(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国 际 局

(43) 国际公布日
2022 年 12 月 1 日 (01.12.2022)

WIPO | PCT

(10) 国际公布号
WO 2022/247920 A1

(51) 国际专利分类号:
C07D 403/06 (2006.01) *A61K 31/496* (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01) *A61K 31/501* (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01) *A61P 15/00* (2006.01)
A61K 31/4545 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2022/095441

(22) 国际申请日: 2022 年 5 月 27 日 (27.05.2022)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
202110606803.1 2021年5月27日 (27.05.2021) CN
202110976020.2 2021年8月24日 (24.08.2021) CN

(71) 申请人: 江苏恒瑞医药股份有限公司(**JIANGSU HENGRUI PHARMACEUTICALS CO., LTD.**) [CN/CN]; 中国江苏省连云港市经济技术开发区昆仑山路7号, Jiangsu 222047 (CN)。 上海恒瑞医药有限公司(**SHANGHAI HENGRUI PHARMACEUTICAL CO., LTD.**) [CN/CN]; 中国上海市闵行区文井路279号, Shanghai 200245 (CN)。

(72) 发明人: 杨方龙(**YANG, Fanglong**); 中国上海市闵行区文井路279号, Shanghai 200245 (CN)。 贾敏强(**JIA, Minqiang**); 中国上海市闵行区文井路279号, Shanghai 200245 (CN)。 汤焕宇(**TANG, Huanyu**); 中国上海市闵行区文井路279号, Shanghai 200245 (CN)。 阙永雷(**QUE, Yonglei**); 中国上海市闵行区文井路279号, Shanghai 200245 (CN)。 贺峰(**HE, Feng**); 中国上海市闵行区文井路279号, Shanghai 200245 (CN)。 陶维康(**TAO, Weikang**); 中国上海市闵行区文井路279号, Shanghai 200245 (CN)。

(74) 代理人: 北京戈程知识产权代理有限公司(**GE CHENG & CO., LTD**); 中国北京市东城区东长安街1号东方广场东三办公楼10层程伟 (David W. Cheng), Beijing 100738 (CN)。

(81) 指定国(除另有指明，要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW。

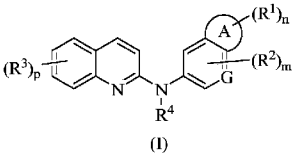
(84) 指定国(除另有指明，要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:
— 包括国际检索报告(条约第21条(3))。
— 包括说明书序列表部分(细则5.2(a))。

WO 2022/247920 A1

(54) **Title:** QUINOLINAMINE COMPOUND, PREPARATION METHOD THEREFOR AND APPLICATION THEREOF IN PHARMACEUTICALS

(54) 发明名称: 喹啉胺类化合物、其制备方法及其在医药上的应用



(I)

(57) **Abstract:** The present invention relates to a quinolinamine compound, a preparation method therefor and an application thereof in pharmaceuticals. Specifically, the present invention relates to a quinolinamine compound as represented by general formula (I), a preparation method therefor, a pharmaceutical composition containing the compound, and use thereof as a therapeutic agent, especially use thereof as a miRNA regulator and use thereof in preparation of a drug for treating diseases or conditions that can be improved by regulating miRNA levels.

(57) 摘要: 涉及喹啉胺类化合物、其制备方法及其在医药上的应用。具体而言，涉及一种通式(I)所示的喹啉胺类化合物、其制备方法及含有该类化合物的药物组合物以及其作为治疗剂的用途，特别是作为miRNA调节剂的用途和在制备用于治疗通过调节miRNA水平而改善的疾病或病况的药物中的用途。

喹啉胺类化合物、其制备方法及其在医药上的应用

技术领域

本公开属于医药领域，涉及一种喹啉胺类化合物、其制备方法及其在医药上的应用。特别地，本公开涉及通式(Ⅰ)所示的喹啉胺类化合物、其制备方法、含有该类化合物的药物组合物以及其作为治疗剂的用途，特别是作为 miRNA 调节剂的用途和在制备用于治疗通过调节 miRNA 水平而改善的疾病或病况的药物中的用途。

背景技术

MicroRNA（miRNA）是一类由内源基因编码的长度约为 22 个核苷酸的非编码单链 RNA 分子，它们在动植物中参与转录后基因表达调控。每个 miRNA 可以有多个靶基因，而几个 miRNA 也可以调节同一个基因。利用这种复杂的网络可以对靶基因进行精准的调控。miR-124 在全身各组织有广泛表达，尤其在脑部组织中高表达。研究表明，过表达 miR-124 可促进激活的巨噬细胞-小胶质细胞向静态转变，从而抑制自身免疫疾病脑脊髓炎（Ponomarev ED 等人, Nat Med, 2011; 17:67-70）。另外，miR-124 可促进巨噬细胞向 M2 型转化，从而发挥抗炎作用（Veremeyko T, *et.al*, Plos One, 2013; 8:e81774）。miR-124 也影响 T 细胞分化，miR-124 处理的 T 细胞 IFN-γ 和 TNFα 水平都有所下降。过表达 miR-124 通过下调 STAT3 蛋白，进而减少炎症细胞因子 IL-17 的表达，抑制 Th17 细胞的分化发挥抗炎作用（Wei J *et.al*, Cancer Res, 2013; 73:3913-3926）。有统计研究报道，在小儿溃疡性结肠炎中 miR-124 的水平远低于健康人，暗示上调 miR-124 或可抑制肠道炎症反应（Koukos G, *et.al*, Gastroenterology, 2013; 145:842-852）。另外，Nakamachi 团队发现，相比于骨关节炎病人，类风湿关节炎病人的滑膜细胞中 miR-124 显著下调（Nakamachi, Y, *et.al*, Arthritis Rheum, 2009; 60:1294-1304）。以上研究表明，发展一种新型的小分子药物，通过上调 miR-124，可以用于有效地治疗相关炎症疾病。

炎症是免疫系统对局部感染或者组织损伤的一种保护性反应，严重的炎症反应可以损伤肌体。炎症反应的一般表现为疼痛、发热、发红、肿胀和功能丧失。炎性疾病包含多种情形，它包括与自身免疫有关的炎性疾病、中枢神经系统(CNS)中的炎性疾病、关节中的炎性疾病、消化道中的炎性疾病和皮肤中的炎性疾病等。炎性肠病（IBD）和类风湿性关节炎（RA）是两种最常见的炎性疾病，受到了人们广泛地关注。

炎性肠病是一种特发性肠道炎症性疾病，临床表现腹泻、腹痛，甚至可有血便。目前 IBD 病因和发病机制尚未完全明确，已知肠道黏膜免疫系统异常反应所导致的炎症反应在 IBD 发病中起重要作用，环境、遗传、感染和免疫因素等多因

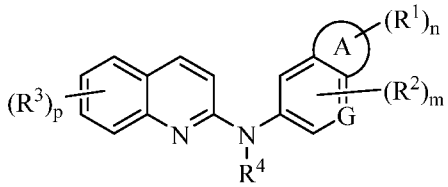
素都可能导致该疾病。IBD 通常是指溃疡性结肠炎（UC）和克罗恩病（CD），溃疡性结肠炎是结肠黏膜层和黏膜下层连续性炎症，疾病通常先累及直肠，逐渐向全结肠蔓延，克罗恩病可累及全消化道，为非连续性全层炎症，最常累及部位为末端回肠、结肠和肛周。IBD 通常表现为过多的免疫细胞侵染肠道粘膜，T 细胞亚群包括 Th17、Th1 和 Treg 的失衡，过度激活的巨噬细胞和树突细胞。目前已上市或正在临床实验的药物包含减弱炎症反应的 JAK 抑制剂、TNFα 抗体，抑制 Th1 和 Th17 分化的 IL-12、IL-23 的抗体，阻断炎症细胞浸润的整合素 α4β7 抗体等。

类风湿关节炎是一种影响关节内膜组织（被称为滑膜）的系统性炎性疾病，其特征是手、足小关节的多关节、对称性、侵袭性关节炎症，经常伴有关节外器官受累，可以导致关节畸形及功能丧失。炎症细胞因子（像肿瘤坏死因子 TNFα、白细胞介素 IL-1 和 IL-6）在类风湿关节炎（RA）的发病机理中起重要作用。通常使用缓解疾病的抗风湿类小分子药品（DMARD）或者 TNFα 抑制剂之类的生物药来治疗。然而，这些药物的应答患者通常在使用几年后变成无应答的。因此，需要发展新型作用机理的疗效好并可以长期安全使用的治疗方法。

公开的相关专利申请包括 WO2010143169A2、WO2015001518A1、WO2016009065A2、WO2017158201A1 和 WO2020127843A1 等。

发明内容

本公开的目的在于提供一种通式(I)所示的化合物或其可药用的盐：



(I)

其中：

环 A 为环烷基或杂环基；

G 为 N 原子或 CR^{2a}；

各个 R^1 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、氘原子、卤素、烷基、烷氧基、氧代基、羟烷基、环烷基氧基、杂环基氧基、烯基、炔基、羟基、氰基、硝基、$-NR^5R^6$、$-NHC(O)R^7$、$-C(O)R^8$、$-C(O)(CH_2)_qNR^9R^{10}$、环烷基、杂环基、芳基氧基、杂芳基氧基、芳基和杂芳基，其中所述的烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟基、硝基、氨基、氰基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个相同或不同的取代基取代；

各个 R^2 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、羟基、羧基、烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟烷基、氰基和氨基；

各个 R^3 相同或不同，且各自独立地选自卤素、羟基、羧基、烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟烷基、氰基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；

或者其中的两个相邻的 R^3 和相连的苯环上的碳原子形成环烷基或杂环基，所述的环烷基或杂环基各自独立地任选被选自卤素、羟基、羧基、烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟烷基和氰基中的一个或多个相同或不同的取代基取代；

R^4 选自氢原子、烷基、环烷基和杂环基；其中所述的烷基、环烷基和杂环基各自独立地任选被选自卤素、羟基、羧基、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、硝基、氨基和氰基中的一个或多个相同或不同的取代基取代；

R^5 和 R^6 相同或不同，各自独立地选自氢原子、烷基、卤代烷基、羟烷基、羟基、氨基、环烷基和杂环基；

R^7 选自氢原子、烷基、卤代烷基、羟烷基、环烷基和杂环基；

R^8 选自氢原子、烷基、卤代烷基、羟烷基、羟基、环烷基和杂环基；

R^9 和 R^{10} 相同或不同，各自独立地选自氢原子、烷基、卤代烷基、羟烷基、羟基、氨基、环烷基和杂环基；

R^{2a} 选自氢原子、卤素、羟基、羧基、烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟烷基、氰基和氨基；

n 为 0、1、2、3 或 4；

m 为 0、1 或 2；

p 为 1、2、3 或 4；

q 为 0、1、2 或 3。

在本公开的一些实施方案中，所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐，其中：

环 A 为环烷基或杂环基；

G 为 N 原子或 CR^{2a}；

各个 R^1 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、烷氧基、氧代基、羟烷基、环烷基氧基、杂环基氧基、烯基、炔基、羟基、氰基、硝基、$-NR^5R^6$、$-NHC(O)R^7$、$-C(O)R^8$、$-C(O)(CH_2)_qNR^9R^{10}$、环烷基、杂环基、芳基氧基、杂芳基氧基、芳基和杂芳基，其中所述的烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟基、硝基、氨基、氰基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个相同或不同的取代基取代；

各个 R^2 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、羟基、羧基、烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟烷基、氰基和氨基；

各个 R^3 相同或不同，且各自独立地选自卤素、羟基、羧基、烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟烷基、氰基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；

或者其中的两个相邻的 R^3 和相连的苯环上的碳原子形成环烷基或杂环基，所

述的环烷基或杂环基各自独立地任选被选自卤素、羟基、羧基、烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟烷基和氰基中的一个或多个相同或不同的取代基取代；

R^4 选自氢原子、烷基、环烷基和杂环基；其中所述的烷基、环烷基和杂环基各自独立地任选被选自卤素、羟基、羧基、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、硝基、氨基和氰基中的一个或多个相同或不同的取代基取代；

R^5 和 R^6 相同或不同，各自独立地选自氢原子、烷基、卤代烷基、羟烷基、羟基、氨基、环烷基和杂环基；

R^7 选自氢原子、烷基、卤代烷基、羟烷基、环烷基和杂环基；

R^8 选自氢原子、烷基、卤代烷基、羟烷基、羟基、环烷基和杂环基；

R^9 和 R^{10} 相同或不同，各自独立地选自氢原子、烷基、卤代烷基、羟烷基、羟基、氨基、环烷基和杂环基；

R^{2a} 选自氢原子、卤素、羟基、羧基、烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟烷基、氰基和氨基；

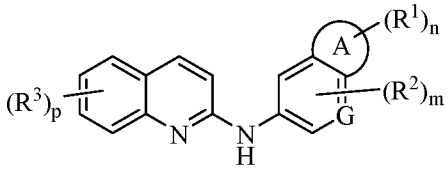
n 为 0、1、2、3 或 4；

m 为 0、1 或 2；

p 为 1、2、3 或 4；且

q 为 0、1、2 或 3。

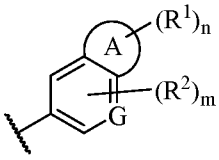
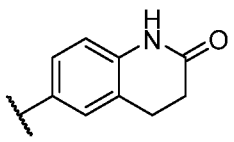
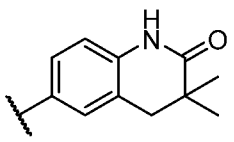
在本公开的一些实施方案中，所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐，其为通式(IC)所示的化合物或其可药用的盐：

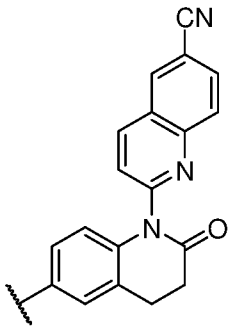


(IC)

其中：

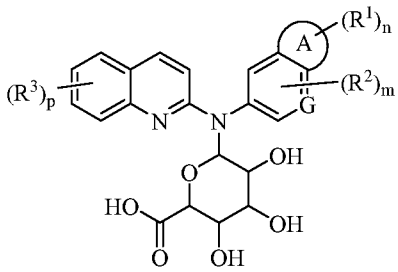
环 A、G、R^1 至 R^3、n、m 和 p 如通式(I)中所定义。

在本公开的一些实施方案中，所述的通式(I)、通式(IC)所示的化合物或其可药用的盐，其中  不为  、  和



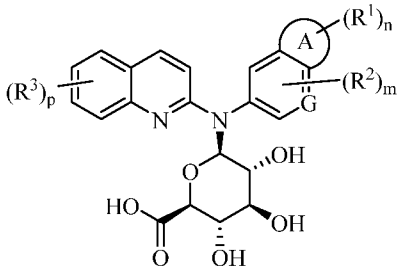
。

在本公开的一些实施方案中，所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐，其为通式(I-1)或通式(I-2)所示的化合物或其可药用的盐：



(I-1)

或

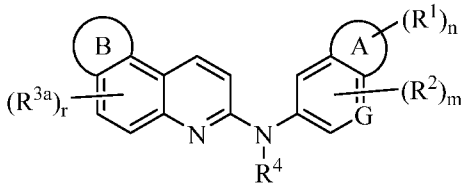


(I-2)

其中：

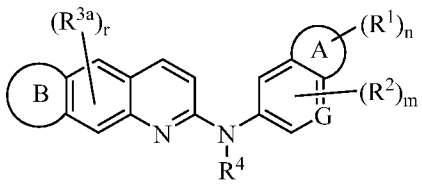
环 A、G、R^1 至 R^3、n、m 和 p 如通式(I)中所定义。

在本公开的一些实施方案中，所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐，其为通式(I-3)或通式(I-4)所示的化合物或其可药用的盐：



(I-3)

或



(I-4)

其中：

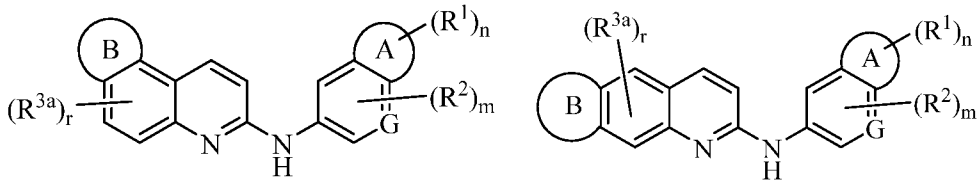
环 B 为环烷基或杂环基；其中所述的环烷基或杂环基各自独立地任选被选自卤素、羟基、羧基、烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟烷基和氰基中的一个或多个相同或不同的取代基取代；

各个 R^{3a} 相同或不同，且各自独立地选自卤素、羟基、羧基、烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟烷基和氰基；

r 为 0、1 或 2；

环 A、G、R^1、R^2、R^4、n 和 m 如通式(I)中所定义。

在本公开的一些实施方案中，所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐，其为通式(I-3C)或通式(I-4C)所示的化合物或其可药用的盐：



(I-3C) 或 (I-4C)

其中：

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

在本公开的一些实施方案中，所述的通式(I-3)、通式(I-3C)、通式(I-4)或通式(I-4C)所示的化合物或其可药用的盐，其中环 B 为 3 至 8 元环烷基或 3 至 8 元杂环基；优选地，环 B 为 5 或 6 元环烷基或 5 或 6 元杂环基；更优选地，环 B 为环戊基。

在本公开的一些实施方案中，所述的通式(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药用的盐，其中环 A 为 3 至 8 元环烷基或 3 至 8 元杂环基；优选地，环 A 为 5 或 6 元环烷基或 5 或 6 元杂环基。

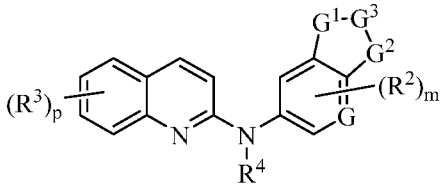
在本公开的一些实施方案中，所述的通式(I)、通式(I-1)、通式(I-2)、通式(I-3)、通式(I-3C)、通式(I-4)、通式(I-4C)或通式(IC)所示的化合物或其可药用的盐，其中：各个 R^1 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、氘原子、卤素、-C(O)R^8、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基和氧代基；优选选自氢原子、氘原子、卤素、-C(O)R^8 和 C_{1-6} 烷基；R^8 如通式(I)中所定义。

在本公开的一些实施方案中，所述的通式(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药用的盐，其中各个 R^1 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、氘原子、氟、乙酰基、甲基和氧代基。

在本公开的一些实施方案中，所述的通式(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药用的盐，其中：各个 R^1 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、-C(O)R^8、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基和氧代基；R^8 如通式(I)中所定义。

在本公开的一些实施方案中，所述的通式(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药用的盐，其中：R^8 选自氢原子、C_{1-6} 烷基和卤代 C_{1-6} 烷基；优选地，R^8 为 C_{1-6} 烷基；更优选地，R^8 为甲基。

在本公开的一些实施方案中，所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐，其为通式(II)所示的化合物或其可药用的盐：



(II)

其中：

G^1、G^2 和 G^3 相同或不同，且各自独立地选自 O 原子、S 原子、NR^{1a} 和 $CR^{1b}R^{1c}$；

R^{1a} 选自氢原子、烷基、$-C(O)R^8$、$-C(O)(CH_2)_qNR^9R^{10}$、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，其中所述的烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟基、硝基、氨基、氰基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个相同或不同的取代基取代；

R^{1b} 和 R^{1c} 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、氘原子、卤素、烷基、烷氧基、环烷基氧基、杂环基氧基、烯基、炔基、羟基、氰基、硝基、$-NR^5R^6$、$-NHC(O)R^7$、$-C(O)R^8$、$-C(O)(CH_2)_qNR^9R^{10}$、环烷基、杂环基、芳基氧基、杂芳基氧基、芳基和杂芳基，或者 R^{1b} 和 R^{1c} 一起形成氧代基，其中所述的烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟基、硝基、氨基、氰基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个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)中所定义。

在本公开的一些实施方案中，所述的通式(II)所示的化合物或其可药用的盐，其中：

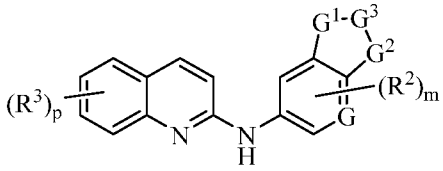
G^1、G^2 和 G^3 相同或不同，且各自独立地选自 O 原子、S 原子、NR^{1a} 和 $CR^{1b}R^{1c}$；

R^{1a} 选自氢原子、烷基、$-C(O)R^8$、$-C(O)(CH_2)_qNR^9R^{10}$、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，其中所述的烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟基、硝基、氨基、氰基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个相同或不同的取代基取代；

R^{1b} 和 R^{1c} 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、烷氧基、环烷基氧基、杂环基氧基、烯基、炔基、羟基、氰基、硝基、$-NR^5R^6$、$-NHC(O)R^7$、$-C(O)R^8$、$-C(O)(CH_2)_qNR^9R^{10}$、环烷基、杂环基、芳基氧基、杂芳基氧基、芳基和杂芳基，或者 R^{1b} 和 R^{1c} 一起形成氧代基，其中所述的烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟基、硝基、氨基、氰基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个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)中所定义。

在本公开的一些实施方案中，所述的通式(I)或通式(II)所示的化合物或其可药用的盐，其为通式(IIC)所示的化合物或其可药用的盐：

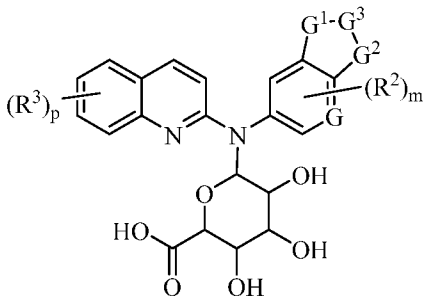


(IIC)

其中：

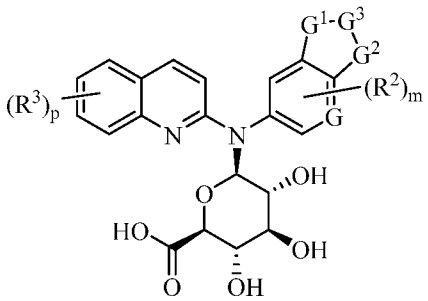
G、G^1、G^2、G^3、R^2、R^3、m 和 p 如通式(II)中所定义。

在本公开的一些实施方案中，所述的通式(I)或通式(II)所示的化合物或其可药用的盐，其为通式(IID-1)或(IID-2)所示的化合物或其可药用的盐：



(IID-1)

或



(IID-2)

其中：

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

在本公开的一些实施方案中，所述的通式(II)、通式(IIC)、通式(IID-1)或通式(IID-2)所示的化合物或其可药用的盐，其中 G^1 和 G^2 相同或不同，且各自独立地选自 O 原子、S 原子、NR^{1a} 和 $CR^{1b}R^{1c}$；G^3 为 $CR^{1b}R^{1c}$；R^{1a}、R^{1b} 和 R^{1c} 如通式(II)中所定义。

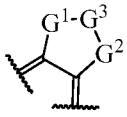
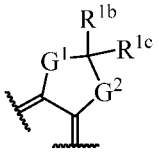
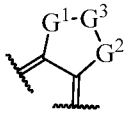
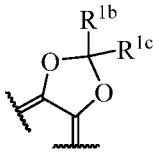
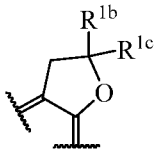
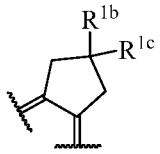
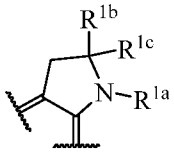
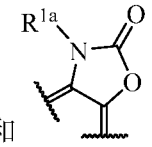
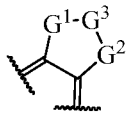
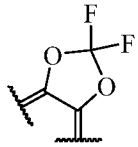
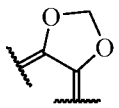
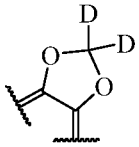
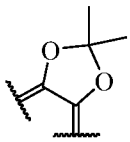
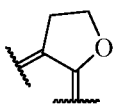
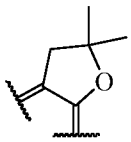
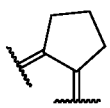
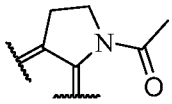
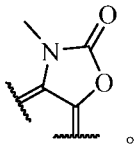
在本公开的一些实施方案中，所述的通式(II)、通式(IIC)、通式(IID-1)或通式(IID-2)所示的化合物或其可药用的盐，其中 G^1 为 O 原子或 NR^{1a}；G^2 和 G^3 各自独立地为 $CR^{1b}R^{1c}$；R^{1a}、R^{1b} 和 R^{1c} 如通式(II)中所定义。

在本公开的一些实施方案中，所述的通式(II)、通式(IIC)、通式(IID-1)或通式(IID-2)所示的化合物或其可药用的盐，其中 G^2 为 O 原子或 NR^{1a}；G^1 和 G^3 各自独立地为 $CR^{1b}R^{1c}$；R^{1a}、R^{1b} 和 R^{1c} 如通式(II)中所定义。

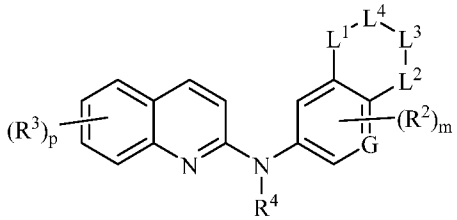
在本公开的一些实施方案中，所述的通式(II)、通式(IIC)、通式(IID-1)或通式(IID-2)所示的化合物或其可药用的盐，其中 G^1 和 G^2 均为 O 原子；G^3 为 $CR^{1b}R^{1c}$；R^{1b} 和 R^{1c} 如通式(II)中所定义。

在本公开的一些实施方案中，所述的通式(II)、通式(IIC)、通式(IID-1)或通式(IID-2)所示的化合物或其可药用的盐，其中 G^1、G^2 和 G^3 各自独立地为 $CR^{1b}R^{1c}$；R^{1b} 和 R^{1c} 如通式(II)中所定义。

在本公开的一些实施方案中，所述的通式(II)、通式(IIC)、通式(IID-1)或通式

(IID-2)所示的化合物或其可药用的盐，其中  为  ，G^1 和 G^2 相同或不同，且各自独立地选自 O 原子、NR^{1a} 和 $CR^{1b}R^{1c}$，R^{1a}、R^{1b} 和 R^{1c} 如通式(II)中所定义；优选地，  选自  、  、  、  和  ，R^{1a}、R^{1b} 和 R^{1c} 如通式(II)中所定义；更优选地，  选自  、  、  、  、  、  、  、  和  。

在本公开的一些实施方案中，所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐，其为通式(III)所示的化合物或其可药用的盐：



(III)

其中：

L^1、L^2、L^3 和 L^4 相同或不同，且各自独立地选自 O 原子、S 原子、NR^{1d} 和 $CR^{1e}R^{1f}$；

R^{1d} 选自氢原子、烷基、$-C(O)R^8$、$-C(O)(CH_2)_qNR^9R^{10}$、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，其中所述的烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟基、硝基、氨基、氰基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个相同或不同的取代基取代；

R^{1e} 和 R^{1f} 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、氘原子、卤素、烷基、烷氧基、环烷基氧基、杂环基氧基、烯基、炔基、羟基、氰基、硝基、$-NR^5R^6$、$-NHC(O)R^7$、$-C(O)R^8$、$-C(O)(CH_2)_qNR^9R^{10}$、环烷基、杂环基、芳基氧基、杂芳基氧基、芳基和杂芳基，或者 R^{1e} 和 R^{1f} 一起形成氧代基，其中所述的烷基、烷氧基、环烷基、杂

环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟基、硝基、氨基、氰基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个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)中所定义。

在本公开的一些实施方案中，所述的通式(III)所示的化合物或其可药用的盐，其中：

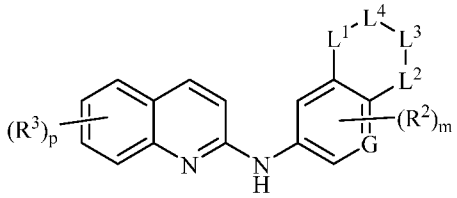
L^1、L^2、L^3和L^4相同或不同，且各自独立地选自O原子、S原子、NR^{1d}和$CR^{1e}R^{1f}$；

R^{1d}选自氢原子、烷基、$-C(O)R^8$、$-C(O)(CH_2)_qNR^9R^{10}$、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，其中所述的烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟基、硝基、氨基、氰基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个相同或不同的取代基取代；

R^{1e}和R^{1f}相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、烷氧基、环烷基氧基、杂环基氧基、烯基、炔基、羟基、氰基、硝基、$-NR^5R^6$、$-NHC(O)R^7$、$-C(O)R^8$、$-C(O)(CH_2)_qNR^9R^{10}$、环烷基、杂环基、芳基氧基、杂芳基氧基、芳基和杂芳基，或者R^{1e}和R^{1f}一起形成氧代基，其中所述的烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟基、硝基、氨基、氰基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个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)中所定义。

在本公开的一些实施方案中，所述的通式(I)或通式(III)所示的化合物或其可药用的盐，其为通式(IIIC)所示的化合物或其可药用的盐：

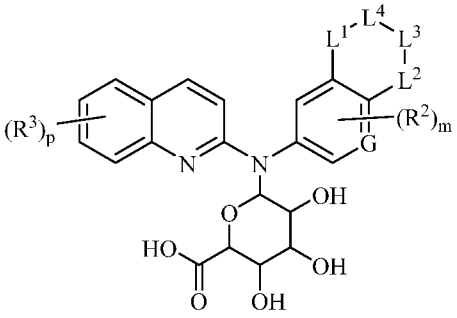


(IIIC)

其中：

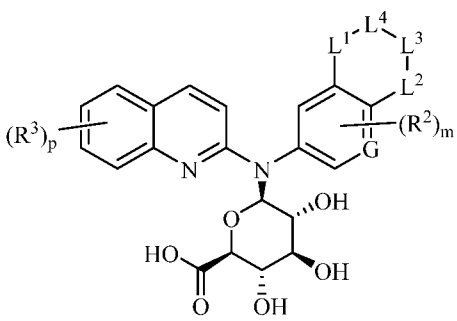
G、L^1、L^2、L^3、L^4、R^2、R^3、m和p如通式(III)中所定义。

在本公开的一些实施方案中，所述的通式(I)或通式(III)所示的化合物或其可药用的盐，其为通式(IIID-1)或通式(IIID-2)所示的化合物或其可药用的盐：



(IIID-1)

或



(IIID-2)

其中：

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

在本公开的一些实施方案中，所述的通式(III)、通式(IIIC)、通式(IIID-1)或通式(IIID-2)所示的化合物或其可药用的盐，其中 L^1 和 L^2 相同或不同，且各自独立地选自 O 原子、S 原子、NR^{1d} 和 $CR^{1e}R^{1f}$；L^3 和 L^4 各自独立地为 $CR^{1e}R^{1f}$；R^{1d}、R^{1e} 和 R^{1f} 如通式(III)中所定义。

在本公开的一些实施方案中，所述的通式(III)、通式(IIIC)、通式(IIID-1)或通式(IIID-2)所示的化合物或其可药用的盐，其中 L^1 为 O 原子或 NR^{1d}；L^2、L^3 和 L^4 各自独立地为 $CR^{1e}R^{1f}$；R^{1d}、R^{1e} 和 R^{1f} 如通式(III)中所定义。

在本公开的一些实施方案中，所述的通式(III)、通式(IIIC)、通式(IIID-1)或通式(IIID-2)所示的化合物或其可药用的盐，其中 L^2 为 O 原子或 NR^{1d}；L^1、L^3 和 L^4 各自独立地为 $CR^{1e}R^{1f}$；R^{1d}、R^{1e} 和 R^{1f} 如通式(III)中所定义。

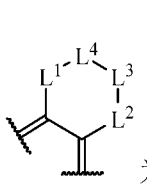
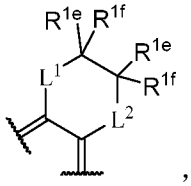
在本公开的一些实施方案中，所述的通式(III)、通式(IIIC)、通式(IIID-1)或通式(IIID-2)所示的化合物或其可药用的盐，其中 L^3 为 O 原子或 NR^{1d}；L^1、L^2 和 L^4 各自独立地为 $CR^{1e}R^{1f}$；R^{1d}、R^{1e} 和 R^{1f} 如通式(III)中所定义。

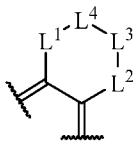
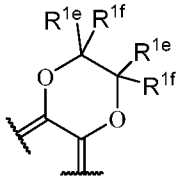
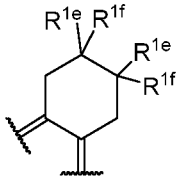
在本公开的一些实施方案中，所述的通式(III)、通式(IIIC)、通式(IIID-1)或通式(IIID-2)所示的化合物或其可药用的盐，其中 L^4 为 O 原子或 NR^{1d}；L^1、L^2 和 L^3 各自独立地为 $CR^{1e}R^{1f}$；R^{1d}、R^{1e} 和 R^{1f} 如通式(III)中所定义。

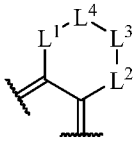
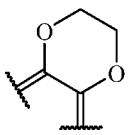
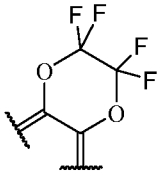
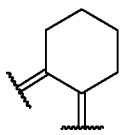
在本公开的一些实施方案中，所述的通式(III)、通式(IIIC) 、通式(IIID-1)或通式(IIID-2)所示的化合物或其可药用的盐，其中 L^1 和 L^2 均为 O 原子；L^3 和 L^4 各自独立地为 $CR^{1e}R^{1f}$；R^{1e} 和 R^{1f} 如通式(III)中所定义。

在本公开的一些实施方案中，所述的通式(III)、通式(IIIC)、通式(IIID-1)或通式(IIID-2)所示的化合物或其可药用的盐，其中 L^1、L^2、L^3 和 L^4 各自独立地为 $CR^{1e}R^{1f}$；R^{1e} 和 R^{1f} 如通式(III)中所定义。

在本公开的一些实施方案中，所述的通式(III)、通式(IIIC)、通式(IIID-1)或通

式(IIID-2)所示的化合物或其可药用的盐，其中  为  ，L^1 和 L^2 相同或不同，且各自独立地为 O 原子或 $CR^{1e}R^{1f}$，R^{1e} 和 R^{1f} 如通式(III)中所定义；

优选地，  为  或  ，R^{1e} 和 R^{1f} 如通式(III)中所定义；

更优选地，  选自  、  和  。

在本公开的一些实施方案中，所述的通式(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)和通式(III)所示的化合物或其可药用的盐，其中各个 R^2 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素和 C_{1-6} 烷基；优选地，R^2 为氢原子。

在本公开的一些实施方案中，所述的通式(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药用的盐，其中各个 R^3 相同或不同，且各自独立地为卤素或 C_{1-6} 烷基；优选地，R^3 为卤素；更优选地，R^3 为 Cl。

在本公开的一些实施方案中，所述的通式(I-3)、通式(I-4)、通式(I-3C)或通式(I-4C)所示的化合物或其可药用的盐，其中各个 R^{3a} 相同或不同，且各自独立地为卤素或 C_{1-6} 烷基；优选地，R^{3a} 为卤素；更优选地，R^{3a} 为 Cl。

在本公开的一些实施方案中，所述的通式(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药用的盐，其中各个 R^3 相同或不同，且各自独立地选自卤素、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基和氰基。

在本公开的一些实施方案中，所述的通式(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药用的盐，其中各个 R^3 相同或不同，且各自独立地选自卤素、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基、3 至 8 元环烷基、3 至 8 元杂环基和氰基；优选地，各个 R^3 相同或不同，且各自独立地选自 Cl、Br、甲基、甲氧基、氰基、环丙基、四氢吡喃基和二氢吡喃基；更优选地，各个 R^3 相同或不同，且各自独立地选自 Cl、甲基、甲氧基、氰基、环丙基和四氢吡喃基。

在本公开的一些实施方案中，所述的通式(I-3)、通式(I-4)、通式(I-3C)或通式(I-4C)所示的化合物或其可药用的盐，其中各个 R^{3a} 相同或不同，且各自独立地选自卤素、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基和氰基。

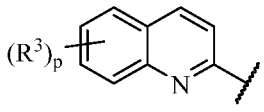
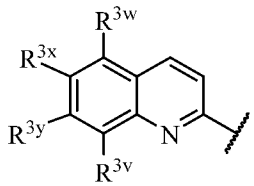
在本公开的一些实施方案中，所述的通式(I)、通式(I-1)、通式(I-2)、通式(IC)、通式(IIC)、通式(IIIC)、通式(II)、通式(IID-1)、通式(IID-2)、通式(IIID-1)、通式(IIID-2)或通式(III)所示的化合物或其可药用的盐，其中 p 为 2、3 或 4；且其中两个相邻的 R^3 和相连的苯环上的碳原子形成环烷基或杂环基，所述的环烷基或杂环基各自独立地任选被选自卤素、羟基、羧基、烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟烷基和氰基中的一个或多个相同或不同的取代基取代；优选地，p 为 3。

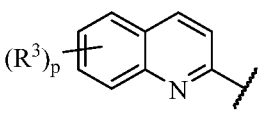
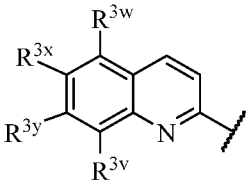
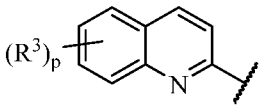
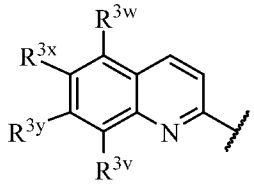
在本公开的一些实施方案中，所述的通式(I)、通式(I-1)、通式(I-2)、通式(I-3)、通式(I-4)、通式(IC)、通式(I-3C)、通式(I-4C)、通式(IIC)、通式(IIIC)、通式(II)、通式(IID-1)、通式(IID-2)、通式(IIID-1)、通式(IIID-2)或通式(III)所示的化合物或其可药用的盐，其中 m 为 0。

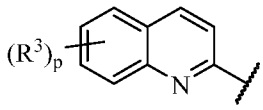
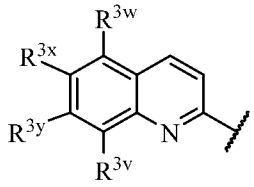
在本公开的一些实施方案中，所述的通式(I)、通式(I-1)、通式(I-2)、通式(IC)、通式(IIC)、通式(IIIC)、通式(II)、通式(IID-1)、通式(IID-2)、通式(IIID-1)、通式(IIID-2)或通式(III)所示的化合物或其可药用的盐，其中 p 为 1 或 2。

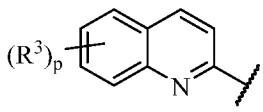
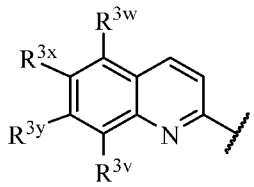
在本公开的一些实施方案中，所述的通式(I)、通式(I-1)、通式(I-2)、通式(IC)、通式(IIC)、通式(IIIC)、通式(II)、通式(IID-1)、通式(IID-2)、通式(IIID-1)、通式(IIID-2)或通式(III)所示的化合物或其可药用的盐，其中 p 为 3。

在本公开的一些实施方案中，所述的通式(I-3)、通式(I-3C)、通式(I-4C)、或通式(I-4)所示的化合物或其可药用的盐，其中 r 为 1 或 0。

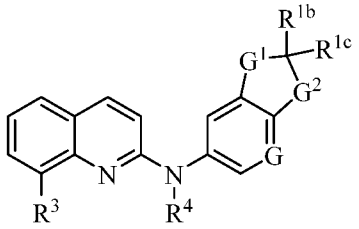
在本公开的一些实施方案中，所述的通式(I)、通式(IC)、通式(I-1)、通式(I-2)、通式(II)、通式(IIC)、通式(IID-1)、通式(IID-2)、通式(III)、通式(IIIC)、通式(IIID-1)、通式(IIID-2)所示的化合物或其可药用的盐，其中  为  ，R^{3v}、R^{3w}、R^{3x} 和 R^{3y} 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、羟基、羧基、烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟烷基、氰基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，或者 R^{3v}、R^{3w}、R^{3x} 和 R^{3y} 中相邻的两个与所连的碳原子一起形成环烷基或杂环基，所述的环烷基或杂环基各自独立地任选被选自卤素、羟基、羧基、烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟烷基和氰基中的一个或多个相同或不同的取代基取代，条件是 R^{3v}、R^{3w}、R^{3x} 和 R^{3y} 不同时为氢原

子；优选地，  为  ，R^{3v} 为卤素，R^{3w}、R^{3x} 和 R^{3y} 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 卤代烷氧基、氰基、3 至 8 元环烷基和 3 至 8 元杂环基，或者 R^{3w}、R^{3x} 与所连的碳原子一起形成 3 至 8 元环烷基；更优选地，  为  ，R^{3v} 为卤素，R^{3w}、R^{3x} 和 R^{3y} 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 卤代烷氧基、氰基、3 至 6 元环烷基和 3 至 6 元杂环基。

在本公开的一些实施方案中，所述的通式(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药用的盐，当  为  时，R^{3v} 为 Cl。

在本公开的一些实施方案中，所述的通式(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药用的盐，当  为  时，R^{3w}、R^{3x} 和 R^{3y} 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、Cl、Br、甲基、甲氧基、氰基、环丙基、四氢吡喃基和二氢吡喃基；更优选地，R^{3w}、R^{3x} 和 R^{3y} 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、Cl、甲基、甲氧基、氰基、环丙基和四氢吡喃基。

在本公开的一些实施方案中，所述的通式(I)或通式(II)所示的化合物或其可药用的盐，其为通式(II-1)所示的化合物或其可药用的盐：

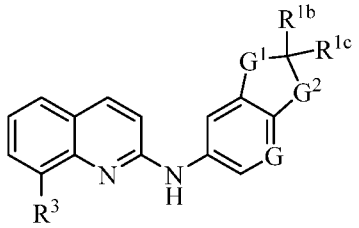


(II-1)

其中：

G、R^3、R^4、G^1、G^2、R^{1b}和R^{1c}如通式(II)中所定义。

在本公开的一些实施方案中，所述的通式(I)、通式(II)或通式(II-1)所示的化合物或其可药用的盐，其为通式(II-1C)所示的化合物或其可药用的盐：



(II-1C)

其中：

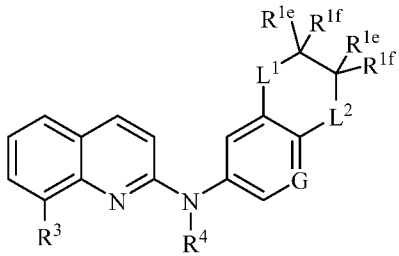
G、G^1、G^2、R^3、R^{1b}和R^{1c}如通式(II-1)中所定义；

在本公开的一些实施方案中，所述的通式(II-1)或(II-1C)所示的化合物或其可药用的盐，其中G^1和G^2相同或不同，且各自独立地选自O原子、NR^{1a}和$CR^{1b}R^{1c}$；R^{1a}、R^{1b}和R^{1c}如通式(II)中所定义。

在本公开的一些实施方案中，所述的通式(II-1)或(II-1C)所示的化合物或其可药用的盐，其中G^1为O原子或NR^{1a}；G^2为$CR^{1b}R^{1c}$；或者；G^2为O原子或NR^{1a}；G^1为$CR^{1b}R^{1c}$；R^{1a}、R^{1b}和R^{1c}如通式(II)中所定义。

在本公开的一些实施方案中，所述的通式(II-1)或(II-1C)所示的化合物或其可药用的盐，其中G^1和G^2均为O原子。

在本公开的一些实施方案中，所述的通式(I)或通式(III)所示的化合物或其可药用的盐，其为通式(III-1)所示的化合物或其可药用的盐：

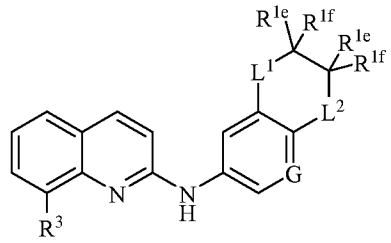


(III-1)

其中：

G、R^3、R^4、L^1、L^2、R^{1e}和R^{1f}如通式(III)中所定义。

在本公开的一些实施方案中，所述的通式(I)、通式(III)或通式(III-1)所示的化合物或其可药用的盐，其为通式(III-1C)所示的化合物或其可药用的盐：



(III-1C)

其中：

G、L^1、L^2、R^3、R^{1e}和R^{1f}如通式(III-1)中所定义。

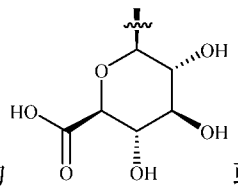
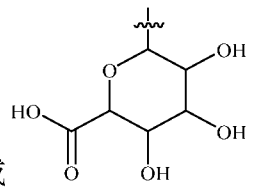
在本公开的一些实施方案中，所述的通式(III-1)或通式(III-1C)所示的化合物或其可药用的盐，其中 L^1 和 L^2 相同或不同，且各自独立地选自 O 原子、NR^{1d} 和 $CR^{1e}R^{1f}$；R^{1d}、R^{1e}和R^{1f}如通式(III)中所定义。

在本公开的一些实施方案中，所述的通式(III-1)或通式(III-1C)所示的化合物或其可药用的盐，其中 L^1 为 O 原子或 NR^{1d}；L^2 为 $CR^{1e}R^{1f}$；或者；L^2 为 O 原子或 NR^{1d}；L^1 为 $CR^{1e}R^{1f}$；R^{1d}、R^{1e}和R^{1f}如通式(III)中所定义。

在本公开的一些实施方案中，所述的通式(III-1)或通式(III-1C)所示的化合物或其可药用的盐，其中 L^1 和 L^2 均为 O 原子。

在本公开的一些实施方案中，所述的通式(II-1)、通式(II-1C)、通式(III-1)或通式(III-1C)所示的化合物或其可药用的盐，其中 R^3 选自卤素、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基和氰基。

在本公开的一些实施方案中，所述的通式(II-1)、通式(II-1C)、通式(III-1)或通式(III-1C)所示的化合物或其可药用的盐，其中 R^3 为卤素或 C_{1-6} 烷基；优选地，R^3 为卤素；更优选为 Cl。

在本公开的一些实施方案中，所述的通式(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药用的盐，其中 R^4 为氢原子或 3 至 8 元杂环基，所述的 3 至 8 元杂环基被选自羟基和羧基中的一个或多个相同或不同的取代基取代；优选地，R^4 为  或  。

在本公开的一些实施方案中，所述的通式(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药用的盐，其中 R^4 为氢原子。

在本公开的一些实施方案中，所述的通式(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药用的盐，其中 R^{1a} 或 R^{1d} 选自氢原子、C_{1-6} 烷基和-C(O)R^8，R^8 为 C_{1-6} 烷基；优选地，R^{1a} 和 R^{1d} 相同或不同，且各自独立地为甲基或乙酰基。

在本公开的一些实施方案中，所述的通式(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药用的盐，其中 R^{1b} 与 R^{1c} 或者 R^{1e} 与 R^{1f} 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、氘原子、卤素和 C_{1-6} 烷基；优选地，R^{1b} 与 R^{1c} 或者 R^{1e} 与 R^{1f} 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、氘原子、氟和甲基。

在本公开的一些实施方案中，所述的通式(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药用的盐，其中 R^{1b} 与 R^{1c} 或者 R^{1e} 与 R^{1f} 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素和 C_{1-6} 烷基；优选地，R^{1e} 为氢原子或卤素；R^{1f} 为氢原子或卤素。

在本公开的一些实施方案中，所述的通式(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-1)或通式(III-1C)所示的化合物或其可药用的盐，其中 G 为 CR^{2a}；R^{2a} 如通式(I)中所定义。

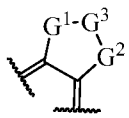
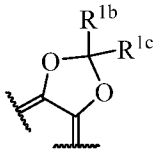
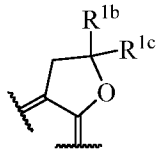
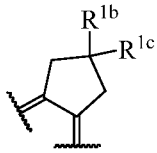
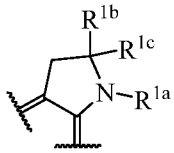
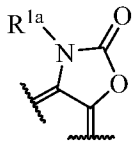
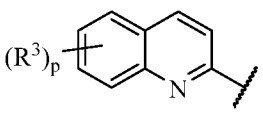
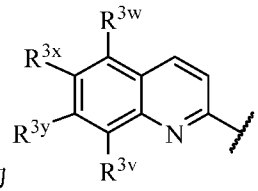
在本公开的一些实施方案中，所述的通式(I)、通式(IC)、通式(I-1)、通式(I-2)、通式(I-3)、通式(I-3C)、通式(I-4)、通式(I-4C)、通式(II)、通式(IIC)、通式(II-1)、通式(II-1C)、通式(III)、通式(IID-1)、通式(IID-2)、通式(IIID-1)、通式(IIID-2)、通式(IIIC)、通式(III-1)或通式(III-1C)所示的化合物或其可药用的盐，其中 R^{2a} 选自氢原子、卤素和 C_{1-6} 烷基；优选地，R^{2a} 为氢原子。

在本公开的一些实施方案中，所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐，其中环 A 为 3 至 8 元环烷基或 3 至 8 元杂环基；G 为 N 原子或 CR^{2a}；R^{2a} 选自氢原子、卤素和 C_{1-6} 烷基；各个 R^1 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、氘原子、卤素、-C(O)R^8、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基和氧代基；R^8 为 C_{1-6} 烷基；n 为 0（即 R^1 为氢原子）、1、2、3 或 4；各个 R^2 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素和 C_{1-6} 烷基；m 为 0（即 R^2 为氢原子）、1 或 2；各个 R^3 相同或不同，且各自独立地选自卤素、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基和氰基；p 为 1、2 或 3；R^4 为氢原子或 3 至 8 元杂环基，所述的 3 至 8 元杂环基被选自羟基和羧基中的一个或多个相同或不同的取代基取代。

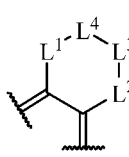
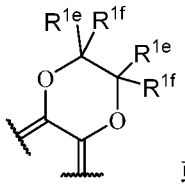
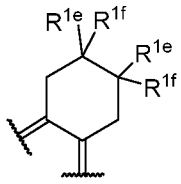
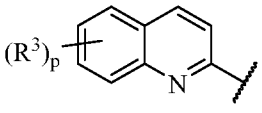
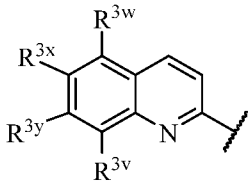
在本公开的一些实施方案中，所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐，其中环 A 为 5 或 6 元环烷基或 5 或 6 元杂环基；G 为 CR^{2a}；R^{2a} 为氢原子；各个 R^1 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、氘原子、卤素、-C(O)R^8、C_{1-6} 烷基和

C_{1-6}烷氧基；R^8为 C_{1-6}烷基；n为0（即R^1为氢原子）、1、2、3或4；各个R^2为氢原子；各个R^3相同或不同，且各自独立地选自卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基和氰基；p为1、2或3；R^4为氢原子或3至8元杂环基；其中所述的3至8元杂环基被选自羟基和羧基中的一个或多个相同或不同的取代基取代。

在本公开的一些实施方案中，所述的通式(II)所示的化合物或其可药用的盐，

其中  选自  、  、  、  和  ，R^{1a}选自氢原子、C_{1-6}烷基和-C(O)R^8，R^8为C_{1-6}烷基；R^{1b}和R^{1c}相同或不同，且各自独立地选自氢原子、氘原子、卤素和C_{1-6}烷基；G为N原子或CR^{2a}；R^{2a}为氢原子；m为0；  为  ，R^{3v}为卤素，R^{3w}、R^{3x}和R^{3y}相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、氰基、3至8元环烷基和3至8元杂环基，或者R^{3w}、R^{3x}与所连的碳原子一起形成3至8元环烷基；R^4为氢原子或3至8元杂环基，所述的3至8元杂环基被选自羟基和羧基中的一个或多个相同或不同的取代基取代。

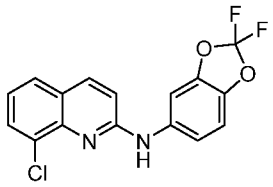
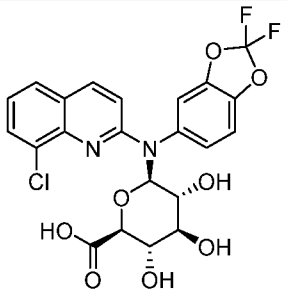
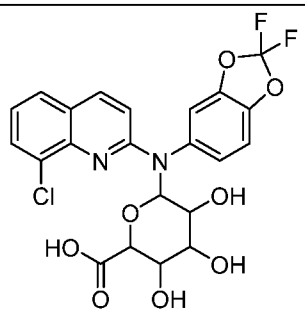
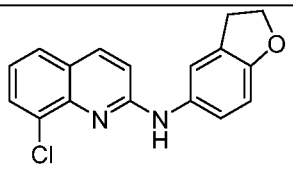
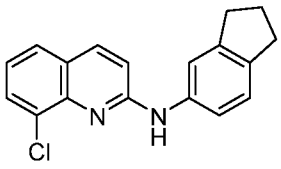
在本公开的一些实施方案中，所述的通式(III)所示的化合物或其可药用的盐，

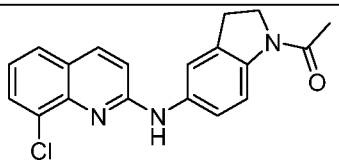
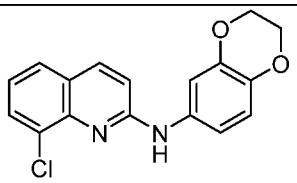
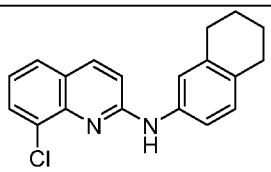
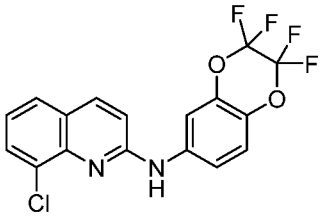
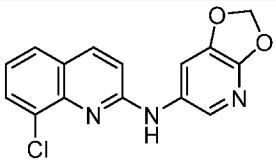
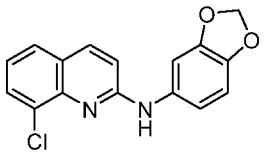
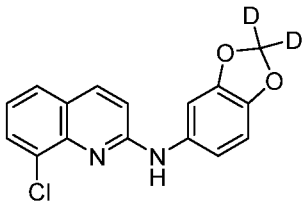
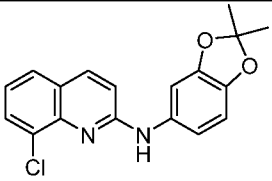
其中  为  或  ，R^{1e}和R^{1f}相同或不同，且各自独立地选自氢原子、氘原子、卤素和C_{1-6}烷基；G为N原子或CR^{2a}；R^{2a}为氢原子；m为0；  为  ，R^{3v}为卤素，R^{3w}、R^{3x}和R^{3y}相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷氧基、氰基、3至6元环烷基和3至6元杂环基；R^4为氢原子或3至8元杂环基，所述的3至8元杂环基被选自羟基和羧基中的一个或多个相同或不同的取代基取代。

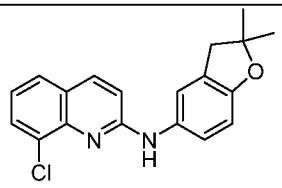
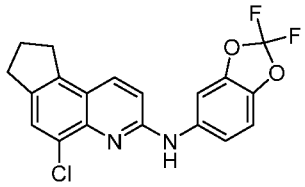
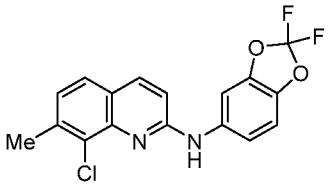
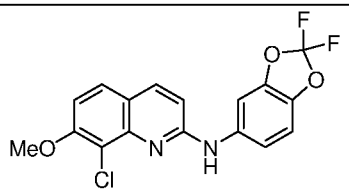
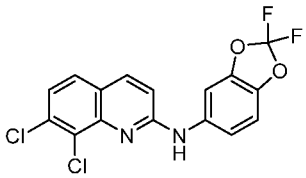
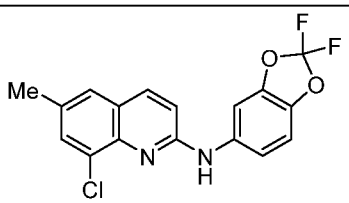
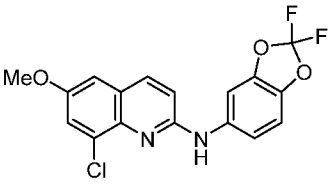
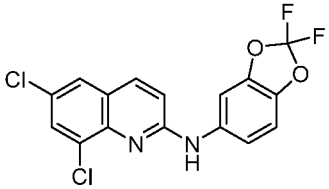
在本公开的一些实施方案中，所述的通式(I-3)或通式(I-4)所示的化合物或其可

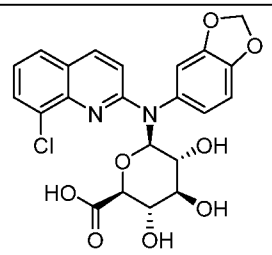
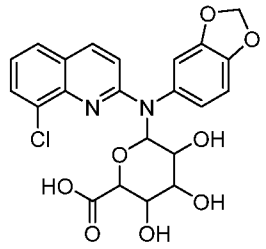
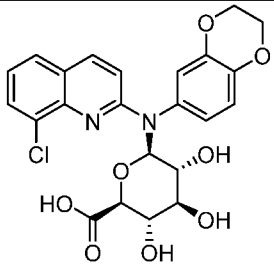
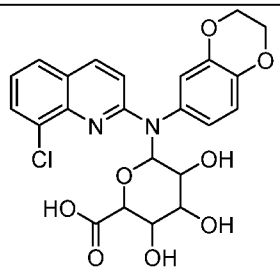
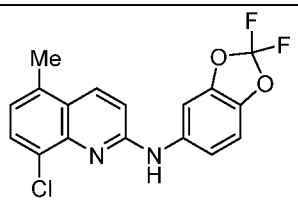
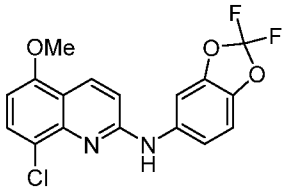
药用的盐，其中环 B 为 3 至 8 元环烷基或 3 至 8 元杂环基；环 A 为 5 或 6 元环烷基或 5 或 6 元杂环基；G 为 CR^{2a}；R^{2a} 为氢原子；各个 R^1 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、氘原子、卤素、-C(O)R^8、C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 烷氧基；R^8 为 C_{1-6} 烷基；n 为 0（即 R^1 为氢原子）、1、2、3 或 4；R^2 为氢原子；各个 R^{3a} 相同或不同，且各自独立地选自卤素、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基和氰基，r 为 0、1 或 2；R^4 为氢原子或 3 至 8 元杂环基；其中所述的 3 至 8 元杂环基被选自羟基和羧基中的一个或多个相同或不同的取代基取代。

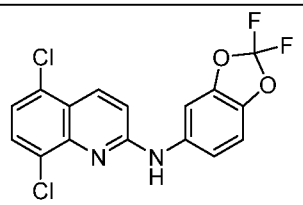
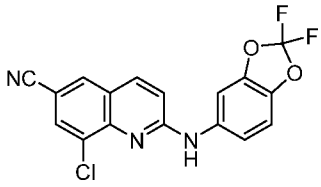
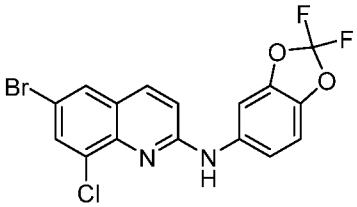
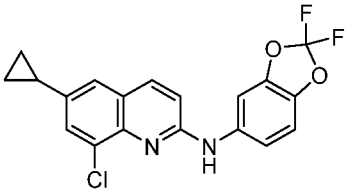
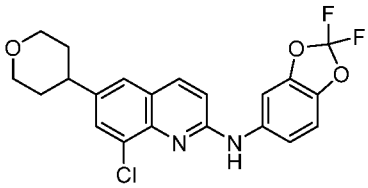
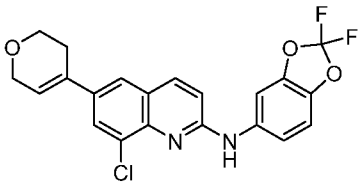
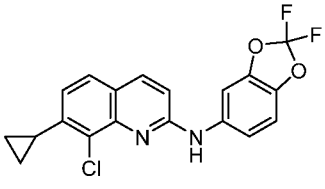
表 A 本公开的典型化合物包括但不限于：

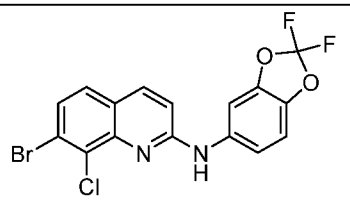
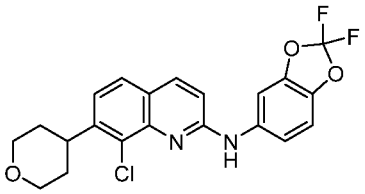
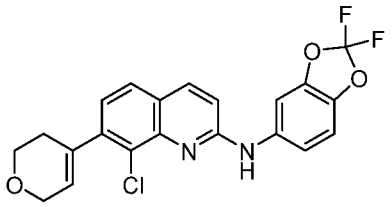
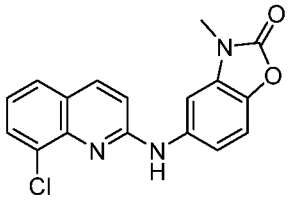
化合物编号	化合物结构	命名
1	 **1**	8-氯-*N*-(2,2-二氟苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烷-5-基)喹啉-2-胺 **1**
2	 **2**	(*2S,3S,4S,5R,6R*)-6-((8-氯喹啉-2-基)(2,2-二氟苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烷-5-基)氨基)-3,4,5-三羟基四氢-2*H*-吡喃-2-羧酸 **2**
		6-((8-氯喹啉-2-基)(2,2-二氟苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烷-5-基)氨基)-3,4,5-三羟基四氢-2*H*-吡喃-2-羧酸
3	 **3**	8-氯-*N*-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)喹啉-2-胺 **3**
4	 **4**	8-氯-*N*-(2,3-二氢-1H-茚-5-基)喹啉-2-胺 **4**

5	 **5**	1-(5-((8-氯喹啉-2-基)氨基)吲哚啉-1-基)乙烷-1-酮 **5**
6	 **6**	8-氯-*N*-(2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二氧杂环己烷-6-基)喹啉-2-胺 **6**
7	 **7**	8-氯-*N*-(5,6,7,8-四氢萘-2-基)喹啉-2-胺 **7**
8	 **8**	8-氯-*N*-(2,2,3,3-四氟-2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二氧杂环己烷-6-基)喹啉-2-胺 **8**
9	 **9**	*N*-(8-氯喹啉-2-基)-[1,3]二氧杂戊环并[4,5-*b*]吡啶-6-胺 **9**
10	 **10**	*N*-(苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烷-5-基)-8-氯喹啉-2-胺 **10**
11	 **11**	*N*-(苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烷-5-基2,2-二氘)-8-氯喹啉-2-胺 **11**
12	 **12**	8-氯-*N*-(2,2-二甲基苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烷-5-基)喹啉-2-胺 **12**

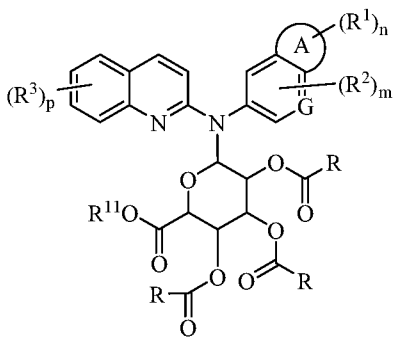
13	 **13**	8-氯-*N*-(2,2-二甲基-2,3-二氢苯并呋喃-5-基)喹啉-2-胺 **13**
14	 **14**	5-氯-*N*-(2,2-二氟苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烷-5-基)-8,9-二氢-7*H*-环戊烷并[*f*]喹啉-3-胺 **14**
15	 **15**	8-氯-*N*-(2,2-二氟苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烷-5-基)-7-甲基喹啉-2-胺 **15**
16	 **16**	8-氯-*N*-(2,2-二氟苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烷-5-基)-7-甲氧基喹啉-2-胺 **16**
17	 **17**	7,8-二氯-*N*-(2,2-二氟苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烷-5-基)-喹啉-2-胺 **17**
18	 **18**	8-氯-*N*-(2,2-二氟苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烷-5-基)-6-甲基喹啉-2-胺 **18**
19	 **19**	8-氯-*N*-(2,2-二氟苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烷-5-基)-6-甲氧基喹啉-2-胺 **19**
20	 **20**	6,8-二氯-*N*-(2,2-二氟苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烷-5-基)喹啉-2-胺 **20**

21	 **21**	(*2S,3S,4S,5R,6R*)-6-(苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烷-5-基(8-氯喹啉-2-基)氨基)-3,4,5-三羟基四氢-2*H*-吡喃-2-羧酸 **21**
		6-(苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烷-5-基(8-氯喹啉-2-基)氨基)-3,4,5-三羟基四氢-2*H*-吡喃-2-羧酸
22	 **22**	(*2S,3S,4S,5R,6R*)-6-((8-氯喹啉-2-基)(2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二氧杂环己烷-6-基)氨基)-3,4,5-三羟基四氢-2*H*-吡喃-2-羧酸 **22**
		6-((8-氯喹啉-2-基)(2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二氧杂环己烷-6-基)氨基)-3,4,5-三羟基四氢-2*H*-吡喃-2-羧酸
23	 **23**	8-氯-*N*-(2,2-二氟苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烷-5-基)-5-甲基喹啉-2-胺 **23**
24	 **24**	8-氯-*N*-(2,2-二氟苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烷-5-基)-5-甲氧基喹啉-2-胺 **24**

25	 **25**	5,8-二氯-*N*-(2,2-二氟苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烷-5-基)喹啉-2-胺 **25**
26	 **26**	8-氯-2-((2,2-二氟苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烷-5-基)氨基)喹啉-6-腈 **26**
26e	 **26e**	6-溴-8-氯-*N*-(2,2-二氟苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烷-5-基)喹啉-2-胺 **26e**
27	 **27**	8-氯-6-环丙基-*N*-(2,2-二氟苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烷-5-基)喹啉-2-胺 **27**
28	 **28**	8-氯-*N*-(2,2-二氟苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烷-5-基)-6-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)喹啉-2-胺 **28**
28b	 **28b**	8-氯-*N*-(2,2-二氟苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烷-5-基)-6-(3,6-二氢-2*H*-吡喃-4-基)喹啉-2-胺 **28b**
29	 **29**	8-氯-7-环丙基-*N*-(2,2-二氟苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烷-5-基)喹啉-2-胺 **29**

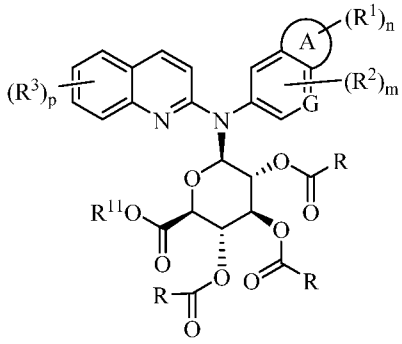
29e	 **29e**	7-溴-8-氯-*N*-(2,2-二氟苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烷-5-基)喹啉-2-胺 **29e**
30	 **30**	8-氯-*N*-(2,2-二氟苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烷-5-基)-7-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)喹啉-2-胺 **30**
30a	 **30a**	8-氯-*N*-(2,2-二氟苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烷-5-基)-7-(3,6-二氢-2*H*-吡喃-4-基)喹啉-2-胺 **30a**
31	 **31**	5-((8-氯喹啉-2-基)氨基)-3-甲基苯并[*d*]噁唑-2(3*H*)-酮 **31**

本公开的另一方面涉及通式(I-1C)或(I-2C)所示的化合物或其盐：



(I-1C)

或



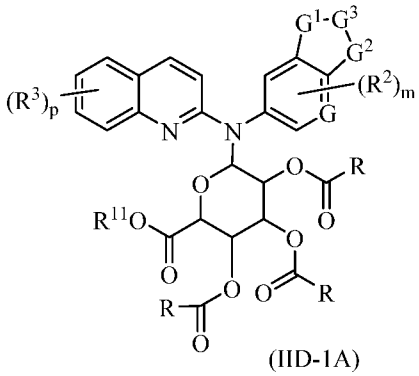
(I-2C)

其中：

R 和 R^{11} 相同或不同，且各自独立地选自烷基、环烷基和杂环基；优选地，R 为 C_{1-6} 烷基；R^{11} 为 C_{1-6} 烷基；

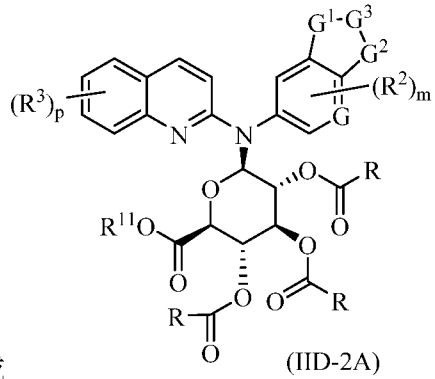
环 A、G、R^1 至 R^3、m、n 和 p 如通式(I)中所定义。

本公开的另一方面涉及通式(IID-1A)或(IID-2A)所示的化合物或其盐：



(IID-1A)

或



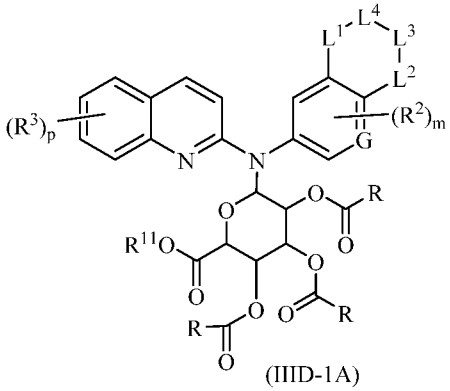
(IID-2A)

其中：

R 和 R^{11} 相同或不同，且各自独立地选自烷基、环烷基和杂环基；优选地，R 为 C_{1-6} 烷基；R^{11} 为 C_{1-6} 烷基；

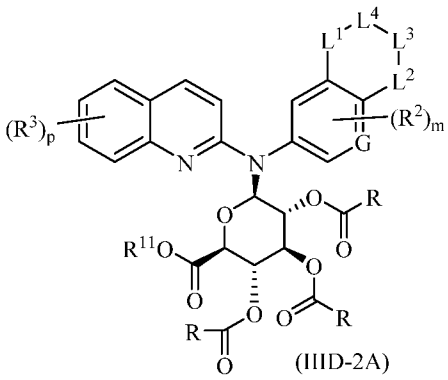
环 A、G、G^1、G^2、G^3、R^2、R^3、m 和 p 如通式(II)中所定义。

本公开的另一方面涉及通式(IIID-1A)或(IIID-2A)所示的化合物或其盐：



(IIID-1A)

或



(IIID-2A)

其中：

R 和 R^{11} 相同或不同，且各自独立地选自烷基、环烷基和杂环基；优选地，R 为 C_{1-6} 烷基；R^{11} 为 C_{1-6} 烷基；

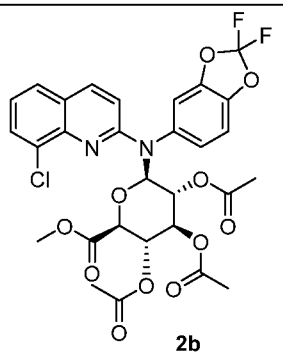
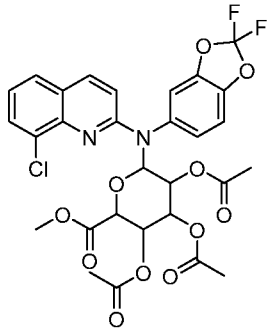
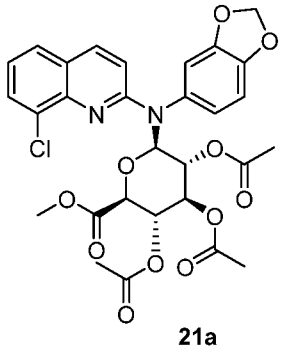
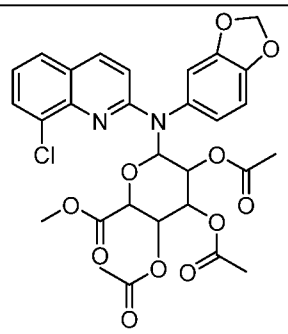
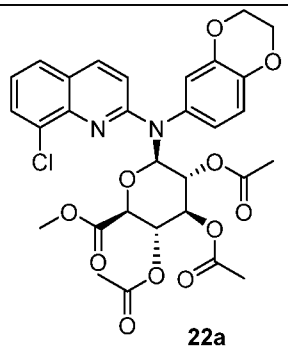
环 A、G、L^1、L^2、L^3、L^4、R^2、R^3、m 和 p 如通式(III)中所定义。

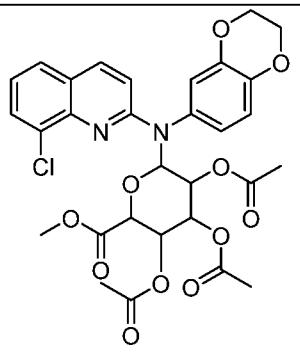
在本公开的一些实施方案中，所述的通式(I-1C)、(I-2C)、(IID-1A)、(IID-2A)、(IIID-1A)或(IIID-2A)所示的化合物或其可药用的盐，其中 R 为 C_{1-6} 烷基；优选地，R 为甲基。

在本公开的一些实施方案中，所述的通式(I-1C)、(I-2C)、(IID-1A)、(IID-2A)、(IIID-1A)或(IIID-2A)所示的化合物或其可药用的盐，其中 R^{11} 为 C_{1-6} 烷基；优选地，R^{11} 为甲基。

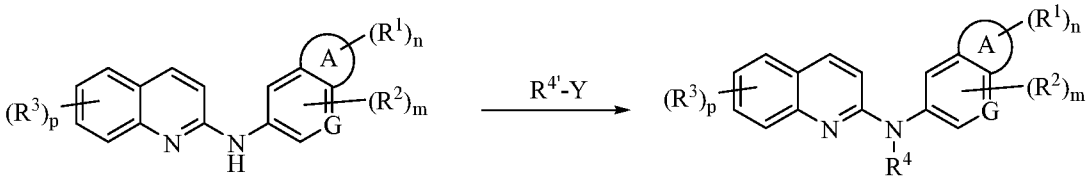
表 B 本公开的典型中间体化合物包括但不限于：

化合物编号	化合物结构	命名

2b	 2b	(*2R,3R,4S,5S,6S*)-2-((8-氯喹啉-2-基)(2,2-二氟苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烷-5-基)氨基)-6-(甲氧基羰基)四氢-2*H*-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]二氧杂环戊烷-5-基)氨基)-6-(甲氧基羰基)四氢-2*H*-吡喃-3,4,5-三醋酸酯
21a	 21a	(*2R,3R,4S,5S,6S*)-2-(苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烷-5-基)(8-氯喹啉-2-基)氨基)-6-(甲氧基羰基)四氢-2*H*-吡喃-3,4,5-三醋酸酯 **21a**
		2-(苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烷-5-基)(8-氯喹啉-2-基)氨基)-6-(甲氧基羰基)四氢-2*H*-吡喃-3,4,5-三醋酸酯
22a	 22a	(*2R,3R,4S,5S,6S*)-2-((8-氯喹啉-2-基)(2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二氧杂环已烷-6-基)氨基)-6-(甲氧基羰基)四氢-2*H*-吡喃-3,4,5-三醋酸酯 **22a**

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

本公开的另一方面涉及一种制备通式(I)所示的化合物或其可药用的盐的方法，该方法包括：

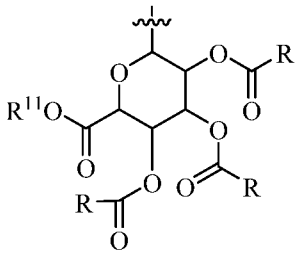
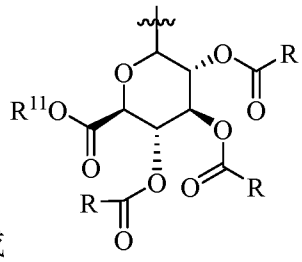


(IC) (I)

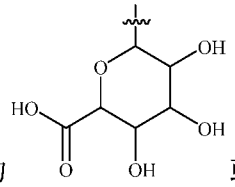
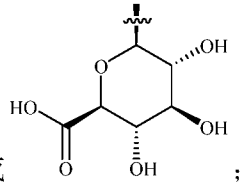
通式(IC)的化合物或其可药用的盐与 $R^{4'}$ -Y 化合物反应，然后脱去 $R^{4'}$ 上的保护基，得到通式(I)的化合物或其可药用的盐；

其中：

Y 为卤素；优选为 Br 原子；

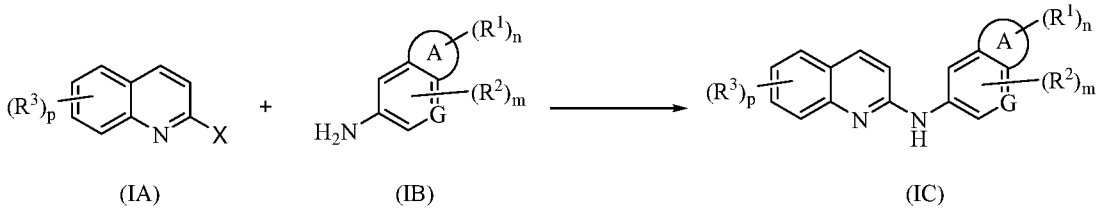
$R^{4'}$ 为  或  ；

R 和 R^{11} 相同或不同，且各自独立地选自烷基、环烷基和杂环基；优选地，R 为 C_{1-6} 烷基；R^{11} 为 C_{1-6} 烷基；

R^4 为  或  ；

环 A、G、R^1 至 R^3、m、n 和 p 如通式(I)中所定义。

本公开的另一方面涉及一种制备通式(IC)所示的化合物或其可药用的盐的方法，该方法包括：



(IA) (IB) (IC)

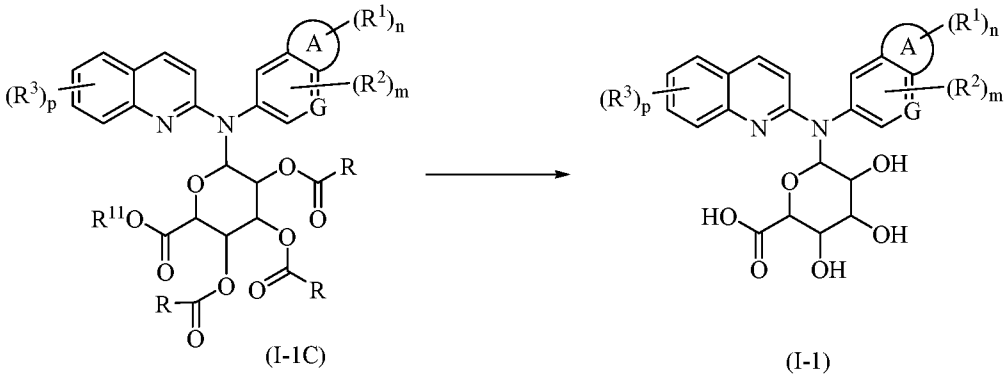
通式(IA)化合物或其盐与通式(IB)化合物或其盐反应，得到通式(IC)的化合物或其可药用的盐；

其中：

X 为卤素；优选为 Cl 原子；

环 A、G、R^1 至 R^3、m、n 和 p 如通式(IC)中所定义。

本公开的另一方面涉及一种制备通式(I-1)所示的化合物或其可药用的盐的方法，该方法包括：



(I-1C) (I-1)

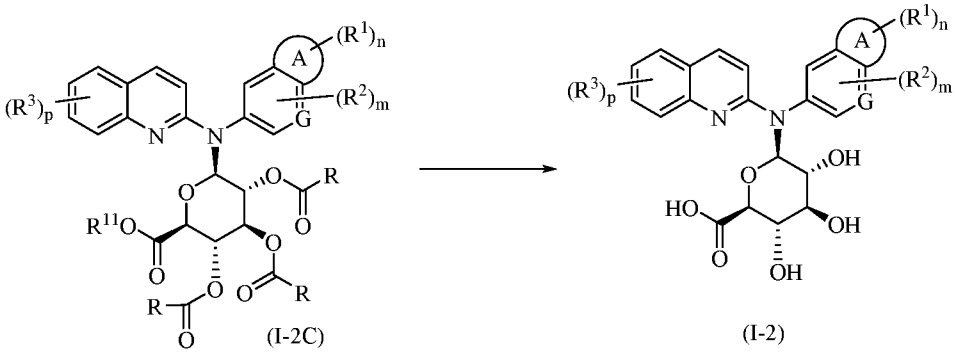
通式(I-1C)化合物或其盐发生酯水解反应，得到通式(I-1)的化合物或其可药用的盐；

其中：

R 和 R^{11} 如通式(I-1C)中所定义；

环 A、G、R^1 至 R^3、m、n 和 p 如通式(I-1)中所定义。

本公开的另一方面涉及一种制备通式(I-2)所示的化合物或其可药用的盐的方法，该方法包括：



(I-2C) (I-2)

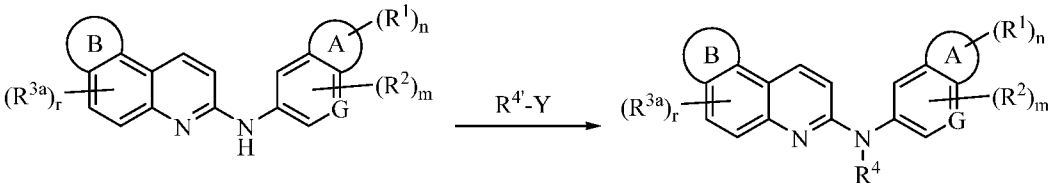
通式(I-2C)化合物或其盐发生酯水解反应，得到通式(I-2)的化合物或其可药用的盐；

其中：

R 和 R^{11} 如通式(I-2C)中所定义；

环 A、G、R^1 至 R^3、m、n 和 p 如通式(I-2)中所定义。

本公开的另一方面涉及一种制备通式(I-3)所示的化合物或其可药用的盐的方法，该方法包括：

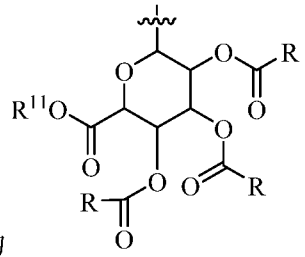
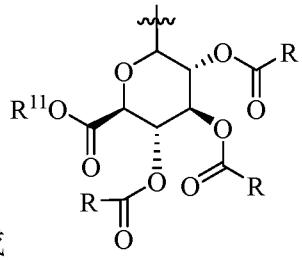


(I-3C) (I-3)

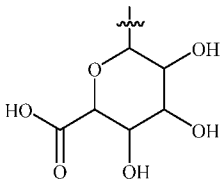
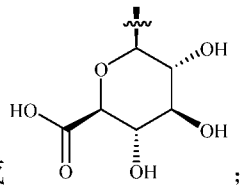
通式(I-3C)的化合物或其可药用的盐与 $R^{4'}$ -Y 化合物反应，然后脱去 $R^{4'}$ 上的保护基，得到通式(I-3)的化合物或其可药用的盐；

其中：

Y 为卤素；优选为 Br 原子；

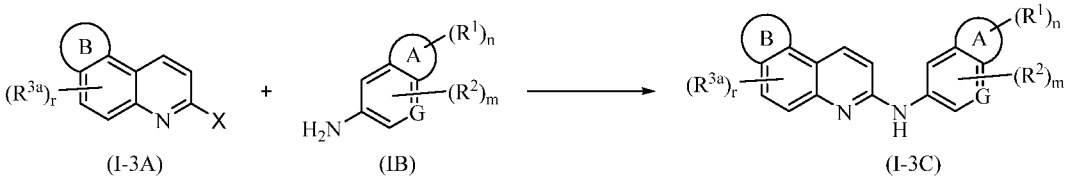
$R^{4'}$ 为  或  ；

R 和 R^{11} 相同或不同，且各自独立地选自烷基、环烷基和杂环基；优选地，R 为 $C_{1\text{-}6}$ 烷基；R^{11} 为 $C_{1\text{-}6}$ 烷基；

R^4 为  或  ；

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

本公开的另一方面涉及一种制备通式(I-3C)所示的化合物或其可药用的盐的方法，该方法包括：



(I-3A) (IB) (I-3C)

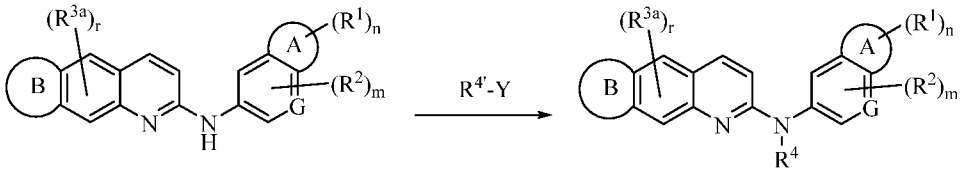
通式(I-3A)化合物或其盐与通式(IB)化合物或其盐反应，得到通式(I-3C)的化合物或其可药用的盐；

其中：

X 为卤素；优选为 Cl 原子；

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

本公开的另一方面涉及一种制备通式(I-4)所示的化合物或其可药用的盐的方法，该方法包括：

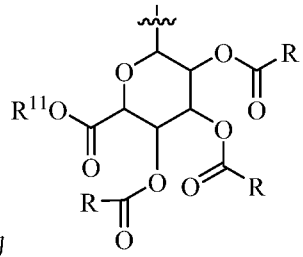
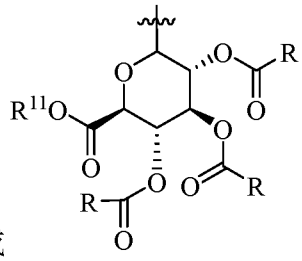


(I-4C) (I-4)

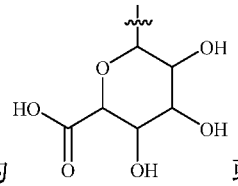
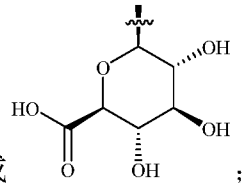
通式(I-4C)的化合物或其可药用的盐与 $R^{4'}$ -Y 化合物反应，然后脱去 $R^{4'}$ 上的保护基，得到通式(I-4)的化合物或其可药用的盐；

其中：

Y 为卤素；优选为 Br 原子；

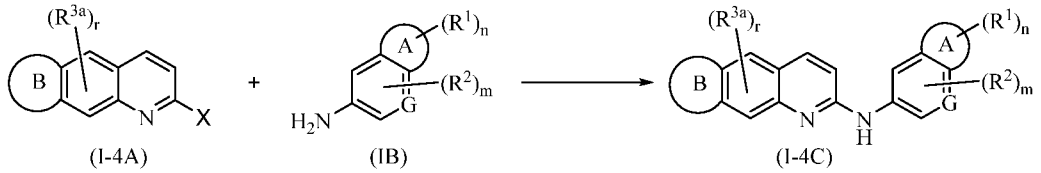
$R^{4'}$ 为  或  ；

R 和 R^{11} 相同或不同，且各自独立地选自烷基、环烷基和杂环基；优选地，R 为 C_{1-6} 烷基；R^{11} 为 C_{1-6} 烷基；

R^4 为  或  ；

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

本公开的另一方面涉及一种制备通式(I-4C)所示的化合物或其可药用的盐的方法，该方法包括：



(I-4A) (IB) (I-4C)

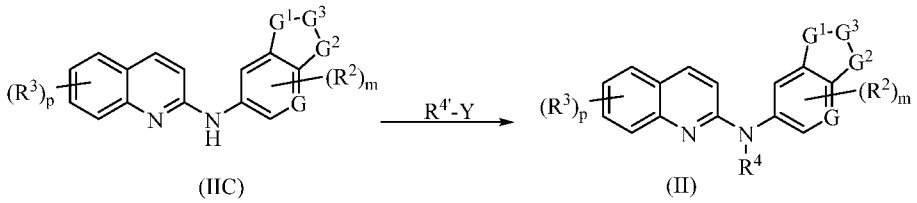
通式(I-4A)化合物或其盐与通式(IB)化合物或其盐反应，得到通式(I-4C)的化合物或其可药用的盐；

其中：

X 为卤素；优选为 Cl 原子；

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

本公开的另一方面涉及一种制备通式(II)所示的化合物或其可药用的盐的方法，该方法包括：

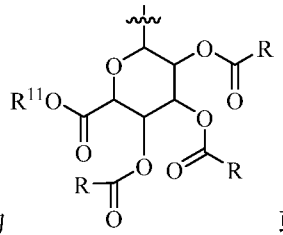
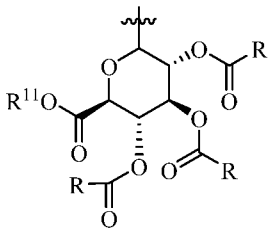


(IIC) (II)

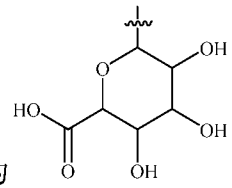
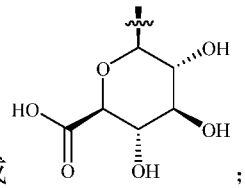
通式(IIC)的化合物或其可药用的盐与 $R^{4'}$ -Y 化合物反应，然后脱去 $R^{4'}$ 上的保护基，得到通式(II)的化合物或其可药用的盐；

其中：

Y 为卤素；优选为 Br 原子；

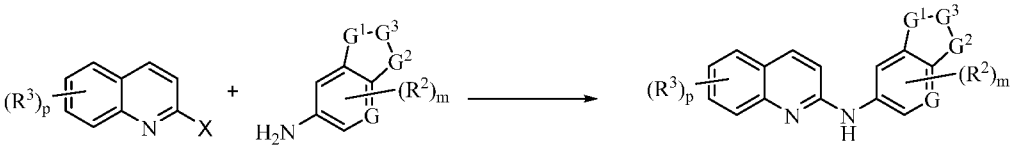
$R^{4'}$ 为  或  ；

R 和 R^{11} 相同或不同，且各自独立地选自烷基、环烷基和杂环基；优选地，R 为 C_{1-6} 烷基；R^{11} 为 C_{1-6} 烷基；

R^4 为  或  ；

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

本公开的另一方面涉及一种制备通式(IIC)所示的化合物或其可药用的盐的方法，该方法包括：



(IA) (IIB) (IIC)

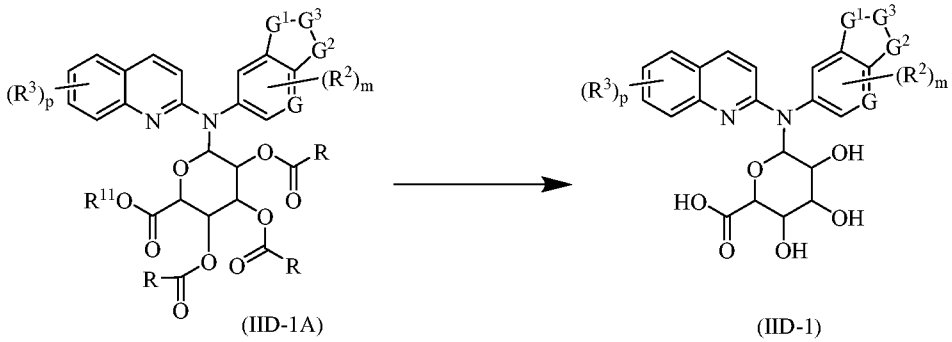
通式(IA)化合物或其盐与通式(IIB)化合物或其盐反应，得到通式(IIC)的化合物或其可药用的盐；

其中：

X 为卤素；优选为 Cl 原子；

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

本公开的另一方面涉及一种制备通式(IID-1)所示的化合物或其可药用的盐的方法，该方法包括：



(IID-1A) (IID-1)

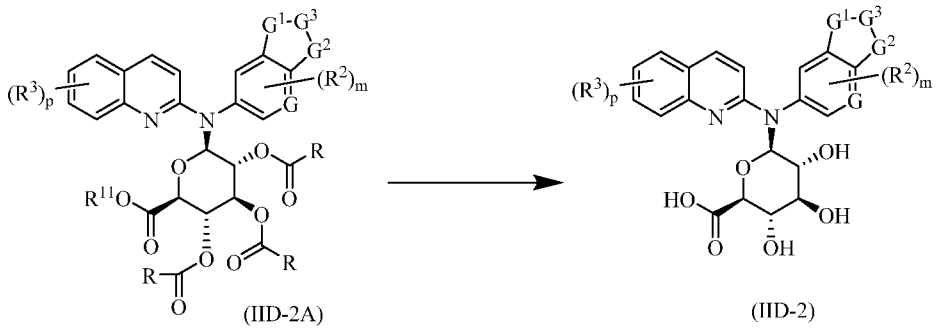
通式(IID-1A)化合物或其盐发生酯水解反应，得到通式(IID-1)的化合物或其可药用的盐；

其中：

R 和 R^{11} 相同或不同，且各自独立地选自烷基、环烷基和杂环基；优选地，R 为 C_{1-6} 烷基；R^{11} 为 C_{1-6} 烷基；

G、G^1、G^2、G^3、R^2、R^3、m 和 p 如通式(IID-1)中所定义。

本公开的另一方面涉及一种制备通式(IID-2)所示的化合物或其可药用的盐的方法，该方法包括：



(IID-2A) (IID-2)

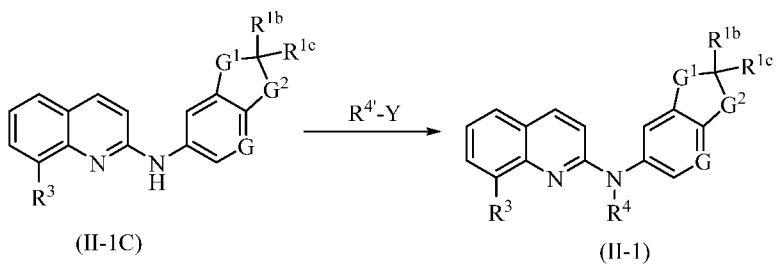
通式(IID-2A)化合物或其盐发生酯水解反应，得到通式(IID-2)的化合物或其可药用的盐；

其中：

R 和 R^{11} 相同或不同，且各自独立地选自烷基、环烷基和杂环基；优选地，R 为 C_{1-6} 烷基；R^{11} 为 C_{1-6} 烷基；

G、G^1、G^2、G^3、R^2、R^3、m 和 p 如通式(IID-2)中所定义。

本公开的另一方面涉及一种制备通式(II-1)所示的化合物或其可药用的盐的方法，该方法包括：



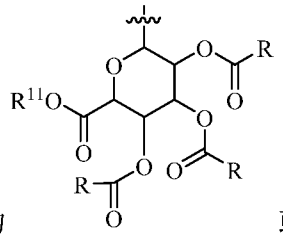
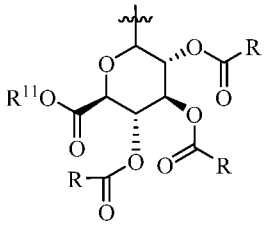
(II-1C) (II-1)

通式(II-1C)的化合物或其可药用的盐与 $R^{4'}$-Y 化合物反应，然后脱去 $R^{4'}$ 上的

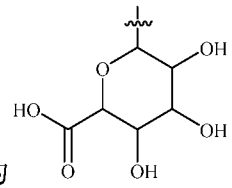
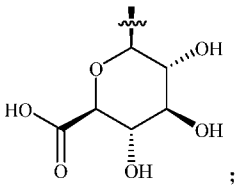
保护基，得到通式(II-1)的化合物或其可药用的盐；

其中：

Y 为卤素；优选为 Br 原子；

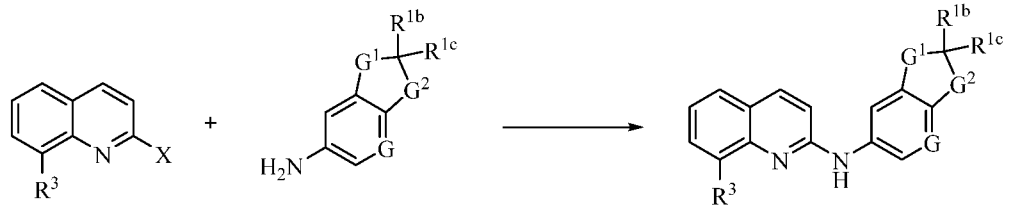
$R^{4'}$ 为  或  ；

R 和 R^{11} 相同或不同，且各自独立地选自烷基、环烷基和杂环基；优选地，R 为 C_{1-6} 烷基；R^{11} 为 C_{1-6} 烷基；

R^4 为  或  ；

G、G^1、G^2、R^{1b}、R^{1c} 和 R^3 如通式(II-1)中所定义；优选地，R^3 为卤素。

本公开的另一方面涉及一种制备通式(II-1C)所示的化合物或其可药用的盐的方法，该方法包括：



(II-1A) (II-1B) (II-1C)

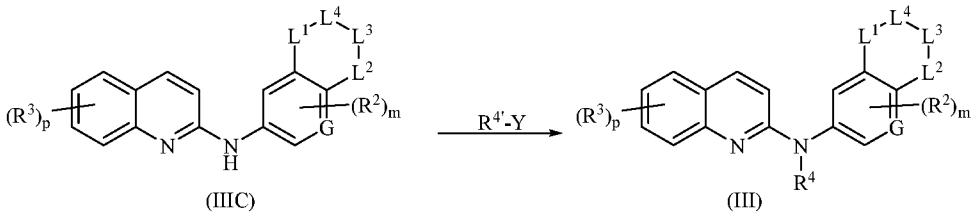
通式(II-1A)化合物或其盐与通式(II-1B)化合物或其盐反应，得到通式(II-1C)的化合物或其可药用的盐；

其中：

X 为卤素；优选为 Cl 原子；

G、G^1、G^2、R^{1b}、R^{1c} 和 R^3 如通式(II-1C)中所定义；优选地，R^3 为卤素。

本公开的另一方面涉及一种制备通式(III)所示的化合物或其可药用的盐的方法，该方法包括：

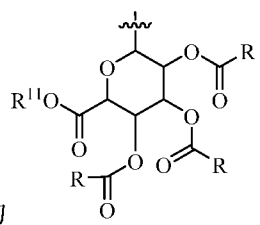
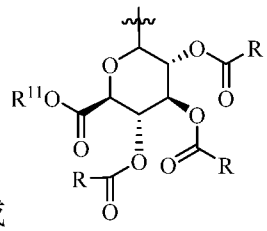


(IIIC) (III)

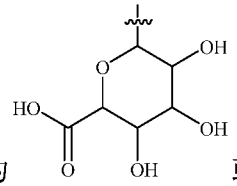
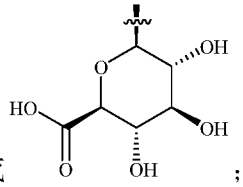
通式(IIIC)的化合物或其可药用的盐与 $R^{4'}$ -Y 化合物反应，然后脱去 $R^{4'}$ 上的保护基，得到通式(III)的化合物或其可药用的盐；

其中：

Y 为卤素；优选为 Br 原子；

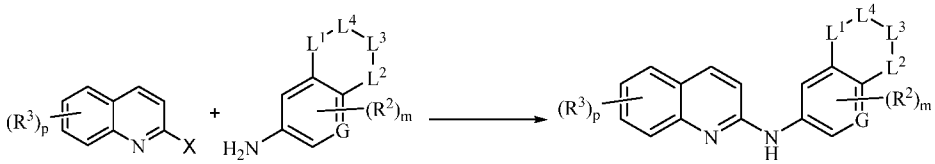
$R^{4'}$ 为  或  ；

R 和 R^{11} 相同或不同，且各自独立地选自烷基、环烷基和杂环基；优选地，R 为 C_{1-6} 烷基；R^{11} 为 C_{1-6} 烷基；

R^4 为  或  ；

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

本公开的另一方面涉及一种制备通式(IIIC)所示的化合物或其可药用的盐的方法，该方法包括：



(IA) (IIIB) (IIIC)

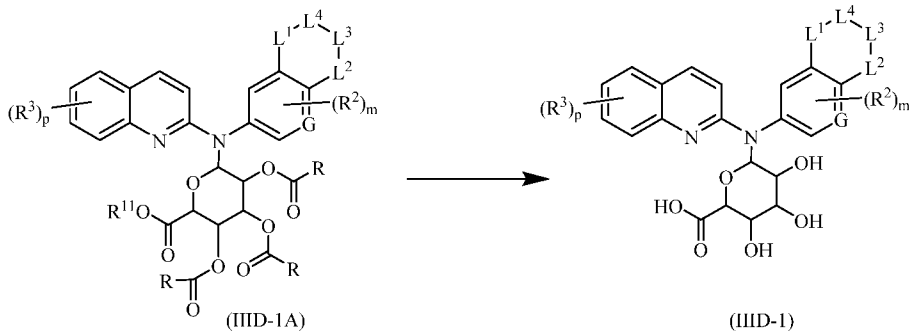
通式(IA)化合物或其盐与通式(IIIB)化合物或其盐反应，得到通式(IIIC)的化合物或其可药用的盐；

其中：

X 为卤素；优选为 Cl 原子；

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

本公开的另一方面涉及一种制备通式(IIID-1)所示的化合物或其可药用的盐的方法，该方法包括：



(IIID-1A) (IIID-1)

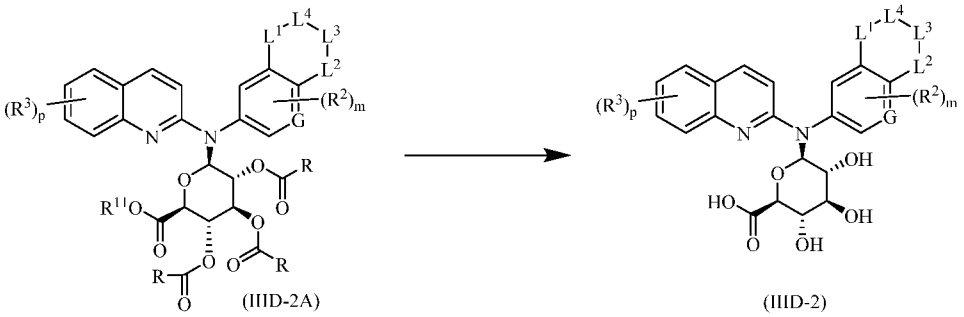
通式(IIID-1A)化合物或其盐发生酯水解反应，得到通式(IIID-1)的化合物或其可药用的盐；

其中：

R 和 R^{11} 相同或不同，且各自独立地选自烷基、环烷基和杂环基；优选地，R 为 C_{1-6} 烷基；R^{11} 为 C_{1-6} 烷基；

G、L^1、L^2、L^3、L^4、R^2、R^3、m 和 p 如通式(IIID-1)中所定义。

本公开的另一方面涉及一种制备通式(IIID-2)所示的化合物或其可药用的盐的方法，该方法包括：



(IIID-2A) (IIID-2)

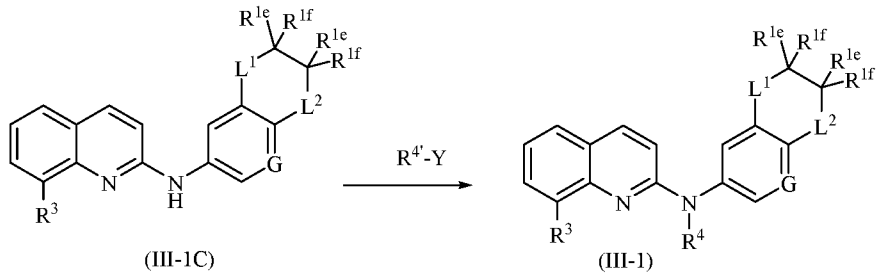
通式(IIID-2A)化合物或其盐发生酯水解反应，得到通式(IIID-2)的化合物或其可药用的盐；

其中：

R 和 R^{11} 相同或不同，且各自独立地选自烷基、环烷基和杂环基；优选地，R 为 C_{1-6} 烷基；R^{11} 为 C_{1-6} 烷基；

G、L^1、L^2、L^3、L^4、R^2、R^3、m 和 p 如通式(IIID-2)中所定义。

本公开的另一方面涉及一种制备通式(III-1)所示的化合物或其可药用的盐的方法，该方法包括：

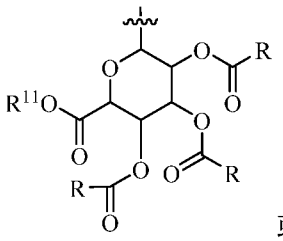
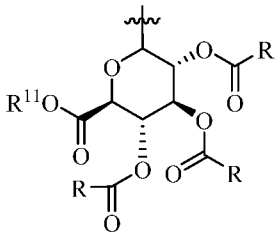


(III-1C) (III-1)

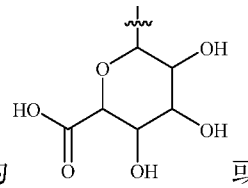
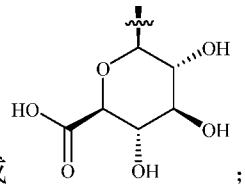
通式(III-1C)的化合物或其可药用的盐与 $R^{4'}$-Y 化合物反应，然后脱去 $R^{4'}$ 上的保护基，得到通式(III-1)的化合物或其可药用的盐；

其中：

Y 为卤素；优选为 Br 原子；

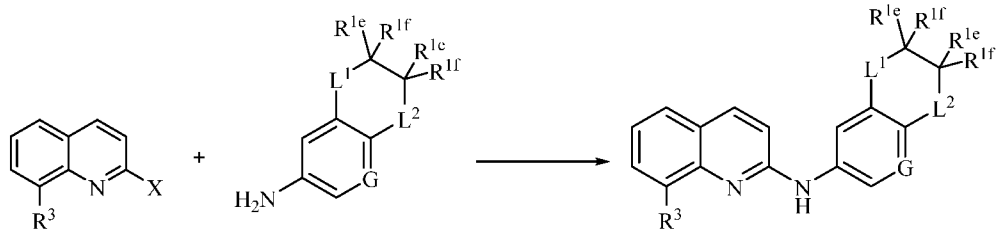
$R^{4'}$ 为  或  ；

R 和 R^{11} 相同或不同，且各自独立地选自烷基、环烷基和杂环基；优选地，R 为 C_{1-6} 烷基；R^{11} 为 C_{1-6} 烷基；

R^4为  或  ；

G、L^1、L^2、R^{1e}、R^{1f}和R^3如通式(III-1)中所定义；优选地，R^3为卤素。

本公开的另一方面涉及一种制备通式(III-1C)所示的化合物或其可药用的盐的方法，该方法包括：



(II-1A) (III-1B) (III-1C)

通式(II-1A)化合物或其盐与通式(III-1B)化合物或其盐反应，得到通式(III-1C)的化合物或其可药用的盐；

其中：

X为卤素；优选为Cl原子；

G、L^1、L^2、R^{1e}、R^{1f}和R^3如通式(III-1C)中所定义；优选地，R^3为卤素。

本公开的另一方面涉及一种药物组合物，所述药物组合物含有治疗有效量的本公开通式(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药用的盐，以及一种或多种药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

本公开进一步涉及通式(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药用的盐，或包含其的药物组合物在制备用于调节 miRNA 水平的药物中的用途；优选地，所述 miRNA 为 miR-124。

本公开进一步涉及通式(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药用的盐，或包含其的药物组合物在制备用于治疗通过调节 miRNA 水平而改善的疾病或病况的药物中的用途。

本公开进一步涉及通式(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药用的盐，或包含其的药物组合物在制备用于治疗和/或预防疾病或病况的药物中的用途，所述的疾病或病况选自病毒感染、炎症和癌症。

本公开进一步涉及通式(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药用的盐，或包含其的药物组合物在制备用于治疗和/或预防 AIDS 或 AIDS 相关的病况或人类免疫缺陷病毒(HIV)药物中的用途。

本公开进一步涉及通式(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药用的盐，或包含其的药物组合物在制备用于治疗和/或预防疾病或病况的药物中的用途，所述的疾病或病况为炎症，所述的炎症选自自身免疫有关的炎性疾病、中枢神经系统(CNS)中的炎性疾病、关节中的炎性疾病、消化道中的炎性疾病、皮肤中的炎性疾病、上皮细胞有关的其他炎性疾病、与癌症有关的炎症、与刺激有关的炎症和与损伤有关的炎症。

本公开进一步涉及一种通式(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药用的盐、或包括其的药物组合物，其用作治疗和/或预防疾病或病况的药物，其中所述的疾病或病况选自病毒感染、炎症和癌症；其中所述的炎症选自炎性肠病、类风湿性关节炎、多发性硬化、阿尔茨海默病、帕金森病、骨关节炎、动脉粥样硬化、强直性脊柱炎、银屑癣、皮炎、系统性红斑狼疮、斯耶格伦(Sjogren)综合征、支气管炎、哮喘和与结肠癌有关的炎症；优选地，所述炎症为炎性肠病。

本公开进一步涉及通式(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药用盐，或包含其的药物组合物在制备用于治疗和/或预防疾病或病况的药物中的用途，所述的疾病或病况为癌症，所述的癌症选自白血病、淋巴瘤、巨球蛋白血症、重链病、肉瘤、癌瘤、胰腺癌、乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌、鳞癌、汗腺癌、皮脂腺癌、乳头状癌、囊腺癌、髓样癌、支气管癌、肝癌、胆管癌、绒毛膜癌、精原细胞瘤、胚胎癌、威尔姆氏肿瘤、宫颈癌、子宫癌、睾丸癌、肺癌、膀胱癌、神经胶质瘤、髓母细胞瘤、颅咽管瘤、室管膜瘤、松果体瘤、血管母细胞瘤、听神经瘤、神经鞘瘤、神经纤维瘤、

视网膜母细胞瘤、黑色素瘤、皮肤癌、肾癌、鼻咽癌、胃癌、食道癌、头颈癌、结肠直肠癌、小肠癌、胆囊癌、儿科肿瘤、尿路上皮癌、输尿管肿瘤、甲状腺癌、骨瘤、成神经细胞瘤、脑瘤和骨髓瘤。

本公开进一步涉及一种调节 miRNA 水平的方法，其包括给予所需患者治疗有效量的通式(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药用的盐、或包括其的药物组合物；优选地，所述 miRNA 为 miR-124。

本公开进一步涉及一种治疗和/或预防疾病或病况的方法，其包括给予所需患者治疗有效量的通式(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药用的盐、或包括其的药物组合物，其中所述的疾病或病况选自病毒感染、炎症和癌症；所述的炎症优选选自自身免疫有关的炎性疾病、中枢神经系统(CNS)中的炎性疾病、关节中的炎性疾病、消化道中的炎性疾病、皮肤中的炎性疾病、上皮细胞有关的其他炎性疾病、与癌症有关的炎症、与刺激有关的炎症和与损伤有关的炎症。

本公开进一步涉及一种通式(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药用的盐、或包括其的药物组合物，其用作治疗和/或预防疾病或病况的药物，其中所述的疾病或病况选自病毒感染、炎症和癌症；其中所述的炎症选自炎性肠病、类风湿性关节炎、多发性硬化、阿尔茨海默病、帕金森病、骨关节炎、动脉粥样硬化、强直性脊柱炎、银屑癣、皮炎、系统性红斑狼疮、斯耶格伦(Sjogren)综合征、支气管炎、哮喘和与结肠癌有关的炎症；优选地，所述炎症为炎性肠病。

本公开进一步涉及一种治疗和/或预防疾病或病况的方法，其包括给予所需患者治疗有效量的通式(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药用的盐、或包括其的药物组合物，其中所述的疾病或病况选自病毒感染、炎症和癌症；所述的癌症选自白血病、淋巴瘤、巨球蛋白血症、重链病、肉瘤、癌瘤、胰腺癌、乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌、鳞癌、汗腺癌、皮脂腺癌、乳头状癌、囊腺癌、髓样癌、支气管癌、肝癌、胆管癌、绒毛膜癌、精原细胞瘤、胚胎癌、威尔姆氏肿瘤、宫颈癌、子宫癌、睾丸癌、肺

癌、膀胱癌、神经胶质瘤、髓母细胞瘤、颅咽管瘤、室管膜瘤、松果体瘤、血管母细胞瘤、听神经瘤、神经鞘瘤、神经纤维瘤、视网膜母细胞瘤、黑色素瘤、皮肤癌、肾癌、鼻咽癌、胃癌、食道癌、头颈癌、结肠直肠癌、直肠癌、小肠癌、胆囊癌、儿科肿瘤、尿路上皮癌、输尿管肿瘤、甲状腺癌、骨瘤、成神经细胞瘤、脑瘤和骨髓瘤。

本公开进一步涉及一种治疗和/或预防疾病或病况的方法，其包括给予所需患者治疗有效量的通式(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药用的盐、或包括其的药物组合物，其中所述的疾病或病况选自 AIDS 或 AIDS 相关的病况和人类免疫缺陷病毒(HIV)。

本公开进一步涉及一种通式(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药用的盐、或包括其的药物组合物，其用作药物。

本公开进一步涉及一种通式(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药用的盐、或包括其的药物组合物，其用于调节 miRNA；优选地，所述 miRNA 为 miR-124。

本公开进一步涉及一种通式(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药用的盐、或包括其的药物组合物，其用于治疗和/或预防疾病或病况的用途，其中所述的疾病或病况选自病毒感染、炎症和癌症；所述的炎症优选选自自身免疫有关的炎性疾病、中枢神经系统(CNS)中的炎性疾病、关节中的炎性疾病、消化道中的炎性疾病、皮肤中的炎性疾病、上皮细胞有关的其他炎性疾病、与癌症有关的炎症、与刺激有关的炎症和与损伤有关的炎症。

本公开进一步涉及一种通式(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药用的盐、或包括其的药物组合物，其用于治疗和/或预防疾病或病况的用途，其中所述的疾病或病况选自病毒感染、炎症和癌症；其中所述的炎症选自炎性肠病、类风湿性关节炎、多发性硬

化、阿尔茨海默病、帕金森病、骨关节炎、动脉粥样硬化、强直性脊柱炎、银屑癣、皮炎、系统性红斑狼疮、斯耶格伦(Sjogren)综合征、支气管炎、哮喘和与结肠癌有关的炎症；优选地，所述炎症为炎性肠病。

本公开进一步涉及一种通式(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药用的盐、或包括其的药物组合物，其用于治疗和/或预防疾病或病况的用途，其中所述的疾病或病况选自病毒感染、炎症和癌症；其中所述的炎症为炎性肠病；其中所述的炎性肠病为溃疡性结肠炎(UC)或克罗恩病(CD)。

本公开进一步涉及一种通式(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药用的盐、或包括其的药物组合物，其用于治疗和/或预防疾病或病况的用途，其中所述的疾病或病况选自病毒感染、炎症和癌症；所述的癌症选自白血病、淋巴瘤、巨球蛋白血症、重链病、肉瘤、癌瘤、胰腺癌、乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌、鳞癌、汗腺癌、皮脂腺癌、乳头状癌、囊腺癌、髓样癌、支气管癌、肝癌、胆管癌、绒毛膜癌、精原细胞瘤、胚胎癌、威尔姆氏肿瘤、宫颈癌、子宫癌、睾丸癌、肺癌、膀胱癌、神经胶质瘤、星形细胞瘤、髓母细胞瘤、颅咽管瘤、室管膜瘤、松果体瘤、血管母细胞瘤、听神经瘤、神经鞘瘤、神经纤维瘤、视网膜母细胞瘤、黑色素瘤、皮肤癌、肾癌、鼻咽癌、胃癌、食道癌、头颈癌、结肠直肠癌、小肠癌、胆囊癌、儿科肿瘤、尿路上皮癌、输尿管肿瘤、甲状腺癌、骨瘤、成神经细胞瘤、脑瘤和骨髓瘤。

本公开进一步涉及一种通式(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药用的盐，或包含其的药物组合物，其用于治疗和/或预防 AIDS 或 AIDS 相关的病况或人类免疫缺陷病毒(HIV)的用途。

本公开所述的疾病或病况是通过调节 miRNA 水平来治疗和/或预防的疾病或病况；优选地，所述 miRNA 为 miR-124。

优选地，本公开所述的病毒感染为逆转录病毒感染。

优选地，本公开所述的炎性肠病为溃疡性结肠炎(UC)或克罗恩病(CD)。

优选地，本公开所述的淋巴瘤为霍奇金氏疾病或非霍奇金淋巴瘤(例如套细胞淋巴瘤、弥漫性大 B 细胞淋巴瘤、滤泡中心淋巴瘤、边缘区 B 细胞淋巴瘤、淋巴浆细胞淋巴瘤和外周 T 细胞淋巴瘤)；肝癌优选为肝细胞癌；肺癌（又称支气管肺

癌）选自非小细胞肺癌(NSCLC)（例如鳞状细胞癌）和小细胞肺癌(SCLC)；肾癌选自肾细胞癌、透明细胞和肾嗜酸细胞瘤；白血病选自慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、慢性粒细胞性白血病、急性成淋巴细胞性白血病(ALL)、T-细胞急性成淋巴细胞性白血病(T-ALL)、慢性髓细胞性白血病(CML)和急性骨髓性白血病(AML)；皮肤癌选自恶性黑色素瘤、鳞状细胞癌、基底细胞癌和血管肉瘤；骨髓瘤优选为多发性骨髓瘤；结直肠癌优选为结肠癌或直肠癌；神经胶质瘤（即胶质瘤或胶质细胞瘤）优选选自胶质母细胞瘤、星形细胞瘤和少突胶质细胞瘤。

可将活性化合物制成适合于通过任何适当途径给药的形式，通过常规方法使用一种或多种药学上可接受的载体来配制本公开的组合物。因此，本公开的活性化合物可以配制成用于口服给药，注射（例如静脉内、肌肉内或皮下）给药，吸入或吹入给药的各种剂型。本公开的化合物也可以配制成例如片剂、硬或软胶囊、水性或油性混悬液、乳剂、注射液、可分散性粉末或颗粒、栓剂、锭剂或糖浆等剂型。

作为一般性指导，活性化合物优选是以单位剂量的方式，或者是以患者可以以单剂自我给药的方式。本公开化合物或组合物的单位剂量的表达方式可以是片剂、胶囊、扁囊剂、瓶装药水、药粉、颗粒剂、锭剂、栓剂、再生药粉或液体制剂。合适的单位剂量可以是 0.1~1000mg。

本公开的药物组合物除活性化合物外，可含有一种或多种辅料，所述辅料选自以下成分：填充剂（稀释剂）、粘合剂、润湿剂、崩解剂或赋形剂等。根据给药方法的不同，组合物可含有 0.1 至 99 重量%的活性化合物。

片剂含有活性成分和用于混合的适宜制备片剂的无毒的可药用的赋形剂。这些赋形剂可以是惰性赋形剂、造粒剂、崩解剂、粘合剂和润滑剂。这些片剂可以不包衣或可通过掩盖药物的味道或在胃肠道中延迟崩解和吸收，因而在较长时间内提供缓释作用的已知技术将其包衣。

也可用其中活性成分与惰性固体稀释剂或其中活性成分与水溶性载体或油溶媒混合的软明胶胶囊提供口服制剂。

水混悬液含有活性物质和用于混合的适宜制备水混悬液的赋形剂。此类赋形剂是悬浮剂、分散剂或湿润剂。水混悬液也可以含有一种或多种防腐剂、一种或多种着色剂、一种或多种矫味剂和一种或多种甜味剂。

油混悬液可通过使活性成分悬浮于植物油或矿物油配制而成。油混悬液可含有增稠剂。可加入上述的甜味剂和矫味剂，以提供可口的制剂。可通过加入抗氧化剂保存这些组合物。

本公开的药物组合物也可以是水包油乳剂的形式。油相可以是植物油、或矿物油或其混合物。适宜的乳化剂可以是天然产生的磷脂，乳剂也可以含有甜味剂、矫味剂、防腐剂和抗氧剂。此类制剂也可含有缓和剂、防腐剂、着色剂和抗氧剂。

本公开的药物组合物可以是无菌注射水溶液形式。可以使用的可接受的溶媒或溶剂有水、林格氏液和等渗氯化钠溶液。无菌注射制剂可以是其中活性成分溶于油相的无菌注射水包油微乳，可通过局部大量注射将注射液或微乳注入患者的血流中。或者，最好按可保持本公开化合物恒定循环浓度的方式给予溶液和微乳。为保持这种恒定浓度，可使用连续静脉内递药装置。这种装置的实例是 Deltec CADD-PLUS. TM. 5400 型静脉注射泵。

本公开的药物组合物可以是用于肌内和皮下给药的无菌注射水或油混悬液的形式。可按已知技术，用上述那些适宜的分散剂或湿润剂和悬浮剂配制该混悬液。无菌注射制剂也可以是在肠胃外可接受的无毒稀释剂或溶剂中制备的无菌注射溶液或混悬液。此外，可方便地用无菌固定油作为溶剂或悬浮介质。为此目的，可使用任何调和固定油。此外，脂肪酸也可以制备注射剂。

可按用于直肠给药的栓剂形式给予本公开化合物。可通过将药物与在普通温度下为固体但在直肠中为液体，因而在直肠中会溶化而释放药物的适宜的无刺激性赋形剂混合来制备这些药物组合物。

可通过加入水来制备水混悬的可分散粉末和颗粒给予本公开化合物。可通过将活性成分与分散剂或湿润剂、悬浮剂或一种或多种防腐剂混合来制备这些药物组合物。

如本领域技术人员所熟知的，药物的给药剂量依赖于多种因素，包括但并非限定于以下因素：所用具体化合物的活性、患者的年龄、患者的体重、患者的健康状况、患者的行为、患者的饮食、给药时间、给药方式、排泄的速率、药物的组合、疾病的严重性等；另外，最佳的治疗方式如治疗的模式、化合物的日用量或可药用的盐的种类可以根据传统的治疗方案来验证。

术语说明

除非有相反陈述，在说明书和权利要求书中使用的术语具有下述含义。

术语“烷基”指饱和的直链或支链脂肪族烃基，其为包含 1 至 20 个碳原子的直链或支链基团，优选含有 1 至 12 个（例如 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11 和 12 个）碳原子的烷基（即 C_{1-12} 烷基），更优选含有 1 至 6 个碳原子的烷基（即 C_{1-6} 烷基）。烷基的非限制性实例包括：甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、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，及其各种支链异构体等。烷基可以是取代的或非取代的，当被取代时，其可以在任何可使用的连接点上被取代，取代基优选选自氘原子、卤素、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基氧基、杂环基氧基、羟基、羟烷基、氧代基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个。

术语“亚烷基”指饱和的直链或支链脂肪族烃基，其为从母体烷的相同碳原子或两个不同的碳原子上除去两个氢原子所衍生的残基，其为包含 1 至 20 个碳原子的直链或支链基团，优选含有 1 至 12 个（例如 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11 和 12 个）碳原子（即 C_{1-12} 亚烷基），更优选含有 1 至 6 个碳原子的亚烷基（即 C_{1-6} 亚烷基）。亚烷基的非限制性实例包括但不限于亚甲基(-CH_2-)、1,1-亚乙基(-$CH(CH_3)$-)、1,2-亚乙基(-CH_2CH_2)-、1,1-亚丙基(-$CH(CH_2CH_3)$-)、1,2-亚丙基(-$CH_2CH(CH_3)$-)、1,3-亚丙基(-$CH_2CH_2CH_2$-)、1,4-亚丁基(-$CH_2CH_2CH_2CH_2$-)等。亚烷基可以是取代的或非取代的，当被取代时，其可以在任何可使用的连接点上被取代，取代基优选独立地任选选自烯基、炔基、烷氧基、卤代烷氧基、环烷基氧基、杂环基氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、环烷基氧基、杂环基氧基、环烷基硫基、杂环基硫基和氧代基中的一个或多个。

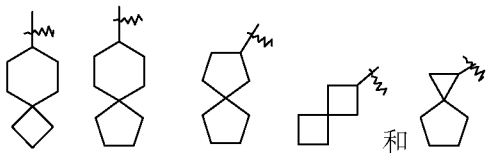
术语“烯基”指分子中含有至少一个碳碳双键的烷基化合物，其中烷基的定义如上所述。优选含有 2 至 12 个（例如 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11 和 12 个）碳原子的烯基，更优选含有 2 至 6 个碳原子的烯基（即 C_{2-6} 烯基）。烯基可以是取代的或非取代的，当被取代时，取代基优选选自烷氧基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基氧基、杂环基氧基、羟基、羟烷基、氧代基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个。

术语“炔基”指分子中含有至少一个碳碳三键的烷基化合物，其中烷基的定义如上所述。优选含有 2 至 12 个（例如 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11 和 12 个）碳原子的炔基（即 C_{2-12} 炔基），更优选含有 2 至 6 个碳原子的炔基（即 C_{2-6} 炔基）。炔基可以是取代的或非取代的，当被取代时，取代基优选选自烷氧基、卤素、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基氧基、杂环基氧基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个。

术语“环烷基”指饱和或部分不饱和单环或多环环状烃取代基，环烷基环包含 3 至 20 个碳原子，优选包含 3 至 12 个（例如 3、4、5、6、7、8、9、10、11 和 12 个）碳原子（即 3 至 12 元环烷基），优选包含 3 至 8 个碳原子（即 3 至 8 元环烷基），更优选包含 3 至 6 个碳原子（即 3 至 6 元环烷基），最优选包含 5 或 6 个碳原子（即 5 或 6 元环烷基）。单环环烷基的非限制性实例包括环丙基、环丁基、

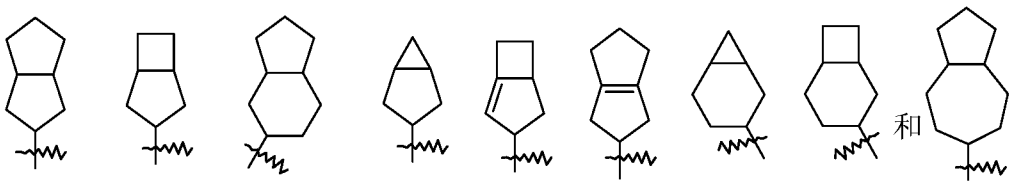
环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、环己二烯基、环庚基、环庚三烯基和环辛基等；多环环烷基包括螺环烷基、稠环烷基和桥环烷基。

术语“螺环烷基”指 5 至 20 元，单环之间共用一个碳原子（称螺原子）的多环基团，其可以含有一个或多个双键。优选 6 至 14 元，更优选 7 至 10 元（例如 7、8、9 或 10 元）。根据环与环之间共用螺原子的数目将螺环烷基分为单螺环烷基或多螺环烷基（如双螺环烷基），优选单螺环烷基和双螺环烷基。更优选为 3 元/5 元、3 元/6 元、4 元/4 元、4 元/5 元、4 元/6 元、5 元/5 元、5 元/6 元、6 元/4 元、6 元/5 元或 6 元/6 元单螺环烷基。螺环烷基的非限制性实例包括：



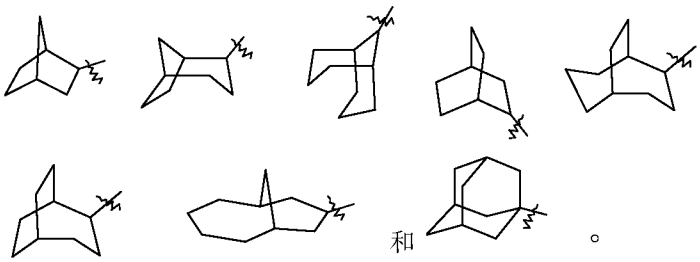
。

术语“稠环烷基”指 5 至 20 元，系统中的每个环与体系中的其他环共享毗邻的一对碳原子的全碳多环基团，其中一个或多个环可以含有一个或多个双键。优选 6 至 14 元，更优选 7 至 10 元（例如 7、8、9 或 10 元）。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环等多环稠环烷基，优选双环或三环，更优选 3 元/4 元、3 元/5 元、3 元/6 元、4 元/4 元、4 元/5 元、4 元/6 元、5 元/4 元、5 元/5 元、5 元/6 元、6 元/3 元、6 元/4 元、6 元/5 元、6 元/6 元、6 元/7 元、7 元/5 元或 7 元/6 元的双环烷基。稠环烷基的非限制性实例包括：



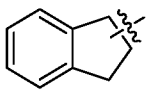
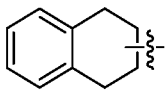
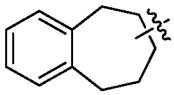
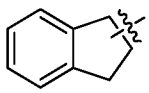
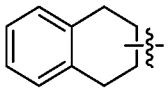
。

术语“桥环烷基”指 5 至 20 元，任意两个环共用两个不直接连接的碳原子的全碳多环基团，其可以含有一个或多个双键。优选 6 至 14 元，更优选 7 至 10 元（例如 7、8、9 或 10 元）。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环等多环桥环烷基，优选双环、三环或四环桥环烷基，更优选双环或三环桥环烷基。桥环烷基的非限制性实例包括：



。

所述环烷基环包括如上所述的环烷基（包括单环、螺环、稠环和桥环）稠合于芳基、杂芳基或杂环烷基环上，其中与母体结构连接在一起的环为环烷基，非

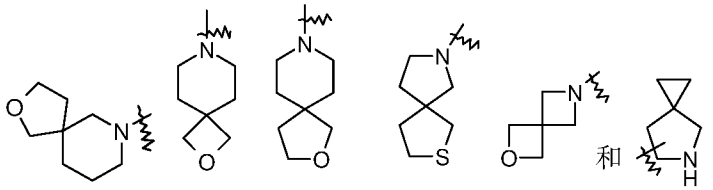
限制性实例包括  、  和  等；优选  和  。

环烷基可以是取代的或非取代的，当被取代时，其可以在任何可使用的连接点上被取代，取代基优选选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基氧基、杂环基氧基、羟基、羟烷基、氧代基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个。

术语“烷氧基”指-O-(烷基)，其中烷基的定义如上所述。烷氧基的非限制性实例包括：甲氧基、乙氧基、丙氧基和丁氧基。烷氧基可以是任选取代的或非取代的，当被取代时，其取代基优选选自氘原子、卤素、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基氧基、杂环基氧基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个。

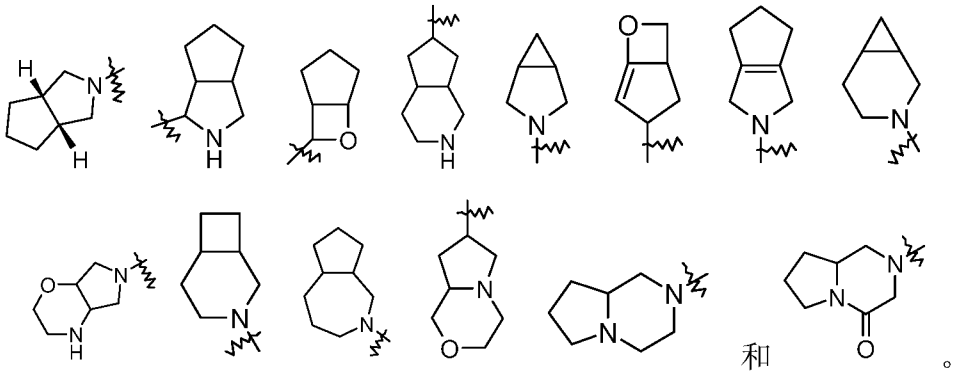
术语“杂环基”指饱和或部分不饱和单环或多环环状取代基，其包含 3 至 20 个环原子，其中一个或多个环原子为选自氮、氧和硫的杂原子，所述的硫可任选被氧代（即形成亚砜或砜），但不包括-O-O-、-O-S-或-S-S-的环部分，其余环原子为碳。优选包含 3 至 12 个（例如 3、4、5、6、7、8、9、10、11 和 12 个）环原子，其中 1～4 个（例如 1、2、3 和 4 个）是杂原子（即 3 至 12 元杂环基）；更优选包含 3 至 8 个环原子（例如 3、4、5、6、7 和 8 个），其中 1-3 是杂原子（例如 1、2 和 3 个）（即 3 至 8 元杂环基）；更优选包含 3 至 6 个环原子，其中 1-3 个是杂原子（即 3 至 6 元杂环基）；最优选包含 5 或 6 个环原子，其中 1-3 个是杂原子（即 5 或 6 元杂环基）。单环杂环基的非限制性实例包括吡咯烷基、四氢吡喃基、1,2,3,6-四氢吡啶基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、高哌嗪基等。多环杂环基包括螺杂环基、稠杂环基和桥杂环基。

术语“螺杂环基”指 5 至 20 元，单环之间共用一个原子（称螺原子）的多环杂环基团，其中一个或多个环原子为选自氮、氧和硫的杂原子，所述的硫可任选被氧代（即形成亚砜或砜），其余环原子为碳。其可以含有一个或多个双键。优选为 6 至 14 元，更优选为 7 至 10 元（例如 7、8、9 或 10 元）。根据环与环之间共用螺原子的数目将螺杂环基分单螺杂环基或多螺杂环基（如双螺杂环基），优选为单螺杂环基和双螺杂环基。更优选为 3 元/5 元、3 元/6 元、4 元/4 元、4 元/5 元、4 元/6 元、5 元/5 元、5 元/6 元或 6 元/6 元单螺杂环基。螺杂环基的非限制性实例包括：



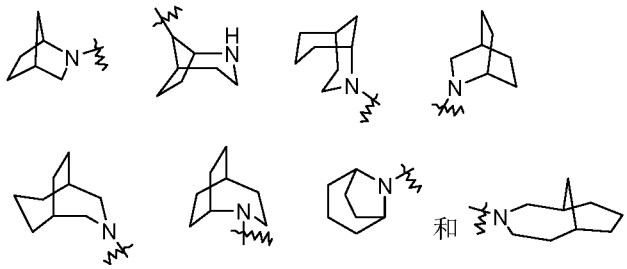
。

术语“稠杂环基”指 5 至 20 元，系统中的每个环与体系中的其他环共享毗邻的一对原子的多环杂环基团，一个或多个环可以含有一个或多个双键，其中一个或多个环原子为选自氮、氧和硫的杂原子，所述的硫可任选被氧代（即形成亚砜或砜），其余环原子为碳。优选 6 至 14 元，更优选 7 至 10 元（例如 7、8、9 或 10 元）。根据组成环的数目可以分双环、三环、四环等多环稠杂环基，优选双环或三环，更优选为 3 元/4 元、3 元/5 元、3 元/6 元、4 元/4 元、4 元/5 元、4 元/6 元、5 元/3 元、5 元/4 元、5 元/5 元、5 元/6 元、5 元/7 元、6 元/3 元、6 元/4 元、6 元/5 元、6 元/6 元、6 元/7 元、7 元/5 元或 7 元/6 元双环稠杂环基。稠杂环基的非限制性实例包括：



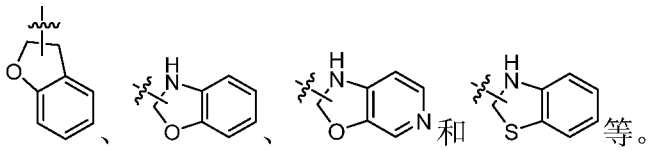
。

术语“桥杂环基”指 5 至 14 元，任意两个环共用两个不直接连接的原子的多环杂环基团，其可以含有一个或多个双键，其中一个或多个环原子为选自氮、氧和硫的杂原子，所述的硫可任选被氧代（即形成亚砜或砜），其余环原子为碳。优选 6 至 14 元，更优选 7 至 10 元（例如 7、8、9 或 10 元）。根据组成环的数目可以分双环、三环、四环等多环桥杂环基，优选双环、三环或四环桥杂环基，更优选双环或三环桥杂环基。桥杂环基的非限制性实例包括：



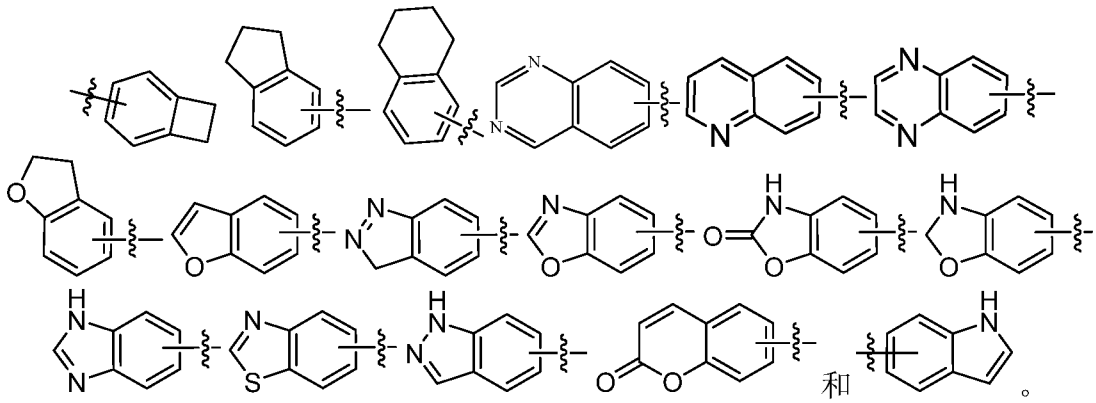
。

所述杂环基环包括如上所述的杂环基（包括单环、螺杂环、稠杂环和桥杂环）稠合于芳基、杂芳基或环烷基环上，其中与母体结构连接在一起的环为杂环基，其非限制性实例包括：


、 、 和 等。

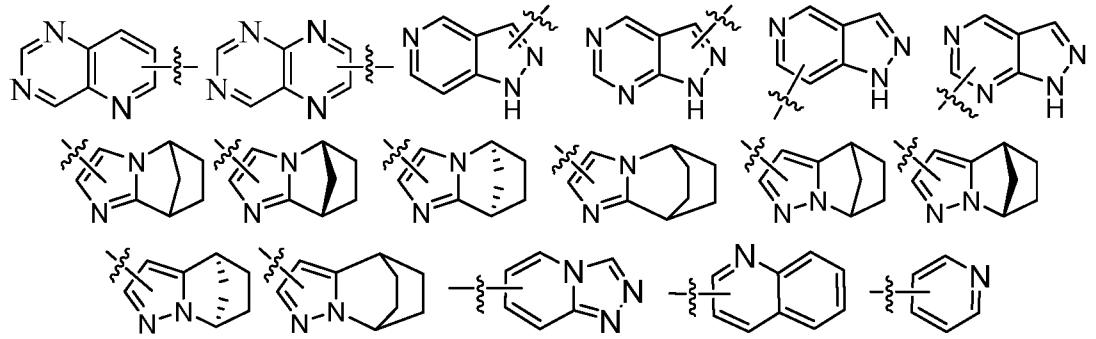
杂环基可以是取代的或非取代的，当被取代时，其可以在任何可使用的连接点上被取代，取代基优选选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基氧基、杂环基氧基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个。

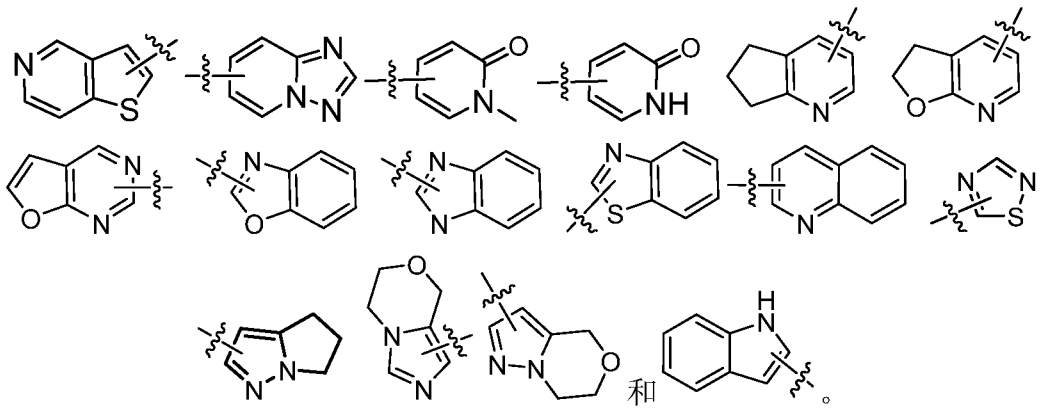
术语“芳基”指具有共轭的π电子体系的6至14元全碳单环或稠合多环（稠合多环是共享毗邻碳原子对的环）基团，优选6至10元，例如苯基和萘基。所述芳基环包括如上所述的芳基环稠合于杂芳基、杂环基或环烷基环上，其中与母体结构连接在一起的环为芳基环，其非限制性实例包括：


和 。

芳基可以是取代的或非取代的，当被取代时，其可以在任何可使用的连接点上被取代，取代基优选选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基氧基、杂环基氧基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个。

术语“杂芳基”指包含1至4个杂原子（例如1、2、3和4个）、5至14个环原子的杂芳族体系，其中杂原子选自氧、硫和氮。杂芳基优选5至10元（例如5、6、7、8、9或10元），更优选5元或6元，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、哒嗪基、咪唑基、吡唑基、三唑基、四唑基等。所述杂芳基环包括如上述的杂芳基稠合于芳基、杂环基或环烷基环上，其中与母体结构连接在一起的环为杂芳基环，其非限制性实例包括：





杂芳基可以是取代的或非取代的，当被取代时，其可以在任何可使用的连接点上被取代，取代基优选选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基氧基、杂环基氧基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个。

上述环烷基、杂环基、芳基和杂芳基包括从母体环原子上除去一个氢原子所衍生的残基，或从母体的相同环原子或两个不同的环原子上除去两个氢原子所衍生的残基即“二价环烷基”、“二价杂环基”、“亚芳基”、“亚杂芳基”。

术语“氨基保护基”是为了使分子其它部位进行反应时氨基保持不变，用易于脱去的基团对氨基进行保护。非限制性实例包括：(三甲基硅)乙氧基甲基、四氢吡喃基、叔丁氧羰基、乙酰基、苄基、烯丙基和对甲氧苄基等。这些基团可任选地被选自卤素、烷氧基和硝基中的 1-3 个取代基所取代。

术语“羟基保护基”是指通常用于阻断或保护羟基而反应在化合物的其它官能团上进行的羟基衍生物。作为示例，优选地，所述的羟基保护基可以是例如：三乙基硅基、三异丙基硅基、叔丁基二甲基硅烷基（TBS）、叔丁基二苯基硅基、甲基、叔丁基、烯丙基、苄基、甲氧基甲基（MOM）、乙氧基乙基、甲酰基、乙酰基、苯甲酰基、对硝基苯甲酰基等。

术语“环烷基氧基”指环烷基-O-，其中环烷基如上所定义。

术语“杂环基氧基”指杂环基-O-，其中杂环基如上所定义。

术语“芳基氧基”指芳基-O-，其中芳基如上所定义。

术语“杂芳基氧基”指杂芳基-O-，其中杂芳基如上所定义。

术语“烷硫基”指烷基-S-，其中烷基如上所定义。

术语“卤代烷基”指烷基被一个或多个卤素取代，其中烷基如上所定义。

术语“卤代烷氧基”指烷氧基被一个或多个卤素取代，其中烷氧基如上所定义。

术语“氘代烷基”指烷基被一个或多个氘原子取代，其中烷基如上所定义。

术语“羟烷基”指烷基被一个或多个羟基取代，其中烷基如上所定义。

术语“卤素”指氟、氯、溴或碘。

术语“羟基”指-OH。

术语“巯基”指-SH。

术语“氨基”指-NH_2。

术语“氰基”指-CN。

术语“硝基”指-NO_2。

术语“氧代基”或“氧代”指“=O”。

术语“羰基”指 C=O。

术语“羧基”指-C(O)OH。

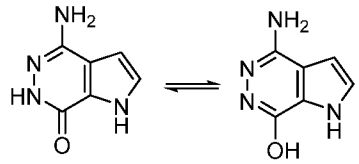
术语“羧酸酯基”指-C(O)O(烷基)、-C(O)O(环烷基)、(烷基)C(O)O-或(环烷基)C(O)O-，其中烷基和环烷基如上所定义。

本公开的化合物包括其同位素衍生物。术语“同位素衍生物”指结构不同仅在于存在一种或多种同位素富集原子的化合物。例如，具有本公开的结构，用“氘”或“氚”代替氢，或者用 ^{18}F-氟标记（^{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-碳标记；^{11}C-、^{13}C-、或者 ^{14}C-同位素）代替碳原子的化合物处于本公开的范围内。这样的化合物可用作例如生物学测定中的分析工具或探针，或者可以用作疾病的体内诊断成像示踪剂，或者作为药效学、药动学或受体研究的示踪剂。其中氘化形式的化合物为与碳原子连接的各个可用的氢原子可独立地被氘原子替换。本领域技术人员能够参考相关文献合成氘化形式的化合物。在制备氘代形式的化合物时可使用市售的氘代起始物质，或它们可使用常规技术采用氘代试剂合成，氘代试剂包括但不限于氘代硼烷、三氘代硼烷四氢呋喃溶液、氘代氢化锂铝、氘代碘乙烷和氘代碘甲烷等。氘代物通常可以保留与未氘代的化合物相当的活性，并且当氘代在某些特定位点时可以取得更好的代谢稳定性，从而获得某些治疗优势。相比于未氘代药物，氘代药物有降低毒副作用、增加药物稳定性、增强疗效、延长药物生物半衰期等优势。本公开的化合物的所有同位素组成的变换，无论放射性与否，都包括在本公开的范围之内。与碳原子连接的各个可用的氢原子可独立地被氘原子替代，其中氘取代可以是部分或完全的，部分氘取代是指至少一个氢被至少一个氘取代。当一个位置被特别地指定为氘（D）时，该位置应理解为具有大于氘的天然丰度（其为 0.015%）至少 1000 倍的丰度的氘（即至少 15%的氘掺入）。示例中化合物的具有大于氘的天然丰度可以是至少 1000 倍的丰度的氘（即至少 15%的氘掺入）、至少 2000 倍的丰度的氘（即至少 30%的氘掺入）、至少 3000 倍的丰度的氘（即至少 45%的氘掺入）、至少 3340 倍的丰度的氘（即至少 50.1%的氘掺入）、至少 3500 倍的丰度的氘（即至少 52.5%的氘掺入）、至少 4000 倍的丰度的氘（即至少 60%的氘掺入）、至少 4500 倍的丰度的氘（即至少 67.5%的氘掺入）、至少 5000 倍的丰度的氘（即至少 75%的氘掺入）、至少 5500 倍的丰度的氘（即至少 82.5%的氘掺入）、至少 6000 倍的丰度的氘（即至少 90%的氘掺入）、至少 6333.3 倍的丰度的氘（即至少 95%的氘掺入）、至少 6466.7 倍的丰度的氘（即至少 97%的氘掺入）、至少 6600 倍的丰

度的氘（即至少 99%的氘掺入）、至少 6633.3 倍的丰度的氘（即至少 99.5%的氘掺入）或更高丰度的氘。

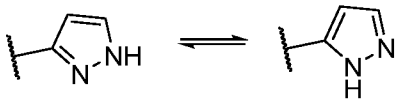
本公开化合物可以存在特定的立体异构体形式。术语“立体异构体”是指结构相同但原子在空间中的排列不同的异构体。其包括顺式和反式（或 *Z* 和 *E*）异构体、(-)-和(+)-异构体、(*R*)-和(*S*)-对映异构体、非对映异构体、(*D*)-和(*L*)-异构体、互变异构体、阻转异构体、构象异构体及其混合物（如外消旋体、非对映异构体的混合物）。本公开化合物中的取代基可以存在另外的不对称原子。所有这些立体异构体以及它们的混合物，均包括在本公开的范围内。对于所有的碳-碳双键，即使仅命名了一个构型，*Z* 型和 *E* 型均包括在内。可以通过手性合成、手性试剂或者其他常规技术制备光学活性的(-)-和(+)-异构体、(*R*)-和(*S*)-对映异构体以及(*D*)-和(*L*)-异构体。本公开某化合物的一种异构体，可以通过不对称合成或者具有手性助剂的衍生作用来制备，或者，当分子中含有碱性官能团（如氨基）或酸性官能团（如羧基）时，与适当的光学活性的酸或碱形成非对映异构体的盐，然后通过本领域所公知的常规方法进行非对映异构体拆分，得到纯的异构体。此外，对映异构体和非对映异构体的分离通常是通过色谱法完成。

本公开的化合物可以以不同的互变异构体形式存在，并且所有这样的形式包含在本公开的范围内。术语“互变异构体”或“互变异构体形式”是指平衡存在并且容易从一种异构形式转化为另一种异构形式的结构异构体。其包括所有可能的互变异构体，即以单一异构体的形式或以所述互变异构体的任意比例的混合物的形式存在。非限制性的实例包括：酮-烯醇、亚胺-烯胺、内酰胺-内酰亚胺等。内酰胺-内酰亚胺的平衡实例如下所示：



。

如当提及吡唑基时，应理解为包括如下两种结构中的任何一种或两种互变异构体的混合物：



。

所有的互变异构形式在本公开的范围内，且化合物的命名不排除任何互变异构体。

本公开所述化合物的化学结构中，键“／”表示未指定构型，即如果化学结构中存在手性异构体，键“／”可以为“  ”或“”，或者同时包含“”和“”两种构型。

“任选地”或“任选”是指意味着随后所描述的事件或环境可以但不必发生，该说明包括该事件或环境发生或不发生的场合。例如“任选的被卤素或者氰基取

代的 C_{1-6} 烷基”是指卤素或者氰基可以但不必须存在，该说明包括烷基被卤素或者氰基取代的情形和烷基不被卤素和氰基取代的情形。

“取代的”指基团中的一个或多个氢原子，优选为 1~5 个，更优选为 1～3 个氢原子彼此独立地被相应数目的取代基取代。本领域技术人员能够在不付出过多努力的情况下（通过实验或理论）确定可能或不可能的取代。例如，具有游离氢的氨基或羟基与具有不饱和（如烯属）键的碳原子结合时可能是不稳定的。

“药物组合物”表示含有一种或多种本文所述化合物或其可药用的盐或前体药物与其他化学组分的混合物，以及其他组分例如药学上可接受的载体和赋形剂。药物组合物的目的是促进对生物体的给药，利于活性成分的吸收进而发挥生物活性。

“可药用的盐”是指本公开化合物的盐，可选自无机盐或有机盐。这类盐用于哺乳动物体内时具有安全性和有效性，且具有应有的生物活性。可以在化合物的最终分离和纯化过程中，或通过使合适的基团与合适的碱或酸反应来单独制备盐。通常用于形成药学上可接受的盐的碱包括无机碱，例如氢氧化钠和氢氧化钾，以及有机碱，例如氨。通常用于形成药学上可接受的盐的酸包括无机酸以及有机酸。

针对药物或药理学活性剂而言，术语“治疗有效量”是指足以能达到或至少部分达到预期效果的药物或药剂的用量。有效量的确定因人而异，取决于受体的年龄和一般情况，也取决于具体的活性物质，个案中合适的有效量可以由本领域技术人员根据常规试验确定。

本文所用的术语“药学上可接受的”是指这些化合物、材料、组合物和/或剂型，在合理的医学判断范围内，适用于与患者组织接触而没有过度毒性、刺激性、过敏反应或其他问题或并发症，具有合理的获益/风险比，并且对预期的用途是有效。

本文所使用的，单数形式的“一个”、“一种”和“该”包括复数引用，反之亦然，除非上下文另外明确指出。

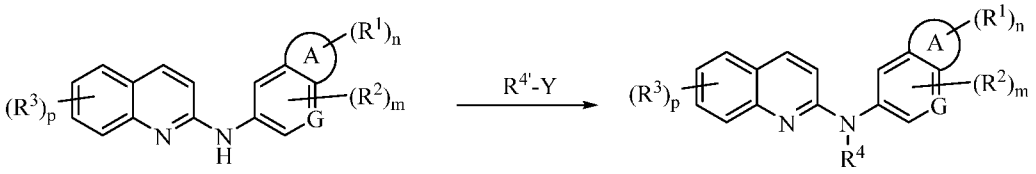
当将术语“约”应用于诸如 pH、浓度、温度等的参数时，表明该参数可以变化±10%，并且有时更优选地在±5%之内。 如本领域技术人员将理解的，当参数不是关键时，通常仅出于说明目的给出数字，而不是限制。

本公开化合物的合成方法

为了完成本公开的目的，本公开采用如下技术方案：

方案一

本公开通式(I)所示的化合物或其可药用的盐的制备方法，包括以下步骤：

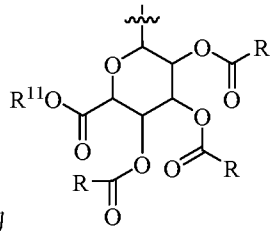
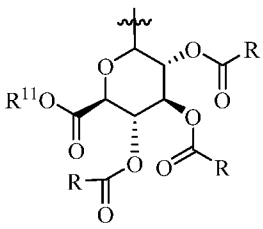


(IC) (I)

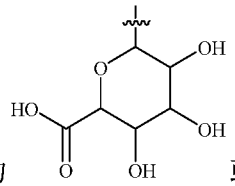
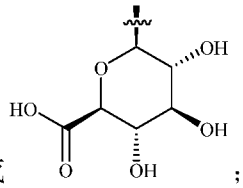
通式(IC)的化合物或其可药用的盐与 $R^{4'}$-Y 化合物在碱性条件下发生亲核取代反应，然后在碱性条件下脱去 $R^{4'}$ 上的保护基，得到通式(I)的化合物或其可药用的盐；

其中：

Y 为卤素；优选为 Br 原子；

$R^{4'}$ 为  或  ；

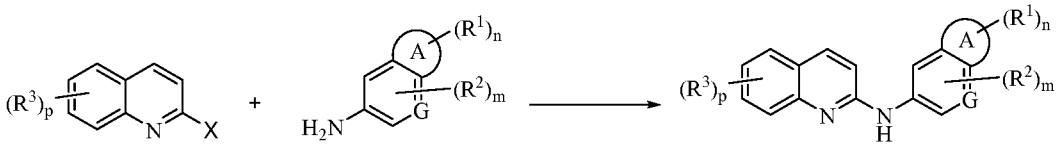
R 和 R^{11} 相同或不同，且各自独立地选自烷基、环烷基和杂环基；优选地，R 为 C_{1-6} 烷基；R^{11} 为 C_{1-6} 烷基；

R^4 为  或  ；

环 A、G、R^1 至 R^3、m、n 和 p 如通式(I)中所定义。

方案二

本公开通式(IC)所示的化合物或其可药用的盐的制备方法，包括以下步骤：



(IA) (IB) (IC)

通式(IA)化合物或其盐与通式(IB)化合物或其盐任选地在碱性条件或酸性条件下发生芳香亲核取代反应；或者任选地在碱性条件和催化剂存在下发生偶联反应，得到通式(IC)的化合物或其可药用的盐；

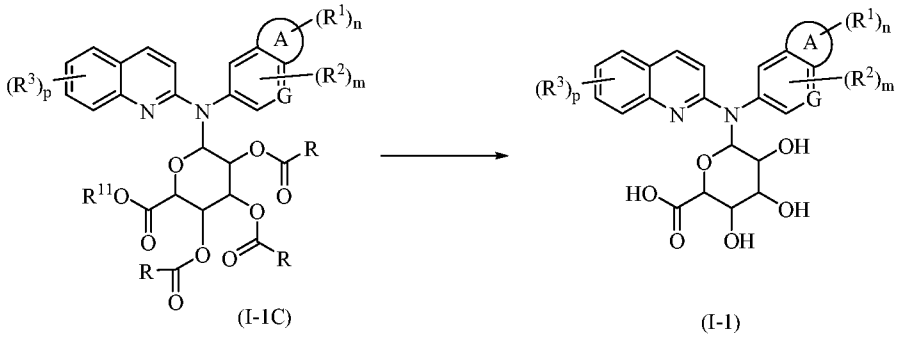
其中：

X 为卤素；优选为 Cl 原子；

环 A、G、R^1 至 R^3、m、n 和 p 如通式(IC)中所定义。

方案三

本公开通式(I-1)所示的化合物或其可药用的盐的制备方法，包括以下步骤：



(I-1C) (I-1)

通式(I-1C)化合物或其盐在碱性条件下发生酯水解反应，得到通式(I-1)的化合物或其可药用的盐；

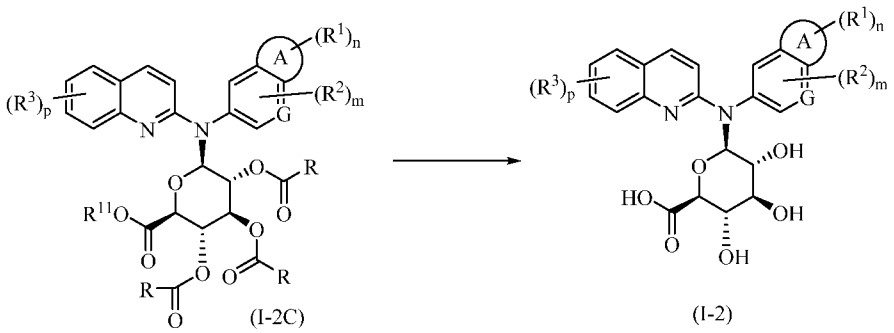
其中：

R 和 R^{11} 如通式(I-1C)中所定义；

环 A、G、R^1 至 R^3、m、n 和 p 如通式(I-1)中所定义。

方案四

本公开通式(I-2)所示的化合物或其可药用的盐的制备方法，包括以下步骤：



(I-2C) (I-2)

通式(I-2C)化合物或其盐在碱性条件下发生酯水解反应，得到通式(I-2)的化合物或其可药用的盐；

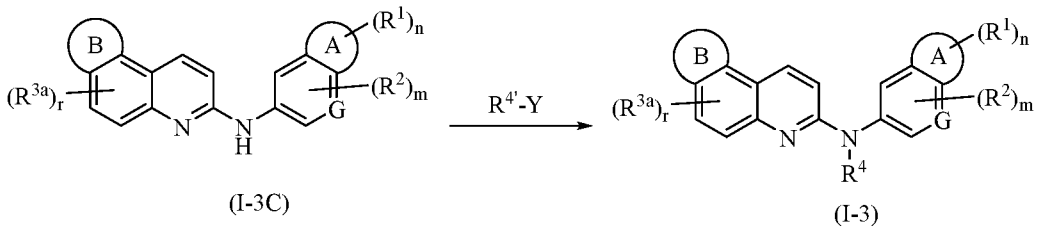
其中：

R 和 R^{11} 相同或不同，且各自独立地选自烷基、环烷基或杂环基；优选地，R 为 C_{1-6} 烷基；R^{11} 为 C_{1-6} 烷基；

环 A、G、R^1 至 R^3、m、n 和 p 如通式(I-2)中所定义。

方案五

本公开通式(I-3)所示的化合物或其可药用的盐的制备方法，包括以下步骤：



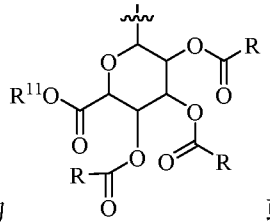
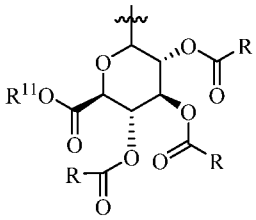
(I-3C) (I-3)

通式(I-3C)的化合物或其可药用的盐与 $R^{4'}$-Y 化合物在碱性条件下发生亲核取代反应，然后在碱性条件下脱去 $R^{4'}$ 上的保护基，得到通式(I-3)的化合物或其可药

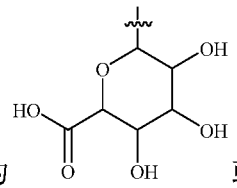
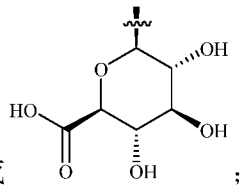
用的盐；

其中：

Y 为卤素；优选为 Br 原子；

$R^{4'}$ 为  或  ；

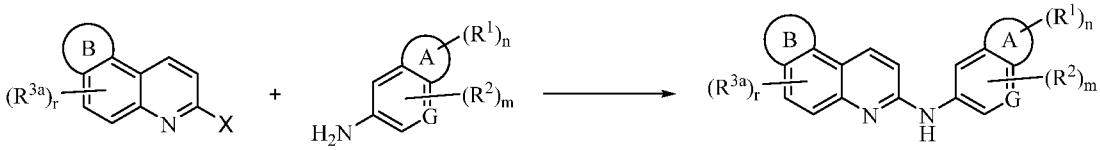
R 和 R^{11} 相同或不同，且各自独立地选自烷基、环烷基和杂环基；优选地，R 为 C_{1-6} 烷基；R^{11} 为 C_{1-6} 烷基；

R^4 为  或  ；

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

方案六

本公开通式(I-3C)所示的化合物或其可药用的盐的制备方法，包括以下步骤：



(I-3A) (IB) (I-3C)

通式(I-3A)化合物或其盐与通式(IB)化合物或其盐任选地在碱性条件或酸性条件下发生亲核取代反应；或者任选地在碱性条件和催化剂存在下发生偶联反应，得到通式(I-3C)的化合物或其可药用的盐；

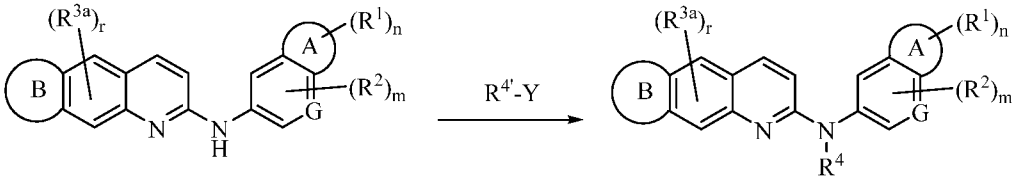
其中：

X 为卤素；优选为 Cl 原子；

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

方案七

本公开通式(I-4)所示的化合物或其可药用的盐的制备方法，包括以下步骤：

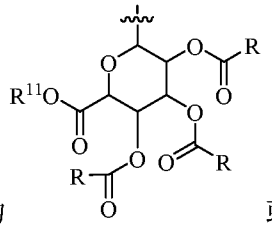
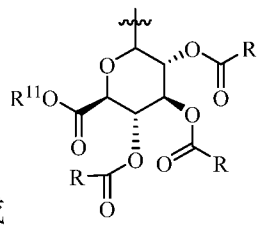


(I-4C) (I-4)

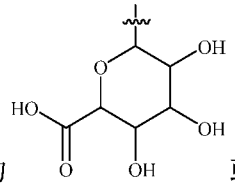
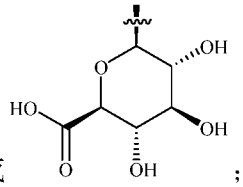
通式(I-4C)的化合物或其可药用的盐与 $R^{4'}$ -Y 化合物在碱性条件下发生亲核取代反应，然后在碱性条件下脱去 $R^{4'}$ 上的保护基，得到通式(I-4)的化合物或其可药用的盐；

其中：

Y 为卤素；优选为 Br 原子；

$R^{4'}$ 为  或  ；

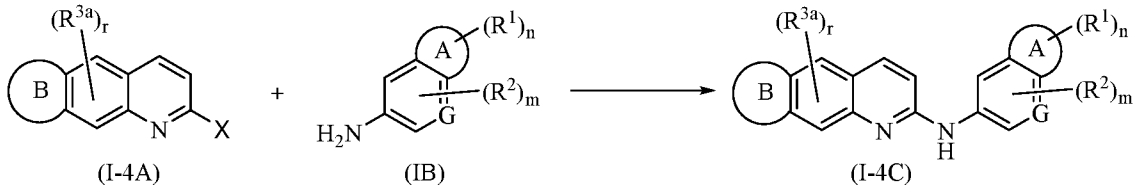
R 和 R^{11} 相同或不同，且各自独立地选自烷基、环烷基和杂环基；优选地，R 为 C_{1-6} 烷基；R^{11} 为 C_{1-6} 烷基；

R^4 为  或  ；

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

方案八

本公开通式(I-4C)所示的化合物或其可药用的盐的制备方法，包括以下步骤：



(I-4A) (IB) (I-4C)

通式(I-4A)化合物或其盐与通式(IB)化合物或其盐任选地在碱性条件或酸性条件下发生亲核取代反应；或者任选地在碱性条件和催化剂存在下发生偶联反应，得到通式(I-4C)的化合物或其可药用的盐；

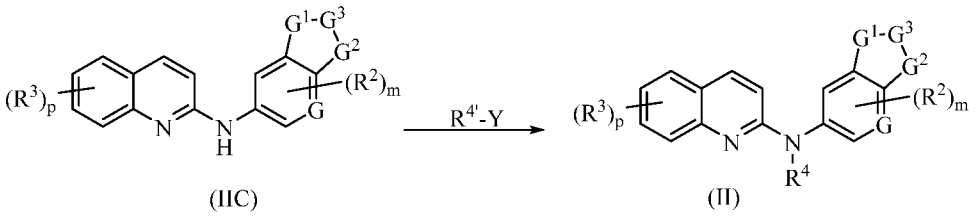
其中：

X 为卤素；优选为 Cl 原子；

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

方案九

本公开通式(II)所示的化合物或其可药用的盐的制备方法，包括以下步骤：

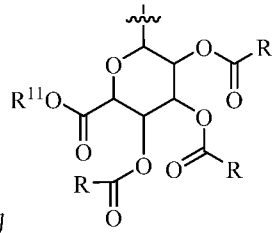
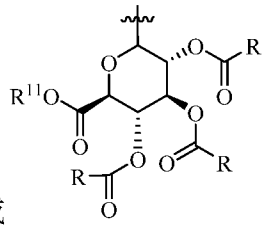


(IIC) (II)

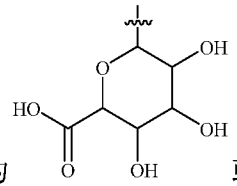
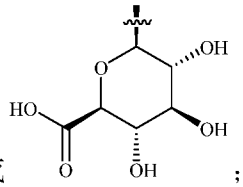
通式(IIC)的化合物或其可药用的盐与 $R^{4'}$ -Y 化合物在碱性条件下发生亲核取代反应，然后在碱性条件下脱去 $R^{4'}$ 上的保护基，得到通式(II)的化合物或其可药用的盐；

其中：

Y 为卤素；优选为 Br 原子；

$R^{4'}$ 为  或  ；

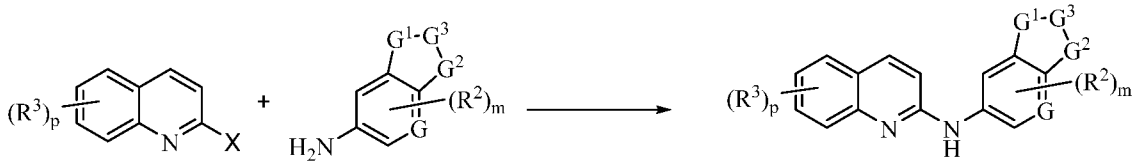
R 和 R^{11} 相同或不同，且各自独立地选自烷基、环烷基和杂环基；优选地，R 为 C_{1-6} 烷基；R^{11} 为 C_{1-6} 烷基；

R^4 为  或  ；

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

方案十

本公开通式(IIC)所示的化合物或其可药用的盐的制备方法，包括以下步骤：



(IA) (IIB) (IIC)

通式(IA)化合物或其盐与通式(IIB)化合物或其盐任选地在碱性条件或酸性条件下发生亲核取代反应；或者任选地在碱性条件和催化剂存在下发生偶联反应，得到通式(IIC)的化合物或其可药用的盐；

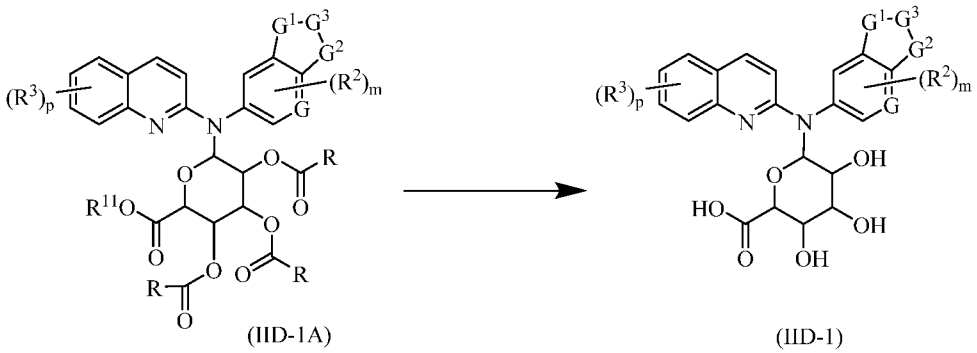
其中：

X 为卤素；优选为 Cl 原子；

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

方案十一

本公开通式(IID-1)所示的化合物或其可药用的盐的制备方法，包括以下步骤：



(IID-1A) (IID-1)

通式(IID-1A)化合物或其盐在碱性条件下发生酯水解反应，得到通式(IID-1)的化合物或其可药用的盐；

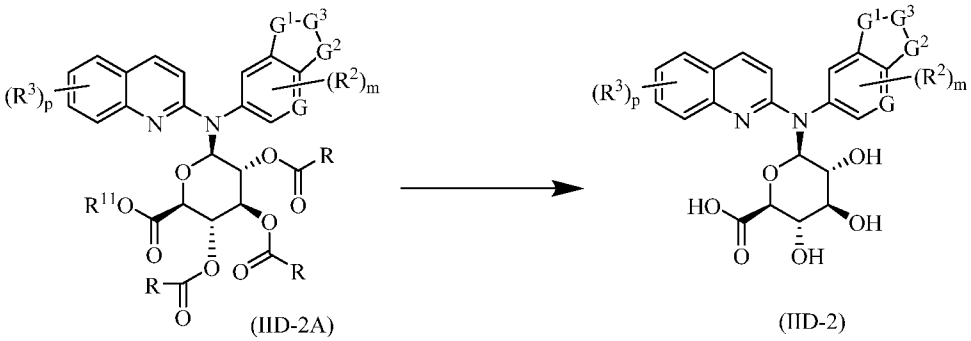
其中：

R 和 R^{11} 相同或不同，且各自独立地选自烷基、环烷基和杂环基；优选地，R 为 C_{1-6} 烷基；R^{11} 为 C_{1-6} 烷基；

G、G^1、G^2、G^3、R^2、R^3、m 和 p 如通式(IID-1)中所定义。

方案十二

本公开通式(IID-2)所示的化合物或其可药用的盐的制备方法，包括以下步骤：



(IID-2A) (IID-2)

通式(IID-2A)化合物或其盐在碱性条件下发生酯水解反应，得到通式(IID-2)的化合物或其可药用的盐；

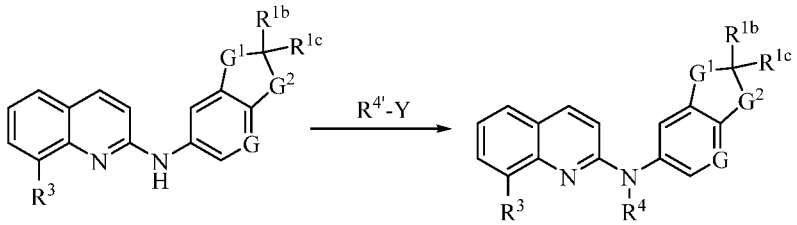
其中：

R 和 R^{11} 相同或不同，且各自独立地选自烷基、环烷基和杂环基；优选地，R 为 C_{1-6} 烷基；R^{11} 为 C_{1-6} 烷基；

G、G^1、G^2、G^3、R^2、R^3、m 和 p 如通式(IID-2)中所定义。

方案十三

本公开通式(II-1)所示的化合物或其可药用的盐的制备方法，包括以下步骤：

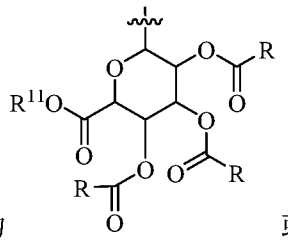
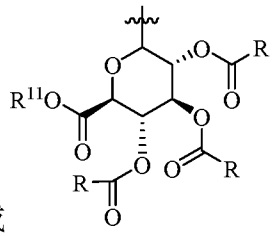


(II-1C) (II-1)

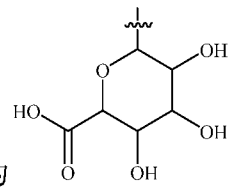
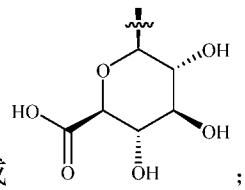
通式(II-1C)的化合物或其可药用的盐与 $R^{4'}$-Y 化合物在碱性条件下发生亲核取代反应，然后在碱性条件下脱去 $R^{4'}$ 上的保护基，得到通式(II-1)的化合物或其可药用的盐；

其中：

Y 为卤素；优选为 Br 原子；

$R^{4'}$ 为  或  ；

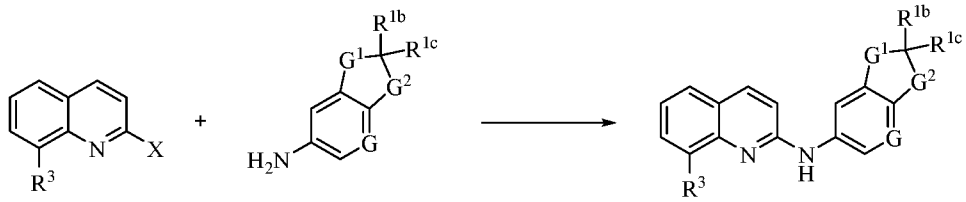
R 和 R^{11} 相同或不同，且各自独立地选自烷基、环烷基和杂环基；优选地，R 为 C_{1-6} 烷基；R^{11} 为 C_{1-6} 烷基；

R^4 为  或  ；

G、G^1、G^2、R^{1b}、R^{1c} 和 R^3 如通式(II-1)中所定义；优选地，R^3 为卤素。

方案十四

本公开通式(II-1C)所示的化合物或其可药用的盐的制备方法，包括以下步骤：



(II-1A) (II-1B) (II-1C)

通式(II-1A)化合物或其盐与通式(II-1B)化合物或其盐任选地在碱性条件或酸性条件下发生亲核取代反应；或者任选地在碱性条件和催化剂存在下发生偶联反应，得到通式(II-1C)的化合物或其可药用的盐；

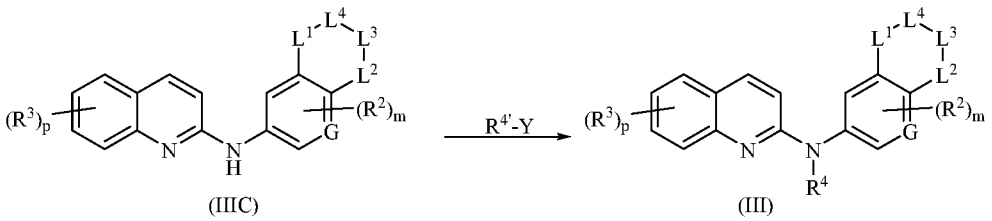
其中：

X 为卤素；优选为 Cl 原子；

G、G^1、G^2、R^{1b}、R^{1c} 和 R^3 如通式(II-1C)中所定义；优选地，R^3 为卤素。

方案十五

本公开通式(III)所示的化合物或其可药用的盐的制备方法，包括以下步骤：

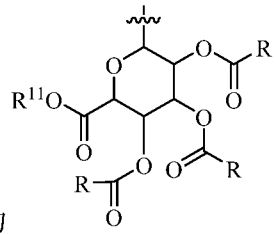
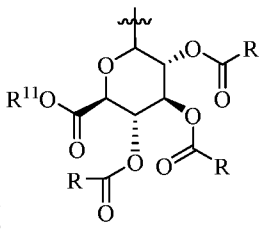


(IIIC) (III)

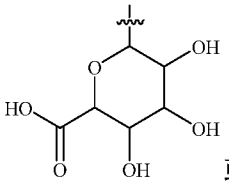
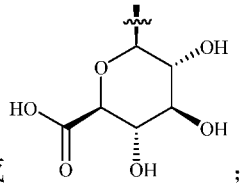
通式(IIIC)的化合物或其可药用的盐与 $R^{4'}$ -Y 化合物在碱性条件下发生亲核取代反应，然后在碱性条件下脱去 $R^{4'}$ 上的保护基，得到通式(III)的化合物或其可药用的盐；

其中：

Y 为卤素；优选为 Br 原子；

$R^{4'}$ 为  或  ；

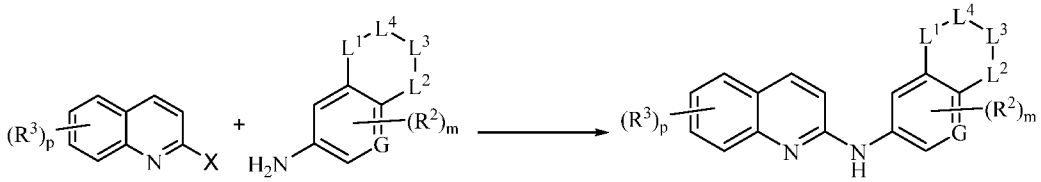
R 和 R^{11} 相同或不同，且各自独立地选自烷基、环烷基和杂环基；优选地，R 为 C_{1-6} 烷基；R^{11} 为 C_{1-6} 烷基；

R^4 为  或  ；

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

方案十六

本公开通式(IIIC)所示的化合物或其可药用的盐的制备方法，包括以下步骤：



(IA) (IIIB) (IIIC)

通式(IA)化合物或其盐与通式(IIIB)化合物或其盐任选地在碱性条件或酸性条件下发生亲核取代反应；或者任选地在碱性条件和催化剂存在下发生偶联反应，得到通式(IIIC)的化合物或其可药用的盐；

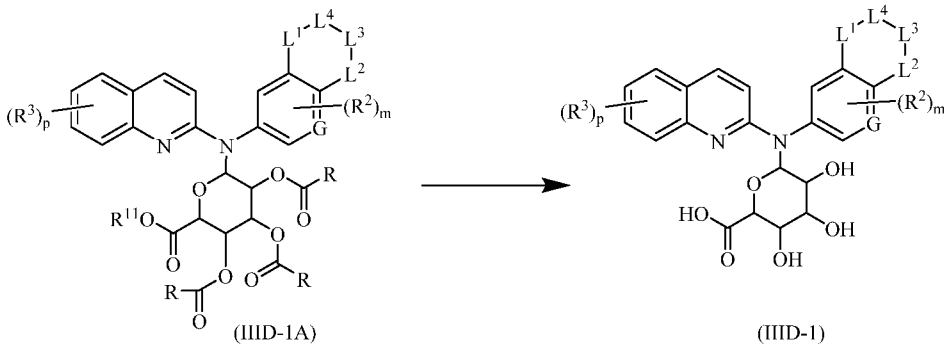
其中：

X 为卤素；优选为 Cl 原子；

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

方案十七

本公开通式(IIID-1)所示的化合物或其可药用的盐的制备方法，包括以下步骤：



(IIID-1A) (IIID-1)

通式(IIID-1A)化合物或其盐在碱性条件下发生酯水解反应，得到通式(IIID-1)

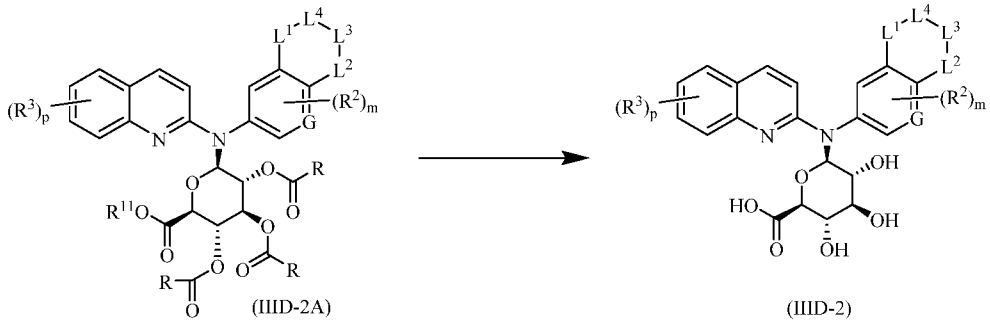
的化合物或其可药用的盐；

其中：

R 和 R^{11} 相同或不同，且各自独立地选自烷基、环烷基和杂环基；优选地，R 为 C_{1-6} 烷基；R^{11} 为 C_{1-6} 烷基；

G、L^1、L^2、L^3、L^4、R^2、R^3、m 和 p 如通式(IIID-1)中所定义。

方案十八



(IIID-2A) (IIID-2)

通式(IIID-2A)化合物或其盐在碱性条件下发生酯水解反应，得到通式(IIID-2)的化合物或其可药用的盐；

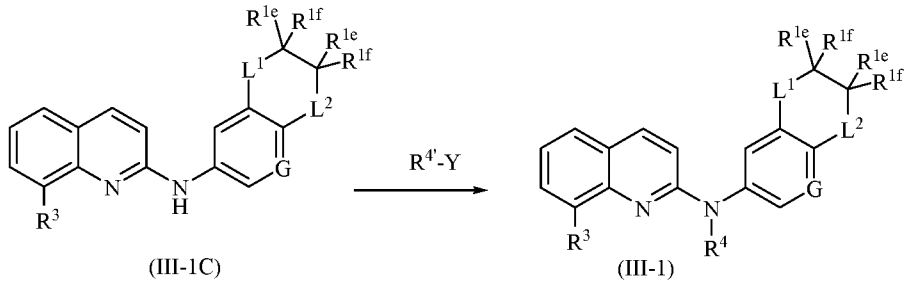
其中：

R 和 R^{11} 相同或不同，且各自独立地选自烷基、环烷基和杂环基；优选地，R 为 C_{1-6} 烷基；R^{11} 为 C_{1-6} 烷基；

G、L^1、L^2、L^3、L^4、R^2、R^3、m 和 p 如通式(IIID-2)中所定义。

方案十九

本公开通式(III-1)所示的化合物或其可药用的盐的制备方法，包括以下步骤：

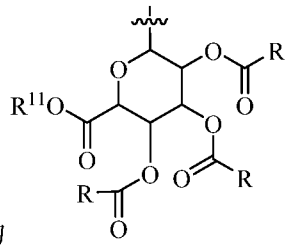
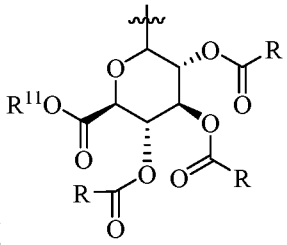


(III-1C) (III-1)

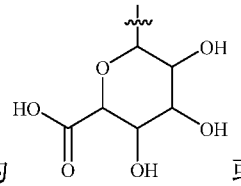
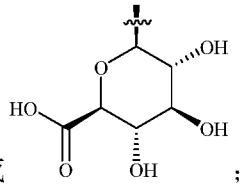
通式(III-1C)的化合物或其可药用的盐与 $R^{4'}$-Y 化合物在碱性条件下发生亲核取代反应，然后在碱性条件下脱去 $R^{4'}$ 上的保护基，得到通式(III-1)的化合物或其可药用的盐；

其中：

Y 为卤素；优选为 Br 原子；

$R^{4'}$ 为  或  ；

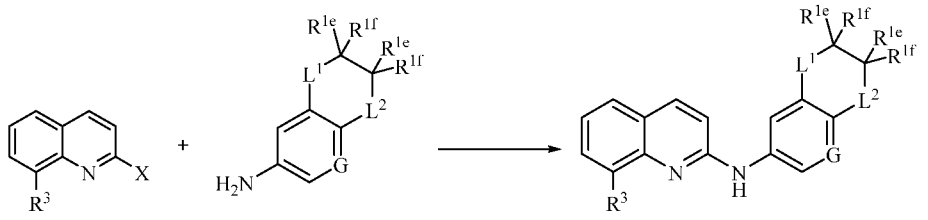
R 和 R^{11} 相同或不同，且各自独立地选自烷基、环烷基和杂环基；优选地，R 为 C_{1-6} 烷基；R^{11} 为 C_{1-6} 烷基；

R^4 为  或  ；

G、L^1、L^2、R^{1e}、R^{1f} 和 R^3 如通式(III-1)中所定义；优选地，R^3 为卤素。

方案二十

本公开通式(III-1C)所示的化合物或其可药用的盐的制备方法，包括以下步骤：



(II-1A) (III-1B) (III-1C)

通式(II-1A)化合物或其盐与通式(III-1B)化合物或其盐任选地在碱性条件或酸性条件下发生亲核取代反应；或者任选地在碱性条件和催化剂存在下发生偶联反应，得到通式(III-1C)的化合物或其可药用的盐；

其中：

X 为卤素；优选为 Cl 原子；

G、L^1、L^2、R^{1e}、R^{1f} 和 R^3 如通式(III-1C)中所定义；优选地，R^3 为卤素。

以上合成方案中提供所述碱性条件的试剂包括有机碱和无机碱类，所述的有机碱类包括但不限于三乙胺、吡啶、*N,N*-二异丙基乙胺、正丁基锂、二异丙基氨基锂、醋酸钠、醋酸钾、叔丁醇钠、叔丁醇钾或 1,8-二氮杂二环十一碳-7-烯，所述的无机碱类包括但不限于氢化钠、磷酸钾、碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯、碳酸镉、氢氧化钠、一水合氢氧化锂、氢氧化锂和氢氧化钾；优选地，所述提供碱性条件的试剂选自一水合氢氧化锂、碳酸钾、碳酸铯和碳酸镉；方案二、六、八、十、十四、十六和二十中所述提供碱性条件的试剂更优选为碳酸钾或碳酸铯；方案一、五、七、九、十三、十五和十九中所述亲核取代反应中提供碱性条件的试剂更优选为碳酸镉。

方案三、四、十一、十二、十七和十八中所述碱性条件的试剂优选为一水合氢氧化锂，更优选为一水合氢氧化锂和过氧化氢。

方案一、五、七、九、十三、十五和十九中所述脱去 $R^{4'}$ 上的保护基的反应中提供碱性条件的试剂优选为一水合氢氧化锂，更优选为一水合氢氧化锂和过氧化氢。

以上合成方案中提供所述酸性条件的试剂包括但不限于苯六甲酸、氮硫方酸、三氯乙酸、三硝基苯磺酸、三氟甲磺酸和三氟乙酸；优选地，所述提供酸性条件的试剂为三氟乙酸。

以上合成方案中所涉及的酯水解反应优选在一水合氢氧化锂和过氧化氢条件下进行。

以上合成方案中所述的催化剂包括但不限于四(三苯基膦)钯、二氯化钯、醋酸钯、甲烷磺酸(2-二环己基膦)-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯)(2'-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(II)、1,1'-双(二苄基膦)二氯二茂铁钯、[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯、[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物、三(二亚苄基丙酮)二钯和 4,5-双(二苯基膦)-9,9-二甲基氧杂蒽；优选地，催化剂选自甲烷磺酸(2-二环己基膦)-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯)(2'-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(II)、三(二亚苄基丙酮)二钯和 4,5-双(二苯基膦)-9,9-二甲基氧杂蒽。

上述步骤的反应优选在溶剂中进行，所用的溶剂包括但不限于：吡啶、乙二醇二甲醚、醋酸、甲醇、乙醇、乙腈、正丁醇、甲苯、四氢呋喃、二氯甲烷、石油醚、乙酸乙酯、正己烷、二甲基亚砜、1,4-二氧六环、水、*N,N*-二甲基甲酰胺、*N,N*-二甲基乙酰胺、1,2-二溴乙烷及其混合物。

附图说明

图 1：本公开化合物 **1** 对硫酸钠葡聚糖（DSS）诱导的 UC 小鼠体重的影响。其中，#P<0.05 表示模型组与正常对照组比较具有显著性差异，##P<0.01 表示模型组与正常对照组比较具有高度显著性差异，###P<0.001 表示模型组与正常对照组比较具有极高度显著性差异；*P<0.05 表示给药组与模型组比较具有显著性差异，**P<0.01 表示给药组与模型组比较具有高度显著性差异，***P<0.001 表示给药组与模型组比较具有极高度显著性差异。

图 2：本公开化合物 **1** 对硫酸钠葡聚糖（DSS）诱导的 UC 小鼠结肠长度的影响。其中，#P<0.05 表示模型组与正常对照组比较具有显著性差异，##P<0.01 表示模型组与正常对照组比较具有高度显著性差异，###P<0.001 表示模型组与正常对照组比较具有极高度显著性差异；*P<0.05 表示给药组与模型组比较具有显著性差异，**P<0.01 表示给药组与模型组比较具有高度显著性差异，***P<0.001 表示给药组与模型组比较具有极高度显著性差异。

具体实施方式

以下结合实施例进一步描述本公开，但这些实施例并非限制着本公开的范围。

实施例

化合物的结构是通过核磁共振(NMR)或/和质谱(MS)来确定的。NMR 位移(δ)以 10^{-6} (ppm)的单位给出。NMR 的测定是用 Bruker AVANCE-400 核磁仪，测定溶剂为氘代二甲基亚砜(DMSO-d_6)、氘代氯仿($CDCl_3$)、氘代甲醇(CD_3OD)，内标为四甲基硅烷(TMS)。

MS 的测定用 Agilent 1200 /1290 DAD- 6110/6120 Quadrupole MS 液质联用仪(生产商：Agilent，MS 型号：6110/6120 Quadrupole MS)、waters ACQuity UPLC-QD/SQD(生产商：waters，MS 型号：waters ACQuity Qda Detector/waters SQ Detector)、THERMO Ultimate 3000-Q Exactive (生产商：THERMO，MS 型号：THERMO Q Exactive)。

高效液相色谱法（HPLC）分析使用 Agilent HPLC 1200DAD、Agilent HPLC 1200VWD 和 Waters HPLC e2695-2489 高效液相色谱仪。

手性 HPLC 分析测定使用 Agilent 1260 DAD 高效液相色谱仪。

高效液相制备使用 Waters 2545-2767、Waters 2767-SQ Detecor2、Shimadzu LC-20AP 和 Gilson GX-281 制备型色谱仪。

手性制备使用 Shimadzu LC-20AP 制备型色谱仪。

CombiFlash 快速制备仪使用 Combiflash Rf200 (TELEDYNE ISCO)。

薄层层析硅胶板使用烟台黄海 HSGF254 或青岛 GF254 硅胶板，薄层色谱法(TLC)使用的硅胶板采用的规格是 0.15 mm～0.2 mm，薄层层析分离纯化产品采用的规格是 0.4 mm～0.5 mm。

硅胶柱色谱法一般使用烟台黄海硅胶 200~300 目硅胶为载体。

激酶平均抑制率及 IC_{50} 值的测定用 NovoStar 酶标仪(德国 BMG 公司)。

本公开的已知的起始原料可以采用或按照本领域已知的方法来合成，或可购买自 ABCR GmbH & Co. KG、Acros Organics、Aldrich Chemical Company、韶远化学科技(Accela ChemBio Inc) 、达瑞化学品等公司。

实施例中无特殊说明，反应均能够在氩气氛或氮气氛下进行。

氩气氛或氮气氛是指反应瓶连接一个约 1L 容积的氩气或氮气气球。

氢气氛是指反应瓶连接一个约 1L 容积的氢气气球。

加压氢化反应使用 Parr 3916EKX 型氢化仪和清蓝 QL-500 型氢气发生器或 HC2-SS 型氢化仪。

氢化反应通常抽真空，充入氢气，反复操作 3 次。

微波反应使用 CEM Discover-S 908860 型微波反应器。

实施例中无特殊说明，溶液是指水溶液。

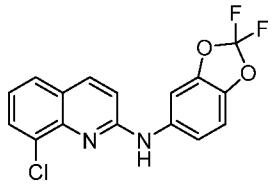
实施例中无特殊说明，反应的温度为室温，为 20℃～30℃。

实施例中的反应进程的监测采用薄层色谱法(TLC)，反应所使用的展开剂，纯化化合物采用的柱层析的洗脱剂的体系和薄层色谱法的展开剂体系包括：A：二氯

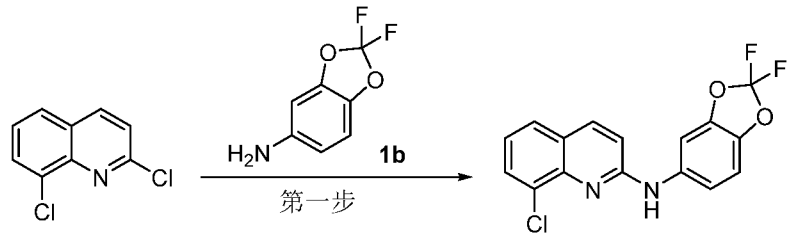
甲烷/甲醇体系，B：正己烷/乙酸乙酯体系，溶剂的体积比根据化合物的极性不同而进行调节，也可以加入少量的三乙胺和醋酸等碱性或酸性试剂进行调节。

实施例 1

8-氯-*N*-(2,2-二氟苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烷-5-基)喹啉-2-胺 **1**



1



1a **1**

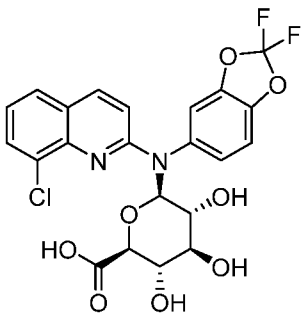
将 2,8-二氯喹啉 **1a** (100 mg，0.51 mmol，毕得医药)、5-氨基-2,2-二氟-1,3-苯并[1,3]二氧杂环戊烷 **1b** (105 mg，0.61 mmol，上海皓鸿)溶解在异丙醇(1 mL)中，加热升温至 90℃反应 12 小时。冷却至室温，反应液过滤后经高效液相制备色谱法(Waters 2767-SQ Detecor2，洗脱体系：0.1%的甲酸水溶液和乙腈，乙腈的梯度：65%-85%，流速：30 mL/min)分离纯化，得到标题化合物 **1** (150 mg，产率 89%)。

MS m/z (ESI)：335.0 [M+1]。

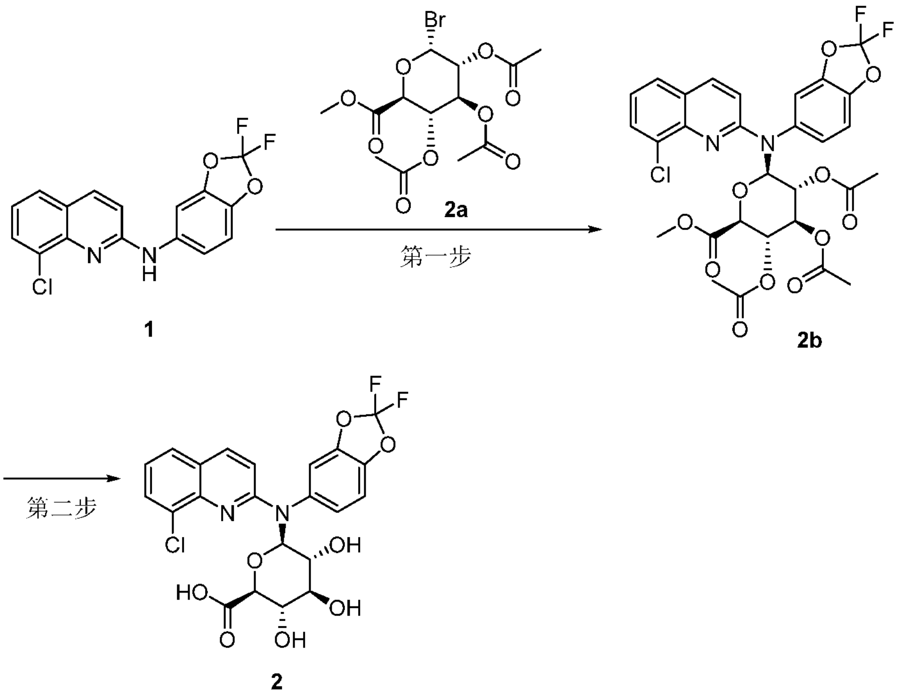
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.99 (s, 1H), 8.88 (d, 1H), 8.17 (d, 1H), 7.81 (dd, 1H), 7.77 (dd, 1H), 7.50 (dd, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.32 (t, 1H), 7.14 (d, 1H)。

实施例 2

(*2S*,*3S*,*4S*,*5R*,*6R*)-6-((8-氯喹啉-2-基)(2,2-二氟苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烷-5-基)氨基)-3,4,5-三羟基四氢-2*H*-吡喃-2-羧酸 **2**



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]二氧杂环戊烷-5-基)氨基)-6-(甲氧基羰基)四氢-2*H*-吡喃-3,4,5-三醋酸酯 **2b**

将化合物 **1** (500 mg，1.49 mmol)溶解在甲苯(30 mL)中，加入碳酸镉(155 mg, 0.90 mmol)，加热至 140℃分水反应 12 小时，再加入 1-溴-1-脱氧-2,3,4-三-O-乙酰基-α-D-葡萄糖醛酸甲酯 **2a** (1.05 g，2.64 mmol，韶远化学科技)，140℃分水反应 24 小时。冷却至室温，减压浓缩除去甲苯，用柱层析色谱法以洗脱剂体系 B 纯化得到标题化合物 **2b** (340 mg，产率 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]二氧杂环戊烷-5-基)氨基)-3,4,5-三羟基四氢-2*H*-吡喃-2-羧酸 **2**

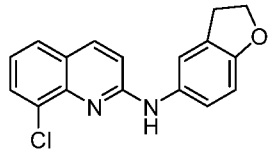
将一水合氢氧化锂(450 mg，10.74 mmol)溶解在水(5 mL)中，加入过氧化氢(1 mL)，室温搅拌 10 分钟。将该溶液加入到化合物 **2b** (340 mg，0.52 mmol)的四氢呋喃溶液(15 mL)中，室温搅拌 2 小时。用饱和硫代硫酸钠溶液(20 mL)淬灭后，用 1 N 盐酸溶液调节至 pH 为 3，用乙酸乙酯(50 mL×3)萃取，饱和氯化钠溶液(100 mL)洗涤，有机相减压浓缩后经高效液相制备色谱法(Waters 2767-SQ Detecor2，洗脱体系：10 mmol/L 的碳酸氢铵水溶液和乙腈，乙腈的梯度：25%-45%，流速：30 mL/min)分离纯化，得到标题化合物 **2** (95 mg，产率 36%)。

MS m/z (ESI)：511.0 [M+1]。

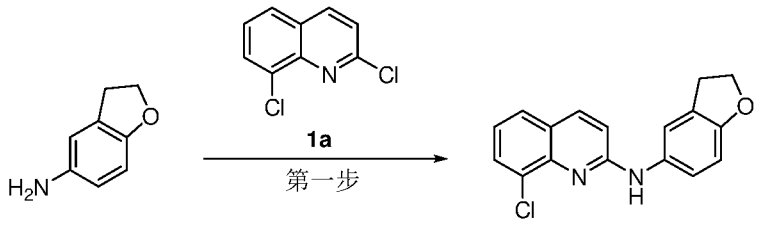
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.06 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.34-7.22 (m, 2H), 6.60 (d, 1H), 6.30 (d, 1H), 5.05-4.82 (m, 2H), 3.55-3.36 (m, 4H), 2.98 (t, 1H)。

实施例 3

8-氯-*N*-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)喹啉-2-胺 **3**



3



3a **3**

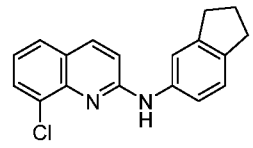
将化合物 **1a** (100 mg，0.51 mmol，毕得医药)、5-氨基-2,3-二氢苯并呋喃 **3a** (105 mg，0.61 mmol，毕得医药)、三氟乙酸(0.15 mL，2.0 mmol)加入到异丙醇(1 mL)中，加热升温至 90℃反应 12 小时。冷却至室温，反应液过滤后经高效液相制备色谱法(Waters 2767-SQ Detecor2，洗脱体系：0.1%的甲酸水溶液和乙腈，乙腈的梯度：45%-65%，流速：30 mL/min)分离纯化，得到标题化合物 **3** (115 mg，产率 77%)。

MS m/z (ESI)：297.0 [M+1]。

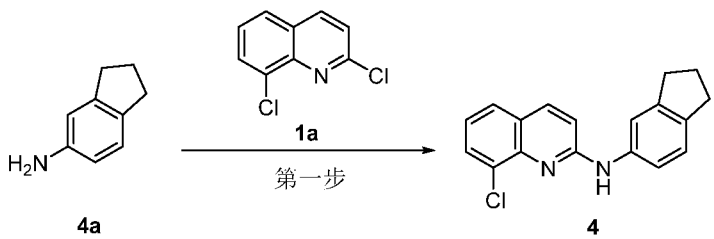
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.51 (s, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.80-7.65 (m, 3H), 7.23 (t, 1H), 7.07 (d, 1H), 6.75 (d, 1H), 4.52 (t, 2H), 3.22 (t, 2H)。

实施例 4

8-氯-*N*-(2,3-二氢-1*H*-茚-5-基)喹啉-2-胺



4



4a **4**

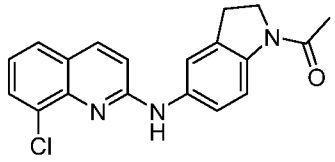
将 5-氨基茚满 **4a** (168 mg，1.26 mmol，TCI)、化合物 **1a** (100 mg，0.51 mmol，上海皓鸿)和三氟乙酸(173 mg，1.51 mmol)溶于异丙醇(3 mL)中。将反应加热至 100℃反应 12 小时。冷却至室温，反应液过滤经高效液相制备色谱法(Waters 2767-SQ Detecor2，洗脱体系：10 mmol/L 碳酸氢铵的水溶液和乙腈，乙腈的梯度：65%-85%，流速：30 mL/min)分离纯化，得到标题化合物 **4** (129 mg，产率：87%)。

MS m/z (ESI)：295.1 [M+1]。

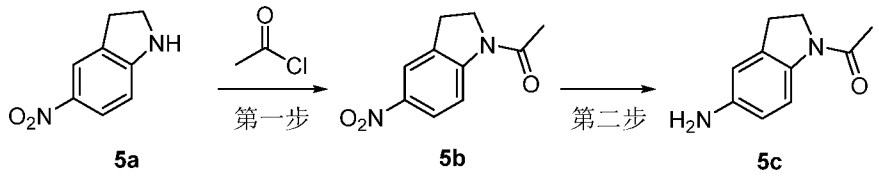
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) 7.90 (d, 1H), 7.69 (dd, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.57 dd, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.21 (t, 1H), 7.01 (d, 1H), 6.96 (s, 1H), 3.04-2.90 (m, 4H), 2.17-2.09 (m, 2H)。

实施例 5

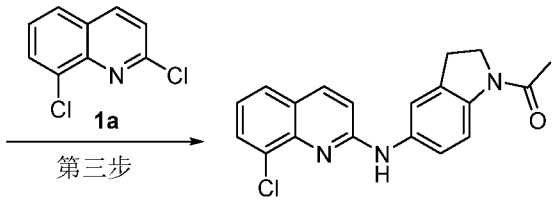
1-(5-((8-氯喹啉-2-基)氨基)吲哚啉-1-基)乙烷-1-酮 **5**



5



5a **5b** **5c**



1a

5

第一步

1-(5-硝基吲哚啉-1-基)乙烷-1-酮 **5b**

将 5-硝基二氢吲哚 **5a** (2.0 g，12.19 mmol，毕得医药)、三乙胺 (1.6 g，15.85 mmol)加入到 40 mL 二氯甲烷，0°C 缓慢加入乙酰氯(1.24 g，15.85 mmol)。然后自然升至室温，继续反应 2 小时。向体系内加入 30 mL 水，用二氯甲烷萃取(50 mL×3)，合并有机相，用饱和氯化钠溶液洗涤(50 mL×2)，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化所得残余物，得到标题化合物 **5b** (1.8 g，产率：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**

将化合物 **5b** (0.8 g，3.88 mmol)加入到 10 mL 甲醇中，加入钯碳(10%，0.2 g)，氢气置换三次排出空气，在氢气氛下反应 2 小时。过滤除去钯碳，减压浓缩滤液，得到粗品标题化合物 **5c** (0.5 g)，粗产品直接用于下一步反应。

MS m/z (ESI)：177.1 [M+1]。

第三步

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

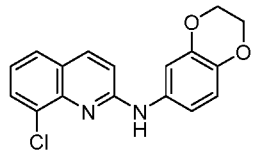
将化合物 **5c** (100 mg，0.57 mmol)、2,8-二氯喹啉 **1a** (112 mg，0.57 mmol，毕得医药)、三氟乙酸(64.72 mg，0.57 mmol)溶于异丙醇(1 mL)中，然后加热至 90°C 反应 12 小时。冷却至室温，反应液减压浓缩除去溶剂，残余物用薄层色谱法(TLC)，以展开剂体系 B 纯化得到标题产物 **5** (48 mg，产率：25%)。

MS m/z (ESI)：338.1 [M+1]。

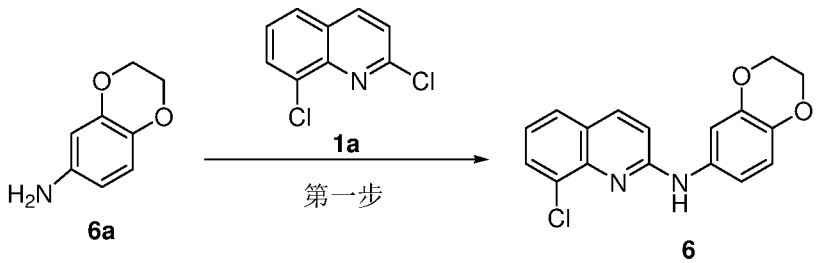
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.76 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.10 (d, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.89-7.65 (m, 3H), 7.26 (t, 1H), 7.12 (d, 1H), 4.11 (t, 2H), 3.19 (t, 2H), 2.15 (s, 3H)。

实施例 6

8-氯-*N*-(2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二氧杂环己烷-6-基)喹啉-2-胺 **6**



6



6

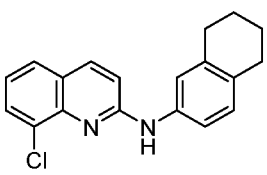
将 6-氨基-1,4-苯并二氧杂环己烷 **6a** (95 mg，0.63 mmol，TCI)、2,8-二氯喹啉 **1a** (50 mg，0.25 mmol，毕得医药)溶于异丙醇(3 mL)中。将反应液加热至 100°C 反应 12 小时。冷却至室温，反应液过滤后经高效液相制备色谱法(Waters 2767-SQ Detecor2，洗脱体系：10 mmol/L 碳酸氢铵的水溶液和乙腈，乙腈的梯度：58%-78%，流速：30 mL/min)分离纯化，得到标题化合物 **6** (63 mg，产率：80%)。

MS m/z (ESI)：313.1 [M+1]。

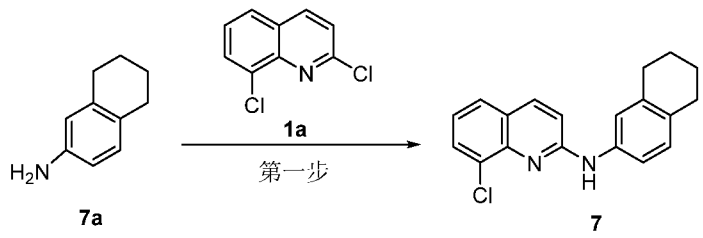
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) 7.90 (d, 1H), 7.73 (dd, 1H), 7.57 (dd, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.21 (t, 1H), 7.04 (dd, 1H), 6.96 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.35-4.26 (m, 4H)。

实施例 7

8-氯-*N*-(5,6,7,8-四氢萘-2-基)喹啉-2-胺 **7**



7



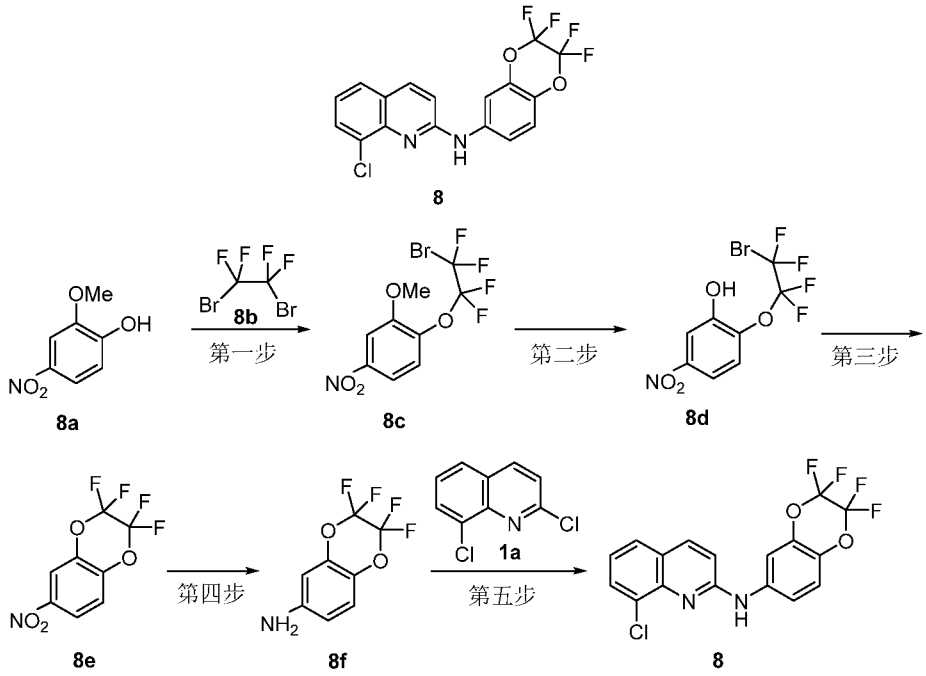
将 5,6,7,8-四氢-2-萘胺 **7a** (147 mg，0.51 mmol，TCI)、2,8-二氯喹啉 **1a** (100 mg，0.51 mmol，毕得医药)和三氟乙酸(173 mg，1.51 mmol)溶于异丙醇(3 mL)中。将反应加热至 100℃反应 12 小时。冷却至室温，反应液过滤，经高效液相制备色谱法(Waters 2767-SQ Detecor2，洗脱体系：10 mmol/L 碳酸氢铵的水溶液和乙腈，乙腈的梯度：60%-80%，流速：30 mL/min)分离纯化，得到标题化合物 **7** (136 mg，产率：87%)。

MS m/z (ESI)：309.1 [M+1]。

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) 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)。

实施例 8

8-氯-*N*-(2,2,3,3-四氟-2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二氧杂环己烷-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**

将 2-甲氧基-4-硝基苯酚 **8a** (2.0 g，11.82 mmol，毕得医药)、碳酸铯 (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)溶于 30 mL 二甲亚砜，升至 100℃反应 12 小时。冷却至室温，加入 50 mL 的 2 N 氢氧化钠溶液，用乙醚萃取(50 mL×3)，合并有机相，随

后用 2 N 的氢氧化钠溶液洗涤(50 mL×3)，饱和氯化钠溶液洗涤(50 mL×2)，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化所得残余物，得到标题化合物 **8c** (2.6 g，产率：64%)。

第二步

2-(2-溴-1,1,2,2-四氟乙氧基)-5-硝基苯酚 **8d**

将化合物 **8c** (2.6 g，7.56 mmol)加入到 46 mL 醋酸中，加入氢溴酸溶液(40% 质量分数，19 mL)，升温至 120℃，反应 30 小时。冷却至室温，反应加入 50 mL 水，使用二氯甲烷萃取(50 mL×3)。有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，用硅胶柱层析色谱法以洗脱剂体系 B 纯化所得残余物，得到标题化合物 **8d** (2.0 g，产率：79%)。

MS m/z (ESI)：331.9 [M-1]。

第三步

2,2,3,3-四氟-6-硝基-2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二氧杂环己烷 **8e**

将化合物 **8d** (200 mg，0.60 mmol)溶于甲醇中，随后加入氢氧化钾(37 mg，0.66 mmol)，反应 1 小时。减压除去溶剂，加入 4 mL 环丁砜，加热至 140°C 反应 8 小时。冷却至室温，反应加入 20 mL 水，用乙酸乙酯萃取(50 mL×3)，饱和氯化钠溶液洗涤(50 mL×2)，无水硫酸钠干燥。过滤，滤液减压浓缩，用硅胶柱层析色谱法以洗脱剂体系 B 纯化所得残余物，得到标题化合物 **8e** (98 mg，产率：65%)。

第四步

2,2,3,3-四氟-2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二氧杂环己烷-6-胺 **8f**

将化合物 **8e** (95 mg，0.38 mmol)溶于 3 mL 甲醇中，随后加入二氧化铂，氢气置换三次排出空气，在氢气氛下反应 4 小时。反应液过滤，滤液减压浓缩，用硅胶柱层析色谱法以洗脱剂体系 B 纯化所得残余物，得到标题化合物 **8f** (60 mg，产率：72%)。

MS m/z (ESI)：224.0 [M+1]。

第五步

8-氯-*N*-(2,2,3,3-四氟-2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二氧杂环己烷-6-基)喹啉-2-胺 **8**

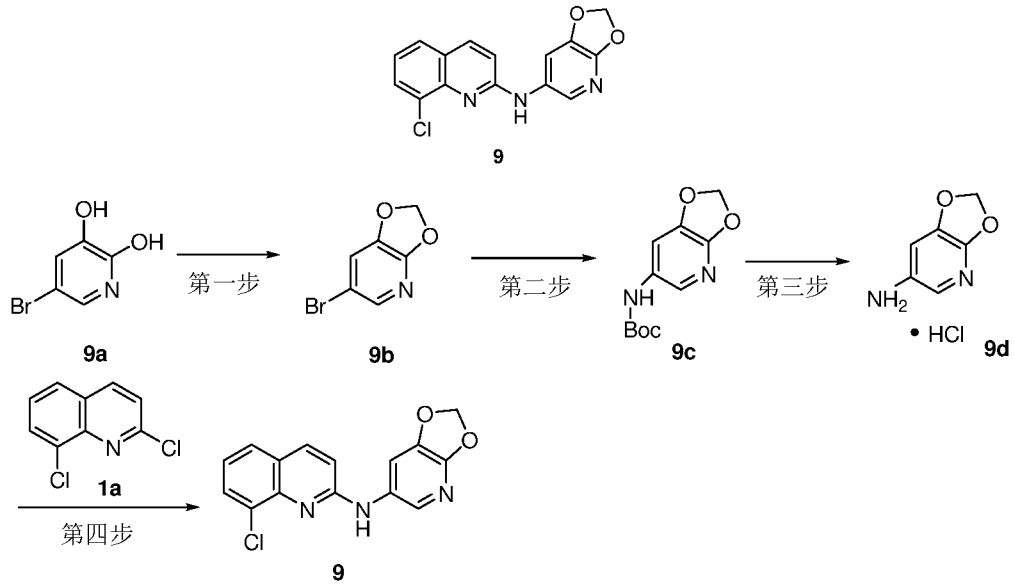
将化合物 **8f** (60 mg，0.27 mmol)、2,8-二氯喹啉 **1a** (50 mg，0.25 mmol，毕得医药)、碳酸钾(32 mg，0.30 mmol)、4,5-双(二苯基膦)-9,9-二甲基氧杂蒽(52 mg，0.1 mmol)和三(二亚苄基丙酮)二钯(28 mg，0.03 mmol)溶于 3 mL 1,4-二氧六环中，将反应液加热至 100℃反应 12 小时。反应冷却至室温，加入 30 mL 水，用乙酸乙酯萃取(50 mL×3)，饱和氯化钠溶液洗涤(50 mL×2)，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，残余物经高效液相制备色谱法(Waters 2767-SQ Detecor2，洗脱体系：10 mmol/L 碳酸氢铵的水溶液和乙腈，乙腈的梯度：80%-95%，流速：30 mL/min)纯化，得到标题化合物 **8** (23 mg，产率：24%)。

MS m/z (ESI)：385.0 [M+1]。

^{1}H 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)。

实施例 9

N-(8-氯喹啉-2-基)-[1,3]二氧杂戊环并[4,5-*b*]吡啶-6-胺 **9**



第一步

6-溴-[1,3]二氧杂戊环并[4,5-*b*]吡啶 **9b**

将 2,3-二羟基-5-溴吡啶 **9a** (2.0 g，10.53 mmol，毕得医药)、无水碳酸钾(4.36 g，31.55 mmol)、二溴甲烷(2.2 g，12.65 mmol)溶于 30 mL *N*-甲基吡咯烷酮，升温至 100℃反应 12 小时。冷至室温，倒入 30 mL 水中，用乙酸乙酯萃取(50 mL×3)，合并有机相，用饱和氯化钠溶液洗涤(50 mL×2)，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，用硅胶柱层析色谱法以洗脱剂体系 B 纯化所得残余物，得到标题化合物 **9b** (300 mg，产率：14%)。

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

第二步

[1,3]二氧杂戊环并[4,5-*b*]吡啶-6-基氨基甲酸叔丁酯 **9c**

将化合物 **9b** (100 mg，0.49 mmol)、氨基甲酸叔丁酯(104 mg，0.89 mmol)溶于 8 mL 1,4-二氧六环中，氮气氛下加入三(二亚苄基丙酮)二钯(45 mg，0.049 mmol)、2-二环己基膦-2',4',6'-三异丙基联苯(47 mg，0.098 mmol)和叔丁醇钠(85 mg，0.89 mmol)，升温至 105℃，反应 20 小时。反应液冷却至室温，加入 20 mL 水，用乙酸乙酯萃取(20 mL×3)，饱和氯化钠溶液洗涤(30 mL)，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，用硅胶柱层析色谱法以洗脱剂体系 B 纯化所得残余物，得到标题化合物 **9c** (50 mg，产率：42%)。

MS m/z (ESI)：239.1 [M+1]。

第三步

[1,3]二氧杂戊环并[4,5-*b*]吡啶-6-胺 盐酸盐 **9d**

将化合物 **9c** (50 mg，0.21 mmol)溶于 5mL 二氯甲烷中，冰浴下滴加 4 N 氯化氢的二氧六环溶液(425 μL，1.7 mmol)，滴完后自然升至室温，室温反应 3 小时。反应液减压浓缩，得到粗产品标题化合物 **9d** (36 mg)，粗产品直接用于下一步反应。

MS m/z (ESI)：139.0 [M+1]。

第四步

N-(8-氯喹啉-2-基)-[1,3]二氧杂戊环并[4,5-*b*]吡啶-6-胺 **9**

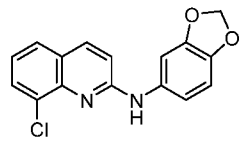
将化合物 **9d** (36 mg，0.21 mmol)、2,8-二氯喹啉 **1a** (30 mg，0.15 mmol，毕得医药)、碳酸铯(148 mg，0.45 mmol)、甲烷磺酸(2-二环己基膦)-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯)(2'-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(II) (20 mg，0.02 mmol)溶于 5 mL 1,4-二氧六环中，将反应液加热至 100℃反应 12 小时。冷却至室温，加入 30 mL 水，用乙酸乙酯萃取(50 mL×3)，饱和氯化钠溶液洗涤(50 mL×2)，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，残余物经高效液相制备色谱法(Waters 2767-SQ Detecor2，洗脱体系：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)分离纯化，得到标题化合物 **9** (12 mg，产率：26%)。

MS m/z (ESI)：300.0 [M+1]。

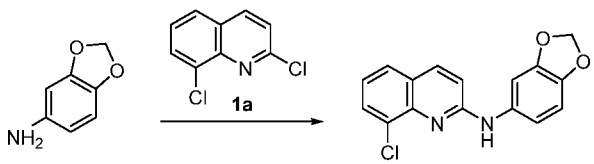
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) 9.80 (s, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.28 (t, 1H), 7.10(d, 1H), 6.14 (s, 2H)。

实施例 10

N-(苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烷-5-基)-8-氯喹啉-2-胺 **10**



10



10a **1a** **10**

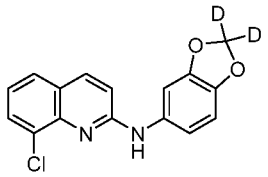
将化合物苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烷-5-胺 **10a** (693 mg，5.05 mmol，毕得医药)、化合物 **1a** (1.0 g，5.05 mmol)、碳酸铯(2.64 g，8.10 mmol)、4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽(584 mg，1.01 mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钯(462 mg，0.50 mol)溶于 30mL 1,4-二氧六环中，将反应液加热至 105℃反应 12 小时。反应液冷却至室温，加入 25 mL 水，用乙酸乙酯萃取(25 mL×3)，饱和氯化钠溶液洗涤(25 mL×2)，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，残余物经高效液相制备色谱法(Waters-2545，洗脱体系：10mmol/L 的碳酸氢铵水溶液和乙腈，乙腈的梯度：10%-26%，流速：30 mL/min)纯化，得到目标化合物 **10** (750 mg，产率：50%)。

MS m/z (ESI)：299.0 [M+1]。

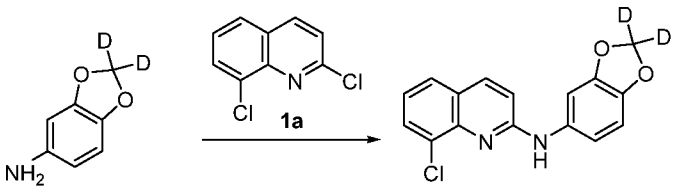
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) 9.64 (s, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.75 (dd, 1H), 7.70 (dd, 1H), 7.28 (dd, 1H), 7.25 (t, 1H), 7.07(d, 1H), 6.90(d, 1H), 5.99 (s, 2H)。

实施例 11

N-(苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烷-5-基 2,2-二氘)-8-氯喹啉-2-胺 **11**



11



11a **11**

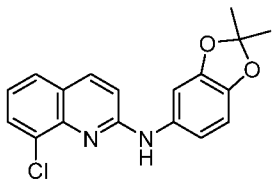
将化合物苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烷-2,2-二氘-5-胺 **11a** (170 mg，1.21 mmol，采用专利申请“WO2012037351A1 中说明书第 41 页的中间体合成 method 2”公开的方法制备而得)、化合物 **1a** (240 mg，1.21 mmol)、碳酸铯(636 mg，1.95 mmol)、4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽(141 mg，0.24 mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钯(111 mg，0.12 mol)溶于 10mL 1,4-二氧六环中，将反应加热至 105℃反应 12 小时。反应冷却至室温，加入 25 mL 水，用乙酸乙酯萃取(25 mL×3)，饱和氯化钠溶液洗涤(25 mL×2)，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，残余物经高效液相制备色谱法(Waters-2767 Autopurification，洗脱体系：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)分离纯化，得到目标化合物 **11** (100 mg，产率：27%)。

MS m/z (ESI)：300.9 [M+1]。

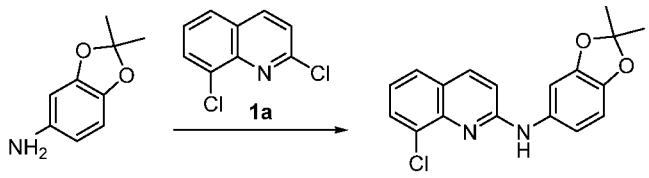
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) 9.64 (s, 1H), 8.29 (d, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.75 (dd, 1H), 7.71 (dd, 1H), 7.32-7.18 (m, 2H), 7.07 (d, 1H), 6.89 (d, 1H)。

实施例 12

8-氯-*N*-(2,2-二甲基苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烷-5-基)喹啉-2-胺 **12**



12



12a 12

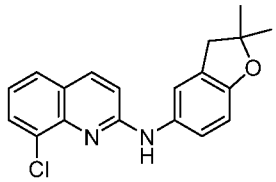
将化合物 2,2-二甲基苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烷-5-胺 **12a** (141 mg，0.85 mmol，上海皓鸿生物医药)、化合物 **1a** (146 mg，0.74 mmol)、碳酸铯(362 mg, 1.11 mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钯(68 mg，0.074 mmol)、4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽(86 mg, 0.15 mmol)溶于 5 mL 1,4-二氧六环中，将反应加热至 105℃反应 12 小时。反应冷却至室温，加入 30 mL 水，用乙酸乙酯萃取(50 mL×3)，饱和氯化钠溶液洗涤(50 mL×2)，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，经高效液相制备色谱法(Waters-2545，洗脱体系：10 mmol/L 的碳酸氢铵水溶液和乙腈，乙腈的梯度：60%-95%，流速：30 mL/min)分离纯化，得到目标化合物 **12** (132 mg，产率：55%)。

MS m/z (ESI)：327.1 [M+1]。

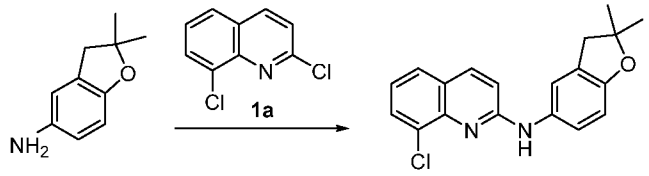
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.59 (s, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.06 (d, 1H), 7.74 (dd, 1H), 7.69 (dd, 1H), 7.30-7.17 (m, 2H), 7.06 (d, 1H), 6.79 (d, 1H), 1.65 (s, 6H)。

实施例 13

8-氯-*N*-(2,2-二甲基-2,3-二氢苯并呋喃-5-基)喹啉-2-胺 **13**



13



13a 13

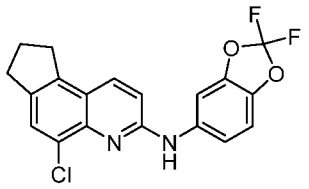
将化合物 2,2-二甲基-2,3-二氢苯并呋喃-5-胺 **13a** (59mg，0.36 mmol，采用专利申请“WO2014169845 中说明书第 72 页的实施例 13”公开的方法制备而得)、化合物 **1a** (60 mg，0.30 mmol)、三氟乙酸(62 mg，0.54 mmol)和 2 mL 异丙醇置于 25 mL 封管中，将反应加热至 90℃反应 12 小时。反应液冷却至室温，加入 15 mL 水，用饱和碳酸氢钠溶液调节至 pH 为 8 左右，用乙酸乙酯萃取(25 mL×3)，饱和氯化钠溶液洗涤(25 mL×2)，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，残余物经高效液相制备色谱法(Waters-2767 Autopurification，洗脱体系：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)分离纯化，得到目标化合物 **13** (55 mg，产率：56%)。

MS m/z (ESI)：325.1 [M+1]。

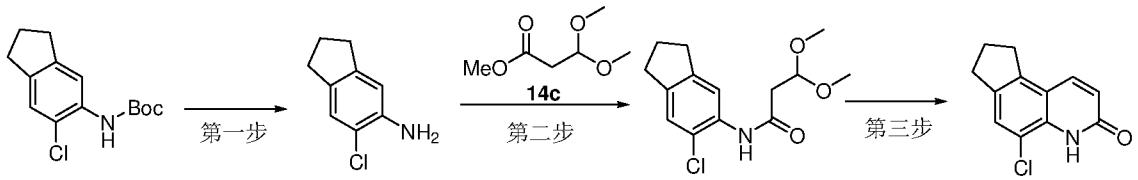
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) 9.47 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.04 (dd, 1H), 7.78-7.60 (m, 3H), 7.22 (td, 1H), 7.05 (dd, 1H), 6.67 (dd, 1H), 3.03 (s, 2H), 1.42 (s, 6H)。

实施例 14

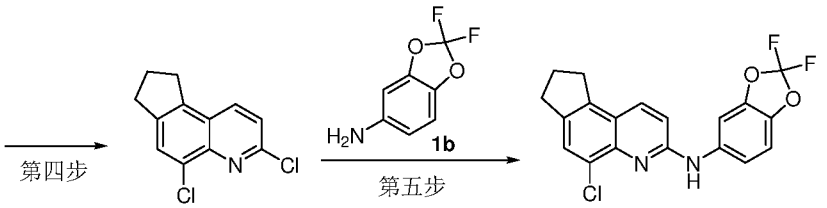
5-氯-*N*-(2,2-二氟苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烷-5-基)-8,9-二氢-7*H*-环戊烷并[*f*]喹啉-3-胺 **14**



14



14a **14b** **14d** **14e**



14f **14**

第一步

6-氯-2,3-二氢-1*H*-茚-5-胺 **14b**

向 100 mL 单口瓶中依次加入 50 mL 二氯甲烷、(6-氯-2,3-二氢-1*H*-茚-5-基)氨基甲酸叔丁酯 **14a** (3.4g，12.73 mmol，采用公知的方法“*ACS Catalysis*, 2018, 8, 4783–4788”制备而得)、三氟乙酸 10 mL，室温反应 3 小时。减压浓缩除去溶剂，用 100 mL 二氯甲烷稀释，用饱和碳酸氢钠溶液洗涤(50 mL×2)，饱和氯化钠溶液洗涤(50 mL×2)，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩得到粗产品标题化合物 **14b**(1.55g，产率：73%)，粗产品直接用于下一步反应。

MS m/z (ESI)：168.1 [M+1]。

第二步

N-(6-氯-2,3-二氢-1*H*-茚-5-基)-3,3-二甲氧基丙酰胺 **14d**

向 100 mL 三口瓶中依次加入 16 mL 四氢呋喃、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，百灵威)，然后 0°C 缓慢滴加双(三甲基硅基)氨基钠(2M 四氢呋喃溶液，6.96 mL，13.92 mmol)。反应自然升至室温，反应 12 小时。冰浴下向体系内加入 50 mL 饱和碳酸氢铵溶液淬灭反应，用乙酸乙酯萃取(50 mL×3)。合并有机相，用饱和氯化钠溶液洗涤(50 mL×3)，有机

相干燥，过滤，滤液减压浓缩，用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化所得残余物，得到标题化合物 **14d** (950 mg, 产率：36%)。

第三步

5-氯-4,7,8,9-四氢-3*H*-环戊烷并[*f*]喹啉-3-酮 **14e**

向 50 mL 单口瓶中依次加入 10 mL 二氯甲烷、化合物 **14d** (800 mg, 2.83 mmol)，0°C 向体系内缓慢滴加浓硫酸(2.27 mL，42.40 mmol)，加完后室温反应 30 分钟。减压浓缩除去溶剂，将残余物滴入到冰水中析出固体，过滤，固体干燥得到标题化合物 **14e** (500 mg，产率：81%)。

MS m/z (ESI)：220.0 [M+1]。

第四步

3,5-二氯-8,9-二氢-7*H*-环戊烷并[*f*]喹啉 **14f**

向 50 mL 单口瓶中依次加入 2 mL *N*,*N*-二甲基甲酰胺、化合物 **14e** (300 mg，1.37 mmol)，将体系温度升至 95°C 后缓慢滴加三氯氧磷(0.1 mL，1.10 mmol)，继续反应 30 分钟。减压浓缩除去三氯氧磷，加入 20 mL 乙酸乙酯稀释，用 0.2 N 氢氧化钠溶液洗涤(30 mL×2)，饱和氯化钠溶液洗涤(30 mL×3)。有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩得到粗品标题化合物 **14f** (0.25 g，产率：78%)，粗品直接用于下一步反应。

MS m/z (ESI)：238.0 [M+1]。

第五步

5-氯-*N*-(2,2-二氟苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烷-5-基)-8,9-二氢-7*H*-环戊烷并[*f*]喹啉-3-胺 **14**

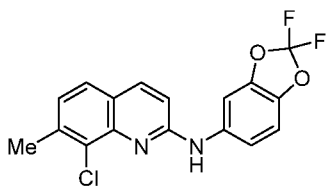
向 25 mL 单口瓶中依次加入 2 mL 异丙醇、化合物 **14f** (100 mg, 0.42 mmol)、三氟乙酸 (47.89 mg, 0.42 mmol)、化合物 **1b** (73 mg, 0.42 mmol)，然后将温度升至 85℃反应 16 小时。减压除去溶剂，用 1 mL 甲醇稀释，采用薄层色谱法 (TLC)，展开剂体系 B 纯化得标题化合物 **14** (78 mg, 产率：49%)。

MS m/z (ESI)：375.0 [M+1]。

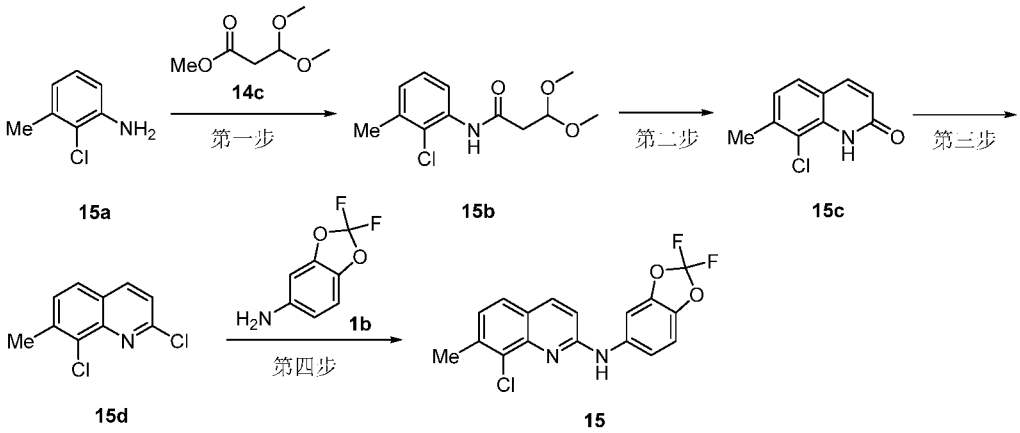
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.90 (s, 1H), 8.89 (d, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.48-7.45 (m, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.13 (d, 1H), 3.15 (t, 2H), 3.02 (t, 2H), 2.12-2.14 (m, 2H)。

实施例 15

8-氯-*N*-(2,2-二氟苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烷-5-基)-7-甲基喹啉-2-胺 **15**



15



第一步

N-(2-氯-3-甲基苯基)-3,3-二甲氧基丙酰胺 **15b**

向 100 mL 三口瓶中依次加入 25 mL 四氢呋喃、2-氯-3-甲基苯胺 **15a** (1.5 g，10.59 mmol，毕得医药)、化合物 **14c** (1.88 g，11.69 mmol)，将体系温度降至 0°C 后缓慢滴加双(三甲基硅基)氨基钠(2M 四氢呋喃溶液, 10.57 mL，21.14 mmol)，然后体系升至室温，反应 24 小时。向体系内加入 50 mL 饱和碳酸氢钠水溶液淬灭反应，反应液减压浓缩除去大部分有机相，用乙酸乙酯萃取(50 mL×3)，合并有机相并用饱和氯化钠溶液洗涤(50 mL×2)，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，得到粗品标题化合物 **15b** (2.70 g，产率：98%)，粗产品直接用于下一步反应。

第二步

8-氯-7-甲基喹啉-2(1*H*)-酮 **15c**

向 100 mL 单口瓶中依次加入 15 mL 二氯甲烷、化合物 **15b** (2.70 g，10.48 mmol)，0°C 缓慢滴加浓硫酸(8.37 mL，157.11 mmol)，加完后撤去冰浴，继续反应 16 小时。减压除去溶剂，将残余物滴入到冰水中析出固体，过滤，固体干燥得到标题化合物 **15c** (1.8 g，产率：89%)。

MS m/z (ESI)：194.0 [M+1]。

第三步

2,8-二氯-7-甲基喹啉 **15d**

向 50 mL 单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)，将体系温度升至 95°C 反应 90 分钟。减压除去三氯氧磷，加入冰水 50 mL，用饱和碳酸氢钠溶液调节至 pH 为 8 左右，用乙酸乙酯萃取(50mL×3)，有机相用饱和氯化钠溶液洗涤(50mL×2)，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化所得残余物，得到标题化合物 **15d** (620 mg，产率：71%)。

MS m/z (ESI)：211.9 [M+1]。

第四步

8-氯-*N*-(2,2-二氟苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烷-5-基)-7-甲基喹啉-2-胺 **15**

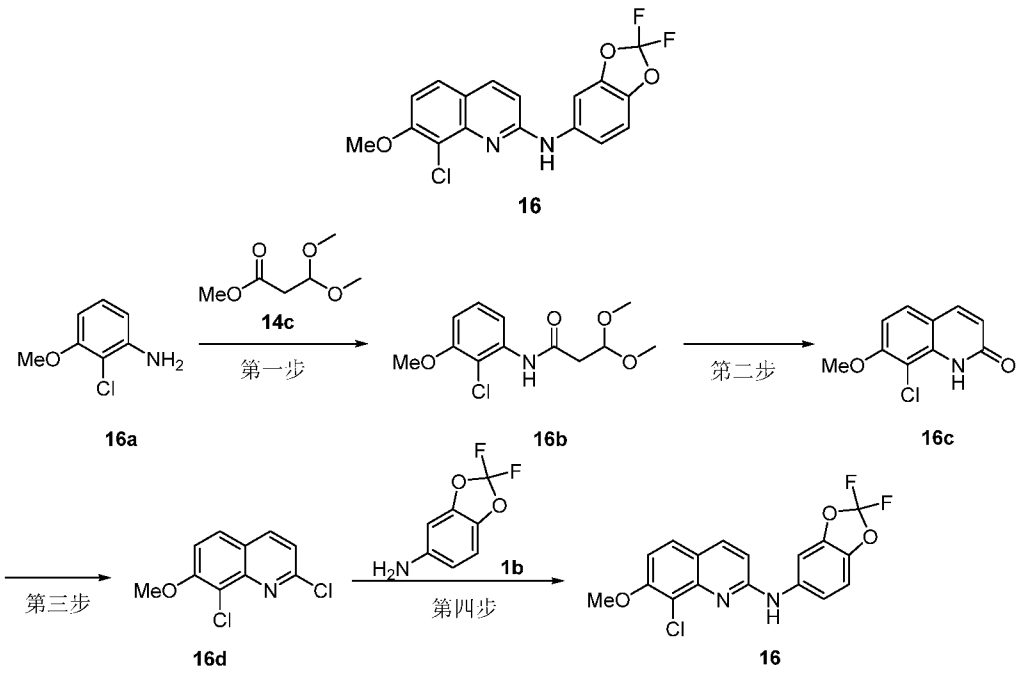
向 25 mL 封管中依次加入 8 mL 异丙醇、化合物 **15d** (300 mg, 1.29 mmol)、化合物 **1b** (268 mg, 1.54 mmol)、三氟乙酸 (260 mg, 2.28 mmol)。然后将反应升温至 95℃反应 16 小时。减压除去溶剂，加入乙酸乙酯 100 mL 稀释，用饱和碳酸氢钠溶液洗涤(50mL×2)，饱和氯化钠溶液洗涤(50mL×2)。有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，残余物经高效液相制备色谱法(Waters-2767 Autopurification，洗脱体系：千分之一的甲酸水溶液和甲醇，甲醇的梯度：65%-95%，流速：30 mL/min)纯化，得到标题化合物 **15** (300 mg，产率：73%)。

MS m/z (ESI)：349.1 [M+1]。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) 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)。

实施例 16

8-氯-*N*-(2,2-二氟苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烷-5-基)-7-甲氧基喹啉-2-胺 **16**



第一步

N-(2-氯-3-甲氧基苯基)-3,3-二甲氧基丙酰胺 **16b**

向 100 mL 三口瓶中依次加入 25 mL 四氢呋喃、2-氯-3-甲氧基苯胺 **16a** (1.5 g, 9.51 mmol，毕得医药)、化合物 **14c** (1.69 g, 11.40 mmol)，0°C 缓慢滴加双(三甲基硅基)氨基钠(2M 四氢呋喃溶液，9.51 mL，19.03 mmol)，自然升至室温，反应 24 小时。向体系内加入 50 mL 饱和碳酸氢钠溶液淬灭反应，反应液减压浓缩除去大部分有机相，用乙酸乙酯萃取(50 mL×3)，合并有机相，用饱和氯化钠溶液洗涤(50 mL×2)，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，得到粗产品标题化合物 **16b** (2.50 g，产率：96%)，粗产品直接用于下一步反应。

第二步

8-氯-7-甲氧基喹啉-2(1*H*)-酮 **16c**

向 100 mL 单口瓶中依次加入 10 mL 二氯甲烷、化合物 **16b** (2.50 g, 9.13 mmol)，0°C 缓慢滴加浓硫酸(7.29 mL，136.93 mmol)，撤去冰浴，继续反应 16 小时。减压除去溶剂，将残余物滴入到冰水中析出固体，过滤，固体干燥得到标题化合物 **16c** (1.6 g，产率：84%)。

MS m/z (ESI)：210.0 [M+1]。

第三步

2,8-二氯-7-甲氧基喹啉 **16d**

向 50 mL 单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)，将体系温度升至 100°C 反应 3 小时。反应冷至室温，加入 20 mL 冰水，用饱和碳酸氢钠调节至 pH 为 8 左右，用乙酸乙酯萃取(50 mL×3)，有机相用饱和氯化钠溶液洗涤(50 mL×2)，无水硫酸钠干燥，过滤浓缩，用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化所得残余物，得到标题化合物 **16d** (680 mg，产率：78%)。

MS m/z (ESI)：227.9 [M+1]。

第四步

8-氯-*N*-(2,2-二氟苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烷-5-基)-7-甲氧基喹啉-2-胺 **16**

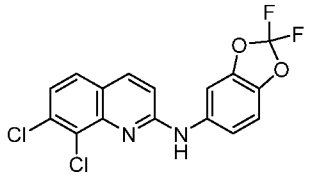
向 25 mL 封管中依次加入 4 mL 异丙醇、化合物 **16d** (250 mg, 1.09 mmol)、化合物 **1b** (227 mg, 1.31 mmol)、三氟乙酸 (224 mg, 1.96 mmol)，然后将温度升至 95℃后反应 16 小时。减压浓缩除去溶剂，加入乙酸乙酯 100 mL 稀释，用饱和碳酸氢钠溶液洗涤(50mL×2)，饱和氯化钠溶液洗涤(50mL×2)。有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化所得残余物，得目标产物 **16** (280 mg，产率：70%)。

MS m/z (ESI)：365.1 [M+1]。

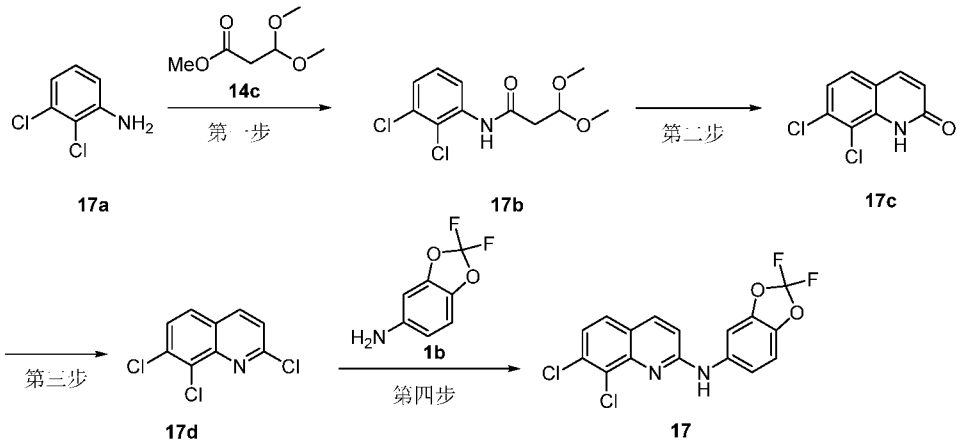
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ 9.92 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 6.97 (d, 1H), 4.00 (s, 3H)。

实施例 17

7,8-二氯-*N*-(2,2-二氟苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烷-5-基)-喹啉-2-胺 **17**



17



第一步

N-((2,3-二氯苯基)-3,3-二甲氧基丙酰胺 **17b**

向 100 mL 三口瓶中依次加入 25 mL 四氢呋喃、2, 3-二氯苯胺 **17a** (1.5 g, 9.26 mmol, 百灵威)、化合物 **14c** (1.65 g, 11.11 mmol)，0°C 缓慢滴加双(三甲基硅基)氨基钠(2 M 四氢呋喃溶液，9.30 mL，18.60 mmol)，然后体系升至室温，反应 24 小时。向体系内加入 50 mL 饱和碳酸氢钠水溶液淬灭反应，反应液减压浓缩除去大部分有机相，用乙酸乙酯萃取(50 mL×3)，合并有机相，用饱和氯化钠溶液洗涤(50 mL×2)，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，得到粗品标题化合物 **17b** (2.50 g，产率：97%)，粗产品直接用于下一步反应。

第二步

7,8-二氯喹啉-2(1*H*)-酮 **17c**

向 100 mL 单口瓶中依次加入 15 mL 二氯甲烷、化合物 **17b** (2.50 g，8.99 mmol)，0°C 缓慢滴加浓硫酸(7.18 mL，134.79 mmol)，然后撤去冰浴，继续反应 16 小时。减压除去溶剂，将残余物滴入到冰水中析出固体，过滤，固体干燥得到标题化合物 **17c** (1.70 g，产率：89%)。

MS m/z (ESI)：214.0 [M+1]。

第三步

2,7,8-三氯喹啉 **17d**

向 50 mL 单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)，将体系温度升至 95°C 反应 90 分钟。减压除去三氯氧磷，加入 50 mL 冰水，用饱和碳酸氢钠调节至 pH 为 8 左右，用乙酸乙酯萃取(50 mL×3)，有机相用饱和氯化钠溶液洗涤(50 mL×2)，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化所得残余物，得标题化合物 **17d** (950 mg，产率：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]二氧杂环戊烷-5-基)-喹啉-2-胺 **17**

向 25 mL 封管反应瓶中依次加入 8 mL 异丙醇、化合物 **17d** (300 mg，1.29

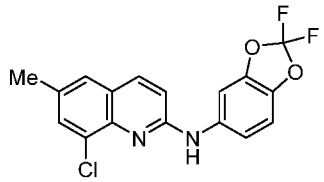
mmol)、化合物 **1b** (268 mg, 1.54 mmol)、三氟乙酸 (260 mg，2.28 mmol)，然后将温度升至 95℃反应 16 小时。减压除去溶剂，加入 100 mL 乙酸乙酯稀释，用饱和碳酸氢钠溶液洗涤(50mL×2)，饱和氯化钠溶液洗涤(50mL×2)。有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化所得残余物，得目标产物 **17** (300 mg，产率：63%)。

MS m/z (ESI)：369.0 [M+1]。

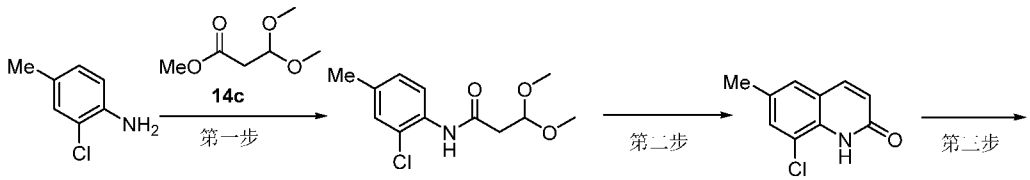
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.06 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.16 (d, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.54-7.45 (m, 2H), 7.38 (d, 1H), 7.12 (d, 1H)。

实施例 18

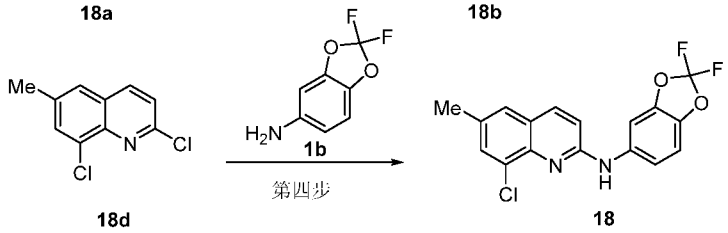
8-氯-*N*-(2,2-二氟苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烷-5-基)-6-甲基喹啉-2-胺 **18**



18



18a **14c** 第一步 **18b** 第二步 **18c** 第三步



18d **1b** 第四步 **18**

第一步

N-(2-氯-4-甲基苯基)-3,3-二甲氧基丙酰胺 **18b**

向 100 mL 三口瓶中依次加入 25 mL 四氢呋喃、2-氯-4-甲基苯胺 **18a** (1 g，7.06 mmol，毕得医药)、化合物 **14c** (1.26 g，8.47 mmol)，0℃缓慢滴加双(三甲基硅基)氨基钠(2 M 四氢呋喃溶液，5.30 mL，10.60 mmol)，然后体系升至室温，反应 24 小时。向体系内加入 50 mL 饱和碳酸氢钠水溶液淬灭反应，反应液减压浓缩除去大部分有机相，用乙酸乙酯萃取(50 mL×3)，合并有机相，用饱和氯化钠溶液洗涤(50 mL×2)，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化所得残余物，得到标题化合物 **18b** (1.50 g, 产率：82%)。

第二步

8-氯-6-甲基喹啉-2(1*H*)-酮 **18c**

向 100 mL 单口瓶中依次加入 2 mL 二氯甲烷、化合物 **18b** (1.50 g，5.82 mmol)，

0 ℃缓慢滴加浓硫酸(4.7 mL，87.31 mmol)，然后撤去冰浴，继续反应 4 小时。减压浓缩除去溶剂，将残余物滴入到冰水中析出固体，过滤，固体干燥得到标题化合物 **18c** (0.8 g，产率：71%)。

MS m/z (ESI)：194.0 [M+1]。

第三步

2,8-二氯-6-甲基喹啉 **18d**

向 50 mL 单口瓶中依次加入化合物 **18c** (0.5 g，2.58 mmol)、三氯氧磷 2 mL，将体系温度升至 95℃反应 90 分钟。减压除去三氯氧磷，加入冰水 50 mL，用乙酸乙酯萃取(50mL×3)，有机相用饱和氯化钠溶液洗涤(50 mL×2)，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化所得残余物，得到标题化合物 **18d** (0.3 g，产率：55%)。

MS m/z (ESI)：212.0 [M+1]。

第四步

8-氯-*N*-(2,2-二氟苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烷-5-基)-6-甲基喹啉-2-胺 **18**

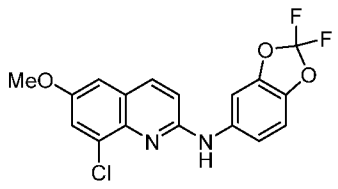
向 25 mL 封管中依次加入 3 mL 异丙醇、化合物 **18d** (50 mg，0.24 mmol)、化合物 **1b**(102 mg，0.59 mmol)、三氟乙酸(67 mg，0.59 mmol)，然后将温度升至 95℃反应 16 小时。反应冷却至室温，加入 25 mL 水，用乙酸乙酯萃取(25 mL×3)，饱和氯化钠溶液洗涤(25 mL×2)，无水硫酸钠干燥。减压浓缩除去溶剂，残余物经高效液相制备色谱法(Waters 2767-SQ Detecor2，洗脱体系：10 mmol/L 碳酸氢铵的水溶液和乙腈，乙腈的梯度：70%-90%，流速：30 mL/min)纯化，得到标题化合物 **18** (55 mg，产率：67%)。

MS m/z (ESI)：349.1 [M+1]。

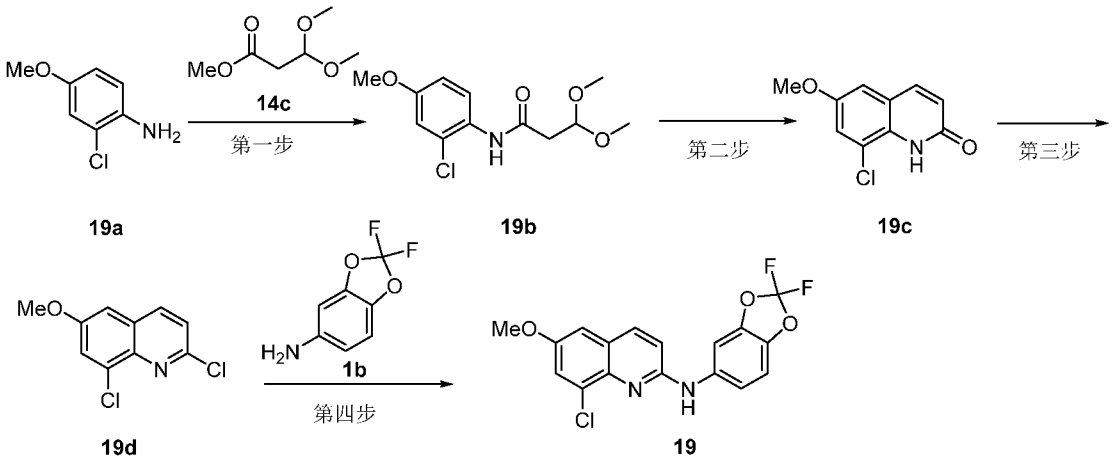
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) 8.26 (s, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.14 (m, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.85 (d, 1H), 6.79 (s, 1H), 2.46 (s, 3H)。

实施例 19

8-氯-*N*-(2,2-二氟苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烷-5-基)-6-甲氧基喹啉-2-胺 **19**



19



第一步

N-(2-氯-4-甲氧基苯基)-3,3-二甲氧基丙酰胺 **19b**

向 100 mL 三口瓶中依次加入 25 mL 四氢呋喃、2-氯-4-甲氧基苯胺 **19a** (1 g，6.35 mmol，毕得医药)、化合物 **14c** (1.13 g，7.61 mmol)，0℃缓慢滴加双(三甲基硅基)氨基钠(2 M 四氢呋喃溶液，4.76 mL，9.52 mmol)，然后体系升至室温，反应 24 小时。向体系内加入 50 mL 饱和碳酸氢钠水溶液淬灭反应，反应液减压浓缩除去大部分有机相，用乙酸乙酯萃取(50 mL×3)，合并有机相并用饱和氯化钠溶液洗涤(50 mL×2)，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化所得残余物，得到标题化合物 **19b** (1.20 g，产率：69%)。

第二步

8-氯-6-甲氧基喹啉-2(1*H*)-酮 **19c**

向 100 mL 单口瓶中依次加入 2 mL 二氯甲烷、化合物 **19b** (1.20 g，4.38 mmol)，0℃缓慢滴加浓硫酸(3.52 mL，65.76 mmol)，然后撤去冰浴，继续反应 4 小时。减压除去溶剂，将残余物滴入到冰水中析出固体，过滤，固体干燥得到标题化合物 **19c** (0.6 g，产率：65%)。

MS m/z (ESI)：210.0 [M+1]。

第三步

2,8-二氯-6-甲氧基喹啉 **19d**

向 50 mL 单口瓶中依次加入化合物 **19c** (500 mg，2.39 mmol)、三氯氧磷 2.5 mL，将体系温度升至 95℃反应 90 分钟。减压除去三氯氧磷后，加入 50 mL 冰水，用乙酸乙酯萃取(50 mL×3)，有机层用饱和氯化钠溶液洗(50 mL×2)，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化所得残余物，得到标题化合物 **19d** (75 mg，产率：14%)。

MS m/z (ESI)：228.0 [M+1]。

第四步

8-氯-*N*-(2,2-二氟苯并[*d*][1,3] 二氧杂环戊烷-5-基)-6-甲氧基喹啉-2-胺 **19**

向 25 mL 封管反应瓶中依次加入 3 mL 异丙醇、化合物 **19d** (75 mg，0.33

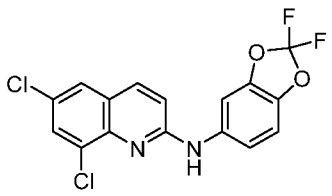
mmol)、化合物 **1b** (142 mg，0.82 mmol)、三氟乙酸 (94 mg，0.82 mmol)，然后将温度升至 95℃后反应 16 小时。反应冷却至室温，加入 25 mL 水，用乙酸乙酯萃取(25 mL×3)，饱和氯化钠溶液洗涤(25 mL×2)，无水硫酸钠干燥。减压除去溶剂，残余物经高效液相制备色谱法(Waters 2767-SQ Detecor2，洗脱体系：10 mmol/L 碳酸氢铵的水溶液和乙腈，乙腈的梯度：65%-85%，流速：30 mL/min)纯化，得到标题化合物 **19** (55 mg，产率：67%)。

MS m/z (ESI)：365.1 [M+1]。

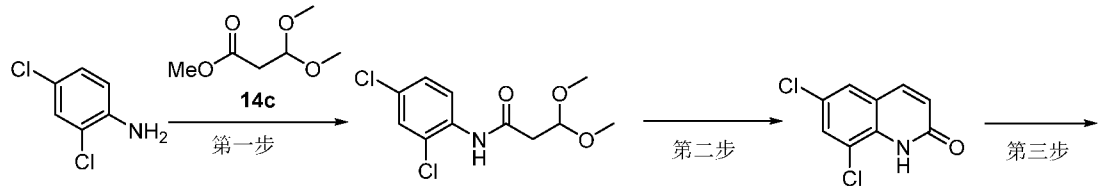
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) 8.22 (s, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.00 (d, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.85 (d, 1H), 6.73 (s, 1H), 3.89 (s, 3H)。

实施例 20

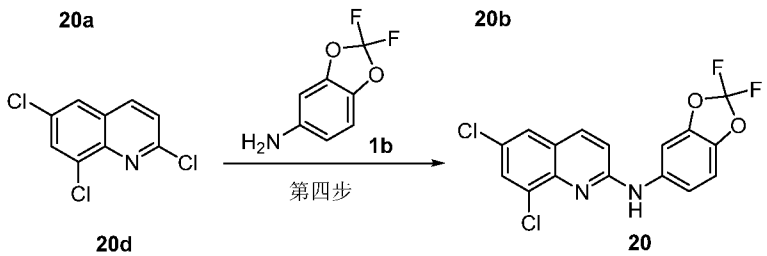
6,8-二氯-*N*-(2,2-二氟苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烷-5-基)喹啉-2-胺 **20**



20



20a **20b** **20c**



20d **20**

第一步

N-(2,4-二氯苯基)-3,3-二甲氧基丙酰胺 **20b**

向 100 mL 三口瓶中依次加入 25 mL 四氢呋喃、2,4-二氯苯胺 **20a** (1.0 g，6.17 mmol，百灵威)、化合物 **14c** (1.10 g，7.41 mmol)，0 ℃缓慢滴加双(三甲基硅基)氨基钠(2 M 四氢呋喃溶液，4.63 mL，9.26 mmol)，然后体系升至室温，反应 24 小时。向体系内加入 50 mL 饱和碳酸氢钠水溶液淬灭反应，反应液减压浓缩除去大部分有机相，用乙酸乙酯萃取(50 mL×3)，合并有机相用饱和氯化钠溶液洗涤(50 mL×2)，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化所得残余物，得到标题化合物 **20b** (1.40 g, 产率：82%)。

第二步

6,8-二氯喹啉-2(1*H*)-酮 **20c**

向 100 mL 单口瓶中依次加入 2 mL 二氯甲烷、化合物 **20b** (1.20 g，4.31 mmol)，0 ℃缓慢滴加浓硫酸(3.52 mL, 65.76 mmol)，然后撤去冰浴，加热至 90℃继续反应 4 小时。减压除去溶剂，将残余物滴入到冰水中析出固体，过滤，固体干燥得到标题化合物 **20c** (0.5 g，产率：54%)。

MS m/z (ESI)：213.9 [M+1]。

第三步

2,6,8-三氯喹啉 **20d**

向 50 mL 单口瓶中依次加入化合物 **20c** (300 mg，1.40 mmol)、三氯氧磷 2 mL，将体系温度升至 95℃反应 90 分钟。减压除去三氯氧磷，加入冰水 50 mL，用乙酸乙酯萃取(50 mL×3)，有机相用饱和氯化钠溶液洗涤(50 mL×2)，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化所得残余物，得到标题化合物 **20d** (240 mg，产率：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]二氧杂环戊烷-5-基)喹啉-2-胺 **20**

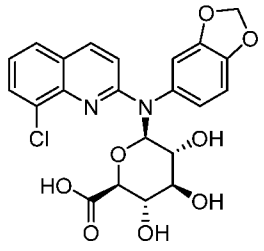
向 25 mL 封管中依次加入 3mL 异丙醇、化合物 **20d** (100 mg，0.43 mmol)、化合物 **1b** (82 mg，0.47 mmol)、三氟乙酸 (123 mg，1.08 mmol)，然后将温度升至 95℃反应 16 小时。反应冷却至室温，加入 25 mL 水，用乙酸乙酯萃取(25 mL×3)，饱和氯化钠溶液洗涤(25 mL×2)，无水硫酸钠干燥。减压浓缩除去溶剂，残余物经高效液相制备色谱法(Waters 2767-SQ Detecor2，洗脱体系：10 mmol/L 碳酸氢铵的水溶液和乙腈，乙腈的梯度：80%-95%，流速：30 mL/min)纯化，得到标题化合物 **20** (55 mg，产率：63%)。

MS m/z (ESI)：369.0 [M+1]。

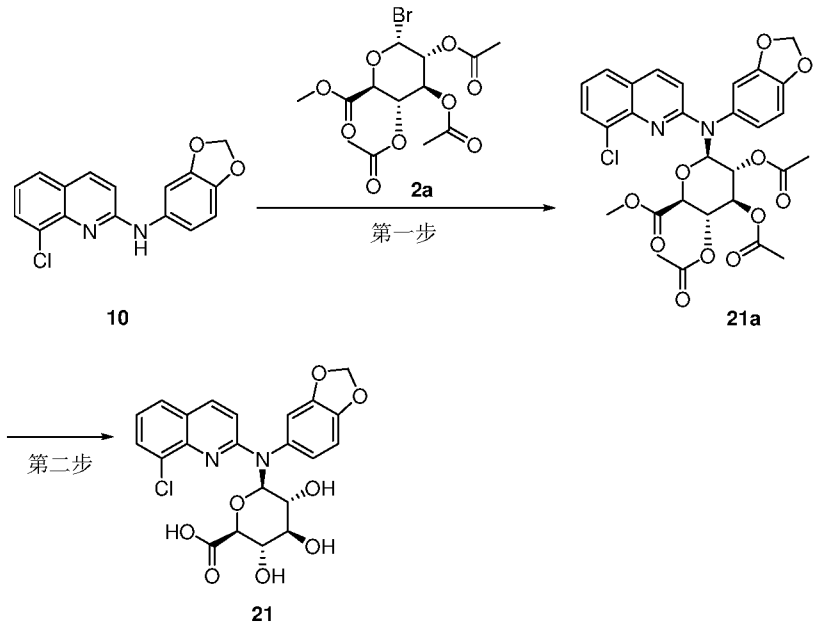
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) 8.23 (s, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.94-6.72 (m, 2H)。

实施例 21

(*2S*,*3S*,*4S*,*5R*,*6R*)-6-(苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烷-5-基(8-氯喹啉-2-基)氨基)-3,4,5-三羟基四氢-2*H*-吡喃-2-羧酸 **21**



21



第一步

(*2R*,*3R*,*4S*,*5S*,*6S*)-2-(苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烷-5-基)(8-氯喹啉-2-基)氨基)-6-(甲氧基羰基)四氢-2*H*-吡喃-3,4,5-三醋酸酯 **21a**

将化合物 **10** (380 mg，1.27 mmol)溶解在甲苯(15 mL)中，加入碳酸镉(131 mg, 0.76 mmol)，加热至 145℃分水反应 12 小时，再加入化合物 **2a** (606 mg，1.53 mmol)，145℃分水反应 24 小时。冷却至室温，减压浓缩除去甲苯，残余物用柱层析色谱法以洗脱剂体系 B 纯化得到标题化合物 **21a** (450 mg，产率 58%)。

MS m/z (ESI)：615.0 [M+1]。

第二步

(*2S*,*3S*,*4S*,*5R*,*6R*)-6-(苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烷-5-基(8-氯喹啉-2-基)氨基)-3,4,5-三羟基四氢-2*H*-吡喃-2-羧酸 **21**

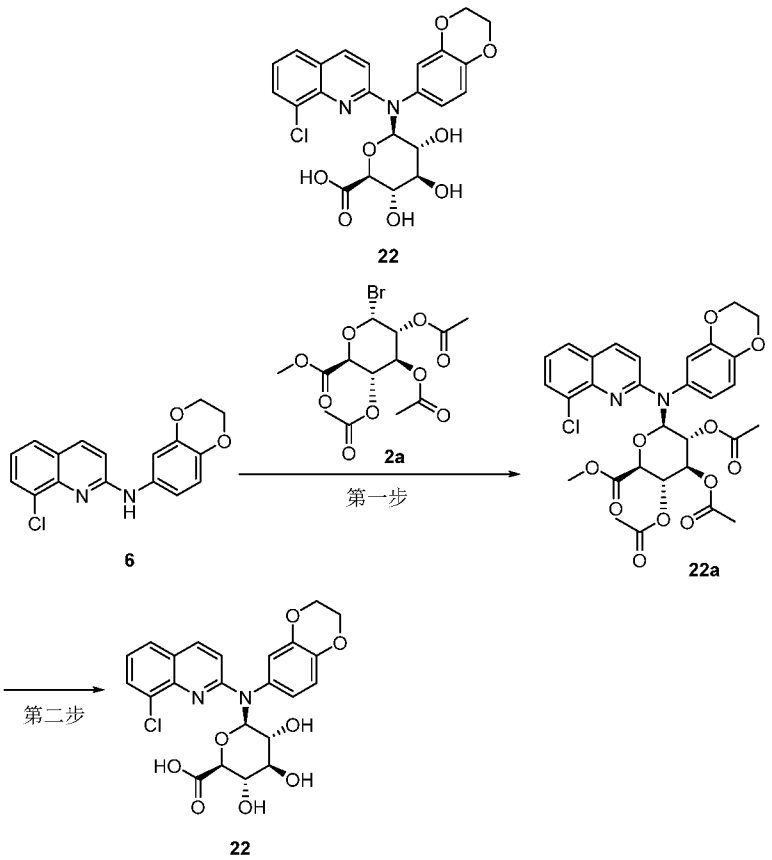
将一水合氢氧化锂(645 mg，15.35 mmol)溶解在水(4 mL)中，加入 30%过氧化氢溶液(1.83 mL)，室温搅拌 10 分钟。将该溶液加入到化合物 **21a**(450 mg，0.51 mmol)的四氢呋喃溶液(16 mL)中，室温搅拌 16 小时。用饱和硫代硫酸钠溶液(20 mL)淬灭后，用 1 N 盐酸溶液调节至 pH 为 4，用乙酸乙酯(50 mL×3)萃取，饱和氯化钠溶液(100 mL)洗涤，有机相减压浓缩后经高效液相制备色谱法(Waters 2767-SQ Detecor2，洗脱体系：10 mmol/L 的碳酸氢铵水溶液和乙腈，乙腈的梯度：15%-95%，流速：30 mL/min)纯化，得到标题化合物 **21** (85 mg，产率 35%)。

MS m/z (ESI)：475.1 [M+1]。

^{1}H 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)。

实施例 22

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



第一步

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

将化合物 **6** (500 mg，1.60 mmol)溶解在甲苯(30 mL)中，加入碳酸镉(165 mg, 0.96 mmol)，加热至 140℃分水反应 12 小时，再加入化合物 **2a** (1.90 g，4.80 mmol)，140℃分水反应 24 小时。冷却至室温，减压浓缩除去甲苯，残余物用柱层析色谱法以洗脱剂体系 B 纯化得到标题化合物 **22a** (400 mg，产率 40%)。

MS m/z (ESI)：629.0 [M+1]。

第二步

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

将一水合氢氧化锂(534 mg，12.72 mmol)溶解在水(5 mL)中，加入 30%过氧化氢溶液(1.1 mL)，室温搅拌 10 分钟。将该溶液加入到化合物 **22a** (400 mg，0.64 mmol)的四氢呋喃溶液(15 mL)中，室温搅拌 2 小时。用饱和硫代硫酸钠溶液(20 mL)淬灭后，用 1 N 盐酸溶液调节至 pH 为 4，用乙酸乙酯(50 mL×3)萃取，饱和氯化钠溶液(100 mL)洗涤，有机相减压浓缩后经高效液相制备色谱法(Waters 2767-SQ Detecor2，洗脱体系：10 mmol/L 的碳酸氢铵水溶液和乙腈，乙腈的梯度：20%-65%，

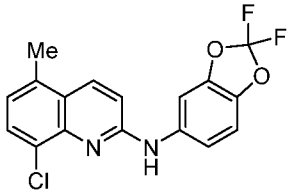
流速：30 mL/min)纯化，得到标题化合物 **22** (95 mg，产率 36%)。

MS m/z (ESI)：489.1 [M+1]。

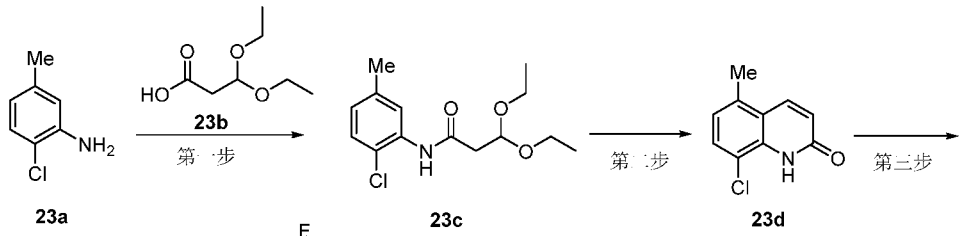
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.01 (d, 1H), 7.77 (dd, 1H), 7.70 (dd, 1H), 7.25 (t, 1H), 6.99 (d, 1H), 6.94 (d, 1H), 6.89 (dd, 1H), 6.46 (d, 1H), 6.33 (d, 1H), 5.03-4.83 (m, 2H), 4.40-4.20 (m, 4H), 3.54 (d, 1H), 3.43-3.36 (m, 2H), 3.08 (t, 1H), 2.97-2.81 (m, 1H)。

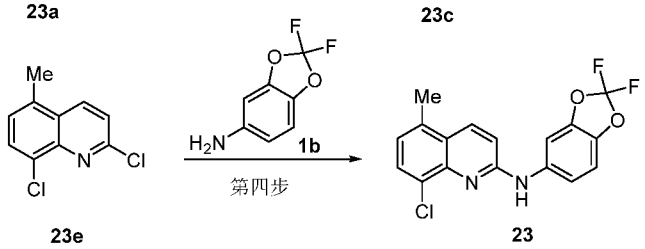
实施例 23

8-氯-*N*-(2,2-二氟苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烷-5-基)-5-甲基喹啉-2-胺 **23**



23





第一步

N-(2-氯-5-甲基苯基)-3,3-二乙氧基丙酰胺 **23c**

向 100 mL 三口瓶中依次加入 5 mL *N*,*N*-二甲基甲酰胺、2-氯-5-甲基苯胺 **23a** (0.5 g，3.53 mmol，毕得医药)、3,3-二乙氧基丙酸 **23b** (0.63 g，3.88 mmol，百灵威)，0℃缓慢加入 2-(7-氮杂苯并三氮唑)-*N*,*N*,*N*',*N*'-四甲基脲六氟磷酸酯(2.01 g，5.29 mmol)、*N*,*N*-二异丙基乙胺(0.91 g，7.06 mmol)，然后体系升至室温，反应 24 小时。向体系内加入 50 mL 饱和碳酸氢钠溶液淬灭反应，用乙酸乙酯萃取(50 mL×3)，合并有机相，用饱和氯化钠溶液洗涤(50 mL×3)，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，得到粗产品标题化合物 **23c** (1.0 g, 产率：99%)，粗产品直接用于下一步反应。

第二步

8-氯-5-甲基喹啉-2(1*H*)-酮 **23d**

向 100 mL 单口瓶中依次加入 2 mL 二氯甲烷、化合物 **23c** (1.00 g，3.5 mmol)，0 ℃缓慢滴加浓硫酸(3.35 mL，62.98 mmol)，然后撤去冰浴，继续反应 4 小时。减

压除去溶剂，将残余物滴入到 50 mL 冰水中，用乙酸乙酯萃取(50 mL×5)，合并有机相，用饱和氯化钠溶液洗(50 mL×2)，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化所得残余物，得到标题化合物 **23d** (0.26 g，产率：38%)。

MS m/z (ESI)：194.0 [M+1]。

第三步

2,8-二氯-5-甲基喹啉 **23e**

向 50 mL 单口瓶中依次加入化合物 **23d** (0.26 g，1.34 mmol)、三氯氧磷(2 mL)，将体系温度升至 95℃反应 90 分钟。减压除去三氯氧磷，加入冰水(50 mL)，用乙酸乙酯萃取(50mL×3)，有机相用饱和氯化钠溶液洗涤(50 mL×2)，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，得到粗产品标题化合物 **23e** (0.28 g，产率：99%)，粗产品直接用于下一步反应。

MS m/z (ESI)：212.0 [M+1]。

第四步

8-氯-*N*-(2,2-二氟苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烷-5-基)-5-甲基喹啉-2-胺 **23**

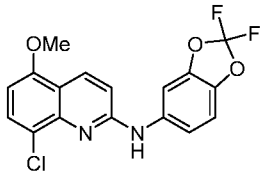
向 25 mL 封管中依次加入 3 mL 异丙醇、化合物 **23e** (100 mg，0.47 mmol)、化合物 **1b** (97 mg，0.56 mmol)、三氟乙酸 (161 mg，1.41 mmol)， 然后将温度升至 95℃反应 16 小时。反应冷却至室温，加入 25 mL 水，用乙酸乙酯萃取(25 mL×3)，饱和氯化钠溶液洗涤(25 mL×2)，无水硫酸钠干燥。减压除去溶剂，残余物经高效液相制备色谱法(Waters 2767-SQ Detecor2，洗脱体系：10 mmol/L 碳酸氢铵的水溶液和乙腈，乙腈的梯度：70%-90%，流速：30 mL/min)纯化，得到标题化合物 **23** (80 mg，产率：48%)。

MS m/z (ESI)：349.1 [M+1]。

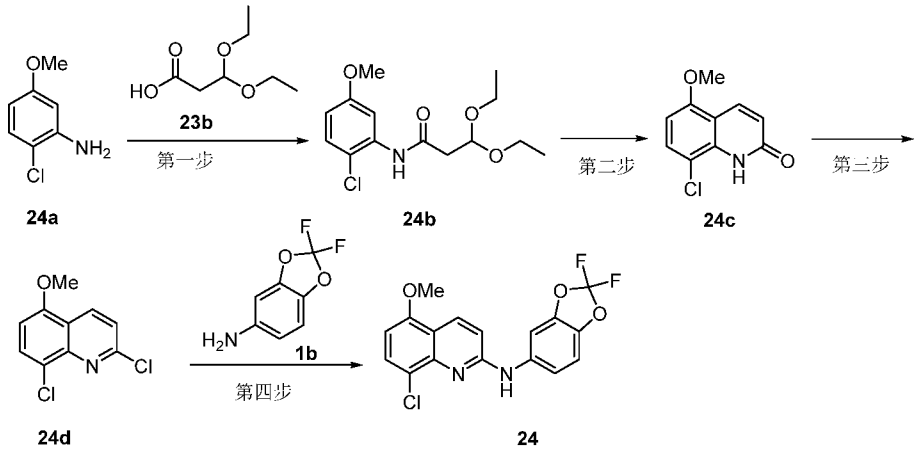
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.96 (s, 1H), 8.88 (d, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.48 (dd, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.19-7.12 (m, 2H), 2.57 (s, 3H)。

实施例 24

8-氯-*N*-(2,2-二氟苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烷-5-基)-5-甲氧基喹啉-2-胺 **24**



24



第一步

N-(2-氯-5-甲氧基苯基)-3,3-二乙氧基丙酰胺 **24b**

向 100 mL 三口瓶中依次加入 5 mL *N*,*N*-二甲基甲酰胺、2-氯-5-甲氧基苯胺 **24a** (0.5 g，3.17 mmol，毕得医药)、化合物 **23b** (0.63 g，3.88 mmol)，0℃缓慢加入 2-(7-氮杂苯并三氮唑)-*N*,*N*,*N*',*N*'-四甲基脲六氟磷酸酯(2.01 g，5.29 mmol)、*N*,*N*-二异丙基乙胺(0.91 g，7.06 mmol)，然后体系升至室温，反应 24 小时。向体系内加入 50 mL 饱和碳酸氢钠溶液淬灭反应，用乙酸乙酯萃取(50 mL×3)，合并有机相，用饱和氯化钠溶液洗涤(50 mL×2)，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，得到粗产品标题化合物 **24b** (0.95 g, 产率：99%)，粗产品直接用于下一步反应。

第二步

8-氯-5-甲氧基喹啉-2(1*H*)-酮 **24c**

向 100 mL 单口瓶中依次加入 2 mL 二氯甲烷、化合物 **24b** (0.95 g，3.14 mmol)，0℃缓慢滴加浓硫酸 (2.52 mL，47.22 mmol)，然后撤去冰浴，继续反应 4 小时。减压除去溶剂，将残余物滴入到 50 mL 冰水中，用乙酸乙酯萃取(50 mL×5)，合并有机相，用饱和氯化钠溶液洗涤(50 mL×2)，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化所得残余物，得到标题化合物 **24c** (0.26 g，产率：40%)。

MS m/z (ESI)：210.0 [M+1]。

第三步

2,8-二氯-5-甲氧基喹啉 **24d**

向 50 mL 单口瓶中依次加入化合物 **24c** (365 mg，1.26 mmol)、三氯氧磷 2.5 mL，将体系温度升至 95℃反应 90 分钟。减压除去三氯氧磷，加入冰水 50 mL，用乙酸乙酯萃取(50 mL×3)，有机层用饱和氯化钠溶液洗(50 mL×2)，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，得到粗产品标题化合物 **24d** (288 mg，产率：99%)，粗产品直接用于下一步反应。

MS m/z (ESI)：228.0 [M+1]。

第四步

8-氯-*N*-(2,2-二氟苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烷-5-基)-5-甲氧基喹啉-2-胺 **24**

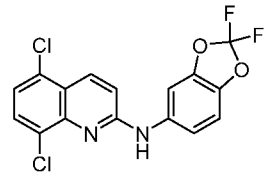
向 25 mL 封管中依次加入 3 mL 异丙醇、化合物 **24d** (288 mg，1.26 mmol)、化合物 **1b** (218 mg，1.26 mmol)、三氟乙酸 (431 mg，3.78 mmol)，然后将温度升至 95℃反应 16 小时。反应冷却至室温，加入 25 mL 水，用乙酸乙酯萃取(25 mL×3)，饱和氯化钠溶液洗涤(25 mL×2)，无水硫酸钠干燥。减压除去溶剂，残余物经高效液相制备色谱法(Waters 2767-SQ Detecor2，洗脱体系：10 mmol/L 碳酸氢铵的水溶液和乙腈，乙腈的梯度：65%-85%，流速：30 mL/min)纯化，得到标题化合物 **24** (230 mg，产率：49%)。

MS m/z (ESI)：365.1 [M+1]。

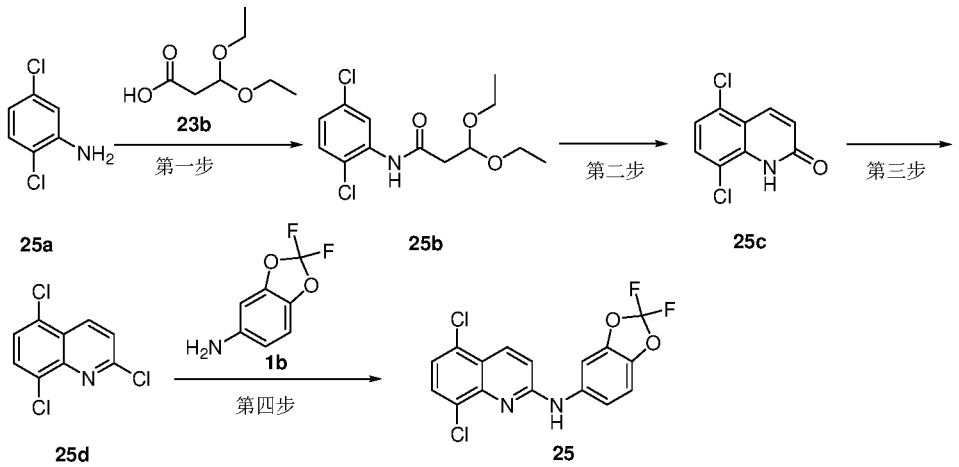
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.97 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.31 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.09 (d, 1H), 6.83 (d, 1H), 3.95 (s, 3H)。

实施例 25

5,8-二氯-*N*-(2,2-二氟苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烷-5-基)喹啉-2-胺 **25**



25



第一步

N-(2,5-二氯苯基)-3,3-二乙氧基丙酰胺 **25b**

向 100 mL 三口瓶中依次加入 5 mL *N*,*N*-二甲基甲酰胺、2,5-二氯苯胺 **25a** (0.5 g，3.08 mmol，毕得医药)、化合物 **23b** (0.50 g，3.39 mmol)，0℃缓慢加入 2-(7-氮杂苯并三氮唑)-*N*,*N*,*N*',*N*'-四甲基脲六氟磷酸酯(2.01 g，5.29 mmol)、*N*,*N*-二异丙基乙胺 (0.91 g，7.06 mmol)，然后体系升至室温，反应 24 小时。向体系内加入 50 mL 饱和碳酸氢钠水溶液淬灭反应，用乙酸乙酯萃取(50 mL×3)，合并有机相，用饱和氯化钠溶液洗涤(50 mL×2)，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，得到粗产品标题化合物 **25b** (0.94 g, 产率：99%)，粗产品直接用于下一步反应。

第二步

5,8-二氯喹啉-2(1*H*)-酮 **25c**

向 100 mL 单口瓶中依次加入 2 mL 二氯甲烷、化合物 **25b** (0.51 g，1.67 mmol)，0 ℃缓慢滴加浓硫酸(1.33 mL, 25.05 mmol)，然后撤去冰浴，继续反应 4 小时。减压除去溶剂，将反应液滴入到 50 mL 冰水中，用乙酸乙酯萃取(50 mL×3)，合并有机相，用饱和氯化钠溶液洗涤(50 mL×2)，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化所得残余物，得到标题化合物 **25c** (0.21 g，产率：56%)。

MS m/z (ESI)：214.1 [M+1]。

第三步

2,5,8-三氯喹啉 **25d**

向 50 mL 单口瓶中依次加入化合物 **25c** (213 mg，0.99 mmol)、三氯氧磷 2 mL，将体系温度升至 95℃反应 90 分钟。减压除去三氯氧磷，加入冰水 50 mL，用乙酸乙酯萃取(50 mL×3)，有机相用饱和氯化钠溶液洗涤(50 mL×2)，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，得到粗产品标题化合物 **25d** (230 mg，产率：99%)，粗产品直接用于下一步反应。

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]二氧杂环戊烷-5-基)喹啉-2-胺 **25**

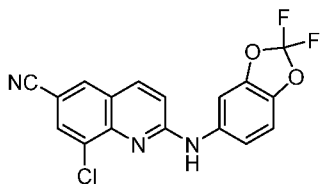
向 25 mL 封管中依次加入 3mL 异丙醇、化合物 **25d** (234 mg，1.01 mmol)、化合物 **1b** (174 mg，1.01 mmol)、三氟乙酸 (344 mg，3.02 mmol)，然后将温度升至 95℃反应 16 小时。反应冷却至室温，加入 25 mL 水，用乙酸乙酯萃取(25 mL×3)，饱和氯化钠溶液洗涤(25 mL×2)，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩除去溶剂，残余物经高效液相制备色谱法(Waters 2767-SQ Detecor2，洗脱体系：10 mmol/L 碳酸氢铵的水溶液和乙腈，乙腈的梯度：80%-95%，流速：30 mL/min)纯化，得到标题化合物 **25** (230 mg，产率：59%)。

MS m/z (ESI)：369.0 [M+1]。

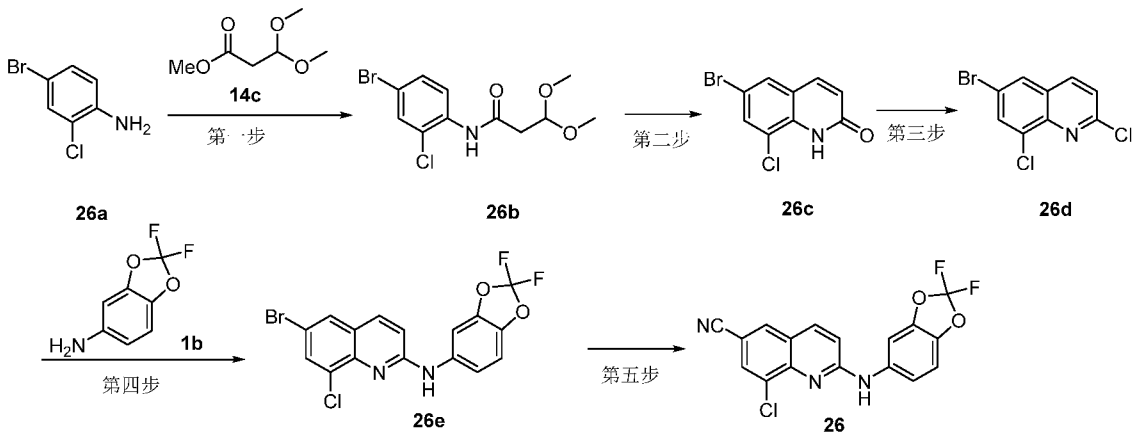
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.18 (s, 1H), 8.79 (d, 1H), 8.35 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.51 (dd, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.27 (d, 1H)。

实施例 26

8-氯-2-((2,2-二氟苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烷-5-基)氨基)喹啉-6-腈 **26**



26



第一步

N-(4-溴-2-氯苯基)-3,3-二甲氧基丙酰胺 **26b**

向 100 mL 三口瓶中依次加入 25 mL 四氢呋喃、4-溴-2-氯苯胺 **26a** (3.0 g，14.53 mmol，百灵威)、化合物 **14c** (2.36 g，15.98 mmol)，0 ℃缓慢滴加双(三甲基硅基)氨基钠(2 M 四氢呋喃溶液，10.89 mL，21.79 mmol)，然后体系升至室温，反应 24 小时。向体系内加入 50 mL 饱和氯化铵溶液淬灭反应，减压除去溶剂，用乙酸乙酯萃取 (50 mL×3)，合并有机相用饱和氯化钠溶液洗涤(50 mL×2)，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，得到粗产品标题化合物 **26b** (4.60 g，产率：98%)，粗产品直接用于下一步反应。

第二步

6-溴-8-氯喹啉-2(1*H*)-酮 **26c**

向 100 mL 单口瓶中依次加入 5 mL 二氯甲烷、化合物 **26b** (4.60 g，14.25 mmol)，0 ℃缓慢滴加浓硫酸(11.40 mL，213.89 mmol)，然后撤去冰浴，加热至 90℃继续反应 2 小时。减压除去溶剂，将残余物滴入到 50 mL 冰水中，用乙酸乙酯萃取(50 mL×5)，合并有机相用饱和氯化钠溶液洗涤(50 mL×2)，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化所得残余物，得到标题化合物 **26c** (0.46 g, 产率：12%)。

MS m/z (ESI)：257.9 [M+1]。

第三步

6-溴-2,8-二氯喹啉 **26d**

向 50 mL 单口瓶中依次加入化合物 **26c** (460 mg，1.78 mmol)、三氯氧磷 2 mL，将体系温度升至 95℃反应 90 分钟。减压除去三氯氧磷，加入冰水 50 mL，用乙酸乙酯萃取(50 mL×3)，有机相用饱和氯化钠溶液洗涤(50 mL×2)，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，得到粗产品标题化合物 **26d** (440 mg，产率：89%)，粗产品直接用于下一步反应。

第四步

6-溴-8-氯-*N*-(2,2-二氟苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烷-5-基)喹啉-2-胺 **26e**

向 25 mL 封管中依次加入 3mL 异丙醇、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)，然后将温度升至95℃反应 16 小时。反应冷却至室温，加入 25 mL 饱和碳酸氢钠溶液，用乙酸乙酯萃取(25 mL×3)。有机相用饱和氯化钠溶液洗涤(25 mL×2)，无水硫酸钠干燥。减压除去溶剂，用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化所得残余物，得到标题化合物 **26e** (260 mg，产率：62%)。

MS m/z (ESI)：412.9 [M+1]。

第五步

8-氯-2-((2,2-二氟苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烷-5-基)氨基)喹啉-6-腈 **26**

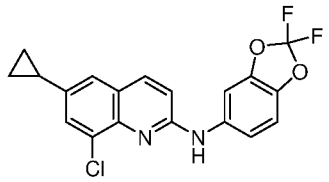
向 25 mL 三口瓶中依次加入 3mL *N*,*N*-二甲基乙酰胺、化合物 **26e** (150 mg，0.36 mmol)、氰化锌(126 mg，1.01 mmol)、锌粉(3.50 mg，0.05 mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钯(36 mg，0.04 mmol)、1,1'-双(二苯基膦)二茂铁(46 mg，0.08 mmol)，加热至135℃反应 3 小时。反应冷却至室温，加入 25 mL 水，用乙酸乙酯萃取(25 mL×3)，饱和氯化钠溶液洗涤(25 mL×2)，无水硫酸钠干燥。减压除去溶剂，残余物经高效液相制备色谱法(Waters 2767-SQ Detecor2，洗脱体系：10 mmol/L 碳酸氢铵的水溶液和乙腈，乙腈的梯度：80%-95%，流速：30 mL/min)纯化，得到标题化合物 **26** (55 mg，产率：63%)。

MS m/z (ESI)：360.1 [M+1]。

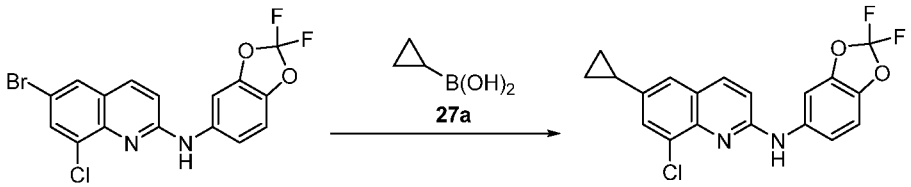
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.33 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.22-8.12 (m, 2H), 7.53 (d, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.22 (d, 1H)。

实施例 27

8-氯-6-环丙基-*N*-(2,2-二氟苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烷-5-基)喹啉-2-胺 **27**



27



26e **27a** **27**

将化合物 **26e** (165 mg，0.40 mmol)溶于 7.5 mL 1,4-二氧六环和水(V/V = 4:1)中，加入环丙基硼酸 **27a**(41 mg，0.48 mmol，韶远化学科技（上海）有限公司)、碳酸钠(127 mg，1.20 mmol)、二氯[1,1'-双(二叔丁基膦)二茂铁钯(II) (39 mg，0.06 mmol，毕得医药)。氮气置换三次后，升温到 100℃反应 3 小时。反应冷却至室温，向反应液中加入饱和碳酸氢钠溶液(25 mL)，用乙酸乙酯萃取(50 mL×2)，合并有机相，用无水硫酸钠干燥。减压除去溶剂，残余物经高效液相制备色谱法(Waters

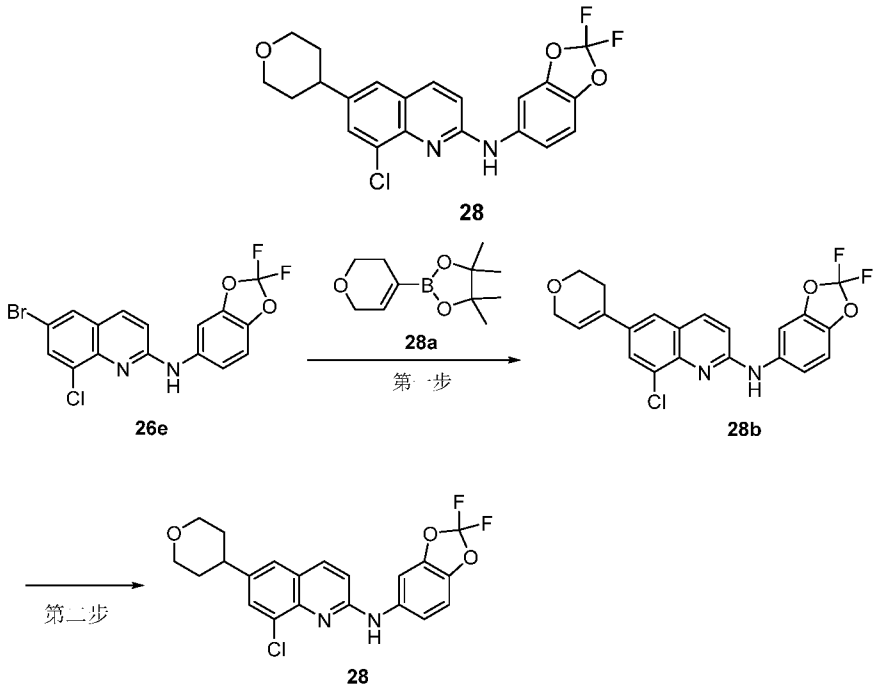
2767-SQ Detecor2，洗脱体系：10 mmol/L 碳酸氢铵的水溶液和乙腈，乙腈的梯度：75%-95%，流速：30 mL/min)纯化，得到标题化合物 **27** (20 mg，产率：13%)。

MS m/z (ESI)：375.1 [M+1]。

^{1}H 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)。

实施例 28

8-氯-*N*-(2,2-二氟苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烷-5-基)-6-(四氢-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]二氧杂环戊烷-5-基)-6-(3,6-二氢-2*H*-吡喃-4-基)喹啉-2-胺 **28b**

将化合物 **26e** (181mg，0.44 mmol)溶于 7.5 mL 1,4-二氧六环和水(V/V = 4:1)中，加入 3,6-二氢-2*H*-吡喃-4-硼酸频那醇酯 **28a** (92 mg，0.44 mmol，韶远化学科技（上海）有限公司)、碳酸钠(140 mg，1.31 mmol)、二氯[1,1'-双(二叔丁基膦)二茂铁钯(II) (29 mg，0.044 mmol)。氮气置换三次后，升温到 100℃反应 3 小时。反应冷却至室温，向反应液中加入饱和碳酸氢钠溶液(25 mL)，用乙酸乙酯萃取(50 mL×2)，合并有机相，无水硫酸钠干燥。减压除去溶剂，用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化所得残余物，得到标题化合物 **28b** (140 mg，产率：77%)。

MS m/z (ESI)：417.0 [M+1]。

第二步

8-氯-*N*-(2,2-二氟苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烷-5-基)-6-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)喹啉-2-胺

28

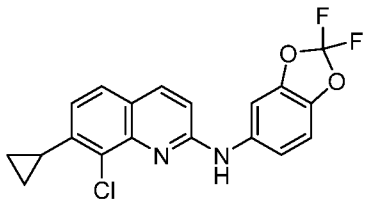
将化合物 **28b** (140 mg，0.34 mmol)溶于 10 mL 乙酸乙酯中，加入铂碳(70 mg，5% Wt.，50-70%含水量，韶远化学科技（上海）有限公司)，氢气置换三次，氢气氛下反应 24 小时。用硅藻土过滤反应液，减压除去溶剂，残余物经高效液相制备色谱法(Waters 2767-SQ Detecor2，洗脱体系：10 mmol/L 碳酸氢铵的水溶液和乙腈，乙腈的梯度：70%-95%，流速：30 mL/min)纯化，得到标题化合物 **28** (70 mg，产率：50%)。

MS m/z (ESI)：419.0 [M+1]。

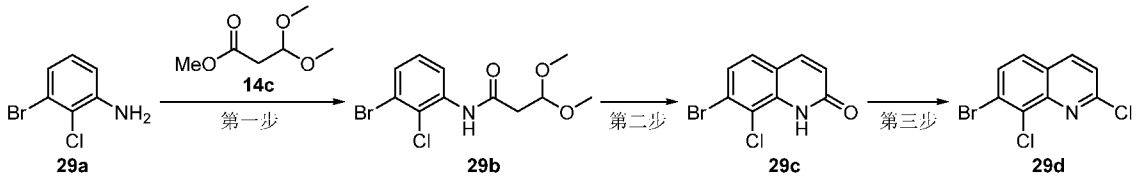
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.92 (s, 1H), 8.86 (d, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.10 (d, 1H), 3.99 (dd, 2H), 3.46 (td, 2H), 2.93-2.85 (m, 1H), 1.83-1.68 (m, 4H)。

实施例 29

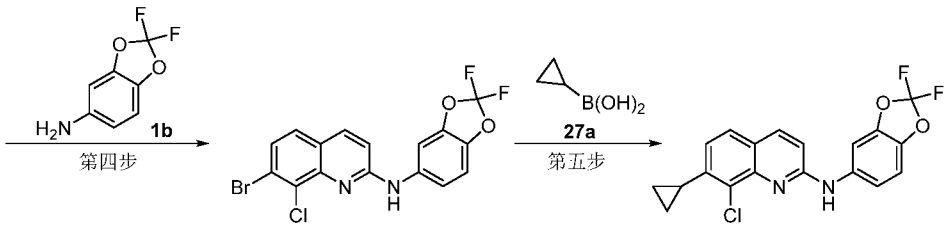
8-氯-7-环丙基-*N*-(2,2-二氟苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烷-5-基)喹啉-2-胺 **29**



29



29a **29b** **29c** **29d**



29e **29**

第一步

N-(3-溴-2-氯苯基)-3,3-二甲氧基丙酰胺 **29b**

将 3-溴-2-氯-苯胺 **29a** (2.0 g，9.72 mmol，毕得医药)溶于 15 mL 四氢呋喃中，加入化合物 **14c** (1.58 g，10.68 mmol)，反应降温到 0℃，滴加双(三甲基硅基)氨基钠(2 M 四氢呋喃溶液，5.4 mL，10.7 mmol)，然后体系升至室温，反应 16 小时。向反应液中加入饱和氯化铵溶液(100 mL)，用乙酸乙酯萃取(100 mL×3)，饱和氯化钠溶液洗涤(100 mL×2)，合并有机相，用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，真空干燥，得到粗产品标题化合物 **29b** (3.1 g，产率：99%)，粗产品不经纯化直接用于下一步反应。

MS m/z (ESI)：321.9 [M+1]。

第二步

7-溴-8-氯喹啉-2(1*H*)-酮 **29c**

将化合物 **29b** (3.1 g，9.61 mmol)溶于 3 mL 二氯甲烷中，降温到 0℃，加入浓硫酸(7.7 mL，144 mmol)。然后撤去冰浴，加热到 90℃继续反应 2 小时。反应液冷却至室温，减压除去溶剂，将残余物滴入到 50 mL 冰水中，用乙酸乙酯萃取(50 mL×5)，合并有机相用饱和氯化钠溶液洗涤(50 mL×2)，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，减压除去溶剂，用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化所得残余物，得到标题化合物 **29c** (0.56 g, 产率：23%)。

MS m/z (ESI)：257.9 [M+1]。

第三步

7-溴-2,8-二氯喹啉 **29d**

向 50 mL 单口瓶中依次加入化合物 **29c** (560 mg，2.17 mmol)、三氯氧磷 3 mL，将体系温度升至 95℃反应 90 分钟。减压除去三氯氧磷，加入冰水 50 mL，用乙酸乙酯萃取(50 mL×3)，有机相用饱和氯化钠溶液洗涤(50 mL×2)，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，得到粗产品标题化合物 **29d** (599 mg，产率：99%)，粗产品不经纯化直接用于下一步反应。

第四步

7-溴-8-氯-*N*-(2,2-二氟苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烷-5-基)喹啉-2-胺 **29e**

向 25 mL 封管中依次加入 3mL 异丙醇、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)，然后将温度升至 95℃反应 16 小时。反应冷却至室温，加入 25 mL 饱和碳酸氢钠溶液，用乙酸乙酯萃取(25 mL×3)。有机相用饱和氯化钠溶液洗涤(25 mL×2)，无水硫酸钠干燥。过滤，滤液减压除去溶剂，用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化所得残余物，得到标题化合物 **29e** (554 mg，产率：62%)。

MS m/z (ESI)：412.9 [M+1]。

第五步

8-氯-7-环丙基-*N*-(2,2-二氟苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烷-5-基)喹啉-2-胺 **29**

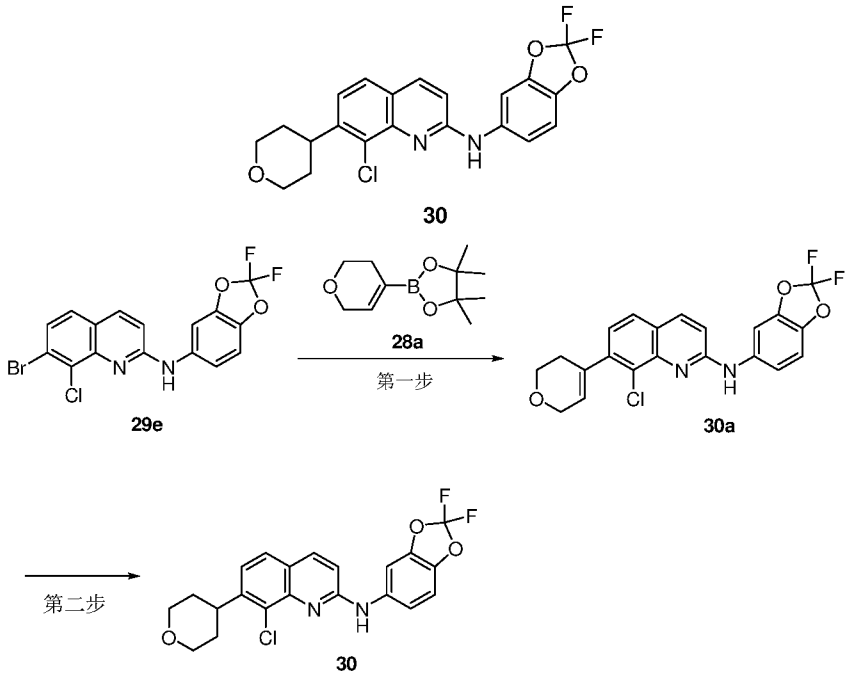
将化合物 **29e** (140 mg，0.34 mmol)溶于 7.5 mL 1,4-二氧六环和水(V/V = 4:1)中，加入化合物 **27a**(37.8 mg，0.44 mmol)、碳酸钠(107.6 mg，1.02 mmol)、二氯[1,1'-双(二叔丁基膦)二茂铁钯(II) (33.0 mg，0.051 mmol)。氮气置换三次后，升温至 100℃反应 3 小时。反应冷却至室温，向反应液中加入饱和碳酸氢钠溶液(25 mL)，用乙酸乙酯萃取(50 mL×2)，合并有机相，有机相用饱和氯化钠溶液洗涤(50 mL×2)，无水硫酸钠干燥。减压除去溶剂，残余物经高效液相制备色谱法(Waters 2767-SQ Detecor2，洗脱体系：10 mmol/L 碳酸氢铵的水溶液和乙腈，乙腈的梯度：55%-95%，流速：30 mL/min)纯化，得到标题化合物 **29** (30 mg，产率：23%)。

MS m/z (ESI)：375.4 [M+1]。

^{1}H 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)。

实施例 30

8-氯-*N*-(2,2-二氟苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烷-5-基)-7-(四氢-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]二氧杂环戊烷-5-基)-7-(3,6-二氢-2*H*-吡喃-4-基)喹啉-2-胺 **30a**

将化合物 **29e** (170 mg，0.41 mmol)溶于 7.5 mL 1,4-二氧六环和水(V/V = 4:1)中，加入化合物 **28a** (104 mg，0.49 mmol)、碳酸钠(131 mg，1.23 mmol)、二氯[1,1'-双(二叔丁基膦)二茂铁钯(II) (16 mg，0.025 mmol)。氮气置换三次后，升温到 100℃反应 3 小时。反应冷却至室温，向反应液中加入饱和碳酸氢钠溶液(25 mL)，用乙酸乙酯萃取(50 mL×2)，合并有机相，有机相用饱和氯化钠溶液洗涤(50 mL×2)，无水硫酸钠干燥。过滤，滤液减压除去溶剂，用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 B 纯化所得残余物，得到标题化合物 **30a** (70 mg，产率：41%)。

MS m/z (ESI)：417.0 [M+1]。

第二步

8-氯-*N*-(2,2-二氟苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊烷-5-基)-7-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)喹啉-2-胺 **30**

将化合物 **30a** (70 mg，0.17 mmol)溶于 5 mL 乙酸乙酯中，加入铂碳(35 mg，

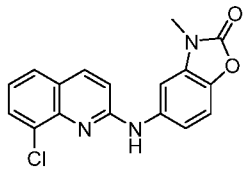
5% Wt.，50-70%含水量，韶远化学科技（上海）有限公司)，氢气置换三次，氢气氛下反应 24 小时。用硅藻土过滤反应液，减压除去溶剂，残余物经高效液相制备色谱法(Waters 2767-SQ Detecor2，洗脱体系：10 mmol/L 碳酸氢铵的水溶液和甲醇，甲醇的梯度：75%-95%，流速：30 mL/min)纯化，得到标题化合物 **30** (10 mg，产率：14%)。

MS m/z (ESI)：419.1 [M+1]。

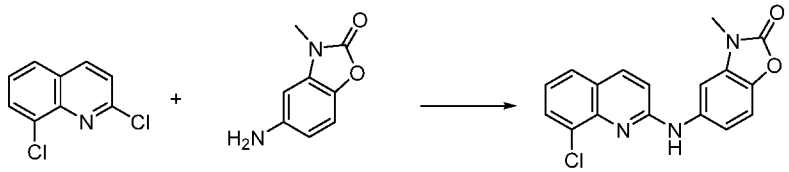
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.94 (s, 1H), 8.90 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.48 (dd, 1H), 7.40-7.35 (m, 2H), 7.08 (d, 1H), 4.01 (dd, 2H), 3.54 (td, 2H), 2.04-1.95 (m, 1H), 1.87-1.69 (m, 4H)。

实施例 31

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



31



1a **31a** **31**

将 5-氨基-3-甲基-1,3-苯并噁唑-2(3*H*)-酮 **31a** (123 mg，0.75 mmol，毕得医药)、化合物 **1a** (135 mg，0.68 mmol)、碳酸铯(333 mg，1.02 mmol)、4,5-双(二苯基膦)-9,9-二甲基氧杂蒽(78.9 mg，0.14 mmol)和三(二亚苄基丙酮)二钯(63 mg，0.068 mmol)溶于 5 mL 1,4-二氧六环中，将反应加热到 100℃反应 12 小时。反应冷却至室温，加入 30 mL 水，用乙酸乙酯萃取(50 mL×3)，饱和氯化钠溶液洗涤(50 mL×2)，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，残余物经高效液相制备色谱法(Waters 2767-SQ Detecor2，洗脱体系：10 mmol/L 碳酸氢铵的水溶液和乙腈，乙腈的梯度：45%-95%，流速：30 mL/min)纯化，得到标题化合物 **31** (74 mg，产率：33%)。

MS m/z (ESI)：324.1 [M-1]。

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) 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)。

生物学评价

以下内容中出现的简称说明：

p.o.：口服

bid：一日两次

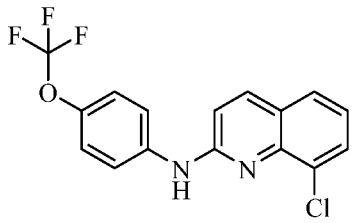
qd：一日一次

MC：羧甲基纤维素钠

测试例 1、本公开化合物对小鼠溃疡性结肠炎（UC）的预防治疗作用

1、摘要

本实验选用维通利华C57BL/6雌性小鼠建立由硫酸钠葡聚糖（DSS）诱导的溃疡性结肠炎（Ulcerative Colitis，UC）模型，评估阳性化合物ABX-464（见WO2015001518A1化合物90）与本公开化合物**1**对DSS诱导的溃疡性结肠炎的预防治疗作用。



ABX-464

2．实验方法和实验材料

2.1．实验动物和饲养条件

实验用C57BL/6雌性小鼠，维通利华实验动物有限公司（生产许可证编号：SCXK(浙)2019-0001，动物合格证编号：20210401Abzz0619000795，购入时体重20-22g，5只/笼饲养于独立SPF空间，12/12小时光/暗周期调节，温度23±1℃恒温，湿度50～60 %，自由进食进水。动物购进后，进行适应性饲养至少1周后开始实验。

2.2．实验试剂和仪器

右旋糖酐硫酸酯钠盐(Dextrane sulfate sodium salt, DSS)：MP Biomedicals，货号160110，批号S5036。无菌水配制，过滤，不能高压灭菌，每两天更换一次。

乙醇：上海百特医疗用品有限公司，批号S2001050。

橄榄油：国药集团化学试剂有限公司，货号30189828，批号20180104。

甲基纤维素M450：国药集团化学试剂有限公司，货号69016460，批号20170308。

酶标仪：厂家BMGlabtech，型号PHERAstar Fs。

台式低速离心机：厂家Eppendorf，型号5417R。

电子天平：梅特勒-托利多仪器有限公司，型号AL204。

2.3．实验设计和实验方法

2.3.1. 动物分组：

小鼠适应性饲养后，分组如下：

组别	造模	小鼠数量	给药剂量
正常对照组（Naïve）	10 天水	16	溶剂(bid)

DSS 模型组	7 天 2.5%DSS +3 天水	16	溶剂(bid)
阳性药组 1	7 天 2.5%DSS +3 天水	10	ABX-464 50 mg/kg（qd）
阳性药组 2	7 天 2.5%DSS +3 天水	10	ABX-464 50 mg/kg（bid）
受试药组	7 天 2.5%DSS +3 天水	10	本公开化合物 **1** 50 mg/kg（bid）

溶剂：0.5%MC混悬液

2.3.2. 药物配制：

DSS配制方法：25g DSS+1L超纯水，无菌过滤，4℃保存。

50 mg/kg ABX-464配制方法：100 mg ABX-464+20mL 0.5%MC，研磨，4℃保存。配制2次。

50 mg/kg本公开化合物**1**配制方法：100 mg本公开化合物**1**+20mL 0.5%MC，研磨，4℃保存。

2.3.3. 实验方法：

小鼠按照体重随机分成 5 组：正常对照组（Naïve 组）、模型组（DSS 组）、ABX-464（50 mg/kg，p.o.，qd）、ABX-464（50 mg/kg，p.o.，bid）、本公开化合物 **1**（50 mg/kg，p.o.，bid）。小鼠经过适应性饲养后，于第 0 天开始换成 2.5%DSS 饲喂，DSS 饲喂 7 天后换成正常水直到第 10 天，并于第 0 天至第 10 天开始连续 10 天灌胃相应的溶剂和药物，第 0 天至第 10 天期间每天观察小鼠体重变化。第 10 天小鼠于称重后测量结肠长度。

2.4．数据表达和统计学处理

实验数据表示为平均数（Mean）±标准误（SEM）。采用Excel软件t检验进行统计比较。将模型组与正常对照组数据进行分析比较，#P<0.05表示模型组与正常对照组比较具有显著性差异，##P<0.01表示模型组与正常对照组比较具有高度显著性差异，###P<0.001表示模型组与正常对照组比较具有极高度显著性差异。*P<0.05表示给药组与模型组比较具有显著性差异，**P<0.01表示给药组与模型组比较具有高度显著性差异，***P<0.001表示给药组与模型组比较具有极高度显著性差异。

3．结果

3.1 本公开化合物**1**对DSS诱导的UC小鼠体重的影响

体重实验结果显示（图 1）：与正常对照组相比，DSS 模型组小鼠自第 4 天开始体重明显降低，体重下降幅度逐步增加，第 10 天体重下降幅度达到 30.0%（P<0.001）；与 DSS 模型组比较，所有给药组自第 7 天开始体重均明显回升，第 10 天 50 mg/kg 的 ABX-464（qd）、ABX-464（bid）、本公开化合物 **1**（bid）其体重下降幅度分别降低到 14.1%（P<0.001）、10.3%（P<0.001）和 0.4%（P<0.001）。实验终点时体重恢复幅度从强到弱依次为：本公开化合物 **1** 50 mg/kg（bid）> ABX-464 50 mg/kg（bid）> ABX-464 50 mg/kg（qd）。

3.2 本公开化合物**1**对DSS诱导的UC小鼠结肠长度的影响

结肠长度结果显示（图2）：与正常对照组相比，DSS模型组结肠长度明显缩

短（P<0.001），仅为正常对照组的75.4%；与DSS模型组比较，所有给药组结肠长度明显增长，50 mg/kg的ABX-464（qd）、ABX-464（bid）、本公开化合物**1**（bid）其结肠长度分别为正常对照组的85.5%（P<0.05）、89.3%（P<0.05）和91.9%（P<0.01）。结肠长度从长到短依次为：本公开化合物**1** 50 mg/kg（bid）> ABX-464 50 mg/kg（bid）> ABX-464 50 mg/kg（qd）。

4．结论

DSS模型作为IBD疾病的UC模拟动物模型，DSS的分子量（36000-50000）、批号、保存配置和小鼠饲养环境、系别等均影响模型的效果，本次造模比较成功，小鼠体重和结肠长度均有明显的变化。结果显示：本公开化合物**1**在体重和结肠长度方面表现出强于阳性药ABX-464的良好药效。因此，50 mg/kg ABX-464和本公开化合物**1**对DSS诱导的UC有一定的预防治疗效果，本公开化合物**1**药效最强，高于同剂量ABX-464。

测试例2. 本公开化合物对miR-124的上调作用

一、摘要

本试验用于评估本公开化合物对miR-124的上调作用。

二、实验材料及仪器

1. 人T细胞活化CD3/CD28磁珠（Dynabead Human T-Activator CD3/CD28 for T Cell Expansion and Activation）（Gibco，11131D）

2. 人总T细胞分离试剂盒（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抽提试剂盒（microRNA抽提试剂盒）（Qiagen，217004）

5. 小RNA反转录试剂盒（miScript II RT Kit）（Qiagen，218161）

6. 小RNA SYBR Green PCR试剂盒（miScript SYBR Green PCR Kit）（Qiagen，218073）

7. 磷酸缓冲液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（碧云天，ST023）

9. EDTA (0.5 M), pH 8.0 (Invitrogen，AM9260G)

10. LS分离柱（LS Columns）（Miltenyi, 130-042-401）

11. 24孔细胞培养板（Corning，3524）

12. 96孔板（Corning，3788）

13. 细胞培养箱（Thermo，Steri cycle i160）

14. 实时荧光定量PCR仪（Applied biosystem，QuantStudio6 Flex）

15. PCR仪（Applied biosystem，ProFlex）

16. 96孔透明PCR板，0.2mL（Applied biosystems，N8010560）

17. RPMI1640培养基（Gibco，11875119）

18. 胎牛血清，FBS（Gibco，10099-141）

19. 磁力架（Invitrogen，DynaMag^{TM}-2）

20. 六孔细胞培养板（Thermo， 150239）

21. 分光光度计（IMPLEN，NP80）

22. 磁珠分离铁架（QuadroMACS Separator）（美天旎，130-090-976）

23. miR124-3P-F引物（金唯智公司定制）

24. hsa-U6 检测引物（天根，CD201-0145）

三、实验步骤

化合物对miR-124表达水平的影响在CD3/CD28抗体激活后的T细胞中检测。激活的T细胞经过化合物处理后，提取细胞的总RNA，反转录所得的cDNA作为模板，使用特异性miR-124引物用SYBR green荧光定量PCR法来定量。

T细胞的分离：购买所得的人外周血单核细胞（PBMC），计数离心后用分离缓冲液（PBS pH 7.4, 含有0.5% BSA和2 mM EDTA)）洗一遍，弃去上清，按每1×10^7个细胞加40μL缓冲液和10μL T细胞分离生物素化混合抗体（pan T Cell Biotin-Antibody Cocktail）的量，加入各成分重悬沉淀并混匀，4℃冰箱孵育5分钟。孵育完成后，按照每1×10^7个细胞加30μL缓冲液和20μL T细胞分离磁珠（Pan T Cell MicroBeads Cocktail）的量加入各成分，混匀后4℃冰箱孵育10分钟。用3毫升细胞分离缓冲液提前润洗分离柱子LS column，将上述细胞混悬液过柱，细胞悬液过柱后用1毫升细胞分离缓冲液重复洗柱子3遍，流出细胞液被收集在15毫升离心管中即是富集的T细胞。对细胞进行计数，按1×10^6细胞/mL的密度加入含有10% FBS和40U/mL IL-2的RPMI1640培养基（完全培养基），保存于冰上备用。

T细胞的活化：按每1×10^6个细胞加25μL活化磁珠的量，取出相应的T细胞活化CD3/CD28磁珠于1.5mL离心管中，吸出前应在振荡器上振荡30s左右。在离心管中以体积比大于1：1比例，使用培养基将活化磁珠洗3遍，最后一遍去除所有洗液，加入与起始体积等量的完全培养基重悬活化磁珠。将清洗好的活化磁珠加入细胞重悬液中，混合均匀。取出六孔板，以每孔3mL的量加入细胞，37℃，5% CO_2细胞培养箱中培养2天。

化合物处理：化合物储存液为20mM，用DMSO稀释至200μM，再用完全培养基将化合物稀释4倍至50μM（50×），混匀待用。DMSO稀释4倍（25% DMSO）为阴性对照孔。活化两天的T细胞，将细胞吹打均匀，使用磁力架并安装上1.5mL离心管，去除活化磁珠，并收集细胞悬液。对细胞进行计数后，300 xg，10min离心弃上清，重悬细胞至1.02×10^6/mL，每个24孔板加入980μL细胞悬液和20μL 50×化合物，化合物最终浓度为1μM。将细胞置于37℃，5% CO_2细胞培养箱中继续培养3天。

RNA抽提：将T细胞离心收集，1500rpm离心3分钟，PBS清洗1次，离心后弃

上清。使用小RNA抽提试剂盒，根据说明书抽提细胞总RNA。细胞沉淀加入700μL Trizol细胞裂解液，枪头吹打均匀，于室温放置5分钟。加入140μL氯仿，振荡混匀，于室温静置3分钟。将氯仿-细胞裂解液混合物于4℃以12000 xg离心15分钟。将上层溶液转移至新的无RNA酶(RNase-free)的离心管中，加入1.5倍体积的无水乙醇，枪头吹打数次。将溶液转移至RNA吸附柱中，8000 xg离心15s。将离心柱用700μL RWT溶液洗一遍，8000 xg离心15s，加入500μL RPE溶液洗两遍，8000 xg离心2分钟。将吸附柱放入新的2mL离心管中，12000 xg离心1min去除残余洗液。将吸附柱放入新的1.5mL离心管中，加入30-50μL无RNA酶水（RNase-free water），12000 xg离心2分钟，收集的溶液为RNA溶液，使用分光光度计测量RNA浓度。RNA溶液保存于-80度冰箱。

反转录：上述提取的RNA模板放置在冰上，取出小RNA反转录试剂盒，于室温解冻部分成分（包含5×miScript HiSpec Buffer，10×miScript nucleics Mix和无RNA酶水），于冰上解冻miScript Reverse Transcriptase mix成分。每个反应（10μL）成分为：5×miScript HiSpec Buffer（2μL），10×miScript nucleics Mix（1μL），miScript Reverse Transcriptase mix（1μL），无RNA酶水（2μL），RNA模板（4μL），在冰上配制上述反应。将样品放置于PCR仪中，设置程序如下：37℃，60分钟；95℃，5分钟；4℃保存。反应完成的样品为cDNA样品。

荧光定量PCR：使用SYBR green染色法检测miR-124的转录水平，同时检测管家基因U6的转录水平作为内参。解冻所有小RNA SYBR green PCR试剂盒所需试剂至常温，将每个cDNA样品模板用无RNA酶水稀释10倍，再稀释5倍。按照下表1配制反应混合物，并将反应混合物加入到96孔PCR板中，用封板膜封板，离心。将PCR反应在荧光定量PCR仪上按照表2步骤进行。

表1 荧光定量PCR反应成分表

成分	miR-124检测（μL）	U6管家基因检测（μL）
2×QuantiTest SYBR Green PCR Master Mix	12.5	12.5
10×miScript 通用引物	2.5	2.5
10×前向引物 (5μM)	2.5（miR124-3p-F）	2.5（Hsa-U6 primer）
无RNA酶水	5	5
cDNA模板	2.5（稀释10倍）	2.5（稀释50倍）
总体积	25	25

表2 荧光定量PCR步骤

步骤		温度	时间	循环数
起始		95℃	15min	1
3步循环	变性	94℃	15s	40
	退火	55℃	30s	

	延长	70℃	30s	

表3 荧光定量PCR检测引物表

引物名称	序列（5’-3’）	来源
miR124-3p-F	TAAGGCACGCGGTGAATGCC	金唯智定制
Hsa-U6 primer	/	天根生化科技有限公司miRNA引物库
10×miScript 通用引物	/	miScript SYBR Green PCR Kit自带

数据分析：根据软件所算得的CT值，计算每个样品miR-124与内参U6表达水平的比值，即ΔCT（测试化合物）= $CT_{miRNA-124}$（测试化合物）-CT_{U6}（测试化合物）。相对表达量由以下公式计算，相对表达量（测试化合物）= $2^{(-[\Delta CT（测试化合物）-\Delta CT（DMSO）])}$。

表4 本公开化合物对miR-124上调的活性情况

化合物	miR-124上调（倍数）
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

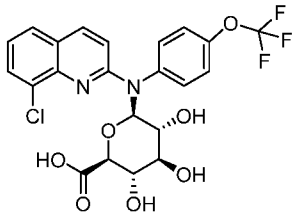
25	6.7
26	2.4

结论：本公开化合物具有良好的促进miR124上调的活性。

测试例 3、本公开化合物的药代动力学测试

1、摘要

以大鼠为受试动物，应用LC/MS/MS法测定了大鼠灌胃和静脉注射给予实施例2化合物和对比化合物A（参见WO2016135052A1实施例3的化合物(1)）后不同时刻血浆中的药物浓度。研究本公开化合物在大鼠体内的药代动力学行为，评价其药动学特征。



对比化合物A

2、试验方案

2.1 试验药品

实施例2化合物、对比化合物A。

2.2 试验动物

健康成年SD大鼠16只，雌雄各半，平均分成4组，购自维通利华实验动物技术有限公司。

2.3 药物配制

称取一定量药物，加入5%DMSO、5%吐温80和90%生理盐水配制成澄明溶液。

2.4 给药

灌胃组：SD大鼠禁食过夜后灌胃给药，给药剂量为2 mg/kg，给药体积均为10.0 mL/kg。

静脉组：SD大鼠禁食过夜后静脉注射给药，给药剂量为1 mg/kg，给药体积均为5.0 mL/kg。

3、操作

灌胃组：大鼠灌胃给药实施例 2 化合物和对比化合物 A，于给药前及给药后 0.25 小时、0.5 小时、1.0 小时、2.0 小时、4.0 小时、6.0 小时、8.0 小时、11.0 小时、24.0 小时由眼眶采血 0.1 mL，置于 EDTA-K2 抗凝试管中，4℃、10000 转/分钟离心 1 分钟，1 小时内分离血浆，-20°C 保存待测。采血至离心过程在冰浴条件下操作。给药后 2 h 进食。

静脉组：大鼠静脉注射实施例 2 化合物和对比化合物 A，于给药前及给药后 5 分钟、15 分钟、0.5 小时、1.0 小时、2.0 小时、4.0 小时、8.0 小时、11.0 小时、24.0

小时采血，处理同灌胃组。

测定不同浓度的药物灌胃、静脉注射给药后大鼠血浆中的待测化合物含量：取给药后各时刻的大鼠血浆 20 μL，加入内标溶液（喜树碱 100 ng/mL）50 μL、乙腈 200 μL，涡旋混合 5 分钟，离心 10 分钟(3700-4000 转/分钟)，血浆样品取上清液 1.0-2.0 μL 进行 LC/MS/MS 分析。

4、药代动力学参数结果

表 5 本公开化合物的灌胃给药药代动力学参数

	药代实验(灌胃 2 mg/kg)					
编号	血药浓度 Cmax (ng /mL)	曲线面积 AUC (ng /mL*h)	半衰期 t1/2 (h)	滞留时间 MRT(h)	清除率 CL/F (mL/min/kg)	表观分布容积 Vz/F (mL/kg)
2	242	1215	2.47	4.32	28.7	6184
对比化合物 A	105	311	2.57	3.76	95.7	21376

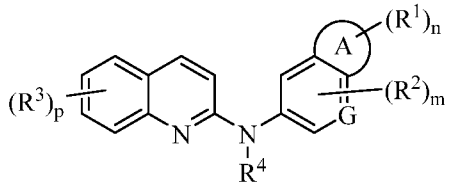
表 6 本公开化合物的静脉注射给药药代动力学参数

	药代实验(静脉注射 1 mg/kg)				
编号	曲线面积 AUC (ng /mL*h)	半衰期 t1/2 (h)	滞留时间 MRT(h)	清除率 CL (mL/min/kg)	表观分布容积 Vz (mL/kg)
2	23007	2.85	2.10	0.781	178
对比化合物 A	11873	1.24	1.17	1.45	151

结论：由表 5 和表 6 可知，相比于对比化合物 A，本公开实施例 2 化合物的药代吸收良好，具有明显的药代动力学优势。

权利要求书：

1. 一种通式(Ⅰ)所示的化合物或其可药用的盐：



(I)

其中：

环 A 为环烷基或杂环基；

G 为 N 原子或 CR^{2a}；

各个 R^1 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、氘原子、卤素、烷基、烷氧基、氧代基、羟烷基、环烷基氧基、杂环基氧基、烯基、炔基、羟基、氰基、硝基、$-NR^5R^6$、$-NHC(O)R^7$、$-C(O)R^8$、$-C(O)(CH_2)_qNR^9R^{10}$、环烷基、杂环基、芳基氧基、杂芳基氧基、芳基和杂芳基，其中所述的烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟基、硝基、氨基、氰基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个相同或不同的取代基取代；

各个 R^2 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、羟基、羧基、烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟烷基、氰基和氨基；

各个 R^3 相同或不同，且各自独立地选自卤素、羟基、羧基、烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟烷基、氰基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；

或者其中的两个相邻的 R^3 和相连的苯环上的碳原子形成环烷基或杂环基，所述的环烷基或杂环基各自独立地任选被选自卤素、羟基、羧基、烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟烷基和氰基中的一个或多个相同或不同的取代基取代；

R^4 选自氢原子、烷基、环烷基和杂环基；其中所述的烷基、环烷基和杂环基各自独立地任选被选自卤素、羟基、羧基、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、硝基、氨基和氰基中的一个或多个相同或不同的取代基取代；

R^5 和 R^6 相同或不同，各自独立地选自氢原子、烷基、卤代烷基、羟烷基、羟基、氨基、环烷基和杂环基；

R^7 选自氢原子、烷基、卤代烷基、羟烷基、环烷基和杂环基；

R^8 选自氢原子、烷基、卤代烷基、羟烷基、羟基、环烷基和杂环基；

R^9 和 R^{10} 相同或不同，各自独立地选自氢原子、烷基、卤代烷基、羟烷基、羟基、氨基、环烷基和杂环基；

R^{2a} 选自氢原子、卤素、羟基、羧基、烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟烷基、氰基和氨基；

n 为 0、1、2、3 或 4；

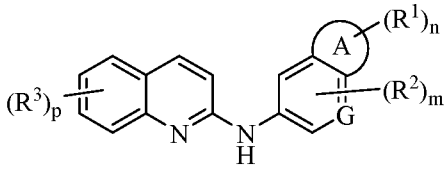
m 为 0、1 或 2；

p 为 1、2、3 或 4；且

q 为 0、1、2 或 3。

2. 根据权利要求 1 所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐，其中各个 R^1 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素、烷基、烷氧基、氧代基、羟烷基、环烷基氧基、杂环基氧基、烯基、炔基、羟基、氰基、硝基、$-NR^5R^6$、$-NHC(O)R^7$、$-C(O)R^8$、$-C(O)(CH_2)_qNR^9R^{10}$、环烷基、杂环基、芳基氧基、杂芳基氧基、芳基和杂芳基，其中所述的烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟基、硝基、氨基、氰基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个相同或不同的取代基取代；R^5 至 R^{10} 和 q 如权利要求 1 中所定义。

3. 根据权利要求 1 所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐，其为通式(IC)所示的化合物或其可药用的盐：

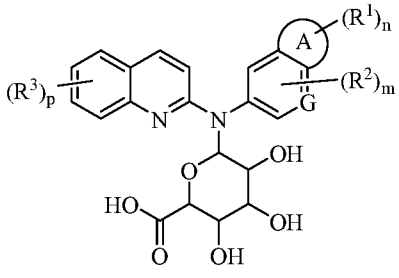


(IC)

其中：

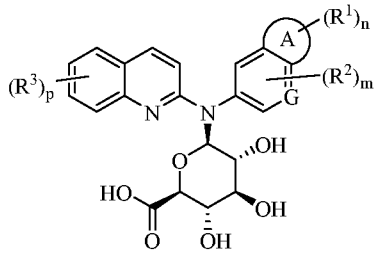
环 A、G、R^1 至 R^3、n、m 和 p 如权利要求 1 中所定义。

4. 根据权利要求 1 所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐，其为通式(I-1)或通式(I-2)所示的化合物或其可药用的盐：



(I-1)

或



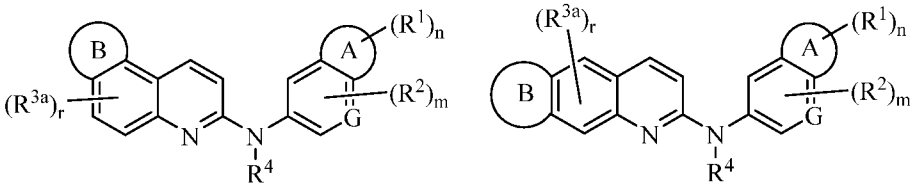
(I-2)

其中：

环 A、G、R^1 至 R^3、n、m 和 p 如权利要求 1 中所定义。

5. 根据权利要求 1 所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐，其为通式(I-3)

或通式(I-4)所示的化合物或其可药用的盐：



(I-3) 或 (I-4)

其中：

环 B 为环烷基或杂环基；其中所述的环烷基或杂环基各自独立地任选被选自卤素、羟基、羧基、烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟烷基和氰基中的一个或多个相同或不同的取代基取代；

各个 R^{3a} 相同或不同，且各自独立地选自卤素、羟基、羧基、烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟烷基和氰基；

r 为 0、1 或 2；

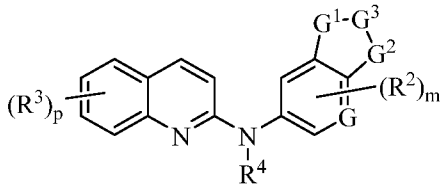
环 A、G、R^1、R^2、R^4、n 和 m 如权利要求 1 中所定义。

6. 根据权利要求 5 中所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐，其中：环 B 为 3 至 8 元环烷基或 3 至 8 元杂环基；优选地，环 B 为 5 或 6 元环烷基或 5 或 6 元杂环基。

7. 根据权利要求 1 至 6 中任一项所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐，其中：环 A 为 3 至 8 元环烷基或 3 至 8 元杂环基；优选地，环 A 为 5 或 6 元环烷基或 5 或 6 元杂环基。

8. 根据权利要求 1 至 7 中任一项所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐，其中：各个 R^1 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、氘原子、卤素、-C(O)R^8、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基和氧代基；R^8 如权利要求 1 中所定义。

9. 根据权利要求 1 所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐，其为通式(II)所示的化合物或其可药用的盐：



(II)

其中：

G^1、G^2 和 G^3 相同或不同，且各自独立地选自 O 原子、S 原子、NR^{1a} 和 $CR^{1b}R^{1c}$；

R^{1a} 选自氢原子、烷基、-C(O)R^8、-C(O)$(CH_2)_q$NR^9R^{10}、环烷基、杂环基、芳

基和杂芳基，其中所述的烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟基、硝基、氨基、氰基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个相同或不同的取代基取代；

R^{1b} 和 R^{1c} 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、氘原子、卤素、烷基、烷氧基、环烷基氧基、杂环基氧基、烯基、炔基、羟基、氰基、硝基、$-NR^5R^6$、$-NHC(O)R^7$、$-C(O)R^8$、$-C(O)(CH_2)_qNR^9R^{10}$、环烷基、杂环基、芳基氧基、杂芳基氧基、芳基和杂芳基，或者 R^{1b} 和 R^{1c} 一起形成氧代基，其中所述的烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟基、硝基、氨基、氰基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个相同或不同的取代基取代；

G、R^2 至 R^{10}、m、p 和 q 如权利要求 1 中所定义。

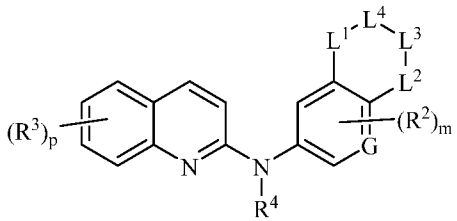
10. 根据权利要求 9 所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐，其中：

G^1 和 G^2 相同或不同，且各自独立地选自 O 原子、S 原子、NR^{1a} 和 $CR^{1b}R^{1c}$；

G^3 为 $CR^{1b}R^{1c}$；

R^{1a}、R^{1b} 和 R^{1c} 如权利要求 9 中所定义。

11. 根据权利要求 1 所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐，其为通式(III)所示的化合物或其可药用的盐：



(III)

其中：

L^1、L^2、L^3 和 L^4 相同或不同，且各自独立地选自 O 原子、S 原子、NR^{1d} 和 $CR^{1e}R^{1f}$；

R^{1d} 选自氢原子、烷基、$-C(O)R^8$、$-C(O)(CH_2)_qNR^9R^{10}$、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，其中所述的烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟基、硝基、氨基、氰基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个相同或不同的取代基取代；

R^{1e} 和 R^{1f} 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、氘原子、卤素、烷基、烷氧基、环烷基氧基、杂环基氧基、烯基、炔基、羟基、氰基、硝基、$-NR^5R^6$、$-NHC(O)R^7$、$-C(O)R^8$、$-C(O)(CH_2)_qNR^9R^{10}$、环烷基、杂环基、芳基氧基、杂芳基氧基、芳基和杂芳基，其中所述的烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟基、硝基、氨基、

氰基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个相同或不同的取代基取代；

G、R^2至R^{10}、m、p和q如权利要求1中所定义。

12. 根据权利要求11所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐，其中：

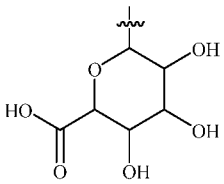
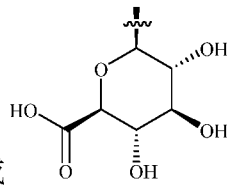
L^1和L^2相同或不同，且各自独立地选自O原子、S原子、NR^{1d}和$CR^{1e}R^{1f}$；L^3和L^4各自独立地为$CR^{1e}R^{1f}$；

R^{1d}、R^{1e}和R^{1f}如权利要求11中所定义。

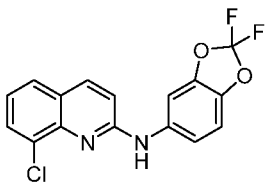
13. 根据权利要求1至12中任一项所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐，其中：各个R^2相同或不同，且各自独立地选自氢原子、卤素和C_{1-6}烷基；优选地，R^2为氢原子。

14. 根据权利要求1至4、7至13中任一项所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐，其中：各个R^3相同或不同，且各自独立地选自卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、3至8元环烷基、3至8元杂环基和氰基；优选地，R^3为卤素。

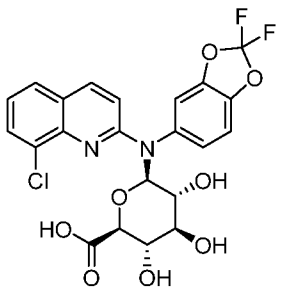
15. 根据权利要求1、5至14中任一项所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐，其中：R^4为氢原子或3至8元杂环基；其中所述的3至8元杂环基被选自羟基和羧基中的一个或多个相同或不同的取代基取代。

16. 根据权利要求1、2、5至14中任一项所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐，其中：R^4为  或  。

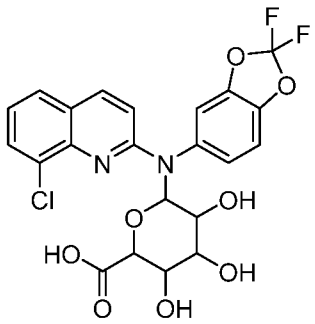
17. 根据权利要求1至16中任一项所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐，其选自以下任一化合物：



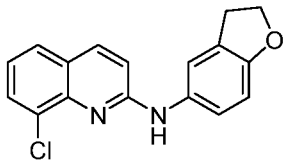
1、



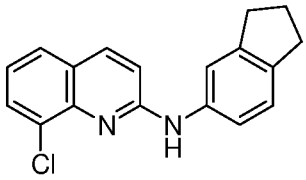
2、



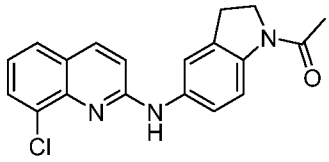
、



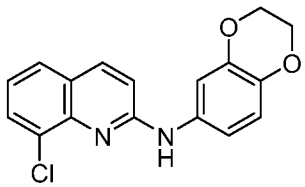
3



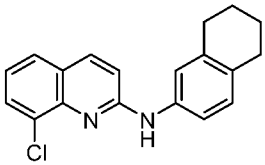
4



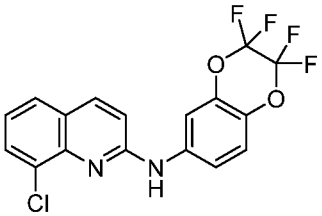
5



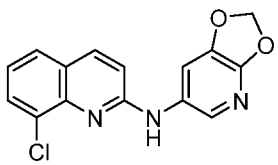
6



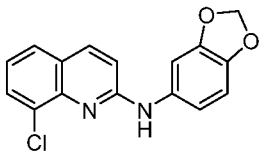
7



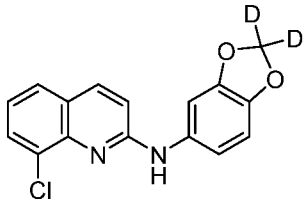
8



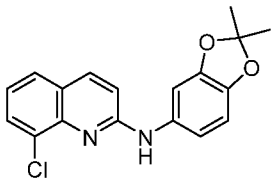
9



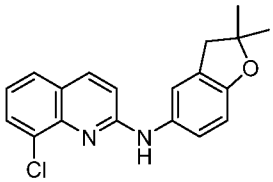
10



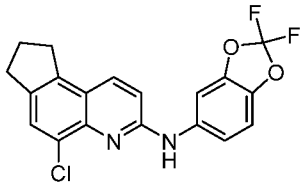
11



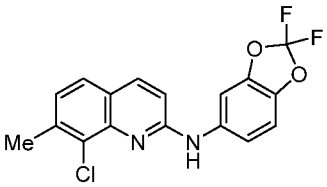
12



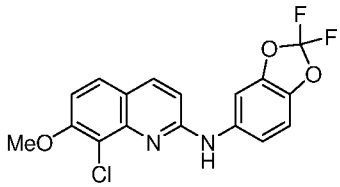
13



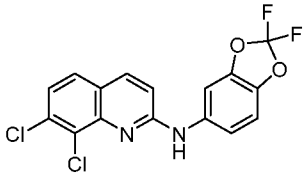
14



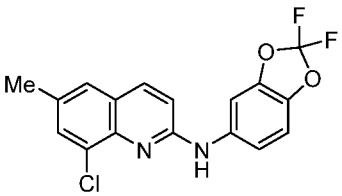
15



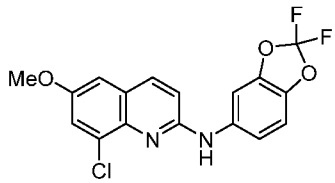
16



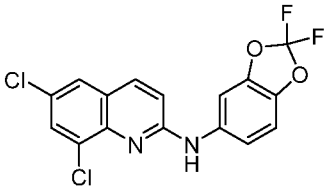
17



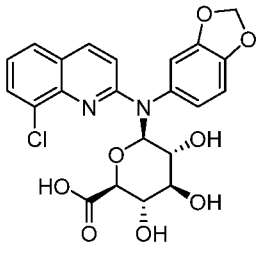
18



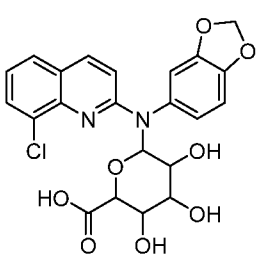
19

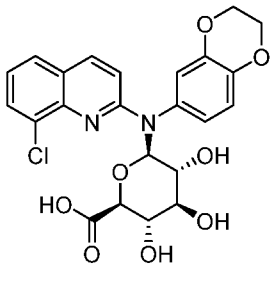


20

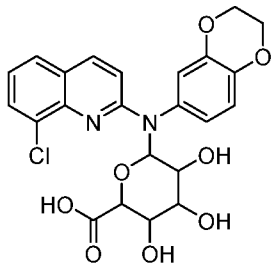


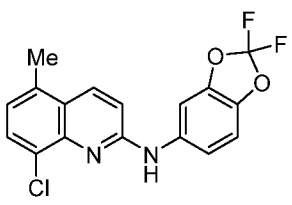
21

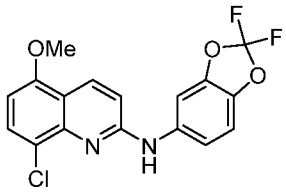


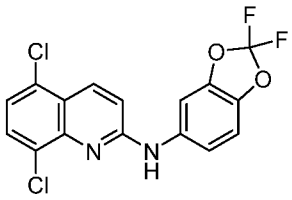


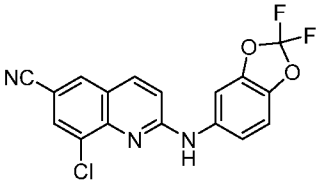
22

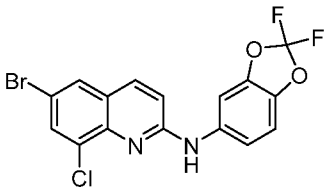


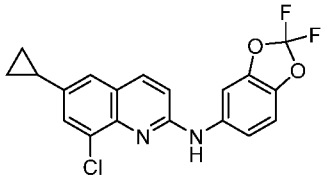

23、

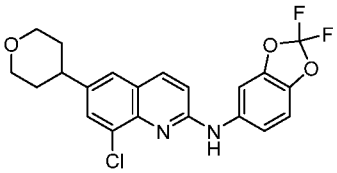

24、

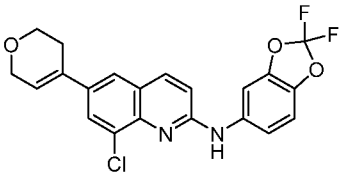

25、

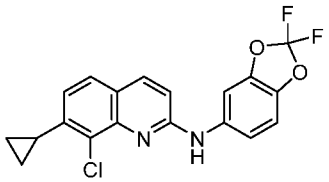

26、

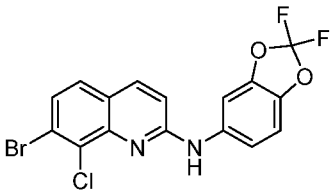

26e、

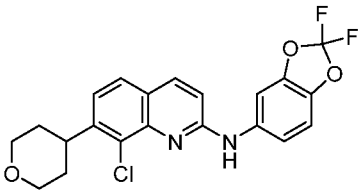

27、

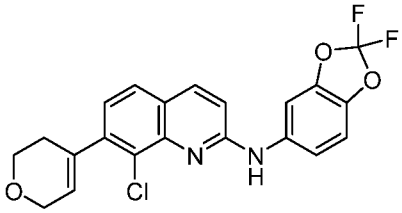

28、

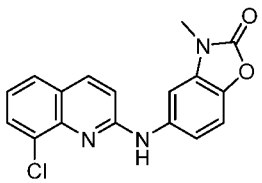

28b、


29、

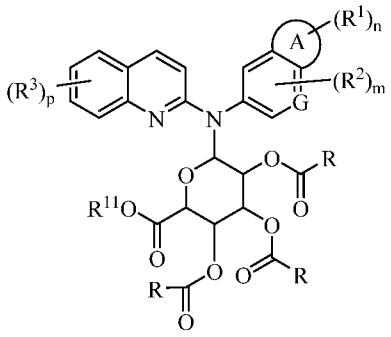

29e、


30、

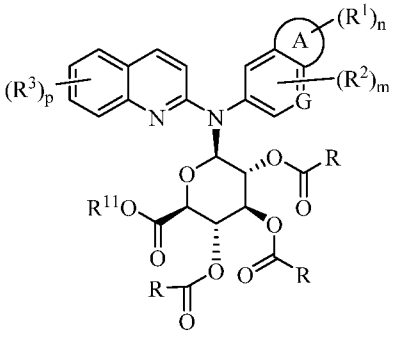

30a、


和 31。

18. 一种通式(I-1C)或(I-2C)所示的化合物或其盐：


(I-1C)

或

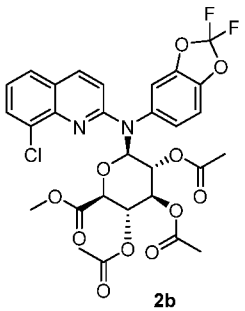

(I-2C)

其中：

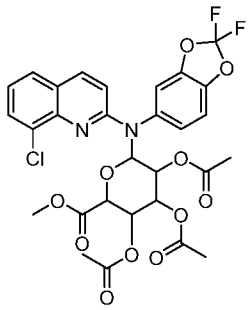
R 和 R^{11} 相同或不同，且各自独立地选自烷基、环烷基和杂环基；优选地，R 为 C_{1-6} 烷基；R^{11} 为 C_{1-6} 烷基；

环 A、G、R^1 至 R^3、m、n 和 p 如权利要求 1 中所定义。

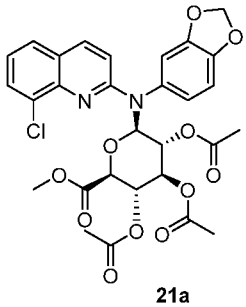
19. 根据权利要求 18 所述的化合物或其盐，其为如下化合物：



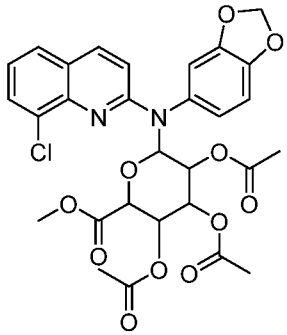
2b、



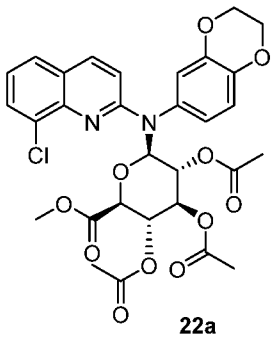
、



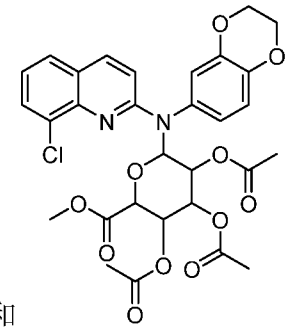
21a、



、

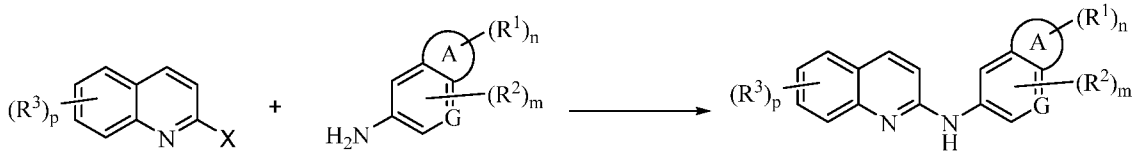


22a 和



。

20. 一种制备根据权利要求 3 所述的通式(IC)所示的化合物或其可药用的盐的方法，该方法包括以下步骤：



(IA) (IB) (IC)

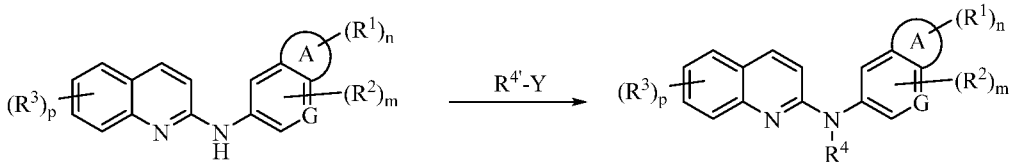
通式(IA)化合物或其盐与通式(IB)化合物或其盐反应，得到通式(IC)的化合物或其可药用的盐；

其中：

X 为卤素；优选为 Cl 原子；

环 A、G、R^1 至 R^3、m、n 和 p 如权利要求 3 中所定义。

21. 一种制备根据权利要求 1 所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐的方法，该方法包括以下步骤：

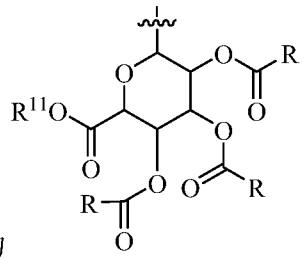
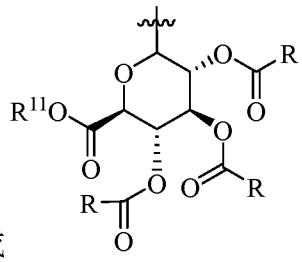


(IC) (I)

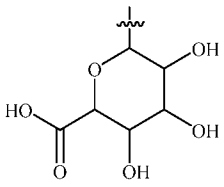
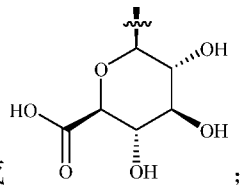
通式(IC)的化合物或其可药用的盐与 $R^{4'}$ -Y 化合物反应，然后脱去 $R^{4'}$ 上的保护基，得到通式(I)的化合物或其可药用的盐；

其中：

Y 为卤素；优选为 Br 原子；

$R^{4'}$ 为  或  ；

R 和 R^{11} 相同或不同，且各自独立地选自烷基、环烷基和杂环基；

R^4 为  或  ；

环 A、G、R^1 至 R^3、m、n 和 p 如权利要求 1 中所定义。

22. 一种药物组合物，所述药物组合物含有治疗有效量的根据权利要求 1 至 17 中任一项所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐，以及一种或多种药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

23. 根据权利要求1至17中任一项所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐或根据权利要求22所述的药物组合物在制备用于调节miRNA水平的药物中的用途。

24. 根据权利要求1至17中任一项所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐或根据权利要求22所述的药物组合物在制备用于治疗和/或预防疾病或病况的药物中的用途，所述的疾病或病况选自病毒感染、炎症和癌症。

25. 根据权利要求1至17中任一项所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐或根据权利要求22所述的药物组合物在制备用于治疗和/或预防AIDS或AIDS相关的病况或人类免疫缺陷病毒(HIV)药物中的用途。

26. 根据权利要求24所述的用途，其中所述的炎症选自自身免疫有关的炎性疾病、中枢神经系统(CNS)中的炎性疾病、关节中的炎性疾病、消化道中的炎性疾病、皮肤中的炎性疾病、上皮细胞有关的其他炎性疾病、与癌症有关的炎症、与刺激有关的炎症和与损伤有关的炎症。

27. 根据权利要求24所述的用途，其中所述的炎症选自炎性肠病、类风湿性关节炎、多发性硬化、阿尔茨海默病、帕金森病、骨关节炎、动脉粥样硬化、强直性脊柱炎、银屑癣、皮炎、系统性红斑狼疮、斯耶格伦(Sjogren)综合征、支气管炎、哮喘和与结肠癌有关的炎症；优选地，所述炎症为炎性肠病。

28. 根据权利要求27所述的用途，其中所述的炎性肠病为溃疡性结肠炎(UC)或克罗恩病(CD)。

29. 根据权利要求 24 所述的用途，其中所述的癌症选自白血病、淋巴瘤、巨球蛋白血症、重链病、肉瘤、癌瘤、胰腺癌、乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌、鳞癌、汗腺癌、皮脂腺癌、乳头状癌、囊腺癌、髓样癌、支气管癌、肝癌、胆管癌、绒毛膜癌、精原细胞瘤、胚胎癌、威尔姆氏肿瘤、宫颈癌、子宫癌、睾丸癌、肺癌、膀胱癌、神经胶质瘤、髓母细胞瘤、颅咽管瘤、室管膜瘤、松果体瘤、血管母细胞瘤、听神经瘤、神经鞘瘤、神经纤维瘤、视网膜母细胞瘤、黑色素瘤、皮肤癌、肾癌、鼻咽癌、胃癌、食道癌、头颈癌、结肠直肠癌、小肠癌、胆囊癌、儿科肿瘤、尿路上皮癌、输尿管肿瘤、甲状腺癌、骨瘤、成神经细胞瘤、脑瘤和骨髓瘤。

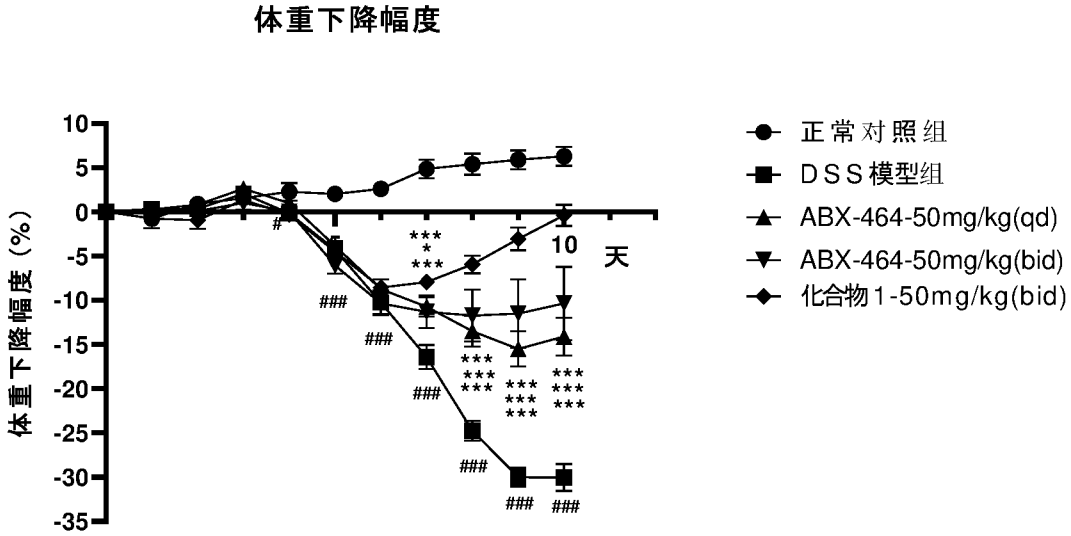

体重下降幅度
体重下降幅度（%）
10
5
0
-5
-10
-15
-20
-25
-30
-35
10
天
正常对照组
DSS模型组
ABX-464-50mg/kg(qd)
ABX-464-50mg/kg(bid)
化合物1-50mg/kg(bid)

图 1

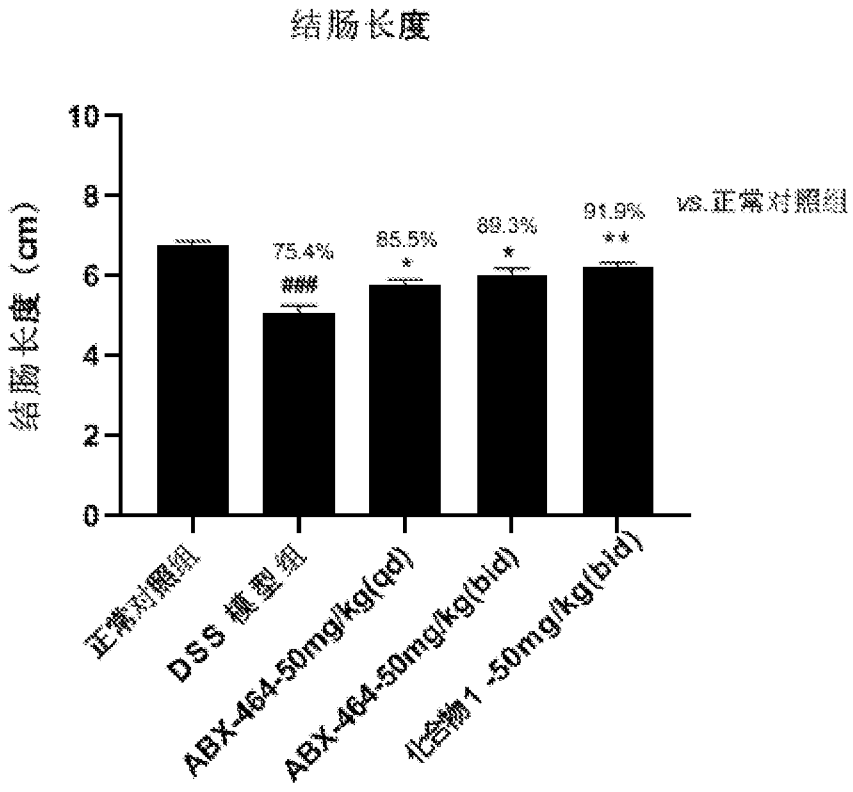

结肠长度
结肠长度（cm）
10
8
6
4
2
0
75.4%
85.5%
89.3%
91.9%
vs.正常对照组
正常对照组
DSS 模型组
ABX-464-50mg/kg(qd)
ABX-464-50mg/kg(bid)
化合物1 -50mg/kg(bid)

图 2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2022/095441

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 403/06(2006.01)i; C07D 403/14(2006.01)i; A61K 31/454(2006.01)i; A61K 31/4545(2006.01)i; A61K 31/496(2006.01)i; A61K 31/501(2006.01)i; A61P 15/00(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D 403/-; A61K 31/-; A61P 15/-

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

WPI, EPODOC, CNPAT, REGISTRY(STN), CAPLUS(STN), CNKI: 恒瑞医药, 杨方龙, 感染, 炎症, 癌症, 喹啉, 胺, 苯并, 二氧杂环戊烷, 吡喃, MicroRNA, miRNA, infection, inflammation, cancer, quinolin+, amino, benzo, dioxolane, pyran, STN结构检索, STN structure search

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 2011026251 A (KOWA CO.) 10 February 2011 (2011-02-10) page 17, table 3, compound 29	1-3, 22
A	CN 107207463 A (ABIVAX et al.) 26 September 2017 (2017-09-26) claims 1-15, and embodiments 1-9	1-29
A	CN 107531681 A (ABIVAX et al.) 02 January 2018 (2018-01-02) entire document	1-29
A	WO 2020127843 A1 (ABIVAX et al.) 25 June 2020 (2020-06-25) entire document	1-29

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☑ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
12 August 2022	**25 August 2022**
Name and mailing address of the ISA/CN **China National Intellectual Property Administration (ISA/CN)** **No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing 100088, China** Facsimile No. **(86-10)62019451**	Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2022/095441

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
JP	2011026251	A	10 February 2011	None			
CN	107207463	A	26 September 2017	DK	3169328	T3	30 May 2022
				PL	3169328	T3	11 July 2022
				BR	112017000682	A2	09 January 2018
				RU	2021134325	A	02 December 2021
				JP	2017522313	A	10 August 2017
				EP	3169328	A2	24 May 2017
				AU	2021201960	A1	29 April 2021
				US	2021047273	A1	18 February 2021
				WO	2016009065	A2	21 January 2016
				JP	2021038219	A	11 March 2021
				CU	20170004	A7	05 June 2017
				US	2021087145	A1	25 March 2021
				EP	2974729	A1	20 January 2016
				US	2017204063	A1	20 July 2017
				KR	20170032361	A	22 March 2017
				MX	2017000533	A	27 April 2017
				LT	3169328	T	10 June 2022
				HR	P20220598	T1	24 June 2022
				PT	3169328	T	27 May 2022
				RU	2017101407	A	17 August 2018
				EP	3998070	A1	18 May 2022
				CU	20190043	A7	03 December 2019
				AU	2015289033	A1	02 February 2017
				ES	2914066	T3	07 June 2022
				CA	2954951	A1	21 January 2016
				AU	2020200333	A1	06 February 2020
				US	2019382347	A1	19 December 2019
				RS	63231	B1	30 June 2022
CN	107531681	A	02 January 2018	DK	3262037	T3	04 May 2020
				PL	3262037	T3	19 October 2020
				WO	2016135052	A1	01 September 2016
				EP	3059236	A1	24 August 2016
				SI	3262037	T1	30 September 2020
				EP	3262037	A1	03 January 2018
				ES	2785374	T3	06 October 2020
				ZA	201705633	B	19 December 2018
				CU	09 January 2017	A7	08 February 2018
				HU	E048577	T2	28 July 2020
				MX	2017010506	A	13 November 2017
				AU	2016223687	A1	31 August 2017
				LT	3262037	T	10 July 2020
				PT	3262037	T	09 April 2020
				BR	112017017500	A2	17 April 2018
				US	2018030078	A1	01 February 2018
				CA	2975577	A1	01 September 2016
				JP	2018507215	A	15 March 2018
				HR	P20200649	T1	16 October 2020
				RS	60369	B1	31 July 2020
				RU	2017128643	A	25 March 2019

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2022/095441

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
		KR 20170129698 A	27 November 2017
WO 2020127843 A1	25 June 2020	JP 2022513516 A	08 February 2022
		EP 3669873 A1	24 June 2020
		CA 3122900 A1	25 June 2020
		KR 20210136970 A	17 November 2021
		US 2022023324 A1	27 January 2022
		BR 112021012100 A2	08 September 2021
		IL 284125 A	31 August 2021
		MA 54515 A	27 October 2021
		CN 113825509 A	21 December 2021
		AU 2019410432 A1	15 July 2021
		EP 3897640 A1	27 October 2021

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2022/095441

A. 主题的分类

C07D 403/06(2006.01)i; C07D 403/14(2006.01)i; A61K 31/454(2006.01)i; A61K 31/4545(2006.01)i; A61K 31/496(2006.01)i; A61K 31/501(2006.01)i; A61P 15/00(2006.01)i

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

C07D 403/-; A61K 31/-; A61P 15/-

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称，和使用的检索词（如使用）)

WPI,EPODOC,CNPAT,REGISTRY(STN),CAPLUS(STN),CNKI: 恒瑞医药，杨方龙，感染，炎症，癌症，喹啉，胺，苯并，二氧杂环戊烷，吡喃， MicroRNA, miRNA, infection, inflammation, cancer, quinolin+, amino, benzo, dioxolane, pyran, STN结构检索

C. 相关文件

类 型*	引用文件，必要时，指明相关段落	相关的权利要求
X	JP 2011026251 A (KOWA CO.) 2011年2月10日 (2011-02-10) 第17页表3化合物29	1-3、22
A	CN 107207463 A (ABIVAX公司等) 2017年9月26日 (2017-09-26) 权利要求1-15，实施例1-9	1-29
A	CN 107531681 A (ABIVAX公司等) 2018年1月2日 (2018-01-02) 全文	1-29
A	WO 2020127843 A1 (ABIVAX等) 2020年6月25日 (2020-06-25) 全文	1-29

☐ 其余文件在C栏的续页中列出。

☑ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型：
"A" 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件
"E" 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利
"L" 可能对优先权要求构成怀疑的文件，或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件（如具体说明的）
"O" 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件
"P" 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件
"T" 在申请日或优先权日之后公布，与申请不相抵触，但为了理解发明之理论或原理的在后文件
"X" 特别相关的文件，单独考虑该文件，认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性
"Y" 特别相关的文件，当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时，要求保护的发明不具有创造性
"&" 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期	国际检索报告邮寄日期
2022年8月12日	2022年8月25日
ISA/CN的名称和邮寄地址 中国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088 传真号 (86-10)62019451	受权官员 云益鸣 电话号码 86-(10)-53962157

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2022/095441

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
JP	2011026251	A	2011年2月10日	无			
CN	107207463	A	2017年9月26日	DK	3169328	T3	2022年5月30日
				PL	3169328	T3	2022年7月11日
				BR	112017000682	A2	2018年1月9日
				RU	2021134325	A	2021年12月2日
				JP	2017522313	A	2017年8月10日
				EP	3169328	A2	2017年5月24日
				AU	2021201960	A1	2021年4月29日
				US	2021047273	A1	2021年2月18日
				WO	2016009065	A2	2016年1月21日
				JP	2021038219	A	2021年3月11日
				CU	20170004	A7	2017年6月5日
				US	2021087145	A1	2021年3月25日
				EP	2974729	A1	2016年1月20日
				US	2017204063	A1	2017年7月20日
				KR	20170032361	A	2017年3月22日
				MX	2017000533	A	2017年4月27日
				LT	3169328	T	2022年6月10日
				HR	P20220598	T1	2022年6月24日
				PT	3169328	T	2022年5月27日
				RU	2017101407	A	2018年8月17日
				EP	3998070	A1	2022年5月18日
				CU	20190043	A7	2019年12月3日
				AU	2015289033	A1	2017年2月2日
				ES	2914066	T3	2022年6月7日
				CA	2954951	A1	2016年1月21日
				AU	2020200333	A1	2020年2月6日
				US	2019382347	A1	2019年12月19日
				RS	63231	B1	2022年6月30日
CN	107531681	A	2018年1月2日	DK	3262037	T3	2020年5月4日
				PL	3262037	T3	2020年10月19日
				WO	2016135052	A1	2016年9月1日
				EP	3059236	A1	2016年8月24日
				SI	3262037	T1	2020年9月30日
				EP	3262037	A1	2018年1月3日
				ES	2785374	T3	2020年10月6日
				ZA	201705633	B	2018年12月19日
				CU	20170109	A7	2018年2月8日
				HU	E048577	T2	2020年7月28日
				MX	2017010506	A	2017年11月13日
				AU	2016223687	A1	2017年8月31日
				LT	3262037	T	2020年7月10日
				PT	3262037	T	2020年4月9日
				BR	112017017500	A2	2018年4月17日
				US	2018030078	A1	2018年2月1日
				CA	2975577	A1	2016年9月1日
				JP	2018507215	A	2018年3月15日
				HR	P20200649	T1	2020年10月16日
				RS	60369	B1	2020年7月31日
				RU	2017128643	A	2019年3月25日

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2022/095441

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
				KR	20170129698	A	2017年11月27日
WO	2020127843	A1	2020年6月25日	JP	2022513516	A	2022年2月8日
				EP	3669873	A1	2020年6月24日
				CA	3122900	A1	2020年6月25日
				KR	20210136970	A	2021年11月17日
				US	2022023324	A1	2022年1月27日
				BR	112021012100	A2	2021年9月8日
				IL	284125	A	2021年8月31日
				MA	54515	A	2021年10月27日
				CN	113825509	A	2021年12月21日
				AU	2019410432	A1	2021年7月15日
				EP	3897640	A1	2021年10月27日