

(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 11 月 28 日 (28.11.2024)



(10) 国际公布号
WO 2024/240249 A1

(51) 国际专利分类号:
C07D 281/10 (2006.01) **A61K 31/554** (2006.01)
C07D 285/36 (2006.01) **A61P 5/50** (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2024/095190

(22) 国际申请日: 2024 年 5 月 24 日 (24.05.2024)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
202310608988.9 2023年5月25日 (25.05.2023) CN
202410160508.1 2024年2月4日 (04.02.2024) CN
202410622891.8 2024年5月17日 (17.05.2024) CN

(71) 申请人: 正大天晴药业集团股份有限公司 (CHIA TAI TIANQING PHARMACEUTICAL GROUP CO., LTD.) [CN/CN]; 中国江苏省连云港市郁州南路369号, Jiangsu 222062 (CN)。

(72) 发明人: 高勇 (GAO, Yong); 中国江苏省连云港市郁州南路369号, Jiangsu 222062 (CN)。赵大敏 (ZHAO, Damin); 中国江苏省连云港市郁州南路369号, Jiangsu 222062 (CN)。嵇彦鹏 (JI, Yanpeng); 中国江苏省连云港市郁州南路369号, Jiangsu 222062 (CN)。葛兴枫 (GE, Xingfeng); 中国江苏省连云港市郁州南路369号, Jiangsu 222062 (CN)。倪涛 (NI, Tao); 中国江苏省连云港市郁州南路369号, Jiangsu 222062 (CN)。

(74) 代理人: 北京英赛嘉华知识产权代理有限公司 (INSIGHT INTELLECTUAL PROPERTY LIMITED); 中国北京市朝阳区建外街道光华东里8号院中海广场中楼7层, Beijing 100020 (CN)。

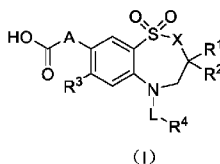
(81) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, 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: BENZOTHIADIAZEPINE COMPOUNDS AND USE THEREOF

(54) 发明名称: 一种苯并噻二氮卓化合物及其用途



(57) Abstract: The present disclosure belongs to the technical field of medicines, and relates to benzothiadiazepine compounds and the use thereof. The present disclosure further relates to a preparation method for the benzothiadiazepine compounds and a pharmaceutical composition containing the compounds. The present disclosure particularly relates to compounds of formula (I), stereoisomers or pharmaceutically acceptable salts thereof, and the use thereof.

(57) 摘要: 本公开属于医药技术领域, 涉及一种苯并噻二氮卓化合物及其用途, 本公开还涉及苯并噻二氮卓化合物的制备方法以及含有该化合物的药物组合物。本公开具体涉及式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐及其用途。

WO 2024/240249 A1

一种苯并噻二氮卓化合物及其用途

相关申请的交叉引用

本公开要求向中国知识产权局提交的第 202310608988.9 号中国专利申请、第 202410160508.1 号中国专利申请和第 202410622891.8 号中国专利申请的优先权和权益，上述中国专利申请的全部内容通过援引并入本文。

技术领域

本公开属于医药技术领域，涉及一种苯并噻二氮卓化合物及其用途，本公开还涉及苯并噻二氮卓化合物的制备方法以及含有该化合物的药物组合物。

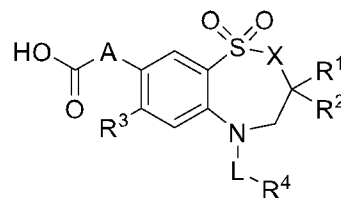
背景技术

NTCP(sodium taurocholate cotransporting polypeptide)指钠离子-牛磺胆酸共转运蛋白，由 SLC10A1 基因编码。NTCP 是肝细胞膜上转运 Na 离子和胆汁酸的主要蛋白，在胆汁酸的肠肝循环过程中发挥重要作用，是抗病毒和胆汁淤积适应症的潜在靶标。NTCP 位于人、大鼠和其他物种的肝细胞的基底外侧结构域（血液侧），在其他任何组织中均为检测到 NTCP。

HBV 包膜蛋白由 3 中蛋白质组成，分别为包膜大蛋白（LHBs）、包膜中蛋白（MHBs）和包膜小蛋白（SHBs），包括 preS1、preS2 和 S 区域。科学家发现 HBV 和 HDV 通过与具有 HBV preS1 表面蛋白结构域的 NTCP 结合而进入肝细胞。同时在体外，敲除 NTCP 蛋白能够很好地抑制 HBV/HDV 感染肝细胞。因此，目前在研的 NTCP 抑制剂抗病毒作用机理是依赖于肝细胞表面蛋白 NTCP 的特异性结合与阻断，介导的 NTCP 抑制作用能够阻止 HBV 和 HDV 进入细胞，进而防止肝细胞受到感染。此外，在胆汁酸代谢方面，抑制 NTCP 能够减少胆汁酸进入肝脏，从而使循环胆酸池升高。升高的胆酸池能够起到 FXR 激动的作用。同时 NTCP 抑制显著改善了肝脏脂肪聚集和脂肪变，缓解了肝损伤。

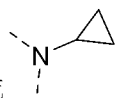
发明详述

一方面，本公开涉及式 (I) 化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，



式 (I)

其中，



X 选自 $C(R^a R^b)$ 或 NR^c 或

L 选自键、O、S、 $(C(R^a R^b))_p$ 、 $(NR^c)_q$ 或 $(C(R^a R^b))_i-(NR^c)_j$;

R^1 和 R^2 各自独立地选自氢、氘、卤素、羟基、氨基、巯基、氰基、 C_{1-12} 烷基、 C_{1-12} 烷氧基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、 C_{3-14} 环烷基、3-14 元杂环基、6-14 元芳基、5-14 元杂芳基、 $-(CH_2)_n R^{a1}$ 、 $-(CH_2)_n OR^{a1}$ 、 $-(CH_2)_n C(O)R^{a1}$ 、 $-(CH_2)_n C(O)OR^{a1}$ 、 $-(CH_2)_n S(O)_m R^{a1}$ 、 $-(CH_2)_n NR^{a2} R^{a3}$ 、 $-(CH_2)_n NR^{a2} C(O)OR^{a3}$ 、 $-(CH_2)_n NR^{a2} C(O)(CH_2)_n R^{a3}$ 、 $-(CH_2)_n NR^{a2} C(O)NR^{a2} R^{a3}$ 、 $-(CH_2)_n C(O)NR^{a2} (CH_2)_n R^{a3}$ 、 $-OC(R^{a1} R^{a2})_n (CH_2)_n R^{a3}$ 或 $-(CH_2)_n NR^{a2} S(O)_m R^{a3}$ ，所述氨基、 C_{1-12} 烷基、 C_{1-12} 烷氧基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、 C_{3-14} 环烷基、3-14 元杂环基、6-14 元芳基或 5-14 元杂芳基任选地可进一步被一个或多个取代基取代；

或者， R^1 和 R^2 以及它们相连的碳原子一起形成 C_{3-14} 环烷基或 3-14 元杂环基，所述

C₃₋₁₄ 环烷基或 3-14 元杂环基任选地可进一步被一个或多个取代基取代；

或者，当 X 选自(NR^c)_q 时，R² 和 R^c 以及与它们相连的碳原子和氮原子一起形成 3-14 元杂环基，所述 3-14 元杂环基任选地可进一步被一个或多个取代基取代；

R^a 和 R^b 各自独立地选自氢、氘、卤素、羟基、氨基、巯基、氰基、C₁₋₁₂ 烷基、C₁₋₁₂ 烷氧基、C₂₋₁₂ 烯基、C₂₋₁₂ 炔基、C₃₋₁₄ 环烷基或 3-14 元杂环基，所述氨基、C₁₋₁₂ 烷基、C₁₋₁₂ 烷氧基、C₂₋₁₂ 烯基、C₂₋₁₂ 炔基、C₃₋₁₄ 环烷基或 3-14 元杂环基任选地可进一步被一个或多个取代基取代；

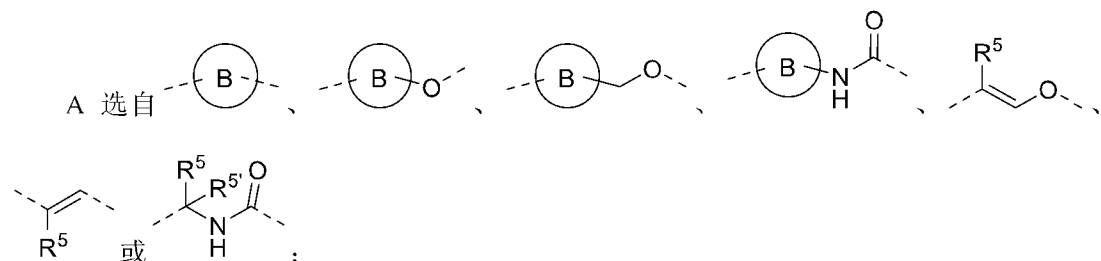
R^c 选自氢、羟基、氨基、巯基、C₁₋₁₂ 烷基或 C₁₋₁₂ 烷氧基，所述氨基、C₁₋₁₂ 烷基或 C₁₋₁₂ 烷氧基任选地可进一步被一个或多个取代基取代；

或者，当 L 选自(C(R^aR^b))_p 或(C(R^aR^b))_i-(NR^c)_j 时，相同或不同碳原子上的 R^a 和 R^b 以及与它们相连的碳原子一起形成 C₃₋₁₄ 环烷基或 3-14 元杂环基，所述 C₃₋₁₄ 环烷基或 3-14 元杂环基任选地可进一步被一个或多个取代基取代；

或者，当 L 选自(NR^c)_q 或(C(R^aR^b))_i-(NR^c)_j 时，不同氮原子上的 R^c 以及与它们相连的氮原子一起形成 3-14 元杂环基，所述 3-14 元杂环基任选地可进一步被一个或多个取代基取代；

或者，当 L 选自(C(R^aR^b))_i-(NR^c)_j 时，碳原子上的 R^a 以及与它相连的碳原子、氮原子上的 R^c 以及与它相连的氮原子一起形成 3-14 元杂环基，所述 3-14 元杂环基任选地可进一步被一个或多个取代基取代；

R³ 选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、氨基、巯基、氰基、C₁₋₁₂ 烷基、C₁₋₁₂ 烷氧基、C₂₋₁₂ 烯基、C₂₋₁₂ 炔基、C₃₋₁₄ 环烷基、3-14 元杂环基、6-14 元芳基、5-14 元杂芳基、-(CH₂)_nR^{al}、-(CH₂)_nOR^{al}、-(CH₂)_nC(O)R^{al}、-(CH₂)_nC(O)OR^{al}、-(CH₂)_nS(O)_mR^{al}、-(CH₂)_nNR^{a2}R^{a3}、-(CH₂)_nNR^{a2}C(O)OR^{a3}、-(CH₂)_nNR^{a2}C(O)(CH₂)_{n1}R^{a3}、-(CH₂)_nNR^{a2}C(O)NR^{a2}R^{a3}、-(CH₂)_nC(O)NR^{a2}(CH₂)_{n1}R^{a3}、-OC(R^{al}R^{a2})_n(CH₂)_{n1}R^{a3} 或 -(CH₂)_nNR^{a2}S(O)_mR^{a3}，所述氨基、C₁₋₁₂ 烷基、C₁₋₁₂ 烷氧基、C₂₋₁₂ 烯基、C₂₋₁₂ 炔基、C₃₋₁₄ 环烷基、3-14 元杂环基、6-14 元芳基或 5-10 元杂芳基任选地可进一步被一个或多个取代基取代；



环 B 选自 C₃₋₁₄ 环烷基、3-14 元杂环基、6-14 元芳基或 5-14 元杂芳基，所述 C₃₋₁₄ 环烷基、3-14 元杂环基、6-14 元芳基或 5-14 元杂芳基任选地可进一步被一个或多个取代基取代；

R⁴ 选自 C₃₋₁₄ 环烷基、3-14 元杂环基、6-14 元芳基或 5-14 元杂芳基，所述 C₃₋₁₄ 环烷基、3-14 元杂环基、6-14 元芳基或 5-14 元杂芳基任选地可进一步被一个或多个取代基取代；

R⁵ 和 R^{5'} 各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、C₁₋₁₂ 烷基或 C₁₋₁₂ 烷氧基；所述氨基、C₁₋₁₂ 烷基或 C₁₋₁₂ 烷氧基任选地可进一步被一个或多个取代基取代；

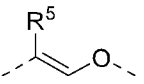
R^{al}、R^{a2} 或 R^{a3} 各自独立地选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、C₁₋₁₂ 烷基、C₁₋₁₂ 烷氧基、C₂₋₁₂ 烯基、C₂₋₁₂ 炔基、C₃₋₁₄ 环烷基、3-14 元杂环基、6-14 元芳基或 5-14 元杂芳基，所述氨基、C₁₋₁₂ 烷基、C₁₋₁₂ 烷氧基、C₂₋₁₂ 烯基、C₂₋₁₂ 炔基、C₃₋₁₄ 环烷基、3-14 元杂环基、6-104 元芳基或 5-14 元杂芳基任选地可进一步被一个或多个取代基取代；

p、q、i 或 j 分别独立地选自 1、2 或 3；

m 选自 0、1 或 2；

n 和 n1 各自独立地选自 0、1、2、3 或 4；

条件是:

当 A 选自 , L 为键, 且 R¹ 和 R² 各自独立地选自氢或未取代 C₁₋₁₂ 烷基时, R⁴ 不为取代或未取代的苯基。

在一些实施方案中, 式 (I) 化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐,

其中,

X 选自 C(R^aR^b) 或 NR^c;

L 选自键、O、S、(C(R^aR^b))_p、(NR^c)_q 或 (C(R^aR^b))_i-(NR^c)_j;

R¹ 和 R² 各自独立地选自氢、氘、卤素、羟基、氨基、巯基、氰基、C₁₋₁₂ 烷基、C₁₋₁₂ 烷氧基、C₂₋₁₂ 烯基、C₂₋₁₂ 炔基、C₃₋₁₄ 环烷基、3-14 元杂环基、6-14 元芳基、5-14 元杂芳基、-(CH₂)_nR^{al}、-(CH₂)_nOR^{al}、-(CH₂)_nC(O)R^{al}、-(CH₂)_nC(O)OR^{al}、-(CH₂)_nS(O)_mR^{al}、-(CH₂)_nNR^{a2}R^{a3}、-(CH₂)_nNR^{a2}C(O)OR^{a3}、-(CH₂)_nNR^{a2}C(O)(CH₂)_nR^{a3}、-(CH₂)_nNR^{a2}C(O)NR^{a2}R^{a3}、-(CH₂)_nC(O)NR^{a2}(CH₂)_nR^{a3}、-OC(R^{al}R^{a2})_n(CH₂)_nR^{a3} 或 -(CH₂)_nNR^{a2}S(O)_mR^{a3}, 所述氨基、C₁₋₁₂ 烷基、C₁₋₁₂ 烷氧基、C₂₋₁₂ 烯基、C₂₋₁₂ 炔基、C₃₋₁₄ 环烷基、3-14 元杂环基、6-14 元芳基或 5-14 元杂芳基任选地可进一步被一个或多个 R^{aa} 取代;

或者, R¹ 和 R² 以及与它们相连的碳原子一起形成 C₃₋₁₄ 环烷基或 3-14 元杂环基, 所述 C₃₋₁₄ 环烷基或 3-14 元杂环基任选地可进一步被一个或多个 R^{bb} 取代;

或者, 当 X 选自 (NR^c)_q 时, R² 和 R^c 以及与它们相连的碳原子和氮原子一起形成 3-14 元杂环基, 所述 3-14 元杂环基任选地可进一步被一个或多个 R^{bb} 取代;

R^a 和 R^b 各自独立地选自氢、氘、卤素、羟基、氨基、巯基、氰基、C₁₋₁₂ 烷基、C₁₋₁₂ 烷氧基、C₂₋₁₂ 烯基、C₂₋₁₂ 炔基、C₃₋₁₄ 环烷基或 3-14 元杂环基, 所述氨基、C₁₋₁₂ 烷基、C₁₋₁₂ 烷氧基、C₂₋₁₂ 烯基、C₂₋₁₂ 炔基、C₃₋₁₄ 环烷基或 3-14 元杂环基任选地可进一步被一个或多个 R^{cc} 取代;

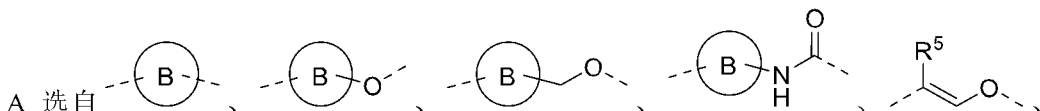
R^c 选自氢、羟基、氨基、巯基、C₁₋₁₂ 烷基或 C₁₋₁₂ 烷氧基, 所述氨基、C₁₋₁₂ 烷基或 C₁₋₁₂ 烷氧基任选地可进一步被一个或多个 R^c 取代;

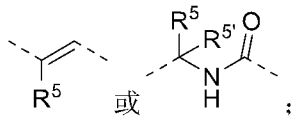
或者, 当 L 选自 (C(R^aR^b))_p 或 (C(R^aR^b))_i-(NR^c)_j 时, 相同或不同碳原子上的 R^a 和 R^b 以及与它们相连的碳原子一起形成 C₃₋₁₄ 环烷基或 3-14 元杂环基, 所述 C₃₋₁₄ 环烷基或 3-14 元杂环基任选地可进一步被一个或多个 R^{d1} 取代;

或者, 当 L 选自 (NR^c)_q 或 (C(R^aR^b))_i-(NR^c)_j 时, 不同氮原子上的 R^c 以及与它们相连的氮原子一起形成 3-14 元杂环基, 所述 3-14 元杂环基任选地可进一步被一个或多个 R^{d2} 取代;

或者, 当 L 选自 (C(R^aR^b))_i-(NR^c)_j 时, 碳原子上的 R^a 以及与它相连的碳原子、氮原子上的 R^c 以及与它相连的氮原子一起形成 3-14 元杂环基, 所述 3-14 元杂环基任选地可进一步被一个或多个 R^{d3} 取代;

R³ 选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、氨基、巯基、氰基、C₁₋₁₂ 烷基、C₁₋₁₂ 烷氧基、C₂₋₁₂ 烯基、C₂₋₁₂ 炔基、C₃₋₁₄ 环烷基、3-14 元杂环基、6-14 元芳基、5-14 元杂芳基、-(CH₂)_nR^{al}、-(CH₂)_nOR^{al}、-(CH₂)_nC(O)R^{al}、-(CH₂)_nC(O)OR^{al}、-(CH₂)_nS(O)_mR^{al}、-(CH₂)_nNR^{a2}R^{a3}、-(CH₂)_nNR^{a2}C(O)OR^{a3}、-(CH₂)_nNR^{a2}C(O)(CH₂)_nR^{a3}、-(CH₂)_nNR^{a2}C(O)NR^{a2}R^{a3}、-(CH₂)_nC(O)NR^{a2}(CH₂)_nR^{a3}、-OC(R^{al}R^{a2})_n(CH₂)_nR^{a3} 或 -(CH₂)_nNR^{a2}S(O)_mR^{a3}, 所述氨基、C₁₋₁₂ 烷基、C₁₋₁₂ 烷氧基、C₂₋₁₂ 烯基、C₂₋₁₂ 炔基、C₃₋₁₄ 环烷基、3-14 元杂环基、6-14 元芳基或 5-10 元杂芳基任选地可进一步被一个或多个 R^f 取代;





环 B 选自 C₃₋₁₄ 环烷基、3-14 元杂环基、6-14 元芳基或 5-14 元杂芳基，所述 C₃₋₁₄ 环烷基、3-14 元杂环基、6-14 元芳基或 5-14 元杂芳基任选地可进一步被一个或多个 R^g 取代；

R⁴ 选自 C₃₋₁₄ 环烷基、3-14 元杂环基、6-14 元芳基或 5-14 元杂芳基，所述 C₃₋₁₄ 环烷基、3-14 元杂环基、6-14 元芳基或 5-14 元杂芳基任选地可进一步被一个或多个 R^h 取代；

R⁵ 和 R^{5'} 各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、C₁₋₁₂ 烷基或 C₁₋₁₂ 烷氧基；所述氨基、C₁₋₁₂ 烷基或 C₁₋₁₂ 烷氧基任选地可进一步被一个或多个 Rⁱ 取代；

R^{a1}、R^{a2} 或 R^{a3} 各自独立地选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、C₁₋₁₂ 烷基、C₁₋₁₂ 烷氧基、C₂₋₁₂ 烯基、C₂₋₁₂ 炔基、C₃₋₁₄ 环烷基、3-14 元杂环基、6-14 元芳基或 5-14 元杂芳基，所述氨基、C₁₋₁₂ 烷基、C₁₋₁₂ 烷氧基、C₂₋₁₂ 烯基、C₂₋₁₂ 炔基、C₃₋₁₄ 环烷基、3-14 元杂环基、6-14 元芳基或 5-14 元杂芳基任选地可进一步被一个或多个 R^j 取代；

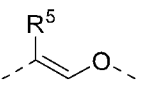
R^{aa}、R^{bb}、R^{cc}、R^{d1}、R^{d2}、R^{d3}、R^e、R^f、R^g、R^h、Rⁱ 和 R^j 各自独立地选自氘、卤素、羟基、氨基、硝基、氰基、巯基、=O、C₁₋₁₂ 烷基、C₁₋₁₂ 烷氧基、C₃₋₁₄ 环烷基、3-14 元杂环基、-(CH₂)_nR^{a1}、-(CH₂)_nOR^{a1}、-(CH₂)_nC(O)R^{a1}、-(CH₂)_nC(O)OR^{a1}、-(CH₂)_nS(O)_mR^{a1}、-(CH₂)_nO(CH₂)_nS(O)_mR^{a1}、-(CH₂)_nP(O)R^{a2}R^{a3}、-(CH₂)_nNR^{a2}R^{a3}、-(CH₂)_nNR^{a2}C(O)OR^{a3}、-(CH₂)_nNR^{a2}C(O)(CH₂)_nR^{a3}、-(CH₂)_nNR^{a2}C(O)NR^{a2}R^{a3}、-(CH₂)_nC(O)NR^{a2}(CH₂)_nR^{a3}、-OC(R^{a1}R^{a2})_n(CH₂)_nR^{a3} 或 -(CH₂)_nNR^{a2}S(O)_mR^{a3}，所述 C₁₋₁₂ 烷基、C₁₋₁₂ 烷氧基、C₃₋₁₄ 环烷基或 3-14 元杂环基任选地可进一步被一个或多个选自氘、=O、卤素、羟基、氨基或氰基的取代基取代；

p、q、i 或 j 分别独立地选自 1、2 或 3；

m 选自 0、1 或 2；

n 和 n1 各自独立地选自 0、1、2、3 或 4；

条件是：

当 A 选自 , L 为键，且 R¹ 和 R² 各自独立地选自氢或未取代 C₁₋₁₂ 烷基时，

R⁴ 不为取代或未取代的苯基。

在一些实施方案中，式 (I) 化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，

其中，

X 选自 C(R^aR^b)或 NR^c；

L 选自键、O、S、(C(R^aR^b))_p、(NR^c)_q 或 (C(R^aR^b))_i-(NR^c)_j；

R¹ 和 R² 各自独立地选自氢、氘、卤素、羟基、氨基、巯基、氰基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₂ 芳基、5-12 元杂芳基、-(CH₂)_nR^{a1}、-(CH₂)_nOR^{a1}、-(CH₂)_nC(O)R^{a1}、-(CH₂)_nC(O)OR^{a1}、-(CH₂)_nS(O)_mR^{a1}、-(CH₂)_nNR^{a2}R^{a3}、-(CH₂)_nNR^{a2}C(O)OR^{a3}、-(CH₂)_nNR^{a2}C(O)(CH₂)_nR^{a3}、-(CH₂)_nNR^{a2}C(O)NR^{a2}R^{a3}、-(CH₂)_nC(O)NR^{a2}(CH₂)_nR^{a3}、-OC(R^{a1}R^{a2})_n(CH₂)_nR^{a3} 或 -(CH₂)_nNR^{a2}S(O)_mR^{a3}，所述氨基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、3-12 元杂环基、C₆₋₁₂ 芳基或 5-12 元杂芳基任选地可进一步被一个或多个 R^{aa} 取代；

或者，R¹ 和 R² 以及与它们相连的碳原子一起形成 C₃₋₁₂ 环烷基或 3-12 元杂环基，所述 C₃₋₁₂ 环烷基或 3-12 元杂环基任选地可进一步被一个或多个 R^{bb} 取代；

或者，当 X 选自 (NR^c)_q 时，R² 和 R^c 以及与它们相连的碳原子和氮原子一起形成 3-12 元

杂环基, 所述 3-14 元杂环基任选地可进一步被一个或多个 R^{bb} 取代;

R^a 和 R^b 各自独立地选自氢、氘、卤素、羟基、氨基、巯基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-12} 环烷基或 3-12 元杂环基, 所述氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-12} 环烷基或 3-12 元杂环基任选地可进一步被一个或多个 R^{cc} 取代;

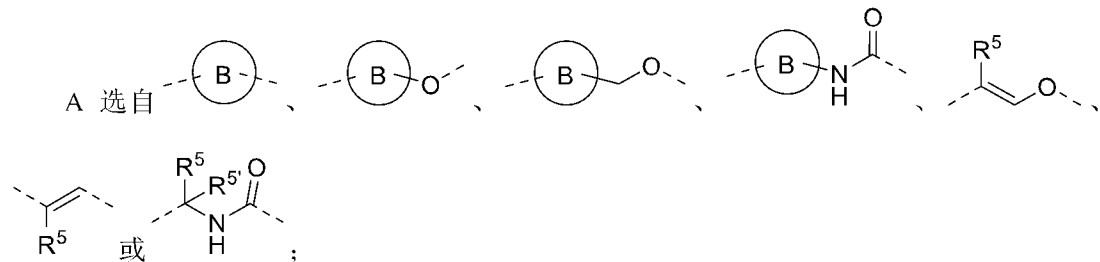
R^c 选自氢、羟基、氨基、巯基、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基, 所述氨基、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基任选地可进一步被一个或多个 R^e 取代;

或者, 当 L 选自 $(C(R^aR^b))_p$ 或 $(C(R^aR^b))_i-(NR^c)_j$ 时, 相同或不同碳原子上的 R^a 和 R^b 以及它们相连的碳原子一起形成 C_{3-12} 环烷基或 3-12 元杂环基, 所述 C_{3-12} 环烷基或 3-12 元杂环基任选地可进一步被一个或多个 R^d 取代;

或者, 当 L 选自 $(NR^c)_q$ 或 $(C(R^aR^b))_i-(NR^c)_j$ 时, 不同氮原子上的 R^c 以及它们相连的氮原子一起形成 3-12 元杂环基, 所述 3-12 元杂环基任选地可进一步被一个或多个 R^d 取代;

或者, 当 L 选自 $(C(R^aR^b))_i-(NR^c)_j$ 时, 碳原子上的 R^a 以及它们相连的碳原子、氮原子上的 R^c 以及它们相连的氮原子一起形成 3-12 元杂环基, 所述 3-12 元杂环基任选地可进一步被一个或多个 R^d 取代;

R^3 选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、氨基、巯基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-12} 芳基、5-12 元杂芳基、 $-(CH_2)_nR^{a1}$ 、 $-(CH_2)_nOR^{a1}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)R^{a1}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)OR^{a1}$ 、 $-(CH_2)_nS(O)_mR^{a1}$ 、 $-(CH_2)_nNR^{a2}R^{a3}$ 、 $-(CH_2)_nNR^{a2}C(O)OR^{a3}$ 、 $-(CH_2)_nNR^{a2}C(O)(CH_2)_nR^{a3}$ 、 $-(CH_2)_nNR^{a2}C(O)NR^{a2}R^{a3}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)NR^{a2}(CH_2)_nR^{a3}$ 、 $-OC(R^{a1}R^{a2})_m(CH_2)_nR^{a3}$ 或 $-(CH_2)_nNR^{a2}S(O)_mR^{a3}$, 所述氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-12} 芳基或 5-12 元杂芳基任选地可进一步被一个或多个 R^f 取代;



环 B 选自 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-12} 芳基或 5-12 元杂芳基, 所述 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-12} 芳基或 5-12 元杂芳基任选地可进一步被一个或多个 R^g 取代;

R^4 选自 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-12} 芳基或 5-12 元杂芳基, 所述 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-12} 芳基或 5-12 元杂芳基任选地可进一步被一个或多个 R^h 取代;

R^5 和 R^5' 各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基; 所述氨基、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基任选地可进一步被一个或多个 R^i 取代;

R^{a1} 、 R^{a2} 或 R^{a3} 各自独立地选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-12} 芳基或 5-12 元杂芳基, 所述氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、3-12 元杂环基、 C_{6-12} 芳基或 5-12 元杂芳基任选地可进一步被一个或多个 R^i 取代;

R^{aa} 、 R^{bb} 、 R^{cc} 、 R^d 、 R^e 、 R^f 、 R^g 、 R^h 、 R^i 和 R^j 各自独立地选自氘、卤素、羟基、氨基、硝基、氰基、巯基、 $=O$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环基、 $-(CH_2)_nR^{a1}$ 、 $-(CH_2)_nOR^{a1}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)R^{a1}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)OR^{a1}$ 、 $-(CH_2)_nS(O)_mR^{a1}$ 、 $-(CH_2)_nO(CH_2)_nS(O)_mR^{a1}$ 、 $-(CH_2)_nP(O)R^{a2}R^{a3}$ 、 $-(CH_2)_nNR^{a2}R^{a3}$ 、 $-(CH_2)_nNR^{a2}C(O)OR^{a3}$ 、 $-(CH_2)_nNR^{a2}C(O)(CH_2)_nR^{a3}$ 、 $-(CH_2)_nNR^{a2}C(O)NR^{a2}R^{a3}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)NR^{a2}(CH_2)_nR^{a3}$ 、 $-OC(R^{a1}R^{a2})_m(CH_2)_nR^{a3}$ 或 $-(CH_2)_nNR^{a2}S(O)_mR^{a3}$, 所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环基任选地可进一步

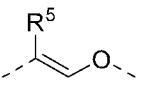
步被一个或多个选自氘、=O、卤素、羟基、氨基或氰基的取代基取代；

p、q、i 或 j 分别独立地选自 1、2 或 3；

m 选自 0、1 或 2；

n 和 n1 各自独立地选自 0、1、2、3 或 4；

条件是：

当 A 选自 , L 为键，且 R¹ 和 R² 各自独立地选自氢或未取代 C₁₋₁₂ 烷基时，R⁴ 不为取代或未取代的苯基。

在一些实施方案中，本公开所述的 R^d 选自 R^{d1}、R^{d2} 或 R^{d3}。

在一些实施方案中，本公开所述的 R^{d1}、R^{d2} 或 R^{d3} 可以是 R^d。

在一些实施方案中，R^{aa}、R^{bb}、R^{cc}、R^{d1}、R^{d2}、R^{d3}、R^e、R^f、R^g、R^h、Rⁱ 和 R^j 各自独立地选自氘、卤素、羟基、氨基、硝基、氰基、巯基、=O、C₁₋₁₂ 烷基、C₁₋₁₂ 烷氧基、C₃₋₁₄ 环烷基、3-14 元杂环基、-(CH₂)_nR^{al}、-(CH₂)_nOR^{al}、-(CH₂)_nC(O)R^{al}、-(CH₂)_nC(O)OR^{al}、-(CH₂)_nS(O)_mR^{al}、-(CH₂)_nP(O)R^{a2}R^{a3}、-(CH₂)_nNR^{a2}R^{a3}、-(CH₂)_nNR^{a2}C(O)OR^{a3}、-(CH₂)_nNR^{a2}C(O)(CH₂)_{n1}R^{a3}、-(CH₂)_nNR^{a2}C(O)NR^{a2}R^{a3}、-(CH₂)_nC(O)NR^{a2}(CH₂)_{n1}R^{a3}、-OC(R^{al}R^{a2})_n(CH₂)_{n1}R^{a3} 或 -(CH₂)_nNR^{a2}S(O)_mR^{a3}，所述 C₁₋₁₂ 烷基、C₁₋₁₂ 烷氧基、C₃₋₁₄ 环烷基或 3-14 元杂环基任选地可进一步被一个或多个选自氘、=O、卤素、羟基、氨基或氰基的取代基取代。

在一些实施方案中，R^{aa}、R^{bb}、R^{cc}、R^d、R^e、R^f、R^g、R^h、Rⁱ 和 R^j 各自独立地选自氘、卤素、羟基、氨基、硝基、氰基、巯基、=O、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₆ 环烷基、3-6 元杂环基、-(CH₂)_nR^{al}、-(CH₂)_nOR^{al}、-(CH₂)_nC(O)R^{al}、-(CH₂)_nC(O)OR^{al}、-(CH₂)_nS(O)_mR^{al}、-(CH₂)_nP(O)R^{a2}R^{a3}、-(CH₂)_nNR^{a2}R^{a3}、-(CH₂)_nNR^{a2}C(O)OR^{a3}、-(CH₂)_nNR^{a2}C(O)(CH₂)_{n1}R^{a3}、-(CH₂)_nNR^{a2}C(O)NR^{a2}R^{a3}、-(CH₂)_nC(O)NR^{a2}(CH₂)_{n1}R^{a3}、-OC(R^{al}R^{a2})_n(CH₂)_{n1}R^{a3} 或 -(CH₂)_nNR^{a2}S(O)_mR^{a3}，所述 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₆ 环烷基、3-6 元杂环基任选地可进一步被一个或多个选自氘、=O、卤素、羟基、氨基或氰基的取代基取代。

在一些实施方案中，R^{aa}、R^{bb}、R^{cc}、R^d、R^e、R^f、R^g、R^h、Rⁱ 和 R^j 各自独立地选自氘、卤素、羟基、氨基、硝基、氰基、巯基、=O、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₆ 环烷基、3-6 元杂环基、-(CH₂)_nR^{al}、-(CH₂)_nOR^{al}、-(CH₂)_nC(O)R^{al}、-(CH₂)_nC(O)OR^{al}、-(CH₂)_nS(O)_mR^{al}、-(CH₂)_nNR^{a2}R^{a3}、-(CH₂)_nNR^{a2}C(O)OR^{a3}、-(CH₂)_nNR^{a2}C(O)(CH₂)_{n1}R^{a3}、-(CH₂)_nNR^{a2}C(O)NR^{a2}R^{a3}、-(CH₂)_nC(O)NR^{a2}(CH₂)_{n1}R^{a3}、-OC(R^{al}R^{a2})_n(CH₂)_{n1}R^{a3} 或 -(CH₂)_nNR^{a2}S(O)_mR^{a3}，所述 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₆ 环烷基、3-6 元杂环基任选地可进一步被一个或多个选自氘、=O、卤素、羟基、氨基或氰基的取代基取代。

在一些实施方案中，所述“被一个或多个”各自独立地选自被 1、2、3、4、5 或 6 个。

在一些实施方案中，所述“被一个或多个”各自独立地选自被 1、2、3、4 或 5 个。

在一些实施方案中，所述“被一个或多个”各自独立地选自被 1、2、3 或 4 个。

在一些实施方案中，所述“被一个或多个”各自独立地选自被 1、2 或 3 个。

在一些实施方案中，所述“杂”各自独立地选自氧、硫、氮和磷的杂原子，其中氮原子任选地被季铵化或被氧化为 N(O)，硫原子任选地被氧化为 S(O)或 S(O)₂，磷原子任选地被氧化为 P(O)或 P(O)₂，其他变量如本公开所定义。

在一些实施方案中，所述“杂”各自独立地选自氧、硫和氮的杂原子，其中氮原子任选地被季铵化或被氧化为 N(O)，硫原子任选地被氧化为 S(O)或 S(O)₂，其他变量如本公开所定义。

在一些实施方案中， R^a 和 R^b 各自独立地选自氢、氘、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基，所述 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基任选地可进一步被一个或多个 R^{cc} 取代。

在一些实施方案中， R^a 和 R^b 各自独立地选自氢、氘、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基，所述 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基任选地可进一步被一个或多个 R^{cc} 取代。

在一些实施方案中， R^a 和 R^b 各自独立地选自氢或 C_{1-3} 烷基，所述 C_{1-3} 烷基任选地可进一步被一个或多个 R^{cc} 取代。

在一些实施方案中， R^a 和 R^b 各自独立地选自氢或甲基。

在一些实施方案中， R^a 选自氢， R^b 选自甲基；或者 R^a 选自甲基， R^b 选自氢。

在一些实施方案中， R^a 和 R^b 均选自氢。

在一些实施方案中， R^a 和 R^b 均选自甲基。

在一些实施方案中， R^c 选自氢或 C_{1-6} 烷基，所述 C_{1-6} 烷基任选地可进一步被一个或多个 R^e 取代。

在一些实施方案中， R^c 选自氢或 C_{1-3} 烷基，所述 C_{1-3} 烷基任选地可进一步被一个或多个 R^e 取代。

在一些实施方案中， R^c 选自氢或任选被氘取代的甲基。

在一些实施方案中， R^c 选自氢、甲基或 $-CD_3$ 。

在一些实施方案中， R^c 选自甲基。

在一些实施方案中， R^c 选自氢。

在一些实施方案中，当 L 选自 $(C(R^aR^b))_p$ 或 $(C(R^aR^b))_i-(NR^c)_j$ 时，相同或不同碳原子上的 R^a 和 R^b 以及与它们相连的碳原子一起形成 C_{3-6} 环烷基或 3-6 元杂环基，所述 C_{3-6} 环烷基或 3-6 元杂环基任选地可进一步被一个或多个 R^d 或 R^{dl} 取代。

在一些实施方案中，当 L 选自 $(C(R^aR^b))_p$ 或 $(C(R^aR^b))_i-(NR^c)_j$ 时，相同或不同碳原子上的 R^a 和 R^b 以及与它们相连的碳原子一起形成 C_{3-6} 环烷基，所述 C_{3-6} 环烷基任选地可进一步被一个或多个 R^d 或 R^{dl} 取代。

在一些实施方案中，当 L 选自 $(C(R^aR^b))_p$ 或 $(C(R^aR^b))_i-(NR^c)_j$ 时，相同或不同碳原子上的 R^a 和 R^b 以及与它们相连的碳原子一起形成环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氧杂环丁基、硫杂环丁基、氮杂环丁基、吡咯烷基、吡唑烷基、咪唑烷基、四氢噻吩基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、噻唑烷基、异噻唑烷基、噁唑烷基、异噁唑烷基、哌啶基、哌嗪基或吗啉基，所述环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氧杂环丁基、硫杂环丁基、氮杂环丁基、吡咯烷基、吡唑烷基、咪唑烷基、四氢噻吩基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、噻唑烷基、异噻唑烷基、噁唑烷基、异噁唑烷基、哌啶基、哌嗪基或吗啉基任选地可进一步被一个或多个 R^d 或 R^{dl} 取代。

在一些实施方案中，当 L 选自 $(C(R^aR^b))_p$ 或 $(C(R^aR^b))_i-(NR^c)_j$ 时，相同或不同碳原子上的 R^a 和 R^b 以及与它们相连的碳原子一起形成环丙基、环丁基、环戊基或环己基，所述环丙基、环丁基、环戊基或环己基任选地可进一步被一个或多个 R^d 或 R^{dl} 取代。

在一些实施方案中，当 L 选自 $(C(R^aR^b))_p$ 或 $(C(R^aR^b))_i-(NR^c)_j$ 时，相同或不同碳原子上的 R^a 和 R^b 以及与它们相连的碳原子一起形成环丙基、环丁基或氮杂环丁基，所述环丙基、环丁基或氮杂环丁基任选地可进一步被一个或多个 R^d 或 R^{dl} 取代。

在一些实施方案中，当 L 选自 $(C(R^aR^b))_p$ 或 $(C(R^aR^b))_i-(NR^c)_j$ 时，相同或不同碳原子上的 R^a 和 R^b 以及与它们相连的碳原子一起形成环丙基或环丁基，所述环丙基或环丁基任选地可进一步被一个或多个 R^d 或 R^{dl} 取代。

在一些实施方案中，当 L 选自 $(C(R^aR^b))_p$ 或 $(C(R^aR^b))_i-(NR^c)_j$ 时，相同碳原子上的 R^a 和 R^b 以及与它们相连的碳原子一起形成环丙基，所述环丙基任选地可进一步被一个或多个 R^d 或 R^{dl} 取代。

在一些实施方案中,当 L 选自 $(C(R^aR^b))_p$ 或 $(C(R^aR^b))_i-(NR^c)_j$ 时,不同碳原子上的 R^a 和 R^b 以及与他们相连的碳原子一起形成环丁基,所述环丁基任选地可进一步被一个或多个 R^d 或 R^{d1} 取代。

在一些实施方案中,当 L 选自 $(C(R^aR^b))_p$ 或 $(C(R^aR^b))_i-(NR^c)_j$ 时,所述“相同或不同碳原子”为“两个相同或两个不同碳原子”;或者,所述“相同碳原子”为“两个相同碳原子”;或者,所述“不同碳原子”为“两个不同碳原子”。

在一些实施方案中,当 L 选自 $(C(R^aR^b))_p$ 或 $(C(R^aR^b))_i-(NR^c)_j$ 时,所述“相同或不同碳原子”为“两端的两个相同或两端的两个不同碳原子”;或者,所述“相同碳原子”为“两端的两个相同碳原子”;或者,所述“不同碳原子”为“两端的两个不同碳原子”。

在一些实施方案中,当 L 选自 $(NR^c)_q$ 或 $(C(R^aR^b))_i-(NR^c)_j$ 时,不同氮原子上的 R^c 以及与他们相连的氮原子一起形成 3-6 元杂环基,所述 3-6 元杂环基任选地可进一步被一个或多个 R^d 或 R^{d2} 取代。

在一些实施方案中,当 L 选自 $(NR^c)_q$ 或 $(C(R^aR^b))_i-(NR^c)_j$ 时,不同氮原子上的 R^c 以及与他们相连的氮原子一起形成 1,3-二氮杂环丁烷基、咪唑烷基或哌嗪基,所述 1,3-二氮杂环丁烷基、咪唑烷基或哌嗪基任选地可进一步被一个或多个 R^d 或 R^{d2} 取代。

在一些实施方案中,当 L 选自 $(NR^c)_q$ 或 $(C(R^aR^b))_i-(NR^c)_j$ 时,不同氮原子上的 R^c 以及与他们相连的氮原子一起形成 1,3-二氮杂环丁烷基,所述 1,3-二氮杂环丁烷基任选地可进一步被一个或多个 R^d 或 R^{d2} 取代。

在一些实施方案中,当 L 选自 $(NR^c)_q$ 或 $(C(R^aR^b))_i-(NR^c)_j$ 时,所述“不同氮原子”为“两个不同氮原子”。

在一些实施方案中,当 L 选自 $(NR^c)_q$ 或 $(C(R^aR^b))_i-(NR^c)_j$ 时,所述“不同氮原子”为“两端的两个不同氮原子”。

在一些实施方案中,当 L 选自 $(C(R^aR^b))_i-(NR^c)_j$ 时,碳原子上的 R^a 以及它与它相连的碳原子、氮原子上的 R^c 以及它与它相连的氮原子一起形成 3-6 元杂环基,所述 3-6 元杂环基任选地可进一步被一个或多个 R^d 或 R^{d3} 取代。

在一些实施方案中,当 L 选自 $(C(R^aR^b))_i-(NR^c)_j$ 时,碳原子上的 R^a 以及它与它相连的碳原子、氮原子上的 R^c 以及它与它相连的氮原子一起形成氮杂环丁基、吡咯烷基、吡唑烷基、咪唑烷基、噁唑烷基、异噁唑烷基、哌啶基或哌嗪基,所述氮杂环丁基、吡咯烷基、吡唑烷基、咪唑烷基、噁唑烷基、异噁唑烷基、哌啶基或哌嗪基任选地可进一步被一个或多个 R^d 或 R^{d3} 取代。

在一些实施方案中,当 L 选自 $(C(R^aR^b))_i-(NR^c)_j$ 时,碳原子上的 R^a 以及它与它相连的碳原子、氮原子上的 R^c 以及它与它相连的氮原子一起形成氮杂环丁基,所述氮杂环丁基任选地可进一步被一个或多个 R^d 或 R^{d3} 取代。

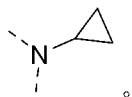
在一些实施方案中,当 L 选自 $(C(R^aR^b))_i-(NR^c)_j$ 时,所述“碳原子上的 R^a 以及它与它相连的碳原子、氮原子上的 R^c 以及它与它相连的氮原子”为“一个碳原子上的 R^a 以及它与它相连的碳原子、一个氮原子上的 R^c 以及它与它相连的氮原子”。

在一些实施方案中,当 L 选自 $(C(R^aR^b))_i-(NR^c)_j$ 时,所述“碳原子上的 R^a 以及它与它相连的碳原子、氮原子上的 R^c 以及它与它相连的氮原子”为“一端的一个碳原子上的 R^a 以及它与它相连的碳原子、另一端的一个氮原子上的 R^c 以及它与它相连的氮原子”。

在一些实施方案中, X 选自 NR^c 。

在一些实施方案中, X 选自 CH_2 、 $CH(CH_3)$ 、 $C(CH_3)_2$ 或 $N(CH_3)$, 所述 X 任选被一个或多个氘取代。

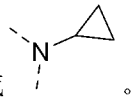
在一些实施方案中, X 选自 CH_2 、 $CH(CH_3)$ 、 $C(CH_3)_2$ 或 $N(CH_3)$ 。



在一些实施方案中, X 选自 。

在一些实施方案中, X 选自 NH、N(CH₂D)、N(CHD₂)或 N(CD₃)。

在一些实施方案中, X 选自 NH 或 N(CD₃)。



在一些实施方案中, X 选自 CH₂、N(CH₃)、NH、N(CD₃)或 。

在一些实施方案中, X 选自 CH₂ 或 N(CH₃)。

在一些实施方案中, X 选自 N(CD₃)或 N(CH₃)。

在一些实施方案中, X 选自 N(CH₃)。

在一些实施方案中, L 选自键、(C(R^aR^b))_p 或 (C(R^aR^b))_i-(NR^c)_j。

在一些实施方案中, p、q、i 或 j 分别独立地选自 1 或 2。

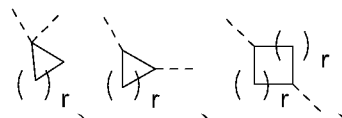
在一些实施方案中, i 和 j 分别选自 1。

在一些实施方案中, q 为 2。

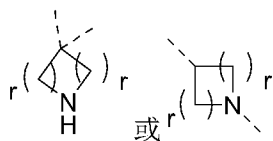
在一些实施方案中, L 选自键、-C(R^aR^b)-、-C(R^aR^b)-C(R^aR^b)-、-C(R^aR^b)-NR^c-、-C(R^aR^b)-C(R^aR^b)-C(R^aR^b)-或 C(R^aR^b)-C(R^aR^b)-NR^c。

在一些实施方案中, L 选自 C(R^aR^b)、-C(R^aR^b)-C(R^aR^b)-或-C(R^aR^b)-NR^c。

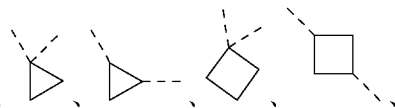
在一些实施方案中, L 选自键。



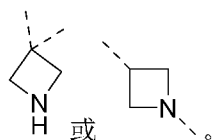
在一些实施方案中, L 选自键、CH₂、CH(CH₃)、C(CH₃)₂、



其中每一个 r 各自独立的选自 1、2、3 或 4。在一些实施方案中, 其中每一个 r 各自独立的选自 1 或 2。



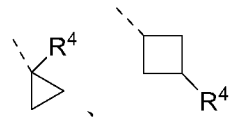
在一些实施方案中, L 选自键、CH₂、CH(CH₃)、C(CH₃)₂、



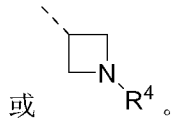
在一些实施方案中, L 选自键、CH₂、C(CH₃)₂、、或 。

在一些实施方案中, 结构片段 L-R⁴选自-R⁴、-O-R⁴、-S-R⁴、-(C(R^aR^b))_p-R⁴、-(NR^c)_q-R⁴、-(C(R^aR^b))_i-(NR^c)_j-R⁴或-(NR^c)_j-(C(R^aR^b))_i-R⁴。

在一些实施方案中, 结构片段 L-R⁴选自-R⁴、-(C(R^aR^b))_p-R⁴或-(C(R^aR^b))_i-(NR^c)_j-R⁴。



在一些实施方案中, 结构片段 L-R⁴选自-R⁴、-CH₂R⁴、-C(CH₃)₂R⁴、



在一些实施方案中, R^{cc} 、 R^{d1} 、 R^{d2} 、 R^{d3} 和 R^e 各自独立地选自氘、卤素、羟基、氨基、氰基、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基, 所述 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基任选地可进一步被一个或多个选自氘、卤素、羟基、氨基或氰基的取代基取代。

在一些实施方案中, R^{cc} 、 R^{d1} 、 R^{d2} 、 R^{d3} 和 R^e 各自独立地选自氘、卤素或羟基。

在一些实施方案中, R^{cc} 、 R^{d1} 、 R^{d2} 、 R^{d3} 和 R^e 各自独立地选自 F。

在一些实施方案中, R^{cc} 、 R^d 和 R^e 各自独立地选自氘、卤素、羟基、氨基、氰基、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基, 所述 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基任选地可进一步被一个或多个选自氘、卤素、羟基、氨基或氰基的取代基取代。

在一些实施方案中, R^{cc} 、 R^d 和 R^e 各自独立地选自氘、卤素或羟基。

在一些实施方案中, R^{cc} 、 R^d 和 R^e 各自独立地选自 F。

在一些实施方案中, R^1 和 R^2 各自独立地选自氢、氘、卤素、羟基、 NH_2 、巯基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基或 $-(CH_2)_nOR^{al}$, 所述 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基任选地可进一步被一个或多个 R^{aa} 取代。在一些实施方案中, R^1 和 R^2 各自独立地选自 $-(CH_2)_nR^{al}$ 。

在一些实施方案中, R^1 和 R^2 各自独立地选自氢、氘、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基或 $-(CH_2)_nOR^{al}$, 所述 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基任选地可进一步被一个或多个 R^{aa} 取代。

在一些实施方案中, R^1 和 R^2 各自独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基、 $-(CH_2)_nR^{al}$ 或 $-(CH_2)_nOR^{al}$, 所述 C_{1-6} 烷基可进一步被一个或多个 R^{aa} 取代。

在一些实施方案中, R^1 和 R^2 各自独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基或 $-(CH_2)_nOR^{al}$, 所述 C_{1-6} 烷基可进一步被一个或多个 R^{aa} 取代。

在一些实施方案中, n 和 $n1$ 各自独立地选自 0、1 或 2。

在一些实施方案中, n 选自 1 或 2。

在一些实施方案中, n 选自 0。

在一些实施方案中, R^1 和 R^2 各自独立地选自氢、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、 $-CH_2OR^{al}$ 、 $-CH_2CH_2OR^{al}$, 所述甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基任选地可进一步被一个或多个 R^{aa} 取代。在一些实施方案中, R^1 和 R^2 各自独立地选自 $-CH_2R^{al}$ 。

在一些实施方案中, R^1 和 R^2 各自独立地选自氢、正丁基、 $-CH_2R^{al}$ 、 $-CH_2OR^{al}$ 、 $-CH_2CH_2OR^{al}$, 所述正丁基任选地可进一步被一个或多个 R^{aa} 取代。

在一些实施方案中, R^1 和 R^2 以及与它们相连的碳原子一起形成 C_{3-6} 环烷基或 3-6 元杂环基, 所述 C_{3-6} 环烷基或 3-6 元杂环基任选地可进一步被一个或多个 R^{bb} 取代。

在一些实施方案中, R^1 和 R^2 以及与它们相连的碳原子一起形成环丙基、环丁基、环戊基、氧杂环丁基、硫杂环丁基、氮杂环丁基、吡咯烷基、吡唑烷基、咪唑烷基、四氢噻吩基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、噻唑烷基、异噻唑烷基、噁唑烷基、异噁唑烷基、哌啶基、哌嗪基或吗啉基, 所述环丙基、环丁基、环戊基、氧杂环丁基、硫杂环丁基、氮杂环丁基、吡咯烷基、吡唑烷基、咪唑烷基、四氢噻吩基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、噻唑烷基、异噻唑烷基、噁唑烷基、异噁唑烷基、哌啶基、哌嗪基或吗啉基任选地可进一步被一个或多个 R^{bb} 取代。

在一些实施方案中, R^1 和 R^2 以及与它们相连的碳原子一起形成环戊基, 所述环戊基任选地可进一步被一个或多个 R^{bb} 取代。

在另一些实施方案中, 当 X 选自 $(NR^e)_q$ 时, R^2 和 R^e 以及与它们相连的碳原子和氮原子一起形成 3-6 元杂环基, 所述 3-6 元杂环基任选地可进一步被一个或多个 R^{bb} 取代。

在另一些实施方案中,当X选自 $(NR^c)_q$ 时, R^2 和 R^c 以及与它们相连的碳原子和氮原子一起形成氮杂环丁基、吡咯烷基、吡唑烷基、咪唑烷基、噁唑烷基、异噁唑烷基、哌啶基或哌嗪基,所述氮杂环丁基、吡咯烷基、吡唑烷基、咪唑烷基、噁唑烷基、异噁唑烷基、哌啶基或哌嗪基任选地可进一步被一个或多个 R^{bb} 取代。

在另一些实施方案中,当X选自 $(NR^c)_q$ 时, R^2 和 R^c 以及与它们相连的碳原子和氮原子一起形成吡咯烷基或哌啶基,所述吡咯烷基或哌啶基任选地可进一步被一个或多个 R^{bb} 取代。

在一些实施方案中, R^{a1} 、 R^{a2} 或 R^{a3} 各自独立地选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、 NH_2 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、3-6元杂环基,所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基或3-6元杂环基任选地可进一步被一个或多个 R^j 取代。在一些实施方案中, R^{a1} 、 R^{a2} 或 R^{a3} 各自独立地选自苯基或5-6元杂芳基,所述苯基或5-6元杂芳基任选地可进一步被一个或多个 R^j 取代。

在一些实施方案中, R^{a1} 、 R^{a2} 或 R^{a3} 各自独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基或 C_{3-6} 环烷基,所述 C_{1-6} 烷基或 C_{3-6} 环烷基任选地可进一步被一个或多个 R^j 取代。在一些实施方案中, R^{a1} 、 R^{a2} 或 R^{a3} 各自独立地选自苯基,所述苯基任选地可进一步被一个或多个 R^j 取代。

在一些实施方案中, R^{a1} 、 R^{a2} 或 R^{a3} 各自独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或苯基,所述 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或苯基任选地可进一步被一个或多个 R^j 取代。

在一些实施方案中, R^{a1} 、 R^{a2} 或 R^{a3} 各自独立地选自氢、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、环丙基、环丁基、环戊基或苯基,所述甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、环丙基、环丁基、环戊基或苯基任选地可进一步被一个或多个 R^j 取代。

在一些实施方案中, R^{a1} 、 R^{a2} 或 R^{a3} 各自独立地选自甲基、乙基、环丙基或苯基,所述甲基、乙基、环丙基或苯基任选地可进一步被一个或多个 R^j 取代。

在一些实施方案中, R^{a1} 、 R^{a2} 或 R^{a3} 各自独立地选自氢、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、环丙基、环丁基或环戊基,所述甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、环丙基、环丁基或环戊基任选地可进一步被一个或多个 R^j 取代。

在一些实施方案中, R^{a1} 、 R^{a2} 或 R^{a3} 各自独立地选自氢、甲基、乙基、叔丁基或环戊基,所述甲基、乙基、叔丁基或环戊基任选地可进一步被一个或多个 R^j 取代。

在一些实施方案中, R^{aa} 、 R^{bb} 和 R^j 各自独立地选自氘、卤素、羟基、氨基、氰基、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基,所述 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基任选地可进一步被一个或多个选自氘、卤素、羟基、氨基或氰基的取代基取代。

在一些实施方案中, R^{aa} 、 R^{bb} 和 R^j 各自独立地选自氘、卤素或羟基。在另一些实施方案中, R^{bb} 选自 C_{1-3} 烷基,所述 C_{1-3} 烷基可进一步被一个或多个选自氘、卤素、羟基、氨基或氰基的取代基取代。在另一些实施方案中, R^{bb} 选自甲基或乙基。在另一些实施方案中, R^{bb} 选自乙基。

在一些实施方案中, R^{aa} 、 R^{bb} 和 R^j 各自独立地选自F。

在一些实施方案中, R^{a1} 选自 C_{1-6} 烷基,所述 C_{1-6} 烷基任选地可进一步被一个或多个 R^j 取代。

在一些实施方案中, R^{a1} 选自 C_{1-3} 烷基。

在一些实施方案中, R^{a1} 选自甲基、乙基、环丙基或苯基,所述甲基、乙基、环丙基或苯基任选地可进一步被一个或多个F取代。

在一些实施方案中, R^{a1} 选自甲基、乙基、环丙基或2-氟苯基。

在一些实施方案中, R^{a1} 选自甲基或乙基。

在一些实施方案中, R^j 选自F或 $-(CH_2)_nS(O)_mR^{a1}$ 。

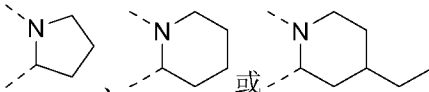
在一些实施方案中, R^j 选自F或 $-SR^{a1}$ 。

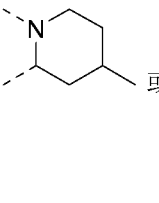
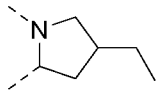
在一些实施方案中, R^i 选自 F 或 $-SCH_3$ 。

在一些实施方案中, R^1 和 R^2 以及与它们相连的碳原子一起形成环戊基。

在另一些实施方案中, 当 X 选自 $(NR^c)_q$ 时, R^2 和 R^c 以及与它们相连的碳原子和氮原子一起形成吡咯烷基或哌啶基, 所述吡咯烷基或哌啶基任选地可进一步被一个或多个甲基或乙基取代; R^1 选自 H。

在另一些实施方案中, 当 X 选自 $(NR^c)_q$ 时, R^2 和 R^c 以及与它们相连的碳原子和氮原子一起形成吡咯烷基或哌啶基, 所述吡咯烷基或哌啶基任选地可进一步被一个乙基取代; R^1 选自 H。在另一些实施方案中, 当 X 选自 $(NR^c)_q$ 时, R^2 和 R^c 以及与它们相连的碳原子和氮原子

一起形成 ; R^1 选自 H。在另一些实施方案中, 当 X 选

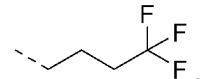
自 $(NR^c)_q$ 时, R^2 和 R^c 以及与它们相连的碳原子和氮原子一起形成  或 ; R^1 选自 H。

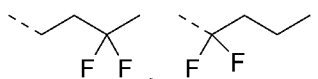
在一些实施方案中, R^1 和 R^2 各自独立地选自氢、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、 $-CH_2OR^{a1}$ 、 $-CH_2CH_2OR^{a1}$, 所述甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基任选地可进一步被一个或多个 F 取代, R^{a1} 选自甲基或乙基。

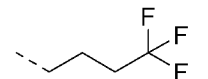
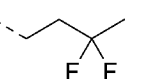
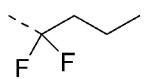
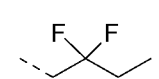
在一些实施方案中, R^1 和 R^2 各自独立地选自氢、正丁基、 $-CH_2R^{a1}$ 、 $-CH_2OR^{a1}$ 、 $-CH_2CH_2OR^{a1}$, 所述正丁基任选地可进一步被一个或多个 F 取代, R^{a1} 选自甲基、乙基或环丙基。

在一些实施方案中, R^1 和 R^2 各自独立地选自氢、正丁基、、 $-CH_2OCH_2CH_3$ 或 $-CH_2CH_2OCH_3$, 所述正丁基任选地可进一步被一个或多个 F 取代。

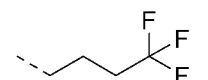
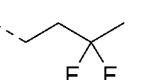
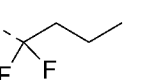
在一些实施方案中, R^1 和 R^2 各自独立地选自氢、正丁基、 $-CH_2OCH_2CH_3$ 或 $-CH_2CH_2OCH_3$, 所述正丁基任选地可进一步被一个或多个 F 取代。

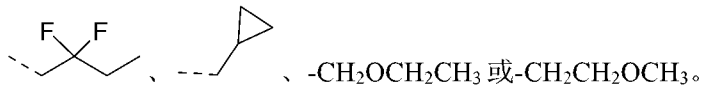
在一些实施方案中, R^1 和 R^2 各自独立地选自氢或正丁基, 所述正丁基可进一步被一个或多个 F 取代。在一些实施方案中, R^1 和 R^2 各自独立地选自氢、正丁基、、

、、、 $-CH_2OCH_2CH_3$ 或 $-CH_2CH_2OCH_3$ 。

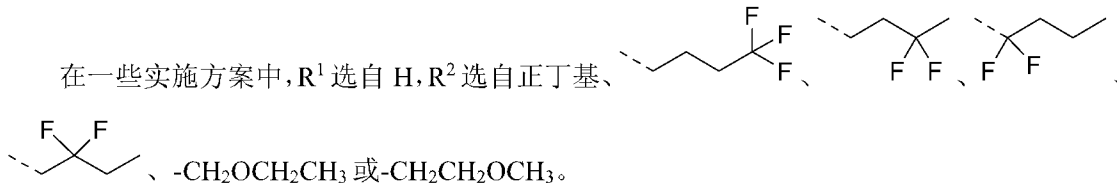
在一些实施方案中, R^1 和 R^2 各自独立地选自氢、正丁基、、、、、 $-CH_2OCH_2CH_3$ 或 $-CH_2CH_2OCH_3$ 。

在一些实施方案中, R^1 选自 H。

在一些实施方案中, R^1 选自 H, R^2 选自正丁基、、、、



在一些实施方案中, R^1 选自 H, R^2 选自正丁基、



在一些实施方案中, R^1 选自 H, R^2 选自正丁基。

在一些实施方案中, R^1 选自 H, R^2 选自



在一些实施方案中, R^3 选自氢、氘、卤素、羟基、氨基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基或 $-(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{O})_m\text{R}^{\text{al}}$, 所述氨基、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基任选地可进一步被一个或多个 R^{f} 取代。在另一些实施方案中, R^3 选自 C_{3-6} 环烷基或 $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^{\text{a2}}\text{R}^{\text{a3}}$, 所述 C_{3-6} 环烷基任选地可进一步被一个或多个 R^{f} 取代。在一些实施方案中, R^3 选自 $-(\text{CH}_2)_n\text{OR}^{\text{al}}$ 。

在一些实施方案中, R^3 选自卤素、羟基、 NH_2 、氰基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基或 $-(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{O})_m\text{R}^{\text{al}}$, 所述 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基任选地可进一步被一个或多个 R^{f} 取代。

在一些实施方案中, R^3 选自甲基、乙基、甲氧基、乙氧基或 $-(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{O})_m\text{R}^{\text{al}}$, 所述甲基、乙基、甲氧基、乙氧基任选地可进一步被一个或多个 R^{f} 取代。在另一些实施方案中, R^3 选自环丙基、环丁基或 $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^{\text{a2}}\text{R}^{\text{a3}}$, 所述环丙基或环丁基任选地可进一步被一个或多个 R^{f} 取代。

在一些实施方案中, R^3 选自甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、环丙基、环丁基、 $-(\text{CH}_2)_n\text{OR}^{\text{al}}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^{\text{a2}}\text{R}^{\text{a3}}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{O})_m\text{R}^{\text{al}}$, 所述甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、环丙基或环丁基任选地可进一步被一个或多个 R^{f} 取代。

在一些实施方案中, R^3 选自甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、环丙基、环丁基、 $-\text{OR}^{\text{al}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a2}}\text{R}^{\text{a3}}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}^{\text{al}}$, 所述甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、环丙基或环丁基任选地可进一步被一个或多个 R^{f} 取代。

在一些实施方案中, R^3 选自甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、环丙基、环丁基、 $-\text{OR}^{\text{al}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a2}}\text{R}^{\text{a3}}$ 、 $-\text{SR}^{\text{al}}$, 所述甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、环丙基或环丁基任选地可进一步被一个或多个 R^{f} 取代。

在一些实施方案中, R^3 选自甲基、乙氧基、环丙基、 $-\text{OR}^{\text{al}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a2}}\text{R}^{\text{a3}}$ 、 $-\text{SR}^{\text{al}}$, 所述甲基、乙氧基或环丙基任选地可进一步被一个或多个 R^{f} 取代。

在一些实施方案中, R^{f} 选自氘、卤素、羟基、氨基、氰基、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基, 所述 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基任选地可进一步被一个或多个选自氘、卤素、羟基、氨基或氰基的取代基取代。

在一些实施方案中, R^{f} 选自氘、卤素或羟基。

在一些实施方案中, R^{f} 选自 F。

在一些实施方案中, R^3 选自 $-(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{O})_m\text{R}^{\text{al}}$ 。在另一些实施方案中, R^3 选自环丙基或 $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^{\text{a2}}\text{R}^{\text{a3}}$ 。

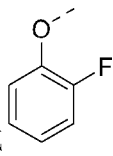
在一些实施方案中, m 选自 0。

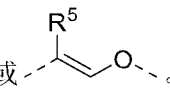
在一些实施方案中, R^{al} 选自甲基。

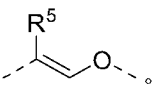
在另一些实施方案中, R^{a2} 或 R^{a3} 各自独立地选自 H 或甲基。

在另一些实施方案中, R^{a2} 或 R^{a3} 均选自甲基。

在一些实施方案中, R^3 选自 $-SCH_3$ 。在另一些实施方案中, R^3 选自环丙基或 $-N(CH_3)_2$ 。

在另一些实施方案中, R^3 选自甲基、 CF_3CH_2O -或 。

在另一些实施方案中, A 选自  或 。

在一些实施方案中, A 选自 。

在一些实施方案中, R^5 和 $R^{5'}$ 各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基; 所述氨基、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基任选地可进一步被一个或多个 R^i 取代。

在一些实施方案中, R^5 和 $R^{5'}$ 各自独立地选自氢、氘、卤素或 C_{1-3} 烷基; 所述 C_{1-3} 烷基任选地可进一步被一个或多个 R^i 取代。

在一些实施方案中, R^5 和 $R^{5'}$ 各自独立地选自氢、氘、卤素、 NH_2 、甲基、乙基、甲氧基或乙氧基, 所述甲基、乙基、甲氧基或乙氧基任选地可进一步被一个或多个 R^i 取代。在另一些实施方案中, R^5 和 $R^{5'}$ 各自独立地选自氢、氘、卤素或甲基, 所述甲基任选地可进一步被一个或多个 R^i 取代。在另一些实施方案中, R^5 和 $R^{5'}$ 均选自甲基。

在一些实施方案中, R^5 选自氢、氘或卤素。

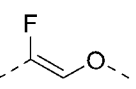
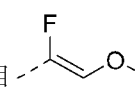
在一些实施方案中, R^5 选自氢或 F。在另一些实施方案中, R^5 选自甲基, 所述甲基任选地可进一步被一个或多个 R^i 取代。

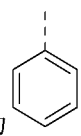
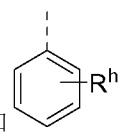
在一些实施方案中, R^5 选自 F。在另一些实施方案中, R^5 选自 CF_3 。

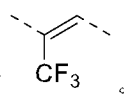
在一些实施方案中, R^i 选自氘、卤素、羟基、氨基、氰基、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基, 所述 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基任选地可进一步被一个或多个选自氘、卤素、羟基、氨基或氰基的取代基取代。

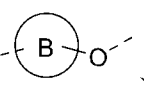
在一些实施方案中, R^i 选自氘、卤素或羟基。

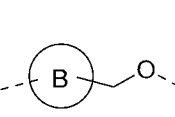
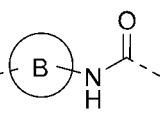
在一些实施方案中, R^i 选自 F。

在一些实施方案中, A 选自 。在另一些实施方案中, A 选自 , R^4 不

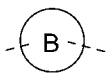
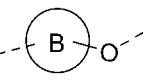
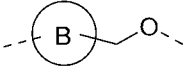
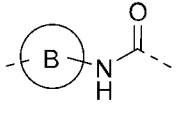
为  和 。

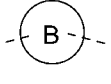
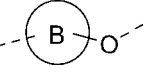
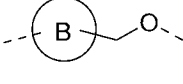
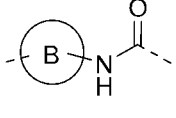
在一些实施方案中, A 选自 。

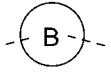
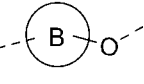
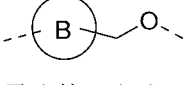
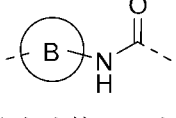
在一些实施方案中, A 选自 , 或在另一些实施方案中, A 选自 、

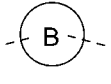
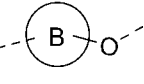
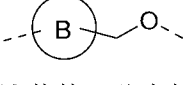
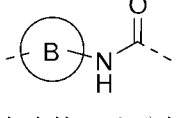
 或 , 环 B 选自 C_{3-10} 环烷基、3-10 元杂环基、 C_{6-10} 芳基或 5-

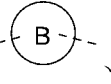
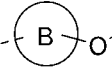
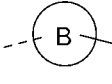
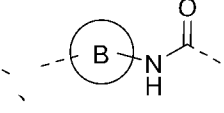
10 元杂芳基, 所述 C₃₋₁₀ 环烷基、3-10 元杂环基、C₆₋₁₀ 芳基或 5-10 元杂芳基任选地可进一步被一个或多个 R^g 取代。

在一些实施方案中, A 选自 , 或在另一些实施方案中, A 选自 、
 或 , 环 B 选自 C₃₋₆ 环烷基、3-6 元杂环基、苯基或 5-6 元杂芳基, 所述 C₃₋₆ 环烷基、3-6 元杂环基、苯基或 5-6 元杂芳基任选地可进一步被一个或多个 R^g 取代。

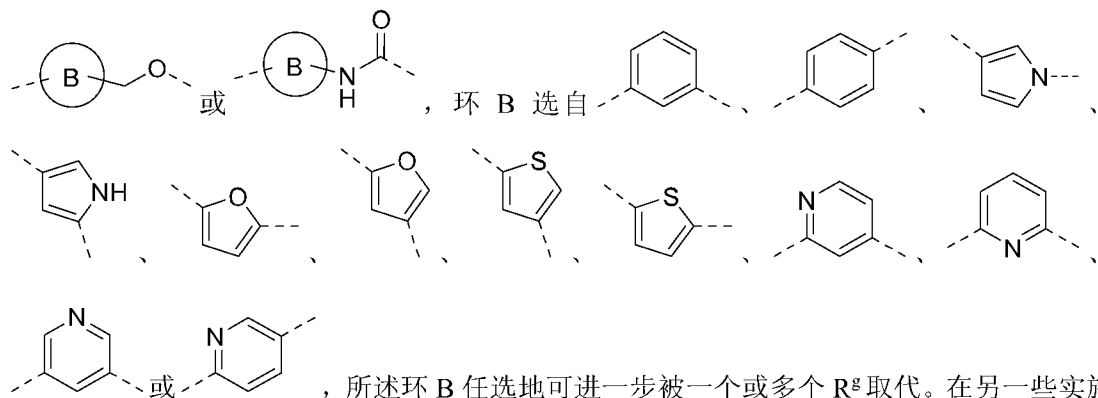
在一些实施方案中, A 选自 , 或在另一些实施方案中, A 选自 、
 或 , 环 B 选自苯基或 5-6 元杂芳基, 所述苯基或 5-6 元杂芳基任选地可进一步被一个或多个 R^g 取代。

在一些实施方案中, A 选自 , 或在另一些实施方案中, A 选自 、
 或 , 环 B 选自苯基、吡咯基、吡啶基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、噻吩基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基或哒嗪基, 所述苯基、吡咯基、吡啶基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、噻吩基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基或哒嗪基任选地可进一步被一个或多个 R^g 取代。在另一些实施方案中, 环 B 选自环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氧杂环丁基、硫杂环丁基、氮杂环丁基、吡咯烷基、吡啶烷基、咪唑烷基、四氢噻吩基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、噻唑烷基、异噻唑烷基、噁唑烷基、异噁唑烷基、哌啶基、哌嗪基或吗啉基, 所述环 B 任选地可进一步被一个或多个 R^g 取代。

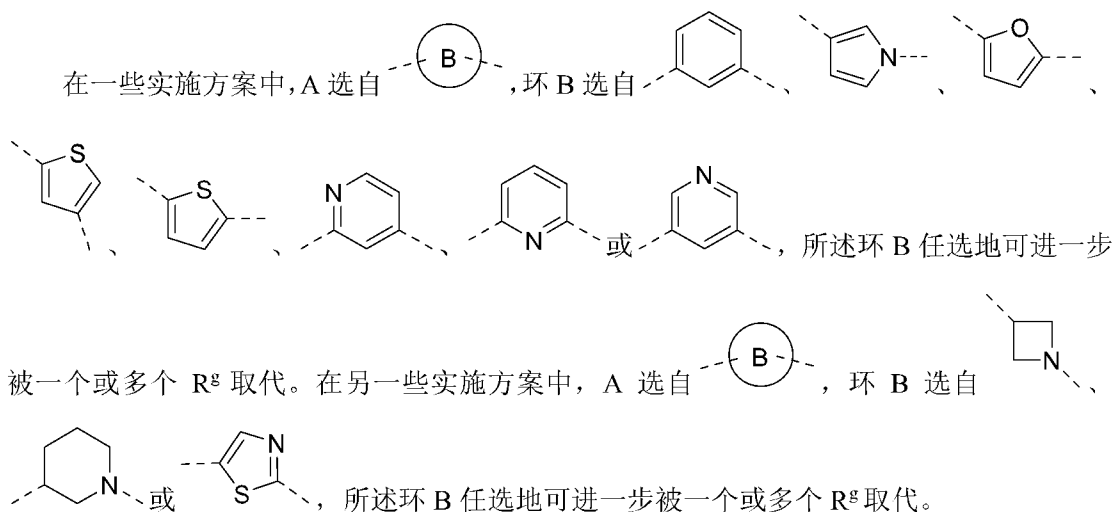
在一些实施方案中, A 选自 , 或在另一些实施方案中, A 选自 、
 或 , 环 B 选自苯基、吡咯基、呋喃基、噻吩基或吡啶基, 所述苯基、吡咯基、呋喃基、噻吩基或吡啶基任选地可进一步被一个或多个 R^g 取代。在另一些实施方案中, 环 B 选自环丙基、环丁基、环己基、氮杂环丁基、哌啶基或噻唑基, 所述环 B 任选地可进一步被一个或多个 R^g 取代。

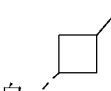
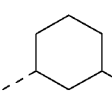
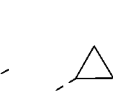
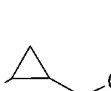
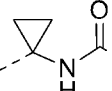
在一些实施方案中, A 选自 、、、 时, 与环 B 相连的两个键键合在不同的环原子上。或者, 与环 B 相连的两个键键合在同一个环原子上。

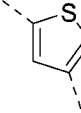
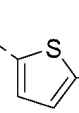
在一些实施方案中, A 选自 , 或在另一些实施方案中, A 选自 ,

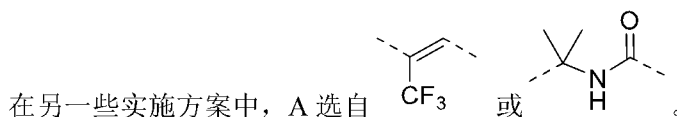
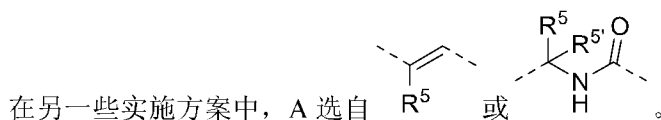


方案中, 环 B 选自 , , , ,  或 , 所述环 B 任选地可进一步被一个或多个 R^s 取代。



在另一些实施方案中, A 选自 , , 或 , 环 B 选自 , , ,  或 , 所述环 B 任选地可进一步被一个或多个 R^s 取代。

在一些实施方案中, A 选自 , 环 B 选自 , , 所述环 B 任选地可进一步被一个或多个 R^s 取代。



在一些实施方案中, R^5 选自氘、卤素、羟基、氨基、氰基、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基, 所述 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基任选地可进一步被一个或多个选自氘、卤素、羟基、氨基或氰基的取代基取代。

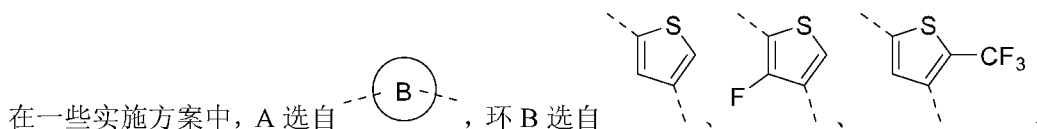
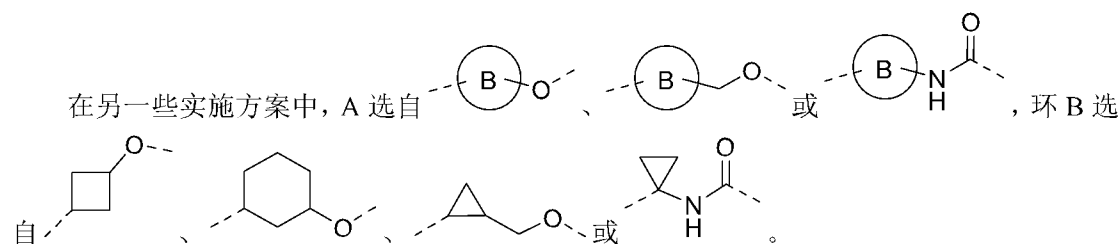
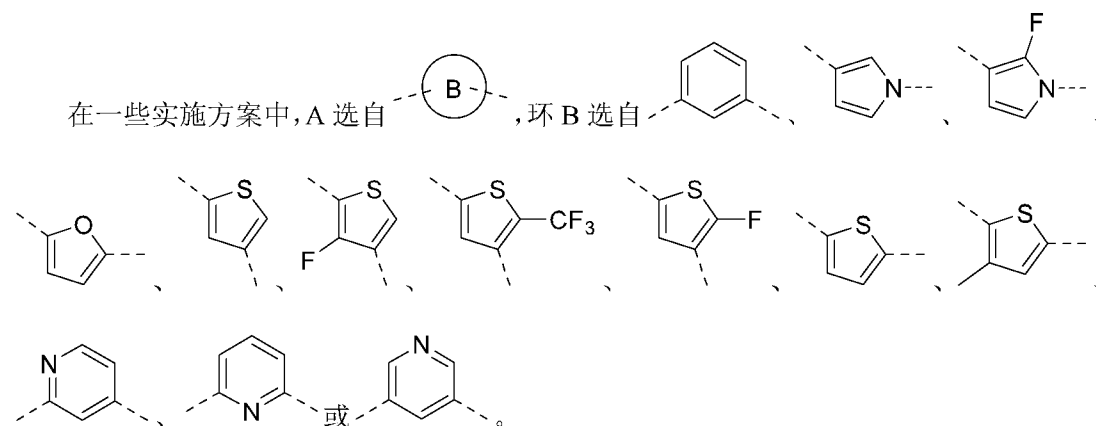
在一些实施方案中, R^5 选自卤素、羟基、 NH_2 、甲基、乙基、甲氧基或乙氧基, 所述甲基、乙基、甲氧基或乙氧基任选地可进一步被一个或多个选自氘、卤素、羟基、氨基或氰基的取代基取代。

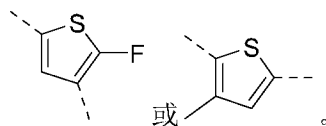
在一些实施方案中, R^5 选自卤素、羟基、 NH_2 、甲基、乙基、甲氧基或乙氧基, 所述甲基、乙基、甲氧基或乙氧基任选地可进一步被一个或多个选自卤素的取代基取代。

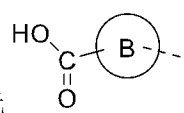
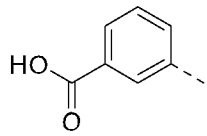
在一些实施方案中, R^5 选自卤素、羟基、 NH_2 、甲基、乙基、甲氧基或乙氧基, 所述甲基、乙基、甲氧基或乙氧基任选地可进一步被一个或多个 F 取代。

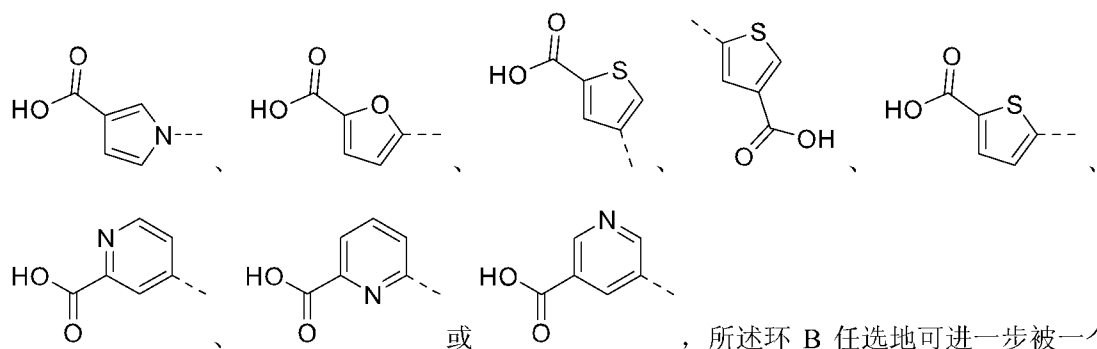
在一些实施方案中, R^5 选自 F、甲基或三氟甲基。

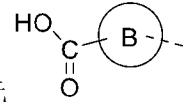
在一些实施方案中, R^5 选自 F。

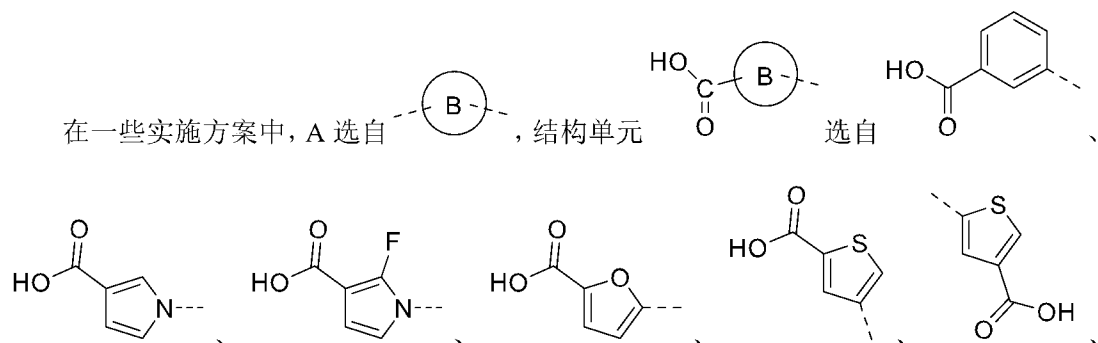
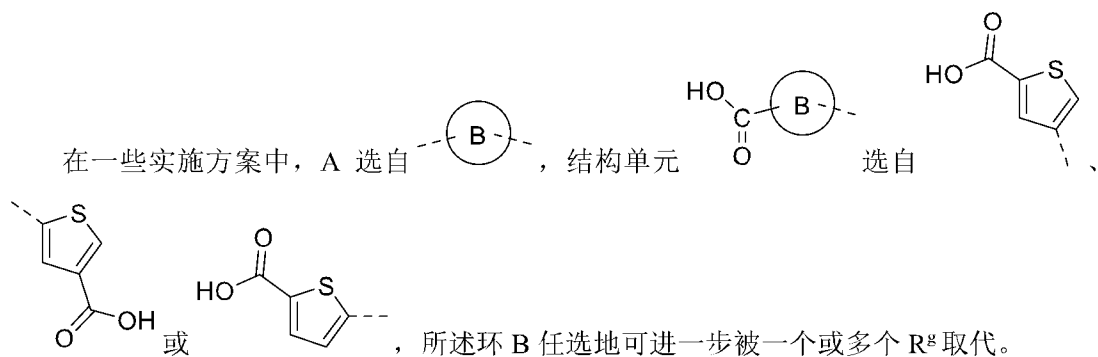
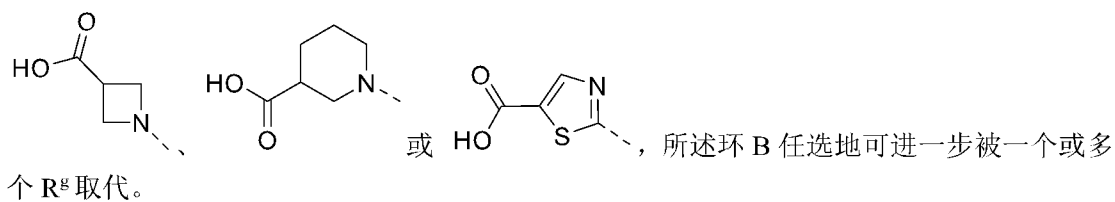


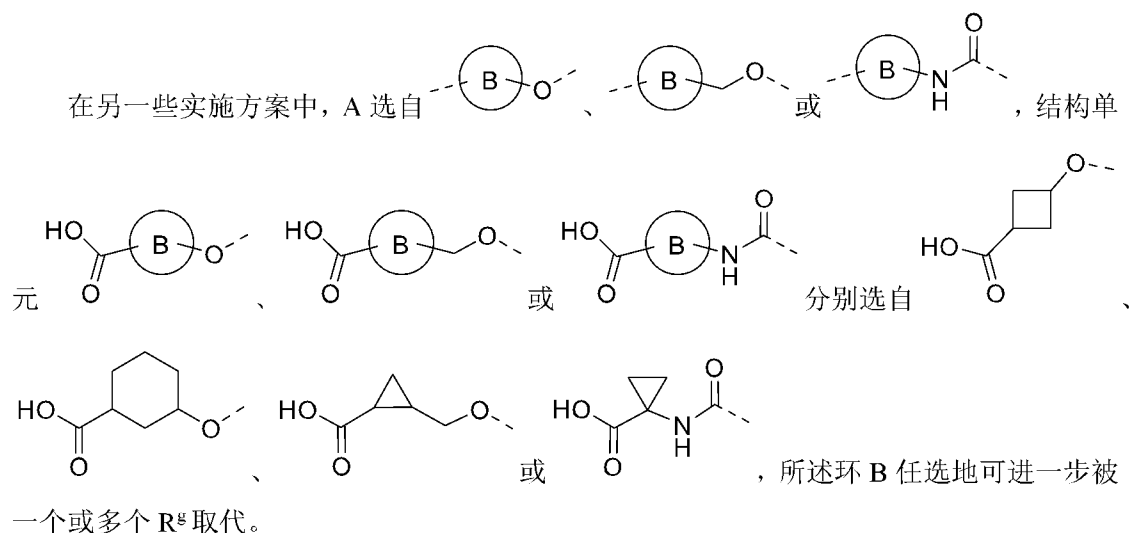
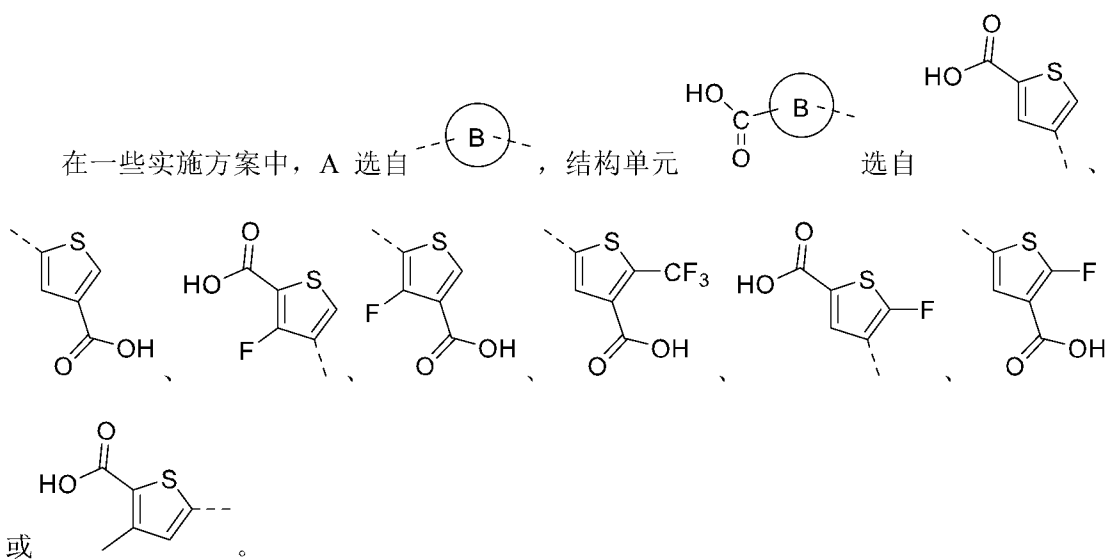
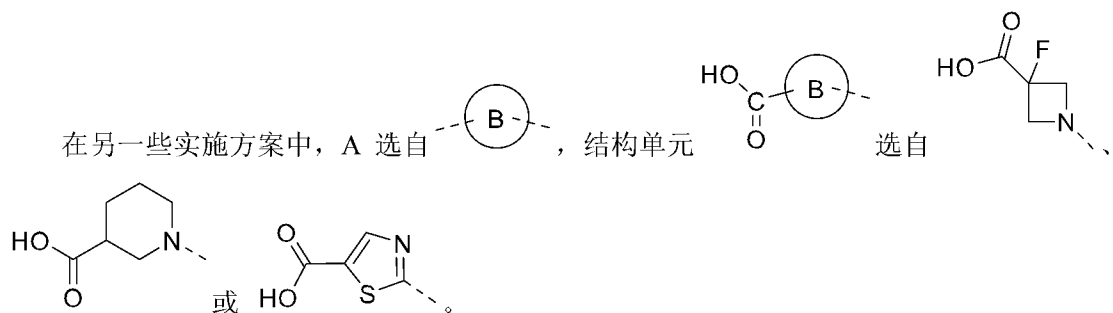
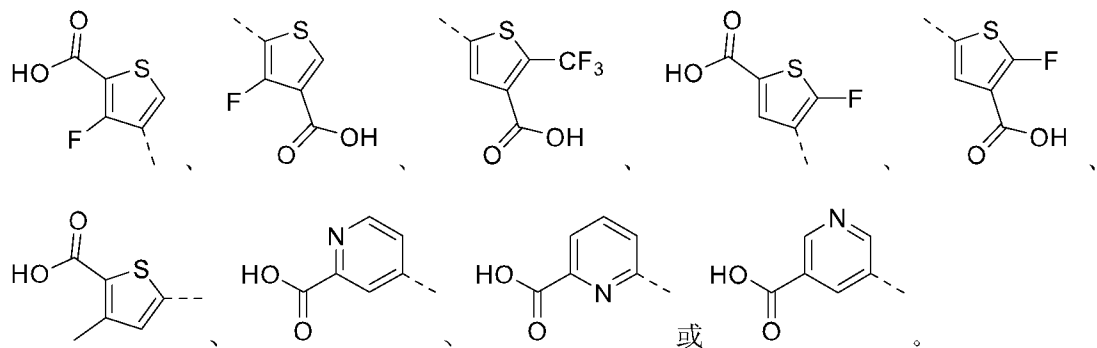


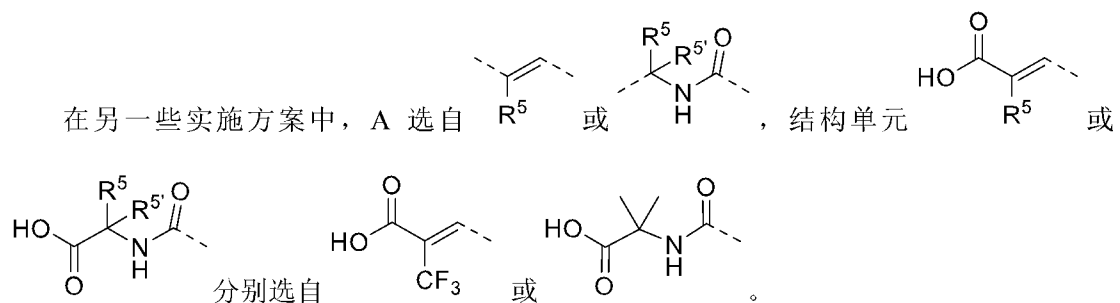
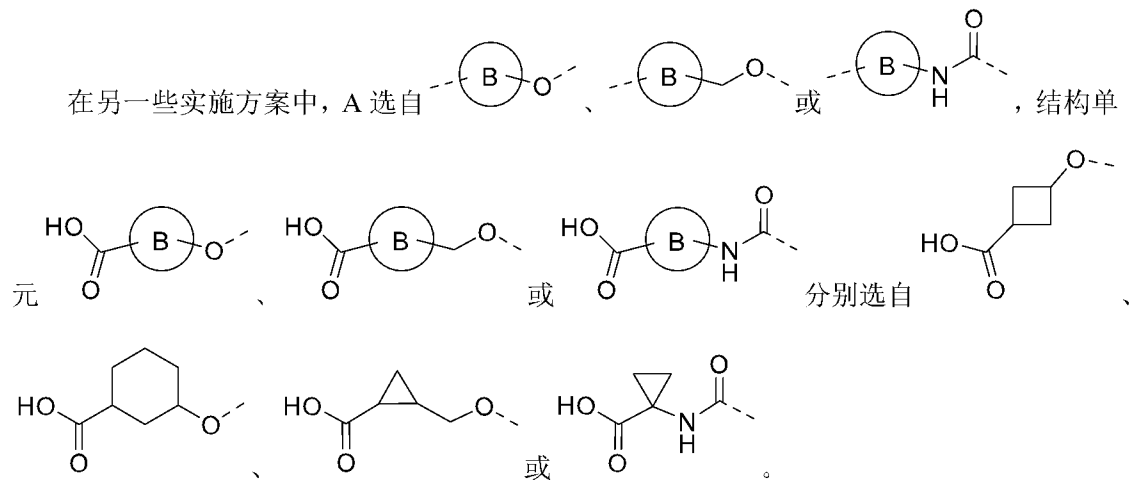
在一些实施方案中, A 选自 , 结构单元  选自 、



或多个 R^8 取代。在另一些实施方案中, A 选自 , 结构单元  选自







在一些实施方案中, R^4 选自 C_{3-10} 环烷基、3-10 元杂环基、 C_{6-12} 芳基或 5-10 元杂芳基, 所述 C_{3-10} 环烷基、3-10 元杂环基、 C_{6-12} 芳基或 5-10 元杂芳基任选地可进一步被一个或多个 R^h 取代。

在一些实施方案中, R^4 选自 C_{5-8} 环烷基、5-8 元杂环基、 C_{6-12} 芳基或 5-10 元杂芳基, 所述 C_{5-8} 环烷基、5-8 元杂环基、 C_{6-12} 芳基或 5-10 元杂芳基任选地可进一步被一个或多个 R^h 取代。在一些实施方案中, R^4 选自 C_{8-10} 环烷基, 所述 C_{8-10} 环烷基任选地可进一步被一个或多个 R^h 取代。在一些实施方案中, R^4 选自 C_{8-10} 多环环烷基, 所述 C_{8-10} 多环环烷基任选地可进一步被一个或多个 R^h 取代。在一些实施方案中, R^4 选自 C_{8-10} 多环环烷基, 所述多环为二环、三环或四环, 所述 C_{8-10} 多环环烷基任选地可进一步被一个或多个 R^h 取代。

在一些实施方案中, R^4 选自 C_{5-8} 环烷基、 C_{6-11} 芳基或 5-10 元杂芳基, 所述 C_{5-8} 环烷基、 C_{6-11} 芳基或 5-10 元杂芳基任选地可进一步被一个或多个 R^h 取代。

在一些实施方案中, R^4 选自 C_{5-8} 环烷基、苯基、 C_{9-11} 芳基或 5-10 元杂芳基, 所述 C_{5-8} 环烷基、苯基、 C_{9-11} 芳基或 5-10 元杂芳基任选地可进一步被一个或多个 R^h 取代。

在一些实施方案中, R^4 选自 C_{5-8} 环烷基、 C_{9-11} 芳基或 5-10 元杂芳基, 所述 C_{5-8} 环烷基、 C_{9-11} 芳基或 5-10 元杂芳基任选地可进一步被一个或多个 R^h 取代。

在一些实施方案中, R^4 选自苯基、吡啶基、异吡啶基、苯并二氧戊环基、苯并吡啶环基、苯并咪唑烷环基、苯并四氢噻吩环基、苯并四氢呋喃环基、3H-螺[苯并呋喃-2,1'-环丙烷]、苯并四氢吡喃环基、苯并噻唑烷环基、苯并异噻唑烷环基、苯并噻唑烷环基、苯并异噻唑烷环基、苯并哌啶环基、苯并哌嗪环基、苯并吗啉环基、苯并噻吩环基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、三唑基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、苯并呋喃环基、苯并噻吩环基、苯并噻唑环基、苯并噻唑环基、吡啶基、异吡啶基、苯并咪唑环基、吡啶基、吡咯并[2,3-b]吡啶环基、吡咯并[2,3-c]吡啶环基、吡咯并[3,2-c]吡啶环基、吡咯并[3,2-b]吡啶环基、咪唑并[4,5-b]吡啶环基、咪唑并[4,5-c]吡啶环基、咪唑并[1,2-a]吡啶环基、咪唑并[1,5-a]吡啶环基、吡唑并[4,3-d]吡啶环基、吡唑并

[4,3-c]吡啶环基、吡唑并[3,4-c]吡啶环基、吡唑并[1,5-a]吡啶环基、噻吩并[3,2-b]吡啶环基、噻吩并[2,3-b]吡啶环基、嘌呤基、喹啉基、喹啉基、异喹啉基、吡咯并[1,2-a]吡啶环基、咪唑并[1,2-c]噻吩环基、吡唑并[1,5-a]吡啶环基、吡咯并[1,2-a]吡啶环基、2,3-二氢呋喃并[2,3-b]吡啶环基、2,3-二氢呋喃并[3,2-b]吡啶环基、2,3-二氢呋喃并[3,2-c]吡啶环基、2,3-二氢呋喃并[2,3-c]吡啶环基、双环[1.1.1]戊烷基或双环[2.2.2]辛烷基，所述 R^4 任选地可进一步被一个或多个 R^h 取代。在一些实施方案中， R^4 选自 2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英基、6,7-二氢-4H-吡唑[5,1-c][1,4]噻嗪基，所述 R^4 任选地可进一步被一个或多个 R^h 取代。

在另一些实施方案中， R^4 选自环丁基、环戊基、环己基、1,2-二氢吡啶基、金刚烷基、苯并环丁基、苯并环戊基或苯并环己基，所述 R^4 任选地可进一步被一个或多个 R^h 取代。

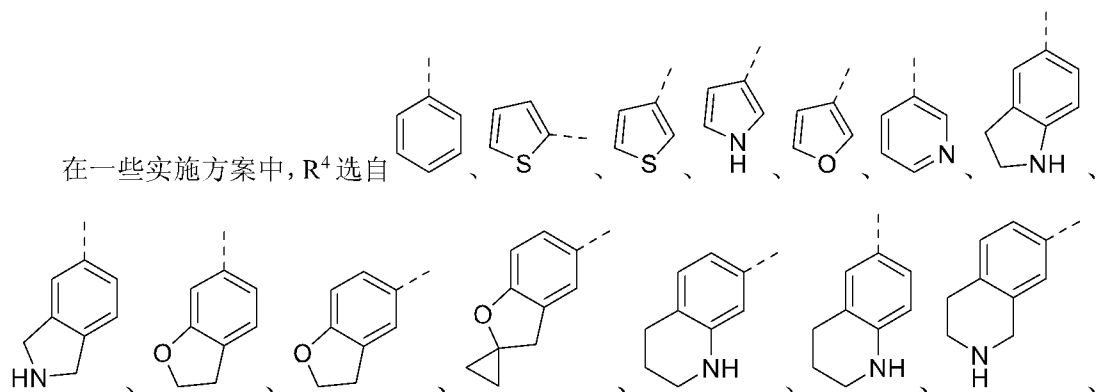
在一些实施方案中， R^4 选自苯基、吡啶基、异吡啶基、苯并吡啶环基、苯并四氢呋喃环基、3H-螺[苯并呋喃-2,1'-环丙烷]、苯并四氢吡喃环基、苯并哌啶环基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、苯并噻吩环基、苯并噻唑环基、苯并噻唑环基、吡啶基、苯并咪唑环基、噻吩并[3,2-b]吡啶环基、噻吩并[2,3-b]吡啶环基、喹啉基、异喹啉基、2,3-二氢呋喃并[2,3-b]吡啶环基、2,3-二氢呋喃并[3,2-b]吡啶环基、2,3-二氢呋喃并[3,2-c]吡啶环基或双环[1.1.1]戊烷基，所述 R^4 任选地可进一步被一个或多个 R^h 取代。

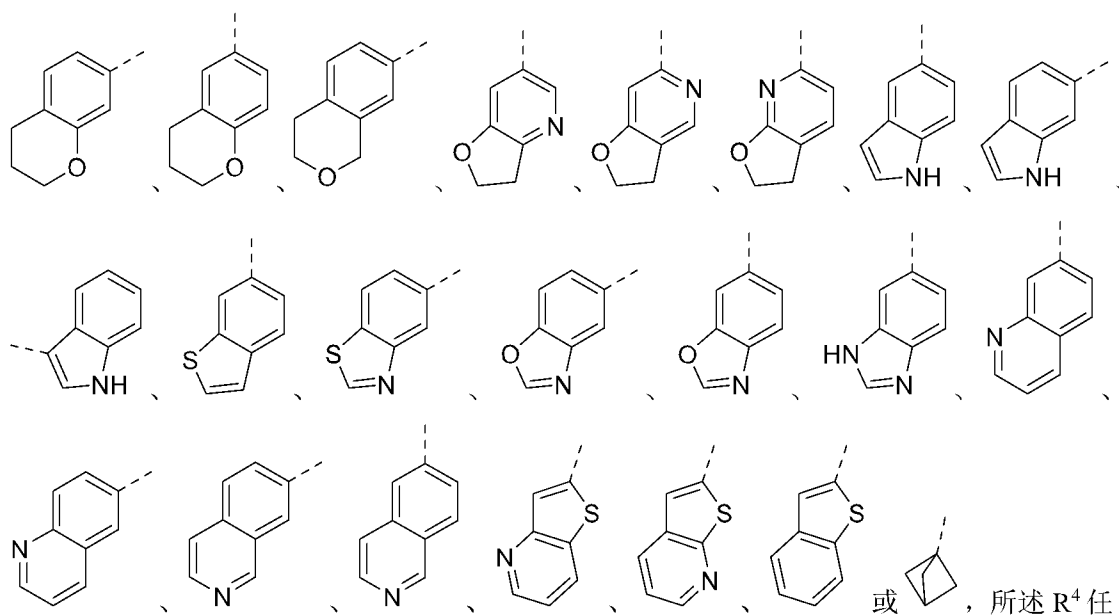
在另一些实施方案中， R^4 选自环丁基、1,2-二氢吡啶基、金刚烷基或苯并环丁基，所述 R^4 任选地可进一步被一个或多个 R^h 取代。

在一些实施方案中， R^4 选自吡啶基、异吡啶基、苯并吡啶环基、苯并四氢呋喃环基、3H-螺[苯并呋喃-2,1'-环丙烷]、苯并四氢吡喃环基、苯并哌啶环基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、苯并噻吩环基、苯并噻唑环基、苯并噻唑环基、吡啶基、苯并咪唑环基、噻吩并[3,2-b]吡啶环基、噻吩并[2,3-b]吡啶环基、喹啉基、异喹啉基、2,3-二氢呋喃并[2,3-b]吡啶环基、2,3-二氢呋喃并[3,2-b]吡啶环基、2,3-二氢呋喃并[3,2-c]吡啶环基或双环[1.1.1]戊烷基，所述 R^4 任选地可进一步被一个或多个 R^h 取代。

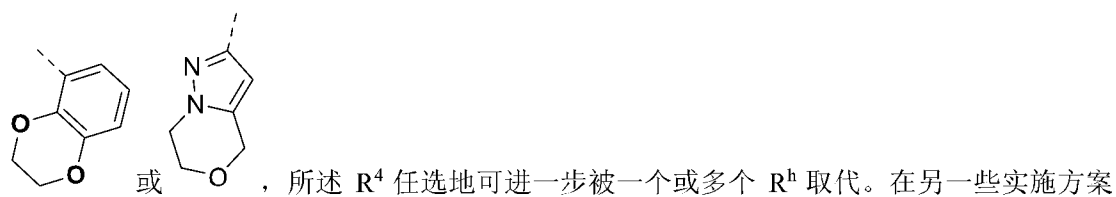
在一些实施方案中， R^4 选自环丁基、1,2-二氢吡啶基、金刚烷基、苯并环丁基、苯基、吡啶基、异吡啶基、苯并吡啶环基、苯并四氢呋喃环基、3H-螺[苯并呋喃-2,1'-环丙烷]、苯并四氢吡喃环基、苯并二氧戊环基、苯并四氢吡喃环基、苯并哌啶环基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、苯并噻吩环基、苯并噻唑环基、苯并噻唑环基、吡啶基、苯并咪唑环基、噻吩并[3,2-b]吡啶环基、噻吩并[2,3-b]吡啶环基、喹啉基、异喹啉基、2,3-二氢呋喃并[2,3-b]吡啶环基、2,3-二氢呋喃并[3,2-b]吡啶环基、2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英基、6,7-二氢-4H-吡唑[5,1-c][1,4]噻嗪基、2,3-二氢呋喃并[3,2-c]吡啶环基或双环[1.1.1]戊烷基，所述 R^4 任选地可进一步被一个或多个 R^h 取代。

在一些实施方案中，当 R^4 含有芳香环结构（例如苯基环结构）或杂芳香环（例如噻吩环结构）时，所述结构片段 $L-R^4$ 中， L 与 R^4 的芳香环或杂芳香环连接。

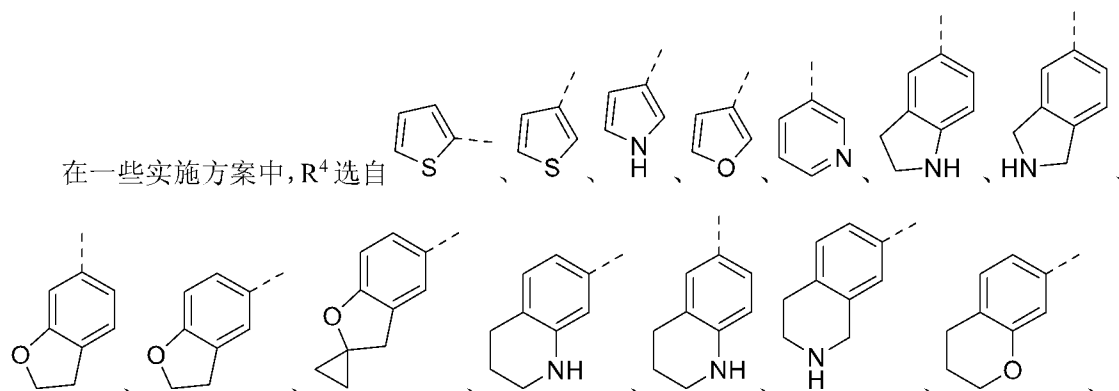




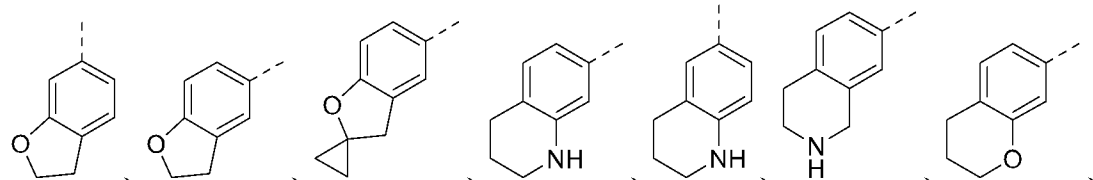
选地可进一步被一个或多个 R^h 取代。在一些实施方案中, R^4 选自

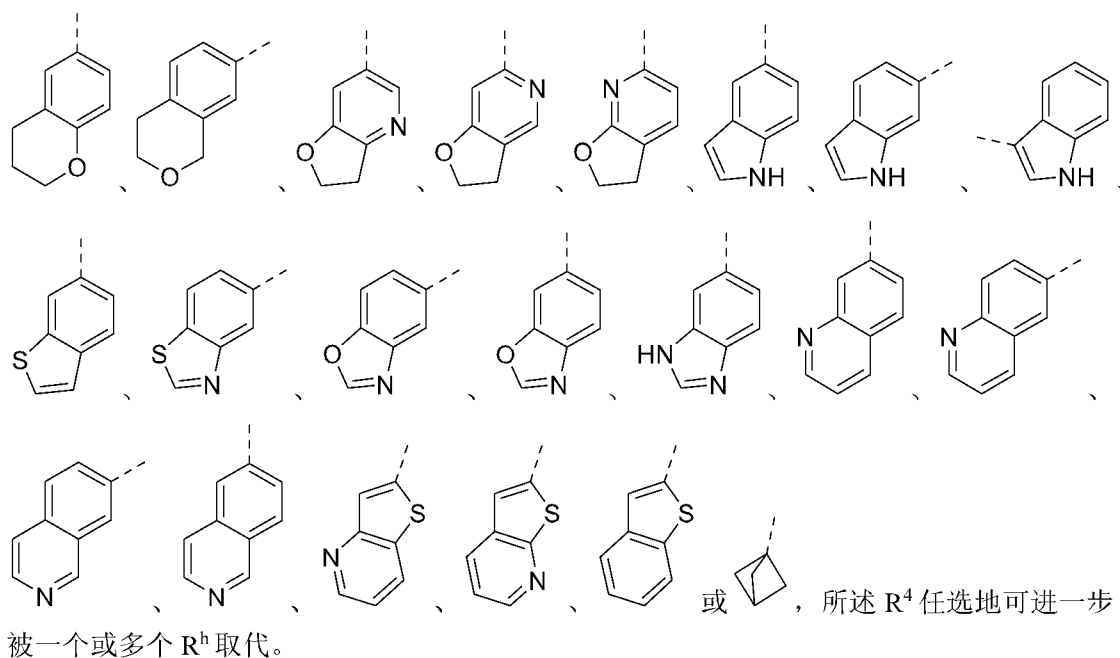


中, R^4 选自 或 , 所述 R^4 任选地可进一步被一个或多个 R^h 取代。在另一些实施方案

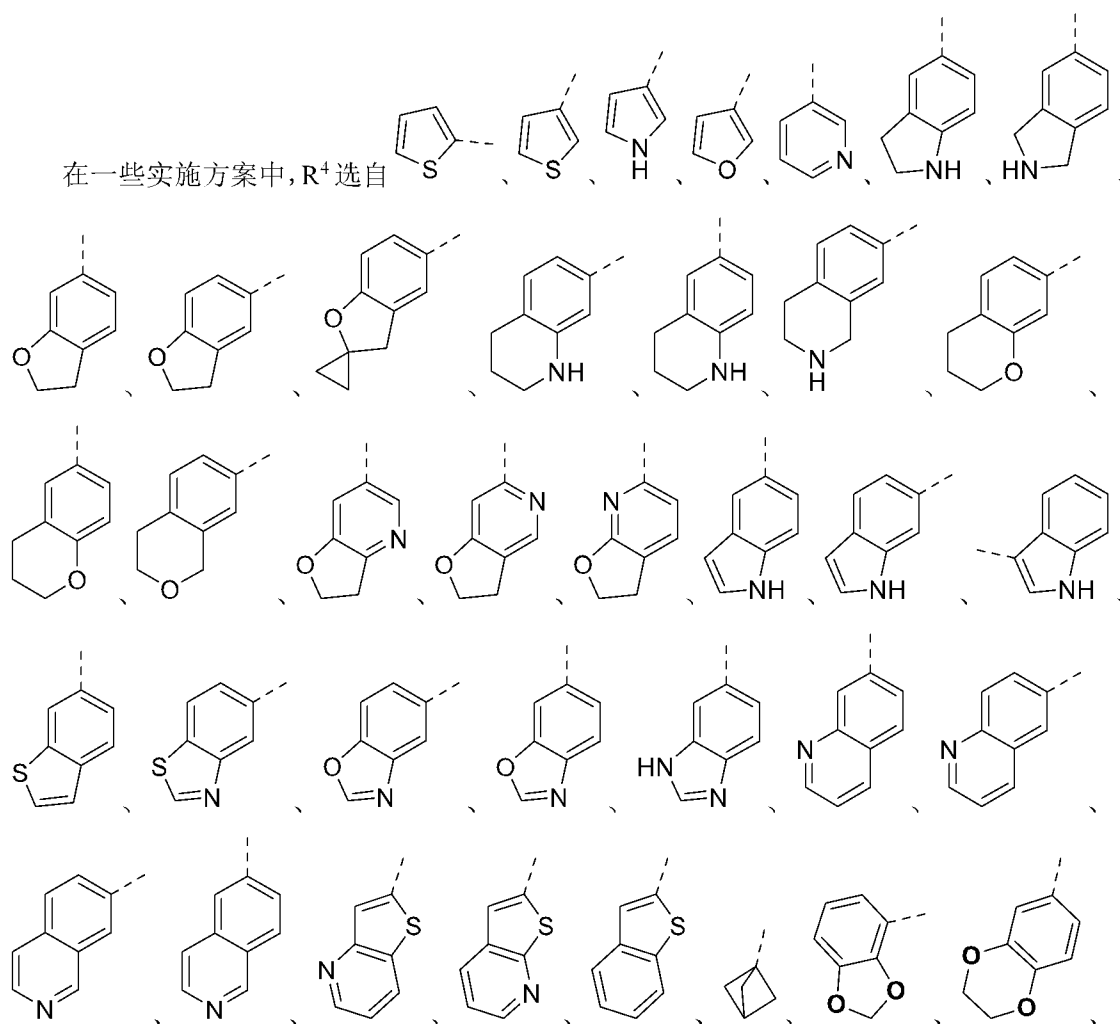


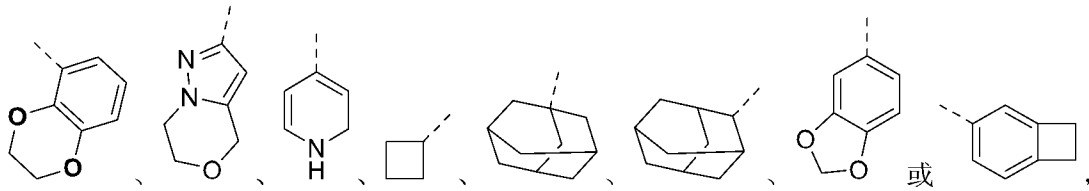
在一些实施方案中, R^4 选自



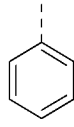


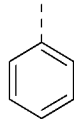
在一些实施方案中, R^4 选自





所述 R^4 任选地可进一步被一个或多个 R^h 取代。



在一些实施方案中, R^4 选自 , 所述 R^4 任选地可进一步被一个或多个 R^h 取代, 且 L 选自 $C(R^a R^b)$ 或 $-C(R^a R^b)-C(R^a R^b)-$ 。

在一些实施方案中, R^h 选自氘、卤素、羟基、 NH_2 、 $=O$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环烷基、 $-(CH_2)_n C(O)R^{a1}$ 、 $-(CH_2)_n NR^{a2} C(O)(CH_2)_n R^{a3}$ 或 $-(CH_2)_n C(O)NR^{a2} (CH_2)_n R^{a3}$, 所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基或 3-6 元杂环烷基任选地可进一步被一个或多个选自氘、 $=O$ 、卤素、羟基、氨基或氰基的取代基取代。在另一些实施方案中, R^h 选自 $-(CH_2)_n P(O)R^{a2} R^{a3}$ 。在另一些实施方案中, R^h 选自 $-(CH_2)_n O(CH_2)_n S(O)_m R^{a1}$ 。

在一些实施方案中, R^h 选自卤素、羟基、 $=O$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、3-6 元杂环烷基、 $-(CH_2)_n C(O)R^{a1}$ 、 $-(CH_2)_n NR^{a2} C(O)(CH_2)_n R^{a3}$ 、 $-(CH_2)_n C(O)NR^{a2} (CH_2)_n R^{a3}$ 、 $-(CH_2)_n O(CH_2)_n S(O)_m R^{a1}$ 或 $-(CH_2)_n P(O)R^{a2} R^{a3}$, 所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基或 3-6 元杂环烷基任选地可进一步被一个或多个选自氘、 $=O$ 、卤素、羟基、氨基或氰基的取代基取代。

在一些实施方案中, R^h 选自卤素、羟基、 $=O$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、3-6 元杂环烷基、 $-C(O)R^{a1}$ 、 $-NR^{a2} C(O)R^{a3}$ 、 $-OCH_2 SR^{a1}$ 或 $-P(O)R^{a2} R^{a3}$, 所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基或 3-6 元杂环烷基任选地可进一步被一个或多个选自氘、 $=O$ 、卤素、羟基、氨基或氰基的取代基取代。

在一些实施方案中, R^h 选自卤素、 $=O$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、3-6 元杂环烷基、 $-(CH_2)_n C(O)R^{a1}$ 、 $-(CH_2)_n NR^{a2} C(O)(CH_2)_n R^{a3}$ 或 $-(CH_2)_n C(O)NR^{a2} (CH_2)_n R^{a3}$, 所述 C_{1-6} 烷基或 3-6 元杂环烷基任选地可进一步被一个或多个选自氘、 $=O$ 、卤素、羟基、氨基或氰基的取代基取代。

在一些实施方案中, $n1$ 选自 0。

在一些实施方案中, R^h 选自卤素、 $=O$ 、甲基、乙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、氧杂环丁基、硫杂环丁基、氮杂环丁基、吡咯烷基、吡啶烷基、咪唑烷基、四氢噻吩基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、噻唑烷基、异噻唑烷基、噁唑烷基、异噁唑烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、 $-C(O)R^{a1}$ 、 $-NR^{a2} C(O)R^{a3}$ 或 $-C(O)NR^{a2} R^{a3}$, 所述甲基、乙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、氧杂环丁基、硫杂环丁基、氮杂环丁基、吡咯烷基、吡啶烷基、咪唑烷基、四氢噻吩基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、噻唑烷基、异噻唑烷基、噁唑烷基、异噁唑烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基任选地可进一步被一个或多个选自氘、 $=O$ 、卤素、羟基、氨基或氰基的取代基取代。

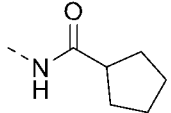
在一些实施方案中, R^h 选自卤素、羟基、 $=O$ 、甲基、甲氧基、吡咯烷基、 $-C(O)R^{a1}$ 、 $-NR^{a2} C(O)R^{a3}$ 、 $-OCH_2 SR^{a1}$ 或 $-P(O)R^{a2} R^{a3}$, 所述甲基、甲氧基或吡咯烷基任选地可进一步被一个或多个选自氘、 $=O$ 、卤素、羟基、氨基或氰基的取代基取代。

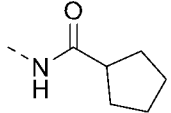
在一些实施方案中, R^{a2} 选自氢。

在一些实施方案中, R^{a3} 选自 C_{1-6} 烷基或 C_{3-6} 环烷基, 所述 C_{1-6} 烷基或 C_{3-6} 环烷基任选地可进一步被一个或多个 R^j 取代。

在一些实施方案中, R^{a3} 选自甲基、乙基、异丙基、叔丁基、环丙基、环丁基或环戊基, 所述甲基、乙基、异丙基、叔丁基、环丙基、环丁基或环戊基任选地可进一步被一个或多个 R^j 取代。

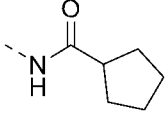
在一些实施方案中， R^{a3} 选自叔丁基或环戊基。

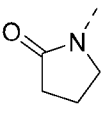
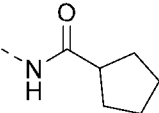
在一些实施方案中， R^h 选自 F、=O、甲基、吡咯烷基、 $-C(O)CH_3$ 、 或 $-C(O)NHC(CH_3)_3$ ，所述甲基或吡咯烷基任选地可进一步被一个或多个选自=O 或卤素的取代基取代。在另一些实施方案中， R^h 选自  或甲氧基，所述甲氧基任选地可进一步被一个或多个卤素取代。在另一些实施方案中， R^h 选自羟基或 $-OCH_2SCH_3$ 。

在一些实施方案中， R^h 选自 F、=O、甲基、吡咯烷基、 $-C(O)CH_3$ 、 或 $-C(O)NHC(CH_3)_3$ ，所述甲基或吡咯烷基任选地可进一步被一个或多个选自=O 或 F 的取代基取代。在另一些实施方案中， R^h 选自  或甲氧基，所述甲氧基任选地可进一步被一个

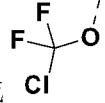
或多个 F 或 Cl 取代。在另一些实施方案中， R^h 选自  或甲氧基，所述甲氧基任选地可进一步被一个或多个 F 取代。

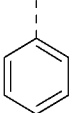
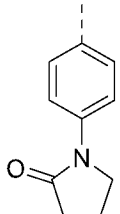
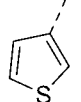
在一些实施方案中， R^h 选自 F、羟基、=O、甲基、甲氧基、吡咯烷基、 $-C(O)CH_3$ 、-

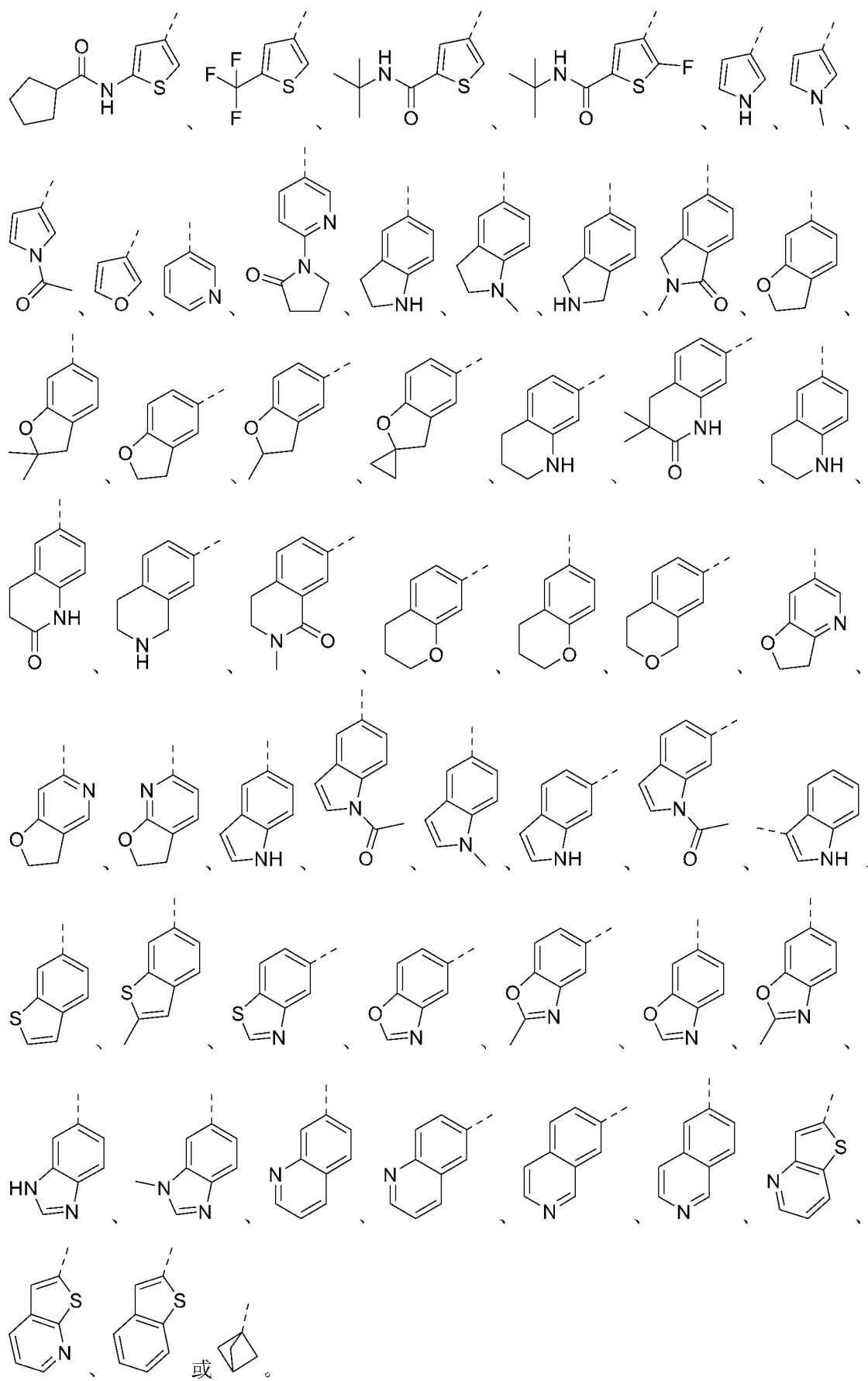
OCH_2SCH_3 、、 $-C(O)NHC(CH_3)_3$ 、，所述甲基、甲氧基或吡咯烷基任选地可进一步被一个或多个选自=O、F 或 Cl 的取代基取代。

在一些实施方案中， R^h 选自 F、=O、甲基、三氟甲基、、 $-C(O)CH_3$ 、

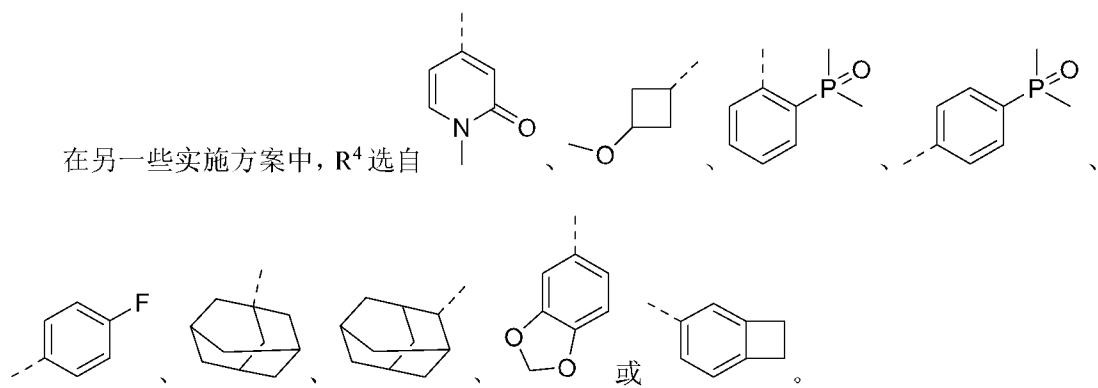
或 $-C(O)NHC(CH_3)_3$ 。在另一些实施方案中， R^h 选自  或甲氧基。在另一些实施方案中，

R^h 选自羟基、 或 CH_3SCH_2O- 。

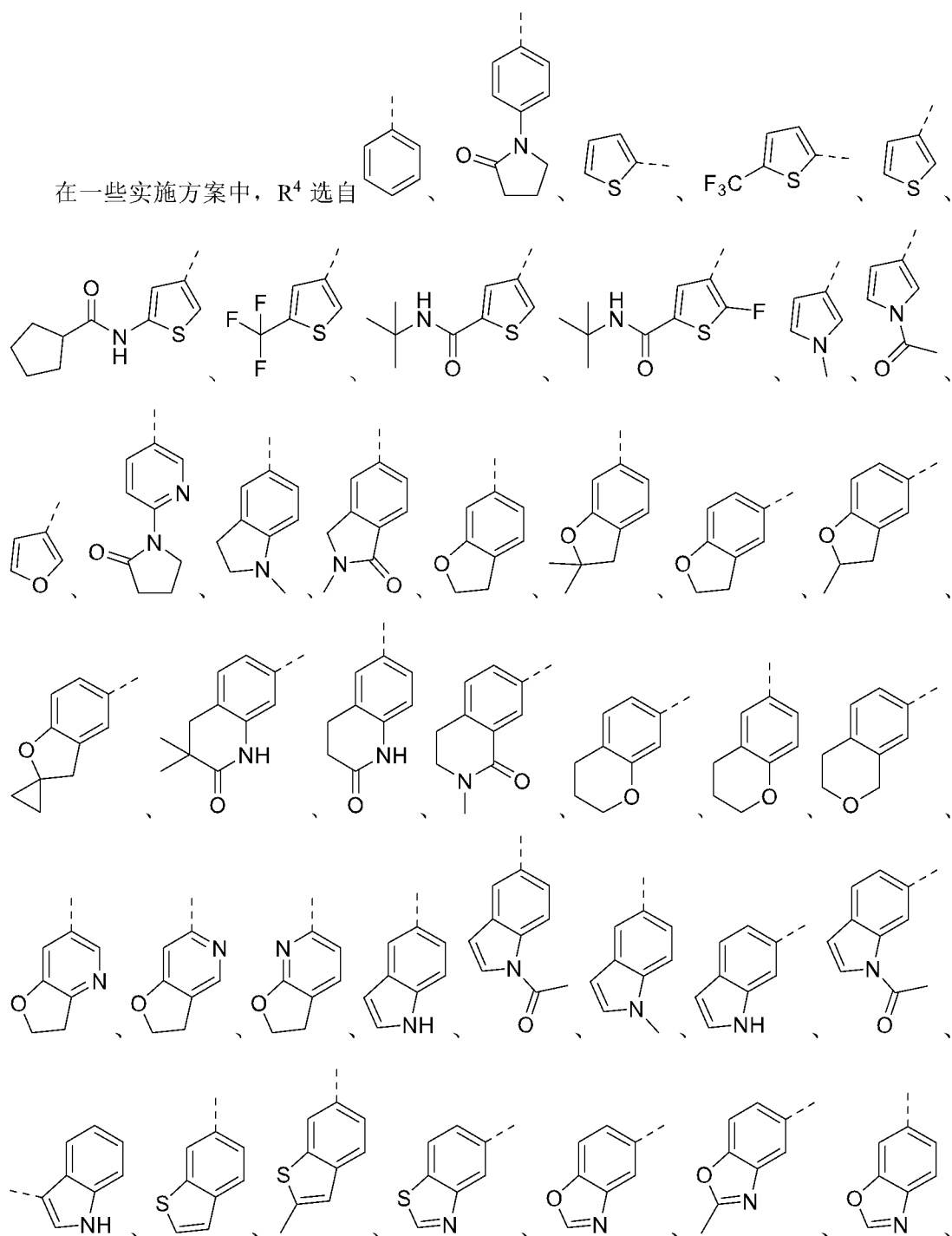
在一些实施方案中， R^4 选自 、、、、、

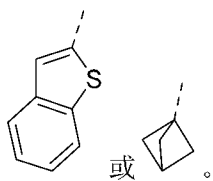
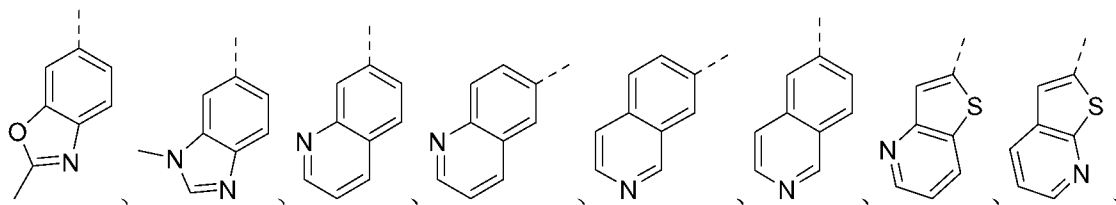


在另一些实施方案中, R^4 选自

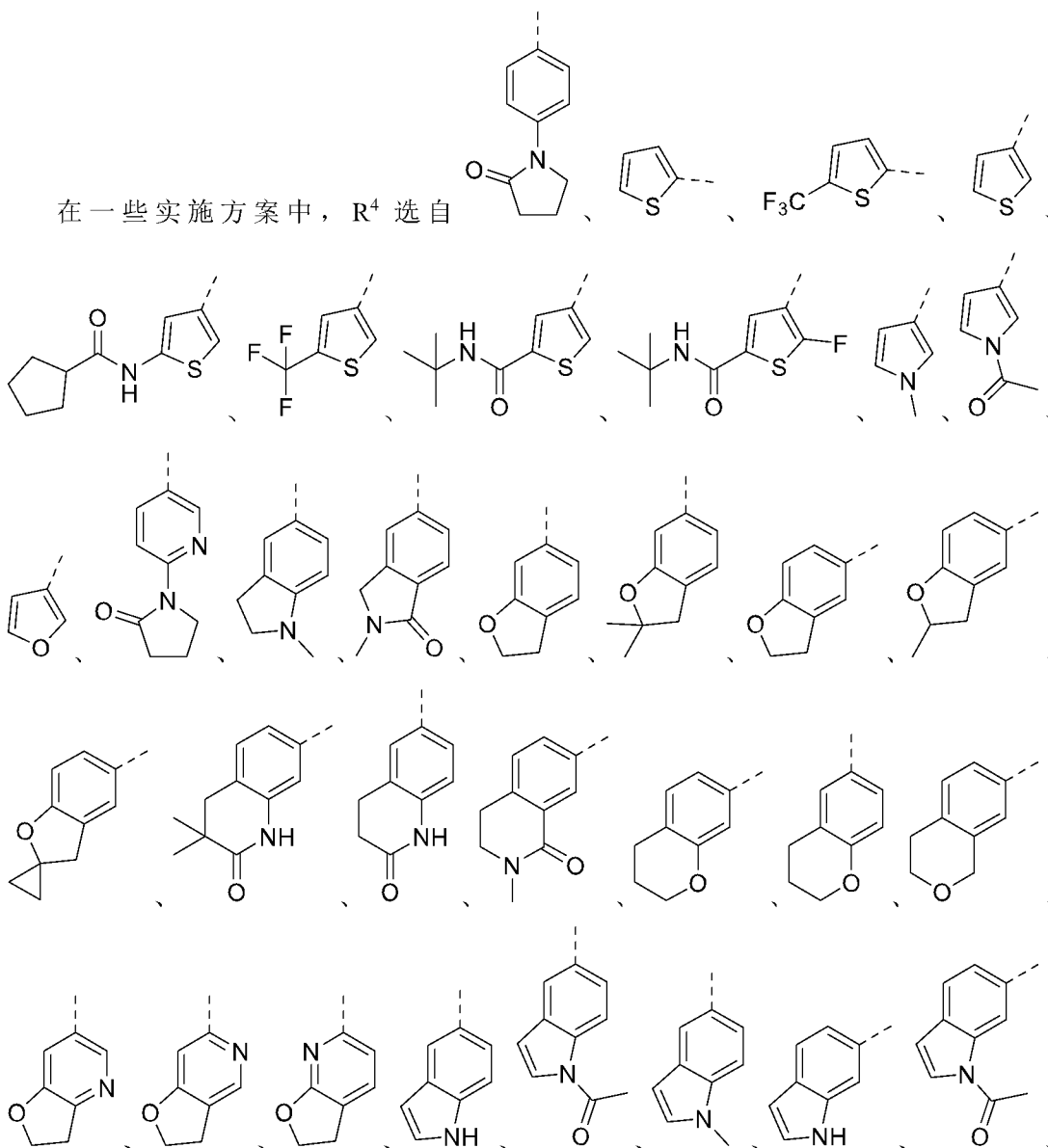


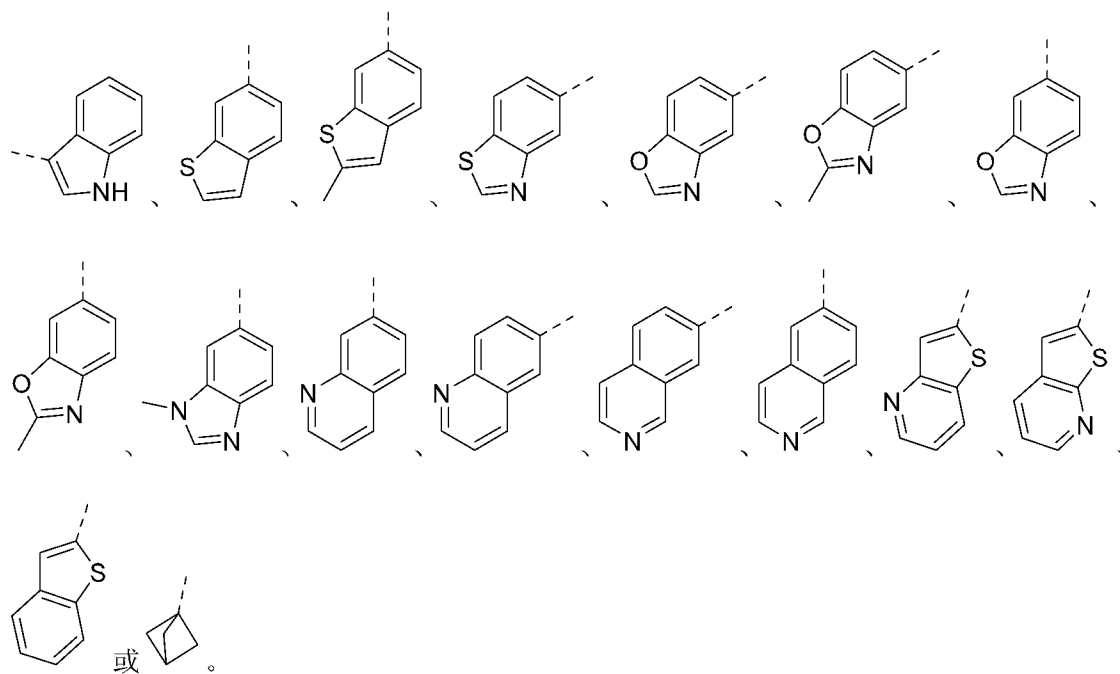
在一些实施方案中， R^4 选自



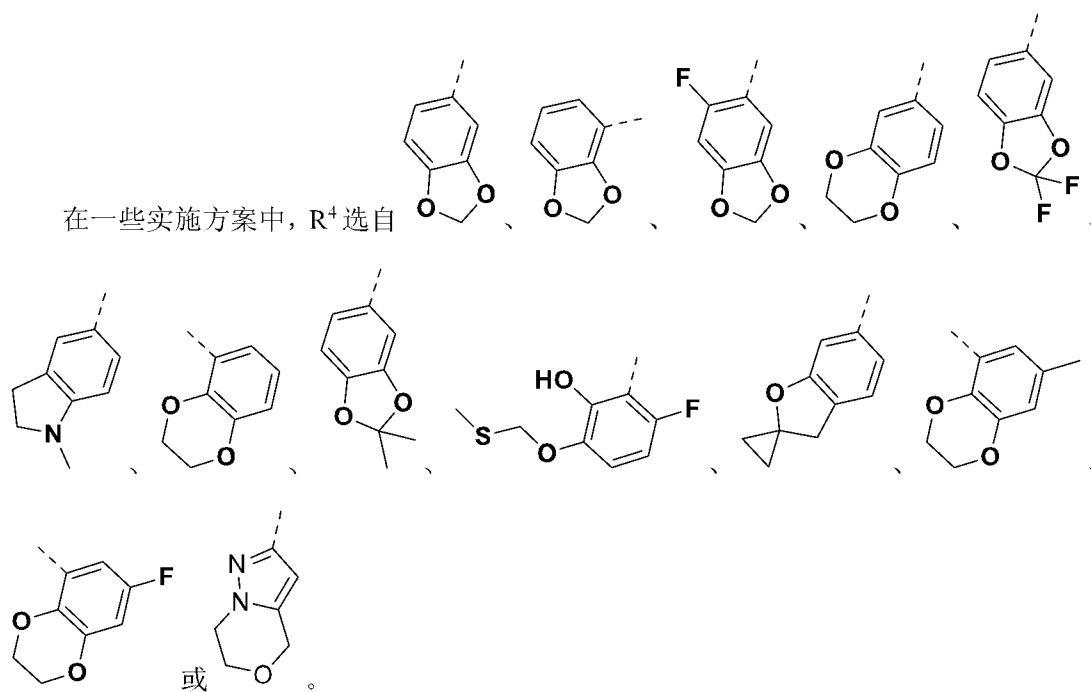


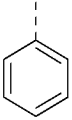
在一些实施方案中， R^4 选自

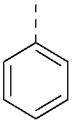


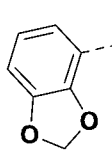
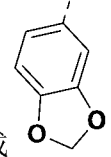


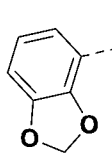
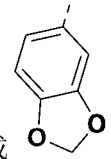
在一些实施方案中, R^4 选自

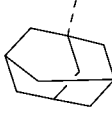
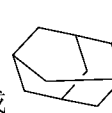


在一些实施方案中, R^4 选自 , 且 L 选自 $C(R^a R^b)$ 或 $-C(R^a R^b)-C(R^a R^b)-$ 。

在一些实施方案中, R^4 选自 , 且 L 选自键。

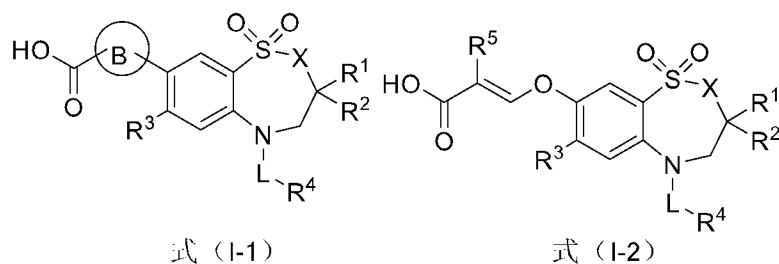
在一些实施方案中， R^4 选自  或 ，所述 R^4 任选地可进一步被一个或多个 R^h 取代。

在一些实施方案中， R^4 选自  或 ，所述 R^4 任选地可进一步被一个或多个 R^h 取代，且 L 选自键。

在另一些实施方案中， R^4 选自  或 。

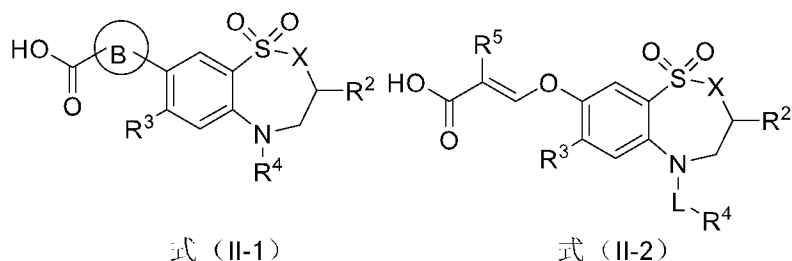
在上文中，虚线，例如“---”，表示与结构式(例如式(I))的其余部分的连接键。

在一些实施方案中，本公开的式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐选自式(I-1)化合物、式(I-2)化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐：



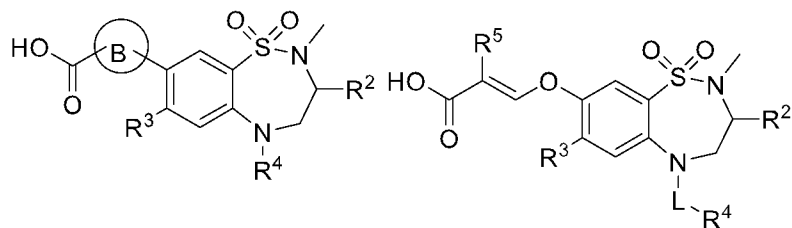
其中， R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 X 和环 B 的定义如本公开所述。

在一些实施方案中，本公开的式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐选自式(II-1)化合物、式(II-2)化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐：



其中， R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 X 和环 B 的定义如本公开所述。

在一些实施方案中，本公开的式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐选自式(III-1)化合物、式(III-2)化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐：

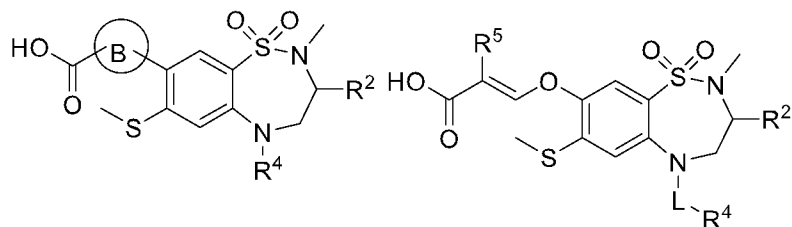


式 (III-1)

式 (III-2)

其中, R¹、R²、R³、R⁴、R⁵和环 B 的定义如本公开所述。

在一些实施方案中, 本公开的式 (I) 化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐选自式 (IV-1) 化合物、式 (IV-2) 化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐:



式 (IV-1)

式 (IV-2)

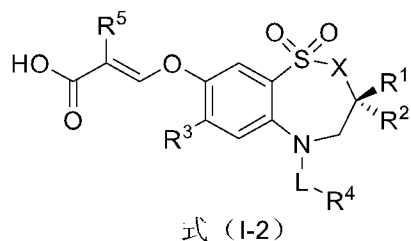
其中, R¹、R²、R⁴、R⁵和环 B 的定义如本公开所述。

在一些实施方案中, 本公开的式 (I) 化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐选自式 (Ia) 化合物、式 (I-1a) 化合物、式 (I-2a) 化合物、式 (II-1a) 化合物、式 (II-2a) 化合物、式 (III-1a) 化合物、式 (III-2a) 化合物、式 (IV-1a) 化合物、式 (IV-2a) 化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐:

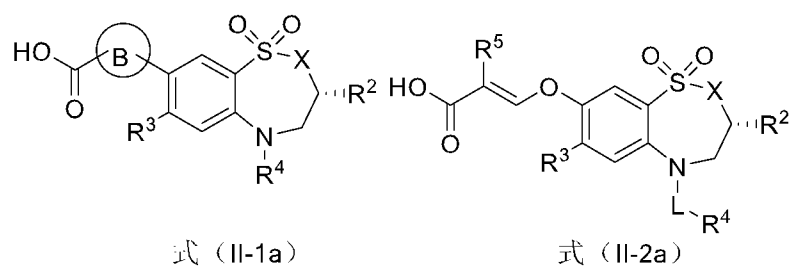


式 (I)

式 (I-1)

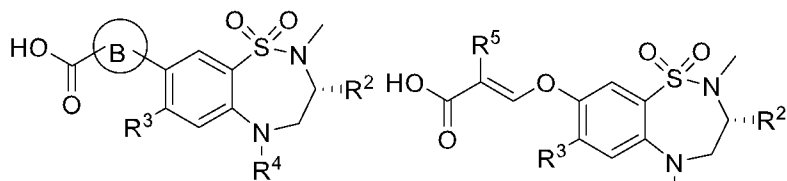


式 (I-2)



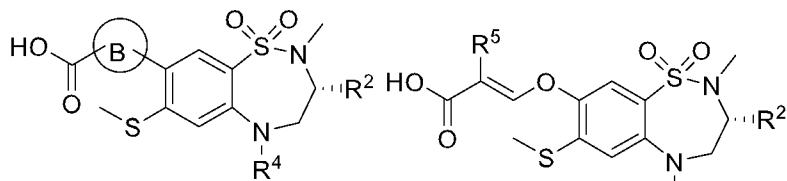
式 (II-1a)

式 (II-2a)



式 (III-1a)

式 (III-2a)



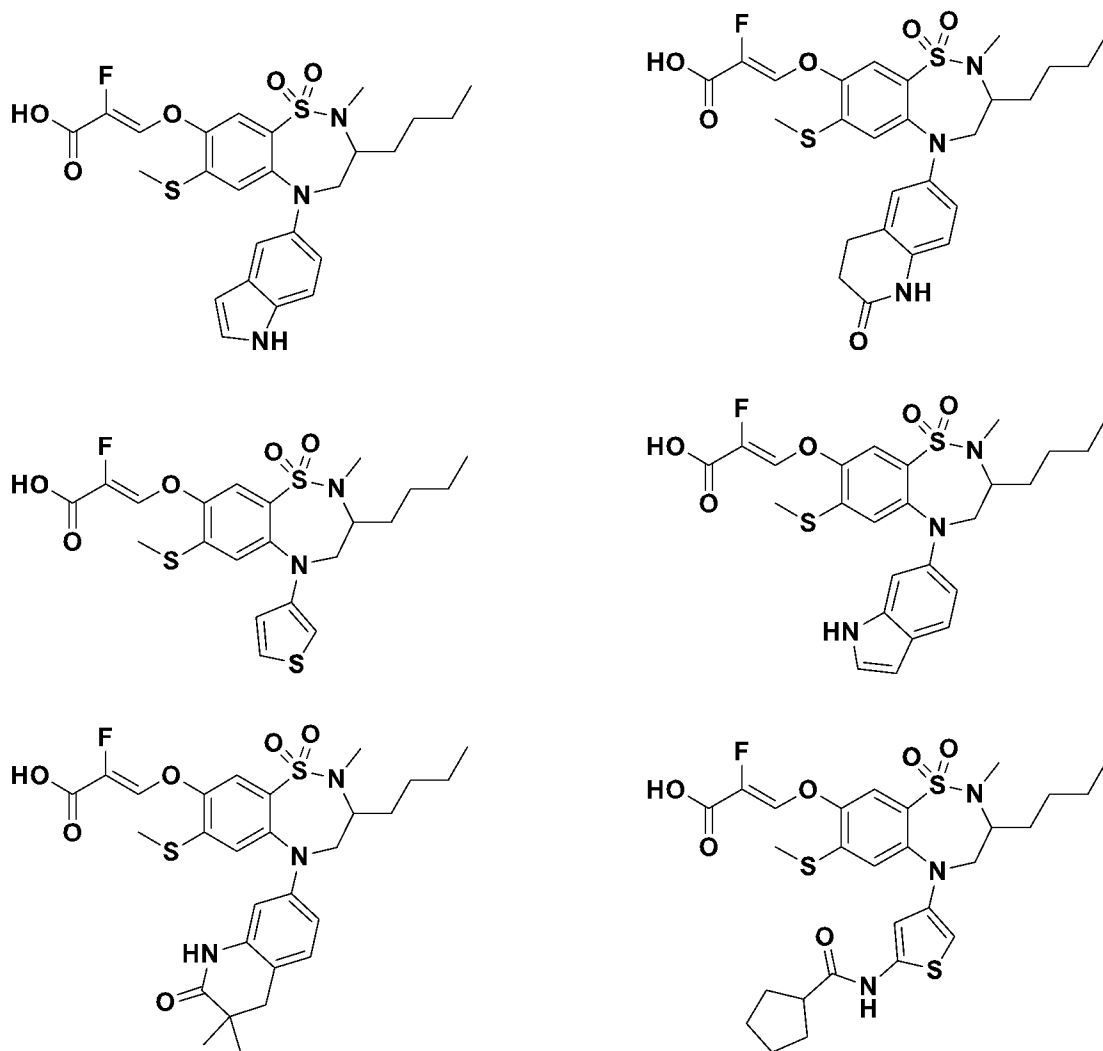
式 (IV-1a)

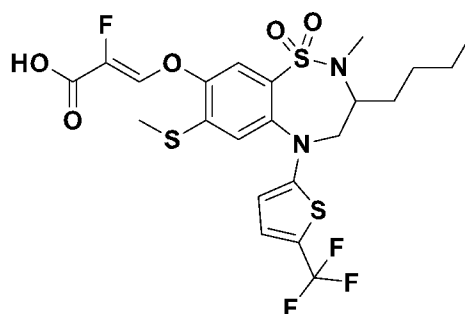
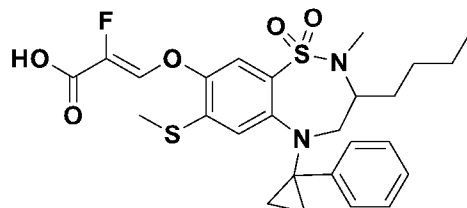
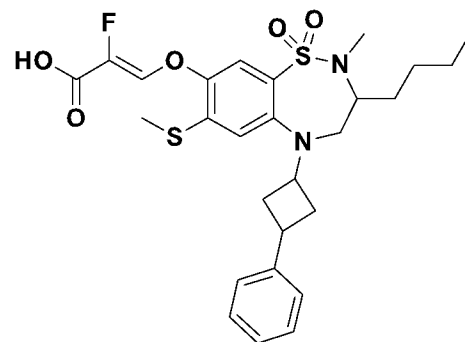
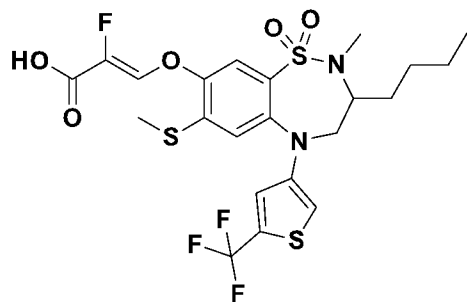
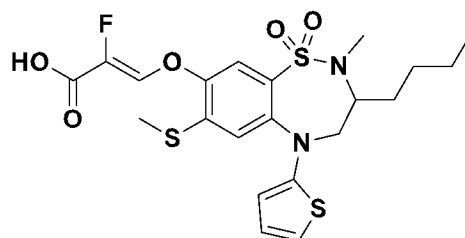
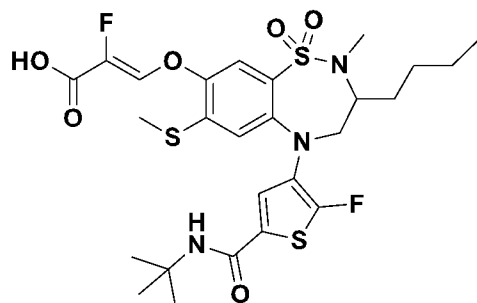
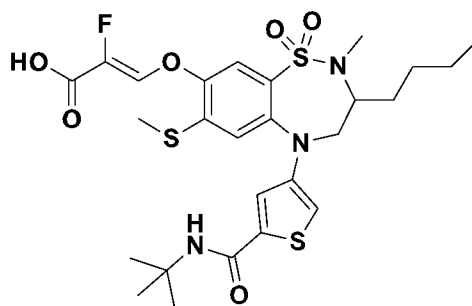
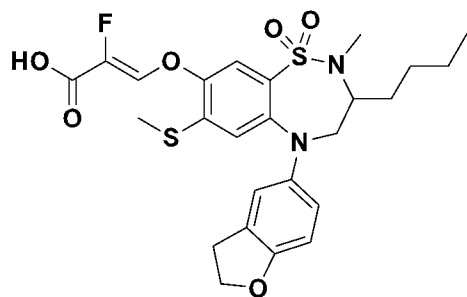
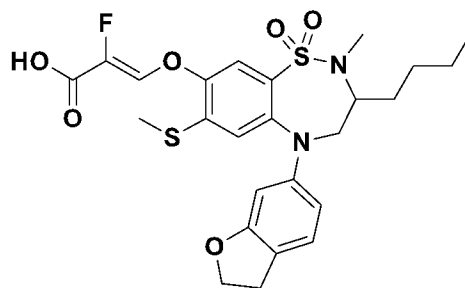
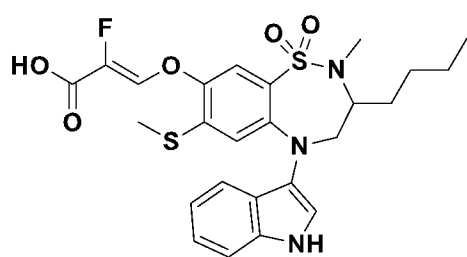
式 (IV-2a)

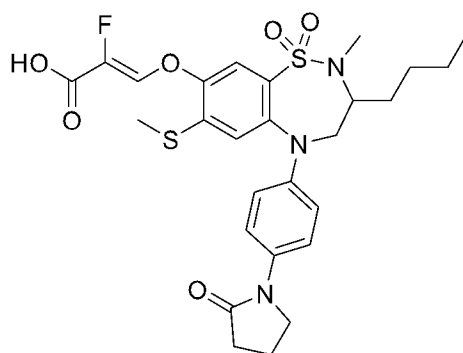
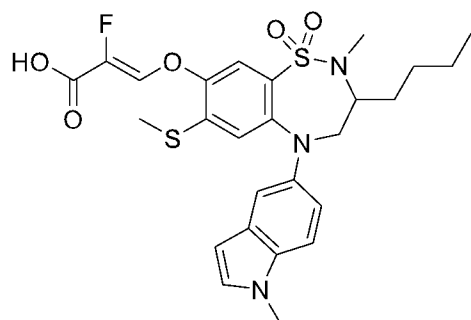
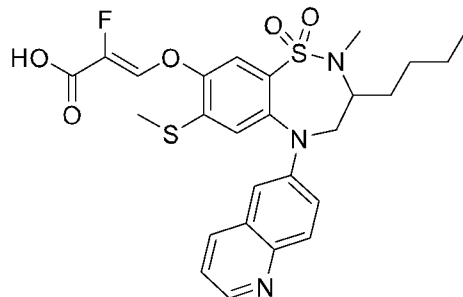
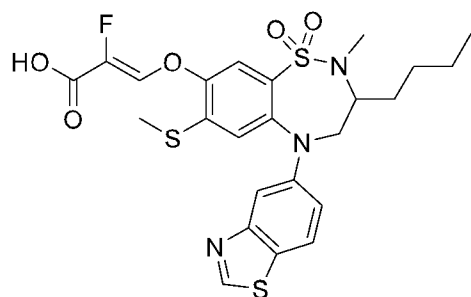
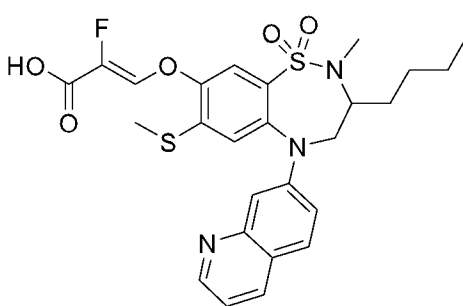
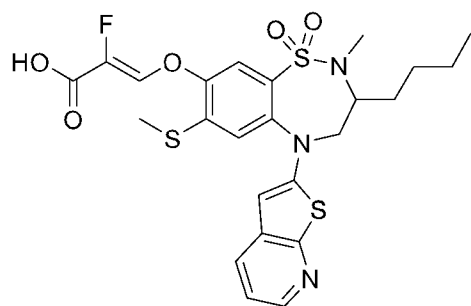
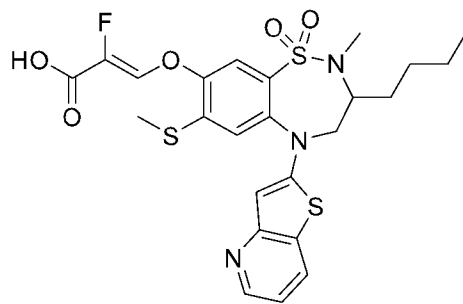
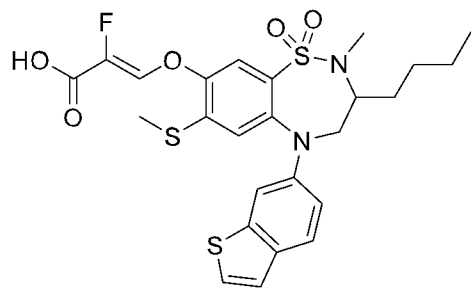
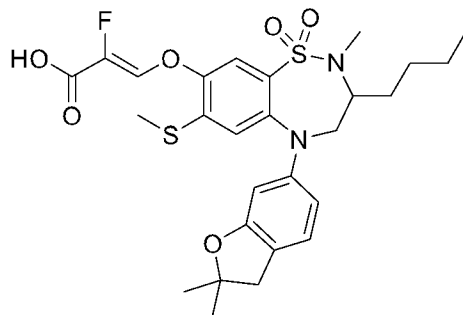
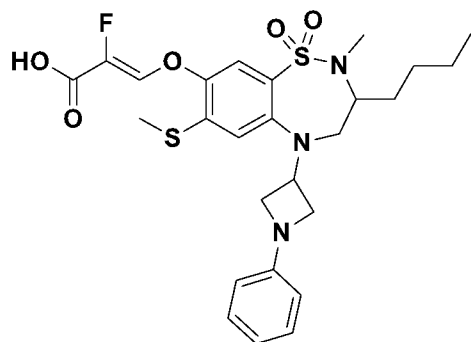
其中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 X 和环 B 的定义如本公开所述。

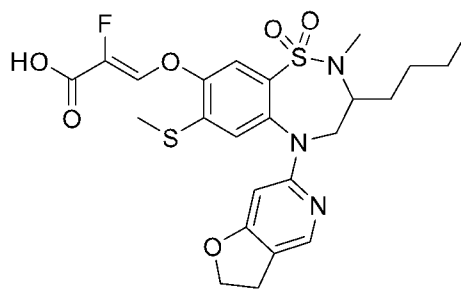
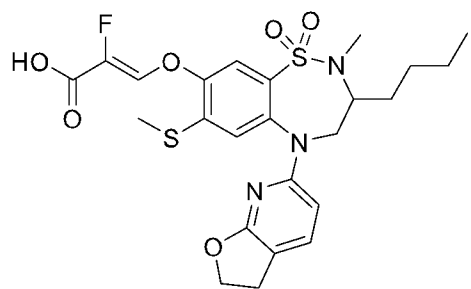
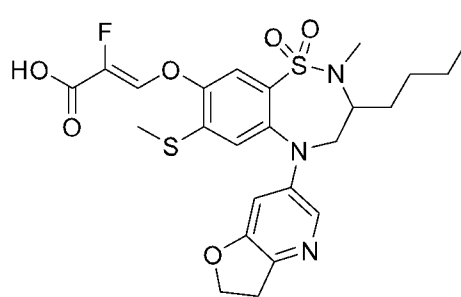
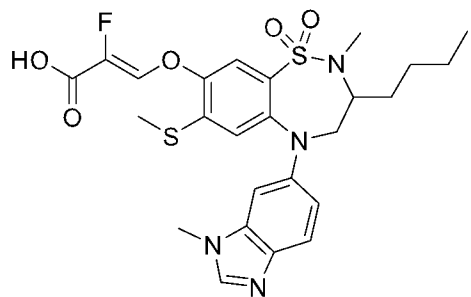
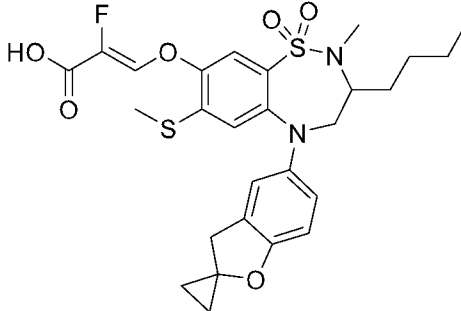
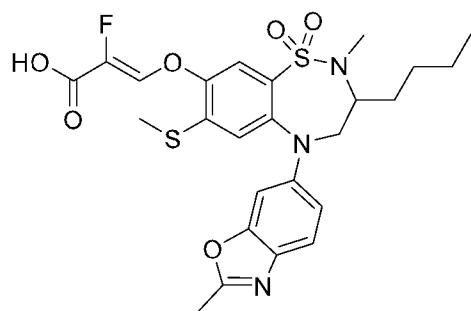
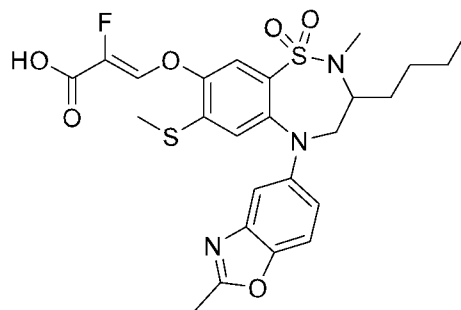
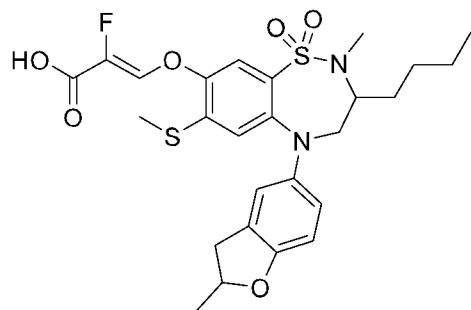
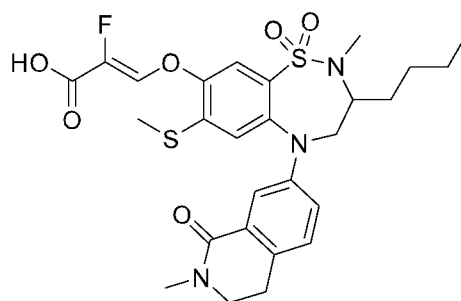
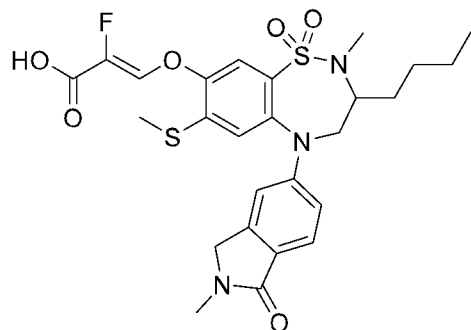
在一些实施方案中, 本公开包含上述定义的变量及其实施方案, 以及它们的任意组合。

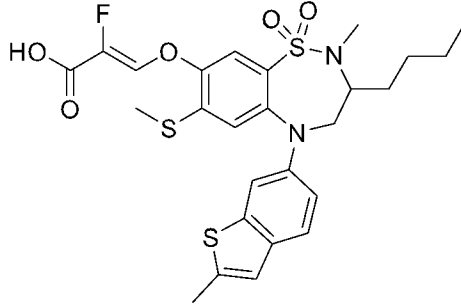
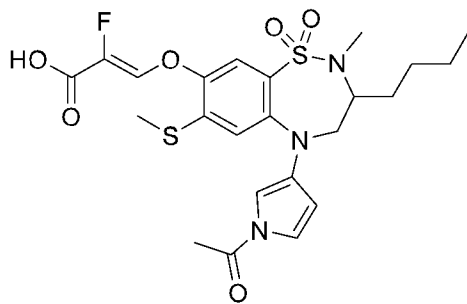
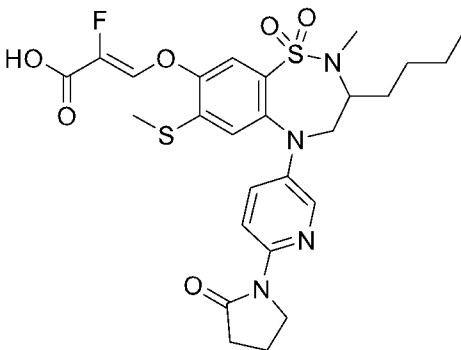
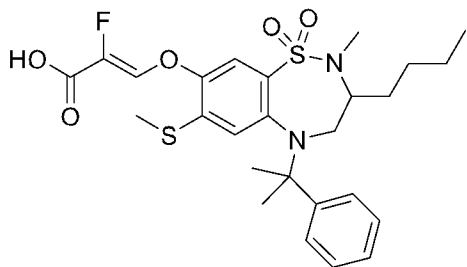
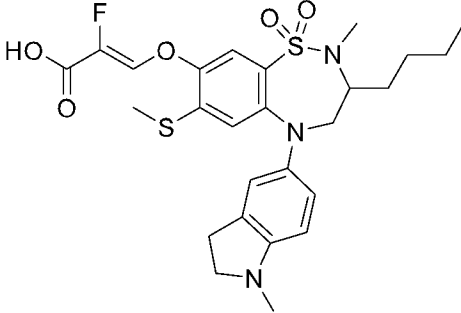
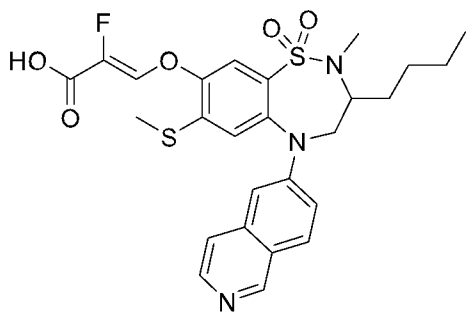
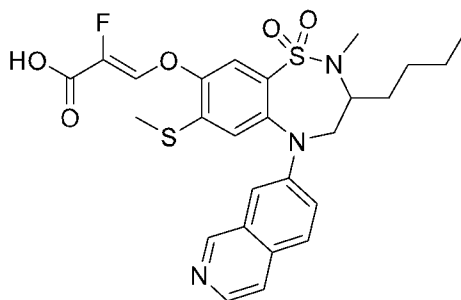
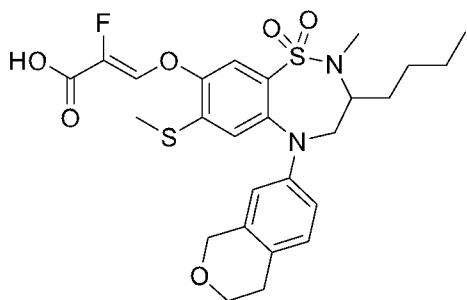
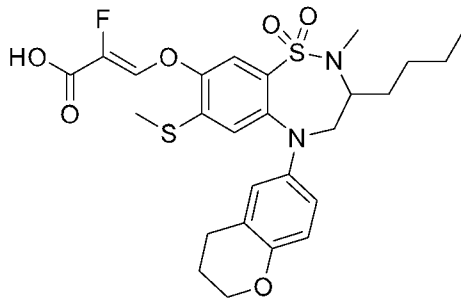
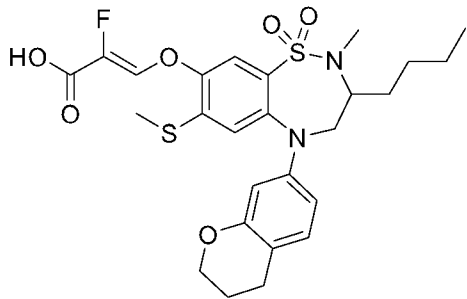
在一些实施方案中, 本公开的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐选自以下化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐:

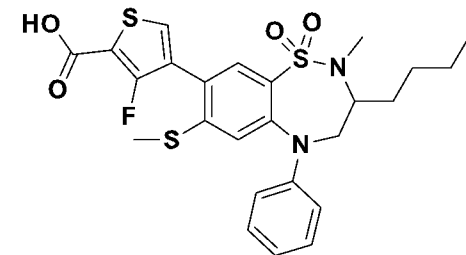
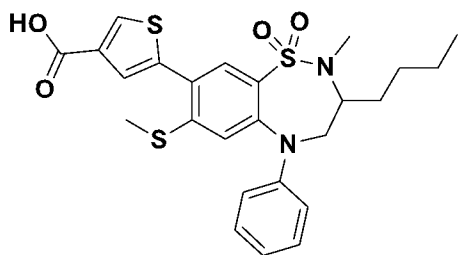
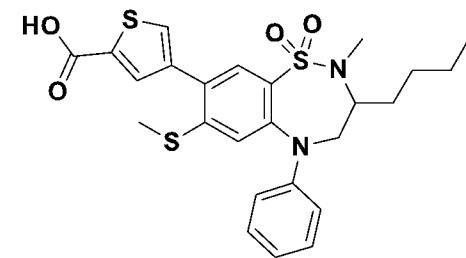
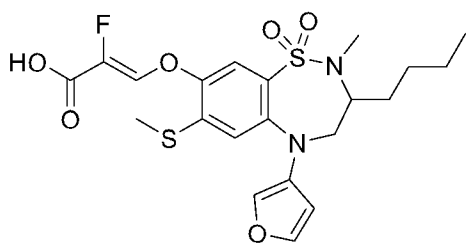
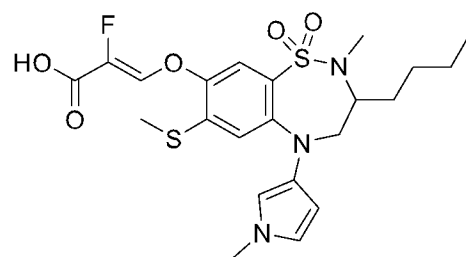
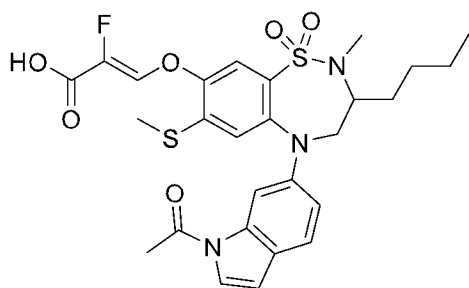
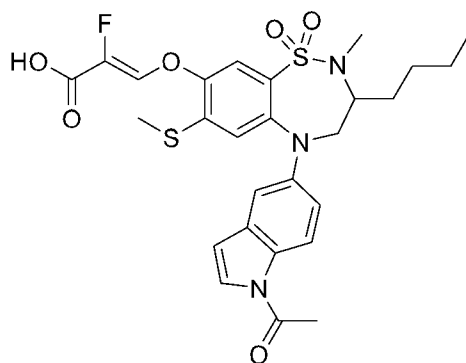
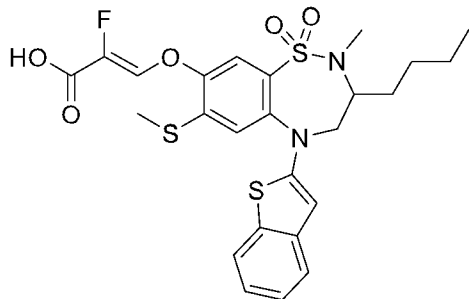
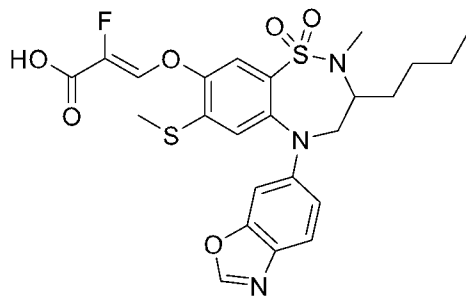
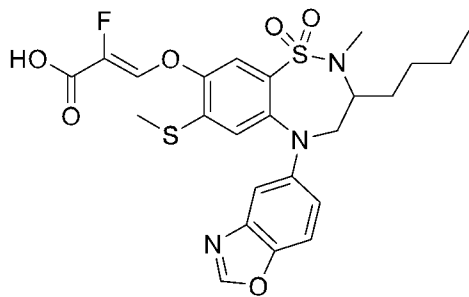


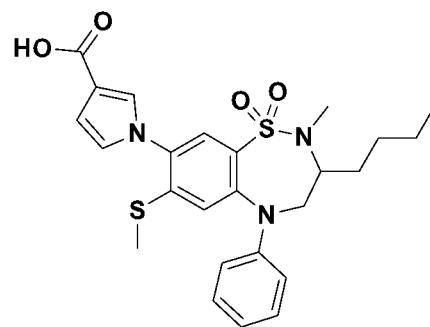
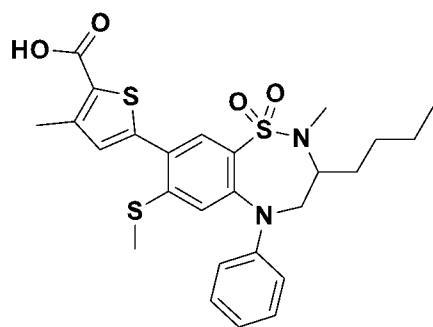
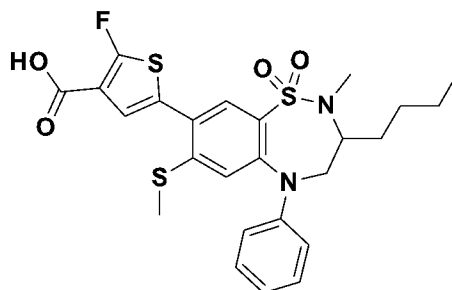
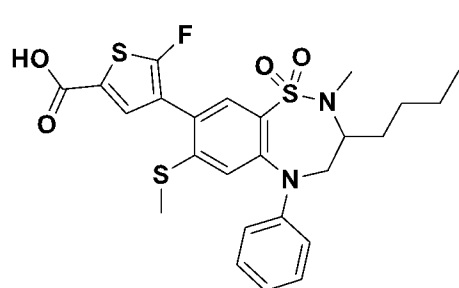
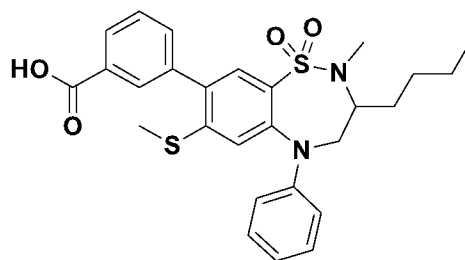
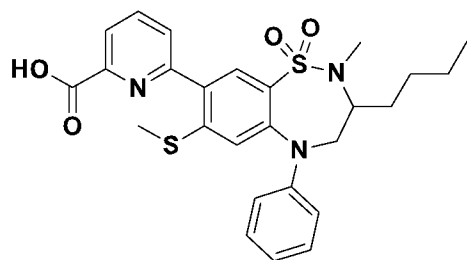
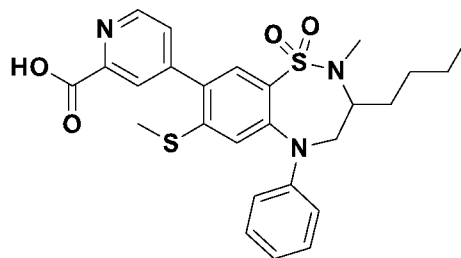
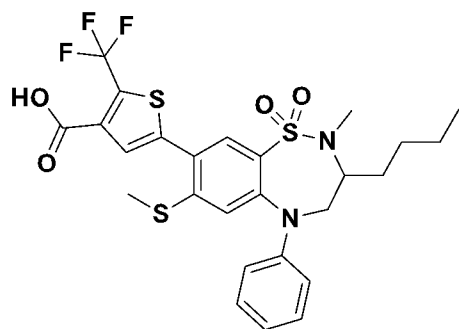
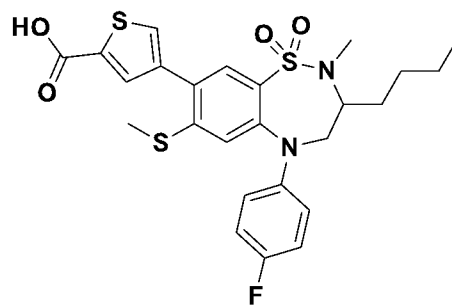
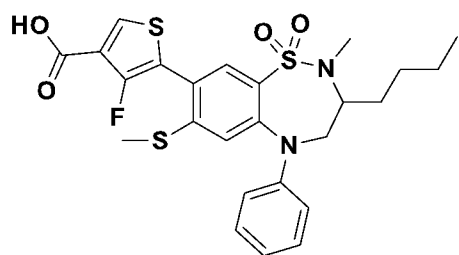


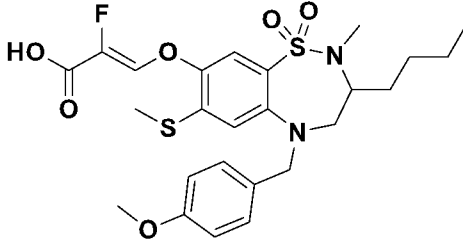
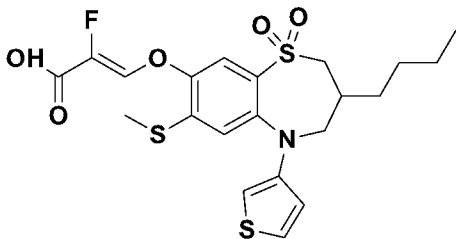
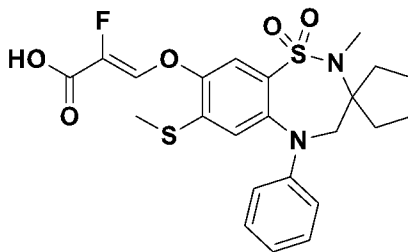
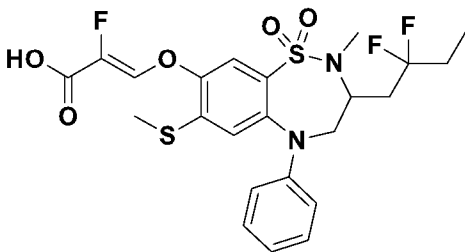
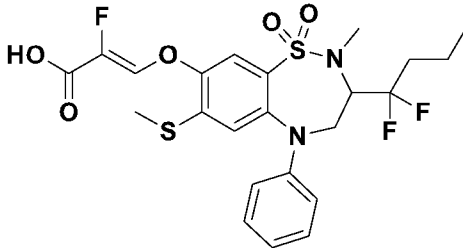
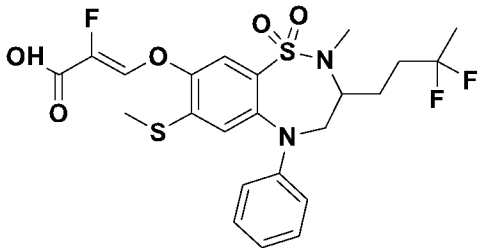
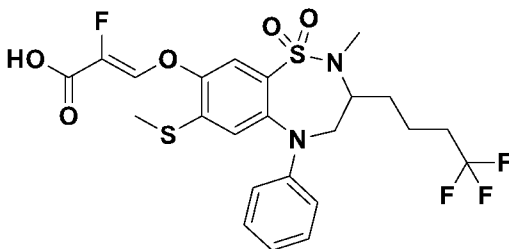
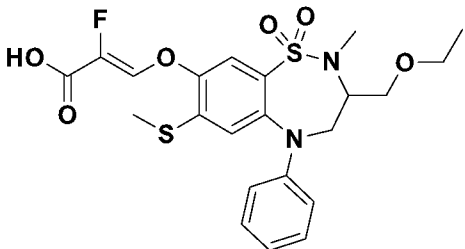
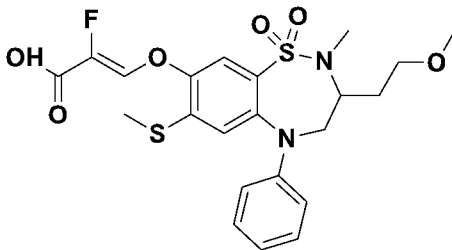
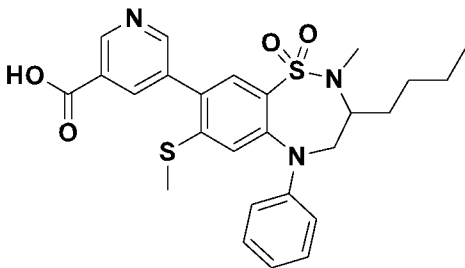
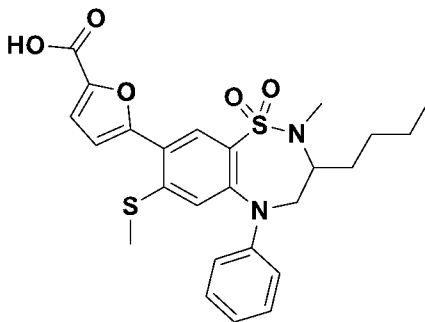
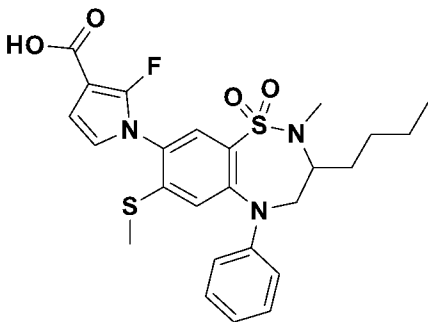


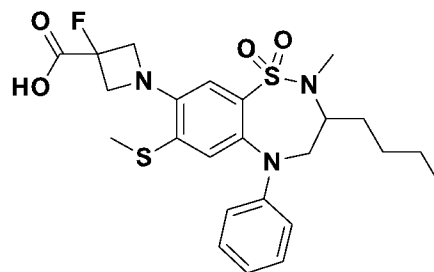
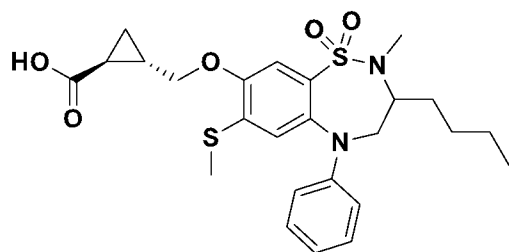
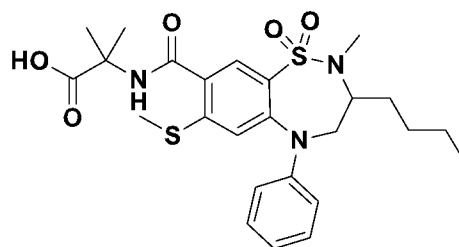
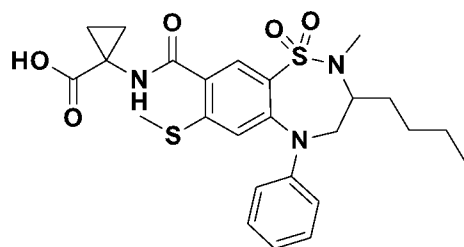
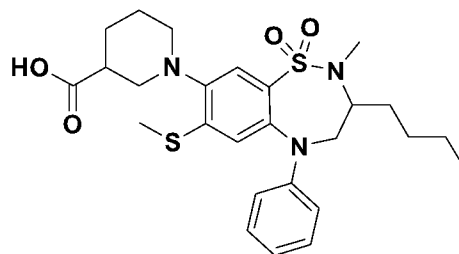
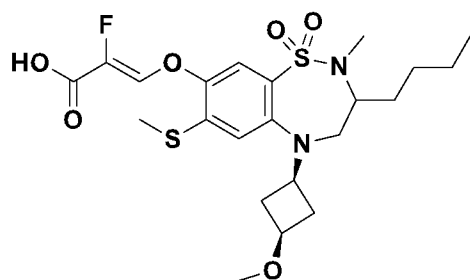
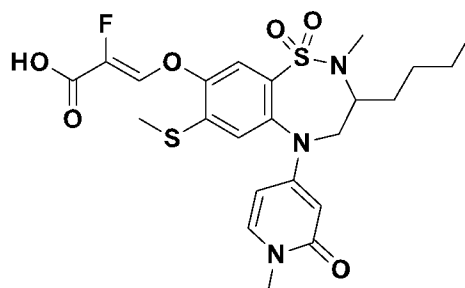
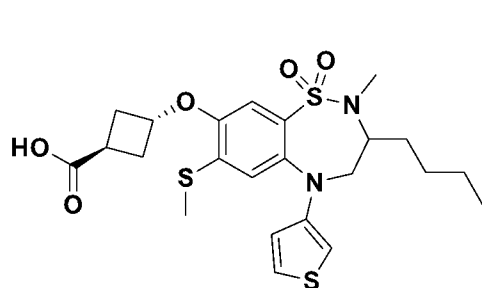
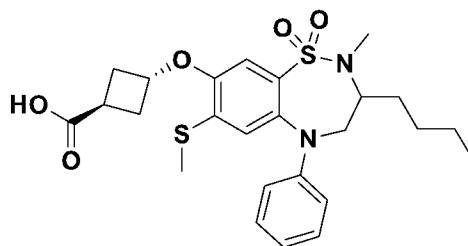
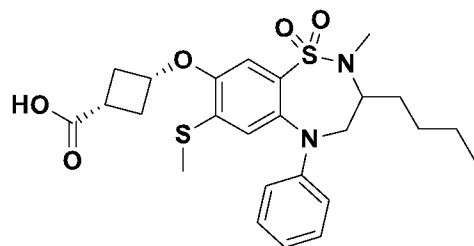
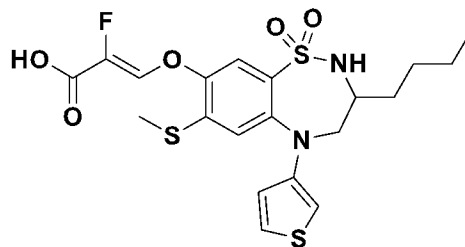
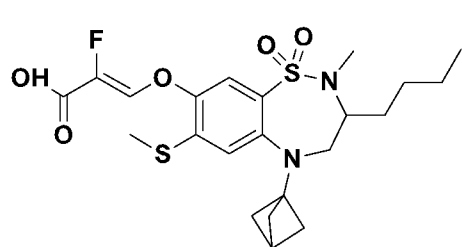


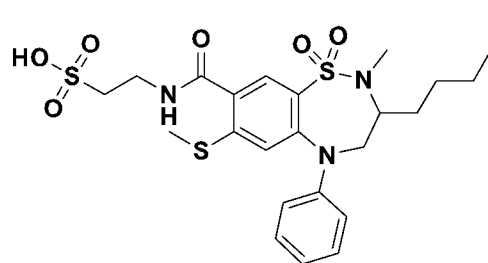
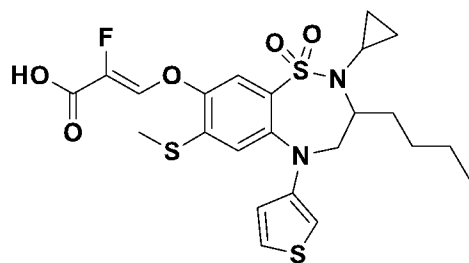
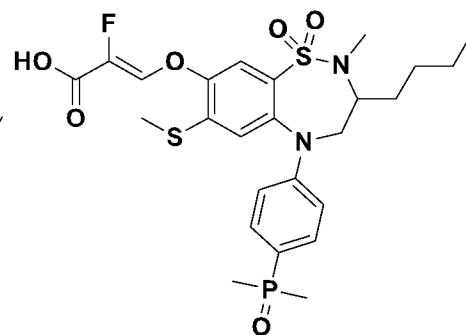
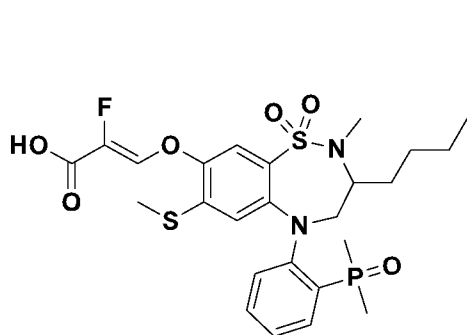
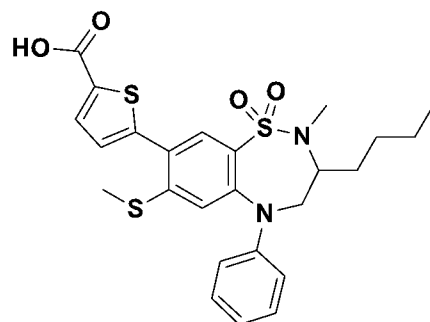
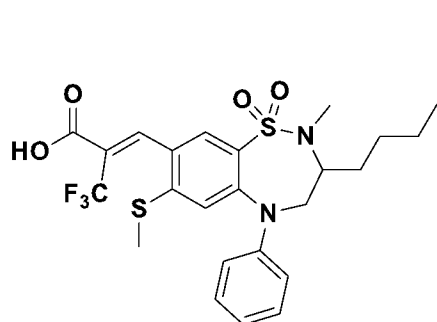
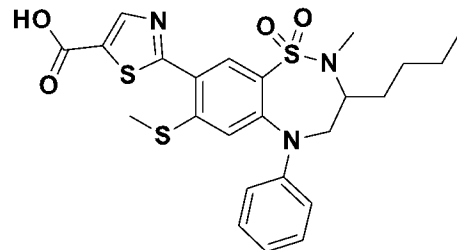
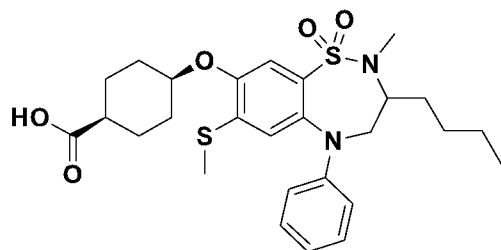
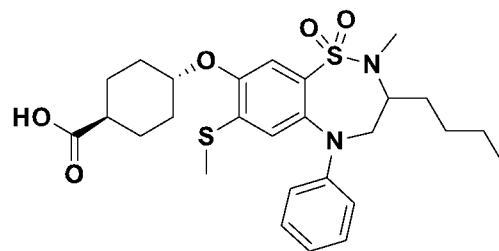
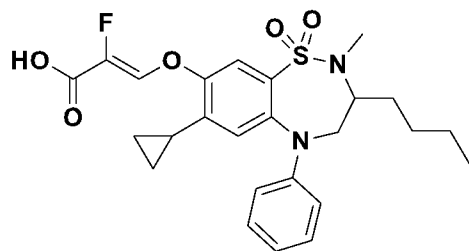
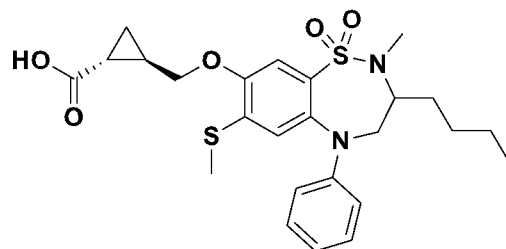
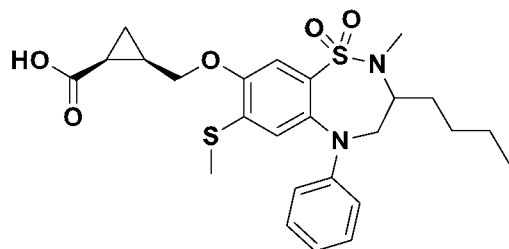


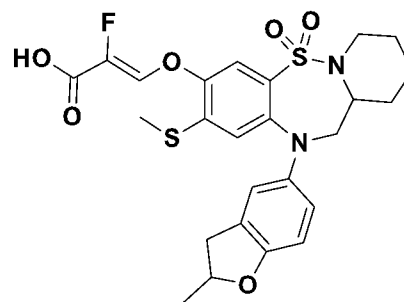
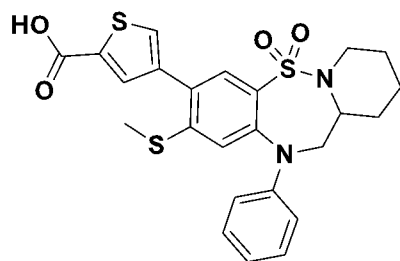
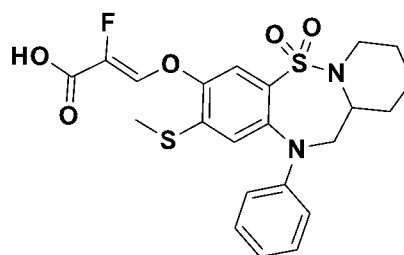
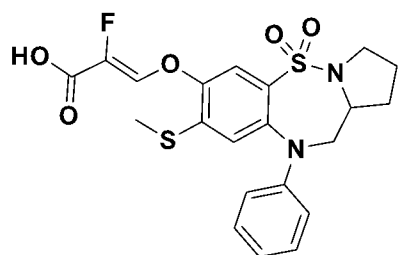
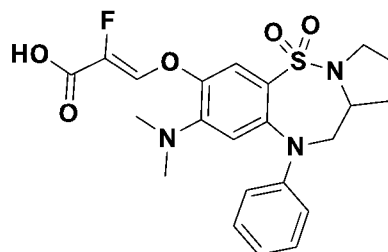
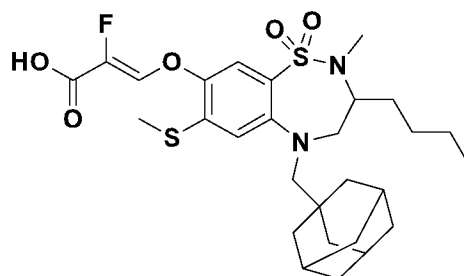
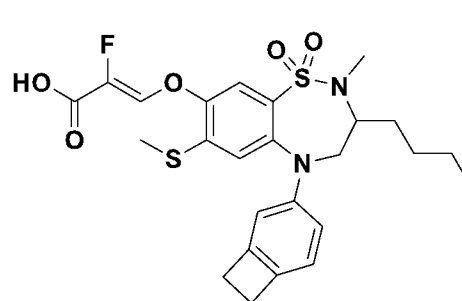
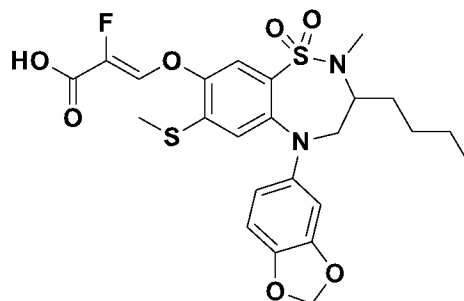
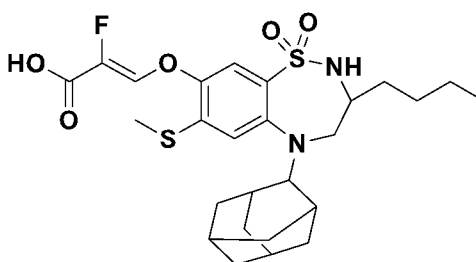
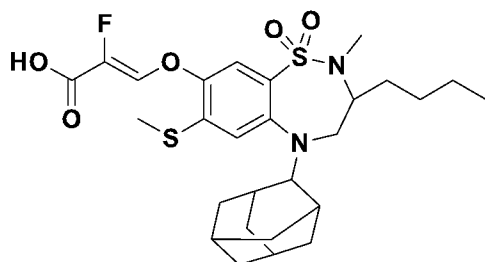
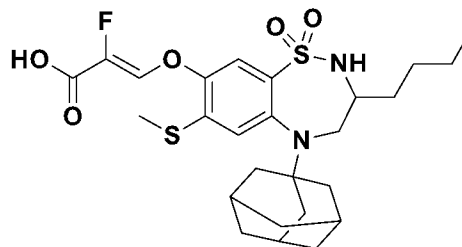
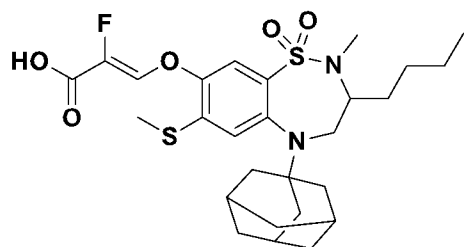


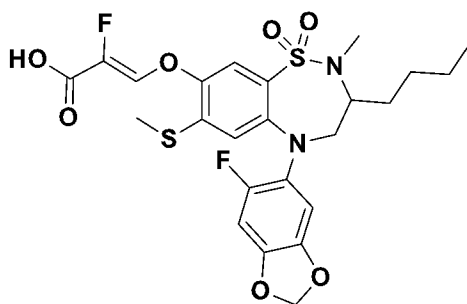
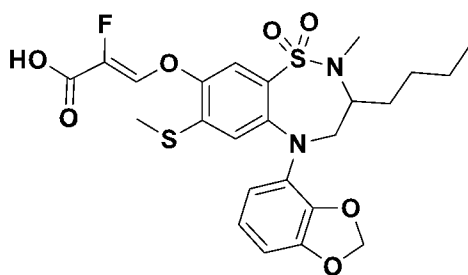
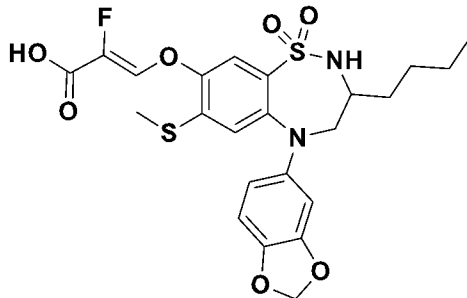
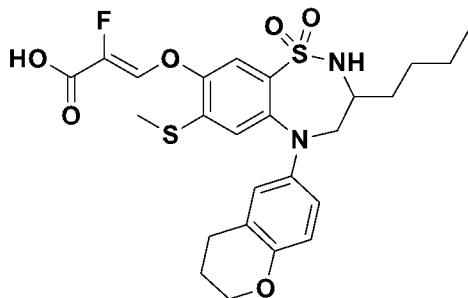
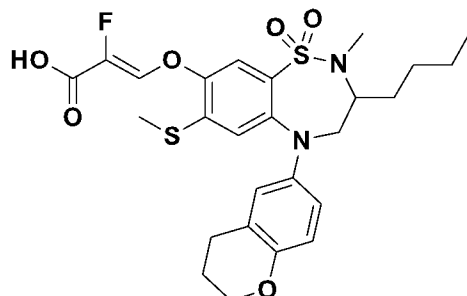
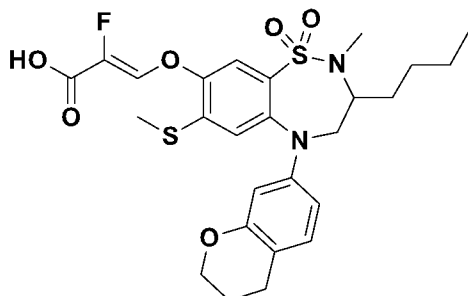
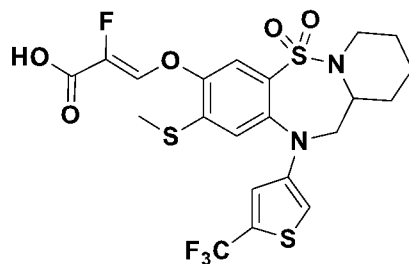
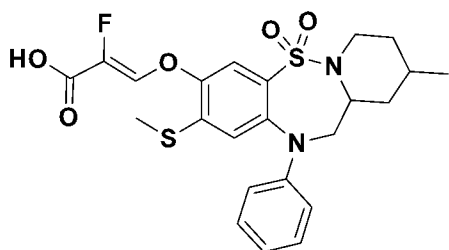
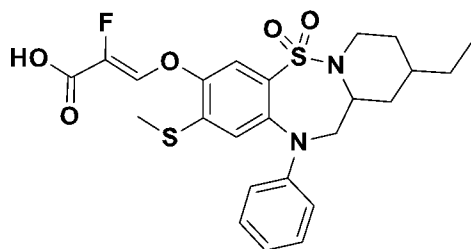


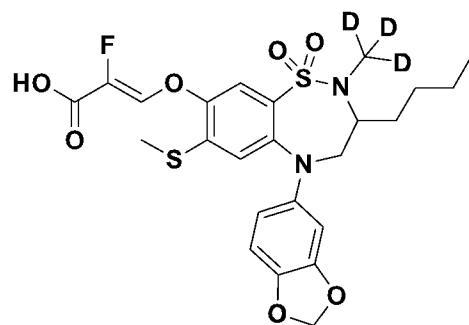
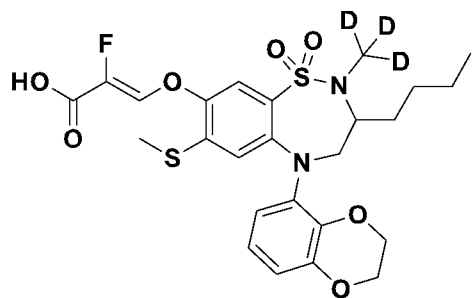
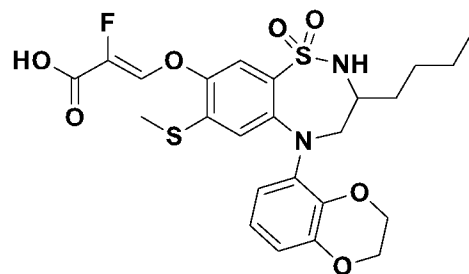
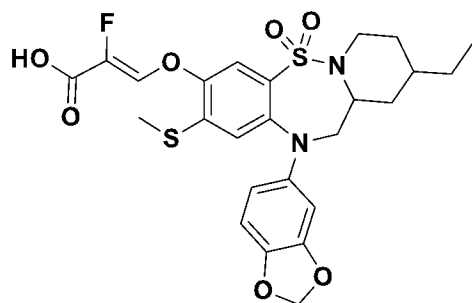
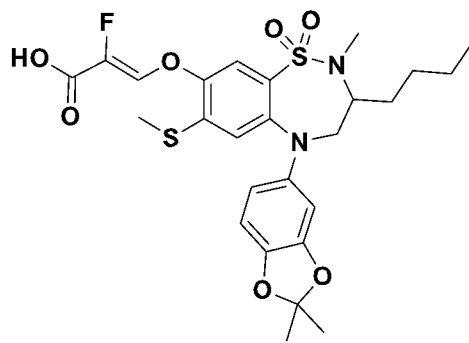
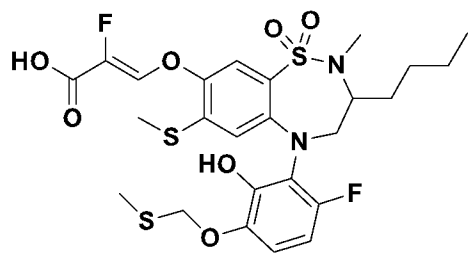
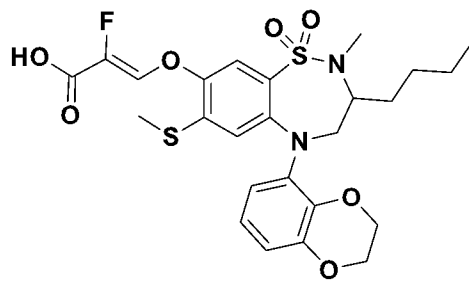
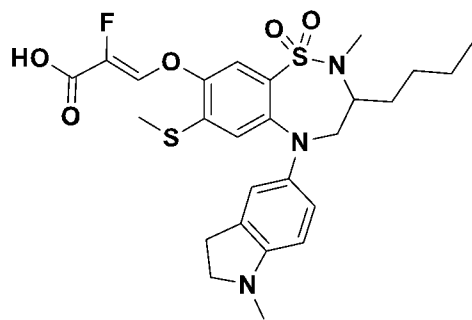
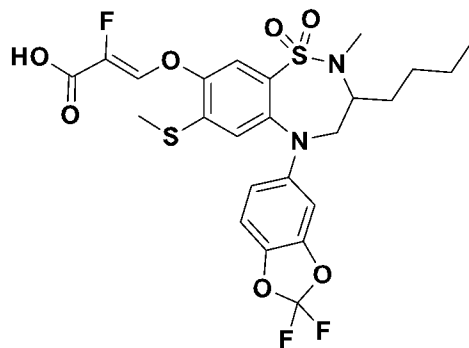
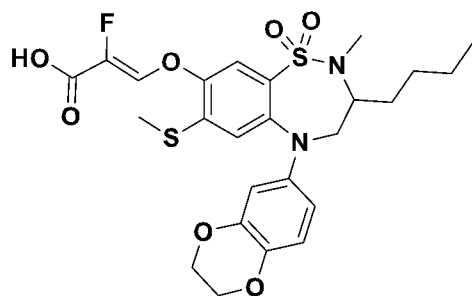


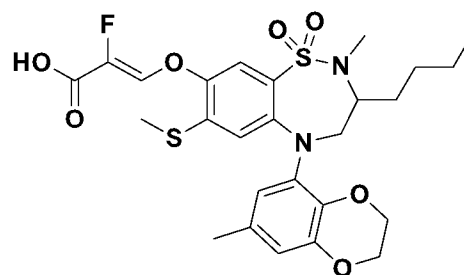
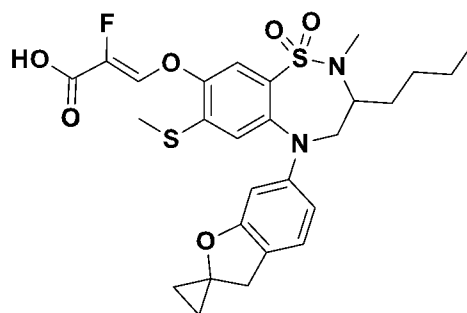
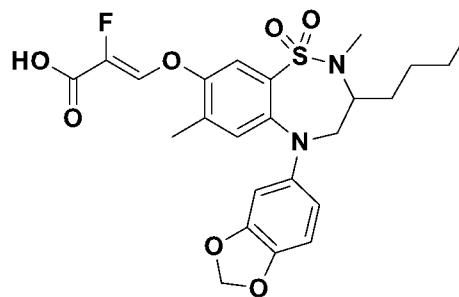
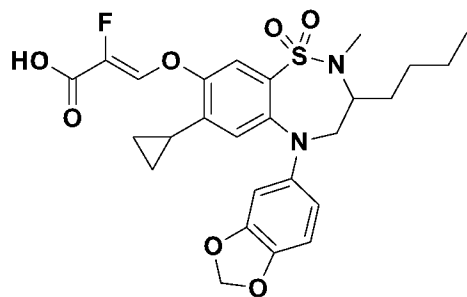
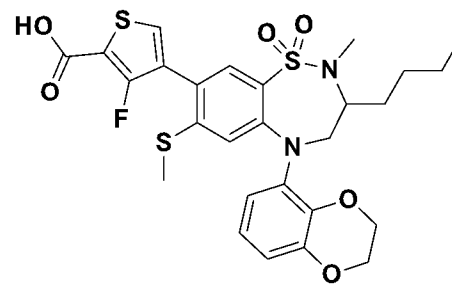
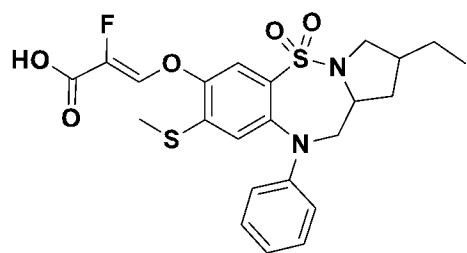
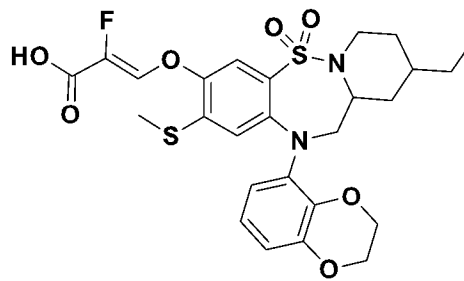
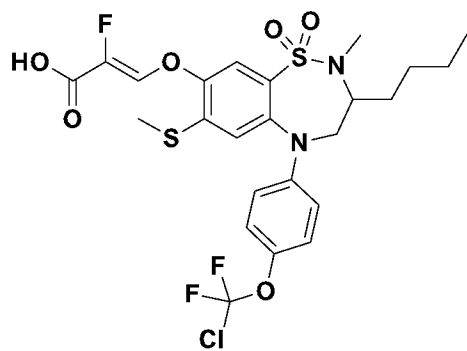
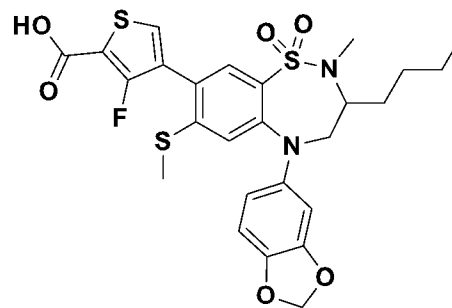
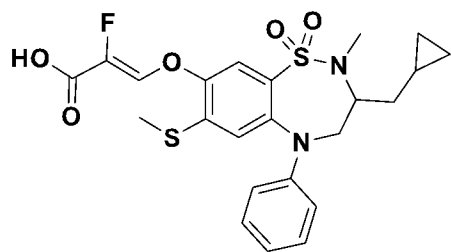


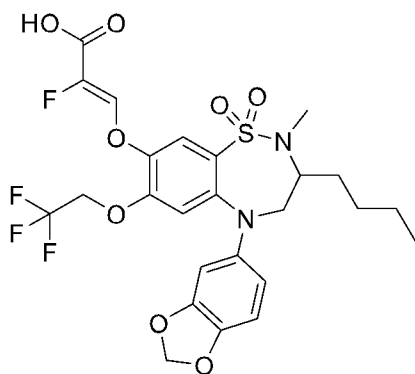
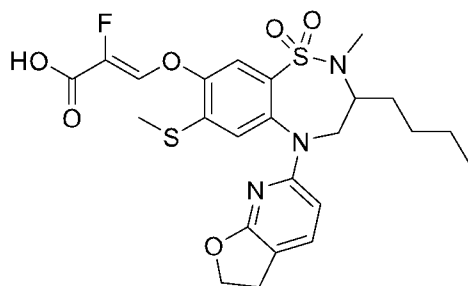
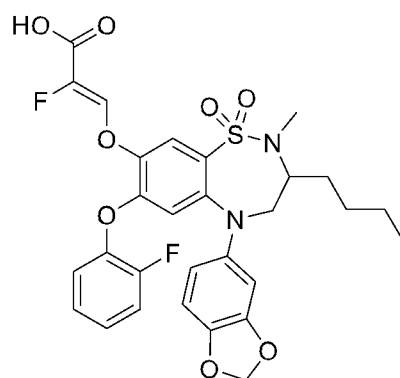
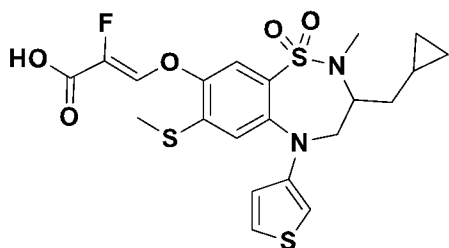
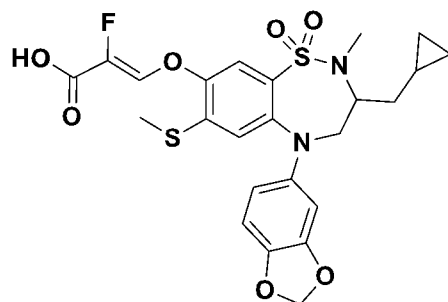
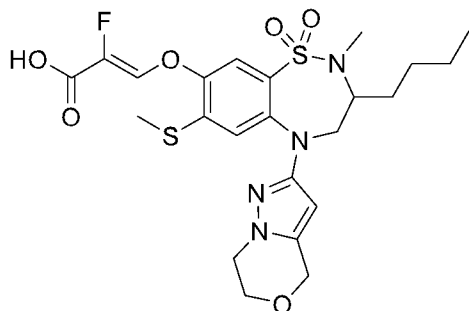
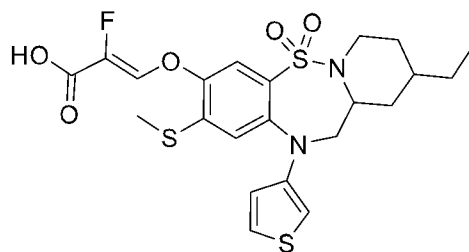
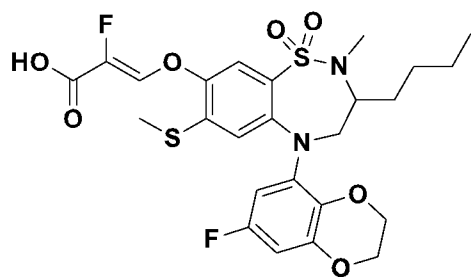






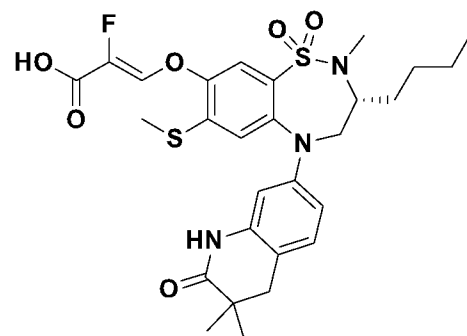
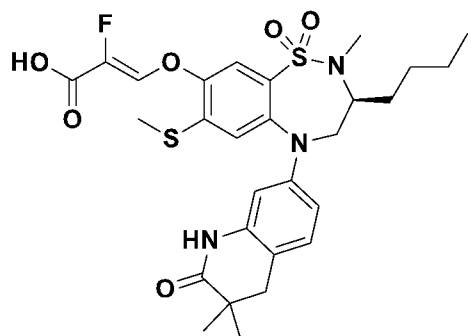
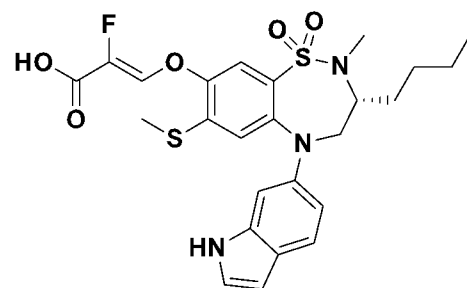
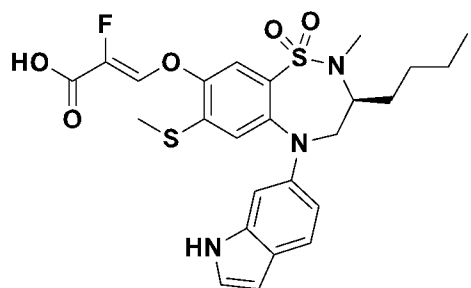
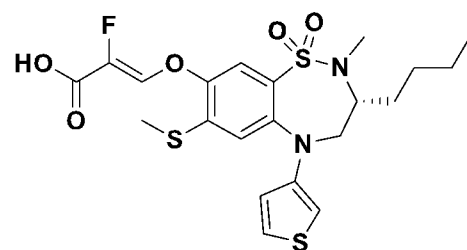
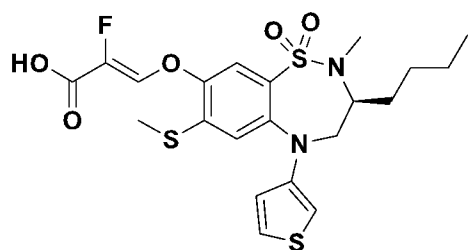
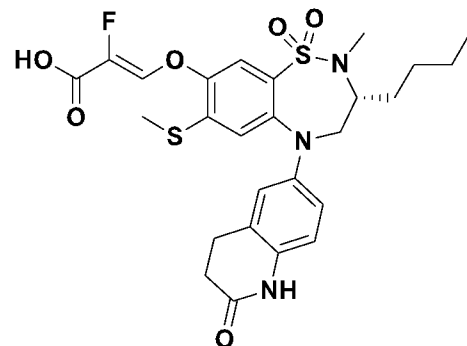
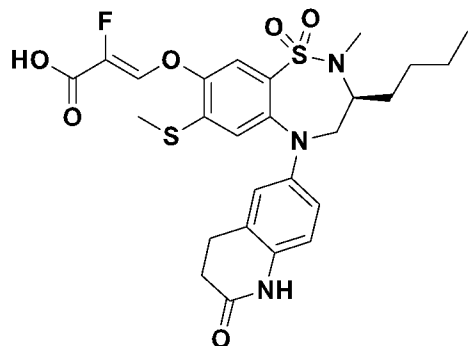
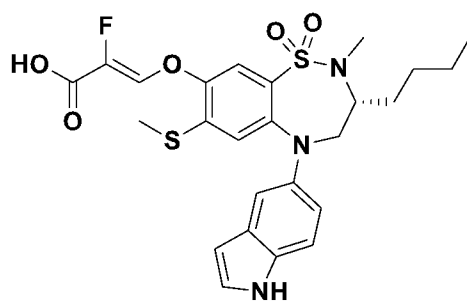
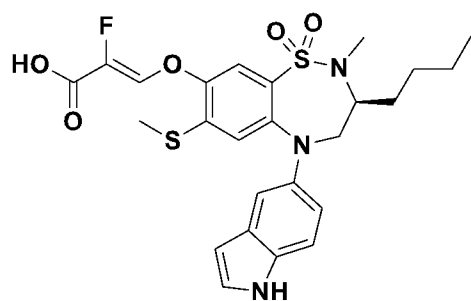


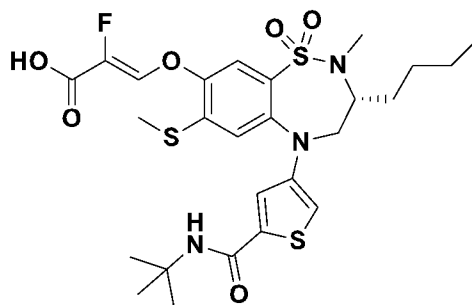
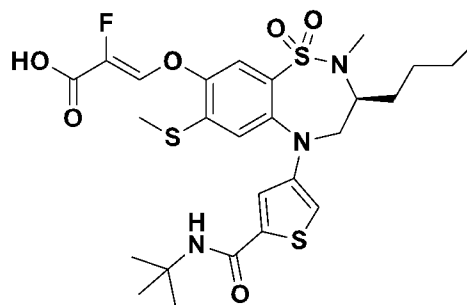
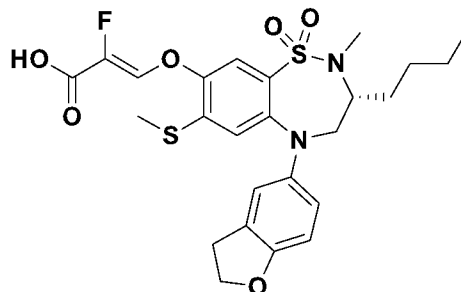
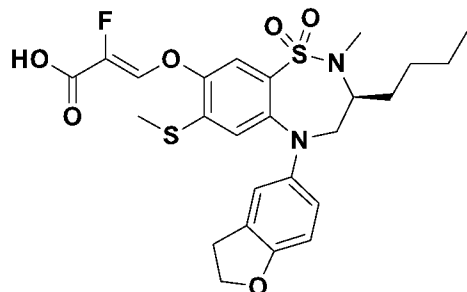
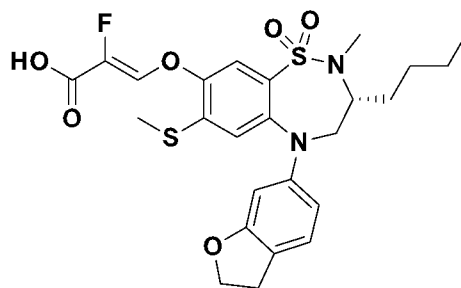
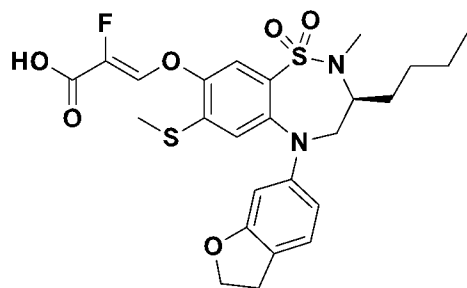
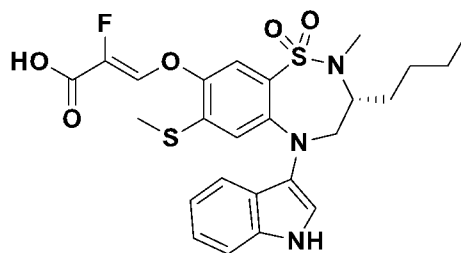
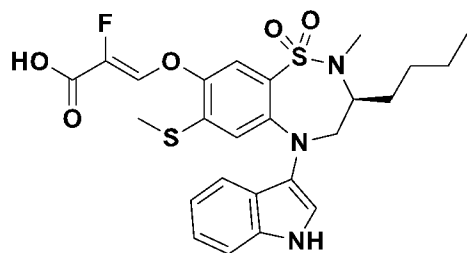
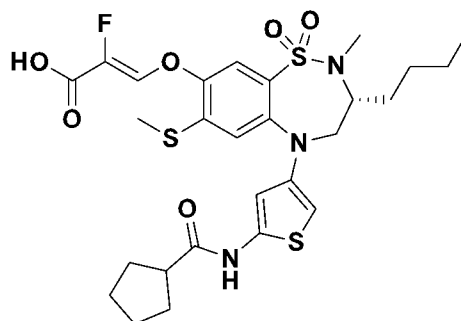
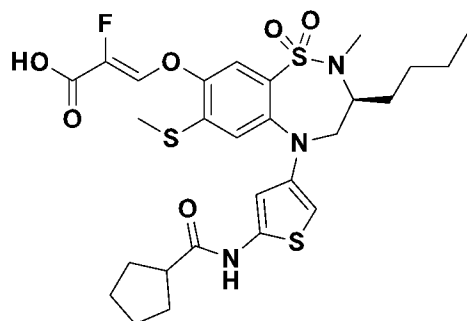


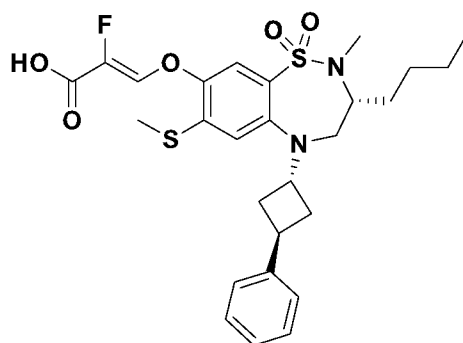
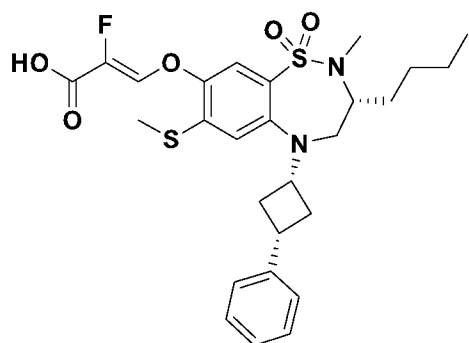
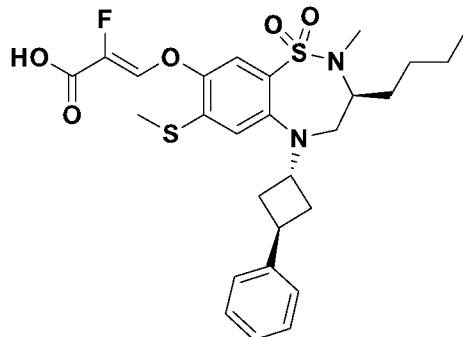
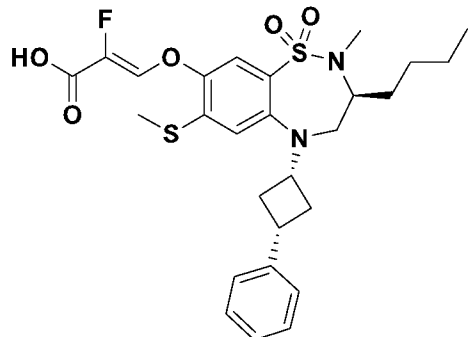
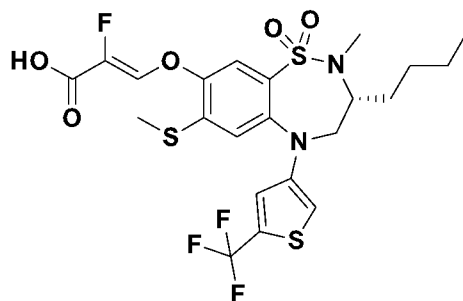
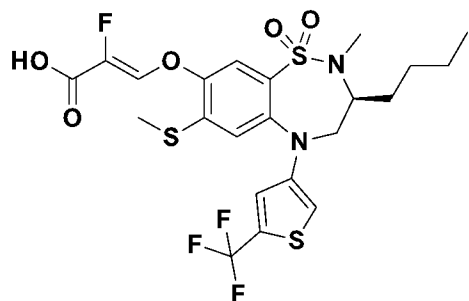
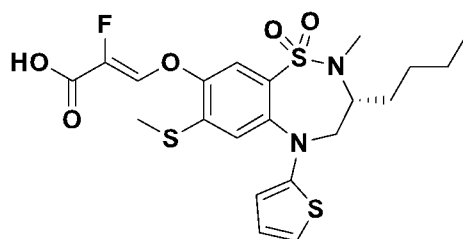
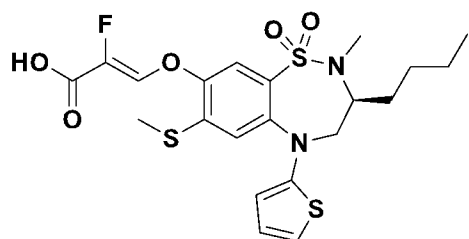
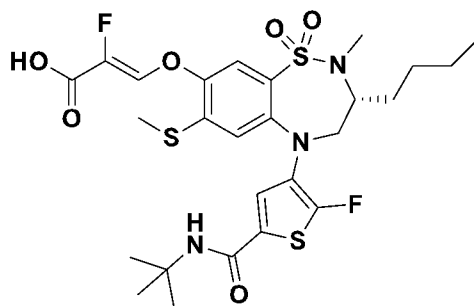
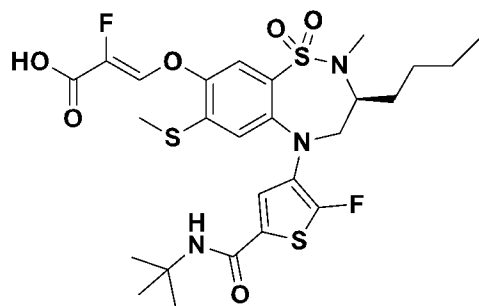


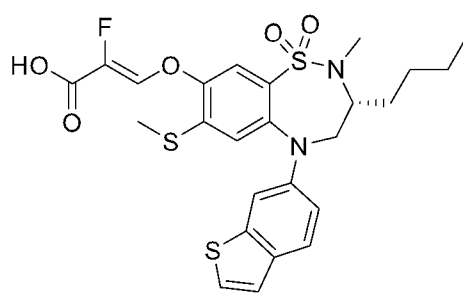
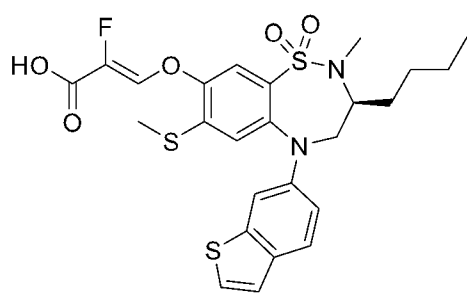
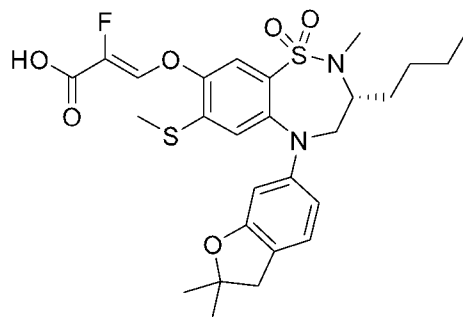
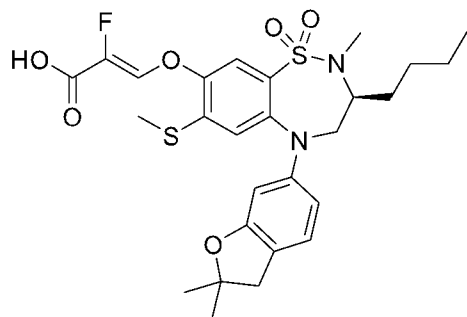
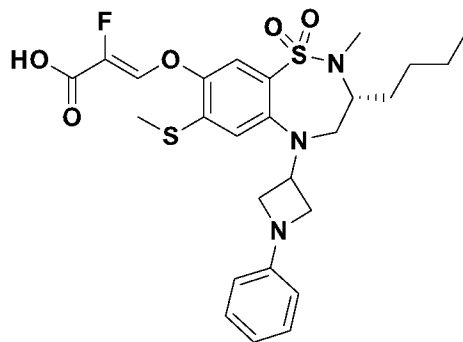
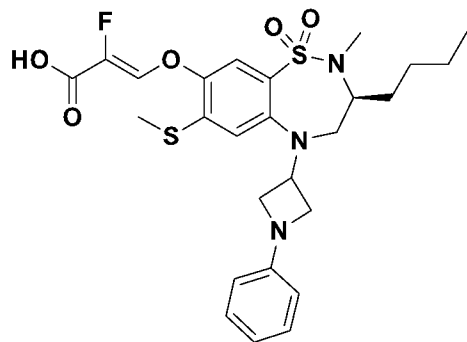
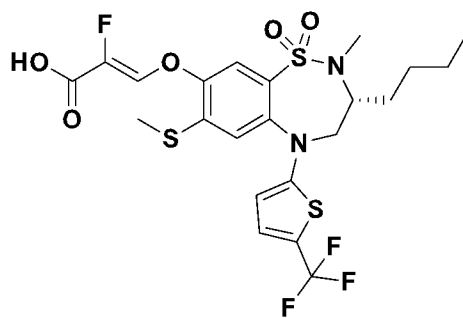
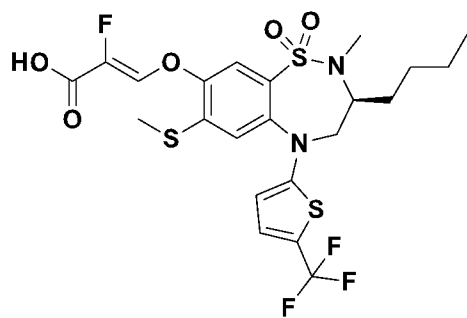
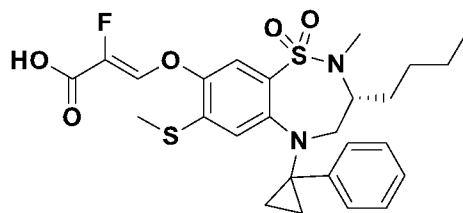
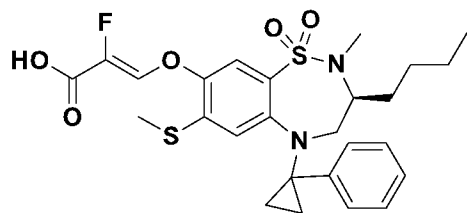
在一些实施方案中，本公开的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐选自以下化

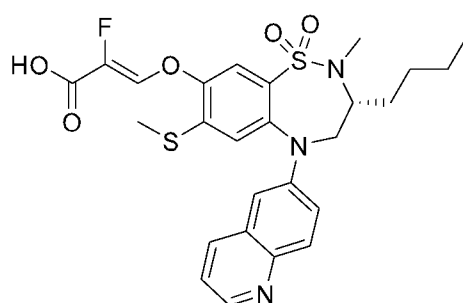
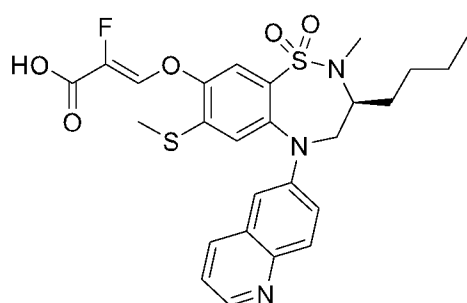
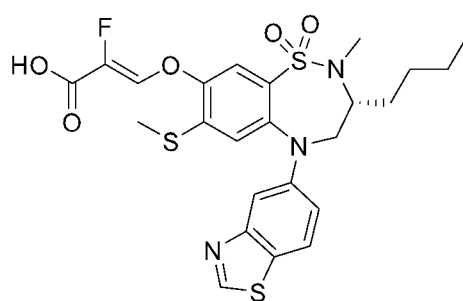
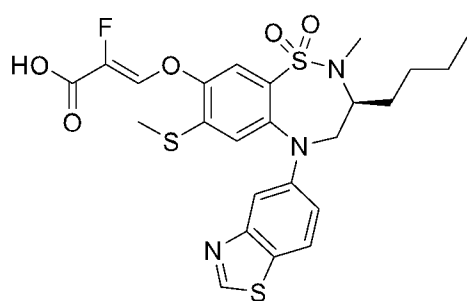
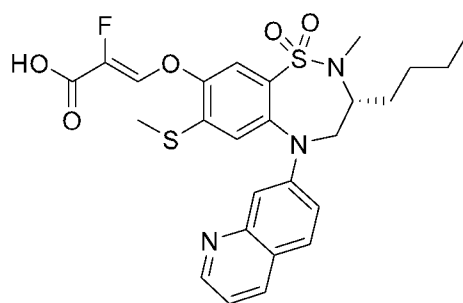
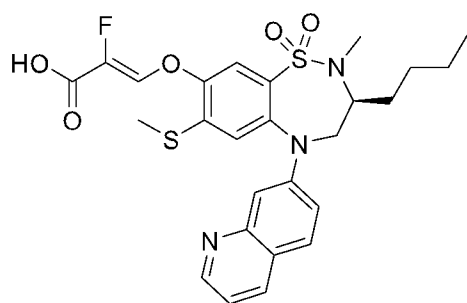
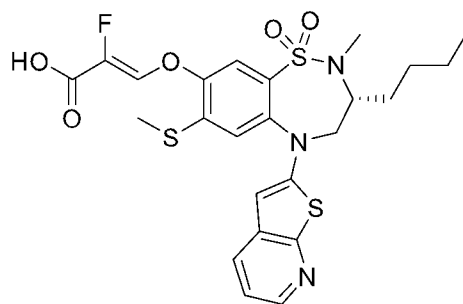
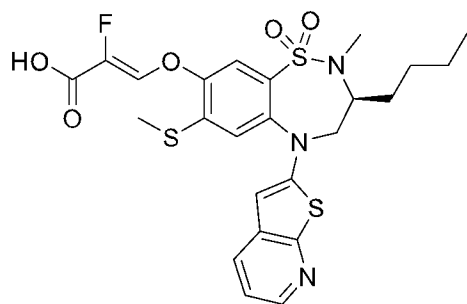
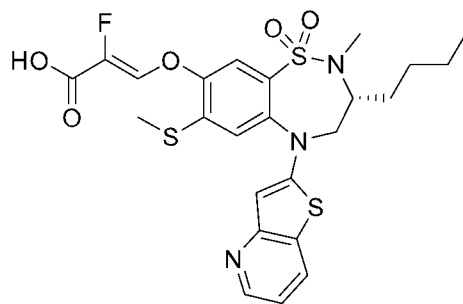
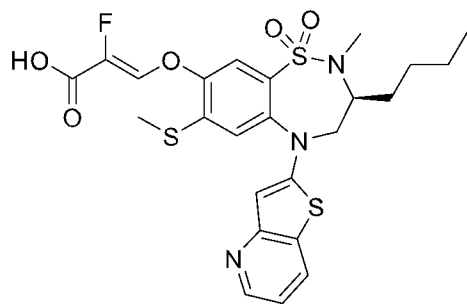
合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐：

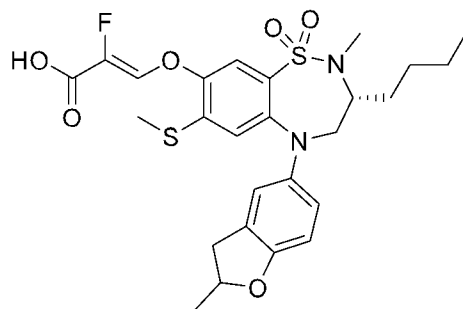
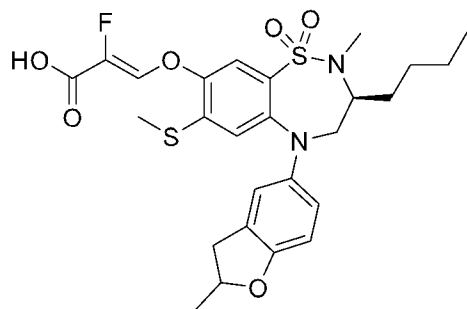
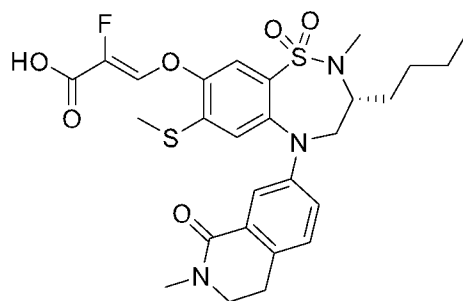
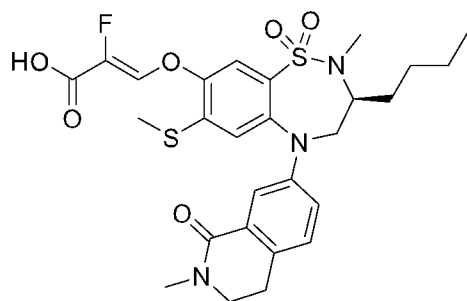
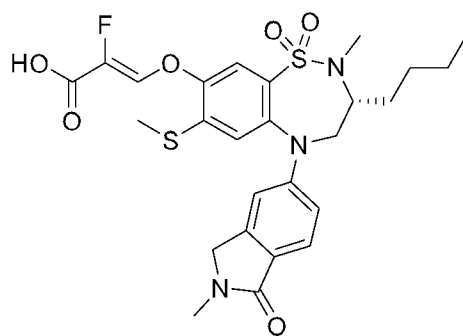
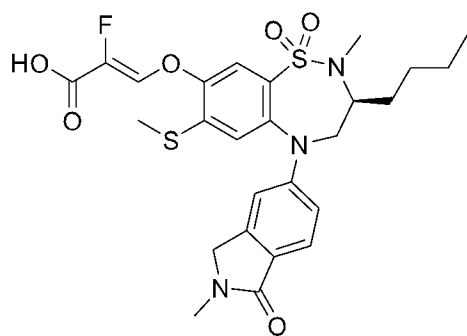
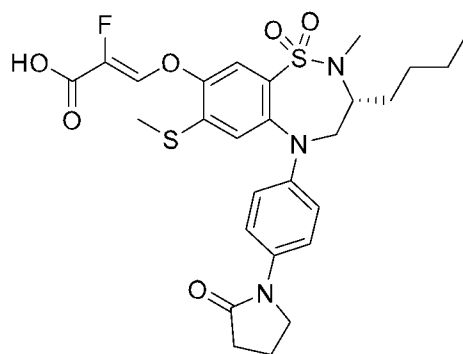
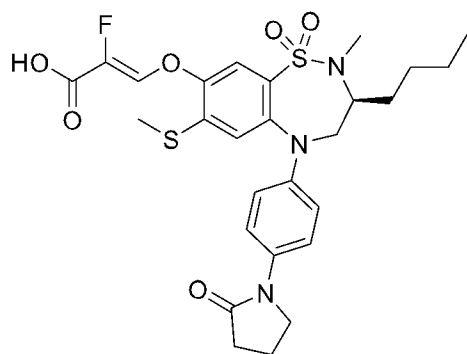
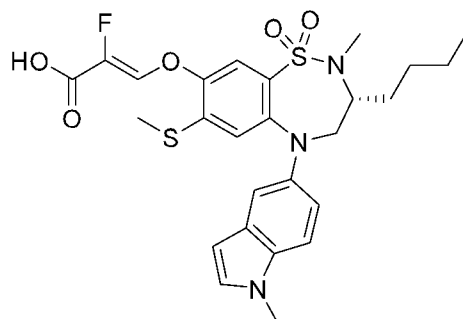
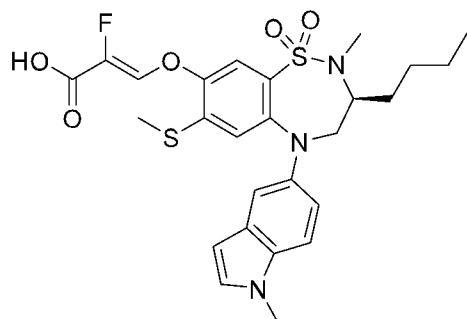


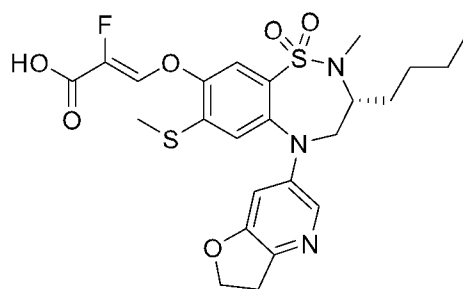
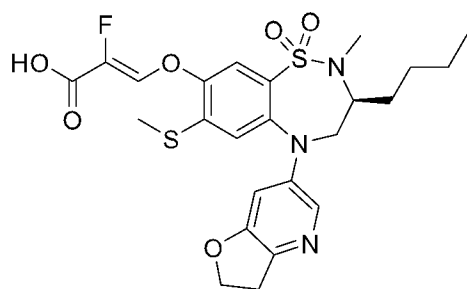
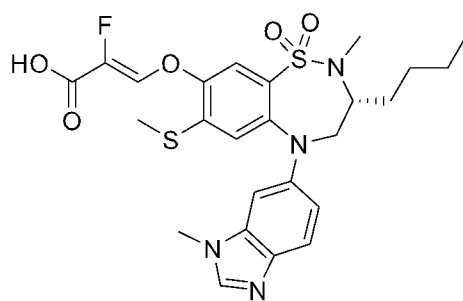
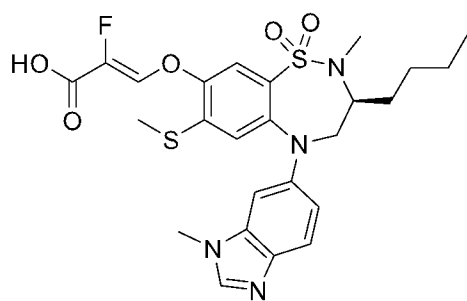
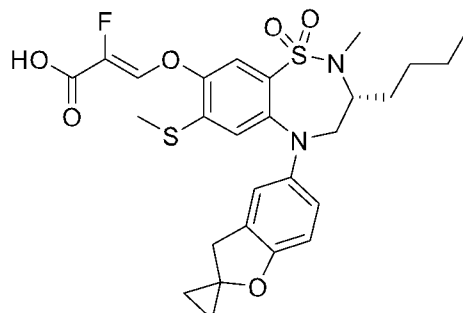
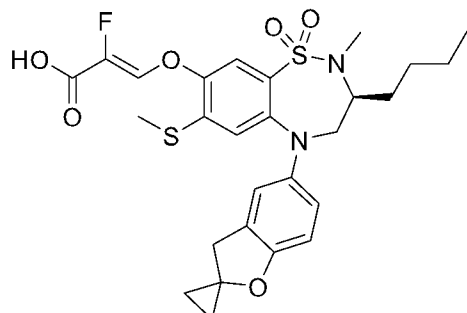
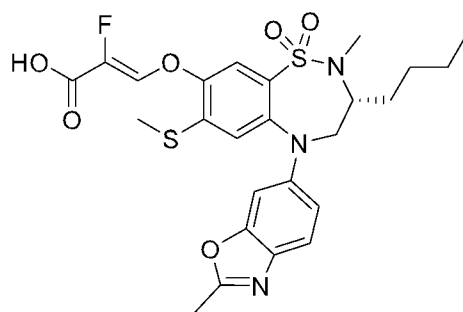
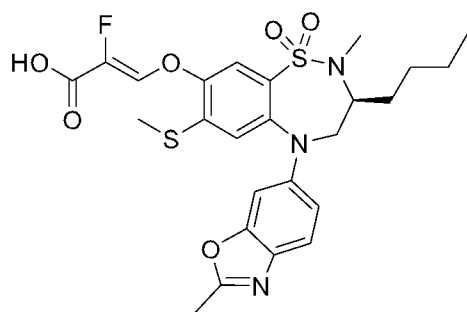
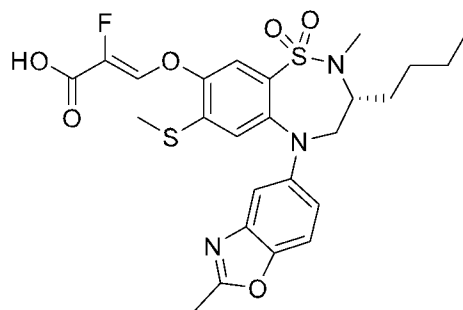
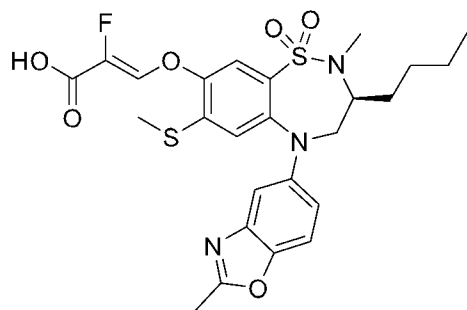


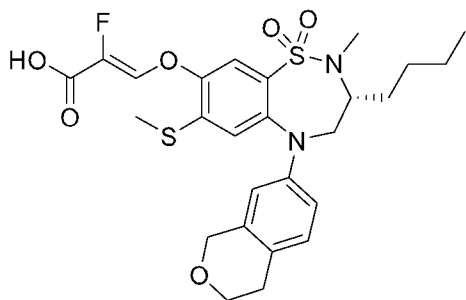
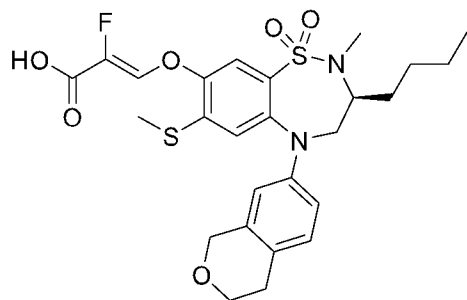
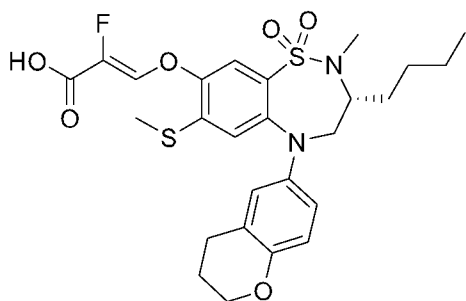
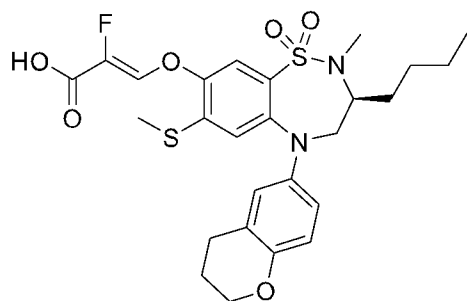
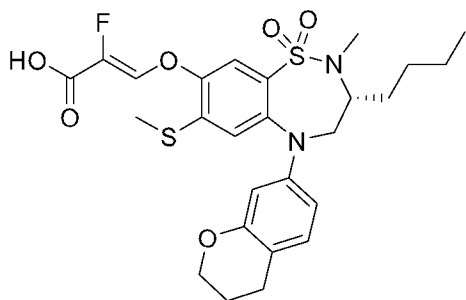
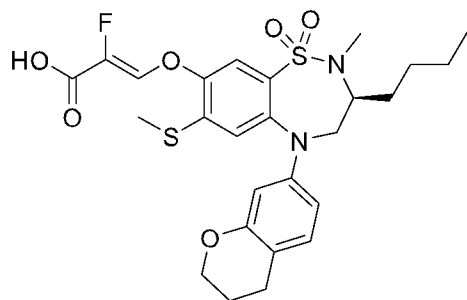
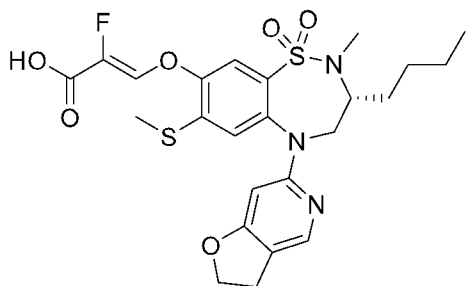
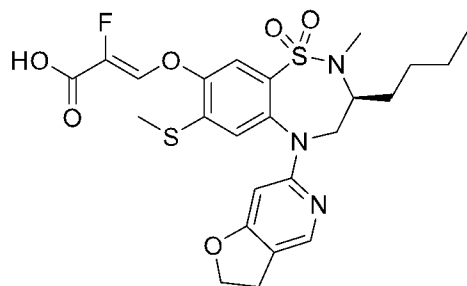
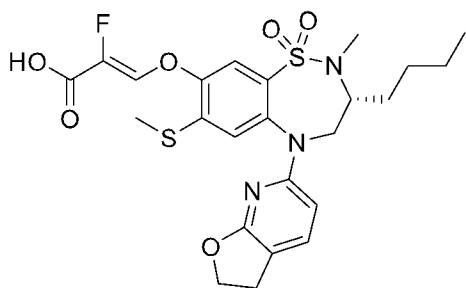
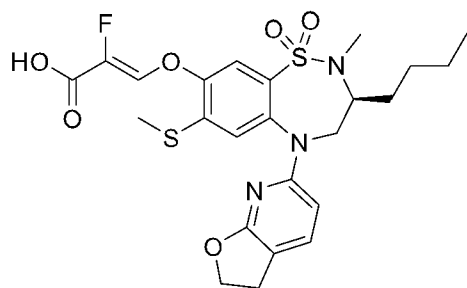


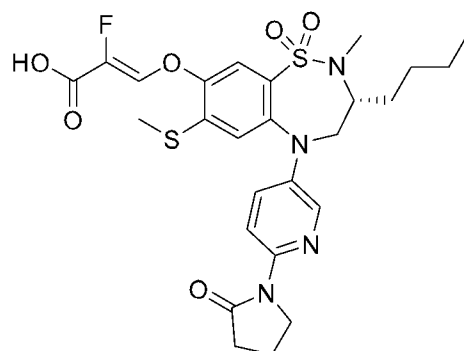
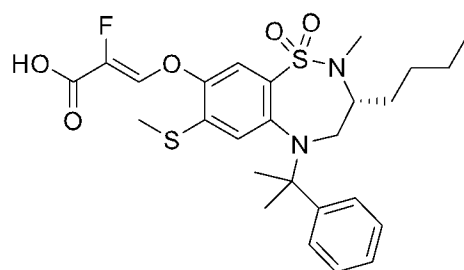
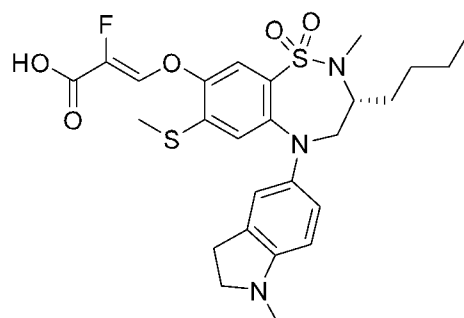
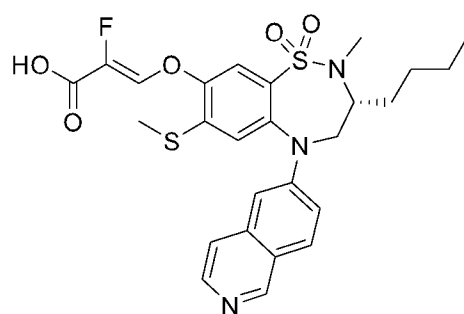
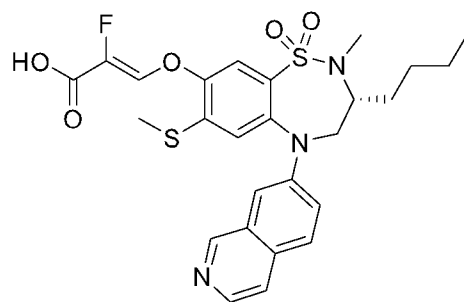


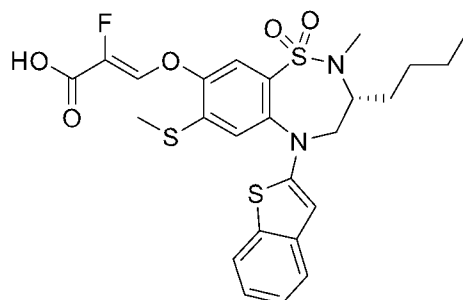
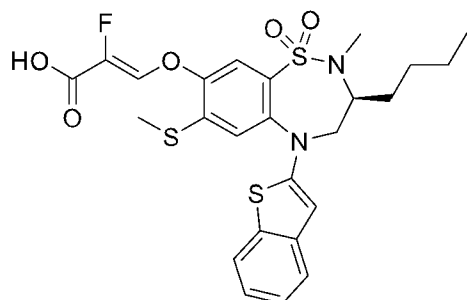
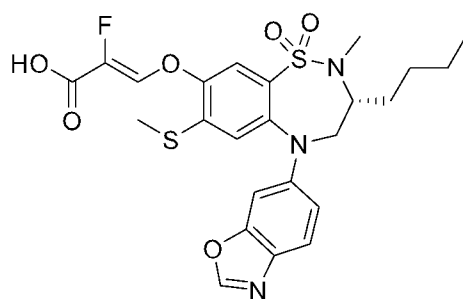
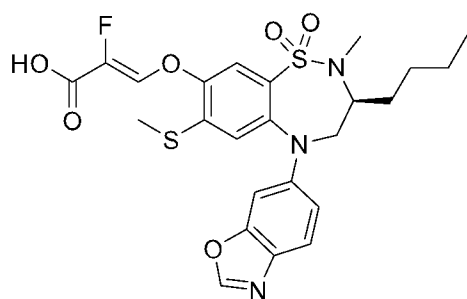
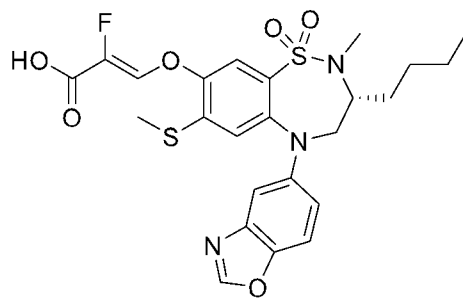
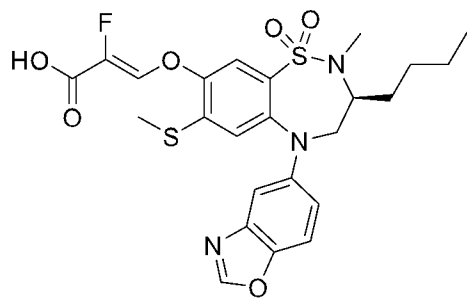
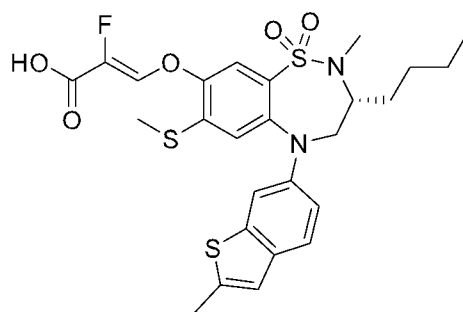
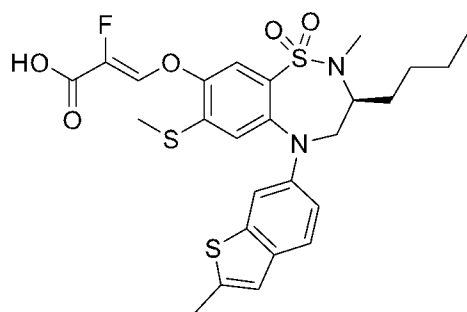
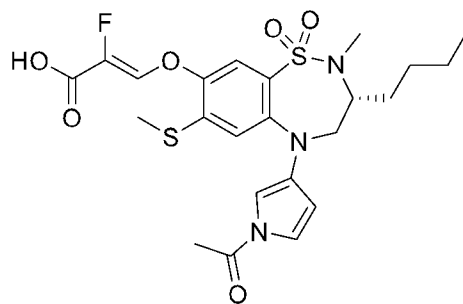
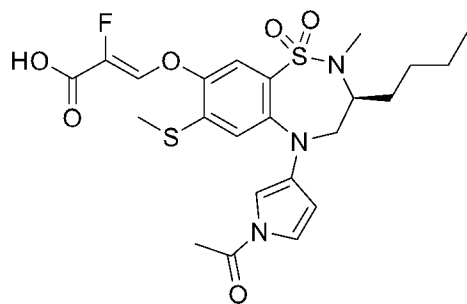


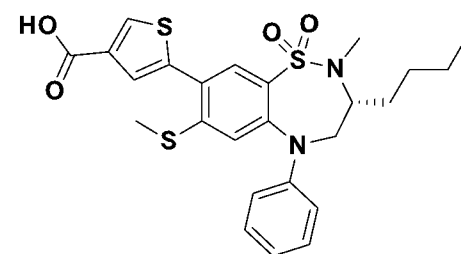
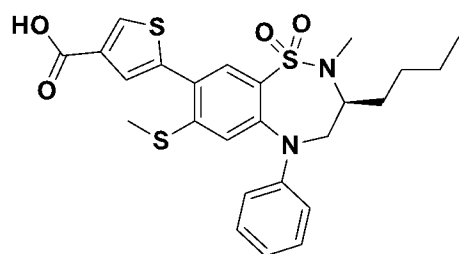
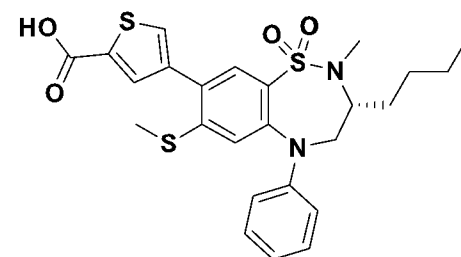
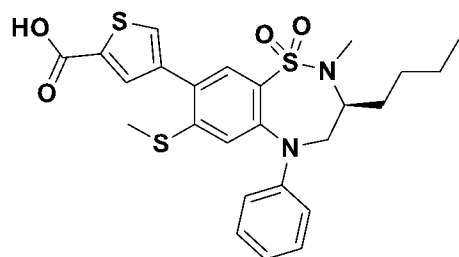
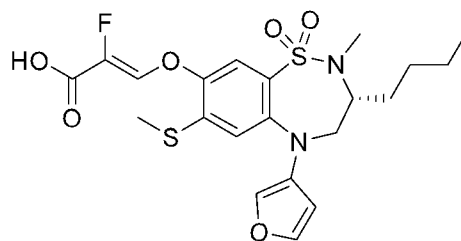
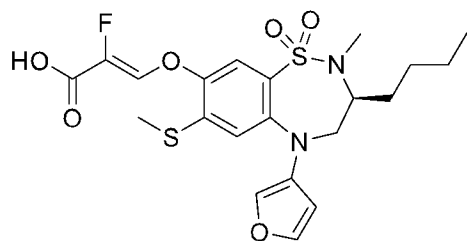
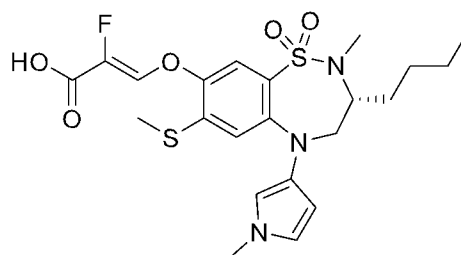
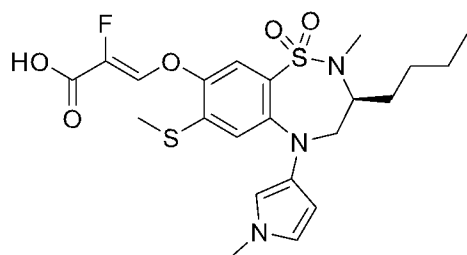
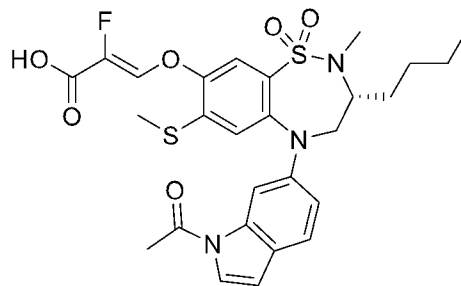
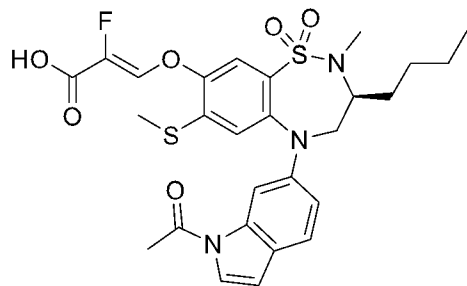
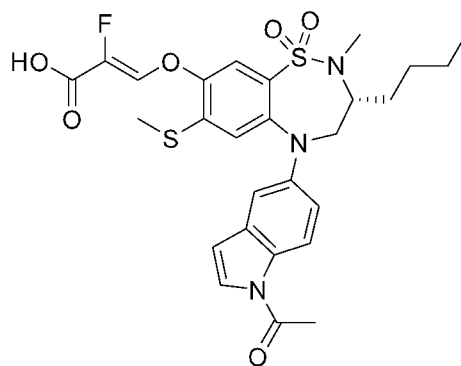
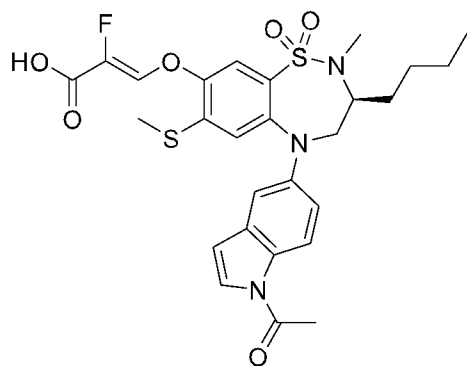


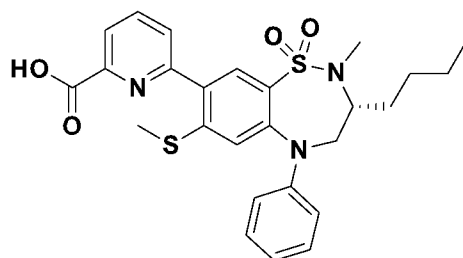
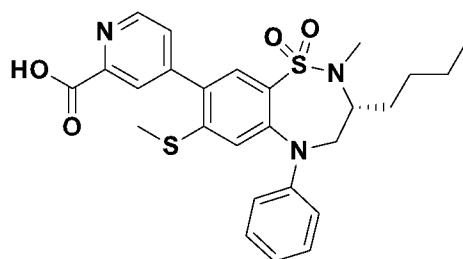
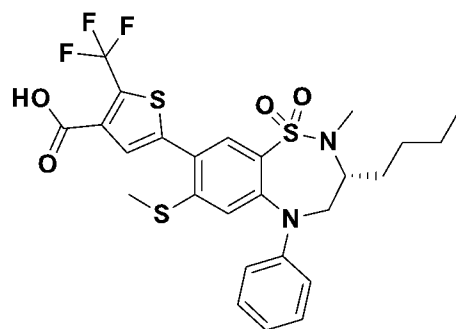
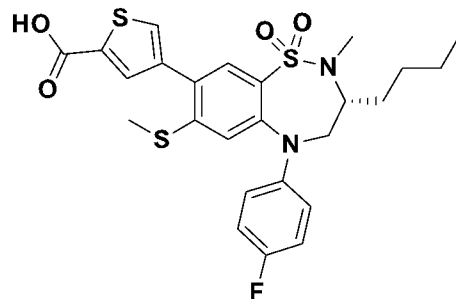
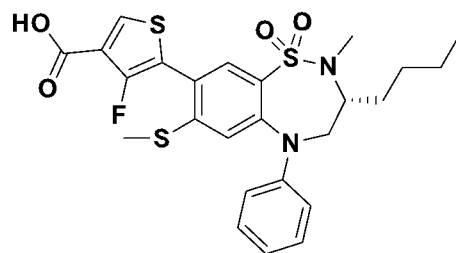
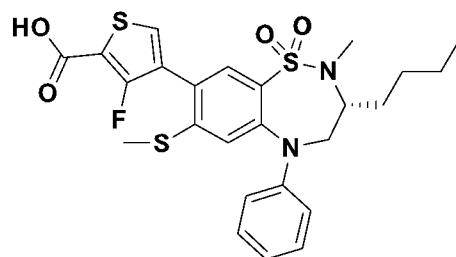


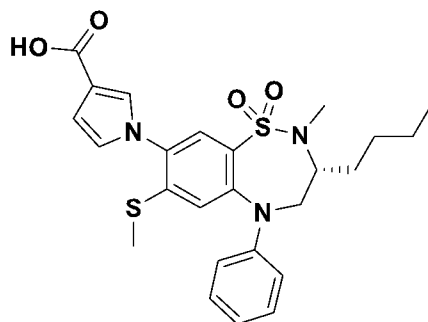
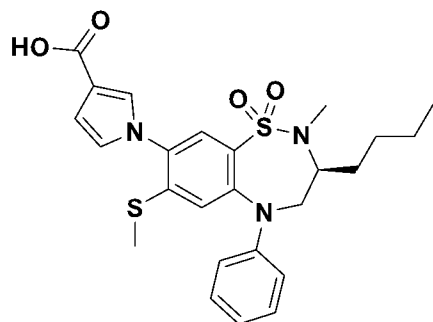
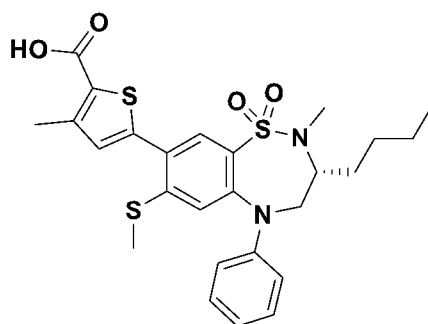
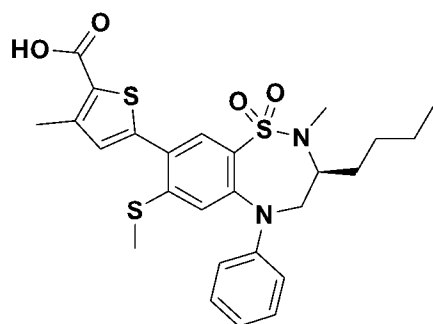
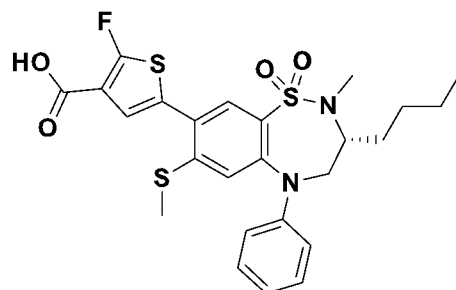
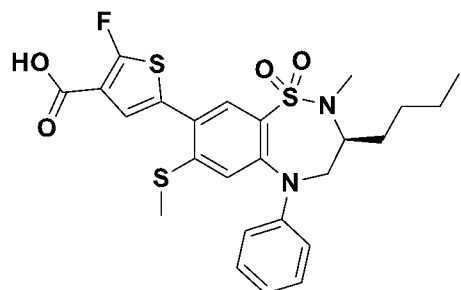
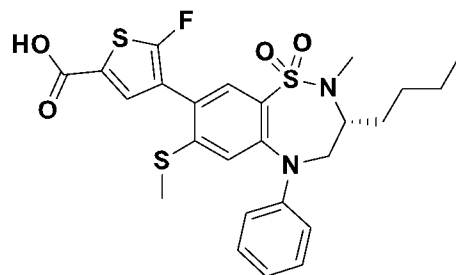
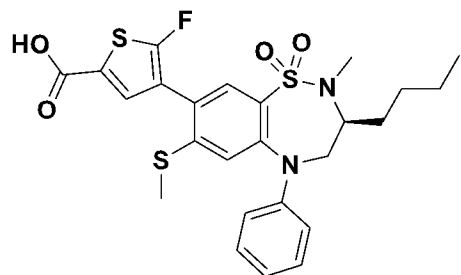
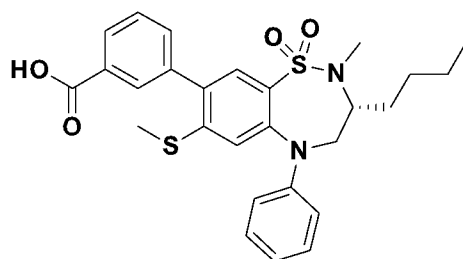
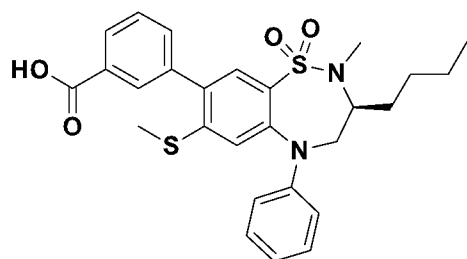


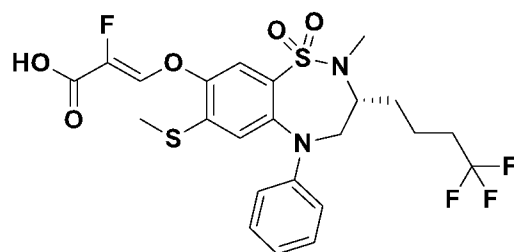
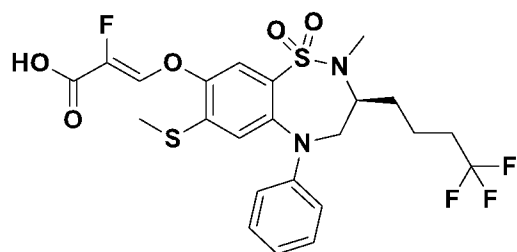
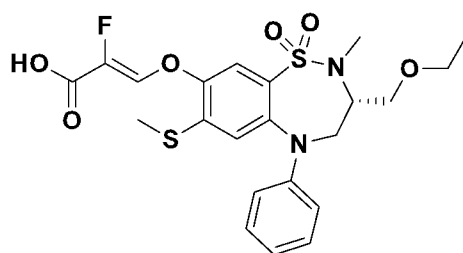
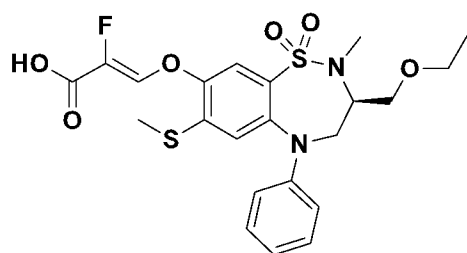
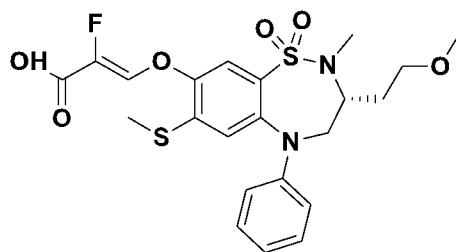
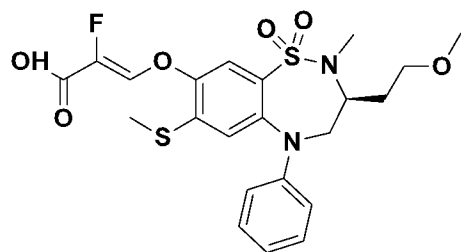
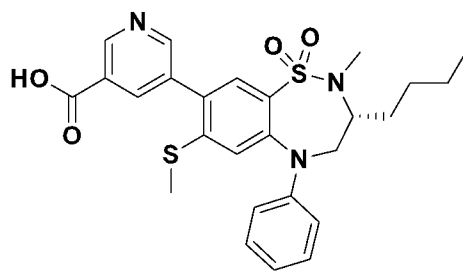
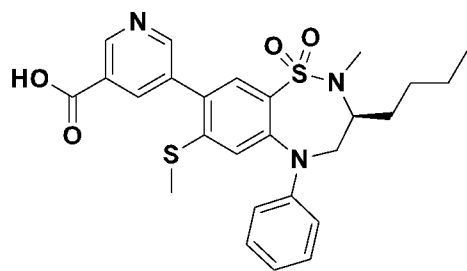
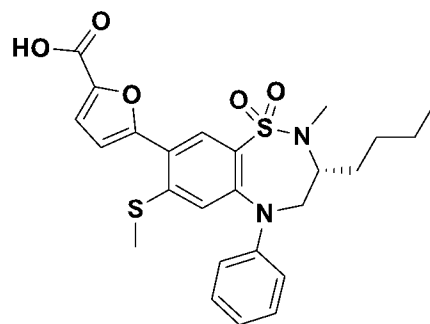
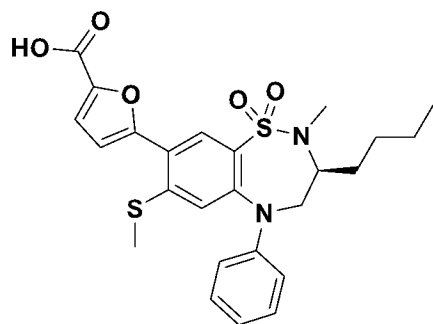
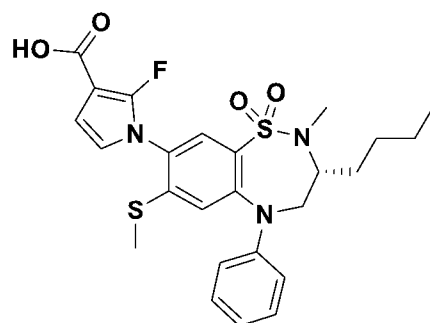
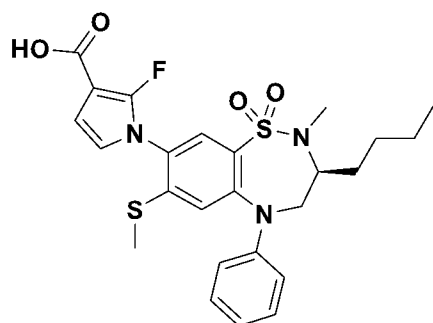


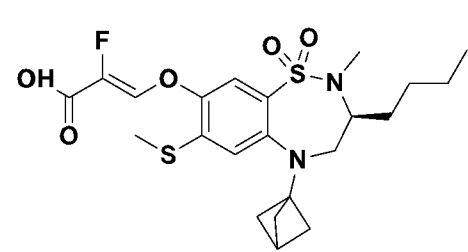
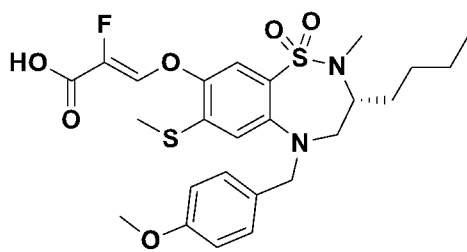
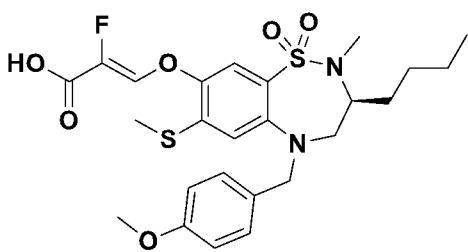
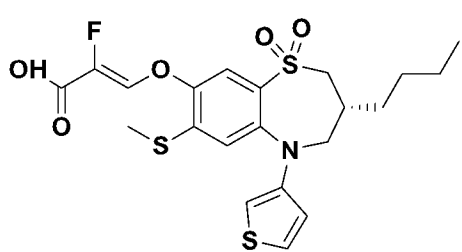
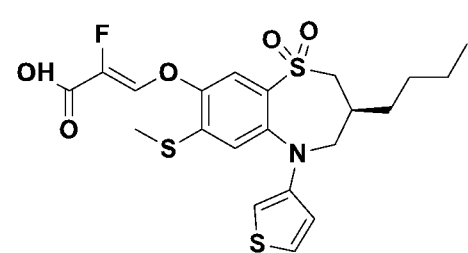
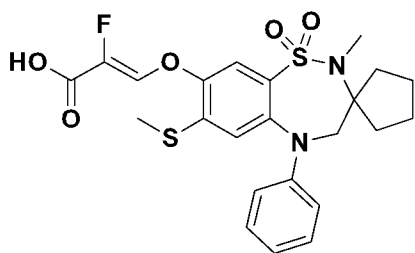
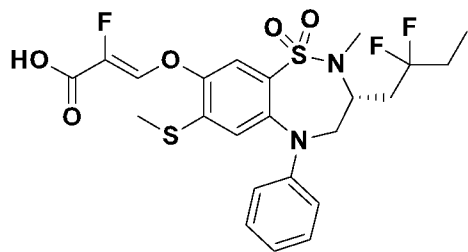
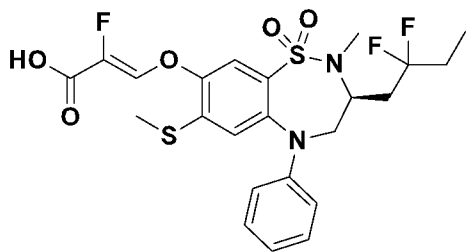
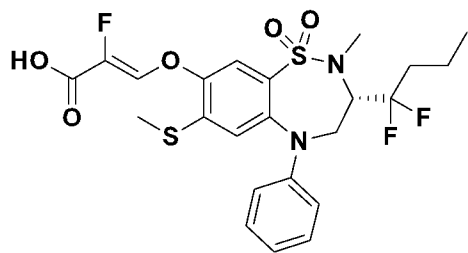
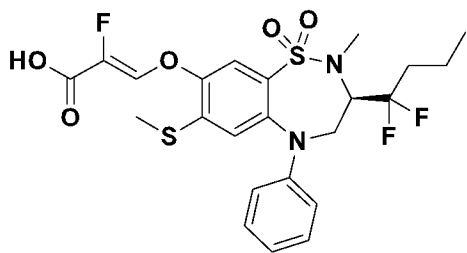
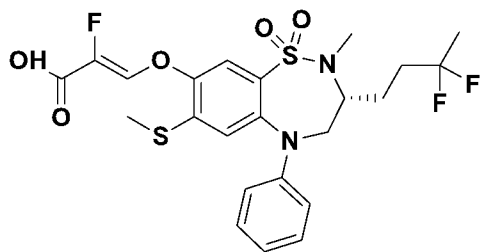
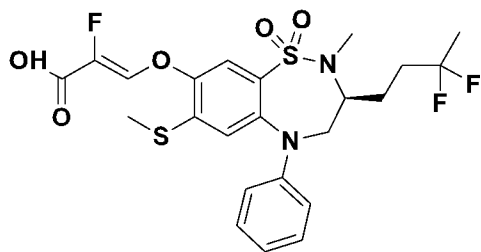


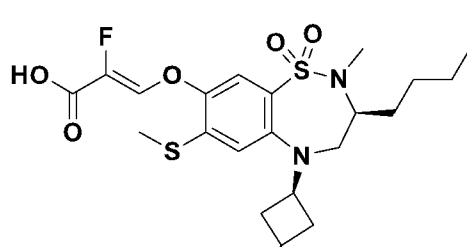
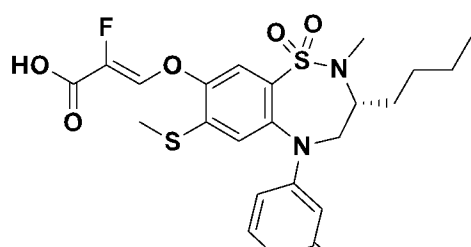
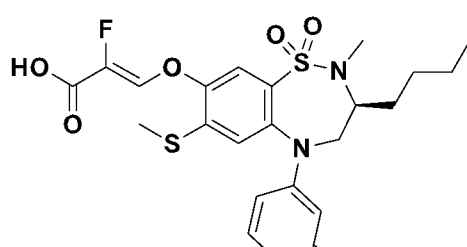
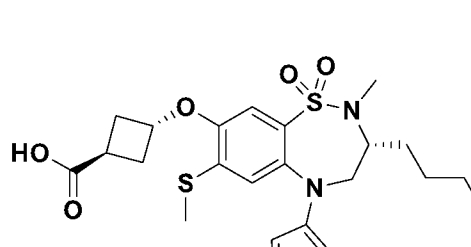
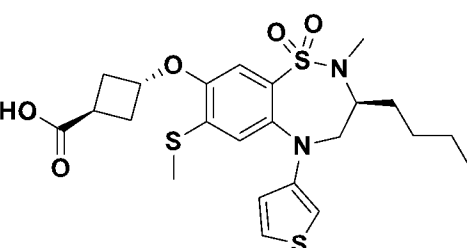
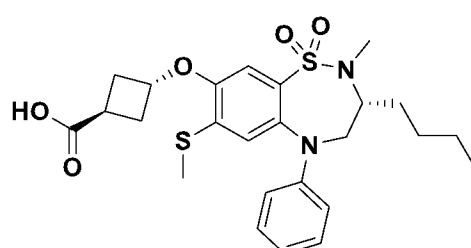
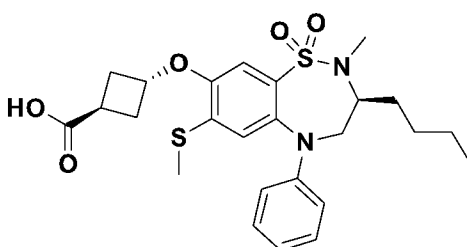
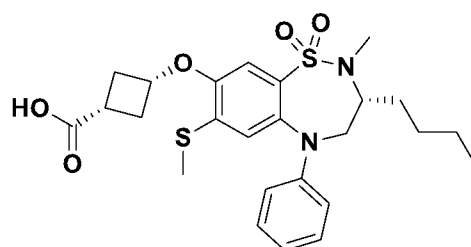
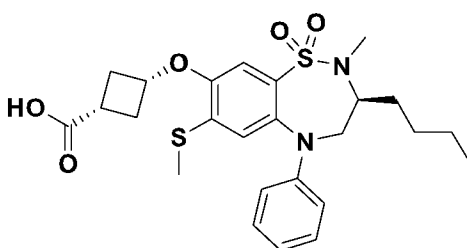
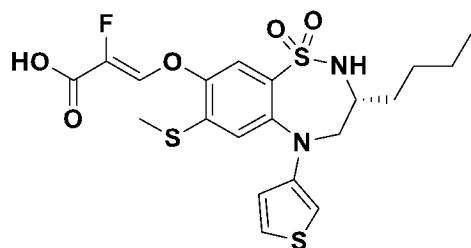
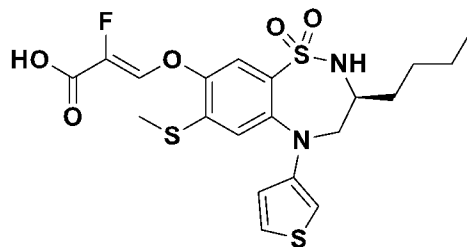
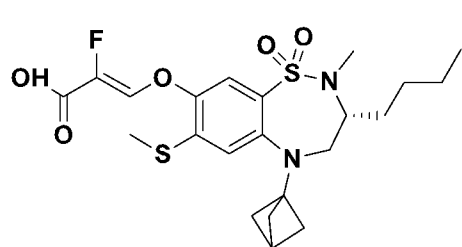


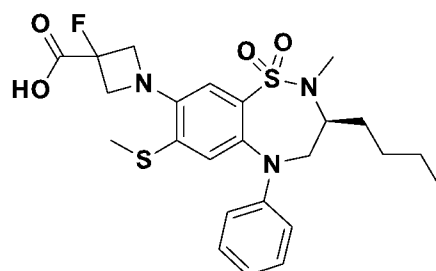
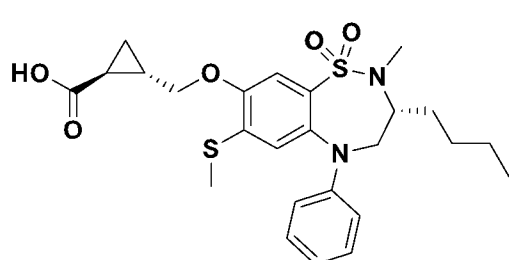
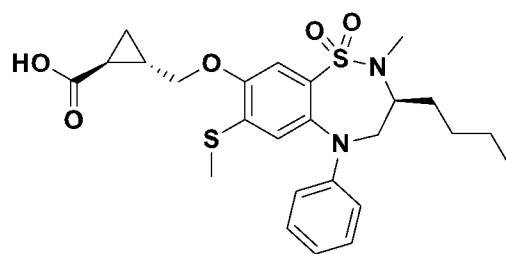
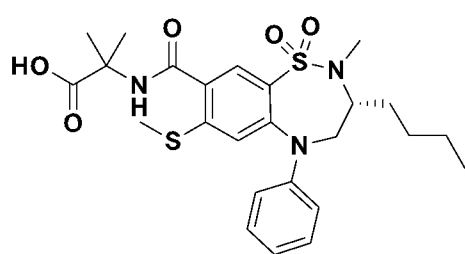
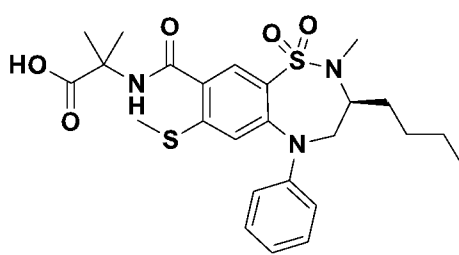
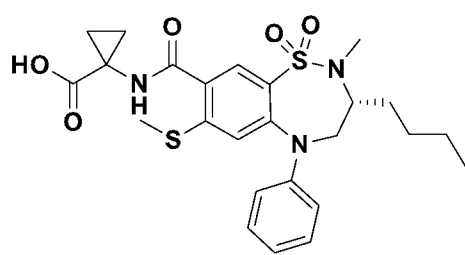
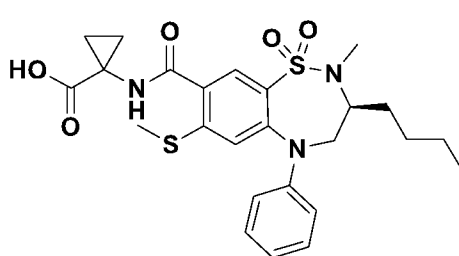
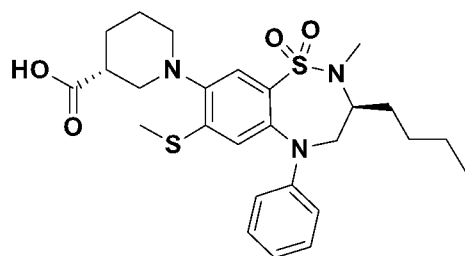
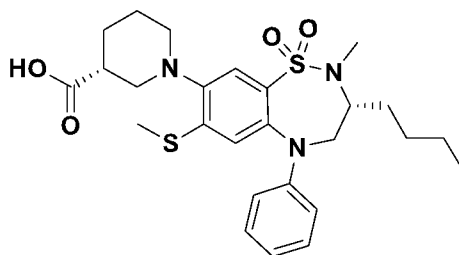
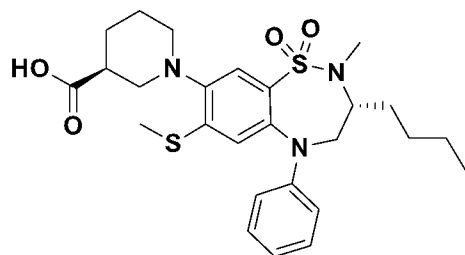
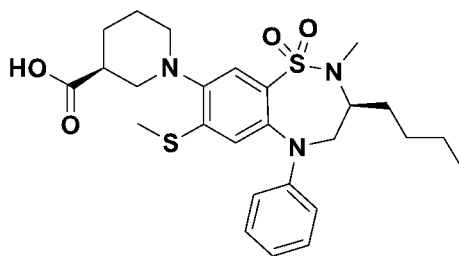
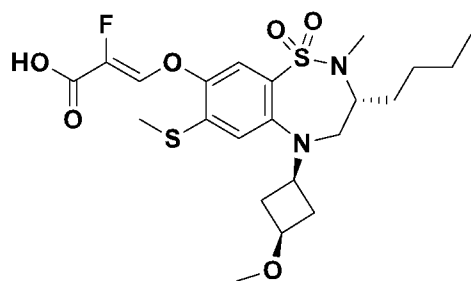


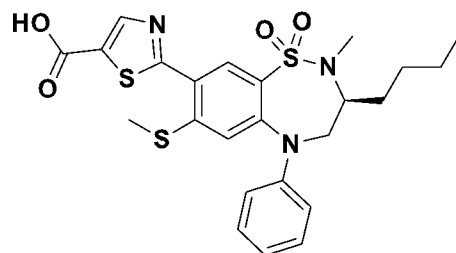
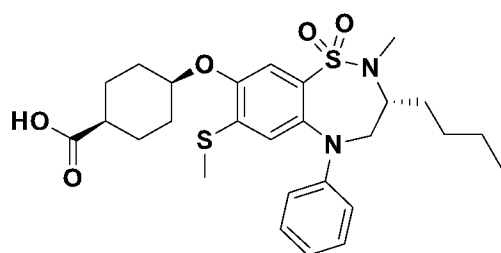
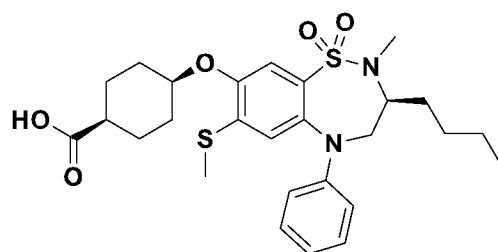
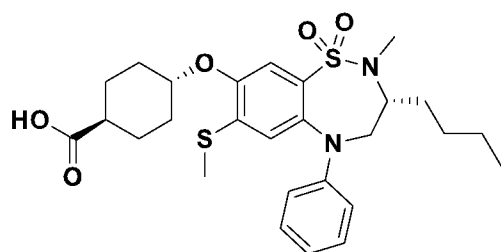
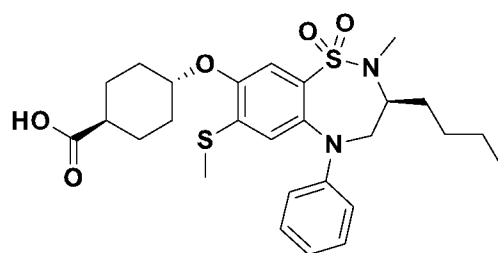
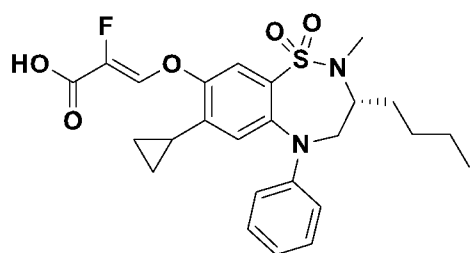
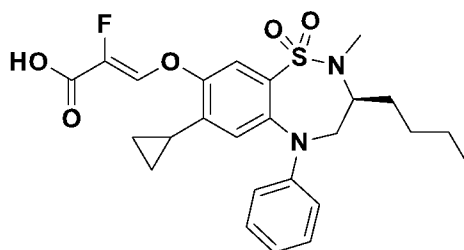
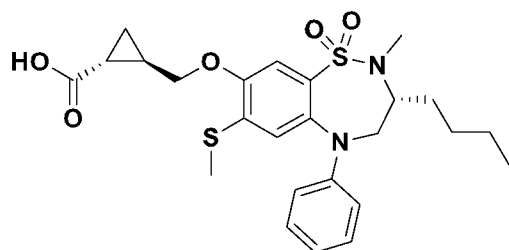
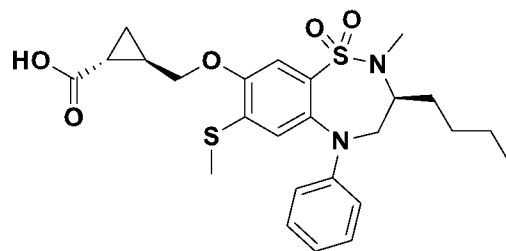
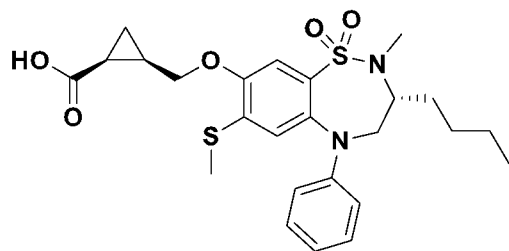
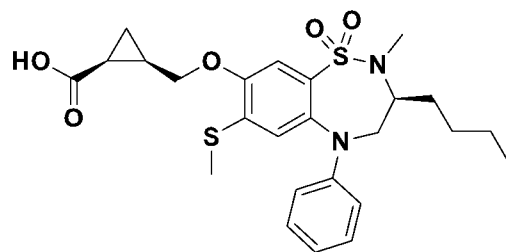
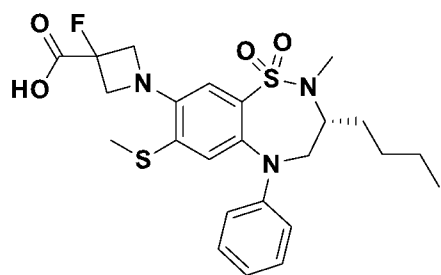


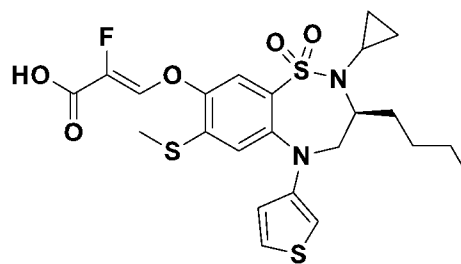
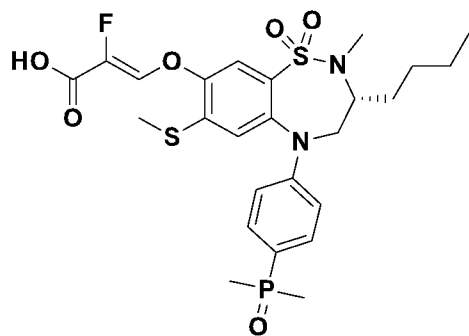
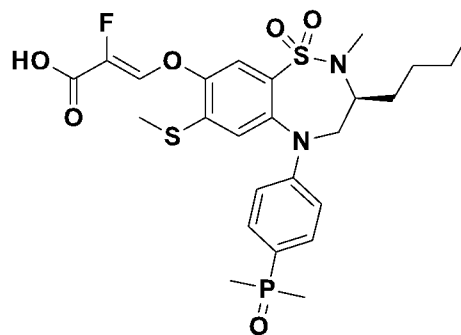
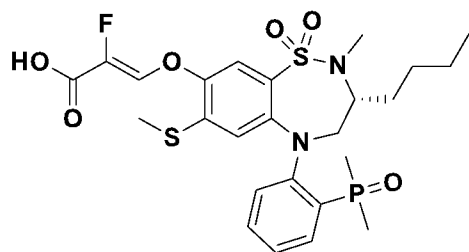
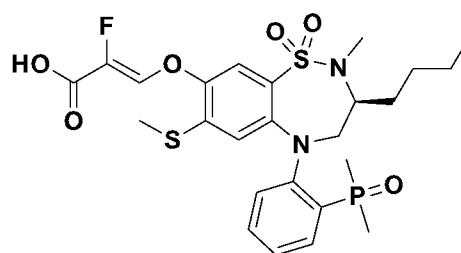
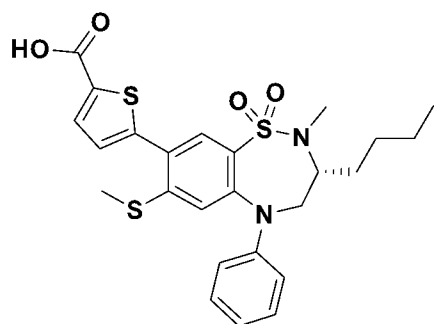
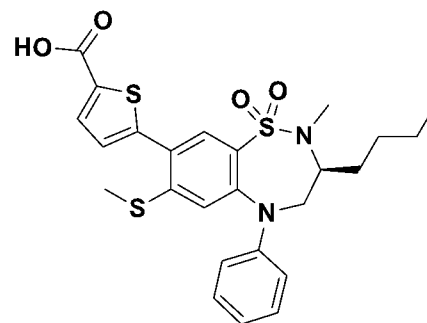
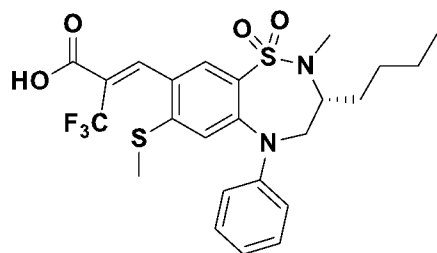
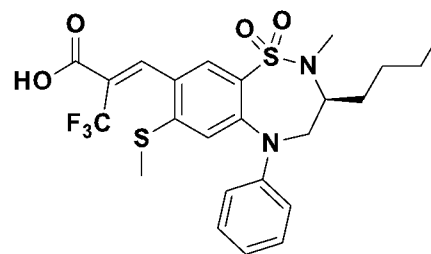
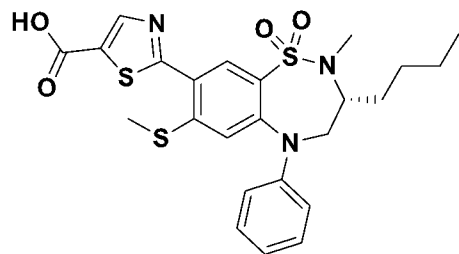


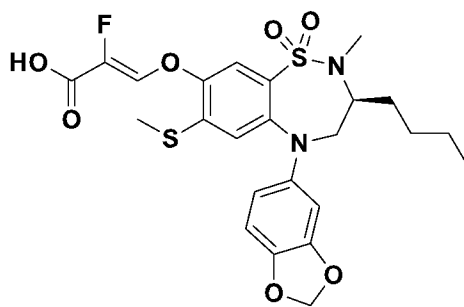
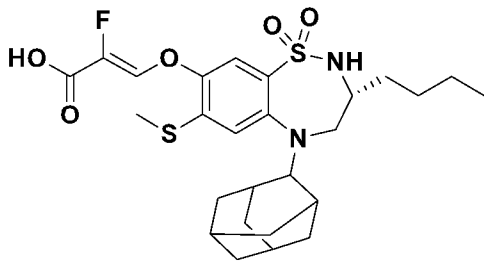
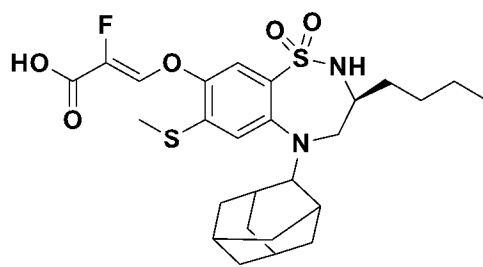
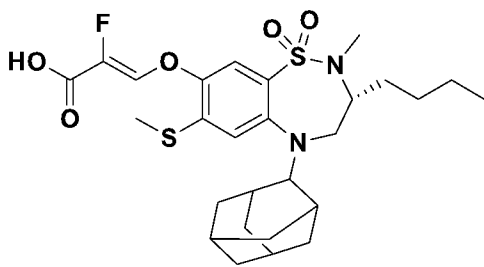
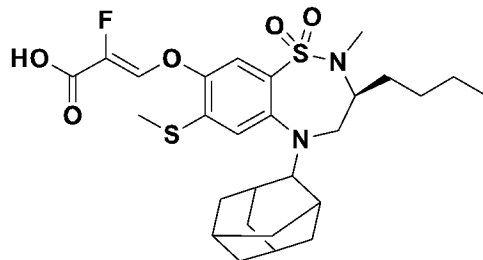
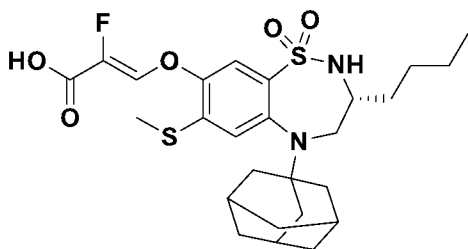
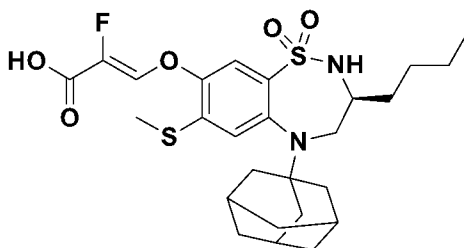
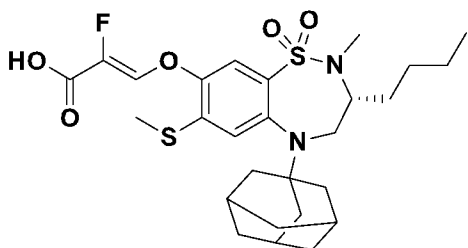
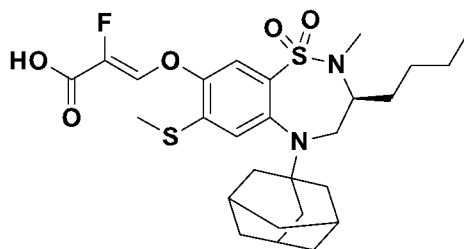
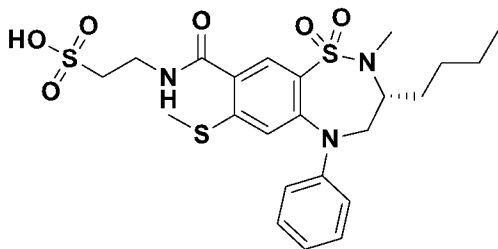
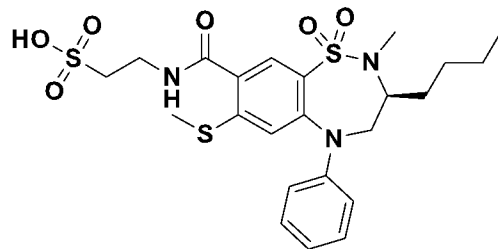
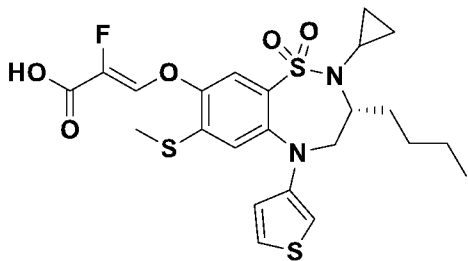


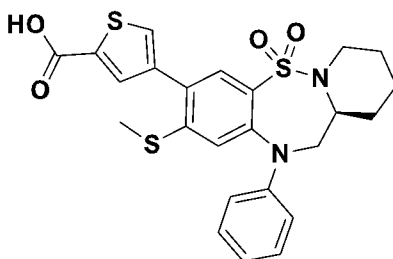
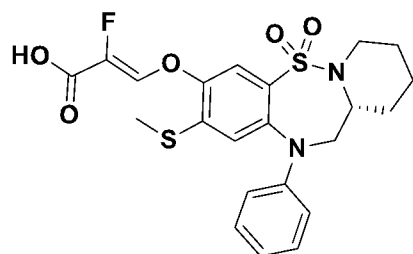
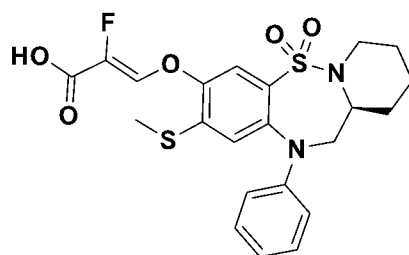
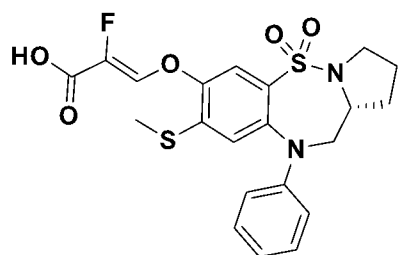
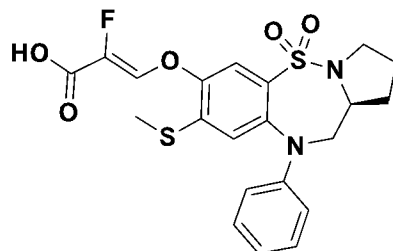
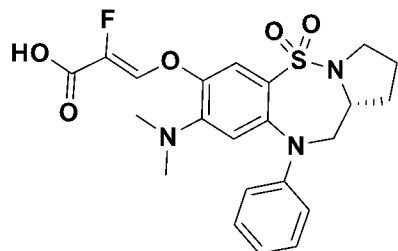
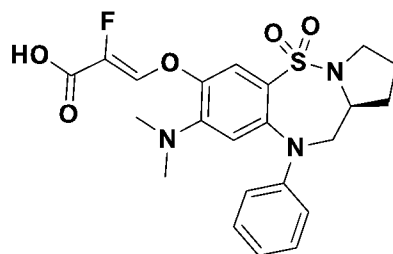
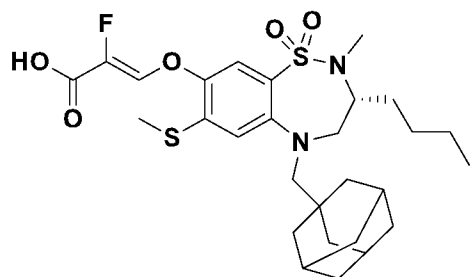
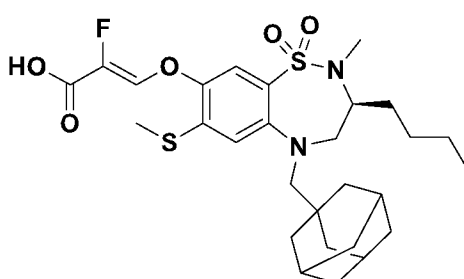
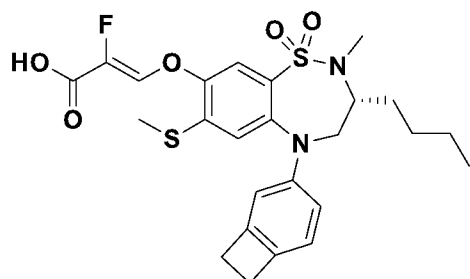
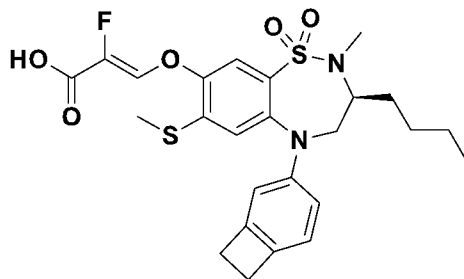
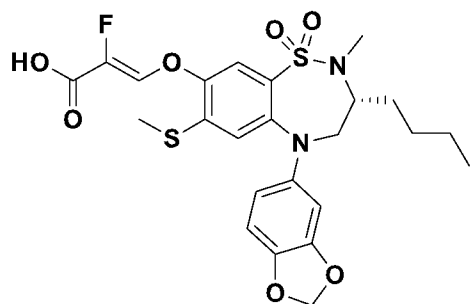


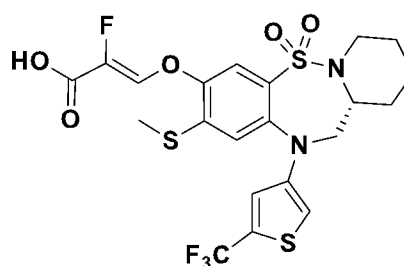
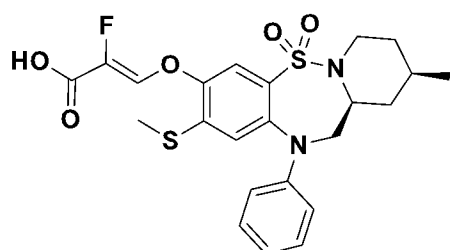
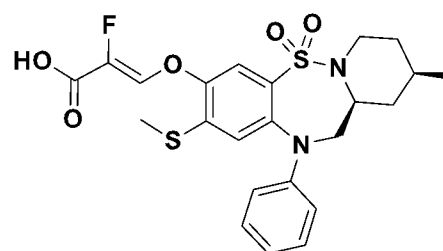
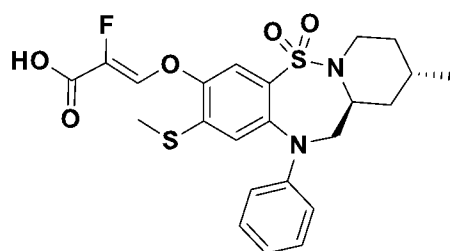
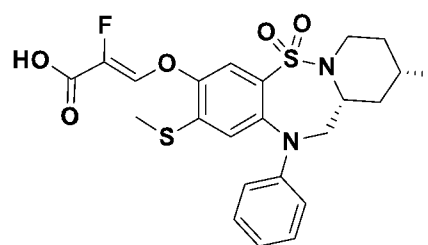
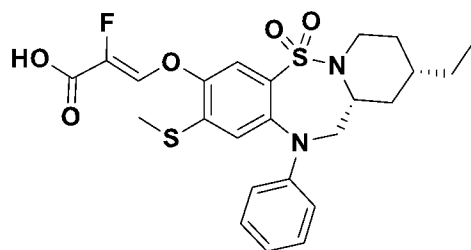
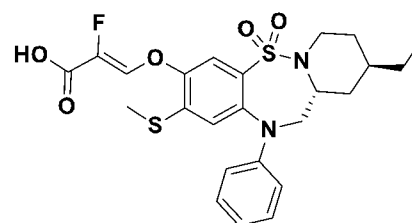
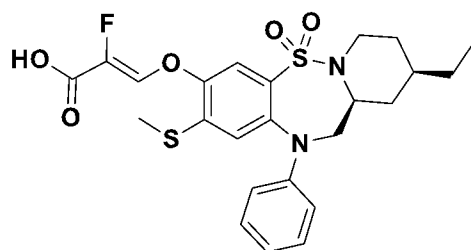
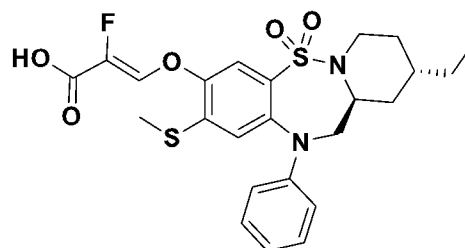
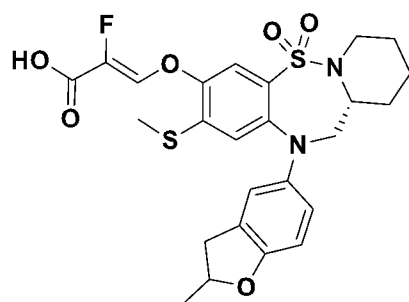
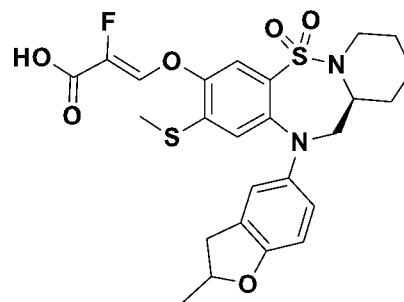
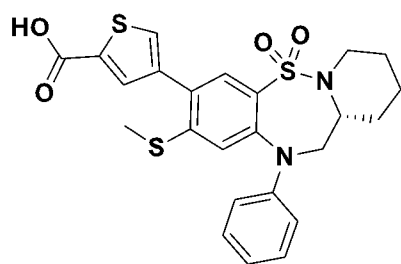


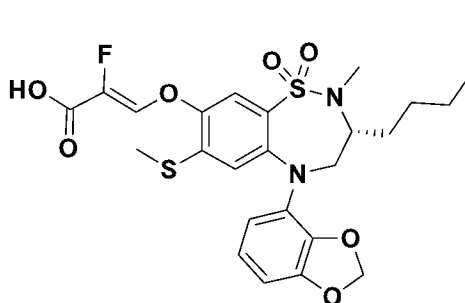
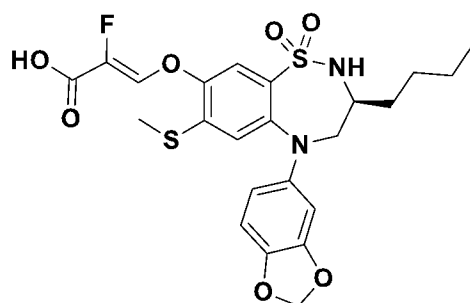
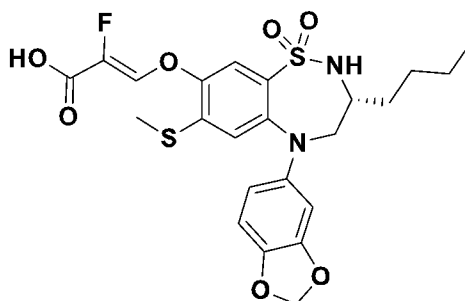
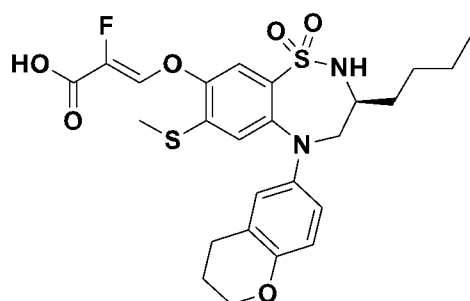
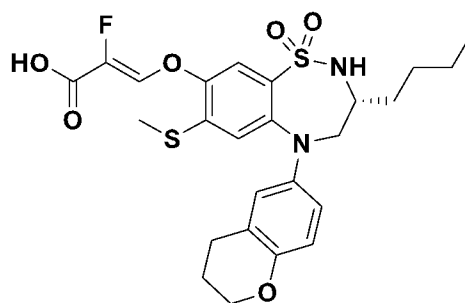
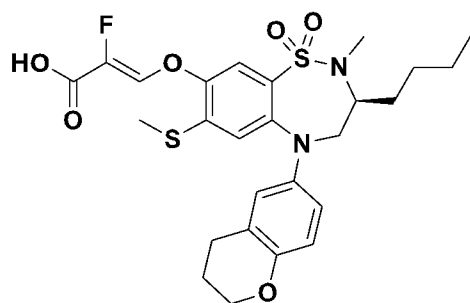
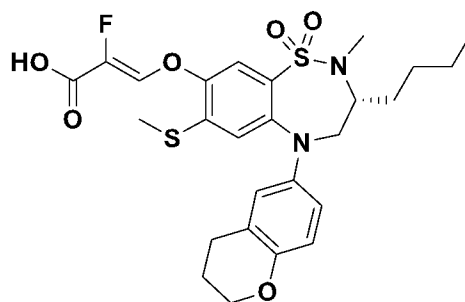
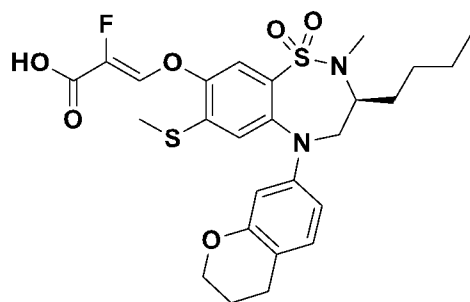
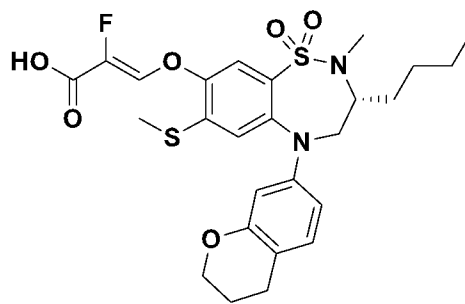
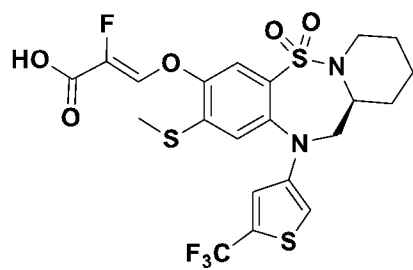


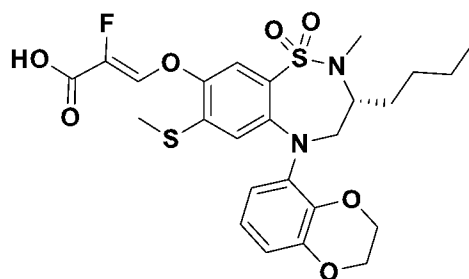
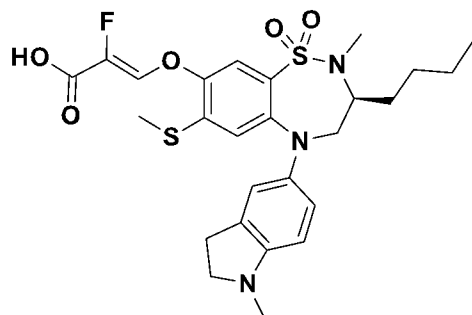
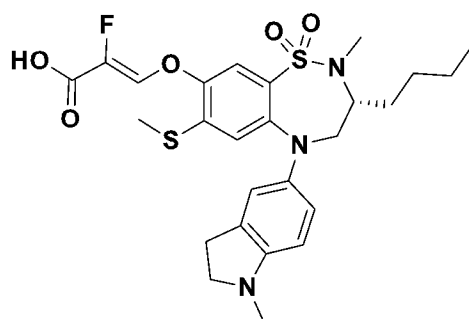
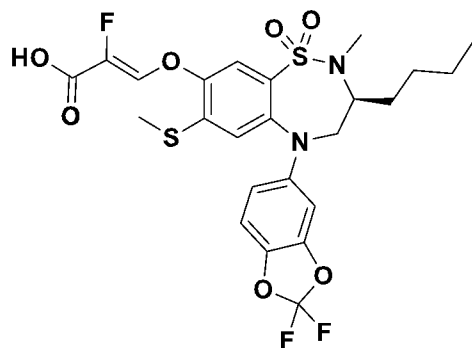
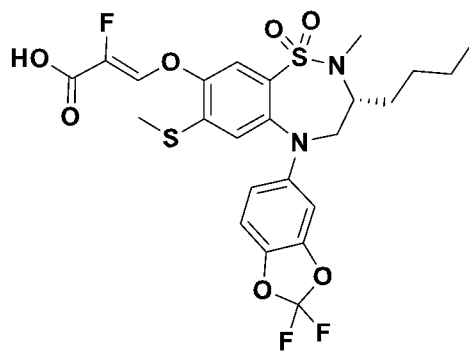
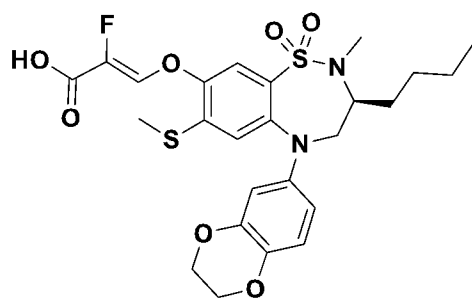
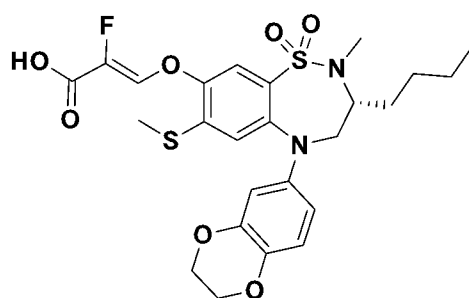
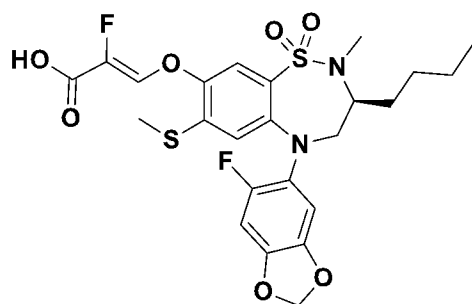
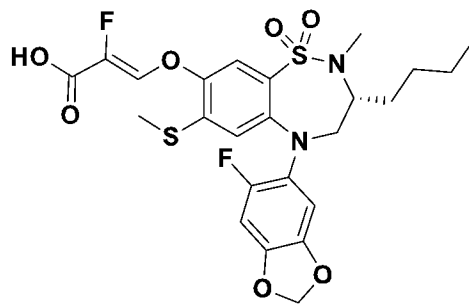
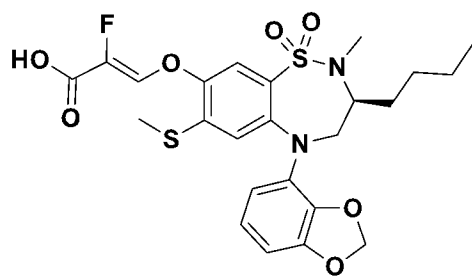


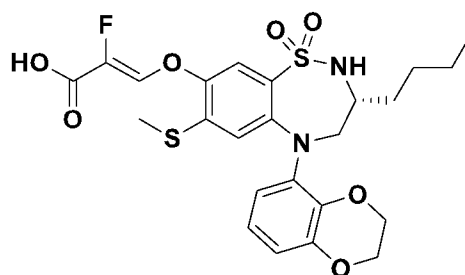
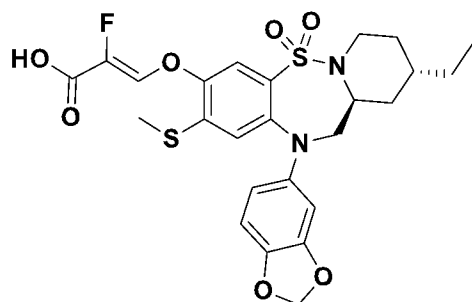
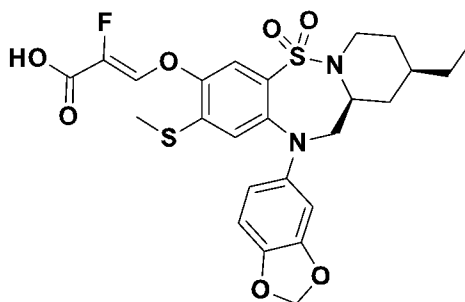
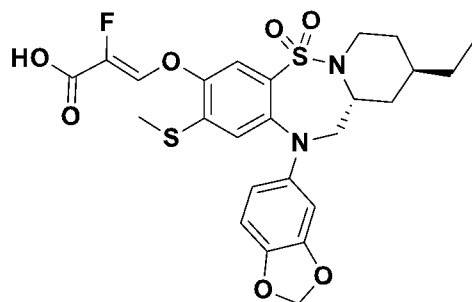
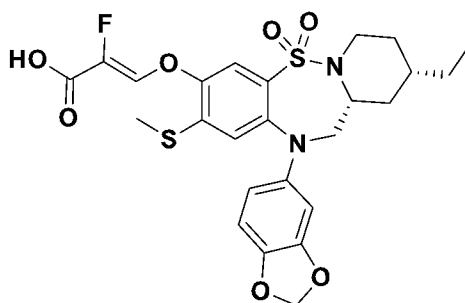
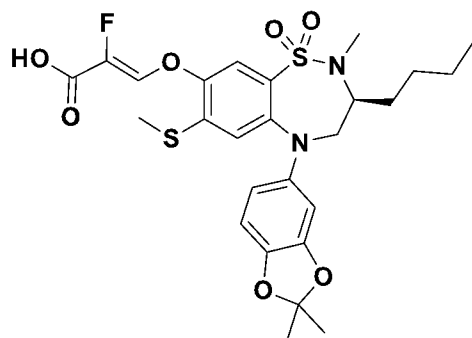
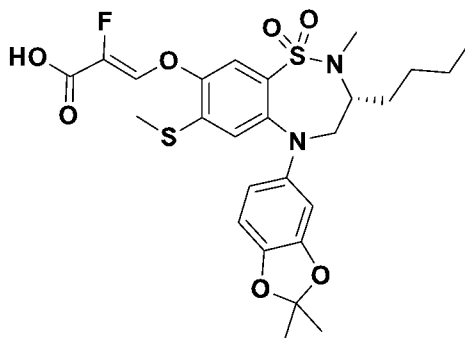
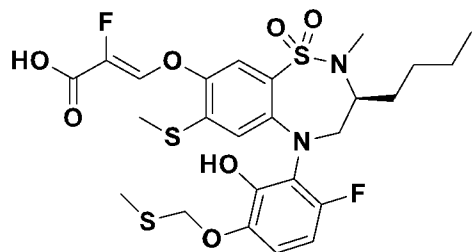
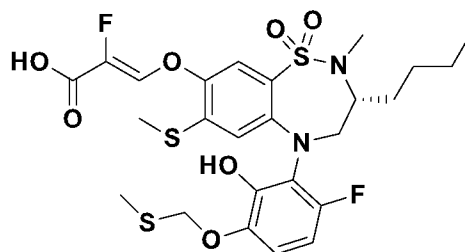
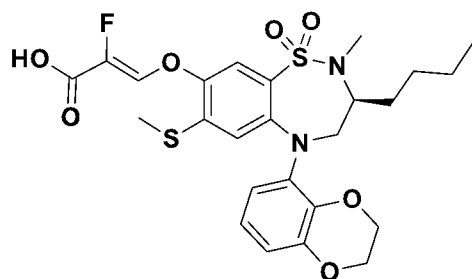


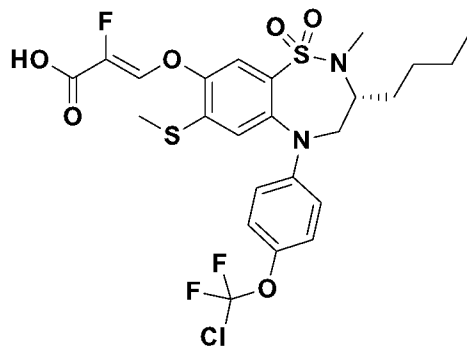
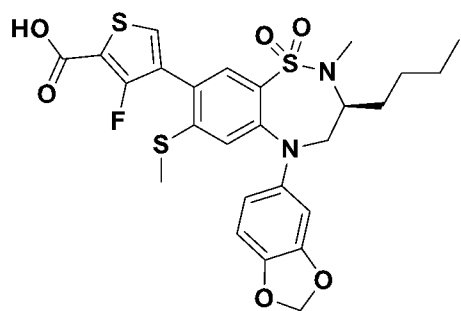
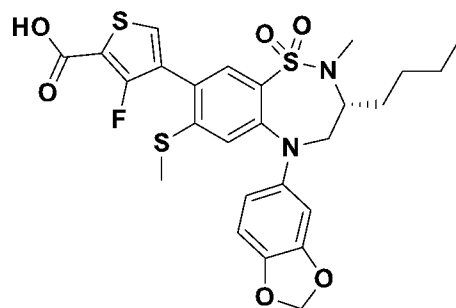
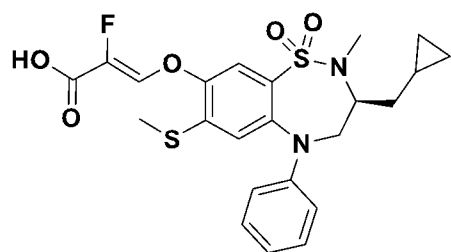
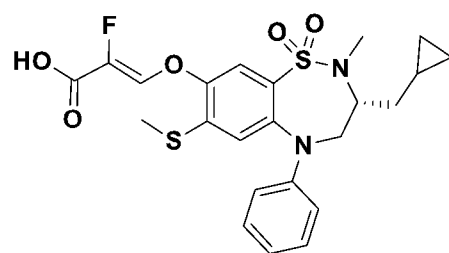
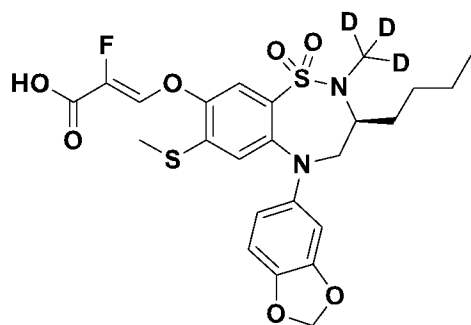
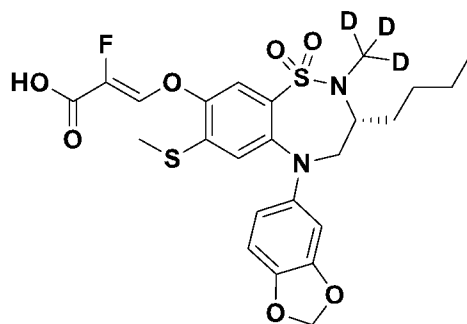
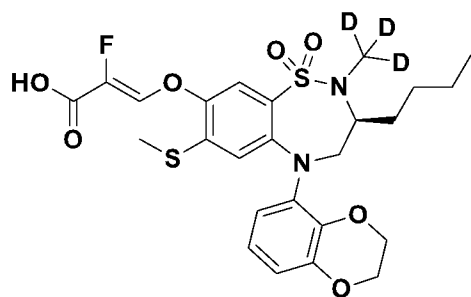
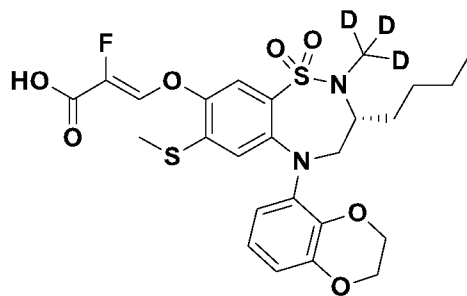
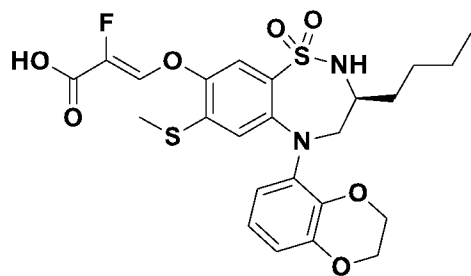


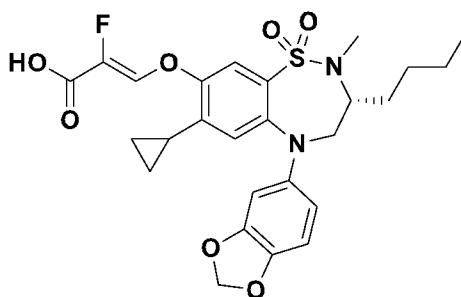
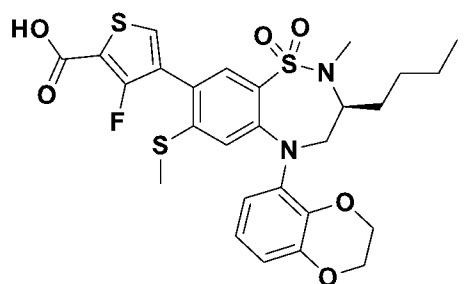
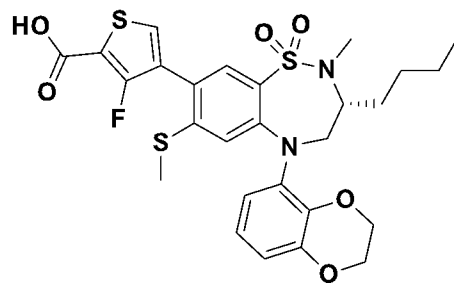
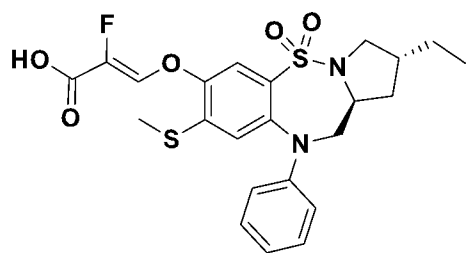
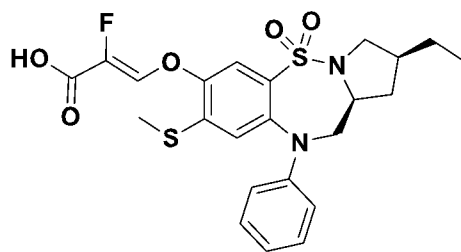
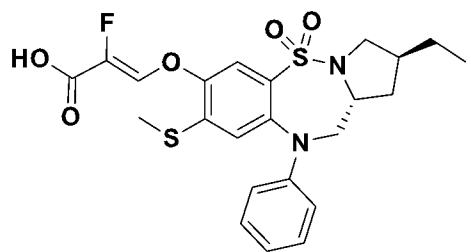
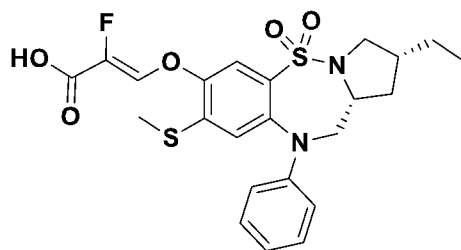
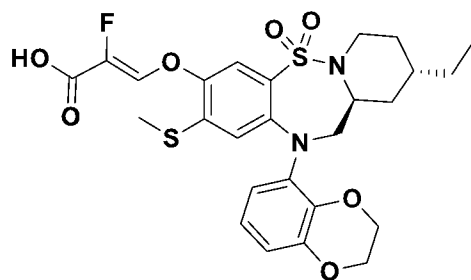
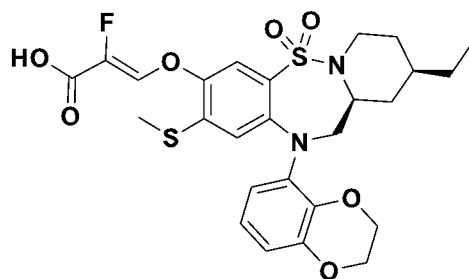
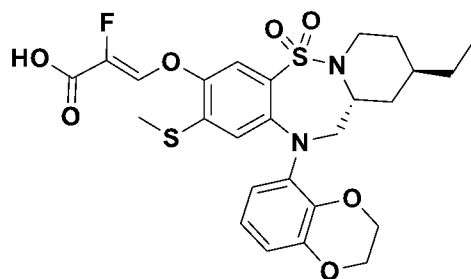
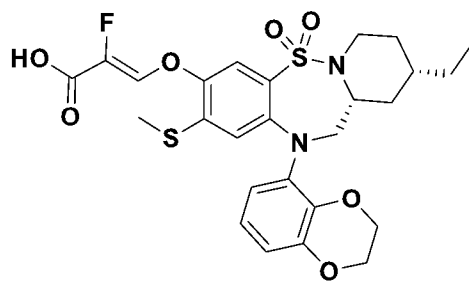
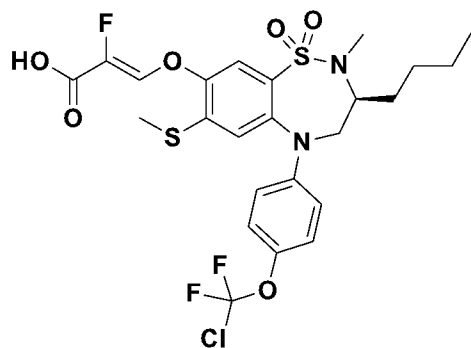


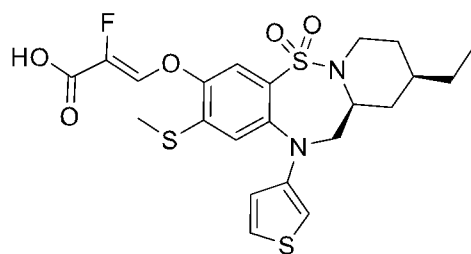
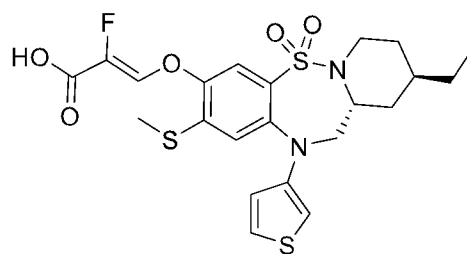
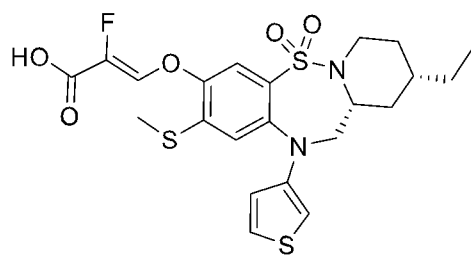
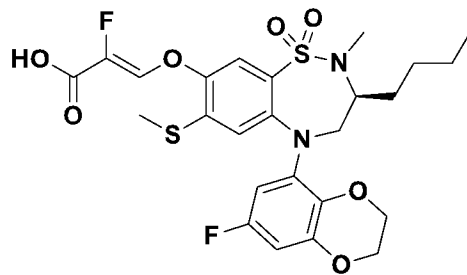
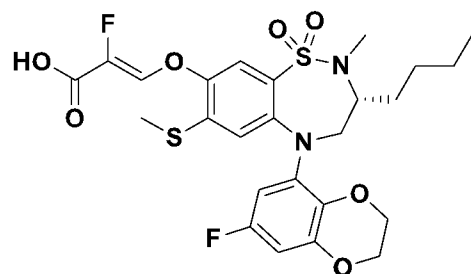
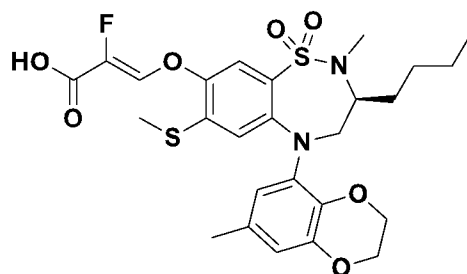
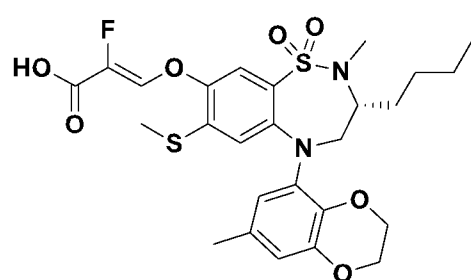
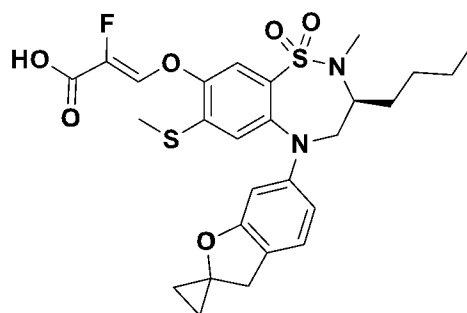
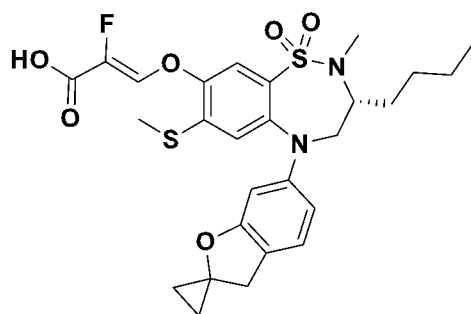
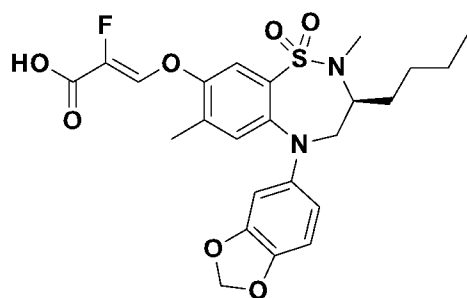
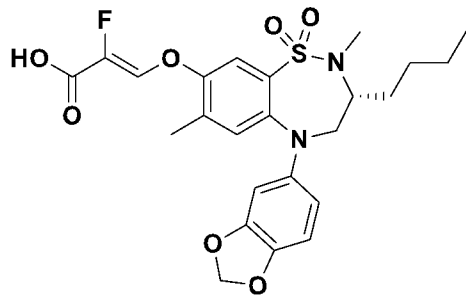
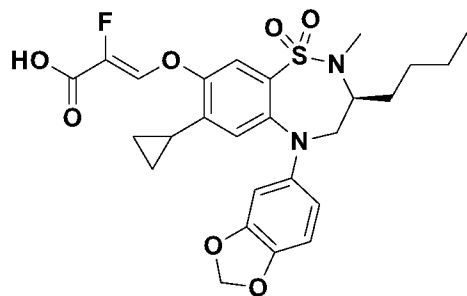


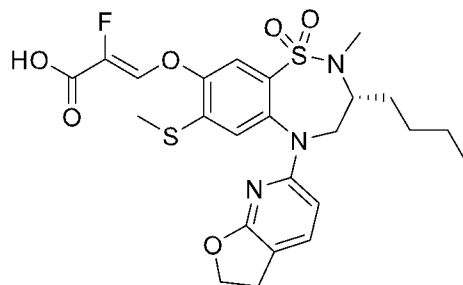
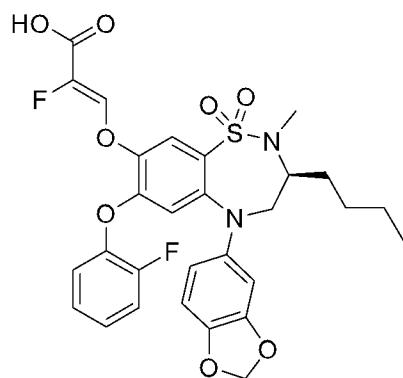
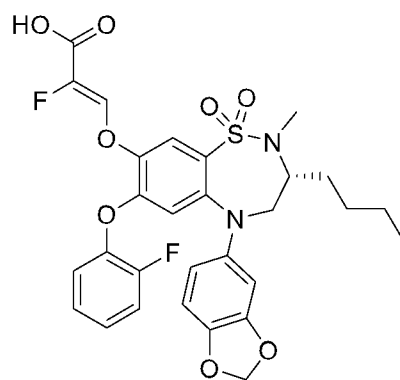
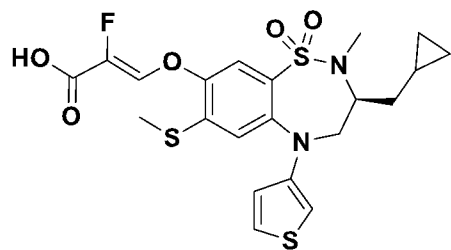
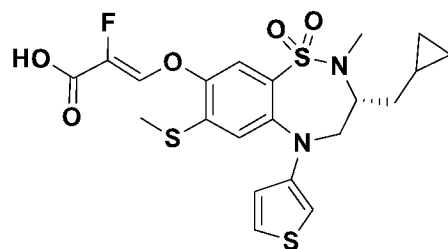
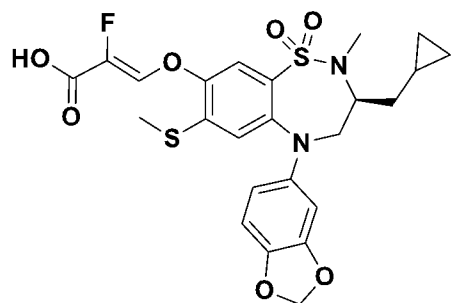
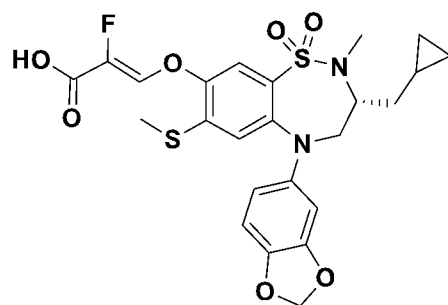
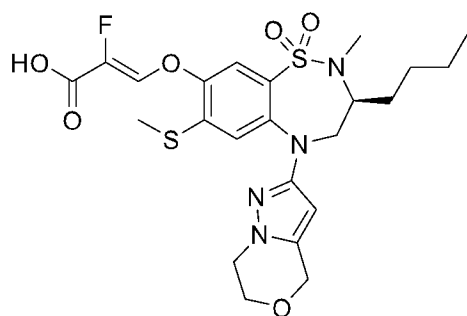
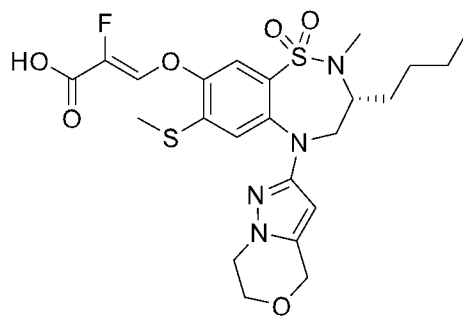
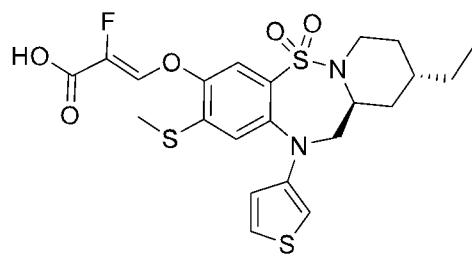


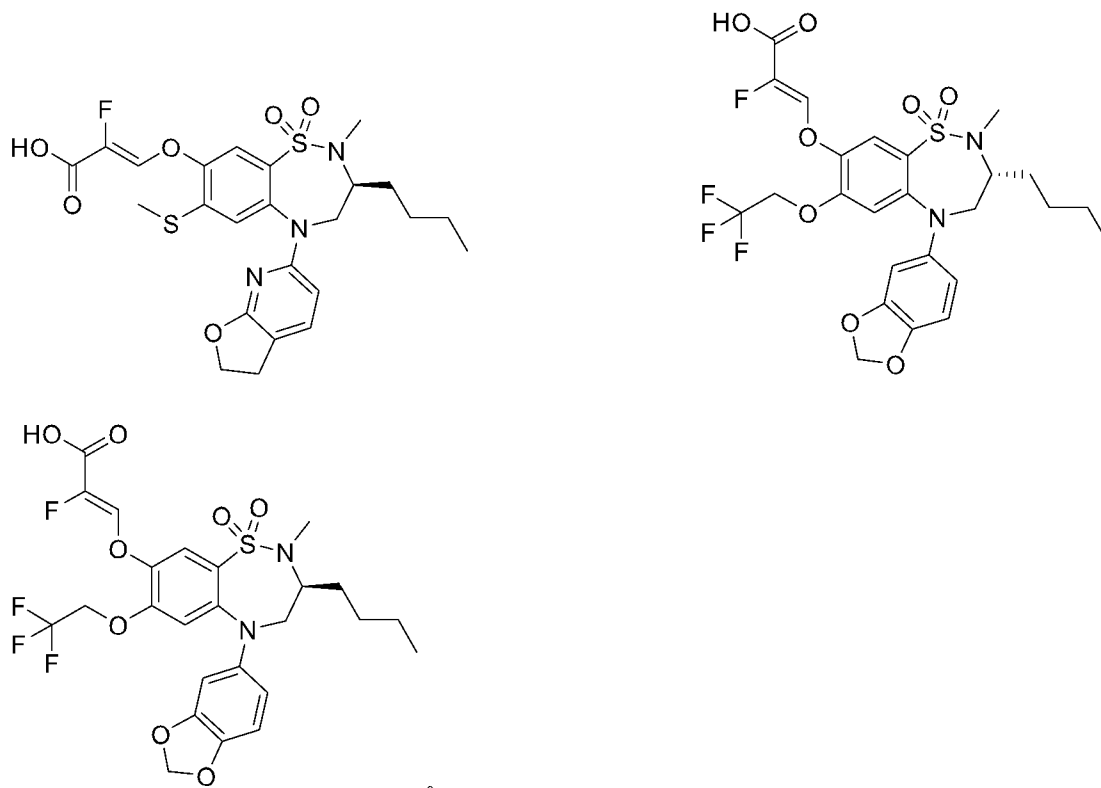












另一方面，本公开提供了药物组合物，其包含本公开的上述化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中，本公开的药物组合物还包括药学上可接受的辅料。

另一方面，本公开提供了治疗或预防疾病的方法，包括对需要该治疗的哺乳动物，优选人类，给予治疗有效量的上述化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐、或其药物组合物。

另一方面，本公开提供了上述化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐、或其药物组合物在制备治疗或预防疾病的药物中的用途。

另一方面，本公开提供了上述化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐、或其药物组合物在治疗或预防疾病中的用途。

另一方面, 本公开提供了治疗或预防疾病的上述化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐、或其药物组合物。

在一些实施方案中,所述疾病选自与抑制牛磺胆酸钠共转运肽(NTCP)和/或抑制钠依赖性胆汁酸转运蛋白(ASBT)相关疾病。

在一些实施方案中，与抑制牛磺胆酸钠共转运肽（NTCP）和/或抑制钠依赖性胆汁酸转运蛋白（ASBT）相关疾病选自需要抑制胆汁酸循环的病症、障碍及疾病，诸如心血管疾病、脂肪酸代谢及葡萄糖利用病症、胃肠道疾病及肝病。

在一些实施方案中,抑制牛磺胆酸钠共转运肽(NTCP)和/或抑制钠依赖性胆汁酸转运蛋白(ASBT)选自选择性抑制牛磺胆酸钠共转运肽(NTCP)、或同时抑制牛磺胆酸钠共转运肽(NTCP)和钠依赖性胆汁酸转运蛋白(ASBT)。

本公开化合物对 NTCP 和/或 ASBT 抑制活性较好,并且可选择性抑制 NTCP 和/或 ASBT, 本公开化合物还具有好的体内外药效和体内外药代动力学性质。

定义

除非另有说明, 本文所用的下列术语和短语旨在具有下列含义。一个特定的术语或短语在没有特别定义的情况下不应该被认为是不确定的或不清楚的, 而应该按照普通的含义去理

解。当本文中出现商品名时，意在指代其对应的商品或其活性成分。

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

术语“药学上可接受的盐”是指本公开化合物的盐，由本公开发明的具有特定取代基的化合物与相对无毒的酸或碱制备。当本公开的化合物中含有相对酸性的功能团时，可以通过在纯的溶液或合适的惰性溶剂中用足够量的碱与这类化合物接触的方式获得碱加成盐。当本公开的化合物中含有相对碱性的官能团时，可以通过在纯的溶液或合适的惰性溶剂中用足够量的酸与这类化合物接触的方式获得酸加成盐。本公开的某些特定的化合物含有碱性和酸性的官能团，从而可以被转换成任一碱或酸加成盐。

本公开的药学上可接受的盐可由含有酸根或碱基的母体化合物通过常规化学方法合成。一般情况下，这样的盐的制备方法是：在水或有机溶剂或两者的混合物中，经由游离酸或碱形式的这些化合物与化学计量的适当的碱或酸反应来制备。

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

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

本公开的化合物和中间体还可以不同的互变异构体形式存在，并且所有这样的形式包含于本公开的范围之内。术语“互变异构体”或“互变异构体形式”是指可经由低能垒互变的不同能量的结构异构体。例如，质子互变异构体（也称为质子转移互变异构体）包括经由质子迁移的互变，如酮-烯醇及亚胺-烯胺异构化。质子互变异构体的具体实例是咪唑部分，其中质子可在两个环氮间迁移。价互变异构体包括通过一些成键电子的重组的互变。

本公开的化合物可以在一个或多个构成该化合物的原子上包含非天然比例的原子同位素。例如，可用放射性同位素标记化合物，比如氚（³H），碘-125（¹²⁵I）或 C-14（¹⁴C）。又例如，可用重氢取代氢形成氘代药物，氘与碳构成的键比普通氢与碳构成的键更坚固，相比于未氘代药物，氘代药物有降低毒副作用、增加药物稳定性、增强疗效、延长药物生物半衰期等优势。本公开的化合物的所有同位素组成的变换，无论放射性与否，都包括在本公开的范围之内。

术语“任选”或“任选地”指的是随后描述的事件或状况可能但不是必需出现的，并且该描述包括其中所述事件或状况发生的情况以及所述事件或状况不发生的情况。

术语“被取代的”是指特定原子上的任意一个或多个氢原子被取代基取代，取代基可以包括重氢和氢的变体，只要特定原子的价态是正常的并且取代后的化合物是稳定的。当取代基为氧（即=O）时，意味着两个氢原子被取代。氧取代不会发生在芳香基上。术语“任选被取代的”是指可以被取代，也可以不被取代，除非另有规定，取代基的种类和数目在化学上可以实现的基础上可以是任意的。

术语“一个或多个取代”是指特定原子上的任意一个或多个氢原子被取代基取代，取代基可以包括重氢和氢的变体，取代基的数目包括 1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10，以化学上可以实现为基础。

本文所述的“取代基”包括但不限于上下文提及的术语“烷基”、“烯基”、“炔基”、“螺环烷基”、“稠环烷基”、“桥环烷基”、“杂环基”、“螺杂环基”、“稠杂环基”、“桥杂环基”、“烷氧基”、“环烷基”、“杂环烷基”、“杂芳基”、“烷环”、“杂烷环”、“杂芳环”等，

及相应的非限制性或示例性基团，其中所述“取代基”一些非限制性实例包括氘、氚、-OH、-SH、卤素、-NH₂、硝基、亚硝基、-CN、叠氮基团、亚砷基团、砷基团、磺酰胺基团、羧基、羧醛基团、亚胺基团、烷基、卤代-烷基、环烷基、卤代-环烷基、烯基、卤代-烯基、环烯基、卤代-环烯基、炔基、卤代-炔基、环炔基、卤代-环炔基、杂烷基、卤代-杂烷基、烷氧基、烷硫基、芳基、芳基氧基、芳基硫基、芳烷基、芳基烷氧基、芳基烷硫基、杂芳基、杂芳基氧基、杂芳基硫基、杂芳烷基、杂芳基烷氧基、杂芳基烷硫基、杂环基、杂环基氧基、杂环基硫基、杂环基烷基、杂环基烷氧基、杂环基烷硫基、酰基、酰氧基、氨基甲酸酯基团、酰胺基团、脲基、环氧基团和酯基团等，所述基团任选地被一个或多个选自以下的取代基取代：氧代、羟基、氨基、硝基、卤素、氰基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷氧基、烷基氨基、二烷基氨基、卤代烷基氨基、卤代二烷基氨基、羧基、-C(O)O-烷基、-OC(O)-烷基、-C(O)NH₂、-C(O)NH-烷基、-C(O)N(烷基)₂、-NHC(O)-烷基、-C(O)-烷基、-S(O)-烷基、-S(O)₂-烷基、-S(O)₂NH₂、-S(O)₂NH-烷基、-S(O)₂N(烷基)₂、环烷基、环烷基烷基、环烷基氧基、杂环基、杂环基烷基、杂环基氧基、杂环烷基、杂环烷基烷基、杂环烷基氧基、杂芳基、杂芳基烷基、杂芳基氧基、芳基、芳基烷基或芳基氧基。

在本文的部分实施方案中，所述“取代基”选自氘、氚、羟基、巯基、卤素、氨基、硝基、亚硝基、氰基、叠氮基团、亚砷基团、砷基团、磺酰胺基团、羧基、醛基、亚胺基团、C₁₋₁₂烷基、卤代-C₁₋₁₂烷基、3-12元环烷基、卤代-3-12元环烷基、C₂₋₁₂烯基、卤代-C₂₋₁₂烯基、3-12元环烯基、卤代-3-12元环烯基、C₂₋₁₂炔基、卤代-C₂₋₁₂炔基、8-12元环炔基、卤代-8-12元环炔基、C₁₋₁₂杂烷基、卤代-C₁₋₁₂杂烷基、C₁₋₁₂烷氧基、C₁₋₁₂烷硫基、6-10元芳基、6-10元芳基氧基、6-10元芳基硫基、6-10元芳基 C₁₋₁₂亚烷基、6-10元芳基 C₁₋₁₂烷氧基、6-10元芳基 C₁₋₁₂烷硫基、5-10元杂芳基、5-10元杂芳基氧基、5-10元杂芳基硫基、5-10元杂芳基亚烷基、5-10元杂芳基烷氧基、5-10元杂芳基烷硫基、3-12元杂环基、3-12元杂环基氧基、3-12元杂环基硫基、3-12元杂环基 C₁₋₁₂亚烷基、3-12元杂环基 C₁₋₁₂烷氧基、3-12元杂环基 C₁₋₁₂烷硫基、C₁₋₁₂酰基、C₁₋₁₂酰氧基、氨基甲酸酯基团、C₁₋₁₂酰胺基、脲基、环氧基团、C₂₋₁₂酯基团和氧代，所述取代基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代：氧代、羟基、氨基、硝基、卤素、氰基、C₁₋₁₂烷基、C₂₋₁₂烯基、C₂₋₁₂炔基、C₁₋₁₂烷氧基、卤代 C₁₋₁₂烷氧基、C₁₋₁₂烷基氨基、二 C₁₋₁₂烷基氨基、卤代 C₁₋₁₂烷基氨基、卤代二 C₁₋₁₂烷基氨基、羧基、-C(O)O- C₁₋₁₂烷基、-OC(O)- C₁₋₁₂烷基、-C(O)NH₂、-C(O)NH-C₁₋₁₂烷基、-C(O)N(C₁₋₁₂烷基)₂、-NHC(O)- C₁₋₁₂烷基、-C(O)- C₁₋₁₂烷基、-S(O)-C₁₋₁₂烷基、-S(O)₂-C₁₋₁₂烷基、-S(O)₂NH₂、-S(O)₂NH-C₁₋₁₂烷基、-S(O)₂N(C₁₋₁₂烷基)₂、3-12元环烷基、3-12元环烷基 C₁₋₁₂亚烷基、3-12元环烷基氧基、3-12元杂环基、3-12元杂环基 C₁₋₁₂亚烷基、3-12元杂环基氧基、3-12元杂环烷基、3-12元杂环烷基 C₁₋₁₂亚烷基、3-12元杂环烷基氧基、5-10元杂芳基、5-10元杂芳基 C₁₋₁₂亚烷基、5-10元杂芳基氧基、6-10元芳基、6-10元芳基 C₁₋₁₂亚烷基或6-10元芳基氧基。

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

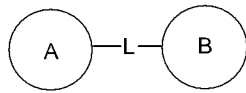
本文中的 m-n 元，是该部分具有给定范围中的整数元。例如“3-12元”是指该基团可具有3元、4元、5元、6元、7元、8元、9元、10元、11元或12元。例如“5-10元”是指该基团可具有5元、6元、7元、8元、9元或10元。

当任何变量（例如 R）在化合物的组成或结构中出现一次以上时，其在每一种情况下的定义都是独立的。因此，例如，如果一个基团被 0-2 个 R 所取代，则所述基团可以任选地至多被两个 R 所取代，并且每种情况下的 R 都有独立的选项。此外，取代基和/或其变

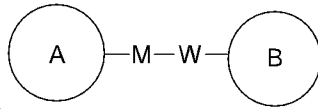
体的组合只有在这样的组合会产生稳定的化合物的情况下才是被允许的。

当其中一个变量选自单键时，表示其连接的两个基团直接相连，比如 A-L-Z 中 L 代表单键时表示该结构实际上是 A-Z。

当所列举的连接基团没有指明其连接方向，其连接方向是任意的，例如，

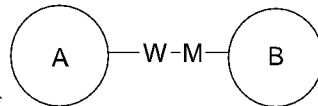


中连接基团 L 为 -M-W-，此时 -M-W- 既可以按与从左往右的读取顺序相



同的方向连接环 A 和环 B 构成

，也可以按照与从左往右的读取



顺序相反的方向连接环 A 和环 B 构成

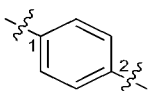
。所述连接基团、取代基和

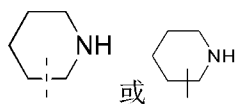
/或其变体的组合只有在这样的组合会产生稳定的化合物的情况下才是被允许的。

除非另有规定，当某一基团具有一个或多个可连接位点时，该基团的任意一个或多个位点可以通过化学键与其他基团相连。当该化学键的连接方式是不定位的，且可连接位点存在 H 原子时，则连接化学键时，该位点的 H 原子的个数会随所连接化学键的个数而对应减少变成相应价数的基团。所述位点与其他基团连接的化学键可以用直形实线键 (—)、直形虚

线键 (---)、或波浪线 (~~~~) 表示。例如 -OCH₃ 中的直形实线键表示通过该基团中的氧

原子与其他基团相连； 中的直形虚线键表示通过该基团中的氮原子的两端与其他基团

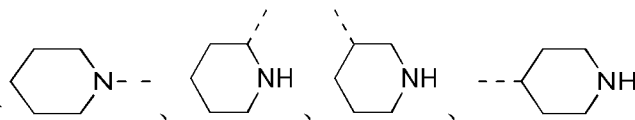
相连； 中的波浪线表示通过该苯基基团中的 1 和 2 位碳原子与其他基团相连；



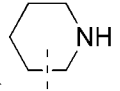
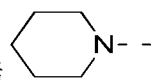
或

表示该哌啶基上的任意可连接位点可以通过 1 个化学键与其他基团相连，

至少包括



这 4 种连接方式，即使 -N- 上

画出了 H 原子，但是  仍包括  这种连接方式的基团，只是在连接 1 个化学键时，该位点的 H 会对应减少 1 个变成相应的一价哌啶基。

术语“卤”或“卤素”是指氟、氯、溴和碘。

术语“羟基”是指 -OH 基团。

术语“氨基”是指 -NH₂ 基团。

术语“巯基”是指 -SH 基团。

术语“氰基”是指 -CN 基团。

术语“硝基”是指 -NO₂ 基团。

术语“烷基”是指通式为 C_nH_{2n+1} 的烃基。该烷基可以是直链或支链的。例如，术语“C₁₋₆ 烷基”指含有 1 至 6 个碳原子的烷基（例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、

仲丁基、叔丁基、正戊基、1-甲基丁基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、新戊基、己基、2-甲基戊基等)。类似地, 烷氧基、烷基氨基、二烷基氨基、烷基磺酰基和烷硫基的烷基部分(即烷基)具有上述相同定义。

术语“烷氧基”是指-O-烷基。

术语“烷基氨基”是指-NH-烷基。

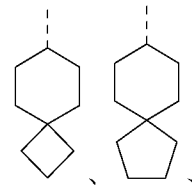
术语“二烷基氨基”是指-N(烷基)₂。

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

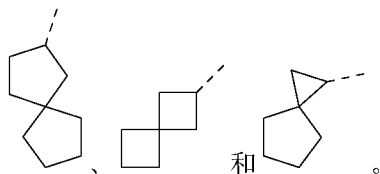
术语“炔基”是指由碳原子和氢原子组成的直链或支链的具有至少一个三键的不饱和脂肪族烃基。炔基的非限制性实例包括但不限于乙炔基(-C≡CH)、1-丙炔基(-C≡C-CH₃)、2-丙炔基(-CH₂-C≡CH)、1,3-丁二炔基(-C≡C-C≡CH)等。

术语“环烷基”指饱和或部分饱和和单环或多环环状烃取代基, 环烷基环包含 3 至 20 个碳原子, 优选包含 3 至 12 个碳原子, 更优选包含 3 至 6 个碳原子。单环环烷基的非限制性实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、环己二烯基、环庚基、环庚三烯基、环辛基等; 多环环烷基包括螺环、稠环和桥环的环烷基; 优选环丙基、环丁基、环己基、环戊基和环庚基。

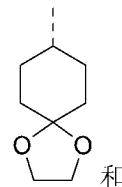
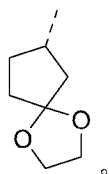
术语“螺环烷基”指 5 至 20 元的单环之间共用一个碳原子(称螺原子)的多环基团, 其可以含有一个或多个双键, 但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统。优选为 6 至 14 元, 更优选为 7 至 10 元。根据环与环之间共用螺原子的数目将螺环烷基分为单螺环烷基、双螺环烷基或多螺环烷基, 优选为单螺环烷基和双螺环烷基。更优选为 4 元/4 元、4 元/5 元、4



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

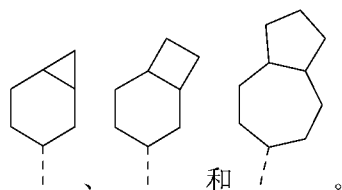
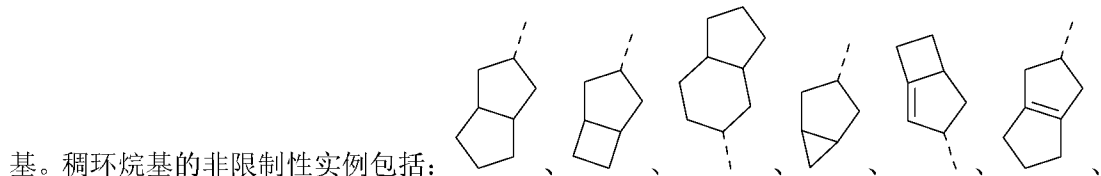


也包含单螺环烷基与杂环烷基共用螺原子的螺环烷基, 非限制性实例包括:

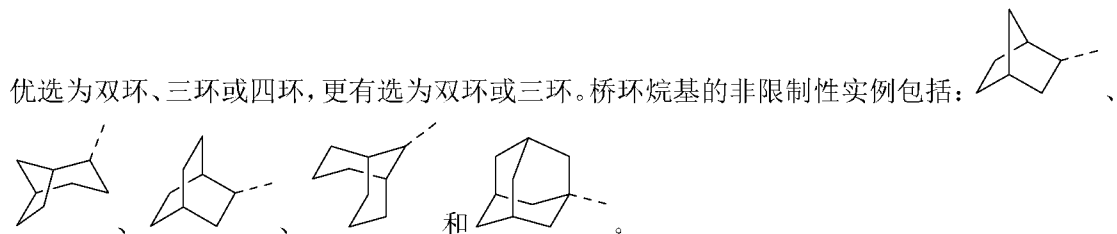


术语“稠环烷基”指 5 至 20 元, 系统中的每个环与体系中的其他环共享毗邻的一对碳原子的全碳多环基团, 其中一个或多个环可以含有一个或多个双键, 但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统。优选为 6 至 14 元, 更优选为 7 至 10 元。根据组成环的数目可以分为双

环、三环、四环或多环稠环烷基，优选为双环或三环，更优选为 5 元/5 元或 5 元/6 元双环烷基。

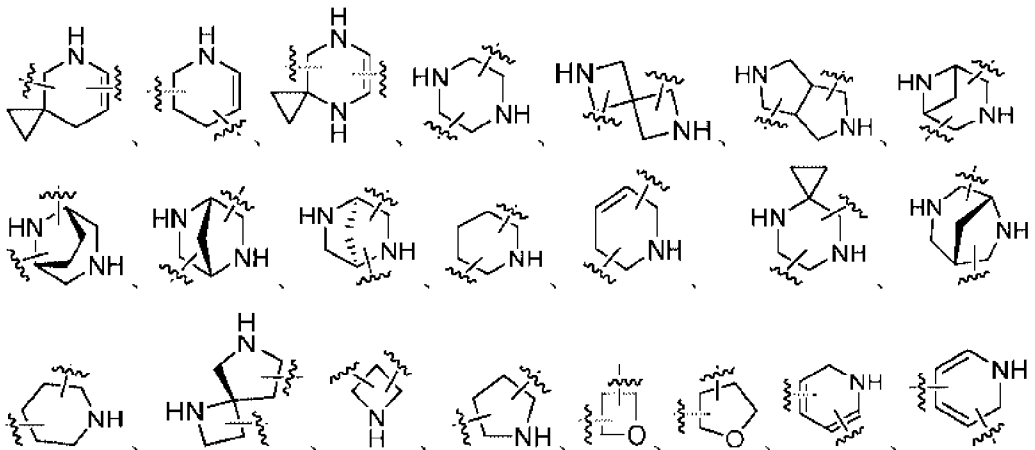


术语“桥环烷基”指 5 至 20 元，任意两个环共用两个不直接连接的碳原子的全碳多环基团，其可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统。优选为 6 至 14 元，更优选为 7 至 10 元。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环桥环烷基，

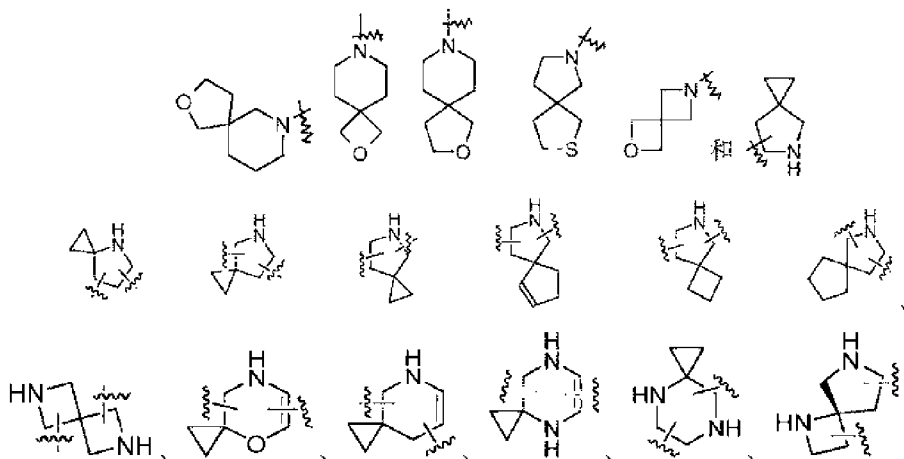


所述环烷基环可以稠合于芳基、杂芳基或杂环烷基环上，其中与母体结构连接在一起的环为环烷基，非限制性实例包括茚满基、四氢萘基、苯并环庚烷基等。环烷基可以是任选取代的或非取代的。

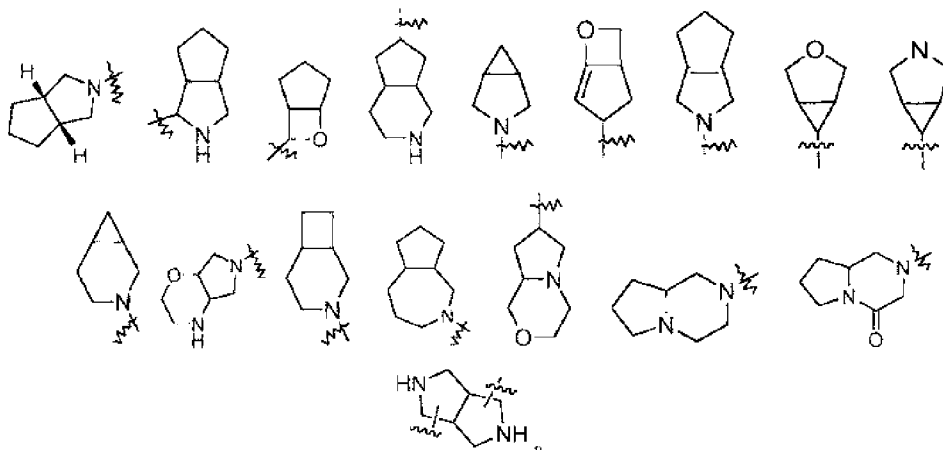
术语“杂环基”指饱和或部分不饱和单环或多环环状烃取代基，其包含 3 至 20 个环原子，其中一个或多个环原子为选自氮、氧或 $S(O)_m$ (其中 m 是整数 0 至 2) 的杂原子，但不包括 $-O-O-$ 、 $-O-S-$ 或 $-S-S-$ 的环部分，其余环原子为碳；其中所述的环原子可以进一步为硼或 $P(O)_p$ (其中 p 是整数 0 至 2)。优选包含 3 至 12 个环原子，其中 1~4 个是杂原子；更优选包含 3 至 8 个环原子；最优选包含 3 至 8 个环原子。单环杂环基的非限制性实例包括吡咯烷基、咪唑烷基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、二氢咪唑基、二氢呋喃基、二氢吡唑基、二氢吡咯基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、高哌嗪基、吡喃基等，优选四氢呋喃基、吡唑烷基、吗啉基、哌嗪基和吡喃基。多环杂环基包括螺环、稠环和桥环的杂环基；其中涉及到的螺环、稠环和桥环的杂环基任选与其他基团通过单键相连接，或者通过环上的任意两个或者两个以上的原子与其他环烷基、杂环基、芳基和杂芳基进一步并环连接。杂环基的非限制性实例包括：



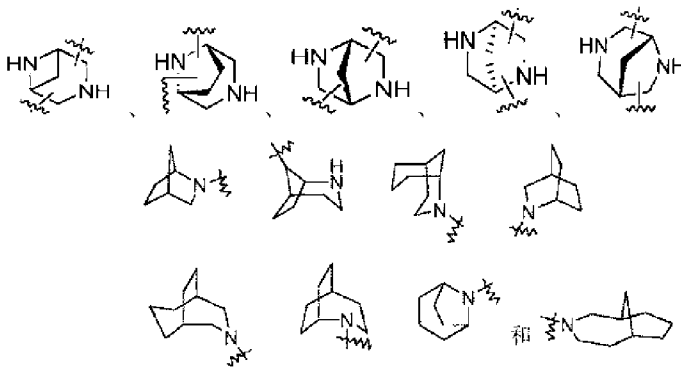
术语“螺杂环基”指 5 至 20 元的单环之间共用一个原子(称螺原子)的多环杂环基团, 其中一个或多个环原子为选自氮、氧或 $S(O)_m$ (其中 m 是整数 0 至 2) 的杂原子, 其余环原子为碳。其可以含有一个或多个双键, 但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统。优选为 6 至 14 元, 更优选为 7 至 10 元。根据环与环之间共用螺原子的数目将螺杂环基分为单螺杂环基、双螺杂环基或多螺杂环基, 优选为单螺杂环基和双螺杂环基。更优选为 4 元/4 元、4 元/5 元、4 元/6 元、5 元/5 元或 5 元/6 元单螺杂环基。螺杂环基的非限制性实例包括:



术语“稠杂环基”指 5 至 20 元, 系统中的每个环与体系中的其他环共享毗邻的一对原子的多环杂环基团, 一个或多个环可以含有一个或多个双键, 但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统, 其中一个或多个环原子为选自氮、氧或 $S(O)_m$ (其中 m 是整数 0 至 2) 的杂原子, 其余环原子为碳。优选为 6 至 14 元, 更优选为 7 至 10 元。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环稠杂环基, 优选为双环或三环, 更优选为 5 元/5 元或 5 元/6 元双环稠杂环基。稠杂环基的非限制性实例包括:



术语“桥杂环基”指 5 至 14 元，任意两个环共用两个不直接连接的原子或多环杂环基团，其可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统，其中一个或多个环原子为选自氮、氧或 $S(O)_m$ (其中 m 是整数 0 至 2) 的杂原子，其余环原子为碳。优选为 6 至 14 元，更优选为 7 至 10 元。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环桥杂环基，优选为双环、三环或四环，更有选为双环或三环。桥杂环基的非限制性实例包括：

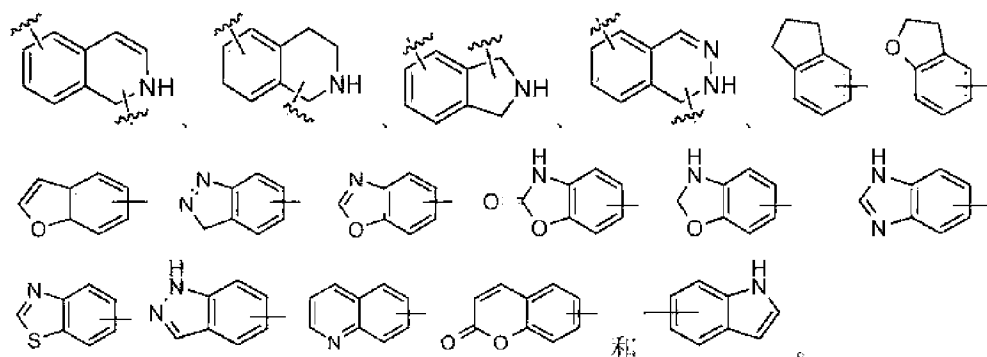


所述杂环基环可以稠合于芳基、杂芳基或环烷基环上，其中与母体结构连接在一起的环为杂环基环，应当理解，稠合之后形成的稠合体系属于本公开定义的“杂环基”的范畴，“杂

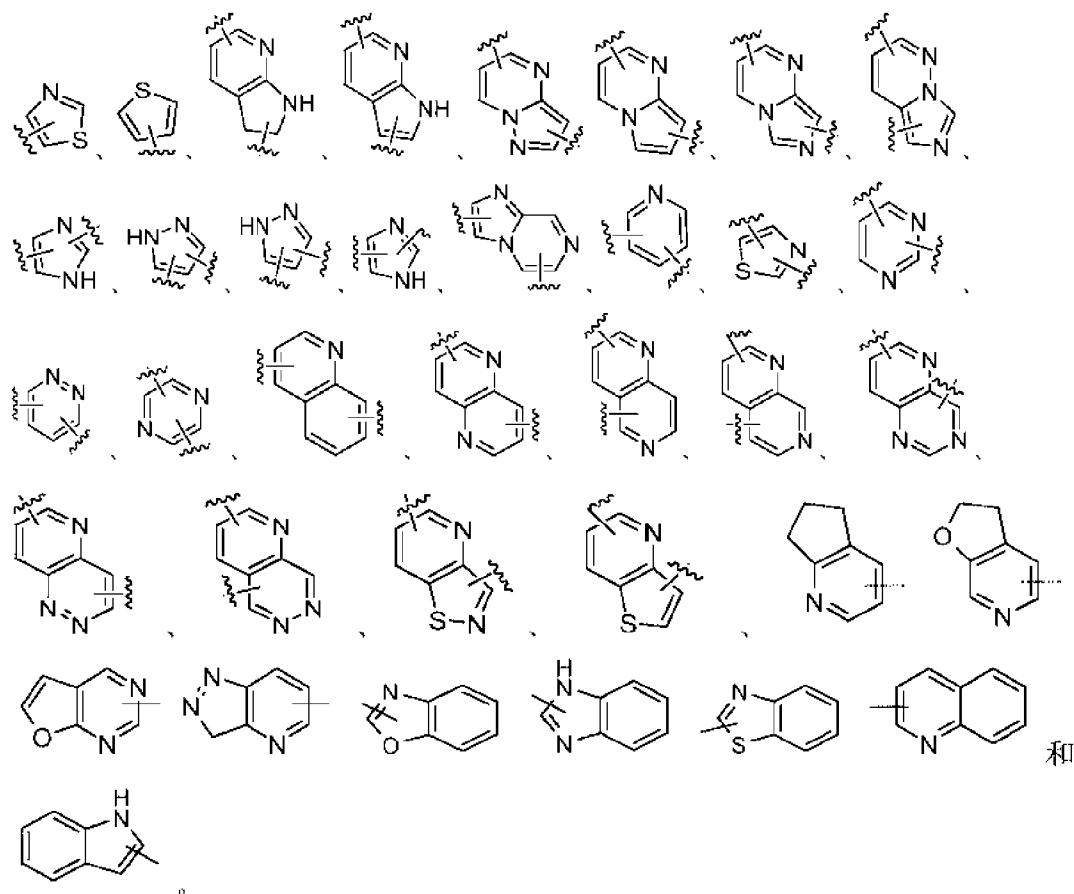
环基”的其非限制性实例还包括：

术语“芳基”指具有共轭的 π 电子体系的 6 至 14 元全碳单环或稠合多环(也就是共享毗邻碳原子对的环)的芳香环的基团，优选为 6 至 10 元，芳香环可以是苯基环和萘基环，更优选苯基环，所述芳香环可以稠合于杂芳基、杂环基或环烷基环上，其中与母体结构连接在一起的环为芳香环，应当理解，稠合之后形成的稠合体系属于本公开定义的“芳基”的范畴，

“芳基”的非限制性实例包括：苯基、萘基、



术语“杂芳基”指包含 1 至 4 个杂原子、5 至 14 个环原子的杂芳族体系，其中杂原子选自氧、硫和氮。杂芳基中的杂芳香环优选为 5 至 10 元，更优选为 5 元或 6 元，杂芳香环可以是例如咪唑基环、呋喃基环、噻吩基环、噻唑基环、吡唑基环、噁唑基环、吡咯基环、三唑基环、四唑基环、吡啶基环、嘧啶基环、噻二唑基环、吡嗪基环等，优选为三唑基环、噻吩基环、咪唑基环、吡唑基环、嘧啶基环或噻唑基环；更有选三唑基环、吡咯基环、噻吩基环、噻唑基环或嘧啶基环。所述杂芳基环可以耦合于芳基、杂环基或环烷基环上，其中与母体结构连接在一起的环为杂芳香环，应当理解，耦合之后形成的耦合体系属于本公开定义的“杂芳基”的范畴，“杂芳基”的其非限制性实例包括：咪唑基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、吡唑基、噁唑基、吡咯基、三唑基、四唑基、吡啶基、嘧啶基、噻二唑、吡嗪基、



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

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

术语“预防”意为将本公开所述化合物或制剂进行给药以预防疾病或与所述疾病相关的一个或多个症状，且包括：预防疾病或疾病状态在哺乳动物中出现，特别是当这类哺乳动物易患有该疾病状态，但尚未被诊断为已患有该疾病状态时。

术语“治疗有效量”意指 (i) 治疗特定疾病、病况或障碍，或 (ii) 减轻、改善或消除特定疾病、病况或障碍的一种或多种症状。构成“治疗有效量”的本公开化合物的量取决于该化合物、疾病状态及其严重性、给药方式以及待被治疗的哺乳动物的年龄而改变，但可例行性地由本领域技术人员根据其自身的知识及本公开内容而确定。

术语“预防有效量”意指预防或延迟本文中所述的特定疾病、病况或障碍的本公开化合物的用量。构成“预防有效量”的本公开化合物的量取决于该化合物、疾病状态及其严重性、给药方式以及待被治疗的哺乳动物的年龄而改变，但可例行性地由本领域技术人员根据其自身的知识及本公开内容而确定。

本公开化合物的治疗或预防剂量可根据例如以下而定：治疗或预防的具体用途、给予化合物的方式、患者的健康和状态，以及签处方医师的判断。本公开化合物在药用组合物中的比例或浓度可不固定，取决于多种因素，它们包括剂量、化学特性（例如疏水性）和给药途径。例如可通过含约 0.1~10%w/v 该化合物的生理缓冲水溶液提供本公开化合物，用于肠胃外给药。某些典型剂量范围为约 0.001mg/kg~约 1000mg/kg 体重/日。剂量很可能取决于此类变量，如疾病或病症的种类和发展程度、具体患者的一般健康状态、所选择的化合物的相对生物学效力、赋形剂制剂及其给药途径。可通过由体外或动物模型试验系统导出的剂量-反应曲线外推，得到有效剂量。

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

“药物组合物”表示含有一种或多种本公开所述化合物、其异构体或其药学上可接受的盐，以及其他组分例如生理学/可药用的载体和赋形剂。药物组合物的目的是促进对生物体的给药，利于活性成分的吸收进而发挥生物活性。

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

在一些实施方案中，药物组合物是口服形式。对于口服给药，可以通过将活性化合物与本领域熟知的药学上可接受的辅料混合，来配制该药物组合物。

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

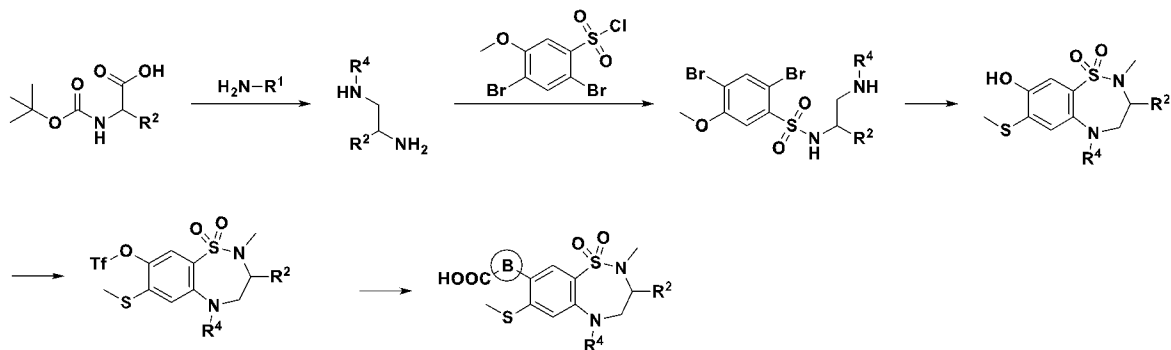
本公开具体实施方式的化学反应是在合适的溶剂中完成的，所述的溶剂须适合于本公开的化学变化及其所需的试剂和物料。为了获得本公开的化合物，有时需要本领域技术人员在已有实施方式的基础上对合成步骤或者反应流程进行修改或选择。

本公开实施方式中所用原料或中间体可以通过市售获得或通过现有技术的方法制备得到。

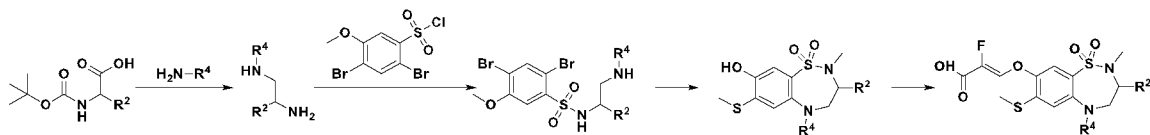
本领域合成路线规划中的一个重要考量因素是为反应性官能团（如本公开中的氨基）选择合适的保护基，例如，可参考 Greene's Protective Groups in Organic Synthesis (4th Ed), Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons, Inc.

在一些实施方案中，本公开的部分化合物可以由有机合成领域技术人员参考以下路线来制备：

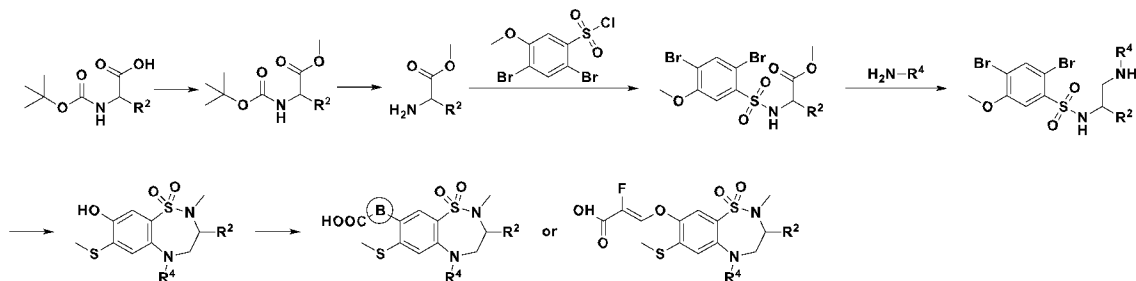
路线 1：



路线 2:



路线 3:



其中, R^2 、 R^4 和环 B 的定义如本公开所述。

具体实施方式

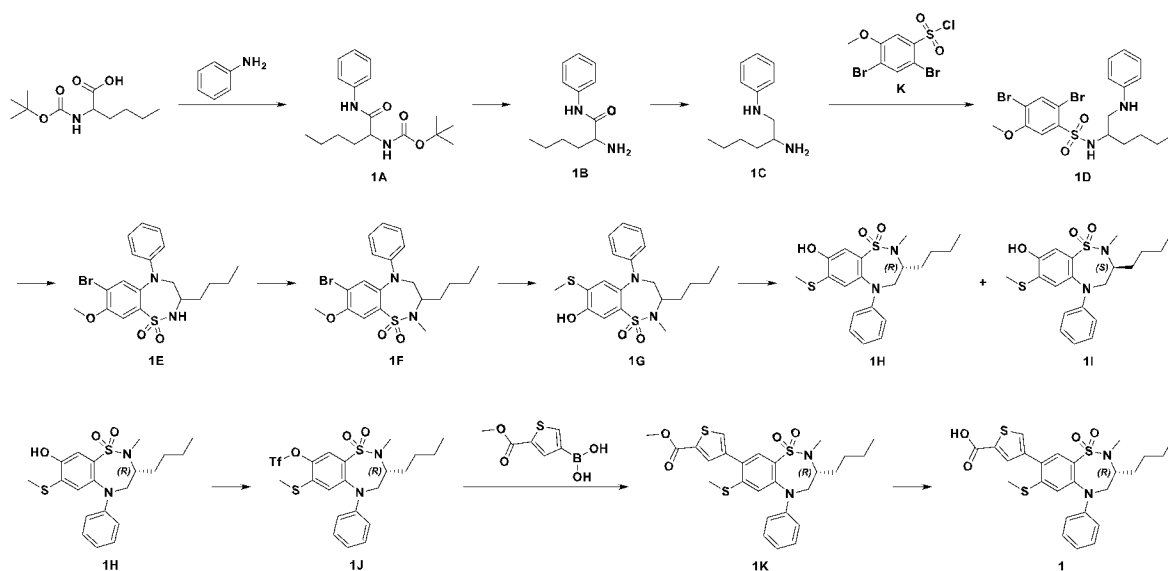
为清楚起见,进一步用实施例来阐述本发明,但是实施例并非限制本公开的范围。对本领域的技术人员而言,在不脱离本发明精神和范围的情况下,针对本发明具体实施方式进行各种改变和改进将是显而易见的。本公开所使用的所有试剂是市售的,无需进一步纯化即可使用。

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

本公开采用下述缩略词:

Boc 代表叔丁氧羰基;

实施例 1: 化合物 1 的制备



0℃下, Boc-正亮氨酸 (25.00 g)、苯胺 (10.07 g)、三乙胺 (21.88 g)、1-丙基磷酸酐(41.30 g)于N,N-二甲基甲酰胺(90 mL)中, 加毕, 室温搅拌反应。反应完全, 反应液倒入冰水中, 乙酸乙酯萃取, 有机相依次用水和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 得中间体 **1A** (26.12 g)。MS (ESI): m/z 329.41 $[M+Na]^+$ 。

中间体**1A** (26.12 g)于1,4-二氧六环(250 mL)和氯化氢的1,4-二氧六环溶液(4M, 106 mL)中, 室温搅拌反应。反应完全, 反应液减压蒸除溶剂, 残留物用饱和碳酸氢钠水溶液调节至碱性 (pH值约为9), 乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 得中间体**1B** (16.43 g)。MS (ESI): m/z 207.37 $[M+H]^+$ 。

0℃下, 中间体**1B** (10.00 g)、硼烷二甲硫醚络合物的四氢呋喃溶液(2M, 60.5 mL)于四氢呋喃(100 mL)中, 加毕, 75℃搅拌反应。反应完全, 向反应液中加入甲醇(50 mL)淬灭, 60℃搅拌反应1小时, 减压蒸除溶剂, 残留物用饱和碳酸氢钠水溶液调节至碱性 (pH值约为9), 乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 经柱层析(洗脱体系: 二氯甲烷/甲醇)分离得中间体**1C** (5.67 g)。MS (ESI): m/z 193.39 $[M+H]^+$ 。

0℃下, 中间体**1C** (1.00 g)、中间体**K**(2.27 g)、三乙胺(1.21 g)于四氢呋喃(50 mL)中, 加毕, 室温搅拌反应。反应完全, 反应液倒入水中, 乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 经柱层析(洗脱体系: 石油醚/乙酸乙酯)分离得中间体**1D**(2.51 g)。MS (ESI): m/z 518.94 $[M+H]^+$ 。

中间体**1D** (2.50 g)、碳酸钾(1.24 g)、铜粉(0.31 g)于N,N-二甲基甲酰胺(25 mL)中, 115℃搅拌反应。反应完全, 过滤, 滤液倒入水中, 乙酸乙酯萃取, 有机相依次用水和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 经柱层析(洗脱体系: 石油醚/乙酸乙酯)分离得中间体**1E** (1.88 g)。MS (ESI): m/z 439.10 $[M+H]^+$ 。

中间体**1E** (1.88 g)、碳酸铯(1.24 g)、碘甲烷(3.04 g)于N-甲基吡咯烷酮(10 mL)中, 室温搅拌反应。反应完全, 反应液倒入水中, 乙酸乙酯萃取, 有机相依次用水和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得中间体**1F** (2.07 g)。MS (ESI): m/z 452.98 $[M+H]^+$ 。

中间体**1F** (2.07 g)、甲硫醇钠(1.60 g)于N,N-二甲基甲酰胺(25 mL), 加毕, 80℃搅拌反应。反应完全, 反应液倒入水中, 乙酸乙酯萃取, 有机相依次用水和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 经柱层析(洗脱体系: 石油醚/乙酸乙酯)分离得中间体**1G** (1.71 g)。MS (ESI): m/z 407.21 $[M+H]^+$ 。

中间体**1G** (1.71 g)经用手性制备 (CHIRALART Cellulose-SC柱 (30*250mm, 5 μ m), 洗脱体系: 乙醇/正己烷 (15%/85%)), 得中间体**1H** (RT=1.787min, 1.42 g), MS (ESI): m/z 407.28 [M+H]⁺。和中间体**1I** (RT=1.073min, 0.31 g), MS (ESI): m/z 407.42 [M+H]⁺。

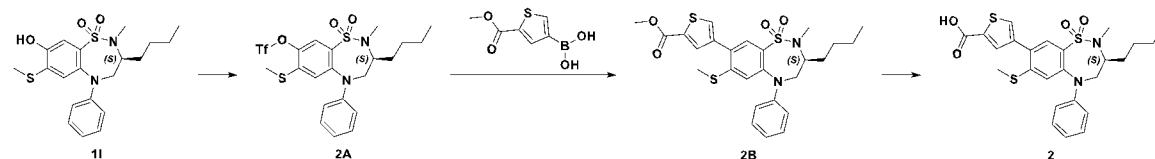
0°C下, 中间体**1H** (0.50 g)、三乙胺 (0.19 g)、三氟甲磺酸酐 (0.42 g)于二氯甲烷(15 mL)中, 0°C搅拌反应。反应完全, 反应液倒入水中, 二氯甲烷萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 经柱层析(洗脱体系: 石油醚/乙酸乙酯)分离得中间体**1J** (0.61 g)。MS (ESI): m/z 539.08 [M+H]⁺。

中间体**1J** (0.61 g)、(5-(甲氧羰基)噻吩-3-基)硼酸 (0.25 g)、磷酸三钾 (0.48 g)、氯(2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯基)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]钼(II) (0.09 g)于1,4-二氧六环 (15 mL)和水(1.5 mL)中, 氮气保护下, 100°C搅拌反应。反应完全, 反应液减压蒸除溶剂并通过柱层析(洗脱体系: 二氯甲烷/甲醇)分离得中间体**1K** (0.52 g)。MS (ESI): m/z 531.25 [M+H]⁺。

中间体**1K** (200 mg), 氢氧化锂一水合物(32 mg)于1,4-二氧六环(6 mL)和水(2mL)中, 室温搅拌反应。反应完全, 反应液用1M稀盐酸溶液调节至酸性 (pH值约为3), 二氯甲烷萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 经柱层析(洗脱体系: 二氯甲烷/甲醇)分离得化合物**1** (160 mg)。MS (ESI): m/z 517.1289 [M+H]⁺。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.97 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.23-7.20 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 6.81-6.77 (m, 3H), 4.10 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 3.82 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 3.28-3.10 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.68-1.49 (m, 2H), 1.43-1.27 (m, 4H), 0.91 (t, *J* = 6.7 Hz, 3H)。

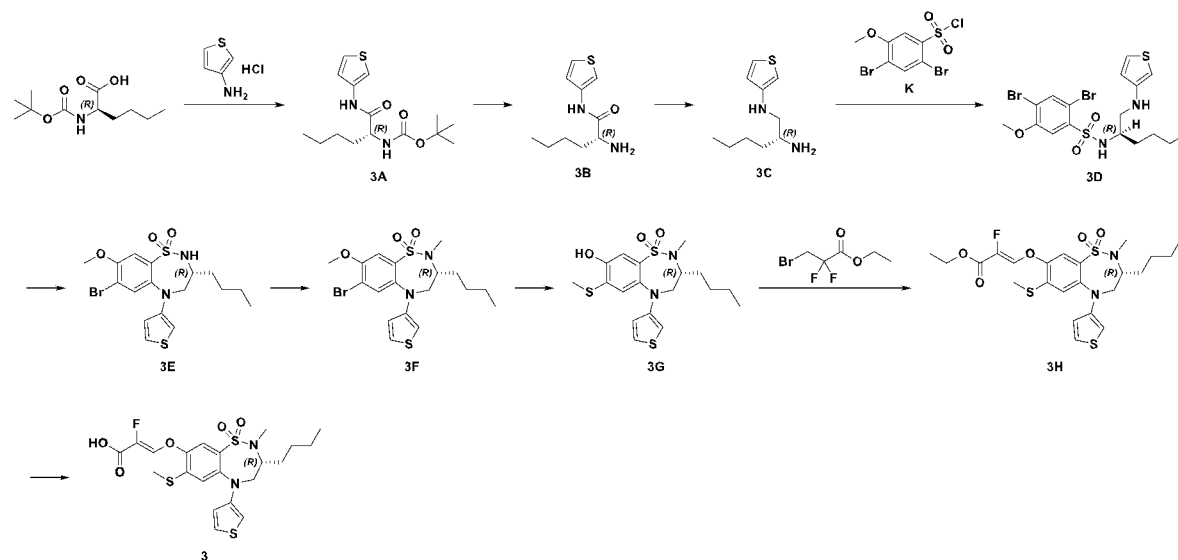
实施例 2: 化合物 2 的制备



参照实施例1化合物**1**的制备方法, 用中间体**1I**替换中间体**1H**得化合物**2** (80 mg)。MS (ESI): m/z 517.1289 [M+H]⁺。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.90 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.23-7.20 (m, 2H), 7.14 (s, 1H), 6.81-6.77 (m, 3H), 4.09 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 3.83 (s, 1H), 3.26-3.08 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.69-1.49 (m, 2H), 1.44-1.28 (m, 4H), 0.91 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H)。

实施例 3: 化合物 3 的制备



0℃下, Boc-D-正亮氨酸(3.0 g)、3-氨基噻吩盐酸盐(1.8 g)、O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸盐(5.9 g)、三乙胺(7.2 mL)于 N,N-二甲基甲酰胺(80 mL)中, 加毕, 室温搅拌反应。反应完全, 将反应液中倒入冰水中, 搅拌, 过滤, 滤饼用水洗涤后干燥得中间体**3A** (4.0 g)。MS (ESI): m/z 313.09 $[M+H]^+$ 。

0℃下, 中间体**3A** (4.0 g)、三氟乙酸(10 mL)于二氯甲烷(30 mL)中, 加毕, 室温搅拌反应。反应完全, 减压蒸除溶剂, 冰水浴下, 残留物用饱和碳酸氢钠水溶液调节至碱性 (pH值约为9), 乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得中间体**3B** (3.3 g)。MS (ESI): m/z 213.11 $[M+H]^+$ 。

0℃下, 中间体**3B** (3.3 g)、硼烷二甲硫醚络合物的四氢呋喃溶液(2M, 22 mL)于四氢呋喃(60 mL)中, 加毕, 75℃搅拌反应。反应完全, 向反应液中加入甲醇(20 mL)淬灭, 60℃搅拌反应1小时, 减压蒸除溶剂, 残留物用饱和碳酸氢钠水溶液调节至碱性 (pH值约为9), 乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 经柱层析(洗脱体系: 石油醚/乙酸乙酯)分离得中间体**3C** (1.2 g)。MS (ESI): m/z 199.15 $[M+H]^+$ 。

0℃下, 中间体**3C** (1.20 g)、中间体**K**(2.45 g)、N,N-二异丙基乙胺(2.1 mL)于四氢呋喃(60 mL)中, 加毕, 室温搅拌反应。反应完全, 反应液倒入水中, 乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 经柱层析(洗脱体系: 石油醚/乙酸乙酯)分离得中间体**3D**(2.10 g)。MS (ESI): m/z 524.91 $[M+H]^+$ 。

中间体**3D** (2.10 g)、碳酸钾(0.99 g)、铜粉(0.25 g)于N,N-二甲基甲酰胺(50 mL)中, 115℃搅拌反应。反应完全, 过滤, 滤液倒入水中, 乙酸乙酯萃取, 有机相依次用水和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 经柱层析(洗脱体系: 石油醚/乙酸乙酯)分离得中间体**3E** (1.30 g)。MS (ESI): m/z 445.02 $[M+H]^+$ 。

中间体**3E** (1.30 g)、碳酸铯(1.90 g)、碘甲烷(2.00 g)于N-甲基吡咯烷酮(40 mL)中, 室温搅拌反应。反应完全, 反应液倒入水中, 乙酸乙酯萃取, 有机相依次用水和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 经柱层析(洗脱体系: 石油醚/乙酸乙酯)分离得中间体**3F** (1.30 g)。MS (ESI): m/z 459.01 $[M+H]^+$ 。

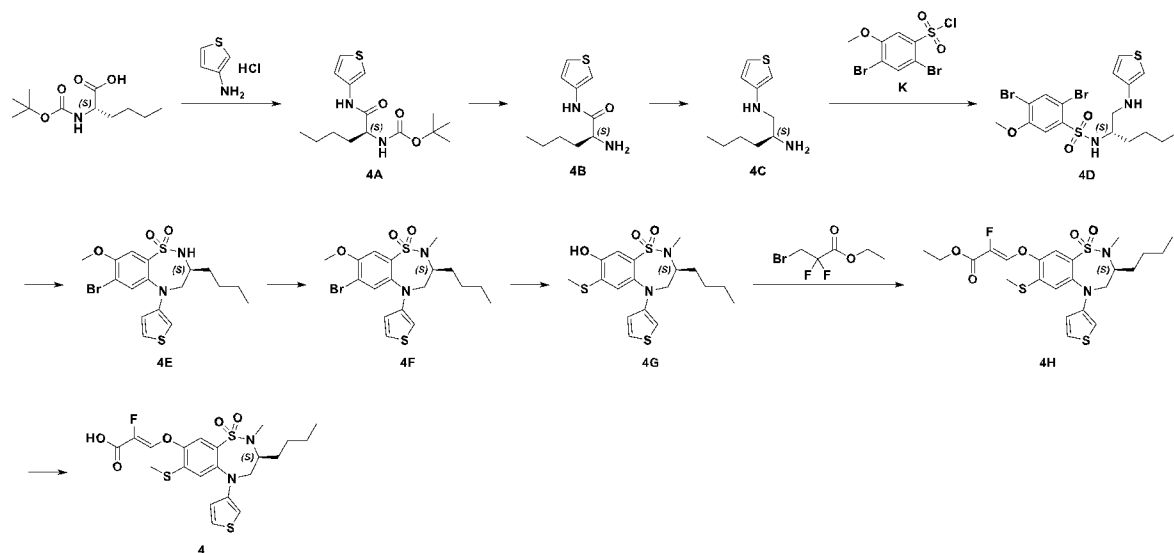
中间体**3F** (1.30 g)、甲硫醇钠(0.98 g)于N,N-二甲基甲酰胺(30 mL), 加毕, 80℃搅拌反应。反应完全, 反应液倒入水中, 乙酸乙酯萃取, 有机相依次用水和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 经柱层析(洗脱体系: 石油醚/乙酸乙酯)分离得中间体**3G** (0.80 g)。MS (ESI): m/z 413.13 $[M+H]^+$ 。

0℃下, 中间体**3G** (200 mg)于N,N-二甲基甲酰胺 (10 mL)中, 缓慢加入氢化钠 (97 mg, 60% w/w), 加毕, 0℃搅拌10分钟。滴加3-溴-2,2-二氟丙酸乙酯(263 mg)的N,N-二甲基甲酰胺 (1 mL)溶液, 加毕, 70℃搅拌反应。反应完全, 向反应液中依次加入饱和氯化铵水溶液, 乙酸乙酯萃取, 有机相依次用水和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 经柱层析(洗脱体系: 石油醚/乙酸乙酯)分离得中间体**3H** (160 mg)。MS (ESI): m/z 529.17 $[M+H]^+$ 。

中间体**3H** (160.0 mg)、氢氧化锂一水合物(32 mg)于1,4-二氧六环(8 mL)和水(2 mL)中, 室温搅拌反应。反应完全, 将反应液倒入乙酸乙酯, 用1M 稀盐酸溶液调节至酸性 (pH值约为4), 分相, 水相用乙酸乙酯萃取, 有机相依次用水和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 经柱层析 (C18色谱柱, 洗脱体系: 乙腈/水)分离得化合物**3** (70 mg)。MS (ESI): m/z 501.0980 $[M+H]^+$ 。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.55 (d, J = 18.5 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.36 (dd, J = 3.1, 5.1 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.57 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.39 (s, 1H), 3.86 (d, J = 15.0 Hz, 2H), 3.33-3.31 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 1.66-1.45 (m, 2H), 1.43-1.27 (m, 4H), 0.93-0.89 (m, 3H)。

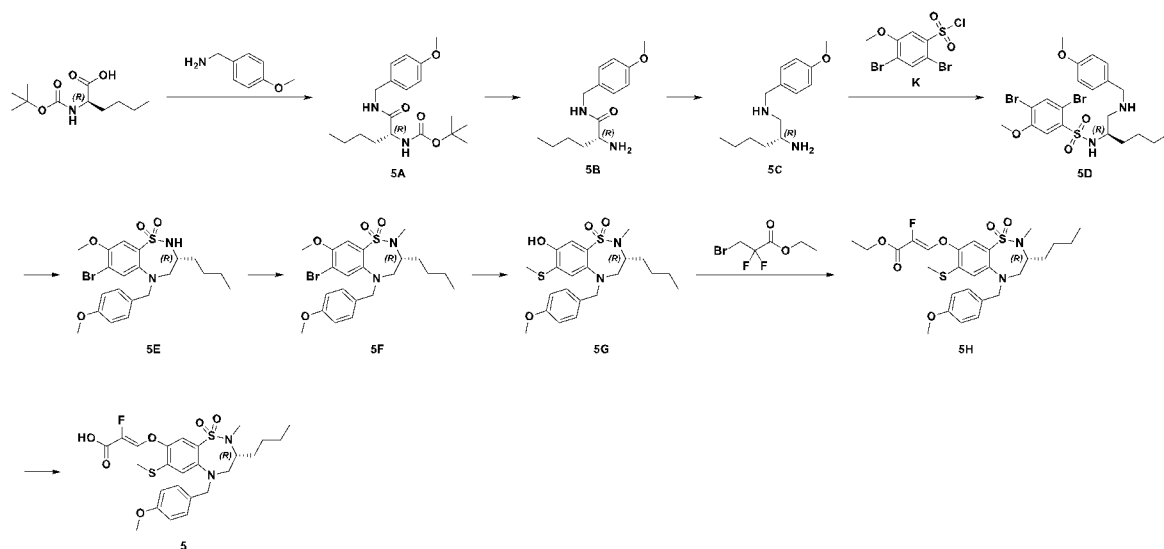
实施例 4: 化合物 4 的制备



参照实施例3化合物3的制备方法, 用Boc-L-正亮氨酸替换Boc-D-正亮氨酸得化合物4 (60 mg)。MS (ESI): m/z 501.0987 $[M+H]^+$ 。

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.36-7.35 (m, 2H), 7.21 (d, $J = 18.3$ Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.55 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 6.35 (s, 1H), 3.86-3.83 (m, 2H), 3.33-3.31 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 1.62-1.47 (m, 2H), 1.41-1.29 (m, 4H), 0.92-0.90 (m, 3H)。

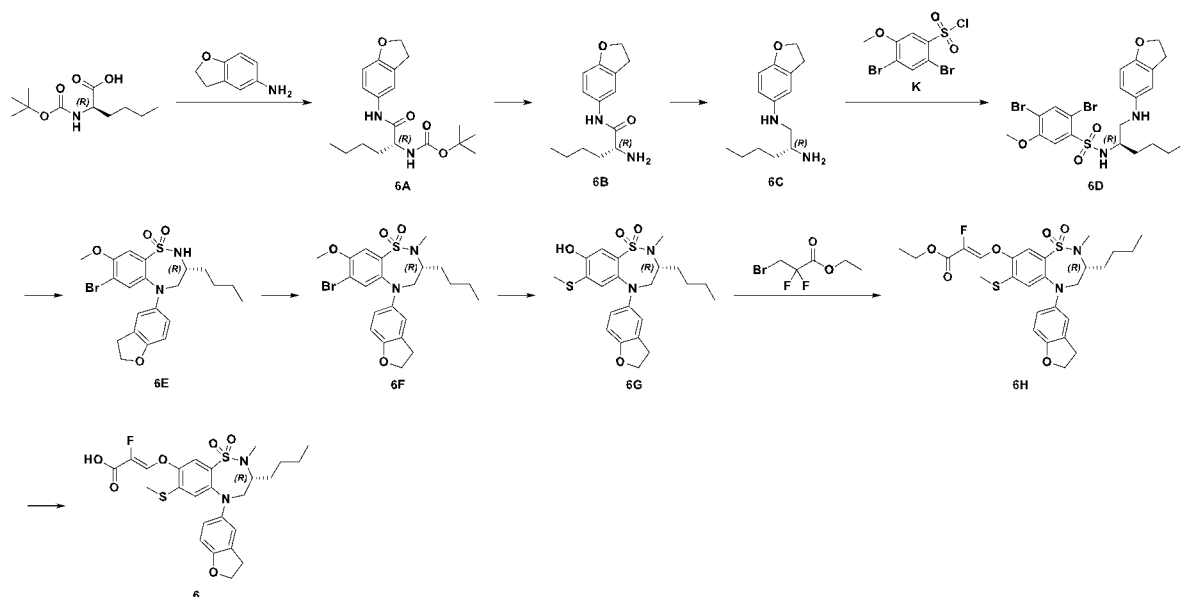
实施例5: 化合物5的制备



参照实施例3化合物3的制备方法, 用4-甲氧基苄胺替换3-氨基噻吩盐酸盐得化合物5 (100 mg)。MS (ESI): m/z 539.1686 $[M+H]^+$ 。

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.48 (d, $J = 18.7$ Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.32 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 6.92 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.84 (s, 1H), 4.66 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H), 4.43 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.63-3.55 (m, 1H), 3.24 (m, 1H), 3.09-3.06 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 1.52-1.41 (m, 1H), 1.20 (m, 3H), 1.11 (m, 2H), 0.80 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H)。

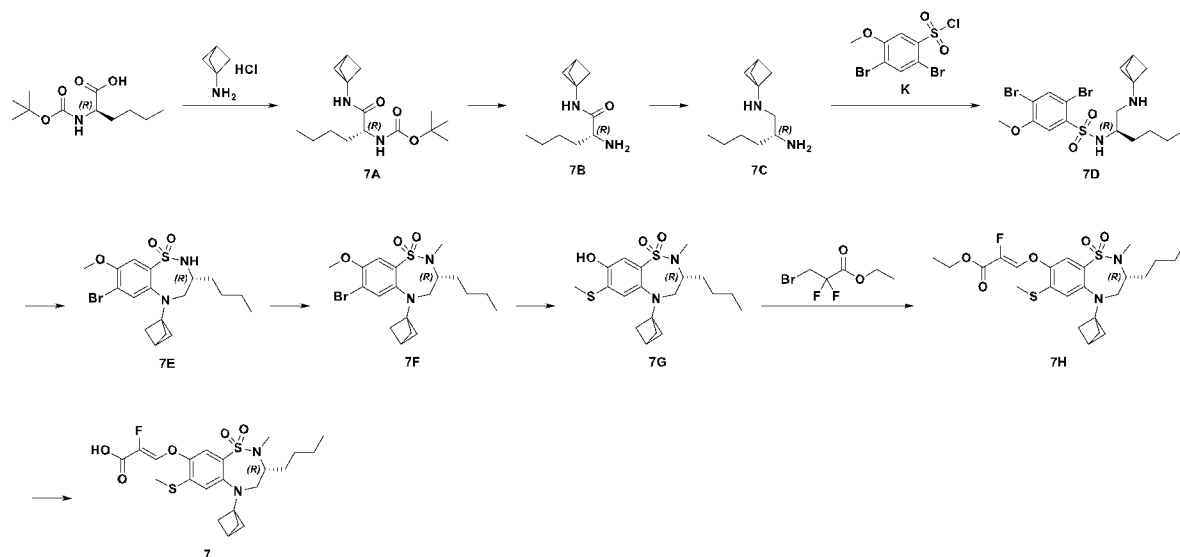
实施例6: 化合物6的制备



参照实施例3化合物3的制备方法，用2,3-二氢苯并呋喃-5-胺替换3-氨基噻吩盐酸盐得化合物6 (30 mg)。MS (ESI): m/z 537.1530 $[M+H]^+$ 。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.33 (s, 1H), 7.20 (d, $J = 18.2$ Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.64 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.58 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 4.46 (t, $J = 8.6$ Hz, 2H), 3.93 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 3.72 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 3.21 (m, 1H), 3.11 (t, $J = 8.6$ Hz, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.55-1.49 (m, 2H), 1.39-1.27 (m, 4H), 0.89 (t, $J = 6.6$ Hz, 3H)。

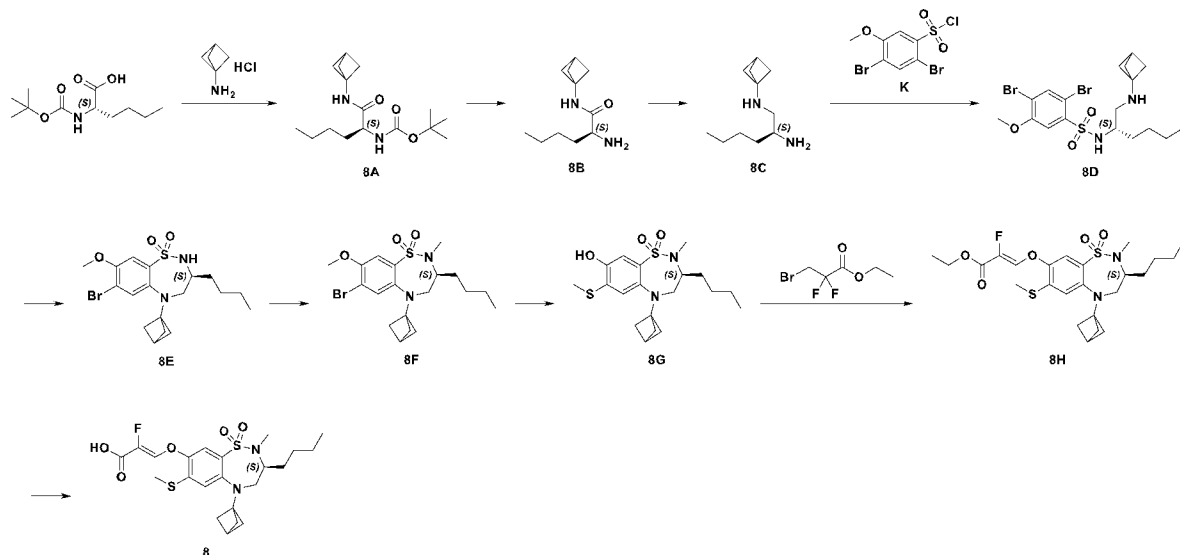
实施例 7：化合物 7 的制备



参照实施例3化合物3的制备方法，用双环[1.1.1]戊烷-1-胺盐酸盐替换3-氨基噻吩盐酸盐得化合物7 (60 mg)。MS (ESI): m/z 485.1579 $[M+H]^+$ 。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.49 (d, $J = 18.6$ Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 3.66 (s, 1H), 3.39 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.45 (s, 1H), 2.11 (d, $J = 8.6$ Hz, 3H), 1.94 (d, $J = 8.5$ Hz, 3H), 1.57-1.43 (m, 2H), 1.40-1.31 (m, 4H), 0.92 (t, $J = 6.0$ Hz, 3H)。

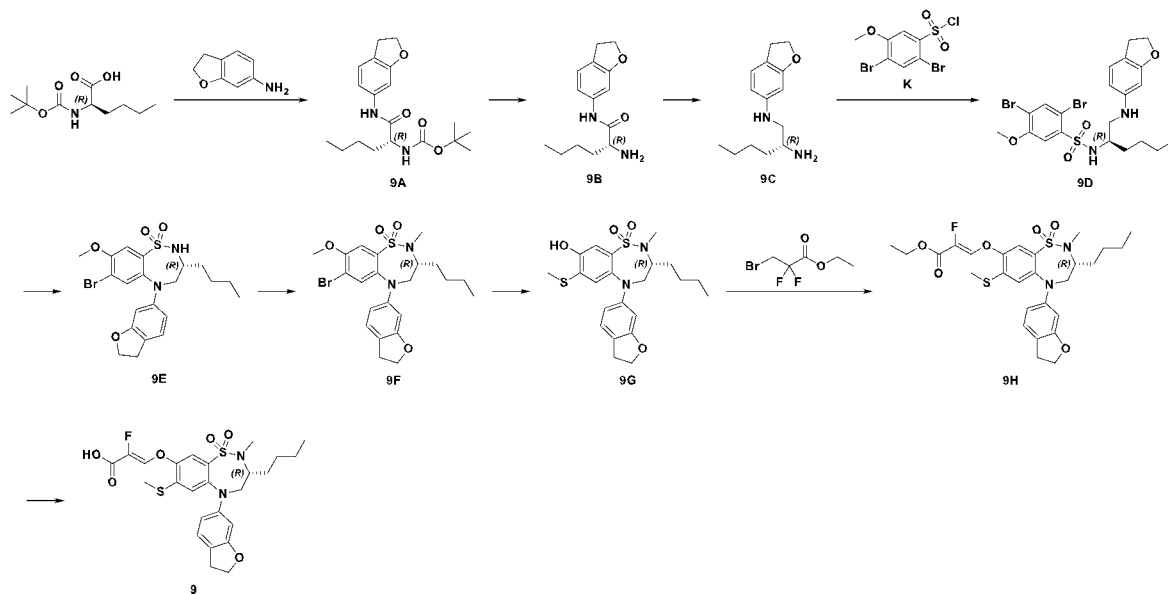
实施例 8：化合物 8 的制备



参照实施例3化合物3的制备方法，用双环[1.1.1]戊烷-1-胺盐酸盐替换3-氨基噻吩盐酸盐，用Boc-L-正亮氨酸替换Boc-D-正亮氨酸得化合物8 (10 mg)。MS (ESI): m/z 485.1579 $[M+H]^+$ 。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.26 (s, 1H), 7.21-7.17 (m, 1H), 6.98 (s, 1H), 3.66 (s, 1H), 3.39 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.44 (s, 1H), 2.09 (d, $J = 8.6$ Hz, 3H), 1.93 (d, $J = 8.3$ Hz, 3H), 1.57-1.43 (m, 2H), 1.40-1.30 (m, 4H), 0.92 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H)。

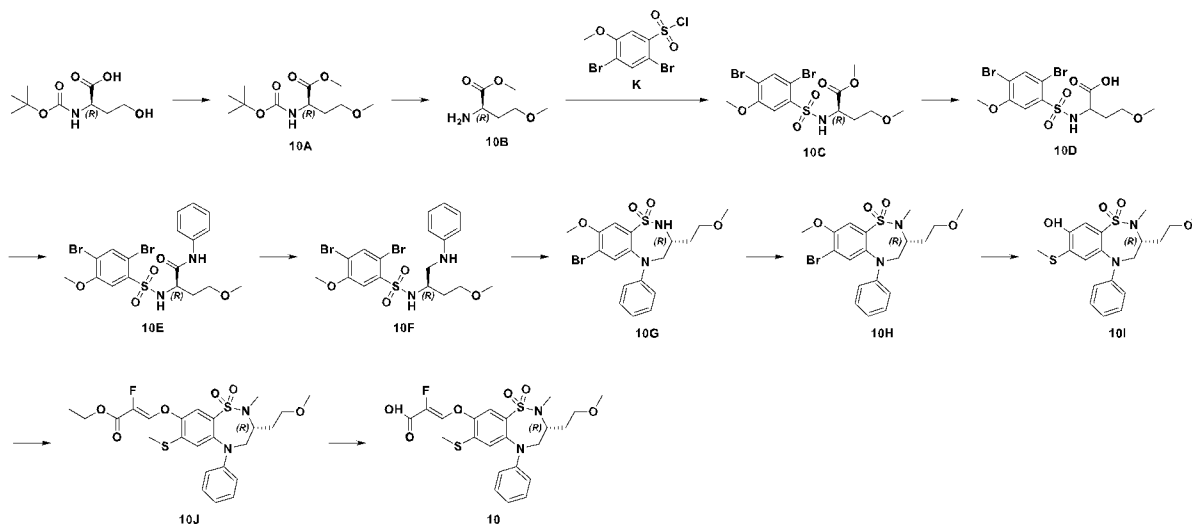
实施例9：化合物9的制备



参照实施例3化合物3的制备方法，用2,3-二氢苯并呋喃-6-胺替换3-氨基噻吩盐酸盐得化合物9 (40 mg)。MS (ESI): m/z 537.1533 $[M+H]^+$ 。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 13.58 (brs, 1H), 7.74 (d, $J = 18.6$ Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.99 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.11 (s, 2H), 4.49-4.45 (m, 2H), 3.99 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 3.83-3.82 (m, 1H), 3.21 (m, 1H), 3.05 (t, $J = 8.6$ Hz, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 1.62-1.56 (m, 1H), 1.53-1.47 (m, 1H), 1.39-1.29 (m, 4H), 0.91 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H)。

实施例10：化合物10的制备



0℃下, 氢化钠(2.28 g, 60% w/w)缓慢加入Boc-D-高丝氨酸 (5.00 g)的N,N-二甲基甲酰胺(50 mL)溶液中, 0℃搅拌反应0.5小时。加入碘甲烷 (9.71 g), 加毕, 室温搅拌反应。反应完全, 反应液倒入饱和氯化铵水溶液中, 乙酸乙酯萃取, 有机相依次用水和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 得中间体**10A** (5.60 g)。MS (ESI): m/z 248.10 $[M+H]^+$ 。

0℃下, 中间体**10A** (5.60 g)、三氟乙酸 (20 mL)于二氯甲烷(80 mL)中, 加毕, 室温搅拌反应。反应完全, 反应液减压蒸除溶剂后得中间体**10B** (5.91 g)。MS (ESI): m/z 148.15 $[M+H]^+$ 。

0℃下, 中间体**10B** (3.94 g)、中间体K (5.00 g)、三乙胺(6.94 g)于四氢呋喃(150 mL)中, 加毕, 室温搅拌反应。反应完全, 反应液倒入水中, 乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 经柱层析(洗脱体系: 石油醚/乙酸乙酯)分离得中间体**10C** (3.11 g)。MS (ESI): m/z 472.00 $[M+H]^+$ 。

中间体**10C** (2.50 g)、氢氧化钠(0.53 g)于四氢呋喃(40 mL)和水(10 mL)中, 室温搅拌反应。反应完全, 反应液用1M 稀盐酸溶液调节至酸性 (pH值约为3), 乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 得中间体**10D** (2.30 g)。MS (ESI): m/z 457.97 $[M+H]^+$ 。

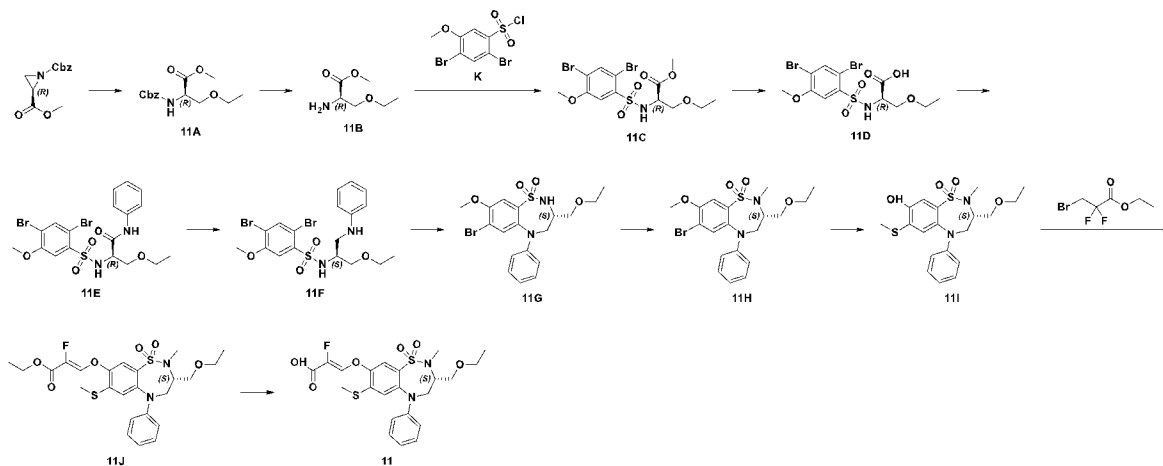
中间体**10D** (2.30 g)、苯胺 (0.47 g)、N,N-二异丙基乙胺 (1.93 g)、2-(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯(2.28 g)于N,N-二甲基甲酰胺(45 mL)中, 室温搅拌反应。反应完全, 反应液倒入饱和氯化铵水溶液中, 乙酸乙酯萃取, 有机相依次用水和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 经柱层析(洗脱体系: 石油醚/乙酸乙酯)分离得中间体**10E** (1.08 g)。MS (ESI): m/z 534.87 $[M+H]^+$ 。

0℃下, 中间体**10E** (1.08 g)、硼烷二甲硫醚络合物的四氢呋喃溶液(2M, 2.5 mL)于四氢呋喃(40 mL)中, 加毕, 75℃搅拌反应。反应完全, 向反应液中加入甲醇(20 mL)淬灭, 60℃搅拌反应1小时, 减压蒸除溶剂, 残留物用饱和碳酸氢钠水溶液调节至碱性 (pH值约为9), 乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 经柱层析(洗脱体系: 石油醚/乙酸乙酯)分离得中间体**10F** (1.04 g)。MS (ESI): m/z 520.94 $[M+H]^+$ 。

参照实施例3化合物**3**的制备方法, 用中间体**10F**替换中间体**3D**得化合物**10** (25 mg)。MS (ESI): m/z 497.1213 $[M+H]^+$ 。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.43 (s, 1H), 7.37 (d, $J = 18.3$ Hz, 1H), 7.19-7.15 (m, 3H), 6.74 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 6.67 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 4.12 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H), 4.01 (s, 1H), 3.50-3.43 (m, 3H), 3.29 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 1.88-1.82 (m, 1H), 1.80-1.73 (m, 1H)。

实施例 11: 化合物 11 的制备



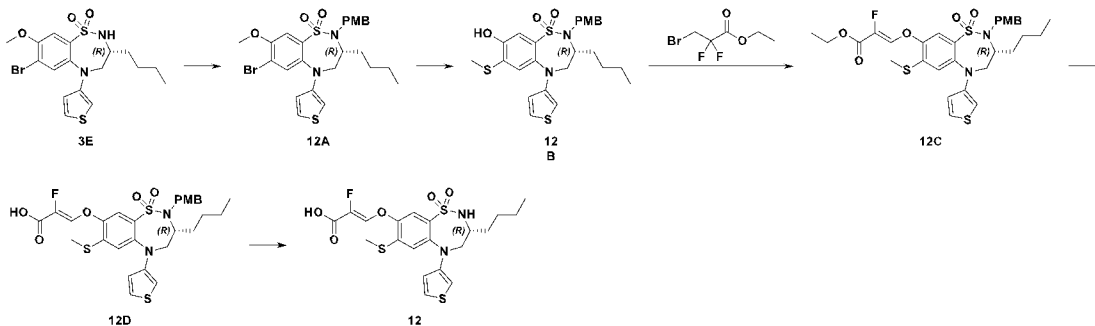
常温下, 1-苄基-2-甲基-(R)-氮杂环丙烷-1,2-二羧酸酯 (4.50 g) 于氯仿 (40 ml) 中, 搅拌下依次加入乙醇 (67 ml) 和三氟化硼乙醚 (2.4 ml), 加毕, 室温搅拌反应。反应完全, 将反应液倒入冰水中, 二氯甲烷萃取, 有机相依次用水和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得中间体 **11A** (5.10 g)。

中间体 **11A** (5.10 g), 钯碳 (2.00 g, 钯含量 10%, 含水量 50%) 于甲醇 (40 mL) 中, 氢气置换 3 次后, 室温搅拌反应。反应完全, 过滤, 浓缩得中间体 **11B** (2.89 g)。

参照实施例 10 化合物 **10** 的制备方法, 用中间体 **11B** 替换中间体 **10B** 得化合物 **11** (100 mg)。MS (ESI): m/z 497.1219 $[M+H]^+$ 。

^1H NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 7.74 (d, $J = 18.6$ Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.23-7.15 (m, 3H), 6.76 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.70 (d, $J = 8.00$ Hz, 2H), 4.04 (s, 2H), 3.66-3.58 (m, 2H), 3.51-3.47 (m, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 1.16 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H)。

实施例 12: 化合物 12 的制备



中间体 **3E** (1.00 g)、碳酸铯 (1.10 g)、对甲氧基溴苄 (0.80 g) 于 N-甲基吡咯烷酮 (20 mL) 中, 室温搅拌反应。反应完全, 将反应液倒入水中, 乙酸乙酯萃取, 有机相依次用水和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 经柱层析 (洗脱体系: 石油醚/乙酸乙酯) 分离得中间体 **12A** (1.00 g)。MS (ESI): m/z 565.12 $[M+H]^+$ 。

中间体 **12A** (1.00 g)、甲硫醇钠 (0.62 g) 于 N,N-二甲基甲酰胺 (35 mL) 中, 加毕, 80°C 搅拌反应。反应完全, 反应液倒入水中, 乙酸乙酯萃取, 有机相依次用水和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 经柱层析 (洗脱体系: 二氯甲烷/甲醇) 分离得中间体 **12B** (0.90 g)。MS (ESI): m/z 519.20 $[M+H]^+$ 。

0°C 下, 中间体 **12B** (900 mg) 于 N,N-二甲基乙酰胺 (20 mL) 中, 缓慢加入氢化钠 (347 mg, 60% w/w), 加毕, 0°C 搅拌 10 分钟。滴加 3-溴-2,2-二氟丙酸乙酯 (941 mg) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (2 mL) 溶液, 加毕, 70°C 搅拌反应。反应完全, 将反应液倒入饱和氯化铵水溶液中, 乙

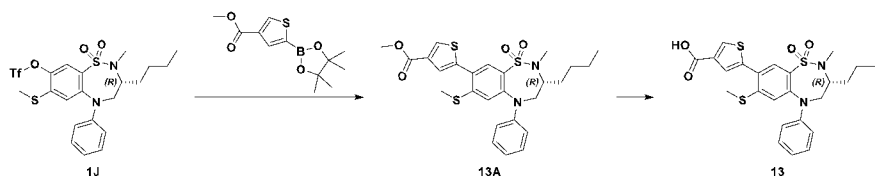
酸乙酯萃取, 有机相依次用水和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 经柱层析(洗脱体系: 石油醚/乙酸乙酯) 分离得中间体 **12C** (560 mg)。MS (ESI): m/z 635.27 $[M+H]^+$ 。

中间体 **12C** (560 mg)、氢氧化锂一水合物(93 mg)于 1,4-二氧六环(20 mL)和水(5 mL)中, 室温搅拌反应。反应完全, 将反应液倒入乙酸乙酯中, 用 1M 稀盐酸溶液调节至酸性 (pH 值约为 4), 分相, 水相用乙酸乙酯萃取, 有机相依次用水和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得中间体 **12D** (460 mg)。MS (ESI): m/z 607.20 $[M+H]^+$ 。

中间体 **12D** (460 mg)于三氟乙酸(40 mL)中, 55°C 搅拌反应。反应完全, 将反应液倒入乙酸乙酯, 用碳酸氢钠溶液调节至弱酸性 (pH 值约为 5), 分相, 水相用乙酸乙酯萃取, 有机相依次用水和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 经柱层析 (C18 色谱柱, 洗脱体系: 乙腈/水) 分离得化合物 **12** (140 mg)。MS (ESI): m/z 487.0831 $[M+H]^+$ 。

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.61 (brs, 1H), 7.54-7.51 (m, 2H), 7.40 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.37-7.35 (m, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.59-6.56 (m, 1H), 6.37 (s, 1H), 4.14 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H), 3.49-3.39 (m, 1H), 3.00-2.92 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.62-1.51 (m, 1H), 1.51-1.25 (m, 5H), 0.90 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

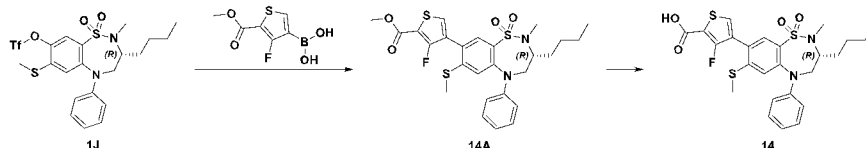
实施例 13: 化合物 13 的制备



参照实施例 1 化合物 **1** 的制备方法, 用 4-(甲氧基羰基)噻吩-2-硼酸频哪醇酯替换(5-(甲氧羰基)噻吩-3-基)硼酸得化合物 **13** (80 mg)。MS (ESI): m/z 517.1304 $[M+H]^+$ 。

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.89 (s, 1H), 8.39 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.62 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.24 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.13 (s, 1H), 6.84 (dd, $J = 8.2, 4.9$ Hz, 3H), 4.11 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 3.79 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 3.44 (s, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.63-1.54 (m, 2H), 1.41-1.28 (m, 4H), 0.91 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H)。

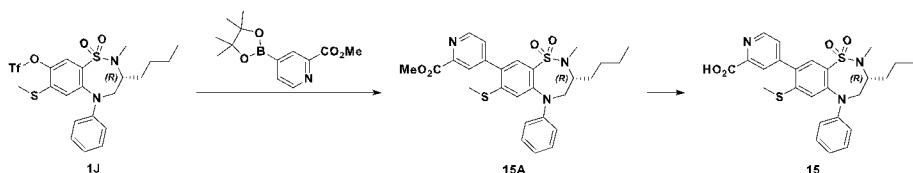
实施例 14: 化合物 14 的制备



参照实施例 1 化合物 **1** 的制备方法, 用(4-氟-5-(甲氧基羰基)噻吩-3-基)硼酸替换(5-(甲氧羰基)噻吩-3-基)硼酸得化合物 **14** (80 mg)。MS (ESI): m/z 535.1201 $[M+H]^+$ 。

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.95 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.24 (dd, $J = 8.5, 7.1$ Hz, 2H), 7.15 (s, 1H), 6.86-6.78 (m, 3H), 4.11 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H), 3.81 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 3.41 (s, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.65-1.52 (m, 2H), 1.41-1.30 (m, 4H), 0.91 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H)。

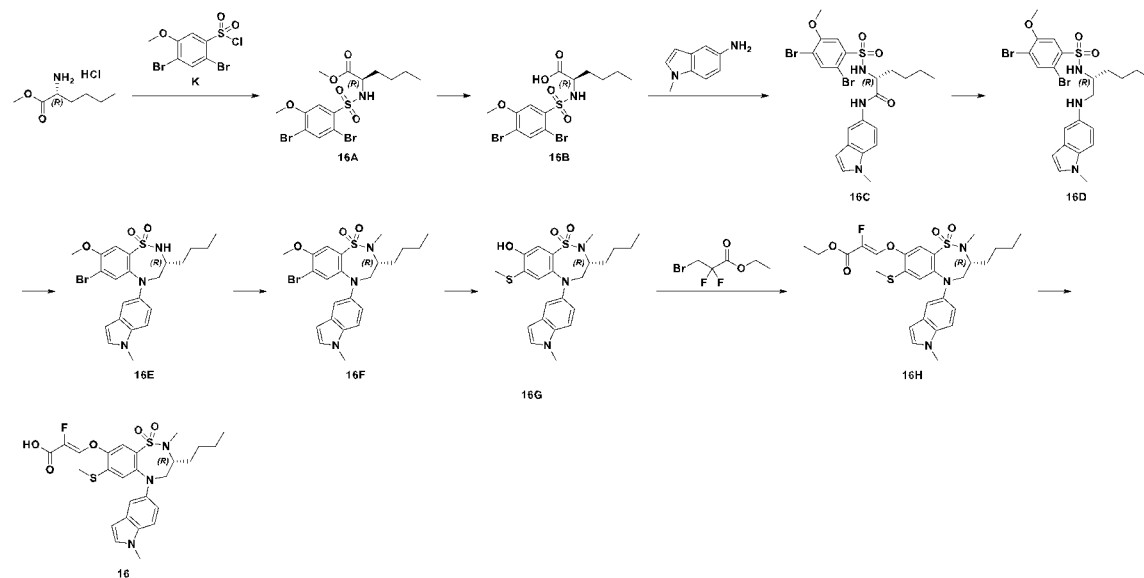
实施例 15: 化合物 15 的制备



参照实施例 1 化合物 **1** 的制备方法, 用 2-甲氧羰基吡啶-4-硼酸频哪醇酯替换(5-(甲氧羰基)噻吩-3-基)硼酸得化合物 **15** (100 mg)。MS (ESI): m/z 510.1530 $[M+H]^+$ 。

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.85 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.72-7.68 (m, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.24 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.18 (s, 1H), 6.86-6.83 (m, 3H), 4.13 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H), 3.81 (s, 1H), 3.45 (s, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.68-1.48 (m, 2H), 1.47-1.28 (m, 4H), 0.91 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H).

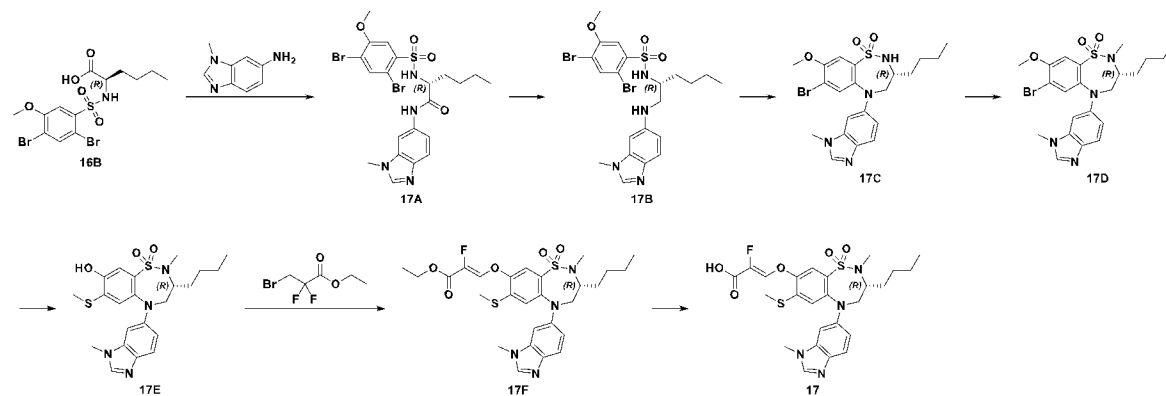
实施例 16: 化合物 16 的制备



参照实施例 10 化合物 10 的制备方法, 用 **D**-正亮氨酸甲酯盐酸盐替换中间体 **10B**, 用 1-甲基-5-氨基咪唑替换苯胺得化合物 **16** (40 mg)。MS (ESI): m/z 548.1699 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

^1H NMR (500 MHz, $\text{Methanol}-d_4$) δ 7.45 (s, 1H), 7.37-7.31 (m, 3H), 7.18-7.14 (m, 1H), 6.97 (dd, $J = 8.7, 2.2$ Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.38 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 4.03-3.93 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.72 (s, 1H), 2.84 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.50-1.43 (m, 2H), 1.36-1.29 (m, 4H), 0.90 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H)。

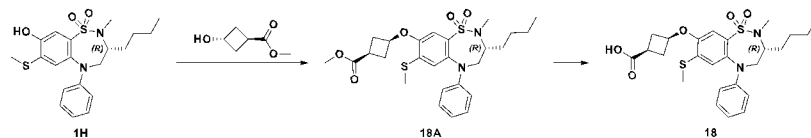
实施例 17: 化合物 17 的制备



参照实施例 16 化合物 16 的制备方法, 用 6-氨基-1-甲基苯并咪唑替换 1-甲基-5-氨基咪唑, 得化合物 **17** (18 mg)。MS (ESI): m/z 549.1651 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

^1H NMR (500 MHz, $\text{Methanol}-d_4$) δ 8.49 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.56 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J = 17.5$ Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.02-6.98 (m, 1H), 6.91 (dd, $J = 9.0, 2.3$ Hz, 1H), 4.20 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 4.02-3.99 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.49 (s, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.67-1.61 (m, 2H), 1.51-1.36 (m, 4H), 0.95 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H)。

实施例 18: 化合物 18 的制备

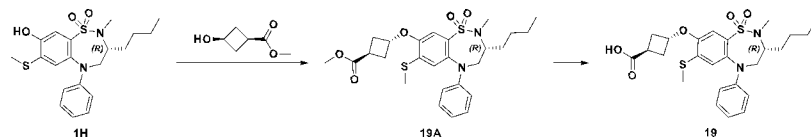


中间体 **1H** (100 mg)、反式-3-羟基环丁烷羧酸甲酯 (35 mg)、偶氮二甲酸二乙酯 (129 mg)、三苯基膦 (194 mg) 于四氢呋喃 (5 mL) 中, 微波 60°C 反应。反应完全, 反应液浓缩, 经柱层析(洗脱体系: 石油醚/乙酸乙酯)分离得中间体 **18A** (140 mg)。MS (ESI): m/z 519.19 $[M+H]^+$ 。

参照实施例 3 化合物 **3** 的制备方法, 用中间体 **18A** 替换中间体 **3H** 得化合物 **18** (78 mg)。MS (ESI): m/z 505.1832 $[M+H]^+$ 。

^1H NMR (500 MHz, Methanol- d_4) δ 7.24 (s, 1H), 7.17-7.14 (m, 2H), 7.02 (s, 1H), 6.75-6.72 (m, 1H), 6.65-6.63 (m, 2H), 4.80-4.74 (m, 1H), 4.06-3.97 (m, 2H), 3.27 (m, 1H), 2.93-2.86 (m, 1H), 2.83-2.75 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.42-2.37 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.61-1.54 (m, 2H), 1.48-1.33 (m, 4H), 0.96 (t, $J = 7.10$ Hz, 3H)。

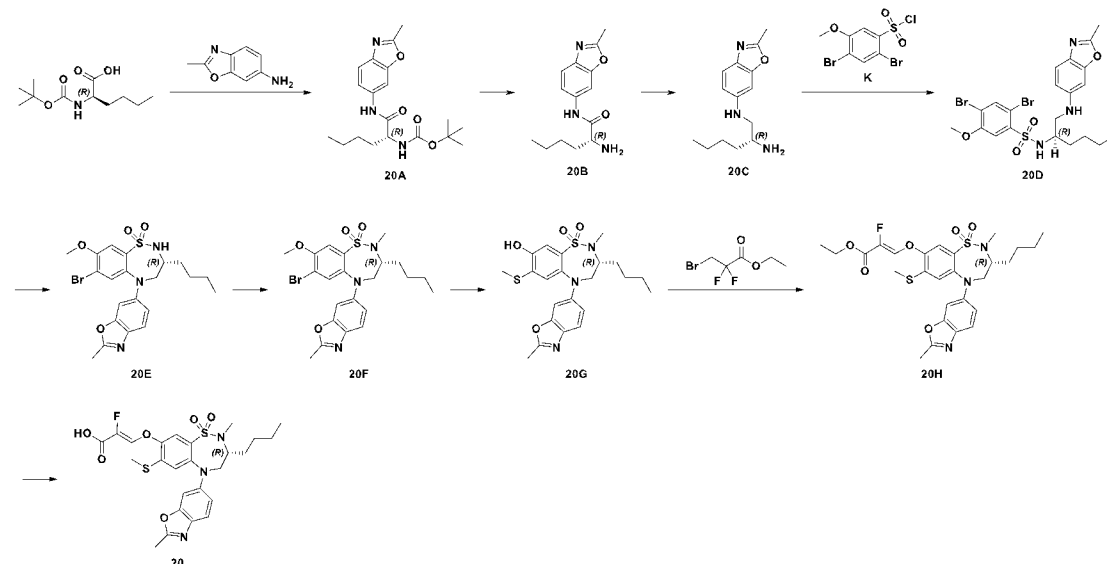
实施例 19: 化合物 19 的制备



参照实施例 18 化合物 **18** 的制备方法, 用顺式-3-羟基环丁烷羧酸甲酯替换反式-3-羟基环丁烷羧酸甲酯得化合物 **19** (56 mg)。MS (ESI): m/z 505.1836 $[M+H]^+$ 。

^1H NMR (500 MHz, Methanol- d_4) δ 7.17-7.14 (m, 3H), 7.03 (s, 1H), 6.75-6.72 (m, 1H), 6.65-6.63 (m, 2H), 5.03-4.98 (m, 1H), 4.06-3.97 (m, 2H), 3.27 (m, 1H), 3.22-3.16 (m, 1H), 2.82-2.74 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.53-2.46 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.61-1.53 (m, 2H), 1.49-1.34 (m, 4H), 0.96 (t, $J = 7.10$ Hz, 3H)。

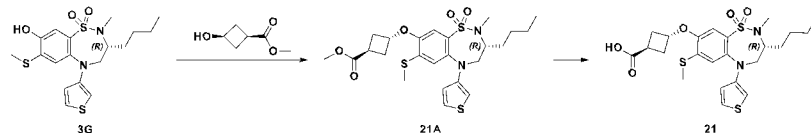
实施例 20: 化合物 20 的制备



参照实施例 3 化合物 **3** 的制备方法, 用 2-甲基-6-氨基苯并噻唑替换 3-氨基噻吩盐酸盐, 用氢化铝锂的四氢呋喃溶液 (2.5 mol/L) 替换硼烷二甲硫醚络合物的四氢呋喃溶液 (2.0 mol/L) 得化合物 **20** (15 mg)。MS (ESI): m/z 550.1487 $[M+H]^+$ 。

^1H NMR (500 MHz, Methanol- d_4) δ 7.60 (s, 1H), 7.51 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.77 (dd, $J = 1.8, 8.8$ Hz, 1H), 4.14-4.11 (m, 1H), 3.98-3.97 (m, 1H), 3.49-3.37 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.65-1.56 (m, 2H), 1.49-1.38 (m, 4H), 0.96 (t, $J = 7.15$ Hz, 3H).

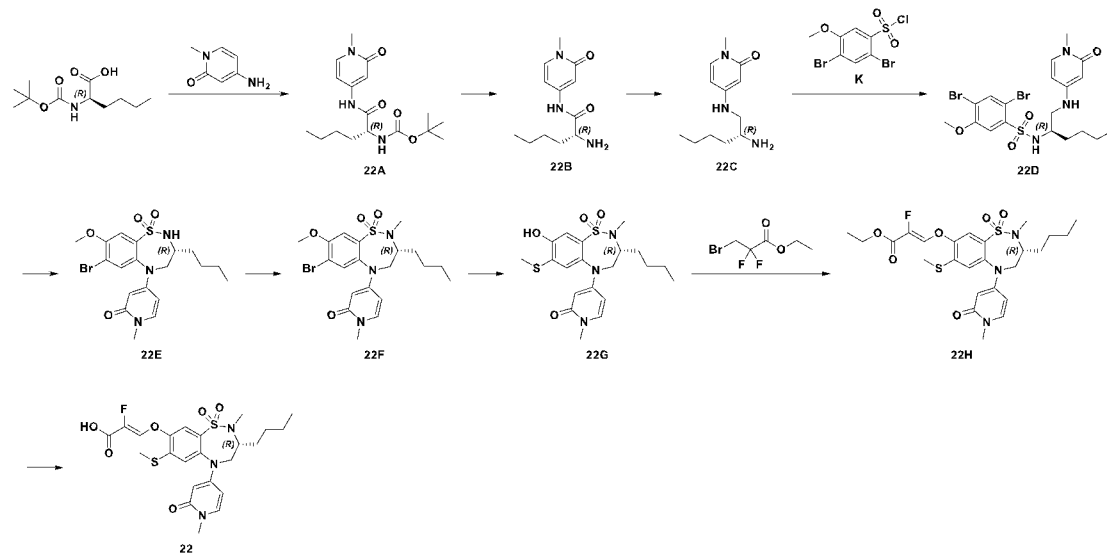
实施例 21: 化合物 21 的制备



参照实施例 19 化合物 19 的制备方法, 用中间体 3G 替换中间体 1H 得化合物 21 (18 mg)。MS (ESI): m/z 511.1390 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

^1H NMR (500 MHz, Methanol- d_4) δ 7.24-7.22 (m, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.52 (d, $J = 5.15$ Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 5.00-4.95 (m, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.86 (d, $J = 15.75$ Hz, 1H), 3.35 (m, 1H), 3.21-3.15 (m, 1H), 2.79-2.73 (m, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.52-2.49 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.62-1.51 (m, 2H), 1.50-1.35 (m, 4H), 0.96 (t, $J = 7.00$ Hz, 3H).

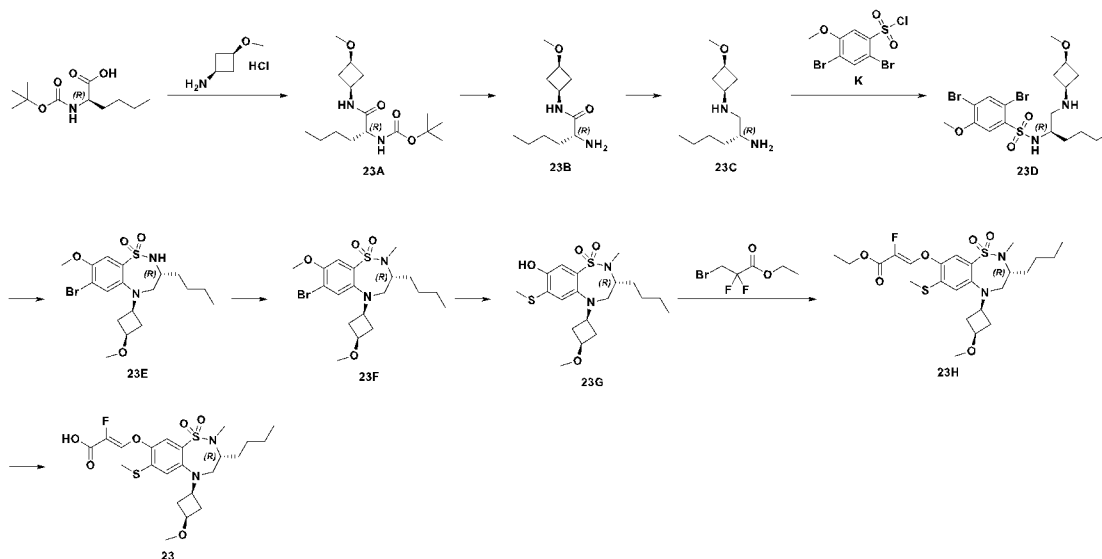
实施例 22: 化合物 22 的制备



参照实施例 3 化合物 3 的制备方法, 用 4-氨基-1-甲基吡啶-乙酮替换 3-氨基噻吩盐酸盐得化合物 22 (15 mg)。MS (ESI): m/z 526.1489 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 13.61 (s, 1H), 7.79 (d, $J = 18.5$ Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.37 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 5.45 (d, $J = 61.2$ Hz, 2H), 4.18-3.75 (m, 2H), 3.27 (s, 3H), 3.22-3.13 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 1.74-1.59 (m, 1H), 1.50-1.44 (s, 1H), 1.39-1.30 (s, 4H), 0.93-0.90 (m, 3H).

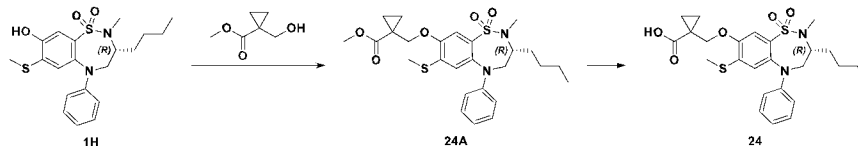
实施例 23: 化合物 23 的制备



参照实施例 3 化合物 3 的制备方法, 用顺式-3-甲氧基环丁胺盐酸盐替换 3-氨基噻吩盐酸盐得化合物 **23** (45 mg)。MS (ESI): m/z 503.1688 $[M+H]^+$ 。

¹H NMR (500 MHz, Methanol-*d*₄) δ 7.26 (s, 1H), 7.04 (d, $J = 19.3$ Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.45-4.39 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.82-3.75 (m, 1H), 3.23-3.16 (m, 1H), 3.07 (s, 1H), 2.86-2.81 (m, 2H), 2.53 (s, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.30-2.15 (m, 1H), 1.95 (s, 1H), 1.65-1.35 (m, 8H), 0.97 (t, $J = 6.7$ Hz, 3H)。

实施例 24: 化合物 24 的制备

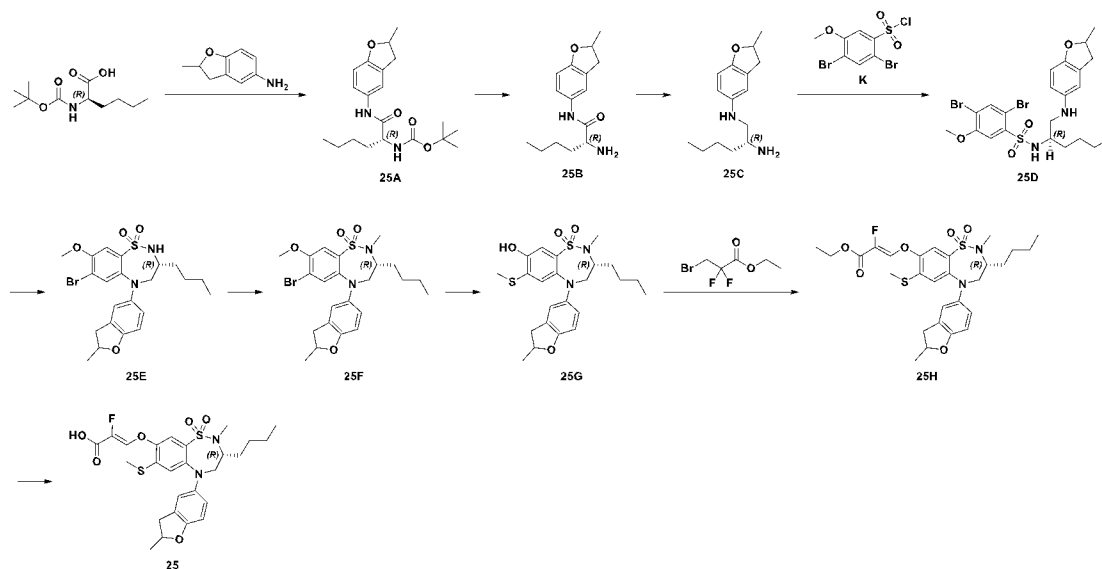


中间体 **1H** (200 mg)、三苯基膦 (380 mg)、偶氮二甲酸二乙酯 (257 mg)、1-(羟甲基)环丙烷甲酸甲酯 (147 mg) 于四氢呋喃(2 mL)中, 微波 80°C 反应。反应完全, 反应液减压蒸除溶剂并通过柱层析(洗脱体系: 石油醚/乙酸乙酯)分离得中间体 **24A** (250 mg)。MS (ESI): m/z 519.47 $[M+H]^+$ 。

中间体 **24A** (250 mg), 氢氧化锂一水合物(60 mg)于 1,4-二氧六环(20 mL)和水(5 mL)中, 室温搅拌反应。反应完全, 反应液用 1M 稀盐酸溶液调节至酸性 (pH 值约为 4), 二氯甲烷萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 经柱层析(洗脱体系: 二氯甲烷/甲醇)分离得化合物 **24** (243 mg)。MS (ESI): m/z 505.1840 $[M+H]^+$ 。

¹H NMR (500 MHz, Methanol-*d*₄) δ 7.37 (s, 1H), 7.20-7.09 (m, 2H), 7.02 (s, 1H), 6.73 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 6.63 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 4.33-4.25 (m, 2H), 4.08-3.94 (m, 2H), 3.28-3.25 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.70-1.54 (m, 2H), 1.49-1.37 (m, 4H), 1.35-1.33 (m, 2H), 1.17-1.14 (m, 2H), 0.96 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H)。

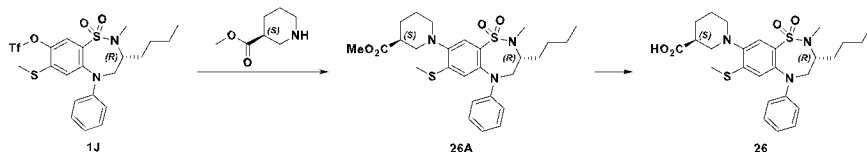
实施例 25: 化合物 25 的制备



参照实施例 3 化合物 3 的制备方法, 用 2-甲基-5-氨基-2,3-二氢苯并呋喃替换 3-氨基噻吩盐酸盐得化合物 **25** (170 mg)。MS (ESI): m/z 551.1690 $[M+H]^+$ 。

^1H NMR (500 MHz, Methanol- d_4) δ 7.46 (s, 1H), 7.37 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H), 6.92 (dd, $J = 6.3$, 2.4 Hz, 1H), 6.81 (dt, $J = 8.6$, 2.5 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.65 (dd, $J = 8.5$, 1.0 Hz, 1H), 4.93-4.88 (m, 1H), 3.90 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 3.74 (s, 2H), 3.30-3.23 (m, 1H), 2.82-2.77 (m, 1H), 2.75 (s, 3H), 2.23 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H), 1.71-1.63 (m, 1H), 1.48-1.34 (m, 8H), 0.93 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H)。

实施例 26: 化合物 26 的制备

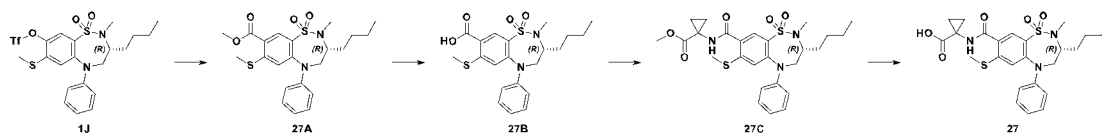


中间体 1J (550 mg)、(S)-哌啶-3-羧酸甲酯 (219 mg)、氯(2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯基)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]钼(II) (160 mg)、2-二环己基磷-2,4,6-三异丙基联苯 (146 mg)、碳酸铯 (998 mg) 于 1,4-二氧六环 (20 mL) 中, 氮气置换后, 微波 110℃ 反应。反应完全, 过滤, 浓缩, 经柱层析(洗脱体系: 石油醚/乙酸乙酯)分离得中间体 **26A** (67 mg)。MS (ESI): m/z 532.49 $[M+H]^+$ 。

中间体 **26A** (67 mg)、氢氧化锂一水合物 (53 mg) 于 1,4-二氧六环 (20 mL) 和水 (5 mL) 中, 室温搅拌反应。反应完全, 反应液用 1M 稀盐酸溶液调节至酸性 (pH 值约为 4), 乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 经柱层析(洗脱体系: 二氯甲烷/甲醇)分离得化合物 **26** (18 mg)。MS (ESI): m/z 518.2147 $[M+H]^+$ 。

^1H NMR (500 MHz, Methanol- d_4) δ 7.53 (s, 1H), 7.21-7.15 (m, 2H), 7.00 (s, 1H), 6.78 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 6.71 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 4.07 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 3.94 (s, 1H), 3.45 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 3.35-3.32 (m, 1H), 3.10 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 2.81 (t, $J = 10.5$ Hz, 1H), 2.76-2.69 (m, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.09-2.06 (m, 1H), 1.90-1.85 (m, 1H), 1.80-1.71 (m, 1H), 1.66-1.55 (m, 3H), 1.48-1.33 (m, 4H), 0.96 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H)。

实施例 27: 化合物 27 的制备



中间体 **1J** (2.00 g)、[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钼二氯甲烷络合物 (0.61 g)、三乙胺 (0.75 g) 于 1,4-二氧六环 (50 mL) 中, 通入一氧化碳至 15 个大气压, 100℃ 反应。反应完全, 过滤, 浓缩, 经柱层析(洗脱体系: 石油醚/乙酸乙酯)分离得中间体 **27A** (1.20 g)。MS (ESI): m/z 449.45 $[M+H]^+$ 。

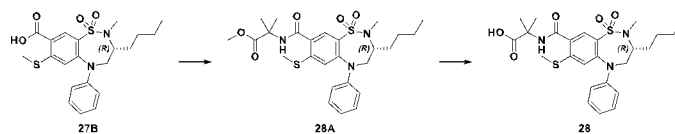
中间体 **27A** (0.80 g)、氢氧化锂一水合物 (0.75 g) 于 1,4-二氧六环 (40 mL) 和水 (10 mL) 中, 室温搅拌反应。反应完全, 反应液用 1M 稀盐酸溶液调节至酸性 (pH 值约为 4), 乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得中间体 **27B** (0.73 g)。MS (ESI): m/z 435.46 $[M+H]^+$ 。

中间体 **27B** (200 mg)、1-氨基环丙基甲酸甲酯 (64 mg)、O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸盐 (262 mg)、三乙胺 (233 mg) 于 N,N-二甲基甲酰胺 (20 mL) 中, 加毕, 室温搅拌反应。反应完全, 将反应液中倒入冰水中, 搅拌, 过滤, 滤饼用水洗涤后干燥得中间体 **27C** (240 mg)。MS (ESI): m/z 532.45 $[M+H]^+$ 。

中间体 **27C** (240 mg)、氢氧化锂一水合物 (189 mg) 于 1,4-二氧六环 (20 mL) 和水 (5 mL) 中, 室温搅拌反应。反应完全, 反应液用 1M 稀盐酸溶液调节至酸性 (pH 值约为 4), 乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 经柱层析(洗脱体系: 二氯甲烷/甲醇)分离得化合物 **27** (120 mg)。MS (ESI): m/z 518.1789 $[M+H]^+$ 。

^1H NMR (500 MHz, Methanol- d_4) δ 7.99 (s, 1H), 7.30 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.00-6.97 (m, 3H), 6.91 (s, 1H), 4.09 (d, $J = 14.9$ Hz, 1H), 3.80-1.71 (m, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.73-1.66 (m, 1H), 1.58-1.34 (m, 7H), 1.25-1.23 (m, 2H), 0.94 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H)。

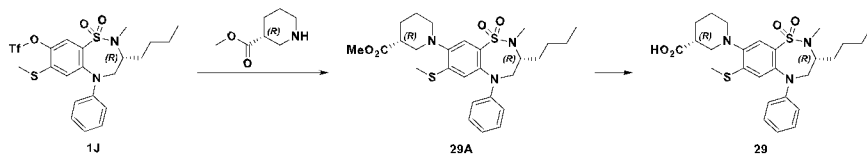
实施例 28: 化合物 28 的制备



参照实施例 27 化合物 **27** 的制备方法, 用 2-氨基-2-甲基丙酸甲酯替换 1-氨基环丙基甲酸甲酯得化合物 **28** (80 mg)。MS (ESI): m/z 520.1943 $[M+H]^+$ 。

^1H NMR (500 MHz, Methanol- d_4) δ 7.91 (s, 1H), 7.28 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H), 6.98-6.96 (m, 3H), 6.93 (s, 1H), 4.10 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 3.82-3.63 (m, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.72-1.65 (m, 1H), 1.58 (d, $J = 4.9$ Hz, 6H), 1.55-1.34 (m, 5H), 0.94 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H)。

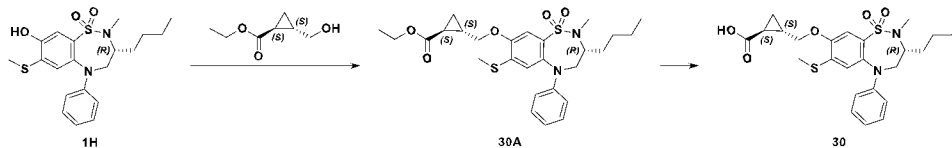
实施例 29: 化合物 29 的制备



参照实施例 26 化合物 **26** 的制备方法, 用(R)-哌啶-3-羧酸甲酯替换(S)-哌啶-3-羧酸甲酯得化合物 **29** (18 mg)。MS (ESI): m/z 518.2154 $[M+H]^+$ 。

^1H NMR (500 MHz, Methanol- d_4) δ 7.54 (s, 1H), 7.19-7.16 (m, 2H), 7.00 (s, 1H), 6.78 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 6.71 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 4.07 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 3.94 (s, 1H), 3.40-3.37 (m, 1H), 3.35-3.32 (m, 1H), 3.16 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 2.80-2.68 (m, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.10-2.07 (m, 1H), 1.91-1.87 (m, 1H), 1.80-1.71 (m, 1H), 1.64-1.54 (m, 3H), 1.49-1.38 (m, 4H), 0.96 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H)。

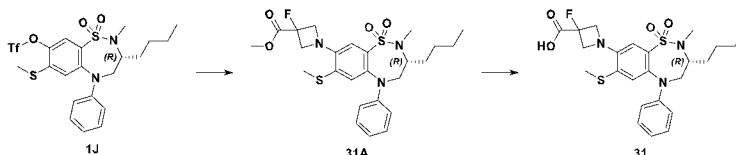
实施例 30: 化合物 30 的制备



参照实施例 24 化合物 **24** 的制备方法, 用(1S,2S)-2-(羟甲基)环丙烷甲酸乙酯替换 1-(羟甲基)环丙烷甲酸甲酯得化合物 **30** (200 mg)。MS (ESI): m/z 505.1831 $[M+H]^+$ 。

^1H NMR (500 MHz, Methanol- d_4) δ 7.34 (s, 1H), 7.17-7.14 (m, 2H), 7.03 (s, 1H), 6.74 (t, J = 7.25 Hz, 1H), 6.64 (t, J = 8.15 Hz, 2H), 4.22-4.19 (m, 1H), 4.06-3.98 (m, 3H), 3.28-3.22 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.91-1.84 (m, 1H), 1.76-1.72 (m, 1H), 1.60-1.53 (m, 2H), 1.50-1.34 (m, 4H), 1.25-1.21 (m, 1H), 1.13-1.09 (m, 1H), 0.96 (t, J = 7.10 Hz, 3H)。

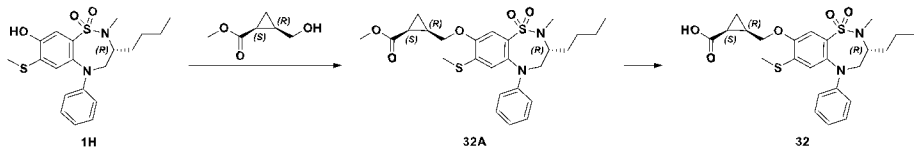
实施例 31: 化合物 31 的制备



参照实施例 26 化合物 **26** 的制备方法, 用甲基 3-氟吡啶-3-甲酸基酯盐酸盐替换(S)-哌啶-3-羧酸甲酯得化合物 **31** (235 mg)。MS (ESI): m/z 508.1748 $[M+H]^+$ 。

^1H NMR (500 MHz, Methanol- d_4) δ 7.22-7.07 (m, 4H), 6.72 (t, J = 7.30 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 8.15 Hz, 2H), 4.57-4.48 (m, 2H), 4.33-4.24 (m, 2H), 4.05-3.97 (m, 2H), 3.28-3.22 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.61-1.55 (m, 2H), 1.48-1.33 (m, 4H), 0.96 (t, J = 7.10 Hz, 3H)。

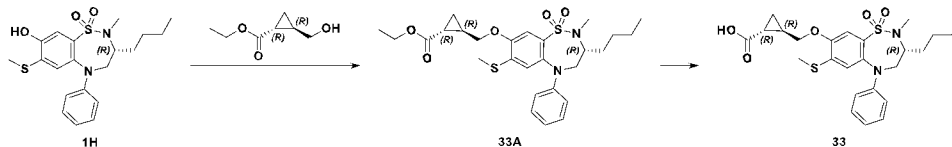
实施例 32: 化合物 32 的制备



参照实施例 24 化合物 **24** 的制备方法, 用(1R,2R)-2-(羟甲基)环丙烷甲酸甲酯替换 1-(羟甲基)环丙烷甲酸甲酯得化合物 **32** (150 mg)。MS (ESI): m/z 505.1833 $[M+H]^+$ 。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12.23 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.14 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.03 (s, 1H), 6.69 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 4.42-4.39 (m, 1H), 4.20 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 4.01 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 3.94-3.82 (m, 1H), 3.19 (s, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.83-1.75 (m, 2H), 1.62-1.59 (m, 1H), 1.53-1.46 (m, 1H), 1.39-1.30 (m, 4H), 1.20-1.16 (m, 1H), 1.02-0.99 (m, 1H), 0.91 (t, J = 6.50 Hz, 3H)。

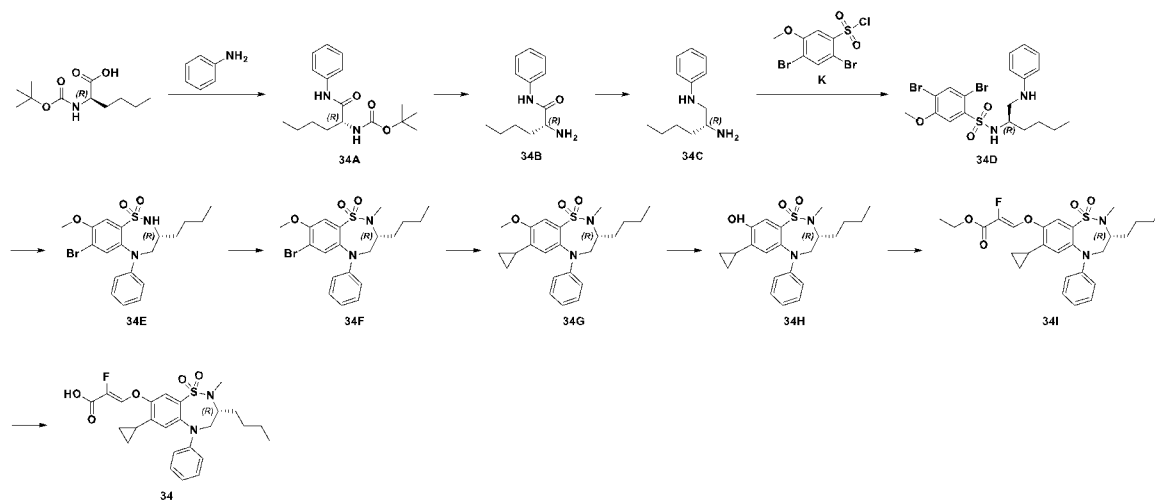
实施例 33: 化合物 33 的制备



参照实施例 24 化合物 **24** 的制备方法, 用(1R,2R)-2-(羟甲基)环丙烷甲酸乙酯替换 1-(羟甲基)环丙烷甲酸甲酯得化合物 **33** (250 mg)。MS (ESI): m/z 505.1836 $[M+H]^+$ 。

^1H NMR (500 MHz, Methanol- d_4) δ 7.35 (s, 1H), 7.18-7.14 (m, 2H), 7.03 (s, 1H), 6.74 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 4.24-4.21 (m, 1H), 4.07-3.98 (m, 3H), 3.28-3.22 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.91-1.85 (m, 1H), 1.76-1.73 (m, 1H), 1.61-1.54 (m, 2H), 1.49-1.35 (m, 4H), 1.25-1.21 (m, 1H), 1.13-1.09 (m, 1H), 0.96 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。

实施例 34: 化合物 34 的制备



参照实施例 1 化合物 1 的制备方法, 用D-Boc-正亮氨酸替换Boc-正亮氨酸得化合物 **34F** (1.00 g)。MS (ESI): m/z 453.39 $[M+H]^+$ 。

中间体 **34F** (1.00 g)、环丙基三氟硼酸钾 (0.55 g)、碳酸钾 (0.76g)、四三苯基磷钼 (0.51 g) 于 1,4-二氧六环(50 mL)和水(10 mL)中, 氮气保护下, 100°C 搅拌反应。反应完全, 反应液先减压蒸除大部分后, 再用二氯甲烷萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 经柱层析(洗脱体系: 石油醚/乙酸乙酯)分离得中间体 **34G** (0.91 g)。MS (ESI): m/z 415.32 $[M+H]^+$ 。

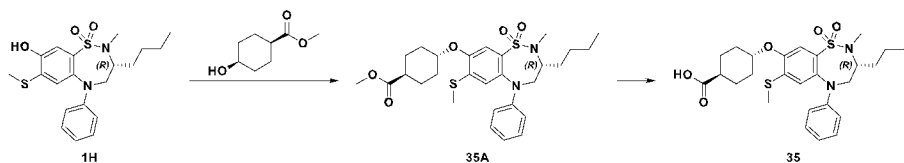
中间体 **34G** (914 mg) 于二氯甲烷中(50 mL)中, -5°C 冷却下, 向反应液中缓慢滴加三溴化硼乙醚溶液(3.0 mL, 2 mol/L)。加毕, 室温搅拌。反应完全, 用 20 mL 甲醇淬灭, 减压浓缩, 经柱层析(洗脱体系: 石油醚/乙酸乙酯)分离得中间体 **34H** (200 mg)。MS (ESI): m/z 401.51 $[M+H]^+$ 。

0°C 下, 中间体 **34H** (200 mg) 于N,N-二甲基甲酰胺 (10 mL) 中, 缓慢加入氢化钠 (140 mg, 60% w/w), 加毕, 0°C 搅拌 10 分钟。滴加 3-溴-2,2-二氟丙酸乙酯(650 mg)的N,N-二甲基甲酰胺 (1 mL) 溶液, 加毕, 85°C 搅拌反应。反应完全, 向反应液中依次加入饱和氯化铵水溶液, 乙酸乙酯萃取, 有机相依次用水和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 经柱层析(洗脱体系: 石油醚/乙酸乙酯) 分离得中间体 **34I** (178 mg)。MS (ESI): m/z 517.49 $[M+H]^+$ 。

中间体 **34I** (178.0 mg)、氢氧化锂一水合物(58mg)于 1,4-二氧六环(10 mL)和水(2.5 mL)中, 室温搅拌反应。反应完全, 将反应液倒入乙酸乙酯, 用 1M 稀盐酸溶液调节至酸性 (pH 值约为 4), 分相, 水相用乙酸乙酯萃取, 有机相依次用水和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 经柱层析 (C18 色谱柱, 洗脱体系: 乙腈/水) 分离得化合物 **34** (60 mg)。MS (ESI): m/z 489.1868 $[M+H]^+$ 。

^1H NMR (500 MHz, Methanol- d_4) δ 7.59 (s, 1H), 7.53 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H), 7.20-7.17 (m, 2H), 6.83 (s, 1H), 6.80 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 6.69 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 4.07 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 3.92 (s, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.22-2.16 (m, 1H), 1.63-1.53 (m, 2H), 1.48-1.34 (m, 4H), 1.06-1.04 (m, 1H), 0.95 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.91-0.86 (m, 2H), 0.70-0.64 (m, 2H)。

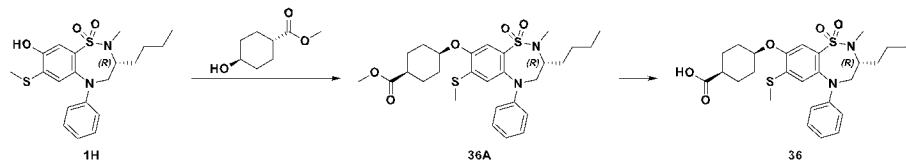
实施例 35: 化合物 35 的制备



参照实施例 24 化合物 24 的制备方法, 用顺式-4-羟基环己烷羧酸甲酯替换 1-(羟甲基)环丙烷甲酸甲酯得化合物 **35** (140 mg)。MS (ESI): m/z 533.2151 $[M+H]^+$ 。

^1H NMR (500 MHz, Methanol- d_4) δ 7.37 (s, 1H), 7.17-7.14 (m, 2H), 7.02 (s, 1H), 6.74 (t, J = 7.30 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 8.15 Hz, 2H), 4.45-4.39 (m, 1H), 4.05-3.98 (m, 2H), 3.27 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.44-2.37 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.21-2.15 (m, 2H), 2.11-2.08 (m, 2H), 1.69-1.56 (m, 6H), 1.51-1.33 (m, 4H), 0.96 (t, J = 7.10 Hz, 3H).

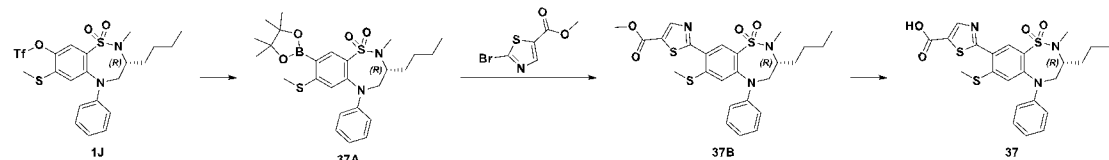
实施例 36: 化合物 36 的制备



参照实施例 24 化合物 24 的制备方法, 用反式-4-羟基环己烷羧酸甲酯替换 1-(羟甲基)环丙烷甲酸甲酯得化合物 36 (180 mg)。MS (ESI): m/z 533.2150 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12.08 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.18-7.11 (m, 2H), 7.04 (s, 1H), 6.69 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 4.76 (s, 1H), 3.89 (s, 1H), 3.21 (s, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.39-2.35 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.93-1.59 (m, 9H), 1.52-1.45 (m, 1H), 1.36-1.30 (m, 3H), 0.93-0.90 (m, 3H)。

实施例 37: 化合物 37 的制备

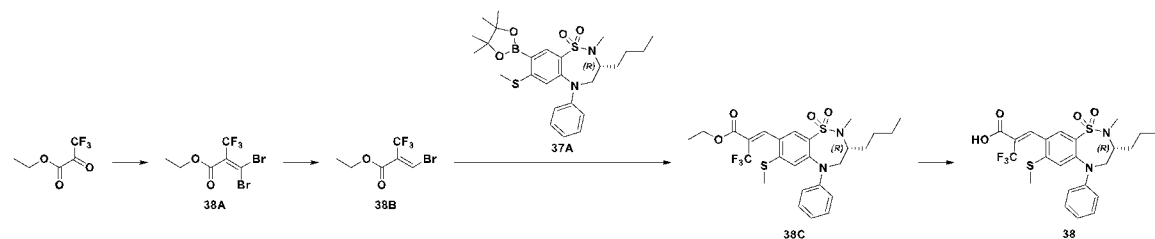


中间体 1J (1.00 g)、联硼酸频哪醇酯 (0.94 g)、1,1-双(二苯基膦)二茂铁二氯化钯 (0.27 g)、乙酸钾 (0.36 g) 于 1,4-二氧六环 (50 ml) 中, 氮气置换后, 100°C 反应。反应完全, 过滤, 浓缩, 经柱层析(洗脱体系: 石油醚/乙酸乙酯)分离得中间体 37A (0.69 g)。MS (ESI): m/z 517.28 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

参照实施例 1 化合物 1 的制备方法, 用 2-溴噻唑-5-甲酸甲酯替换(5-(甲氧羰基)噻吩-3-基)硼酸与中间体 37A 反应后, 继续转化得化合物 37 (33 mg)。MS (ESI): m/z 518.1247 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.44 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.35 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.11 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.06 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 4.10 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 3.93-3.88 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 2.80 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.75-1.70 (m, 1H), 1.56-1.33 (m, 5H), 0.94 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。

实施例 38: 化合物 38 的制备



冰浴氮气保护下, 三苯基膦 (3.76 g)、四溴化碳 (2.38 g) 于二氯甲烷 (40 ml) 中, 然后缓慢滴加 3,3,3-三氟丙酮酸乙酯 (1.00 g), 加毕, 冰浴下搅拌反应。反应完全, 反应液浓缩, 经柱层析(洗脱体系: 石油醚/乙酸乙酯)分离得中间体 38A (1.20 g)。

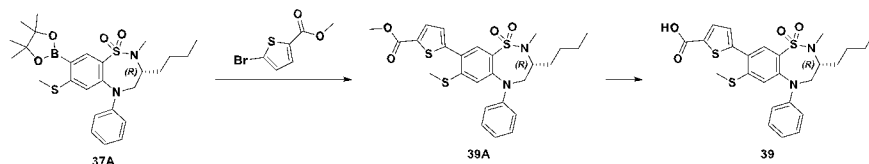
-50°C 氮气保护下, 异丙基氯化镁 (2M, 1.8 mL) 缓慢加入到中间体 38A (1.20 g) 的乙醚 (40 ml) 溶液中, 搅拌 15 min, 然后加入甲醇 (6 ml)。缓慢升至室温搅拌。反应完全, 加水淬灭反应, 乙醚萃取, 有机相依次用水和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 经柱层析(洗脱体系: 石油醚/乙酸乙酯)分离得中间体 38B (0.28 g)。

碳酸钾 (67 mg), 四三苯基磷钾 (56 mg), 中间体 **38B** (100 mg), 中间体 **37A** (460mg) 于二氧六环 (15ml) 和水 (3 ml) 中, 氮气保护, 油浴 100℃ 反应。反应完全, 反应液浓缩, 经柱层析(洗脱体系: 石油醚/乙酸乙酯)分离得中间体 **38C** (117 mg)。MS (ESI): m/z 557.30 $[M+H]^+$ 。

中间体 **38C** (115 mg)、氢氧化锂一水合物(20mg)于 1,4-二氧六环(10 mL)和水(2.5 mL)中, 室温搅拌反应。反应完全, 将反应液倒入乙酸乙酯, 用 1M 稀盐酸溶液调节至酸性 (pH 值约为 4), 分相, 水相用乙酸乙酯萃取, 有机相依次用水和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 经柱层析 (C18 色谱柱, 洗脱体系: 乙腈/水) 分离得化合物 **38** (30 mg)。MS (ESI): m/z 529.1430 $[M+H]^+$ 。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.96 (d, $J = 84.0$ Hz, 1H), 7.72-7.42 (m, 1H), 7.27-7.21 (m, 2H), 7.12 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 6.88-6.80 (m, 3H), 4.08 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H), 3.86-3.73 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.42 (d, $J = 3.9$ Hz, 3H), 1.61-1.53 (m, 2H), 1.34 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 1.24 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.90 (t, $J = 6.5$ Hz, 3H)。

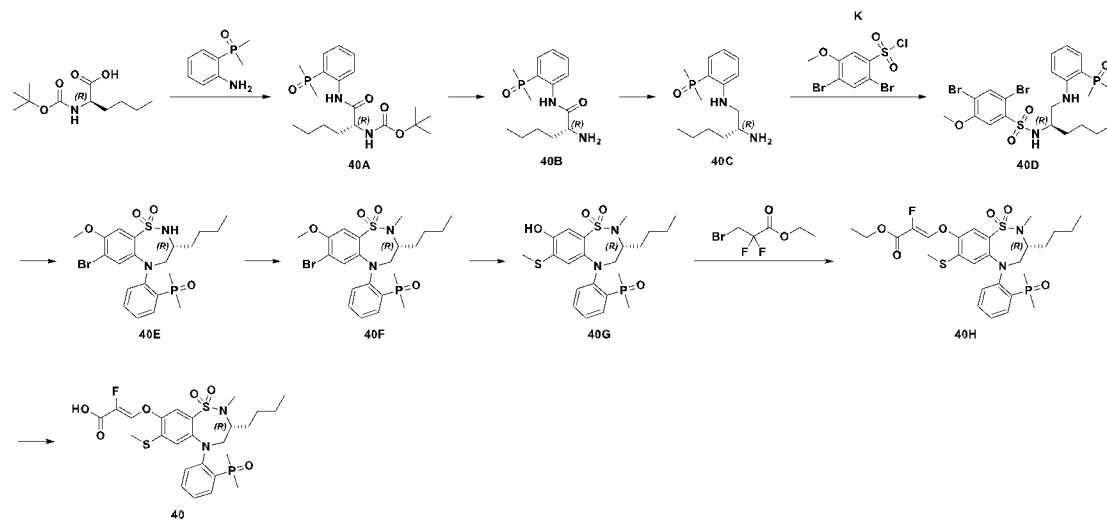
实施例 39: 化合物 39 的制备



参照实施例 37 化合物 **37** 的制备方法, 用 5-溴噻吩-2-甲酸甲酯替换 2-溴噻唑-5-甲酸甲酯, 得到化合物 **39** (130 mg)。MS (ESI): m/z 517.1292 $[M+H]^+$ 。

^1H NMR (500 MHz, Methanol- d_4) δ 7.80 (s, 1H), 7.75 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 7.30-7.27 (m, 3H), 6.98-6.94 (m, 4H), 4.12 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H), 3.80 (s, 1H), 3.66-3.65 (m, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.72-1.65 (m, 1H), 1.59-1.48 (m, 1H), 1.48-1.33 (m, 4H), 0.94 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H)。

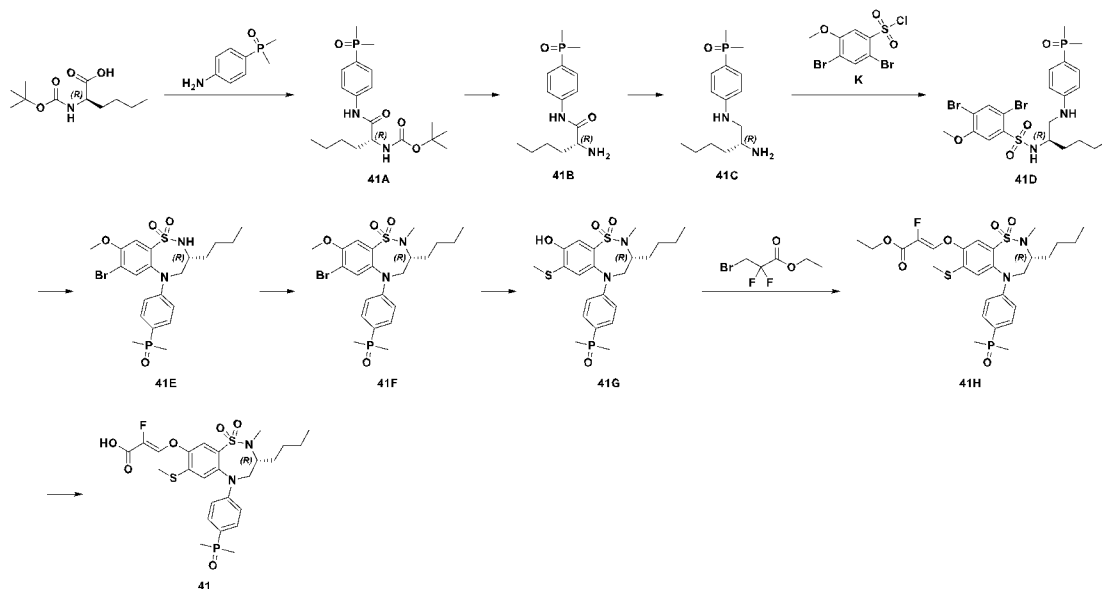
实施例 40: 化合物 40 的制备



参照实施例 3 化合物 **3** 的制备方法, 用 2-(二甲基氧磷基)苯胺替换 3-氨基噻吩盐酸盐得化合物 **40** (300 mg)。MS (ESI): m/z 571.1525 $[M+H]^+$ 。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 13.52 (s, 1H), 8.04 (dd, $J = 12.4, 7.7$ Hz, 1H), 7.81 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.59-7.53 (m, 4H), 5.88 (s, 1H), 4.24-4.22 (m, 1H), 3.99 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 3.42 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H), 2.64 (s, 3H), 1.94 (s, 3H), 1.73 (t, $J = 13.1$ Hz, 4H), 1.43-1.14 (m, 7H), 0.97-0.73 (m, 3H)。

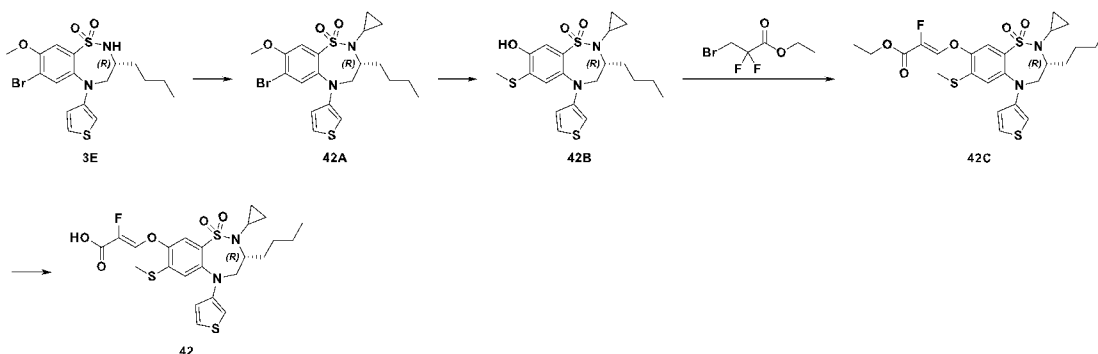
实施例 41: 化合物 41 的制备



参照实施例 3 化合物 **3** 的制备方法, 用 4-(二甲基氧磷基)苯胺替换 3-氨基噻吩盐酸盐得化合物 **41** (80 mg)。MS (ESI): m/z 571.1501 $[M+H]^+$ 。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 13.63 (s, 1H), 7.77 (d, $J = 18.5$ Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.52 (dd, $J = 10.9, 8.5$ Hz, 2H), 7.28 (s, 1H), 6.69 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 4.10 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H), 3.94-3.88 (m, 1H), 3.25 (s, 1H), 2.47 (d, $J = 11.1$ Hz, 6H), 1.72-1.62 (m, 1H), 1.58-1.48 (M, 7H), 1.40-1.31 (m, 4H), 0.93 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H)。

实施例 42: 化合物 **42** 的制备

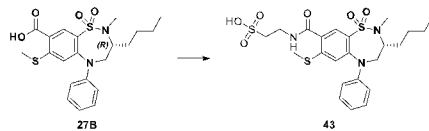


中间体 **3E** (800 mg)、环丙基硼酸 (617 mg)、无水醋酸铜 (391 mg)、2,2'-联吡啶 (1400 mg)、碳酸钠 (381 mg) 于 1,2-二氯乙烷中, 在敞口环境中, 80℃ 反应。反应完全, 过滤反应液, 滤液浓缩, 经柱层析(洗脱体系: 石油醚/乙酸乙酯)分离得中间体 **42A** (250 mg)。MS (ESI): m/z 485.21 $[M+H]^+$ 。

参照实施例 3 化合物 **3** 的制备方法, 用中间体 **42A** 替换中间体 **3F** 得化合物 **42** (12 mg)。MS (ESI): m/z 527.1141 $[M+H]^+$ 。

^1H NMR (500 MHz, Methanol- d_4) δ 7.37 (s, 1H), 7.31-7.26 (m, 2H), 6.86 (s, 1H), 6.82 (d, $J = 5.15$ Hz, 1H), 4.18-4.13 (m, 1H), 3.98-3.95 (m, 1H), 3.68 (s, 1H), 2.38 (s, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.79-1.71 (m, 1H), 1.47-1.40 (m, 1H), 1.35-1.62 (m, 5H), 0.84-0.78 (m, 4H), 0.69-0.63 (m, 1H), 0.57-0.45 (m, 2H)。

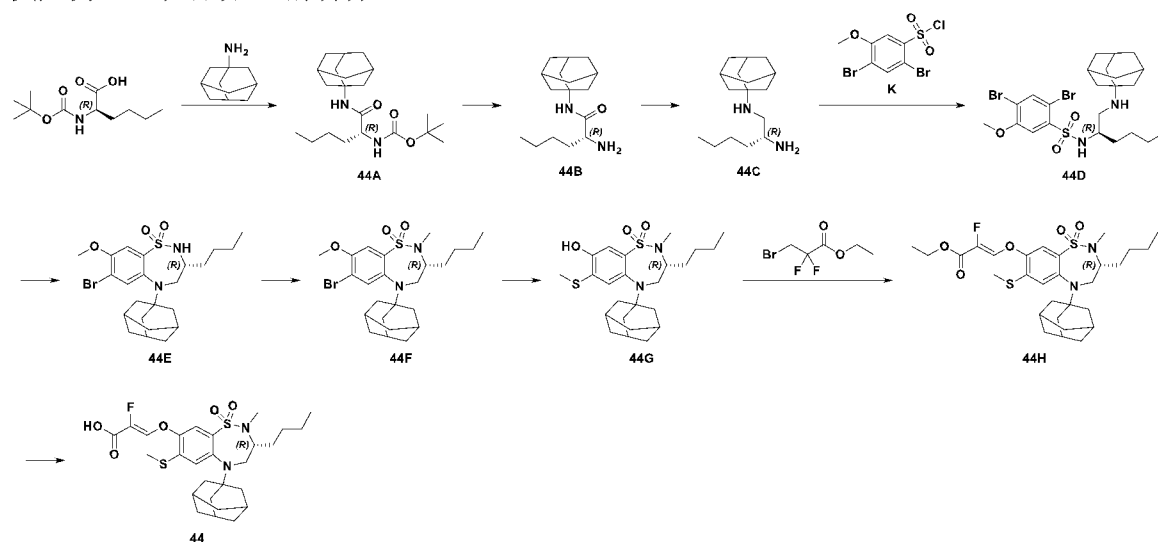
实施例 43: 化合物 **43** 的制备



中间体 **27B**(100 mg), 牛磺酸 (57.6 mg), 三乙胺 (70 mg), O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸盐 (131 mg) 溶于DMF中, 加毕, 室温搅拌反应。反应完全, 反应液倒入水中, 用 1M 稀盐酸溶液调节至酸性 (pH值约为 4), 分相, 水相用二氯甲烷萃取, 有机相依次用水和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 经柱层析 (C18 色谱柱, 洗脱体系: 乙腈/水) 分离得化合物 **43** (75 mg)。MS (ESI): m/z 542.1463[M+H]⁺。

¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7.84 (s, 1H), 7.20 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 6.89-6.87 (m, 3H), 6.83 (s, 1H), 3.99 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 3.69-3.54 (m, 4H), 3.03 (s, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.22 – 1.15 (m, 6H), 0.84 (t, 3H)。

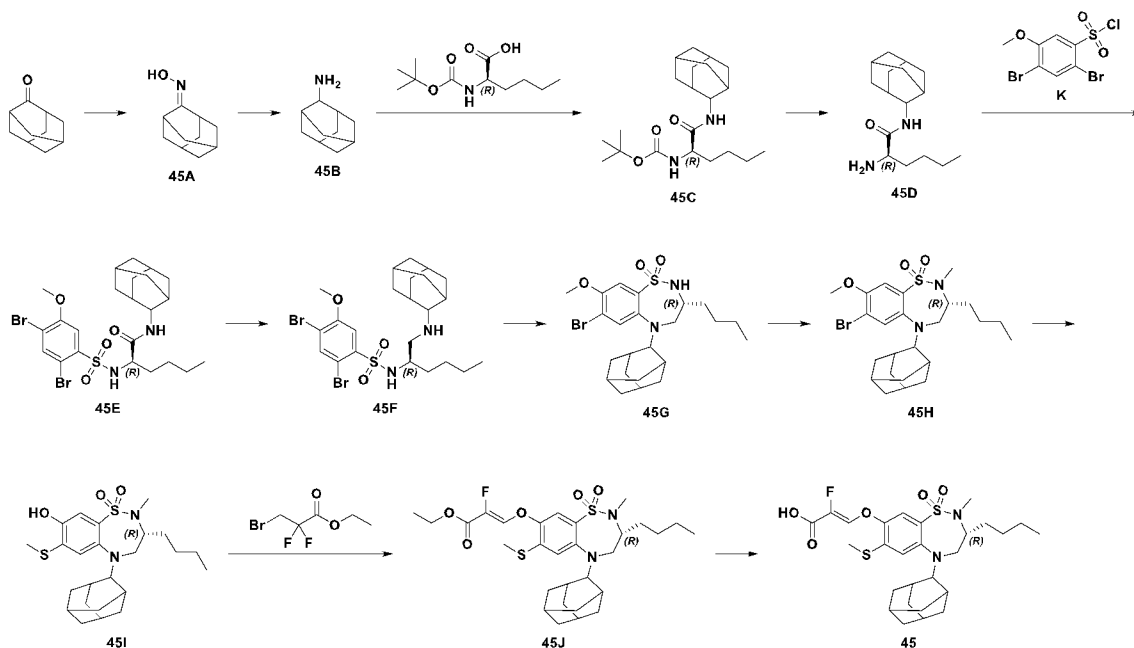
实施例 44: 化合物 44 的制备



参照实施例 3 化合物 **3** 的制备方法, 用 1-金刚烷胺替换 3-氨基噻吩盐酸盐得化合物 **44** (65 mg)。MS (ESI): m/z 553.2203 [M+H]⁺。

¹H NMR (500 MHz, Methanol-*d*₄) δ 7.44 (s, 1H), 7.38 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 3.91-3.87 (m, 1H), 3.43 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 2.54-2.48 (m, 4H), 2.37 (s, 3H), 2.13-2.07 (m, 6H), 1.79-1.77 (m, 3H), 1.72-1.65 (m, 6H), 1.52-1.36 (m, 6H), 0.97 (t, J = 6.4 Hz, 3H)。

实施例 45: 化合物 45 的制备



2-金刚烷酮 (10.00g)、盐酸羟胺 (9.30g)、醋酸钠 (10.90 g) 于甲醇 (200 mL) 中, 加毕, 65℃ 搅拌反应。反应完全, 减压蒸除溶剂, 残留物用乙酸乙酯溶解, 依次用水和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 得中间体 **45A** (11.10 g)。

0℃ 下, **45A** (11.00 g) 于四氢呋喃 (250 mL) 中, 缓慢加入四氢铝锂的四氢呋喃溶液 (2.5 M, 80 mL), 加毕, 65℃ 搅拌反应。反应完全, 冰浴下, 向反应液中依次缓慢加入冰水 (8 mL)、氢氧化钠水溶液 (8 mL, 15%) 和冰水 (24 mL), 搅拌 10 分钟后, 加入无水硫酸钠 (30 g), 然后经硅藻土过滤, 滤液浓缩得得中间体 **45B** (8.80 g)。MS (ESI): m/z 152.31 $[M+H]^+$ 。

0℃ 下, Boc-正亮氨酸 (8.80 g)、中间体 **45B** (6.33 g)、三乙胺 (15.40 g)、O-(7-氯杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸盐 (21.70 g) 于 N,N-二甲基甲酰胺 (100 mL) 中, 加毕, 室温搅拌反应。反应完全, 反应液倒入冰水中, 乙酸乙酯萃取, 有机相依次用水和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 得中间体 **45C** (12.11 g)。MS (ESI): m/z 365.31 $[M+H]^+$ 。

中间体 **45C** (7.00 g), 三氟乙酸 (20 mL) 于二氯甲烷 (100 mL) 中, 室温搅拌反应。反应完全, 反应液减压蒸除溶剂, 残留物用饱和碳酸氢钠水溶液调节至碱性 (pH 值约为 9), 乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 得中间体 **45D** (4.60 g)。MS (ESI): m/z 265.25 $[M+H]^+$ 。

0℃ 下, 中间体 **45D** (3.99 g)、中间体 **K** (5.50 g)、三乙胺 (6.11 g) 于四氢呋喃 (100 mL) 中, 加毕, 室温搅拌反应。反应完全, 反应液倒入水中, 乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 得中间体 **45E** (7.40 g)。MS (ESI): m/z 591.06 $[M+H]^+$ 。

0℃ 下, 中间体 **45E** (7.40 g)、硼烷二甲硫醚络合物的四氢呋喃溶液 (2M, 18.9 mL) 于四氢呋喃 (50 mL) 中, 加毕, 75℃ 搅拌反应。反应完全, 向反应液中加入甲醇 (50 mL) 淬灭, 60℃ 搅拌反应 1 小时, 减压蒸除溶剂, 残留物用饱和碳酸氢钠水溶液调节至碱性 (pH 值约为 9), 乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得中间体 **45F** (5.30 g)。MS (ESI): m/z 579.05 $[M+H]^+$ 。

中间体 **45F** (2.00 g)、叔丁醇钾 (0.97 g)、铜粉 (1.32 g) 于 N,N-二甲基乙酰胺 (100 mL) 中, 95℃ 搅拌反应。反应完全, 过滤, 滤液倒入水中, 乙酸乙酯萃取, 有机相依次用水和饱和食

盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 经柱层析(洗脱体系: 石油醚/乙酸乙酯)分离得中间体 **45G** (0.81 g)。MS (ESI): m/z 497.08 $[M+H]^+$ 。

中间体 **45G** (0.40 g)、碳酸铯(0.31 g)、碘甲烷(0.33 g)于N-甲基吡咯烷酮(10 mL)中, 室温搅拌反应。反应完全, 反应液倒入水中, 乙酸乙酯萃取, 有机相依次用水和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得中间体 **45H** (0.22 g)。MS (ESI): m/z 511.02 $[M+H]^+$ 。

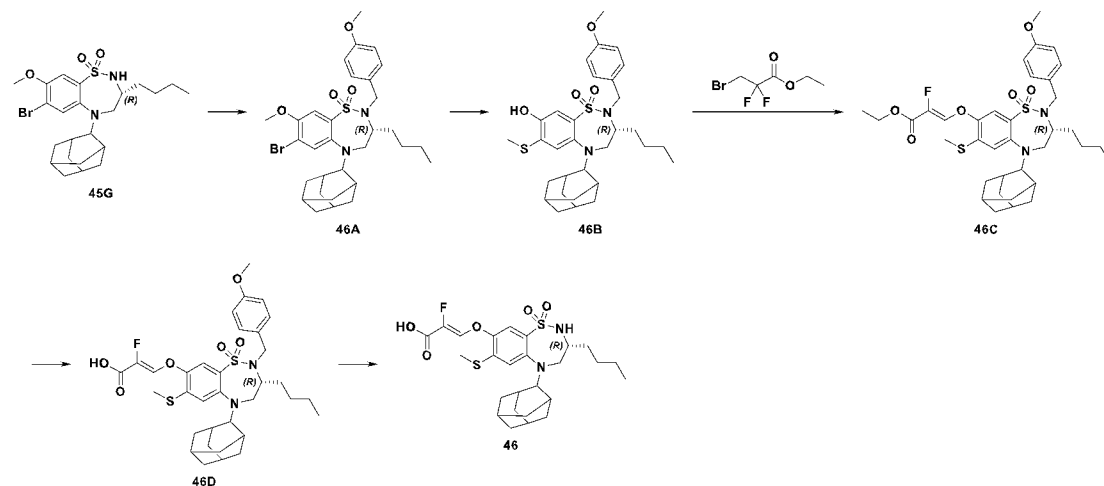
中间体 **45H** (0.18 g)、甲硫醇钠(0.74 g)于N,N-二甲基甲酰胺(25 mL)中, 加毕, 80°C搅拌反应。反应完全, 反应液倒入饱和氯化铵水溶液中, 乙酸乙酯萃取, 有机相依次用水和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 经柱层析(洗脱体系: 石油醚/乙酸乙酯)分离得中间体 **45I** (0.15 g)。MS (ESI): m/z 465.21 $[M+H]^+$ 。

0°C下, 中间体 **45I** (120 mg)于N,N-二甲基乙酰胺 (6 mL) 中, 缓慢加入氢化钠 (62 mg, 60% w/w), 加毕, 0°C搅拌 10 分钟。滴加 3-溴-2,2-二氟丙酸乙酯 (280 mg) 的N,N-二甲基乙酰胺 (6 mL) 溶液, 加毕, 80 °C搅拌反应。反应完全, 将反应液倒入饱和氯化铵水溶液中, 乙酸乙酯萃取, 有机相依次用水和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 经柱层析(洗脱体系: 石油醚/乙酸乙酯)分离得中间体 **45J** (100 mg)。MS (ESI): m/z 581.23 $[M+H]^+$ 。

中间体 **45J** (100 mg)、氢氧化锂一水合物(108.4 mg)于1,4-二氧六环(8 mL)和水(4 mL)中, 室温搅拌反应。反应完全, 将反应液倒入乙酸乙酯, 用 1M稀盐酸溶液调节至酸性 (pH值约为 4), 分相, 水相用乙酸乙酯萃取, 有机相依次用水和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 经柱层析 (C18 色谱柱, 洗脱体系: 乙腈/水) 分离得化合物 **45** (70 mg)。MS (ESI): m/z 553.2208 $[M+H]^+$ 。

^1H NMR (500 MHz, Methanol- d_4) δ 7.40 (s, 1H), 7.29 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 4.06-4.00 (m, 1H), 3.60 (s, 1H), 3.20-3.18 (m, 1H), 2.46-2.41 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.23-2.18 (m, 2H), 2.04-2.01 (m, 2H), 1.91-1.88 (m, 1H), 1.79-1.71 (m, 4H), 1.68-1.60 (m, 3H), 1.48-1.45 (m, 1H), 1.40-1.27 (m, 6H), 1.11-1.08 (m, 1H), 0.86 (t, J = 6.8 Hz, 3H)。

实施例 46: 化合物 46 的制备

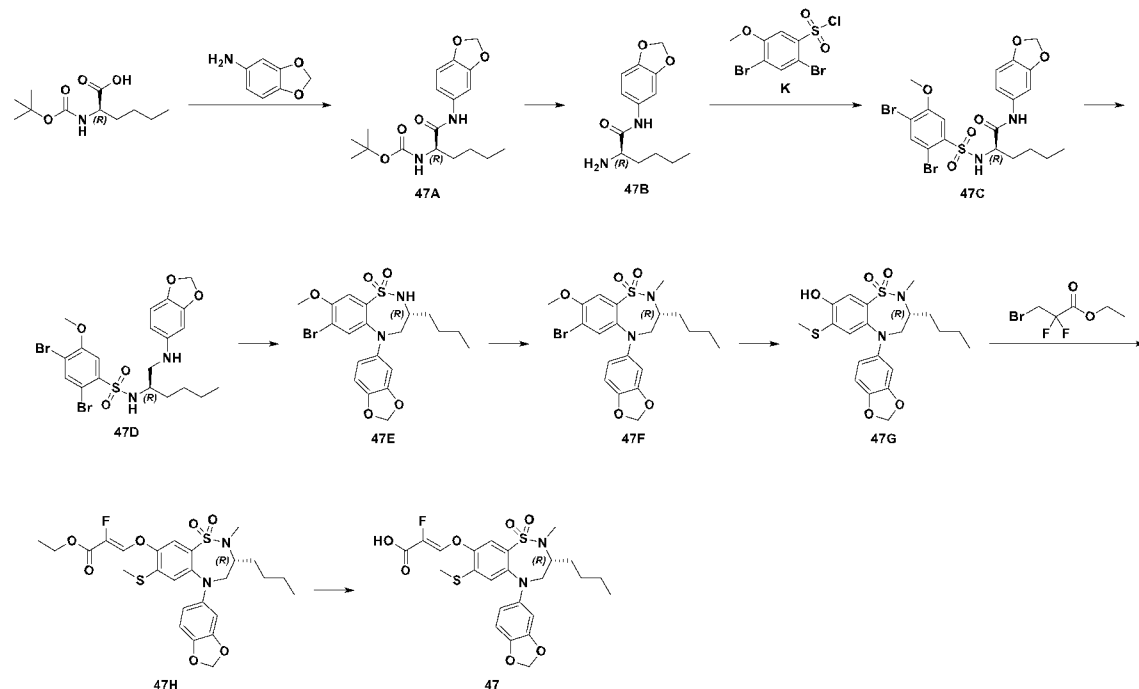


中间体 **45G** (0.40 g)、碳酸铯(0.30 g)、4-甲氧基氯苄(0.11 g)于DMF(10 mL)中, 室温搅拌反应。反应完全, 反应液倒入水中, 乙酸乙酯萃取, 有机相依次用水和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 经柱层析(洗脱体系: 石油醚/乙酸乙酯)分离得中间体 **46A** (0.21 g)。MS (ESI): m/z 617.14 $[M+H]^+$ 。

参照实施例 12 化合物 **12** 的制备方法, 用中间体 **46A** 替换中间体 **12A** 得化合物 **46** (80 mg)。MS (ESI): m/z 539.2056 $[M+H]^+$ 。

^1H NMR (500 MHz, Methanol- d_4) δ 7.46 (s, 1H), 7.26 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 3.57-3.49 (m, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.32 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 2.20-2.15 (m, 2H), 2.09-2.06 (m, 1H), 2.02 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 1.91-1.88 (m, 1H), 1.80-1.70 (m, 4H), 1.68-1.61 (m, 3H), 1.46-1.44 (m, 1H), 1.40-1.21 (m, 7H), 1.11-1.08 (m, 1H), 0.84 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

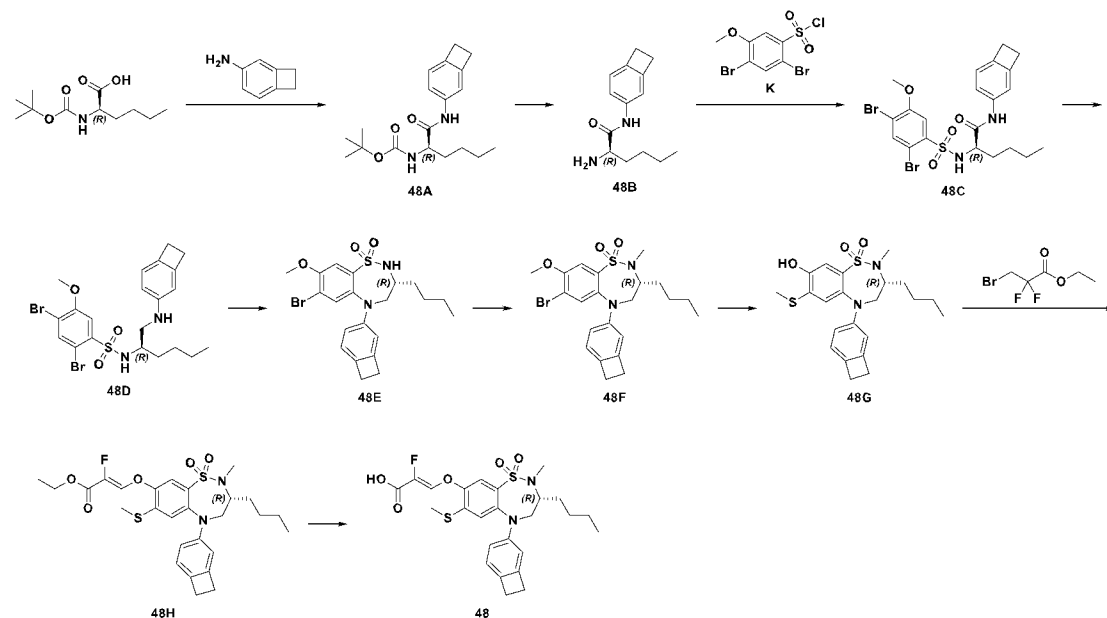
实施例 47: 化合物 47 的制备



参照实施例 45 化合物 45 的制备方法, 用 3,4-(亚甲二氧基)苯胺替换中间体 45B 得化合物 47 (100 mg)。MS (ESI): m/z 539.1331 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

^1H NMR (500 MHz, Methanol- d_4) δ 7.42 (s, 1H), 7.30 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.64 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.40 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.30 (dd, $J = 2.2, 8.4$ Hz, 1H), 5.80 (dd, $J = 1.0, 7.3$ Hz, 2H), 3.86-3.83 (m, 1H), 3.76-3.71 (m, 1H), 3.45-3.39 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.59-1.52 (m, 1H), 1.46-1.25 (m, 5H), 0.85 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H).

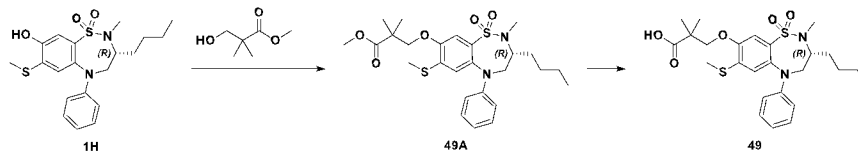
实施例 48: 化合物 48 的制备



参照实施例 45 化合物 **45** 的制备方法, 用 4-氨基苯并环丁烯替换中间体 **45B** 得化合物 **48** (190 mg)。MS (ESI): m/z 521.1568 $[M+H]^+$ 。

^1H NMR (500 MHz, Methanol- d_4) δ 7.41 (s, 1H), 7.32 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H), 6.80 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.63 (dd, $J = 1.6, 8.0$ Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 3.92 (d, $J = 15.6$ Hz, 2H), 3.71 (m, 1H), 3.45-3.39 (m, 1H), 3.00 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.58-1.51 (m, 1H), 1.44-1.21 (m, 5H), 0.84 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H)。

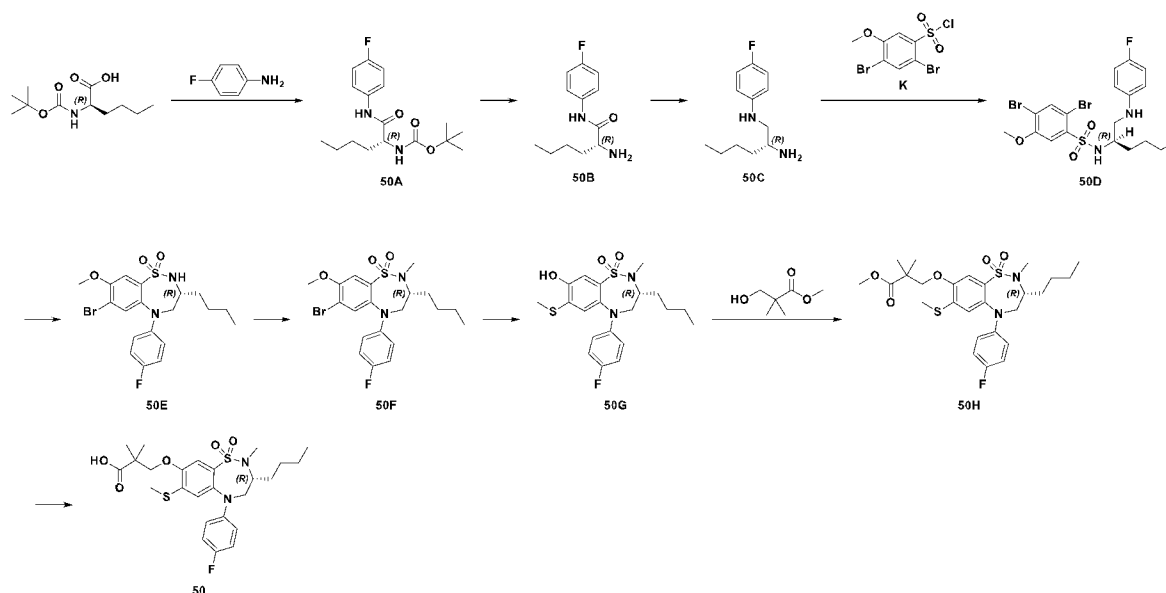
实施例 49: 化合物 49 的制备



参照实施例 24 化合物 **24** 的制备方法, 用羟基三甲基乙酸甲酯替换 1-(羟甲基)环丙烷甲酸甲酯得化合物 **49** (200 mg)。MS (ESI): m/z 507.1981 $[M+H]^+$ 。

^1H NMR (500 MHz, Methanol- d_4) δ 7.38 (s, 1H), 7.22-7.15 (m, 2H), 7.04 (s, 1H), 6.77-6.74 (m, 1H), 6.66 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 4.15 (s, 2H), 4.13-3.96 (m, 2H), 3.32-3.17 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.64-1.57 (m, 2H), 1.52-1.40 (m, 4H), 1.39 (d, $J = 2.7$ Hz, 6H), 0.99 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

实施例 50: 化合物 50 的制备

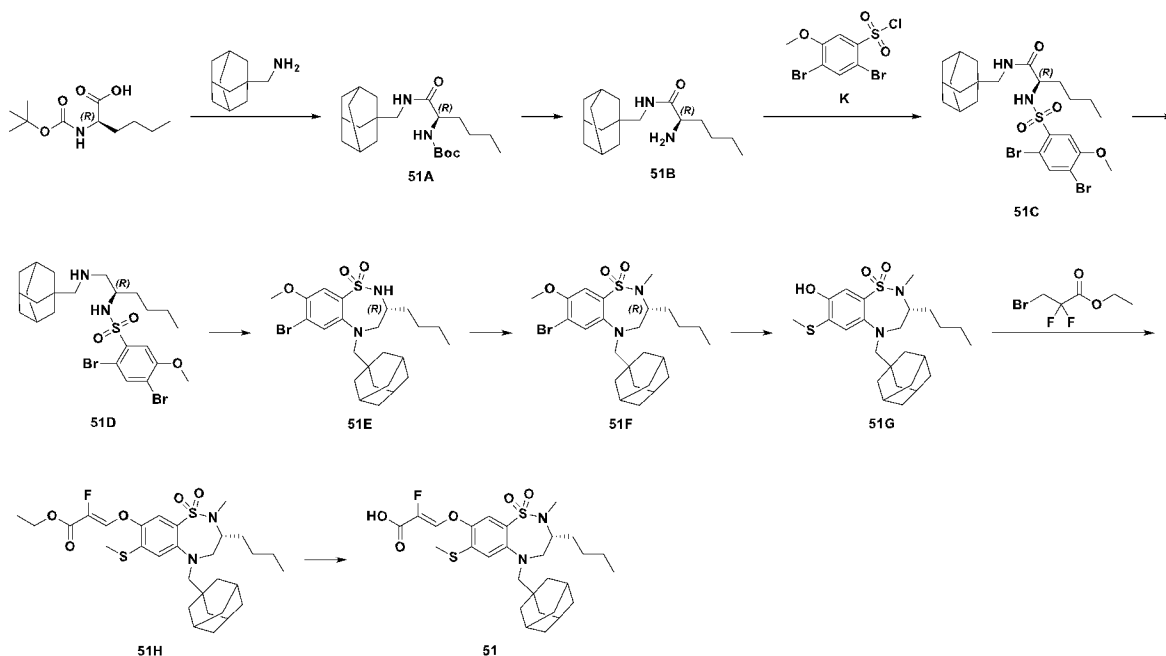


参照实施例 3 化合物 **3** 的制备方法, 用 4-氟苯胺替换 3-氨基噻吩盐酸盐得中间体 **50G** (1.04 g)。MS (ESI): m/z 425.16 $[M+H]^+$ 。

再参照实施例 24 化合物 **24** 的制备方法, 用羟基三甲基乙酸甲酯替换 1-(羟甲基)环丙烷甲酸甲酯得化合物 **50** (230 mg)。MS (ESI): m/z 525.1878 $[M+H]^+$ 。

^1H NMR (500 MHz, Methanol- d_4) δ 7.24 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.84-6.78 (m, 2H), 6.55-6.53 (m, 2H), 4.02 (s, 2H), 3.91-3.85 (m, 2H), 3.20-3.11 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.51-1.42 (m, 2H), 1.38-1.28 (m, 4H), 1.26 (d, $J = 2.2$ Hz, 6H), 0.86 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H)。

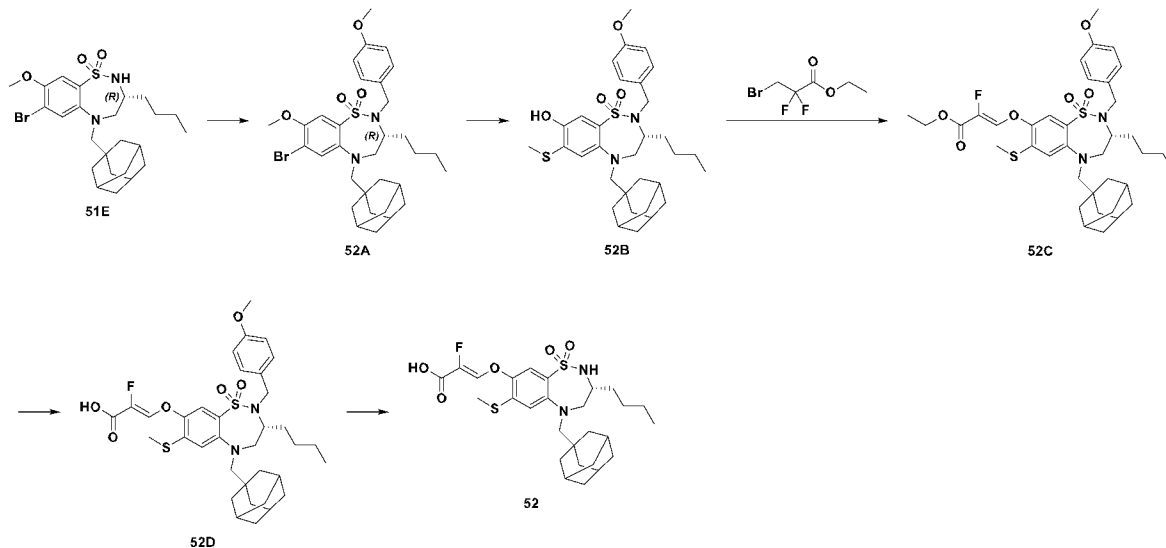
实施例 51: 化合物 51 的制备



参照实施例 45 化合物 **45** 的制备方法，用 1-金刚烷甲胺替换中间体 **45B** 得化合物 **51** (29 mg)。MS (ESI): m/z 567.2375 $[M+H]^+$ 。

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.53 (s, 1H), 7.49 (d, $J = 18.7$ Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 3.98 (s, 1H), 3.77 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H), 3.09-3.01 (m, 2H), 2.72 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 1.90-1.86 (m, 3H), 1.62-1.54 (m, 6H), 1.48-1.28 (m, 12H), 0.92-0.90 (m, 3H)。

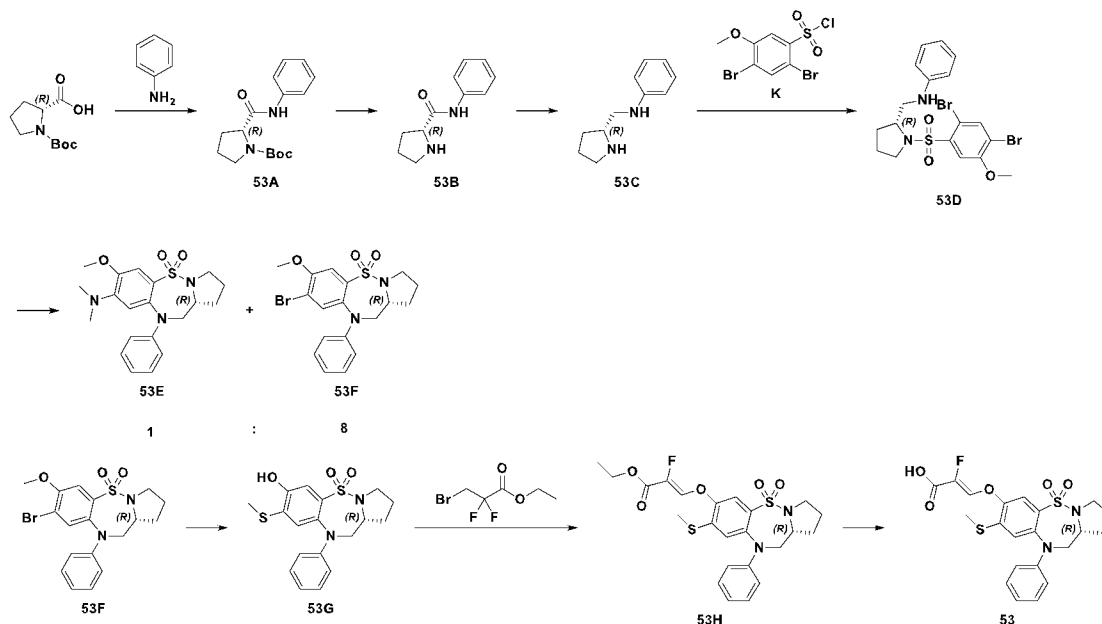
实施例 52: 化合物 **52** 的制备



参照实施例 46 化合物 **46** 的制备方法，用中间体 **51E** 替换中间体 **45G** 得化合物 **52** (30 mg)。MS (ESI): m/z 553.2209 $[M+H]^+$ 。

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.50 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.36 (d, $J = 18.7$ Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.98 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 3.81 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H), 3.51-3.44 (m, 1H), 3.38-3.35 (m, 1H), 2.70-2.64 (m, 2H), 2.52 (s, 3H), 1.87 (s, 3H), 1.62-1.53 (m, 6H), 1.51-1.27 (m, 12H), 0.89 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

实施例 53: 化合物 **53** 的制备



0°C下, BOC-D-脯氨酸(7.00 g)、苯胺(13.48 g)、O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脒六氟磷酸盐(18.55 g)、三乙胺(18.2 mL)于 N,N-二甲基甲酰胺(80 mL)中, 加毕, 室温搅拌反应。反应完全, 将反应液中倒入冰水中, 搅拌, 过滤, 滤饼用水洗涤后干燥得中间体**53A** (7.60 g)。MS (ESI): m/z 291.13 $[M+H]^+$ 。

0°C下, 中间体**53A** (7.60 g)、三氟乙酸(30 mL)于二氯甲烷(100 mL)中, 加毕, 室温搅拌反应。反应完全, 减压蒸除溶剂, 冰水浴下, 残留物用饱和碳酸氢钠水溶液调节至碱性 (pH 值约为9), 乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得中间体**53B** (5.0 g)。MS (ESI): m/z 191.12 $[M+H]^+$ 。

0°C下, 中间体**53B** (5.0 g)、硼烷二甲硫醚络合物的四氢呋喃溶液(2M, 38 mL)于四氢呋喃(100 mL)中, 加毕, 75°C搅拌反应。反应完全, 向反应液中加入甲醇(30 mL)淬灭, 60°C搅拌反应2小时, 减压蒸除溶剂, 残留物用饱和碳酸氢钠水溶液调节至碱性 (pH 值约为9), 乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 经柱层析(洗脱体系: 石油醚/乙酸乙酯)分离得中间体**53C** (4.5 g)。MS (ESI): m/z 177.14 $[M+H]^+$ 。

0°C下, 中间体**53C** (3.0 g)、中间体**K** (1.6 g)、N,N-二异丙基乙胺(3.44 mL)于四氢呋喃(100 mL)中, 加毕, 室温搅拌反应。反应完全, 反应液倒入水中, 乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 经柱层析(洗脱体系: 石油醚/乙酸乙酯)分离得中间体**53D** (3.0 g)。MS (ESI): m/z 502.96 $[M+H]^+$ 。

中间体**53D** (3.0 g)、叔丁醇钾 (1.67g)、铜粉(2.27 g)于N,N-二甲基甲酰胺(25 mL)中, 115°C微波加热搅拌反应。反应完全, 过滤, 滤液倒入水中, 乙酸乙酯萃取, 有机相依次用水和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 经柱层析(洗脱体系: 石油醚/乙酸乙酯)分离得中间体**53E** (0.25 g), MS (ESI): m/z 388.25 $[M+H]^+$; **53F** (2.0 g), MS (ESI): m/z 423.10 $[M+H]^+$ 。

中间体**53F** (2.0 g)、甲硫醇钠 (3.32 g)于N,N-二甲基甲酰胺 (30 mL), 加毕, 100°C搅拌反应。反应完全, 反应液倒入水中, 乙酸乙酯萃取, 有机相依次用水和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 经柱层析(洗脱体系: 石油醚/乙酸乙酯)分离得中间体**53G** (1.50 g)。MS (ESI): m/z 377.18 $[M+H]^+$ 。

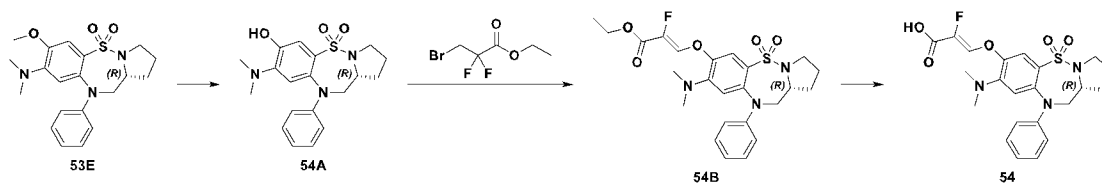
0°C下, 中间体**53G** (400 mg)于N,N-二甲基甲酰胺 (25 mL)中, 缓慢加入氢化钠 (255 mg, 60% w/w), 加毕, 0°C搅拌10分钟。滴加3-溴-2,2-二氟丙酸乙酯(1.2 g)的N,N-二甲基甲酰胺 (1 mL) 溶液, 加毕, 90°C搅拌反应。反应完全, 向反应液中依次加入饱和氯化铵水溶液, 乙

酸乙酯萃取, 有机相依次用水和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 经柱层析(洗脱体系: 石油醚/乙酸乙酯) 分离得中间体**53H** (250 mg)。MS (ESI): m/z 493.16 $[M+H]^+$ 。

中间体**53H** (250 mg)、氢氧化锂一水合物(64 mg)于1,4-二氧六环(20 mL)和水(5 mL)中, 室温搅拌反应。反应完全, 将反应液倒入乙酸乙酯, 用1M 稀盐酸溶液调节至酸性 (pH值约为4), 分相, 水相用乙酸乙酯萃取, 有机相依次用水和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 经柱层析 (C18色谱柱, 洗脱体系: 乙腈/水) 分离得化合物**53** (55 mg)。MS (ESI): m/z 465.0953 $[M+H]^+$ 。

^1H NMR (500 MHz, Methanol- d_4) δ 7.49 (s, 1H), 7.38 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 7.11 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.02 (s, 1H), 6.74-6.68 (m, 3H), 4.18 (dd, $J = 15.8, 2.4$ Hz, 1H), 4.06-4.03 (m, 1H), 3.45-3.40 (m, 1H), 3.06-2.99 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.18-2.10 (m, 1H), 1.96-1.79 (m, 2H), 1.71-1.65 (m, 1H)。

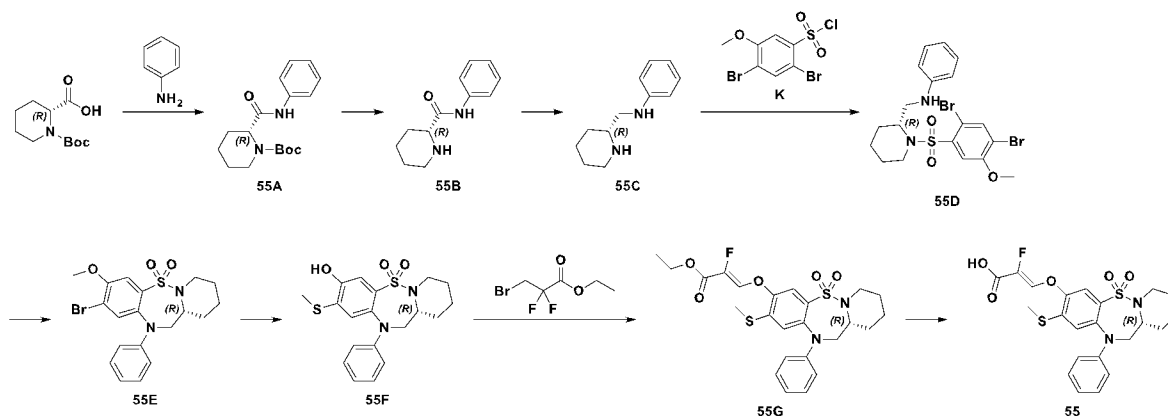
实施例 54: 化合物 54 的制备



参照实施例53化合物**53**的制备方法, 用中间体**53E**替换中间体**53F**得化合物**54** (100 mg)。MS (ESI): m/z 462.1497 $[M+H]^+$ 。

^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.59 (d, $J = 18.5$ Hz, 1H), 7.11 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.03 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 6.67 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.45 (s, 2H), 4.24-3.96 (m, 2H), 3.44-3.29 (m, 1H), 3.15-2.95 (m, 2H), 2.69 (s, 6H), 2.20-2.10 (m, 1H), 2.03-1.88 (m, 2H), 1.84-1.67 (m, 1H)。

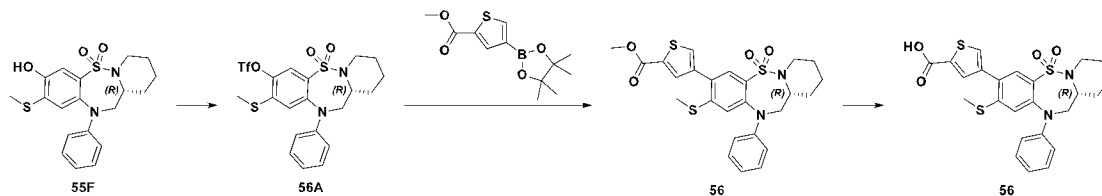
实施例 55: 化合物 55 的制备



参照实施例53化合物**53**的制备方法, 用BOC-D-高脯氨酸替换BOC-D-脯氨酸得化合物**55** (30 mg)。MS (ESI): m/z 479.1112 $[M+H]^+$ 。

^1H NMR (500 MHz, Methanol- d_4) δ 7.56 (s, 1H), 7.49 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 7.19-7.13 (m, 3H), 6.79-6.68 (m, 3H), 4.18-4.06 (m, 2H), 3.68-3.60 (m, 1H), 3.49-3.47 (m, 1H), 2.63-2.57 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 1.96-1.85 (m, 1H), 1.79-1.75 (m, 1H), 1.66-1.54 (m, 2H), 0.91-0.87 (m, 2H)。

实施例 56: 化合物 56 的制备



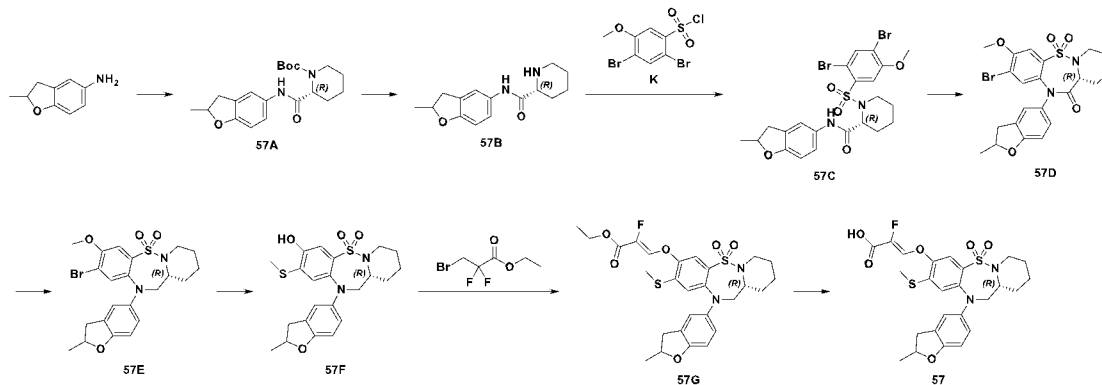
0°C下, 中间体**55F** (100 mg)、三乙胺 (233 mg)、三氟甲磺酸酐 (520 mg)于二氯甲烷(15 mL)中, 0°C搅拌反应。反应完全, 反应液倒入水中, 二氯甲烷萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 分离得中间体**56A** (120 mg)。MS (ESI): m/z 523.08 $[M+H]^+$ 。

中间体**56A** (120 mg)、4-(4,4,5,5-四甲基-2-1,3,-二噁硼烷基)噻吩2-甲酸甲酯 (85 mg)、磷酸三钾 (89 mg)、氯(2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯基)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]钼(II) (16 mg)于1,4-二氧六环(20 mL)和水(4 mL)中, 氮气保护下, 100°C搅拌反应。反应完全, 反应液减压蒸除溶剂并通过柱层析(洗脱体系: 石油醚/乙酸乙酯)分离得中间体**56B** (45 mg)。MS (ESI): m/z 515.16 $[M+H]^+$ 。

中间体**56B** (45 mg), 氢氧化锂一水合物(15 mg)于1,4-二氧六环(20 mL)和水(5 mL)中, 室温搅拌反应。反应完全, 反应液用1M稀盐酸溶液调节至酸性(pH值约为4), 二氯甲烷萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 经柱层析(洗脱体系: 二氯甲烷/甲醇)分离得化合物**56** (27 mg)。MS (ESI): m/z 501.0972 $[M+H]^+$ 。

^1H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7.76 (dd, $J = 47.3, 1.5$ Hz, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.16-7.04 (m, 3H), 6.79-6.56 (m, 3H), 4.10-4.01 (m, 2H), 3.59 (dd, $J = 16.0, 10.7$ Hz, 1H), 3.39-3.34 (m, 1H), 2.57-2.52 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 1.91-1.75 (m, 2H), 1.73-1.63 (m, 1H), 1.60-1.47 (m, 2H), 1.42-1.29 (m, 1H)。

实施例 57: 化合物 57 的制备



0°C下, BOC-D-高脯氨酸(3.07 g)、2-甲基-5-氨基-2,3-二氢苯并呋喃 (2.00 g)、O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸盐 (6.63 g)、三乙胺 (4.07 g) 于 N,N-二甲基甲酰胺 (100 mL) 中, 加毕, 室温搅拌反应。反应完全, 将反应液中倒入冰水中, 乙酸乙酯萃取, 有机相依次用水和饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得中间体得中间体**57A** (4.10 g)。MS (ESI): m/z 361.15 $[M+H]^+$ 。

0°C下, 中间体**57A** (4.10 g)、三氟乙酸 (10 mL) 于二氯甲烷 (50 mL) 中, 加毕, 室温搅拌反应。反应完全, 减压蒸除溶剂, 冰水浴下, 残留物用饱和碳酸氢钠水溶液调节至碱性(pH值约为9), 乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得中间体**57B** (3.00 g)。MS (ESI): m/z 261.17 $[M+H]^+$ 。

0°C下, 中间体**57B** (3.00 g)、中间体**K** (5.00 g)、三乙胺 (4.66 g) 于四氢呋喃 (80 mL) 中, 加毕, 室温搅拌反应。反应完全, 反应液倒入水中, 乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 得中间体**57C** (6.25 g)。MS (ESI): m/z 587.00 $[M+H]^+$ 。

中间体**57C** (500 mg)、碳酸铯 (830 mg)、碘化亚铜 (16 mg)、(1R,2R)-(-)-N,N'-二甲基-1,2-环己二胺 (12 mg) 于N,N-二甲基甲酰胺 (30 mL) 中, 100℃搅拌反应。反应完全, 反应液倒入水中, 乙酸乙酯萃取, 有机相依次用水和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 得中间体**57D** (380 mg)。MS (ESI): m/z 506.99 $[M+H]^+$ 。

0℃下, 中间体**57D** (250 mg)、硼烷二甲硫醚络合物的四氢呋喃溶液 (2M, 4.6 mL) 于四氢呋喃 (3 mL) 中, 加毕, 75℃搅拌反应。反应完全, 向反应液中加入甲醇 (5 mL) 淬灭, 65℃搅拌反应1小时, 减压蒸除溶剂, 残留物用饱和碳酸氢钠水溶液调节至碱性 (pH值约为9), 乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得中间体**57E** (230 mg)。MS (ESI): m/z 492.88 $[M+H]^+$ 。

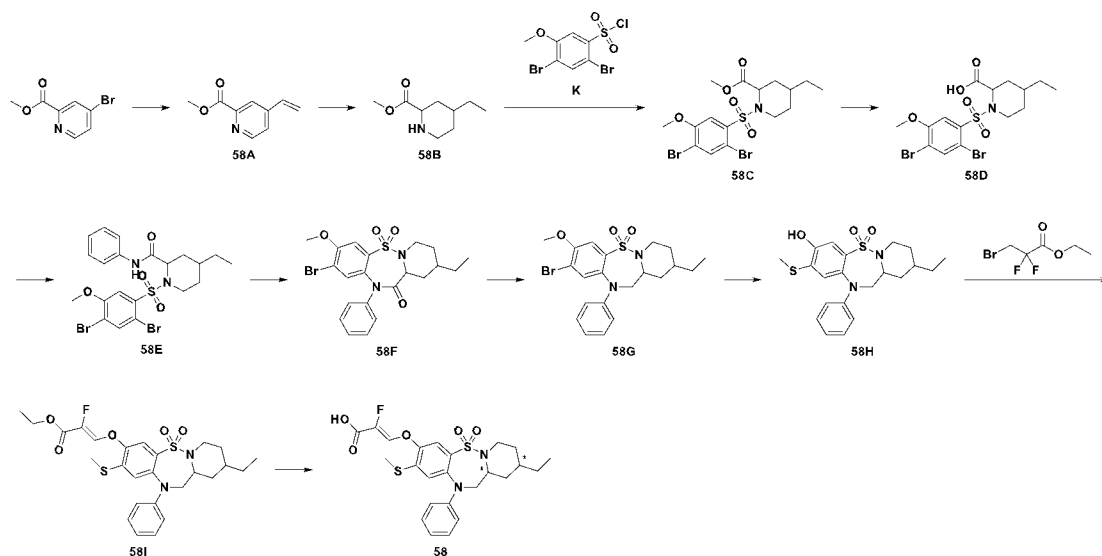
中间体**57E** (200 mg)、甲硫醇钠 (850 mg) 于N,N-二甲基甲酰胺 (10 mL), 加毕, 80℃搅拌反应。反应完全, 反应液倒入水中, 乙酸乙酯萃取, 有机相依次用水和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 经柱层析(洗脱体系: 石油醚/乙酸乙酯)分离得中间体**57F** (120 mg)。MS (ESI): m/z 447.11 $[M+H]^+$ 。

0℃下, 中间体**57F** (100 mg) 于N,N-二甲基乙酰胺 (6 mL) 中, 缓慢加入氢化钠 (43 mg, 60% w/w), 加毕, 0℃搅拌10分钟。滴加3-溴-2,2-二氟丙酸乙酯 (194 mg) 的N,N-二甲基甲酰胺 (6 mL) 溶液, 加毕, 70℃搅拌反应。反应完全, 向反应液中依次加入饱和氯化铵水溶液, 乙酸乙酯萃取, 有机相依次用水和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 经柱层析(洗脱体系: 石油醚/乙酸乙酯)分离得中间体**57G** (90 mg)。MS (ESI): m/z 563.22 $[M+H]^+$ 。

中间体**57G** (90 mg)、氢氧化锂一水合物 (132 mg) 于1,4-二氧六环 (8 mL) 和水 (4 mL) 中, 室温搅拌反应。反应完全, 将反应液倒入乙酸乙酯, 用1M 稀盐酸溶液调节至酸性 (pH值约为4), 分相, 水相用乙酸乙酯萃取, 有机相依次用水和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 经柱层析 (C18色谱柱, 洗脱体系: 乙腈/水) 分离得化合物**57** (35 mg)。MS (ESI): m/z 535.1390 $[M+H]^+$ 。

^1H NMR (500 MHz, MeOD) δ 7.40 (s, 1H), 7.30 (d, $J = 17.5$ Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.71-6.69 (m, 1H), 6.61-6.59 (m, 1H), 6.50 (dd, $J = 8.5, 2.0$ Hz, 1H), 4.77-4.74 (m, 1H), 3.99-3.95 (m, 1H), 3.88 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 3.59 (dd, $J = 15.6, 10.4$ Hz, 1H), 3.38-3.34 (m, 1H), 3.17-3.11 (m, 1H), 2.68-2.58 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.81-1.74 (m, 2H), 1.68-1.64 (m, 1H), 1.58-1.48 (m, 2H), 1.30-1.25 (m, 4H)。

实施例58: 化合物58的制备



4-溴吡啶甲酸甲酯 (12.00 g)、乙烯三氟硼酸钾 (11.16 g)、磷酸钾 (35.40 g)、双三苯基磷二氯化钯 (3.90 g)、水 (20 mL) 于1,4-二氧六环 (100 mL) 中, 加毕, 100°C搅拌反应。反应完全, 反应液倒入水中, 乙酸乙酯萃取, 有机相依次用水和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 经柱层析(洗脱体系: 石油醚/乙酸乙酯)分离得中间体**58A** (8.40 g)。MS (ESI): m/z 164.02 $[M+H]^+$ 。

中间体**58A** (4.00 g)、甲酸铵 (6.18 g)、冰醋酸 (7.36 g)、氢氧化钯碳 (12.05 g, 钯含量10%, 含水量50%, w/w) 于四氢呋喃 (40 mL) 和甲醇 (40 mL) 中, 室温在氢气氛围下反应。反应完全, 过滤反应液, 滤液用饱和碳酸氢钠水溶液调pH~8, 乙酸乙酯萃取, 有机相依次用水和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 经柱层析(洗脱体系: 石油醚/乙酸乙酯)分离得中间体**58B** (2.20 g)。MS (ESI): m/z 172.30 $[M+H]^+$ 。

0°C下, 中间体**58B** (2.00 g)、中间体**K** (5.07 g)、三乙胺 (5.91 g) 于四氢呋喃 (60 mL) 中, 加毕, 室温搅拌反应。反应完全, 反应液倒入水中, 乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩经柱层析(洗脱体系: 石油醚/乙酸乙酯)分离得中间体**58C** (4.61 g)。MS (ESI): m/z 497.89 $[M+H]^+$ 。

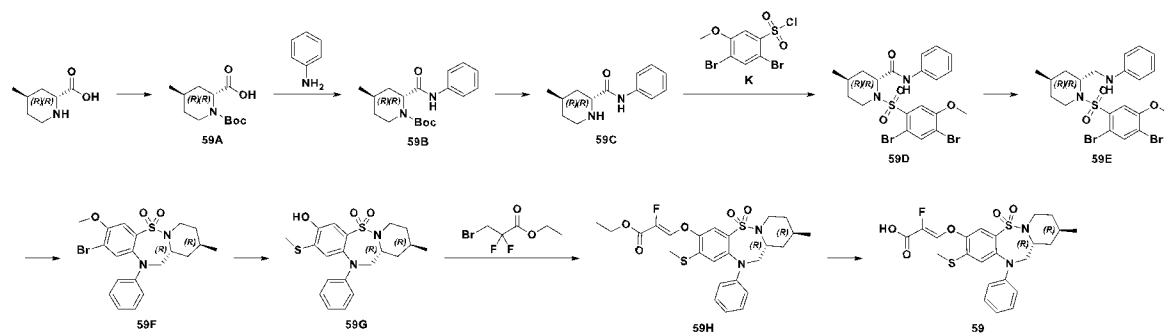
中间体**58C** (4.60 g)、氢氧化锂一水合物 (3.87 g) 于1,4-二氧六环 (20 mL) 和水 (20 mL) 中, 室温搅拌反应。反应完全, 将反应液倒入乙酸乙酯, 用1M 稀盐酸溶液调节至酸性 (pH值约为4), 分相, 水相用乙酸乙酯萃取, 有机相依次用水和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 得化合物**58D** (4.41 g)。MS (ESI): m/z 483.90 $[M+H]^+$ 。

0°C下, 中间体**58D** (4.40 g)、苯胺 (0.85 g)、O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸盐 (4.48 g)、三乙胺 (2.75 g) 于 N,N-二甲基甲酰胺 (100 mL) 中, 加毕, 室温搅拌反应。反应完全, 将反应液中倒入冰水中, 乙酸乙酯萃取, 有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩经柱层析(洗脱体系: 石油醚/乙酸乙酯)分离得中间体**58E** (3.05 g)。MS (ESI): m/z 558.93 $[M+H]^+$ 。

参照实施例57化合物**57**的制备方法, 用中间体**58E**替换中间体**57C**得化合物**58** (48 mg)。MS (ESI): m/z 507.1416. $[M+H]^+$ 。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 13.59 (brs, 1H), 7.73 (d, $J=18.6$ Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.19-7.13 (m, 2H), 6.71 (t, $J=7.2$ Hz, 1H), 6.67-6.61 (m, 2H), 4.14-4.08 (m, 2H), 3.56 (dd, $J=16.2, 11.0$ Hz, 1H), 3.39-3.37 (m, 1H), 2.59-2.51 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.04 (d, $J=13.6$ Hz, 1H), 1.73 (d, $J=12.7$ Hz, 1H), 1.44-1.37 (m, 1H), 1.33-1.25 (m, 1H), 1.23-1.17 (m, 2H), 1.16-1.07 (m, 1H), 0.86 (t, $J=7.4$ Hz, 3H)。

实施例 59: 化合物 59 的制备

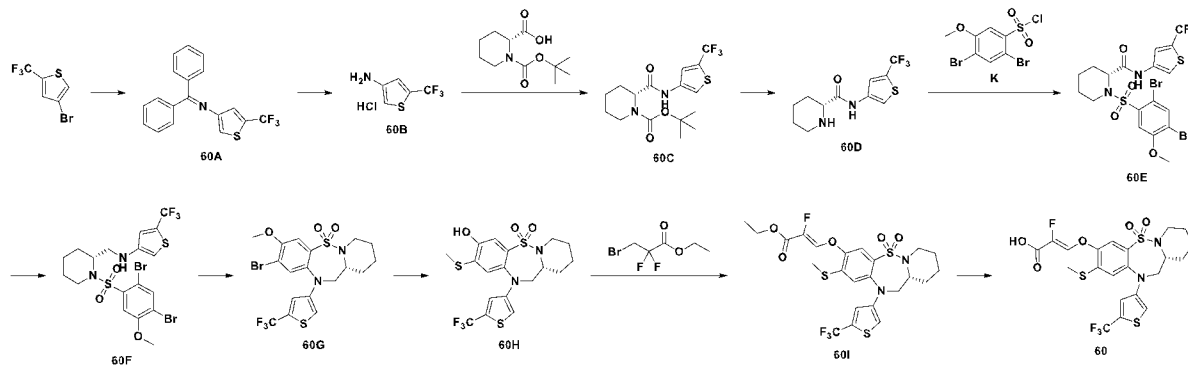


(2R,4R)-4-甲基-2-哌啶甲酸 (1.50 g)、二碳酸二叔丁酯 (2.52g)、三乙胺(3.18g)于二氯甲烷(15 mL)中, 加毕, 室温搅拌反应。反应完全, 用稀盐酸 (1 mol/L) 调节 pH 至 3-5, 乙酸乙酯萃取, 有机相依次用水和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 得中间体 **59A** (2.45 g)。MS (ESI): m/z 244.14 $[M+H]^+$ 。

参照实施例45化合物45的制备方法，用中间体59A替换Boc-D-正亮氨酸，用苯胺替换中间体45B得化合物59 (26 mg)。MS (ESI): m/z 493.1260 $[M+H]^+$ 。

^1H NMR (500 MHz, Methanol- d_4) δ 7.47 (s, 1H), 7.35 (d, $J=17.3$ Hz, 1H), 7.11-7.01 (m, 3H), 6.67 (t, $J=7.3$ Hz, 1H), 6.59 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 4.12 (dd, $J=10.9, 4.3$ Hz, 1H), 4.03 (d, $J=16.0$ Hz, 1H), 3.50 (dd, $J=16.0, 10.8$ Hz, 1H), 3.44-3.39 (m, 1H), 2.54-2.47 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.82 (d, $J=10.1$ Hz, 1H), 1.69-1.62 (m, 1H), 1.51-1.42 (m, 3H), 0.85 (d, $J=5.2$ Hz, 3H)。

实施例 60: 化合物 60 的制备



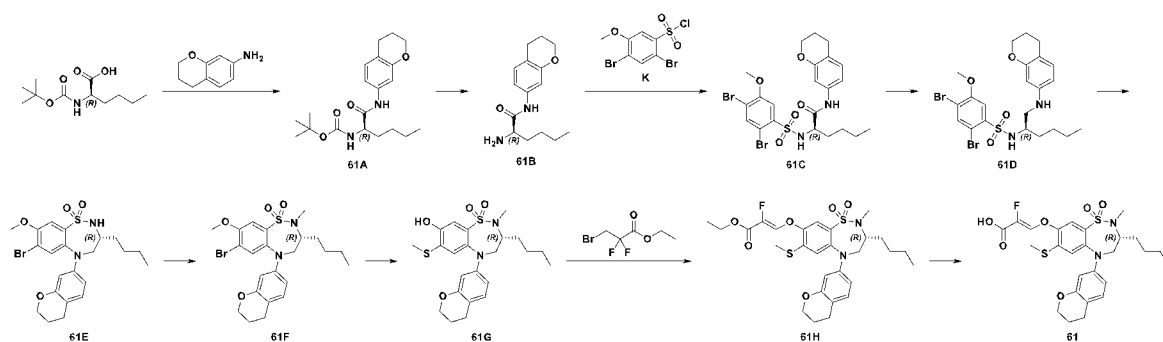
4-溴-2-(三氟甲基)噻吩 (970 mg)、醋酸钡 (181 mg)、碳酸铯 (3.94 g)、4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽 (466 mg)、二苯甲酮亚胺 (730 mg) 于 1,4-二氧六环 (40 mL) 中，氮气置换后，微波 110°C 反应。反应完全，过滤，浓缩，经柱层析(洗脱体系：石油醚/乙酸乙酯)分离得中间体 60A (630 mg)。

中间体 60A (630 mg)、盐酸的二氧六环溶液 (4.5 mL, 4 mol/L) 于 1,4-二氧六环 (20 mL) 和水 (4 mL) 中，室温搅拌反应。反应完全，减压蒸除溶剂，二氯甲烷打浆，过滤，得中间体 60B (370 mg)。

参照实施例45化合物45的制备方法，用中间体60B替换中间体45B，用(R)-1-N-Boc-哌啶-2-甲酸替换Boc-D-正亮氨酸得化合物60 (20 mg)。MS (ESI): m/z 553.0558 $[M+H]^+$ 。

^1H NMR (500 MHz, Methanol- d_4) δ 7.55 (s, 1H), 7.47 (d, $J=17.4$ Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.47 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 4.33-4.20 (m, 1H), 3.93-3.90 (m, 1H), 3.76-3.71 (m, 1H), 3.52-3.44 (m, 1H), 2.61-2.55 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 1.99-1.89 (m, 2H), 1.65-1.60 (m, 2H), 1.40-1.35 (m, 2H)。

实施例 61: 化合物 61 的制备

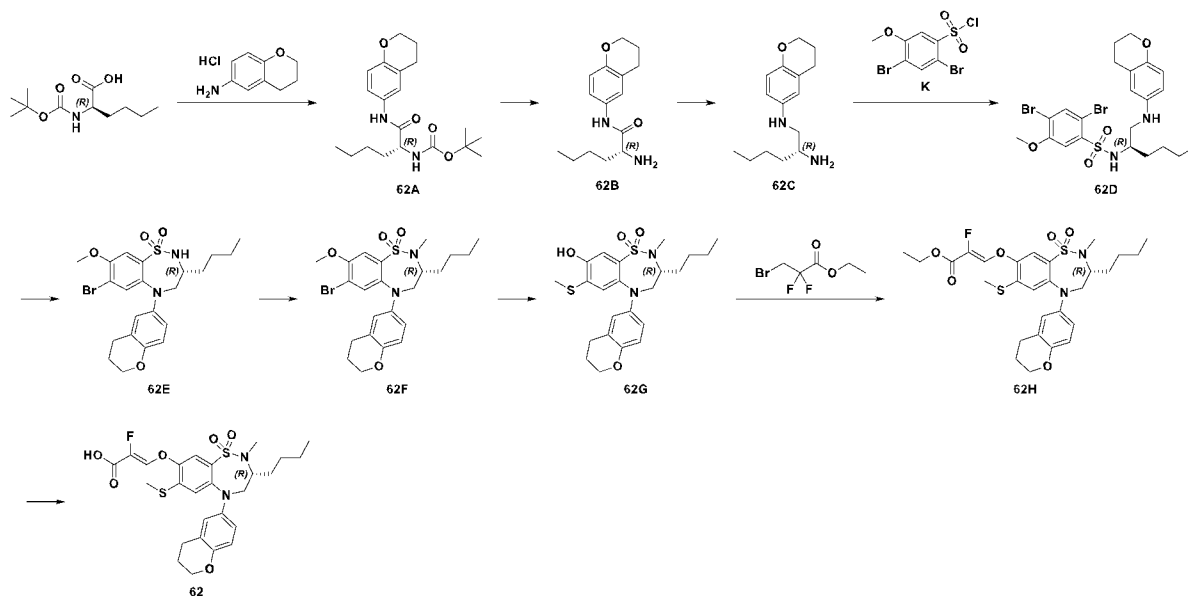


参照实施例45化合物45的制备方法，用苯并二氢吡喃-7-胺替换中间体45B，得化合物61 (60 mg)。MS (ESI): m/z 551.1680 $[M+H]^+$ 。

^1H NMR (500 MHz, Methanol- d_4) δ 7.44 (s, 1H), 7.37 (d, $J=17.4$ Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.77 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.17 (dd, $J=2.0, 8.3$ Hz, 1H), 6.07 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 4.03-3.97 (m, 2H), 3.90 (d, $J=15.6$ Hz, 1H), 3.79 (s, 1H), 3.28 (s, 1H), 2.58 (t, $J=6.4$ Hz, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.26 (s, 3H)。

1.87-1.82 (m, 2H), 1.57-1.49 (m, 1H), 1.48-1.41 (m, 1H), 1.38-1.28 (m, 4H), 0.86 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H).

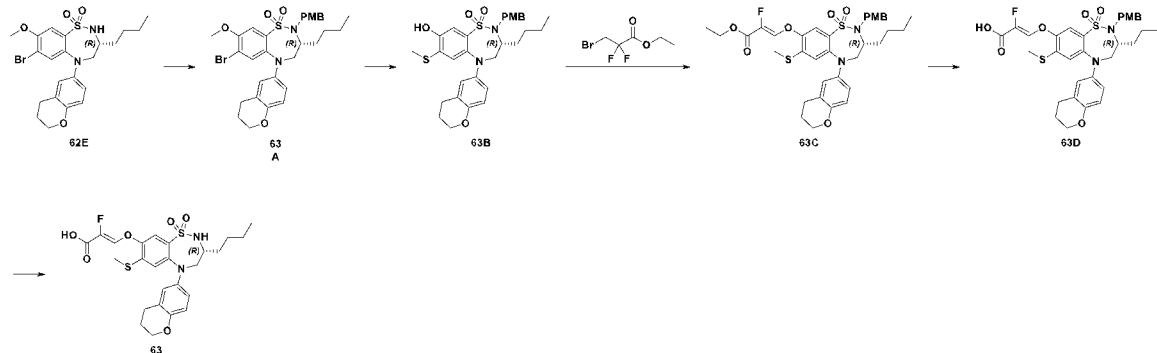
实施例 62: 化合物 62 的制备



参照实施例3化合物3的制备方法,用苯并二氢吡喃-6-胺盐酸盐替换3-氨基噻吩盐酸盐得化合物62 (90 mg)。MS (ESI): m/z 551.1699 $[M+H]^+$ 。

^1H NMR (500 MHz, Methanol- d_4) δ 7.47 (s, 1H), 7.35 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.77-6.69 (m, 2H), 6.67 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 4.20-4.04 (m, 2H), 3.93 (d, $J = 15.4$ Hz, 1H), 3.75 (s, 1H), 3.64 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 2.77-2.68 (m, 5H), 2.25 (s, 3H), 2.00-1.90 (m, 2H), 1.73-1.59 (m, 1H), 1.56-1.31 (m, 5H), 0.93 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H).

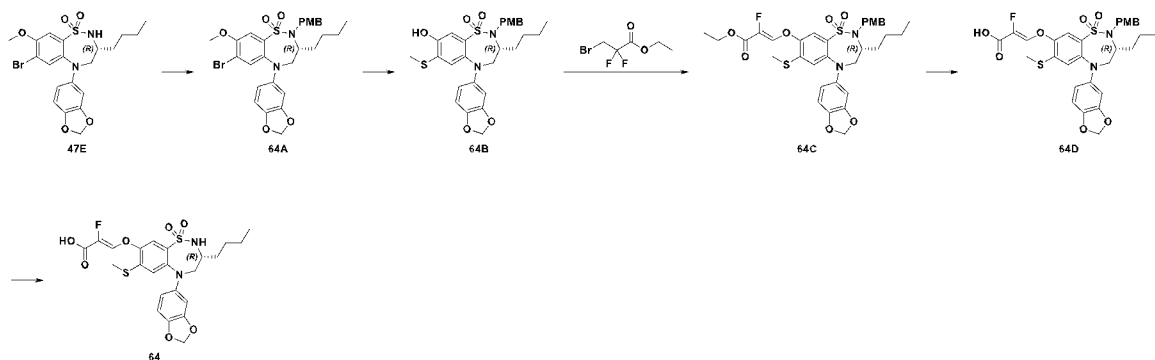
实施例63: 化合物63的制备



参照实施例12化合物12的制备方法,用中间体62E替换中间体3E得化合物63 (45 mg)。MS (ESI): m/z 537.1516 $[M+H]^+$ 。

^1H NMR (500 MHz, Methanol- d_4) δ 7.42 (s, 1H), 7.26 (d, $J = 17.5$ Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.65-6.54 (m, 3H), 4.14 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H), 4.02 (dd, $J = 5.9, 4.4$ Hz, 2H), 3.40-3.30 (m, 1H), 3.13 (d, $J = 14.1$ Hz, 1H), 2.63 (dd, $J = 7.6, 5.7$ Hz, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.96-1.78 (m, 2H), 1.51-1.34 (m, 2H), 1.34-1.25 (m, 4H), 0.82 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

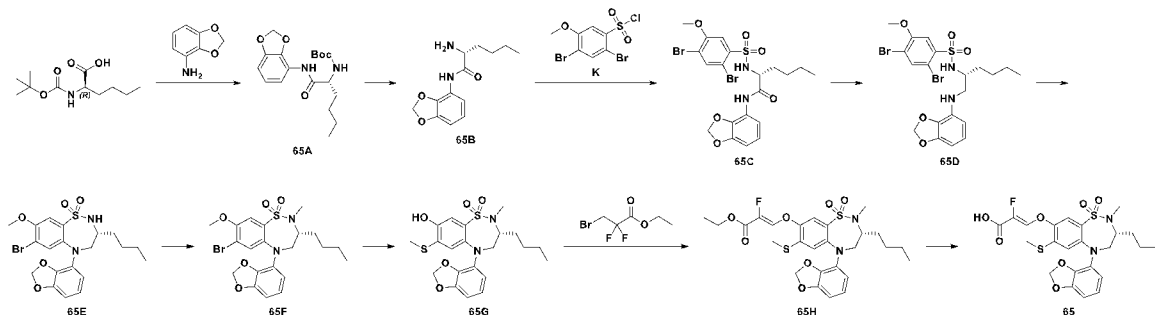
实施例64: 化合物64的制备



参照实施例12化合物12的制备方法，用中间体47E替换中间体3E得化合物64 (32 mg)。
MS (ESI): m/z 525.1168 $[M+H]^+$ 。

^1H NMR (500 MHz, Methanol- d_4) δ 7.45 (s, 1H), 7.30 (d, $J = 17.5$ Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.62 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.39 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.29 (dd, $J = 2.3, 8.4$ Hz, 1H), 5.79 (dd, $J = 1.0, 6.6$ Hz, 2H), 4.15 (d, $J = 15.4$ Hz, 1H), 3.41-3.36 (m, 1H), 3.07-3.03 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 1.45-1.38 (m, 3H), 1.37-1.22 (m, 3H), 0.83 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

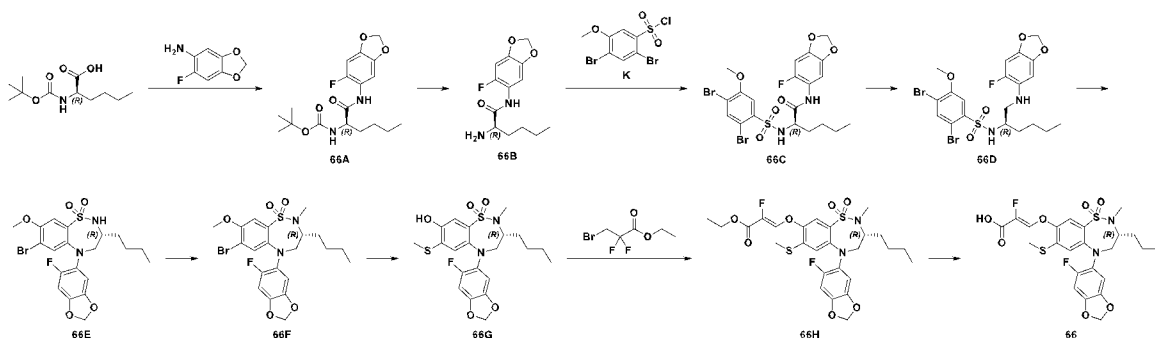
实施例 65: 化合物 65 的制备



参照实施例3化合物3的制备方法，用4-氨基-1,3-苯并二恶茂替换3-氨基噻吩盐酸盐得化合物65 (90 mg)。MS (ESI): m/z 539.1313 $[M+H]^+$ 。

^1H NMR (500 MHz, Methanol- d_4) δ 7.38 (s, 1H), 7.30 (d, $J = 17.5$ Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.66 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.47 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.32 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.83 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 5.77 (s, 1H), 4.12-4.06 (m, 1H), 3.63 (s, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.61-1.53 (m, 1H), 1.42-1.33 (m, 2H), 1.32-1.16 (m, 3H), 0.86-0.76 (m, 3H)。

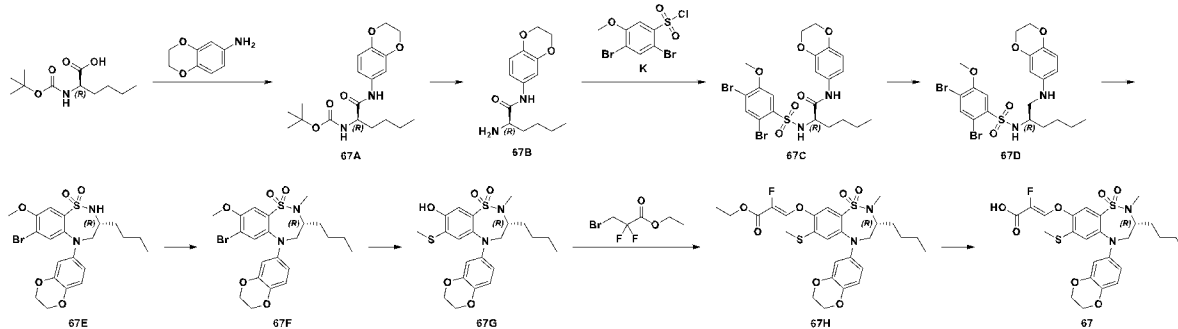
实施例 66: 化合物 66 的制备



参照实施例 45 化合物 45 的制备方法，用 6-氟苯并[d][1,3]二羟基-5-胺替换中间体 45B 得化合物 66 (90 mg)。MS (ESI): m/z 557.1222 $[M+H]^+$ 。

^1H NMR (500 MHz, Methanol- d_4) δ 7.35 (s, 1H), 7.24 (d, J = 17.7 Hz, 1H), 6.77-6.71 (m, 2H), 6.38 (s, 1H), 5.94-5.89 (m, 2H), 3.97-3.89 (m, 1H), 3.58-3.54 (m, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.64-1.57 (m, 1H), 1.40-1.21 (m, 5H), 0.83 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

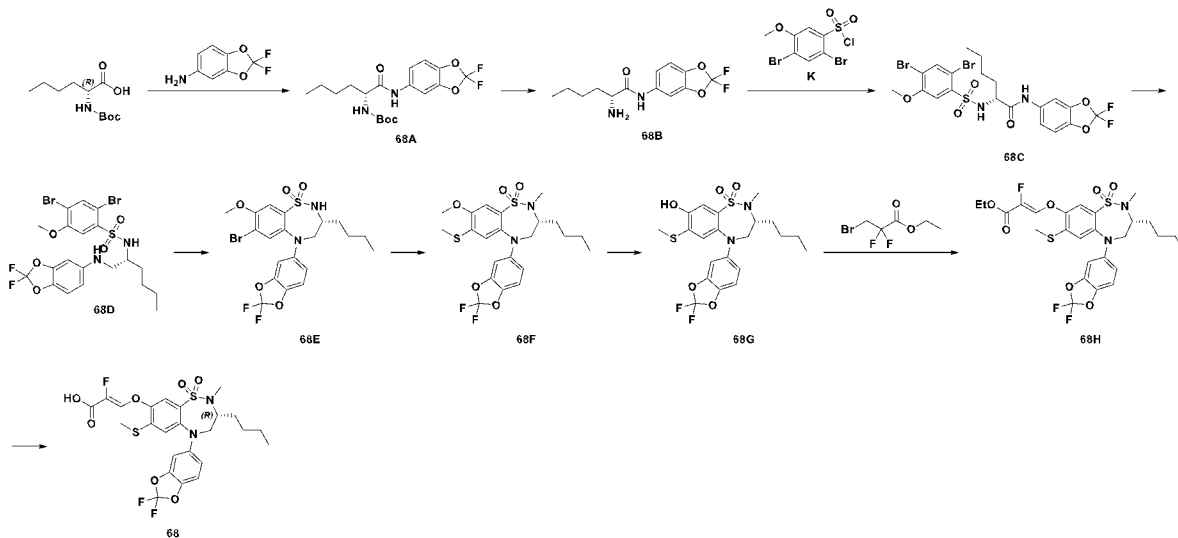
实施例 67: 化合物 67 的制备



参照实施例45化合物45的制备方法, 用2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-6-胺替换中间体45B, 得化合物67 (16 mg)。MS (ESI): m/z 553.1478[M+H] $^+$ 。

^1H NMR (500 MHz, Methanol- d_4) δ 7.37 (s, 1H), 7.18 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.62 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.29-6.22 (m, 2H), 4.12-4.07 (m, 4H), 3.83 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 3.72 (s, 1H), 3.34 (s, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.53 (d, 1H), 1.57-1.49 (m, 1H), 1.43-1.23 (m, 5H), 0.85 (t, J = 6.9 Hz, 3H).

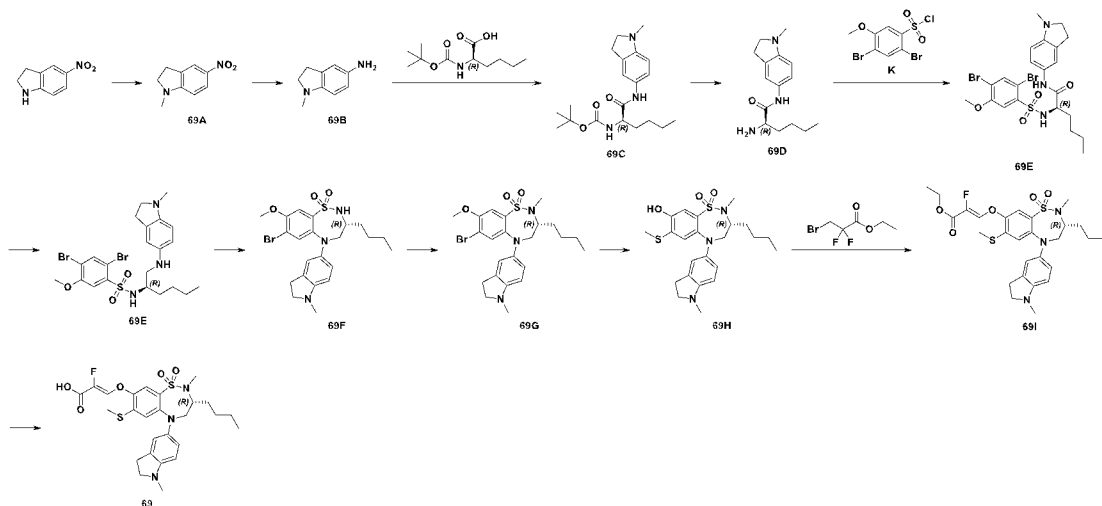
实施例 68: 化合物 68 的制备



参照实施例45化合物45的制备方法, 用5-氨基-2,2-二氟-1,3-苯并二噁茂替换中间体45B, 得化合物68 (68 mg)。MS (ESI): m/z 575.1135[M+H] $^+$ 。

^1H NMR (500 MHz, Methanol- d_4) δ 7.46 (s, 1H), 7.30 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.90 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.34 (dd, J = 2.0, 8.8 Hz, 1H), 3.93-3.84 (m, 2H), 3.30-3.24 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.51-1.47 (m, 2H), 1.40-1.28 (m, 4H), 0.86 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

实施例 69: 化合物 69 的制备

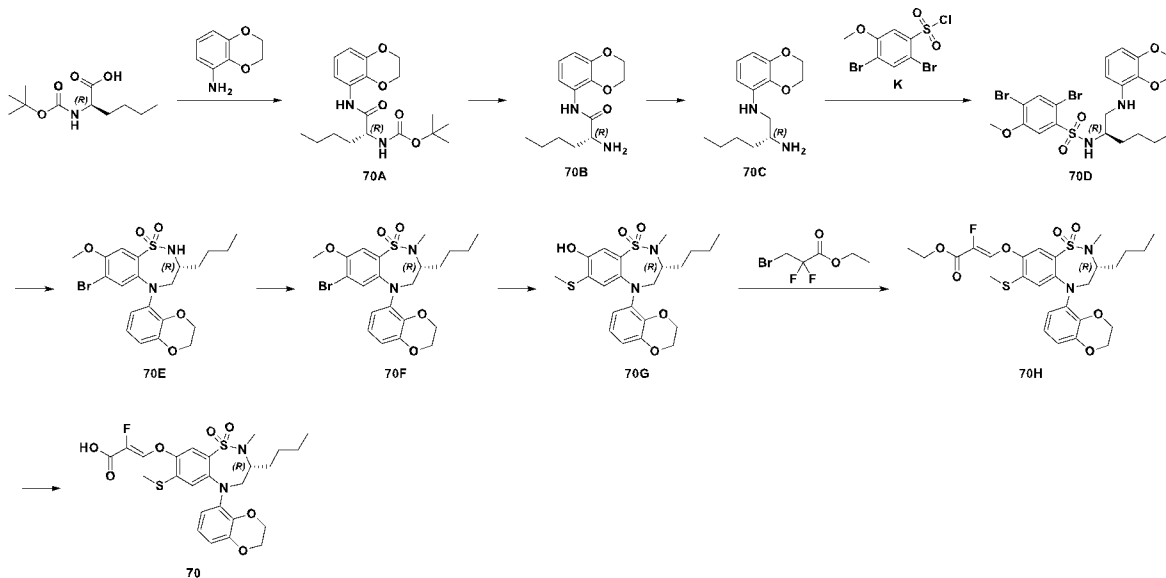


钠氢 (2.68 g)、5-硝基二氢吲哚 (5.00 g)、碘甲烷 (6.48 g) 于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (40 mL) 中, 0℃ 反应。反应完全, 反应液倒入水中, 乙酸乙酯萃取, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液制砂, 经柱层析(洗脱体系: 石油醚/乙酸乙酯)分离得中间体 **69A** (3.50 g)。MS (ESI): m/z 179.02[M+H]⁺。

中间体 **69A** (3.50 g)、钯碳 (2.00 g, 钯含量 10%, 含水量 50%) 于甲醇 (20 mL) 中, 氢气置换后室温搅拌反应。反应完全, 过滤, 浓缩, 得中间体 **69B** (3.0 g)。MS (ESI): m/z 148.95[M+H]⁺。

参照实施例45化合物**45**的制备方法, 用中间体**69B**替换中间体**45B**得化合物**69** (12.5 mg)。MS (ESI): m/z 550.1485 [M+H]⁺。

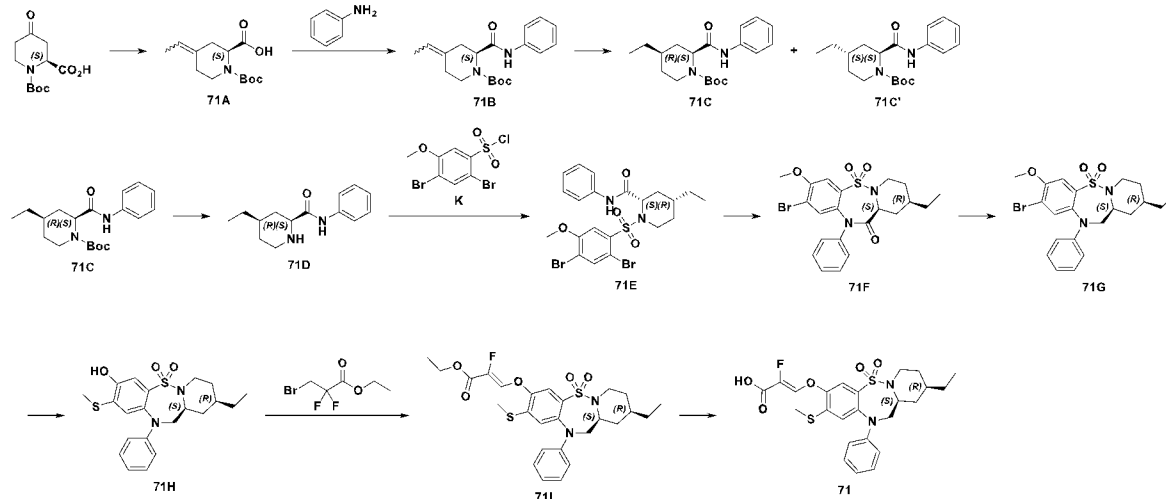
实施例 70: 化合物 70 的制备



参照实施例3化合物**3**的制备方法, 用2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-5-胺替换3-氨基噻吩盐酸盐得化合物**70** (240 mg)。MS (ESI): m/z 553.22 [M+H]⁺。

¹H NMR (500 MHz, Methanol-*d*₄) δ 7.30 (s, 1H), 7.20 (d, *J* = 17.7 Hz, 1H), 6.79-6.76 (m, 1H), 6.73-6.69 (m, 2H), 6.23 (s, 1H), 4.20-4.10 (m, 5H), 3.65 (dd, *J* = 15.7, 3.7 Hz, 1H), 3.54-3.48 (m, 1H), 2.85 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.67-1.61 (m, 1H), 1.41-1.21 (m, 5H), 0.82 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H)。

实施例 71: 化合物 71 的制备



0℃下, 钠氢 (3.21 g, 60% w/w) 于二甲基亚砜 (30 mL) 中, 将乙基三苯基溴化磷 (29.8 g) 的二甲基亚砜 (80 mL) 溶液缓慢滴加至上述溶液中, 加毕, 室温搅拌反应1.5小时。将 (S)-1-(叔丁氧羰基)-4-氧代哌啶-2-羧酸 (6.50 g) 的二甲基亚砜 (30 mL) 溶液加入至上述搅拌液中, 加毕, 油浴搅拌反应。反应完全, 用碳酸氢钠水溶液 (5%) 淬灭, 用甲苯洗涤萃取, 水相用稀盐酸 (1 mol/L) 调节至酸性 (pH值约为3), 甲基叔丁基醚萃取, 有机相依次用水和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得中间体**71A** (9.00 g)。MS (ESI): m/z 256.34 $[M+H]^+$ 。

0℃下, **71A** (6.00 g)、苯胺 (2.30 g)、O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸盐 (9.50 g)、三乙胺 (13.40 g) 于 N,N-二甲基甲酰胺 (100 mL) 中, 加毕, 室温搅拌反应。反应完全, 将反应液中倒入冰水中, 乙酸乙酯萃取, 有机相依次用水和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 经柱层析(洗脱体系: 石油醚/乙酸乙酯)分离得中间体**71B** (5.8 g)。MS (ESI): m/z 331.20 $[M+H]^+$ 。

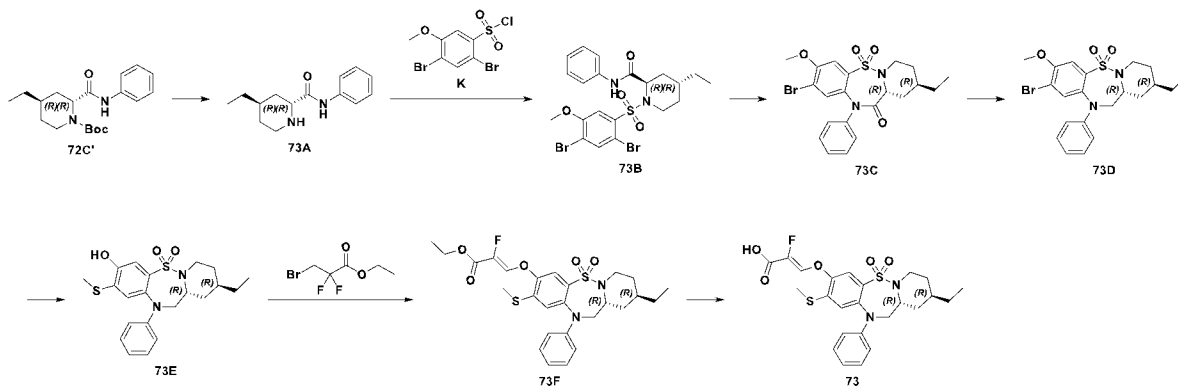
中间体**71B** (5.80 g)、氢氧化钡碳 (6.5 g, 钡含量10%, 含水量50%, w/w) 于四氢呋喃 (20 mL) 和甲醇 (20 mL) 中, 氢气置换, 室温搅拌反应。反应完全, 过滤, 浓缩, 经柱层析(洗脱体系: 石油醚/乙酸乙酯)分离得中间体**71C** (3.5 g)。MS (ESI): m/z 333.20 $[M+H]^+$; **71C'** (1.9 g)。MS (ESI): m/z 333.22 $[M+H]^+$ 。

0℃下, 中间体**71C** (3.50 g)、三氟乙酸 (15 mL) 于二氯甲烷 (80 mL) 中, 加毕, 室温搅拌反应。反应完全, 减压蒸除溶剂, 冰水浴下, 用饱和碳酸氢钠水溶液调节至碱性 (pH值约为9), 乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得中间体**71D** (2.40 g)。MS (ESI): m/z 233.23 $[M+H]^+$ 。

0℃下, 中间体**71D** (2.40 g)、中间体**K** (4.00 g)、三乙胺 (3.00 g) 于四氢呋喃 (70 mL) 中, 加毕, 室温搅拌反应。反应完全, 反应液倒入水中, 乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 得中间体**71E** (5.30 g)。MS (ESI): m/z 559.03 $[M+H]^+$ 。

中间体**71E** (3.00 g)、磷酸三钾 (3.40 g)、碘化亚铜 (102 mg)、(1R,2R)-(-)-N,N'-二甲基-1,2-环己二胺 (76 mg) 于 N,N-二甲基甲酰胺 (70 mL) 中, 110℃搅拌反应。反应完全, 反应液倒入水中, 乙酸乙酯萃取, 有机相依次用水和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 经柱层析(洗脱体系: 石油醚/乙酸乙酯)分离得中间体**71F** (750 mg)。MS (ESI): m/z 479.35 $[M+H]^+$ 。

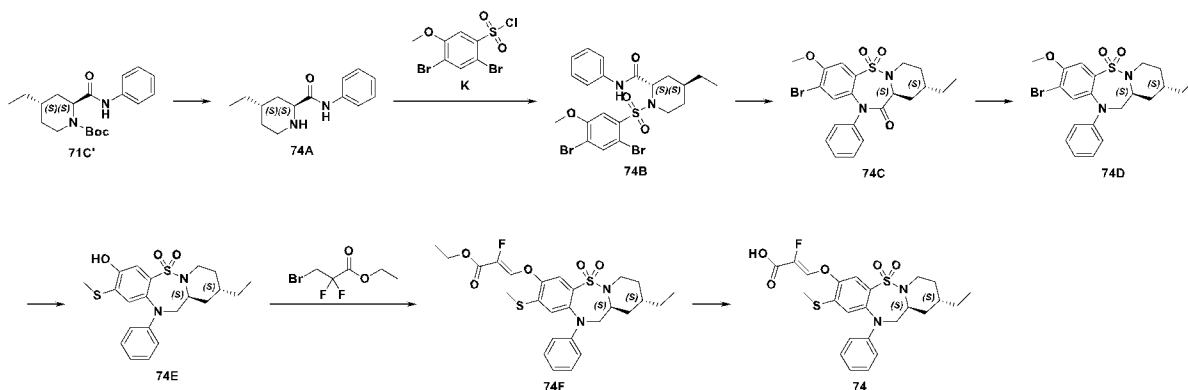
0℃下, 中间体**71F** (750 mg)、硼烷二甲硫醚络合物的四氢呋喃溶液 (1 mL, 10 mol/L) 于四氢呋喃 (25 mL) 中, 加毕, 75℃搅拌反应。反应完全, 向反应液中加入甲醇 (5 mL) 淬灭, 65℃搅拌反应1小时, 减压蒸除溶剂, 残留物用饱和碳酸氢钠水溶液调节至碱性 (pH值



参照实施例72化合物72的制备方法，从中间体72C'开始制备得化合物73 (90 mg)。MS (ESI): m/z 507.1428 $[M+H]^+$ 。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 13.55 (brs, 1H), 7.67 (d, $J = 18.6$ Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.26-7.16 (m, 2H), 7.09 (s, 1H), 6.82-6.79 (m, 3H), 4.19 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 3.68-3.46 (m, 2H), 3.21 (s, 1H), 2.97 (s, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.96-1.85 (m, 1H), 1.85-1.72 (m, 1H), 1.52-1.44 (m, 1H), 1.45-1.34 (m, 1H), 1.33-1.19 (m, 3H), 0.86 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H)。

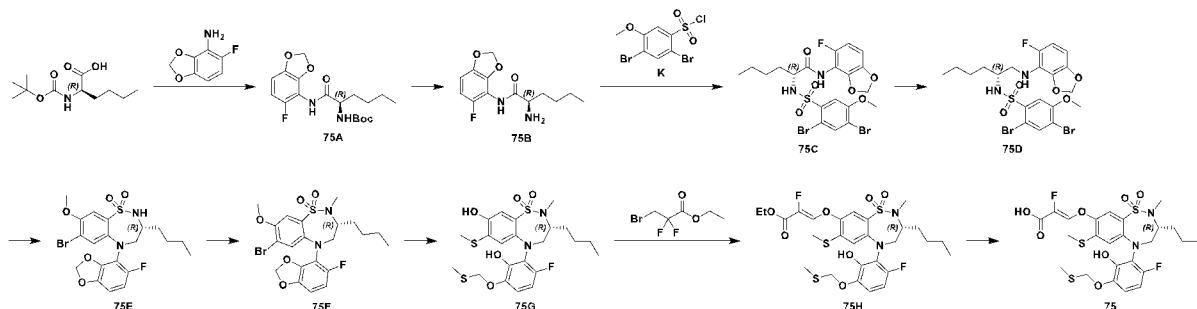
实施例 74: 化合物 74 的制备



参照实施例72化合物72的制备方法，从中间体71C'开始制备得化合物74 (195 mg)。MS (ESI): m/z 507.1420 $[M+H]^+$ 。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 13.56 (brs, 1H), 7.67 (d, $J = 18.6$ Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.21 (dd, $J = 8.8, 7.1$ Hz, 2H), 7.09 (s, 1H), 6.80 (d, $J = 7.8$ Hz, 3H), 4.19 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 3.60-3.48 (m, 2H), 3.21 (s, 1H), 2.97 (s, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.92 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 1.83-1.76 (m, 1H), 1.52-1.45 (m, 1H), 1.42-1.36 (m, 1H), 1.32-1.23 (m, 3H), 0.86 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H)。

实施例 75: 化合物 75 的制备



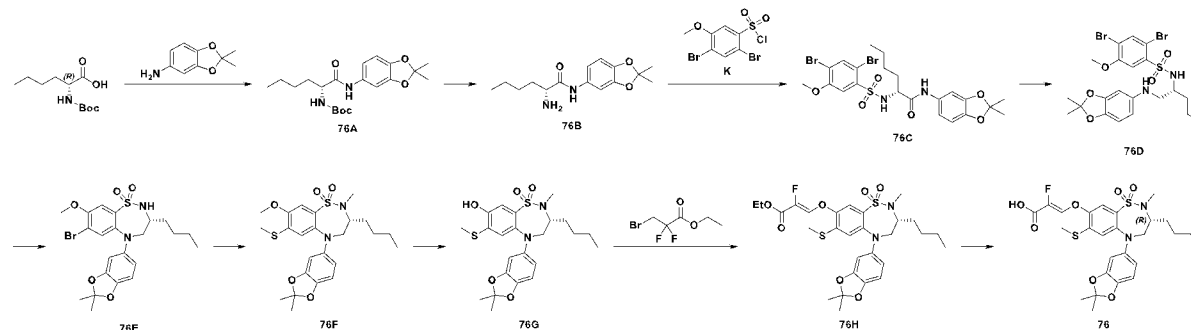
参照实施例 45 化合物 45 的制备方法，用 5-氟苯并[d][1,3]二氧杂-4-胺替换中间体 45B 得中间体 75F (600 mg)。MS (ESI): m/z 515.2 $[M+H]^+$ 。

中间体**75F** (0.60 g)、甲硫醇钠(0.45 g)于N,N-二甲基甲酰胺(15 mL), 加毕, 100°C搅拌反应。反应完全, 反应液倒入水中, 乙酸乙酯萃取, 有机相依次用水和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 经柱层析(洗脱体系: 二氯甲烷/甲醇)分离得中间体**75G** (0.40 g)。
MS (ESI): m/z 517.3 $[M+H]^+$ 。

参照实施例66化合物**66**的制备方法, 用中间体**75G**替换中间体**66G**得化合物**75** (120 mg)。
MS (ESI): m/z 605.1287 $[M+H]^+$ 。

^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.86 (brs, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.35 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H), 6.92 (dd, $J = 9.1, 5.3$ Hz, 1H), 6.74-6.66 (m, 2H), 5.20 (s, 2H), 4.14 (s, 1H), 3.49-3.29 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.26-2.23 (m, 6H), 1.53-1.29 (m, 7H), 0.92 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H)。

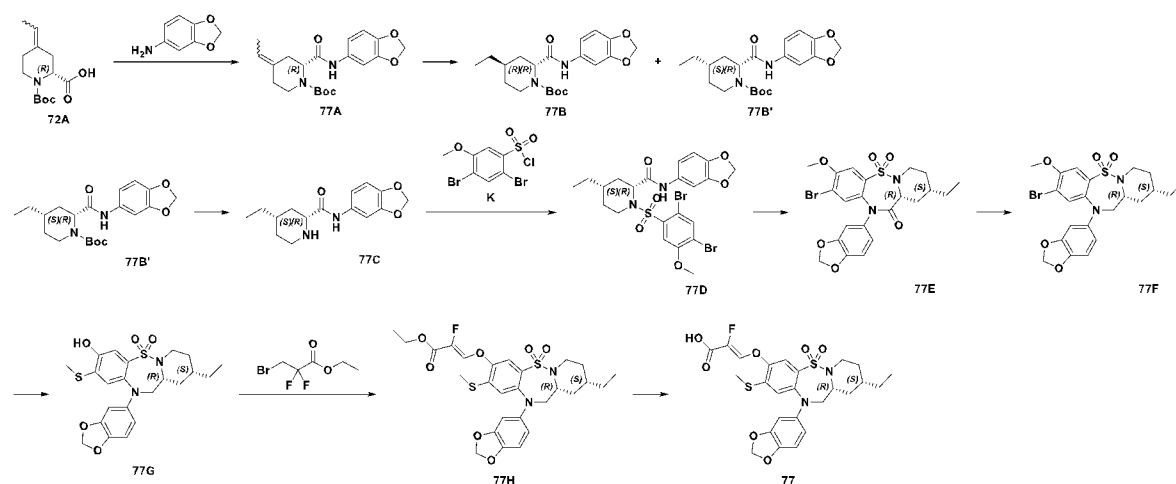
实施例 76: 化合物 76 的制备



参照实施例45化合物**45**的制备方法, 用2,2-二甲基苯并-1,3-二氧杂环戊烯-5-胺替换中间体**45B**, 得化合物**76** (130 mg)。
MS (ESI): m/z 567.1636 $[M+H]^+$ 。

^1H NMR (500 MHz, Methanol- d_4) δ 7.39 (s, 1H), 7.31 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.54 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.34 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.29 (dd, $J = 2.2, 8.4$ Hz, 1H), 3.86-3.65 (m, 2H), 3.53-3.42 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.58-1.51 (m, 7H), 1.44-1.24 (m, 5H), 0.84 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H)。

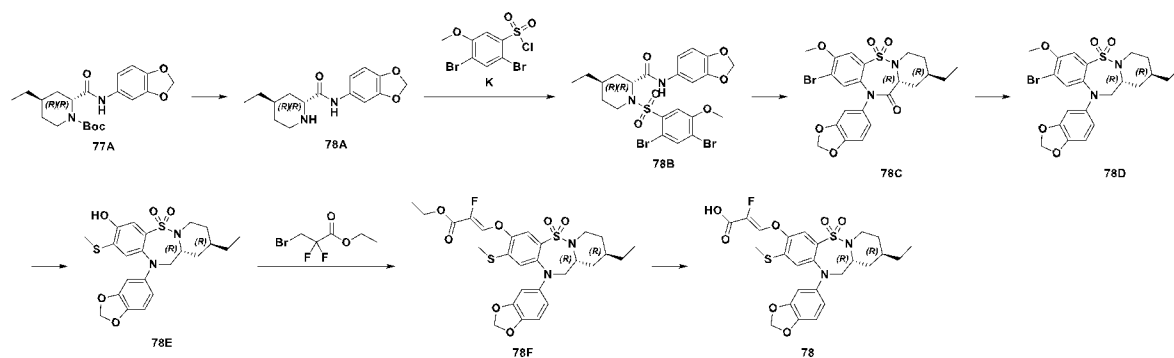
实施例 77: 化合物 77 的制备



参照实施例72化合物**72**的制备方法, 用苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-胺替换苯胺, 从中间体**77B'**开始制备得化合物得化合物**77** (180 mg)。
MS (ESI): m/z 551.1323 $[M+H]^+$ 。

^1H NMR (500 MHz, Methanol- d_4) δ 7.55 (s, 1H), 7.48 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.70 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.41 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.30 (dd, $J = 2.4, 8.5$ Hz, 1H), 5.88 (dd, $J = 0.8, 7.3$ Hz, 2H), 4.22-4.18 (m, 1H), 4.02-3.99 (m, 1H), 3.63-3.51 (m, 2H), 2.70-2.56 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 1.95-1.92 (m, 1H), 1.86-1.83 (m, 1H), 1.59-1.49 (m, 1H), 1.38-1.21 (m, 4H), 0.94 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H)。

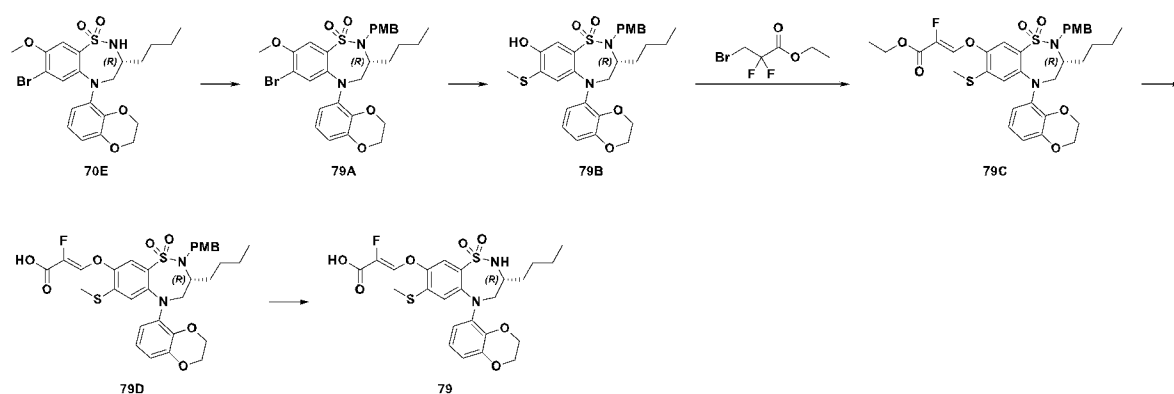
实施例 78: 化合物 78 的制备



参照实施例72化合物72的制备方法，从中间体77A开始制备得化合物78 (280 mg)。MS (ESI): m/z 551.1321 $[M+H]^+$ 。

^1H NMR (500 MHz, Methanol- d_4) δ 7.50 (s, 1H), 7.36 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.70-6.67 (m, 2H), 6.62 (dd, $J = 1.8, 8.2$ Hz, 1H), 5.97 (s, 2H), 4.18-4.14 (m, 1H), 4.04-3.96 (m, 1H), 3.88-3.80 (m, 1H), 3.46-3.39 (m, 1H), 2.89 (t, $J = 10.4$ Hz, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.88-1.84 (m, 1H), 1.75-1.72 (m, 1H), 1.52-1.44 (m, 1H), 1.43-1.26 (m, 4H), 0.92 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H)。

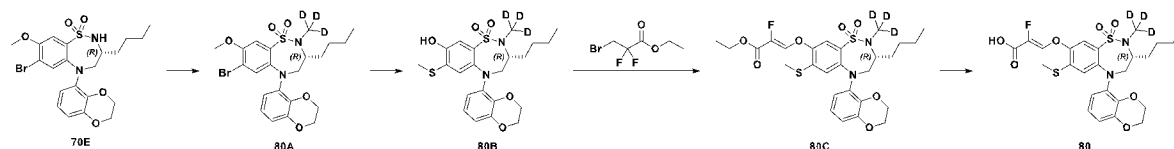
实施例79: 化合物79的制备



参照实施例12化合物12的制备方法，用中间体70E替换中间体3E得化合物79 (88 mg)。MS (ESI): m/z 539.1322 $[M+H]^+$ 。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 13.47 (brs, 1H), 7.78 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.49-7.24 (m, 2H), 6.85-6.81 (m, 2H), 6.79-6.74 (m, 1H), 6.26 (s, 1H), 4.32-4.24 (m, 4H), 3.91 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H), 3.56 (dd, $J = 15.9, 8.1$ Hz, 1H), 2.13 (s, 3H), 1.71-1.45 (m, 1H), 1.46-1.31 (m, 2H), 1.33-1.09 (m, 4H), 0.83 (q, $J = 6.8$ Hz, 3H)。

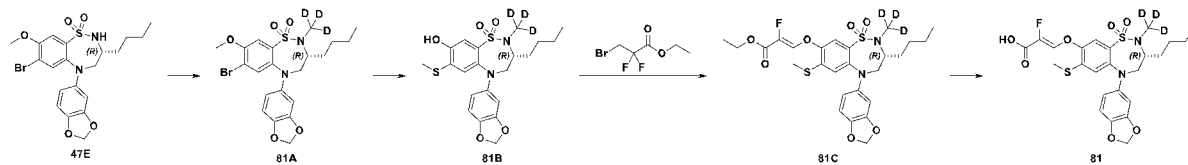
实施例80: 化合物80的制备



参照实施例70化合物70的制备方法，用氘代碘甲烷替换碘甲烷得化合物80 (50 mg)。MS (ESI): m/z 556.1666 $[M+H]^+$ 。

^1H NMR (500 MHz, Methanol- d_4) δ 7.28 (s, 1H), 7.11 (d, $J = 17.8$ Hz, 1H), 6.77 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.72-6.68 (m, 2H), 6.24 (s, 1H), 4.21-4.04 (m, 5H), 3.65 (dd, $J = 15.7, 3.6$ Hz, 1H), 3.54-3.47 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.68-1.58 (m, 1H), 1.41-1.30 (m, 2H), 1.29-1.21 (m, 3H), 0.83 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H)。

实施例81：化合物81的制备

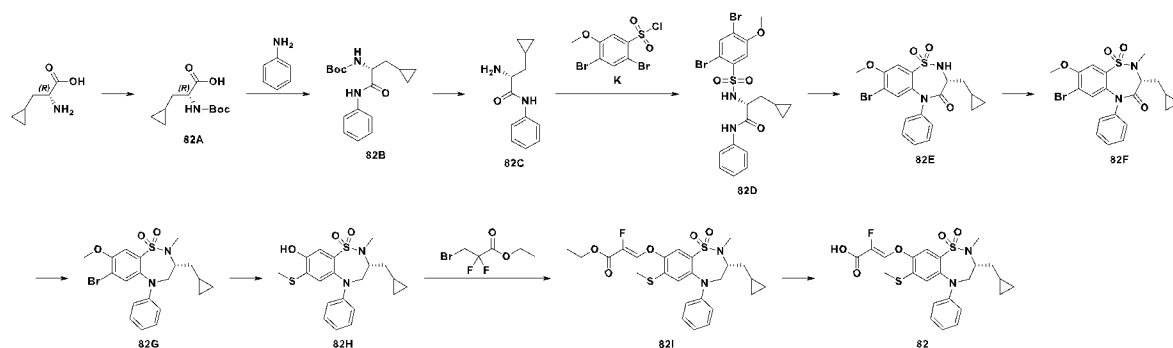


参照实施例47化合物47的制备方法，用氘代碘甲烷替换碘甲烷得化合物81（250 mg）。

MS (ESI): m/z 542.11 $[M+H]^+$ 。

^1H NMR (500 MHz, Methanol- d_4) δ 7.53 (s, 1H), 7.43 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.75 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.52 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.42 (dd, $J = 8.4, 2.4$ Hz, 1H), 5.92 (dd, $J = 7.5, 1.2$ Hz, 2H), 3.96 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 3.84 (s, 1H), 3.59-3.49 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.70-1.60 (m, 1H), 1.57-1.34 (m, 5H), 0.96 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H)。

实施例82：化合物82的制备



D-3-(环丙基)丙氨酸(3.25 g)、二碳酸二叔丁酯 (3.85g)、碳酸钾(6.37g)于 THF(35 mL)和 H_2O (35mL)中，加毕，室温搅拌反应。反应完全，用稀盐酸（1 mol/L）调节反应液 pH 为 3-5，乙酸乙酯萃取，有机相依次用水和饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，得中间体 **82A** (6.44 g)。MS (ESI): m/z 230.13 $[M+H]^+$ 。

0℃下，中间体 **82A** (6.13g)、苯胺(3.00 g)、N,N-二异丙基乙胺 (6.92g)、O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脒六氟磷酸盐 (15.26 g) 于 N,N-二甲基甲酰胺(50mL)中，加毕，室温搅拌反应。反应完全，反应液倒入冰水中，乙酸乙酯萃取，有机相依次用水和饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，得中间体 **82B** (7.39 g)。MS (ESI): m/z 305.18 $[M+H]^+$ 。

中间体 **82B** (4.00 g)，三氟乙酸 (15.00g) 于二氯甲烷 (50mL) 中，室温搅拌反应。反应完全，反应液减压蒸除溶剂，残留物用饱和碳酸氢钠水溶液调节至碱性 (pH 值约为9)，乙酸乙酯萃取，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，得中间体 **82C** (2.68 g)。MS (ESI): m/z 205.16 $[M+H]^+$ 。

0℃下，中间体 **82C** (2.68g)、中间体 **K** (4.76g)、三乙胺 (5.32 g) 于四氢呋喃 (50 mL) 中，加毕，室温搅拌反应。反应完全，反应液倒入水中，乙酸乙酯萃取，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，得中间体 **82D** (5.50 g)。MS (ESI): m/z 530.95 $[M+H]^+$ 。

中间体 **82D** (3.00g)、磷酸三钾 (3.60g)、碘化亚铜 (216 mg)、(1R,2R)-(-)-N,N'-二甲基-1,2-环己二胺 (160 mg) 于 N,N-二甲基甲酰胺 (60 mL) 中，110℃搅拌反应。反应完全，反应液倒入水中，乙酸乙酯萃取，有机相依次用水和饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，经柱层析(洗脱体系：石油醚/乙酸乙酯)分离得中间体 **82E** (2.00g)。MS (ESI): m/z 450.98 $[M+H]^+$ 。

中间体 **82E**(2.00 g)、碳酸铯(2.90 g)、碘甲烷(1.26 g)于 N-甲基吡咯烷酮(20 mL)中，室温搅拌反应。反应完全，反应液倒入水中，乙酸乙酯萃取，有机相依次用水和饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩得中间体 **82F** (1.27 g)。MS (ESI): m/z 464.99 $[M+H]^+$ 。

0℃下, 中间体**82F** (1.27 g)、硼烷二甲硫醚络合物的四氢呋喃溶液(10 mol/L, 4 mL)于四氢呋喃(25 mL)中, 加毕, 75℃搅拌反应。反应完全, 向反应液中加入甲醇(14 mL)淬灭, 60℃搅拌反应2小时, 减压蒸除溶剂, 残留物用饱和碳酸氢钠水溶液调节至碱性(pH值约为9), 乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得中间体**82G** (0.43 g)。MS (ESI): m/z 451.13[M+H]⁺。

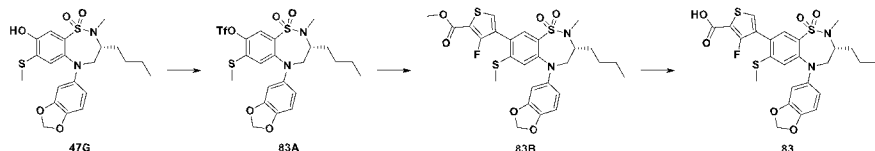
中间体**82G**(0.43 g)、甲硫醇钠(1.34 g)于N,N-二甲基甲酰胺(20 mL), 加毕, 60℃搅拌反应。反应完全, 反应液倒入饱和氯化铵水溶液中, 乙酸乙酯萃取, 有机相依次用水和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 经柱层析(洗脱体系: 石油醚/乙酸乙酯)分离得中间体**82H** (0.31 g)。MS (ESI): m/z 405.19 [M+H]⁺。

0℃下, 中间体**82H** (160 mg)于N,N-二甲基乙酰胺(12 mL)中, 缓慢加入氢化钠(166 mg, 60% w/w), 加毕, 0℃搅拌10分钟。滴加3-溴-2,2-二氟丙酸乙酯(550 mg)的N,N-二甲基乙酰胺(4 mL)溶液, 加毕, 80℃搅拌反应。反应完全, 将反应液倒入饱和氯化铵水溶液中, 乙酸乙酯萃取, 有机相依次用水和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 经柱层析(洗脱体系: 石油醚/乙酸乙酯)分离得中间体**82I** (130 mg)。MS (ESI): m/z 521.23 [M+H]⁺。

中间体**82I** (130 mg)、氢氧化锂一水合物(63 mg)于1,4-二氧六环(15 mL)和水(5 mL)中, 室温搅拌反应。反应完全, 将反应液倒入乙酸乙酯, 用稀盐酸(1 mol/L)调节至酸性(pH值约为4), 分相, 水相用乙酸乙酯萃取, 有机相依次用水和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 经柱层析(C18色谱柱, 洗脱体系: 乙腈/水)分离得化合物**82** (60 mg)。MS (ESI): m/z 493.1270 [M+H]⁺。

¹H NMR (500 MHz, Methanol-*d*₄) δ 7.37 (s, 1H), 7.28 (d, J = 17.5 Hz, 1H), 7.07-6.98 (m, 2H), 6.89 (s, 1H), 6.69-6.61 (m, 3H), 4.05 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 3.81 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.33-3.21 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.61-1.55 (m, 1H), 1.14-1.07 (m, 1H), 0.72-0.65 (m, 1H), 0.42-0.34 (m, 2H), 0.02- -0.05 (m, 2H)。

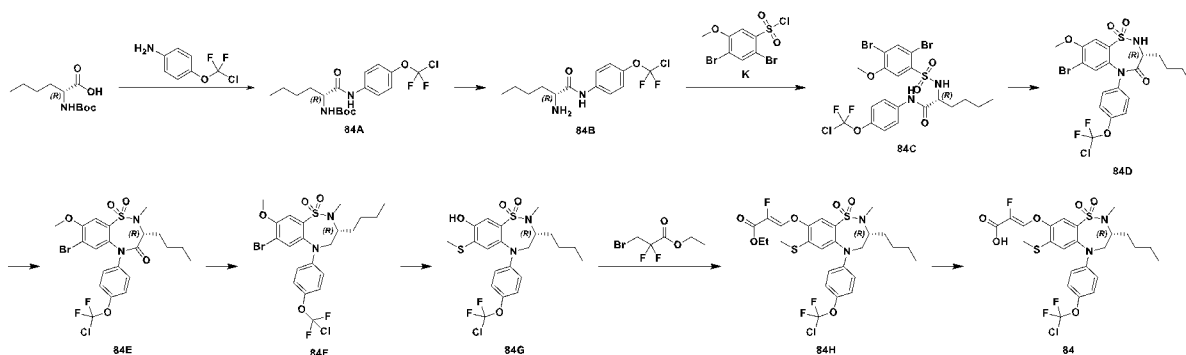
实施例 83: 化合物 83 的制备



参照实施例 1 化合物**1**的制备方法, 用中间体**47G**替换中间体**1H**, 用(4-氟-5-(甲氧基羰基)噻吩-3-基)硼酸替换(5-(甲氧基羰基)噻吩-3-基)硼酸得化合物**83** (106 mg)。MS (ESI): m/z 579.1091 [M+H]⁺。

¹H NMR (500 MHz, Methanol-*d*₄) δ 7.61 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.73-6.66 (m, 2H), 6.58 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.49 (dd, J = 8.3, 2.3 Hz, 1H), 5.85 (dd, J = 7.0, 1.2 Hz, 2H), 3.84 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 3.76-3.71 (m, 1H), 3.67-3.62 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.64-1.56 (m, 1H), 1.44-1.23 (m, 5H), 0.84 (t, J = 6.9 Hz, 3H)。

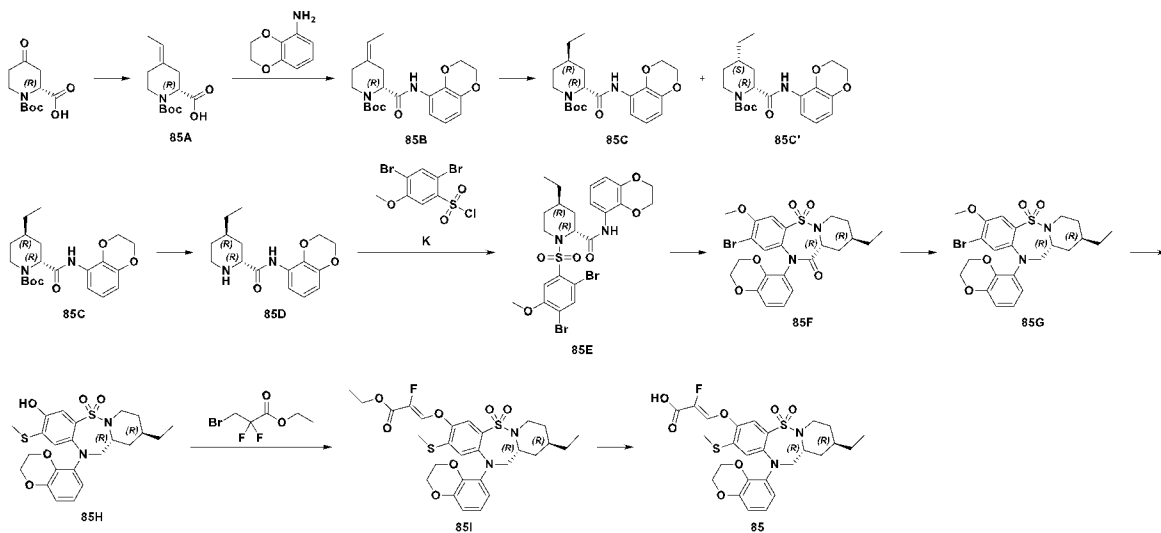
实施例 84: 化合物 84 的制备



参照实施例 82 化合物 **82** 的制备方法, 用 4 - (氯二氟甲氧基)苯胺替换苯胺, 用 Boc-D-正亮氨酸替换中间体 **82A** 得化合物 **84** (85 mg)。MS (ESI): m/z 595.0961 $[M+H]^+$ 。

^1H NMR (500 MHz, Methanol- d_4) δ 7.50 (s, 1H), 7.41 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.01 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 6.67-6.61 (m, 2H), 3.99-3.90 (m, 2H), 3.30-3.23 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.54-1.48 (m, 2H), 1.41-1.26 (m, 4H), 0.86 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H)。

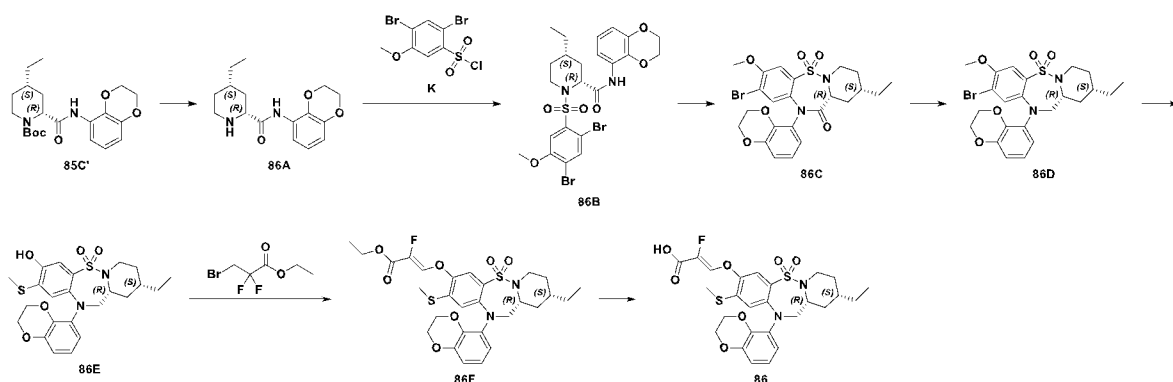
实施例 85: 化合物 **85** 的制备



参照实施例 72 化合物 **72** 的制备方法, 用 5-氨基-1,4-苯并二恶烷替换苯胺, 从中间体 **71C'** 开始制备得化合物 **85** (146 mg)。MS (ESI): m/z 565.1460 $[M+H]^+$ 。

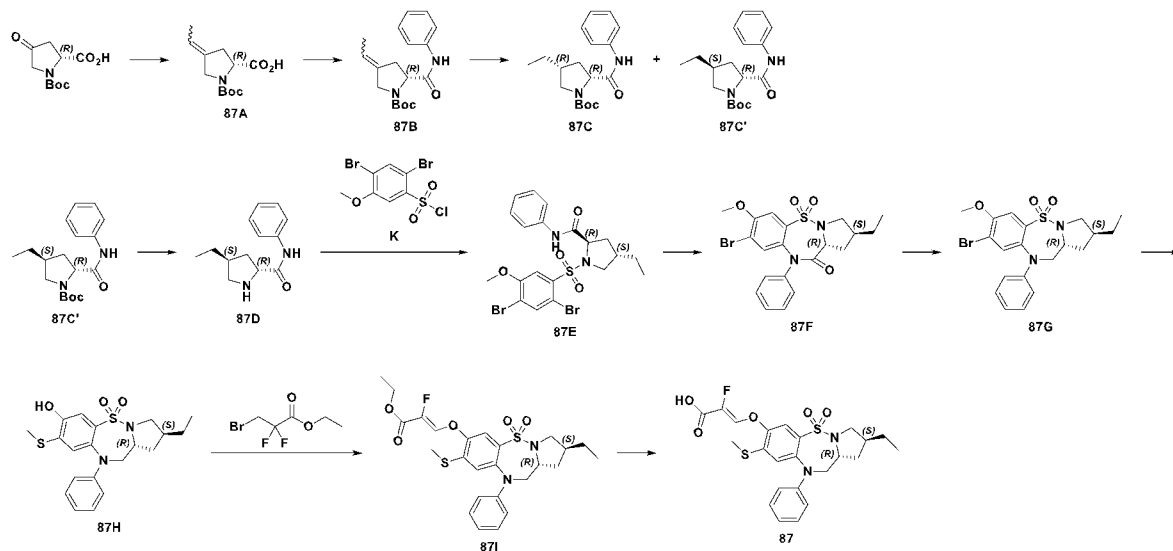
^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 13.42 (brs, 1H), 7.48-7.40 (m, 2H), 6.96-6.86 (m, 2H), 6.79 (dd, $J = 7.1, 2.3$ Hz, 1H), 6.05 (s, 1H), 4.33-4.16 (m, 5H), 4.01 (s, 1H), 3.89 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 2.84 (t, $J = 12.1$ Hz, 1H), 2.07 (s, 3H), 1.78 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 1.57 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 1.48-1.30 (m, 2H), 1.29-1.14 (m, 2H), 1.13-1.04 (m, 1H), 0.82 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H)。

实施例 86: 化合物 **86** 的制备



参照实施例 72 化合物 **72** 的制备方法, 从中间体 **85C'** 开始制备得化合物 **86** (80 mg)。
MS (ESI): m/z 565.1461 $[M+H]^+$ 。

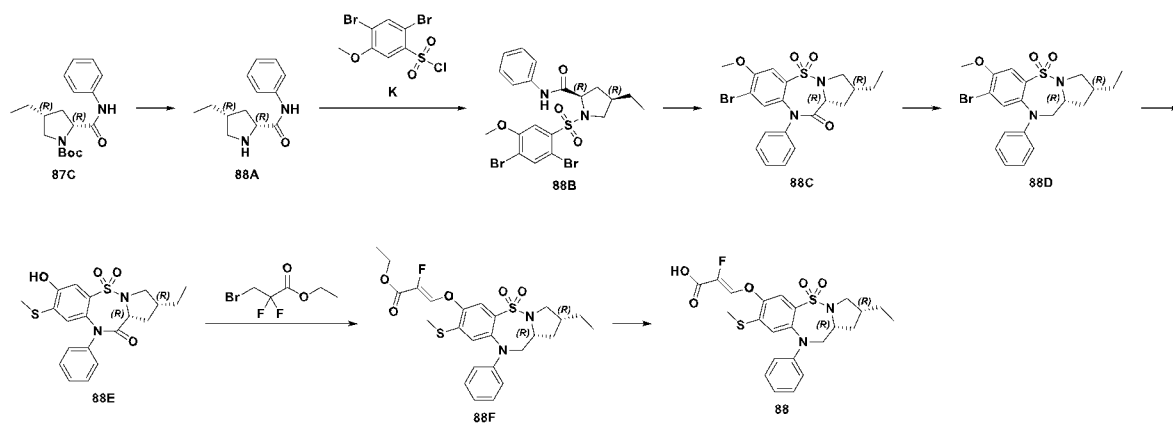
^1H NMR (500 MHz, Methanol- d_4) δ 7.36 (s, 1H), 7.25 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H), 6.68-6.61 (m, 3H), 6.57 (s, 1H), 4.26-4.14 (m, 4H), 4.09-4.06 (m, 1H), 3.68-3.63 (m, 1H), 3.58-3.54 (m, 1H), 3.49-3.45 (m, 1H), 2.64-2.59 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.76-1.69 (m, 2H), 1.46-1.39 (m, 1H), 1.25-1.09 (m, 4H), 0.79 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H)。实施例 **87**: 化合物 **87** 的制备



参照实施例 72 化合物 **72** 的制备方法, 用 N-Boc-4-氧代-D-脯氨酸替换(R)-1-(叔丁氧基羰基)-4-氧代哌啶-2-羧酸, 从中间体 **87C'** 开始制备得化合物 **87** (150 mg)。
MS (ESI): m/z 493.1274 $[M+H]^+$ 。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 13.64 (brs, 1H), 7.66 (d, $J = 18.5$ Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.19 (td, $J = 7.3, 1.8$ Hz, 2H), 7.14 (s, 1H), 6.84-6.68 (m, 3H), 4.23 (dd, $J = 15.9, 2.4$ Hz, 1H), 4.10-4.00 (m, 1H), 3.63-3.49 (m, 1H), 3.23-3.02 (m, 1H), 2.63 (t, $J = 9.7$ Hz, 1H), 2.47-2.41 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.27-2.15 (m, 1H), 1.38-1.27 (m, 2H), 1.23-1.14 (m, 1H), 0.83 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H)。

实施例 **88**: 化合物 **88** 的制备

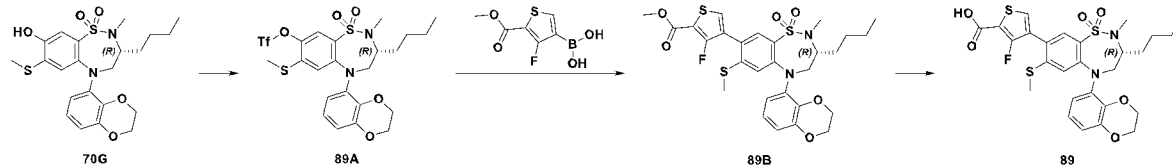


参照实施例 72 化合物 **72** 的制备方法, 从中间体 **87C** 开始制备得化合物 **88** (90 mg)。
MS (ESI): m/z 493.1257 $[M+H]^+$ 。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 13.58 (brs, 1H), 7.72 (d, $J = 18.6$ Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.20-7.09 (m, 2H), 6.74-6.65 (m, 3H), 4.24 (dd, $J = 15.8, 2.3$ Hz, 1H), 4.07 (t, $J = 9.3$ Hz, 1H), 3.26 (t, $J = 9.5$ Hz, 1H), 3.09-2.94 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.26-2.13 (m, 1H), 1.99-1.87 (m, 1H),

1.84-1.73 (m, 1H), 1.46-1.31 (m, 2H), 0.83 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).

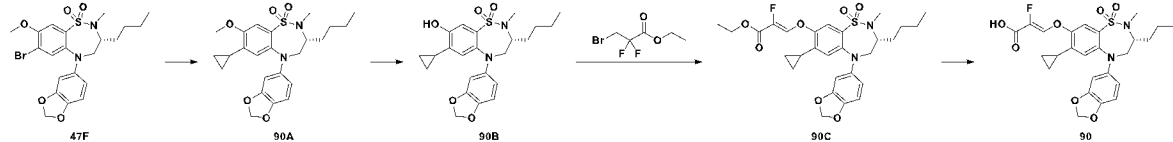
实施例 89: 化合物 89 的制备



参照实施例 1 化合物 1 的制备方法, 用 70G 代替 11, 用(4-氟-5-(甲氧基羰基)噻吩-3-基)硼酸替换(5-(甲氧基羰基)噻吩-3-基)硼酸得化合物 89 (100 mg)。MS (ESI): m/z 593.1241 $[M+H]^+$ 。

^1H NMR (500 MHz, Methanol- d_4) δ 7.66 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 6.98-6.91 (m, 1H), 6.91-6.80 (m, 2H), 6.32 (s, 1H), 4.47 (dd, $J = 15.7, 11.6$ Hz, 1H), 4.35-4.16 (m, 4H), 3.77 (dd, $J = 15.7, 4.0$ Hz, 1H), 3.65-3.53 (m, 1H), 3.03 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.88-1.74 (m, 1H), 1.59-1.33 (m, 5H), 0.95 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H)。

实施例 90: 化合物 90 的制备



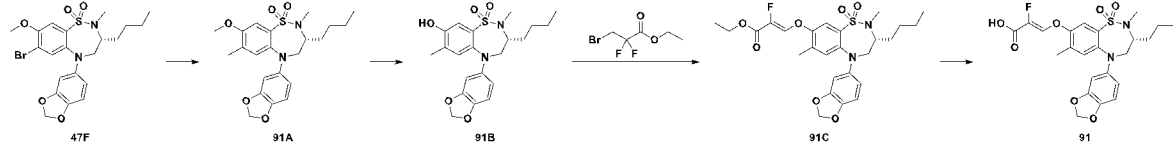
中间体 47F (500 mg)、碳酸钾 (417 mg)、环丙基硼酸 (130 mg)、四(三苯基磷)钯 (232 mg)、水 (2 mL) 于 1,4-二氧六环 (10 mL) 中, 氮气置换后, 油浴 100°C 反应。反应完全, 将反应液倒入水中, 乙酸乙酯萃取, 有机相依次用水和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 经柱层析(洗脱体系: 石油醚/乙酸乙酯)分离得中间体 90A (367 mg)。MS (ESI): m/z 459.22 $[M+H]^+$ 。

中间体 90A (300 mg)、甲硫醇钠 (321 mg) 于 N,N-二甲基甲酰胺 (20 mL), 加毕, 微波 90°C 搅拌反应。反应完全, 反应液倒入水中, 乙酸乙酯萃取, 有机相依次用水和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 经柱层析(洗脱体系: 石油醚/乙酸乙酯)分离得中间体 90B (180 mg)。MS (ESI): m/z 445.24 $[M+H]^+$ 。

参照实施例 3 化合物 3 的制备方法, 用中间体 90B 替换中间体 3G 得化合物 90 (87 mg)。MS (ESI): m/z 533.1759. $[M+H]^+$ 。

^1H NMR (500 MHz, Methanol- d_4) δ 7.53 (s, 1H), 7.49 (d, $J = 17.7$ Hz, 1H), 6.70 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.41 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.31 (dd, $J = 8.4, 2.4$ Hz, 1H), 5.88 (dd, $J = 8.0, 1.2$ Hz, 2H), 3.92 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 3.82 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 2.66 (s, 3H), 2.18-2.12 (m, 1H), 1.69-1.60 (m, 1H), 1.56-1.33 (m, 5H), 1.08-0.99 (m, 2H), 0.94 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.68-0.58 (m, 2H)。

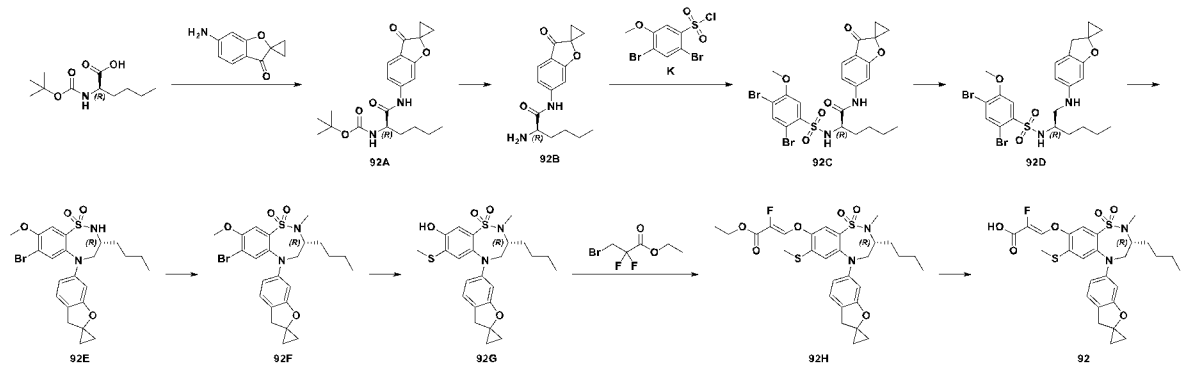
实施例 91: 化合物 91 的制备



参照实施例 90 化合物 90 的制备方法, 用三甲基环三硼氧烷替换环丙基硼酸得化合物 91 (50 mg)。MS (ESI): m/z 507.1591 $[M+H]^+$ 。

^1H NMR (500 MHz, Methanol- d_4) δ 7.44 (s, 1H), 7.37 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.61 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.34 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.27 (dd, $J = 8.4, 2.4$ Hz, 1H), 5.78 (dd, $J = 8.0, 1.2$ Hz, 2H), 3.82 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 3.73 (m, 1H), 3.43-3.33 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.60-1.46 (m, 1H), 1.45-1.22 (m, 5H), 0.84 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H)。

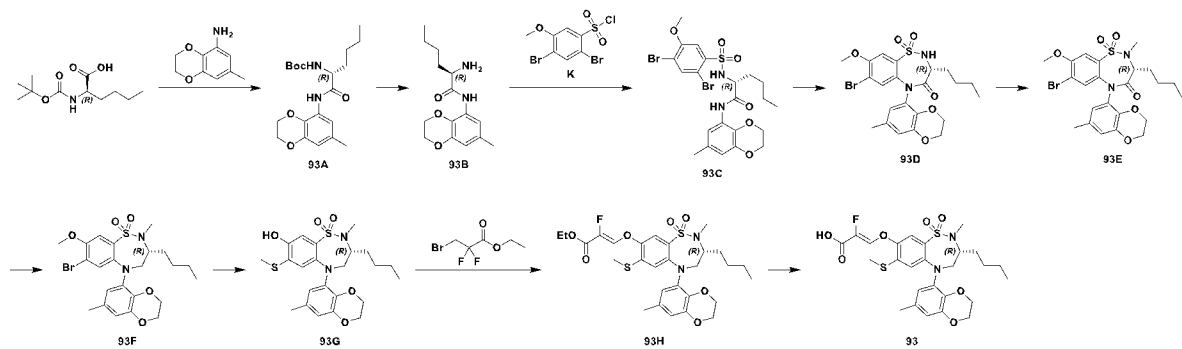
实施例 92：化合物 92 的制备



参照实施例45化合物45的制备方法，用6-氨基-3H-螺环[苯并呋喃-2,1'-环丙烷]-3-酮替换中间体45B得化合物92 (25 mg)。MS (ESI): m/z 563.1676 $[M+H]^+$ 。

^1H NMR (500 MHz, Methanol- d_4) δ 7.45 (s, 1H), 7.32 (d, $J = 17.5$ Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.92 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.18 (dd, $J = 8.1, 2.3$ Hz, 1H), 6.08-6.04 (m, 1H), 3.91 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H), 3.82 (m, 1H), 3.27 (m, 1H), 3.11 (s, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.57-1.40 (m, 2H), 1.37-1.25 (m, 4H), 1.02-0.94 (m, 2H), 0.86 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.64-0.58 (m, 2H)。

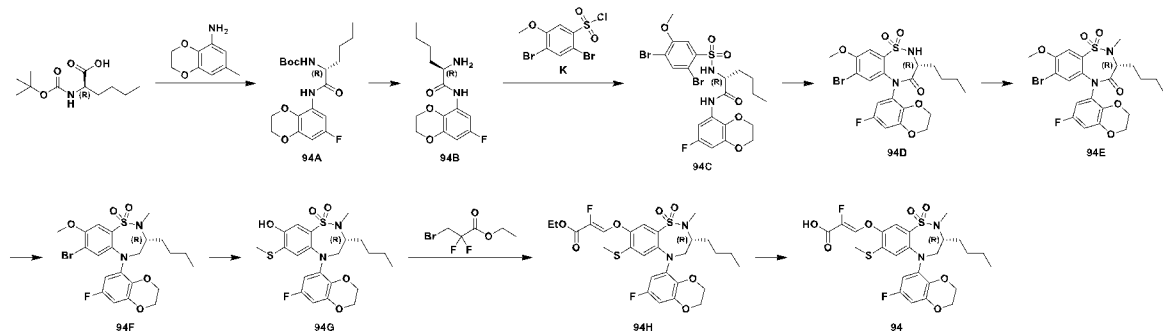
实施例 93：化合物 93 的制备



参照实施例 82 化合物 82 的制备方法，用 7-甲基-5-氨基-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧六环替换苯胺，用 Boc-D-正亮氨酸替换中间体 82A 得化合物 93 (50 mg)。MS (ESI): m/z 567.1626 $[M+H]^+$ 。

^1H NMR (500 MHz, Methanol- d_4) δ 7.27 (s, 1H), 7.11 (d, $J = 17.7$ Hz, 1H), 6.54-6.50 (m, 2H), 6.26 (s, 1H), 4.15-4.04 (m, 5H), 3.63 (dd, $J = 15.6, 3.6$ Hz, 1H), 3.51 (s, 1H), 2.82 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.45-1.19 (m, 6H), 0.82 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H)。

实施例 94：化合物 94 的制备



参照实施例 82 化合物 82 的制备方法，用 7-氟-5-氨基-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧六环替换苯胺，用 Boc-D-正亮氨酸替换中间体 82A 得化合物 94 (80 mg)。MS (ESI): m/z 571.1382 $[M+H]^+$ 。

¹H NMR (500 MHz, Methanol-*d*₄) δ 7.33 (s, 1H), 7.24 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 6.50-6.44 (m, 2H), 6.37 (s, 1H), 4.20-4.07 (m, 4H), 3.93 (t, *J* = 13.6 Hz, 1H), 3.74 (dd, *J* = 15.8, 3.4 Hz, 1H), 3.54 (s, 1H), 2.78 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.67-1.56 (m, 1H), 1.44-1.22 (m, 5H), 0.83 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H).

试验例 1 FITC-preS1 多肽结合实验

Huh-7D-NTCP 细胞在补充 10%FBS(Gibco, 2409126CP)的 DMEM 培养基(VivaCell, C3113-0500)中 37℃下 5% CO₂ 的条件下培育。

将 50,000 个 Huh-7D-NTCP 细胞接种于 96 孔板(Eppendorf, 30730119)中, 37℃下 5% CO₂ 的条件下培育 24 小时。使用 DMSO(Sigma, D2650)配置化合物母液, DMEM 培养基(VivaCell, C3113-0500)进行化合物稀释, 共设置 8 个浓度点, 最高浓度点为 20μM, 3 倍倍比稀释。弃去培养上清, 随后将 90μL 含有化合物的 DMEM 培养基添加至孔中, 同时 90μL DMEM 培养基添加至孔中设为阴性对照, 37℃孵育 1 小时。DMEM 培养基(VivaCell, C3113-0500)稀释 Myrcludex B-FITC (合肥科生景肽生物科技有限公司, C-端具有赖氨酸(K)的 HBV/2-48^{myr}(C)-FITC)至加入孔板后浓度为 100nM。随后将 10μL 含 Myrcludex B-FITC 的 DMEM 培养基添加至所有孔中, 37℃孵育 1 小时。

弃去上清, 使用 200μL PBS(Gibco, C20012500BT)洗涤。将 50μL 胰酶(Gibco, 12604-021)添加至孔中, 并将该板在 CO₂ 培育箱中在 37℃下孵育消化 15min 后, 添加 150μL 含 5% FBS(Gibco, 2409126CP) 的 PBS(Gibco, C20012500BT)终止消化, 吹吸混匀后将重悬细胞转移至 96U 底板(Nunc, 249944), 离心机(Thermo, ST8R)1500rpm 离心 3min 后, 去除上清, 加入 40μL PBS(Gibco, C20012500BT)重悬细胞, 随后使用流式细胞仪(赛多利斯, IQue3)收集细胞并检测细胞 FITC 几何平均荧光强度, 计算化合物与 Huh-7D-NTCP 细胞的亲和力。计算公式: 抑制率(%) = (1-化合物(GMFI)/阴性对照(GMFI)) × 100%, GraphPad prism 曲线拟合计算 IC₅₀ 值。

实验结果见表一, 其中 A 代表: 0 nM < IC₅₀ ≤ 500 nM; B 代表: 500 nM < IC₅₀ ≤ 1000 nM; C 代表: 1000 nM < IC₅₀ ≤ 5000 nM; D 代表: 5000 nM < IC₅₀。

表一: 化合物与 Huh-7D-NTCP 细胞亲和力 FACS 检测

化合物	NTCP抑制剂与Huh-7D-NTCP细胞亲和力 FACS检测 IC ₅₀ (nM)
1	A
3	A
5	A
6	A
7	A
9	A
10	A
11	A
12	A
14	A
15	A
16	A
19	A
20	A
24	A

25	A
31	A
34	A
35	A
37	A
39	A
44	A
45	A
46	A
47	A
48	A
49	A
50	A
51	A
52	A
57	A
58	A
59	A
60	A
61	A
62	A
63	A
64	A
65	A
66	A
67	A
68	A
70	A
72	A
73	A
75	A
76	A
77	A
78	A
79	A
80	A
81	A
82	A
83	A
84	A
85	A
87	A
88	A

90	A
92	A
93	A
94	A

试验例 2：体外 CYP450 酶抑制活性

人肝微粒体温孵体系制备为混合 PBS 缓冲液（pH7.4），肝微粒体溶液（0.2mg/ml），混合 CYP450 特异性底物，受试化合物及 NADPH+ MgCl₂ 溶液，于 37℃ 及 300rpm 孵育 0.5 小时。另设阳性对照组与阴性对照组。阳性对照组为上述体系中用特异性抑制剂代替受试化合物，阴性对照组为上述体系中用溶剂代替受试化合物。孵育后的样本加入含内标的乙腈溶液经蛋白沉淀制备上清液，稀释后用于 LC/MS/MS 测定特异性底物的代谢产物。采用公式 $(1 - (\text{受试组}/\text{阴性对照组})) \times 100\%$ 计算抑制率。本公开化合物具有较好的人肝微粒体稳定性，60min 剩余量 > 80%。

实验结果见表二。

表二 人肝微粒体稳定性

实施例	60min 剩余量（%）
3	82.8
7	87.4
11	84.8
12	96.2
20	85.1
59	83.5
64	80.3
82	84.1

试验例 3：小鼠药代动力学

ICR 小鼠，体重 18~22 g，适应 3~5 天后，随机分组，每组 9 只，按 10mg/kg 剂量灌胃受试化合物溶液。

采血时间点 15min、0.5h、1h、2h、4h、6h、8h、10h、24h，于眼眶取血制备待测血浆样品。

吸取 30μL 待测血浆样品和标曲样品，加入含内标的乙腈溶液经蛋白沉淀得到上清液，稀释后用于 LC/MS/MS 测定。采用非房室模型拟合。本公开化合物具有良好的药代动力学性质，生物利用度较高，相对生物利用度达到 75% 以上。

试验结果见表三。

表三 小鼠药代动力学

实施例	小鼠体内 PK mg/kg				
	IV 1mg/kg		灌胃 10mg/kg		F%
	AUC(0-24)	t1/2	AUC(0-24)	t1/2	
3	54.8	1.42	542		98.97%
7	48.8	1.23	409		83.87%
12	98.2	2.46	766		77.98%
14	67.9	1.71	1477		187.08%
47	202	2.14	2562		126.93%

试验例 4：hNTCP 转运体体外试验和 hASBT 转运体体外试验
hNTCP 转运体体外试验

用含有 10%胎牛血清 (Gibco, 10099-141)、200μg/ml G418 (Gbico, 10131-027) 的 DMEM (Viva Cell, C3113-0500) 完全培养基于 37°C 在含有 5%CO₂/95%空气的培养箱中培养 HEK293-hNTCP 细胞 (人 NTCP 过表达细胞)。取对数生长期细胞进行胰酶 (Gbico, 12604-021) 消化铺板, 调整细胞密度 4×10⁵ cells/ml, 细胞悬液 500μL/孔, 37°C、5% CO₂ 饱和湿度培养箱中贴壁培养, 细胞贴壁生长 24h, 融合度≥90%时便可开展实验。

次日, 弃细胞上清, 各孔加入 250μL 预孵育液 (阴性组为空白溶媒组、受试组为化合物组。终浓度如下: 100nM、30nM、10nM、5nM、3nM、1nM、0.3nM) 混匀, 37°C 预孵育 30min, 除去预孵育液。各孔加入 250μL 孵育液 (阴性组为空白溶媒组, 受试组为化合物组, 且均含 5μM 氘代牛磺酸钠 (广州谱恩科学仪器有限公司, MD-1020-10mg)), 混匀, 37°C 预孵育 2min, 除去孵育液。加入 500μL 冰 PBS (Gbico, C20012500BT) 终止反应, 再洗涤 2 次, 共洗涤 3 次。每孔加入 150μL 细胞裂解液 (Thermo, 89900), 冰上裂解 20min。裂解完后将裂解液全部转入 1.5mL 离心管 (AXYGEN, MCT-150-C-S) 中, 离心机 (Thermo, ST8R) 4°C、4000rpm、10min 离心, 分离获取上清液。吸取 100 μl 上清, 加入 400 μL 含内标的冰乙腈沉淀得到上清液, 稀释后用于 LC-MS/MS 分析。

hASBT 转运体体外试验

用含有 10%胎牛血清 (Gibco, 10099-141)、200μg/ml G418 (Gbico, 10131-027) 的 DMEM (Viva Cell, C3113-0500) 完全培养基于 37°C 在含有 5%CO₂/95%空气的培养箱中培养 HEK293-hASBT 细胞 (人 ASBT 过表达细胞)。取对数生长期细胞进行胰酶 (Gbico, 12604-021) 消化铺板, 调整细胞密度 4×10⁵ cells/ml, 细胞悬液 500μL/孔, 37°C、5% CO₂ 饱和湿度培养箱中贴壁培养, 细胞贴壁生长 24h, 融合度≥90%时便可开展实验。

次日, 弃细胞上清, 各孔加入 250μL 预孵育液 (阴性组为空白溶媒组、受试组为化合物组。终浓度如下: 30μM、10μM、3μM、2μM、1μM、300nM、100nM。) 混匀, 37°C 预孵育 30min, 除去预孵育液。各孔加入 250μL 孵育液 (阴性组为空白溶媒组, 受试组为化合物组, 且均含 5μM 氘代牛磺酸钠 (广州谱恩科学仪器有限公司, MD-1020-10mg)), 混匀, 37°C 预孵育 2min, 除去孵育液。加入 500μL 冰 PBS (Gbico, C20012500BT) 终止反应, 再洗涤 2 次, 共洗涤 3 次。每孔加入 150μL 细胞裂解液 (Thermo, 89900), 冰上裂解 20min。裂解完后将裂解液全部转入 1.5mL 离心管 (AXYGEN, MCT-150-C-S) 中, 离心机 (Thermo, ST8R) 4°C、4000rpm、10min 离心, 分离获取上清液。吸取 100 μl 上清, 加入 400 μL 含内标的冰乙腈沉淀得到上清液, 稀释后用于 LC-MS/MS 分析。

hNTCP 转运体体外试验和 hASBT 转运体体外试验结果见表四, 其中 A 代表 0 nM<IC₅₀≤10 nM; B 代表: 10 nM<IC₅₀≤100 nM; C 代表: 100 nM<IC₅₀≤1000 nM; D 代表: 1000 nM<IC₅₀。

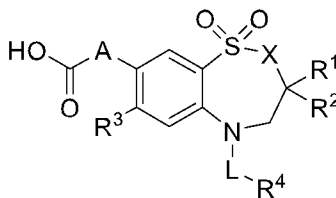
表四 hNTCP 转运体体外试验和 hASBT 转运体体外试验

实施例	hNTCP 转运体抑制活性 IC ₅₀ (nM)	hASBT 转运体抑制活性 IC ₅₀ (nM)
3	A	D
7	A	D
12	A	D
47	A	C
64	A	D
70	A	C

。

权利要求书

1. 式 (I) 化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐,



式 (I)

其中,

X 选自 $C(R^aR^b)$ 或 NR^c ;

L 选自键、O、S、 $(C(R^aR^b))_p$ 、 $(NR^c)_q$ 或 $(C(R^aR^b))_i-(NR^c)_j$;

R^1 和 R^2 各自独立地选自氢、氘、卤素、羟基、氨基、巯基、氰基、 C_{1-12} 烷基、 C_{1-12} 烷氧基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、 C_{3-14} 环烷基、3-14 元杂环基、6-14 元芳基、5-14 元杂芳基、 $-(CH_2)_nR^{a1}$ 、 $-(CH_2)_nOR^{a1}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)R^{a1}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)OR^{a1}$ 、 $-(CH_2)_nS(O)_mR^{a1}$ 、 $-(CH_2)_nNR^{a2}R^{a3}$ 、 $-(CH_2)_nNR^{a2}C(O)OR^{a3}$ 、 $-(CH_2)_nNR^{a2}C(O)(CH_2)_nR^{a3}$ 、 $-(CH_2)_nNR^{a2}C(O)NR^{a2}R^{a3}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)NR^{a2}(CH_2)_nR^{a3}$ 、 $-OC(R^{a1}R^{a2})_n(CH_2)_nR^{a3}$ 或 $-(CH_2)_nNR^{a2}S(O)_mR^{a3}$, 所述氨基、 C_{1-12} 烷基、 C_{1-12} 烷氧基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、 C_{3-14} 环烷基、3-14 元杂环基、6-14 元芳基或 5-14 元杂芳基任选地可进一步被一个或多个取代基取代;

或者, R^1 和 R^2 以及它们相连的碳原子一起形成 C_{3-14} 环烷基或 3-14 元杂环基, 所述 C_{3-14} 环烷基或 3-14 元杂环基任选地可进一步被一个或多个取代基取代;

或者, 当 X 选自 $(NR^c)_q$ 时, R^2 和 R^c 以及它们相连的碳原子和氮原子一起形成 3-14 元杂环基, 所述 3-14 元杂环基任选地可进一步被一个或多个取代基取代;

R^a 和 R^b 各自独立地选自氢、氘、卤素、羟基、氨基、巯基、氰基、 C_{1-12} 烷基、 C_{1-12} 烷氧基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、 C_{3-14} 环烷基或 3-14 元杂环基, 所述氨基、 C_{1-12} 烷基、 C_{1-12} 烷氧基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、 C_{3-14} 环烷基或 3-14 元杂环基任选地可进一步被一个或多个取代基取代;

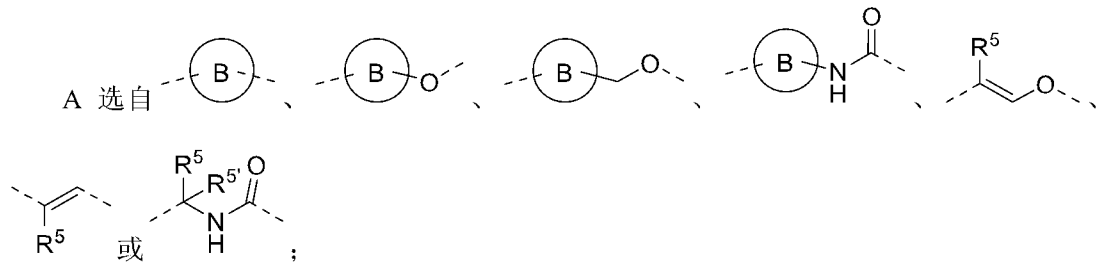
R^c 选自氢、羟基、氨基、巯基、 C_{1-12} 烷基或 C_{1-12} 烷氧基, 所述氨基、 C_{1-12} 烷基或 C_{1-12} 烷氧基任选地可进一步被一个或多个取代基取代;

或者, 当 L 选自 $(C(R^aR^b))_p$ 或 $(C(R^aR^b))_i-(NR^c)_j$ 时, 相同或不同碳原子上的 R^a 和 R^b 以及它们相连的碳原子一起形成 C_{3-14} 环烷基或 3-14 元杂环基, 所述 C_{3-14} 环烷基或 3-14 元杂环基任选地可进一步被一个或多个取代基取代;

或者, 当 L 选自 $(NR^c)_q$ 或 $(C(R^aR^b))_i-(NR^c)_j$ 时, 不同氮原子上的 R^c 以及它们相连的氮原子一起形成 3-14 元杂环基, 所述 3-14 元杂环基任选地可进一步被一个或多个取代基取代;

或者, 当 L 选自 $(C(R^aR^b))_i-(NR^c)_j$ 时, 碳原子上的 R^a 以及它与它相连的碳原子、氮原子上的 R^c 以及它与它相连的氮原子一起形成 3-14 元杂环基, 所述 3-14 元杂环基任选地可进一步被一个或多个取代基取代;

R^3 选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、氨基、巯基、氰基、 C_{1-12} 烷基、 C_{1-12} 烷氧基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、 C_{3-14} 环烷基、3-14 元杂环基、6-14 元芳基、5-14 元杂芳基、 $-(CH_2)_nR^{a1}$ 、 $-(CH_2)_nOR^{a1}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)R^{a1}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)OR^{a1}$ 、 $-(CH_2)_nS(O)_mR^{a1}$ 、 $-(CH_2)_nNR^{a2}R^{a3}$ 、 $-(CH_2)_nNR^{a2}C(O)OR^{a3}$ 、 $-(CH_2)_nNR^{a2}C(O)(CH_2)_nR^{a3}$ 、 $-(CH_2)_nNR^{a2}C(O)NR^{a2}R^{a3}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)NR^{a2}(CH_2)_nR^{a3}$ 、 $-OC(R^{a1}R^{a2})_n(CH_2)_nR^{a3}$ 或 $-(CH_2)_nNR^{a2}S(O)_mR^{a3}$, 所述氨基、 C_{1-12} 烷基、 C_{1-12} 烷氧基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、 C_{3-14} 环烷基、3-14 元杂环基、6-14 元芳基或 5-10 元杂芳基任选地可进一步被一个或多个取代基取代;



环 B 选自 C₃₋₁₄ 环烷基、3-14 元杂环基、6-14 元芳基或 5-14 元杂芳基，所述 C₃₋₁₄ 环烷基、3-14 元杂环基、6-14 元芳基或 5-14 元杂芳基任选地可进一步被一个或多个取代基取代；

R⁴ 选自 C₃₋₁₄ 环烷基、3-14 元杂环基、6-14 元芳基或 5-14 元杂芳基，所述 C₃₋₁₄ 环烷基、3-14 元杂环基、6-14 元芳基或 5-14 元杂芳基任选地可进一步被一个或多个取代基取代；

R⁵ 和 R^{5'} 各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、C₁₋₁₂ 烷基或 C₁₋₁₂ 烷氧基；所述氨基、C₁₋₁₂ 烷基或 C₁₋₁₂ 烷氧基任选地可进一步被一个或多个取代基取代；

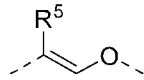
R^{a1}、R^{a2} 或 R^{a3} 各自独立地选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、C₁₋₁₂ 烷基、C₁₋₁₂ 烷氧基、C₂₋₁₂ 烯基、C₂₋₁₂ 炔基、C₃₋₁₄ 环烷基、3-14 元杂环基、6-14 元芳基或 5-14 元杂芳基，所述氨基、C₁₋₁₂ 烷基、C₁₋₁₂ 烷氧基、C₂₋₁₂ 烯基、C₂₋₁₂ 炔基、C₃₋₁₄ 环烷基、3-14 元杂环基、6-14 元芳基或 5-14 元杂芳基任选地可进一步被一个或多个取代基取代；

p、q、i 或 j 分别独立地选自 1、2 或 3；

m 选自 0、1 或 2；

n 和 n1 各自独立地选自 0、1、2、3 或 4；

条件是：

当 A 选自 ，L 为键，且 R¹ 和 R² 各自独立地选自氢或未取代 C₁₋₁₂ 烷基时，R⁴ 不为取代或未取代的苯基。

2. 根据权利要求 1 所述的式 (I) 化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，其中，

X 选自 C(R^aR^b)或 NR^c；

L 选自键、O、S、(C(R^aR^b))_p、(NR^c)_q 或 (C(R^aR^b))_i-(NR^c)_j；

R¹ 和 R² 各自独立地选自氢、氘、卤素、羟基、氨基、巯基、氰基、C₁₋₁₂ 烷基、C₁₋₁₂ 烷氧基、C₂₋₁₂ 烯基、C₂₋₁₂ 炔基、C₃₋₁₄ 环烷基、3-14 元杂环基、6-14 元芳基、5-14 元杂芳基、-(CH₂)_nR^{a1}、-(CH₂)_nOR^{a1}、-(CH₂)_nC(O)R^{a1}、-(CH₂)_nC(O)OR^{a1}、-(CH₂)_nS(O)_mR^{a1}、-(CH₂)_nNR^{a2}R^{a3}、-(CH₂)_nNR^{a2}C(O)OR^{a3}、-(CH₂)_nNR^{a2}C(O)(CH₂)_{n1}R^{a3}、-(CH₂)_nNR^{a2}C(O)NR^{a2}R^{a3}、-(CH₂)_nC(O)NR^{a2}(CH₂)_{n1}R^{a3}、-OC(R^{a1}R^{a2})_n(CH₂)_{n1}R^{a3} 或 -(CH₂)_nNR^{a2}S(O)_mR^{a3}，所述氨基、C₁₋₁₂ 烷基、C₁₋₁₂ 烷氧基、C₂₋₁₂ 烯基、C₂₋₁₂ 炔基、C₃₋₁₄ 环烷基、3-14 元杂环基、6-14 元芳基或 5-14 元杂芳基任选地可进一步被一个或多个 R^{aa} 取代；

或者，R¹ 和 R² 以及与它们相连的碳原子一起形成 C₃₋₁₄ 环烷基或 3-14 元杂环基，所述 C₃₋₁₄ 环烷基或 3-14 元杂环基任选地可进一步被一个或多个 R^{bb} 取代；

或者，当 X 选自 (NR^c)_q 时，R² 和 R^c 以及与它们相连的碳原子和氮原子一起形成 3-14 元杂环基，所述 3-14 元杂环基任选地可进一步被一个或多个 R^{bb} 取代；

R^a 和 R^b 各自独立地选自氢、氘、卤素、羟基、氨基、巯基、氰基、C₁₋₁₂ 烷基、C₁₋₁₂ 烷氧基、C₂₋₁₂ 烯基、C₂₋₁₂ 炔基、C₃₋₁₄ 环烷基或 3-14 元杂环基，所述氨基、C₁₋₁₂ 烷基、C₁₋₁₂ 烷氧基、C₂₋₁₂ 烯基、C₂₋₁₂ 炔基、C₃₋₁₄ 环烷基或 3-14 元杂环基任选地可进一步被一个或多个 R^{cc} 取代；

R^c 选自氢、羟基、氨基、巯基、C₁₋₁₂ 烷基或 C₁₋₁₂ 烷氧基，所述氨基、C₁₋₁₂ 烷基或 C₁₋₁₂

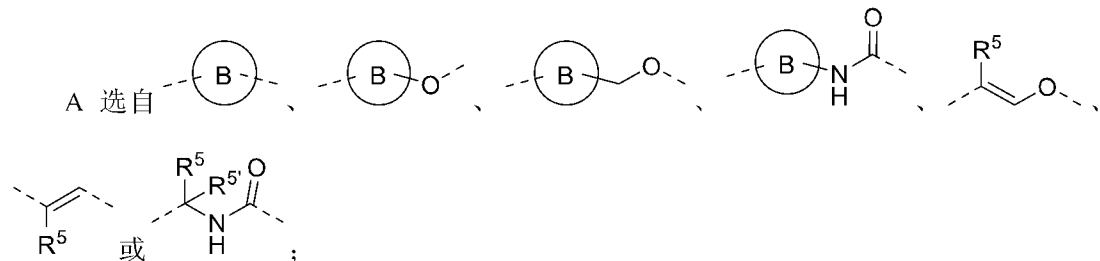
烷氧基任选地可进一步被一个或多个 R^e 取代；

或者，当 L 选自 $(C(R^aR^b))_p$ 或 $(C(R^aR^b))_i-(NR^c)_j$ 时，相同或不同碳原子上的 R^a 和 R^b 以及它们相连的碳原子一起形成 C_{3-14} 环烷基或 3-14 元杂环基，所述 C_{3-14} 环烷基或 3-14 元杂环基任选地可进一步被一个或多个 R^{d1} 取代；

或者，当 L 选自 $(NR^c)_q$ 或 $(C(R^aR^b))_i-(NR^c)_j$ 时，不同氮原子上的 R^c 以及它们相连的氮原子一起形成 3-14 元杂环基，所述 3-14 元杂环基任选地可进一步被一个或多个 R^{d2} 取代；

或者，当 L 选自 $(C(R^aR^b))_i-(NR^c)_j$ 时，碳原子上的 R^a 以及与其相连的碳原子、氮原子上的 R^c 以及与其相连的氮原子一起形成 3-14 元杂环基，所述 3-14 元杂环基任选地可进一步被一个或多个 R^{d3} 取代；

R^3 选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、氨基、巯基、氰基、 C_{1-12} 烷基、 C_{1-12} 烷氧基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、 C_{3-14} 环烷基、3-14 元杂环基、6-14 元芳基、5-14 元杂芳基、 $-(CH_2)_nR^{a1}$ 、 $-(CH_2)_nOR^{a1}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)R^{a1}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)OR^{a1}$ 、 $-(CH_2)_nS(O)_mR^{a1}$ 、 $-(CH_2)_nNR^{a2}R^{a3}$ 、 $-(CH_2)_nNR^{a2}C(O)OR^{a3}$ 、 $-(CH_2)_nNR^{a2}C(O)(CH_2)_nR^{a3}$ 、 $-(CH_2)_nNR^{a2}C(O)NR^{a2}R^{a3}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)NR^{a2}(CH_2)_nR^{a3}$ 、 $-OC(R^{a1}R^{a2})_n(CH_2)_nR^{a3}$ 或 $-(CH_2)_nNR^{a2}S(O)_mR^{a3}$ ，所述氨基、 C_{1-12} 烷基、 C_{1-12} 烷氧基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、 C_{3-14} 环烷基、3-14 元杂环基、6-14 元芳基或 5-10 元杂芳基任选地可进一步被一个或多个 R^f 取代；



环 B 选自 C_{3-14} 环烷基、3-14 元杂环基、6-14 元芳基或 5-14 元杂芳基，所述 C_{3-14} 环烷基、3-14 元杂环基、6-14 元芳基或 5-14 元杂芳基任选地可进一步被一个或多个 R^g 取代；

R^4 选自 C_{3-14} 环烷基、3-14 元杂环基、6-14 元芳基或 5-14 元杂芳基，所述 C_{3-14} 环烷基、3-14 元杂环基、6-14 元芳基或 5-14 元杂芳基任选地可进一步被一个或多个 R^h 取代；

R^5 和 $R^{5'}$ 各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、 C_{1-12} 烷基或 C_{1-12} 烷氧基；所述氨基、 C_{1-12} 烷基或 C_{1-12} 烷氧基任选地可进一步被一个或多个 R^i 取代；

R^{a1} 、 R^{a2} 或 R^{a3} 各自独立地选自氢、氘、卤素、硝基、羟基、巯基、氰基、氨基、 C_{1-12} 烷基、 C_{1-12} 烷氧基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、 C_{3-14} 环烷基、3-14 元杂环基、6-14 元芳基或 5-14 元杂芳基，所述氨基、 C_{1-12} 烷基、 C_{1-12} 烷氧基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、 C_{3-14} 环烷基、3-14 元杂环基、6-14 元芳基或 5-14 元杂芳基任选地可进一步被一个或多个 R^j 取代；

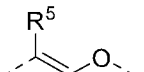
R^{aa} 、 R^{bb} 、 R^{cc} 、 R^{d1} 、 R^{d2} 、 R^{d3} 、 R^e 、 R^f 、 R^g 、 R^h 、 R^i 和 R^j 各自独立地选自氘、卤素、羟基、氨基、硝基、氰基、巯基、 $=O$ 、 C_{1-12} 烷基、 C_{1-12} 烷氧基、 C_{3-14} 环烷基、3-14 元杂环基、 $-(CH_2)_nR^{a1}$ 、 $-(CH_2)_nOR^{a1}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)R^{a1}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)OR^{a1}$ 、 $-(CH_2)_nS(O)_mR^{a1}$ 、 $-(CH_2)_nO(CH_2)_nS(O)_mR^{a1}$ 、 $-(CH_2)_nP(O)R^{a2}R^{a3}$ 、 $-(CH_2)_nNR^{a2}R^{a3}$ 、 $-(CH_2)_nNR^{a2}C(O)OR^{a3}$ 、 $-(CH_2)_nNR^{a2}C(O)(CH_2)_nR^{a3}$ 、 $-(CH_2)_nNR^{a2}C(O)NR^{a2}R^{a3}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)NR^{a2}(CH_2)_nR^{a3}$ 、 $-OC(R^{a1}R^{a2})_n(CH_2)_nR^{a3}$ 或 $-(CH_2)_nNR^{a2}S(O)_mR^{a3}$ ，所述 C_{1-12} 烷基、 C_{1-12} 烷氧基、 C_{3-14} 环烷基或 3-14 元杂环基任选地可进一步被一个或多个选自氘、 $=O$ 、卤素、羟基、氨基或氰基的取代基取代；

p、q、i 或 j 分别独立地选自 1、2 或 3；

m 选自 0、1 或 2；

n 和 n1 各自独立地选自 0、1、2、3 或 4；

条件是:

当 A 选自 , L 为键, 且 R¹ 和 R² 各自独立地选自氢或未取代 C₁₋₁₂ 烷基时, R⁴ 不为取代或未取代的苯基。

3. 根据权利要求 1 或 2 所述的式 (I) 化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐, R^a 和 R^b 各自独立地选自氢、氘、C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 烷氧基, 所述 C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 烷氧基任选地可进一步被一个或多个 R^{cc} 取代; 优选的, R^a 和 R^b 各自独立地选自氢、氘、C₁₋₃ 烷基或 C₁₋₃ 烷氧基, 所述 C₁₋₃ 烷基或 C₁₋₃ 烷氧基任选地可进一步被一个或多个 R^{cc} 取代; 优选的, R^a 和 R^b 各自独立地选自氢或甲基。

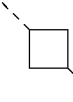
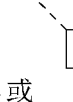
4. 根据权利要求 1-3 任一项所述的式 (I) 化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐, R^c 选自氢或 C₁₋₆ 烷基, 所述 C₁₋₆ 烷基任选地可进一步被一个或多个 R^e 取代; 优选的, R^c 选自氢或 C₁₋₃ 烷基, 所述 C₁₋₃ 烷基任选地可进一步被一个或多个 R^e 取代; 优选的, R^c 选自氢、甲基或 -CD₃。

5. 根据权利要求 1-4 任一项所述的式 (I) 化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐, 当 L 选自 (C(R^aR^b))_p 或 (C(R^aR^b))_i-(NR^c)_j 时, 相同或不同碳原子上的 R^a 和 R^b 以及与它们相连的碳原子一起形成 C₃₋₆ 环烷基或 3-6 元杂环基, 所述 C₃₋₆ 环烷基或 3-6 元杂环基任选地可进一步被一个或多个 R^d 取代; 优选的, 当 L 选自 (C(R^aR^b))_p 或 (C(R^aR^b))_i-(NR^c)_j 时, 相同或不同碳原子上的 R^a 和 R^b 以及与它们相连的碳原子一起形成环丙基或环丁基, 所述环丙基或环丁基任选地可进一步被一个或多个 R^d 取代;

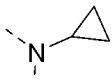
或者, 当 L 选自 (NR^c)_q 或 (C(R^aR^b))_i-(NR^c)_j 时, 不同氮原子上的 R^c 以及与它们相连的氮原子一起形成 3-6 元杂环基, 所述 3-6 元杂环基任选地可进一步被一个或多个 R^d 取代; 优选的, 当 L 选自 (NR^c)_q 或 (C(R^aR^b))_i-(NR^c)_j 时, 不同氮原子上的 R^c 以及与它们相连的氮原子一起形成 1,3-二氮杂环丁基, 所述 1,3-二氮杂环丁基任选地可进一步被一个或多个 R^d 取代;

或者, 当 L 选自 (C(R^aR^b))_i-(NR^c)_j 时, 碳原子上的 R^a 以及与它相连的碳原子、氮原子上的 R^c 以及与它相连的氮原子一起形成 3-6 元杂环基, 所述 3-6 元杂环基任选地可进一步被一个或多个 R^d 取代; 优选的, 当 L 选自 (C(R^aR^b))_i-(NR^c)_j 时, 碳原子上的 R^a 以及与它相连的碳原子、氮原子上的 R^c 以及与它相连的氮原子一起形成氮杂环丁基, 所述氮杂环丁基任选地可进一步被一个或多个 R^d 取代;

或者, L 选自键、C(R^aR^b)、-C(R^aR^b)-C(R^aR^b)-、-C(R^aR^b)-NR^c-、-C(R^aR^b)-C(R^aR^b)-C(R^aR^b)-或 C(R^aR^b)-C(R^aR^b)-NR^c; 优选的, L 选自 C(R^aR^b)、-C(R^aR^b)-C(R^aR^b)-或 -C(R^aR^b)-NR^c-; 优选的,

L 选自键; 或者优选的, L 选自键、CH₂、C(CH₃)₂、,  或 .

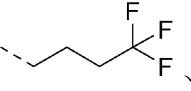
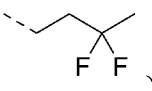
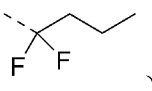
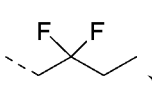
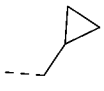
6. 根据权利要求 1-5 任一项所述的式 (I) 化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐,

X 选自 CH₂、N(CH₃)、NH、N(CD₃) 或 ; 优选的, X 选自 N(CH₃)。

7. 根据权利要求 1-6 任一项所述的式 (I) 化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐, R¹ 和 R² 各自独立地选自氢、氘、卤素、羟基、NH₂、巯基、氰基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、-(CH₂)_nR^{al} 或 -(CH₂)_nOR^{al}, 所述 C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 烷氧基任选地可进一步被一个或多个 R^{aa} 取代; 优选的, R¹ 和 R² 各自独立地选自氢、氘、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、-(CH₂)_nR^{al} 或 -(CH₂)_nOR^{al}, 所述 C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 烷氧基任选地可进一步被一个或多个 R^{aa} 取代; 优选的, R¹ 和 R² 各自独立地选自氢、C₁₋₆ 烷基、-(CH₂)_nR^{al} 或 -(CH₂)_nOR^{al}, 所述 C₁₋₆ 烷基可进一步被一个或多个 R^{aa}

取代；优选的， R^1 和 R^2 各自独立地选自氢、正丁基、 $-\text{CH}_2\text{R}^{\text{al}}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OR}^{\text{al}}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OR}^{\text{al}}$ ，所述正丁基任选地可进一步被一个或多个 F 取代， R^{al} 选自甲基、乙基或环丙基；优选的，

R^1 和 R^2 各自独立地选自氢、正丁基、、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 或 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ，所述正丁基任选地可进一步被一个或多个 F 取代；优选的， R^1 和 R^2 各自独立地选自氢或正丁基，所述正丁基可进一步被一个或多个 F 取代；优选的， R^1 和 R^2 各自独立地选自氢、正丁基、

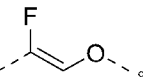
、、、、、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 或 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ；

或者， R^1 和 R^2 以及与它们相连的碳原子一起形成 C_{3-6} 环烷基或 3-6 元杂环基，所述 C_{3-6} 环烷基或 3-6 元杂环基任选地可进一步被一个或多个 R^{bb} 取代；优选的， R^1 和 R^2 以及与它们相连的碳原子一起形成环戊基，所述环戊基任选地可进一步被一个或多个 R^{bb} 取代；

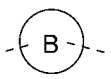
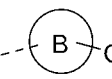
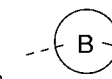
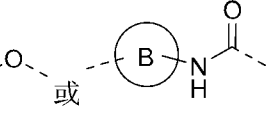
或者，当 X 选自 $(\text{NR}^{\text{c}})_q$ 时， R^2 和 R^{c} 以及与它们相连的碳原子和氮原子一起形成 3-6 元杂环基，所述 3-6 元杂环基任选地可进一步被一个或多个 R^{bb} 取代；优选的，当 X 选自 $(\text{NR}^{\text{c}})_q$ 时， R^2 和 R^{c} 以及与它们相连的碳原子和氮原子一起形成吡咯烷基或哌啶基，所述吡咯烷基或哌啶基任选地可进一步被一个或多个 R^{bb} 取代。

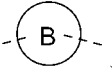
8. 根据权利要求 1-7 任一项所述的式 (I) 化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐， R^3 选自氢、氘、卤素、羟基、氨基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、 $-(\text{CH}_2)_n\text{OR}^{\text{al}}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^{\text{a2}}\text{R}^{\text{a3}}$ 或 $-(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{O})_m\text{R}^{\text{al}}$ ，所述氨基、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基任选地可进一步被一个或多个 R^{f} 取代；优选的， R^3 选自卤素、羟基、 NH_2 、氰基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、 $-(\text{CH}_2)_n\text{OR}^{\text{al}}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^{\text{a2}}\text{R}^{\text{a3}}$ 或 $-(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{O})_m\text{R}^{\text{al}}$ ，所述 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基任选地可进一步被一个或多个 R^{f} 取代；优选的， R^3 选自甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、环丙基、环丁基、 $-(\text{CH}_2)_n\text{OR}^{\text{al}}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^{\text{a2}}\text{R}^{\text{a3}}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{O})_m\text{R}^{\text{al}}$ ，所述甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、环丙基或环丁基任选地可进一步被一个或多个 R^{f} 取代；优选的， R^3 选自 $-(\text{CH}_2)_n\text{S}(\text{O})_m\text{R}^{\text{al}}$ ；优选的， R^3 选自 $-\text{SCH}_3$ 。

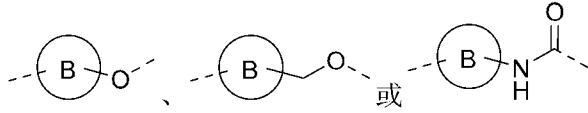
9. 根据权利要求 1-8 任一项所述的式 (I) 化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐， R^5 和 $R^{5'}$ 各自独立地选自氢、氘、卤素、氨基、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基；所述氨基、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基任选地可进一步被一个或多个 R^{i} 取代；优选的， R^5 和 $R^{5'}$ 各自独立地选自氢、氘、卤素、 NH_2 、甲基、乙基、甲氧基或乙氧基，所述甲基、乙基、甲氧基或乙氧基任选地

可进一步被一个或多个 R^{i} 取代；优选的， R^5 选自氢或 F；优选的，A 选自 。

10. 根据权利要求 1-9 任一项所述的式 (I) 化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，

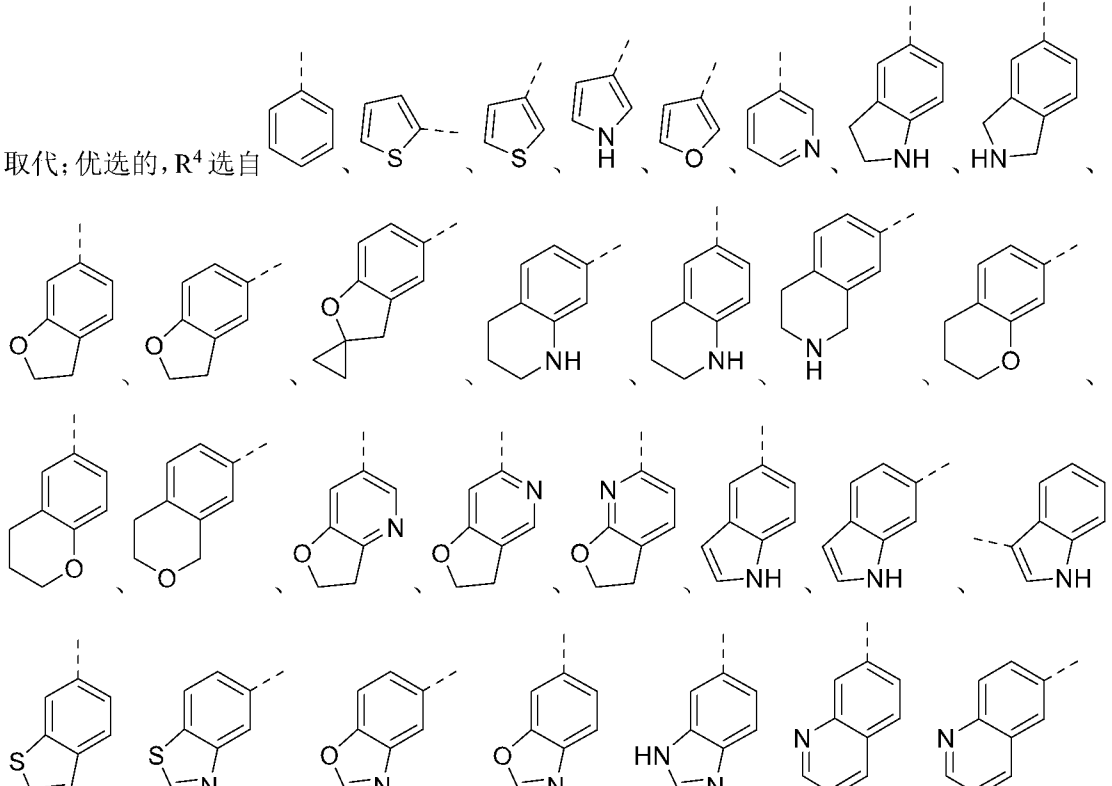
A 选自 、、 或 ，环 B 选自 C_{3-10} 环烷基、3-10 元杂环基、 C_{6-10} 芳基或 5-10 元杂芳基，所述 C_{3-10} 环烷基、3-10 元杂环基、 C_{6-10} 芳

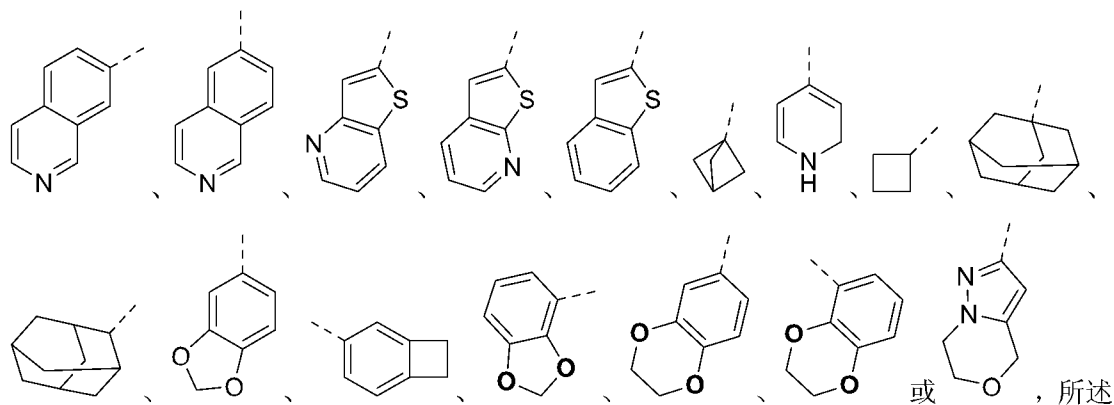
基或 5-10 元杂芳基任选地可进一步被一个或多个 R^{g} 取代；优选的，A 选自 、


 , 环 B 选自 C₃₋₆ 环烷基、3-6 元杂环基、苯基或 5-6 元杂芳基, 所述 C₃₋₆ 环烷基、3-6 元杂环基、苯基或 5-6 元杂芳基任选地可进一步被一个或多个 R^g 取代。

11. 根据权利要求 1-10 任一项所述的式 (I) 化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐, R⁴ 选自 C₃₋₁₀ 环烷基、3-10 元杂环基、C₆₋₁₂ 芳基或 5-10 元杂芳基, 所述 C₃₋₁₀ 环烷基、3-10 元杂环基、C₆₋₁₂ 芳基或 5-10 元杂芳基任选地可进一步被一个或多个 R^h 取代; 优选的, R⁴ 选自 C₅₋₈ 环烷基、5-8 元杂环基、C₆₋₁₂ 芳基或 5-10 元杂芳基, 所述 C₅₋₈ 环烷基、5-8 元杂环基、C₆₋₁₂ 芳基或 5-10 元杂芳基任选地可进一步被一个或多个 R^h 取代; 优选的, R⁴ 选自 C₅₋₈ 环烷基、C₆₋₁₁ 芳基或 5-10 元杂芳基, 所述 C₅₋₈ 环烷基、C₆₋₁₁ 芳基或 5-10 元杂芳基任选地可进一步被一个或多个 R^h 取代; 优选的, R⁴ 选自 C₅₋₈ 环烷基、苯基、C₉₋₁₁ 芳基或 5-10 元杂芳基, 所述 C₅₋₈ 环烷基、苯基、C₉₋₁₁ 芳基或 5-10 元杂芳基任选地可进一步被一个或多个 R^h 取代; 优选的, R⁴ 选自 C₅₋₈ 环烷基、C₉₋₁₁ 芳基或 5-10 元杂芳基, 所述 C₅₋₈ 环烷基、C₉₋₁₁ 芳基或 5-10 元杂芳基任选地可进一步被一个或多个 R^h 取代;

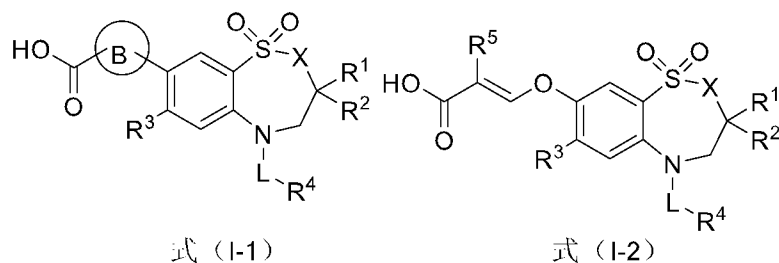
或者, R⁴ 选自环丁基、1,2-二氢吡啶基、金刚烷基、苯并环丁基、苯基、吲哚基、异吲哚基、苯并吡啶基、苯并四氢呋喃基、3H-螺[苯并呋喃-2,1'-环丙烷]、苯并四氢吡喃基、苯并二氧戊环基、苯并四氢吡喃基、苯并哌啶基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、苯并噻吩基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、吲哚基、苯并咪唑基、噻吩并[3,2-b]吡啶基、噻吩并[2,3-b]吡啶基、喹啉基、异喹啉基、2,3-二氢呋喃并[2,3-b]吡啶基、2,3-二氢呋喃并[3,2-b]吡啶基、2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英基、6,7-二氢-4H-吡唑[5,1-c][1,4]噻嗪基、2,3-二氢呋喃并[3,2-c]吡啶基或双环[1.1.1]戊烷基, 所述 R⁴ 任选地可进一步被一个或多个 R^h

取代; 优选的, R⁴ 选自
 



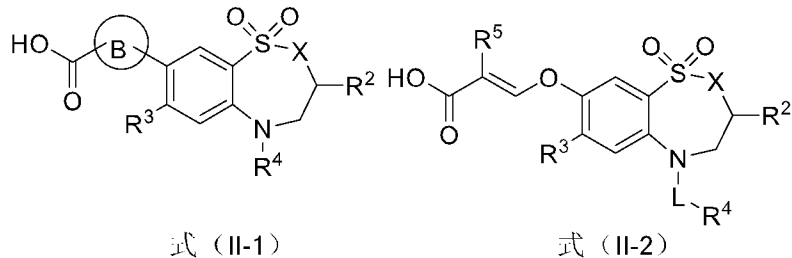
R^4 任选地可进一步被一个或多个 R^h 取代。

12. 根据权利要求 1-11 任一项所述的式 (I) 化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，选自式 (I-1) 化合物、式 (I-2) 化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐：



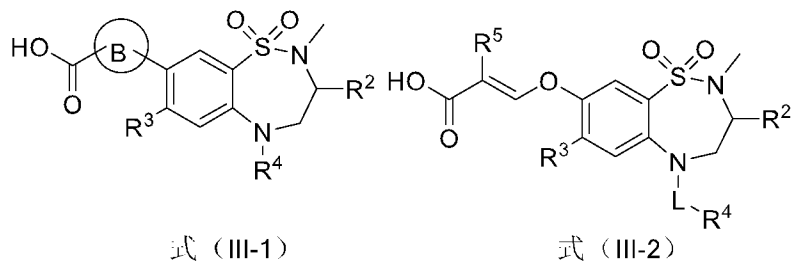
其中， R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 X 和环 B 的定义如权利要求 1-10 任一项所述；

或者，选自式 (II-1) 化合物、式 (II-2) 化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐：



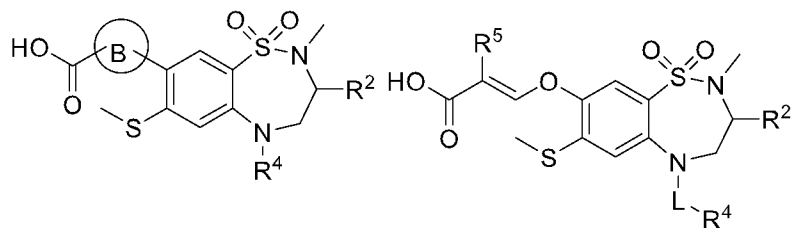
其中， R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 X 和环 B 的定义如权利要求 1-10 任一项所述；

或者，选自式 (III-1) 化合物、式 (III-2) 化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐：



其中， R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和环 B 的定义如权利要求 1-10 任一项所述；

或者，选自式 (IV-1) 化合物、式 (IV-2) 化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐：

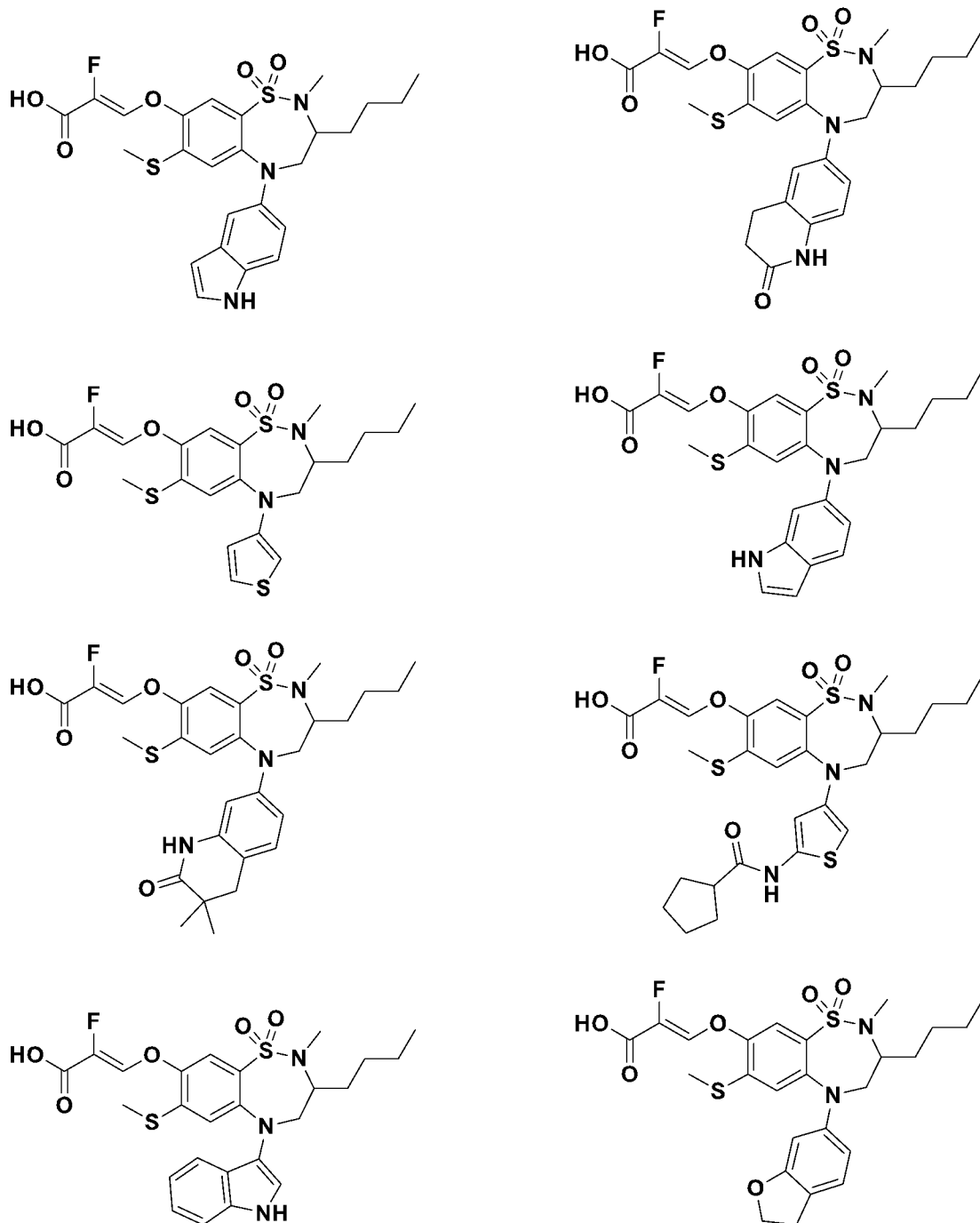


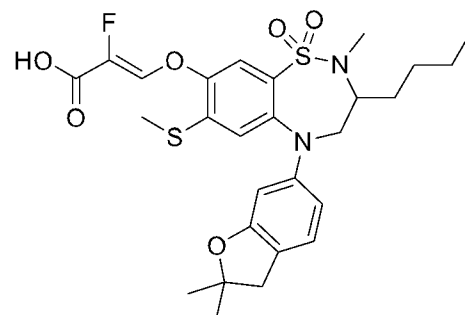
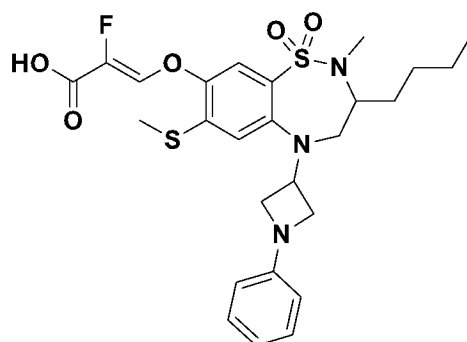
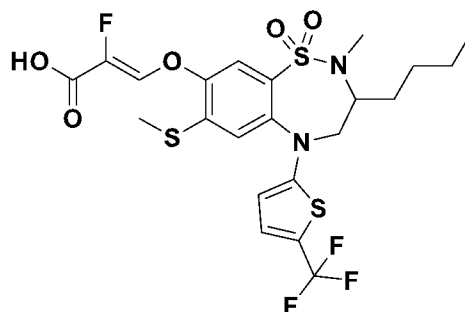
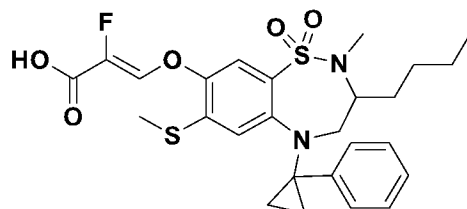
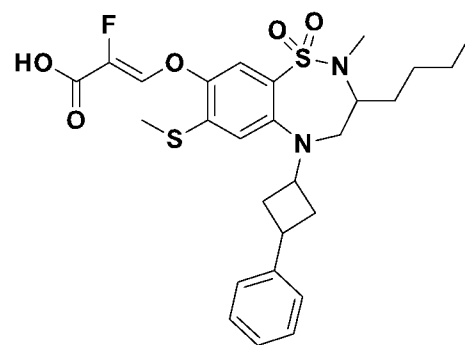
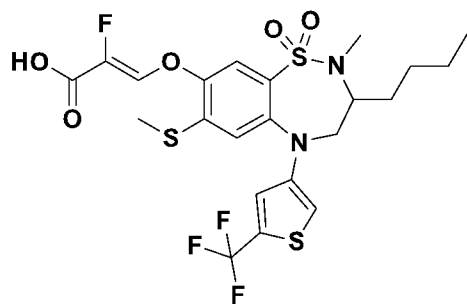
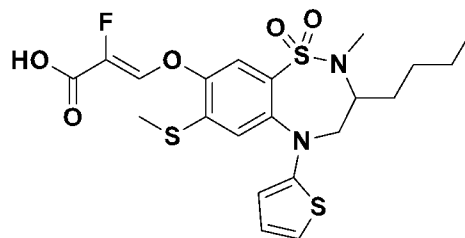
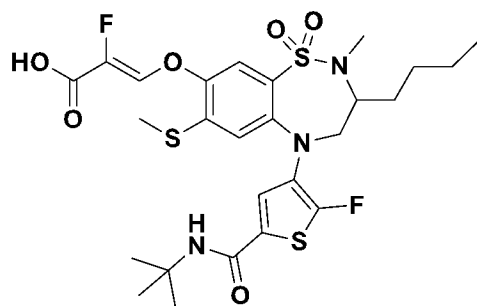
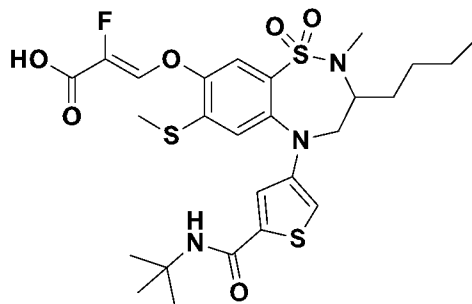
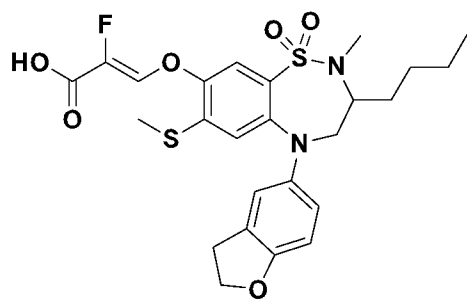
式 (IV-1)

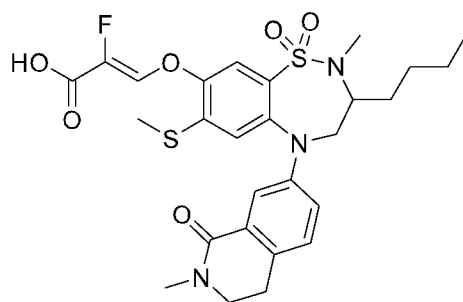
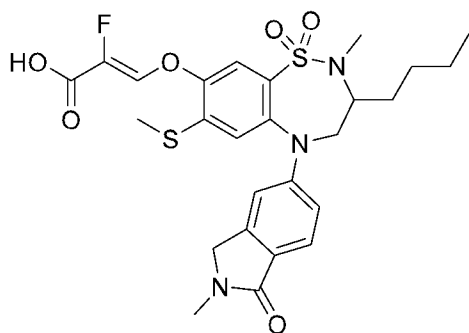
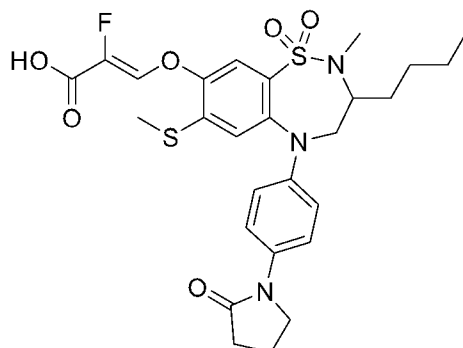
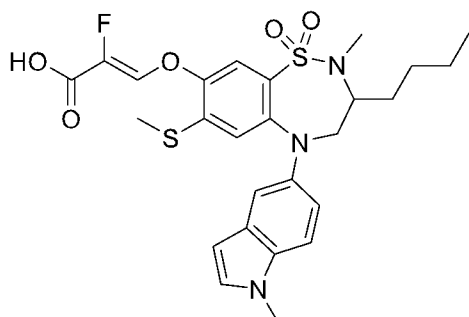
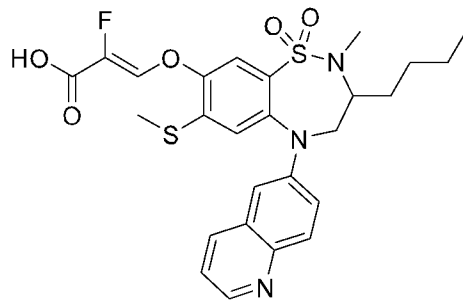
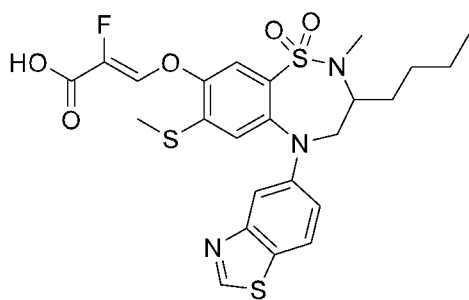
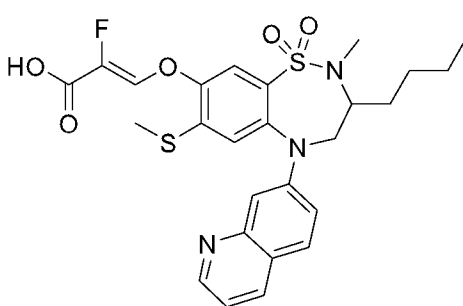
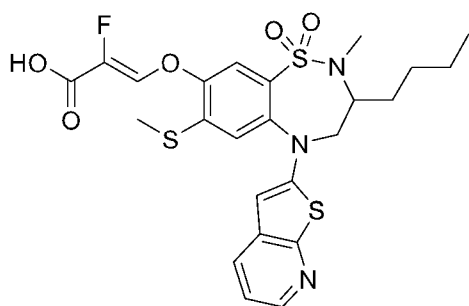
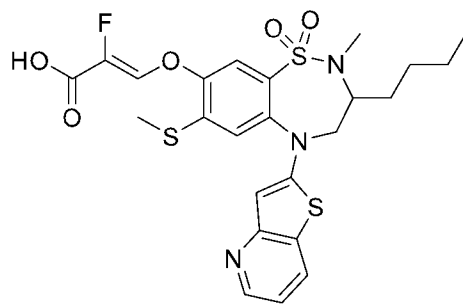
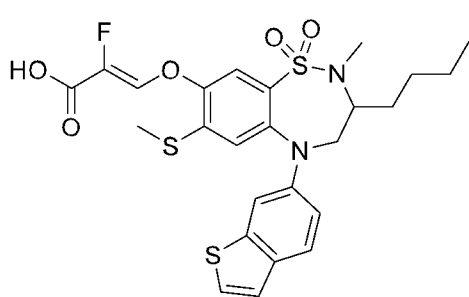
式 (IV-2)

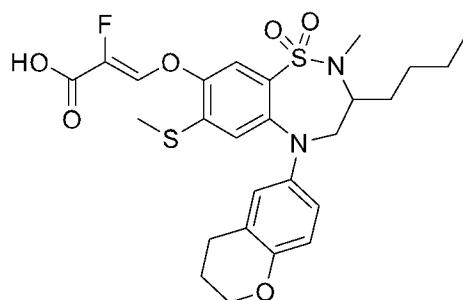
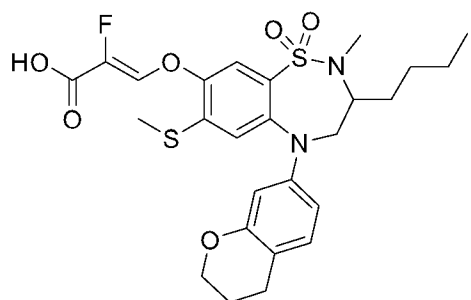
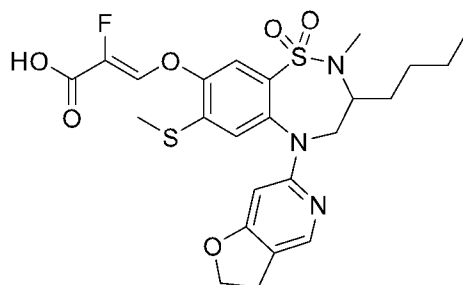
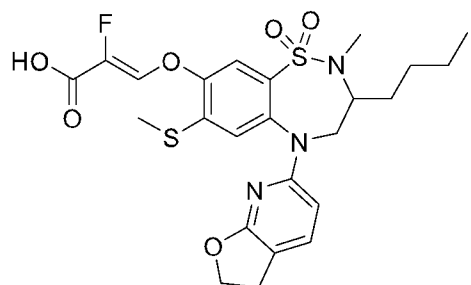
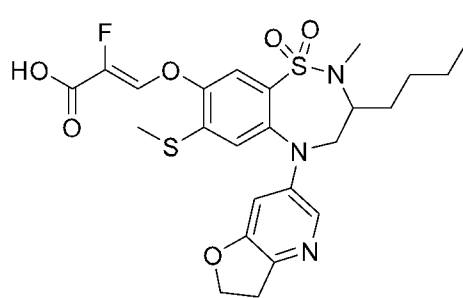
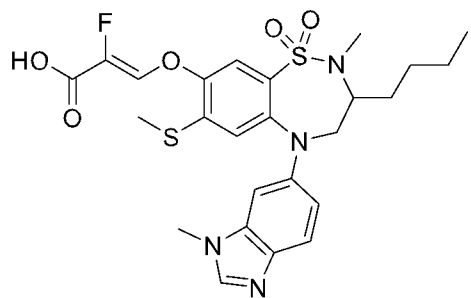
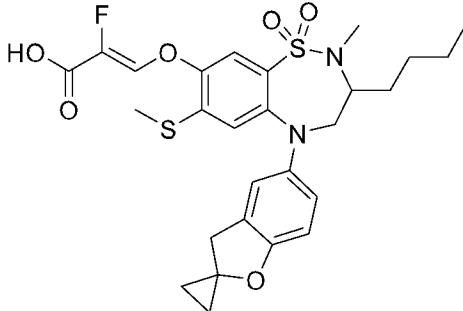
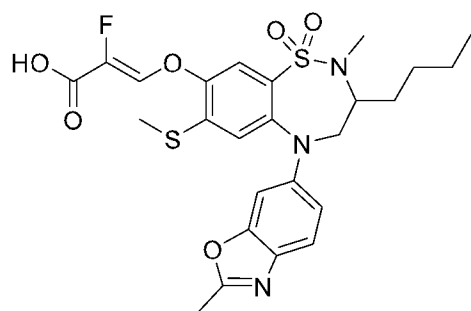
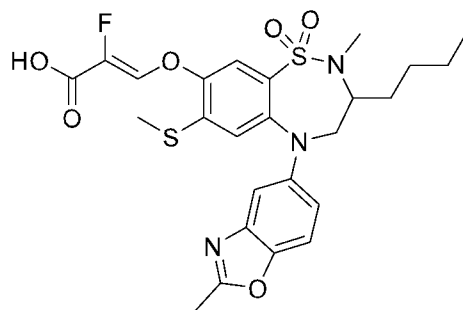
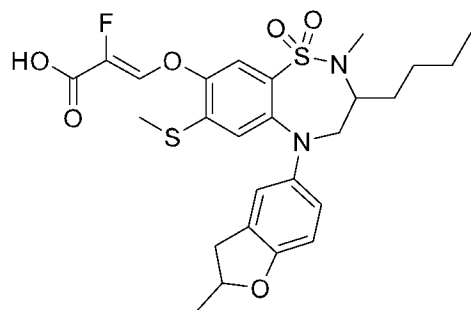
其中, R¹、R²、R⁴、R⁵ 和环 B 的定义如权利要求 1-10 任一项所述。

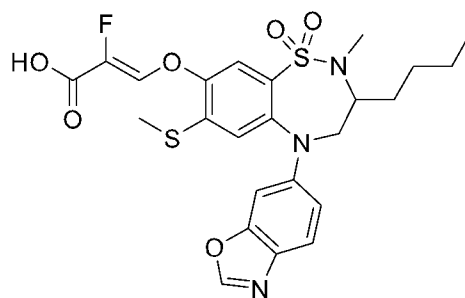
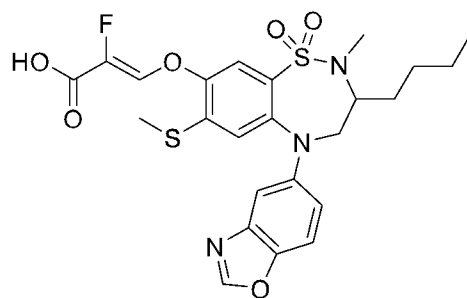
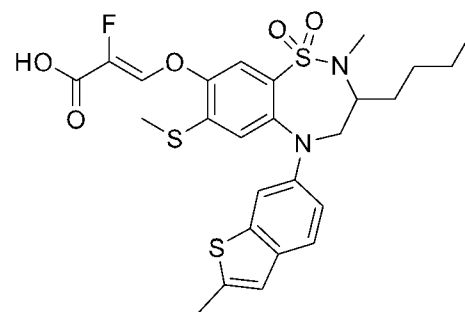
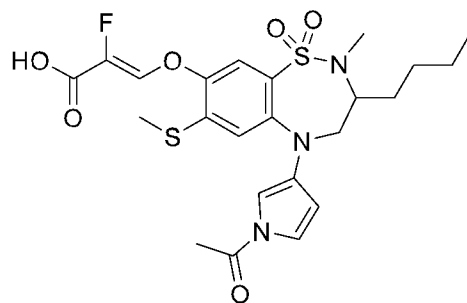
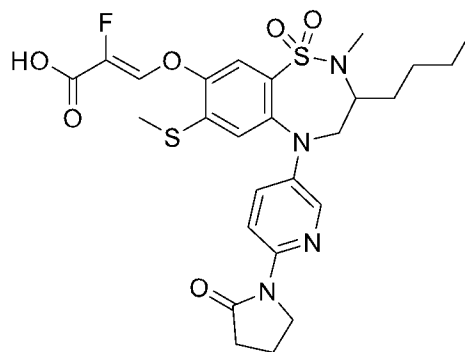
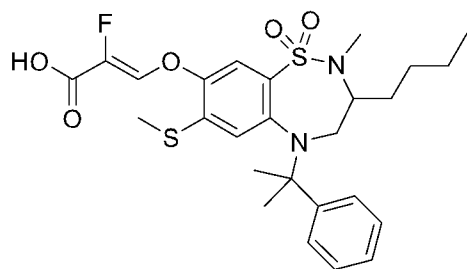
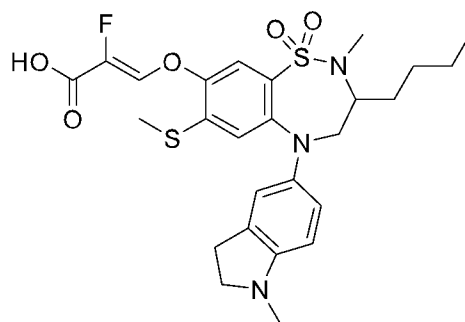
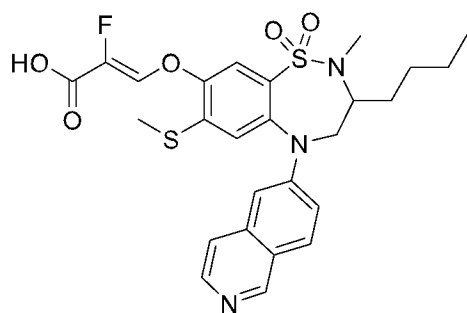
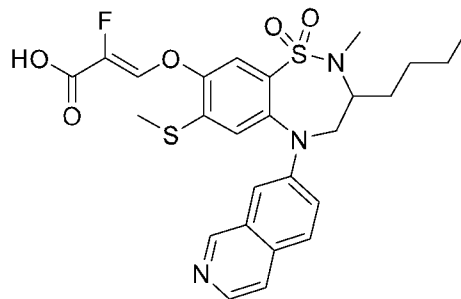
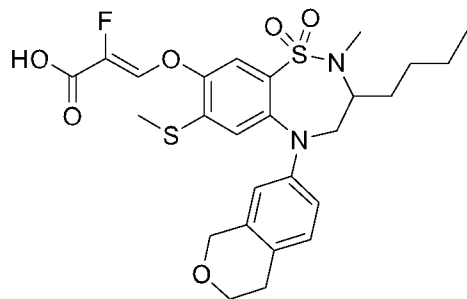
13. 以下化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐:

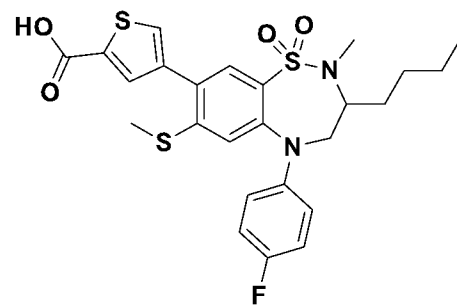
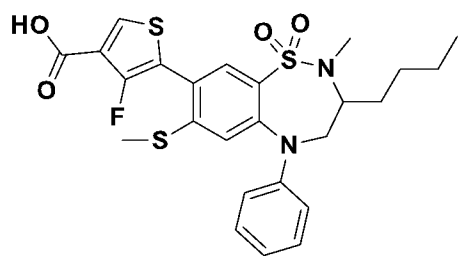
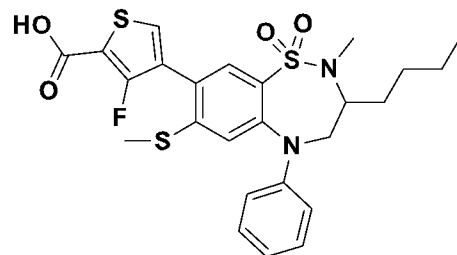
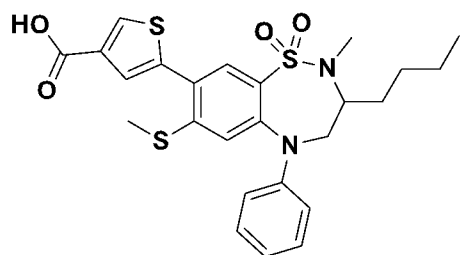
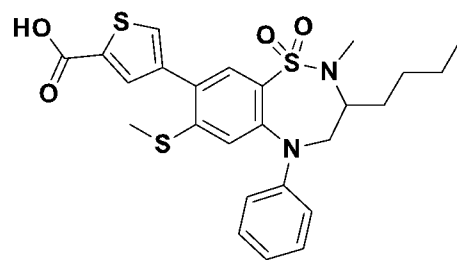
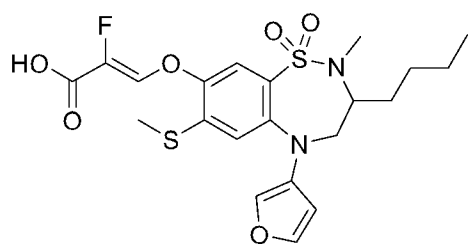
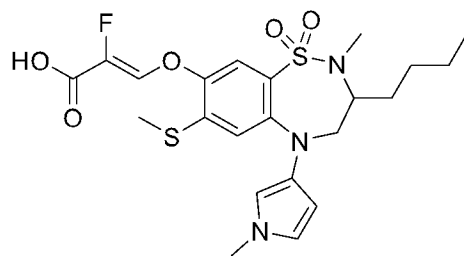
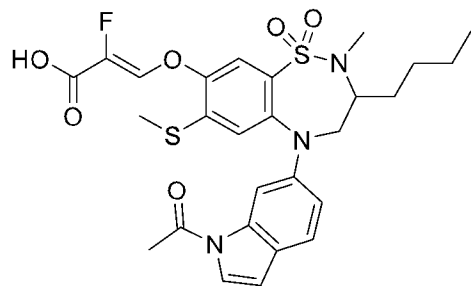
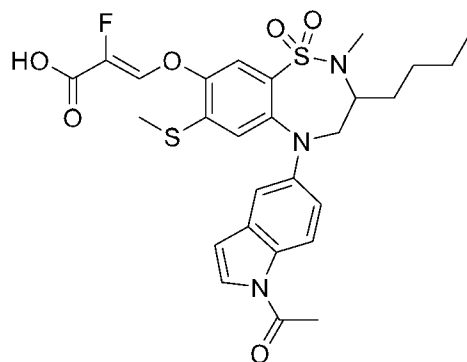
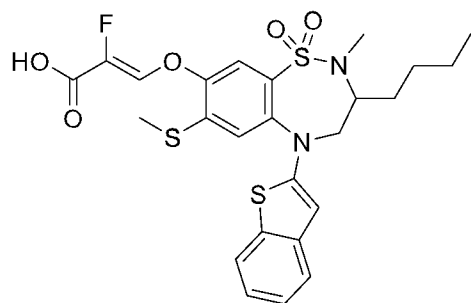


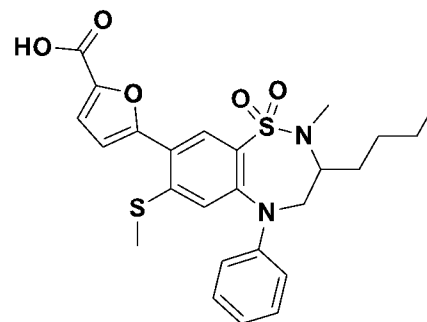
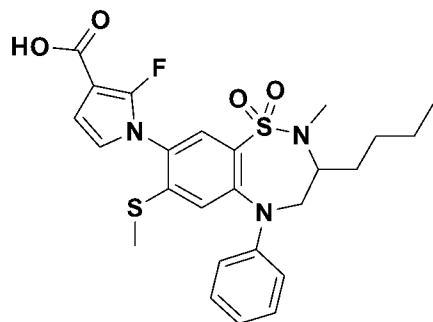
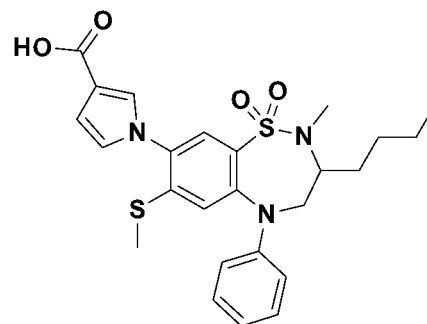
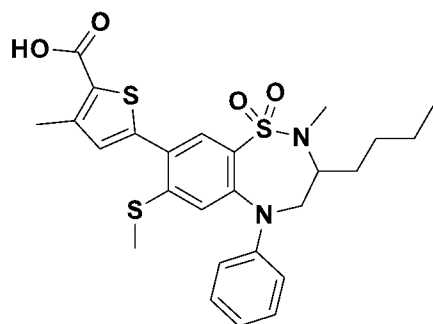
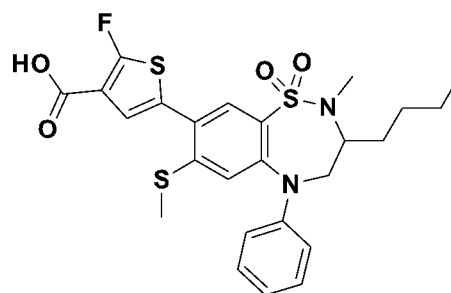
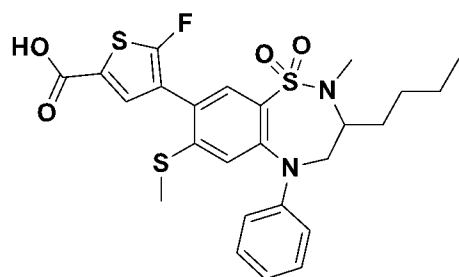
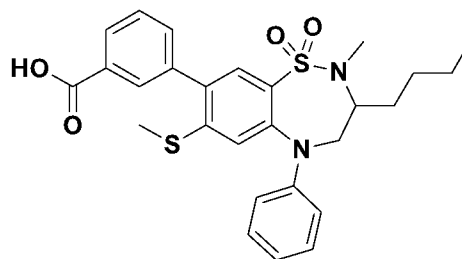
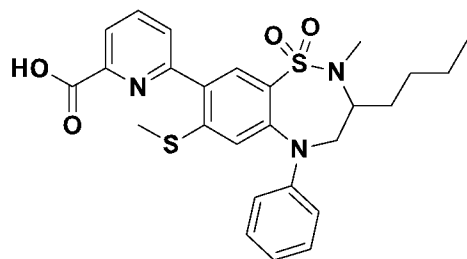
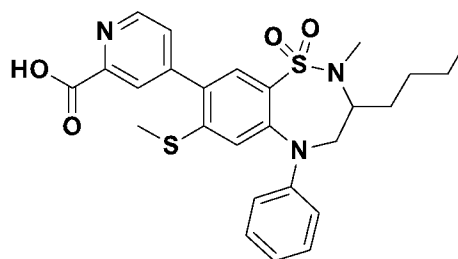
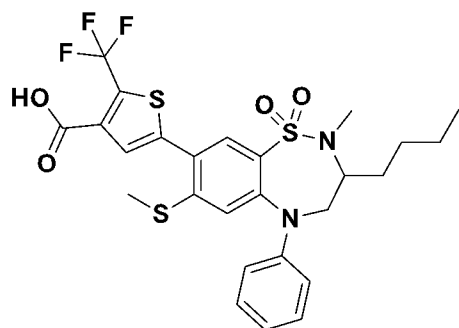


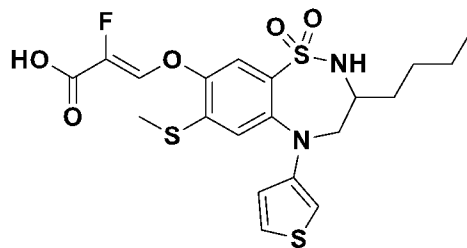
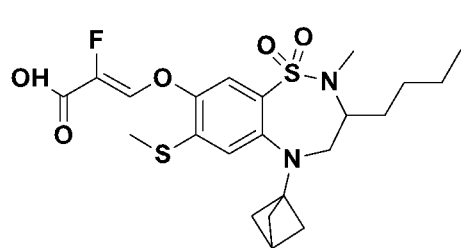
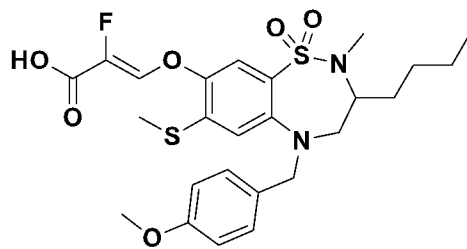
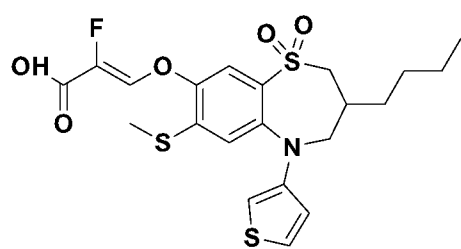
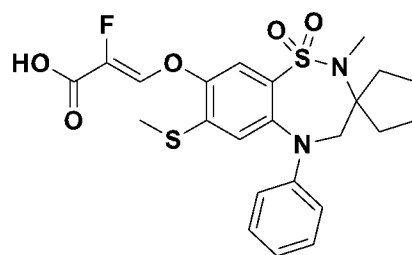
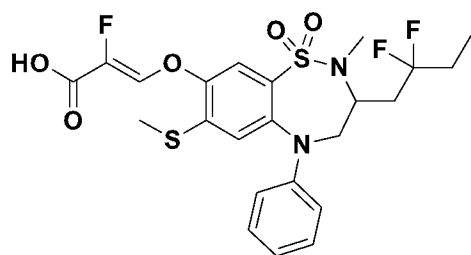
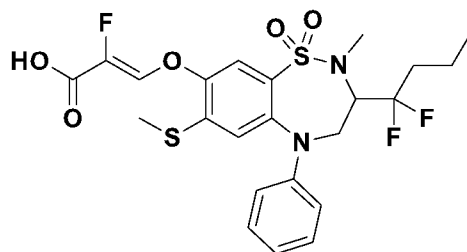
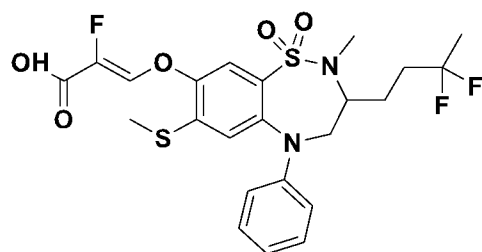
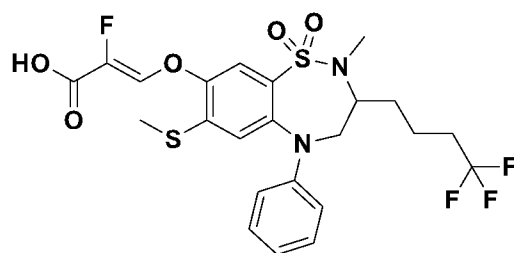
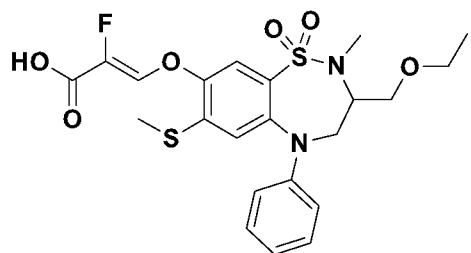
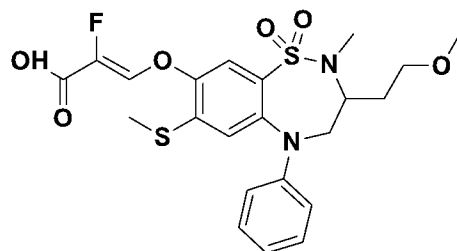
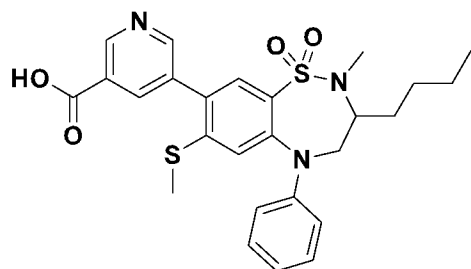


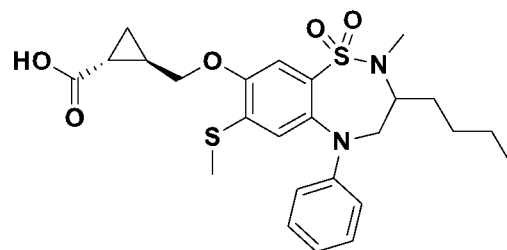
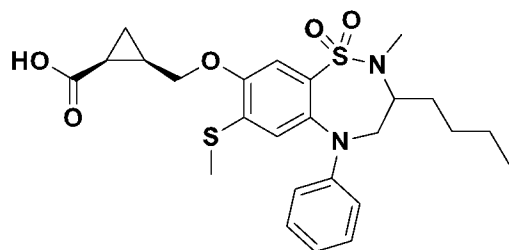
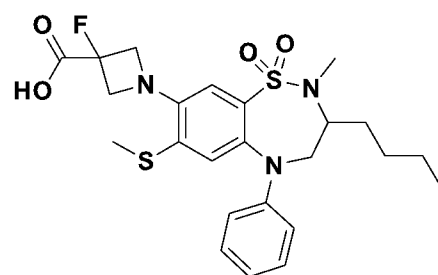
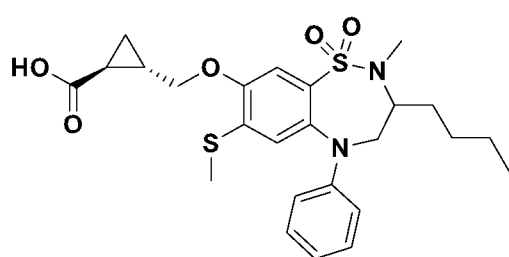
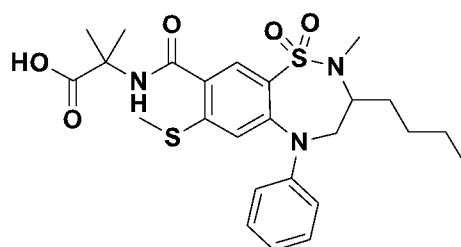
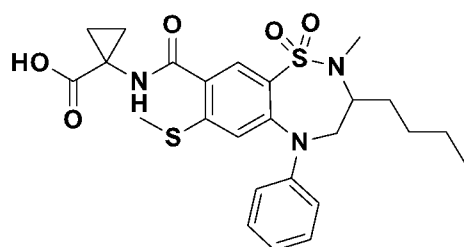
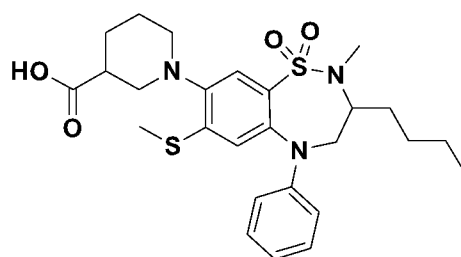
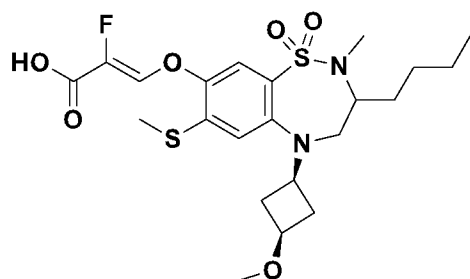
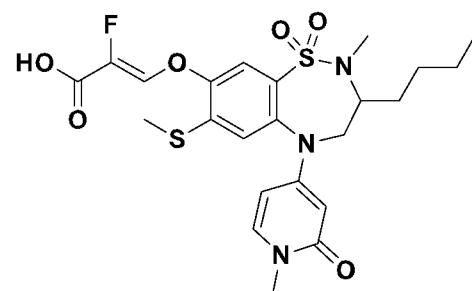
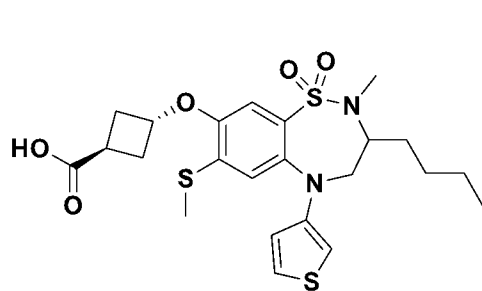
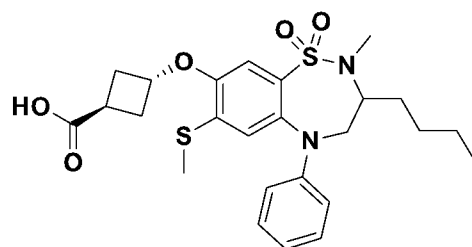
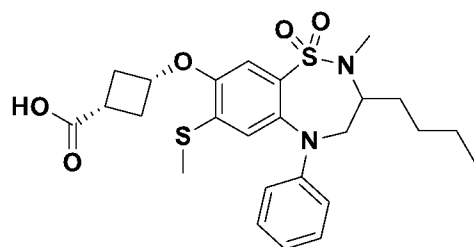


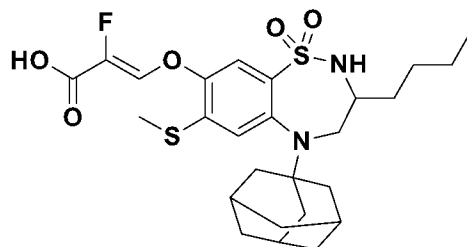
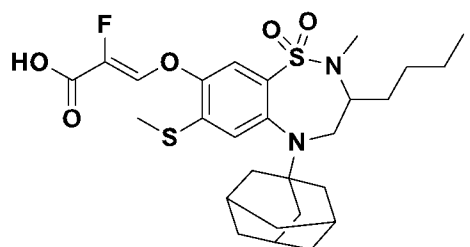
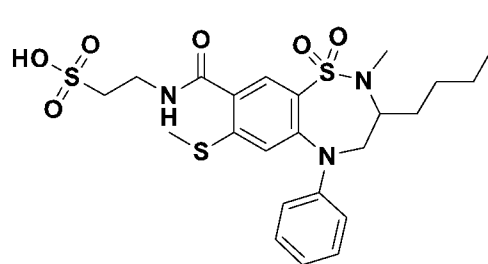
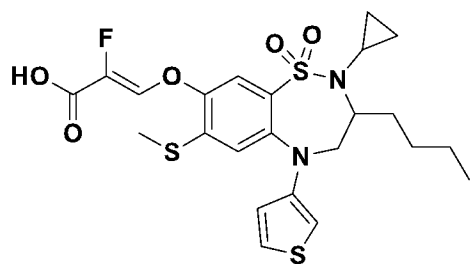
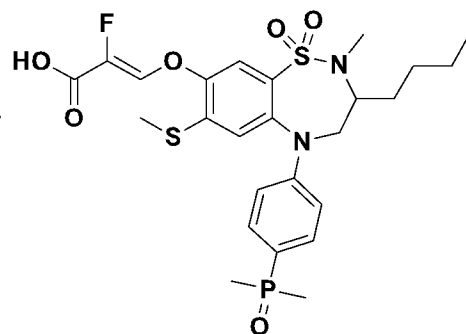
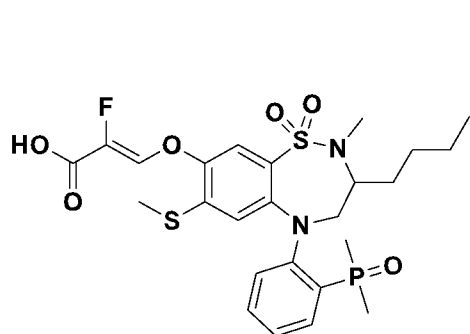
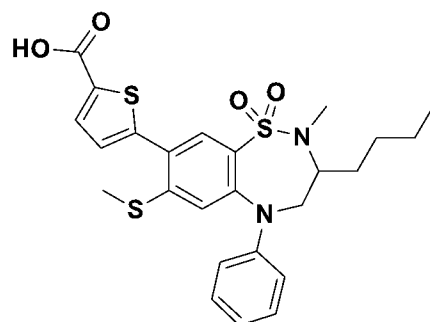
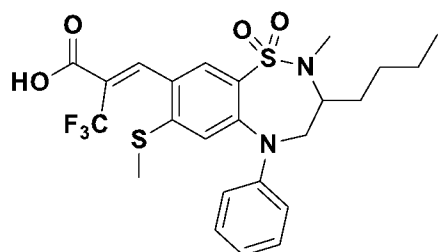
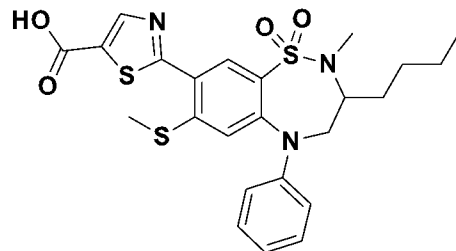
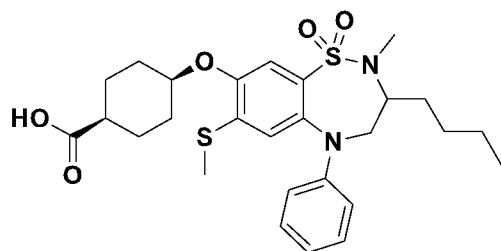
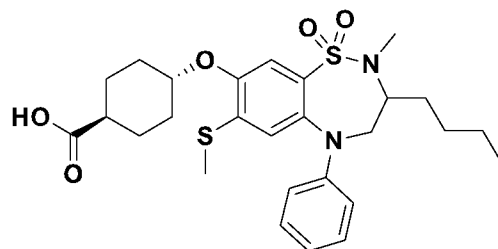
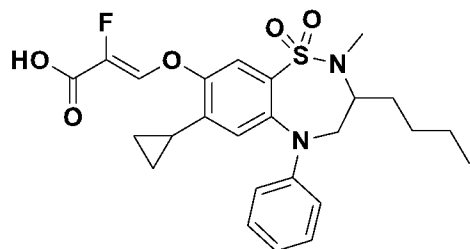


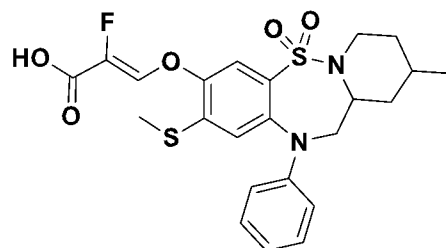
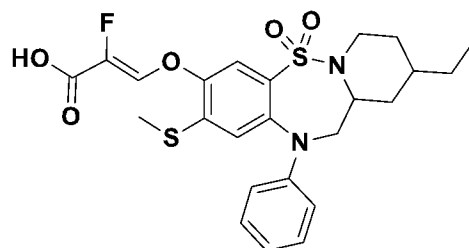
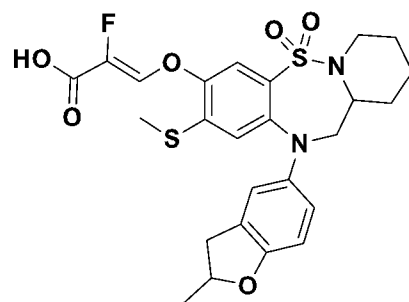
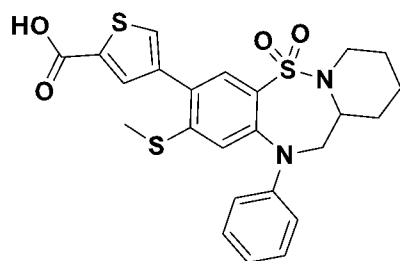
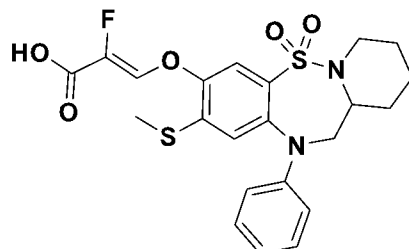
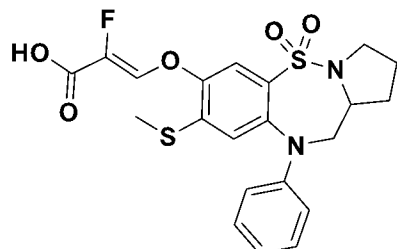
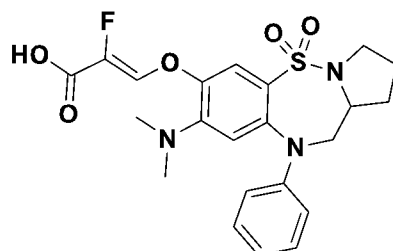
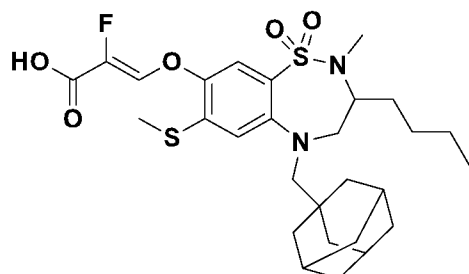
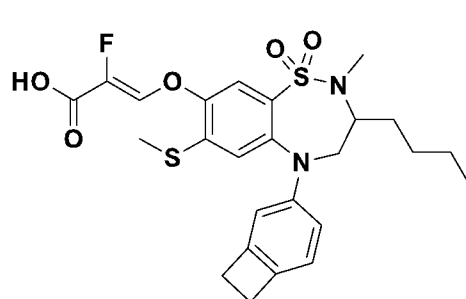
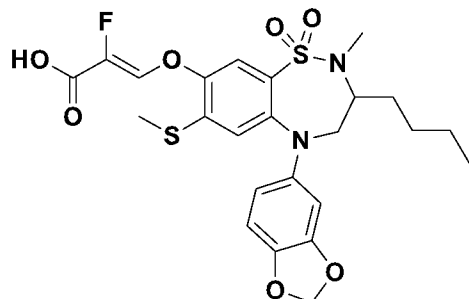
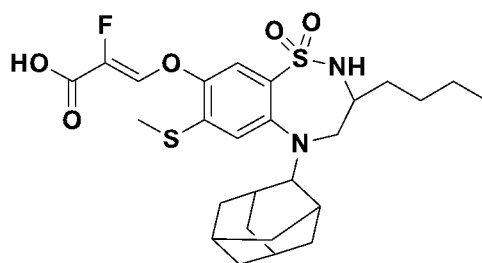
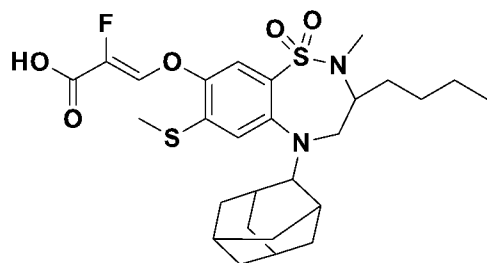


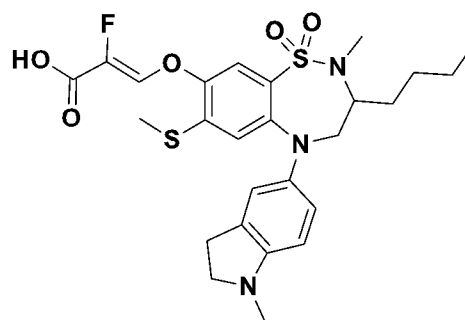
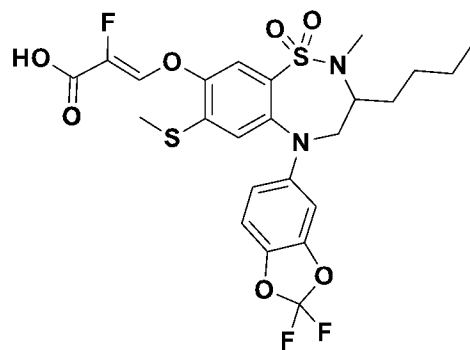
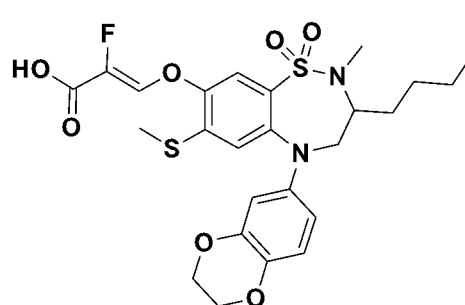
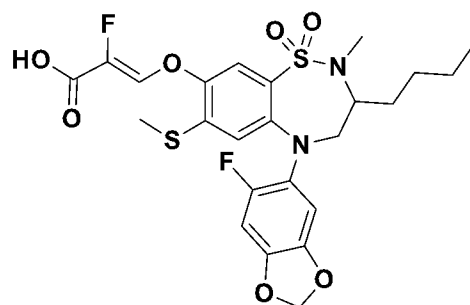
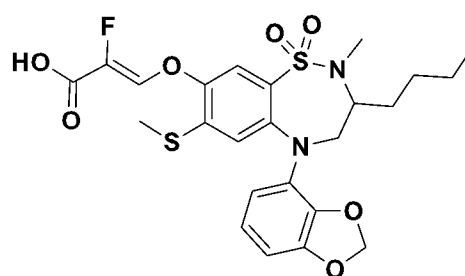
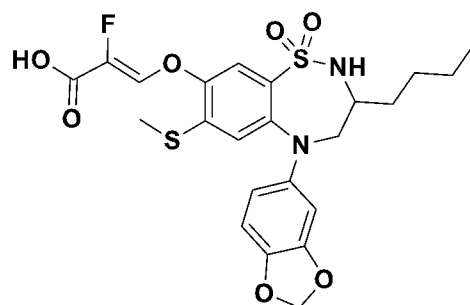
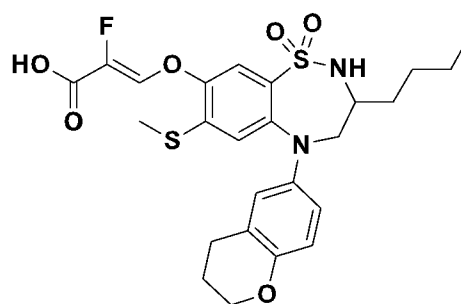
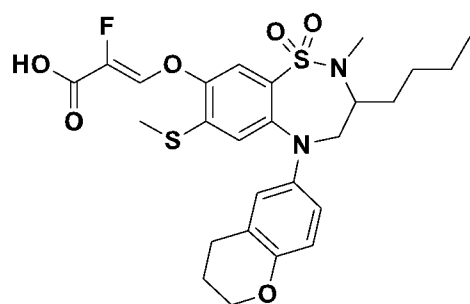
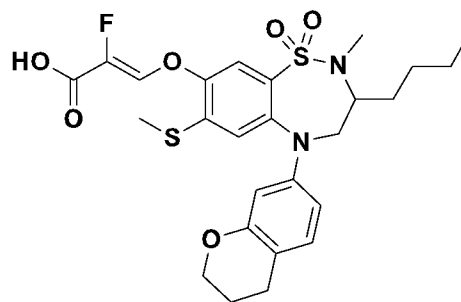
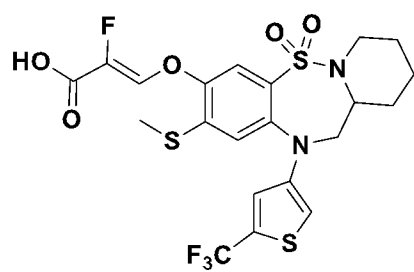


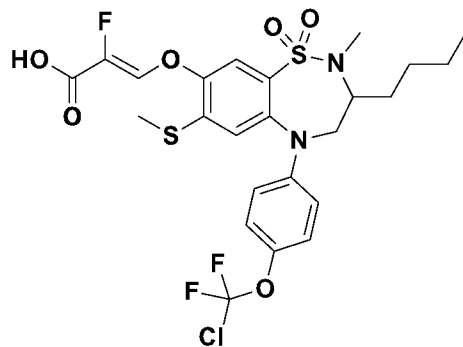
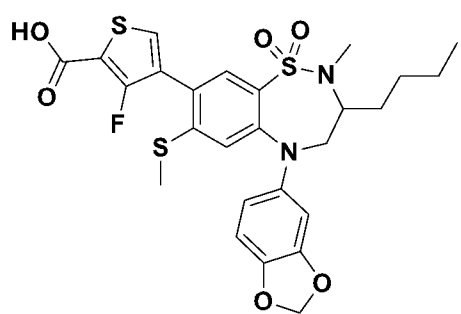
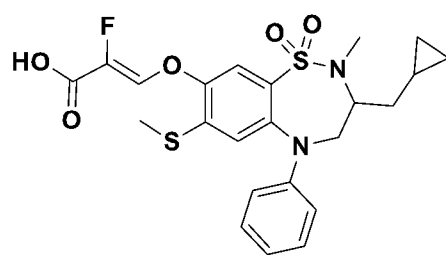
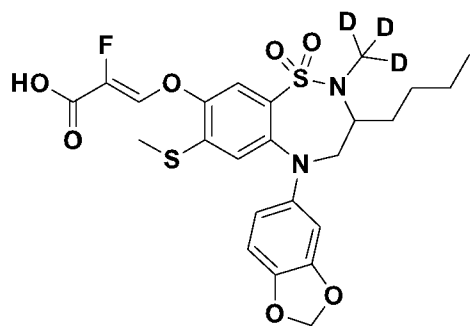
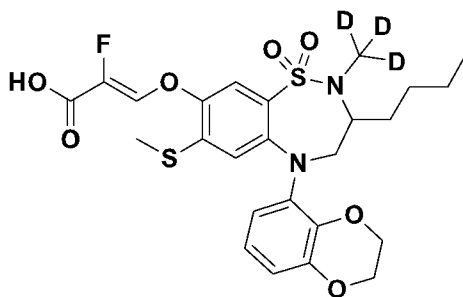
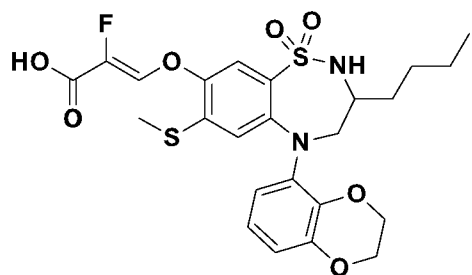
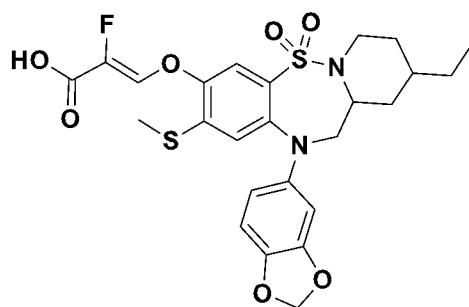
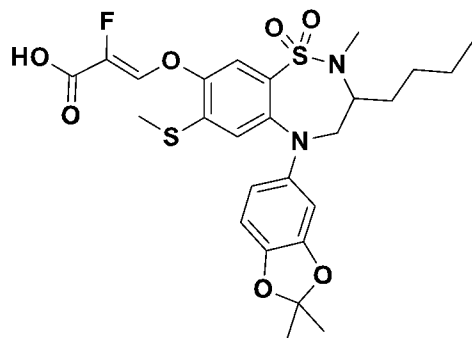
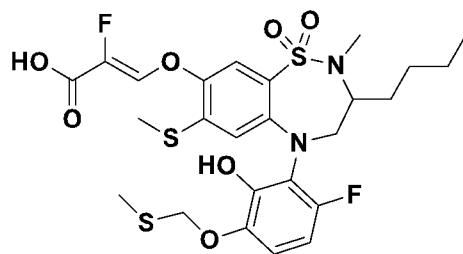
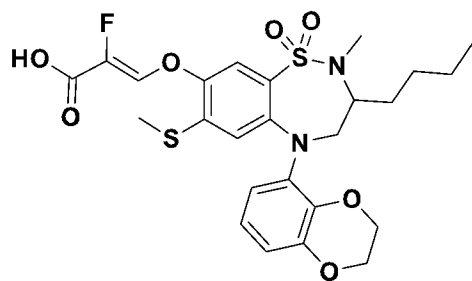


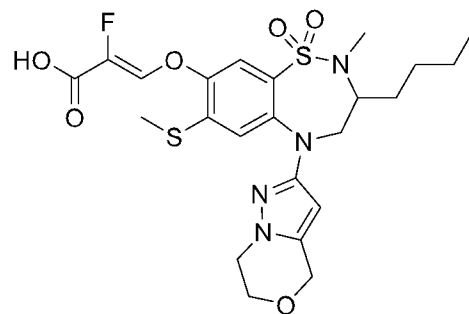
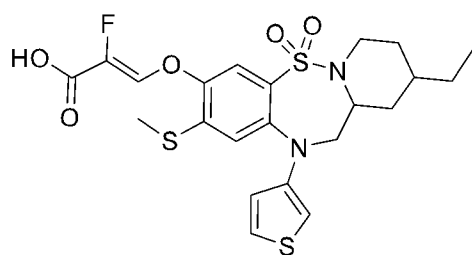
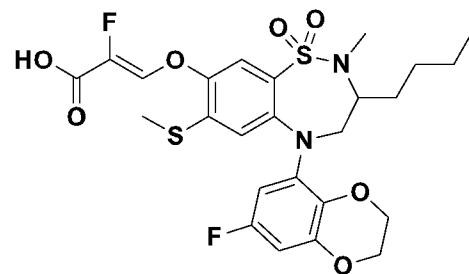
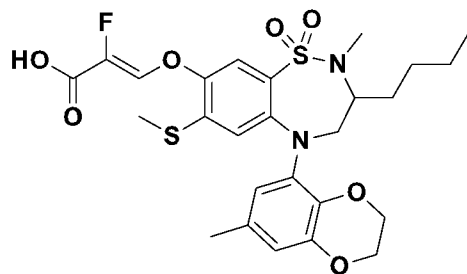
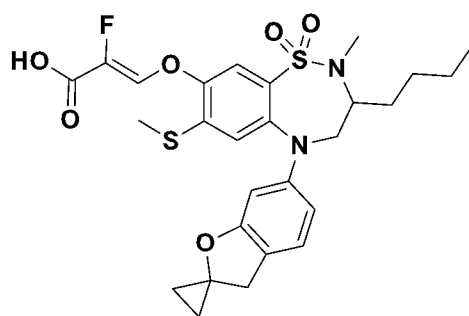
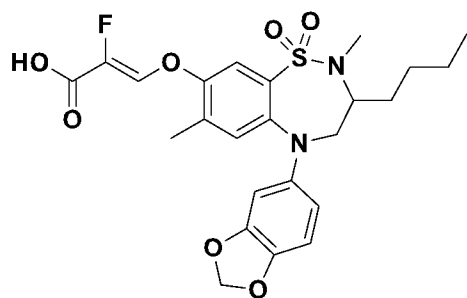
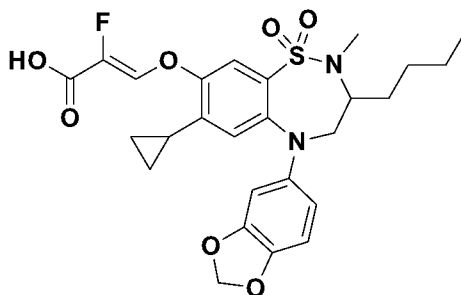
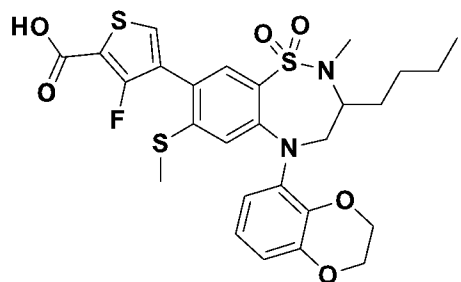
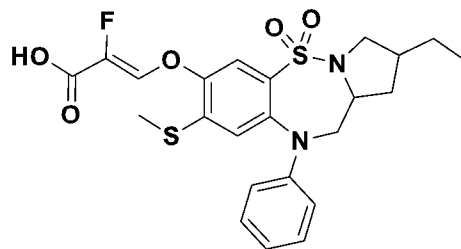
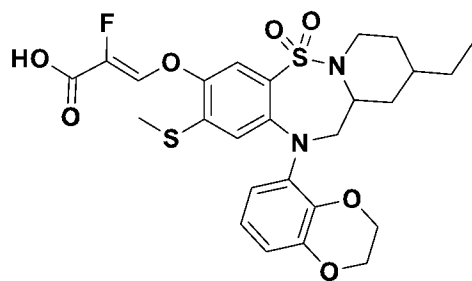


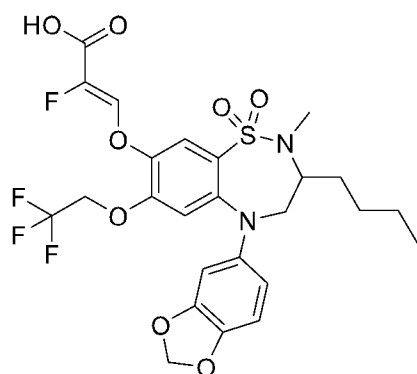
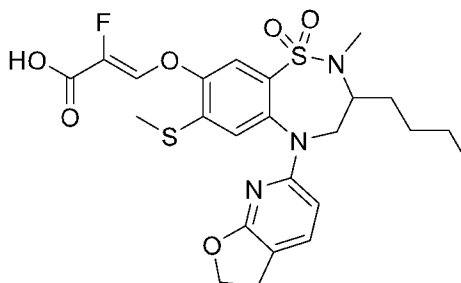
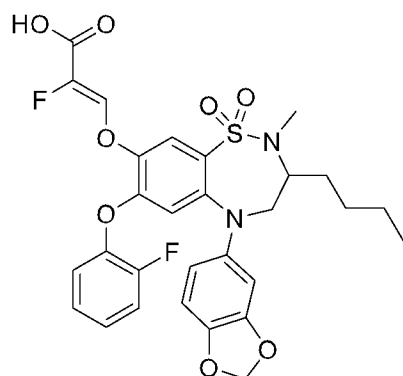
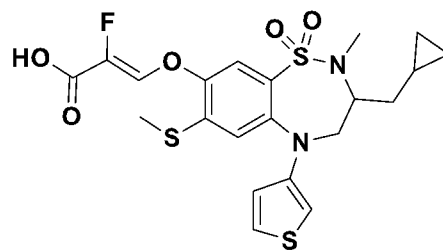
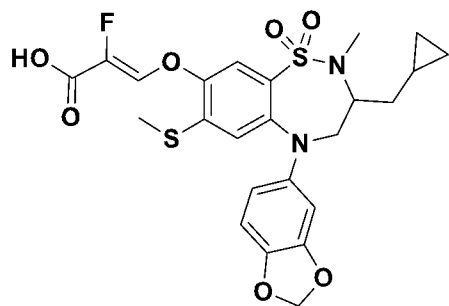






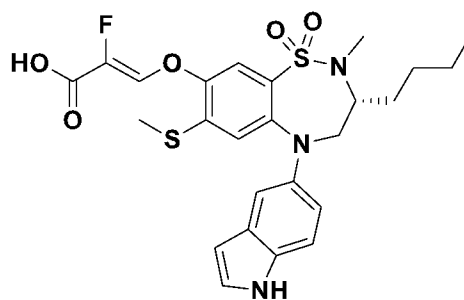
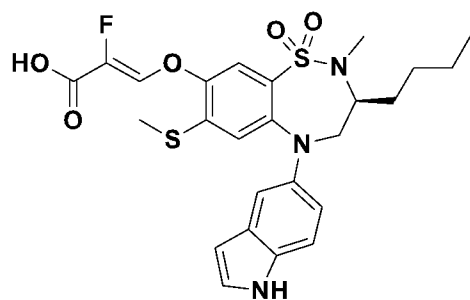


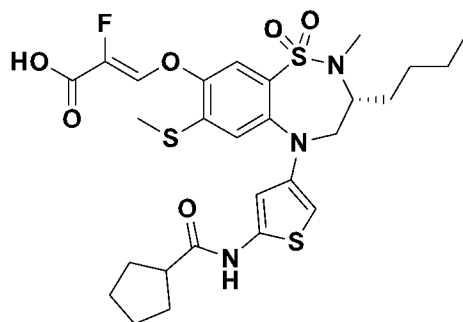
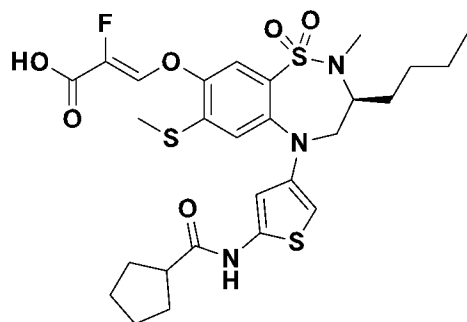
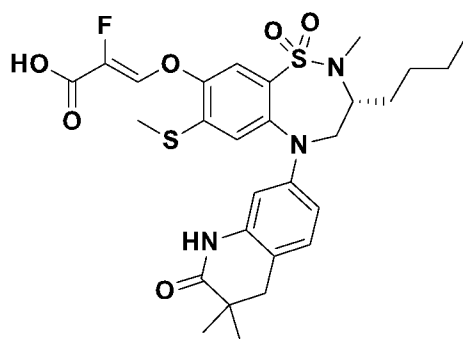
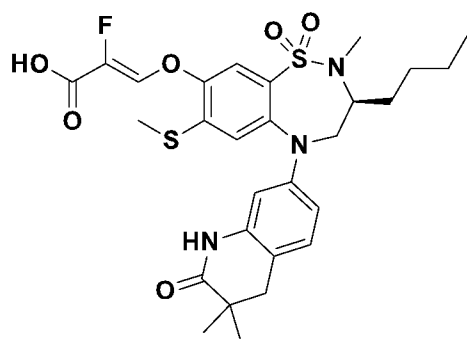
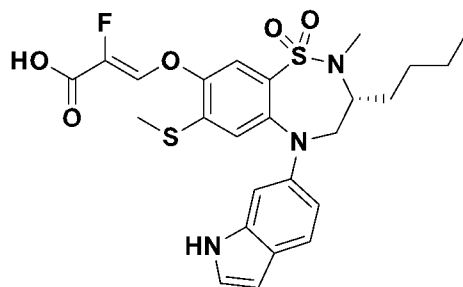
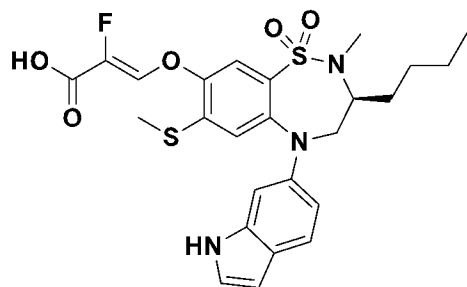
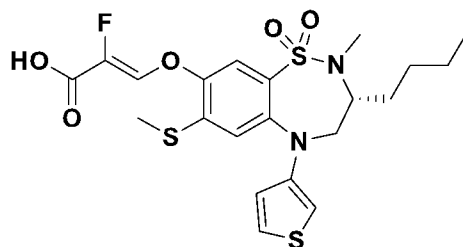
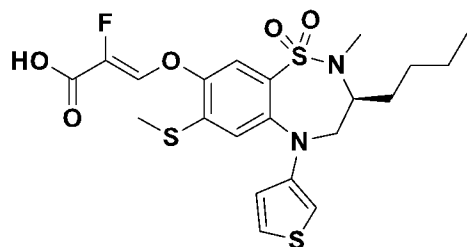
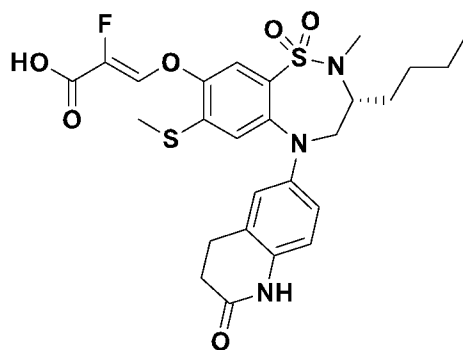
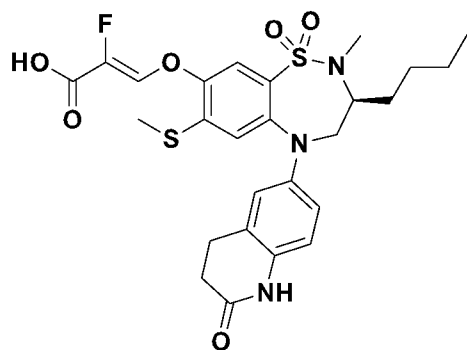


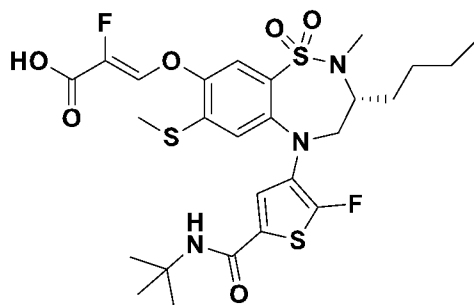
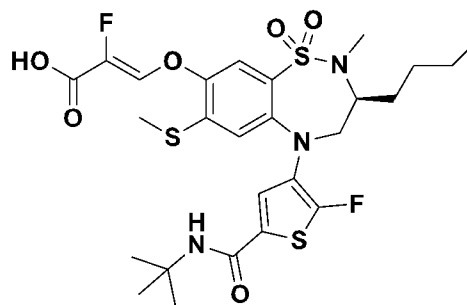
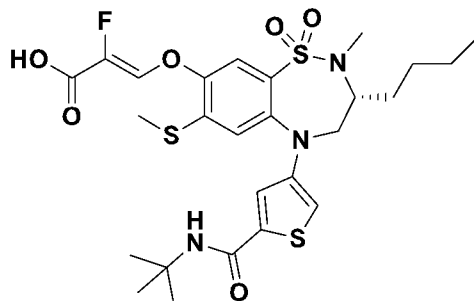
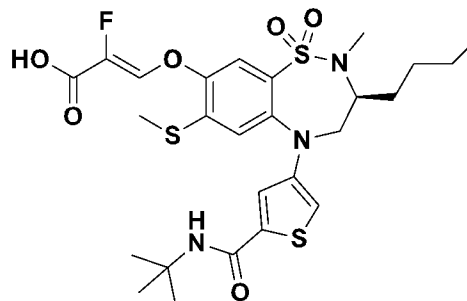
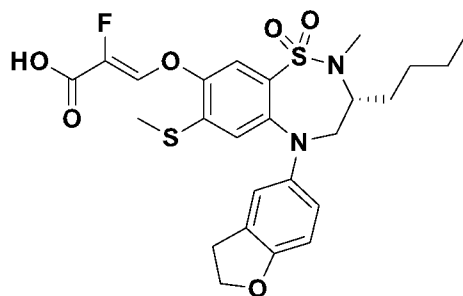
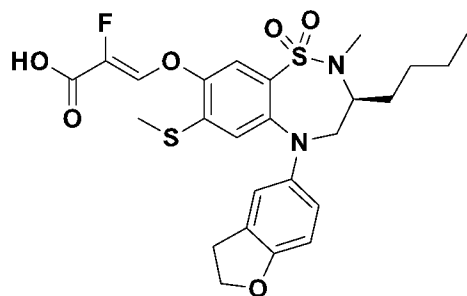
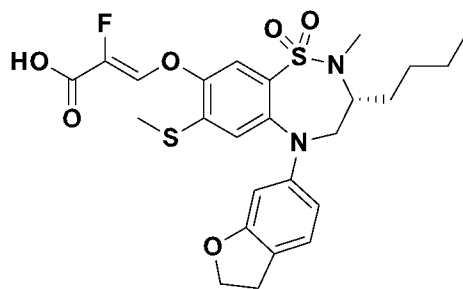
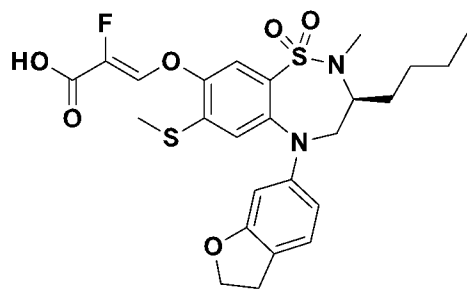
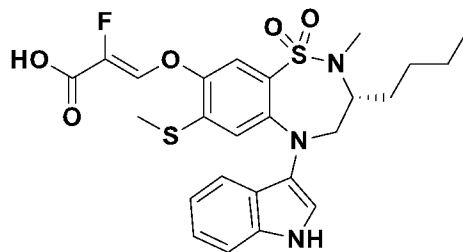
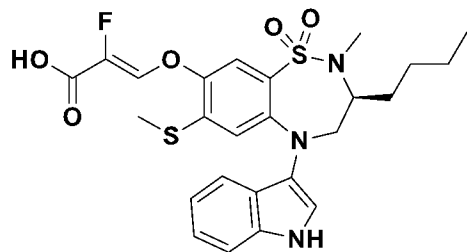


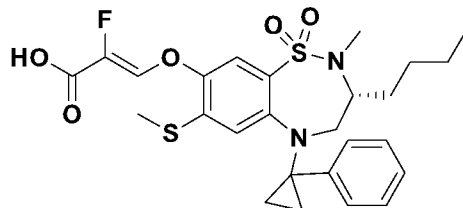
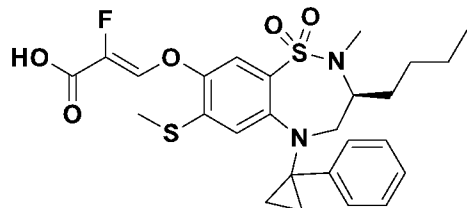
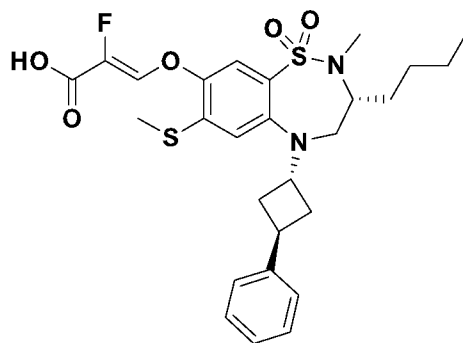
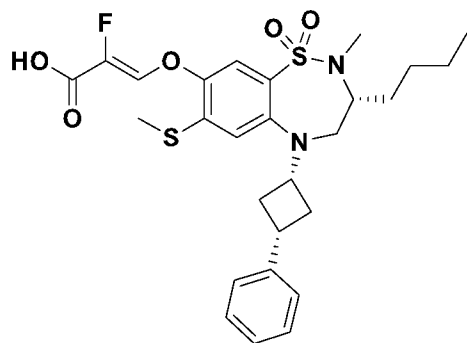
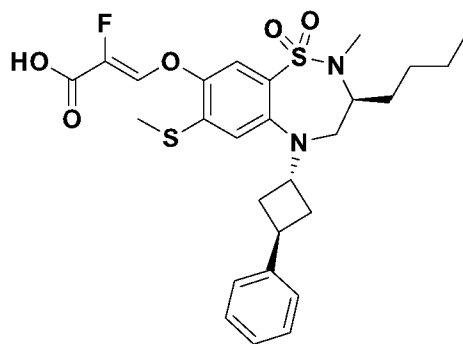
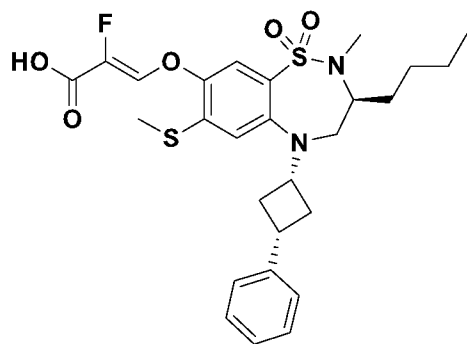
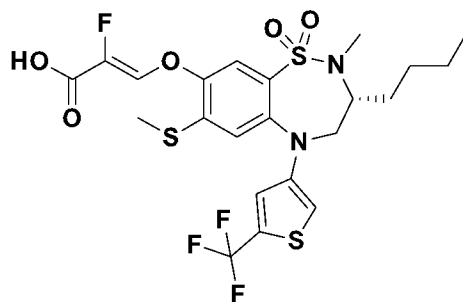
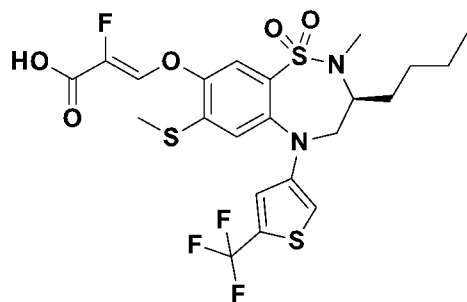
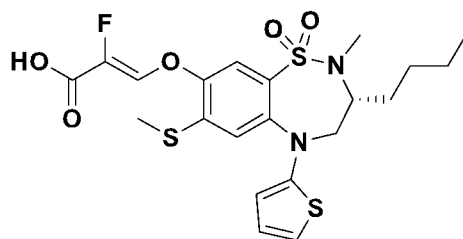
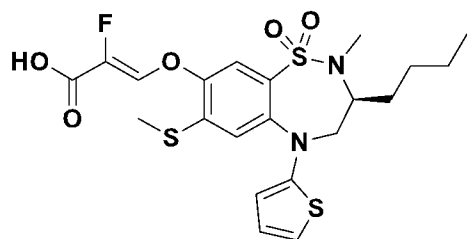
;

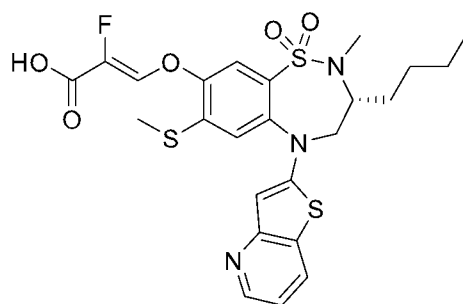
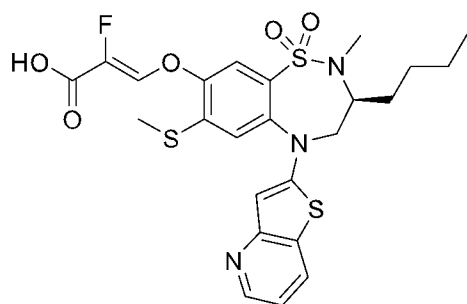
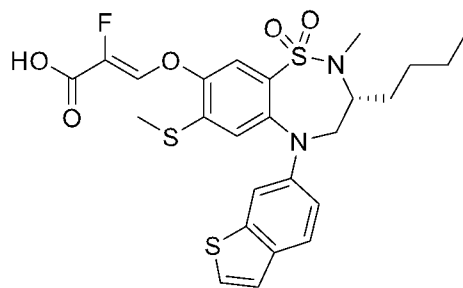
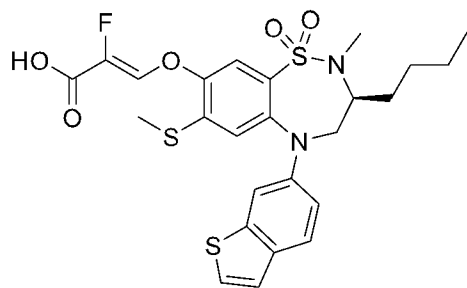
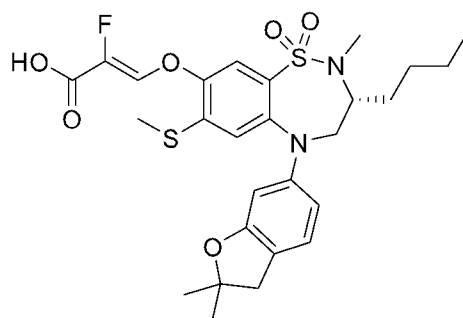
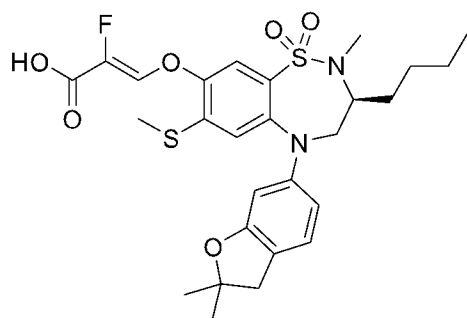
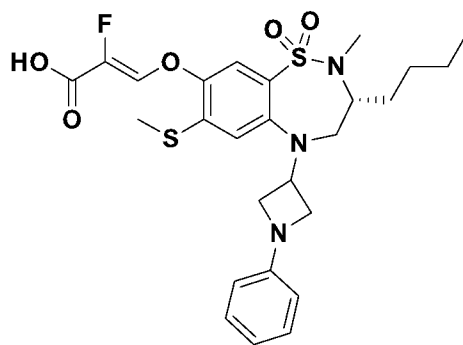
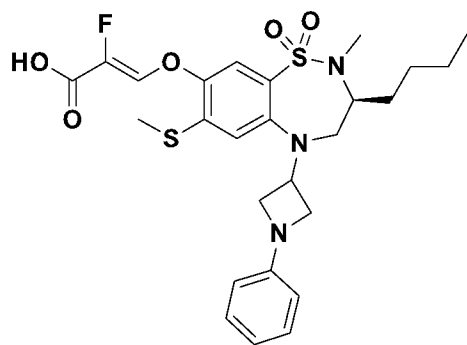
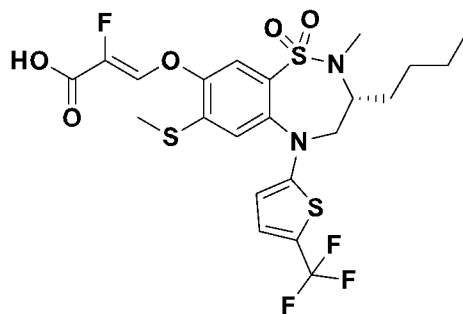
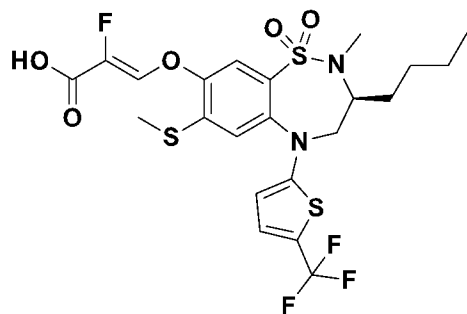
优选的，选自以下化合物、其立体异构体或其药学上可接收的盐：

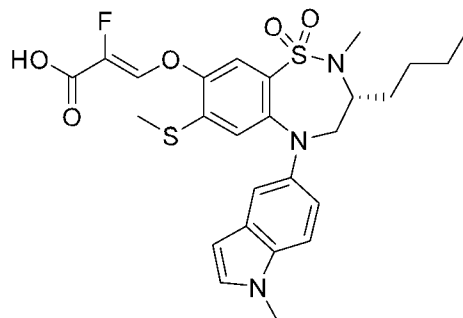
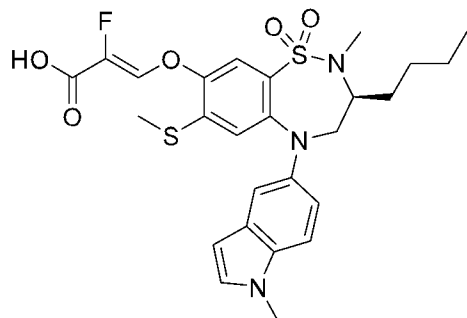
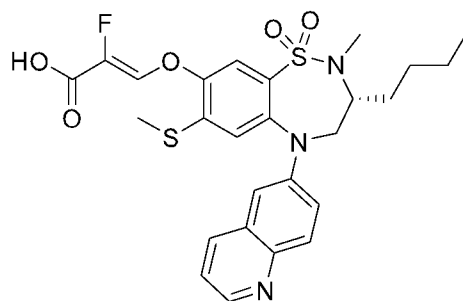
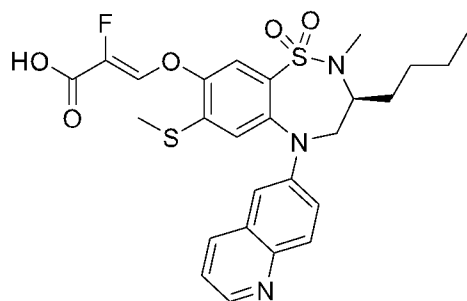
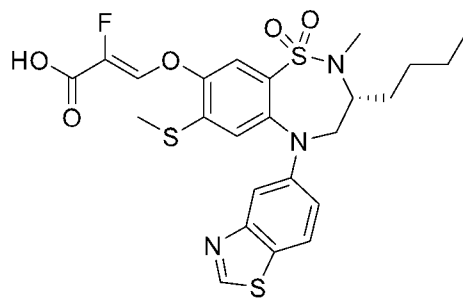
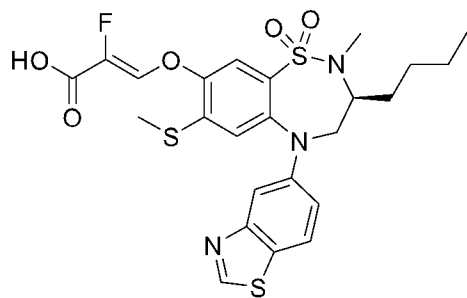
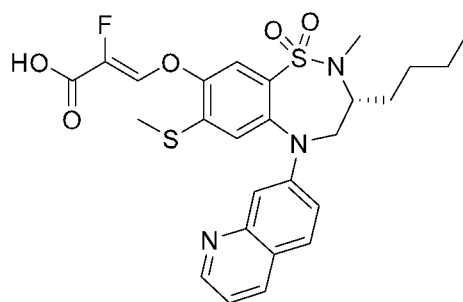
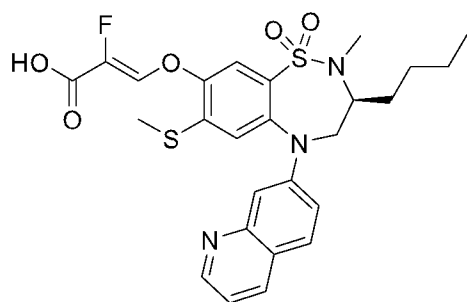
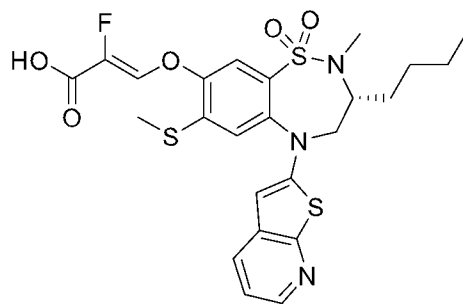
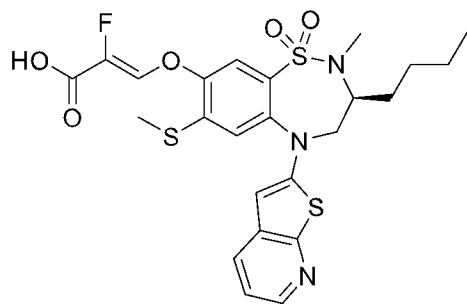


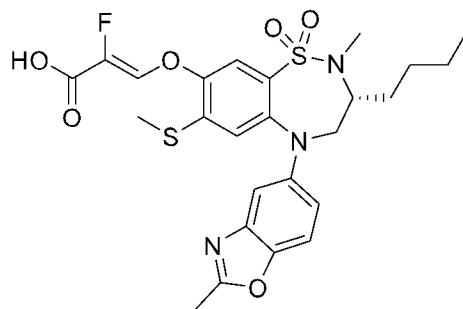
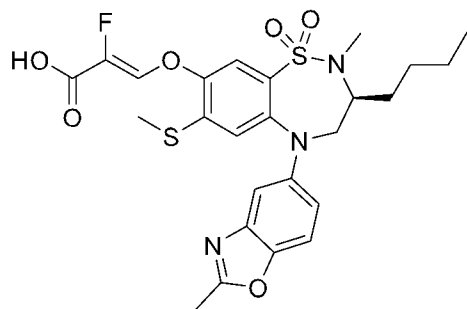
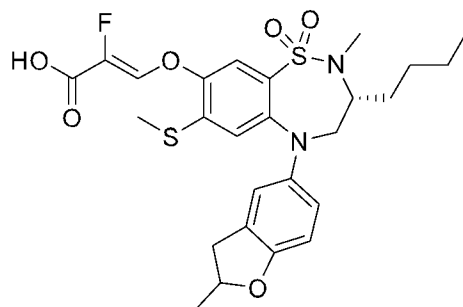
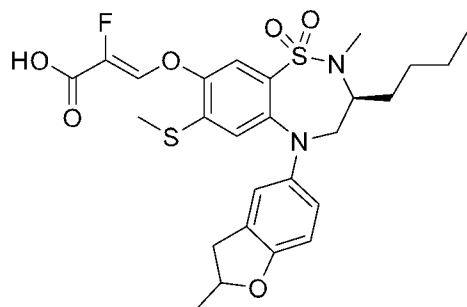
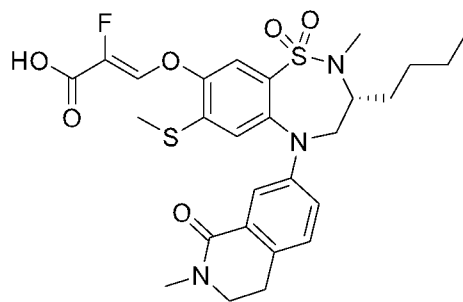
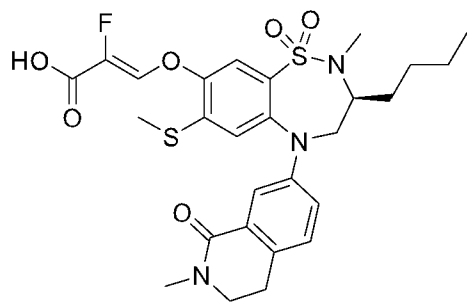
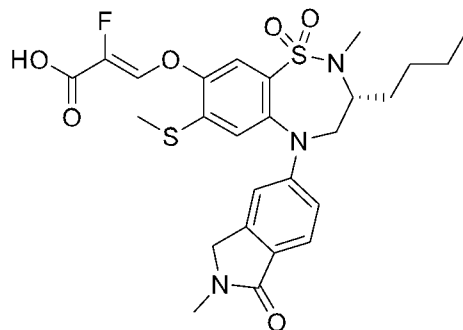
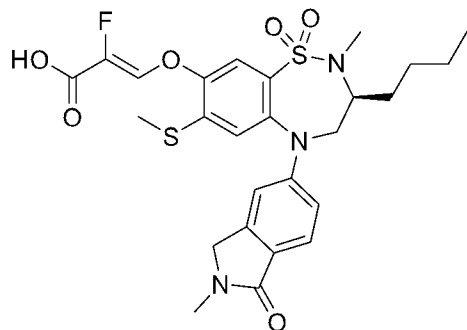
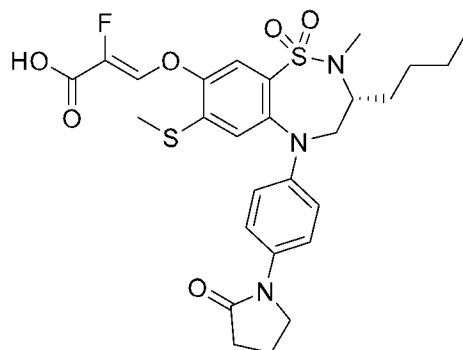
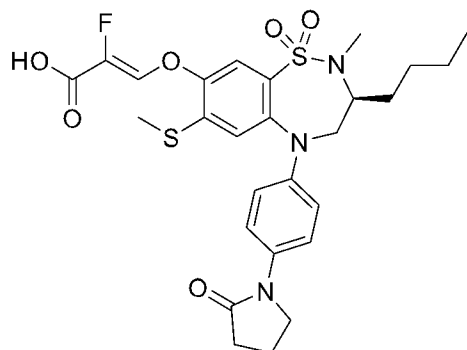


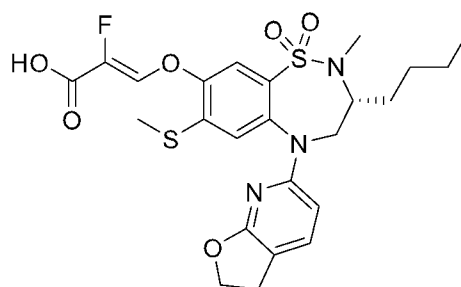
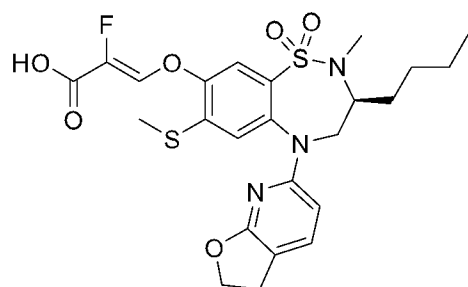
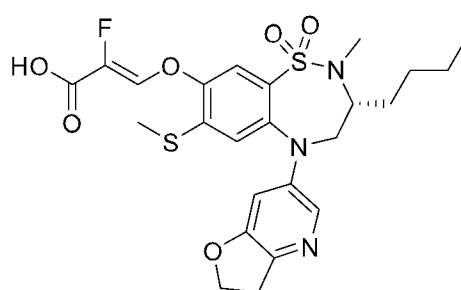
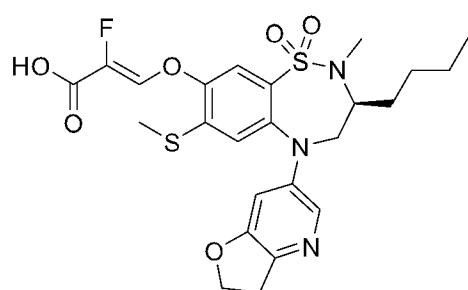
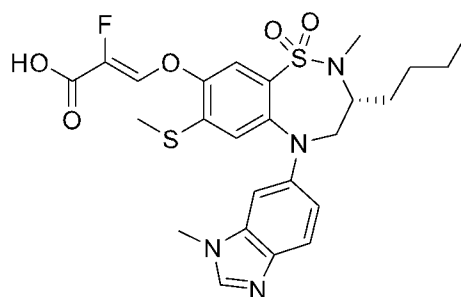
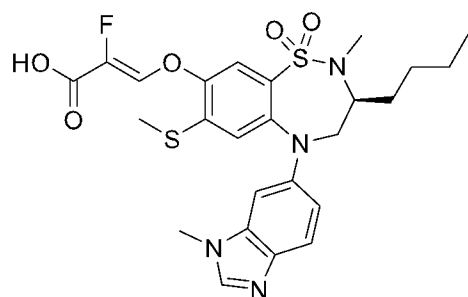
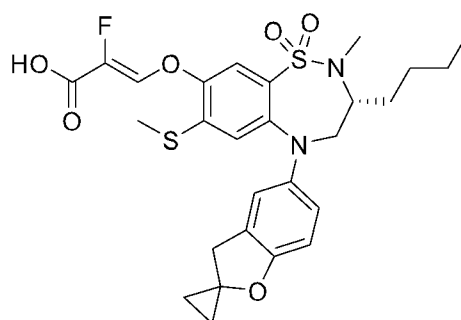
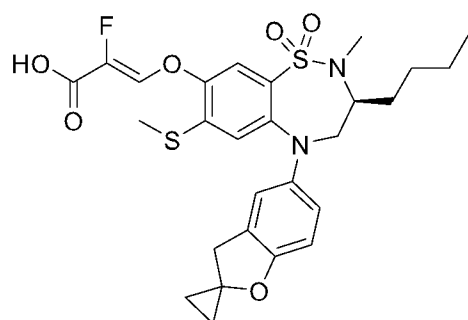
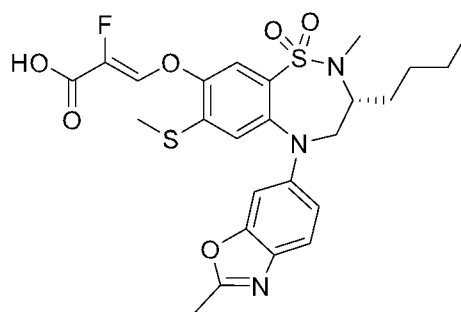
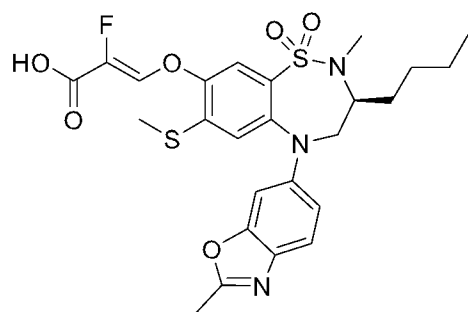


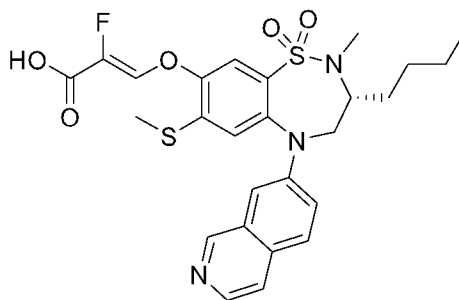
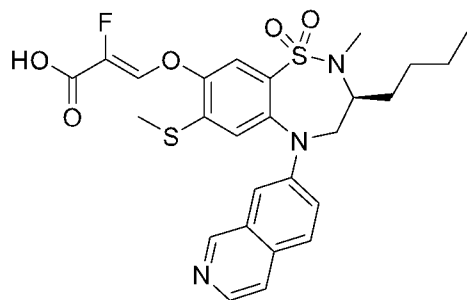
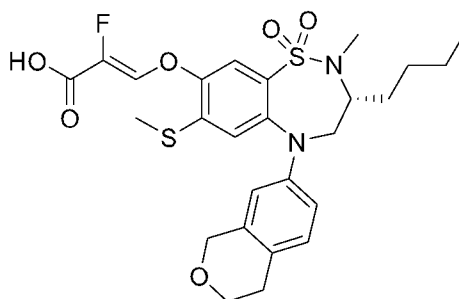
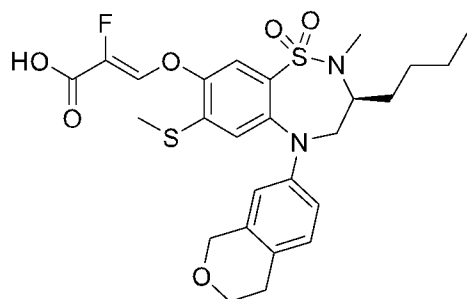
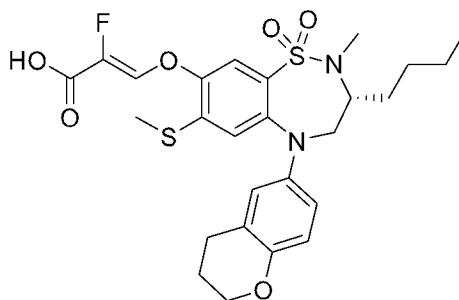
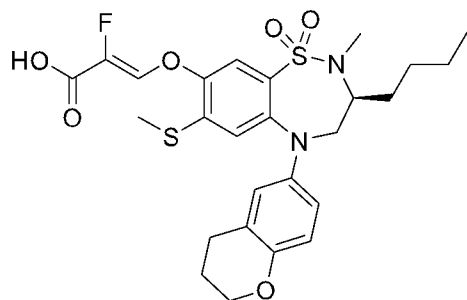
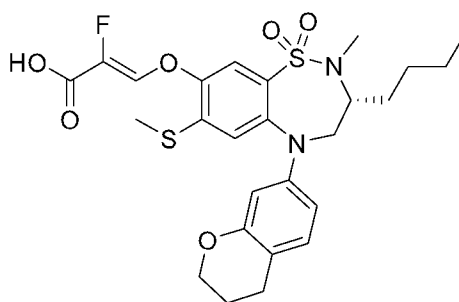
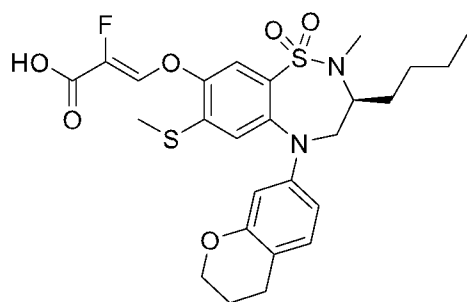
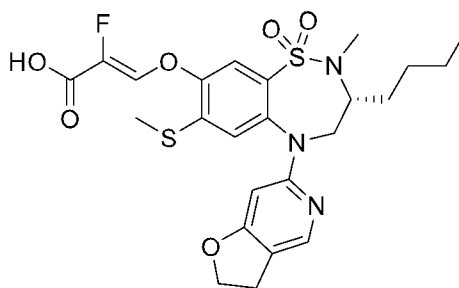
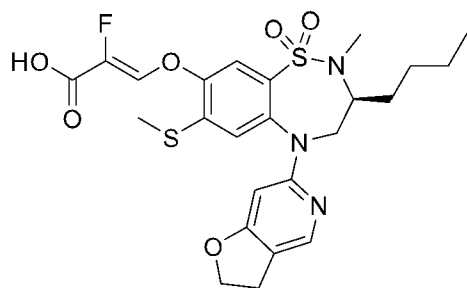


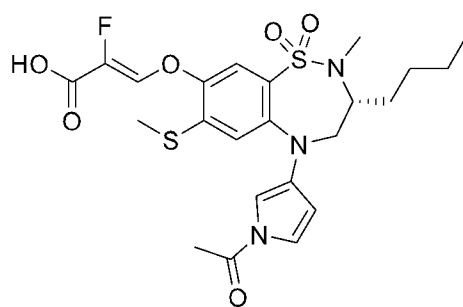
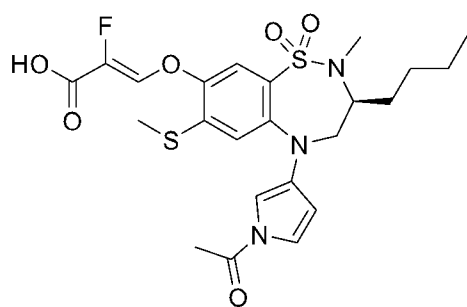
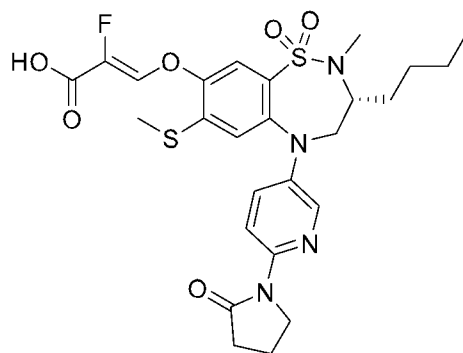
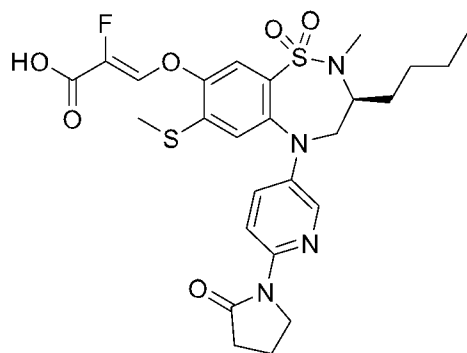
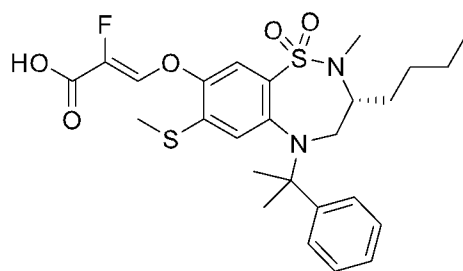
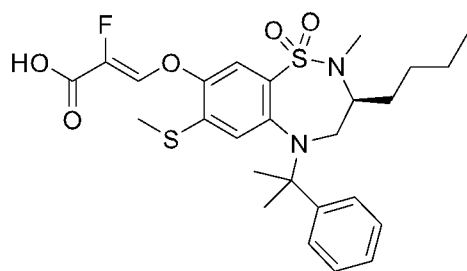
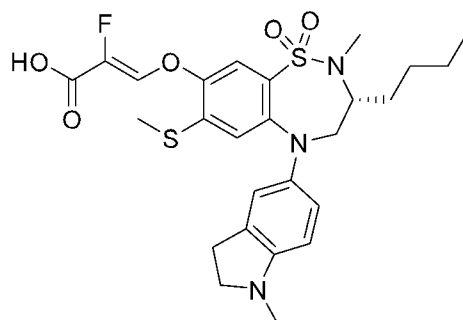
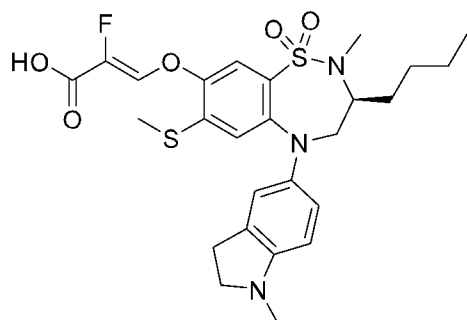
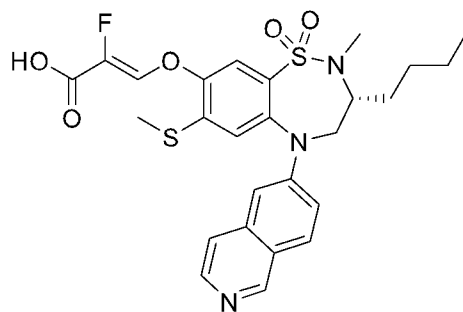
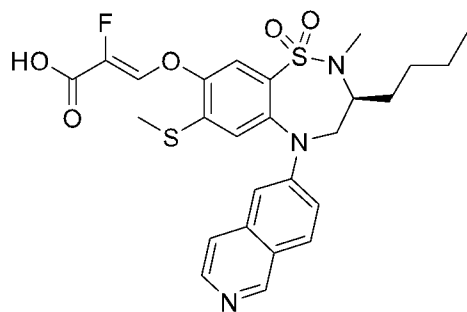


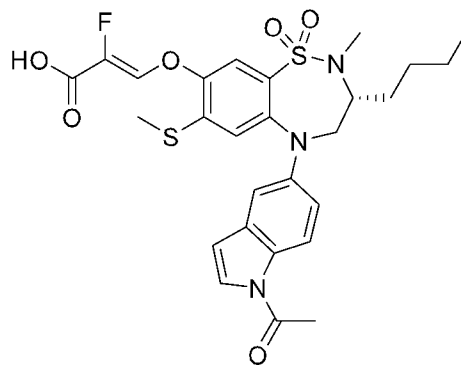
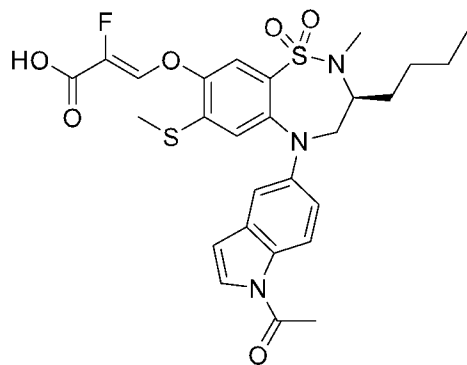
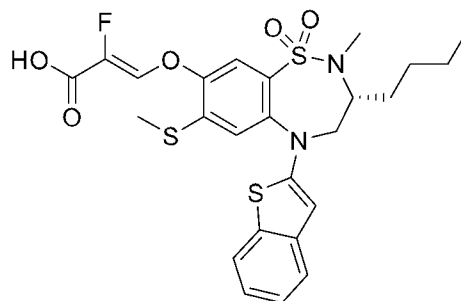
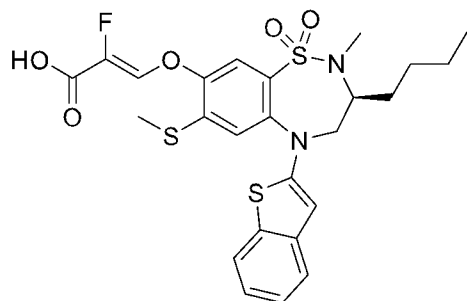
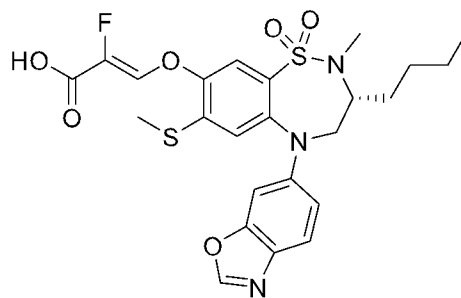
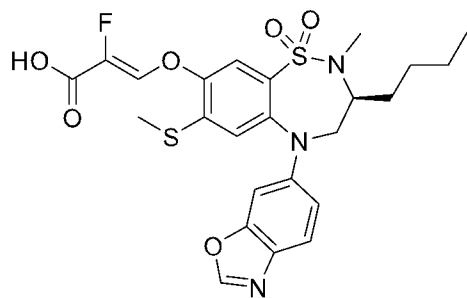
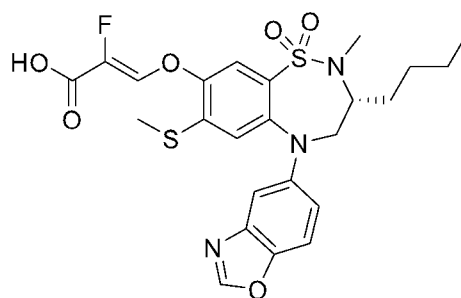
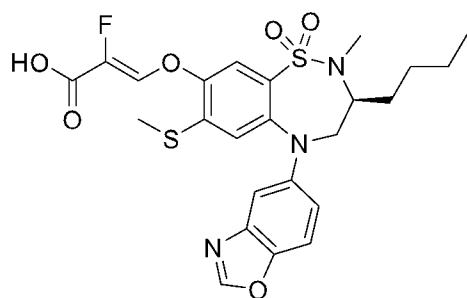
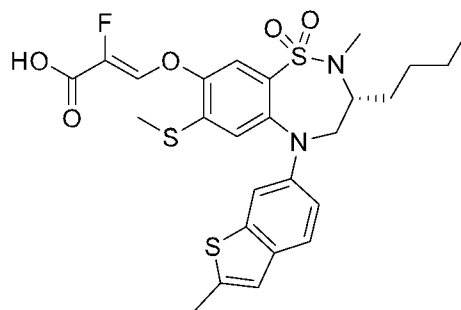
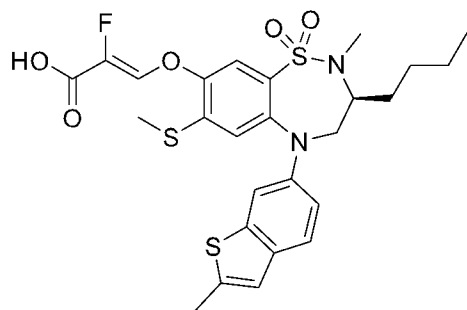


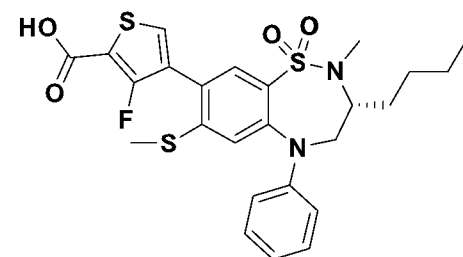
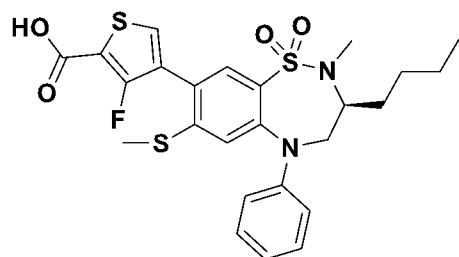
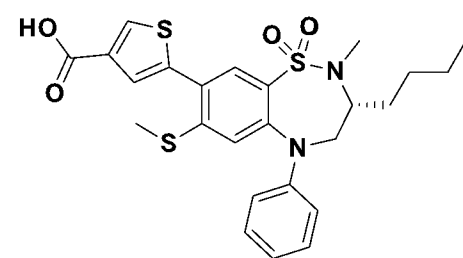
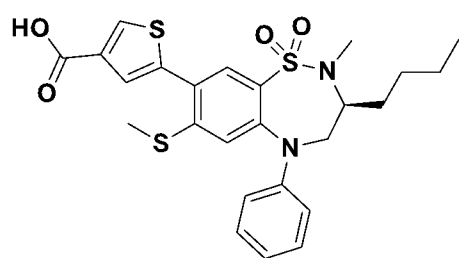
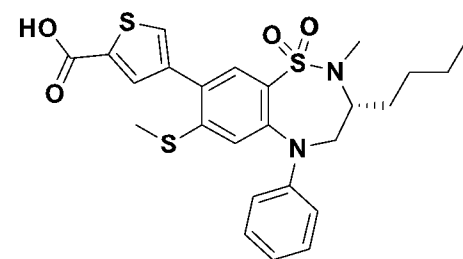
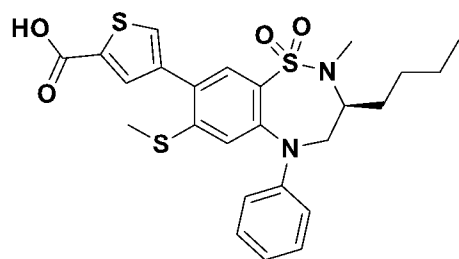
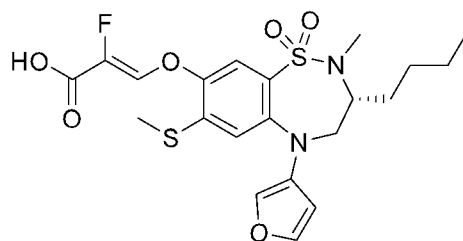
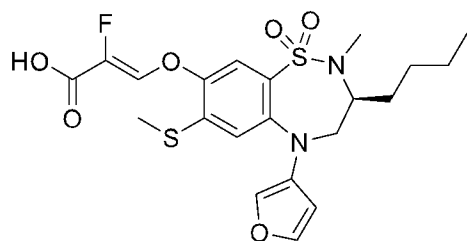
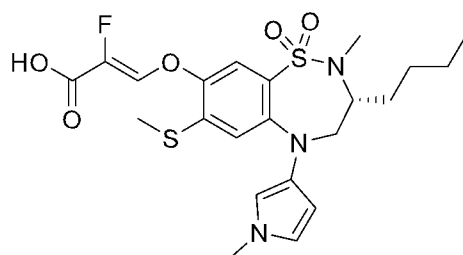
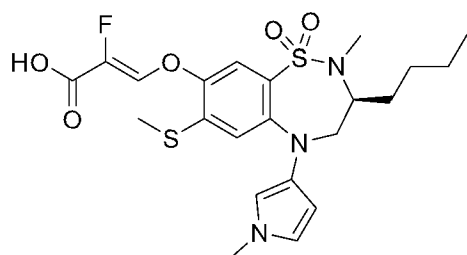
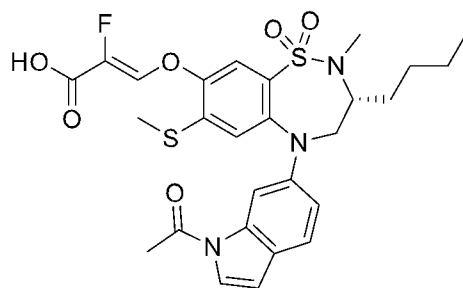
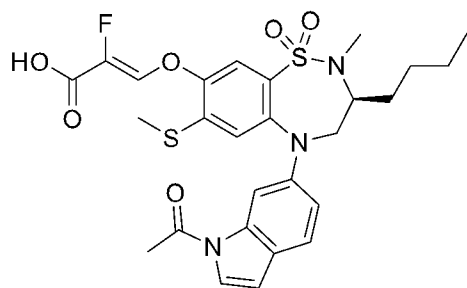


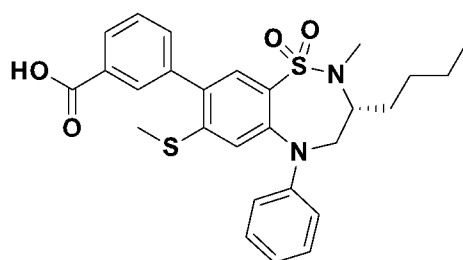
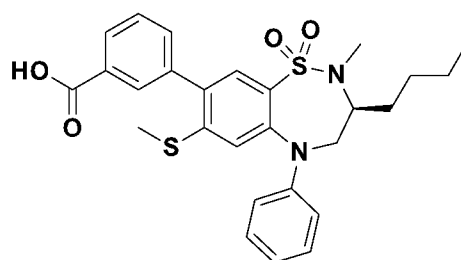
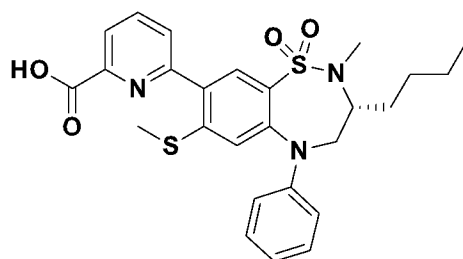
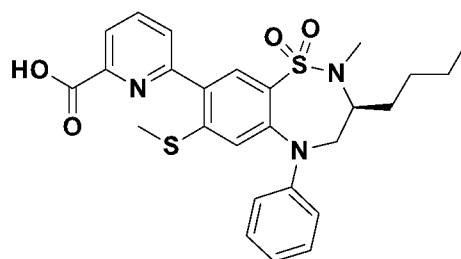
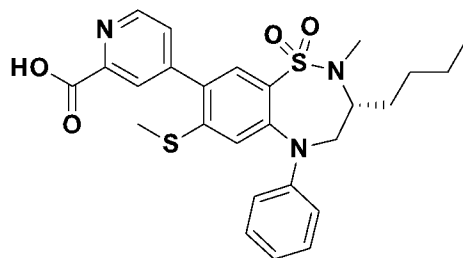
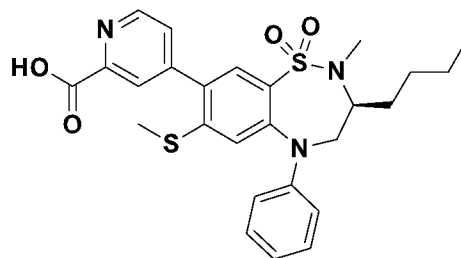
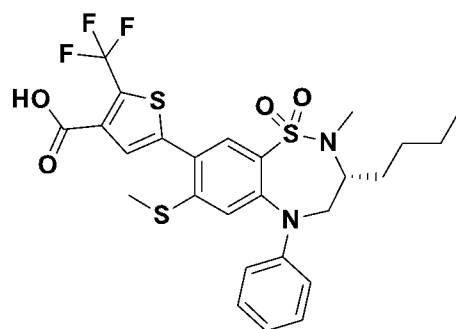
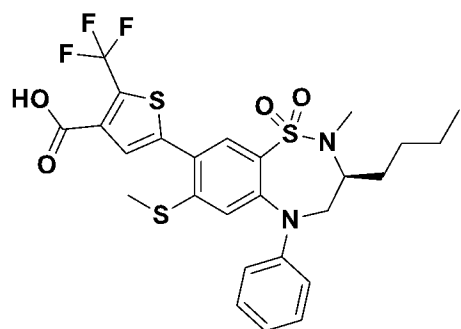
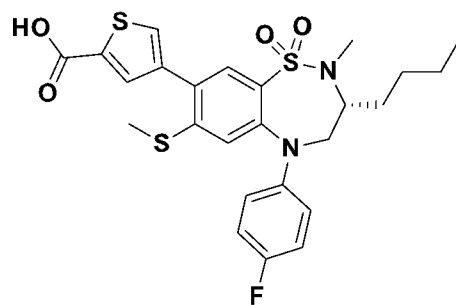
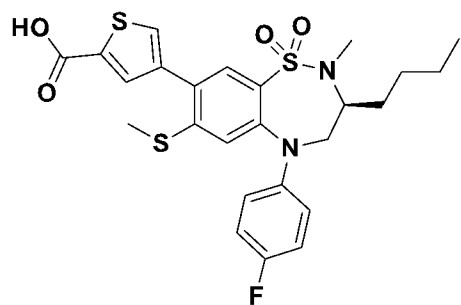
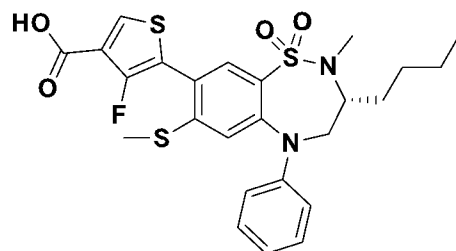
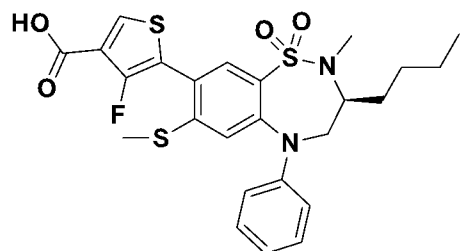


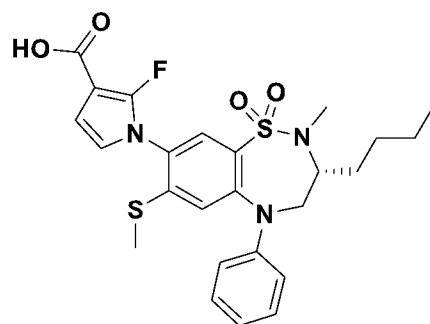
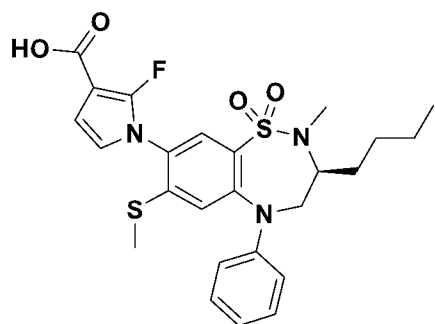
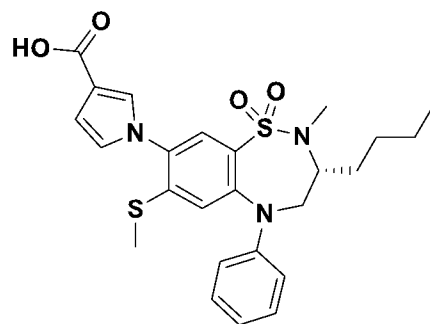
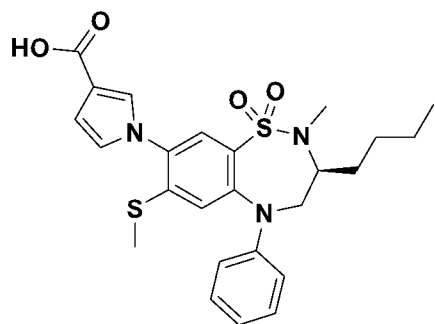
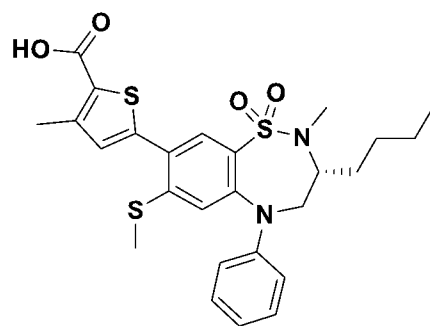
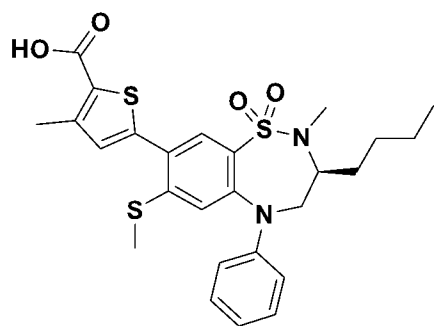
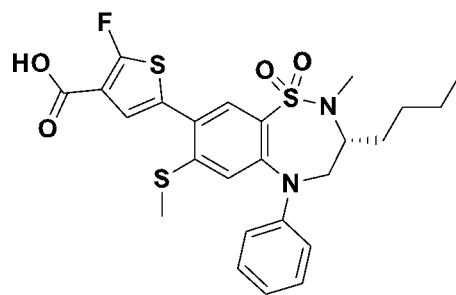
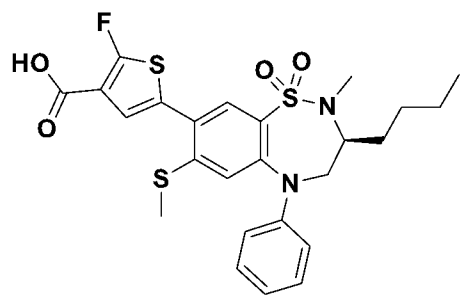
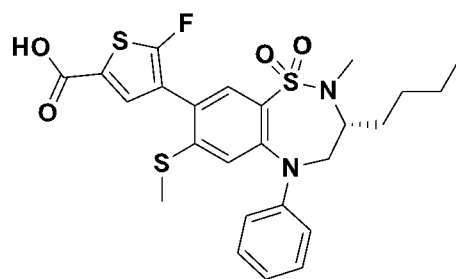
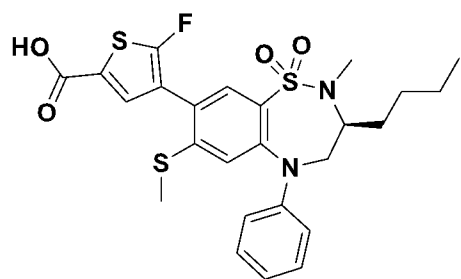


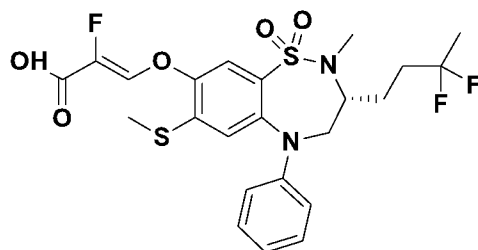
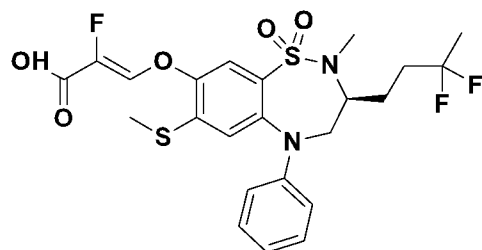
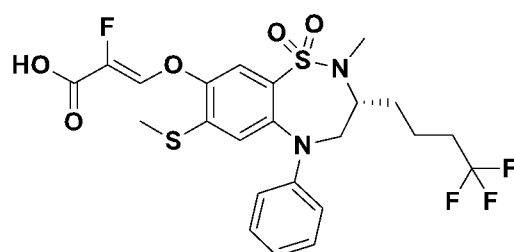
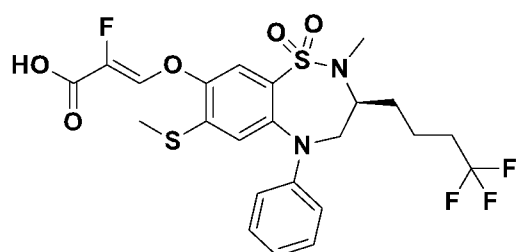
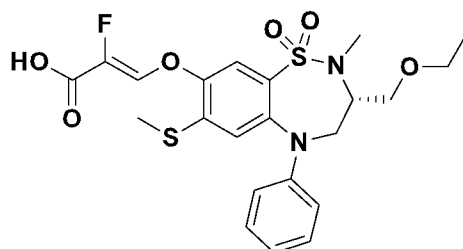
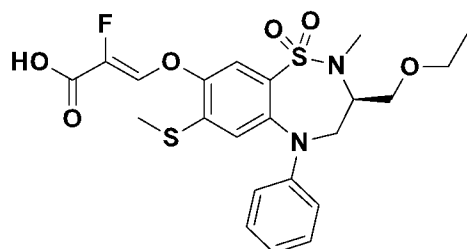
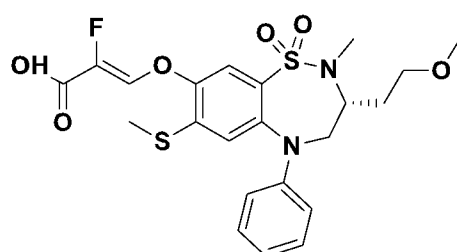
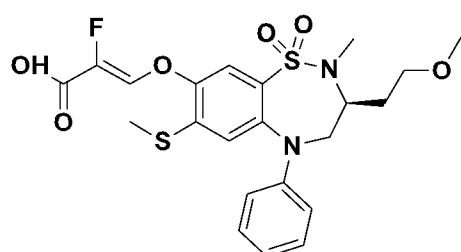
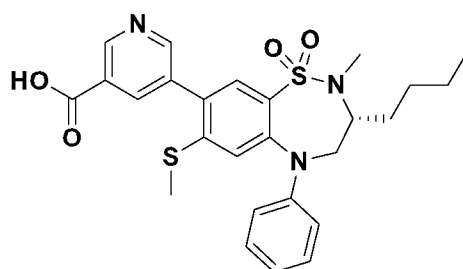
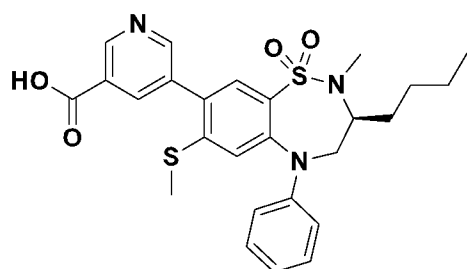
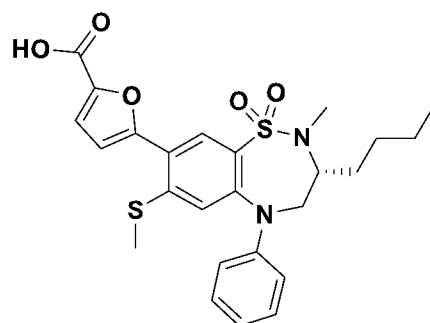
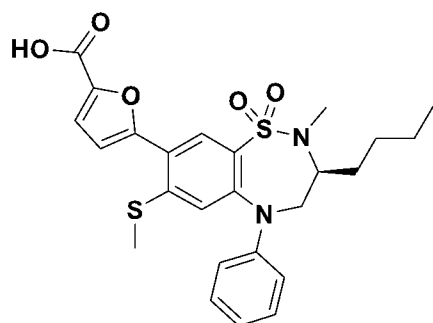


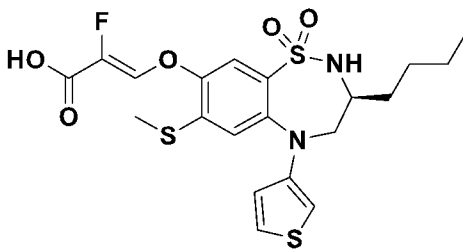
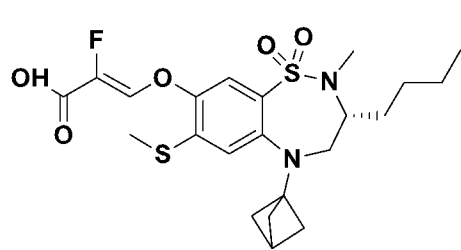
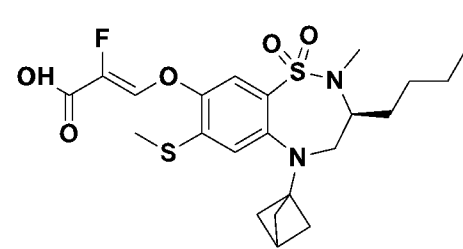
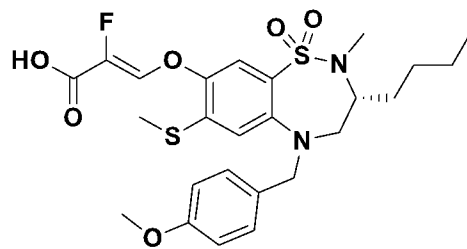
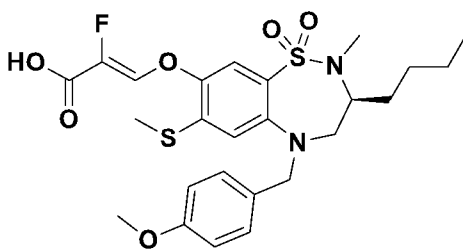
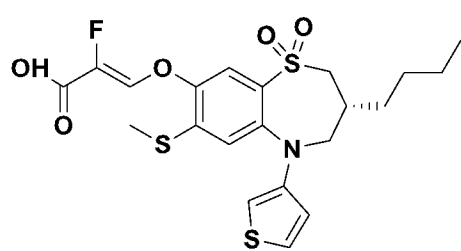
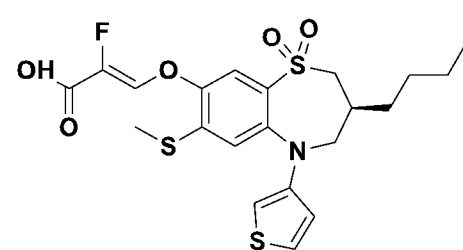
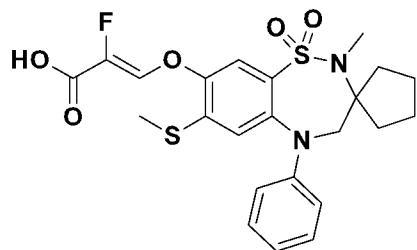
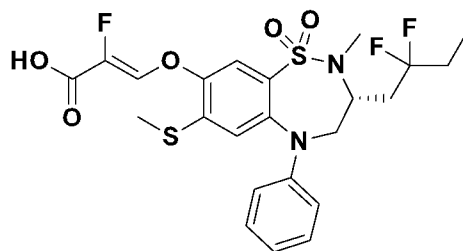
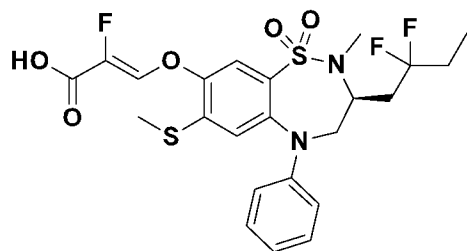
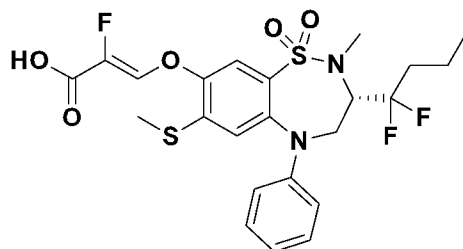
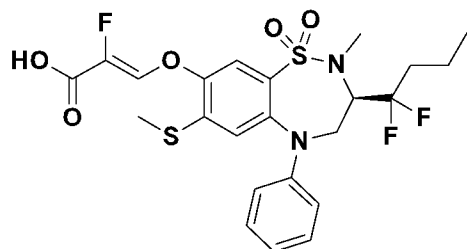


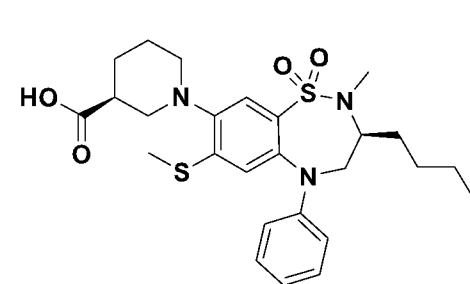
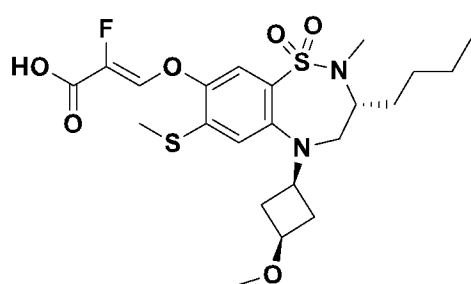
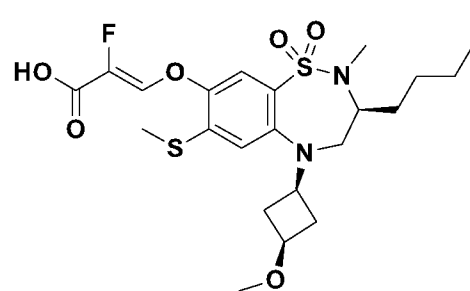
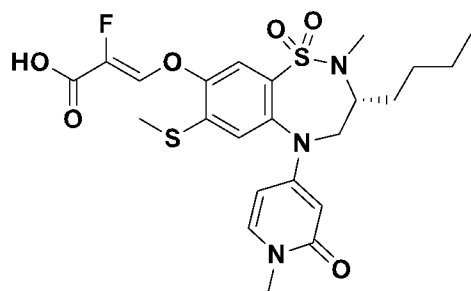
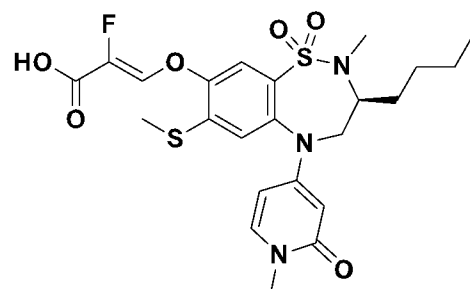
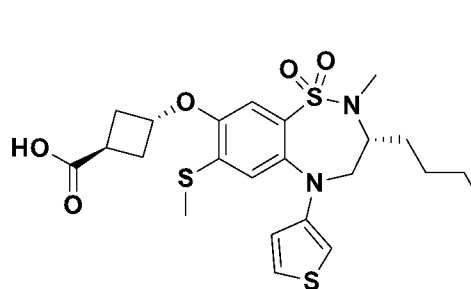
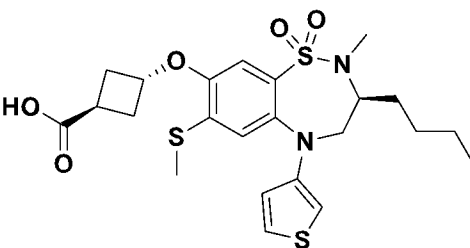
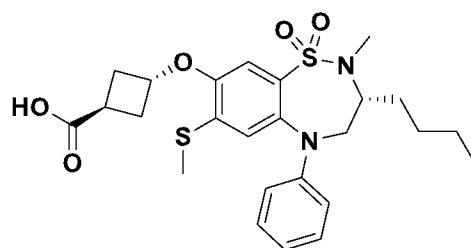
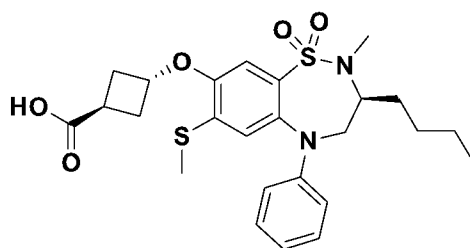
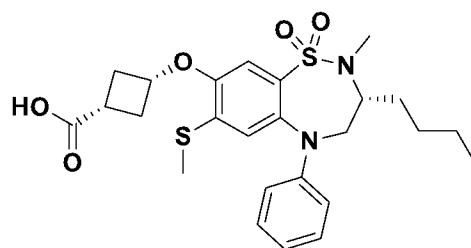
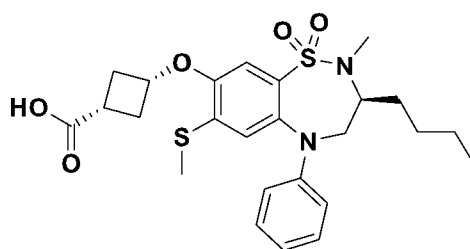
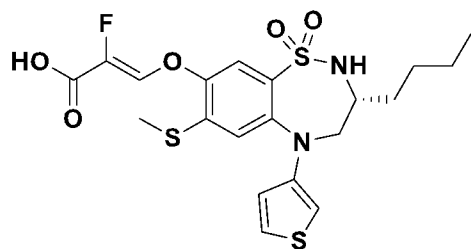


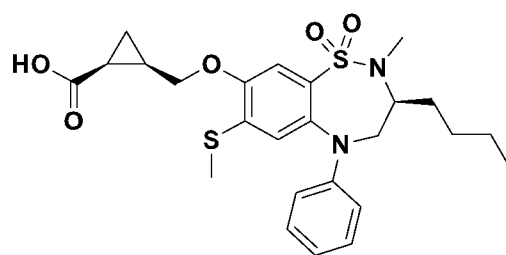
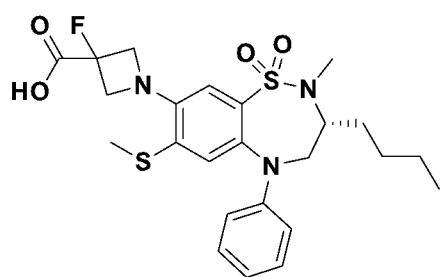
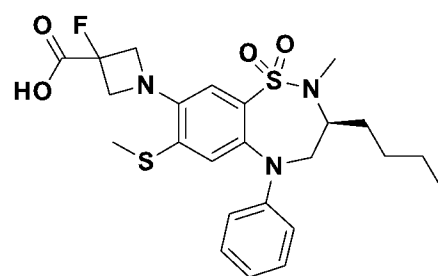
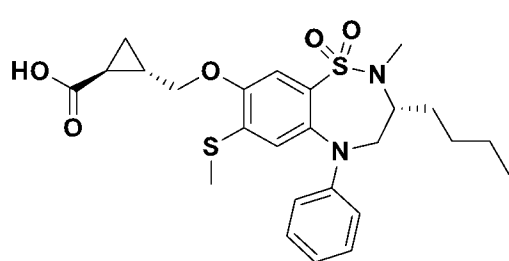
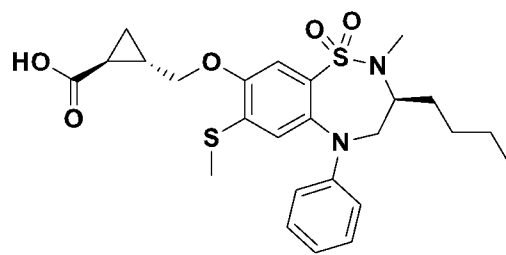
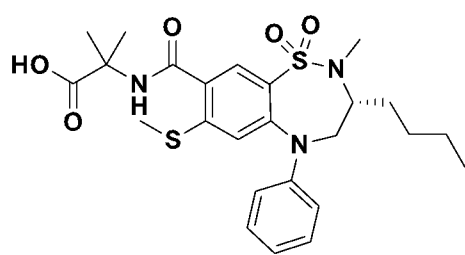
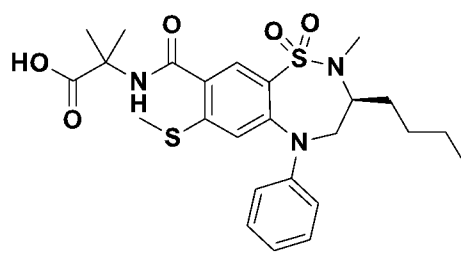
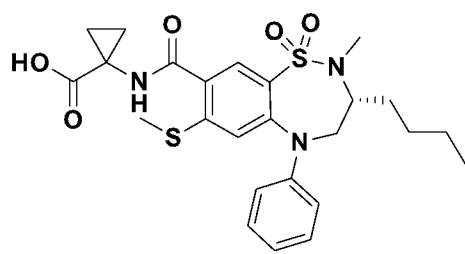
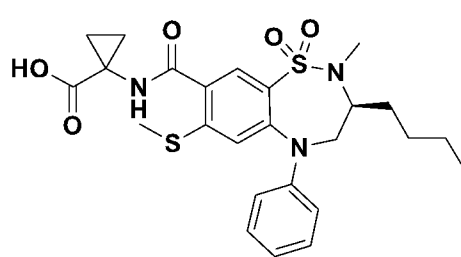
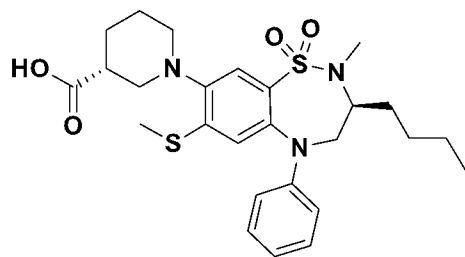
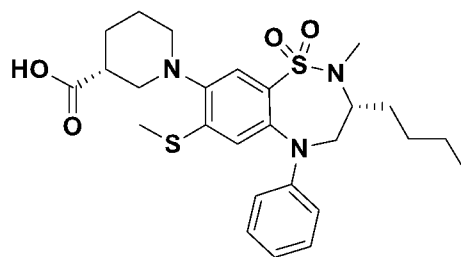
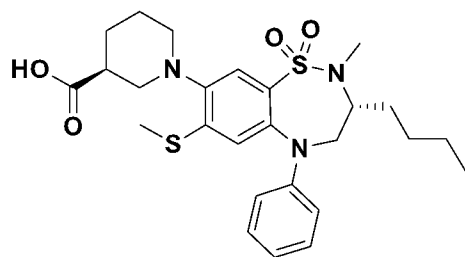


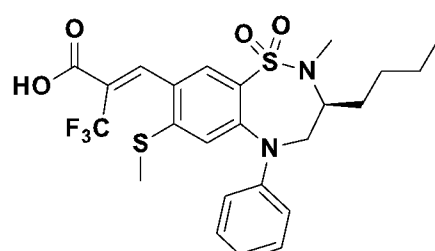
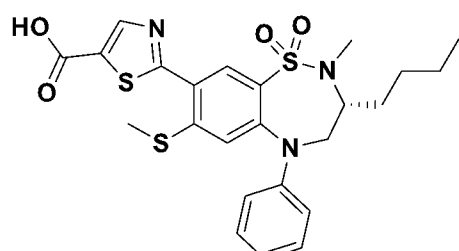
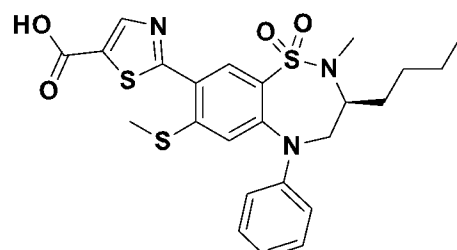
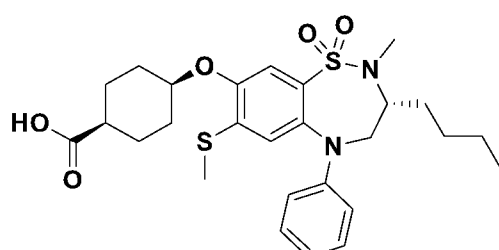
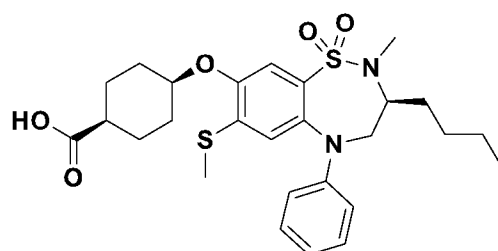
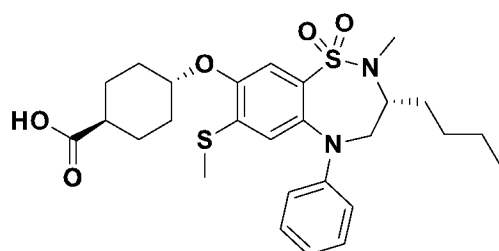
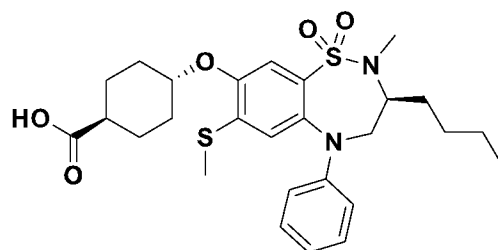
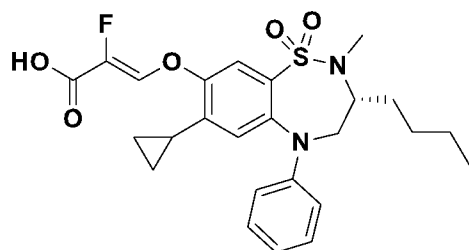
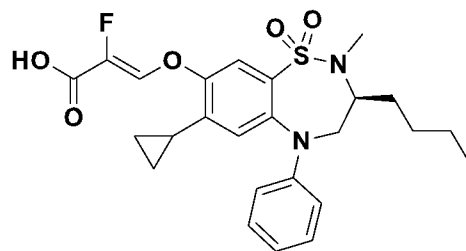
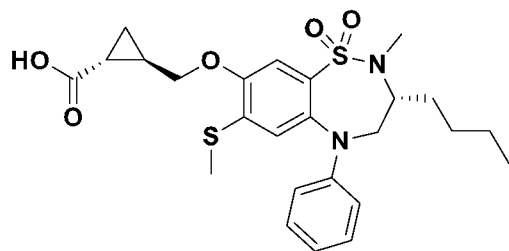
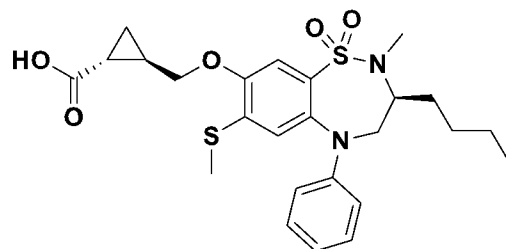
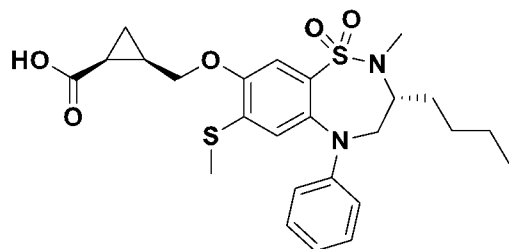


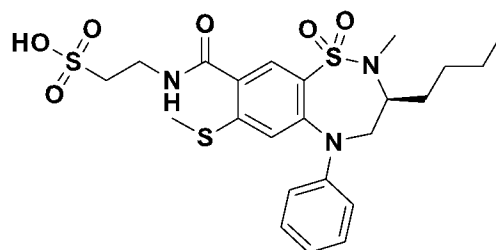
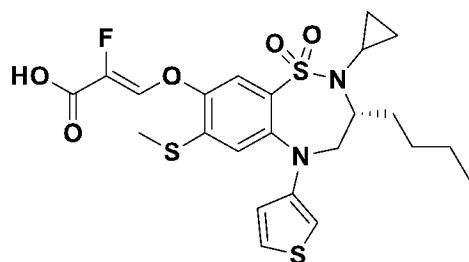
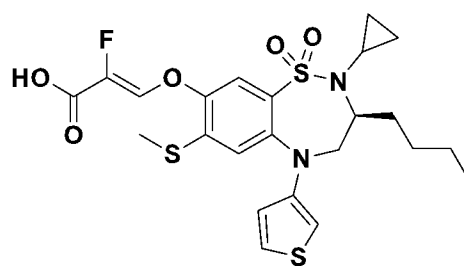
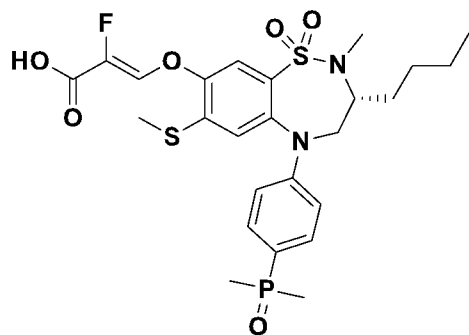
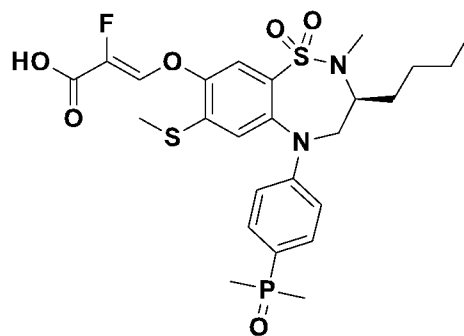
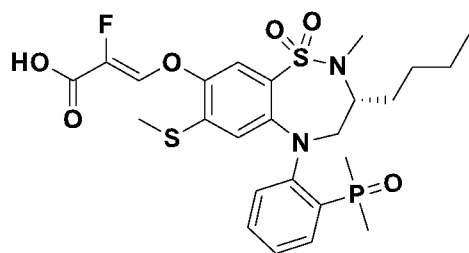
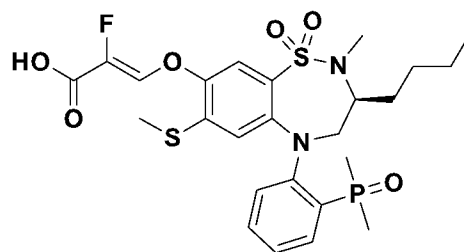
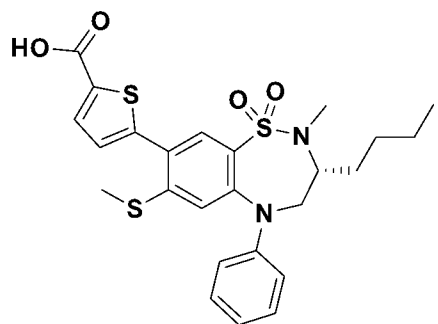
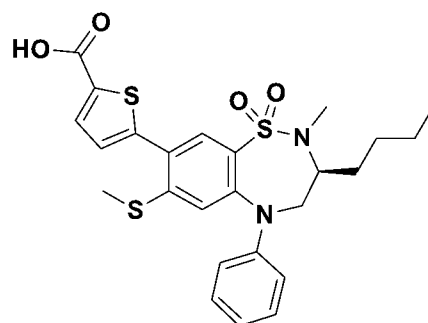
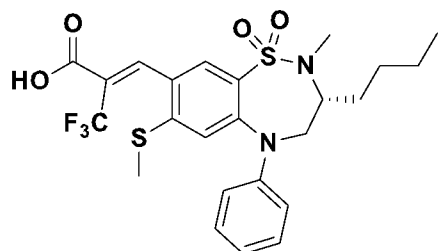


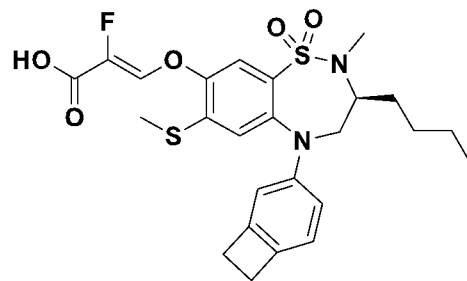
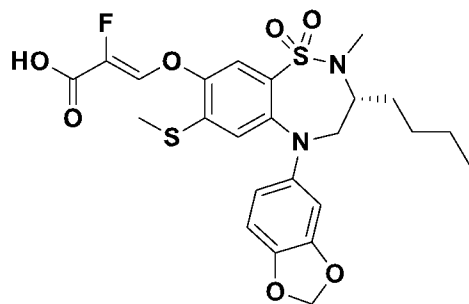
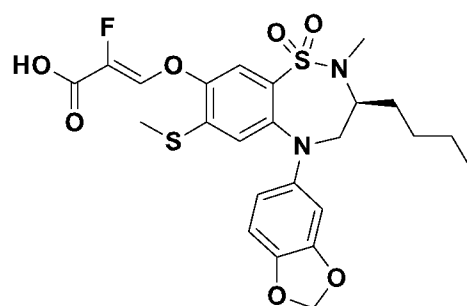
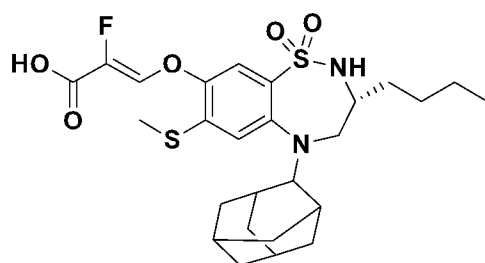
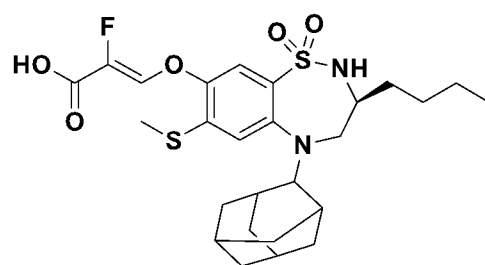
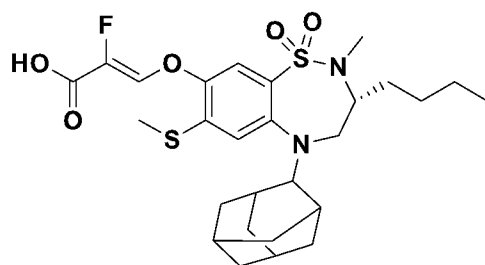
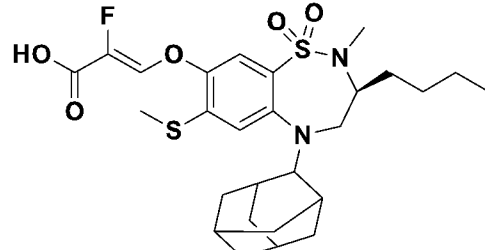
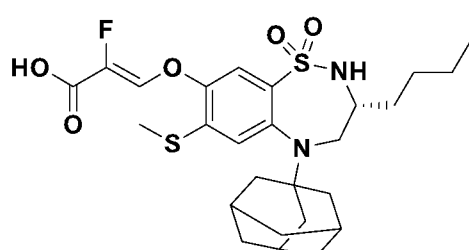
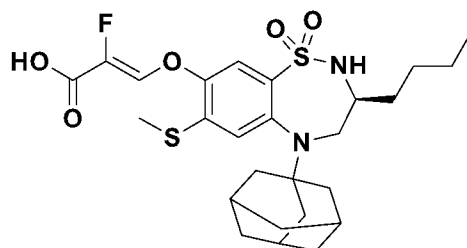
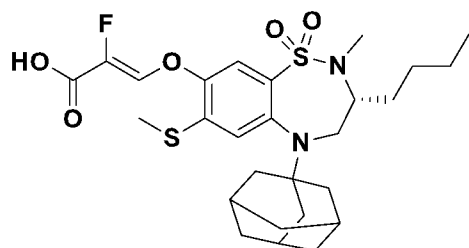
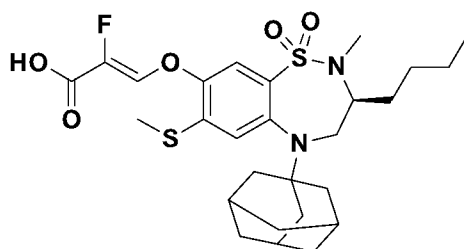
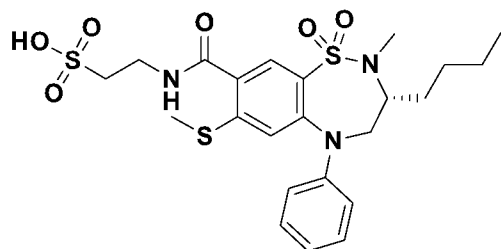


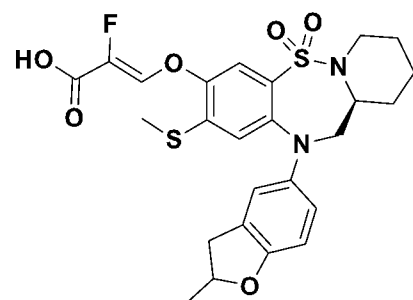
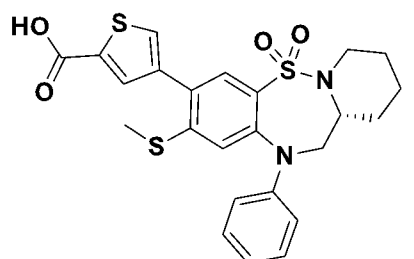
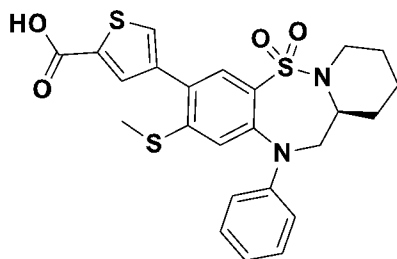
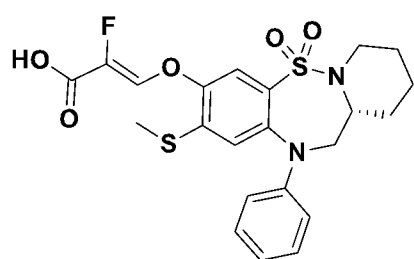
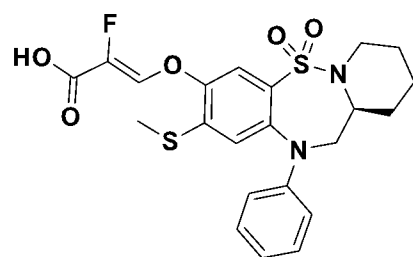
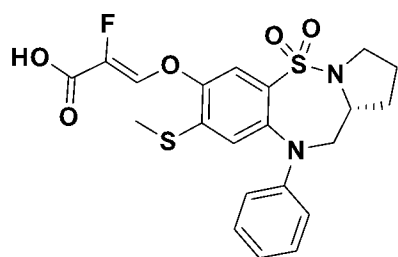
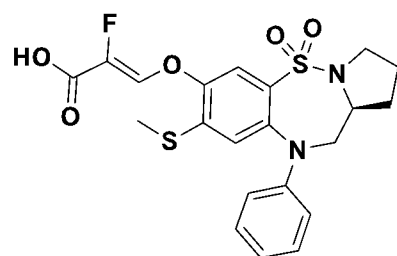
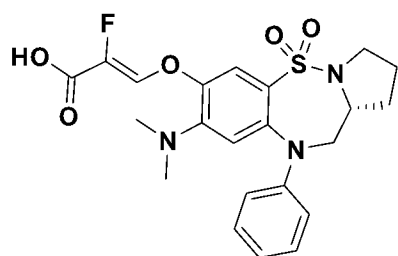
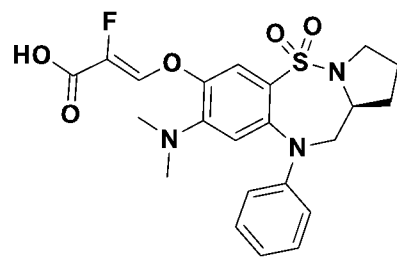
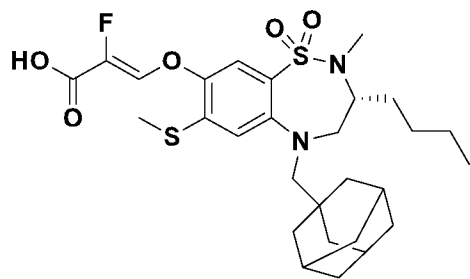
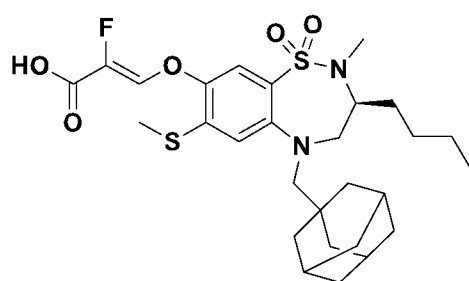
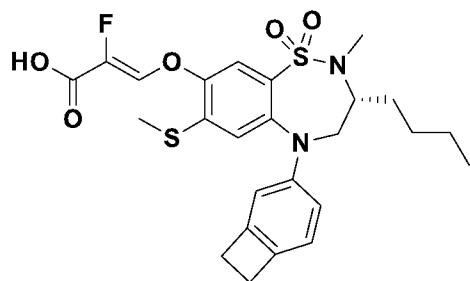


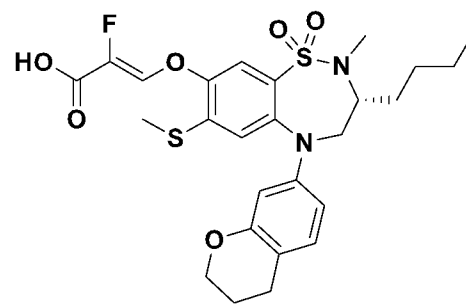
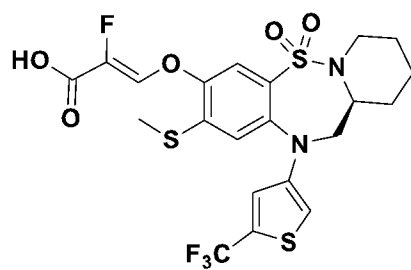
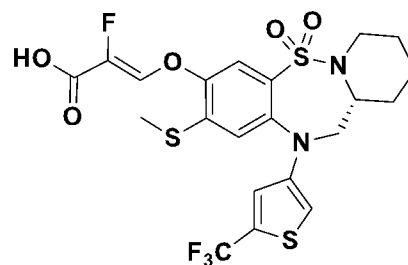
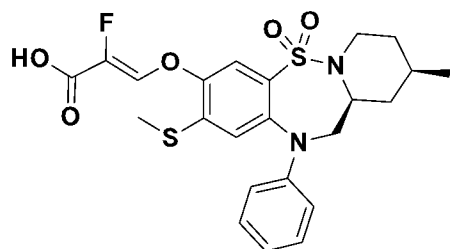
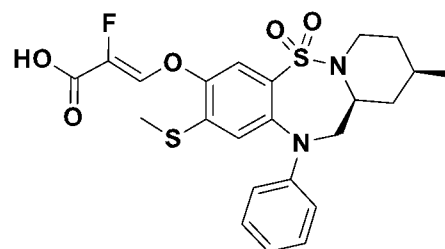
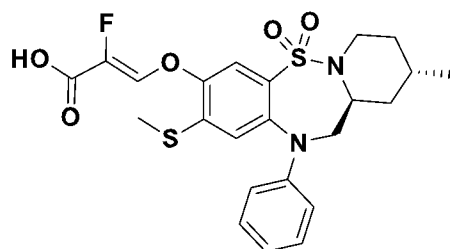
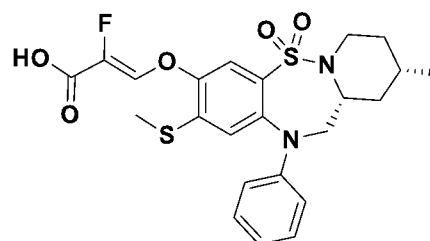
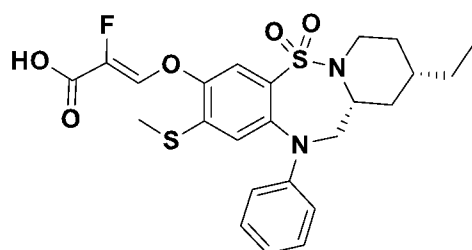
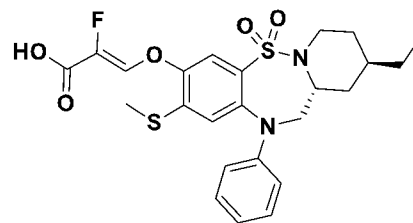
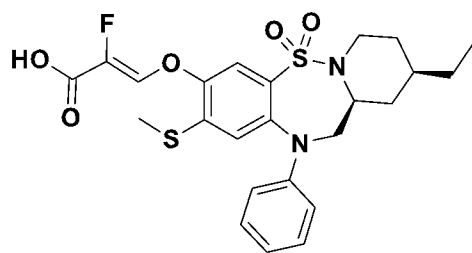
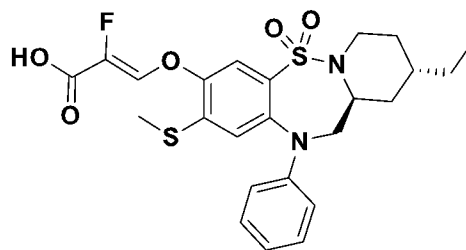
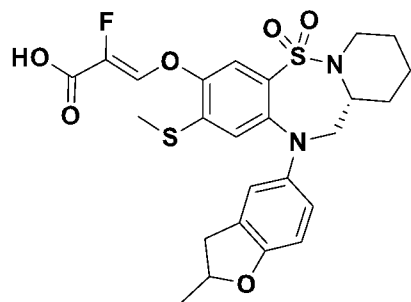


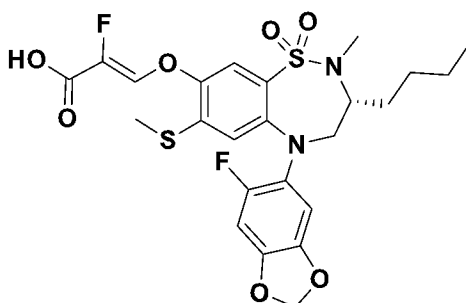
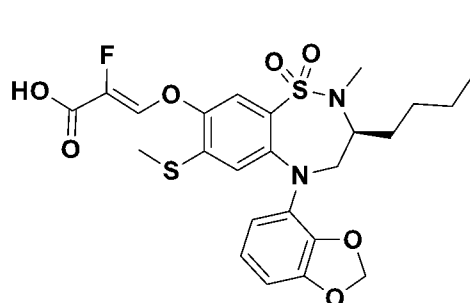
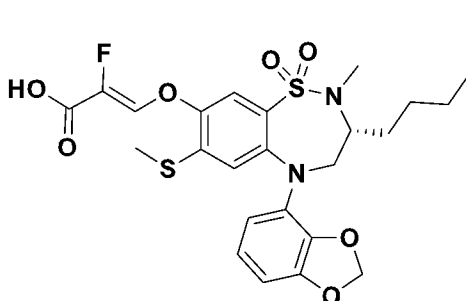
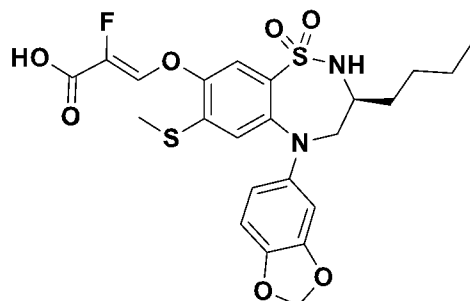
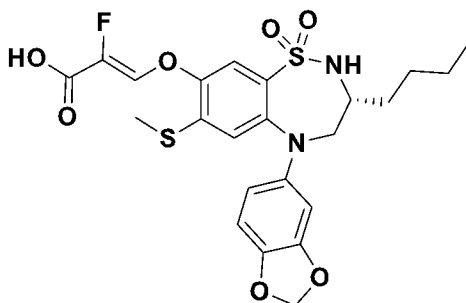
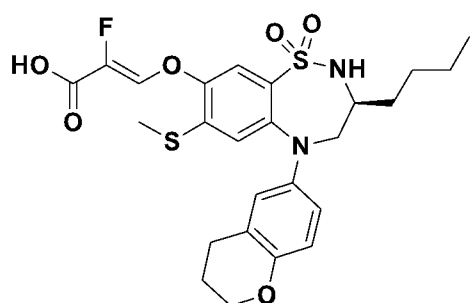
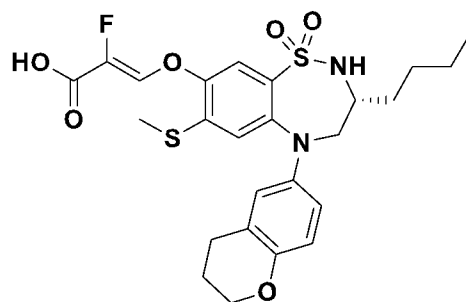
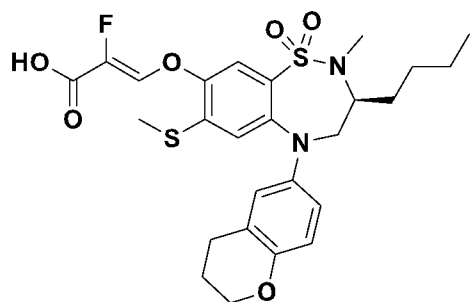
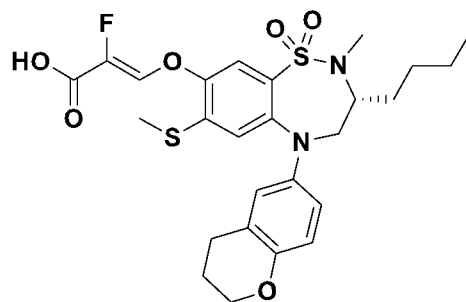
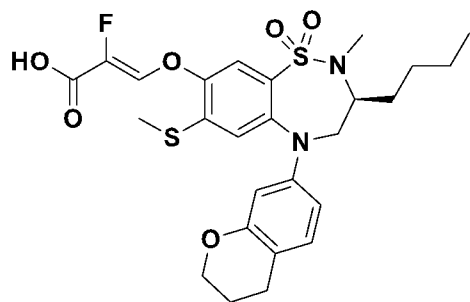


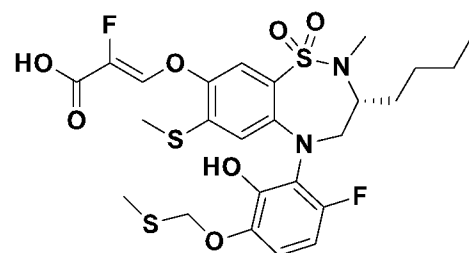
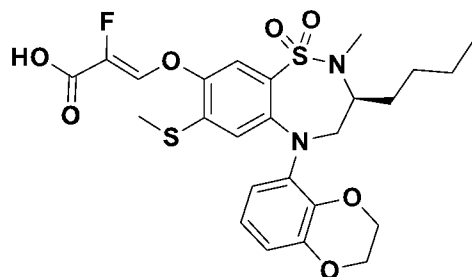
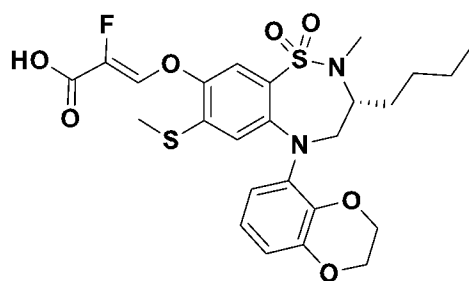
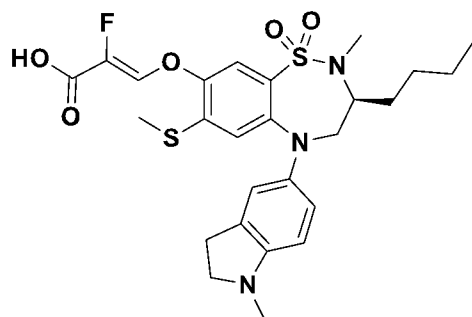
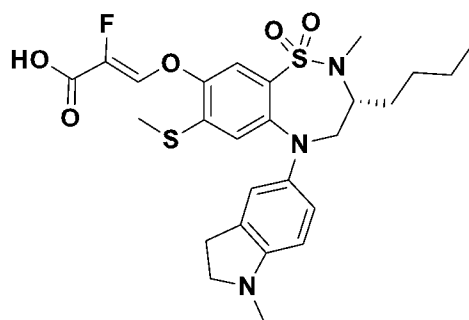
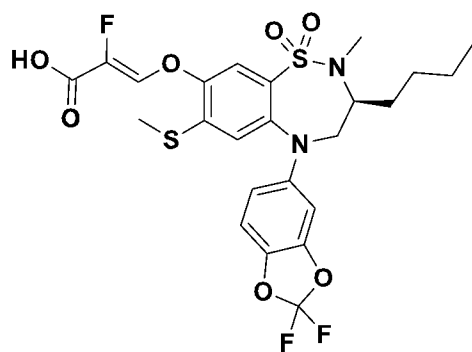
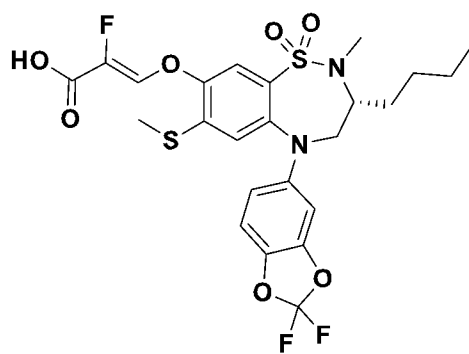
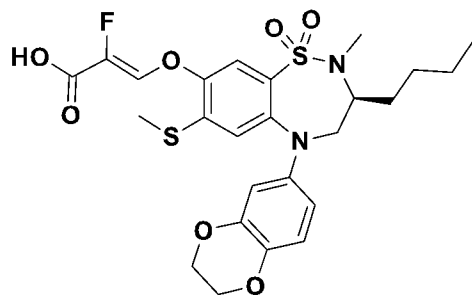
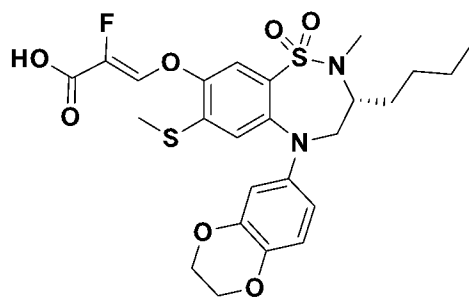
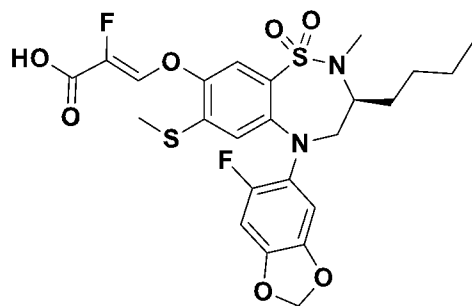


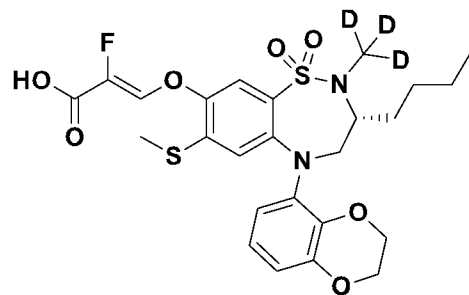
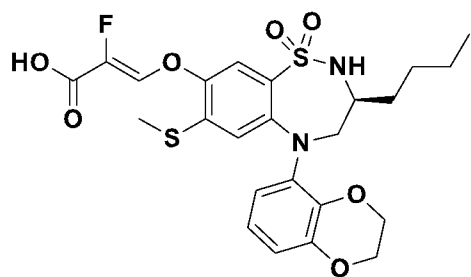
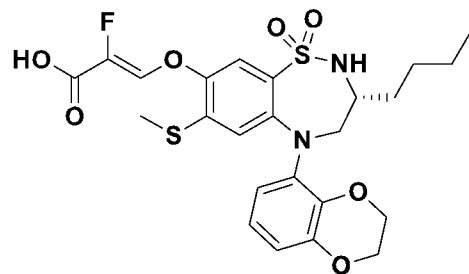
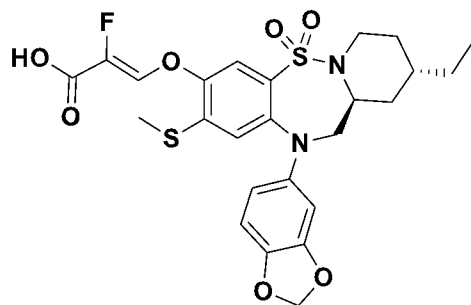
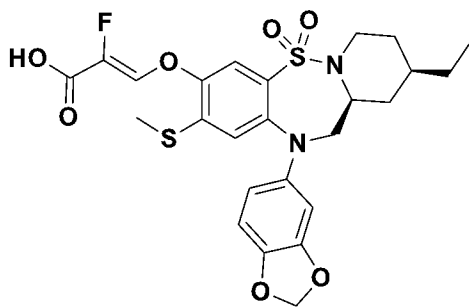
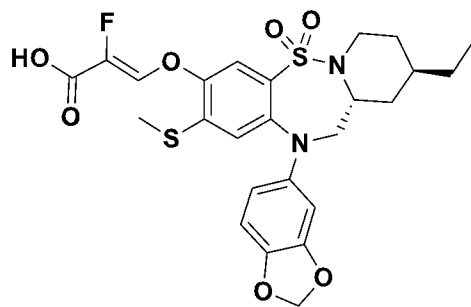
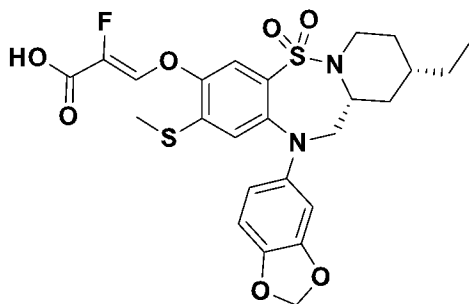
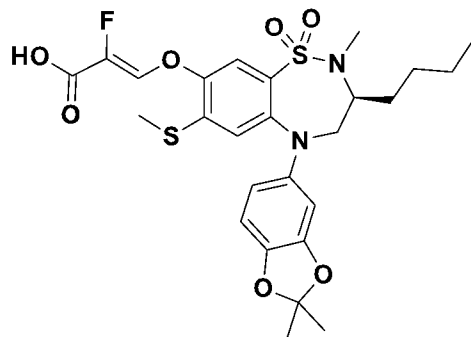
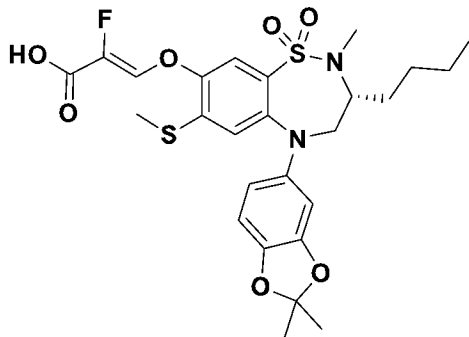
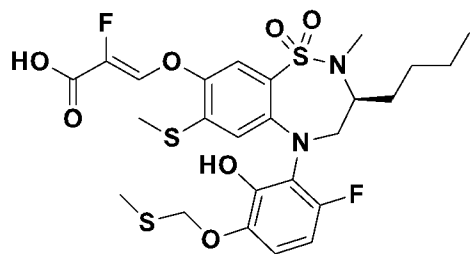


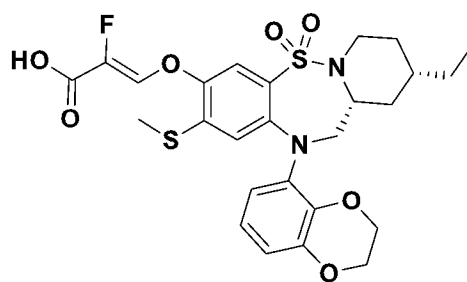
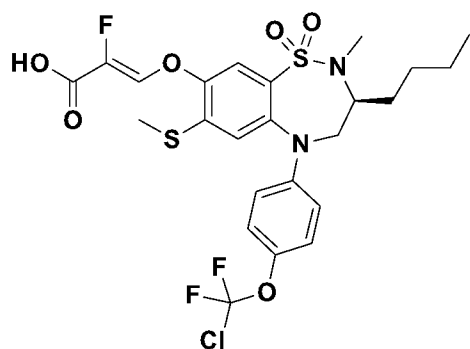
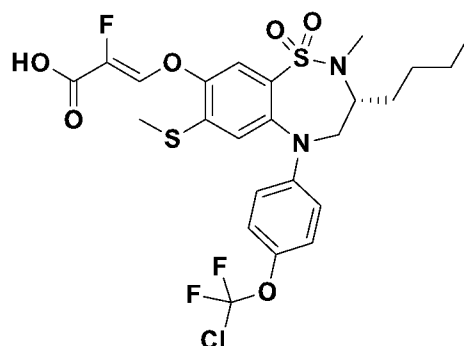
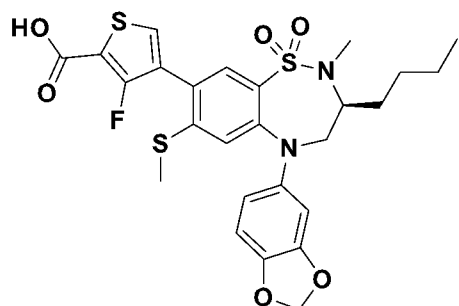
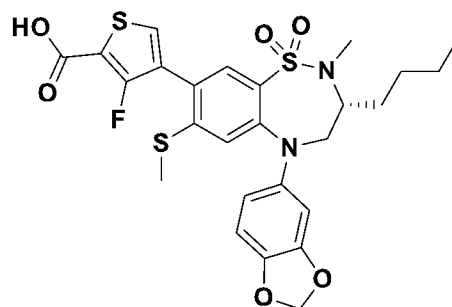
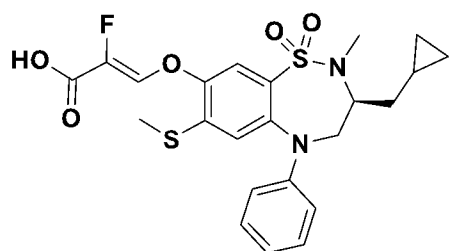
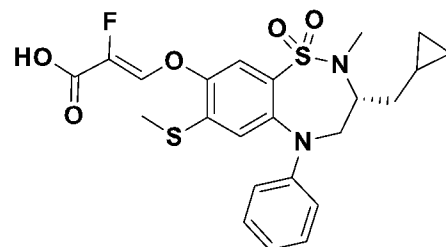
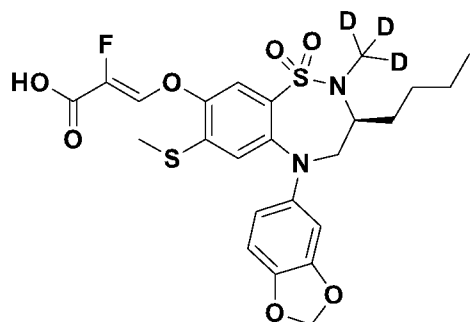
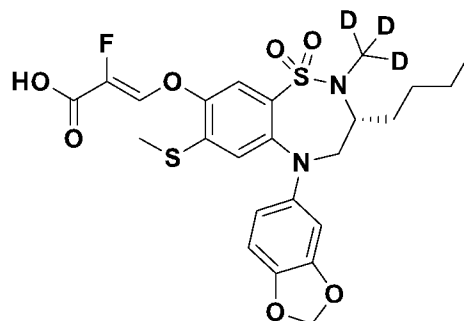
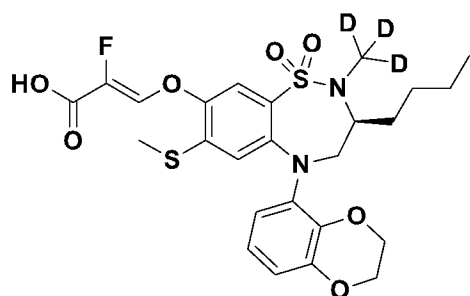


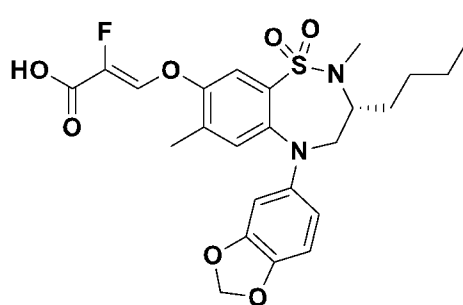
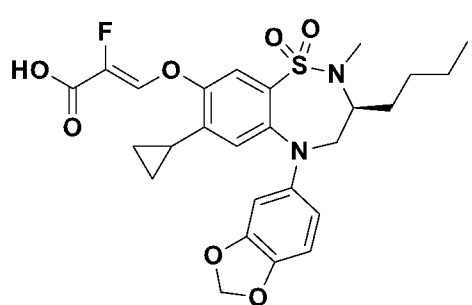
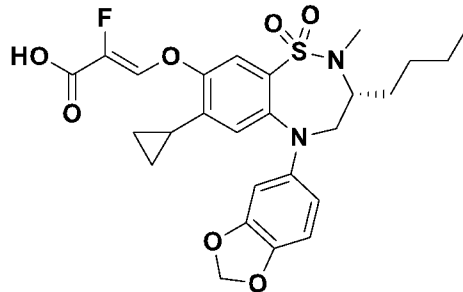
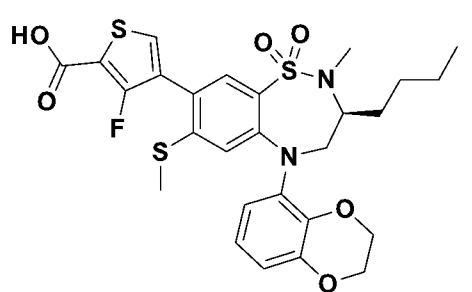
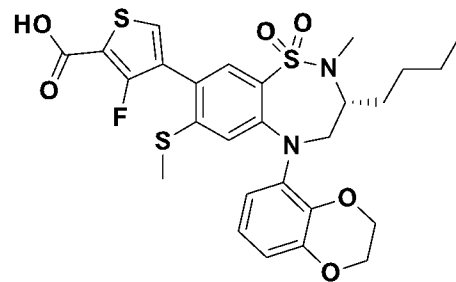
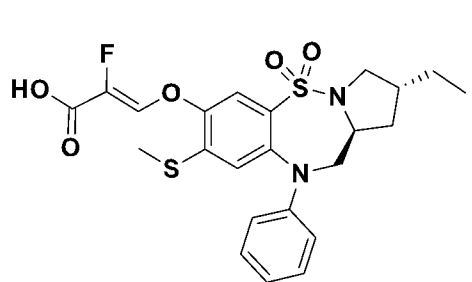
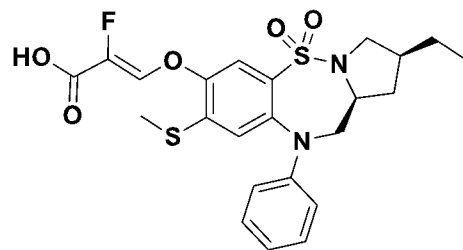
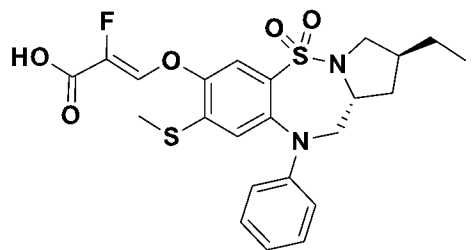
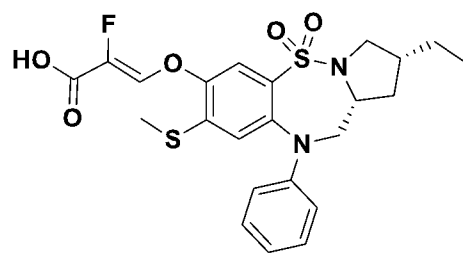
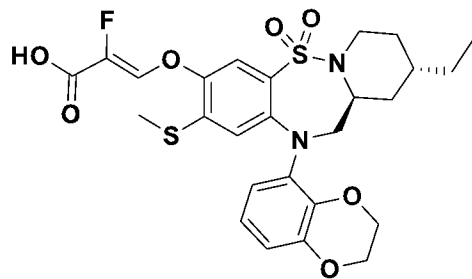
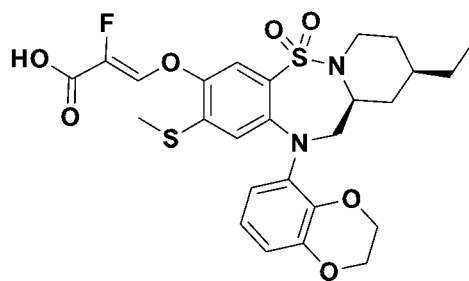
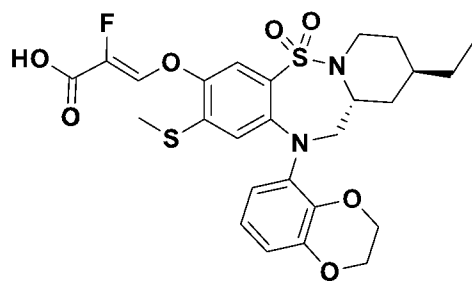


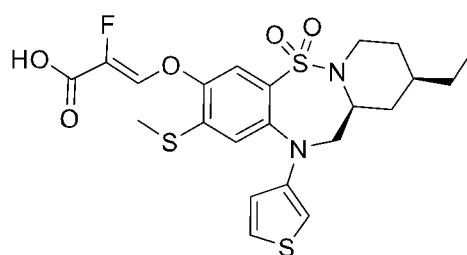
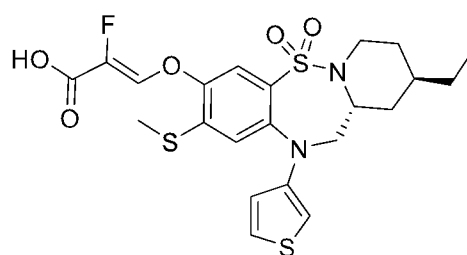
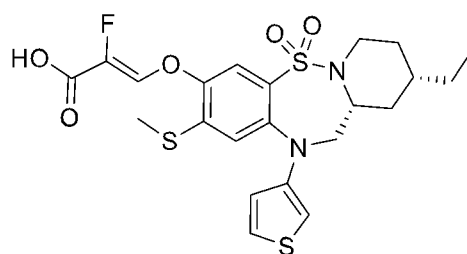
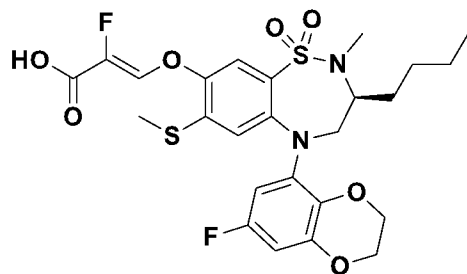
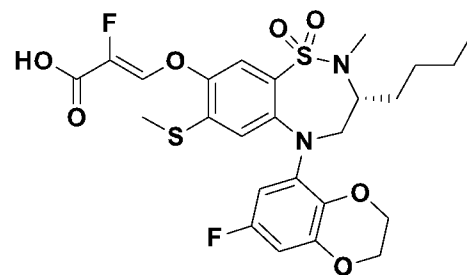
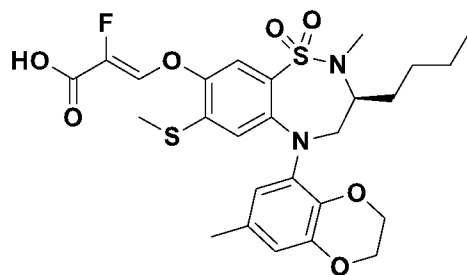
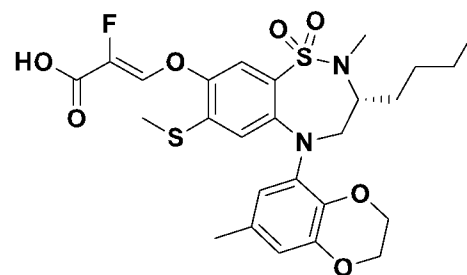
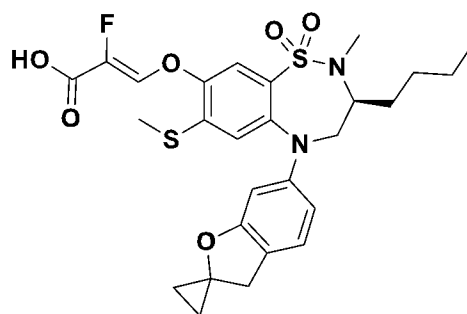
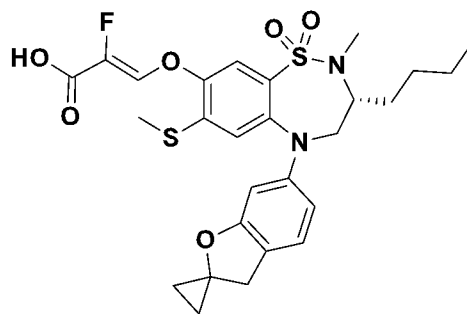
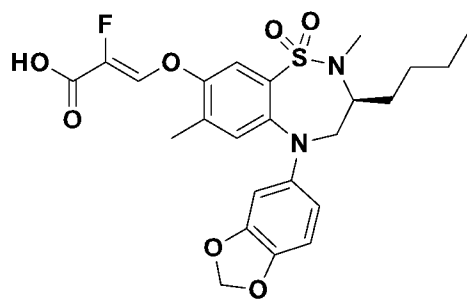


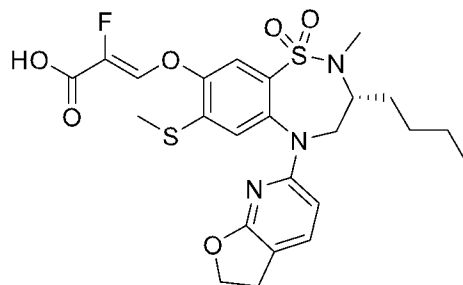
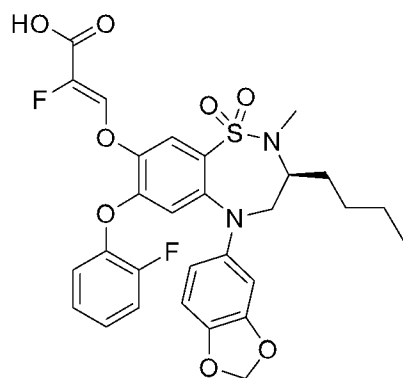
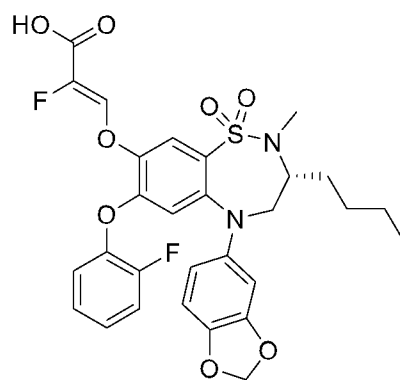
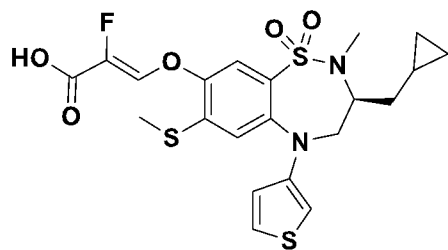
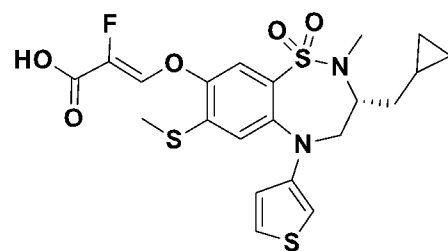
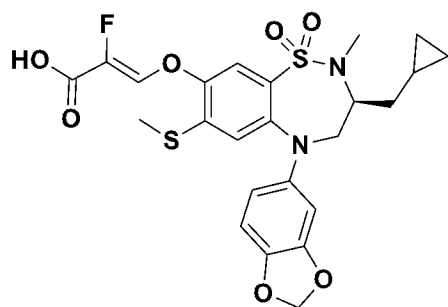
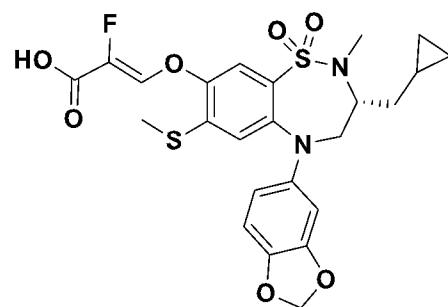
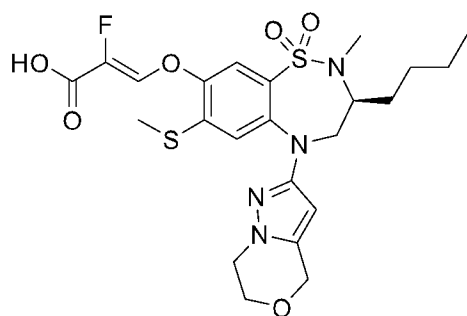
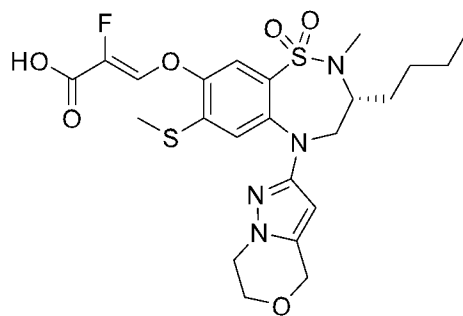
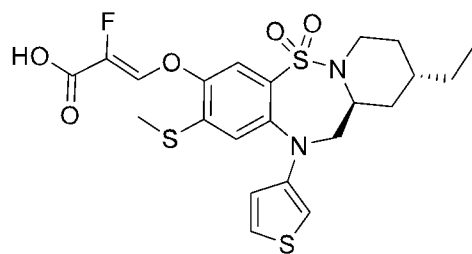


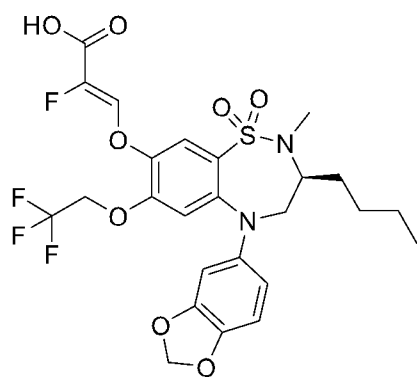
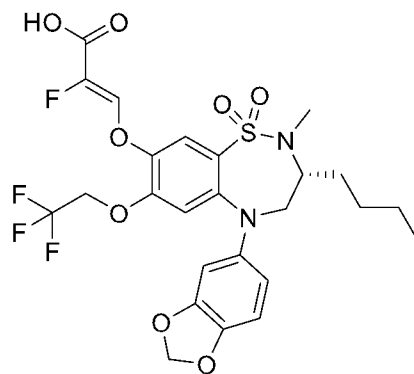
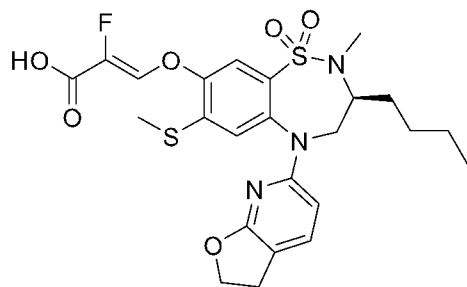












14. 药物组合物，其包含权利要求 1-13 任一项所述化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐。

15. 权利要求 1-13 任一项所述化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐、权利要求 14 所述的药物组合物在制备治疗或预防疾病的药物中的用途；任选地所述疾病选自心血管疾病、脂肪酸代谢及葡萄糖利用病症、胃肠道疾病及肝病。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2024/095190

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 281/10(2006.01)i; C07D 285/36(2006.01)i; A61K 31/554(2006.01)i; A61P 5/50(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)

WPABS; CNABS; CNKI; CJFD; CNTXT; WOTXT; 超星读秀, DUXIU; 万方, WANFANG; STN; USTXT; EPTXT; 正大天晴药业集团股份有限公司, 高勇, 赵大敏, 嵇彦鹏, 葛兴枫, 倪涛, 苯并噻二氮卓, HBV, 牛磺胆酸钠共转运肽, NTCP, 钠依赖性胆汁酸转运蛋白, ASBT, 乙型肝炎, 乙肝, 结构式检索, structural formula search, Benzothiadiazole, hepatitis B

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	WO 2023164179 A1 (ASSEMBLY BIOSCIENCES INC.) 31 August 2023 (2023-08-31) claims 1, 19 and 21, and description, paragraphs 0137-0190	13
PX	WO 2023164183 A1 (ASSEMBLY BIOSCIENCES INC.) 31 August 2023 (2023-08-31) claims 1 and 14, and description, paragraphs 0163-0183	13
X	CN 102361860 A (LES LABORATOIRES SERVIER et al.) 22 February 2012 (2012-02-22) claims 1 and 10	1-11, 13-15
X	WO 2022029101 A1 (ALBIREO AB) 10 February 2022 (2022-02-10) claims 1 and 5	1-11, 13-15
X	CN 112449637 A (ALBIREO AB) 05 March 2021 (2021-03-05) claims 1 and 12, and description, paragraphs 1569-2065	1-15
X	CN 114786772 A (ALBIREO AB) 22 July 2022 (2022-07-22) claims 1 and 12, and description, paragraphs 0041-0058	1-15
X	CN 114761080 A (ALBIREO AB) 15 July 2022 (2022-07-15) claims 1 and 5	1-15



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

12 July 2024

Date of mailing of the international search report

02 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/CN2024/095190

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 114761079 A (ALBIREO AB) 15 July 2022 (2022-07-15) claims 1 and 12, and description, paragraphs 0043-0059	1-15
X	WO 2022253997 A1 (ALBIREO AB) 08 December 2022 (2022-12-08) claims 1 and 12, and description, pages 129-130	1-11, 13-15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2024/095190

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
WO	2023164179	A1	31 August 2023	None			
WO	2023164183	A1	31 August 2023	None			
CN	102361860	A	22 February 2012	AR	075892	A1	04 May 2011
				WO	2010106249	A1	23 September 2010
				MY	154001	A	30 April 2015
				PT	2246339	E	01 August 2011
				CO	6361956	A2	20 January 2012
				HN	2011002458	A	19 May 2014
				AP	2011005935	A0	31 October 2011
				AP	201105935	A0	30 November 2014
				SI	2246339	T1	30 September 2011
				MA	33131	B1	01 March 2012
				ES	2368691	T3	21 November 2011
				ATE	513822	T1	15 July 2011
				EA	201101334	A1	30 April 2012
				EA	020259	B1	30 September 2014
				CR	20110484	A	24 October 2011
				NZ	595082	A	20 December 2013
				AP	201105935	D0	31 October 2011
				MX	2011009638	A	28 September 2011
				JO	2780	B	15 March 2014
				CU	20110169	A7	15 February 2012
				CU	24030	B1	02 October 2014
				PL	2246339	T3	30 November 2011
				DK	2246339	T3	10 October 2011
				GEP	20135862	B	25 June 2013
				ZA	201001905	B	24 November 2010
				IL	215016	A0	30 November 2011
				IL	215016	A	29 August 2013
				UY	32475	A	30 September 2010
				AU	2010200815	A1	07 October 2010
				AU	2010200815	B2	07 May 2015
				FR	2943342	A1	24 September 2010
				FR	2943342	B1	04 March 2011
				ECSP	11011340	A	31 October 2011
				JO	2780	B1	15 March 2014
				HK	1167404	A1	30 November 2012
				JP	2012520858	A	10 September 2012
				JP	5437473	B2	12 March 2014
				EP	2246339	A1	03 November 2010
				EP	2246339	B1	22 June 2011
				UA	100477	C2	25 December 2012
				RS	51919	B	29 February 2012
				CY	1111807	T1	07 October 2015
				SA	110310217	B1	15 June 2013
				TN	2011000469	A1	27 March 2013
				CA	2696705	A1	20 September 2010
				CA	2696705	C	12 February 2013
				HRP	20110626	T1	31 October 2011
				TW	201036615	A	16 October 2010

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2024/095190

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
				TWI	388326	B	11 March 2013
				KR	20110128209	A	28 November 2011
				KR	101431504	B1	20 August 2014
				SG	174274	A1	28 October 2011
				PE	20120113	A1	24 February 2012
				US	2010240635	A1	23 September 2010
				US	8236790	B2	07 August 2012
				NI	201100169	A	11 January 2012
				BRPI	1009200	A2	13 June 2017
				CL	2011002287	A1	03 February 2012
WO			2022029101	A1	10 February 2022	None	
CN			112449637	A	05 March 2021	WO	2019234077
						CA	3100113
						US	2021017141
						US	11306064
						ES	2942443
						EP	3802504
						EP	3802504
						JP	2021525780
						JP	7391048
						TW	202015699
CN			114786772	A	22 July 2022	TW	202134222
						WO	2021110884
						AR	120683
CN			114761080	A	15 July 2022	AR	120676
						TW	202134220
						WO	2021110886
CN			114761079	A	15 July 2022	CL	2022001453
						ECSP	22040834
						AR	120679
						WO	2021110883
						TW	202134223
						PT	4069360
WO			2022253997	A1	08 December 2022	None	

A. 主题的分类

C07D 281/10(2006.01)i; C07D 285/36(2006.01)i; A61K 31/554(2006.01)i; A61P 5/50(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))

WPABS;CNABS;CNKI;CJFD;CNTXT;WOTXT;超星读秀;万方;STN;USTXT;EPTXT:正大天晴药业集团股份有限公司, 高勇, 赵大敏, 嵇彦鹏, 葛兴枫, 倪涛, 苯并噻二氮卓, HBV, 牛磺胆酸钠共转运肽, NTCP, 钠依赖性胆汁酸转运蛋白, ASBT, 乙型肝炎, 乙肝, 结构式检索, Benzothiadiazole, hepatitis B

C. 相关文件

类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
PX	WO 2023164179 A1 (ASSEMBLY BIOSCIENCES INC) 2023年8月31日 (2023 - 08 - 31) 权利要求1、19、21, 说明书0137-0190段	13
PX	WO 2023164183 A1 (ASSEMBLY BIOSCIENCES INC) 2023年8月31日 (2023 - 08 - 31) 权利要求1、14, 说明书0163-0183段	13
X	CN 102361860 A (瑟维尔实验室 等) 2012年2月22日 (2012 - 02 - 22) 权利要求1、10	1-11、13-15
X	WO 2022029101 A1 (ALBIREO AB) 2022年2月10日 (2022 - 02 - 10) 权利要求1、5	1-11、13-15
X	CN 112449637 A (阿尔比里奥公司) 2021年3月5日 (2021 - 03 - 05) 权利要求1、12, 说明书第1569-2065段	1-15
X	CN 114786772 A (阿尔比里奥公司) 2022年7月22日 (2022 - 07 - 22) 权利要求1、12, 说明书第0041-0058段	1-15
X	CN 114761080 A (阿尔比里奥公司) 2022年7月15日 (2022 - 07 - 15) 权利要求1、5	1-15

☒ 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7月12日

国际检索报告邮寄日期

2024年9月2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

王伟民

电话号码 (+86) 0512-88996889

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	CN 114761079 A (阿尔比里奥公司) 2022年7月15日 (2022 - 07 - 15) 权利要求1、12；说明书第0043-0059段	1-15
X	WO 2022253997 A1 (ALBIREO AB) 2022年12月8日 (2022 - 12 - 08) 权利要求1、12；说明书第129-130页	1-11、13-15

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2024/095190

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
WO	2023164179	A1	2023年8月31日	无			
WO	2023164183	A1	2023年8月31日	无			
CN	102361860	A	2012年2月22日	AR	075892	A1	2011年5月4日
				WO	2010106249	A1	2010年9月23日
				MY	154001	A	2015年4月30日
				PT	2246339	E	2011年8月1日
				CO	6361956	A2	2012年1月20日
				HN	2011002458	A	2014年5月19日
				AP	2011005935	A0	2011年10月31日
				AP	201105935	A0	2014年11月30日
				SI	2246339	T1	2011年9月30日
				MA	33131	B1	2012年3月1日
				ES	2368691	T3	2011年11月21日
				ATE	513822	T1	2011年7月15日
				EA	201101334	A1	2012年4月30日
				EA	020259	B1	2014年9月30日
				CR	20110484	A	2011年10月24日
				NZ	595082	A	2013年12月20日
				AP	201105935	D0	2011年10月31日
				MX	2011009638	A	2011年9月28日
				JO	2780	B	2014年3月15日
				CU	20110169	A7	2012年2月15日
				CU	24030	B1	2014年10月2日
				PL	2246339	T3	2011年11月30日
				DK	2246339	T3	2011年10月10日
				GEP	20135862	B	2013年6月25日
				ZA	201001905	B	2010年11月24日
				IL	215016	A0	2011年11月30日
				IL	215016	A	2013年8月29日
				UY	32475	A	2010年9月30日
				AU	2010200815	A1	2010年10月7日
				AU	2010200815	B2	2015年5月7日
				FR	2943342	A1	2010年9月24日
				FR	2943342	B1	2011年3月4日
				ECSP	11011340	A	2011年10月31日
				JO	2780	B1	2014年3月15日
				HK	1167404	A1	2012年11月30日
				JP	2012520858	A	2012年9月10日
				JP	5437473	B2	2014年3月12日
				EP	2246339	A1	2010年11月3日
				EP	2246339	B1	2011年6月22日
				UA	100477	C2	2012年12月25日
				RS	51919	B	2012年2月29日
				CY	1111807	T1	2015年10月7日
				SA	110310217	B1	2013年6月15日
				TN	2011000469	A1	2013年3月27日
				CA	2696705	A1	2010年9月20日
				CA	2696705	C	2013年2月12日
				HRP	20110626	T1	2011年10月31日
				TW	201036615	A	2010年10月16日

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2024/095190

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利	公布日 (年/月/日)
				TWI 388326 B	2013年3月11日
				KR 20110128209 A	2011年11月28日
				KR 101431504 B1	2014年8月20日
				SG 174274 A1	2011年10月28日
				PE 20120113 A1	2012年2月24日
				US 2010240635 A1	2010年9月23日
				US 8236790 B2	2012年8月7日
				NI 201100169 A	2012年1月11日
				BR-PI 1009200 A2	2017年6月13日
				CL 2011002287 A1	2012年2月3日
WO	2022029101	A1	2022年2月10日	无	
CN	112449637	A	2021年3月5日	WO 2019234077 A1	2019年12月12日
				CA 3100113 A1	2019年12月12日
				US 2021017141 A1	2021年1月21日
				US 11306064 B2	2022年4月19日
				ES 2942443 T3	2023年6月1日
				EP 3802504 A1	2021年4月14日
				EP 3802504 B1	2023年1月18日
				JP 2021525780 A	2021年9月27日
				JP 7391048 B2	2023年12月4日
				TW 202015699 A	2020年5月1日
CN	114786772	A	2022年7月22日	TW 202134222 A	2021年9月16日
				WO 2021110884 A1	2021年6月10日
				AR 120683 A1	2022年3月9日
CN	114761080	A	2022年7月15日	AR 120676 A1	2022年3月9日
				TW 202134220 A	2021年9月16日
				WO 2021110886 A1	2021年6月10日
CN	114761079	A	2022年7月15日	CL 2022001453 A1	2023年6月2日
				ECSP 22040834 A	2022年6月30日
				AR 120679 A1	2022年3月9日
				WO 2021110883 A1	2021年6月10日
				TW 202134223 A	2021年9月16日
				PT 4069360 T	2024年3月6日
WO	2022253997	A1	2022年12月8日	无	