



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 118271237 A

(43) 申请公布日 2024. 07. 02

(21) 申请号 202311806693.9

(22) 申请日 2023.12.26

(66) 本国优先权数据

202211709368.6 2022.12.29 CN

202310941721.1 2023.07.28 CN

(71) 申请人 成都麻沸散医药科技有限公司

地址 610000 四川省成都市温江区永宁镇
芙蓉大道二段733号7栋7层

(72) 发明人 陈光武 刘进 张文胜 张汉承
谢振彪 马海军

(74) 专利代理机构 成都高远知识产权代理事务
所(普通合伙) 51222
专利代理师 魏静 李高峡

(51) Int. Cl.

C07D 211/58 (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 409/04 (2006.01)

C07D 417/04 (2006.01)

C07D 211/64 (2006.01)

C07D 295/32 (2006.01)

C07D 211/34 (2006.01)

A61K 31/495 (2006.01)

A61K 31/454 (2006.01)

A61K 31/451 (2006.01)

A61K 31/4468 (2006.01)

A61K 31/445 (2006.01)

A61P 25/08 (2006.01)

A61P 23/00 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 25/20 (2006.01)

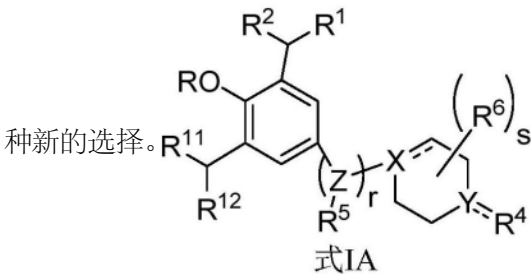
权利要求书22页 说明书78页

(54) 发明名称

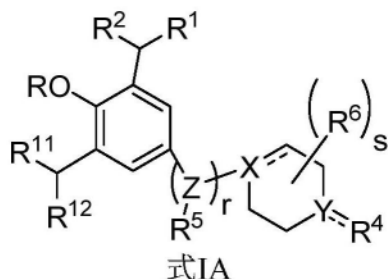
取代苯酚衍生物及其用途

(57) 摘要

本发明提供了取代苯酚衍生物及其用途,涉及药物化学领域。本发明取代苯酚衍生物是式IA所示的化合物、或其立体异构体、或其药学上可接受的盐、或其溶剂合物、或其前体药物、或其代谢产物、或其氘代衍生物。该衍生物不仅具有镇静、催眠和/或麻醉作用和/或能够控制癫痫持续状态,而且同时具备镇痛作用。因此,本发明提供的化合物在制备既具有镇痛作用,又具有镇静、催眠和/或麻醉作用的药物以及能够控制癫痫持续状态的药物中具有广阔的应用前景,为临床上制备既具有镇痛作用,又具有镇静、催眠和/或麻醉作用及控制癫痫持续状态等的药物提供了一



1. 式IA所示的化合物、或其立体异构体、或其药学上可接受的盐、或其溶剂合物、或其前体药物、或其代谢产物、或其氘代衍生物:



其中, R选自氢、 COR^a 、 $\text{COCH}(\text{NH}_2)\text{R}^{a1}$ 、 COOR^{h1} 、 $(\text{CH}_2\text{COO})_v\text{R}^{h1}$ 、 $\text{PO}(\text{OR}^{h1})(\text{OR}^{h2})$ 或 $\text{CH}_2\text{OPO}(\text{OR}^{h1})(\text{OR}^{h2})$; R^a 、 R^{a1} 各自独立地选自氢、 $\text{C}_{1\sim4}$ 烷基、 $\text{C}_{2\sim4}$ 烯基、 $\text{C}_{2\sim4}$ 炔基、3~6元环烷基、3~6元杂环基、芳基或杂芳基; R^{h1} 、 R^{h2} 各自独立地选自氢、 $\text{C}_{1\sim4}$ 烷基、3~6元环烷基、3~6元杂环基、芳基或杂芳基; v选自1~2的整数;

连接X的 --- 为双键或单键; 当连接X的 --- 为双键时, X选自C; 当连接X的 --- 为单键时, X选自 CR^3 、N;

连接Y的 --- 为双键或单键; 当连接Y的 --- 为双键时, Y选自C; 当连接Y的 --- 为单键时, Y选自 CR^3 、N;

Z选自无、 CR^{5p} 、N、O;

R^1 、 R^2 、 R^{11} 、 R^{12} 各自独立地选自氢、卤素、 $\text{C}_{1\sim4}$ 烷基、 $\text{C}_{2\sim4}$ 烯基或3~6元环烷基;

s选自0~8的整数, 各个 R^6 各自独立地选自氢、 $\text{C}_{1\sim4}$ 烷基、卤代 $\text{C}_{1\sim4}$ 烷基、 $\text{C}_{2\sim4}$ 烯基、 $\text{C}_{2\sim4}$ 炔基、3~6元环烷基、3~6元杂环基、卤素、 $\text{C}_{1\sim4}$ 烷氧基、CN、 NO_2 、 OR^f 、 SR^f 、 $\text{NR}^{d1}\text{R}^{d2}$ 、 COR^i 、 $(\text{CR}^{a1}\text{R}^{a2})_m\text{COR}^b$; 或者s选自2~8的整数, 其中两个 R^6 连接成环, 其余 R^6 各自独立地选自氢、 $\text{C}_{1\sim4}$ 烷基、卤代 $\text{C}_{1\sim4}$ 烷基、卤素、 $\text{C}_{1\sim4}$ 烷氧基、CN、 NO_2 、 OR^f 、 SR^f 、 $\text{NR}^{d1}\text{R}^{d2}$ 、 COR^i 、 $(\text{CR}^{a1}\text{R}^{a2})_m\text{COR}^b$;

R^5 、 R^{5p} 各自独立地选自无、氢、 $\text{C}_{1\sim8}$ 烷基、 $(\text{CR}^{a1}\text{R}^{a2})_m\text{COR}^b$;

R^3 为氢、 $(\text{CR}^{a1}\text{R}^{a2})_m\text{COOR}^{b1}$ 、未被取代或被一个或两个以上 R^x 取代的以下基团: $\text{C}_{1\sim4}$ 烷基、 $\text{C}_{2\sim4}$ 烯基、 $\text{C}_{2\sim4}$ 炔基、3~6元环烷基、3~6元杂环基、芳基、杂芳基; 所述 R^x 各自独立地选自氰基、硝基、羟基、羧基、卤素、 $\text{C}_{1\sim4}$ 烷基、 $\text{C}_{1\sim4}$ 烷氧基、 $(\text{CR}^{a1}\text{R}^{a2})_m\text{NR}^{d1}\text{R}^{d2}$ 、3~8元环烷基或其卤代物、3~8元杂环基或其卤代物、芳基或其卤代物或氘代物、杂芳基或卤代或其氘代物;

R^4 为氢、 --- 、 $(\text{CR}^{a1}\text{R}^{a2})_m\text{COOR}^{b1}$ 、 $(\text{CR}^{a1}\text{R}^{a2})_m\text{OCOR}^b$ 、 $(\text{CR}^{a1}\text{R}^{a2})_n\text{COR}^c$ 、 $\text{CONR}^{d1}\text{R}^{d2}$ 、 $(\text{CR}^{a1}\text{R}^{a2})_n\text{OR}^f$;

当Z为无, X为N, Y为N时, R^4 为 --- ;

R^7 为氢、未被取代或被一个或两个以上 R^y 取代的以下基团: $\text{C}_{1\sim4}$ 烷基、3~6元环烷基、3~6元杂环基、芳基、杂芳基; 所述 R^y 各自独立地选自氰基、硝基、羟基、羧基、卤素、 $\text{C}_{1\sim4}$ 烷基、 $\text{C}_{1\sim4}$ 烷氧基、 $\text{C}_{1\sim4}$ 烷硫基、 $0(\text{CR}^{a1}\text{R}^{a2})_m\text{NR}^{d1}\text{R}^{d2}$ 、 $(\text{CR}^{a1}\text{R}^{a2})_m\text{NR}^{d1}\text{R}^{d2}$ 、3~8元环烷基或其卤代物、3~8元杂环基或其卤代物、芳基或其卤代物或氘代物、杂芳基或卤代或其氘代物;

R^8 为氢、 $\text{C}_{1\sim4}$ 烷基、 $(\text{CR}^{a1}\text{R}^{a2})_m\text{COOR}^{b1}$ 、 $(\text{CR}^{a1}\text{R}^{a2})_m\text{OCOR}^b$ 、 $(\text{CR}^{a1}\text{R}^{a2})_n\text{COR}^c$ 、 $\text{CONR}^{d1}\text{R}^{d2}$ 、 $(\text{CR}^{a1}\text{R}^{a2})_n\text{OR}^f$;

$_n\text{OR}^f$ 、 $(\text{CR}^{a1}\text{R}^{a2})_m\text{SO}_2\text{OR}^{b1}$ 、 $(\text{CR}^{a1}\text{R}^{a2})_m\text{SOOR}^{b1}$;

其中, R^{a1} 、 R^{a2} 各自独立地选自氢、卤素、 $\text{C}_{1\sim4}$ 烷基、卤代 $\text{C}_{1\sim4}$ 烷基、 $\text{C}_{2\sim4}$ 烯基、 $\text{C}_{2\sim4}$ 炔基、3~6元环烷基、3~6元杂环基、芳基、杂芳基、CN、 OR^f 、 SR^f 或 $\text{NR}^{d1}\text{R}^{d2}$;或者 R^{a1} 和 R^{a2} 与其连接的碳原子一起形成3-6元环状结构,该环状结构中含有0或1个选自N、O、S的杂原子;

R^{b1} 为氢、 $\text{C}_{1\sim4}$ 烷基、 $\text{C}_{1\sim4}$ 烷氧基、卤代 $\text{C}_{1\sim4}$ 烷基、3~6元环烷基、3~6元杂环基、芳基或杂芳基;

R^b 为氢、 $\text{C}_{1\sim4}$ 烷基、 $\text{C}_{1\sim4}$ 烷氧基、卤代 $\text{C}_{1\sim4}$ 烷基、 $\text{C}_{2\sim4}$ 烯基、 $\text{C}_{2\sim4}$ 炔基、3~6元环烷基、3~6元杂环基、芳基或杂芳基;

R^c 为氢、 $\text{C}_{1\sim4}$ 烷基、 $\text{C}_{1\sim4}$ 烷氧基、 $\text{C}_{2\sim4}$ 烯基、 $\text{C}_{2\sim4}$ 炔基、3~6元环烷基、3~6元杂环基、芳基或杂芳基;

R^{d1} 、 R^{d2} 各自独立地选自氢、 $\text{C}_{1\sim4}$ 烷基、 $\text{C}_{1\sim4}$ 烷氧基、3~6元环烷基、3~6元杂环基;或者 R^{d1} 和 R^{d2} 与其连接的氮原子一起形成3-6元环状结构,该环状结构中含有1或2个选自N、O、S的杂原子;

上述 R^{a1} 、 R^{a2} 、 R^{d1} 、 R^{d2} 、 R^b 、 R^{b1} 、 R^c 、 R^5 、 R^{5b} 中的烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基未被取代或者任选地被一个或两个以上的下述基团取代:卤素、 $\text{C}_{1\sim4}$ 烷基、 $\text{C}_{1\sim4}$ 烷氧基、卤代 $\text{C}_{1\sim4}$ 烷基、 $\text{C}_{2\sim4}$ 烯基、 $\text{C}_{2\sim4}$ 炔基、3~6元环烷基、3~6元杂环基、CN、 NO_2 、 OR^f 、 SR^f 、 $\text{NR}^{d1}\text{R}^{d2}$ 、 COR^i 、 COOR^f 、 OCOR^i 、 $\text{CONR}^{d1}\text{R}^{d2}$ 、 $\text{NR}^{d1}\text{COR}^i$ 、 $\text{NR}^{d1}\text{SO}_2\text{R}^i$ 或 SO_2R^i ;

R^f 选自氢、 $\text{C}_{1\sim4}$ 烷基或卤代 $\text{C}_{1\sim4}$ 烷基;

R^i 选自氢、 $\text{C}_{1\sim4}$ 烷基、 $\text{C}_{2\sim4}$ 烯基、 $\text{C}_{2\sim4}$ 炔基、3~6元环烷基或3~6元杂环基;

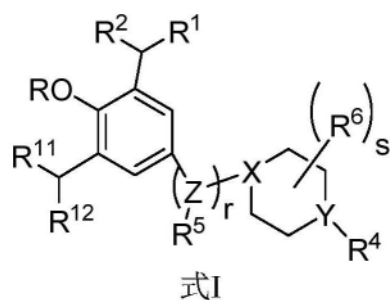
m选自0、1、2;

n选自0、1、2;

r选自0、1、2、3;

p选自0、1、2、3。

2. 根据权利要求1所述的化合物、或其立体异构体、或其药学上可接受的盐、或其溶剂合物、或其前体药物、或其代谢产物、或其氘代衍生物,其特征在于:所述化合物的结构如式I所示:



其中, R 选自氢、 COR^a 、 $\text{COCH}(\text{NH}_2)\text{R}^{a1}$ 、 COOR^{h1} 、 $(\text{CH}_2\text{COO})_v\text{R}^{h1}$ 、 $\text{PO}(\text{OR}^{h1})(\text{OR}^{h2})$ 或 $\text{CH}_2\text{OPO}(\text{OR}^{h1})(\text{OR}^{h2})$; R^a 、 R^{a1} 各自独立地选自氢、 $\text{C}_{1\sim4}$ 烷基、 $\text{C}_{2\sim4}$ 烯基、 $\text{C}_{2\sim4}$ 炔基、3~6元环烷基、3~6元杂环基、芳基或杂芳基; R^{h1} 、 R^{h2} 各自独立地选自氢、 $\text{C}_{1\sim4}$ 烷基、3~6元环烷基、3~6元杂环基、芳基或杂芳基; v选自1~2的整数;

X选自 CR^3 、N;

Y选自 CR^3 、N;

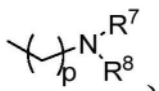
Z选自无、 $\text{CR}^{5\text{p}}$ 、N、O；

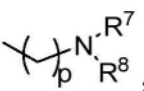
R^1 、 R^2 、 R^{11} 、 R^{12} 各自独立地选自氢、卤素、 $\text{C}_{1\sim4}$ 烷基、 $\text{C}_{2\sim4}$ 烯基或3~6元环烷基；

s选自0~8的整数，各个 R^6 各自独立地选自氢、 $\text{C}_{1\sim4}$ 烷基、卤代 $\text{C}_{1\sim4}$ 烷基、 $\text{C}_{2\sim4}$ 烯基、 $\text{C}_{2\sim4}$ 炔基、3~6元环烷基、3~6元杂环基、卤素、 $\text{C}_{1\sim4}$ 烷氧基、 CN 、 NO_2 、 OR^f 、 SR^f 、 $\text{NR}^{\text{d1}}\text{R}^{\text{d2}}$ 、 COR^i 、 $(\text{CR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a2}})_m\text{COR}^b$ ；或者s选自2~8的整数，其中两个 R^6 连接成环，其余 R^6 各自独立地选自氢、 $\text{C}_{1\sim4}$ 烷基、卤代 $\text{C}_{1\sim4}$ 烷基、卤素、 $\text{C}_{1\sim4}$ 烷氧基、 CN 、 NO_2 、 OR^f 、 SR^f 、 $\text{NR}^{\text{d1}}\text{R}^{\text{d2}}$ 、 COR^i 、 $(\text{CR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a2}})_m\text{COR}^b$ ；

R^5 、 $\text{R}^{5\text{p}}$ 各自独立地选自无、氢、 $\text{C}_{1\sim8}$ 烷基、 $(\text{CR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a2}})_m\text{COR}^b$ ；

R^3 为氢、 $(\text{CR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a2}})_m\text{COOR}^{\text{b1}}$ 、未被取代或被一个或两个以上 R^x 取代的以下基团： $\text{C}_{1\sim4}$ 烷基、 $\text{C}_{2\sim4}$ 烯基、 $\text{C}_{2\sim4}$ 炔基、3~6元环烷基、3~6元杂环基、芳基、杂芳基；所述 R^x 各自独立地选自氰基、硝基、羟基、羧基、卤素、 $\text{C}_{1\sim4}$ 烷基、 $\text{C}_{1\sim4}$ 烷氧基、 $(\text{CR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a2}})_m\text{NR}^{\text{d1}}\text{R}^{\text{d2}}$ 、3~8元环烷基或其卤代物、3~8元杂环基或其卤代物、芳基或其卤代物或氘代物、杂芳基或卤代或其氘代物；

R^4 为氢、、 $(\text{CR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a2}})_m\text{COOR}^{\text{b1}}$ 、 $(\text{CR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a2}})_m\text{OCOR}^b$ 、 $(\text{CR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a2}})_n\text{COR}^c$ 、 $\text{CONR}^{\text{d1}}\text{R}^{\text{d2}}$ 、 $(\text{CR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a2}})_n\text{OR}^f$ ；

当Z为无，X为N，Y为N时， R^4 为；

R^7 为氢、未被取代或被一个或两个以上 R^y 取代的以下基团： $\text{C}_{1\sim4}$ 烷基、3~6元环烷基、3~6元杂环基、芳基、杂芳基；所述 R^y 各自独立地选自氰基、硝基、羟基、羧基、卤素、 $\text{C}_{1\sim4}$ 烷基、 $\text{C}_{1\sim4}$ 烷氧基、 $\text{C}_{1\sim4}$ 烷硫基、 0 、 $(\text{CR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a2}})_m\text{NR}^{\text{d1}}\text{R}^{\text{d2}}$ 、 $(\text{CR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a2}})_m\text{NR}^{\text{d1}}\text{R}^{\text{d2}}$ 、3~8元环烷基或其卤代物、3~8元杂环基或其卤代物、芳基或其卤代物或氘代物、杂芳基或卤代或其氘代物；

R^8 为氢、 $\text{C}_{1\sim4}$ 烷基、 $(\text{CR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a2}})_m\text{COOR}^{\text{b1}}$ 、 $(\text{CR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a2}})_m\text{OCOR}^b$ 、 $(\text{CR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a2}})_n\text{COR}^c$ 、 $\text{CONR}^{\text{d1}}\text{R}^{\text{d2}}$ 、 $(\text{CR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a2}})_n\text{OR}^f$ 、 $(\text{CR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a2}})_m\text{SO}_2\text{OR}^{\text{b1}}$ 、 $(\text{CR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a2}})_m\text{SOOR}^{\text{b1}}$ ；

其中， R^{a1} 、 R^{a2} 各自独立地选自氢、卤素、 $\text{C}_{1\sim4}$ 烷基、卤代 $\text{C}_{1\sim4}$ 烷基、 $\text{C}_{2\sim4}$ 烯基、 $\text{C}_{2\sim4}$ 炔基、3~6元环烷基、3~6元杂环基、芳基、杂芳基、 CN 、 OR^f 、 SR^f 或 $\text{NR}^{\text{d1}}\text{R}^{\text{d2}}$ ；或者 R^{a1} 和 R^{a2} 与其连接的碳原子一起形成3-6元环状结构，该环状结构中含有0或1个选自N、O、S的杂原子；

R^{b1} 为氢、 $\text{C}_{1\sim4}$ 烷基、 $\text{C}_{1\sim4}$ 烷氧基、卤代 $\text{C}_{1\sim4}$ 烷基、3~6元环烷基、3~6元杂环基、芳基或杂芳基；

R^b 为氢、 $\text{C}_{1\sim4}$ 烷基、 $\text{C}_{1\sim4}$ 烷氧基、卤代 $\text{C}_{1\sim4}$ 烷基、 $\text{C}_{2\sim4}$ 烯基、 $\text{C}_{2\sim4}$ 炔基、3~6元环烷基、3~6元杂环基、芳基或杂芳基；

R^c 为氢、 $\text{C}_{1\sim4}$ 烷基、 $\text{C}_{1\sim4}$ 烷氧基、 $\text{C}_{2\sim4}$ 烯基、 $\text{C}_{2\sim4}$ 炔基、3~6元环烷基、3~6元杂环基、芳基或杂芳基；

R^{d1} 、 R^{d2} 各自独立地选自氢、 $\text{C}_{1\sim4}$ 烷基、 $\text{C}_{1\sim4}$ 烷氧基、3~6元环烷基、3~6元杂环基；或者 R^{d1} 和 R^{d2} 与其连接的氮原子一起形成3-6元环状结构，该环状结构中含有1或2个选自N、O、S的杂原子；

上述 R^{a1} 、 R^{a2} 、 R^{d1} 、 R^{d2} 、 R^b 、 R^{b1} 、 R^c 、 R^5 、 $\text{R}^{5\text{p}}$ 中的烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基未被取代或者任选地被一个或两个以上的下述基团取代：卤素、 $\text{C}_{1\sim4}$ 烷基、 $\text{C}_{1\sim4}$ 烷氧基、卤代 $\text{C}_{1\sim4}$ 烷基、 $\text{C}_{2\sim4}$ 烯基、 $\text{C}_{2\sim4}$ 炔基、3~6元环烷基、3~6元杂环基、 CN 、 NO_2 、 OR^f 、 SR^f 、 $\text{NR}^{\text{d1}}\text{R}^{\text{d2}}$ 、 COR^i 、 COOR^f 、 OCOR^i 、 $\text{CONR}^{\text{d1}}\text{R}^{\text{d2}}$ 、 $\text{NR}^{\text{d1}}\text{COR}^i$ 、 $\text{NR}^{\text{d1}}\text{SO}_2\text{R}^i$ 或 SO_2R^i ；

R^f 选自氢、 $C_{1\sim4}$ 烷基或卤代 $C_{1\sim4}$ 烷基；

R^i 选自氢、 $C_{1\sim4}$ 烷基、 $C_{2\sim4}$ 烯基、 $C_{2\sim4}$ 炔基、3~6元环烷基或3~6元杂环基；

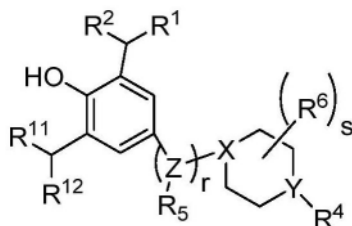
m 选自0、1、2；

n 选自0、1、2；

r 选自0、1、2、3；

p 选自0、1、2、3。

3. 根据权利要求2所述的化合物、或其立体异构体、或其药学上可接受的盐、或其溶剂合物、或其前体药物、或其代谢产物、或其氘代衍生物，其特征在于：所述化合物的结构如式II所示：



式 II

其中，X选自 CR^3 、N；

Y选自 CR^3 、N；

Z选自无、 CR^{5p} 、N、O；

R^1 、 R^2 、 R^{11} 、 R^{12} 各自独立地选自氢、卤素、 $C_{1\sim4}$ 烷基、 $C_{2\sim4}$ 烯基或3~6元环烷基；

s 选自0~8的整数，各个 R^6 各自独立地选自氢、 $C_{1\sim4}$ 烷基、卤代 $C_{1\sim4}$ 烷基、 $C_{2\sim4}$ 烯基、 $C_{2\sim4}$ 炔基、3~6元环烷基、3~6元杂环基、卤素、 $C_{1\sim4}$ 烷氧基、CN、 NO_2 、 OR^f 、 SR^f 、 $NR^{d1}R^{d2}$ 、 COR^i 、 $(CR^{a1}R^{a2})_mCOR^b$ ；或者 s 选自2~8的整数，其中两个 R^6 连接成环，其余 R^6 各自独立地选自氢、 $C_{1\sim4}$ 烷基、卤代 $C_{1\sim4}$ 烷基、卤素、 $C_{1\sim4}$ 烷氧基、CN、 NO_2 、 OR^f 、 SR^f 、 $NR^{d1}R^{d2}$ 、 COR^i 、 $(CR^{a1}R^{a2})_mCOR^b$ ；

R^5 、 R^{5p} 各自独立地选自无、氢、 $C_{1\sim8}$ 烷基、 $(CR^{a1}R^{a2})_mCOR^b$ ；

R^3 为氢、 $(CR^{a1}R^{a2})_mCOOR^{b1}$ 、未被取代或被一个或两个以上 R^x 取代的以下基团： $C_{1\sim4}$ 烷基、 $C_{2\sim4}$ 烯基、 $C_{2\sim4}$ 炔基、3~6元环烷基、3~6元杂环基、芳基、杂芳基；所述 R^x 各自独立地选自氰基、硝基、羟基、羧基、卤素、 $C_{1\sim4}$ 烷基、 $C_{1\sim4}$ 烷氧基、 $(CR^{a1}R^{a2})_mNR^{d1}R^{d2}$ 、3~8元环烷基或其卤代物、3~8元杂环基或其卤代物、芳基或其卤代物或氘代物、杂芳基或卤代或其氘代物；

R^4 为氢、 $\text{---}\text{N}^{\text{---}}\text{---}\text{R}^7$ 、 $(CR^{a1}R^{a2})_mCOOR^{b1}$ 、 $(CR^{a1}R^{a2})_mOCOR^b$ 、 $(CR^{a1}R^{a2})_nCOR^c$ 、 $CONR^{d1}R^{d2}$ 、 $(CR^{a1}R^{a2})_nOR^f$ ；

当Z为无，X为N，Y为N时， R^4 为 $\text{---}\text{N}^{\text{---}}\text{---}\text{R}^7$ ；

R^7 为氢、未被取代或被一个或两个以上 R^y 取代的以下基团： $C_{1\sim4}$ 烷基、3~6元环烷基、3~6元杂环基、芳基、杂芳基；所述 R^y 各自独立地选自氰基、硝基、羟基、羧基、卤素、 $C_{1\sim4}$ 烷基、 $C_{1\sim4}$ 烷氧基、 $C_{1\sim4}$ 烷硫基、O、 $(CR^{a1}R^{a2})_mNR^{d1}R^{d2}$ 、 $(CR^{a1}R^{a2})_mNR^{d1}R^{d2}$ 、3~8元环烷基或其卤代物、3~8元杂环基或其卤代物、芳基或其卤代物或氘代物、杂芳基或卤代或其氘代物；

R^8 为氢、 $C_{1\sim4}$ 烷基、 $(CR^{a1}R^{a2})_mCOOR^{b1}$ 、 $(CR^{a1}R^{a2})_mOCOR^b$ 、 $(CR^{a1}R^{a2})_nCOR^c$ 、 $CONR^{d1}R^{d2}$ 、 $(CR^{a1}R^{a2})_n$

$_n\text{OR}^f$ 、 $(\text{CR}^{a1}\text{R}^{a2})_m\text{SO}_2\text{OR}^{b1}$ 、 $(\text{CR}^{a1}\text{R}^{a2})_m\text{SOOR}^{b1}$;

其中, R^{a1} 、 R^{a2} 各自独立地选自氢、卤素、 $\text{C}_{1\sim4}$ 烷基、卤代 $\text{C}_{1\sim4}$ 烷基、 $\text{C}_{2\sim4}$ 烯基、 $\text{C}_{2\sim4}$ 炔基、3~6元环烷基、3~6元杂环基、芳基、杂芳基、CN、 OR^f 、 SR^f 或 $\text{NR}^{d1}\text{R}^{d2}$;或者 R^{a1} 和 R^{a2} 与其连接的碳原子一起形成3-6元环状结构,该环状结构中含有0或1个选自N、O、S的杂原子;

R^{b1} 为氢、 $\text{C}_{1\sim4}$ 烷基、 $\text{C}_{1\sim4}$ 烷氧基、卤代 $\text{C}_{1\sim4}$ 烷基、3~6元环烷基、3~6元杂环基、芳基或杂芳基;

R^b 为氢、 $\text{C}_{1\sim4}$ 烷基、 $\text{C}_{1\sim4}$ 烷氧基、卤代 $\text{C}_{1\sim4}$ 烷基、 $\text{C}_{2\sim4}$ 烯基、 $\text{C}_{2\sim4}$ 炔基、3~6元环烷基、3~6元杂环基、芳基或杂芳基;

R^c 为氢、 $\text{C}_{1\sim4}$ 烷基、 $\text{C}_{1\sim4}$ 烷氧基、 $\text{C}_{2\sim4}$ 烯基、 $\text{C}_{2\sim4}$ 炔基、3~6元环烷基、3~6元杂环基、芳基或杂芳基;

R^{d1} 、 R^{d2} 各自独立地选自氢、 $\text{C}_{1\sim4}$ 烷基、 $\text{C}_{1\sim4}$ 烷氧基、3~6元环烷基、3~6元杂环基;或者 R^{d1} 和 R^{d2} 与其连接的氮原子一起形成3-6元环状结构,该环状结构中含有1或2个选自N、O、S的杂原子;

上述 R^{a1} 、 R^{a2} 、 R^{d1} 、 R^{d2} 、 R^b 、 R^{b1} 、 R^c 、 R^5 、 R^{5b} 中的烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基未被取代或者任选地被一个或两个以上的下述基团取代:卤素、 $\text{C}_{1\sim4}$ 烷基、 $\text{C}_{1\sim4}$ 烷氧基、卤代 $\text{C}_{1\sim4}$ 烷基、 $\text{C}_{2\sim4}$ 烯基、 $\text{C}_{2\sim4}$ 炔基、3~6元环烷基、3~6元杂环基、CN、 NO_2 、 OR^f 、 SR^f 、 $\text{NR}^{d1}\text{R}^{d2}$ 、 COR^i 、 COOR^f 、 OCOR^i 、 $\text{CONR}^{d1}\text{R}^{d2}$ 、 $\text{NR}^{d1}\text{COR}^i$ 、 $\text{NR}^{d1}\text{SO}_2\text{R}^i$ 或 SO_2R^i ;

R^f 选自氢、 $\text{C}_{1\sim4}$ 烷基或卤代 $\text{C}_{1\sim4}$ 烷基;

R^i 选自氢、 $\text{C}_{1\sim4}$ 烷基、 $\text{C}_{2\sim4}$ 烯基、 $\text{C}_{2\sim4}$ 炔基、3~6元环烷基或3~6元杂环基;

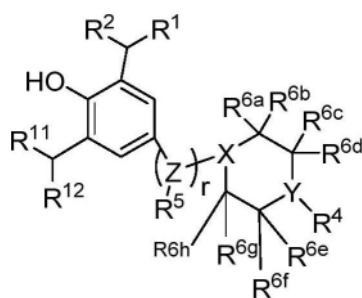
m选自0、1、2;

n选自0、1、2;

r选自0、1、2、3;

p选自0、1、2、3。

4. 根据权利要求3所述的化合物、或其立体异构体、或其药学上可接受的盐、或其溶剂合物、或其前体药物、或其代谢产物、或其氘代衍生物,其特征在于:所述化合物的结构如式IIa所示:



式 IIa

其中, X选自 CR^3 、N;

Y选自 CR^3 、N;

Z选自无、 CR^{5b} 、N、O;

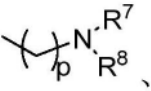
R^1 、 R^2 、 R^{11} 、 R^{12} 各自独立地选自氢、卤素、 $\text{C}_{1\sim4}$ 烷基、 $\text{C}_{2\sim4}$ 烯基或3~6元环烷基;

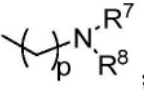
R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{6c} 、 R^{6d} 、 R^{6e} 、 R^{6f} 、 R^{6g} 、 R^{6h} 各自独立地选自氢、 $\text{C}_{1\sim4}$ 烷基、卤代 $\text{C}_{1\sim4}$ 烷基、 $\text{C}_{2\sim4}$ 烯基、 $\text{C}_{2\sim4}$ 炔基、3~6元环烷基、3~6元杂环基、卤素、 $\text{C}_{1\sim4}$ 烷氧基、CN、 NO_2 、 OR^f 、 SR^f 、 $\text{NR}^{d1}\text{R}^{d2}$ 、 COR^i 、

$(CR^{a1}R^{a2})_mCOR^b$; 或者 R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{6c} 、 R^{6d} 、 R^{6e} 、 R^{6f} 、 R^{6g} 、 R^{6h} 中任意两个连接形成螺环、桥环或稠环, 其余各自独立地选自氢、 $C_{1\sim4}$ 烷基、卤代 $C_{1\sim4}$ 烷基、卤素、 $C_{1\sim4}$ 烷氧基、 CN 、 NO_2 、 OR^f 、 SR^f 、 $NR^{d1}R^{d2}$ 、 COR^i 、 $(CR^{a1}R^{a2})_mCOR^b$;

R^5 、 $R^{5'}$ 各自独立地选自无、氢、 $C_{1\sim8}$ 烷基、 $(CR^{a1}R^{a2})_mCOR^b$;

R^3 为氢、 $(CR^{a1}R^{a2})_mCOOR^{b1}$ 、未被取代或被一个或两个以上 R^x 取代的以下基团: $C_{1\sim4}$ 烷基、 $C_{2\sim4}$ 烯基、 $C_{2\sim4}$ 炔基、3~6元环烷基、3~6元杂环基、芳基、杂芳基; 所述 R^x 各自独立地选自氰基、硝基、羟基、羧基、卤素、 $C_{1\sim4}$ 烷基、 $C_{1\sim4}$ 烷氧基、 $(CR^{a1}R^{a2})_mNR^{d1}R^{d2}$ 、3~8元环烷基或其卤代物、3~8元杂环基或其卤代物、芳基或其卤代物或氘代物、杂芳基或卤代或其氘代物;

R^4 为氢、 $(CR^{a1}R^{a2})_mCOOR^{b1}$ 、 $(CR^{a1}R^{a2})_mOCOR^b$ 、 $(CR^{a1}R^{a2})_nCOR^c$ 、 $CONR^{d1}R^{d2}$ 、 $(CR^{a1}R^{a2})_nOR^f$;

当 Z 为无, X 为 N , Y 为 N 时, R^4 为 ;

R^7 为氢、未被取代或被一个或两个以上 R^y 取代的以下基团: $C_{1\sim4}$ 烷基、3~6元环烷基、3~6元杂环基、芳基、杂芳基; 所述 R^y 各自独立地选自氰基、硝基、羟基、羧基、卤素、 $C_{1\sim4}$ 烷基、 $C_{1\sim4}$ 烷氧基、 $C_{1\sim4}$ 烷硫基、0 $(CR^{a1}R^{a2})_mNR^{d1}R^{d2}$ 、 $(CR^{a1}R^{a2})_mNR^{d1}R^{d2}$ 、3~8元环烷基或其卤代物、3~8元杂环基或其卤代物、芳基或其卤代物或氘代物、杂芳基或卤代或其氘代物;

R^8 为氢、 $C_{1\sim4}$ 烷基、 $(CR^{a1}R^{a2})_mCOOR^{b1}$ 、 $(CR^{a1}R^{a2})_mOCOR^b$ 、 $(CR^{a1}R^{a2})_nCOR^c$ 、 $CONR^{d1}R^{d2}$ 、 $(CR^{a1}R^{a2})_nOR^f$ 、 $(CR^{a1}R^{a2})_mSO_2OR^{b1}$ 、 $(CR^{a1}R^{a2})_mSOOR^{b1}$;

其中, R^{a1} 、 R^{a2} 各自独立地选自氢、卤素、 $C_{1\sim4}$ 烷基、卤代 $C_{1\sim4}$ 烷基、 $C_{2\sim4}$ 烯基、 $C_{2\sim4}$ 炔基、3~6元环烷基、3~6元杂环基、芳基、杂芳基、 CN 、 OR^f 、 SR^f 或 $NR^{d1}R^{d2}$; 或者 R^{a1} 和 R^{a2} 与其连接的碳原子一起形成3-6元环状结构, 该环状结构中含有0或1个选自 N 、 O 、 S 的杂原子;

R^{b1} 为氢、 $C_{1\sim4}$ 烷基、 $C_{1\sim4}$ 烷氧基、卤代 $C_{1\sim4}$ 烷基、3~6元环烷基、3~6元杂环基、芳基或杂芳基;

R^b 为氢、 $C_{1\sim4}$ 烷基、 $C_{1\sim4}$ 烷氧基、卤代 $C_{1\sim4}$ 烷基、 $C_{2\sim4}$ 烯基、 $C_{2\sim4}$ 炔基、3~6元环烷基、3~6元杂环基、芳基或杂芳基;

R^c 为氢、 $C_{1\sim4}$ 烷基、 $C_{1\sim4}$ 烷氧基、 $C_{2\sim4}$ 烯基、 $C_{2\sim4}$ 炔基、3~6元环烷基、3~6元杂环基、芳基或杂芳基;

R^{d1} 、 R^{d2} 各自独立地选自氢、 $C_{1\sim4}$ 烷基、 $C_{1\sim4}$ 烷氧基、3~6元环烷基、3~6元杂环基; 或者 R^{d1} 和 R^{d2} 与其连接的氮原子一起形成3-6元环状结构, 该环状结构中含有1或2个选自 N 、 O 、 S 的杂原子;

上述 R^{a1} 、 R^{a2} 、 R^{d1} 、 R^{d2} 、 R^b 、 R^{b1} 、 R^c 、 R^5 、 $R^{5'}$ 中的烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基未被取代或者任选地被一个或两个以上的下述基团取代: 卤素、 $C_{1\sim4}$ 烷基、 $C_{1\sim4}$ 烷氧基、卤代 $C_{1\sim4}$ 烷基、 $C_{2\sim4}$ 烯基、 $C_{2\sim4}$ 炔基、3~6元环烷基、3~6元杂环基、 CN 、 NO_2 、 OR^f 、 SR^f 、 $NR^{d1}R^{d2}$ 、 COR^i 、 $COOR^f$ 、 $OCOR^i$ 、 $CONR^{d1}R^{d2}$ 、 $NR^{d1}COR^i$ 、 $NR^{d1}SO_2R^i$ 或 SO_2R^i ;

R^f 选自氢、 $C_{1\sim4}$ 烷基或卤代 $C_{1\sim4}$ 烷基;

R^i 选自氢、 $C_{1\sim4}$ 烷基、 $C_{2\sim4}$ 烯基、 $C_{2\sim4}$ 炔基、3~6元环烷基或3~6元杂环基;

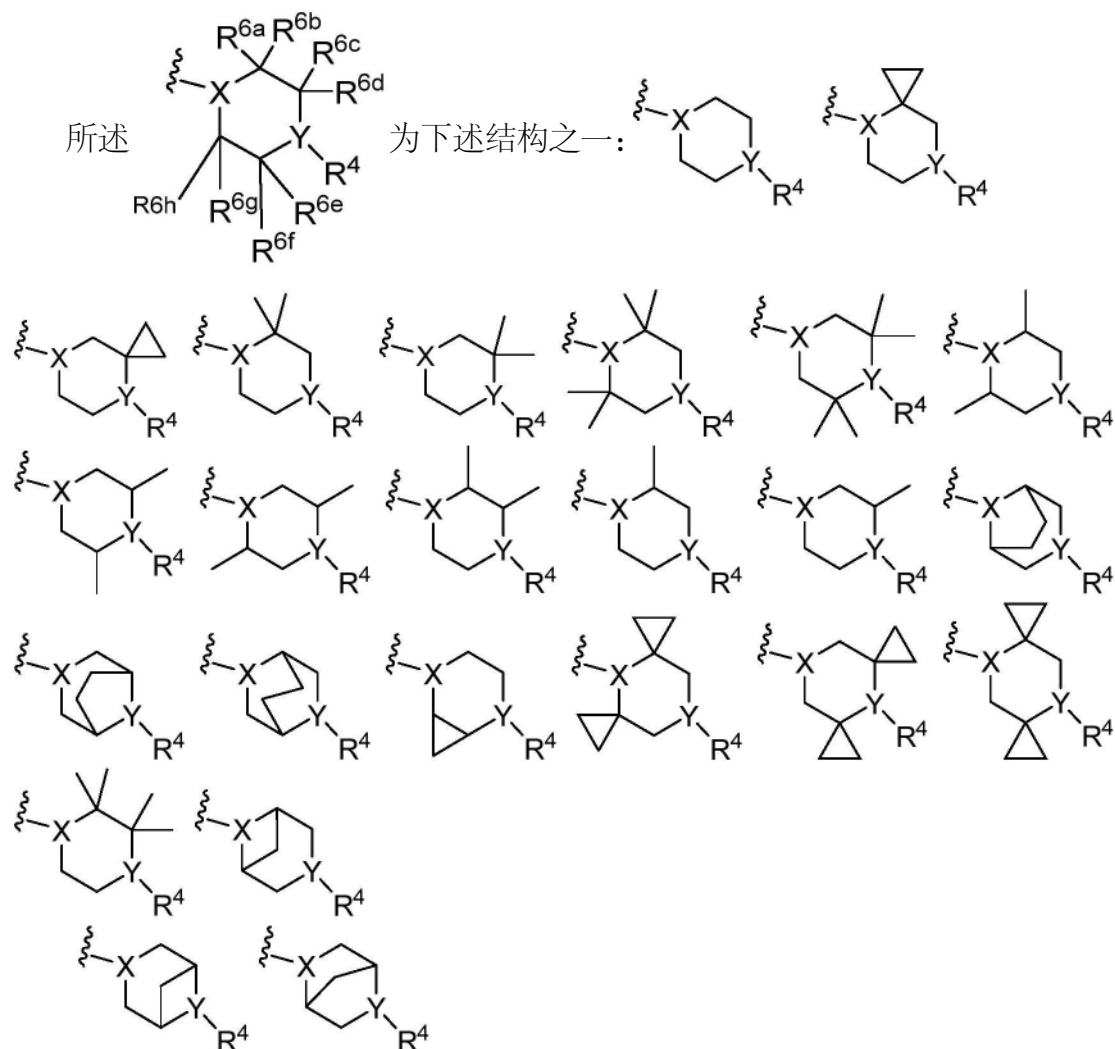
m 选自0、1、2;

n选自0、1、2;

r选自0、1、2、3;

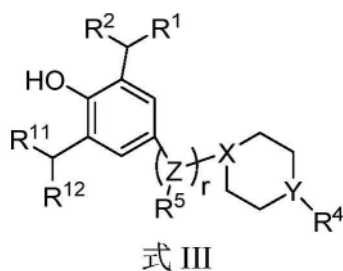
p选自0、1、2、3。

5. 根据权利要求4所述的化合物、或其立体异构体、或其药学上可接受的盐、或其溶剂合物、或其前体药物、或其代谢产物、或其氙代衍生物,其特征在于:



X、Y、 R^4 的定义如权利要求4所述。

6. 根据权利要求3所述的化合物、或其立体异构体、或其药学上可接受的盐、或其溶剂合物、或其前体药物、或其代谢产物、或其氙代衍生物,其特征在于:所述化合物的结构如式III所示:



其中,

X选自 CR^3 、N;

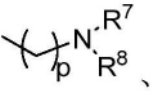
Y选自 CR^3 、N;

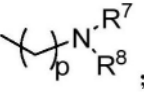
Z选自无、 CR^{5b} 、N、O;

R^1 、 R^2 、 R^{11} 、 R^{12} 各自独立地选自氢、卤素、 $\text{C}_{1\sim4}$ 烷基、 $\text{C}_{2\sim4}$ 烯基或3~6元环烷基;

R^5 、 R^{5b} 各自独立地选自无、氢、 $\text{C}_{1\sim8}$ 烷基、 $(\text{CR}^{a1}\text{R}^{a2})_m\text{COR}^b$;

R^3 为氢、 $(\text{CR}^{a1}\text{R}^{a2})_m\text{COOR}^{b1}$ 、未被取代或被一个或两个以上 R^x 取代的以下基团: $\text{C}_{1\sim4}$ 烷基、 $\text{C}_{2\sim4}$ 烯基、 $\text{C}_{2\sim4}$ 炔基、3~6元环烷基、3~6元杂环基、芳基、杂芳基;所述 R^x 各自独立地选自氰基、硝基、羟基、羧基、卤素、 $\text{C}_{1\sim4}$ 烷基、 $\text{C}_{1\sim4}$ 烷氧基、 $(\text{CR}^{a1}\text{R}^{a2})_m\text{NR}^{d1}\text{R}^{d2}$ 、3~8元环烷基或其卤代物、3~8元杂环基或其卤代物、芳基或其卤代物或氘代物、杂芳基或卤代或其氘代物;

R^4 为氢、 $(\text{CR}^{a1}\text{R}^{a2})_m\text{COOR}^{b1}$ 、 $(\text{CR}^{a1}\text{R}^{a2})_m\text{OCOR}^b$ 、 $(\text{CR}^{a1}\text{R}^{a2})_n\text{COR}^c$ 、 $\text{CONR}^{d1}\text{R}^{d2}$ 、 $(\text{CR}^{a1}\text{R}^{a2})_n\text{OR}^f$;

当Z为无,X为N,Y为N时, R^4 为;

R^7 为氢、未被取代或被一个或两个以上 R^y 取代的以下基团: $\text{C}_{1\sim4}$ 烷基、3~6元环烷基、3~6元杂环基、芳基、杂芳基;所述 R^y 各自独立地选自氰基、硝基、羟基、羧基、卤素、 $\text{C}_{1\sim4}$ 烷基、 $\text{C}_{1\sim4}$ 烷氧基、 $\text{C}_{1\sim4}$ 烷硫基、O $(\text{CR}^{a1}\text{R}^{a2})_m\text{NR}^{d1}\text{R}^{d2}$ 、 $(\text{CR}^{a1}\text{R}^{a2})_m\text{NR}^{d1}\text{R}^{d2}$ 、3~8元环烷基或其卤代物、3~8元杂环基或其卤代物、芳基或其卤代物或氘代物、杂芳基或卤代或其氘代物;

R^8 为氢、 $\text{C}_{1\sim4}$ 烷基、 $(\text{CR}^{a1}\text{R}^{a2})_m\text{COOR}^{b1}$ 、 $(\text{CR}^{a1}\text{R}^{a2})_m\text{OCOR}^b$ 、 $(\text{CR}^{a1}\text{R}^{a2})_n\text{COR}^c$ 、 $\text{CONR}^{d1}\text{R}^{d2}$ 、 $(\text{CR}^{a1}\text{R}^{a2})_n\text{OR}^f$ 、 $(\text{CR}^{a1}\text{R}^{a2})_m\text{SO}_2\text{OR}^{b1}$ 、 $(\text{CR}^{a1}\text{R}^{a2})_m\text{SOOR}^{b1}$;

其中, R^{a1} 、 R^{a2} 各自独立地选自氢、卤素、 $\text{C}_{1\sim4}$ 烷基、卤代 $\text{C}_{1\sim4}$ 烷基、 $\text{C}_{2\sim4}$ 烯基、 $\text{C}_{2\sim4}$ 炔基、3~6元环烷基、3~6元杂环基、芳基、杂芳基、CN、 OR^f 、 SR^f 或 $\text{NR}^{d1}\text{R}^{d2}$;或者 R^{a1} 和 R^{a2} 与其连接的碳原子一起形成3-6元环状结构,该环状结构中含有0或1个选自N、O、S的杂原子;

R^{b1} 为氢、 $\text{C}_{1\sim4}$ 烷基、 $\text{C}_{1\sim4}$ 烷氧基、卤代 $\text{C}_{1\sim4}$ 烷基、3~6元环烷基、3~6元杂环基、芳基或杂芳基;

R^b 为氢、 $\text{C}_{1\sim4}$ 烷基、 $\text{C}_{1\sim4}$ 烷氧基、卤代 $\text{C}_{1\sim4}$ 烷基、 $\text{C}_{2\sim4}$ 烯基、 $\text{C}_{2\sim4}$ 炔基、3~6元环烷基、3~6元杂环基、芳基或杂芳基;

R^c 为氢、 $\text{C}_{1\sim4}$ 烷基、 $\text{C}_{1\sim4}$ 烷氧基、 $\text{C}_{2\sim4}$ 烯基、 $\text{C}_{2\sim4}$ 炔基、3~6元环烷基、3~6元杂环基、芳基或杂芳基;

R^{d1} 、 R^{d2} 各自独立地选自氢、 $\text{C}_{1\sim4}$ 烷基、 $\text{C}_{1\sim4}$ 烷氧基、3~6元环烷基、3~6元杂环基;或者 R^{d1} 和 R^{d2} 与其连接的氮原子一起形成3-6元环状结构,该环状结构中含有1或2个选自N、O、S的杂原子;

上述 R^{a1} 、 R^{a2} 、 R^{d1} 、 R^{d2} 、 R^b 、 R^{b1} 、 R^c 、 R^5 、 R^{5b} 中的烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基未被取代或者任选地被一个或两个以上的下述基团取代:卤素、 $\text{C}_{1\sim4}$ 烷基、 $\text{C}_{1\sim4}$ 烷氧基、卤代 $\text{C}_{1\sim4}$ 烷基、 $\text{C}_{2\sim4}$ 烯基、 $\text{C}_{2\sim4}$ 炔基、3~6元环烷基、3~6元杂环基、CN、 NO_2 、 OR^f 、 SR^f 、 $\text{NR}^{d1}\text{R}^{d2}$ 、 COR^i 、 COOR^f 、 OCOR^i 、 $\text{CONR}^{d1}\text{R}^{d2}$ 、 $\text{NR}^{d1}\text{COR}^i$ 、 $\text{NR}^{d1}\text{SO}_2\text{R}^i$ 或 SO_2R^i ;

R^f 选自氢、 $\text{C}_{1\sim4}$ 烷基或卤代 $\text{C}_{1\sim4}$ 烷基;

R^i 选自氢、 $\text{C}_{1\sim4}$ 烷基、 $\text{C}_{2\sim4}$ 烯基、 $\text{C}_{2\sim4}$ 炔基、3~6元环烷基或3~6元杂环基;

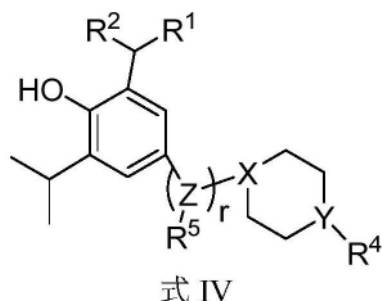
m选自0、1、2;

n选自0、1、2;

r选自0、1、2、3;

p选自0、1、2、3。

7. 根据权利要求6所述的化合物、或其立体异构体、或其药学上可接受的盐、或其溶剂合物、或其前体药物、或其代谢产物、或其氘代衍生物,其特征在於:所述化合物的结构如式IV所示:



其中,X选自 CR^3 、N;

Y选自 CR^3 、N;

Z选自无、 CR^{5p} 、N、O;

R^1 、 R^2 各自独立地选自氢、卤素、 $\text{C}_{1\sim4}$ 烷基、 $\text{C}_{2\sim4}$ 烯基或3~6元环烷基;

R^5 、 R^{5p} 各自独立地选自无、氢、 $\text{C}_{1\sim8}$ 烷基、 $(\text{CR}^{a1}\text{R}^{a2})_m\text{COR}^b$;

R^3 为氢、 $(\text{CR}^{a1}\text{R}^{a2})_m\text{COOR}^{b1}$ 、未被取代或被一个或两个以上 R^x 取代的以下基团: $\text{C}_{1\sim4}$ 烷基、 $\text{C}_{2\sim4}$ 烯基、 $\text{C}_{2\sim4}$ 炔基、3~6元环烷基、3~6元杂环基、芳基、杂芳基;所述 R^x 各自独立地选自氰基、硝基、羟基、羧基、卤素、 $\text{C}_{1\sim4}$ 烷基、 $\text{C}_{1\sim4}$ 烷氧基、 $(\text{CR}^{a1}\text{R}^{a2})_m\text{NR}^{d1}\text{R}^{d2}$ 、3~8元环烷基或其卤代物、3~8元杂环基或其卤代物、芳基或其卤代物或氘代物、杂芳基或卤代或其氘代物;

R^4 为氢、 $\text{C}_p\text{N}(\text{R}^7)(\text{R}^8)$ 、 $(\text{CR}^{a1}\text{R}^{a2})_m\text{COOR}^{b1}$ 、 $(\text{CR}^{a1}\text{R}^{a2})_m\text{OCOR}^b$ 、 $(\text{CR}^{a1}\text{R}^{a2})_n\text{COR}^c$ 、 $\text{CONR}^{d1}\text{R}^{d2}$ 、 $(\text{CR}^{a1}\text{R}^{a2})_n\text{OR}^f$;

当Z为无,X为N,Y为N时, R^4 为 $\text{C}_p\text{N}(\text{R}^7)(\text{R}^8)$;

R^7 为氢、未被取代或被一个或两个以上 R^y 取代的以下基团: $\text{C}_{1\sim4}$ 烷基、3~6元环烷基、3~6元杂环基、芳基、杂芳基;所述 R^y 各自独立地选自氰基、硝基、羟基、羧基、卤素、 $\text{C}_{1\sim4}$ 烷基、 $\text{C}_{1\sim4}$ 烷氧基、 $\text{C}_{1\sim4}$ 烷硫基、 $(\text{CR}^{a1}\text{R}^{a2})_m\text{NR}^{d1}\text{R}^{d2}$ 、 $(\text{CR}^{a1}\text{R}^{a2})_m\text{NR}^{d1}\text{R}^{d2}$ 、3~8元环烷基或其卤代物、3~8元杂环基或其卤代物、芳基或其卤代物或氘代物、杂芳基或卤代或其氘代物;

R^8 为氢、 $\text{C}_{1\sim4}$ 烷基、 $(\text{CR}^{a1}\text{R}^{a2})_m\text{COOR}^{b1}$ 、 $(\text{CR}^{a1}\text{R}^{a2})_m\text{OCOR}^b$ 、 $(\text{CR}^{a1}\text{R}^{a2})_n\text{COR}^c$ 、 $\text{CONR}^{d1}\text{R}^{d2}$ 、 $(\text{CR}^{a1}\text{R}^{a2})_n\text{OR}^f$ 、 $(\text{CR}^{a1}\text{R}^{a2})_m\text{SO}_2\text{OR}^{b1}$ 、 $(\text{CR}^{a1}\text{R}^{a2})_m\text{SOOR}^{b1}$;

其中, R^{a1} 、 R^{a2} 各自独立地选自氢、卤素、 $\text{C}_{1\sim4}$ 烷基、卤代 $\text{C}_{1\sim4}$ 烷基、 $\text{C}_{2\sim4}$ 烯基、 $\text{C}_{2\sim4}$ 炔基、3~6元环烷基、3~6元杂环基、芳基、杂芳基、CN、 OR^f 、 SR^f 或 $\text{NR}^{d1}\text{R}^{d2}$;或者 R^{a1} 和 R^{a2} 与其连接的碳原子一起形成3-6元环状结构,该环状结构中含有0或1个选自N、O、S的杂原子;

R^{b1} 为氢、 $\text{C}_{1\sim4}$ 烷基、 $\text{C}_{1\sim4}$ 烷氧基、卤代 $\text{C}_{1\sim4}$ 烷基、3~6元环烷基、3~6元杂环基、芳基或杂芳基;

R^b 为氢、 $\text{C}_{1\sim4}$ 烷基、 $\text{C}_{1\sim4}$ 烷氧基、卤代 $\text{C}_{1\sim4}$ 烷基、 $\text{C}_{2\sim4}$ 烯基、 $\text{C}_{2\sim4}$ 炔基、3~6元环烷基、3~6元

杂环基、芳基或杂芳基；

R^c 为氢、 $C_{1\sim4}$ 烷基、 $C_{1\sim4}$ 烷氧基、 $C_{2\sim4}$ 烯基、 $C_{2\sim4}$ 炔基、3~6元环烷基、3~6元杂环基、芳基或杂芳基；

R^{d1} 、 R^{d2} 各自独立地选自氢、 $C_{1\sim4}$ 烷基、 $C_{1\sim4}$ 烷氧基、3~6元环烷基、3~6元杂环基；或者 R^{d1} 和 R^{d2} 与其连接的氮原子一起形成3-6元环状结构，该环状结构中含有1或2个选自N、O、S的杂原子；

上述 R^{a1} 、 R^{a2} 、 R^{d1} 、 R^{d2} 、 R^b 、 R^{b1} 、 R^c 、 R^5 、 R^{5b} 中的烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基未被取代或者任选地被一个或两个以上的下述基团取代：卤素、 $C_{1\sim4}$ 烷基、 $C_{1\sim4}$ 烷氧基、卤代 $C_{1\sim4}$ 烷基、 $C_{2\sim4}$ 烯基、 $C_{2\sim4}$ 炔基、3~6元环烷基、3~6元杂环基、CN、 NO_2 、 OR^f 、 SR^f 、 $NR^{d1}R^{d2}$ 、 COR^i 、 $COOR^f$ 、 $OCOR^i$ 、 $CONR^{d1}R^{d2}$ 、 $NR^{d1}COR^i$ 、 $NR^{d1}SO_2R^i$ 或 SO_2R^i ；

R^f 选自氢、 $C_{1\sim4}$ 烷基或卤代 $C_{1\sim4}$ 烷基；

R^i 选自氢、 $C_{1\sim4}$ 烷基、 $C_{2\sim4}$ 烯基、 $C_{2\sim4}$ 炔基、3~6元环烷基或3~6元杂环基；

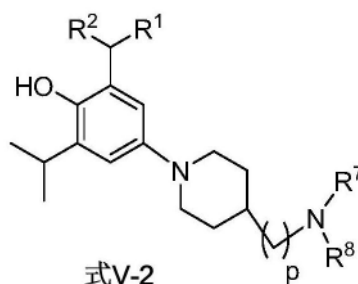
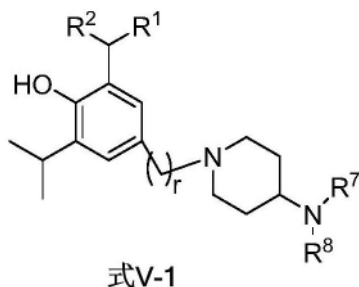
m选自0、1、2；

n选自0、1、2；

r选自0、1、2、3；

p选自0、1、2、3。

8. 根据权利要求7所述的化合物、或其立体异构体、或其药学上可接受的盐、或其溶剂合物、或其前体药物、或其代谢产物、或其氘代衍生物，其特征在于：所述化合物的结构如式V-1或V-2所示：



其中，

R^1 、 R^2 各自独立地选自氢、卤素、 $C_{1\sim4}$ 烷基、 $C_{2\sim4}$ 烯基或3~6元环烷基；

R^7 为氢、未被取代或被一个或两个以上 R^y 取代的以下基团： $C_{1\sim4}$ 烷基、3~6元环烷基、3~6元杂环基、芳基、杂芳基；所述 R^y 各自独立地选自氰基、硝基、羟基、羧基、卤素、 $C_{1\sim4}$ 烷基、 $C_{1\sim4}$ 烷氧基、 $C_{1\sim4}$ 烷硫基、O($CR^{a1}R^{a2}$) $_m$ NR $^{d1}R^{d2}$ 、($CR^{a1}R^{a2}$) $_m$ NR $^{d1}R^{d2}$ 、3~8元环烷基或其卤代物、3~8元杂环基或其卤代物、芳基或其卤代物或氘代物、杂芳基或卤代或其氘代物；

R^8 为氢、 $C_{1\sim4}$ 烷基、($CR^{a1}R^{a2}$) $_m$ COOR b1 、($CR^{a1}R^{a2}$) $_m$ OCOR b 、($CR^{a1}R^{a2}$) $_n$ COR c 、CONR $^{d1}R^{d2}$ 、($CR^{a1}R^{a2}$) $_n$ OR f 、($CR^{a1}R^{a2}$) $_m$ SO $_2$ OR b1 、($CR^{a1}R^{a2}$) $_m$ SOOR b1 ；

其中， R^{a1} 、 R^{a2} 各自独立地选自氢、卤素、 $C_{1\sim4}$ 烷基、卤代 $C_{1\sim4}$ 烷基、 $C_{2\sim4}$ 烯基、 $C_{2\sim4}$ 炔基、3~6元环烷基、3~6元杂环基、芳基、杂芳基、CN、 OR^f 、 SR^f 或NR $^{d1}R^{d2}$ ；或者 R^{a1} 和 R^{a2} 与其连接的碳原子一起形成3-6元环状结构，该环状结构中含有0或1个选自N、O、S的杂原子；

R^{b1} 为氢、 $C_{1\sim4}$ 烷基、 $C_{1\sim4}$ 烷氧基、卤代 $C_{1\sim4}$ 烷基、3~6元环烷基、3~6元杂环基、芳基或杂芳基；

R^b 为氢、 $C_{1\sim4}$ 烷基、 $C_{1\sim4}$ 烷氧基、卤代 $C_{1\sim4}$ 烷基、 $C_{2\sim4}$ 烯基、 $C_{2\sim4}$ 炔基、3~6元环烷基、3~6元杂环基、芳基或杂芳基；

R^c 为氢、 $C_{1\sim4}$ 烷基、 $C_{1\sim4}$ 烷氧基、 $C_{2\sim4}$ 烯基、 $C_{2\sim4}$ 炔基、3~6元环烷基、3~6元杂环基、芳基或杂芳基；

R^{d1} 、 R^{d2} 各自独立地选自氢、 $C_{1\sim4}$ 烷基、 $C_{1\sim4}$ 烷氧基、3~6元环烷基、3~6元杂环基；或者 R^{d1} 和 R^{d2} 与其连接的氮原子一起形成3-6元环状结构，该环状结构中含有1或2个选自N、O、S的杂原子；

上述 R^{a1} 、 R^{a2} 、 R^{d1} 、 R^{d2} 、 R^b 、 R^{b1} 、 R^c 中的烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基未被取代或者任选地被一个或两个以上的下述基团取代：卤素、 $C_{1\sim4}$ 烷基、 $C_{1\sim4}$ 烷氧基、卤代 $C_{1\sim4}$ 烷基、 $C_{2\sim4}$ 烯基、 $C_{2\sim4}$ 炔基、3~6元环烷基、3~6元杂环基、CN、 NO_2 、 OR^f 、 SR^f 、 $NR^{d1}R^{d2}$ 、 COR^i 、 $COOR^f$ 、 $OCOR^i$ 、 $CONR^{d1}R^{d2}$ 、 $NR^{d1}COR^i$ 、 $NR^{d1}SO_2R^i$ 或 SO_2R^i ；

R^f 选自氢、 $C_{1\sim4}$ 烷基或卤代 $C_{1\sim4}$ 烷基；

R^i 选自氢、 $C_{1\sim4}$ 烷基、 $C_{2\sim4}$ 烯基、 $C_{2\sim4}$ 炔基、3~6元环烷基或3~6元杂环基；

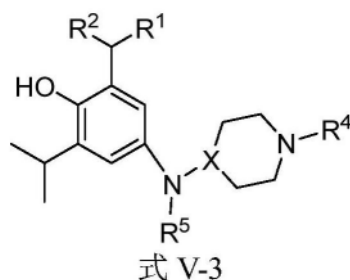
m选自0、1、2；

n选自0、1、2；

r选自0、1、2、3；

p选自0、1、2、3。

9. 根据权利要求7所述的化合物、或其立体异构体、或其药学上可接受的盐、或其溶剂合物、或其前体药物、或其代谢产物、或其氘代衍生物，其特征在于：所述化合物的结构如式V-3所示：



其中，

X选自 CR^3 、N；

R^1 、 R^2 各自独立地选自氢、卤素、 $C_{1\sim4}$ 烷基、 $C_{2\sim4}$ 烯基或3~6元环烷基；

R^5 选自无、氢、 $C_{1\sim8}$ 烷基、 $(CR^{a1}R^{a2})_mCOR^b$ ；

R^3 为氢、 $(CR^{a1}R^{a2})_mCOOR^{b1}$ 、未被取代或被一个或两个以上 R^x 取代的以下基团： $C_{1\sim4}$ 烷基、 $C_{2\sim4}$ 烯基、 $C_{2\sim4}$ 炔基、3~6元环烷基、3~6元杂环基、芳基、杂芳基；所述 R^x 各自独立地选自氰基、硝基、羟基、羧基、卤素、 $C_{1\sim4}$ 烷基、 $C_{1\sim4}$ 烷氧基、 $(CR^{a1}R^{a2})_nNR^{d1}R^{d2}$ 、3~8元环烷基或其卤代物、3~8元杂环基或其卤代物、芳基或其卤代物或氘代物、杂芳基或卤代或其氘代物；

R^4 为氢、 $(CR^{a1}R^{a2})_mCOOR^{b1}$ 、 $(CR^{a1}R^{a2})_mOCOR^b$ 、 $(CR^{a1}R^{a2})_nCOR^c$ 、 $CONR^{d1}R^{d2}$ 、 $(CR^{a1}R^{a2})_nOR^f$ ；

其中， R^{a1} 、 R^{a2} 各自独立地选自氢、卤素、 $C_{1\sim4}$ 烷基、卤代 $C_{1\sim4}$ 烷基、 $C_{2\sim4}$ 烯基、 $C_{2\sim4}$ 炔基、3~6元环烷基、3~6元杂环基、芳基、杂芳基、CN、 OR^f 、 SR^f 或 $NR^{d1}R^{d2}$ ；或者 R^{a1} 和 R^{a2} 与其连接的碳原子一起形成3-6元环状结构，该环状结构中含有0或1个选自N、O、S的杂原子；

R^{b1} 为氢、 $C_{1\sim4}$ 烷基、 $C_{1\sim4}$ 烷氧基、卤代 $C_{1\sim4}$ 烷基、3~6元环烷基、3~6元杂环基、芳基或杂

芳基;

R^b 为氢、 $C_{1\sim4}$ 烷基、 $C_{1\sim4}$ 烷氧基、卤代 $C_{1\sim4}$ 烷基、 $C_{2\sim4}$ 烯基、 $C_{2\sim4}$ 炔基、3~6元环烷基、3~6元杂环基、芳基或杂芳基;

R^c 为氢、 $C_{1\sim4}$ 烷基、 $C_{1\sim4}$ 烷氧基、 $C_{2\sim4}$ 烯基、 $C_{2\sim4}$ 炔基、3~6元环烷基、3~6元杂环基、芳基或杂芳基;

R^{d1} 、 R^{d2} 各自独立地选自氢、 $C_{1\sim4}$ 烷基、 $C_{1\sim4}$ 烷氧基、3~6元环烷基、3~6元杂环基;或者 R^{d1} 和 R^{d2} 与其连接的氮原子一起形成3-6元环状结构,该环状结构中含有1或2个选自N、O、S的杂原子;

上述 R^{a1} 、 R^{a2} 、 R^{d1} 、 R^{d2} 、 R^b 、 R^{b1} 、 R^c 、 R^5 中的烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基未被取代或者任选地被一个或两个以上的下述基团取代:卤素、 $C_{1\sim4}$ 烷基、 $C_{1\sim4}$ 烷氧基、卤代 $C_{1\sim4}$ 烷基、 $C_{2\sim4}$ 烯基、 $C_{2\sim4}$ 炔基、3~6元环烷基、3~6元杂环基、CN、NO₂、OR^f、SR^f、NR^{d1}R^{d2}、CORⁱ、COOR^f、OCORⁱ、CONR^{d1}R^{d2}、NR^{d1}CORⁱ、NR^{d1}SO₂Rⁱ或SO₂Rⁱ;

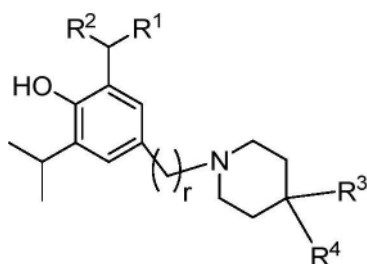
R^f 选自氢、 $C_{1\sim4}$ 烷基或卤代 $C_{1\sim4}$ 烷基;

R^i 选自氢、 $C_{1\sim4}$ 烷基、 $C_{2\sim4}$ 烯基、 $C_{2\sim4}$ 炔基、3~6元环烷基或3~6元杂环基;

m选自0、1、2;

n选自0、1、2。

10. 根据权利要求7所述的化合物、或其立体异构体、或其药学上可接受的盐、或其溶剂合物、或其前体药物、或其代谢产物、或其氘代衍生物,其特征在于:所述化合物的结构如式V-4所示:



式 V-4

其中,

R^1 、 R^2 各自独立地选自氢、卤素、 $C_{1\sim4}$ 烷基、 $C_{2\sim4}$ 烯基或3~6元环烷基;

R^3 为氢、 $(CR^{a1}R^{a2})_mCOOR^{b1}$ 、未被取代或被一个或两个以上 R^x 取代的以下基团: $C_{1\sim4}$ 烷基、 $C_{2\sim4}$ 烯基、 $C_{2\sim4}$ 炔基、3~6元环烷基、3~6元杂环基、芳基、杂芳基;所述 R^x 各自独立地选自氰基、硝基、羟基、羧基、卤素、 $C_{1\sim4}$ 烷基、 $C_{1\sim4}$ 烷氧基、 $(CR^{a1}R^{a2})_mNR^{d1}R^{d2}$ 、3~8元环烷基或其卤代物、3~8元杂环基或其卤代物、芳基或其卤代物或氘代物、杂芳基或卤代或其氘代物;

R^4 为氢、 $(CR^{a1}R^{a2})_pN(R^7)(R^8)$ 、 $(CR^{a1}R^{a2})_mCOOR^{b1}$ 、 $(CR^{a1}R^{a2})_mOCOR^b$ 、 $(CR^{a1}R^{a2})_nCOR^c$ 、 $CONR^{d1}R^{d2}$ 、 $(CR^{a1}R^{a2})_nOR^f$;

R^7 为氢、未被取代或被一个或两个以上 R^y 取代的以下基团: $C_{1\sim4}$ 烷基、3~6元环烷基、3~6元杂环基、芳基、杂芳基;所述 R^y 各自独立地选自氰基、硝基、羟基、羧基、卤素、 $C_{1\sim4}$ 烷基、 $C_{1\sim4}$ 烷氧基、 $C_{1\sim4}$ 烷硫基、O、 $(CR^{a1}R^{a2})_mNR^{d1}R^{d2}$ 、 $(CR^{a1}R^{a2})_mNR^{d1}R^{d2}$ 、3~8元环烷基或其卤代物、3~8元杂环基或其卤代物、芳基或其卤代物或氘代物、杂芳基或卤代或其氘代物;

R^8 为氢、 $C_{1\sim4}$ 烷基、 $(CR^{a1}R^{a2})_mCOOR^{b1}$ 、 $(CR^{a1}R^{a2})_mOCOR^b$ 、 $(CR^{a1}R^{a2})_nCOR^c$ 、 $CONR^{d1}R^{d2}$ 、 $(CR^{a1}R^{a2})_nOR^f$ 、 $(CR^{a1}R^{a2})_mSO_2OR^{b1}$ 、 $(CR^{a1}R^{a2})_mSOOR^{b1}$;

其中, R^{a1} 、 R^{a2} 各自独立地选自氢、卤素、 $C_{1\sim4}$ 烷基、卤代 $C_{1\sim4}$ 烷基、 $C_{2\sim4}$ 烯基、 $C_{2\sim4}$ 炔基、3~6元环烷基、3~6元杂环基、芳基、杂芳基、CN、 OR^f 、 SR^f 或 $NR^{d1}R^{d2}$;或者 R^{a1} 和 R^{a2} 与其连接的碳原子一起形成3-6元环状结构,该环状结构中含有0或1个选自N、O、S的杂原子;

R^{b1} 为氢、 $C_{1\sim4}$ 烷基、 $C_{1\sim4}$ 烷氧基、卤代 $C_{1\sim4}$ 烷基、3~6元环烷基、3~6元杂环基、芳基或杂芳基;

R^b 为氢、 $C_{1\sim4}$ 烷基、 $C_{1\sim4}$ 烷氧基、卤代 $C_{1\sim4}$ 烷基、 $C_{2\sim4}$ 烯基、 $C_{2\sim4}$ 炔基、3~6元环烷基、3~6元杂环基、芳基或杂芳基;

R^c 为氢、 $C_{1\sim4}$ 烷基、 $C_{1\sim4}$ 烷氧基、 $C_{2\sim4}$ 烯基、 $C_{2\sim4}$ 炔基、3~6元环烷基、3~6元杂环基、芳基或杂芳基;

R^{d1} 、 R^{d2} 各自独立地选自氢、 $C_{1\sim4}$ 烷基、 $C_{1\sim4}$ 烷氧基、3~6元环烷基、3~6元杂环基;或者 R^{d1} 和 R^{d2} 与其连接的氮原子一起形成3-6元环状结构,该环状结构中含有1或2个选自N、O、S的杂原子;

上述 R^{a1} 、 R^{a2} 、 R^{d1} 、 R^{d2} 、 R^b 、 R^{b1} 、 R^c 中的烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基未被取代或者任选地被一个或两个以上的下述基团取代:卤素、 $C_{1\sim4}$ 烷基、 $C_{1\sim4}$ 烷氧基、卤代 $C_{1\sim4}$ 烷基、 $C_{2\sim4}$ 烯基、 $C_{2\sim4}$ 炔基、3~6元环烷基、3~6元杂环基、CN、 NO_2 、 OR^f 、 SR^f 、 $NR^{d1}R^{d2}$ 、 COR^i 、 $COOR^f$ 、 $OCOR^i$ 、 $CONR^{d1}R^{d2}$ 、 $NR^{d1}COR^i$ 、 $NR^{d1}SO_2R^i$ 或 SO_2R^i ;

R^f 选自氢、 $C_{1\sim4}$ 烷基或卤代 $C_{1\sim4}$ 烷基;

R^i 选自氢、 $C_{1\sim4}$ 烷基、 $C_{2\sim4}$ 烯基、 $C_{2\sim4}$ 炔基、3~6元环烷基或3~6元杂环基;

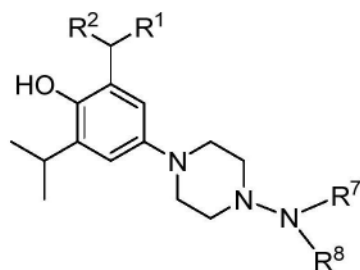
m选自0、1、2;

n选自0、1、2;

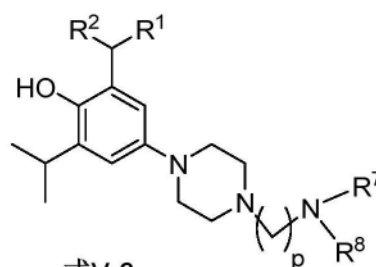
r选自0、1、2、3;

p选自0、1、2、3。

11. 根据权利要求7所述的化合物、或其立体异构体、或其药学上可接受的盐、或其溶剂合物、或其前体药物、或其代谢产物、或其氘代衍生物,其特征在于:所述化合物的结构如式V-5或V-6所示:



式V-5



式V-6

其中,

R^1 、 R^2 各自独立地选自氢、卤素、 $C_{1\sim4}$ 烷基、 $C_{2\sim4}$ 烯基或3~6元环烷基;

R^7 为氢、未被取代或被一个或两个以上 R^y 取代的以下基团: $C_{1\sim4}$ 烷基、3~6元环烷基、3~6元杂环基、芳基、杂芳基;所述 R^y 各自独立地选自氰基、硝基、羟基、羧基、卤素、 $C_{1\sim4}$ 烷基、 $C_{1\sim4}$ 烷氧基、 $C_{1\sim4}$ 烷硫基、O $(CR^{a1}R^{a2})_mNR^{d1}R^{d2}$ 、 $(CR^{a1}R^{a2})_mNR^{d1}R^{d2}$ 、3~8元环烷基或其卤代物、3

~8元杂环基或其卤代物、芳基或其卤代物或氘代物、杂芳基或卤代或其氘代物；

R^8 为氢、 $C_{1\sim4}$ 烷基、 $(CR^{a1}R^{a2})_m COOR^{b1}$ 、 $(CR^{a1}R^{a2})_m OCOR^b$ 、 $(CR^{a1}R^{a2})_n COR^c$ 、 $CONR^{d1}R^{d2}$ 、 $(CR^{a1}R^{a2})_n OR^f$ 、 $(CR^{a1}R^{a2})_m SO_2OR^{b1}$ 、 $(CR^{a1}R^{a2})_m SOOR^{b1}$ ；

其中， R^{a1} 、 R^{a2} 各自独立地选自氢、卤素、 $C_{1\sim4}$ 烷基、卤代 $C_{1\sim4}$ 烷基、 $C_{2\sim4}$ 烯基、 $C_{2\sim4}$ 炔基、3~6元环烷基、3~6元杂环基、芳基、杂芳基、CN、 OR^f 、 SR^f 或 $NR^{d1}R^{d2}$ ；或者 R^{a1} 和 R^{a2} 与其连接的碳原子一起形成3-6元环状结构，该环状结构中含有0或1个选自N、O、S的杂原子；

R^{b1} 为氢、 $C_{1\sim4}$ 烷基、 $C_{1\sim4}$ 烷氧基、卤代 $C_{1\sim4}$ 烷基、3~6元环烷基、3~6元杂环基、芳基或杂芳基；

R^b 为氢、 $C_{1\sim4}$ 烷基、 $C_{1\sim4}$ 烷氧基、卤代 $C_{1\sim4}$ 烷基、 $C_{2\sim4}$ 烯基、 $C_{2\sim4}$ 炔基、3~6元环烷基、3~6元杂环基、芳基或杂芳基；

R^c 为氢、 $C_{1\sim4}$ 烷基、 $C_{1\sim4}$ 烷氧基、 $C_{2\sim4}$ 烯基、 $C_{2\sim4}$ 炔基、3~6元环烷基、3~6元杂环基、芳基或杂芳基；

R^{d1} 、 R^{d2} 各自独立地选自氢、 $C_{1\sim4}$ 烷基、 $C_{1\sim4}$ 烷氧基、3~6元环烷基、3~6元杂环基；或者 R^{d1} 和 R^{d2} 与其连接的氮原子一起形成3-6元环状结构，该环状结构中含有1或2个选自N、O、S的杂原子；

上述 R^{a1} 、 R^{a2} 、 R^{d1} 、 R^{d2} 、 R^b 、 R^{b1} 、 R^c 中的烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基未被取代或者任选地被一个或两个以上的下述基团取代：卤素、 $C_{1\sim4}$ 烷基、 $C_{1\sim4}$ 烷氧基、卤代 $C_{1\sim4}$ 烷基、 $C_{2\sim4}$ 烯基、 $C_{2\sim4}$ 炔基、3~6元环烷基、3~6元杂环基、CN、 NO_2 、 OR^f 、 SR^f 、 $NR^{d1}R^{d2}$ 、 COR^i 、 $COOR^f$ 、 $OCOR^i$ 、 $CONR^{d1}R^{d2}$ 、 $NR^{d1}COR^i$ 、 $NR^{d1}SO_2R^i$ 或 SO_2R^i ；

R^f 选自氢、 $C_{1\sim4}$ 烷基或卤代 $C_{1\sim4}$ 烷基；

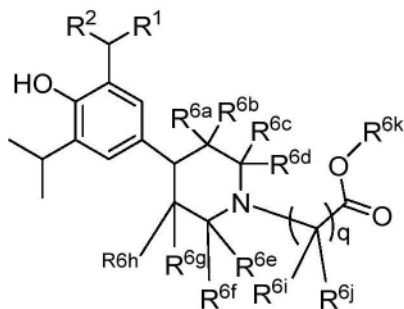
R^i 选自氢、 $C_{1\sim4}$ 烷基、 $C_{2\sim4}$ 烯基、 $C_{2\sim4}$ 炔基、3~6元环烷基或3~6元杂环基；

m选自0、1、2；

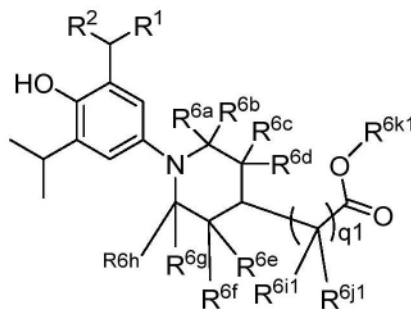
n选自0、1、2；

p选自0、1、2、3。

12. 根据权利要求4所述的化合物、或其立体异构体、或其药学上可接受的盐、或其溶剂合物、或其前体药物、或其代谢产物、或其氘代衍生物，其特征在于：所述化合物的结构如式VI-1或VI-2所示：



式VI-1



式VI-2

R^1 、 R^2 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{6c} 、 R^{6d} 、 R^{6e} 、 R^{6f} 、 R^{6g} 、 R^{6h} 的定义如权利要求4所述；

R^{6i} 、 R^{6j} 、 R^{6i1} 、 R^{6j1} 各自独立地选自氢、卤素、 $C_{1\sim6}$ 烷基、卤代 $C_{1\sim6}$ 烷基、 $C_{2\sim6}$ 烯基、 $C_{2\sim6}$ 炔基、3~6元环烷基、3~6元杂环基、芳基、杂芳基、CN、 OR^f 、 SR^f 或 $NR^{d1}R^{d2}$ ；或者 R^{6i} 和 R^{6j} 或 R^{6i1} 和 R^{6j1} 与其连接的碳原子一起形成3-6元环状结构，该环状结构中含有0或1个选自N、O、S的杂原

子;

R^{6k} 、 R^{6k1} 各自独立地选自氢、 $C_{1\sim6}$ 烷基、卤代 $C_{1\sim6}$ 烷基、 $C_{2\sim6}$ 烯基、 $C_{2\sim6}$ 炔基、3~6元环烷基、3~6元杂环基、芳基或杂芳基;

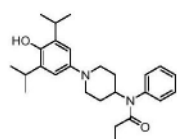
R^f 选自氢、 $C_{1\sim4}$ 烷基或卤代 $C_{1\sim4}$ 烷基;

R^{d1} 、 R^{d2} 各自独立地选自氢、 $C_{1\sim4}$ 烷基、 $C_{1\sim4}$ 烷氧基、3~6元环烷基、3~6元杂环基;或者 R^{d1} 和 R^{d2} 与其连接的氮原子一起形成3-6元环状结构,该环状结构中含有1或2个选自N、O、S的杂原子;

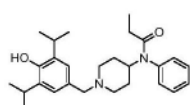
q选自0、1、2、3、4;

q1选自0、1、2、3、4。

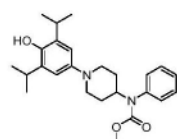
13. 根据权利要求1所述的化合物、或其立体异构体、或其药学上可接受的盐、或其溶剂合物、或其前体药物、或其代谢产物、或其氘代衍生物,其特征在于:所述化合物的结构选自:



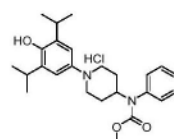
Cpd-1



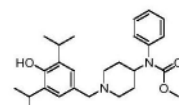
Cpd-2



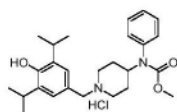
Cpd-3-5



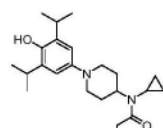
Cpd-3



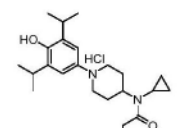
Cpd-4-2



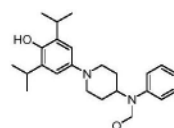
Cpd-4



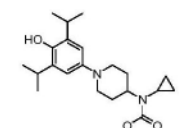
Cpd-5-5



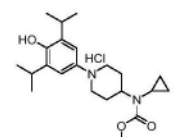
Cpd-5



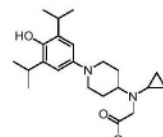
Cpd-6



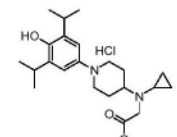
Cpd-7-4



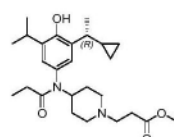
Cpd-7



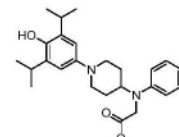
Cpd-8-4



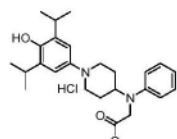
Cpd-8



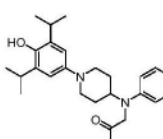
Cpd-9



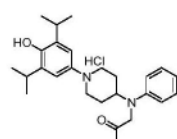
Cpd-10-4



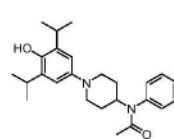
Cpd-10



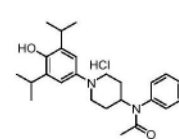
Cpd-11-5



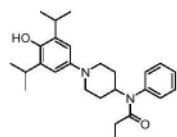
Cpd-11



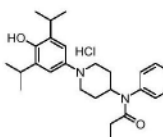
Cpd-12-1



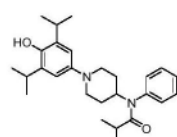
Cpd-12



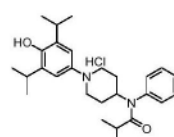
Cpd-13-1



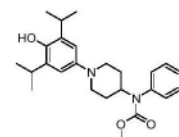
Cpd-13



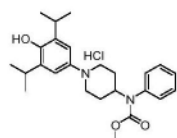
Cpd-14-1



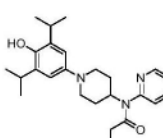
Cpd-14



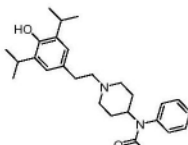
Cpd-15-1



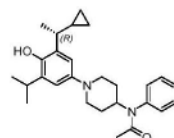
Cpd-15



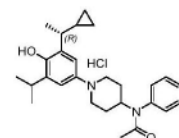
Cpd-16



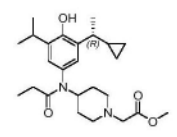
Cpd-17



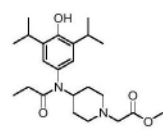
Cpd-18-2



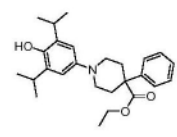
Cpd-18



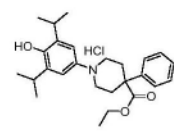
Cpd-19



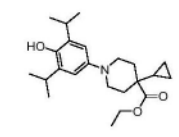
Cpd-20



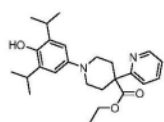
Cpd-21-4



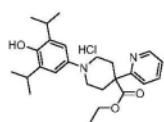
Cpd-21



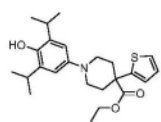
Cpd-22



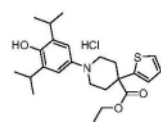
Cpd-23-4



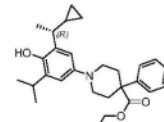
Cpd-23



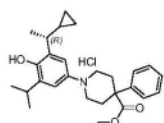
Cpd-24-6



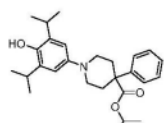
Cpd-24



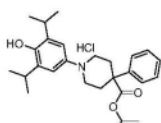
Cpd-25-2



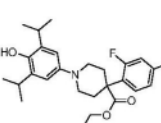
Cpd-25



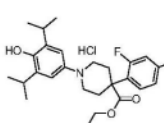
Cpd-26-4



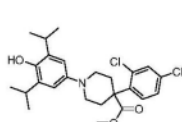
Cpd-26



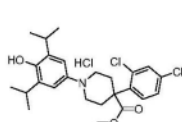
Cpd-27-5



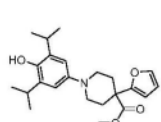
Cpd-27



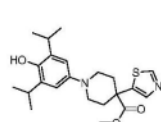
Cpd-28-5



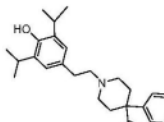
Cpd-28



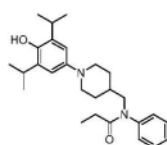
Cpd-29



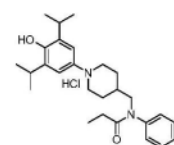
Cpd-30



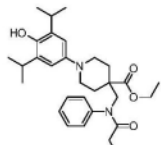
Cpd-31



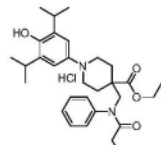
Cpd-32-5



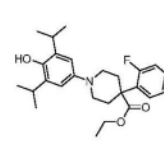
Cpd-32



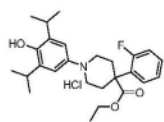
Cpd-33-5



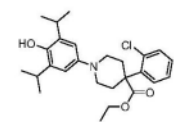
Cpd-33



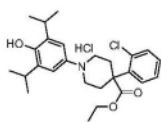
Cpd-34-6



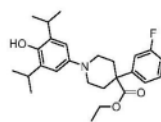
Cpd-34



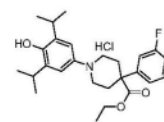
Cpd-35-1



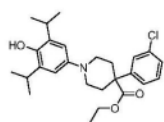
Cpd-35



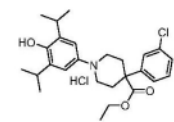
Cpd-36-1



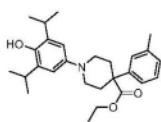
Cpd-36



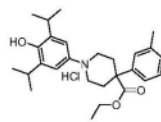
Cpd-37-1



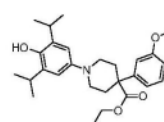
Cpd-37



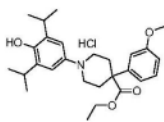
Cpd-38-1



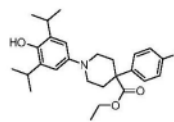
Cpd-38



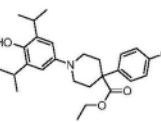
Cpd-39-1



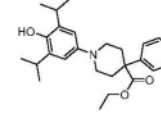
Cpd-39



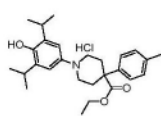
Cpd-40



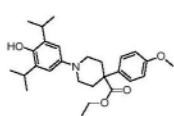
Cpd-41



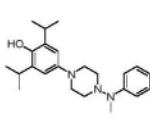
Cpd-42-1



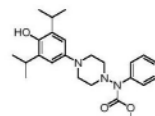
Cpd-42



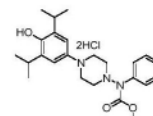
Cpd-43



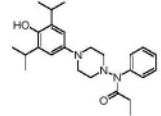
Cpd-44



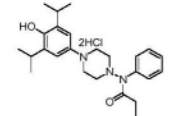
Cpd-45-5



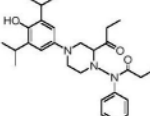
Cpd-45



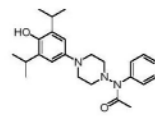
Cpd-46-5



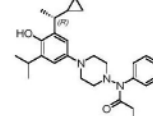
Cpd-46



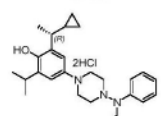
Cpd-47



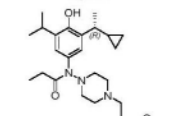
Cpd-48



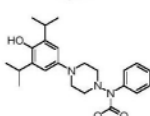
Cpd-49-2



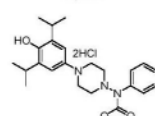
Cpd-49



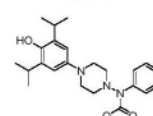
Cpd-50



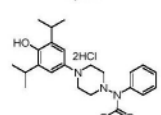
Cpd-51-5



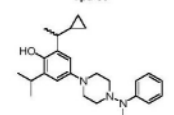
Cpd-51



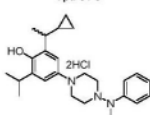
Cpd-52-5



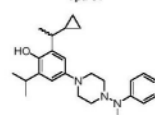
Cpd-52



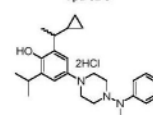
Cpd-53-2



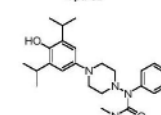
Cpd-53



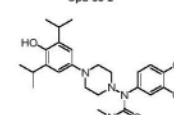
Cpd-54-2



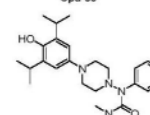
Cpd-54



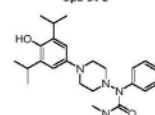
Cpd-55



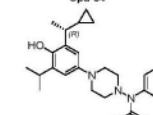
Cpd-56



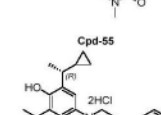
Cpd-57



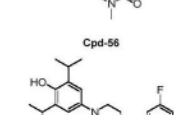
Cpd-58



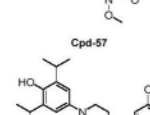
Cpd-59-2



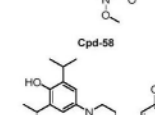
Cpd-59



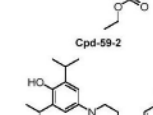
Cpd-60



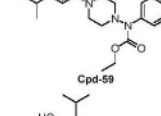
Cpd-61-1



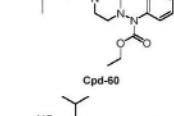
Cpd-61



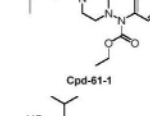
Cpd-62-1



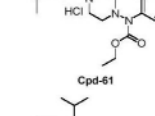
Cpd-62



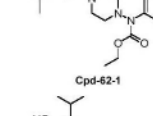
Cpd-63



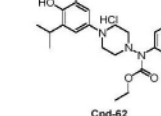
Cpd-64



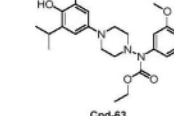
Cpd-65-1



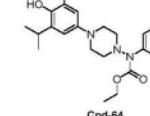
Cpd-65



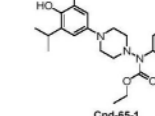
Cpd-66-1



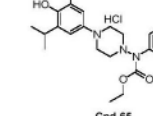
Cpd-66



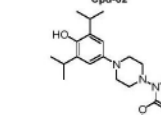
Cpd-67



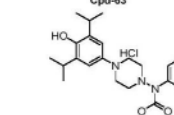
Cpd-68



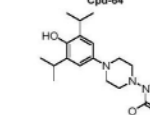
Cpd-69-1



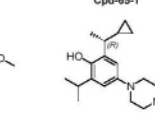
Cpd-69



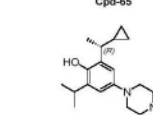
Cpd-70-1



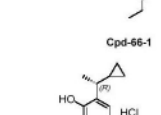
Cpd-70



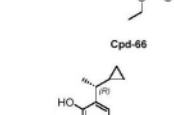
Cpd-71



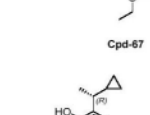
Cpd-72



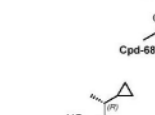
Cpd-73-1



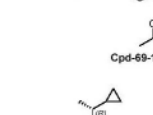
Cpd-73



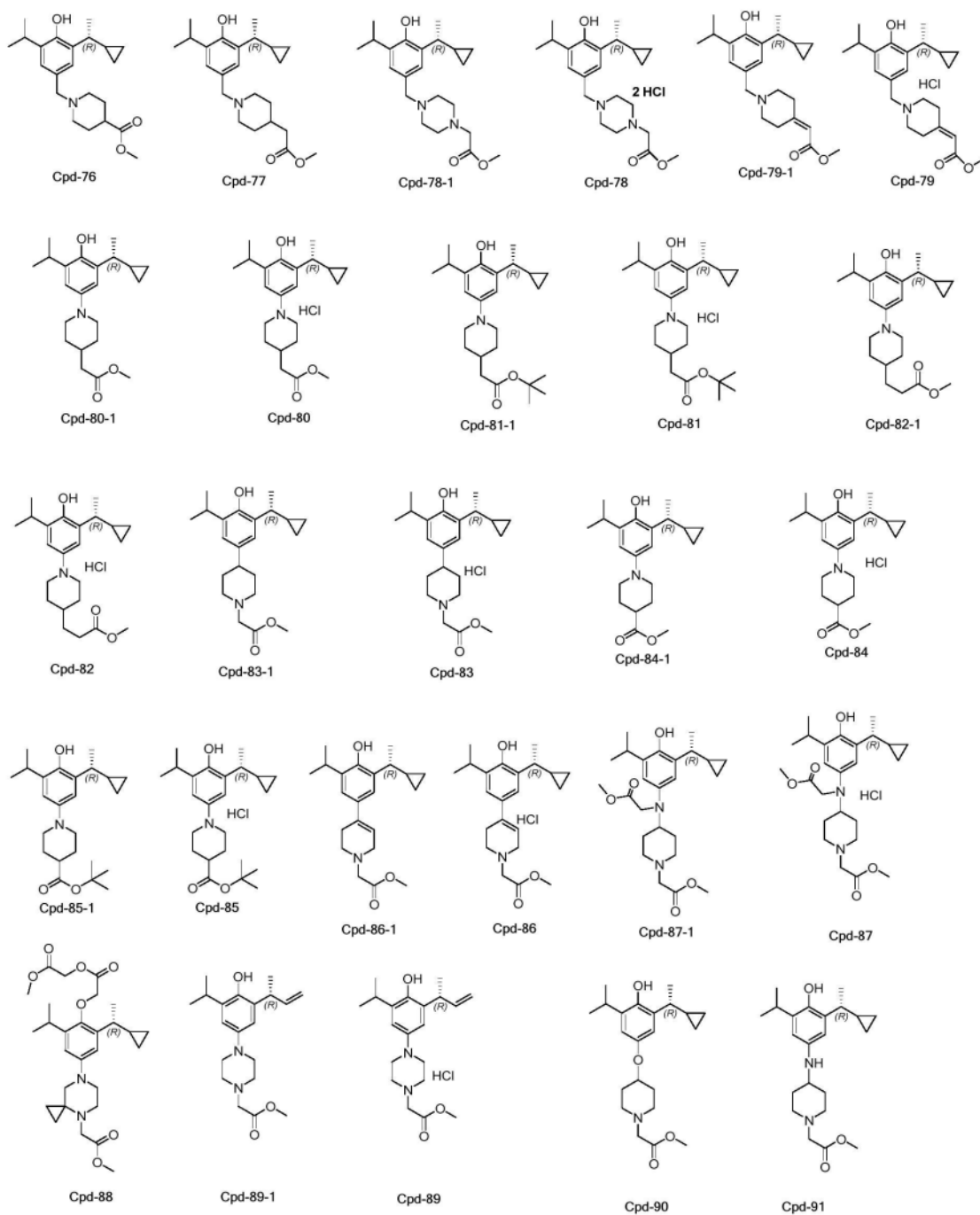
Cpd-74-1

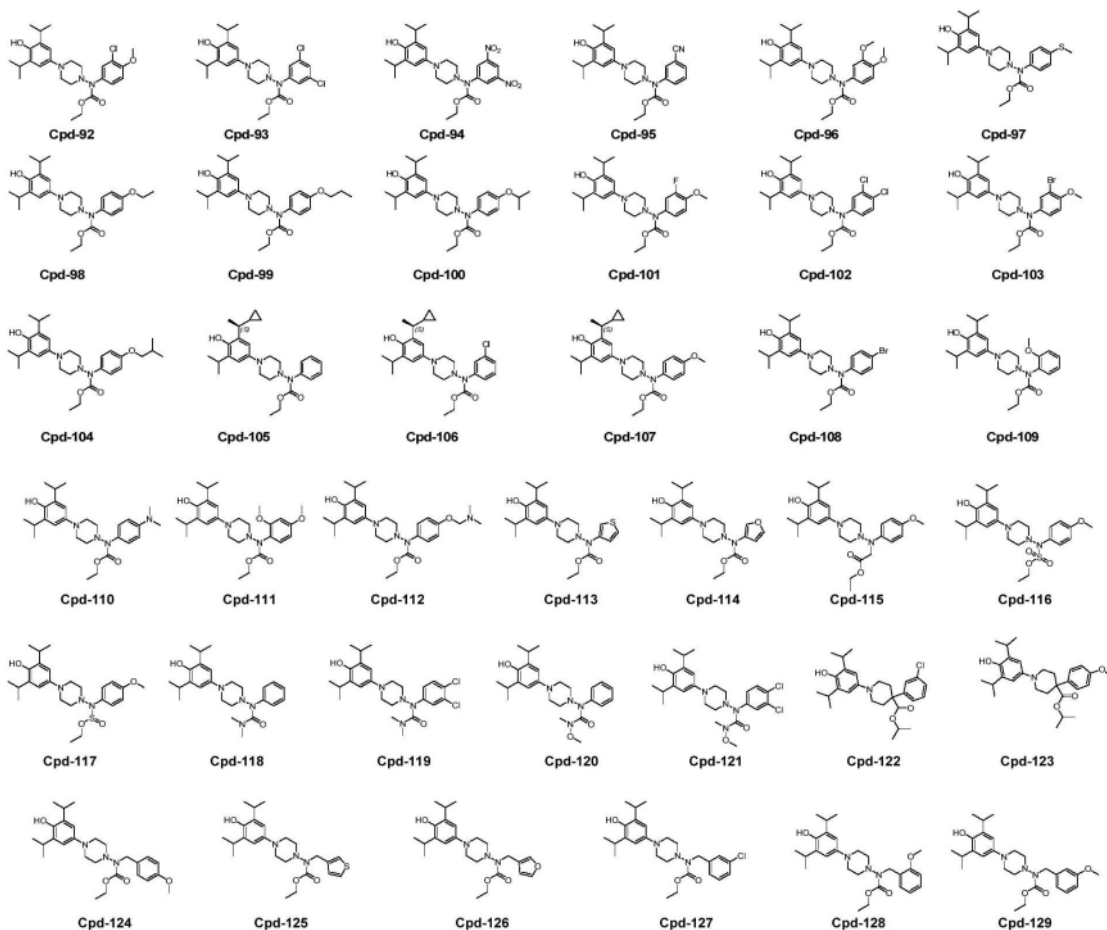


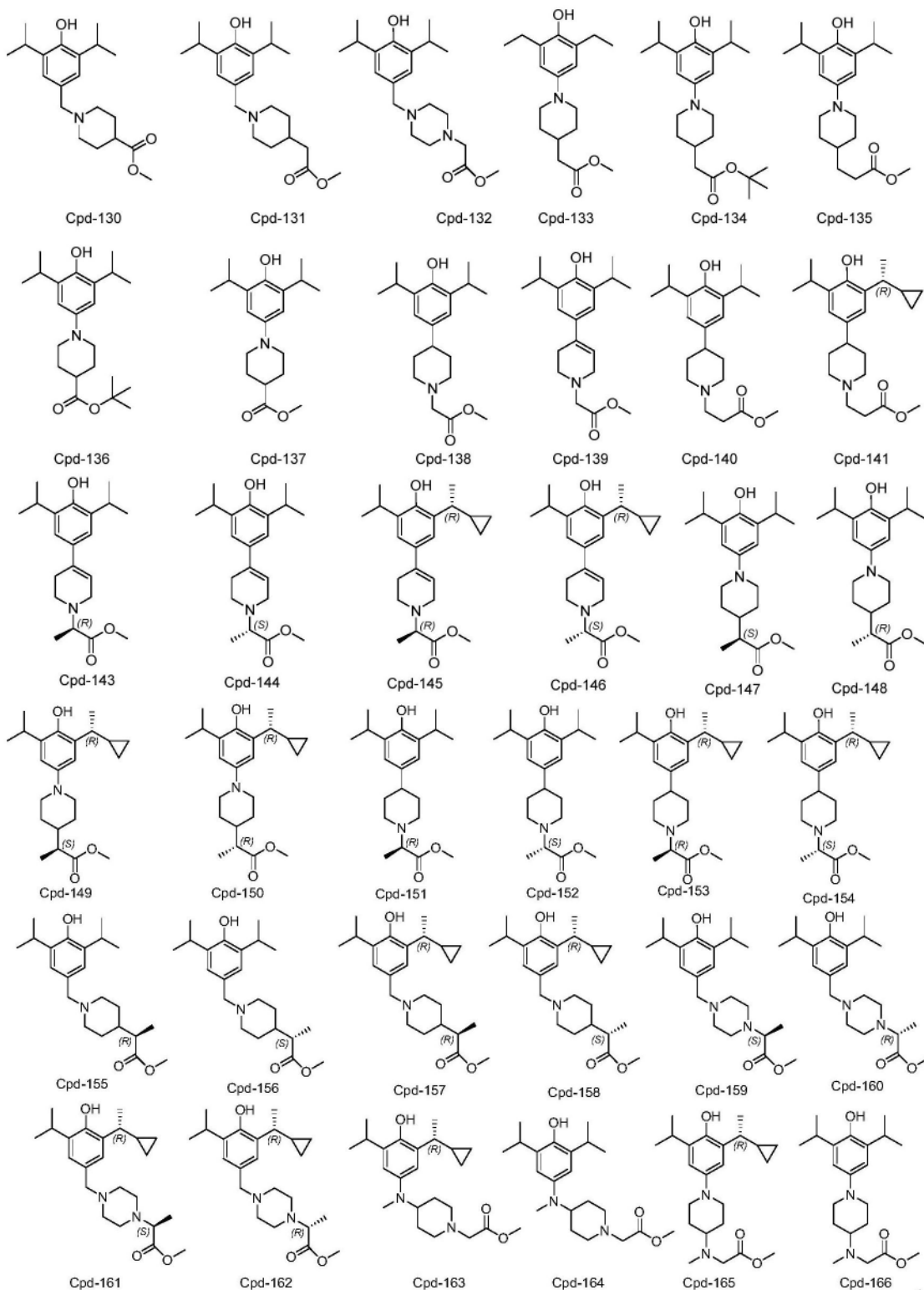
Cpd-74



Cpd-75







14. 根据权利要求1~13任一项所述的化合物、或其立体异构体、或其药学上可接受的盐、或其溶剂合物、或其前体药物、或其代谢产物、或其氘代衍生物,其特征在于:所述药学上可接受的盐为乙酸盐、己二酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、碳酸氢盐、碳酸盐、硫酸氢盐、硫酸盐、硼酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、环己氨磺酸盐、乙二磺酸盐、乙磺酸盐、甲酸盐、延胡索酸盐、葡庚糖酸盐、葡萄糖酸盐、葡萄糖醛酸盐、六氟磷酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、羟乙基磺酸盐、乳酸盐、苹果酸盐、顺丁烯二酸盐、丙二酸盐、甲磺酸盐、甲基硫酸

盐、萘甲酸盐、茶磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、乳清酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、双羟萘酸盐、磷酸盐、磷酸氢盐、磷酸二氢盐、焦谷氨酸盐、糖二酸盐、硬脂酸盐、丁二酸盐、单宁酸盐、酒石酸盐、甲苯磺酸盐、三氟乙酸盐、昔萘酸盐、甲烷磺酸盐或对甲苯磺酸盐。

15. 一种药物,其特征在于:它是以权利要求1~14任意一项所述的化合物、或其立体异构体、或其药学上可接受的盐、或其溶剂合物、或其前体药物、或其代谢产物、或其氘代衍生物为活性成分,加上药学上可接受的辅料制备而成的制剂。

16. 权利要求1~14任意一项所述的化合物、或其立体异构体、或其药学上可接受的盐、或其溶剂合物、或其前体药物、或其代谢产物、或其氘代衍生物在制备具有麻醉作用,或者既具有镇痛作用,又具有镇静、催眠和/或麻醉作用和/或能够控制癫痫持续状态的药物中的用途。

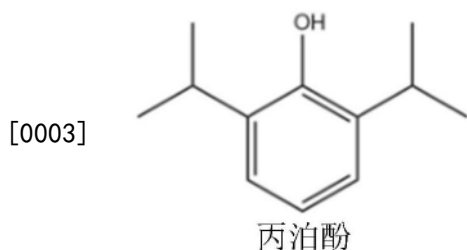
取代苯酚衍生物及其用途

技术领域

[0001] 本发明涉及药物化学领域；具体地说，本发明涉及一类结构新颖的取代苯酚类衍生物，其合成方法及其在制备既具备镇痛作用，又具有镇静、催眠和/或麻醉作用和/或能够控制癫痫持续状态的药物中的应用。

背景技术

[0002] 丙泊酚是目前临床上普遍用于全身麻醉的诱导、全身麻醉的维持、ICU危重病人镇静的一种快速、短效静脉全身麻醉药。它具有麻醉诱导起效快、苏醒迅速且功能恢复完善，术后恶心呕吐发生率低等优点。



[0004] 但是，包括丙泊酚、依托咪酯、磷丙泊酚二钠、环泊酚等在内的临床使用的静脉全身麻醉药物都没有镇痛作用。因此，临床麻醉时需要同时给予阿片类镇痛药物，如芬太尼、阿芬太尼、舒芬太尼或瑞芬太尼等。

[0005] 为了解决上述问题，亟需开发出一种不仅具有镇静、催眠和/或麻醉作用，能够控制癫痫持续状态，同时还具有镇痛作用的药物。若化合物在具有镇静、催眠和/或麻醉作用，能够控制癫痫持续状态的同时还具有镇痛作用，能实现更完善的镇痛、明显降低阿片类镇痛药物的使用量、降低阿片类镇痛药物的不良反应、使得镇静、催眠和/或麻醉过程更加平稳。同时，还可以减少复合麻醉时其他药物的使用量、加快患者自镇静、催眠和/或麻醉状态的恢复、增加患者的安全性。

发明内容

[0006] 本发明的目的是提供一种结构新颖的式IA所示取代苯酚类衍生物、或其立体异构体、或其药学上可接受的盐、或其溶剂合物、或其前体药物、或其代谢产物、或其氘代衍生物、或其药物组合物，其合成方法及其在制备既具备镇痛作用，又具有镇静、催眠和/或麻醉作用和/或能够控制癫痫持续状态的药物中的应用。

[0007] 本发明提供了式IA所示的化合物、或其立体异构体、或其药学上可接受的盐、或其溶剂合物、或其前体药物、或其代谢产物、或其氘代衍生物：



[0009] 其中, R选自氢、 COR^a 、 $\text{COCH}(\text{NH}_2)\text{R}^{a1}$ 、 COOR^{h1} 、 $(\text{CH}_2\text{COO})_v\text{R}^{h1}$ 、 $\text{PO}(\text{OR}^{h1})(\text{OR}^{h2})$ 或 $\text{CH}_2\text{OPO}(\text{OR}^{h1})(\text{OR}^{h2})$; R^a 、 R^{a1} 各自独立地选自氢、 $\text{C}_{1\sim4}$ 烷基、 $\text{C}_{2\sim4}$ 烯基、 $\text{C}_{2\sim4}$ 炔基、3~6元环烷基、3~6元杂环基、芳基或杂芳基; R^{h1} 、 R^{h2} 各自独立地选自氢、 $\text{C}_{1\sim4}$ 烷基、3~6元环烷基、3~6元杂环基、芳基或杂芳基; v选自1~2的整数;

[0010] 连接X的 --- 为双键或单键; 当连接X的 --- 为双键时, X选自C; 当连接X的 --- 为单键时, X选自 CR^3 、N;

[0011] 连接Y的 --- 为双键或单键; 当连接Y的 --- 为双键时, Y选自C; 当连接Y的 --- 为单键时, Y选自 CR^3 、N;

[0012] Z选自无、 $\text{CR}^{5'}$ 、N、O;

[0013] R^1 、 R^2 、 R^{11} 、 R^{12} 各自独立地选自氢、卤素、 $\text{C}_{1\sim4}$ 烷基、 $\text{C}_{2\sim4}$ 烯基或3~6元环烷基;

[0014] s选自0~8的整数, 各个 R^6 各自独立地选自氢、 $\text{C}_{1\sim4}$ 烷基、卤代 $\text{C}_{1\sim4}$ 烷基、 $\text{C}_{2\sim4}$ 烯基、 $\text{C}_{2\sim4}$ 炔基、3~6元环烷基、3~6元杂环基、卤素、 $\text{C}_{1\sim4}$ 烷氧基、 CN 、 NO_2 、 OR^f 、 SR^f 、 $\text{NR}^{d1}\text{R}^{d2}$ 、 COR^i 、 $(\text{CR}^{a1}\text{R}^{a2})_m\text{COR}^b$; 或者s选自2~8的整数, 其中两个 R^6 连接成环, 其余 R^6 各自独立地选自氢、 $\text{C}_{1\sim4}$ 烷基、卤代 $\text{C}_{1\sim4}$ 烷基、卤素、 $\text{C}_{1\sim4}$ 烷氧基、 CN 、 NO_2 、 OR^f 、 SR^f 、 $\text{NR}^{d1}\text{R}^{d2}$ 、 COR^i 、 $(\text{CR}^{a1}\text{R}^{a2})_m\text{COR}^b$;

[0015] R^5 、 $\text{R}^{5'}$ 各自独立地选自无、氢、 $\text{C}_{1\sim8}$ 烷基、 $(\text{CR}^{a1}\text{R}^{a2})_m\text{COR}^b$;

[0016] R^3 为氢、 $(\text{CR}^{a1}\text{R}^{a2})_m\text{COOR}^{b1}$ 、未被取代或被一个或两个以上 R^x 取代的以下基团: $\text{C}_{1\sim4}$ 烷基、 $\text{C}_{2\sim4}$ 烯基、 $\text{C}_{2\sim4}$ 炔基、3~6元环烷基、3~6元杂环基、芳基、杂芳基; 所述 R^x 各自独立地选自氰基、硝基、羟基、羧基、卤素、 $\text{C}_{1\sim4}$ 烷基、 $\text{C}_{1\sim4}$ 烷氧基、 $(\text{CR}^{a1}\text{R}^{a2})_m\text{NR}^{d1}\text{R}^{d2}$ 、3~8元环烷基或其卤代物、3~8元杂环基或其卤代物、芳基或其卤代物或氘代物、杂芳基或卤代或其氘代物;

[0017] R^4 为氢、 $\text{---N}(\text{R}^7)(\text{R}^8)_p$ 、 $(\text{CR}^{a1}\text{R}^{a2})_m\text{COOR}^{b1}$ 、 $(\text{CR}^{a1}\text{R}^{a2})_m\text{OCOR}^b$ 、 $(\text{CR}^{a1}\text{R}^{a2})_n\text{COR}^c$ 、 $\text{CONR}^{d1}\text{R}^{d2}$ 、 $(\text{CR}^{a1}\text{R}^{a2})_n\text{OR}^f$;

[0018] 当Z为无, X为N, Y为N时, R^4 为 $\text{---N}(\text{R}^7)(\text{R}^8)_p$;

[0019] R^7 为氢、未被取代或被一个或两个以上 R^y 取代的以下基团: $\text{C}_{1\sim4}$ 烷基、3~6元环烷基、3~6元杂环基、芳基、杂芳基; 所述 R^y 各自独立地选自氰基、硝基、羟基、羧基、卤素、 $\text{C}_{1\sim4}$ 烷基、 $\text{C}_{1\sim4}$ 烷氧基、 $\text{C}_{1\sim4}$ 烷硫基、 $\text{O}(\text{CR}^{a1}\text{R}^{a2})_m\text{NR}^{d1}\text{R}^{d2}$ 、 $(\text{CR}^{a1}\text{R}^{a2})_m\text{NR}^{d1}\text{R}^{d2}$ 、3~8元环烷基或其卤代物、3~8元杂环基或其卤代物、芳基或其卤代物或氘代物、杂芳基或卤代或其氘代物;

[0020] R^8 为氢、 $\text{C}_{1\sim4}$ 烷基、 $(\text{CR}^{a1}\text{R}^{a2})_m\text{COOR}^{b1}$ 、 $(\text{CR}^{a1}\text{R}^{a2})_m\text{OCOR}^b$ 、 $(\text{CR}^{a1}\text{R}^{a2})_n\text{COR}^c$ 、 $\text{CONR}^{d1}\text{R}^{d2}$ 、 $(\text{CR}^{a1}\text{R}^{a2})_n\text{OR}^f$ 、 $(\text{CR}^{a1}\text{R}^{a2})_m\text{SO}_2\text{OR}^{b1}$ 、 $(\text{CR}^{a1}\text{R}^{a2})_m\text{SOOR}^{b1}$;

[0021] 其中, R^{a1} 、 R^{a2} 各自独立地选自氢、卤素、 $\text{C}_{1\sim4}$ 烷基、卤代 $\text{C}_{1\sim4}$ 烷基、 $\text{C}_{2\sim4}$ 烯基、 $\text{C}_{2\sim4}$ 炔

基、3~6元环烷基、3~6元杂环基、芳基、杂芳基、CN、OR^f、SR^f或NR^{d1}R^{d2}；或者R^{a1}和R^{a2}与其连接的碳原子一起形成3-6元环状结构，该环状结构中含有0或1个选自N、O、S的杂原子；

[0022] R^{b1}为氢、C_{1~4}烷基、C_{1~4}烷氧基、卤代C_{1~4}烷基、3~6元环烷基、3~6元杂环基、芳基或杂芳基；

[0023] R^b为氢、C_{1~4}烷基、C_{1~4}烷氧基、卤代C_{1~4}烷基、C_{2~4}烯基、C_{2~4}炔基、3~6元环烷基、3~6元杂环基、芳基或杂芳基；

[0024] R^c为氢、C_{1~4}烷基、C_{1~4}烷氧基、C_{2~4}烯基、C_{2~4}炔基、3~6元环烷基、3~6元杂环基、芳基或杂芳基；

[0025] R^{d1}、R^{d2}各自独立地选自氢、C_{1~4}烷基、C_{1~4}烷氧基、3~6元环烷基、3~6元杂环基；或者R^{d1}和R^{d2}与其连接的氮原子一起形成3-6元环状结构，该环状结构中含有1或2个选自N、O、S的杂原子；

[0026] 上述R^{a1}、R^{a2}、R^{d1}、R^{d2}、R^b、R^{b1}、R^c、R⁵、R^{5a}中的烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基未被取代或者任选地被一个或两个以上的下述基团取代：卤素、C_{1~4}烷基、C_{1~4}烷氧基、卤代C_{1~4}烷基、C_{2~4}烯基、C_{2~4}炔基、3~6元环烷基、3~6元杂环基、CN、NO₂、OR^f、SR^f、NR^{d1}R^{d2}、CORⁱ、COOR^f、OCORⁱ、CONR^{d1}R^{d2}、NR^{d1}CORⁱ、NR^{d1}SO₂Rⁱ或SO₂Rⁱ；

[0027] R^f选自氢、C_{1~4}烷基或卤代C_{1~4}烷基；

[0028] Rⁱ选自氢、C_{1~4}烷基、C_{2~4}烯基、C_{2~4}炔基、3~6元环烷基或3~6元杂环基；

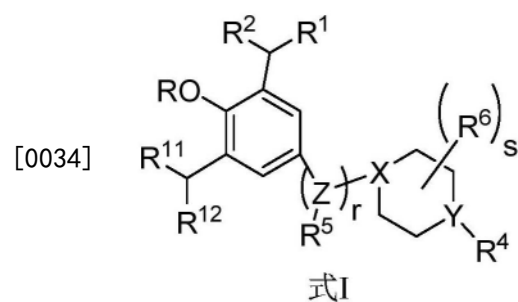
[0029] m选自0、1、2；

[0030] n选自0、1、2；

[0031] r选自0、1、2、3；

[0032] p选自0、1、2、3。

[0033] 进一步地，所述化合物的结构如式I所示：



[0035] 其中，R选自氢、COR^a、COCH(NH₂)R^{a1}、COOR^{h1}、(CH₂COO)_vR^{h1}、PO(OR^{h1})(OR^{h2})或CH₂OP(OR^{h1})(OR^{h2})；R^a、R^{a1}各自独立地选自氢、C_{1~4}烷基、C_{2~4}烯基、C_{2~4}炔基、3~6元环烷基、3~6元杂环基、芳基或杂芳基；R^{h1}、R^{h2}各自独立地选自氢、C_{1~4}烷基、3~6元环烷基、3~6元杂环基、芳基或杂芳基；v选自1~2的整数；

[0036] X选自CR³、N；

[0037] Y选自CR³、N；

[0038] Z选自无、CR^{5a}、N、O；

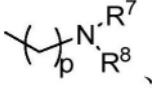
[0039] R¹、R²、R¹¹、R¹²各自独立地选自氢、卤素、C_{1~4}烷基、C_{2~4}烯基或3~6元环烷基；

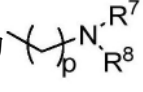
[0040] s选自0~8的整数，各个R⁶各自独立地选自氢、C_{1~4}烷基、卤代C_{1~4}烷基、C_{2~4}烯基、C_{2~4}炔基、3~6元环烷基、3~6元杂环基、卤素、C_{1~4}烷氧基、CN、NO₂、OR^f、SR^f、NR^{d1}R^{d2}、CORⁱ、

$(\text{CR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a2}})_m\text{COR}^{\text{b}}$;或者s选自2~8的整数,其中两个 R^6 连接成环,其余 R^6 各自独立地选自氢、 $\text{C}_{1\sim4}$ 烷基、卤代 $\text{C}_{1\sim4}$ 烷基、卤素、 $\text{C}_{1\sim4}$ 烷氧基、 CN 、 NO_2 、 OR^{f} 、 SR^{f} 、 $\text{NR}^{\text{d1}}\text{R}^{\text{d2}}$ 、 COR^{i} 、 $(\text{CR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a2}})_m\text{COR}^{\text{b}}$;

[0041] R^5 、 $\text{R}^{5'}$ 各自独立地选自无、氢、 $\text{C}_{1\sim8}$ 烷基、 $(\text{CR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a2}})_m\text{COR}^{\text{b}}$;

[0042] R^3 为氢、 $(\text{CR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a2}})_m\text{COOR}^{\text{b1}}$ 、未被取代或被一个或两个以上 R^{x} 取代的以下基团: $\text{C}_{1\sim4}$ 烷基、 $\text{C}_{2\sim4}$ 烯基、 $\text{C}_{2\sim4}$ 炔基、3~6元环烷基、3~6元杂环基、芳基、杂芳基;所述 R^{x} 各自独立地选自氰基、硝基、羟基、羧基、卤素、 $\text{C}_{1\sim4}$ 烷基、 $\text{C}_{1\sim4}$ 烷氧基、 $(\text{CR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a2}})_m\text{NR}^{\text{d1}}\text{R}^{\text{d2}}$ 、3~8元环烷基或其卤代物、3~8元杂环基或其卤代物、芳基或其卤代物或氘代物、杂芳基或卤代或其氘代物;

[0043] R^4 为氢、 $(\text{CR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a2}})_m\text{COOR}^{\text{b1}}$ 、 $(\text{CR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a2}})_m\text{OCOR}^{\text{b}}$ 、 $(\text{CR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a2}})_n\text{COR}^{\text{c}}$ 、 $\text{CONR}^{\text{d1}}\text{R}^{\text{d2}}$ 、 $(\text{CR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a2}})_n\text{OR}^{\text{f}}$;

[0044] 当Z为无,X为N,Y为N时, R^4 为;

[0045] R^7 为氢、未被取代或被一个或两个以上 R^{y} 取代的以下基团: $\text{C}_{1\sim4}$ 烷基、3~6元环烷基、3~6元杂环基、芳基、杂芳基;所述 R^{y} 各自独立地选自氰基、硝基、羟基、羧基、卤素、 $\text{C}_{1\sim4}$ 烷基、 $\text{C}_{1\sim4}$ 烷氧基、 $\text{C}_{1\sim4}$ 烷硫基、 $0(\text{CR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a2}})_m\text{NR}^{\text{d1}}\text{R}^{\text{d2}}$ 、 $(\text{CR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a2}})_m\text{NR}^{\text{d1}}\text{R}^{\text{d2}}$ 、3~8元环烷基或其卤代物、3~8元杂环基或其卤代物、芳基或其卤代物或氘代物、杂芳基或卤代或其氘代物;

[0046] R^8 为氢、 $\text{C}_{1\sim4}$ 烷基、 $(\text{CR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a2}})_m\text{COOR}^{\text{b1}}$ 、 $(\text{CR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a2}})_m\text{OCOR}^{\text{b}}$ 、 $(\text{CR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a2}})_n\text{COR}^{\text{c}}$ 、 $\text{CONR}^{\text{d1}}\text{R}^{\text{d2}}$ 、 $(\text{CR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a2}})_n\text{OR}^{\text{f}}$ 、 $(\text{CR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a2}})_m\text{SO}_2\text{OR}^{\text{b1}}$ 、 $(\text{CR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{a2}})_m\text{SOOR}^{\text{b1}}$;

[0047] 其中, R^{a1} 、 R^{a2} 各自独立地选自氢、卤素、 $\text{C}_{1\sim4}$ 烷基、卤代 $\text{C}_{1\sim4}$ 烷基、 $\text{C}_{2\sim4}$ 烯基、 $\text{C}_{2\sim4}$ 炔基、3~6元环烷基、3~6元杂环基、芳基、杂芳基、 CN 、 OR^{f} 、 SR^{f} 或 $\text{NR}^{\text{d1}}\text{R}^{\text{d2}}$;或者 R^{a1} 和 R^{a2} 与其连接的碳原子一起形成3-6元环状结构,该环状结构中含有0或1个选自N、O、S的杂原子;

[0048] R^{b1} 为氢、 $\text{C}_{1\sim4}$ 烷基、 $\text{C}_{1\sim4}$ 烷氧基、卤代 $\text{C}_{1\sim4}$ 烷基、3~6元环烷基、3~6元杂环基、芳基或杂芳基;

[0049] R^{b} 为氢、 $\text{C}_{1\sim4}$ 烷基、 $\text{C}_{1\sim4}$ 烷氧基、卤代 $\text{C}_{1\sim4}$ 烷基、 $\text{C}_{2\sim4}$ 烯基、 $\text{C}_{2\sim4}$ 炔基、3~6元环烷基、3~6元杂环基、芳基或杂芳基;

[0050] R^{c} 为氢、 $\text{C}_{1\sim4}$ 烷基、 $\text{C}_{1\sim4}$ 烷氧基、 $\text{C}_{2\sim4}$ 烯基、 $\text{C}_{2\sim4}$ 炔基、3~6元环烷基、3~6元杂环基、芳基或杂芳基;

[0051] R^{d1} 、 R^{d2} 各自独立地选自氢、 $\text{C}_{1\sim4}$ 烷基、 $\text{C}_{1\sim4}$ 烷氧基、3~6元环烷基、3~6元杂环基;或者 R^{d1} 和 R^{d2} 与其连接的氮原子一起形成3-6元环状结构,该环状结构中含有1或2个选自N、O、S的杂原子;

[0052] 上述 R^{a1} 、 R^{a2} 、 R^{d1} 、 R^{d2} 、 R^{b} 、 R^{b1} 、 R^{c} 、 R^5 、 $\text{R}^{5'}$ 中的烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基未被取代或者任选地被一个或两个以上的下述基团取代:卤素、 $\text{C}_{1\sim4}$ 烷基、 $\text{C}_{1\sim4}$ 烷氧基、卤代 $\text{C}_{1\sim4}$ 烷基、 $\text{C}_{2\sim4}$ 烯基、 $\text{C}_{2\sim4}$ 炔基、3~6元环烷基、3~6元杂环基、 CN 、 NO_2 、 OR^{f} 、 SR^{f} 、 $\text{NR}^{\text{d1}}\text{R}^{\text{d2}}$ 、 COR^{i} 、 COOR^{f} 、 OCOR^{i} 、 $\text{CONR}^{\text{d1}}\text{R}^{\text{d2}}$ 、 $\text{NR}^{\text{d1}}\text{COR}^{\text{i}}$ 、 $\text{NR}^{\text{d1}}\text{SO}_2\text{R}^{\text{i}}$ 或 $\text{SO}_2\text{R}^{\text{i}}$;

[0053] R^{f} 选自氢、 $\text{C}_{1\sim4}$ 烷基或卤代 $\text{C}_{1\sim4}$ 烷基;

[0054] R^{i} 选自氢、 $\text{C}_{1\sim4}$ 烷基、 $\text{C}_{2\sim4}$ 烯基、 $\text{C}_{2\sim4}$ 炔基、3~6元环烷基或3~6元杂环基;

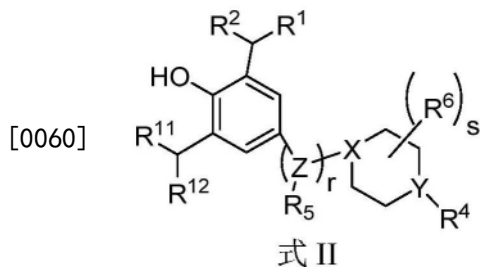
[0055] m选自0、1、2;

[0056] n选自0、1、2;

[0057] r选自0、1、2、3；

[0058] p选自0、1、2、3。

[0059] 进一步地,所述化合物的结构如式II所示:



[0061] 其中,X选自 CR^3 、N；

[0062] Y选自 CR^3 、N；

[0063] Z选自无、 CR^{5b} 、N、O；

[0064] R^1 、 R^2 、 R^{11} 、 R^{12} 各自独立地选自氢、卤素、 $\text{C}_{1\sim4}$ 烷基、 $\text{C}_{2\sim4}$ 烯基或3~6元环烷基；

[0065] s选自0~8的整数,各个 R^6 各自独立地选自氢、 $\text{C}_{1\sim4}$ 烷基、卤代 $\text{C}_{1\sim4}$ 烷基、 $\text{C}_{2\sim4}$ 烯基、 $\text{C}_{2\sim4}$ 炔基、3~6元环烷基、3~6元杂环基、卤素、 $\text{C}_{1\sim4}$ 烷氧基、CN、 NO_2 、 OR^f 、 SR^f 、 $\text{NR}^{d1}\text{R}^{d2}$ 、 COR^i 、 $(\text{CR}^{a1}\text{R}^{a2})_m\text{COR}^b$ ；或者s选自2~8的整数,其中两个 R^6 连接成环,其余 R^6 各自独立地选自氢、 $\text{C}_{1\sim4}$ 烷基、卤代 $\text{C}_{1\sim4}$ 烷基、卤素、 $\text{C}_{1\sim4}$ 烷氧基、CN、 NO_2 、 OR^f 、 SR^f 、 $\text{NR}^{d1}\text{R}^{d2}$ 、 COR^i 、 $(\text{CR}^{a1}\text{R}^{a2})_m\text{COR}^b$ ；

[0066] R^5 、 R^{5b} 各自独立地选自无、氢、 $\text{C}_{1\sim8}$ 烷基、 $(\text{CR}^{a1}\text{R}^{a2})_m\text{COR}^b$ ；

[0067] R^3 为氢、 $(\text{CR}^{a1}\text{R}^{a2})_m\text{COOR}^{b1}$ 、未被取代或被一个或两个以上 R^x 取代的以下基团： $\text{C}_{1\sim4}$ 烷基、 $\text{C}_{2\sim4}$ 烯基、 $\text{C}_{2\sim4}$ 炔基、3~6元环烷基、3~6元杂环基、芳基、杂芳基；所述 R^x 各自独立地选自氰基、硝基、羟基、羧基、卤素、 $\text{C}_{1\sim4}$ 烷基、 $\text{C}_{1\sim4}$ 烷氧基、 $(\text{CR}^{a1}\text{R}^{a2})_m\text{NR}^{d1}\text{R}^{d2}$ 、3~8元环烷基或其卤代物、3~8元杂环基或其卤代物、芳基或其卤代物或氘代物、杂芳基或卤代或其氘代物；

[0068] R^4 为氢、 $(\text{CR}^{a1}\text{R}^{a2})_m\text{COOR}^{b1}$ 、 $(\text{CR}^{a1}\text{R}^{a2})_m\text{OCOR}^b$ 、 $(\text{CR}^{a1}\text{R}^{a2})_n\text{COR}^c$ 、 $\text{CONR}^{d1}\text{R}^{d2}$ 、 $(\text{CR}^{a1}\text{R}^{a2})_n\text{OR}^f$ ；

[0069] 当Z为无,X为N,Y为N时, R^4 为 $(\text{CR}^{a1}\text{R}^{a2})_m\text{COOR}^{b1}$ 、 $(\text{CR}^{a1}\text{R}^{a2})_m\text{OCOR}^b$ 、 $(\text{CR}^{a1}\text{R}^{a2})_n\text{COR}^c$ 、 $\text{CONR}^{d1}\text{R}^{d2}$ 、 $(\text{CR}^{a1}\text{R}^{a2})_n\text{OR}^f$ ；

[0070] R^7 为氢、未被取代或被一个或两个以上 R^y 取代的以下基团： $\text{C}_{1\sim4}$ 烷基、3~6元环烷基、3~6元杂环基、芳基、杂芳基；所述 R^y 各自独立地选自氰基、硝基、羟基、羧基、卤素、 $\text{C}_{1\sim4}$ 烷基、 $\text{C}_{1\sim4}$ 烷氧基、 $\text{C}_{1\sim4}$ 烷硫基、 $0(\text{CR}^{a1}\text{R}^{a2})_m\text{NR}^{d1}\text{R}^{d2}$ 、 $(\text{CR}^{a1}\text{R}^{a2})_m\text{NR}^{d1}\text{R}^{d2}$ 、3~8元环烷基或其卤代物、3~8元杂环基或其卤代物、芳基或其卤代物或氘代物、杂芳基或卤代或其氘代物；

[0071] R^8 为氢、 $\text{C}_{1\sim4}$ 烷基、 $(\text{CR}^{a1}\text{R}^{a2})_m\text{COOR}^{b1}$ 、 $(\text{CR}^{a1}\text{R}^{a2})_m\text{OCOR}^b$ 、 $(\text{CR}^{a1}\text{R}^{a2})_n\text{COR}^c$ 、 $\text{CONR}^{d1}\text{R}^{d2}$ 、 $(\text{CR}^{a1}\text{R}^{a2})_n\text{OR}^f$ 、 $(\text{CR}^{a1}\text{R}^{a2})_m\text{SO}_2\text{OR}^{b1}$ 、 $(\text{CR}^{a1}\text{R}^{a2})_m\text{SOOR}^{b1}$ ；

[0072] 其中, R^{a1} 、 R^{a2} 各自独立地选自氢、卤素、 $\text{C}_{1\sim4}$ 烷基、卤代 $\text{C}_{1\sim4}$ 烷基、 $\text{C}_{2\sim4}$ 烯基、 $\text{C}_{2\sim4}$ 炔基、3~6元环烷基、3~6元杂环基、芳基、杂芳基、CN、 OR^f 、 SR^f 或 $\text{NR}^{d1}\text{R}^{d2}$ ；或者 R^{a1} 和 R^{a2} 与其连接的碳原子一起形成3-6元环状结构,该环状结构中含有0或1个选自N、O、S的杂原子；

[0073] R^{b1} 为氢、 $\text{C}_{1\sim4}$ 烷基、 $\text{C}_{1\sim4}$ 烷氧基、卤代 $\text{C}_{1\sim4}$ 烷基、3~6元环烷基、3~6元杂环基、芳基或杂芳基；

[0074] R^b 为氢、 $\text{C}_{1\sim4}$ 烷基、 $\text{C}_{1\sim4}$ 烷氧基、卤代 $\text{C}_{1\sim4}$ 烷基、 $\text{C}_{2\sim4}$ 烯基、 $\text{C}_{2\sim4}$ 炔基、3~6元环烷基、3~6元杂环基、芳基或杂芳基；

~6元杂环基、芳基或杂芳基；

[0075] R^c 为氢、 $C_{1\sim4}$ 烷基、 $C_{1\sim4}$ 烷氧基、 $C_{2\sim4}$ 烯基、 $C_{2\sim4}$ 炔基、3~6元环烷基、3~6元杂环基、芳基或杂芳基；

[0076] R^{d1} 、 R^{d2} 各自独立地选自氢、 $C_{1\sim4}$ 烷基、 $C_{1\sim4}$ 烷氧基、3~6元环烷基、3~6元杂环基；或者 R^{d1} 和 R^{d2} 与其连接的氮原子一起形成3-6元环状结构，该环状结构中含有1或2个选自N、O、S的杂原子；

[0077] 上述 R^{a1} 、 R^{a2} 、 R^{d1} 、 R^{d2} 、 R^b 、 R^{b1} 、 R^c 、 R^5 、 $R^{5'}$ 中的烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基未被取代或者任选地被一个或两个以上的下述基团取代：卤素、 $C_{1\sim4}$ 烷基、 $C_{1\sim4}$ 烷氧基、卤代 $C_{1\sim4}$ 烷基、 $C_{2\sim4}$ 烯基、 $C_{2\sim4}$ 炔基、3~6元环烷基、3~6元杂环基、CN、 NO_2 、 OR^f 、 SR^f 、 $NR^{d1}R^{d2}$ 、 COR^i 、 $COOR^f$ 、 $OCOR^i$ 、 $CONR^{d1}R^{d2}$ 、 $NR^{d1}COR^i$ 、 $NR^{d1}SO_2R^i$ 或 SO_2R^i ；

[0078] R^f 选自氢、 $C_{1\sim4}$ 烷基或卤代 $C_{1\sim4}$ 烷基；

[0079] R^i 选自氢、 $C_{1\sim4}$ 烷基、 $C_{2\sim4}$ 烯基、 $C_{2\sim4}$ 炔基、3~6元环烷基或3~6元杂环基；

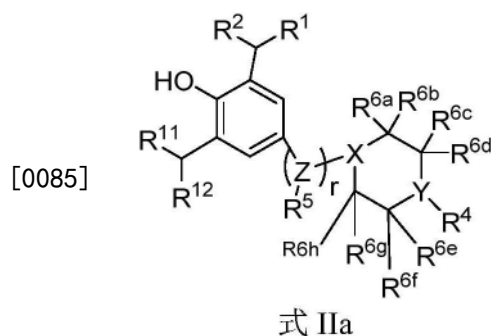
[0080] m选自0、1、2；

[0081] n选自0、1、2；

[0082] r选自0、1、2、3；

[0083] p选自0、1、2、3。

[0084] 进一步地，所述化合物的结构如式IIa所示：



[0086] 其中，X选自 CR^3 、N；

[0087] Y选自 CR^3 、N；

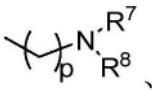
[0088] Z选自无、 $CR^{5'}$ 、N、O；

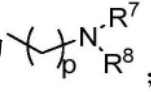
[0089] R^1 、 R^2 、 R^{11} 、 R^{12} 各自独立地选自氢、卤素、 $C_{1\sim4}$ 烷基、 $C_{2\sim4}$ 烯基或3~6元环烷基；

[0090] R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{6c} 、 R^{6d} 、 R^{6e} 、 R^{6f} 、 R^{6g} 、 R^{6h} 各自独立地选自氢、 $C_{1\sim4}$ 烷基、卤代 $C_{1\sim4}$ 烷基、 $C_{2\sim4}$ 烯基、 $C_{2\sim4}$ 炔基、3~6元环烷基、3~6元杂环基、卤素、 $C_{1\sim4}$ 烷氧基、CN、 NO_2 、 OR^f 、 SR^f 、 $NR^{d1}R^{d2}$ 、 COR^i 、 $(CR^{a1}R^{a2})_mCOR^b$ ；或者 R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{6c} 、 R^{6d} 、 R^{6e} 、 R^{6f} 、 R^{6g} 、 R^{6h} 中任意两个连接形成螺环、桥环或稠环，其余各自独立地选自氢、 $C_{1\sim4}$ 烷基、卤代 $C_{1\sim4}$ 烷基、卤素、 $C_{1\sim4}$ 烷氧基、CN、 NO_2 、 OR^f 、 SR^f 、 $NR^{d1}R^{d2}$ 、 COR^i 、 $(CR^{a1}R^{a2})_mCOR^b$ ；

[0091] R^5 、 $R^{5'}$ 各自独立地选自无、氢、 $C_{1\sim8}$ 烷基、 $(CR^{a1}R^{a2})_mCOR^b$ ；

[0092] R^3 为氢、 $(CR^{a1}R^{a2})_mCOOR^{b1}$ 、未被取代或被一个或两个以上 R^x 取代的以下基团： $C_{1\sim4}$ 烷基、 $C_{2\sim4}$ 烯基、 $C_{2\sim4}$ 炔基、3~6元环烷基、3~6元杂环基、芳基、杂芳基；所述 R^x 各自独立地选自氰基、硝基、羟基、羧基、卤素、 $C_{1\sim4}$ 烷基、 $C_{1\sim4}$ 烷氧基、 $(CR^{a1}R^{a2})_mNR^{d1}R^{d2}$ 、3~8元环烷基或其卤代物、3~8元杂环基或其卤代物、芳基或其卤代物或氘代物、杂芳基或卤代或其氘代物；

[0093] R^4 为氢、、 $(CR^{a1}R^{a2})_m COOR^{b1}$ 、 $(CR^{a1}R^{a2})_m OCOR^b$ 、 $(CR^{a1}R^{a2})_n COR^c$ 、 $CONR^{d1}R^{d2}$ 、 $(CR^{a1}R^{a2})_n OR^f$;

[0094] 当Z为无,X为N,Y为N时, R^4 为;

[0095] R^7 为氢、未被取代或被一个或两个以上 R^y 取代的以下基团: $C_{1\sim4}$ 烷基、3~6元环烷基、3~6元杂环基、芳基、杂芳基;所述 R^y 各自独立地选自氰基、硝基、羟基、羧基、卤素、 $C_{1\sim4}$ 烷基、 $C_{1\sim4}$ 烷氧基、 $C_{1\sim4}$ 烷硫基、 $O(CR^{a1}R^{a2})_m NR^{d1}R^{d2}$ 、 $(CR^{a1}R^{a2})_m NR^{d1}R^{d2}$ 、3~8元环烷基或其卤代物、3~8元杂环基或其卤代物、芳基或其卤代物或氘代物、杂芳基或卤代或其氘代物;

[0096] R^8 为氢、 $C_{1\sim4}$ 烷基、 $(CR^{a1}R^{a2})_m COOR^{b1}$ 、 $(CR^{a1}R^{a2})_m OCOR^b$ 、 $(CR^{a1}R^{a2})_n COR^c$ 、 $CONR^{d1}R^{d2}$ 、 $(CR^{a1}R^{a2})_n OR^f$ 、 $(CR^{a1}R^{a2})_m SO_2OR^{b1}$ 、 $(CR^{a1}R^{a2})_m SOOR^{b1}$;

[0097] 其中, R^{a1} 、 R^{a2} 各自独立地选自氢、卤素、 $C_{1\sim4}$ 烷基、卤代 $C_{1\sim4}$ 烷基、 $C_{2\sim4}$ 烯基、 $C_{2\sim4}$ 炔基、3~6元环烷基、3~6元杂环基、芳基、杂芳基、CN、 OR^f 、 SR^f 或 $NR^{d1}R^{d2}$;或者 R^{a1} 和 R^{a2} 与其连接的碳原子一起形成3-6元环状结构,该环状结构中含有0或1个选自N、O、S的杂原子;

[0098] R^{b1} 为氢、 $C_{1\sim4}$ 烷基、 $C_{1\sim4}$ 烷氧基、卤代 $C_{1\sim4}$ 烷基、3~6元环烷基、3~6元杂环基、芳基或杂芳基;

[0099] R^b 为氢、 $C_{1\sim4}$ 烷基、 $C_{1\sim4}$ 烷氧基、卤代 $C_{1\sim4}$ 烷基、 $C_{2\sim4}$ 烯基、 $C_{2\sim4}$ 炔基、3~6元环烷基、3~6元杂环基、芳基或杂芳基;

[0100] R^c 为氢、 $C_{1\sim4}$ 烷基、 $C_{1\sim4}$ 烷氧基、 $C_{2\sim4}$ 烯基、 $C_{2\sim4}$ 炔基、3~6元环烷基、3~6元杂环基、芳基或杂芳基;

[0101] R^{d1} 、 R^{d2} 各自独立地选自氢、 $C_{1\sim4}$ 烷基、 $C_{1\sim4}$ 烷氧基、3~6元环烷基、3~6元杂环基;或者 R^{d1} 和 R^{d2} 与其连接的氮原子一起形成3-6元环状结构,该环状结构中含有1或2个选自N、O、S的杂原子;

[0102] 上述 R^{a1} 、 R^{a2} 、 R^{d1} 、 R^{d2} 、 R^b 、 R^{b1} 、 R^c 、 R^5 、 $R^{5'}$ 中的烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基未被取代或者任选地被一个或两个以上的下述基团取代:卤素、 $C_{1\sim4}$ 烷基、 $C_{1\sim4}$ 烷氧基、卤代 $C_{1\sim4}$ 烷基、 $C_{2\sim4}$ 烯基、 $C_{2\sim4}$ 炔基、3~6元环烷基、3~6元杂环基、CN、 NO_2 、 OR^f 、 SR^f 、 $NR^{d1}R^{d2}$ 、 COR^i 、 $COOR^f$ 、 $OCOR^i$ 、 $CONR^{d1}R^{d2}$ 、 $NR^{d1}COR^i$ 、 $NR^{d1}SO_2R^i$ 或 SO_2R^i ;

[0103] R^f 选自氢、 $C_{1\sim4}$ 烷基或卤代 $C_{1\sim4}$ 烷基;

[0104] R^i 选自氢、 $C_{1\sim4}$ 烷基、 $C_{2\sim4}$ 烯基、 $C_{2\sim4}$ 炔基、3~6元环烷基或3~6元杂环基;

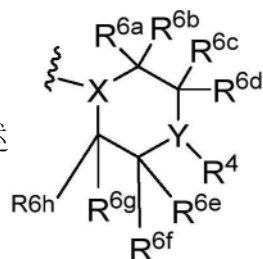
[0105] m选自0、1、2;

[0106] n选自0、1、2;

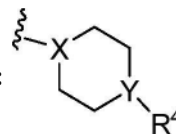
[0107] r选自0、1、2、3;

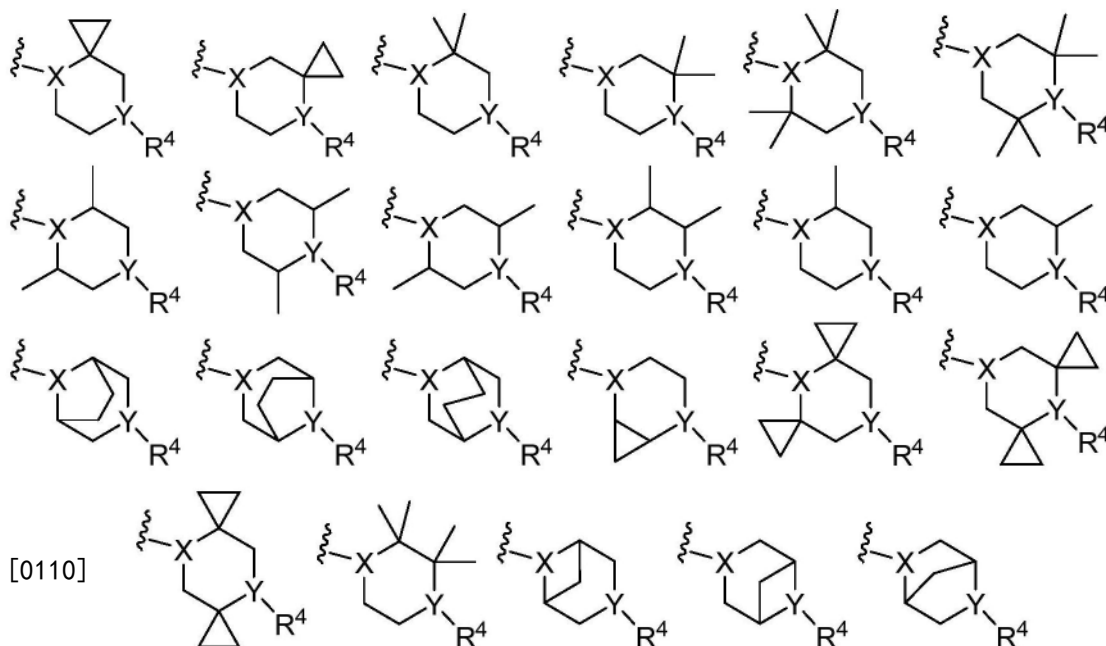
[0108] p选自0、1、2、3。

[0109] 进一步地,所述



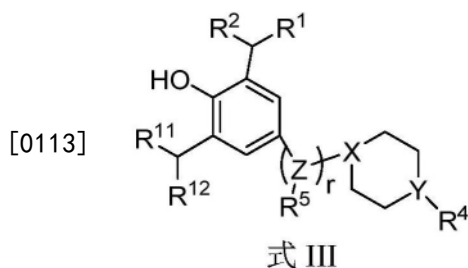
为下述结构之一:





[0111] X、Y、R⁴的定义如前所述。

[0112] 进一步地,所述化合物的结构如式III所示:



[0114] 其中,

[0115] X选自CR³、N;

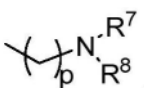
[0116] Y选自CR³、N;

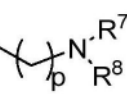
[0117] Z选自无、CR^{5*}、N、O;

[0118] R¹、R²、R¹¹、R¹²各自独立地选自氢、卤素、C_{1~4}烷基、C_{2~4}烯基或3~6元环烷基;

[0119] R⁵、R^{5*}各自独立地选自无、氢、C_{1~8}烷基、(CR^{a1}R^{a2})_mCOR^b;

[0120] R³为氢、(CR^{a1}R^{a2})_mCOOR^{b1}、未被取代或被一个或两个以上R^x取代的以下基团:C_{1~4}烷基、C_{2~4}烯基、C_{2~4}炔基、3~6元环烷基、3~6元杂环基、芳基、杂芳基;所述R^x各自独立地选自氰基、硝基、羟基、羧基、卤素、C_{1~4}烷基、C_{1~4}烷氧基、(CR^{a1}R^{a2})_mNR^{d1}R^{d2}、3~8元环烷基或其卤代物、3~8元杂环基或其卤代物、芳基或其卤代物或氘代物、杂芳基或卤代或其氘代物;

[0121] R⁴为氢、 (CR^{a1}R^{a2})_mCOOR^{b1}、(CR^{a1}R^{a2})_mOCOR^b、(CR^{a1}R^{a2})_nCOR^c、CONR^{d1}R^{d2}、(CR^{a1}R^{a2})_nOR^f;

[0122] 当Z为无,X为N,Y为N时,R⁴为;

[0123] R⁷为氢、未被取代或被一个或两个以上R^y取代的以下基团:C_{1~4}烷基、3~6元环烷

基、3~6元杂环基、芳基、杂芳基；所述 R^y 各自独立地选自氰基、硝基、羟基、羧基、卤素、 $C_{1\sim4}$ 烷基、 $C_{1\sim4}$ 烷氧基、 $C_{1\sim4}$ 烷硫基、 $0(CR^{a1}R^{a2})_mNR^{d1}R^{d2}$ 、 $(CR^{a1}R^{a2})_mNR^{d1}R^{d2}$ 、3~8元环烷基或其卤代物、3~8元杂环基或其卤代物、芳基或其卤代物或氘代物、杂芳基或卤代或其氘代物；

[0124] R^8 为氢、 $C_{1\sim4}$ 烷基、 $(CR^{a1}R^{a2})_mCOOR^{b1}$ 、 $(CR^{a1}R^{a2})_mOCOR^b$ 、 $(CR^{a1}R^{a2})_nCOR^c$ 、 $CONR^{d1}R^{d2}$ 、 $(CR^{a1}R^{a2})_nOR^f$ 、 $(CR^{a1}R^{a2})_mSO_2OR^{b1}$ 、 $(CR^{a1}R^{a2})_mSOOR^{b1}$ ；

[0125] 其中， R^{a1} 、 R^{a2} 各自独立地选自氢、卤素、 $C_{1\sim4}$ 烷基、卤代 $C_{1\sim4}$ 烷基、 $C_{2\sim4}$ 烯基、 $C_{2\sim4}$ 炔基、3~6元环烷基、3~6元杂环基、芳基、杂芳基、CN、 OR^f 、 SR^f 或 $NR^{d1}R^{d2}$ ；或者 R^{a1} 和 R^{a2} 与其连接的碳原子一起形成3-6元环状结构，该环状结构中含有0或1个选自N、O、S的杂原子；

[0126] R^{b1} 为氢、 $C_{1\sim4}$ 烷基、 $C_{1\sim4}$ 烷氧基、卤代 $C_{1\sim4}$ 烷基、3~6元环烷基、3~6元杂环基、芳基或杂芳基；

[0127] R^b 为氢、 $C_{1\sim4}$ 烷基、 $C_{1\sim4}$ 烷氧基、卤代 $C_{1\sim4}$ 烷基、 $C_{2\sim4}$ 烯基、 $C_{2\sim4}$ 炔基、3~6元环烷基、3~6元杂环基、芳基或杂芳基；

[0128] R^c 为氢、 $C_{1\sim4}$ 烷基、 $C_{1\sim4}$ 烷氧基、 $C_{2\sim4}$ 烯基、 $C_{2\sim4}$ 炔基、3~6元环烷基、3~6元杂环基、芳基或杂芳基；

[0129] R^{d1} 、 R^{d2} 各自独立地选自氢、 $C_{1\sim4}$ 烷基、 $C_{1\sim4}$ 烷氧基、3~6元环烷基、3~6元杂环基；或者 R^{d1} 和 R^{d2} 与其连接的氮原子一起形成3-6元环状结构，该环状结构中含有1或2个选自N、O、S的杂原子；

[0130] 上述 R^{a1} 、 R^{a2} 、 R^{d1} 、 R^{d2} 、 R^b 、 R^{b1} 、 R^c 、 R^5 、 R^{5a} 中的烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基未被取代或者任选地被一个或两个以上的下述基团取代：卤素、 $C_{1\sim4}$ 烷基、 $C_{1\sim4}$ 烷氧基、卤代 $C_{1\sim4}$ 烷基、 $C_{2\sim4}$ 烯基、 $C_{2\sim4}$ 炔基、3~6元环烷基、3~6元杂环基、CN、 NO_2 、 OR^f 、 SR^f 、 $NR^{d1}R^{d2}$ 、 COR^i 、 $COOR^f$ 、 $OCOR^i$ 、 $CONR^{d1}R^{d2}$ 、 $NR^{d1}COR^i$ 、 $NR^{d1}SO_2R^i$ 或 SO_2R^i ；

[0131] R^f 选自氢、 $C_{1\sim4}$ 烷基或卤代 $C_{1\sim4}$ 烷基；

[0132] R^i 选自氢、 $C_{1\sim4}$ 烷基、 $C_{2\sim4}$ 烯基、 $C_{2\sim4}$ 炔基、3~6元环烷基或3~6元杂环基；

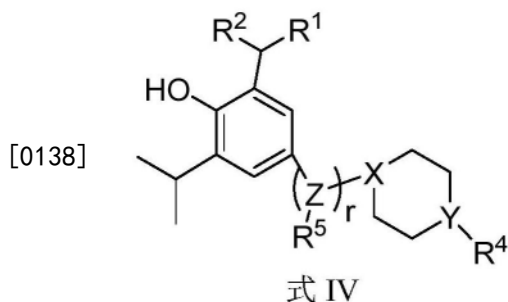
[0133] m选自0、1、2；

[0134] n选自0、1、2；

[0135] r选自0、1、2、3；

[0136] p选自0、1、2、3。

[0137] 进一步地，所述化合物的结构如式IV所示：



[0139] 其中，X选自 CR^3 、N；

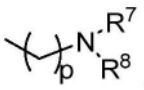
[0140] Y选自 CR^3 、N；

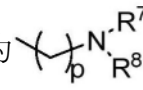
[0141] Z选自无、 CR^{5a} 、N、O；

[0142] R^1 、 R^2 各自独立地选自氢、卤素、 $C_{1\sim4}$ 烷基、 $C_{2\sim4}$ 烯基或3~6元环烷基；

[0143] R^5 、 $R^{5'}$ 各自独立地选自无、氢、 $C_{1\sim 8}$ 烷基、 $(CR^{a1}R^{a2})_mCOR^b$;

[0144] R^3 为氢、 $(CR^{a1}R^{a2})_mCOOR^{b1}$ 、未被取代或被一个或两个以上 R^x 取代的以下基团： $C_{1\sim 4}$ 烷基、 $C_{2\sim 4}$ 烯基、 $C_{2\sim 4}$ 炔基、3~6元环烷基、3~6元杂环基、芳基、杂芳基；所述 R^x 各自独立地选自氰基、硝基、羟基、羧基、卤素、 $C_{1\sim 4}$ 烷基、 $C_{1\sim 4}$ 烷氧基、 $(CR^{a1}R^{a2})_mNR^{d1}R^{d2}$ 、3~8元环烷基或其卤代物、3~8元杂环基或其卤代物、芳基或其卤代物或氘代物、杂芳基或卤代或其氘代物；

[0145] R^4 为氢、 $(CR^{a1}R^{a2})_mCOOR^{b1}$ 、 $(CR^{a1}R^{a2})_mOCOR^b$ 、 $(CR^{a1}R^{a2})_nCOR^c$ 、 $CONR^{d1}R^{d2}$ 、 $(CR^{a1}R^{a2})_nOR^f$;

[0146] 当Z为无,X为N,Y为N时, R^4 为;

[0147] R^7 为氢、未被取代或被一个或两个以上 R^y 取代的以下基团： $C_{1\sim 4}$ 烷基、3~6元环烷基、3~6元杂环基、芳基、杂芳基；所述 R^y 各自独立地选自氰基、硝基、羟基、羧基、卤素、 $C_{1\sim 4}$ 烷基、 $C_{1\sim 4}$ 烷氧基、 $C_{1\sim 4}$ 烷硫基、 $O(CR^{a1}R^{a2})_mNR^{d1}R^{d2}$ 、 $(CR^{a1}R^{a2})_mNR^{d1}R^{d2}$ 、3~8元环烷基或其卤代物、3~8元杂环基或其卤代物、芳基或其卤代物或氘代物、杂芳基或卤代或其氘代物；

[0148] R^8 为氢、 $C_{1\sim 4}$ 烷基、 $(CR^{a1}R^{a2})_mCOOR^{b1}$ 、 $(CR^{a1}R^{a2})_mOCOR^b$ 、 $(CR^{a1}R^{a2})_nCOR^c$ 、 $CONR^{d1}R^{d2}$ 、 $(CR^{a1}R^{a2})_nOR^f$ 、 $(CR^{a1}R^{a2})_mSO_2OR^{b1}$ 、 $(CR^{a1}R^{a2})_mSOOR^{b1}$;

[0149] 其中, R^{a1} 、 R^{a2} 各自独立地选自氢、卤素、 $C_{1\sim 4}$ 烷基、卤代 $C_{1\sim 4}$ 烷基、 $C_{2\sim 4}$ 烯基、 $C_{2\sim 4}$ 炔基、3~6元环烷基、3~6元杂环基、芳基、杂芳基、CN、 OR^f 、 SR^f 或 $NR^{d1}R^{d2}$ ；或者 R^{a1} 和 R^{a2} 与其连接的碳原子一起形成3-6元环状结构,该环状结构中含有0或1个选自N、O、S的杂原子；

[0150] R^{b1} 为氢、 $C_{1\sim 4}$ 烷基、 $C_{1\sim 4}$ 烷氧基、卤代 $C_{1\sim 4}$ 烷基、3~6元环烷基、3~6元杂环基、芳基或杂芳基；

[0151] R^b 为氢、 $C_{1\sim 4}$ 烷基、 $C_{1\sim 4}$ 烷氧基、卤代 $C_{1\sim 4}$ 烷基、 $C_{2\sim 4}$ 烯基、 $C_{2\sim 4}$ 炔基、3~6元环烷基、3~6元杂环基、芳基或杂芳基；

[0152] R^c 为氢、 $C_{1\sim 4}$ 烷基、 $C_{1\sim 4}$ 烷氧基、 $C_{2\sim 4}$ 烯基、 $C_{2\sim 4}$ 炔基、3~6元环烷基、3~6元杂环基、芳基或杂芳基；

[0153] R^{d1} 、 R^{d2} 各自独立地选自氢、 $C_{1\sim 4}$ 烷基、 $C_{1\sim 4}$ 烷氧基、3~6元环烷基、3~6元杂环基；或者 R^{d1} 和 R^{d2} 与其连接的氮原子一起形成3-6元环状结构,该环状结构中含有1或2个选自N、O、S的杂原子；

[0154] 上述 R^{a1} 、 R^{a2} 、 R^{d1} 、 R^{d2} 、 R^b 、 R^{b1} 、 R^c 、 R^5 、 $R^{5'}$ 中的烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基未被取代或者任选地被一个或两个以上的下述基团取代：卤素、 $C_{1\sim 4}$ 烷基、 $C_{1\sim 4}$ 烷氧基、卤代 $C_{1\sim 4}$ 烷基、 $C_{2\sim 4}$ 烯基、 $C_{2\sim 4}$ 炔基、3~6元环烷基、3~6元杂环基、CN、 NO_2 、 OR^f 、 SR^f 、 $NR^{d1}R^{d2}$ 、 COR^i 、 $COOR^f$ 、 $OCOR^i$ 、 $CONR^{d1}R^{d2}$ 、 $NR^{d1}COR^i$ 、 $NR^{d1}SO_2R^i$ 或 SO_2R^i ；

[0155] R^f 选自氢、 $C_{1\sim 4}$ 烷基或卤代 $C_{1\sim 4}$ 烷基；

[0156] R^i 选自氢、 $C_{1\sim 4}$ 烷基、 $C_{2\sim 4}$ 烯基、 $C_{2\sim 4}$ 炔基、3~6元环烷基或3~6元杂环基；

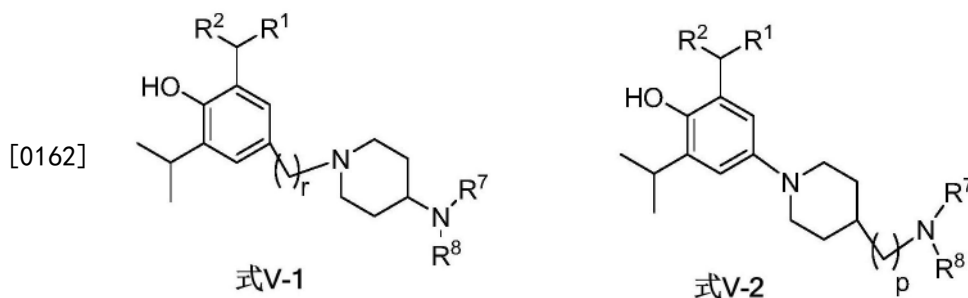
[0157] m选自0、1、2；

[0158] n选自0、1、2；

[0159] r选自0、1、2、3；

[0160] p选自0、1、2、3。

[0161] 进一步地,所述化合物的结构如式V-1或V-2所示:



[0163] 其中,

[0164] R^1 、 R^2 各自独立地选自氢、卤素、 $C_{1\sim4}$ 烷基、 $C_{2\sim4}$ 烯基或3~6元环烷基;

[0165] R^7 为氢、未被取代或被一个或两个以上 R^y 取代的以下基团: $C_{1\sim4}$ 烷基、3~6元环烷基、3~6元杂环基、芳基、杂芳基;所述 R^y 各自独立地选自氰基、硝基、羟基、羧基、卤素、 $C_{1\sim4}$ 烷基、 $C_{1\sim4}$ 烷氧基、 $C_{1\sim4}$ 烷硫基、 $O(CR^{a1}R^{a2})_mNR^{d1}R^{d2}$ 、 $(CR^{a1}R^{a2})_mNR^{d1}R^{d2}$ 、3~8元环烷基或其卤代物、3~8元杂环基或其卤代物、芳基或其卤代物或氘代物、杂芳基或卤代或其氘代物;

[0166] R^8 为氢、 $C_{1\sim4}$ 烷基、 $(CR^{a1}R^{a2})_mCOOR^{b1}$ 、 $(CR^{a1}R^{a2})_mOCOR^b$ 、 $(CR^{a1}R^{a2})_nCOR^c$ 、 $CONR^{d1}R^{d2}$ 、 $(CR^{a1}R^{a2})_nOR^f$ 、 $(CR^{a1}R^{a2})_mSO_2OR^{b1}$ 、 $(CR^{a1}R^{a2})_mSOOR^{b1}$;

[0167] 其中, R^{a1} 、 R^{a2} 各自独立地选自氢、卤素、 $C_{1\sim4}$ 烷基、卤代 $C_{1\sim4}$ 烷基、 $C_{2\sim4}$ 烯基、 $C_{2\sim4}$ 炔基、3~6元环烷基、3~6元杂环基、芳基、杂芳基、CN、 OR^f 、 SR^f 或 $NR^{d1}R^{d2}$;或者 R^{a1} 和 R^{a2} 与其连接的碳原子一起形成3-6元环状结构,该环状结构中含有0或1个选自N、O、S的杂原子;

[0168] R^{b1} 为氢、 $C_{1\sim4}$ 烷基、 $C_{1\sim4}$ 烷氧基、卤代 $C_{1\sim4}$ 烷基、3~6元环烷基、3~6元杂环基、芳基或杂芳基;

[0169] R^b 为氢、 $C_{1\sim4}$ 烷基、 $C_{1\sim4}$ 烷氧基、卤代 $C_{1\sim4}$ 烷基、 $C_{2\sim4}$ 烯基、 $C_{2\sim4}$ 炔基、3~6元环烷基、3~6元杂环基、芳基或杂芳基;

[0170] R^c 为氢、 $C_{1\sim4}$ 烷基、 $C_{1\sim4}$ 烷氧基、 $C_{2\sim4}$ 烯基、 $C_{2\sim4}$ 炔基、3~6元环烷基、3~6元杂环基、芳基或杂芳基;

[0171] R^{d1} 、 R^{d2} 各自独立地选自氢、 $C_{1\sim4}$ 烷基、 $C_{1\sim4}$ 烷氧基、3~6元环烷基、3~6元杂环基;或者 R^{d1} 和 R^{d2} 与其连接的氮原子一起形成3-6元环状结构,该环状结构中含有1或2个选自N、O、S的杂原子;

[0172] 上述 R^{a1} 、 R^{a2} 、 R^{d1} 、 R^{d2} 、 R^b 、 R^{b1} 、 R^c 中的烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基未被取代或者任选地被一个或两个以上的下述基团取代:卤素、 $C_{1\sim4}$ 烷基、 $C_{1\sim4}$ 烷氧基、卤代 $C_{1\sim4}$ 烷基、 $C_{2\sim4}$ 烯基、 $C_{2\sim4}$ 炔基、3~6元环烷基、3~6元杂环基、CN、 NO_2 、 OR^f 、 SR^f 、 $NR^{d1}R^{d2}$ 、 COR^i 、 $COOR^f$ 、 $OCOR^i$ 、 $CONR^{d1}R^{d2}$ 、 $NR^{d1}COR^i$ 、 $NR^{d1}SO_2R^i$ 或 SO_2R^i ;

[0173] R^f 选自氢、 $C_{1\sim4}$ 烷基或卤代 $C_{1\sim4}$ 烷基;

[0174] R^i 选自氢、 $C_{1\sim4}$ 烷基、 $C_{2\sim4}$ 烯基、 $C_{2\sim4}$ 炔基、3~6元环烷基或3~6元杂环基;

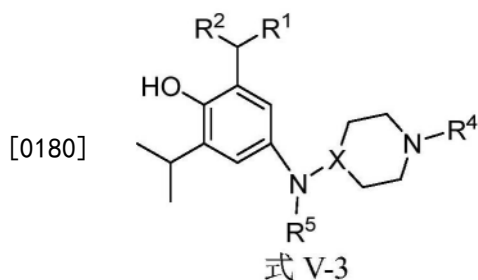
[0175] m选自0、1、2;

[0176] n选自0、1、2;

[0177] r选自0、1、2、3;

[0178] p选自0、1、2、3。

[0179] 进一步地,所述化合物的结构如式V-3所示:



[0181] 其中,

[0182] X选自 CR^3 、N;

[0183] R^1 、 R^2 各自独立地选自氢、卤素、 $\text{C}_{1\sim4}$ 烷基、 $\text{C}_{2\sim4}$ 烯基或3~6元环烷基;

[0184] R^5 选自无、氢、 $\text{C}_{1\sim8}$ 烷基、 $(\text{CR}^{a1}\text{R}^{a2})_m\text{COR}^b$;

[0185] R^3 为氢、 $(\text{CR}^{a1}\text{R}^{a2})_m\text{COOR}^{b1}$ 、未被取代或被一个或两个以上 R^x 取代的以下基团: $\text{C}_{1\sim4}$ 烷基、 $\text{C}_{2\sim4}$ 烯基、 $\text{C}_{2\sim4}$ 炔基、3~6元环烷基、3~6元杂环基、芳基、杂芳基;所述 R^x 各自独立地选自氰基、硝基、羟基、羧基、卤素、 $\text{C}_{1\sim4}$ 烷基、 $\text{C}_{1\sim4}$ 烷氧基、 $(\text{CR}^{a1}\text{R}^{a2})_n\text{NR}^{d1}\text{R}^{d2}$ 、3~8元环烷基或其卤代物、3~8元杂环基或其卤代物、芳基或其卤代物或氘代物、杂芳基或卤代或其氘代物;

[0186] R^4 为氢、 $(\text{CR}^{a1}\text{R}^{a2})_m\text{COOR}^{b1}$ 、 $(\text{CR}^{a1}\text{R}^{a2})_m\text{OCOR}^b$ 、 $(\text{CR}^{a1}\text{R}^{a2})_n\text{COR}^c$ 、 $\text{CONR}^{d1}\text{R}^{d2}$ 、 $(\text{CR}^{a1}\text{R}^{a2})_n\text{OR}^f$;

[0187] 其中, R^{a1} 、 R^{a2} 各自独立地选自氢、卤素、 $\text{C}_{1\sim4}$ 烷基、卤代 $\text{C}_{1\sim4}$ 烷基、 $\text{C}_{2\sim4}$ 烯基、 $\text{C}_{2\sim4}$ 炔基、3~6元环烷基、3~6元杂环基、芳基、杂芳基、CN、 OR^f 、 SR^f 或 $\text{NR}^{d1}\text{R}^{d2}$;或者 R^{a1} 和 R^{a2} 与其连接的碳原子一起形成3-6元环状结构,该环状结构中含有0或1个选自N、O、S的杂原子;

[0188] R^{b1} 为氢、 $\text{C}_{1\sim4}$ 烷基、 $\text{C}_{1\sim4}$ 烷氧基、卤代 $\text{C}_{1\sim4}$ 烷基、3~6元环烷基、3~6元杂环基、芳基或杂芳基;

[0189] R^b 为氢、 $\text{C}_{1\sim4}$ 烷基、 $\text{C}_{1\sim4}$ 烷氧基、卤代 $\text{C}_{1\sim4}$ 烷基、 $\text{C}_{2\sim4}$ 烯基、 $\text{C}_{2\sim4}$ 炔基、3~6元环烷基、3~6元杂环基、芳基或杂芳基;

[0190] R^c 为氢、 $\text{C}_{1\sim4}$ 烷基、 $\text{C}_{1\sim4}$ 烷氧基、 $\text{C}_{2\sim4}$ 烯基、 $\text{C}_{2\sim4}$ 炔基、3~6元环烷基、3~6元杂环基、芳基或杂芳基;

[0191] R^{d1} 、 R^{d2} 各自独立地选自氢、 $\text{C}_{1\sim4}$ 烷基、 $\text{C}_{1\sim4}$ 烷氧基、3~6元环烷基、3~6元杂环基;或者 R^{d1} 和 R^{d2} 与其连接的氮原子一起形成3-6元环状结构,该环状结构中含有1或2个选自N、O、S的杂原子;

[0192] 上述 R^{a1} 、 R^{a2} 、 R^{d1} 、 R^{d2} 、 R^b 、 R^{b1} 、 R^c 、 R^5 中的烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基未被取代或者任选地被一个或两个以上的下述基团取代:卤素、 $\text{C}_{1\sim4}$ 烷基、 $\text{C}_{1\sim4}$ 烷氧基、卤代 $\text{C}_{1\sim4}$ 烷基、 $\text{C}_{2\sim4}$ 烯基、 $\text{C}_{2\sim4}$ 炔基、3~6元环烷基、3~6元杂环基、CN、 NO_2 、 OR^f 、 SR^f 、 $\text{NR}^{d1}\text{R}^{d2}$ 、 COR^i 、 COOR^f 、 OCOR^i 、 $\text{CONR}^{d1}\text{R}^{d2}$ 、 $\text{NR}^{d1}\text{COR}^i$ 、 $\text{NR}^{d1}\text{SO}_2\text{R}^i$ 或 SO_2R^i ;

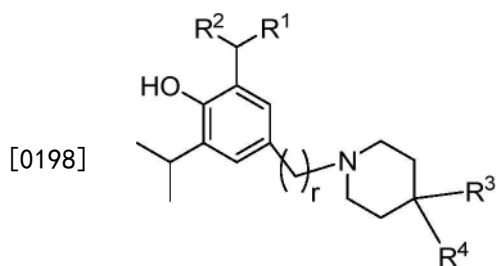
[0193] R^f 选自氢、 $\text{C}_{1\sim4}$ 烷基或卤代 $\text{C}_{1\sim4}$ 烷基;

[0194] R^i 选自氢、 $\text{C}_{1\sim4}$ 烷基、 $\text{C}_{2\sim4}$ 烯基、 $\text{C}_{2\sim4}$ 炔基、3~6元环烷基或3~6元杂环基;

[0195] m选自0、1、2;

[0196] n选自0、1、2。

[0197] 进一步地,所述化合物的结构如式V-4所示:



式 V-4

[0199] 其中,

[0200] R^1 、 R^2 各自独立地选自氢、卤素、 $C_{1\sim4}$ 烷基、 $C_{2\sim4}$ 烯基或3~6元环烷基;

[0201] R^3 为氢、 $(CR^{a1}R^{a2})_mCOOR^{b1}$ 、未被取代或被一个或两个以上 R^x 取代的以下基团: $C_{1\sim4}$ 烷基、 $C_{2\sim4}$ 烯基、 $C_{2\sim4}$ 炔基、3~6元环烷基、3~6元杂环基、芳基、杂芳基;所述 R^x 各自独立地选自氰基、硝基、羟基、羧基、卤素、 $C_{1\sim4}$ 烷基、 $C_{1\sim4}$ 烷氧基、 $(CR^{a1}R^{a2})_mNR^{d1}R^{d2}$ 、3~8元环烷基或其卤代物、3~8元杂环基或其卤代物、芳基或其卤代物或氘代物、杂芳基或卤代或其氘代物;

[0202] R^4 为氢、 $(CR^{a1}R^{a2})_pN(R^7)(R^8)$ 、 $(CR^{a1}R^{a2})_mCOOR^{b1}$ 、 $(CR^{a1}R^{a2})_mOCOR^b$ 、 $(CR^{a1}R^{a2})_nCOR^c$ 、 $CONR^{d1}R^{d2}$ 、 $(CR^{a1}R^{a2})_nOR^f$;

[0203] R^7 为氢、未被取代或被一个或两个以上 R^y 取代的以下基团: $C_{1\sim4}$ 烷基、3~6元环烷基、3~6元杂环基、芳基、杂芳基;所述 R^y 各自独立地选自氰基、硝基、羟基、羧基、卤素、 $C_{1\sim4}$ 烷基、 $C_{1\sim4}$ 烷氧基、 $C_{1\sim4}$ 烷硫基、 $0(CR^{a1}R^{a2})_mNR^{d1}R^{d2}$ 、 $(CR^{a1}R^{a2})_mNR^{d1}R^{d2}$ 、3~8元环烷基或其卤代物、3~8元杂环基或其卤代物、芳基或其卤代物或氘代物、杂芳基或卤代或其氘代物;

[0204] R^8 为氢、 $C_{1\sim4}$ 烷基、 $(CR^{a1}R^{a2})_mCOOR^{b1}$ 、 $(CR^{a1}R^{a2})_mOCOR^b$ 、 $(CR^{a1}R^{a2})_nCOR^c$ 、 $CONR^{d1}R^{d2}$ 、 $(CR^{a1}R^{a2})_nOR^f$ 、 $(CR^{a1}R^{a2})_mSO_2OR^{b1}$ 、 $(CR^{a1}R^{a2})_mSOOR^{b1}$;

[0205] 其中, R^{a1} 、 R^{a2} 各自独立地选自氢、卤素、 $C_{1\sim4}$ 烷基、卤代 $C_{1\sim4}$ 烷基、 $C_{2\sim4}$ 烯基、 $C_{2\sim4}$ 炔基、3~6元环烷基、3~6元杂环基、芳基、杂芳基、CN、 OR^f 、 SR^f 或 $NR^{d1}R^{d2}$;或者 R^{a1} 和 R^{a2} 与其连接的碳原子一起形成3-6元环状结构,该环状结构中含有0或1个选自N、O、S的杂原子;

[0206] R^{b1} 为氢、 $C_{1\sim4}$ 烷基、 $C_{1\sim4}$ 烷氧基、卤代 $C_{1\sim4}$ 烷基、3~6元环烷基、3~6元杂环基、芳基或杂芳基;

[0207] R^b 为氢、 $C_{1\sim4}$ 烷基、 $C_{1\sim4}$ 烷氧基、卤代 $C_{1\sim4}$ 烷基、 $C_{2\sim4}$ 烯基、 $C_{2\sim4}$ 炔基、3~6元环烷基、3~6元杂环基、芳基或杂芳基;

[0208] R^c 为氢、 $C_{1\sim4}$ 烷基、 $C_{1\sim4}$ 烷氧基、 $C_{2\sim4}$ 烯基、 $C_{2\sim4}$ 炔基、3~6元环烷基、3~6元杂环基、芳基或杂芳基;

[0209] R^{d1} 、 R^{d2} 各自独立地选自氢、 $C_{1\sim4}$ 烷基、 $C_{1\sim4}$ 烷氧基、3~6元环烷基、3~6元杂环基;或者 R^{d1} 和 R^{d2} 与其连接的氮原子一起形成3-6元环状结构,该环状结构中含有1或2个选自N、O、S的杂原子;

[0210] 上述 R^{a1} 、 R^{a2} 、 R^{d1} 、 R^{d2} 、 R^b 、 R^{b1} 、 R^c 中的烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基未被取代或者任选地被一个或两个以上的下述基团取代:卤素、 $C_{1\sim4}$ 烷基、 $C_{1\sim4}$ 烷氧基、卤代 $C_{1\sim4}$ 烷基、 $C_{2\sim4}$ 烯基、 $C_{2\sim4}$ 炔基、3~6元环烷基、3~6元杂环基、CN、 NO_2 、 OR^f 、 SR^f 、 $NR^{d1}R^{d2}$ 、 COR^i 、 $COOR^f$ 、 $OCOR^i$ 、 $CONR^{d1}R^{d2}$ 、 $NR^{d1}COR^i$ 、 $NR^{d1}SO_2R^i$ 或 SO_2R^i ;

[0211] R^f 选自氢、 $C_{1\sim4}$ 烷基或卤代 $C_{1\sim4}$ 烷基;

[0212] R^i 选自氢、 $C_{1\sim4}$ 烷基、 $C_{2\sim4}$ 烯基、 $C_{2\sim4}$ 炔基、3~6元环烷基或3~6元杂环基；

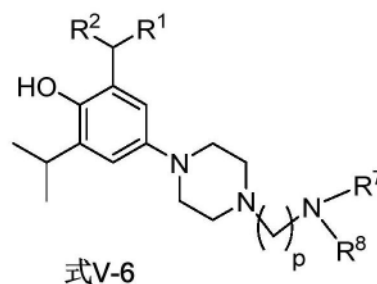
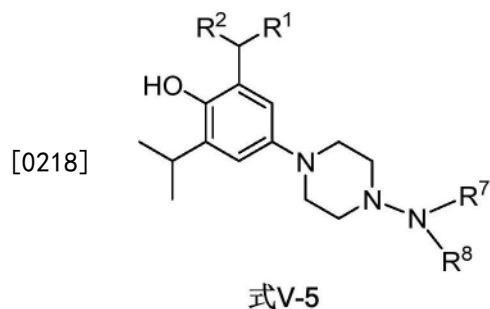
[0213] m选自0、1、2；

[0214] n选自0、1、2；

[0215] r选自0、1、2、3；

[0216] p选自0、1、2、3。

[0217] 进一步地,所述化合物的结构如式V-5或V-6所示:



[0219] 其中,

[0220] R^1 、 R^2 各自独立地选自氢、卤素、 $C_{1\sim4}$ 烷基、 $C_{2\sim4}$ 烯基或3~6元环烷基；

[0221] R^7 为氢、未被取代或被一个或两个以上 R^y 取代的以下基团: $C_{1\sim4}$ 烷基、3~6元环烷基、3~6元杂环基、芳基、杂芳基;所述 R^y 各自独立地选自氰基、硝基、羟基、羧基、卤素、 $C_{1\sim4}$ 烷基、 $C_{1\sim4}$ 烷氧基、 $C_{1\sim4}$ 烷硫基、 $0(CR^{a1}R^{a2})_mNR^{d1}R^{d2}$ 、 $(CR^{a1}R^{a2})_mNR^{d1}R^{d2}$ 、3~8元环烷基或其卤代物、3~8元杂环基或其卤代物、芳基或其卤代物或氘代物、杂芳基或卤代或其氘代物;

[0222] R^8 为氢、 $C_{1\sim4}$ 烷基、 $(CR^{a1}R^{a2})_mCOOR^{b1}$ 、 $(CR^{a1}R^{a2})_mOCOR^b$ 、 $(CR^{a1}R^{a2})_nCOR^c$ 、 $CONR^{d1}R^{d2}$ 、 $(CR^{a1}R^{a2})_nOR^f$ 、 $(CR^{a1}R^{a2})_mSO_2OR^{b1}$ 、 $(CR^{a1}R^{a2})_mSOOR^{b1}$;

[0223] 其中, R^{a1} 、 R^{a2} 各自独立地选自氢、卤素、 $C_{1\sim4}$ 烷基、卤代 $C_{1\sim4}$ 烷基、 $C_{2\sim4}$ 烯基、 $C_{2\sim4}$ 炔基、3~6元环烷基、3~6元杂环基、芳基、杂芳基、CN、 OR^f 、 SR^f 或 $NR^{d1}R^{d2}$;或者 R^{a1} 和 R^{a2} 与其连接的碳原子一起形成3-6元环状结构,该环状结构中含有0或1个选自N、O、S的杂原子;

[0224] R^{b1} 为氢、 $C_{1\sim4}$ 烷基、 $C_{1\sim4}$ 烷氧基、卤代 $C_{1\sim4}$ 烷基、3~6元环烷基、3~6元杂环基、芳基或杂芳基;

[0225] R^b 为氢、 $C_{1\sim4}$ 烷基、 $C_{1\sim4}$ 烷氧基、卤代 $C_{1\sim4}$ 烷基、 $C_{2\sim4}$ 烯基、 $C_{2\sim4}$ 炔基、3~6元环烷基、3~6元杂环基、芳基或杂芳基;

[0226] R^c 为氢、 $C_{1\sim4}$ 烷基、 $C_{1\sim4}$ 烷氧基、 $C_{2\sim4}$ 烯基、 $C_{2\sim4}$ 炔基、3~6元环烷基、3~6元杂环基、芳基或杂芳基;

[0227] R^{d1} 、 R^{d2} 各自独立地选自氢、 $C_{1\sim4}$ 烷基、 $C_{1\sim4}$ 烷氧基、3~6元环烷基、3~6元杂环基;或者 R^{d1} 和 R^{d2} 与其连接的氮原子一起形成3-6元环状结构,该环状结构中含有1或2个选自N、O、S的杂原子;

[0228] 上述 R^{a1} 、 R^{a2} 、 R^{d1} 、 R^{d2} 、 R^b 、 R^{b1} 、 R^c 中的烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基未被取代或者任选地被一个或两个以上的下述基团取代:卤素、 $C_{1\sim4}$ 烷基、 $C_{1\sim4}$ 烷氧基、卤代 $C_{1\sim4}$ 烷基、 $C_{2\sim4}$ 烯基、 $C_{2\sim4}$ 炔基、3~6元环烷基、3~6元杂环基、CN、 NO_2 、 OR^f 、 SR^f 、 $NR^{d1}R^{d2}$ 、 COR^i 、 $COOR^f$ 、 $OCOR^i$ 、 $CONR^{d1}R^{d2}$ 、 $NR^{d1}COR^i$ 、 $NR^{d1}SO_2R^i$ 或 SO_2R^i ;

[0229] R^f 选自氢、 $C_{1\sim4}$ 烷基或卤代 $C_{1\sim4}$ 烷基;

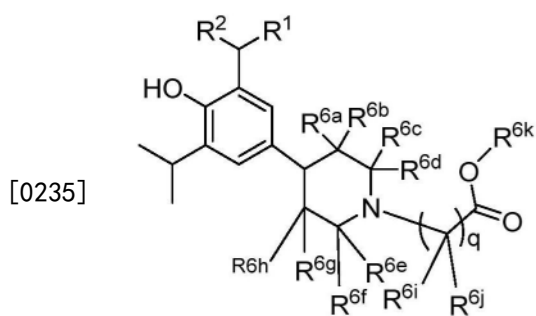
[0230] R^i 选自氢、 $C_{1\sim4}$ 烷基、 $C_{2\sim4}$ 烯基、 $C_{2\sim4}$ 炔基、3~6元环烷基或3~6元杂环基;

[0231] m选自0、1、2；

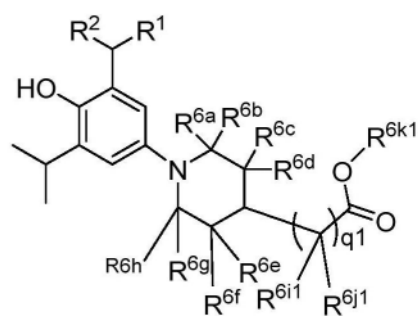
[0232] n选自0、1、2；

[0233] p选自0、1、2、3。

[0234] 进一步地,所述化合物的结构如式VI-1或VI-2所示:



式VI-1



式VI-2

[0236] R^1 、 R^2 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{6c} 、 R^{6d} 、 R^{6e} 、 R^{6f} 、 R^{6g} 、 R^{6h} 的定义如前所述；

[0237] R^{6i} 、 R^{6j} 、 R^{6i1} 、 R^{6j1} 各自独立地选自氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、3~6元环烷基、3~6元杂环基、芳基、杂芳基、CN、OR^f、SR^f或NR^{d1}R^{d2}；或者 R^{6i} 和 R^{6j} 或 R^{6i1} 和 R^{6j1} 与其连接的碳原子一起形成3-6元环状结构,该环状结构中含有0或1个选自N、O、S的杂原子；

[0238] R^{6k} 、 R^{6k1} 各自独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、3~6元环烷基、3~6元杂环基、芳基或杂芳基；

[0239] R^f选自氢、 C_{1-4} 烷基或卤代 C_{1-4} 烷基；

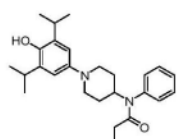
[0240] R^{d1} 、 R^{d2} 各自独立地选自氢、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、3~6元环烷基、3~6元杂环基；或者 R^{d1} 和 R^{d2} 与其连接的氮原子一起形成3-6元环状结构,该环状结构中含有1或2个选自N、O、S的杂原子；

[0241] q选自0、1、2、3、4；

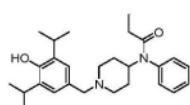
[0242] q1选自0、1、2、3、4。

[0243] 进一步地,所述化合物的结构选自：

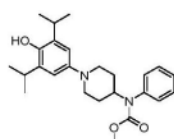
[0244]



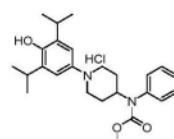
Cpd-1



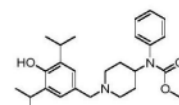
Cpd-2



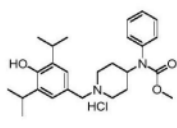
Cpd-3-5



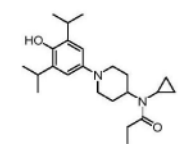
Cpd-3



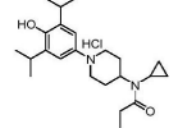
Cpd-4-2



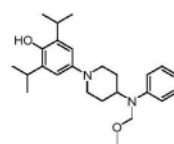
Cpd-4



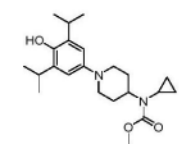
Cpd-5-5



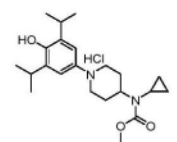
Cpd-5



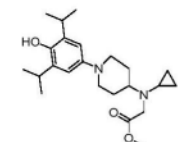
Cpd-6



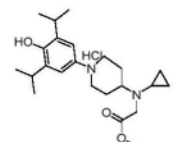
Cpd-7-4



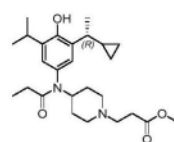
Cpd-7



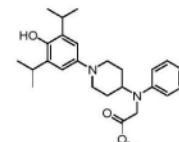
Cpd-8-4



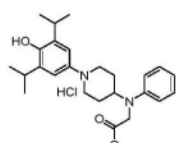
Cpd-8



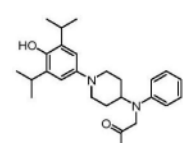
Cpd-9



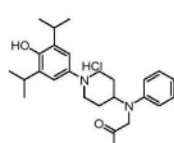
Cpd-10-4



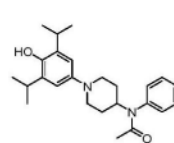
Cpd-10



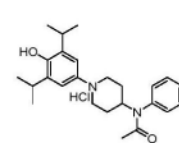
Cpd-11-5



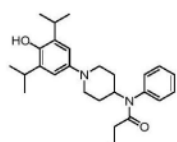
Cpd-11



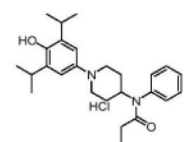
Cpd-12-1



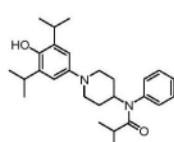
Cpd-12



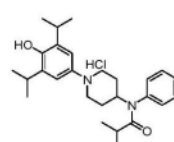
Cpd-13-1



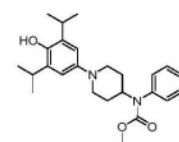
Cpd-13



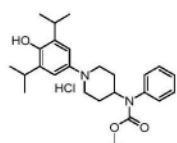
Cpd-14-1



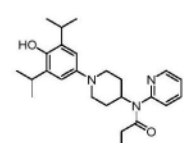
Cpd-14



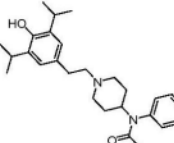
Cpd-15-1



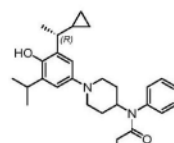
Cpd-15



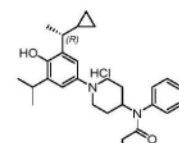
Cpd-16



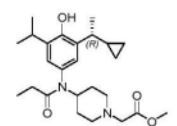
Cpd-17



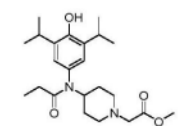
Cpd-18-2



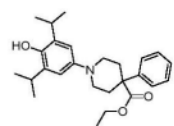
Cpd-18



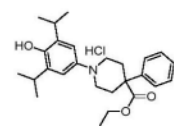
Cpd-19



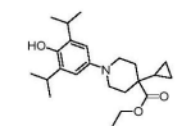
Cpd-20



Cpd-21-4

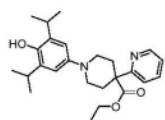


Cpd-21

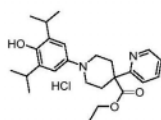


Cpd-22

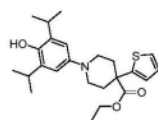
[0245]



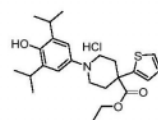
Cpd-23-4



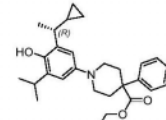
Cpd-23



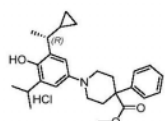
Cpd-24-6



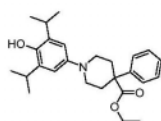
Cpd-24



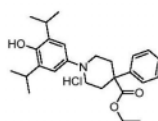
Cpd-25-2



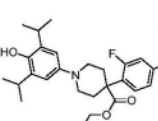
Cpd-25



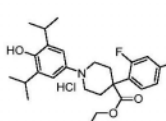
Cpd-26-4



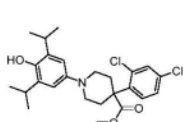
Cpd-26



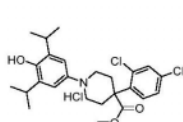
Cpd-27-5



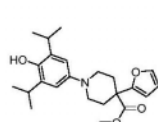
Cpd-27



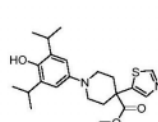
Cpd-28-5



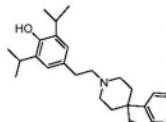
Cpd-28



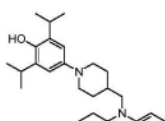
Cpd-29



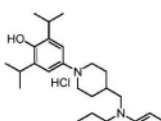
Cpd-30



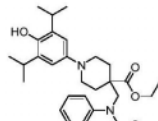
Cpd-31



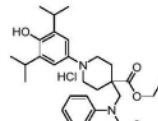
Cpd-32-5



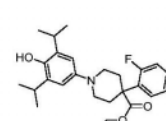
Cpd-32



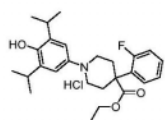
Cpd-33-5



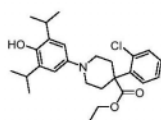
Cpd-33



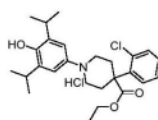
Cpd-34-6



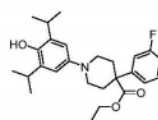
Cpd-34



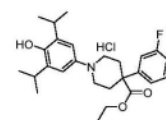
Cpd-35-1



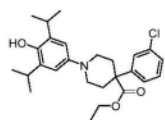
Cpd-35



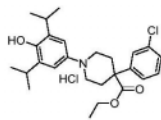
Cpd-36-1



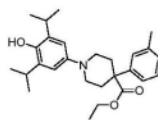
Cpd-36



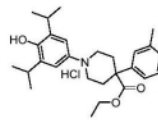
Cpd-37-1



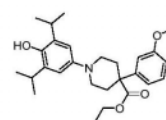
Cpd-37



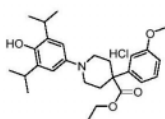
Cpd-38-1



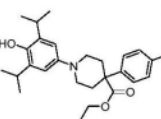
Cpd-38



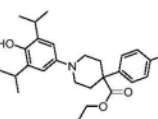
Cpd-39-1



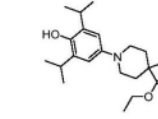
Cpd-39



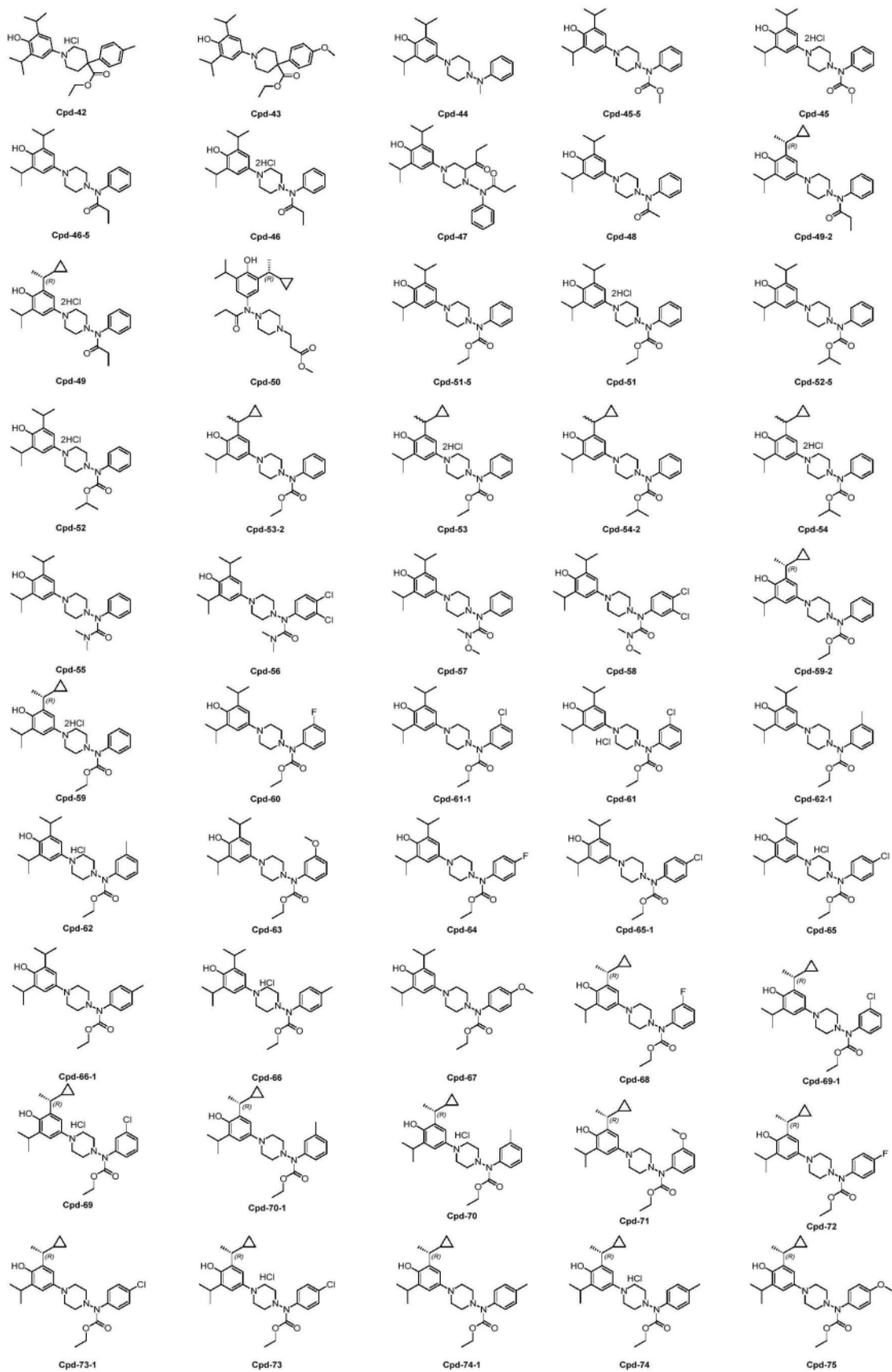
Cpd-40

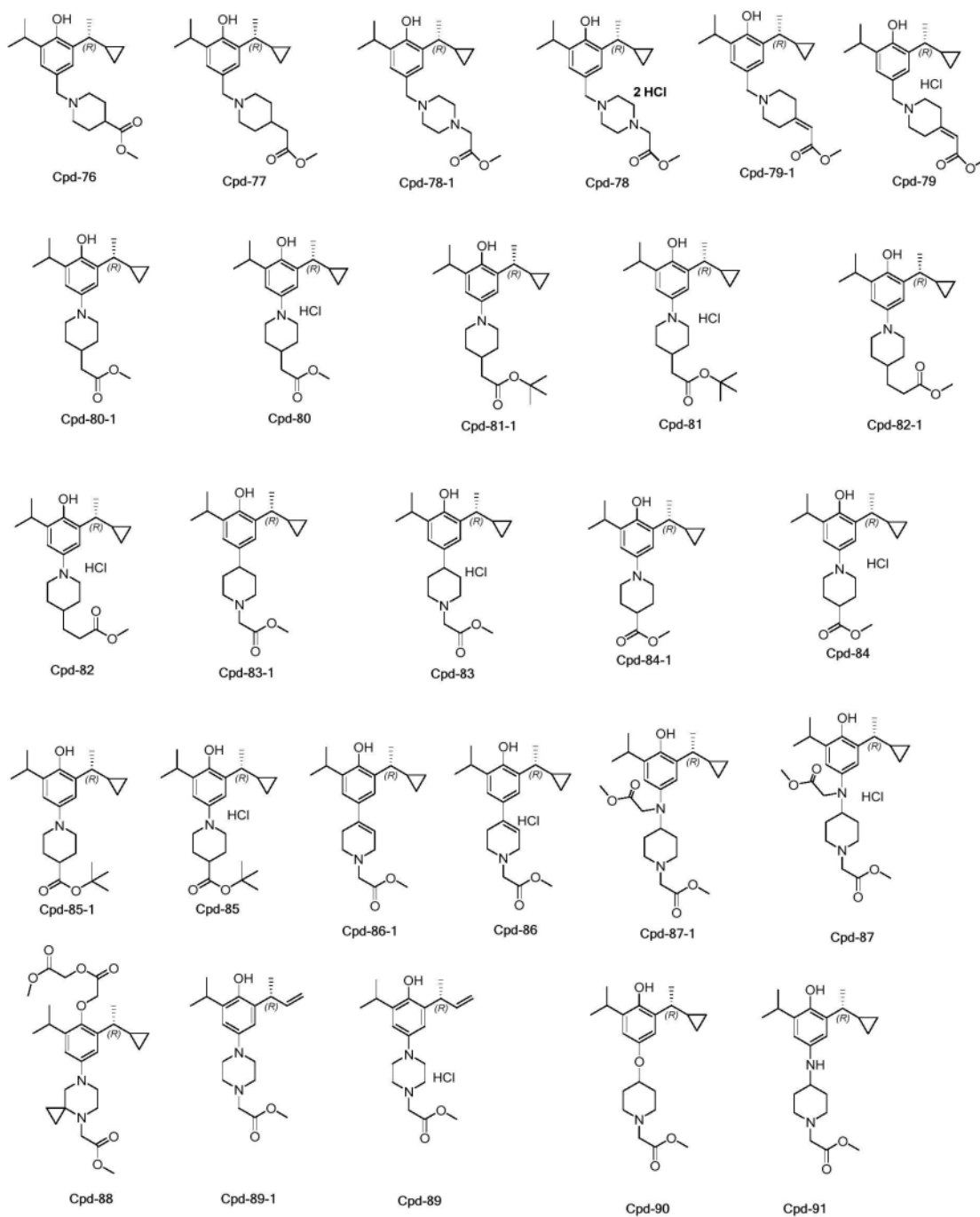


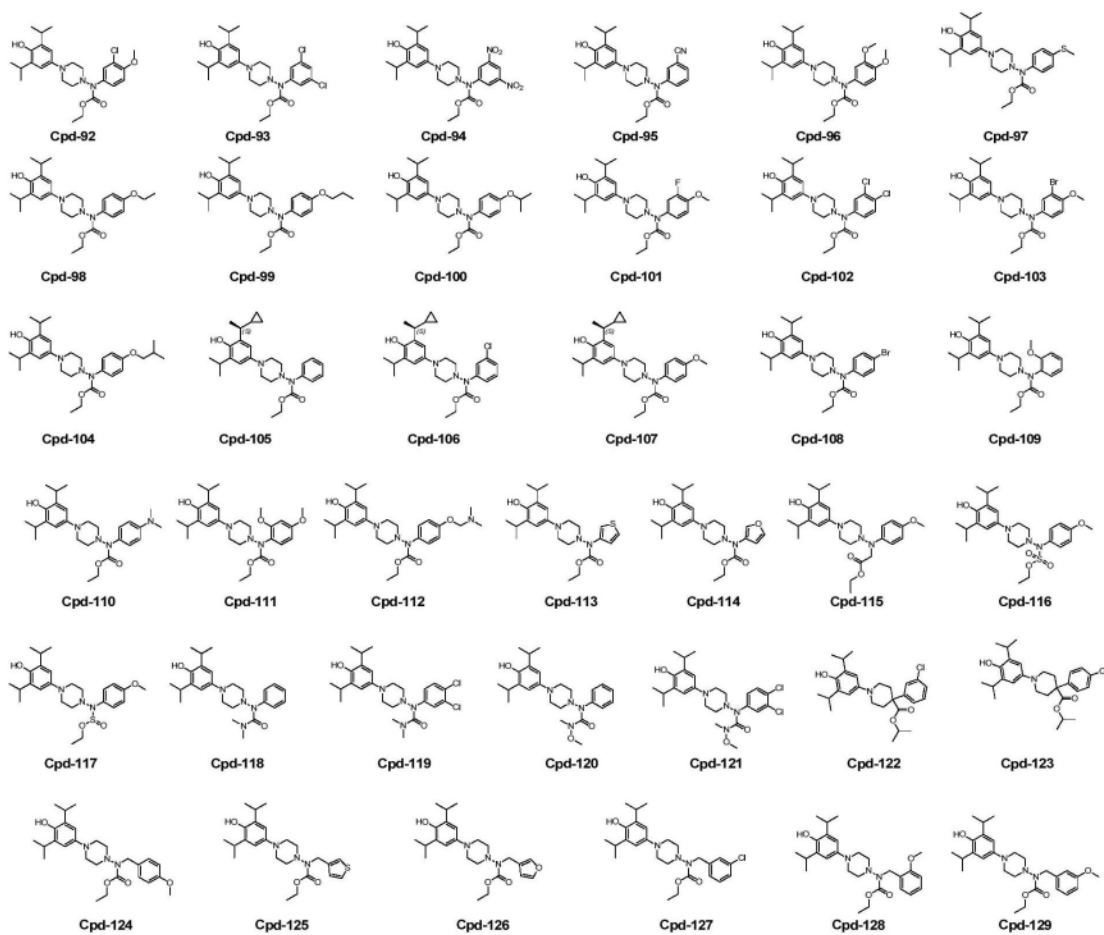
Cpd-41



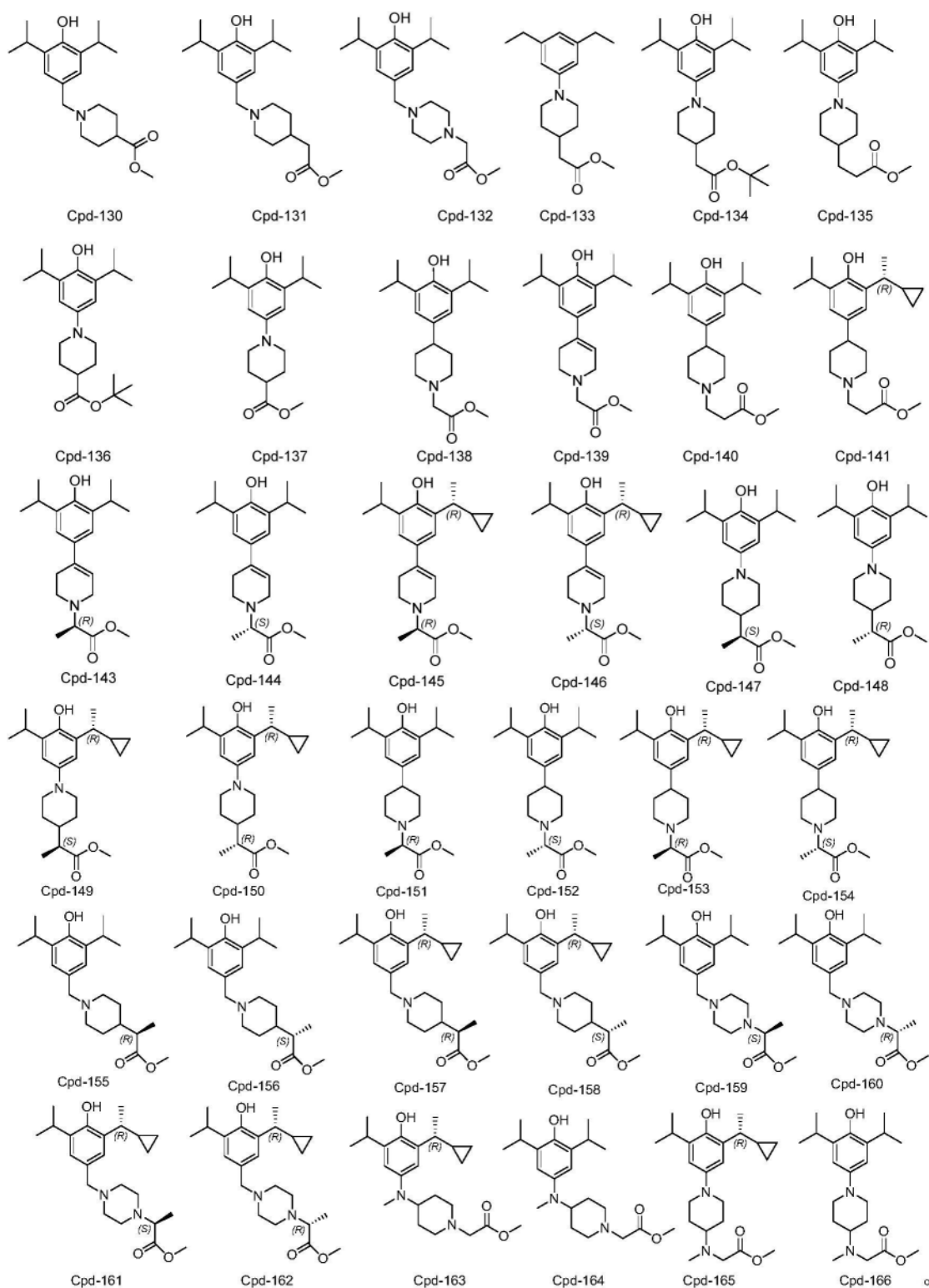
Cpd-42-1







[0249]



[0250] 进一步地,所述药学上可接受的盐为乙酸盐、己二酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、碳酸氢盐、碳酸盐、硫酸氢盐、硫酸盐、硼酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、环己氨磺酸盐、乙二磺酸盐、乙磺酸盐、甲酸盐、延胡索酸盐、葡庚糖酸盐、葡萄糖酸盐、葡萄糖醛酸盐、六氟磷酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、羟乙基磺酸盐、乳酸盐、苹果酸盐、顺丁烯二酸盐、丙二酸盐、甲磺酸盐、甲基硫酸盐、萘甲酸盐、茶磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、乳清酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、双羟萘酸盐、磷酸盐、磷酸氢盐、磷酸二氢盐、焦谷氨酸盐、糖二酸盐、硬脂酸盐、丁

二酸盐、单宁酸盐、酒石酸盐、甲苯磺酸盐、三氟乙酸盐、昔萘酸盐、甲烷磺酸盐或对甲苯磺酸盐。

[0251] 本发明还提供了一种药物,它是以前述的化合物、或其立体异构体、或其药学上可接受的盐、或其溶剂合物、或其前体药物、或其代谢产物、或其氘代衍生物为活性成分,加上药学上可接受的辅料制备而成的制剂。

[0252] 本发明还提供了上述的化合物、或其立体异构体、或其药学上可接受的盐、或其溶剂合物、或其前体药物、或其代谢产物、或其氘代衍生物在制备具有镇痛作用的药物中的用途。

[0253] 本发明还提供了上述的化合物、或其立体异构体、或其药学上可接受的盐、或其溶剂合物、或其前体药物、或其代谢产物、或其氘代衍生物在制备具有镇静、催眠和/或麻醉作用 and/或能够控制癫痫持续状态的药物中的用途。

[0254] 本发明还提供了上述的化合物、或其立体异构体、或其药学上可接受的盐、或其溶剂合物、或其前体药物、或其代谢产物、或其氘代衍生物在制备具有麻醉作用,或者既具有镇痛作用,又具有镇静、催眠和/或麻醉作用和/或能够控制癫痫持续状态的药物中的用途。

[0255] 本发明所述“具有镇痛作用”是指在本发明化合物产生镇静、催眠和/或麻醉作用时对伤害性刺激没有反应或提高对伤害性刺激的反应阈值。

[0256] 本发明所述“具有镇静作用的药物”是指一种有效帮助睡眠和有效改善睡眠的药物。即能避免失眠对人体的严重危害,治疗失眠病,提高睡眠质量。

[0257] 本发明所述“具有催眠作用的药物”是指一种能诱导睡意、促使睡眠的药物。即对中枢神经系统有抑制作用,小剂量引起镇静,过量导致全身麻醉。

[0258] 本发明所述“具有麻醉作用的药物”是指由药物产生的一种中枢神经和(或)周围神经系统的可逆性功能抑制,这种抑制的特点主要是感觉特别是痛觉的丧失。

[0259] 优选地,所述麻醉为全身麻醉。

[0260] 本发明所述“全身麻醉”简称全麻,是指麻醉药进入体内后对中枢神经系统产生的暂时抑制,临床表现为神志消失、全身痛觉消失、遗忘、反射抑制和骨骼肌松弛。

[0261] 本发明所述的“癫痫持续状态”是指癫痫连续发作之间意识未完全恢复又频繁再发,或发作持续30分钟以上不自行停止。长时间癫痫发作,若不及时治疗,可因高热、循环衰竭或神经元兴奋毒性损伤导致不可逆的脑损伤,致残率和病死率很高,因而癫痫状态是内科常见的急症。

[0262] 本发明中提供的化合物和衍生物可以根据IUPAC(国际纯粹与应用化学联合会)或CAS(化学文摘服务社,Columbus,OH)命名系统命名。

[0263] 关于本发明的使用术语的定义:除非另有说明,本文中基团或者术语提供的初始定义适用于整篇说明书的该基团或者术语;对于本文没有具体定义的术语,应该根据公开内容和上下文,给出本领域技术人员能够给予它们的含义。

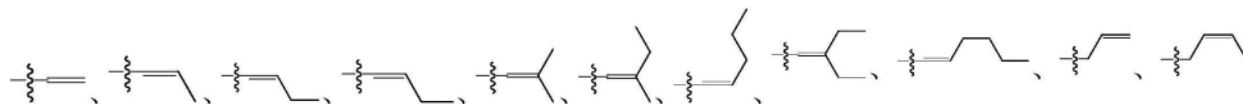
[0264] “取代”是指分子中的氢原子被其它不同的原子或分子所替换。

[0265] 碳氢基团中碳原子含量的最小值和最大值通过前缀表示,例如,前缀C_a~_b烷基表明任何含“a”至“b”个碳原子的烷基。因此,例如,“C₁~₆烷基”是指包含1~6个碳原子的烷基;“C₁~₆烷氧基”是指包含1~6个碳原子的烷氧基。

[0266] “烷基”是指具有指定数目的碳原子的饱和烃链。例如,C₁~₆烷基是指具有1至6个

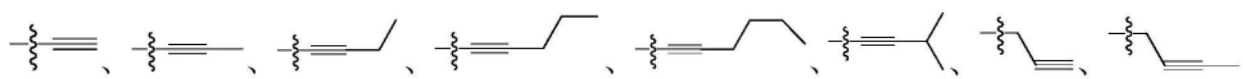
碳原子,即有1、2、3、4、5或6个碳原子的烷基基团。烷基基团可以是直链或支链的。代表性的支链烷基基团具有一个、两个或三个支链。烷基包括甲基、乙基、丙基(正丙基和异丙基)、丁基(正丁基、异丁基和叔丁基)、戊基(正戊基、异戊基和新戊基)和己基及其各种支链异构体等。

[0267] “烯基”是指至少含义一个碳碳双键的不饱和烃链。例如 $C_2 \sim 6$ 烯基是指具有2至6个碳原子,即有2、3、4、5或6个碳原子的烯基基团。烯基基团可以是直链或支链的。包括



等。

[0268] “炔基”是指至少含义一个碳碳三键的不饱和烃链。例如 $C_2 \sim 6$ 炔基是指具有2至6个碳原子,即有2、3、4、5或6个碳原子的炔基基团。炔基基团可以是直链或支链的。包括



等。

[0269] “卤素”为氟、氯、溴或碘。

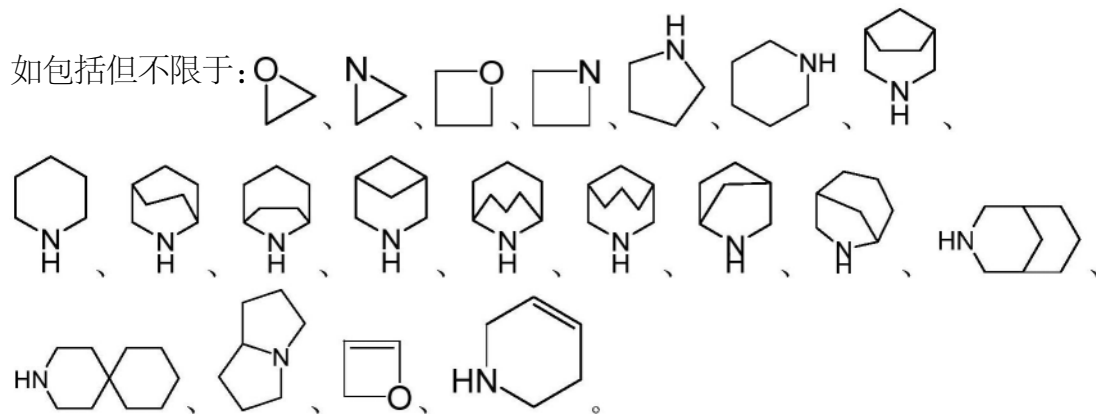
[0270] 本发明中“形成3-6元环状结构”是指形成3-6元环烷基、杂环基、芳基或杂芳基。

[0271] “环烷基”指不具有共轭的 π 电子体系的饱和或不饱和的全碳单环或多环(包括稠环、螺环或桥环),比如包括但不限于:



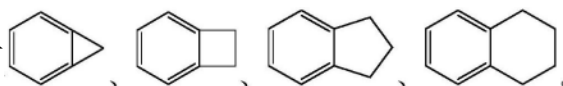
[0272] “烷氧基”是指-O-烷基。非限制性实施例包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、正戊氧基、正己氧基、环丙氧基和环丁氧基。

[0273] “杂环基”指环烷基的环上的至少一个碳原子被杂原子替代,杂原子为O、N或S,比如包括但不限于:

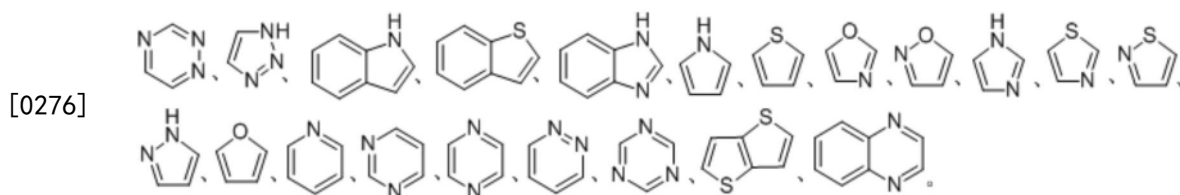


[0274] “芳基”指具有共轭的 π 电子体系的全碳单环或多环(包括稠环、螺环或桥环),比如包括但不限于:苯基、萘基、菲基、蒽基、茚基和茛基。所述芳环可以稠合于其它环状基团(包括饱和和不饱和环),但不能含有杂原子如O、N或S,同时连接母体的点必须在具有共轭的 π

电子体系的环上的碳原子上,比如包括但不限于



[0275] “杂芳基”指共轭的 π 电子体系的环上的至少一个碳原子被杂原子替代的芳基,杂原子为O、N或S,比如包括但不限于:



[0277] “氘代衍生物”指化合物中的一个或两个以上的氢原子被氘替换后得到的化合物。

[0278] “药学上可接受的”是指某载体、运载物、稀释剂、辅料,和/或所形成的盐通常在化学上或物理上与构成某药物剂型的其它成分相兼容,并在生理上与受体相兼容。

[0279] “盐”是将化合物或其立体异构体,与无机和/或有机酸和/或碱形成的酸式和/或碱式盐,也包括两性离子盐(内盐),还包括季铵盐,例如烷基铵盐。这些盐可以是在化合物的最后分离和纯化中直接得到。也可以是通过将化合物,或其立体异构体,与一定数量的酸或碱适当(例如等当量)进行混合而得到。这些盐可能在溶液中形成沉淀而以过滤方法收集,或在溶剂蒸发后回收而得到,或在水介质中反应后冷冻干燥制得。

[0280] 本发明中所述药学上可接受的盐可以是化合物的所述药学上可接受的盐为乙酸盐、己二酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、碳酸氢盐、碳酸盐、硫酸氢盐、硫酸盐、硼酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、环己氨磺酸盐、乙二磺酸盐、乙磺酸盐、甲酸盐、延胡索酸盐、葡庚糖酸盐、葡萄糖酸盐、葡萄糖醛酸盐、六氟磷酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、羟乙基磺酸盐、乳酸盐、苹果酸盐、顺丁烯二酸盐、丙二酸盐、甲磺酸盐、甲基硫酸盐、萘甲酸盐、茶磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、乳清酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、双羟蔡酸盐、磷酸盐、磷酸氢盐、磷酸二氢盐、焦谷氨酸盐、糖二酸盐、硬脂酸盐、丁二酸盐、单宁酸盐、酒石酸盐、甲苯磺酸盐、三氟乙酸盐、昔萘酸盐、甲烷磺酸盐、对甲苯磺酸盐或季铵盐。

[0281] 本发明化合物或其组合物及使用方法:

[0282] 本发明化合物及其各种晶型,药学上可接受的无机或有机盐,水合物或溶剂合物,以及含有本发明化合物为主要活性成分的药物组合物可用于实施同时需要有镇痛作用的镇静、催眠和/或全身麻醉。本发明化合物也可用于控制癫痫持续状态等。

[0283] 本发明的药物组合物包含安全有效量范围内的本发明化合物或其药理上可接受的盐及药理上可以接受的赋形剂或载体。

[0284] 本发明化合物或药物组合物的使用方式包括(但不限于):胃内、肠内、肠胃外(静脉内、肌肉内或皮下)、口服和各种局部给药。

[0285] 用于肠胃外(静脉内、肌肉内、皮下)注射的组合物可包含生理上可接受的无菌含水或无水溶液、分散液、悬浮液或乳液,和用于重新溶解成无菌的可注射溶液或分散液的无菌粉末。适宜的含水和非水载体、稀释剂、溶剂或赋形剂包括水、乙醇、多元醇及其适宜的混合物。

[0286] 用于口服给药的固体剂型包括胶囊剂、片剂、丸剂、散剂和颗粒剂。在这些固体剂型中,活性化合物与至少一种常规惰性赋形剂(或载体)混合,如柠檬酸钠或磷酸二钙,或与下述成分混合:(a) 填料或增容剂,例如,淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇和硅酸;(b) 粘合剂,例如,羟甲基纤维素、藻酸盐、明胶、聚乙烯基吡咯烷酮、蔗糖和阿拉伯胶;(c) 保湿剂,例如,甘油;(d) 崩解剂,例如,琼脂、碳酸钙、马铃薯淀粉或木薯淀粉、藻酸、某些复合硅酸盐、

和碳酸钠；(e) 缓溶剂，例如石蜡；(f) 吸收加速剂，例如，季胺化合物；(g) 润湿剂，例如鲸蜡醇和单硬脂酸甘油酯；(h) 吸附剂，例如，高岭土；和(i) 润滑剂，例如，滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、十二烷基硫酸钠，或其混合物。胶囊剂、片剂和丸剂中，剂型也可包含缓冲剂。

[0287] 用于口服给药的液体剂型包括药学上可接受的乳液、溶液、悬浮液、糖浆或酏剂。除了活性化合物外，液体剂型可包含本领域中常规采用的惰性稀释剂，如水或其它溶剂，增溶剂和乳化剂，例知，乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲酰胺以及油，特别是棉籽油、花生油、玉米胚油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油或这些物质的混合物等。

[0288] 固体剂型如片剂、糖丸、胶囊剂、丸剂和颗粒剂可采用包衣和壳材制备，如肠衣和其它本领域公知的材料。它们可包含不透明剂，并且，这种组合物中活性化合物或化合物的释放可以延迟的方式在消化道内的某一部分中释放。可采用的包埋组分的实例是聚合物物质和蜡类物质。必要时，活性化合物也可与上述赋形剂中的一种或多种形成微胶囊形式。

[0289] 用于局部给药的本发明化合物的剂型包括软膏剂、散剂、贴剂、喷射剂和吸入剂。活性成分在无菌条件下与生理上可接受的载体及任何防腐剂、缓冲剂，或必要时可能需要的推进剂一起混合。

[0290] 除了这些惰性稀释剂外，组合物也可包含助剂，如润湿剂、乳化剂和悬浮剂、甜味剂、矫味剂和香料。

[0291] 除了活性化合物外，悬浮液可包含悬浮剂，例如，乙氧基化异十八烷醇、聚氧乙烯山梨醇和脱水山梨醇酯、微晶纤维素、甲醇铝和琼脂或这些物质的混合物等。

[0292] 本发明化合物可以单独给药，或者与其他药学上可接受的化合物联合给药。

[0293] 使用药物组合物时，是将安全有效量的本发明化合物适用于需要治疗的哺乳动物（如人），其中施用剂量为药学上认为的安全和有效给药剂量。

[0294] 与现有技术相比，本发明提供的化合物取得了以下有益效果：

[0295] 1. 本领域技术人员公知的，在临床使用的静脉全身麻醉药物，如丙泊酚、依托咪酯、磷丙泊酚二钠、环泊酚等，都没有镇痛作用。但是本发明化合物在具有镇静、催眠和/或麻醉作用的同时还具有镇痛作用。

[0296] 2. 由于本发明化合物具有镇痛作用，因此临床应用时可以减少或不用如芬太尼、阿芬太尼、舒芬太尼或瑞芬太尼等阿片类镇痛药物，从而减少了阿片类镇痛药物循环抑制、呼吸抑制、尿潴留、皮肤瘙痒等不良反应的发生。

[0297] 综上，本发明提供的化合物不仅具有镇静、催眠和/或麻醉作用，能够控制癫痫持续状态，而且在产生上述作用的同时具有镇痛作用。因此，本发明提供的化合物在制备既具有镇痛作用，又具有镇静、催眠和/或麻醉作用的药物以及能够控制癫痫持续状态的药物中具有广阔的应用前景，为临床上制备既具有镇痛作用，又具有镇静、催眠和/或麻醉作用及控制癫痫持续状态等的药物提供了一种新的选择。

[0298] 显然，根据本发明的上述内容，按照本领域的普通技术知识和惯用手段，在不脱离本发明上述基本技术思想前提下，还可以做出其它多种形式的修改、替换或变更。

[0299] 以下通过实施例形式的具体实施方式，对本发明的上述内容再作进一步的详细说明。但不应将此理解为本发明上述主题的范围仅限于以下的实例。凡基于本发明上述内容

所实现的技术均属于本发明的范围。

具体实施方式

[0300] 本发明具体实施方式中使用的原料、设备均为已知产品,通过购买市售产品获得。

[0301] 化合物的结构是通过核磁共振 (NMR) 或/和质谱 (MS) 来确定的。NMR位移 (δ) 以 10^{-6} (ppm) 的单位给出。NMR的测定是用 (Bruker Avance III 400) 核磁仪,测定溶剂为氘代二甲基亚砜 (d_6 -DMSO) 或者氘代甲醇 (CD_3OD),内标为四甲基硅烷 (TMS)。

[0302] LCMS的测定用 (Agilent LCMS1260-6110) (ESI),柱子:Waters X-Bridge C18 (50mm x 4.6mm x 3.5 μ m)。柱温:40 $^{\circ}C$;流速:2.0mL/min;流动相:在3分钟时间内从95% [water+0.05% TFA]和5% [CH_3CN +0.05% TFA]梯度到0% [water+0.05% TFA]和100% [CH_3CN +0.05% TFA],在此条件下保持1分钟,再在0.05分钟内梯度到95% [water+0.05% TFA]和5% [CH_3CN +0.05% TFA],再保持此条件0.7分钟。

[0303] 1) 药材与试剂

[0304] 薄层层析硅胶板使用烟台新诺化工有限公司HSGF254硅胶板,厚度为1mm。薄层色谱法 (TLC) 使用烟台江友硅胶开发有限公司的产品,其规格为 0.2 ± 0.03 mm。

[0305] 柱层层析一般采用乳山市太阳干燥剂有限公司 (山东威海) 100 ~ 200目或者200 ~ 300目硅胶为载体。

[0306] 2) 主要仪器

[0307] Sartorius BSA124S电子天平 (赛多利斯科学仪器北京有限公司);

[0308] 98-2磁力搅拌器 (上海司乐仪器有限公司);

[0309] MS-H-PRO⁺数控加热型磁力搅拌器 (大龙兴创实验仪器北京股份公司);

[0310] TDGC2-1型接触式调压器 (浙江天正电器股份有限公司);

[0311] WMNK-01型温控仪 (上海禄霖电器有限公司);

[0312] ZF-I三用紫外仪 (上海安亭电子仪器厂);

[0313] R-201旋转蒸发器 (上海市申顺生物科技有限公司);

[0314] W201D恒温水浴锅 (上海市申顺生物科技有限公司);

[0315] SHB-III循环水式真空泵 (郑州汇成科工贸有限公司);

[0316] SHB-B95移动水泵 (郑州汇成科工贸有限公司);

[0317] DLSB-5/20 $^{\circ}C$ 低温冷却循环泵 (巩义市予华仪器有限公司);

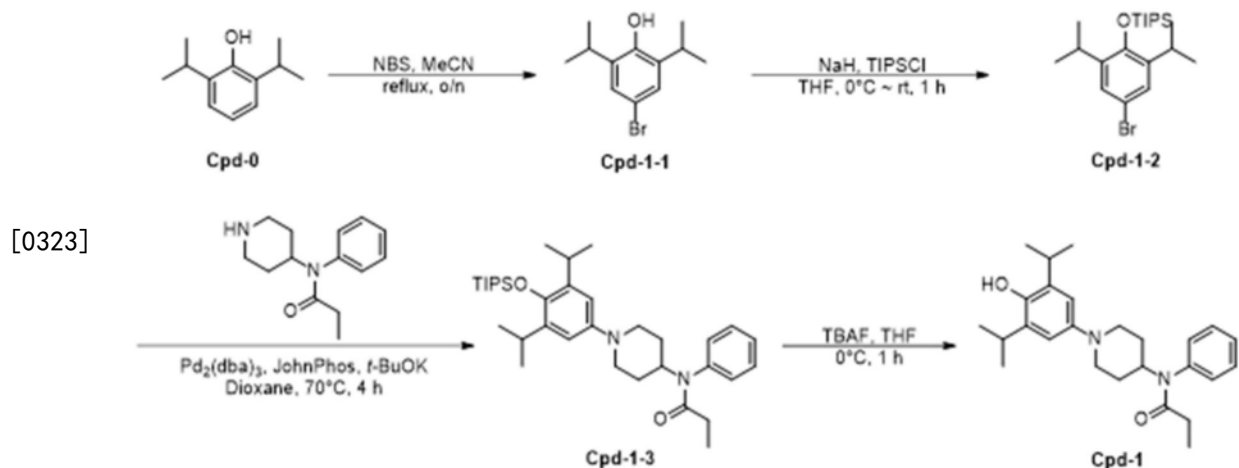
[0318] 2XZ-2旋片式真空泵 (临海市永昊真空设备有限公司);

[0319] VRD-16双极旋片式真空泵 (浙江飞越机电有限公司);

[0320] DGJ-10C真空冷冻干燥机 (上海博登生物科技有限公司);

[0321] Biotage Isolera One快速制备液相色谱 (Biotage Sweden AB公司)。

[0322] 实施例1本发明化合物Cpd-1的制备



[0324] 1、化合物Cpd-1-1的制备

[0325] 在0℃下,将NBS(30.0g,168.54mmol)加入到Cpd-0(25.0g,140.45mmol)的MeCN(300mL)溶液中,回流搅拌过夜。经TLC监测反应完全后,向反应体系中加入水(200mL),用乙酸乙酯(3×100mL)萃取,合并有机相用饱和食盐水洗涤,无水Na₂SO₄干燥,抽滤,减压浓缩得到粗产品,粗产品经硅胶柱层析纯化(二氯甲烷/石油醚(v/v)=1/200~1/50),TLC(二氯甲烷/石油醚(v/v)=1/20)监测,收集Rf=0.4~0.5部分,得到黄色油状化合物Cpd-1-1(19.49g,收率54.2%)。ESI[M+H]⁺=257.1。

[0326] 2、化合物Cpd-1-2的制备

[0327] 在0℃下,将NaH(4.57g,60%,114.18mmol)分批加入到Cpd-1-1(19.49g,76.12mmol)的干燥四氢呋喃(120mL)溶液中,搅拌30分钟后,加入TIPSCl(16.14g,83.73mmol)。将反应体系升至室温,搅拌半小时。经TLC监测反应完全后,向反应体系中加入冰(100mL),用乙酸乙酯(3×100mL)萃取,合并有机相用饱和食盐水洗涤,无水Na₂SO₄干燥,抽滤,减压浓缩得到粗产品,粗产品经硅胶柱层析纯化(正庚烷为流动相),TLC(乙酸乙酯/石油醚(v/v)=1/50)监测,收集Rf=0.5~0.6部分,得到白色固体化合物Cpd-1-2(30.18g,收率96.2%)。ESI[M+H]⁺=413.3。

[0328] 3、化合物Cpd-1-3的制备

[0329] 在室温下,将化合物Cpd-1-2(138.8mg,0.34mmol),N-phenyl-N-(piperidin-4-yl)propionamide(236.6mg,1.02mmol),Pd₂(dba)₃(31.1mg,0.034mmol),t-BuOK(76.3mg,0.68mmol)和JohnPhos(22mg,0.072mmol)溶解在1,4-二氧六环(6mL)溶液中,用氮气将反应体系置换三次,氮气保护,70℃搅拌4小时。经TLC监测反应完全后,减压浓缩得到粗产品,粗产品经硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯/石油醚(v/v)=1/100~1/10),TLC(乙酸乙酯/石油醚(v/v)=1/10)监测,收集Rf=0.3~0.4部分,得到白色固体化合物Cpd-1-3(160.0mg,收率83.4%)。ESI[M+H]⁺=565.4。

[0330] 4、化合物Cpd-1的制备

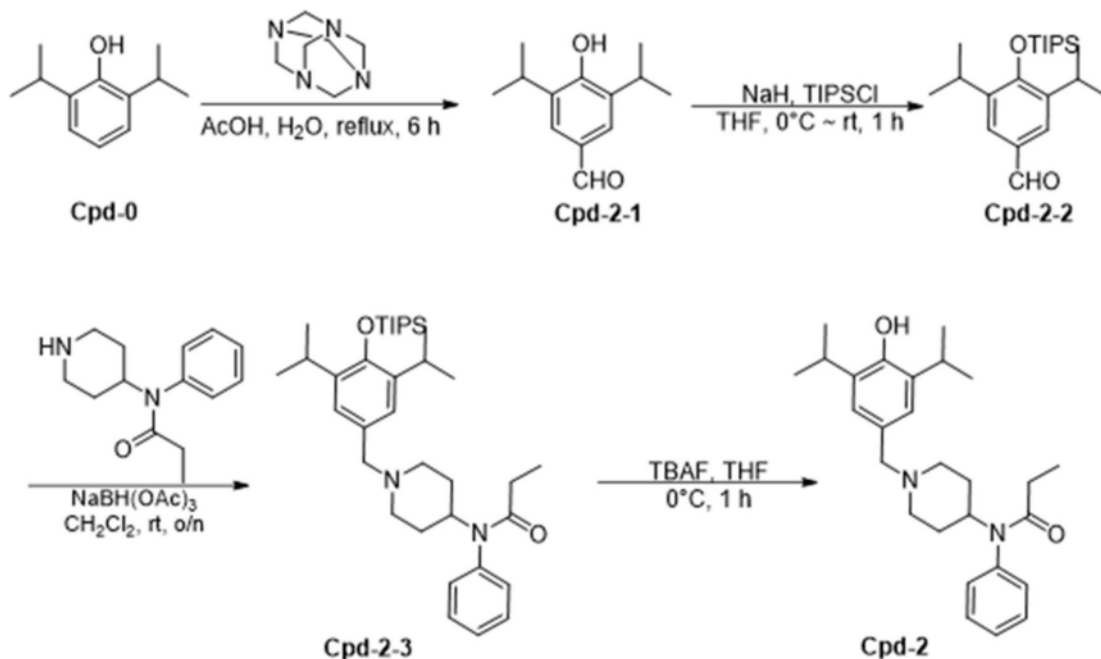
[0331] 在0℃下,将TBAF(0.56mL,1mol/L in THF,0.56mmol)加入到Cpd-1-3(160.0mg,0.28mmol)的干燥四氢呋喃(5mL)溶液中,0℃搅拌1小时。经TLC监测反应完全后,将水(10mL)加至反应体系,用乙酸乙酯(3×10mL)萃取,合并有机相用无水Na₂SO₄干燥,抽滤,减压浓缩得到粗产品,粗产品经硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯/石油醚(v/v)=1/100~1/5),TLC(乙酸乙酯/石油醚(v/v)=1/5)监测,收集Rf=0.3~0.4部分,得到白色固体化合物Cpd-1

(86.0mg, 收率74.5%)。ESI $[M+H]^+ = 409.3$ 。

[0332] ^1H NMR (400MHz, d_6 -DMSO) δ 7.57-7.39 (m, 4H), 7.24 (d, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 6.50 (s, 2H), 4.63-4.48 (m, 1H), 3.38 (d, $J=11.9\text{Hz}$, 2H), 3.26-3.17 (m, 2H), 2.71-

[0333] 2.55 (m, 2H), 1.95-1.69 (m, 4H), 1.46-1.18 (m, 2H), 1.09 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 12H), 0.89 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 3H)。

[0334] 实施例2本发明化合物Cpd-2的制备



[0336] 1、化合物Cpd-2-1的制备

[0337] 在0℃下,将Cpd-0 (5.4g, 30.1mmol), 乌洛托品 (8.43g, 60.2mmol), 醋酸 (25.0mL, 0.83mL/mmol) 和水 (5.08mL, 0.17mL/mmol) 加到圆底烧瓶中,回流6小时。经TLC监测反应完全后,向反应体系中加入冰水 (100mL),析出固体得到粗产品,粗产品经硅胶柱层析纯化(二氯甲烷/石油醚 (v/v) = 1/200 ~ 1/30), TLC (二氯甲烷/石油醚 (v/v) = 1/30) 监测,收集R_f = 0.4 ~ 0.5部分,得到黄色油状化合物Cpd-2-1 (6.2g, 收率99.9%)。ESI $[M+H]^+ = 207.1$ 。

[0338] 2、化合物Cpd-2-2的制备

[0339] 在0℃下,将NaH (1.81g, 60%, 45.1mmol) 分批加入到Cpd-2-1 (6.2g, 30.09mmol) 的干燥四氢呋喃 (100mL) 溶液中,搅拌30分钟后,加入TIPSCl (6.38g, 33.1mmol)。将反应体系升至室温,搅拌1小时。经TLC监测反应完全后,向反应体系中加入冰 (100mL),用乙酸乙酯 (3 × 100mL) 萃取,合并有机相用饱和食盐水洗涤,无水Na₂SO₄干燥,抽滤,减压浓缩得到粗产品,粗产品经硅胶柱层析纯化(正庚烷为流动相), TLC (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 1/20) 监测,收集R_f = 0.5 ~ 0.6部分,得到白色固体化合物Cpd-2-2 (10.78g, 收率98.9%)。ESI $[M+H]^+ = 363.2$ 。

[0340] 3、化合物Cpd-2-3的制备

[0341] 在室温下,将化合物Cpd-2-2 (145mg, 0.40mmol) 和N-phenyl-N-(piperidin-4-yl) propionamide (185mg, 0.80mmol) 溶解在二氯甲烷 (10mL) 溶液中,室温下搅拌2小时。NaBH(OAc)₃ (254mg, 1.20mmol) 加入上述反应体系,室温下搅拌过夜。经TLC监测反应完全后,向反应体系中加入饱和碳酸氢钠水溶液 (10mL),用乙酸乙酯 (3 × 10mL) 萃取,合并有机相用饱

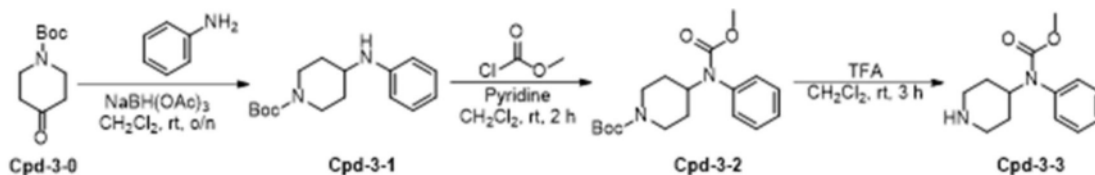
和食盐水洗涤,无水 Na_2SO_4 干燥,抽滤,减压浓缩得到粗产品,粗产品经硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯/石油醚(v/v)=1/100~1/3),TLC(乙酸乙酯/石油醚(v/v)=1/3)监测,收集 $R_f=0.3\sim 0.4$ 部分,得到白色固体化合物Cpd-2-3(184mg,收率79.5%)。ESI $[\text{M}+\text{H}]^+=579.4$ 。

[0342] 4、化合物Cpd-2的制备

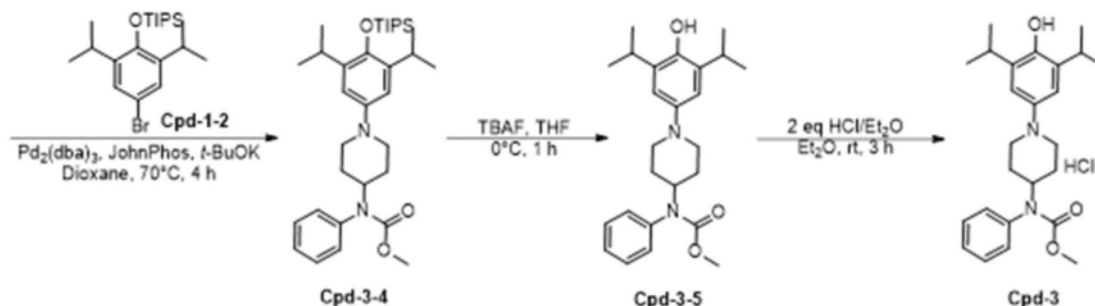
[0343] 在 0°C 下,将TBAF(0.64mL,1mol/L in THF,0.64mmol)加入到Cpd-2-3(184mg,0.32mmol)的干燥四氢呋喃(5mL)溶液中, 0°C 搅拌1小时。经TLC监测反应完全后,将水(10mL)加至反应体系,用乙酸乙酯($3\times 10\text{mL}$)萃取,合并有机相用无水 Na_2SO_4 干燥,抽滤,减压浓缩得到粗产品,粗产品经硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯/石油醚(v/v)=1/100~1/2),TLC(乙酸乙酯/石油醚(v/v)=1/2)监测,收集 $R_f=0.3\sim 0.4$ 部分,得到白色固体化合物Cpd-2(125mg,收率92.5%)。ESI $[\text{M}+\text{H}]^+=423.3$ 。

[0344] ^1H NMR(400MHz, d_6 -DMSO) δ 7.90(s, 1H), 7.50-7.39(m, 3H), 7.19(d, $J=6.7\text{Hz}$, 2H), 6.78(s, 2H), 4.42(s, 1H), 3.30(s, 2H), 3.23(dd, $J=13.7, 6.9\text{Hz}$, 2H), 2.92-2.71(m, 2H), 2.07-1.87(m, 2H), 1.85-1.75(m, 2H), 1.74-1.60(m, 2H), 1.28-1.14(m, 2H), 1.09(d, $J=6.8\text{Hz}$, 12H), 0.86(t, $J=7.4\text{Hz}$, 3H)。

[0345] 实施例3本发明化合物Cpd-3的制备



[0346]



[0347] 1、化合物Cpd-3-1的制备

[0348] 在室温下,将化合物Cpd-3-0(10.0g,50.0mmol)和苯胺(5.6g,60.0mmol)溶解在二氯甲烷(150mL)溶液中,室温下搅拌2h。 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (21.2g,100.0mmol)加入上述反应体系,室温下搅拌过夜。经TLC监测反应完全后,向反应体系中加入饱和碳酸氢钠水溶液(100mL),用乙酸乙酯($3\times 100\text{mL}$)萃取,合并有机相用饱和食盐水洗涤,无水 Na_2SO_4 干燥,抽滤,减压浓缩得到粗产品,粗产品经硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯/石油醚(v/v)=1/100~1/2),TLC(乙酸乙酯/石油醚(v/v)=1/2)监测,收集 $R_f=0.3\sim 0.4$ 部分,得到白色固体化合物Cpd-3-1(12.1g,收率87.7%)。ESI $[\text{M}+\text{H}]^+=277.1$ 。

[0349] 2、化合物Cpd-3-2的制备

[0350] 在室温下,将吡啶(1.97g,25mmol)和methyl carbonochloridate(930mg,10.0mmol)加入到Cpd-3-1(1.38g,5.0mmol)的干燥二氯甲烷(25mL)溶液中,室温搅拌2小时。经TLC监测反应完全后,向反应体系中加入冰(50mL),用乙酸乙酯($3\times 50\text{mL}$)萃取,合并

有机相用饱和食盐水洗涤,无水 Na_2SO_4 干燥,抽滤,减压浓缩得到粗产品,粗产品经硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯/石油醚(v/v)=1/100~1/3),TLC(乙酸乙酯/石油醚(v/v)=1/3)监测,收集 $R_f=0.3\sim0.4$ 部分,得到白色固体化合物Cpd-3-2(1.35g,收率81.3%)。ESI $[M+H]^+=335.1$ 。

[0351] 3、化合物Cpd-3-3的制备

[0352] 在室温下,将化合物Cpd-3-2(1.35g,4.06mmol)溶解在二氯甲烷(10mL)溶液中,将三氟乙酸((2.31g,20.3mmol)加入到上述反应体系。室温下搅拌3小时。经TLC监测反应完全后,加入饱和碳酸氢钠水溶液调PH至7~8。减压浓缩得到粗产品,粗产品经硅胶柱层析纯化(甲醇/二氯甲烷(v/v)=1/100~1/10),TLC(甲醇/二氯甲烷(v/v)=1/10)监测,收集 $R_f=0.3\sim0.4$ 部分,得到白色固体化合物Cpd-3-3(755mg,收率79.5%)。ESI $[M+H]^+=235.3$ 。

[0353] 4、化合物Cpd-3-4的制备

[0354] 在室温下,将化合物Cpd-3-3(238.7mg,1.02mmol),Cpd-1-2(139mg,0.34mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (31.1mg,0.034mmol), $t\text{-BuOK}$ (76.3mg,0.68mmol)和JohnPhos(20.3mg,0.068mmol)溶解在1,4-二氧六环(5mL)溶液中,用氮气将反应体系置换三次,氮气保护,70℃搅拌4小时。经TLC监测反应完全后,减压浓缩得到粗产品,粗产品经硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯/石油醚(v/v)=1/100~1/10),TLC(乙酸乙酯/石油醚(v/v)=1/10)监测,收集 $R_f=0.3\sim0.4$ 部分,得到白色固体化合物Cpd-3-4(120mg,收率62.3%)。ESI $[M+H]^+=567.3$ 。

[0355] 5、化合物Cpd-3-5的制备

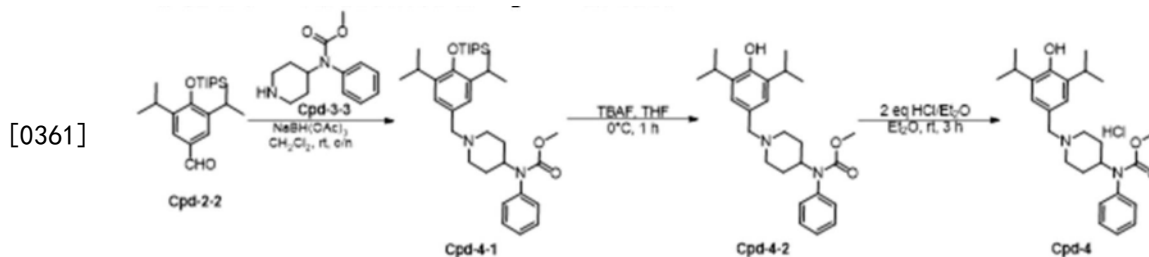
[0356] 在0℃下,将TBAF(0.42mL,1mol/L in THF,0.42mmol)加入到Cpd-3-4(120mg,0.21mmol)的干燥四氢呋喃(5mL)溶液中,0℃搅拌1小时。经TLC监测反应完全后,将水(10mL)加至反应体系,用乙酸乙酯(3×10mL)萃取,合并有机相用无水 Na_2SO_4 干燥,抽滤,减压浓缩得到粗产品,粗产品经硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯/石油醚(v/v)=1/100~1/4),TLC(乙酸乙酯/石油醚(v/v)=1/4)监测,收集 $R_f=0.3\sim0.4$ 部分,得到白色固体化合物Cpd-3-5(74.3mg,收率86.2%)。ESI $[M+H]^+=411.2$ 。

[0357] 6、目标化合物Cpd-3的制备

[0358] 在室温下,将HCl/Et₂O(0.18mL,2mol/L in Et₂O,0.36mmol)溶液缓慢加至Cpd-3-5(74.3mg,0.18mmol)的乙醚(5mL)溶液中,室温搅拌3h,经低温减压浓缩得到粗产品。粗产品经乙醚洗涤后干燥得到目标化合物Cpd-3(60mg,收率74.7%)。ESI $[M+H]^+=411.2$ 。

[0359] ^1H NMR (400MHz, d_6 -DMSO) δ 8.72(s,1H),7.46(d,J=7.6Hz,3H),7.33(s,2H),7.24(d,J=7.2Hz,2H),4.63(s,1H),3.96-3.71(m,2H),3.56(s,3H),3.48(dd,J=11.3,7.5Hz,2H),3.34-3.25(m,2H),2.17-2.00(m,2H),1.86(d,J=8.6Hz,2H),1.13(d,J=6.8Hz,12H)。

[0360] 实施例4本发明化合物Cpd-4的制备



[0362] 目标化合物Cpd-4的制备方法类同于化合物Cpd-2,以化合物Cpd-2-2和化合物

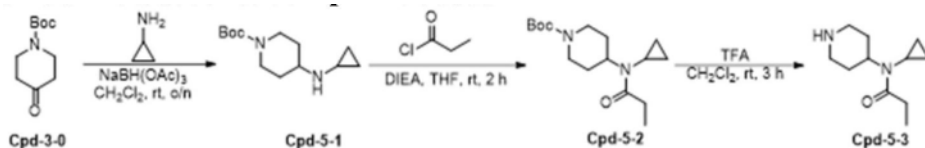
Cpd-3-3为起始原料制备得到。

[0363] 化合物Cpd-4: 白色固体, 60.4mg, ESI $[M+H]^+ = 425.2$ 。

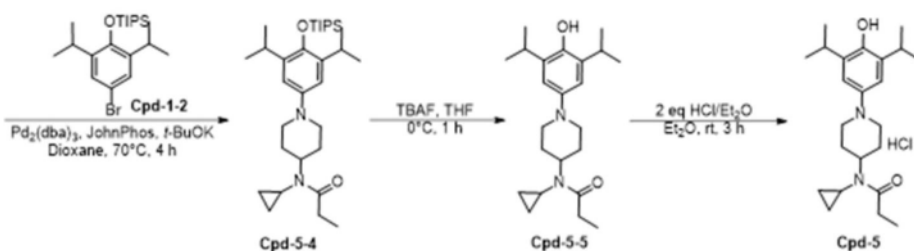
[0364] 1H NMR (400MHz, d_6 -DMSO) δ 8.42 (s, 1H), 7.48-7.33 (m, 3H), 7.20-7.12 (m, 2H), 7.04 (s, 2H), 4.29 (dt, $J = 14.1, 9.6$ Hz, 1H), 4.06 (d, $J = 5.0$ Hz, 2H), 3.52 (s, 3H), 3.28 (dd, $J = 13.6, 6.8$ Hz, 4H), 3.04 (dd, $J = 23.3, 11.4$ Hz, 2H), 2.00 (d, $J =$

[0365] 12.2Hz, 2H), 1.69-1.51 (m, 2H), 1.13 (t, $J = 7.5$ Hz, 12H)。

[0366] 实施例5本发明化合物Cpd-5的制备



[0367]



[0368] 1、化合物Cpd-5-1的制备

[0369] 在室温下, 将化合物Cpd-3-0 (10.0g, 50.2mmol) 和环丙胺 (5.73g, 100.4mmol) 溶解在二氯甲烷 (150mL) 溶液中, 室温下搅拌2小时。 $NaBH(OAc)_3$ (31.9g, 150.6mmol) 加入上述反应体系, 室温下搅拌过夜。经TLC监测反应完全后, 向反应体系中加入饱和碳酸氢钠水溶液 (100mL), 用乙酸乙酯 (3×100 mL) 萃取, 合并有机相用饱和食盐水洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥, 抽滤, 减压浓缩得到粗产品, 粗产品经硅胶柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 1/100 ~ 1/2), TLC (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 1/2) 监测, 收集 $R_f = 0.3 \sim 0.4$ 部分, 得到白色固体化合物Cpd-5-1 (9.9g, 收率83.3%)。ESI $[M+H]^+ = 241.1$ 。

[0370] 2、化合物Cpd-5-2的制备

[0371] 在室温下, 将DIEA (1.94g, 15mmol) 和丙酰氯 (920mg, 10.0mmol) 加入到Cpd-5-1 (1.20g, 5.0mmol) 的干燥四氢呋喃 (25mL) 溶液中, 室温搅拌2小时。经TLC监测反应完全后, 向反应体系中加入冰 (50mL), 用乙酸乙酯 (3×50 mL) 萃取, 合并有机相用饱和食盐水洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥, 抽滤, 减压浓缩得到粗产品, 粗产品经硅胶柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 1/100 ~ 1/3), TLC (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 1/3) 监测, 收集 $R_f = 0.3 \sim 0.4$ 部分, 得到白色固体化合物Cpd-5-2 (1.33g, 收率90.3%)。ESI $[M+H]^+ = 297.2$ 。

[0372] 3、化合物Cpd-5-3的制备

[0373] 在室温下, 将化合物Cpd-5-2 (1.33g, 4.50mmol) 溶解在二氯甲烷 (10mL) 溶液中, 将三氟乙酸 ((2.57g, 22.5mmol) 加入到上述反应体系。室温下搅拌3小时。经TLC监测反应完全后, 加入饱和碳酸氢钠水溶液调pH至7~8。减压浓缩得到粗产品, 粗产品经硅胶柱层析纯化 (甲醇/二氯甲烷 (v/v) = 1/100 ~ 1/10), TLC (甲醇/二氯甲烷 (v/v) = 1/10) 监测, 收集 $R_f = 0.3 \sim 0.4$ 部分, 得到无色油状化合物Cpd-5-3 (684mg, 收率77.2%)。ESI $[M+H]^+ = 197.1$ 。

[0374] 4、化合物Cpd-5-4的制备

[0375] 在室温下,将化合物Cpd-5-3 (210mg, 1.08mmol), Cpd-1-2 (207.6mg, 0.54mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (49.5mg, 0.054mmol), $t\text{-BuOK}$ (242.4mg, 2.16mmol) 和 JohnPhos (32.2mg, 0.108mmol) 溶解在1,4-二氧六环 (5mL) 溶液中,用氮气将反应体系置换三次,氮气保护,70℃搅拌4小时。经TLC监测反应完全后,减压浓缩得到粗产品,粗产品经硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯/石油醚(v/v)=1/100~1/10),TLC(乙酸乙酯/石油醚(v/v)=1/10)监测,收集 $R_f=0.3\sim 0.4$ 部分,得到白色固体化合物Cpd-5-4 (246mg, 收率86.2%)。ESI $[\text{M}+\text{H}]^+=529.1$ 。

[0376] 5、化合物Cpd-5-5的制备

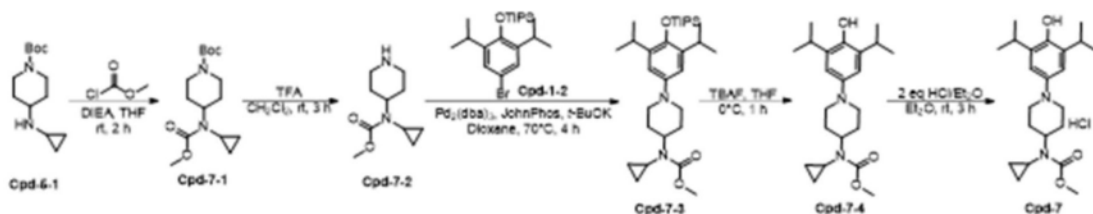
[0377] 在0℃下,将TBAF (0.94mL, 1mol/L in THF, 0.94mmol) 加入到Cpd-5-4 (246mg, 0.47mmol) 的干燥四氢呋喃 (5mL) 溶液中,0℃搅拌1小时。经TLC监测反应完全后,将水 (10mL) 加至反应体系,用乙酸乙酯 (3×10mL) 萃取,合并有机相用无水 Na_2SO_4 干燥,抽滤,减压浓缩得到粗产品,粗产品经硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯/石油醚(v/v)=1/100~1/4),TLC(乙酸乙酯/石油醚(v/v)=1/4)监测,收集 $R_f=0.3\sim 0.4$ 部分,得到白色固体化合物Cpd-5-5 (167.4mg, 收率95.7%)。ESI $[\text{M}+\text{H}]^+=373.2$ 。

[0378] 6、目标化合物Cpd-5的制备

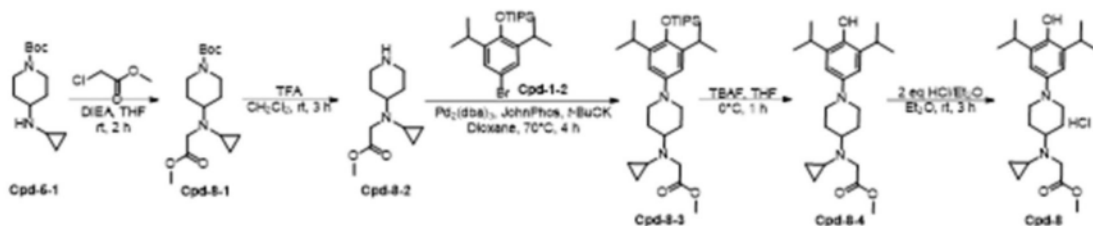
[0379] 在室温下,将 $\text{HCl}/\text{Et}_2\text{O}$ (0.15mL, 2mol/L in Et_2O , 0.30mmol) 溶液缓慢加至Cpd-5-5 (167.4mg, 0.45mmol) 的乙醚 (5mL) 溶液中,室温搅拌3h,经低温减压浓缩得到粗产品。粗产品经乙醚洗涤后干燥得到目标化合物Cpd-5 (144.7mg, 收率77.2%)。ESI $[\text{M}+\text{H}]^+=373.3$ 。

[0380] ^1H NMR (400MHz, d_6 -DMSO) δ 7.54 (s, 2H), 4.37 (t, $J=12.5\text{Hz}$, 1H), 3.76 (dd, $J=20.4, 10.5\text{Hz}$, 2H), 3.44 (d, $J=11.0\text{Hz}$, 2H), 3.38-3.25 (m, 2H), 2.76-2.57 (m, 3H), 2.57-2.51 (m, 2H), 1.85 (d, $J=12.3\text{Hz}$, 2H), 1.16 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 12H), 1.01 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 3H), 0.93-0.83 (m, 4H)。

[0381] 实施例6本发明化合物Cpd-7~Cpd-8的制备



[0382]



[0383] 目标化合物Cpd-7~Cpd-8的制备方法类同于化合物Cpd-5,以Cpd-5-1为起始原料制备得到。

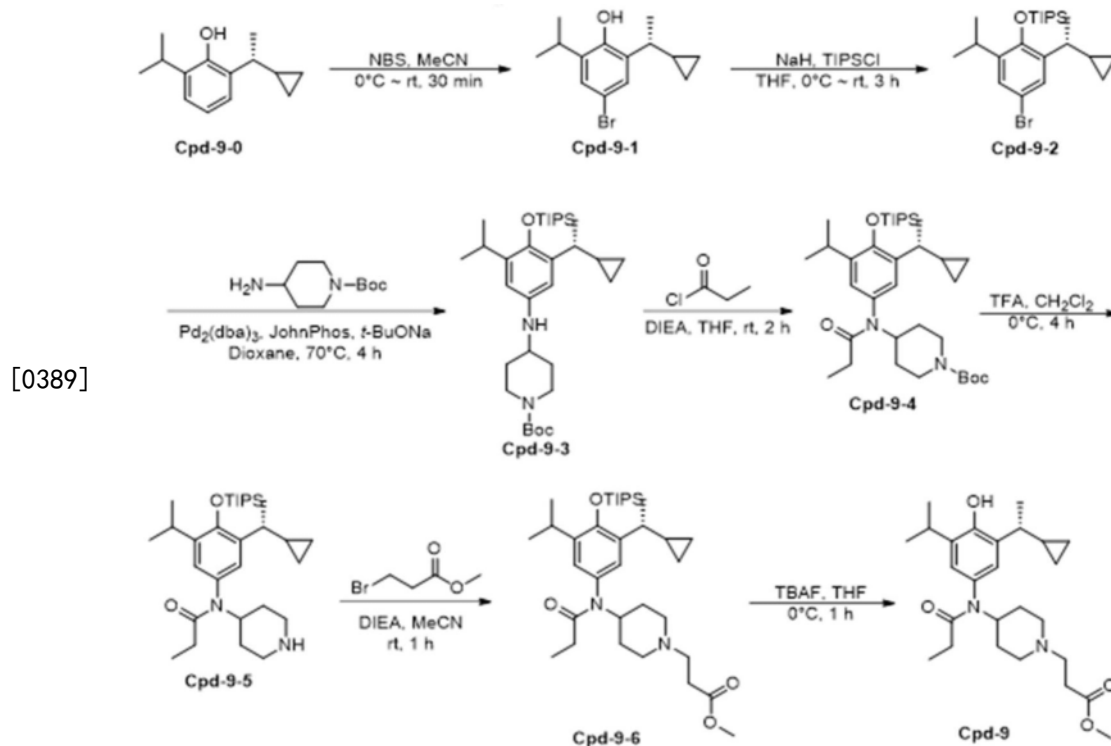
[0384] 化合物Cpd-7:白色固体,118.7mg,ESI $[\text{M}+\text{H}]^+=375.3$ 。

[0385] ^1H NMR (400MHz, d_6 -DMSO) δ 8.71 (s, 1H), 7.45 (s, 2H), 4.06 (s, 1H), 3.86-3.68 (m, 2H), 3.63 (s, 4H), 3.49 (d, $J=11.4\text{Hz}$, 2H), 3.35-3.26 (m, 2H), 2.71-2.52 (m, 2H), 1.92 (d, $J=12.7\text{Hz}$, 2H), 1.16 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 12H), 0.84-0.75 (m, 2H), 0.74-0.65 (m, 2H)。

[0386] 化合物Cpd-8:白色固体,184.8mg,ESI $[M+H]^+ = 389.2$ 。

[0387] 1H NMR (400MHz, d_6 -DMSO) δ 8.70 (s, 1H), 7.52 (s, 2H), 4.62 (s, 4H), 4.04 (s, 2H), 3.73-3.64 (m, 2H), 3.54 (d, $J=10.8$ Hz, 2H), 3.32 (dt, $J=13.6, 6.8$ Hz, 2H), 2.79 (s, 1H), 2.46-2.35 (m, 2H), 2.29 (d, $J=11.5$ Hz, 2H), 1.15 (d, $J=6.8$ Hz, 12H), 1.01-0.82 (m, 2H), 0.79-0.62 (m, 2H)。

[0388] 实施例7本发明化合物Cpd-9的制备



[0390] 1、化合物Cpd-9-1的制备

[0391] 在0°C下,将NBS (21.4g, 120mmol) 加入到Cpd-9-0 (20.4g, 100mmol) 的乙腈 (200mL) 溶液中,0°C搅拌30分钟。经TLC监测反应完全后,向反应体系中加入水 (100mL),用乙酸乙酯 (3×100mL) 萃取,合并有机相用饱和食盐水洗涤,无水 Na_2SO_4 干燥,抽滤,减压浓缩得到粗产品,粗产品经硅胶柱层析纯化 (二氯甲烷/石油醚 (v/v) = 1/200 ~ 1/50), TLC (二氯甲烷/石油醚 (v/v) = 1/20) 监测,收集 $R_f=0.4 \sim 0.5$ 部分,得到黄色油状化合物Cpd-9-1 (12.44g, 收率44.1%)。ESI $[M+H]^+ = 283.1$ 。

[0392] 2、化合物Cpd-9-2的制备

[0393] 在0°C下,将NaH (2.65g, 60%, 66.15mmol) 分批加入到Cpd-9-1 (12.44g, 44.1mmol) 的干燥四氢呋喃 (100mL) 溶液中,搅拌30分钟后,加入TIPSCl (9.36g, 48.51mmol)。将反应体系升至室温,搅拌3小时。经TLC监测反应完全后,向反应体系中加入冰 (100mL),用乙酸乙酯 (3×100mL) 萃取,合并有机相用饱和食盐水洗涤,无水 Na_2SO_4 干燥,抽滤,减压浓缩得到粗产品,粗产品经硅胶柱层析纯化 (正庚烷为流动相), TLC (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 1/50) 监测,收集 $R_f=0.5 \sim 0.6$ 部分,得到白色固体化合物Cpd-9-2 (18.12g, 收率93.6%)。ESI $[M+H]^+ = 439.2$ 。

[0394] 3、化合物Cpd-9-3的制备

[0395] 在室温下,将化合物Cpd-9-2 (1.31g, 3.0mmol), tert-butyl 4-aminopiperidine-

1-carboxylate (1.20g, 6.0mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (275mg, 0.30mmol), $t\text{-BuONa}$ (576mg, 6.0mmol) 和 JohnPhos (179mg, 0.6mmol) 溶解在 1,4-二氧六环 (20mL) 溶液中, 用氮气将反应体系置换三次, 氮气保护, 70℃ 搅拌 4 小时。经 TLC 监测反应完全后, 减压浓缩得到粗产品, 粗产品经硅胶柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 1/100 ~ 1/5), TLC (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 1/5) 监测, 收集 $R_f = 0.3 \sim 0.4$ 部分, 得到白色固体化合物 Cpd-9-3 (1.50g, 收率 89.5%)。ESI $[\text{M}+\text{H}]^+ = 559.4$ 。

[0396] 4、化合物 Cpd-9-4 的制备

[0397] 在室温下, 将 DIEA (1.04g, 8.09mmol) 和丙酰氯 (495mg, 5.38mmol) 加入到 Cpd-9-3 (1.50g, 2.69mmol) 的干燥四氢呋喃 (25mL) 溶液中, 室温搅拌 2 小时。经 TLC 监测反应完全后, 向反应体系中加入冰 (50mL), 用乙酸乙酯 ($3 \times 50\text{mL}$) 萃取, 合并有机相用饱和食盐水洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥, 抽滤, 减压浓缩得到粗产品, 粗产品经硅胶柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 1/100 ~ 1/3), TLC (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 1/3) 监测, 收集 $R_f = 0.3 \sim 0.4$ 部分, 得到白色固体化合物 Cpd-9-4 (1.39g, 收率 84.3%)。ESI $[\text{M}+\text{H}]^+ = 615.1$ 。

[0398] 5、化合物 Cpd-9-5 的制备

[0399] 在室温下, 将化合物 Cpd-9-4 (1.39g, 2.26mmol) 溶解在二氯甲烷 (15mL) 溶液中, 将三氟乙酸 ((1.29g, 11.3mmol) 加入到上述反应体系。0℃ 下搅拌 4 小时。经 TLC 监测反应完全后, 加入饱和碳酸氢钠水溶液调 pH 至 7 ~ 8。减压浓缩得到粗产品, 粗产品经硅胶柱层析纯化 (二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 1/100 ~ 1/10), TLC (二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 1/10) 监测, 收集 $R_f = 0.3 \sim 0.4$ 部分, 得到白色固体化合物 Cpd-9-5 (737mg, 收率 63.5%)。ESI $[\text{M}+\text{H}]^+ = 515.2$ 。

[0400] 6、化合物 Cpd-9-6 的制备

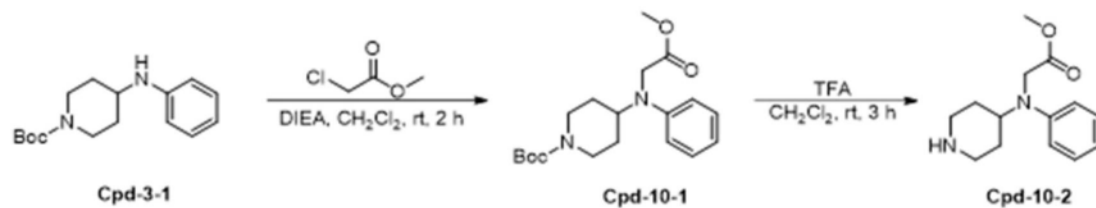
[0401] 室温下, 将 DIEA (557mg, 4.32mmol) 和 methyl 3-bromopropanoate (475mg, 2.88mmol) 加入到 Cpd-9-5 (737g, 1.44mmol) 的干燥乙腈 (15mL) 溶液中, 室温搅拌 1 小时。经 TLC 监测反应完全后, 向反应体系中加入冰 (20mL), 用乙酸乙酯 ($3 \times 20\text{mL}$) 萃取, 合并有机相用饱和食盐水洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥, 抽滤, 减压浓缩得到粗产品, 粗产品经硅胶柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 1/100 ~ 1/3), TLC (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 1/3) 监测, 收集 $R_f = 0.3 \sim 0.4$ 部分, 得到白色固体化合物 Cpd-9-6 (383mg, 收率 44.3%)。ESI $[\text{M}+\text{H}]^+ = 601.2$ 。

[0402] 7、目标化合物 Cpd-9 的制备

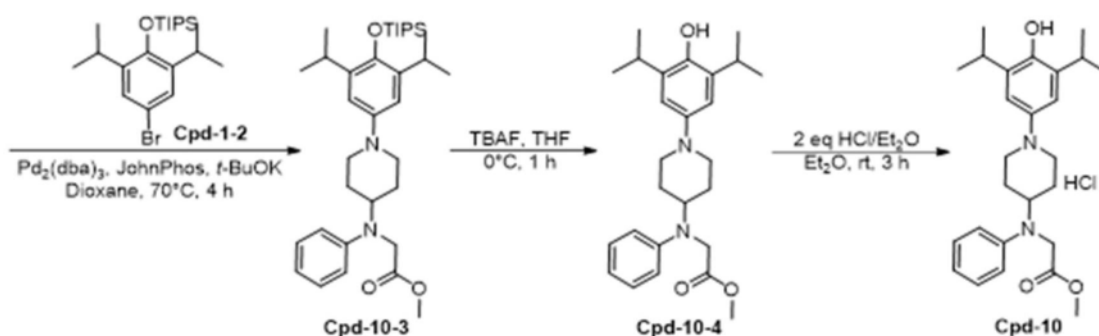
[0403] 在 0℃ 下, 将 TBAF (1.28mL, 1mol/L in THF, 1.28mmol) 加入到 Cpd-9-6 (383mg, 0.64mmol) 的干燥四氢呋喃 (10mL) 溶液中, 0℃ 搅拌 1 小时。经 TLC 监测反应完全后, 将水 (10mL) 加至反应体系, 用乙酸乙酯 ($3 \times 10\text{mL}$) 萃取, 合并有机相用无水 Na_2SO_4 干燥, 抽滤, 减压浓缩得到粗产品, 粗产品经硅胶柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 1/100 ~ 1/2), TLC (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 1/2) 监测, 收集 $R_f = 0.3 \sim 0.4$ 部分, 得到白色固体化合物 Cpd-9 (117.2mg, 收率 69.4%)。ESI $[\text{M}+\text{H}]^+ = 445.3$ 。

[0404] ^1H NMR (400MHz, d_6 -DMSO) δ 8.31 (s, 1H), 6.89 (d, $J = 4.8\text{Hz}$, 1H), 6.76 (s, 1H), 4.70 (s, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.48 (d, $J = 12.9\text{Hz}$, 2H), 3.46 (s, 2H), 3.31-3.24 (m, 1H), 3.26-3.18 (m, 2H), 3.18-3.06 (m, 2H), 2.79 (t, $J = 7.4\text{Hz}$, 2H), 2.54 (s, 1H), 2.02-1.88 (m, 2H), 1.83 (s, 2H), 1.64-1.37 (m, 2H), 1.20 (d, $J = 5.7\text{Hz}$, 3H), 1.15 (d, $J = 6.6\text{Hz}$, 6H), 1.09-0.96 (m, 1H), 0.88 (t, $J = 7.4\text{Hz}$, 3H), 0.56-0.43 (m, 1H), 0.40-0.27 (m, 1H), 0.23-0.12 (m, 1H), 0.11-0.02 (m, 1H)。

[0405] 实施例8本发明化合物Cpd-10的制备



[0406]



[0407] 1、化合物Cpd-10-1的制备

[0408] 在室温下,将DIEA(1.94g,15mmol)和methyl 2-chloroacetate(1.08g,10.0mmol)加入到Cpd-3-1(1.38g,5.0mmol)的干燥二氯甲烷(25mL)溶液中,室温搅拌2小时。经TLC监测反应完全后,向反应体系中加入冰(50mL),用乙酸乙酯(3×50mL)萃取,合并有机相用饱和食盐水洗涤,无水Na₂SO₄干燥,抽滤,减压浓缩得到粗产品,粗产品经硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯/石油醚(v/v)=1/100~1/3),TLC(乙酸乙酯/石油醚(v/v)=1/3)监测,收集Rf=0.3~0.4部分,得到白色固体化合物Cpd-10-1(1.27g,收率73.1%)。ESI[M+H]⁺=349.2。

[0409] 2、化合物Cpd-10-2的制备

[0410] 在室温下,将化合物Cpd-10-1(1.27g,3.66mmol)溶解在二氯甲烷(10mL)溶液中,将三氟乙酸((2.08g,18.3mmol)加入到上述反应体系。室温下搅拌3小时。经TLC监测反应完全后,加入饱和碳酸氢钠水溶液调PH至7~8。减压浓缩得到粗产品,粗产品经硅胶柱层析纯化(二氯甲烷/甲醇(v/v)=1/100~1/10),TLC(二氯甲烷/甲醇(v/v)=1/10)监测,收集Rf=0.3~0.4部分,得到白色固体化合物Cpd-10-2(567mg,收率62.5%)。ESI[M+H]⁺=249.2。

[0411] 3、化合物Cpd-10-3的制备

[0412] 在室温下,将化合物Cpd-10-2(471mg,1.90mmol),Cpd-1-2(390mg,0.95mmol),Pd₂(dba)₃(87mg,0.095mmol),t-BuOK(213.2mg,1.90mmol)和JohnPhos(57mg,0.19mmol)溶解在1,4-二氧六环(5mL)溶液中,用氮气将反应体系置换三次,氮气保护,70°C搅拌4小时。经TLC监测反应完全后,减压浓缩得到粗产品,粗产品经硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯/石油醚(v/v)=1/100~1/10),TLC(乙酸乙酯/石油醚(v/v)=1/10)监测,收集Rf=0.3~0.4部分,得到白色固体化合物Cpd-10-3(267mg,收率48.4%)。ESI[M+H]⁺=581.3。

[0413] 4、化合物Cpd-10-4的制备

[0414] 在0°C下,将TBAF(0.92mL,1mol/L in THF,0.92mmol)加入到Cpd-10-3(267mg,0.46mmol)的干燥四氢呋喃(5mL)溶液中,0°C搅拌1小时。经TLC监测反应完全后,将水(10mL)加至反应体系,用乙酸乙酯(3×10mL)萃取,合并有机相用无水Na₂SO₄干燥,抽滤,减

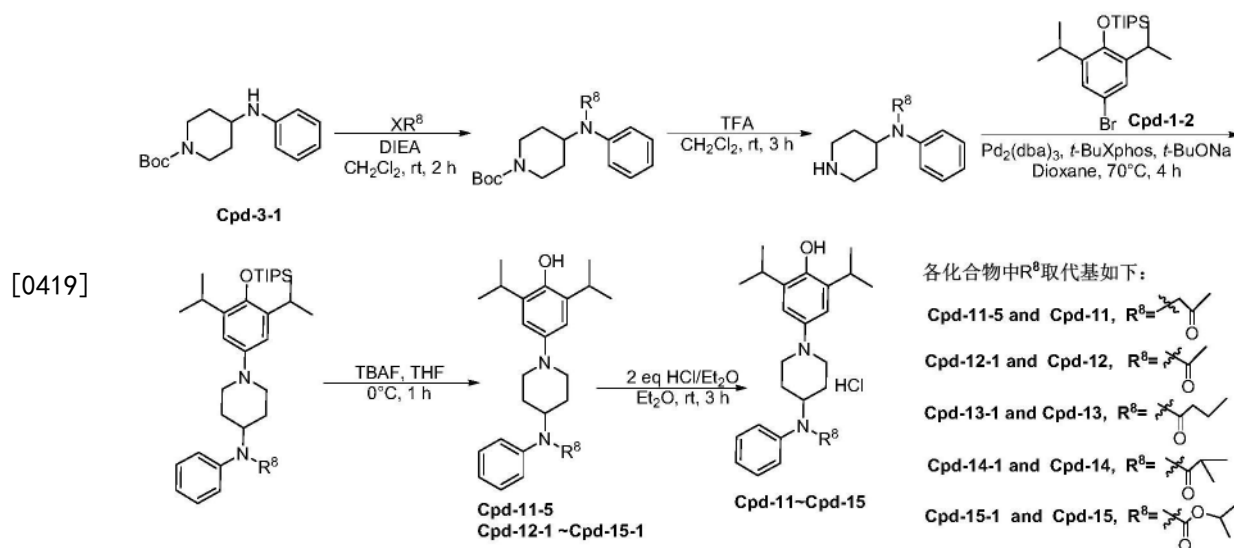
压浓缩得到粗产品,粗产品经硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯/石油醚(v/v)=1/100~1/4),TLC(乙酸乙酯/石油醚(v/v)=1/4)监测,收集 $R_f=0.3\sim 0.4$ 部分,得到白色固体化合物Cpd-10-4(175mg,收率89.7%)。ESI $[M+H]^+=425.2$ 。

[0415] 5、目标化合物Cpd-10的制备

[0416] 在室温下,将HCl/Et₂O(0.41mL,2mol/L in Et₂O,0.82mmol)溶液缓慢加至Cpd-10-4(175mg,0.41mmol)的乙醚(5mL)溶液中,室温搅拌3h,经低温减压浓缩得到粗产品。粗产品经乙醚洗涤后干燥得到目标化合物Cpd-10(178.6mg,收率94.2%)。ESI $[M+H]^+=425.2$ 。

[0417] ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.34 (s, 2H), 7.23 (d, J=7.4Hz, 2H), 6.94-6.74 (m, 3H), 4.34 (d, J=4.4Hz, 1H), 4.16 (s, 2H), 3.92 (d, J=10.7Hz, 2H), 3.73 (d, J=11.7Hz, 5H), 3.41-3.32 (m, 2H), 2.31-2.09 (m, 4H), 1.24 (t, J=7.2Hz, 12H)。

[0418] 实施例9本发明化合物Cpd-11~Cpd-15的制备



[0420] 目标化合物Cpd-11~Cpd-15的制备方法类同于化合物Cpd-10,以Cpd-3-1为起始原料制备得到。

[0421] 化合物Cpd-11:白色固体,60.2mg,ESI $[M+H]^+=409.2$ 。

[0422] ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.43-6.83 (m, 7H), 4.38-4.25 (m, 3H), 3.99-3.79 (m, 2H), 3.76-3.61 (m, 2H), 3.41-3.28 (m, 2H), 2.30-2.11 (m, 7H), 1.24 (t, J=5.8Hz, 12H)。

[0423] 化合物Cpd-12:白色固体,294.1mg,ESI $[M+H]^+=395.2$ 。

[0424] ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.54 (ddd, J=8.4, 7.6, 6.1Hz, 3H), 7.36-7.29 (m, 2H), 7.24 (s, 2H), 5.00 (s, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.58 (d, J=12.5Hz, 2H), 3.37-3.31 (m, 2H), 2.21 (d, J=13.7Hz, 2H), 1.93 (dd, J=12.8, 2.9Hz, 2H), 1.79 (s, 3H), 1.21 (d, J=6.9Hz, 12H)。

[0425] 化合物Cpd-13:白色固体,295.7mg,ESI $[M+H]^+=423.2$ 。

[0426] ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.61-7.47 (m, 3H), 7.36-7.26 (m, 2H), 7.21 (s, 2H), 5.00 (t, J=11.9Hz, 1H), 3.82 (s, 2H), 3.69-3.48 (m, 2H), 3.32 (d, J=6.9Hz, 2H), 2.20 (d, J=12.9Hz, 2H), 1.98 (t, J=7.5Hz, 2H), 1.88 (dd, J=14.2, 7.6Hz, 2H), 1.56 (d, J=7.4Hz, 2H), 1.21 (d, J=6.9Hz, 12H), 0.81 (t, J=7.4Hz, 3H)。

[0427] 化合物Cpd-14:白色固体,261.4mg,ESI $[M+H]^+=423.2$ 。

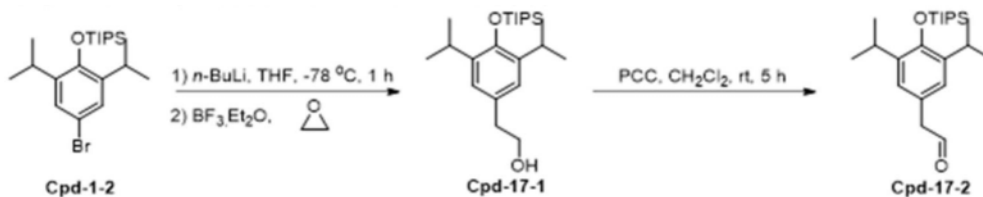
[0428] ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.60-7.48 (m, 3H), 7.31 (dd, J=8.0, 1.4Hz, 2H), 7.21 (s,

2H), 4.97 (t, $J=12.1\text{Hz}$, 1H), 3.88-3.76 (m, 2H), 3.57 (d, $J=12.7\text{Hz}$, 2H), 3.38-3.31 (m, 2H), 2.40-2.26 (m, 1H), 2.19 (d, $J=12.8\text{Hz}$, 2H), 2.00-1.77 (m, 2H), 1.21 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 12H), 1.01 (d, $J=6.7\text{Hz}$, 6H) .

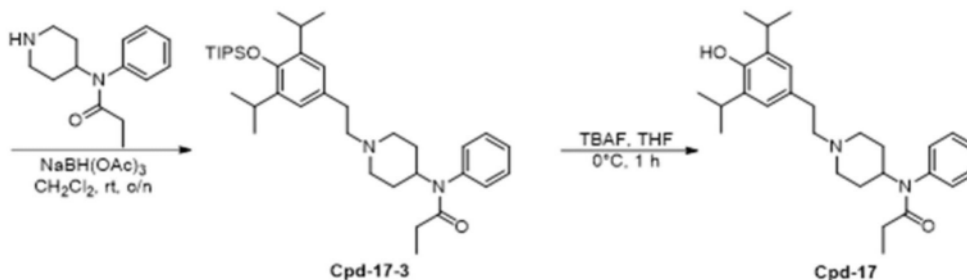
[0429] 化合物Cpd-15:白色固体, 254mg, $\text{ESI} [\text{M}+\text{H}]^+ = 439.3$ 。

[0430] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7.53-7.34 (m, 3H), 7.22 (dd, $J=8.8, 7.5\text{Hz}$, 4H), 4.91 (dt, $J=10.1, 5.1\text{Hz}$, 1H), 4.64 (ddd, $J=16.0, 8.0, 3.9\text{Hz}$, 1H), 3.84 (t, $J=11.9\text{Hz}$, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.33 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 2H), 2.23 (s, 2H), 2.12-1.92 (m, 2H), 1.21 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 12H), 1.15 (s, 6H) .

[0431] 实施例10本发明化合物Cpd-17的制备



[0432]



[0433] 1、化合物Cpd-17-1的制备

[0434] 在 -78°C 下, 将 $n\text{-BuLi}$ (12mL, 2.5mol/L in THF, 30mmol) 加入到Cpd-1-2 (6.18g, 15mmol) 的干燥的四氢呋喃 (100mL) 溶液中, -78°C 搅拌1小时。然后将三氟化硼乙醚 (21.3g, 150mmol) 和环氧乙烷 (30mL, 1.0mol/L in THF, 30mmol), 搅拌3小时。经TLC监测反应完全后, 向反应体系中加入水 (100mL), 用乙酸乙酯 ($3 \times 100\text{mL}$) 萃取, 合并有机相用饱和食盐水洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥, 抽滤, 减压浓缩得到粗产品, 粗产品经硅胶柱层析纯化 (二氯甲烷/石油醚 (v/v) = 1/200 ~ 1/50), TLC (二氯甲烷/石油醚 (v/v) = 1/20) 监测, 收集 $R_f=0.4 \sim 0.5$ 部分, 得到黄色油状化合物Cpd-17-1 (1.99g, 收率35.1%)。 $\text{ESI} [\text{M}+\text{H}]^+ = 379.3$ 。

[0435] 2、化合物Cpd-17-2的制备

[0436] 在室温下, 将PCC (5.67g, 26.3mmol) 加入到化合物Cpd-17-1 (1.99g, 5.26mmol) 的二氯甲烷 (30mL) 溶液中, 室温搅拌5小时。经TLC监测反应完全后, 减压浓缩, 饱和碳酸氢钠水溶液 (30mL) 碱化, 用乙酸乙酯 ($3 \times 30\text{mL}$) 萃取, 合并有机相用无水 Na_2SO_4 干燥, 抽滤, 减压浓缩得到粗产品, 粗产品经硅胶柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 1/100 ~ 1/50), TLC (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 1/50) 监测, 收集 $R_f=0.3 \sim 0.4$ 部分, 得到白色固体化合物Cpd-17-2 (1.23g, 收率62.3%)。 $\text{ESI} [\text{M}+\text{H}]^+ = 377.2$ 。

[0437] 3、化合物Cpd-17-3的制备

[0438] 在室温下, 将化合物Cpd-17-2 (200mg, 0.53mmol) 和N-phenyl-N-(piperidin-4-yl) propionamide (246mg, 1.06mmol) 溶解在二氯甲烷 (20mL) 溶液中, 室温下搅拌2小时。

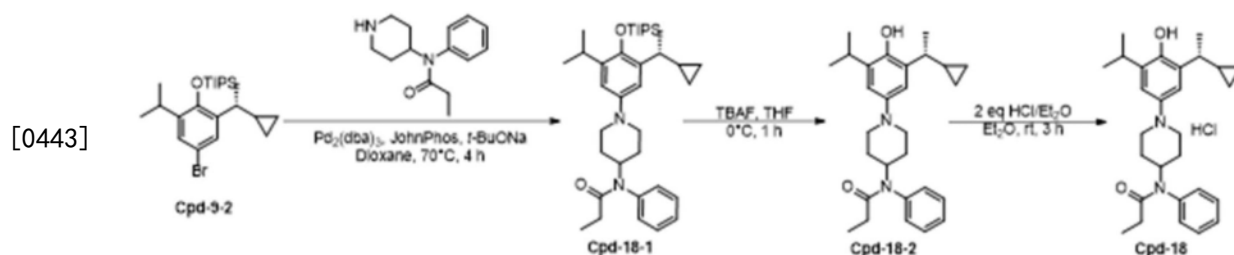
NaBH(OAc)₃ (225mg, 1.06mmol) 加入上述反应体系, 室温下搅拌过夜。经TLC监测反应完全后, 向反应体系中加入饱和碳酸氢钠水溶液 (10mL), 用乙酸乙酯 (3×10mL) 萃取, 合并有机相用饱和食盐水洗涤, 无水Na₂SO₄干燥, 抽滤, 减压浓缩得到粗产品, 粗产品经硅胶柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 1/100 ~ 1/5), TLC (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 1/5) 监测, 收集R_f = 0.3 ~ 0.4部分, 得到白色固体化合物Cpd-17-3 (85.0mg, 收率27.1%)。ESI [M+H]⁺ = 593.4。

[0439] 4、化合物Cpd-17的制备

[0440] 在0℃下, 将TBAF (0.28mL, 1mol/L in THF, 0.28mmol) 加入到Cpd-17-3 (85mg, 0.14mmol) 的干燥四氢呋喃 (5mL) 溶液中, 0℃搅拌1小时。经TLC监测反应完全后, 将水 (10mL) 加至反应体系, 用乙酸乙酯 (3×10mL) 萃取, 合并有机相用无水Na₂SO₄干燥, 抽滤, 减压浓缩得到粗产品, 粗产品经硅胶柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 1/100 ~ 1/2), TLC (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 1/2) 监测, 收集R_f = 0.3 ~ 0.4部分, 得到白色固体化合物Cpd-17 (28.4mg, 收率46.5%)。ESI [M+H]⁺ = 437.3。

[0441] ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.47 (dd, J = 9.4, 6.4Hz, 3H), 7.28-7.13 (m, 2H), 6.84 (d, J = 44.7Hz, 2H), 4.59 (t, J = 12.3Hz, 1H), 3.28-3.19 (m, 2H), 2.98 (dd, J = 55.7, 11.7Hz, 2H), 2.65-2.41 (m, 2H), 2.34-2.07 (m, 2H), 2.01-1.90 (m, 2H), 1.89-1.74 (m, 2H), 1.57-1.24 (m, 4H), 1.16 (dd, J = 6.9, 3.8Hz, 12H), 0.98 (dd, J = 10.6, 4.3Hz, 3H)。

[0442] 实施例11本发明化合物Cpd-18的制备

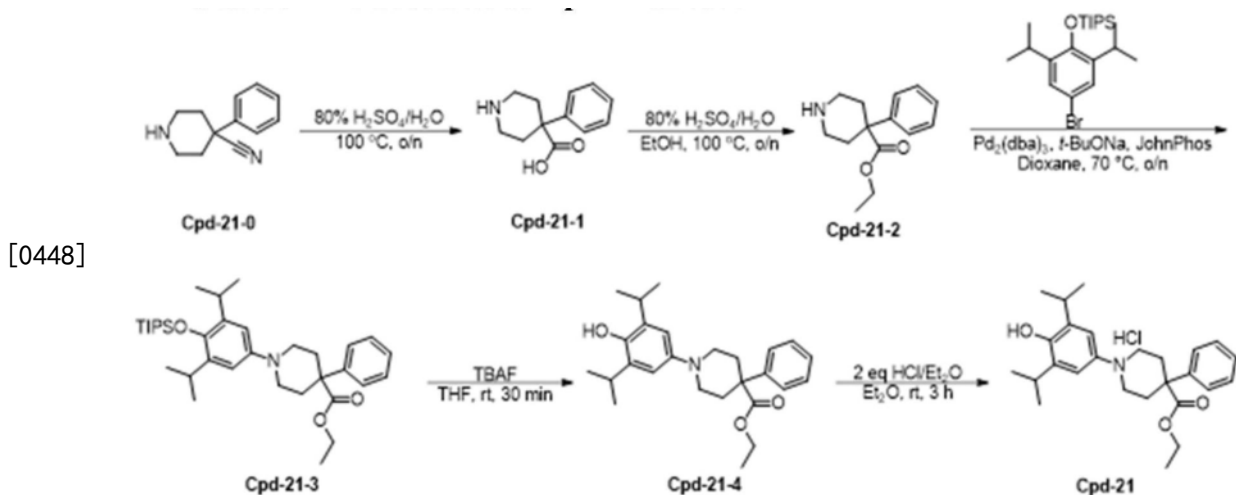


[0444] 目标化合物Cpd-18的制备方法类同于化合物Cpd-1, 以Cpd-9-2为起始原料制备得到。

[0445] 化合物Cpd-18: 白色固体, 155.4mg, ESI [M+H]⁺ = 435.3。

[0446] ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.57 (dd, J = 10.7, 7.2Hz, 3H), 7.40 (s, 1H), 7.34 (d, J = 6.9Hz, 2H), 7.27 (s, 1H), 5.05 (t, J = 12.2Hz, 1H), 3.89 (s, 2H), 3.64 (d, J = 11.9Hz, 2H), 3.33 (s, 1H), 2.52 (d, J = 1.9Hz, 1H), 2.26 (d, J = 13.5Hz, 2H), 2.06 (q, J = 7.4Hz, 2H), 1.96 (d, J = 10.3Hz, 2H), 1.30 (d, J = 6.9Hz, 3H), 1.26 (d, J = 6.8Hz, 6H), 1.06-1.04 (m, 4H), 0.70-0.57 (m, 1H), 0.47-0.36 (m, 1H), 0.27-0.22 (m, 1H), 0.10-0.04 (m, 1H)。

[0447] 实施例12本发明化合物Cpd-21的制备



[0449] 1、化合物Cpd-21-1的制备

[0450] 在室温下,依次将Cpd-21-0 (3.72g, 20mmol) 和硫酸/水 (1.68mL/1mL) 加入到封管中,100℃搅拌过夜。经TLC(甲醇/二氯甲烷 (v/v) = 1/5) 监测反应完全后,直接进行下步。

[0451] 2、化合物Cpd-21-2的制备

[0452] 在室温下,将乙醇 (15mL) 加入到粗品Cpd-21-1中,100℃搅拌过夜。经TLC监测反应完全后,减压浓缩得到粗产品,粗产品经硅胶柱层析纯化(甲醇/二氯甲烷 (v/v) = 1/100 ~ 1/10), TLC(甲醇/二氯甲烷 (v/v) = 1/10) 监测,收集Rf = 0.4部分,得到无色油状粗品化合物Cpd-21-2 (2.44g, 两步收率52.1%)。ESI [M+H]⁺ = 234.1。

[0453] 3、化合物Cpd-21-3的制备

[0454] 在室温下,将化合物Cpd-21-2 (438mg, 1.88mmol), Cpd-1-2 (388mg, 0.94mmol), Pd₂(dba)₃ (86mg, 0.094mmol), t-BuONa (180mg, 1.88mmol) 和Johnphos (56mg, 0.188mmol) 溶解在1,4-二氧六环 (5mL) 溶液中,用氮气将反应体系置换三次,氮气保护,70℃搅拌过夜。经TLC监测反应完全后,减压浓缩得到粗产品,粗产品经硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 1/100 ~ 1/10), TLC(乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 1/10) 监测,收集Rf = 0.3 ~ 0.4部分,得到白色固体化合物Cpd-21-3 (361mg, 收率67.9%)。ESI [M+H]⁺ = 566.4。

[0455] 4、化合物Cpd-21-4的制备

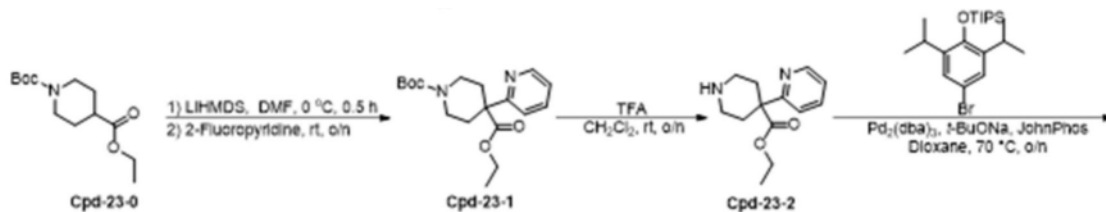
[0456] 在室温下,将TBAF (0.38mL, 1mol/L in THF, 0.38mmol) 加入到Cpd-21-3 (361mg, 0.64mmol) 的干燥四氢呋喃 (5mL) 溶液中,室温搅拌30分钟。经TLC监测反应完全后,将水 (10mL) 加至反应体系,用乙酸乙酯 (3×10mL) 萃取,合并有机相用无水Na₂SO₄干燥,抽滤,减压浓缩得到粗产品,粗产品经硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 1/100 ~ 1/4), TLC(乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 1/4) 监测,收集Rf = 0.3 ~ 0.4部分,得到白色固体化合物Cpd-21-4 (255mg, 收率97.6%)。ESI [M+H]⁺ = 409.2。

[0457] 5、目标化合物Cpd-21的制备

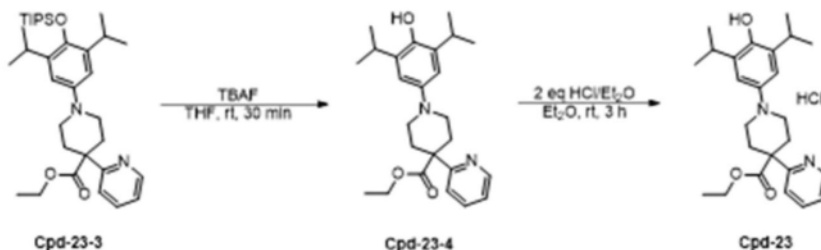
[0458] 在室温下,将HCl/Et₂O (0.16mL, 2mol/L in Et₂O, 0.32mmol) 溶液缓慢加至Cpd-21-4 (255mg, 0.62mmol) 的乙醚 (5mL) 溶液中,室温搅拌3h,经低温减压浓缩得到粗产品。粗产品经乙醚洗涤后干燥得到目标化合物Cpd-21 (253.3mg, 收率91.7%)。ESI [M+H]⁺ = 410.2。

[0459] ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.64-7.00 (m, 7H), 4.25 (s, 2H), 3.85-3.64 (m, 4H), 3.41-3.33 (m, 2H), 3.07 (d, J = 46.8Hz, 2H), 2.41-2.30 (m, 2H), 1.43-1.20 (m, 15H)。

[0460] 实施例13本发明化合物Cpd-23的制备



[0461]



[0462] 1、化合物Cpd-23-1的制备

[0463] 在0℃下,将LiHMDS (20mL, 1mol/L in THF, 20mmol) 加入到Cpd-23-0 (2.57g, 10.0mmol) 的干燥DMF (30mL) 溶液中, 0℃下搅拌1小时。2-Fluoropyridine (3.14g, 20.0mmol) 加入到上述反应体系。室温搅拌过夜。经TLC监测反应完全后,将水 (100mL) 加至反应体系,用乙酸乙酯 (3×100mL) 萃取,合并有机相用无水Na₂SO₄干燥,抽滤,减压浓缩得到粗产品,粗产品经硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 1/100 ~ 1/2), TLC(乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 1/2) 监测,收集R_f = 0.5部分,得到无色油状粗品化合物Cpd-23-1 (2.22g, 收率66.4%)。ESI [M+H]⁺ = 335.1。

[0464] 2、化合物Cpd-23-2的制备

[0465] 在室温下,将化合物Cpd-23-1 (2.22g, 6.65mmol) 溶解在二氯甲烷 (10mL) 溶液中,将三氟乙酸 ((3.79g, 33.2mmol) 加入到上述反应体系。室温下搅拌过夜。经TLC监测反应完全后,加入饱和碳酸氢钠水溶液调PH至7~8。减压浓缩得到粗产品,粗产品经硅胶柱层析纯化(甲醇/二氯甲烷 (v/v) = 1/100 ~ 1/10), TLC(甲醇/二氯甲烷 (v/v) = 1/10) 监测,收集R_f = 0.3 ~ 0.4部分,得到白色固体化合物Cpd-23-2 (1.28g, 收率82.5%)。ESI [M+H]⁺ = 235.1。

[0466] 3、化合物Cpd-23-3的制备

[0467] 在室温下,将化合物Cpd-23-2 (440mg, 1.88mmol), Cpd-1-2 (388mg, 0.94mmol), Pd₂(dba)₃ (86mg, 0.094mmol), t-BuONa (80mg, 1.88mmol) 和Johnphos (56mg, 0.188mmol) 溶解在1,4-二氧六环 (5mL) 溶液中,用氮气将反应体系置换三次,氮气保护,70℃搅拌过夜。经TLC监测反应完全后,减压浓缩得到粗产品,粗产品经硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 1/100 ~ 1/10), TLC(乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 1/10) 监测,收集R_f = 0.3 ~ 0.4部分,得到白色固体化合物Cpd-23-3 (510mg, 收率95.8%)。ESI [M+H]⁺ = 567.4。

[0468] 4、化合物Cpd-23-4的制备

[0469] 在0℃下,将TBAF (1.80mL, 1mol/L in 四氢呋喃, 1.80mmol) 加入到Cpd-23-3 (510mg, 0.90mmol) 的干燥THF (10mL) 溶液中,室温搅拌30分钟。经TLC监测反应完全后,将水 (30mL) 加至反应体系,用乙酸乙酯 (3×30mL) 萃取,合并有机相用无水Na₂SO₄干燥,抽滤,减压浓缩得到粗产品,粗产品经硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 1/100 ~ 1/4), TLC

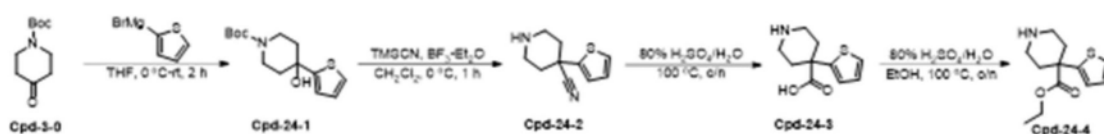
(乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 1/4) 监测, 收集 $R_f = 0.3 \sim 0.4$ 部分, 得到白色固体化合物 Cpd-23-4 (360mg, 收率 97.5%)。ESI $[M+H]^+ = 411.2$ 。

[0470] 5、目标化合物 Cpd-23 的制备

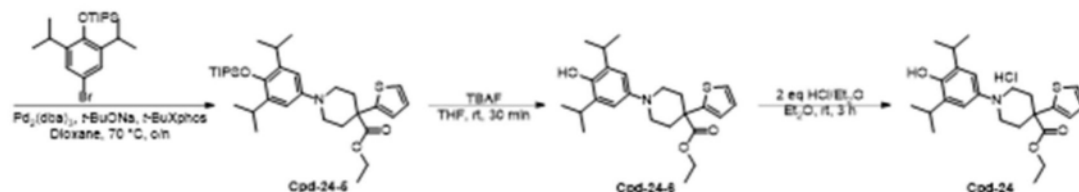
[0471] 在室温下, 将 HCl/Et_2O (0.88mL, 2mol/L in Et_2O , 1.76mmol) 溶液缓慢加至 Cpd-23-4 (360mg, 0.88mmol) 的乙醚 (5mL) 溶液中, 室温搅拌 3h, 经低温减压浓缩得到粗产品。粗产品经乙醚洗涤后干燥得到目标化合物 Cpd-23 (407.3mg, 收率 95.6%)。ESI $[M+H]^+ = 411.2$ 。

[0472] 1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.82 (s, 1H), 8.47 (dd, $J = 7.9, 1.7$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.91 (ddd, $J = 7.7, 5.5, 1.0$ Hz, 1H), 7.33 (s, 2H), 4.30 (s, 2H), 3.83 (d, $J = 9.4$ Hz, 4H), 3.41-3.32 (m, 2H), 3.16-2.98 (m, 2H), 2.92-2.80 (m, 2H), 1.33-1.18 (m, 15H)。

[0473] 实施例14本发明化合物 Cpd-24 的制备



[0474]



[0475] 1、化合物 Cpd-24-1 的制备

[0476] 在 $0^\circ C$ 下, 将 thiophen-2-ylmagnesium bromide (60.0mL, 1mol/L in THF, 60.0mmol) 加入到 Cpd-3-0 (5.97g, 30.0mmol) 的干燥的四氢呋喃 (20mL) 溶液中, $0^\circ C$ 下搅拌 2 小时。经 TLC 监测反应完全后, 将饱和氯化铵水溶液 (100mL) 加至反应体系, 用乙酸乙酯 (3×100 mL) 萃取, 合并有机相用无水 Na_2SO_4 干燥, 抽滤, 减压浓缩得到粗产品, 粗产品经硅胶柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 1/100 ~ 1/4), TLC (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 1/4) 监测, 收集 $R_f = 0.3 \sim 0.4$ 部分, 得到黄色固体化合物 Cpd-24-1 (2.3g, 收率 27.1%)。ESI $[M+H]^+ = 284.1$ 。

[0477] 2、化合物 Cpd-24-2 的制备

[0478] 在 $0^\circ C$ 下, 将 Cpd-24-1 (2.3g, 8.12mmol), TMSCN (2.41g, 24.3mmol) 和 $BF_3 \cdot Et_2O$ (11.6g, 81.2mmol) 溶解到干燥二氯甲烷 (30mL) 溶液中, $0^\circ C$ 搅拌 1 小时。经 TLC 监测反应完全后, 减压浓缩得到粗产品, 粗产品经硅胶柱层析纯化 (甲醇/二氯甲烷 (v/v) = 1/100 ~ 1/10), TLC (甲醇/二氯甲烷 (v/v) = 1/10) 监测, 收集 $R_f = 0.3 \sim 0.4$ 部分, 得到淡黄色固体化合物 Cpd-24-2 (602mg, 收率 38.6%)。ESI $[M+H]^+ = 193.1$ 。

[0479] 3、化合物 Cpd-24-3 的制备

[0480] 在室温下, 依次将 Cpd-24-2 (602mg, 3.13mmol) 和硫酸/水 (0.84mL/0.5mL) 加入到封管中, $100^\circ C$ 搅拌过夜。经 TLC (甲醇/二氯甲烷 (v/v) = 1/10) 监测反应完全后, 直接进行下一步。

[0481] 4、化合物 Cpd-24-4 的制备

[0482] 在室温下, 将乙醇 (10mL) 加入到粗品 Cpd-24-3 中, $100^\circ C$ 搅拌过夜。经 TLC 监测反应

完全后,减压浓缩得到粗产品,粗产品经硅胶柱层析纯化(甲醇/二氯甲烷(v/v)=0~10%),TLC(甲醇/二氯甲烷(v/v)=1/10)监测,收集Rf=0.4部分,得到无色油状粗品化合物Cpd-24-4(160mg,两步收率21.4%)。ESI[M+H]⁺=240.1。

[0483] 5、化合物Cpd-24-5的制备

[0484] 在室温下,将化合物Cpd-24-4(143mg,0.60mmol),Cpd-1-2(165mg,0.40mmol),Pd₂(dba)₃(55mg,0.06mmol),t-BuONa(77mg,0.8mmol)和t-BuXphos(34mg,0.08mmol)溶解在1,4-二氧六环(10mL)溶液中,用氮气将反应体系置换三次,氮气保护,70℃搅拌过夜。经TLC监测反应完全后,减压浓缩得到粗产品,粗产品经硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯/石油醚(v/v)=1/100~1/10),TLC(乙酸乙酯/石油醚(v/v)=1/10)监测,收集Rf=0.3~0.4部分,得到白色固体化合物Cpd-24-5(48mg,收率21.1%)。ESI[M+H]⁺=572.3。

[0485] 6、化合物Cpd-24-6的制备

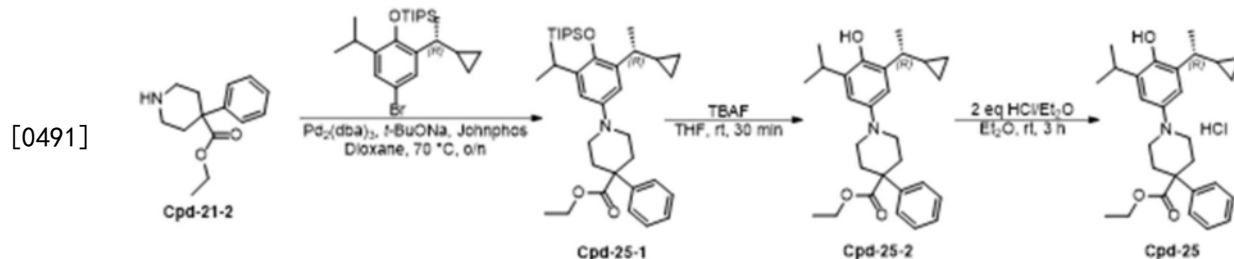
[0486] 在室温下,将TBAF(0.16mL,1mol/L in THF,0.16mmol)加入到Cpd-24-5(48mg,0.08mmol)的干燥四氢呋喃(5mL)溶液中,室温搅拌30分钟。经TLC监测反应完全后,将水(10mL)加至反应体系,用乙酸乙酯(3×10mL)萃取,合并有机相用无水Na₂SO₄干燥,抽滤,减压浓缩得到粗产品,粗产品经硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯/石油醚(v/v)=1/100~1/4),TLC(乙酸乙酯/石油醚(v/v)=1/4)监测,收集Rf=0.3~0.4部分,得到白色固体化合物Cpd-24-6(23.4mg,收率70.6%)。ESI[M+H]⁺=416.2。

[0487] 7、目标化合物Cpd-24的制备

[0488] 在室温下,将HCl/Et₂O(0.06mL,2mol/L in Et₂O,0.12mmol)溶液缓慢加至Cpd-24-6(23.4mg,0.06mmol)的乙醚(5mL)溶液中,室温搅拌3h,经低温减压浓缩得到粗产品。粗产品经乙醚洗涤后干燥得到目标化合物Cpd-24(14.6mg,收率54.1%)。ESI[M+H]⁺=416.2。

[0489] ¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ7.46(s,1H),7.34-7.10(m,4H),4.30(d,J=6.4Hz,2H),3.84-3.51(m,4H),3.38(dd,J=13.7,6.8Hz,2H),3.01(d,J=34.3Hz,2H),2.55(s,2H),1.32(s,3H),1.27(d,J=6.8Hz,12H)。

[0490] 实施例15本发明化合物Cpd-25的制备



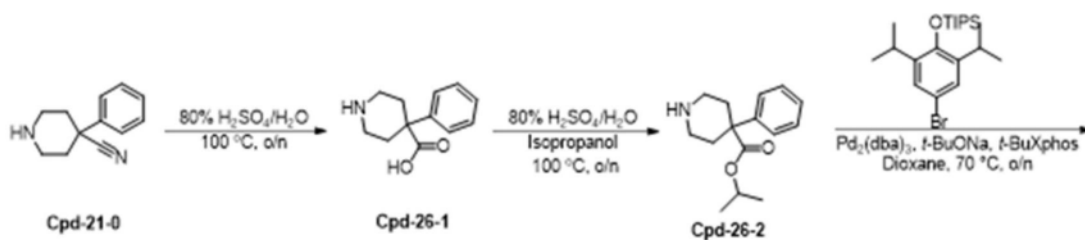
[0492] 目标化合物Cpd-25的制备方法类同于化合物Cpd-21,以Cpd-21-2为起始原料制备得到。

[0493] 化合物Cpd-25:白色固体,62.4mg,ESI[M+H]⁺=436.2。

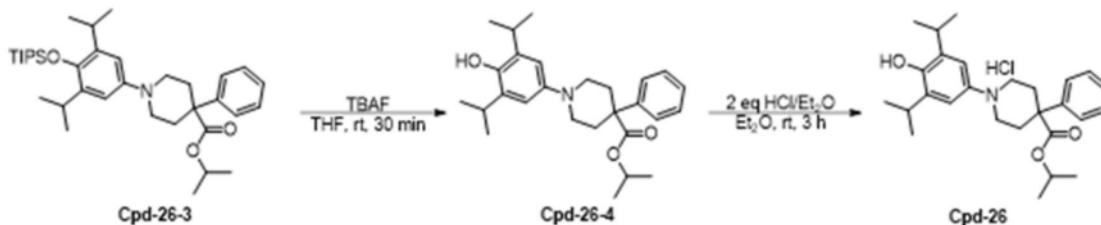
[0494] ¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ7.68-7.09(m,7H),4.24(d,J=6.9Hz,2H),3.96-3.54(m,4H),3.33(d,J=6.9Hz,1H),2.93(s,2H),2.65-2.34(m,3H),1.32-1.16(m,12H),1.07(d,J=7.8Hz,1H),0.69-0.53(m,1H),0.45-0.39(m,1H),0.28-

[0495] 0.21(m,1H),0.10-0.04(m,1H)。

[0496] 实施例16本发明化合物Cpd-26的制备



[0497]

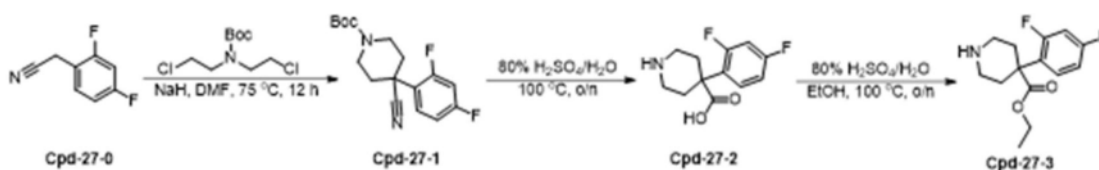


[0498] 目标化合物Cpd-26的制备方法类同于化合物Cpd-21,以Cpd-21-0为起始原料制备得到。

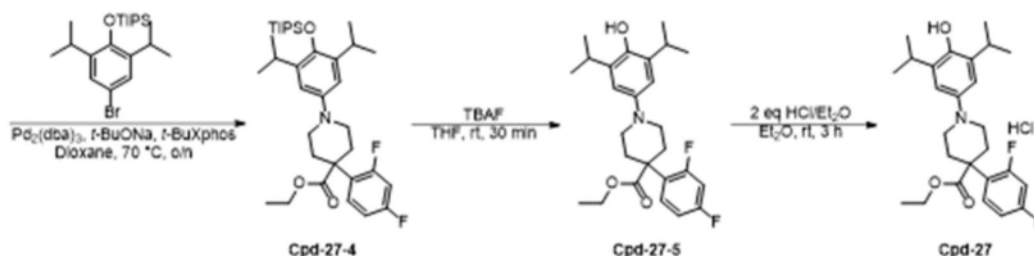
[0499] 化合物Cpd-26:白色固体,54.9mg,ESI $[M+H]^+ = 424.3$ 。

[0500] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7.59-7.38 (m, 4H), 7.35 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 1H), 7.28-7.21 (m, 2H), 5.11-5.02 (m, 1H), 3.72 (t, $J=6.7\text{Hz}$, 2H), 3.68-3.60 (m, 2H), 3.31-3.29 (m, 2H), 3.05 (d, $J=56.7\text{Hz}$, 2H), 2.39-2.31 (m, 2H), 1.23 (d, $J=6.7\text{Hz}$, 12H), 1.19 (d, $J=5.5\text{Hz}$, 6H)。

[0501] 实施例17本发明化合物Cpd-27的制备



[0502]



[0503] 1、化合物Cpd-27-1的制备

[0504] 在0℃下,将氢化钠(1.2g,60%,30.0mmol)加入到Cpd-27-1(3.06g,20.0mmol)的DMF(20mL)溶液中,0℃下搅拌1小时。在0℃下,将tert-butyl bis(2-chloroethyl) carbamate(932.7mg,7.2mmol)加入到上述反应体系中,75℃下搅拌12小时。经TLC监测反应完全后,将水(100mL)加至反应体系,用乙酸乙酯(3×100mL)萃取,合并有机相用无水 Na_2SO_4 干燥,抽滤,减压浓缩得到粗产品,粗产品经flash column chromatography纯化(乙酸乙酯/石油醚(v/v)=1/100~1/10),TLC(乙酸乙酯/石油醚(v/v)=1/10)监测,收集 $R_f=0.5$ 部分,得到无色油状粗品化合物Cpd-27-1(3.39g,收率52.6%)。ESI $[M+H]^+ = 323.1$ 。

[0505] 2、化合物Cpd-27-2的制备

[0506] 在室温下,依次将Cpd-27-1(2.0g,6.21mmol)和硫酸/水(1.68mL/1mL)加入到封管中,100℃搅拌过夜。经TLC(甲醇/二氯甲烷(v/v)=1/5)监测反应完全后,直接进行下步。

[0507] 3、化合物Cpd-27-3的制备

[0508] 在室温下,将乙醇(15mL)加入到粗品Cpd-27-2中,100℃搅拌过夜。经TLC监测反应完全后,减压浓缩得到粗产品,粗产品经硅胶柱层析纯化(甲醇/二氯甲烷(v/v)=1/100~1/10),TLC(甲醇/二氯甲烷(v/v)=1/10)监测,收集Rf=0.4部分,得到无色油状化合物Cpd-27-3(790mg,收率47.3%)。ESI[M+H]⁺=270.1。

[0509] 4、化合物Cpd-27-4的制备

[0510] 在室温下,将化合物Cpd-27-3(264mg,0.98mmol),Cpd-1-2(200mg,0.49mmol),Pd₂(dba)₃(45mg,0.049mmol),t-BuONa(94mg,0.98mmol)和t-BuXphos(42mg,0.098mmol)溶解在1,4-二氧六环(10mL)溶液中,用氮气将反应体系置换三次,氮气保护,70℃搅拌过夜。经TLC监测反应完全后,减压浓缩得到粗产品,粗产品经硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯/石油醚(v/v)=1/100~1/10),TLC(乙酸乙酯/石油醚(v/v)=1/10)监测,收集Rf=0.3~0.4部分,得到白色固体化合物Cpd-27-4(127mg,收率43.2%)。ESI[M+H]⁺=602.4。

[0511] 5、化合物Cpd-27-5的制备

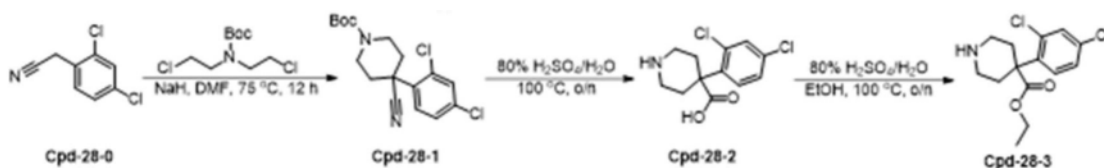
[0512] 在室温下,将TBAF(0.42mL,1mol/L in THF,0.42mmol)加入到Cpd-10-3(127mg,0.21mmol)的干燥四氢呋喃(5mL)溶液中,0℃搅拌1小时。经TLC监测反应完全后,将水(30mL)加至反应体系,用乙酸乙酯(3×20mL)萃取,合并有机相用无水Na₂SO₄干燥,抽滤,减压浓缩得到粗产品,粗产品经硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯/石油醚(v/v)=1/100~1/4),TLC(乙酸乙酯/石油醚(v/v)=1/4)监测,收集Rf=0.3~0.4部分,得到白色固体化合物Cpd-27-5(74mg,收率79.6%)。ESI[M+H]⁺=446.2。

[0513] 6、目标化合物Cpd-27的制备

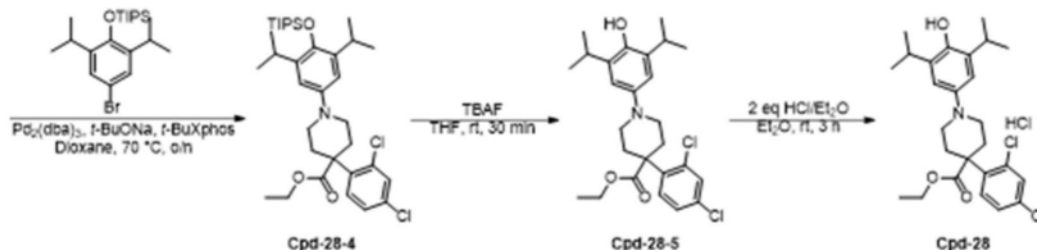
[0514] 在室温下,将HCl/Et₂O(0.17mL,2mol/L in Et₂O,0.34mmol)溶液缓慢加至Cpd-27-5(74mg,0.17mmol)的乙醚(5mL)溶液中,室温搅拌3h,经低温减压浓缩得到粗产品。粗产品经乙醚洗涤后干燥得到目标化合物Cpd-27(61.9mg,收率75.5%)。ESI[M+H]⁺=446.2。

[0515] ¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ7.59(s,1H),7.27(s,2H),7.21-7.10(m,2H),4.30(d,J=6.6Hz,2H),4.02-3.95(m,2H),3.86-3.79(m,2H),3.46-3.36(m,2H),2.85(d,J=14.2Hz,2H),2.51(s,2H),1.29(d,J=6.8Hz,12H),1.24(t,J=7.1Hz,3H)。

[0516] 实施例18本发明化合物Cpd-28的制备



[0517]

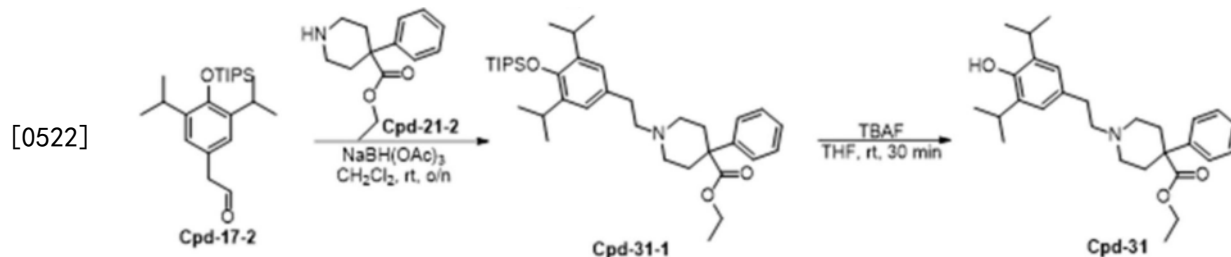


[0518] 目标化合物Cpd-28的制备方法类同于化合物Cpd-27,以Cpd-28-0为起始原料制备得到。

[0519] 化合物Cpd-28:白色固体,57.6mg,ESI $[M+H]^+ = 478.2$ 。

[0520] 1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7.59 (d, $J=2.0$ Hz, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.28 (s, 2H), 4.29 (d, $J=6.8$ Hz, 2H), 4.18-2.11 (m, 2H), 3.73 (d, $J=11.6$ Hz, 2H), 3.48-3.36 (m, 2H), 2.98-2.88 (m, 2H), 2.55-2.43 (m, 2H), 1.30 (d, $J=6.8$ Hz, 12H), 1.24 (t, $J=7.1$ Hz, 3H)。

[0521] 实施例19本发明化合物Cpd-31的制备

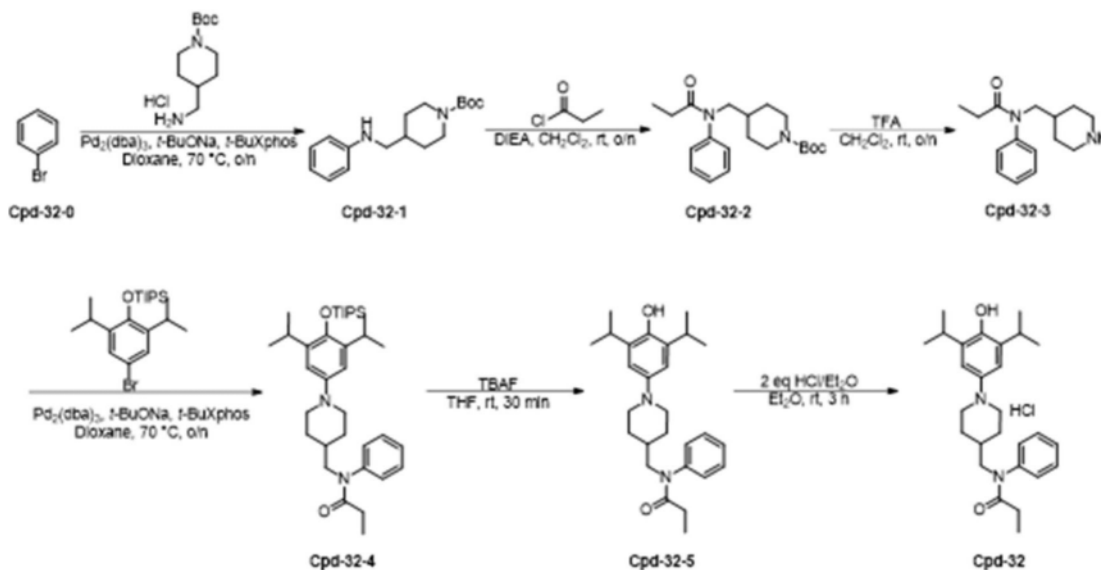


[0523] 目标化合物Cpd-31的制备方法类同于化合物Cpd-17,以Cpd-17-2为起始原料制备得到。

[0524] 化合物Cpd-31:白色固体,22.7mg,ESI $[M+H]^+ = 438.3$ 。

[0525] 1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7.55-7.30 (m, 17.9Hz, 5H), 6.84 (s, 2H), 4.11 (t, $J=7.1$ Hz, 2H), 3.26 (d, $J=6.9$ Hz, 2H), 3.10-3.02 (m, 2H), 2.78-2.70 (m, 2H), 2.68-2.63 (m, 2H), 2.42-2.36 (m, 2H), 2.08-1.97 (m, 2H), 1.32-1.28 (m, 2H), 1.23-1.10 (m, 15H)。

[0526] 实施例20本发明化合物Cpd-32的制备



[0527]

[0528] 1、化合物Cpd-32-1的制备

[0529] 在室温下,将化合物Cpd-32-0 (800mg, 5.0mmol), tert-butyl 4-(aminomethyl) piperidine-1-carboxylate hydrochloride (2.51g, 10mmol), $Pd_2(dba)_3$ (500mg, 0.5mmol), t-BuONa (960mg, 10mmol) 和 t-BuXphos (425mg, 1.0mmol) 溶解在1,4-二氧六环 (5mL) 溶液中,用氮气将反应体系置换三次,氮气保护,70°C搅拌过夜。经TLC监测反应完全后,减压浓缩得到粗产品,粗产品经硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯/石油醚(v/v)=1/100~1/1),TLC(乙酸乙酯/石油醚(v/v)=1/1)监测,收集 $R_f=0.3\sim 0.4$ 部分,得到白色固体化合物Cpd-32-1 (870mg, 收率60.0%)。ESI $[M+H]^+ = 291.2$ 。

[0530] 2、化合物Cpd-32-2的制备

[0531] 在室温下,将DIEA (1.16g, 9.0mmol) 和丙酰氯 (552mg, 6.0mmol) 加入到Cpd-32-1 (870mg, 3.0mmol) 的干燥二氯甲烷 (25mL) 溶液中,室温搅拌2小时。经TLC监测反应完全后,向反应体系中加入冰 (50mL),用乙酸乙酯 (3×50mL) 萃取,合并有机相用饱和食盐水洗涤,无水Na₂SO₄干燥,抽滤,减压浓缩得到粗产品,粗产品经硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 1/100 ~ 1/3), TLC(乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 1/3) 监测,收集Rf = 0.3 ~ 0.4部分,得到白色固体化合物Cpd-32-2 (960g, 收率92.3%)。ESI [M+H]⁺ = 347.2。

[0532] 3、化合物Cpd-32-3的制备

[0533] 在室温下,将化合物Cpd-32-2 (960g, 2.77mmol) 溶解在二氯甲烷 (10mL) 溶液中,将三氟乙酸 (1.58g, 13.85mmol) 加入到上述反应体系。室温下搅拌过夜。经TLC监测反应完全后,加入饱和碳酸氢钠水溶液调PH至7~8。减压浓缩得到粗产品,粗产品经硅胶柱层析纯化(甲醇/二氯甲烷 (v/v) = 1/100 ~ 1/10), TLC(甲醇/二氯甲烷 (v/v) = 1/10) 监测,收集Rf = 0.3 ~ 0.4部分,得到白色固体化合物Cpd-32-3 (470mg, 收率69.0%)。ESI [M+H]⁺ = 247.1。

[0534] 4、化合物Cpd-32-4的制备

[0535] 在室温下,将化合物Cpd-32-3 (246mg, 1.0mmol), Cpd-1-2 (206mg, 0.50mmol), Pd₂(dba)₃ (46mg, 0.05mmol), t-BuONa (96mg, 1.0mmol) 和t-BuXphos (43mg, 0.1mmol) 溶解在1,4-二氧六环 (15mL) 溶液中,用氮气将反应体系置换三次,氮气保护,70℃搅拌过夜。经TLC监测反应完全后,减压浓缩得到粗产品,粗产品经硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 1/100 ~ 1/8), TLC(乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 1/8) 监测,收集Rf = 0.3 ~ 0.4部分,得到白色固体化合物Cpd-32-4 (253mg, 收率87.5%)。ESI [M+H]⁺ = 579.4。

[0536] 5、化合物Cpd-32-5的制备

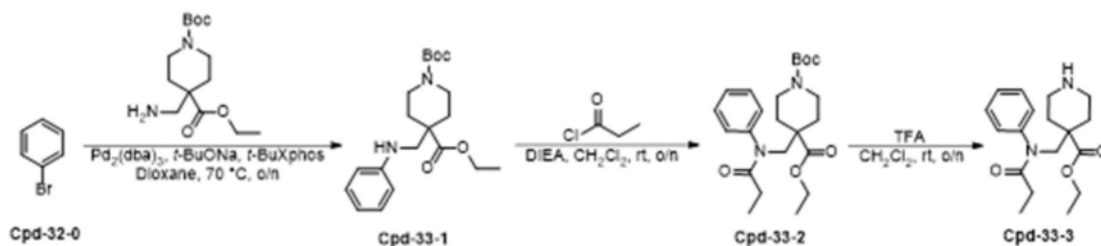
[0537] 在室温下,将TBAF (0.88mL, 1mol/L in THF, 0.88mmol) 加入到Cpd-32-4 (253mg, 0.44mmol) 的干燥四氢呋喃 (10mL) 溶液中,室温搅拌30分钟。经TLC监测反应完全后,将水 (20mL) 加至反应体系,用乙酸乙酯 (3×20mL) 萃取,合并有机相用无水Na₂SO₄干燥,抽滤,减压浓缩得到粗产品,粗产品经硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 1/100 ~ 1/4), TLC(乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 1/4) 监测,收集Rf = 0.3 ~ 0.4部分,得到白色固体化合物Cpd-32-5 (147.8mg, 收率79.6%)。ESI [M+H]⁺ = 423.3。

[0538] 6、目标化合物Cpd-32的制备

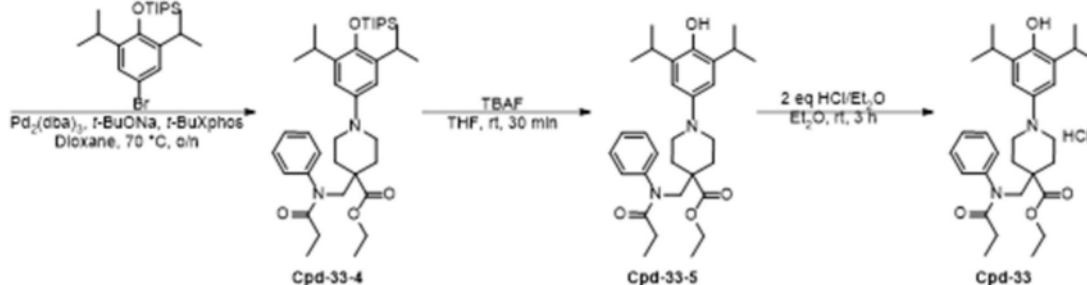
[0539] 在室温下,将HCl/Et₂O (0.35mL, 2mol/L in Et₂O, 0.70mmol) 溶液缓慢加至Cpd-32-5 (147.8mg, 0.35mmol) 的乙醚 (5mL) 溶液中,室温搅拌3h,经低温减压浓缩得到粗产品。粗产品经乙醚洗涤后干燥得到目标化合物Cpd-32 (118.5mg, 收率74.1%)。ESI [M+H]⁺ = 423.3。

[0540] ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.50 (d, J = 7.8Hz, 2H), 7.43 (t, J = 7.4Hz, 1H), 7.35 (d, J = 7.3Hz, 2H), 7.25 (s, 2H), 3.76 (s, 2H), 3.58 (s, 4H), 3.39-3.31 (m, 2H), 2.10 (d, J = 7.5Hz, 5H), 1.76 (s, 2H), 1.23 (d, J = 6.9Hz, 12H), 1.01 (t, J = 7.5Hz, 3H)。

[0541] 实施例21本发明化合物Cpd-33的制备



[0542]



[0543] 1、化合物Cpd-33-1的制备

[0544] 在室温下,将化合物Cpd-32-0 (750mg, 4.7mmol), 1-(tert-butyl) 4-ethyl 4-(aminomethyl) piperidine-1,4-dicarboxylate (1.6g, 5.6mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (430mg, 0.47mmol), $t\text{-BuONa}$ (903mg, 9.4mmol) 和 $t\text{-BuXphos}$ (400mg, 0.94mmol) 溶解在1,4-二氧六环 (5mL) 溶液中,用氮气将反应体系置换三次,氮气保护,70℃搅拌过夜。经TLC监测反应完全后,减压浓缩得到粗产品,粗产品经硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯/石油醚(v/v)=1/100~1/1),TLC(乙酸乙酯/石油醚(v/v)=1/1)监测,收集 $R_f=0.3\sim 0.4$ 部分,得到白色固体化合物Cpd-33-1 (783mg, 收率46.1%)。ESI $[\text{M}+\text{H}]^+=363.2$ 。

[0545] 2、化合物Cpd-33-2的制备

[0546] 在室温下,将DIEA (836mg, 6.48mmol) 和丙酰氯 (401mg, 4.32mmol) 加入到Cpd-33-1 (783mg, 2.16mmol) 的干燥二氯甲烷 (25mL) 溶液中,室温搅拌过夜。经TLC监测反应完全后,向反应体系中加入冰 (50mL),用乙酸乙酯 (3×50mL) 萃取,合并有机相用饱和食盐水洗涤,无水 Na_2SO_4 干燥,抽滤,减压浓缩得到粗产品,粗产品经硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯/石油醚(v/v)=1/100~1/3),TLC(乙酸乙酯/石油醚(v/v)=1/3)监测,收集 $R_f=0.3\sim 0.4$ 部分,得到白色固体化合物Cpd-33-2 (840mg, 收率93.1%)。ESI $[\text{M}+\text{H}]^+=419.2$ 。

[0547] 3、目标化合物Cpd-33-3的制备

[0548] 在室温下,将化合物Cpd-33-2 (840mg, 2.0mmol) 溶解在二氯甲烷 (10mL) 溶液中,将三氟乙酸 ((1.14g, 10.0mmol) 加入到上述反应体系。室温下搅拌过夜。经TLC监测反应完全后,加入饱和碳酸氢钠水溶液调PH至7~8。减压浓缩得到粗产品,粗产品经硅胶柱层析纯化(甲醇/二氯甲烷(v/v)=1/100~1/10),TLC(甲醇/二氯甲烷(v/v)=1/10)监测,收集 $R_f=0.3\sim 0.4$ 部分,得到白色固体化合物Cpd-33-3 (509mg, 收率80.0%)。ESI $[\text{M}+\text{H}]^+=319.2$ 。

[0549] 4、化合物Cpd-32-4的制备

[0550] 在室温下,将化合物Cpd-33-3 (318mg, 1.0mmol), Cpd-1-2 (100mg, 0.50mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (46mg, 0.05mmol), $t\text{-BuONa}$ (96mg, 1.0mmol) 和 $t\text{-BuXphos}$ (43mg, 0.10mmol) 溶解在1,4-二氧六环 (5mL) 溶液中,用氮气将反应体系置换三次,氮气保护,70℃搅拌过夜。经TLC监测反应完全后,减压浓缩得到粗产品,粗产品经硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯/石油醚(v/v)=

1/100 ~ 1/8), TLC (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 1/8) 监测, 收集 $R_f = 0.3 \sim 0.4$ 部分, 得到白色固体化合物 Cpd-33-4 (244mg, 收率 75.0%)。ESI $[M+H]^+ = 651.4$ 。

[0551] 5、化合物 Cpd-33-5 的制备

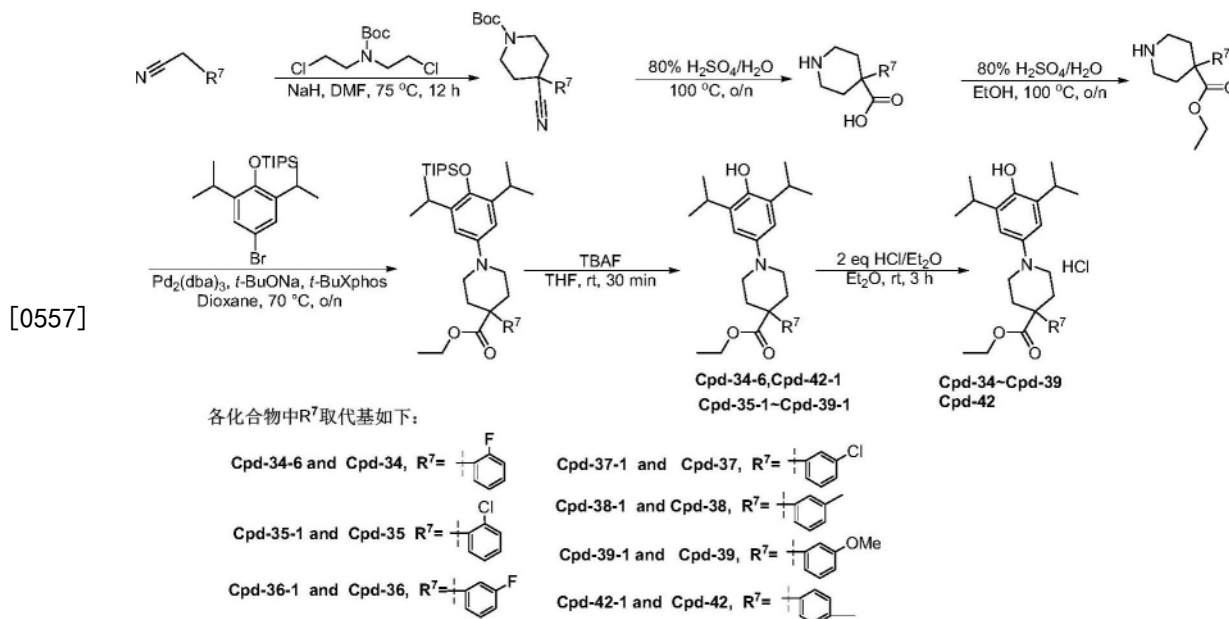
[0552] 在室温下, 将 TBAF (0.768mL, 1mol/L in THF, 0.76mmol) 加入到 Cpd-33-4 (244mg, 0.38mmol) 的干燥四氢呋喃 (10mL) 溶液中, 室温搅拌 30 分钟。经 TLC 监测反应完全后, 将水 (30mL) 加至反应体系, 用乙酸乙酯 (3 × 20mL) 萃取, 合并有机相用无水 Na_2SO_4 干燥, 抽滤, 减压浓缩得到粗产品, 粗产品经硅胶柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 1/100 ~ 1/4), TLC (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 1/4) 监测, 收集 $R_f = 0.3 \sim 0.4$ 部分, 得到白色固体化合物 Cpd-33-5 (183.2mg, 收率 97.6%)。ESI $[M+H]^+ = 495.3$ 。

[0553] 6、目标化合物 Cpd-33 的制备

[0554] 在室温下, 将 HCl/Et₂O (0.37mL, 2mol/L in Et₂O, 0.74mmol) 溶液缓慢加至 Cpd-33-5 (183.2mg, 0.37mmol) 的乙醚 (5mL) 溶液中, 室温搅拌 3h, 经低温减压浓缩得到粗产品。粗产品经乙醚洗涤后干燥得到目标化合物 Cpd-33 (169.2mg, 收率 86.2%)。ESI $[M+H]^+ = 495.3$ 。

[0555] ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.51-7.20 (m, 7H), 4.15 (s, 2H), 3.85-3.43 (m, 6H), 3.41-3.32 (m, 2H), 2.51-2.39 (m, 2H), 2.09 (d, J = 7.4Hz, 4H), 1.23 (d, J = 6.7Hz, 12H), 0.99 (t, J = 7.4Hz, 6H)。

[0556] 实施例 22 本发明化合物 Cpd-34 ~ Cpd-39 和 Cpd-42 的制备



[0558] 目标化合物 Cpd-34 ~ Cpd-39 和 Cpd-42 的制备方法类同于化合物 Cpd-27, 以 Cpd-34-0 等为起始原料制备得到。

[0559] 化合物 Cpd-34: 白色固体, 111.8mg, ESI $[M+H]^+ = 428.3$ 。

[0560] ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.66-7.20 (m, 6H), 4.32-4.28 (m, 2H), 3.99-3.85 (m, 2H), 3.75 (d, J = 6.6Hz, 2H), 3.46-3.36 (m, 2H), 2.95-2.85 (m, 2H), 2.59-2.50 (m, 2H), 1.38-1.17 (m, 15H)。

[0561] 化合物 Cpd-35: 白色固体, 97.4mg, ESI $[M+H]^+ = 444.2$ 。

[0562] ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.63 (s, 1H), 7.57-7.36 (m, 3H), 7.29 (s, 2H), 4.28 (d, J = 7.0Hz, 2H), 4.20-4.08 (m, 2H), 3.84-3.65 (m, 2H), 3.46-3.36 (m, 2H), 2.94 (d, J = 14.2Hz,

2H), 2.59-2.50 (m, 2H), 1.30 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 12H), 1.23 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 3H).

[0563] 化合物Cpd-36: 白色固体, 104.7mg, $\text{ESI} [\text{M}+\text{H}]^+ = 428.3$ 。

[0564] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7.49 (d, $J=6.7\text{Hz}$, 1H), 7.32 (s, 4H), 7.15 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 4.32 (s, 2H), 3.75 (dt, $J=23.6, 9.5\text{Hz}$, 4H), 3.46-3.36 (m, 2H), 3.03 (s, 2H), 2.45 (s, 2H), 1.26 (dd, $J=17.3, 6.7\text{Hz}$, 15H)。

[0565] 化合物Cpd-37: 白色固体, 119.1mg, $\text{ESI} [\text{M}+\text{H}]^+ = 444.2$ 。

[0566] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7.52-7.32 (m, 6H), 4.39-4.30 (m, 2H), 3.75-3.55 (m, 4H), 3.46-3.36 (m, 2H), 3.13-3.03 (m, 2H), 2.48-2.40 (m, 2H), 1.46-1.18 (m, 15H)。

[0567] 化合物Cpd-38: 白色固体, 127mg, $\text{ESI} [\text{M}+\text{H}]^+ = 424.3$ 。

[0568] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7.57-6.95 (m, 6H), 4.38-4.28 (m, 2H), 3.72-3.53 (m, 4H), 3.46-3.36 (m, 2H), 3.10-3.00 (m, 2H), 2.41 (s, 5H), 1.41-1.15 (m, 15H)。

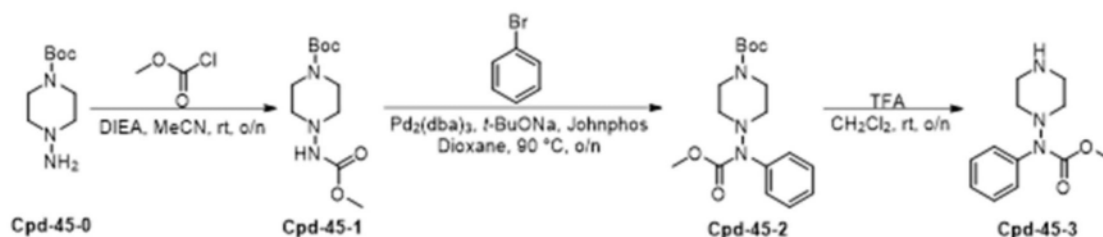
[0569] 化合物Cpd-39: 白色固体, 101.2mg, $\text{ESI} [\text{M}+\text{H}]^+ = 440.3$ 。

[0570] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7.57-6.79 (m, 6H), 4.38-4.30 (m, 2H), 3.85-3.79 (m, 4H), 3.70 (t, $J=11.3\text{Hz}$, 2H), 3.46-3.42 (m, 2H), 2.44-2.42 (m, 2H), 1.29-1.20 (m, 15H)。

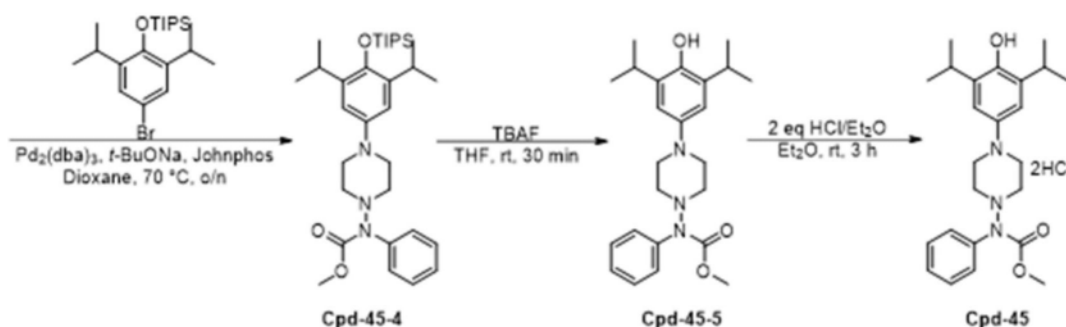
[0571] 化合物Cpd-42: 白色固体, 108.6mg, $\text{ESI} [\text{M}+\text{H}]^+ = 424.3$ 。

[0572] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7.37-7.29 (m, 6H), 4.29 (s, 2H), 3.75-3.66 (m, 4H), 3.44-3.36 (m, 2H), 3.10-3.00 (m, 1H), 2.38 (s, 5H), 1.96-1.86 (m, 1H), 1.29-1.22 (m, 15H)。

[0573] 实施例23本发明化合物Cpd-45的制备



[0574]



[0575] 1、化合物Cpd-45-1的制备

[0576] 在室温下, 将DIEA (3.87g, 30mmol) 和methyl carbonochloridate (1.04g, 11.0mmol) 加入到Cpd-45-0 (2.01g, 10.0mmol) 的干燥乙腈 (25mL) 溶液中, 室温搅拌过夜。经TLC监测反应完全后, 向反应体系中加入冰 (50mL), 用乙酸乙酯 (3×50mL) 萃取, 合并有机相用饱和食盐水洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥, 抽滤, 减压浓缩得到粗产品, 粗产品经硅胶柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 1/100 ~ 1/1), TLC (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 1/1) 监测, 收集 $R_f = 0.4 \sim 0.5$ 部分, 得到白色固体化合物Cpd-45-1 (2.33g, 收率89.9%)。ESI $[\text{M}+\text{H}]^+ = 260.1$ 。

[0577] 2、化合物Cpd-45-2的制备

[0578] 在室温下,将化合物Cpd-32-0(1.08g,6.76mmol),Cpd-45-1(2.1g,8.11mmol),Pd₂(dba)₃(619mg,0.68mmol),t-BuONa(779mg,8.11mmol)和Johnphos(402mg,1.35mmol)溶解在1,4-二氧六环(30mL)溶液中,用氮气将反应体系置换三次,氮气保护,90℃搅拌过夜。经TLC监测反应完全后,减压浓缩得到粗产品,粗产品经硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯/石油醚(v/v)=1/100~1/3),TLC(乙酸乙酯/石油醚(v/v)=1/3)监测,收集Rf=0.3~0.4部分,得到白色固体化合物Cpd-45-2(760mg,收率27.9%)。ESI[M+H]⁺=336.2。

[0579] 3、化合物Cpd-45-3的制备

[0580] 在室温下,将化合物Cpd-45-2(760mg,2.27mmol)溶解在二氯甲烷(10mL)溶液中,将三氟乙酸(1.29g,11.4mmol)加入到上述反应体系。室温下搅拌过夜。经TLC监测反应完全后,加入饱和碳酸氢钠水溶液调PH至7~8。减压浓缩得到粗产品,粗产品经硅胶柱层析纯化(甲醇/二氯甲烷(v/v)=1/100~1/10),TLC(甲醇/二氯甲烷(v/v)=1/10)监测,收集Rf=0.3~0.4部分,得到白色固体化合物Cpd-45-3(470mg,收率88.2%)。ESI[M+H]⁺=236.1。

[0581] 4、化合物Cpd-45-4的制备

[0582] 在室温下,将化合物Cpd-45-3(236mg,1.0mmol),Cpd-1-2(206mg,0.5mmol),Pd₂(dba)₃(46mg,0.05mmol),t-BuONa(96mg,1.0mmol)和Johnphos(30mg,0.10mmol)溶解在1,4-二氧六环(10mL)溶液中,用氮气将反应体系置换三次,氮气保护,70℃搅拌过夜。经TLC监测反应完全后,减压浓缩得到粗产品,粗产品经硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯/石油醚(v/v)=1/100~1/8),TLC(乙酸乙酯/石油醚(v/v)=1/8)监测,收集Rf=0.3~0.4部分,得到白色固体化合物Cpd-45-4(142mg,收率50.1%)。ESI[M+H]⁺=568.4。

[0583] 5、化合物Cpd-45-5的制备

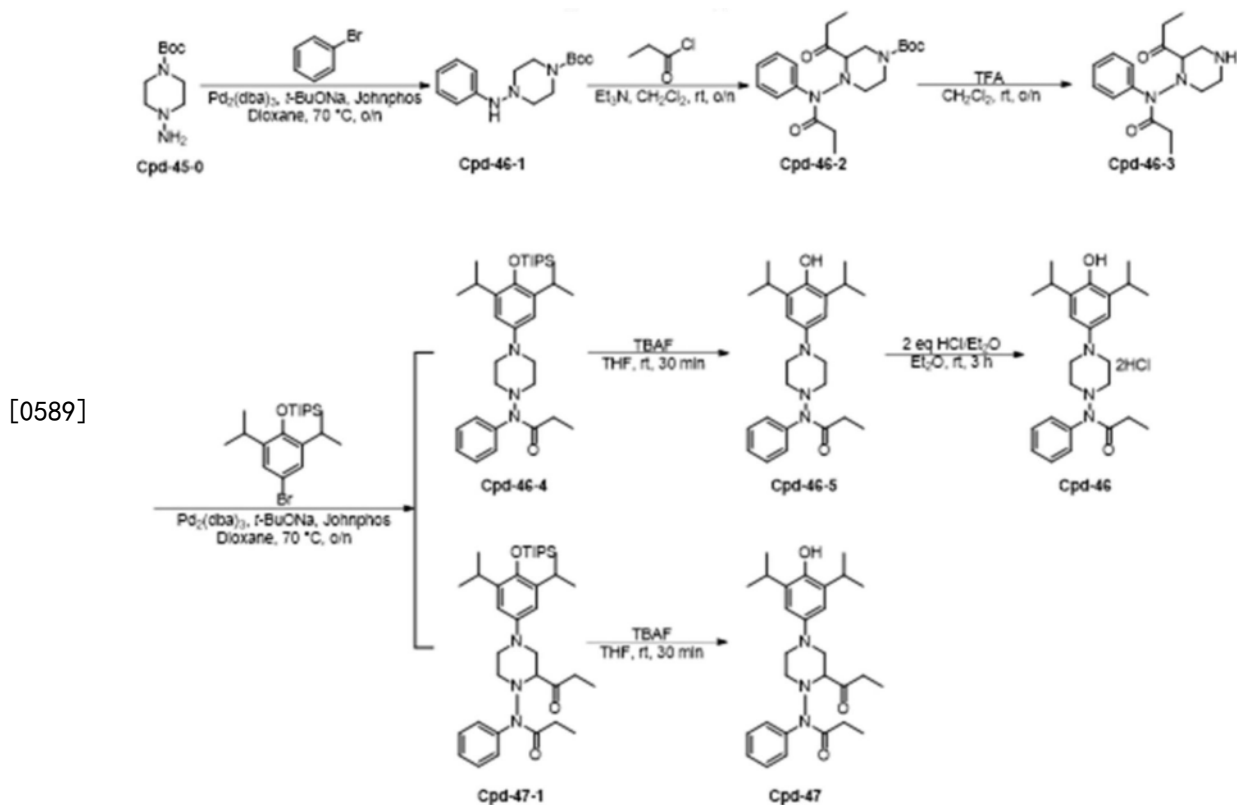
[0584] 在室温下,将TBAF(0.50mL,1mol/L in THF,0.50mmol)加入到Cpd-45-4(142mg,0.25mmol)的干燥四氢呋喃(10mL)溶液中,室温搅拌30分钟。经TLC监测反应完全后,将水(30mL)加至反应体系,用乙酸乙酯(3×30mL)萃取,合并有机相用无水Na₂SO₄干燥,抽滤,减压浓缩得到粗产品,粗产品经硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯/石油醚(v/v)=1/100~1/4),TLC(乙酸乙酯/石油醚(v/v)=1/4)监测,收集Rf=0.3~0.4部分,得到白色固体化合物Cpd-45-5(87.1mg,收率84.6%)。ESI[M+H]⁺=412.2。

[0585] 6、目标化合物Cpd-45的制备

[0586] 在室温下,将HCl/Et₂O(0.21mL,2mol/L in Et₂O,0.42mmol)溶液缓慢加至Cpd-45-5(87.1mg,0.21mmol)的乙醚(5mL)溶液中,室温搅拌3h,经低温减压浓缩得到粗产品。粗产品经乙醚洗涤后干燥得到目标化合物Cpd-45(81.3mg,收率79.7%)。ESI[M+H]⁺=412.3。

[0587] ¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ7.42(d,J=7.5Hz,2H),7.39-7.28(m,3H),7.21(s,2H),3.73(s,3H),3.76-3.62(m,4H),3.60-3.38(m,4H),3.33(d,J=6.9Hz,2H),1.22(d,J=6.9Hz,12H)。

[0588] 实施例24本发明化合物Cpd-46和Cpd-47的制备



[0590] 1、化合物Cpd-46-1的制备

[0591] 在室温下,将化合物Cpd-32-0 (1.41g, 9.0mmol), Cpd-45-0 (2.01g, 10mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (825mg, 0.9mmol), $t\text{-BuONa}$ (1.73g, 18mmol) 和 Johnphos (536mg, 1.8mmol) 溶解在1,4-二氧六环(5mL)溶液中,用氮气将反应体系置换三次,氮气保护, 70°C 搅拌过夜。经TLC监测反应完全后,减压浓缩得到粗产品,粗产品经硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯/石油醚(v/v) = 1/100 ~ 1/2), TLC(乙酸乙酯/石油醚(v/v) = 1/2) 监测,收集 $R_f = 0.3 \sim 0.4$ 部分,得到白色固体化合物Cpd-46-1 (960mg, 收率38.5%)。ESI $[\text{M}+\text{H}]^+ = 278.2$ 。

[0592] 2、化合物Cpd-46-2的制备

[0593] 在室温下,将三乙胺 (3.96g, 39.2mmol) 和丙酰氯 (2.43g, 26.2mmol) 加入到Cpd-46-1 (724mg, 2.62mmol) 的干燥二氯甲烷 (25mL) 溶液中,室温搅拌2小时。经TLC监测反应完全后,向反应体系中加入冰 (50mL),用乙酸乙酯 ($3 \times 50\text{mL}$) 萃取,合并有机相用饱和食盐水洗涤,无水 Na_2SO_4 干燥,抽滤,减压浓缩得到粗产品,粗产品经硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯/石油醚(v/v) = 1/100 ~ 1/3), TLC(乙酸乙酯/石油醚(v/v) = 1/3) 监测,收集 $R_f = 0.3 \sim 0.4$ 部分,得到白色固体化合物Cpd-46-2 (541mg, 收率53.0%)。ESI $[\text{M}+\text{H}]^+ = 390.2$ 。

[0594] 3、化合物Cpd-46-3的制备

[0595] 在室温下,将化合物Cpd-46-2 (500mg, 1.29mmol) 溶解在二氯甲烷 (10mL) 溶液中,将三氟乙酸 (735mg, 6.45mmol) 加入到上述反应体系。室温下搅拌过夜。经TLC监测反应完全后,加入饱和碳酸氢钠水溶液调PH至7 ~ 8。减压浓缩得到粗产品,粗产品经硅胶柱层析纯化(甲醇/二氯甲烷(v/v) = 1/100 ~ 1/10), TLC(甲醇/二氯甲烷(v/v) = 1/10) 监测,收集 $R_f = 0.3 \sim 0.4$ 部分,得到白色固体化合物Cpd-46-3 (364mg, 收率97.5%)。ESI $[\text{M}+\text{H}]^+ = 290.2$ 。

[0596] 4、化合物Cpd-46-4和Cpd-47-1的制备

[0597] 在室温下,将化合物Cpd-46-3 (173mg, 0.6mmol), Cpd-1-2 (412mg, 1.0mmol), Pd_2

(dba)₃ (92mg, 0.1mmol), t-BuONa (192mg, 2.0mmol) 和Johnphos (60mg, 0.2mmol) 溶解在1,4-二氧六环 (20mL) 溶液中, 用氮气将反应体系置换三次, 氮气保护, 70℃搅拌过夜。经TLC监测反应完全后, 减压浓缩得到粗产品, 粗产品经硅胶柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 1/100 ~ 1/8), TLC (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 1/8) 监测, 收集Rf = 0.3 ~ 0.4部分, 得到白色固体化合物Cpd-46-4 (103mg, 收率18.2%), ESI [M+H]⁺ = 566.4和Cpd-47-1 (37mg, 收率6.0%), ESI [M+H]⁺ = 622.4。

[0598] 5、化合物Cpd-46-5的制备

[0599] 在室温下, 将TBAF (0.36mL, 1mol/L in THF, 0.36mmol) 加入到Cpd-46-4 (103mg, 0.18mmol) 的干燥四氢呋喃 (5mL) 溶液中, 室温搅拌30分钟。经TLC监测反应完全后, 将水 (10mL) 加至反应体系, 用乙酸乙酯 (3×10mL) 萃取, 合并有机相用无水Na₂SO₄干燥, 抽滤, 减压浓缩得到粗产品, 粗产品经硅胶柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 1/100 ~ 1/4), TLC (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 1/4) 监测, 收集Rf = 0.3 ~ 0.4部分, 得到白色固体化合物Cpd-46-5 (59mg, 收率79.7%)。ESI [M+H]⁺ = 410.3。

[0600] 6、目标化合物Cpd-46的制备

[0601] 在室温下, 将HCl/Et₂O (0.14mL, 2mol/L in Et₂O, 0.28mmol) 溶液缓慢加至Cpd-46-5 (59mg, 0.14mmol) 的乙醚 (5mL) 溶液中, 室温搅拌3h, 经低温减压浓缩得到粗产品。粗产品经乙醚洗涤后干燥得到目标化合物Cpd-46 (58.4mg, 收率86.5%)。ESI [M+H]⁺ = 410.2。

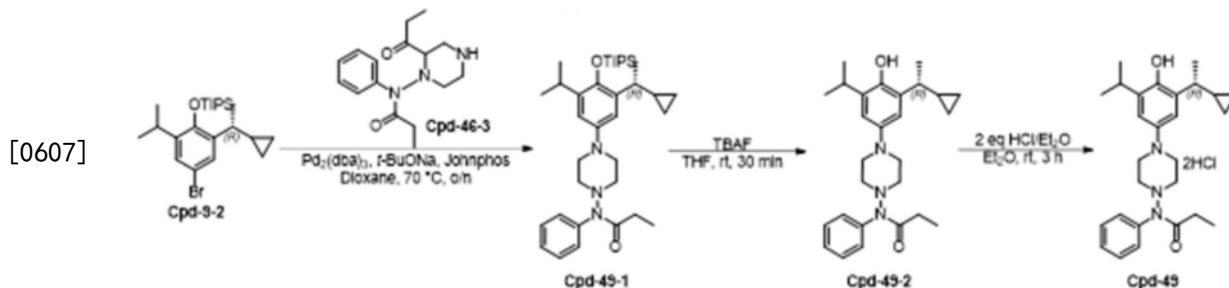
[0602] ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.60-7.26 (m, 7H), 4.04 (s, 2H), 3.63 (d, J = 9.2Hz, 2H), 3.46 (d, J = 10.0Hz, 2H), 3.34 (dd, J = 13.7, 6.9Hz, 2H), 2.98 (dd, J = 41.6, 8.9Hz, 2H), 2.05 (s, 2H), 1.41-1.20 (m, 15H)。

[0603] 7、化合物Cpd-47的制备

[0604] 在室温下, 将TBAF (0.12mL, 1mol/L in THF, 0.12mmol) 加入到Cpd-47-1 (37mg, 0.06mmol) 的干燥四氢呋喃 (5mL) 溶液中, 室温搅拌30分钟。经TLC监测反应完全后, 将水 (10mL) 加至反应体系, 用乙酸乙酯 (3×10mL) 萃取, 合并有机相用无水Na₂SO₄干燥, 抽滤, 减压浓缩得到粗产品, 粗产品经硅胶柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 1/100 ~ 1/4), TLC (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 1/4) 监测, 收集Rf = 0.3 ~ 0.4部分, 得到白色固体化合物Cpd-47 (4.4mg, 收率15.7%)。ESI [M+H]⁺ = 466.3。

[0605] ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.56-7.42 (m, 3H), 7.22 (d, J = 7.0Hz, 2H), 6.61 (s, 2H), 4.32 (d, J = 7.2Hz, 1H), 3.26 (d, J = 6.8Hz, 2H), 3.03-2.38 (m, 6H), 1.32 (d, J = 7.2Hz, 4H), 1.29 (s, 3H), 1.17 (d, J = 6.9Hz, 12H), 1.11-1.00 (m, 3H)。

[0606] 实施例25本发明化合物Cpd-49的制备

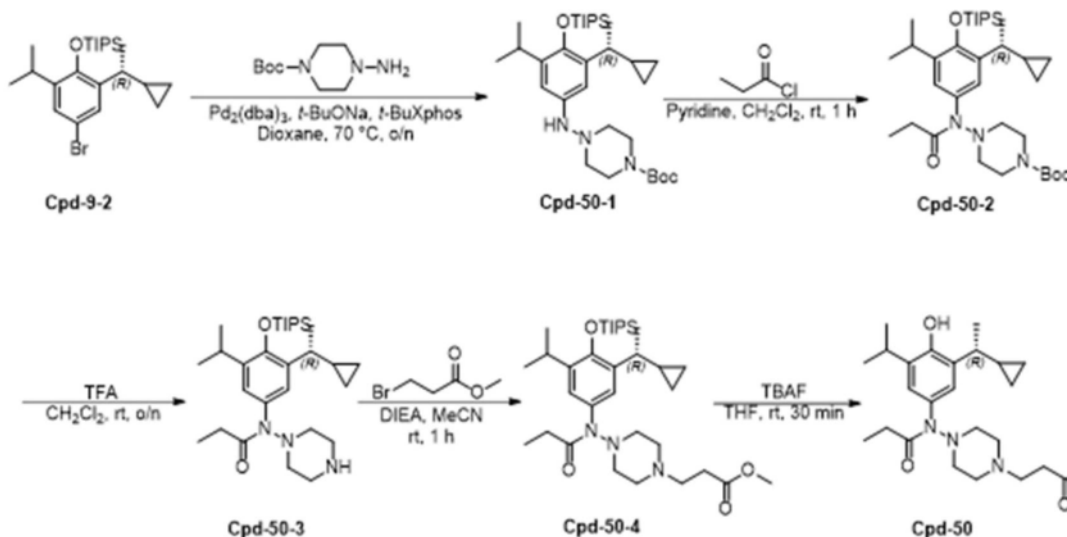


[0608] 目标化合物Cpd-49的制备方法类同于化合物Cpd-46, 以Cpd-46-3和Cpd-9-2为起始原料制备得到。

[0609] 化合物Cpd-49:白色固体,28.3mg,ESI $[M+H]^+ = 436.3$ 。

[0610] 1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7.54 (d, $J=7.5Hz$, 3H), 7.38 (s, 2H), 7.24 (s, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.64 (s, 2H), 3.50-3.38 (m, 2H), 3.33 (t, $J=5.4Hz$, 1H), 3.08-2.85 (m, 2H), 2.54-2.41 (m, 1H), 2.05 (s, 1H), 1.86 (s, 1H), 1.25 (dd, $J=19.6, 6.9Hz$, 12H), 1.04 (s, 1H), 0.67-0.53 (m, 1H), 0.42-0.30 (m, 1H), 0.28-0.21 (m, 1H), 0.11-0.04 (m, 1H)。

[0611] 实施例26本发明化合物Cpd-50的制备



[0612]

[0613] 1、化合物Cpd-50-1的制备

[0614] 在室温下,将化合物Cpd-9-2 (1.32g, 3.0mmol), Cpd-45-0 (1.04g, 4.5mmol), $Pd_2(dba)_3$ (314mg, 0.3mmol), $t-BuONa$ (493mg, 4.5mmol) 和 $t-BuXphos$ (291mg, 0.6mmol) 溶解在1,4-二氧六环(5mL)溶液中,用氮气将反应体系置换三次,氮气保护, $70^\circ C$ 搅拌过夜。经TLC监测反应完全后,减压浓缩得到粗产品,粗产品经硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯/石油醚(v/v) = 1/100 ~ 1/1), TLC(乙酸乙酯/石油醚(v/v) = 1/1) 监测,收集 $R_f = 0.3 \sim 0.4$ 部分,得到白色固体化合物Cpd-50-1 (1.1g, 收率65.6%)。ESI $[M+H]^+ = 560.4$ 。

[0615] 2、化合物Cpd-50-2的制备

[0616] 在室温下,将吡啶 (474mg, 6.0mmol) 和丙酰氯 (495mg, 5.0mmol) 加入到Cpd-50-1 (559mg, 1.0mmol) 的干燥二氯甲烷 (20mL) 溶液中,室温搅拌1小时。经TLC监测反应完全后,向反应体系中加入冰 (50mL),用乙酸乙酯 ($3 \times 50mL$) 萃取,合并有机相用饱和食盐水洗涤,无水 Na_2SO_4 干燥,抽滤,减压浓缩得到粗产品,粗产品经硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯/石油醚(v/v) = 1/100 ~ 1/10), TLC(乙酸乙酯/石油醚(v/v) = 1/10) 监测,收集 $R_f = 0.3 \sim 0.4$ 部分,得到白色固体化合物Cpd-50-2 (601mg, 收率97.7%)。ESI $[M+H]^+ = 616.4$ 。

[0617] 3、化合物Cpd-50-3的制备

[0618] 在室温下,将化合物Cpd-50-2 (601mg, 0.98mmol) 溶解在二氯甲烷 (15mL) 溶液中,将三氟乙酸 (559mg, 4.9mmol) 加入到上述反应体系。室温下搅拌过夜。经TLC监测反应完全后,加入饱和碳酸氢钠水溶液调PH至7~8。减压浓缩得到粗产品,粗产品经硅胶柱层析纯化(甲醇/二氯甲烷(v/v) = 1/100 ~ 1/10), TLC(甲醇/二氯甲烷(v/v) = 1/10) 监测,收集 $R_f = 0.3 \sim 0.4$ 部分,得到白色固体化合物Cpd-50-3 (345mg, 收率68.3%)。ESI $[M+H]^+ = 516.4$ 。

[0619] 4、化合物Cpd-50-4的制备

[0620] 室温下,将DIEA (259mg, 2.01mmol) 和methyl 3-bromopropanoate (223mg, 1.34mmol) 加入到Cpd-50-3 (345mg, 0.67mmol) 的干燥乙腈 (15mL) 溶液中,室温搅拌1小时。经TLC监测反应完全后,向反应体系中加入冰 (20mL),用乙酸乙酯 (3×20mL) 萃取,合并有机相用饱和食盐水洗涤,无水Na₂SO₄干燥,抽滤,减压浓缩得到粗产品,粗产品经硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 1/100 ~ 1/10), TLC(乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 1/10) 监测,收集Rf = 0.3 ~ 0.4部分,得到白色固体化合物Cpd-50-4 (313mg, 收率77.6%)。ESI [M+H]⁺ = 602.4。

[0621] 5、目标化合物Cpd-50的制备

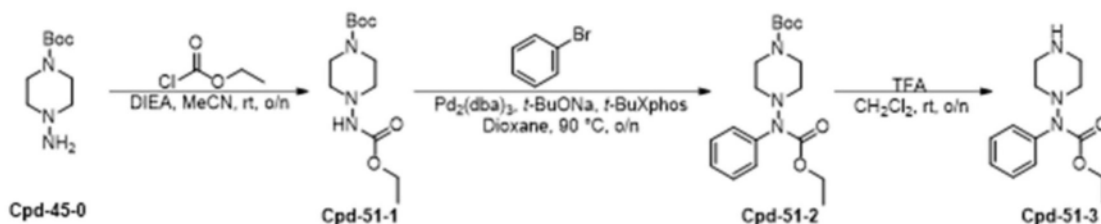
[0622] 在室温下,将TBAF (1.04mL, 1mol/L in THF, 1.04mmol) 加入到Cpd-50-4 (313mg, 0.52mmol) 的干燥四氢呋喃 (10mL) 溶液中,室温搅拌30分钟。经TLC监测反应完全后,将水 (30mL) 加至反应体系,用乙酸乙酯 (3×30mL) 萃取,合并有机相用无水Na₂SO₄干燥,抽滤,减压浓缩得到粗产品,粗产品经硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 1/100 ~ 1/4), TLC(乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 1/4) 监测,收集Rf = 0.3 ~ 0.4部分,得到白色固体化合物Cpd-50 (176.4mg, 收率76.2%)。ESI [M+H]⁺ = 446.3。

[0623] ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ6.79 (dd, J = 54.5, 2.4Hz, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.40-

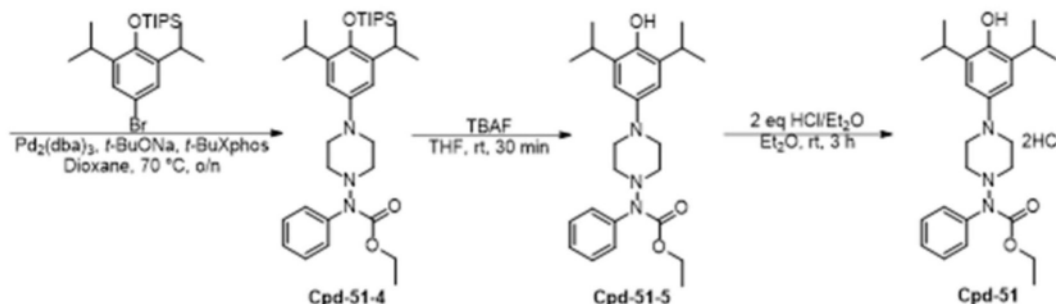
[0624] 3.34 (m, 1H), 2.97 (d, J = 10.2Hz, 2H), 2.87 (d, J = 10.7Hz, 2H), 2.75 (d, J = 7.5Hz, 2H), 2.65 (t, J = 7.3Hz, 2H), 2.57 (s, 2H), 2.48 (d, J = 7.2Hz, 3H), 2.36 (dd, J = 11.5, 9.0Hz, 2H), 1.39-1.07 (m, 12H), 1.05-0.98 (m, 2H), 0.64-0.46 (m, 1H), 0.38-

[0625] 0.32 (m, 1H), 0.19-0.16 (m, 1H), 0.10-0.04 (m, 1H)。

[0626] 实施例27本发明化合物Cpd-51的制备



[0627]



[0628] 1、化合物Cpd-51-1的制备

[0629] 在室温下,将DIEA (9.62g, 74.6mmol) 和ethyl carbonochloridate (4.02g, 37.3mmol) 加入到Cpd-45-0 (5.0g, 24.8mmol) 的干燥乙腈 (25mL) 溶液中,室温搅拌过夜。经TLC监测反应完全后,向反应体系中加入冰 (50mL),用乙酸乙酯 (3×50mL) 萃取,合并有机相用饱和食盐水洗涤,无水Na₂SO₄干燥,抽滤,减压浓缩得到粗产品,粗产品经硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 1/100 ~ 1/1), TLC(乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 1/1) 监测,收集Rf

=0.4~0.5部分,得到白色固体化合物Cpd-51-1(4.88g,收率72.1%)。ESI[M+H]⁺=274.2。

[0630] 2、化合物Cpd-51-2的制备

[0631] 在室温下,将化合物Cpd-32-0(1.72g,10.84mmol),Cpd-51-1(1.48g,5.42mmol),Pd₂(dba)₃(496mg,0.542mmol),t-BuONa(1.05g,10.84mmol)和t-BuXphos(461mg,1.084mmol)溶解在1,4-二氧六环(30mL)溶液中,用氮气将反应体系置换三次,氮气保护,90℃搅拌过夜。经TLC监测反应完全后,减压浓缩得到粗产品,粗产品经硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯/石油醚(v/v)=1/100~1/1),TLC(乙酸乙酯/石油醚(v/v)=1/1)监测,收集Rf=0.3~0.4部分,得到白色固体化合物Cpd-51-2(1.69g,收率89.4%)。ESI[M+H]⁺=350.2。

[0632] 3、化合物Cpd-51-3的制备

[0633] 在室温下,将化合物Cpd-51-2(1.69g,4.84mmol)溶解在二氯甲烷(10mL)溶液中,将三氟乙酸(2.76g,24.2mmol)加入到上述反应体系。室温下搅拌过夜。经TLC监测反应完全后,加入饱和碳酸氢钠水溶液调PH至7~8。减压浓缩得到粗产品,粗产品经硅胶柱层析纯化(甲醇/二氯甲烷(v/v)=1/100~1/10),TLC(甲醇/二氯甲烷(v/v)=1/10)监测,收集Rf=0.3~0.4部分,得到白色固体化合物Cpd-51-3(1.01g,收率83.4%)。ESI[M+H]⁺=250.1。

[0634] 4、化合物Cpd-51-4的制备

[0635] 在室温下,将化合物Cpd-51-3(349mg,1.4mmol),Cpd-1-2(100mg,0.7mmol),Pd₂(dba)₃(64mg,0.07mmol),t-BuONa(135mg,1.4mmol)和t-BuXphos(60mg,0.14mmol)溶解在1,4-二氧六环(15mL)溶液中,用氮气将反应体系置换三次,氮气保护,70℃搅拌过夜。经TLC监测反应完全后,减压浓缩得到粗产品,粗产品经硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯/石油醚(v/v)=1/100~1/8),TLC(乙酸乙酯/石油醚(v/v)=1/8)监测,收集Rf=0.3~0.4部分,得到白色固体化合物Cpd-51-4(394mg,收率96.8%)。ESI[M+H]⁺=582.4。

[0636] 5、化合物Cpd-51-5的制备

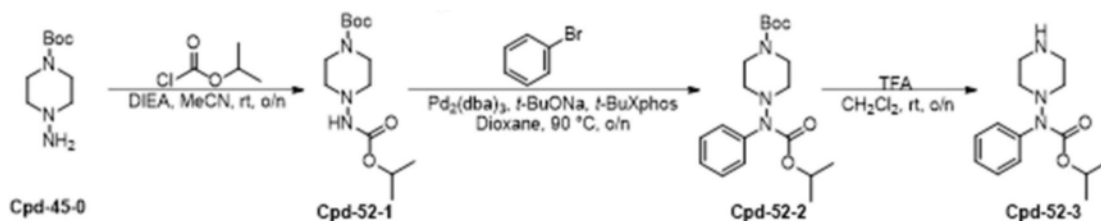
[0637] 在室温下,将TBAF(1.36mL,1mol/L in THF,1.36mmol)加入到Cpd-51-4(394mg,0.68mmol)的干燥四氢呋喃(20mL)溶液中,室温30分钟。经TLC监测反应完全后,将水(30mL)加至反应体系,用乙酸乙酯(3×30mL)萃取,合并有机相用无水Na₂SO₄干燥,抽滤,减压浓缩得到粗产品,粗产品经硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯/石油醚(v/v)=1/100~1/4),TLC(乙酸乙酯/石油醚(v/v)=1/4)监测,收集Rf=0.3~0.4部分,得到白色固体化合物Cpd-51-5(210mg,收率72.7%)。ESI[M+H]⁺=426.3。

[0638] 6、目标化合物Cpd-51的制备

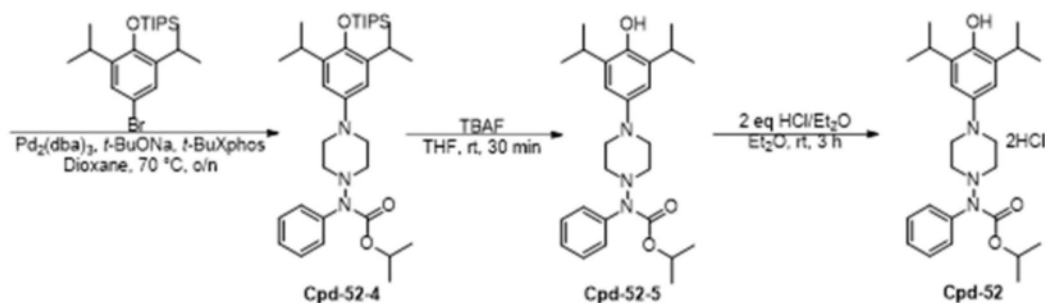
[0639] 在室温下,将HCl/Et₂O(0.49mL,2mol/L in Et₂O,0.92mmol)溶液缓慢加至Cpd-51-5(210mg,0.49mmol)的乙醚(5mL)溶液中,室温搅拌3h,经低温减压浓缩得到粗产品。粗产品经乙醚洗涤后干燥得到目标化合物Cpd-51(205.7mg,收率84.3%)。ESI[M+H]⁺=426.3。

[0640] ¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ7.42(d,J=7.2Hz,2H),7.34(d,J=7.7Hz,3H),7.18(s,2H),4.20(d,J=7.1Hz,2H),3.77-3.41(m,8H),3.33(d,J=6.9Hz,2H),1.22(d,J=6.9Hz,15H)。

[0641] 实施例28本发明化合物Cpd-52的制备



[0642]

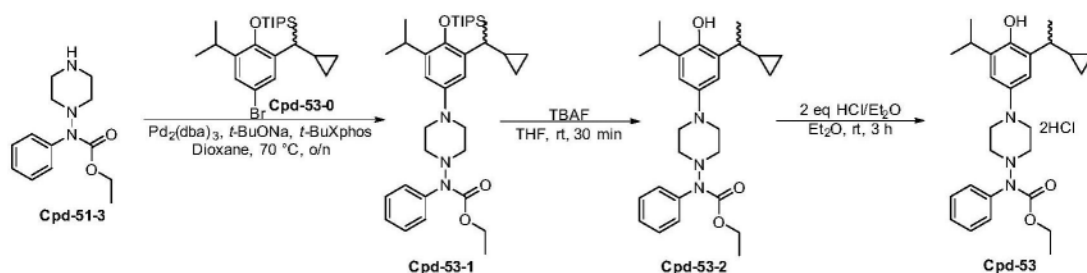


[0643] 目标化合物Cpd-52的制备方法类同于化合物Cpd-51,以Cpd-45-0为起始原料制备得到。

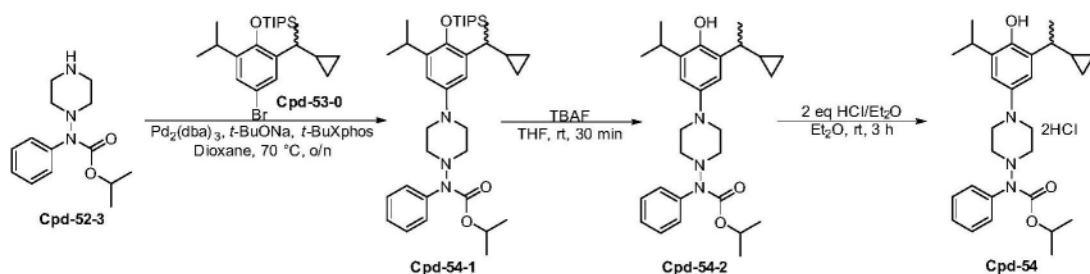
[0644] 化合物Cpd-52:白色固体,182.8mg,ESI $[\text{M}+\text{H}]^+=440.3$ 。

[0645] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7.41 (d, $J=7.4\text{Hz}$, 2H), 7.34 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 3H), 7.26 (s, 2H), 5.00 (dt, $J=12.5, 6.3\text{Hz}$, 1H), 3.60 (d, $J=98.5\text{Hz}$, 7H), 3.38-3.31 (m, 2H), 1.23 (dd, $J=6.5, 3.0\text{Hz}$, 18H)。

[0646] 实施例29本发明化合物Cpd-53和Cpd-54的制备



[0647]



[0648] 目标化合物Cpd-53和Cpd-54的制备方法类同于化合物Cpd-51,以Cpd-51-3, Cpd-51-3和Cpd-53-0为起始原料制备得到。

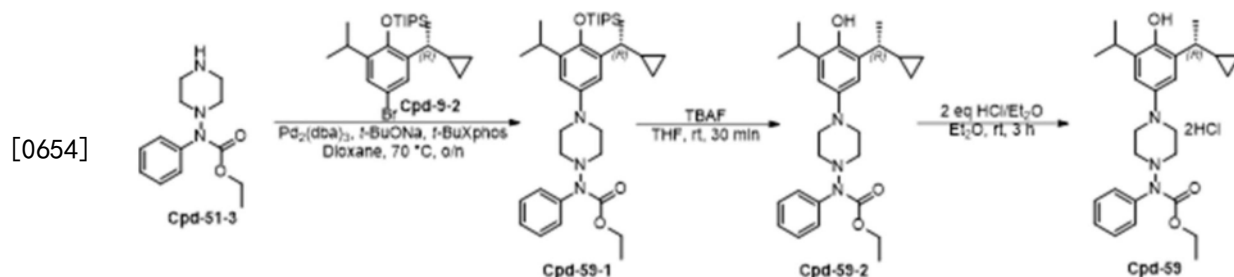
[0649] 化合物Cpd-53:白色固体,65.3mg,ESI $[\text{M}+\text{H}]^+=452.3$ 。

[0650] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7.45-7.21 (m, 7H), 4.20 (d, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 3.97-3.41 (m, 8H), 3.37-3.31 (m, 1H), 2.51-2.40 (m, 1H), 1.27 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 3H), 1.24-1.20 (m, 9H), 1.11-1.03 (m, 1H), 0.70-0.60 (m, 1H), 0.44-0.34 (m, 1H), 0.28-0.22 (m, 1H), 0.08-0.02 (m, 1H)。

[0651] 化合物Cpd-54:白色固体,65.9mg,ESI $[\text{M}+\text{H}]^+=466.3$ 。

[0652] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7.45-7.21 (m, 7H), 4.20 (d, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 3.97-3.41 (m, 8H), 3.37-3.31 (m, 1H), 2.51-2.40 (m, 1H), 1.27 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 3H), 1.24-1.20 (m, 9H), 1.11-1.03 (m, 1H), 0.70-0.60 (m, 1H), 0.44-0.34 (m, 1H), 0.28-0.22 (m, 1H), 0.08-0.02 (m, 1H).

[0653] 实施例30本发明化合物Cpd-59的制备

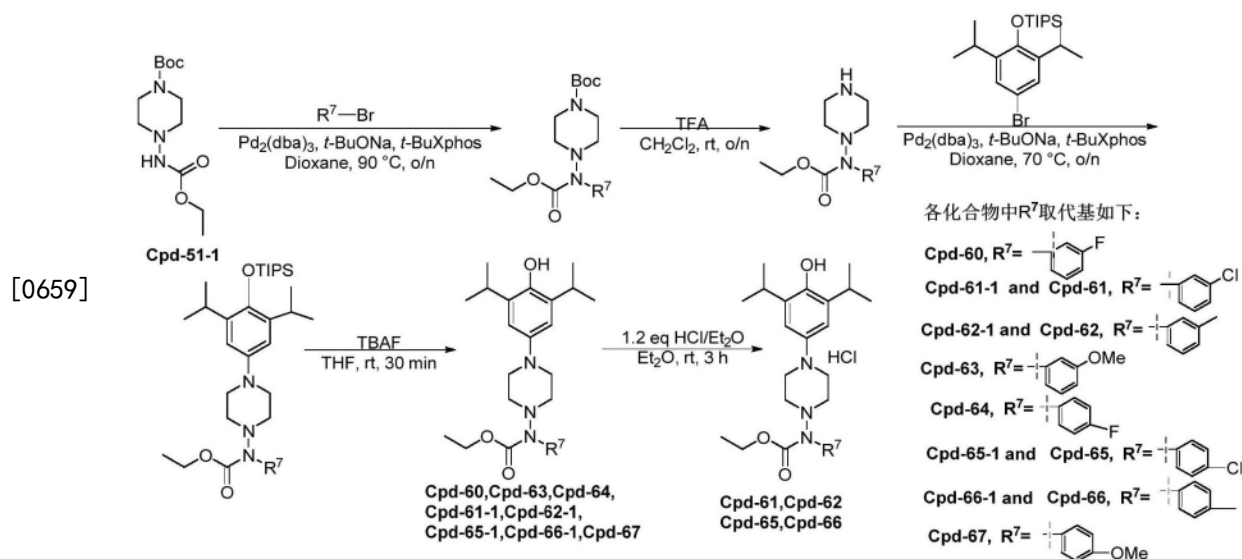


[0655] 目标化合物Cpd-59的制备方法类同于化合物Cpd-51,以Cpd-51-3和Cpd-9-2为起始原料制备得到。

[0656] 化合物Cpd-59:白色固体,178.1mg,ESI $[\text{M}+\text{H}]^+=452.3$ 。

[0657] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7.53-7.34 (m, 6H), 7.31 (d, $J=2.7\text{Hz}$, 1H), 4.25 (q, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 3.52 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 8H), 3.38 (s, 1H), 2.53 (dd, $J=9.0, 7.0\text{Hz}$, 1H), 1.32 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 3H), 1.28 (t, $J=6.0\text{Hz}$, 9H), 1.16-1.02 (m, 1H), 0.64 (s, 1H), 0.44 (s, 1H), 0.35-0.21 (m, 1H), 0.18-0.07 (m, 1H).

[0658] 实施例31本发明化合物Cpd-60~Cpd-67的制备



[0660] 目标化合物Cpd-60~Cpd-67的制备方法类同于化合物Cpd-51,以Cpd-51-1为起始原料制备得到。

[0661] 化合物Cpd-60:白色固体,137.4mg,ESI $[\text{M}+\text{H}]^+=444.3$ 。

[0662] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7.45 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 1H), 7.35 (s, 2H), 7.32-7.25 (m, 2H), 7.09 (s, 1H), 4.30 (q, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 4.23-3.45 (m, 8H), 3.39 (dd, $J=13.7, 6.8\text{Hz}$, 2H), 1.32 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 3H), 1.28 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 13H).

[0663] 化合物Cpd-61:白色固体,117.6mg,ESI $[\text{M}+\text{H}]^+=460.2$ 。

[0664] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7.52 (s, 1H), 7.46-7.30 (m, 5H), 4.29 (q, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 3.52 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 8H), 3.44-3.36 (m, 2H), 1.32 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 3H), 1.27 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 13H).

[0665] 化合物Cpd-62:白色固体,119.1mg,ESI $[M+H]^+ = 440.3$ 。

[0666] 1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7.34 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.32 (s, 2H), 7.19 (dd, $J=21.8$, 8.5Hz, 3H), 4.24 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 3.82-3.48 (m, 8H), 3.39 (dd, $J=13.7$, 6.9Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.32-1.22 (m, 15H)。

[0667] 化合物Cpd-63:白色固体,97.3mg,ESI $[M+H]^+ = 456.4$ 。

[0668] 1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7.37 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.32 (s, 2H), 6.97 (d, $J=7.8$ Hz, 3H), 4.25 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 4.20-3.43 (m, 11H), 3.39 (dd, $J=13.7$, 6.9Hz, 2H), 1.27 (d, $J=6.9$ Hz, 15H)。

[0669] 化合物Cpd-64:白色固体,75.6mg,ESI $[M+H]^+ = 444.3$ 。

[0670] 1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7.35 (d, $J=5.0$ Hz, 2H), 7.18 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 6.70 (s, 2H), 4.21 (d, $J=7.1$ Hz, 2H), 3.31 (d, $J=7.0$ Hz, 2H), 3.26-3.08 (m, 8H), 1.27 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 1.22 (d, $J=6.9$ Hz, 12H)。

[0671] 化合物Cpd-65:白色固体,90.3mg,ESI $[M+H]^+ = 460.3$ 。

[0672] 1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7.43 (t, $J=5.8$ Hz, 4H), 7.33 (s, 2H), 4.27 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 3.52 (d, $J=6.8$ Hz, 8H), 3.39 (dd, $J=13.7$, 6.9Hz, 2H), 1.29 (dd, $J=14.8$, 7.0Hz, 15H)。

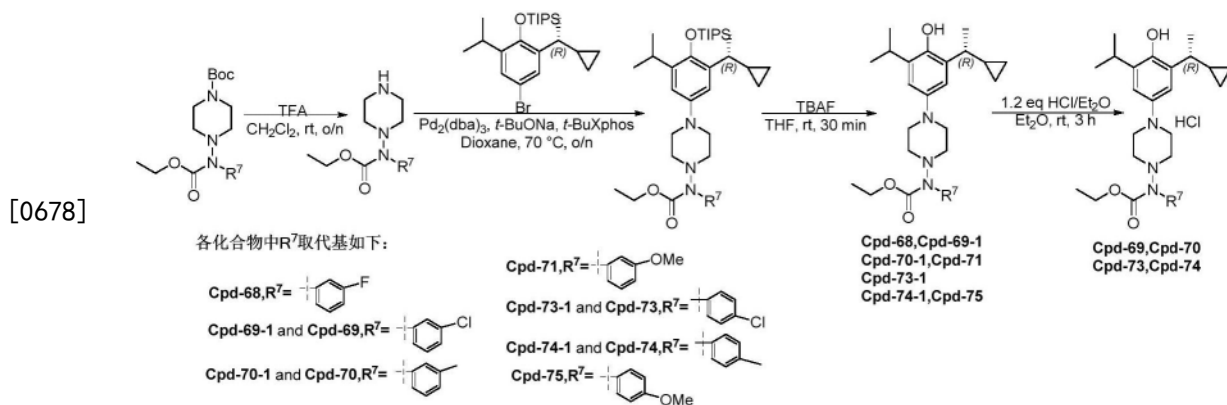
[0673] 化合物Cpd-66:白色固体,133.2mg,ESI $[M+H]^+ = 440.3$ 。

[0674] 1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7.27 (dd, $J=19.0$, 7.3Hz, 6H), 4.22 (d, $J=7.1$ Hz, 0H), 3.52 (s, 1H), 3.38 (d, $J=6.8$ Hz, 0H), 2.41 (s, 0H), 1.26 (t, $J=8.2$ Hz, 3H)。

[0675] 化合物Cpd-67:白色固体,84.9mg,ESI $[M+H]^+ = 456.4$ 。

[0676] 1H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.94 (s, 1H), 7.21 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.99 (d, $J=8.9$ Hz, 2H), 6.69 (s, 2H), 4.17 (d, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.31 (d, $J=6.9$ Hz, 2H), 3.16 (d, $J=4.4$ Hz, 4H), 3.13-3.01 (m, 4H), 1.27 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 1.23 (d, $J=6.9$ Hz, 12H)。

[0677] 实施例32本发明化合物Cpd-68~Cpd-71和Cpd-73~Cpd-75的制备



[0679] 目标化合物Cpd-68~Cpd-71和Cpd-73~Cpd-75的制备方法类同于化合物Cpd-51, 以Cpd-68-1等为起始原料制备得到。

[0680] 化合物Cpd-68:白色固体,64.6mg,ESI $[M+H]^+ = 470.4$ 。

[0681] 1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7.52-7.40 (m, 2H), 7.39-7.23 (m, 3H), 7.08 (s, 1H), 4.30 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 4.23-3.41 (m, 8H), 3.37 (d, $J=6.9$ Hz, 1H), 2.60-2.46 (m, 1H), 1.32 (d, $J=7.0$, 3.6Hz, 6H), 1.28 (d, $J=6.8$ Hz, 6H), 1.10-0.90 (m, 1H), 0.64-0.60 (m, 1H), 0.44-0.39 (m, 1H), 0.33-0.22 (m, 1H), 0.12-0.04 (m, 1H)。

[0682] 化合物Cpd-69:白色固体,121.8mg,ESI $[M+H]^+$ = 486.3。

[0683] 1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7.52 (s, 1H), 7.48-7.29 (m, 5H), 4.29 (d, $J=7.1$ Hz, 2H), 4.22-3.41 (m, 8H), 3.36 (s, 1H), 2.53-2.40 (m, 1H), 1.32 (d, $J=6.6$ Hz, 5H), 1.27 (d, $J=6.8$ Hz, 7H), 1.12-1.08 (m, 1H), 0.71-0.58 (m, 1H), 0.49-0.38 (m, 1H), 0.28-0.20 (m, 1H), 0.12-0.09 (m, 1H)。

[0684] 化合物Cpd-70:白色固体,156.4mg,ESI $[M+H]^+$ = 466.4。

[0685] 1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7.45 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J=13.1, 5.2$ Hz, 2H), 7.19 (d, $J=22.0, 8.7$ Hz, 3H), 4.24 (d, $J=7.1$ Hz, 2H), 3.52-3.40 (m, 8H), 3.37 (s, 1H), 2.60-2.47 (m, 1H), 2.42-2.36 (m, 3H), 1.32 (d, $J=6.9$ Hz, 3H), 1.26 (d, $J=5.7$ Hz, 9H), 1.10-1.02 (m, 1H), 0.71-0.57 (m, 1H), 0.50-0.36 (m, 1H), 0.28-0.22 (m, 1H), 0.12-0.04 (m, 1H)。

[0686] 化合物Cpd-71:白色固体,135.1mg,ESI $[M+H]^+$ = 482.4。

[0687] 1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7.47 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 7.42-7.28 (m, 2H), 6.97 (d, $J=7.8$ Hz, 3H), 4.25 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 4.16-3.42 (m, 12H), 3.38-3.34 (m, 1H), 2.53-2.51 (m, 1H), 1.35-1.29 (m, 4H), 1.27 (d, $J=7.0$ Hz, 8H), 1.16-1.02 (m, 1H), 0.71-0.57 (m, 1H), 0.50-0.38 (m, 1H), 0.28-0.26 (m, 1H), 0.12-0.04 (m, 1H)。

[0688] 化合物Cpd-73:白色固体,152.9mg,ESI $[M+H]^+$ = 486.3。

[0689] 1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7.44 (d, $J=3.1$ Hz, 5H), 7.31 (d, $J=2.6$ Hz, 1H), 4.27 (d, $J=7.1$ Hz, 2H), 3.59-3.48 (m, 8H), 3.36-3.33 (m, 1H), 2.53 (dq, $J=14.3, 7.1$ Hz, 1H), 1.31 (dd, $J=6.9, 4.6$ Hz, 5H), 1.27 (d, $J=7.0$ Hz, 7H), 1.16-1.04 (m, 1H), 0.69-0.58 (m, 1H), 0.44-0.41 (m, 1H), 0.28-0.19 (m, 1H), 0.12-0.08 (m, 1H)。

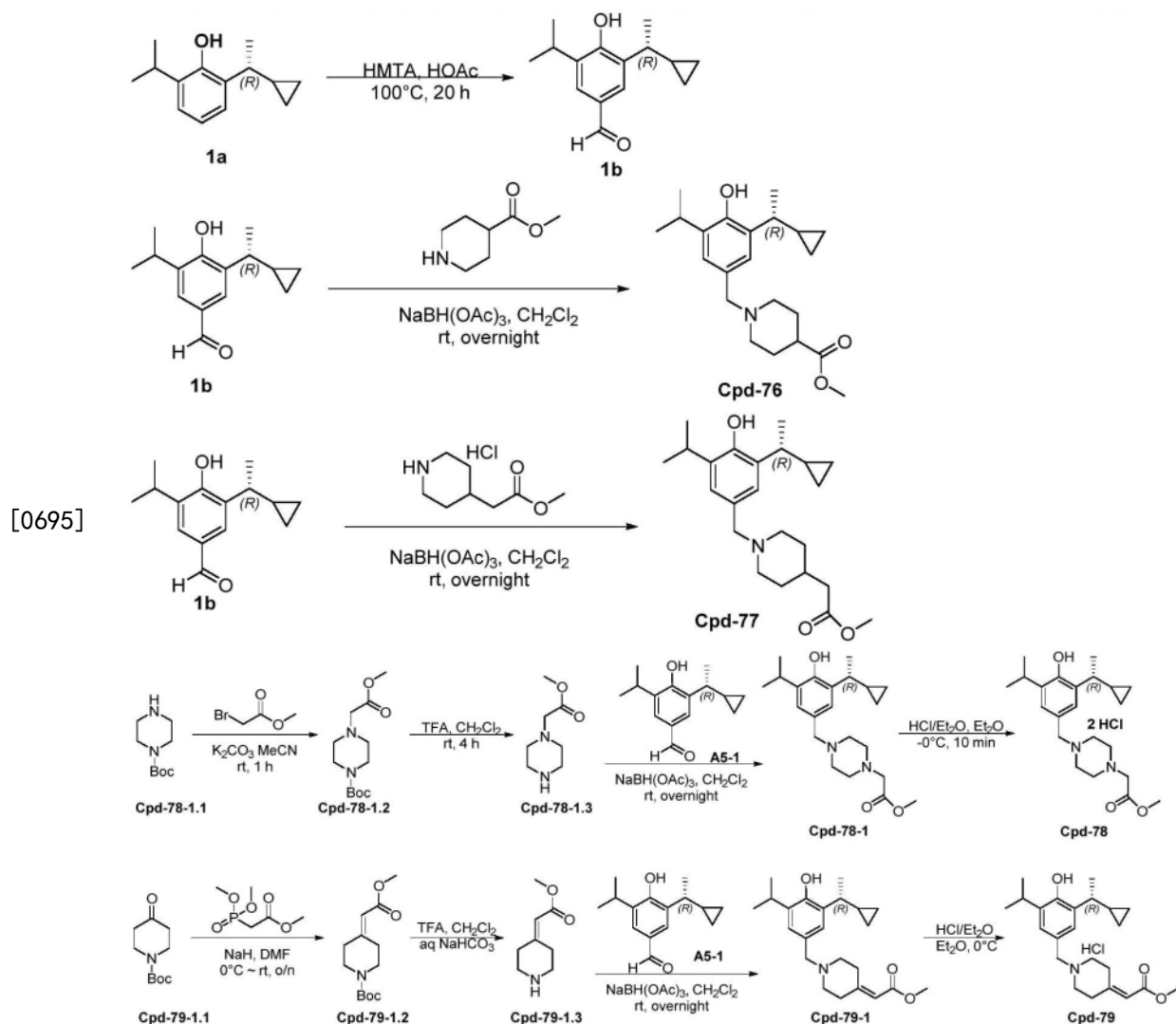
[0690] 化合物Cpd-74:白色固体,140.3mg,ESI $[M+H]^+$ = 466.4。

[0691] 1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7.44 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 7.33-7.27 (m, 3H), 7.24 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 4.22 (d, $J=7.1$ Hz, 2H), 4.15-3.43 (m, 8H), 3.40-3.36 (m, 1H), 2.53 (dq, $J=14.4, 7.3$ Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.31 (d, $J=6.9$ Hz, 3H), 1.26 (t, $J=8.4$ Hz, 9H), 1.09 (td, $J=8.3, 3.7$ Hz, 1H), 0.70-0.58 (m, 1H), 0.48-0.38 (m, 1H), 0.34-0.22 (m, 1H), 0.18-0.06 (m, 1H)。

[0692] 化合物Cpd-75:白色固体,104mg,ESI $[M+H]^+$ = 481.2。

[0693] 1H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.21 (d, $J=8.9$ Hz, 2H), 6.99 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.81 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 6.70 (d, $J=2.9$ Hz, 1H), 4.17 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.33-3.24 (m, 1H), 3.22-3.15 (m, 4H), 3.14-3.03 (m, 4H), 2.56-2.38 (m, 1H), 1.27 (d, $J=7.0$ Hz, 3H), 1.24 (d, $J=7.7$ Hz, 3H), 1.22 (dd, $J=6.8, 1.0$ Hz, 6H), 1.08-0.99 (m, 1H), 0.64-0.50 (m, 1H), 0.44-0.32 (m, 1H), 0.25-0.15 (m, 1H), 0.16-0.07 (m, 1H)。

[0694] 实施例33本发明化合物Cpd-76 ~ Cpd-79, Cpd-78-1 ~ Cpd-79-1的制备



[0696] 1、中间体化合物的制备

[0697] 中间体化合物1b的制备

[0698] 在室温下,将1a (8g, 39.16mmol) 溶解在醋酸 (80mL),分批加入乌洛托品 (3.92g, 313.29mmol),加完后100℃搅拌20小时。向反应液中加入水 (500mL),用乙酸乙酯 (3×80mL) 萃取,合并有机相,用无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩得到粗产品,粗产品经硅胶柱层析纯化(石油醚/乙酸乙酯 (V/V) = 20/1 ~ 10/1), TLC (石油醚/乙酸乙酯 (V/V) = 10/1) 监测,收集R_f = 0.4 ~ 0.5部分,得到浅黄色化合物1b (2.1g, 收率41.0%)。回收3.5g原料1a。ESI [M + H]⁺ = 233.2。

[0699] 中间体化合物Cpd-78-1.3的制备

[0700] 在室温下,将Cpd-78-1.1 (3.72g, 20.0mmol), 溴乙酸甲酯 (3.37g, 22.03mmol) 和碳酸钾 (4.15g, 30.03mmol) 溶解在乙腈 (20mL) 中,室温搅拌1小时。抽滤,浓缩得到粗产品,粗产品经硅胶柱层析纯化(石油醚/乙酸乙酯 (V/V) = 5/1 ~ 1/1), TLC (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 1/3) 监测,收集R_f = 0.5 ~ 0.6部分,得到无色油状化合物Cpd-78-1.2 (4.1g, 收率79.4%)。化合物Cpd-78-1.2经三氟乙酸脱保护得到粗品化合物Cpd-78-1.3,粗产品未经纯化,直接用于化合物Cpd-78的制备。

[0701] 中间体化合物Cpd-79-1.3的制备

[0702] 在0℃下,用注射器将trimethyl phosphonoacetate (1.2g, 6.59mmol) 缓慢加至 NaH (265.0mg, 60%, 6.62mmol) 的干燥DMF (10mL) 溶液中,搅拌30分钟后,加入Cpd-79-1.1 (1.0g, 5.02mmol) 的DMF (1mL) 溶液。将反应体系升至室温,搅拌过夜。经TLC监测反应完全后,向反应体系中加入H₂O (20mL), 用EtOAc (3×10mL) 萃取,合并有机相用饱和食盐水洗涤,无水Na₂SO₄干燥,抽滤,减压浓缩得到粗产品,粗产品经硅胶柱层析纯化(石油醚/乙酸乙酯(V/V)=10/1~1/1), TLC(乙酸乙酯/石油醚(v/v)=1/3) 监测,收集R_f=0.5~0.6部分,得到白色固体化合物Cpd-79-1.2 (876mg, 收率68.3%)。化合物Cpd-79-1.2经三氟乙酸脱保护得到粗品化合物Cpd-79-1.3,粗产品未经纯化,直接用于化合物Cpd-79的制备。

[0703] 2、化合物Cpd-78-1~Cpd-79-1及化合物Cpd-76~Cpd-79的制备

[0704] 通用操作:

[0705] 化合物1b (1.0eq) 和第一步制备得到的相应胺类化合物或直接购买的胺类化合物 (1.0eq~3.0eq) 溶解在二氯甲烷,室温搅拌1小时。再将三乙酰氧基硼氢化钠 (3.0eq) 加至反应体系,室温搅拌过夜。经TLC监测反应完全后,向反应体系中加入H₂O (20mL), 用EtOAc (3×10mL) 萃取,合并有机相用饱和食盐水洗涤,无水Na₂SO₄干燥,抽滤,减压浓缩得到粗产品,粗产品经硅胶柱层析或者制备TLC纯化得到目标化合物Cpd-76, Cpd-77, Cpd-78-1和Cpd-79-1。

[0706] 目标化合物盐酸盐的制备。

[0707] 将游离碱溶解在乙醚中,用冰水浴降至0℃,用注射器将HCl/Et₂O溶液缓慢加至反应体系,搅拌10分钟,抽滤,用乙醚洗涤,干燥得到目标化合物Cpd-78和Cpd-79。

[0708] 化合物Cpd-76:无色油状,174mg,ESI [M+H]⁺=360.3。

[0709] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.05 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 4.92 (s, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.58-3.33 (m, 2H), 3.21-3.07 (m, 1H), 3.00-2.77 (m, 2H), 2.53-2.42 (m, 1H), 2.37-2.18 (m, 1H), 2.04-1.72 (m, 5H), 1.30 (d, J=7.0Hz, 3H), 1.28-1.23 (m, 8H), 1.10-1.01 (m, 1H), 0.61-0.52 (m, 1H), 0.50-0.41 (m, 1H), 0.26-0.19 (m, 1H), 0.18-0.11 (m, 1H)。

[0710] 化合物Cpd-77:无色油状,68mg,ESI [M+H]⁺=374.0。

[0711] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.02 (s, 2H), 4.94 (s, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.60-3.33 (m, 2H), 3.21-3.11 (m, 1H), 3.06-2.76 (m, 1H), 2.56-2.45 (m, 1H), 2.38-2.23 (m, 2H), 2.12-1.53 (m, 9H), 1.32 (d, J=7.0Hz, 3H), 1.29 (d, J=7.0Hz, 6H), 1.14-1.03 (m, 1H), 0.64-0.55 (m, 1H), 0.53-0.45 (m, 1H), 0.29-0.21 (m, 1H), 0.21-0.13 (m, 1H)。

[0712] 化合物Cpd-78-1:无色油状,27.6mg,ESI [M+H]⁺=375.1。

[0713] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.09 (s, 2H), 5.03 (s, 1H), 3.87-3.56 (m, 5H), 3.27 (s, 2H), 3.20-3.12 (m, 1H), 3.07-2.42 (m, 9H), 1.32 (d, J=7.0Hz, 3H), 1.29 (d, J=6.9Hz, 6H), 1.13-1.02 (m, 1H), 0.65-0.56 (m, 1H), 0.55-0.44 (m, 1H), 0.31-0.22 (m, 1H), 0.21-0.13 (m, 1H)。

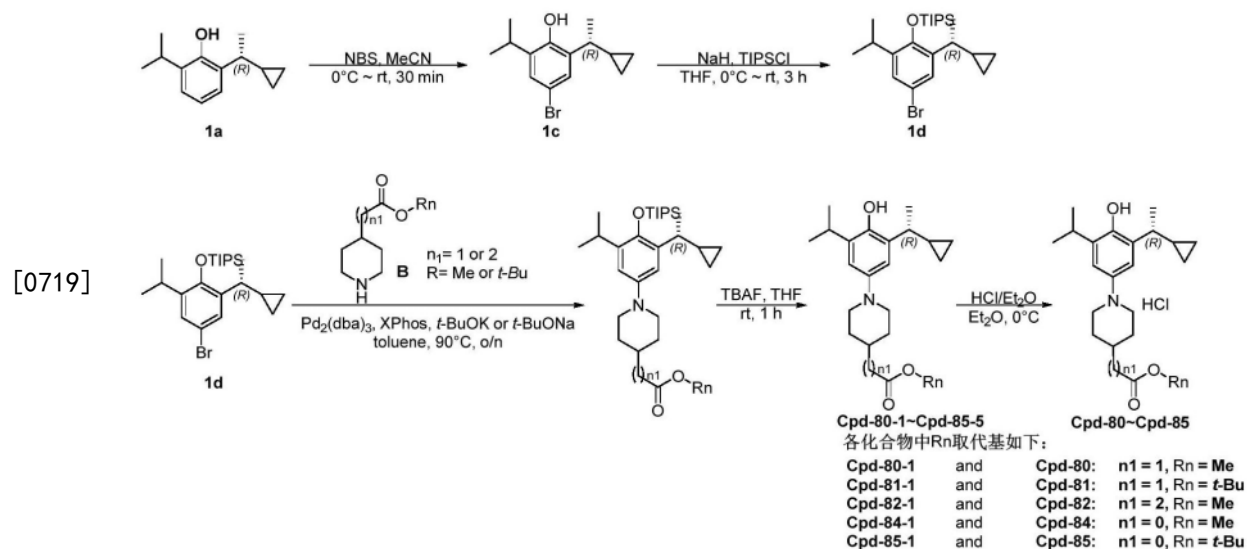
[0714] 化合物Cpd-78:白色固体,316.4mg,ESI [M+H]⁺=375.1。

[0715] ¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO) δ10.98 (brs, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.92-3.72 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.47-2.88 (m, 10H), 1.21 (d, J=6.8Hz, 3H), 1.17 (d, J=6.5Hz, 6H), 1.07-0.99 (m, 1H), 0.55-0.46 (m, 1H), 0.36-0.27 (m, 1H), 0.20-0.13 (m, 1H), 0.12-0.04 (m, 1H)。

[0716] 化合物Cpd-79:白色固体,71.2mg,ESI [M+H]⁺=372.1。

[0717] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 12.91 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 5.77 (s, 1H), 5.28 (s, 1H), 4.19-3.96 (m, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.64-3.45 (m, 2H), 3.45-3.31 (m, 1H), 3.20-3.08 (m, 1H), 3.07-2.93 (m, 1H), 2.73-2.57 (m, 2H), 2.53-2.43 (m, 1H), 2.44-2.33 (m, 1H), 1.33-1.24 (m, 9H), 1.12-1.01 (m, 1H), 0.66-0.57 (m, 1H), 0.54-0.45 (m, 1H), 0.30-0.22 (m, 1H), 0.20-0.10 (m, 1H).

[0718] 实施例34本发明化合物Cpd-80-1~Cpd-82-1和Cpd-84-1~Cpd-85-1及Cpd-80~Cpd-82和Cpd-84~Cpd-85的制备



[0720] 1、中间体化合物1d的制备

[0721] 在0°C下,将NBS (1.75g, 9.83mmol) 加入到1a (2.00g, 9.79mmol) 的乙腈 (20mL) 溶液中, 0°C搅拌30分钟。经TLC监测反应完全后,向反应体系中加入H₂O (30mL), 用EtOAc (3×10mL) 萃取, 合并有机相用饱和食盐水洗涤, 无水Na₂SO₄干燥, 抽滤, 减压浓缩得到粗产品, 粗产品经硅胶柱层析纯化 (二氯甲烷/石油醚 (v/v) = 1/200 ~ 1/50), TLC (二氯甲烷/石油醚 (v/v) = 1/20) 监测, 收集Rf = 0.4 ~ 0.5部分, 得到黄色油状化合物1c (1.14g, 收率41.1%)。ESI [M+H]⁺ = 283.1。

[0722] 在0°C下,将NaH (161.5mg, 60%, 4.04mmol) 分批加入到1c (1.04g, 3.67mmol) 的干燥四氢呋喃 (12mL) 溶液中, 搅拌30分钟后, 加入TIPSCl (778.34mg, 4.04mmol)。将反应体系升至室温, 搅拌3小时。经TLC监测反应完全后,向反应体系中加入H₂O (20mL), 用EtOAc (3×10mL) 萃取, 合并有机相用饱和食盐水洗涤, 无水Na₂SO₄干燥, 抽滤, 减压浓缩得到粗产品, 粗产品经硅胶柱层析纯化 (正庚烷为流动相), TLC (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 1/50) 监测, 收集Rf = 0.5 ~ 0.6部分, 得到白色固体化合物1d (1.35g, 收率83.7%)。ESI [M+H]⁺ = 439.3。

[0723] 2、化合物10~化合物15及相应盐酸盐, 化合物17~化合物18及相应盐酸盐的制备

[0724] 通用操作:

[0725] 在室温下,将化合物1d (1.0eq), 相应胺类化合物B (1.0 ~ 3eq), Pd₂(dba)₃ (0.5eq), t-BuONa (1.5eq) 或者 t-BuOK (1.5eq) 和XPhos (0.5eq) 溶解在甲苯溶液中, 用氮气将反应体系置换三次, 氮气保护, 90°C搅拌过夜。经TLC监测反应完全后, 减压浓缩得到粗产品, 粗产品经硅胶柱层析或者制备TLC纯化得到中间体化合物, 中间体化合物经TBAF脱保护, 硅胶柱层析或者制备TLC纯化得到目标化合物10~化合物15, 化合物17~化合物18。

[0726] 目标化合物相应盐酸盐的制备。

[0727] 将游离碱溶解在乙醚中,用冰水浴降至0℃,用注射器将HCl/Et₂O溶液缓慢加至反应体系,搅拌10分钟,抽滤,用乙醚洗涤,干燥得到目标化合物盐酸盐。

[0728] Cpd-80-1:浅棕色油,140.0mg,ESI [M+H]⁺=360.1。

[0729] ¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO) δ7.35 (s, 1H), 6.69-6.64 (m, 1H), 6.57-6.52 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.46-3.35 (m, 4H), 3.28-3.20 (m, 1H), 2.45-2.40 (m, 1H), 2.29 (d, J=6.2Hz, 2H), 1.79-1.67 (m, 3H), 1.38-1.26 (m, 2H), 1.17 (d, J=6.8Hz, 3H), 1.12 (d, J=5.7Hz, 6H), 1.03-0.96 (m, 1H), 0.51-0.43 (m, 1H), 0.33-0.25 (m, 1H), 0.16-0.09 (m, 1H), 0.08-0.01 (m, 1H)。

[0730] Cpd-80:白色固体,155.7mg,ESI [M+H]⁺=360.3。

[0731] ¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO) δ11.57 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 3.77-3.57 (m, 5H), 3.51-3.44 (m, 2H), 3.36-3.23 (m, 1H), 2.58-2.50 (m, 1H), 2.37 (d, J=6.9Hz, 2H), 2.25-2.10 (m, 1H), 1.97-1.85 (m, 2H), 1.85-1.69 (m, 2H), 1.20 (d, J=6.9Hz, 3H), 1.16 (d, J=6.8Hz, 6H), 1.06-0.96 (m, 1H), 0.56-0.47 (m, 1H), 0.37-0.30 (m, 1H), 0.22-0.13 (m, 1H), 0.11-0.03 (m, 1H)。

[0732] Cpd-81-1:无色油状,7.6mg,ESI [M+H]⁺=402.1。

[0733] ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ7.34 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 3.45-3.37 (m, 4H), 3.27-3.20 (m, 1H), 2.46-2.39 (m, 1H), 2.19-2.12 (m, 2H), 1.78-1.65 (m, 3H), 1.41 (s, 9H), 1.26-1.21 (m, 2H), 1.16 (d, J=6.9Hz, 3H), 1.13 (d, J=1.6Hz, 3H), 1.11 (d, J=1.7Hz, 3H), 1.05-0.93 (m, 1H), 0.52-0.41 (m, 1H), 0.35-0.23 (m, 1H), 0.17-0.09 (m, 1H), 0.08-0.01 (m, 1H)。

[0734] Cpd-81:白色固体,227.9mg,ESI [M+H]⁺=402.4。

[0735] ¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO) δ11.39 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 3.73-3.57 (m, 2H), 3.51-3.42 (m, 2H), 3.33-3.24 (m, 1H), 2.56-2.52 (m, 1H), 2.24 (d, J=6.6Hz, 2H), 2.18-2.04 (m, 1H), 1.96-1.84 (m, 2H), 1.82-1.68 (m, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.20 (d, J=6.9Hz, 3H), 1.16 (d, J=6.6Hz, 6H), 1.07-0.97 (m, 1H), 0.56-0.48 (m, 1H), 0.38-0.28 (m, 1H), 0.21-0.13 (m, 1H), 0.11-0.03 (m, 1H)。

[0736] Cpd-82:白色固体,120.0mg,ESI [M+H]⁺=374.3。

[0737] ¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO) δ11.55 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 3.67-3.54 (m, 5H), 3.50-3.42 (m, 2H), 3.35-3.27 (m, 1H), 2.57-2.52 (m, 1H), 2.40 (t, J=7.5Hz, 2H), 1.97-1.83 (m, 2H), 1.78-1.65 (m, 3H), 1.60-1.51 (m, 2H), 1.20 (d, J=6.9Hz, 3H), 1.16 (d, J=6.8Hz, 3H), 1.15 (d, J=6.8Hz, 3H), 1.07-0.97 (m, 1H), 0.56-0.47 (m, 1H), 0.38-0.28 (m, 1H), 0.21-0.13 (m, 1H), 0.11-0.03 (m, 1H)。

[0738] Cpd-84-1:白色固体,36.2mg,ESI [M+H]⁺=346.1。

[0739] ¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO) δ7.38 (s, 1H), 6.67 (d, J=2.3Hz, 1H), 6.56 (d, J=2.3Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.43-3.36 (m, 2H), 3.29-3.21 (m, 1H), 2.68-2.56 (m, 2H), 2.47-2.38 (m, 2H), 1.96-1.86 (m, 2H), 1.75-1.61 (m, 2H), 1.17 (d, J=6.9Hz, 3H), 1.13 (d, J=2.2Hz, 3H), 1.11 (d, J=2.2Hz, 3H), 1.05-0.97 (m, 1H), 0.51-0.42 (m, 1H), 0.33-0.26 (m, 1H), 0.17-0.10 (m, 1H), 0.09-0.02 (m, 1H)。

[0740] Cpd-84:白色固体,245.0mg,ESI [M+H]⁺=346.3。

[0741] ^1H NMR (400MHz, d_6 -DMSO) δ 11.68 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 3.80-3.47 (m, 8H), 3.34-3.26 (m, 1H), 2.88-2.73 (m, 1H), 2.58-2.53 (m, 1H), 2.19-2.05 (m, 3H), 1.20 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 3H), 1.16 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 6H), 1.06-0.96 (m, 1H), 0.57-0.48 (m, 1H), 0.38-0.29 (m, 1H), 0.21-0.13 (m, 1H), 0.11-0.02 (m, 1H).

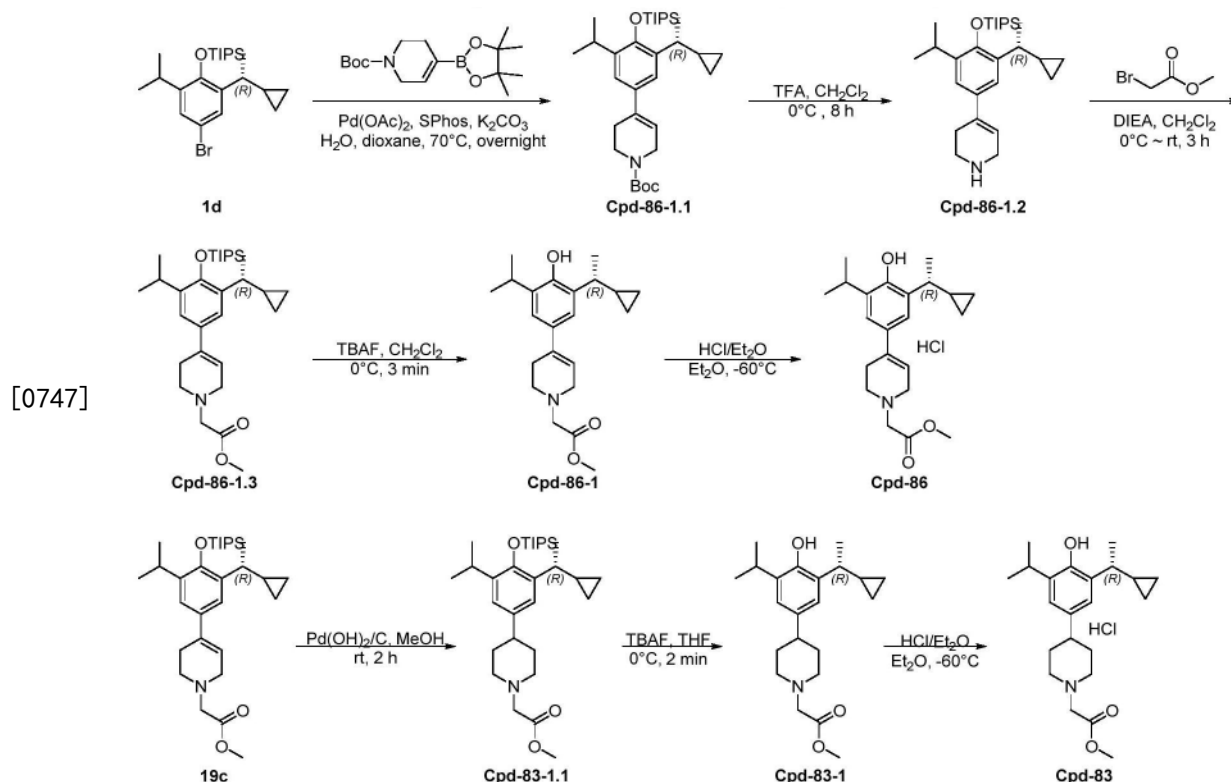
[0742] Cpd-85-1: 白色固体, 63mg, $\text{ESI} [\text{M}+\text{H}]^+ = 388.1$.

[0743] ^1H NMR (400MHz, d_6 -DMSO) δ 7.37 (s, 1H), 6.67 (d, $J=2.8\text{Hz}$, 1H), 6.55 (d, $J=2.9\text{Hz}$, 1H), 3.40-3.35 (m, 12H), 3.28-3.20 (m, 1H), 2.63-2.56 (m, 2H), 2.46-2.39 (m, 1H), 2.34-2.22 (m, 1H), 1.89-1.83 (m, 2H), 1.69-1.59 (m, 2H), 1.41 (s, 9H), 1.17 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 3H), 1.13 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 3H), 1.11 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 3H), 1.02-0.94 (m, 4H), 0.50-0.43 (m, 1H), 0.34-0.26 (m, 1H), 0.17-0.10 (m, 1H), 0.08-0.02 (m, 1H).

[0744] Cpd-85: 白色固体, 263.1mg, $\text{ESI} [\text{M}+\text{H}]^+ = 388.3$.

[0745] ^1H NMR (400MHz, d_6 -DMSO) δ 11.66 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 3.71-3.47 (m, 5H), 3.35-3.26 (m, 1H), 2.75-2.61 (m, 1H), 2.58-2.52 (m, 1H), 2.13-2.01 (m, 3H), 1.43 (s, 9H), 1.20 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 3H), 1.16 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 6H), 1.05-0.95 (m, 1H), 0.58-0.49 (m, 1H), 0.38-0.28 (m, 1H), 0.21-0.12 (m, 1H), 0.10-0.01 (m, 1H).

[0746] 实施例35本发明化合物Cpd-83-1 ~ Cpd-83和Cpd-86-1 ~ Cpd-86的制备



[0748] 1、Cpd-86-1和Cpd-86的制备

[0749] 在室温下, 将化合物1d (879.1g, 2.00mmol), tert-butyl 4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-3,6-dihydropyridine-1(2H)-carboxylate (927.6mg, 3.00mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (44.9mg, 0.20mmol), K_2CO_3 (829.2mg, 6.0mmol) 和 SPhos (82.11mg, 0.20mmol) 溶解在1,4-二氧六环/ H_2O (15mL) 溶液中, 用氮气将反应体系置换三次, 氮气保护, 70°C 搅拌过夜时。经TLC监测反应完全后, 减压浓缩得到粗产品, 粗产品经硅

胶柱层析纯化(乙酸乙酯/石油醚(v/v)=1/100),TLC(乙酸乙酯/石油醚(v/v)=1/10)监测,收集 $R_f=0.3\sim 0.4$ 部分,得到白色固体化合物Cpd-86-1.1(1.2g,crude)。

[0750] 在0℃下,将TFA(2mL)加入到Cpd-86-1.1(1.2g)的二氯甲烷(10mL)溶液中,0℃搅拌8小时。经TLC监测反应完全后,减压浓缩,饱和碳酸氢钠水溶液(20mL)碱化,用EtOAc(3×30mL)萃取,合并有机相用无水 Na_2SO_4 干燥,抽滤,减压浓缩得到粗产品,粗产品经硅胶柱层析纯化(二氯甲烷/甲醇(v/v)=100/1~20/1),TLC(二氯甲烷/甲醇(v/v)=10/1)监测,收集 $R_f=0.4\sim 0.5$ 部分,得到白色固体化合物Cpd-86-1.2(1.0g,crude)。ESI[M+H]⁺=445.3。

[0751] 在0℃下,依次将DIEA(349mg,2.70mmol)和溴乙酸甲酯(303mg,1.98mmol)加入到粗品化合物Cpd-86-1.2(1.0g)的二氯甲烷(10mL)溶液中,0℃搅拌1小时。经TLC监测反应完全后,将 H_2O (10mL)加至反应体系,用EtOAc(3×15mL)萃取,合并有机相用无水 Na_2SO_4 干燥,抽滤,减压浓缩得到粗产品,粗产品经硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯/石油醚(v/v)=1/10~1/7),TLC(乙酸乙酯/石油醚(v/v)=1/3)监测,收集 $R_f=0.5\sim 0.6$ 部分,得到白色固体化合物Cpd-86-1.3(661mg,三步收率64.3%)。ESI[M+H]⁺=517.4。

[0752] 在0℃下,将TBAF(0.8mL,1mol/L in THF,0.8mmol)加入到Cpd-86-1.3(400mg,0.78mmol)的四氢呋喃(10mL)溶液中,0℃搅拌3分钟。经TLC监测反应完全后,将 H_2O (10mL)加至反应体系,用EtOAc(3×15mL)萃取,合并有机相用无水 Na_2SO_4 干燥,抽滤,减压浓缩得到粗产品,粗产品经制备TLC纯化(乙酸乙酯/石油醚(v/v)=1/3)并收集 $R_f=0.5\sim 0.6$ 部分得到无色油状Cpd-86-1(168mg,收率60.2%)。ESI[M+H]⁺=361.3。

[0753] 在-60℃下,将HCl/Et₂O(0.35mL,2mol/L in THF,0.70mmol)溶液缓慢加至化合物19(168mg,0.47mmol)的乙醚(10mL)溶液中,-60℃搅拌5分钟,经低温减压浓缩得到粗产品。粗产品经乙醚洗涤后得到目标化合物Cpd-86(169.6mg,收率91.6%)。ESI[M+H]⁺=358.3。

[0754] ¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ7.23(d,J=2.2Hz,1H),7.12(d,J=2.2Hz,1H),5.97(s,1H),4.25(s,2H),4.08-3.94(m,2H),3.87(s,3H),3.72-3.51(m,2H),3.28-3.20(m,1H),2.94-2.84(m,2H),2.52-2.39(m,1H),1.27(d,J=6.9Hz,3H),1.22(d,J=6.8Hz,6H),1.11-1.00(m,1H),0.61-0.50(m,1H),0.40-0.29(m,1H),0.23-0.15(m,1H),0.11-0.03(m,1H)。

[0755] 1、Cpd-83-1和Cpd-83的制备

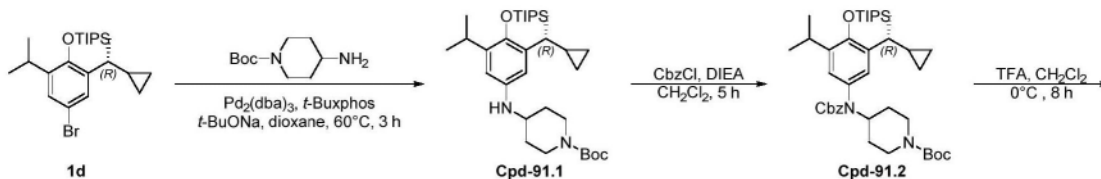
[0756] 在室温下,将化合物Cpd-86-1.3(425g,0.83mmol),和10%氢氧化钡碳(43mg)溶解在甲醇(15mL)溶液中,用氢气气将反应体系置换三次,在氢气环境下室温搅拌2小时。经TLC监测反应完全后,减压浓缩得到粗产品,粗产品经制备TLC纯化(乙酸乙酯/石油醚(v/v)=1/4)并收集 $R_f=0.5\sim 0.6$ 部分得到白色固体化合物Cpd-83-1.1(325mg,收率76.2%)。ESI[M+H]⁺=545.3。

[0757] 在0℃下,将TBAF(0.7mL,1mol/L in THF,0.7mmol)加入到Cpd-83-1.1(325mg,0.63mmol)的四氢呋喃(5mL)溶液中,0℃搅拌2分钟。经TLC监测反应完全后,将 H_2O (10mL)加至反应体系,用EtOAc(3×8mL)萃取,合并有机相用无水 Na_2SO_4 干燥,抽滤,减压浓缩得到粗产品,粗产品经硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯/石油醚(v/v)=1/100~1/2),TLC(乙酸乙酯/石油醚(v/v)=1/2)监测,收集 $R_f=0.3\sim 0.4$ 部分,得到白色固体Cpd-83-1(193.4mg,收率85.4%)。ESI[M+H]⁺=361.3。

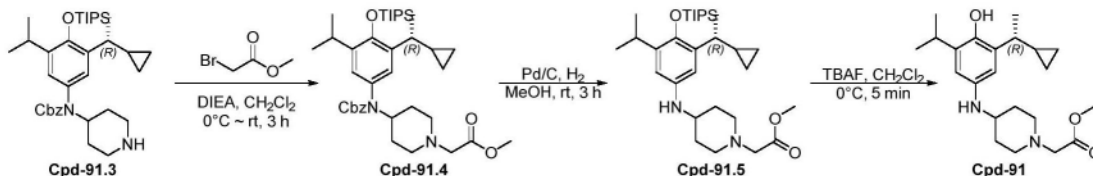
[0758] 在-60℃下,将HCl/Et₂O(0.4mL,2mol/L in THF,0.80mmol)溶液缓慢加至化合物Cpd-83-1(193.4mg,0.54mmol)的乙醚(10mL)溶液中,-60℃搅拌5分钟,经低温减压浓缩得

到粗产品。粗产品经乙醚洗涤后得到目标化合物Cpd-83 (194.6mg, 收率91.4%)。ESI $[M+H]^+ = 361.3$ 。

[0759] 实施例36本发明化合物Cpd-91的制备



[0760]



[0761] 在室温下,将化合物1d (879.1mg, 2.0mmol), tert-butyl 4-aminopiperidine-1-carboxylate (801.1mg, 4.0mmol), $Pd_2(dba)_3$ (183.1mg, 0.2mmol), t-BuOK (336.6mg, 3.0mmol) 和 t-Buxphos (84.9mg, 0.2mmol) 溶解在1,4-二氧六环(10mL)溶液中,用氮气将反应体系置换三次,氮气保护,60°C搅拌3小时。经TLC(正庚烷)监测反应完全后,减压浓缩得到粗产品,粗产品经flash column chromatography纯化(乙酸乙酯/石油醚(v/v) = 0 ~ 10%), TLC(乙酸乙酯/石油醚(v/v) = 1/5)监测,收集Rf = 0.5部分,得到无色油状粗品化合物Cpd-91.1 (1.153g)。ESI $[M+H-56]^+ = 504.1$ 。

[0762] 在冰水浴0°C下,依次将DIEA (297.3mg, 2.30mmol) 和CbzCl (235.4mg, 1.38mmol) 加入到Cpd-91.1 (640mg, 1.15mmol) 的二氯甲烷(10mL)溶液中,室温搅拌5小时。经TLC(乙酸乙酯/石油醚(v/v) = 1/5)监测反应完全后,将H₂O (20mL) 加至反应体系,用二氯甲烷(3 × 10mL)萃取,合并有机相用无水Na₂SO₄干燥,抽滤,减压浓缩得到粗产品,粗产品经flash column chromatography纯化(乙酸乙酯/石油醚(v/v) = 0 ~ 15%), TLC(乙酸乙酯/石油醚(v/v) = 1/8)监测,收集Rf = 0.5部分,得到无色油状化合物Cpd-91.2 (530mg, 收率66.5%)。ESI $[M+H]^+ = 543.4$ 。

[0763] 在冰盐浴0°C下,将TFA (1mL) 加入到粗品化合物Cpd-91.2 (530mg, 0.76mmol) 的二氯甲烷(4mL)溶液中,0°C搅拌8小时。经TLC(乙酸乙酯/石油醚(v/v) = 1/8)监测反应完全后,减压浓缩,饱和碳酸氢钠水溶液(10mL)碱化,用二氯甲烷(3 × 10mL)萃取,合并有机相用无水Na₂SO₄干燥,抽滤,减压浓缩得到粗产品,粗产品经flash column chromatography纯化(乙酸乙酯/石油醚(v/v) = 1/1, 然后甲醇/二氯甲烷(v/v) = 0 ~ 1/1), TLC(甲醇/二氯甲烷(v/v) = 1/10)监测,收集Rf = 0.5部分,得到无色油状化合物Cpd-91.3 (277.2mg, 收率61.5%)。ESI $[M+H]^+ = 593.3$ 。

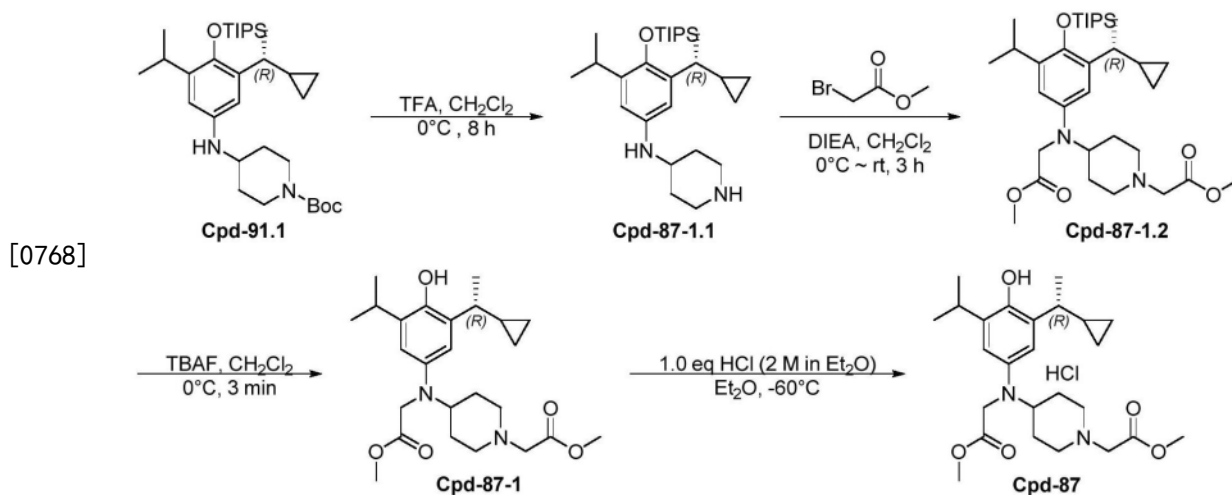
[0764] 在冰水浴0°C下,依次将DIEA (121.5mg, 0.94mmol) 和溴乙酸甲酯(107.2mg, 0.7mmol) 加入到Cpd-91.3 (277mg, 0.47mmol) 的二氯甲烷(10mL)溶液中,室温搅拌过夜。经TLC(甲醇/二氯甲烷(v/v) = 1/10)监测反应完全后,将H₂O (20mL) 加至反应体系,用乙酸乙酯(3 × 10mL)萃取,合并有机相用无水Na₂SO₄干燥,抽滤,减压浓缩得到粗产品,粗产品经flash column chromatography纯化(乙酸乙酯/石油醚(v/v) = 10 ~ 50%), TLC(乙酸乙酯/石油醚(v/v) = 1/1)监测,收集Rf = 0.5部分,得到无色油状化合物Cpd-91.4 (210.2mg, 收率

67.3%)。ESI $[M+H]^+ = 665.4$ 。

[0765] 在室温下,将化合物Cpd-91.4 (210mg, 0.32mmol), 和10%氢氧化钡碳 (21mg) 溶解在甲醇 (5mL) 溶液中,用氢气将反应体系置换三次,在氢气环境下室温搅拌3小时。经TLC监测反应完全后,减压浓缩得到粗产品,粗产品经制备TLC纯化(乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 1/1) 并收集 $R_f = 0.5 \sim 0.6$ 部分得到白色固体化合物Cpd-91.5 (132.4mg, 收率77.9%)。ESI $[M+H]^+ = 531.3$ 。

[0766] 在冰盐浴 0°C 下,将TBAF (0.25mL, 1mol/L in THF, 0.25mmol) 加入到Cpd-91.5 (132mg, 0.25mmol) 的干燥THF (5mL) 溶液中, 0°C 搅拌1小时。经TLC监测反应完全后,将 H_2O (20mL) 加至反应体系,用乙酸乙酯 ($3 \times 10\text{mL}$) 萃取,合并有机相用无水 Na_2SO_4 干燥,抽滤,减压浓缩得到粗产品,粗产品经flash column chromatography纯化(乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 0 ~ 20%), TLC (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 1/5) 监测,收集 $R_f = 0.5$ 部分,得到无色油状粗品化合物Cpd-91 (35.1mg, 收率37.5%)。ESI $[M+H]^+ = 375.3$ 。

[0767] 实施例37本发明化合物Cpd-87-1和Cpd-87的制备



[0769] 在冰盐浴 0°C 下,将TFA (1mL) 加入到粗品化合物Cpd-91.1 (668.2mg, 1.20mmol) 的二氯甲烷 (4mL) 溶液中, 0°C 搅拌8小时。经TLC监测反应完全后,减压浓缩,饱和碳酸氢钠水溶液 (10mL) 碱化,用乙酸乙酯 ($3 \times 10\text{mL}$) 萃取,合并有机相用无水 Na_2SO_4 干燥,抽滤,减压浓缩得到粗产品,粗产品经flash column chromatography纯化(乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 1/1, 然后甲醇/二氯甲烷 (v/v) = 0 ~ 1/1), TLC (甲醇/二氯甲烷 (v/v) = 1/10) 监测,收集 $R_f = 0.5$ 部分,得到无色油状化合物Cpd-87-1.1 (337.1mg, 收率61.5%)。ESI $[M+H]^+ = 459.3$ 。

[0770] 在冰水浴 0°C 下,依次将DIEA (471.7mg, 3.65mmol) 和溴乙酸甲酯 (336.6mg, 2.20mmol) 加入到Cpd-87-1.1 (337mg, 0.73mmol) 的二氯甲烷 (10mL) 溶液中,室温搅拌过夜。经TLC (甲醇/二氯甲烷 (v/v) = 1/10) 监测反应完全后,将 H_2O (20mL) 加至反应体系,用乙酸乙酯 ($3 \times 10\text{mL}$) 萃取,合并有机相用无水 Na_2SO_4 干燥,抽滤,减压浓缩得到粗产品,粗产品经flash column chromatography纯化(乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 10 ~ 50%), TLC (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 1/1) 监测,收集 $R_f = 0.5$ 部分,得到无色油状化合物Cpd-87-1.2 (150.6mg, 收率34.2%)。ESI $[M+H]^+ = 603.4$ 。

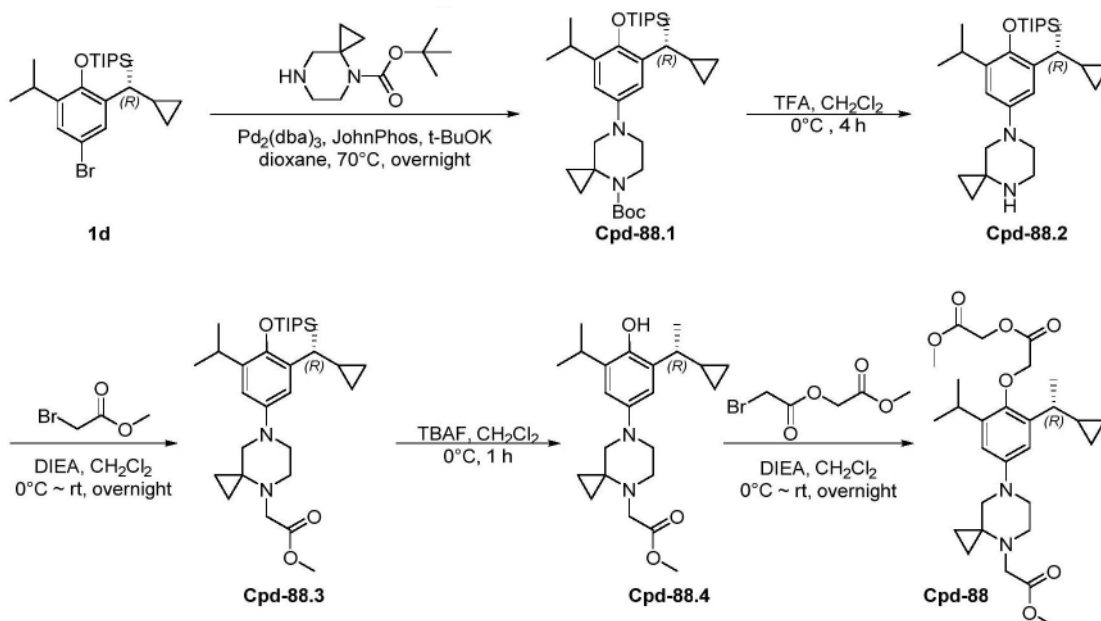
[0771] 在冰盐浴 0°C 下,将TBAF (2.0mL, 1mol/L in THF, 2.0mmol) 加入到Cpd-87-1.2 (150mg, 0.25mmol) 的干燥THF (10mL) 溶液中, 0°C 搅拌1小时。经TLC监测反应完全后,将 H_2O

(20mL) 加至反应体系, 用乙酸乙酯 ($3 \times 10\text{mL}$) 萃取, 合并有机相用无水 Na_2SO_4 干燥, 抽滤, 减压浓缩得到粗产品, 粗产品经 flash column chromatography 纯化 (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 10 ~ 50%), TLC (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 1/1) 监测, 收集 $R_f = 0.5$ 部分, 得到无色油状粗品化合物 Cpd-87-1 (73.3mg, 收率 65.7%)。ESI $[\text{M}+\text{H}]^+ = 447.3$ 。

[0772] 在 -60°C 下, 将 $\text{HCl}/\text{Et}_2\text{O}$ (0.1mL, 2mol/L, 0.2mmol) 溶液缓慢加至化合物 Cpd-87-1 (73mg, 0.16mmol) 的乙醚 (5mL) 溶液中, -60°C 搅拌 5 分钟, 经低温减压浓缩得到粗产品。粗产品经乙醚洗涤后得到目标化合物 Cpd-87 (49.5mg, 收率 64.1%)。ESI $[\text{M}+\text{H}]^+ = 447.3$ 。

[0773] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 6.80 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.28-4.07 (m, 2H), 4.06-3.86 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.80-3.59 (m, 6H), 3.28-3.09 (m, 3H), 2.51-2.38 (m, 1H), 2.24-1.74 (m, 4H), 1.24 (d, $J = 6.9\text{Hz}$, 3H), 1.19 (d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.18 (d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.06-0.95 (m, 1H), 0.59-0.50 (m, 1H), 0.39-0.29 (m, 1H), 0.23-0.13 (m, 1H), 0.12-0.02 (m, 1H)。

[0774] 实施例 38 本发明化合物 Cpd-88 的制备



[0776] 在室温下, 将化合物 1d (6.0g, 13.65mmol), 4,7-二氮杂螺[2.5]辛烷-4-甲酸叔丁酯 (5.0g, 23.55mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (1.25g, 1.37mmol), $t\text{-BuOK}$ (3.06g, 27.30mmol) 和 JohnPhos (814.7mg, 2.73mmol) 溶解在 1,4-二氧六环 (40mL) 溶液中, 用氮气将反应体系置换三次, 氮气保护, 70°C 搅拌过夜。经 TLC (正庚烷) 监测反应完全后, 减压浓缩得到粗产品, 粗产品经 flash column chromatography 纯化 (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 0 ~ 15%), TLC (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 1/5) 监测, 收集 $R_f = 0.5$ 部分, 得到无色油状粗品化合物 Cpd-88.1 (5.7g)。ESI $[\text{M}+\text{H}]^+ = 571.4$ 。

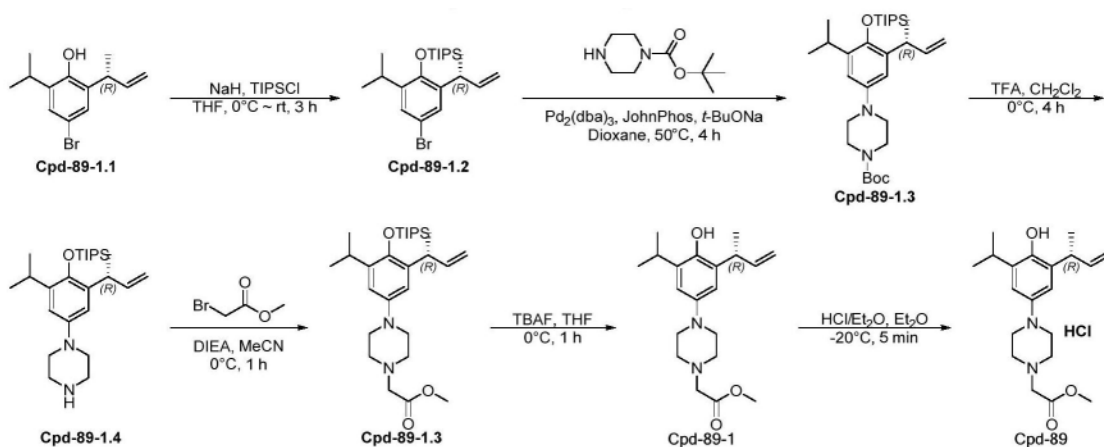
[0777] 在冰盐浴 0°C 下, 将 TFA (5mL) 加入到粗品化合物 Cpd-88.1 (5.7g, 9.98mmol) 的二氯甲烷 (15mL) 溶液中, 0°C 搅拌 4 小时。经 TLC 监测反应完全后, 减压浓缩, 饱和碳酸氢钠水溶液 (20mL) 碱化, 用乙酸乙酯 ($3 \times 10\text{mL}$) 萃取, 合并有机相用无水 Na_2SO_4 干燥, 抽滤, 减压浓缩得到粗产品, 粗产品经 flash column chromatography 纯化 (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 1/1), 然后甲醇/二氯甲烷 (v/v) = 0 ~ 1/1), TLC (甲醇/二氯甲烷 (v/v) = 1/10) 监测, 收集 $R_f = 0.5$ 部分, 得到无色油状化合物 Cpd-88.2 (3.617g, 两步收率 56.3%)。ESI $[\text{M}+\text{H}]^+ = 471.4$ 。

[0778] 在冰水浴0℃下,依次将DIEA (517.0mg, 4.0mmol) 和溴乙酸甲酯 (458.9mg, 3.0mmol) 加入到Cpd-88.2 (941.6mg, 2.0mmol) 的二氯甲烷 (20mL) 溶液中,室温搅拌过夜。经TLC (甲醇/二氯甲烷 (v/v) = 1/10) 监测反应完全后,将H₂O (20mL) 加至反应体系,用乙酸乙酯 (3×10mL) 萃取,合并有机相用无水Na₂SO₄干燥,抽滤,减压浓缩得到粗产品,粗产品经flash column chromatography纯化 (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 0~15%), TLC (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 1/8) 监测,收集R_f = 0.5部分,得到无色油状化合物Cpd-88.3 (920mg, 收率77.0%)。ESI [M+H]⁺ = 543.4。

[0779] 在冰盐浴0℃下,将TBAF (2.0mL, 1mol/L in THF, 2.0mmol) 加入到Cpd-88.3 (920mg, 1.69mmol) 的干燥THF (10mL) 溶液中,0℃搅拌1小时。经TLC监测反应完全后,将H₂O (20mL) 加至反应体系,用乙酸乙酯 (3×10mL) 萃取,合并有机相用无水Na₂SO₄干燥,抽滤,减压浓缩得到粗产品,粗产品经flash column chromatography纯化 (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 0~20%), TLC (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 1/5) 监测,收集R_f = 0.5部分,得到无色油状粗品化合物Cpd-88.4 (660.2mg, 收率100%)。ESI [M+H]⁺ = 387.2。

[0780] 在冰水浴0℃下,依次将DIEA (53.0mg, 0.41mmol) 和2-methoxy-2-oxoethyl 2-bromoacetate (53mg, 0.25mmol) 加入到Cpd-88.4 (80mg, 0.21mmol) 的二氯甲烷 (8mL) 溶液中,室温搅拌过夜。经TLC (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 1/5) 监测反应完全后,将H₂O (20mL) 加至反应体系,用乙酸乙酯 (3×10mL) 萃取,合并有机相用无水Na₂SO₄干燥,抽滤,减压浓缩得到粗产品,粗产品经Prep-TLC (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 1/8) 纯化得到白色固体化合物Cpd-88 (49.5mg, 收率45.6%)。ESI [M+H]⁺ = 375.4。

[0781] 实施例39本发明化合物Cpd-89-1和Cpd-89的制备



[0783] 本发明化合物Cpd-89-1和Cpd-89的制备方法类同于本发明化合物88。

[0784] Cpd-89-1.1在NaH条件下经TIPSCl保护得到中间体化合物Cpd-89-1.2,再经Buchwald-Hartwig反应、TFA脱保护得到Cpd-89-1.4,Cpd-89-1.4经取代反应,脱保护得到目标化合物Cpd-89-1,Cpd-89-1和HCl在低温下成盐得到Cpd-89。

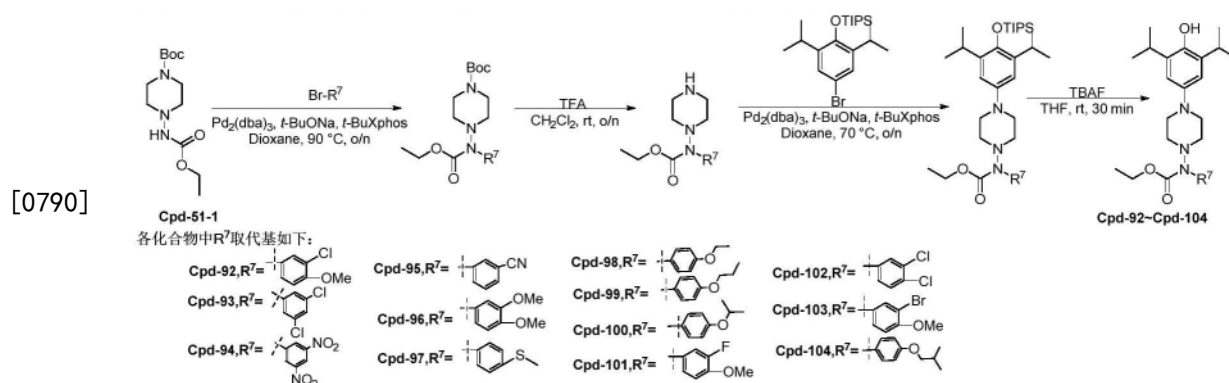
[0785] Cpd-89-1:白色固体,1.96g,ESI [M+H]⁺ = 347.3。

[0786] ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ6.75 (d, J = 2.9Hz, 1H), 6.65 (d, J = 2.9Hz, 1H), 6.16-6.01 (m, 1H), 5.14-5.00 (m, 2H), 3.97-3.83 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.39-3.24 (m, 1H), 3.14-3.04 (m, 4H), 2.82-2.70 (m, 4H), 1.32 (d, J = 7.0Hz, 3H), 1.24 (d, J = 6.9Hz, 6H)。

[0787] Cpd-89:白色固体,216mg,ESI [M+H]⁺ = 347.3。

[0788] ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7.16 (d, $J=2.8\text{Hz}$, 1H), 7.05 (d, $J=2.8\text{Hz}$, 1H), 6.16-6.03 (m, 1H), 5.16-5.06 (m, 2H), 4.28 (s, 2H), 3.97 (p, $J=6.9\text{Hz}$, 1H), 3.78-3.68 (m, 8H), 3.44-3.35 (m, 1H), 1.36 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 3H), 1.27 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 6H).

[0789] 实施例40本发明化合物Cpd-92~Cpd-104的制备



[0791] 目标化合物Cpd-92~Cpd-104的制备方法类同于化合物Cpd-51,以Cpd-51-1为起始原料制备得到。

[0792] 化合物Cpd-92:白色固体,189mg,ESI $[\text{M}+\text{H}]^+=489.2$ 。

[0793] ^1H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.38 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 7.26 (dd, $J=8.8, 2.4\text{Hz}$, 1H), 7.13 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 6.70 (s, 2H), 4.21 (q, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.30 (dd, $J=12.5, 5.5\text{Hz}$, 2H), 3.17 (s, 8H), 1.27 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 3H), 1.22 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 12H)。

[0794] 化合物Cpd-93:白色固体,171mg,ESI $[\text{M}+\text{H}]^+=493.1$ 。

[0795] ^1H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.53 (d, $J=1.7\text{Hz}$, 2H), 7.30 (t, $J=1.7\text{Hz}$, 1H), 6.74 (s, 2H), 4.32 (q, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 3.43-3.36 (m, 4H), 3.33-3.27 (m, 2H), 3.24-3.11 (m, 4H), 1.37 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 3H), 1.24 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 12H)。

[0796] 化合物Cpd-94:白色固体,21mg,ESI $[\text{M}+\text{H}]^+=515.2$ 。

[0797] ^1H NMR (400MHz, MeOD) δ 8.93 (d, $J=1.9\text{Hz}$, 2H), 8.77-8.75 (m, 1H), 6.77 (s, 2H), 4.44 (q, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 3.76-3.41 (m, 4H), 3.41-3.36 (m, 2H), 3.33-3.15 (m, 4H), 1.45 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 3H), 1.25 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 12H)。

[0798] 化合物Cpd-95:白色固体,72.6mg,ESI $[\text{M}+\text{H}]^+=450.2$ 。

[0799] ^1H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.90-7.84 (m, 1H), 7.80 (dt, $J=7.1, 2.1\text{Hz}$, 1H), 7.62-7.53 (m, 2H), 6.73 (s, 2H), 4.31 (q, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 3.50-3.36 (m, 4H), 3.32-3.27 (m, 2H), 3.24-3.12 (m, 4H), 1.35 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 3H), 1.23 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 12H)。

[0800] 化合物Cpd-96:白色固体,152.4mg,ESI $[\text{M}+\text{H}]^+=485.2$ 。

[0801] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 8.08 (s, 1H), 7.54 (s, 2H), 6.95 (s, 1H), 6.63 (s, 2H), 4.14 (q, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.34-3.26 (m, 2H), 3.20-3.10 (m, 4H), 3.00-2.87 (m, 4H), 1.25 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 3H), 1.17 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 12H)。

[0802] 化合物Cpd-97:白色固体,185mg,ESI $[\text{M}+\text{H}]^+=471.2$ 。

[0803] ^1H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.33 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 2H), 7.27 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 2H), 6.70 (s, 2H), 4.21 (q, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 3.33-3.27 (m, 2H), 3.24-3.09 (m, 8H), 2.53 (s, 3H), 1.27 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 3H), 1.22 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 12H)。

[0804] 化合物Cpd-98:白色固体,178mg,ESI $[\text{M}+\text{H}]^+=469.2$ 。

[0805] ^1H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.19 (d, $J=8.9\text{Hz}$, 2H), 6.97 (d, $J=8.9\text{Hz}$, 2H), 6.69 (s, 2H), 4.17 (q, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 4.10 (q, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 3.32-3.24 (m, 2H), 3.22-3.13 (m, 4H), 3.13-3.05 (m, 4H), 1.43 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 3H), 1.24 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 3H), 1.22 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 12H).

[0806] 化合物Cpd-99: 白色固体, 181mg, ESI $[\text{M}+\text{H}]^+=483.3$ 。

[0807] ^1H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.19 (d, $J=8.9\text{Hz}$, 2H), 6.98 (d, $J=8.9\text{Hz}$, 2H), 6.69 (s, 2H), 4.17 (q, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 3.99 (t, $J=6.5\text{Hz}$, 2H), 3.33-3.25 (m, 2H), 3.24-3.13 (m, 4H), 3.13-3.02 (m, 4H), 1.92-1.76 (m, 2H), 1.29-1.23 (m, 3H), 1.22 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 12H), 1.09 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 3H).

[0808] 化合物Cpd-100: 白色固体, 180mg, ESI $[\text{M}+\text{H}]^+=483.3$ 。

[0809] ^1H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.19 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 6.96 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 6.71 (s, 2H), 4.65 (dt, $J=12.0, 6.0\text{Hz}$, 1H), 4.18 (q, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 3.34-3.27 (m, 2H), 3.24-3.14 (m, 4H), 3.15-3.07 (m, 4H), 1.36 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 6H), 1.26 (dd, $J=9.8, 4.8\text{Hz}$, 3H), 1.22 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 12H).

[0810] 化合物Cpd-101: 白色固体, 218mg, ESI $[\text{M}+\text{H}]^+=473.2$ 。

[0811] ^1H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.18-7.08 (m, 3H), 6.70 (s, 2H), 4.21 (q, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.33-3.26 (m, 2H), 3.24-3.10 (m, 8H), 1.27 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 3H), 1.22 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 12H).

[0812] 化合物Cpd-102: 白色固体, 91mg, ESI $[\text{M}+\text{H}]^+=493.1$ 。

[0813] ^1H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.67 (d, $J=2.5\text{Hz}$, 0H), 7.53 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 0H), 7.42 (dd, $J=8.7, 2.5\text{Hz}$, 0H), 6.73 (s, 1H), 4.29 (q, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 3.41-3.36 (m, 2H), 3.33-3.26 (m, 4H), 3.24-3.12 (m, 4H), 1.34 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 3H), 1.23 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 12H).

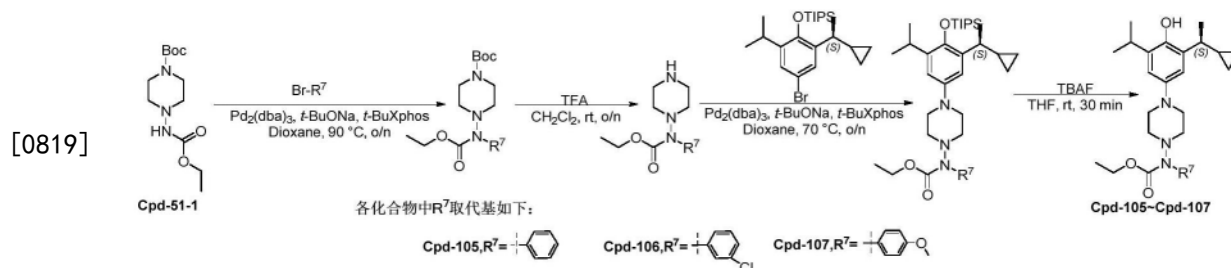
[0814] 化合物Cpd-103: 白色固体, 107mg, ESI $[\text{M}+\text{H}]^+=533.1$ 。

[0815] ^1H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.53 (d, $J=2.5\text{Hz}$, 1H), 7.30 (dd, $J=8.7, 2.5\text{Hz}$, 1H), 7.10 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 6.70 (s, 2H), 4.21 (q, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.33-3.28 (m, 2H), 3.23-3.09 (m, 8H), 1.27 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 3H), 1.22 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 12H).

[0816] 化合物Cpd-104: 白色固体, 145mg, ESI $[\text{M}+\text{H}]^+=497.3$ 。

[0817] ^1H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.19 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 6.98 (d, $J=8.9\text{Hz}$, 2H), 6.69 (s, 2H), 4.17 (q, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 3.80 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 2H), 3.32-3.28 (m, 2H), 3.22-3.14 (m, 4H), 3.14-3.04 (m, 4H), 2.10 (td, $J=13.2, 6.6\text{Hz}$, 1H), 1.28-1.23 (m, 3H), 1.22 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 12H), 1.08 (d, $J=6.7\text{Hz}$, 6H).

[0818] 实施例41本发明化合物Cpd-105~Cpd-107的制备



[0820] 目标化合物Cpd-105~Cpd-107的制备方法类同于化合物Cpd-51, 以Cpd-51-1等为起始原料制备得到。

[0821] 化合物Cpd-105:白色固体,55mg,ESI $[M+H]^+ = 451.2$ 。

[0822] 1H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.42 (d, $J=6.9$ Hz, 2H), 7.34 (d, $J=7.5$ Hz, 3H), 6.82 (d, $J=2.9$ Hz, 1H), 6.71 (d, $J=2.9$ Hz, 1H), 4.21 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 3.33-3.26 (m, 1H), 3.26-3.21 (m, 4H), 3.20-3.13 (m, 4H), 2.48 (dq, $J=13.9, 6.8$ Hz, 1H), 1.27 (dd, $J=6.9, 6.1$ Hz, 6H), 1.22 (dd, $J=6.9, 1.3$ Hz, 6H), 1.14-1.01 (m, 1H), 0.65-0.52 (m, 1H), 0.45-0.32 (m, 1H), 0.29-0.16 (m, 1H), 0.14-0.08 (m, 1H)。

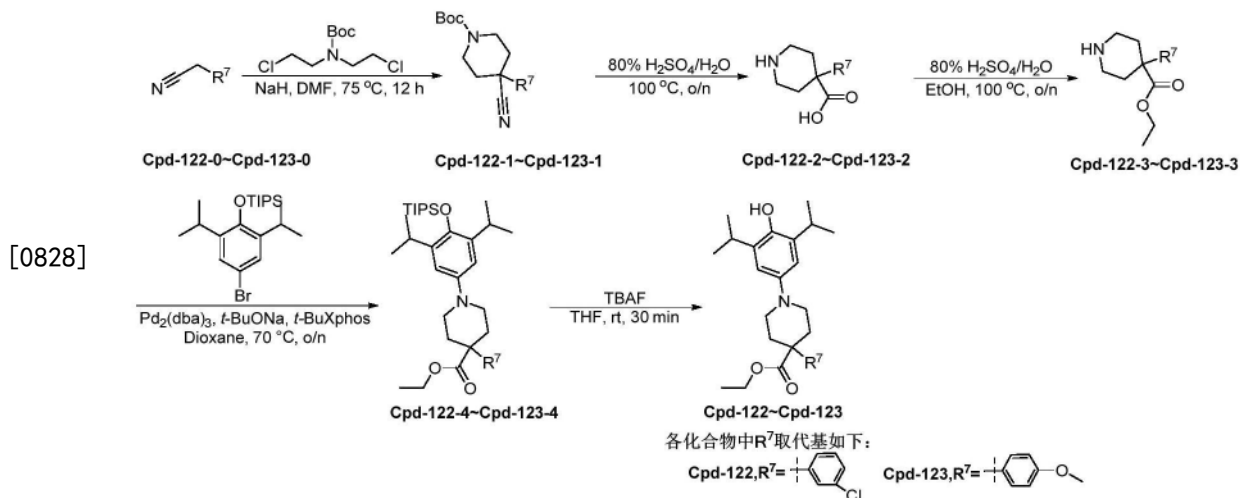
[0823] 化合物Cpd-106:白色固体,82mg,ESI $[M+H]^+ = 485.2$ 。

[0824] 1H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.49-7.45 (m, 1H), 7.42-7.36 (m, 2H), 7.29 (dt, $J=7.0, 2.1$ Hz, 1H), 6.84 (d, $J=2.9$ Hz, 1H), 6.73 (d, $J=2.9$ Hz, 1H), 4.27 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 3.41-3.35 (m, 1H), 3.33-3.26 (m, 4H), 3.23-3.13 (m, 4H), 2.58-2.39 (m, 1H), 1.32 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 1.29 (d, $J=7.0$ Hz, 3H), 1.23 (dd, $J=6.9, 1.3$ Hz, 6H), 1.11-1.01 (m, 1H), 0.64-0.53 (m, 1H), 0.44-0.34 (m, 1H), 0.26-0.17 (m, 1H), 0.16-0.09 (m, 1H)。

[0825] 化合物Cpd-107:白色固体,74mg,ESI $[M+H]^+ = 481.2$ 。

[0826] 1H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.21 (d, $J=8.9$ Hz, 2H), 6.99 (d, $J=8.9$ Hz, 2H), 6.81 (d, $J=2.9$ Hz, 1H), 6.70 (d, $J=2.9$ Hz, 1H), 4.18 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.32-3.25 (m, 1H), 3.22-3.15 (m, 4H), 3.14-3.04 (m, 4H), 2.55-2.42 (m, 1H), 1.27 (d, $J=7.0$ Hz, 3H), 1.25 (d, $J=7.9$ Hz, 3H), 1.21 (d, $J=7.4$ Hz, 6H), 1.11-0.97 (m, 1H), 0.63-0.52 (m, 1H), 0.42-0.35 (m, 1H), 0.24-0.16 (m, 1H), 0.15-0.06 (m, 1H)。

[0827] 实施例42本发明化合物Cpd-122~Cpd-123的制备



[0829] 目标化合物Cpd-122~Cpd-123的制备方法类同于化合物Cpd-27,以Cpd-122-0~Cpd-123-0等为起始原料制备得到。

[0830] 化合物Cpd-122:白色固体,147mg,ESI $[M+H]^+ = 457.2$ 。

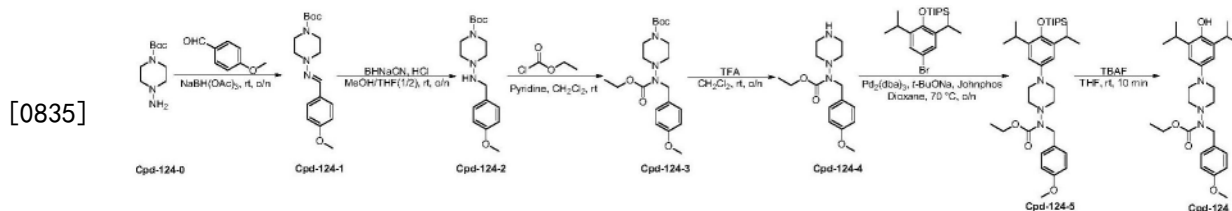
[0831] 1H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.50-7.46 (m, 1H), 7.45-7.36 (m, 2H), 7.35-7.30 (m, 1H), 6.75 (s, 2H), 5.13-4.99 (m, 1H), 3.47-3.37 (m, 2H), 3.33-3.28 (m, 2H), 2.90-2.66 (m, 4H), 2.18-2.04 (m, 2H), 1.24 (d, $J=6.9$ Hz, 12H), 1.21 (d, $J=6.2$ Hz, 6H)。

[0832] 化合物Cpd-123:白色固体,91mg,ESI $[M+H]^+ = 453.2$ 。

[0833] 1H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.39 (d, $J=8.9$ Hz, 2H), 6.94 (d, $J=8.9$ Hz, 2H), 6.75 (s, 2H), 5.09-4.97 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.45-3.36 (m, 2H), 3.31 (d, $J=6.9$ Hz, 2H), 2.91-2.77

(m, 2H), 2.76-2.65 (m, 2H), 2.17-2.00 (m, 2H), 1.24 (d, J=6.9Hz, 12H), 1.19 (d, J=6.2Hz, 6H)。

[0834] 实施例43本发明化合物Cpd-124的制备



[0836] 1、化合物Cpd-124-1的制备

[0837] 在室温下,将化合物Cpd-124-0 (2g, 10.0mmol) 和对甲氧基苯甲醛 (2.76g, 20.0mmol) 溶解在二氯甲烷 (150mL) 溶液中,室温下搅拌2h。 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (6.36g, 30.0mmol) 加入上述反应体系,室温下搅拌过夜。经TLC监测反应完全后,向反应体系中加入饱和碳酸氢钠水溶液 (50mL),用乙酸乙酯 (3×50mL) 萃取,合并有机相用饱和食盐水洗涤,无水 Na_2SO_4 干燥,抽滤,减压浓缩得到粗产品,粗产品经硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯/石油醚(v/v)=1/100~1/2),TLC(乙酸乙酯/石油醚(v/v)=1/2)监测,收集 $R_f=0.3\sim 0.4$ 部分,得到白色固体化合物Cpd-124-1 (2.1g, 收率65.8%)。ESI $[\text{M}+\text{H}]^+=319.1$ 。

[0838] 2、化合物Cpd-124-2的制备

[0839] 在室温下,将氰基硼氢化钠 (773mg, 12.3mmol) 和1M盐酸乙醇溶液 (0.6mL) 加入到Cpd-124-1 (1.3g, 4.1mmol) 的甲醇/四氢呋喃 (15mL/30mL) 溶液中,室温搅拌5小时。经TLC监测反应完全后,向反应体系中加入冰水 (50mL),用乙酸乙酯 (3×50mL) 萃取,合并有机相用饱和食盐水洗涤,无水 Na_2SO_4 干燥,抽滤,减压浓缩得到粗产品,粗产品经硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯/石油醚(v/v)=1/100~1/1),TLC(乙酸乙酯/石油醚(v/v)=1/1)监测,收集 $R_f=0.4\sim 0.5$ 部分,得到白色固体化合物Cpd-124-2 (1.2g, 收率91.3%)。ESI $[\text{M}+\text{H}]^+=321.1$ 。

[0840] 3、化合物Cpd-124-3的制备

[0841] 在室温下,将吡啶 (441g, 5.58mmol) 和methyl carbonochloridate (242mg, 2.24mmol) 加入到Cpd-124-2 (358mg, 1.12mmol) 的干燥二氯甲烷 (10mL) 溶液中,室温搅拌2小时。经TLC监测反应完全后,向反应体系中加入冰水 (20mL),用乙酸乙酯 (3×20mL) 萃取,合并有机相用饱和食盐水洗涤,无水 Na_2SO_4 干燥,抽滤,减压浓缩得到粗产品,粗产品经硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯/石油醚(v/v)=1/100~1/3),TLC(乙酸乙酯/石油醚(v/v)=1/3)监测,收集 $R_f=0.3\sim 0.4$ 部分,得到白色固体化合物Cpd-124-3 (388mg, 收率88.1%)。ESI $[\text{M}+\text{H}]^+=393.2$ 。

[0842] 4、化合物Cpd-124-4的制备

[0843] 在室温下,将化合物Cpd-124-3 (348mg, 0.89mmol) 溶解在二氯甲烷 (5mL) 溶液中,将三氟乙酸 ((1.03g, 8.9mmol) 加入到上述反应体系。室温下搅拌8小时。经TLC监测反应完全后,加入饱和碳酸氢钠水溶液调PH至7~8。减压浓缩得到粗产品,粗产品经硅胶柱层析纯化(甲醇/二氯甲烷(v/v)=1/100~1/10),TLC(甲醇/二氯甲烷(v/v)=1/10)监测,收集 $R_f=0.3\sim 0.4$ 部分,得到白色固体化合物Cpd-124-4 (216mg, 收率82.8%)。ESI $[\text{M}+\text{H}]^+=293.1$ 。

[0844] 5、化合物Cpd-124-5的制备

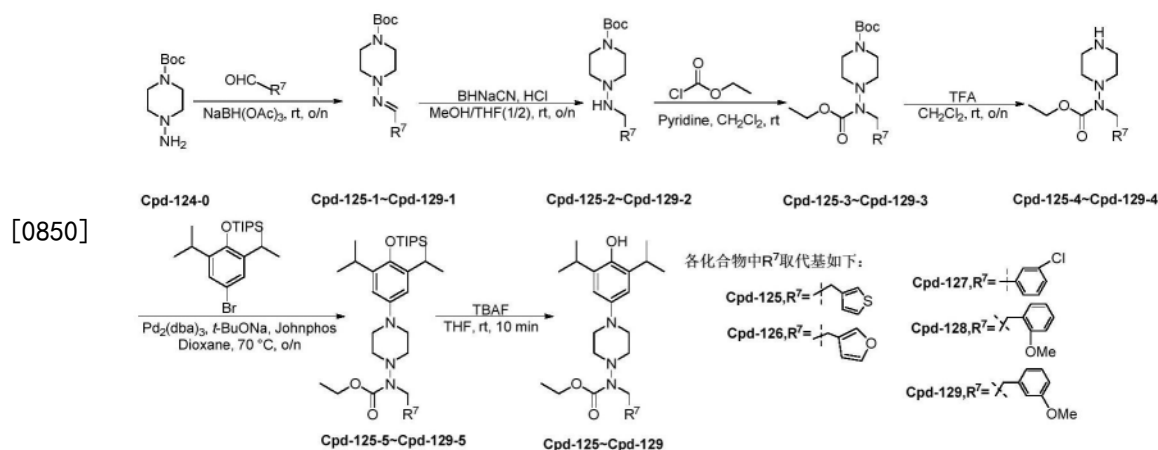
[0845] 在室温下,将化合物Cpd-124-4(187mg,0.64mmol),Cpd-1-2(262mg,0.64mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (58.6mg,0.064mmol), $t\text{-BuONa}$ (122.9mg,1.28mmol)和JohnPhos(20.3mg,0.068mmol)溶解在1,4-二氧六环(5mL)溶液中,用氮气将反应体系置换三次,氮气保护,70℃搅拌8小时。经TLC监测反应完全后,减压浓缩得到粗产品,粗产品经硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯/石油醚(v/v)=1/100~1/10),TLC(乙酸乙酯/石油醚(v/v)=1/10)监测,收集 $R_f=0.3\sim 0.4$ 部分,得到白色固体化合物Cpd-124-5(287mg,收率71.7%)。ESI $[\text{M}+\text{H}]^+=625.4$ 。

[0846] 6、化合物Cpd-124的制备

[0847] 在0℃下,将TBAF(0.23mL,1mol/L in THF,0.23mmol)加入到Cpd-124-5(287mg,0.46mmol)的干燥四氢呋喃(5mL)溶液中,0℃搅拌1小时。经TLC监测反应完全后,将水(10mL)加至反应体系,用乙酸乙酯(3×10mL)萃取,合并有机相用无水 Na_2SO_4 干燥,抽滤,减压浓缩得到粗产品,粗产品经硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯/石油醚(v/v)=1/100~1/3),TLC(乙酸乙酯/石油醚(v/v)=1/4)监测,收集 $R_f=0.3\sim 0.4$ 部分,得到白色固体化合物Cpd-124(169mg,收率78.3%)。ESI $[\text{M}+\text{H}]^+=469.2$ 。

[0848] ^1H NMR(400MHz,MeOD) δ 7.34(d,J=8.6Hz,2H),6.92(d,J=8.7Hz,2H),6.68(s,2H),4.49(s,2H),4.25(q,J=6.9Hz,2H),3.82(s,3H),3.33-3.28(m,2H),3.24-2.46(m,8H),1.36(t,J=7.1Hz,3H),1.22(d,J=6.9Hz,12H)。

[0849] 实施例44本发明化合物Cpd-125~Cpd-129的制备



[0851] 目标化合物Cpd-125~Cpd-129的制备方法类同于化合物Cpd-124,以Cpd-124-0等为起始原料制备得到。

[0852] 化合物Cpd-125:白色固体,175mg,ESI $[\text{M}+\text{H}]^+=445.2$ 。

[0853] ^1H NMR(400MHz,MeOD) δ 7.39(dd,J=4.9,3.0Hz,1H),7.35(s,1H),7.16(dd,J=4.9,1.2Hz,1H),6.69(s,2H),4.57(s,2H),4.25(q,J=7.0Hz,2H),3.33-3.25(m,2H),3.23-2.60(m,8H),1.36(t,J=7.1Hz,3H),1.23(d,J=6.9Hz,12H)。

[0854] 化合物Cpd-126:白色固体,125mg,ESI $[\text{M}+\text{H}]^+=429.2$ 。

[0855] ^1H NMR(400MHz,MeOD) δ 7.53(s,1H),7.48(t,J=1.7Hz,1H),6.70(s,2H),6.50(d,J=1.1Hz,1H),4.42(s,2H),4.25(q,J=7.1Hz,2H),3.32-3.26(m,2H),3.26-2.53(m,8H),1.36(t,J=7.1Hz,3H),1.23(d,J=6.9Hz,12H)。

[0856] 化合物Cpd-127:白色固体,172mg,ESI $[\text{M}+\text{H}]^+=473.2$ 。

[0857] ^1H NMR(400MHz,MeOD) δ 7.42(s,1H),7.39-7.28(m,3H),6.68(s,2H),4.54(s,2H),

4.32-4.21 (m, 2H), 3.31-3.24 (m, 2H), 3.19-2.55 (m, 8H), 1.35 (t, J=7.1Hz, 3H), 1.21 (d, J=6.9Hz, 12H) .

[0858] 化合物Cpd-128:白色固体,221mg,ESI [M+H]⁺=469.2。

[0859] ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ7.35-7.24 (m, 2H), 7.03-6.90 (m, 2H), 6.66 (s, 2H), 4.62 (s, 2H), 4.24 (dd, J=12.7, 5.9Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.33-3.24 (m, 2H), 3.20-2.51 (m, 8H), 1.34 (t, J=7.0Hz, 3H), 1.22 (d, J=6.9Hz, 12H) .

[0860] 化合物Cpd-129:白色固体,210mg,ESI [M+H]⁺=469.2。

[0861] ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ7.27 (t, J=7.9Hz, 1H), 6.98 (s, 2H), 6.91-6.82 (m, 1H), 6.68 (s, 2H), 4.54 (s, 2H), 4.26 (dd, J=13.9, 7.0Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.33-3.25 (m, 2H), 3.23-2.69 (m, 8H), 1.36 (s, 3H), 1.22 (d, J=6.9Hz, 12H) .

[0862] 以下通过试验例证明本发明的有益效果。

[0863] 试验例1本发明化合物的药理数据测定

[0864] 1. 实验方法

[0865] 测试本发明化合物在大鼠尾静脉注射后的麻醉效果(最小麻醉有效剂量的测定):

[0866] 试验选用SD大鼠,尾静脉给药(给药速度0.02ml/s,给药容积0.6ml/只)。以序贯法测定化合物是否导致翻正反射的消失。每次试验化合物剂量选择从1mg/kg开始,实际给药剂量按照每只动物试验前称量的体重计算。根据实验动物的反应(是否出现翻正反射消失)确定后续剂量的递增或递减。第一次出现翻正反射消失的剂量确定为最小麻醉有效剂量。

[0867] 在测试本发明化合物在大鼠尾静脉注射后的麻醉效果(最小麻醉有效剂量)的同时,一旦确定化合物有麻醉作用(翻正反射消失持续30s)后即测试化合物对伤害性刺激(鳄鱼夹夹持大鼠尾部中外1/3处持续30s)有无反应,若30s大鼠无反应,则判定为有镇痛作用;在化合物无麻醉作用(翻正反射消失未持续30s)后1min,也给予伤害性刺激(鳄鱼夹夹持大鼠尾部中外1/3处持续30s)。若30s大鼠无反应,则判定为有镇痛作用;若不能持续30s,则判定为无镇痛作用。本发明中最小麻醉有效剂量和最小镇痛有效剂量进一步归类为:A≤5mg/kg; 5mg/kg<B≤10mg/kg; 10mg/kg<C≤20mg/kg;

[0868] 20mg/kg<D≤40mg/kg; E>40mg/kg。

[0869] 等效剂量的药理特点:

[0870] 在上述试验中,除了记录出现翻正反射消失的剂量,还可以记录自给药开始至麻醉作用的起效时间和恢复时间、翻正反射的持续时间和产生镇静作用的持续时间等。在本发明化合物致翻正反射消失的剂量,还可以观察到化合物对实验动物呼吸的影响。

[0871] 2. 实验结果

[0872] 表1. 本发明化合物单次静脉注射的药理数据

[0873]

化合物 编号	最小麻醉有 效剂量 (mg/kg)	麻醉 起效时间 (min)	翻正反射 持续时间 (min)	镇静 维持时间(min)
Cpd-1	A	0.38-0.62	6.27-10.78	19.02-22.97
Cpd-3	A	0.20-0.67	5.83-22.20	24.65-38.02
Cpd-4	B	0.62	4.17	28.03
Cpd-5	B	0.45	6.40	17.12
Cpd-8	B	0.40	7.73	17.93
Cpd-9	C	0.90-1.43	2.00-6.50	9.87-89.25
Cpd-10	B	0.42-0.45	6.47-27.50	47.22-66.70
Cpd-12	C	0.45	6.85	55.12
Cpd-13	B	0.35	20.27	41.57
Cpd-14	B	0.48	17.60	42.83
Cpd-15	B	0.67	16.28	29.90
Cpd-17	A	0.62	8.50	21.53
Cpd-18	B	0.20-0.57	5.55-20.30	26.77-47.53
Cpd-21	A	1.35	1.32	20.10
Cpd-23	C	0.53	13.95	41.02
Cpd-24	B	0.85	11.60	21.70
Cpd-25	B	1.28-2.95	3.45-6.43	17.48-23.03
Cpd-26	B	0.98-1.77	12.33-28.05	26.52-182.97
Cpd-27	D	1.47	36.80	67.40
Cpd-28	D	0.73-1.02	2.97-12.00	31.98-218.72
Cpd-32	B	0.52	2.67	19.68
Cpd-34	C	0.88	10.28	29.75
Cpd-37	B	2.63	0.65	21.73
Cpd-39	C	0.73-1.07	7.45-24.00	34.33-39.48
Cpd-45	B	0.38-0.58	9.45-21.03	21.22-30.92
Cpd-46	B	1.58	2.17	12.95
Cpd-50	D	1.03	1.47	66.48

[0874]

Cpd-51	B	0.65-0.97	2.52-14.47	22.27-35.75
Cpd-52	B	0.52-0.98	13.92-16.42	28.53-94.30
Cpd-53	A	0.47-1.27	2.00-37.20	27.75-167.40
Cpd-59	C	0.37-0.85	21.18-24.15	37.27-47.68
Cpd-61	C	0.55-1.25	4.15-41.88	89.98-162.23
Cpd-62	C	1.15-2.15	1.22-17.28	55.48-85.02
Cpd-63	C	0.18-0.50	6.92-33.82	50.33-193.58
Cpd-64	C	0.43-0.47	3.70-7.22	26.92-42.58
Cpd-65	C	0.92-1.17	11.30-16.67	101.42-123.97
Cpd-66	D	0.22	40.40	115.20
Cpd-67	A	0.23-0.95	1.57-3.98	53.10-71.03
Cpd-68	C	0.50-1.17	10.83-45.48	38.12-126.35
Cpd-69	C	0.68-2.12	1.28-74.05	19.78-160.07
Cpd-70	C	0.38-1.07	5.02-39.35	48.32-106.60
Cpd-71	C	0.55	17.52	37.65
Cpd-73	C	0.83-1.65	8.78-25.28	44.83-119.62
Cpd-74	D	0.50	26.28	69.23
Cpd-76	A	0.37-0.78	0.97-3.00	6.97-12.63
Cpd-77	A	1.00-1.80	0.67-1.95	5.00-22.33
Cpd-78-1	B	0.62	2.73	22.58
Cpd-80-1	A	0.22-1.20	2.07-20.22	7.73-40.32
Cpd-80	A	0.17-0.97	1.50-12.97	10.17-28.53
Cpd-81	A	0.18-0.75	9.28-40.37	27.22-57.86
Cpd-82	A	0.17-0.52	0.87-3.42	3.67-13.02
Cpd-83	A	0.17-0.50	1.78-10.62	11.48-26.15
Cpd-84-1	A	0.43-0.77	0.77-4.62	5.72-10.28
Cpd-84	A	0.30-0.75	1.10-17.23	18.08-35.02
Cpd-85-1	A	0.40-1.33	1.38-29.00	20.97-44.48
Cpd-85	A	0.18-0.55	1.28-4.92	5.05-15.13
Cpd-86	A	0.17-0.20	1.15-10.33	16.40-19.62
Cpd-87	C	0.42	1.85	19.32
Cpd-89	C	0.18	0.88	22.78
Cpd-92	D	0.97-1.05	18.85-23.75	167.85-172.63
Cpd-95	D	0.72	13.75	54.33
Cpd-96	D	0.13-0.75	1.32-43.20	86.20-295.93
Cpd-97	B	0.20-0.60	5.25-32.28	31.60-83.28
Cpd-98	C	0.18-0.73	9.92-32.65	28.52-93.83
Cpd-99	C	1.03-1.38	25.58-25.87	67.73-88.57
Cpd-100	D	0.37-0.95	6.65-26.68	62.20-114.60
Cpd-101	C	0.70-0.73	2.05-2.58	38.73-57.17
Cpd-102	B	0.72-1.95	2.40-10.52	22.78-315.75
Cpd-103	D	0.15	14.85	107.67
Cpd-104	D	0.42	59.33	377.87
Cpd-105	B	0.68-1.80	0.24-22.82	50.17-52.20
Cpd-106	C	1.55-1.60	3.35-24.10	98.82-103.67
Cpd-107	B	0.42-1.52	0.72-34.8	34.37-73.58
Cpd-123	D	0.77	24.08	75.50
Cpd-124	D	0.15-0.68	2.83-65.08	95.00->220.0
Cpd-125	C	1.22	6.87	53.93
Cpd-126	C	0.42	14.90	21.85
Cpd-127	B	0.55	21.20	71.18
Cpd-128	C	1.00	20.68	111.25
Cpd-129	C	0.37-1.05	11.98-27.68	40.60-70.88

[0875] 表2. 本发明化合物单次静脉注射的最小镇痛有效剂量

[0876]

化合物 编号	最小镇痛有效剂量 (mg/kg)
Cpd-1	A
Cpd-9	C
Cpd-13	B
Cpd-21	A
Cpd-24	B
Cpd-25	B
Cpd-26	B
Cpd-28	D
Cpd-39	C
Cpd-45	B
Cpd-46	B
Cpd-53	B
Cpd-61	C
Cpd-63	D
Cpd-65	C
Cpd-66	D
Cpd-67	C
Cpd-68	C
Cpd-69	C
Cpd-70	C
Cpd-73	D
Cpd-93	C
Cpd-96	D
Cpd-97	C
Cpd-98	C
Cpd-99	C
Cpd-100	D
Cpd-102	C
Cpd-104	D
Cpd-105	C
Cpd-107	C
Cpd-123	D
Cpd-124	D
Cpd-125	C
Cpd-128	C
Cpd-129	D

[0877] 从表1可以看出,本发明化合物试验时能产生全身麻醉作用,具有起效时间短和恢复时间短的特点。而且,这些化合物在产生全身麻醉作用的同时还具有镇痛作用(表2)。

[0878] 综上,本发明提供了一种式IA所示的取代苯酚类衍生物,该衍生物不仅具有镇静、催眠和/或麻醉作用,能够控制癫痫持续状态,而且同时具备镇痛作用。因此,本发明提供的化合物在制备既具有镇痛作用,又具有镇静、催眠和/或麻醉作用的药物以及能够控制癫痫持续状态的药物中具有广阔的应用前景,为临床上制备既具有镇痛作用,又具有镇静、催眠和/或麻醉作用及控制癫痫持续状态等的药物提供了一种新的选择。