



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 202313592 A

(43)公開日：中華民國 112 (2023) 年 04 月 01 日

(21)申請案號：111119883

(22)申請日：中華民國 111 (2022) 年 05 月 27 日

(51)Int. Cl.：

C07D405/12 (2006.01)

C07D403/12 (2006.01)

C07D491/056(2006.01)

C07D405/14 (2006.01)

C07D413/12 (2006.01)

A61K31/4709(2006.01)

A61P31/12 (2006.01)

A61P29/00 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2021/05/27

中國大陸

202110606803.1

2021/08/24

中國大陸

202110976020.2

(71)申請人：大陸商江蘇恆瑞醫藥股份有限公司(中國大陸) JIANGSU HENGRUI

PHARMACEUTICALS CO., LTD. (CN)

中國大陸

大陸商上海恆瑞醫藥有限公司(中國大陸) SHANGHAI HENGRUI

PHARMACEUTICAL CO., LTD. (CN)

中國大陸

(72)發明人：楊方龍 YANG, FANGLONG (CN)；賈敏強 JIA, MINQIANG (CN)；湯煥宇 TANG, HUANYU (CN)；閔永雷 QUE, YONGLEI (CN)；賀峰 HE, FENG (CN)；陶維康 TAO, WEIKANG (CN)

(74)代理人：洪武雄；陳昭誠

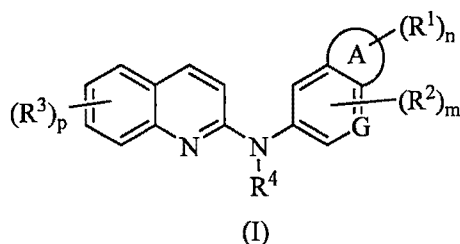
申請實體審查：無 申請專利範圍項數：29 項 圖式數：2 共 183 頁

(54)名稱

喹啉胺類化合物、其製備方法及其在醫藥上的應用

(57)摘要

本揭露關於喹啉胺類化合物、其製備方法及其在醫藥上的應用。具體而言，本揭露關於一種通式(I)所示的喹啉胺類化合物、其製備方法及含有該類化合物的醫藥組成物以及其作為治療劑的用途，特別是作為 miRNA 調節劑的用途和在製備用於治療藉由調節 miRNA 水平而改善的疾病或病況的藥物中的用途。

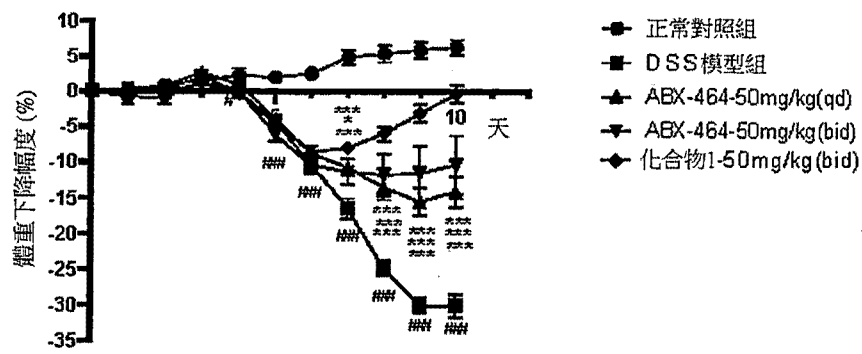


The present disclosure relates to quinoline amine compounds, preparation method and medical use thereof. Specifically, the present disclosure relates to a quinoline amine compound represented by the general formula (I), its preparation method thereof, a pharmaceutical composition comprising the same, and its use as a therapeutic agent, especially as a miRNA modulator, and its use in the preparation of drugs for the treatment of diseases or conditions improved by modulating miRNA levels.



指定代表圖：

體重下降幅度



【圖1】

特徵化學式：



【發明摘要】

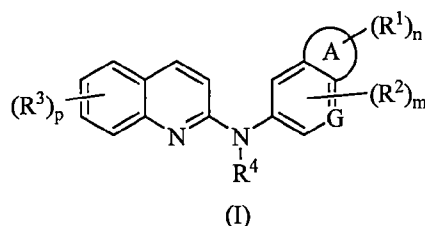
【中文發明名稱】 喹啉胺類化合物、其製備方法及其在醫藥上的應用

【英文發明名稱】 QUINOLINE AMINE COMPOUNDS, PREPARATION

METHOD AND MEDICAL USE THEREOF

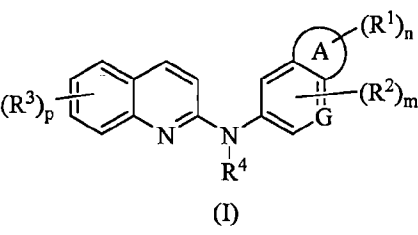
【中文】

本揭露關於喹啉胺類化合物、其製備方法及其在醫藥上的應用。具體而言，本揭露關於一種通式(I)所示的喹啉胺類化合物、其製備方法及含有該類化合物的醫藥組成物以及其作為治療劑的用途，特別是作為 miRNA 調節劑的用途和在製備用於治療藉由調節 miRNA 水平而改善的疾病或病況的藥物中的用途。



【英文】

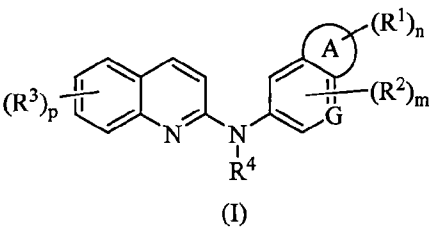
The present disclosure relates to quinoline amine compounds, preparation method and medical use thereof. Specifically, the present disclosure relates to a quinoline amine compound represented by the general formula (I), its preparation method thereof, a pharmaceutical composition comprising the same, and its use as a therapeutic agent, especially as a miRNA modulator, and its use in the preparation of drugs for the treatment of diseases or conditions improved by modulating miRNA levels.



【指定代表圖】 圖1

【代表圖之符號簡單說明】 無。

【特徵化學式】



【發明說明書】

【中文發明名稱】 喹啉胺類化合物、其製備方法及其在醫藥上的應用

【英文發明名稱】 QUINOLINE AMINE COMPOUNDS, PREPARATION

METHOD AND MEDICAL USE THEREOF

【技術領域】

【0001】 本揭露屬於醫藥領域，關於一種喹啉胺類化合物、其製備方法及其在醫藥上的應用。特別地，本揭露關於通式(I)所示的喹啉胺類化合物、其製備方法、含有該類化合物的醫藥組成物以及其作為治療劑的用途，特別是作為 miRNA 調節劑的用途和在製備用於治療藉由調節 miRNA 水平而改善的疾病或病況的藥物中的用途。

【先前技術】

【0002】 MicroRNA (miRNA) 是一類由內源基因編碼的長度約為 22 個核苷酸的非編碼單鏈 RNA 分子，它們在動植物中參與轉錄後基因表達調控。每個 miRNA 可以有多個靶基因，而幾個 miRNA 也可以調節同一個基因。利用這種複雜的網絡可以對靶基因進行精準的調控。miR-124 在全身各組織有廣泛表達，尤其在腦部組織中高表達。研究表明，過表達 miR-124 可促進激活的巨噬細胞-小膠質細胞向靜態轉變，從而抑制自身免疫疾病腦脊髓炎（Ponomarev ED 等人, Nat Med, 2011; 17:67-70）。另外，miR-124 可促進巨噬細胞向 M2 型轉化，從而發揮抗炎作用（Veremeyko T, *et.al*, Plos One, 2013; 8:e81774）。miR-124 也影響 T 細胞分化，miR-

124 處理的 T 細胞 IFN- γ 和 TNF α 水平都有所下降。過表達 miR-124 藉由下調 STAT3 蛋白，進而減少炎症細胞因子 IL-17 的表達，抑制 Th17 細胞的分化發揮抗炎作用（Wei J *et.al*, Cancer Res, 2013; 73:3913-3926）。有統計研究報導，在小兒潰瘍性結腸炎中 miR-124 的水平遠低於健康人，暗示上調 miR-124 或可抑制腸道炎症反應（Koukos G, *et.al*, Gastroenterology, 2013; 145:842-852）。另外，Nakamachi 團隊發現，相比於骨關節炎病人，類風濕關節炎病人的滑膜細胞中 miR-124 顯著下調（Nakamachi, Y, *et.al*, Arthritis Rheum, 2009; 60:1294-1304）。以上研究表明，發展一種新型的小分子藥物，藉由上調 miR-124，可以用於有效地治療相關炎症疾病。

【0003】炎症是免疫系統對局部感染或者組織損傷的一種保護性反應，嚴重的炎症反應可以損傷肌體。炎症反應的一般表現為疼痛、發熱、發紅、腫脹和功能喪失。炎性疾病包含多種情形，它包括與自身免疫有關的炎性疾病、中樞神經系統(CNS)中的炎性疾病、關節中的炎性疾病、消化道中的炎性疾病和皮膚中的炎性疾病等。炎性腸病（IBD）和類風濕性關節炎（RA）是兩種最常見的炎性疾病，受到了人們廣泛地關注。

【0004】炎性腸病是一種特發性腸道炎症性疾病，臨床表現腹瀉、腹痛，甚至可有血便。目前 IBD 病因和發病機制尚未完全明確，已知腸道黏膜免疫系統異常反應所導致的炎症反應在 IBD 發病中起重要作用，環境、遺傳、感染和免疫因素等多因素都可能導致該疾病。IBD 通常是指潰瘍性結腸炎（UC）和克羅恩病（CD），潰瘍性結腸炎是結腸黏膜層和黏膜下層連續性炎症，疾病通常先累及直腸，逐漸向全結腸蔓延，克羅恩病可累

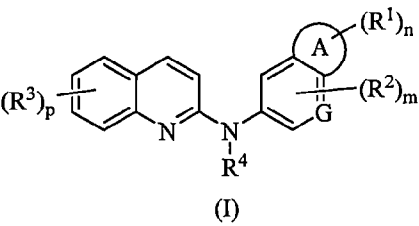
及全消化道，為非連續性全層炎症，最常累及部位為末端回腸、結腸和肛周。IBD 通常表現為過多的免疫細胞侵染腸道黏膜，T 細胞亞群包括 Th17、Th1 和 Treg 的失衡，過度激活的巨噬細胞和樹突細胞。目前已上市或正在臨床實驗的藥物包含減弱炎症反應的 JAK 抑制劑、TNF α 抗體，抑制 Th1 和 Th17 分化的 IL-12、IL-23 的抗體，阻斷炎症細胞浸潤的整合素 $\alpha 4\beta 7$ 抗體等。

【0005】類風濕關節炎是一種影響關節內膜組織（被稱為滑膜）的系統性炎性疾病，其特徵是手、足小關節的多關節、對稱性、侵襲性關節炎症，經常伴有關節外器官受累，可以導致關節畸形及功能喪失。炎症細胞因子（像腫瘤壞死因子 TNF α 、白細胞介素 IL-1 和 IL-6）在類風濕關節炎（RA）的發病機理中起重要作用。通常使用緩解疾病的抗風濕類小分子藥品（DMARD）或者 TNF α 抑制劑之類的生物藥來治療。然而，這些藥物的應答患者通常在使用幾年後變成無應答的。因此，需要發展新型作用機理的療效好並可以長期安全使用的治療方法。

【0006】公開的相關專利申請包括 WO2010143169A2、WO2015001518A1、WO2016009065A2、WO2017158201A1 和 WO2020127843A1 等。

【發明內容】

【0007】本揭露的目的在於提供一種通式(I)所示的化合物或其可藥用的鹽：



其中，

環 A 為環烷基或雜環基；

G 為 N 原子或 CR^{2a}；

【0008】 各個 R¹ 相同或不同，且各自獨立地選自氫原子、氖原子、鹵素、烷基、烷氧基、側氧基、羥烷基、環烷基氧基、雜環基氧基、烯基、炔基、羥基、氰基、硝基、-NR⁵R⁶、-NHC(O)R⁷、-C(O)R⁸、-C(O)(CH₂)_qNR⁹R¹⁰、環烷基、雜環基、芳基氧基、雜芳基氧基、芳基和雜芳基，其中該烷基、烷氧基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基各自獨立地視需要被選自鹵素、烷基、烷氧基、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基、硝基、胺基、氰基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基中的一個或多個相同或不同的取代基取代；

【0009】 各個 R² 相同或不同，且各自獨立地選自氫原子、鹵素、羥基、羧基、烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、羥烷基、氰基和胺基；

【0010】 各個 R³ 相同或不同，且各自獨立地選自鹵素、羥基、羧基、烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、羥烷基、氰基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基；

【0011】 或者其中的兩個相鄰的 R³ 和相連的苯環上的碳原子形成環烷基或雜環基，該環烷基或雜環基各自獨立地視需要被選自鹵素、羥基、

羧基、烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、經烷基和氰基中的一個或多個相同或不同的取代基取代；

【0012】 R^4 選自氫原子、烷基、環烷基和雜環基；其中該烷基、環烷基和雜環基各自獨立地視需要被選自鹵素、經基、羧基、烷基、烷氧基、鹵烷基、鹵烷氧基、硝基、胺基和氰基中的一個或多個相同或不同的取代基取代；

【0013】 R^5 和 R^6 相同或不同，各自獨立地選自氫原子、烷基、鹵烷基、經烷基、經基、胺基、環烷基和雜環基；

【0014】 R^7 選自氫原子、烷基、鹵烷基、經烷基、環烷基和雜環基；

【0015】 R^8 選自氫原子、烷基、鹵烷基、經烷基、經基、環烷基和雜環基；

【0016】 R^9 和 R^{10} 相同或不同，各自獨立地選自氫原子、烷基、鹵烷基、經烷基、經基、胺基、環烷基和雜環基；

【0017】 R^{2a} 選自氫原子、鹵素、經基、羧基、烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、經烷基、氰基和胺基；

n 為 0、1、2、3 或 4；

m 為 0、1 或 2；

p 為 1、2、3 或 4；

q 為 0、1、2 或 3。

【0018】 在本揭露的一些實施方案中，該通式(I)所示的化合物或其可藥用的鹽，其中，

環 A 為環烷基或雜環基；

G 為 N 原子或 CR^{2a} ；

【0019】各個 R^1 相同或不同，且各自獨立地選自氫原子、鹵素、烷基、烷氧基、側氧基、羧烷基、環烷基氧基、雜環基氧基、烯基、炔基、羰基、氰基、硝基、 $-\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^7$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^8$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_q\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、環烷基、雜環基、芳基氧基、雜芳基氧基、芳基和雜芳基，其中該烷基、烷氧基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基各自獨立地視需要被選自鹵素、烷基、烷氧基、鹵烷基、鹵烷氧基、羰基、硝基、胺基、氰基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基中的一個或多個相同或不同的取代基取代；

【0020】各個 R^2 相同或不同，且各自獨立地選自氫原子、鹵素、羰基、羧基、烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、羧烷基、氰基和胺基；

【0021】各個 R^3 相同或不同，且各自獨立地選自鹵素、羰基、羧基、烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、羧烷基、氰基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基；

【0022】或者其中的兩個相鄰的 R^3 和相連的苯環上的碳原子形成環烷基或雜環基，該環烷基或雜環基各自獨立地視需要被選自鹵素、羰基、羧基、烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、羧烷基和氰基中的一個或多個相同或不同的取代基取代；

【0023】 R^4 選自氫原子、烷基、環烷基和雜環基；其中該烷基、環烷基和雜環基各自獨立地視需要被選自鹵素、羰基、羧基、烷基、烷氧基、鹵烷基、鹵烷氧基、硝基、胺基和氰基中的一個或多個相同或不同的取代基取代；

【0024】 R^5 和 R^6 相同或不同，各自獨立地選自氫原子、烷基、鹵烷基、羥烷基、羥基、胺基、環烷基和雜環基；

【0025】 R^7 選自氫原子、烷基、鹵烷基、羥烷基、環烷基和雜環基；

【0026】 R^8 選自氫原子、烷基、鹵烷基、羥烷基、羥基、環烷基和雜環基；

【0027】 R^9 和 R^{10} 相同或不同，各自獨立地選自氫原子、烷基、鹵烷基、羥烷基、羥基、胺基、環烷基和雜環基；

【0028】 R^{2a} 選自氫原子、鹵素、羥基、羧基、烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、羥烷基、氰基和胺基；

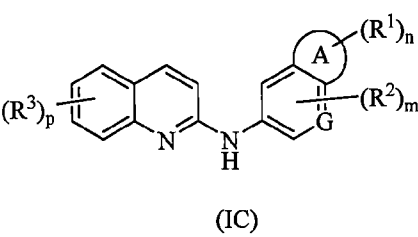
n 為 0、1、2、3 或 4；

m 為 0、1 或 2；

p 為 1、2、3 或 4；且

q 為 0、1、2 或 3。

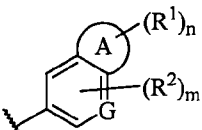
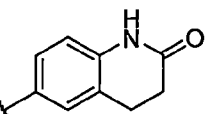
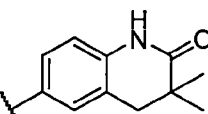
【0029】 在本揭露的一些實施方案中，該通式(I)所示的化合物或其可藥用的鹽，其為通式(IC)所示的化合物或其可藥用的鹽：

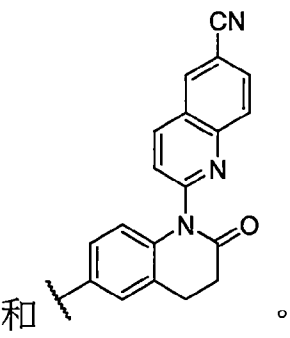


其中，

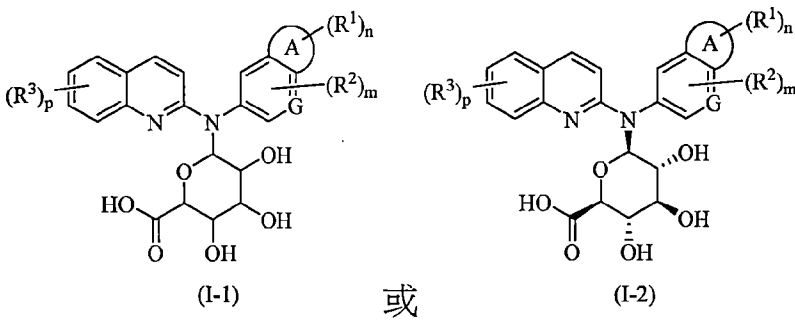
環 A、G、 R^1 至 R^3 、 n 、 m 和 p 如通式(I)中所定義。

【0030】 在本揭露的一些實施方案中，該通式(I)、通式(IC)所示的化

合物或其可藥用的鹽，其中  不為 、、



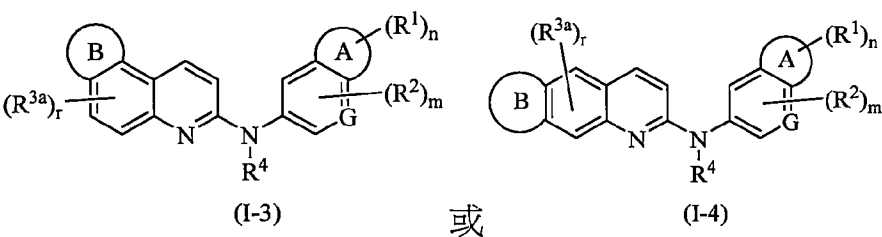
【0031】 在本揭露的一些實施方案中，該通式(I)所示的化合物或其可藥用的鹽，其為通式(I-1)或通式(I-2)所示的化合物或其可藥用的鹽：



其中，

環 A、G、R¹ 至 R³、n、m 和 p 如通式(I)中所定義。

【0032】 在本揭露的一些實施方案中，該通式(I)所示的化合物或其可藥用的鹽，其為通式(I-3)或通式(I-4)所示的化合物或其可藥用的鹽：



其中，

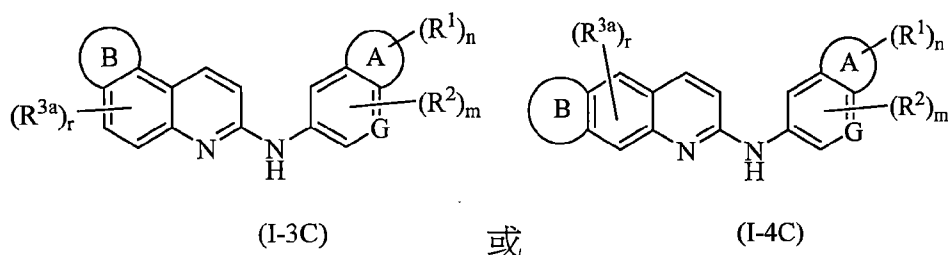
環 B 為環烷基或雜環基；其中該環烷基或雜環基各自獨立地視需要被選自鹵素、羥基、羧基、烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、羥烷基和氰基中的一個或多個相同或不同的取代基取代；

各個 R^{3a} 相同或不同，且各自獨立地選自鹵素、羥基、羧基、烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、羥烷基和氰基；

r 為 0、1 或 2；

環 A、G、 R^1 、 R^2 、 R^4 、n 和 m 如通式(I)中所定義。

【0033】 在本揭露的一些實施方案中，該通式(I)所示的化合物或其可藥用的鹽，其為通式(I-3C)或通式(I-4C)所示的化合物或其可藥用的鹽：



其中，

環 A、環 B、G、 R^1 、 R^2 、 R^{3a} 、n、r 和 m 如通式(I-3)或通式(I-4)中所定義。

【0034】 在本揭露的一些實施方案中，該通式(I-3)、通式(I-3C)、通式(I-4)或通式(I-4C)所示的化合物或其可藥用的鹽，其中環 B 為 3 至 8 員環烷基或 3 至 8 員雜環基；較佳地，環 B 為 5 或 6 員環烷基或 5 或 6 員雜環基；更佳地，環 B 為環戊基。

【0035】 在本揭露的一些實施方案中，該通式(I)、通式(I-1)、通式(I-2)、通式(I-3)、通式(I-3C)、通式(I-4)、通式(I-4C)或通式(IC)所示的化合

物或其可藥用的鹽，其中環 A 為 3 至 8 員環烷基或 3 至 8 員雜環基；較佳地，環 A 為 5 或 6 員環烷基或 5 或 6 員雜環基。

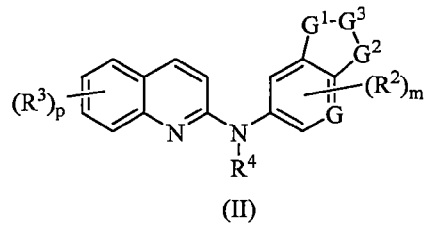
【0036】 在本揭露的一些實施方案中，該通式(I)、通式(I-1)、通式(I-2)、通式(I-3)、通式(I-3C)、通式(I-4)、通式(I-4C)或通式(IC)所示的化合物或其可藥用的鹽，其中，各個 R^1 相同或不同，且各自獨立地選自氫原子、氖原子、鹵素、 $-C(O)R^8$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基和側氧基；較佳選自氫原子、氖原子、鹵素、 $-C(O)R^8$ 和 C_{1-6} 烷基； R^8 如通式(I)中所定義。

【0037】 在本揭露的一些實施方案中，該通式(I)、通式(I-1)、通式(I-2)、通式(I-3)、通式(I-3C)、通式(I-4)、通式(I-4C)或通式(IC)所示的化合物或其可藥用的鹽，其中各個 R^1 相同或不同，且各自獨立地選自氫原子、氖原子、氟、乙醯基、甲基和側氧基。

【0038】 在本揭露的一些實施方案中，該通式(I)、通式(I-1)、通式(I-2)、通式(I-3)、通式(I-3C)、通式(I-4)、通式(I-4C)或通式(IC)所示的化合物或其可藥用的鹽，其中，各個 R^1 相同或不同，且各自獨立地選自氫原子、鹵素、 $-C(O)R^8$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基和側氧基； R^8 如通式(I)中所定義。

【0039】 在本揭露的一些實施方案中，該通式(I)、通式(I-1)、通式(I-2)、通式(I-3)、通式(I-3C)、通式(I-4)、通式(I-4C)或通式(IC)所示的化合物或其可藥用的鹽，其中， R^8 選自氫原子、 C_{1-6} 烷基和鹵 C_{1-6} 烷基；較佳地， R^8 為 C_{1-6} 烷基；更佳地， R^8 為甲基。

【0040】 在本揭露的一些實施方案中，該通式(I)所示的化合物或其可藥用的鹽，其為通式(II)所示的化合物或其可藥用的鹽：



其中，

G^1 、 G^2 和 G^3 相同或不同，且各自獨立地選自 O 原子、S 原子、 NR^{1a} 和 $CR^{1b}R^{1c}$ ；

【0041】 R^{1a} 選自氫原子、烷基、 $-C(O)R^8$ 、 $-C(O)(CH_2)_qNR^9R^{10}$ 、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基，其中該烷基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基各自獨立地視需要被選自鹵素、烷基、烷氧基、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基、硝基、胺基、氰基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基中的一個或多個相同或不同的取代基取代；

【0042】 R^{1b} 和 R^{1c} 相同或不同，且各自獨立地選自氫原子、氖原子、鹵素、烷基、烷氧基、環烷基氧基、雜環基氧基、烯基、炔基、羥基、氰基、硝基、 $-NR^5R^6$ 、 $-NHC(O)R^7$ 、 $-C(O)R^8$ 、 $-C(O)(CH_2)_qNR^9R^{10}$ 、環烷基、雜環基、芳基氧基、雜芳基氧基、芳基和雜芳基，或者 R^{1b} 和 R^{1c} 一起形成側氧基，其中該烷基、烷氧基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基各自獨立地視需要被選自鹵素、烷基、烷氧基、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基、硝基、胺基、氰基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基中的一個或多個相同或不同的取代基取代；

G 、 R^2 至 R^{10} 、 m 、 p 和 q 如通式(I)中所定義。

【0043】 在本揭露的一些實施方案中，該通式(II)所示的化合物或其可藥用的鹽，其中，

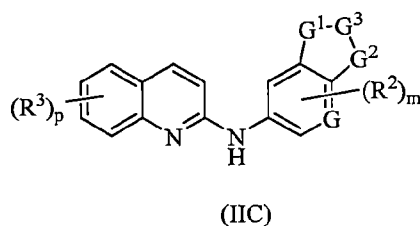
G^1 、 G^2 和 G^3 相同或不同，且各自獨立地選自 O 原子、S 原子、 NR^{1a} 和 $CR^{1b}R^{1c}$ ；

【0044】 R^{1a} 選自氫原子、烷基、 $-C(O)R^8$ 、 $-C(O)(CH_2)_qNR^9R^{10}$ 、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基，其中該烷基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基各自獨立地視需要被選自鹵素、烷基、烷氧基、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基、硝基、胺基、氰基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基中的一個或多個相同或不同的取代基取代；

【0045】 R^{1b} 和 R^{1c} 相同或不同，且各自獨立地選自氫原子、鹵素、烷基、烷氧基、環烷基氧基、雜環基氧基、烯基、炔基、羥基、氰基、硝基、 $-NR^5R^6$ 、 $-NHC(O)R^7$ 、 $-C(O)R^8$ 、 $-C(O)(CH_2)_qNR^9R^{10}$ 、環烷基、雜環基、芳基氧基、雜芳基氧基、芳基和雜芳基，或者 R^{1b} 和 R^{1c} 一起形成側氧基，其中該烷基、烷氧基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基各自獨立地視需要被選自鹵素、烷基、烷氧基、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基、硝基、胺基、氰基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基中的一個或多個相同或不同的取代基取代；

G 、 R^2 至 R^{10} 、 m 、 p 和 q 如通式(I)中所定義。

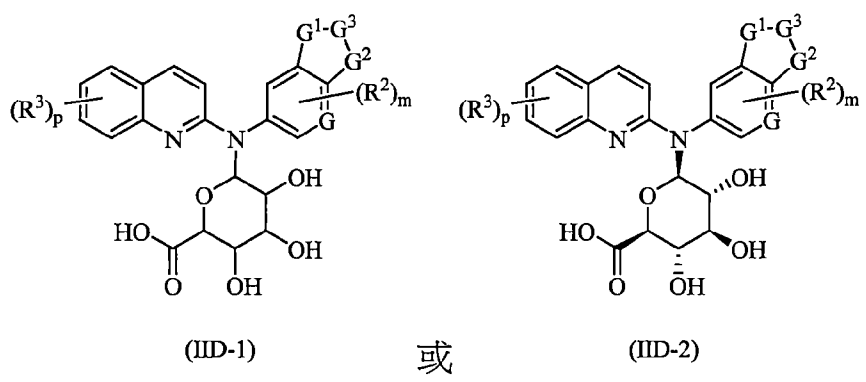
【0046】 在本揭露的一些實施方案中，該通式(I)或通式(II)所示的化合物或其可藥用的鹽，其為通式(IIC)所示的化合物或其可藥用的鹽：



其中，

G、G¹、G²、G³、R²、R³、m 和 p 如通式(II)中所定義。

【0047】 在本揭露的一些實施方案中，該通式(I)或通式(II)所示的化合物或其可藥用的鹽，其為通式(IID-1)或(IID-2)所示的化合物或其可藥用的鹽：



其中，

G、G¹、G²、G³、R²、R³、m 和 p 如通式(II)中所定義。

【0048】 在本揭露的一些實施方案中，該通式(II)、通式(IIC)、通式(IID-1)或通式(IID-2)所示的化合物或其可藥用的鹽，其中 G¹ 和 G² 相同或不同，且各自獨立地選自 O 原子、S 原子、NR^{1a}和 CR^{1b}R^{1c}；G³ 為 CR^{1b}R^{1c}；R^{1a}、R^{1b}和 R^{1c}如通式(II)中所定義。

【0049】 在本揭露的一些實施方案中，該通式(II)、通式(IIC)、通式(IID-1)或通式(IID-2)所示的化合物或其可藥用的鹽，其中 G¹ 為 O 原子或 NR^{1a}；G²和 G³各自獨立地為 CR^{1b}R^{1c}；R^{1a}、R^{1b}和 R^{1c}如通式(II)中所定義。

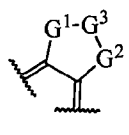
【0050】 在本揭露的一些實施方案中，該通式(II)、通式(IIC)、通式(IID-1)或通式(IID-2)所示的化合物或其可藥用的鹽，其中 G² 為 O 原子或

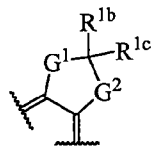
NR^{1a} ； G^1 和 G^3 各自獨立地為 $\text{CR}^{1b}\text{R}^{1c}$ ； R^{1a} 、 R^{1b} 和 R^{1c} 如通式(II)中所定義。

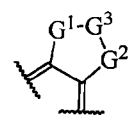
【0051】 在本揭露的一些實施方案中，該通式(II)、通式(IIC)、通式(IID-1)或通式(IID-2)所示的化合物或其可藥用的鹽，其中 G^1 和 G^2 均為 O 原子； G^3 為 $\text{CR}^{1b}\text{R}^{1c}$ ； R^{1b} 和 R^{1c} 如通式(II)中所定義。

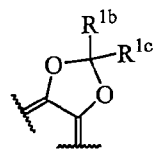
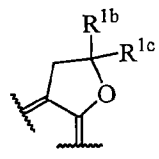
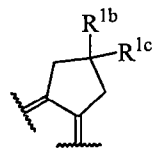
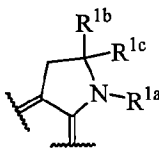
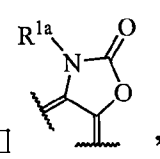
【0052】 在本揭露的一些實施方案中，該通式(II)、通式(IIC)、通式(IID-1)或通式(IID-2)所示的化合物或其可藥用的鹽，其中 G^1 、 G^2 和 G^3 各自獨立地為 $\text{CR}^{1b}\text{R}^{1c}$ ； R^{1b} 和 R^{1c} 如通式(II)中所定義。

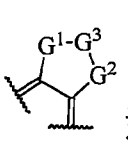
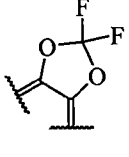
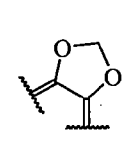
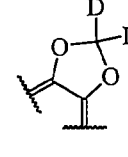
【0053】 在本揭露的一些實施方案中，該通式(II)、通式(IIC)、通式

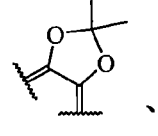
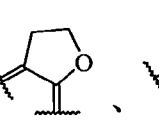
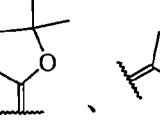
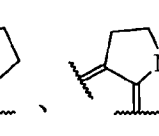
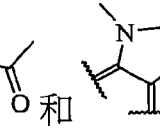
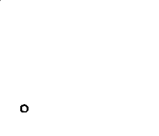
(IID-1)或通式(IID-2)所示的化合物或其可藥用的鹽，其中  為

， G^1 和 G^2 相同或不同，且各自獨立地選自 O 原子、 NR^{1a} 和

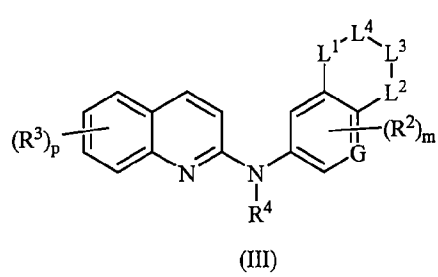
$\text{CR}^{1b}\text{R}^{1c}$ ， R^{1a} 、 R^{1b} 和 R^{1c} 如通式(II)中所定義；較佳地， 選自

、、、 和 ， R^{1a} 、 R^{1b} 和 R^{1c} 如

通式(II)中所定義；更佳地， 選自 、、、

、、、、 和 。

【0054】 在本揭露的一些實施方案中，該通式(I)所示的化合物或其可藥用的鹽，其為通式(III)所示的化合物或其可藥用的鹽：



其中，

L^1 、 L^2 、 L^3 和 L^4 相同或不同，且各自獨立地選自 O 原子、S 原子、 NR^{1d} 和 $CR^{1e}R^{1f}$ ；

【0055】 R^{1d} 選自氫原子、烷基、 $-C(O)R^8$ 、 $-C(O)(CH_2)_qNR^9R^{10}$ 、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基，其中該烷基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基各自獨立地視需要被選自鹵素、烷基、烷氧基、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基、硝基、胺基、氰基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基中的一個或多個相同或不同的取代基取代；

【0056】 R^{1e} 和 R^{1f} 相同或不同，且各自獨立地選自氫原子、氖原子、鹵素、烷基、烷氧基、環烷基氧基、雜環基氧基、烯基、炔基、羥基、氰基、硝基、 $-NR^5R^6$ 、 $-NHC(O)R^7$ 、 $-C(O)R^8$ 、 $-C(O)(CH_2)_qNR^9R^{10}$ 、環烷基、雜環基、芳基氧基、雜芳基氧基、芳基和雜芳基，或者 R^{1e} 和 R^{1f} 一起形成側氧基，其中該烷基、烷氧基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基各自獨立地視需要被選自鹵素、烷基、烷氧基、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基、硝基、胺基、氰基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基中的一個或多個相同或不同的取代基取代；

G、R²至 R¹⁰、m、p 和 q 如通式(I)中所定義。

【0057】 在本揭露的一些實施方案中，該通式(III)所示的化合物或其可藥用的鹽，其中，

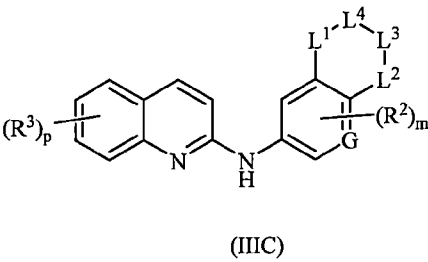
L¹、L²、L³ 和 L⁴ 相同或不同，且各自獨立地選自 O 原子、S 原子、NR^{1d}和 CR^{1e}R^{1f}；

【0058】 R^{1d}選自氫原子、烷基、-C(O)R⁸、-C(O)(CH₂)_qNR⁹R¹⁰、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基，其中該烷基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基各自獨立地視需要被選自鹵素、烷基、烷氧基、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基、硝基、胺基、氰基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基中的一個或多個相同或不同的取代基取代；

【0059】 R^{1e}和 R^{1f}相同或不同，且各自獨立地選自氫原子、鹵素、烷基、烷氧基、環烷基氧基、雜環基氧基、烯基、炔基、羥基、氰基、硝基、-NR⁵R⁶、-NHC(O)R⁷、-C(O)R⁸、-C(O)(CH₂)_qNR⁹R¹⁰、環烷基、雜環基、芳基氧基、雜芳基氧基、芳基和雜芳基，或者 R^{1e}和 R^{1f}一起形成側氧基，其中該烷基、烷氧基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基各自獨立地視需要被選自鹵素、烷基、烷氧基、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基、硝基、胺基、氰基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基中的一個或多個相同或不同的取代基取代；

G、R²至 R¹⁰、m、p 和 q 如通式(I)中所定義。

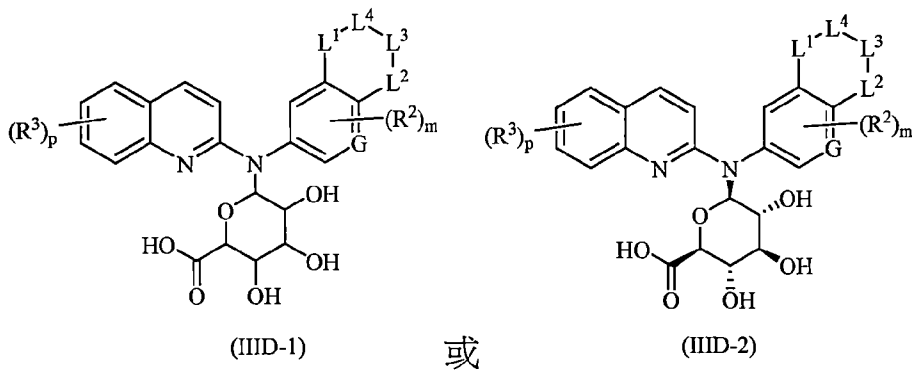
【0060】 在本揭露的一些實施方案中，該通式(I)或通式(III)所示的化合物或其可藥用的鹽，其為通式(IIIC)所示的化合物或其可藥用的鹽：



其中，

G、L¹、L²、L³、L⁴、R²、R³、m 和 p 如通式(III)中所定義。

【0061】 在本揭露的一些實施方案中，該通式(I)或通式(III)所示的化合物或其可藥用的鹽，其為通式(IIID-1)或通式(IIID-2)所示的化合物或其可藥用的鹽：



其中，

G、L¹、L²、L³、L⁴、R²、R³、m 和 p 如通式(III)中所定義。

【0062】 在本揭露的一些實施方案中，該通式(III)、通式(IIIC)、通式(IIID-1)或通式(IIID-2)所示的化合物或其可藥用的鹽，其中 L¹ 和 L² 相同或不同，且各自獨立地選自 O 原子、S 原子、NR^{1d} 和 CR^{1e}R^{1f}；L³ 和 L⁴ 各自獨立地為 CR^{1e}R^{1f}；R^{1d}、R^{1e} 和 R^{1f} 如通式(III)中所定義。

【0063】 在本揭露的一些實施方案中，該通式(III)、通式(IIIC)、通式(IIID-1)或通式(IIID-2)所示的化合物或其可藥用的鹽，其中 L¹ 為 O 原子

或 NR^{1d} ； L^2 、 L^3 和 L^4 各自獨立地為 $\text{CR}^{1e}\text{R}^{1f}$ ； R^{1d} 、 R^{1e} 和 R^{1f} 如通式(III)中所定義。

【0064】 在本揭露的一些實施方案中，該通式(III)、通式(IIIC)、通式(IIID-1)或通式(IIID-2)所示的化合物或其可藥用的鹽，其中 L^2 為 O 原子或 NR^{1d} ； L^1 、 L^3 和 L^4 各自獨立地為 $\text{CR}^{1e}\text{R}^{1f}$ ； R^{1d} 、 R^{1e} 和 R^{1f} 如通式(III)中所定義。

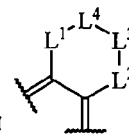
【0065】 在本揭露的一些實施方案中，該通式(III)、通式(IIIC)、通式(IIID-1)或通式(IIID-2)所示的化合物或其可藥用的鹽，其中 L^3 為 O 原子或 NR^{1d} ； L^1 、 L^2 和 L^4 各自獨立地為 $\text{CR}^{1e}\text{R}^{1f}$ ； R^{1d} 、 R^{1e} 和 R^{1f} 如通式(III)中所定義。

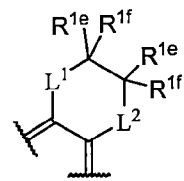
【0066】 在本揭露的一些實施方案中，該通式(III)、通式(IIIC)、通式(IIID-1)或通式(IIID-2)所示的化合物或其可藥用的鹽，其中 L^4 為 O 原子或 NR^{1d} ； L^1 、 L^2 和 L^3 各自獨立地為 $\text{CR}^{1e}\text{R}^{1f}$ ； R^{1d} 、 R^{1e} 和 R^{1f} 如通式(III)中所定義。

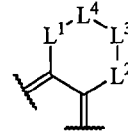
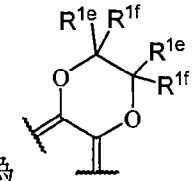
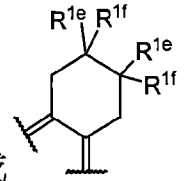
【0067】 在本揭露的一些實施方案中，該通式(III)、通式(IIIC)、通式(IIID-1)或通式(IIID-2)所示的化合物或其可藥用的鹽，其中 L^1 和 L^2 均為 O 原子； L^3 和 L^4 各自獨立地為 $\text{CR}^{1e}\text{R}^{1f}$ ； R^{1e} 和 R^{1f} 如通式(III)中所定義。

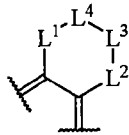
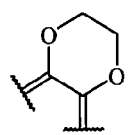
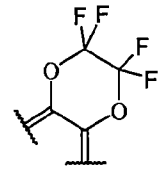
【0068】 在本揭露的一些實施方案中，該通式(III)、通式(IIIC)、通式(IIID-1)或通式(IIID-2)所示的化合物或其可藥用的鹽，其中 L^1 、 L^2 、 L^3 和 L^4 各自獨立地為 $\text{CR}^{1e}\text{R}^{1f}$ ； R^{1e} 和 R^{1f} 如通式(III)中所定義。

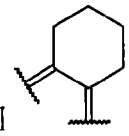
【0069】 在本揭露的一些實施方案中，該通式(III)、通式(IIIC)、通式

(IIID-1)或通式(IIID-2)所示的化合物或其可藥用的鹽，其中  為

， L^1 和 L^2 相同或不同，且各自獨立地為 O 原子或 $CR^{1e}R^{1f}$ ， R^{1e}

和 R^{1f} 如通式(III)中所定義；較佳地， 為  或 ，

R^{1e} 和 R^{1f} 如通式(III)中所定義；更佳地， 選自 、、

和 。

【0070】 在本揭露的一些實施方案中，該通式(I)、通式(I-1)、通式(I-2)、通式(I-3)、通式(I-4)、通式(IC)、通式(I-3C)、通式(I-4C)、通式(IIC)、通式(IIIC)、通式(II)、通式(IIID-1)、通式(IIID-2)、通式(IIID-1)、通式(IIID-2)和通式(III)所示的化合物或其可藥用的鹽，其中各個 R^2 相同或不同，且各自獨立地選自氫原子、鹵素和 C_{1-6} 烷基；較佳地， R^2 為氫原子。

【0071】 在本揭露的一些實施方案中，該通式(I)、通式(I-1)、通式(I-2)、通式(IC)、通式(IIC)、通式(IIIC)、通式(II)、通式(IIID-1)、通式(IIID-2)、通式(IIID-1)、通式(IIID-2)或通式(III)所示的化合物或其可藥用的鹽，

其中各個 R^3 相同或不同，且各自獨立地為鹵素或 C_{1-6} 烷基；較佳地， R^3 為鹵素；更佳地， R^3 為 Cl。

【0072】 在本揭露的一些實施方案中，該通式(I-3)、通式(I-4)、通式(I-3C)或通式(I-4C)所示的化合物或其可藥用的鹽，其中各個 R^{3a} 相同或不同，且各自獨立地為鹵素或 C_{1-6} 烷基；較佳地， R^{3a} 為鹵素；更佳地， R^{3a} 為 Cl。

【0073】 在本揭露的一些實施方案中，該通式(I)、通式(I-1)、通式(I-2)、通式(IC)、通式(IIC)、通式(IIIC)、通式(II)、通式(IID-1)、通式(IID-2)、通式(IIID-1)、通式(IIID-2)或通式(III)所示的化合物或其可藥用的鹽，其中各個 R^3 相同或不同，且各自獨立地選自鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基和氰基。

【0074】 在本揭露的一些實施方案中，該通式(I)、通式(I-1)、通式(I-2)、通式(IC)、通式(IIC)、通式(IIIC)、通式(II)、通式(IID-1)、通式(IID-2)、通式(IIID-1)、通式(IIID-2)或通式(III)所示的化合物或其可藥用的鹽，其中各個 R^3 相同或不同，且各自獨立地選自鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、3 至 8 員環烷基、3 至 8 員雜環基和氰基；較佳地，各個 R^3 相同或不同，且各自獨立地選自 Cl、Br、甲基、甲氧基、氰基、環丙基、四氫吡喃基和二氫吡喃基；更佳地，各個 R^3 相同或不同，且各自獨立地選自 Cl、甲基、甲氧基、氰基、環丙基和四氫吡喃基。

【0075】 在本揭露的一些實施方案中，該通式(I-3)、通式(I-4)、通式(I-3C)或通式(I-4C)所示的化合物或其可藥用的鹽，其中各個 R^{3a} 相同或不同，且各自獨立地選自鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基和氰基。

【0076】 在本揭露的一些實施方案中，該通式(I)、通式(I-1)、通式(I-2)、通式(IC)、通式(IIC)、通式(IIIC)、通式(II)、通式(IID-1)、通式(IID-2)、通式(IIID-1)、通式(IIID-2)或通式(III)所示的化合物或其可藥用的鹽，其中 p 為 2、3 或 4；且其中兩個相鄰的 R^3 和相連的苯環上的碳原子形成環烷基或雜環基，該環烷基或雜環基各自獨立地視需要被選自鹵素、羥基、羧基、烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、羥烷基和氰基中的一個或多個相同或不同的取代基取代；較佳地， p 為 3。

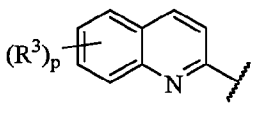
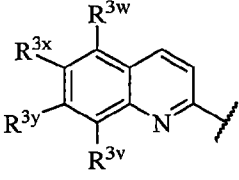
【0077】 在本揭露的一些實施方案中，該通式(I)、通式(I-1)、通式(I-2)、通式(I-3)、通式(I-4)、通式(IC)、通式(I-3C)、通式(I-4C)、通式(IIC)、通式(IIIC)、通式(II)、通式(IID-1)、通式(IID-2)、通式(IIID-1)、通式(IIID-2)或通式(III)所示的化合物或其可藥用的鹽，其中 m 為 0。

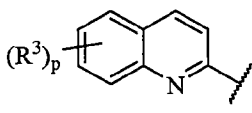
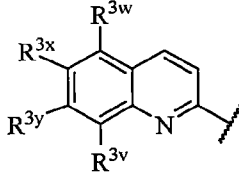
【0078】 在本揭露的一些實施方案中，該通式(I)、通式(I-1)、通式(I-2)、通式(IC)、通式(IIC)、通式(IIIC)、通式(II)、通式(IID-1)、通式(IID-2)、通式(IIID-1)、通式(IIID-2)或通式(III)所示的化合物或其可藥用的鹽，其中 p 為 1 或 2。

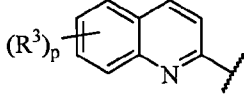
【0079】 在本揭露的一些實施方案中，該通式(I)、通式(I-1)、通式(I-2)、通式(IC)、通式(IIC)、通式(IIIC)、通式(II)、通式(IID-1)、通式(IID-2)、通式(IIID-1)、通式(IIID-2)或通式(III)所示的化合物或其可藥用的鹽，其中 p 為 3。

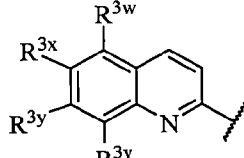
【0080】 在本揭露的一些實施方案中，該通式(I-3)、通式(I-3C)、通式(I-4C)、或通式(I-4)所示的化合物或其可藥用的鹽，其中 r 為 1 或 0。

【0081】 在本揭露的一些實施方案中，該通式(I)、通式(IC)、通式(I-1)、通式(I-2)、通式(II)、通式(IIC)、通式(IID-1)、通式(IID-2)、通式(III)、通式(IIIC)、通式(IIID-1)、通式(IIID-2)所示的化合物或其可藥用的鹽，

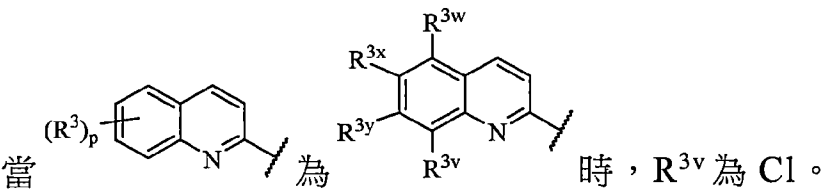
其中  為 ， R^{3v} 、 R^{3w} 、 R^{3x} 和 R^{3y} 相同或不同，且各自獨立地選自氫原子、鹵素、羥基、羧基、烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、羧烷基、氰基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基，或者 R^{3v} 、 R^{3w} 、 R^{3x} 和 R^{3y} 中相鄰的兩個與所連的碳原子一起形成環烷基或雜環基，該環烷基或雜環基各自獨立地視需要被選自鹵素、羥基、羧基、烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、羧烷基和氰基中的一個或多個相同或不同的取代基取代，條件是 R^{3v} 、 R^{3w} 、 R^{3x} 和 R^{3y} 不同時為氫原子；較佳地，

 為 ， R^{3v} 為鹵素， R^{3w} 、 R^{3x} 和 R^{3y} 相同或不同，且各自獨立地選自氫原子、鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、氰基、3 至 8 員環烷基和 3 至 8 員雜環基，或者 R^{3w} 、

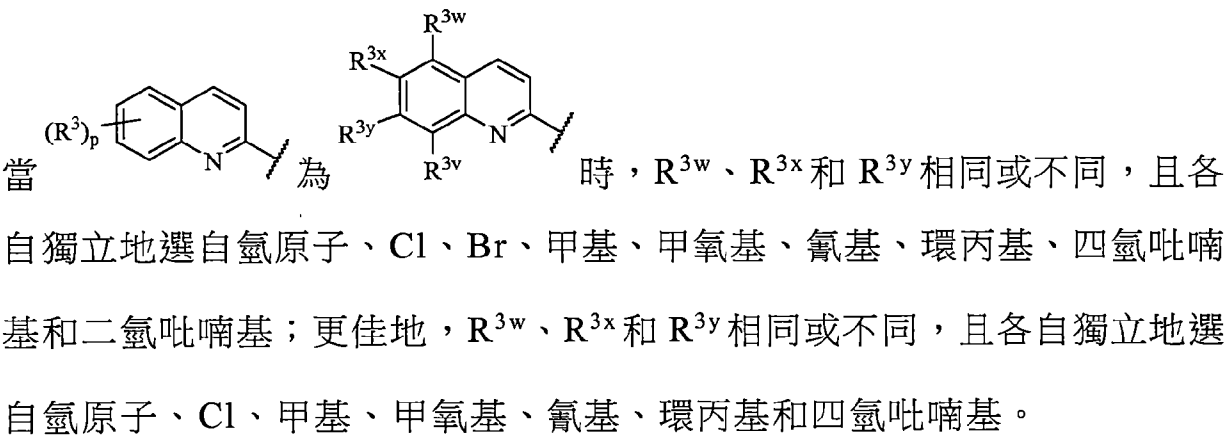
R^{3x} 與所連的碳原子一起形成 3 至 8 員環烷基；更佳地， 

為 ， R^{3v} 為鹵素， R^{3w} 、 R^{3x} 和 R^{3y} 相同或不同，且各自獨立地選自氫原子、鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、氰基、3 至 6 員環烷基和 3 至 6 員雜環基。

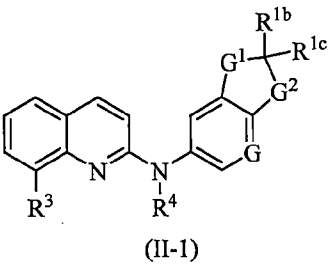
【0082】 在本揭露的一些實施方案中，該通式(I)、通式(IC)、通式(I-1)、通式(I-2)、通式(II)、通式(IIC)、通式(IID-1)、通式(IID-2)、通式(III)、通式(IIIC)、通式(IIID-1)、通式(IIID-2)所示的化合物或其可藥用的鹽，



【0083】 在本揭露的一些實施方案中，該通式(I)、通式(IC)、通式(I-1)、通式(I-2)、通式(II)、通式(IIC)、通式(IID-1)、通式(IID-2)、通式(III)、通式(IIIC)、通式(IIID-1)、通式(IIID-2)所示的化合物或其可藥用的鹽，



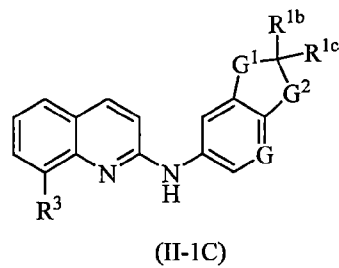
【0084】 在本揭露的一些實施方案中，該通式(I)或通式(II)所示的化合物或其可藥用的鹽，其為通式(II-1)所示的化合物或其可藥用的鹽：



其中，

G、R³、R⁴、G¹、G²、R^{1b} 和 R^{1c} 如通式(II)中所定義。

【0085】 在本揭露的一些實施方案中，該通式(I)、通式(II)或通式(II-1)所示的化合物或其可藥用的鹽，其為通式(II-1C)所示的化合物或其可藥用的鹽：



其中，

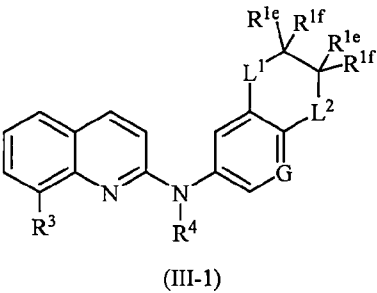
G、G¹、G²、R³、R¹ᵇ和 R¹ᶜ如通式(II-1)中所定義；

【0086】 在本揭露的一些實施方案中，該通式(II-1)或(II-1C)所示的化合物或其可藥用的鹽，其中 G¹和 G²相同或不同，且各自獨立地選自 O 原子、NR¹ᵃ和 CR¹ᵇR¹ᶜ；R¹ᵃ、R¹ᵇ和 R¹ᶜ如通式(II)中所定義。

【0087】 在本揭露的一些實施方案中，該通式(II-1)或(II-1C)所示的化合物或其可藥用的鹽，其中 G¹為 O 原子或 NR¹ᵃ；G²為 CR¹ᵇR¹ᶜ；或者；G²為 O 原子或 NR¹ᵃ；G¹為 CR¹ᵇR¹ᶜ；R¹ᵃ、R¹ᵇ和 R¹ᶜ如通式(II)中所定義。

【0088】 在本揭露的一些實施方案中，該通式(II-1)或(II-1C)所示的化合物或其可藥用的鹽，其中 G¹和 G²均為 O 原子。

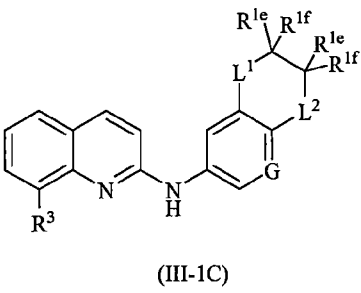
【0089】 在本揭露的一些實施方案中，該通式(I)或通式(III)所示的化合物或其可藥用的鹽，其為通式(III-1)所示的化合物或其可藥用的鹽：



其中，

G、R³、R⁴、L¹、L²、R^{1e}和 R^{1f}如通式(III)中所定義。

【0090】 在本揭露的一些實施方案中，該通式(I)、通式(III)或通式(III-1)所示的化合物或其可藥用的鹽，其為通式(III-1C)所示的化合物或其可藥用的鹽：



其中，

G、L¹、L²、R³、R^{1e}和 R^{1f}如通式(III-1)中所定義。

【0091】 在本揭露的一些實施方案中，該通式(III-1)或通式(III-1C)所示的化合物或其可藥用的鹽，其中 L¹和 L²相同或不同，且各自獨立地選自 O 原子、NR^{1d}和 CR^{1e}R^{1f}；R^{1d}、R^{1e}和 R^{1f}如通式(III)中所定義。

【0092】 在本揭露的一些實施方案中，該通式(III-1)或通式(III-1C)所示的化合物或其可藥用的鹽，其中 L¹為 O 原子或 NR^{1d}；L²為 CR^{1e}R^{1f}；

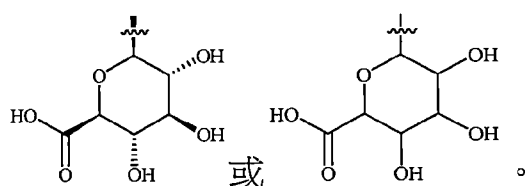
或者； L^2 為 O 原子或 NR^{1d} ； L^1 為 $CR^{1e}R^{1f}$ ； R^{1d} 、 R^{1e} 和 R^{1f} 如通式(III)中所定義。

【0093】 在本揭露的一些實施方案中，該通式(III-1)或通式(III-1C)所示的化合物或其可藥用的鹽，其中 L^1 和 L^2 均為 O 原子。

【0094】 在本揭露的一些實施方案中，該通式(II-1)、通式(II-1C)、通式(III-1)或通式(III-1C)所示的化合物或其可藥用的鹽，其中 R^3 選自鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基和氰基。

【0095】 在本揭露的一些實施方案中，該通式(II-1)、通式(II-1C)、通式(III-1)或通式(III-1C)所示的化合物或其可藥用的鹽，其中 R^3 為鹵素或 C_{1-6} 烷基；較佳地， R^3 為鹵素；更佳為 Cl。

【0096】 在本揭露的一些實施方案中，該通式(I)、通式(I-3)、通式(I-4)、通式(II)、通式(II-1)、通式(III)或通式(III-1)所示的化合物或其可藥用的鹽，其中 R^4 為氫原子或 3 至 8 員雜環基，該 3 至 8 員雜環基被選自羥基和羧基中的一個或多個相同或不同的取代基取代；較佳地， R^4 為



【0097】 在本揭露的一些實施方案中，該通式(I)、通式(I-3)、通式(I-4)、通式(II)、通式(II-1)、通式(III)或通式(III-1)所示的化合物或其可藥用的鹽，其中 R^4 為氫原子。

【0098】 在本揭露的一些實施方案中，該通式(II)、通式(II-C)、通式(II-1)、通式(II-1C)、通式(III)、通式(IIID-1)、通式(IIID-2)、通式(IIID-1)、

通式(IIID-2)、通式(IIIC)、通式(III-1)或通式(III-1C)所示的化合物或其可藥用的鹽，其中 R^{1a} 或 R^{1d} 選自氫原子、 C_{1-6} 烷基和 $-C(O)R^8$ ， R^8 為 C_{1-6} 烷基；較佳地， R^{1a} 和 R^{1d} 相同或不同，且各自獨立地為甲基或乙醯基。

【0099】 在本揭露的一些實施方案中，該通式(II)、通式(IIC)、通式(II-1)、通式(II-1C)、通式(III)、通式(IID-1)、通式(IID-2)、通式(IIID-1)、通式(IIID-2)、通式(IIIC)、通式(III-1)或通式(III-1C)所示的化合物或其可藥用的鹽，其中 R^{1b} 與 R^{1c} 或者 R^{1e} 與 R^{1f} 相同或不同，且各自獨立地選自氫原子、氖原子、鹵素和 C_{1-6} 烷基；較佳地， R^{1b} 與 R^{1c} 或者 R^{1e} 與 R^{1f} 相同或不同，且各自獨立地選自氫原子、氖原子、氟和甲基。

【0100】 在本揭露的一些實施方案中，該通式(II)、通式(IIC)、通式(II-1)、通式(II-1C)、通式(III)、通式(IID-1)、通式(IID-2)、通式(IIID-1)、通式(IIID-2)、通式(IIIC)、通式(III-1)或通式(III-1C)所示的化合物或其可藥用的鹽，其中 R^{1b} 與 R^{1c} 或者 R^{1e} 與 R^{1f} 相同或不同，且各自獨立地選自氫原子、鹵素和 C_{1-6} 烷基；較佳地， R^{1e} 為氫原子或鹵素； R^{1f} 為氫原子或鹵素。

【0101】 在本揭露的一些實施方案中，該通式(I)、通式(IC)、通式(I-1)、通式(I-2)、通式(I-3)、通式(I-3C)、通式(I-4)、通式(I-4C)、通式(II)、通式(IIC)、通式(II-1)、通式(II-1C)、通式(III)、通式(IID-1)、通式(IID-2)、通式(IIID-1)、通式(IIID-2)、通式(IIIC)、通式(III-1)或通式(III-1C)所示的化合物或其可藥用的鹽，其中 G 為 CR^{2a} ； R^{2a} 如通式(I)中所定義。

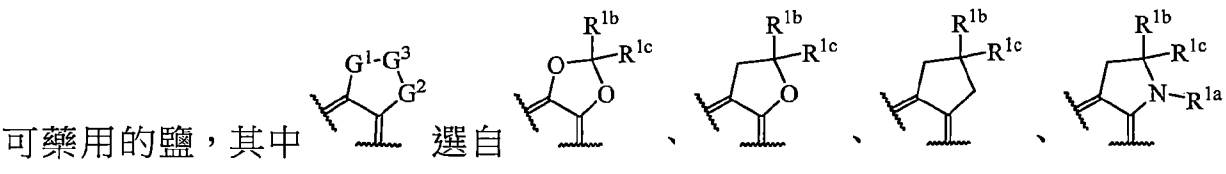
【0102】 在本揭露的一些實施方案中，該通式(I)、通式(IC)、通式(I-1)、通式(I-2)、通式(I-3)、通式(I-3C)、通式(I-4)、通式(I-4C)、通式(II)、

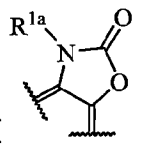
通式(IIIC)、通式(II-1)、通式(II-1C)、通式(III)、通式(IIID-1)、通式(IIID-2)、通式(IIID-1)、通式(IIID-2)、通式(IIIC)、通式(III-1)或通式(III-1C)所示的化合物或其可藥用的鹽，其中 R^{2a} 選自氫原子、鹵素和 C_{1-6} 烷基；較佳地， R^{2a} 為氫原子。

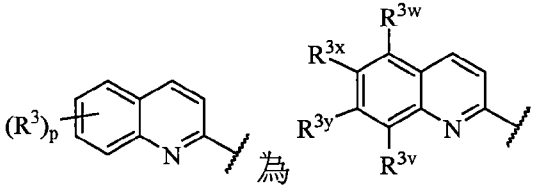
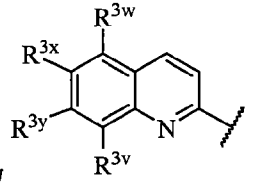
【0103】在本揭露的一些實施方案中，該通式(I)所示的化合物或其可藥用的鹽，其中環 A 為 3 至 8 員環烷基或 3 至 8 員雜環基；G 為 N 原子或 CR^{2a} ； R^{2a} 選自氫原子、鹵素和 C_{1-6} 烷基；各個 R^1 相同或不同，且各自獨立地選自氫原子、氖原子、鹵素、 $-C(O)R^8$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基和側氧基； R^8 為 C_{1-6} 烷基；n 為 0（即 R^1 為氫原子）、1、2、3 或 4；各個 R^2 相同或不同，且各自獨立地選自氫原子、鹵素和 C_{1-6} 烷基；m 為 0（即 R^2 為氫原子）、1 或 2；各個 R^3 相同或不同，且各自獨立地選自鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基和氰基；p 為 1、2 或 3； R^4 為氫原子或 3 至 8 員雜環基，該 3 至 8 員雜環基被選自羥基和羧基中的一個或多個相同或不同的取代基取代。

【0104】在本揭露的一些實施方案中，該通式(I)所示的化合物或其可藥用的鹽，其中環 A 為 5 或 6 員環烷基或 5 或 6 員雜環基；G 為 CR^{2a} ； R^{2a} 為氫原子；各個 R^1 相同或不同，且各自獨立地選自氫原子、氖原子、鹵素、 $-C(O)R^8$ 、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 烷氧基； R^8 為 C_{1-6} 烷基；n 為 0（即 R^1 為氫原子）、1、2、3 或 4；各個 R^2 為氫原子；各個 R^3 相同或不同，且各自獨立地選自鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基和氰基；p 為 1、2 或 3； R^4 為氫原子或 3 至 8 員雜環基；其中該 3 至 8 員雜環基被選自羥基和羧基中的一個或多個相同或不同的取代基取代。

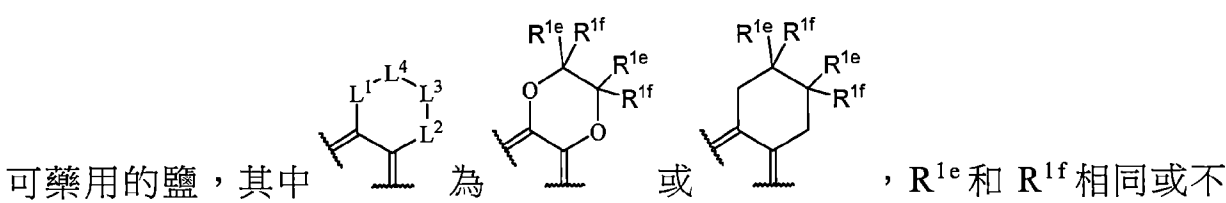
【0105】 在本揭露的一些實施方案中，該通式(II)所示的化合物或其

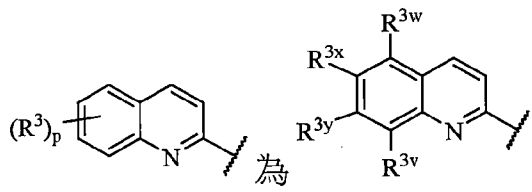
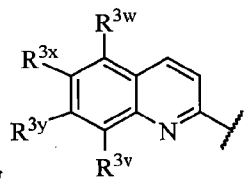


 ， R^{1a} 選自氫原子、 C_{1-6} 烷基和 $-C(O)R^8$ ， R^8 為 C_{1-6} 烷基； R^{1b} 和 R^{1c} 相同或不同，且各自獨立地選自氫原子、氖原子、鹵素和 C_{1-6} 烷基； G

為 N 原子或 CR^{2a} ； R^{2a} 為氫原子； m 為 0；
 為  ，
 R^{3v} 為鹵素， R^{3w} 、 R^{3x} 和 R^{3y} 相同或不同，且各自獨立地選自氫原子、鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 鹵烷氧基、氰基、3 至 8 員環烷基和 3 至 8 員雜環基，或者 R^{3w} 、 R^{3x} 與所連的碳原子一起形成 3 至 8 員環烷基； R^4 為氫原子或 3 至 8 員雜環基，該 3 至 8 員雜環基被選自羥基和羧基中的一個或多個相同或不同的取代基取代。

【0106】 在本揭露的一些實施方案中，該通式(III)所示的化合物或其

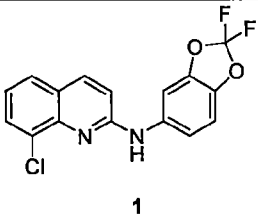
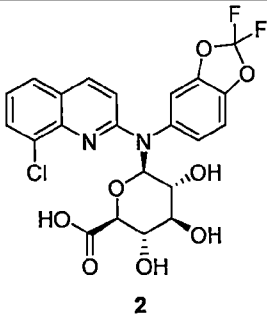


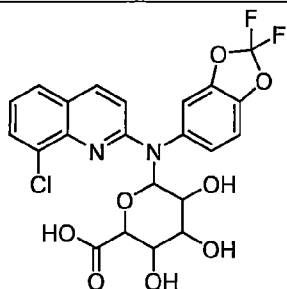
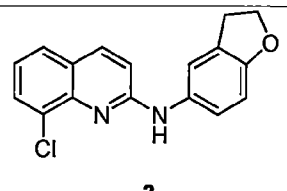
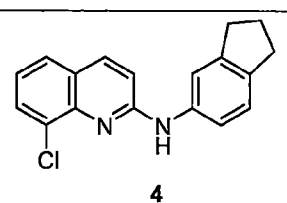
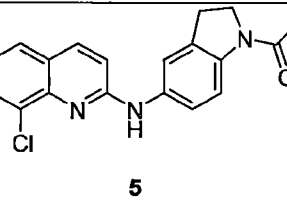
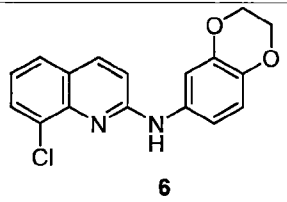
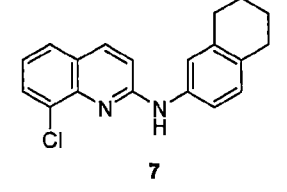
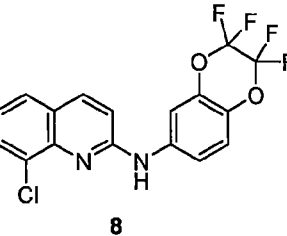
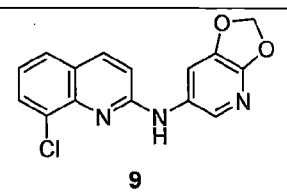
同，且各自獨立地選自氫原子、氖原子、鹵素和 C_{1-6} 烷基； G 為 N 原子或 CR^{2a} ； R^{2a} 為氫原子； m 為 0；
 為  ， R^{3v} 為鹵素， R^{3w} 、 R^{3x} 和 R^{3y} 相同或不同，且各自獨立地選自氫原子、鹵素、 C_{1-6}

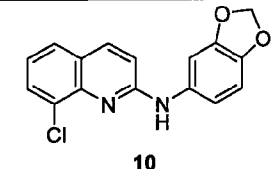
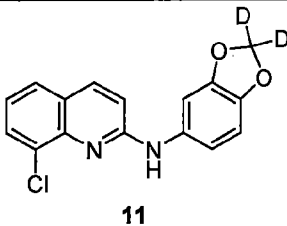
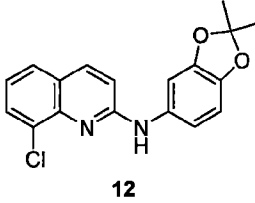
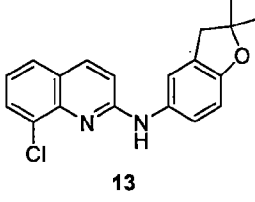
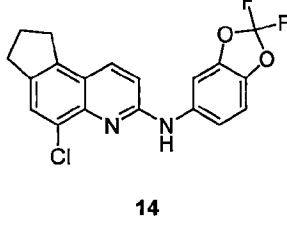
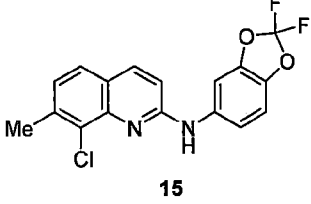
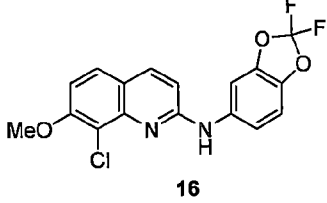
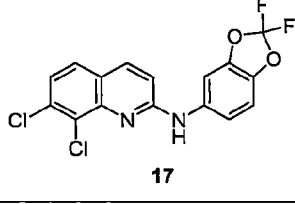
烷基、C₁₋₆ 鹵烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 鹵烷氧基、氰基、3 至 6 員環烷基和 3 至 6 員雜環基；R⁴ 為氫原子或 3 至 8 員雜環基，該 3 至 8 員雜環基被選自羥基和羧基中的一個或多個相同或不同的取代基取代。

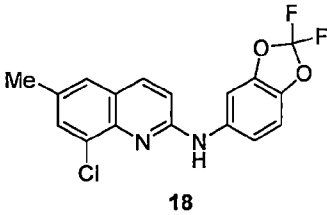
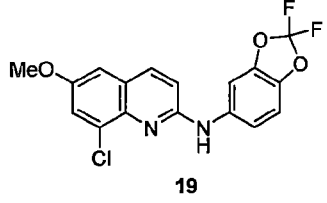
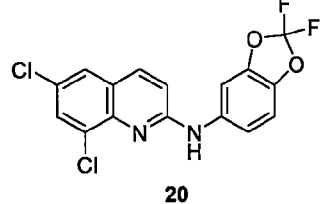
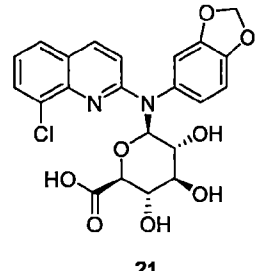
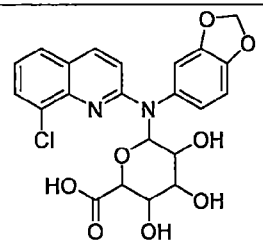
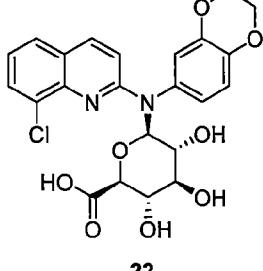
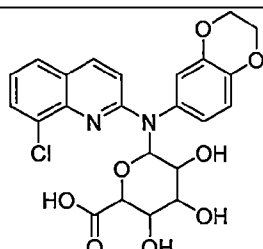
【0107】 在本揭露的一些實施方案中，該通式(I-3)或通式(I-4)所示的化合物或其可藥用的鹽，其中環 B 為 3 至 8 員環烷基或 3 至 8 員雜環基；環 A 為 5 或 6 員環烷基或 5 或 6 員雜環基；G 為 CR^{2a}；R^{2a} 為氫原子；各個 R¹ 相同或不同，且各自獨立地選自氫原子、氖原子、鹵素、-C(O)R⁸、C₁₋₆ 烷基和 C₁₋₆ 烷氧基；R⁸ 為 C₁₋₆ 烷基；n 為 0（即 R¹ 為氫原子）、1、2、3 或 4；R² 為氫原子；各個 R^{3a} 相同或不同，且各自獨立地選自鹵素、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基和氰基，r 為 0、1 或 2；R⁴ 為氫原子或 3 至 8 員雜環基；其中該 3 至 8 員雜環基被選自羥基和羧基中的一個或多個相同或不同的取代基取代。

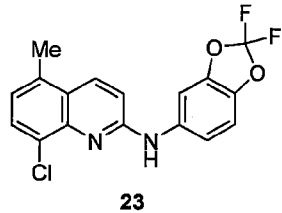
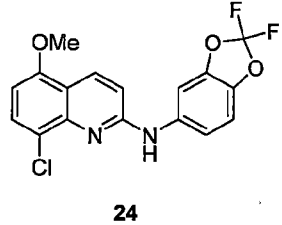
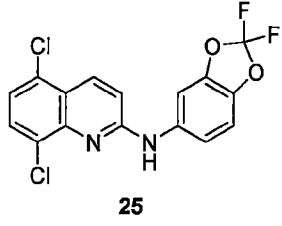
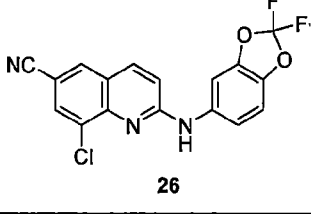
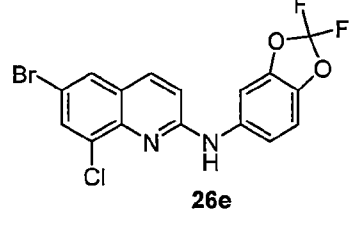
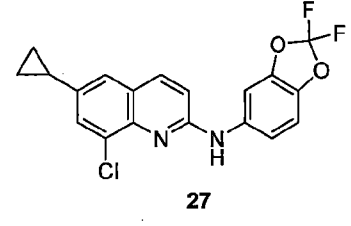
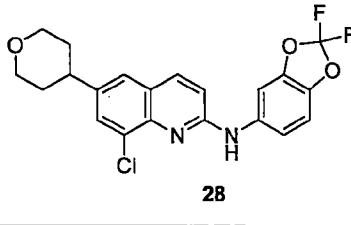
【0108】 表 A 本揭露的典型化合物包括但不限於：

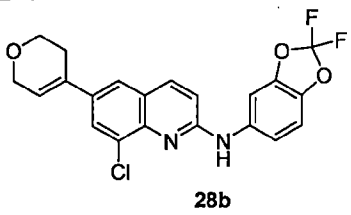
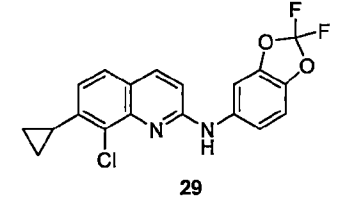
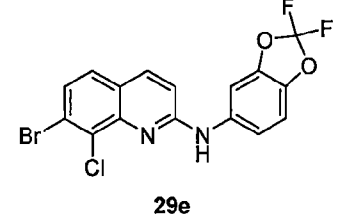
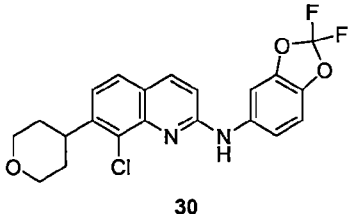
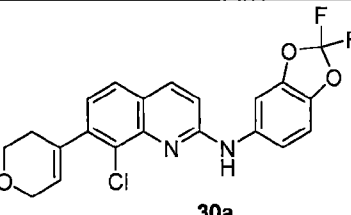
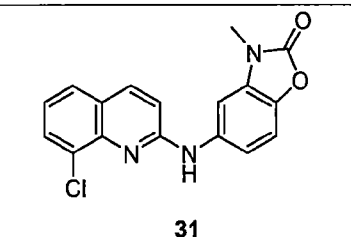
化合物編號	化合物結構	命名
1		8-氯-N-(2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-5-基)喹啉-2-胺 1
2		(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-6-((8-氯喹啉-2-基)(2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-5-基)胺基)-3,4,5-三羥基四氫-2 <i>H</i> -吡喃-2-羧酸 2

		6-((8-氯喹啉-2-基)(2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-5-基)胺基)-3,4,5-三羟基四氢-2H-吡喃-2-羧酸
3		8-氯-N-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)喹啉-2-胺 3
4		8-氯-N-(2,3-二氢-1H-茚-5-基)喹啉-2-胺 4
5		1-(5-((8-氯喹啉-2-基)胺基)吲哚-1-基)乙烷-1-酮 5
6		8-氯-N-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)喹啉-2-胺 6
7		8-氯-N-(5,6,7,8-四氢萘-2-基)喹啉-2-胺 7
8		8-氯-N-(2,2,3,3-四氟-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)喹啉-2-胺 8
9		N-(8-氯喹啉-2-基)-[1,3]二氧雜環戊并[4,5-b]吡啶-6-胺 9

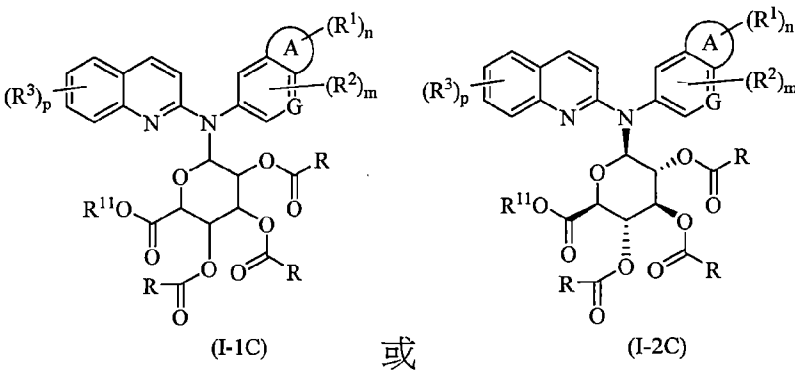
10	 10	<i>N</i> -(8-氯喹啉-2-基)-5-(苯并[<i>d</i>][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)喹啉-2-胺 10
11	 11	<i>N</i> -(8-氯喹啉-2-基)-5-(2,2-二氘-1,3-苯并[<i>d</i>][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)喹啉-2-胺 11
12	 12	8-氯- <i>N</i> -(2,2-二甲基苯并[<i>d</i>][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)喹啉-2-胺 12
13	 13	8-氯- <i>N</i> -(2,2-二甲基-2,3-二氢苯并呋喃-5-基)喹啉-2-胺 13
14	 14	5-氯- <i>N</i> -(2,2-二氟苯并[<i>d</i>][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)-8,9-二氢-7 <i>H</i> -环戊烯并[<i>f</i>]喹啉-3-胺 14
15	 15	8-氯- <i>N</i> -(2,2-二氟苯并[<i>d</i>][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)-7-甲基喹啉-2-胺 15
16	 16	8-氯- <i>N</i> -(2,2-二氟苯并[<i>d</i>][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)-7-甲氧基喹啉-2-胺 16
17	 17	7,8-二氯- <i>N</i> -(2,2-二氟苯并[<i>d</i>][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)-喹啉-2-胺 17

18	 18	8-氯- <i>N</i> -(2,2-二氟苯并 [<i>d</i>][1,3]二氧雜環戊烯-5- 基)-6-甲基喹啉-2-胺 18
19	 19	8-氯- <i>N</i> -(2,2-二氟苯并 [<i>d</i>][1,3]二氧雜環戊烯-5- 基)-6-甲氧基喹啉-2-胺 19
20	 20	6,8-二氯- <i>N</i> -(2,2-二氟苯并 [<i>d</i>][1,3]二氧雜環戊烯-5-基) 喹啉-2-胺 20
21	 21	(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-6-(苯并 [<i>d</i>][1,3]二氧雜環戊烯-5-基 (8-氯喹啉-2-基)胺基)-3,4,5- 三羟基四氫-2 <i>H</i> -吡喃-2-羧 酸 21
		6-(苯并[<i>d</i>][1,3]二氧雜環戊 烯-5-基(8-氯喹啉-2-基)胺 基)-3,4,5-三羟基四氫-2 <i>H</i> - 吡喃-2-羧酸
22	 22	(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-6-((8-氯 喹啉-2-基)(2,3-二氫苯并 [<i>b</i>][1,4]二氧雜環己烯-6-基) 胺基)-3,4,5-三羟基四氫- 2 <i>H</i> -吡喃-2-羧酸 22
		6-((8-氯喹啉-2-基)(2,3-二 氫苯并[<i>b</i>][1,4]二氧雜環己 烯-6-基)胺基)-3,4,5-三羟基 四氫-2 <i>H</i> -吡喃-2-羧酸

23	 23	8-氯- <i>N</i> -(2,2-二氟苯并 [<i>d</i>][1,3]二氧雜環戊烯-5- 基)-5-甲基喹啉-2-胺 23
24	 24	8-氯- <i>N</i> -(2,2-二氟苯并 [<i>d</i>][1,3]二氧雜環戊烯-5- 基)-5-甲氧基喹啉-2-胺 24
25	 25	5,8-二氯- <i>N</i> -(2,2-二氟苯并 [<i>d</i>][1,3]二氧雜環戊烯-5-基) 喹啉-2-胺 25
26	 26	8-氯-2-((2,2-二氟苯并 [<i>d</i>][1,3]二氧雜環戊烯-5-基) 胺基)喹啉-6-腈 26
26e	 26e	6-溴-8-氯- <i>N</i> -(2,2-二氟苯并 [<i>d</i>][1,3]二氧雜環戊烯-5-基) 喹啉-2-胺 26e
27	 27	8-氯-6-環丙基- <i>N</i> -(2,2-二氟 苯并[<i>d</i>][1,3]二氧雜環戊烯- 5-基)喹啉-2-胺 27
28	 28	8-氯- <i>N</i> -(2,2-二氟苯并 [<i>d</i>][1,3]二氧雜環戊烯-5- 基)-6-(四氫-2 <i>H</i> -吡喃-4-基) 喹啉-2-胺 28

28b	 28b	8-氯- <i>N</i> -(2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-5-基)-6-(3,6-二氫-2 <i>H</i> -吡喃-4-基)喹啉-2-胺 28b
29	 29	8-氯-7-環丙基- <i>N</i> -(2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-5-基)喹啉-2-胺 29
29e	 29e	7-溴-8-氯- <i>N</i> -(2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-5-基)喹啉-2-胺 29e
30	 30	8-氯- <i>N</i> -(2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-5-基)-7-(四氫-2 <i>H</i> -吡喃-4-基)喹啉-2-胺 30
30a	 30a	8-氯- <i>N</i> -(2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-5-基)-7-(3,6-二氫-2 <i>H</i> -吡喃-4-基)喹啉-2-胺 30a
31	 31	5-((8-氯喹啉-2-基)胺基)-3-甲基苯并[d]噁唑-2(3 <i>H</i>)-酮 31

【0109】 本揭露的另一方面關於通式(I-1C)或(I-2C)所示的化合物或其鹽：

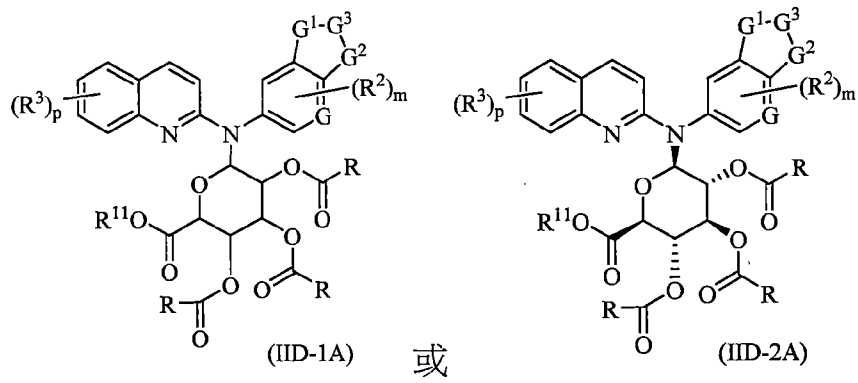


其中，

R 和 R¹¹ 相同或不同，且各自獨立地選自烷基、環烷基和雜環基；較佳地，R 為 C₁₋₆ 烷基；R¹¹ 為 C₁₋₆ 烷基；

環 A、G、R¹ 至 R³、m、n 和 p 如通式(I)中所定義。

【0110】 本揭露的另一方面關於通式(IID-1A)或(IID-2A)所示的化合物或其鹽：

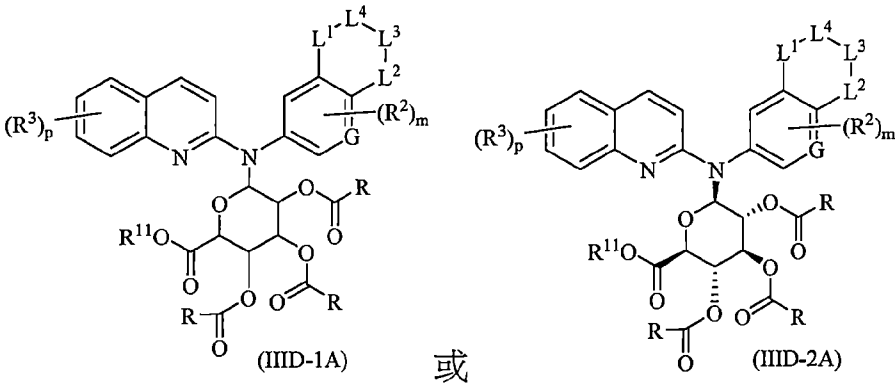


其中，

R 和 R¹¹ 相同或不同，且各自獨立地選自烷基、環烷基和雜環基；較佳地，R 為 C₁₋₆ 烷基；R¹¹ 為 C₁₋₆ 烷基；

環 A、G、G¹、G²、G³、R²、R³、m 和 p 如通式(II)中所定義。

【0111】 本揭露的另一方面關於通式(IIID-1A)或(IIID-2A)所示的化合物或其鹽：



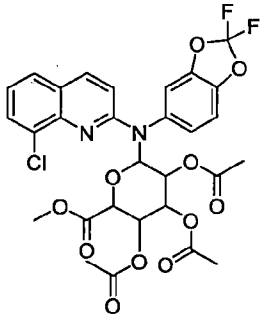
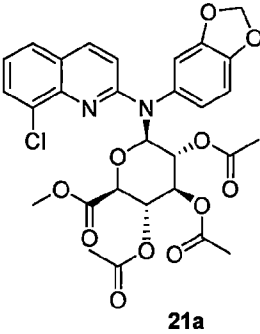
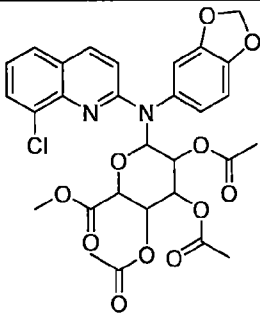
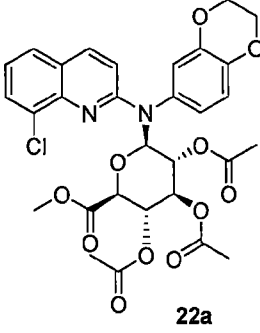
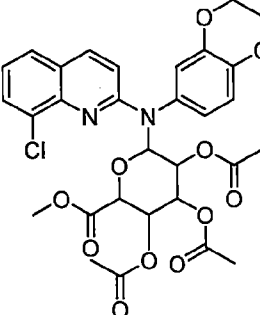
其中，
R 和 R¹¹ 相同或不同，且各自獨立地選自烷基、環烷基和雜環基；較佳地，R 為 C₁₋₆ 烷基；R¹¹ 為 C₁₋₆ 烷基；
環 A、G、L¹、L²、L³、L⁴、R²、R³、m 和 p 如通式(III)中所定義。

【0112】 在本揭露的一些實施方案中，該通式(I-1C)、(I-2C)、(IID-1A)、(IID-2A)、(IIID-1A)或(IIID-2A)所示的化合物或其可藥用的鹽，其中 R 為 C₁₋₆ 烷基；較佳地，R 為甲基。

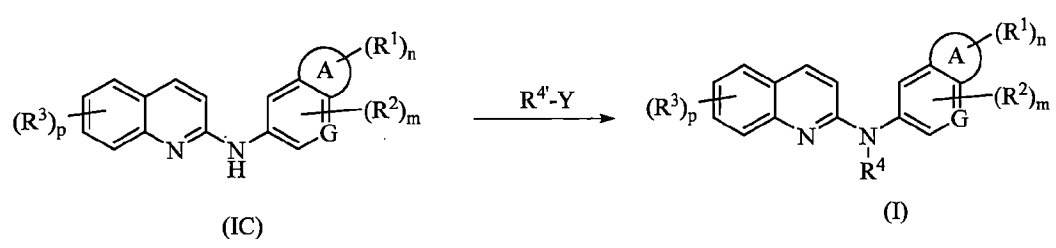
【0113】 在本揭露的一些實施方案中，該通式(I-1C)、(I-2C)、(IID-1A)、(IID-2A)、(IIID-1A)或(IIID-2A)所示的化合物或其可藥用的鹽，其中 R¹¹ 為 C₁₋₆ 烷基；較佳地，R¹¹ 為甲基。

【0114】 表 B 本揭露的典型中間體化合物包括但不限於：

化合物編號	化合物結構	命名
2b		(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>S</i>)-2-((8-氯喹啉-2-基)(2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-5-基)胺基)-6-(甲氧基羰基)四氫-2 <i>H</i> -吡喃-3,4,5-三醋酸酯 2b

		2-((8-氯喹啉-2-基)(2,2-二氟 苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯- 5-基)胺基)-6-(甲氧基羰基) 四氫-2H-吡喃-3,4,5-三醋酸 酯
21a	 21a	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>S</i>)-2-(苯并 [d][1,3]二氧雜環戊烯-5- 基)(8-氯喹啉-2-基)胺基)-6- (甲氧基羰基)四氫-2H-吡喃- 3,4,5-三醋酸酯 21a
		2-(苯并[d][1,3]二氧雜環戊 烯-5-基)(8-氯喹啉-2-基)胺 基)-6-(甲氧基羰基)四氫-2H- 吡喃-3,4,5-三醋酸酯
22a	 22a	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>S</i>)-2-((8-氯喹 啉-2-基)(2,3-二氫苯并 [b][1,4]二氧雜環己烯-6-基) 胺基)-6-(甲氧基羰基)四氫- 2H-吡喃-3,4,5-三醋酸酯 22a
		2-((8-氯喹啉-2-基)(2,3-二氫 苯并[b][1,4]二氧雜環己烯- 6-基)胺基)-6-(甲氧基羰基) 四氫-2H-吡喃-3,4,5-三醋酸 酯

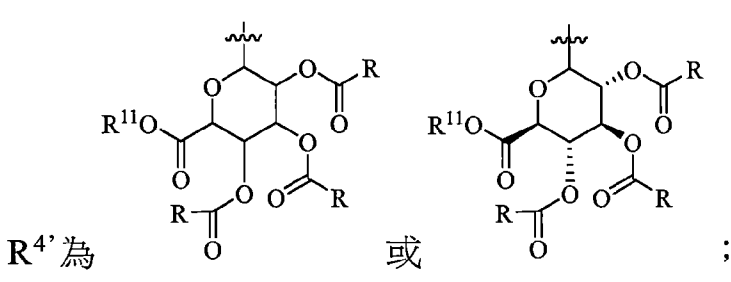
【0115】 本揭露的另一方面關於一種製備通式(I)所示的化合物或其可藥用的鹽的方法，該方法包括：



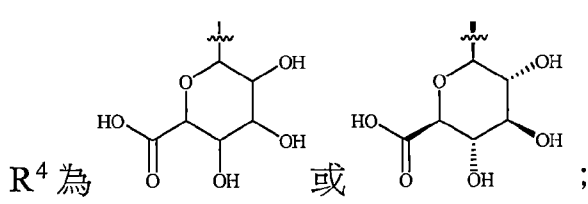
通式(IC)的化合物或其可藥用的鹽與 R^4-Y 化合物反應，然後脫去 R^4 上的保護基，得到通式(I)的化合物或其可藥用的鹽；

其中，

Y 為鹵素；較佳為 Br 原子；

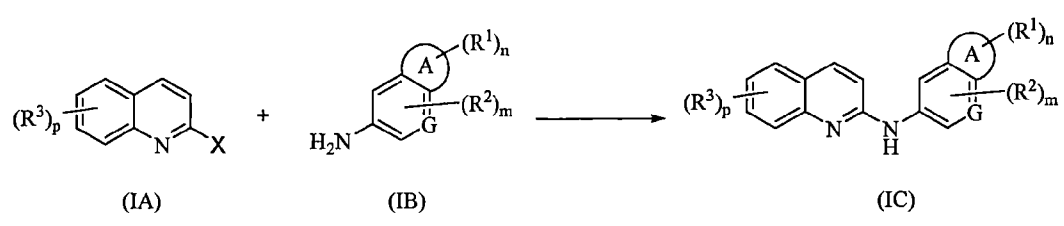


R 和 R^{11} 相同或不同，且各自獨立地選自烷基、環烷基和雜環基；較佳地，R 為 C_{1-6} 烷基； R^{11} 為 C_{1-6} 烷基；



環 A、G、 R^1 至 R^3 、m、n 和 p 如通式(I)中所定義。

【0116】 本揭露的另一方面關於一種製備通式(IC)所示的化合物或其可藥用的鹽的方法，該方法包括：



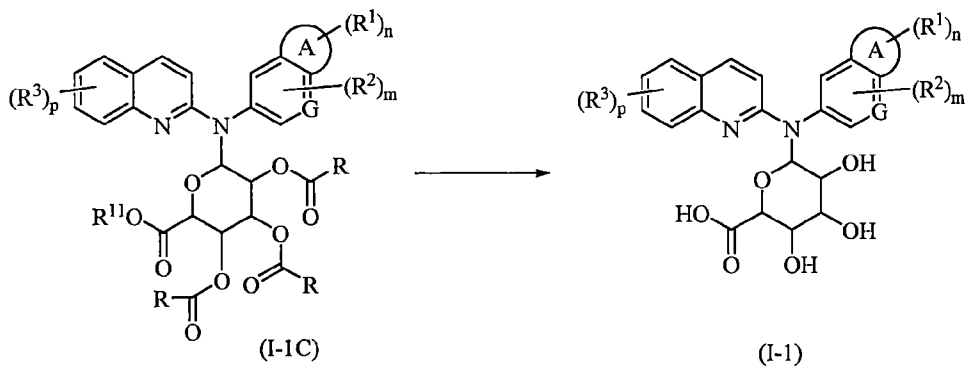
通式(IA)化合物或其鹽與通式(IB)化合物或其鹽反應，得到通式(IC)的化合物或其可藥用的鹽；

其中，

X 為鹵素；較佳為 Cl 原子；

環 A、G、R¹ 至 R³、m、n 和 p 如通式(IC)中所定義。

【0117】 本揭露的另一方面關於一種製備通式(I-1)所示的化合物或其可藥用的鹽的方法，該方法包括：



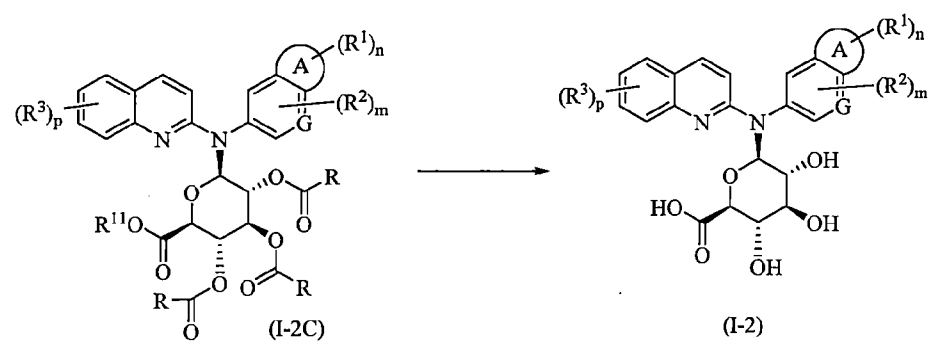
通式(I-1C)化合物或其鹽發生酯水解反應，得到通式(I-1)的化合物或其可藥用的鹽；

其中，

R 和 R¹¹ 如通式(I-1C)中所定義；

環 A、G、R¹ 至 R³、m、n 和 p 如通式(I-1)中所定義。

【0118】 本揭露的另一方面關於一種製備通式(I-2)所示的化合物或其可藥用的鹽的方法，該方法包括：



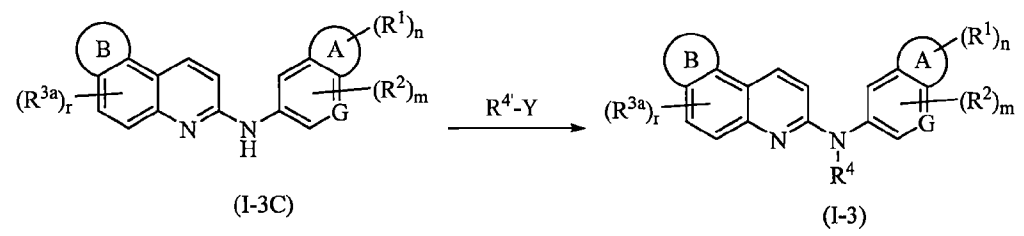
通式(I-2C)化合物或其鹽發生酯水解反應，得到通式(I-2)的化合物或其可藥用的鹽；

其中，

R 和 R¹¹ 如通式(I-2C)中所定義；

環 A、G、R¹至 R³、m、n 和 p 如通式(I-2)中所定義。

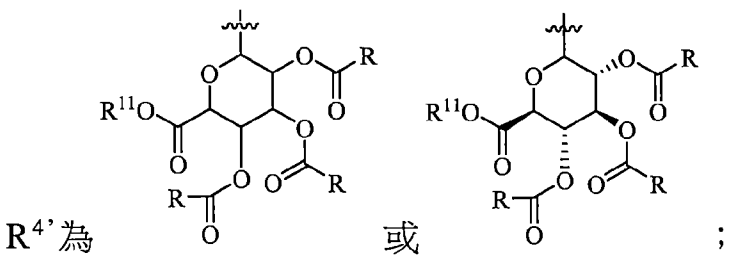
【0119】 本揭露的另一方面關於一種製備通式(I-3)所示的化合物或其可藥用的鹽的方法，該方法包括：



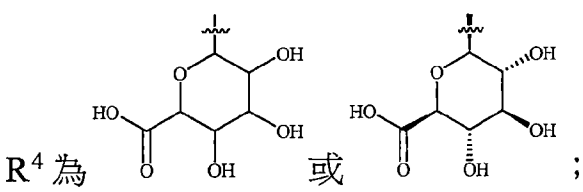
通式(I-3C)的化合物或其可藥用的鹽與 R⁴'-Y 化合物反應，然後脫去 R⁴'上的保護基，得到通式(I-3)的化合物或其可藥用的鹽；

其中，

Y 為鹵素；較佳為 Br 原子；

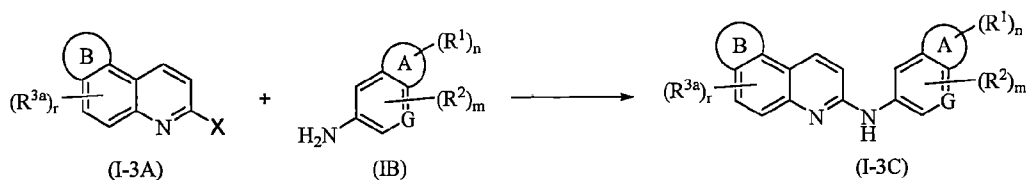


【0120】 R 和 R¹¹ 相同或不同，且各自獨立地選自烷基、環烷基和雜環基；較佳地，R 為 C₁₋₆ 烷基；R¹¹ 為 C₁₋₆ 烷基；



環 A、環 B、G、R¹、R²、R^{3a}、m、n 和 r 如通式(I-3)中所定義。

【0121】 本揭露的另一方面關於一種製備通式(I-3C)所示的化合物或其可藥用的鹽的方法，該方法包括：



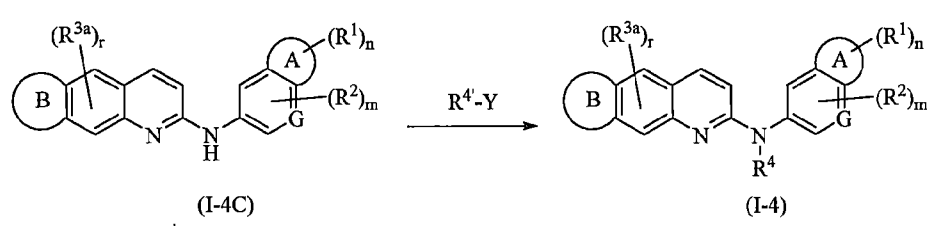
通式(I-3A)化合物或其鹽與通式(II)化合物或其鹽反應，得到通式(I-3C)的化合物或其可藥用的鹽；

其中，

X 為鹵素；較佳為 Cl 原子；

環 A、環 B、G、R¹、R²、R^{3a}、m、n 和 r 如通式(I-3C)中所定義。

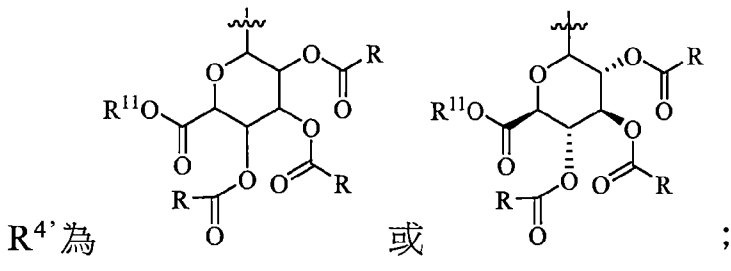
【0122】 本揭露的另一方面關於一種製備通式(I-4)所示的化合物或其可藥用的鹽的方法，該方法包括：



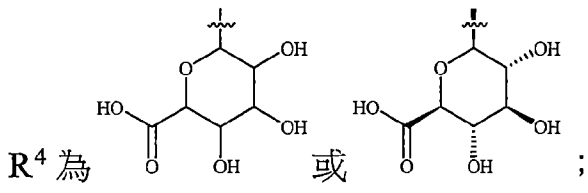
【0123】 通式(I-4C)的化合物或其可藥用的鹽與 $R^{4'}$ -Y 化合物反應，然後脫去 $R^{4'}$ 上的保護基，得到通式(I-4)的化合物或其可藥用的鹽；

其中，

Y 為鹵素；較佳為 Br 原子；

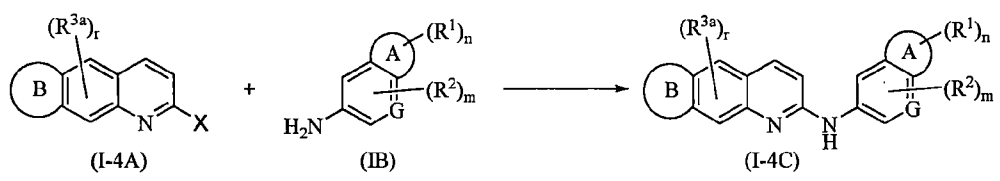


R 和 R^{11} 相同或不同，且各自獨立地選自烷基、環烷基和雜環基；較佳地，R 為 C_{1-6} 烷基； R^{11} 為 C_{1-6} 烷基；



環 A、環 B、G、 R^1 、 R^2 、 R^{3a} 、m、n 和 r 如通式(I-4)中所定義。

【0124】 本揭露的另一方面關於一種製備通式(I-4C)所示的化合物或其可藥用的鹽的方法，該方法包括：



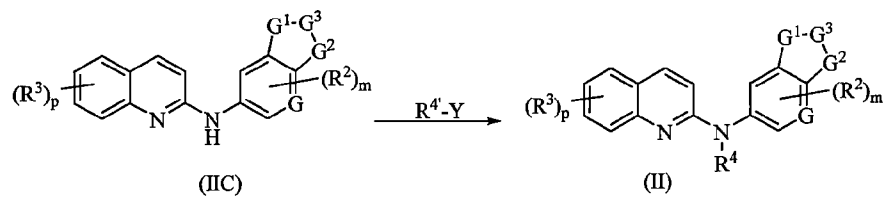
通式(I-4A)化合物或其鹽與通式(IB)化合物或其鹽反應，得到通式(I-4C)的化合物或其可藥用的鹽；

其中，

X 為鹵素；較佳為 Cl 原子；

環 A、環 B、G、R¹、R²、R^{3a}、m、n 和 r 如通式(I-4C)中所定義。

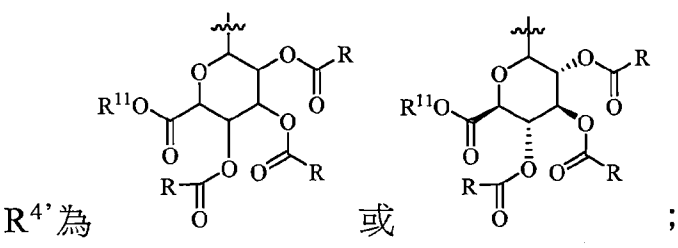
【0125】 本揭露的另一方面關於一種製備通式(II)所示的化合物或其可藥用的鹽的方法，該方法包括：



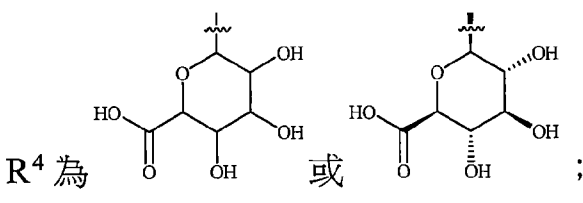
通式(IIC)的化合物或其可藥用的鹽與 R^{4'}-Y 化合物反應，然後脫去 R^{4'} 上的保護基，得到通式(II)的化合物或其可藥用的鹽；

其中，

Y 為鹵素；較佳為 Br 原子；

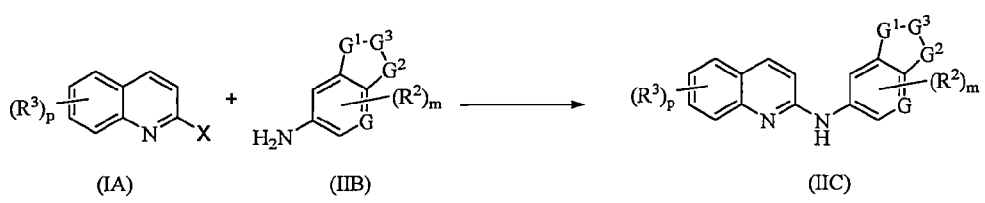


R 和 R¹¹ 相同或不同，且各自獨立地選自烷基、環烷基和雜環基；較佳地，R 為 C₁₋₆ 烷基；R¹¹ 為 C₁₋₆ 烷基；



G、G¹、G²、G³、R²、R³、m 和 p 如通式(II)中所定義。

【0126】 本揭露的另一方面關於一種製備通式(IIC)所示的化合物或其可藥用的鹽的方法，該方法包括：



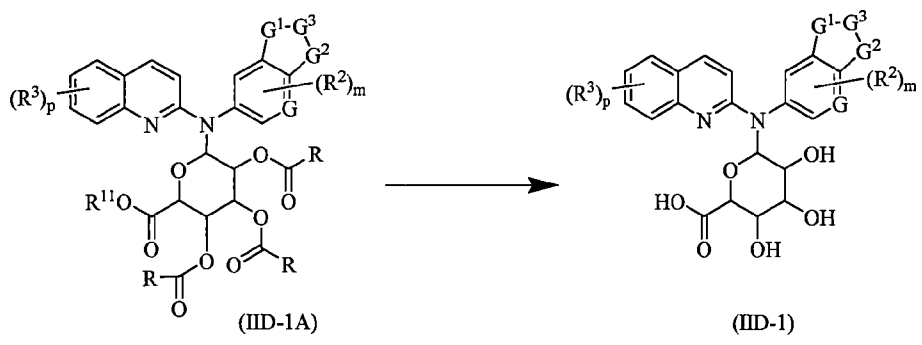
通式(IA)化合物或其鹽與通式(IIB)化合物或其鹽反應，得到通式(IIC)的化合物或其可藥用的鹽；

其中，

X 為鹵素；較佳為 Cl 原子；

G、G¹、G²、G³、R²、R³、m 和 p 如通式(IIC)中所定義。

【0127】 本揭露的另一方面關於一種製備通式(IID-1)所示的化合物或其可藥用的鹽的方法，該方法包括：



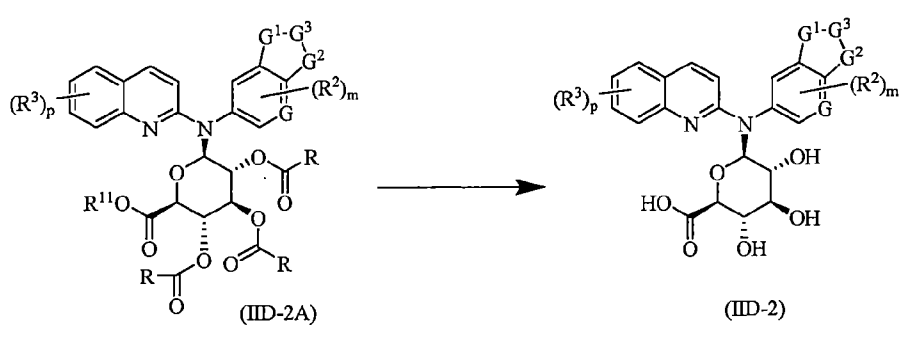
通式(IID-1A)化合物或其鹽發生酯水解反應，得到通式(IID-1)的化合物或其可藥用的鹽；

其中，

R 和 R¹¹ 相同或不同，且各自獨立地選自烷基、環烷基和雜環基；較佳地，R 為 C₁₋₆ 烷基；R¹¹ 為 C₁₋₆ 烷基；

G、G¹、G²、G³、R²、R³、m 和 p 如通式(IID-1)中所定義。

【0128】 本揭露的另一方面關於一種製備通式(IID-2)所示的化合物或其可藥用的鹽的方法，該方法包括：



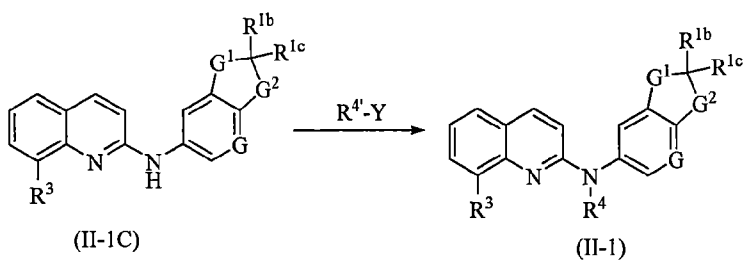
通式(IID-2A)化合物或其鹽發生酯水解反應，得到通式(IID-2)的化合物或其可藥用的鹽；

其中，

R 和 R¹¹ 相同或不同，且各自獨立地選自烷基、環烷基和雜環基；較佳地，R 為 C₁₋₆ 烷基；R¹¹ 為 C₁₋₆ 烷基；

G、G¹、G²、G³、R²、R³、m 和 p 如通式(IID-2)中所定義。

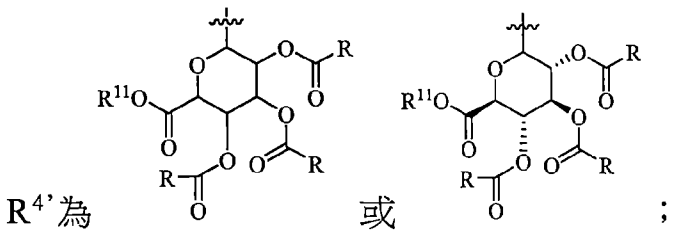
【0129】 本揭露的另一方面關於一種製備通式(II-1)所示的化合物或其可藥用的鹽的方法，該方法包括：



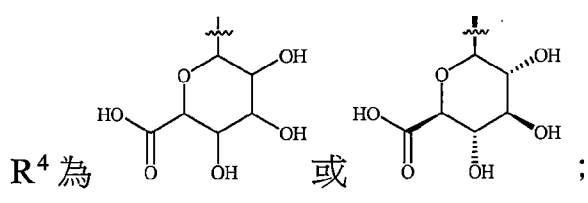
通式(II-1C)的化合物或其可藥用的鹽與 R^{4'}-Y 化合物反應，然後脫去 R^{4'}上的保護基，得到通式(II-1)的化合物或其可藥用的鹽；

其中，

Y 為鹵素；較佳為 Br 原子；

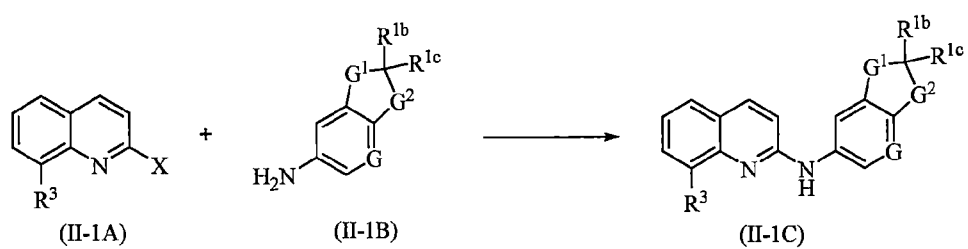


【0130】 R 和 R¹¹ 相同或不同，且各自獨立地選自烷基、環烷基和雜環基；較佳地，R 為 C₁₋₆ 烷基；R¹¹ 為 C₁₋₆ 烷基；



G、G¹、G²、R^{1b}、R^{1c} 和 R³ 如通式(II-1)中所定義；較佳地，R³ 為鹵素。

【0131】 本揭露的另一方面關於一種製備通式(II-1C)所示的化合物或其可藥用的鹽的方法，該方法包括：



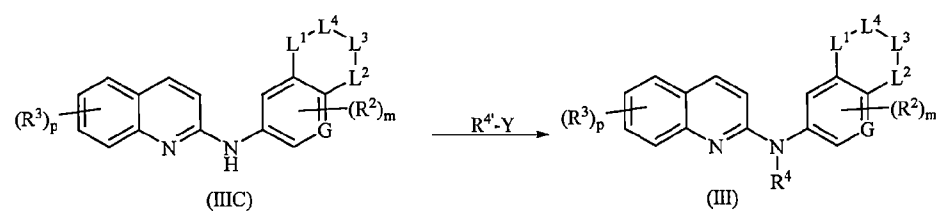
通式(II-1A)化合物或其鹽與通式(II-1B)化合物或其鹽反應，得到通式(II-1C)的化合物或其可藥用的鹽；

其中，

X 為鹵素；較佳為 Cl 原子；

G、G¹、G²、R^{1b}、R^{1c} 和 R³ 如通式(II-1C)中所定義；較佳地，R³ 為鹵素。

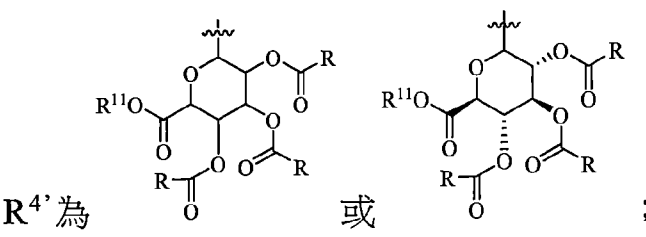
【0132】 本揭露的另一方面關於一種製備通式(III)所示的化合物或其可藥用的鹽的方法，該方法包括：



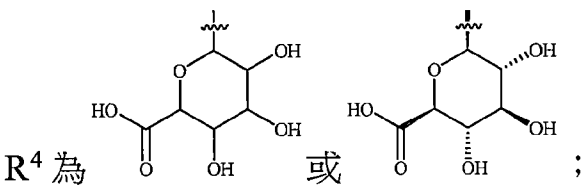
通式(IIIC)的化合物或其可藥用的鹽與 $R^{4'}-Y$ 化合物反應，然後脫去 $R^{4'}$ 上的保護基，得到通式(III)的化合物或其可藥用的鹽；

其中，

Y 為鹵素；較佳為 Br 原子；

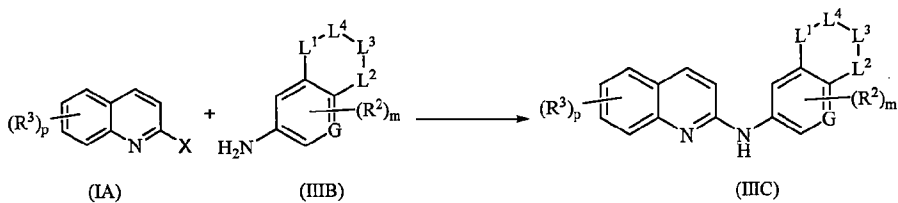


R 和 R^{11} 相同或不同，且各自獨立地選自烷基、環烷基和雜環基；較佳地，R 為 C_{1-6} 烷基； R^{11} 為 C_{1-6} 烷基；



G、 L^1 、 L^2 、 L^3 、 L^4 、 R^2 、 R^3 、m 和 p 如通式(III)中所定義。

【0133】 本揭露的另一方面關於一種製備通式(IIIC)所示的化合物或其可藥用的鹽的方法，該方法包括：



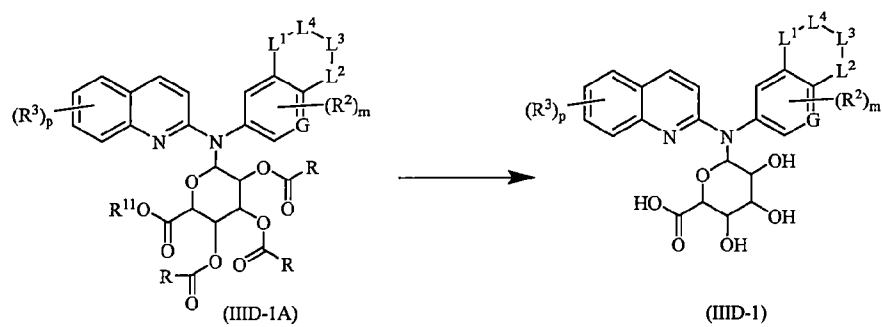
通式(IA)化合物或其鹽與通式(IIIB)化合物或其鹽反應，得到通式(IIIC)的化合物或其可藥用的鹽；

其中，

X 為鹵素；較佳為 Cl 原子；

G、 L^1 、 L^2 、 L^3 、 L^4 、 R^2 、 R^3 、m 和 p 如通式(IIIC)中所定義。

【0134】 本揭露的另一方面關於一種製備通式(IIID-1)所示的化合物或其可藥用的鹽的方法，該方法包括：



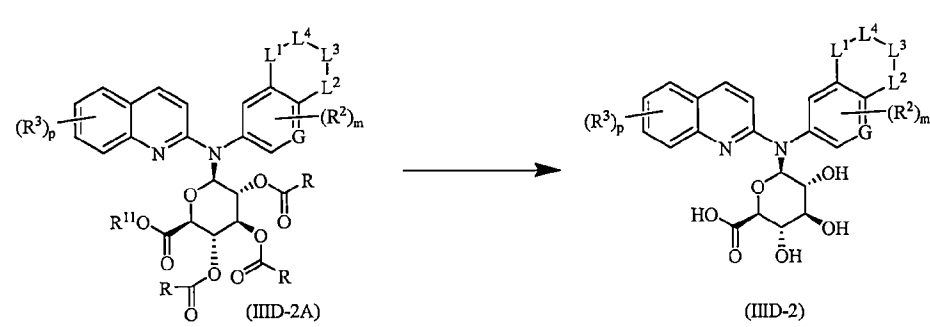
通式(IIID-1A)化合物或其鹽發生酯水解反應，得到通式(IIID-1)的化合物或其可藥用的鹽；

其中，

R 和 R¹¹ 相同或不同，且各自獨立地選自烷基、環烷基和雜環基；較佳地，R 為 C₁₋₆ 烷基；R¹¹ 為 C₁₋₆ 烷基；

G、L¹、L²、L³、L⁴、R²、R³、m 和 p 如通式(IIID-1)中所定義。

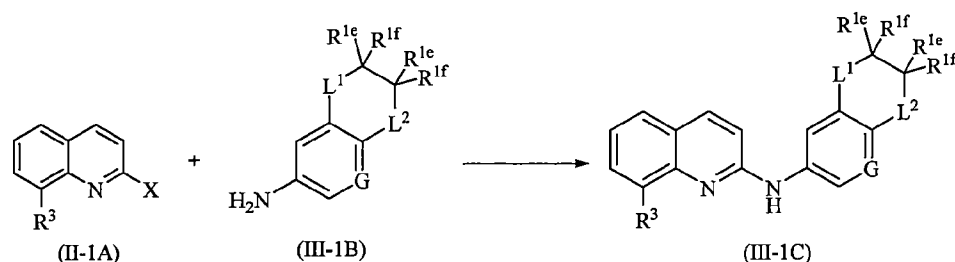
【0135】 本揭露的另一方面關於一種製備通式(IIID-2)所示的化合物或其可藥用的鹽的方法，該方法包括：



通式(IIID-2A)化合物或其鹽發生酯水解反應，得到通式(IIID-2)的化合物或其可藥用的鹽；

其中，

【0137】 本揭露的另一方面關於一種製備通式(III-1C)所示的化合物或其可藥用的鹽的方法，該方法包括：



通式(II-1A)化合物或其鹽與通式(III-1B)化合物或其鹽反應，得到通式(III-1C)的化合物或其可藥用的鹽；

其中，

X 為鹵素；較佳為 Cl 原子；

G、L¹、L²、R¹ᵉ、R¹ᶠ和 R³ 如通式(III-1C)中所定義；較佳地，R³ 為鹵素。

【0138】 本揭露的另一方面關於一種醫藥組成物，該醫藥組成物含有治療有效量的本揭露通式(I)、通式(IC)、通式(I-1)、通式(I-2)、通式(I-3)、通式(I-3C)、通式(I-4)、通式(I-4C)、通式(II)、通式(IIC)、通式(II-1)、通式(II-1C)、通式(III)、通式(IID-1)、通式(IID-2)、通式(IIID-1)、通式(IIID-2)、通式(IIIC)、通式(III-1C)、通式(III-1)以及表 A 所示的化合物或其可藥用的鹽，以及一種或多種藥學上可接受的載體、稀釋劑或賦形劑。

【0139】 本揭露進一步關於通式(I)、通式(IC)、通式(I-1)、通式(I-2)、通式(I-3)、通式(I-3C)、通式(I-4)、通式(I-4C)、通式(II)、通式(IIC)、通式(II-1)、通式(II-1C)、通式(III)、通式(IID-1)、通式(IID-2)、通式(IIID-1)、通式(IIID-2)、通式(IIIC)、通式(III-1C)、通式(III-1)以及表 A 所示的

化合物或其可藥用的鹽，或包含其的醫藥組成物在製備用於調節 miRNA 水平的藥物中的用途；較佳地，該 miRNA 為 miR-124。

【0140】本揭露進一步關於通式(I)、通式(IC)、通式(I-1)、通式(I-2)、通式(I-3)、通式(I-3C)、通式(I-4)、通式(I-4C)、通式(II)、通式(IIC)、通式(II-1)、通式(II-1C)、通式(III)、通式(IID-1)、通式(IID-2)、通式(IIID-1)、通式(IIID-2)、通式(IIIC)、通式(III-1C)、通式(III-1)以及表 A 所示的化合物或其可藥用的鹽，或包含其的醫藥組成物在製備用於治療藉由調節 miRNA 水平而改善的疾病或病況的藥物中的用途。

【0141】本揭露進一步關於通式(I)、通式(IC)、通式(I-1)、通式(I-2)、通式(I-3)、通式(I-3C)、通式(I-4)、通式(I-4C)、通式(II)、通式(IIC)、通式(II-1)、通式(II-1C)、通式(III)、通式(IID-1)、通式(IID-2)、通式(IIID-1)、通式(IIID-2)、通式(IIIC)、通式(III-1C)、通式(III-1)以及表 A 所示的化合物或其可藥用的鹽，或包含其的醫藥組成物在製備用於治療和/或預防疾病或病況的藥物中的用途，該疾病或病況選自病毒感染、炎症和癌症。

【0142】本揭露進一步關於通式(I)、通式(IC)、通式(I-1)、通式(I-2)、通式(I-3)、通式(I-3C)、通式(I-4)、通式(I-4C)、通式(II)、通式(IIC)、通式(II-1)、通式(II-1C)、通式(III)、通式(IID-1)、通式(IID-2)、通式(IIID-1)、通式(IIID-2)、通式(IIIC)、通式(III-1C)、通式(III-1)以及表 A 所示的化合物或其可藥用的鹽，或包含其的醫藥組成物在製備用於治療和/或預防 AIDS 或 AIDS 相關的病況或人類免疫缺陷病毒(HIV)藥物中的用途。

【0143】本揭露進一步關於通式(I)、通式(IC)、通式(I-1)、通式(I-2)、通式(I-3)、通式(I-3C)、通式(I-4)、通式(I-4C)、通式(II)、通式(IIC)、通

式(II-1)、通式(II-1C)、通式(III)、通式(IID-1)、通式(IID-2)、通式(IIID-1)、通式(IIID-2)、通式(IIIC)、通式(III-1C)、通式(III-1)以及表 A 所示的化合物或其可藥用的鹽，或包含其的醫藥組成物在製備用於治療和/或預防疾病或病況的藥物中的用途，該疾病或病況為炎症，該炎症選自自身免疫有關的炎性疾病、中樞神經系統(CNS)中的炎性疾病、關節中的炎性疾病、消化道中的炎性疾病、皮膚中的炎性疾病、上皮細胞有關的其他炎性疾病、與癌症有關的炎症、與刺激有關的炎症和與損傷有關的炎症。

【0144】本揭露進一步關於一種通式(I)、通式(IC)、通式(I-1)、通式(I-2)、通式(I-3)、通式(I-3C)、通式(I-4)、通式(I-4C)、通式(II)、通式(IIIC)、通式(II-1)、通式(II-1C)、通式(III)、通式(IID-1)、通式(IID-2)、通式(IIID-1)、通式(IIID-2)、通式(IIIC)、通式(III-1C)、通式(III-1)以及表 A 所示的化合物或其可藥用的鹽、或包括其的醫藥組成物，其用作治療和/或預防疾病或病況的藥物，其中該疾病或病況選自病毒感染、炎症和癌症；其中該炎症選自炎性腸病、類風濕性關節炎、多發性硬化、阿爾茨海默病、帕金森病、骨關節炎、動脈粥樣硬化、僵直性脊柱炎、銀屑癬、皮炎、系統性紅斑狼瘡、斯耶格倫(Sjogren)綜合症、支氣管炎、哮喘和與結腸癌有關的炎症；較佳地，該炎症為炎性腸病。

【0145】本揭露進一步關於通式(I)、通式(IC)、通式(I-1)、通式(I-2)、通式(I-3)、通式(I-3C)、通式(I-4)、通式(I-4C)、通式(II)、通式(IIIC)、通式(II-1)、通式(II-1C)、通式(III)、通式(IID-1)、通式(IID-2)、通式(IIID-1)、通式(IIID-2)、通式(IIIC)、通式(III-1C)、通式(III-1)以及表 A 所示的化合物或其可藥用鹽，或包含其的醫藥組成物在製備用於治療和/或預防疾

病或病況的藥物中的用途，該疾病或病況為癌症，該癌症選自白血病、淋巴瘤、巨球蛋白血症、重鏈病、肉瘤、癌瘤、胰腺癌、乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌、鱗癌、汗腺癌、皮脂腺癌、乳頭狀癌、囊腺癌、髓樣癌、支氣管癌、肝癌、膽管癌、絨毛膜癌、精原細胞瘤、胚胎癌、威爾姆氏腫瘤、宮頸癌、子宮癌、睪丸癌、肺癌、膀胱癌、神經膠質瘤、髓母細胞瘤、顱咽管瘤、室管膜瘤、松果體瘤、血管母細胞瘤、聽神經瘤、神經鞘瘤、神經纖維瘤、視網膜母細胞瘤、黑色素瘤、皮膚癌、腎癌、鼻咽癌、胃癌、食道癌、頭頸癌、結腸直腸癌、小腸癌、膽囊癌、兒科腫瘤、尿路上皮癌、輸尿管腫瘤、甲狀腺癌、骨瘤、成神經細胞瘤、腦瘤和骨髓瘤。

【0146】本揭露進一步關於一種調節 miRNA 水平的方法，其包括給予所需患者治療有效量的通式(I)、通式(IC)、通式(I-1)、通式(I-2)、通式(I-3)、通式(I-3C)、通式(I-4)、通式(I-4C)、通式(II)、通式(IIC)、通式(II-1)、通式(II-1C)、通式(III)、通式(IID-1)、通式(IID-2)、通式(IIID-1)、通式(IIID-2)、通式(IIIC)、通式(III-1C)、通式(III-1)以及表 A 所示的化合物或其可藥用的鹽、或包括其的醫藥組成物；較佳地，該 miRNA 為 miR-124。

【0147】本揭露進一步關於一種治療和/或預防疾病或病況的方法，其包括給予所需患者治療有效量的通式(I)、通式(IC)、通式(I-1)、通式(I-2)、通式(I-3)、通式(I-3C)、通式(I-4)、通式(I-4C)、通式(II)、通式(IIC)、通式(II-1)、通式(II-1C)、通式(III)、通式(IID-1)、通式(IID-2)、通式(IIID-1)、通式(IIID-2)、通式(IIIC)、通式(III-1C)、通式(III-1)以及表 A 所示的化合物或其可藥用的鹽、或包括其的醫藥組成物，其中該疾病或病況選自病毒感染、炎症和癌症；該炎症較佳選自自身免疫有關的炎性疾病、中樞

神經系統(CNS)中的炎性疾病、關節中的炎性疾病、消化道中的炎性疾病、皮膚中的炎性疾病、上皮細胞有關的其他炎性疾病、與癌症有關的炎症、與刺激有關的炎症和與損傷有關的炎症。

【0148】本揭露進一步關於一種通式(I)、通式(IC)、通式(I-1)、通式(I-2)、通式(I-3)、通式(I-3C)、通式(I-4)、通式(I-4C)、通式(II)、通式(IIC)、通式(II-1)、通式(II-1C)、通式(III)、通式(IID-1)、通式(IID-2)、通式(IIID-1)、通式(IIID-2)、通式(IIIC)、通式(III-1C)、通式(III-1)以及表 A 所示的化合物或其可藥用的鹽、或包括其的醫藥組成物，其用作治療和/或預防疾病或病況的藥物，其中該疾病或病況選自病毒感染、炎症和癌症；其中該炎症選自炎性腸病、類風濕性關節炎、多發性硬化、阿爾茨海默病、帕金森病、骨關節炎、動脈粥樣硬化、僵直性脊柱炎、銀屑癬、皮炎、系統性紅斑狼瘡、斯耶格倫(Sjogren)綜合症、支氣管炎、哮喘和與結腸癌有關的炎症；較佳地，該炎症為炎性腸病。

【0149】本揭露進一步關於一種治療和/或預防疾病或病況的方法，其包括給予所需患者治療有效量的通式(I)、通式(IC)、通式(I-1)、通式(I-2)、通式(I-3)、通式(I-3C)、通式(I-4)、通式(I-4C)、通式(II)、通式(IIC)、通式(II-1)、通式(II-1C)、通式(III)、通式(IID-1)、通式(IID-2)、通式(IIID-1)、通式(IIID-2)、通式(IIIC)、通式(III-1C)、通式(III-1)以及表 A 所示的化合物或其可藥用的鹽、或包括其的醫藥組成物，其中該疾病或病況選自病毒感染、炎症和癌症；該癌症選自白血病、淋巴瘤、巨球蛋白血症、重鏈病、肉瘤、癌瘤、胰腺癌、乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌、鱗癌、汗腺癌、皮脂腺癌、乳頭狀癌、囊腺癌、髓樣癌、支氣管癌、肝癌、膽管癌、絨毛膜

癌、精原細胞瘤、胚胎癌、威爾姆氏腫瘤、宮頸癌、子宮癌、睪丸癌、肺癌、膀胱癌、神經膠質瘤、髓母細胞瘤、顱咽管瘤、室管膜瘤、松果體瘤、血管母細胞瘤、聽神經瘤、神經鞘瘤、神經纖維瘤、視網膜母細胞瘤、黑色素瘤、皮膚癌、腎癌、鼻咽癌、胃癌、食道癌、頭頸癌、結腸直腸癌、直腸癌、小腸癌、膽囊癌、兒科腫瘤、尿路上皮癌、輸尿管腫瘤、甲狀腺癌、骨瘤、成神經細胞瘤、腦瘤和骨髓瘤。

【0150】本揭露進一步關於一種治療和/或預防疾病或病況的方法，其包括給予所需患者治療有效量的通式(I)、通式(IC)、通式(I-1)、通式(I-2)、通式(I-3)、通式(I-3C)、通式(I-4)、通式(I-4C)、通式(II)、通式(IIC)、通式(II-1)、通式(II-1C)、通式(III)、通式(IID-1)、通式(IID-2)、通式(IIID-1)、通式(IIID-2)、通式(IIIC)、通式(III-1C)、通式(III-1)以及表 A 所示的化合物或其可藥用的鹽、或包括其的醫藥組成物，其中該疾病或病況選自 AIDS 或 AIDS 相關的病況和人類免疫缺陷病毒(HIV)。

【0151】本揭露進一步關於一種通式(I)、通式(IC)、通式(I-1)、通式(I-2)、通式(I-3)、通式(I-3C)、通式(I-4)、通式(I-4C)、通式(II)、通式(IIC)、通式(II-1)、通式(II-1C)、通式(III)、通式(IID-1)、通式(IID-2)、通式(IIID-1)、通式(IIID-2)、通式(IIIC)、通式(III-1C)、通式(III-1)以及表 A 所示的化合物或其可藥用的鹽、或包括其的醫藥組成物，其用作藥物。

【0152】本揭露進一步關於一種通式(I)、通式(IC)、通式(I-1)、通式(I-2)、通式(I-3)、通式(I-3C)、通式(I-4)、通式(I-4C)、通式(II)、通式(IIC)、通式(II-1)、通式(II-1C)、通式(III)、通式(IID-1)、通式(IID-2)、通式(IIID-1)、通式(IIID-2)、通式(IIIC)、通式(III-1C)、通式(III-1)以及表 A 所示的

化合物或其可藥用的鹽、或包括其的醫藥組成物，其用於調節 miRNA；較佳地，該 miRNA 為 miR-124。

【0153】本揭露進一步關於一種通式(I)、通式(IC)、通式(I-1)、通式(I-2)、通式(I-3)、通式(I-3C)、通式(I-4)、通式(I-4C)、通式(II)、通式(IIC)、通式(II-1)、通式(II-1C)、通式(III)、通式(IID-1)、通式(IID-2)、通式(IIID-1)、通式(IIID-2)、通式(IIIC)、通式(III-1C)、通式(III-1)以及表 A 所示的化合物或其可藥用的鹽、或包括其的醫藥組成物，其用於治療和/或預防疾病或病況的用途，其中該疾病或病況選自病毒感染、炎症和癌症；該炎症較佳選自自身免疫有關的炎性疾病、中樞神經系統(CNS)中的炎性疾病、關節中的炎性疾病、消化道中的炎性疾病、皮膚中的炎性疾病、上皮細胞有關的其他炎性疾病、與癌症有關的炎症、與刺激有關的炎症和與損傷有關的炎症。

【0154】本揭露進一步關於一種通式(I)、通式(IC)、通式(I-1)、通式(I-2)、通式(I-3)、通式(I-3C)、通式(I-4)、通式(I-4C)、通式(II)、通式(IIC)、通式(II-1)、通式(II-1C)、通式(III)、通式(IID-1)、通式(IID-2)、通式(IIID-1)、通式(IIID-2)、通式(IIIC)、通式(III-1C)、通式(III-1)以及表 A 所示的化合物或其可藥用的鹽、或包括其的醫藥組成物，其用於治療和/或預防疾病或病況的用途，其中該疾病或病況選自病毒感染、炎症和癌症；其中該炎症選自炎性腸病、類風濕性關節炎、多發性硬化、阿爾茨海默病、帕金森病、骨關節炎、動脈粥樣硬化、僵直性脊柱炎、銀屑癬、皮炎、系統性紅斑狼瘡、斯耶格倫(Sjogren)綜合症、支氣管炎、哮喘和與結腸癌有關的炎症；較佳地，該炎症為炎性腸病。

【0155】本揭露進一步關於一種通式(I)、通式(IC)、通式(I-1)、通式(I-2)、通式(I-3)、通式(I-3C)、通式(I-4)、通式(I-4C)、通式(II)、通式(IIC)、通式(II-1)、通式(II-1C)、通式(III)、通式(IID-1)、通式(IID-2)、通式(IIID-1)、通式(IIID-2)、通式(IIIC)、通式(III-1C)、通式(III-1)以及表 A 所示的化合物或其可藥用的鹽、或包括其的醫藥組成物，其用於治療和/或預防疾病或病況的用途，其中該疾病或病況選自病毒感染、炎症和癌症；其中該炎症為炎性腸病；其中該炎性腸病為潰瘍性結腸炎(UC)或克羅恩病(CD)。

【0156】本揭露進一步關於一種通式(I)、通式(IC)、通式(I-1)、通式(I-2)、通式(I-3)、通式(I-3C)、通式(I-4)、通式(I-4C)、通式(II)、通式(IIC)、通式(II-1)、通式(II-1C)、通式(III)、通式(IID-1)、通式(IID-2)、通式(IIID-1)、通式(IIID-2)、通式(IIIC)、通式(III-1C)、通式(III-1)以及表 A 所示的化合物或其可藥用的鹽、或包括其的醫藥組成物，其用於治療和/或預防疾病或病況的用途，其中該疾病或病況選自病毒感染、炎症和癌症；該癌症選自白血病、淋巴瘤、巨球蛋白血症、重鏈病、肉瘤、癌瘤、胰腺癌、乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌、鱗癌、汗腺癌、皮脂腺癌、乳頭狀癌、囊腺癌、髓樣癌、支氣管癌、肝癌、膽管癌、絨毛膜癌、精原細胞瘤、胚胎癌、威爾姆氏腫瘤、宮頸癌、子宮癌、睪丸癌、肺癌、膀胱癌、神經膠質瘤、星形細胞瘤、髓母細胞瘤、顱咽管瘤、室管膜瘤、松果體瘤、血管母細胞瘤、聽神經瘤、神經鞘瘤、神經纖維瘤、視網膜母細胞瘤、黑色素瘤、皮膚癌、腎癌、鼻咽癌、胃癌、食道癌、頭頸癌、結腸直腸癌、小腸癌、膽囊癌、兒科腫瘤、尿路上皮癌、輸尿管腫瘤、甲狀腺癌、骨瘤、成神經細胞瘤、腦瘤和骨髓瘤。

【0157】本揭露進一步關於一種通式(I)、通式(IC)、通式(I-1)、通式(I-2)、通式(I-3)、通式(I-3C)、通式(I-4)、通式(I-4C)、通式(II)、通式(IIC)、通式(II-1)、通式(II-1C)、通式(III)、通式(IID-1)、通式(IID-2)、通式(IID-1)、通式(IID-2)、通式(IIIC)、通式(III-1C)、通式(III-1)以及表 A 所示的化合物或其可藥用的鹽，或包含其的醫藥組成物，其用於治療和/或預防 AIDS 或 AIDS 相關的病況或人類免疫缺陷病毒(HIV)的用途。

【0158】本揭露所述的疾病或病況是藉由調節 miRNA 水平來治療和/或預防的疾病或病況；較佳地，該 miRNA 為 miR-124。

【0159】較佳地，本揭露所述的病毒感染為逆轉錄病毒感染。

【0160】較佳地，本揭露所述的炎性腸病為潰瘍性結腸炎(UC)或克羅恩病(CD)。

【0161】較佳地，本揭露所述的淋巴瘤為霍奇金氏疾病或非霍奇金淋巴瘤(例如套細胞淋巴瘤、彌漫性大 B 細胞淋巴瘤、濾泡中心淋巴瘤、邊緣區 B 細胞淋巴瘤、淋巴漿細胞淋巴瘤和外周 T 細胞淋巴瘤)；肝癌較佳為肝細胞癌；肺癌（又稱支氣管肺癌）選自非小細胞肺癌(NSCLC)（例如鱗狀細胞癌）和小細胞肺癌(SCLC)；腎癌選自腎細胞癌、透明細胞和腎嗜酸細胞瘤；白血病選自慢性淋巴細胞性白血病(CLL)、慢性粒細胞性白血病、急性成淋巴細胞性白血病(ALL)、T-細胞急性成淋巴細胞性白血病(T-ALL)、慢性髓細胞性白血病(CML)和急性骨髓性白血病(AML)；皮膚癌選自惡性黑色素瘤、鱗狀細胞癌、基底細胞癌和血管肉瘤；骨髓瘤較佳為多發性骨髓瘤；結直腸癌較佳為結腸癌或直腸癌；神經膠質瘤（即膠質瘤或膠質細胞瘤）較佳選自膠質母細胞瘤、星形細胞瘤和少突膠質細胞瘤。

【0162】可將活性化合物製成適合於藉由任何適當途徑給藥的形式，藉由常規方法使用一種或多種藥學上可接受的載體來配製本揭露的組成物。因此，本揭露的活性化合物可以配製成用於口服給藥，注射（例如靜脈內、肌肉內或皮下）給藥，吸入或吹入給藥的各種劑型。本揭露的化合物也可以配製成例如片劑、硬或軟膠囊、水性或油性混懸液、乳劑、注射液、可分散性粉末或顆粒、栓劑、錠劑或糖漿等劑型。

【0163】作為一般性指導，活性化合物較佳是以單位劑量的方式，或者是以患者可以以單劑自我給藥的方式。本揭露化合物或組成物的單位劑量的表達方式可以是片劑、膠囊、扁囊劑、瓶裝藥水、藥粉、顆粒劑、錠劑、栓劑、再生藥粉或液體製劑。合適的單位劑量可以是 0.1~1000mg。

【0164】本揭露的醫藥組成物除活性化合物外，可含有一種或多種輔料，該輔料選自以下成分：填充劑（稀釋劑）、黏合劑、潤濕劑、崩解劑或賦形劑等。根據給藥方法的不同，組成物可含有 0.1 至 99 重量%的活性化合物。

【0165】片劑含有活性成分和用於混合的適宜製備片劑的無毒的可藥用的賦形劑。這些賦形劑可以是惰性賦形劑、造粒劑、崩解劑、黏合劑和潤滑劑。這些片劑可以不包衣或可藉由掩蓋藥物的味道或在胃腸道中延遲崩解和吸收，因而在較長時間內提供緩釋作用的已知技術將其包衣。

【0166】也可用其中活性成分與惰性固體稀釋劑或其中活性成分與水溶性載體或油溶媒混合的軟明膠膠囊提供口服製劑。

【0167】水混懸液含有活性物質和用於混合的適宜製備水混懸液的賦形劑。此類賦形劑是懸浮劑、分散劑或濕潤劑。水混懸液也可以含有一種

或多種防腐劑、一種或多種著色劑、一種或多種矯味劑和一種或多種甜味劑。

【0168】油混懸液可藉由使活性成分懸浮於植物油或礦物油配製而成。油混懸液可含有增稠劑。可加入上述的甜味劑和矯味劑，以提供可口的製劑。可藉由加入抗氧化劑保存這些組成物。

【0169】本揭露的醫藥組成物也可以是水包油乳劑的形式。油相可以是植物油、或礦物油或其混合物。適宜的乳化劑可以是天然產生的磷脂，乳劑也可以含有甜味劑、矯味劑、防腐劑和抗氧劑。此類製劑也可含有緩和劑、防腐劑、著色劑和抗氧劑。

【0170】本揭露的醫藥組成物可以是無菌注射水溶液形式。可以使用的可接受的溶媒或溶劑有水、林格氏液和等滲氯化鈉溶液。無菌注射製劑可以是其中活性成分溶於油相的無菌注射水包油微乳，可藉由局部大量注射將注射液或微乳注入患者的血流中。或者，最好按可保持本揭露化合物恆定循環濃度的方式給予溶液和微乳。為保持這種恆定濃度，可使用連續靜脈內遞藥裝置。這種裝置的實例是 Deltec CADD-PLUS. TM. 5400 型靜脈注射泵。

【0171】本揭露的醫藥組成物可以用於肌肉和皮下給藥的無菌注射水或油混懸液的形式。可按已知技術，用上述那些適宜的分散劑或濕潤劑和懸浮劑配製該混懸液。無菌注射製劑也可以是在腸胃外可接受的無毒稀釋劑或溶劑中製備的無菌注射溶液或混懸液。此外，可方便地用無菌固定油作為溶劑或懸浮介質。為此目的，可使用任何調和固定油。此外，脂肪酸也可以製備注射劑。

【0172】可按用於直腸給藥的栓劑形式給予本揭露化合物。可藉由將藥物與在普通溫度下為固體但在直腸中為液體，因而在直腸中會溶化而釋放藥物的適宜的無刺激性賦形劑混合來製備這些醫藥組成物。

【0173】可藉由加入水來製備水混懸的可分散粉末和顆粒給予本揭露化合物。可藉由將活性成分與分散劑或濕潤劑、懸浮劑或一種或多種防腐劑混合來製備這些醫藥組成物。

【0174】如所屬技術領域具有通常知識者所熟知的，藥物的給藥劑量依賴於多種因素，包括但並非限定於以下因素：所用具體化合物的活性、患者的年齡、患者的體重、患者的健康狀況、患者的行為、患者的飲食、給藥時間、給藥方式、排泄的速率、藥物的組合、疾病的嚴重性等；另外，最佳的治療方式如治療的模式、化合物的日用量或可藥用的鹽的種類可以根據傳統的治療方案來驗證。

[術語說明]

【0175】除非有相反陳述，在說明書和申請專利範圍中使用的術語具有下述含義。

【0176】術語“烷基”指飽和的直鏈或支鏈脂肪族烴基，其為包含 1 至 20 個碳原子的直鏈或支鏈基團，較佳含有 1 至 12 個（例如 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11 和 12 個）碳原子的烷基（即 C₁₋₁₂ 烷基），更佳含有 1 至 6 個碳原子的烷基（即 C₁₋₆ 烷基）。烷基的非限制性實例包括：甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第三丁基、第二丁基、正戊基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、正己基、1-乙基-2-甲基丙基、1,1,2-三甲基丙基、

1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2,3-二甲基丁基、正庚基、2-甲基己基、3-甲基己基、4-甲基己基、5-甲基己基、2,3-二甲基戊基、2,4-二甲基戊基、2,2-二甲基戊基、3,3-二甲基戊基、2-乙基戊基、3-乙基戊基、正辛基、2,3-二甲基己基、2,4-二甲基己基、2,5-二甲基己基、2,2-二甲基己基、3,3-二甲基己基、4,4-二甲基己基、2-乙基己基、3-乙基己基、4-乙基己基、2-甲基-2-乙基戊基、2-甲基-3-乙基戊基、正壬基、2-甲基-2-乙基己基、2-甲基-3-乙基己基、2,2-二乙基戊基、正癸基、3,3-二乙基己基、2,2-二乙基己基，及其各種支鏈異構體等。烷基可以是取代的或非取代的，當被取代時，其可以在任何可使用的連接點上被取代，取代基較佳選自氬原子、鹵素、烷氧基、鹵烷基、鹵烷氧基、環烷基氧基、雜環基氧基、羥基、羥烷基、側氧基、氰基、胺基、硝基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基中的一個或多個。

【0177】術語“亞(伸)烷基”指飽和的直鏈或支鏈脂肪族烴基，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，其為包含 1 至 20 個碳原子的直鏈或支鏈基團，較佳含有 1 至 12 個（例如 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11 和 12 個）碳原子（即 C_{1-12} 亞(伸)烷基），更佳含有 1 至 6 個碳原子的亞(伸)烷基（即 C_{1-6} 亞(伸)烷基）。亞烷基的非限制性實例包括但不限於亞甲基($-CH_2-$)、1,1-亞乙基($-CH(CH_3)-$)、1,2-伸乙基($-CH_2CH_2-$)、1,1-亞丙基($-CH(CH_2CH_3)-$)、1,2-伸丙基($-CH_2CH(CH_3)-$)、1,3-伸丙基($-CH_2CH_2CH_2-$)、1,4-伸丁基($-CH_2CH_2CH_2CH_2-$)等。亞(伸)烷基可以是取代的或非取代的，當被取代時，

其可以在任何可使用的連接點上被取代，取代基較佳獨立地視需要選自烯基、炔基、烷氧基、鹵烷氧基、環烷基氧基、雜環基氧基、烷硫基、烷基胺基、鹵素、巰基、羥基、硝基、氰基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、環烷基氧基、雜環基氧基、環烷基硫基、雜環基硫基和側氧基中的一個或多個。

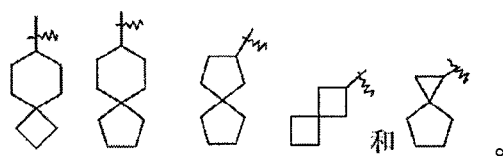
【0178】術語“烯基”指分子中含有至少一個碳碳雙鍵的烷基化合物，其中烷基的定義如上所述。較佳含有 2 至 12 個（例如 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11 和 12 個）碳原子的烯基，更佳含有 2 至 6 個碳原子的烯基（即 C_{2-6} 烯基）。烯基可以是取代的或非取代的，當被取代時，取代基較佳選自烷氧基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、環烷基氧基、雜環基氧基、羥基、羥烷基、側氧基、氰基、胺基、硝基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基中的一個或多個。

【0179】術語“炔基”指分子中含有至少一個碳碳三鍵的烷基化合物，其中烷基的定義如上所述。較佳含有 2 至 12 個（例如 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11 和 12 個）碳原子的炔基（即 C_{2-12} 炔基），更佳含有 2 至 6 個碳原子的炔基（即 C_{2-6} 炔基）。炔基可以是取代的或非取代的，當被取代時，取代基較佳選自烷氧基、鹵素、鹵烷基、鹵烷氧基、環烷基氧基、雜環基氧基、羥基、羥烷基、氰基、胺基、硝基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基中的一個或多個。

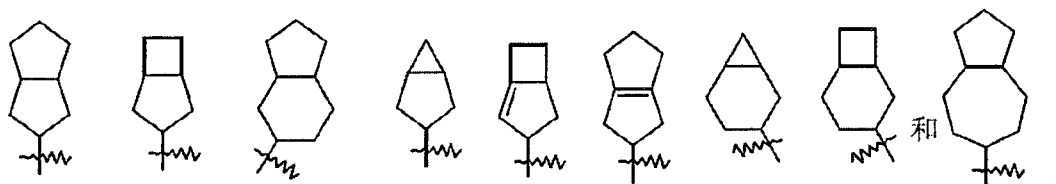
【0180】術語“環烷基”指飽和或部分不飽和單環或多環環狀烴取代基，環烷基環包含 3 至 20 個碳原子，較佳包含 3 至 12 個（例如 3、4、5、6、7、8、9、10、11 和 12 個）碳原子（即 3 至 12 員環烷基），較佳包含

3 至 8 個碳原子（即 3 至 8 員環烷基），更佳包含 3 至 6 個碳原子（即 3 至 6 員環烷基），最佳包含 5 或 6 個碳原子（即 5 或 6 員環烷基）。單環環烷基的非限制性實例包括環丙基、環丁基、環戊基、環戊烯基、環己基、環己烯基、環己二烯基、環庚基、環庚三烯基和環辛基等；多環環烷基包括螺環烷基、稠環烷基和橋環烷基。

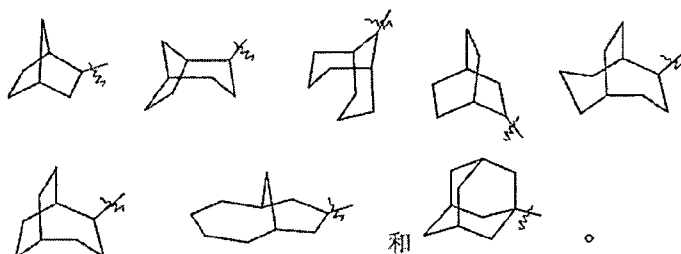
【0181】術語“螺環烷基”指 5 至 20 員，單環之間共用一個碳原子（稱螺原子）的多環基團，其可以含有一個或多個雙鍵。較佳 6 至 14 員，更佳 7 至 10 員（例如 7、8、9 或 10 員）。根據環與環之間共用螺原子的數目將螺環烷基分為單螺環烷基或多螺環烷基（如雙螺環烷基），較佳單螺環烷基和雙螺環烷基。更佳為 3 員/5 員、3 員/6 員、4 員/4 員、4 員/5 員、4 員/6 員、5 員/5 員、5 員/6 員、6 員/4 員、6 員/5 員或 6 員/6 員單螺環烷基。螺環烷基的非限制性實例包括：



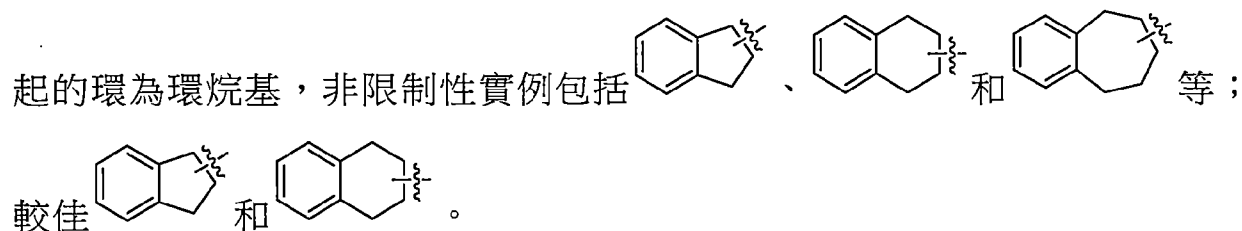
【0182】術語“稠環烷基”指 5 至 20 員，系統中的每個環與體系中的其他環共享毗鄰的一對碳原子的全碳多環基團，其中一個或多個環可以含有一個或多個雙鍵。較佳 6 至 14 員，更佳 7 至 10 員（例如 7、8、9 或 10 員）。根據組成環的數目可以分為雙環、三環、四環等多環稠環烷基，較佳雙環或三環，更佳 3 員/4 員、3 員/5 員、3 員/6 員、4 員/4 員、4 員/5 員、4 員/6 員、5 員/4 員、5 員/5 員、5 員/6 員、6 員/3 員、6 員/4 員、6 員/5 員、6 員/6 員、6 員/7 員、7 員/5 員或 7 員/6 員的雙環烷基。稠環烷基的非限制性實例包括：



【0183】術語“橋環烷基”指 5 至 20 員，任意兩個環共用兩個不直接連接的碳原子的全碳多環基團，其可以含有一個或多個雙鍵。較佳 6 至 14 員，更佳 7 至 10 員（例如 7、8、9 或 10 員）。根據組成環的數目可以分為雙環、三環、四環等多環橋環烷基，較佳雙環、三環或四環橋環烷基，更佳雙環或三環橋環烷基。橋環烷基的非限制性實例包括：



【0184】該環烷基環包括如上所述的環烷基（包括單環、螺環、稠環和橋環）稠合於芳基、雜芳基或雜環烷基環上，其中與母體結構連接在一起的環為環烷基，非限制性實例包括



【0185】環烷基可以是取代的或非取代的，當被取代時，其可以在任何可使用的連接點上被取代，取代基較佳選自鹵素、烷基、烷氧基、鹵烷基、鹵烷氧基、環烷基氧基、雜環基氧基、羥基、羥烷基、側氧基、氰基、胺基、硝基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基中的一個或多個。

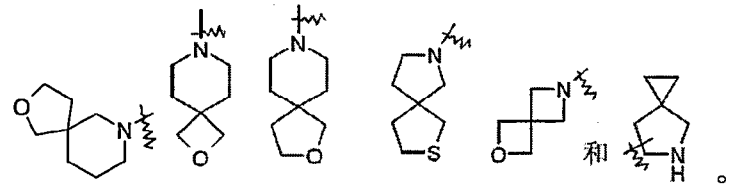
【0186】術語“烷氧基”指-O-(烷基)，其中烷基的定義如上所述。烷氧基的非限制性實例包括：甲氧基、乙氧基、丙氧基和丁氧基。烷氧基可以

是視需要取代的或非取代的，當被取代時，其取代基較佳選自氖原子、鹵素、烷氧基、鹵烷基、鹵烷氧基、環烷基氧基、雜環基氧基、羥基、羥烷基、氰基、胺基、硝基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基中的一個或多個。

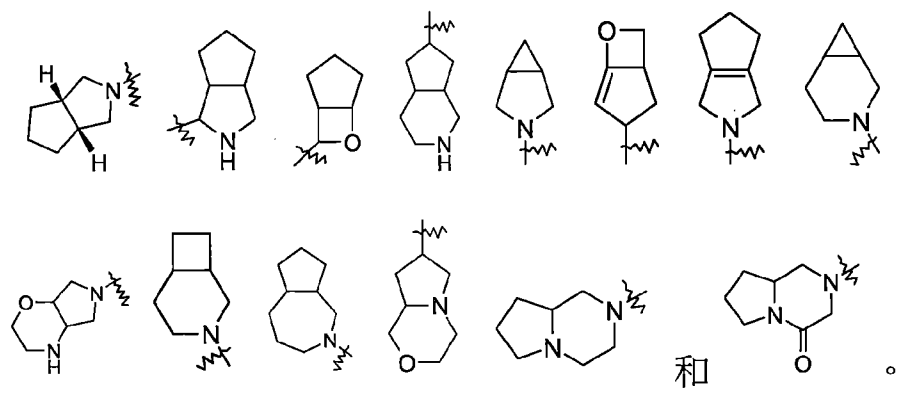
【0187】術語“雜環基”指飽和或部分不飽和單環或多環環狀取代基，其包含 3 至 20 個環原子，其中一個或多個環原子為選自氮、氧和硫的雜原子，該硫可視需要被氧化（即形成亞磺或磺），但不包括-O-O-、-O-S-或-S-S-的環部分，其餘環原子為碳。較佳包含 3 至 12 個（例如 3、4、5、6、7、8、9、10、11 和 12 個）環原子，其中 1~4 個（例如 1、2、3 和 4 個）是雜原子（即 3 至 12 員雜環基）；更佳包含 3 至 8 個環原子（例如 3、4、5、6、7 和 8 個），其中 1-3 是雜原子（例如 1、2 和 3 個）（即 3 至 8 員雜環基）；更佳包含 3 至 6 個環原子，其中 1-3 個是雜原子（即 3 至 6 員雜環基）；最佳包含 5 或 6 個環原子，其中 1-3 個是雜原子（即 5 或 6 員雜環基）。單環雜環基的非限制性實例包括吡咯烷基、四氫吡喃基、1,2,3,6-四氫吡啶基、哌啶基、哌嗪基、嗎啉基、硫代嗎啉基、高哌嗪基等。多環雜環基包括螺雜環基、稠雜環基和橋雜環基。

【0188】術語“螺雜環基”指 5 至 20 員，單環之間共用一個原子（稱螺原子）的多環雜環基團，其中一個或多個環原子為選自氮、氧和硫的雜原子，該硫可視需要被氧化（即形成亞磺或磺），其餘環原子為碳。其可以含有一個或多個雙鍵。較佳為 6 至 14 員，更佳為 7 至 10 員（例如 7、8、9 或 10 員）。根據環與環之間共用螺原子的數目將螺雜環基分單螺雜環基或多螺雜環基（如雙螺雜環基），較佳為單螺雜環基和雙螺雜環基。更佳

為 3 員/5 員、3 員/6 員、4 員/4 員、4 員/5 員、4 員/6 員、5 員/5 員、5 員/6 員或 6 員/6 員單螺雜環基。螺雜環基的非限制性實例包括：

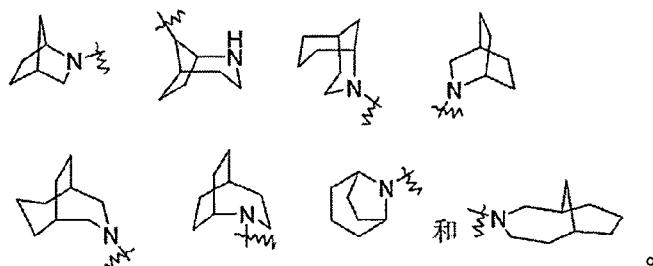


【0189】術語“稠雜環基”指 5 至 20 員，系統中的每個環與體系中的其他環共享毗鄰的一對原子的多環雜環基團，一個或多個環可以含有一個或多個雙鍵，其中一個或多個環原子為選自氮、氧和硫的雜原子，該硫可視需要被氧化（即形成亞磺或磺），其餘環原子為碳。較佳 6 至 14 員，更佳 7 至 10 員（例如 7、8、9 或 10 員）。根據組成環的數目可以分雙環、三環、四環等多環稠雜環基，較佳雙環或三環，更佳為 3 員/4 員、3 員/5 員、3 員/6 員、4 員/4 員、4 員/5 員、4 員/6 員、5 員/3 員、5 員/4 員、5 員/5 員、5 員/6 員、5 員/7 員、6 員/3 員、6 員/4 員、6 員/5 員、6 員/6 員、6 員/7 員、7 員/5 員或 7 員/6 員雙環稠雜環基。稠雜環基的非限制性實例包括：

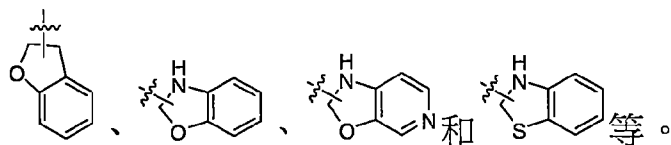


【0190】術語“橋雜環基”指 5 至 14 員，任意兩個環共用兩個不直接連接的原子的多環雜環基團，其可以含有一個或多個雙鍵，其中一個或多個環原子為選自氮、氧和硫的雜原子，該硫可視需要被氧化（即形成亞磺或磺）

礬)，其餘環原子為碳。較佳 6 至 14 員，更佳 7 至 10 員（例如 7、8、9 或 10 員）。根據組成環的數目可以分雙環、三環、四環等多環橋雜環基，較佳雙環、三環或四環橋雜環基，更佳雙環或三環橋雜環基。橋雜環基的非限制性實例包括：

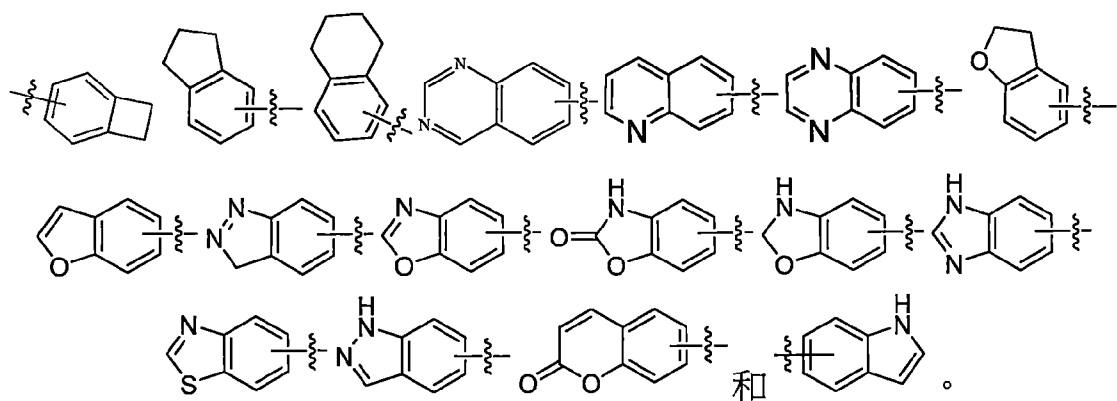


【0191】該雜環基環包括如上所述的雜環基（包括單環、螺雜環、稠雜環和橋雜環）稠合於芳基、雜芳基或環烷基環上，其中與母體結構連接在一起的環為雜環基，其非限制性實例包括：



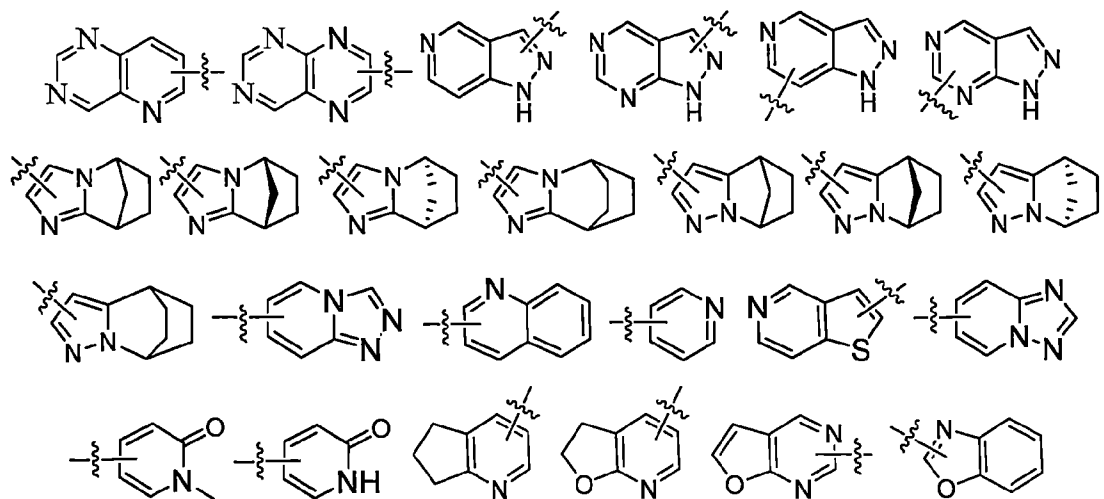
【0192】雜環基可以是取代的或非取代的，當被取代時，其可以在任何可使用的連接點上被取代，取代基較佳選自鹵素、烷基、烷氧基、鹵烷基、鹵烷氧基、環烷基氧基、雜環基氧基、羥基、羥烷基、氰基、胺基、硝基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基中的一個或多個。

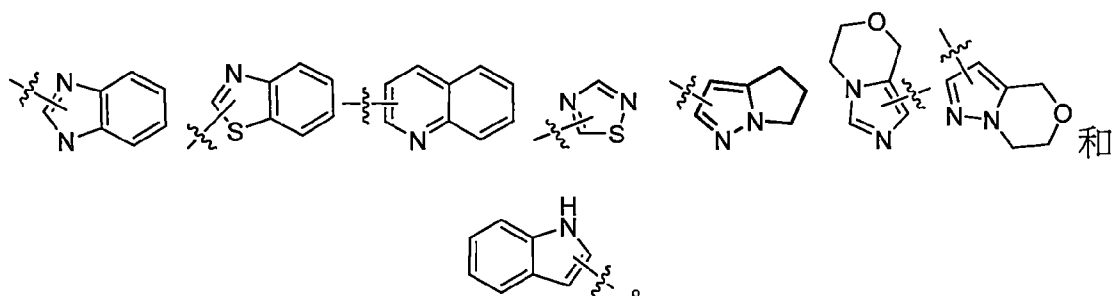
【0193】術語“芳基”指具有共軛的 π 電子體系的 6 至 14 員全碳單環或稠合多環（稠合多環是共享毗鄰碳原子對的環）基團，較佳 6 至 10 員，例如苯基和萘基。該芳基環包括如上所述的芳基環稠合於雜芳基、雜環基或環烷基環上，其中與母體結構連接在一起的環為芳基環，其非限制性實例包括：



【0194】芳基可以是取代的或非取代的，當被取代時，其可以在任何可使用的連接點上被取代，取代基較佳選自鹵素、烷基、烷氧基、鹵烷基、鹵烷氧基、環烷基氧基、雜環基氧基、羥基、羥烷基、氰基、胺基、硝基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基中的一個或多個。

【0195】術語“雜芳基”指包含 1 至 4 個雜原子（例如 1、2、3 和 4 個）、5 至 14 個環原子的雜芳族體系，其中雜原子選自氧、硫和氮。雜芳基較佳 5 至 10 員（例如 5、6、7、8、9 或 10 員），更佳 5 員或 6 員，例如呋喃基、噻吩基、吡啶基、吡咯基、N-烷基吡咯基、嘧啶基、吡嗪基、噻嗪基、咪唑基、吡唑基、三唑基、四唑基等。該雜芳基環包括如上述的雜芳基稠合於芳基、雜環基或環烷基環上，其中與母體結構連接在一起的環為雜芳基環，其非限制性實例包括：





【0196】雜芳基可以是取代的或非取代的，當被取代時，其可以在任何可使用的連接點上被取代，取代基較佳選自鹵素、烷基、烷氧基、鹵烷基、鹵烷氧基、環烷基氧基、雜環基氧基、羥基、羥烷基、氰基、胺基、硝基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基中的一個或多個。

【0197】上述環烷基、雜環基、芳基和雜芳基包括從母體環原子上除去一個氫原子所衍生的殘基，或從母體的相同環原子或兩個不同的環原子上除去兩個氫原子所衍生的殘基即“二價環烷基”、“二價雜環基”、“亞芳基”、“亞雜芳基”。

【0198】術語“胺基保護基”是為了使分子其它部位進行反應時胺基保持不變，用易於脫去的基團對胺基進行保護。非限制性實例包括：(三甲基矽)乙氧基甲基、四氫吡喃基、第三丁氧羰基、乙醯基、苄基、烯丙基和對甲氧苄基等。這些基團可視需要地被選自鹵素、烷氧基和硝基中的 1-3 個取代基所取代。

【0199】術語“羥基保護基”是指通常用於阻斷或保護羥基而反應在化合物的其它官能團上進行的羥基衍生物。作為示例，較佳地，該羥基保護基可以是例如：三乙基矽基、三異丙基矽基、第三丁基二甲基矽烷基(TBS)、第三丁基二苯基矽基、甲基、第三丁基、烯丙基、苄基、甲氧基甲基(MOM)、乙氧基乙基、甲醯基、乙醯基、苯甲醯基、對硝基苯甲醯基等。

術語“環烷基氧基”指環烷基-O-，其中環烷基如上所定義。

術語“雜環基氧基”指雜環基-O-，其中雜環基如上所定義。

術語“芳基氧基”指芳基-O-，其中芳基如上所定義。

術語“雜芳基氧基”指雜芳基-O-，其中雜芳基如上所定義。

術語“烷基硫基”指烷基-S-，其中烷基如上所定義。

術語“鹵烷基”指烷基被一個或多個鹵素取代，其中烷基如上所定義。

術語“鹵烷氧基”指烷氧基被一個或多個鹵素取代，其中烷氧基如上所定義。

術語“氈代烷基”指烷基被一個或多個氈原子取代，其中烷基如上所定義。

術語“羧烷基”指烷基被一個或多個羧基取代，其中烷基如上所定義。

術語“鹵素”指氟、氯、溴或碘。

術語“羧基”指-OH。

術語“巰基”指-SH。

術語“胺基”指-NH₂。

術語“氰基”指-CN。

術語“硝基”指-NO₂。

術語“側氧基”或“側氧”指“=O”。

術語“羰基”指 C=O。

術語“羧基”指-C(O)OH。

術語“羧酸酯基”指-C(O)O(烷基)、-C(O)O(環烷基)、(烷基)C(O)O-或(環烷基)C(O)O-，其中烷基和環烷基如上所定義。

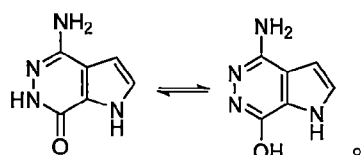
【0200】本揭露的化合物包括其同位素衍生物。術語“同位素衍生物”指結構不同僅在於存在一種或多種同位素富集原子的化合物。例如，具有本揭露的結構，用“氘”或“氚”代替氫，或者用 ^{18}F -氟標記（ ^{18}F 同位素）代替氟，或者用 ^{11}C -、 ^{13}C -、或者 ^{14}C -富集的碳（ ^{11}C -、 ^{13}C -、或者 ^{14}C -碳標記； ^{11}C -、 ^{13}C -、或者 ^{14}C -同位素）代替碳原子的化合物處於本揭露的範圍內。這樣的化合物可用作例如生物學測定中的分析工具或探針，或者可以用作疾病的體內診斷成像示蹤劑，或者作為藥效學、藥動學或受體研究的示蹤劑。其中氘化形式的化合物為與碳原子連接的各個可用的氫原子可獨立地被氘原子替換。所屬技術領域具有通常知識者能夠參考相關文獻合成氘化形式的化合物。在製備氘代形式的化合物時可使用市售的氘代起始物質，或它們可使用常規技術採用氘代試劑合成，氘代試劑包括但不限於氘代硼烷、三氘代硼烷四氫呋喃溶液、氘代氫化鋰鋁、氘代碘乙烷和氘代碘甲烷等。氘代物通常可以保留與未氘代的化合物相當的活性，並且當氘代在某些特定位點時可以取得更好的代謝穩定性，從而獲得某些治療優勢。相比於未氘代藥物，氘代藥物有降低毒副作用、增加藥物穩定性、增強療效、延長藥物生物半衰期等優勢。本揭露的化合物的所有同位素組成的變換，無論放射性與否，都包括在本揭露的範圍之內。與碳原子連接的各個可用的氫原子可獨立地被氘原子替代，其中氘取代可以是部分或完全的，部分氘取代是指至少一個氫被至少一個氘取代。當一個位置被特別地指定為氘（D）時，該位置應理解為具有大於氘的天然豐度（其為 0.015%）至少 1000 倍的豐度的氘（即至少 15%的氘摻入）。示例中化合物的具有大於氘的天然豐度可以是至少 1000 倍的豐度的氘（即至少 15%的氘摻入）、至少 2000

倍的豐度的氘（即至少 30%的氘摻入）、至少 3000 倍的豐度的氘（即至少 45%的氘摻入）、至少 3340 倍的豐度的氘（即至少 50.1%的氘摻入）、至少 3500 倍的豐度的氘（即至少 52.5%的氘摻入）、至少 4000 倍的豐度的氘（即至少 60%的氘摻入）、至少 4500 倍的豐度的氘（即至少 67.5%的氘摻入）、至少 5000 倍的豐度的氘（即至少 75%的氘摻入）、至少 5500 倍的豐度的氘（即至少 82.5%的氘摻入）、至少 6000 倍的豐度的氘（即至少 90%的氘摻入）、至少 6333.3 倍的豐度的氘（即至少 95%的氘摻入）、至少 6466.7 倍的豐度的氘（即至少 97%的氘摻入）、至少 6600 倍的豐度的氘（即至少 99%的氘摻入）、至少 6633.3 倍的豐度的氘（即至少 99.5%的氘摻入）或更高豐度的氘。

【0201】本揭露化合物可以存在特定的立體異構體形式。術語“立體異構體”是指結構相同但原子在空間中的排列不同的異構體。其包括順式和反式（或 *Z* 和 *E*）異構體、(-)-和(+)-異構體、(*R*)-和(*S*)-對映異構體、非對映異構體、(*D*)-和(*L*)-異構體、互變異構體、阻轉異構體、構象異構體及其混合物（如外消旋體、非對映異構體的混合物）。本揭露化合物中的取代基可以存在另外的不對稱原子。所有這些立體異構體以及它們的混合物，均包括在本揭露的範圍內。對於所有的碳-碳雙鍵，即使僅命名了一個構型，*Z* 型和 *E* 型均包括在內。可以藉由手性合成、手性試劑或者其他常規技術製備光學活性的(-)-和(+)-異構體、(*R*)-和(*S*)-對映異構體以及(*D*)-和(*L*)-異構體。本揭露某化合物的一種異構體，可以藉由不對稱合成或者具有手性助劑的衍生作用來製備，或者，當分子中含有鹼性官能團（如胺基）或酸性官能團（如羧基）時，與適當的光學活性的酸或鹼形成非對映異構體的

鹽，然後藉由本領域所公知的常規方法進行非對映異構體拆分，得到純的異構體。此外，對映異構體和非對映異構體的分離通常是藉由色譜法完成。

【0202】本揭露的化合物可以以不同的互變異構體形式存在，並且所有這樣的形式包含在本揭露的範圍內。術語“互變異構體”或“互變異構體形式”是指平衡存在並且容易從一種異構形式轉化為另一種異構形式的結構異構體。其包括所有可能的互變異構體，即以單一異構體的形式或以該互變異構體的任意比例的混合物的形式存在。非限制性的實例包括：酮-烯醇、亞胺-烯胺、內醯胺-內醯亞胺等。內醯胺-內醯亞胺的平衡實例如下所示：



【0203】如當提及吡唑基時，應理解為包括如下兩種結構中的任何一種或兩種互變異構體的混合物：



【0204】所有的互變異構形式在本揭露的範圍內，且化合物的命名不排除任何互變異構體。

【0205】本揭露所述化合物的化學結構中，鍵“/”表示未指定構型，即如果化學結構中存在手性異構體，鍵“/”可以為“”或“”，或者同時包含“”和“”兩種構型。

【0206】“視需要地”或“視需要”是指意味著隨後所描述的事件或環境可以但不必發生，該說明包括該事件或環境發生或不發生的場合。例如“視需要的被鹵素或者氰基取代的 C₁₋₆ 烷基”是指鹵素或者氰基可以但不必須

存在，該說明包括烷基被鹵素或者氰基取代的情形和烷基不被鹵素和氰基取代的情形。

【0207】“取代的”指基團中的一個或多個氫原子，較佳為 1~5 個，更佳為 1~3 個氫原子彼此獨立地被相應數目的取代基取代。所屬技術領域具有通常知識者能夠在不付出過多努力的情況下（藉由實驗或理論）確定可能或不可能的取代。例如，具有游離氫的胺基或羥基與具有不飽和（如烯屬）鍵的碳原子結合時可能是不穩定的。

【0208】“醫藥組成物”表示含有一種或多種本文所述化合物或其可藥用的鹽或前體藥物與其他化學組分的混合物，以及其他組分例如藥學上可接受的載體和賦形劑。醫藥組成物的目的是促進對生物體的給藥，利於活性成分的吸收進而發揮生物活性。

【0209】“可藥用的鹽”是指本揭露化合物的鹽，可選自無機鹽或有機鹽。這類鹽用於哺乳動物體內時具有安全性和有效性，且具有應有的生物活性。可以在化合物的最終分離和純化過程中，或藉由使合適的基團與合適的鹼或酸反應來單獨製備鹽。通常用於形成藥學上可接受的鹽的鹼包括無機鹼，例如氫氧化鈉和氫氧化鉀，以及有機鹼，例如胺。通常用於形成藥學上可接受的鹽的酸包括無機酸以及有機酸。

【0210】針對藥物或藥理學活性劑而言，術語“治療有效量”是指足以能達到或至少部分達到預期效果的藥物或藥劑的用量。有效量的確定因人而異，取決於受體的年齡和一般情況，也取決於具體的活性物質，個案中合適的有效量可以由所屬技術領域具有通常知識者根據常規試驗確定。

【0211】 本文所用的術語“藥學上可接受的”是指這些化合物、材料、組成物和/或劑型，在合理的醫學判斷範圍內，適用於與患者組織接觸而沒有過度毒性、刺激性、過敏反應或其他問題或併發症，具有合理的獲益/風險比，並且對預期的用途是有效。

【0212】 本文所使用的，單數形式的“一個”、“一種”和“該”包括複數引用，反之亦然，除非上下文另外明確指出。

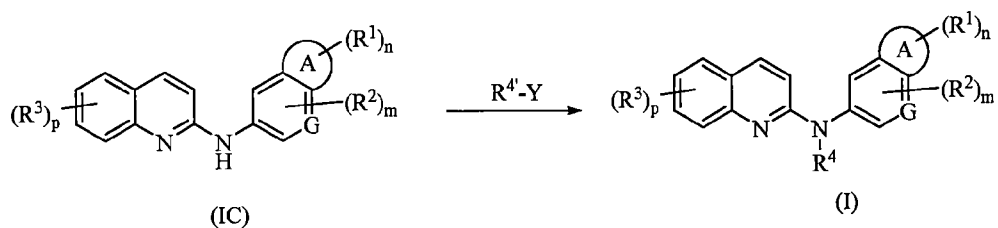
【0213】 當將術語“約”應用於諸如 pH、濃度、溫度等的參數時，表明該參數可以變化 $\pm 10\%$ ，並且有時更佳地在 $\pm 5\%$ 之內。如所屬技術領域具有通常知識者將理解的，當參數不是關鍵時，通常僅出於說明目的給出數字，而不是限制。

【0214】 本揭露化合物的合成方法

為了完成本揭露的目的，本揭露採用如下技術方案：

[方案一]

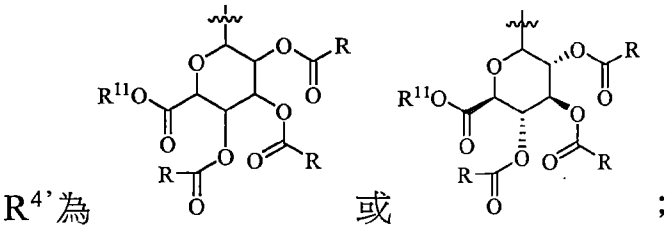
【0215】 本揭露通式(I)所示的化合物或其可藥用的鹽的製備方法，包括以下步驟：



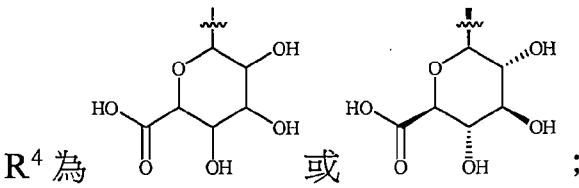
通式(IC)的化合物或其可藥用的鹽與 $\text{R}^4\text{'-Y}$ 化合物在鹼性條件下發生親核取代反應，然後在鹼性條件下脫去 $\text{R}^4\text{'}$ 上的保護基，得到通式(I)的化合物或其可藥用的鹽；

其中，

Y 為鹵素；較佳為 Br 原子；



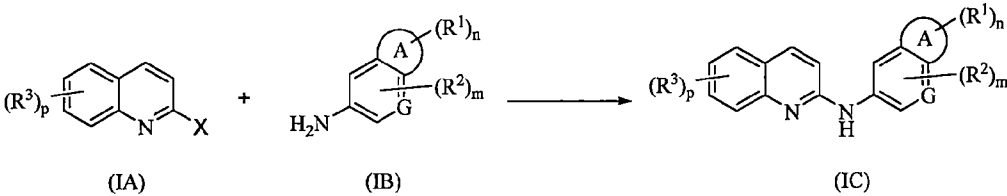
R 和 R^{11} 相同或不同，且各自獨立地選自烷基、環烷基和雜環基；較佳地，R 為 C_{1-6} 烷基； R^{11} 為 C_{1-6} 烷基；



環 A、G、 R^1 至 R^3 、m、n 和 p 如通式(I)中所定義。

[方案二]

【0216】 本揭露通式(IC)所示的化合物或其可藥用的鹽的製備方法，包括以下步驟：



通式(IA)化合物或其鹽與通式(IB)化合物或其鹽視需要地在鹼性條件或酸性條件下發生芳香親核取代反應；或者視需要地在鹼性條件和催化劑存在下發生偶聯反應，得到通式(IC)的化合物或其可藥用的鹽；

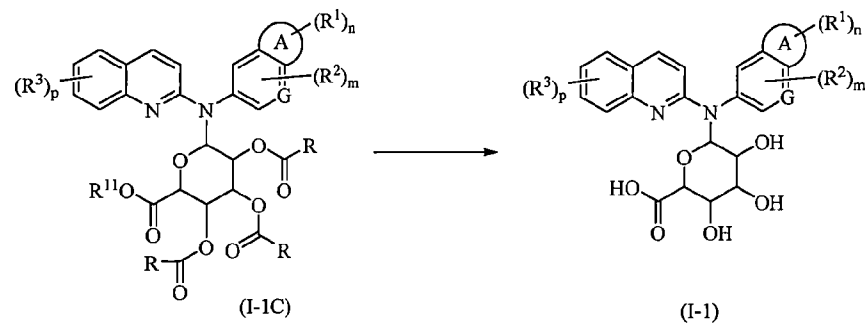
其中，

X 為鹵素；較佳為 Cl 原子；

環 A、G、 R^1 至 R^3 、m、n 和 p 如通式(IC)中所定義。

[方案三]

【0217】 本揭露通式(I-1)所示的化合物或其可藥用的鹽的製備方法，包括以下步驟：



通式(I-1C)化合物或其鹽在鹼性條件下發生酯水解反應，得到通式(I-1)的化合物或其可藥用的鹽；

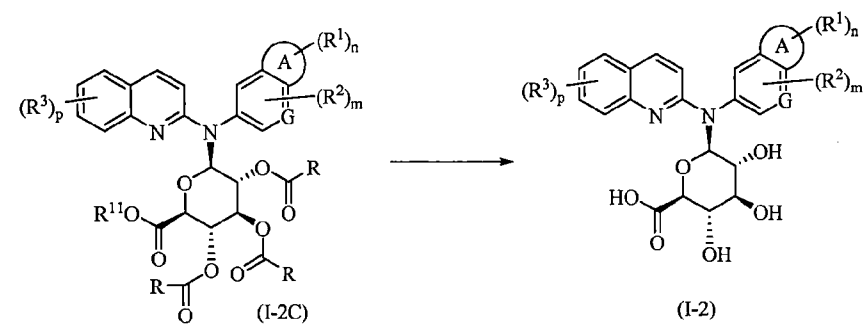
其中，

R 和 R¹¹ 如通式(I-1C)中所定義；

環 A、G、R¹ 至 R³、m、n 和 p 如通式(I-1)中所定義。

[方案四]

【0218】 本揭露通式(I-2)所示的化合物或其可藥用的鹽的製備方法，包括以下步驟：



通式(I-2C)化合物或其鹽在鹼性條件下發生酯水解反應，得到通式(I-2)的化合物或其可藥用的鹽；

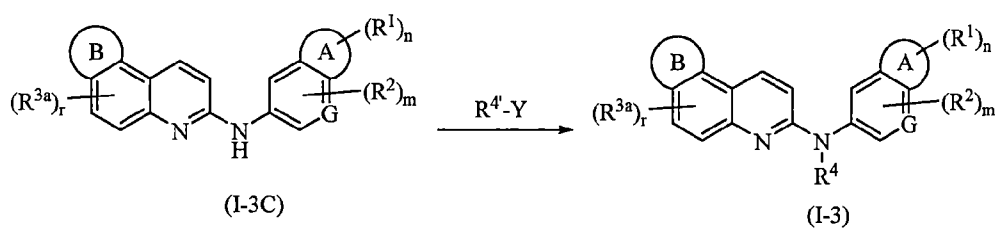
其中，

R 和 R¹¹ 相同或不同，且各自獨立地選自烷基、環烷基或雜環基；較佳地，R 為 C₁₋₆ 烷基；R¹¹ 為 C₁₋₆ 烷基；

環 A、G、R¹ 至 R³、m、n 和 p 如通式(I-2)中所定義。

[方案五]

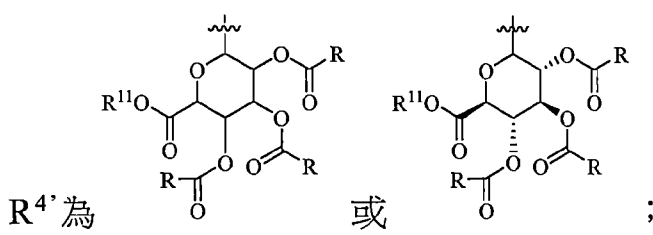
【0219】 本揭露通式(I-3)所示的化合物或其可藥用的鹽的製備方法，包括以下步驟：



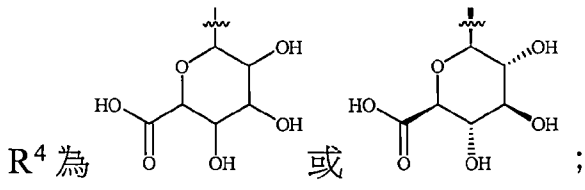
通式(I-3C)的化合物或其可藥用的鹽與 R^{4'}-Y 化合物在鹼性條件下發生親核取代反應，然後在鹼性條件下脫去 R^{4'}上的保護基，得到通式(I-3)的化合物或其可藥用的鹽；

其中，

Y 為鹵素；較佳為 Br 原子；



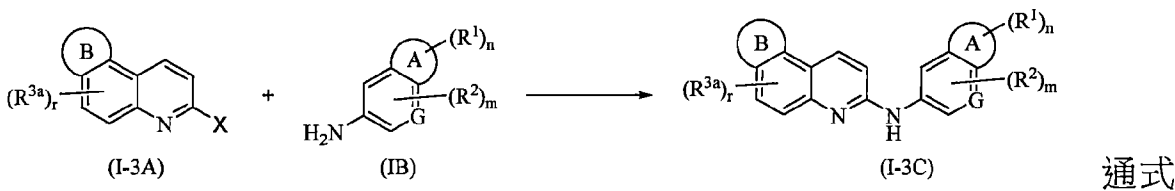
【0220】 R 和 R¹¹ 相同或不同，且各自獨立地選自烷基、環烷基和雜環基；較佳地，R 為 C₁₋₆ 烷基；R¹¹ 為 C₁₋₆ 烷基；



環 A、環 B、G、R¹、R²、R^{3a}、n、m 和 r 如通式(I-3)中所定義。

[方案六]

【0221】 本揭露通式(I-3C)所示的化合物或其可藥用的鹽的製備方法，包括以下步驟：



(I-3A)化合物或其鹽與通式(II)化合物或其鹽視需要地在鹼性條件或酸性條件下發生親核取代反應；或者視需要地在鹼性條件和催化劑存在下發生偶聯反應，得到通式(I-3C)的化合物或其可藥用的鹽；

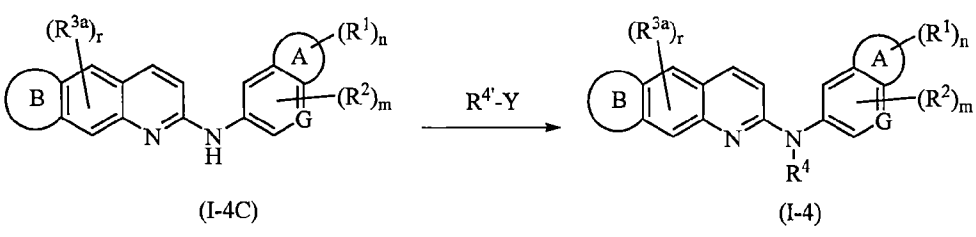
其中，

X 為鹵素；較佳為 Cl 原子；

環 A、環 B、G、R¹、R²、R^{3a}、n、m 和 r 如通式(I-3C)中所定義。

[方案七]

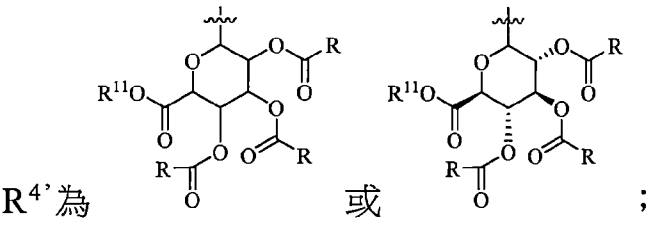
【0222】 本揭露通式(I-4)所示的化合物或其可藥用的鹽的製備方法，包括以下步驟：



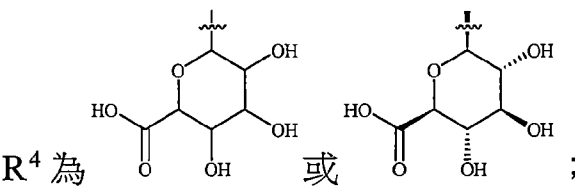
【0223】 通式(I-4C)的化合物或其可藥用的鹽與 R^{4'}-Y 化合物在鹼性條件下發生親核取代反應，然後在鹼性條件下脫去 R^{4'}上的保護基，得到通式(I-4)的化合物或其可藥用的鹽；

其中，

Y 為鹵素；較佳為 Br 原子；



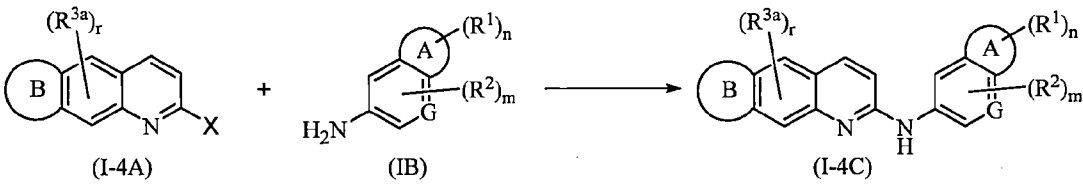
R 和 R^{11} 相同或不同，且各自獨立地選自烷基、環烷基和雜環基；較佳地，R 為 C_{1-6} 烷基； R^{11} 為 C_{1-6} 烷基；



環 A、環 B、G、 R^1 、 R^2 、 R^{3a} 、n、m 和 r 如通式(I-4)中所定義。

[方案八]

【0224】 本揭露通式(I-4C)所示的化合物或其可藥用的鹽的製備方法，包括以下步驟：



通式(I-4A)化合物或其鹽與通式(IB)化合物或其鹽視需要地在鹼性條件或酸性條件下發生親核取代反應；或者視需要地在鹼性條件和催化劑存在下發生偶聯反應，得到通式(I-4C)的化合物或其可藥用的鹽；

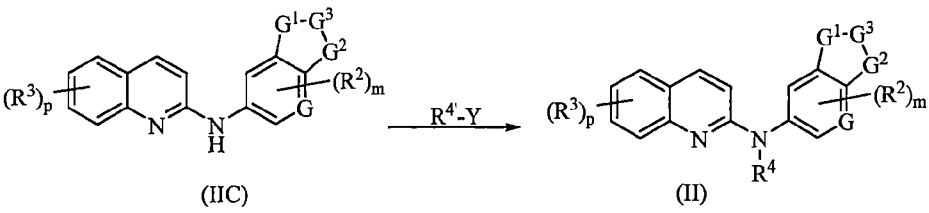
其中，

X 為鹵素；較佳為 Cl 原子；

環 A、環 B、G、 R^1 、 R^2 、 R^{3a} 、n、m 和 r 如通式(I-4C)中所定義。

[方案九]

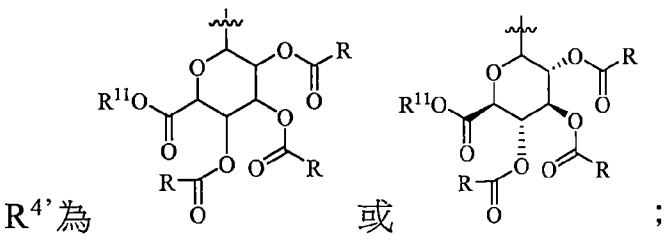
【0225】 本揭露通式(II)所示的化合物或其可藥用的鹽的製備方法，包括以下步驟：



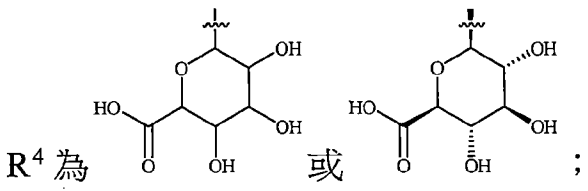
通式(IIC)的化合物或其可藥用的鹽與 R^4-Y 化合物在鹼性條件下發生親核取代反應，然後在鹼性條件下脫去 R^4 上的保護基，得到通式(II)的化合物或其可藥用的鹽；

其中，

Y 為鹵素；較佳為 Br 原子；



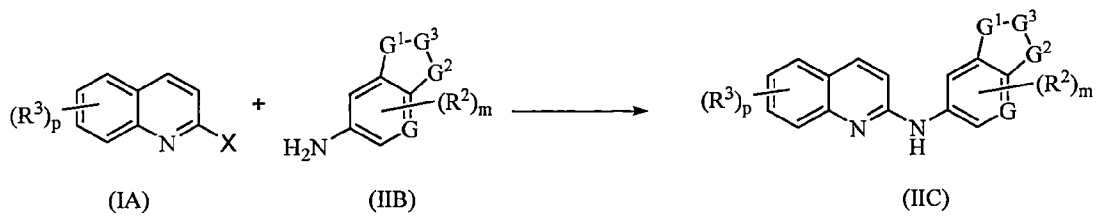
R 和 R^{11} 相同或不同，且各自獨立地選自烷基、環烷基和雜環基；較佳地，R 為 C_{1-6} 烷基； R^{11} 為 C_{1-6} 烷基；



G、 G^1 、 G^2 、 G^3 、 R^2 、 R^3 、m 和 p 如通式(II)中所定義。

[方案十]

【0226】 本揭露通式(IIC)所示的化合物或其可藥用的鹽的製備方法，包括以下步驟：



【0227】 通式(IA)化合物或其鹽與通式(IIB)化合物或其鹽視需要地在鹼性條件或酸性條件下發生親核取代反應；或者視需要地在鹼性條件和催化劑存在下發生偶聯反應，得到通式(IIC)的化合物或其可藥用的鹽；

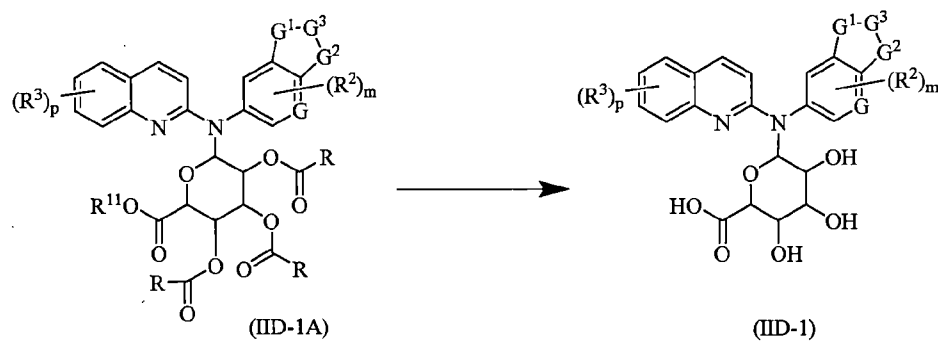
其中，

X 為鹵素；較佳為 Cl 原子；

G 、 G^1 、 G^2 、 G^3 、 R^2 、 R^3 、 m 和 p 如通式(IIC)中所定義。

[方案十一]

【0228】 本揭露通式(IID-1)所示的化合物或其可藥用的鹽的製備方法，包括以下步驟：



【0229】 通式(IID-1A)化合物或其鹽在鹼性條件下發生酯水解反應，得到通式(IID-1)的化合物或其可藥用的鹽；

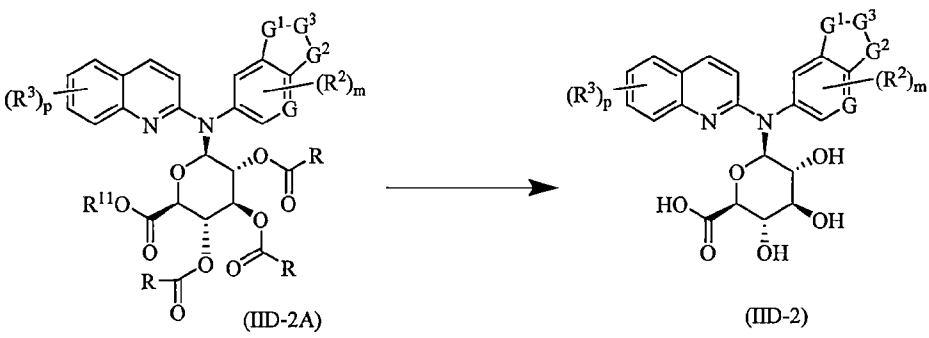
其中，

R 和 R¹¹ 相同或不同，且各自獨立地選自烷基、環烷基和雜環基；較佳地，R 為 C₁₋₆ 烷基；R¹¹ 為 C₁₋₆ 烷基；

G、G¹、G²、G³、R²、R³、m 和 p 如通式(IID-1)中所定義。

[方案十二]

【0230】 本揭露通式(IID-2)所示的化合物或其可藥用的鹽的製備方法，包括以下步驟：



【0231】 通式(IID-2A)化合物或其鹽在鹼性條件下發生酯水解反應，得到通式(IID-2)的化合物或其可藥用的鹽；

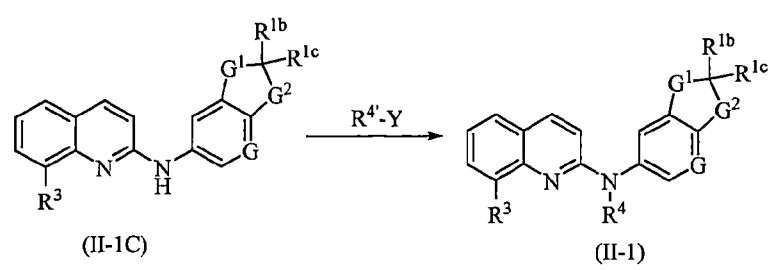
其中，

R 和 R¹¹ 相同或不同，且各自獨立地選自烷基、環烷基和雜環基；較佳地，R 為 C₁₋₆ 烷基；R¹¹ 為 C₁₋₆ 烷基；

G、G¹、G²、G³、R²、R³、m 和 p 如通式(IID-2)中所定義。

[方案十三]

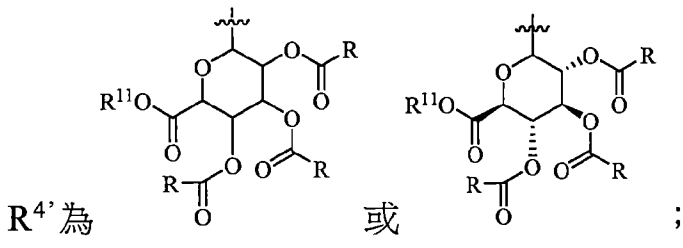
【0232】 本揭露通式(II-1)所示的化合物或其可藥用的鹽的製備方法，包括以下步驟：



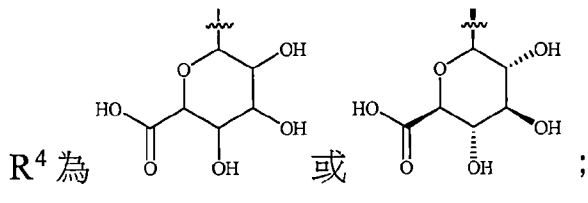
【0233】 通式(II-1C)的化合物或其可藥用的鹽與 $R^{4'}-Y$ 化合物在鹼性條件下發生親核取代反應，然後在鹼性條件下脫去 $R^{4'}$ 上的保護基，得到通式(II-1)的化合物或其可藥用的鹽；

其中，

Y 為鹵素；較佳為 Br 原子；



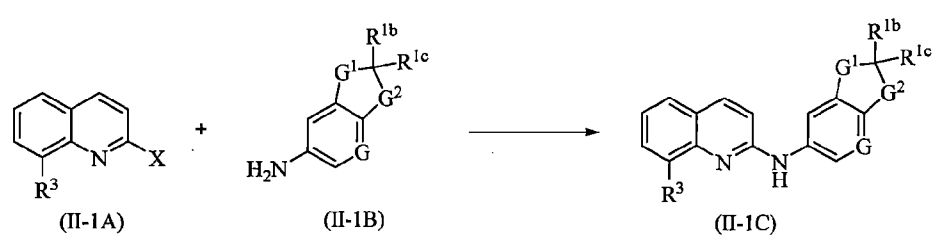
R 和 R^{11} 相同或不同，且各自獨立地選自烷基、環烷基和雜環基；較佳地， R 為 C_{1-6} 烷基； R^{11} 為 C_{1-6} 烷基；



G 、 G^1 、 G^2 、 R^{1b} 、 R^{1c} 和 R^3 如通式(II-1)中所定義；較佳地， R^3 為鹵素。

[方案十四]

【0234】 本揭露通式(II-1C)所示的化合物或其可藥用的鹽的製備方法，包括以下步驟：



【0235】 通式(II-1A)化合物或其鹽與通式(II-1B)化合物或其鹽視需要地在鹼性條件或酸性條件下發生親核取代反應；或者視需要地在鹼性條件和催化劑存在下發生偶聯反應，得到通式(II-1C)的化合物或其可藥用的鹽；

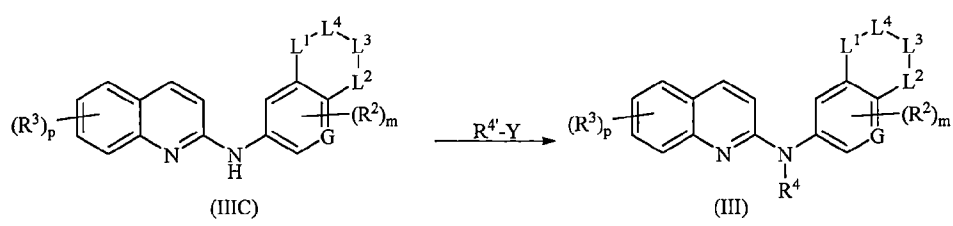
其中，

X 為鹵素；較佳為 Cl 原子；

G、G¹、G²、R^{1b}、R^{1c}和 R³如通式(II-1C)中所定義；較佳地，R³為鹵素。

[方案十五]

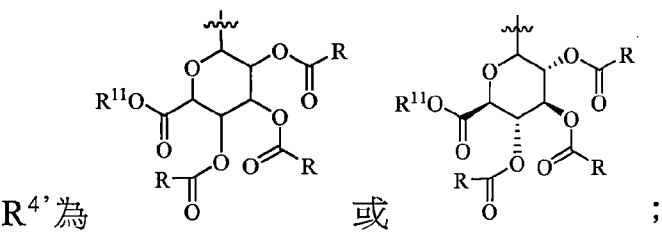
【0236】 本揭露通式(III)所示的化合物或其可藥用的鹽的製備方法，包括以下步驟：



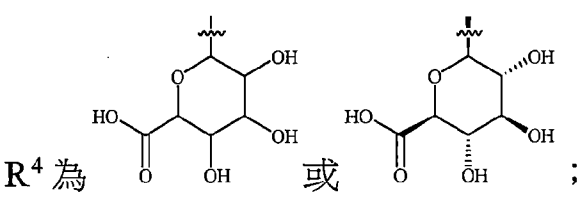
【0237】 通式(IIIC)的化合物或其可藥用的鹽與 R^{4'}-Y 化合物在鹼性條件下發生親核取代反應，然後在鹼性條件下脫去 R^{4'}上的保護基，得到通式(III)的化合物或其可藥用的鹽；

其中，

Y 為鹵素；較佳為 Br 原子；



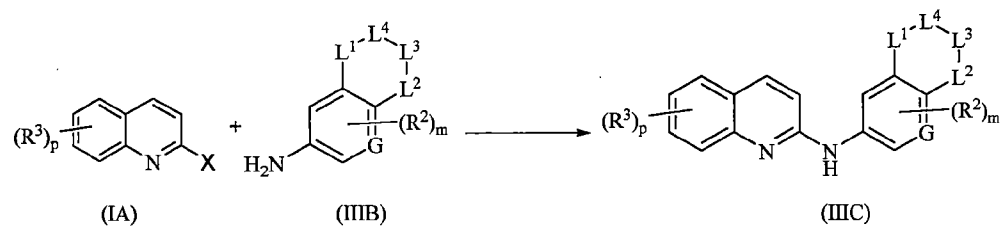
R 和 R^{11} 相同或不同，且各自獨立地選自烷基、環烷基和雜環基；較佳地，R 為 C_{1-6} 烷基； R^{11} 為 C_{1-6} 烷基；



G、 L^1 、 L^2 、 L^3 、 L^4 、 R^2 、 R^3 、m 和 p 如通式(III)中所定義。

[方案十六]

【0238】 本揭露通式(IIIC)所示的化合物或其可藥用的鹽的製備方法，包括以下步驟：



【0239】 通式(IA)化合物或其鹽與通式(IIIB)化合物或其鹽視需要地在鹼性條件或酸性條件下發生親核取代反應；或者視需要地在鹼性條件和催化劑存在下發生偶聯反應，得到通式(IIIC)的化合物或其可藥用的鹽；

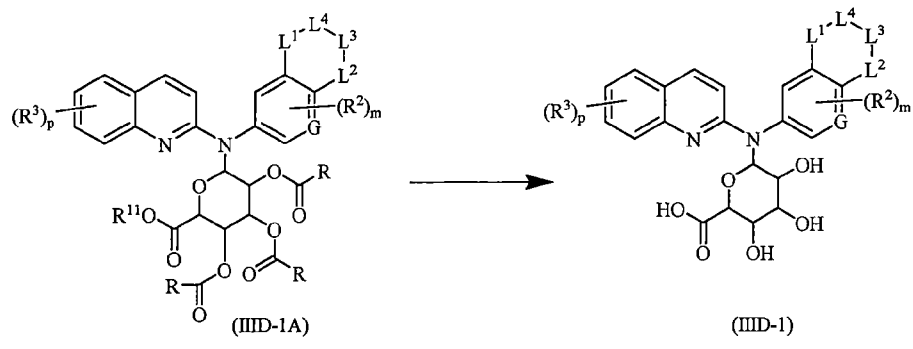
其中，

X 為鹵素；較佳為 Cl 原子；

G、 L^1 、 L^2 、 L^3 、 L^4 、 R^2 、 R^3 、m 和 p 如通式(IIIC)中所定義。

[方案十七]

【0240】 本揭露通式(IIID-1)所示的化合物或其可藥用的鹽的製備方法，包括以下步驟：



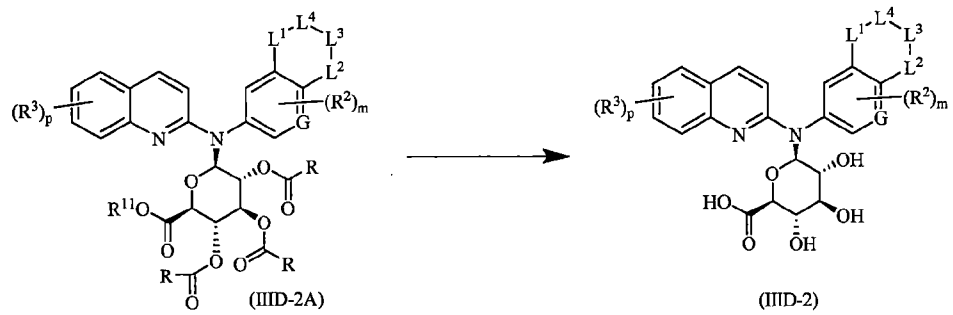
【0241】 通式(IIID-1A)化合物或其鹽在鹼性條件下發生酯水解反應，得到通式(IIID-1)的化合物或其可藥用的鹽；

其中，

R 和 R¹¹ 相同或不同，且各自獨立地選自烷基、環烷基和雜環基；較佳地，R 為 C₁₋₆ 烷基；R¹¹ 為 C₁₋₆ 烷基；

G、L¹、L²、L³、L⁴、R²、R³、m 和 p 如通式(IIID-1)中所定義。

[方案十八]



【0242】 通式(IIID-2A)化合物或其鹽在鹼性條件下發生酯水解反應，得到通式(IIID-2)的化合物或其可藥用的鹽；

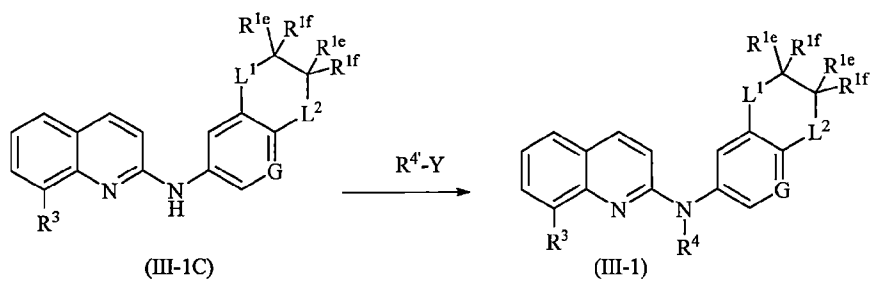
其中，

R 和 R¹¹ 相同或不同，且各自獨立地選自烷基、環烷基和雜環基；較佳地，R 為 C₁₋₆ 烷基；R¹¹ 為 C₁₋₆ 烷基；

G、L¹、L²、L³、L⁴、R²、R³、m 和 p 如通式(IIID-2)中所定義。

[方案十九]

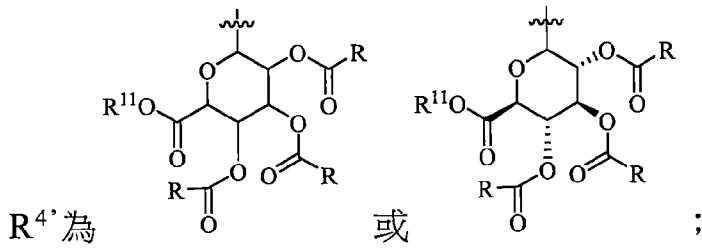
【0243】 本揭露通式(III-1)所示的化合物或其可藥用的鹽的製備方法，包括以下步驟：



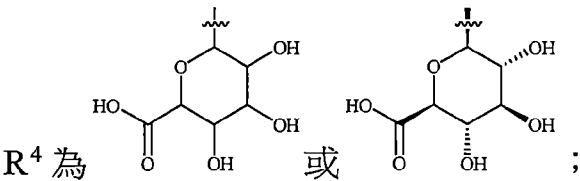
【0244】 通式(III-1C)的化合物或其可藥用的鹽與 R^{4'}-Y 化合物在鹼性條件下發生親核取代反應，然後在鹼性條件下脫去 R^{4'} 上的保護基，得到通式(III-1)的化合物或其可藥用的鹽；

其中，

Y 為鹵素；較佳為 Br 原子；



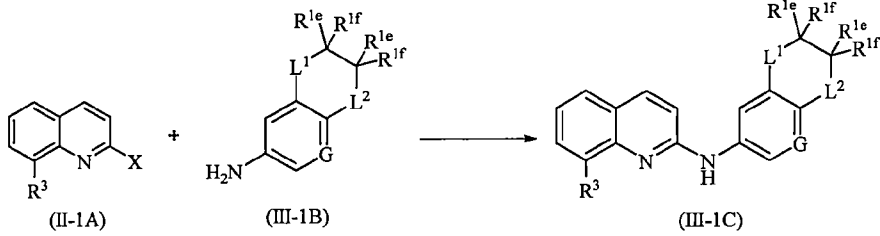
R 和 R¹¹ 相同或不同，且各自獨立地選自烷基、環烷基和雜環基；較佳地，R 為 C₁₋₆ 烷基；R¹¹ 為 C₁₋₆ 烷基；



G、 L^1 、 L^2 、 R^{1e} 、 R^{1f} 和 R^3 如通式(III-1)中所定義；較佳地， R^3 為鹵素。

[方案二十]

【0245】 本揭露通式(III-1C)所示的化合物或其可藥用的鹽的製備方法，包括以下步驟：



【0246】 通式(II-1A)化合物或其鹽與通式(III-1B)化合物或其鹽視需要地在鹼性條件或酸性條件下發生親核取代反應；或者視需要地在鹼性條件和催化劑存在下發生偶聯反應，得到通式(III-1C)的化合物或其可藥用的鹽；

其中，

X 為鹵素；較佳為 Cl 原子；

G、 L^1 、 L^2 、 R^{1e} 、 R^{1f} 和 R^3 如通式(III-1C)中所定義；較佳地， R^3 為鹵素。

【0247】 以上合成方案中提供該鹼性條件的試劑包括有機鹼和無機鹼類，該有機鹼類包括但不限於三乙胺、吡啶、*N,N*-二異丙基乙胺、正丁基鋰、二異丙基胺基鋰、醋酸鈉、醋酸鉀、第三丁醇鈉、第三丁醇鉀或 1,8-

二氮雜二環十一碳-7-烯，該無機鹼類包括但不限於氫化鈉、磷酸鉀、碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸銨、碳酸鎘、氫氧化鈉、一水合氫氧化鋰、氫氧化鋰和氫氧化鉀；較佳地，該提供鹼性條件的試劑選自一水合氫氧化鋰、碳酸鉀、碳酸銨和碳酸鎘；方案二、六、八、十、十四、十六和二十中該提供鹼性條件的試劑更佳為碳酸鉀或碳酸銨；方案一、五、七、九、十三、十五和十九中該親核取代反應中提供鹼性條件的試劑更佳為碳酸鎘。

【0248】 方案三、四、十一、十二、十七和十八中該鹼性條件的試劑較佳為一水合氫氧化鋰，更佳為一水合氫氧化鋰和過氧化氫。

【0249】 方案一、五、七、九、十三、十五和十九中該脫去 $R^{4'}$ 上的保護基的反應中提供鹼性條件的試劑較佳為一水合氫氧化鋰，更佳為一水合氫氧化鋰和過氧化氫。

【0250】 以上合成方案中提供該酸性條件的試劑包括但不限於苯六甲酸、氯磺方酸、三氯乙酸、三硝基苯磺酸、三氟甲磺酸和三氟乙酸；較佳地，該提供酸性條件的試劑為三氟乙酸。

【0251】 以上合成方案中所涉及的酯水解反應較佳在一水合氫氧化鋰和過氧化氫條件下進行。

【0252】 以上合成方案中該催化劑包括但不限於四(三苯基膦)鈾、二氯化鈾、醋酸鈾、甲烷磺酸(2-二環己基膦)-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)(2'-胺基-1,1'-聯苯-2-基)鈾(II)、1,1'-雙(二苄基膦)二氯二茂鐵鈾、[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯化鈾、[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯化鈾二氯甲烷絡合物、三(二亞苄基丙酮)二鈾和 4,5-雙(二苯基膦)-9,9-二甲基氧雜蒽；較佳地，催化劑選自甲烷磺酸(2-二環己基膦)-3,6-二甲氧基

-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)(2'-胺基-1,1'-聯苯-2-基)鈮(II)、三(二亞苄基丙酮)二鈮和 4,5-雙(二苯基磷)-9,9-二甲基氧雜蒽。

【0253】上述步驟的反應較佳在溶劑中進行，所用的溶劑包括但不限於：吡啶、乙二醇二甲醚、醋酸、甲醇、乙醇、乙腈、正丁醇、甲苯、四氫呋喃、二氯甲烷、石油醚、乙酸乙酯、正己烷、二甲基亞砷、1,4-二噁烷、水、*N,N*-二甲基甲醯胺、*N,N*-二甲基乙醯胺、1,2-二溴乙烷及其混合物。

【圖式簡單說明】

【0254】

圖 1：本揭露化合物 **1** 對硫酸鈉葡聚糖 (DSS) 誘導的 UC 小鼠體重的影響。其中，# $P < 0.05$ 表示模型組與正常對照組比較具有顯著性差異，## $P < 0.01$ 表示模型組與正常對照組比較具有高度顯著性差異，### $P < 0.001$ 表示模型組與正常對照組比較具有極高度顯著性差異；* $P < 0.05$ 表示給藥組與模型組比較具有顯著性差異，** $P < 0.01$ 表示給藥組與模型組比較具有高度顯著性差異，*** $P < 0.001$ 表示給藥組與模型組比較具有極高度顯著性差異。

圖 2：本揭露化合物 **1** 對硫酸鈉葡聚糖 (DSS) 誘導的 UC 小鼠結腸長度的影響。其中，# $P < 0.05$ 表示模型組與正常對照組比較具有顯著性差異，## $P < 0.01$ 表示模型組與正常對照組比較具有高度顯著性差異，### $P < 0.001$ 表示模型組與正常對照組比較具有極高度顯著性差異；* $P < 0.05$ 表示給藥組與模型組比較具有顯著性差異，** $P < 0.01$ 表示給藥組與模型組比較具有高度顯著性差異，*** $P < 0.001$ 表示給藥組與模型組比較具有極高度顯著性差異。

高度顯著性差異，*** $P < 0.001$ 表示給藥組與模型組比較具有極高度顯著性差異。

【實施方式】

【0255】 以下結合實施例進一步描述本揭露，但這些實施例並非限制著本揭露的範圍。

實施例

【0256】 化合物的結構是藉由核磁共振(NMR)或/和質譜(MS)來確定的。NMR 位移(δ)以 10^{-6} (ppm)的單位給出。NMR 的測定是用 Bruker AVANCE-400 核磁儀，測定溶劑為氘代二甲基亞砜(DMSO- d_6)、氘代氯仿($CDCl_3$)、氘代甲醇(CD_3OD)，內標為四甲基矽烷(TMS)。

【0257】 MS 的測定用 Agilent 1200 /1290 DAD- 6110/6120 Quadrupole MS 液質聯用儀(生產商：Agilent，MS 型號：6110/6120 Quadrupole MS)、waters ACQuity UPLC-QD/SQD(生產商：waters，MS 型號：waters ACQuity Qda Detector/waters SQ Detector)、THERMO Ultimate 3000-Q Exactive (生產商：THERMO，MS 型號：THERMO Q Exactive)。

【0258】 高效液相色譜法(HPLC)分析使用 Agilent HPLC 1200DAD、Agilent HPLC 1200VWD 和 Waters HPLC e2695-2489 高效液相色譜儀。

【0259】 手性 HPLC 分析測定使用 Agilent 1260 DAD 高效液相色譜儀。

【0260】 高效液相製備使用 Waters 2545-2767、Waters 2767-SQ Detecor2、Shimadzu LC-20AP 和 Gilson GX-281 製備型色譜儀。

【0261】 手性製備使用 Shimadzu LC-20AP 製備型色譜儀。

【0262】 CombiFlash 快速製備儀使用 Combiflash Rf200 (TELEDYNE ISCO)。

【0263】 薄層層析矽膠板使用煙臺黃海 HSGF254 或青島 GF254 矽膠板，薄層色譜法(TLC)使用的矽膠板採用的規格是 0.15 mm~0.2 mm，薄層層析分離純化產品採用的規格是 0.4 mm~0.5 mm。

【0264】 矽膠管柱色譜法一般使用煙臺黃海矽膠 200~300 目矽膠為載體。

【0265】 激酶平均抑制率及 IC₅₀ 值的測定用 NovoStar 酶標儀(德國 BMG 公司)。

【0266】 本揭露的已知的起始原料可以採用或按照本領域已知的方法來合成，或可購買自 ABCR GmbH & Co. KG、Acros Organics、Aldrich Chemical Company、韶遠化學科技(Accela ChemBio Inc)、達瑞化學品等公司。

【0267】 實施例中無特殊說明，反應均能夠在氬氣氛或氮氣氛下進行。

【0268】 氬氣氛或氮氣氛是指反應瓶連接一個約 1L 容積的氬氣或氮氣氣球。

【0269】 氬氣氛是指反應瓶連接一個約 1L 容積的氬氣氣球。

【0270】 加壓氫化反應使用 Parr 3916EKX 型氫化儀和清藍 QL-500 型氬氣發生器或 HC2-SS 型氫化儀。

【0271】氫化反應通常抽真空，充入氫氣，重複操作 3 次。

【0272】微波反應使用 CEM Discover-S 908860 型微波反應器。

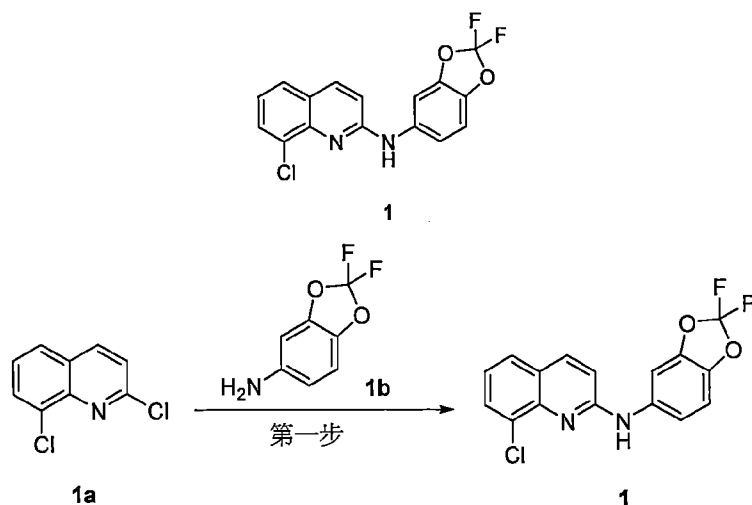
【0273】實施例中無特殊說明，溶液是指水溶液。

【0274】實施例中無特殊說明，反應的溫度為室溫，為 20℃～30℃。

【0275】實施例中的反應進程的監測採用薄層色譜法(TLC)，反應所使用的展開劑，純化化合物採用的管柱層析的沖提劑的體系和薄層色譜法的展開劑體系包括：A：二氯甲烷/甲醇體系，B：正己烷/乙酸乙酯體系，溶劑的體積比根據化合物的極性不同而進行調節，也可以加入少量的三乙胺和醋酸等鹼性或酸性試劑進行調節。

實施例 1

8-氯-N-(2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-5-基)喹啉-2-胺 1



【0276】將 2,8-二氯喹啉 **1a** (100 mg，0.51 mmol，畢得醫藥)、5-胺基-2,2-二氟-1,3-苯并[1,3]二氧雜環戊烯 **1b** (105 mg，0.61 mmol，上海皓鴻)溶解在異丙醇(1 mL)中，加熱升溫至 90℃反應 12 小時。冷卻至室溫，反應液過濾後經高效液相製備色譜法(Waters 2767-SQ Detecor2，沖提體

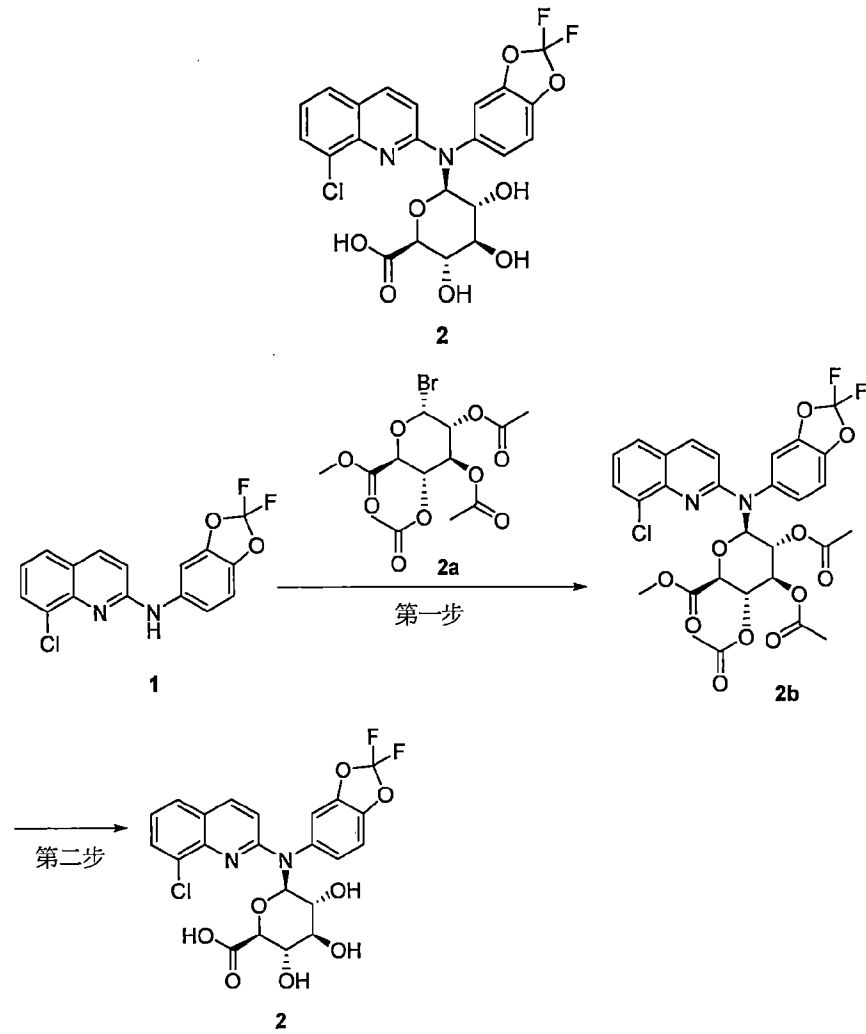
系：0.1%的甲酸水溶液和乙腈，乙腈的梯度：65%-85%，流速：30 mL/min)
分離純化，得到標題化合物 **1** (150 mg，產率 89%)。

MS m/z (ESI)：335.0 [M+1]。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.99 (s, 1H), 8.88 (d, 1H), 8.17 (d, 1H), 7.81 (dd, 1H), 7.77 (dd, 1H), 7.50 (dd, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.32 (t, 1H), 7.14 (d, 1H)。

實施例 2

(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*,6*R*)-6-((8-氯喹啉-2-基)(2,2-二氟苯并[*d*][1,3]二氧雜環戊烯-5-基)胺基)-3,4,5-三羥基四氫-2*H*-吡喃-2-羧酸 **2**



[第一步]

(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*,6*S*)-2-((8-氯喹啉-2-基)(2,2-二氟苯并[*d*][1,3]二氧雜環戊烯-5-基)胺基)-6-(甲氧基羰基)四氫-2*H*-吡喃-3,4,5-三醋酸酯 **2b**

【0277】 將化合物 **1** (500 mg, 1.49 mmol)溶解在甲苯(30 mL)中，加入碳酸鋇(155 mg, 0.90 mmol)，加熱至 140℃ 分水反應 12 小時，再加入 1-溴-1-脫氧-2,3,4-三-*O*-乙醯基- α -D-葡萄糖醛酸甲酯 **2a** (1.05 g, 2.64 mmol, 韶遠化學科技)，140℃ 分水反應 24 小時。冷卻至室溫，減壓濃縮除去甲苯，用管柱層析色譜法以沖提劑體系 B 純化得到標題化合物 **2b** (340 mg, 產率 35%)。

MS *m/z* (ESI) : 651.0 [M+1]。

[第二步]

(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*,6*R*)-6-((8-氯喹啉-2-基)(2,2-二氟苯并[*d*][1,3]二氧雜環戊烯-5-基)胺基)-3,4,5-三羥基四氫-2*H*-吡喃-2-羧酸 **2**

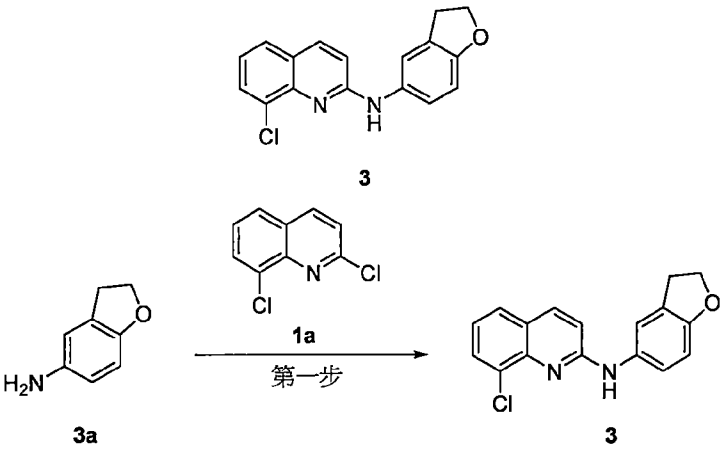
【0278】 將一水合氫氧化鋰(450 mg, 10.74 mmol)溶解在水(5 mL)中，加入過氧化氫(1 mL)，室溫攪拌 10 分鐘。將該溶液加入到化合物 **2b** (340 mg, 0.52 mmol)的四氫呋喃溶液(15 mL)中，室溫攪拌 2 小時。用飽和硫代硫酸鈉溶液(20 mL)淬滅後，用 1 N 鹽酸溶液調節至 pH 為 3，用乙酸乙酯(50 mL×3)萃取，飽和氯化鈉溶液(100 mL)洗滌，有機相減壓濃縮後經高效液相製備色譜法(Waters 2767-SQ Detecor2，沖提體系：10 mmol/L 的碳酸氫銨水溶液和乙腈，乙腈的梯度：25%-45%，流速：30 mL/min)分離純化，得到標題化合物 **2** (95 mg, 產率 36%)。

MS *m/z* (ESI) : 511.0 [M+1]。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.06 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.34-7.22 (m, 2H), 6.60 (d, 1H), 6.30 (d, 1H), 5.05-4.82 (m, 2H), 3.55-3.36 (m, 4H), 2.98 (t, 1H)。

實施例 3

8-氯-*N*-(2,3-二氫苯并呋喃-5-基)喹啉-2-胺 **3**



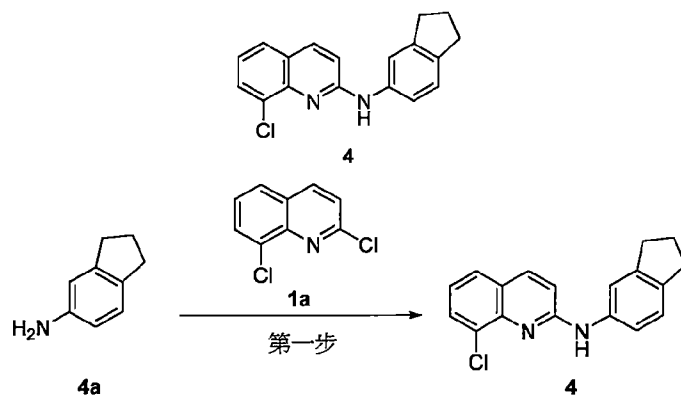
【0279】將化合物 **1a** (100 mg，0.51 mmol，畢得醫藥)、5-胺基-2,3-二氫苯并呋喃 **3a** (105 mg，0.61 mmol，畢得醫藥)、三氟乙酸(0.15 mL，2.0 mmol)加入到異丙醇(1 mL)中，加熱升溫至 90℃反應 12 小時。冷卻至室溫，反應液過濾後經高效液相製備色譜法(Waters 2767-SQ Detecor2，沖提體系：0.1%的甲酸水溶液和乙腈，乙腈的梯度：45%-65%，流速：30 mL/min)分離純化，得到標題化合物 **3** (115 mg，產率 77%)。

MS *m/z* (ESI)：297.0 [*M*+1]。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.51 (s, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.80-7.65 (m, 3H), 7.23 (t, 1H), 7.07 (d, 1H), 6.75 (d, 1H), 4.52 (t, 2H), 3.22 (t, 2H)。

實施例 4

8-氯-*N*-(2,3-二氫-1*H*-茚-5-基)喹啉-2-胺



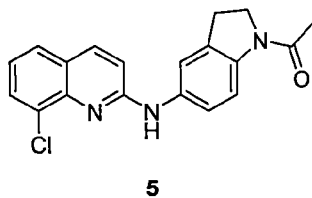
【0280】將 5-胺基茚滿 **4a** (168 mg, 1.26 mmol, TCI)、化合物 **1a** (100 mg, 0.51 mmol, 上海皓鴻)和三氟乙酸(173 mg, 1.51 mmol)溶於異丙醇(3 mL)中。將反應加熱至 100℃反應 12 小時。冷卻至室溫，反應液過濾經高效液相製備色譜法(Waters 2767-SQ Detecor2，沖提體系：10 mmol/L 碳酸氫銨的水溶液和乙腈，乙腈的梯度：65%-85%，流速：30 mL/min)分離純化，得到標題化合物 **4** (129 mg，產率：87%)。

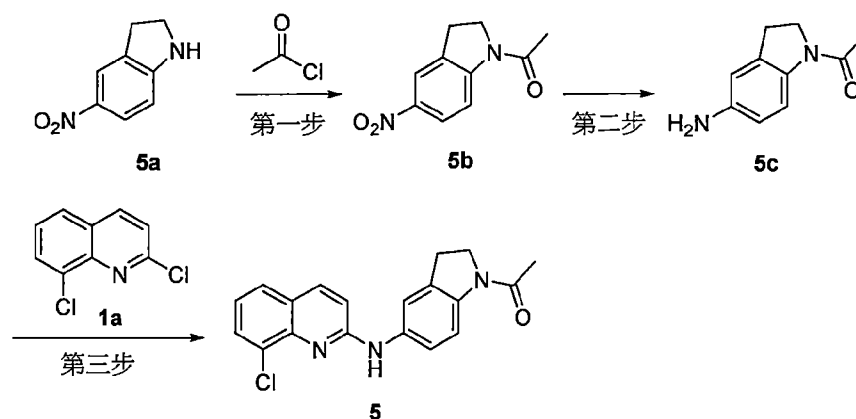
MS m/z (ESI)：295.1 $[M+1]$ 。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) 7.90 (d, 1H), 7.69 (dd, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.57 dd, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.21 (t, 1H), 7.01 (d, 1H), 6.96 (s, 1H), 3.04-2.90 (m, 4H), 2.17-2.09 (m, 2H)。

實施例 5

1-(5-((8-氯喹啉-2-基)胺基)吲哚啉-1-基)乙烷-1-酮 **5**





[第一步]

1-(5-硝基吲哚啉-1-基)乙烷-1-酮 **5b**

【0281】將 5-硝基二氫吲哚 **5a** (2.0 g, 12.19 mmol, 畢得醫藥)、三乙胺 (1.6 g, 15.85 mmol) 加入到 40 mL 二氯甲烷, 0°C 緩慢加入乙醯氯 (1.24 g, 15.85 mmol)。然後自然升至室溫, 繼續反應 2 小時。向體系內加入 30 mL 水, 用二氯甲烷萃取(50 mL×3), 合併有機相, 用飽和氯化鈉溶液洗滌(50 mL×2), 無水硫酸鈉乾燥, 過濾, 濾液減壓濃縮, 用矽膠管柱色譜法以沖提劑體系 B 純化所得殘餘物, 得到標題化合物 **5b** (1.8 g, 產率: 72%)。

MS m/z (ESI): 207.1 [M+1]。

[第二步]

1-(5-氨基吲哚啉-1-基)乙烷-1-酮 **5c**

【0282】將化合物 **5b** (0.8 g, 3.88 mmol) 加入到 10 mL 甲醇中, 加入鈀碳(10%, 0.2 g), 氫氣置換三次排出空氣, 在氫氣氛下反應 2 小時。過濾除去鈀碳, 減壓濃縮濾液, 得到粗品標題化合物 **5c** (0.5 g), 粗產品直接用於下一步反應。

MS m/z (ESI) : 177.1 [M+1] 。

[第三步]

1-(5-((8-氯喹啉-2-基)胺基)呋喃-1-基)乙烷-1-酮 **5**

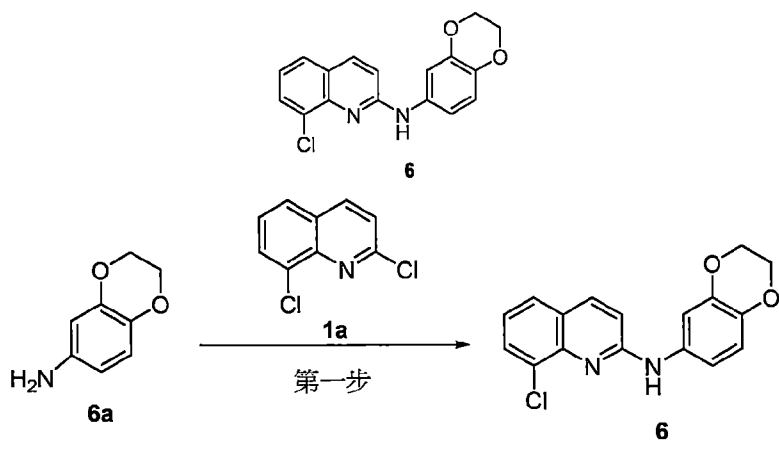
【0283】 將化合物 **5c** (100 mg , 0.57 mmol)、2,8-二氯喹啉 **1a** (112 mg , 0.57 mmol , 畢得醫藥)、三氟乙酸(64.72 mg , 0.57 mmol)溶於異丙醇 (1 mL)中 , 然後加熱至 90°C 反應 12 小時。冷卻至室溫 , 反應液減壓濃縮 除去溶劑 , 殘餘物用薄層色譜法(TLC) , 以展開劑體系 B 純化得到標題產 物 **5** (48 mg , 產率 : 25%) 。

MS m/z (ESI) : 338.1 [M+1] 。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.76 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.10 (d, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.89-7.65 (m, 3H), 7.26 (t, 1H), 7.12 (d, 1H), 4.11 (t, 2H), 3.19 (t, 2H), 2.15 (s, 3H) 。

實施例 6

8-氯-N-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)喹啉-2-胺 **6**



【0284】 將 6-胺基-1,4-苯并二氧雜環己烯 **6a** (95 mg , 0.63 mmol , TCI)、2,8-二氯喹啉 **1a** (50 mg , 0.25 mmol , 畢得醫藥)溶於異丙醇(3 mL) 中。將反應液加熱至 100°C 反應 12 小時。冷卻至室溫 , 反應液過濾後經高

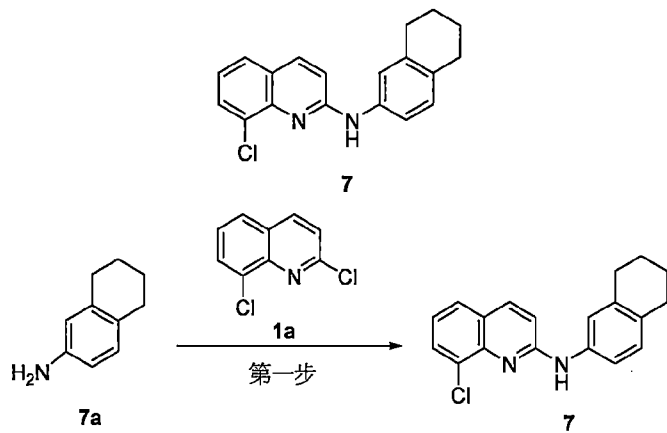
效液相製備色譜法(Waters 2767-SQ Detecor2，沖提體系：10 mmol/L 碳酸氫銨的水溶液和乙腈，乙腈的梯度：58%-78%，流速：30 mL/min)分離純化，得到標題化合物 **6** (63 mg，產率：80%)。

MS m/z (ESI)：313.1 [M+1]。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) 7.90 (d, 1H), 7.73 (dd, 1H), 7.57 (dd, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.21 (t, 1H), 7.04 (dd, 1H), 6.96 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.35-4.26 (m, 4H)。

實施例 7

8-氯-*N*-(5,6,7,8-四氫萘-2-基)喹啉-2-胺 **7**



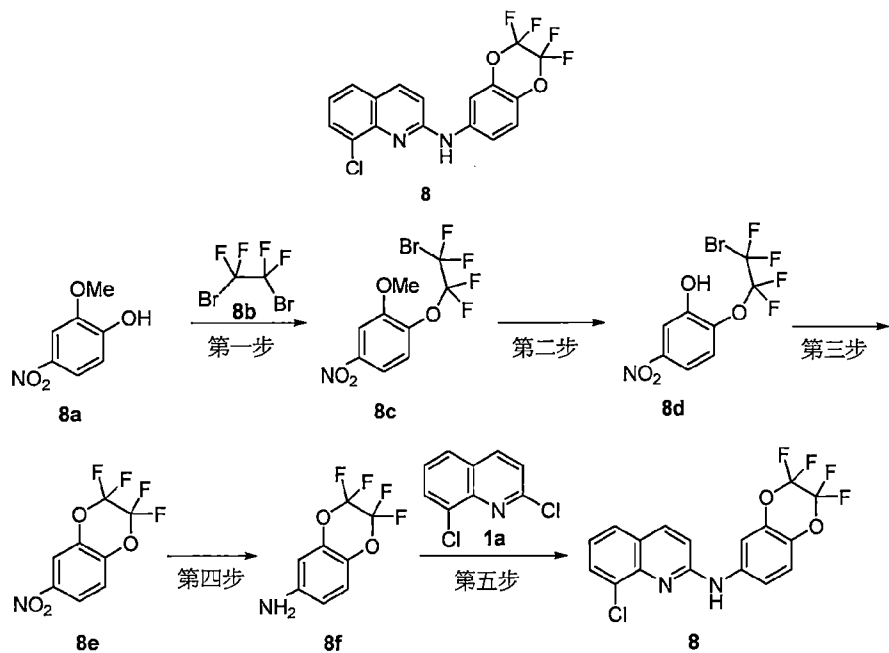
【0285】將 5,6,7,8-四氫-2-萘胺 **7a** (147 mg，0.51 mmol，TCI)、2,8-二氯喹啉 **1a** (100 mg，0.51 mmol，畢得醫藥)和三氟乙酸(173 mg，1.51 mmol)溶於異丙醇(3 mL)中。將反應加熱至 100℃反應 12 小時。冷卻至室溫，反應液過濾，經高效液相製備色譜法(Waters 2767-SQ Detecor2，沖提體系：10 mmol/L 碳酸氫銨的水溶液和乙腈，乙腈的梯度：60%-80%，流速：30 mL/min)分離純化，得到標題化合物 **7** (136 mg，產率：87%)。

MS m/z (ESI)：309.1 [M+1]。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 7.88 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.60-7.47 (m, 2H), 7.29 (dd, 1H), 7.18 (t, 1H), 7.07 (d, 1H), 6.96 (d, 1H), 6.86 (s, 1H), 2.88-2.68 (m, 4H), 1.90-1.74 (m, 4H)。

實施例 8

8-氯-N-(2,2,3,3-四氟-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-基)喹啉-2-胺 **8**



[第一步]

1-(2-溴-1,1,2,2-四氟乙氧基)-2-甲氧基-4-硝基苯 **8c**

【0286】 將 2-甲氧基-4-硝基苯酚 **8a** (2.0 g, 11.82 mmol, 畢得醫藥)、碳酸鉀 (5.8 g, 17.74mmol)、1,2-二溴四氟乙烷 **8b** (6.2 g, 23.65 mmol, 上海泰坦科技)和 1-丙硫醇(0.45 g, 5.91 mmol, TCI)溶於 30 mL 二甲亞砜，升至 100℃反應 12 小時。冷卻至室溫，加入 50 mL 的 2 N 氫氧化鈉溶液，用乙醚萃取(50 mL×3)，合併有機相，隨後用 2 N 的氫氧化鈉溶液洗滌(50 mL×3)，飽和氯化鈉溶液洗滌(50 mL×2)，無水硫酸鈉乾燥，過濾，

濾液減壓濃縮，用矽膠管柱色譜法以沖提劑體系 B 純化所得殘餘物，得到標題化合物 **8c** (2.6 g，產率：64%)。

[第二步]

2-(2-溴-1,1,2,2-四氟乙氧基)-5-硝基苯酚 **8d**

【0287】將化合物 **8c** (2.6 g，7.56 mmol) 加入到 46 mL 醋酸中，加入氫溴酸溶液(40% 質量分數，19 mL)，升溫至 120°C，反應 30 小時。冷卻至室溫，反應加入 50 mL 水，使用二氯甲烷萃取(50 mL×3)。有機相用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，用矽膠管柱層析色譜法以沖提劑體系 B 純化所得殘餘物，得到標題化合物 **8d** (2.0 g，產率：79%)。

MS m/z (ESI)：331.9 [M-1]。

[第三步]

2,2,3,3-四氟-6-硝基-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯 **8e**

【0288】將化合物 **8d** (200 mg，0.60 mmol) 溶於甲醇中，隨後加入氫氧化鉀(37 mg，0.66 mmol)，反應 1 小時。減壓除去溶劑，加入 4 mL 環丁砜，加熱至 140°C 反應 8 小時。冷卻至室溫，反應加入 20 mL 水，用乙酸乙酯萃取(50 mL×3)，飽和氯化鈉溶液洗滌(50 mL×2)，無水硫酸鈉乾燥。過濾，濾液減壓濃縮，用矽膠管柱層析色譜法以沖提劑體系 B 純化所得殘餘物，得到標題化合物 **8e** (98 mg，產率：65%)。

[第四步]

2,2,3,3-四氟-2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-6-胺 **8f**

【0289】將化合物 **8e** (95 mg，0.38 mmol) 溶於 3 mL 甲醇中，隨後加入二氧化鉑，氫氣置換三次排出空氣，在氫氣氛下反應 4 小時。反應液過

濾，濾液減壓濃縮，用矽膠管柱層析色譜法以沖提劑體系 B 純化所得殘餘物，得到標題化合物 **8f** (60 mg，產率：72%)。

MS m/z (ESI)：224.0 [M+1]。

[第五步]

8-氯-*N*-(2,2,3,3-四氟-2,3-二氫苯并[*b*][1,4]二氧雜環己烯-6-基)喹啉-2-胺 **8**

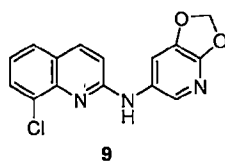
【0290】將化合物 **8f** (60 mg，0.27 mmol)、2,8-二氯喹啉 **1a** (50 mg，0.25 mmol，畢得醫藥)、碳酸鉀(32 mg，0.30 mmol)、4,5-雙(二苯基磷)-9,9-二甲基氧雜蒽(52 mg，0.1 mmol)和三(二亞苺基丙酮)二鈾(28 mg，0.03 mmol)溶於 3 mL 1,4-二噁烷中，將反應液加熱至 100°C 反應 12 小時。反應冷卻至室溫，加入 30 mL 水，用乙酸乙酯萃取(50 mL×3)，飽和氯化鈉溶液洗滌(50 mL×2)，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，殘餘物經高效液相製備色譜法(Waters 2767-SQ Detecor2，沖提體系：10 mmol/L 碳酸氫銨的水溶液和乙腈，乙腈的梯度：80%-95%，流速：30 mL/min)純化，得到標題化合物 **8** (23 mg，產率：24%)。

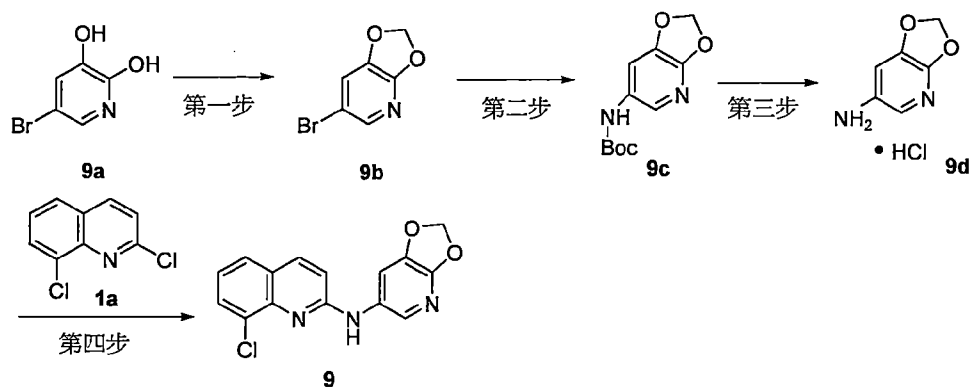
MS m/z (ESI)：385.0 [M+1]。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) 8.34 (s, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.34 (dd, 1H), 7.25 (t, 1H), 7.09 (d, 1H), 6.96-6.76 (m, 2H)。

實施例 9

N-(8-氯喹啉-2-基)-[1,3]二氧雜環戊并[4,5-*b*]吡啶-6-胺 **9**





[第一步]

6-溴-[1,3]二氧雜環戊并[4,5-*b*]吡啶 **9b**

【0291】 將 2,3-二羥基-5-溴吡啶 **9a** (2.0 g, 10.53 mmol, 畢得醫藥)、無水碳酸鉀(4.36 g, 31.55 mmol)、二溴甲烷(2.2 g, 12.65 mmol)溶於 30 mL *N*-甲基吡咯烷酮, 升溫至 100°C 反應 12 小時。冷至室溫, 倒入 30 mL 水中, 用乙酸乙酯萃取(50 mL×3), 合併有機相, 用飽和氯化鈉溶液洗滌(50 mL×2), 無水硫酸鈉乾燥, 過濾, 濾液減壓濃縮, 用矽膠管柱層析色譜法以沖提劑體系 B 純化所得殘餘物, 得到標題化合物 **9b** (300 mg, 產率: 14%)。

MS *m/z* (ESI): 201.9 [M+1], 203.9 [M+3]。

[第二步]

[1,3]二氧雜環戊并[4,5-*b*]吡啶-6-基胺基甲酸第三丁酯 **9c**

【0292】 將化合物 **9b** (100 mg, 0.49 mmol)、胺基甲酸第三丁酯(104 mg, 0.89 mmol)溶於 8 mL 1,4-二噁烷中, 氮氣氛下加入三(二亞苄基丙酮)二鈣(45 mg, 0.049 mmol)、2-二環己基膦-2',4',6'-三異丙基聯苯(47 mg, 0.098 mmol)和第三丁醇鈉(85 mg, 0.89 mmol), 升溫至 105°C, 反應 20 小時。反應液冷卻至室溫, 加入 20 mL 水, 用乙酸乙酯萃取(20 mL×3), 飽和氯化鈉溶液洗滌(30 mL), 有機相用無水硫酸鈉乾燥, 過濾, 濾液減壓

濃縮，用矽膠管柱層析色譜法以沖提劑體系 B 純化所得殘餘物，得到標題化合物 **9c** (50 mg，產率：42%)。

MS m/z (ESI)：239.1 [M+1]。

[第三步]

[1,3]二氧雜環戊并[4,5-*b*]吡啶-6-胺 鹽酸鹽 **9d**

【0293】將化合物 **9c** (50 mg，0.21 mmol)溶於 5mL 二氯甲烷中，冰浴下滴加 4 N 氯化氫的二噁烷溶液(425 μ L，1.7 mmol)，滴完後自然升至室溫，室溫反應 3 小時。反應液減壓濃縮，得到粗產品標題化合物 **9d** (36 mg)，粗產品直接用於下一步反應。

MS m/z (ESI)：139.0 [M+1]。

[第四步]

N-(8-氯喹啉-2-基)-[1,3]二氧雜環戊并[4,5-*b*]吡啶-6-胺 **9**

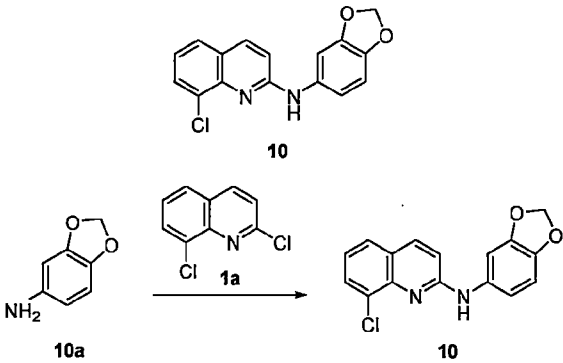
【0294】將化合物 **9d** (36 mg，0.21 mmol)、2,8-二氯喹啉 **1a** (30 mg，0.15 mmol，畢得醫藥)、碳酸銨(148 mg，0.45 mmol)、甲烷磺酸(2-二環己基膦)-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)(2'-胺基-1,1'-聯苯-2-基)鈣(II) (20 mg，0.02 mmol)溶於 5 mL 1,4-二噁烷中，將反應液加熱至 100℃反應 12 小時。冷卻至室溫，加入 30 mL 水，用乙酸乙酯萃取(50 mL×3)，飽和氯化鈉溶液洗滌(50 mL×2)，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，殘餘物經高效液相製備色譜法(Waters 2767-SQ Detecor2，沖提體系：千分之一的三氟乙酸水溶液和乙腈，乙腈的梯度：50%-95%，流速：30 mL/min)分離純化，得到標題化合物 **9** (12 mg，產率：26%)。

MS m/z (ESI)：300.0 [M+1]。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) 9.80 (s, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.28 (t, 1H), 7.10(d, 1H), 6.14 (s, 2H)。

實施例 10

N-(苯并[*d*][1,3]二氧雜環戊烯-5-基)-8-氯喹啉-2-胺 **10**

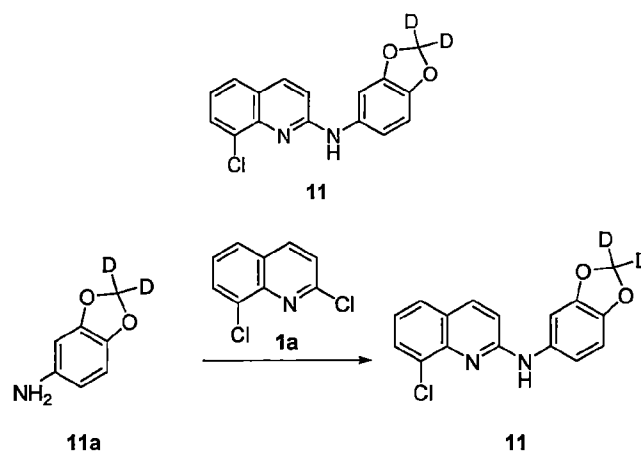


【0295】將化合物苯并[*d*][1,3]二氧雜環戊烯-5-胺 **10a** (693 mg, 5.05 mmol, 畢得醫藥)、化合物 **1a** (1.0 g, 5.05 mmol)、碳酸鉀(2.64 g, 8.10 mmol)、4,5-雙二苯基膦-9,9-二甲基氧雜蒽(584 mg, 1.01 mmol)、三(二亞苄基丙酮)二鈾(462 mg, 0.50 mol)溶於 30mL 1,4-二噁烷中，將反應液加熱至 105℃ 反應 12 小時。反應液冷卻至室溫，加入 25 mL 水，用乙酸乙酯萃取(25 mL×3)，飽和氯化鈉溶液洗滌(25 mL×2)，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，殘餘物經高效液相製備色譜法(Waters-2545，沖提體系：10mmol/L 的碳酸氫銨水溶液和乙腈，乙腈的梯度：10%-26%，流速：30 mL/min)純化，得到目標化合物 **10** (750 mg，產率：50%)。

MS m/z (ESI)：299.0 [M+1]。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) 9.64 (s, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.75 (dd, 1H), 7.70 (dd, 1H), 7.28 (dd, 1H), 7.25 (t, 1H), 7.07(d, 1H), 6.90(d, 1H), 5.99 (s, 2H)。

實施例 11

N-(苯并[*d*][1,3]二氧雜環戊烯-5-基 2,2-二氘)-8-氯喹啉-2-胺 **11**

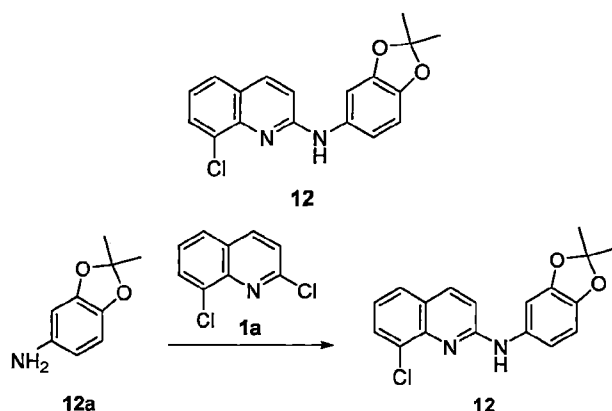
【0296】將化合物苯并[*d*][1,3]二氧雜環戊烯-2,2-二氘-5-胺 **11a** (170 mg, 1.21 mmol, 採用專利申請“WO2012037351A1 中說明書第 41 頁的中間體合成 method 2”公開的方法製備而得)、化合物 **1a** (240 mg, 1.21 mmol)、碳酸鉍(636 mg, 1.95 mmol)、4,5-雙二苯基磷-9,9-二甲基氧雜蒽(141 mg, 0.24 mmol)、三(二亞苄基丙酮)二鈾(111 mg, 0.12 mol)溶於 10mL 1,4-二噁烷中，將反應加熱至 105℃ 反應 12 小時。反應冷卻至室溫，加入 25 mL 水，用乙酸乙酯萃取(25 mL×3)，飽和氯化鈉溶液洗滌(25 mL×2)，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，殘餘物經高效液相製備色譜法(Waters-2767 Autopurification, 沖提體系：千分之一的甲酸水溶液和乙腈，乙腈的梯度：45%-95%，流速：30 mL/min)分離純化，得到目標化合物 **11** (100 mg, 產率：27%)。

MS *m/z* (ESI) : 300.9 [*M*+1]。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) 9.64 (s, 1H), 8.29 (d, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.75 (dd, 1H), 7.71 (dd, 1H), 7.32-7.18 (m, 2H), 7.07 (d, 1H), 6.89 (d, 1H)。

實施例 12

8-氯-N-(2,2-二甲基苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-5-基)喹啉-2-胺 12



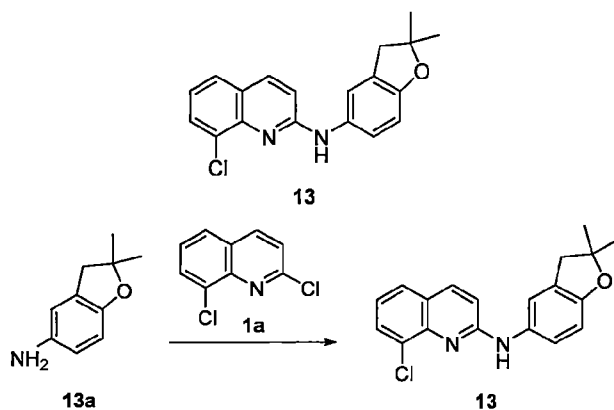
【0297】將化合物 2,2-二甲基苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-5-胺 12a (141 mg, 0.85 mmol, 上海皓鴻生物醫藥)、化合物 1a (146 mg, 0.74 mmol)、碳酸鉍(362 mg, 1.11 mmol)、三(二亞苄基丙酮)二鈾(68 mg, 0.074 mmol)、4,5-雙二苯基膦-9,9-二甲基氧雜蒽(86 mg, 0.15 mmol)溶於 5 mL 1,4-二噁烷中，將反應加熱至 105℃反應 12 小時。反應冷卻至室溫，加入 30 mL 水，用乙酸乙酯萃取(50 mL×3)，飽和氯化鈉溶液洗滌(50 mL×2)，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，經高效液相製備色譜法(Waters-2545，沖提體系：10 mmol/L 的碳酸氫銨水溶液和乙腈，乙腈的梯度：60%-95%，流速：30 mL/min)分離純化，得到目標化合物 12 (132 mg，產率：55%)。

MS m/z (ESI)：327.1 [M+1]。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.59 (s, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.06 (d, 1H), 7.74 (dd, 1H), 7.69 (dd, 1H), 7.30-7.17 (m, 2H), 7.06 (d, 1H), 6.79 (d, 1H), 1.65 (s, 6H)。

實施例 13

8-氯-N-(2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-基)喹啉-2-胺 13



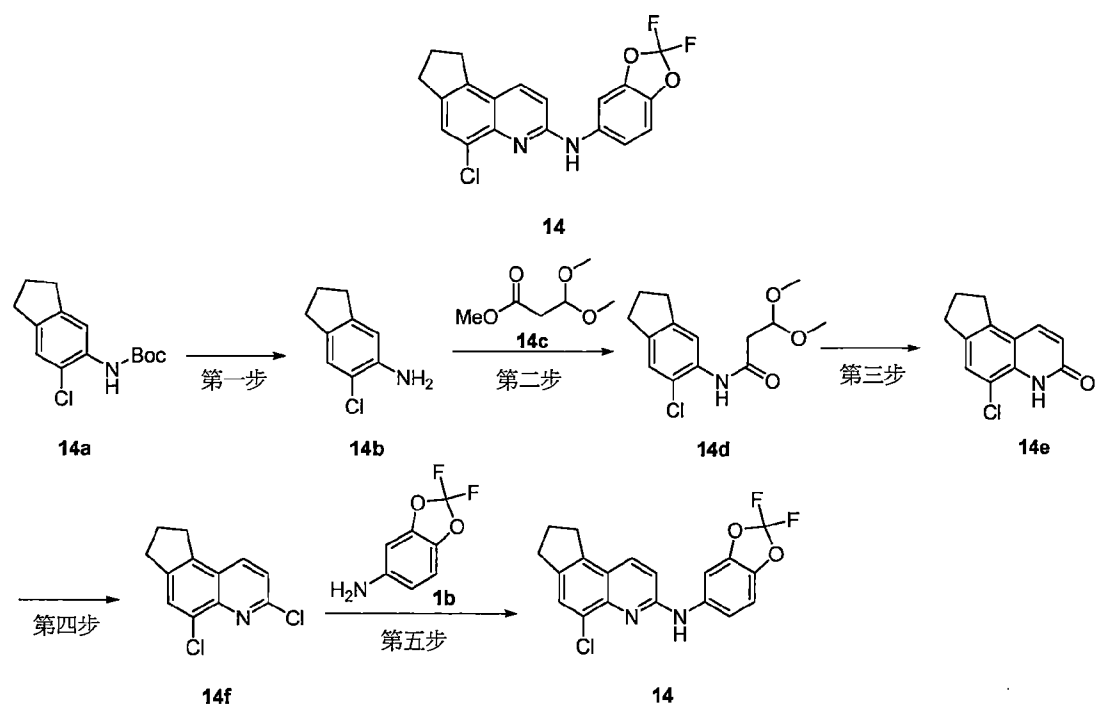
【0298】將化合物 2,2-二甲基-2,3-二氫苯并呋喃-5-胺 **13a** (59mg, 0.36 mmol, 採用專利申請“WO2014169845 中說明書第 72 頁的實施例 13”公開的方法製備而得)、化合物 **1a** (60 mg, 0.30 mmol)、三氟乙酸(62 mg, 0.54 mmol)和 2 mL 異丙醇置於 25 mL 封管中, 將反應加熱至 90°C 反應 12 小時。反應液冷卻至室溫, 加入 15 mL 水, 用飽和碳酸氫鈉溶液調節至 pH 為 8 左右, 用乙酸乙酯萃取(25 mL×3), 飽和氯化鈉溶液洗滌(25 mL×2), 無水硫酸鈉乾燥, 過濾, 濾液減壓濃縮, 殘餘物經高效液相製備色譜法 (Waters-2767 Autopurification, 沖提體系: 千分之一的甲酸水溶液和甲醇, 甲醇的梯度: 60%-95%, 流速: 30 mL/min) 分離純化, 得到目標化合物 **13** (55 mg, 產率: 56%)。

MS m/z (ESI): 325.1 [M+1]。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) 9.47 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.04 (dd, 1H), 7.78-7.60 (m, 3H), 7.22 (td, 1H), 7.05 (dd, 1H), 6.67 (dd, 1H), 3.03 (s, 2H), 1.42 (s, 6H)。

實施例 14

5-氯-*N*-(2,2-二氯苯并[*d*][1,3]二氧雜環戊烯-5-基)-8,9-二氫-7*H*-環戊烯并[*f*]喹啉-3-胺 **14**



[第一步]

6-氯-2,3-二氫-1*H*-茛-5-胺 **14b**

【0299】 向 100 mL 單口瓶中依次加入 50 mL 二氯甲烷、(6-氯-2,3-二氫-1*H*-茛-5-基)胺基甲酸第三丁酯 **14a** (3.4g，12.73 mmol，採用公知的方法“*ACS Catalysis*, 2018, 8, 4783–4788”製備而得)、三氟乙酸 10 mL，室溫反應 3 小時。減壓濃縮除去溶劑，用 100 mL 二氯甲烷稀釋，用飽和碳酸氫鈉溶液洗滌(50 mL×2)，飽和氯化鈉溶液洗滌(50 mL×2)，有機相用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮得到粗產品標題化合物 **14b**(1.55g，產率：73%)，粗產品直接用於下一步反應。

MS *m/z* (ESI)：168.1 [M+1]。

[第二步]

N-(6-氯-2,3-二氫-1*H*-茛-5-基)-3,3-二甲氧基丙醯胺 **14d**

【0300】向 100 mL 三口瓶中依次加入 16 mL 四氫呋喃、化合物 **14b** (1.55 g, 9.28 mmol)、3,3-二甲氧基丙酸甲酯 **14c** (1.65 g, 11.14 mmol, 百靈威), 然後 0°C 緩慢滴加雙(三甲基矽基)胺基鈉(2M 四氫呋喃溶液, 6.96 mL, 13.92 mmol)。反應自然升至室溫, 反應 12 小時。冰浴下向體系內加入 50 mL 飽和碳酸氫銨溶液淬滅反應, 用乙酸乙酯萃取(50 mL×3)。合併有機相, 用飽和氯化鈉溶液洗滌(50 mL×3), 有機相乾燥, 過濾, 濾液減壓濃縮, 用矽膠管柱色譜法以沖提劑體系 B 純化所得殘餘物, 得到標題化合物 **14d** (950 mg, 產率: 36%)。

[第三步]

5-氯-4,7,8,9-四氫-3*H*-環戊烯并[*f*]喹啉-3-酮 **14e**

【0301】向 50 mL 單口瓶中依次加入 10 mL 二氯甲烷、化合物 **14d** (800 mg, 2.83 mmol), 0°C 向體系內緩慢滴加濃硫酸(2.27 mL, 42.40 mmol), 加完後室溫反應 30 分鐘。減壓濃縮除去溶劑, 將殘餘物滴入到冰水中析出固體, 過濾, 固體乾燥得到標題化合物 **14e** (500 mg, 產率: 81%)。

MS *m/z* (ESI): 220.0 [*M*+1]。

[第四步]

3,5-二氯-8,9-二氫-7*H*-環戊烯并[*f*]喹啉 **14f**

【0302】向 50 mL 單口瓶中依次加入 2 mL *N,N*-二甲基甲醯胺、化合物 **14e** (300 mg, 1.37 mmol), 將體系溫度升至 95°C 後緩慢滴加三氯氧磷(0.1 mL, 1.10 mmol), 繼續反應 30 分鐘。減壓濃縮除去三氯氧磷, 加入 20 mL 乙酸乙酯稀釋, 用 0.2 N 氫氧化鈉溶液洗滌(30 mL×2), 飽和氯化鈉溶液洗滌(30 mL×3)。有機相用無水硫酸鈉乾燥, 過

濾，濾液減壓濃縮得到粗品標題化合物 **14f** (0.25 g，產率：78%)，粗品直接用於下一步反應。

MS m/z (ESI)：238.0 [M+1]。

[第五步]

5-氯-*N*-(2,2-二氟苯并[*d*][1,3]二氧雜環戊烯-5-基)-8,9-二氫-7*H*-環戊烯并[*f*]喹啉-3-胺 **14**

【0303】向 25 mL 單口瓶中依次加入 2 mL 異丙醇、化合物 **14f** (100 mg, 0.42 mmol)、三氟乙酸 (47.89 mg, 0.42 mmol)、化合物 **1b** (73 mg, 0.42 mmol)，然後將溫度升至 85°C 反應 16 小時。減壓除去溶劑，用 1 mL 甲醇稀釋，採用薄層色譜法 (TLC)，展開劑體系 B 純化得標題化合物 **14** (78 mg, 產率：49%)。

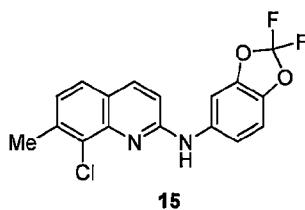
MS m/z (ESI)：375.0 [M+1]。

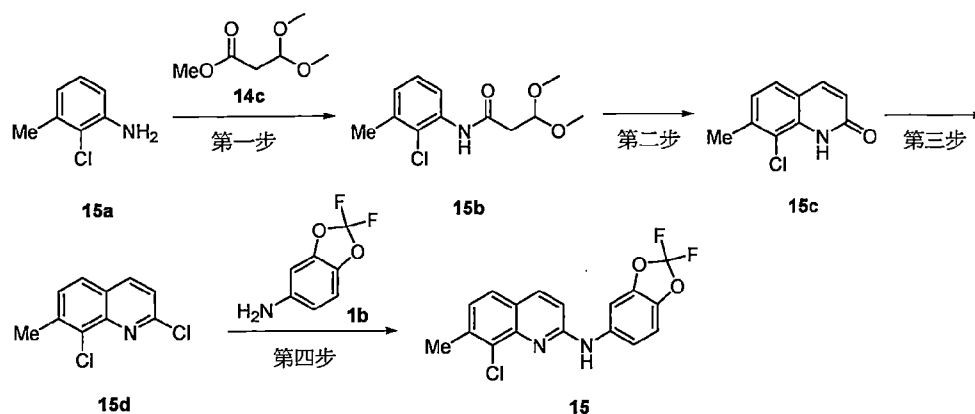
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.90 (s, 1H), 8.89 (d, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.48-7.45 (m, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.13 (d, 1H), 3.15 (t, 2H), 3.02 (t, 2H), 2.12-2.14 (m, 2H)。

實施例 15

8-氯-*N*-(2,2-二氟苯并[*d*][1,3]二氧雜環戊烯-5-基)-7-甲基喹啉-2-胺

15





第一步

N-(2-氯-3-甲基苯基)-3,3-二甲氧基丙醯胺 **15b**

【0304】向 100 mL 三口瓶中依次加入 25 mL 四氫呋喃、2-氯-3-甲基苯胺 **15a** (1.5 g, 10.59 mmol, 畢得醫藥)、化合物 **14c** (1.88 g, 11.69 mmol), 將體系溫度降至 0°C 後緩慢滴加雙(三甲基矽基)胺基鈉(2M 四氫呋喃溶液, 10.57 mL, 21.14 mmol), 然後體系升至室溫, 反應 24 小時。向體系內加入 50 mL 飽和碳酸氫鈉水溶液淬滅反應, 反應液減壓濃縮除去大部分有機相, 用乙酸乙酯萃取(50 mL×3), 合併有機相並用飽和氯化鈉溶液洗滌(50 mL×2), 有機相用無水硫酸鈉乾燥, 過濾, 濾液減壓濃縮, 得到粗品標題化合物 **15b** (2.70 g, 產率: 98%), 粗產品直接用於下一步反應。

[第二步]

8-氯-7-甲基喹啉-2(1*H*)-酮 **15c**

【0305】向 100 mL 單口瓶中依次加入 15 mL 二氯甲烷、化合物 **15b** (2.70 g, 10.48 mmol), 0°C 緩慢滴加濃硫酸(8.37 mL, 157.11 mmol), 加完後撤去冰浴, 繼續反應 16 小時。減壓除去溶劑, 將殘餘物滴入到冰水中析出固體, 過濾, 固體乾燥得到標題化合物 **15c** (1.8 g, 產率: 89%)。

MS *m/z* (ESI): 194.0 [M+1]。

[第三步]

2,8-二氯-7-甲基喹啉 **15d**

【0306】向 50 mL 單口瓶中依次加入化合物 **15c** (800 mg, 4.67 mmol)、三氯氧磷(3.16 g, 20.66 mmol)，將體系溫度升至 95°C 反應 90 分鐘。減壓除去三氯氧磷，加入冰水 50 mL，用飽和碳酸氫鈉溶液調節至 pH 為 8 左右，用乙酸乙酯萃取(50mL×3)，有機相用飽和氯化鈉溶液洗滌(50mL×2)，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，用矽膠管柱色譜法以沖提劑體系 B 純化所得殘餘物，得到標題化合物 **15d** (620 mg, 產率:71%)。

MS m/z (ESI) : 211.9 [M+1]。

[第四步]

8-氯-N-(2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-5-基)-7-甲基喹啉-2-胺

15

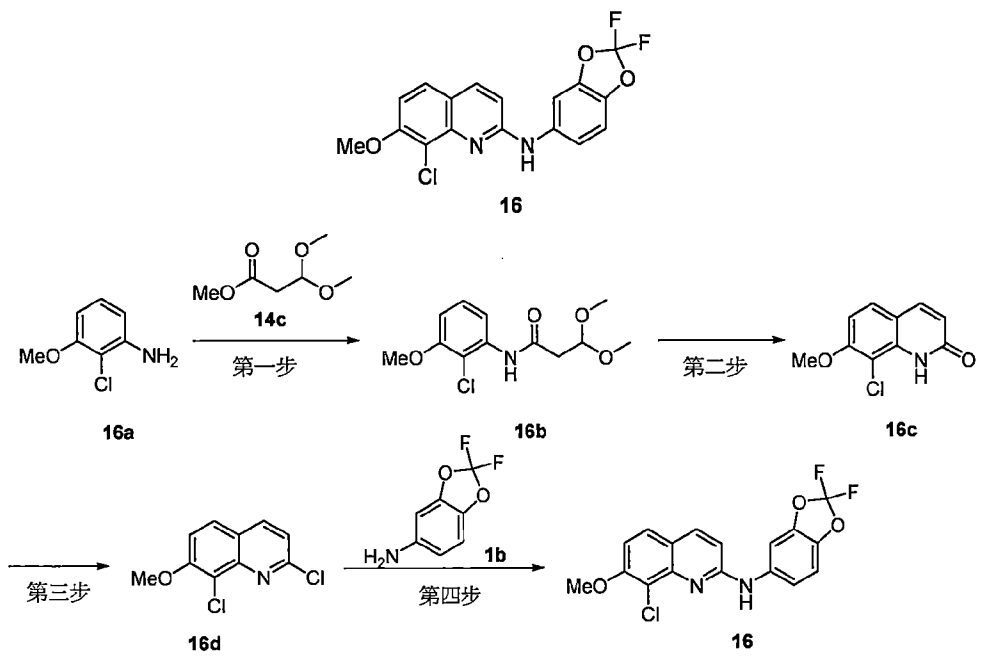
【0307】向 25 mL 封管中依次加入 8 mL 異丙醇、化合物 **15d** (300 mg, 1.29 mmol)、化合物 **1b** (268 mg, 1.54 mmol)、三氟乙酸 (260 mg, 2.28 mmol)。然後將反應升溫至 95°C 反應 16 小時。減壓除去溶劑，加入乙酸乙酯 100 mL 稀釋，用飽和碳酸氫鈉溶液洗滌(50mL×2)，飽和氯化鈉溶液洗滌(50mL×2)。有機相用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，殘餘物經高效液相製備色譜法(Waters-2767 Autopurification，沖提體系：千分之一的甲酸水溶液和甲醇，甲醇的梯度：65%-95%，流速：30 mL/min)純化，得到標題化合物 **15** (300 mg，產率：73%)。

MS m/z (ESI) : 349.1 [M+1]。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.93 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.07 (d, 1H), 2.55 (s, 3H)。

實施例 16

8-氯-N-(2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-5-基)-7-甲氧基喹啉-2-胺 **16**



[第一步]

N-(2-氯-3-甲氧基苯基)-3,3-二甲氧基丙醯胺 **16b**

【0308】向 100 mL 三口瓶中依次加入 25 mL 四氫呋喃、2-氯-3-甲氧基苯胺 **16a** (1.5 g, 9.51 mmol，畢得醫藥)、化合物 **14c** (1.69 g, 11.40 mmol)，0℃ 緩慢滴加雙(三甲基矽基)胺基鈉(2M 四氫呋喃溶液，9.51 mL，19.03 mmol)，自然升至室溫，反應 24 小時。向體系內加入 50 mL 飽和碳酸氫鈉溶液淬滅反應，反應液減壓濃縮除去大部分有機相，用乙酸乙酯萃取(50 mL×3)，合併有機相，用飽和氯化鈉溶液洗滌(50 mL×2)，無水硫酸

鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，得到粗產品標題化合物 **16b** (2.50 g，產率：96%)，粗產品直接用於下一步反應。

[第二步]

8-氯-7-甲氧基喹啉-2(1H)-酮 16c

【0309】向 100 mL 單口瓶中依次加入 10 mL 二氯甲烷、化合物 **16b** (2.50 g, 9.13 mmol)，0°C 緩慢滴加濃硫酸(7.29 mL，136.93 mmol)，撤去冰浴，繼續反應 16 小時。減壓除去溶劑，將殘餘物滴入到冰水中析出固體，過濾，固體乾燥得到標題化合物 **16c** (1.6 g，產率：84%)。

MS m/z (ESI)：210.0 [M+1]。

[第三步]

2,8-二氯-7-甲氧基喹啉 16d

【0310】向 50 mL 單口瓶中依次加入甲苯 8mL、化合物 **16c** (800 mg，3.81 mmol)、三氯氧磷(1.17 g，7.63 mmol)，將體系溫度升至 100°C 反應 3 小時。反應冷至室溫，加入 20 mL 冰水，用飽和碳酸氫鈉調節至 pH 為 8 左右，用乙酸乙酯萃取(50 mL×3)，有機相用飽和氯化鈉溶液洗滌(50 mL×2)，無水硫酸鈉乾燥，過濾濃縮，用矽膠管柱色譜法以沖提劑體系 B 純化所得殘餘物，得到標題化合物 **16d** (680 mg，產率：78%)。

MS m/z (ESI)：227.9 [M+1]。

[第四步]

8-氯-N-(2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-5-基)-7-甲氧基喹啉-2-胺 16

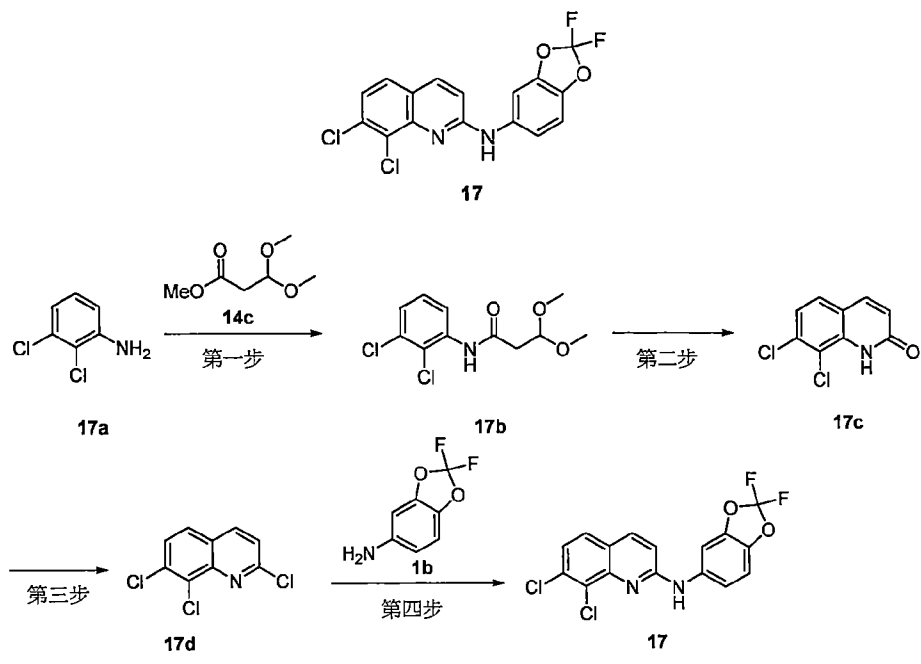
【0311】 向 25 mL 封管中依次加入 4 mL 異丙醇、化合物 **16d** (250 mg, 1.09 mmol)、化合物 **1b** (227 mg, 1.31 mmol)、三氟乙酸 (224 mg, 1.96 mmol)，然後將溫度升至 95℃ 後反應 16 小時。減壓濃縮除去溶劑，加入乙酸乙酯 100 mL 稀釋，用飽和碳酸氫鈉溶液洗滌(50mL×2)，飽和氯化鈉溶液洗滌(50mL×2)。有機相用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮，用矽膠管柱色譜法以沖提劑體系 B 純化所得殘餘物，得目標產物 **16** (280 mg，產率：70%)。

MS m/z (ESI)：365.1 [M+1]。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.92 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 6.97 (d, 1H), 4.00 (s, 3H)。

實施例 17

7,8-二氯-N-(2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-5-基)-喹啉-2-胺 **17**



[第一步]

N*-((2,3-二氯苯基)-3,3-二甲氧基丙醯胺 **17b*

【0312】向 100 mL 三口瓶中依次加入 25 mL 四氫呋喃、2, 3-二氯苯胺 **17a** (1.5 g, 9.26 mmol, 百靈威)、化合物 **14c** (1.65 g, 11.11 mmol), 0°C 緩慢滴加雙(三甲基矽基)胺基鈉(2 M 四氫呋喃溶液, 9.30 mL, 18.60 mmol), 然後體系升至室溫, 反應 24 小時。向體系內加入 50 mL 飽和碳酸氫鈉水溶液淬滅反應, 反應液減壓濃縮除去大部分有機相, 用乙酸乙酯萃取(50 mL×3), 合併有機相, 用飽和氯化鈉溶液洗滌(50 mL×2), 無水硫酸鈉乾燥, 過濾, 濾液減壓濃縮, 得到粗品標題化合物 **17b** (2.50 g, 產率: 97%), 粗產品直接用於下一步反應。

[第二步]

7,8-二氯喹啉-2(1*H*)-酮 **17c**

【0313】向 100 mL 單口瓶中依次加入 15 mL 二氯甲烷、化合物 **17b** (2.50 g, 8.99 mmol), 0°C 緩慢滴加濃硫酸(7.18 mL, 134.79 mmol), 然後撤去冰浴, 繼續反應 16 小時。減壓除去溶劑, 將殘餘物滴入到冰水中析出固體, 過濾, 固體乾燥得到標題化合物 **17c** (1.70 g, 產率: 89%)。

MS *m/z* (ESI): 214.0 [*M*+1]。

[第三步]

2,7,8-三氯喹啉 **17d**

【0314】向 50 mL 單口瓶中依次加入化合物 **17c** (1.0 g, 4.67 mmol)、三氯氧磷(3.58 g, 23.36 mmol), 將體系溫度升至 95°C 反應 90 分鐘。減壓除去三氯氧磷, 加入 50 mL 冰水, 用飽和碳酸氫鈉調節至 pH 為 8 左右, 用乙酸乙酯萃取(50 mL×3), 有機相用飽和氯化鈉溶液洗滌(50 mL×2), 無

水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮，用矽膠管柱色譜法以沖提劑體系 B 純化所得殘餘物，得標題化合物 **17d** (950 mg，產率：87%)。

MS m/z (ESI)：231.9 [M+1]。

[第四步]

7,8-二氯-*N*-(2,2-二氟苯并[*d*][1,3]二氧雜環戊烯-5-基)-喹啉-2-胺 **17**

【0315】向 25 mL 封管反應瓶中依次加入 8 mL 異丙醇、化合物 **17d** (300 mg，1.29 mmol)、化合物 **1b** (268 mg, 1.54 mmol)、三氟乙酸 (260 mg，2.28 mmol)，然後將溫度升至 95°C 反應 16 小時。減壓除去溶劑，加入 100 mL 乙酸乙酯稀釋，用飽和碳酸氫鈉溶液洗滌(50mL×2)，飽和氯化鈉溶液洗滌(50mL×2)。有機相用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮，用矽膠管柱色譜法以沖提劑體系 A 純化所得殘餘物，得目標產物 **17** (300 mg，產率：63%)。

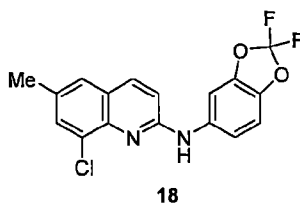
MS m/z (ESI)：369.0 [M+1]。

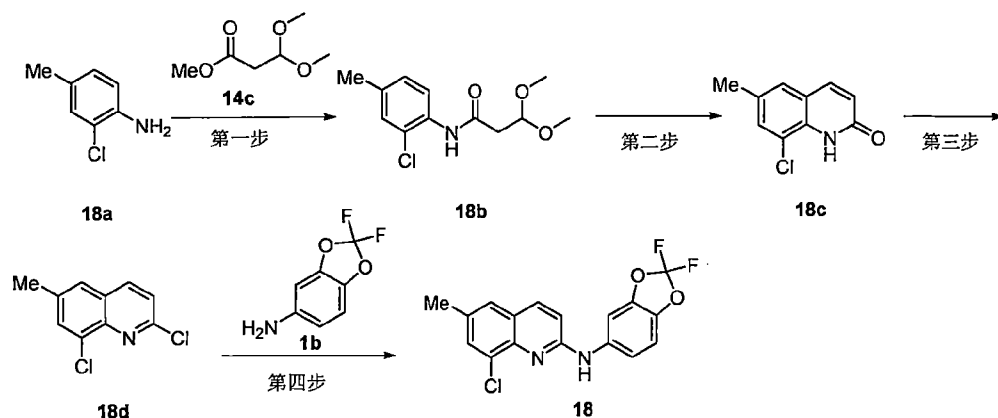
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.06 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.16 (d, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.54-7.45 (m, 2H), 7.38 (d, 1H), 7.12 (d, 1H)。

實施例 18

8-氯-*N*-(2,2-二氟苯并[*d*][1,3]二氧雜環戊烯-5-基)-6-甲基喹啉-2-胺

18





[第一步]

N-(2-氯-4-甲基苯基)-3,3-二甲氧基丙醯胺 **18b**

【0316】向 100 mL 三口瓶中依次加入 25 mL 四氫呋喃、2-氯-4-甲基苯胺 **18a** (1 g, 7.06 mmol, 畢得醫藥)、化合物 **14c** (1.26 g, 8.47 mmol), 0℃ 緩慢滴加雙(三甲基矽基)胺基鈉(2 M 四氫呋喃溶液, 5.30 mL, 10.60 mmol), 然後體系升至室溫, 反應 24 小時。向體系內加入 50 mL 飽和碳酸氫鈉水溶液淬滅反應, 反應液減壓濃縮除去大部分有機相, 用乙酸乙酯萃取(50 mL×3), 合併有機相, 用飽和氯化鈉溶液洗滌(50 mL×2), 有機相用無水硫酸鈉乾燥, 過濾, 濾液減壓濃縮, 用矽膠管柱色譜法以沖提劑體系 B 純化所得殘餘物, 得到標題化合物 **18b** (1.50 g, 產率: 82%)。

[第二步]

8-氯-6-甲基喹啉-2(1*H*)-酮 **18c**

【0317】向 100 mL 單口瓶中依次加入 2 mL 二氯甲烷、化合物 **18b** (1.50 g, 5.82 mmol), 0℃ 緩慢滴加濃硫酸(4.7 mL, 87.31 mmol), 然後撤去冰浴, 繼續反應 4 小時。減壓濃縮除去溶劑, 將殘餘物滴入到冰水中析出固體, 過濾, 固體乾燥得到標題化合物 **18c** (0.8 g, 產率: 71%)。

MS *m/z* (ESI): 194.0 [M+1]。

[第三步]

2,8-二氯-6-甲基喹啉 **18d**

【0318】向 50 mL 單口瓶中依次加入化合物 **18c** (0.5 g, 2.58 mmol)、三氯氧磷 2 mL，將體系溫度升至 95℃ 反應 90 分鐘。減壓除去三氯氧磷，加入冰水 50 mL，用乙酸乙酯萃取(50mL×3)，有機相用飽和氯化鈉溶液洗滌(50 mL×2)，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮，用矽膠管柱色譜法以沖提劑體系 B 純化所得殘餘物，得到標題化合物 **18d** (0.3 g，產率：55%)。

MS m/z (ESI)：212.0 [M+1]。

[第四步]

8-氯-*N*-(2,2-二氟苯并[*d*][1,3]二氧雜環戊烯-5-基)-6-甲基喹啉-2-胺 **18**

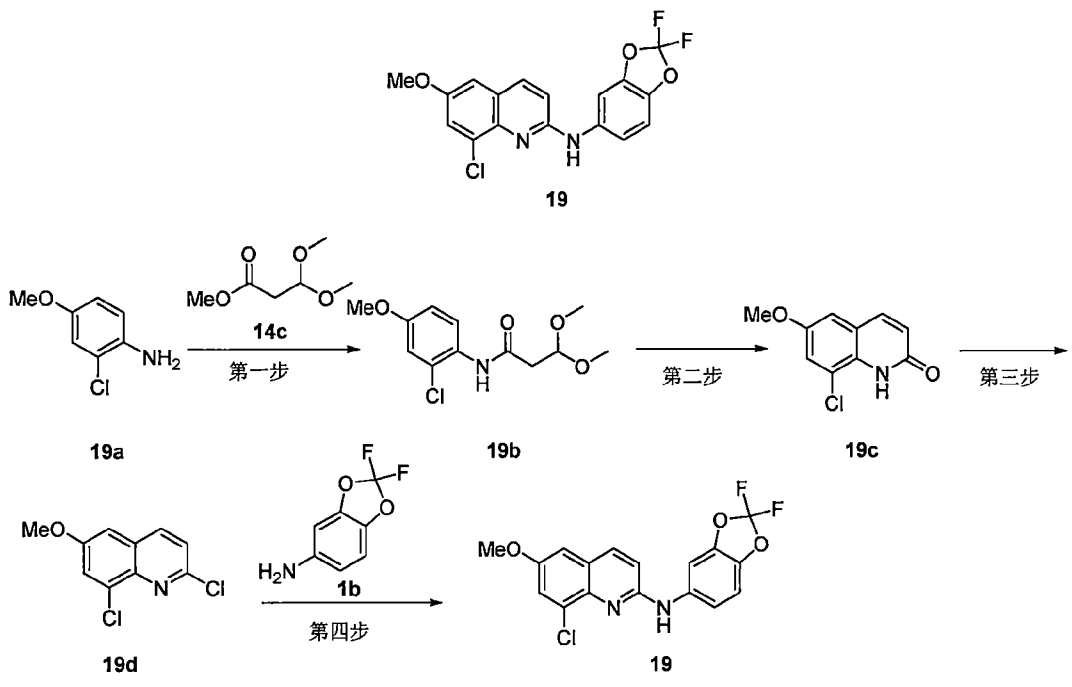
【0319】向 25 mL 封管中依次加入 3 mL 異丙醇、化合物 **18d** (50 mg, 0.24 mmol)、化合物 **1b** (102 mg, 0.59 mmol)、三氟乙酸 (67 mg, 0.59 mmol)，然後將溫度升至 95℃ 反應 16 小時。反應冷卻至室溫，加入 25 mL 水，用乙酸乙酯萃取(25 mL×3)，飽和氯化鈉溶液洗滌(25 mL×2)，無水硫酸鈉乾燥。減壓濃縮除去溶劑，殘餘物經高效液相製備色譜法(Waters 2767-SQ Detecor2，沖提體系：10 mmol/L 碳酸氫銨的水溶液和乙腈，乙腈的梯度：70%-90%，流速：30 mL/min)純化，得到標題化合物 **18** (55 mg，產率：67%)。

MS m/z (ESI)：349.1 [M+1]。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 8.26 (s, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.14 (m, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.85 (d, 1H), 6.79 (s, 1H), 2.46 (s, 3H)。

實施例 19

8-氯-N-(2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-5-基)-6-甲氧基喹啉-2-胺 **19**



[第一步]

N-(2-氯-4-甲氧基苯基)-3,3-二甲氧基丙醯胺 **19b**

【0320】 向 100 mL 三口瓶中依次加入 25 mL 四氫呋喃、2-氯-4-甲氧基苯胺 **19a** (1 g, 6.35 mmol, 畢得醫藥)、化合物 **14c** (1.13 g, 7.61 mmol), 0°C 緩慢滴加雙(三甲基矽基)胺基鈉(2 M 四氫呋喃溶液, 4.76 mL, 9.52 mmol), 然後體系升至室溫, 反應 24 小時。向體系內加入 50 mL 飽和碳酸氫鈉水溶液淬滅反應, 反應液減壓濃縮除去大部分有機相, 用乙酸乙酯萃取(50 mL×3), 合併有機相並用飽和氯化鈉溶液洗滌(50 mL×2), 有機相用

無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，用矽膠管柱色譜法以沖提劑體系 B 純化所得殘餘物，得到標題化合物 **19b** (1.20 g，產率：69%)。

[第二步]

8-氯-6-甲氧基喹啉-2(1*H*)-酮 19c

【0321】向 100 mL 單口瓶中依次加入 2 mL 二氯甲烷、化合物 **19b** (1.20 g，4.38 mmol)，0℃ 緩慢滴加濃硫酸(3.52 mL，65.76 mmol)，然後撤去冰浴，繼續反應 4 小時。減壓除去溶劑，將殘餘物滴入到冰水中析出固體，過濾，固體乾燥得到標題化合物 **19c** (0.6 g，產率：65%)。

MS *m/z* (ESI)：210.0 [M+1]。

[第三步]

2,8-二氯-6-甲氧基喹啉 19d

【0322】向 50 mL 單口瓶中依次加入化合物 **19c** (500 mg，2.39 mmol)、三氯氧磷 2.5 mL，將體系溫度升至 95℃ 反應 90 分鐘。減壓除去三氯氧磷後，加入 50 mL 冰水，用乙酸乙酯萃取(50 mL×3)，有機層用飽和氯化鈉溶液洗(50 mL×2)，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮，用矽膠管柱色譜法以沖提劑體系 B 純化所得殘餘物，得到標題化合物 **19d** (75 mg，產率：14%)。

MS *m/z* (ESI)：228.0 [M+1]。

[第四步]

8-氯-N-(2,2-二氟苯并[*d*][1,3] 二氧雜環戊烯-5-基)-6-甲氧基喹啉-2-胺 19

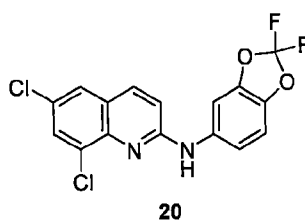
【0323】向 25 mL 封管反應瓶中依次加入 3 mL 異丙醇、化合物 **19d** (75 mg, 0.33 mmol)、化合物 **1b** (142 mg, 0.82 mmol)、三氟乙酸 (94 mg, 0.82 mmol)，然後將溫度升至 95°C 後反應 16 小時。反應冷卻至室溫，加入 25 mL 水，用乙酸乙酯萃取(25 mL×3)，飽和氯化鈉溶液洗滌(25 mL×2)，無水硫酸鈉乾燥。減壓除去溶劑，殘餘物經高效液相製備色譜法(Waters 2767-SQ Detecor2，沖提體系：10 mmol/L 碳酸氫銨的水溶液和乙腈，乙腈的梯度：65%-85%，流速：30 mL/min)純化，得到標題化合物 **19** (55 mg，產率：67%)。

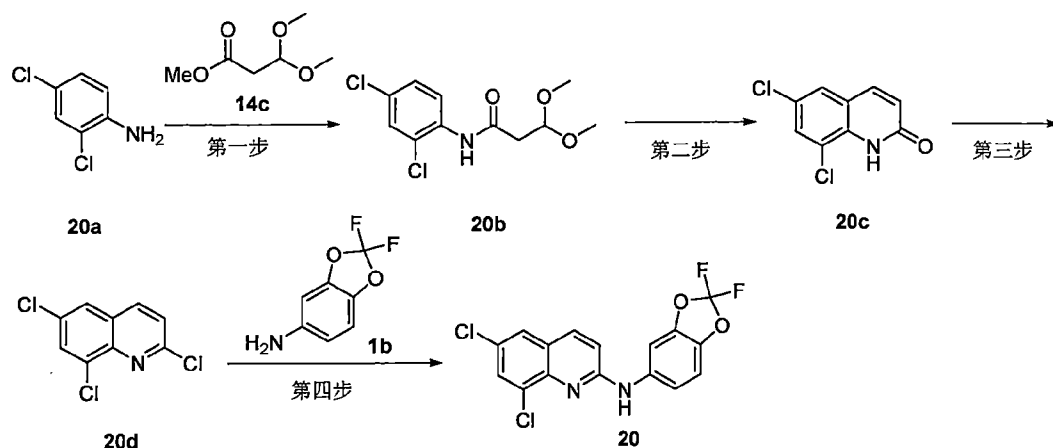
MS m/z (ESI)：365.1 [M+1]。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) 8.22 (s, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.00 (d, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.85 (d, 1H), 6.73 (s, 1H), 3.89 (s, 3H)。

實施例 20

6,8-二氯-*N*-(2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-5-基)喹啉-2-胺 **20**





[第一步]

N-(2,4-二氯苯基)-3,3-二甲氧基丙醯胺 **20b**

【0324】向 100 mL 三口瓶中依次加入 25 mL 四氫呋喃、2,4-二氯苯胺 **20a** (1.0 g, 6.17 mmol, 百靈威)、化合物 **14c** (1.10 g, 7.41 mmol), 0 °C 緩慢滴加雙(三甲基矽基)胺基鈉(2 M 四氫呋喃溶液, 4.63 mL, 9.26 mmol), 然後體系升至室溫, 反應 24 小時。向體系內加入 50 mL 飽和碳酸氫鈉水溶液淬滅反應, 反應液減壓濃縮除去大部分有機相, 用乙酸乙酯萃取(50 mL×3), 合併有機相用飽和氯化鈉溶液洗滌(50 mL×2), 有機相用無水硫酸鈉乾燥, 過濾, 濾液減壓濃縮, 用矽膠管柱色譜法以沖提劑體系 B 純化所得殘餘物, 得到標題化合物 **20b** (1.40 g, 產率: 82%)。

[第二步]

6,8-二氯喹啉-2(1*H*)-酮 **20c**

【0325】向 100 mL 單口瓶中依次加入 2 mL 二氯甲烷、化合物 **20b** (1.20 g, 4.31 mmol), 0 °C 緩慢滴加濃硫酸(3.52 mL, 65.76 mmol), 然後撤去冰浴, 加熱至 90°C 繼續反應 4 小時。減壓除去溶劑, 將殘餘物滴入到冰水中析出固體, 過濾, 固體乾燥得到標題化合物 **20c** (0.5 g, 產率: 54%)。

MS m/z (ESI) : 213.9 [M+1]。

[第三步]

2,6,8-三氯喹啉 **20d**

【0326】向 50 mL 單口瓶中依次加入化合物 **20c** (300 mg, 1.40 mmol)、三氯氧磷 2 mL, 將體系溫度升至 95°C 反應 90 分鐘。減壓除去三氯氧磷, 加入冰水 50 mL, 用乙酸乙酯萃取(50 mL×3), 有機相用飽和氯化鈉溶液洗滌(50 mL×2), 無水硫酸鈉乾燥, 過濾, 濃縮, 用矽膠管柱色譜法以沖提劑體系 B 純化所得殘餘物, 得到標題化合物 **20d** (240 mg, 產率: 74%)。

MS m/z (ESI) : 231.9 [M+1]。

[第四步]

6,8-二氯-*N*-(2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-5-基)喹啉-2-胺 **20**

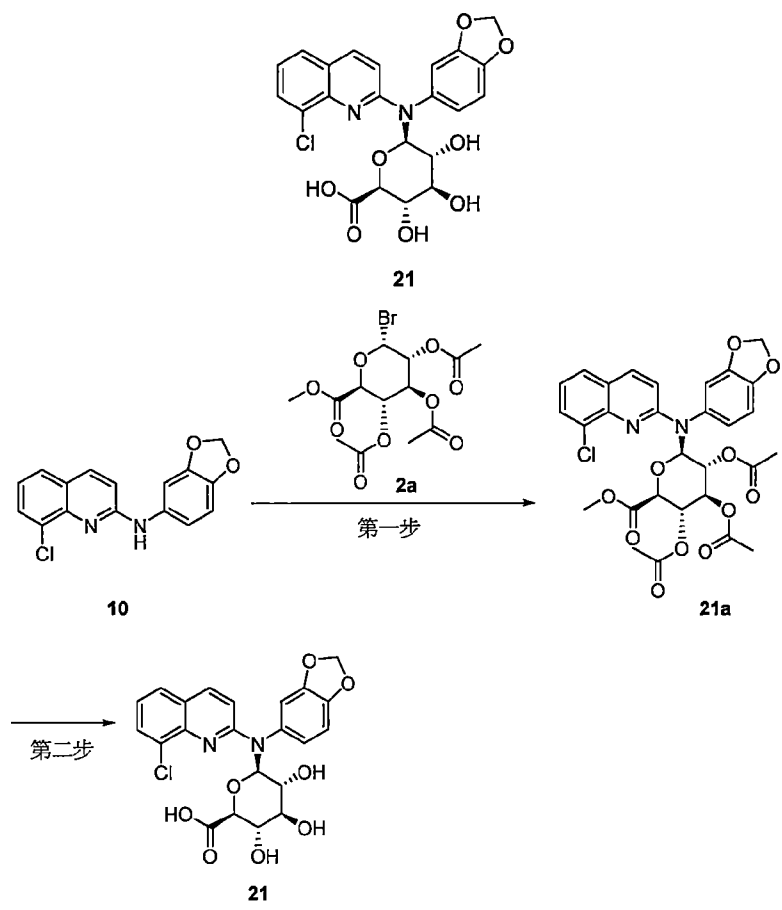
【0327】向 25 mL 封管中依次加入 3 mL 異丙醇、化合物 **20d** (100 mg, 0.43 mmol)、化合物 **1b** (82 mg, 0.47 mmol)、三氟乙酸 (123 mg, 1.08 mmol), 然後將溫度升至 95°C 反應 16 小時。反應冷卻至室溫, 加入 25 mL 水, 用乙酸乙酯萃取(25 mL×3), 飽和氯化鈉溶液洗滌(25 mL×2), 無水硫酸鈉乾燥。減壓濃縮除去溶劑, 殘餘物經高效液相製備色譜法(Waters 2767-SQ Detecor2, 沖提體系: 10 mmol/L 碳酸氫銨的水溶液和乙腈, 乙腈的梯度: 80%-95%, 流速: 30 mL/min)純化, 得到標題化合物 **20** (55 mg, 產率: 63%)。

MS m/z (ESI) : 369.0 [M+1]。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 8.23 (s, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.94-6.72 (m, 2H)。

實施例 21

(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*,6*R*)-6-(苯并[*d*][1,3]二氧雜環戊烯-5-基)(8-氯喹啉-2-基)胺基)-3,4,5-三羥基四氫-2*H*-吡喃-2-羧酸 **21**



[第一步]

(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*,6*S*)-2-(苯并[*d*][1,3]二氧雜環戊烯-5-基)(8-氯喹啉-2-基)胺基)-6-(甲氧基羰基)四氫-2*H*-吡喃-3,4,5-三醋酸酯 **21a**

【0328】 將化合物 **10** (380 mg, 1.27 mmol)溶解在甲苯(15 mL)中，加入碳酸鎘(131 mg, 0.76 mmol)，加熱至 145℃分水反應 12 小時，再加入化合物 **2a** (606 mg, 1.53 mmol)，145℃分水反應 24 小時。冷卻至室溫，

減壓濃縮除去甲苯，殘餘物用管柱層析色譜法以沖提劑體系 B 純化得到標題化合物 **21a** (450 mg，產率 58%)。

MS m/z (ESI) : 615.0 [M+1]。

[第二步]

(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*,6*R*)-6-(苯并[*d*][1,3]二氧雜環戊烯-5-基(8-氯喹啉-2-基)胺基)-3,4,5-三羥基四氫-2*H*-吡喃-2-羧酸 **21**

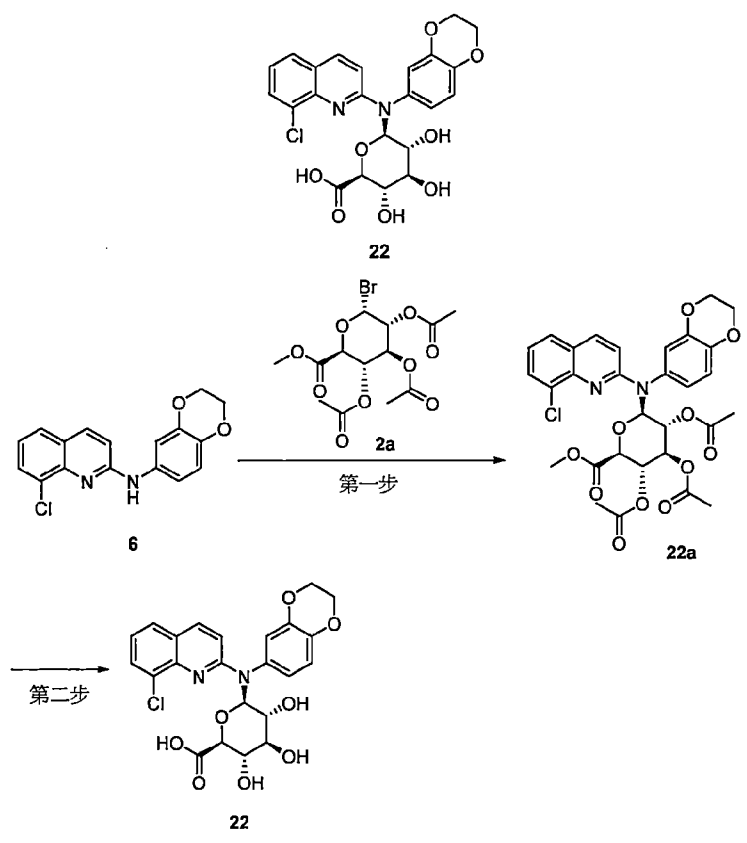
【0329】 將一水合氫氧化鋰(645 mg，15.35 mmol)溶解在水(4 mL)中，加入 30%過氧化氫溶液(1.83 mL)，室溫攪拌 10 分鐘。將該溶液加入到化合物 **21a**(450 mg，0.51 mmol)的四氫呋喃溶液(16 mL)中，室溫攪拌 16 小時。用飽和硫代硫酸鈉溶液(20 mL)淬滅後，用 1 N 鹽酸溶液調節至 pH 為 4，用乙酸乙酯(50 mL×3)萃取，飽和氯化鈉溶液(100 mL)洗滌，有機相減壓濃縮後經高效液相製備色譜法(Waters 2767-SQ Detecor2，沖提體系：10 mmol/L 的碳酸氫銨水溶液和乙腈，乙腈的梯度：15%-95%，流速：30 mL/min)純化，得到標題化合物 **21** (85 mg，產率 35%)。

MS m/z (ESI) : 475.1 [M+1]。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.03 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.26 (t, 1H), 7.06 (d, 1H), 7.00-6.86 (m, 2H), 6.50 (d, 1H), 6.34 (d, 1H), 6.13 (d, 2H), 5.08-4.82 (m, 2H), 3.51 (d, 1H), 3.40-3.25 (m, 2H), 3.06 (t, 1H), 2.98-2.82 (m, 1H)。

實施例 22

(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*,6*R*)-6-((8-氯喹啉-2-基)(2,3-二氫苯并[*b*][1,4]二氧雜環己烯-6-基)胺基)-3,4,5-三羥基四氫-2*H*-吡喃-2-羧酸 **22**



[第一步]

(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*,6*S*)-2-((8-氯喹啉-2-基)(2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二氧杂环己烯-6-基)胺基)-6-(甲氧基羰基)四氢-2*H*-吡喃-3,4,5-三醋酸酯 **22a**

【0330】 將化合物 **6** (500 mg，1.60 mmol)溶解在甲苯(30 mL)中，加入碳酸鋇(165 mg, 0.96 mmol)，加熱至 140℃ 分水反應 12 小時，再加入化合物 **2a** (1.90 g，4.80 mmol)，140℃ 分水反應 24 小時。冷卻至室溫，減壓濃縮除去甲苯，殘餘物用管柱層析色譜法以沖提劑體系 B 純化得到標題化合物 **22a** (400 mg，產率 40%)。

MS *m/z* (ESI)：629.0 [M+1]。

[第二步]

(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*,6*R*)-6-((8-氯喹啉-2-基)(2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二氧杂环己烯-6-基)胺基)-3,4,5-三羟基四氢-2*H*-吡喃-2-羧酸 **22**

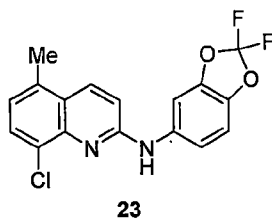
【0331】 將一水合氫氧化鋰(534 mg, 12.72 mmol)溶解在水(5 mL)中，加入 30%過氧化氫溶液(1.1 mL)，室溫攪拌 10 分鐘。將該溶液加入到化合物 **22a** (400 mg, 0.64 mmol)的四氫呋喃溶液(15 mL)中，室溫攪拌 2 小時。用飽和硫代硫酸鈉溶液(20 mL)淬滅後，用 1 N 鹽酸溶液調節至 pH 為 4，用乙酸乙酯(50 mL×3)萃取，飽和氯化鈉溶液(100 mL)洗滌，有機相減壓濃縮後經高效液相製備色譜法(Waters 2767-SQ Detecor2，沖提體系：10 mmol/L 的碳酸氫銨水溶液和乙腈，乙腈的梯度：20%-65%，流速：30 mL/min)純化，得到標題化合物 **22** (95 mg，產率 36%)。

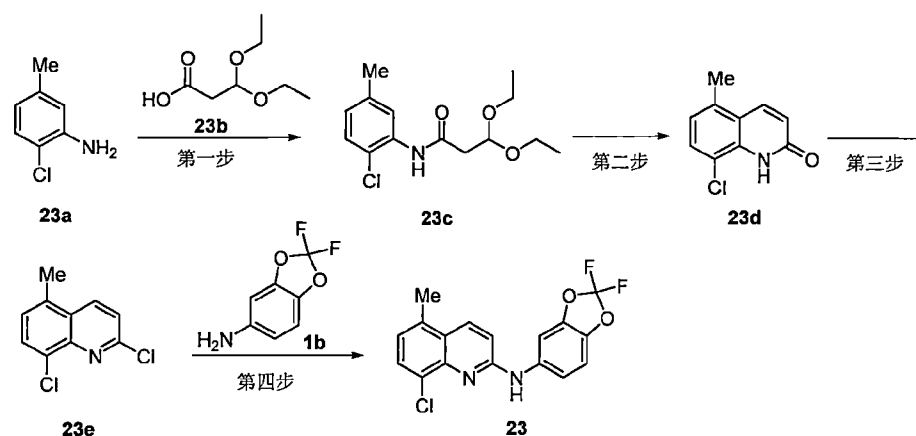
MS m/z (ESI)：489.1 [M+1]。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.01 (d, 1H), 7.77 (dd, 1H), 7.70 (dd, 1H), 7.25 (t, 1H), 6.99 (d, 1H), 6.94 (d, 1H), 6.89 (dd, 1H), 6.46 (d, 1H), 6.33 (d, 1H), 5.03-4.83 (m, 2H), 4.40-4.20 (m, 4H), 3.54 (d, 1H), 3.43-3.36 (m, 2H), 3.08 (t, 1H), 2.97-2.81 (m, 1H)。

實施例 23

8-氯-*N*-(2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-5-基)-5-甲基喹啉-2-胺





[第一步]

N-(2-氯-5-甲基苯基)-3,3-二乙氧基丙醯胺 **23c**

【0332】向 100 mL 三口瓶中依次加入 5 mL *N,N*-二甲基甲醯胺、2-氯-5-甲基苯胺 **23a** (0.5 g, 3.53 mmol, 畢得醫藥)、3,3-二乙氧基丙酸 **23b** (0.63 g, 3.88 mmol, 百靈威), 0℃ 緩慢加入 2-(7-氮雜苯并三唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸鹽(2.01 g, 5.29 mmol)、*N,N*-二異丙基乙胺(0.91 g, 7.06 mmol), 然後體系升至室溫, 反應 24 小時。向體系內加入 50 mL 飽和碳酸氫鈉溶液淬滅反應, 用乙酸乙酯萃取(50 mL×3), 合併有機相, 用飽和氯化鈉溶液洗滌(50 mL×3), 有機相用無水硫酸鈉乾燥, 過濾, 濾液減壓濃縮, 得到粗產品標題化合物 **23c** (1.0 g, 產率: 99%), 粗產品直接用於下一步反應。

[第二步]

8-氯-5-甲基喹啉-2(1*H*)-酮 **23d**

【0333】向 100 mL 單口瓶中依次加入 2 mL 二氯甲烷、化合物 **23c** (1.00 g, 3.5 mmol), 0℃ 緩慢滴加濃硫酸(3.35 mL, 62.98 mmol), 然後撤去冰浴, 繼續反應 4 小時。減壓除去溶劑, 將殘餘物滴入到 50 mL 冰水

中，用乙酸乙酯萃取(50 mL×5)，合併有機相，用飽和氯化鈉溶液洗(50 mL×2)，有機相用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，用矽膠管柱色譜法以沖提劑體系 B 純化所得殘餘物，得到標題化合物 **23d** (0.26 g，產率：38%)。

MS m/z (ESI)：194.0 [M+1]。

[第三步]

2,8-二氯-5-甲基喹啉 **23e**

【0334】向 50 mL 單口瓶中依次加入化合物 **23d** (0.26 g, 1.34 mmol)、三氯氧磷(2 mL)，將體系溫度升至 95℃ 反應 90 分鐘。減壓除去三氯氧磷，加入冰水(50 mL)，用乙酸乙酯萃取(50 mL×3)，有機相用飽和氯化鈉溶液洗滌(50 mL×2)，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮，得到粗產品標題化合物 **23e** (0.28 g，產率：99%)，粗產品直接用於下一步反應。

MS m/z (ESI)：212.0 [M+1]。

[第四步]

8-氯-N-(2,2-二氯苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-5-基)-5-甲基喹啉-2-胺 **23**

【0335】向 25 mL 封管中依次加入 3 mL 異丙醇、化合物 **23e** (100 mg，0.47 mmol)、化合物 **1b** (97 mg，0.56 mmol)、三氟乙酸 (161 mg，1.41 mmol)，然後將溫度升至 95℃ 反應 16 小時。反應冷卻至室溫，加入 25 mL 水，用乙酸乙酯萃取(25 mL×3)，飽和氯化鈉溶液洗滌(25 mL×2)，無水硫酸鈉乾燥。減壓除去溶劑，殘餘物經高效液相製備色譜法(Waters 2767-SQ Detecor2，沖提體系：10 mmol/L 碳酸氫銨的水溶液和乙腈，乙

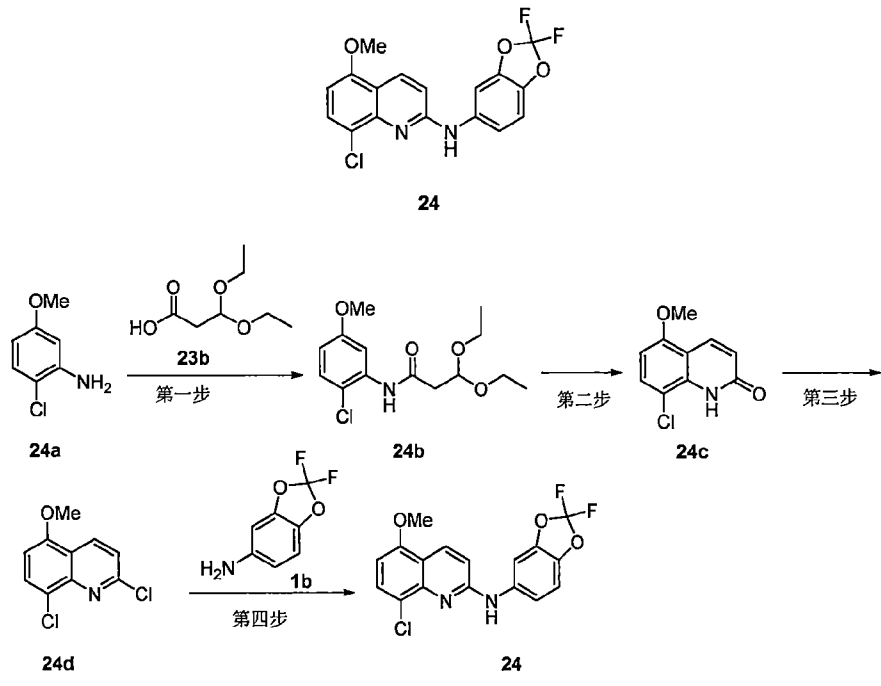
腈的梯度：70%-90%，流速：30 mL/min)純化，得到標題化合物 **23** (80 mg，產率：48%)。

MS m/z (ESI)：349.1 [M+1]。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.96 (s, 1H), 8.88 (d, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.48 (dd, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.19-7.12 (m, 2H), 2.57 (s, 3H)。

實施例 24

8-氯-*N*-(2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-5-基)-5-甲氧基喹啉-2-胺 **24**



[第一步]

N-(2-氯-5-甲氧基苯基)-3,3-二乙氧基丙醯胺 **24b**

【0336】 向 100 mL 三口瓶中依次加入 5 mL *N,N*-二甲基甲醯胺、2-氯-5-甲氧基苯胺 **24a** (0.5 g，3.17 mmol，畢得醫藥)、化合物 **23b** (0.63 g，3.88 mmol)，0℃ 緩慢加入 2-(7-氮雜苯并三唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷

酸鹽(2.01 g, 5.29 mmol)、*N,N*-二異丙基乙胺(0.91 g, 7.06 mmol)，然後體系升至室溫，反應 24 小時。向體系內加入 50 mL 飽和碳酸氫鈉溶液淬滅反應，用乙酸乙酯萃取(50 mL×3)，合併有機相，用飽和氯化鈉溶液洗滌(50 mL×2)，有機相用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，得到粗產品標題化合物 **24b** (0.95 g, 產率：99%)，粗產品直接用於下一步反應。

[第二步]

8-氯-5-甲氧基喹啉-2(1*H*)-酮 **24c**

【0337】向 100 mL 單口瓶中依次加入 2 mL 二氯甲烷、化合物 **24b** (0.95 g, 3.14 mmol)，0℃ 緩慢滴加濃硫酸 (2.52 mL, 47.22 mmol)，然後撤去冰浴，繼續反應 4 小時。減壓除去溶劑，將殘餘物滴入到 50 mL 冰水中，用乙酸乙酯萃取(50 mL×5)，合併有機相，用飽和氯化鈉溶液洗滌(50 mL×2)，有機相用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，用矽膠管柱色譜法以沖提劑體系 B 純化所得殘餘物，得到標題化合物 **24c** (0.26 g, 產率：40%)。

MS *m/z* (ESI)：210.0 [*M*+1]。

[第三步]

2,8-二氯-5-甲氧基喹啉 **24d**

【0338】向 50 mL 單口瓶中依次加入化合物 **24c** (365 mg, 1.26 mmol)、三氯氧磷 2.5 mL，將體系溫度升至 95℃ 反應 90 分鐘。減壓除去三氯氧磷，加入冰水 50 mL，用乙酸乙酯萃取(50 mL×3)，有機層用飽和氯化鈉溶液洗(50 mL×2)，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮，得到粗產品標題化合物 **24d** (288 mg, 產率：99%)，粗產品直接用於下一步反應。

MS m/z (ESI) : 228.0 [M+1]。

[第四步]

8-氯-*N*-(2,2-二氟苯并[*d*][1,3]二氧雜環戊烯-5-基)-5-甲氧基喹啉-2-胺 **24**

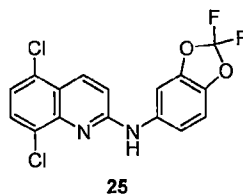
【0339】向 25 mL 封管中依次加入 3 mL 異丙醇、化合物 **24d** (288 mg, 1.26 mmol)、化合物 **1b** (218 mg, 1.26 mmol)、三氟乙酸 (431 mg, 3.78 mmol)，然後將溫度升至 95°C 反應 16 小時。反應冷卻至室溫，加入 25 mL 水，用乙酸乙酯萃取(25 mL×3)，飽和氯化鈉溶液洗滌(25 mL×2)，無水硫酸鈉乾燥。減壓除去溶劑，殘餘物經高效液相製備色譜法(Waters 2767-SQ Detecor2，沖提體系：10 mmol/L 碳酸氫銨的水溶液和乙腈，乙腈的梯度：65%-85%，流速：30 mL/min)純化，得到標題化合物 **24** (230 mg，產率：49%)。

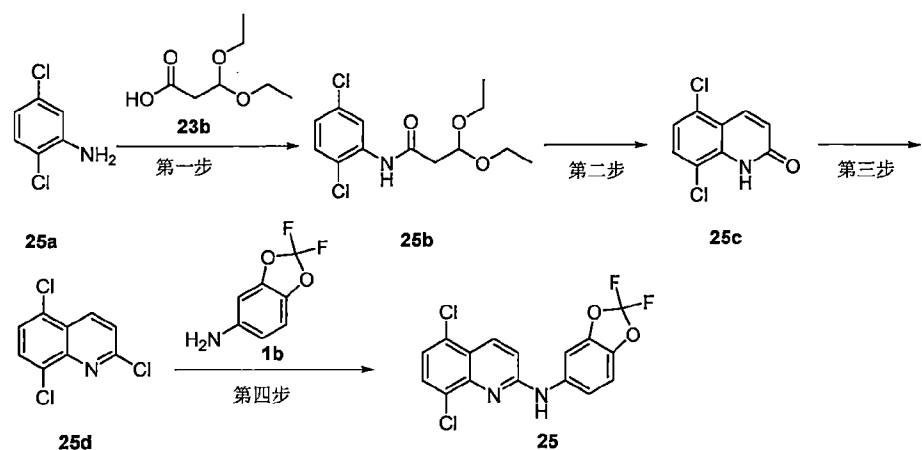
MS m/z (ESI) : 365.1 [M+1]。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.97 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.31 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.09 (d, 1H), 6.83 (d, 1H), 3.95 (s, 3H)。

實施例 25

5,8-二氯-*N*-(2,2-二氟苯并[*d*][1,3]二氧雜環戊烯-5-基)喹啉-2-胺 **25**





[第一步]

N-(2,5-二氯苯基)-3,3-二乙氧基丙醯胺 **25b**

【0340】向 100 mL 三口瓶中依次加入 5 mL *N,N*-二甲基甲醯胺、2,5-二氯苯胺 **25a** (0.5 g, 3.08 mmol, 畢得醫藥)、化合物 **23b** (0.50 g, 3.39 mmol), 0℃ 緩慢加入 2-(7-氮雜苯并三唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸鹽 (2.01 g, 5.29 mmol)、*N,N*-二異丙基乙胺 (0.91 g, 7.06 mmol), 然後體系升至室溫, 反應 24 小時。向體系內加入 50 mL 飽和碳酸氫鈉水溶液淬滅反應, 用乙酸乙酯萃取(50 mL×3), 合併有機相, 用飽和氯化鈉溶液洗滌(50 mL×2), 有機相用無水硫酸鈉乾燥, 過濾, 濾液減壓濃縮, 得到粗產品標題化合物 **25b** (0.94 g, 產率: 99%), 粗產品直接用於下一步反應。

[第二步]

5,8-二氯喹啉-2(1*H*)-酮 **25c**

【0341】向 100 mL 單口瓶中依次加入 2 mL 二氯甲烷、化合物 **25b** (0.51 g, 1.67 mmol), 0℃ 緩慢滴加濃硫酸(1.33 mL, 25.05 mmol), 然後撤去冰浴, 繼續反應 4 小時。減壓除去溶劑, 將反應液滴入到 50 mL 冰水中, 用乙酸乙酯萃取(50 mL×3), 合併有機相, 用飽和氯化鈉溶液洗滌(50

mL×2)，有機相用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，用矽膠管柱色譜法以沖提劑體系 B 純化所得殘餘物，得到標題化合物 **25c** (0.21 g，產率：56%)。

MS m/z (ESI)：214.1 [M+1]。

[第三步]

2,5,8-三氯喹啉 **25d**

【0342】向 50 mL 單口瓶中依次加入化合物 **25c** (213 mg，0.99 mmol)、三氯氧磷 2 mL，將體系溫度升至 95℃ 反應 90 分鐘。減壓除去三氯氧磷，加入冰水 50 mL，用乙酸乙酯萃取(50 mL×3)，有機相用飽和氯化鈉溶液洗滌(50 mL×2)，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮，得到粗產品標題化合物 **25d** (230 mg，產率：99%)，粗產品直接用於下一步反應。

MS m/z (ESI)：231.9 [M+1]。

[第四步]

5,8-二氯-*N*-(2,2-二氟苯并[*d*][1,3]二氧雜環戊烯-5-基)喹啉-2-胺 **25**

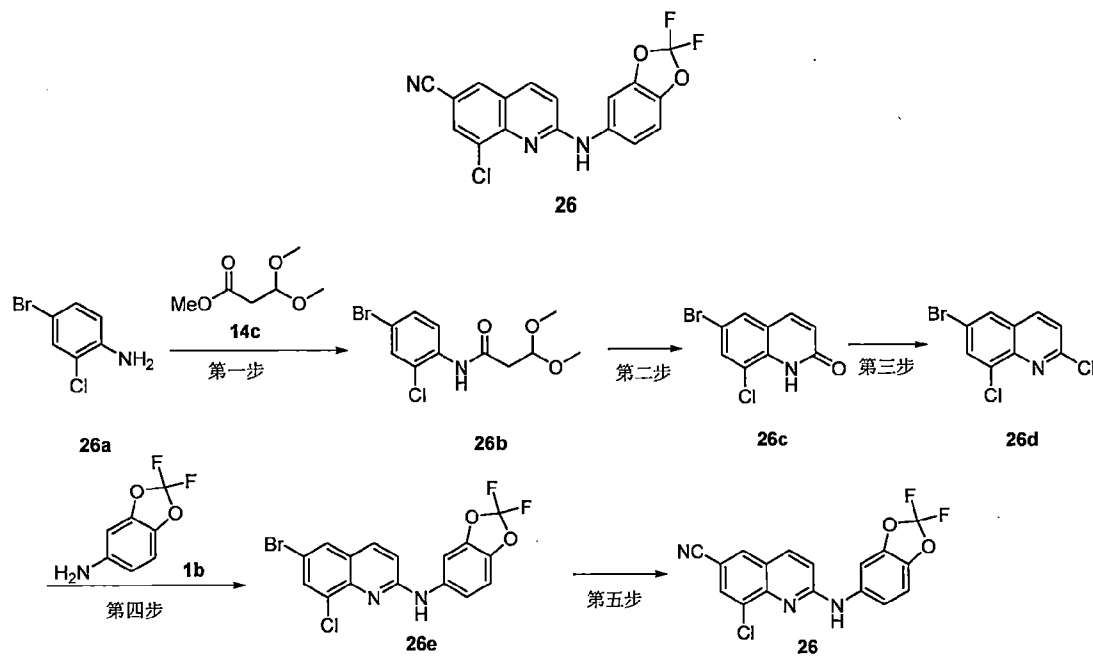
【0343】向 25 mL 封管中依次加入 3 mL 異丙醇、化合物 **25d** (234 mg，1.01 mmol)、化合物 **1b** (174 mg，1.01 mmol)、三氟乙酸 (344 mg，3.02 mmol)，然後將溫度升至 95℃ 反應 16 小時。反應冷卻至室溫，加入 25 mL 水，用乙酸乙酯萃取(25 mL×3)，飽和氯化鈉溶液洗滌(25 mL×2)，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮除去溶劑，殘餘物經高效液相製備色譜法 (Waters 2767-SQ Detecor2，沖提體系：10 mmol/L 碳酸氫銨的水溶液和乙腈，乙腈的梯度：80%-95%，流速：30 mL/min) 純化，得到標題化合物 **25** (230 mg，產率：59%)。

MS m/z (ESI) : 369.0 [M+1] 。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.18 (s, 1H), 8.79 (d, 1H), 8.35 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.51 (dd, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.27 (d, 1H) 。

實施例 26

8-氯-2-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-5-基)胺基)喹啉-6-腈 **26**



[第一步]

N-(4-溴-2-氯苯基)-3,3-二甲氧基丙醯胺 **26b**

【0344】 向 100 mL 三口瓶中依次加入 25 mL 四氫呋喃、4-溴-2-氯苯胺 **26a** (3.0 g, 14.53 mmol, 百靈威)、化合物 **14c** (2.36 g, 15.98 mmol), 0 °C 緩慢滴加雙(三甲基矽基)胺基鈉(2 M 四氫呋喃溶液, 10.89 mL, 21.79 mmol), 然後體系升至室溫, 反應 24 小時。向體系內加入 50 mL 飽和氯化銨溶液淬滅反應, 減壓除去溶劑, 用乙酸乙酯萃取 (50 mL×3), 合併有機相用飽和氯化鈉溶液洗滌(50 mL×2), 有機相用無水硫酸鈉乾燥, 過濾, 濾

液減壓濃縮，得到粗產品標題化合物 **26b** (4.60 g，產率：98%)，粗產品直接用於下一步反應。

[第二步]

6-溴-8-氯喹啉-2(1*H*)-酮 26c

【0345】向 100 mL 單口瓶中依次加入 5 mL 二氯甲烷、化合物 **26b** (4.60 g，14.25 mmol)，0 °C 緩慢滴加濃硫酸(11.40 mL，213.89 mmol)，然後撤去冰浴，加熱至 90 °C 繼續反應 2 小時。減壓除去溶劑，將殘餘物滴入到 50 mL 冰水中，用乙酸乙酯萃取(50 mL×5)，合併有機相用飽和氯化鈉溶液洗滌(50 mL×2)，有機相用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，用矽膠管柱色譜法以沖提劑體系 B 純化所得殘餘物，得到標題化合物 **26c** (0.46 g，產率：12%)。

MS *m/z* (ESI)：257.9 [M+1]。

[第三步]

6-溴-2,8-二氯喹啉 26d

【0346】向 50 mL 單口瓶中依次加入化合物 **26c** (460 mg，1.78 mmol)、三氯氧磷 2 mL，將體系溫度升至 95 °C 反應 90 分鐘。減壓除去三氯氧磷，加入冰水 50 mL，用乙酸乙酯萃取(50 mL×3)，有機相用飽和氯化鈉溶液洗滌(50 mL×2)，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮，得到粗產品標題化合物 **26d** (440 mg，產率：89%)，粗產品直接用於下一步反應。

[第四步]

6-溴-8-氯-*N*-(2,2-二氟苯并[*d*][1,3]二氧雜環戊烯-5-基)喹啉-2-胺 26e

【0347】向 25 mL 封管中依次加入 3mL 異丙醇、化合物 **26d** (280 mg, 1.01 mmol)、化合物 **1b** (175 mg, 1.01 mmol)、三氟乙酸 (345 mg, 3.03 mmol)，然後將溫度升至 95°C 反應 16 小時。反應冷卻至室溫，加入 25 mL 飽和碳酸氫鈉溶液，用乙酸乙酯萃取(25 mL×3)。有機相用飽和氯化鈉溶液洗滌(25 mL×2)，無水硫酸鈉乾燥。減壓除去溶劑，用矽膠管柱色譜法以沖提劑體系 B 純化所得殘餘物，得到標題化合物 **26e** (260 mg, 產率：62%)。

MS m/z (ESI) : 412.9 [M+1]。

第五步

8-氯-2-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-5-基)胺基)喹啉-6-腈 **26**

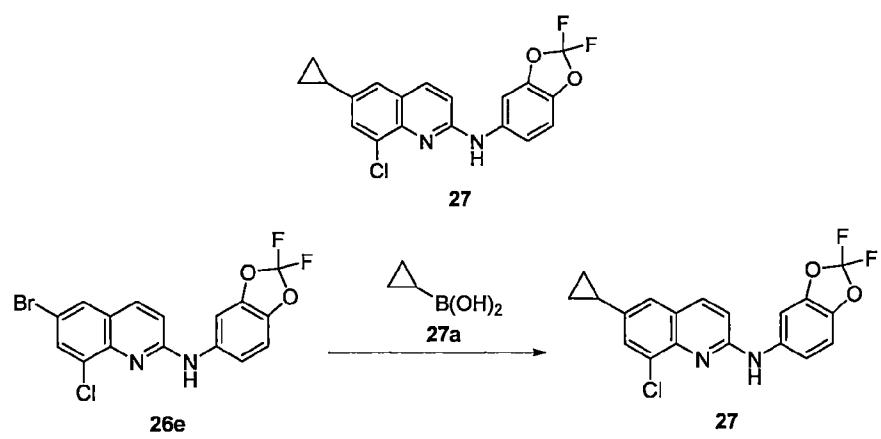
【0348】向 25 mL 三口瓶中依次加入 3mL *N,N*-二甲基乙醯胺、化合物 **26e** (150 mg, 0.36 mmol)、氰化鋅(126 mg, 1.01 mmol)、鋅粉(3.50 mg, 0.05 mmol)、三(二亞苄基丙酮)二鈾(36 mg, 0.04 mmol)、1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵(46 mg, 0.08 mmol)，加熱至 135°C 反應 3 小時。反應冷卻至室溫，加入 25 mL 水，用乙酸乙酯萃取(25 mL×3)，飽和氯化鈉溶液洗滌(25 mL×2)，無水硫酸鈉乾燥。減壓除去溶劑，殘餘物經高效液相製備色譜法(Waters 2767-SQ Detecor2，沖提體系：10 mmol/L 碳酸氫銨的水溶液和乙腈，乙腈的梯度：80%-95%，流速：30 mL/min)純化，得到標題化合物 **26** (55 mg, 產率：63%)。

MS m/z (ESI) : 360.1 [M+1]。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.33 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.22-8.12 (m, 2H), 7.53 (d, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.22 (d, 1H)。

實施例 27

8-氯-6-環丙基-*N*-(2,2-二氟苯并[*d*][1,3]二氧雜環戊烯-5-基)喹啉-2-胺 **27**



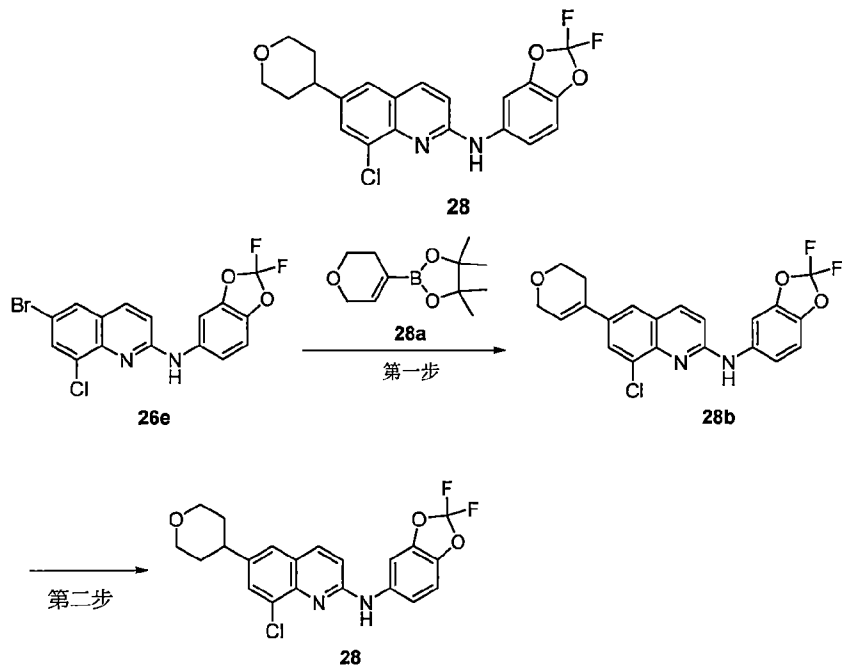
【0349】將化合物 **26e** (165 mg，0.40 mmol)溶於 7.5 mL 1,4-二噁烷和水(V/V = 4:1)中，加入環丙基硼酸 **27a**(41 mg，0.48 mmol，韶遠化學科技(上海)有限公司)、碳酸鈉(127 mg，1.20 mmol)、二氯[1,1'-雙(二第三丁基膦)二茂鐵鈹(II) (39 mg，0.06 mmol，畢得醫藥)。氮氣置換三次後，升溫到 100℃反應 3 小時。反應冷卻至室溫，向反應液中加入飽和碳酸氫鈉溶液(25 mL)，用乙酸乙酯萃取(50 mL×2)，合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥。減壓除去溶劑，殘餘物經高效液相製備色譜法(Waters 2767-SQ Detecor2，沖提體系：10 mmol/L 碳酸氫銨的水溶液和乙腈，乙腈的梯度：75%-95%，流速：30 mL/min)純化，得到標題化合物 **27** (20 mg，產率：13%)。

MS *m/z* (ESI)：375.1 [M+1]。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.90 (s, 1H), 8.85 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.48-7.44 (m, 2H), 7.36 (d, 1H), 7.09 (d, 1H), 2.08-2.03 (m, 1H), 1.06-0.97 (m, 2H), 0.81-0.75 (m, 2H)。

實施例 28

8-氯-*N*-(2,2-二氟苯并[*d*][1,3]二氧雜環戊烯-5-基)-6-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)喹啉-2-胺 **28**



[第一步]

8-氯-*N*-(2,2-二氟苯并[*d*][1,3]二氧雜環戊烯-5-基)-6-(3,6-二氫-2*H*-吡喃-4-基)喹啉-2-胺 **28b**

【0350】將化合物 **26e** (181mg, 0.44 mmol)溶於 7.5 mL 1,4-二噁烷和水(V/V = 4:1)中，加入 3,6-二氫-2*H*-吡喃-4-硼酸頻那醇酯 **28a** (92 mg, 0.44 mmol, 韶遠化學科技(上海)有限公司)、碳酸鈉(140 mg, 1.31 mmol)、二氯[1,1'-雙(二第三丁基膦)二茂鐵鈾(II) (29 mg, 0.044 mmol)。氮氣置換三次後，升溫到 100℃反應 3 小時。反應冷卻至室溫，向反應液中加入飽和碳酸氫鈉溶液(25 mL)，用乙酸乙酯萃取(50 mL×2)，合併有機相，無水硫酸鈉乾燥。減壓除去溶劑，用矽膠管柱色譜法以沖提劑體系 B 純化所得殘餘物，得到標題化合物 **28b** (140 mg, 產率：77%)。

MS *m/z* (ESI)：417.0 [M+1]。

[第二步]

8-氯-*N*-(2,2-二氟苯并[*d*][1,3]二氧雜環戊烯-5-基)-6-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)喹啉-2-胺 **28**

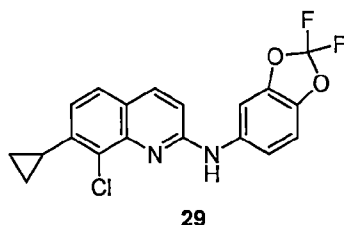
【0351】 將化合物 **28b** (140 mg, 0.34 mmol) 溶於 10 mL 乙酸乙酯中，加入鉑碳(70 mg, 5% Wt., 50-70%含水量，韶遠化學科技(上海)有限公司)，氫氣置換三次，氫氣氛下反應 24 小時。用矽藻土過濾反應液，減壓除去溶劑，殘餘物經高效液相製備色譜法(Waters 2767-SQ Detecor2，沖提體系：10 mmol/L 碳酸氫銨的水溶液和乙腈，乙腈的梯度：70%-95%，流速：30 mL/min)純化，得到標題化合物 **28** (70 mg，產率：50%)。

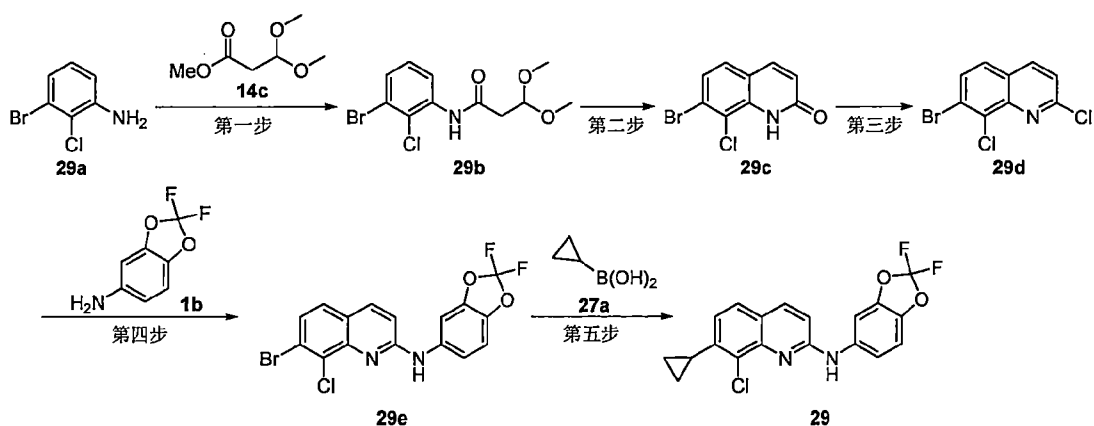
MS *m/z* (ESI)：419.0 [M+1]。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.92 (s, 1H), 8.86 (d, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.10 (d, 1H), 3.99 (dd, 2H), 3.46 (td, 2H), 2.93-2.85 (m, 1H), 1.83-1.68 (m, 4H)。

實施例 29

8-氯-7-環丙基-*N*-(2,2-二氟苯并[*d*][1,3]二氧雜環戊烯-5-基)喹啉-2-胺 **29**





[第一步]

N-(3-溴-2-氯苯基)-3,3-二甲氧基丙醯胺 **29b**

【0352】將 3-溴-2-氯-苯胺 **29a** (2.0 g, 9.72 mmol, 畢得醫藥) 溶於 15 mL 四氫呋喃中，加入化合物 **14c** (1.58 g, 10.68 mmol)，反應降溫到 0℃，滴加雙(三甲基矽基)胺基鈉(2 M 四氫呋喃溶液，5.4 mL, 10.7 mmol)，然後體系升至室溫，反應 16 小時。向反應液中加入飽和氯化銨溶液(100 mL)，用乙酸乙酯萃取(100 mL×3)，飽和氯化鈉溶液洗滌(100 mL×2)，合併有機相，用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，真空乾燥，得到粗產品標題化合物 **29b** (3.1 g, 產率：99%)，粗產品不經純化直接用於下一步反應。

MS *m/z* (ESI)：321.9 [M+1]。

[第二步]

7-溴-8-氯喹啉-2(1*H*)-酮 **29c**

【0353】將化合物 **29b** (3.1 g, 9.61 mmol) 溶於 3 mL 二氯甲烷中，降溫到 0℃，加入濃硫酸(7.7 mL, 144 mmol)。然後撤去冰浴，加熱到 90℃ 繼續反應 2 小時。反應液冷卻至室溫，減壓除去溶劑，將殘餘物滴入到 50 mL 冰水中，用乙酸乙酯萃取(50 mL×5)，合併有機相用飽和氯化鈉溶液洗滌(50 mL×2)，有機相用無水硫酸鈉乾燥，過濾，減壓除去溶劑，用矽膠管

柱色譜法以沖提劑體系 B 純化所得殘餘物，得到標題化合物 **29c** (0.56 g, 產率：23%)。

MS m/z (ESI)：257.9 [M+1]。

[第三步]

7-溴-2,8-二氯喹啉 **29d**

【0354】向 50 mL 單口瓶中依次加入化合物 **29c** (560 mg, 2.17 mmol)、三氯氧磷 3 mL，將體系溫度升至 95°C 反應 90 分鐘。減壓除去三氯氧磷，加入冰水 50 mL，用乙酸乙酯萃取(50 mL×3)，有機相用飽和氯化鈉溶液洗滌(50 mL×2)，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮，得到粗產品標題化合物 **29d** (599 mg, 產率：99%)，粗產品不經純化直接用於下一步反應。

[第四步]

7-溴-8-氯-N-(2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧雜環戊烯-5-基)喹啉-2-胺 **29e**

【0355】向 25 mL 封管中依次加入 3 mL 異丙醇、化合物 **29d** (600 mg, 2.17 mmol)、化合物 **1b** (319 mg, 1.84 mmol)、三氟乙酸(741 mg, 6.50 mmol)，然後將溫度升至 95°C 反應 16 小時。反應冷卻至室溫，加入 25 mL 飽和碳酸氫鈉溶液，用乙酸乙酯萃取(25 mL×3)。有機相用飽和氯化鈉溶液洗滌(25 mL×2)，無水硫酸鈉乾燥。過濾，濾液減壓除去溶劑，用矽膠管柱色譜法以沖提劑體系 B 純化所得殘餘物，得到標題化合物 **29e** (554 mg, 產率：62%)。

MS m/z (ESI)：412.9 [M+1]。

[第五步]

8-氯-7-環丙基-*N*-(2,2-二氟苯并[*d*][1,3]二氧雜環戊烯-5-基)喹啉-2-胺 **29**

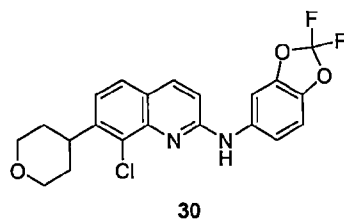
【0356】將化合物 **29e** (140 mg, 0.34 mmol) 溶於 7.5 mL 1,4-二噁烷和水(V/V = 4:1)中，加入化合物 **27a**(37.8 mg, 0.44 mmol)、碳酸鈉(107.6 mg, 1.02 mmol)、二氯[1,1'-雙(二第三丁基膦)二茂鐵鈹(II) (33.0 mg, 0.051 mmol)。氮氣置換三次後，升溫至 100°C 反應 3 小時。反應冷卻至室溫，向反應液中加入飽和碳酸氫鈉溶液(25 mL)，用乙酸乙酯萃取(50 mL×2)，合併有機相，有機相用飽和氯化鈉溶液洗滌(50 mL×2)，無水硫酸鈉乾燥。減壓除去溶劑，殘餘物經高效液相製備色譜法(Waters 2767-SQ Detecor2，沖提體系：10 mmol/L 碳酸氫銨的水溶液和乙腈，乙腈的梯度：55%-95%，流速：30 mL/min)純化，得到標題化合物 **29** (30 mg，產率：23%)。

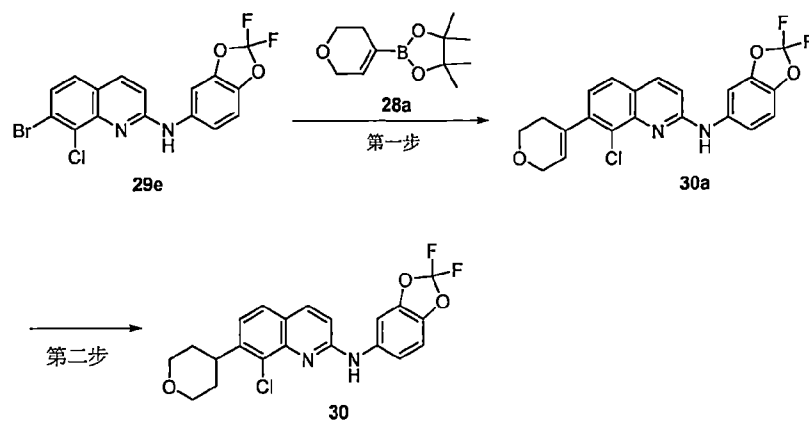
MS *m/z* (ESI)：375.4 [M+1]。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.92 (s, 1H), 8.92 (d, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.48 (dd, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 2.50-2.42 (m, 1H), 1.15-1.10 (m, 2H), 0.86-0.81 (m, 2H)。

實施例 30

8-氯-*N*-(2,2-二氟苯并[*d*][1,3]二氧雜環戊烯-5-基)-7-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)喹啉-2-胺 **30**





[第一步]

8-氯-*N*-(2,2-二氟苯并[*d*][1,3]二氧雜環戊烯-5-基)-7-(3,6-二氫-2*H*-吡喃-4-基)喹啉-2-胺 **30a**

【0357】將化合物 **29e** (170 mg, 0.41 mmol) 溶於 7.5 mL 1,4-二噁烷和水(V/V = 4:1)中，加入化合物 **28a** (104 mg, 0.49 mmol)、碳酸鈉(131 mg, 1.23 mmol)、二氯[1,1'-雙(二第三丁基膦)二茂鐵鈮(II) (16 mg, 0.025 mmol)。氮氣置換三次後，升溫到 100°C 反應 3 小時。反應冷卻至室溫，向反應液中加入飽和碳酸氫鈉溶液(25 mL)，用乙酸乙酯萃取(50 mL×2)，合併有機相，有機相用飽和氯化鈉溶液洗滌(50 mL×2)，無水硫酸鈉乾燥。過濾，濾液減壓除去溶劑，用矽膠管柱色譜法以沖提劑體系 B 純化所得殘餘物，得到標題化合物 **30a** (70 mg, 產率：41%)。

MS *m/z* (ESI)：417.0 [M+1]。

[第二步]

8-氯-*N*-(2,2-二氟苯并[*d*][1,3]二氧雜環戊烯-5-基)-7-(四氫-2*H*-吡喃-4-基)喹啉-2-胺 **30**

【0358】將化合物 **30a** (70 mg, 0.17 mmol) 溶於 5 mL 乙酸乙酯中，加入鉑碳(35 mg, 5% Wt., 50-70%含水量，韶遠化學科技(上海)有限公

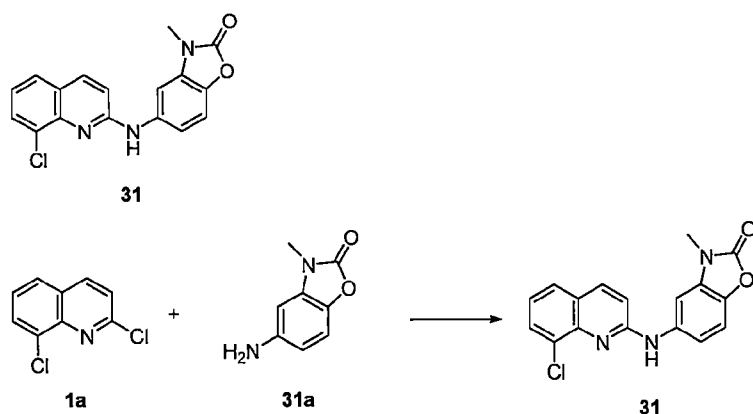
司)，氫氣置換三次，氫氣氛下反應 24 小時。用矽藻土過濾反應液，減壓除去溶劑，殘餘物經高效液相製備色譜法(Waters 2767-SQ Detecor2，沖提體系：10 mmol/L 碳酸氫銨的水溶液和甲醇，甲醇的梯度：75%-95%，流速：30 mL/min)純化，得到標題化合物 **30** (10 mg，產率：14%)。

MS m/z (ESI)：419.1 $[M+1]$ 。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.94 (s, 1H), 8.90 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.48 (dd, 1H), 7.40-7.35 (m, 2H), 7.08 (d, 1H), 4.01 (dd, 2H), 3.54 (td, 2H), 2.04-1.95 (m, 1H), 1.87-1.69 (m, 4H)。

實施例 31

5-((8-氯喹啉-2-基)胺基)-3-甲基苯并[d]噁唑-2(3H)-酮 **31**



【0359】將 5-胺基-3-甲基-1,3-苯并噁唑-2(3H)-酮 **31a** (123 mg，0.75 mmol，畢得醫藥)、化合物 **1a** (135 mg，0.68 mmol)、碳酸銨(333 mg，1.02 mmol)、4,5-雙(二苯基膦)-9,9-二甲基氧雜蒽(78.9 mg，0.14 mmol)和三(二亞苄基丙酮)二鈣(63 mg，0.068 mmol)溶於 5 mL 1,4-二噁烷中，將反應加熱到 100℃反應 12 小時。反應冷卻至室溫，加入 30 mL 水，用乙酸乙酯萃取(50 mL×3)，飽和氯化鈉溶液洗滌(50 mL×2)，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，殘餘物經高效液相製備色譜法(Waters 2767-SQ

Detecor2，沖提體系：10 mmol/L 碳酸氫銨的水溶液和乙腈，乙腈的梯度：45%-95%，流速：30 mL/min)純化，得到標題化合物 **31** (74 mg，產率：33%)。

MS m/z (ESI)：324.1 [M-1]。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 9.89 (s, 1H), 9.00 (d, 1H), 8.14 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.33-7.22 (m, 3H), 7.14 (d, 1H), 3.39 (s, 3H)。

【0360】生物學評價

以下內容中出現的簡稱說明：

p.o.：口服

bid：一日兩次

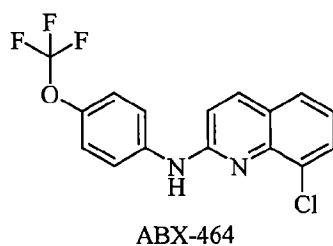
qd：一日一次

MC：羧甲基纖維素鈉

【0361】測試例 1、本揭露化合物對小鼠潰瘍性結腸炎 (UC) 的預防治療作用

1、摘要

【0362】本實驗選用維通利華 C57BL/6 雌性小鼠建立由硫酸鈉葡聚糖 (DSS) 誘導的潰瘍性結腸炎 (Ulcerative Colitis, UC) 模型，評估陽性化合物 ABX-464 (見 WO2015001518A1 化合物 90) 與本揭露化合物 **1** 對 DSS 誘導的潰瘍性結腸炎的預防治療作用。



2．實驗方法和實驗材料

2.1．實驗動物和飼養條件

【0363】實驗用 C57BL/6 雌性小鼠，維通利華實驗動物有限公司（生產許可證編號：SCXK(浙)2019-0001，動物合格證編號：20210401Abzz0619000795，購入時體重 20-22g，5 隻/籠飼養於獨立 SPF 空間，12/12 小時光/暗週期調節，溫度 $23\pm 1^{\circ}\text{C}$ 恆溫，濕度 50~60 %，自由進食進水。動物購進後，進行適應性飼養至少 1 週後開始實驗。

2.2．實驗試劑和儀器

【0364】右旋糖酐硫酸酯鈉鹽(Dextrane sulfate sodium salt, DSS)：MP Biomedicals，貨號 160110，批號 S5036。無菌水配製，過濾，不能高壓滅菌，每兩天更換一次。

【0365】乙醇：上海百特醫療用品有限公司，批號 S2001050。

【0366】橄欖油：國藥集團化學試劑有限公司，貨號 30189828，批號 20180104。

【0367】甲基纖維素 M450：國藥集團化學試劑有限公司，貨號 69016460，批號 20170308。

【0368】酶標儀：廠家 BMGlabtech，型號 PHERAstar Fs。

【0369】臺式低速離心機：廠家 Eppendorf，型號 5417R。

【0370】電子天平：梅特勒-托利多儀器有限公司，型號 AL204。

2.3．實驗設計和實驗方法

2.3.1. 動物分組：

【0371】 小鼠適應性飼養後，分組如下：

組別	造模	小鼠數量	給藥劑量
正常對照組 (Naïve)	10 天水	16	溶劑(bid)
DSS 模型組	7 天 2.5%DSS +3 天水	16	溶劑(bid)
陽性藥組 1	7 天 2.5%DSS +3 天水	10	ABX-464 50 mg/kg (qd)
陽性藥組 2	7 天 2.5%DSS +3 天水	10	ABX-464 50 mg/kg (bid)
受試藥組	7 天 2.5%DSS +3 天水	10	本揭露化合物 1 50 mg/kg (bid)

溶劑：0.5%MC 混懸液

2.3.2. 藥物配製：

DSS 配製方法：25g DSS+1L 超純水，無菌過濾，4℃ 保存。

【0372】 50 mg/kg ABX-464 配製方法：100 mg ABX-464+20mL 0.5%MC，研磨，4℃ 保存。配製 2 次。

【0373】 50 mg/kg 本揭露化合物 1 配製方法：100 mg 本揭露化合物 1+20mL 0.5%MC，研磨，4℃ 保存。

2.3.3. 實驗方法：

【0374】 小鼠按照體重隨機分成 5 組：正常對照組 (Naïve 組)、模型組 (DSS 組)、ABX-464 (50 mg/kg，p.o.，qd)、ABX-464 (50 mg/kg，p.o.，bid)、本揭露化合物 1 (50 mg/kg，p.o.，bid)。小鼠經過適應性飼養後，於第 0 天開始換成 2.5%DSS 飼喂，DSS 飼餵 7 天後換成正常水直到第 10 天，並於第 0 天至第 10 天開始連續 10 天灌胃相應的溶劑和藥

物，第 0 天至第 10 天期間每天觀察小鼠體重變化。第 10 天小鼠於稱重後測量結腸長度。

2.4 · 數據表達和統計學處理

【0375】實驗數據表示為平均數(Mean)±標準誤(SEM)。採用 Excel 軟體 t 檢驗進行統計比較。將模型組與正常對照組數據進行分析比較，#P<0.05 表示模型組與正常對照組比較具有顯著性差異，##P<0.01 表示模型組與正常對照組比較具有高度顯著性差異，###P<0.001 表示模型組與正常對照組比較具有極高度顯著性差異。*P<0.05 表示給藥組與模型組比較具有顯著性差異，**P<0.01 表示給藥組與模型組比較具有高度顯著性差異，***P<0.001 表示給藥組與模型組比較具有極高度顯著性差異。

3 · 結果

3.1 本揭露化合物 1 對 DSS 誘導的 UC 小鼠體重的影響

【0376】體重實驗結果顯示(圖 1)：與正常對照組相比，DSS 模型組小鼠自第 4 天開始體重明顯降低，體重下降幅度逐步增加，第 10 天體重下降幅度達到 30.0% (P<0.001)；與 DSS 模型組比較，所有給藥組自第 7 天開始體重均明顯回升，第 10 天 50 mg/kg 的 ABX-464 (qd)、ABX-464 (bid)、本揭露化合物 1 (bid) 其體重下降幅度分別降低到 14.1% (P<0.001)、10.3% (P<0.001) 和 0.4% (P<0.001)。實驗終點時體重恢復幅度從強到弱依次為：本揭露化合物 1 50 mg/kg (bid) > ABX-464 50 mg/kg (bid) > ABX-464 50 mg/kg (qd)。

3.2 本揭露化合物 1 對 DSS 誘導的 UC 小鼠結腸長度的影響

【0377】結腸長度結果顯示(圖2):與正常對照組相比,DSS模型組結腸長度明顯縮短($P<0.001$),僅為正常對照組的75.4%;與DSS模型組比較,所有給藥組結腸長度明顯增長,50 mg/kg的ABX-464(qd)、ABX-464(bid)、本揭露化合物1(bid)其結腸長度分別為正常對照組的85.5%($P<0.05$)、89.3%($P<0.05$)和91.9%($P<0.01$)。結腸長度從長到短依次為:本揭露化合物1 50 mg/kg(bid) > ABX-464 50 mg/kg(bid) > ABX-464 50 mg/kg(qd)。

4·結論

【0378】DSS模型作為IBD疾病的UC模擬動物模型,DSS的分子量(36000-50000)、批號、保存配置和小鼠飼養環境、系別等均影響模型的效果,本次造模比較成功,小鼠體重和結腸長度均有明顯的變化。結果顯示:本揭露化合物1在體重和結腸長度方面表現出強於陽性藥ABX-464的良好藥效。因此,50 mg/kg ABX-464和本揭露化合物1對DSS誘導的UC有一定的預防治療效果,本揭露化合物1藥效最強,高於同劑量ABX-464。

【0379】測試例2.本揭露化合物對miR-124的上調作用

一、摘要

【0380】本試驗用於評估本揭露化合物對miR-124的上調作用。

二、實驗材料及儀器

- 1.人T細胞活化CD3/CD28磁珠(Dynabead Human T-Activator CD3/CD28 for T Cell Expansion and Activation)(Gibco, 11131D)
- 2.人總T細胞分離試劑盒(Pan T Cell Isolation Kit, human)(Miltenyi, 130-096-535)

- 3.人白介素 2 (Human IL-2) (Peprotech , 200-02-100)
- 4.小 RNA 抽提試劑盒 (microRNA 抽提試劑盒) (Qiagen , 217004)
- 5.小 RNA 反轉錄試劑盒 (miScript II RT Kit) (Qiagen , 218161)
6. 小 RNA SYBR Green PCR 試劑盒 (miScript SYBR Green PCR Kit) (Qiagen , 218073)
7. 磷酸緩衝液 PBS , pH7.4 (上海源培生物科技股份有限公司 , B320)
8. 牛血清白蛋白 , BSA (碧雲天 , ST023)
9. EDTA (0.5 M), pH 8.0 (Invitrogen , AM9260G)
10. LS 分離管柱 (LS Columns) (Miltenyi, 130-042-401)
11. 24 孔細胞培養板 (Corning , 3524)
12. 96 孔板 (Corning , 3788)
13. 細胞培養箱 (Thermo , Steri cycle i160)
14. 實時螢光定量 PCR 儀 (Applied biosystem , QuantStudio6 Flex)
15. PCR 儀 (Applied biosystem , ProFlex)
16. 96 孔透明 PCR 板 , 0.2mL (Applied biosystems , N8010560)
17. RPMI1640 培養基 (Gibco , 11875119)
18. 胎牛血清 , FBS (Gibco , 10099-141)
19. 磁力架 (Invitrogen , DynaMag™-2)
20. 六孔細胞培養板 (Thermo , 150239)
21. 分光光度計 (IMPLEN , NP80)
22. 磁珠分離鐵架 (QuadroMACS Separator) (美天旋 , 130-090-976)
23. miR124-3P-F 引子 (金唯智公司定製)

24. hsa-U6 檢測引子（天根，CD201-0145）

三、實驗步驟

【0381】化合物對 miR-124 表達水平的影響在 CD3/CD28 抗體激活後的 T 細胞中檢測。激活的 T 細胞經過化合物處理後，提取細胞的總 RNA，反轉錄所得的 cDNA 作為模板，使用特異性 miR-124 引子用 SYBR green 螢光定量 PCR 法來定量。

【0382】T 細胞的分離：購買所得的人外周血單核細胞（PBMC），計數離心後用分離緩衝液（PBS pH 7.4, 含有 0.5% BSA 和 2 mM EDTA）洗一遍，棄去上清，按每 1×10^7 個細胞加 40 μ L 緩衝液和 10 μ L T 細胞分離生物素化混合抗體（pan T Cell Biotin-Antibody Cocktail）的量，加入各成分重新懸浮沉澱並混勻，4℃ 冰箱孵育 5 分鐘。孵育完成後，按照每 1×10^7 個細胞加 30 μ L 緩衝液和 20 μ L T 細胞分離磁珠（Pan T Cell MicroBeads Cocktail）的量加入各成分，混勻後 4℃ 冰箱孵育 10 分鐘。用 3 毫升細胞分離緩衝液提前潤洗分離管柱 LS column，將上述細胞混懸液過管柱，細胞懸液過管柱後用 1 毫升細胞分離緩衝液重複洗管柱 3 遍，流出細胞液被收集在 15 毫升離心管中即是富集的 T 細胞。對細胞進行計數，按 1×10^6 細胞/mL 的密度加入含有 10% FBS 和 40U/mL IL-2 的 RPMI1640 培養基（完全培養基），保存於冰上備用。

【0383】T 細胞的活化：按每 1×10^6 個細胞加 25 μ L 活化磁珠的量，取出相應的 T 細胞活化 CD3/CD28 磁珠於 1.5mL 離心管中，吸出前應在振盪器上振盪 30s 左右。在離心管中以體積比大於 1：1 比例，使用培養基將活化磁珠洗 3 遍，最後一遍去除所有洗液，加入與起始體積等量的完全培

養基重新懸浮活化磁珠。將清洗好的活化磁珠加入細胞重新懸浮液中，混合均勻。取出六孔板，以每孔 3mL 的量加入細胞，37°C，5% CO₂ 細胞培養箱中培養 2 天。

【0384】化合物處理：化合物儲存液為 20mM，用 DMSO 稀釋至 200μM，再用完全培養基將化合物稀釋 4 倍至 50μM (50×)，混勻待用。DMSO 稀釋 4 倍 (25% DMSO) 為陰性對照孔。活化兩天的 T 細胞，將細胞吹打均勻，使用磁力架並安裝上 1.5mL 離心管，去除活化磁珠，並收集細胞懸液。對細胞進行計數後，300 xg，10min 離心棄上清，重新懸浮細胞至 1.02×10^6 /mL，每個 24 孔板加入 980μL 細胞懸液和 20μL 50×化合物，化合物最終濃度為 1μM。將細胞置於 37°C，5% CO₂ 細胞培養箱中繼續培養 3 天。

【0385】RNA 抽提：將 T 細胞離心收集，1500rpm 離心 3 分鐘，PBS 清洗 1 次，離心後棄上清。使用小 RNA 抽提試劑盒，根據說明書抽提細胞總 RNA。細胞沉澱加入 700μL Trizol 細胞裂解液，槍頭吹打均勻，於室溫放置 5 分鐘。加入 140μL 氯仿，振盪混勻，於室溫靜置 3 分鐘。將氯仿-細胞裂解液混合物於 4°C 以 12000 xg 離心 15 分鐘。將上層溶液轉移至新的無 RNA 酶(RNase-free)的離心管中，加入 1.5 倍體積的無水乙醇，槍頭吹打數次。將溶液轉移至 RNA 吸附管柱中，8000 xg 離心 15s。將離心管柱用 700μL RWT 溶液洗一遍，8000 xg 離心 15s，加入 500μL RPE 溶液洗兩遍，8000 xg 離心 2 分鐘。將吸附管柱放入新的 2mL 離心管中，12000 xg 離心 1min 去除殘餘洗液。將吸附管柱放入新的 1.5mL 離心管中，加入 30-50μL 無 RNA 酶水 (RNase-free water)，12000 xg 離心 2 分鐘，收集

的溶液為 RNA 溶液，使用分光光度計測量 RNA 濃度。RNA 溶液保存於-80 度冰箱。

【0386】反轉錄：上述提取的 RNA 模板放置在冰上，取出小 RNA 反轉錄試劑盒，於室溫解凍部分成分（包含 5×miScript HiSpec Buffer，10×miScript nucleics Mix 和無 RNA 酶水），於冰上解凍 miScript Reverse Transcriptase mix 成分。每個反應（10 μ L）成分為：5×miScript HiSpec Buffer（2 μ L），10×miScript nucleics Mix（1 μ L），miScript Reverse Transcriptase mix（1 μ L），無 RNA 酶水（2 μ L），RNA 模板（4 μ L），在冰上配製上述反應。將樣品放置於 PCR 儀中，設置程序如下：37℃，60 分鐘；95℃，5 分鐘；4℃ 保存。反應完成的樣品為 cDNA 樣品。

【0387】螢光定量 PCR：使用 SYBR green 染色法檢測 miR-124 的轉錄水平，同時檢測管家基因 U6 的轉錄水平作為內參。解凍所有小 RNA SYBR green PCR 試劑盒所需試劑至常溫，將每個 cDNA 樣品模板用無 RNA 酶水稀釋 10 倍，再稀釋 5 倍。按照下表 1 配製反應混合物，並將反應混合物加入到 96 孔 PCR 板中，用封板膜封板，離心。將 PCR 反應在螢光定量 PCR 儀上按照表 2 步驟進行。

【0388】 表 1 螢光定量 PCR 反應成分表

成分	miR-124檢測 (μL)	U6管家基因檢測 (μL)
2×QuantiTest SYBR Green PCR Master Mix	12.5	12.5
10×miScript 通用引子	2.5	2.5
10×前向引子 (5μM)	2.5 (miR124-3p-F)	2.5 (Hsa-U6 primer)
無RNA酶水	5	5
cDNA模板	2.5 (稀釋10倍)	2.5 (稀釋50倍)
總體積	25	25

【0389】 表 2 螢光定量 PCR 步驟

步驟		溫度	時間	循環數
起始		95℃	15min	1
3步循環	變性	94℃	15s	40
	退火	55℃	30s	
	延長	70℃	30s	

【0390】 表 3 螢光定量 PCR 檢測引子表

引子名稱	序列 (5'-3')	來源
miR124-3p-F	TAAGGCACGCGGT GAATGCC	金唯智定制
Hsa-U6 引子	/	天根生化科技有限公司 miRNA引子庫
10×miScript 通用引子	/	miScript SYBR Green PCR Kit自帶

【0391】 數據分析：根據軟體所算得的 CT 值，計算每個樣品 miR-124 與內參 U6 表達水平的比值，即 ΔCT (測試化合物) = $CT_{miRNA-124}$ (測試化

合物)-CT_{U6}(測試化合物)。相對表達量由以下公式計算，相對表達量(測試化合物) = 2^{(- [ΔCT (測試化合物)-ΔCT (DMSO)])}。

【0392】 表 4 本揭露化合物對 miR-124 上調的活性情況

化合物	miR-124上調（倍數）
DMSO	1.0
1	3.9
2	1.2
3	5.2
4	5.4
5	1.4
6	2.7
7	5.2
8	5.4
9	2.4
10	2.1
11	2.4
12	1.8
13	2.8
14	1.5
15	5.7
16	3.9
17	5.9
18	2.7
20	5.0
21	1.9
22	1.7
23	2.3
24	3.0
25	6.7
26	2.4

【0393】 結論：本揭露化合物具有良好的促進miR124上調的活性。

【0394】 測試例 3、本揭露化合物的藥物代謝動力學測試

1、摘要

【0395】以大鼠為受試動物，應用 LC/MS/MS 法測定了大鼠灌胃和靜脈注射給予實施例 2 化合物和對比化合物 A（參見 WO2016135052A1 實施例 3 的化合物(1)）後不同時刻血漿中的藥物濃度。研究本揭露化合物在大鼠體內的藥物代謝動力學行為，評價其藥動學特徵。



2、試驗方案

2.1 試驗藥品

實施例 2 化合物、對比化合物 A。

2.2 試驗動物

【0396】健康成年 SD 大鼠 16 隻，雌雄各半，平均分成 4 組，購自維通利華實驗動物技術有限公司。

2.3 藥物配製

【0397】稱取一定量藥物，加入 5%DMSO、5%吐溫 80 和 90%生理鹽水配製成澄明溶液。

2.4 給藥

【0398】灌胃組：SD 大鼠禁食過夜後灌胃給藥，給藥劑量為 2 mg/kg，給藥體積均為 10.0 mL/kg。

【0399】靜脈組：SD 大鼠禁食過夜後靜脈注射給藥，給藥劑量為 1 mg/kg，給藥體積均為 5.0 mL/kg。

3、操作

【0400】灌胃組：大鼠灌胃給藥實施例 2 化合物和對比化合物 A，於給藥前及給藥後 0.25 小時、0.5 小時、1.0 小時、2.0 小時、4.0 小時、6.0 小時、8.0 小時、11.0 小時、24.0 小時由眼眶採血 0.1 mL，置於 EDTA-K2 抗凝試管中，4℃、10000 轉/分鐘離心 1 分鐘，1 小時內分離血漿，-20℃保存待測。採血至離心過程在冰浴條件下操作。給藥後 2 h 進食。

【0401】靜脈組：大鼠靜脈注射實施例 2 化合物和對比化合物 A，於給藥前及給藥後 5 分鐘、15 分鐘、0.5 小時、1.0 小時、2.0 小時、4.0 小時、8.0 小時、11.0 小時、24.0 小時採血，處理同灌胃組。

【0402】測定不同濃度的藥物灌胃、靜脈注射給藥後大鼠血漿中的待測化合物含量：取給藥後各時刻的大鼠血漿 20 μL，加入內標溶液（喜樹鹼 100 ng/mL）50 μL、乙腈 200 μL，渦旋混合 5 分鐘，離心 10 分鐘(3700-4000 轉/分鐘)，血漿樣品取上清液 1.0-2.0 μL 進行 LC/MS/MS 分析。

4、藥物代謝動力學參數結果

【0403】表 5 本揭露化合物的灌胃給藥藥物代謝動力學參數

藥物代謝實驗(灌胃 2 mg/kg)						
編號	血藥濃度 Cmax (ng /mL)	曲線面積 AUC (ng /mL*h)	半衰期 t1/2 (h)	滯留時間 MRT(h)	清除率 CL/F (mL/min/kg)	表觀分佈容積 Vz/F (mL/kg)
2	242	1215	2.47	4.32	28.7	6184
對比化合物 A	105	311	2.57	3.76	95.7	21376

【0404】 表 6 本揭露化合物的靜脈注射給藥藥物代謝動力學參數

	藥物代謝實驗(靜脈注射 1 mg/kg)				
編號	曲線面積 AUC (ng /mL*h)	半衰期 t1/2 (h)	滯留時間 MRT(h)	清除率 CL (mL/min/kg)	表觀分佈容積 Vz (mL/kg)
2	23007	2.85	2.10	0.781	178
對比化合物 A	11873	1.24	1.17	1.45	151

【0405】 結論：由表 5 和表 6 可知，相比於對比化合物 A，本揭露實施例 2 化合物的藥物代謝吸收良好，具有明顯的藥物代謝動力學優勢。

【符號說明】 無。

【序列表】

<110> 江蘇恆瑞醫藥股份有限公司(JIANGSU HENGRUI PHARMACEUTICALS CO., LTD.)
上海恆瑞醫藥有限公司(SHANGHAI HENGRUI PHARMACEUTICAL CO., LTD.)

<120> 喹啉胺類化合物、其製備方法及其在醫藥上的應用

<130> 722060CPCT

<150> 202110606803.1
<151> 2021-05-27

<150> 202110976020.2
<151> 2021-08-24

<160> 1

<170> PatentIn version 3.5

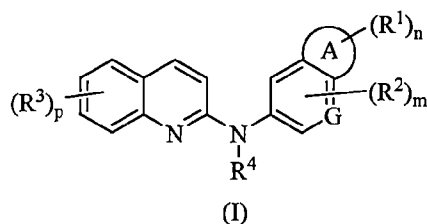
<210> 1
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 引子 miR124-3p-F

<400> 1
taaggcacgc ggtgaatgcc

【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種通式(I)所示的化合物或其可藥用的鹽，



其中，

環 A 為環烯基或雜環基；

G 為 N 原子或 CR^{2a}；

各個 R¹ 相同或不同，且各自獨立地選自氫原子、氖原子、鹵素、烷基、烷氧基、側氧基、羥烷基、環烷基氧基、雜環基氧基、烯基、炔基、羥基、氰基、硝基、-NR⁵R⁶、-NHC(O)R⁷、-C(O)R⁸、-C(O)(CH₂)_qNR⁹R¹⁰、環烷基、雜環基、芳基氧基、雜芳基氧基、芳基和雜芳基，其中該烷基、烷氧基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基各自獨立地視需要被選自鹵素、烷基、烷氧基、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基、硝基、胺基、氰基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基中的一個或多個相同或不同的取代基取代；

各個 R² 相同或不同，且各自獨立地選自氫原子、鹵素、羥基、羧基、烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、羥烷基、氰基和胺基；

各個 R³ 相同或不同，且各自獨立地選自鹵素、羥基、羧基、烷基、鹵基、烷氧基、鹵烷氧基、羥烷基、氰基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基；

或者其中的兩個相鄰的 R³ 和相連的苯環上的碳原子形成環烷基或雜環基，該環烷基或雜環基各自獨立地視需要被選自鹵素、羥基、羧基、烷

基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、羧烷基和氰基中的一個或多個相同或不同的取代基取代；

R^4 選自氫原子、烷基、環烷基和雜環基；其中該烷基、環烷基和雜環基各自獨立地視需要被選自鹵素、羧基、烷基、烷氧基、鹵烷基、鹵烷氧基、硝基、胺基和氰基中的一個或多個相同或不同的取代基取代；

R^5 和 R^6 相同或不同，各自獨立地選自氫原子、烷基、鹵烷基、羧烷基、羧基、胺基、環烷基和雜環基；

R^7 選自氫原子、烷基、鹵烷基、羧烷基、環烷基和雜環基；

R^8 選自氫原子、烷基、鹵烷基、羧烷基、羧基、環烷基和雜環基；

R^9 和 R^{10} 相同或不同，各自獨立地選自氫原子、烷基、鹵烷基、羧烷基、羧基、胺基、環烷基和雜環基；

R^{2a} 選自氫原子、鹵素、羧基、胺基、烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、羧烷基、氰基和胺基；

n 為 0、1、2、3 或 4；

m 為 0、1 或 2；

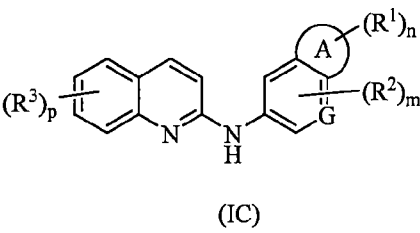
p 為 1、2、3 或 4；且

q 為 0、1、2 或 3。

【請求項2】 如請求項 1 所述的通式(I)所示的化合物或其可藥用的鹽，其中各個 R^1 相同或不同，且各自獨立地選自氫原子、鹵素、烷基、烷氧基、側氧基、羧烷基、環烷基氧基、雜環基氧基、烯基、炔基、羧基、氰基、硝基、 $-NR^5R^6$ 、 $-NHC(O)R^7$ 、 $-C(O)R^8$ 、 $-C(O)(CH_2)_qNR^9R^{10}$ 、環烷基、雜環基、芳基氧基、雜芳基氧基、芳基和雜芳基，其中該烷基、烷氧基、環烷

基、雜環基、芳基和雜芳基各自獨立地視需要被選自鹵素、烷基、烷氧基、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基、硝基、胺基、氰基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基中的一個或多個相同或不同的取代基取代； R^5 至 R^{10} 和 q 如請求項 1 中所定義。

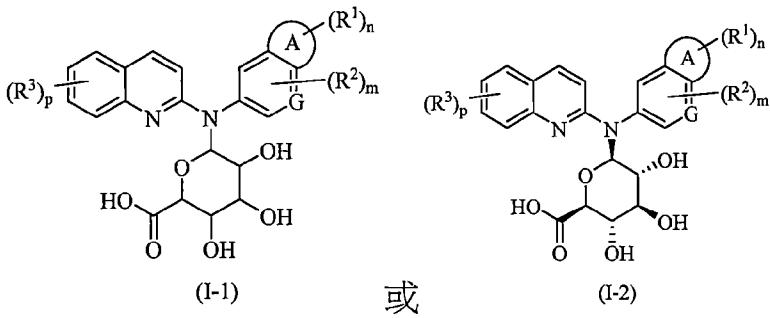
【請求項3】 如請求項 1 所述的通式(I)所示的化合物或其可藥用的鹽，其為通式(IC)所示的化合物或其可藥用的鹽：



其中，

環 A、G、 R^1 至 R^3 、 n 、 m 和 p 如請求項 1 中所定義。

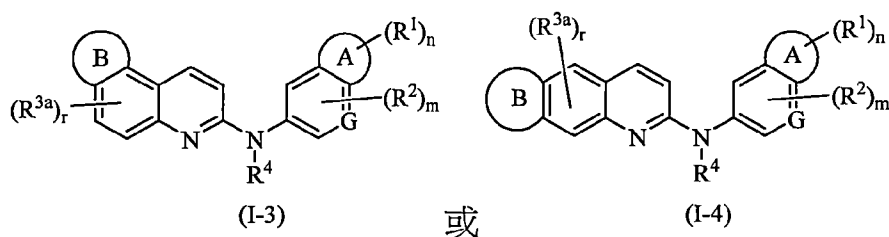
【請求項4】 如請求項 1 所述的通式(I)所示的化合物或其可藥用的鹽，其為通式(I-1)或通式(I-2)所示的化合物或其可藥用的鹽：



其中，

環 A、G、 R^1 至 R^3 、 n 、 m 和 p 如請求項 1 中所定義。

【請求項5】 如請求項 1 所述的通式(I)所示的化合物或其可藥用的鹽，其為通式(I-3)或通式(I-4)所示的化合物或其可藥用的鹽：



其中，

環 B 為環烷基或雜環基；其中該環烷基或雜環基各自獨立地視需要被選自鹵素、羥基、羧基、烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、羥烷基和氰基中的一個或多個相同或不同的取代基取代；

各個 R^{3a} 相同或不同，且各自獨立地選自鹵素、羥基、羧基、烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、羥烷基和氰基；

r 為 0、1 或 2；

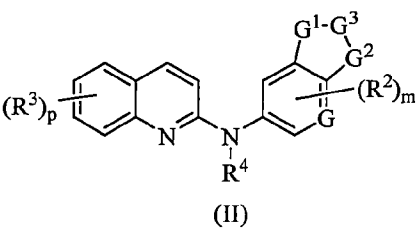
環 A、G、 R^1 、 R^2 、 R^4 、 n 和 m 如請求項 1 中所定義。

【請求項6】 如請求項 5 所述的通式(I)所示的化合物或其可藥用的鹽，其中，環 B 為 3 至 8 員環烷基或 3 至 8 員雜環基；較佳地，環 B 為 5 或 6 員環烷基或 5 或 6 員雜環基。

【請求項7】 如請求項 1 至 6 中任一項所述的通式(I)所示的化合物或其可藥用的鹽，其中，環 A 為 3 至 8 員環烷基或 3 至 8 員雜環基；較佳地，環 A 為 5 或 6 員環烷基或 5 或 6 員雜環基。

【請求項8】 如請求項 1 至 7 中任一項所述的通式(I)所示的化合物或其可藥用的鹽，其中，各個 R^1 相同或不同，且各自獨立地選自氫原子、氖原子、鹵素、 $-C(O)R^8$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基和側氧基； R^8 如請求項 1 中所定義。

【請求項9】 如請求項 1 所述的通式(I)所示的化合物或其可藥用的鹽，其為通式(II)所示的化合物或其可藥用的鹽：



其中，

G¹、G²和 G³ 相同或不同，且各自獨立地選自 O 原子、S 原子、NR^{1a} 和 CR^{1b}R^{1c}；

R^{1a} 選自氫原子、烷基、-C(O)R⁸、-C(O)(CH₂)_qNR⁹R¹⁰、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基，其中該烷基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基各自獨立地視需要被選自鹵素、烷基、烷氧基、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基、硝基、胺基、氰基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基中的一個或多個相同或不同的取代基取代；

R^{1b}和 R^{1c}相同或不同，且各自獨立地選自氫原子、氖原子、鹵素、烷基、烷氧基、環烷基氧基、雜環基氧基、烯基、炔基、羥基、氰基、硝基、-NR⁵R⁶、-NHC(O)R⁷、-C(O)R⁸、-C(O)(CH₂)_qNR⁹R¹⁰、環烷基、雜環基、芳基氧基、雜芳基氧基、芳基和雜芳基，或者 R^{1b}和 R^{1c}一起形成側氧基，其中該烷基、烷氧基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基各自獨立地視需要被選自鹵素、烷基、烷氧基、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基、硝基、胺基、氰基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基中的一個或多個相同或不同的取代基取代；

G、R²至 R¹⁰、m、p 和 q 如請求項 1 中所定義。

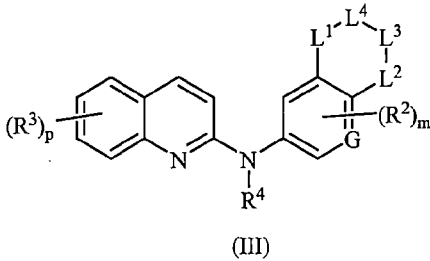
【請求項10】 如請求項 9 所述的通式(I)所示的化合物或其可藥用的鹽，
其中，

G^1 和 G^2 相同或不同，且各自獨立地選自 O 原子、S 原子、 NR^{1a} 和 $CR^{1b}R^{1c}$ ；

G^3 為 $CR^{1b}R^{1c}$ ；

R^{1a} 、 R^{1b} 和 R^{1c} 如請求項 9 中所定義。

【請求項11】 如請求項 1 所述的通式(I)所示的化合物或其可藥用的鹽，
其為通式(III)所示的化合物或其可藥用的鹽：



其中，

L^1 、 L^2 、 L^3 和 L^4 相同或不同，且各自獨立地選自 O 原子、S 原子、 NR^{1d} 和 $CR^{1e}R^{1f}$ ；

R^{1d} 選自氫原子、烷基、 $-C(O)R^8$ 、 $-C(O)(CH_2)_qNR^9R^{10}$ 、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基，其中該烷基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基各自獨立地視需要被選自鹵素、烷基、烷氧基、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基、硝基、胺基、氰基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基中的一個或多個相同或不同的取代基取代；

R^{1e} 和 R^{1f} 相同或不同，且各自獨立地選自氫原子、氖原子、鹵素、烷基、烷氧基、環烷基氧基、雜環基氧基、烯基、炔基、羥基、氰基、硝基、

$-\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^7$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^8$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_q\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、環烷基、雜環基、芳基氧基、雜芳基氧基、芳基和雜芳基，其中該烷基、烷氧基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基各自獨立地視需要被選自鹵素、烷基、烷氧基、鹵烷基、鹵烷氧基、羥基、硝基、胺基、氰基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基中的一個或多個相同或不同的取代基取代；

G 、 R^2 至 R^{10} 、 m 、 p 和 q 如請求項 1 中所定義。

【請求項12】 如請求項 11 所述的通式(I)所示的化合物或其可藥用的鹽，其中，

L^1 和 L^2 相同或不同，且各自獨立地選自 O 原子、 S 原子、 NR^{1d} 和 $\text{CR}^{1e}\text{R}^{1f}$ ；
 L^3 和 L^4 各自獨立地為 $\text{CR}^{1e}\text{R}^{1f}$ ；

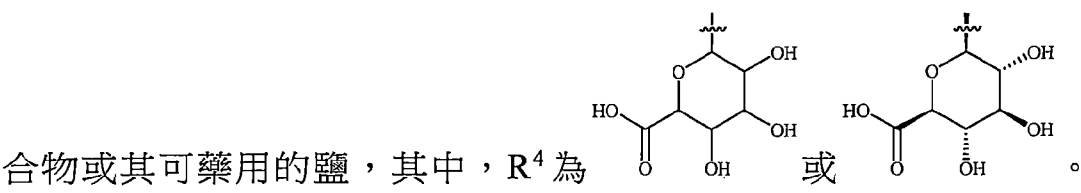
R^{1d} 、 R^{1e} 和 R^{1f} 如請求項 11 中所定義。

【請求項13】 如請求項 1 至 12 中任一項所述的通式(I)所示的化合物或其可藥用的鹽，其中，各個 R^2 相同或不同，且各自獨立地選自氫原子、鹵素和 C_{1-6} 烷基；較佳地， R^2 為氫原子。

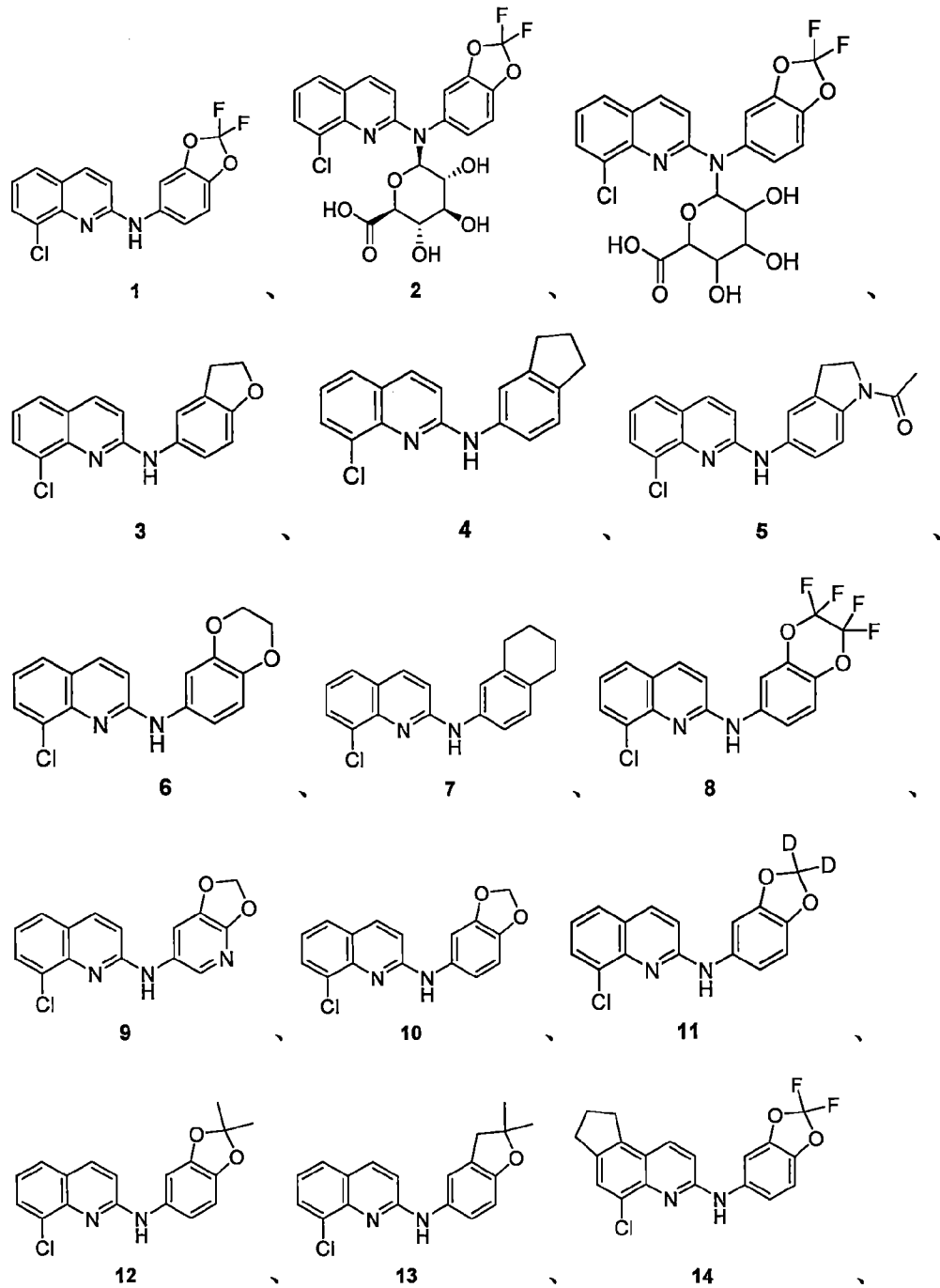
【請求項14】 如請求項 1 至 4、7 至 13 中任一項所述的通式(I)所示的化合物或其可藥用的鹽，其中，各個 R^3 相同或不同，且各自獨立地選自鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、3 至 8 員環烷基、3 至 8 員雜環基和氰基；較佳地， R^3 為鹵素。

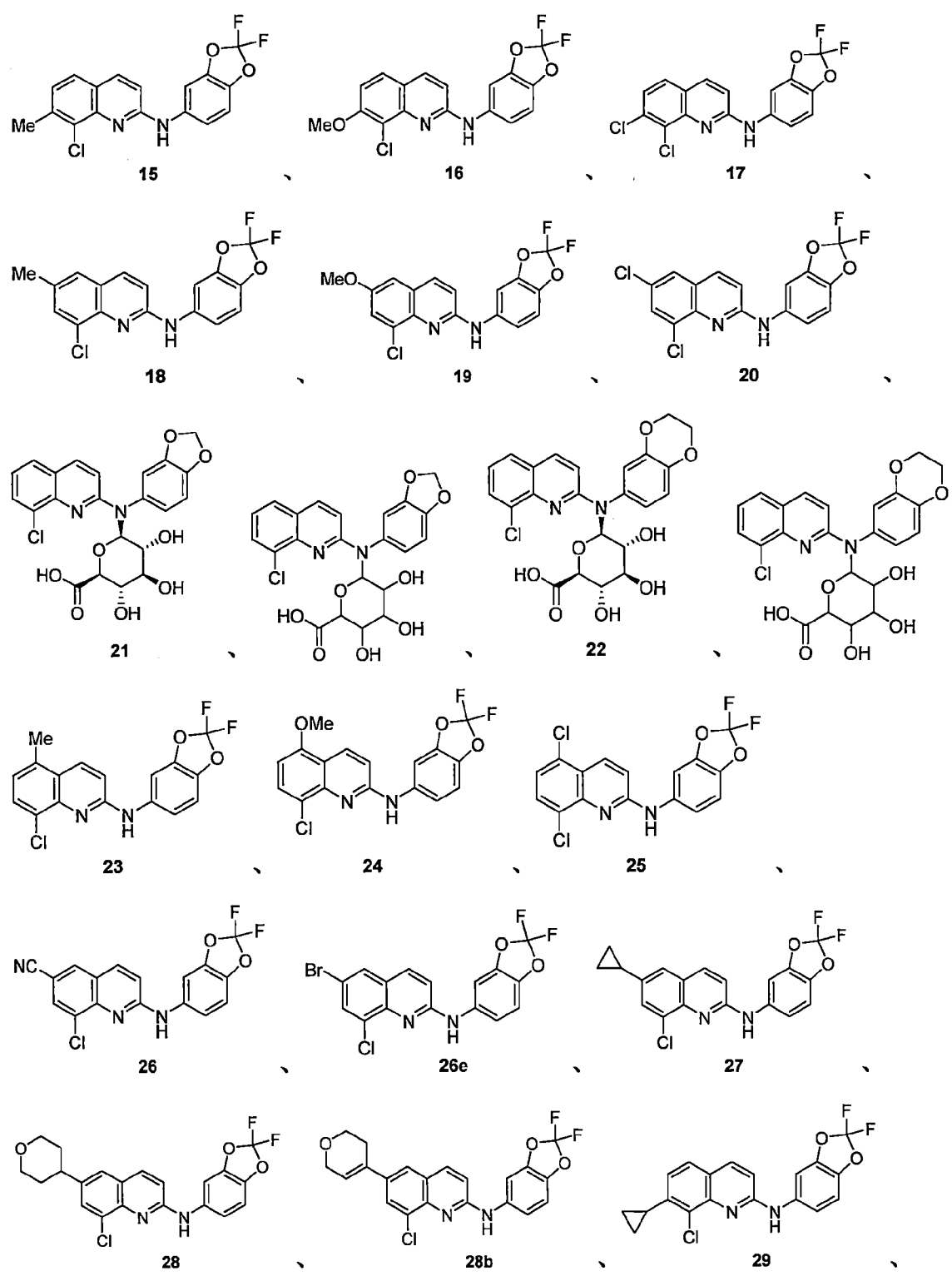
【請求項15】 如請求項 1、5 至 14 中任一項所述的通式(I)所示的化合物或其可藥用的鹽，其中， R^4 為氫原子或 3 至 8 員雜環基；其中該 3 至 8 員雜環基被選自羥基和羧基中的一個或多個相同或不同的取代基取代。

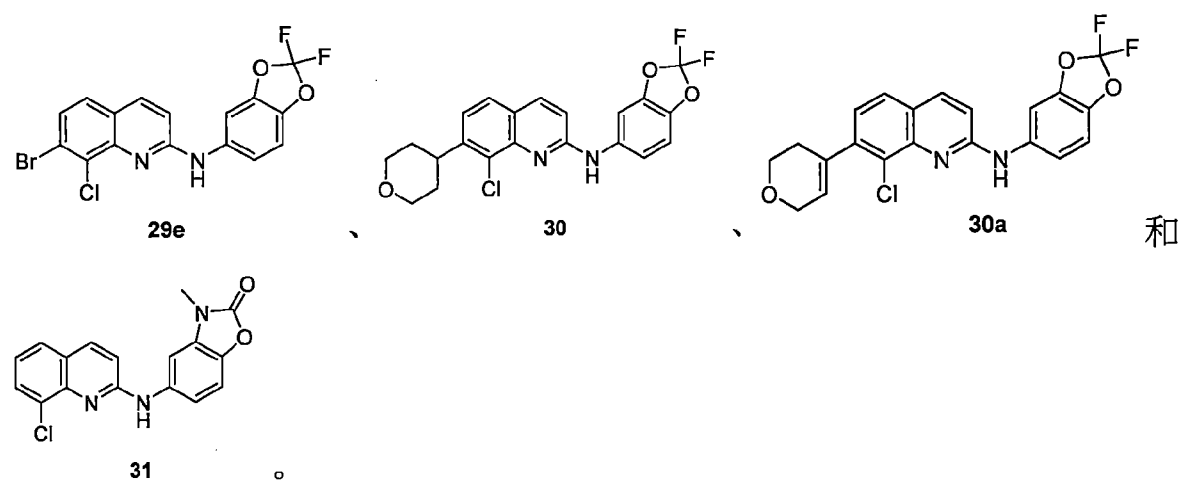
【請求項16】 如請求項 1、2、5 至 14 中任一項所述的通式(I)所示的化



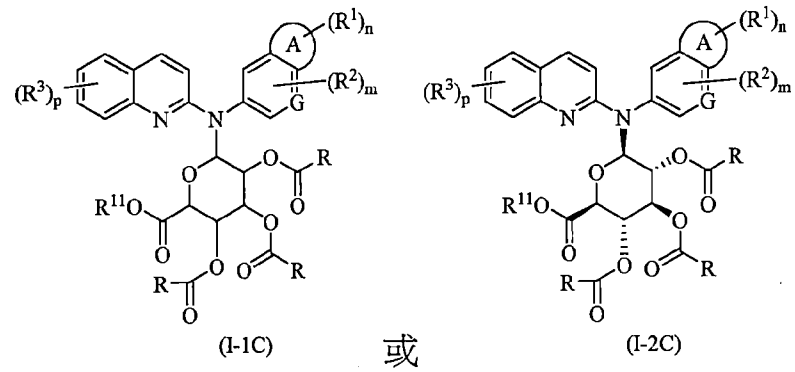
【請求項17】 如請求項 1 至 16 中任一項所述的通式(I)所示的化合物或其可藥用的鹽，其選自以下任一化合物：







【請求項18】 一種通式(I-1C)或(I-2C)所示的化合物或其鹽，

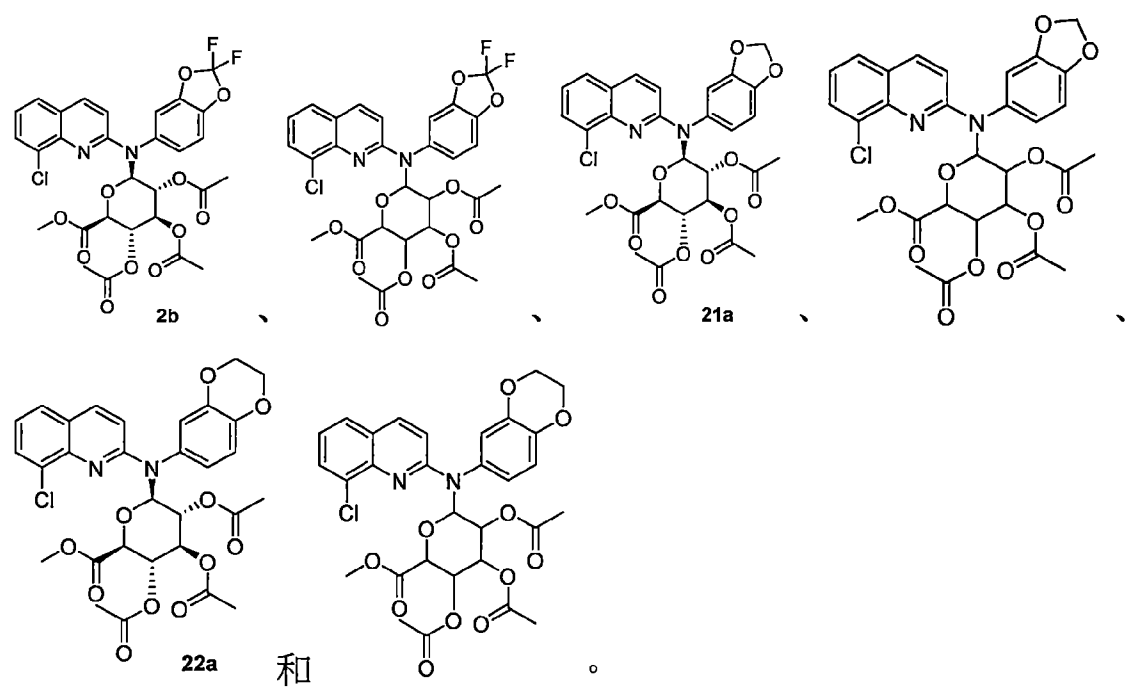


其中，

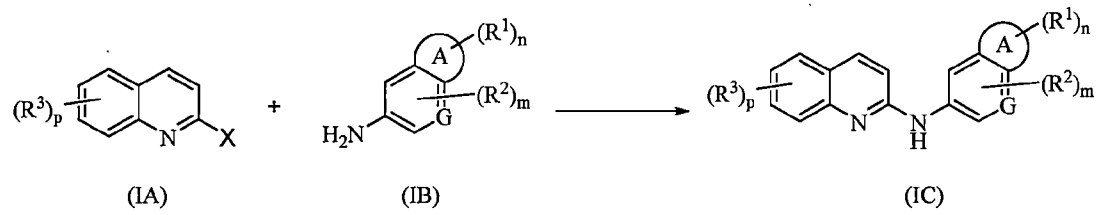
R 和 R¹¹ 相同或不同，且各自獨立地選自烷基、環烷基和雜環基；較佳地，R 為 C₁₋₆ 烷基；R¹¹ 為 C₁₋₆ 烷基；

環 A、G、R¹ 至 R³、m、n 和 p 如請求項 1 中所定義。

【請求項19】 如請求項 18 所述的化合物或其鹽，其為如下化合物：



【請求項20】 一種製備通式(IC)所示的化合物或其可藥用的鹽的方法，
該方法包括以下步驟：



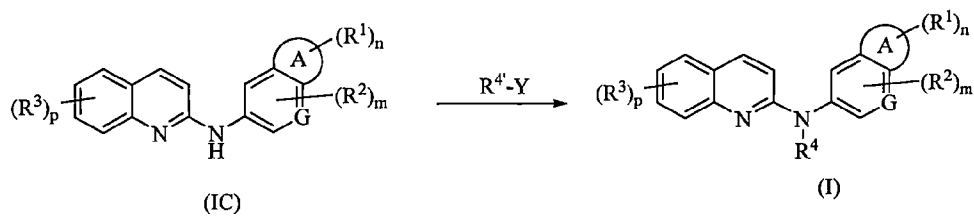
通式(IA)化合物或其鹽與通式(IB)化合物或其鹽反應，得到通式(IC)的
化合物或其可藥用的鹽；

其中，

X 為鹵素；較佳為 Cl 原子；

環 A、G、R¹至 R³、m、n 和 p 如請求項 3 中所定義。

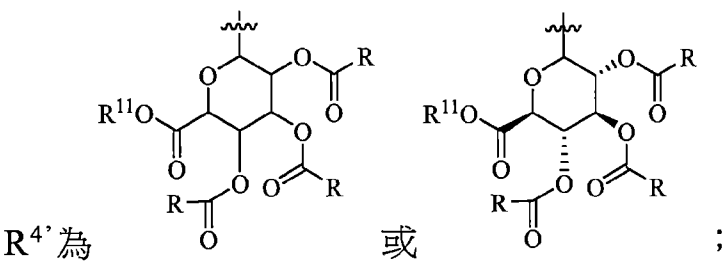
【請求項21】 一種製備如請求項 1 所述的通式(I)所示的化合物或其可藥
用的鹽的方法，該方法包括以下步驟：



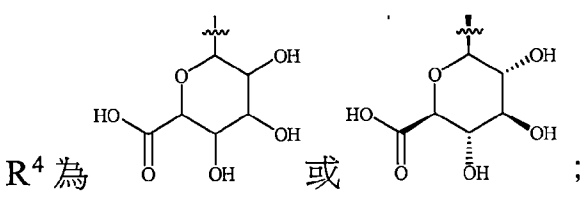
通式(IC)的化合物或其可藥用的鹽與 R^{4'}-Y 化合物反應，然後脫去 R^{4'} 上的保護基，得到通式(I)的化合物或其可藥用的鹽；

其中，

Y 為鹵素；較佳為 Br 原子；



R 和 R¹¹ 相同或不同，且各自獨立地選自烯基、環烯基和雜環基；



環 A、G、R¹ 至 R³、m、n 和 p 如請求項 1 中所定義。

【請求項22】 一種醫藥組成物，該醫藥組成物含有治療有效量的如請求項 1 至 17 中任一項所述的通式(I)所示的化合物或其可藥用的鹽，以及一種或多種藥學上可接受的載體、稀釋劑或賦形劑。

【請求項23】 一種如請求項 1 至 17 中任一項所述的通式(I)所示的化合物或其可藥用的鹽或如請求項 22 所述的醫藥組成物在製備用於調節 miRNA 水平的藥物中的用途。

【請求項24】 一種如請求項 1 至 17 中任一項所述的通式(I)所示的化合物或其可藥用的鹽或如請求項 22 所述的醫藥組成物在製備用於治療和/或預防疾病或病況的藥物中的用途，該疾病或病況選自病毒感染、炎症和癌症。

【請求項25】 一種如請求項 1 至 17 中任一項所述的通式(I)所示的化合物或其可藥用的鹽或如請求項 22 所述的醫藥組成物在製備用於治療和/或預防 AIDS 或 AIDS 相關的病況或人類免疫缺陷病毒(HIV)藥物中的用途。

【請求項26】 如請求項 24 所述的用途，其中該炎症選自自身免疫有關的炎性疾病、中樞神經系統(CNS)中的炎性疾病、關節中的炎性疾病、消化道中的炎性疾病、皮膚中的炎性疾病、上皮細胞有關的其他炎性疾病、與癌症有關的炎症、與刺激有關的炎症和與損傷有關的炎症。

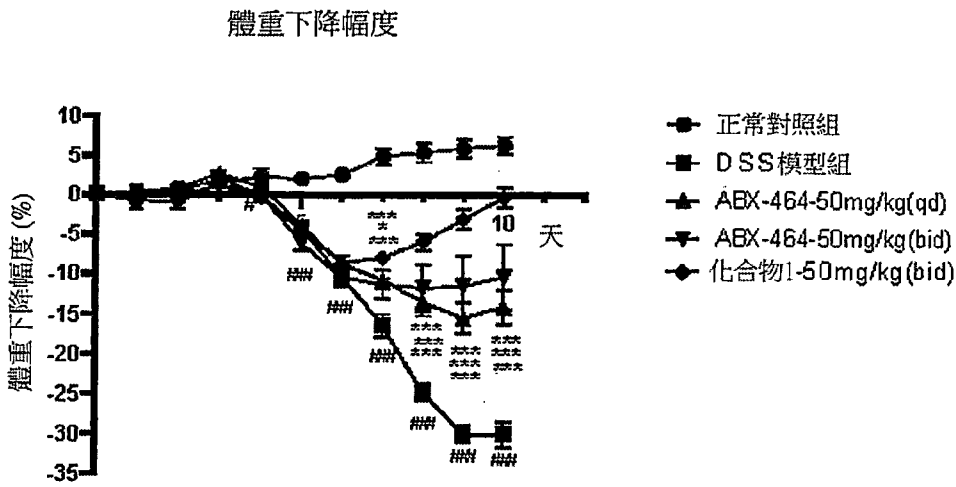
【請求項27】 如請求項 24 所述的用途，其中該炎症選自炎性腸病、類風濕性關節炎、多發性硬化、阿爾茨海默病、帕金森病、骨關節炎、動脈粥樣硬化、僵直性脊柱炎、銀屑癬、皮炎、系統性紅斑狼瘡、斯耶格倫(Sjogren)綜合症、支氣管炎、哮喘和與結腸癌有關的炎症；較佳地，該炎症為炎性腸病。

【請求項28】 如請求項 27 所述的用途，其中該炎性腸病為潰瘍性結腸炎(UC)或克羅恩病(CD)。

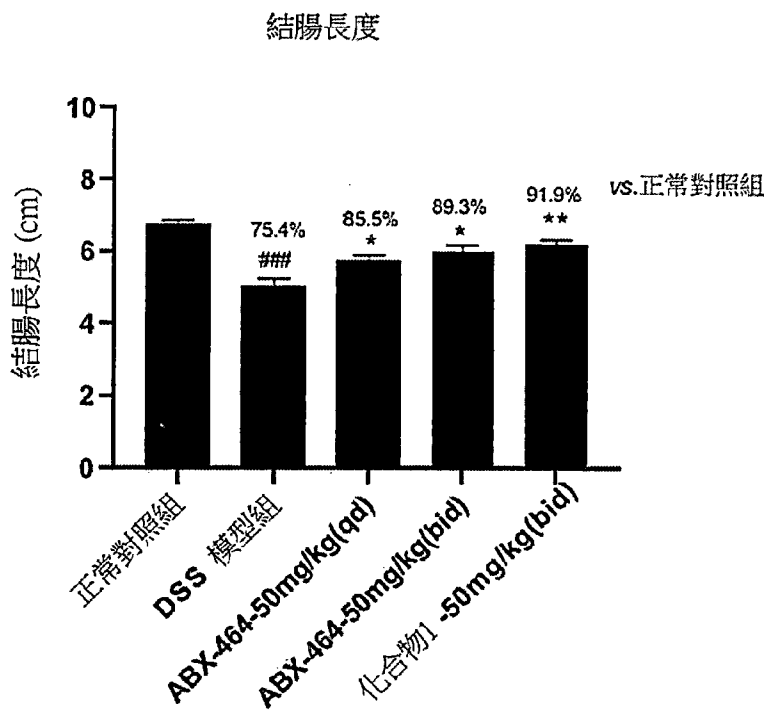
【請求項29】 如請求項 24 所述的用途，其中該癌症選自白血病、淋巴瘤、巨球蛋白血症、重鏈病、肉瘤、癌瘤、胰腺癌、乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌、鱗癌、汗腺癌、皮脂腺癌、乳頭狀癌、囊腺癌、髓樣癌、支氣管癌、肝癌、膽管癌、絨毛膜癌、精原細胞瘤、胚胎癌、威爾姆氏腫瘤、宮頸癌、

子宮癌、睪丸癌、肺癌、膀胱癌、神經膠質瘤、髓母細胞瘤、顱咽管瘤、室管膜瘤、松果體瘤、血管母細胞瘤、聽神經瘤、神經鞘瘤、神經纖維瘤、視網膜母細胞瘤、黑色素瘤、皮膚癌、腎癌、鼻咽癌、胃癌、食道癌、頭頸癌、結腸直腸癌、小腸癌、膽囊癌、兒科腫瘤、尿路上皮癌、輸尿管腫瘤、甲狀腺癌、骨瘤、成神經細胞瘤、腦瘤和骨髓瘤。

【發明圖式】



【圖1】



【圖2】