4H).

化合物 **199-2**: 33.2 mg,  $\text{ESI}[\text{M}+\text{H}]^+ = 479.5$ .

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-*d*6)  $\delta$  8.61 (d,  $J$  = 4.1 Hz, 1H), 8.11 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1H), 8.05 – 7.99 (m, 2H), 7.88 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 1H), 7.81 (d,  $J$  = 2.3 Hz, 1H), 7.59 – 7.56 (m, 1H), 7.47 (s, 1H), 4.93 – 4.84 (m, 2H), 4.69 (t,  $J$  = 6.6 Hz, 1H), 3.30 – 3.26 (m, 4H), 2.42 (s, 3H), 2.36 (s, 6H), 1.82 – 1.79 (m, 4H).

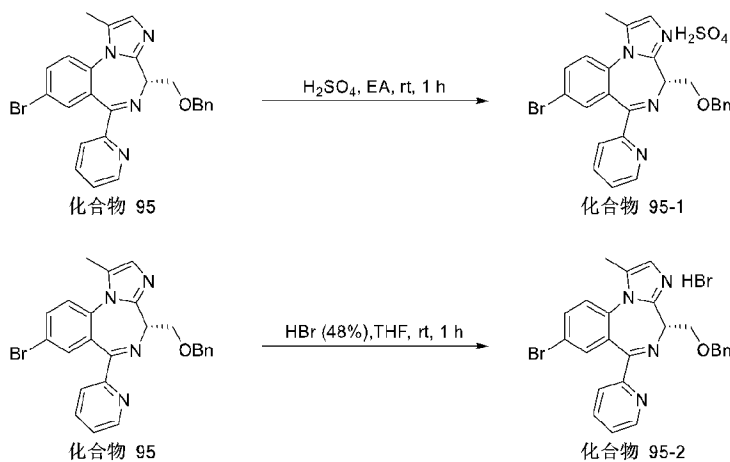
化合物 **199-3**: 61.8 mg,  $\text{ESI}[\text{M}+\text{H}]^+ = 479.5$ .

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-*d*6)  $\delta$  8.62 (d,  $J$  = 4.1 Hz, 1H), 8.12 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1H), 8.04 (ddd,  $J$  = 9.5, 8.3, 2.0 Hz, 2H), 7.91 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 7.83 (d,  $J$  = 2.3 Hz, 1H), 7.63 – 7.57 (m, 1H), 7.55 (s, 1H), 4.94 – 4.85 (m, 2H), 4.74 (t,  $J$  = 6.6 Hz, 1H), 3.37 – 3.23 (m, 4H), 2.43 (s, 3H), 1.87 – 1.75 (m, 4H).

化合物 **199-4**: 227.7 mg,  $\text{ESI}[\text{M}+\text{H}]^+ = 479.5$ .

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-*d*6)  $\delta$  8.88 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 2H), 8.61 (d,  $J$  = 4.8 Hz, 1H), 8.11 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 8.05 – 8.00 (m, 2H), 7.95 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 2H), 7.87 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.61 – 7.54 (m, 1H), 7.46 – 7.40 (m, 3H), 4.96 – 4.81 (m, 2H), 4.69 (s, 1H), 3.37 – 3.15 (m, 4H), 2.41 (s, 3H), 1.82 – 1.79 (m, 4H).

#### 实施例 108 本发明化合物 222 ~ 223 的制备



化合物 **95-1** ~ **95-2** 的制备方法类同于实施例 106 的化合物 **107-1** ~ **107-6**, 使用化合物 **95** 为原料制备得到。

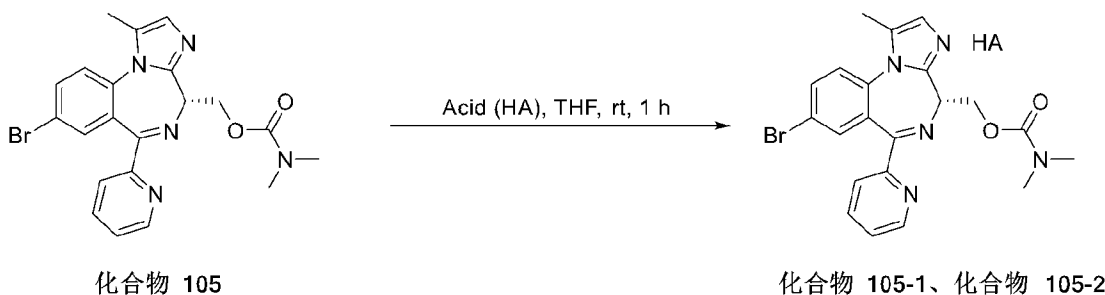
化合物 **95-1**: 120.5 mg, ESI[M+H]<sup>+</sup> = 472.5。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.63 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 8.11 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.05 (ddd, *J* = 9.4, 8.4, 1.9 Hz, 2H), 7.92 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.63 – 7.58 (m, 1H), 7.44 – 7.34 (m, 4H), 7.33 – 7.29 (m, 1H), 4.82 – 4.67 (m, 3H), 4.52 (dd, *J* = 10.0, 7.9 Hz, 1H), 4.36 – 4.30 (m, 1H), 2.43 (s, 3H)。

化合物 **95-2**: 97.6 mg, ESI[M+H]<sup>+</sup> = 472.5。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.62 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.11 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.08 – 8.00 (m, 2H), 7.92 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.60 (ddd, *J* = 7.4, 4.8, 1.1 Hz, 1H), 7.44 – 7.34 (m, 4H), 7.35 – 7.28 (m, 1H), 4.80 – 4.71 (m, 3H), 4.52 (dd, *J* = 10.0, 7.8 Hz, 1H), 4.37 – 4.31 (m, 1H), 2.43 (s, 3H)。

#### 实施例 109 本发明化合物 **105-1** ~ **105-2** 的制备



化合物 **105-1** 和化合物 **105-2** 的制备方法类同于实施例 106 的化合物 **107-1** ~ **107-6**, 使用化合物 **105** 为原料制备得到。

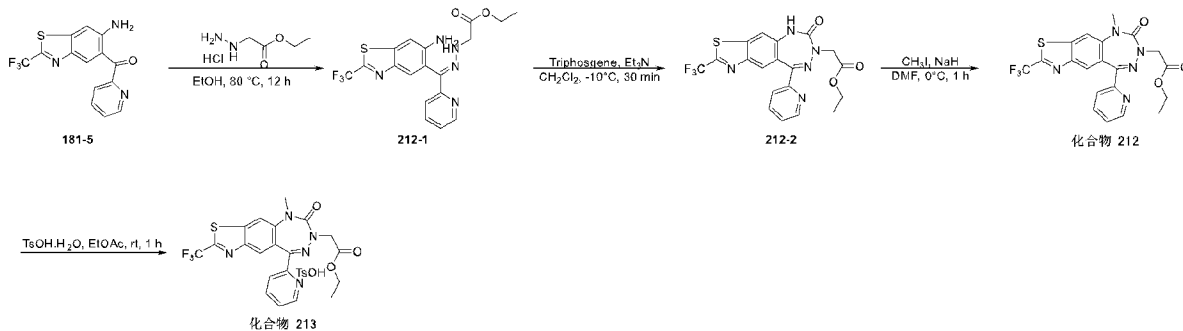
化合物 **105-1**: 92.9 mg, ESI[M+H]<sup>+</sup> = 453.5。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.63 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 8.12 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.09 – 8.00 (m, 2H), 7.92 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.66 – 7.55 (m, 2H), 4.94 – 4.81 (m, 2H), 4.77 (t, *J* = 6.7 Hz, 1H), 2.87 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 2.44 (s, 3H)。

化合物 **105-2**: 33.4 mg, ESI[M+H]<sup>+</sup> = 453.5。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.59 (s, 1H), 8.10 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 8.02 – 7.99 (m, 2H), 7.89 – 7.73 (m, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.39 – 7.24 (m, 1H), 4.88 – 4.84 (m, 1H), 4.63 – 4.55 (m, 1H), 4.31 – 4.29 (m, 1H), 2.86 (s, 6H), 2.39 (d,  $J$  = 4.7 Hz, 3H).

#### 实施例 110 化合物 212 和 213 的制备



#### 化合物 212-1 的制备

室温下, 将胍基乙酸乙酯盐酸盐 (4.18 g, 27.0 mmol) 加入到 181-5 (3.392 g, 10.5 mmol) 的无水乙醇 (80 mL) 中, 80 °C 下搅拌 12 小时。经 TLC 监测反应完全后, 将反应液减压浓缩。粗产品经硅胶柱层析纯化 (甲醇/二氯甲烷(v/v) = 1/100 ~ 1/10), TLC (甲醇/二氯甲烷 (v/v) = 1/10) 监测, 收集  $R_f$  = 0.3 ~ 0.4 部分, 得到化合物 212-1 (3.523 g, 收率 79.3%)。ESI[M + H] $^+$  = 424.1。

#### 化合物 212-2 的制备

-10 °C 下, 将三光气 (1.359 g, 4.58 mmol) 的二氯甲烷 (10 mL) 溶液滴加到 212-1 (3.523 g, 8.32 mmol) 的二氯甲烷 (80 mL) 溶液中, 搅拌 30 分钟。经 TLC 监测反应完全后, 将反应液倒入冰水中, 用饱和碳酸氢钠水溶液调 pH = 7, 然后用二氯甲烷 (3 × 30 mL) 萃取。有机相经饱和食盐水洗涤, 无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 抽滤, 减压浓缩得到粗产品。粗产品经硅胶柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚(v/v) = 1/10 ~ 1/1), TLC (乙酸乙酯/石油醚(v/v) = 1/1) 监测, 收集  $R_f$  = 0.2 ~ 0.4 部分, 得到化合物 212-2 (2.724 g, 收率 72.8%)。ESI[M + H] $^+$  = 450.1。

#### 目标化合物 212 的制备

0 °C 下, 将 NaH (165.0 mg, 60%, 4.125 mmol) 缓慢加入到 212-2 (1.424 g, 3.17 mmol) 的干燥 DMF (15 mL) 溶液中, 搅拌 30 分钟。向反应体系中加入碘甲烷 (585.5 mg, 4.125 mmol), 0 °C 下继续搅拌 1 小时。经 TLC 监测反应完全后, 将反应液倒入冰水 (30 mL) 中, 用乙酸乙酯 (3 × 20 mL) 萃取。有机相经饱和食盐水洗涤, 无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 抽滤, 减压浓缩得到粗产品。粗产品经硅胶柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚(v/v) = 1/10 ~ 1/1), TLC (乙酸乙酯/石油醚(v/v) = 1/1) 监测, 收集  $R_f$  = 0.3 ~ 0.4 部分, 得到目标化合物 212 (1.296 g, 收率 88.3%)。ESI[M + H] $^+$  = 464.2。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.62 (d,  $J$  = 4.3 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.10 – 8.05 (m, 2H), 8.02 (td,  $J$  = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.59 – 7.52 (m, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.13 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 2H), 3.31 (s, 3H), 1.20 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3H).

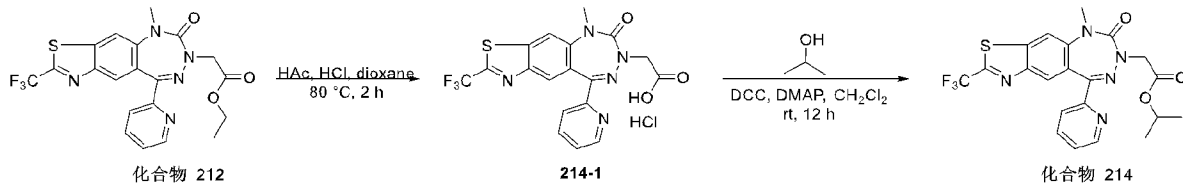
#### 目标化合物 213 的制备

室温下, 将对甲苯磺酸水合物 (176.2 mg, 0.926 mmol) 的乙酸乙酯 (2.5 mL) 溶液滴加到 212 (214.7 mg, 0.463 mmol) 的乙酸乙酯 (5 mL) 溶液中, 搅拌 1 小时。将反应体系过滤, 滤饼减压干燥得到目标化

合物 **213** (130.0 mg, 收率 44.1%)。ESI[M + H]<sup>+</sup> = 464.2。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 8.63 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.12 – 8.00 (m, 3H), 7.66 – 7.57 (m, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.13 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 4.42 (s, 2H), 4.13 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.31 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.20 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

### 实施例 111 化合物 214 的制备



### 化合物 214-1 的制备

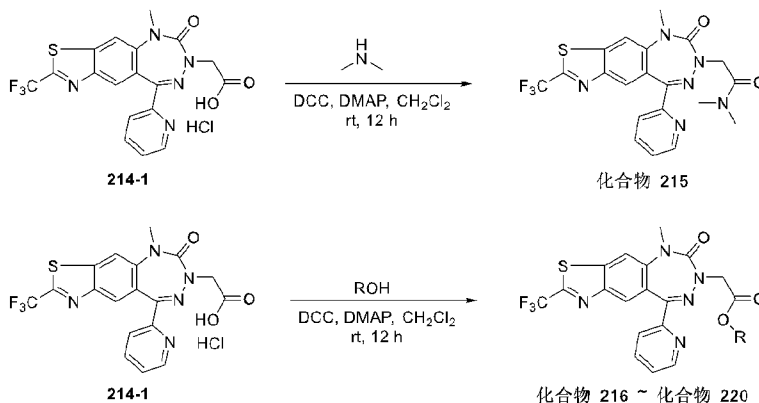
常温下, 将乙酸 (15.3 mL) 和盐酸 (6 N, 10.1 mL) 加入到化合物 **212** (1.296 g, 2.80 mmol) 的二氧六环溶液 (20.2 mL) 中, 80 °C 搅拌 2 小时。经 TLC 监测反应完全后, 将反应液减压浓缩得到白色固体化合物 **214-1** (1.319 g, 收率 100%)。ESI $[M + H]^+$  = 436.1。

### 目标化合物 214 的制备

将 **214-I** (500 mg, 1.06 mmol), DCC (436.9 mg, 2.12 mmol) 和 DMAP (517.5 mg, 4.24 mmol) 溶于二氯甲烷 (10 mL) 中, 室温搅拌 15 分钟。向反应体系中加入异丙醇 (95.4 mg, 1.59 mmol), 室温下继续搅拌 12 小时。经 TLC 监测反应完全后, 向反应体系中加入甲基叔丁基醚 (10 mL), 搅拌 5 分钟, 过滤, 滤液减压浓缩得到粗产品。粗产品经硅胶柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚(v/v) = 1/10 ~ 1/1), TLC (乙酸乙酯/石油醚(v/v) = 1/1) 监测, 收集 R<sub>f</sub> = 0.3 ~ 0.4 部分, 得到白色固体化合物 **214** (104.3 mg, 收率 20.6%)。ESI[M + H]<sup>+</sup> = 478.2。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 8.61 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.10 – 8.05 (m, 2H), 8.02 (td, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.59 – 7.54 (m, 1H), 5.01 – 4.91 (m, 1H), 4.38 (s, 2H), 3.31 (s, 3H), 1.19 (d, *J* = 6.2 Hz, 6H).

### 实施例 112 化合物 215~220 的制备



化合物 **215 ~ 220** 的制备方法类同于实施例 111 的化合物 **214**，使用化合物 **214-1** 和相应的胺或醇为原料制备得到。

化合物 **215**: 117.8 mg, ESI[M+H]<sup>+</sup> = 462.9.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-*d*6)  $\delta$  8.63 – 8.59 (m, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.08 – 8.03 (m, 2H), 8.02 – 7.97 (m, 1H), 7.55 (ddd,  $J = 7.3, 4.8, 1.3$  Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 3.28 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 2.83 (s, 3H).

化合物 **216**: 14.1 mg, ESI[M+H] $^+$  = 506.2.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-*d*6)  $\delta$  8.62 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.12 – 8.06 (m, 2H), 8.05 – 7.99 (m, 1H), 7.59 – 7.54 (m, 1H), 4.61 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 4.44 – 4.42 (m, 4H), 3.32 (s, 3H), 1.64 (s, 3H).

化合物 **217**: 10.9 mg, ESI[M+H] $^+$  = 518.2.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-*d*6)  $\delta$  8.62 (d,  $J = 4.1$  Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.12 – 8.06 (m, 2H), 8.03 (td,  $J = 7.7, 1.7$  Hz, 1H), 7.60 – 7.50 (m, 1H), 6.26 (dd,  $J = 17.4, 10.9$  Hz, 1H), 5.36 (dd,  $J = 39.8, 14.2$  Hz, 2H), 4.70 (d,  $J = 7.7$  Hz, 2H), 4.62 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 4.53 (s, 2H), 3.32 (s, 3H).

化合物 **218**: 34.8 mg, ESI[M+H] $^+$  = 491.8.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-*d*6)  $\delta$  8.62 (d,  $J = 4.1$  Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.10 – 8.05 (m, 2H), 8.02 (td,  $J = 7.7, 1.7$  Hz, 1H), 7.56 (ddd,  $J = 7.4, 4.8, 1.2$  Hz, 1H), 4.82 – 4.77 (m, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.31 (s, 3H), 1.59 – 1.45 (m, 2H), 1.15 (d,  $J = 6.3$  Hz, 3H), 0.86 – 0.74 (m, 3H).

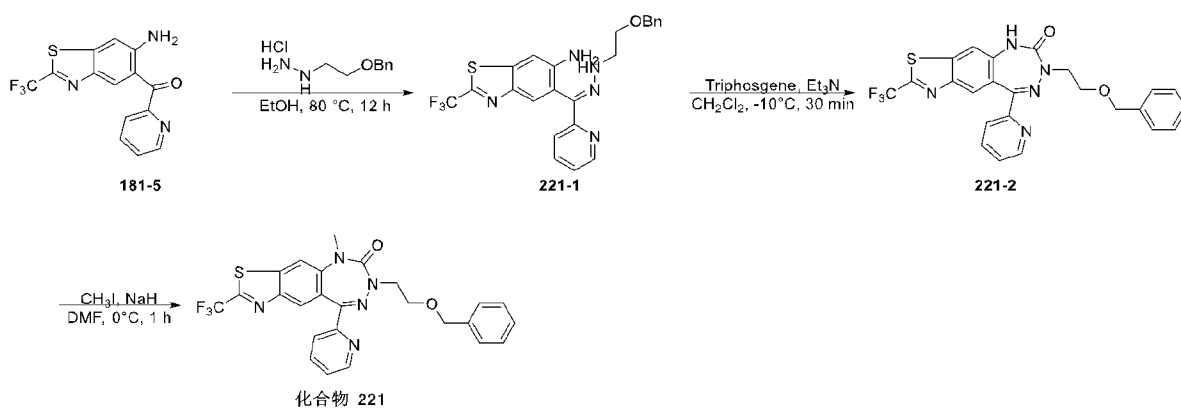
化合物 **219**: 17.9 mg, ESI[M+H] $^+$  = 491.8.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO *d*6)  $\delta$  8.63 (d,  $J = 4.1$  Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.12 – 8.06 (m, 2H), 8.03 (td,  $J = 7.7, 1.7$  Hz, 1H), 7.57 (ddd,  $J = 7.4, 4.8, 1.2$  Hz, 1H), 5.52 – 5.43 (m, 1H), 4.81 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 4.51 – 4.47 (m, 4H), 3.31 (s, 3H).

化合物 **220**: 10.8 mg, ESI[M+H] $^+$  = 519.8.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-*d*6)  $\delta$  8.61 (d,  $J = 4.1$  Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.10 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.05 – 7.99 (m, 1H), 7.59 – 7.53 (m, 1H), 4.57 (d,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 4.47 – 4.45 (m, 4H), 3.31 (s, 3H), 2.04 (q,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 0.87 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H).

### 实施例 113 化合物 **221** 的制备

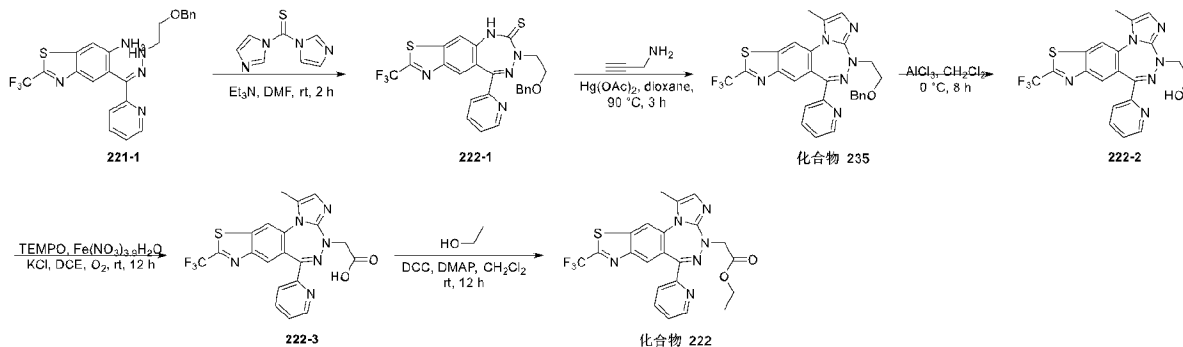


化合物 **221** 的制备方法类同于实施例 110 的化合物 **212**, 使用化合物 **181-5** 为原料制备得到。

化合物 **221**: 27.9 mg, ESI[M+H] $^+$  = 511.5.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO *d*6)  $\delta$  8.61 (d,  $J = 4.1$  Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.09 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.98 (td,  $J = 7.7, 1.8$  Hz, 1H), 7.55 (dd,  $J = 6.3, 4.8$  Hz, 1H), 7.19 – 7.07 (m, 3H), 7.03 (d,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 4.37 (s, 2H), 4.20 – 3.52 (m, 4H), 3.30 (s, 3H).

### 实施例 114 化合物 222 和 235 的制备



#### 化合物 222-1 的制备

室温下, 将 **221-1** (4.3 g, 9.12 mmol) 溶于 DMF (60 mL) 中, 加入 *N,N'*-硫羰基二咪唑 (4.88 g, 27.4 mmol), 三乙胺 (0.922 g, 9.11 mmol), 搅拌 2 小时。经 TLC 监测反应完全后, 将反应液倒入水中, 用乙酸乙酯 (3 × 20 mL) 萃取。有机相经饱和食盐水洗涤, 无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 抽滤, 减压浓缩后, 得到粗产品。粗产品经硅胶柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚(v/v) = 1/50 ~ 1/2), TLC (乙酸乙酯/石油醚(v/v) = 1/2) 监测, 收集 R<sub>f</sub> = 0.3 ~ 0.4 部分, 得到化合物 **222-1** (3.26 g, 收率 69.6%)。ESI[M + H]<sup>+</sup> = 514.1。

#### 化合物 235 的制备

将 **222-1** (3.26 g, 6.35 mmol) 溶于二氧六环 (40 mL) 中, 加入炔丙胺 (3.49 g, 63.4 mmol), 乙酸汞 (4.05 g, 12.7 mmol), 90 °C 下搅拌 3 小时。经 TLC 监测反应完全后, 将反应液减压浓缩。残留物经硅胶柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚(v/v) = 1/50 ~ 1/2), TLC (乙酸乙酯/石油醚(v/v) = 1/2) 监测, 收集 R<sub>f</sub> = 0.3 ~ 0.4 部分, 得到白色固体化合物 **235** (1.0 g, 收率 29.4%)。ESI[M + H]<sup>+</sup> = 535.1。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.61 (s, 1H), 8.57 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.02 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.96 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.57 – 7.48 (m, 1H), 7.23 – 7.07 (m, 5H), 6.76 (s, 1H), 4.53 – 4.38 (m, 2H), 4.07 – 4.01 (m, 1H), 3.90 – 3.70 (m, 3H), 2.37 (s, 3H)。

#### 化合物 222-2 的制备

0 °C 下, 将 **235** (972 mg, 1.82 mmol) 溶于二氯甲烷 (20 mL) 中, 加入三氯化铝 (1.214 g, 9.10 mmol), 搅拌 8 小时。经 TLC 监测反应完全后, 将反应液倒入冰水中, 用二氯甲烷 (3 × 20 mL) 萃取。有机相经饱和碳酸氢钠水溶液洗涤, 饱和食盐水洗涤, 无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 抽滤, 减压浓缩后, 得到粗产品。粗产品经硅胶柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚(v/v) = 1/10 ~ 1/1), TLC (乙酸乙酯/石油醚(v/v) = 1/1) 监测, 收集 R<sub>f</sub> = 0.3 ~ 0.4 部分, 得到化合物 **222-2** (565.5 mg, 收率 70.0%)。ESI[M + H]<sup>+</sup> = 445.1。

#### 化合物 222-3 的制备

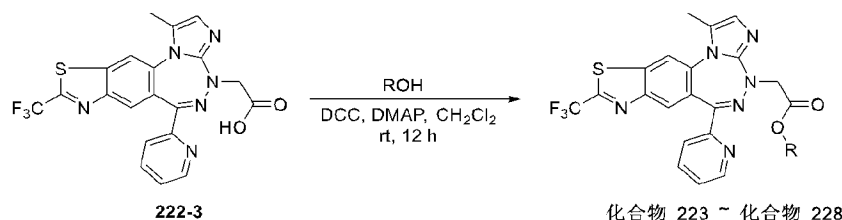
将 **222-2** (455 mg, 1.02 mmol) 溶于 1,2-二氯乙烷 (45 mL) 中, 加入硝酸铁九水合物 (82.8 mg, 0.20 mmol), 2,2,6,6-四甲基哌啶氧化物 (32.0 mg, 0.20 mmol) 和氯化钾 (27.9 mg, 0.20 mmol), 在氧气下室温搅拌 12 小时。经 TLC 监测反应完全后, 将反应液减压浓缩。残留物经硅胶柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚(v/v) = 1/10 ~ 1/1), TLC (乙酸乙酯/石油醚(v/v) = 1/1) 监测, 收集 R<sub>f</sub> = 0.2 ~ 0.3 部分, 得到白色固体化合物 **222-3** (415 mg, 收率 88.4%)。ESI[M + H]<sup>+</sup> = 459.1。

#### 目标化合物 222 的制备

将 **222-3** (60 mg, 0.13 mmol), DCC (51.6 mg, 0.25 mmol) 和 DMAP (30.6 mg, 0.25 mmol) 溶于二氯甲烷 (2 mL) 中, 室温搅拌 15 分钟。向反应体系中加入乙醇 (12.0 mg, 0.26 mmol), 室温下继续搅拌 12 小时。经 TLC 监测反应完全后, 向反应体系中加入甲基叔丁基醚 (2 mL), 搅拌 5 分钟, 过滤, 滤液减压浓缩得到粗产品。粗产品经硅胶柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚(v/v) = 1/10 ~ 1/1), TLC (乙酸乙酯/石油醚(v/v) = 1/1) 监测, 收集 Rf = 0.3 ~ 0.4 部分, 得到白色固体化合物 **222** (20.4 mg, 收率 32.0%)。ESI[M + H]<sup>+</sup> = 487.1。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.64 (s, 1H), 8.58 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.06 – 7.95 (m, 2H), 7.55 (ddd, *J* = 6.8, 4.9, 1.9 Hz, 1H), 6.76 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 4.72 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 4.44 (d, *J* = 16.9 Hz, 1H), 4.13 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.39 (s, 3H), 1.20 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)。

#### 实施例 115 化合物 **223** ~ **228** 的制备



化合物 **223** ~ **228** 的制备方法类同于实施例 114 的化合物 **222**, 使用化合物 **222-3** 和相应的醇为原料制备得到。

化合物 **223**: 13.1 mg, ESI[M + H]<sup>+</sup> = 501.1。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.64 (s, 1H), 8.58 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.01 - 8.00 (m, 2H), 7.56 - 7.53 (m, 1H), 6.76 (s, 1H), 4.97 - 4.91 (m, 1H), 4.67 (d, *J* = 17.9 Hz, 1H), 4.40 (d, *J* = 17.7 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 1.19 (d, *J* = 6.2 Hz, 6H)。

化合物 **224**: 21.5 mg, ESI[M + H]<sup>+</sup> = 513.1。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.64 (s, 1H), 8.58 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.01 – 7.98 (m, 2H), 7.60 – 7.48 (m, 1H), 6.77 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 5.94 – 5.81 (m, 1H), 5.38 – 5.27 (m, 1H), 5.22 – 5.19 (m, 1H), 5.11 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.74 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 4.46 (d, *J* = 17.5 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 1.26 (d, *J* = 8.0 Hz, 3H)。

化合物 **225**: 18.2 mg, ESI[M + H]<sup>+</sup> = 529.2。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.64 (s, 1H), 8.58 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.04 - 7.98 (m, 2H), 7.54 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 4.75 - 4.68 (m, 2H), 4.44 - 4.42 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 1.68 - 1.65 (m, 1H), 1.09 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.76 - 0.75 (m, 6H)。

化合物 **226**: 18.4 mg, ESI[M + H]<sup>+</sup> = 541.1。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.65 (s, 1H), 8.58 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.07 – 7.94 (m, 2H), 7.55 (ddd, *J* = 6.7, 4.8, 2.3 Hz, 1H), 6.79 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 6.26 (dd, *J* = 17.4, 11.0 Hz, 1H), 5.40 (d, *J* = 17.4 Hz, 1H), 5.29 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 4.85 – 4.68 (m, 3H), 4.62 – 4.54 (m, 3H), 2.40 (s, 3H)。

化合物 **227**: 11.2 mg, ESI[M + H]<sup>+</sup> = 515.1。

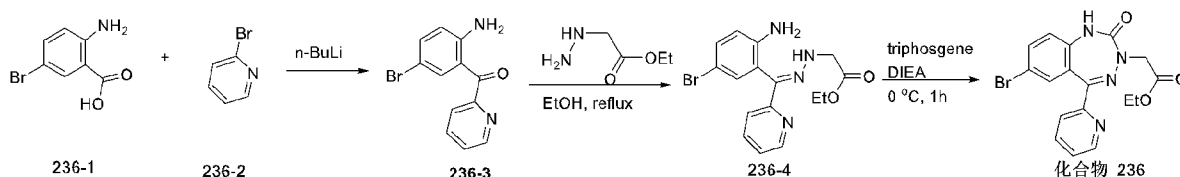
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.65 (s, 1H), 8.58 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.02 - 8.00 (m, 2H), 7.56 - 7.55 (m, 1H), 6.78 (s, 1H), 5.44 - 5.42 (m, 1H), 4.87 – 4.78 (m, 3H), 4.55 - 4.50 (m, 3H), 2.39 (s, 3H)。

化合物 **228**: 17.2 mg, ESI[M+H]<sup>+</sup> = 529.1.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.64 (s, 1H), 8.58 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 8.13 – 8.12 (m, 1H), 8.07 – 7.96 (m, 2H), 7.58 – 7.50 (m, 1H), 6.77 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 4.74 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 4.65 – 4.60 (m, 2H), 4.49 – 4.41 (m, 3H), 2.39 (s, 3H), 1.64 (s, 3H).

#### 实施例 116 化合物 **236** 的制备

方法 A:



#### 化合物 236-3 的制备

-40 °C 下缓慢滴加 2-溴吡啶 (217 g, 1.37 mol, 4.4 eq) 至稀释于 300 mL 干燥四氢呋喃的正丁基锂 (2.5 M 正己烷溶液, 500 mL, 4 eq) 溶液中, 持续 30 分钟。反应 30 分钟后, 滴加 2-氨基-5-溴-苯甲酸 (67.5 g, 0.31 mol, 1 eq) 的干燥四氢呋喃溶液 (45 mL)。然后将反应缓慢升至 0 °C, 并在 0 °C 下持续搅拌 3 小时。温度降至 -10 °C, 缓慢滴加饱和氯化铵水溶液 (115 mL)。减压移除大部分四氢呋喃, 加入乙酸乙酯和饱和食盐水分液萃取三次, 有机层合并, 无水硫酸钠干燥后, 浓缩, 硅胶柱纯化 (P:E = 4: 1) 后得到化合物 236-3 (56.2 g, 黄色固体, 65.1%)。

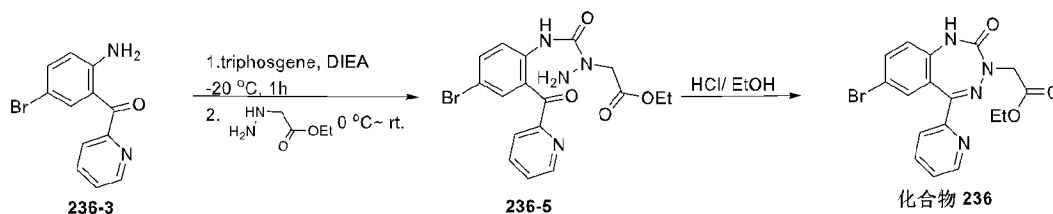
#### 化合物 236-4 的制备

化合物 236-3 (13.85 g, 0.05 mol, 1 eq) 和盐酸胍基乙酸乙酯 (9.28 g, 0.06 mol, 1.2 eq) 的 250 mL 乙醇溶液封管加热至 85 °C, 反应 6 小时, 移除乙醇, 加入乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠溶液分液萃取三次, 合并有机层, 无水硫酸钠干燥后, 浓缩, 硅胶柱纯化 (P:E = 2: 1~1: 1) 后得到化合物 236-4 (14.6 g, 黄色固体, 77.4%)。

#### 化合物 **236** 的制备

N<sub>2</sub> 保护下, 将化合物 236-4 (14.6 g, 36.2 mmol, 1 eq) 和 DIPEA (18.7 g, 144.8 mmol, 4 eq) 的 150 mL 干燥二氯甲烷溶液冷却至 0 °C, 缓慢逐滴加入 30 mL 三光气 (4.3 g, 14.5 mmol, 0.4 eq) 的干燥二氯甲烷溶液, TLC 监测反应至原料反应完全。加入饱和氯化铵水溶液搅拌至室温。分液, 水层加入二氯甲烷萃取, 合并有机层。无水硫酸钠干燥后, 浓缩得到 17.8 g 粗品。粗品打浆后 (P: E=2: 1, 40 mL) 得到化合物 **236** (15.4 g, 类白色固体, 76.4%)。

方法 B:



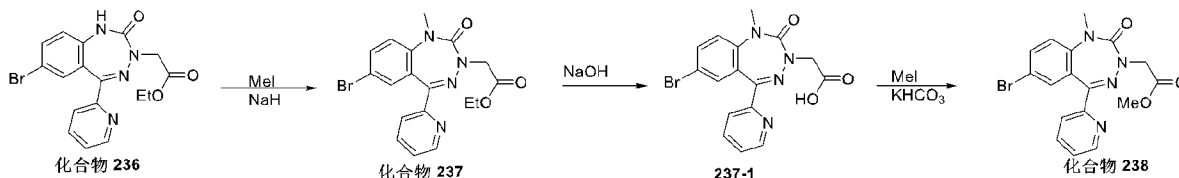
N<sub>2</sub> 保护下, 将化合物 236-3 (1.38 g, 5 mmol, 1 eq) 和二乙基异丙胺 (2.58 g, 20 mmol, 4 eq) 的 25 mL 干燥二氯甲烷溶液冷却至 0 °C, 逐滴加入 2 mL 三光气的干燥二氯甲烷溶液 (0.60 g, 2 mmol,

0.4 eq)，然后反应升至室温，搅拌 30 分钟直至 TLC 检测原料反应完全。将胍基乙酸乙酯 (0.93 g, 6 mmol, 1.2 eq) 溶于 10 mL 干燥的二氯甲烷，冰浴下逐滴加入上述反应液，升至室温搅拌两个小时后，得到化合物 236-5。

用盐酸乙醇溶液调节反应液 pH = 3~4，回流 2 小时，加入饱和碳酸氢钠溶液至 pH = 8~9。移除乙醇，二氯甲烷萃取三次，合并有机层。无水硫酸钠干燥后，浓缩，硅胶柱纯化 (DCM: EA = 3: 1~2: 1) 后得到化合物 236 (633 mg, 类白色固体，三步反应总收率 31.5%)。

#### 实施例 117 化合物 237~化合物 258 的制备

##### 化合物 237~化合物 258 的制备

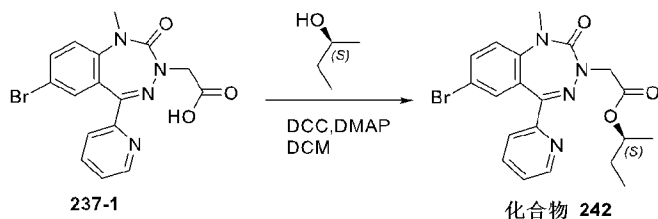


化合物 236 (800 mg, 2 mmol) 溶于 10 mL 干燥的 DMF 中，氮气保护下，冷却至 0°C，依次加入碘甲烷 (568 mg, 0.4 mmol) 和氢化钠 (96 mg, 2.4 mmol)。冰浴下搅拌 1 小时，缓慢升至室温，反应 2 小时。饱和氯化铵溶液淬灭，加入乙酸乙酯和饱和水分液，有机层合并，食盐水洗涤三次后，加入无水硫酸钠干燥，浓缩，硅胶柱纯化 (P:E = 2: 1) 后得到化合物 237 (755 mg, 90.5%，黄色固体)。

83.4 mg 237 复溶于 20 mL 乙醇中，加入氢氧化钠的水溶液 (9.6 mg, 0.24 mmol)，室温下反应 3 个小时，1N 盐酸水溶液调节 pH 为中性，减压移除溶剂得到化合物 237-1 粗品。粗品悬浮于 DMF 中，加入碘甲烷 (56.8 mg, 0.4 mmol) 和碳酸氢钾 (30 mg, 0.3 mmol)，室温下搅拌 2 小时后加入乙酸乙酯和饱和食盐水分离液萃取三次，有机层合并，无水硫酸钠干燥后，浓缩。硅胶柱纯化 (P:E = 3: 1~2: 1) 后得到化合物 238 (68 mg, 84.4%，类白色固体)。

参考上述方法，分别取 83.4 mg 的 237-1，依次加入 2-碘丙烷 (62.4 mg)、碘代异丁烷 (68 mg)、2-碘代丁烷 (68 mg) 进行反应，分别得到化合物 239、化合物 240、化合物 241。

##### 化合物 242~化合物 255 的制备

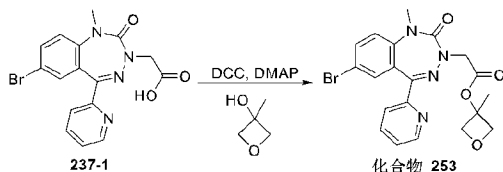


氮气保护下，237-1 (117 mg, 0.3 mmol) 和 (S)-仲丁醇 (111 mg, 1.5 mmol) 溶于干燥的二氯甲烷中，冰水浴下加入 DCC (82.5 mg, 0.4 mmol) 和 DMAP (10 mg, 0.08 mmol)，室温下反应过夜，移除溶剂，粗品悬浮于乙酸乙酯中，抽滤，滤液浓缩，硅胶柱纯化 (P:E = 3: 1~2: 1) 后得到化合物 242 (92 mg, 67.1%)。

参考上述方法，分别取 117 mg 的 237-1，依次加入 (R)-仲丁醇 (62.4 mg)、环丙醇 (68 mg)、3-氧杂环丁醇 (111 mg)、1-甲基-3-氮杂环丁醇 (185 mg)、3-丁烯-2-醇 (108 mg)、3-戊醇 (132 mg)、

3-丁烯-2-醇 (108 mg)、3-甲基-2-丁醇 (132 mg)、1-环丙基乙醇 (129 mg)、(R)-3-丁炔-2-醇 (105 mg)、(S)-3-丁炔-2-醇 (105 mg) 进行反应, 分别得到化合物 243、化合物 244、化合物 245、化合物 246、化合物 247、化合物 248、化合物 249、化合物 250、化合物 251、化合物 252。

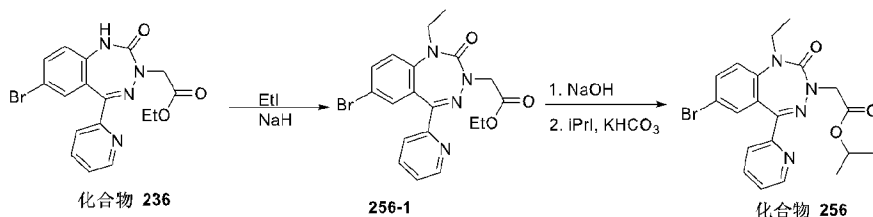
#### 化合物 253~化合物 255 的制备



氮气保护下, 237-1 (117 mg, 0.3 mmol) 溶于干燥的 3-氧杂环丁醇 (528 mg, 6 mmol) 中, 冰水浴下加入 DCC (82.5 mg, 0.4 mmol) 和 DMAP (10 mg, 0.08 mmol), 室温下反应 48 小时, 移除溶剂, 粗品悬浮于乙酸乙酯中, 抽滤, 滤液浓缩, 硅胶柱纯化 (P:E = 3: 1~2: 1) 后得到化合物 253 (46.3 mg, 33.5%)。

参考上述方法, 分别取 117 mg 的 238-1-6, 依次溶于 3-乙烯基氧杂环丁烷-3-醇 (600 mg)、叔戊醇 (528 mg) 进行反应, 分别得到化合物 254、化合物 255

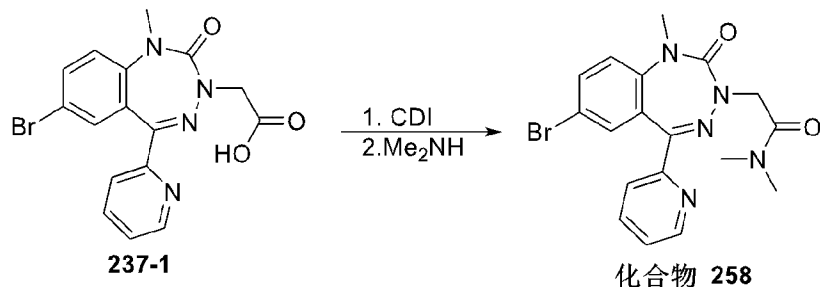
#### 化合物 256~化合物 257 的制备



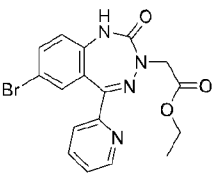
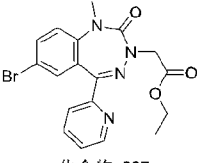
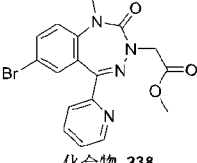
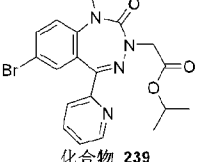
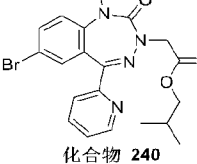
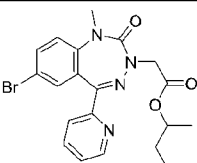
化合物 236 (120 mg, 0.3 mmol) 溶于 3 mL 干燥的 DMF 中, 氮气保护下, 冷却至 0 °C, 分别加入碘乙烷 (94 mg, 0.6 mmol) 和氢氧化钠 (13.2 mg, 0.33 mmol)。缓慢升至室温, 反应 2 小时后, 饱和氯化铵溶液淬灭, 加入乙酸乙酯和饱和食盐水分液萃取三次, 有机层合并, 无水硫酸钠干燥后, 浓缩后得到化合物 256-1, 溶于 3 mL 乙醇中, 加入 0.3 mL 氢氧化钠 (24 mg) 的水溶液, 室温下反应 3 个小时, 1N 盐酸水溶液调节 pH 为中性, 减压移除溶剂。粗品悬浮于 DMF 中, 加入碘代异丙烷 (102 mg, 0.6 mmol) 和碳酸氢钾 (36 mg, 0.36 mmol), 室温下搅拌 2 小时后加入乙酸乙酯和饱和食盐水分液萃取三次, 有机层合并, 无水硫酸钠干燥后, 浓缩。硅胶柱纯化 (P:E = 3: 1~2: 1) 后得到化合物 256 (88.3 mg, 66.1%, 类白色固体)。

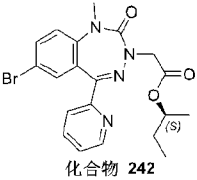
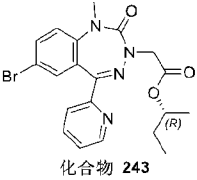
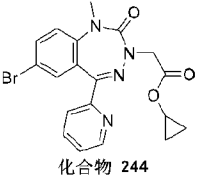
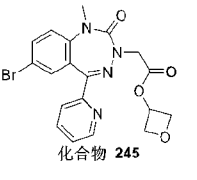
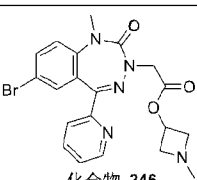
参考上述方法, 取 117 mg 的 256-1, 加入 2-碘丙烷 (102 mg), 进行反应, 最终得到化合物 257。

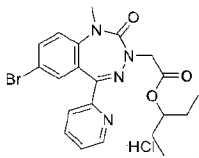
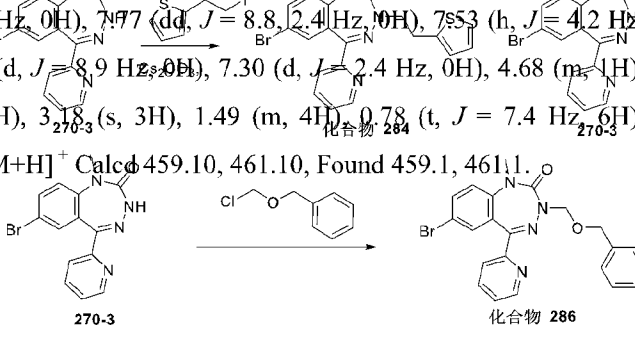
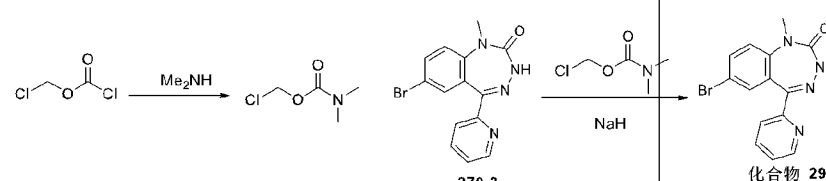
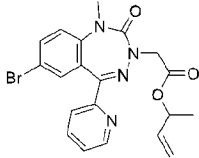
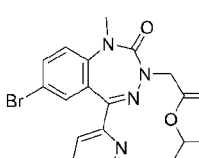
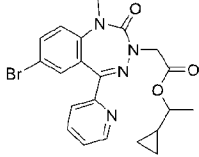
#### 化合物 258 的制备

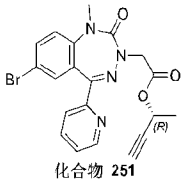
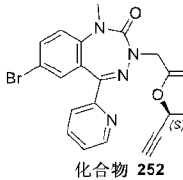
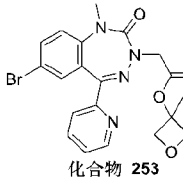
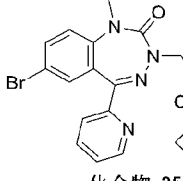
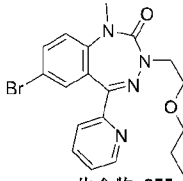
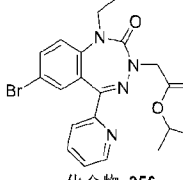


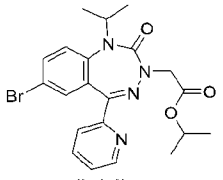
氮气保护下, 237-1 (117 mg, 0.3 mmol) 溶于 3 mL 干燥 DCM 中, 冰水浴下加入 CDI (58 mg, 0.36), 冰浴下反应 2 小时, 加入 1M 的二甲胺的四氢呋喃溶液 (3 mL)。移除溶剂, 加入乙酸乙酯和饱和食盐水分液萃取三次, 有机层合并, 无水硫酸钠干燥后, 浓缩. 硅胶柱纯化 (P:E = 1: 1) 后得到化合物 258 (90.3 mg, 72.5%, 白色固体)。

| 编号  | 结构                                                                                             | 表征                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1   | <br>化合物 236   | 白色固体, $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) $\delta$ 9.62 (s, 1H), 8.60 (d, $J$ = 4.2 Hz, 1H), 7.96 (td, $J$ = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.89 (d, $J$ = 7.8 Hz, 1H), 7.67 (dd, $J$ = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 7.55 – 7.48 (m, 1H), 7.18 (d, $J$ = 2.3 Hz, 1H), 7.09 (d, $J$ = 8.7 Hz, 1H), 4.35 (s, 2H), 4.12 (q, $J$ = 7.1 Hz, 2H), 1.25 – 1.07 (m, 3H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd 403.03, 405.03, Found 403.1, 405.1.              |
| 1.1 | <br>化合物 237   | 白色固体, $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) $\delta$ 8.61 (d, $J$ = 4.7 Hz, 1H), 8.02 – 7.90 (m, 2H), 7.77 (dd, $J$ = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.53 (dd, $J$ = 8.9, 4.6 Hz, 1H), 7.37 (d, $J$ = 8.9 Hz, 1H), 7.30 (d, $J$ = 2.4 Hz, 1H), 4.34 (s, 2H), 4.11 (q, $J$ = 7.1 Hz, 2H), 3.18 (s, 3H), 1.18 (t, $J$ = 7.1 Hz, 3H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd 417.05, 419.03, Found 417.1, 419.1.                                   |
| 1.2 | <br>化合物 238 | 白色固体, $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) $\delta$ 8.61 (d, $J$ = 4.7 Hz, 1H), 7.97 (dd, $J$ = 5.1, 1.5 Hz, 2H), 7.77 (dd, $J$ = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.56 – 7.48 (m, 1H), 7.37 (d, $J$ = 8.9 Hz, 1H), 7.30 (d, $J$ = 2.4 Hz, 1H), 5.01 – 4.80 (m, 1H), 4.30 (s, 2H), 3.18 (s, 3H), 1.17 (d, $J$ = 6.2 Hz, 6H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd 403.03, 405.03, Found 403.1, 405.1.                                          |
| 1.3 | <br>化合物 239 | 白色固体, $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) $\delta$ 8.63 (d, $J$ = 4.7 Hz, 1H), 8.00 (m, 2H), 7.79 (dd, $J$ = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.39 (d, $J$ = 8.8 Hz, 1H), 7.32 (d, $J$ = 2.3 Hz, 1H), 4.94 (hept, $J$ = 6.2 Hz, 1H), 4.33 (s, 2H), 3.20 (s, 3H), 1.19 (d, $J$ = 6.2 Hz, 6H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd 431.06, 433.06, Found 431.1, 433.1.                                                           |
| 1.4 | <br>化合物 240 | 白色固体, $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) $\delta$ 8.61 (d, $J$ = 4.7 Hz, 1H), 7.96 (ddd, $J$ = 9.6, 5.6, 1.4 Hz, 2H), 7.77 (dd, $J$ = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.37 (d, $J$ = 8.9 Hz, 1H), 7.29 (d, $J$ = 2.3 Hz, 1H), 4.37 (s, 2H), 3.84 (d, $J$ = 6.4 Hz, 2H), 3.18 (s, 3H), 1.81 (dp, $J$ = 13.2, 6.6 Hz, 1H), 0.81 (d, $J$ = 6.7 Hz, 6H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd 445.08, 447.08, Found 445.0, 447.0. |
| 1.5 | <br>化合物 241 | 白色固体, $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) $\delta$ 8.61 (dt, $J$ = 4.8, 1.4 Hz, 1H), 7.97 (dd, $J$ = 4.7, 1.3 Hz, 2H), 7.77 (dd, $J$ = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.52 (dd, $J$ = 8.9, 4.6 Hz, 1H), 7.37 (d, $J$ = 8.8 Hz, 1H), 7.30 (d, $J$ = 2.4 Hz, 1H), 4.77 (dd, $J$ = 12.3, 6.3 Hz, 1H), 4.32 (s, 2H), 3.30 (s, 1H), 3.18 (s, 3H), 1.48 (m, 2H), 1.13 (d, $J$ = 6.3 Hz, 3H), 0.79 (t, $J$ = 7.4 Hz, 3H).                          |

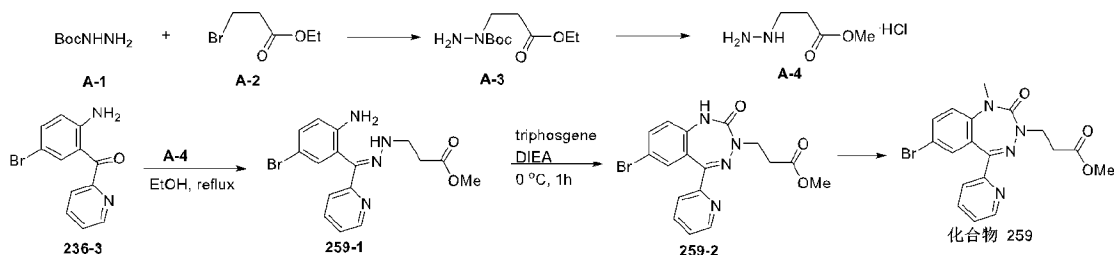
|        |                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|--------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|        |                                                                                                    | LC-MS: $[M+H]^+$ Calcd 445.08, 447.08, Found 445.1, 447.1.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| 1.5(S) |  <p>化合物 242</p>   | 白色固体, $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) $\delta$ 8.63 (d, $J$ = 4.8 Hz, 1H), 7.99 (d, $J$ = 3.9 Hz, 2H), 7.79 (dd, $J$ = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 7.54 (dd, $J$ = 8.8, 4.4 Hz, 1H), 7.39 (d, $J$ = 8.9 Hz, 1H), 7.32 (d, $J$ = 2.3 Hz, 1H), 4.79 (h, $J$ = 6.2 Hz, 1H), 4.35 (s, 2H), 3.20 (s, 3H), 1.50 (m, 2H), 1.15 (d, $J$ = 6.3 Hz, 3H), 0.81 (t, $J$ = 7.4 Hz, 3H). LC-MS: $[M+H]^+$ Calcd 445.08, 447.08, Found 445.1, 447.1.   |
| 1.5(R) |  <p>化合物 243</p>   | 白色固体, $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) $\delta$ 8.64 (d, $J$ = 4.7 Hz, 1H), 7.99 (d, $J$ = 3.8 Hz, 2H), 7.79 (dd, $J$ = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 7.55 (dd, $J$ = 8.9, 4.4 Hz, 1H), 7.39 (d, $J$ = 8.8 Hz, 1H), 7.33 (d, $J$ = 2.3 Hz, 1H), 4.79 (h, $J$ = 6.0 Hz, 1H), 4.36 (brs, 2H), 3.20 (s, 3H), 1.50 (m, 2H), 1.16 (d, $J$ = 6.3 Hz, 3H), 0.81 (t, $J$ = 7.4 Hz, 3H). LC-MS: $[M+H]^+$ Calcd 445.08, 447.08, Found 445.1, 447.1. |
| 1.6    |  <p>化合物 244</p>  | 白色固体, $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) $\delta$ 8.62 (d, $J$ = 4.7 Hz, 1H), 7.99 – 7.92 (m, 2H), 7.78 (dd, $J$ = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.53 (dd, $J$ = 8.4, 5.0 Hz, 1H), 7.37 (d, $J$ = 8.9 Hz, 1H), 7.31 (d, $J$ = 2.3 Hz, 1H), 4.32 (s, 2H), 4.17 – 4.03 (m, 1H), 3.18 (s, 3H), 0.75 – 0.54 (m, 4H). LC-MS: $[M+H]^+$ Calcd 429.05, 431.05, Found 429.1, 431.1.                                                                  |
| 1.7    |  <p>化合物 245</p> | 白色固体, $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) $\delta$ 8.62 (d, $J$ = 5.0 Hz, 1H), 7.97 (d, $J$ = 3.6 Hz, 2H), 7.78 (dd, $J$ = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.53 (dd, $J$ = 8.3, 5.3 Hz, 1H), 7.38 (d, $J$ = 8.9 Hz, 1H), 7.31 (d, $J$ = 2.4 Hz, 1H), 5.48 – 5.33 (m, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.46 (dd, $J$ = 7.7, 5.1 Hz, 4H), 3.19 (s, 3H). LC-MS: $[M+H]^+$ Calcd 444.04, 446.04, Found 444.1, 446.1.                                              |
| 1.8    |  <p>化合物 246</p> | 白色固体, $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) $\delta$ 8.62 (d, $J$ = 4.8 Hz, 1H), 7.97 (d, $J$ = 3.6 Hz, 2H), 7.78 (dd, $J$ = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.60 – 7.49 (m, 1H), 7.37 (d, $J$ = 8.7 Hz, 1H), 7.31 (d, $J$ = 2.4 Hz, 1H), 4.99 – 4.84 (m, 1H), 4.37 (s, 2H), 3.59 – 3.47 (m, 2H), 3.18 (s, 3H), 2.95 – 2.83 (m, 2H), 2.21 (s, 3H). LC-MS: $[M+H]^+$ Calcd 458.07, 460.07, Found 458.1, 460.1.                                     |

|      |                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1.9  |  <p>化合物 247</p>   | <p>黄色固体, <math>^1\text{H}</math> NMR (400 MHz, <math>\text{DMSO}-d_6</math>) <math>\delta</math> 8.61 (m, 0H), 7.97 (dt, <math>J = 7.7, 3.8</math> Hz, 0H), 7.77 (dd, <math>J = 8.8, 2.4</math> Hz, 1H), 7.53 (h, <math>J = 4.2</math> Hz, 0H), 7.37 (d, <math>J = 8.9</math> Hz, 0H), 7.30 (d, <math>J = 2.4</math> Hz, 0H), 4.68 (m, 1H), 4.36 (s, 2H), 3.18 (s, 3H), 1.49 (m, 4H), 0.78 (t, <math>J = 7.4</math> Hz, 6H).</p> <p>LC-MS: <math>[\text{M}+\text{H}]^+</math> Calcd 459.10, 461.10, Found 459.1, 461.1.</p>  <p>化合物 270-3</p> <p>化合物 286</p>  <p>化合物 270-3</p> <p>化合物 291</p> |
| 1.10 |  <p>化合物 248</p> | <p>白色固体, <math>^1\text{H}</math> NMR (400 MHz, <math>\text{DMSO}-d_6</math>) <math>\delta</math> 8.61 (dt, <math>J = 4.8, 1.4</math> Hz, 1H), 7.97 (m, 2H), 7.77 (dd, <math>J = 8.8, 2.4</math> Hz, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.37 (d, <math>J = 8.9</math> Hz, 1H), 7.30 (d, <math>J = 2.4</math> Hz, 1H), 5.84 (ddd, <math>J = 17.3, 10.6, 5.3</math> Hz, 1H), 5.30 (m, 1H), 5.20 (dt, <math>J = 17.3, 1.5</math> Hz, 1H), 5.10 (dt, <math>J = 10.6, 1.4</math> Hz, 1H), 4.36 (s, 2H), 3.18 (s, 3H), 1.24 (d, <math>J = 6.5</math> Hz, 3H).</p> <p>LC-MS: <math>[\text{M}+\text{H}]^+</math> Calcd 443.06, 445.06, Found 443.0, 445.0.</p>                                                                                                                              |
| 1.11 |  <p>化合物 249</p> | <p>白色固体, <math>^1\text{H}</math> NMR (400 MHz, <math>\text{DMSO}-d_6</math>) <math>\delta</math> 8.61 (dt, <math>J = 4.8, 1.4</math> Hz, 1H), 7.98 (d, <math>J = 1.3</math> Hz, 1H), 7.97 (t, <math>J = 1.5</math> Hz, 1H), 7.77 (dd, <math>J = 8.8, 2.4</math> Hz, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.37 (d, <math>J = 8.9</math> Hz, 1H), 7.30 (d, <math>J = 2.4</math> Hz, 1H), 4.66 (m, 1H), 4.35 (s, 2H), 3.18 (s, 3H), 1.67 (qd, <math>J = 12.1, 6.6</math> Hz, 1H), 1.08 (d, <math>J = 6.4</math> Hz, 3H), 0.77 (dd, <math>J = 8.0, 6.9</math> Hz, 6H).</p> <p>LC-MS: <math>[\text{M}+\text{H}]^+</math> Calcd 459.10, 461.10, Found 459.0, 461.0.</p>                                                                                                                    |
| 1.12 |  <p>化合物 250</p> | <p>白色固体, <math>^1\text{H}</math> NMR (400 MHz, <math>\text{DMSO}-d_6</math>) <math>\delta</math> 8.62 (dt, <math>J = 4.8, 1.4</math> Hz, 1H), 8.62 (dt, <math>J = 4.8, 1.4</math> Hz, 1H), 7.97 (m, 2H), 7.78 (dd, <math>J = 8.8, 2.4</math> Hz, 1H), 7.53 (dd, <math>J = 8.8, 4.8</math> Hz, 1H), 7.37 (d, <math>J = 8.9</math> Hz, 1H), 7.31 (d, <math>J = 2.4</math> Hz, 1H), 4.34 (td, <math>J = 12.6, 6.2</math> Hz, 3H), 3.18 (s, 3H), 1.21 (d, <math>J = 6.3</math> Hz, 5H), 0.95 (m, 1H), 0.43 (m, 2H), 0.25 (m, 2H).</p> <p>LC-MS:</p>                                                                                                                                                                                                                    |

|      |                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|      |                                                                                                    | $[M+H]^+$ Calcd 457.08, 459.08, Found 457.0, 459.0.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 1.13 |  <p>化合物 251</p>   | 白色固体, $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 8.64 (d, $J$ = 4.7 Hz, 1H), 8.00 (m, 2H), 7.80 (dd, $J$ = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 7.55 (dd, $J$ = 8.2, 5.2 Hz, 1H), 7.40 (d, $J$ = 8.9 Hz, 1H), 7.32 (d, $J$ = 2.3 Hz, 1H), 5.43 (qd, $J$ = 6.6, 2.1 Hz, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.59 (d, $J$ = 2.0 Hz, 1H), 3.21 (s, 3H), 1.43 (d, $J$ = 6.7 Hz, 3H). LC-MS: $[M+H]^+$ Calcd 441.05, 443.05, Found 441.0, 443.0.                                                                     |
| 1.14 |  <p>化合物 252</p>   | 白色固体, $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 8.63 (d, $J$ = 4.7 Hz, 1H), 7.99 (m, 2H), 7.80 (dd, $J$ = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.55 (dd, $J$ = 8.3, 5.3 Hz, 1H), 7.40 (d, $J$ = 8.9 Hz, 1H), 7.32 (d, $J$ = 2.3 Hz, 1H), 5.43 (qd, $J$ = 6.4, 1.8 Hz, 1H), 4.39 (s, 2H), 3.59 (d, $J$ = 2.0 Hz, 1H), 3.21 (s, 3H), 1.43 (d, $J$ = 6.7 Hz, 3H). LC-MS: $[M+H]^+$ Calcd 441.05, 443.05, Found 441.0, 443.0.                                                                     |
| 1.15 |  <p>化合物 253</p>  | 白色固体, $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO) $\delta$ 8.61 (d, $J$ = 4.7 Hz, 1H), 7.98 (d, $J$ = 3.6 Hz, 2H), 7.78 (dd, $J$ = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 7.53 (d, $J$ = 4.3 Hz, 1H), 7.38 (d, $J$ = 8.9 Hz, 1H), 7.31 (d, $J$ = 2.3 Hz, 1H), 4.59 (d, $J$ = 7.2 Hz, 2H), 4.41 (d, $J$ = 7.6 Hz, 2H), 4.40 (s, 2H), 3.19 (s, 3H), 1.62 (s, 3H). LC-MS: $[M+H]^+$ Calcd 459.06, 461.06, Found 459.1, 461.1.                                                                                                         |
| 1.16 |  <p>化合物 254</p> | 白色固体, $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 8.61 (d, $J$ = 4.7 Hz, 1H), 7.98 (d, $J$ = 3.4 Hz, 2H), 7.77 (dd, $J$ = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.53 (h, $J$ = 4.2 Hz, 1H), 7.38 (d, $J$ = 8.9 Hz, 1H), 7.31 (d, $J$ = 2.3 Hz, 1H), 6.24 (dd, $J$ = 17.4, 11.0 Hz, 1H), 5.38 (d, $J$ = 17.4 Hz, 1H), 5.29 (d, $J$ = 11.0 Hz, 1H), 4.68 (d, $J$ = 7.7 Hz, 2H), 4.60 (d, $J$ = 7.7 Hz, 2H), 4.46 (s, 2H), 3.19 (s, 3H). LC-MS: $[M+H]^+$ Calcd 471.06, 473.06, Found 471.0, 473.0. |
| 1.17 |  <p>化合物 255</p> | 白色固体, $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 8.61 (dt, $J$ = 4.8, 1.3 Hz, 1H), 7.97 (m, $J$ = 4.9, 1.3 Hz, 2H), 7.77 (dd, $J$ = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.36 (d, $J$ = 8.9 Hz, 1H), 7.30 (d, $J$ = 2.4 Hz, 1H), 4.25 (s, 2H), 3.17 (s, 3H), 1.65 (q, $J$ = 7.5 Hz, 2H), 1.34 (s, 6H), 0.75 (t, $J$ = 7.5 Hz, 3H). LC-MS: $[M+H]^+$ Calcd 459.10, 461.10, Found 459.1, 461.1.                                                                                    |
| 1.18 |  <p>化合物 256</p> | 无色透明糖浆, $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 8.63 (dt, $J$ = 4.8, 1.3 Hz, 1H), 7.97 (dd, $J$ = 4.6, 1.2 Hz, 2H), 7.77 (dd, $J$ = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.39 (d, $J$ = 8.9 Hz, 1H), 7.32 (d, $J$ = 2.4 Hz, 1H), 4.91 (hept, $J$ = 6.2 Hz, 1H), 4.30 (d, $J$ = 39.4 Hz, 2H), 3.91 (s, 1H), 3.61 (s, 1H), 1.16 (d, $J$ = 6.2 Hz, 6H), 1.05 (t, $J$ = 7.1 Hz, 3H). LC-MS: $[M+H]^+$ Calcd 445.08, 447.08, Found 445.0, 447.0.                                   |

|      |                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1.19 |  <p>化合物 257</p> | 类白色固体, $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 8.63 (m, 1H), 7.96 (m, 2H), 7.74 (dd, $J$ = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.52 (ddd, $J$ = 5.5, 5.0, 2.8 Hz, 1H), 7.39 (d, $J$ = 8.8 Hz, 1H), 7.32 (d, $J$ = 2.4 Hz, 1H), 4.90 (dt, $J$ = 12.5, 6.2 Hz, 1H), 4.38 (d, $J$ = 16.8 Hz, 1H), 4.12 (d, $J$ = 16.8 Hz, 1H), 4.05 (dt, $J$ = 13.6, 6.9 Hz, 1H), 1.37 (d, $J$ = 6.7 Hz, 3H), 1.31 (d, $J$ = 6.7 Hz, 3H), 1.15 (d, $J$ = 3.4 Hz, 2H), 1.13 (d, $J$ = 3.4 Hz, 3H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd 459.10, 461.10, Found 459.2, 461.2. |
| 1.20 |  <p>化合物 258</p> | 白色固体, $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 8.60 (m, 1H), 7.95 (m, 2H), 7.75 (dd, $J$ = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.51 (ddd, $J$ = 6.3, 5.0, 2.5 Hz, 1H), 7.34 (d, $J$ = 8.9 Hz, 1H), 7.27 (d, $J$ = 2.3 Hz, 1H), 5.32 (t, $J$ = 4.6 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.15 (s, 3H), 2.97 (s, 3H), 2.80 (s, 3H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd 416.06, 418.06, Found 416.0, 418.0.                                                                                                                                                              |

### 实施例 118 化合物 259 的制备



室温下, 将 3-溴丙酸甲酯 (24.9 g, 150.0 mmol) 和 N,N-二异丙基乙胺 (25.8 g, 200.0 mmol) 加入到肼基甲酸叔丁酯 (13.2 g, 100.0 mmol) 的甲苯 (100 mL) 溶液中, 80°C 搅拌 96 h。经 TLC 监测反应完全后, 向反应体系中加入冰水 (100 mL), 用乙酸乙酯 (3×100 mL) 萃取, 合并有机相用饱和食盐水洗涤, 无水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 抽滤, 减压浓缩得到粗产品, 粗产品经硅胶柱层析纯化 (甲醇/二氯甲烷(v/v) = 1/100 ~ 1/10), TLC (甲醇/二氯甲烷(v/v) = 1/10) 监测, 收集  $R_f$  = 0.4 ~ 0.5 部分, 得到固体化合物 A-3 (16.2 g, 收率 74.1%)。ESI $[\text{M} + \text{H}]^+$  = 218.1。

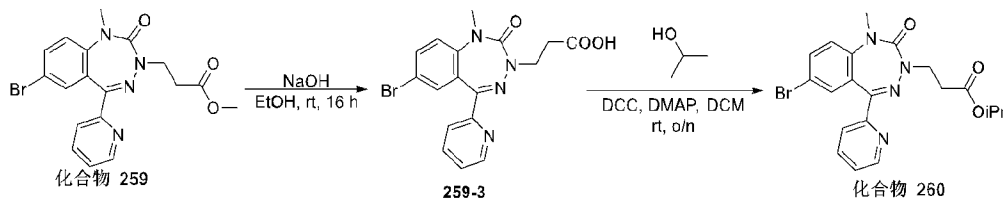
在室温下, 将三氟乙酸 (84.7 g, 743 mmol) 加入到 A-3 (16.2 g, 74.3 mmol) 的二氯甲烷 (60 mL) 溶液中, 室温搅拌过夜。经 TLC 监测反应完全后, 向反应体系中加入碳酸钠水溶液 (50 mL), 减压浓缩得到粗产品, 粗产品经硅胶柱层析纯化 (甲醇/二氯甲烷 (v/v) = 1/20 ~ 1/2), TLC (甲醇/二氯甲烷(v/v) = 1/2) 监测, 收集  $R_f$  = 0.4 ~ 0.5 部分, 得到固体化合物 A-4 (7.12 g, 收率 82.1%)。ESI $[\text{M} + \text{H}]^+$  = 118.1。

在室温下, 将 A-4 (7.12 g, 60.9 mmol) 加入到 236-3 的乙醇 (100 mL) 溶液中, 回流搅拌过夜。经 TLC 监测反应完全后, 减压浓缩得到粗产品, 粗产品经硅胶柱层析纯化 (甲醇/二氯甲烷(v/v) = 1/20 ~ 1/1), TLC (甲醇/二氯甲烷(v/v) = 1/1) 监测, 收集  $R_f$  = 0.4 ~ 0.5 部分, 得到固体化合物 259-1 (16.5 g, 收率 72.1%)。ESI $[\text{M} + \text{H}]^+$  = 376.1。

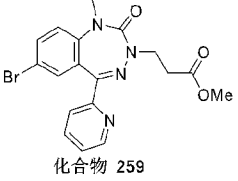
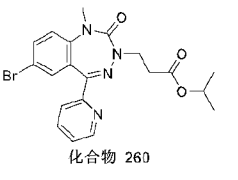
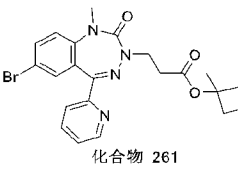
在 0°C 下, 将三氯甲基碳酸酯 (4.7 g, 15.9 mmol) 溶于二氯甲烷中, 逐滴滴加到 259-1 (6.0 g, 15.9 mmol) 和三乙胺 (4.8 g, 47.7 mmol) 的二氯甲烷 (50 mL) 溶液中, 搅拌过夜。经 TLC 监测反应完全后, 向反应体系中加入冰水 (100 mL), 用二氯甲烷 (3×100 mL) 萃取, 合并有机相用饱和食盐水洗涤, 无水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 抽滤, 减压浓缩得到粗产品, 粗产品经硅胶柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 1/20 ~

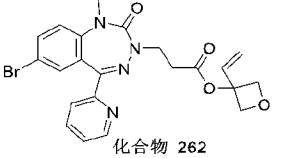
1/2), TLC (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 1/2) 监测, 收集  $R_f = 0.4 \sim 0.5$  部分, 得到固体化合物 259-2 (5.58 g 收率 87.4%)。ESI[M + H]<sup>+</sup> = 402.1。

在 0°C 下, 将氢氧化钠 (667 mg, 27.76 mmol) 加入到 259-2 (5.58 g, 13.88 mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (40 mL) 溶液中, 在 0°C 下搅拌 0.5 小时, 碘甲烷 (2.37 g, 16.66 mmol) 加入上述体系, 自然升温至室温, 搅拌 0.5 小时。经 TLC 监测反应完全后, 向反应体系中加入冰水 (100 mL), 用乙酸乙酯 (3×50 mL) 萃取, 合并有机相用饱和食盐水洗涤, 无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 抽滤, 减压浓缩得到粗产品, 粗产品经硅胶柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 1/20 ~ 1/2), TLC (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 1/2) 监测, 收集  $R_f = 0.4 \sim 0.5$  部分, 得到固体化合物 259 (5.3 g, 收率 91.8%)。ESI[M + H]<sup>+</sup> = 416.1。



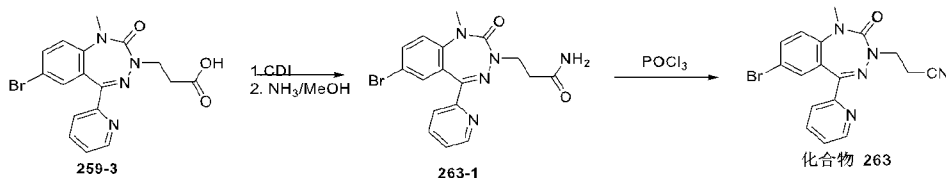
依照实施例 117 合成酯的方法合成化合物 260, 化合物 261、化合物 262。

| 编号  | 结构                                                                                             | 表征                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2   | <br>化合物 259 | 白色固体, <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.61 (d, <i>J</i> = 4.7 Hz, 1H), 7.99 (ddd, <i>J</i> = 11.7, 9.7, 4.8 Hz, 2H), 7.76 (dd, <i>J</i> = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.53 (ddd, <i>J</i> = 7.2, 4.8, 1.4 Hz, 1H), 7.35 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.32 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 3.77 (s, 2H), 3.50 (s, 3H), 3.17 (s, 3H), 2.68 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 2.51 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H). LC-MS: [M+H] <sup>+</sup> Calcd 417.05, 419.05, Found 417.1, 419.1. |
| 2.1 | <br>化合物 260 | 白色固体, <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.61 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 8.05 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.98 (dd, <i>J</i> = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.74 (dd, <i>J</i> = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.52 (dd, <i>J</i> = 6.3, 4.9 Hz, 1H), 7.34 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.29 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 4.84 – 4.67 (m, 1H), 3.17 (s, 3H), 2.61 (t, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H), 2.50 (t, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H), 1.00 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 6H).                       |
| 2.2 | <br>化合物 261 | 白色固体 <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.61 (s, 1H), 8.32 (s, 0H), 8.08 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.98 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 7.81 – 7.70 (m, 1H), 7.54 (d, <i>J</i> = 5.4 Hz, 1H), 7.35 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.30 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 4.36 (s, 2H), 4.28 (s, 2H), 3.18 (s, 3H), 2.68 (t, <i>J</i> = 6.5 Hz, 2H), 2.45 (t, <i>J</i> = 6.5 Hz, 2H), 1.36 (s, 3H). LC-MS: [M+H] <sup>+</sup> Calcd 473.07, 475.07, Found 473.1, 475.1.   |

|     |                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2.3 |  <p>化合物 262</p> | <p>白色固体, <math>^1\text{H}</math> NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) <math>\delta</math> 8.62 (d, <math>J</math> = 4.4 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.98 (dd, <math>J</math> = 8.5, 6.8 Hz, 1H), 7.76 (dd, <math>J</math> = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.58 – 7.50 (m, 1H), 7.36 (d, <math>J</math> = 8.8 Hz, 1H), 7.30 (d, <math>J</math> = 2.4 Hz, 1H), 5.96 (dd, <math>J</math> = 17.4, 11.0 Hz, 1H), 5.10 (dd, <math>J</math> = 34.6, 14.1 Hz, 2H), 4.47 (s, 4H), 3.19 (s, 3H), 2.76 (t, <math>J</math> = 6.5 Hz, 2H), 2.49 (t, <math>J</math> = 6.5 Hz, 2H). LC-MS: <math>[\text{M}+\text{H}]^+</math> Calcd 485.07, 487.07, Found 485.1, 487.1.</p> |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

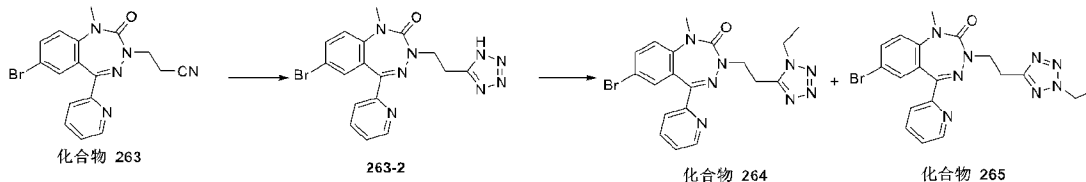
### 实施例 119 化合物 263~化合物 269 的制备

#### 化合物 263 的制备



氮气保护下, 259-3 (405 mg, 1 mmol) 3 mL 干燥 DCM 中, 冰水浴下加入 CDI (194 mg, 1.2 mmol), 冰浴下反应 2 小时, 加入 7M 的氨气的甲醇 (1 mL)。室温下搅拌 30 分钟。移除溶剂, 加入乙酸乙酯和饱和食盐水萃取三次, 有机层合并, 无水硫酸钠干燥后, 浓缩. 硅胶柱纯化 (P:E = 1: 1) 后得到化合物 263-1。将化合物 263-1 溶于 3 mL 干燥的乙腈中, 氮气保护下, 加入三氯氧磷 (306 mg, 2 mmol), 回流 2 个小时后, 冷却至室温, 反应液倒入冰水浴中淬灭反应, 冰浴下, 用碳酸氢钠水溶液调节反应液 pH 至中性。加入乙酸乙酯和饱和食盐水萃取三次, 有机层合并, 无水硫酸钠干燥后, 浓缩. 硅胶柱纯化 (P:E = 3: 1~2: 1) 后得到化合物 263 (284 mg, 74.3%, 白色固体)。

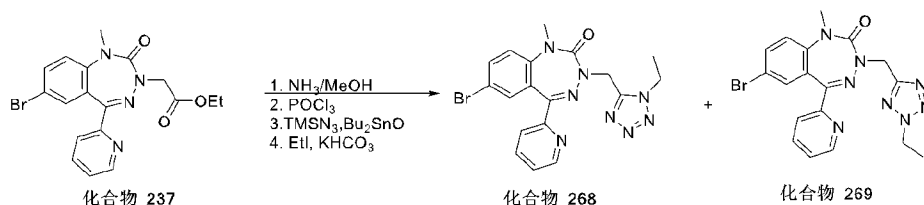
#### 化合物 264~化合物 267 的制备



化合物 263 (148 mg, 0.4 mmol) 溶于 2 mL 干燥的甲苯中, 加入三甲基硅基叠氮 (101 mg, 0.88 mmol) 和二正丁基氧化锡 (10 mg, 0.04 mmol), 氮气保护下, 反应缓慢升至 50°C, 搅拌一个小时后, 缓慢升至 95°C, 继续搅拌 16 小时。移除溶剂后, 复溶于干燥的 DMF 中, 加入碳酸氢钾 (80 mg, 0.8 mmol) 和相应的碘乙烷 ((125 mg, 0.8 mmol), 室温下搅拌 4 小时, 加入乙酸乙酯和水分液。有机层合并, 无水硫酸钠干燥后, 浓缩. 硅胶柱纯化 (P:E = 4: 1~2: 1) 后得到化合物 264 (91 mg, 白色固体, 50.0%) 和化合物 265 (48 mg, 白色固体, 26.4%)。

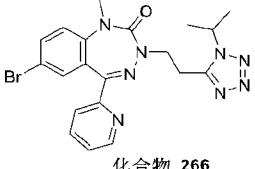
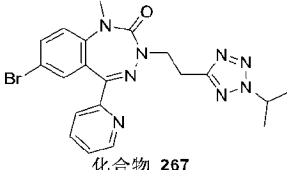
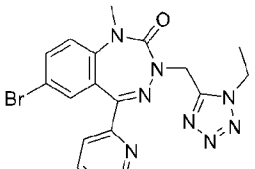
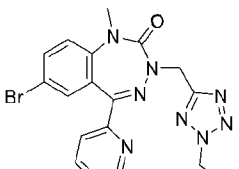
参考上述方法, 取 148 mg 的化合物 263, 加入相应的 2-碘丙烷进行四氮唑的烷基化, 得到化合物 266 (53 mg, 白色固体, 28.3%) 和化合物 267 (41 mg, 白色固体, 22.5%)。

#### 化合物 268~化合物 269 的制备

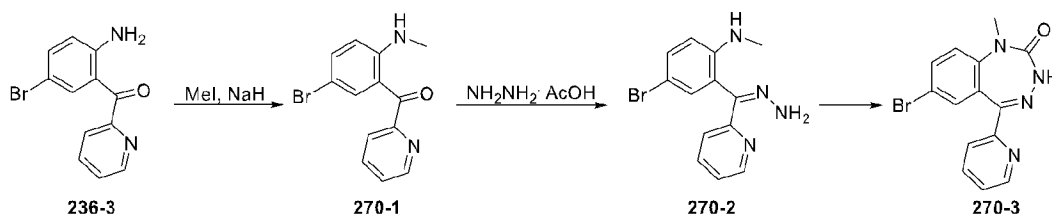


化合物 237 (208 mg, 0.5 mmol) 溶于 7M 的氮气的甲醇 (5 mL)。90 摄氏度下封管加热 48 小时, 反应结束后, 减压移除溶剂得到糖浆类化合物复溶于 3 mL 干燥的乙腈中, 氮气保护下, 加入三氯氧磷 (306 mg, 2 mmol), 回流 2 个小时后, 冷却至室温, 反应液倒入冰水浴中淬灭反应, 冰水浴下, 用碳酸氢钠水溶液调节反应液 pH 至中性。加入乙酸乙酯和饱和食盐水分液萃取三次, 有机层合并, 无水硫酸钠干燥后, 浓缩。将所得糖浆溶于 2 mL 干燥的甲苯中, 加入三甲基硅基叠氮 (101 mg, 0.88mmol) 和二正丁基氧化锡 (10 mg, 0.04 mmol), 氮气保护下, 反应缓慢升至 50°C, 搅拌一个小时候, 缓慢升至 95°C, 继续搅拌 16 小时。移除溶剂后, 复溶于干燥的 DMF 中, 加入碳酸氢钾 (80 mg, 0.8 mmol) 和相应的碘乙烷 ((125 mg, 0.8 mmol), 室温下搅拌 4 小时, 加入乙酸乙酯和水分液。有机层合并, 无水硫酸钠干燥后, 浓缩。硅胶柱纯化 (P:E = 4: 1~2: 1) 后得到化合物 268 (68 mg, 白色固体, 30.8%) 和化合物 269 (49 mg, 白色固体, 22.2%)。

| 编号  | 结构                                         | 表征                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-----|--------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 3   | <p style="text-align: center;">化合物 263</p> | 白色固体, $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 8.61 (m, 1H), 8.19 (d, $J$ = 7.9 Hz, 1H), 7.97 (td, $J$ = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.77 (dd, $J$ = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.53 (ddd, $J$ = 7.6, 4.8, 1.1 Hz, 1H), 7.38 (d, $J$ = 8.8 Hz, 1H), 7.33 (d, $J$ = 2.4 Hz, 1H), 3.78 (d, $J$ = 34.2 Hz, 2H), 3.20 (s, 3H), 2.88 (s, 2H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd 384.04, 386.04, Found 384.0, 386.0.                       |
| 3.1 | <p style="text-align: center;">化合物 264</p> | 白色固体, $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 8.60 (m, 1H), 7.98 (m, 2H), 7.72 (dd, $J$ = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.52 (ddd, $J$ = 6.8, 4.8, 1.8 Hz, 1H), 7.30 (d, $J$ = 8.9 Hz, 1H), 7.24 (d, $J$ = 2.4 Hz, 1H), 4.50 (q, $J$ = 7.3 Hz, 2H), 3.92 (d, $J$ = 53.5 Hz, 2H), 3.21 (t, $J$ = 6.0 Hz, 2H), 3.15 (s, 3H), 1.36 (t, $J$ = 7.3 Hz, 3H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd 455.09, 457.09, Found 455.1, 457.1. |
| 3.2 | <p style="text-align: center;">化合物 265</p> | 白色固体, $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 8.61 (dt, $J$ = 4.7, 1.3 Hz, 1H), 7.96 (m, 2H), 7.75 (dd, $J$ = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.52 (ddd, $J$ = 6.0, 4.9, 2.9 Hz, 1H), 7.31 (dd, $J$ = 20.3, 5.6 Hz, 2H), 4.27 (q, $J$ = 7.3 Hz, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.29 (t, $J$ = 7.2 Hz, 2H), 3.18 (s, 3H), 1.33 (t, $J$ = 7.3 Hz, 3H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd 455.09, 457.09, Found 455.1, 457.1.                 |

|     |                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-----|----------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 3.3 |  <p>化合物 266</p>   | 白色固体, $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) $\delta$ 8.60 (ddd, $J = 4.8, 1.7, 0.9$ Hz, 1H), 8.01 (dt, $J = 8.0, 1.0$ Hz, 1H), 7.97 (td, $J = 7.7, 1.8$ Hz, 1H), 7.71 (dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.30 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 4.91 (hept, $J = 6.6$ Hz, 1H), 4.00 (s, 1H), 3.83 (s, 1H), 3.21 (s, 2H), 1.39 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd 469.10, 471.10, Found 469.1, 471.1.                        |
| 3.4 |  <p>化合物 267</p>   | 白色固体, $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) $\delta$ 8.61 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 7.96 (m, 2H), 7.75 (dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz, 1H), 7.53 (ddd, $J = 5.9, 4.9, 2.9$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 4.27 (m, 1H), 3.98 (brs, 2H), 3.29 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 3.18 (s, 3H), 1.33 (d, $J = 6.1$ Hz, 6H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd 469.10, 471.10, Found 469.1, 471.1.                                                                 |
| 3.5 |  <p>化合物 268</p>   | 白色固体, $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) $\delta$ 8.59 (ddd, $J = 4.8, 1.7, 0.9$ Hz, 1H), 7.94 (td, $J = 7.7, 1.8$ Hz, 1H), 7.82 (dt, $J = 8.0, 1.0$ Hz, 1H), 7.78 (dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz, 1H), 7.51 (ddd, $J = 7.5, 4.8, 1.2$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 5.13 (s, 1H), 4.90 (s, 1H), 4.65 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 3.22 (s, 3H), 1.47 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd 441.07, 443.07, Found 441.0, 443.0. |
| 3.6 |  <p>化合物 269</p> | 白色固体, $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) $\delta$ 8.60 (ddd, $J = 4.8, 1.7, 0.9$ Hz, 1H), 7.95 (td, $J = 7.8, 1.8$ Hz, 1H), 7.80 (dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz, 1H), 7.75 (dt, $J = 8.0, 1.0$ Hz, 1H), 7.52 (ddd, $J = 7.6, 4.8, 1.2$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 5.24 (s, 1H), 5.00 (s, 1H), 4.32 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 3.24 (s, 3H), 1.21 (t, $J = 7.3$ Hz, 4H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd 441.07, 443.07, Found 441.0, 443.0. |

### 实施例 120 270-3 的制备



#### 制备 270-1

$\text{N}_2$  保护下将化合物 236-3 (2.76 g, 10 mmol, 1 eq) 和 MeI (2.84 g, 20 mmol, 2 eq) 溶于 25 mL 干燥的 N,N-二甲基甲酰胺溶液中, 并冷却至  $0^\circ\text{C}$ 。将 NaH (440 mg, 11 mmol, 1.1 eq, 40% 矿物油包裹) 分批加入。反应慢慢恢复至室温, 并在室温下搅拌 6 小时。加入 2 mL 饱和氯化铵溶液和 50 mL 食盐水终止反应。反应液用乙酸乙酯萃取三次, 合并有机层, 无水硫酸钠干燥后, 浓缩, 硅胶柱纯化 (P:

E=3:1) 后得到化合物 270-1 (2.34 g, 黄色固体, 80.7%)。

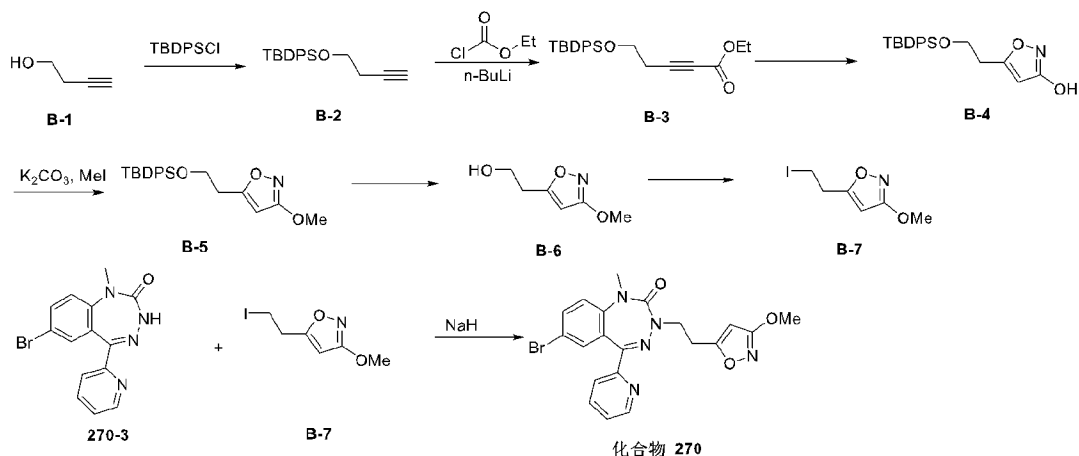
制备 270-2。

270-1 (2.34 g, 8.07 mmol, 1 eq) 和醋酸酐 (606.9 mg, 8.86 mmol, 1.1 eq) 的 50 mL 乙醇溶液封管加热至 85°C, 反应 16 小时, 加入 1 mL 三乙胺终止反应, 浓缩, 硅胶柱纯化 (P:E=2: 1~1: 1) 后得到化合物 270-2 (2.04 g, 黄色固体, 83.2%)。

制备 270-3

N<sub>2</sub> 保护下, 将化合物 270-2 (2.04 g, 7.67 mmol, 1 eq) 和 DIPEA (3.96 g, 30.67 mmol, 4 eq) 的 100 mL 干燥二氯甲烷溶液冷却至 0°C, 缓慢逐滴加入 10 mL 三光气 (911 mg, 3.07 mmol, 0.4 eq) 的干燥二氯甲烷溶液, TLC 监测反应至原料反应完全。加入饱和氯化铵水溶液搅拌至室温。分液, 水层加入二氯甲烷萃取, 合并有机层。无水硫酸钠干燥后, 浓缩, 硅胶柱纯化 (P:E=1: 1) 后得到化合物 270-3 (1.87 g, 黄色固体, 68.1%)。

#### 实施例 121 化合物 270~化合物 272 的制备



丁炔醇 B-1 (700 mg, 10 mmol), 咪唑 (816 mg, 12 mmol) 溶于干燥的二氯甲烷中, 氮气保护下冷却至 0°C, 逐滴加入叔丁基二苯基氯硅烷, 室温搅拌 2 小时。加水淬灭反应反应液用乙酸乙酯萃取三次, 合并有机层, 无水硫酸钠干燥后, 浓缩, 硅胶柱纯化 (P: E=4: 1) 后得到化合物 B-2 (3.08 g, 无色油状, 100%)。

将 B-2 溶于干燥的乙醚中, 氮气保护下, 冷却至 -78°C, 逐滴加入正丁基锂 (2.5M, 4.4 mL, 12 mmol), 30 分钟后, 加入氯甲酸乙酯 (1.3 g, 12 mmol) 2 小时后, 加入氯化铵溶液终止反应。加入乙酸乙酯和水分液, 合并有机层, 无水硫酸钠干燥后, 浓缩, 硅胶柱纯化 (P: E=8: 1~4: 1) 后得到化合物 B-3 (3.4 g, 无色油状, 89.5%)。

将氢氧化钠 (1.08 g, 26.9 mmol) 和盐酸羟胺 (746 mg, 10.74 mmol) 溶于 9 mL 水中, 逐滴加入 7.2 mL B-3 (3.4 g, 8.95 mmol) 乙醇溶液, 反应室温下搅拌 16 小时, 加入乙酸乙酯萃取三次, 有机层合并, 浓缩得到化合物 B-4。

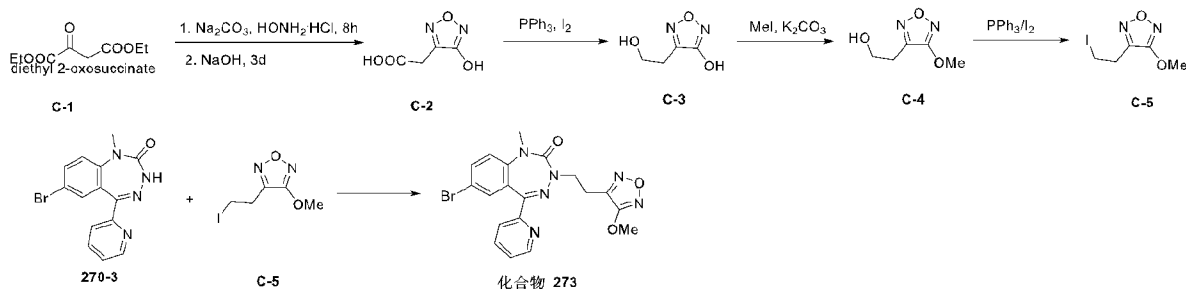
化合物 B-4 (1 g, 2.72 mmol), 碘甲烷 (774 mg, 5.45 mmol) 的 DMF 溶液中加入碳酸钾 (1.13 g, 8.16 mmol), 于室温下搅拌 16 小时。加入乙酸乙酯萃取三次, 有机层合并, 浓缩硅胶柱纯化 (P: E=5: 1~4: 1) 后得到化合物化合物 B-5 (334 mg, 32.4%)。B-5 复溶于四氢呋喃, 加入四丁基氟化铵的四氢呋喃溶液 (1M, 1 mL), 室温下搅拌 1 小时后。加入乙酸乙酯和水分液, 有机层合并, 浓缩硅胶柱纯化

(P: E = 2: 1) 后得到化合物 B-6。B-6 溶于干燥的四氢呋喃, 加入咪唑 (368 mg, 5.4 mmol) 和三苯基膦 (944 mg, 3.6 mmol), 氮气保护下冷却至 0°C。分批加入碘单质 (914 mg, 3.6 mmol)。室温下搅拌 16 小时后, 加入乙酸乙酯和水分液, 有机层合并, 浓缩硅胶柱纯化 (P: E = 4: 1~3: 1) 后得到化合物 B-7 (106 mg, 淡黄色油状, 两步产率 47.9%)。

N<sub>2</sub> 保护下将化合物 270-3 (82.6 g, 0.25 mmol) 溶于 2 mL 干燥的 N,N-二甲基甲酰胺溶液中, 并冷却至 0°C。将 NaH (20 mg, 0.5 mmol, 40% 矿物油包裹) 分批加入。搅拌 30 分钟后, 加入化合物 B-7 (134 mg, 0.5 mmol), 反应逐渐恢复至室温, 升温至 50 摄氏度, 搅拌 16 小时。加入 2 mL 饱和氯化铵溶液终止反应。加入乙酸乙酯和水分液, 合并有机层, 无水硫酸钠干燥后, 浓缩, 硅胶柱纯化 (P: E = 3: 1~2: 1) 后得到化合物 270 (38 mg, 类白色固体, 41.7%)。

依照上述合成步骤, 以化合物 B-4 (1 g, 2.72 mmol) 为原料, 分别加入碘乙烷 (850 mg, 5.45 mmol)、2-碘丙烷 (927 mg, 5.45 mmol) 进行后续反应, 分别得到化合物 271 和化合物 272。

#### 实施例 122 化合物 273~化合物 275 的制备



盐酸羟胺 (3.7 g, 53 mmol) 和碳酸钠 (2.55 g, 23.9 mmol) 溶于 16 mL 水中, 加入草酰乙酸二乙酯 (5 g, 26.55 mmol) 后室温下搅拌 8 小时, 然后加入 3 mL 氢氧化钠 (2.45 g, 61 mmol) 的水溶液。90°C 下反应 3 天。冰水浴下, 5M 硫酸调节 pH 约为 1。加入乙酸乙酯萃取三次。合并有机相, 浓缩得到化合物 C-2 (1.73 g, 45.2%)。

将化合物 C-2 (1.4 g, 10 mmol) 溶于干燥的四氢呋喃中, 氮气保护下, 冷却至 0 摄氏度, 逐滴加入 15 mL 硼烷的四氢呋喃溶液 (1M), 缓慢升至室温。室温下搅拌两个小时。加入 2 mL 甲醇终止反应。加入 1N 的氯化氨水溶液, 搅拌 30 分钟后, 加入饱和碳酸氢钠溶液调节 pH 至中性。加入乙酸乙酯萃取次。合并有机相, 浓缩得到化合物 C-3 (1.15 g, 88.5%)。

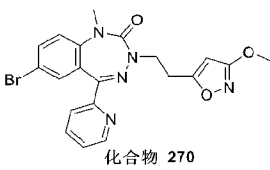
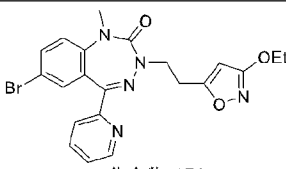
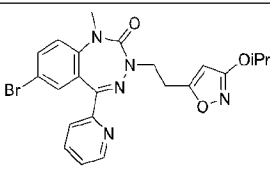
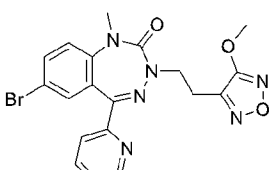
将化合物 C-3 (390 mg, 3 mmol) 溶于干燥的 DMF 中, 加入碘甲烷 (852 mg, 6 mmol) 和碳酸钾 (828 mg, 6 mmol), 室温下搅拌过夜。加入乙酸乙酯和水分液, 合并有机相, 浓缩得到化合物 C-4 (270 mg, 62.5%)。

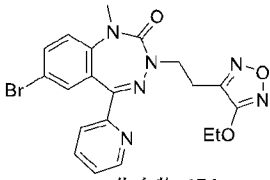
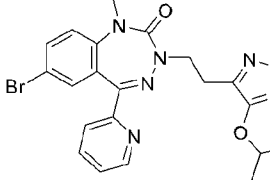
C-4 (201 mg, 1.5 mmol) 溶于干燥的四氢呋喃, 加入咪唑 (306 mg, 4.5 mmol) 和三苯基膦 (761.4mg, 3 mmol), 氮气保护下冷却至 0°C。分批加入碘单质 (787 mg, 3 mmol)。室温下搅拌 16 小时后, 加入乙酸乙酯和水分液, 有机层合并, 浓缩硅胶柱纯化 (P: E = 4: 1~3: 1) 后得到化合物 C-5 (228 mg, 淡黄色油状, 59.8%)。

N<sub>2</sub> 保护下将化合物 270-3 (82.6 g, 0.25 mmol) 溶于 2 mL 干燥的 N,N-二甲基甲酰胺溶液中, 并冷却至 0 °C。将 NaH (20 mg, 0.5 mmol, 40% 矿物油包裹) 分批加入。搅拌 30 分钟后, 加入化合物 C-5

(127 mg, 0.5 mmol), 反应逐渐恢复至室温, 升温至 50 摄氏度, 搅拌 16 小时。加入 2 mL 饱和氯化铵溶液终止反应。加入乙酸乙酯和水分液, 合并有机层, 无水硫酸钠干燥后, 浓缩, 硅胶柱纯化 (P: E = 3: 1~2: 1) 后得到化合物 **273** (19.2 mg, 黄色固体, 16.8%)。

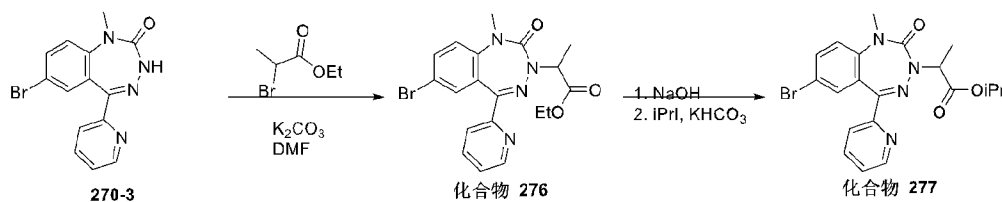
参考本实施例以化合物 C-3 (390 mg, 3 mmol) 为原料, 分别加入碘乙烷 (936 mg, 6 mmol)、2-碘丙烷 (1.02 g, 6 mmol) 进行后续反应, 分别得到化合物 **274** 和化合物 **275**。

| 编号  | 结构                                                                                                    | 表征                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 4.1 | <br>化合物 <b>270</b>   | 类白色固体, $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8.62 (d, $J$ = 4.1 Hz, 1H), 8.05 (d, $J$ = 7.9 Hz, 1H), 7.98 (td, $J$ = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.76 (dd, $J$ = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.33 (dd, $J$ = 15.6, 5.6 Hz, 2H), 5.89 (s, 1H), 3.90 (brs, 1H), 3.79 (brs, 4H), 3.19 (s, 3H), 3.04 (brs, 2H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd 456.06, 458.06, Found 456.3, 458.3                                                                                                           |
| 4.2 | <br>化合物 <b>271</b>   | 类白色固体, $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8.62 (d, $J$ = 4.2 Hz, 1H), 8.05 (d, $J$ = 7.9 Hz, 1H), 7.97 (td, $J$ = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.76 (dd, $J$ = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 7.54 (dd, $J$ = 6.3, 5.0 Hz, 1H), 7.32 (dd, $J$ = 15.6, 5.6 Hz, 2H), 5.86 (s, 1H), 4.09 (q, $J$ = 7.0 Hz, 2H), 3.91 (brs, 1H), 3.76 (brs, 1H), 3.18 (s, 3H), 3.04 (s, 2H), 1.28 (t, $J$ = 7.0 Hz, 3H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd 470.07, 472.07, Found 470.4, 472.4.                                |
| 4.3 | <br>化合物 <b>272</b> | 浅褐色固体, $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8.62 (d, $J$ = 4.5 Hz, 1H), 8.06 (d, $J$ = 8.0 Hz, 1H), 7.97 (td, $J$ = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.75 (dd, $J$ = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.54 (ddd, $J$ = 7.3, 4.8, 1.0 Hz, 1H), 7.35 (d, $J$ = 8.9 Hz, 1H), 7.30 (d, $J$ = 2.3 Hz, 1H), 5.84 (s, 1H), 4.61 (dt, $J$ = 12.2, 6.1 Hz, 1H), 3.84 (d, $J$ = 64.7 Hz, 2H), 3.18 (s, 3H), 3.03 (s, 2H), 1.25 (d, $J$ = 6.1 Hz, 6H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd 484.09, 486.09, Found 484.2, 486.2. |
| 4.4 | <br>化合物 <b>273</b> | 橙色固体, $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8.63 (d, $J$ = 4.5 Hz, 1H), 7.99 (m, 2H), 7.76 (dd, $J$ = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.55 (ddd, $J$ = 6.7, 4.8, 1.8 Hz, 1H), 7.35 (d, $J$ = 8.8 Hz, 1H), 7.29 (d, $J$ = 2.4 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.88 (brs, 2H), 3.18 (s, 3H), 3.07 (t, $J$ = 6.8 Hz, 2H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd 457.05, 459.05, Found 457.1, 459.1.                                                                                                                |

|     |                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 4.5 |  <p>化合物 274</p> | <p>橙色固体, <math>^1\text{H}</math> NMR (400 MHz, <math>\text{DMSO}-d_6</math>) <math>\delta</math> 8.63 (d, <math>J = 4.7</math> Hz, 1H), 7.98 (td, <math>J = 7.6, 1.2</math> Hz, 1H), 7.96 (t, <math>J = 7.6</math> Hz, 1H), 7.76 (dd, <math>J = 8.8, 2.4</math> Hz, 1H), 7.55 (ddd, <math>J = 6.6, 4.8, 1.4</math> Hz, 1H), 7.34 (d, <math>J = 8.8</math> Hz, 1H), 7.26 (d, <math>J = 2.3</math> Hz, 1H), 4.24 (q, <math>J = 7.0</math> Hz, 2H), 3.91 (s, 2H), 3.18 (s, 3H), 3.08 (t, <math>J = 6.1</math> Hz, 2H), 1.30 (t, <math>J = 7.0</math> Hz, 3H). LC-MS: <math>[\text{M}+\text{H}]^+</math> Calcd 471.07, 473.07, Found 471.1, 473.1.</p> |
| 4.6 |  <p>化合物 275</p> | <p>橙色固体, <math>^1\text{H}</math> NMR (400 MHz, <math>\text{DMSO}-d_6</math>) <math>\delta</math> 8.62 (d, <math>J = 4.3</math> Hz, 1H), 7.98 (td, <math>J = 7.6, 1.2</math> Hz, 1H), 7.94 (t, <math>J = 7.6</math> Hz, 1H), 7.75 (dd, <math>J = 8.8, 2.4</math> Hz, 1H), 7.54 (ddd, <math>J = 7.0, 4.8, 1.4</math> Hz, 1H), 7.33 (d, <math>J = 8.9</math> Hz, 1H), 7.25 (d, <math>J = 2.4</math> Hz, 1H), 4.70 (hept, <math>J = 6.1</math> Hz, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.17 (s, 3H), 3.07 (s, 2H), 1.29 (d, <math>J = 6.1</math> Hz, 6H). LC-MS: <math>[\text{M}+\text{H}]^+</math> Calcd 485.09, 487.09, Found 485.1, 487.1.</p>                       |

#### 实施例 123 化合物 276~化合物 282 的制备

##### 化合物 276~化合物 278 的制备

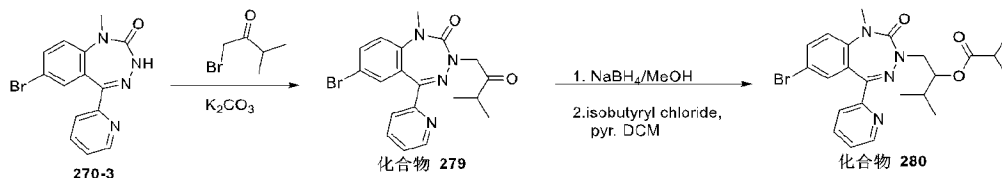


270-3 (165 mg, 0.5 mmol) 溶于干燥的 DMF 溶液中, 加入  $\alpha$ -溴代丁酸乙酯 (181 mg, 1 mmol) 和碳酸钾 (138 mg, 1 mmol), 室温下搅拌 16 小时后, 加入乙酸乙酯和水, 分液萃取, 有机相合并, 盐洗涤后浓缩后, 硅胶柱纯化 (P:E=3: 1) 后得到目标化合物 276 (138 mg, 64.0%)。

化合物 276 (64 mg, 1.5 mmol) 溶于 DMF 中, 加入 2-碘丙烷 (51 mg, 0.3 mmol) 和碳酸氢钾 (30 mg, 0.3 mmol), 室温下搅拌 2 小时后加入乙酸乙酯和饱和食盐水分液萃取三次, 有机层合并, 无水硫酸钠干燥后, 浓缩。硅胶柱纯化 (P:E=3: 1) 后得到化合物 277 (55 mg, 82.6%, 类白色固体)。

按照上述合成方法, 取 270-4 (165 mg, 0.5 mmol), 加入 2-溴代异戊酸乙酯 (209 mg, 1 mmol) 进行后续反应得到化合物 278。

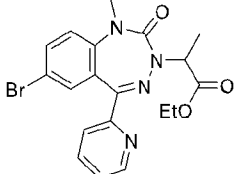
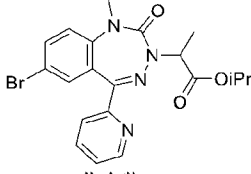
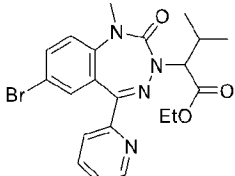
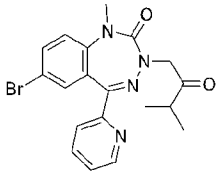
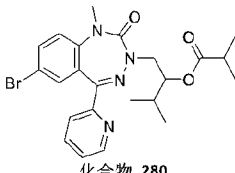
##### 化合物 279~化合物 282 的制备

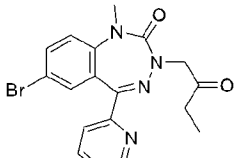
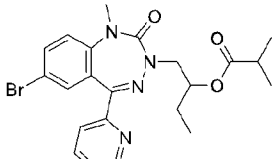


270-3 (165 mg, 0.5 mmol) 溶于干燥的 DMF 溶液中, 加入 1-溴-3-甲基-2-丁酮 (165 mg, 1 mmol) 和碳酸钾 (138 mg, 1 mmol), 室温下搅拌 16 小时后, 加入乙酸乙酯和水, 分液萃取, 有机相合并, 盐水洗涤后浓缩后, 硅胶柱纯化 (P:E=3: 1) 后得到目标化合物 279 (162 mg, 78.0%)。

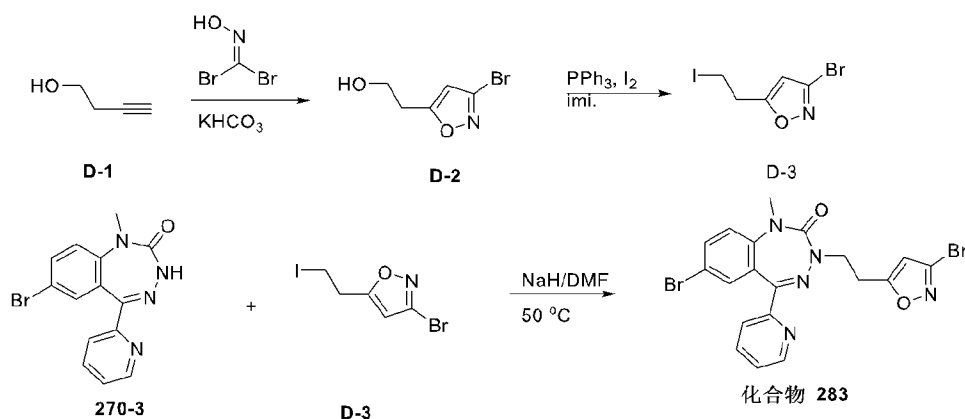
氮气保护下，化合物 **279** (83 mg, 0.2 mmol) 溶于干燥的甲醇/四氢呋喃 (1mL /1mL)，冰水浴条件下分批加入硼氢化钠 (38 mg, 1 mmol)，缓慢升至室温，并在室温下搅拌 16 小时。氯化铵溶液终止反应。加入乙酸乙酯和水，分液萃取，有机相合并，盐水洗涤后浓缩，减压移除剩余溶剂。得到的固体重新溶于 2 mL 干燥的二氯甲烷中。-30°C下，依次滴加吡啶 (79 mg, 1 mmol) 和异丁酰氯 (43 mg, 0.4 mmol)。反应升至室温后，加水淬灭反应。加入乙酸乙酯和水，分液萃取，有机相合并，盐水洗涤后浓缩后，硅胶柱纯化 (P:E=3: 1) 后得到目标化合物 **280** (162 mg, 78.0%)。

按照上述合成步骤，以 270-3 (83 mg, 0.2 mmol) 和  $\alpha$ -溴丁酮 (151 mg, 1 mmol) 为原料进行后续反应得到化合物 **281** 和化合物 **282**。

| 编号   | 结构                                                                                                    | 表征                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 4.7  | <br>化合物 <b>276</b>   | 白色固体， $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 8.62 (d, $J$ = 4.7 Hz, 1H), 7.99 (m, 2H), 7.78 (dd, $J$ = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.37 (d, $J$ = 8.8 Hz, 1H), 7.31 (d, $J$ = 2.4 Hz, 1H), 4.71 (q, $J$ = 7.0 Hz, 1H), 4.11 (m, 2H), 3.18 (s, 3H), 1.50 (brs, 3H), 1.12 (brs, 3H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd 431.06, 433.06. Found 431.1, 433.1.                                    |
| 4.8  | <br>化合物 <b>277</b>  | 白色固体， $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 8.63 (d, $J$ = 4.7 Hz, 1H), 7.99 (m, 2H), 7.78 (dd, $J$ = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.38 (d, $J$ = 8.8 Hz, 1H), 7.32 (d, $J$ = 2.3 Hz, 1H), 4.90 (s, 1H), 4.68 (q, $J$ = 6.7 Hz, 1H), 3.18 (s, 3H), 1.51 (s, 3H), 1.12 (s, 6H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd 445.08, 447.08 Found 445.11, 447.1.                                        |
| 4.9  | <br>化合物 <b>278</b> | 白色固体， $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 8.63 (d, $J$ = 4.8 Hz, 1H), 8.00 (m, 2H), 7.78 (dd, $J$ = 8.7, 2.0 Hz, 1H), 7.55 (dd, $J$ = 8.7, 4.8 Hz, 1H), 7.38 (d, $J$ = 9.1 Hz, 1H), 7.36 (d, $J$ = 2.3 Hz, 1H), 4.35 (s, 1H), 4.14 (brs, 2H), 3.18 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 0.91 (brs, 3H), 0.80 (brs, 3H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd 459.10, 461.09 Found 459.1, 461.1.               |
| 4.10 | <br>化合物 <b>279</b> | 白色固体， $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 8.58 (d, $J$ = 4.3 Hz, 1H), 7.93 (ddd, $J$ = 12.6, 9.4, 4.6 Hz, 2H), 7.74 (dd, $J$ = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.49 (ddd, $J$ = 6.7, 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.30 (dd, $J$ = 24.9, 5.6 Hz, 2H), 4.51 (s, 2H), 3.14 (s, 3H), 2.68 (dt, $J$ = 13.8, 6.9 Hz, 1H), 1.00 (d, $J$ = 6.9 Hz, 6H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd 415.07, 417.07, Found 415.1, 417.1. |
| 4.11 | <br>化合物 <b>280</b> | 类白色固体， $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 8.63 (d, $J$ = 4.3 Hz, 1H), 8.06 (m, 2H), 7.75 (dd, $J$ = 8.7, 1.9 Hz, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.34 (d, $J$ = 8.8 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 5.00 (s, 1H), 3.91 (m, 1H), 3.55 (d, $J$ = 12.0 Hz, 1H), 3.18 (s, 3H), 2.12 (s, 1H), 1.88 (s, 1H), 0.83 (m, 12H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd 487.13, 489.13, Found 487.2, 489.2.                       |

|      |                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|------|----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 4.12 | <br>化合物 281 | 白色固体 $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8.61 (d, $J$ = 4.6 Hz, 1H), 7.95 (m, 2H), 7.77 (dd, $J$ = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.52 (ddd, $J$ = 6.7, 4.8, 2.1 Hz, 1H), 7.36 (d, $J$ = 8.9 Hz, 1H), 7.31 (d, $J$ = 2.3 Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.17 (s, 3H), 2.44 (q, $J$ = 7.3 Hz, 2H), 0.92 (t, $J$ = 7.3 Hz, 3H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd 401.05, 403.05, Found 401.1, 403.1.                                                                 |
| 4.13 | <br>化合物 282 | 类白色固体, $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8.63 (d, $J$ = 4.8 Hz, 1H), 8.10 (d, $J$ = 7.3 Hz, 1H), 8.02 (t, $J$ = 7.6 Hz, 1H), 7.75 (dd, $J$ = 8.8, 1.6 Hz, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.34 (d, $J$ = 8.8 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 5.03 (m, $J$ = 49.7 Hz, 1H), 4.08 (m, $J$ = 157.3 Hz, 1H), 3.52 (m, $J$ = 10.1 Hz, 1H), 3.18 (s, 3H), 2.14 (m, 1H), 1.55 (m, 2H), 0.75 (m, 9H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd 473.11, 475.11, Found 473.1, 475.1. |

#### 实施例 124 化合物 276~化合物 282 的制备

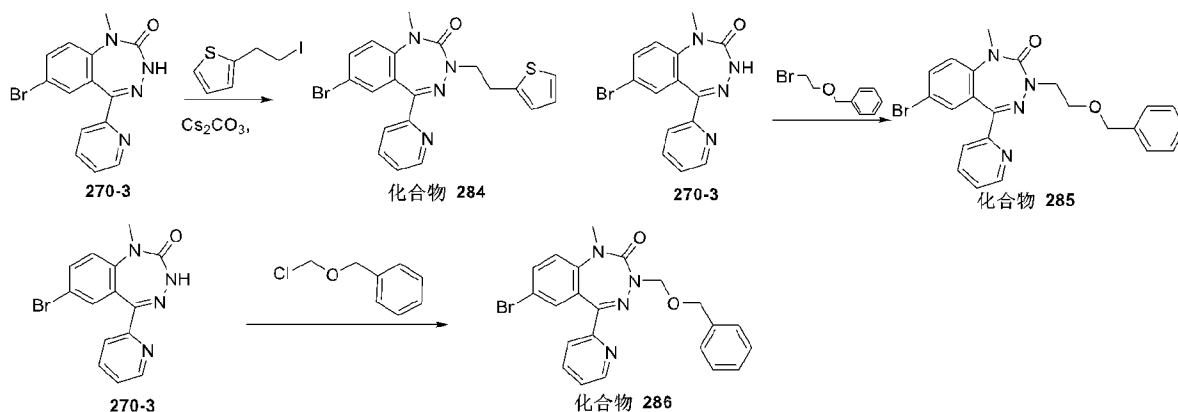


丁炔醇 (7 g, 100 mmol) 碳酸氢钾 (7.5 g, 75 mmol) 溶于乙酸乙酯 (50 mL) 和水 (5 mL) 的混合溶剂中, 室温剧烈搅拌下, 逐滴加入 1,1-二溴乙烷 (5 g, 24.4 mmol), 室温下搅拌 16 小时后, 分液, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥后, 浓缩, 硅胶柱纯化 (P: E = 3: 1) 后得到化合物 D-2 (3.64 g, 黄色油状, 77.7%)。

D-2 (201 mg, 1.5 mmol) 溶于干燥的四氢呋喃, 加入咪唑 (306 mg, 4.5 mmol) 和三苯基膦 (761.4 mg, 3 mmol), 氮气保护下冷却至 0°C。分批加入碘单质 (787 mg, 3 mmol)。室温下搅拌 16 小时后, 加入乙酸乙酯和水分液, 有机层合并, 浓缩硅胶柱纯化 (P: E = 4: 1~3: 1) 后得到化合物 D-3 (228 mg, 淡黄色油状, 59.8%)。

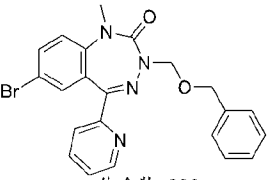
按照实施例 122 合成化合物 D-3 和化合物 283。

化合物 284 的制备



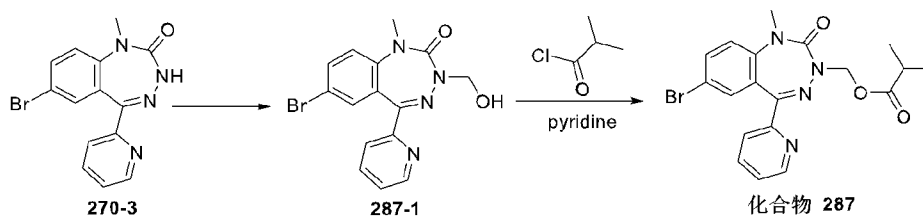
各取 270-3 (61 mg, 0.2 mmol) 溶于干燥的 DMF 溶液中, 加入碳酸铯 (195.3 mg, 0.4 mmol), 分别加入 2-(2-碘乙基)噻吩 (95mg, 0.4 mmol)、苄基 2-溴乙基醚 (86 mg, 0.4 mmol) 和苄基氯甲基醚 (63 mg, 0.4 mmol) 室温下搅拌 16 小时后, 加入乙酸乙酯和水, 分液萃取, 有机相合并, 盐水洗涤后浓缩后, 硅胶柱纯化(P:E=3:1)后得到目标化合物 284(35 mg, 39.6%)、化合物 285(67 mg, 72.0%)、化合物 286 (18 mg, 20.0%)。

| 编号   | 结构             | 表征                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|------|----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 4.14 | <p>化合物 283</p> | 黄色固体, $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 8.63 (d, $J$ = 4.5 Hz, 1H), 7.98 (m, 2H), 7.76 (dd, $J$ = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.35 (d, $J$ = 8.8 Hz, 1H), 7.31 (d, $J$ = 2.3 Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 3.89 (d, $J$ = 47.6 Hz, 2H), 3.31 (brs, 2H), 3.19 (brs, 5H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd 503.96, 505.96, 507.96, Found 504.0, 506.0, 508.0.                                                                                                                                                        |
| 4.15 | <p>化合物 284</p> | 淡黄色固体, $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 8.63 (d, $J$ = 4.3 Hz, 1H), 8.09 (d, $J$ = 7.9 Hz, 1H), 7.99 (td, $J$ = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.76 (dd, $J$ = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.54 (ddd, $J$ = 7.4, 4.8, 1.0 Hz, 1H), 7.35 (d, $J$ = 8.8 Hz, 1H), 7.32 (d, $J$ = 2.3 Hz, 1H), 7.25 (dd, $J$ = 5.1, 1.1 Hz, 1H), 6.86 (dd, $J$ = 5.1, 3.4 Hz, 1H), 6.81 (d, $J$ = 3.1 Hz, 1H), 3.89 (s, 1H), 3.74 (s, 1H), 3.19 (s, 3H), 3.15 (t, $J$ = 7.0 Hz, 2H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd 441.03, 443.03, Found 441.0, 443.0. |
| 4.16 | <p>化合物 285</p> | 淡黄色固体, $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 8.63 (d, $J$ = 4.7 Hz, 1H), 7.95 (m, 2H), 7.79 (dd, $J$ = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.38 (d, $J$ = 8.8 Hz, 1H), 7.32 (d, $J$ = 2.3 Hz, 1H), 7.25 (m, 3H), 7.11 (m, 2H), 4.41 (s, 2H), 4.03 (s, 1H), 3.66 (m, 3H), 3.19 (s, 3H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd 465.08, 467.08, Found 465.1, 467.1.                                                                                                                                                             |

|      |                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 4.17 |  <p>化合物 286</p> | <p>白色固体, <math>^1\text{H}</math> NMR (400 MHz, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 8.64 (d, <math>J = 4.6</math> Hz, 1H), 8.06 (d, <math>J = 7.9</math> Hz, 1H), 8.00 (td, <math>J = 7.7, 1.6</math> Hz, 1H), 7.79 (dd, <math>J = 8.8, 2.4</math> Hz, 1H), 7.55 (ddd, <math>J = 7.1, 4.9, 1.0</math> Hz, 1H), 7.39 (d, <math>J = 8.8</math> Hz, 1H), 7.32 (d, <math>J = 2.3</math> Hz, 1H), 7.26 (s, 2H), 7.20 (m, 2H), 5.34 (s, 1H), 4.81 (s, 1H), 4.51 (s, 2H), 3.21 (s, 3H).<br/>LC-MS: <math>[\text{M}+\text{H}]^+</math> Calcd 451.07, 453.07 Found 451.1, 453.1.</p> |
|------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

#### 实施例 125 化合物 287~化合物 296 的制备

##### 化合物 287~化合物 290 的制备

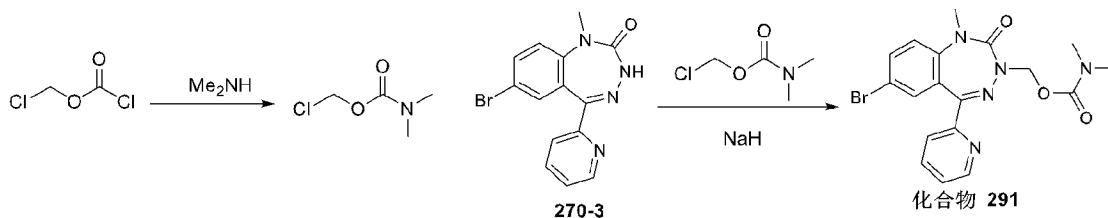


将 270-3 (329 mg, 1 mmol) 溶于 3 mL 乙醇中, 加入 1 mL 30% 的甲醛水溶液, 90°C 下封管加热 18 小时, 移除溶剂。加入二氯甲烷和氯化铵溶液分液, 有机层合并。无水硫酸钠干燥后, 浓缩, 硅胶柱纯化 (P:E = 1: 1) 后得到化合物 287-1 (305 mg, 淡黄色固体, 84.7%)。

氮气保护下, 化合物 287-1 (50 mg, 0.15 mmol) 和吡啶 (158 mg, 2 mmol) 溶于干燥的二氯甲烷 (2 mL) 中, 冰水浴下, 逐滴加入异丁酰氯 (22 mg, 0.2 mmol), 室温下搅拌 2 小时后, 减压移除二氯甲烷, 加入乙酸乙酯和饱和食盐水分液, 水层用乙酸乙酯萃取三次, 合并有机层, 无水硫酸钠干燥后, 浓缩, 硅胶柱纯化 (P:E = 3: 1~2: 1) 后得到相应的化合物 287。

按照上述操作, 取 287-5 (50 mg, 0.15 mmol), 加入相应的  $\alpha$ -氯代乙酰氯 (23.0 mg, 0.2 mmol), 异丙氧基甲酰氯 (91.5 mg, 0.75 mmol),  $\beta$ -氯代丙酰氯 (25.4 mg, 0.2 mmol), 进行反应, 得到相应的化合物 288~化合物 290。

##### 化合物 291~化合物 296 的制备

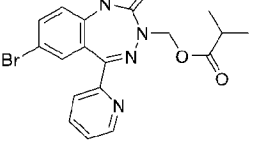
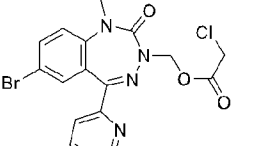
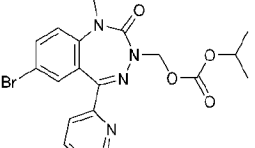
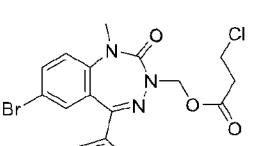
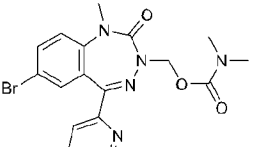


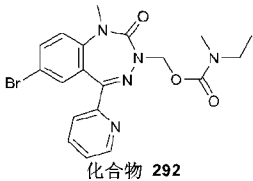
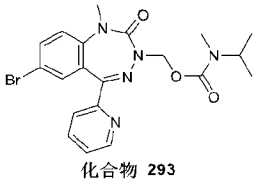
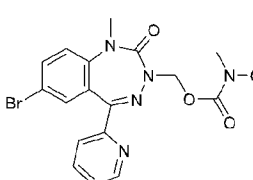
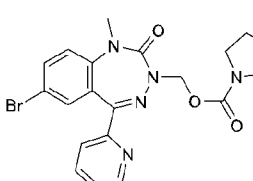
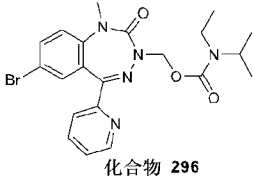
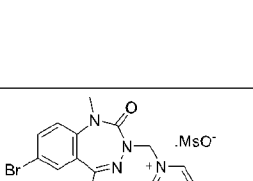
氮气保护下, 5 mL 氯甲酸氯甲酯 (129 mg, 1 mmol) 的干燥的四氢呋喃溶液降温至 -20°C, 逐滴加入 2 mL 二甲胺的四氢呋喃溶液 (1 M), 升至室温后, 减压移除溶剂, 加入叔丁基甲基醚和水分液, 有机层合并。无水硫酸钠干燥后, 浓缩得到氯甲氧基甲酰二甲胺 (74 mg, 53.8%)。

氮气保护下, 270-3 (66 mg, 0.2 mmol) 的干燥 DMF 溶液冷却至 0°C, 加入氢化钠 (16 mg, 0.4 mmol), 反应 30 分钟后, 升至室温搅拌 1 小时, 加入氯甲氧基甲酰二甲胺 (30 mg, 0.6 mmol), 2 小时后, 加入氯化铵水溶液淬灭反应。水层用乙酸乙酯萃取三次, 合并有机层, 无水硫酸钠干燥后, 浓缩, 硅胶柱纯化 (P:E = 2: 1~1: 1) 后得到相应的化合物 291 (58.6 mg, 67.8%)。

按照上述操作, 氯甲酸氯甲酯 (129 mg, 1 mmol) 的四氢呋喃溶液中分别加入甲基乙基胺 (118 mg,

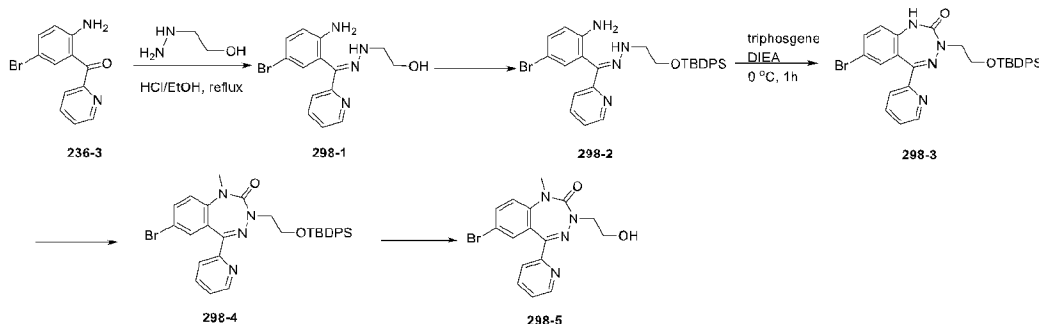
2 mmol)、甲基异丙基胺 (146 mg, 2 mmol), 二甲羟胺 (195 mg, 2 mmol), 吡咯 (142 mg, 2 mmol)、乙基异丙基胺 (174 mg, 2 mmol) 合成对应的氯甲氧基甲酰胺。各取 66 mg 化合物 270-4 与相应的氯甲氧基甲酰胺烷基化, 分别得到化合物 **292** (67.8 mg, 76.0%)、化合物 **293** (66.1 mg, 71.8%)、化合物 **294** (22.4 mg, 25.0%)、化合物 **295** (67.6 mg, 73.8%)、化合物 **296** (16.0 mg, 16.9%)。

| 编号  | 结构                                                                                                        | 表征                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 5.1 |  <p>化合物 <b>287</b></p>   | 白色固体, $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) $\delta$ 8.62 (d, $J$ = 4.7 Hz, 1H), 8.00 (d, $J$ = 3.5 Hz, 2H), 7.78 (dd, $J$ = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.54 (dd, $J$ = 9.0, 4.6 Hz, 1H), 7.37 (dd, $J$ = 19.0, 5.6 Hz, 2H), 5.58 (s, 2H), 3.21 (s, 3H), 2.55 (m, 1H), 1.03 (d, $J$ = 6.9 Hz, 6H). LC-MS: $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calcd 453.05, 455.05, Found 453.0, 455.0.                                                     |
| 5.2 |  <p>化合物 <b>288</b></p>   | 白色固体, $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) $\delta$ 8.64 (d, $J$ = 4.7 Hz, 1H), 8.02 (m, 2H), 7.81 (dd, $J$ = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.57 (ddd, $J$ = 6.8, 4.8, 2.0 Hz, 1H), 7.42 (d, $J$ = 8.9 Hz, 1H), 7.37 (d, $J$ = 2.4 Hz, 1H), 5.69 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 3.24 (s, 3H). LC-MS: $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calcd 458.98, 460.98, Found 459.0, 461.0.                                                                    |
| 5.3 |  <p>化合物 <b>289</b></p> | 白色固体, $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) $\delta$ 8.64 (ddd, $J$ = 4.8, 1.5, 1.0 Hz, 1H), 8.04 (d, $J$ = 7.5 Hz, 1H), 8.00 (m, 1H), 7.81 (dd, $J$ = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.56 (ddd, $J$ = 7.1, 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.42 (d, $J$ = 8.9 Hz, 1H), 7.39 (d, $J$ = 2.4 Hz, 1H), 5.60 (s, 2H), 4.79 (m, 1H), 3.24 (s, 3H), 1.21 (d, $J$ = 6.2 Hz, 6H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd 469.05, 471.05, Found 469.0, 471.0. |
| 5.4 |  <p>化合物 <b>290</b></p> | 白色固体, $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) $\delta$ 8.64 (d, $J$ = 4.8 Hz, 1H), 8.06 (d, $J$ = 7.9 Hz, 1H), 8.00 (td, $J$ = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.81 (dd, $J$ = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.42 (d, $J$ = 8.9 Hz, 1H), 7.37 (d, $J$ = 2.3 Hz, 1H), 5.69 (s, 2H), 3.80 (t, $J$ = 6.0 Hz, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.87 (t, $J$ = 6.1 Hz, 2H). LC-MS: $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calcd 473.00, 475.00, Found 473.0, 475.0.    |
| 5.5 |  <p>化合物 <b>291</b></p> | 白色固体, $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) $\delta$ 8.64 (d, $J$ = 4.7 Hz, 1H), 8.02 (m, 2H), 7.81 (dd, $J$ = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.56 (ddd, $J$ = 6.8, 4.8, 2.0 Hz, 1H), 7.42 (d, $J$ = 8.9 Hz, 1H), 7.38 (d, $J$ = 2.3 Hz, 1H), 5.65 (s, 1H), 5.50 (s, 1H), 3.24 (s, 3H), 2.83 (s, 6H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd 432.06, 434.06, Found 432.1, 434.1.                                                       |

|      |                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 5.6  |  <p>化合物 292</p>   | <p>白色固体, <math>^1\text{H}</math> NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) <math>\delta</math> 8.64 (d, <math>J</math> = 4.7 Hz, 1H), 8.02 (m, 2H), 7.80 (dd, <math>J</math> = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.56 (ddd, <math>J</math> = 6.8, 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.42 (d, <math>J</math> = 8.8 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 5.69 (brs, 1H), 5.46 (brs, 1H), 3.23 (brs, 5H), 2.80 (s, 3H), 0.97 (m, 3H). LC-MS: <math>[\text{M}+\text{H}]^+</math> Calcd 446.07, 448.07, Found 446.1, 448.1.</p>                                                                                                                                                                                   |
| 5.7  |  <p>化合物 293</p>   | <p>白色固体, <math>^1\text{H}</math> NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) <math>\delta</math> 8.64 (d, <math>J</math> = 4.7 Hz, 1H), 8.02 (m, 2H), 7.80 (dd, <math>J</math> = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.42 (d, <math>J</math> = 8.9 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 5.69 (brs, 1H), 5.47 (brs, 1H), 4.20 (d, <math>J</math> = 47.2 Hz, 1H), 3.23 (brs, 3H), 2.66 (brs, 3H), 1.02 (brs, 6H). LC-MS: <math>[\text{M}+\text{H}]^+</math> Calcd 460.09, 462.09, Found 460.2, 462.2.</p>                                                                                                                                                                            |
| 5.8  |  <p>化合物 294</p>  | <p>白色固体, <math>^1\text{H}</math> NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) <math>\delta</math> 8.64 (d, <math>J</math> = 4.5 Hz, 1H), 8.05 (d, <math>J</math> = 7.7 Hz, 1H), 8.01 (td, <math>J</math> = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.81 (dd, <math>J</math> = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.42 (d, <math>J</math> = 8.9 Hz, 1H), 7.38 (d, <math>J</math> = 2.4 Hz, 1H), 5.61 (s, 2H), 3.56 (s, 3H), 3.24 (s, 3H). LC-MS: <math>[\text{M}+\text{Na}]^+</math> Calcd 470.04, 472.04, Found 470.1, 472.1.</p>                                                                                                                                                          |
| 5.9  |  <p>化合物 295</p> | <p>白色固体, <math>^1\text{H}</math> NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) <math>\delta</math> 8.64 (d, <math>J</math> = 4.6 Hz, 1H), 8.01 (m, 2H), 7.80 (dd, <math>J</math> = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.56 (ddd, <math>J</math> = 6.8, 4.9, 2.0 Hz, 1H), 7.41 (d, <math>J</math> = 8.9 Hz, 1H), 7.38 (d, <math>J</math> = 2.4 Hz, 1H), 5.69 (s, 1H), 5.47 (s, 1H), 3.25 (m, 7H), 1.77 (brs, 4H). LC-MS: <math>[\text{M}+\text{H}]^+</math> Calcd 458.07, 460.07, Found 458.2, 460.2.</p>                                                                                                                                                                            |
| 5.10 |  <p>化合物 296</p> | <p>白色固体, <math>^1\text{H}</math> NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) <math>\delta</math> 8.64 (d, <math>J</math> = 4.8 Hz, 1H), 8.06 (d, <math>J</math> = 7.9 Hz, 1H), 8.00 (td, <math>J</math> = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 7.80 (dd, <math>J</math> = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.56 (ddd, <math>J</math> = 7.3, 4.8, 1.2 Hz, 1H), 7.42 (d, <math>J</math> = 8.9 Hz, 1H), 7.34 (d, <math>J</math> = 2.3 Hz, 1H), 5.73 (brs, 1H), 5.44 (brs, 1H), 4.07 (brs, <math>J</math> = 58.6 Hz, 1H), 3.22 (s, 3H), 3.08 (brs, 2H), 1.04 (d, <math>J</math> = 5.9 Hz, 6H), 0.97 (brs, 3H). LC-MS: <math>[\text{M}+\text{H}]^+</math> Calcd 474.11, 476.11, Found 474.2, 476.2.</p> |
| 5.11 |  <p>化合物 297</p> | <p>黄色固体, <math>^1\text{H}</math> NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) <math>\delta</math> 9.34 (d, <math>J</math> = 5.6 Hz, 2H), 8.97 (d, <math>J</math> = 5.1 Hz, 0H), 8.71 (t, <math>J</math> = 7.8 Hz, 1H), 8.65 (d, <math>J</math> = 4.1 Hz, 1H), 8.23 (m, 2H), 8.16 (d, <math>J</math> = 7.9 Hz, 1H), 8.04 (td, <math>J</math> = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.86 (dd, <math>J</math> = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.48 (d, <math>J</math> = 8.9 Hz, 1H), 7.35 (d, <math>J</math> =</p>                                                                                                                                                                   |

|  |  |                                                                                                                            |
|--|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  |  | 2.3 Hz, 1H), 6.33 (s, 2H), 3.26 (s, 3H), 2.37 (s, 3H).<br>LC-MS: [M] <sup>+</sup> Calcd 422.06, 424.06 Found 422.0, 424.0. |
|--|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

### 实施例 126 化合物 298~化合物 305 的制备



#### 化合物 298-1 的制备

用氯化氢的乙醇溶液调节 pH = 4~5 的溶有化合物 1-3 (13.85 g, 0.05 mol, 1 eq) 和 2-胍基乙醇 (4.56 g, 0.06 mol, 1.2 eq) 的 250 mL 乙醇溶液封管加热至 85 °C, 反应 6 小时后, 移除乙醇, 加入乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠溶液分液萃取三次, 合并有机层, 无水硫酸钠干燥后, 浓缩, 硅胶柱纯化 (P:E = 1: 1~1: 4) 后得到化合物 298-1 (12.1 g, 黄色糖浆, 72.4 % )。

#### 化合物 298-2 的制备

N<sub>2</sub> 保护下将化合物 298-1 (12.1 g, 36.2 mmol, 1 eq) 和咪唑 (4.7 g, 72.4 mmol, 2 eq) 溶于 150 mL 干燥的二氯甲烷溶液中并冷却至 0 °C, 然后将二异丙基苯基氯硅烷 (11.9 g, 43.5 mmol, 1.2 eq) 逐滴加入, 反应移至室温搅拌 2 小时, 减压移除溶剂, 加入乙酸乙酯和饱和食盐水, 水层用乙酸乙酯萃取三次, 合并有机层, 无水硫酸钠干燥后, 浓缩, 硅胶柱纯化 (P:E = 3: 1~2: 1) 后得到化合物 298-2 (17.1g, 黄色糖浆, 82.3 % )。

#### 化合物 298-3 的制备

N<sub>2</sub> 保护下, 将化合物 298-2 (17.1 g, 29.8 mmol, 1 eq) 和 DIPEA (15.4 g, 119.2 mmol, 4 eq) 的 150 mL 干燥二氯甲烷溶液冷却至 0 °C, 缓慢逐滴加入 30 mL 三光气 (3.5 g, 11.9 mmol, 0.4 eq) 的干燥二氯甲烷溶液, TLC 监测反应至原料反应完全。加入饱和氯化铵水溶液搅拌至室温。分液, 水层加入二氯甲烷萃取, 合并有机层。无水硫酸钠干燥后, 浓缩, 硅胶柱纯化 (P:E = 4: 1~3: 1) 后得到化合物 298-3 (16.2 g, 类白色固体, 90.7%)。

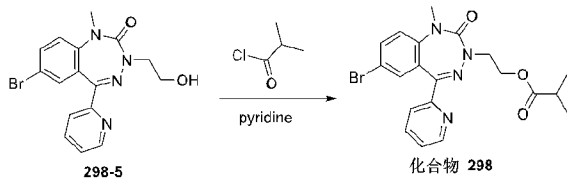
#### 化合物 298-4 的制备

化合物 298-3 (16.2 g, 27.0 mmol) 溶于 10 mL 干燥的 DMF 中, 氮气保护下, 冷却至 0 °C, 依次加入碘甲烷 (4.6 g, 32 mmol) 和氢氧化钠 (1.28 g, 32 mmol)。冰浴下搅拌 1 小时, 缓慢升至室温, 反应 2 小时。饱和氯化铵溶液淬灭, 加入乙酸乙酯和饱和水分液, 有机层合并, 食盐水洗涤三次后, 加入无水硫酸钠干燥, 浓缩, 硅胶柱纯化 (P:E = 2: 1) 后得到化合物 1.1 (14.7 g, 90.5%, 黄色固体)

#### 化合物 298-5 的制备

将四丁基氟化铵的四氢呋喃溶液 (1M, 29.7 mL, 1.2 eq) 逐滴加入到 100 mL 的 298-4 (14.7 g, 24.6 mmol, 1 eq) 四氢呋喃溶液中, 室温下搅拌 2 小时至 TLC 检测原料反应完全。浓缩, 硅胶柱纯化 (P:E = 1: 1~1: 2) 得到化合物 298-5 (8.55 g, 类白色固体, 87.7%)。

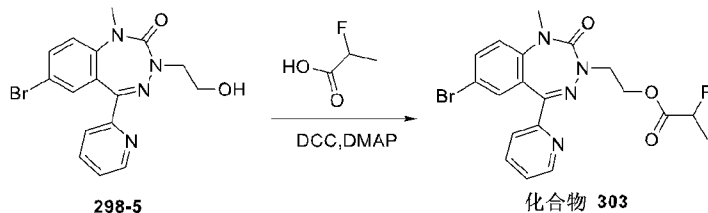
#### 化合物 298~化合物 302 的制备



氮气保护下, 化合物 298-5 (75 mg, 0.2 mmol) 和吡啶 (47 mg, 0.6 mmol) 溶于 2 mL 干燥的二氯甲烷中, 冰水浴下, 逐滴加入异丁酰氯 (43 mg, 0.4 mmol), 室温下搅拌 2 小时后, 减压移除二氯甲烷, 加入乙酸乙酯和饱和食盐水分液, 水层用乙酸乙酯萃取三次, 合并有机层, 无水硫酸钠干燥后, 浓缩, 硅胶柱纯化 (P:E = 3: 1~2: 1) 后得到化合物 298 (38 mg, 42.8%)。

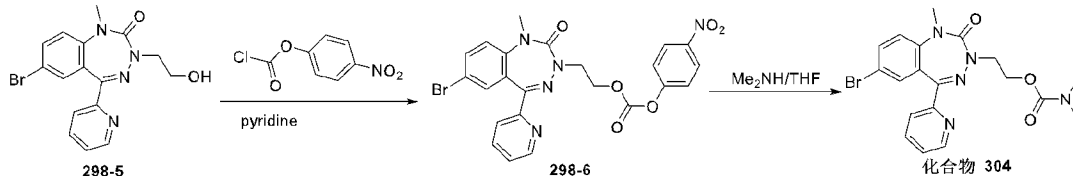
按照上述操作, 分别取化合物 298-6 (75 mg, 0.2 mmol) 分别于相应的  $\beta$ -氯代丙酰氯 (50.8 mg, 0.4 mmol),  $\alpha$ -氯代乙酰氯 (46.0 mg, 0.4 mmol), 烯丙酰氯 (18.0 mg, 0.4 mmol), 异丙氧基甲酰氯 (61.0 mg, 0.5 mmol), 室温下搅拌 2 小时后, 减压移除二氯甲烷, 加入乙酸乙酯和饱和食盐水分液, 水层用乙酸乙酯萃取三次, 合并有机层, 无水硫酸钠干燥后, 浓缩, 硅胶柱纯化 (P:E = 3: 1~2: 1) 后分别得到相应的化合物 299 (45.0 mg, 48.5%)、化合物 300 (41.3 mg, 45.9%)、化合物 301 (15.3 mg, 17.8%)、化合物 302 (26.4 mg, 28.7%)。

#### 化合物 303 的制备



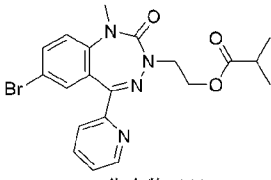
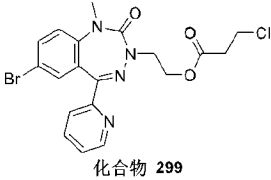
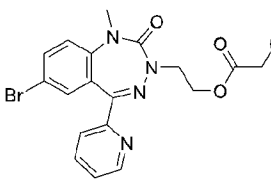
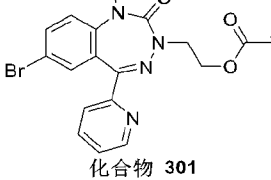
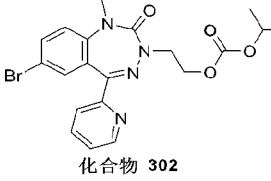
氮气保护下, 化合物 298-6 (75 mg, 0.2 mmol) 和  $\alpha$ -氟代丙酸 (22.1 mg, 0.24 mmol) 溶于干燥的二氯甲烷中, 冰水浴下加入 DCC (59.1 mg, 0.288 mmol) 和 DMAP (3 mg, 0.04 mmol), 室温下反应 16 小时, 移除溶剂, 粗品悬浮于乙酸乙酯中, 抽滤, 滤液浓缩, 硅胶柱纯化 (P:E = 3: 1~2: 1) 后得到化合物 303 (48.0 mg, 53.4%)。

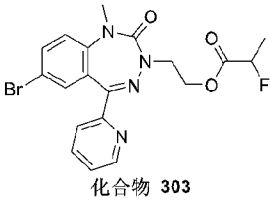
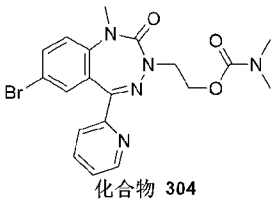
#### 化合物 304 的制备



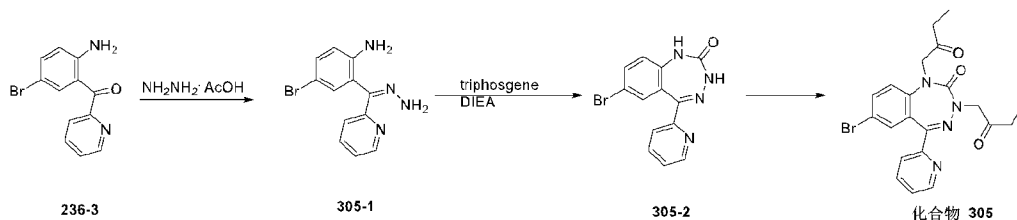
氮气保护下, 化合物 298-5 (75 mg, 0.2 mmol) 和吡啶 (75 mg, 0.2 mmol) 溶于干燥的二氯甲烷中, 冰水浴下加入氯甲酸苄酯 (1.2 eq), 室温下反应 2 小时, 移除溶剂, 粗品悬浮于乙酸乙酯中, 稀盐酸洗涤, 有机层合并浓缩, 硅胶柱纯化 (P:E = 4: 1~3: 1) 后得到化合物 298-6。298-6 溶于干燥的四氢呋喃中, 加入二甲胺的四氢呋喃溶液 (2 eq), 室温下搅拌三个小时后, 浓缩, 硅胶柱纯化 (P:E = 2: 1~1: 1) 后得到化合物 304 (10.2 mg, 11.4%)。

| 编号 | 结构 | 表征 |
|----|----|----|
|----|----|----|

|     |                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-----|----------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 6.1 |  <p>化合物 298</p>   | <p>无色透明糖浆, <math>^1\text{H}</math> NMR (400 MHz, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 8.61 (ddd, <math>J</math> = 4.8, 1.7, 0.9 Hz, 1H), 8.08 (dt, <math>J</math> = 7.9, 1.0 Hz, 1H), 7.98 (td, <math>J</math> = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.74 (dd, <math>J</math> = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.53 (ddd, <math>J</math> = 7.5, 4.8, 1.2 Hz, 1H), 7.34 (d, <math>J</math> = 8.8 Hz, 1H), 7.24 (d, <math>J</math> = 2.4 Hz, 1H), 4.44 (brs, 1H), 4.12 (brs, 1H), 4.02 (brs, 1H), 3.60 (brs, 1H), 3.17 (s, 3H), 2.28 (dt, <math>J</math> = 13.9, 7.0 Hz, 1H), 0.77 (brs, 6H). LC-MS: <math>[\text{M}+\text{H}]^+</math> Calcd 445.08.10, 447.08, Found 445.0, 447.0.</p>                                           |
| 6.2 |  <p>化合物 299</p>   | <p>无色透明糖浆, <math>^1\text{H}</math> NMR (400 MHz, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 8.63 (d, <math>J</math> = 4.1 Hz, 1H), 8.09 (d, <math>J</math> = 7.9 Hz, 1H), 8.00 (td, <math>J</math> = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.77 (dd, <math>J</math> = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.55 (ddd, <math>J</math> = 7.4, 4.8, 1.0 Hz, 1H), 7.36 (d, <math>J</math> = 8.9 Hz, 1H), 7.30 (d, <math>J</math> = 2.3 Hz, 1H), 4.42 (s, 1H), 4.30 (s, 1H), 4.01 (s, 1H), 3.67 (s, 1H), 3.59 (t, <math>J</math> = 6.3 Hz, 2H), 3.20 (s, 3H), 2.61 (s, 2H). LC-MS: <math>[\text{M}+\text{H}]^+</math> Calcd 465.03, 467.03, Found 465.0, 467.1.</p>                                                                                 |
| 6.3 |  <p>化合物 300</p>  | <p>无色透明糖浆, <math>^1\text{H}</math> NMR (400 MHz, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 8.63 (d, <math>J</math> = 4.2 Hz, 1H), 8.10 (d, <math>J</math> = 7.9 Hz, 1H), 8.00 (td, <math>J</math> = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.77 (dd, <math>J</math> = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 7.55 (dd, <math>J</math> = 6.5, 4.9 Hz, 1H), 7.36 (d, <math>J</math> = 8.8 Hz, 1H), 7.31 (d, <math>J</math> = 2.3 Hz, 1H), 4.45 (s, 1H), 4.40 (s, 1H), 4.20 (s, 2H), 3.99 (s, 1H), 3.73 (s, 1H), 3.20 (s, 3H). LC-MS: <math>[\text{M}+\text{H}]^+</math> Calcd 451.01.10, 453.01, Found 451.0, 453.0.</p>                                                                                                                           |
| 6.4 |  <p>化合物 301</p> | <p>黄色糖浆 <math>^1\text{H}</math> NMR (400 MHz, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 8.63 (d, <math>J</math> = 4.7 Hz, 1H), 8.10 (d, <math>J</math> = 7.9 Hz, 1H), 8.00 (td, <math>J</math> = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.75 (dd, <math>J</math> = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.55 (dd, <math>J</math> = 6.9, 5.4 Hz, 1H), 7.35 (d, <math>J</math> = 8.9 Hz, 1H), 7.28 (d, <math>J</math> = 2.3 Hz, 1H), 6.12 (dd, <math>J</math> = 17.2, 1.8 Hz, 1H), 6.01 (dd, <math>J</math> = 17.2, 10.1 Hz, 1H), 5.81 (dd, <math>J</math> = 10.1, 1.8 Hz, 1H), 4.47 (s, 1H), 4.33 (s, 1H), 4.04 (s, 1H), 3.71 (s, 1H), 3.19 (s, 3H). LC-MS: <math>[\text{M}+\text{H}]^+</math> Calcd 429.05.10, 431.05, Found 429.1, 431.1.</p> |
| 6.5 |  <p>化合物 302</p> | <p>无色透明糖浆, <math>^1\text{H}</math> NMR (400 MHz, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 8.61 (ddd, <math>J</math> = 4.8, 1.7, 0.9 Hz, 1H), 8.08 (dt, <math>J</math> = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.98 (td, <math>J</math> = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.75 (dd, <math>J</math> = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.53 (ddd, <math>J</math> = 7.5, 4.8, 1.2 Hz, 1H), 7.35 (d, <math>J</math> = 8.9 Hz, 1H), 7.24 (d, <math>J</math> = 2.4 Hz, 1H), 4.48 (dt, <math>J</math> = 12.5, 6.3 Hz, 1H), 4.45 (brs, 1H), 4.26 (brs, 1H), 3.99 (brs, 1H), 3.62 (brs, 0H), 3.18 (s, 3H), 1.04 (brs, 6H). LC-MS: <math>[\text{M}+\text{H}]^+</math> Calcd 461.07, 463.07, Found 461.1, 463.1.</p>                                              |

|     |                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-----|----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 6.6 | <br>化合物 303 | 白色固体, $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8.63 (d, $J$ = 4.0 Hz, 1H), 8.11 (d, $J$ = 8.0 Hz, 1H), 8.00 (td, $J$ = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.77 (dd, $J$ = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.55 (ddd, $J$ = 7.5, 4.9, 1.1 Hz, 1H), 7.37 (d, $J$ = 8.9 Hz, 1H), 7.29 (d, $J$ = 2.3 Hz, 1H), 5.00 (dq, $J$ = 47.9, 6.7 Hz, 1H), 4.48 (brs, 2H), 4.04 (brs, 1H), 3.68 (brs, 1H), 3.20 (s, 3H), 1.12 (d, $J$ = 23.0 Hz, 3H). $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd 449.05, 451.05, Found 449.1, 451.1.                                                                             |
| 6.7 | <br>化合物 304 | 淡黄色固体, $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8.61 (ddd, $J$ = 4.8, 1.7, 0.9 Hz, 3H), 8.61 (ddd, $J$ = 4.8, 1.7, 0.9 Hz, 3H), 8.06 (dt, $J$ = 7.9, 1.0 Hz, 3H), 8.06 (dt, $J$ = 7.9, 1.0 Hz, 3H), 7.98 (td, $J$ = 7.7, 1.8 Hz, 3H), 7.98 (td, $J$ = 7.7, 1.8 Hz, 3H), 7.75 (dd, $J$ = 8.8, 2.4 Hz, 3H), 7.53 (ddd, $J$ = 7.5, 4.8, 1.2 Hz, 3H), 7.31 (dd, $J$ = 24.5, 5.6 Hz, 6H), 4.21 (s, 3H), 4.00 (brs, 1H), 3.64 (brs, 1H), 3.17 (s, 10H), 2.64 (s, 5H), 2.55 (s, 9H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd 446.07, 448.07, Found 446.0, 448.0. |

#### 实施例 127 化合物 305 的制备



#### 化合物 305-1 的制备

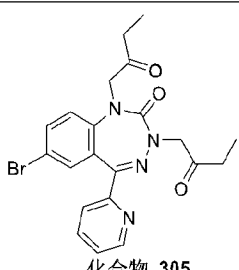
化合物 **236-3** (2.21 g, 8.07 mmol, 1 eq) 和醋酸肼 (606.9 mg, 8.86 mmol, 1.1 eq) 的 50 mL 乙醇溶液封管加热至 85 °C, 反应 16 小时, 加入 1 mL 三乙胺终止反应, 浓缩, 硅胶柱纯化 (P:E = 2: 1~1: 1) 后得到化合物 **305-1** (1.77 g, 黄色固体, 75.4%)。

#### 化合物 305-2 的制备

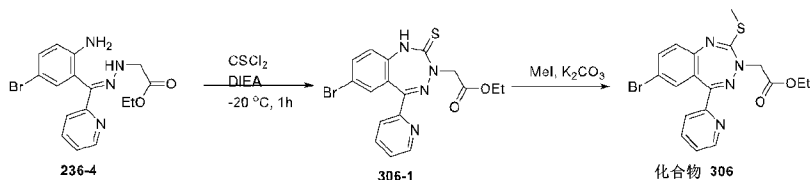
$\text{N}_2$  保护下, 将化合物 **5-2** (1.77 g, 5.78 mmol) 和 DIPEA (3.96 g, 30.67 mmol) 的 100 mL 干燥二氯甲烷溶液冷却至 0 °C, 缓慢逐滴加入 10 mL 三光气 (687 mg, 2.31 mmol, 0.4 eq) 的干燥二氯甲烷溶液, TLC 监测反应至原料反应完全。加入饱和氯化铵水溶液搅拌至室温。分液, 水层加入二氯甲烷萃取, 合并有机层。无水硫酸钠干燥后, 浓缩, 硅胶柱纯化 (P:E = 1: 1) 后得到化合物 **305-2** (1.43 g, 黄色固体, 74.7%)。

化合物 **305-2** (32 mg, 0.1 mmol) 溶于干燥的 DMF 溶液中, 加入 1-溴-2-丁酮 (46 mg, 0.3 mmol) 和碳酸钾 (138 mg, 1 mmol, ), 室温下搅拌 16 小时后, 加入乙酸乙酯和水, 分液萃取, 有机相合并, 盐水洗涤后浓缩后, 硅胶柱纯化 (P:E = 3: 1) 后得到目标化合物 **305** (21 mg, 23.6%)。

| 编号 | 结构 | 表征 |
|----|----|----|
|----|----|----|

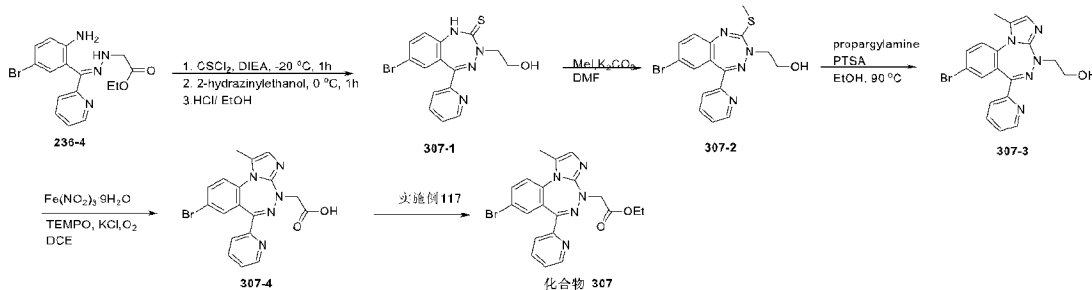
|   |                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|---|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 7 |  <p>化合物 305</p> | <p>白色固体, <math>^1\text{H}</math> NMR (400 MHz, <math>\text{DMSO}-d_6</math>) <math>\delta</math> 8.62 (d, <math>J</math> = 4.2 Hz, 1H), 7.95 (m, 2H), 7.74 (dd, <math>J</math> = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.33 (d, <math>J</math> = 2.3 Hz, 1H), 7.19 (d, <math>J</math> = 8.9 Hz, 1H), 4.69 (s, 2H), 3.31 (s, 2H), 2.70 (q, <math>J</math> = 7.6 Hz, 2H), 2.50 (q, <math>J</math> = 7.6 Hz, 2H), 1.02 (d, <math>J</math> = 7.8 Hz, 6H). LC-MS: <math>[\text{M}+\text{H}]^+</math> Calcd 457.08, 459.08, Found 457.1, 459.1.</p> |
|---|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

### 实施例 128 化合物 306~化合物 317 的制备



$\text{N}_2$  保护下, 将化合物 236-4 (5.74 g, 10 mmol, 1 eq) 和 DIPEA (3.9 g, 30 mmol, 3 eq) 的 100 mL 干燥二氯甲烷溶液冷却至 0  $^{\circ}\text{C}$ , 缓慢逐滴加入 50 mL 硫光气(1.38 g, 12 mmol, 1.2 eq)的干燥二氯甲烷溶液, TLC 监测反应至原料反应完全。加入饱和氯化铵水溶液搅拌至室温。分液, 水层加入二氯甲烷萃取, 合并有机层。无水硫酸钠干燥后, 浓缩, 硅胶柱纯化 (P:E = 5: 1~3: 1) 后得到化合物 306-1 (3.54 g, 黄色固体, 57.5 % )。

将化合物 306-1 (3.54 g, 5.8 mmol, 1 eq) 和 MeI (1.6 g, 11.5 mmol, 2 eq) 溶于 25 mL 干燥的 N,N-二甲基甲酰胺溶液中, 加入碳酸钾 (952.2 mg, 6.9 mmol, 1.2 eq), 室温下搅拌 6 小时, 加入 80 mL 水和 50 mL 乙酸乙酯分液, 萃取两次后, 有机层用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥后, 浓缩, 硅胶柱纯化 (P:E = 4: 1) 后得到化合物 306 (3.01 g, 黄色固体, 82.4%)。



$\text{N}_2$  保护下, 将化合物 236-4 (13.85 g, 0.05 mol, 1 eq) 和二乙基异丙胺 (16.15 g, 125 mmol, 2.5 eq) 的 250 mL 干燥二氯甲烷溶液冷却至 0  $^{\circ}\text{C}$ , 逐滴加入 20 mL 硫光气的干燥二氯甲烷溶液(6.90 g, 0.06 mol, 1.2 eq), 然后反应升至室温, 搅拌 30 分钟直至 TLC 检测原料反应完全。将 2-胍基乙醇(4.60 g, 0.06 mol, 1.2 eq) 溶于 100 mL 乙醇。冰浴下逐滴加入上述反应液, 升至室温搅拌两个小时后, 用盐酸乙醇溶液调节反应液 pH = 3~4, 回流 2 小时, 加入饱和碳酸氢钠溶液至 pH = 8~9。移除乙醇, 二氯甲烷萃取三次, 合并有机层。无水硫酸钠干燥后, 浓缩, 硅胶柱纯化 (PE: EA = 2: 1~1: 1) 后得到化合物 307-1 (11.8 g, yellow solid, 62.6 % )。

将化合物 307-1 (11.80 g, 31.3 mmol, 1 eq) 和 MeI (5.33 g, 37.6 mmol, 1.2 eq) 溶于 100 mL 干燥的 N,N-二甲基甲酰胺溶液中, 加入碳酸钾 (5.19 g, 37.6 mmol, 1.2 eq), 室温下搅拌 6 小时, 加入 200 mL 水和 200 mL 乙酸乙酯分液, 萃取两次后, 有机层用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥后, 浓缩, 硅胶

柱纯化 (P:E = 1:1) 后得到化合物 **307-2** (11.63 g, 黄色固体, 94.9%)。

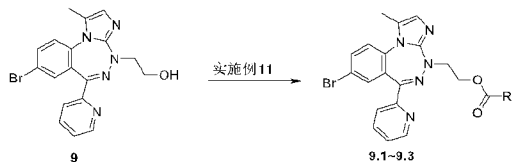
将化合物 **307-2** (11.63 g, 29.7 mmol, 1 eq), 丙炔胺 (3.27 g, 59.4 mmol, 5 eq) 和对甲苯磺酸 (1.13 g, 5.94 mmol, 0.2 eq) 的 100 mL 乙醇溶液封管加热至 90 °C 反应 16 小时。浓缩后硅胶柱纯化 (P:E = 1:1~100% EA) 得到化合物 **307-3** (6.8 g, 黄色固体, 57.2%)。

将九水硝酸铁 (685 mg, 1.7 mmol), 氯化钾 (127 mg, 1.7 mmol), 2,2,6,6-四甲基哌啶氧化物 (265 mg, 1.7 mmol) 悬浮于 1, 2-二氯乙烷中, 氧气环境下, 加入化合物 **9-3** (6.8 g, 17.1 mmol), 剧烈搅拌下室温反应 24 小时, 硅藻土过滤反应液, 滤液浓缩后残留物用石油醚: 乙酸乙酯 1: 1 重结晶。得到化合物 **307-4** (4.12 g, 黄色固体, 60.4%)。

按照实施例 117 的操作分别都以 **307-4** (88 mg, 0.2 mmol) 为原料合成化合物 **307**~化合物 **314**。

化合物 **308** (180 mg, 0.4 mmol) 溶于 2 mL 乙酸乙酯中, 冰浴下逐滴加入氯化氢的乙酸乙酯 (1M, 0.5 mL) 溶液, 冰浴下搅拌 2 小后, 析出盐, 抽滤得到黄色固体化合物 **308-1** (93.1 mg, 47.5%)。

#### 化合物 **315**~化合物 **317** 的制备



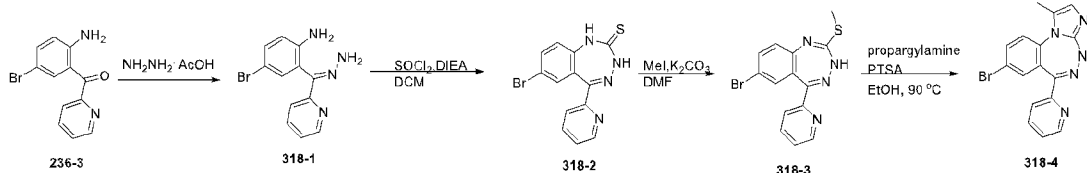
按照实施例 126 的操作, 制备化合物 **315**~化合物 **317**。

化合物 **315** (187 mg, 0.4 mmol) 溶于 4 mL 干燥的乙腈中, 冰浴下逐滴加入对甲苯磺酸的乙醇 (0.2 mL, 172 mg, 1.0 mmol) 溶液, 即热回流, 两小时后析出盐, 抽滤得到黄色固体化合物 **315-1** (204 mg, 62.9%)。

化合物 **317** (186 mg, 0.4 mmol) 溶于 4 mL 干燥的乙腈中, 冰浴下逐滴加入对甲苯磺酸的乙醇 (0.2 mL, 172 mg, 1.0 mmol) 溶液, 即热回流, 两小时后析出盐, 抽滤得到黄色固体化合物 **317-1** (243 mg, 74.9%)。

#### 实施例 129 化合物 **318**~化合物 **320** 的制备

##### 化合物 **318-4** 的制备



化合物 **236-3** (2.76 g, 10 mmol) 和盐酸肼 (753.5 mg, 11 mmol) 的 50 mL 乙醇溶液封管加热至 85 °C, 反应 16 小时, 加入 1 mL 三乙胺终止反应, 浓缩, 硅胶柱纯化 (P:E = 2: 1~1: 1) 后得到化合物 **318-1** (2.34 g, 黄色固体, 79.9%)。

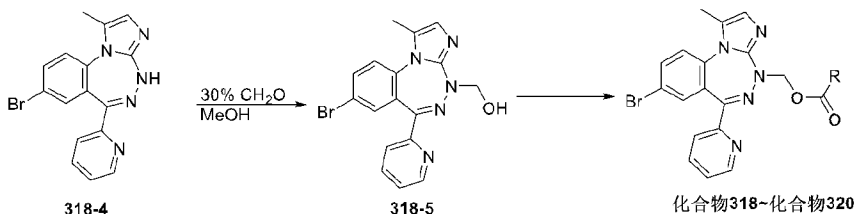
$N_2$  保护下, 将化合物 **10-1** (2.34 g, 8 mol) 和二乙基异丙胺 (2.58 g, 20 mmol) 的 250 mL 干燥二氯甲烷溶液冷却至 0 °C, 逐滴加入 20 mL 硫光气的干燥二氯甲烷溶液 (1.1 g, 9.6 mmol), 然后反应升至室温, 搅拌 30 分钟直至 TLC 检测原料反应完全。加入饱和氯化铵水溶液搅拌至室温。分液, 水层加入二氯甲烷萃取, 合并有机层。无水硫酸钠干燥后, 浓缩, 硅胶柱纯化 (P:E = 1: 1~1: 5) 后得到化合物 **318-2** (1.71 g, 黄色固体, 65.1%)

## 化合物 318-3 的制备

将化合物 318-2 (1.71 g, 5.2 mmol) 和 MeI (887 mg, 6.3 mmol) 溶于 25 mL 干燥的 N,N-二甲基甲酰胺溶液中, 加入碳酸钾 (870 mg, 6.3 mmol), 室温下搅拌 6 小时, 加入 200 mL 水和 200 mL 乙酸乙酯分液, 萃取两次后, 有机层用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥后, 浓缩, 硅胶柱纯化 (P: E = 1: 1) 后得到化合物 318-3 (1.67 g, 黄色固体, 92.5%)。

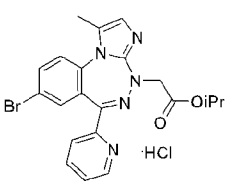
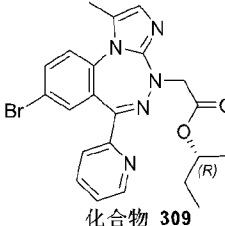
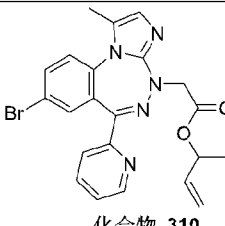
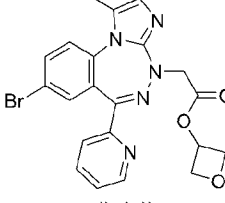
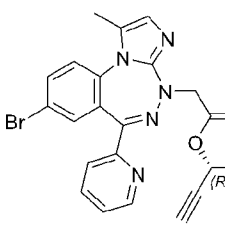
## 化合物 318-4 的制备

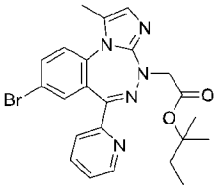
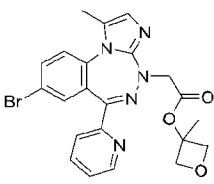
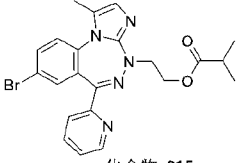
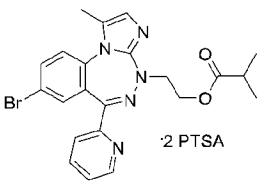
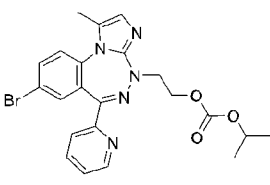
将化合物 318-3 (1.67 g, 4.8 mmol), 丙炔胺(1.32 mg, 24 mmol')和对甲苯磺酸(165 mg, 0.96 mmol)的 40 mL 乙醇溶液封管加热至 90 °C 反应 16 小时。浓缩后硅胶柱纯化 (P: E=1: 1~100% EA) 得到化合物 318-4 (851 mg, 黄色固体, 50.1%)。

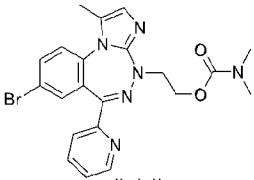
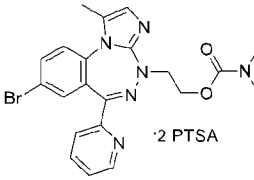
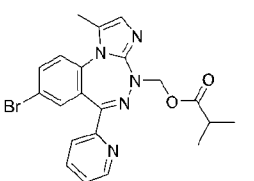
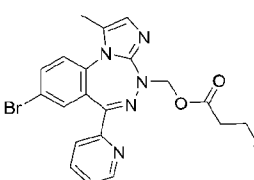
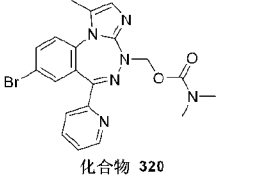


按照实施例 125 的操作制备化合物 318~化合物 320。

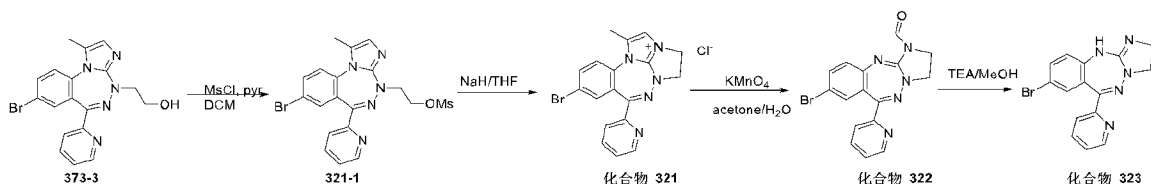
| 编号  | 结构                                         | 表征                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-----|--------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 8   | <p style="text-align: center;">化合物 306</p> | 黄色固体, $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) $\delta$ 8.60 (ddd, $J$ = 5.0, 1.8, 1.0 Hz, 1H), 7.94 (td, $J$ = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.75 (dt, $J$ = 7.9, 1.0 Hz, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.13 (d, $J$ = 2.3 Hz, 1H), 7.05 (d, $J$ = 8.6 Hz, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.13 (q, $J$ = 7.2 Hz, 2H), 3.30 (s, 3H), 1.18 (t, $J$ = 7.1 Hz, 3H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd 433.03, 435.03, Found 433.0, 435.0.                           |
| 9.1 | <p style="text-align: center;">化合物 307</p> | 黄色固体, $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) $\delta$ 8.59 (d, $J$ = 4.8 Hz, 1H), 7.95 (m, 2H), 7.88 (dd, $J$ = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 7.58 (d, $J$ = 8.7 Hz, 1H), 7.53 (t, $J$ = 5.7 Hz, 1H), 7.40 (d, $J$ = 2.0 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.68 (d, $J$ = 16.2 Hz, 1H), 4.40 (d, $J$ = 16.2 Hz, 1H), 4.13 (q, $J$ = 7.1 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.20 (t, $J$ = 7.1 Hz, 3H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd 440.06, 442.06, Found 440.0, 442.0. |
| 9.2 | <p style="text-align: center;">化合物 308</p> | 黄色固体, $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) $\delta$ 8.59 (d, $J$ = 4.4 Hz, 1H), 7.96 (m, 2H), 7.88 (dd, $J$ = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 7.57 (d, $J$ = 8.7 Hz, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.40 (d, $J$ = 2.3 Hz, 1H), 6.70 (d, $J$ = 1.0 Hz, 1H), 4.94 (m, 1H), 4.63 (d, $J$ = 16.1 Hz, 1H), 4.35 (d, $J$ = 16.7 Hz, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.20 (d, $J$ = 6.2 Hz, 6H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd 454.08, 456.08, Found 454.1, 456.1.               |

|       |                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 9.2-1 |  <p>化合物 308-1</p> | <p>黄色固体。 <math>^1\text{H}</math> NMR (400 MHz, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 8.61 (d, <math>J</math> = 4.7 Hz, 1H), 8.00 (td, <math>J</math> = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 7.91 (m, 2H), 7.61 (d, <math>J</math> = 8.7 Hz, 1H), 7.55 (ddd, <math>J</math> = 7.1, 4.9, 1.0 Hz, 1H), 7.44 (d, <math>J</math> = 2.2 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 4.95 (m, 1H), 4.64 (d, <math>J</math> = 16.4 Hz, 1H), 4.39 (d, <math>J</math> = 16.4 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.20 (d, <math>J</math> = 6.2 Hz, 6H).</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 9.3   |  <p>化合物 309</p>   | <p>黄色固体, <math>^1\text{H}</math> NMR (400 MHz, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 8.60 (d, <math>J</math> = 4.7 Hz, 1H), 7.96 (td, <math>J</math> = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.94 (t, <math>J</math> = 7.6 Hz, 1H), 7.88 (dd, <math>J</math> = 8.7, 2.1 Hz, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.39 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.79 (m, 1H), 4.66 (d, <math>J</math> = 19.3 Hz, 1H), 4.38 (dd, <math>J</math> = 16.1, 9.6 Hz, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.50 (dd, <math>J</math> = 14.1, 7.3 Hz, 2H), 1.16 (d, <math>J</math> = 6.3 Hz, 3H), 0.80 (t, <math>J</math> = 7.4 Hz, 3H). LC-MS: <math>[\text{M}+\text{H}]^+</math> Calcd 468.10, 470.09, Found 468.2, 470.2.</p>                                                                                                                                                                                          |
| 9.4   |  <p>化合物 310</p>  | <p>黄色固体, <math>^1\text{H}</math> NMR (400 MHz, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 8.60 (d, <math>J</math> = 4.4 Hz, 1H), 7.97 (td, <math>J</math> = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.92 (d, <math>J</math> = 7.8 Hz, 1H), 7.88 (dd, <math>J</math> = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 7.58 (d, <math>J</math> = 8.7 Hz, 1H), 7.53 (ddd, <math>J</math> = 7.1, 4.9, 1.3 Hz, 1H), 7.40 (d, <math>J</math> = 2.2 Hz, 1H), 6.71 (d, <math>J</math> = 1.1 Hz, 1H), 5.87 (ddd, <math>J</math> = 17.3, 11.6, 5.8 Hz, 1H), 5.32 (m, 1H), 5.21 (dd, <math>J</math> = 17.8, 4.6 Hz, 1H), 5.12 (t, <math>J</math> = 8.7 Hz, 1H), 4.71 (dd, <math>J</math> = 16.0, 4.1 Hz, 1H), 4.42 (dd, <math>J</math> = 17.0, 4.8 Hz, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.27 (d, <math>J</math> = 6.7 Hz, 3H). LC-MS: <math>[\text{M}+\text{H}]^+</math> Calcd 466.08, 468.08, Found 466.3, 468.3.</p> |
| 9.5   |  <p>化合物 311</p> | <p>黄色固体, <math>^1\text{H}</math> NMR (400 MHz, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 8.59 (m, 1H), 7.97 (dt, <math>J</math> = 16.1, 5.3 Hz, 2H), 7.87 (dd, <math>J</math> = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 7.58 (d, <math>J</math> = 8.7 Hz, 1H), 7.53 (ddd, <math>J</math> = 6.7, 4.8, 1.7 Hz, 1H), 7.41 (d, <math>J</math> = 2.2 Hz, 1H), 6.72 (d, <math>J</math> = 1.0 Hz, 1H), 5.43 (m, 1H), 4.78 (dd, <math>J</math> = 18.9, 12.0 Hz, 3H), 4.49 (m, 3H), 2.30 (s, 3H). LC-MS: <math>[\text{M}+\text{H}]^+</math> Calcd 468.06, 470.06, Found 468.3, 470.3.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 9.6   |  <p>化合物 312</p> | <p>黄色固体, <math>^1\text{H}</math> NMR (400 MHz, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 8.59 (d, <math>J</math> = 4.7 Hz, 1H), 7.96 (dt, <math>J</math> = 16.3, 5.1 Hz, 2H), 7.88 (dd, <math>J</math> = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 7.58 (d, <math>J</math> = 8.7 Hz, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.38 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 5.42 (qd, <math>J</math> = 6.6, 1.9 Hz, 1H), 4.69 (d, <math>J</math> = 15.2 Hz, 1H), 4.42 (d, <math>J</math> = 16.4 Hz, 1H), 3.62 (s, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.43 (d, <math>J</math> = 6.2 Hz, 3H). LC-MS: <math>[\text{M}+\text{H}]^+</math> Calcd 464.06, 466.06, Found 464.3, 466.3.</p>                                                                                                                                                                                                                                       |

|       |                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 9.7   |  <p>化合物 313</p>     | <p>黄色固体, <math>^1\text{H}</math> NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>6) <math>\delta</math> 8.60 (d, <math>J</math> = 4.5 Hz, 1H), 7.98 (m, 1H), 7.94 (d, <math>J</math> = 7.7 Hz, 1H), 7.87 (dd, <math>J</math> = 8.7, 2.2 Hz, 1H), 7.57 (d, <math>J</math> = 8.7 Hz, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.39 (d, <math>J</math> = 2.2 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.59 (d, <math>J</math> = 16.6 Hz, 1H), 4.29 (d, <math>J</math> = 16.7 Hz, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.67 (q, <math>J</math> = 7.5 Hz, 2H), 1.37 (s, 6H), 0.76 (t, <math>J</math> = 7.4 Hz, 3H). LC-MS: <math>[\text{M}+\text{H}]^+</math> Calcd 482.11, 484.11, Found 482.3, 484.3.</p>                                                                                                                                                                                              |
| 9.8   |  <p>化合物 314</p>     | <p>黄色固体, <math>^1\text{H}</math> NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>6) <math>\delta</math> 8.60 (d, <math>J</math> = 4.6 Hz, 1H), 7.96 (m, 2H), 7.88 (dd, <math>J</math> = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 7.58 (d, <math>J</math> = 8.7 Hz, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.41 (d, <math>J</math> = 2.2 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.59 (m, 5H), 3.98 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.65 (s, 3H). LC-MS: <math>[\text{M}+\text{H}]^+</math> Calcd 482.07, 484.07, Found 482.3, 484.3.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 9.9   |  <p>化合物 315</p>    | <p>黄色固体, <math>^1\text{H}</math> NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>6) <math>\delta</math> 8.57 (d, <math>J</math> = 4.1 Hz, 1H), 8.04 (d, <math>J</math> = 7.9 Hz, 1H), 7.96 (td, <math>J</math> = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.82 (dd, <math>J</math> = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 7.51 (m, 2H), 7.30 (d, <math>J</math> = 2.3 Hz, 1H), 6.70 (d, <math>J</math> = 1.1 Hz, 1H), 4.54 (ddd, <math>J</math> = 12.6, 8.7, 4.1 Hz, 1H), 4.22 (dt, <math>J</math> = 9.3, 4.4 Hz, 1H), 3.96 (ddd, <math>J</math> = 13.3, 8.6, 4.6 Hz, 1H), 3.77 (dt, <math>J</math> = 13.3, 4.2 Hz, 1H), 2.33 (dt, <math>J</math> = 13.9, 7.0 Hz, 1H), 2.26 (d, <math>J</math> = 0.8 Hz, 3H), 0.84 (d, <math>J</math> = 6.9 Hz, 3H), 0.76 (d, <math>J</math> = 7.0 Hz, 3H). LC-MS: <math>[\text{M}+\text{H}]^+</math> Calcd 468.10, 470.10, Found 468.1, 470.1.</p> |
| 9.9-1 |  <p>化合物 315-1</p> | <p>黄色固体. <math>^1\text{H}</math> NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>6) <math>\delta</math> 8.59 (d, <math>J</math> = 4.6 Hz, 1H), 8.06 (d, <math>J</math> = 7.9 Hz, 1H), 7.99 (td, <math>J</math> = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.85 (dd, <math>J</math> = 8.7, 2.2 Hz, 1H), 7.54 (m, 2H), 7.47 (d, <math>J</math> = 8.0 Hz, 4H), 7.34 (d, <math>J</math> = 2.2 Hz, 1H), 7.11 (d, <math>J</math> = 7.9 Hz, 4H), 6.81 (s, 1H), 4.55 (m, 1H), 4.23 (m, 1H), 3.99 (m, 2H), 2.34 (m, 1H), 2.29 (s, 9H), 0.84 (d, <math>J</math> = 6.9 Hz, 3H), 0.76 (d, <math>J</math> = 7.0 Hz, 3H).</p>                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 9.10  |  <p>化合物 316</p>   | <p>黄色固体, <math>^1\text{H}</math> NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>6) <math>\delta</math> 8.59 (d, <math>J</math> = 4.3 Hz, 1H), 8.06 (d, <math>J</math> = 7.9 Hz, 1H), 7.97 (td, <math>J</math> = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.84 (dd, <math>J</math> = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 7.53 (dd, <math>J</math> = 11.6, 7.1 Hz, 2H), 7.32 (d, <math>J</math> = 2.2 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.53 (dt, <math>J</math> = 12.4, 6.3 Hz, 2H), 4.35 (m, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.80 (dt, <math>J</math> = 9.3, 4.0 Hz, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.10 (d, <math>J</math> = 6.2 Hz, 3H), 1.04 (d, <math>J</math> = 6.2 Hz, 3H). LC-MS: <math>[\text{M}+\text{H}]^+</math> Calcd 484.09, 486.09, Found 484.1, 486.1.</p>                                                                                                                                             |

|        |                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|--------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 9.11   |  <p>化合物 317</p>   | <p>黄色固体, <math>^1\text{H}</math> NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>6) <math>\delta</math> 8.59 (d, <math>J</math> = 4.8 Hz, 1H), 8.05 (d, <math>J</math> = 7.9 Hz, 1H), 7.99 (ddd, <math>J</math> = 16.2, 9.5, 4.8 Hz, 2H), 7.97 (td, <math>J</math> = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.85 (dd, <math>J</math> = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 7.53 (ddd, <math>J</math> = 7.3, 6.2, 5.2 Hz, 2H), 7.38 (d, <math>J</math> = 2.3 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.36 (m, 1H), 4.32 (m, 2H), 4.27 (dd, <math>J</math> = 10.9, 5.6 Hz, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 2.68 (d, <math>J</math> = 13.2 Hz, 6H), 2.29 (s, 3H). LC-MS: <math>[\text{M}+\text{H}]^+</math> Calcd 469.09, 471.09, Found 469.1, 471.1.</p> |
| 9.11-1 |  <p>化合物 317-1</p> | <p>黄色固体. <math>^1\text{H}</math> NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>6) <math>\delta</math> 8.62 (d, <math>J</math> = 4.6 Hz, 1H), 8.03 (ddd, <math>J</math> = 11.6, 9.4, 4.7 Hz, 2H), 7.90 (dd, <math>J</math> = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 7.58 (m, 2H), 7.47 (dd, <math>J</math> = 15.2, 5.1 Hz, 5H), 7.13 (d, <math>J</math> = 7.9 Hz, 5H), 6.96 (s, 1H), 6.50 (brs, 2H), 4.38 (m, 1H), 4.28 (m, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.84 (dt, <math>J</math> = 9.9, 4.7 Hz, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.31 (s, 6H).</p>                                                                                                                                                             |
| 10.1   |  <p>化合物 318</p>  | <p>黄色固体, <math>^1\text{H}</math> NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>6) <math>\delta</math> 8.61 (d, <math>J</math> = 4.7 Hz, 1H), 8.00 (m, 2H), 7.88 (dd, <math>J</math> = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.44 (d, <math>J</math> = 2.3 Hz, 1H), 6.75 (d, <math>J</math> = 1.1 Hz, 1H), 5.89 (d, <math>J</math> = 9.8 Hz, 1H), 5.60 (d, <math>J</math> = 9.7 Hz, 1H), 2.58 (m, 1H), 2.30 (d, <math>J</math> = 0.8 Hz, 3H), 1.08 (dd, <math>J</math> = 14.9, 6.9 Hz, 6H). LC-MS: <math>[\text{M}+\text{H}]^+</math> Calcd 476.07, 478.07, Found 476.2, 478.2.</p>                                                                                                                  |
| 10.2   |  <p>化合物 319</p> | <p>黄色固体, <math>^1\text{H}</math> NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>6) <math>\delta</math> 8.60 (d, <math>J</math> = 4.7 Hz, 1H), 8.00 (m, 1H), 7.88 (dd, <math>J</math> = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.42 (d, <math>J</math> = 2.3 Hz, 1H), 6.76 (d, <math>J</math> = 1.0 Hz, 1H), 5.97 (d, <math>J</math> = 10.3 Hz, 1H), 5.65 (d, <math>J</math> = 9.9 Hz, 1H), 3.81 (t, <math>J</math> = 6.2 Hz, 2H), 2.89 (t, <math>J</math> = 6.1 Hz, 2H), 2.30 (s, 2H). LC-MS: <math>[\text{M}+\text{H}]^+</math> Calcd 496.02, 498.02, Found 496.1, 498.1.</p>                                                                                                                        |
| 10.3   |  <p>化合物 320</p> | <p>黄色固体, <math>^1\text{H}</math> NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>6) <math>\delta</math> 8.66 (d, <math>J</math> = 4.4 Hz, 1H), 8.60 (m, 0H), 8.17 (d, <math>J</math> = 8.0 Hz, 1H), 8.04 (td, <math>J</math> = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.83 (dd, <math>J</math> = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 7.58 (dd, <math>J</math> = 6.7, 4.9 Hz, 1H), 7.49 (d, <math>J</math> = 8.8 Hz, 1H), 7.20 (d, <math>J</math> = 2.3 Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 5.67 (s, 2H), 2.78 (s, 6H), 2.23 (s, 3H). LC-MS: <math>[\text{M}+\text{H}]^+</math> Calcd 455.08, 457.08, Found 455.2, 457.2.</p>                                                                                                                        |

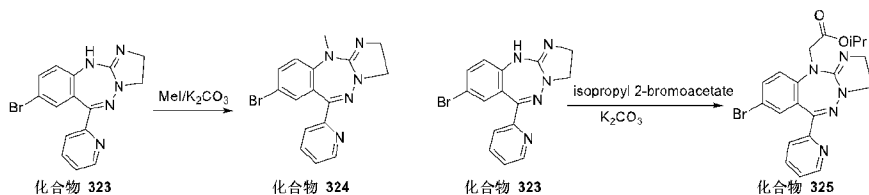
实施例 130 化合物 321~化合物 325 的制备



氮气保护下，将化合物 **373-3** (800 mg, 2 mmol) 溶于二氯甲烷中，温度降至-30℃，逐滴加入甲磺酰氯 (234, 2.4 mmol) 和吡啶 (396 mg, 3.0 mmol)，升至室温后，加水淬灭反应，加入乙酸乙酯和水分液，有机相合并，并用食盐水洗涤三次。无水硫酸钠干燥后，浓缩得到化合物 **321-1**。粗品 **321-1** 复溶于干燥的四氢呋喃中，冰水浴下，加入氢化钠 (96 mg, 2.4 mmol)，30 分钟后，升至室温反应过夜。加入氯化铵溶液淬灭反应，移除有机溶剂，稀盐酸调节 pH 至 3~4，C18 反相硅胶柱纯化 (乙腈/水=1: 1~3: 2)，得到化合物 **321** (620 mg, 81.5%)。

将化合物 **321** (536 mg, 1.4 mmol) 溶于 7 mL 丙酮中，加入 7 mL 水，冰水浴下，分批加入高锰酸钾 (774 mg, 49 mmol) 30 分钟后，加入亚硫酸钠淬灭反应，加入乙酸乙酯分液，有机层合并，浓缩后硅胶柱纯化 (P: E = 2: 1~1: 1) 得到化合物 **322** (282 mg, 54.3%)。

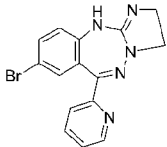
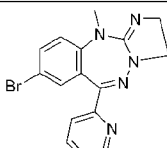
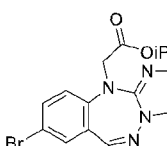
将化合物 **322** (223 mg, 0.6 mmol) 溶于 6 mL 甲醇中，加入 1 mL 三乙胺，室温下搅拌 1 小时后，减压移除溶剂得到化合物 **323** (205 mg, 100%)。



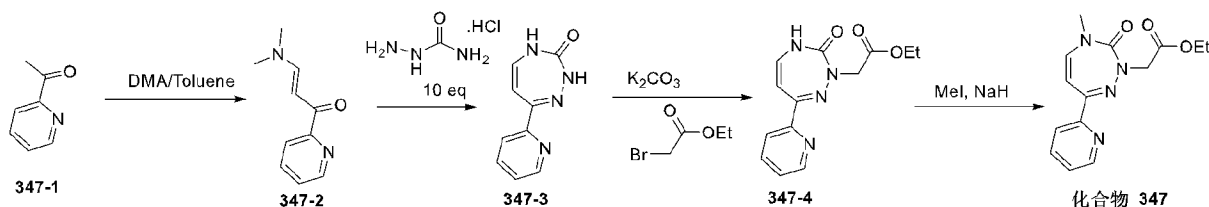
将化合物 **323** (69 mg, 0.2 mmol) 碘甲烷 (44 mg, 0.3 mmol) 溶于 DMF 中，加入碳酸钾 (28 mg, 0.2 mmol)，室温下搅拌过夜。加入乙酸乙酯和水分液，有机层合并，浓缩后硅胶柱纯化 (P: E = 2: 1~1: 1) 得到化合物 **324** (41 mg, 57.6%)。

将化合物 **323** (69 mg, 0.2 mmol)， $\alpha$ -溴代乙酸异丙酯 (54 mg, 0.3 mmol) 溶于 DMF 中，加入碳酸钾 (28 mg, 0.2 mmol)，室温下搅拌过夜。加入乙酸乙酯和水分液，有机层合并，浓缩后硅胶柱纯化 (P: E = 2:) 得到化合物 **325** (41 mg, 57.6%)。

| 编号   | 结构          | 表征                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|------|-------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 11   | <br>化合物 321 | 黄色固体， $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8.60 (d, $J$ = 4.4 Hz, 1H), 7.98 (m, 3H), 7.72 (d, $J$ = 8.8 Hz, 1H), 7.56 (m, 2H), 7.41 (d, $J$ = 2.2 Hz, 1H), 4.66 (m, 2H), 4.43 (m, 2H), 2.54 (s, 3H). LC-MS: $[\text{M}]^+$ Calcd 380.005, 382.05, Found 380.2, 382.2.                                                                                                             |
| 11.1 | <br>化合物 322 | 黄色固体， $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO) $\delta$ 9.16 (s, 1H), 8.60 (d, $J$ = 4.6 Hz, 1H), 7.95 (dt, $J$ = 7.7, 3.9 Hz, 1H), 7.84 (d, $J$ = 7.9 Hz, 1H), 7.60 (dd, $J$ = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 7.52 (ddd, $J$ = 7.4, 4.9, 0.9 Hz, 1H), 7.02 (d, $J$ = 2.3 Hz, 1H), 6.96 (d, $J$ = 8.6 Hz, 1H), 3.91 (m, 2H), 3.81 (m, 2H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd 370.02, 372.02, Found 370.2, 372.2. |

|      |                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|------|----------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 11.2 | <br>化合物 323 | 类白色固体, $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 8.58 (d, $J$ = 4.1 Hz, 1H), 7.92 (td, $J$ = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.83 (d, $J$ = 7.8 Hz, 1H), 7.47 (ddd, $J$ = 6.1, 4.9, 1.7 Hz, 2H), 6.94 (d, $J$ = 2.2 Hz, 1H), 6.85 (d, $J$ = 8.6 Hz, 1H), 3.86 (t, $J$ = 7.5 Hz, 2H), 3.49 (t, $J$ = 7.4 Hz, 2H). LC-MS: $[\text{M}]^+$ Calcd 342.03, 344.03, Found 342.2, 344.2.                                                                                                |
| 11.3 | <br>化合物 324 | 黄色固体, $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 8.58 (d, $J$ = 4.1 Hz, 1H), 7.92 (td, $J$ = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.81 (d, $J$ = 7.9 Hz, 1H), 7.47 (m, 2H), 6.88 (dd, $J$ = 26.6, 5.4 Hz, 2H), 3.80 (t, $J$ = 7.3 Hz, 2H), 3.54 (t, $J$ = 7.4 Hz, 2H), 2.95 (s, 3H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd 356.04, 358.04, Found 356.2, 358.2.                                                                                                                         |
| 11.4 | <br>化合物 325 | 黄色固体, $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 8.58 (d, $J$ = 4.1 Hz, 1H), 7.93 (td, $J$ = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.82 (d, $J$ = 7.9 Hz, 1H), 7.49 (ddd, $J$ = 9.4, 5.8, 1.7 Hz, 1H), 7.47 (d, $J$ = 2.4 Hz, 1H), 6.92 (d, $J$ = 2.4 Hz, 1H), 6.76 (d, $J$ = 8.6 Hz, 1H), 4.95 (hept, $J$ = 6.5 Hz, 1H), 3.84 (t, $J$ = 7.3 Hz, 2H), 3.62 (t, $J$ = 7.3 Hz, 2H), 1.19 (d, $J$ = 6.2 Hz, 6H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd 442.08, 444.08, Found 442.2, 444.2. |

### 实施例 131 化合物 346~化合物 348 的制备

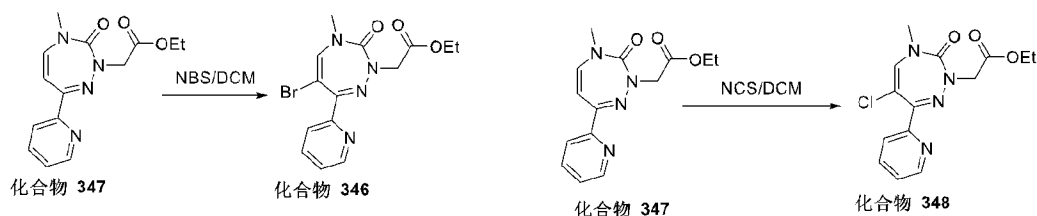


将 2-乙酰基吡啶 (12.1 g, 0.1 mol),  $N,N$ -二甲基甲酰胺二甲基缩醛碘甲烷 (36.0 g, 0.3 mmol) 溶于甲苯中, 加热至 120°C 回流 18 小时。减压移除溶剂, 粗品用乙酸乙酯打浆得到橙色固体 **347-2** (13.8 g, 78.4%)。

将氨基甲酰胍盐酸盐 (43.7 g, 0.4 mol), 化合物 **347-2** (13.8 g, 78.4 mmol) 悬浮于乙醇中, 2 小时内缓慢加热至 90°C。减压移除溶剂。加入二氯甲烷和水分液, 有机层合并, 浓缩后硅胶柱纯化 (P: E = 1:1) 得到化合物 **347-3** (1.68 g, 11.4%)。

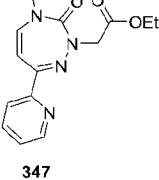
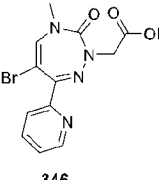
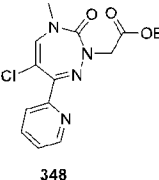
将化合物 **347-3** (1.68 g, 8.93 mmol), 碳酸钾 (2.48 g, 17.96 mmol) 和溴乙酸乙酯 (1.60 g, 10.72 mmol) 悬浮于干燥的 DMF 中, 室温下搅拌三个小时。加入乙酸乙酯和水分液, 有机层合并, 浓缩后硅胶柱纯化 (P: E = 2:1) 得到化合物 **347-4** (1.31 g, 53.5%)。

将化合物 **347-4** (1.31 g, 4.5 mmol) 和碘甲烷 (852 g, 6.0 mmol) 悬浮于干燥的 DMF 中, 冷却至 -10°C, 分批加入氢氧化钠 (240 g, 6.0 mmol), 冰浴下搅拌 1 小时后。饱和氯化铵水溶液淬灭反应。加入乙酸乙酯和水分液, 有机层合并, 浓缩后硅胶柱纯化 (P: E = 3: 1~2:1) 得到化合物 **347** (641 mg, 49.4%)。



将化合物 347 (144 mg, 0.5 mmol), NBS (106.8 mg, 0.6 mmol) 溶于二氯甲烷中, 室温搅拌 18 小时。硫代硫酸钠水溶液淬灭反应。加入乙酸乙酯和水分液, 有机层合并, 浓缩后硅胶柱纯化 (P: E = 3:1~2:1) 得到化合物 346 (17.2 mg, 9.4%)。

将化合物 347 (144 mg, 0.5 mmol), NCS (106.8 mg, 0.6 mmol) 溶于二氯甲烷中, 室温搅拌 18 小时。硫代硫酸钠水溶液淬灭反应。加入乙酸乙酯和水分液, 有机层合并, 浓缩后硅胶柱纯化 (P: E = 3:1~2:1) 得到化合物 348 (20 mg, 12.4%)。

| 编号     | 结构                                                                                         | 表征                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| NS-131 | <br>347  | 白色固体, $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) $\delta$ 8.64 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 8.35 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.91 (dd, $J = 7.5, 6.0$ Hz, 2H), 7.41 (dd, $J = 8.7, 4.9$ Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 4.60 (brs, 2H), 4.17 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.17 (brs, 3H), 1.20 (brs, 3H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd 289.12, Found 289.1. |
| NS-132 | <br>346 | 白色固体, $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) $\delta$ 8.70 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.94 (td, $J = 7.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.79 (brs, 1H), 7.47 (dd, $J = 8.5, 4.9$ Hz, 1H), 4.55 (brs, 2H), 4.14 (brs, 2H), 3.15 (s, 3H), 1.23 (brs, 3H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd 367.03, 369.03, Found 367.0, 369.0.            |
| NS-133 | <br>348 | 白色固体, $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) $\delta$ 8.70 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.94 (dd, $J = 7.7, 6.0$ Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.47 (m, 1H), 4.55 (brs, 2H), 4.15 (brs, 2H), 3.15 (s, 3H), 1.23 (s, 3H). LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd 323.08, Found 323.0.                                                   |

#### 试验例 本发明制备的化合物麻醉/镇痛药理数据测定

##### 1, 实验方法

测试本发明实施例制备的化合物在大鼠尾静脉注射后的麻醉效果 (最小麻醉有效剂量), 具体方法如下:

选用 SD 大鼠, 尾静脉给药 (给药速度 0.02 ml/s, 给药容积 0.6 ml/只), 以序贯法测定化合物是否导致翻正反射的消失。试验化合物剂量从 1 mg/kg 开始, 实际给药量按照每只动物试验前称量的体重计算。根据实验动物的反应 (是否出现翻正反射消失) 确定后续剂量的递增或递减。第一次出现翻正反射消失的最小剂量确定为最小麻醉有效剂量。

在测试本发明化合物前须对大鼠测定一个基线，即给药前先使用鳄鱼夹夹大鼠尾部 1/3 处，看大鼠是否有疼痛反应（出现躲避，舔舐尾部，尖叫等现象）。在大鼠尾静脉注射药物的同时，一旦确定化合物有麻醉作用（翻正反射消失持续 30 s），即测试化合物对伤害性刺激（鳄鱼夹夹持大鼠尾部中外 1/3 处持续 30s）有无反应，若 30 s 大鼠无反应，则判定为有镇痛作用；在化合物无麻醉作用（翻正反射消失未持续 30 s）后 1 min，也给予伤害性刺激（鳄鱼夹夹持大鼠尾部中外 1/3 处持续 30s），若 30 s 大鼠无反应，则判定为有镇痛作用；若不能持续 30 s，则判定为无镇痛作用。

2、实验结果

表 1 化合物麻醉药理数据

| 化合物编号   | 最小麻醉有效剂量(mg/kg) | 麻醉起效时间(min) | 翻正反射持续时间(min) | 镇静维持时间(min) | 近似治疗指数 | 致死的最低剂量(mg/kg) |
|---------|-----------------|-------------|---------------|-------------|--------|----------------|
| 化合物 1   | 4.5             | 0.2-0.4     | 0.9-3.4       | 5.5-8.0     | >1.5   | >6.75          |
| 化合物 1D  | 5.0             | 0.2-0.4     | 2.5-11.4      | 6.3-31.3    | 3.0    | 15             |
| 化合物 2D  | 2.5             | 0.1-0.2     | 1.3-7.7       | 9.3-23.4    | 8.0    | 20             |
| 化合物 4   | 15.0            | 0.2-0.4     | 1.1-3.5       | 4.2-10.8    | >1.5   | >22.5          |
| 化合物 5   | 3.0             | 0.4-0.7     | 2.4-5.0       | 7.7-9.4     | >2.1   | >6.2           |
| 化合物 6   | 1.3             | 0.3-0.8     | 0.6-3.4       | 4.0-10.7    | >3.8   | >5             |
| 化合物 6D  | 5.0             | 0.3-0.5     | 1.3-11.8      | 9.2-29.2    | 4.0    | 20             |
| 化合物 7D  | 1.8             | 0.2-0.6     | 2.3-8.2       | 16.5-28.1   | 8.3    | 15             |
| 化合物 12  | 20.0            | 0.7         | 1.0           | 12.1        | >1.0   | >20            |
| 化合物 13  | 1.0             | 0.2-0.8     | 0.7-2.2       | 5.4-8.6     | 40.0   | 40             |
| 化合物 14  | 0.5             | 0.2-0.7     | 0.6-3.2       | 3.5-7.0     | >2     | >1             |
| 化合物 15  | 1.3             | 0.2-0.8     | 0.8-5.3       | 4.0-11.7    | >3.8   | >5             |
| 化合物 16  | 5.0             | 0.2-0.5     | 0.6-1.7       | 3.2-5.3     | >4.5   | >22.5          |
| 化合物 17  | 1.3             | 0.2-0.5     | 1.6-3.3       | 6.6-9.9     | >3.8   | >5             |
| 化合物 17E | 1.3             | 0.2-1.7     | 0.9-6.7       | 6.9-11.3    | >3.8   | >5             |
| 化合物 18  | 0.5             | 0.2-0.9     | 0.8-4.2       | 4.5-10.7    | >2.4   | >1.2           |
| 化合物 19  | 1.0             | 0.4-1.0     | 1.2-5.5       | 9.7-14.8    | >1.9   | >1.9           |
| 化合物 19E | 10.0            | 0.2-1.1     | 0.7-7.0       | 8.8-13.8    | >2.3   | >22.5          |
| 化合物 20  | 15.0            | 0.3-0.5     | 4.1-6.4       | 17.0-20.3   | >1.5   | >22.5          |
| 化合物 27  | 10.0            | 0.2-0.5     | 1.3-3.9       | 4.4-10.7    | >1.8   | >18            |
| 化合物 28  | 5.0             | 0.2-0.5     | 0.5-1.6       | 4.1-7.3     | >2.3   | >11.3          |
| 化合物 32  | 5.0             | 0.2-0.4     | 1.8-7.7       | 21.1-45.7   | 6.0    | 30             |
| 化合物 35  | 30.0            | 0.5         | 1.2           | 25.3        | >1.0   | >30            |
| 化合物 36  | 10.0            | 0.4-0.9     | 0.7-4.1       | 8.6-14.7    | 1.9    | 18.7           |
| 化合物 37  | 5.0             | 0.3-0.6     | 0.7-5.8       | 15.3-21.3   | >2.0   | >10            |
| 化合物 40  | 5.0             | 0.2-0.5     | 1.3-17.2      | 40.2-364.0  | 8.0    | 40             |
| 化合物 41  | 2.5             | 0.2-0.5     | 3.3-36.7      | 63.6-162.8  | 16.0   | 40             |
| 化合物 42  | 12.5            | 0.3-0.7     | 5.9-15.8      | 61.1-66.8   | >1.6   | >20            |
| 化合物 43  | 7.5             | 0.2-0.4     | 0.7-58.6      | 29.3-393.9  | 8.0    | 60             |
| 化合物 44  | 5.0             | 0.4-0.7     | 3.1-7.5       | 38.1-49.8   | >2.0   | >10            |
| 化合物 45  | 5.0             | 0.2-0.9     | 1.7-4.5       | 39.6-94.6   | >4.0   | >20            |
| 化合物 46  | 17.5            | 0.5-0.6     | 6.9-17.2      | 85.5-130.0  | 1.9    | 32.6           |
| 化合物 47  | 20.0            | 0.2-0.6     | 2.5-11.5      | 121.4-208.7 | 2.2    | 44             |
| 化合物 48  | 30.0            | 0.3-0.40    | 8.8-24.4      | 124.6-13.0  | 2.0    | 60             |
| 化合物 49  | 7.5             | 0.2-0.6     | 0.6-36.0      | 70.2-111.3  | >4.0   | >30            |
| 化合物 51  | 15.0            | 0.2-0.3     | 0.7-7.9       | 23.12-78.67 | >1.8   | >27.4          |

|           |      |           |              |               |       |        |
|-----------|------|-----------|--------------|---------------|-------|--------|
| 化合物 54    | 5.0  | 0.2-0.3   | 3.9-13.3     | 28.72-158.20  | 7.0   | 35     |
| 化合物 55    | 1.0  | 0.2-0.7   | 2.4-25.4     | 11.3-141.0    | >20.0 | >20    |
| 化合物 56    | 2.5  | 0.2       | 1.7          | 83.6          | 4.0   | 10     |
| 化合物 57    | 15.0 | 0.4-0.9   | 1.4-3.5      | 12.6-25.7     | 2.0   | 30     |
| 化合物 58    | 5.0  | 0.4-0.7   | 0.9-19.0     | 86.4-174.7    | 4.0   | 20     |
| 化合物 61    | 10.0 | 0.9       | 0.5          | 33.3          | >1.0  | >10    |
| 化合物 62    | 5.0  | 0.2-0.4   | 4.1-12.6     | 123.7-165.1   | >4.0  | >20    |
| 化合物 63    | 1.8  | 0.3-0.6   | 5.6-9.5      | 29.07-164.55  | 11.1  | 20     |
| 化合物 66    | 3.8  | 0.2-0.5   | 8.3-35.3     | 51.5-164.7    | >5.3  | >20    |
| 化合物 67    | 20.0 | 0.3-1.5   | 5.1-20.2     | 41.8-42.9     | >2.0  | >40    |
| 化合物 68    | 10.0 | 0.2-0.5   | 3.2-48.8     | 28.8-140.4    | >8.0  | >80    |
| 化合物 69    | 15.0 | 0.2-1.8   | 2.0-37.7     | 48.7-189.7    | 7.4   | 110.4  |
| 化合物 72    | 10.0 | 0.6       | 2.6          | 11.2          | 3.0   | 30     |
| 化合物 76    | 20.0 | 0.7-0.8   | 3.4-14.4     | 11.5-116.4    | 3.0   | 60     |
| 化合物 77    | 20.0 | 0.4       | 2.0          | 12.4          | 1.5   | 30     |
| 化合物 79    | 20.0 | 0.8       | 2.5          | 102.0         | 2.0   | 40     |
| 化合物 81    |      |           |              |               |       | 40     |
| 化合物 82    | 30.0 | 0.8       | 3.0          | 50.4          | 1.3   | 40     |
| 化合物 84    | 15.0 | 0.2-0.6   | 9.1-20.6     | 43.6-189.5    | >1.7  | >25    |
| 化合物 85    | 13.2 | 0.2-0.3   | 4.7-18.7     | 28.0-84.0     | >1.5  | >20    |
| 化合物 86    | 20.0 | 0.6       | 3.3          | 28.3          | >1.0  | >20    |
| 化合物 87    | 20.0 | 0.3-0.5   | 13.7-60.7    | 64.9-263.3    | 3.0   | 60     |
| 化合物 91    | 20.0 | 0.3       | 1.5          | 39.6          | >1.0  | >20    |
| 化合物 95    | 1.0  | 0.2-0.7   | 0.6-56.9     | 23.9-178.8    | 30.0  | 30     |
| 化合物 95-1  | 5    | 0.12-0.80 | 25.63-100.93 | 144.53-336.87 | 5.3   | 26.6   |
| 化合物 95-2  | 2.5  | 0.17-0.48 | 12.22-119.12 | 78.83-299.68  | > 12  | > 30   |
| 化合物 96    | 20.0 | 1.8       | 55.3         | 293.4         | >1.0  | >20    |
| 化合物 97    | 2.0  | 0.4-0.7   | 0.7-129.9    | 16.9-187.5    | 15.0  | 30     |
| 化合物 97B   | 10.0 | 0.2-0.4   | 2.0-10.0     | 73.4-199.7    | >2.3  | >22.5  |
| 化合物 97D   | 5.0  | 0.2-0.5   | 2.6-13.4     | 56.9-152.0    | >2.9  | >14.5  |
| 化合物 98    | 5.0  | 0.5-0.6   | 11.6-17.4    | 72.5-208.7    | 6.0   | 30     |
| 化合物 98D   | 5.0  | 0.2-0.4   | 0.7-45.0     | 42.8-375.8    | >3.6  | >18    |
| 化合物 99    | 5.0  | 0.2-0.8   | 1.8-30.1     | 123.9-328.9   | 8.0   | 40     |
| 化合物 100   | 0.75 | 0.3-0.8   | 9.0-69.7     | 36.6-183.3    | 10.0  | 7.5    |
| 化合物 101   | 1.8  | 0.2-1.0   | 0.6-15.8     | 27.5-180.9    | >11.1 | >20    |
| 化合物 101D  | 2.3  | 0.3-0.7   | 0.6-1.1      | 15.7-103.4    | >2.2  | >5     |
| 化合物 102   | 7.5  | 0.2-0.5   | 2.7-39.5     | 72.0-341.3    | 5.3   | 40     |
| 化合物 103   | 5.0  | 0.2-0.7   | 9.1-13.8     | 67.3-271.0    | >4.0  | >20    |
| 化合物 103D  | 2.4  | 0.2-0.6   | 0.5-8.1      | 25.7-108.5    | >2.1  | >5     |
| 化合物 104   | 1.8  | 0.2-0.9   | 2.1-53.3     | 36.1-326.7    | 22.2  | 40     |
| 化合物 105   | 12.5 | 0.3-0.8   | 6.4-9.8      | 25.1-87.8     | 2.4   | 30     |
| 化合物 105-1 | 30   | 0.32      | 7.22         | 63.95         | 1.3   | 40     |
| 化合物 105-2 | /    |           |              |               |       | 20     |
| 化合物 107   | 10.0 | 0.3-0.7   | 2.0-15.1     | 13.7-59.8     | > 2.6 | > 25.5 |
| 化合物 107-1 | 15   | 0.40-0.67 | 5.30-16.58   | 70.88-95.90   | 2     | 30     |
| 化合物 107-2 | 12   | 0.35-0.52 | 6.15-14.97   | 17.03-214.37  | > 2   | > 24.3 |
| 化合物 107-3 | 15   | 0.52-1.28 | 3.03-4.97    | 20.62-30.75   | 2     | 30     |
| 化合物 107-5 | 17.5 | 0.18-0.38 | 3.22-16.55   | 12.07-58.72   | > 1.9 | > 33   |
| 化合物 108   | 10.0 | 0.2-0.4   | 4.1-15.6     | 57.1-99.6     | 4     | 40     |
| 化合物 111   |      |           |              |               |       | 40     |

|          |      |           |           |             |       |       |
|----------|------|-----------|-----------|-------------|-------|-------|
| 化合物 113  | 15.0 | 0.2-0.3   | 0.7-29.5  | 20.6-77.7   | 2.7   | 40    |
| 化合物 114  | 0.5  | 0.4-1.1   | 0.8-27.6  | 16.5-140.3  | 40.0  | 20    |
| 化合物 115  | 2.5  | 0.2-0.4   | 4.9-14.1  | 12.4-56.0   | 16    | 40    |
| 化合物 117  | 25.0 | 0.4-0.5   | 2.7-3.8   | 14.6-32.0   | 1.6   | 40    |
| 化合物 118  | 20.0 | 0.6-0.8   | 0.9-2.5   | 13.3-13.7   | >1.5  | >30   |
| 化合物 120  | 5.0  | 0.2-0.3   | 0.9-6.9   | 5.4-29.8    | 12.0  | 60    |
| 化合物 121  | 1.8  | 0.2-0.6   | 4.6-15.6  | 21.0-104.9  | 16.7  | 30    |
| 化合物 122  | 5.0  | 0.1-0.3   | 0.9-4.8   | 9.2-34.0    | >4.0  | >20   |
| 化合物 123  | 10.0 | 0.2       | 2.7       | 22.9        | 3.1   | 31    |
| 化合物 124  | 1.8  | 0.2-0.5   | 2.3-13.1  | 15.1-40.9   | 22.2  | 40    |
| 化合物 125  | 1.8  | 0.2-0.7   | 0.9-16.5  | 11.3-45.9   | 16.7  | 30    |
| 化合物 126  | 15.0 | 0.1-0.2   | 1.4-5.0   | 16.0-18.7   | >1.3  | >20   |
| 化合物 127  | 7.0  | 0.2-0.6   | 5.0-33.6  | 43.0-62.3   | >5.7  | >40   |
| 化合物 128  | 5.0  | 0.3-0.9   | 12.3-27.7 | 33.9-78.3   | 4.0   | 20    |
| 化合物 129  | 20.0 | 0.5       | 2.0       | 15.2        | 2.0   | 40    |
| 化合物 130  | 1.0  | 0.2-1.9   | 6.4-138.1 | 51.0-209.7  | >33.0 | >33   |
| 化合物 131  | 2.5  | 0.2-0.9   | 0.6-7.9   | 12.7-16.7   | 4.0   | 10    |
| 化合物 132  | 2.5  | 0.8       | 1.1       | 13.1        | 2.0   | 5     |
| 化合物 133  | 7.5  | 0.5       | 1.4       | 24.0        | 1.3   | 10    |
| 化合物 134  |      |           |           |             |       | 20    |
| 化合物 135  | 0.5  | 0.2-0.6   | 1.4-16.5  | 13.4-164.2  | 60.0  | 30    |
| 化合物 136  | 10.0 | 0.2-0.3   | 3.4-10.9  | 27.8-30.8   | 1.4   | 14.2  |
| 化合物 137  | 2.5  | 0.3-0.4   | 1.4-8.0   | 19.8-62.2   | 4.0   | 10    |
| 化合物 140  |      |           |           |             |       | 20    |
| 化合物 144  |      |           |           |             |       | 3.8   |
| 化合物 145  | 5.0  | 0.2-0.4   | 0.5-14.3  | 33.1-88.2   | 6.0   | 30    |
| 化合物 145D | 7.5  | 0.2-0.5   | 1.7-19.9  | 23.0-63.0   | >2.3  | >16.9 |
| 化合物 146  | 1.0  | 0.3-0.6   | 3.7-9.7   | 17.3-27.1   | 5.0   | 5     |
| 化合物 147  | 2.5  | 0.2-0.5   | 7.2-11.8  | 27.0-48.7   | 6.0   | 15    |
| 化合物 148  | 1.8  | 0.2-1.1   | 1.0-60.8  | 20.1-82.4   | 33.3  | 60    |
| 化合物 149  | 6.8  | 0.3       | 16.0      | 34.7        | 1.1   | 7.5   |
| 化合物 150  | 2.5  | 0.2-0.4   | 0.8-13.5  | 16.9-33.9   | 5.5   | 13.7  |
| 化合物 151  | 1.8  | 0.2-3.4   | 3.7-38.6  | 19.0-68.4   | 16.3  | 29.4  |
| 化合物 153  | 7.5  | 0.3-0.4   | 2.9-5.8   | 20.0-21.9   | 2.7   | 20    |
| 化合物 154  | 3.8  | 0.5-0.9   | 1.3-6.2   | 14.1-17.0   | 2.0   | 7.5   |
| 化合物 155  |      |           |           |             |       | 1.8   |
| 化合物 156  | 1.8  | 0.2-0.4   | 1.7-31.9  | 9.3-91.5    | 11.1  | 20    |
| 化合物 156D | 5.0  | 0.2-0.6   | 0.6-10.9  | 12.8-36.9   | >1.5  | >7.5  |
| 化合物 157  | 1.8  | 0.2-0.6   | 1.5-11.1  | 11.4-53.8   | 5.6   | 10    |
| 化合物 158  | 2.5  | 0.5       | 6.3       | 9.5         | 1.5   | 3.8   |
| 化合物 159  | 1.8  | 0.2-0.6   | 0.8-10.7  | 14.5-22.4   | 8.3   | 15    |
| 化合物 159D | 3.0  | 0.3-0.8   | 0.60-7.1  | 14.9-30.4   | 2.3   | 6.8   |
| 化合物 162  | 27.4 | 0.2       | 0.8       | 124.6       | >1.0  | >27.4 |
| 化合物 164  | 5.0  | 0.2-1.0   | 1.2-50.4  | 116.7-284.0 | 8.0   | 40    |
| 化合物 166  | 20.0 | 0.4       | 20.7      | 64.0        | 2.0   | 38.9  |
| 化合物 167  | 40.0 | 0.28-0.3  | 6.1-18.9  | 176.5-187.0 | 1.3   | >50.3 |
| 化合物 169  | 2.5  | 0.47-0.53 | 3.1-6.4   | 13.1-21.8   | 4.0   | 10    |
| 化合物 170  |      |           |           |             |       | 10    |
| 化合物 171  |      |           |           |             |       | 10    |
| 化合物 172  |      |           |           |             |       | 5     |

|           |      |           |            |              |      |       |
|-----------|------|-----------|------------|--------------|------|-------|
| 化合物 173   | 5.0  | 0.2-0.4   | 0.6-32.4   | 44.7-176.1   | 6.0  | 30    |
| 化合物 174   | 15.0 | 0.4-0.5   | 0.9-11.3   | 23.0-155.8   | 2.7  | 40    |
| 化合物 176   | 15.0 | 0.2-0.4   | 6.5-15.3   | 52.7-68.9    | 4.0  | 60    |
| 化合物 177   |      |           |            |              |      | 40    |
| 化合物 180   |      |           |            |              |      | 40    |
| 化合物 181   | 40.0 | 0.8       | 7.8        | 53.0         | >1.0 | >40   |
| 化合物 188   | 2.5  | 0.2-3.2   | 0.6-46.2   | 39.1-291.8   | 16   | 40    |
| 化合物 189   | 1.8  | 0.02-0.9  | 8.0-31.6   | 82.4-287.1   | 14.3 | 25    |
| 化合物 190   | 5.0  | 0.2-1.3   | 16.2-46.6  | 150.8-166.4  | 2.5  | 12.5  |
| 化合物 191   | 5.0  | 0.45-0.53 | 0.7-12.8   | 53.5-155.3   | 6.8  | 34.0  |
| 化合物 192   | 5.0  | 0.2-0.4   | 5.9-14.9   | 156.7-200.0  | 2.0  | 10.0  |
| 化合物 193   | 0.5  | 0.4-0.9   | 4.7-38.2   | 27.1-142.8   | 10.0 | 5.0   |
| 化合物 194   | 2.5  | 0.2-0.6   | 18.1-33.4  | 117.4-236.1  | >10  | >25   |
| 化合物 195   | 7.5  | 0.2-0.5   | 5.3-76.6   | 78.5-195.4   | >2.9 | >21.8 |
| 化合物 196   | 15   | 0.2-1.4   | 9.5-23.6   | 214.5-403.5  | 3.3  | 50    |
| 化合物 197   |      |           |            |              |      | 15.0  |
| 化合物 198   | 10.0 | 0.3-0.4   | 1.4-2.8    | 28.2-31.3    | 2.0  | 20.0  |
| 化合物 199   | 10.0 | 0.2-0.6   | 1.0-14.5   | 20.9-150.5   | 6.0  | 60.0  |
| 化合物 199-1 | 15   | 1.17      | 1.20       | 13.68        | 1.3  | 20    |
| 化合物 199-3 | 20   | 0.68      | 9.65       | 35.72        | 1.5  | 30    |
| 化合物 199-4 |      |           |            |              |      | >40   |
| 化合物 200   |      |           |            |              |      | 20.0  |
| 化合物 201   | 5    | 0.3-0.7   | 0.7-8.4    | 90.6-140.0   | >2   | >10   |
| 化合物 202   | 2.5  | 0.3-1.1   | 6.7-67.5   | 37.4-67.5    | 8    | 20    |
| 化合物 203   | 1    | 0.3-0.8   | 3.7-35.4   | 47.9-200.1   | 20   | 20    |
| 化合物 204   | 1    | 0.2-1.1   | 7.9-58.2   | 25.6-264.8   | 26.4 | 26.4  |
| 化合物 205   | 7.5  | 1.10-5.52 | 6.28-40.97 | 72.25-263.53 | 4    | 30    |
| 化合物 206   | 17.5 | 0.25-0.50 | 11.1-17.0  | 96.0-102.67  | 1.7  | 30    |
| 化合物 207   | 6.5  | 0.55-0.95 | 5.8-42.3   | 75.0-318.1   | 3.7  | 23.7  |
| 化合物 208   |      |           |            |              |      | 3.75  |
| 化合物 209   | 7.5  | 1.42      | 67.42      | 178.95       | 1.3  | 10    |
| 化合物 210   | 7.5  | 2.63      | 9.47       | 184.50       | 1.3  | 10    |
| 化合物 212   | 15   | 0.22-0.67 | 4.28-28.33 | 17.02-103.55 | 4.2  | 63.6  |
| 化合物 213   | 40   | 0.42      | 5.77       | 128.9        | >1   | >40   |
| 化合物 214   | 15   | 0.63-1.02 | 0.98-25.83 | 23.65-223.32 | 2.7  | 40    |
| 化合物 215   | 30   | 0.62      | 3.20       | 128.53       | 1.3  | 40    |
| 化合物 216   | 20   | 0.38      | 5.87       | 83.67        | >1   | >20   |
| 化合物 217   |      |           |            |              |      | >16.5 |
| 化合物 218   | 15   | 0.87-2.47 | 2.48-5.35  | 65.30-74.63  | 2    | 30    |
| 化合物 219   | 20   | 0.17      | 11.33      | 142.67       | >1   | >20   |
| 化合物 220   |      |           |            |              |      | 16.2  |
| 化合物 221   |      |           |            |              |      | 20    |
| 化合物 222   | 7.5  | 0.47-1.02 | 2.32-5.37  | 21.48-140.83 | 2    | 15    |
| 化合物 223   |      |           |            |              |      | 20    |
| 化合物 224   |      |           |            |              |      | 15    |
| 化合物 225   | 20   | 1.30      | 1.10       | 69.45        | >1   | >20   |
| 化合物 226   | 20   | 1.63      | 4.42       | 434.78       | >1   | >20   |
| 化合物 228   | 13.7 | 1.12-1.45 | 2.72-7.48  | 90.12-103.32 | >1.5 | >20   |
| 化合物 235   | 20   | 0.83      | 3.67       | 176.20       | 1.5  | 30    |
| 化合物 239   | 5    | 0.17-0.75 | 1.30-11.58 | 17.72-23.57  | 8    | 40    |

|         |      |           |             |               |     |       |
|---------|------|-----------|-------------|---------------|-----|-------|
| 化合物 240 | 10   | 0.30-0.48 | 0.62-15.83  | 15.27-36.70   | 3   | 30    |
| 化合物 241 | 7.5  | 0.43-0.90 | 3.47-30.13  | 18.10-73.95   | 4   | 30    |
| 化合物 242 | 7.5  | 0.28-0.55 | 5.05-18.42  | 19.98-46.92   | 4   | 30    |
| 化合物 243 | 5    | 0.22-0.67 | 0.65-19.85  | 21.98-55.45   | 6   | 30    |
| 化合物 244 | 15   | 0.15-0.18 | 0.78-3.85   | 11.42-18.83   | 2.7 | 40    |
| 化合物 245 | 10   | 0.15-0.67 | 1.27-1.40   | 11.02-18.83   | 4   | 40    |
| 化合物 247 | 20   | 0.28      | 30.15       | 88.25         | 1.5 | 30    |
| 化合物 248 | 10   | 0.15-0.52 | 2.97-38.32  | 138.4-240     | 4   | 40    |
| 化合物 249 | 10   | 0.50-0.62 | 6.55-13.37  | 23.30-42.37   | 2   | 20    |
| 化合物 250 | 20   | 0.53      | 13.62       | 21.55         | >1  | /     |
| 化合物 251 | 7.5  | 0.12-0.62 | 0.63-17.38  | 12.5-102.08   | 5.3 | 40    |
| 化合物 252 | 20   | 0.43      | 2.92-5.05   | 9.95-10.58    | 2   | 40    |
| 化合物 253 | 10   | 0.87-0.88 | 1.38-11.07  | 10.13-31.28   | 3   | 30    |
| 化合物 254 | 10   | 0.60-0.65 | 0.78-3.10   | 29.25-40.22   | 2   | 20    |
| 化合物 255 | 15   | 0.53-0.97 | 12.27-13.62 | 43.43-66.14   | 2   | 30    |
| 化合物 256 | 5    | 0.17-0.50 | 0.32-26.03  | 13.38-59.65   | 6   | 30    |
| 化合物 257 | 10   | 0.77-1.48 | 5.85-20.40  | 33.47-64.03   | 4   | 40    |
| 化合物 258 |      |           |             |               |     | 40    |
| 化合物 259 |      |           |             |               |     | >20   |
| 化合物 260 | 40   | 0.12      | 7.52        | 55.52         | 1.4 | 55    |
| 化合物 262 |      |           |             |               |     | >20   |
| 化合物 263 |      |           |             |               |     | 40    |
| 化合物 264 | 5    | 0.43      | 1.77        | 8.93          | 2   | 10    |
| 化合物 265 |      |           |             |               |     | 40    |
| 化合物 266 | 5    | 0.40-0.52 | 0.58-4.00   | 12.07-16.32   | 3   | 15    |
| 化合物 267 | 20   | 0.72      | 0.28        | 12.33         | 2   | 40    |
| 化合物 268 |      |           |             |               |     | 40    |
| 化合物 269 |      |           |             |               |     | >36   |
| 化合物 270 |      |           |             |               |     | 29.64 |
| 化合物 271 |      |           |             |               |     | 30    |
| 化合物 272 |      |           |             |               |     | 30    |
| 化合物 273 | 10   | 0.25-0.27 | 2.38-9.68   | 43.97-44.82   | >2  | >20   |
| 化合物 274 | 27.4 | 0.18      | 4.57        | 25.87         | >1  | >27.4 |
| 化合物 275 | 30   | 0.93-4.90 | 6.37-17.25  | 127.83-197.32 | >2  | >60   |
| 化合物 276 |      |           |             |               |     | 20    |
| 化合物 277 |      |           |             |               |     | 20    |
| 化合物 278 |      |           |             |               |     | 40    |
| 化合物 279 | 15   | 0.35      | 3.77        | 62.22         | 1.3 | 20    |
| 化合物 280 |      |           |             |               |     | 10    |
| 化合物 281 |      |           |             |               |     | 40    |
| 化合物 282 |      |           |             |               |     | 15    |
| 化合物 283 |      |           |             |               |     | 40    |
| 化合物 284 | 40   | 0.2       | 20          | 70.72         | >1  | >40   |
| 化合物 285 |      |           |             |               |     | 15    |
| 化合物 286 | 2.5  | 1.32-3.20 | 3.38-9.38   | 42.15-64.37   | 3   | 7.5   |
| 化合物 287 | 10   | 0.32-0.43 | 0.63-7.53   | 44.20-46.25   | 3   | 30    |
| 化合物 288 | 15   | 0.80      | 2.45        | 33.18         | 1.3 | 20    |
| 化合物 289 | 5    | 0.15-0.68 | 0.53-32.23  | 20.27-311.87  | 8.3 | 41.7  |
| 化合物 290 | 15   | 0.45      | 6.63        | 18.08         | 1.3 | 20    |
| 化合物 291 | 15   | 0.65-0.92 | 2.03-5.98   | 142.15-175.60 | 2   | 30    |

|           |      |           |             |               |      |        |
|-----------|------|-----------|-------------|---------------|------|--------|
| 化合物 292   | 20   | 0.40      | 2.75        | 46.82         | 1.5  | 30     |
| 化合物 293   | 15   | 0.95      | 4.20        | 82.85         | 1.3  | 20     |
| 化合物 294   | 15   | 0.52-0.55 | 3.35-6.47   | 28.68-40.58   | >1.3 | >20    |
| 化合物 295   | 20   | 0.20-0.52 | 3.70-13.25  | 34.23-172.50  | 2    | 40     |
| 化合物 296   |      |           |             |               |      | 15     |
| 化合物 297   |      |           |             |               |      | 5      |
| 化合物 298   | 10   | 0.22-0.38 | 6.73-8.97   | 17.03-30.07   | 2    | 20     |
| 化合物 299   |      |           |             |               |      | 15     |
| 化合物 300   | 40   | 0.25      | 4.67        | 76.20         | >1   | >40    |
| 化合物 301   |      |           |             |               |      | 27.4   |
| 化合物 302   |      |           |             |               |      | 20     |
| 化合物 303   | 20   | 0.43      | 14.30       | 74.88         | >1   | >20    |
| 化合物 304   | 5    | 0.18-0.57 | 1.92-5.35   | 10.57-18.57   | 4    | 20     |
| 化合物 305   |      |           |             |               |      | 34.7   |
| 化合物 306   |      |           |             |               |      | 40     |
| 化合物 307   | 8.75 | 0.27-0.73 | 0.90-4.27   | 20.87-32.75   | >1.7 | >15.15 |
| 化合物 308   | 5    | 0.20-0.50 | 4.13-11.73  | 22.47-36.30   | 4    | 20     |
| 化合物 308-1 | 5    | 0.28-0.32 | 3.38-23.18  | 20.07-43.85   | 5.1  | 25.3   |
| 化合物 309   | 2.5  | 0.35-0.55 | 2.38-18.82  | 27.68-46.83   | 6    | 15     |
| 化合物 310   | 10   | 0.15-0.52 | 2.97-38.32  | 138.40-240    | 4    | 40     |
| 化合物 311   | 5    | 0.17-0.48 | 2.28-12.30  | 25.88-54.23   | 6    | 30     |
| 化合物 312   | 10   | 0.15-0.52 | 2.97-38.32  | 138.40-240    | 4    | 40     |
| 化合物 313   | 15   | 0.53-0.97 | 12.27-13.62 | 43.43-66.15   | 2    | 30     |
| 化合物 314   | 10   | 0.15-0.67 | 1.27-1.40   | 11.02-18.83   | 4    | 40     |
| 化合物 315   | 3.75 | 0.38-0.75 | 0.58-2.35   | 14.12-24.55   | 2.7  | 10     |
| 化合物 315-1 | 7.5  | 0.13-0.50 | 0.78-17.35  | 16.32-35.42   | 6    | 45     |
| 化合物 316   |      |           |             |               |      | 10     |
| 化合物 317   | 5    | 0.22-0.38 | 4.08-25.97  | 18.73-70.28   | 4    | 20     |
| 化合物 317-1 | 7.5  | 0.18-0.75 | 2.25-35.03  | 49.02-125.10  | 10.5 | 79     |
| 化合物 318   | 5    | 0.52-0.63 | 0.58-10.53  | 24.95-35.65   | >2   | >10    |
| 化合物 319   | 7.5  | 0.38-0.48 | 7.58-8.00   | 21.82-52.53   | >1.3 | >10    |
| 化合物 320   | 15   | 0.65-0.92 | 2.03-5.98   | 142.15-175.60 | 2    | 30     |
| 化合物 321   |      |           |             |               |      | 10     |
| 化合物 322   |      |           |             |               |      | 34     |
| 化合物 323   | 30   | 0.95-1.07 | 13.12-21.08 | 147.07-196.92 | >1.3 | >40    |
| 化合物 324   |      |           |             |               |      | >15.7  |
| 化合物 325   | 40   | 0.65      | 3.65        | 59.22         | >1   | >40    |
| 化合物 346   | 18.4 | 0.57      | 2.63        | 45.10         | >1   | >18.4  |
| 化合物 347   | 20   | 0.13-0.28 | 2.25-4.47   | 15.35-54.20   | 2    | 40     |
| 化合物 348   | 20   | 0.75      | 2.03        | 116.72        | >1   | >20    |

表 2 化合物镇痛药理数据

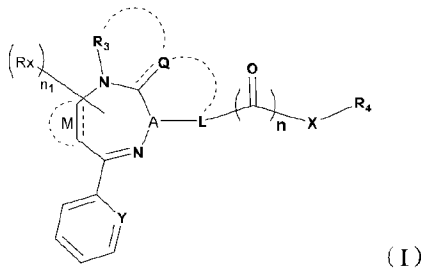
| 化合物编号  | 最小镇痛有效剂量(mg/kg) | TC-ED <sub>50</sub> (mg/kg) |  | 化合物编号   | 最小镇痛有效剂量(mg/kg) | TC-ED <sub>50</sub> (mg/kg) |
|--------|-----------------|-----------------------------|--|---------|-----------------|-----------------------------|
| 化合物 41 | 30              |                             |  | 化合物 219 | 20              |                             |
| 化合物 47 | 40              |                             |  | 化合物 226 | 20              |                             |
| 化合物 49 | 20              | 21.4                        |  | 化合物 239 | 10              | 6.71                        |
| 化合物 54 | 20              |                             |  | 化合物 240 | 30              |                             |

|         |      |       |         |      |  |
|---------|------|-------|---------|------|--|
| 化合物 55  | 20   | 15.4  | 化合物 245 | 20   |  |
| 化合物 69  | 60   |       | 化合物 247 | 20   |  |
| 化合物 79  | 20   |       | 化合物 248 | 20   |  |
| 化合物 84  | 20   | 19.7  | 化合物 249 | 15   |  |
| 化合物 87  | 40   |       | 化合物 251 | 20   |  |
| 化合物 96  | 15   |       | 化合物 252 | 30   |  |
| 化合物 97  | 10   | 9.9   | 化合物 253 | 20   |  |
| 化合物 97B | 22.5 |       | 化合物 255 | 20   |  |
| 化合物 97D | 10   | 12.2  | 化合物 256 | 10   |  |
| 化合物 98  | 20   | 22.0  | 化合物 257 | 10   |  |
| 化合物 98D | 18   |       | 化合物 260 | 40   |  |
| 化合物 99  | 20   |       | 化合物 289 | 20   |  |
| 化合物 102 | 20   | 23    | 化合物 292 | 20   |  |
| 化合物 105 | 15   | 17    | 化合物 293 | 15   |  |
| 化合物 107 | 15   |       | 化合物 290 | 15   |  |
| 化合物 108 | 15   |       | 化合物 291 | 15   |  |
| 化合物 128 | 15   | 12.6  | 化合物 260 | 40   |  |
| 化合物 145 | 20   |       | 化合物 289 | 20   |  |
| 化合物 166 | 20   |       | 化合物 292 | 20   |  |
| 化合物 181 | 40   |       | 化合物 308 | 10   |  |
| 化合物 189 | 15   |       | 化合物 309 | 12.5 |  |
| 化合物 191 | 20   |       | 化合物 310 | 20   |  |
| 化合物 193 | 3.8  |       | 化合物 311 | 10   |  |
| 化合物 194 | 15   |       | 化合物 312 | 10   |  |
| 化合物 195 | 21.8 |       | 化合物 313 | 20   |  |
| 化合物 199 | 15   |       | 化合物 315 | 30   |  |
| 化合物 202 | 10   |       | 化合物 317 | 10   |  |
| 化合物 203 | 10   |       | 化合物 320 | 15   |  |
| 化合物 204 | 20   |       | 化合物 323 | 30   |  |
| 化合物 212 | 15   | 13.72 | 化合物 325 | 40   |  |
| 化合物 214 | 20   |       | 化合物 346 | 18.4 |  |
| 化合物 218 | 20   |       | 化合物 347 | 20   |  |

最后应说明的是：以上各实施例仅用以说明本发明的技术方案，而非对其限制；尽管参照前述各实施例对本发明进行了详细的说明，本领域的普通技术人员应当理解：其依然可以对前述各实施例所记载的技术方案进行修改，或者对其中部分或者全部技术特征进行等同替换；而这些修改或者替换，并不使相应技术方案的本质脱离本发明各实施例技术方案的范围。

## 权 利 要 求 书

1.一种通式为I的化合物，及其药学上可接受的盐、立体异构体、前药、溶剂化物和氘代化合物：



其中，Y选自N或-CF<sub>3</sub>；

A选自N或CH；

M不存在，或与相邻碳成环，共同形成饱和/不饱和脂环、饱和/不饱和杂环、芳环或杂芳环；

当M不存在时，R<sub>x</sub>为-H、卤素、-NO<sub>2</sub>、-CN、-CF<sub>3</sub>、C<sub>2-8</sub>烯基、C<sub>2-8</sub>炔基、C<sub>1-10</sub>直链/支链烷基、-N(C<sub>0-10</sub>烷基)(C<sub>0-10</sub>烷基)、-OC<sub>0-10</sub>烷基、C<sub>3-10</sub>环烷基、N杂环烷基、O杂环烷基、S杂环烷基；当M与相邻碳成环时，R<sub>x</sub>不存在；

n<sub>1</sub>为0、1或2；

上述饱和/不饱和脂环、饱和/不饱和杂环、芳环或杂芳环上的H可被以下基团取代：卤素、-NO<sub>2</sub>、-CN、-CF<sub>3</sub>、C<sub>2-8</sub>烯基、C<sub>2-8</sub>炔基、C<sub>1-10</sub>直链/支链烷基、-N(C<sub>0-10</sub>烷基)(C<sub>0-10</sub>烷基)、-OC<sub>0-10</sub>烷基、C<sub>3-10</sub>环烷基、N杂环烷基、O杂环烷基、S杂环烷基、-NHCO(C<sub>0-10</sub>烷基)；

Q选自O、S-R<sub>xx</sub>、N或 $\text{N}=\text{O}$ ，R<sub>3</sub>选自-H、C<sub>1-5</sub>的直链/支链烷基，所述烷基上的H可被以下基团取代：-N(C<sub>0-10</sub>烷基)(C<sub>0-10</sub>烷基)、-OC<sub>0-10</sub>烷基、C<sub>3-10</sub>环烷基、3-8元杂环烷基、-COO(C<sub>0-10</sub>烷基)，所述杂环烷基中至少包含一个N、O、S作为环原子；

R<sub>xx</sub>选自H、C<sub>1-5</sub>的直链/支链烷基，所述烷基上的H可被以下基团取代：卤素、硝基、氨基、-OC<sub>0-10</sub>烷基；

当Q为N时，R<sub>3</sub>、Q与其之间的N原子和C原子形成至少有2个杂原子的五元芳杂环或六元芳杂环；

L不存在，或L选自C<sub>2-8</sub>烯键或C<sub>1-8</sub>亚烷基，其中，上述基团上的H可被以下基团取代：卤素、-CN、-CF<sub>3</sub>、-OCH<sub>2</sub>F、-OCHF<sub>2</sub>、-OCF<sub>3</sub>、C<sub>1-10</sub>直链/支链烷基、-N(C<sub>0-10</sub>烷基)(C<sub>0-10</sub>烷基)、-OC<sub>0-10</sub>烷基、C<sub>3-10</sub>环烷基、-CO(C<sub>0-10</sub>烷基)、-COO(C<sub>0-10</sub>烷基)；

当Q为N或 $\text{N}=\text{O}$ 、A为N时，Q、A、L与其之间的原子形成五元或六元含氮杂环；

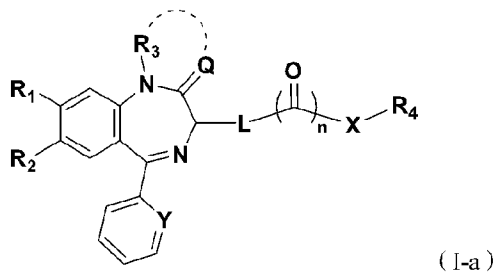
n为0或1，当n为0时，表示-CO-基团不存在；

X不存在，或者当n为1时，X为O，当n为0时，X选自O、取代/非取代的N烷基、取代/非取代N杂环烷基；

R<sub>4</sub>选自-H、卤素、-CN、-CF<sub>3</sub>、-OCH<sub>2</sub>F、-OCHF<sub>2</sub>、-OCF<sub>3</sub>、C<sub>1-10</sub>直链/支链烷基、-N(C<sub>0-10</sub>烷基)(C<sub>0-10</sub>烷基)、-OC<sub>0-10</sub>烷基、C<sub>3-10</sub>环烷基、杂环烷基、芳基、N杂环芳香基、O杂环芳香基、S杂环芳香基、-SO<sub>2</sub>(C<sub>0-10</sub>烷基)、-SO(C<sub>0-10</sub>烷基)、-SO<sub>2</sub>O(C<sub>0-10</sub>烷基)、-SO<sub>2</sub>N(C<sub>0-10</sub>烷基)(C<sub>0-10</sub>烷基)、-SO<sub>2</sub>(C<sub>3-10</sub>环烷基)、-SO<sub>2</sub>-芳基、-CON(C<sub>0-10</sub>烷基)(C<sub>0-10</sub>烷基)、-CO(C<sub>0-10</sub>烷基)、-CO(C<sub>3-10</sub>环烷基)、-CO(3-6元杂环烷基)、-(C<sub>0-10</sub>烷基)COO(C<sub>0-10</sub>烷基)、-COO(C<sub>3-10</sub>环烷基)、-COO(3-6元杂环烷基)、烯基、炔基，所述杂环烷基中至少包含一个N、O、S作为环原子，其中，上述基团上的H可被以下基团取代：卤素、-CN、-NO<sub>2</sub>、-CF<sub>3</sub>、C<sub>1-3</sub>直链烷基、-OC<sub>0-10</sub>烷基、C<sub>3-6</sub>环烷基、C<sub>3-6</sub>杂环烷基、-N(C<sub>0-10</sub>烷基)(C<sub>0-10</sub>烷基)、-COO(C<sub>0-10</sub>烷基)、-COO(C<sub>3-10</sub>环烷基)、-COO(杂环烷基)、-CO(C<sub>0-10</sub>烷基)、-OCO(C<sub>0-10</sub>烷基)、-CON(C<sub>0-10</sub>烷基)(C<sub>0-10</sub>烷基)、-OCOO(C<sub>0-10</sub>烷基)、苯基、N杂环芳香基、O杂环芳香基、S杂环芳香基、烯基、炔基。

2、根据权利要求1所述的化合物，及其药学上可接受的盐、立体异构体、前药、溶剂化物和氘代化合物，其

结构式如下:



其中, Y 选自 N 或 -CF<sub>3</sub>;

R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub> 各自独立的选自 -H、卤素、-NO<sub>2</sub>、-CN、-CF<sub>3</sub>、C<sub>2-8</sub> 烯基、C<sub>2-8</sub> 炔基、C<sub>1-10</sub> 直链/支链烷基、-N(C<sub>0-10</sub> 烷基)(C<sub>0-10</sub> 烷基)、-OC<sub>0-10</sub> 烷基、C<sub>3-10</sub> 环烷基、N 杂环烷基、O 杂环烷基、S 杂环烷基, 或者 R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub> 与 R<sub>1</sub> 和 R<sub>2</sub> 之间的 C 原子形成五元芳杂环、六元芳杂环或芳环, 所述五元芳杂环选自: 呋喃、噻吩、吡咯、吡唑、咪唑、噁唑、噻唑, 所述六元芳杂环选自: 吡啶、哒嗪、嘧啶、吡嗪; 任选的, 所述五元芳杂环、六元芳杂环或芳环上的 H 可被以下基团取代: 卤素、-CN、-CF<sub>3</sub>、C<sub>1-10</sub> 直链/支链烷基、-N(C<sub>0-10</sub> 烷基)(C<sub>0-10</sub> 烷基)、-OC<sub>0-10</sub> 烷基、C<sub>3-10</sub> 环烷基、N 杂环烷基、O 杂环烷基、S 杂环烷基;

Q 选自 O 或 N, R<sub>3</sub> 选自 -H、C<sub>1-5</sub> 的直链/支链烷基, 所述烷基上的 H 可被以下基团取代: -N(C<sub>0-10</sub> 烷基)(C<sub>0-10</sub> 烷基)、-OC<sub>0-10</sub> 烷基、C<sub>3-10</sub> 环烷基、3-8 元杂环烷基, 所述杂环烷基中至少包含一个 N、O、S 作为环原子;

当 Q 为 N 时, R<sub>3</sub>、Q 与其之间的 N 原子和 C 原子形成至少有 2 个杂原子的五元芳杂环或六元芳杂环;

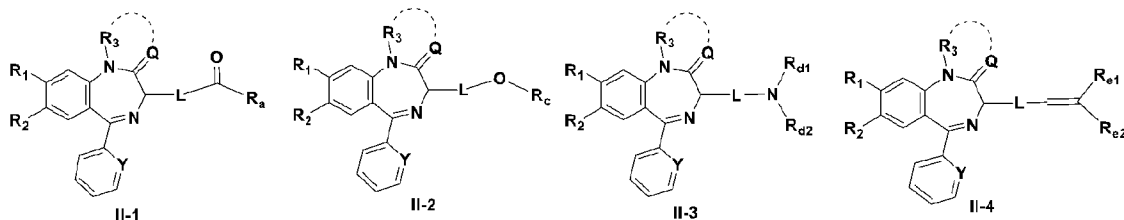
L 不存在, 或 L 选自 C<sub>2-8</sub> 烯键或 C<sub>1-8</sub> 亚烷基, 其中, 上述基团上的 H 可被以下基团取代: 卤素、-CN、-CF<sub>3</sub>、-OCH<sub>2</sub>F、-OCHF<sub>2</sub>、-OCF<sub>3</sub>、C<sub>1-10</sub> 直链/支链烷基、-N(C<sub>0-10</sub> 烷基)(C<sub>0-10</sub> 烷基)、-OC<sub>0-10</sub> 烷基、C<sub>3-10</sub> 环烷基、-CO(C<sub>0-10</sub> 烷基)、-COO(C<sub>0-10</sub> 烷基);

n 为 0 或 1, 当 n 为 0 时, 表示 -CO- 基团不存在;

X 不存在, 或者当 n 为 1 时, X 为 O, 当 n 为 0 时, X 选自 O、取代/非取代的 N 烷基、取代/非取代 N 杂环烷基;

R<sub>4</sub> 选自 -H、卤素、-CN、-CF<sub>3</sub>、-OCH<sub>2</sub>F、-OCHF<sub>2</sub>、-OCF<sub>3</sub>、C<sub>1-10</sub> 直链/支链烷基、-N(C<sub>0-10</sub> 烷基)(C<sub>0-10</sub> 烷基)、-OC<sub>0-10</sub> 烷基、C<sub>3-10</sub> 环烷基、杂环烷基、芳基、N 杂环芳香基、O 杂环芳香基、S 杂环芳香基、-SO<sub>2</sub>(C<sub>0-10</sub> 烷基)、-SO(C<sub>0-10</sub> 烷基)、-SO<sub>2</sub>O(C<sub>0-10</sub> 烷基)、-SO<sub>2</sub>N(C<sub>0-10</sub> 烷基)(C<sub>0-10</sub> 烷基)、-SO<sub>2</sub>(C<sub>3-10</sub> 环烷基)、-SO<sub>2</sub>-芳基、-CON(C<sub>0-10</sub> 烷基)(C<sub>0-10</sub> 烷基)、-CO(C<sub>0-10</sub> 烷基)、-CO(C<sub>3-10</sub> 环烷基)、-CO(3-6 元杂环烷基)、-(C<sub>0-10</sub> 烷基)COO(C<sub>0-10</sub> 烷基)、-COO(C<sub>3-10</sub> 环烷基)、-COO(3-6 元杂环烷基)、烯基、炔基, 所述杂环烷基中至少包含一个 N、O、S 作为环原子, 其中, 上述基团上的 H 可被以下基团取代: 卤素、-CN、-NO<sub>2</sub>、-CF<sub>3</sub>、C<sub>1-3</sub> 直链烷基、-OC<sub>0-10</sub> 烷基、C<sub>3-6</sub> 环烷基、C<sub>3-6</sub> 杂环烷基、-N(C<sub>0-10</sub> 烷基)(C<sub>0-10</sub> 烷基)、-COO(C<sub>0-10</sub> 烷基)、-COO(C<sub>3-10</sub> 环烷基)、-COO(杂环烷基)、-CO(C<sub>0-10</sub> 烷基)、-OCO(C<sub>0-10</sub> 烷基)、-CON(C<sub>0-10</sub> 烷基)(C<sub>0-10</sub> 烷基)、-OCOO(C<sub>0-10</sub> 烷基)、苯基、N 杂环芳香基、O 杂环芳香基、S 杂环芳香基、烯基、炔基。

3. 根据权利要求 2 所述的化合物, 及其药学上可接受的盐、立体异构体、前药、溶剂化物和氘代化合物, 其结构式如下:



其中, Y 选自 N 或 -CF<sub>3</sub>;

$R_1$ 、 $R_2$ 各自独立的选自-H、-F、-Cl、-Br、-NO<sub>2</sub>、-CN、-CF<sub>3</sub>、C<sub>2-4</sub>烯基、C<sub>2-4</sub>炔基、C<sub>1-10</sub>直链/支链烷基、-N(C<sub>0-10</sub>烷基)(C<sub>0-10</sub>烷基)、-OC<sub>0-10</sub>烷基、C<sub>3-10</sub>环烷基、N杂环烷基、O杂环烷基、S杂环烷基，或者 $R_1$ 、 $R_2$ 与 $R_1$ 和 $R_2$ 之间的C原子形成五元芳杂环、六元芳杂环或苯环，所述五元芳杂环选自：呋喃、噻吩、吡咯、吡唑、咪唑、噁唑、噻唑，所述六元芳杂环选自：吡啶、哒嗪、嘧啶、吡嗪；任选的，所述五元芳杂环、六元芳杂环或苯环上的H可被以下基团取代：卤素、-CN、-CF<sub>3</sub>、C<sub>1-10</sub>直链/支链烷基、-N(C<sub>0-10</sub>烷基)(C<sub>0-10</sub>烷基)、-OC<sub>0-10</sub>烷基、C<sub>3-10</sub>环烷基、N杂环烷基、O杂环烷基、S杂环烷基；

Q选自O或N， $R_3$ 选自-H、C<sub>1-5</sub>的直链/支链烷基，所述烷基上的H可被以下基团取代：-N(C<sub>0-10</sub>烷基)(C<sub>0-10</sub>烷基)、-OC<sub>0-10</sub>烷基、C<sub>3-10</sub>环烷基、3-8元杂环烷基，所述杂环烷基中至少包含一个N、O、S作为环原子；

当Q为N时， $R_3$ 、Q与其之间的N原子和C原子形成至少有2个杂原子的五元芳杂环或六元芳杂环；

L不存在，或L选自C<sub>2-4</sub>烯键或C<sub>1-8</sub>亚烷基，其中，上述基团上的H可被以下基团取代：卤素、-CN、-CF<sub>3</sub>、-OCH<sub>2</sub>F、-OCHF<sub>2</sub>、-OCF<sub>3</sub>、C<sub>1-10</sub>直链/支链烷基、-N(C<sub>0-10</sub>烷基)(C<sub>0-10</sub>烷基)、-OC<sub>0-10</sub>烷基、3-10元环烷基、-CO(C<sub>0-10</sub>烷基)、-COO(C<sub>0-10</sub>烷基)；

$R_a$ 选自-H、C<sub>1-10</sub>直链/支链烷基、-OR<sub>b</sub>， $R_b$ 选自C<sub>1-10</sub>直链/支链烷基、C<sub>3-10</sub>环烷基、3-8元杂环烷基、芳基、杂芳基，其中，上述基团上的H可被以下基团取代：卤素、-CN、-CH<sub>3</sub>、-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、-OC<sub>1-5</sub>、C<sub>3-6</sub>环烷基、3-6元杂环烷基、-CO(C<sub>0-10</sub>烷基)、-OCO(C<sub>0-10</sub>烷基)、乙烯基、丙二烯基、乙炔基，进一步的，上述烷基部分可被-CN、-OCH<sub>2</sub>F、-OCHF<sub>2</sub>、-OCF<sub>3</sub>、-OC<sub>0-10</sub>烷基、C<sub>3-4</sub>环烷基取代；

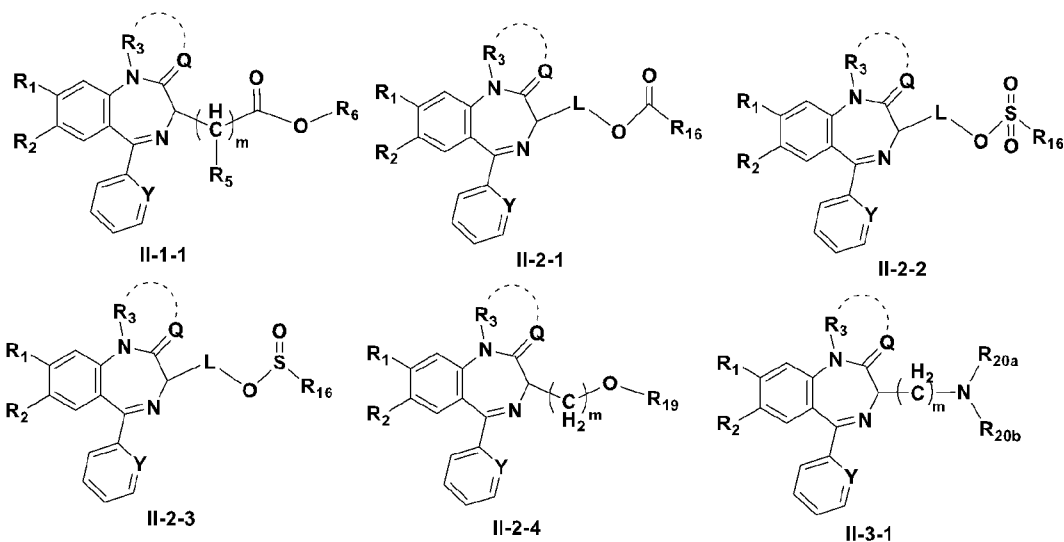
$R_c$ 选自-H、C<sub>1-10</sub>直链/支链烷基、C<sub>3-10</sub>环烷基、-CH<sub>2</sub>CO(C<sub>0-10</sub>烷基)、-CH<sub>2</sub>COO(C<sub>0-6</sub>烷基)、-CH<sub>2</sub>COO(C<sub>3-6</sub>环烷基)、-CH<sub>2</sub>COO(C<sub>3-6</sub>杂环烷基)、-CH<sub>2</sub>CON(C<sub>0-10</sub>烷基)(C<sub>0-10</sub>烷基)、苄基、芳基，上述基团上的H可被以下基团取代：-F、-Cl、-CN、-NO<sub>2</sub>、C<sub>1-10</sub>直链/支链烷基、3-6元杂环烷基、-OC<sub>1-5</sub>烷基、-N(C<sub>1-3</sub>烷基)(C<sub>1-3</sub>烷基)、C<sub>2-8</sub>烯基、咪唑

基、噁唑基、噻唑基、吡啶基、嘧啶基；或者 $R_c$ 选自  $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{---C---R}_{c1} \end{array}$ 、 $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{---S---R}_{c2} \end{array}$ 、 $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{---S---R}_{c3} \end{array}$ ， $R_{c1}$ 、 $R_{c2}$ 、 $R_{c3}$ 独立的选自C<sub>1-10</sub>直链/支链烷基、-OC<sub>0-5</sub>烷基、-O(C<sub>3-6</sub>环烷基)、-O(C<sub>3-6</sub>杂环烷基)、C<sub>3-10</sub>环烷基、3-6元杂环烷基、-N(C<sub>0-10</sub>烷基)(C<sub>0-10</sub>烷基)、烯基、炔基、芳基、杂芳基，上述基团上的H可被卤素、-CN、-CH<sub>3</sub>、-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、-OCH<sub>3</sub>、-N(C<sub>1-3</sub>烷基)(C<sub>1-3</sub>烷基)、-C<sub>3-10</sub>环烷基、3-6元杂环烷基、乙烯基取代，上述烷基部分可被-CN、-OCF<sub>3</sub>、-OC<sub>0-10</sub>烷基、C<sub>3-4</sub>环烷基取代；

$R_{d1}$ 和 $R_{d2}$ 各自独立选自H、C<sub>1-10</sub>直链/支链烷基、-COO(C<sub>0-10</sub>烷基)、-CO(C<sub>0-10</sub>烷基)、3-6元环烷基、3-6元杂环烷基、芳基，或者 $R_{d1}$ 和 $R_{d2}$ 与其之间的N原子形成3-6元杂环烷基，上述基团上的H可被以下基团取代：卤素、-CN、-NO<sub>2</sub>、C<sub>1-3</sub>直链/支链烷基、-OC<sub>1-3</sub>烷基、C<sub>3-6</sub>环烷基、-(C<sub>0-10</sub>烷基)COO(C<sub>0-10</sub>烷基)、-CO(C<sub>0-10</sub>烷基)、芳基、-N(C<sub>1-3</sub>烷基)(C<sub>1-3</sub>烷基)，上述烷基部分可被-CN、-OCF<sub>3</sub>、-OC<sub>0-10</sub>烷基、-CO(C<sub>0-10</sub>烷基)、C<sub>3-4</sub>环烷基、芳基取代；

$R_{c1}$ 和 $R_{c2}$ 各自独立选自H、C<sub>1-3</sub>直链/支链烷基。

4. 根据权利要求3所述的化合物，及其药学上可接受的盐、立体异构体、前药、溶剂化物和氘代化合物，其具有如下结构式：



$m$  为 0-4 之间的整数;  $R_5$  选自 -H、卤素、-CN、-CF<sub>3</sub>、-CO(C<sub>0-10</sub> 烷基)、-COO(C<sub>0-10</sub> 烷基);

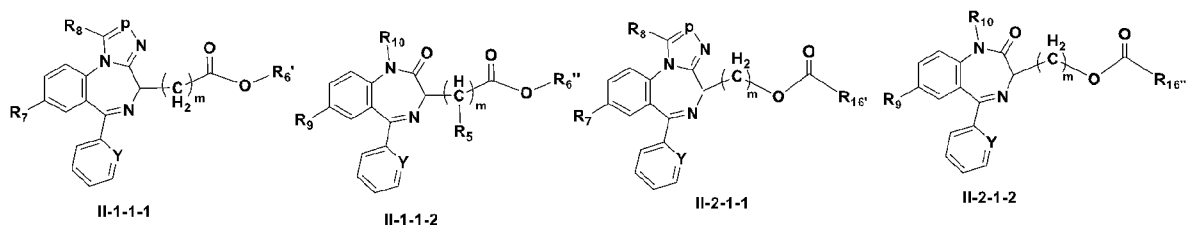
$R_6$  选自 -H、C<sub>1-10</sub> 直链/支链烷基、C<sub>3-10</sub> 环烷基、3-6 元杂环烷基、芳基, 其中, 上述基团上的 H 可被以下基团取代: 卤素、-CN、-CH<sub>3</sub>、-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、-OCH<sub>3</sub>、C<sub>3-6</sub> 环烷基、3-6 元杂环烷基、-CO(C<sub>0-10</sub> 烷基)、-OCO(C<sub>0-10</sub> 烷基)、乙烯基、丙二烯基、乙炔基, 进一步的, 所述烷基部分可被 -CN、-OCH<sub>2</sub>F、-OCHF<sub>2</sub>、-OCF<sub>3</sub>、-OC<sub>0-10</sub> 烷基、C<sub>3-4</sub> 环烷基取代;

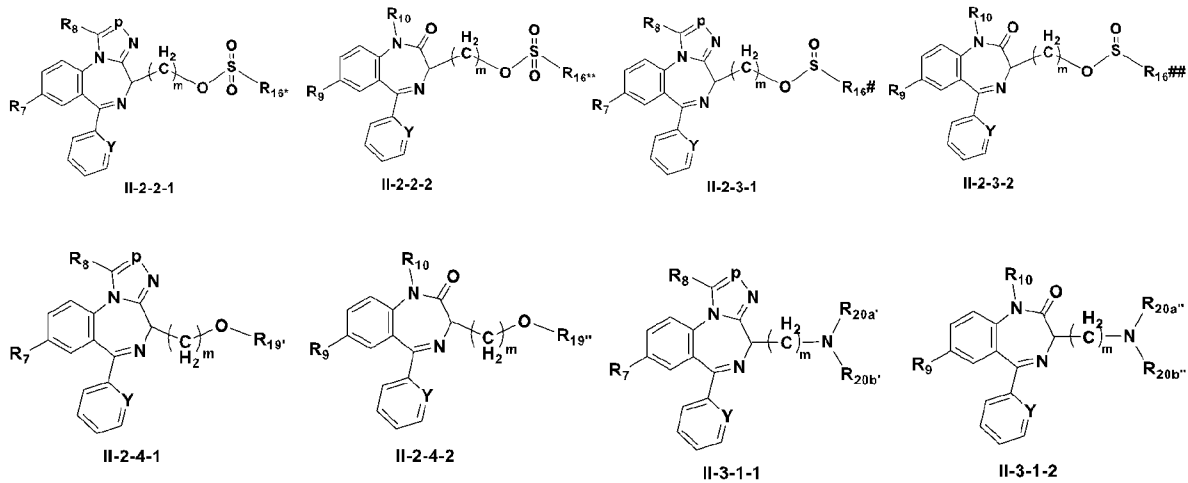
$R_{16}$  选自 C<sub>1-10</sub> 直链/支链烷基、-OC<sub>0-5</sub> 烷基、-O(C<sub>3-4</sub> 环烷基)、-O(C<sub>3-4</sub> 杂环烷基)、C<sub>3-10</sub> 环烷基、3-6 元杂环烷基、-N(C<sub>0-10</sub> 烷基)(C<sub>0-10</sub> 烷基)、乙烯基、乙炔基、芳基、吡啶基、咪唑基, 上述基团上的 H 可被卤素、-CN、-CH<sub>3</sub>、-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、-OCH<sub>3</sub>、-N(C<sub>1-3</sub> 烷基)(C<sub>1-3</sub> 烷基)、-C<sub>3-10</sub> 环烷基、3-6 元杂环烷基、乙烯基取代, 上述烷基部分可被 -CN、-OCF<sub>3</sub>、-OC<sub>0-10</sub> 烷基、C<sub>3-4</sub> 环烷基取代;

$R_{19}$  选自 -H、-C<sub>1-10</sub> 直链/支链烷基、-C<sub>3-10</sub> 环烷基、-CH<sub>2</sub>CO(C<sub>1-5</sub> 烷基)、-CH<sub>2</sub>COO(C<sub>1-5</sub> 烷基)、-CH<sub>2</sub>COO(C<sub>3-6</sub> 环烷基)、-CH<sub>2</sub>COO(C<sub>3-6</sub> 杂环烷基)、-CH<sub>2</sub>CON(C<sub>1-3</sub> 烷基)(C<sub>1-3</sub> 烷基)、苄基、芳基, 上述基团上的 H 可被以下基团取代: -F、-Cl、-CN、-NO<sub>2</sub>、-CH<sub>3</sub>、-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>、3-6 元杂环烷基、-OC<sub>1-3</sub> 烷基、-N(C<sub>1-3</sub> 烷基)(C<sub>1-3</sub> 烷基)、乙烯基、咪唑基、噁唑基、噻唑基、吡啶基;

$R_{20a}$  和  $R_{20b}$  各自独立选自 H、C<sub>1-10</sub> 直链/支链烷基、-COO(C<sub>0-10</sub> 烷基)、-CO(C<sub>0-10</sub> 烷基)、C<sub>3-5</sub> 环烷基、3-6 元杂环烷基、芳基, 或者  $R_{d1}$  和  $R_{d2}$  与其之间的 N 原子形成 3-6 元 N 杂环烷基, 上述基团上的 H 可被以下基团取代: -F、-Cl、-CN、-NO<sub>2</sub>、-CH<sub>3</sub>、-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、-OC<sub>1-3</sub> 烷基、C<sub>3-6</sub> 环烷基、-(C<sub>0-3</sub> 烷基)COO(C<sub>0-5</sub> 烷基)、-CO(C<sub>0-5</sub> 烷基)、-N(C<sub>1-3</sub> 烷基)(C<sub>1-3</sub> 烷基)、芳基, 上述烷基部分可被 -CN、-OCF<sub>3</sub>、-OC<sub>0-3</sub> 烷基、-CO(C<sub>0-5</sub> 烷基)、C<sub>3-4</sub> 环烷基、芳基取代。

5. 根据权利要求 4 所述的化合物, 及其药学上可接受的盐、立体异构体、前药、溶剂化物和氘代化合物, 其具有如下结构式:





其中, Y 选自 N 或 -CF; P 为 N 或 CH;

m 为 0-4 之间的整数;

R<sub>7</sub> 选自 -H、-F、-Cl、-Br、-I、-NO<sub>2</sub>、-CN、烯基、炔基、-CF<sub>3</sub>、C<sub>1-10</sub> 直链/支链烷基、-N(C<sub>0-10</sub> 烷基)(C<sub>0-10</sub> 烷基)、-OC<sub>0-10</sub> 烷基、C<sub>3-10</sub> 环烷基、N 杂环烷基、O 杂环烷基、S 杂环烷基;

R<sub>8</sub> 选自 -H、-CN、-CF<sub>3</sub>、C<sub>1-4</sub> 直链/支链烷基、C<sub>3-10</sub> 元环烷基;

R<sub>9</sub> 选自 -H、-F、-Cl、-Br、-I、-NO<sub>2</sub>、-CN、烯基、炔基、-CF<sub>3</sub>、C<sub>1-10</sub> 直链/支链烷基、-N(C<sub>0-10</sub> 烷基)(C<sub>0-10</sub> 烷基)、-OC<sub>0-10</sub> 烷基、C<sub>3-10</sub> 环烷基、N 杂环烷基、O 杂环烷基、S 杂环烷基;

R<sub>10</sub> 选自 -H、C<sub>1-3</sub> 的直链/支链烷基, 所述烷基上的 H 可被 -N(C<sub>1-3</sub> 烷基)(C<sub>1-3</sub> 烷基)、五元或六元 N 杂环烷基取代;

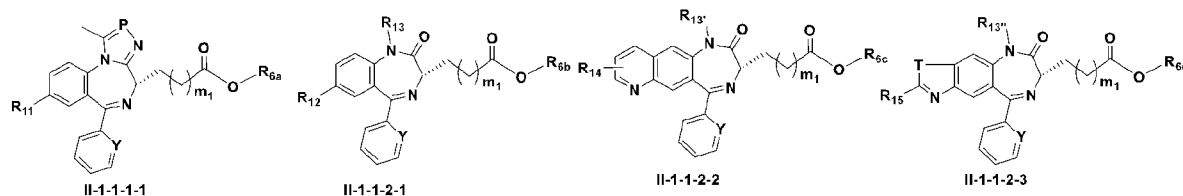
R<sub>6</sub> 和 R<sub>6'</sub> 各自独立的选自 -H、C<sub>1-10</sub> 直链/支链烷基、C<sub>3-10</sub> 环烷基、3-6 元杂环烷基、芳基, 其中, 上述基团上的 H 可被以下基团取代: 卤素、-CN、-CH<sub>3</sub>、-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、-OCH<sub>3</sub>、C<sub>3-6</sub> 环烷基、3-6 元杂环烷基、-CO(C<sub>0-10</sub> 烷基)、-OCO(C<sub>0-10</sub> 烷基)、乙烯基、丙二烯基、乙炔基, 进一步的, 所述烷基部分可被 -CN、-OCH<sub>2</sub>F、-OCHF<sub>2</sub>、-OCF<sub>3</sub>、-OC<sub>0-10</sub> 烷基、C<sub>3-4</sub> 环烷基取代;

R<sub>16</sub>、R<sub>16'</sub>、R<sub>16\*</sub>、R<sub>16\*\*</sub>、R<sub>16#</sub> 和 R<sub>16##</sub> 各自独立的选自 C<sub>1-10</sub> 直链/支链烷基、-OC<sub>0-5</sub> 烷基、-O(C<sub>3-4</sub> 环烷基)、-O(C<sub>3-4</sub> 杂环烷基)、C<sub>3-10</sub> 环烷基、3-6 元杂环烷基、-N(C<sub>0-10</sub> 烷基)(C<sub>0-10</sub> 烷基)、乙烯基、乙炔基、芳基、吡啶基、咪唑基, 上述基团上的 H 可被卤素、-CN、-CH<sub>3</sub>、-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、-OCH<sub>3</sub>、-N(C<sub>1-3</sub> 烷基)(C<sub>1-3</sub> 烷基)、-C<sub>3-10</sub> 环烷基、3-6 元杂环烷基、乙烯基取代, 上述烷基部分可被 -CN、-OCF<sub>3</sub>、-OC<sub>0-10</sub> 烷基、C<sub>3-4</sub> 环烷基取代;

R<sub>19</sub> 和 R<sub>19'</sub> 各自独立的选自 -H、-C<sub>1-10</sub> 直链/支链烷基、-C<sub>3-10</sub> 环烷基、-CH<sub>2</sub>CO(C<sub>1-5</sub> 烷基)、-CH<sub>2</sub>COO(C<sub>1-5</sub> 烷基)、-CH<sub>2</sub>COO(C<sub>3-6</sub> 环烷基)、-CH<sub>2</sub>COO(C<sub>3-6</sub> 杂环烷基)、-CH<sub>2</sub>CON(C<sub>1-3</sub> 烷基)(C<sub>1-3</sub> 烷基)、苄基、芳基, 上述基团上的 H 可被以下基团取代: -F、-Cl、-CN、-NO<sub>2</sub>、-CH<sub>3</sub>、-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>、3-6 元杂环烷基、-OC<sub>1-3</sub> 烷基、-N(C<sub>1-3</sub> 烷基)(C<sub>1-3</sub> 烷基)、乙烯基、咪唑基、噁唑基、噻唑基、吡啶基;

R<sub>20a</sub>、R<sub>20a'</sub>、R<sub>20b</sub> 和 R<sub>20b'</sub> 各自独立选自 H、C<sub>1-10</sub> 直链/支链烷基、-COO(C<sub>0-10</sub> 烷基)、-CO(C<sub>0-10</sub> 烷基)、C<sub>3-5</sub> 环烷基、3-6 元杂环烷基、芳基, 或者 R<sub>d1</sub> 和 R<sub>d2</sub> 与其之间的 N 原子形成 3-6 元 N 杂环烷基, 上述基团上的 H 可被以下基团取代: -F、-Cl、-CN、-NO<sub>2</sub>、-CH<sub>3</sub>、-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、-OC<sub>1-3</sub> 烷基、C<sub>3-6</sub> 环烷基、-(C<sub>0-3</sub> 烷基)COO(C<sub>0-5</sub> 烷基)、-CO(C<sub>0-5</sub> 烷基)、-N(C<sub>1-3</sub> 烷基)(C<sub>1-3</sub> 烷基)、芳基, 上述烷基部分可被 -CN、-OCF<sub>3</sub>、-OC<sub>0-3</sub> 烷基、-CO(C<sub>0-5</sub> 烷基)、C<sub>3-4</sub> 环烷基、芳基取代。

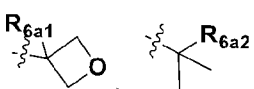
6. 根据权利要求 5 所述的化合物, 及其药学上可接受的盐、立体异构体、前药、溶剂化物和氘代化合物, 其具有如下结构式:



其中, Y 选自 N 或 -CF; P 为 N 或 CH;

$m_1$  为 0-2 之间的整数;

$R_{11}$  选自 -F、-Cl、-Br、-I、-NO<sub>2</sub>、乙炔基、-CF<sub>3</sub>、C<sub>1-10</sub> 直链/支链烷基、-N(C<sub>0-10</sub> 烷基)(C<sub>0-10</sub> 烷基)、-OC<sub>0-10</sub> 烷基、C<sub>3-10</sub> 环烷基、N 杂环烷基、O 杂环烷基、S 杂环烷基;

$R_{6a}$  选自  或者 C<sub>1-4</sub> 烷基, 所述烷基上的 H 可被 -F、-OCH<sub>3</sub>、C<sub>3-6</sub> 环烷基取代,  $R_{6a1}$  选自 -H、-CN、-CH<sub>3</sub>、-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、乙烯基、丙二烯基、乙炔基;  $R_{6a2}$  选自乙烯基、乙炔基、-COCH<sub>3</sub>、-COC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、3-4 元环氧烷基;  $R_{6a3}$  选自 -CH<sub>3</sub>、-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、-OCH<sub>3</sub>、-OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>;

$R_{12}$  选自 -F、-Cl、-Br、-I、-NO<sub>2</sub>、乙炔基、-CF<sub>3</sub>、C<sub>1-10</sub> 直链/支链烷基、-N(C<sub>0-10</sub> 烷基)(C<sub>0-10</sub> 烷基)、-OC<sub>0-10</sub> 烷基、C<sub>3-10</sub> 环烷基、N 杂环烷基、O 杂环烷基、S 杂环烷基;

$R_{13}$ 、 $R_{13'}$ 、 $R_{13''}$  各自独立的选自 -H、C<sub>1-3</sub> 直链/支链烷基, 所述烷基上的 H 可被 -N(C<sub>1-3</sub> 烷基)(C<sub>1-3</sub> 烷基)、五元或六元 N 杂环烷基取代;

$R_{6b}$  选自 -H、-CH<sub>3</sub>、-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、丙基、异丙基、丁基、叔丁基、3-4 元饱和环 O 烷基, 上述基团上的 H 可被以下基团取代: -F、-Cl、-CN、-CH<sub>3</sub>、-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、-OCH<sub>3</sub>、C<sub>3-4</sub> 环烷基、3-6 元杂环烷基、-CO(C<sub>1-3</sub> 烷基)、-OCO(C<sub>1-3</sub> 烷基)、乙烯基、乙炔基, 进一步的, 所述烷基部分可被 -OCH<sub>3</sub>、-OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> 取代;

$R_{14}$  选自 -H、卤素、-NO<sub>2</sub>、-CN、-CF<sub>3</sub>、C<sub>1-10</sub> 直链/支链烷基、-N(C<sub>0-10</sub> 烷基)(C<sub>0-10</sub> 烷基)、-OC<sub>0-10</sub> 烷基、C<sub>3-10</sub> 环烷基;

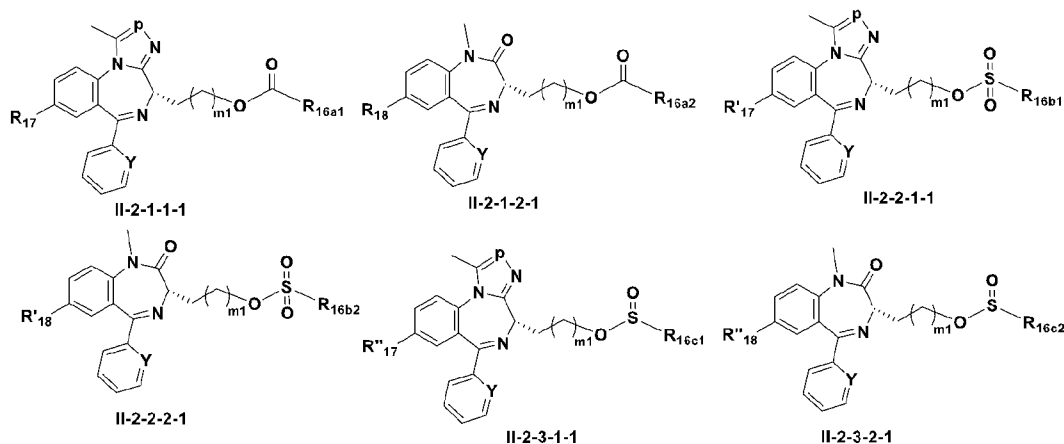
$R_{6c}$  选自 -H、C<sub>1-5</sub> 直链/支链烷基、-OC<sub>0-5</sub> 烷基、C<sub>3-6</sub> 环烷基、-O 杂环烷基, 上述基团上的 H 可被以下基团取代: -F、-Cl、-CN、-CH<sub>3</sub>、-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、-OCH<sub>3</sub>、C<sub>3-4</sub> 环烷基、乙烯基、乙炔基;

T 为 C、N、O 或 S;

$R_{15}$  选自 -H、卤素、-NO<sub>2</sub>、-CN、-CF<sub>3</sub>、C<sub>1-10</sub> 直链/支链烷基、-N(C<sub>0-10</sub> 烷基)(C<sub>0-10</sub> 烷基)、-OC<sub>0-10</sub> 烷基、C<sub>3-10</sub> 环烷基;

$R_{6d}$  选自 -H、C<sub>1-5</sub> 直链/支链烷基、-OC<sub>0-5</sub> 烷基、C<sub>3-6</sub> 环烷基、-O 杂环烷基, 上述基团上的 H 可被以下基团取代: -F、-Cl、-CN、-CH<sub>3</sub>、-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、-OCH<sub>3</sub>、C<sub>3-4</sub> 环烷基、乙烯基、乙炔基。

7. 根据权利要求 5 所述的化合物, 及其药学上可接受的盐、立体异构体、前药、溶剂化物和氘代化合物, 其具有如下结构式:



其中, Y 选自 N 或 -CF<sub>3</sub>;

m<sub>1</sub> 为 0-2 之间的整数;

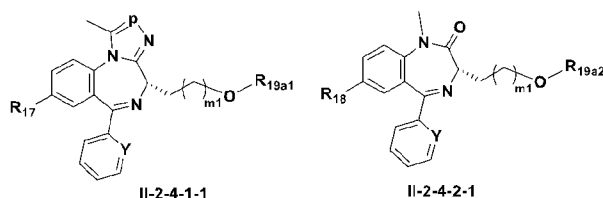
R<sub>17</sub>, R'<sub>17</sub>, R''<sub>17</sub>, R<sub>18</sub>, R'<sub>18</sub>, R''<sub>18</sub> 各自独立的选自 -F、-Cl、-Br、-I、-NO<sub>2</sub>、乙炔基、-CF<sub>3</sub>、C<sub>1-10</sub> 直链/支链烷基、-N(C<sub>0-10</sub> 烷基)(C<sub>0-10</sub> 烷基)、-OC<sub>0-10</sub> 烷基、C<sub>3-10</sub> 环烷基、N 杂环烷基、O 杂环烷基、S 杂环烷基;

R<sub>16a1</sub> 和 R<sub>16a2</sub> 各自独立的选自 C<sub>1-5</sub> 直链/支链烷基、-OC<sub>1-3</sub> 烷基、-O(C<sub>3-4</sub> 环烷基)、-O(C<sub>3-4</sub> 杂环烷基)、C<sub>3-6</sub> 环烷基、3-6 元 N 杂环烷基、3-6 元 O 杂环烷基、-N(C<sub>0-10</sub> 烷基)(C<sub>0-10</sub> 烷基)、乙烯基、乙炔基、芳基、吡啶基、咪唑基, 上述基团上的 H 可被卤素、-CN、-CH<sub>3</sub>、-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、-OCH<sub>3</sub>、-N(C<sub>1-3</sub> 烷基)(C<sub>1-3</sub> 烷基)、乙烯基取代;

R<sub>16b1</sub> 和 R<sub>16b2</sub> 各自独立的选自 C<sub>1-5</sub> 直链/支链烷基、-OC<sub>1-3</sub> 烷基、C<sub>3-6</sub> 环烷基、芳基、-N(C<sub>1-3</sub> 烷基)(C<sub>1-3</sub> 烷基), 上述基团上的 H 可被卤素、-CN、-CH<sub>3</sub>、-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、-OCH<sub>3</sub> 取代;

R<sub>16c1</sub> 和 R<sub>16c2</sub> 各自独立的选自 C<sub>1-5</sub> 直链/支链烷基、-OC<sub>1-3</sub> 烷基、C<sub>3-6</sub> 环烷基、芳基。

8. 根据权利要求 5 所述的化合物, 及其药学上可接受的盐、立体异构体、前药、溶剂化物和氘代化合物, 其具有如下结构式:



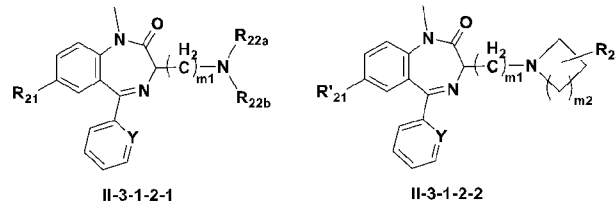
其中, Y 选自 N 或 -CF<sub>3</sub>;

m<sub>1</sub> 为 0-2 之间的整数;

R<sub>17</sub> 和 R<sub>18</sub> 独立的选自 -F、-Cl、-Br、-I、-NO<sub>2</sub>、乙炔基、-CF<sub>3</sub>、C<sub>1-10</sub> 直链/支链烷基、-N(C<sub>0-10</sub> 烷基)(C<sub>0-10</sub> 烷基)、-OC<sub>0-10</sub> 烷基、C<sub>3-10</sub> 环烷基、N 杂环烷基、O 杂环烷基、S 杂环烷基;

R<sub>19a1</sub> 和 R<sub>19a2</sub> 各自独立的选自 -H、C<sub>1-3</sub> 直链/支链烷基、C<sub>3-6</sub> 环烷基、-CH<sub>2</sub>CO(C<sub>1-3</sub> 烷基)、-CH<sub>2</sub>COO(C<sub>1-3</sub> 烷基)、-CH<sub>2</sub>COO(C<sub>3-6</sub> 杂环烷基)、-CH<sub>2</sub>CON(C<sub>1-3</sub> 烷基)(C<sub>1-3</sub> 烷基)、苄基、芳基, 上述基团上的 H 可被以下基团取代: -F、-Cl、-CN、-NO<sub>2</sub>、-CH<sub>3</sub>、-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>、-OC<sub>1-3</sub> 烷基、-N(C<sub>1-3</sub> 烷基)(C<sub>1-3</sub> 烷基)、乙烯基、咪唑基、噻唑基、吡啶基。

9. 根据权利要求 5 所述的化合物, 及其药学上可接受的盐、立体异构体、前药、溶剂化物和氘代化合物, 其具有如下结构式:



其中, Y 选自 N 或 -CF<sub>3</sub>;

$m_1$  为 0-2 之间的整数;

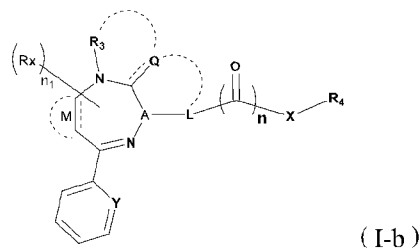
$R_{21}$  和  $R'_{21}$  各自独立地选自 -F、-Cl、-Br、-I、-NO<sub>2</sub>、乙炔基、-CF<sub>3</sub>、C<sub>1-10</sub> 直链/支链烷基、-N(C<sub>0-10</sub> 烷基)(C<sub>0-10</sub> 烷基)、-OC<sub>0-10</sub> 烷基、C<sub>3-10</sub> 环烷基、N 杂环烷基、O 杂环烷基、S 杂环烷基;

$R_{22a}$  和  $R_{22b}$  各自独立选自 -H、C<sub>1-3</sub> 直链/支链烷基、-COO(C<sub>1-3</sub> 烷基)、-CO(C<sub>1-3</sub> 烷基)、C<sub>3-5</sub> 环烷基、3-6 元杂环烷基、芳基, 上述基团上的 H 可被以下基团取代: -F、-Cl、-CN、-NO<sub>2</sub>、-CH<sub>3</sub>、-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、-OCH<sub>3</sub>、-(C<sub>0-3</sub> 烷基)COO(C<sub>1-3</sub> 烷基);

$m_2$  为 1-3 之间的整数;

$R_{23}$  选自 -H、C<sub>1-3</sub> 直链/支链烷基、-COO(C<sub>1-3</sub> 烷基)、-CO(C<sub>1-3</sub> 烷基)、C<sub>3-5</sub> 环烷基、3-6 元杂环烷基、-N(C<sub>0-3</sub> 烷基)(C<sub>0-3</sub> 烷基)、芳基, 上述基团上的 H 可被以下基团取代: -F、-Cl、-CN、-NO<sub>2</sub>、-CH<sub>3</sub>、-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、-OC<sub>1-3</sub> 烷基、C<sub>3-6</sub> 环烷基、-(C<sub>0-3</sub> 烷基)COO(C<sub>0-5</sub> 烷基)、-CO(C<sub>0-5</sub> 烷基)、芳基。

10、根据权利要求 1 所述的化合物, 及其药学上可接受的盐、立体异构体、前药、溶剂化物和氘代化合物, 其具有如下结构式:



其中, Y 选自 N 或 -CF<sub>3</sub>;

M 不存在, 或与相邻碳成环, 共同形成饱和/不饱和脂环、饱和/不饱和杂环、芳环或杂芳环;

当 M 不存在时,  $R_x$  为 -H、卤素、-NO<sub>2</sub>、-CN、-CF<sub>3</sub>、C<sub>2-8</sub> 烯基、C<sub>2-8</sub> 炔基、C<sub>1-10</sub> 直链/支链烷基、-N(C<sub>0-10</sub> 烷基)(C<sub>0-10</sub> 烷基)、-OC<sub>0-10</sub> 烷基、C<sub>3-10</sub> 环烷基、N 杂环烷基、O 杂环烷基、S 杂环烷基; 当 M 与相邻碳成环时,  $R_x$  不存在;

$n_1$  为 0、1 或 2;

上述饱和/不饱和脂环、饱和/不饱和杂环、芳环或杂芳环上的 H 可被以下基团取代: 卤素、-NO<sub>2</sub>、-CN、-CF<sub>3</sub>、C<sub>2-8</sub> 烯基、C<sub>2-8</sub> 炔基、C<sub>1-10</sub> 直链/支链烷基、-N(C<sub>0-10</sub> 烷基)(C<sub>0-10</sub> 烷基)、-OC<sub>0-10</sub> 烷基、C<sub>3-10</sub> 环烷基、N 杂环烷基、O 杂环烷基、S 杂环烷基、-NHCO(C<sub>0-10</sub> 烷基);

Q 选自 O、S-R<sub>xx</sub>、N 或  $\text{—N—}$ ,  $R_3$  选自 -H、C<sub>1-5</sub> 的直链/支链烷基, 所述烷基上的 H 可被以下基团取代: -N(C<sub>0-10</sub> 烷基)(C<sub>0-10</sub> 烷基)、-OC<sub>0-10</sub> 烷基、C<sub>3-10</sub> 环烷基、3-8 元杂环烷基、-COO(C<sub>0-10</sub> 烷基), 所述杂环烷基中至少包含一个 N、O、S 作为环原子;

R<sub>xx</sub> 选自 H、C<sub>1-5</sub> 的直链/支链烷基, 所述烷基上的 H 可被以下基团取代: 卤素、硝基、氰基、-OC<sub>0-10</sub> 烷基;

当 Q 为 N 时,  $R_3$ 、Q 与其之间的 N 原子和 C 原子形成至少有 2 个杂原子的五元芳杂环或六元芳杂环;

L 不存在, 或 L 选自 C<sub>7-8</sub> 烯键或 C<sub>1-8</sub> 亚烷基, 其中, 上述基团上的 H 可被以下基团取代: 卤素、-CN、-CF<sub>3</sub>、

-OCH<sub>2</sub>F、-OCHF<sub>2</sub>、-OCF<sub>3</sub>、C<sub>1-10</sub> 直链/支链烷基、-N(C<sub>0-10</sub> 烷基)(C<sub>0-10</sub> 烷基)、-OC<sub>0-10</sub> 烷基、C<sub>3-10</sub> 环烷基、-CO(C<sub>0-10</sub> 烷基)、-COO(C<sub>0-10</sub> 烷基);

当 Q 为 N 或 、A 为 N 时, Q、A、L 与其之间的原子形成五元或六元含氮杂环;

n 为 0 或 1, 当 n 为 0 时, 表示-CO-基团不存在;

X 不存在, 或者当 n 为 1 时, X 为 O, 当 n 为 0 时, X 选自 O、取代/非取代的 N 烷基、取代/非取代 N 杂环烷基;

R<sub>4</sub> 选自 -H、卤素、-CN、-CF<sub>3</sub>、-OCH<sub>2</sub>F、-OCHF<sub>2</sub>、-OCF<sub>3</sub>、C<sub>1-10</sub> 直链/支链烷基、-N(C<sub>0-10</sub> 烷基)(C<sub>0-10</sub> 烷基)、-OC<sub>0-10</sub> 烷基、C<sub>3-10</sub> 环烷基、杂环烷基、芳基、N 杂环芳香基、O 杂环芳香基、S 杂环芳香基、-SO<sub>2</sub>(C<sub>0-10</sub> 烷基)、-SO(C<sub>0-10</sub> 烷基)、-SO<sub>2</sub>O(C<sub>0-10</sub> 烷基)、-SO<sub>2</sub>N(C<sub>0-10</sub> 烷基)(C<sub>0-10</sub> 烷基)、-SO<sub>2</sub>(C<sub>3-10</sub> 环烷基)、-SO<sub>2</sub>-芳基、-CON(C<sub>0-10</sub> 烷基)(C<sub>0-10</sub> 烷基)、-CO(C<sub>0-10</sub> 烷基)、-CO(C<sub>3-10</sub> 环烷基)、-CO(3-6 元杂环烷基)、-(C<sub>0-10</sub> 烷基)COO(C<sub>0-10</sub> 烷基)、-COO(C<sub>3-10</sub> 环烷基)、-COO(3-6 元杂环烷基)、烯基、炔基, 所述杂环烷基中至少包含一个 N、O、S 作为环原子, 其中, 上述基团上的 H 可被以下基团取代: 卤素、-CN、-NO<sub>2</sub>、-CF<sub>3</sub>、C<sub>1-3</sub> 直链烷基、-OC<sub>0-10</sub> 烷基、C<sub>3-6</sub> 环烷基、C<sub>3-6</sub> 杂环烷基、-N(C<sub>0-10</sub> 烷基)(C<sub>0-10</sub> 烷基)、-COO(C<sub>0-10</sub> 烷基)、-COO(C<sub>3-10</sub> 环烷基)、-COO(杂环烷基)、-CO(C<sub>0-10</sub> 烷基)、-OCO(C<sub>0-10</sub> 烷基)、-CON(C<sub>0-10</sub> 烷基)(C<sub>0-10</sub> 烷基)、-OCOO(C<sub>0-10</sub> 烷基)、苯基、N 杂环芳香基、O 杂环芳香基、S 杂环芳香基、烯基、炔基。

11、根据权利要求 1 或 10 所述的化合物, 及其药学上可接受的盐、立体异构体、前药、溶剂化物和氘代化合物, 其特征在于, 所述 M 与相邻碳共同形成以下基团: 3~8 元饱和/不饱和脂环、3~8 元饱和/不饱和杂环、苯、五元或六元单环杂芳环, 苯环与 1~2 个五元或六元单环杂芳基稠合形成的杂芳环、2~3 个五元和/或六元单环杂芳基稠合形成的杂芳环;

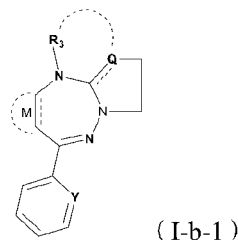
其中, 上述基团上的 H 可被以下基团取代: 卤素、-NO<sub>2</sub>、-CN、-CF<sub>3</sub>、C<sub>2-8</sub> 烯基、C<sub>2-8</sub> 炔基、C<sub>1-10</sub> 直链/支链烷基、-N(C<sub>0-10</sub> 烷基)(C<sub>0-10</sub> 烷基)、-OC<sub>0-10</sub> 烷基、C<sub>3-10</sub> 环烷基、N 杂环烷基、O 杂环烷基、S 杂环烷基、-NHCO(C<sub>0-10</sub> 烷基)。

12、根据权利要求 11 所述的化合物, 及其药学上可接受的盐、立体异构体、前药、溶剂化物和氘代化合物, 其特征在于, 所述 M 与相邻碳共同形成以下基团: 3~6 元饱和/不饱和脂环、3~6 元饱和/不饱和杂环、苯、吡咯、噁吩、呋喃、吡啶、嘧啶、吡嗪、三嗪、咪唑、噻唑、噁唑、吡唑、苯并呋喃、苯并恶唑、苯并咪唑、苯并噁吩、苯并噻唑、吲哚或咪唑并吡啶;

上述 3~6 元饱和/不饱和杂环的杂原子选自 N、O、S 中的一种或多种;

其中, 上述基团上的 H 可被以下基团取代: 卤素、-NO<sub>2</sub>、-CN、-CF<sub>3</sub>、C<sub>2-8</sub> 烯基、C<sub>2-8</sub> 炔基、C<sub>1-10</sub> 直链/支链烷基、-N(C<sub>0-10</sub> 烷基)(C<sub>0-10</sub> 烷基)、-OC<sub>0-10</sub> 烷基、C<sub>3-10</sub> 环烷基、N 杂环烷基、O 杂环烷基、S 杂环烷基、-NHCO(C<sub>0-10</sub> 烷基)。

13、根据权利要求 10 所述的化合物, 及其药学上可接受的盐、立体异构体、前药、溶剂化物和氘代化合物, 其具有如下结构式:



其中, Y 选自 N 或 -CF<sub>3</sub>;

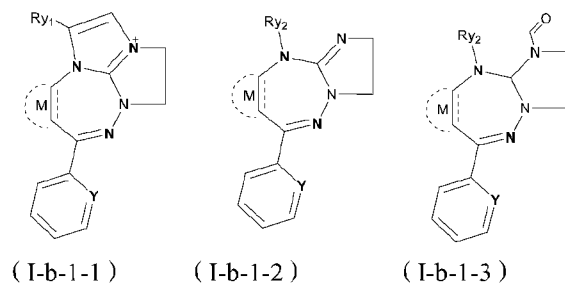
M 不存在, 或与相邻碳成骈环, 共同形成饱和/不饱和脂环、饱和/不饱和杂环、芳环或杂芳环;

上述饱和/不饱和脂环、饱和/不饱和杂环、芳环或杂芳环上的 H 可被以下基团取代：卤素、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $\text{C}_{2-8}$  烯基、 $\text{C}_{2-8}$  炔基、 $\text{C}_{1-10}$  直链/支链烷基、 $-\text{N}(\text{C}_{0-10} \text{ 烷基})(\text{C}_{0-10} \text{ 烷基})$ 、 $-\text{OC}_{0-10} \text{ 烷基}$ 、 $\text{C}_{3-10}$  环烷基、N 杂环烷基、O 杂环烷基、S 杂环烷基、 $-\text{NHCO}(\text{C}_{0-10} \text{ 烷基})$ ；

Q 选自 N 或  $-\text{N}=\text{O}$ ， $\text{R}_3$  选自  $-\text{H}$ 、 $\text{C}_{1-5}$  的直链/支链烷基，所述烷基上的 H 可被以下基团取代： $-\text{N}(\text{C}_{0-10} \text{ 烷基})(\text{C}_{0-10} \text{ 烷基})$ 、 $-\text{OC}_{0-10} \text{ 烷基}$ 、 $\text{C}_{3-10}$  环烷基、3-8 元杂环烷基、 $-\text{COO}(\text{C}_{0-10} \text{ 烷基})$ ；优选的，所述烷基上的 H 可被以下基团取代： $-\text{N}(\text{C}_{1-6} \text{ 烷基})(\text{C}_{1-6} \text{ 烷基})$ 、 $-\text{OC}_{1-6} \text{ 烷基}$ 、 $\text{C}_{3-6}$  环烷基、3-6 元杂环烷基、 $-\text{COO}(\text{C}_{1-6} \text{ 烷基})$ ；所述杂环烷基中至少包含一个 N、O、S 作为环原子；

当 Q 为 N 时， $\text{R}_3$ 、Q 与其之间的 N 原子和 C 原子形成至少有 2 个杂原子的五元芳杂环或六元芳杂环。

14、根据权利要求 13 所述的化合物，及其药学上可接受的盐、立体异构体、前药、溶剂化物和氘代化合物，其具有如下结构式：



其中，Y 选自 N 或  $-\text{CF}$ ；

M 不存在，或与相邻碳成并环，共同形成饱和/不饱和脂环、饱和/不饱和杂环、芳环或杂芳环；

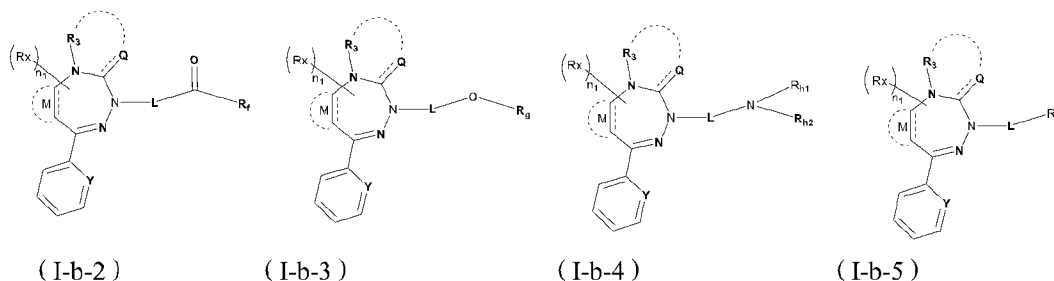
$n_1$  为 0、1 或 2；

上述饱和/不饱和脂环、饱和/不饱和杂环、芳环或杂芳环上的 H 可被以下基团取代：卤素、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $\text{C}_{2-8}$  烯基、 $\text{C}_{2-8}$  炔基、 $\text{C}_{1-10}$  直链/支链烷基、 $-\text{N}(\text{C}_{0-10} \text{ 烷基})(\text{C}_{0-10} \text{ 烷基})$ 、 $-\text{OC}_{0-10} \text{ 烷基}$ 、 $\text{C}_{3-10}$  环烷基、N 杂环烷基、O 杂环烷基、S 杂环烷基、 $-\text{NHCO}(\text{C}_{0-10} \text{ 烷基})$ ；

$\text{R}_{y1}$  选自  $-\text{H}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $\text{C}_{1-4}$  直链/支链烷基、 $\text{C}_{3-10}$  元环烷基；

$\text{R}_{y2}$  选自  $-\text{H}$ 、 $\text{C}_{1-3}$  的直链/支链烷基，所述烷基上的 H 可被  $-\text{N}(\text{C}_{1-3} \text{ 烷基})(\text{C}_{1-3} \text{ 烷基})$ 、 $-\text{COO}(\text{C}_{0-5} \text{ 烷基})$ 、五元或六元 N 杂环烷基取代。

15、根据权利要求 10 所述的化合物，及其药学上可接受的盐、立体异构体、前药、溶剂化物和氘代化合物，其具有如下结构式：



其中，Y 选自 N 或  $-\text{CF}$ ；

M 不存在，或与相邻碳成并环，共同形成饱和/不饱和脂环、饱和/不饱和杂环、芳环或杂芳环；

当 M 不存在时， $\text{R}_x$  为  $-\text{H}$ 、卤素、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $\text{C}_{2-8}$  烯基、 $\text{C}_{2-8}$  炔基、 $\text{C}_{1-10}$  直链/支链烷基、 $-\text{N}(\text{C}_{0-10} \text{ 烷基})(\text{C}_{0-10} \text{ 烷基})$ 、 $-\text{OC}_{0-10} \text{ 烷基}$ 、 $\text{C}_{3-10}$  环烷基、N 杂环烷基、O 杂环烷基、S 杂环烷基；当 M 与相邻碳成并环时， $\text{R}_x$  不存在；

$n_1$  为 0、1 或 2；

上述饱和/不饱和脂环、饱和/不饱和杂环、芳环或杂芳环上的H可被以下基团取代：卤素、-NO<sub>2</sub>、-CN、-CF<sub>3</sub>、C<sub>2-8</sub>烯基、C<sub>2-8</sub>炔基、C<sub>1-10</sub>直链/支链烷基、-N(C<sub>0-10</sub>烷基)(C<sub>0-10</sub>烷基)、-OC<sub>0-10</sub>烷基、C<sub>3-10</sub>环烷基、N杂环烷基、O杂环烷基、S杂环烷基、-NHCO(C<sub>0-10</sub>烷基)；

Q选自O、S-R<sub>xx</sub>或N，R<sub>3</sub>选自-H、C<sub>1-5</sub>的直链/支链烷基，所述烷基上的H可被以下基团取代：-N(C<sub>0-10</sub>烷基)(C<sub>0-10</sub>烷基)、-OC<sub>0-10</sub>烷基、C<sub>3-10</sub>环烷基、3-8元杂环烷基、-COO(C<sub>0-10</sub>烷基)，所述杂环烷基中至少包含一个N、O、S作为环原子；

当Q为N时，R<sub>3</sub>、Q与其之间的N原子和C原子形成至少有2个杂原子的五元芳杂环或六元芳杂环；

R<sub>xx</sub>选自H、C<sub>1-5</sub>的直链/支链烷基，所述烷基上的H可被以下基团取代：卤素、硝基、氰基、-OC<sub>0-10</sub>烷基；

L不存在，或L选自C<sub>2-4</sub>烯键或C<sub>1-8</sub>亚烷基，其中，上述基团上的H可被以下基团取代：卤素、-CN、-CF<sub>3</sub>、-OCH<sub>2</sub>F、-OCHF<sub>2</sub>、-OCF<sub>3</sub>、C<sub>1-10</sub>直链/支链烷基、-N(C<sub>0-10</sub>烷基)(C<sub>0-10</sub>烷基)、-OC<sub>0-10</sub>烷基、3-10元环烷基、-CO(C<sub>0-10</sub>烷基)、-COO(C<sub>0-10</sub>烷基)；

R<sub>f</sub>选自-H、C<sub>1-10</sub>直链/支链烷基、OR<sub>j</sub>，R<sub>j</sub>选自C<sub>1-10</sub>直链/支链烷基、C<sub>3-10</sub>环烷基、3-8元杂环烷基、芳基、杂芳基，其中，上述基团上的H可被以下基团取代：卤素、-CN、-CH<sub>3</sub>、-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、-OC<sub>1-5</sub>、C<sub>3-6</sub>环烷基、3-6元杂环烷基、-CO(C<sub>0-10</sub>烷基)、-OCO(C<sub>0-10</sub>烷基)、乙烯基、丙二烯基、乙炔基，进一步的，上述烷基部分可被-CN、-OCH<sub>2</sub>F、-OCHF<sub>2</sub>、-OCF<sub>3</sub>、-OC<sub>0-10</sub>烷基、C<sub>3-4</sub>环烷基取代；

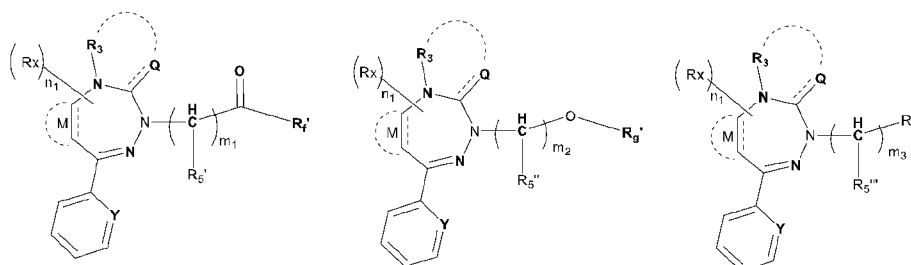
R<sub>g</sub>选自-H、-C<sub>1-10</sub>直链/支链烷基、-C<sub>3-10</sub>环烷基、-CH<sub>2</sub>CO(C<sub>0-10</sub>烷基)、-CH<sub>2</sub>COO(C<sub>0-6</sub>烷基)、-CH<sub>2</sub>COO(C<sub>3-6</sub>环烷基)、-CH<sub>2</sub>COO(C<sub>3-6</sub>杂环烷基)、-CH<sub>2</sub>CON(C<sub>0-10</sub>烷基)(C<sub>0-10</sub>烷基)、苄基、芳基，上述基团上的H可被以下基团取代：-F、-Cl、-CN、-NO<sub>2</sub>、C<sub>1-10</sub>直链/支链烷基、3-6元杂环烷基、-OC<sub>1-5</sub>烷基、-N(C<sub>1-3</sub>烷基)(C<sub>1-3</sub>烷基)、C<sub>2-8</sub>烯基、

咪唑基、噁唑基、噻唑基、吡啶基、嘧啶基、苯基；或者R<sub>g</sub>选自  $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}-\text{R}_{c1} \end{array}$ 、 $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{S}-\text{R}_{c2} \end{array}$ 、 $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{S}-\text{R}_{c3} \end{array}$ ，R<sub>c1</sub>、R<sub>c2</sub>、R<sub>c3</sub>独立的选自C<sub>1-10</sub>直链/支链烷基、-OC<sub>0-5</sub>烷基、-O(C<sub>3-6</sub>环烷基)、-O(C<sub>3-6</sub>杂环烷基)、C<sub>3-10</sub>环烷基、3-6元杂环烷基、-N(C<sub>0-10</sub>烷基)(C<sub>0-10</sub>烷基)、烯基、炔基、芳基、杂芳基，上述基团上的H可被卤素、-CN、-CH<sub>3</sub>、-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、-OCH<sub>3</sub>、-N(C<sub>1-3</sub>烷基)(C<sub>1-3</sub>烷基)、-C<sub>3-10</sub>环烷基、3-6元杂环烷基、乙烯基取代，上述烷基部分可被-CN、-OCF<sub>3</sub>、-OC<sub>0-10</sub>烷基、C<sub>3-4</sub>环烷基取代；

R<sub>h1</sub>和R<sub>h2</sub>各自独立选自H、C<sub>1-10</sub>直链/支链烷基、-COO(C<sub>0-10</sub>烷基)、-CO(C<sub>0-10</sub>烷基)、3-6元环烷基、3-6元杂环烷基、芳基，或者R<sub>h1</sub>和R<sub>h2</sub>与其之间的N原子形成3-6元杂环烷基，上述基团上的H可被以下基团取代：卤素、-CN、-NO<sub>2</sub>、C<sub>1-3</sub>直链/支链烷基、-OC<sub>1-3</sub>烷基、C<sub>3-6</sub>环烷基、-(C<sub>0-10</sub>烷基)COO(C<sub>0-10</sub>烷基)、-CO(C<sub>0-10</sub>烷基)、芳基、-N(C<sub>1-3</sub>烷基)(C<sub>1-3</sub>烷基)，上述烷基部分可被-CN、-OCF<sub>3</sub>、-OC<sub>0-10</sub>、-CO(C<sub>0-10</sub>烷基)、C<sub>3-4</sub>环烷基、芳基取代；

R<sub>j</sub>选自卤素、氰基、芳基、杂芳基、3-6元环烷基或3-6元杂环烷基；上述基团上的H可被以下基团取代：卤素、-CN、-NO<sub>2</sub>、C<sub>1-10</sub>直链/支链烷基、-OC<sub>1-10</sub>烷基。

16、根据权利要求15所述的化合物，及其药学上可接受的盐、立体异构体、前药、溶剂化物和氘代化合物，其具有如下结构式：



(I-b-2-1)

(I-b-3-1)

(I-b-5-1)

其中, Y 选自 N 或 -CF<sub>3</sub>;

M 不存在, 或与相邻碳成骈环, 共同形成饱和/不饱和脂环、饱和/不饱和杂环、芳环或杂芳环;

当 M 不存在时, R<sub>x</sub> 为 -H、卤素、-NO<sub>2</sub>、-CN、-CF<sub>3</sub>、C<sub>2-8</sub> 烯基、C<sub>2-8</sub> 炔基、C<sub>1-10</sub> 直链/支链烷基、-N(C<sub>0-10</sub> 烷基)(C<sub>0-10</sub> 烷基)、-OC<sub>0-10</sub> 烷基、C<sub>3-10</sub> 环烷基、N 杂环烷基、O 杂环烷基、S 杂环烷基; 当 M 与相邻碳成骈环时, R<sub>x</sub> 不存在;  
n<sub>1</sub> 为 0、1 或 2;

上述饱和/不饱和脂环、饱和/不饱和杂环、芳环或杂芳环上的 H 可被以下基团取代: 卤素、-NO<sub>2</sub>、-CN、-CF<sub>3</sub>、C<sub>2-8</sub> 烯基、C<sub>2-8</sub> 炔基、C<sub>1-10</sub> 直链/支链烷基、-N(C<sub>0-10</sub> 烷基)(C<sub>0-10</sub> 烷基)、-OC<sub>0-10</sub> 烷基、C<sub>3-10</sub> 环烷基、N 杂环烷基、O 杂环烷基、S 杂环烷基、-NHCO(C<sub>0-10</sub> 烷基);

Q 选自 O、S-R<sub>xx</sub> 或 N, R<sub>3</sub> 选自 -H、C<sub>1-5</sub> 的直链/支链烷基, 所述烷基上的 H 可被以下基团取代: -N(C<sub>0-10</sub> 烷基)(C<sub>0-10</sub> 烷基)、-OC<sub>0-10</sub> 烷基、C<sub>3-10</sub> 环烷基、3-8 元杂环烷基、-COO(C<sub>0-10</sub> 烷基), 所述杂环烷基中至少包含一个 N、O、S 作为环原子;

当 Q 为 N 时, R<sub>3</sub>、Q 与其之间的 N 原子和 C 原子形成至少有 2 个杂原子的五元芳杂环或六元芳杂环;

R<sub>xx</sub> 选自 H、C<sub>1-5</sub> 的直链/支链烷基, 所述烷基上的 H 可被以下基团取代: 卤素、硝基、氰基、-OC<sub>0-10</sub> 烷基;  
m<sub>1</sub>、m<sub>2</sub>、m<sub>3</sub> 独立的选自 0~5 的整数;

R<sub>5'</sub>、R<sub>5''</sub>、R<sub>5'''</sub> 独立的选自 -H、卤素、-CN、-CF<sub>3</sub>、-C<sub>1-10</sub> 烷基、-CO(C<sub>0-10</sub> 烷基)、-COO(C<sub>0-10</sub> 烷基);

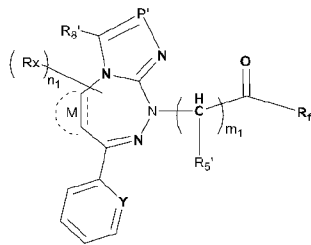
R<sub>f'</sub> 选自 -H、C<sub>1-10</sub> 直链/支链烷基、-N(C<sub>0-10</sub> 烷基)(C<sub>0-10</sub> 烷基)、OR<sub>j'</sub>, R<sub>j'</sub> 选自 C<sub>1-10</sub> 直链/支链烷基、C<sub>3-10</sub> 环烷基、3-8 元杂环烷基、芳基、杂芳基, 其中, 上述基团上的 H 可被以下基团取代: 卤素、-CN、-CH<sub>3</sub>、-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、-OC<sub>1-5</sub>、C<sub>3-6</sub> 环烷基、3-6 元杂环烷基、-CO(C<sub>0-10</sub> 烷基)、-OCO(C<sub>0-10</sub> 烷基)、乙烯基、丙二烯基、乙炔基, 进一步的, 上述烷基部分可被 -CN、-OCH<sub>2</sub>F、-OCHF<sub>2</sub>、-OCF<sub>3</sub>、-OC<sub>0-10</sub> 烷基、C<sub>3-4</sub> 环烷基取代;

R<sub>g'</sub> 选自 -H、-C<sub>1-10</sub> 直链/支链烷基、-C<sub>3-10</sub> 环烷基、-CH<sub>2</sub>CO(C<sub>0-10</sub> 烷基)、-CH<sub>2</sub>COO(C<sub>0-6</sub> 烷基)、-CH<sub>2</sub>COO(C<sub>3-6</sub> 环烷基)、-CH<sub>2</sub>COO(C<sub>3-6</sub> 杂环烷基)、-CH<sub>2</sub>CON(C<sub>0-10</sub> 烷基)(C<sub>0-10</sub> 烷基)、苄基、芳基, 上述基团上的 H 可被以下基团取代: -F、-Cl、-CN、-NO<sub>2</sub>、C<sub>1-10</sub> 直链/支链烷基、3-6 元杂环烷基、-OC<sub>1-5</sub> 烷基、-N(C<sub>1-3</sub> 烷基)(C<sub>1-3</sub> 烷基)、C<sub>2-8</sub> 烯基、

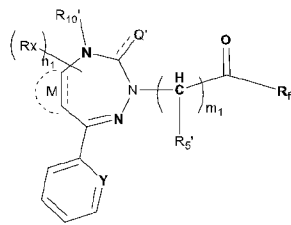
咪唑基、噁唑基、噻唑基、吡啶基、嘧啶基、苯基; 或者 R<sub>g'</sub> 选自  $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{---C---R}_{c1} \end{array}$ 、 $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{---S---R}_{c2} \end{array}$ 、 $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{---S---R}_{c3} \end{array}$ , R<sub>c1</sub>、R<sub>c2</sub>、R<sub>c3</sub> 独立的选自 C<sub>1-10</sub> 直链/支链烷基、-OC<sub>0-5</sub> 烷基、-O(C<sub>3-6</sub> 环烷基)、-O(C<sub>3-6</sub> 杂环烷基)、C<sub>3-10</sub> 环烷基、3-6 元杂环烷基、-N(C<sub>0-10</sub> 烷基)(C<sub>0-10</sub> 烷基)、烯基、炔基、芳基、杂芳基, 上述基团上的 H 可被卤素、-CN、-CH<sub>3</sub>、-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、-OCH<sub>3</sub>、-N(C<sub>1-3</sub> 烷基)(C<sub>1-3</sub> 烷基)、-C<sub>3-10</sub> 环烷基、3-6 元杂环烷基、乙烯基取代, 上述烷基部分可被 -CN、-OCF<sub>3</sub>、-OC<sub>0-10</sub> 烷基、C<sub>3-4</sub> 环烷基取代;

R<sub>i'</sub> 选自卤素、氰基、苯基、5~6 元含 N、O 和/或 S 的杂芳基、3-6 元环烷基或 3-6 元杂环烷基; 上述基团上的 H 可被以下基团取代: 卤素、-CN、-NO<sub>2</sub>、C<sub>1-6</sub> 直链/支链烷基、-OC<sub>1-6</sub> 烷基。

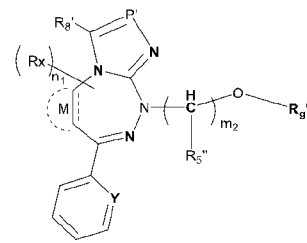
17、根据权利要求 16 所述的化合物, 及其药学上可接受的盐、立体异构体、前药、溶剂化物和氘代化合物, 其具有如下结构式:



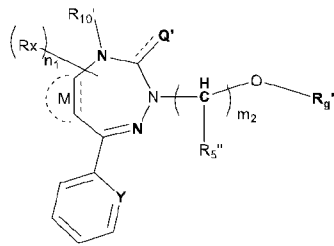
(I-b-2-1-1)



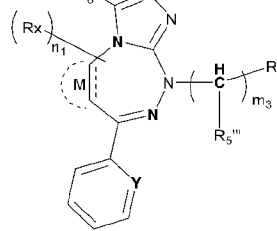
(I-b-2-1-2)



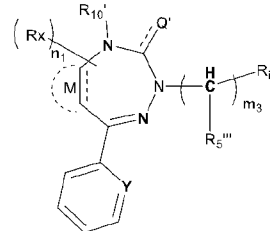
(I-b-3-1-1)



(I-b-3-1-2)



(I-b-5-1-1)



(I-b-5-1-2)

其中, Y 选自 N 或 -CF; P' 为 N 或 CH;

M 不存在, 或与相邻碳成环, 共同形成饱和/不饱和脂环、饱和/不饱和杂环、芳环或杂芳环;

当 M 不存在时, Rx 为 -H、卤素、-NO<sub>2</sub>、-CN、-CF<sub>3</sub>、C<sub>2-8</sub> 烯基、C<sub>2-8</sub> 炔基、C<sub>1-10</sub> 直链/支链烷基、-N(C<sub>0-10</sub> 烷基)(C<sub>0-10</sub> 烷基)、-OC<sub>0-10</sub> 烷基、C<sub>3-10</sub> 环烷基、N 杂环烷基、O 杂环烷基、S 杂环烷基; 当 M 与相邻碳成环时, Rx 不存在;

n<sub>1</sub> 为 0、1 或 2;

上述饱和/不饱和脂环、饱和/不饱和杂环、芳环或杂芳环上的 H 可被以下基团取代: 卤素、-NO<sub>2</sub>、-CN、-CF<sub>3</sub>、C<sub>2-8</sub> 烯基、C<sub>2-8</sub> 炔基、C<sub>1-10</sub> 直链/支链烷基、-N(C<sub>0-10</sub> 烷基)(C<sub>0-10</sub> 烷基)、-OC<sub>0-10</sub> 烷基、C<sub>3-10</sub> 环烷基、N 杂环烷基、O 杂环烷基、S 杂环烷基、-NHCO(C<sub>0-10</sub> 烷基);

R<sub>8</sub>' 选自 -H、卤素、-CN、-NO<sub>2</sub>、-CF<sub>3</sub>、C<sub>1-4</sub> 直链/支链烷基、C<sub>3-10</sub> 元环烷基;

R<sub>10</sub>' 选自 -H、C<sub>1-3</sub> 的直链/支链烷基, 所述烷基上的 H 可被 -N(C<sub>1-3</sub> 烷基)(C<sub>1-3</sub> 烷基)、-CO(C<sub>0-10</sub> 烷基)、-COO(C<sub>0-10</sub> 烷基)、五元或六元 N 杂环烷基取代;

Q' 选自 =O 或 -S-R<sub>xx</sub>; R<sub>xx</sub> 选自 H、C<sub>1-3</sub> 的直链/支链烷基, 所述烷基上的 H 可被以下基团取代: 卤素、硝基、氰基、-OC<sub>0-10</sub> 烷基;

m<sub>1</sub>、m<sub>2</sub>、m<sub>3</sub> 独立的选自 0~4 的整数;

R<sub>5</sub>'、R<sub>5</sub>'、R<sub>5</sub>' 独立的选自 -H、卤素、-CN、-CF<sub>3</sub>、-C<sub>1-10</sub> 烷基、-CO(C<sub>0-10</sub> 烷基)、-COO(C<sub>0-10</sub> 烷基);

R<sub>f</sub>' 选自 -H、C<sub>1-10</sub> 直链/支链烷基、-N(C<sub>0-10</sub> 烷基)(C<sub>0-10</sub> 烷基)、OR<sub>j</sub>', R<sub>j</sub>' 选自 C<sub>1-10</sub> 直链/支链烷基、C<sub>3-10</sub> 环烷基、3-8 元杂环烷基、芳基、杂芳基, 其中, 上述基团上的 H 可被以下基团取代: 卤素、-CN、-CH<sub>3</sub>、-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、-OC<sub>1-5</sub>、C<sub>3-6</sub> 环烷基、3-6 元杂环烷基、-CO(C<sub>0-10</sub> 烷基)、-OCO(C<sub>0-10</sub> 烷基)、乙烯基、丙二烯基、乙炔基, 进一步的, 上述烷基部分可被 -CN、-OCHF<sub>2</sub>、-OCHF<sub>2</sub>、-OCF<sub>3</sub>、-OC<sub>0-10</sub> 烷基、C<sub>3-4</sub> 环烷基取代;

R<sub>g</sub>' 选自 -H、-C<sub>1-10</sub> 直链/支链烷基、-C<sub>3-10</sub> 环烷基、-CH<sub>2</sub>CO(C<sub>0-10</sub> 烷基)、-CH<sub>2</sub>COO(C<sub>0-6</sub> 烷基)、-CH<sub>2</sub>COO(C<sub>3-6</sub> 环烷基)、-CH<sub>2</sub>COO(C<sub>3-6</sub> 杂环烷基)、-CH<sub>2</sub>CON(C<sub>0-10</sub> 烷基)(C<sub>0-10</sub> 烷基)、苄基、芳基, 上述基团上的 H 可被以下基团取代: -F、-Cl、-CN、-NO<sub>2</sub>、C<sub>1-10</sub> 直链/支链烷基、3-6 元杂环烷基、-OC<sub>1-5</sub> 烷基、-N(C<sub>1-3</sub> 烷基)(C<sub>1-3</sub> 烷基)、C<sub>2-8</sub> 烯基、

咪唑基、噁唑基、噻唑基、吡啶基、嘧啶基、苯基；或者  $R_g'$  选自  $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{---C---R}_{c1} \end{array}$ 、 $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{---S---R}_{c2} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$ 、 $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{---S---R}_{c3} \end{array}$ ， $R_{c1}$ 、 $R_{c2}$ 、 $R_{c3}$  独立的选自  $C_{1-10}$  直链/支链烷基、 $-\text{OC}_{0-5}$  烷基、 $-\text{O}(C_{3-6}$  环烷基)、 $-\text{O}(C_{3-6}$  杂环烷基)、 $C_{3-10}$  环烷基、3-6 元杂环烷基、 $-\text{N}(C_{0-10}$  烷基)( $C_{0-10}$  烷基)、烯基、炔基、芳基、杂芳基，上述基团上的 H 可被卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}_2\text{H}_5$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{N}(C_{1-3}$  烷基)( $C_{1-3}$  烷基)、 $-\text{C}_{3-10}$  环烷基、3-6 元杂环烷基、乙烯基取代，上述烷基部分可被  $-\text{CN}$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OC}_{0-10}$  烷基、 $C_{3-4}$  环烷基取代；

$R_i'$  选自卤素、氰基、苯基、5~6 元含 N、O 和/或 S 的杂芳基、3-6 元环烷基或 3-6 元杂环烷基；上述基团上的 H 可被以下基团取代：卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $C_{1-6}$  直链/支链烷基、 $-\text{OC}_{1-6}$  烷基。

18、根据权利要求 17 所述的化合物，及其药学上可接受的盐、立体异构体、前药、溶剂化物和氘代化合物，其特征在于，所述 Y 选自 N 或  $-\text{CF}$ ；P' 为 N 或 CH；

M 不存在，或与相邻碳成环，共同形成饱和/不饱和脂环、饱和/不饱和杂环、芳环或杂芳环；

当 M 不存在时， $R_x$  为  $-\text{H}$ 、卤素、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $C_{2-8}$  烯基、 $C_{2-8}$  炔基、 $C_{1-10}$  直链/支链烷基、 $-\text{N}(C_{0-10}$  烷基)( $C_{0-10}$  烷基)、 $-\text{OC}_{0-10}$  烷基、 $C_{3-10}$  环烷基、N 杂环烷基、O 杂环烷基、S 杂环烷基；当 M 与相邻碳成环时， $R_x$  不存在；

$n_1$  为 0、1 或 2；

上述饱和/不饱和脂环、饱和/不饱和杂环、芳环或杂芳环上的 H 可被以下基团取代：卤素、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $C_{2-8}$  烯基、 $C_{2-8}$  炔基、 $C_{1-10}$  直链/支链烷基、 $-\text{N}(C_{0-10}$  烷基)( $C_{0-10}$  烷基)、 $-\text{OC}_{0-10}$  烷基、 $C_{3-10}$  环烷基、N 杂环烷基、O 杂环烷基、S 杂环烷基、 $-\text{NHCO}(C_{0-10}$  烷基)；

$R_8'$  选自 H 或甲基；

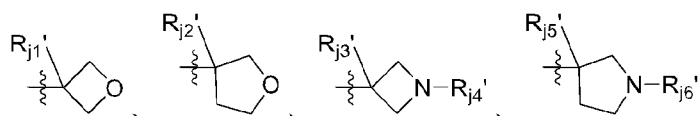
$R_{10}'$  选自  $-\text{H}$ 、 $C_{1-3}$  的直链/支链烷基，所述烷基上的 H 可被  $-\text{N}(C_{1-3}$  烷基)( $C_{1-3}$  烷基)、 $-\text{CO}(C_{1-3}$  烷基)、 $-\text{COO}(C_{1-3}$  烷基)、哌嗪基、N-甲基哌嗪基或 N-乙基哌嗪基取代；

$Q'$  选自  $=\text{O}$  或  $-\text{S}-\text{R}_{xx}$ ； $\text{R}_{xx}$  选自 H 或甲基；

$m_1$ 、 $m_2$ 、 $m_3$  独立的选自 0~4 的整数；

$R_5'$ 、 $R_5''$ 、 $R_5'''$  独立的选自  $-\text{H}$ 、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}_{1-6}$  烷基、 $-\text{CO}(C_{1-6}$  烷基)、 $-\text{COO}(C_{1-6}$  烷基)；

$R_f'$  选自  $-\text{H}$ 、 $C_{1-6}$  直链/支链烷基、 $-\text{N}(C_{0-6}$  烷基)( $C_{0-6}$  烷基)、 $\text{OR}_j'$ ， $R_j'$  选自  $C_{1-6}$  直链/支链烷基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、噻吩基、呋喃基、吡咯基、吡啶基或以下基团：



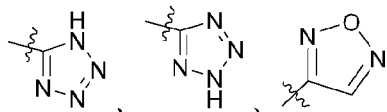
$R_{j1}'$ 、 $R_{j2}'$ 、 $R_{j3}'$ 、 $R_{j4}'$ 、 $R_{j5}'$ 、 $R_{j6}'$  独立的选自 H、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}_{1-6}$  直链/支链烷基、 $-\text{C}_{2-6}$  直链/支链烯基、 $-\text{OC}_{1-6}$  直链/支链烷基、 $C_{3-6}$  环烷基、3-6 元杂环烷基、 $-\text{CO}(C_{0-10}$  烷基)、 $-\text{OCO}(C_{0-10}$  烷基)、乙炔基；

其中，上述  $R_f'$  基团上的 H 可被以下基团取代：卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}_2\text{H}_5$ 、 $-\text{OC}_{1-5}$ 、 $C_{3-6}$  环烷基、3-6 元杂环烷基、 $-\text{CO}(C_{0-10}$  烷基)、 $-\text{OCO}(C_{0-10}$  烷基)、乙烯基、丙二烯基、乙炔基，进一步的，上述烷基部分可被  $-\text{CN}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OC}_{0-10}$  烷基、 $C_{3-4}$  环烷基取代；

$R_g'$  选自  $-\text{H}$ 、 $-\text{C}_{1-6}$  直链/支链烷基、 $-\text{C}_{3-6}$  环烷基、 $-\text{CH}_2\text{CO}(C_{1-6}$  烷基)、 $-\text{CH}_2\text{COO}(C_{0-6}$  烷基)、 $-\text{CH}_2\text{COO}(C_{3-6}$  环烷基)、 $-\text{CH}_2\text{COO}(C_{3-6}$  杂环烷基)、 $-\text{CH}_2\text{CON}(C_{0-6}$  烷基)( $C_{0-6}$  烷基)、苄基、芳基，上述基团上的 H 可被以下基团取代： $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $C_{1-10}$  直链/支链烷基、3-6 元杂环烷基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OC}_{1-5}$  烷基、 $-\text{N}(C_{1-3}$  烷基)( $C_{1-3}$  烷基)、 $C_{2-8}$  烯基、

咪唑基、噁唑基、噻唑基、吡啶基、嘧啶基、苯基；或者  $R_g'$  选自  $\text{---}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C---}R_{c1}$ 、 $\text{---}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{S---}R_{c2}$ 、 $\text{---}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{S---}R_{c3}$ ， $R_{c1}$ 、 $R_{c2}$ 、 $R_{c3}$  独立的选自  $C_{1-10}$  直链/支链烷基、 $-\text{OC}_{0-5}$  烷基、 $-\text{O}(C_{3-6}$  环烷基)、 $-\text{O}(C_{3-6}$  杂环烷基)、 $C_{3-10}$  环烷基、3-6 元杂环烷基、 $-\text{N}(C_{0-10}$  烷基)( $C_{0-10}$  烷基)、烯基、炔基、芳基、杂芳基，上述基团上的 H 可被卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}_2\text{H}_5$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{N}(C_{1-3}$  烷基)( $C_{1-3}$  烷基)、 $-\text{C}_{3-10}$  环烷基、3-6 元杂环烷基、乙烯基取代，上述烷基部分可被  $-\text{CN}$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OC}_{0-10}$  烷基、 $C_{3-4}$  环烷基取代；

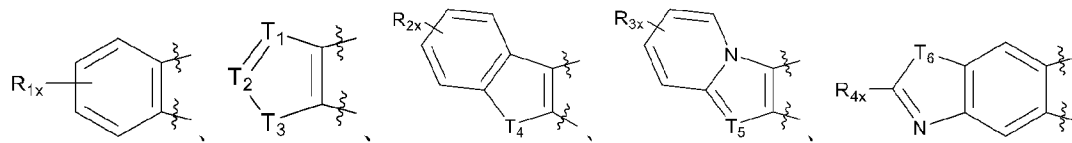
$R_i'$  选自卤素、氰基、苯基、吡咯基、噻吩基、呋喃基、咪唑基、噻唑基、三氮唑基、异恶唑基、恶唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、三嗪基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基或以下基团：



上述  $R_i'$  基团上的 H 可被以下基团取代：卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $C_{1-6}$  直链/支链烷基、 $-\text{OC}_{1-6}$  烷基；

~~~~~ 表示连接位置。

19、根据权利要求 10~18 任一项所述的化合物，及其药学上可接受的盐、立体异构体、前药、溶剂化物和氘代化合物，其特征在于，所述 M 与相邻碳共同形成以下任一结构：



$R_{1x}$ 、 $R_{2x}$ 、 $R_{3x}$ 、 $R_{4x}$  各自独立的选自：H、卤素、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $C_{2-8}$  烯基、 $C_{2-8}$  炔基、 $C_{1-10}$  直链/支链烷基、 $-\text{N}(C_{0-10}$  烷基)( $C_{0-10}$  烷基)、 $-\text{OC}_{0-10}$  烷基、 $C_{3-10}$  环烷基、N 杂环烷基、O 杂环烷基、S 杂环烷基、 $-\text{NHCO}(C_{0-10}$  烷基)；

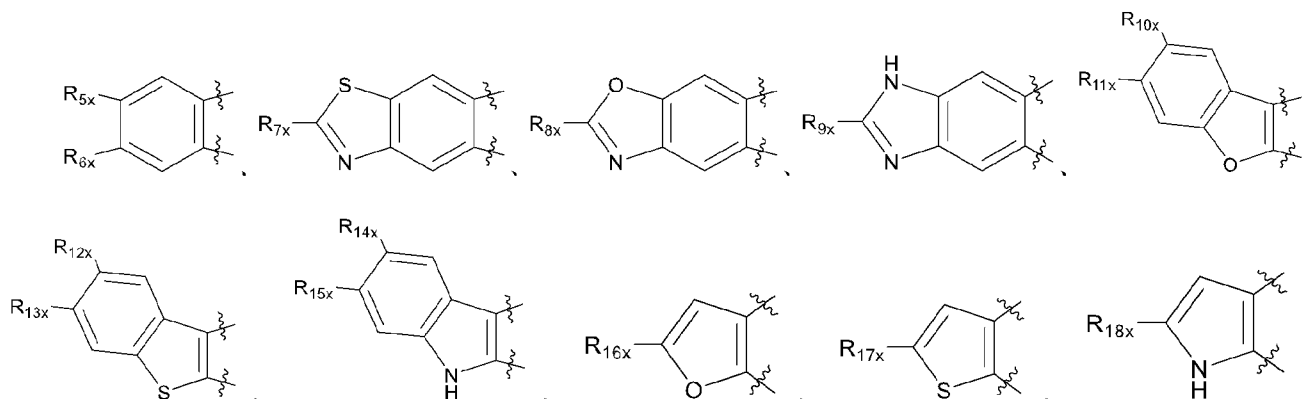
$T_1$ 、 $T_2$ 、 $T_3$ 、 $T_4$ 、 $T_5$  独立的选自 C- $R_{24}$ 、N、O 或 S；

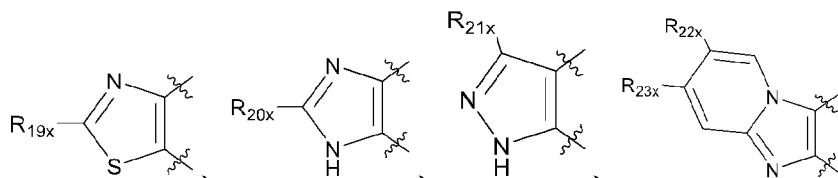
$T_6$  选自 C、N、O 或 S；

$R_{24}$  选自 H、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NHCO}(C_{0-10}$  烷基)、 $\text{CF}_3$ 、 $C_{1-3}$  直链烷基、 $-\text{OC}_{0-10}$  烷基；

~~~~~ 表示连接位置。

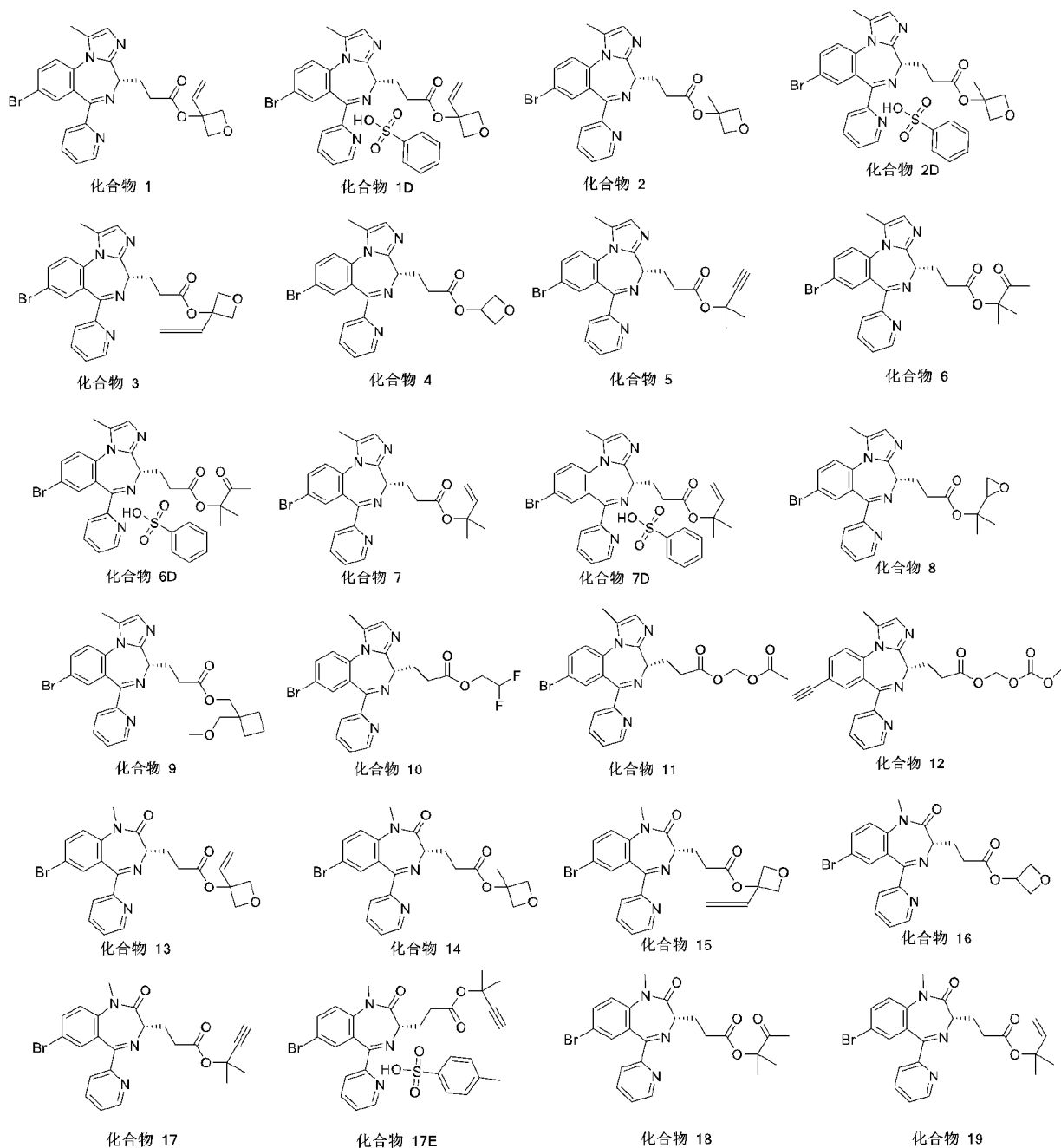
20、根据权利要求 19 所述的化合物，及其药学上可接受的盐、立体异构体、前药、溶剂化物和氘代化合物，其特征在于，所述 M 与相邻碳共同形成以下任一结构：

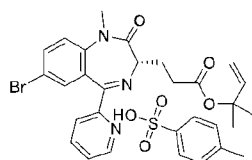




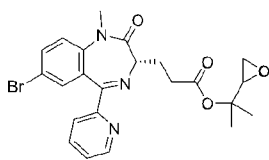
$R_{5x}$ - $R_{23x}$  各自独立的选自以下基团: H、卤素、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $\text{C}_{2-8}$  烯基、 $\text{C}_{2-8}$  炔基、 $\text{C}_{1-10}$  直链/支链烷基、 $-\text{N}(\text{C}_{0-10} \text{ 烷基})(\text{C}_{0-10} \text{ 烷基})$ 、 $-\text{OC}_{0-10} \text{ 烷基}$ 、 $\text{C}_{3-10}$  环烷基、N 杂环烷基、O 杂环烷基、S 杂环烷基、 $-\text{NHCO}(\text{C}_{0-10} \text{ 烷基})$ ;  
 ~~~~ 表示连接位置。

21. 根据权利要求 1 所述的化合物, 及其药学上可接受的盐、立体异构体、前药、溶剂化物和氘代化合物, 其具有如下结构式:

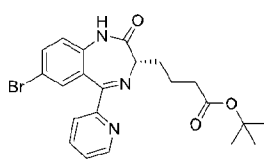




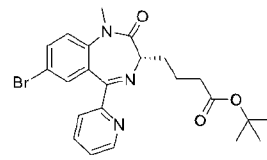
化合物 19E



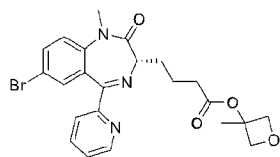
化合物 20



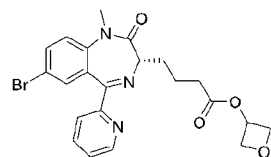
化合物 21



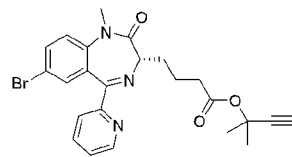
化合物 22



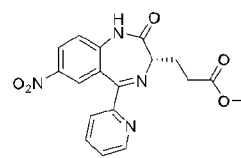
化合物 23



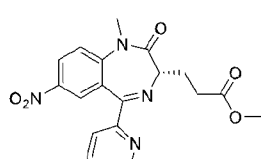
化合物 24



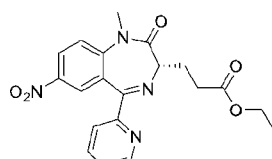
化合物 25



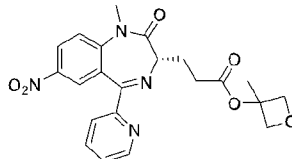
化合物 26



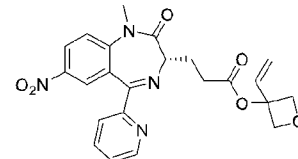
化合物 27



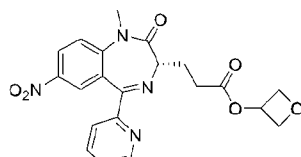
化合物 28



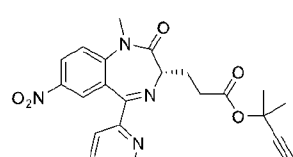
化合物 29



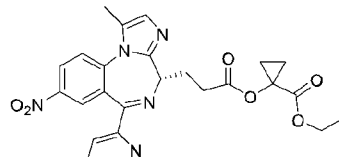
化合物 30



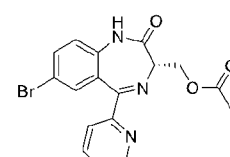
化合物 31



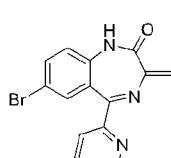
化合物 32



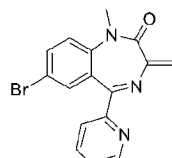
化合物 33



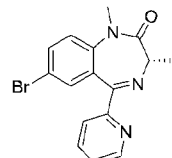
化合物 34



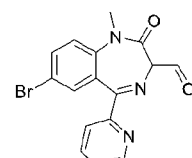
化合物 35



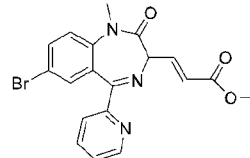
化合物 36



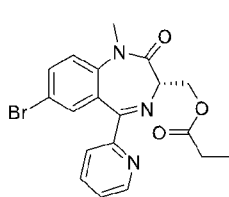
化合物 37



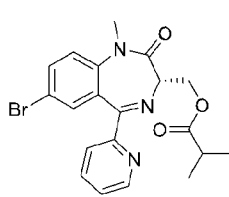
化合物 38



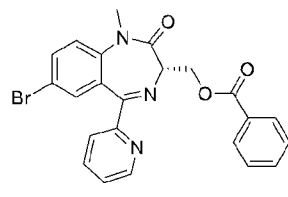
化合物 39



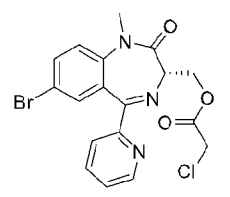
化合物 40



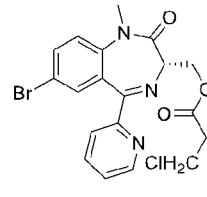
化合物 41



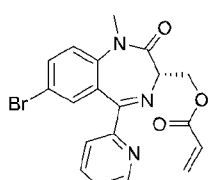
化合物 42



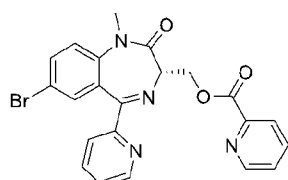
化合物 43



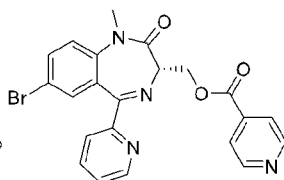
化合物 44



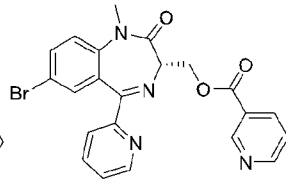
化合物 45



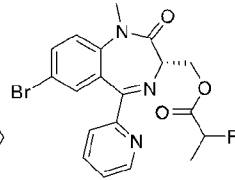
化合物 46



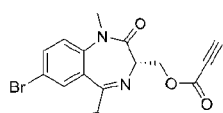
化合物 47



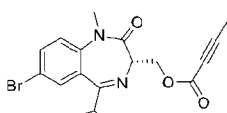
化合物 48



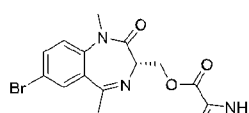
化合物 49



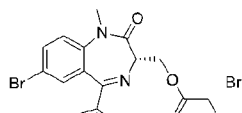
化合物 50



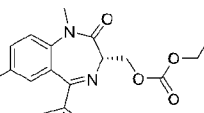
化合物 51



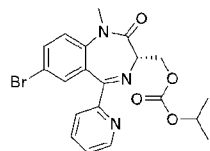
化合物 52



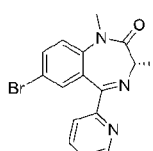
化合物 53



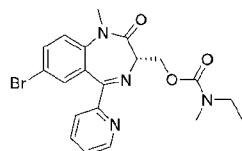
化合物 54



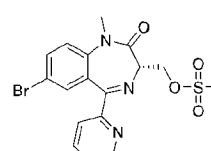
化合物 55



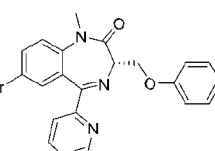
化合物 56



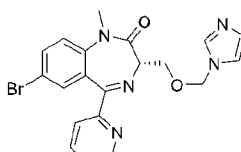
化合物 57



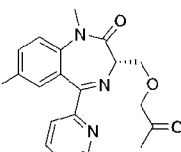
化合物 58



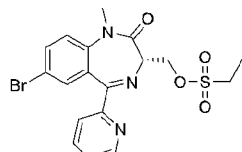
化合物 59



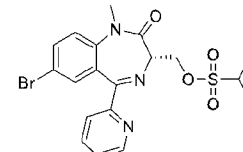
化合物 60



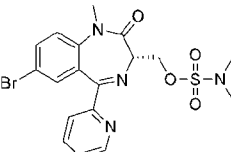
化合物 61



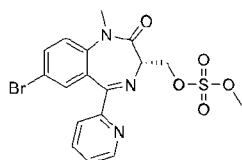
化合物 62



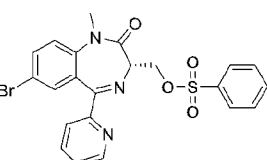
化合物 63



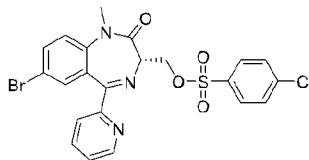
化合物 64



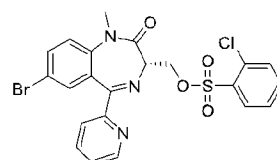
化合物 65



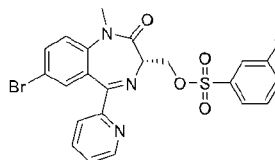
化合物 66



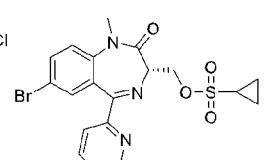
化合物 67



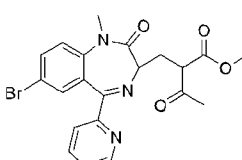
化合物 68



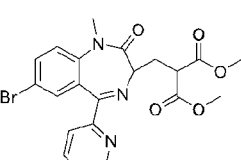
化合物 69



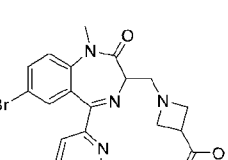
化合物 70



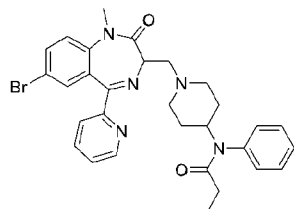
化合物 71



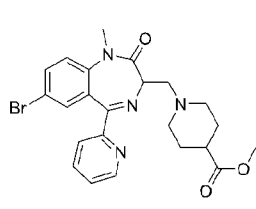
化合物 72



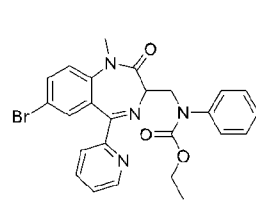
化合物 73



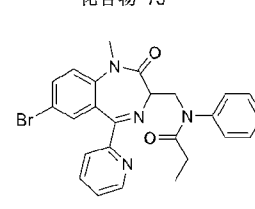
化合物 74



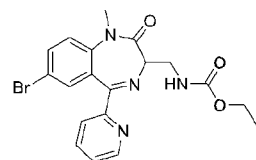
化合物 75



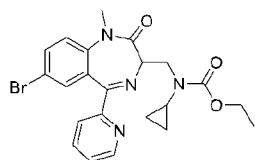
化合物 76



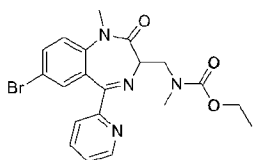
化合物 77



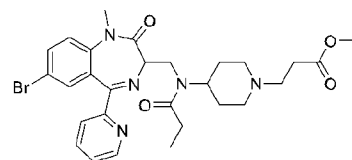
化合物 78



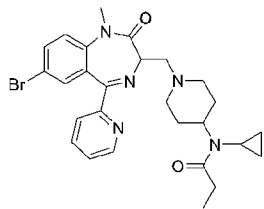
化合物 79



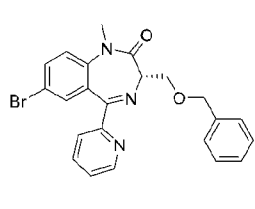
化合物 80



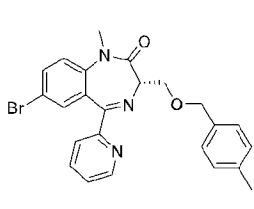
化合物 81



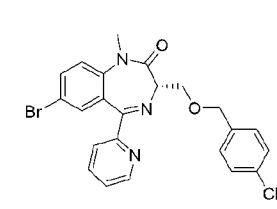
化合物 82



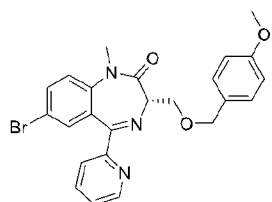
化合物 83



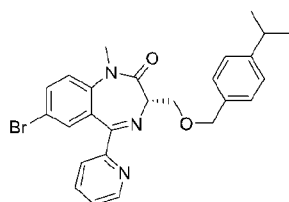
化合物 84



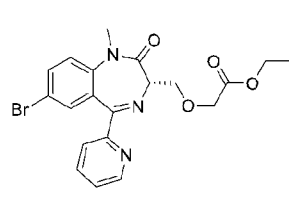
化合物 85



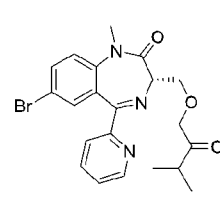
化合物 86



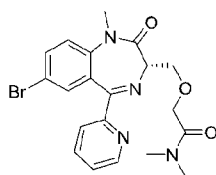
化合物 87



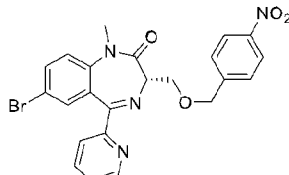
化合物 88



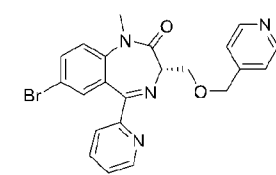
化合物 89



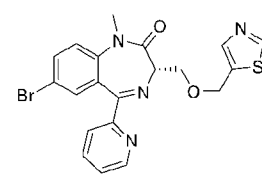
化合物 90



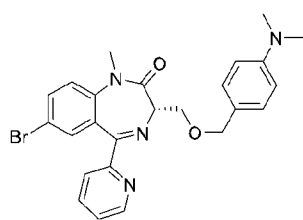
化合物 91



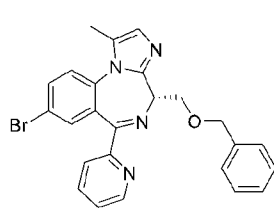
化合物 92



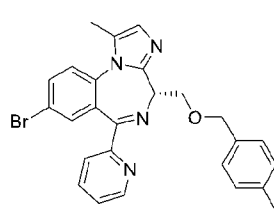
化合物 93



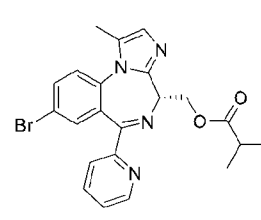
化合物 94



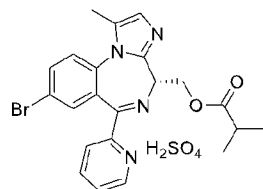
化合物 95



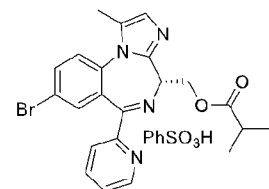
化合物 96



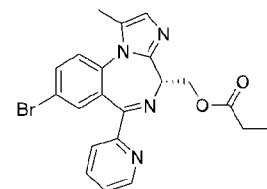
化合物 97



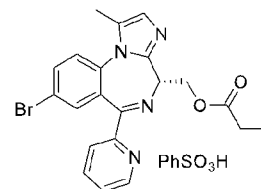
化合物 97B



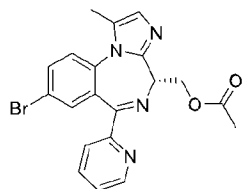
化合物 97D



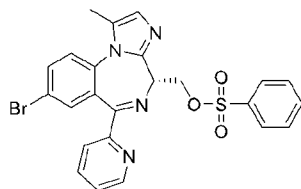
化合物 98



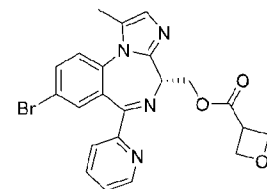
化合物 98D



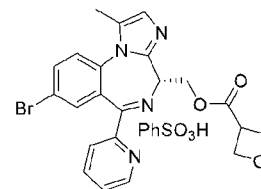
化合物 99



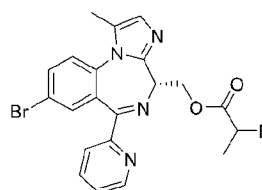
化合物 100



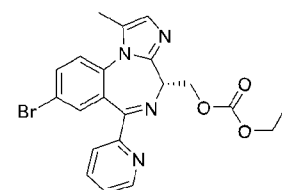
化合物 101



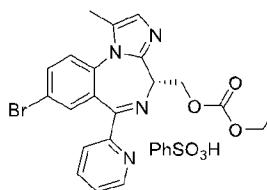
化合物 101D



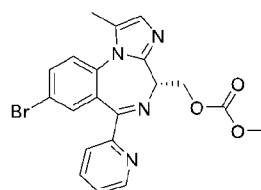
化合物 102



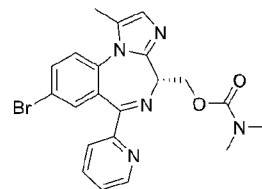
化合物 103



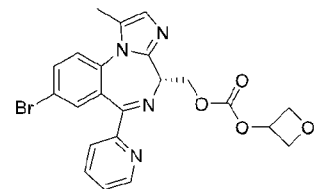
化合物 103D



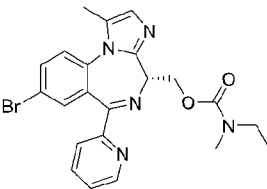
化合物 104



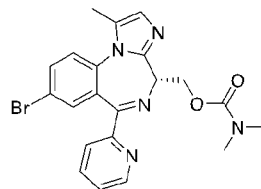
化合物 105



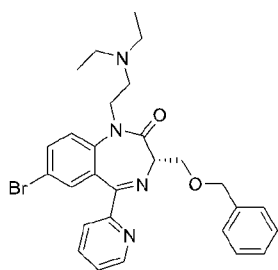
化合物 106



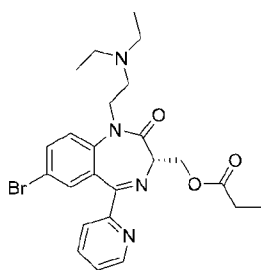
化合物 107



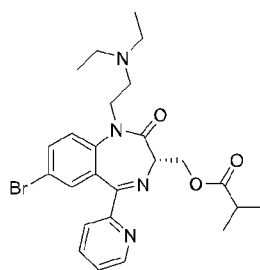
化合物 108



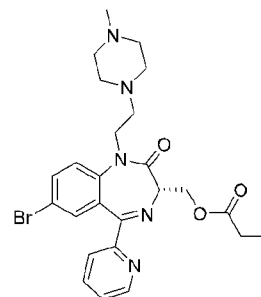
化合物 109



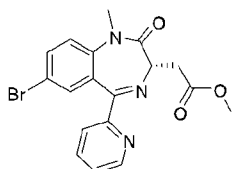
化合物 110



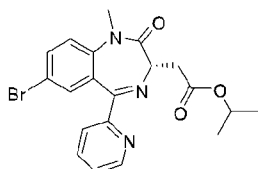
化合物 111



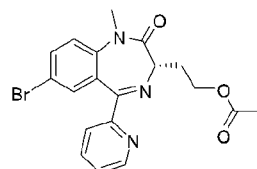
化合物 112



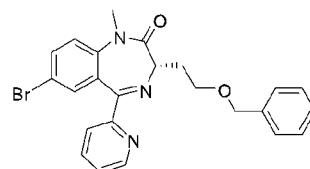
化合物 113



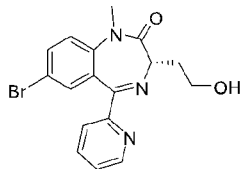
化合物 114



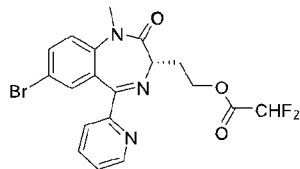
化合物 115



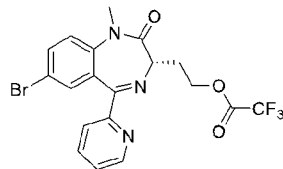
化合物 116



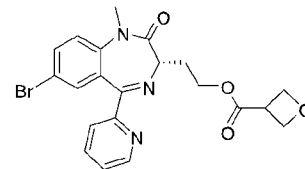
化合物 117



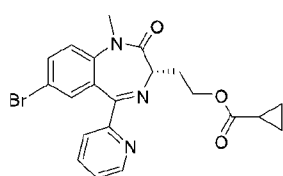
化合物 118



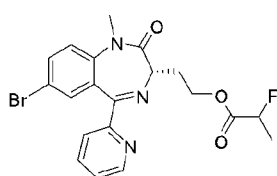
化合物 119



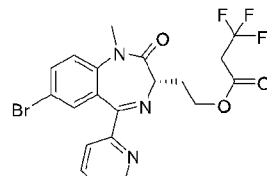
化合物 120



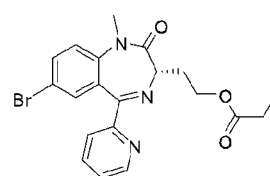
化合物 121



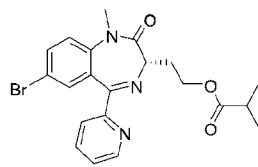
化合物 122



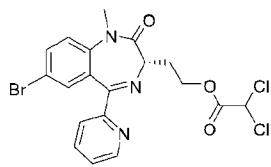
化合物 123



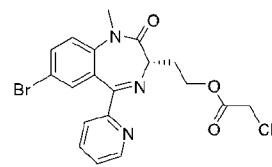
化合物 124



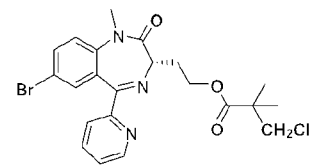
化合物 125



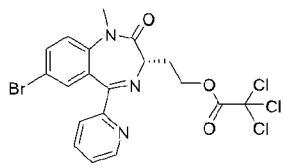
化合物 126



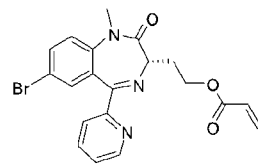
化合物 127



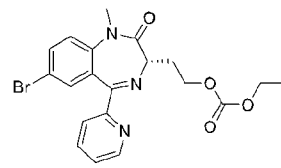
化合物 128



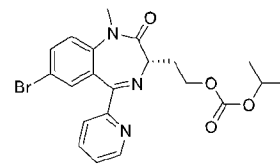
化合物 129



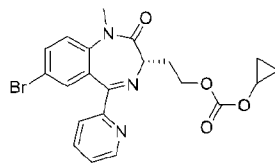
化合物 130



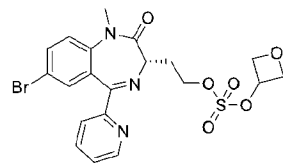
化合物 131



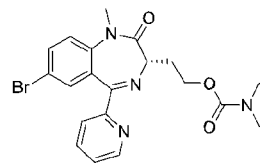
化合物 132



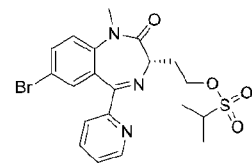
化合物 133



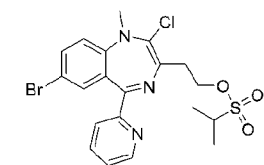
化合物 134



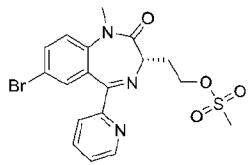
化合物 135



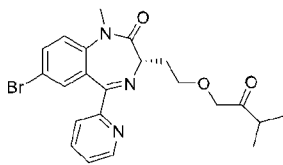
化合物 136



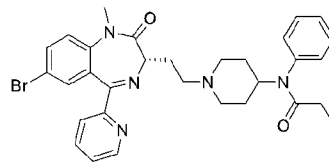
化合物 137



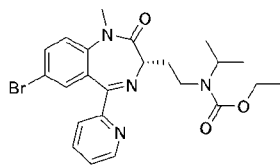
化合物 138



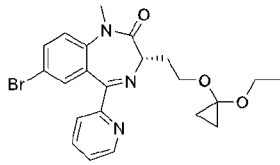
化合物 139



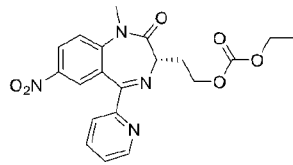
化合物 140



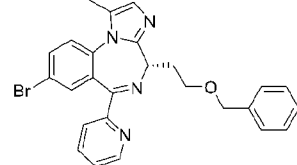
化合物 141



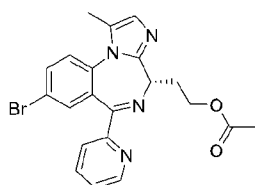
化合物 142



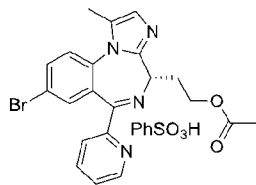
化合物 143



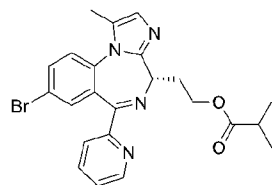
化合物 144



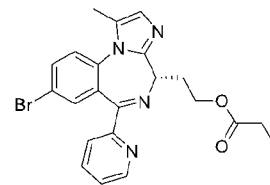
化合物 145



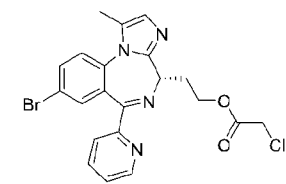
化合物 145D



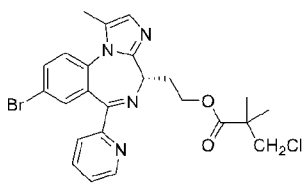
化合物 146



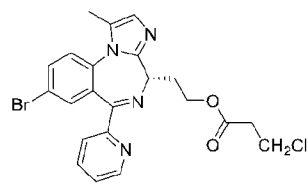
化合物 147



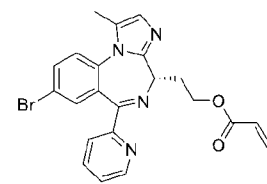
化合物 148



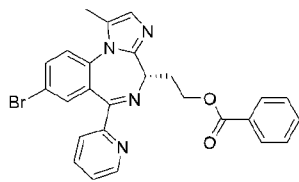
化合物 149



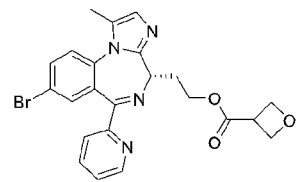
化合物 150



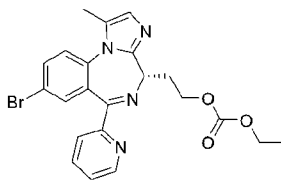
化合物 151



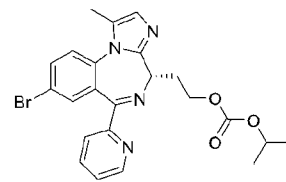
化合物 152



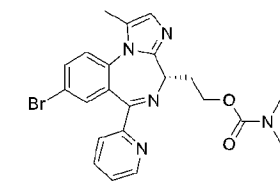
化合物 153



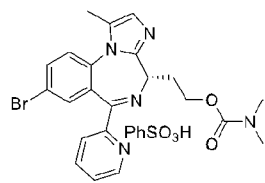
化合物 154



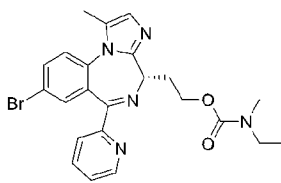
化合物 155



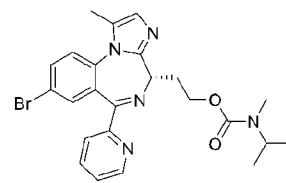
化合物 156



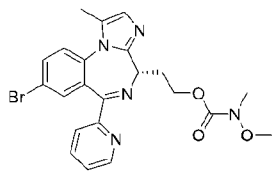
化合物 156D



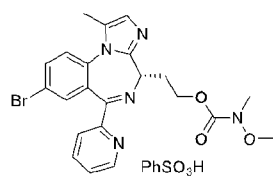
化合物 157



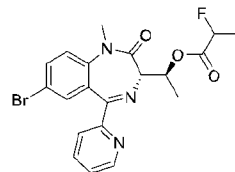
化合物 158



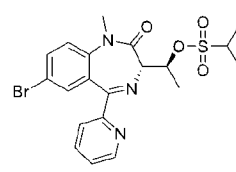
化合物 159



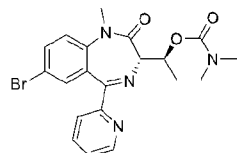
化合物 159D



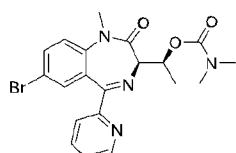
化合物 160



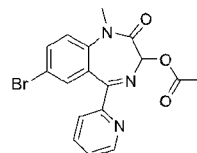
化合物 161



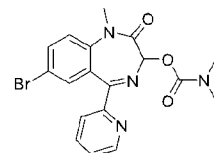
化合物 162



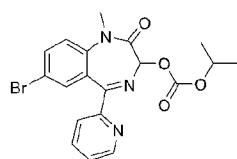
化合物 163



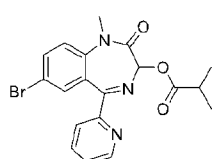
化合物 164



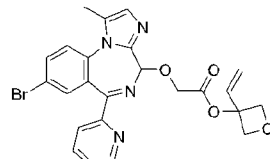
化合物 165



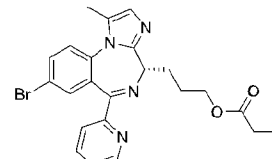
化合物 166



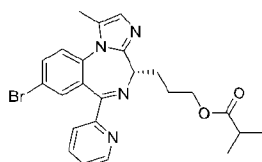
化合物 167



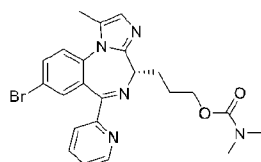
化合物 168



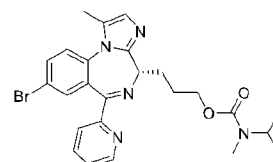
化合物 169



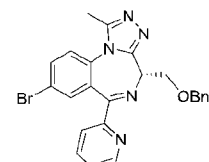
化合物 170



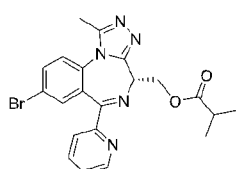
化合物 171



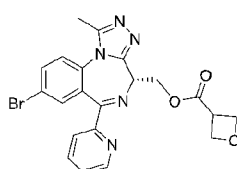
化合物 172



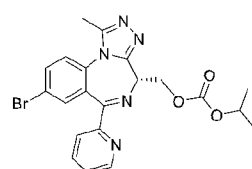
化合物 173



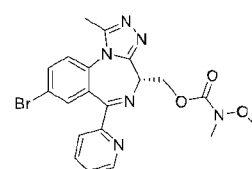
化合物 174



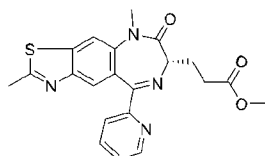
化合物 175



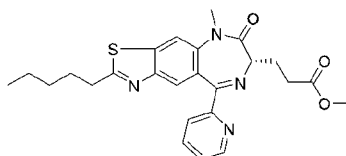
化合物 176



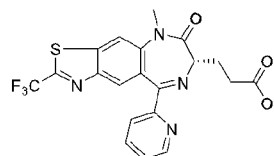
化合物 177



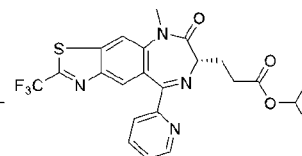
化合物 178



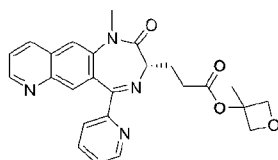
化合物 179



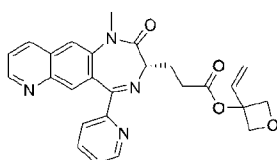
化合物 180



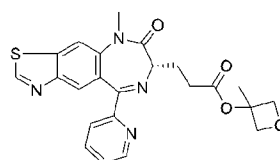
化合物 181



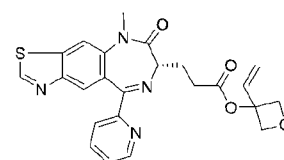
化合物 182



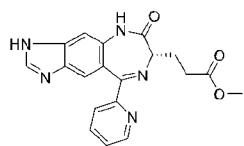
化合物 183



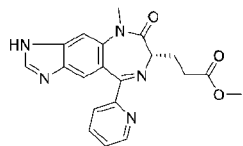
化合物 184



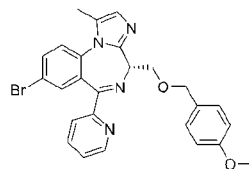
化合物 185



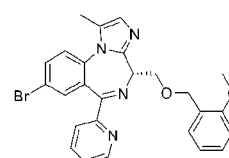
化合物 186



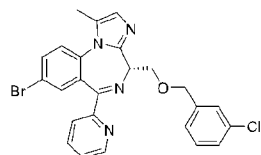
化合物 187



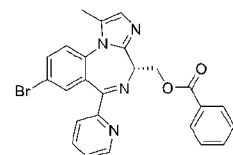
化合物 188



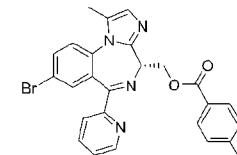
化合物 189



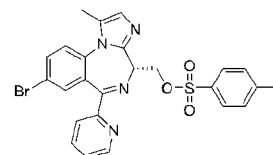
化合物 190



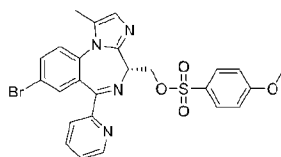
化合物 191



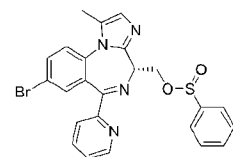
化合物 192



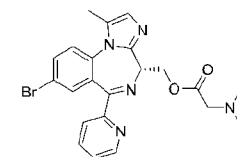
化合物 193



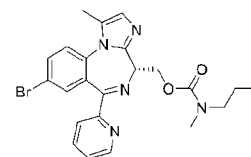
化合物 194



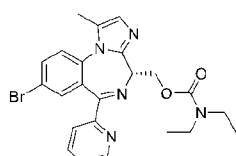
化合物 195



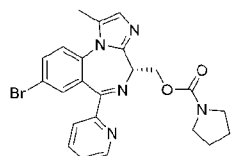
化合物 196



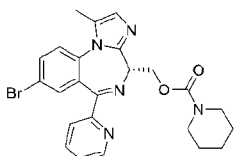
化合物 197



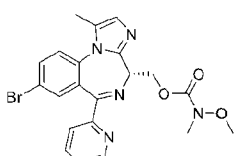
化合物 198



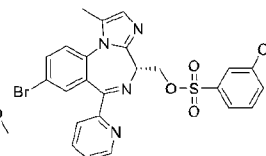
化合物 199



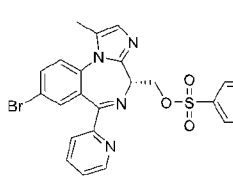
化合物 200



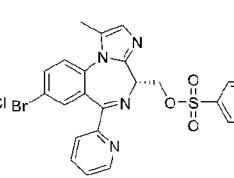
化合物 201



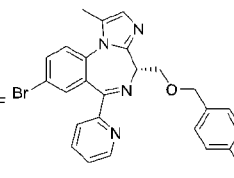
化合物 202



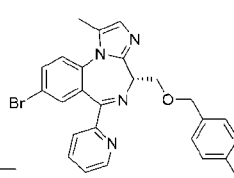
化合物 203



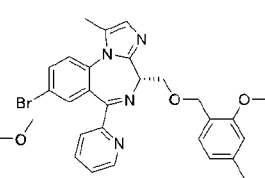
化合物 204



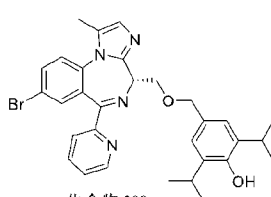
化合物 205



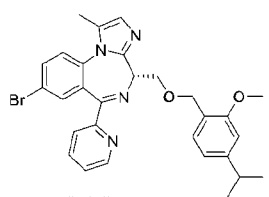
化合物 206



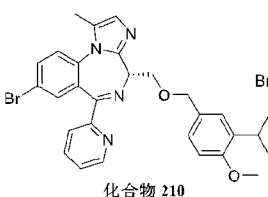
化合物 207



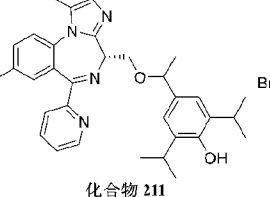
化合物 208



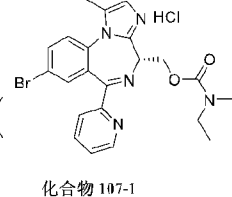
化合物 209



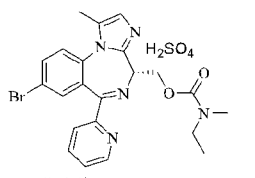
化合物 210



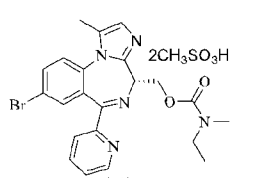
化合物 211



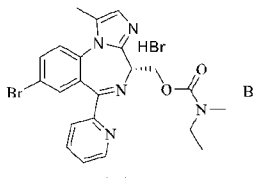
化合物 107-1



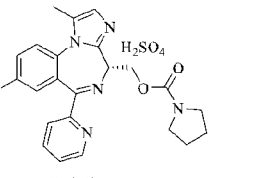
化合物 107-2



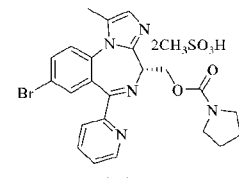
化合物 107-3



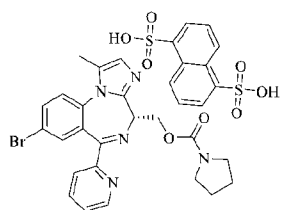
化合物 107-5



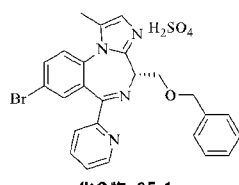
化合物 199-1



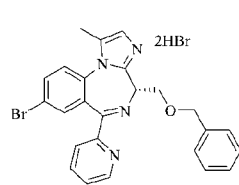
化合物 199-2



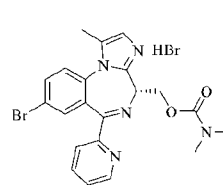
化合物 199-4



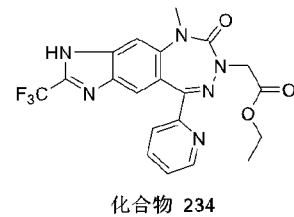
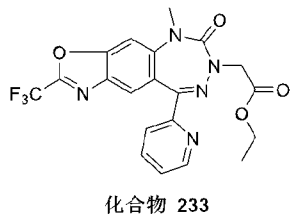
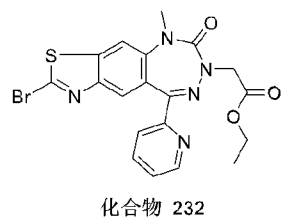
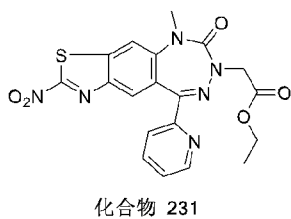
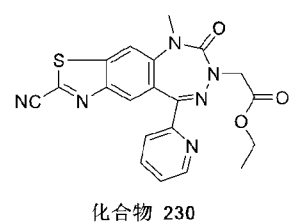
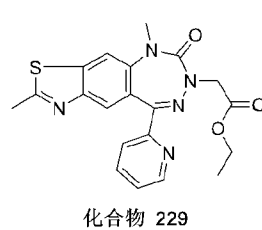
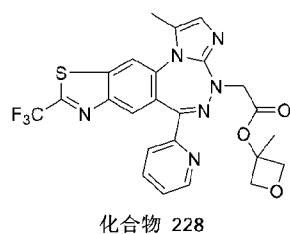
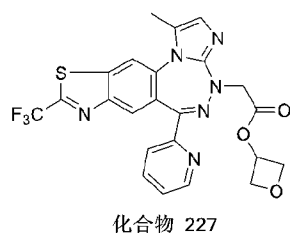
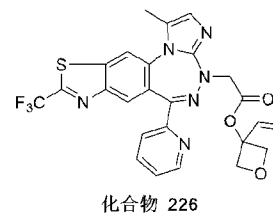
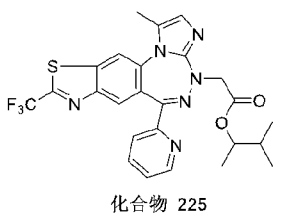
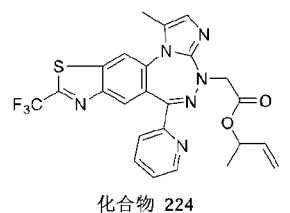
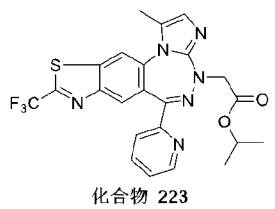
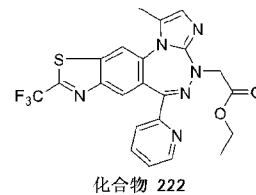
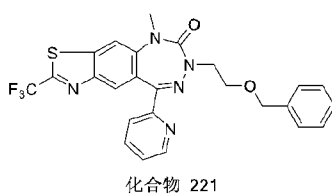
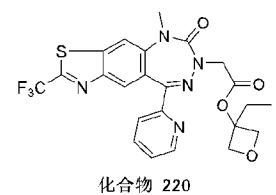
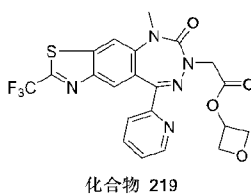
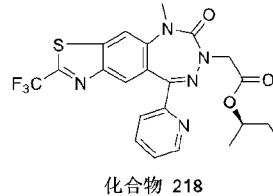
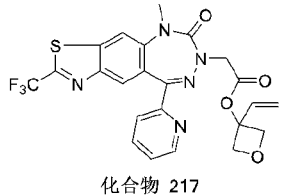
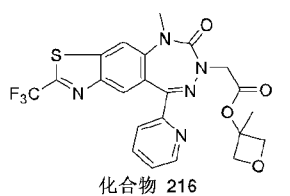
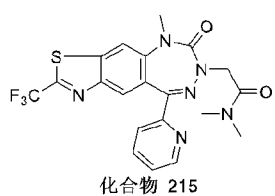
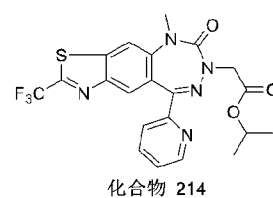
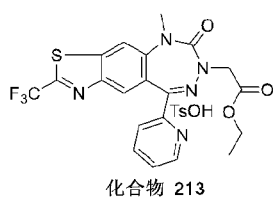
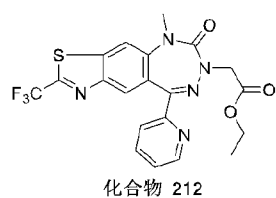
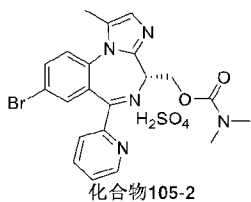
化合物 95-1

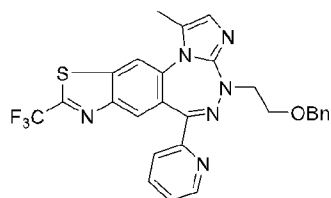


化合物 95-2

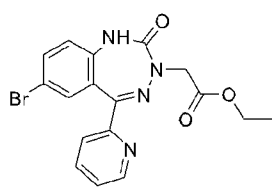


化合物 105-1

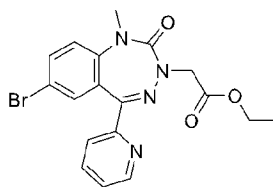




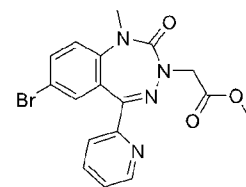
化合物 235



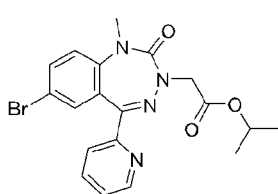
化合物 236



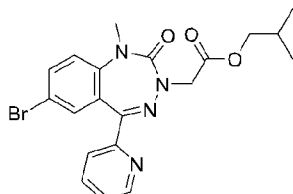
化合物 237



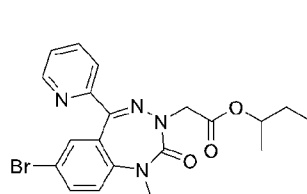
化合物 238



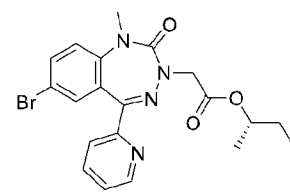
化合物 239



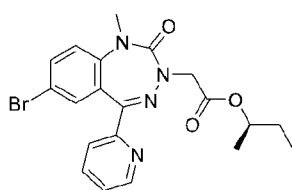
化合物 240



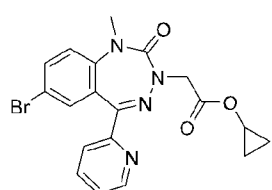
化合物 241



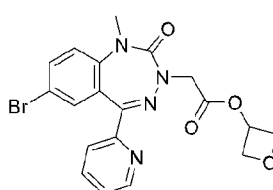
化合物 242



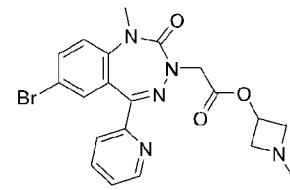
化合物 243



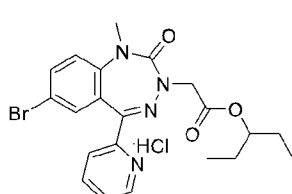
化合物 244



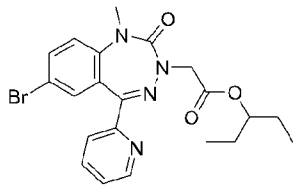
化合物 245



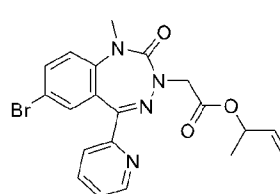
化合物 246



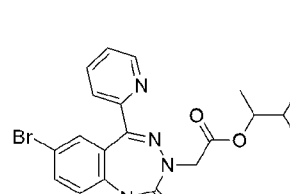
化合物 247



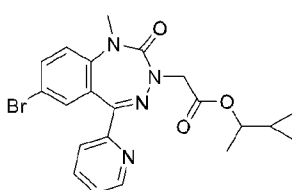
化合物 247-1



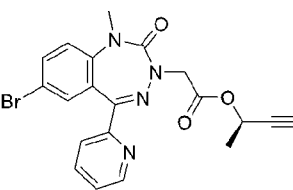
化合物 248



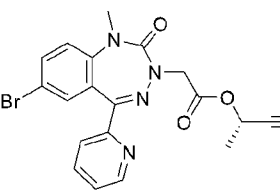
化合物 249



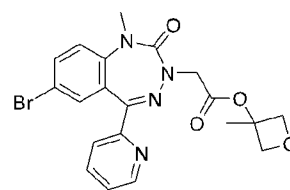
化合物 250



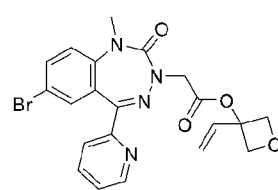
化合物 251



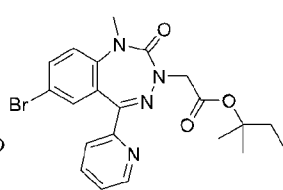
化合物 252



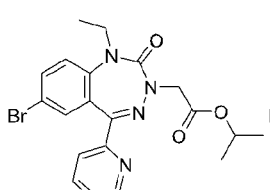
化合物 253



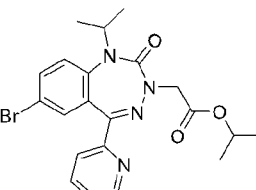
化合物 254



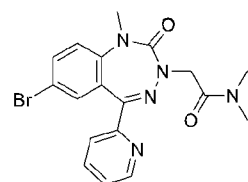
化合物 255



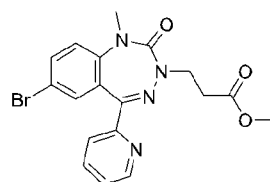
化合物 256



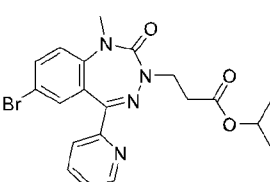
化合物 257



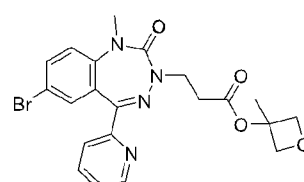
化合物 258



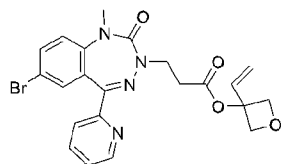
化合物 259



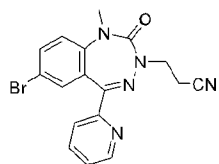
化合物 260



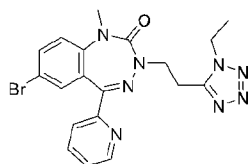
化合物 261



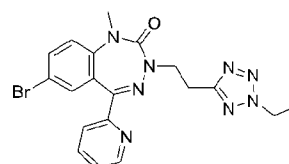
化合物 262



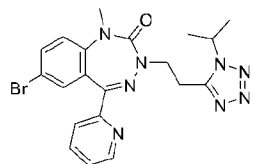
化合物 263



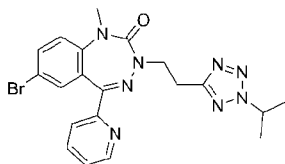
化合物 264



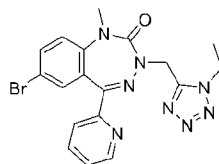
化合物 265



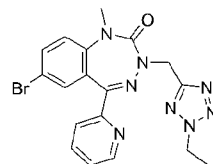
化合物 266



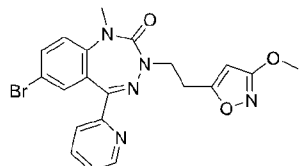
化合物 267



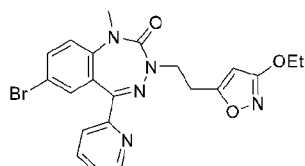
化合物 268



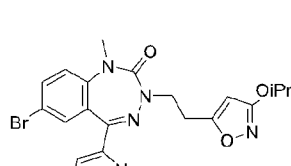
化合物 269



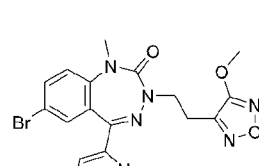
化合物 270



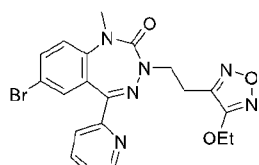
化合物 271



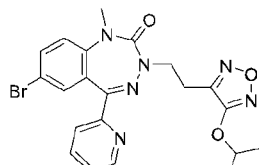
化合物 272



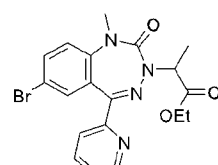
化合物 273



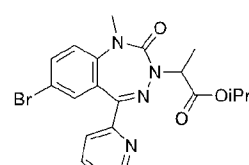
化合物 274



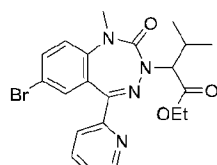
化合物 275



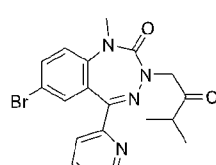
化合物 276



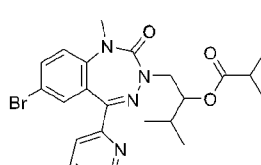
化合物 277



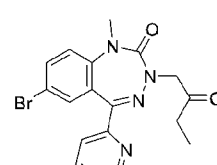
化合物 278



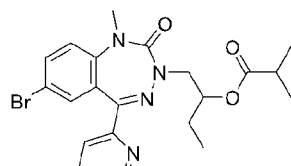
化合物 279



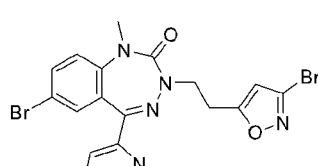
化合物 280



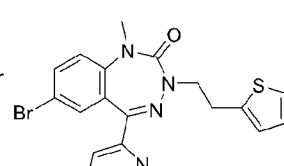
化合物 281



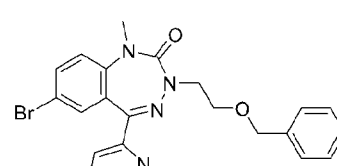
化合物 282



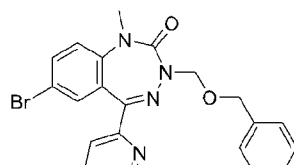
化合物 283



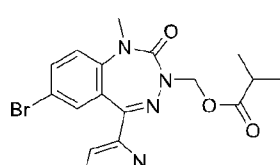
化合物 284



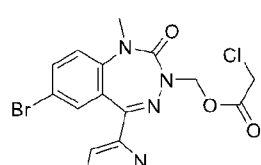
化合物 285



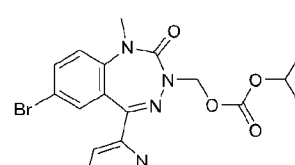
化合物 286



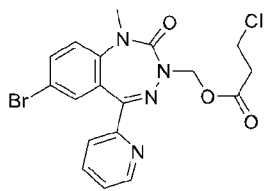
化合物 287



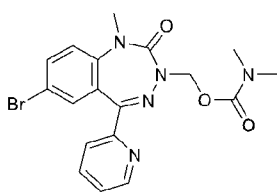
化合物 288



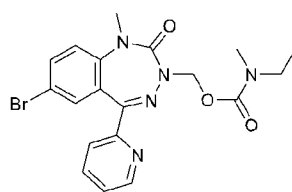
化合物 289



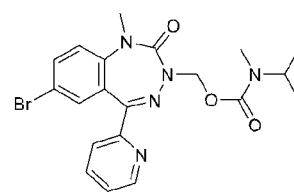
化合物 290



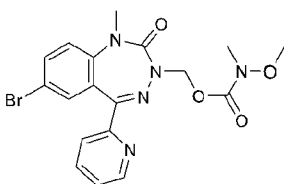
化合物 291



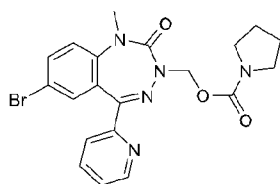
化合物 292



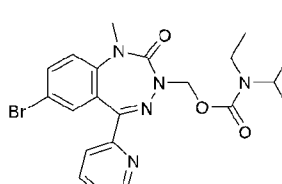
化合物 293



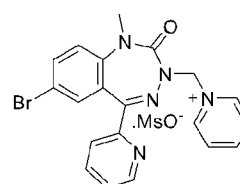
化合物 294



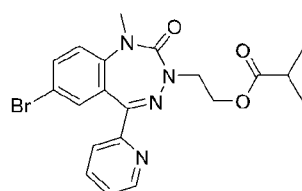
化合物 295



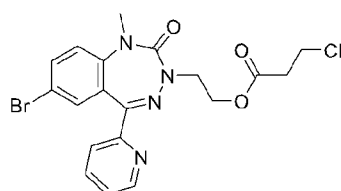
化合物 296



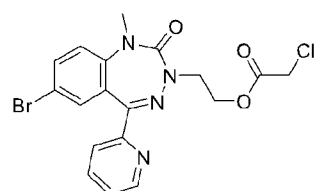
化合物 297



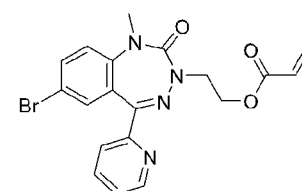
化合物 298



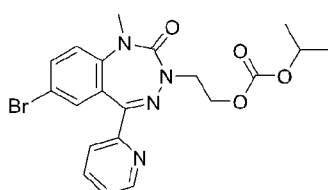
化合物 299



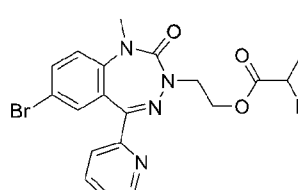
化合物 300



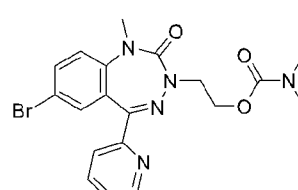
化合物 301



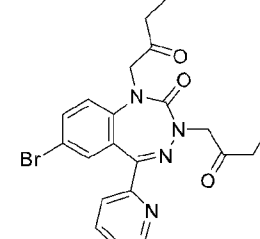
化合物 302



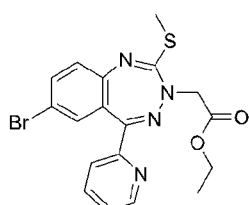
化合物 303



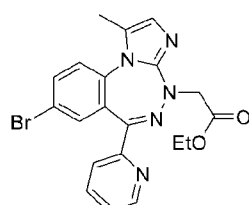
化合物 304



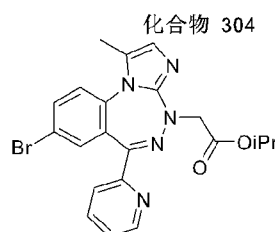
化合物 305



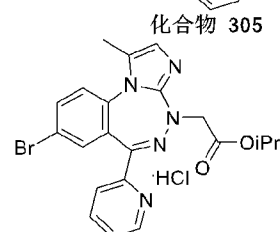
化合物 306



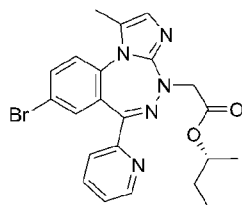
化合物 307



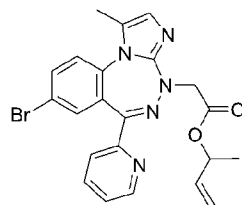
化合物 308



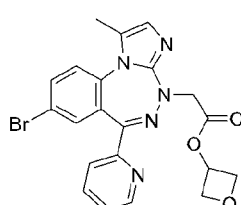
化合物 308-1



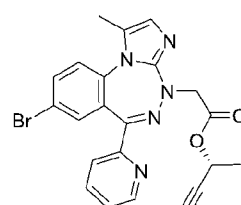
化合物 309



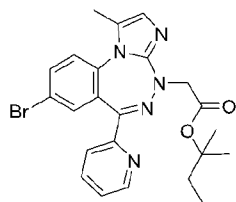
化合物 310



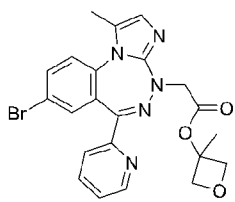
化合物 311



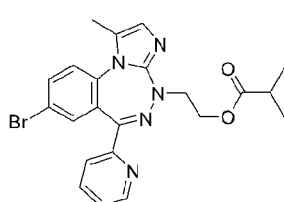
化合物 312



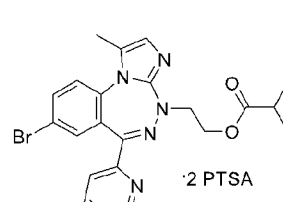
化合物 313



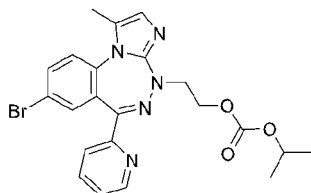
化合物 314



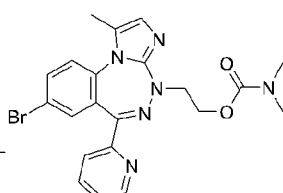
化合物 315



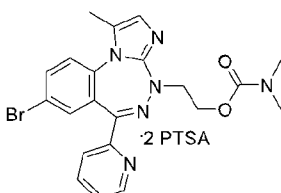
化合物 315-1



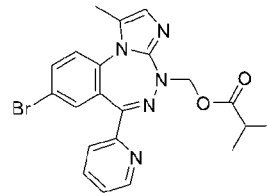
化合物 316



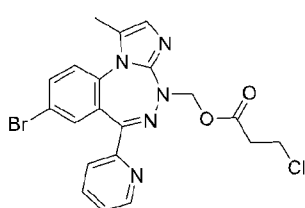
化合物 317



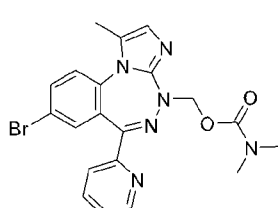
化合物 317-1



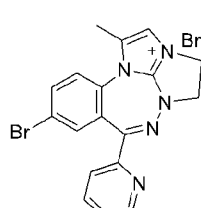
化合物 318



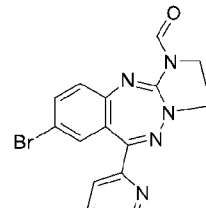
化合物 319



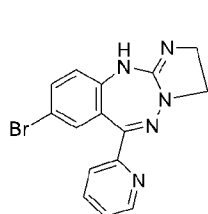
化合物 320



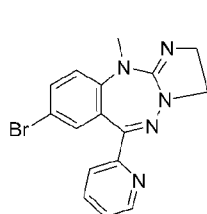
化合物 321



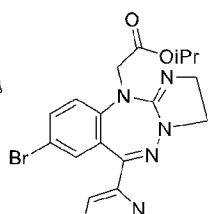
化合物 322



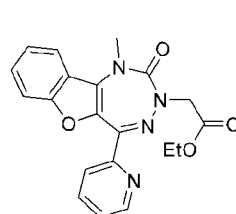
化合物 323



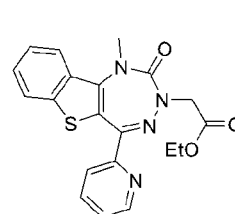
化合物 324



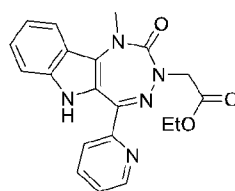
化合物 325



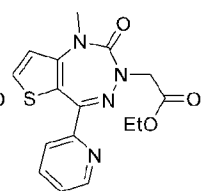
化合物 326



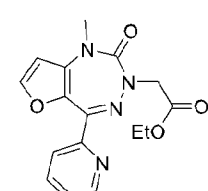
化合物 327



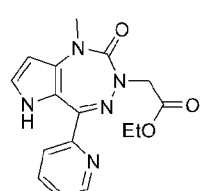
化合物 328



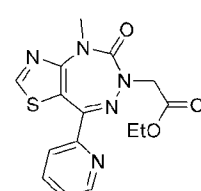
化合物 329



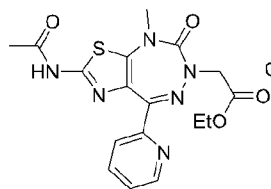
化合物 330



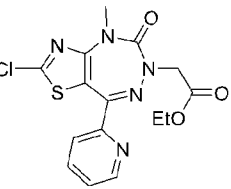
化合物 331



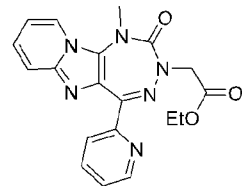
化合物 332



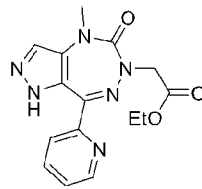
化合物 333



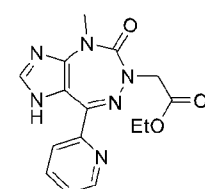
化合物 334



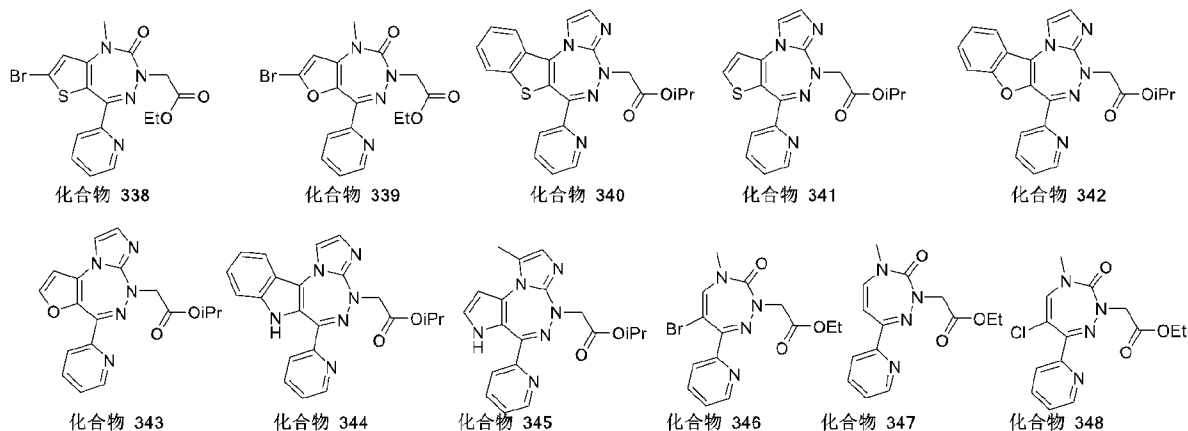
化合物 335



化合物 336



化合物 337



22. 一种药物组合物，所述药物组合物包含权利要求 1-21 任一所述的化合物及其药学上可接受的盐、立体异构体、前药、溶剂化物和氘代化合物。

23. 一种权利要求 1-21 任一所述的化合物及其药学上可接受的盐、立体异构体、前药、溶剂化物和氘代化合物或权利要求 22 所述的药物组合物在制备具有镇痛作用，和/或具有麻醉、镇静、催眠作用，和/或能够控制癫痫持续状态的药物中的用途。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2024/098223

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**

C07D487/04(2006.01)i; C07D401/04(2006.01)i; C07D401/12(2006.01)i; C07D403/12(2006.01)i; C07D243/10(2006.01)i; A61K31/5517(2006.01)i; A61P23/00(2006.01)i; A61P25/20(2006.01)i; A61P25/08(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)

IPC: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)

CNTXT, ENTXT, ENTXTC, DWPI, REGISTRY(STN), CAPLUS(STN), MARPAT(STN), Web of Science, 成都麻沸散医药科技有限公司, 结构式检索, structural formula search, 镇痛, 镇静, 麻醉, 催眠, 癫痫, anesthe+, sedative, analge+, hypno+, epilepsy

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                               | Relevant to claim No.    |
|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|
| X         | CN 116102557 A (WEST CHINA HOSPITAL, SICHUAN UNIVERSITY) 12 May 2023 (2023-05-12)<br>abstract, claims 1 and 29-31, and description, paragraphs 390 and 396                                       | 1-7, 10-12, 15-23        |
| X         | CN 111346098 A (YICHANG HUMANWELL PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 30 June 2020 (2020-06-30)<br>claims 1 and 14, and description, paragraphs 75, 86, 97, 108, 119, 130, 141, 152, 163, 174, 185 and 196 | 1-6, 10-12, 15-20, 22-23 |
| X         | WO 0069836 A1 (GLAXO GROUP LIMITED) 23 November 2000 (2000-11-23)<br>claims 1, 6-8 and 21-26                                                                                                     | 1-6, 10-12, 15-23        |
| X         | CN 104968348 A (PAION UK LIMITED) 07 October 2015 (2015-10-07)<br>description, paragraphs 11-22, 25-41 and 150-152                                                                               | 1-6, 10-12, 15-20, 22-23 |
| X         | CN 106892924 A (SICHUAN KELUN-BIOTECH BIOPHARMACEUTICAL CO., LTD.) 27 June 2017 (2017-06-27)<br>abstract, and claims 1 and 6                                                                     | 1-6, 10-12, 15-20, 22-23 |



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

“D” document cited by the applicant in the international application

“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

03 September 2024

Date of mailing of the international search report

09 September 2024

Name and mailing address of the ISA/CN

China National Intellectual Property Administration (ISA/  
CN)  
China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District,  
Beijing 100088

Authorized officer

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2024/098223

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                                                                                                     | Relevant to claim No.       |
|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| X         | WO 2018196662 A1 (SICHUAN KELUN-BIOTECH BIOPHARMACEUTICAL CO., LTD.) 01 November 2018 (2018-11-01)<br>description, pp. 4-10                                                                                                                                                                            | 1-6, 10-12,<br>15-20, 22-23 |
| X         | WO 2019129216 A1 (HANGZHOU ADAMERCK PHARMLABS INC.) 04 July 2019 (2019-07-04)<br>abstract, and description, pages 1-4                                                                                                                                                                                  | 1-6, 10-12,<br>15-20, 22-23 |
| X         | CN 112142746 A (WEST CHINA HOSPITAL, SICHUAN UNIVERSITY) 29 December 2020 (2020-12-29)<br>abstract, and claims 1, 10 and 12-13                                                                                                                                                                         | 1-7, 10-12, 15-23           |
| X         | ELENKOV, Maja Majeric et al. "Kinetic Resolution of Diastereomeric Racemates of 7-bromo-3-(1'-hydroxyethyl)-1-methyl-5-(2'-pyridyl)-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepin-2-one by Immobilized CAL-B"<br><i>Tetrahedron: Asymmetry</i> , Vol. vol. 14, 15 August 2003 (2003-08-15), 2725-2730<br>Scheme 1-2 | 1-5, 8, 10-12, 15-20        |
| X         | RN 668490-76-4 etc. "Registry"<br><i>STN</i> , 24 January 2021 (2021-01-24),<br>pp. 2-15                                                                                                                                                                                                               | 1-12, 15-21                 |
| X         | EP 0434364 A2 (MERCK & CO. INC.) 26 June 1991 (1991-06-26)<br>description, page 3, lines 43-49, and pages 4-9                                                                                                                                                                                          | 1-12, 15-23                 |
| X         | WO 2019089940 A1 (PAIRNOMIX, LLC) 09 May 2019 (2019-05-09)<br>description, page 3, lines 43-49, and pages 4-9                                                                                                                                                                                          | 1-12, 15-23                 |
| A         | CN 109906220 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG) 18 June 2019 (2019-06-18)<br>abstract, and claim 1                                                                                                                                                                                                            | 1-23                        |
| A         | CN 114456171 A (CHINA PHARMACEUTICAL UNIVERSITY) 10 May 2022 (2022-05-10)<br>abstract, and claim 1                                                                                                                                                                                                     | 1-23                        |

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2024/098223

**Box No. II      Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
  
2. ☒ Claims Nos.: **1-4, 10-12, 15-16**  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:  
  
The compounds of the general formulae in claims 1-4, 10-12 and 15-16 cover a large number of compounds of different structures, such that an effective search cannot be carried out. The present search report is provided on the basis of the compounds of the general formulae in claims 5, 8-9 and 13-14.
  
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
**Information on patent family members**

International application No.

**PCT/CN2024/098223**

| Patent document cited in search report |           |    | Publication date (day/month/year) | Patent family member(s) |             |    | Publication date (day/month/year) |
|----------------------------------------|-----------|----|-----------------------------------|-------------------------|-------------|----|-----------------------------------|
| CN                                     | 116102557 | A  | 12 May 2023                       | WO                      | 2023083191  | A1 | 19 May 2023                       |
| CN                                     | 111346098 | A  | 30 June 2020                      | None                    |             |    |                                   |
| WO                                     | 0069836   | A1 | 23 November 2000                  | DE                      | 60025921    | D1 | 20 April 2006                     |
|                                        |           |    |                                   | DE                      | 60025921    | T2 | 26 October 2006                   |
|                                        |           |    |                                   | ES                      | 2258008     | T3 | 16 August 2006                    |
|                                        |           |    |                                   | ATE                     | 317390      | T1 | 15 February 2006                  |
|                                        |           |    |                                   | EP                      | 1183243     | A1 | 06 March 2002                     |
|                                        |           |    |                                   | EP                      | 1183243     | B1 | 08 February 2006                  |
|                                        |           |    |                                   | GB                      | 9911152     | D0 | 14 July 1999                      |
|                                        |           |    |                                   | PT                      | 1183243     | E  | 30 June 2006                      |
|                                        |           |    |                                   | DK                      | 1183243     | T3 | 12 June 2006                      |
|                                        |           |    |                                   | JP                      | 2007197469  | A  | 09 August 2007                    |
|                                        |           |    |                                   | JP                      | 4769760     | B2 | 07 September 2011                 |
|                                        |           |    |                                   | JP                      | 2007197468  | A  | 09 August 2007                    |
|                                        |           |    |                                   | JP                      | 4769759     | B2 | 07 September 2011                 |
|                                        |           |    |                                   | HK                      | 1042296     | A1 | 09 August 2002                    |
|                                        |           |    |                                   | HK                      | 1042296     | B  | 25 August 2006                    |
|                                        |           |    |                                   | AU                      | 4846300     | A  | 05 December 2000                  |
|                                        |           |    |                                   | JP                      | 2006151984  | A  | 15 June 2006                      |
|                                        |           |    |                                   | JP                      | 4769562     | B2 | 07 September 2011                 |
|                                        |           |    |                                   | JP                      | 2002544266  | A  | 24 December 2002                  |
|                                        |           |    |                                   | JP                      | 3773792     | B2 | 10 May 2006                       |
| CN                                     | 104968348 | A  | 07 October 2015                   | TW                      | 201400119   | A  | 01 January 2014                   |
|                                        |           |    |                                   | TWI                     | 590826      | B  | 11 July 2017                      |
|                                        |           |    |                                   | AU                      | 2013265295  | A1 | 22 January 2015                   |
|                                        |           |    |                                   | AU                      | 2013265295  | B2 | 31 August 2017                    |
|                                        |           |    |                                   | NO                      | 2021041     | I1 | 20 September 2021                 |
|                                        |           |    |                                   | IL                      | 235789      | A0 | 29 January 2015                   |
|                                        |           |    |                                   | IL                      | 235789      | B  | 31 July 2019                      |
|                                        |           |    |                                   | SI                      | 2852389     | T1 | 28 February 2018                  |
|                                        |           |    |                                   | NL                      | 301130      | I1 | 22 September 2021                 |
|                                        |           |    |                                   | NL                      | 301130      | I2 | 25 October 2021                   |
|                                        |           |    |                                   | HUE                     | 037734      | T2 | 28 September 2018                 |
|                                        |           |    |                                   | PH                      | 12014502608 | A1 | 21 January 2015                   |
|                                        |           |    |                                   | LUC                     | 00230       | I2 | 07 October 2022                   |
|                                        |           |    |                                   | WO                      | 2013174883  | A1 | 28 November 2013                  |
|                                        |           |    |                                   | MY                      | 185117      | A  | 30 April 2021                     |
|                                        |           |    |                                   | LT                      | 2852389     | T  | 27 December 2017                  |
|                                        |           |    |                                   | ECSP                    | 14032553    | A  | 30 November 2018                  |
|                                        |           |    |                                   | PT                      | 2852389     | T  | 13 December 2017                  |
|                                        |           |    |                                   | EA                      | 201492160   | A1 | 30 October 2015                   |
|                                        |           |    |                                   | EA                      | 032119      | B1 | 30 April 2019                     |
|                                        |           |    |                                   | DK                      | 2852389     | T3 | 18 December 2017                  |
|                                        |           |    |                                   | PL                      | 2852389     | T3 | 28 February 2018                  |
|                                        |           |    |                                   | PL                      | 2852389     | T4 | 21 February 2022                  |
|                                        |           |    |                                   | RS                      | 56660       | B1 | 30 March 2018                     |
|                                        |           |    |                                   | TN                      | 2014000479  | A1 | 30 March 2016                     |
|                                        |           |    |                                   | AP                      | 201408084   | D0 | 30 November 2014                  |
|                                        |           |    |                                   | LTPA                    | 2021521     | I1 | 11 October 2021                   |
|                                        |           |    |                                   | CO                      | 7151503     | A2 | 29 December 2014                  |

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
**Information on patent family members**

International application No.

**PCT/CN2024/098223**

| Patent document<br>cited in search report |            |    | Publication date<br>(day/month/year) | Patent family member(s) |                 | Publication date<br>(day/month/year) |
|-------------------------------------------|------------|----|--------------------------------------|-------------------------|-----------------|--------------------------------------|
|                                           |            |    |                                      | BR                      | 112014029108 A2 | 27 June 2017                         |
|                                           |            |    |                                      | BR                      | 112014029108 B1 | 08 February 2022                     |
|                                           |            |    |                                      | GEP                     | 20186852 B      | 25 May 2018                          |
|                                           |            |    |                                      | SG                      | 11201407710 VA  | 29 January 2015                      |
|                                           |            |    |                                      | NZ                      | 702063 A        | 25 November 2016                     |
|                                           |            |    |                                      | HK                      | 1208164 A1      | 26 February 2016                     |
|                                           |            |    |                                      | NO                      | 2852389 T3      | 17 March 2018                        |
|                                           |            |    |                                      | HRP                     | 20171872 T1     | 23 February 2018                     |
|                                           |            |    |                                      | CA                      | 2874247 A1      | 28 November 2013                     |
|                                           |            |    |                                      | CA                      | 2874247 C       | 28 July 2020                         |
|                                           |            |    |                                      | AR                      | 092008 A1       | 18 March 2015                        |
|                                           |            |    |                                      | MX                      | 2014014225 A    | 17 June 2015                         |
|                                           |            |    |                                      | MX                      | 368854 B        | 18 October 2019                      |
|                                           |            |    |                                      | HUS                     | 2100040 I1      | 28 October 2021                      |
|                                           |            |    |                                      | CL                      | 2014003171 A1   | 19 June 2015                         |
|                                           |            |    |                                      | FR                      | 201043I1        | 19 November 2021                     |
|                                           |            |    |                                      | FR                      | 201043I2        | 07 October 2022                      |
|                                           |            |    |                                      | MA                      | 20150233 A1     | 31 July 2015                         |
|                                           |            |    |                                      | MA                      | 37581 B1        | 29 July 2016                         |
|                                           |            |    |                                      | UA                      | 115063 C2       | 11 September 2017                    |
|                                           |            |    |                                      | KR                      | 20150009601 A   | 26 January 2015                      |
|                                           |            |    |                                      | KR                      | 102116737 B1    | 29 May 2020                          |
|                                           |            |    |                                      | AP                      | 2014008084 A0   | 30 November 2014                     |
|                                           |            |    |                                      | US                      | 2022040198 A1   | 10 February 2022                     |
|                                           |            |    |                                      | EP                      | 2852389 A1      | 01 April 2015                        |
|                                           |            |    |                                      | EP                      | 2852389 B1      | 18 October 2017                      |
|                                           |            |    |                                      | ZA                      | 201408412 B     | 28 September 2016                    |
|                                           |            |    |                                      | JP                      | 2015517552 A    | 22 June 2015                         |
|                                           |            |    |                                      | JP                      | 6313286 B2      | 18 April 2018                        |
|                                           |            |    |                                      | US                      | 2015148338 A1   | 28 May 2015                          |
|                                           |            |    |                                      | ES                      | 2651389 T3      | 26 January 2018                      |
|                                           |            |    |                                      | PE                      | 20150683 A1     | 03 June 2015                         |
| CN                                        | 106892924  | A  | 27 June 2017                         | EP                      | 3363801 A1      | 22 August 2018                       |
|                                           |            |    |                                      | EP                      | 3363801 A4      | 19 June 2019                         |
|                                           |            |    |                                      | JP                      | 2018537417 A    | 20 December 2018                     |
|                                           |            |    |                                      | WO                      | 2017101808 A1   | 22 June 2017                         |
|                                           |            |    |                                      | US                      | 2018312511 A1   | 01 November 2018                     |
| WO                                        | 2018196662 | A1 | 01 November 2018                     | None                    |                 |                                      |
| WO                                        | 2019129216 | A1 | 04 July 2019                         | US                      | 2022372037 A1   | 24 November 2022                     |
|                                           |            |    |                                      | US                      | 11919905 B2     | 05 March 2024                        |
|                                           |            |    |                                      | EP                      | 3730495 A1      | 28 October 2020                      |
|                                           |            |    |                                      | EP                      | 3730495 A4      | 03 March 2021                        |
|                                           |            |    |                                      | EP                      | 3730495 C0      | 07 February 2024                     |
|                                           |            |    |                                      | ES                      | 2975302 T3      | 04 July 2024                         |
|                                           |            |    |                                      | AU                      | 2018395101 A1   | 13 August 2020                       |
|                                           |            |    |                                      | AU                      | 2018395101 B2   | 29 April 2021                        |
|                                           |            |    |                                      | CA                      | 3087298 A1      | 04 July 2019                         |
|                                           |            |    |                                      | CA                      | 3087298 C       | 08 August 2023                       |
|                                           |            |    |                                      | KR                      | 20230035589 A   | 14 March 2023                        |
|                                           |            |    |                                      | KR                      | 20200103785 A   | 02 September 2020                    |

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
**Information on patent family members**

International application No.

**PCT/CN2024/098223**

| Patent document cited in search report |            |    |                  | Publication date (day/month/year) |            | Patent family member(s) |  | Publication date (day/month/year) |  |
|----------------------------------------|------------|----|------------------|-----------------------------------|------------|-------------------------|--|-----------------------------------|--|
| CN                                     | 112142746  | A  | 29 December 2020 | KR                                | 102523309  | B1                      |  | 19 April 2023                     |  |
|                                        |            |    |                  | JP                                | 2021509683 | A                       |  | 01 April 2021                     |  |
|                                        |            |    |                  | JP                                | 6976013    | B2                      |  | 01 December 2021                  |  |
|                                        |            |    |                  | US                                | 2022324867 | A1                      |  | 13 October 2022                   |  |
|                                        |            |    |                  | EP                                | 3992194    | A1                      |  | 04 May 2022                       |  |
|                                        |            |    |                  | EP                                | 3992194    | A4                      |  | 12 July 2023                      |  |
|                                        |            |    |                  | WO                                | 2020259602 | A1                      |  | 30 December 2020                  |  |
| EP                                     | 0434364    | A2 | 26 June 1991     | JP                                | 2022539126 | A                       |  | 07 September 2022                 |  |
|                                        |            |    |                  | PT                                | 96228      | A                       |  | 30 September 1992                 |  |
|                                        |            |    |                  | IE                                | 904562     | A1                      |  | 19 June 1991                      |  |
|                                        |            |    |                  | ZA                                | 9010124    | B                       |  | 25 September 1991                 |  |
|                                        |            |    |                  | EP                                | 0434364    | A3                      |  | 01 April 1992                     |  |
|                                        |            |    |                  | CA                                | 2032222    | A1                      |  | 19 June 1991                      |  |
|                                        |            |    |                  | IL                                | 96613      | A0                      |  | 16 September 1991                 |  |
|                                        |            |    |                  | JPH                               | 069580     | A                       |  | 18 January 1994                   |  |
|                                        |            |    |                  | AU                                | 6815190    | A                       |  | 20 June 1991                      |  |
|                                        |            |    |                  | KR                                | 910011263  | A                       |  | 07 August 1991                    |  |
| WO                                     | 2019089940 | A1 | 09 May 2019      | None                              |            |                         |  |                                   |  |
| CN                                     | 109906220  | A  | 18 June 2019     | US                                | 2019256478 | A1                      |  | 22 August 2019                    |  |
|                                        |            |    |                  | US                                | 11021448   | B2                      |  | 01 June 2021                      |  |
|                                        |            |    |                  | WO                                | 2018083051 | A1                      |  | 11 May 2018                       |  |
|                                        |            |    |                  | JP                                | 2019532989 | A                       |  | 14 November 2019                  |  |
|                                        |            |    |                  | JP                                | 7139323    | B2                      |  | 20 September 2022                 |  |
|                                        |            |    |                  | EP                                | 3535253    | A1                      |  | 11 September 2019                 |  |
| CN                                     | 114456171  | A  | 10 May 2022      | None                              |            |                         |  |                                   |  |

A. 主题的分类

C07D487/04(2006.01)i; C07D401/04(2006.01)i; C07D401/12(2006.01)i; C07D403/12(2006.01)i; C07D243/10(2006.01)i; A61K31/5517(2006.01)i; A61P23/00(2006.01)i; A61P25/20(2006.01)i; A61P25/08(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)

IPC: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))

CNTEXT,ENTXT,ENTXTC,DWPI,REGISTRY(STN),CAPLUS(STN),MARPAT(STN),Web of Science, 成都麻沸散医药科技有限公司,结构式检索,镇痛,镇静,麻醉,催眠,癫痫,anesthe+, sedative,analg+,hypno+,epilepsy

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               |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| X   | CN 116102557 A (四川大学华西医院) 2023年5月12日 (2023 - 05 - 12)<br>摘要, 权利要求1、29-31, 说明书第390、396段                                   | 1-7、10-12、15-23       |
| X   | CN 111346098 A (宜昌人福药业有限责任公司) 2020年6月30日 (2020 - 06 - 30)<br>权利要求1和14, 说明书第75、86、97、108、119、130、141、152、163、174、185、196段 | 1-6、10-12、15-20、22-23 |
| X   | WO 0069836 A1 (GLAXO GROUP LIMITED) 2000年11月23日 (2000 - 11 - 23)<br>权利要求1、6-8、21-26                                      | 1-6、10-12、15-23       |
| X   | CN 104968348 A (PAION英国有限公司) 2015年10月7日 (2015 - 10 - 07)<br>说明书第11-22、25-41、150-152段                                     | 1-6、10-12、15-20、22-23 |
| X   | CN 106892924 A (四川科伦博泰生物医药股份有限公司) 2017年6月27日 (2017 - 06 - 27)<br>摘要, 权利要求1和6                                             | 1-6、10-12、15-20、22-23 |
| X   | WO 2018196662 A1 (四川科伦博泰生物医药股份有限公司) 2018年11月1日 (2018 - 11 - 01)<br>说明书第4-10页                                             | 1-6、10-12、15-20、22-23 |

☒ 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

“D” 申请人在国际申请中引证的文件

“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

2024年9月3日

国际检索报告邮寄日期

2024年9月9日

ISA/CN的名称和邮寄地址

中国国家知识产权局  
中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088

授权官员

李清芳

电话号码 (+86) 010-53966126

PCT/ISA/210 表(第2页) (2022年7月)

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                   |
|------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
| X    | WO 2019129216 A1 (杭州奥默医药股份有限公司) 2019年7月4日 (2019 - 07 - 04)<br>摘要，说明书第1-4页                                                                                                                                                                                                                  | 1-6、10-12、<br>15-20、22-23 |
| X    | CN 112142746 A (四川大学华西医院) 2020年12月29日 (2020 - 12 - 29)<br>摘要，权利要求1、10和12-13                                                                                                                                                                                                                | 1-7、10-12、15-23           |
| X    | ELENKOV, Maja Majeric等. "Kinetic resolution of diastereomeric racemates of 7-bro-<br>mo-3-(1'-hydroxyethyl)-1-methyl-5-(2'-pyridyl)-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiaze-<br>pin-2-one by immobilized CAL-B"<br>Tetrahedron: Asymmetry, 第14卷，2003年8月15日 (2003 - 08 - 15), 2725-2730<br>Scheme 1-2 | 1-5、8、10-<br>12、15-20     |
| X    | RN 668490-76-4等. "REGISTRY"<br>STN, 2021年1月24日 (2021 - 01 - 24),<br>第2-15页                                                                                                                                                                                                                 | 1-12、15-21                |
| X    | EP 0434364 A2 (MERCK & CO.INC.) 1991年6月26日 (1991 - 06 - 26)<br>说明书第3页43-49行，第4-9页                                                                                                                                                                                                          | 1-12、15-23                |
| X    | WO 2019089940 A1 (PAIRNOMIX,LLC) 2019年5月9日 (2019 - 05 - 09)<br>说明书第3页43-49行，第4-9页                                                                                                                                                                                                          | 1-12、15-23                |
| A    | CN 109906220 A (豪夫迈·罗氏有限公司) 2019年6月18日 (2019 - 06 - 18)<br>摘要，权利要求1                                                                                                                                                                                                                        | 1-23                      |
| A    | CN 114456171 A (中国药科大学) 2022年5月10日 (2022 - 05 - 10)<br>摘要，权利要求1                                                                                                                                                                                                                            | 1-23                      |

第II栏

某些权利要求被认为是不能检索的意见(续第1页第2项)

根据条约第17条(2)(a)，对某些权利要求未做国际检索报告的理由如下：

1. ☐ 权利要求：  
因为它们涉及不要求本单位进行检索的主题，即：
2. ☒ 权利要求： 1-4、10-12、15-16  
因为它们涉及国际申请中不符合规定的要求的部分，以致不能进行任何有意义的国际检索，具体地说：  
权利要求1-4、10-12、15-16中的通式化合物涵盖了大量不同结构的化合物，无法进行有效检索，  
本检索报告是基于权利要求5、8-9、13-14的通式化合物做出的。
3. ☐ 权利要求：  
因为它们是从属权利要求，并且没有按照细则6.4(a)第2句和第3句的要求撰写。

国际检索报告  
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2024/098223

| 检索报告引用的专利文件 |           |    | 公布日<br>(年/月/日) | 同族专利 |             |    | 公布日<br>(年/月/日) |
|-------------|-----------|----|----------------|------|-------------|----|----------------|
| CN          | 116102557 | A  | 2023年5月12日     | WO   | 2023083191  | A1 | 2023年5月19日     |
| CN          | 111346098 | A  | 2020年6月30日     | 无    |             |    |                |
| WO          | 0069836   | A1 | 2000年11月23日    | DE   | 60025921    | D1 | 2006年4月20日     |
|             |           |    |                | DE   | 60025921    | T2 | 2006年10月26日    |
|             |           |    |                | ES   | 2258008     | T3 | 2006年8月16日     |
|             |           |    |                | ATE  | 317390      | T1 | 2006年2月15日     |
|             |           |    |                | EP   | 1183243     | A1 | 2002年3月6日      |
|             |           |    |                | EP   | 1183243     | B1 | 2006年2月8日      |
|             |           |    |                | GB   | 9911152     | D0 | 1999年7月14日     |
|             |           |    |                | PT   | 1183243     | E  | 2006年6月30日     |
|             |           |    |                | DK   | 1183243     | T3 | 2006年6月12日     |
|             |           |    |                | JP   | 2007197469  | A  | 2007年8月9日      |
|             |           |    |                | JP   | 4769760     | B2 | 2011年9月7日      |
|             |           |    |                | JP   | 2007197468  | A  | 2007年8月9日      |
|             |           |    |                | JP   | 4769759     | B2 | 2011年9月7日      |
|             |           |    |                | HK   | 1042296     | A1 | 2002年8月9日      |
|             |           |    |                | HK   | 1042296     | B  | 2006年8月25日     |
|             |           |    |                | AU   | 4846300     | A  | 2000年12月5日     |
|             |           |    |                | JP   | 2006151984  | A  | 2006年6月15日     |
|             |           |    |                | JP   | 4769562     | B2 | 2011年9月7日      |
|             |           |    |                | JP   | 2002544266  | A  | 2002年12月24日    |
|             |           |    |                | JP   | 3773792     | B2 | 2006年5月10日     |
| CN          | 104968348 | A  | 2015年10月7日     | TW   | 201400119   | A  | 2014年1月1日      |
|             |           |    |                | TWI  | 590826      | B  | 2017年7月11日     |
|             |           |    |                | AU   | 2013265295  | A1 | 2015年1月22日     |
|             |           |    |                | AU   | 2013265295  | B2 | 2017年8月31日     |
|             |           |    |                | NO   | 2021041     | I1 | 2021年9月20日     |
|             |           |    |                | IL   | 235789      | A0 | 2015年1月29日     |
|             |           |    |                | IL   | 235789      | B  | 2019年7月31日     |
|             |           |    |                | SI   | 2852389     | T1 | 2018年2月28日     |
|             |           |    |                | NL   | 301130      | I1 | 2021年9月22日     |
|             |           |    |                | NL   | 301130      | I2 | 2021年10月25日    |
|             |           |    |                | HUE  | 037734      | T2 | 2018年9月28日     |
|             |           |    |                | PH   | 12014502608 | A1 | 2015年1月21日     |
|             |           |    |                | LUC  | 00230       | I2 | 2022年10月7日     |
|             |           |    |                | WO   | 2013174883  | A1 | 2013年11月28日    |
|             |           |    |                | MY   | 185117      | A  | 2021年4月30日     |
|             |           |    |                | LT   | 2852389     | T  | 2017年12月27日    |
|             |           |    |                | ECSP | 14032553    | A  | 2018年11月30日    |
|             |           |    |                | PT   | 2852389     | T  | 2017年12月13日    |
|             |           |    |                | EA   | 201492160   | A1 | 2015年10月30日    |
|             |           |    |                | EA   | 032119      | B1 | 2019年4月30日     |
|             |           |    |                | DK   | 2852389     | T3 | 2017年12月18日    |
|             |           |    |                | PL   | 2852389     | T3 | 2018年2月28日     |
|             |           |    |                | PL   | 2852389     | T4 | 2022年2月21日     |
|             |           |    |                | RS   | 56660       | B1 | 2018年3月30日     |
|             |           |    |                | TN   | 2014000479  | A1 | 2016年3月30日     |
|             |           |    |                | AP   | 201408084   | D0 | 2014年11月30日    |
|             |           |    |                | LTPA | 2021521     | I1 | 2021年10月11日    |
|             |           |    |                | CO   | 7151503     | A2 | 2014年12月29日    |

国际检索报告  
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2024/098223

| 检索报告引用的专利文件      | 公布日<br>(年/月/日) | 同族专利               | 公布日<br>(年/月/日) |
|------------------|----------------|--------------------|----------------|
|                  |                | BR 112014029108 A2 | 2017年6月27日     |
|                  |                | BR 112014029108 B1 | 2022年2月8日      |
|                  |                | GEP 20186852 B     | 2018年5月25日     |
|                  |                | SG 11201407710 VA  | 2015年1月29日     |
|                  |                | NZ 702063 A        | 2016年11月25日    |
|                  |                | HK 1208164 A1      | 2016年2月26日     |
|                  |                | NO 2852389 T3      | 2018年3月17日     |
|                  |                | HRP 20171872 T1    | 2018年2月23日     |
|                  |                | CA 2874247 A1      | 2013年11月28日    |
|                  |                | CA 2874247 C       | 2020年7月28日     |
|                  |                | AR 092008 A1       | 2015年3月18日     |
|                  |                | MX 2014014225 A    | 2015年6月17日     |
|                  |                | MX 368854 B        | 2019年10月18日    |
|                  |                | HUS 2100040 I1     | 2021年10月28日    |
|                  |                | CL 2014003171 A1   | 2015年6月19日     |
|                  |                | FR 21 C104 3I1     | 2021年11月19日    |
|                  |                | FR 21 C104 3I2     | 2022年10月7日     |
|                  |                | MA 20150233 A1     | 2015年7月31日     |
|                  |                | MA 37581 B1        | 2016年7月29日     |
|                  |                | UA 115063 C2       | 2017年9月11日     |
|                  |                | KR 20150009601 A   | 2015年1月26日     |
|                  |                | KR 102116737 B1    | 2020年5月29日     |
|                  |                | AP 2014008084 A0   | 2014年11月30日    |
|                  |                | US 2022040198 A1   | 2022年2月10日     |
|                  |                | EP 2852389 A1      | 2015年4月1日      |
|                  |                | EP 2852389 B1      | 2017年10月18日    |
|                  |                | ZA 201408412 B     | 2016年9月28日     |
|                  |                | JP 2015517552 A    | 2015年6月22日     |
|                  |                | JP 6313286 B2      | 2018年4月18日     |
|                  |                | US 2015148338 A1   | 2015年5月28日     |
|                  |                | ES 2651389 T3      | 2018年1月26日     |
|                  |                | PE 20150683 A1     | 2015年6月3日      |
| CN 106892924 A   | 2017年6月27日     | EP 3363801 A1      | 2018年8月22日     |
|                  |                | EP 3363801 A4      | 2019年6月19日     |
|                  |                | JP 2018537417 A    | 2018年12月20日    |
|                  |                | WO 2017101808 A1   | 2017年6月22日     |
|                  |                | US 2018312511 A1   | 2018年11月1日     |
| WO 2018196662 A1 | 2018年11月1日     | 无                  |                |
| WO 2019129216 A1 | 2019年7月4日      | US 2022372037 A1   | 2022年11月24日    |
|                  |                | US 11919905 B2     | 2024年3月5日      |
|                  |                | EP 3730495 A1      | 2020年10月28日    |
|                  |                | EP 3730495 A4      | 2021年3月3日      |
|                  |                | EP 3730495 C0      | 2024年2月7日      |
|                  |                | ES 2975302 T3      | 2024年7月4日      |
|                  |                | AU 2018395101 A1   | 2020年8月13日     |
|                  |                | AU 2018395101 B2   | 2021年4月29日     |
|                  |                | CA 3087298 A1      | 2019年7月4日      |
|                  |                | CA 3087298 C       | 2023年8月8日      |

国际检索报告  
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2024/098223

| 检索报告引用的专利文件 |            |    |             | 公布日<br>(年/月/日) |  | 同族专利             | 公布日<br>(年/月/日) |
|-------------|------------|----|-------------|----------------|--|------------------|----------------|
|             |            |    |             |                |  | KR 20230035589 A | 2023年3月14日     |
|             |            |    |             |                |  | KR 20200103785 A | 2020年9月2日      |
|             |            |    |             |                |  | KR 102523309 B1  | 2023年4月19日     |
|             |            |    |             |                |  | JP 2021509683 A  | 2021年4月1日      |
|             |            |    |             |                |  | JP 6976013 B2    | 2021年12月1日     |
| CN          | 112142746  | A  | 2020年12月29日 |                |  | US 2022324867 A1 | 2022年10月13日    |
|             |            |    |             |                |  | EP 3992194 A1    | 2022年5月4日      |
|             |            |    |             |                |  | EP 3992194 A4    | 2023年7月12日     |
|             |            |    |             |                |  | WO 2020259602 A1 | 2020年12月30日    |
|             |            |    |             |                |  | JP 2022539126 A  | 2022年9月7日      |
| EP          | 0434364    | A2 | 1991年6月26日  |                |  | PT 96228 A       | 1992年9月30日     |
|             |            |    |             |                |  | IE 904562 A1     | 1991年6月19日     |
|             |            |    |             |                |  | ZA 9010124 B     | 1991年9月25日     |
|             |            |    |             |                |  | EP 0434364 A3    | 1992年4月1日      |
|             |            |    |             |                |  | CA 2032222 A1    | 1991年6月19日     |
|             |            |    |             |                |  | IL 96613 A0      | 1991年9月16日     |
|             |            |    |             |                |  | JPH 069580 A     | 1994年1月18日     |
|             |            |    |             |                |  | AU 6815190 A     | 1991年6月20日     |
|             |            |    |             |                |  | KR 910011263 A   | 1991年8月7日      |
|             |            |    |             |                |  | 无                |                |
| WO          | 2019089940 | A1 | 2019年5月9日   |                |  | 无                |                |
| CN          | 109906220  | A  | 2019年6月18日  |                |  | US 2019256478 A1 | 2019年8月22日     |
|             |            |    |             |                |  | US 11021448 B2   | 2021年6月1日      |
|             |            |    |             |                |  | WO 2018083051 A1 | 2018年5月11日     |
|             |            |    |             |                |  | JP 2019532989 A  | 2019年11月14日    |
|             |            |    |             |                |  | JP 7139323 B2    | 2022年9月20日     |
| CN          | 114456171  | A  | 2022年5月10日  |                |  | EP 3535253 A1    | 2019年9月11日     |
|             |            |    |             |                |  | 无                |                |