



(21)申請案號：112149146

(22)申請日：中華民國 112 (2023) 年 12 月 15 日

(51)Int. Cl.：

C07D405/14 (2006.01)

C07D471/04 (2006.01)

C07D491/048(2006.01)

C07D471/14 (2006.01)

C07D495/14 (2006.01)

C07D513/04 (2006.01)

C07D495/04 (2006.01)

C07D487/04 (2006.01)

A61K31/506 (2006.01)

A61K31/519 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

A61P31/12 (2006.01)

A61P29/00 (2006.01)

A61P37/00 (2006.01)

(30)優先權：2022/12/16

中國大陸

2022116296486

2023/10/18

中國大陸

2023113494013

(71)申請人：大陸商杭州阿諾生物醫藥科技有限公司 (中國大陸) ADLAI NORTYE BIOPHARMA CO., LTD. (CN)

中國大陸

(72)發明人：徐貝帝 XU, BEI-DI (CN)；俞智勇 YU, ZHI-YONG (CN)；韓曉軍 HAN, XIAO-JUN (CN)；常鑫 CHANG, XIN (CN)；邱慶崇 QIU, QING-CHONG (CN)；章玲 ZHANG, LING (CN)；王堯 WANG, YAO (CN)；何南海 HE, NAN-HAI (CN)；王小寒 WANG, XIAO-HAN (CN)；夏祥宇 XIA, XIANG-YU (CN)

(74)代理人：李文賢；盧建川

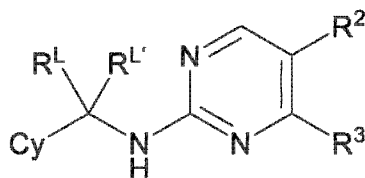
申請實體審查：無 申請專利範圍項數：27 項 圖式數：1 共 141 頁

(54)名稱

細胞週期蛋白 K 降解劑及其應用

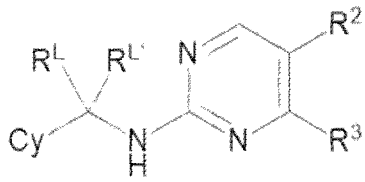
(57)摘要

本發明提供了一種細胞週期蛋白 K 降解劑化合物及其製備方法和應用。具體地，提供了具有式 (I) 結構的化合物及其藥物組合物在預防和/或治療細胞週期蛋白 K 相關疾病中的應用。



式 (I)

Provided are a Cyclin K degrader compound, and preparation method and uses thereof. Specifically, provided are the compounds represented by formula (I) and pharmaceutical compositions thereof, and use thereof for preventing and/or treating Cyclin K-related diseases.



Formula (I)

指定代表圖：

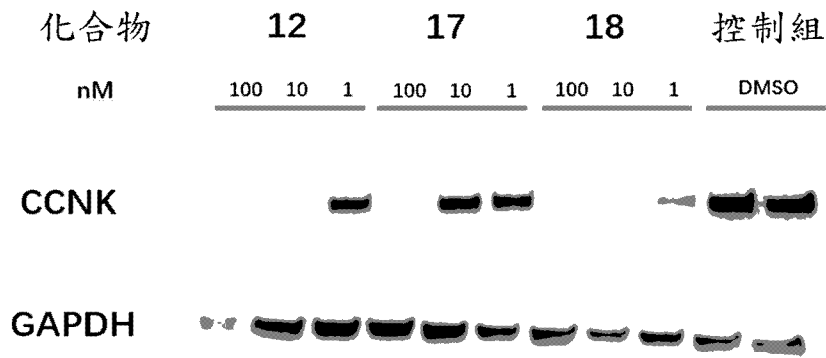


圖 1

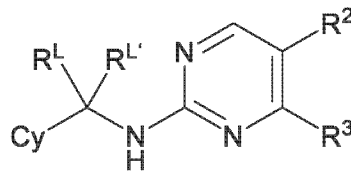
【發明摘要】

【中文發明名稱】 細胞週期蛋白K降解劑及其應用

【英文發明名稱】 Cyclin K degraders and uses thereof

【中文】

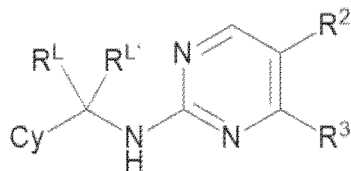
本發明提供了一種細胞週期蛋白K降解劑化合物及其製備方法和應用。具體地，提供了具有式(I)結構的化合物及其藥物組合物在預防和/或治療細胞週期蛋白K相關疾病中的應用。



式 (I)

【英文】

Provided are a Cyclin K degrader compound, and preparation method and uses thereof. Specifically, provided are the compounds represented by formula (I) and pharmaceutical compositions thereof, and use thereof for preventing and/or treating Cyclin K-related diseases.



Formula (I)

【指定代表圖】 圖 1

【代表圖之符號簡單說明】

【特徵化學式】 無

【發明說明書】

【中文發明名稱】 細胞週期蛋白K降解劑及其應用

【英文發明名稱】 Cyclin K degraders and uses thereof

【技術領域】

【0001】 本發明涉及一種降解細胞週期蛋白K的化合物，以及使用其治療/預防細胞週期蛋白K相關病症的方法。

【先前技術】

【0002】 腫瘤是威脅人類健康的第二大殺手，全世界每年有約1000萬人死於腫瘤。細胞蛋白質的異常表達被認為是導致腫瘤發生發展的重要因素，因此大多數藥物所針對的靶點都是這些表達異常的蛋白質。相較於傳統的基於抑制劑的藥物開發，藥物誘導的蛋白質降解是針對這些腫瘤相關蛋白的新策略。根據作用機制，可以將蛋白降解決定子分為3類，即蛋白質水解靶向嵌合體(PROTAC)，單價降解決定子以及分子膠降解決定子(Burslem, G. M. & Crews, C. M. Chem. Rev. 117, 11269–11301 (2017).)。

【0003】 PROTAC是目前使用最為廣泛的靶向蛋白降解技術，通常由蛋白靶向結合區，E3泛素連接酶募集區以及連接子組成。PROTAC分子透過結合靶蛋白並募集E3連接酶，使得靶蛋白泛素化並最終導致靶蛋白的降解。由於PROTAC分子量較大(通常700-1200Da之間)，使得它們的透膜能力與口服生物利用度較差。單價降解決定子和分子膠的分子量要遠小於PROTAC分子，更契合Lipinski五原則(den Besten, W.etal. Nat Chem Biol 16, 1157–1158 (2020))。單價降解決定子透過

第 1 頁，共 114 頁(發明說明書)

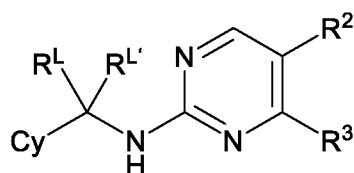
與蛋白結合改變其構象或者其他變化來誘導其降解。分子膠則是透過誘導Culin-RING E3 連接酶與靶蛋白的相互作用最終導致靶蛋白的降解。分子膠介導的靶蛋白的降解可以不依賴於靶蛋白的配體口袋，如目前已經報導的沙利度胺類似物(Simonetta, K.R. et al. Nat Commun 10, 1402 (2019))以及芳基磺胺類似物(Baek, K. et al. Nat Chem Biol 16, 2–3 (2020))等都是按照此類機制開發。因此，分子膠能夠為之前因為缺少合適的配體口袋而難以成藥的靶點帶來的新的希望。

【0004】 細胞週期蛋白K(Cyclin K，也稱CCNK)，是細胞週期蛋白依賴性激酶 12/13(CDK12/13)最為主要的細胞週期蛋白(Paweł Lukasik, et al. Int J Mol Sci. 2021 Mar; 22(6): 2935)。它能透過與CDK12/13形成複合體參與調控轉錄、轉錄後修飾、細胞週期、細胞增殖等多個生物學過程。研究表明，CDK12/13透過與Cyclin K形成複合體，磷酸化RNA聚合酶II的C端結構域來調控其活性，進而調控DNA損傷修復基因的表達，如BRCA1, ATR, FANCI等(Malgorzata Krajewska et al. Nat Commun. 2019 Apr 15; 10 (1):1757.)。CDK12/13被認為是一個潛在的腫瘤治療靶點(Cells 2020, 9 (6), 1483)，透過設計針對Cyclin K的降解決定子來影響CDK12/13與Cyclin K蛋白質複合體的形成，為抑制CDK12/13的功能提供了新的思路。2020年Benjamin L. Ebert等人報道(Nature 2020, 585, 293–297.)，CDK抑制劑CR8是以分子膠降解劑的機制誘導Cyclin K蛋白的降解。目前針對Cyclin K的分子膠類降解劑還很少，急需發現更多對Cyclin K具有高降解活性的化合物用於藥物研發。

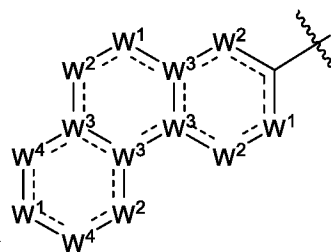
【發明內容】

【0005】 本發明提供了一類具有良好Cyclin K降解活性的化合物，及所述化合物與其其立體異構物、互變異構物、溶劑合物、藥學上可接受的鹽、代謝產物、同位素衍生物、N-氧化物或前藥、包含該化合物的藥物組合物在治療或者預防細胞週期蛋白K相關病症中的應用。

【0006】 本發明的一個方面中，提供了具有式(I)結構的化合物或其藥學上可接受的鹽、前藥、同位素衍生物、立體異構物、互變異構物、N-氧化物、溶劑化物、前藥或其代謝產物：



其中：



Cy 表示 11-14 元三環芳香稠環，Cy 表示  ；

\equiv 各自獨立地表示單鍵或者雙鍵；

W^1 各自獨立地表示 CR、N 或鍵；

W^2 各自獨立地表示 CR^0 、N、 NR^a 、S 或 O；

W^3 各自獨立地表示 C 或 N，最多只能有 2 個 W^3 同時為 N；

W^4 各自獨立地表示 CR^1 、N、 NR^a 、S 或 O；

R 、 R^0 和 R^1 各自獨立地表示氫、鹵素、硝基、腈基、 $-R^a$ 、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)R^b$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)_2NR^aR^b$ 、 $-P(O)R^aR^b$ 、 C_1-C_6 烷基、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_2-C_6) 炔基，所述烷基、烯基或炔基可獨自任選地被 0 至 3 個選自 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)R^b$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)_2NR^aR^b$ 、 $-P(O)R^aR^b$ 的取代基取代；其中，所述 $-NR^aC(O)R^b$ 中的 R^b 任選地可被 0 個、1 個或者 2 個選自 $-(C_0-C_3$ 亞烷基) OR^a 、 $-(C_0-C_3$ 亞烷基) SR^a 、 $-(C_0-C_3$ 亞烷基) NR^aR^b 的取代基取代；

R^L 和 $R^{L'}$ 各自獨立地表示氫、氟、 C_1-C_6 烷基或者 C_3-C_6 環烷基， R^L 和 $R^{L'}$ 可以和與之相連的碳原子一起形成 3-6 元環；

R^2 表示鹵素、 $-R^a$ 、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、硝基、腈基、 $-NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)R^b$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)_2NR^aR^b$ 、 $-P(O)R^aR^b$ 、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_2-C_6) 炔基；

R^3 表示 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烯基、 C_1-C_6 炔基、 C_3-C_{10} 環烷基、3-10 元雜環烷基、 C_6-C_{10} 芳基、5-10 元雜芳基、 $-NR^M R^N$ 、 $-NHR^M$ 、 $-OR^M$ 、 $-SR^M$ ；

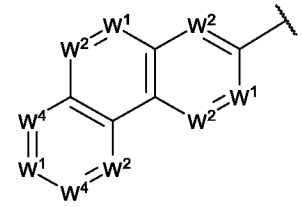
當 R^3 表示 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烯基、 C_1-C_6 炔基、 C_3-C_{10} 環烷基、3-10 元雜環烷基時，其任選的可被 0、1、2、3 個選自以下的取代基取代：側氧基、硝基、鹵素、腈基、 $-R^a$ 、 $-(C_0-C_6$ 亞烷基) OR^a 、 $-(C_0-C_6$ 亞烷基) SR^a 、 $-(C_0-C_6$ 亞烷基) NR^aR^b 、 $-(C_0-C_6$ 亞烷基) $NR^aC(O)R^b$ 、 $-(C_0-C_6$ 亞烷基) $C(O)R^a$ 、 $-(C_0-C_6$ 亞烷基) $C(O)OR^a$ 、 $-(C_0-C_6$ 亞烷

基)C(O)NR^aR^b、-(C₀-C₆ 亞烷基)S(O)₂R^a、-(C₀-C₆ 亞烷基)S(O)R^a、
-(C₀-C₆ 亞烷基)S(O)₂NR^aR^b、-(C₀-C₆ 亞烷基)P(O)R^aR^b；

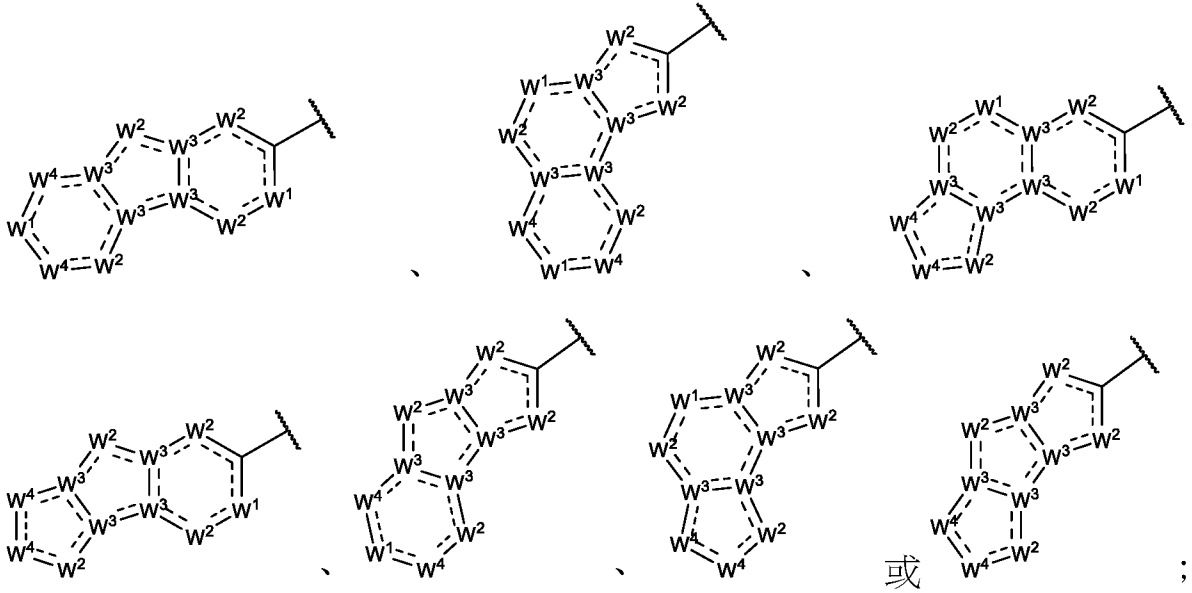
當 R³ 表示 C₆-C₁₀ 芳基或者 5-10 元雜芳基時，其任選的可被 0、1、
2、3 個選自以下的取代基取代：硝基、鹵素、腈基、-R^a、-(C₀-C₆ 亞烷
基)OR^a、-(C₀-C₆ 亞烷基)SR^a、-(C₀-C₆ 亞烷基)NR^aR^b、-(C₀-C₆ 亞烷
基)NR^aC(O)R^b、-(C₀-C₆ 亞烷基)C(O)R^a、-(C₀-C₆ 亞烷基)C(O)OR^a、
-(C₀-C₆ 亞烷基)C(O)NR^aR^b、-(C₀-C₆ 亞烷基)S(O)₂R^a、-(C₀-C₆ 亞烷
基)S(O)R^a、-(C₀-C₆ 亞烷基)S(O)₂NR^aR^b、-(C₀-C₆ 亞烷基)P(O)R^aR^b；

當 R³ 表示-NR^MR^N、-NHR^M、-OR^M、-SR^M時，R^M和 R^N各自獨立
地表示 C₁-C₆ 烷基、-(C₀-C₆ 亞烷基)(C₃-C₁₀ 環烷基)、-(C₀-C₆ 亞烷
基)(3-10 元雜環烷基)、-(C₀-C₆ 亞烷基)(C₆-C₁₀ 芳基)、-(C₀-C₆ 亞烷
基)(5-10 元雜芳基)；R^M和 R^N各自任選的可被 0、1、2、3 個選自以下
的取代基取代：側氧基、硝基、鹵素、腈基、-R^a、-(4-8 元雜環烷基)、
-(C₀-C₆ 亞烷基)OR^a、-(C₀-C₆ 亞烷基)SR^a、-(C₀-C₆ 亞烷基)NR^aR^b、
-(C₀-C₆ 亞烷基)NR^aC(O)R^b、-(C₀-C₆ 亞烷基)C(O)R^a、-(C₀-C₆ 亞烷
基)C(O)OR^a、-(C₀-C₆ 亞烷基)C(O)NR^aR^b、-(C₀-C₆ 亞烷基)S(O)₂R^a、
-(C₀-C₆ 亞烷基)S(O)R^a、-(C₀-C₆ 亞烷基)S(O)₂NR^aR^b、-(C₀-C₆ 亞烷
基)P(O)R^aR^b；其中，當 R^M或者 R^N表示含有 N 原子的-(C₀-C₆ 亞烷
基)(3-10 元雜環烷基)且取代基位於所述 N 原子上時，所述取代基上位
於所述 N 原子鄰位的 C 原子可以進一步被側氧基取代；

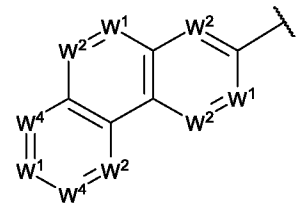
其中，R^a、R^b各自獨立地表示氫、C₁-C₆ 烷基或者 C₃-C₈ 環烷基，所
述烷基或環烷基可各自任選地可被 0、1、2、3 個鹵素原子取代。



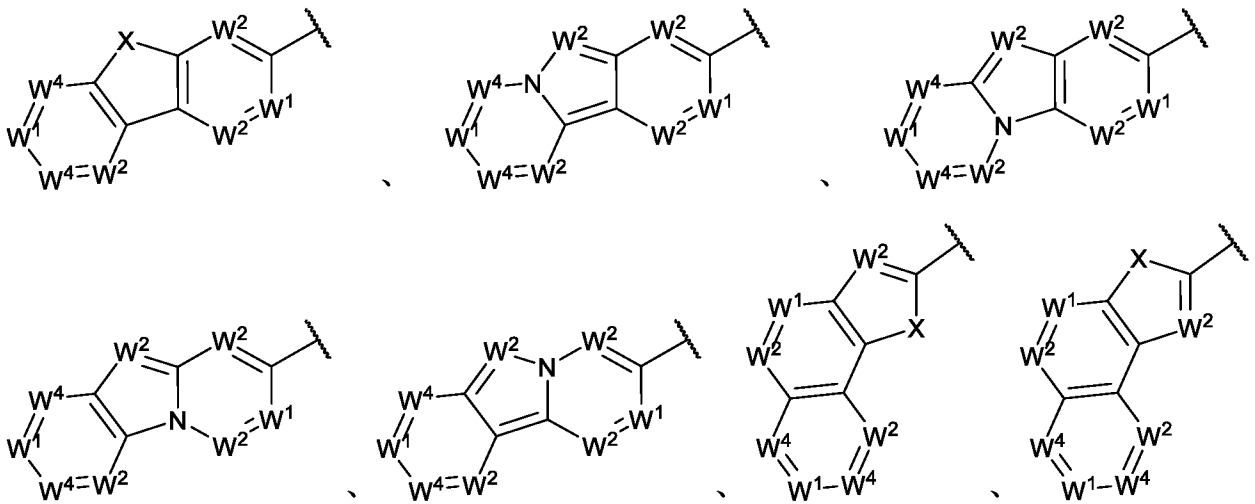
【0007】 在本發明的一些實施方案中，Cy表示：

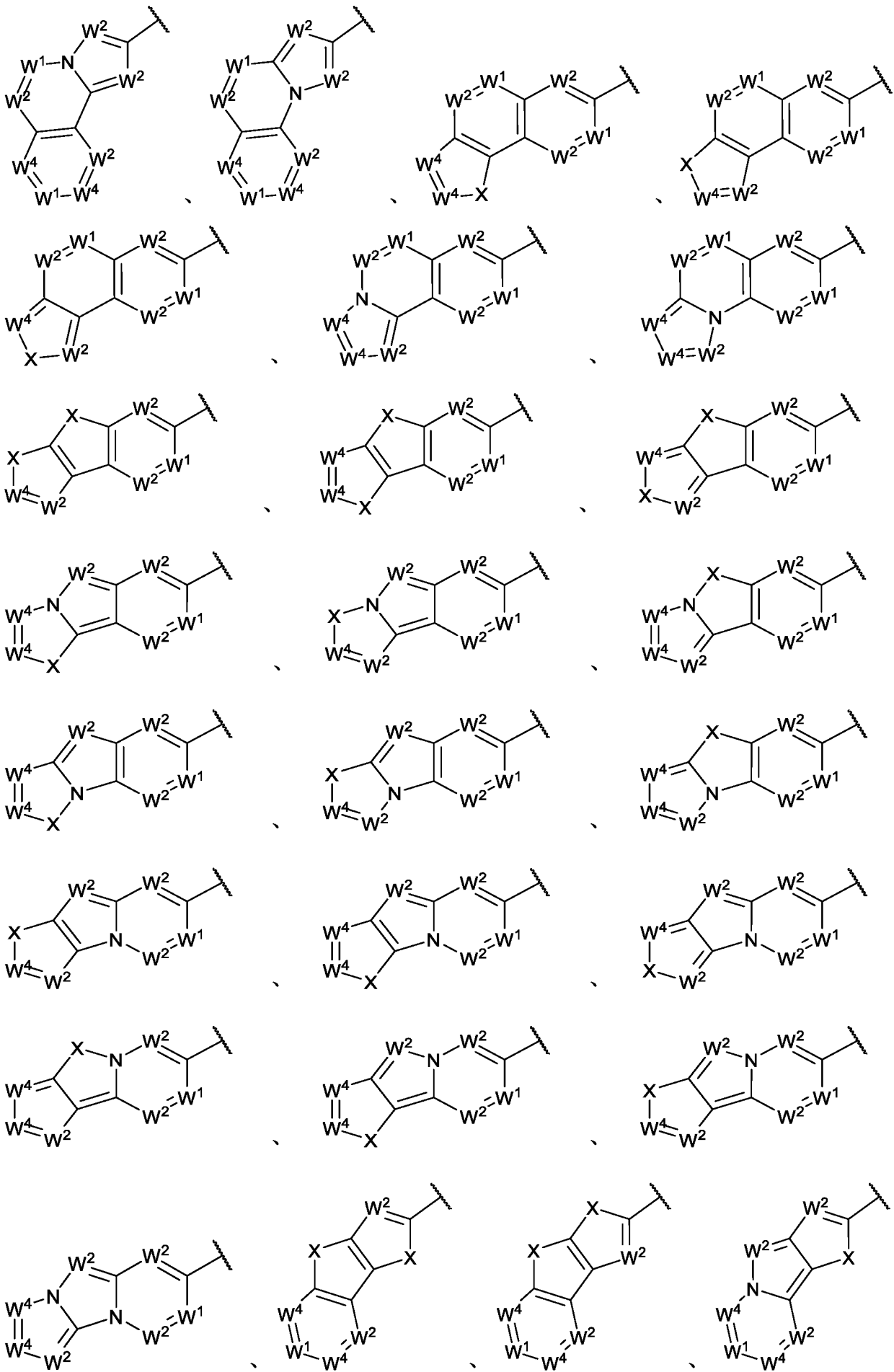


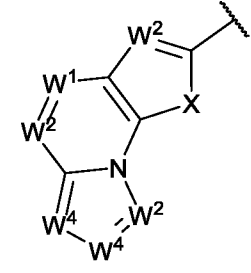
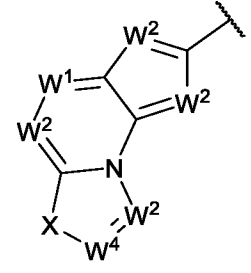
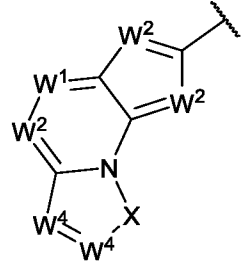
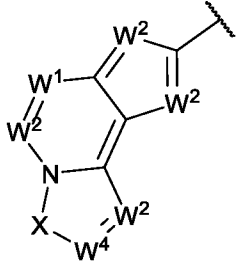
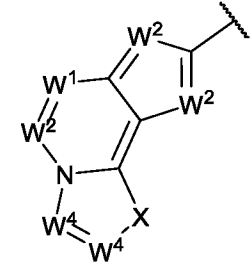
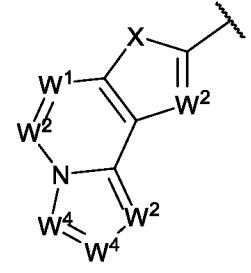
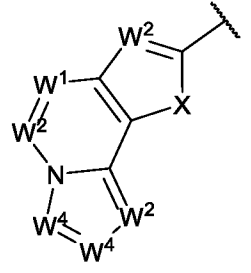
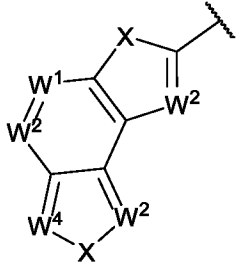
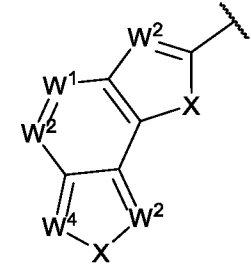
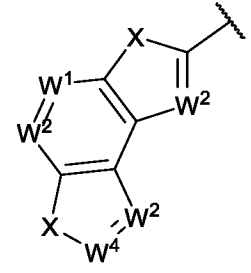
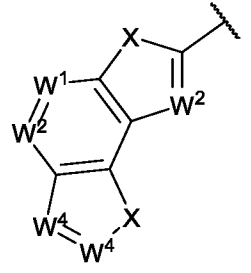
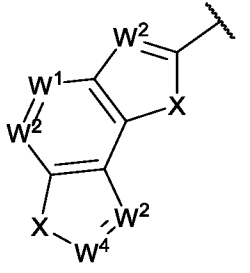
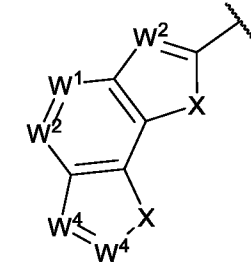
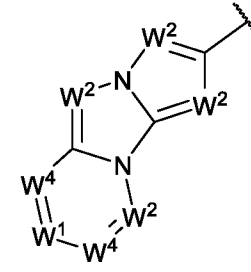
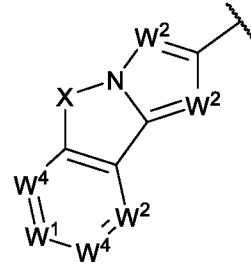
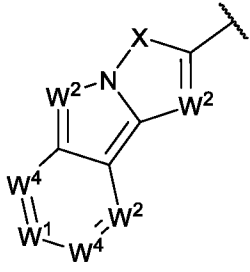
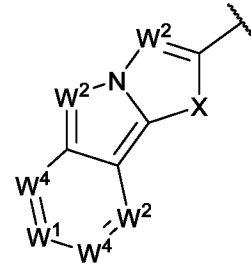
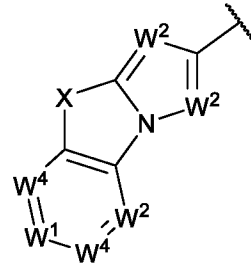
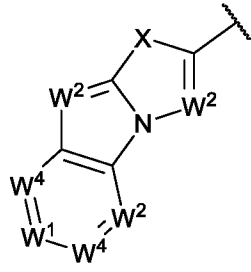
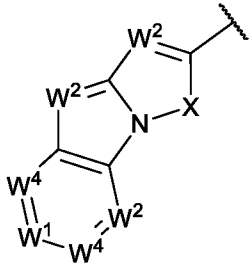
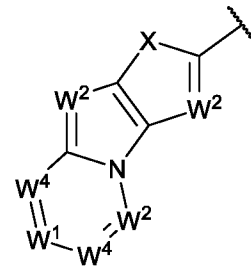
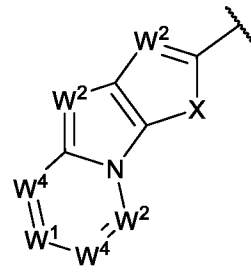
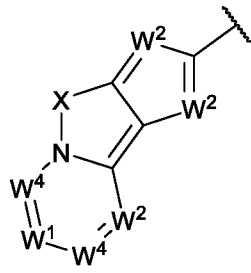
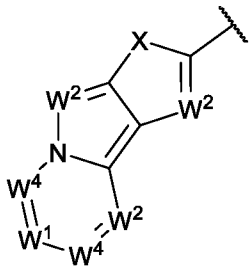
其中W¹各自獨立地表示CR或N；W²、W³和W⁴如上文式(I)所定義。

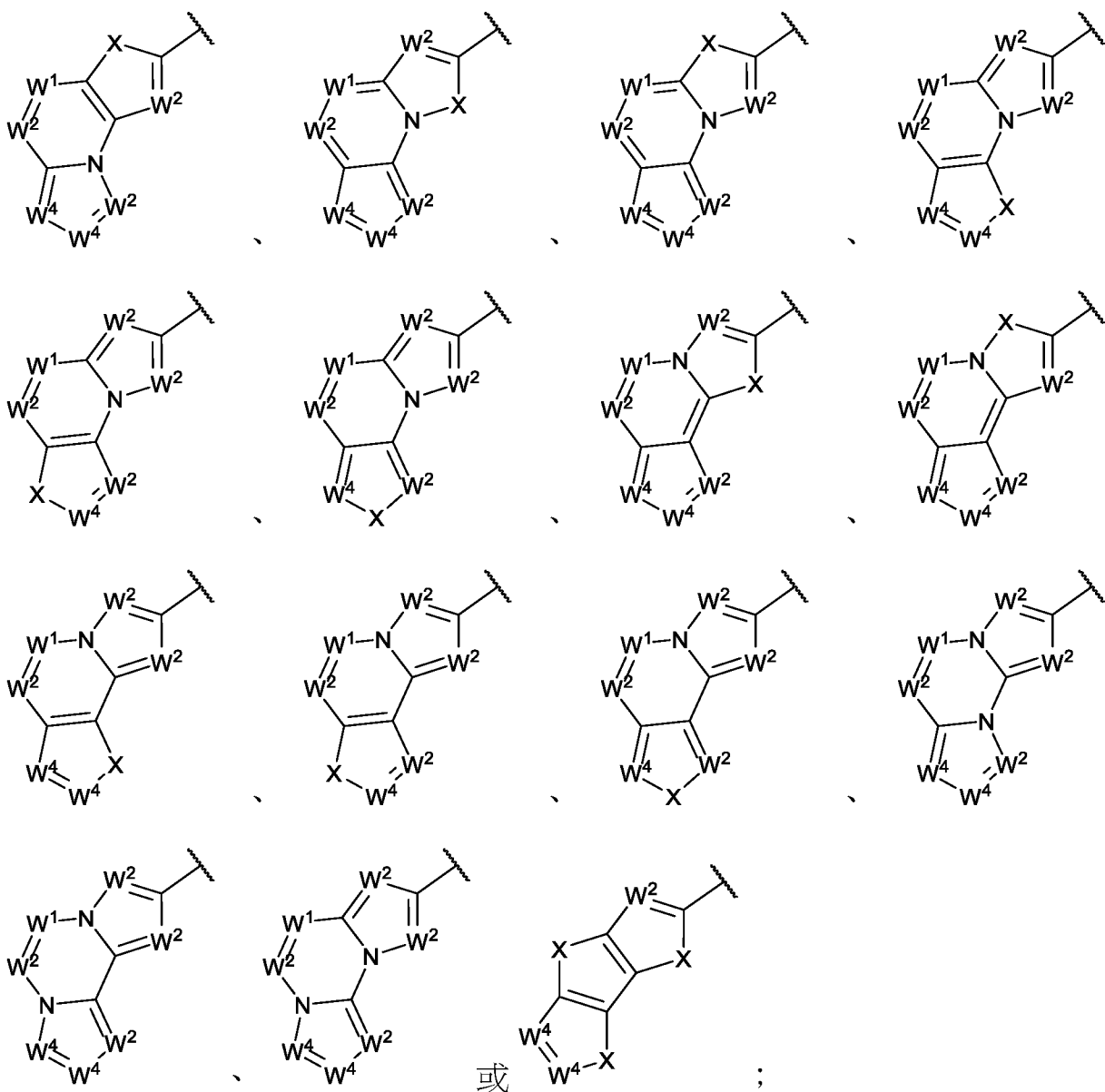


【0008】 在本發明的一些實施方案中，Cy表示：



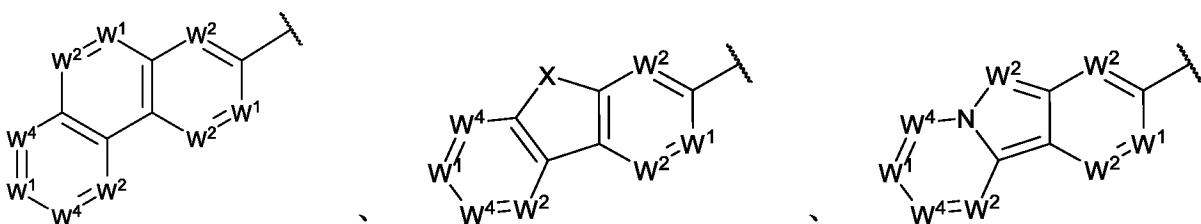


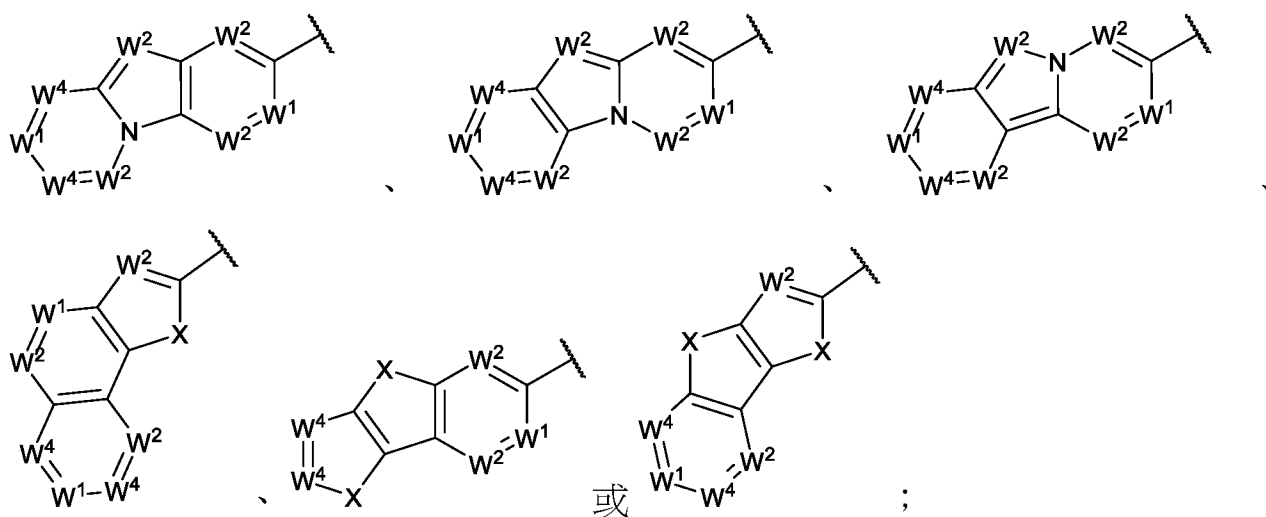




其中，X各自獨立地表示 NR^a 、O或S； W^1 各自獨立地表示CR或N； W^2 各自獨立地表示 CR^0 或N； W^4 各自獨立地表示 CR^1 或N。

【0009】 在本發明的一些較佳的實施方案中，Cy表示：





其中，X各自獨立地表示 NR^a 、O或S； W^1 各自獨立地表示CR或N； W^2 各自獨立地表示 CR^0 或N； W^4 各自獨立地表示 CR^1 或N。

【0010】 在本發明的一些實施方案中， W^1 各自獨立地表示CR或N；其中R各自獨立地表示氫、鹵素、腈基、 $-\text{R}^a$ 或 $-\text{OR}^a$ ；較佳地，R各自獨立地表示氫、鹵素或者 $-\text{R}^a$ ；更佳地，R各自獨立地表示氫、 C_1 - C_6 烷基。

【0011】 在本發明的一些實施方案中， W^2 各自獨立地表示 CR^0 或N；其中 R^0 各自獨立地表示氫、鹵素、腈基、 $-\text{R}^a$ 或 $-\text{OR}^a$ ；較佳地， R^0 各自獨立地表示氫、鹵素、腈基或者 $-\text{R}^a$ ；更佳地，R各自獨立地表示氫、腈基、 C_1 - C_6 烷基。

【0012】 在本發明的一些實施方案中， W^4 各自獨立地表示 CR^1 或N；其中 R^1 各自獨立地表示氫、鹵素、腈基、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_8 環烷基、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{SR}^a$ 、 $-\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^b$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^a$ ，其中，所述 C_1 - C_6 烷基可各自獨立地被0、1、2、3個選自鹵素、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{SR}^a$ 、 $-\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^b$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^a$ 的取代基取代；其中，所述 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^b$

中的 R^b 任選地可被0個、1個或者2個選自 $-(C_0-C_3\text{亞烷基})OR^a$ 、 $-(C_0-C_3\text{亞烷基})SR^a$ 、 $-(C_0-C_3\text{亞烷基})NR^aR^b$ 的取代基取代；較佳地，所述 $-NR^aC(O)R^b$ 中的 R^b 任選地可被0個、1個或者2個選自 $-(C_0-C_3\text{亞烷基})OH$ 、 $-(C_0-C_3\text{亞烷基})SH$ 、 $-(C_0-C_3\text{亞烷基})NH_2$ 的取代基取代；更佳地，所述 $-NR^aC(O)R^b$ 中的 R^b 任選地可被0個、1個或者2個選自 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2SH$ 、 $-CH_2NH_2$ 的取代基取代。

【0013】 在本發明的一些較佳的實施方案中， W^4 各自獨立地表示 CR^1 或 N ；其中 R^1 各自獨立地表示氫、鹵素、腈基、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_8 環烷基、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)R^b$ 、 $-S(O)_2R^a$ ，所述 C_1-C_6 烷基可各自任選地被0、1、2、3個選自鹵素、 OR^a 、 SR^a 、 NR^aR^b 、 $NR^aC(O)R^b$ 的取代基取代，其中，所述 $-NR^aC(O)R^b$ 中的 R^b 任選地可被0個、1個或者2個選自 $-(C_0-C_3\text{亞烷基})OR^a$ 、 $-(C_0-C_3\text{亞烷基})SR^a$ 、 $-(C_0-C_3\text{亞烷基})NR^aR^b$ 的取代基取代；較佳地，所述 $-NR^aC(O)R^b$ 中的 R^b 任選地可被0個、1個或者2個選自 $-(C_0-C_3\text{亞烷基})OH$ 、 $-(C_0-C_3\text{亞烷基})SH$ 、 $-(C_0-C_3\text{亞烷基})NH_2$ 的取代基取代；更佳地，所述 $-NR^aC(O)R^b$ 中的 R^b 任選地可被0個、1個或者2個選自 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2SH$ 、 $-CH_2NH_2$ 的取代。

【0014】 在本發明的一些更佳的實施方案中， W^4 各自獨立地表示 CR^1 或 N ；其中 R^1 各自獨立地表示氫、鹵素、腈基、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_8 環烷基、 $-(C_0-C_6\text{亞烷基})OR^a$ 、 $-(C_0-C_6\text{亞烷基})SR^a$ 、 $-(C_0-C_6\text{亞烷基})NR^aR^b$ 、 $-(C_0-C_6\text{亞烷基})NR^aC(O)R^b$ 。

【0015】 在本發明的一些實施方案中， R^L 和 $R^{L'}$ 各自獨立地表示氫

或氟；較佳地， R^L 和 $R^{L'}$ 均為氫。

【0016】 在本發明的一些實施方案中， R^2 表示鹵素、 $-R^a$ 、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、硝基、腈基、 $-NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)R^b$ ；較佳地， R^2 表示鹵素或 $-R^a$ ；更佳地， R^2 為 $-CF_3$ 。

【0017】 在本發明的一些實施方案中， R^3 表示 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_{10} 環烷基、3-10元雜環烷基，所述烷基、環烷基、雜環烷基各自獨立的可被0、1、2、3個選自以下的取代基取代：側氧基、鹵素、腈基、 $-R^a$ 、 $-(C_0$ - C_6 亞烷基) OR^a 、 $-(C_0$ - C_6 亞烷基) SR^a 、 $-(C_0$ - C_6 亞烷基) NR^aR^b 、 $-(C_0$ - C_6 亞烷基) $NR^aC(O)R^b$ 、 $-(C_0$ - C_6 亞烷基) $C(O)R^a$ 、 $-(C_0$ - C_6 亞烷基) $C(O)OR^a$ 、 $-(C_0$ - C_6 亞烷基) $C(O)NR^aR^b$ 、 $-(C_0$ - C_6 亞烷基) $S(O)_2R^a$ 、 $-(C_0$ - C_6 亞烷基) $S(O)R^a$ 、 $-(C_0$ - C_6 亞烷基) $S(O)_2NR^aR^b$ 、 $-(C_0$ - C_6 亞烷基) $P(O)R^aR^b$ 。

【0018】 在本發明的一些實施方案中， R^3 表示 C_6 - C_{10} 芳基或5-10元雜芳基，所述芳基和雜芳基各自獨立的可被0、1、2、3個選自以下的取代基取代：鹵素、腈基、 $-R^a$ 、 $-(C_0$ - C_6 亞烷基) OR^a 、 $-(C_0$ - C_6 亞烷基) SR^a 、 $-(C_0$ - C_6 亞烷基) NR^aR^b 、 $-(C_0$ - C_6 亞烷基) $NR^aC(O)R^b$ 、 $-(C_0$ - C_6 亞烷基) $C(O)R^a$ 、 $-(C_0$ - C_6 亞烷基) $C(O)OR^a$ 、 $-(C_0$ - C_6 亞烷基) $C(O)NR^aR^b$ 、 $-(C_0$ - C_6 亞烷基) $S(O)_2R^a$ 、 $-(C_0$ - C_6 亞烷基) $S(O)R^a$ 、 $-(C_0$ - C_6 亞烷基) $S(O)_2NR^aR^b$ 、 $-(C_0$ - C_6 亞烷基) $P(O)R^aR^b$ 。

【0019】 在本發明的一些實施方案中， R^3 表示 $-NR^MR^N$ 、 $-NHR^M$ 、 $-OR^M$ 、 $-SR^M$ ， R^M 和 R^N 各自獨立地表示 C_1 - C_6 烷基、 $-(C_0$ - C_6 亞烷基)(C_3 - C_{10} 環烷基)、 $-(C_0$ - C_6 亞烷基)(3-10元雜環烷基)、 $-(C_0$ - C_6 亞烷

基)(C₆-C₁₀芳基)、-(C₀-C₆亞烷基)(5-10元雜芳基)；R^M和R^N各自任選的可被0、1、2、3個選自以下的取代基取代：側氧基、硝基、鹵素、腈基、-R^a、-(C₀-C₆亞烷基)OR^a、-(C₀-C₆亞烷基)SR^a、-(C₀-C₆亞烷基)NR^aR^b、-(C₀-C₆亞烷基)NR^aC(O)R^b、-(C₀-C₆亞烷基)C(O)R^a、-(C₀-C₆亞烷基)C(O)OR^a、-(C₀-C₆亞烷基)C(O)NR^aR^b、-(C₀-C₆亞烷基)S(O)₂R^a、-(C₀-C₆亞烷基)S(O)R^a、-(C₀-C₆亞烷基)S(O)₂NR^aR^b、-(C₀-C₆亞烷基)P(O)R^aR^b；其中，當R^M或者R^N表示含有N原子的-(C₀-C₆亞烷基)(3-10元雜環烷基)且取代基位於所述N原子上時，所述取代基上位於所述N原子鄰位的C原子可以進一步被側氧基取代。

【0020】 在本發明的一些實施方案中，R³表示-NR^MR^N、-NHR^M、-OR^M、-SR^M，R^M和R^N各自獨立地表示C₁-C₆烷基、-(C₀-C₆亞烷基)(C₃-C₁₀環烷基)、-(C₀-C₆亞烷基)(3-10元雜環烷基)、-(C₀-C₆亞烷基)(C₆-C₁₀芳基)、-(C₀-C₆亞烷基)(5-10元雜芳基)；R^M和R^N各自任選的可被0、1、2、3個選自以下的取代基取代：側氧基、硝基、鹵素、腈基、-R^a、-(C₀-C₆亞烷基)OR^a、-(C₀-C₆亞烷基)SR^a、-(C₀-C₆亞烷基)NR^aR^b、-(C₀-C₆亞烷基)NR^aC(O)R^b、-(C₀-C₆亞烷基)C(O)R^a、-(C₀-C₆亞烷基)C(O)OR^a、-(C₀-C₆亞烷基)C(O)NR^aR^b、-(C₀-C₆亞烷基)S(O)₂R^a、-(C₀-C₆亞烷基)S(O)R^a、-(C₀-C₆亞烷基)S(O)₂NR^aR^b、-(C₀-C₆亞烷基)P(O)R^aR^b。

【0021】 在本發明的一些實施方案中，R³表示-NR^MR^N、-NHR^M、-OR^M、-SR^M，其中R^M和R^N各自獨立地表示氫或者C₁-C₆烷基、-(C₀-C₆亞烷基)(C₃-C₁₀環烷基)、-(C₀-C₆亞烷基)(3-10元雜環烷基)、-(C₀-C₆

亞烷基)(C₆-C₁₀芳基)、-(C₀-C₆亞烷基)(5-10元雜芳基)；所述R^M和R^N各自獨立的被0、1、2、3個選自以下的取代基取代：側氧基、硝基、鹵素、腈基、-R^a、-(C₀-C₆亞烷基)OR^a、-(C₀-C₆亞烷基)SR^a、-(C₀-C₆亞烷基)NR^aR^b、-(C₀-C₆亞烷基)NR^aC(O)R^b、-(C₀-C₆亞烷基)C(O)R^a、-(C₀-C₆亞烷基)C(O)OR^a、-(C₀-C₆亞烷基)C(O)NR^aR^b、-(C₀-C₆亞烷基)S(O)₂R^a、-(C₀-C₆亞烷基)S(O)R^a、-(C₀-C₆亞烷基)S(O)₂NR^aR^b、-(C₀-C₆亞烷基)P(O)R^aR^b。

【0022】 在本發明的一些較佳的實施方案中，R³表示-NHR^M、-OR^M、-SR^M，其中R^M各自獨立地表示C₁-C₆烷基、-(C₀-C₆亞烷基)(C₃-C₁₀環烷基)、-(C₀-C₆亞烷基)(3-10元雜環烷基)；R^M各自獨立的可被0、1、2、3個選自以下的取代基取代：側氧基、鹵素、腈基、-R^a、-(C₀-C₆亞烷基)OR^a、-(C₀-C₆亞烷基)SR^a、-(C₀-C₆亞烷基)NR^aR^b、-(C₀-C₆亞烷基)NR^aC(O)R^b、-(C₀-C₆亞烷基)C(O)R^a、-(C₀-C₆亞烷基)C(O)NR^aR^b、-(C₀-C₆亞烷基)S(O)₂R^a、-(C₀-C₆亞烷基)S(O)R^a、-(C₀-C₆亞烷基)S(O)₂NR^aR^b、-(C₀-C₆亞烷基)P(O)R^aR^b。

【0023】 在本發明的一些較佳的實施方案中，R³表示-NHR^M、-OR^M、-SR^M，其中R^M各自獨立地表示C₁-C₆烷基、-(C₀-C₆亞烷基)(C₃-C₁₀環烷基)、-(C₀-C₆亞烷基)(3-10元雜環烷基)，所述R^M任選的可被0、1、2、3個選自以下的取代基取代：側氧基、鹵素、腈基、-R^a、-(C₀-C₆亞烷基)OR^a、-(C₀-C₆亞烷基)SR^a、-(C₀-C₆亞烷基)NR^aR^b、-NR^aC(O)R^b、-C(O)R^a、-C(O)NR^aR^b、-S(O)₂R^a、-S(O)R^a、-S(O)₂NR^aR^b、-P(O)R^aR^b；更佳地，R^M各自獨立的可被0、1、2、3個

選自以下的取代基取代： R^a 、 $-(C_0-C_6\text{亞烷基})OR^a$ 、 $-(C_0-C_6\text{亞烷基})SR^a$ 、 $-(C_0-C_6\text{亞烷基})NR^aR^b$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 。

【0024】 在本發明的一些較佳的實施方案中， R^3 表示 $-NHR^M$ 、 $-OR^M$ 、 $-SR^M$ ，其中 R^M 各自獨立地表示 C_1-C_6 烷基、 $-(C_0-C_6\text{亞烷基})(C_3-C_{10}\text{環烷基})$ 、 $-(C_0-C_6\text{亞烷基})(3-10\text{元雜環烷基})$ ，所述 R^M 任選的可被0、1、2、3個選自以下的取代基取代：側氧基、鹵素、腈基、 $-R^a$ 、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)R^b$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)_2NR^aR^b$ 、 $-P(O)R^aR^b$ ；更佳地， R^M 各自獨立的可被0、1、2、3個選自以下的取代基取代： $-R^a$ 、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 。

【0025】 在本發明的一些更佳的實施方案中， R^3 表示 $-NHR^M$ 、 $-OR^M$ 、 $-SR^M$ ，其中 R^M 各自獨立地表示 C_1-C_6 烷基、 $-(C_0-C_6\text{亞烷基})(C_3-C_{10}\text{環烷基})$ 、 $-(C_0-C_6\text{亞烷基})(3-10\text{元雜環烷基})$ ，所述 R^M 任選的可被0、1、2、3個選自以下的取代基取代：側氧基、鹵素、腈基、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)R^b$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)_2NR^aR^b$ 、 $-P(O)R^aR^b$ ；更佳地， R^M 各自獨立的可被0、1、2、3個選自以下的取代基取代： $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 。

【0026】 在本發明的一些實施方案中， R^3 表示 $-NR^M R^N$ 、 $-NHR^M$ 、 $-OR^M$ 、 $-SR^M$ ，較佳地 R^3 表示 $-NHR^M$ 、 $-OR^M$ 、 $-SR^M$ ，其中， R^M 和 R^N 各自獨立地表示可被0、1、2、3個選自以下的取代基取代的含有N原子的 $-(C_0-C_6\text{亞烷基})(3-10\text{元雜環烷基})$ ：側氧基、硝基、鹵素、腈基、 $-R^a$ 、 $-(C_0-C_6\text{亞烷基})OR^a$ 、 $-(C_0-C_6\text{亞烷基})SR^a$ 、 $-(C_0-C_6\text{亞烷基})NR^aR^b$ 、

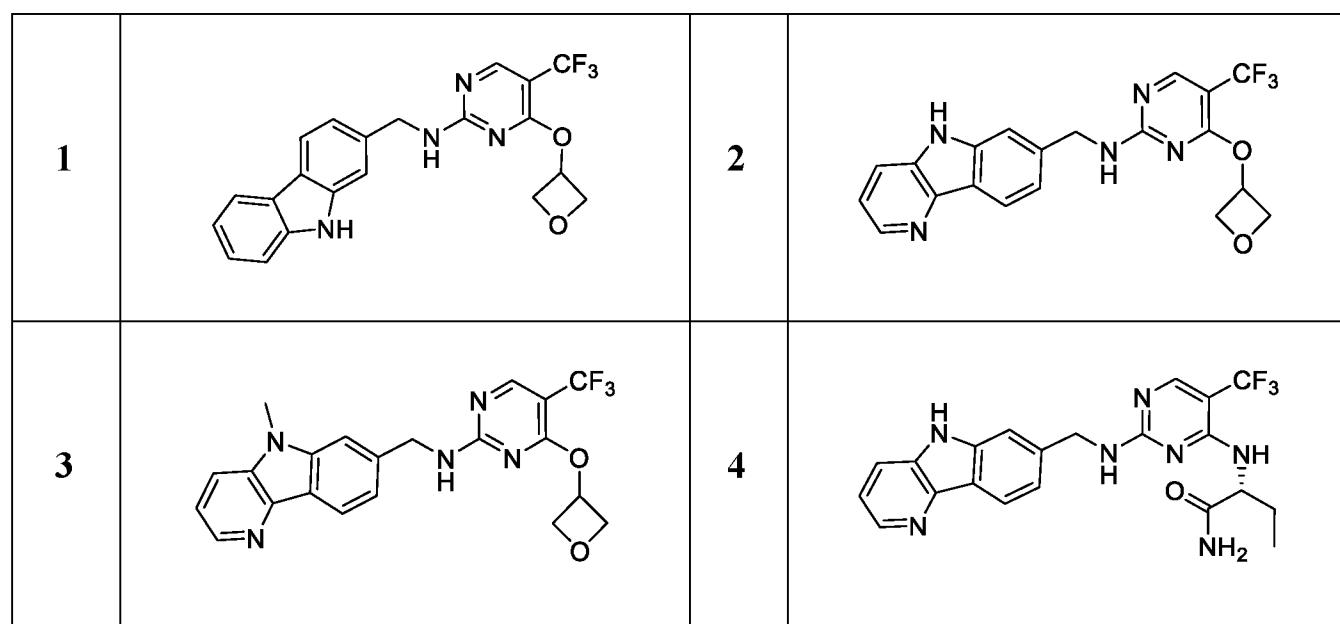
$-(C_0-C_6\text{亞烷基})NR^aC(O)R^b$ 、 $-(C_0-C_6\text{亞烷基})C(O)R^a$ 、 $-(C_0-C_6\text{亞烷基})C(O)OR^a$ 、 $-(C_0-C_6\text{亞烷基})C(O)NR^aR^b$ 、 $-(C_0-C_6\text{亞烷基})S(O)_2R^a$ 、 $-(C_0-C_6\text{亞烷基})S(O)R^a$ 、 $-(C_0-C_6\text{亞烷基})S(O)_2NR^aR^b$ 、 $-(C_0-C_6\text{亞烷基})P(O)R^aR^b$ ，其中，所述取代基位於所述N原子上，所述取代基上位於所述N原子鄰位的C原子可以進一步被側氧基取代。

【0027】 在本發明的一些實施方案中， R^a 和 R^b 各自獨立地表示氫、 C_1-C_3 烷基或 C_3-C_6 環烷基，所述烷基和環烷基任選地可被0、1、2、3個鹵素原子取代。

【0028】 在本發明的一些較佳的實施方案中， R^a 和 R^b 各自獨立地表示氫或 C_1-C_3 烷基，所述烷基任選地可被0、1、2、3個鹵素原子取代。

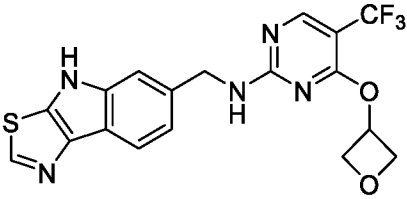
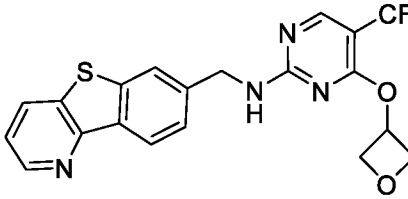
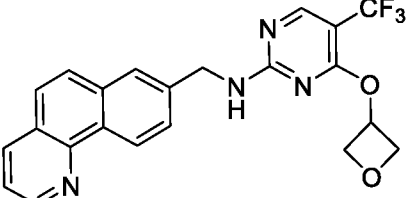
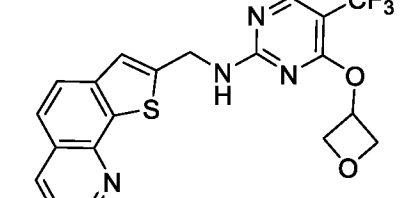
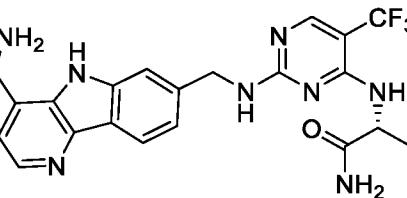
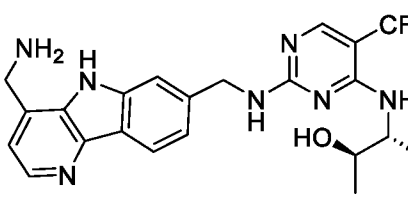
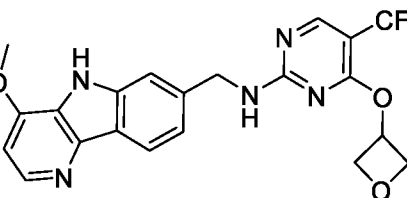
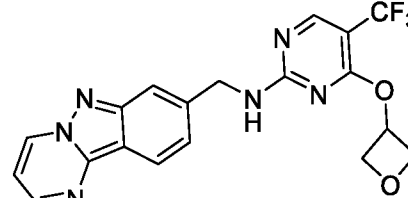
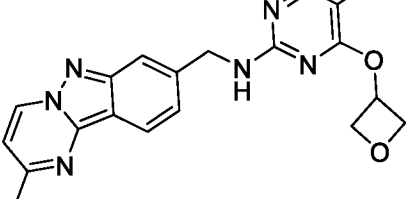
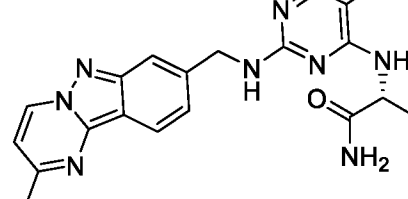
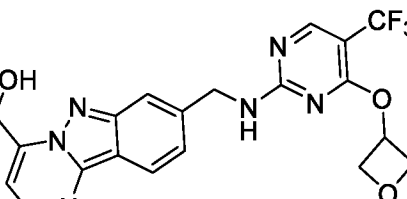
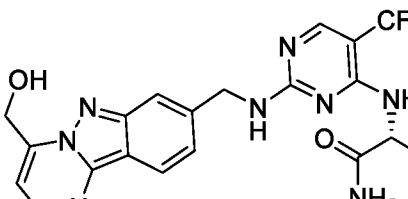
【0029】 本發明涵蓋以上實施方案的任意組合。

【0030】 更佳的，在本發明的一些實施方案中，所述的如式(I)所示的化合物為如下任一所示化合物：



5		6	
7		8	
9		10	
11		12	
13		14	
15		16	

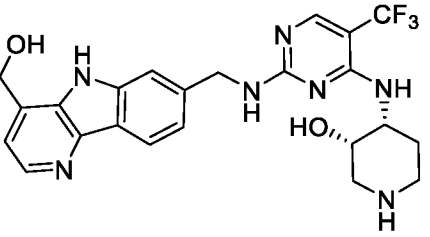
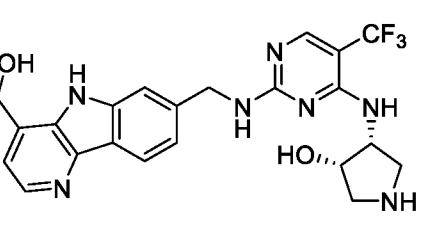
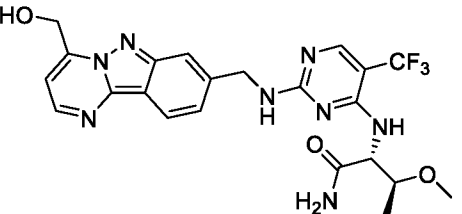
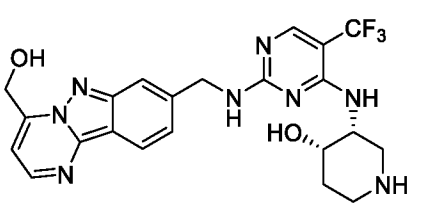
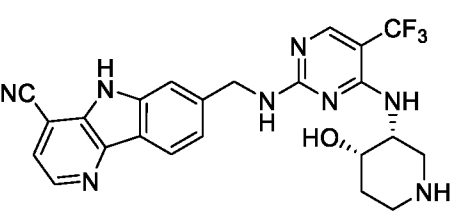
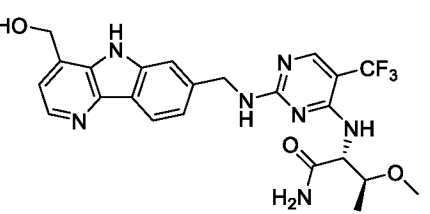
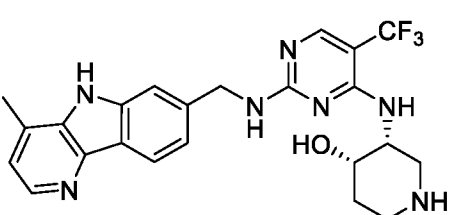
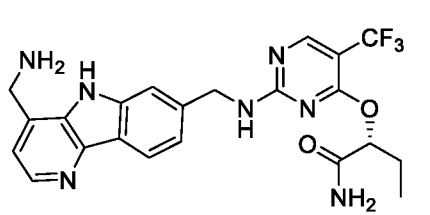
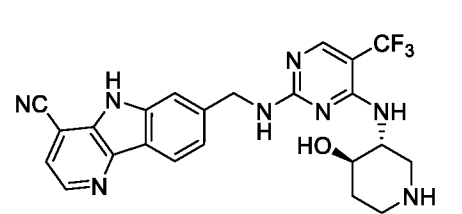
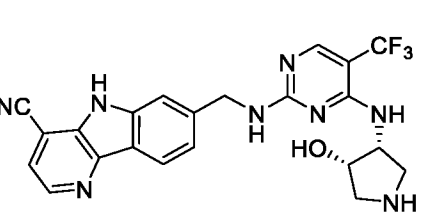
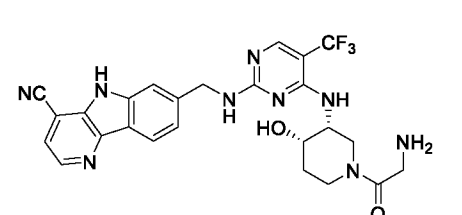
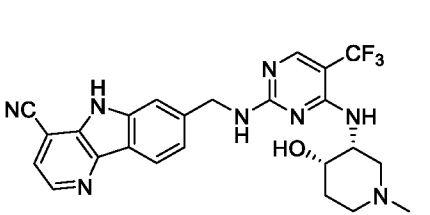
17		18	
19		20	
21		22	
23		24	
25		26	
27		28	

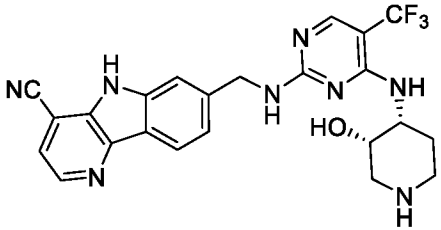
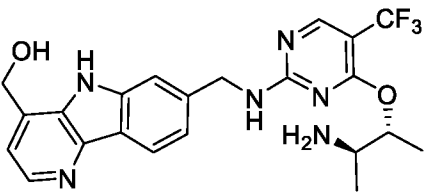
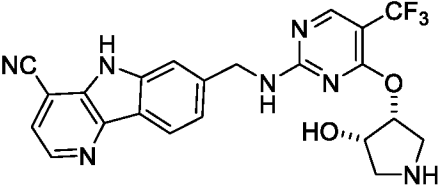
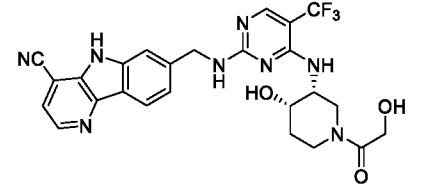
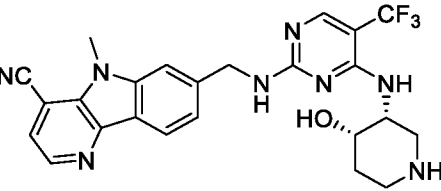
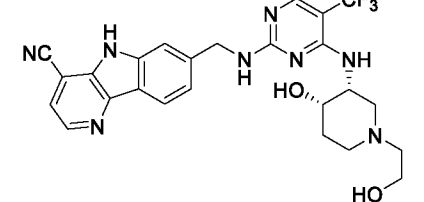
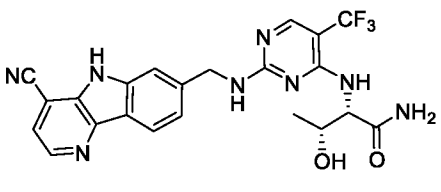
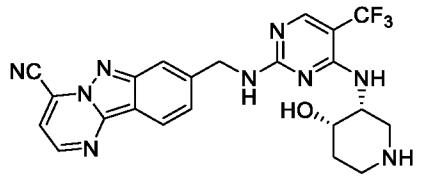
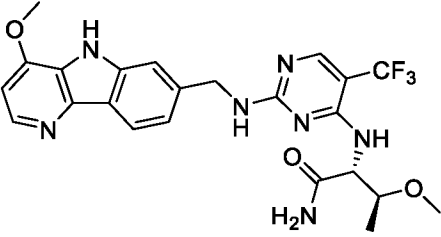
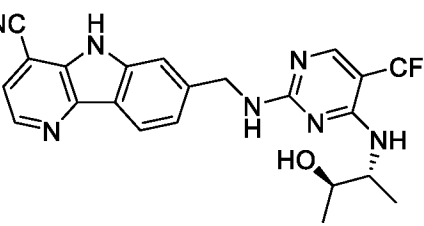
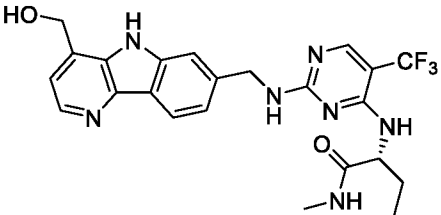
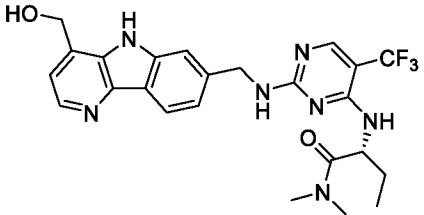
29		30	
31		32	
33		34	
35		36	
37		38	
39		40	

41		42	
43		44	
45		46	
47		48	
49		50	
51		52	

53		54	
55		56	
57		58	
59		60	
61		62	
63		64	

65		66	
67		68	
69		70	
71		72	
73		74	
75		76	

77		78	
79		80	
81		82	
83		84	
85		86	
87		88	

89		90	
91		92	
93		94	
95		96	
97		98	
99		100	

【圖式簡單說明】**【0034】**

圖1是化合物12、17、18在不同濃度處理HEK293細胞6 h後誘導Cyclin K的降解。

【實施方式】**【0035】 發明詳述**

【0036】 特別注意的是，在本文中，當提及具有特定結構式的「化合物」時，一般地還涵蓋其立體異構物、非鏡像異構物、鏡像異構物、外消旋混合物和同位素衍生物。

【0037】 所屬技術領域中具有通常知識者公知，一種化合物的鹽、溶劑合物、水合物是化合物的替代性存在形式，它們都可以在一定條件下轉化為所述化合物，因此，特別注意的是在本文中當提到一種化合物時，一般地還包括它的可藥用鹽，進而還包括其溶劑合物和水合物。

【0038】 相似地，在本文中當提到一種化合物時，一般地還包括其前藥、代謝產物和氫氧化物。

【0039】 本發明式(I)化合物的「立體異構物」是指當式(I)化合物存在不對稱碳原子時，會產生鏡像異構物；當化合物存在碳碳雙鍵或環狀結構時，會產生順反異構物；當化合物存在酮或肟等時，會產生互變異構物，所有式(I)化合物的鏡像異構物、非鏡像異構物、消旋異構物、順反異構物、互變異構物、幾何異構物、差向異構物、旋轉異構物及其混合物，均包括在本發明範圍中。

【0040】 本發明所述的「藥學上可接受的鹽」是指可藥用的酸和鹼

的加成鹽或其溶劑化物。這樣的可藥用鹽包括以下酸的鹽：鹽酸、磷酸、氫溴酸、硫酸、亞硫酸、甲酸、甲苯磺酸、甲磺酸、硝酸、苯甲酸、檸檬酸、酒石酸、馬來酸、氫碘酸、鏈烷酸(諸如乙酸、 $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$ (其中 n 是 $0\sim 4$))等。碱的鹽：鈉鹽、鉀鹽、鈣鹽、銨鹽等。所屬技術領域中具有通常知識者知曉的多種無毒的可藥用加成鹽。

【0041】 本發明的可藥用鹽可透過常規方法製備，例如透過將本發明的化合物溶解於與水可混溶的有機溶劑(例如丙酮、甲醇、乙醇和乙腈)，向其中添加過量的有機酸或無機酸水溶液，以使得鹽從所得混合物中沉澱，從中除去溶劑和剩餘的游離酸，然後分離所沉澱的鹽。

【0042】 本發明所述的前驅物或代謝物可以本領域公知的前驅物或代謝物，只要所述的前驅物或代謝物透過體內代謝轉化形成化合物即可。例如「前藥」是指本發明化合物的那些前藥，在合理的醫學判斷範圍內，其適用於接觸人和更低等動物的組織，而沒有不適當的毒性、刺激性、過敏反應等，稱得上合理的受益/風險比並且對其預期用途有效。用語「前藥」是指在體內迅速經轉化產生上述式的母體化合物的化合物，例如透過在體內代謝。

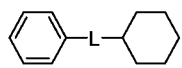
【0043】 定義

【0044】 如果無另外說明，用於本發明申請(包括說明書和申請專利範圍)中的用語定義如下。必須注意，在說明書和所附的申請專利範圍中，如果文中無另外清楚指示，單數形式「一個」包括複數意義。如果無另外說明，使用質譜、核磁、HPLC、蛋白化學、生物化學、重組DNA

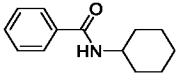
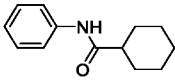
技術和藥理的常規方法。在本申請中，如果無另外說明，使用「或」或「和」指「和/或」。

【0045】 在說明書和申請專利範圍中，給定化學式或名稱應涵蓋所有立體和光學異構物及其中存在上述異構物的外消旋物。除非另外指明，否則所有掌性(鏡像異構物和非鏡像異構物)和外消旋形式均在本發明範圍內。所述化合物中還可存在C=C雙鍵、C=N雙鍵、環系統等的許多幾何異構物，且所有上述穩定異構物均涵蓋於本發明內。本發明描述了本發明化合物的順式-和反式-(或E-和Z-)幾何異構物，且其可分離成異構物的混合物或分開的異構物形式。本發明化合物可以光學活性或外消旋形式加以分離。用於製備本發明化合物和其中製備的中間體的所有方法均視為本發明的部分。在製備鏡像異構物或非鏡像異構物產物時，其可透過常規方法(例如透過層析或分段結晶)進行分離。取決於方法條件，以游離(中性)或鹽形式獲得本發明的終產物。這些終產物的游離形式和鹽均在本發明的範圍內。如果需要的話，則可將化合物的一種形式轉化成另一種形式。可將游離鹼或酸轉化成鹽；可將鹽轉化成游離化合物或另一種鹽；可將本發明異構物化合物的混合物分離成單獨的異構物。本發明化合物、其游離形式和鹽可以多種互變異構物形式存在，其中氫原子轉置到分子的其它部分上且由此分子的原子之間的化學鍵發生重排。應當理解的是，可存在的所有互變異構物形式均包括在本發明內。

【0046】 本發明中當所列連接基團沒有指明其連接方向時，其連接方向是任意的，例如



中的L為-C(O)NH-，此時-C(O)NH-既可

以按照以從左到右的讀取順序連接苯基和環己基構成 ，也可以按照以從左到右相反的讀取順序連接苯基和環己基構成 。所述連接基團和被連接集團的組合只有在這樣的會產生穩定化合物的情況下才是被允許的。

【0047】 除非另有定義，本發明的取代基的定義是各自獨立而非互相關聯的，例如對於取代基中 R^a (或者 R^b)而言，其在不同的取代基的定義中是各自獨立的。具體而言，對於 R^a (或者 R^b)在一種取代基中選擇一種定義時，並不意味著該 R^a (或者 R^b)在其他取代基中都具有該相同的定義。更具體而言，例如(僅列舉非窮舉)對於 NR^aR^b 中，當 R^a (或者 R^b)的定義選自氫時，其並不意味著在 $-C(O)-NR^aR^b$ 中， R^a (或者 R^b)必然為氫。在另一個方面，當某一個取代基中存在多於一個 R^a (或者 R^b)時，這些 R^a (或者 R^b)也是各自獨立的。例如，在取代基 $-(CR^aR^b)_m-O-(CR^aR^b)_n-$ 中，在 $m+n$ 大於等於2的情況下，其中的 $m+n$ 個 R^a (或者 R^b)是各自獨立的，它們可以具有相同或者不同的含義。

【0048】 除非另有定義，否則當取代基被標注為「任選取代的」時，所述取代基選自例如以下取代基，諸如烷基、環烷基、芳基、雜環基、鹵素、羥基、烷氧基、側氧基、烷醯基、芳基氧基、烷醯基氧基、胺基、烷基胺基、芳基胺基、芳基烷基胺基、二取代的胺基團(其中兩個胺基取代基選自烷基、芳基或芳基烷基)、烷醯基胺基、芳醯基胺基、芳烷醯基胺基、取代的烷醯基胺基、取代的芳基胺基、取代的芳烷醯基胺基、硫基、烷基硫基、芳基硫基、芳基烷基硫基、芳基硫羰基、芳基烷基硫

羰基、烷基磺醯基、芳基磺醯基、芳基烷基磺醯基、磺醯胺基例如 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、取代的磺醯胺基、硝基、腈基、羧基、胺基甲醯基例如 $-\text{CONH}_2$ 、取代的胺基甲醯基例如 $-\text{CONH}$ 烷基、 $-\text{CONH}$ 芳基、 $-\text{CONH}$ 芳基烷基或在氮上具有兩個選自烷基、芳基或芳基烷基的取代基的情況、烷氧基羰基、芳基、取代的芳基、胍基、雜環基，例如吡啶基、咪唑基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、吡咯烷基、吡啶基、嘧啶基、吡咯烷基、哌啶基、嗎啉基、哌嗪基、高哌嗪基等和取代的雜環基。

【0049】 本發明中，用語「烷基」意欲包括具有指定碳原子數的支鏈和直鏈飽和脂肪族烴基。例如，「 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基」表示具有1個至6個碳原子的烷基。烷基的實例包括但不限於甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、叔丁基、正戊基、異戊基、新戊基等。本發明較佳的烷基包括 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基或 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基。烷基可以是非取代的或取代的，當被取代時，其可以在任何可使用的連接點被取代，所述取代基較佳選自氬、鹵素、羥基、胺基、腈基、烷基、烷氧基、鹵代烷基、環烷基、雜環烷基、芳基和雜芳基中的一個或多個。

【0050】 本發明中，用語「亞烷基」意欲包括具有指定碳原子數的支鏈和直鏈飽和脂肪族烴基，其為從母體烷的相同碳原子或兩個不同的碳原子上除去兩個氫原子所衍生的殘基。例如，「 $\text{C}_0\text{-C}_6$ 亞烷基」表示具有0個至6個碳原子的亞烷基， C_0 亞烷基表示亞烷基不存在(為一個鏈)。亞烷基的實例包括但不限於亞甲基($-\text{CH}_2-$)、1,1-亞乙基($-\text{CH}(\text{CH}_3)-$)、1,2-亞乙基($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$)、1,1-亞丙基($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)-$)、1,2-亞丙基($-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$)、1,3-亞丙基($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$)、1,4-亞丁基

(-CH₂CH₂CH₂CH₂-)等。本發明優選的亞烷基包括C₀-C₆亞烷基。

【0051】 本發明中，用語「烯基」表示含一個或更多個雙鍵且通常長度為2至20個碳原子的直鏈或支鏈的烴基。例如，「C₂-C₆烯基」含有兩個至六個碳原子。烯基包括但不限於例如乙烯基、丙烯基、丁烯基、1-甲基-2-丁烯-1-基等。本發明優選的烯基包括C₂-C₆烯基。

【0052】 本發明中，用語「炔基」表示含一個或更多個三鍵且通常長度為2至20個碳原子的直鏈或支鏈的烴基。例如，「C₂-C₆炔基」含有兩個至六個碳原子。代表性炔基包括但不限於例如乙炔基、1-丙炔基、1-丁炔基等。本發明優選的炔基包括C₂-C₆炔基。

【0053】 本發明中，用語「烷氧基」或「烷基氧基」是指-O-烷基。「C₁-C₆烷氧基」(或烷基氧基)意欲包括C₁、C₂、C₃、C₄、C₅、C₆烷氧基。烷氧基的實例包括但不限於甲氧基、乙氧基、丙氧基(例如正丙氧基和異丙氧基)和叔丁氧基。類似地，「烷基硫基」或「硫代烷氧基」表示具有指定數量碳原子的經硫橋連接的如上文所定義的烷基；例如甲基-S-和乙基-S-。本發明優選的烷氧基包括C₁-C₆烷氧基或C₁-C₄烷氧基。

【0054】 本發明中，用語「羰基」是指由碳和氧兩種原子透過雙鍵連接而成的有機官能團(C=O)。

【0055】 本發明中，用語「芳基」單獨或作為較大部分諸如「芳烷基」、「芳烷氧基」或「芳基氧基烷基」的部分，是指具有總計5至12個環成員的單環、二環或三環的環系統，其中所述系統中的至少一個環為芳族的且其中所述系統中的每個環含有3至7個環成員。在本發明的某

些實施方案中，「芳基」是指芳族環系統，其包括但不限於苯基、聯苯基、茛滿基、1-萘基、2-萘基和四氫萘基。用語「芳烷基」或「芳基烷基」是指連接至芳基環的烷基殘基。非限制性實例包括苄基、苯乙基等。稠合的芳基可在環烷基環或芳族環的合適位置上連接至另一基團。例從環系統中畫出的虛線表明鍵可連接至任意合適的環原子。芳基可以是非取代的或取代的，當被取代時，其可以在任何可使用的連接點被取代，所述取代基較佳選自氬、鹵素、羥基、胺基、腈基、烷基、烷氧基、鹵代烷基、環烷基、雜環烷基、芳基和雜芳基中的一個或多個。

【0056】 本發明中，用語「鹵代」或「鹵素」包括氟、氯、溴和碘。「鹵代烷基」意欲包括具有指定碳原子數且取代有1個或多個鹵素的支鏈和直鏈飽和脂族烴基團。鹵代烷基的實例包括但不限於氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、三氯甲基、五氟乙基、五氯乙基、2,2,2-三氟乙基、七氟丙基和七氯丙基。鹵代烷基的實例還包括意欲包括具有指定碳原子數且取代有1個或多個氟原子的支鏈和直鏈飽和脂族烴基團的「氟烷基」。

【0057】 本發明中，用語「鹵代烷氧基」或「鹵代烷基氧基」表示具有指定數量碳原子的經氧橋連接的如上文所定義的鹵代烷基。例如，「C₁-C₆鹵代烷氧基」意欲包括C₁、C₂、C₃、C₄、C₅、C₆鹵代烷氧基。鹵代烷氧基的實例包括但不限於三氟甲氧基、2,2,2-三氟乙氧基和五氟乙氧基。類似地，「鹵代烷基硫基」或「硫代鹵代烷氧基」表示具有指定數量碳原子的經硫橋連接的如上文所定義的鹵代烷基；例如三氟甲基-S-和五氟乙基-S-。

【0058】 本發明中，當提到一些取代基團時使用 $C_{x_1}-C_{x_2}$ 的表述，這表示所述取代基團中的碳原子數可以是 x_1 至 x_2 個。例如， C_0-C_8 表示所述基團含有0、1、2、3、4、5、6、7或8個碳原子， C_1-C_8 表示所述基團含有1、2、3、4、5、6、7或8個碳原子， C_2-C_8 表示所述基團含有2、3、4、5、6、7或8個碳原子， C_3-C_8 表示所述基團含有3、4、5、6、7或8個碳原子， C_4-C_8 表示所述基團含有4、5、6、7或8個碳原子， C_0-C_6 表示所述基團含有0、1、2、3、4、5或6個碳原子， C_1-C_6 表示所述基團含有1、2、3、4、5或6個碳原子， C_2-C_6 表示所述基團含有2、3、4、5或6個碳原子， C_3-C_6 表示所述基團含有3、4、5或6個碳原子。

【0059】 本發明中，當提到環狀基團(例如芳基、雜芳基、環烷基和雜環烷基)時使用「 x_1-x_2 元環」的表述，這表示該基團的環原子數可以是 x_1 至 x_2 個。例如，所述3-12元環狀基團可以是3、4、5、6、7、8、9、10、11或12元環，其環原子數可以是3、4、5、6、7、8、9、10、11或12個；3-6元環表示該環狀基團可以是3、4、5或6元環，其環原子數可以是3、4、5或6個；3-8元環表示該環狀基團可以是3、4、5、6、7或8元環，其環原子數可以是3、4、5、6、7或8個；3-9元環表示該環狀基團可以是3、4、5、6、7、8或9元環，其環原子數可以是3、4、5、6、7、8或9個；4-7元環表示該環狀基團可以是4、5、6或7元環，其環原子數可以是4、5、6或7個；5-8元環表示該環狀基團可以是5、6、7或8元環，其環原子數可以是5、6、7或8個；5-12元環表示該環狀基團可以是5、6、7、8、9、10、11或12元環，其環原子數可以是5、6、7、8、9、10、11或12個；6-12元環表示該環狀基團可以是6、7、8、9、10、11

或12元環，其環原子數可以是6、7、8、9、10、11或12個。所述環原子可以是碳原子或雜原子，例如選自N、O和S的雜原子。當所述環是雜環時，所述雜環可以含有1、2、3或4個環雜原子，例如任選自N、O和S的雜原子。

【0060】 本發明中，一個或更多個鹵素可以各自獨立地選自氟、氯、溴和碘。

【0061】 本發明中，用語「雜芳基」指含有一個或多個相同或不同雜原子的單環或多環芳族基團，包括單環的雜芳基和含有至少一個雜芳環(至少含有一個雜原子的芳族環系)的雙環或多環環系，其可以具有5、6、7、8、9、10、11、12、13或14個環原子，例如5、6、7、8、9或10個環原子。所述雜原子可以是氧、氮或硫。所述雜芳基上的碳原子和雜原子任選地被側氧基基團取代(例如形成C=O、S(=O)或S(=O)₂)。雜芳基可以是非取代的或取代的，當被取代時，其可以在任何可使用的連接點被取代，所述取代基較佳選自氬、鹵素、羥基、胺基、腈基、烷基、烷氧基、鹵代烷基、環烷基、雜環烷基、芳基和雜芳基中的一個或多個。

【0062】 本發明中，用語「雜環烷基」或「雜環基」指的是飽和或部分不飽和的單環或多環雜環烷基體系，其1、2、3或4個環原子為獨立選自N、O和S的雜原子，其餘為碳原子，其中N原子可任選地被季銨化，N和S原子可任選地被氧化(即NO、SO和SO₂)。其包括單環雜環、雙環雜環和三環雜環體系，其中雙環雜環和三環雜環體系包括螺環雜環、並環雜環和橋環雜環。雜環烷基可以是非取代的或取代的，當被取代時，其可以在任何可使用的連接點被取代，所述取代基較佳選自氬、鹵素、

經基、胺基、腈基、烷基、烷氧基、鹵代烷基、環烷基、雜環烷基、芳基和雜芳基中的一個或多個。

【0063】 本發明中，用語「3-10元雜環烷基」或「3-10元雜環基」指的是由3至10個環原子組成的飽和或部分不飽和的單環或多環雜環烷基體系，其1、2、3或4個環原子為獨立選自N、O和S的雜原子，其餘為碳原子，其中N原子可任選地被季銨化，N和S原子可任選地被氧化(即NO、SO和SO₂)。當雜環中S和O原子的總數超過1時，則這些雜原子彼此不相鄰。其包括單環雜環、雙環雜環和三環雜環體系，其中雙環雜環和三環雜環體系包括螺環雜環、並環雜環和橋環雜環。所述「3-10元雜環基」可以是3、4、5、6、7、8、9或10元雜環基。3-10元雜環基的具體實例包括但不限於氮雜環丁基、氧雜環丁烷基、吡咯烷基(包括2-吡咯烷基和3-吡咯烷基)、哌啶基(包括2-哌啶基、3-哌啶基和4-哌啶基等)、哌嗪基、六氫噻嗪基、嗎啉基、二噁烷基、六氫噻嗪基、氮雜環庚烷、1,4-二氮雜環庚烷、環戊基並吡咯烷基、吡咯烷基並吡咯烷基、環丙基螺哌嗪基、環丁基螺氮雜環丁基、氮雜環丁基螺氮雜環丁基、環丁基螺氮雜環戊基、氮雜環丁基螺環戊基、氮雜環丁基螺氮雜環戊基、環丁基螺氮雜環己基、氮雜環丁基螺環己基、氮雜環丁基螺氮雜環己基、環戊基螺氮雜環戊基、氮雜環戊基螺氮雜環戊基、3,6-二氮雜雙環[3.1.1]庚烷基、3,8-二氮雜雙環[3.2.1]辛烷基或8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷基等。

【0064】 本發明中，用語「環烷基」指的是飽和或部分不飽和的單環或多環烷基體系，其環原子均為碳原子。其包括單環烷基、並環烷基、螺環烷基和橋環烷基。環烷基可以是非取代的或取代的，當被取代時，

其可以在任何可使用的連接點被取代，所述取代基較佳選自氬、鹵素、經基、胺基、腈基、烷基、烷氧基、鹵代烷基、環烷基、雜環烷基、芳基和雜芳基中的一個或多個。

【0065】 本發明中，用語「 C_3-C_{10} 環烷基」指的是由3至10個環原子組成的飽和或部分不飽和的單環或多環烷基體系，其環原子均為碳原子。其包括單環烷基、並環烷基、螺環烷基和橋環烷基。所述「3-12元環烷基」可以是3、4、5、6、7、8、9、10、11或12元環烷基。3-12元雜環基的具體實例包括但不限於環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環戊基並環戊基、環丁基螺環丁基或雙環[1.1.1]戊烷基等。

【0066】 本發明中，用語「並環」或「稠環」指的是由兩個或兩個以上環狀結構彼此共用兩個相鄰的原子所形成的多環基團。

【0067】 本發明中，用語「芳香稠環」指的是具有芳香性的稠環，其中，稠環的芳香性可以根據本領域內常用的方法判斷，例如Huckel規則，當稠環的共軛 π 電子數為 $4n+2$ 時，判定其具有芳香性。

【0068】 本發明中，用語「橋環」指的是系統中兩個環共用兩個以上環原子的多環基團。

【0069】 本發明中，用語「螺環」指的是單環之間共用一個碳原子(稱螺原子)的多環基團。

【0070】 本發明中，用語「取代」意指至少一個氫原子被非氫基團替代，條件是維持正常化合價且所述取代得到穩定的化合物。本文所用的環雙鍵為在兩個相鄰環原子之間形成的雙鍵(例如 $C=C$ 、 $C=N$ 或 $N=N$)。

【0071】 在本發明化合物上存在氮原子(例如胺)的情形下，可透過使用氧化劑(例如mCPBA和/或過氧化氫)進行處理來將這些氮原子轉化成N-氧化物以獲得本發明的其它化合物。因此，所顯示和要求保護的氮原子視為均涵蓋所顯示氮及其N-氧化物以獲得本發明衍生物。

【0072】 當任何變量在化合物的任何組成或式中出现一次以上時，其每次出現時的定義均獨立於其在其它每種情況下出現時的定義。因此，例如如果顯示基團取代有0-3個R，則所述基團可任選地取代有至多三個R基團，且在每次出現時R獨立地選自R的定義。此外，取代基和/或變量的組合僅在上述組合可產生穩定的化合物時才容許存在。

【0073】 本發明中，用語「患者」是指透過本發明的方法進行治療的有機體。這類有機體優選包括但不限於哺乳動物(例如鼠類、猿/猴、馬、牛、豬、犬、貓等)且最優選是指人類。

【0074】 本發明中，用語「有效量」意指將會引起例如研究人員或臨床醫師所尋求的組織、系統、動物或人的生物學或醫學響應的藥物或藥劑(即本發明化合物)的量。此外，用語「治療有效量」意指這樣的量：與未接受上述量的相應受試者相比，所述量導致改善的治療、治愈、預防或減輕疾病、病症或副作用，或降低在疾病或病症的進展速度。有效量可以一個或更多個給藥、施用或劑量給予且不意欲被特定的製劑或給藥途徑限制。該用語還包括在其範圍內的增強正常生理機能的有效量。

【0075】 本發明中，用語「治療」包括其廣義上的含義，涵蓋對對象的治療性處理和/或預防性處理。具體而言，所述「治療」包括導致病症、疾病、障礙等的緩和、抑制、消除和改善和/或預防的任何處理，例

如減輕、減少、調節、改善、消除、預防、防止或改善其症狀。所述治療性處理包括緩和、抑制或改善疾病的症狀或狀況；抑制併發症的產生；改善潛在代謝綜合征；抑制疾病或症狀的產生，如控制疾病或情況的發展；減輕疾病或症狀；使疾病或症狀減退；減輕由疾病或症狀引起的併發症，或治療由疾病或症狀引起的徵兆。所述預防性處理包括事先處理以防止、阻斷或延遲、減緩疾病或病症的發生或發展或者減弱疾病或病症的嚴重程度。

【0076】 同樣，「治療劑」也包括對對象具有治療性處理和/或預防性處理的藥劑或試劑。

【0077】 本發明中，用語「藥用」或「藥學上可接受的」在本文中用於指如下那些化合物、物質、組合物和/或劑型：在合理醫學判斷的範圍內，其適於與人類和動物的組織接觸使用而無過高毒性、刺激性、過敏反應和/或其它問題或併發症，並與合理的益處/風險比相稱。

【0078】 本發明中，用語「藥用載體」意指藥用物質、組合物或媒介物，諸如液體或固體填充劑、稀釋劑、賦形劑、製造助劑(例如潤滑劑、滑石、硬脂酸鎂、硬脂酸鈣或硬脂酸鋅或硬脂酸)或溶劑包囊物質，其涉及將主題化合物從一個器官或身體的部分攜帶或運送至另一個器官或身體的部分。每種載體在與製劑的其它成分相容和對患者無害的意義上必須是「可接受的」。

【0079】 本發明中，用語「藥物組合物」意指包含本發明化合物與至少一種其它藥用載體的組合物。「藥用載體」是指本領域中通常接受用於將生物活性劑遞送至動物(具體為哺乳動物)的介質，包括(即)佐

劑、賦形劑或媒介物，諸如稀釋劑、防腐劑、填充劑、流動調控劑、崩解劑、潤濕劑、乳化劑、懸浮劑、增甜劑、矯味劑、芳香劑、抗細菌劑、抗真菌劑、潤滑劑和分散劑，這取決於給藥模式和劑型的性質。

【0080】 特定藥學及醫學用語

【0081】 本發明中，用語「可接受的」，如本文所用，指一個處方組分或活性成分對一般治療目標的健康沒有過分的有害影響。

【0082】 本發明中，用語「癌症」，如本文所用，指一種不能控制的細胞的異常生長，並且在某種條件下能夠轉移(傳播)。這種類型的癌症包括但不限於，實體腫瘤(如膀胱、腸、腦、胸、子宮、心臟、腎、肺、淋巴組織(淋巴瘤)、卵巢、胰腺或其它內分泌器官(如甲狀腺)、前列腺、皮膚(黑色素瘤)或血液瘤(如非白血性白血病)。

【0083】 本發明中，用語「聯合給藥」或其類似用語，如本文所用，指將幾種所選的治療藥物給一個病人用藥，以相同或不同的給藥方式在相同或不同的時間給藥。

【0084】 本發明中，用語「增強」或「能增強」，如本文所用，指預期的結果能夠在效價或是持續時間方面都有增加或延長。因此，在增強藥物的治療效果方面，用語「能增強」指藥物在系統中有提高或延長效價或持續時間的能力。本文所用的「增效值」，指在理想的系統中，能夠最大限度地的增強另外一個治療藥物的能力。

【0085】 本發明中，用語「免疫性疾病」指對內源性或外源性抗原產生的不良或有害反應的疾病或症狀。結果通常會造成細胞的功能障礙、或因此而破壞並造成機能障礙、或破壞可能產生免疫症狀的器官或

組織。

【0086】 本發明中，用語「試劑盒」與「產品包裝」是同義詞。

【0087】 本發明中，用語「對象」、「受試者」或「病人」包括哺乳動物和非哺乳動物。哺乳動物包括但不限於，哺乳類：人、非人靈長類如猩猩、猿及猴類；農業動物如牛、馬、山羊、綿羊、豬；家畜如兔、狗；實驗動物包括嚙齒類，如大鼠、小鼠及豚鼠等。非哺乳類動物包括但不限於，鳥、魚等。在一較佳實施例中，所選哺乳動物是人。

【0088】 如本文所用，某一化合物或藥物組合物，給藥後，可以使某一疾病、症狀或情況得到改善，尤指其嚴重度得到改善，延遲發病，減緩病情進展，或減少病情持續時間。無論固定給藥或臨時給藥、持續給藥或斷續給藥，可以歸因於或與給藥有關的情況。

【0089】 具體實施例

【0090】 本發明可以參考下列具體實施例得到更好的理解，所述實施例只是用於說明而非限定本發明。

【0091】 本發明中當未提及製備途徑時，相關原料和中間體都採購於商業化試劑(例如購自畢得、藥石等)。

【0092】 本發明中的縮寫具有以下含義：

縮寫	含義	縮寫	含義
ACN	乙腈	<i>m</i> -CPBA	間氯過氧苯甲酸
Boc	叔丁氧羰基	min	分鐘
DBU	1,8-二氮雜二環[5.4.0]十一碳-7-烯	MeOH	甲醇
DCE	1,2-二氯乙烷	MS	質譜
DCM	二氯甲烷	NMP	N-甲基吡咯烷酮

DIAD	偶氮二甲酸二異丙酯	Ruphos	2-二環己基磷-2',6'-二異丙氧基-1,1'-聯苯
DIEA/DIPEA	<i>N,N</i> -二異丙基乙胺	Pd(dppf)Cl ₂	[1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵]二氯化鈰(II)
DMF	<i>N,N</i> -二甲基甲醯胺	S-phos	二環己基(2',6'-二甲氧基-[1,1'-聯苯]-2-基)膦
DMP	戴斯-馬丁高碘烷	STAB	三乙醯氧基硼氫化鈉
DMSO- <i>d</i> ₆	氘代二甲基亞砜	TBAF	四丁基氟化銨
DPPA	疊氮磷酸二苯酯	TBS	叔丁基二甲基矽基
DPPE	1,2-雙(二苯基膦)乙烷	TFA	三氟乙酸
h	小時	TFAA	三氟乙酸酐
HPLC	高效液相層析	THF	四氫呋喃
Prep-HPLC	製備型高效液相層析	TLC	薄層層析
LiHMDS	六甲基矽基胺基鋰		

【0093】 在以下實施例中，如無特殊說明，反應溫度為室溫(10-30 °C)。

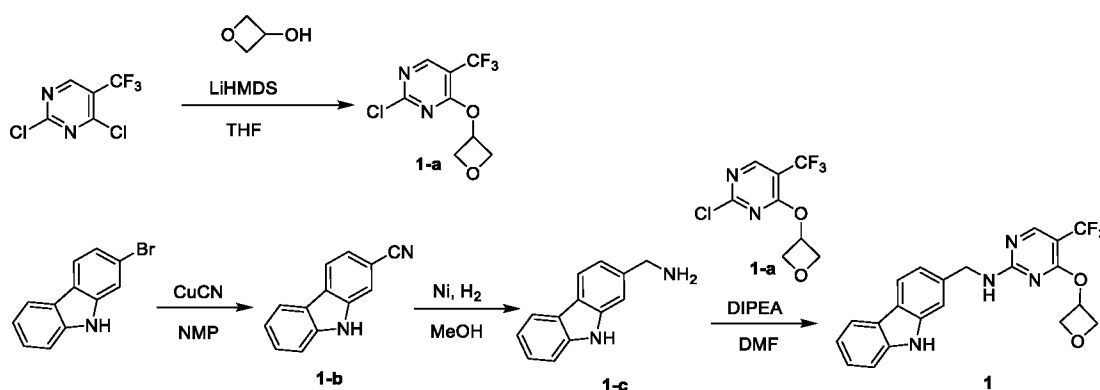
【0094】 本發明的化合物透過製備TLC、矽膠柱層析、Prep-HPLC和/或矽膠快速柱層析(Flash柱層析)來分離純化，其結構透過¹H NMR和/或MS來確證。反應監測採用TLC或LC-MS進行。

【0095】 ¹H-NMR譜在Bruker儀器上於500 MHz記錄。化學位移值以百萬分率表示，即δ值。以下簡寫用於NMR訊號的多重性：s=單峰，brs=寬峰，d=二重峰，t=三重峰，m=多重峰。耦合常數以J值列出，以Hz測量。LC-MS實驗條件為：儀器：Thermo U3000，ALLtech ELSD，MSQ，UV檢測器結合ELSD和MSD(流出比為4：1)。柱：Waters X-Bridge C-18, 3.5 μm, 4.6x50 mm；柱溫：30 °C。梯度[時間(min)/

溶劑B在A中(%)]: 0.00/5.0, 1.40/95, 2.80/95, 2.82/5, 3.00/5。(溶劑A=0.01%三氟乙酸在水中;溶劑B=0.01%三氟乙酸在乙腈中)。UV檢測: 214/254/280/300 nm; DAD檢測: 210-350 nm; 流速: 2 mL/min; MS: ESI, 100-1500 m/z。

【0096】 製備型HPLC通常使用鹼性方法或酸性方法(鹼性方法流動相: 乙腈/0.05%碳酸氫銨水溶液, 酸性方法流動相: 乙腈/0.05%甲酸水溶液); 儀器為Thermo U3000 AFC-3000; 柱: Globalsil C-18 12 nm, 250 x 20 mm, 10 μm或相當; 流速: 20 mL/min, 進行梯度洗脫分離。

【0097】 實施例1:



【0098】 將3-氧雜環丁醇(1.26 g, 17.0 mmol)和2,4-二氯-5-三氟甲基嘧啶(3.50 g, 16.1 mmol)溶於四氫呋喃(50 mL), 0 °C下緩慢滴加雙(三甲基矽基)胺基鋰(1 M in THF, 17.7 mL)。混合物在0 °C下攪拌3小時後, 向反應體系中加入50 mL氯化銨溶液, 用100 mL乙酸乙酯萃取兩次。合併後的有機相用水洗三次, 飽和食鹽水洗一次, 無水硫酸鈉乾燥, 過濾, 濃縮。殘留物通過柱層析純化得到化合物**1-a** (1.10 g, 收率26.9%)。

【0099】 將3-溴嘓啶(1 g, 4.06 mmol)溶於N-甲基吡咯烷酮(5

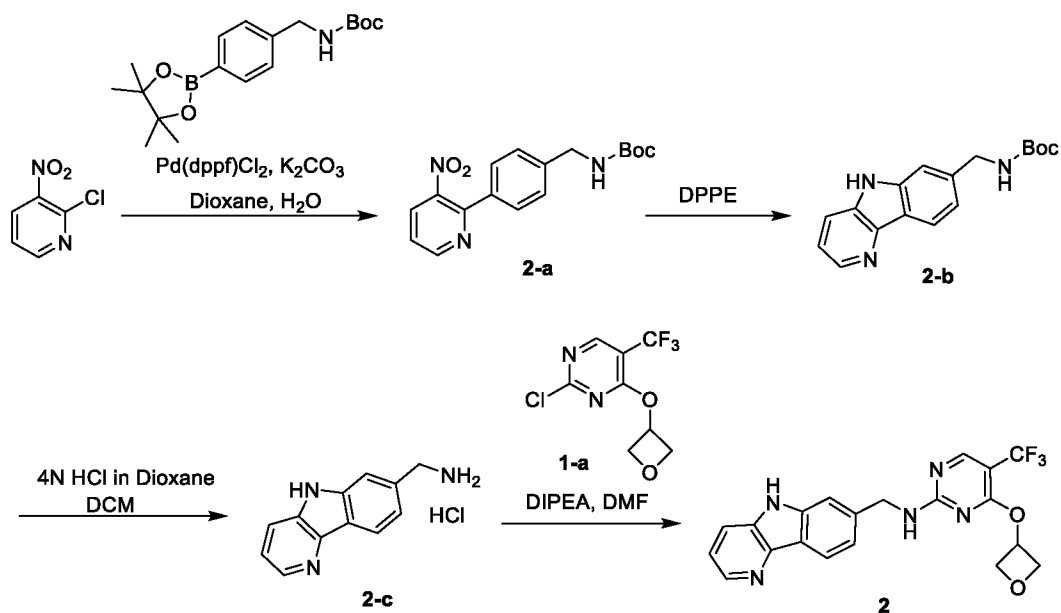
mL)，加入氰化亞銅(761 mg, 8.13 mmol)。混合物在170 °C微波條件下攪拌5小時。將反應液冷卻至室溫後，加入50 mL乙酸乙酯，經矽藻土過濾，濾液用水洗三次，飽和食鹽水洗一次，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮。殘留物通過柱層析純化得到化合物**1-b** (500 mg, 收率64.0%)。

ESI-MS (m/z): 193.4 [M+H]⁺.

【0100】 將化合物**1-b** (500 mg, 2.60 mmol)溶於甲醇(10 mL)，加入雷尼鎳(100 mg)。混合物在氫氣氣氛下室溫攪拌12小時。反應液經矽藻土過濾，濃縮。殘留物用快速柱層析純化得到**1-c** (180 mg, 收率35.3%)。ESI-MS (m/z): 197.5 [M+H]⁺.

【0101】 將化合物**1-c** (30 mg, 152 μmol)和化合物**1-a** (38.9 mg, 152 μmol)溶於N,N-二甲基甲醯胺(2 mL)，加入N,N-二異丙基乙胺(59 mg, 458 μmol)。混合物在80 °C下攪拌2小時。將反應液冷卻至室溫後，通過製備液相層析純化得到化合物**1** (20 mg, 收率31.5%)。ESI-MS (m/z): 415.4 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.20 (s, 1H), 8.81 – 8.33 (m, 2H), 8.18 – 7.95 (m, 2H), 7.45 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.40 – 7.31 (m, 2H), 7.19 – 7.05 (m, 2H), 5.73 – 5.46 (m, 1H), 4.95 – 4.41 (m, 6H).

【0102】 實施例2：



【0103】 將2-氯-3-硝基吡啶(500 mg, 3.15 mmol)和(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苄基)胺基甲酸叔丁酯(1.05 g, 3.15 mmol)加入到1,4-二氧六環(5 mL)與水(0.5 mL)中，加入1,1'-二(二苯基膦)二茂鐵二氯化鈣(II)(231 mg, 315 μ mol)和碳酸鉀(872 mg, 6.31 mmol)。混合物在100 °C下攪拌16小時。將反應液冷卻至室溫，加入30 mL乙酸乙酯，用水洗三次，飽和食鹽水洗一次，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮。殘留物通過柱層析純化得到化合物**2-a** (600 mg, 收率57.8%)。ESI-MS (m/z): 330.4 [M+H]⁺。

【0104】 在燒瓶中加入**2-a** (600 mg, 1.82 mmol)和1,2-雙(二苯基膦)乙烷(2.18 g, 5.47 mmol)。混合物在180 °C反應0.5小時。將混合物冷卻至室溫，通過柱層析純化得到化合物**2-b** (150 mg, 收率27.6%)。ESI-MS (m/z): 298.3 [M+H]⁺。

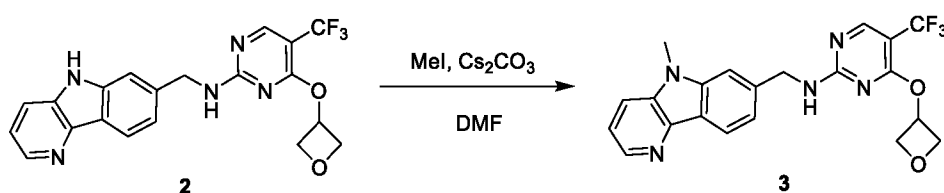
【0105】 將化合物**2-b** (150 mg, 504 μ mol)溶於二氯甲烷(10 mL)，加入鹽酸二氧六環溶液(4 M, 2 mL)。混合物在室溫攪拌2小時。

濃縮反應液得到**2-c** (118 mg, 收率100%)。ESI-MS (m/z): 198.4 [M+H]⁺.

【0106】 將化合物**2-c** (30 mg, 128 μmol)和化合物**1-a** (32.7 mg, 128 μmol)溶於N,N-二甲基甲醯胺(2 mL)，加入N,N-二異丙基乙胺(49.8 mg, 385 μmol)。混合物在80 °C下攪拌2小時。將反應液冷卻至室溫後，通過製備液相層析純化得到化合物**2** (15 mg, 收率28.1%)。

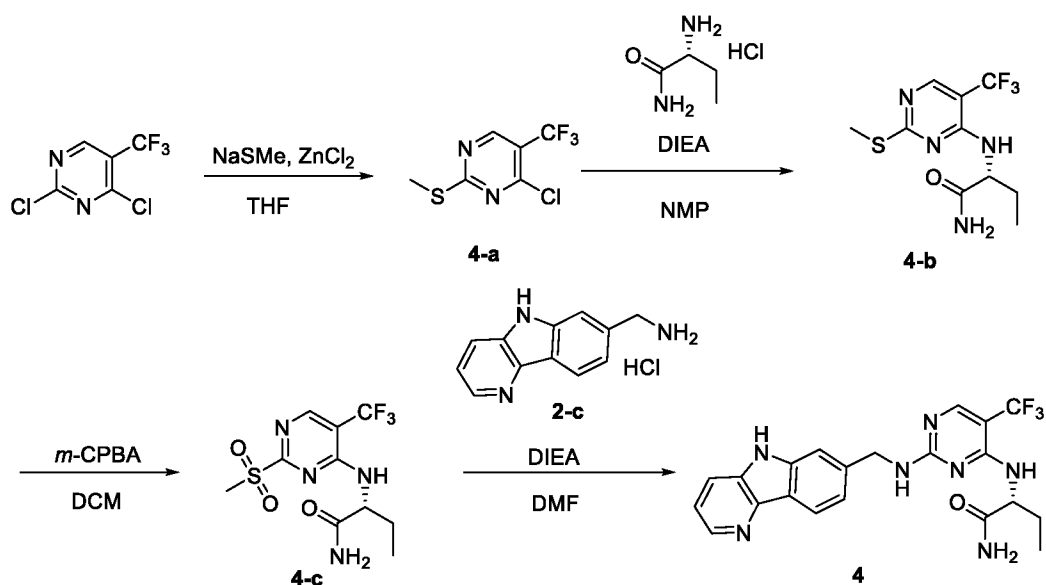
ESI-MS (m/z): 416.4 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.47 – 11.30 (m, 1H), 8.83 – 8.39 (m, 3H), 8.21 – 8.09 (m, 1H), 7.94 – 7.81 (m, 1H), 7.47 – 7.19 (m, 3H), 5.73 – 5.51 (m, 1H), 4.94 – 4.43 (m, 6H).

【0107】 實施例3：



【0108】 將化合物**2** (20 mg, 48 μmol)溶於N,N-二甲基甲醯胺(2 mL)，加入碳酸銫(31.4 mg, 96.3 μmol)和碘甲烷(8.9 mg, 63 μmol)。混合物在50 °C下攪拌2小時。將反應液冷卻至室溫後，通過製備液相層析純化得到化合物**3** (5 mg, 收率24.2%)。ESI-MS (m/z): 430.4 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.78 – 8.35 (m, 3H), 8.22 – 8.10 (m, 1H), 8.01 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.50 – 7.37 (m, 1H), 7.35 – 7.22 (m, 1H), 5.71 – 5.56 (m, 1H), 4.97 – 4.43 (m, 6H), 3.96 – 3.85 (m, 3H).

【0109】 實施例4：



【0110】 將2,4-二氯-5-三氟甲基嘧啶(20 g, 92 mmol)和氯化鋅(16.3 g, 112 mmol)溶於四氫呋喃(200 mL)，冰浴下滴加20%的甲硫醇鈉水溶液(48.5 g, 138 mmol)。混合物在45 °C下攪拌16小時。將反應液冷卻至室溫，加入300 mL乙酸乙酯，用水洗三次，飽和食鹽水洗一次，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮。殘留物通過柱層析純化得到化合物**4-a** (7.0 g, 收率33.2%)。

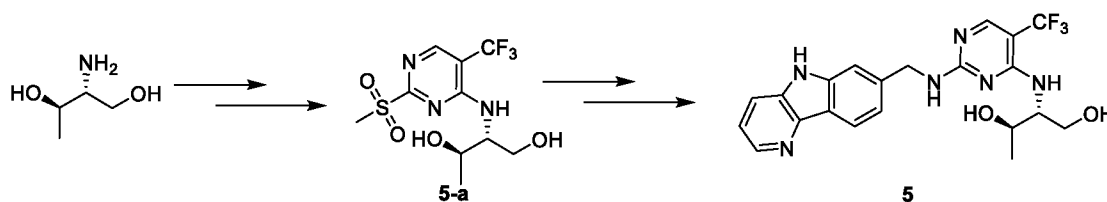
【0111】 將化合物**4-a** (900 mg, 3.94 mmol)和(R)-2-胺基丁醯胺鹽酸鹽(813 mg, 7.97 mmol)溶於N,N-二甲基甲醯胺(10 mL)，加入N,N-二異丙基乙胺(1.53 g, 11.8 mmol)。混合物在70 °C下攪拌2小時。將反應液冷卻至室溫，加入50 mL乙酸乙酯，用水洗三次，飽和食鹽水洗一次，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮。殘留物通過柱層析純化得到化合物**4-b** (1.0 g, 收率86.3%)。ESI-MS (m/z): 295.5 [M+H]⁺。

【0112】 將化合物**4-b** (277 mg, 0.94 mmol)溶於二氯甲烷(10 mL)，加入間氯過氧苯甲酸(325 mg, 1.88 mmol)。混合物在室溫下攪拌2小時。濃縮反應液，殘留物通過柱層析純化得到化合物**4-c** (150 mg,

收率48.9%)。ESI-MS (m/z): 327.3 [M+H]⁺.

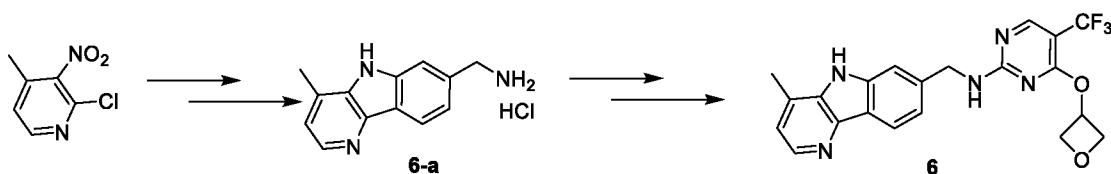
【0113】 將化合物**2-c** (30 mg, 128 μmol)和化合物**4-c** (42 mg, 128 μmol)溶於N,N-二甲基甲醯胺(2 mL)，加入N,N-二異丙基乙胺(50 mg, 385 μmol)。混合物在80 °C下攪拌2小時。將反應液冷卻至室溫後，通過製備液相層析純化得到化合物**4** (20 mg, 收率35.1%)。ESI-MS (m/z): 444.5 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.80 – 8.40 (m, 4H), 8.30 – 8.11 (m, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.75 – 7.60 (m, 2H), 7.48 – 7.31 (m, 2H), 4.83 – 4.72 (m, 2H), 4.60 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 2.04 – 1.97 (m, 1H), 1.86 – 1.69 (m, 2H), 0.89 – 0.62 (m, 4H).

【0114】 實施例5：



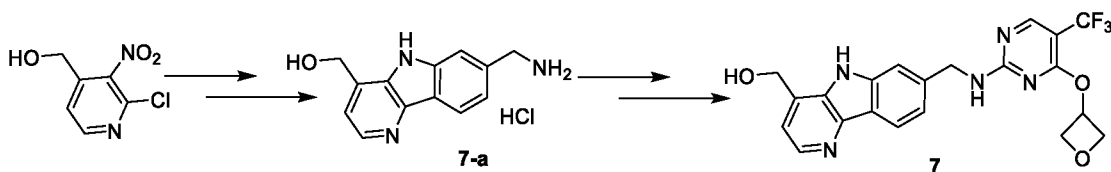
【0115】 用(2R,3R)-2-氨基丁-1,3-二醇代替(R)-2-氨基丁醯胺鹽酸鹽，參照化合物**4-c**的合成得到化合物**5-a**。用化合物**5-a**代替化合物**4-c**，參照化合物**4**的合成得到化合物**5**。ESI-MS (m/z): 447.3 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.74 – 12.32 (m, 1H), 8.86 – 8.68 (m, 2H), 8.60 – 8.45 (m, 2H), 8.34 – 8.11 (m, 1H), 7.93 – 7.83 (m, 1H), 7.78 – 7.01 (m, 3H), 4.82 – 4.74 (m, 2H), 4.12 – 3.97 (m, 2H), 0.95 – 0.81 (m, 3H).

【0116】 實施例6：



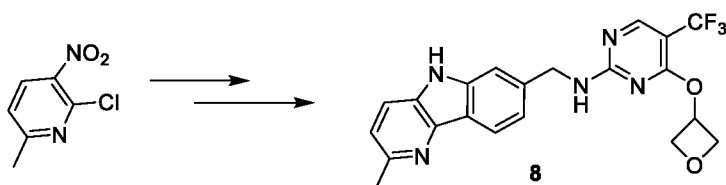
【0117】 用2-氯-4-甲基-3-硝基吡啶代替2-氯-3-硝基吡啶，參照化合物**2-c**的合成得到化合物**6-a**。用化合物**6-a**代替化合物**2-c**，參照化合物**2**的合成得到化合物**6**。ESI-MS (m/z): 430.3 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11.36 (s, 1H), 8.82 – 8.41 (m, 2H), 8.39 – 8.29 (m, 1H), 8.16 – 8.07 (m, 1H), 7.51 – 7.41 (m, 1H), 7.23 – 7.17 (m, 2H), 5.70 – 5.53 (m, 1H), 5.35 – 4.89 (m, 1H), 4.78 – 4.57 (m, 4H), 4.45 – 4.41 (m, 1H), 2.57 (s, 3H).

【0118】 實施例7：



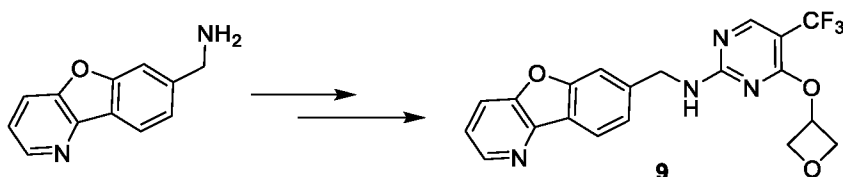
【0119】 用(2-氯-3-硝基吡啶-4-基)甲醇代替2-氯-3-硝基吡啶，參照化合物**2-c**的合成得到化合物**7-a**。用化合物**7-a**代替化合物**2-c**，參照化合物**2**的合成得到化合物**7**。ESI-MS (m/z): 446.2 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11.24 (s, 1H), 8.80 – 8.37 (m, 3H), 8.16 – 8.01 (m, 1H), 7.51 – 7.15 (m, 3H), 5.68 – 5.47 (m, 2H), 4.92 – 4.67 (m, 5H), 4.65 – 4.40 (m, 3H).

【0120】 實施例8：



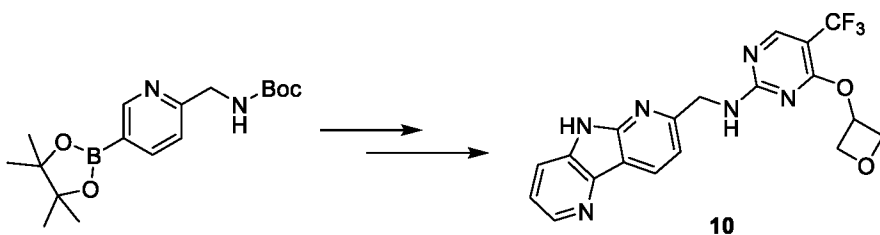
【0121】 用2-氯-6-甲基-3-硝基吡啶代替2-氯-3-硝基吡啶，參照化合物**2**的合成得到化合物**8**。ESI-MS (m/z): 430.3 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.20 (s, 1H), 8.81 – 8.32 (m, 2H), 8.14 – 7.12 (m, 5H), 5.72 – 5.43 (m, 1H), 4.94 – 4.34 (m, 6H), 2.61 (s, 3H).

【0122】 實施例9：



【0123】 用苯並呋喃[3,2-b]吡啶-7-甲胺代替化合物**1-c**，參照化合物**1**的合成得到化合物**9**。ESI-MS (m/z): 417.5 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.81 – 8.49 (m, 2H), 8.48 – 8.39 (m, 1H), 8.22 – 8.09 (m, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.59 – 7.51 (m, 1H), 7.51 – 7.43 (m, 1H), 5.70 – 5.52 (m, 1H), 4.95 – 4.35 (m, 6H).

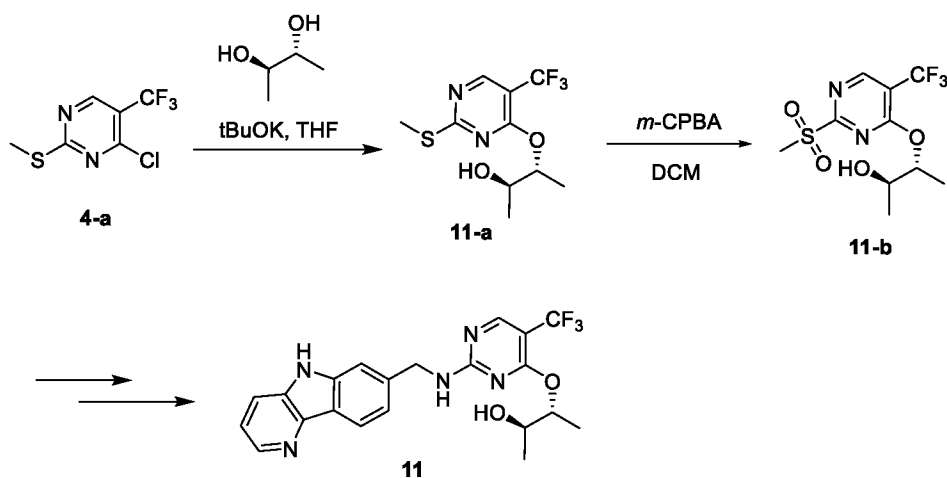
【0124】 實施例10：



【0125】 用((5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)吡啶-2-基)甲基)胺基甲酸叔丁酯代替(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苄基)胺基甲酸叔丁酯，參照化合物**2**的合成得到化合物**10**。ESI-MS (m/z): 417.2 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.97 (s, 1H), 8.78 – 8.40 (m, 4H), 7.95 – 7.86 (m, 1H), 7.49 – 7.42 (m, 1H), 7.27 – 7.21 (m, 1H), 5.76 – 5.36 (m, 1H), 5.35 – 4.65 (m, 3H), 4.64 – 4.53

(m, 2H), 4.32 – 4.29 (m, 1H).

【0126】 實施例11：



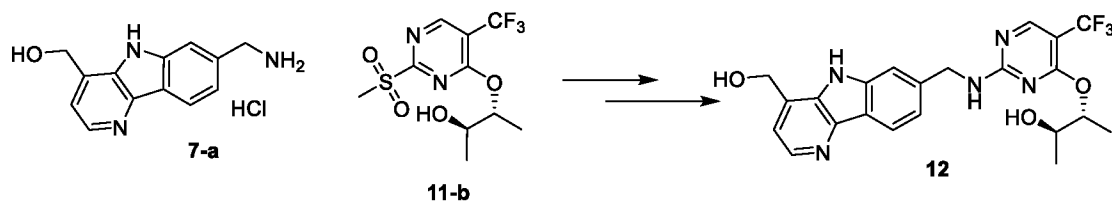
【0127】 將化合物4-a (1 g, 4.37 mmol)和(2R,3R)-2,3-丁二醇(473 mg, 5.25 mmol)溶於四氫呋喃(10 mL)，加入叔丁醇鉀(589 mg, 5.25 mmol)。混合物在70 °C下攪拌2小時。將反應液冷卻至室溫，加入50 mL 乙酸乙酯，用水洗三次，飽和食鹽水洗一次，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮。殘留物通過柱層析純化得到化合物11-a (400 mg, 收率32.4%)。ESI-MS (m/z): 283.1 [M+H]⁺。

【0128】 將化合物11-a (400 mg, 1.42 mmol)溶於二氯甲烷(10 mL)，加入間氯過氧苯甲酸(318 mg, 1.84 mmol)。混合物在室溫下攪拌2小時。濃縮反應液，殘留物通過柱層析純化得到化合物11-b (250 mg, 收率56.1%)。ESI-MS (m/z): 315.3 [M+H]⁺。

【0129】 用化合物11-b代替化合物4-c，參照化合物4的合成得到化合物11。ESI-MS (m/z): 432.3 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.49 – 11.29 (m, 1H), 8.67 – 8.38 (m, 2H), 8.38 – 8.28 (m, 1H), 8.16 – 8.08 (m, 1H), 7.90 – 7.82 (m, 1H), 7.52 – 7.43 (m, 1H), 7.41

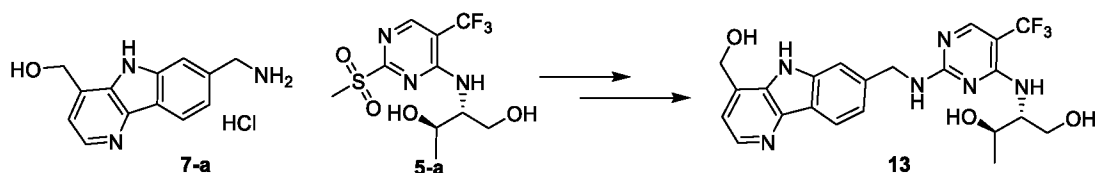
– 7.33 (m, 1H), 7.28 – 7.18 (m, 1H), 5.32 – 5.13 (m, 1H), 4.87 – 4.57 (m, 3H), 3.85 – 3.72 (m, 1H), 1.24 – 0.97 (m, 6H);

【0130】 實施例12：



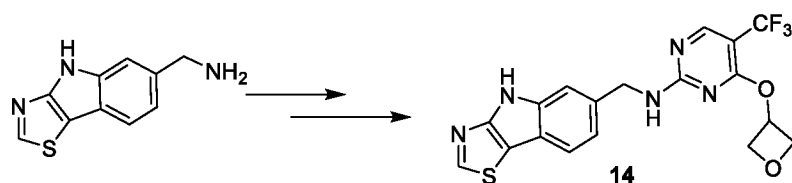
【0131】 用化合物7-a代替化合物2-c，用化合物11-b代替化合物4-c，參照化合物4的合成得到化合物12。ESI-MS (m/z): 462.2 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.24 (s, 1H), 8.74 – 7.02 (m, 7H), 5.57 – 5.45 (m, 1H), 5.30 – 5.12 (m, 1H), 4.91 – 4.57 (m, 5H), 3.85 – 3.69 (m, 1H), 1.24 – 1.20 (m, 1H), 1.12 – 0.94 (m, 5H).

【0132】 實施例13：



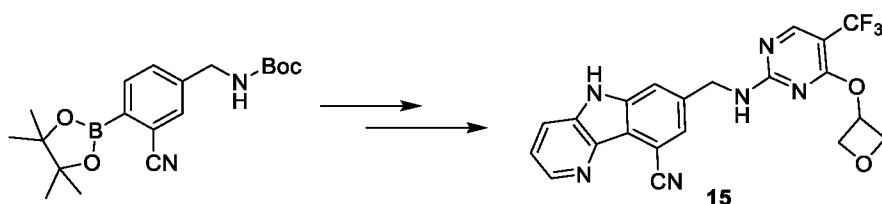
【0133】 用化合物7-a代替化合物2-c，用化合物5-a代替化合物4-c，參照化合物4的合成得到化合物13。ESI-MS (m/z): 477.0 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.24 (s, 1H), 8.45 – 7.08 (m, 7H), 5.72 – 5.41 (m, 2H), 5.07 – 4.58 (m, 6H), 4.13 – 3.97 (m, 2H), 3.49 – 3.43 (m, 2H), 1.08 – 0.87 (m, 3H).

【0134】 實施例14：



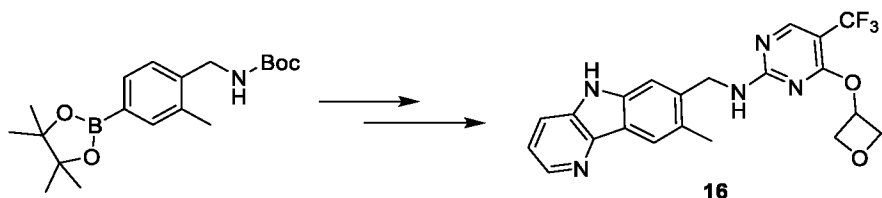
【0135】 用(4H-噻唑[4,5-b]吡啶-6-基)甲胺代替化合物**1-c**，參照化合物**1**的合成得到化合物**14**。ESI-MS (m/z): 422.2 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12.08 – 11.97 (m, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.74 – 8.38 (m, 2H), 7.79 – 7.71 (m, 1H), 7.46 – 7.39 (m, 1H), 7.16 – 7.09 (m, 1H), 5.66 – 5.55 (m, 1H), 4.90 – 4.73 (m, 2H), 4.71 – 4.54 (m, 3H), 4.46 – 4.43 (m, 1H).

【0136】 實施例15：



【0137】 用(3-腈基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苄基)胺基甲酸叔丁酯代替(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苄基)胺基甲酸叔丁酯，參照化合物**2**的合成得到化合物**15**。ESI-MS (m/z): 441.2 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.83 – 8.57 (m, 2H), 8.47 – 8.42 (m, 1H), 8.04 – 7.98 (m, 1H), 7.83 – 7.79 (m, 1H), 7.77 – 7.68 (m, 1H), 7.55 – 7.49 (m, 1H), 5.68 – 5.55 (m, 1H), 5.00 – 4.87 (m, 1H), 4.78 – 4.40 (m, 6H).

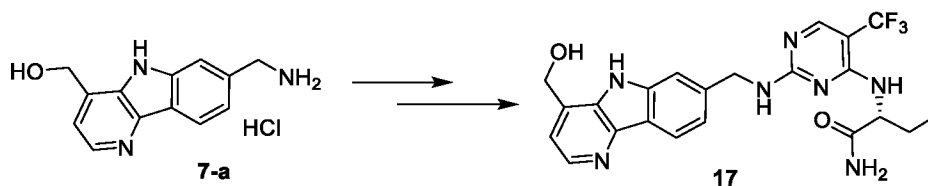
【0138】 實施例16：



【0139】 用(2-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苄基)胺基甲酸叔丁酯代替(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苄基)胺基甲酸叔丁酯，參照化合物**2**的合成得到化合物**15**。

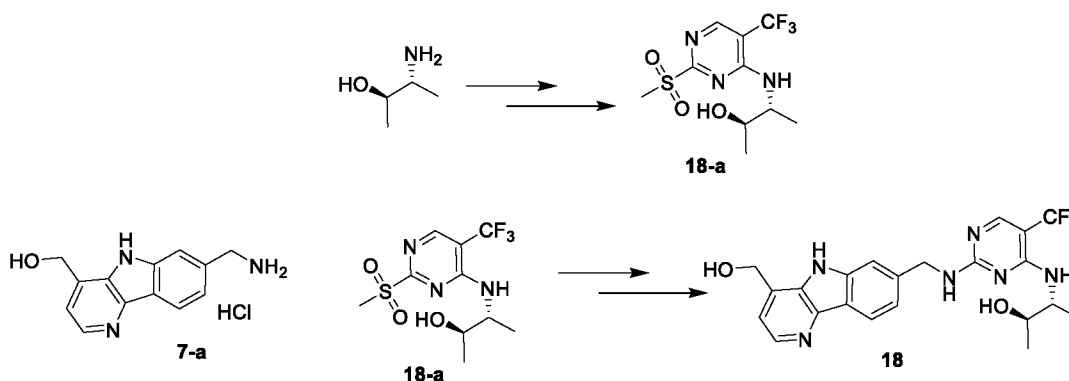
基)胺基甲酸叔丁酯，參照化合物**2**的合成得到化合物**16**。ESI-MS (m/z): 430.2 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11.49 – 11.06 (m, 1H), 8.83 – 6.98 (m, 7H), 5.78 – 5.36 (m, 1H), 5.04 – 4.17 (m, 6H), 2.58 – 2.54 (m, 3H).

【0140】 實施例17：



【0141】 用化合物**7-a**代替化合物**2-c**，參照化合物**4**的合成得到化合物**17**。ESI-MS (m/z): 474.2 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11.33 (s, 1H), 8.52 – 8.41 (m, 1H), 8.31 – 8.12 (m, 3H), 7.75 – 7.24 (m, 5H), 6.44 – 6.27 (m, 1H), 5.73 – 5.53 (m, 1H), 5.01 – 4.92 (m, 2H), 4.84 – 4.63 (m, 3H), 2.01 – 1.67 (m, 2H), 0.91 – 0.71 (m, 3H).

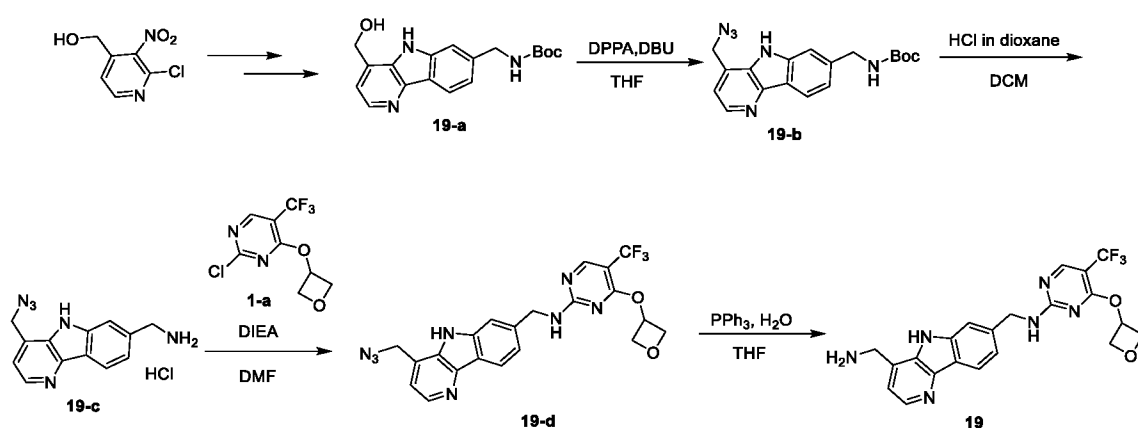
【0142】 實施例18：



【0143】 用(2R,3R)-3-胺基丁-2-醇代替(R)-2-胺基丁醯胺鹽酸鹽，參照化合物**4-c**的合成得到化合物**18-a**。用化合物**18-a**代替化合物**4-c**，用化合物**7-a**代替化合物**2-c**，參照化合物**4**的合成得到化合物**18**。ESI-MS (m/z): 461.5 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11.25

(s, 1H), 8.39 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 8.17 – 7.89 (m, 3H), 7.51 – 7.44 (m, 1H), 7.40 – 7.32 (m, 1H), 7.24 – 7.13 (m, 1H), 5.80 – 5.63 (m, 1H), 5.62 – 5.46 (m, 1H), 5.11 – 4.94 (m, 1H), 4.94 – 4.84 (m, 2H), 4.74 – 4.55 (m, 2H), 4.17 – 3.99 (m, 1H), 3.83 – 3.57 (m, 1H), 1.21 – 0.86 (m, 6H).

【0144】 實施例19：



【0145】 用(2-氯-3-硝基吡啶-4-基)甲醇代替2-氯-3-硝基吡啶，參照化合物2-b的合成得到化合物19-a。

【0146】 將化合物19-a (1.08 g, 3.29 mmol)溶於四氫呋喃(20 mL)，加入1,8-二氮雜二環[5.4.0]十一碳-7-烯(601 mg, 3.95 mmol)和疊氮磷酸二苯酯(1.09 g, 3.95 mmol)。混合物在室溫下攪拌5小時。加入50 mL乙酸乙酯，用水洗一次，5%稀鹽酸洗一次，飽和食鹽水洗一次，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮。殘留物通過柱層析純化得到化合物19-b (1.1 g, 收率94.9%)。ESI-MS (m/z): 353.4 [M+H]⁺。

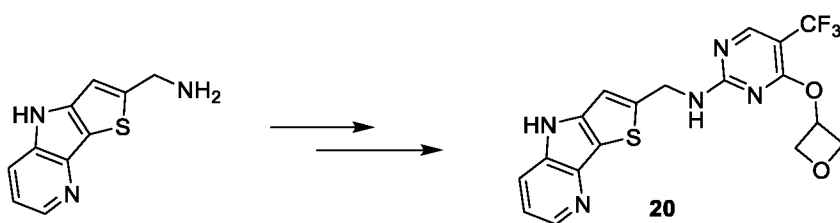
【0147】 將化合物19-b (280 mg, 795 μmol)溶於二氯甲烷(5 mL)，加入鹽酸二氧六環溶液(4 M, 2 mL)。混合物在室溫下攪拌5小時，濃縮得到化合物19-c (229 mg, 收率99.9%)。ESI-MS (m/z): 253.7

$[M+H]^+$.

【0148】 將化合物**19-c** (50 mg, 173 μmol)和化合物**1-a** (44.1 mg, 173 μmol)溶於N,N-二甲基甲醯胺(5 mL)，加入N,N-二異丙基乙胺(112 mg, 865 mmol)。混合物在室溫下攪拌2小時。反應液加入水(10 mL)，用乙酸乙酯(20 mL)萃取三次，合併有機相，用水洗一次，飽和食鹽水洗一次，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮。殘留物通過快速柱層析純化得到化合物**19-d** (50 mg, 收率61.4 %)。ESI-MS (m/z):471.3 $[M+H]^+$ 。

【0149】 將化合物**19-d** (50 mg, 106 μmol)溶於四氫呋喃(20 mL)，加入三苯基膦(83.6 mg, 319 μmol)和水(0.1 mL)。混合物在室溫下攪拌16小時。濃縮反應液，殘留物通過製備液相層析純化得到化合物**19** (10 mg, 收率21.1 %)。ESI-MS (m/z): 445.4 $[M+H]^+$; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.87 – 8.34 (m, 4H), 8.15 – 8.05 (m, 1H), 7.49 – 7.38 (m, 2H), 7.26 – 7.16 (m, 1H), 5.68 – 5.53 (m, 1H), 4.94 – 4.39 (m, 7H), 4.16 (s, 2H)。

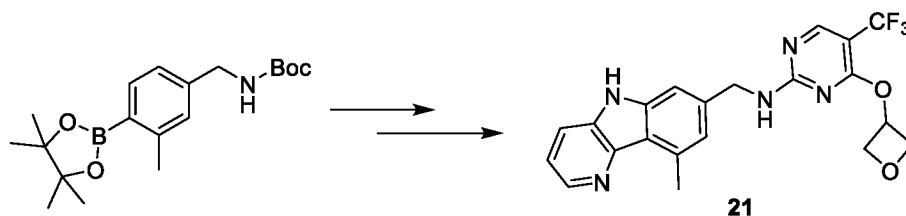
【0150】 實施例20：



【0151】 用(4H-噻吩並[2',3':4,5]吡咯並[3,2-b]吡啶-2-基)甲胺代替化合物**1-c**，參照化合物**1**的合成得到化合物**20**。ESI-MS (m/z): 422.2 $[M+H]^+$; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.56 – 11.47 (m, 1H), 8.79 – 8.52 (m, 1H), 8.52 – 8.41 (m, 1H), 8.37 – 8.28 (m, 1H),

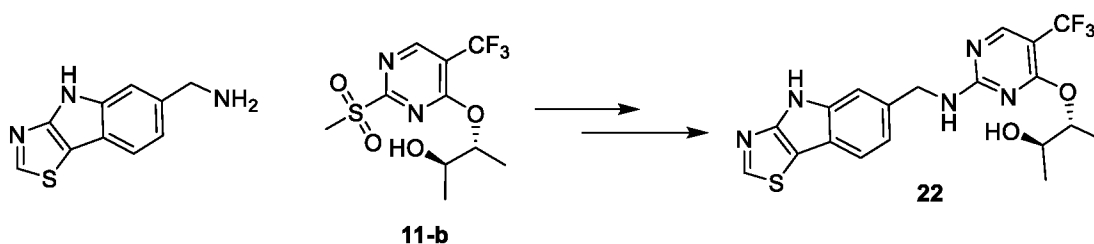
7.94 – 7.76 (m, 1H), 7.22 – 7.15 (m, 2H), 5.76 – 5.60 (m, 1H), 4.95 – 4.79 (m, 3H), 4.76 – 4.73 (m, 1H), 4.60 – 4.52 (m, 2H).

【0152】 實施例21：



【0153】 用(3-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苄基)胺基甲酸叔丁酯代替(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苄基)胺基甲酸叔丁酯，參照化合物2的合成得到化合物21。ESI-MS (m/z): 430.2 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.40 – 11.30 (m, 1H), 8.76 – 8.39 (m, 3H), 7.88 – 7.80 (m, 1H), 7.37 – 7.31 (m, 1H), 7.30 – 7.24 (m, 1H), 7.04 – 6.95 (m, 1H), 5.69 – 5.55 (m, 1H), 4.92 – 4.71 (m, 2H), 4.69 – 4.42 (m, 4H), 2.98 – 2.91 (m, 3H).

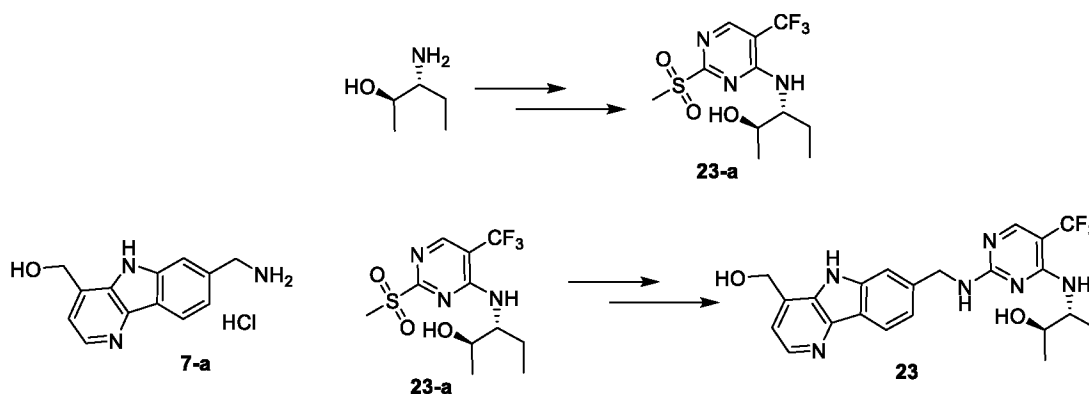
【0154】 實施例22：



【0155】 用(4H-噻唑[4,5-b]吡啶-6-基)甲胺代替化合物2-c，用化合物11-b代替化合物4-c，參照化合物4的合成得到化合物22。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.08 – 11.98 (m, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.61 – 8.37 (m, 1H), 8.36 – 8.27 (m, 1H), 7.80 – 7.71 (m, 1H), 7.51 – 7.41 (m, 1H), 7.18 – 7.10 (m, 1H), 5.28 – 5.16 (m, 1H), 4.83 – 4.74 (m,

1H), 4.72 – 4.54 (m, 2H), 3.82 – 3.73 (m, 1H), 1.22 – 0.98 (m, 6H);
ESI-MS (m/z): 438.3 [M+H]⁺.

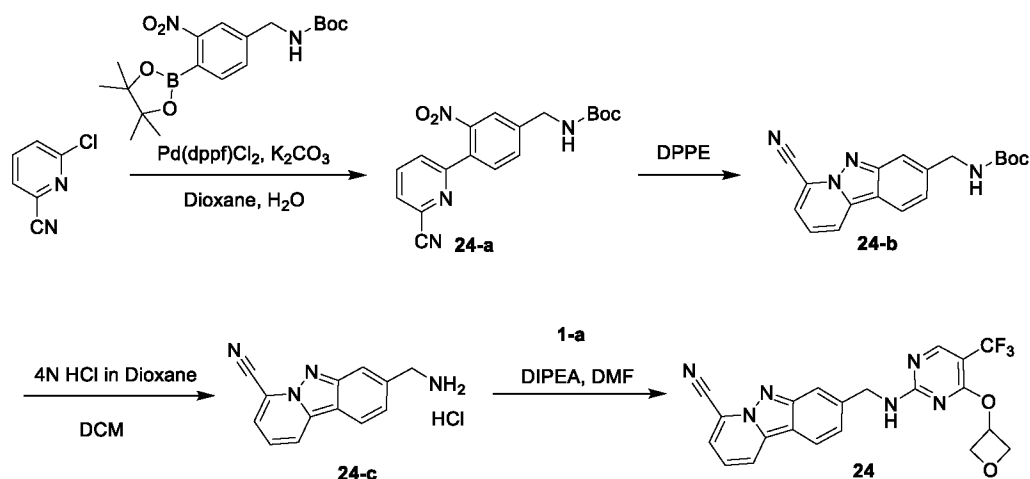
【0156】 實施例23：



【0157】 用(2R,3R)-3-胺基戊-2-醇代替(R)-2-胺基丁醯胺鹽酸鹽，參照化合物4-c的合成得到化合物23-a。用化合物23-a代替化合物4-c，用化合物7-a代替化合物2-c，參照化合物4的合成得到化合物23。

ESI-MS (m/z): 475.3 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.33 – 11.19 (m, 1H), 8.45 – 8.36 (m, 1H), 8.17 – 7.73 (m, 3H), 7.50 – 7.43 (m, 1H), 7.42 – 7.33 (m, 1H), 7.25 – 7.15 (m, 1H), 5.69 – 5.57 (m, 1H), 5.57 – 5.49 (m, 1H), 5.05 – 4.84 (m, 3H), 4.75 – 4.53 (m, 2H), 4.06 – 3.90 (m, 1H), 3.89 – 3.69 (m, 1H), 2.03 – 1.39 (m, 3H), 0.85 – 0.80 (m, 2H), 0.69 – 0.62 (m, 3H).

【0158】 實施例24：



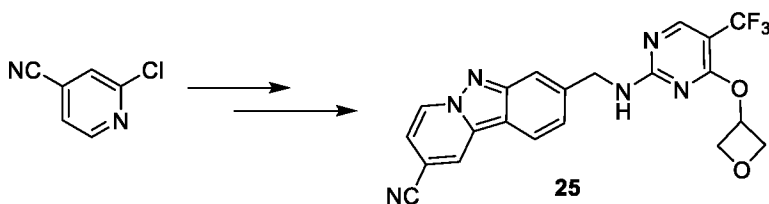
【0159】將6-氯吡啶-2-甲腈(1 g, 7.22 mmol)和(3-硝基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苄基)胺基甲酸叔丁酯(3.00 g, 7.94 mmol)溶於1,4-二氧六環(5 mL)與水(0.5 mL)的混合物，加入1,1'-二(二苯基膦)二茂鐵二氯化鈣(II)(528 mg, 722 μ mol)和碳酸鉀(2.99 g, 21.7 mmol)。混合物在100 °C下攪拌16小時。將反應液冷卻至室溫，加入80 mL乙酸乙酯，用水洗三次，飽和食鹽水洗一次，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮。殘留物通過柱層析純化得到化合物**24-a** (2 g, 收率78.2%)。ESI-MS (m/z): 355.3 [M+H]⁺。

【0160】在燒瓶中加入化合物**24-a** (2 g, 5.64 mmol)和1,2-雙(二苯基膦)乙烷(6.75 g, 16.9 mmol)。混合物在180 °C反應0.5小時。將混合物冷卻至室溫，通過柱層析純化得到化合物**24-b** (200 mg, 收率11.0%)。ESI-MS (m/z): 323.3 [M+H]⁺。

【0161】將化合物**24-b** (200 mg, 620 μ mol)溶於二氯甲烷(10 mL)，加入鹽酸二氧六環溶液(4 M, 2 mL)。混合物在室溫攪拌2小時。濃縮反應液得到**24-c** (160 mg, 收率100%)。ESI-MS (m/z): 223.3 [M+H]⁺。

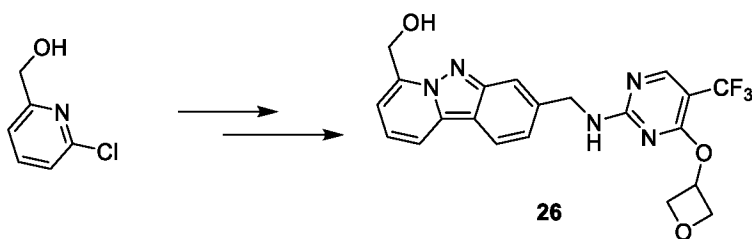
【0162】 將化合物**24-c** (30.5 mg, 118 μmol)和化合物**1-a** (30 mg, 118 μmol)溶於N,N-二甲基甲醯胺(2 mL)，加入N,N-二異丙基乙胺(45.7 mg, 353 μmol)。混合物在80 °C下攪拌2小時。將反應液冷卻至室溫後，通過製備液相層析純化得到化合物**24** (12 mg, 收率23.1%)。ESI-MS (m/z): 441.3 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.85 – 8.51 (m, 2H), 8.45 – 8.11 (m, 3H), 7.83 – 7.24 (m, 3H), 5.71 – 5.45 (m, 1H), 4.93 – 4.65 (m, 4H), 4.63 – 4.35 (m, 2H).

【0163】 實施例25：



【0164】 用2-氯異菸脪代替6-氯吡啶甲腈，參照化合物**24**的合成得到化合物**25**。ESI-MS (m/z): 441.3 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.27 – 9.09 (m, 2H), 8.86 – 8.24 (m, 3H), 7.84 – 7.29 (m, 3H), 5.77 – 5.41 (m, 1H), 4.92 – 4.65 (m, 4H), 4.61 – 4.36 (m, 2H).

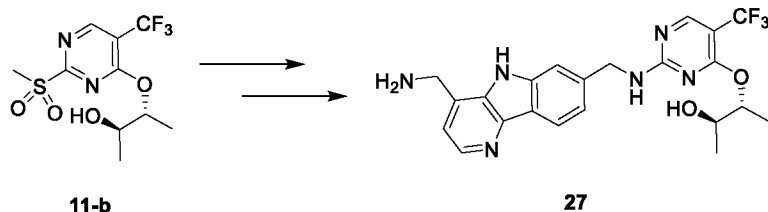
【0165】 實施例26：



【0166】 用6-氯吡啶-2-甲醇代替6-氯吡啶甲腈，參照化合物**24**的合成得到化合物**26**。ESI-MS (m/z): 446.1 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.80 – 8.48 (m, 1H), 8.44 – 8.34 (m, 2H), 8.29 – 8.20 (m, 1H), 7.66 – 7.41 (m, 3H), 7.23 – 7.15 (m, 1H), 5.90 – 5.80 (m, 1H),

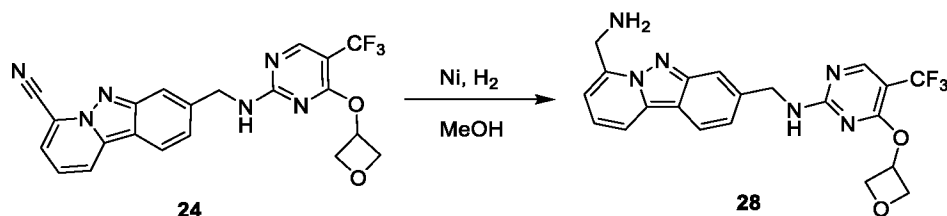
5.68 – 5.48 (m, 1H), 5.13 – 5.03 (m, 2H), 4.92 – 4.63 (m, 4H), 4.61 – 4.33 (m, 2H).

【0167】 實施例27：



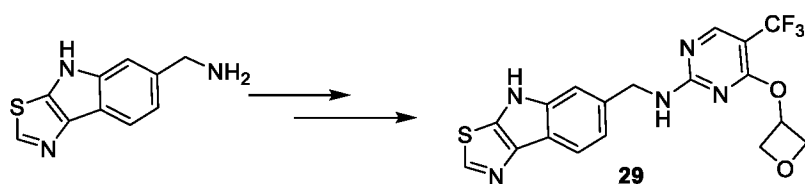
【0168】 用化合物**11-b**代替化合物**1-a**，參照化合物**19**的合成得到化合物**27**。ESI-MS (m/z): 461.3 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12.13 – 11.57 (m, 1H), 8.74 – 8.04 (m, 4H), 7.56 – 7.16 (m, 3H), 5.36 – 5.16 (m, 1H), 4.80 – 4.38 (m, 4H), 3.85 – 3.68 (m, 2H), 1.23 – 0.95 (m, 6H).

【0169】 實施例28：



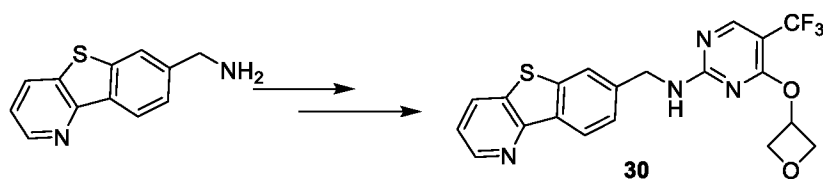
【0170】 將化合物**24** (10 mg, 23 μmol)溶於甲醇(2 mL)，加入雷尼鎳(10 mg)。混合物在氫氣氣氛下攪拌16小時。反應液經矽藻土過濾，濃縮。殘留物通過製備液相層析純化得到化合物**28** (3 mg, 收率30%)。ESI-MS (m/z): 445.3 $(M+H)^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.82 – 8.14 (m, 6H), 7.72 – 7.45 (m, 3H), 7.25 – 7.16 (m, 1H), 5.71 – 5.50 (m, 1H), 4.94 – 4.84 (m, 1H), 4.76 – 4.58 (m, 4H), 4.41 – 4.32 (m, 3H).

【0171】 實施例29：



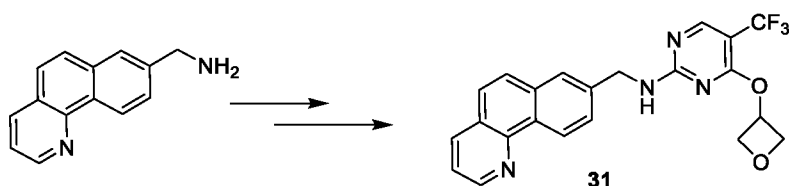
【0172】 用(4H-噻唑[5,4-b]吲哚-6-基)甲胺代替化合物**1-c**，參照化合物**1**的合成得到化合物**29**。ESI-MS (m/z): 422.2 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11.67 (s, 1H), 8.87 – 8.32 (m, 3H), 7.87 – 7.76 (m, 1H), 7.50 – 7.38 (m, 1H), 7.19 – 7.09 (m, 1H), 5.69 – 5.54 (m, 1H), 4.93 – 4.71 (m, 2H), 4.70 – 4.42 (m, 4H).

【0173】 實施例30：



【0174】 用(苯並[4,5]噻吩並[3,2-b]吡啶-7-基)甲胺代替化合物**1-c**，參照化合物**1**的合成得到化合物**30**。ESI-MS (m/z): 433.5 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.81 – 8.70 (m, 2H), 8.54 – 8.49 (m, 1H), 8.47 – 8.41 (m, 1H), 8.40 – 8.34 (m, 1H), 8.06 – 7.98 (m, 1H), 7.57 – 7.49 (m, 2H), 5.71 – 5.53 (m, 1H), 4.92 – 4.37 (m, 6H).

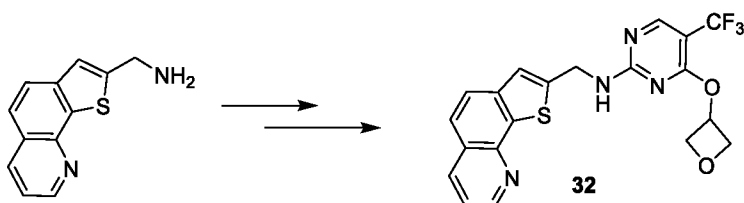
【0175】 實施例31：



【0176】 用(苯並[h]喹啉-8-基)甲胺代替化合物**1-c**，參照化合物**1**的合成得到化合物**31**。ESI-MS (m/z): 427.5 $[M+H]^+$; 1H NMR (500

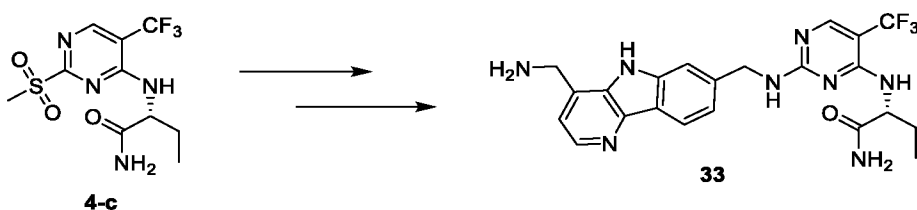
MHz, DMSO- d_6) δ 9.20 – 9.11 (m, 1H), 9.03 – 8.98 (m, 1H), 8.82 – 8.53 (m, 1H), 8.47 – 8.39 (m, 2H), 7.98 – 7.85 (m, 3H), 7.75 – 7.70 (m, 1H), 7.70 – 7.65 (m, 1H), 5.74 – 5.50 (m, 1H), 4.90 – 4.31 (m, 6H).

【0177】 實施例32：



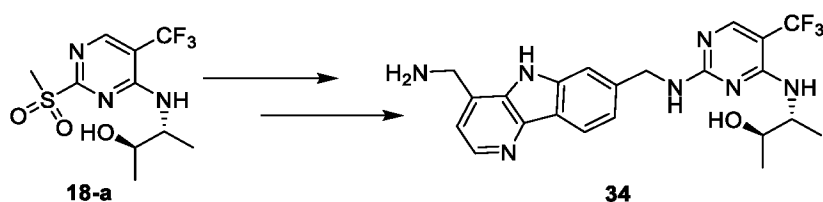
【0178】 用(噻吩並[3,2-H]喹啉-2-基)甲胺代替化合物**1-c**，參照化合物**1**的合成得到化合物**32**。ESI-MS (m/z): 433.4 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.92 – 8.42 (m, 4H), 7.99 – 7.92 (m, 1H), 7.88 – 7.81 (m, 1H), 7.62 – 7.55 (m, 1H), 7.55 – 7.48 (m, 1H), 5.73 – 5.61 (m, 1H), 4.92 – 4.79 (m, 4H), 4.62 – 4.47 (m, 2H).

【0179】 實施例33：



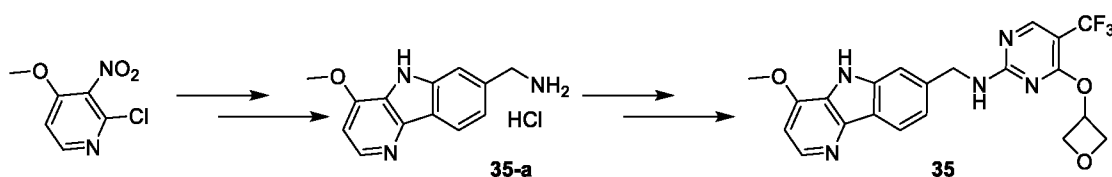
【0180】 用化合物**4-c**代替化合物**1-a**，參照化合物**19**的合成得到化合物**33**。ESI-MS (m/z): 473.7 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.39 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.18 – 8.11 (m, 1H), 8.11 – 8.06 (m, 1H), 7.68 – 7.62 (m, 2H), 7.52 – 7.43 (m, 1H), 7.40 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.36 – 7.28 (m, 1H), 7.26 – 7.15 (m, 1H), 6.26 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 4.78 – 4.55 (m, 3H), 4.16 (s, 2H), 2.06 – 1.61 (m, 2H), 0.84 – 0.62 (m, 3H).

【0181】 實施例34：



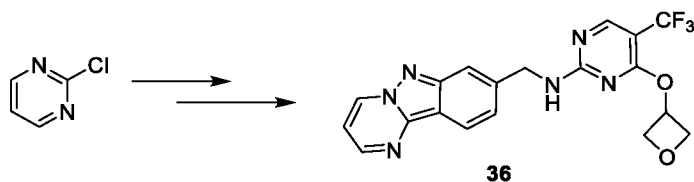
【0182】 用化合物**18-a**代替化合物**1-a**，參照化合物**19**的合成得到化合物**34**。ESI-MS (m/z): 460.6 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.36 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 8.10 (br. s, 1H), 8.08 – 8.02 (m, 2H), 7.45 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.23 – 7.11 (m, 1H), 5.75 – 5.65 (m, 1H), 5.04 (br. s, 1H), 4.73 – 4.52 (m, 2H), 4.15 – 3.96 (m, 3H), 3.78 – 3.57 (m, 1H), 1.48 – 0.78 (m, 6H).

【0183】 實施例35：



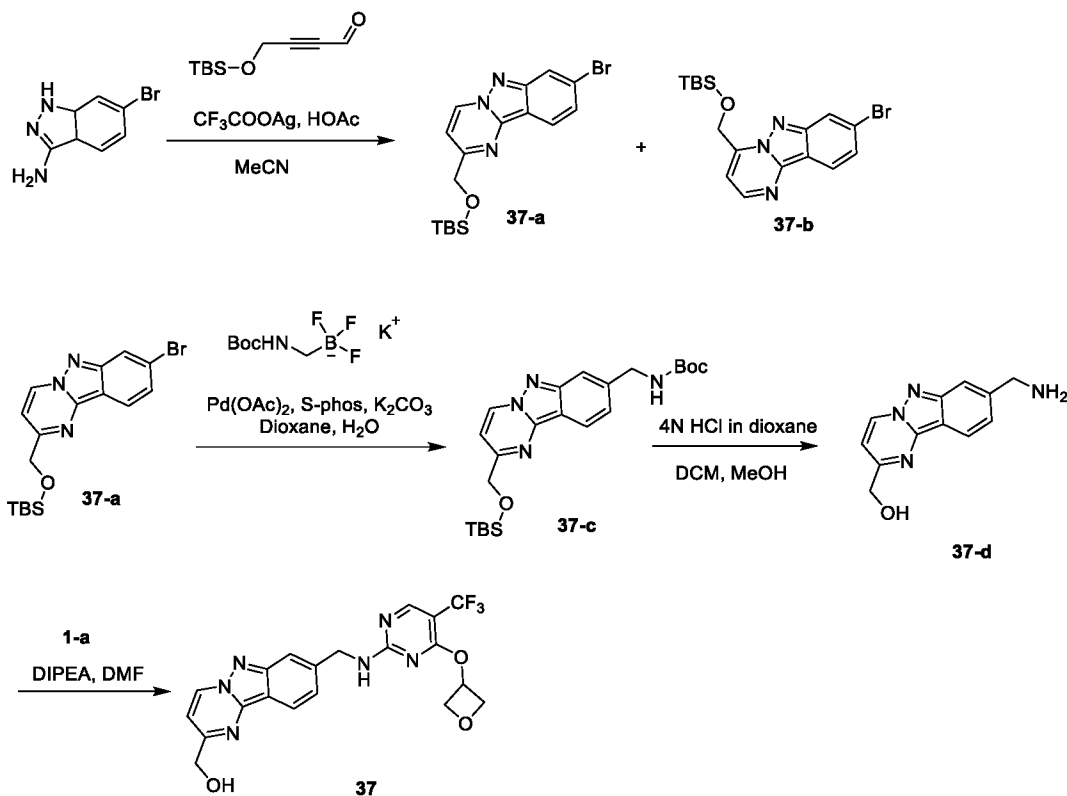
【0184】 用2-氯-4-甲氧基-3-硝基吡啶代替2-氯-3-硝基吡啶，參照化合物**2-c**的合成得到化合物**35-a**。用化合物**35-a**代替化合物**2-c**，參照化合物**2**的合成得到化合物**35**。ESI-MS (m/z): 446.5 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.54 – 11.39 (m, 1H), 8.80 – 8.47 (m, 1H), 8.45 – 8.38 (m, 1H), 8.31 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 8.09 – 8.03 (m, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.18 (dd, $J = 8.5, 4.6$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 5.68 – 5.54 (m, 1H), 4.93 – 4.40 (m, 6H), 4.04 (s, 3H).

【0185】 實施例36：



【0186】 用2-氯嘧啶代替6-氯吡啶甲腈，參照化合物**24**的合成得到化合物**36**。ESI-MS (m/z): 417.6 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.48 – 9.38 (m, 1H), 8.83 – 8.46 (m, 2H), 8.46 – 8.15 (m, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.53 – 7.40 (m, 1H), 7.35 – 7.21 (m, 1H), 5.71 – 5.50 (m, 1H), 4.92 – 4.33 (m, 6H).

【0187】 實施例37：



【0188】 將6-溴-1H-吡啶-3-胺(2 g, 9.43 mmol)和4-[叔丁基(二甲基)矽烷基]氧丁-2-炔醛(6.2 g, 31.3 mmol)溶於乙腈(6 mL)，加入冰乙酸(566 mg, 9.43 mmol)和三氟乙酸銀(625 mg, 2.83 mmol)。混合物在室溫下攪拌16小時。加入80 mL乙酸乙酯和50 mL水，經矽藻土過濾，

分液，有機相用水洗一次，飽和食鹽水洗一次，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮。殘留物通過柱層析純化得到化合物**37-a** (700 mg, 收率18.9%)和化合物**37-b** (700 mg, 收率18.9%)。ESI-MS (m/z): 392.4 [M+H]⁺。

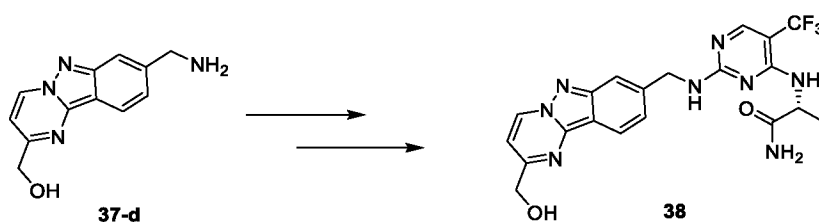
【0189】 將化合物**37-a** (700 mg, 1.78 mmol)和[(叔丁氧羰基胺基)甲基]三氟硼酸鉀(383 mg, 1.62 mmol)溶於1,4-二氧六環(6 mL)和水(1 mL)的混合物，加入S-phos (73.2 mg, 178 μmol)、碳酸鉀(740 mg, 5.35 mmol)和醋酸鈣(40 mg, 178 μmol)。混合物在氮氣保護下90 °C攪拌16小時。將反應液冷卻至室溫，加入50 mL乙酸乙酯和30 mL水，經矽藻土過濾，分液，有機相用水洗一次，飽和食鹽水洗一次，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮。殘留物通過柱層析純化得到化合物**37-c** (400 mg, 收率18.9%)。ESI-MS (m/z): 443.4 [M+H]⁺。

【0190】 將化合物**37-c** (90 mg, 203 μmol)溶於甲醇(1 mL)和二氯甲烷(5 mL)的混合物，加入鹽酸二氧六環溶液(4 M, 1 mL)。混合物在室溫下攪拌16小時。濃縮反應液得到化合物**37-d** (53 mg, 收率98.5%)。ESI-MS (m/z): 229.4 (M+H)⁺。

【0191】 將化合物**37-d** (10 mg, 38 μmol)和化合物**1-a** (9.62 mg, 38 μmol)溶於N,N-二甲基甲醯胺(2 mL)，加入N,N-二異丙基乙胺(24.4 mg, 189 μmol)。混合物在80 °C下攪拌2小時。將反應液冷卻至室溫後，通過製備液相層析純化得到化合物**37** (3.5 mg, 收率20.8%)。ESI-MS (m/z): 447.5 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.46 – 9.30 (m, 1H), 8.81 – 8.47 (m, 1H), 8.47 – 8.41 (m, 1H), 8.23 – 8.07 (m, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.58 – 7.51 (m, 1H), 7.28 – 7.16 (m, 1H), 5.89 –

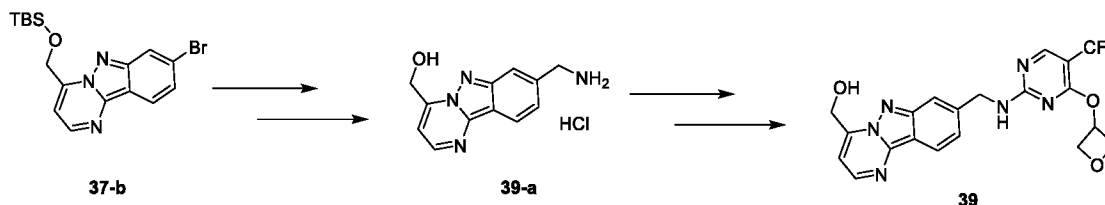
5.71 (m, 1H), 5.72 – 5.51 (m, 1H), 4.93 – 4.32 (m, 8H).

【0192】 實施例38：



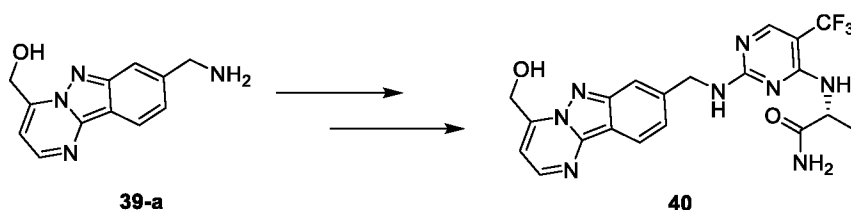
【0193】 用化合物37-d代替化合物2-c，參照化合物4的合成得到化合物38。ESI-MS (m/z): 475.7 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.42 – 9.30 (m, 1H), 8.20 – 7.86 (m, 3H), 7.73 – 7.56 (m, 2H), 7.56 – 7.47 (m, 1H), 7.41 – 7.18 (m, 2H), 6.34 – 6.17 (m, 1H), 5.86 – 5.74 (m, 1H), 4.85 – 4.54 (m, 5H), 1.86 – 1.60 (m, 2H), 0.85 – 0.58 (m, 3H).

【0194】 實施例39：



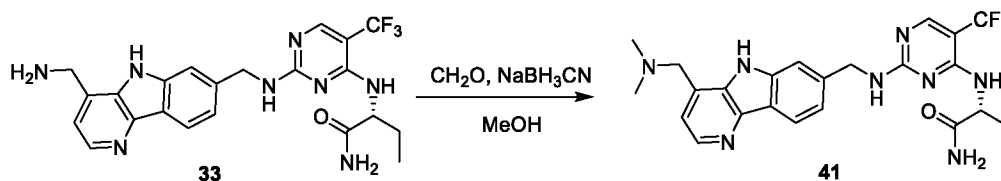
【0195】 用化合物37-b代替化合物37-a，參照化合物37-d的合成得到化合物39-a，參照化合物37的合成得到化合物39。ESI-MS (m/z): 447.6 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.95 – 8.10 (m, 4H), 7.66 (s, 1H), 7.61 – 7.54 (m, 1H), 7.36 – 7.22 (m, 1H), 6.14 – 6.04 (m, 1H), 5.70 – 5.44 (m, 1H), 5.23 – 4.28 (m, 8H).

【0196】 實施例40：



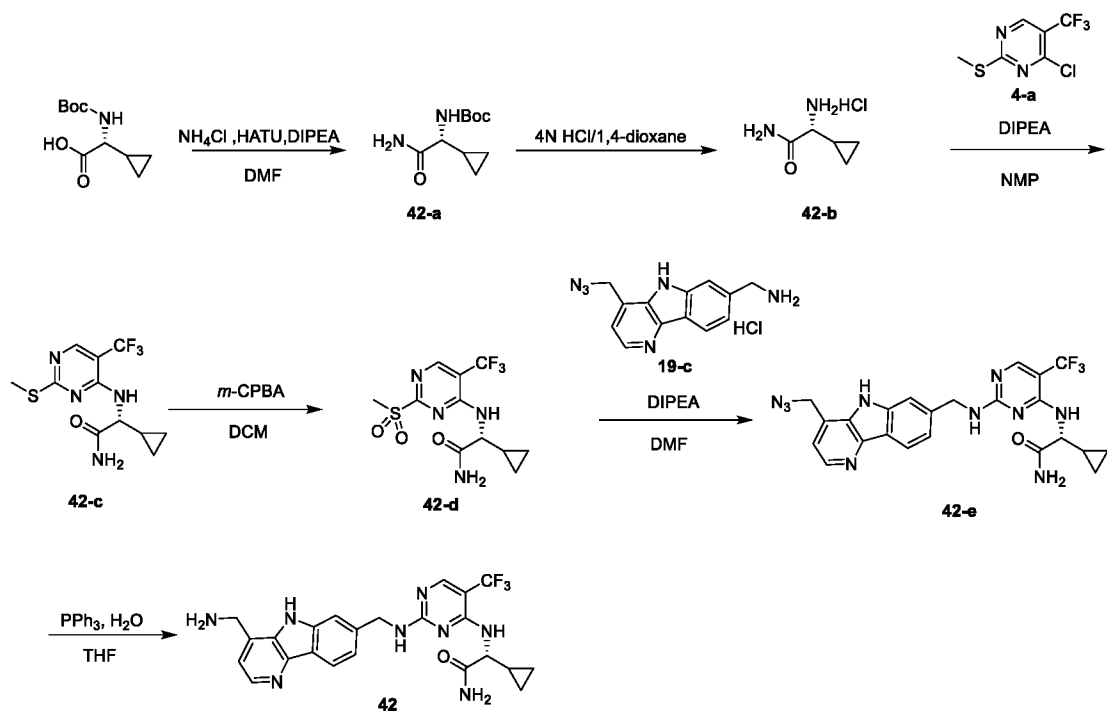
【0197】 用化合物**39-a**代替化合物**2-c**，參照化合物**4**的合成得到化合物**40**。ESI-MS (m/z): 475.6 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.82 – 8.52 (m, 1H), 8.26 – 7.88 (m, 3H), 7.77 – 7.52 (m, 3H), 7.40 – 7.23 (m, 2H), 6.33 – 6.20 (m, 1H), 5.17 – 5.07 (m, 2H), 4.81 – 4.53 (m, 3H), 1.79 – 1.63 (m, 2H), 0.79 – 0.64 (m, 3H).

【0198】 實施例41：



【0199】 將化合物**33** (5 mg, 11 μ mol)溶於甲醇(2 mL)，加入甲醛水溶液(34%，0.05 mL)。混合物在室溫下攪拌1小時。加入氰基硼氫化鈉(1.33 mg, 21.17 μ mol)。混合物在室溫下攪拌過夜。反應液用水(0.5 mL)淬滅，濃縮，殘留物通過製備液相層析純化得到化合物**41** (1 mg, 收率18.3%)。ESI-MS (m/z): 501.5 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.14 (s, 1H), 8.36 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 8.17 – 8.04 (m, 3H), 7.68 – 7.46 (m, 2H), 7.37 – 7.12 (m, 3H), 6.32 – 6.21 (m, 1H), 4.77 – 4.49 (m, 3H), 3.74 (s, 2H), 2.23 (s, 6H) 1.85 – 1.60 (m, 2H), 0.95 – 0.57 (m, 3H).

【0200】 實施例42：



【0201】 將(R)-2-((叔丁氧羰基)胺基)-2-環丙基乙酸(200 mg, 929 μmol)、N,N-二異丙基乙胺(480 mg, 3.72 mmol)和氯化銨(149 mg, 2.79 mmol)溶於N,N-二甲基甲醯胺(5.0 mL)，加入HATU (530 mg, 1.39 mmol)。混合物在室溫下攪拌2小時。向反應液中加入水(10 mL)，用乙酸乙酯(20 mL)萃取三次，合併有機相，用水洗一次，飽和食鹽水洗一次，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮。殘留物通過快速柱層析純化得到化合物**42-a** (160 mg, 收率80.4%)。

【0202】 將化合物**42-a** (160 mg, 746 μmol)溶於二氯甲烷(2 mL)，加入鹽酸二氧六環溶液 (4 M, 1 mL)。反應液在室溫下攪拌1小時。濃縮反應液得到化合物**42-b** (112 mg, 收率99.6%)。

【0203】 將化合物**42-b** (100 mg, 664 μmol)和化合物**4-a** (152 mg, 664 μmol)溶於N,N-二甲基甲醯胺(5 mL)，加入N,N-二異丙基乙胺(257 mg, 1.99 mmol)。混合物在70 $^{\circ}\text{C}$ 下攪拌2小時。將反應液冷卻至室溫，

加入水(10 mL)，用乙酸乙酯(20 mL)萃取三次，合併有機相，用水洗一次，飽和食鹽水洗一次，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮。殘留物通過快速柱層析純化得到化合物**42-c** (154 mg, 收率75.7%)。ESI-MS (m/z): 307.3 [M+H]⁺.

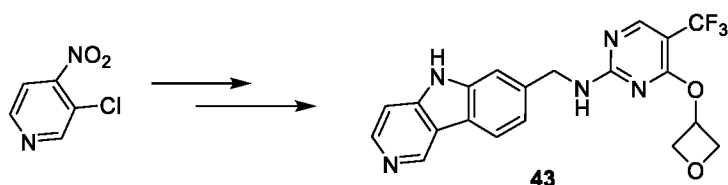
【0204】 將化合物**42-c** (154 mg, 503 μmol)溶於二氯甲烷(10 mL)，加入間氯過氧苯甲酸(174 mg, 1.01 mmol)。混合物在室溫下攪拌2小時。濃縮反應液，殘留物通過柱層析純化得到化合物**42-d** (140 mg, 收率82.3%)。ESI-MS (m/z): 339.3 [M+H]⁺.

【0205】 將化合物**42-d** (96.1 mg, 284 μmol)和化合物**19-c** (71.7 mg, 284 μmol)溶於N,N-二甲基甲醯胺(5 mL)，加入N,N-二異丙基乙胺(110 mg, 852 mmol)。混合物在室溫下攪拌2小時。反應液加入水(10 mL)，用乙酸乙酯(20 mL)萃取三次，合併有機相，用水洗一次，飽和食鹽水洗一次，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮。殘留物通過快速柱層析純化得到化合物**42-e** (45 mg, 收率31.0%)。ESI-MS (m/z): 511.5 [M+H]⁺.

【0206】 將化合物**42-e** (45 mg, 88 μmol)溶於四氫呋喃(5 mL)，加入三苯基膦(69.4 mg, 264 μmol)和水(0.1 mL)。混合物在室溫下攪拌16小時。濃縮反應液，殘留物通過製備液相層析純化得到化合物**42** (15 mg, 收率35.1 %)。ESI-MS (m/z): 485.7 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.39 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 8.16 – 7.81 (m, 3H), 7.63 – 7.42 (m, 2H), 7.40 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.33 – 7.13 (m, 2H), 6.27 – 6.13 (m, 1H), 4.82 – 4.51 (m, 2H), 4.32 – 4.10 (m, 3H), 1.31 – 0.91 (m, 1H),

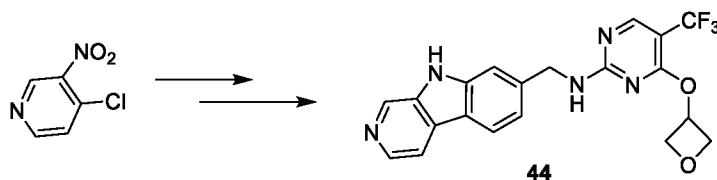
0.64 – 0.09 (m, 4H).

【0207】 實施例43：



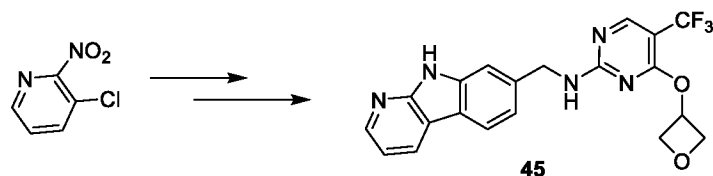
【0208】 用3-氯-4-硝基吡啶代替2-氯-3-硝基吡啶，參照化合物2的合成得到化合物43。ESI-MS (m/z): 416.6 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.65 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.79 – 8.45 (m, 1H), 8.41 – 8.36 (m, 1H), 8.24 – 8.11 (m, 2H), 7.49 – 7.41 (m, 2H), 7.28 – 7.18 (m, 1H), 5.67 – 5.51 (m, 1H), 4.93 – 4.84 (m, 1H), 4.75 – 4.68 (m, 2H), 4.66 – 4.56 (m, 2H), 4.44 – 4.41 (m, 1H).

【0209】 實施例44：



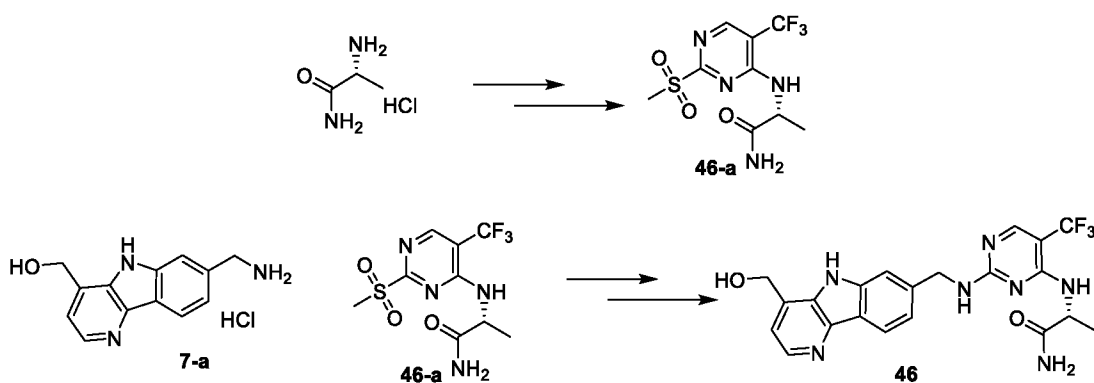
【0210】 用4-氯-3-硝基吡啶代替2-氯-3-硝基吡啶，參照化合物2的合成得到化合物44。ESI-MS (m/z): 416.6 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.61 – 11.48 (m, 1H), 8.93 – 8.81 (m, 1H), 8.82 – 8.48 (m, 1H), 8.47 – 8.38 (m, 1H), 8.36 – 8.28 (m, 1H), 8.20 – 8.11 (m, 1H), 8.09 – 8.02 (m, 1H), 7.51 – 7.46 (m, 1H), 7.25 – 7.16 (m, 1H), 5.69 – 5.51 (m, 1H), 4.93 – 4.83 (m, 1H), 4.76 – 4.68 (m, 2H), 4.66 – 4.56 (m, 2H), 4.43 – 4.40 (m, 1H).

【0211】 實施例45：



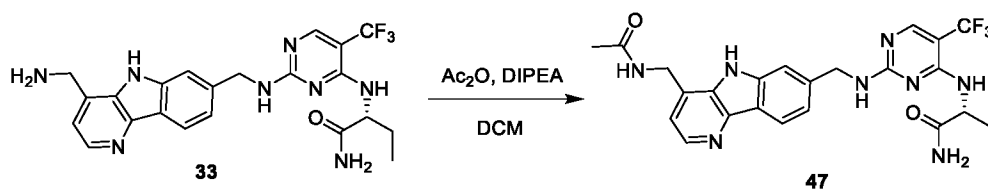
【0212】 用3-氯-2-硝基吡啶代替2-氯-3-硝基吡啶，參照化合物**2**的合成得到化合物**45**。ESI-MS (m/z): 416.6 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.76 – 11.67 (m, 1H), 8.81 – 8.48 (m, 1H), 8.14 – 8.06 (m, 1H), 7.78 – 7.73 (m, 1H), 7.60 – 7.46 (m, 2H), 7.44 – 7.37 (m, 1H), 7.25 – 7.14 (m, 2H), 5.71 – 5.50 (m, 1H), 4.93 – 4.84 (m, 1H), 4.76 – 4.67 (m, 2H), 4.65 – 4.55 (m, 2H), 4.46 – 4.39 (m, 1H).

【0213】 實施例**46**：



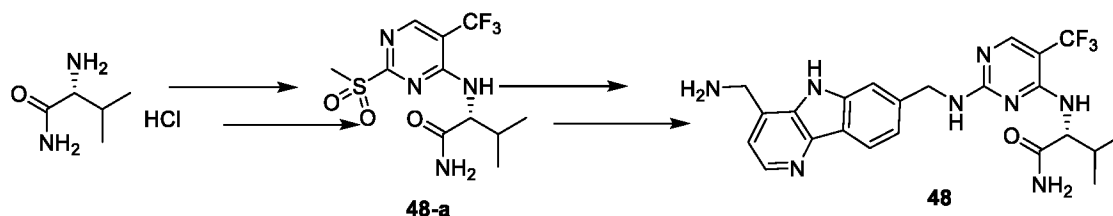
【0214】 用(R)-2-氨基丙醯胺鹽酸鹽代替(R)-2-氨基丁醯胺鹽酸鹽，參照化合物**4-c**的合成得到化合物**46-a**。用化合物**46-a**代替化合物**4-c**，用化合物**7-a**代替化合物**2-c**，參照化合物**4**的合成得到化合物**46**。ESI-MS (m/z): 460.7 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.23 (s, 1H), 8.48 – 8.30 (m, 1H), 8.23 – 7.80 (m, 3H), 7.68 – 7.44 (m, 2H), 7.39 – 7.14 (m, 3H), 6.44 – 6.31 (m, 1H), 5.59 – 5.45 (m, 1H), 4.92 – 4.82 (m, 2H), 4.79 – 4.50 (m, 3H), 1.30 – 1.21 (m, 3H).

【0215】 實施例**47**：



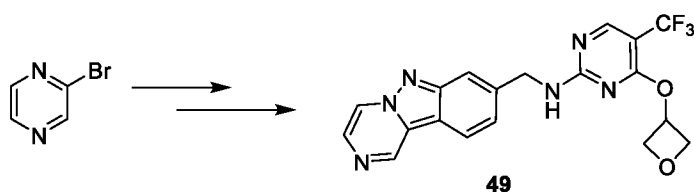
【0216】 將化合物**33** (5 mg, 11 μmol)溶於二氯甲烷(2 mL)，加入乙酸酐(1.1 mg, 11 μmol)和N,N-二異丙基乙胺(2 mg, 16 μmol)。混合物在室溫下攪拌過夜。濃縮反應液，殘留物通過製備液相層析純化得到化合物**47** (3 mg, 收率55.1%)。ESI-MS (m/z): 515.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.38 (s, 1H), 8.63 – 8.51 (m, 1H), 8.37 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 8.19 – 7.86 (m, 3H), 7.66 (s, 1H), 7.53 – 7.41 (m, 1H), 7.37 – 7.12 (m, 3H), 6.38 – 6.16 (m, 1H), 4.87 – 4.36 (m, 5H), 1.94 (s, 3H), 1.91 – 1.59 (m, 2H), 0.90 – 0.55 (m, 3H).

【0217】 實施例**48**：



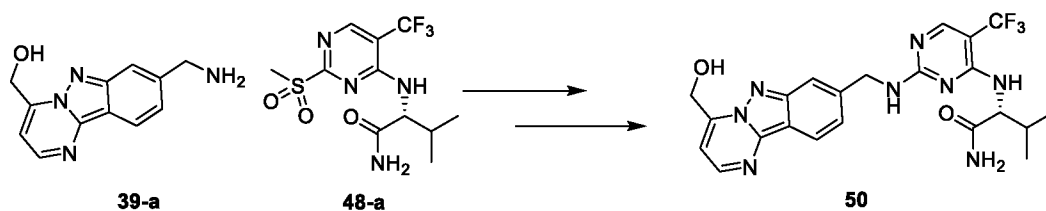
【0218】 用(R)-2-胺基-3-甲基丁醯胺鹽酸鹽代替(R)-2-胺基丁醯胺鹽酸鹽，參照化合物**4-c**的合成得到化合物**48-a**，用化合物**48-a**代替化合物**1-a**，參照化合物**19**的合成得到化合物**48**。ESI-MS (m/z): 487.7 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.37 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 8.17 – 7.79 (m, 3H), 7.65 – 7.41 (m, 2H), 7.38 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.33 – 7.12 (m, 2H), 6.20 – 5.81 (m, 1H), 4.83 – 4.43 (m, 3H), 4.06 (s, 2H), 2.10 – 1.95 (m, 1H), 0.96 – 0.58 (m, 6H).

【0219】 實施例**49**：



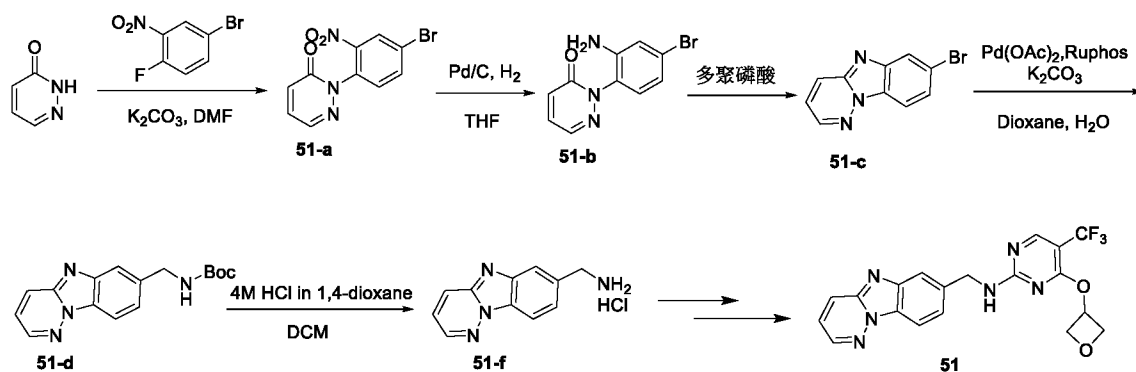
【0220】 用2-溴吡嗪代替6-氯吡啶甲腈，參照化合物**24**的合成得到化合物**49**。ESI-MS (m/z): 417.7 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.80 (s, 1H), 9.11 – 9.01 (m, 1H), 8.83 – 8.49 (m, 1H), 8.44 – 8.36 (m, 2H), 8.32 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.49 – 7.33 (m, 1H), 5.70 – 5.48 (m, 1H), 4.95 – 4.66 (m, 4H), 4.62 – 4.36 (m, 2H).

【0221】 實施例50：



【0222】 用化合物**39-a**代替化合物**2-c**，用化合物**48-a**代替**4-c**，參照化合物**4**的合成得到化合物**50**。ESI-MS (m/z): 489.6 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.77 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 8.24 – 7.82 (m, 3H), 7.77 – 7.50 (m, 3H), 7.37 – 7.21 (m, 2H), 6.12 – 5.85 (m, 2H), 5.13 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H), 4.84 – 4.50 (m, 3H), 2.06 – 1.94 (m, 1H), 0.98 – 0.63 (m, 6H).

【0223】 實施例51：



【0224】 將3-嗶嗪酮(500 mg, 5.20 mmol)和4-溴-1-氟-2-硝基苯(1.14 g, 5.20 mmol)溶於N,N-二甲基甲醯胺(10 mL)，加入碳酸鉀(2.16 g, 15.6 mmol)。反應液在90 °C下攪拌16小時。將反應液冷卻室溫，加入水(25 mL)用乙酸乙酯(20 mL)萃取三次。合併有機相，用水洗一次，飽和食鹽水洗一次，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮。殘留物通過快速柱層析純化得到化合物**51-a** (390 mg, 收率25.3%)。ESI-MS (m/z): 296.1 [M+H]⁺.

【0225】 將化合物**51-a** (390 mg, 1.32 mmol)溶於四氫呋喃(5 mL)，加入10%鈀碳(14.0 mg, 132 μ mol)。混合物在氫氣氣氛室溫下反應6小時。反應液經矽藻土過濾，濃縮得到化合物**51-b** (110 mg, 收率31.4%)。ESI-MS (m/z): 266.0 [M+H]⁺.

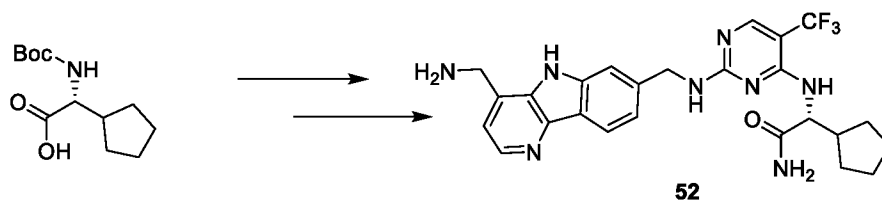
【0226】 將化合物**51-b** (110 mg, 413 μ mol)溶於多聚磷酸(1 g)。混合物在150 °C下反應6小時。將反應液冷卻至室溫，加入至水中，用2N氫氧化鈉水溶液調至pH>7。混合物用乙酸乙酯(10 mL)萃取三次。合併有機相，用水洗一次，飽和食鹽水洗一次，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮。殘留物通過快速柱層析純化得到化合物**51-c** (56 mg, 收率54.6%)。ESI-MS (m/z): 248.0 [M+H]⁺.

【0227】 將化合物**51-c** (56 mg, 225 μmol)和[(叔丁氧羰基胺基)甲基]三氟硼酸鉀(69.6 mg, 293 μmol)溶於1,4-二氧六環(2 mL)和水(0.2 mL)的混合物，加入醋酸鈹(3.8 mg, 22.6 μmol)、Ruphos (21 mg, 45 μmol)和碳酸銫(221 mg, 677 μmol)。混合物在90 °C下氮氣保護下反應16小時。將反應液冷卻至室溫，加入水(10 mL)，用乙酸乙酯(10 mL)萃取三次。合併有機相，用水洗一次，飽和食鹽水洗一次，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮。殘留物通過快速柱層析純化得到化合物**51-d** (55 mg, 收率82.6%)。ESI-MS (m/z): 299.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0228】 將化合物**51-d** (55 mg, 184 μmol)溶於二氯甲烷(2 mL)，加入鹽酸二氧六環溶液(4 M, 0.5 mL)。反應液在室溫下攪拌2小時。濃縮反應液得到化合物**51-f** (43 mg, 收率99.4%)。ESI-MS (m/z): 199.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0229】 用化合物**51-f**代替化合物**1-c**，參照化合物**1**的合成得到化合物**51**。ESI-MS (m/z): 417.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.80 – 8.49 (m, 2H), 8.45 – 8.38 (m, 1H), 8.26 – 8.20 (m, 1H), 8.17 – 8.10 (m, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.54 – 7.49 (m, 1H), 7.49 – 7.45 (m, 1H), 5.70 – 5.53 (m, 1H), 5.39 – 4.80 (m, 1H), 4.78 – 4.71 (m, 2H), 4.70 – 4.66 (m, 1H), 4.61 – 4.38 (m, 2H)。

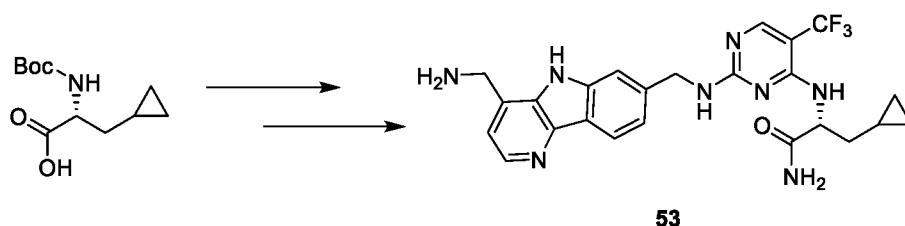
【0230】 實施例52：



【0231】 用(R)-2-((叔丁氧羰基)胺基)-2-環戊基乙酸代替

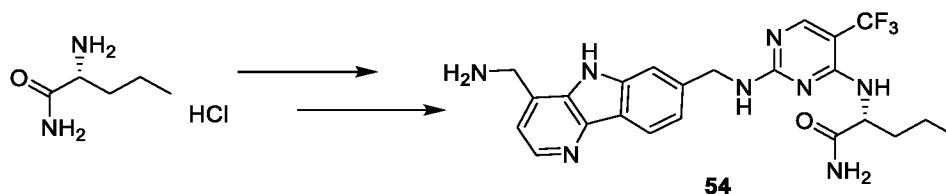
(R)-2-((叔丁氧羰基)胺基)-2-環丙基乙酸，參照化合物**42**的合成得到化合物**52**。ESI-MS (m/z): 513.7 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.44 – 8.32 (m, 1H), 8.18 – 7.99 (m, 3H), 7.59 – 7.42 (m, 2H), 7.38 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.25 – 7.12 (m, 2H), 6.27 – 5.84 (m, 1H), 4.99 – 4.39 (m, 4H), 4.07 (s, 2H), 1.72 – 0.87 (m, 9H).

【0232】 實施例53：



【0233】 用(R)-2-((叔丁氧羰基)胺基)-3-環丙基丙酸代替(R)-2-((叔丁氧羰基)胺基)-2-環丙基乙酸，參照化合物**42**的合成得到化合物**53**。ESI-MS (m/z): 499.7 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.46 – 8.28 (m, 1H), 8.21 – 7.86 (m, 3H), 7.58 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.38 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.32 – 7.13 (m, 2H), 6.38 – 6.20 (m, 1H), 4.83 – 4.46 (m, 3H), 4.09 (s, 2H), 1.86 – 1.45 (m, 2H), 0.71 – 0.05 (m, 4H), -0.18 – -0.29 (m, 1H).

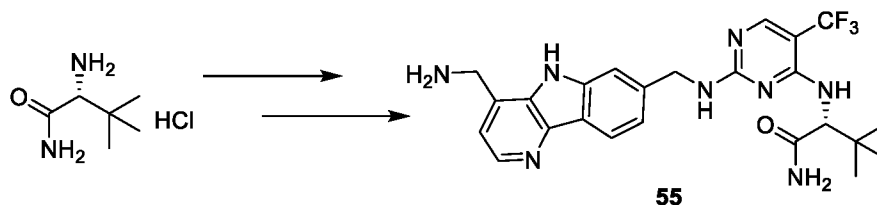
【0234】 實施例54：



【0235】 用(R)-2-胺基戊醯胺鹽酸鹽代替化合物**42-b**，參照化合物**42**的合成得到化合物**54**。ESI-MS (m/z): 487.6 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.45 – 8.28 (m, 1H), 8.24 – 7.80 (m, 3H), 7.64 –

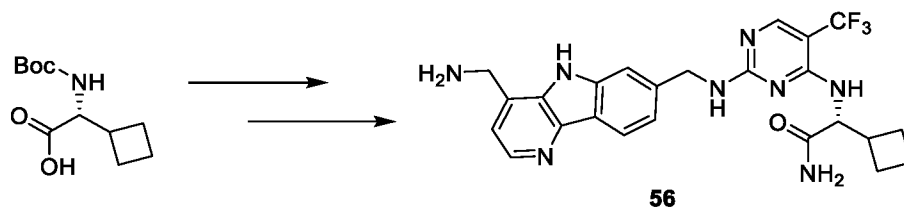
7.43 (m, 2H), 7.38 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 7.32 – 7.07 (m, 2H), 6.33 – 6.16 (m, 1H), 4.88 – 4.40 (m, 3H), 4.09 (s, 2H), 1.99 – 0.77 (m, 7H).

【0236】 實施例55：



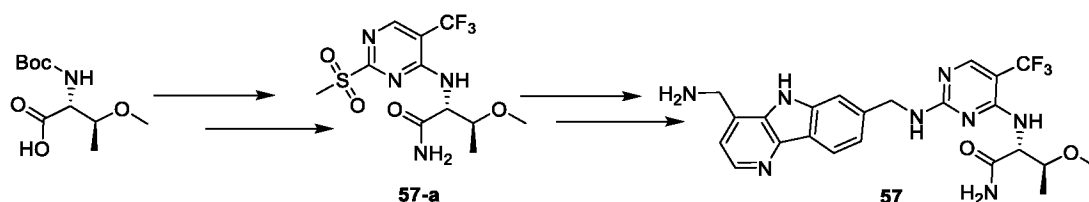
【0237】 用(R)-2-胺基-3,3-二甲基丁醯胺鹽酸鹽代替化合物42-b，參照化合物42的合成得到化合物55。ESI-MS (m/z): 501.4 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.37 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 8.20 – 7.55 (m, 4H), 7.51 – 7.41 (m, 1H), 7.38 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 7.32 – 7.08 (m, 2H), 5.98 – 5.64 (m, 1H), 5.00 – 4.42 (m, 3H), 4.07 (s, 2H), 1.06 – 0.70 (m, 9H).

【0238】 實施例56：



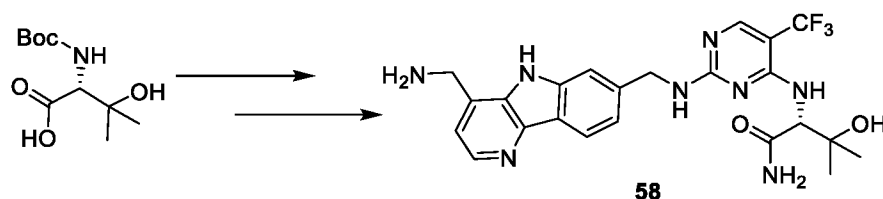
【0239】 用(R)-2-((叔丁氧羰基)胺基)-2-環丁基乙酸代替(R)-2-((叔丁氧羰基)胺基)-2-環丙基乙酸，參照化合物42的合成得到化合物56。ESI-MS (m/z): 499.3 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.42 – 8.26 (m, 1H), 8.19 – 7.79 (m, 3H), 7.65 – 7.34 (m, 3H), 7.30 – 7.08 (m, 2H), 6.21 – 5.95 (m, 1H), 4.90 – 3.86 (m, 5H), 2.80 – 2.54 (m, 1H), 2.03 – 1.39 (m, 6H).

【0240】 實施例57：



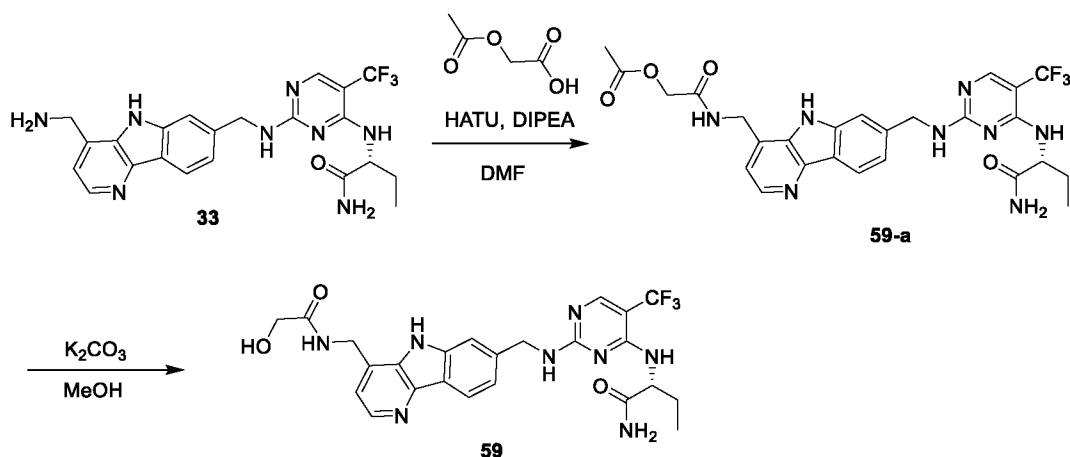
【0241】用(2R,3S)-2-((叔丁氧羰基)胺基)-3-甲氧基丁酸代替(R)-2-((叔丁氧羰基)胺基)-2-環丙基乙酸，參照化合物**42-d**的合成得到化合物**57-a**。用化合物**57-a**代替化合物**42-d**，參照化合物**42**的合成得到化合物**57**。ESI-MS (m/z): 503.3 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.41 – 8.37 (m, 1H), 8.21 – 7.91 (m, 3H), 7.48 – 7.30 (m, 4H), 7.24 – 7.11 (m, 1H), 6.04 – 5.93 (m, 1H), 4.77 – 4.60 (m, 3H), 4.18 – 4.11 (m, 2H), 3.82 – 3.77 (m, 1H), 3.17 – 3.13 (m, 3H), 1.10 – 0.91 (m, 3H).

【0242】 實施例58：



【0243】用(R)-2-((叔丁氧羰基)胺基)-3-羥基-3-甲基丁酸代替(R)-2-((叔丁氧羰基)胺基)-2-環丙基乙酸，參照化合物**42**的合成得到化合物**58**。ESI-MS (m/z): 503.3 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.44 – 8.20 (m, 1H), 8.18 – 7.91 (m, 3H), 7.85 – 6.73 (m, 6H), 6.17 – 5.95 (m, 1H), 5.18 – 3.80 (m, 6H), 1.33 – 0.97 (m, 6H).

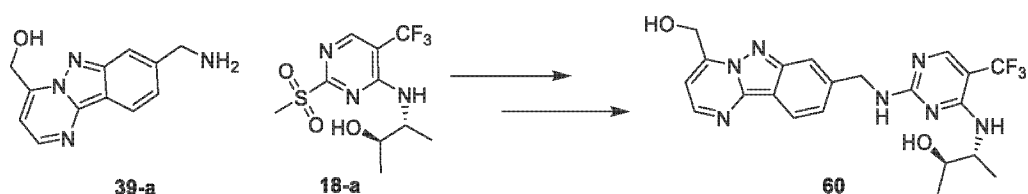
【0244】 實施例59：



【0245】 將化合物**33** (10 mg, 21 μ mol)溶於二氯甲烷(2 mL)，加入乙醯氧基乙酸(3 mg, 25 μ mol)，N,N-二異丙基乙胺(8.2 mg, 64 μ mol)和HATU (12 mg, 32 μ mol)。混合物在室溫下攪拌過夜。在反應液中加入水(5 mL)，用乙酸乙酯(10 mL)萃取三次。合併有機相，用水洗一次，飽和食鹽水洗一次，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮得到粗產品化合物**59-a** (12 mg)。ESI-MS (m/z): 573.4 [M+H]⁺。

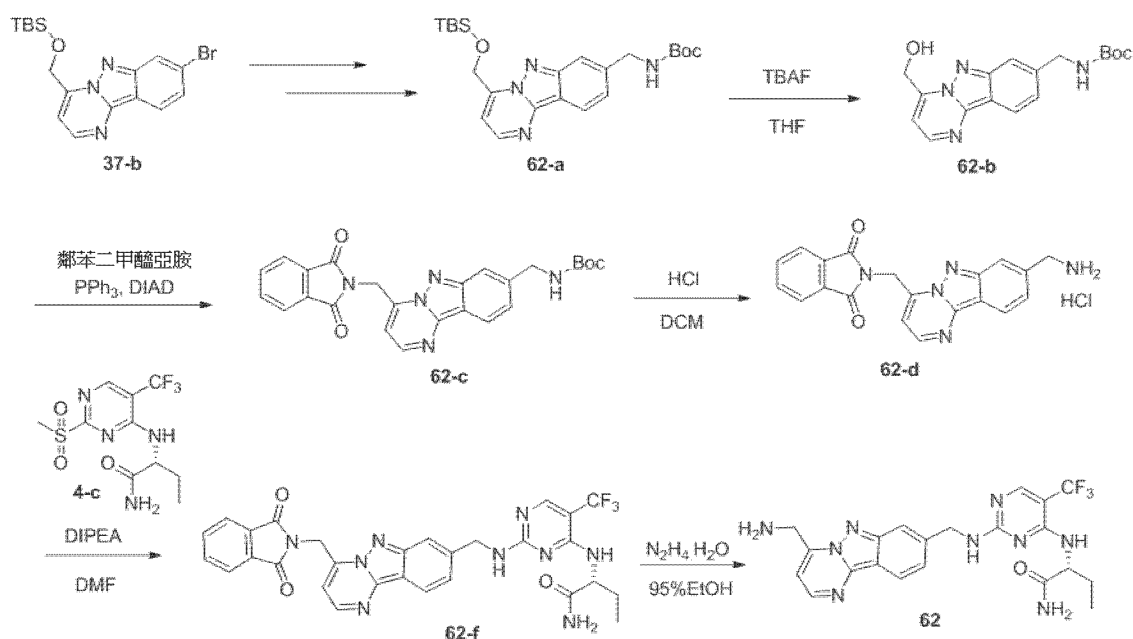
【0246】 將粗產品化合物**59-a** (12 mg)溶於甲醇(2 mL)，加入碳酸鉀(8.7 mg, 63 μ mol)。混合物在室溫下攪拌4小時。濃縮反應液，殘留物通過製備液相層析純化得到化合物**59** (3 mg, 收率27.0%)。ESI-MS (m/z): 531.0 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.33 (s, 1H), 8.59 – 8.49 (m, 1H), 8.36 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.18 – 7.86 (m, 3H), 7.68 – 7.56 (m, 1H), 7.52 – 7.41 (m, 1H), 7.36 – 7.13 (m, 3H), 6.36 – 6.07 (m, 1H), 5.62 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 4.81 – 4.45 (m, 5H), 3.91 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 1.97 – 1.56 (m, 2H), 0.88 – 0.58 (m, 3H)。

【0247】 實施例60：



【0248】 用化合物**39-a**代替化合物**2-c**，用化合物**18-a**代替化合物**4-c**，參照化合物**4**的合成得到化合物**60**。ESI-MS (m/z): 462.5 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.79 – 8.75 (m, 1H), 8.22 – 8.18 (m, 1H), 8.16 – 7.93 (m, 2H), 7.71 – 7.62 (m, 1H), 7.56 – 7.53 (m, 1H), 7.33 – 7.25 (m, 1H), 6.14 – 6.05 (m, 1H), 5.78 – 5.65 (m, 1H), 5.16 – 5.10 (m, 2H), 5.07 – 4.94 (m, 1H), 4.73 – 4.57 (m, 2H), 4.16 – 3.99 (m, 1H), 3.77 – 3.60 (m, 1H), 1.08 – 0.88 (m, 6H).

【0249】 實施例62：



【0250】 用化合物**37-b**代替化合物**37-a**，參照**37-c**的合成得到化合物**62-a**。

【0251】 將化合物**62-a** (500 mg, 1.13 mmol)溶於四氫呋喃(5 mL)，冰浴下加入四丁基氟化銨四氫呋喃溶液(1 M, 2.26 mL)。混合物

在冰浴下反應10分鐘。向反應液中加水(10 mL)，用乙酸乙酯(20 mL)萃取三次。合併有機相，用水洗三次，飽和食鹽水洗一次，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮。殘留物通過快速柱層析得到化合物**62-b** (325 mg, 收率87.6%)。ESI-MS (m/z): 329.5 [M+H]⁺.

【0252】 將化合物**62-b** (100 mg, 304 μmol)、鄰苯二甲醯亞胺(49.3 mg, 335 μmol)和三苯基膦(160 mg, 609 μmol)溶於四氫呋喃(10 mL)，冰浴下加入偶氮二甲酸二異丙酯(123 mg, 609 μmol)。混合物在60 °C下攪拌6小時。向反應液中加水(10 mL)，用乙酸乙酯(20 mL)萃取三次。合併有機相，用水洗三次，飽和食鹽水洗一次，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮。殘留物通過快速柱層析得到化合物**62-c** (113 mg, 收率81.1%)。ESI-MS (m/z): 458.3 [M+H]⁺.

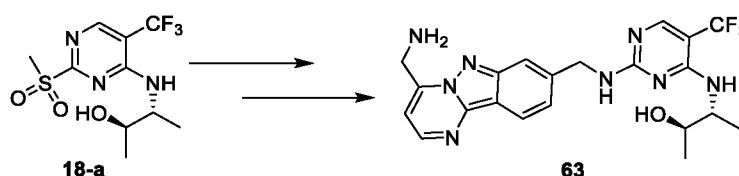
【0253】 將化合物**62-c** (60 mg, 131 μmol)溶於二氯甲烷(2 mL)，加入鹽酸二氧六環溶液(4 M, 0.5 mL)。混合物在室溫下攪拌1小時。濃縮反應液得到化合物**62-d** (45 mg, 收率85%)。ESI-MS (m/z): 358.4 [M+H]⁺.

【0254】 將化合物**62-d** (45 mg, 111 μmol)和化合物**4-c** (43 mg, 140 μmol)溶於N,N-二甲基甲醯胺(2 mL)，加入N,N-二異丙基乙胺(59 mg, 458 μmol)。混合物在室溫下攪拌過夜。向反應液中加水(10 mL)，用乙酸乙酯(20 mL)萃取三次。合併有機相，用水洗三次，飽和食鹽水洗一次，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮。殘留物通過快速柱層析得到化合物**62-f** (60 mg, 收率89%)。ESI-MS (m/z): 604.2 [M+H]⁺.

【0255】 將化合物**62-f** (60 mg, 99 μmol)溶於95%乙醇(5 mL)，加

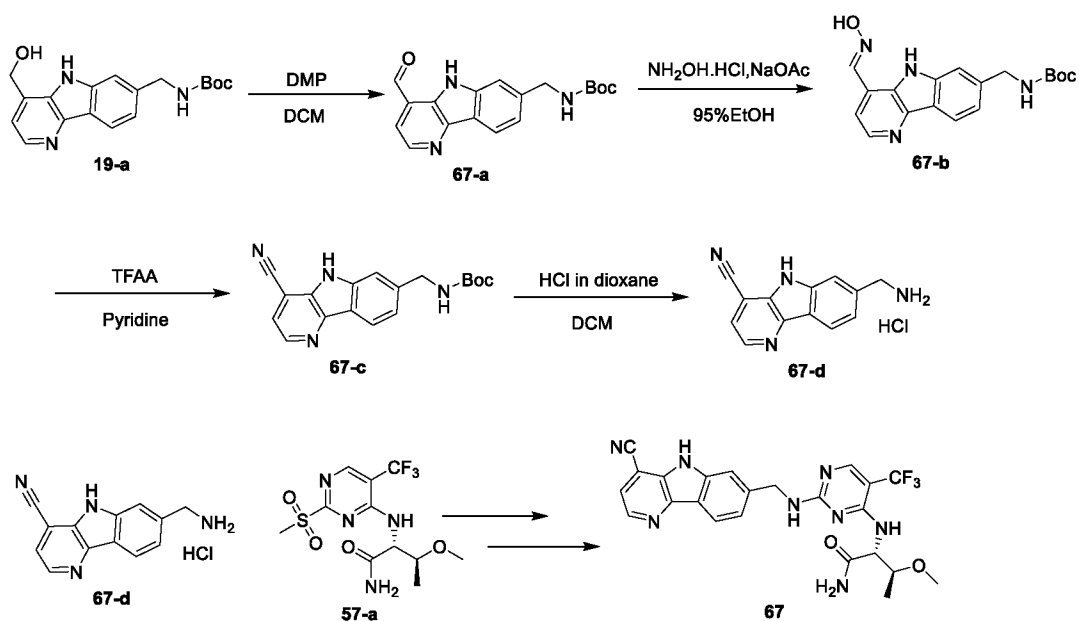
入80%水合肼(0.5 mL)。混合物在80 °C下攪拌6小時。將反應液冷卻至室溫，過濾，濃縮濾液。殘留物通過製備液相層析純化得到化合物**62** (2 mg, 收率4.2%)。ESI-MS (m/z): 474.5 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.95 – 8.71 (m, 1H), 8.26 – 7.71 (m, 4H), 7.71 – 7.55 (m, 2H), 7.41 – 7.22 (m, 2H), 6.34 – 6.16 (m, 1H), 4.81 – 4.55 (m, 3H), 4.42 – 4.27 (m, 2H), 2.00 – 1.60 (m, 2H), 0.83 – 0.63 (m, 3H).

【0256】 實施例63：



【0257】 用化合物**18-a**代替化合物**4-c**，參照化合物**62**的合成得到化合物**63**。ESI-MS (m/z): 461.3 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.75 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 8.18 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.15 – 8.07 (m, 1H), 8.07 – 7.91 (m, 1H), 7.73 – 7.63 (m, 1H), 7.60 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 7.32 – 7.22 (m, 1H), 5.76 – 5.63 (m, 1H), 5.10 – 4.90 (m, 1H), 4.78 – 4.55 (m, 2H), 4.33 (s, 2H), 4.17 – 3.96 (m, 1H), 3.79 – 3.58 (m, 1H), 1.46 – 0.71 (m, 6H).

【0258】 實施例67：



【0259】 將化合物**19-a** (1 g, 3.05 mmol)溶於二氯甲烷(30 mL)，冰浴下加入DMP (1.43 g, 3.36 mmol)。混合物緩慢升至室溫，在室溫下攪拌過夜。在反應液中加入飽和碳酸氫鈉(20 mL)，減壓除去二氯甲烷，殘留物用乙酸乙酯(30 mL)萃取三次。合併有機相，用水洗一次，飽和食鹽水洗一次，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮得到粗產品化合物**67-a** (1 g)。ESI-MS (m/z): 326.8 [M+H]⁺。

【0260】 將粗產品化合物**67-a** (1 g)溶於95%乙醇(20 mL)，加入乙酸钠(756 mg, 9.22 mmol)和鹽酸羥胺(320 mg, 4.61 mmol)。混合物在室溫下攪拌4小時。濃縮反應液，殘留物加入水(30 mL)，用乙酸乙酯(30 mL)萃取三次。合併有機相，用水洗一次，飽和食鹽水洗一次，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮得到粗產品化合物**67-b** (1.05 g)。ESI-MS (m/z): 341.7 [M+H]⁺。

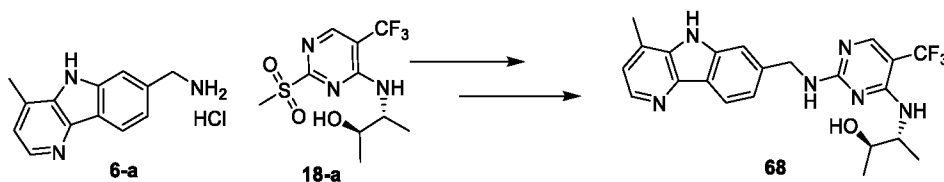
【0261】 將粗產品化合物**67-b** (1.05 g)溶於吡啶(10 mL)，冰浴下緩慢加入三氟乙酸酐(2.57 g, 12.22 mmol)。混合物緩慢升至室溫，在

室溫下攪拌4小時。在反應液中加入甲醇(5 mL)，室溫下攪拌1小時。濃縮反應液，殘留物加入水(30 mL)，用乙酸乙酯(30 mL)萃取三次。合併有機相，用飽和檸檬酸溶液洗一次，飽和食鹽水洗一次，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮。殘留物通過快速柱層析純化得到化合物**67-c** (400 mg, 收率40.6%)。ESI-MS (m/z): 323.7 [M+H]⁺.

【0262】 將化合物**67-c** (250 mg, 775 μmol)溶於二氯甲烷(5 mL)，加入鹽酸二氧六環溶液(4 M, 1 mL)。混合物在室溫下攪拌2小時。濃縮反應液得到化合物**67-d** (229 mg, 收率100%)。ESI-MS (m/z): 223.5 [M+H]⁺.

【0263】 用化合物**67-d**代替化合物**2-c**，用化合物**57-a**代替化合物**4-c**，參照化合物**4**的合成得到化合物**67**。ESI-MS (m/z): 499.4 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.49 – 12.28 (m, 1H), 8.67 – 8.46 (m, 1H), 8.28 – 7.96 (m, 3H), 7.83 – 7.77 (m, 1H), 7.58 – 7.50 (m, 1H), 7.45 – 7.28 (m, 3H), 6.05 – 5.94 (m, 1H), 4.80 – 4.59 (m, 3H), 3.95 – 3.73 (m, 1H), 3.31 – 3.12 (m, 3H), 1.13 – 0.88 (m, 3H).

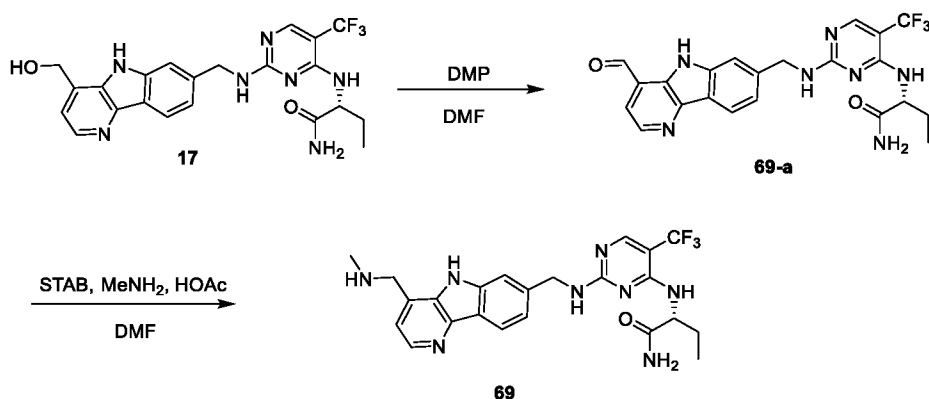
【0264】 實施例68：



【0265】 用化合物**6-a**代替化合物**2-c**，用化合物**18-a**代替化合物**4-c**，參照化合物**4**的合成得到化合物**68**。ESI-MS (m/z): 445.5 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.34 (s, 1H), 8.31 – 8.27 (m, 1H), 8.14 – 7.90 (m, 3H), 7.47 – 7.40 (m, 1H), 7.22 – 7.14 (m, 2H), 5.83

– 5.66 (m, 1H), 5.12 – 4.93 (m, 1H), 4.75 – 4.50 (m, 2H), 4.15 – 3.97 (m, 1H), 3.81 – 3.59 (m, 1H), 2.56 – 2.55 (m, 3H), 1.17 – 0.86 (m, 6H).

【0266】 實施例69：

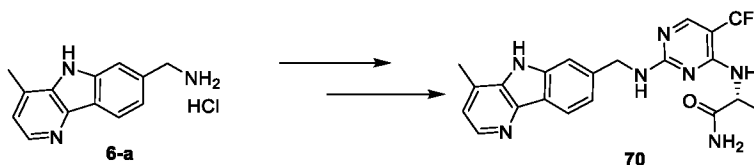


【0267】 將化合物17 (20 mg, 42 μ mol)溶於N,N-二甲基甲醯胺(2 mL)，加入DMP (20 mg, 46 μ mol)。混合物在室溫下攪拌過夜。在反應液中加入水(5 mL)，用乙酸乙酯(10 mL)萃取三次。合併有機相，用水洗一次，飽和食鹽水洗一次，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮得到粗產品化合物69-a (20 mg)。ESI-MS (m/z): 472.7 [M+H]⁺。

【0268】 將粗產品化合物69-a (8 mg)溶於N,N-二甲基甲醯胺(2 mL)，加入甲胺四氫呋喃溶液(2 M, 34 μ L)，冰乙酸(1 mg, 17 μ mol)。混合物在室溫下攪拌1小時，加入三乙醯氧基硼氫化鈉(18 mg, 85 μ mol)，室溫下繼續反應過夜。反應液加入水(0.1 mL)淬滅，混合物通過製備液相層析純化得到化合物69 (1.5 mg, 收率18.2%)。ESI-MS (m/z): 487.5 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.55 – 11.16 (m, 1H), 8.41 – 8.36 (m, 1H), 8.19 – 7.88 (m, 4H), 7.69 – 7.60 (m, 1H), 7.53 – 7.45 (m, 1H), 7.40 – 7.29 (m, 2H), 7.25 – 7.14 (m, 1H),

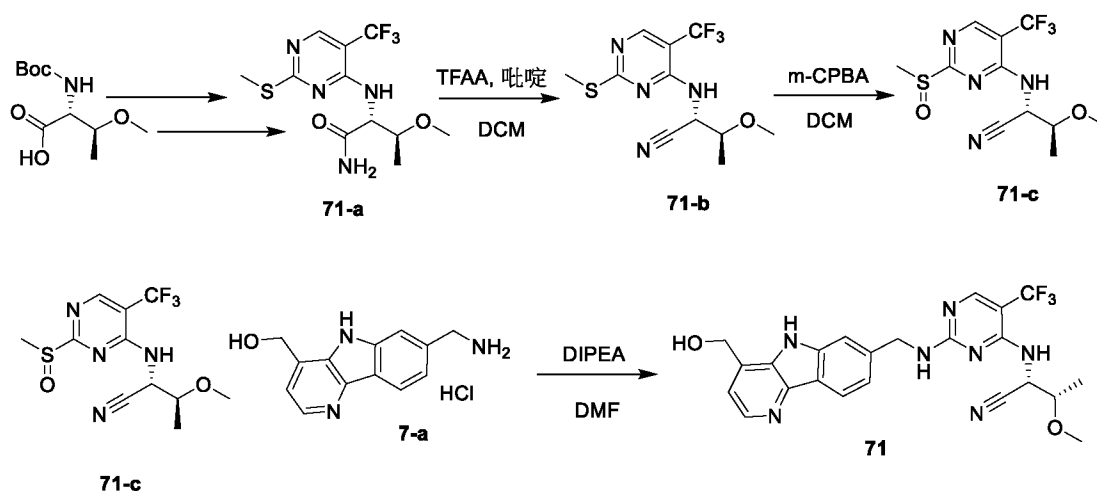
6.32 – 6.22 (m, 1H), 4.76 – 4.55 (m, 3H), 4.14 – 4.02 (m, 2H), 2.40 – 2.38 (m, 3H), 0.83 – 0.76 (m, 2H), 0.69 – 0.62 (m, 3H).

【0269】 實施例70：



【0270】 用化合物**6-a**代替化合物**2-c**，參照化合物**4**的合成得到化合物**70**。ESI-MS (m/z): 458.5 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.36 (s, 1H), 8.30 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 8.20 – 7.84 (m, 3H), 7.73 – 7.58 (m, 1H), 7.49 – 7.42 (m, 1H), 7.40 – 7.30 (m, 1H), 7.26 – 7.14 (m, 2H), 6.37 – 6.18 (m, 1H), 4.83 – 4.54 (m, 3H), 2.56 (s, 3H), 1.91 – 1.61 (m, 2H), 0.85 – 0.56 (m, 3H).

【0271】 實施例71：



【0272】 用(2R,3S)-2-((叔丁氧羰基)胺基)-3-甲氧基丁酸代替(R)-2-((叔丁氧羰基)胺基)-2-環丙基乙酸，參照化合物**42-c**的合成得到化合物**71-a**。

【0273】 將化合物**71-a** (100 mg, 308 μ mol)溶於二氯甲烷(2

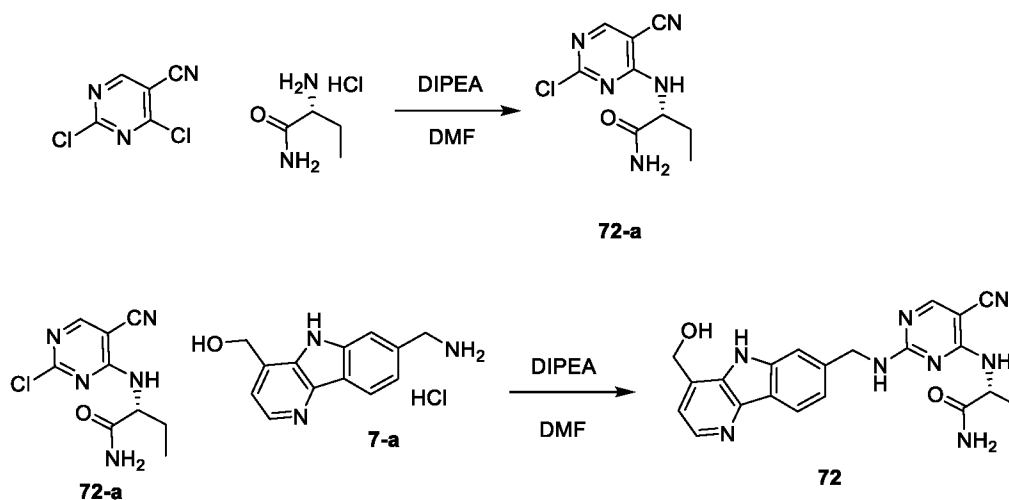
mL)，冰浴下加入三氟乙酸酐(194 mg, 925 μmol)和吡啶(244 mg, 3.08 mmol)。混合物緩慢升至室溫，攪拌2小時。反應液中加入水(5 mL)，用乙酸乙酯(10 mL)萃取三次。合併有機相，用水洗一次，飽和食鹽水洗一次，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮得到粗產品化合物**71-b** (94 mg)。

ESI-MS (m/z): 307.4 [M+H]⁺.

【0274】 將粗產品化合物**71-b** (94 mg)溶於二氯甲烷(5 mL)，冰浴下加入間氯過氧苯甲酸(80 mg, 462 μmol)。混合物在室溫下攪拌2小時。反應液中加入飽和碳酸氫鈉(5 mL)，用二氯甲烷(10 mL)萃取三次。合併有機相，用水洗一次，飽和食鹽水洗一次，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮得到粗產品化合物**71-c** (99 mg)。ESI-MS (m/z): 323.5 [M+H]⁺.

【0275】 將化合物**7-a** (35.3 mg, 134 μmol)和粗產品化合物**1-a** (50 mg)溶於N,N-二甲基甲醯胺(2 mL)，加入N,N-二異丙基乙胺(200 mg, 1.55 mmol)。混合物在50 °C下攪拌2小時。將反應液冷卻至室溫後，通過製備液相層析純化得到化合物**71** (12 mg, 收率24.7%)。ESI-MS (m/z): 486.5 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.24 (s, 1H), 8.46 – 8.22 (m, 2H), 8.22 – 8.17 (m, 1H), 8.11 – 8.06 (m, 1H), 7.49 – 7.43 (m, 1H), 7.38 – 7.32 (m, 1H), 7.25 – 7.14 (m, 2H), 5.56 – 5.50 (m, 1H), 5.39 – 4.93 (m, 1H), 4.91 – 4.83 (m, 2H), 4.79 – 4.64 (m, 2H), 3.95 – 3.50 (m, 1H), 3.25 – 2.89 (m, 3H), 1.24 – 0.94 (m, 3H).

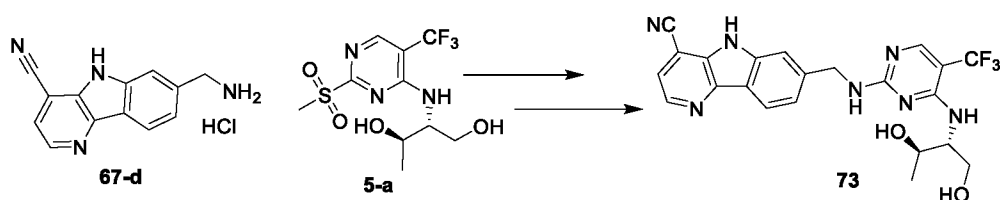
【0276】 實施例72：



【0277】 將2,4-二氯-5-腈基嘧啶(500 mg, 2.87 mmol)溶於N,N-二甲基甲醯胺(5 mL)，加入(R)-2-胺基丁醯胺鹽酸鹽(440 mg, 4.31 mmol)和N,N-二異丙基乙胺(1.11 g, 8.62 mmol)。混合物在室溫下攪拌2小時。反應液中加入水(20 mL)，用乙酸乙酯(20 mL)萃取三次。合併有機相，用水洗一次，飽和食鹽水洗一次，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮。殘留物通過柱層析純化得到化合物**72-a** (151 mg, 收率21.9%)。ESI-MS (m/z): 240.4 [M+H]⁺。

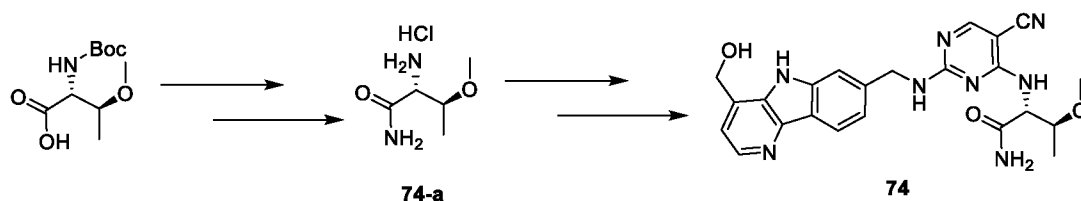
【0278】 將化合物**7-a** (30 mg, 132 μmol)和化合物**72-a** (31.64 mg, 132 μmol)溶於N,N-二甲基甲醯胺(2 mL)，加入N,N-二異丙基乙胺(200 mg, 1.55 mmol)。混合物在50 °C下攪拌2小時。將反應液冷卻至室溫後，通過製備液相層析純化得到化合物**72** (10 mg, 收率17.6%)。ESI-MS (m/z): 431.5 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.25 (s, 1H), 8.39 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.37 – 8.12 (m, 2H), 8.11 – 8.05 (m, 1H), 7.56 – 7.41 (m, 2H), 7.36 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 7.25 – 7.13 (m, 2H), 6.97 – 6.79 (m, 1H), 5.56 (s, 1H), 4.88 (s, 2H), 4.74 – 4.56 (m, 2H), 4.51 – 4.42 (m, 1H), 1.87 – 1.60 (m, 2H), 0.90 – 0.66 (m, 3H)。

【0279】 實施例73：



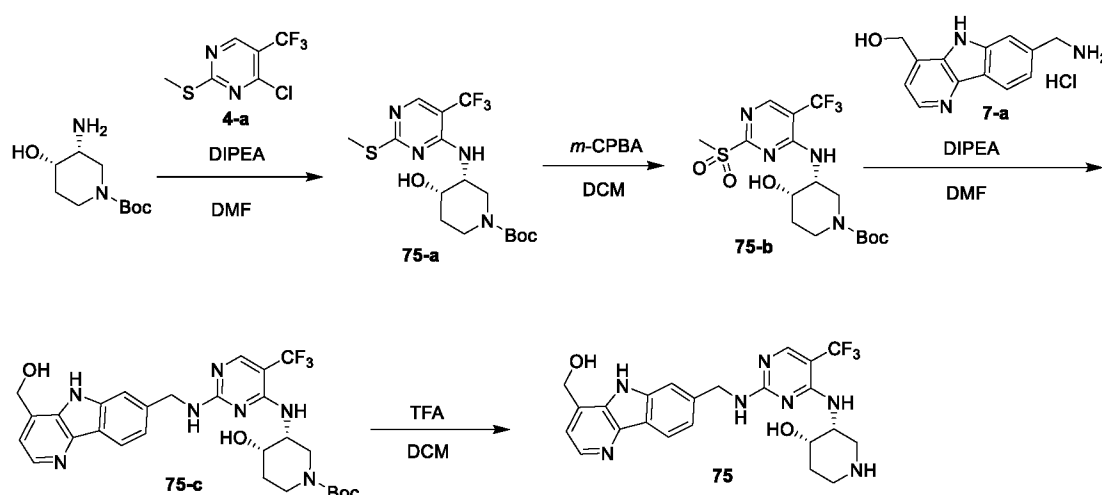
【0280】 用化合物**67-d**代替化合物**2-c**，用化合物**5-a**代替化合物**4-c**，參照化合物**4**的合成得到化合物**73**。ESI-MS (m/z): 472.4 $[M+H]^+$; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 12.62 – 12.17 (m, 1H), 8.60 – 8.53 (m, 1H), 8.20 – 7.95 (m, 3H), 7.82 – 7.47 (m, 2H), 7.35 – 7.27 (m, 1H), 5.79 – 5.65 (m, 2H), 5.12 – 4.93 (m, 2H), 4.82 – 4.74 (m, 2H), 4.12 – 3.97 (m, 3H), 0.95 – 0.81 (m, 3H).

【0281】 實施例74：



【0282】 用(2R,3S)-2-((叔丁氧羰基)胺基)-3-甲氧基丁酸代替(R)-2-((叔丁氧羰基)胺基)-2-環丙基乙酸，參照化合物**42-b**的合成得到化合物**74-a**。用化合物**74-a**代替(R)-2-胺基丁醯胺鹽酸鹽，參照化合物**72**的合成得到化合物**74**。ESI-MS (m/z): 461.5 $[M+H]^+$; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 11.32 – 11.20 (m, 1H), 8.49 – 8.21 (m, 3H), 8.10 – 8.05 (m, 1H), 7.57 – 7.42 (m, 2H), 7.38 – 7.34 (m, 1H), 7.31 – 7.27 (m, 1H), 7.22 – 7.13 (m, 1H), 6.36 – 6.20 (m, 1H), 5.69 – 5.48 (m, 1H), 4.96 – 4.83 (m, 2H), 4.75 – 4.51 (m, 3H), 3.98 – 3.75 (m, 1H), 3.23 – 3.11 (m, 3H), 1.12 – 0.95 (m, 3H).

【0283】 實施例75：



【0284】 將化合物**4-a** (105 mg, 459 μmol)溶於N,N-二甲基甲醯胺 (3 mL)，加入(3R,4S)-3-胺基-4-羥基哌啶-1-甲酸叔丁酯(99 mg, 459 μmol)和N,N-二異丙基乙胺(178 mg, 1.38 mmol)。混合物在50 $^{\circ}\text{C}$ 下攪拌過夜。反應液中加入水(10 mL)，用乙酸乙酯(10 mL)萃取三次。合併有機相，用水洗一次，飽和食鹽水洗一次，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮。殘留物通過柱層析純化得到化合物**75-a** (180 mg, 收率95.9%)。

ESI-MS (m/z): 409.3 [$\text{M}+\text{H}$] $^{+}$.

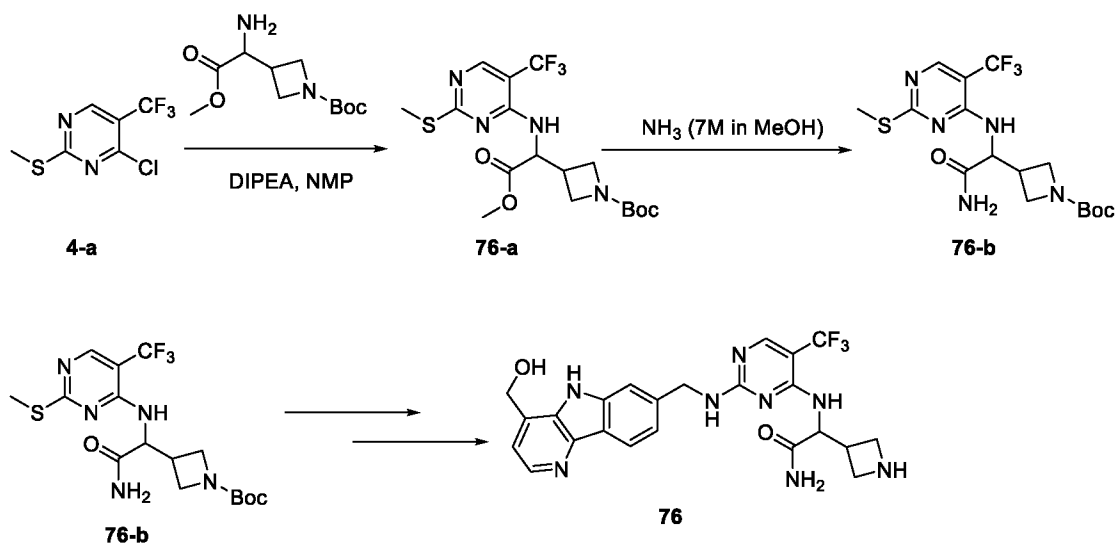
【0285】 將化合物**75-a** (154 mg, 503 μmol)溶於二氯甲烷(5 mL)，加入間氯過氧苯甲酸((152 mg, 881 μmol))。混合物在室溫下攪拌2小時。反應液中加入飽和碳酸氫鈉(10 mL)，用乙酸乙酯(10 mL)萃取三次。合併有機相，用水洗一次，飽和食鹽水洗一次，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮得到粗產品化合物**75-b** (190 mg)。ESI-MS (m/z): 441.5 [$\text{M}+\text{H}$] $^{+}$.

【0286】 將化合物**7-a** (50 mg, 220 μmol)和粗產品化合物**75-b** (97 mg)溶於N,N-二甲基甲醯胺(3 mL)，加入N,N-二異丙基乙胺(85.3 mg,

660 μmol)。混合物在室溫下攪拌過夜。將反應液通過柱層析純化得到化合物**75-c** (95 mg, 收率73.5%)。ESI-MS (m/z): 588.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0287】 將化合物**75-c** (95 mg, 161 μmol)溶於二氯甲烷(2 mL)，加入三氟乙酸(2 mL)。混合物在室溫下攪拌1小時。濃縮反應液，殘留物通過製備液相層析純化得到化合物**75** (35 mg, 收率44.4%)。ESI-MS (m/z): 488.7 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.25 (s, 1H), 8.42 – 8.35 (m, 1H), 8.19 – 7.95 (m, 3H), 7.53 – 7.42 (m, 1H), 7.39 – 7.32 (m, 1H), 7.25 – 7.15 (m, 1H), 5.81 – 5.67 (m, 1H), 5.59 – 5.48 (m, 1H), 5.13 – 4.81 (m, 3H), 4.71 – 4.56 (m, 2H), 4.19 – 4.00 (m, 1H), 3.89 – 3.73 (m, 1H), 2.86 – 2.66 (m, 2H), 2.58 – 2.51 (m, 2H), 1.64 – 1.51 (m, 2H)。

【0288】 實施例76：



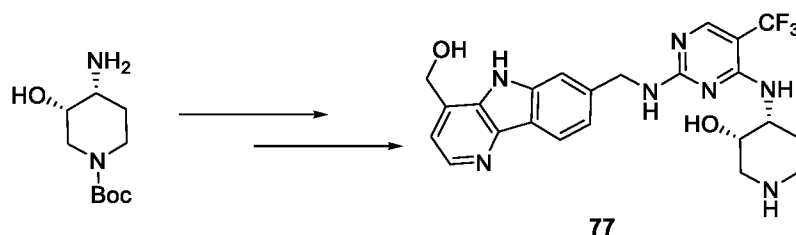
【0289】 將化合物**4-a** (855 mg, 3.74 mmol)和3-(1-胺基-2-甲氧基-2-氧乙基)氮雜環丁烷-1-甲酸叔丁酯(914 mg, 3.74 mmol)溶於N,N-二甲基甲醯胺(3 mL)，加入N,N-二異丙基乙胺(1.45 g, 11.2 mmol)。混合物在80 $^{\circ}\text{C}$ 下攪拌4小時。反應液冷卻至室溫，加入水(20 mL)，用乙

酸乙酯(20 mL)萃取三次。合併有機相，用水洗一次，飽和食鹽水洗一次，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮。殘留物通過柱層析純化得到化合物**76-a** (330 mg, 收率20.2%)。ESI-MS (m/z): 437.0 [M+H]⁺。

【0290】 將化合物**76-a** (330 mg, 756 μmol)溶於氨甲醇溶液(7 M, 5 mL)。混合物在60 °C攪拌過夜。濃縮反應液，殘留物通過反相柱層析純化得到化合物**76-b** (240 mg, 收率75.3%)。ESI-MS (m/z): 422.0 [M+H]⁺。

【0291】 用化合物**76-b**代替化合物**75-a**，參照化合物**75**的合成得到化合物**76**。ESI-MS (m/z): 501.5 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.78 – 11.18 (m, 1H), 8.43 – 8.34 (m, 1H), 8.27 – 8.14 (m, 1H), 8.14 – 7.94 (m, 2H), 7.67 – 7.44 (m, 2H), 7.42 – 7.21 (m, 3H), 6.83 – 6.31 (m, 1H), 5.88 – 5.33 (m, 1H), 4.91 – 4.85 (m, 2H), 4.82 – 4.64 (m, 2H), 4.66 – 4.48 (m, 1H), 3.82 – 3.47 (m, 4H), 3.19 – 2.92 (m, 1H), 1.51 – 1.28 (m, 1H)。

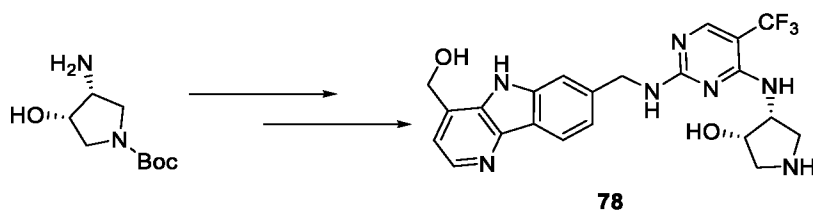
【0292】 實施例77：



【0293】 用(3S,4R)-4-胺基-3-羥基哌啶-1-甲酸叔丁酯代替(3R,4S)-3-胺基-4-羥基哌啶-1-甲酸叔丁酯，參照化合物**75**的合成得到化合物**77**。ESI-MS (m/z): 488.5 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.25 (s, 1H), 8.45 – 8.32 (m, 1H), 8.30 – 7.90 (m, 3H),

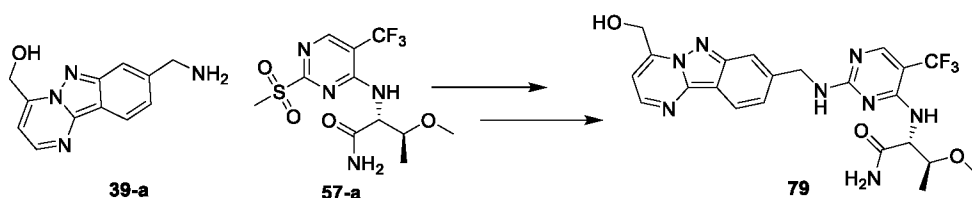
7.45 (s, 1H), 7.42 – 7.31 (m, 1H), 7.28 – 7.11 (m, 1H), 5.74 – 5.48 (m, 2H), 5.12 – 4.93 (m, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.72 – 4.52 (m, 2H), 4.19 – 3.88 (m, 1H), 3.88 – 3.40 (m, 2H), 2.93 – 2.53 (m, 4H), 1.76 – 1.23 (m, 2H).

【0294】 實施例78：



【0295】 用(3R,4S)-3-胺基-4-羥基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯代替(3R,4S)-3-胺基-4-羥基哌啶-1-甲酸叔丁酯，參照化合物75的合成得到化合物77。ESI-MS (m/z): 474.4 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.71 – 11.21 (m, 1H), 8.41 – 8.36 (m, 1H), 8.24 – 7.93 (m, 3H), 7.56 – 7.45 (m, 1H), 7.37 – 7.31 (m, 1H), 7.23 – 7.15 (m, 1H), 6.18 – 5.95 (m, 1H), 5.87 – 5.45 (m, 2H), 4.90 – 4.85 (m, 2H), 4.72 – 4.56 (m, 2H), 4.23 – 3.80 (m, 2H), 3.57 – 3.44 (m, 1H), 3.24 – 3.01 (m, 2H), 2.71 – 2.55 (m, 1H), 2.49 – 2.28 (m, 1H).

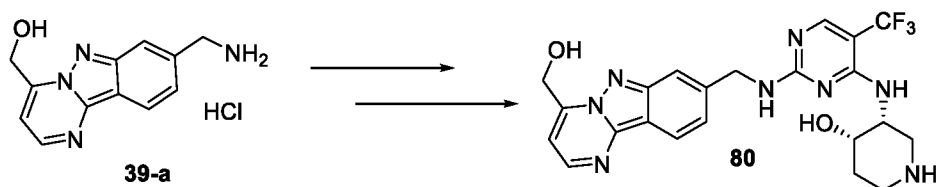
【0296】 實施例79：



【0297】 用化合物39-a代替化合物2-c，用化合物57-a代替化合物4-c，參照化合物4的合成得到化合物79。ESI-MS (m/z): 505.5 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.81 – 8.75 (m, 1H), 8.25 – 7.96 (m,

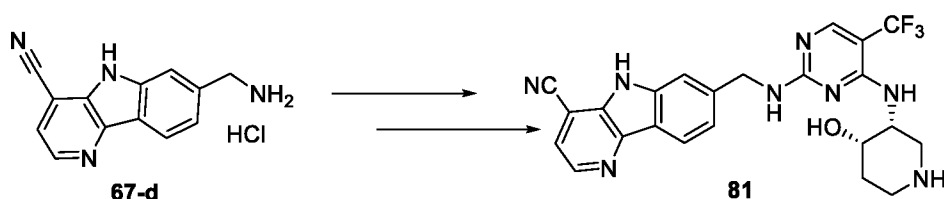
3H), 7.75 – 7.62 (m, 1H), 7.58 – 7.53 (m, 1H), 7.45 – 7.26 (m, 3H), 6.19 – 5.91 (m, 2H), 5.19 – 5.07 (m, 2H), 4.82 – 4.60 (m, 3H), 3.96 – 3.75 (m, 1H), 3.20 – 3.10 (m, 3H), 1.11 – 0.91 (m, 3H).

【0298】 實施例80：



【0299】 用化合物**39-a**代替化合物**7-a**，參照化合物**75**的合成得到化合物**80**。ESI-MS (m/z): 489.2 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.77 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 8.22 – 7.96 (m, 3H), 7.76 – 7.61 (m, 1H), 7.56 – 7.53 (m, 1H), 7.34 – 7.24 (m, 1H), 6.08 (s, 1H), 5.80 – 5.67 (m, 1H), 5.15 – 4.99 (m, 3H), 4.73 – 4.55 (m, 2H), 4.20 – 3.98 (m, 1H), 3.89 – 3.71 (m, 1H), 2.85 – 2.50 (m, 4H), 1.63 – 1.50 (m, 2H).

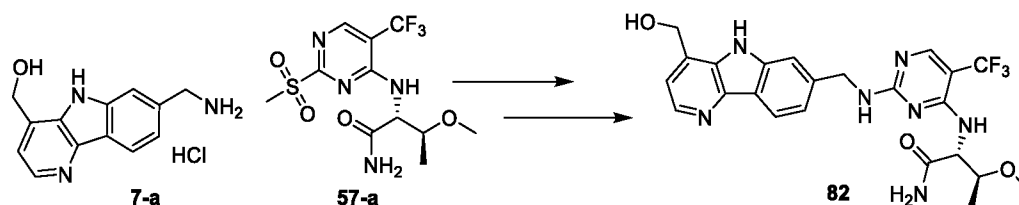
【0300】 實施例81：



【0301】 用化合物**67-d**代替化合物**7-a**，參照化合物**75**的合成得到化合物**81**。ESI-MS (m/z): 483.7 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.37 (s, 1H), 8.56 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.25 – 7.95 (m, 3H), 7.79 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.63 – 7.46 (m, 1H), 7.40 – 7.26 (m, 1H), 5.82 – 5.68 (m, 1H), 5.15 – 4.90 (m, 1H), 4.75 – 4.56 (m, 2H), 4.23 – 3.93 (m, 1H), 3.86 – 3.72 (m, 1H), 2.88 – 2.52 (m, 4H), 1.65

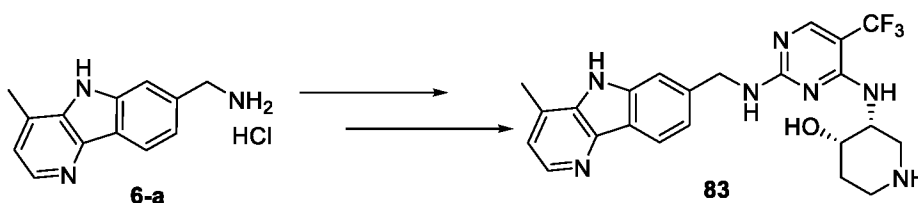
- 1.49 (m, 2H).

【0302】 實施例82：



【0303】 用化合物7-a代替化合物2-c，用化合物57-a代替化合物4-c，參照化合物4的合成得到化合物82。ESI-MS (m/z): 504.2 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.23 (s, 1H), 8.39 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.25 – 7.89 (m, 3H), 7.51 – 7.30 (m, 4H), 7.25 – 7.12 (m, 1H), 6.05 – 5.88 (m, 1H), 5.54 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 4.88 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 4.76 – 4.48 (m, 3H), 3.95 – 3.66 (m, 1H), 3.33 – 3.14 (m, 3H), 1.10 – 0.84 (m, 3H).

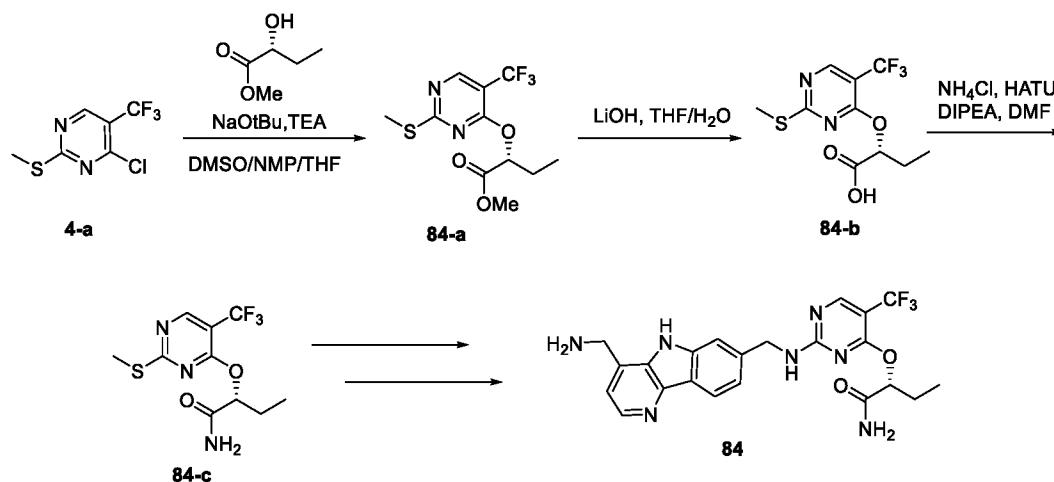
【0304】 實施例83：



【0305】 用化合物6-a代替化合物7-a，參照化合物75的合成得到化合物83。ESI-MS (m/z): 472.4 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.48 – 11.28 (m, 1H), 8.30 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 8.25 – 7.92 (m, 3H), 7.53 – 7.42 (m, 1H), 7.28 – 7.15 (m, 2H), 5.86 – 5.75 (m, 1H), 5.32 – 5.14 (m, 1H), 4.75 – 4.60 (m, 2H), 4.24 – 4.15 (m, 1H), 3.91 – 3.80 (m, 1H), 2.93 – 2.66 (m, 4H), 2.60 – 2.55 (m, 3H), 1.75 – 1.58 (m, 2H).

【0306】 實施例84：

第 95 頁，共 114 頁(發明說明書)



【0307】 將化合物**4-a** (500 mg, 2.19 mmol)和三乙胺(332 mg, 3.28 mmol)溶於N-甲基吡咯烷酮，冰浴下加入(R)-2-羥基丁酸甲酯(310 mg, 2.62 mmol)的四氫呋喃(2 mL)溶液和叔丁醇鈉(315 mg, 3.28 mmol)的二甲基亞砷(2 mL)溶液。混合物在室溫下反應過夜。向反應液中加水(20 mL)，用乙酸乙酯(20 mL)萃取三次。合併有機相，用水洗三次，飽和食鹽水洗一次，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮。殘留物通過快速柱層析得到化合物**84-a** (434 mg, 收率64.0%)。ESI-MS (m/z): 311.3 [M+H]⁺.

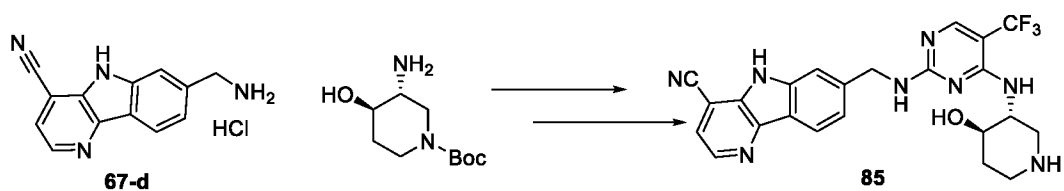
【0308】 將化合物**84-a** (360 mg, 1.16 mmol)溶於四氫呋喃(3 mL)和水(3 mL)，加入氫氧化鋰一水合物(97 mg, 2.32 mmol)。混合物在室溫下攪拌5小時。用稀鹽酸將反應液pH調至4，減壓除去四氫呋喃，用乙酸乙酯(10 mL)萃取三次。合併有機相，用水洗三次，飽和食鹽水洗一次，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮得到化合物**84-b** (343 mg, 收率99.8%)。ESI-MS (m/z): 297.1 [M+H]⁺.

【0309】 將化合物**84-b** (50 mg, 168 μmol)溶於N,N-二甲基甲醯胺(3 mL)，加入氯化銨(18 mg, 337 μmol)、HATU (96 mg, 253 μmol)和

N,N-二異丙基乙胺(65 mg, 506 μmol)。混合物在室溫下攪拌過夜。向反應液中加水(5 mL)，用乙酸乙酯(5 mL)萃取三次。合併有機相，用水洗三次，飽和食鹽水洗一次，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮得到化合物**84-c** (49 mg, 收率98.3%)。ESI-MS (m/z): 296.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

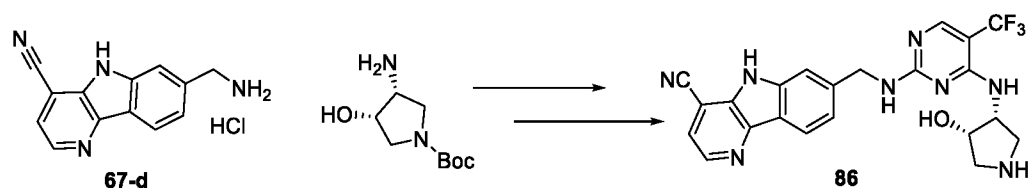
【0310】 用化合物**84-c**代替化合物**42-c**，參考化合物**42**的合成得到化合物**84**。ESI-MS (m/z): 474.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.57 – 8.26 (m, 3H), 8.04 – 7.98 (m, 1H), 7.47 – 7.37 (m, 1H), 7.35 – 7.19 (m, 2H), 7.17 – 7.02 (m, 2H), 5.17 – 5.00 (m, 1H), 4.74 – 4.51 (m, 2H), 4.05 – 3.96 (m, 2H), 1.85 – 1.69 (m, 2H), 0.89 – 0.81 (m, 3H)。

【0311】 實施例85：



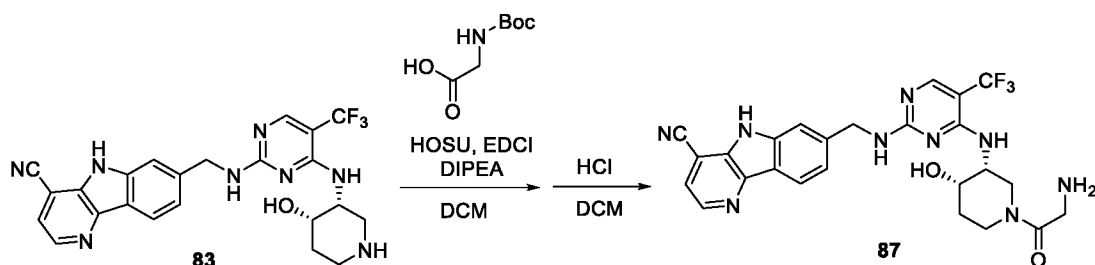
【0312】 用化合物**67-d**代替化合物**7-a**，用(3R,4R)-3-胺基-4-羥基哌啶-1-甲酸叔丁酯代替(3R,4S)-3-胺基-4-羥基哌啶-1-甲酸叔丁酯，參照化合物**75**的合成得到化合物**85**。ESI-MS (m/z): 483.7 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.40 (s, 1H), 8.59 – 8.52 (m, 1H), 8.20 – 8.08 (m, 2H), 8.06 – 7.93 (m, 1H), 7.81 – 7.77 (m, 1H), 7.61 – 7.52 (m, 1H), 7.40 – 7.29 (m, 1H), 6.06 – 5.95 (m, 1H), 4.82 – 4.58 (m, 3H), 3.99 – 3.73 (m, 1H), 3.64 – 3.55 (m, 1H), 3.23 – 3.00 (m, 1H), 2.85 (s, 1H), 2.48 – 2.31 (m, 1H), 2.28 – 1.68 (m, 2H), 1.52 – 1.26 (m, 2H)。

【0313】 實施例86：



【0314】 用化合物**67-d**代替化合物**7-a**，用(3R,4S)-3-胺基-4-羥基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯代替(3R,4S)-3-胺基-4-羥基哌啶-1-甲酸叔丁酯，參照化合物**75**的合成得到化合物**86**。ESI-MS (m/z): 469.1 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12.45 (s, 1H), 8.61 – 8.53 (m, 1H), 8.19 – 8.06 (m, 2H), 7.80 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.59 – 7.52 (m, 1H), 7.36 – 7.19 (m, 2H), 6.22 – 5.96 (m, 1H), 5.79 – 5.43 (m, 1H), 4.76 – 4.64 (m, 2H), 4.28 – 3.99 (m, 2H), 3.14 – 2.99 (m, 3H), 2.70 – 2.57 (m, 1H), 2.40 – 2.28 (m, 1H).

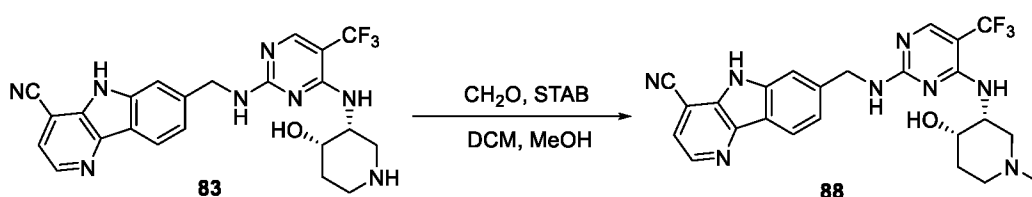
【0315】 實施例87：



【0316】 將N-(叔丁氧羰基)甘氨酸(3.6 mg, 21 μ mol)和N-羥基丁二醯亞胺(2.9 mg, 25 μ mol)溶於二氯甲烷(2 mL)，加入1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳二亞胺鹽酸鹽(6 mg, 31 μ mol)。混合物在室溫下攪拌0.5小時，加入化合物**83** (10 mg, 21 μ mol)和N,N-二異丙基乙胺(2.7 mg, 21 mmol)。反應液中加入水(5 mL)，二氯甲烷(10 mL)萃取三次，合併有機相，濃縮。將殘留物溶於二氯甲烷(2 mL)，加入鹽酸二氧六環溶液(4

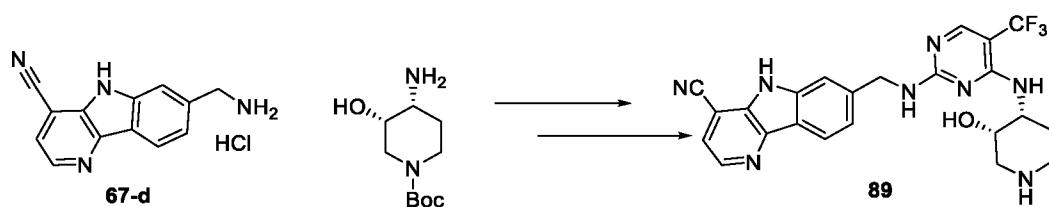
M, 1 mL), 混合物在室溫下攪拌1小時。濃縮反應液, 殘留物通過製備液相層析純化得到化合物**87** (3 mg, 收率22.6%)。ESI-MS (m/z): 540.4 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.53 – 8.45 (m, 1H), 8.25 – 7.98 (m, 3H), 7.75 – 7.68 (m, 1H), 7.53 – 7.43 (m, 1H), 7.29 – 7.20 (m, 1H), 5.72 – 5.57 (m, 1H), 5.45 – 5.27 (m, 1H), 4.82 – 4.04 (m, 3H), 3.96 – 3.37 (m, 5H), 3.12 – 2.69 (m, 2H), 1.63 – 1.44 (m, 2H).

【0317】 實施例88 :



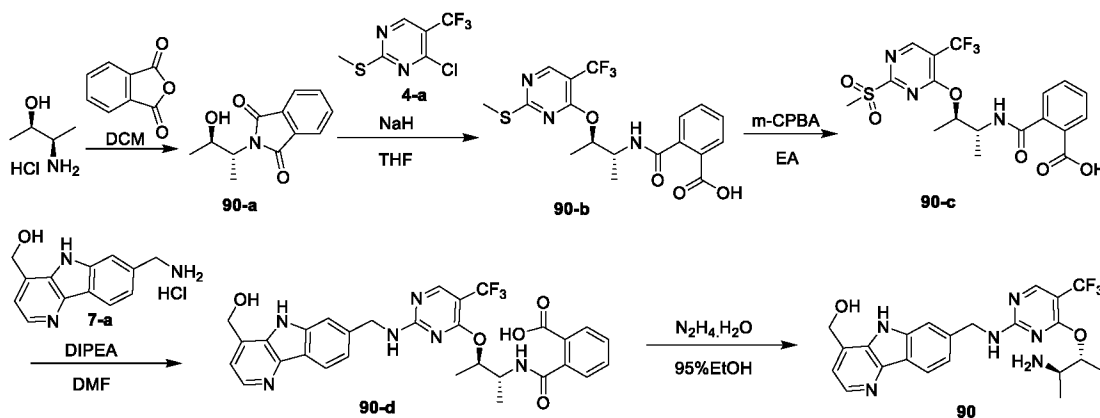
【0318】 將化合物**83** (450 mg, 867 μmol)溶於二氯甲烷(10 mL)和甲醇(3 mL), 加入甲醛水溶液(34%, 213 μL)和冰乙酸(52 mg, 867 μmol)。混合物在室溫下攪拌10分鐘, 加入三乙醯氧基硼氫化鈉(919 mg, 4.34 mmol), 之後在室溫下攪拌過夜。反應液中加入飽和碳酸氫鈉(10 mL), 乙酸乙酯(30 mL)萃取三次, 合併有機相, 濃縮。殘留物通過製備液相層析純化得到化合物**88** (200 mg, 收率46.5%)。ESI-MS (m/z): 497.5 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.40 (s, 1H), 8.63 – 8.54 (m, 1H), 8.27 – 8.07 (m, 3H), 7.85 – 7.77 (m, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.39 – 7.27 (m, 1H), 5.81 – 5.67 (m, 1H), 5.16 – 4.55 (m, 3H), 4.32 – 4.07 (m, 1H), 3.84 – 3.63 (m, 1H), 3.29 – 3.18 (m, 2H), 2.36 – 1.87 (m, 5H), 1.74 – 1.41 (m, 2H).

【0319】 實施例89 :



【0320】 用化合物**67-d**代替化合物**7-a**，用(3S,4R)-4-胺基-3-羥基哌啶-1-甲酸叔丁酯代替(3R,4S)-3-胺基-4-羥基哌啶-1-甲酸叔丁酯，參照化合物**75**的合成得到化合物**89**。ESI-MS (m/z): 483.5 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12.40 (s, 1H), 8.58 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 8.32 – 8.00 (m, 3H), 7.81 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.37 – 7.29 (m, 1H), 5.77 – 5.62 (m, 1H), 5.36 – 5.10 (m, 1H), 4.76 – 4.55 (m, 2H), 4.20 – 3.89 (m, 1H), 3.78 – 3.48 (m, 1H), 2.97 – 2.55 (m, 3H), 2.51 – 2.37 (m, 2H), 1.71 – 1.29 (m, 2H).

【0321】 實施例90：



【0322】 將(2R,3R)-3-胺基丁-2-醇鹽酸鹽(1.27 g, 10.1 mmol)和鄰苯二甲酸酐(1 g, 6.8 mmol)加入玻璃瓶中，將混合物加熱至150 °C，反應5小時。將混合物冷卻至室溫，加入二氯甲烷(30 mL)，用水洗兩次，飽和食鹽水洗一次，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮。殘留物通過柱層析純化得到化合物**90-a** (126 mg, 收率8.5%)。

【0323】 將化合物**90-a** (70 mg, 319 μ mol)溶於四氫呋喃(2 mL)，

冰浴下加入氫化鈉(60% in oil, 15 mg, 639 μmol)，混合物在冰浴下攪拌15分鐘，加入化合物**4-a** (88 mg, 383 μmol)。將反應液升至50 $^{\circ}\text{C}$ ，繼續反應5小時。將反應液冷卻至室溫，加入飽和氯化銨溶液(10 mL)，用乙酸乙酯(10 mL)萃取三次。合併有機相，用水洗一次，飽和食鹽水洗一次，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮。殘留物通過製備液相層析純化得到化合物**90-b** (30 mg, 收率21.9%)。ESI-MS (m/z): 430.6 [M+H]⁺.

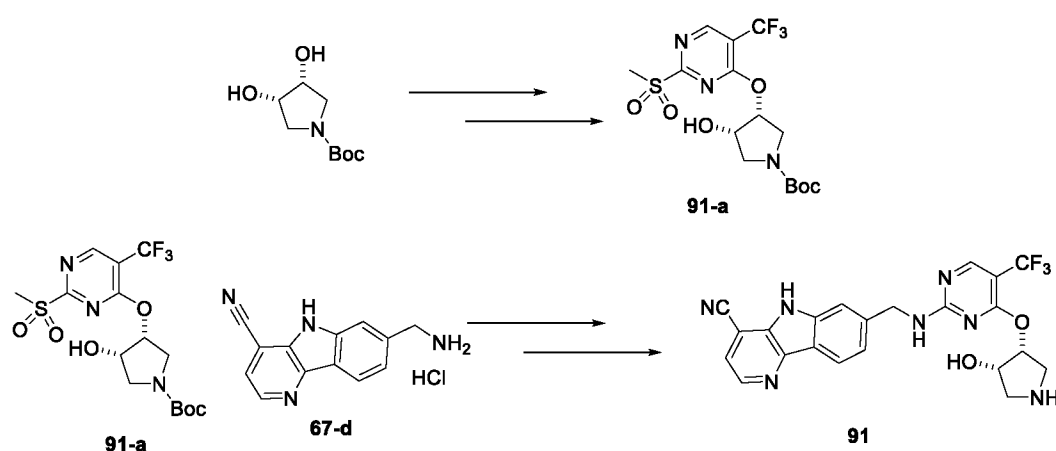
【0324】 將化合物**90-b** (30 mg, 70 μmol)溶於乙酸乙酯(2 mL)，加入間氯過氧苯甲酸(24 mg, 139 μmol)。混合物在室溫下攪拌2小時。向反應液中加乙酸乙酯(5 mL)入過濾，殘留物用乙酸乙酯(5 mL)洗兩遍。合併有機相，濃縮得到粗產品化合物**90-c** (30 mg)。ESI-MS (m/z): 462.3 [M+H]⁺.

【0325】 將化合物**90-c** (30 mg, 65 μmol)和化合物**4-a** (17 mg, 65 μmol)溶於N,N-二甲基甲醯胺(2 mL)，加入N,N-二異丙基乙胺(25 mg, 195 μmol)。混合物在室溫下攪拌過夜。濃縮反應液得到粗產品化合物**90-d** (32 mg)。ESI-MS (m/z): 609.8 [M+H]⁺.

【0326】 將粗產品化合物**90-d** (32 mg)溶於乙醇(5 mL)，加入80%水合肼(0.1 mL)。混合物在80 $^{\circ}\text{C}$ 下反應2小時。將反應液冷卻至室溫，過濾，濃縮濾液。殘留物通過製備液相層析純化得到化合物**90** (3 mg, 收率13 %)。ESI-MS (m/z): 461.5 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.29 – 11.10 (m, 1H), 8.34 – 8.30 (m, 1H), 8.06 – 7.81 (m, 3H), 7.49 – 7.44 (m, 1H), 7.31 – 7.27 (m, 1H), 7.17 – 7.12 (m, 1H), 5.55 – 5.39 (m, 1H), 4.86 – 4.74 (m, 2H), 4.68 – 4.35 (m, 2H),

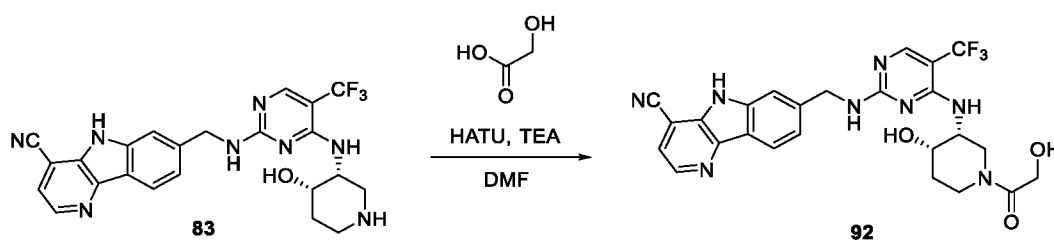
4.09 – 3.52 (m, 1H), 2.06 – 1.84 (m, 1H), 1.23 – 0.73 (m, 6H).

【0327】 實施例91：



【0328】 用順式-3,4-二羥基吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯代替(2R,3R)-2,3-丁二醇，參照化合物11-b的合成得到化合物91-a。用化合物67-d代替化合物7-a，用化合物91-a代替化合物75-b，參照化合物75的合成得到化合物91。ESI-MS (m/z): 470.3 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 12.40 (s, 1H), 8.77 – 8.40 (m, 2H), 8.38 – 8.29 (m, 1H), 8.22 – 8.16 (m, 1H), 7.84 – 7.78 (m, 1H), 7.61 – 7.54 (m, 1H), 7.39 – 7.29 (m, 1H), 5.36 – 5.09 (m, 1H), 4.85 – 4.54 (m, 3H), 4.28 – 4.01 (m, 1H), 3.24 – 3.19 (m, 1H), 3.11 – 2.80 (m, 2H), 2.71 – 2.55 (m, 2H).

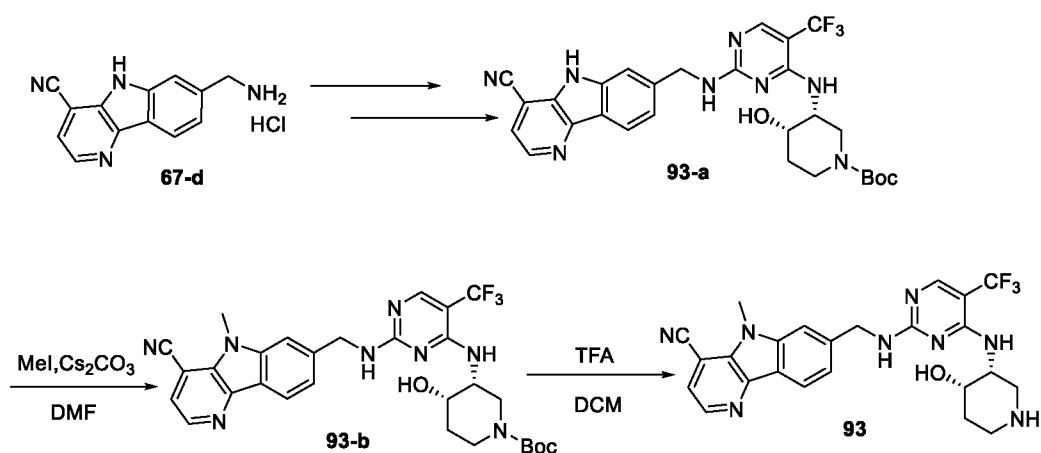
【0329】 實施例92：



【0330】 將化合物83 (20 mg, 41 μ mol)和2-羥基乙酸(3 mg, 41 μ mol)溶於N,N-二甲基甲醯胺(2 mL)，加入HATU (17 mg, 45 μ mol)和

三乙胺(8.4 mg, 82 μmol)。混合物在室溫下攪拌2小時。反應液加入水(0.1 mL)，直接通過製備液相層析純化得到化合物**92** (6.5 mg, 收率29%)。ESI-MS (m/z): 541.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.46 – 12.31 (m, 1H), 8.61 – 8.55 (m, 1H), 8.33 – 8.07 (m, 3H), 7.83 – 7.79 (m, 1H), 7.60 – 7.53 (m, 1H), 7.37 – 7.29 (m, 1H), 5.80 – 5.40 (m, 2H), 4.89 – 4.44 (m, 3H), 4.40 – 3.38 (m, 6H), 3.27 – 2.80 (m, 2H), 1.68 – 1.44 (m, 2H).

【0331】 實施例93：



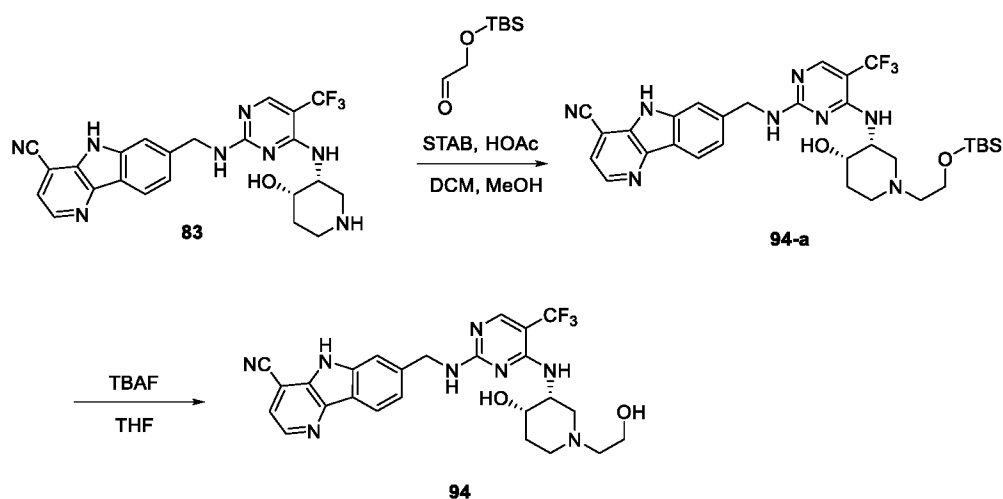
【0332】 用化合物**67-d**代替化合物**7-a**，參照化合物**75-c**的合成得到化合物**93-a**。

【0333】 將化合物**93-a** (20 mg, 34 μmol)溶於N,N-二甲基甲醯胺(2 mL)，加入碘甲烷(7 mg, 51 μmol)和碳酸銫(26 mg, 80 μmol)。混合物在室溫下攪拌2小時。反應液加入水(5 mL)，用乙酸乙酯(5 mL)萃取三次。合併有機相，用水洗一次，飽和食鹽水洗一次，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮。殘留物通過製備薄層層析純化得到化合物**93-b** (12 mg, 收率59%)。ESI-MS (m/z): 597.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0334】 將化合物**93-b** (12 mg, 20 μmol)溶於二氯甲烷(2 mL)，

加入三氟乙酸(1 mL)。混合物在室溫下攪拌2小時。濃縮反應液，殘留物通過製備液相層析純化得到化合物**93** (5.5 mg, 收率55.1%)。ESI-MS (m/z): 497.5 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.60 – 8.54 (m, 1H), 8.26 – 8.09 (m, 2H), 8.08 – 7.95 (m, 1H), 7.86 – 7.80 (m, 1H), 7.78 – 7.69 (m, 1H), 7.45 – 7.34 (m, 1H), 5.85 – 5.69 (m, 1H), 5.14 – 4.95 (m, 1H), 4.81 – 4.59 (m, 2H), 4.19 – 4.02 (m, 4H), 3.87 – 3.75 (m, 1H), 2.86 – 2.52 (m, 4H), 2.05 – 1.44 (m, 3H).

【0335】 實施例94：

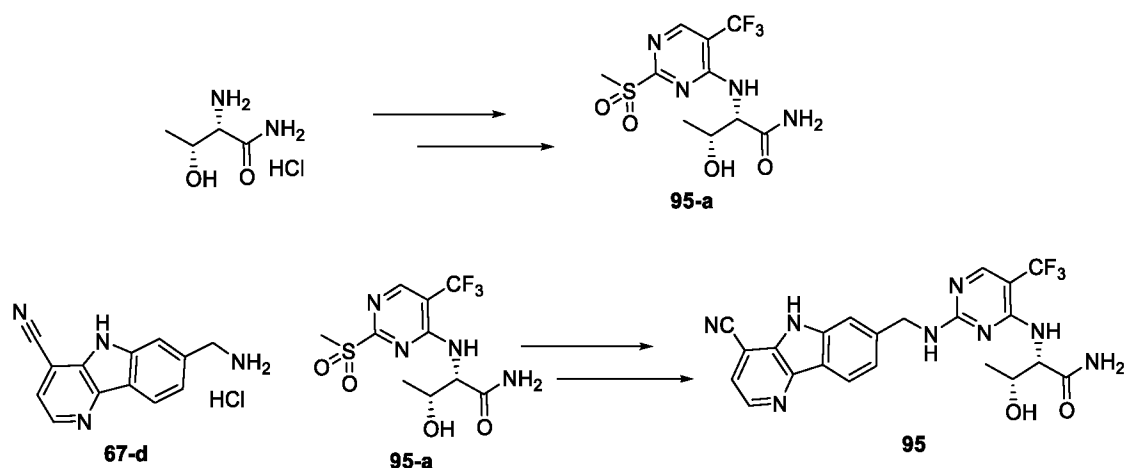


【0336】 將化合物**83** (20 mg, 41 μmol)和2-(叔丁基二甲基矽氧基)乙醛(7.2 mg, 41 μmol)溶於二氯甲烷(1 mL)和甲醇(1 mL)，加入冰乙酸(2.4 mg, 41 μmol)。混合物在室溫下攪拌30分鐘，加入氰基硼氫化鈉(5.2 mg, 82 μmol)，在室溫下攪拌過夜。反應液加入水(5 mL)，用乙酸乙酯(5 mL)萃取三次。合併有機相，用水洗一次，飽和食鹽水洗一次，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮。殘留物通過製備薄層層析純化得到化合物**94-a** (20 mg, 收率75.3%)。ESI-MS (m/z): 641.3 [M+H]⁺.

【0337】 將化合物**94-a** (20 mg, 31 μmol)溶於四氫呋喃(2 mL)，

加入1 N四丁基氟化銨四氫呋喃溶液(0.1 mL)。混合物在室溫下攪拌2小時。濃縮反應液，殘留物通過製備液相層析純化得到化合物**94** (5 mg, 收率30.4 %)。ESI-MS (m/z): 527.3 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.53 – 8.00 (m, 4H), 7.72 – 7.42 (m, 2H), 7.25 – 7.14 (m, 1H), 5.82 – 5.71 (m, 1H), 5.22 – 4.98 (m, 1H), 4.81 – 4.45 (m, 2H), 4.33 – 4.09 (m, 1H), 3.85 – 3.66 (m, 1H), 3.59 – 3.44 (m, 3H), 2.82 – 2.67 (m, 1H), 2.60 – 2.53 (m, 1H), 2.47 – 2.36 (m, 2H), 2.33 – 1.95 (m, 3H), 1.76 – 1.61 (m, 2H).

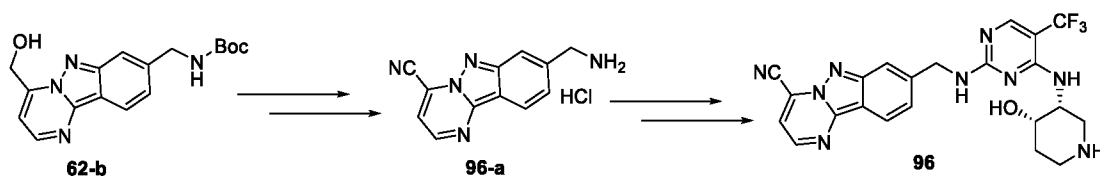
【0338】 實施例95：



【0339】 用(2S,3R)-2-氨基-3-羥基丁醯胺鹽酸鹽代替(R)-2-氨基丁醯胺鹽酸鹽，參照化合物**4-c**的合成得到化合物**95-a**。用化合物**67-d**代替化合物**2-c**，用化合物**95-a**代替化合物**4-c**，參照化合物**4**的合成得到化合物**95**。ESI-MS (m/z): 485.3 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.31 (s, 1H), 8.49 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.16 – 7.84 (m, 3H), 7.72 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 7.54 – 7.43 (m, 1H), 7.35 – 7.20 (m, 2H), 7.12 (s, 1H), 6.01 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.27 – 5.05 (m, 1H), 4.74 – 4.52 (m, 2H), 4.46 – 4.35 (m, 1H), 4.21 – 4.03 (m, 1H), 1.08 – 0.84

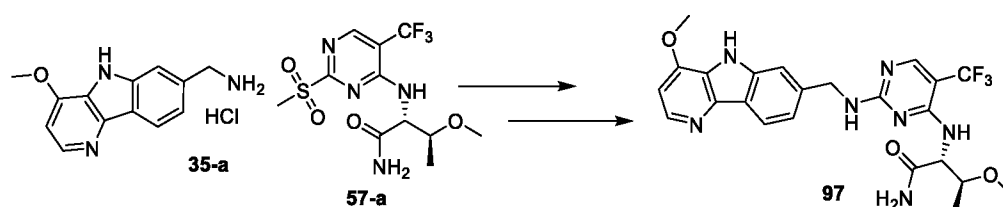
(m, 3H).

【0340】 實施例96：



【0341】 用化合物**62-b**代替化合物**19-a**，參照化合物**67-d**的合成得到化合物**96-a**。用化合物**96-a**代替化合物**7-a**，參照化合物**75**的合成得到化合物**96**。ESI-MS (m/z): 484.5[M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.77 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 8.24 – 8.20 (m, 1H), 8.18 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 8.15 – 7.94 (m, 2H), 7.82 – 7.68 (m, 1H), 7.43 – 7.33 (m, 1H), 5.76 – 5.61 (m, 1H), 5.04 – 4.90 (m, 1H), 4.71 – 4.56 (m, 2H), 4.16 – 3.89 (m, 1H), 3.84 – 3.60 (m, 1H), 2.76 – 2.44 (m, 5H), 1.60 – 1.45 (m, 2H).

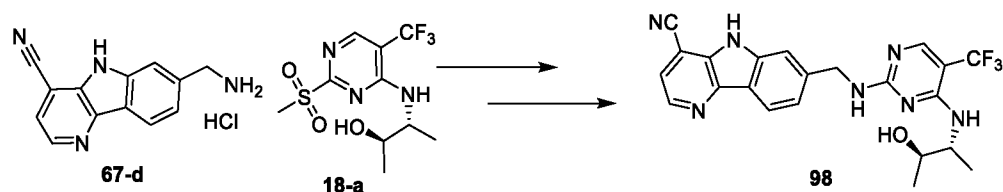
【0342】 實施例97：



【0343】 化合物**35-a**代替化合物**2-c**，用化合物**57-a**代替化合物**4-c**，參照化合物**4**的合成得到化合物**97**。ESI-MS (m/z): 504.4 [M+H]⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.46 (s, 1H), 8.34 – 8.29 (m, 1H), 8.21 – 7.90 (m, 3H), 7.46 – 7.35 (m, 3H), 7.23 – 7.14 (m, 1H), 7.08 – 7.02 (m, 1H), 6.04 – 5.93 (m, 1H), 4.76 – 4.54 (m, 3H), 4.04 (s, 3H), 3.92 – 3.76 (m, 1H), 3.17 (s, 3H), 1.07 – 0.92 (m, 3H).

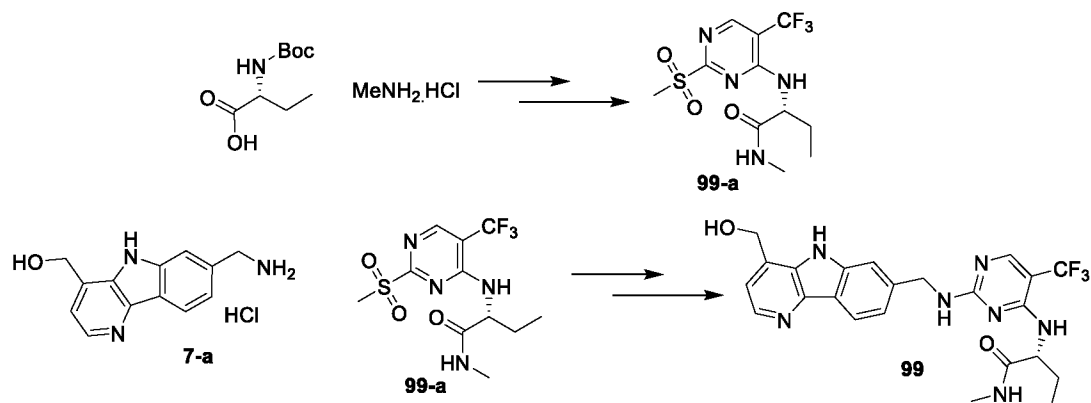
【0344】 實施例98：

第 106 頁，共 114 頁(發明說明書)



【0345】 用化合物**67-d**代替化合物**2-c**，用化合物**18-a**代替化合物**4-c**，參照化合物**4**的合成得到化合物**98**。ESI-MS (m/z): 456.5 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12.62 – 12.17 (m, 1H), 8.60 – 8.53 (m, 1H), 8.20 – 7.95 (m, 3H), 7.82 – 7.47 (m, 2H), 7.35 – 7.27 (m, 1H), 5.79 – 5.65 (m, 1H), 5.12 – 4.93 (m, 1H), 4.80 – 4.55 (m, 2H), 4.19 – 3.92 (m, 1H), 3.83 – 3.57 (m, 1H), 1.16 – 0.85 (m, 6H).

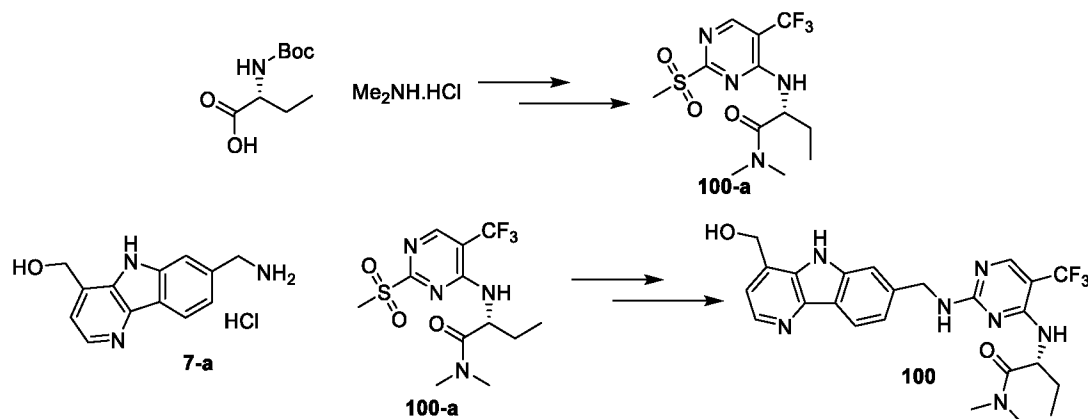
【0346】 實施例99：



【0347】 用(R)-2-((叔丁氧羰基)胺基)丁酸代替(R)-2-((叔丁氧羰基)胺基)-2-環丙基乙酸，用甲胺鹽酸鹽代替氯化銨，參照化合物**42-d**的合成得到化合物**99-a**。用化合物**99-a**代替化合物**4-c**，用化合物**7-a**代替化合物**2-c**，參照化合物**4**的合成得到化合物**99**。ESI-MS (m/z): 488.7 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.24 (s, 1H), 8.45 – 8.34 (m, 1H), 8.19 – 7.86 (m, 4H), 7.52 – 7.42 (m, 1H), 7.38 – 7.33 (m, 1H), 7.24 – 7.14 (m, 1H), 6.32 – 6.21 (m, 1H), 5.54 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 4.87 (d, $J = 5.3$ Hz, 2H), 4.72 – 4.52 (m, 3H), 2.67 – 2.52 (m, 3H),

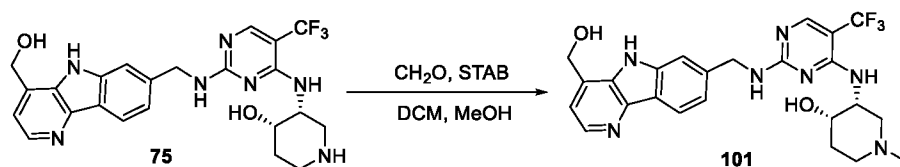
1.94 – 1.56 (m, 2H), 0.83 – 0.63 (m, 3H).

【0348】 實施例100：



【0349】 用(R)-2-((叔丁氧羰基)胺基)丁酸代替(R)-2-((叔丁氧羰基)胺基)-2-環丙基乙酸，用二甲胺鹽酸鹽代替氯化銨，參照化合物**42-d**的合成得到化合物**100-a**。用化合物**100-a**代替化合物**4-c**，用化合物**7-a**代替化合物**2-c**，參照化合物**4**的合成得到化合物**100**。ESI-MS (m/z): 502.1 $[M+H]^+$; 1H NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11.24 (s, 1H), 8.41 – 8.37 (m, 1H), 8.22 – 7.92 (m, 3H), 7.46 (s, 1H), 7.37 – 7.32 (m, 1H), 7.21 – 7.16 (m, 1H), 6.33 – 6.24 (m, 1H), 5.53 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 5.16 – 4.85 (m, 3H), 4.73 – 4.59 (m, 2H), 3.12 – 2.65 (m, 6H), 1.75 – 1.44 (m, 2H), 0.87 – 0.61 (m, 3H).

【0350】 實施例101：



【0351】 將化合物**75** (15 mg, 30 μ mol)溶於二氯甲烷(2 mL)和甲醇(0.5 mL)，加入甲醛水溶液(34%, 15 μ L)和冰乙酸(2 mg, 43 μ mol)。混合物在室溫下攪拌10分鐘，加入三乙醯氧基硼氫化鈉(33 mg, 154

μmol)，之後在室溫下攪拌過夜。反應液中加入飽和碳酸氫鈉水溶液(5 mL)，乙酸乙酯(15 mL)萃取三次，合併有機相，濃縮。殘留物通過製備液相層析純化得到化合物**101** (5.2 mg, 收率34.1%)。ESI-MS (m/z): 502.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.21 (s, 1H), 8.38 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 8.24 – 7.98 (m, 3H), 7.48 – 7.42 (m, 1H), 7.35 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 7.21 – 7.14 (m, 1H), 5.92 – 5.68 (m, 1H), 5.56 – 5.48 (m, 1H), 5.32 – 4.97 (m, 3H), 4.93 – 4.80 (m, 2H), 4.78 – 4.50 (m, 2H), 4.40 – 4.01 (m, 1H), 3.84 – 3.58 (m, 1H), 2.33 – 2.09 (m, 3H), 2.04 – 1.80 (m, 2H), 1.77 – 1.49 (m, 2H).

【0352】 測試實施例

【0353】 HGC27(人胃癌細胞)細胞生長抑制的生物活性檢測

【0354】 本檢測方法用於本發明所述化合物的細胞水平生物學活性評價。

【0355】 收穫HGC27細胞(購買自中科院)，用完全培養基重懸並調整細胞密度為每毫升 0.2×10^6 個細胞。按照100 μL 每孔，將細胞懸液加入96孔板中，於37 $^\circ\text{C}$ 、5% CO_2 培養箱培養過夜。準備待測化合物，加入細胞孔板中，使得化合物的最高濃度為10 μM 。按照3倍稀釋設置8個濃度點。同時設置100%抑制對照孔，即不加入細胞，只有等體積完全培養基的孔；以及0%抑制的對照孔，即加入0.1% DMSO的細胞孔。將上述細胞板於37 $^\circ\text{C}$ 、5% CO_2 培養24小時。取出細胞培養板，每孔加入25 μl CellTiter-Glo® Luminescent Cell Viability 試劑(promega cat#G7573)，避光孵育10分鐘後轉移100 μL 到白板中使用Molecular

Devices SpectraMax i3 檢測化學發光。數據處理採用如下公式計算抑制率：化合物抑制率 = $(0\% \text{抑制對照孔訊號} - \text{化合物處理孔訊號}) / (0\% \text{抑制對照孔訊號} - 100\% \text{抑制對照孔訊號}) * 100\%$ 。計算得到的數據利用 graphpad prism 軟體進行四參數擬合並計算其對應的 IC_{50} 。

化合物編號	HGC27 CTG IC_{50} (nM)	化合物編號	HGC27 CTG IC_{50} (nM)
2	139	52	39
3	342	53	29
4	238	54	32
5	30	55	26
6	145	56	25
7	43	57	14
8	308	58	114
9	292	60	13
10	225	62	70
11	62	63	20
12	25	67	14
13	41	68	36
14	75	70	112
16	520	71	68
17	68	73	6
18	8	74	128
19	62	75	38
20	454	77	151

22	63	78	244
23	13	79	38
24	80	80	41
26	387	81	2
27	21	82	28
28	313	83	8
29	374	84	409
33	32	85	17
34	7	86	6
35	120	87	12
36	133	88	2
39	54	89	2
40	121	90	4.9
42	20	91	14
45	89	92	48
46	79	93	17
47	266	94	9
48	53	95	3
49	510	96	110
50	257	97	43
51	145	98	7

【0356】 由上述結果可見，本發明的化合物對HGC27腫瘤細胞具有良好的生長抑制活性。

【0357】 NCI-N87(人胃癌細胞)細胞生長抑制的生物活性檢測

【0358】 本檢測方法用於本發明所述化合物的細胞水平生物學活性評價。

【0359】 收穫NCI-N87細胞(購買自中科院)，用完全培養基重懸並調整細胞密度為每毫升 0.1×10^6 個細胞。按照100 μ L每孔，將細胞懸液加入96孔板中，於37 $^{\circ}$ C、5% CO_2 培養箱培養過夜。準備待測化合物，加入細胞孔板中，使得化合物的最高濃度為10 μ M。按照3倍稀釋設置8個濃度點。同時設置100%抑制對照孔，即不加入細胞，只有等體積完全培養基的孔；以及0%抑制的對照孔，即加入0.1% DMSO的細胞孔。將上述細胞板於37 $^{\circ}$ C、5% CO_2 培養72小時。取出細胞培養板，每孔加入25 μ l CellTiter-Glo Luminescent Cell Viability 試劑(promega cat#G7573)，避光孵育10分鐘後轉移100 μ L到白板中使用Molecular Devices SpectraMax i3檢測化學發光。數據處理採用如下公式計算抑制率：化合物抑制率=(0%抑制對照孔訊號-化合物處理孔訊號)/(0%抑制對照孔訊號-100%抑制對照孔訊號)*100%。計算得到的數據利用graphpad prism軟體進行四參數擬合並計算其對應的IC₅₀。

化合物編號	N87 CTG IC ₅₀ (nM)	化合物編號	N87 CTG IC ₅₀ (nM)
2	26	73	3
12	7.5	74	75
13	13	75	22
17	3.1	77	61
18	<1	78	120
33	10	79	9

34	1.7	80	5.4
39	9	81	0.8
40	7	82	6
42	13	83	8
48	20	84	85
52	32	85	8.5
53	48	86	4
54	32	87	12
55	19	88	2
56	30	89	2.9
57	11	90	6
58	58	91	5.3
60	1.8	93	4.1
62	48	94	3.7
63	15	95	8
67	2.5	97	6.6
68	1	98	2
70	13	99	117
71	8.6	100	112

【0360】 由上述結果可見，本發明的化合物對NCI-N87腫瘤細胞具有良好的生長抑制活性。

【0361】 Western blot檢測Cyclin K (CCNK)的降解

【0362】 收穫HEK293細胞(ATCC，cat #CRL-1573)，調整細胞密度為每毫升 1×10^6 個細胞。以每孔1 ml細胞懸液鋪入6孔板中，過夜貼

壁培養。取化合物貯存液，用DMSO將其稀釋至合適的濃度。用培養基以1：1000的比例將稀釋好的化合物加入細胞孔中，保證每孔DMSO濃度為0.1%。同時設置陰性對照孔，即含有0.1% DMSO的完全培養基。化合物按照圖中所示的濃度處理固定以及不同的時間後，用加入PMSF的RIPA細胞裂解液(Beyotime，cat#P0013B)提取細胞總蛋白。使用BCA蛋白定量試劑盒(Thermo Fisher，cat#A53225)進行蛋白定量後，每個樣品按照40 µg的上樣量進行後續的SDS-PAGE以及western blot實驗。具體條件為，120V恆壓跑膠90分鐘後，按照320 mA恆流轉膜60 min。按照抗體推薦的稀釋比例以及孵育時間進行抗體孵育。實驗中所用抗體資訊如下：Anti-GAPDH抗體(abcam，cat#ab9485)、Anti-Cyclin K抗體(abcam，cat#ab85854)、Goat anti-Rabbit IgG (H+L) Cross-Adsorbed Secondary Antibody, HRP(invitrogen，cat#G-21234)。使用ECL發光液(Thermo Fisher，cat#32209)顯色發光。使用凝膠成像系統分析最終結果。

【0363】 根據上述檢測方法，對本發明所述部分化合物進行了評價。

【0364】 圖1顯示，化合物12、17、18在不同濃度處理HEK293細胞6 h後相較於對照均能夠顯著誘導Cyclin K的降解。

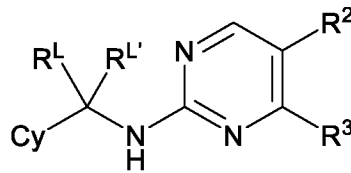
【0365】 由上述結果可見，本發明的化合物可有效降解Cyclin K。

【符號說明】

【0366】 無

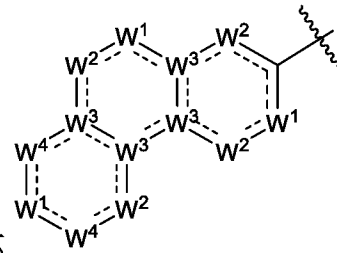
【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種具有式(I)結構的化合物，或其立體異構物、互變異構物、溶劑合物、藥學上可接受的鹽、代謝產物、同位素衍生物、N-氧化物或前藥：



式 (I)

其中：



Cy表示11-14元三環芳香稠環，Cy表示

≡各自獨立地表示單鍵或者雙鍵；

W¹各自獨立地表示CR、N或鍵；

W²各自獨立地表示CR⁰、N、NR^a、S或O；

W³各自獨立地表示C或N，最多只能有2個W³同時為N；

W⁴各自獨立地表示CR¹、N、NR^a、S或O；

R、R⁰和R¹各自獨立地表示氫、鹵素、硝基、腈基、-R^a、-OR^a、-SR^a、-NR^aR^b、-C(O)R^a、-C(O)OR^a、-C(O)NR^aR^b、-NR^aC(O)R^b、-S(O)₂R^a、-S(O)R^a、-S(O)₂NR^aR^b、-P(O)R^aR^b、C₁-C₆烷基、(C₂-C₆)烯基、(C₂-C₆)炔基，該烷基、烯基或炔基可各自任選地被0至3個選自-OR^a、-SR^a、-NR^aR^b、-NR^aC(O)R^b、-C(O)R^a、-C(O)OR^a、-C(O)NR^aR^b、-S(O)₂R^a、

$-S(O)R^a$ 、 $-S(O)_2NR^aR^b$ 、 $-P(O)R^aR^b$ 的取代基取代；其中，該 $-NR^aC(O)R^b$ 中的 R^b 任選地可被 0 個、1 個或者 2 個選自 $-(C_0-C_3 \text{ 亞烷基})OR^a$ 、 $-(C_0-C_3 \text{ 亞烷基})SR^a$ 、 $-(C_0-C_3 \text{ 亞烷基})NR^aR^b$ 的取代基取代；

R^L 和 $R^{L'}$ 各自獨立地表示氫、氟、 C_1-C_6 烷基或者 C_3-C_6 環烷基， R^L 和 $R^{L'}$ 可以和與之相連的碳原子一起形成 3-6 元環；

R^2 表示鹵素、 $-R^a$ 、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、硝基、腈基、 $-NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)R^b$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)_2NR^aR^b$ 、 $-P(O)R^aR^b$ 、 (C_2-C_6) 烯基、 (C_2-C_6) 炔基；

R^3 表示 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烯基、 C_1-C_6 炔基、 C_3-C_{10} 環烷基、3-10 元雜環烷基、 C_6-C_{10} 芳基、5-10 元雜芳基、 $-NR^M R^N$ 、 $-NHR^M$ 、 $-OR^M$ 、 $-SR^M$ ；

當 R^3 表示 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烯基、 C_1-C_6 炔基、 C_3-C_{10} 環烷基、3-10 元雜環烷基時，其任選的可被 0、1、2、3 個選自以下的取代基取代：側氧基、硝基、鹵素、腈基、 $-R^a$ 、 $-(C_0-C_6 \text{ 亞烷基})OR^a$ 、 $-(C_0-C_6 \text{ 亞烷基})SR^a$ 、 $-(C_0-C_6 \text{ 亞烷基})NR^aR^b$ 、 $-(C_0-C_6 \text{ 亞烷基})NR^aC(O)R^b$ 、 $-(C_0-C_6 \text{ 亞烷基})C(O)R^a$ 、 $-(C_0-C_6 \text{ 亞烷基})C(O)OR^a$ 、 $-(C_0-C_6 \text{ 亞烷基})C(O)NR^aR^b$ 、 $-(C_0-C_6 \text{ 亞烷基})S(O)_2R^a$ 、 $-(C_0-C_6 \text{ 亞烷基})S(O)R^a$ 、 $-(C_0-C_6 \text{ 亞烷基})S(O)_2NR^aR^b$ 、 $-(C_0-C_6 \text{ 亞烷基})P(O)R^aR^b$ ；

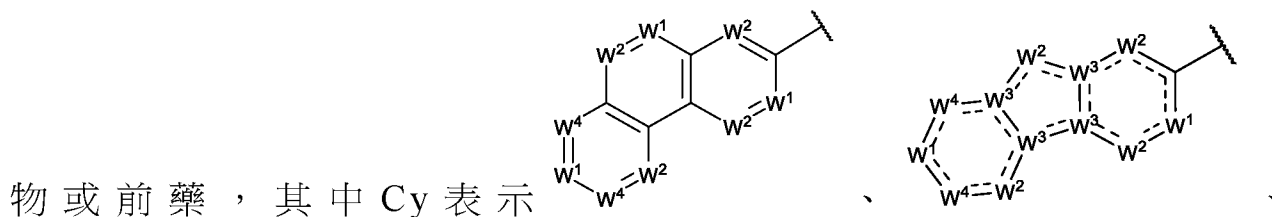
當 R^3 表示 C_6-C_{10} 芳基或者 5-10 元雜芳基時，其任選的可被 0、1、2、3 個選自以下的取代基取代：硝基、鹵素、腈基、 $-R^a$ 、 $-(C_0-C_6 \text{ 亞烷基})OR^a$ 、 $-(C_0-C_6 \text{ 亞烷基})SR^a$ 、 $-(C_0-C_6 \text{ 亞烷基})NR^aR^b$ 、 $-(C_0-C_6 \text{ 亞烷基})NR^aC(O)R^b$ 、 $-(C_0-C_6 \text{ 亞烷基})C(O)R^a$ 、 $-(C_0-C_6 \text{ 亞烷基})C(O)OR^a$ 、

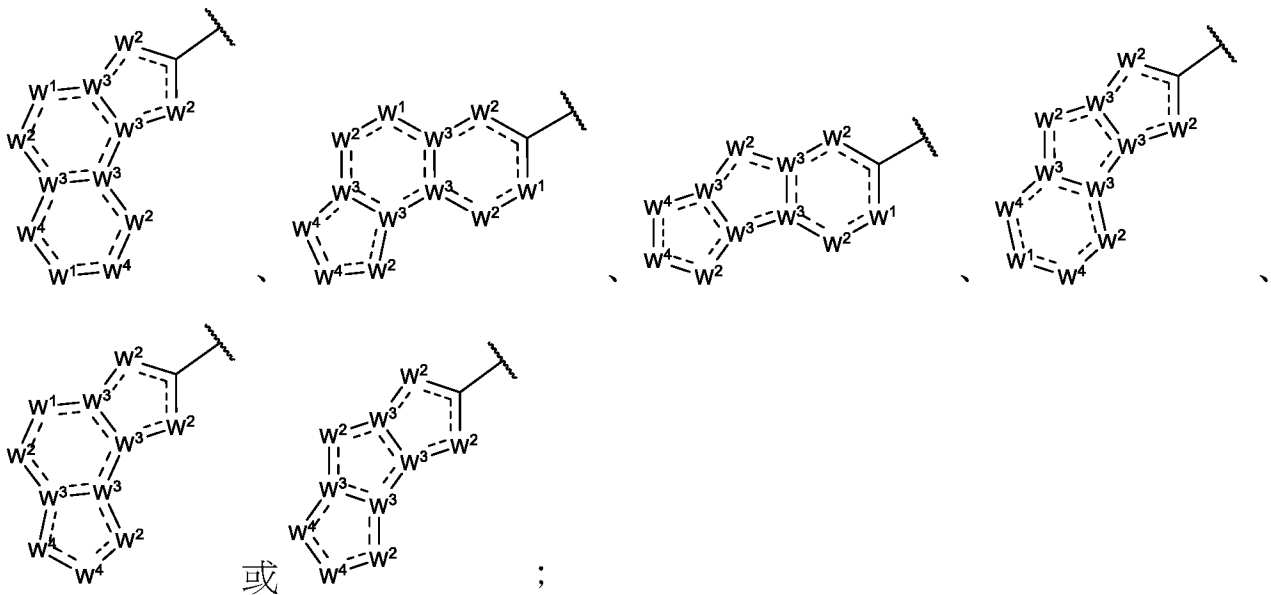
$-(C_0-C_6 \text{ 亞烷基})C(O)NR^aR^b$ 、 $-(C_0-C_6 \text{ 亞烷基})S(O)_2R^a$ 、 $-(C_0-C_6 \text{ 亞烷基})S(O)R^a$ 、 $-(C_0-C_6 \text{ 亞烷基})S(O)_2NR^aR^b$ 、 $-(C_0-C_6 \text{ 亞烷基})P(O)R^aR^b$ ；

當 R^3 表示 $-NR^M R^N$ 、 $-NHR^M$ 、 $-OR^M$ 、 $-SR^M$ 時， R^M 和 R^N 各自獨立地表示 C_1-C_6 烷基、 $-(C_0-C_6 \text{ 亞烷基})(C_3-C_{10} \text{ 環烷基})$ 、 $-(C_0-C_6 \text{ 亞烷基})(3-10 \text{ 元雜環烷基})$ 、 $-(C_0-C_6 \text{ 亞烷基})(C_6-C_{10} \text{ 芳基})$ 、 $-(C_0-C_6 \text{ 亞烷基})(5-10 \text{ 元雜芳基})$ ； R^M 和 R^N 各自任選的可被 0、1、2、3 個選自以下的取代基取代：側氧基、硝基、鹵素、腓基、 $-R^a$ 、 $-(4-8 \text{ 元雜環烷基})$ 、 $-(C_0-C_6 \text{ 亞烷基})OR^a$ 、 $-(C_0-C_6 \text{ 亞烷基})SR^a$ 、 $-(C_0-C_6 \text{ 亞烷基})NR^aR^b$ 、 $-(C_0-C_6 \text{ 亞烷基})NR^aC(O)R^b$ 、 $-(C_0-C_6 \text{ 亞烷基})C(O)R^a$ 、 $-(C_0-C_6 \text{ 亞烷基})C(O)OR^a$ 、 $-(C_0-C_6 \text{ 亞烷基})C(O)NR^aR^b$ 、 $-(C_0-C_6 \text{ 亞烷基})S(O)_2R^a$ 、 $-(C_0-C_6 \text{ 亞烷基})S(O)R^a$ 、 $-(C_0-C_6 \text{ 亞烷基})S(O)_2NR^aR^b$ 、 $-(C_0-C_6 \text{ 亞烷基})P(O)R^aR^b$ ；其中，當 R^M 或者 R^N 表示含有 N 原子的 $-(C_0-C_6 \text{ 亞烷基})(3-10 \text{ 元雜環烷基})$ 且取代基位於該 N 原子上時，該取代基上位於該 N 原子鄰位的 C 原子可以進一步被側氧基取代；

其中， R^a 、 R^b 各自獨立地表示氫、 C_1-C_6 烷基或者 C_3-C_8 環烷基，該烷基或環烷基可各自任選地可被 0、1、2、3 個鹵素原子取代。

【請求項2】 如請求項1所述的化合物，或其立體異構物、互變異構物、溶劑合物、藥學上可接受的鹽、代謝產物、同位素衍生物、N-氧化

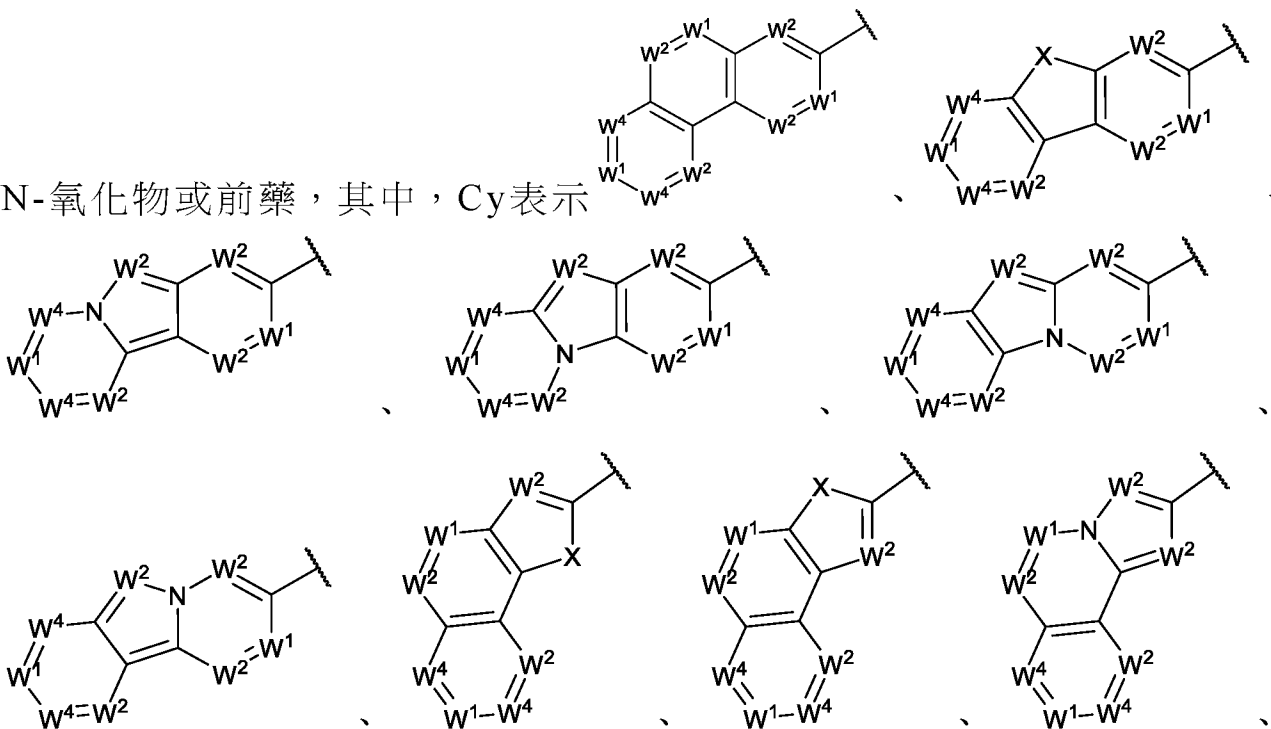


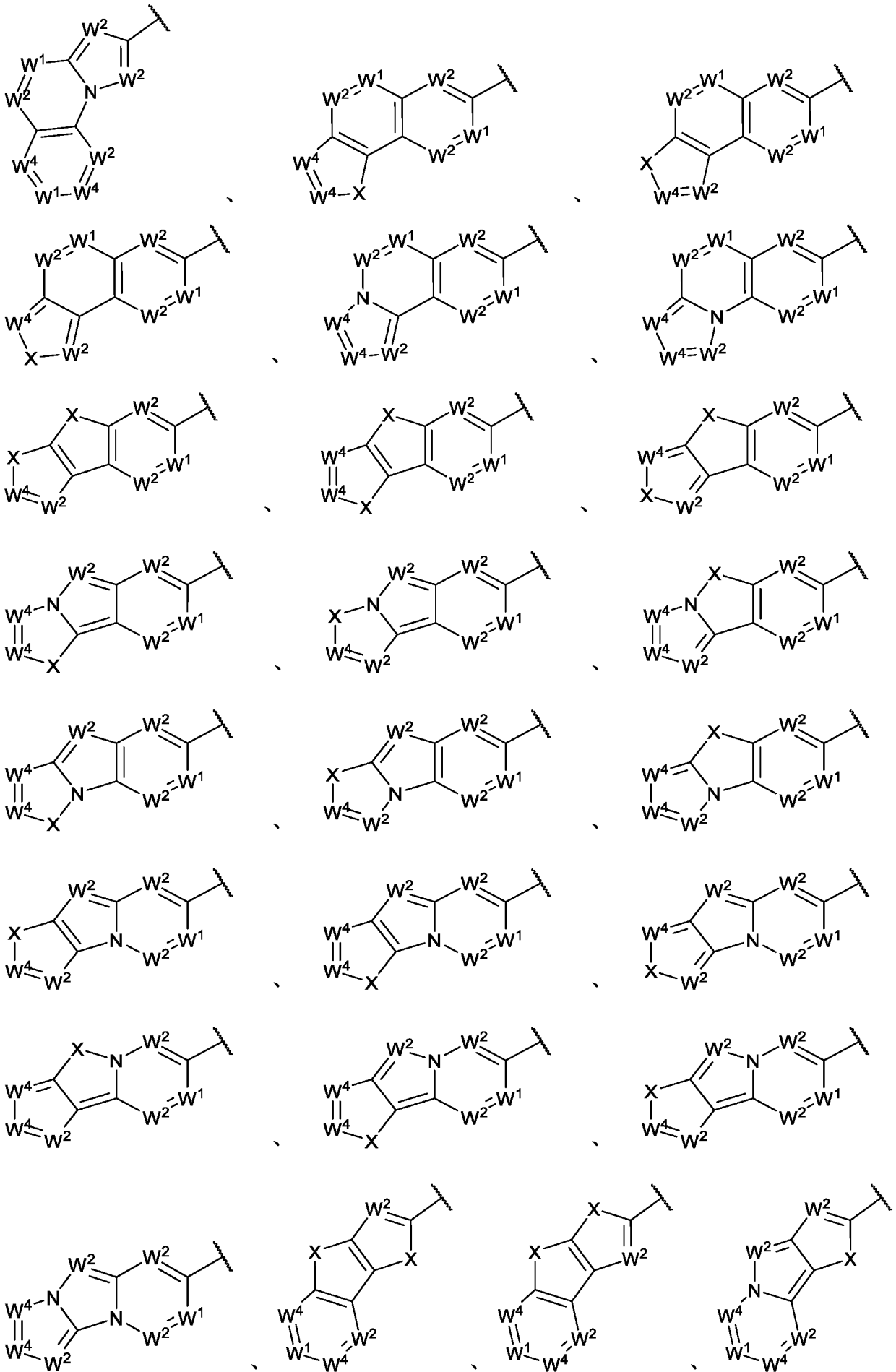


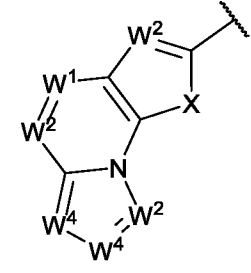
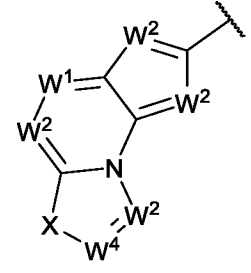
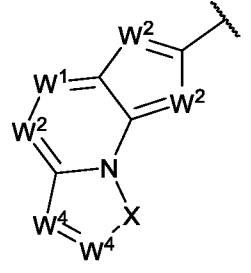
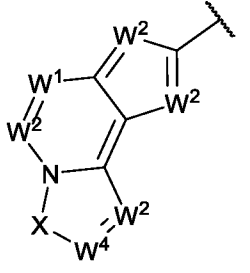
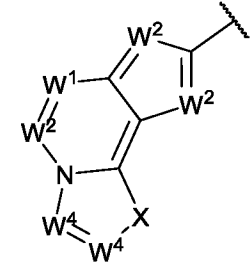
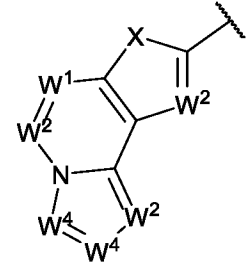
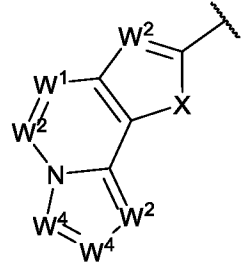
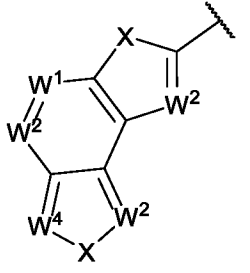
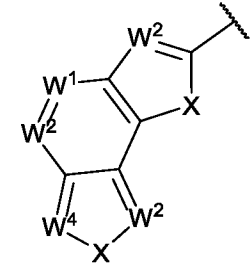
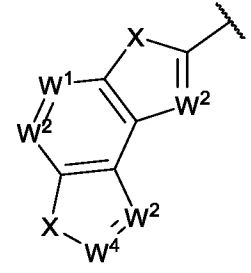
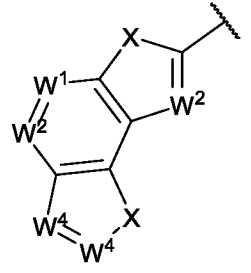
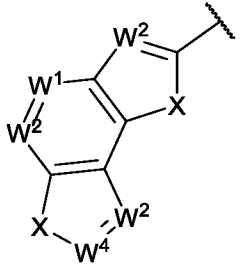
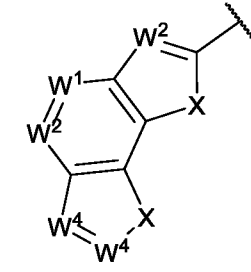
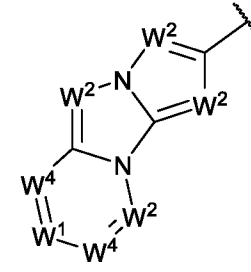
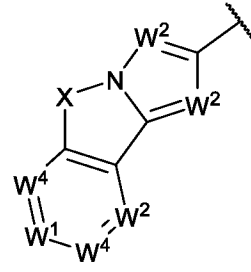
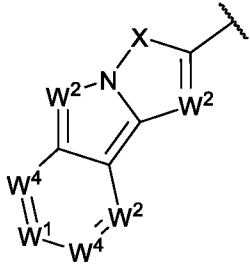
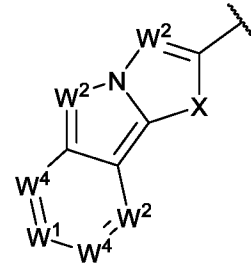
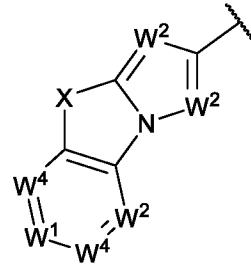
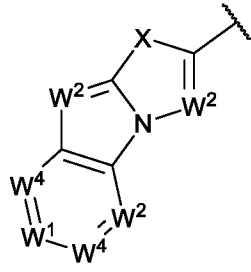
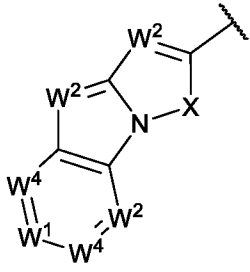
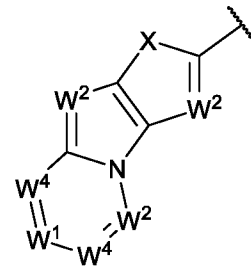
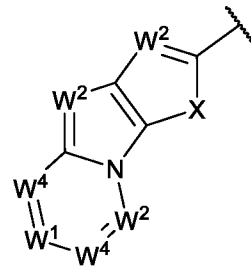
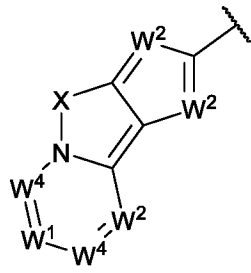
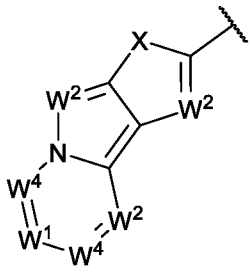
其中 W^1 各自獨立地表示CR或N； W^2 、 W^3 和 W^4 如上文式(I)所定義。

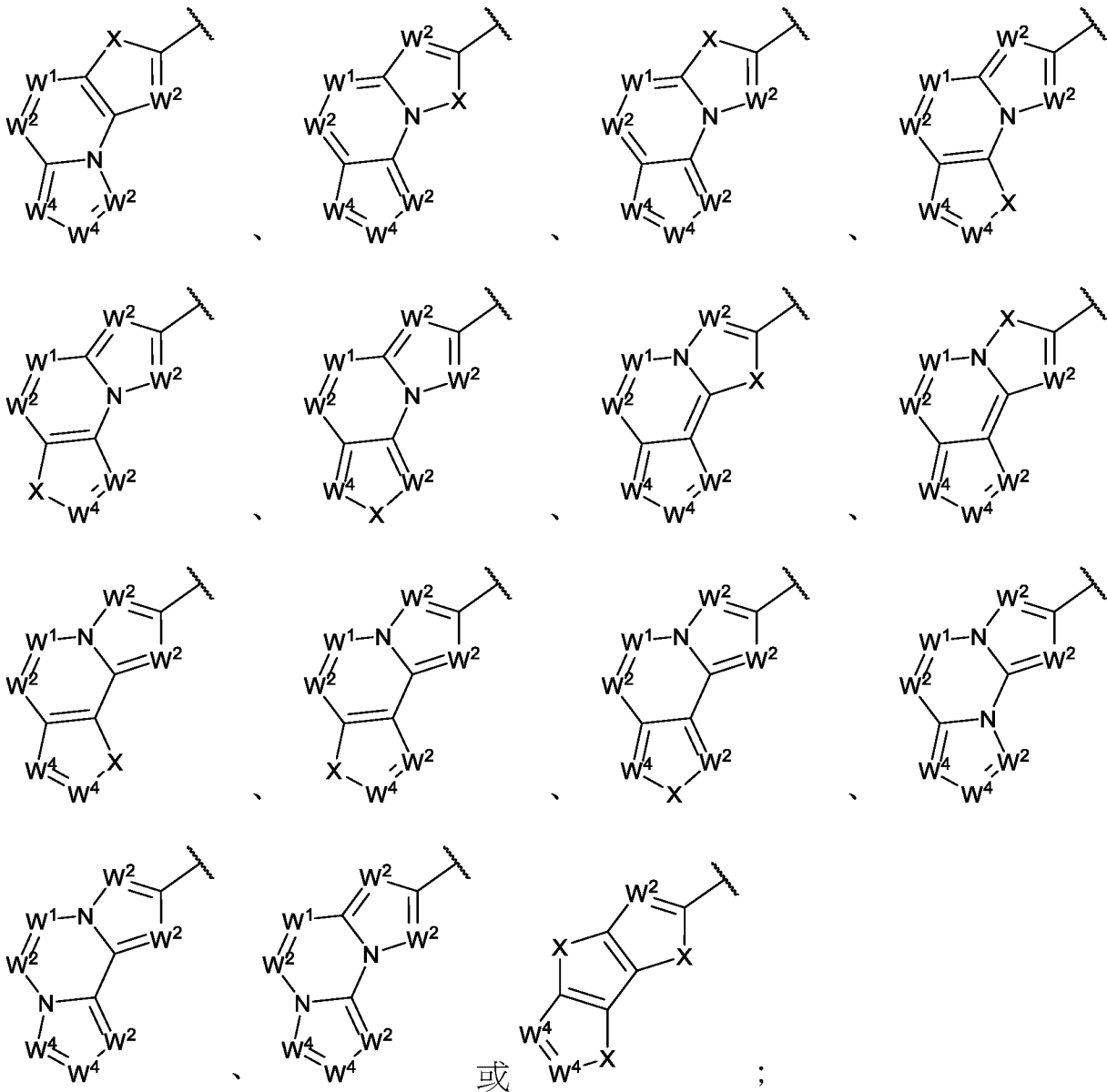
【請求項3】 如前述任一請求項所述的化合物，或其立體異構物、互變異構物、溶劑合物、藥學上可接受的鹽、代謝產物、同位素衍生物、

N-氧化物或前藥，其中，Cy表示



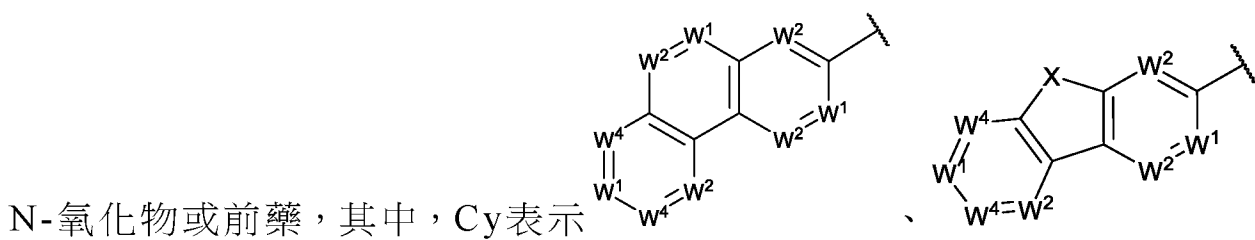


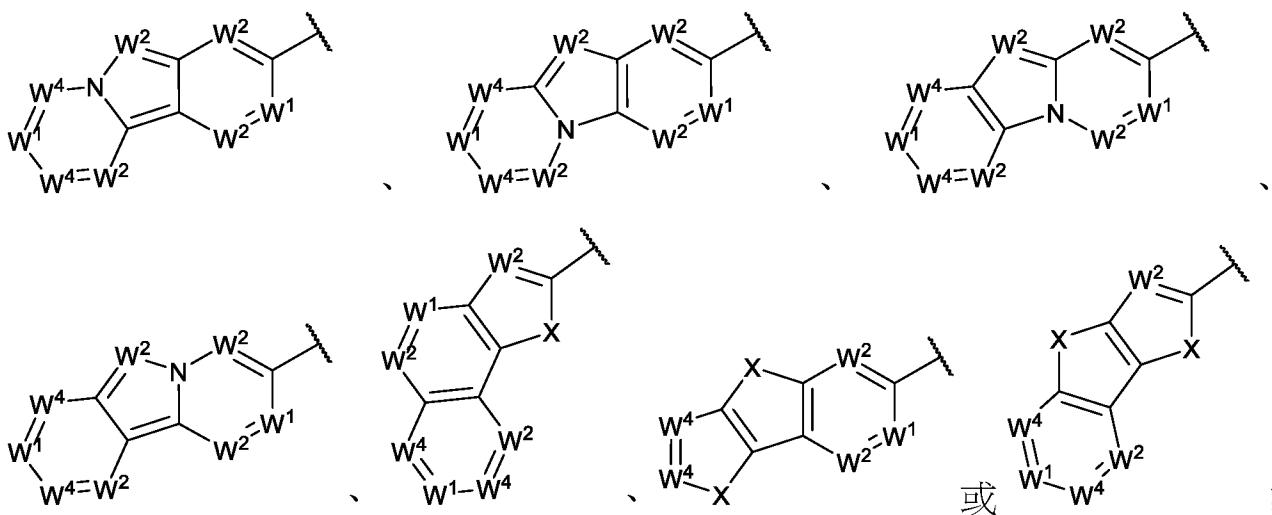




其中，X各自獨立地表示 NR^a 、O或S； W^1 各自獨立地表示CR或N； W^2 各自獨立地表示 CR^0 或N； W^4 各自獨立地表示 CR^1 或N。

【請求項4】 如前述任一請求項所述的化合物，或其立體異構物、互變異構物、溶劑合物、藥學上可接受的鹽、代謝產物、同位素衍生物、





其中， X 各自獨立地表示 NR^a 、 O 或 S ； W^1 各自獨立地表示 CR 或 N ； W^2 各自獨立地表示 CR^0 或 N ； W^4 各自獨立地表示 CR^1 或 N 。

【請求項5】如前述任一請求項所述的化合物，或其立體異構物、互變異構物、溶劑合物、藥學上可接受的鹽、代謝產物、同位素衍生物、 N -氧化物或前藥，其中， W^1 各自獨立地表示 CR 或 N ；其中 R 各自獨立地表示氫、鹵素、腈基、 $-R^a$ 或 $-OR^a$ ；較佳地， R 各自獨立地表示氫、鹵素或者 $-R^a$ ；更佳地， R 各自獨立地表示氫、 C_1 - C_6 烷基。

【請求項6】如前述任一請求項所述的化合物，或其立體異構物、互變異構物、溶劑合物、藥學上可接受的鹽、代謝產物、同位素衍生物、 N -氧化物或前藥，其中， W^2 各自獨立地表示 CR^0 或 N ；其中 R^0 各自獨立地表示氫、鹵素、腈基、 $-R^a$ 或 $-OR^a$ ；較佳地， R^0 各自獨立地表示氫、鹵素、腈基或者 $-R^a$ ；更佳地， R 各自獨立地表示氫、腈基、 C_1 - C_6 烷基。

【請求項7】如前述任一請求項所述的化合物，或其立體異構物、互變異構物、溶劑合物、藥學上可接受的鹽、代謝產物、同位素衍生物、 N -氧化物或前藥，其中， W^4 各自獨立地表示 CR^1 或 N ；其中 R^1 各自獨立地表示氫、鹵素、腈基、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_8 環烷基、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、

$-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)R^b$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-S(O)R^a$ ，其中，該 C_1 - C_6 烷基可各自獨立地被0、1、2、3個選自鹵素、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)R^b$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-S(O)R^a$ 的取代基取代；其中，該 $-NR^aC(O)R^b$ 中的 R^b 任選地可被0個、1個或者2個選自 $-(C_0-C_3$ 亞烷基) OR^a 、 $-(C_0-C_3$ 亞烷基) SR^a 、 $-(C_0-C_3$ 亞烷基) NR^aR^b 的取代基取代；較佳地，該 $-NR^aC(O)R^b$ 中的 R^b 任選地可被0個、1個或者2個選自 $-(C_0-C_3$ 亞烷基) OH 、 $-(C_0-C_3$ 亞烷基) SH 、 $-(C_0-C_3$ 亞烷基) NH_2 的取代基取代；更佳地，該 $-NR^aC(O)R^b$ 中的 R^b 任選地可被0個、1個或者2個選自 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2SH$ 、 $-CH_2NH_2$ 的取代基取代。

【請求項8】 如前述任一請求項所述的化合物，或其立體異構物、互變異構物、溶劑合物、藥學上可接受的鹽、代謝產物、同位素衍生物、N-氧化物或前藥，其中， W^4 各自獨立地表示 CR^1 或 N ；其中 R^1 各自獨立地表示氫、鹵素、腈基、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_8 環烷基、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)R^b$ 、 $-S(O)_2R^a$ ，該 C_1 - C_6 烷基可各自任選地被0、1、2、3個選自鹵素、 OR^a 、 SR^a 、 NR^aR^b 、 $NR^aC(O)R^b$ 的取代基取代，其中，該 $-NR^aC(O)R^b$ 中的 R^b 任選地可被0個、1個或者2個選自 $-(C_0-C_3$ 亞烷基) OR^a 、 $-(C_0-C_3$ 亞烷基) SR^a 、 $-(C_0-C_3$ 亞烷基) NR^aR^b 的取代基取代；較佳地，該 $-NR^aC(O)R^b$ 中的 R^b 任選地可被0個、1個或者2個選自 $-(C_0-C_3$ 亞烷基) OH 、 $-(C_0-C_3$ 亞烷基) SH 、 $-(C_0-C_3$ 亞烷基) NH_2 的取代基取代；更佳地，該 $-NR^aC(O)R^b$ 中的 R^b 任選地可被0個、1個或者2個選自 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2SH$ 、 $-CH_2NH_2$ 的取代基取代。

【請求項9】 如前述任一請求項所述的化合物，或其立體異構物、互變異構物、溶劑合物、藥學上可接受的鹽、代謝產物、同位素衍生物、N-氧化物或前藥，其中， W^4 各自獨立地表示 CR^1 或N；其中 R^1 各自獨立地表示氫、鹵素、腈基、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_8 環烷基、 $-(C_0$ - C_6 亞烷基) OR^a 、 $-(C_0$ - C_6 亞烷基) SR^a 、 $-(C_0$ - C_6 亞烷基) NR^aR^b 、 $-(C_0$ - C_6 亞烷基) $NR^aC(O)R^b$ 。

【請求項10】 如前述任一請求項所述的化合物，或其立體異構物、互變異構物、溶劑合物、藥學上可接受的鹽、代謝產物、同位素衍生物、N-氧化物或前藥，其中， R^L 和 $R^{L'}$ 各自獨立地表示氫或氟；較佳地， R^L 和 $R^{L'}$ 均為氫。

【請求項11】 如前述任一請求項所述的化合物，或其立體異構物、互變異構物、溶劑合物、藥學上可接受的鹽、代謝產物、同位素衍生物、N-氧化物或前藥，其中， R^2 表示鹵素、 $-R^a$ 、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、硝基、腈基、 $-NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)R^b$ ；較佳地， R^2 表示鹵素或 $-R^a$ ；更佳地， R^2 為 $-CF_3$ 。

【請求項12】 如前述任一請求項所述的化合物，或其立體異構物、互變異構物、溶劑合物、藥學上可接受的鹽、代謝產物、同位素衍生物、N-氧化物或前藥，其中， R^3 表示 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_{10} 環烷基、3-10元雜環烷基，該烷基、環烷基、雜環烷基各自獨立的可被0、1、2、3個選自以下的取代基取代：側氧基、鹵素、腈基、 $-R^a$ 、 $-(C_0$ - C_6 亞烷基) OR^a 、 $-(C_0$ - C_6 亞烷基) SR^a 、 $-(C_0$ - C_6 亞烷基) NR^aR^b 、 $-(C_0$ - C_6 亞烷基) $NR^aC(O)R^b$ 、 $-(C_0$ - C_6 亞烷基) $C(O)R^a$ 、 $-(C_0$ - C_6 亞烷基) $C(O)OR^a$ 、

$-(C_0-C_6 \text{ 亞烷基})C(O)NR^aR^b$ 、 $-(C_0-C_6 \text{ 亞烷基})S(O)_2R^a$ 、 $-(C_0-C_6 \text{ 亞烷基})S(O)R^a$ 、 $-(C_0-C_6 \text{ 亞烷基})S(O)_2NR^aR^b$ 、 $-(C_0-C_6 \text{ 亞烷基})P(O)R^aR^b$ 。

【請求項13】 如前述任一請求項所述的化合物，或其立體異構物、互變異構物、溶劑合物、藥學上可接受的鹽、代謝產物、同位素衍生物、N-氧化物或前藥，其中， R^3 表示 C_6-C_{10} 芳基或5-10元雜芳基，該芳基和雜芳基各自獨立的被0、1、2、3個選自以下的取代基取代：鹵素、腈基、 $-R^a$ 、 $-(C_0-C_6 \text{ 亞烷基})OR^a$ 、 $-(C_0-C_6 \text{ 亞烷基})SR^a$ 、 $-(C_0-C_6 \text{ 亞烷基})NR^aR^b$ 、 $-(C_0-C_6 \text{ 亞烷基})NR^aC(O)R^b$ 、 $-(C_0-C_6 \text{ 亞烷基})C(O)R^a$ 、 $-(C_0-C_6 \text{ 亞烷基})C(O)OR^a$ 、 $-(C_0-C_6 \text{ 亞烷基})C(O)NR^aR^b$ 、 $-(C_0-C_6 \text{ 亞烷基})S(O)_2R^a$ 、 $-(C_0-C_6 \text{ 亞烷基})S(O)R^a$ 、 $-(C_0-C_6 \text{ 亞烷基})S(O)_2NR^aR^b$ 、 $-(C_0-C_6 \text{ 亞烷基})P(O)R^aR^b$ 。

【請求項14】 如前述任一請求項所述的化合物，或其立體異構物、互變異構物、溶劑合物、藥學上可接受的鹽、代謝產物、同位素衍生物、N-氧化物或前藥，其中， R^3 表示 $-NR^M R^N$ 、 $-NHR^M$ 、 $-OR^M$ 、 $-SR^M$ ， R^M 和 R^N 各自獨立地表示 C_1-C_6 烷基、 $-(C_0-C_6 \text{ 亞烷基})(C_3-C_{10} \text{ 環烷基})$ 、 $-(C_0-C_6 \text{ 亞烷基})(3-10 \text{ 元雜環烷基})$ 、 $-(C_0-C_6 \text{ 亞烷基})(C_6-C_{10} \text{ 芳基})$ 、 $-(C_0-C_6 \text{ 亞烷基})(5-10 \text{ 元雜芳基})$ ； R^M 和 R^N 各自任選的可被0、1、2、3個選自以下的取代基取代：側氧基、硝基、鹵素、腈基、 $-R^a$ 、 $-(C_0-C_6 \text{ 亞烷基})OR^a$ 、 $-(C_0-C_6 \text{ 亞烷基})SR^a$ 、 $-(C_0-C_6 \text{ 亞烷基})NR^aR^b$ 、 $-(C_0-C_6 \text{ 亞烷基})NR^aC(O)R^b$ 、 $-(C_0-C_6 \text{ 亞烷基})C(O)R^a$ 、 $-(C_0-C_6 \text{ 亞烷基})C(O)OR^a$ 、 $-(C_0-C_6 \text{ 亞烷基})C(O)NR^aR^b$ 、 $-(C_0-C_6 \text{ 亞烷基})S(O)_2R^a$ 、 $-(C_0-C_6 \text{ 亞烷基})S(O)R^a$ 、 $-(C_0-C_6 \text{ 亞烷基})S(O)_2NR^aR^b$ 、 $-(C_0-C_6 \text{ 亞烷基})P(O)R^aR^b$ ；

其中，當 R^M 或者 R^N 表示含有N原子的 $-(C_0-C_6$ 亞烷基) $-(3-10$ 元雜環烷基)且取代基位於該N原子上時，該取代基上位於該N原子鄰位的C原子可以進一步被側氧基取代。

【請求項15】如前述任一請求項所述的化合物，或其立體異構物、互變異構物、溶劑合物、藥學上可接受的鹽、代謝產物、同位素衍生物、N-氧化物或前藥，其中， R^3 表示 $-NR^M R^N$ 、 $-NHR^M$ 、 $-OR^M$ 、 $-SR^M$ ， R^M 和 R^N 各自獨立地表示 C_1-C_6 烷基、 $-(C_0-C_6$ 亞烷基) $-(C_3-C_{10}$ 環烷基)、 $-(C_0-C_6$ 亞烷基) $-(3-10$ 元雜環烷基)、 $-(C_0-C_6$ 亞烷基) $-(C_6-C_{10}$ 芳基)、 $-(C_0-C_6$ 亞烷基) $-(5-10$ 元雜芳基)； R^M 和 R^N 各自任選的可被0、1、2、3個選自以下的取代基取代：側氧基、硝基、鹵素、腈基、 $-R^a$ 、 $-(C_0-C_6$ 亞烷基) OR^a 、 $-(C_0-C_6$ 亞烷基) SR^a 、 $-(C_0-C_6$ 亞烷基) $NR^a R^b$ 、 $-(C_0-C_6$ 亞烷基) $NR^a C(O)R^b$ 、 $-(C_0-C_6$ 亞烷基) $C(O)R^a$ 、 $-(C_0-C_6$ 亞烷基) $C(O)OR^a$ 、 $-(C_0-C_6$ 亞烷基) $C(O)NR^a R^b$ 、 $-(C_0-C_6$ 亞烷基) $S(O)_2 R^a$ 、 $-(C_0-C_6$ 亞烷基) $S(O)R^a$ 、 $-(C_0-C_6$ 亞烷基) $S(O)_2 NR^a R^b$ 、 $-(C_0-C_6$ 亞烷基) $P(O)R^a R^b$ 。

【請求項16】如前述任一請求項所述的化合物，或其立體異構物、互變異構物、溶劑合物、藥學上可接受的鹽、代謝產物、同位素衍生物、N-氧化物或前藥，其中， R^3 表示 $-NR^M R^N$ 、 $-NHR^M$ 、 $-OR^M$ 、 $-SR^M$ ，其中 R^M 和 R^N 各自獨立地表示氫或者 C_1-C_6 烷基、 $-(C_0-C_6$ 亞烷基) $-(C_3-C_{10}$ 環烷基)、 $-(C_0-C_6$ 亞烷基) $-(3-10$ 元雜環烷基)、 $-(C_0-C_6$ 亞烷基) $-(C_6-C_{10}$ 芳基)、 $-(C_0-C_6$ 亞烷基) $-(5-10$ 元雜芳基)；該 R^M 和 R^N 各自獨立的被0、1、2、3個選自以下的取代基取代：側氧基、硝基、鹵素、腈基、 $-R^a$ 、 $-(C_0-C_6$ 亞烷基) OR^a 、 $-(C_0-C_6$ 亞烷基) SR^a 、 $-(C_0-C_6$ 亞烷基) $NR^a R^b$ 、

$-(C_0-C_6 \text{ 亞烷基})NR^aC(O)R^b$ 、 $-(C_0-C_6 \text{ 亞烷基})C(O)R^a$ 、 $-(C_0-C_6 \text{ 亞烷基})C(O)OR^a$ 、 $-(C_0-C_6 \text{ 亞烷基})C(O)NR^aR^b$ 、 $-(C_0-C_6 \text{ 亞烷基})S(O)_2R^a$ 、 $-(C_0-C_6 \text{ 亞烷基})S(O)R^a$ 、 $-(C_0-C_6 \text{ 亞烷基})S(O)_2NR^aR^b$ 、 $-(C_0-C_6 \text{ 亞烷基})P(O)R^aR^b$ 。

【請求項17】 如前述任一請求項所述的化合物，或其立體異構物、互變異構物、溶劑合物、藥學上可接受的鹽、代謝產物、同位素衍生物、N-氧化物或前藥，其中， R^3 表示 $-NHR^M$ 、 $-OR^M$ 、 $-SR^M$ ，其中 R^M 各自獨立地表示 C_1-C_6 烷基、 $-(C_0-C_6 \text{ 亞烷基})(C_3-C_{10} \text{ 環烷基})$ 、 $-(C_0-C_6 \text{ 亞烷基})(3-10 \text{ 元雜環烷基})$ ； R^M 各自獨立的可被0、1、2、3個選自以下的取代基取代：側氧基、鹵素、腈基、 $-R^a$ 、 $-(C_0-C_6 \text{ 亞烷基})OR^a$ 、 $-(C_0-C_6 \text{ 亞烷基})SR^a$ 、 $-(C_0-C_6 \text{ 亞烷基})NR^aR^b$ 、 $-(C_0-C_6 \text{ 亞烷基})NR^aC(O)R^b$ 、 $-(C_0-C_6 \text{ 亞烷基})C(O)R^a$ 、 $-(C_0-C_6 \text{ 亞烷基})C(O)NR^aR^b$ 、 $-(C_0-C_6 \text{ 亞烷基})S(O)_2R^a$ 、 $-(C_0-C_6 \text{ 亞烷基})S(O)R^a$ 、 $-(C_0-C_6 \text{ 亞烷基})S(O)_2NR^aR^b$ 、 $-(C_0-C_6 \text{ 亞烷基})P(O)R^aR^b$ 。

【請求項18】 如前述任一請求項所述的化合物，或其立體異構物、互變異構物、溶劑合物、藥學上可接受的鹽、代謝產物、同位素衍生物、N-氧化物或前藥，其中， R^3 表示 $-NHR^M$ 、 $-OR^M$ 、 $-SR^M$ ，其中 R^M 各自獨立地表示 C_1-C_6 烷基、 $-(C_0-C_6 \text{ 亞烷基})(C_3-C_{10} \text{ 環烷基})$ 、 $-(C_0-C_6 \text{ 亞烷基})(3-10 \text{ 元雜環烷基})$ ，該 R^M 任選的可被0、1、2、3個選自以下的取代基取代：側氧基、鹵素、腈基、 $-R^a$ 、 $-(C_0-C_6 \text{ 亞烷基})OR^a$ 、 $-(C_0-C_6 \text{ 亞烷基})SR^a$ 、 $-(C_0-C_6 \text{ 亞烷基})NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)R^b$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)_2NR^aR^b$ 、 $-P(O)R^aR^b$ ；更佳

地， R^M 各自獨立的可被0、1、2、3個選自以下的取代基取代： R^a 、 $-(C_0-C_6$ 亞烷基) OR^a 、 $-(C_0-C_6$ 亞烷基) SR^a 、 $-(C_0-C_6$ 亞烷基) NR^aR^b 、 $-C(O)NR^aR^b$ 。

【請求項19】如前述任一請求項所述的化合物，或其立體異構物、互變異構物、溶劑合物、藥學上可接受的鹽、代謝產物、同位素衍生物、N-氧化物或前藥，其中， R^3 表示 $-NHR^M$ 、 $-OR^M$ 、 $-SR^M$ ，其中 R^M 各自獨立地表示 C_1-C_6 烷基、 $-(C_0-C_6$ 亞烷基) $(C_3-C_{10}$ 環烷基)、 $-(C_0-C_6$ 亞烷基) $(3-10$ 元雜環烷基)，該 R^M 任選的可被0、1、2、3個選自以下的取代基取代：側氧基、鹵素、腓基、 $-R^a$ 、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)R^b$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)_2NR^aR^b$ 、 $-P(O)R^aR^b$ ；更佳地， R^M 各自獨立的可被0、1、2、3個選自以下的取代基取代： $-R^a$ 、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 。

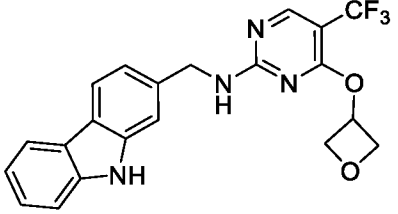
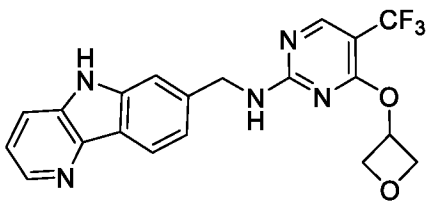
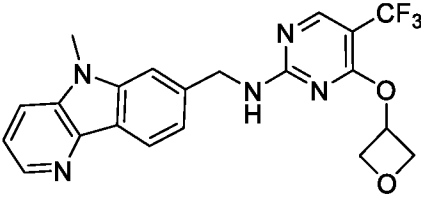
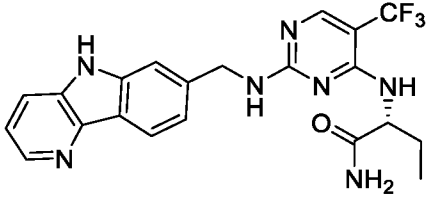
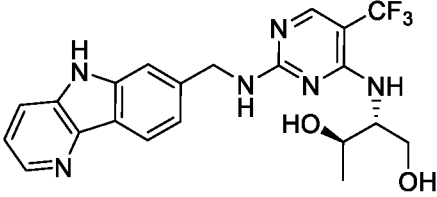
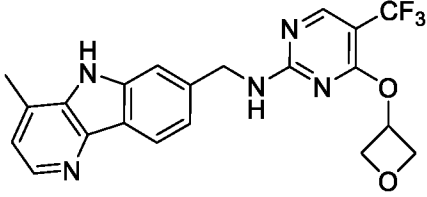
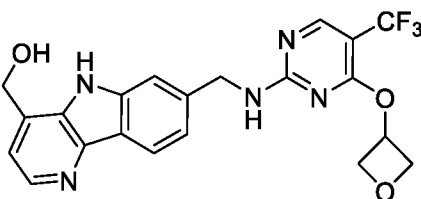
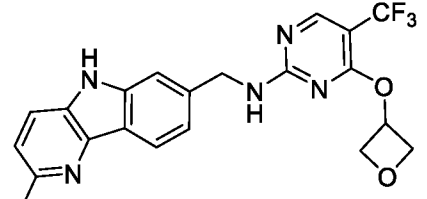
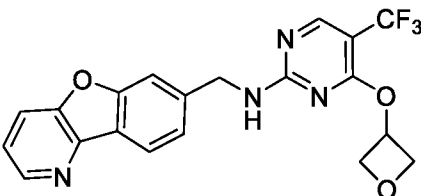
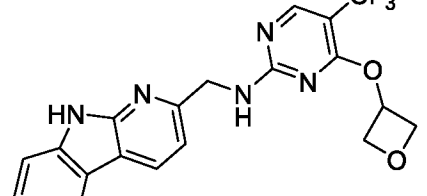
【請求項20】如前述任一請求項所述的化合物，或其立體異構物、互變異構物、溶劑合物、藥學上可接受的鹽、代謝產物、同位素衍生物、N-氧化物或前藥，其中， R^3 表示 $-NHR^M$ 、 $-OR^M$ 、 $-SR^M$ ，其中 R^M 各自獨立地表示 C_1-C_6 烷基、 $-(C_0-C_6$ 亞烷基) $(C_3-C_{10}$ 環烷基)、 $-(C_0-C_6$ 亞烷基) $(3-10$ 元雜環烷基)，該 R^M 任選的可被0、1、2、3個選自以下的取代基取代：側氧基、鹵素、腓基、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)R^b$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)_2NR^aR^b$ 、 $-P(O)R^aR^b$ ；更佳地， R^M 各自獨立的可被0、1、2、3個選自以下的取代基取代： $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 。

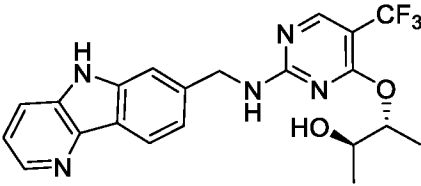
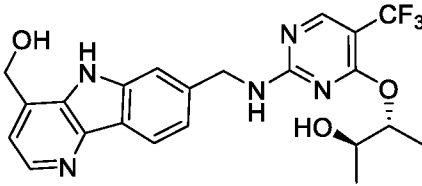
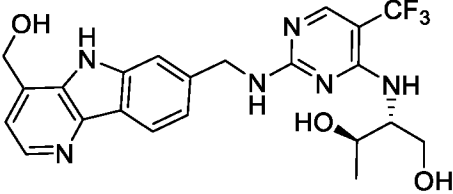
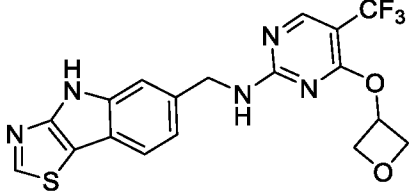
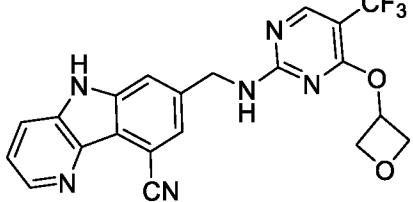
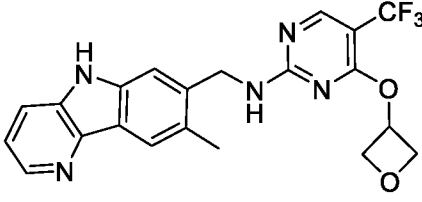
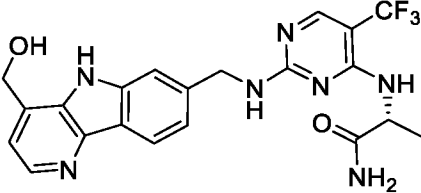
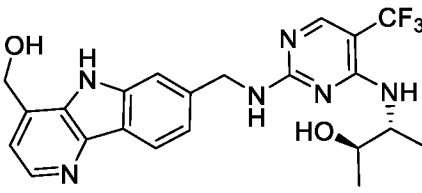
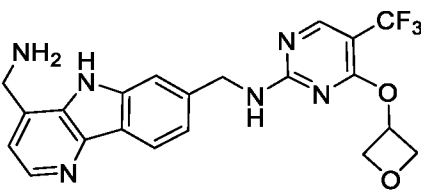
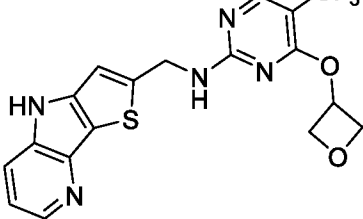
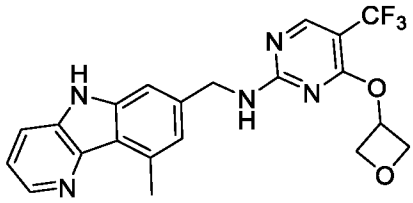
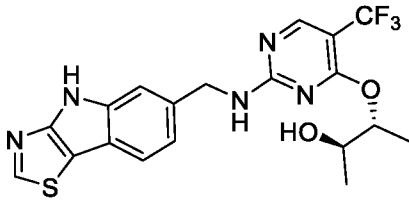
【請求項21】 如前述任一請求項所述的化合物，或其立體異構物、互變異構物、溶劑合物、藥學上可接受的鹽、代謝產物、同位素衍生物、N-氧化物或前藥，其中， R^3 表示 $-NR^M R^N$ 、 $-NHR^M$ 、 $-OR^M$ 、 $-SR^M$ ，較佳地 R^3 表示 $-NHR^M$ 、 $-OR^M$ 、 $-SR^M$ ，其中， R^M 和 R^N 各自獨立地表示可被0、1、2、3個選自以下的取代基取代的含有N原子的 $-(C_0-C_6$ 亞烷基)(3-10元雜環烷基)：側氧基、硝基、鹵素、腈基、 $-R^a$ 、 $-(C_0-C_6$ 亞烷基) OR^a 、 $-(C_0-C_6$ 亞烷基) SR^a 、 $-(C_0-C_6$ 亞烷基) $NR^a R^b$ 、 $-(C_0-C_6$ 亞烷基) $NR^a C(O)R^b$ 、 $-(C_0-C_6$ 亞烷基) $C(O)R^a$ 、 $-(C_0-C_6$ 亞烷基) $C(O)OR^a$ 、 $-(C_0-C_6$ 亞烷基) $C(O)NR^a R^b$ 、 $-(C_0-C_6$ 亞烷基) $S(O)_2 R^a$ 、 $-(C_0-C_6$ 亞烷基) $S(O)R^a$ 、 $-(C_0-C_6$ 亞烷基) $S(O)_2 NR^a R^b$ 、 $-(C_0-C_6$ 亞烷基) $P(O)R^a R^b$ ，其中，該取代基位於該N原子上，該取代基上位於該N原子鄰位的C原子可以進一步被側氧基取代。

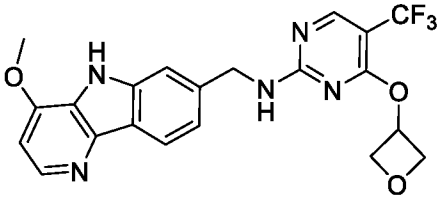
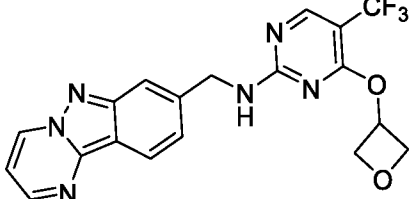
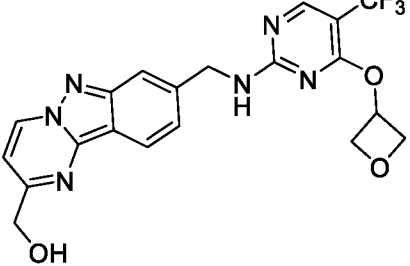
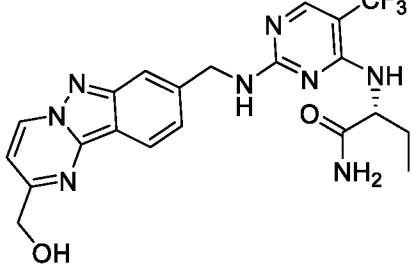
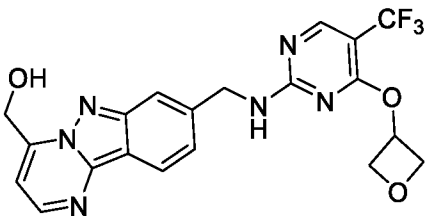
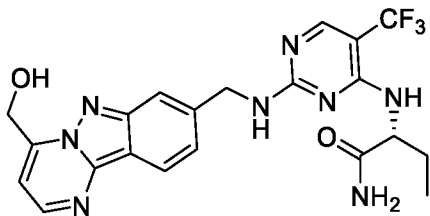
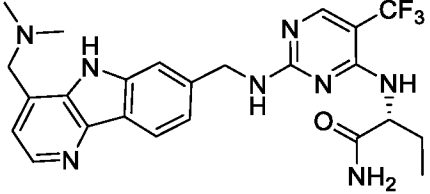
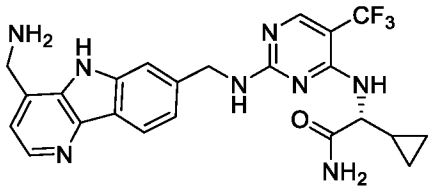
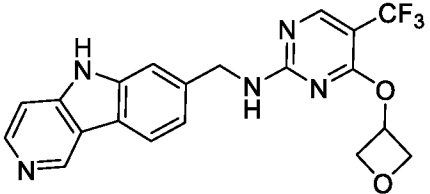
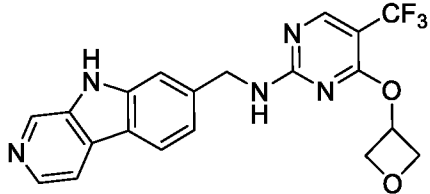
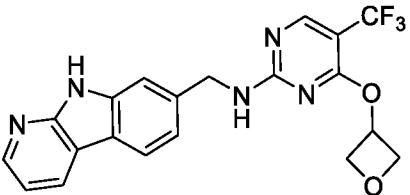
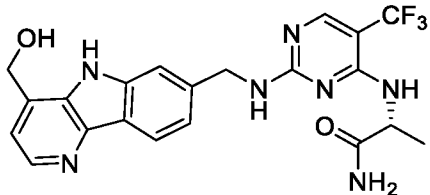
【請求項22】 如前述任一請求項所述的化合物，或其立體異構物、互變異構物、溶劑合物、藥學上可接受的鹽、代謝產物、同位素衍生物、N-氧化物或前藥，其中， R^a 和 R^b 各自獨立地表示氫、 C_1-C_3 烷基或 C_3-C_6 環烷基，該烷基和環烷基任選地可被0、1、2、3個鹵素原子取代。

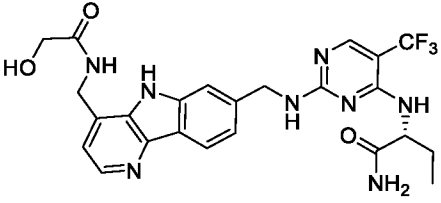
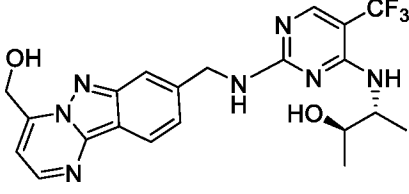
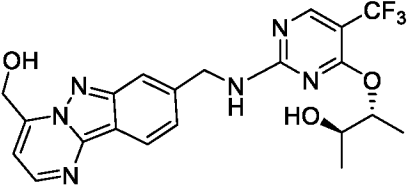
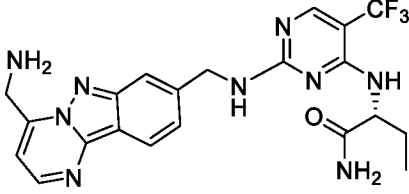
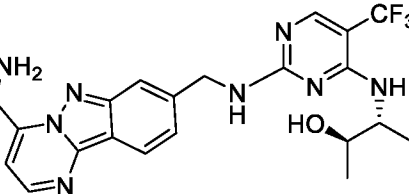
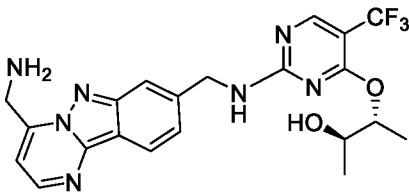
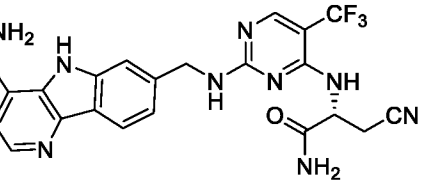
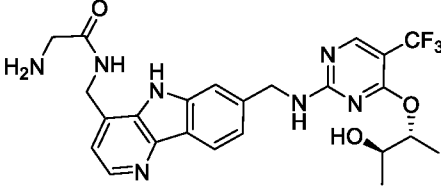
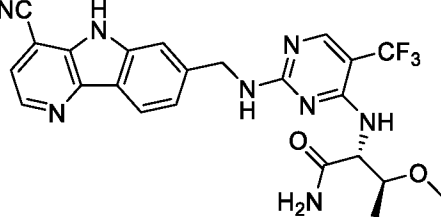
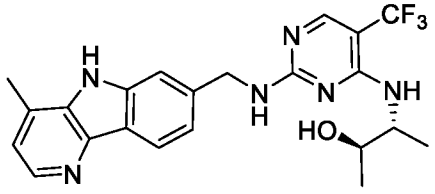
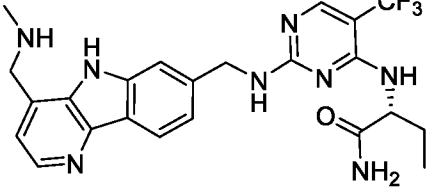
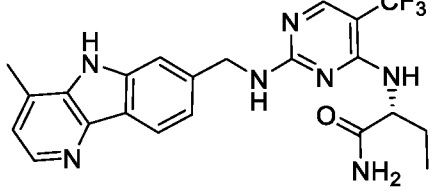
【請求項23】 如前述任一請求項所述的化合物，或其立體異構物、互變異構物、溶劑合物、藥學上可接受的鹽、代謝產物、同位素衍生物、N-氧化物或前藥，其中， R^a 和 R^b 各自獨立地表示氫或 C_1-C_3 烷基，該烷基任選地可被0、1、2、3個鹵素原子取代。

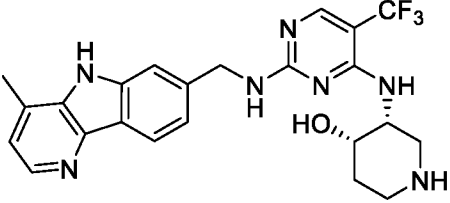
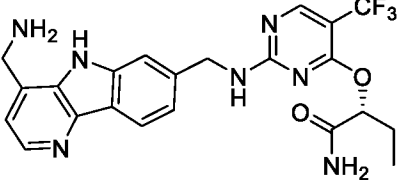
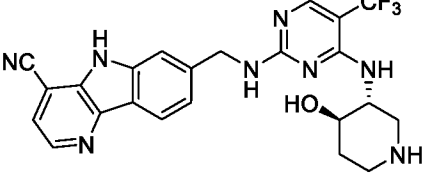
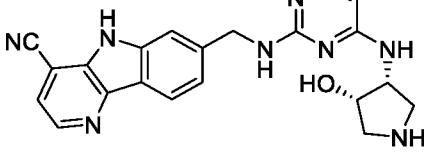
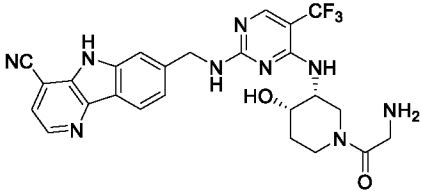
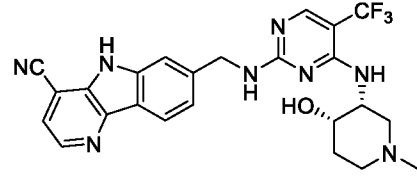
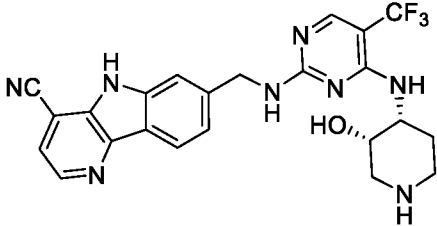
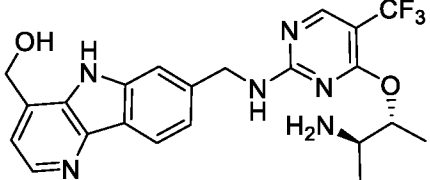
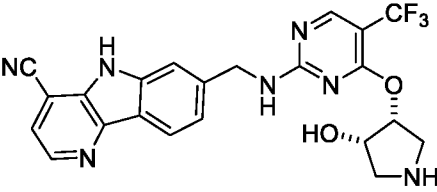
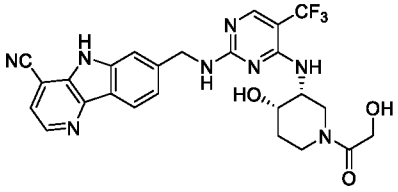
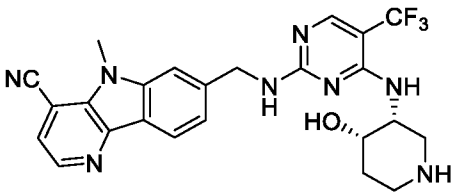
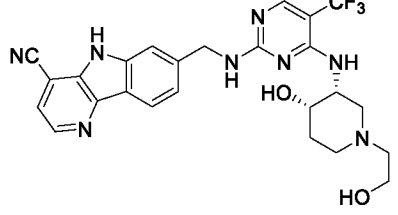
【請求項24】 如前述任一請求項所述的化合物，或其立體異構物、互變異構物、溶劑合物、藥學上可接受的鹽、代謝產物、同位素衍生物、N-氧化物或前藥，其中該化合物選自下表任一所示化合物：

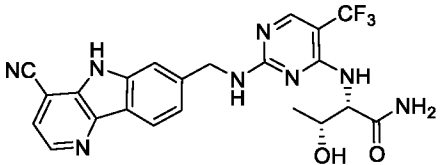
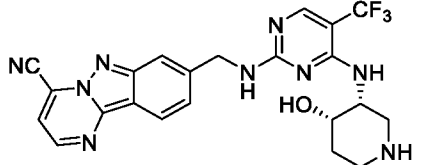
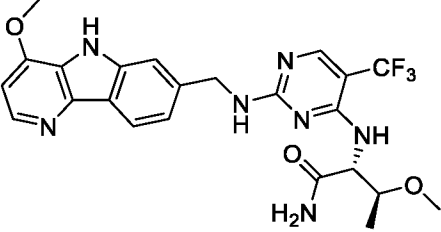
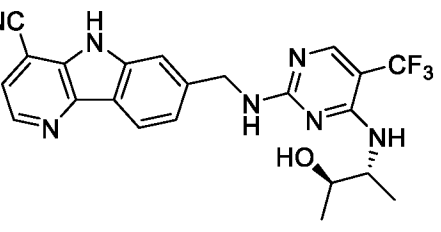
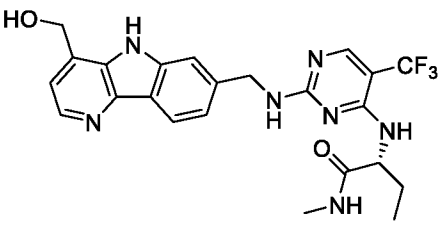
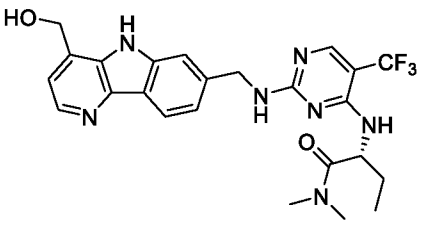
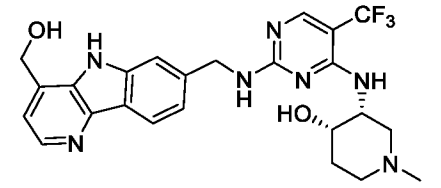
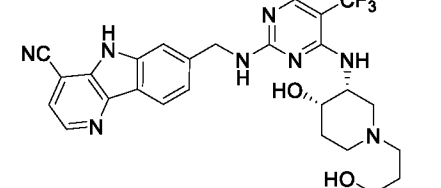
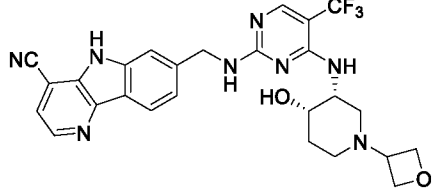
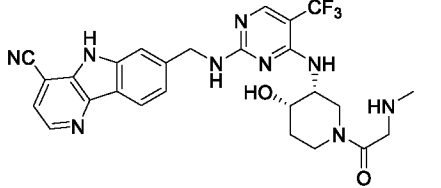
1		2	
3		4	
5		6	
7		8	
9		10	

11		12	
13		14	
15		16	
17		18	
19		20	
21		22	

35		36	
37		38	
39		40	
41		42	
43		44	
45		46	

59		60	
61		62	
63		64	
65		66	
67		68	
69		70	

83		84	
85		86	
87		88	
89		90	
91		92	
93		94	

95		96	
97		98	
99		100	
101		102	
103		104	

【請求項25】 一種藥物組合物，包括如請求項1-24中任一項所述的化合物，或其立體異構物、互變異構物、溶劑合物、藥學上可接受的鹽、

代謝產物、同位素衍生物、N-氧化物或前藥，以及藥學上可接受的載體、稀釋劑或賦形劑。

【請求項26】 一種如請求項1-24中任一項所述的化合物，或其立體異構物、互變異構物、溶劑合物、藥學上可接受的鹽、代謝產物、同位素衍生物、N-氧化物或前藥，或請求項25所述的藥物組合物在製備用於預防或治療與Cyclin K蛋白相關的疾病或病症的藥物中的應用。

【請求項27】 如請求項26所述的應用，其中該疾病或病症選自腫瘤、癌症、病毒感染、炎症相關疾病和自身免疫性疾病。

【發明圖式】

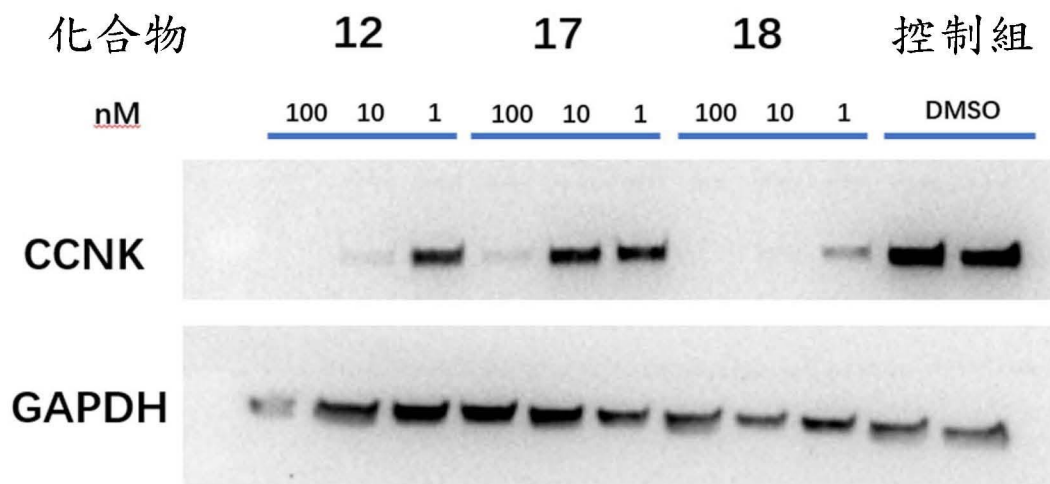


圖 1