

(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

2023 年 9 月 14 日 (14.09.2023)

WIPO | PCT



(10) 国际公布号

WO 2023/169547 A1

(51) 国际专利分类号:

C07D 401/04 (2006.01) *A61K 31/4439* (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)

(21) 国际申请号:

PCT/CN2023/080706

(22) 国际申请日: 2023 年 3 月 10 日 (10.03.2023)

(25) 申请语言:

中文

(26) 公布语言:

中文

(30) 优先权:

| | | |
|----------------|-------------------------|----|
| 202210230303.7 | 2022年3月10日 (10.03.2022) | CN |
| 202210441233.X | 2022年4月25日 (25.04.2022) | CN |
| 202210579356.X | 2022年5月25日 (25.05.2022) | CN |
| 202210707891.9 | 2022年6月21日 (21.06.2022) | CN |
| 202210811425.5 | 2022年7月11日 (11.07.2022) | CN |
| 202210930668.0 | 2022年8月2日 (02.08.2022) | CN |
| 202210999788.6 | 2022年8月19日 (19.08.2022) | CN |
| 202310060809.2 | 2023年1月16日 (16.01.2023) | CN |

(71) 申请人: 四川海思科制药有限公司 (SICHUAN HAISCO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [CN/CN]; 中国四川省成都市温江区成都海峡两岸科技产业开发园百利路136号, Sichuan 611130 (CN)。

(72) 发明人: 李瑶 (LI, Yao); 中国四川省成都市温江区成都海峡两岸科技产业开发园百利路136号, Sichuan 611130 (CN)。 张国彪 (ZHANG, Guobiao); 中国四川省成都市温江区成都海峡两岸科技产业开发园百利路136号, Sichuan 611130 (CN)。 王耀羚 (WANG, Yaoling); 中国四川省成都市温江区成都海峡两岸科技产业开发园百利路136号, Sichuan 611130 (CN)。 刘漫 (LIU, Man); 中国四川省成都市温江区成都海峡两岸科技产业开发园百利路136号, Sichuan 611130 (CN)。 郑登宇 (ZHENG, Dengyu); 中国四川省成都市温江区成都海峡两岸科技产业开发园百利路136号,

Sichuan 611130 (CN)。 王正 (WANG, Zheng); 中国四川省成都市温江区成都海峡两岸科技产业开发园百利路136号, Sichuan 611130 (CN)。 钟启杰 (ZHONG, Qijie); 中国四川省成都市温江区成都海峡两岸科技产业开发园百利路136号, Sichuan 611130 (CN)。 唐平明 (TANG, Pingming); 中国四川省成都市温江区成都海峡两岸科技产业开发园百利路136号, Sichuan 611130 (CN)。 余彦 (YU, Yan); 中国四川省成都市温江区成都海峡两岸科技产业开发园百利路136号, Sichuan 611130 (CN)。 张晨 (ZHANG, Chen); 中国四川省成都市温江区成都海峡两岸科技产业开发园百利路136号, Sichuan 611130 (CN)。 严庞科 (YAN, Pangke); 中国四川省成都市温江区成都海峡两岸科技产业开发园百利路136号, Sichuan 611130 (CN)。

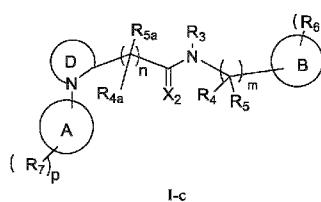
(74) 代理人: 北京坤瑞律师事务所 (WU, FENG & ZHANG); 中国北京市海淀区林风二路38号院4号楼3层302室-309室, Beijing 100089 (CN)。

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

(84) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, CV, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SC, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧

(54) Title: DNA POLYMERASE θ INHIBITOR AND USE THEREOF

(54) 发明名称: DNA聚合酶θ抑制剂及其用途



(57) Abstract: A nitrogen-containing heterocyclic compound represented by formula (I-c), or a stereoisomer, a deuterated compound or a pharmaceutically acceptable salt, and a pharmaceutical composition thereof. Also provided is a use of the compound in the preparation of a drug for treating a DNA polymerase θ-mediated disease. Each group in formula (I-c) is as defined in the description.

(57) 摘要: 一种式(I-c)所示的含氮杂环化合物, 或其立体异构体、氘代物或者药学上可接受的盐, 以及它们的药物组合物, 并提供了在制备治疗DNA聚合酶θ介导的疾病的药物中的用途, 式(I-c)中各基团如说明书之定义。

亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, ME, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布：

- 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

DNA 聚合酶 θ 抑制剂及其用途

技术领域

本发明涉及一种 DNA 聚合酶 θ 的抑制剂，及其在制备治疗肿瘤中的用途。

背景技术

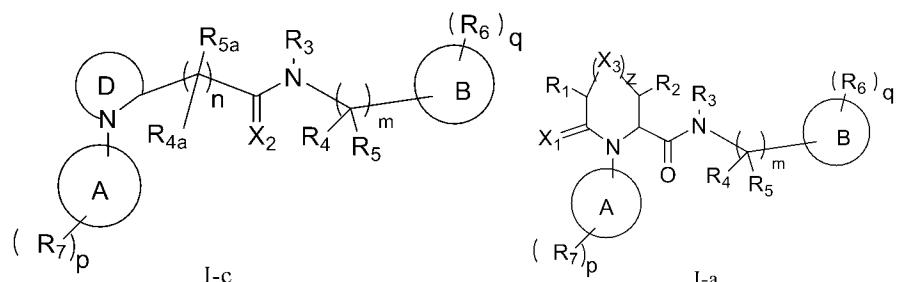
DNA 聚合酶 θ (Pol θ) 是一种独特的多功能 DNA 聚合酶。哺乳动物细胞已经进化出多种途径来修复 DNA 双链断裂 (DSB) 以确保基因组稳定性。DNA 聚合酶 theta (Pol θ) 是替代末端连接(alt-EJ)通路的关键组成部分，也称为微同源介导的末端连接 (MMEJ) 通路，参与 DNA 双链断裂修复。MMEJ 是除了非同源末端连接 (NHEJ) 和同源重组 (HR)之外，细胞的另外一种修复途径。DNA 聚合酶 θ (Pol θ) 对修复 DNA 断裂非常重要，特别是在同源重组缺陷(HRD)细胞中。HRD，包括 BRCA1 和 BRCA2 基因的缺陷，是多种重要类型肿瘤的临床重要特征，包括乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌和胰腺癌，Pol θ 高度表达并引导 DSB 修复朝向 alt-EJ，开启微同源介导的末端连接(MMEJ)的 DNA 修复过程。在 HR 缺陷的情况下，Pol θ 的抑制通过毒性 RAD51 中间体的积累和 alt-EJ 修复途径的抑制，导致细胞死亡。此外，Pol θ 还具有逆转录 RNA 并促进以 RNA 为模板的 DNA 修复功能[7]。Pol θ 在正常组织中的几乎不表达，但在多种肿瘤类型(如乳腺癌、卵巢癌、HNSCC 和肺癌)中高表达。同时，在这些瘤种中，又普遍存在同源重组修复缺陷(HRD)；因此，Pol θ 抑制剂在这些瘤种中存在着应用的理论基础。

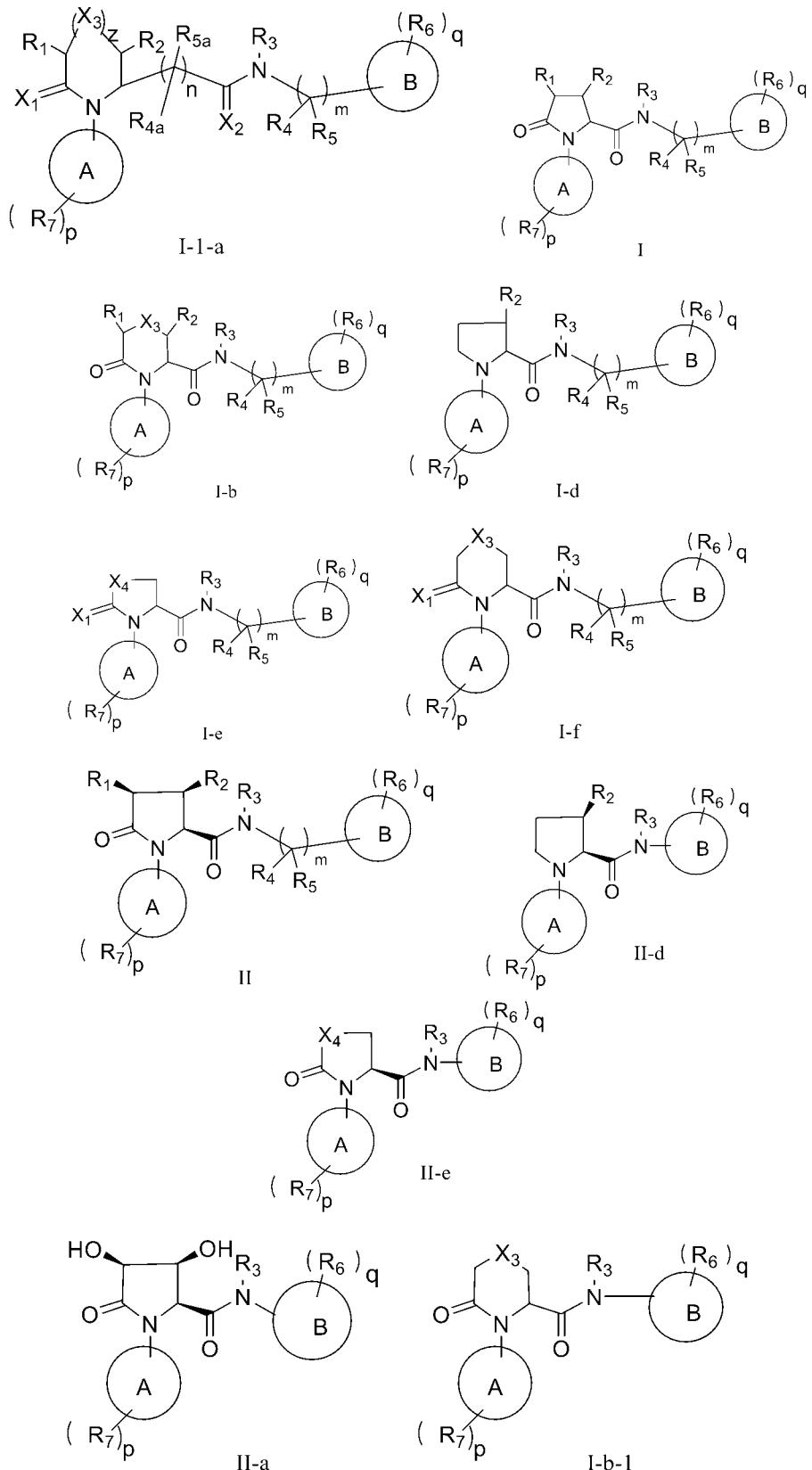
目前，HRD 肿瘤可以用多聚 ADP 核糖聚合酶(PARP)抑制剂来治疗，这代表了一个快速增长的、数十亿美元的全球市场。但是，有相当一部分患者最初对 PARP 抑制剂治疗没有反应，绝大多数接受治疗的患者最终出现 PARP 抑制剂耐药性。Pol0 抑制剂同时具有作为单药疗法以及联合 PARP 抑制剂治疗多种类型肿瘤的潜力，其独特的作用机制可能有助于解决 2 种类型的 PARP 耐药。其他临床患者群体也可能有从 Pol0 抑制剂联合治疗方案中受益，包括可能与化疗、放疗和免疫肿瘤药物的联合治疗方案。

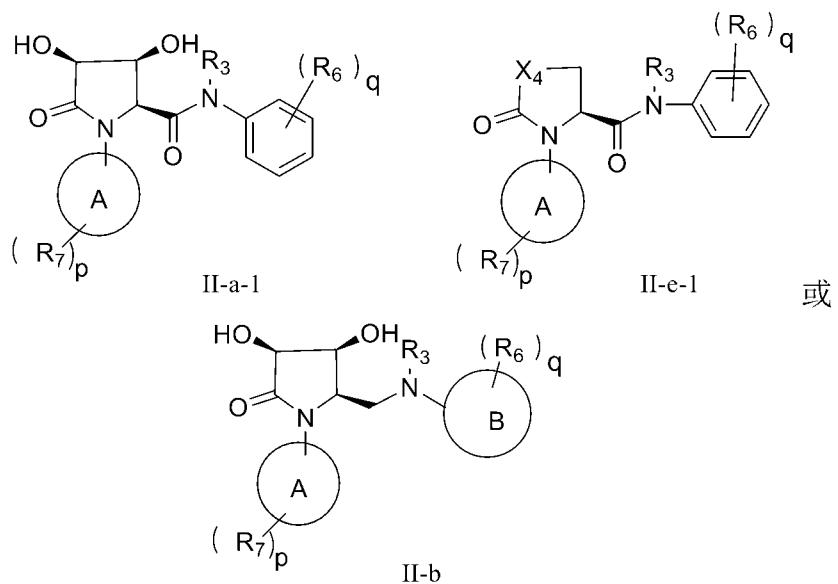
发明内容

本发明提供了一种结构新颖、药效好的 Polo 抑制剂，用于治疗与肿瘤相关的疾病，兼具生物利用度高和毒副作用低的优异效果。

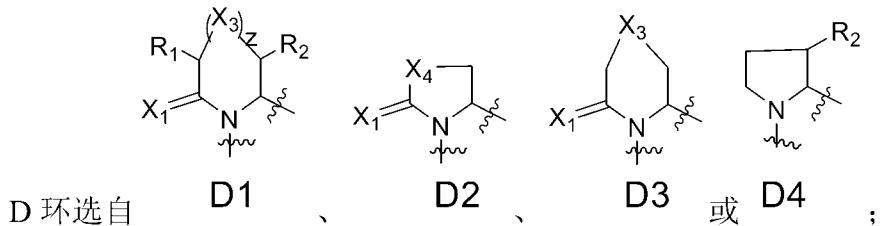
本发明涉及一种式(I-c)、(I-a)、式(I)、式(I-b)、(I-d)、(I-e)、(I-f)、式(II)、式(II-a)、(II-d)、(II-e)、式(I-b-1)、(II-a-1)、(II-e-1)或者(II-b)或者(I-1-a)所示的化合物，其立体异构体、氘代化物或药学上可接受的盐，







其中，



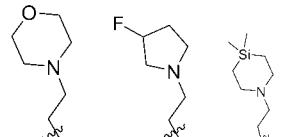
X_1 、 X_2 各自独立地选自 O 或者 S ; 或者 X_2 不存在; 在一些实施方案中, X_1 、 X_2 各自独立地选自 O ; X_3 选自 O 或者 NR^{x^3} ;

X_4 选自 O 或者 NH 或者 NR^{x4}; 在一些实施方案中, X_4 选自 O; 在一些实施方案中, X_4 选自 NH; 在一些实施方案中, X_4 选自 NR^{x4};

R^{x3} 独立选自 COR;

R^{x4} 选自 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 $-(CH_2)_s-$ (含有 1-3 个选自 N、S、O、Si、P 杂原子的 4-6 元杂环烷基)、 $-(CH_2)_s-$ (含有 1-3 个选自 N、S、O、Si、P 杂原子的 5-6 元杂芳基)、 $-(CH_2)_s-C_{3-6}$ 环烷基或 $-(CH_2)_s-$ 苯基；所述烷基、烯基、炔基、杂环烷基、杂芳基、环烷基和苯基任选的被 1-3 个选自卤素、D、OH、CN、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基和 C_{3-6} 环烷基的基团取代；在一些实施方案中， R^{x4} 选自 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 $-(CH_2)_s-$ (含有 1-3 个选自 N、S、O、Si、P 杂原子的 4-6 元杂环烷基)、 $-(CH_2)_s-C_{3-6}$ 环烷基；所述烷基、烯基、炔基、杂环烷基和环烷基任选的被 1-3 个选自卤素、D、 C_{1-4} 烷基的基团取代；在一些实施方案中， R^{x4} 选自 C_{1-4} 烷基、 $-(CH_2)_s-$ (含有 1-3 个选自 N、S、O、Si、P 杂原子的 4-6 元杂环烷基)、 $-(CH_2)_s-C_{3-6}$ 环烷基；所述烷基、杂环烷基和环烷基任选的被 1-3 个选自卤素、D、 C_{1-2} 烷基的基团取代；在一些实施方案中， R^{x4} 选自甲基、乙基、丙基、 $-(CH_2)_s-$ (含有 1-3 个选自 N、S、O、Si、P 杂原子的 4-6 元杂环烷基)、 $-(CH_2)_s-C_{3-6}$ 环烷基；所述甲基、乙基、丙基、杂环烷基和环烷基任选的被 1-3 个

选自 F、Cl、D(氘)、甲基、乙基的基团取代；在一些实施方案中， R^{x4} 选自 -CH₃、-

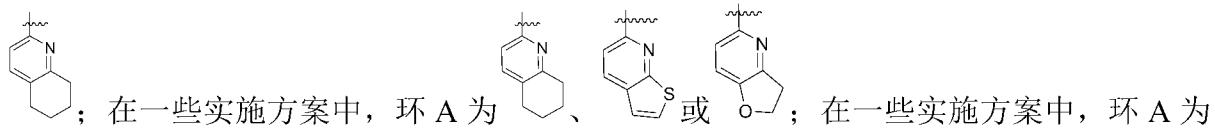
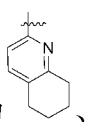
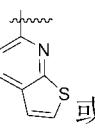
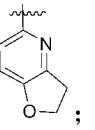


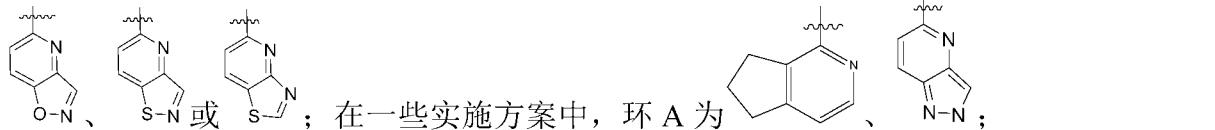
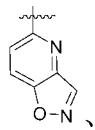
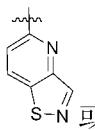
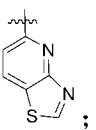
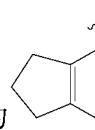
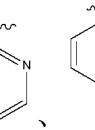
CH₂CH₃、-CH₂D、CHD₂、-CD₃、-CH₂-环丙基、-CH₂-环丁基、-；z 选自 0 或者 1；在一些实施方案中，z 选自 0；在一些实施方案中，z 选自 1；

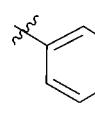
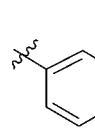
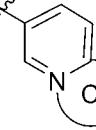
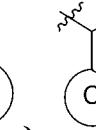
s 选自 0、1、2、3、4 或者 5；在一些实施方案中，s 选自 0、1、2、3 或 4；在一些实施方案中，s 选自 0、1、2 或 3；在一些实施方案中，s 选自 0、1 或 2；在一些实施方案中，s 选自 1 或 2；在一些实施方案中，s 选自 1；在一些实施方案中，s 选自 2；

环 A 为含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5-6 元单环杂芳基或含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 8-10 元双环杂并环；在一些实施方案中，环 A 为含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 8-10 元双环杂并环；在一些实施方案中，环 A 为含有 1、2 或 3 个选自 N、S、O 杂原子的 5 元单环杂芳基、含有 1、2 或 3 个选自 N、S、O 杂原子的 6 元单环杂芳基、含有 1、2 或 3 个选自 N、S、O 杂原子的 8 元双环杂并环、含有 1、2 或 3 个选自 N、S、O 杂原子的 9 元双环杂并环或者含有 1、2 或 3 个选自 N、S、O 杂原子的 8

元双环杂并环；在一些实施方案中，环 A 为噻唑基、吡唑基、、<img


；在一些实施方案中，环 A 为 、 或 ；在一些实施方案中，环 A 为

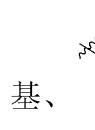
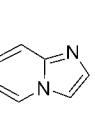
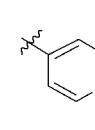
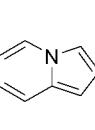
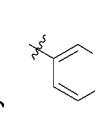
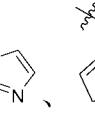
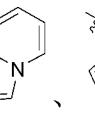
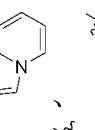
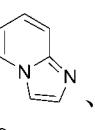
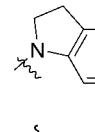
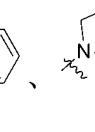
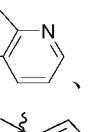
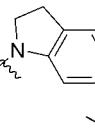
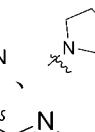
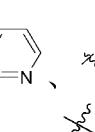
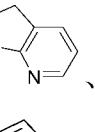
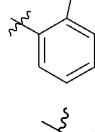
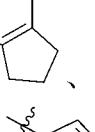
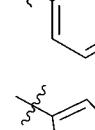
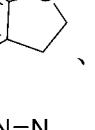
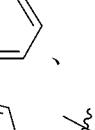
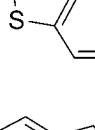
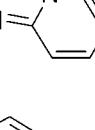
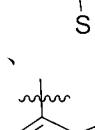
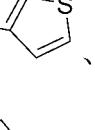
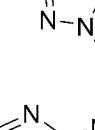
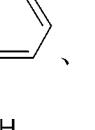
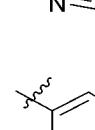
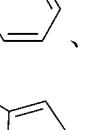
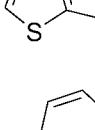
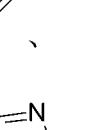
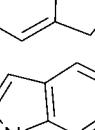
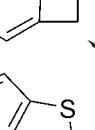
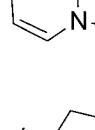
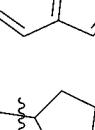
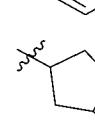
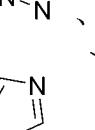
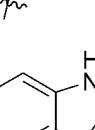
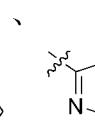
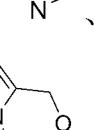
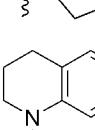
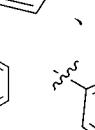
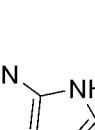

；在一些实施方案中，环 A 为 、 或 ；在一些实施方案中，环 A 为 、；

环 B 为含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5-6 元杂芳基、苯基、、
、、、、含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的

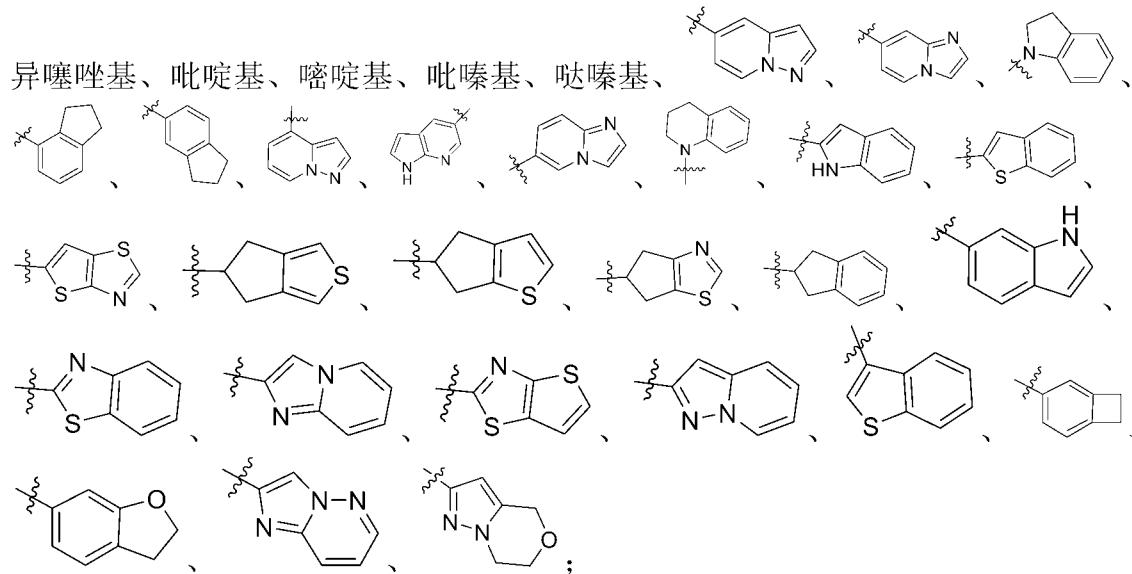
5-6 元杂环烷基并 5-6 元杂芳基、含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5-6 元杂环烷基并苯基、含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5 元杂芳基并苯基、苯并含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5 元杂环烷基、含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5 元杂芳基并含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5-6 元杂芳基、含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 6 元杂芳基并含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5-6 元杂芳基、5-6 元环烷基并含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5 元杂芳基、苯并含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5 元杂芳基并 5-6 元杂环烷基或者苯并 4-6 元环烷基；

其中，在无特殊说明的情况下，环 B 的连接顺序为从左到右；

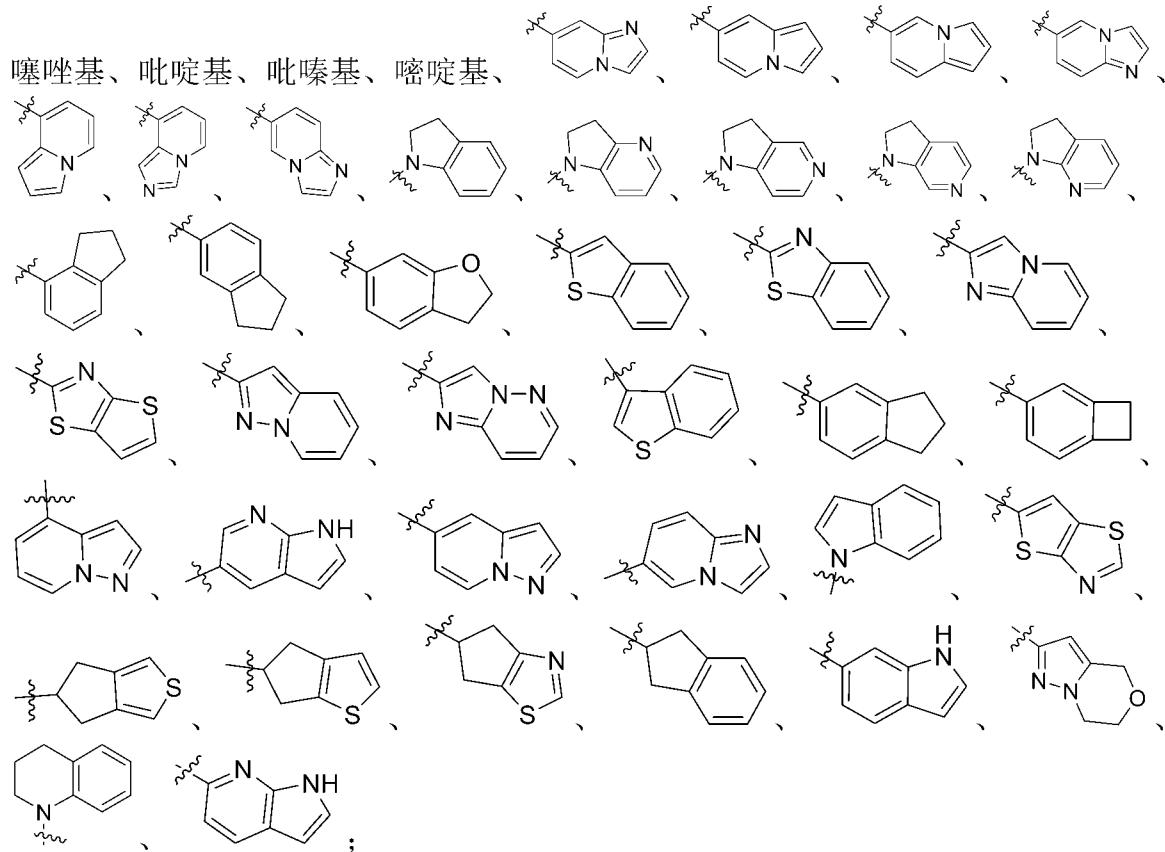
在一些实施方案中，环 B 为苯基；在一些实施方案中，环 B 为苯基、吡唑基、咪唑基、噻唑基、噻吩基、噁唑基、异噁唑基、异噻唑基、吡啶基、吡嗪基、哒嗪基、嘧啶

基、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、；在一

些实施方案中，环 B 为苯基、吡唑基、咪唑基、噻唑基、噻吩基、噁唑基、异噁唑基、



在一些实施方案中，环 B 为吡唑基、咪唑基、噻唑基、噻吩基、噁唑基、异噁唑基、异



C 环为含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5-6 元单环杂芳基或者苯基；在某些实施方案中，C 环为含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5 元单环杂芳基；

R₁ 和 R₂ 独立地为 N₃、OH 或 C₁₋₄ 烷氧基，所述烷氧基任选地被 1-3 个选自 D、卤素、OH、NH₂ 和 CN 的基团取代；在某些实施方案中，R₁ 和 R₂ 独立地为 N₃、OH 或者甲氧基；在某些实施方案中，R₁ 和 R₂ 独立地为 OH；

作为选择， R_1 或者 R_2 与各自所连接的碳原子形成 4-6 元杂环；在某些实施方案中， R_1 与所连接的碳原子形成 4-6 元杂环；在某些实施方案中， R_1 与所连接的碳原子形成 5 或者 6 元杂环；在某些实施方案中， R_1 与所连接的碳原子形成 呤啶环；在某些实施方案中， R_2 与所连接的碳原子形成 4-6 元杂环；在某些实施方案中， R_2 与所连接的碳原子形成 5 或者 6 元杂环；

R_3 为 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-6 元杂环烷基或者 C_{3-6} 环烷基，所述烷基、烯基、炔基、杂环烷基和环烷基任选的被 1-3 个选自卤素、D、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基和 C_{3-6} 环烷基的基团取代；在某些实施方案中， R_3 为 C_{1-4} 烷基或含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-6 元杂环烷基，所述烷基、杂环烷基任选的被 1-3 个选自卤素、D、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基和 C_{3-6} 环烷基的基团取代；在某些实施方案中， R_3 为 C_{1-4} 烷基或含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-6 元杂环烷基，所述烷基并进一步被 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基或 C_{3-6} 环烷基取代，所述杂环烷基任选地被 1-3 个选自卤素、D、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基和 C_{3-6} 环烷基的基团取代；在某些实施方案中， R_3 为甲基、氘代甲基或者含有 1、2 或 3 个选自 N、S、O 杂原子的 4、5 或 6 元杂环烷基；在某些实施方案中， R_3 为甲基、氘代甲基、 $-CH_2$ -环丙基、3-丙烯基、3-丙炔基、氧杂环



丁基、；在某些实施方案中， R_3 为甲基、氘代甲基；在某些实施方案中， R_3 为-



CH_2 -环丙基、3-丙烯基、3-丙炔基、氧杂环丁基、.

作为选择， R_3 与 B 环形成 5-6 元杂环烷基；在某些实施方案中， R_3 与 B 环形成 呤啶环或者四氢吡咯环；

R_{4a} 、 R_{5a} 、 R_4 和 R_5 各自独立地选自 H、D、卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基或 C_{2-4} 炔基；在某些实施方案中， R_4 和 R_5 独立地为 H 或者 C_{1-4} 烷基；在某些实施方案中， R_4 和 R_5 独立地为 H 或者甲基；

n、m 各自独立地选自 0、1、2 或 3；在某些实施方案中，n、m 各自独立为 0 或 1；在某些实施方案中，n 为 0，m 为 0 或 1；在某些实施方案中，m 为 0，n 为 0 或 1；在某些实施方案中，在某些实施方案中，n 为 0，m 为 0；

p、q 独立地为 0、1、2、3 或 4；

每个 R_6 独立地为卤素、D、 N_3 、CN、R、 $N(R)_2$ 、COR、 $CON(R)_2$ 、OR 或 NRCOR；

每个 R 独立地为 H、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 $-(CH_2)_r$ -(含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-7 元杂环烷基)、 $-C(O)$ -(含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-7 元杂环烷基)、 $-(CH_2)_r$ -(含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5-6 元杂芳基)、 $-(CH_2)_r$ - C_{3-6} 环烷基、 $-C(O)-C_{3-6}$ 环烷基或者苯基，所述烷基、烷氧基、烯基、炔基、杂环烷基、杂芳基、环烷基和苯基任选地被 1-3 个选自卤素、D、CN、OH、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基和 NH_2 的基团取代；

或者每个 R 独立地为 H、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基、-(CH₂)_r-(含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-6 元杂环烷基)、-C(O)-(含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-6 元杂环烷基)、-(CH₂)_r-(含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5-6 元杂芳基)、-C(O)-C₃₋₆环烷基或者-(CH₂)_r-C₃₋₆环烷基，所述烷基、烷氧基、烯基、炔基、杂环烷基、杂芳基和环烷基任选地被 1-3 个选自卤素、D、CN、OH、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄烷基、C₃₋₆环烷基和 NH₂的基团取代；或者每个 R 独立地为-(CH₂)_r-(含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 7 元杂环烷基)，所述杂环烷基任选地被 1-3 个选自卤素、D、CN、OH、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄烷基、C₃₋₆环烷基和 NH₂的基团取代；

在某些实施方案中，每个 R₆独立地为卤素、N₃、CN、R、N(R)₂、COR、CON(R)₂、OR 或 NRCOR；

每个 R 独立地为 H、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、C₂₋₄炔基、吗啉基、氮杂环丁基、氧杂环丁基、四氢吡咯基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、环丙基、环丁基、吡唑基、呋喃基、吡咯基、噻吩基、咪唑基、噁唑基、噻唑基或者异噁唑基，所述烷基、烷氧基、炔基、吗啉基、氮杂环丁基、氧杂环丁基、四氢吡咯基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、环丙基、环丁基、吡唑基、呋喃基、吡咯基、噻吩基、咪唑基、噁唑基、噻唑基或者异噁唑基任选地被 1-3 个选自卤素、D、CN、OH、甲基、甲氧基、乙氧基、环丙基和 NH₂的基团取代；或者每个 R 独立地为 C₂₋₄烯基、，所述烯基、任选地被 1-3 个选自卤素、D、CN、OH、甲基、甲氧基、乙氧基、环丙基和 NH₂的基团取代；

可选地，相邻环原子上的两个 R₆及其连接的原子一起形成 C₅₋₆碳环或含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5-6 元杂环，所述碳环或杂环任选地被 1-3 个选自卤素、D、CN、OH 和 NH₂的基团取代；

每个 R₇独立地为=O、卤素、CN、C₁₋₄烷基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基、C₁₋₄烷氧基、-CO-C₁₋₄烷基、-SO₂C₁₋₄烷基、-CONHC₁₋₄烷基、-CON(C₁₋₄烷基)₂、-(CH₂)_r-C₃₋₆环烷基、-OC₃₋₆环烷基、-O-(CH₂)_r-C₃₋₆环烷基、-(CH₂)_r-(含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-7 元杂环烷基)、-O-(含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-7 元杂环烷基)、含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5-6 元杂芳基、-P(=O)R^a₂或者-NR^aS(O)₂-R^a，所述烷基、烯基、炔基、烷氧基、环烷基、杂环烷基和杂芳基任选地被 1-3 个选自卤素、C₁₋₄烷基、D、CN、OH、C₁₋₄烷氧基和 C₃₋₆环烷基的基团取代；

在某些实施方案中，每个 R₇独立地为=O、CN、C₁₋₄烷基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基、C₁₋₄烷氧基、-CO-C₁₋₄烷基、-SO₂C₁₋₄烷基、-CONHC₁₋₄烷基、-CON(C₁₋₄烷基)₂、环丙基、环丁基、-O-环丙基、-O-环丁基、-O-CH₂-环丙基、-O-CH₂CH₂-环丙基、-O-CH₂-环丁基、-O-CH₂CH₂-环丁基、-O-氧杂环丁基、氮杂环丁基、氧杂环丁基、-CH₂-吗啉基、吗啉基、四氢呋喃基、四氢吡咯基、吡唑基、吡咯基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、噻吩基、-P(=O)(C₁₋₄烷基)₂、-NHS(O)₂C₁₋₄烷基、-N(C₁₋₃烷基)S(O)₂C₁₋₄烷基，所述烷基、烯基、炔基、烷氧基、环丙基、环丁基、氮杂环丁基、氧杂环丁基、吗啉基、四氢呋喃基、四氢吡咯基、吡唑基、吡咯基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基或噻吩基任选地被 1-3 个选自卤素、C₁₋₄烷基、D、CN、OH、C₁₋₄烷氧基、环丙基和环丁基的基团取代；或者每个 R₇独立地为卤素；

在某些实施方案中，每个 R₇ 独立地为=O、F、Cl、Br、I、CN、C₁₋₄ 烷基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、C₁₋₄ 烷氧基、-CO-C₁₋₄ 烷基、-SO₂-C₁₋₄ 烷基、-CONHC₁₋₄ 烷基、-CON(C₁₋₄ 烷基)₂、环丙基、环丁基、-O-环丙基、-O-环丁基、-O-CH₂-环丙基、-O-CH₂CH₂-环丙基、-O-CH₂-环丁基、-O-CH₂CH₂-环丁基、-O-氧杂环丁基、氮杂环丁基、氧杂环丁基、-CH₂-吗啉基、吗啉基、四氢呋喃基、四氢吡咯基、吡唑基、吡咯基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、噻吩基、-P(=O)(C₁₋₄ 烷基)₂、-NHS(O)C₁₋₄ 烷基、-N(C₁₋₃ 烷基)S(O)C₁₋₄ 烷基，所述烷基、烯基、炔基、烷氧基、环丙基、环丁基、氮杂环丁基、氧杂环丁基、吗啉基、四氢呋喃基、四氢吡咯基、吡唑基、吡咯基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基或噻吩基任选地被 1-3 个选自卤素、C₁₋₄ 烷基、D、CN、OH、C₁₋₄ 烷氧基、环丙基和环丁基的基团取代；

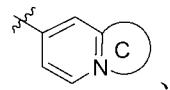
每个 R^a 各自独立选自 H、D、C₁₋₄ 烷基、C₃₋₆ 环烷基；

r 选自 0、1、2 或 3；

D 选自 D1 或 D4，所述化合物满足以下条件之一：

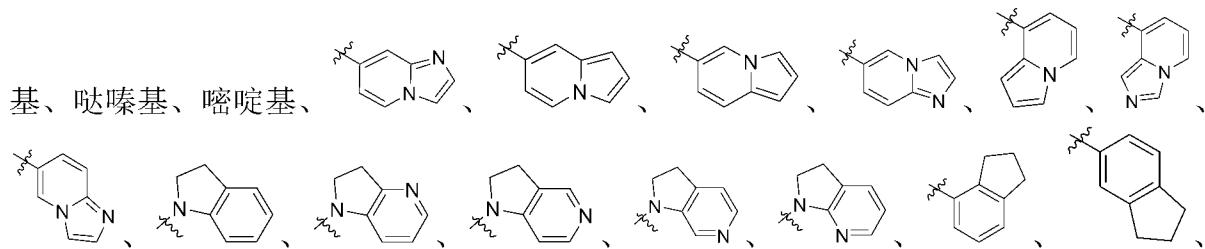
- (a) 至少 R₁ 或 R₂ 其中一个为 N₃ 或 C₁₋₄ 烷氧基，或者 R₁ 或者 R₂ 与各自所连接的碳原子形成 4-6 元杂环；
- (b) R₃ 为 C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基或者含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-6 元杂环烷基，所烯基、炔基和杂环烷基任选地被 1-3 个选自卤素、D、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基和 C₃₋₆ 环烷基的基团取代；或者 R₃ 为 C₁₋₄ 烷基或 C₃₋₆ 环烷基，并进一步被 C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基或 C₃₋₆ 环烷基取代；或者 R₃ 与 B 环形成 5-6 元杂环烷基；
- (c) m 或 n 为 1、2 或 3，或者 X₂ 不存在；或者 m 为 1 或 2；

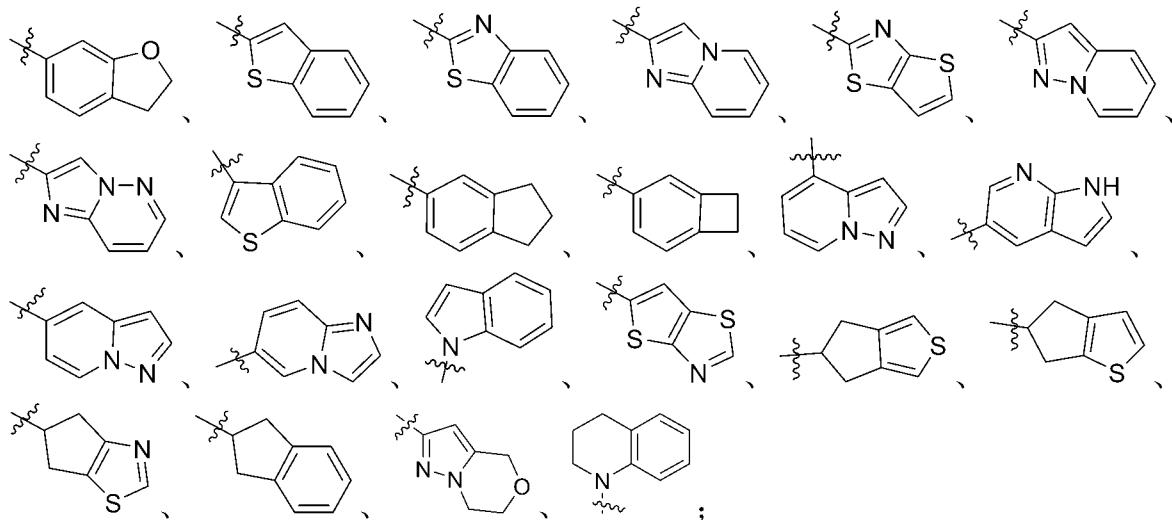
(d) 环 B 为含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5 元杂芳基、



含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5-6 元杂环烷基并 5-6 元杂芳基、含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5-6 元杂环烷基并苯基、含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5 元杂芳基并苯基、苯并含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5 元杂环烷基、含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5 元杂芳基并含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5-6 元杂芳基、5-6 元环烷基并含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5 元杂芳基、5-6 元环烷基并苯基、含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5 元杂芳基并 5-6 元杂环烷基或者苯并 4-6 元环烷基；

或者环 B 为吡唑基、咪唑基、噻唑基、噻吩基、噁唑基、异噁唑基、吡嗪基、哒嗪基、嘧啶基、





(e) 至少存在一个 R_6 不为卤素和 C_{1-4} 烷基;

(f) 环 A 为 、、、、，含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5 元杂芳基或者含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 8-10 元双环杂并环;

(g) 至少一个 R_7 为 $=O$ 、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 烷氧基、 $-COC_{1-4}$ 烷基、 $-SO_2C_{1-4}$ 烷基、 $-CONHC_{1-4}$ 烷基、 $-CON(C_{1-4}$ 烷基) $_2$ 、 $-(CH_2)_r-C_{3-6}$ 环烷基、 $-OC_{3-6}$ 环烷基、 $-O-(CH_2)_r-C_{3-6}$ 环烷基、 $-(CH_2)_r$ -(含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-7 元杂环烷基)、 $-O-$ (含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5-6 元杂芳基、 $-P(=O)R^a_2$ 或者 $-NR^aS(O)_2R^a$ ，所述炔基、烷氧基、烷基、环烷基、杂环烷基和杂芳基任选地被 1-3 个选自卤素、 C_{1-4} 烷基、D、CN、OH、 C_{1-4} 烷氧基和 C_{3-6} 环烷基的基团取代;

(h) R_3 与 B 环形成 5-6 元杂环烷基;

(i) z 选自 1;

(j) X_1 或 X_2 选自 S;

D 选自 D2，所述化合物满足以下条件之一：

(k) 当 X_4 选自 NH 或者 NR^{x4} 时，至少存在一个 R_6 不为卤素和 C_{1-4} 烷基;

(l) 当 X_4 选自 O 时，至少存在一个 R_6 不为卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、未被取代的 C_{3-6} 环烷基、未被取代的含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-7 元杂

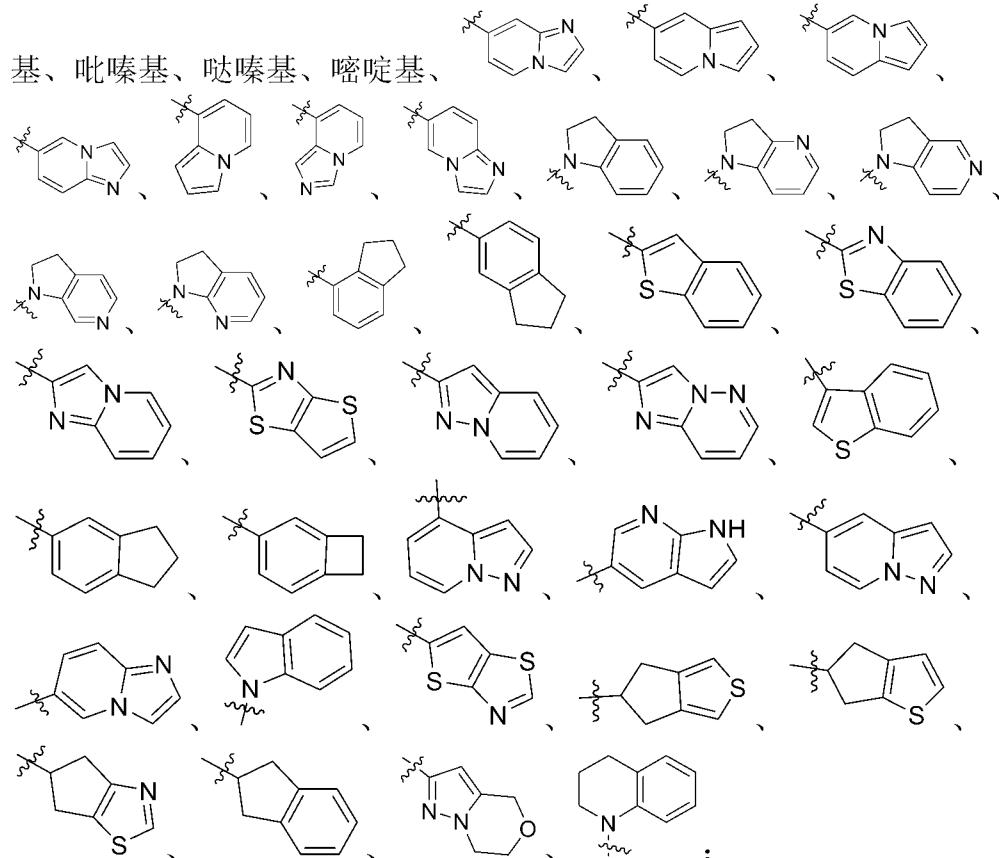
环烷基、 $-O-CH_3$ 或 OH，且环 B 不为 ；

(m) 环 A 为 、、、、，含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5 元杂芳基或者含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 8-10 元双环杂并环;

(n) 环 B 为含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5 元杂芳基、、、、、含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原

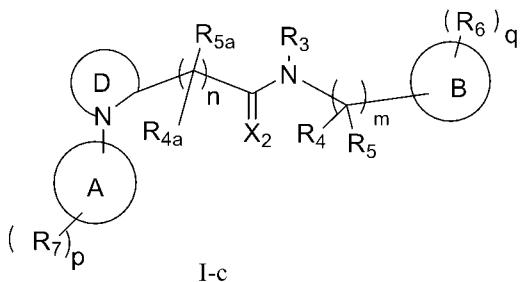
子的 5-6 元杂环烷基并 5-6 元杂芳基、含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5-6 元杂环烷基并苯基、含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5 元杂芳基并苯基、含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5 元杂芳基、5-6 元环烷基并含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5 元杂芳基、5-6 元环烷基并苯基、含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5 元杂芳基并 5-6 元杂环烷基或者苯并 4-6 元环烷基；

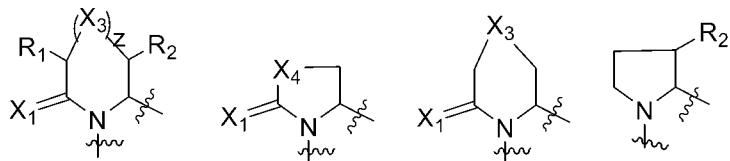
或者环 B 为吡唑基、咪唑基、噻唑基、噁唑基、噁唑基、异噁唑基、异噻唑



- (o) 当 R₆ 选自 R, R 选自-(CH₂)_r(含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-7 元杂环烷基)、-(CH₂)_r-C3-6 环烷基, r 选自 0 时, 所述杂环烷基、环烷基进一步被 1-3 个选自卤素、D、CN、OH、C1-4 烷氧基、C1-4 烷基、C3-6 环烷基和 NH₂ 的基团取代。

本发明涉及一种式(I-c)所示的化合物, 其立体异构体、氘代物或药学上可接受的盐,





其中，D 环选自 D1 、 D2 、 D3 或 D4 ；

X₁、X₂各自独立地选自 O 或者 S，或者 X₂不存在；；

X₃选自 O 或者 NR^{x3}；

X₄选自 O 或者 NH 或者 NR^{x4}；

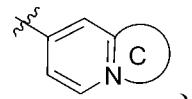
R^{x3}独立选自 COR；

R^{x4}选自 C₁₋₄烷基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基、-(CH₂)_s-(含有 1-3 个选自 N、S、O、Si、P 杂原子的 4-6 元杂环烷基)、-(CH₂)_s-(含有 1-3 个选自 N、S、O、Si、P 杂原子的 5-6 元杂芳基)、-(CH₂)_s-C₃₋₆环烷基或-(CH₂)_s-苯基；所述烷基、烯基、炔基、杂环烷基、杂芳基、环烷基和苯基任选的被 1-3 个选自卤素、D、OH、CN、C₁₋₄烷基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基和 C₃₋₆环烷基的基团取代；

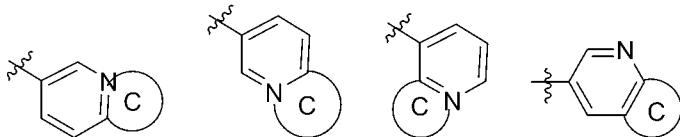
z 选自 0 或者 1；

s 选自 0、1、2、3、4 或者 5；

环 A 为含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5-6 元单环杂芳基或含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 8-10 元双环杂并环；



环 B 为含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5-6 元杂芳基、苯基、



、含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5-6 元杂环烷基并 5-6 元杂芳基、含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5-6 元杂环基并苯基、含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5 元杂芳基并苯基、苯并含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5 元杂环基、含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5 元杂芳基并含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5-6 元杂芳基、含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 6 元杂芳基并含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5-6 元杂芳基、5-6 元环烷基并含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5 元杂芳基、苯并含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5 元杂芳基、5-6 元环烷基并苯基、含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5 元杂芳基并 5-6 元杂环烷基或者苯并 4-6 元环烷基；

C 环为含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5-6 元单环杂芳基或者苯基；

R₁ 和 R₂ 独立地为 N₃、OH 或 C₁₋₄烷氧基，所述烷氧基任选地被 1-3 个选自 D、卤素、OH、NH₂ 和 CN 的基团取代；

作为选择，R₁ 或者 R₂ 与各自所连接的碳原子形成 4-6 元杂环；

R₃ 为 C₁₋₄烷基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基、含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-6 元杂环烷基或者 C₃₋₆环烷基，所述烷基、烯基、炔基、杂环烷基和环烷基任选的被 1-3 个选自卤素、D、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基和 C₃₋₆环烷基的基团取代；

作为选择，R₃ 与 B 环形成 5-6 元杂环烷基；

R_{4a} 、 R_{5a} 、 R_4 和 R_5 各自独立地选自 H、D、卤素、C₁₋₄ 烷基、C₂₋₄ 烯基或 C₂₋₄ 炔基；

n、m 各自独立地选自 0、1、2 或 3；

p、q 独立地为 0、1、2、3 或 4；

每个 R_6 独立地为卤素、D、N₃、CN、R、N(R)₂、COR、CON(R)₂、OR 或 NRCOR；

每个 R 独立地为 H、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、-(CH₂)_r(含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-7 元杂环烷基)、-C(O)-(含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-7 元杂环烷基)、-(CH₂)_r(含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5-6 元杂芳基)、-(CH₂)_r-C₃₋₆ 环烷基、-C(O)-C₃₋₆ 环烷基或者苯基，所述烷基、烷氧基、烯基、炔基、杂环烷基、杂芳基、环烷基和苯基任选地被 1-3 个选自卤素、D、CN、OH、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 烷基、C₃₋₆ 环烷基和 NH₂ 的基团取代；

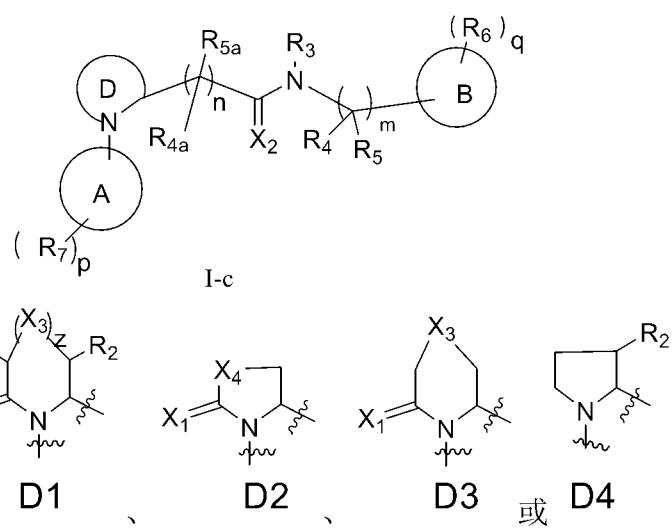
可选地，相邻环原子上的两个 R_6 及其连接的原子一起形成 C₅₋₆ 碳环或含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5-6 元杂环，所述碳环或杂环任选地被 1-3 个选自卤素、D、CN、OH 和 NH₂ 的基团取代；

每个 R_7 独立地为=O、卤素、CN、C₁₋₄ 烷基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、C₁₋₄ 烷氧基、-COC₁₋₄ 烷基、-SO₂C₁₋₄ 烷基、-CONHC₁₋₄ 烷基、-CON(C₁₋₄ 烷基)₂、-(CH₂)_r-C₃₋₆ 环烷基、-OC₃₋₆ 环烷基、-O-(CH₂)_r-C₃₋₆ 环烷基、-(CH₂)_r(含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-7 元杂环烷基)、-O-(含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-7 元杂环烷基)、含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5-6 元杂芳基、-P(=O)R^{a2}、-NR^aS(O)₂-R^a，所述烷基、烯基、炔基、烷氧基、环烷基、杂环烷基和杂芳基任选地被 1-3 个选自卤素、C₁₋₄ 烷基、D、CN、OH、C₁₋₄ 烷氧基和 C₃₋₆ 环烷基的基团取代；

每个 R^a 各自独立选自 H、D、C₁₋₄ 烷基、C₃₋₆ 环烷基；

r 选自 0、1、2 或 3。

本发明涉及一种式 (I-c) 所示的化合物，其立体异构体、氘代物或药学上可接受的盐，



其中，D 环选自 D1、D2、D3 或 D4；

X₁、X₂各自独立地选自 O 或者 S；

X₃ 选自 O 或者 NR^{x3}；

X₄ 选自 O 或者 NH 或者 NR^{x4}；

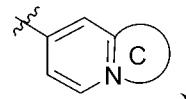
R^{x_3} 独立选自 COR;

R^{x_4} 选自 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 $-(CH_2)_s$ - (含有 1-3 个选自 N、S、O、Si、P 杂原子的 4-6 元杂环烷基)、 $-(CH_2)_s$ - (含有 1-3 个选自 N、S、O、Si、P 杂原子的 5-6 元杂芳基)、 $-(CH_2)_s-C_{3-6}$ 环烷基或 $-(CH_2)_s$ -苯基；所述烷基、烯基、炔基、杂环烷基、杂芳基、环烷基和苯基任选的被 1-3 个选自卤素、D、OH、CN、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基和 C_{3-6} 环烷基的基团取代；

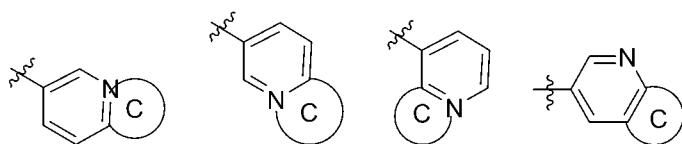
z 选自 0 或者 1；

s 选自 0、1、2、3、4 或者 5；

环 A 为含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5-6 元单环杂芳基或含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 8-10 元双环杂并环：



环 B 为含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5-6 元杂芳基、苯基、



含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5-6 元杂环烷基并 5-6 元杂芳基、含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5-6 元杂环烷基并苯基、含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5 元杂芳基并苯基、苯并含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5 元杂环基、含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5 元杂芳基并含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5-6 元杂芳基、含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 6 元杂芳基并含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5-6 元杂芳基、5-6 元环烷基并含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5 元杂芳基、苯并含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5 元杂芳基、5-6 元环烷基并苯基、含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5 元杂芳基并 5-6 元杂环烷基或者苯并 4-6 元环烷基；

C 环为含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5-6 元单环杂芳基或者苯基；

R_1 和 R_2 独立地为 N_3 、OH 或 C_{1-4} 烷氧基，所述烷氧基任选地被 1-3 个选自 D、卤素、OH、 NH_2 和 CN 的基团取代；

作为选择， R_1 或者 R_2 与各自所连接的碳原子形成 4-6 元杂环；

R_3 为 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-6 元杂环烷基或者 C_{3-6} 环烷基，所述烷基、烯基、炔基、杂环烷基和环烷基任选的被 1-3 个选自卤素、D、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基和 C_{3-6} 环烷基的基团取代；

作为选择， R_3 与 B 环形成 5-6 元杂环烷基；

R_{4a} 、 R_{5a} 、 R_4 和 R_5 各自独立地选自 H、D、卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基或 C_{2-4} 炔基；

n 、 m 各自独立地选自 0、1、2 或 3；

p 、 q 独立地为 0、1、2、3 或 4；

每个 R_6 独立地为卤素、D、 N_3 、CN、R、 $N(R)_2$ 、COR、 $CON(R)_2$ 、OR 或 NRCOR；

每个 R 独立地为 H、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 $-(CH_2)_r$ - (含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-7 元杂环烷基)、 $-C(O)-$ (含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的

4-7 元杂环烷基)、 $-(CH_2)_r$ - (含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5-6 元杂芳基)、 $-(CH_2)_r$ - C_{3-6} 环烷基、 $-C(O)-C_{3-6}$ 环烷基或者苯基，所述烷基、烷氧基、烯基、炔基、杂环烷基、杂芳基、环烷基和苯基任选地被 1-3 个选自卤素、D、CN、OH、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基和 NH_2 的基团取代；

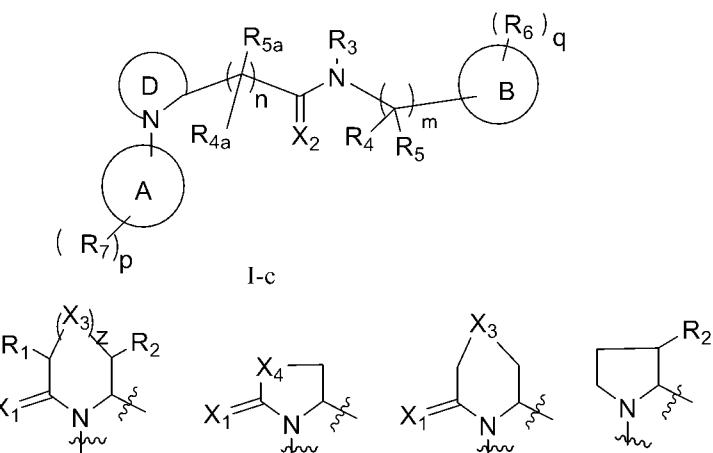
可选地，相邻环原子上的两个 R_6 及其连接的原子一起形成 C_{5-6} 碳环或含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5-6 元杂环，所述碳环或杂环任选地被 1-3 个选自卤素、D、CN、OH 和 NH_2 的基团取代；

每个 R_7 独立地为=O、卤素、CN、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{1-4} 烷氧基、 $-CO-C_{1-4}$ 烷基、 $-SO_2-C_{1-4}$ 烷基、 $-CONHC_{1-4}$ 烷基、 $-CON(C_{1-4}$ 烷基) $_2$ 、 $-(CH_2)_r-C_{3-6}$ 环烷基、 $-OC_{3-6}$ 环烷基、 $-(CH_2)_r$ - (含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-7 元杂环烷基)、 $-O-$ (含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-7 元杂环基)、含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5-6 元杂芳基、 $-P(=O)R^a_2$ 、 $-NR^aS(O)_2-R^a$ ，所述烷基、烯基、炔基、烷氧基、环烷基、杂环烷基和杂芳基任选地被 1-3 个选自卤素、 C_{1-4} 烷基、D、CN、OH 和 C_{3-6} 环烷基的基团取代；

每个 R^a 各自独立选自 H、D、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基；

r 选自 0、1、2 或 3。

本发明涉及一种式 (I-c) 所示的化合物，其立体异构体、氘代物或药学上可接受的盐，



其中，D 环选自 D1、D2、D3 或 D4；

X_1 、 X_2 各自独立地选自 O 或者 S；

X_3 选自 O 或者 NR^{x3} ；

X_4 选自 O 或者 NH 或者 NR^{x4} ；

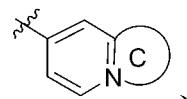
R^{x3} 独立选自 COR；

R^{x4} 选自 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 $-(CH_2)_s$ - (含有 1-3 个选自 N、S、O、Si、P 杂原子的 4-6 元杂环烷基)、 $-(CH_2)_s$ - (含有 1-3 个选自 N、S、O、Si、P 杂原子的 5-6 元杂芳基)、 $-(CH_2)_s-C_{3-6}$ 环烷基或 $-(CH_2)_s$ - 苯基；所述烷基、烯基、炔基、杂环烷基、杂芳基、环烷基和苯基任选地被 1-3 个选自卤素、D、OH、CN、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基和 C_{3-6} 环烷基的基团取代；

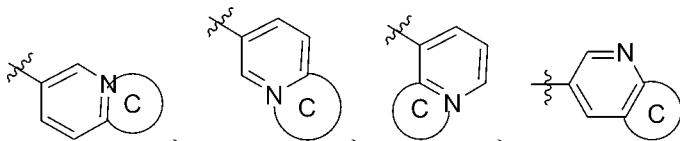
z 选自 0 或者 1；

s 选自 0、1、2、3、4 或者 5；

环 A 为含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5-6 元单环杂芳基或含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 8-10 元双环杂并环；



环 B 为含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5-6 元杂芳基、苯基、



、含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5-6 元杂环烷基并 5-6 元杂芳基、含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5-6 元杂环烷基并苯基、含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5 元杂芳基并苯基、苯并含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5 元杂环烷基、含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5 元杂芳基并含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5-6 元杂芳基、含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 6 元杂芳基并含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5-6 元杂芳基、5-6 元环烷基并含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5 元杂芳基、苯并含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5 元杂芳基、5-6 元环烷基并苯基、含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5 元杂芳基并 5-6 元杂环烷基或者苯并 4-6 元环烷基；

C 环为含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5-6 元单环杂芳基或者苯基；

R₁ 和 R₂ 独立地为 N₃、OH 或 C₁₋₄ 烷氧基，所述烷氧基任选地被 1-3 个选自 D、卤素、OH、NH₂ 和 CN 的基团取代；

作为选择，R₁ 或者 R₂ 与各自所连接的碳原子形成 4-6 元杂环；

R₃ 为 C₁₋₄ 烷基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-6 元杂环烷基或者 C₃₋₆ 环烷基，所述烷基、烯基、炔基、杂环烷基和环烷基任选的被 1-3 个选自卤素、D、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基和 C₃₋₆ 环烷基的基团取代；

作为选择，R₃ 与 B 环形成 5-6 元杂环烷基；

R_{4a}、R_{5a}、R₄ 和 R₅ 各自独立地选自 H、D、卤素、C₁₋₄ 烷基、C₂₋₄ 烯基或 C₂₋₄ 炔基；

n、m 各自独立地选自 0、1、2 或 3；

p、q 独立地为 0、1、2、3 或 4；

每个 R₆ 独立地为 卤素、D、N₃、CN、R、N(R)₂、COR、CON(R)₂、OR 或 NRCOR；

每个 R 独立地为 H、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、-(CH₂)_r-(含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-7 元杂环烷基)、-C(O)- (含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-7 元杂环烷基)、-(CH₂)_r-(含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5-6 元杂芳基)、-(CH₂)_r-C₃₋₆ 环烷基、-C(O)-C₃₋₆ 环烷基或者苯基，所述烷基、烷氧基、烯基、炔基、杂环烷基、杂芳基、环烷基和苯基任选地被 1-3 个选自 卤素、D、CN、OH、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 烷基、C₃₋₆ 环烷基和 NH₂ 的基团取代；

可选地，相邻环原子上的两个 R₆ 及其连接的原子一起形成 C₅₋₆ 碳环或含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5-6 元杂环，所述碳环或杂环任选地被 1-3 个选自 卤素、D、CN、OH 和 NH₂ 的基团取代；

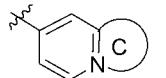
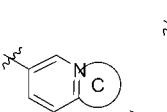
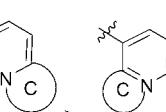
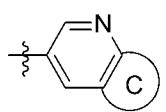
每个 R₇ 独立地为=O、卤素、CN、C₁₋₄烷基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基、C₁₋₄烷氧基、-CO-C₁₋₄烷基、-SO₂C₁₋₄烷基、-CONHC₁₋₄烷基、-CON(C₁₋₄烷基)₂、-(CH₂)_r-C₃₋₆环烷基、-OC₃₋₆环烷基、-(CH₂)_r-(含有1-3个选自N、S、O杂原子的4-7元杂环烷基)、-O-(含有1-3个选自N、S、O杂原子的4-7元杂环烷基)、含有1-3个选自N、S、O杂原子的5-6元杂芳基、-P(=O)R^a₂、-NR^aS(O)₂-R^a，所述烷基、烯基、炔基、烷氧基、环烷基、杂环烷基和杂芳基任选地被1-3个选自卤素、C₁₋₄烷基、D、CN、OH和C₃₋₆环烷基的基团取代；

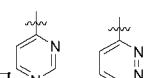
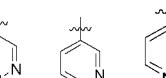
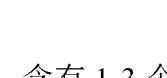
每个 R^a各自独立选自H、D、C₁₋₄烷基、C₃₋₆环烷基；

r选自0、1、2或3；

D选自D1或D4，所述化合物满足以下条件之一：

- (a) 至少R₁或R₂其中一个为N₃或C₁₋₄烷氧基，或者R₁或者R₂与各自所连接的碳原子形成4-6元杂环；
- (b) R₃为C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基或者含有1-3个选自N、S、O杂原子的4-6元杂环烷基，所烯基、炔基和杂环烷基任选地被1-3个选自卤素、D、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基和C₃₋₆环烷基的基团取代；或者R₃为C₁₋₄烷基或C₃₋₆环烷基，并进一步被C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基或C₃₋₆环烷基取代；或者R₃与B环形成5-6元杂环烷基；
- (c) m或n为1、2或3；

- (d) 环B为含有1-3个选自N、S、O杂原子的5元杂芳基、、、、、含有1-3个选自N、S、O杂原子的5-6元杂环烷基并5-6元杂芳基、含有1-3个选自N、S、O杂原子的5-6元杂环烷基并苯基、含有1-3个选自N、S、O杂原子的5元杂芳基并苯基、苯并含有1-3个选自N、S、O杂原子的5元杂环烷基、含有1-3个选自N、S、O杂原子的5-6元杂芳基、5-6元环烷基并含有1-3个选自N、S、O杂原子的5元杂芳基、5-6元环烷基并苯基、含有1-3个选自N、S、O杂原子的5元杂芳基并5-6元杂环烷基或者苯并4-6元环烷基；
- (e) 至少存在一个R₆不为卤素和C₁₋₄烷基；

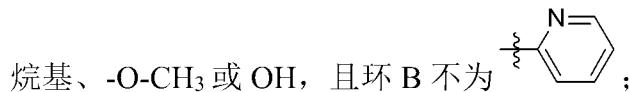
- (f) 环A为、、、、含有1-3个选自N、S、O杂原子的5元杂芳基或者含有1-3个选自N、S、O杂原子的8-10元双环杂并环；
- (g) 至少一个R₇为=O、C₂₋₄炔基、C₁₋₄烷氧基、-CO-C₁₋₄烷基、-SO₂C₁₋₄烷基、-CONHC₁₋₄烷基、-CON(C₁₋₄烷基)₂、-(CH₂)_r-C₃₋₆环烷基、-OC₃₋₆环烷基、-(CH₂)_r-(含有1-3个选自N、S、O杂原子的4-7元杂环烷基)、-O-(含有1-3个选自N、S、O杂原子的4-7元杂环烷基)、含有1-3个选自N、S、O杂原子的5-6元杂芳基、-P(=O)R^a₂或者-NR^aS(O)₂-R^a，所述炔基、烷氧基、烷

基、环烷基、杂环烷基和杂芳基任选地被 1-3 个选自卤素、C₁₋₄ 烷基、D、CN、OH 和 C₃₋₆ 环烷基的基团取代；

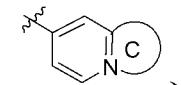
- (h) R₃ 与 B 环形成 5-6 元杂环烷基；
- (i) z 选自 1；
- (j) X₁ 或 X₂ 选自 S；

D 选自 D2，所述化合物满足以下条件之一：

- (k) 当 X₄ 选自 NH 或者 NR^{x4} 时，至少存在一个 R₆ 不为卤素和 C₁₋₄ 烷基；
- (l) 当 X₄ 选自 O 时，至少存在一个 R₆ 不为卤素、C₁₋₄ 烷基、C₂₋₄ 烯基、未被取代的 C₃₋₆ 环烷基、未被取代的含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-7 元杂环

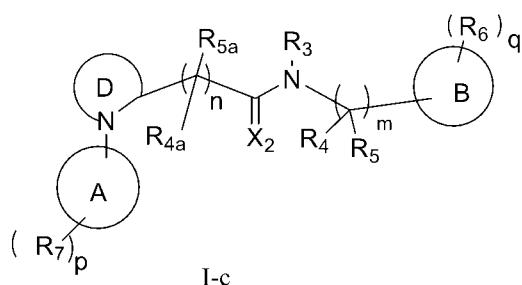


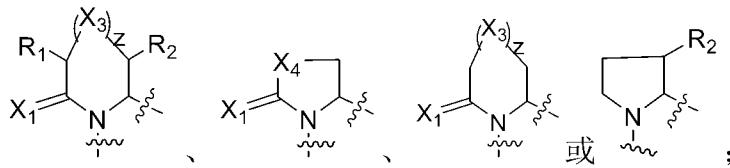
- (m) 环 A 为 、、、、、含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5 元杂芳基或者含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 8-10 元双环杂并环；



- (n) 环 B 为含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5 元杂芳基、、、、、、含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5-6 元杂环烷基并 5-6 元杂芳基、含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5-6 元杂环烷基并苯基、含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5 元杂芳基并苯基、含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5 元杂芳基、5-6 元环烷基并含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5 元杂芳基、5-6 元环烷基并苯基、含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5 元杂芳基并 5-6 元杂环烷基或者苯并 4-6 元环烷基；
- (o) 当 R₆ 选自 R，R 选自-(CH₂)_r-(含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-7 元杂环烷基)、-(CH₂)_r-C₃₋₆ 环烷基，r 选自 0 时，所述杂环烷基、环烷基进一步被 1-3 个选自卤素、D、CN、OH、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 烷基、C₃₋₆ 环烷基和 NH₂ 的基团取代。

本发明涉及一种式 (I-c) 所示的化合物，其立体异构体、氘代物或药学上可接受的盐，





其中，D环选自

X₁、X₂各自独立地选自O或者S；

X₃选自O或者NR^{x3}；

X₄选自O或者NH或者NR^{x4}；

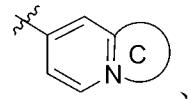
R^{x3}独立选自COR；

R^{x4}选自C₁₋₄烷基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基、-(CH₂)_s-（含有1-3个选自N、S、O、Si、P杂原子的4-6元杂环烷基）、-(CH₂)_s-（含有1-3个选自N、S、O、Si、P杂原子的5-6元杂芳基）、-(CH₂)_s-C₃₋₆环烷基或-(CH₂)_s-苯基；所述烷基、烯基、炔基、杂环烷基、杂芳基、环烷基和苯基任选的被1-3个选自卤素、D、OH、CN、C₁₋₄烷基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基和C₃₋₆环烷基的基团取代；

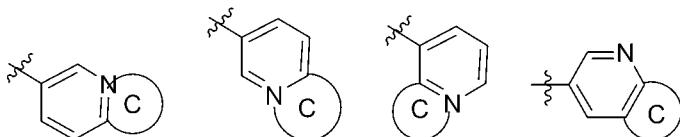
z选自0或者1；

s选自0、1、2、3、4或者5；

环A为含有1-3个选自N、S、O杂原子的5-6元单环杂芳基或含有1-3个选自N、S、O杂原子的8-10元双环杂并环；



环B为含有1-3个选自N、S、O杂原子的5-6元杂芳基、苯基、



含有1-3个选自N、S、O杂原子的5-6元杂环烷基并5-6元杂芳基、含有1-3个选自N、S、O杂原子的5-6元杂环基并苯基、含有1-3个选自N、S、O杂原子的5元杂芳基并苯基、苯并含有1-3个选自N、S、O杂原子的5元杂环基、含有1-3个选自N、S、O杂原子的5元杂芳基、5-6元环烷基并含有1-3个选自N、S、O杂原子的5元杂芳基、5-6元环烷基并苯基、含有1-3个选自N、S、O杂原子的5元杂芳基并5-6元杂环烷基或者苯并4-6元环烷基；

C环为含有1-3个选自N、S、O杂原子的5-6元单环杂芳基或者苯基；

R₁和R₂独立地为N₃、OH或C₁₋₄烷氧基，所述烷氧基任选地被1-3个选自D、卤素、OH、NH₂和CN的基团取代；

作为选择，R₁或者R₂与各自所连接的碳原子形成4-6元杂环；

R₃为C₁₋₄烷基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基、含有1-3个选自N、S、O杂原子的4-6元杂环烷基或者C₃₋₆环烷基，所述烷基、烯基、炔基、杂环烷基和环烷基任选的被1-3个选自卤素、D、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基和C₃₋₆环烷基的基团取代；

作为选择，R₃与B环形成5-6元杂环烷基；

R_{4a}、R_{5a}、R₄和R₅各自独立地选自H、D、卤素、C₁₋₄烷基、C₂₋₄烯基或C₂₋₄炔基；

n、m各自独立地选自0、1、2或3；

p、q 独立地为 0、1、2、3 或 4;

每个 R₆ 独立地为卤素、D、N₃、CN、R、N(R)₂、COR、CON(R)₂、OR 或 NRCOR;

每个 R 独立地为 H、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、-(CH₂)_r-(含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-7 元杂环烷基)、-C(O)-(含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-7 元杂环烷基)、-(CH₂)_r-(含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5-6 元杂芳基)、-(CH₂)_r-C₃₋₆ 环烷基、-C(O)-C₃₋₆ 环烷基或者苯基，所述烷基、烷氧基、烯基、炔基、杂环烷基、杂芳基、环烷基和苯基任选地被 1-3 个选自卤素、D、CN、OH、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 烷基、C₃₋₆ 环烷基和 NH₂ 的基团取代；

可选地，相邻环原子上的两个 R₆ 及其连接的原子一起形成 C₅₋₆ 碳环或含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5-6 元杂环，所述碳环或杂环任选地被 1-3 个选自卤素、D、CN、OH 和 NH₂ 的基团取代；

每个 R₇ 独立地为=O、卤素、CN、C₁₋₄ 烷基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、C₁₋₄ 烷氧基、-COC₁₋₄ 烷基、-SO₂C₁₋₄ 烷基、-CONHC₁₋₄ 烷基、-CON(C₁₋₄ 烷基)₂、-(CH₂)_r-C₃₋₆ 环烷基、-OC₃₋₆ 环烷基、-(CH₂)_r-(含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-7 元杂环烷基)、-O-(含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-7 元杂环烷基)、含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5-6 元杂芳基、-P(=O)R^a₂、-NR^aS(O)₂-R^a，所述烷基、烯基、炔基、烷氧基、环烷基、杂环烷基和杂芳基任选地被 1-3 个选自卤素、C₁₋₄ 烷基、D、CN、OH 和 C₃₋₆ 环烷基的基团取代；

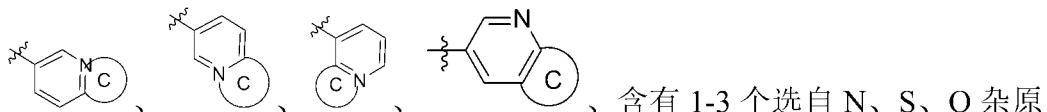
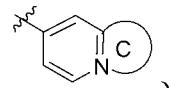
每个 R^a 各自独立选自 H、D、C₁₋₄ 烷基、C₃₋₆ 环烷基；

r 选自 0、1、2 或 3；

所述化合物满足以下条件之一：

- (a) 至少 R₁ 或 R₂ 其中一个为 N₃ 或 C₁₋₄ 烷氧基，或者 R₁ 或者 R₂ 与各自所连接的碳原子形成 4-6 元杂环；
- (b) R₃ 为 C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基或者含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-6 元杂环烷基，所烯基、炔基和杂环烷基任选地被 1-3 个选自卤素、D、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基和 C₃₋₆ 环烷基的基团取代；或者 R₃ 为 C₁₋₄ 烷基或 C₃₋₆ 环烷基，并进一步被 C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基或 C₃₋₆ 环烷基取代；或者 R₃ 与 B 环形成 5-6 元杂环烷基；
- (c) m 或 n 为 1、2 或 3；

- (d) 环 B 为含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5 元杂芳基、



含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5-6 元杂环基并 5-6 元杂芳基、含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5-6 元杂环基并苯基、含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5 元杂芳基并苯基、苯并含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5 元杂环基、含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5 元杂芳基并含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5-6 元杂芳基、5-6 元环烷基并含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5 元杂芳基、5-6

元环烷基并苯基、含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5 元杂芳基并 5-6 元杂环烷基或者苯并 4-6 元环烷基；

(e) 至少存在一个 R₆ 不为卤素和 C₁₋₄ 烷基；

(f) 环 A 为

、含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5 元杂芳基或者含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 8-10 元双环杂并环；

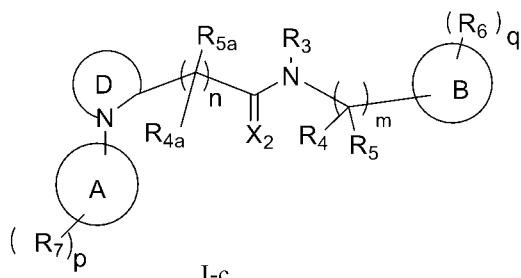
(g) 至少一个 R₇ 为=O、C₂₋₄ 炔基、C₁₋₄ 烷氧基、-CO-C₁₋₄ 烷基、-SO₂-C₁₋₄ 烷基、-CONHC₁₋₄ 烷基、-CON(C₁₋₄ 烷基)₂、-(CH₂)_r-C₃₋₆ 环烷基、-OC₃₋₆ 环烷基、-(CH₂)_r-(含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-7 元杂环烷基)、-O-(含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-7 元杂环烷基)、含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5-6 元杂芳基、-P(=O)R^a₂ 或者-NR^aS(O)₂-R^a，所述炔基、烷氧基、烷基、环烷基、杂环烷基和杂芳基任选地被 1-3 个选自卤素、C₁₋₄ 烷基、D、CN、OH 和 C₃₋₆ 环烷基的基团取代；

(h) R₃ 与 B 环形成 5-6 元杂环烷基；

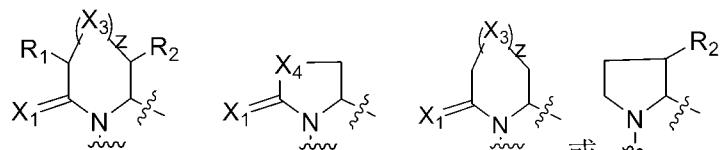
(i) z 选自 1；

(j) X₁ 或 X₂ 选自 S。

本发明涉及一种式(I-c)所示的化合物，其立体异构体、氘代物或药学上可接受的盐，



I-c



其中，D 环选自

X₁、X₂ 各自独立地选自 O 或者 S；

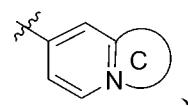
X₃ 选自 O 或者 NR^{x3}；

X₄ 选自 O 或者 NH；

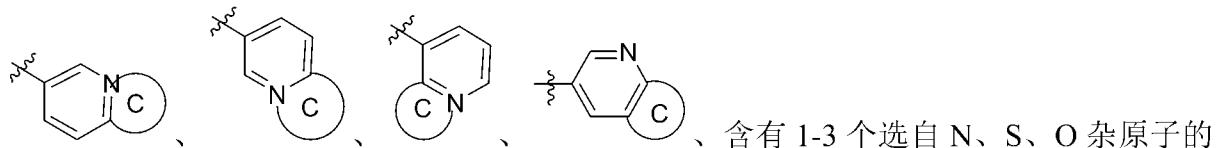
R^{x3} 独立选自 COR；

z 选自 0 或者 1；

环 A 为含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5-6 元单环杂芳基或含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 8-10 元双环杂并环；



环 B 为含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5-6 元杂芳基、苯基、



、含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的

5-6 元杂环烷基并 5-6 元杂芳基、含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5-6 元杂环烷基并苯基、含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5 元杂芳基并苯基、苯并含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5 元杂环烷基、含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5 元杂芳基并含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5-6 元杂芳基、5-6 元环烷基并含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5 元杂芳基、苯并含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5 元杂芳基、5-6 元环烷基并苯基、含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5 元杂芳基并 5-6 元杂环烷基或者苯并 4-6 元环烷基；

C 环为含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5-6 元单环杂芳基或者苯基；

R₁ 和 R₂ 独立地为 N₃、OH 或 C₁₋₄ 烷氧基，所述烷氧基任选地被 1-3 个选自 D、卤素、OH、NH₂ 和 CN 的基团取代；

作为选择，R₁ 或者 R₂ 与各自所连接的碳原子形成 4-6 元杂环；

R₃ 为 C₁₋₄ 烷基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-6 元杂环烷基或者 C₃₋₆ 环烷基，所述烷基、烯基、炔基、杂环烷基和环烷基任选的被 1-3 个选自卤素、D、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基和 C₃₋₆ 环烷基的基团取代；

作为选择，R₃ 与 B 环形成 5-6 元杂环烷基；

R_{4a}、R_{5a}、R₄ 和 R₅ 各自独立地选自 H、D、卤素、C₁₋₄ 烷基、C₂₋₄ 烯基或 C₂₋₄ 炔基；

n、m 各自独立地选自 0、1、2 或 3；

p、q 独立地为 0、1、2、3 或 4；

每个 R₆ 独立地为 卤素、D、N₃、CN、R、N(R)₂、COR、CON(R)₂、OR 或 NRCOR；

每个 R 独立地为 H、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、-(CH₂)_r-(含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-7 元杂环烷基)、-C(O)-(含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-7 元杂环烷基)、-(CH₂)_r-(含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5-6 元杂芳基)、-(CH₂)_r-C₃₋₆ 环烷基、-C(O)-C₃₋₆ 环烷基或者苯基，所述烷基、烷氧基、烯基、炔基、杂环烷基、杂芳基、环烷基和苯基任选地被 1-3 个选自 卤素、D、CN、OH、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 烷基、C₃₋₆ 环烷基和 NH₂ 的基团取代；

可选地，相邻环原子上的两个 R₆ 及其连接的原子一起形成 C₅₋₆ 碳环或含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5-6 元杂环，所述碳环或杂环任选地被 1-3 个选自 卤素、D、CN、OH 和 NH₂ 的基团取代；

每个 R₇ 独立地为=O、卤素、CN、C₁₋₄ 烷基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、C₁₋₄ 烷氧基、-COC₁₋₄ 烷基、-SO₂C₁₋₄ 烷基、-CONHC₁₋₄ 烷基、-CON(C₁₋₄ 烷基)₂、-(CH₂)_r-C₃₋₆ 环烷基、-OC₃₋₆ 环烷基、-(CH₂)_r-(含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-7 元杂环烷基)、-O-(含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-7 元杂环烷基)、含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5-6 元杂芳基、-P(=O)R^a₂、-NR^aS(O)₂R^a，所述烷基、烯基、炔基、烷氧基、环烷基、杂环烷基和杂芳基任选地被 1-3 个选自 卤素、C₁₋₄ 烷基、D、CN、OH 和 C₃₋₆ 环烷基的基团取代；

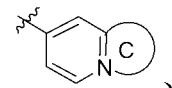
每个 R^a 各自独立选自 H、D、C₁₋₄ 烷基、C₃₋₆ 环烷基；

r 选自 0、1、2 或 3；

所述化合物满足以下条件之一：

- (a) 至少 R₁ 或 R₂ 其中一个为 N₃ 或 C₁₋₄ 烷氧基，或者 R₁ 或者 R₂ 与各自所连接的碳原子形成 4-6 元杂环；
- (b) R₃ 为 C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基或者含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-6 元杂环烷基，所烯基、炔基和杂环烷基任选地被 1-3 个选自卤素、D、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基和 C₃₋₆ 环烷基的基团取代；或者 R₃ 为 C₁₋₄ 烷基或 C₃₋₆ 环烷基，并进一步被 C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基或 C₃₋₆ 环烷基取代；或者 R₃ 与 B 环形成 5-6 元杂环烷基；
- (c) m 或 n 为 1、2 或 3；

- (d) 环 B 为含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5 元杂芳基、



含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5-6 元杂环烷基并 5-6 元杂芳基、含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5-6 元杂环烷基并苯基、含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5 元杂芳基并苯基、苯并含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5 元杂环烷基、含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5 元杂芳基并含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5-6 元杂环基、5-6 元环烷基并含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5 元杂芳基、5-6 元环烷基并苯基、含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5 元杂芳基并 5-6 元杂环烷基或者苯并 4-6 元环烷基；

- (e) 至少存在一个 R₆ 不为卤素和 C₁₋₄ 烷基；

- (f) 环 A 为
- 含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5 元杂芳基或者含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 8-10 元双环杂并环；

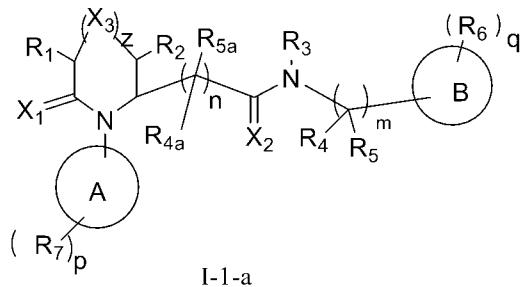
- (g) 至少一个 R₇ 为 =O、C₂₋₄ 炔基、C₁₋₄ 烷氧基、-COC₁₋₄ 烷基、-SO₂C₁₋₄ 烷基、-CONHC₁₋₄ 烷基、-CON(C₁₋₄ 烷基)₂、-(CH₂)_r-C₃₋₆ 环烷基、-OC₃₋₆ 环烷基、-(CH₂)_r(含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-7 元杂环烷基)、-O-(含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-7 元杂环烷基)、含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5-6 元杂芳基、-P(=O)R^a₂ 或者-NR^aS(O)₂-R^a，所述炔基、烷氧基、烷基、环烷基、杂环烷基和杂芳基任选地被 1-3 个选自卤素、C₁₋₄ 烷基、D、CN、OH 和 C₃₋₆ 环烷基的基团取代；

- (h) R₃ 与 B 环形成 5-6 元杂环烷基；

- (i) z 选自 1；

- (j) X₁ 或 X₂ 选自 S。

本发明涉及一种式(I-1-a)所示的化合物，其立体异构体、氘代化物或药学上可接受的盐，



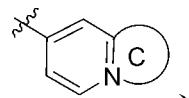
其中， X_1 、 X_2 各自独立地选自 O 或者 S；

X_3 选自 O 或者 NR^{x_3} ；

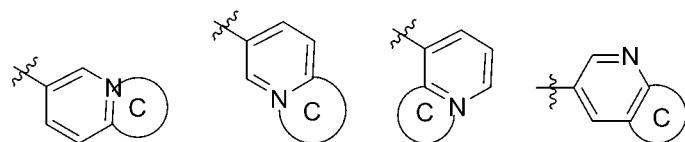
R^{x_3} 独立选自 COR；

z 选自 0 或者 1；

环 A 为含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5-6 元单环杂芳基或含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 8-10 元双环杂并环；



环 B 为含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5-6 元杂芳基、苯基、



含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5-6 元杂环烷基并 5-6 元杂芳基、含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5-6 元杂环烷基并苯基、含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5 元杂芳基并苯基、苯并含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5 元杂环烷基、含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5 元杂芳基并含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5-6 元杂芳基、5-6 元环烷基并含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5 元杂芳基、苯并含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5 元杂芳基、5-6 元环烷基并苯基或者苯并 4-6 元环烷基；

C 环为含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5-6 元单环杂芳基或者苯基；

R_1 和 R_2 独立地为 N_3 、OH 或 C_{1-4} 烷氧基，所述烷氧基任选地被 1-3 个选自 D、卤素、OH、 NH_2 和 CN 的基团取代；

作为选择， R_1 或者 R_2 与各自所连接的碳原子形成 4-6 元杂环；

R_3 为 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-6 元杂环烷基或者 C_{3-6} 环烷基，所述烷基、烯基、炔基、杂环烷基和环烷基任选的被 1-3 个选自 卤素、D、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基和 C_{3-6} 环烷基的基团取代；

作为选择， R_3 与 B 环形成 5-6 元杂环烷基；

R_{4a} 、 R_{5a} 、 R_4 和 R_5 各自独立地选自 H、D、卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基或 C_{2-4} 炔基；

n 、 m 各自独立地选自 0、1、2 或 3；

p 、 q 独立地为 0、1、2、3 或 4；

每个 R₆ 独立地为卤素、D、N₃、CN、R、N(R)₂、COR、CON(R)₂、OR 或 NRCOR；

每个 R 独立地为 H、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、-(CH₂)_r-(含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-7 元杂环烷基)、-C(O)-(含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-7 元杂环烷基)、-(CH₂)_r-(含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5-6 元杂芳基)、-(CH₂)_r-C₃₋₆ 环烷基、-C(O)-C₃₋₆ 环烷基或者苯基，所述烷基、烷氧基、烯基、炔基、杂环烷基、杂芳基、环烷基和苯基任选地被 1-3 个选自卤素、D、CN、OH、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 烷基、C₃₋₆ 环烷基和 NH₂ 的基团取代；

可选地，相邻环原子上的两个 R₆ 及其连接的原子一起形成 C₅₋₆ 碳环或含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5-6 元杂环，所述碳环或杂环任选地被 1-3 个选自卤素、D、CN、OH 和 NH₂ 的基团取代；

每个 R₇ 独立地为=O、卤素、C₁₋₄ 烷基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、C₁₋₄ 烷氧基、-CO-C₁₋₄ 烷基、-SO₂C₁₋₄ 烷基、-CONHC₁₋₄ 烷基、-CON(C₁₋₄ 烷基)₂、-(CH₂)_r-C₃₋₆ 环烷基、-OC₃₋₆ 环烷基、-(CH₂)_r-(含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-7 元杂环烷基)、-O-(含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-7 元杂环烷基)或者含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5-6 元杂芳基，所述烷基、烯基、炔基、烷氧基、环烷基、杂环烷基和杂芳基任选地被 1-3 个选自卤素、C₁₋₄ 烷基、D、CN、OH 和 C₃₋₆ 环烷基的基团取代；

r 选自 0、1、2 或 3；

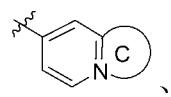
所述化合物满足以下条件之一：

(p) 至少 R₁ 或 R₂ 其中一个为 N₃ 或 C₁₋₄ 烷氧基，或者 R₁ 或者 R₂ 与各自所连接的碳原子形成 4-6 元杂环；

(q) R₃ 为 C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基或者含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-6 元杂环烷基，所述烯基、炔基和杂环烷基任选地被 1-3 个选自卤素、D、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基和 C₃₋₆ 环烷基的基团取代；或者 R₃ 为 C₁₋₄ 烷基或 C₃₋₆ 环烷基，并进一步被 C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基或 C₃₋₆ 环烷基取代；或者 R₃ 与 B 环形成 5-6 元杂环烷基；

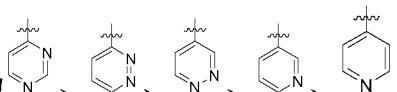
(r) m 或 n 为 1、2 或 3；

(s) 环 B 为含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5 元杂芳基、



、含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5-6 元杂环烷基并 5-6 元杂芳基、含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5-6 元杂环烷基并苯基、含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5 元杂芳基并苯基、苯并含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5 元杂环烷基、含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5 元杂芳基并含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5-6 元杂芳基、5-6 元环烷基并含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5 元杂芳基、5-6 元环烷基并苯基或者苯并 4-6 元环烷基；

(t) 至少存在一个 R₆ 不为卤素和 C₁₋₄ 烷基；

(u) 环 A 为 、含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5 元杂芳基或者含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 8-10 元双环杂并环；

(v) 至少一个 R₇ 为=O、C₂₋₄ 炔基、C₁₋₄ 烷氧基、-CO-C₁₋₄ 烷基、-SO₂-C₁₋₄ 烷基、-CONHC₁₋₄ 烷基、-CON(C₁₋₄ 烷基)₂、-(CH₂)_r-C₃₋₆ 环烷基、-OC₃₋₆ 环烷基、-(CH₂)_r(含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-7 元杂环烷基)、-O-(含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-7 元杂环烷基)或者含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5-6 元杂芳基，所述炔基、烷氧基、烷基、环烷基、杂环烷基和杂芳基任选地被 1-3 个选自卤素、C₁₋₄ 烷基、D、CN、OH 和 C₃₋₆ 环烷基的基团取代；

(w) R₃ 与 B 环形成 5-6 元杂环烷基；

(x) z 选自 1；

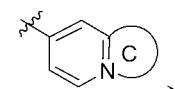
(y) X₁ 或 X₂ 选自 S。

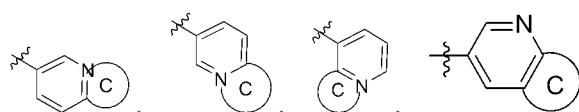
本发明一种式 (I-c) 所示的化合物，其立体异构体、氘代物或药学上可接受的盐，

D 选自 D1 或 D4，所述化合物满足以下条件之一：

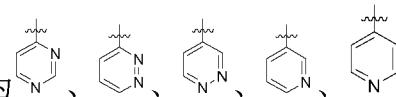
- (a) 至少 R₁ 或 R₂ 其中一个为 N₃ 或 C₁₋₄ 烷氧基，或者 R₁ 或者 R₂ 与各自所连接的碳原子形成 4-6 元杂环；
- (b) R₃ 为 C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基或者含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-6 元杂环烷基，所烯基、炔基和杂环烷基任选地被 1-3 个选自卤素、D、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基和 C₃₋₆ 环烷基的基团取代；或者 R₃ 为 C₁₋₄ 烷基或 C₃₋₆ 环烷基，并进一步被 C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基或 C₃₋₆ 环烷基取代；或者 R₃ 与 B 环形成 5-6 元杂环烷基；
- (c) m 或 n 为 1、2 或 3；或者 X₂ 不存在；

(d) 环 B 为含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5 元杂芳基、



、含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5-6 元杂环烷基并 5-6 元杂芳基、含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5-6 元杂环烷基并苯基、含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5 元杂芳基并苯基、苯并含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5 元杂环烷基、含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5 元杂芳基并含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5-6 元杂芳基、5-6 元环烷基并含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5 元杂芳基、5-6 元环烷基并苯基、含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5 元杂芳基并 5-6 元杂环烷基或者苯并 4-6 元环烷基；

(e) 至少存在一个 R₆ 不为卤素和 C₁₋₄ 烷基；

(f) 环 A 为 、含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5 元杂芳基或者含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 8-10 元双环杂并环；

(g) 至少一个 R₇ 为=O、C₂₋₄ 炔基、C₁₋₄ 烷氧基、-CO-C₁₋₄ 烷基、-SO₂-C₁₋₄ 烷基、-CONHC₁₋₄ 烷基、-CON(C₁₋₄ 烷基)₂、-(CH₂)_r-C₃₋₆ 环烷基、-OC₃₋₆ 环烷基、-O-(CH₂)_r-C₃₋₆ 环烷基、-(CH₂)_r-(含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-7 元杂环烷基)、-O-(含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-7 元杂环烷基)、含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5-6 元杂芳基、-P(=O)R^a₂ 或者-NR^aS(O)₂-R^a，所述炔基、烷氧基、烷基、环烷基、杂环烷基和杂芳基任选地被 1-3 个选自卤素、C₁₋₄ 烷基、D、CN、OH、C₁₋₄ 烷氧基和 C₃₋₆ 环烷基的基团取代；

(h) R₃ 与 B 环形成 5-6 元杂环烷基；

(i) z 选自 1；

(j) X₁ 或 X₂ 选自 S；

基团定义与前文任一技术方案一致。

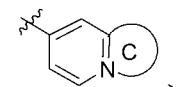
本发明一种式 (I-c) 所示的化合物，其立体异构体、氘代物或药学上可接受的盐，

D 选自 D1 或 D4，所述化合物满足以下条件之一：

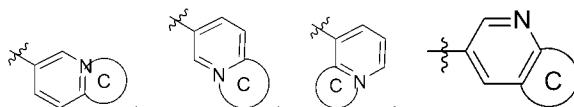
(a) 至少 R₁ 或 R₂ 其中一个为 N₃ 或 C₁₋₄ 烷氧基，或者 R₁ 或者 R₂ 与各自所连接的碳原子形成 4-6 元杂环；

(b) R₃ 为 C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基或者含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-6 元杂环烷基，所烯基、炔基和杂环烷基任选地被 1-3 个选自卤素、D、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基和 C₃₋₆ 环烷基的基团取代；或者 R₃ 为 C₁₋₄ 烷基或 C₃₋₆ 环烷基，并进一步被 C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基或 C₃₋₆ 环烷基取代；或者 R₃ 与 B 环形成 5-6 元杂环烷基；

(c) m 或 n 为 1、2 或 3；

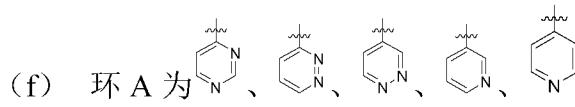


(d) 环 B 为含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5 元杂芳基、



、含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5-6 元杂环烷基并 5-6 元杂芳基、含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5-6 元杂环烷基并苯基、含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5 元杂芳基并苯基、苯并含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5 元杂环烷基、含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5 元杂芳基并含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5-6 元杂芳基、5-6 元环烷基并含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5 元杂芳基、5-6 元环烷基并苯基、含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5 元杂芳基并 5-6 元杂环烷基或者苯并 4-6 元环烷基；

(e) 至少存在一个 R₆ 不为卤素和 C₁₋₄ 烷基；



(f) 环 A 为含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5 元杂芳基或者含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 8-10 元双环杂并环；

(g) 至少一个 R₇ 为=O、C₂₋₄ 炔基、C₁₋₄ 烷氧基、-CO-C₁₋₄ 烷基、-SO₂-C₁₋₄ 烷基、-CONHC₁₋₄ 烷基、-CON(C₁₋₄ 烷基)₂、-(CH₂)_r-C₃₋₆ 环烷基、-OC₃₋₆ 环烷基、-(CH₂)_r-(含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-7 元杂环烷基)、-O-(含有 1-3

个选自 N、S、O 杂原子的 4-7 元杂环烷基)、含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5-6 元杂芳基、-P(=O)R^{a2} 或者-NR^aS(O)₂-R^a，所述炔基、烷氧基、烷基、环烷基、杂环烷基和杂芳基任选地被 1-3 个选自卤素、C₁₋₄ 烷基、D、CN、OH 和 C₃₋₆ 环烷基的基团取代；

(h) R₃ 与 B 环形成 5-6 元杂环烷基；

(i) z 选自 1；

(j) X₁ 或 X₂ 选自 S；

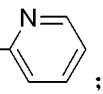
基团定义与前文任一技术方案一致。

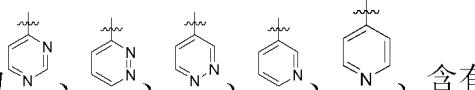
本发明一种式 (I-c) 所示的化合物，其立体异构体、氘代化物或药学上可接受的盐，其中，

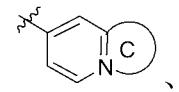
D 选自 D2，所述化合物满足以下条件之一：

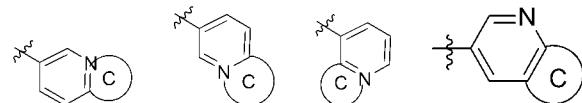
(k) 当 X₄ 选自 NH 或者 NR^{x4} 时，至少存在一个 R₆ 不为卤素和 C₁₋₄ 烷基；

(l) 当 X₄ 选自 O 时，至少存在一个 R₆ 不为卤素、C₁₋₄ 烷基、C₂₋₄ 烯基、未被取代的 C₃₋₆ 环烷基、未被取代的含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-7 元杂

环烷基、-O-CH₃ 或 OH，且环 B 不为 ；

(m) 环 A 为 、含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5 元杂芳基或者含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 8-10 元双环杂并环；

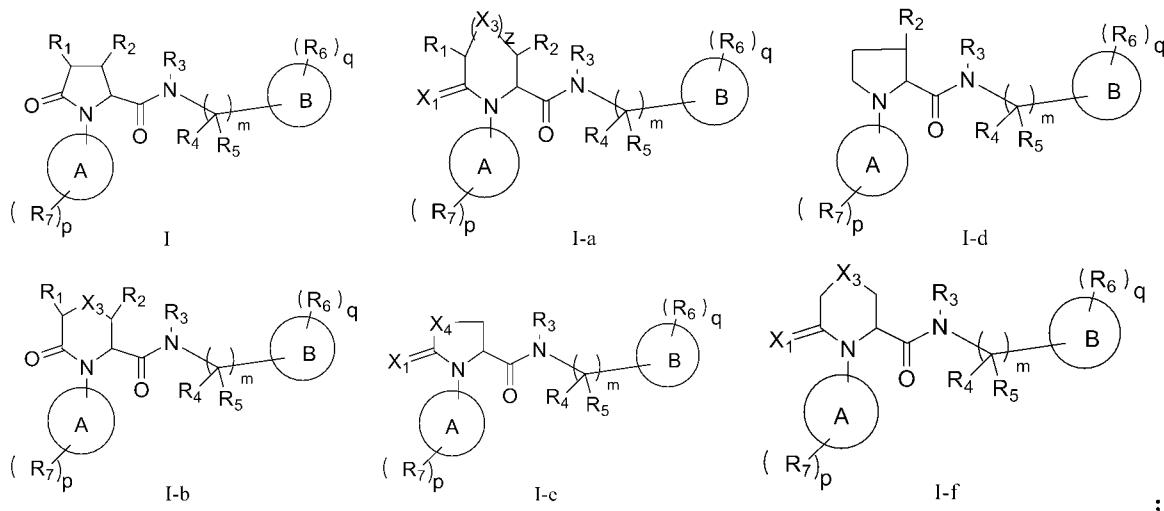
(n) 环 B 为含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5 元杂芳基、、

、含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5-6 元杂环烷基并 5-6 元杂芳基、含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5-6 元杂环烷基并苯基、含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5 元杂芳基并苯基、含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5 元杂芳基并含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5-6 元杂芳基、5-6 元环烷基并含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5 元杂芳基、5-6 元环烷基并苯基、含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5 元杂芳基并 5-6 元杂环烷基或者苯并 4-6 元环烷基；

(o) 当 R₆ 选自 R，R 选自-(CH₂)_r-(含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-7 元杂环烷基)、-(CH₂)_r-C₃₋₆ 环烷基，r 选自 0 时，所述杂环烷基、环烷基进一步被 1-3 个选自卤素、D、CN、OH、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 烷基、C₃₋₆ 环烷基和 NH₂ 的基团取代；

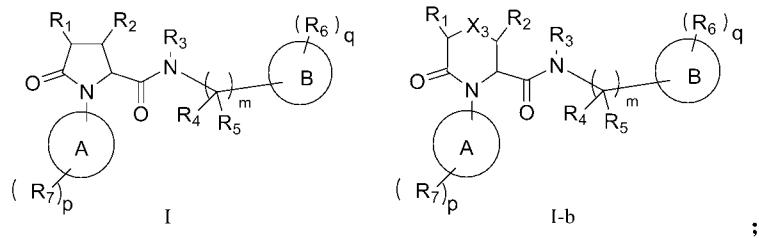
基团定义与前文任一技术方案一致。

本发明所述的化合物，其立体异构体、氘代化物或药学上可接受的盐，所述化合物具有式(I)、(I-a)、(I-b)、(I-d)、(I-e)、(I-f)的结构：



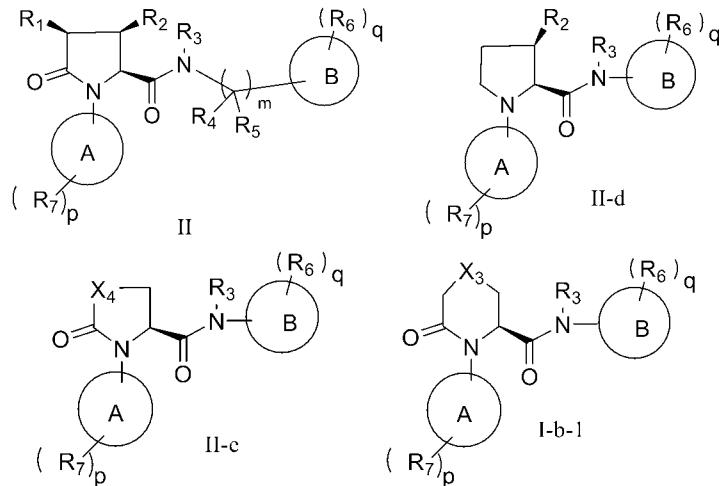
基团定义与前文任一技术方案一致。

本发明所述的化合物，其立体异构体、氘代化物或药学上可接受的盐，所述化合物具有式(I)、(I-b)的结构：



其他基团定义与前文任一技术方案一致。

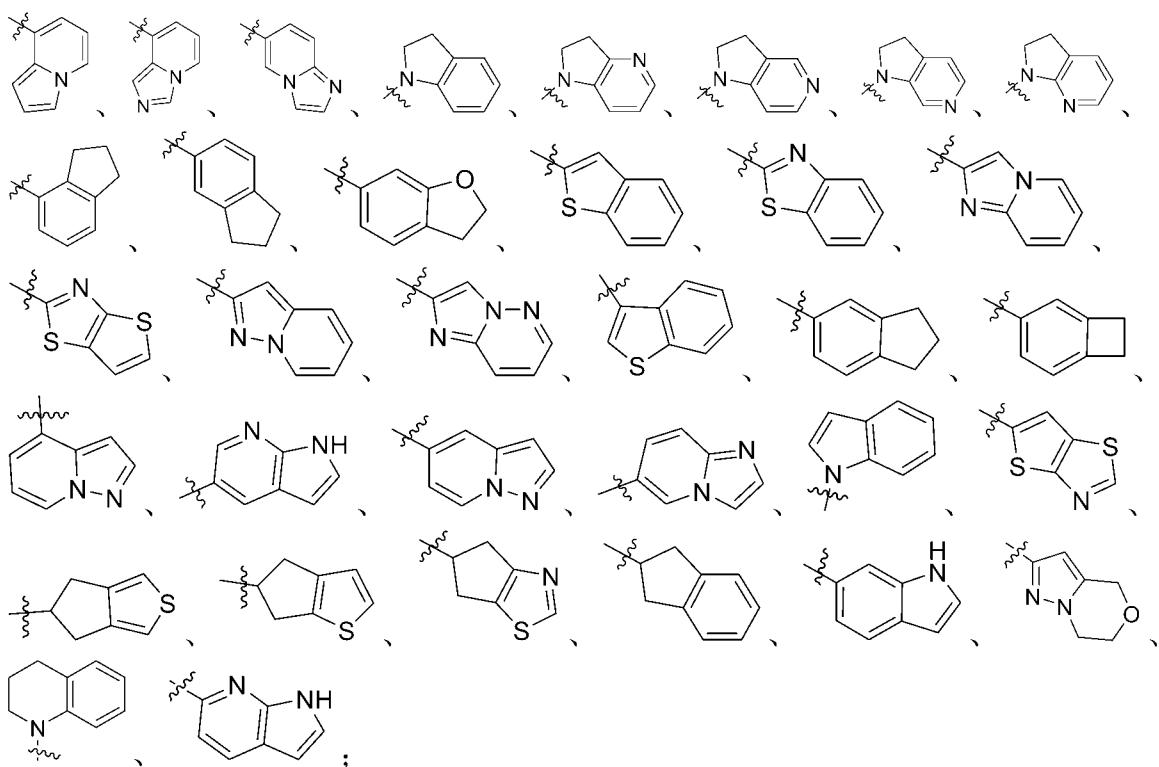
本发明所述的化合物，其立体异构体、氘代化物或药学上可接受的盐，所述化合物具有式(II)、(II-d)、(II-e)、(I-b-1)的结构：



其中，环 A 为含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5-6 元单环杂芳基或含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 8-10 元双环并环杂环烷基或双环并环杂芳基；

环 B 为苯基、吡唑基、咪唑基、噻唑基、噻吩基、噁唑基、异噁唑基、异噻唑基、吡啶基、吡嗪基、哒嗪基、嘧啶基、





R_1 和 R_2 独立地为 OH;

R_3 为 C_{1-4} 烷基或含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-6 元杂环烷基，所述烷基、杂环烷基任选的被 1-3 个选自卤素、D、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基和 C_{3-6} 环烷基的基团取代；

R₄ 和 R₅ 独立地为 H、卤素、C₁₋₄ 烷基、C₂₋₄ 烯基或 C₂₋₄ 炔基；

m 为 0、1 或 2；

每个 R₆ 独立地为卤素、D、N₃、CN、R、N(R)₂、COR、CON(R)₂、OR 或 NRCOR；

每个 R 独立地为 H、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基、-(CH₂)_r-(含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-6 元杂环烷基)、-C(O)-(含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-6 元杂环烷基)、-(CH₂)_r-(含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5-6 元杂芳基)、-C(O)-C₃₋₆环烷基或者-(CH₂)_r-C₃₋₆环烷基，所述烷基、烷氧基、烯基、炔基、杂环烷基、杂芳基和环烷基任选地被 1-3 个选自卤素、D、CN、OH、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄烷基、C₃₋₆环烷基和 NH₂的基团取代；或者每个 R 独立地为-(CH₂)_r-(含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 7 元杂环烷基)，所述杂环烷基任选地被 1-3 个选自卤素、D、CN、OH、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄烷基、C₃₋₆环烷基和 NH₂的基团取代；

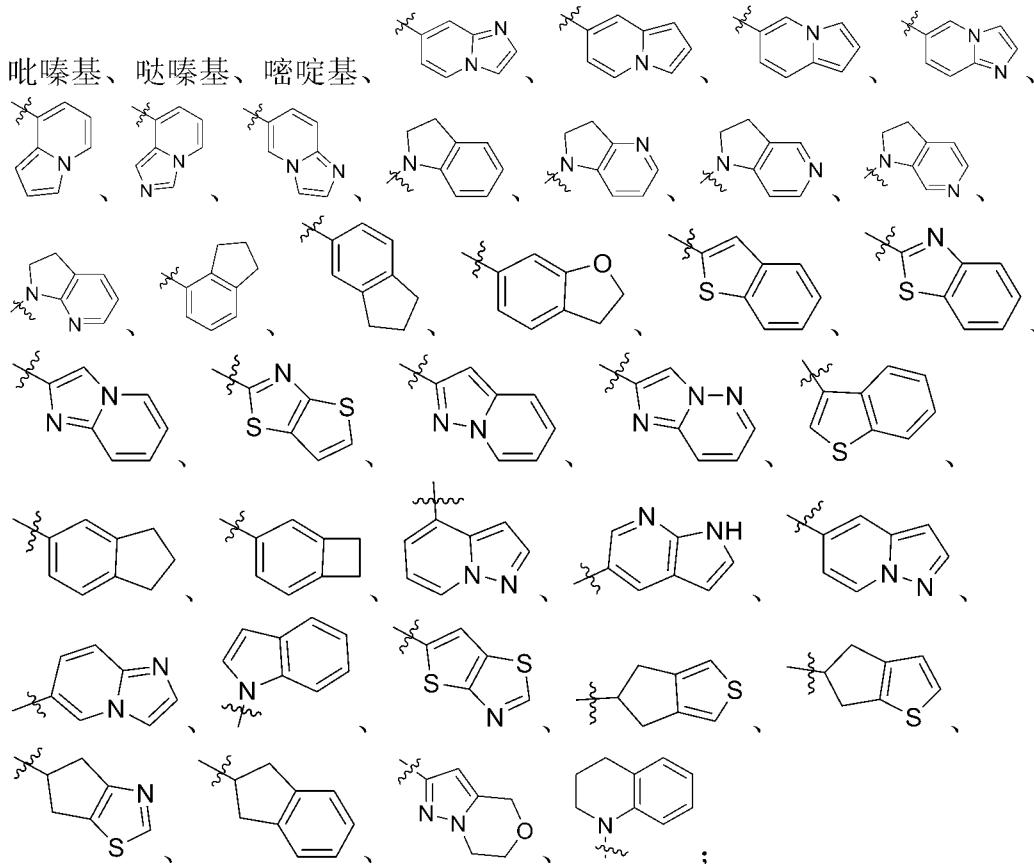
可选地，相邻环原子上的两个 R₆ 及其连接的原子一起形成 C₅₋₆ 环烷基或含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5-6 元杂环烷基或杂芳基，所述环烷基、杂环烷基或杂芳基任选地被 1-3 个选自卤素、D、CN、OH 和 NH₂ 的基团取代；

r 选自 0、1、2；

在式(II)、(II-d)中，所述化合物满足以下条件之一：

(a) 至少 R₁ 或 R₂ 其中一个为 N₃ 或 C₁₋₄ 烷氧基，或者 R₁ 或者 R₂ 与各自所连接的碳原子形成 4-6 元杂环；

- (b) R_3 为 C_{1-4} 烷基或含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-6 元杂环烷基，所述烷基并进一步被 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基或 C_{3-6} 环烷基取代，所述杂环烷基任选地被 1-3 个选自卤素、D、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基和 C_{3-6} 环烷基的基团取代；
- (c) m 为 1 或 2；或者 X_2 不存在；
- (d) 环 B 为吡唑基、咪唑基、噻唑基、噻吩基、噁唑基、异噁唑基、



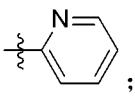
- (e) 至少存在一个 R_6 不为卤素和 C_{1-4} 烷基；

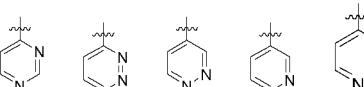
- (f) 环 A 为 n1ccnc1、n1ccnnc1、n1ccnnc1、n1ccnnc1、n1ccnnc1、含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5 元杂芳基或者含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 8-10 元双环并环杂环烷基或双环并环杂芳基；
- (g) 至少一个 R_7 为 $=O$ 、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 烷氧基、 $-COC_{1-4}$ 烷基、 $-SO_2C_{1-4}$ 烷基、 $-CONHC_{1-4}$ 烷基、 $-CON(C_{1-4}$ 烷基) $_2$ 、 $-(CH_2)_r-C_{3-6}$ 环烷基、 $-OC_{3-6}$ 环烷基、 $-O-(CH_2)_r-C_{3-6}$ 环烷基、 $-(CH_2)_r-$ (含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-7 元杂环烷基)或者含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5-6 元杂芳基、 $-P(=O)R^a_2$ 或者 $-NR^aS(O)_2R^a$ ，所述炔基、烷氧基、烷基、环烷基、杂环烷基和杂芳基任选地被 1-3 个选自卤素、 C_{1-4} 烷基、D、CN、OH、 C_{1-4} 烷氧基和 C_{3-6} 环烷基的基团取代；
- (h) R_3 与 B 环形成 5-6 元杂环烷基；

在式(II-e)中，所述化合物满足以下条件之一：

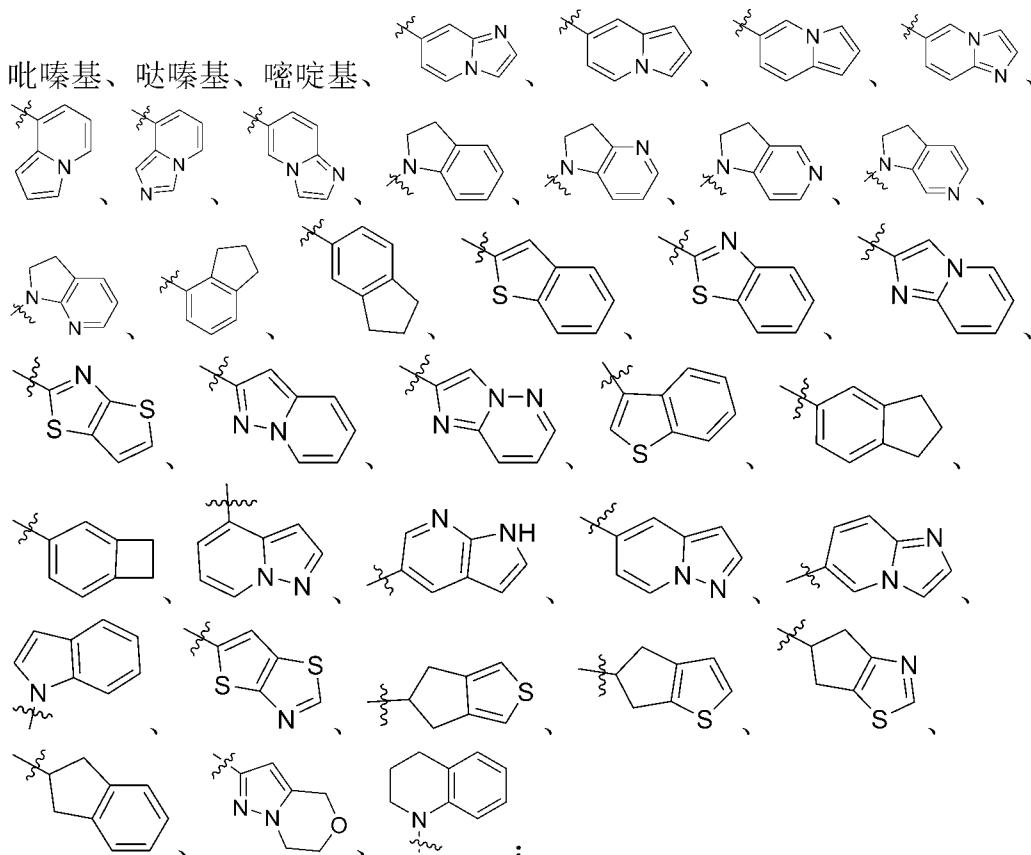
- (i) 当 X_4 选自 NH 或者 NR^{x4} 时，至少存在一个 R_6 不为卤素和 C_{1-4} 烷基；

(j) 当 X_4 选自 O 时, 至少存在一个 R_6 不为卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、未被取代的 C_{3-6} 环烷基、未被取代的含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-7 元杂环

烷基、-O-CH₃ 或 OH, 且环 B 不为 ;

(k) 环 A 为 、含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5 元杂芳基或者含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 8-10 元双环并环杂环烷基或双环并环杂芳基;

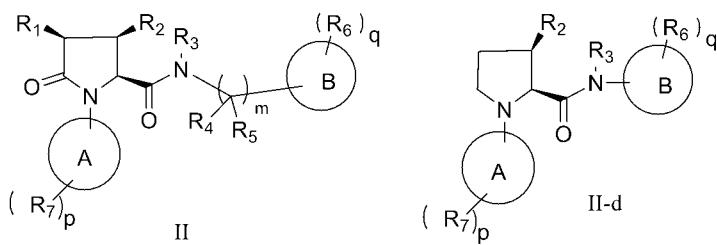
(l) 环 B 为吡唑基、咪唑基、噻唑基、噻吩基、噁唑基、异噁唑基、

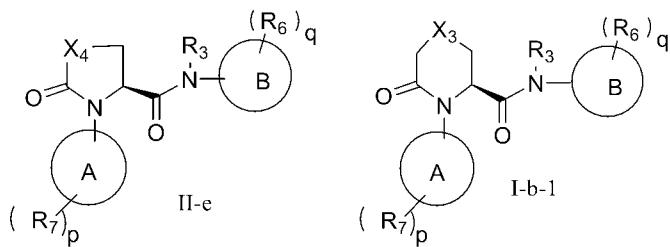


(m) 当 R_6 选自 R, R 选自-(CH₂)_r(含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-7 元杂环烷基)、-(CH₂)_r-C₃₋₆ 环烷基, r 选自 0 时, 所述杂环烷基、环烷基进一步被 1-3 个选自卤素、D、CN、OH、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基和 NH₂ 的基团取代;

其他基团定义与前文任一技术方案一致。

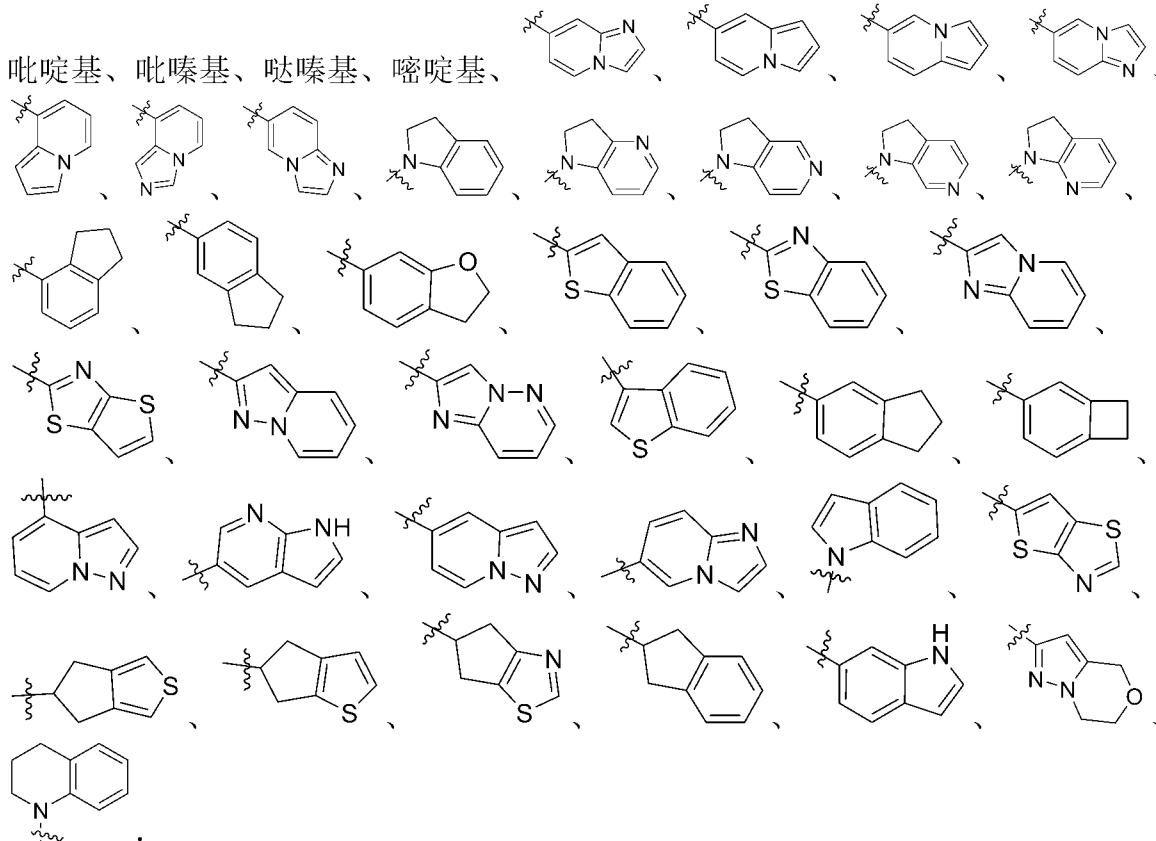
本发明所述的化合物, 其立体异构体、氘代物或药学上可接受的盐, 所述化合物具有式(II)、(II-d)、(II-e)、(I-b-1)的结构:





其中，环 A 为含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5-6 元单环杂芳基或含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 8-10 元双环并环杂环烷基或双环并环杂芳基；

环 B 为苯基、吡唑基、咪唑基、噻唑基、噻吩基、噁唑基、异噁唑基、



或环 B 为

R₁ 和 R₂ 独立地为 OH；

R₃ 为 C₁₋₄ 烷基或含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-6 元杂环烷基，所述烷基、杂环烷基任选的被 1-3 个选自卤素、D、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基和 C₃₋₆ 环烷基的基团取代；

R₄ 和 R₅ 独立地为 H、卤素、C₁₋₄ 烷基、C₂₋₄ 烯基或 C₂₋₄ 炔基；

m 为 0、1 或 2；

每个 R₆ 独立地为卤素、D、N₃、CN、R、N(R)₂、COR、CON(R)₂、OR 或 NRCOR；

每个 R 独立地为 H、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、-(CH₂)_r-(含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-6 元杂环烷基)、-C(O)-(含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-6 元杂环烷基)、-(CH₂)_r-(含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5-6 元杂芳基)、-C(O)-C₃₋₆ 环烷基或者-(CH₂)_r-C₃₋₆ 环烷基，所述烷基、烷氧基、烯基、炔基、杂环烷基、杂芳基

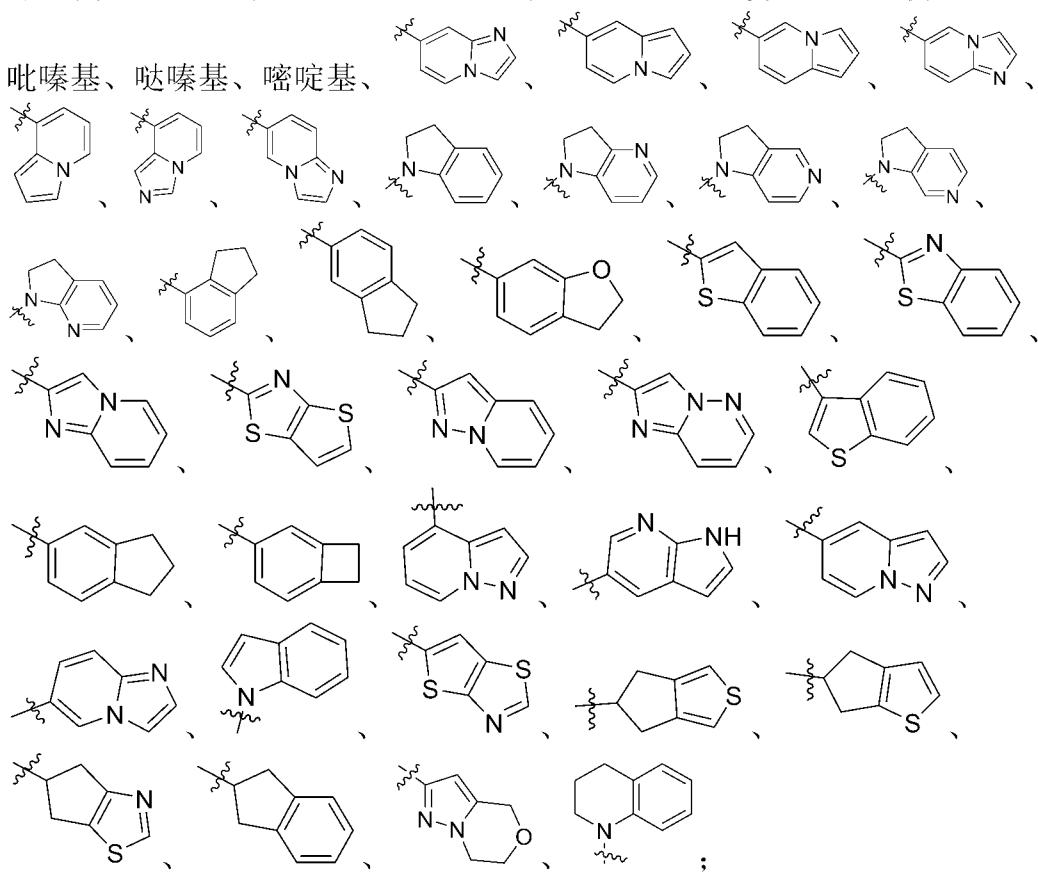
和环烷基任选地被 1-3 个选自卤素、D、CN、OH、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 烷基、C₃₋₆ 环烷基和 NH₂ 的基团取代；

可选地，相邻环原子上的两个 R₆ 及其连接的原子一起形成 C₅₋₆ 环烷基或含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5-6 元杂环烷基或杂芳基，所述环烷基、杂环烷基或杂芳基任选地被 1-3 个选自卤素、D、CN、OH 和 NH₂ 的基团取代；

r 选自 0、1、2；

所述化合物满足以下条件之一：

- (a) 至少 R₁ 或 R₂ 其中一个为 N₃ 或 C₁₋₄ 烷氧基，或者 R₁ 或者 R₂ 与各自所连接的碳原子形成 4-6 元杂环；
 - (b) R₃ 为 C₁₋₄ 烷基或含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-6 元杂环烷基，所述烷基并进一步被 C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基或 C₃₋₆ 环烷基取代，所述杂环烷基任选地被 1-3 个选自卤素、D、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基和 C₃₋₆ 环烷基的基团取代；
 - (c) m 为 1 或 2；
 - (d) 环 B 为吡唑基、咪唑基、噻唑基、噻吩基、噁唑基、异噁唑基、异噻唑基、



- (e) 至少存在一个 R_6 不为卤素和 C_{1-4} 烷基;

- (f) 环 A 为 、、、、，含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5 元杂芳基或者含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 8-10 元双环并环杂环烷基或双环并环杂芳基；

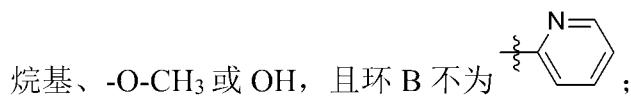
(g) 至少一个 R₇ 为 =O、C₂₋₄ 炔基、C₁₋₄ 烷氧基、-CO-C₁₋₄ 烷基、-SO₂-C₁₋₄ 烷基、-CONH-C₁₋₄ 烷基、-CON(C₁₋₄ 烷基)₂、-(CH₂)_r-C₃₋₆ 环烷基、-OC₃₋₆ 环烷基、-O-

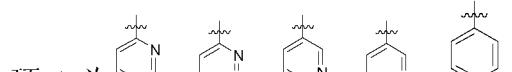
$(CH_2)_r-C_{3-6}$ 环烷基、 $-(CH_2)_r-$ (含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-7 元杂环烷基)、 $-O-$ (含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-7 元杂环烷基)或者含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5-6 元杂芳基、 $-P(=O)R^{a_2}$ 或者 $-NR^aS(O)_2R^a$ ，所述炔基、烷氨基、烷基、环烷基、杂环烷基和杂芳基任选地被 1-3 个选自卤素、C₁₋₄ 烷基、D、CN、OH、C₁₋₄ 烷氨基和 C₃₋₆ 环烷基的基团取代；

(h) R₃ 与 B 环形成 5-6 元杂环烷基

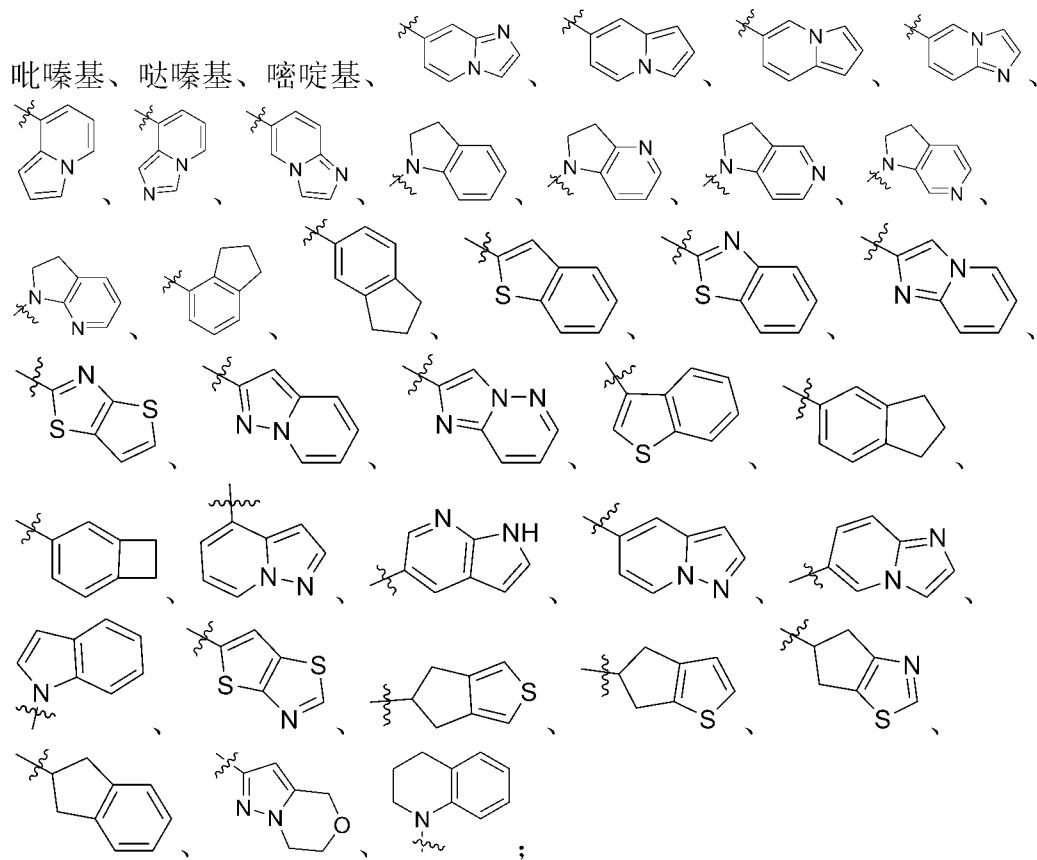
在式(II-e)中，所述化合物满足以下条件之一

- (i) 当 X₄ 选自 NH 或者 NR^{x4} 时，至少存在一个 R₆ 不为卤素和 C₁₋₄ 烷基；
- (j) 当 X₄ 选自 O 时，至少存在一个 R₆ 不为卤素、C₁₋₄ 烷基、C₂₋₄ 烯基、未被取代的 C₃₋₆ 环烷基、未被取代的含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-7 元杂环



- (k) 环 A 为 、含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5 元杂芳基或者含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 8-10 元双环并环杂环烷基或双环并环杂芳基；

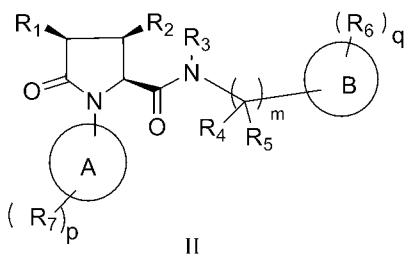
- (l) 环 B 为吡唑基、咪唑基、噻唑基、噻吩基、噁唑基、异噁唑基、



- (m) 当 R₆ 选自 R，R 选自 $-(CH_2)_r-$ (含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-7 元杂环烷基)、 $-(CH_2)_r-C_{3-6}$ 环烷基，r 选自 0 时，所述杂环烷基、环烷基进一步被 1-3 个选自卤素、D、CN、OH、C₁₋₄ 烷氨基和 C₃₋₆ 环烷基的基团取代；

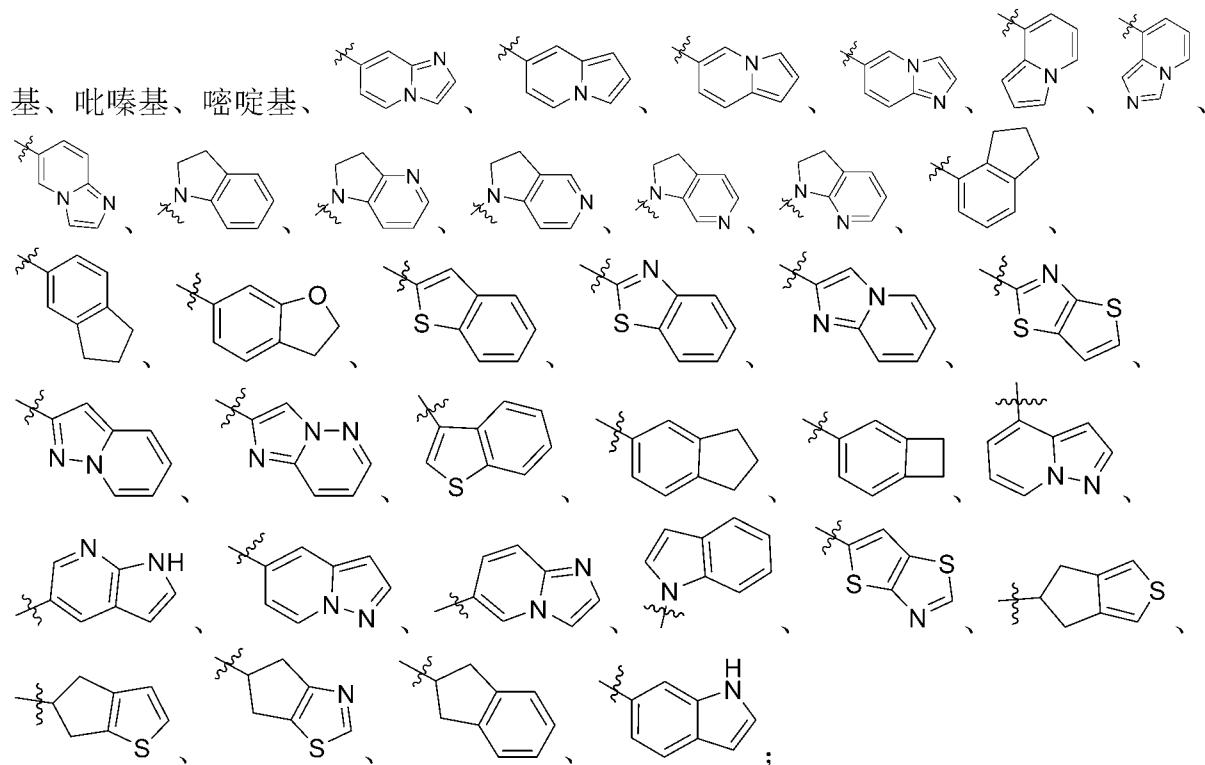
其他基团定义与前文任一技术方案一致。

本发明所述的化合物，其立体异构体、氘代化物或药学上可接受的盐，所述化合物具有式 II 的结构：



其中，环 A 为含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5-6 元单环杂芳基或含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 8-10 元双环并环杂环烷基或双环并环杂芳基；

环 B 为苯基、吡唑基、咪唑基、噻唑基、噻吩基、噁唑基、异噁唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、



R₁ 和 R₂ 独立地为 OH；

R₃ 为 C₁₋₄ 烷基或含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-6 元杂环烷基，所述烷基、杂环烷基任选的被 1-3 个选自卤素、D、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基和 C₃₋₆ 环烷基的基团取代；

R₄ 和 R₅ 独立地为 H、卤素、C₁₋₄ 烷基、C₂₋₄ 烯基或 C₂₋₄ 炔基；

m 为 0、1 或 2；

每个 R₆ 独立地为卤素、D、N₃、CN、R、N(R)₂、COR、CON(R)₂、OR 或 NRCOR；

每个 R 独立地为 H、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、-(CH₂)_r-(含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-6 元杂环烷基)、-C(O)-(含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-6 元杂环烷基)、-(CH₂)_r-(含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5-6 元杂芳基)、-C(O)-C₃₋₆

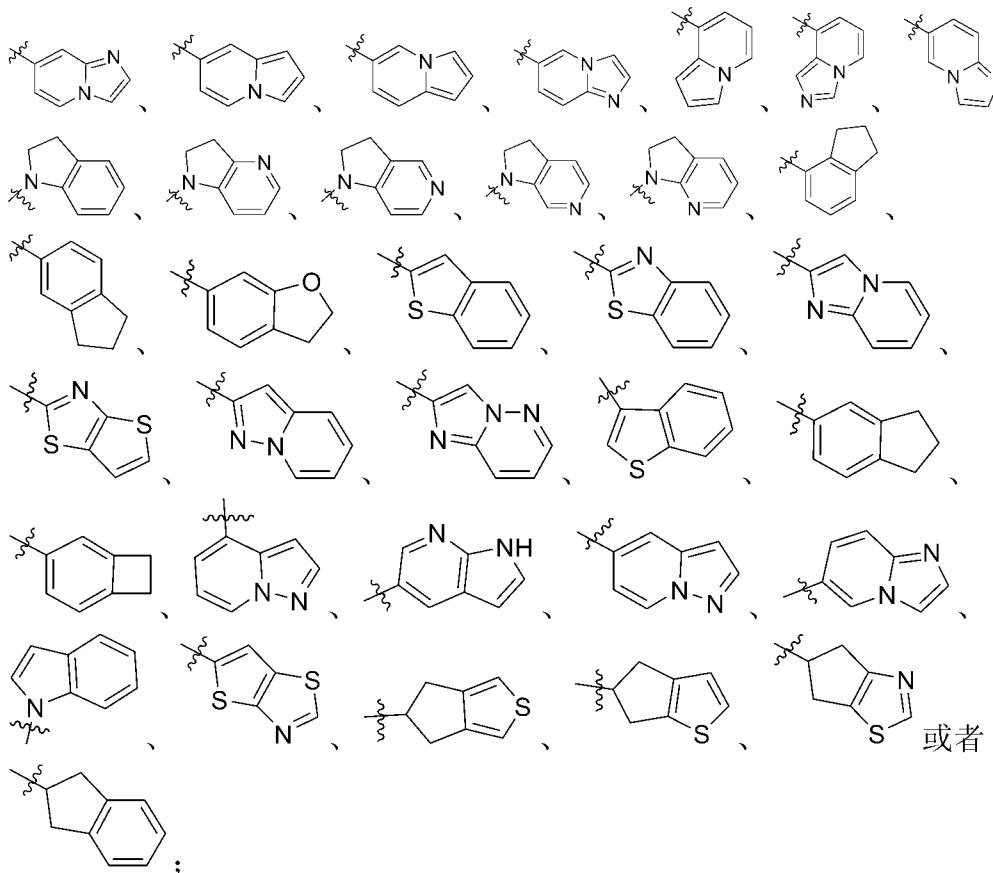
环烷基或者-(CH₂)_r-C₃₋₆环烷基，所述烷基、烷氧基、烯基、炔基、杂环烷基、杂芳基和环烷基任选地被1-3个选自卤素、D、CN、OH、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄烷基、C₃₋₆环烷基和NH₂的基团取代；

可选地，相邻环原子上的两个R₆及其连接的原子一起形成C₅₋₆环烷基或含有1-3个选自N、S、O杂原子的5-6元杂环基或杂芳基，所述环烷基、杂环烷基或杂芳基任选地被1-3个选自卤素、D、CN、OH和NH₂的基团取代；

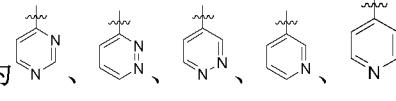
r选自0、1、2；

所述化合物满足以下条件之一：

- (a) 至少R₁或R₂其中一个为N₃或C₁₋₄烷氧基，或者R₁或者R₂与各自所连接的碳原子形成4-6元杂环；
- (b) R₃为C₁₋₄烷基或含有1-3个选自N、S、O杂原子的4-6元杂环基，所述烷基并进一步被C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基或C₃₋₆环烷基取代，所述杂环烷基任选地被1-3个选自卤素、D、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基和C₃₋₆环烷基的基团取代；
- (c) m为1或2；
- (d) 环B为吡唑基、咪唑基、噻唑基、噻吩基、噁唑基、异噁唑基、

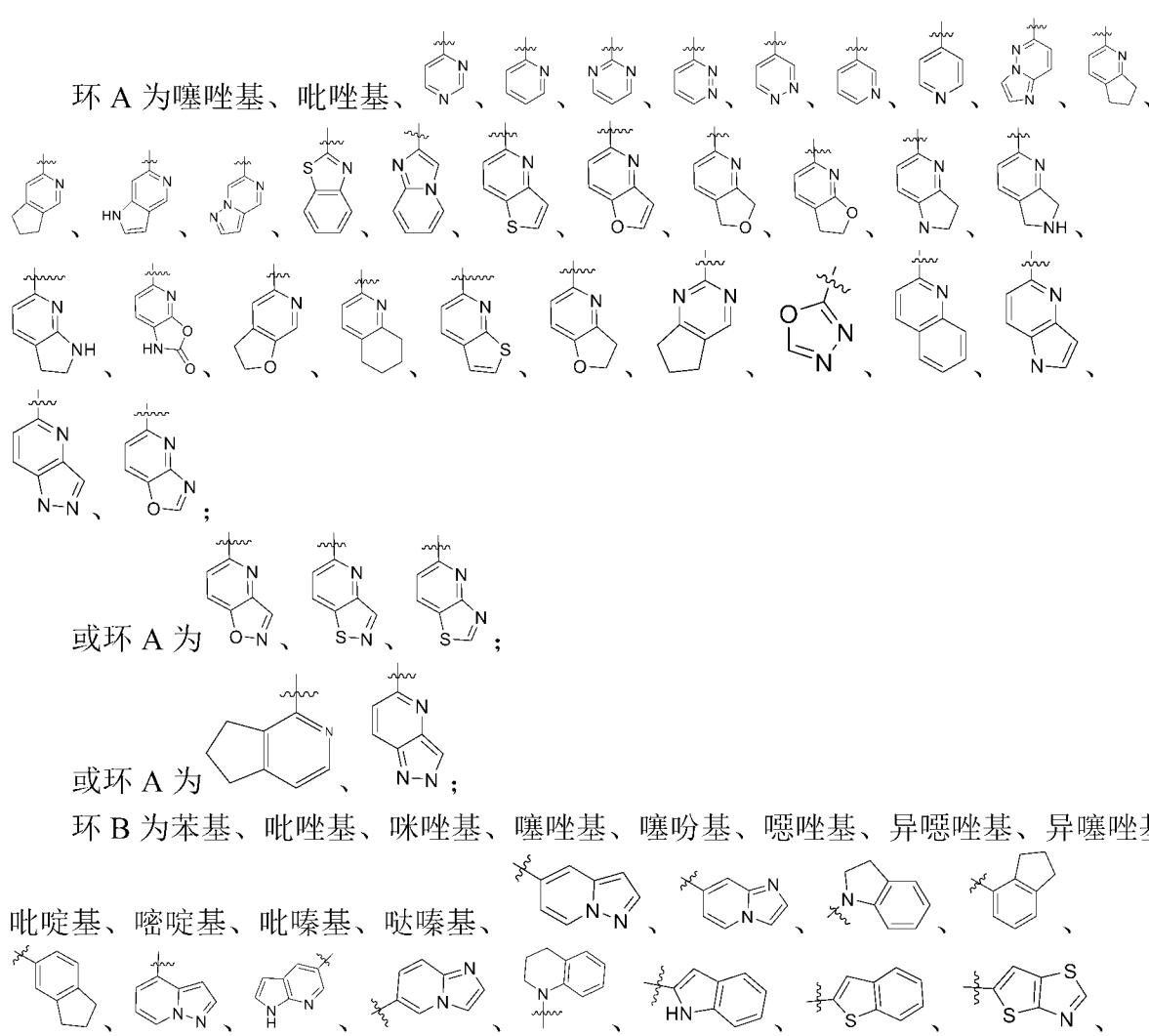


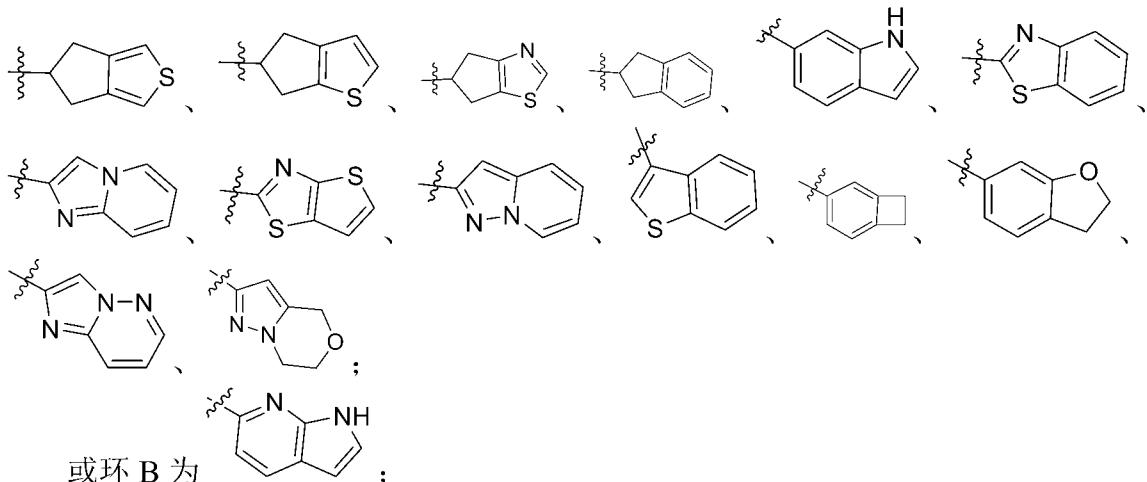
- (e) 至少存在一个R₆不为卤素和C₁₋₄烷基；

- (f) 环 A 为 、含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5 元杂芳基或者含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 8-10 元双环并环杂环烷基或双环并环杂芳基；
- (g) 至少一个 R₇ 为=O、C₂₋₄ 炔基、C₁₋₄ 烷氧基、-CO-C₁₋₄ 烷基、-SO₂-C₁₋₄ 烷基、-CONHC₁₋₄ 烷基、-CON(C₁₋₄ 烷基)₂、-(CH₂)_r-C₃₋₆ 环烷基、-OC₃₋₆ 环烷基、-(CH₂)_r-(含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-7 元杂环烷基)、-O-(含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-7 元杂环烷基)或者含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5-6 元杂芳基，所述炔基、烷氧基、烷基、环烷基、杂环烷基和杂芳基任选地被 1-3 个选自卤素、C₁₋₄ 烷基、D、CN、OH 和 C₃₋₆ 环烷基的基团取代；
- (h) R₃ 与 B 环形成 5-6 元杂环烷基；

其他基团定义与前文任一技术方案一致。

本发明所述的化合物，其立体异构体、氘代物或药学上可接受的盐，其中，





R_3 为 C_{1-4} 烷基或含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4 元杂环烷基，所述烷基、杂环烷基任选地被 1-3 个选自 D、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基和 C_{3-6} 环烷基的基团取代；

R_4 和 R_5 独立地为 H 或者 C_{1-4} 烷基；

m 为 0 或 1；

p、q 独立地为 1、2、3 或 4；

每个 R_6 独立地为卤素、 N_3 、CN、R、 $N(R)_2$ 、COR、 $CON(R)_2$ 、OR 或 $NRCOR$ ；

每个 R 独立地为 H、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{2-4} 炔基、吗啉基、氮杂环丁基、氧杂环丁基、四氢吡咯基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、环丙基、环丁基、吡唑基、呋喃基、吡咯基、噻吩基、咪唑基、噁唑基、噻唑基或者异噁唑基，所述烷基、烷氧基、炔基、吗啉基、氮杂环丁基、氧杂环丁基、四氢吡咯基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、环丙基、环丁基、吡唑基、呋喃基、吡咯基、噻吩基、咪唑基、噁唑基、噻唑基或者异噁唑基任选地被 1-3 个选自卤素、D、CN、OH、甲基、甲氧基、乙氧基、环丙基和 NH_2 的基团取代；

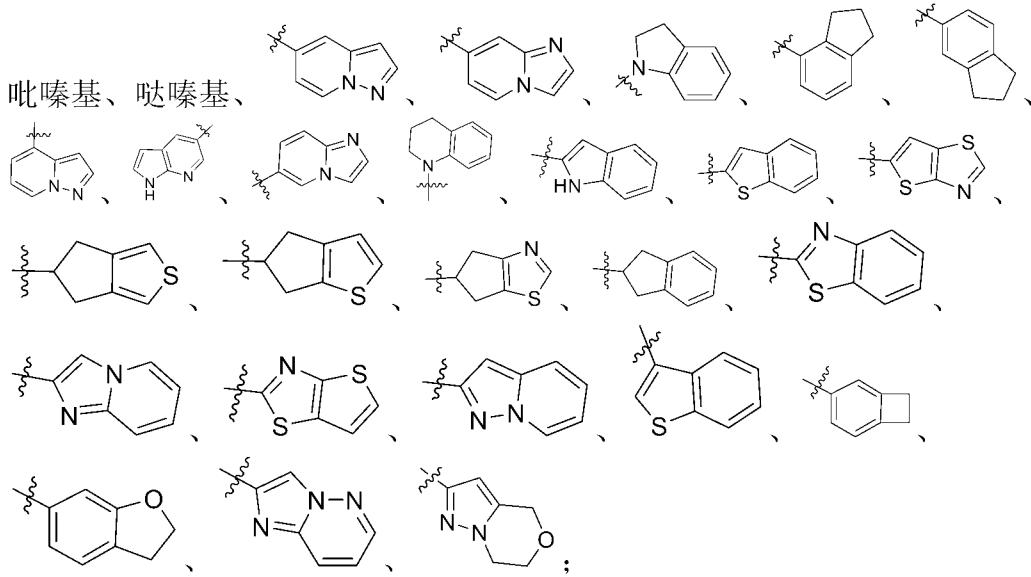
或者每个 R 独立地为 C_{2-4} 烯基、，所述烯基、任选地被 1-3 个选自卤素、D、CN、OH、甲基、甲氧基、乙氧基、环丙基和 NH_2 的基团取代；

每个 R_7 独立地为=O、CN、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 烷氧基、- COC_{1-4} 烷基、- SO_2C_{1-4} 烷基、- $CONHC_{1-4}$ 烷基、- $CON(C_{1-4}$ 烷基) $_2$ 、环丙基、环丁基、-O-环丙基、-O-环丁基、-O-氧杂环丁基、-O-CH₂-环丙基、-O-CH₂CH₂-环丙基、-O-CH₂-环丁基、-O-CH₂CH₂-环丁基、氮杂环丁基、氧杂环丁基、-CH₂-吗啉基、吗啉基、四氢呋喃基、四氢吡咯基、吡唑基、吡啶基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、噻吩基、-P(=O)(C_{1-4} 烷基) $_2$ 、-NHS(O)C₁₋₄ 烷基、-N(C_{1-3} 烷基)S(O)C₁₋₄ 烷基，所述烷基、烯基、炔基、烷氧基、环丙基、环丁基、氮杂环丁基、氧杂环丁基、吗啉基、四氢呋喃基、四氢吡咯基、吡唑基、吡啶基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基或噻吩基任选地被 1-3 个选自卤素、 C_{1-4} 烷基、D、CN、OH、 C_{1-4} 烷氧基、环丙基和环丁基的基团取代；或者每个 R_7 独立地为卤素；

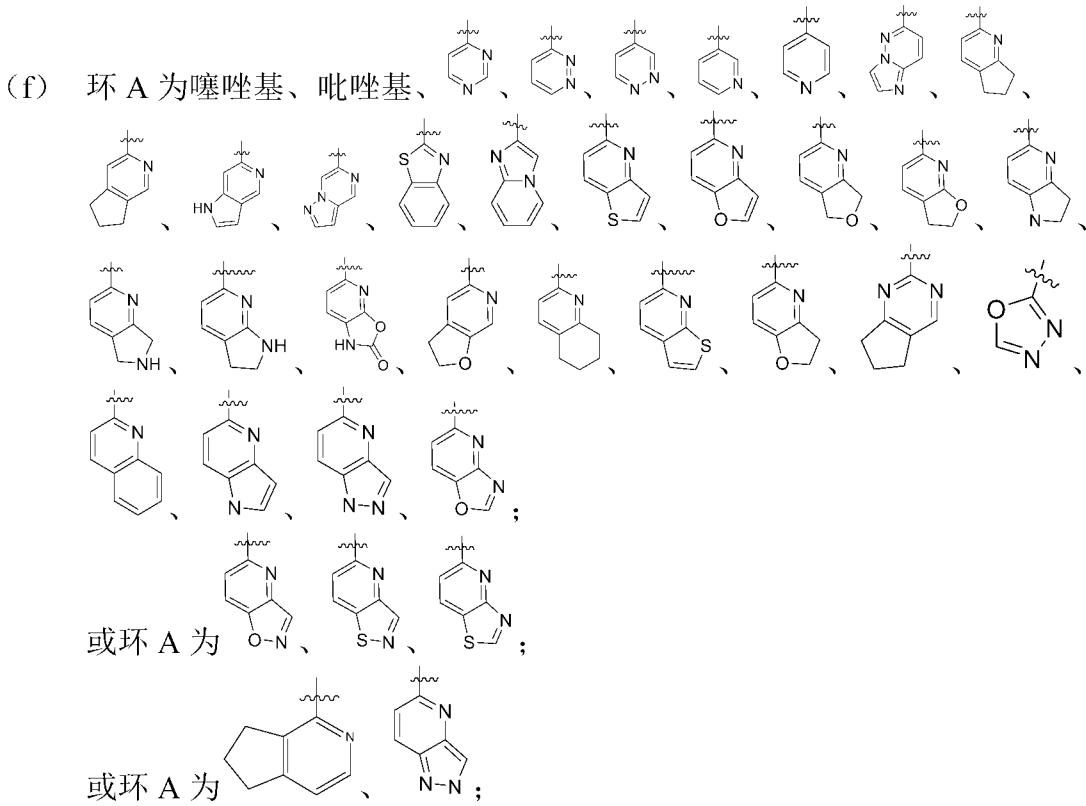
D 选自 D1 或 D4，所述化合物满足以下条件之一：

(a) 至少 R_1 或 R_2 其中一个为 N_3 或 C_{1-4} 烷氧基，或者 R_1 或者 R_2 与各自所连接的碳原子形成 4-6 元杂环；

- (b) R_3 为 C_{1-4} 烷基或含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-6 元杂环烷基，所述烷基并进一步被 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基或 C_{3-6} 环烷基取代，所述杂环烷基任选地被 1-3 个选自卤素、D、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基和 C_{3-6} 环烷基的基团取代；
 - (c) m 为 1；
 - (d) 环 B 为吡唑基、咪唑基、噻唑基、噻吩基、噁唑基、异噁唑基、异噻唑基、



- (e) 至少存在一个 R_6 不为卤素和 C_{1-4} 烷基；



- (g) 至少一个 R₇ 为=O、C₂₋₄ 炔基、C₁₋₄ 烷氧基、-CO-C₁₋₄ 烷基、-SO₂-C₁₋₄ 烷基、-CONHC₁₋₄ 烷基、-CON(C₁₋₄ 烷基)₂、环丙基、环丁基、-O-环丙基、-O-环丁基、-O-氧杂环丁基、-O-CH₂-环丙基、-O-CH₂CH₂-环丙基、-O-CH₂-环丁基、-O-CH₂CH₂-环丁基、氮杂环丁基、氧杂环丁基、-CH₂-吗啉基、吗啉基、四氢呋喃基、四氢吡咯基、吡唑基、吡咯基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪

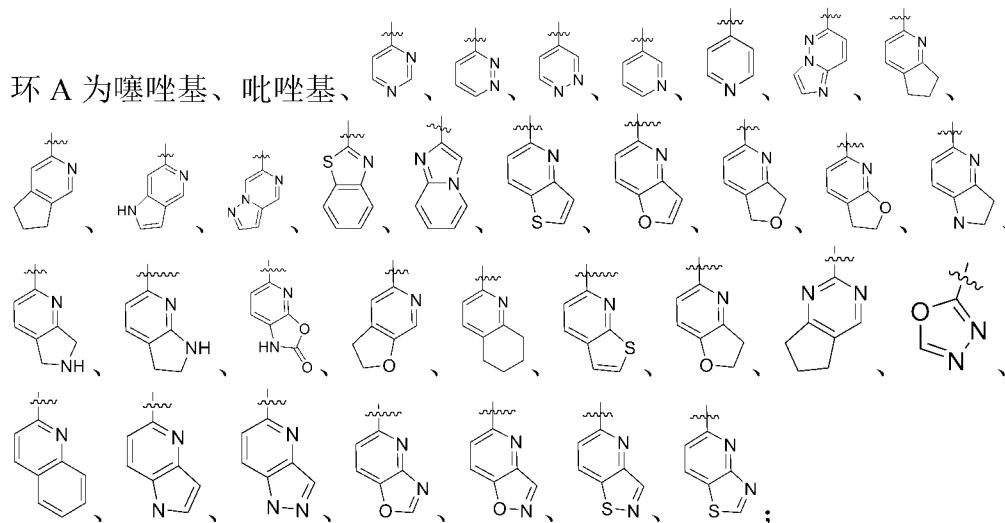
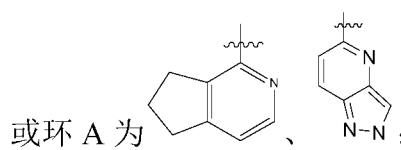
基、噻吩基、 $-P(=O)(C_{1-4}\text{烷基})_2$ 、 $-NHS(O)_2C_{1-4}\text{烷基}$ 、 $-N(C_{1-3}\text{烷基})S(O)_2C_{1-4}\text{烷基}$ ，所述烷基、烯基、炔基、烷氧基、环丙基、环丁基、氮杂环丁基、氧杂环丁基、吗啉基、四氢呋喃基、四氢吡咯基、吡唑基、吡咯基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基或噻吩基任选地被1-3个选自卤素、 $C_{1-4}\text{烷基}$ 、D、CN、OH、 $C_{1-4}\text{烷氧基}$ 、环丙基和环丁基的基团取代；

(h) R_3 与B环形成5-6元杂环烷基；

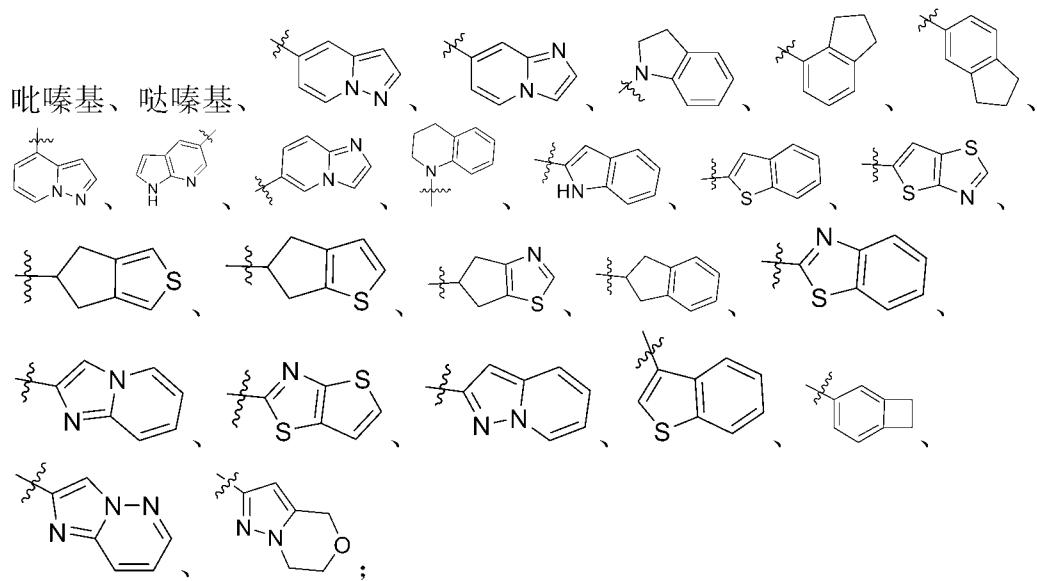
D选自D2，所述化合物满足以下条件之一：

- (i) 当 X_4 选自NH或者NR^{x4}时，至少存在一个 R_6 不为卤素和 $C_{1-4}\text{烷基}$ ；
- (j) 当 X_4 选自O时，至少存在一个 R_6 不为卤素、 $C_{1-4}\text{烷基}$ 、 $C_{2-4}\text{烯基}$ 、未被取代的C3-6环烷基、未被取代的含有1-3个选自N、S、O杂原子的4-7元杂环烷基、-O-CH₃或OH，且环B不为



- (k) 环A为噻唑基、吡唑基、咪唑基、四氢噻唑基、四氢吡唑基、四氢吡啶基、四氢吗啉基、四氢呋喃基、四氢吡咯基、吡唑基、吡咯基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基或噻吩基，且环B不为
- 
- 或环A为

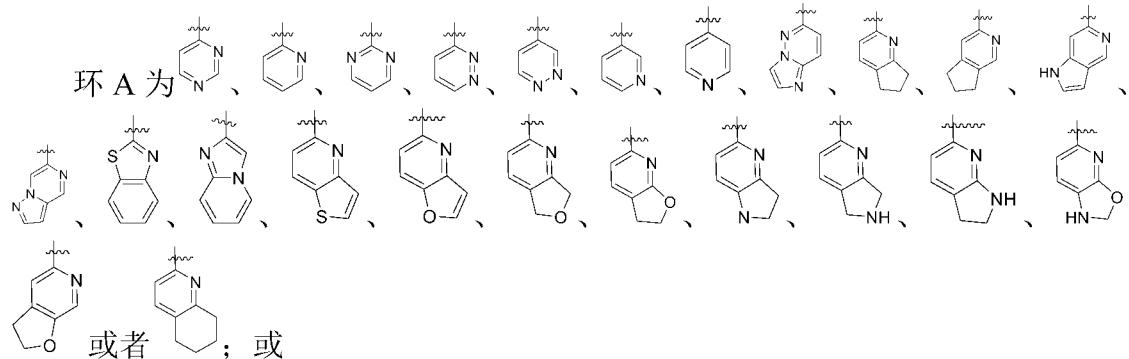
(l) 环B为吡唑基、咪唑基、噻唑基、噻吩基、噁唑基、异噁唑基、异噻唑基、

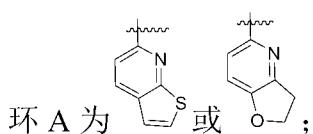


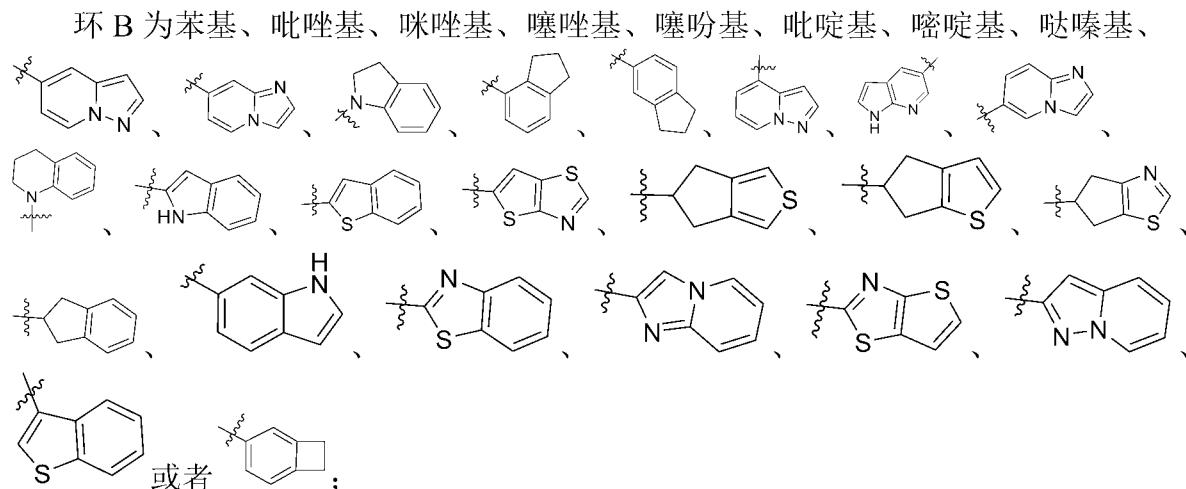
(m) 当 R₆ 选自 R, R 选自-(CH₂)_r-(含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-7 元杂环烷基)、-(CH₂)_r-C₃₋₆ 环烷基, r 选自 0 时, 所述杂环烷基、环烷基进一步被 1-3 个选自卤素、D、CN、OH、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 烷基、C₃₋₆ 环烷基和 NH₂ 的基团取代;

其他基团定义如前文一致。

本发明所述的化合物, 其立体异构体、氘代化物或药学上可接受的盐, 其中,



环 A 为 



R₃ 为 C₁₋₄ 烷基或含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4 元杂环烷基, 所述烷基、杂环烷基任选的被 1-3 个选自 D、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基和 C₃₋₆ 环烷基的基团取代;

R₄ 和 R₅ 独立地为 H 或者 C₁₋₄ 烷基;

m 为 0 或 1;

p、q 独立地为 1、2、3 或 4;

每个 R₆ 独立地为卤素、N₃、CN、R、N(R)₂、COR、CON(R)₂、OR 或 NRCOR;

每个 R 独立地为 H、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₂₋₄ 炔基、吗啉基、氮杂环丁基、氧杂环丁基、四氢吡咯基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、环丙基、环丁基、吡唑基、呋喃基、吡咯基、噻吩基、咪唑基、噁唑基、噻唑基或者异噁唑基, 所述烷基、烷氧基、炔基、吗啉基、氮杂环丁基、氧杂环丁基、四氢吡咯基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、环丙基、环

丁基、吡唑基、呋喃基、吡咯基、噻吩基、咪唑基、噁唑基、噻唑基或者异噁唑基、任选地被1-3个选自卤素、D、CN、OH、甲基、甲氧基、乙氧基、环丙基和NH₂的基团取代；

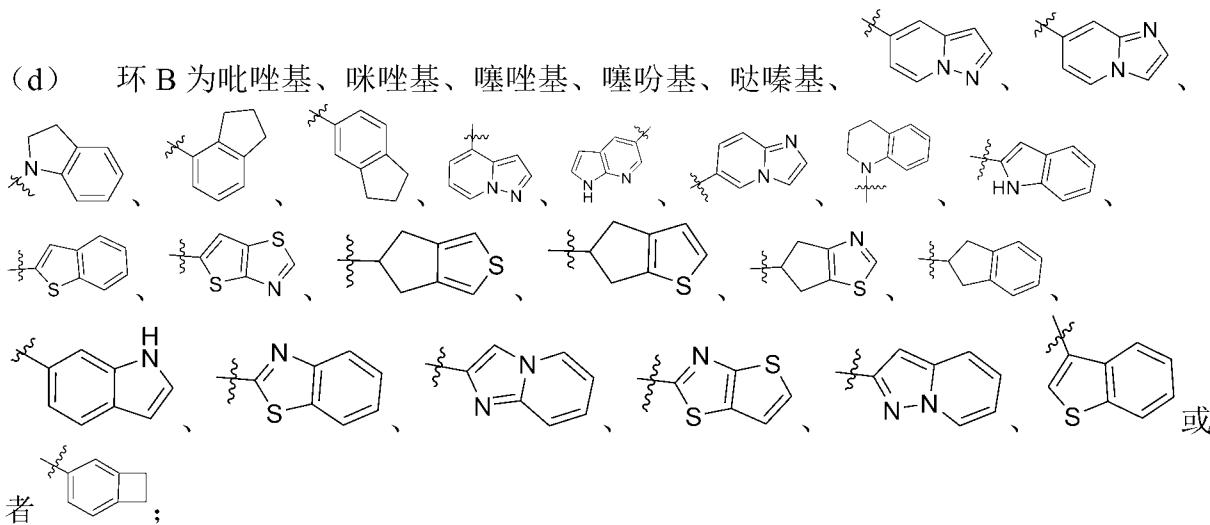
每个R₇独立地为=O、C₁₋₄烷基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基、C₁₋₄烷氧基、-CO-C₁₋₄烷基、-SO₂C₁₋₄烷基、-CONHC₁₋₄烷基、-CON(C₁₋₄烷基)₂、环丙基、环丁基、-O-环丙基、-O-环丁基、-O-氧杂环丁基、氮杂环丁基、氧杂环丁基、-CH₂-吗啉基、吗啉基、四氢呋喃基、四氢吡咯基、吡唑基、吡咯基、吡啶基、嘧啶基或哒嗪基，所述烷基、烯基、炔基、烷氧基、环丙基、环丁基、氮杂环丁基、氧杂环丁基、吗啉基、四氢呋喃基、四氢吡咯基、吡唑基、吡咯基、吡啶基、嘧啶基或哒嗪基任选地被1-3个选自卤素、C₁₋₄烷基、D、CN、OH、环丙基和环丁基的基团取代；

所述化合物满足以下条件之一：

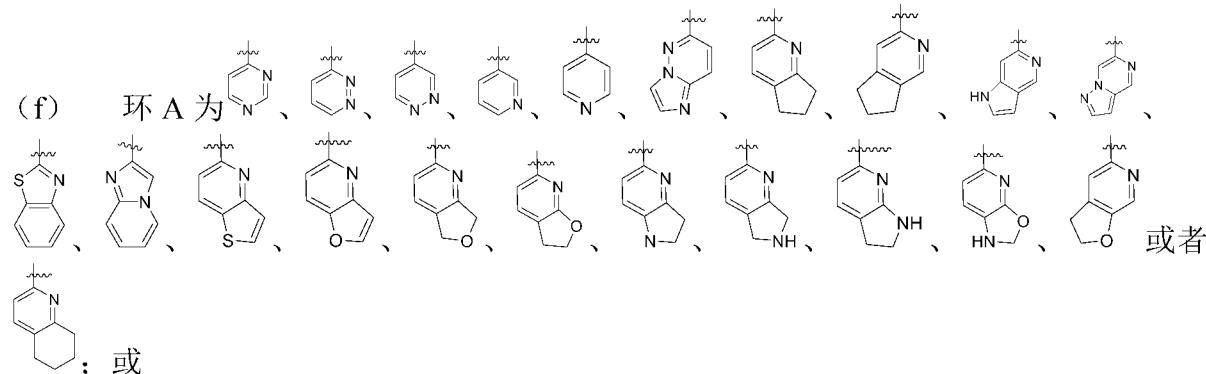
(a) 至少R₁或R₂其中一个为N₃或C₁₋₄烷氧基，或者R₁或者R₂与各自所连接的碳原子形成4-6元杂环；

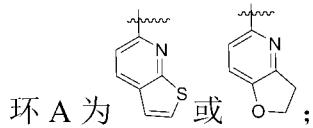
(b) R₃为C₁₋₄烷基或含有1-3个选自N、S、O杂原子的4-6元杂环烷基，所述烷基并进一步被C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基或C₃₋₆环烷基取代，所述杂环烷基任选地被1-3个选自卤素、D、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基和C₃₋₆环烷基的基团取代；

(c) m为1；



(e) 至少存在一个R₆不为卤素和C₁₋₄烷基；

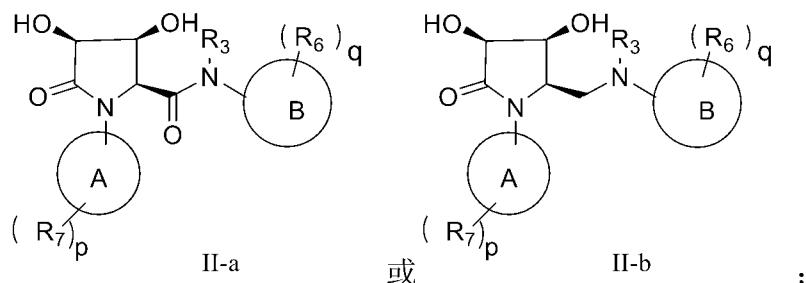




(g) 至少一个 R₇ 为=O、C₂₋₄ 炔基、C₁₋₄ 烷氧基、-COC₁₋₄ 烷基、-SO₂C₁₋₄ 烷基、-CONHC₁₋₄ 烷基、-CON(C₁₋₄ 烷基)₂、环丙基、环丁基、-O-环丙基、-O-环丁基、-O-氧杂环丁基、氮杂环丁基、氧杂环丁基、-CH₂-吗啉基、吗啉基、四氢呋喃基、四氢吡咯基、吡唑基、吡咯基、吡啶基、嘧啶基或哒嗪基，所述烷基、烯基、炔基、烷氧基、环丙基、环丁基、氮杂环丁基、氧杂环丁基、吗啉基、四氢呋喃基、四氢吡咯基、吡唑基、吡咯基、吡啶基、嘧啶基或哒嗪基任选地被 1-3 个选自卤素、C₁₋₄ 烷基、D、CN、OH、环丙基和环丁基的基团取代；

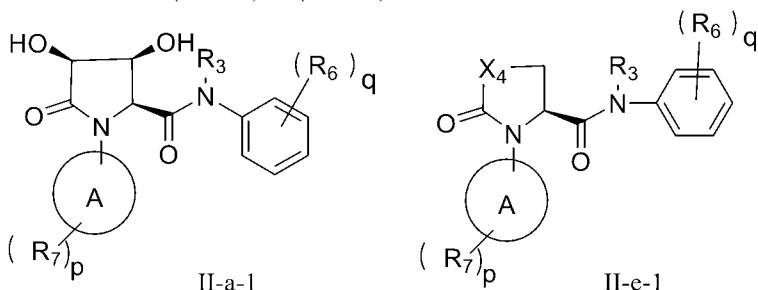
(h) R₃ 与 B 环形成 5-6 元杂环烷基。

本发明所述的化合物，其立体异构体、氘代物或药学上可接受的盐，其中，包含式 (II-a)或(II-b)结构：



其他基团定义与前文任一技术方案一致。

本发明所述的化合物，其立体异构体、氘代物或药学上可接受的盐，所述化合物具有式(II-a-1)、(II-e-1)的结构：



在式 II-a-1 中，所述化合物满足以下条件之一：

- (a) R₃ 为 C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基或者含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-6 元杂环烷基，所烯基、炔基和杂环烷基任选地被 1-3 个选自卤素、D、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基和 C₃₋₆ 环烷基的基团取代；或者 R₃ 为 C₁₋₄ 烷基或 C₃₋₆ 环烷基，并进一步被 C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基或 C₃₋₆ 环烷基取代；
- (b) 至少存在一个 R₆ 不为卤素和 C₁₋₄ 烷基；

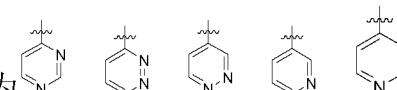
- (c) 环 A 为 、、、、、含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5 元杂芳基或者含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 8-10 元双环杂并环；

(d)、至少一个 R₇ 为=O、C₂₋₄ 炔基、C₁₋₄ 烷氧基、-CO-C₁₋₄ 烷基、-SO₂-C₁₋₄ 烷基、-CONHC₁₋₄ 烷基、-CON(C₁₋₄ 烷基)₂、-(CH₂)_r-C₃₋₆ 环烷基、-OC₃₋₆ 环烷基、-O-(CH₂)_r-C₃₋₆ 环烷基、-(CH₂)_r-(含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-7 元杂环烷基)、-O-(含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5-6 元杂芳基、-P(=O)R^a₂ 或者-NR^aS(O)₂-R^a，所述炔基、烷氧基、烷基、环烷基、杂环烷基和杂芳基任选地被 1-3 个选自卤素、C₁₋₄ 烷基、D、CN、OH、C₁₋₄ 烷氧基和 C₃₋₆ 环烷基的基团取代；

在式 II-e-1 中，所述化合物满足以下条件之一：

(e)、当 X₄ 选自 NH 或者 NR^{x4} 时，至少存在一个 R₆ 不为卤素和 C₁₋₄ 烷基；

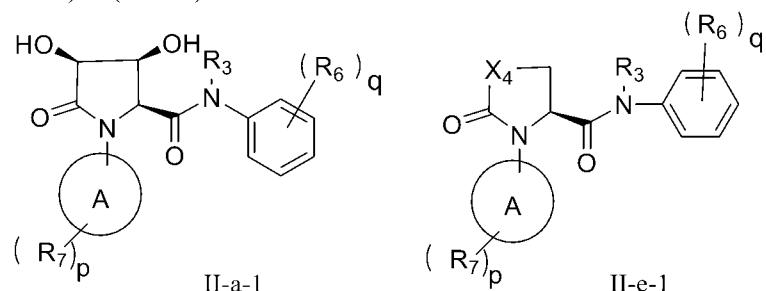
(f)、当 X₄ 选自 O 时，至少存在一个 R₆ 不为卤素、C₁₋₄ 烷基、C₂₋₄ 烯基、未被取代的 C₃₋₆ 环烷基、未被取代的含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-7 元杂环烷基、-O-CH₃ 或 OH；

(g)、环 A 为 、含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5 元杂芳基或者含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 8-10 元双环杂并环；

(h)、当 R₆ 选自 R，R 选自-(CH₂)_r-(含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-7 元杂环烷基)、-(CH₂)_r-C₃₋₆ 环烷基，r 选自 0 时，所述杂环烷基、环烷基进一步被 1-3 个选自卤素、D、CN、OH、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 烷基、C₃₋₆ 环烷基和 NH₂ 的基团取代；

其他基团定义与前文任一技术方案一致。

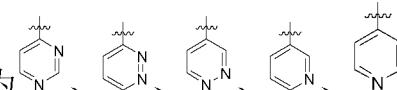
本发明所述的化合物，其立体异构体、氘代化物或药学上可接受的盐，所述化合物具有式(II-a-1)、(II-e-1)的结构：



在式 II-a-1 中，所述化合物满足以下条件之一：

(a)、R₃ 为 C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基或者含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-6 元杂环烷基，所烯基、炔基和杂环烷基任选地被 1-3 个选自卤素、D、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基和 C₃₋₆ 环烷基的基团取代；或者 R₃ 为 C₁₋₄ 烷基或 C₃₋₆ 环烷基，并进一步被 C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基或 C₃₋₆ 环烷基取代；

(b)、至少存在一个 R₆ 不为卤素和 C₁₋₄ 烷基；

(c)、环 A 为 、含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5 元杂芳基或者含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 8-10 元双环杂并环；

(d)、至少一个 R₇ 为=O、C₂₋₄ 炔基、C₁₋₄ 烷氧基、-CO-C₁₋₄ 烷基、-SO₂-C₁₋₄ 烷基、-CONHC₁₋₄ 烷基、-CON(C₁₋₄ 烷基)₂、-(CH₂)_r-C₃₋₆ 环烷基、-OC₃₋₆ 环烷基、-(CH₂)_r-(含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-7 元杂环烷基)、-O-(含有 1-3 个选自 N、S、O

杂原子的 4-7 元杂环烷基)、含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5-6 元杂芳基、-P(=O)R^a₂ 或者-NR^aS(O)₂-R^a，所述炔基、烷氧基、烷基、环烷基、杂环烷基和杂芳基任选地被 1-3 个选自卤素、C₁₋₄ 烷基、D、CN、OH 和 C₃₋₆ 环烷基的基团取代；在式 II-e-1 中，所述化合物满足以下条件之一：

- (e)、当 X₄ 选自 NH 或者 NR^{x4} 时，至少存在一个 R₆ 不为卤素和 C₁₋₄ 烷基；
- (f)、当 X₄ 选自 O 时，至少存在一个 R₆ 不为卤素、C₁₋₄ 烷基、C₂₋₄ 烯基、未被取代的 C₃₋₆ 环烷基、未被取代的含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-7 元杂环烷基、-O-CH₃ 或 OH；

(g)、环 A 为 、、、、、含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5 元杂芳基或者含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 8-10 元双环杂并环；

(h)、当 R₆ 选自 R，R 选自-(CH₂)_r-(含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-7 元杂环烷基)、-(CH₂)_r-C₃₋₆ 环烷基，r 选自 0 时，所述杂环烷基、环烷基进一步被 1-3 个选自卤素、D、CN、OH、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 烷基、C₃₋₆ 环烷基和 NH₂ 的基团取代；

其他基团定义与前文任一技术方案一致。

本发明所述的化合物，其立体异构体、氘代化物或药学上可接受的盐，其中：环 A 为含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 8-10 元双环杂并环；

其他基团定义与前文任一技术方案一致。

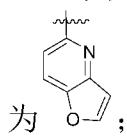
本发明所述的化合物，其立体异构体、氘代化物或药学上可接受的盐，其中：环 A 为含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 8-10 元双环并环杂环烷基或双环并环杂芳基；

其他基团定义与前文任一技术方案一致。

本发明所述的化合物，其立体异构体、氘代化物或药学上可接受的盐，其中：环 A

为噻唑基、吡唑基、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、<img alt="Chem

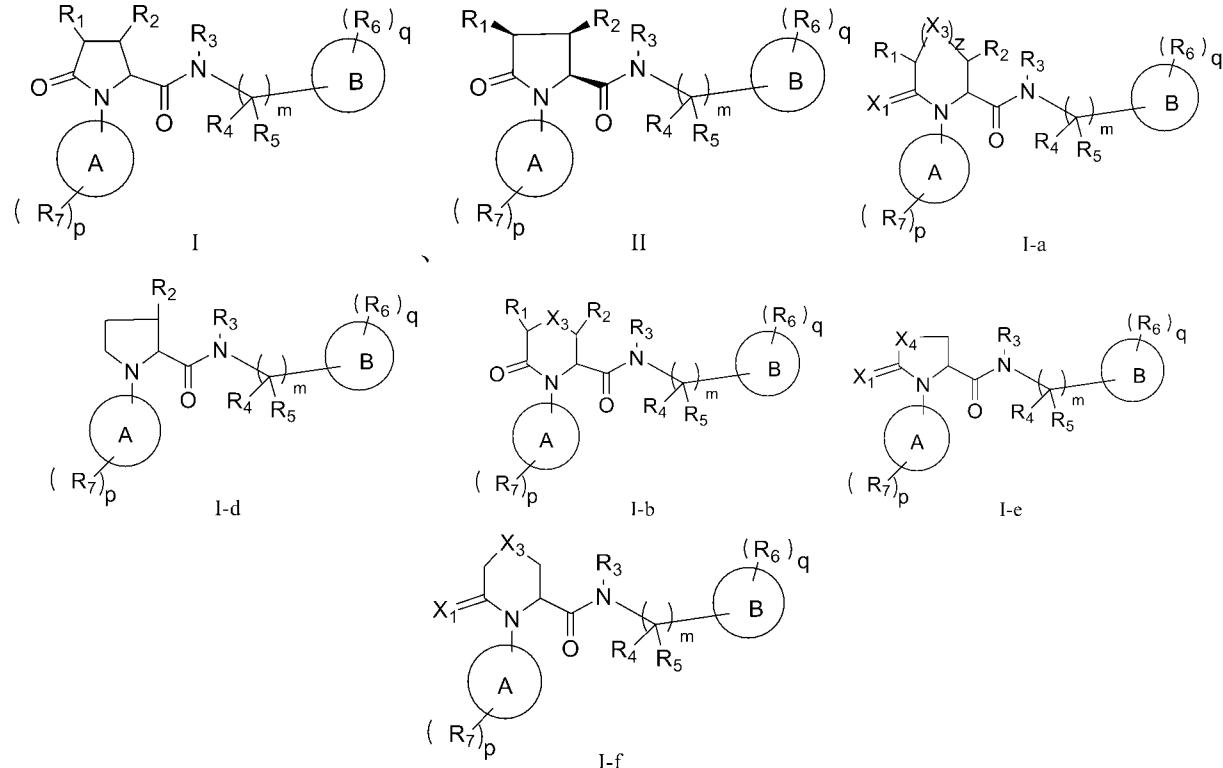
本发明所述的化合物，其立体异构体、氘代化物或药学上可接受的盐，其中：环 A



为；

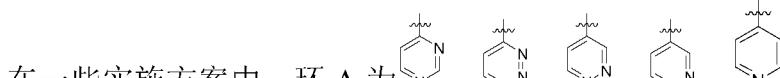
其他基团定义与前文任一技术方案一致。

本发明涉及一种式(I)、(I-a)、(I-b)、(I-d)、(I-e)、(I-f)或式(II)所示的化合物，其立体异构体、氘代化物或药学上可接受的盐，

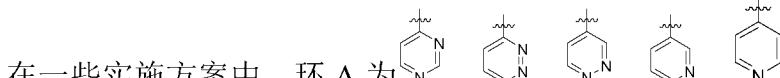


其中，环 A 为含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5-6 元单环杂芳基或含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 8-10 元双环杂并环；

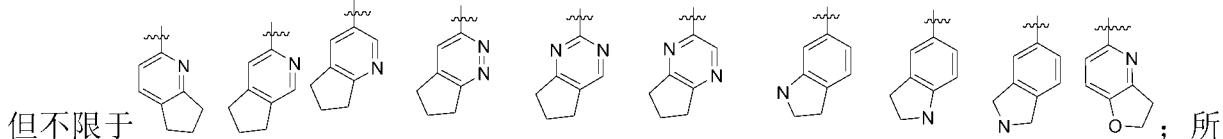
在一些实施方案中，环 A 为含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5-6 元单环杂芳基或含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 8-10 元双环并环杂环烷基或双环并环杂芳基；



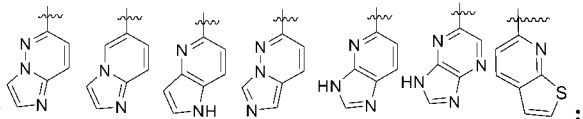
在一些实施方案中，环 A 为 2H-pyran-2-one、2H-pyran-2-one derivative with a fused ring、2H-pyrazole、2H-pyrazole derivative with a fused ring 或含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 8-10 元双环杂并环；



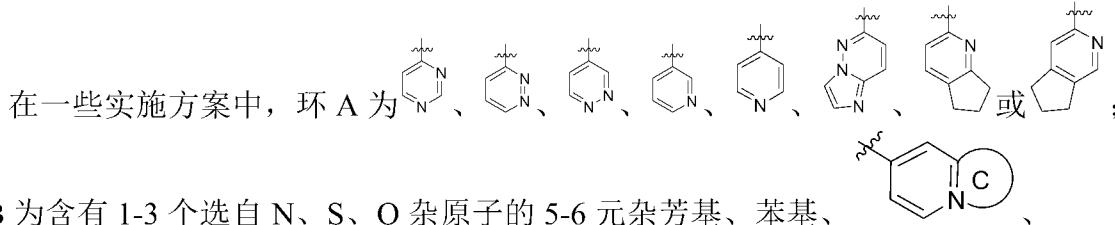
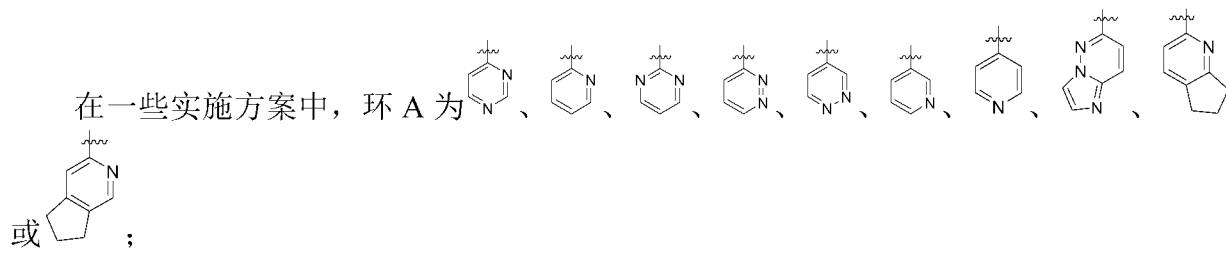
在一些实施方案中，环 A 为 2H-pyran-2-one derivative with a fused ring、2H-pyran-2-one derivative with a fused ring、2H-pyrazole derivative with a fused ring、2H-pyrazole derivative with a fused ring 或含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 8-10 元双环并环杂环烷基或双环并环杂芳基；所述双环并环杂环烷基包括



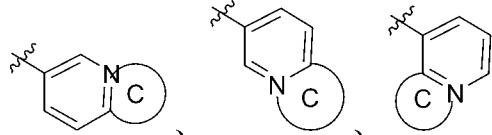
但不限于；所述双环并环杂芳基包括但不限于



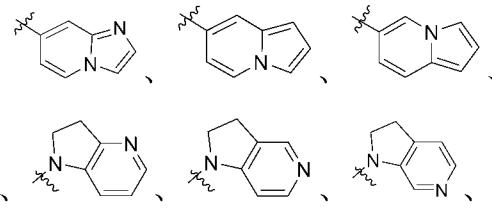
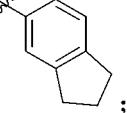
述双环并环杂芳基包括但不限于

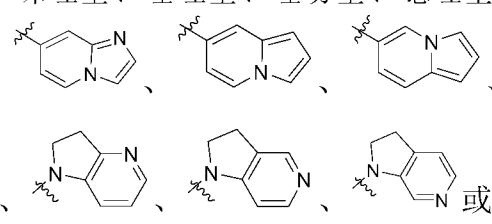
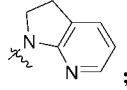


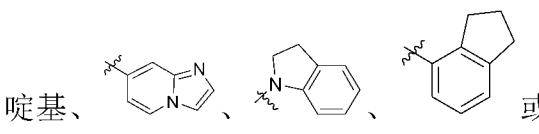
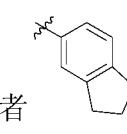
环 B 为含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5-6 元杂芳基、苯基、

、含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5-6 元杂环烷基并 5-6 元杂芳基、含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5-6 元杂环烷基并苯基或者苯并 5-6 元环烷基；

C 环为含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5-6 元单环杂芳基或者苯基；

在一些实施方案中，环 B 为苯基、吡唑基、咪唑基、噻唑基、噁唑基、异噁唑基、异噻唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、 或者 ；

在一些实施方案中，环 B 为苯基、吡唑基、咪唑基、噻唑基、噁唑基、异噁唑基、异噻唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、 或者 ；

在一些实施方案中，环 B 为苯基、吡唑基、咪唑基、噻唑基、噁唑基、吡啶基、嘧啶基、 或者 ；在一些实施方案中，环 B 为含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5-6 元杂芳基或苯基；在一些实施方案中，环 B 为含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5 元杂芳基；

在一些实施方案中，环 B 为苯基、吡唑基、咪唑基、噻唑基、噁唑基、异噁唑基、异噻唑基、吡啶基、吡嗪基或嘧啶基；

在一些实施方案中，环 B 为吡唑基、咪唑基、噻唑基、噻吩基、噁唑基、异噁唑基或异噻唑基；

在一些实施方案中，环 B 为苯基、吡唑基、咪唑基、噻唑基、噻吩基、吡啶基或嘧啶基；

在一些实施方案中，环 B 为吡唑基、咪唑基、噻唑基或噻吩基；

R_1 和 R_2 独立地为 OH 或 C_{1-4} 烷氧基，所述烷氧基任选地被 1-3 个选自 D、卤素、OH、 NH_2 和 CN 的基团取代；

在一些实施方案中， R_1 和 R_2 独立地为 OH；

在一些实施方案中， R_1 或 R_2 为 C_{1-4} 烷氧基；

R_3 为 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基或 C_{3-6} 环烷基，所述烷基、烯基、炔基和环烷基任选的被 1-3 个选自卤素、D、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基和 C_{3-6} 环烷基的基团取代；

在一些实施方案中， R_3 为 C_{2-4} 烯基或 C_{2-4} 炔基，所烯基和炔基任选地被 1-3 个选自卤素、D、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基和 C_{3-6} 环烷基的基团取代；或者 R_3 为 C_{1-4} 烷基或 C_{3-6} 环烷基，并进一步被 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基或 C_{3-6} 环烷基取代；

在一些实施方案中， R_3 为 C_{1-4} 烷基，所述烷基任选的被 1-3 个选自卤素、D、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基和 C_{3-6} 环烷基的基团取代；

在一些实施方案中， R_3 为 C_{1-4} 烷基，并进一步被 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基或 C_{3-6} 环烷基取代；

在一些实施方案中， R_3 为 C_{1-4} 烷基，所述烷基任选的被 1-3 个选自 D、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基和 C_{3-6} 环烷基的基团取代；

R_4 和 R_5 独立地为 H、D、卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基或 C_{2-4} 炔基；

在一些实施方案中， R_4 和 R_5 独立地为 H、卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基或 C_{2-4} 炔基；

在一些实施方案中， R_4 和 R_5 独立地为 H 或者 C_{1-4} 烷基；

m 为 0、1、2 或 3；在一些实施方案中，m 为 0、1 或 2；在一些实施方案中，m 为 1 或 2；在一些实施方案中，m 为 0 或 1；在一些实施方案中，m 为 1；

p、q 独立地为 0、1、2、3 或 4；在一些实施方案中，p、q 独立地为 1、2、3 或 4；在一些实施方案中，p 为 2、3 或 4，在一些实施方案中，q 为 1、2 或 3；

每个 R_6 独立地为卤素、D、CN、R、 $N(R)_2$ 、COR、 $CON(R)_2$ 、OR 或 NRCOR；在一些实施方案中，每个 R_6 独立地为卤素、CN、R、 $N(R)_2$ 、COR、 $CON(R)_2$ 、OR 或 NRCOR；在一些实施方案中，至少存在一个 R_6 不为 H、卤素和 C_{1-4} 烷基；

可选地，相邻环原子上的两个 R_6 及其连接的原子一起形成 C_{5-6} 碳环或含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5-6 元杂环，所述碳环或杂环任选地被 1-3 个选自卤素、D、CN、OH 和 NH_2 的基团取代；

在一些实施方案中，可选地，相邻环原子上的两个 R_6 及其连接的原子一起形成 C_{5-6} 环烷基或含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5-6 元杂环烷基或杂芳基，所述环烷基、杂环烷基或杂芳基任选地被 1-3 个选自卤素、D、CN、OH 和 NH_2 的基团取代；所述环烷基包括但不限于环戊基、环己基、环戊烯基、环己烯基，所述杂环烷基包括但不限于四氢吡咯基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、吗啉基、哌啶基、哌嗪基；所述杂芳基包括但不限于吡唑基、吡咯基、呋喃基、嘧啶基、吡啶基、吡嗪基、哒嗪基、噻吩基、噻唑基、噁唑基、异噁唑基、异噻唑基；

每个 R 独立地为 H、C₁₋₄烷基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基、含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-7 元杂环烷基、含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5-6 元杂芳基、C₃₋₆环烷基或苯基，所述烷基、烯基、炔基、杂环烷基、杂芳基、环烷基和苯基任选地被 1-3 个选自卤素、D、CN、OH、C₁₋₄烷氧基和 NH₂的基团取代；

在一些实施方案中，每个 R 独立地为 H、C₁₋₄烷基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基、含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-6 元杂环烷基、含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5-6 元杂芳基或 C₃₋₆环烷基，所述烷基、烯基、炔基、杂环烷基、杂芳基和环烷基任选地被 1-3 个选自卤素、D、CN、OH、C₁₋₄烷氧基和 NH₂的基团取代；

在一些实施方案中，每个 R 独立地为 H、C₁₋₄烷基、C₂₋₄炔基、吗啉基、氮杂环丁基、氧杂环丁基、四氢吡咯基、四氢呋喃基、环丙基、环丁基、吡唑基、呋喃基、吡咯基、噻吩基、咪唑基、噁唑基、噻唑基或者异噁唑基，所述烷基、炔基、吗啉基、氮杂环丁基、氧杂环丁基、四氢吡咯基、四氢呋喃基、环丙基、环丁基、吡唑基、呋喃基、吡咯基、噻吩基、咪唑基、噁唑基、噻唑基或者异噁唑基任选地被 1-3 个选自卤素、D、CN、OH、甲氧基、乙氧基和 NH₂的基团取代；

在一些实施方案中，每个 R 独立地为 H、C₁₋₄烷基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基、吗啉基、氮杂环丁基、氧杂环丁基、四氢吡咯基、四氢呋喃基、环丙基、环丁基、吡唑基、呋喃基、吡咯基、噻吩基、咪唑基、噁唑基、噻唑基、异噁唑基或者 ，所述烷基、烯基、炔基、吗啉基、氮杂环丁基、氧杂环丁基、四氢吡咯基、四氢呋喃基、环丙基、环丁基、吡唑基、呋喃基、吡咯基、噻吩基、咪唑基、噁唑基、噻唑基、异噁唑基或  任选地被 1-3 个选自卤素、D、CN、OH、甲氧基、乙氧基和 NH₂的基团取代；在一些实施方案中，每个 R 独立地为 H、C₁₋₄烷基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基、含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-7 元杂环烷基、含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5-6 元杂芳基、C₃₋₆环烷基或苯基，所述烷基、烯基、炔基、杂环烷基、杂芳基、环烷基和苯基任选地被 1-3 个选自卤素、D、CN、OH 和 NH₂的基团取代；

在一些实施方案中，每个 R 独立地为 H、C₁₋₄烷基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基、含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-6 元杂环烷基、含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5-6 元杂芳基或 C₃₋₆环烷基，所述烷基、烯基、炔基、杂环烷基、杂芳基和环烷基任选地被 1-3 个选自卤素、D、CN、OH 和 NH₂的基团取代；

在一些实施方案中，每个 R 独立地为 H、C₁₋₄烷基、C₂₋₄炔基、吗啉基、氮杂环丁基、氧杂环丁基、四氢吡咯基、四氢呋喃基、环丙基、环丁基、吡唑基、呋喃基或吡咯基，所述烷基、炔基、吗啉基、氮杂环丁基、氧杂环丁基、四氢吡咯基、四氢呋喃基、环丙基、环丁基、吡唑基、呋喃基或吡咯基任选地被 1-3 个选自卤素、D、CN、OH 和 NH₂的基团取代；

每个 R₇独立地为卤素、CN、C₁₋₄烷基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基、C₁₋₄烷氧基、-CO-C₁₋₄烷基、-SO₂C₁₋₄烷基、-CONHC₁₋₄烷基、C₃₋₆环烷基、-OC₃₋₆环烷基、含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-7 元杂环烷基或者含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5-6 元杂芳基，所述烷基、烯基、炔基、烷氧基、环烷基、杂环烷基和杂芳基任选地被 1-3 个选自卤素、C₁₋₄烷基、D、CN、OH 和 C₃₋₆环烷基的基团取代；

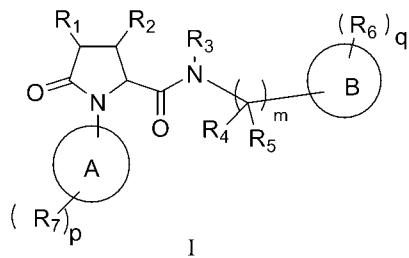
在一些实施方案中，每个 R₇ 独立地为 C₁₋₄ 烷基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、C₁₋₄ 烷氧基、-CO₂C₁₋₄ 烷基、-SO₂C₁₋₄ 烷基、-CONHC₁₋₄ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、-OC₃₋₆ 环烷基、含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-7 元杂环烷基或者含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5-6 元杂芳基，所述烷基、烯基、炔基、烷氧基、环烷基、杂环烷基和杂芳基任选地被 1-3 个选自卤素、C₁₋₄ 烷基、D、CN、OH 和 C₃₋₆ 环烷基的基团取代；在一些实施方案中，至少一个 R₇ 为 C₂₋₄ 炔基、C₁₋₄ 烷氧基、-CO₂C₁₋₄ 烷基、-SO₂C₁₋₄ 烷基、-CONHC₁₋₄ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-7 元杂环烷基或者含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5-6 元杂芳基，所述炔基、烷氧基、烷基、环烷基、杂环烷基和杂芳基任选地被 1-3 个选自卤素、C₁₋₄ 烷基、D、CN、OH 和 C₃₋₆ 环烷基的基团取代；

在一些实施方案中，至少一个 R₇ 为 C₂₋₄ 炔基、C₁₋₄ 烷氧基、-CO₂C₁₋₄ 烷基、-SO₂C₁₋₄ 烷基、-CONHC₁₋₄ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-7 元杂环烷基或者含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5-6 元杂芳基，所述炔基、烷氧基、烷基、环烷基、杂环烷基和杂芳基任选地被 1-3 个选自卤素、C₁₋₄ 烷基、D、CN、OH 和 C₃₋₆ 环烷基的基团取代；

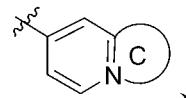
在一些实施方案中，每个 R₇ 独立地为 C₁₋₄ 烷基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、C₁₋₄ 烷氧基、-CO₂C₁₋₄ 烷基、-SO₂C₁₋₄ 烷基、-CONHC₁₋₄ 烷基、环丙基、环丁基、-O 环丙基、氮杂环丁基、氧杂环丁基、吗啉基、四氢呋喃基、四氢吡咯基、吡唑基、吡咯基、吡啶基、嘧啶基或哒嗪基，所述烷基、烯基、炔基、烷氧基、环丙基、环丁基、氮杂环丁基、氧杂环丁基、吗啉基、四氢呋喃基、四氢吡咯基、吡唑基、吡咯基、吡啶基、嘧啶基或哒嗪基任选地被 1-3 个选自卤素、C₁₋₄ 烷基、D、CN、OH、环丙基和环丁基的基团取代；

在一些实施方案中，至少一个 R₇ 为 C₂₋₄ 炔基、C₁₋₄ 烷氧基、-CO₂C₁₋₄ 烷基、-SO₂C₁₋₄ 烷基、-CONHC₁₋₄ 烷基、环丙基、环丁基、-O 环丙基、氮杂环丁基、氧杂环丁基、吗啉基、四氢呋喃基、四氢吡咯基、吡唑基、吡咯基、吡啶基、嘧啶基或哒嗪基，所述烷基、烯基、炔基、烷氧基、环丙基、环丁基、氮杂环丁基、氧杂环丁基、吗啉基、四氢呋喃基、四氢吡咯基、吡唑基、吡咯基、吡啶基、嘧啶基或哒嗪基任选地被 1-3 个选自卤素、C₁₋₄ 烷基、D、CN、OH、环丙基和环丁基的基团取代。

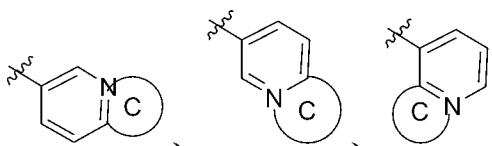
作为更具体的第一技术方案，提供了式(I)所示的化合物，其立体异构体、氘代物或药学上可接受的盐，



其中，环 A 为含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5-6 元单环杂芳基或含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 8-10 元双环杂并环；



环 B 为含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5-6 元杂芳基、苯基、



、含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5-6 元杂环烷基并 5-6 元杂芳基、含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5-6 元杂环烷基并苯基或者苯并 5-6 元环烷基；

C 环为含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5-6 元单环杂芳基或者苯基；

R_1 和 R_2 独立地为 OH 或 C_{1-4} 烷氧基，所述烷氧基任选地被 1-3 个选自 D、卤素、OH、 NH_2 和 CN 的基团取代；

R_3 为 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基或 C_{3-6} 环烷基，所述烷基、烯基、炔基和环烷基任选的被 1-3 个选自卤素、D、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基和 C_{3-6} 环烷基的基团取代；

R_4 和 R_5 独立地为 H、D、卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基或 C_{2-4} 炔基；

m 为 0、1、2 或 3；

p 、 q 独立地为 0、1、2、3 或 4；

每个 R_6 独立地为 卤素、D、CN、R、 $N(R)_2$ 、COR、 $CON(R)_2$ 、OR 或 $NRCOR$ ；

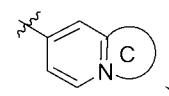
每个 R 独立地为 H、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-7 元杂环烷基、含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5-6 元杂芳基、 C_{3-6} 环烷基或苯基，所述烷基、烯基、炔基、杂环烷基、杂芳基、环烷基和苯基任选地被 1-3 个选自 卤素、D、CN、OH、 C_{1-4} 烷氧基和 NH_2 的基团取代；

可选地，相邻环原子上的两个 R_6 及其连接的原子一起形成 C_{5-6} 碳环或含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5-6 元杂环，所述碳环或杂环任选地被 1-3 个选自 卤素、D、CN、OH 和 NH_2 的基团取代；

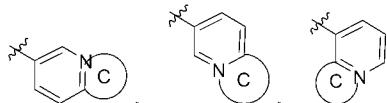
每个 R_7 独立地为 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 烷氧基、 $-COC_{1-4}$ 烷基、 $-SO_2C_{1-4}$ 烷基、 $-CONHC_{1-4}$ 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 $-OC_{3-6}$ 环烷基、含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-7 元杂环烷基或者含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5-6 元杂芳基，所述烷基、烯基、炔基、烷氧基、环烷基、杂环烷基和杂芳基任选地被 1-3 个选自 卤素、 C_{1-4} 烷基、D、CN、OH 和 C_{3-6} 环烷基的基团取代；

所述化合物满足以下条件之一：

- (a) R_1 或 R_2 为 C_{1-4} 烷氧基；
- (b) R_3 为 C_{2-4} 烯基或 C_{2-4} 炔基，所烯基和炔基任选地被 1-3 个选自 卤素、D、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基和 C_{3-6} 环烷基的基团取代；或者 R_3 为 C_{1-4} 烷基或 C_{3-6} 环烷基，并进一步被 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基或 C_{3-6} 环烷基取代；
- (c) m 为 1、2 或 3；

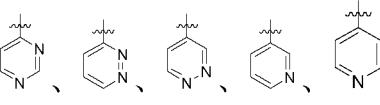


- (d) 环 B 为含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5 元杂芳基、



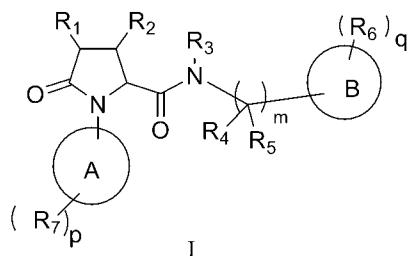
烷基并 5-6 元杂芳基、含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5-6 元杂环烷基并苯基或者苯并 5-6 元环烷基;

(e) 至少存在一个 R₆ 不为卤素和 C₁₋₄ 烷基;

(f) 环 A 为  或含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 8-10 元双环杂并环;

(g) 至少一个 R₇ 为 C₂₋₄ 炔基、C₁₋₄ 烷氧基、-CO-C₁₋₄ 烷基、-SO₂-C₁₋₄ 烷基、-CONHC₁₋₄ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-7 元杂环烷基或者含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5-6 元杂芳基，所述炔基、烷氧基、烷基、环烷基、杂环烷基和杂芳基任选地被 1-3 个选自卤素、C₁₋₄ 烷基、D、CN、OH 和 C₃₋₆ 环烷基的基团取代。

作为更具体的第二技术方案，提供了式(I)所示的化合物，其立体异构体、氘代物或药学上可接受的盐，



其中，环 A 为含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5-6 元单环杂芳基或含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 8-10 元双环杂并环；

环 B 为含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5-6 元杂芳基或苯基；

R₁ 和 R₂ 独立地为 OH 或 C₁₋₄ 烷氧基，所述烷氧基任选地被 1-3 个选自 D、卤素、OH、NH₂ 和 CN 的基团取代；

R₃ 为 C₁₋₄ 烷基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基或 C₃₋₆ 环烷基，所述烷基、烯基、炔基和环烷基任选地被 1-3 个选自卤素、D、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基和 C₃₋₆ 环烷基的基团取代；

R₄ 和 R₅ 独立地为 H、D、卤素、C₁₋₄ 烷基、C₂₋₄ 烯基或 C₂₋₄ 炔基；

m 为 0、1、2 或 3；

p、q 独立地为 0、1、2、3 或 4；

每个 R₆ 独立地为 卤素、D、CN、R、N(R)₂、COR、CON(R)₂、OR 或 NRCOR；

每个 R 独立地为 H、C₁₋₄ 烷基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-7 元杂环烷基、含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5-6 元杂芳基、C₃₋₆ 环烷基或苯基，所述烷基、烯基、炔基、杂环烷基、杂芳基、环烷基和苯基任选地被 1-3 个选自卤素、D、CN、OH 和 NH₂ 的基团取代；

可选地，相邻环原子上的两个 R₆ 及其连接的原子一起形成 C₅₋₆ 碳环或含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5-6 元杂环，所述碳环或杂环任选地被 1-3 个选自卤素、D、CN、OH 和 NH₂ 的基团取代；

每个 R₇ 独立地为 C₁₋₄ 烷基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、C₁₋₄ 烷氧基、-CO-C₁₋₄ 烷基、-SO₂-C₁₋₄ 烷基、-CONHC₁₋₄ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、-OC₃₋₆ 环烷基、含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-7 元杂环烷基或者含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5-6 元杂芳基，所述烷

基、烯基、炔基、烷氧基、环烷基、杂环烷基和杂芳基任选地被 1-3 个选自卤素、C₁₋₄ 烷基、D、CN、OH 和 C₃₋₆ 环烷基的基团取代；

所述化合物满足以下条件之一：

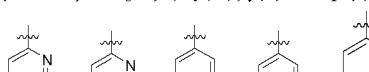
- (a) 在一些实施方案中, R_1 或 R_2 为 C_{1-4} 烷氧基;

(b) R_3 为 C_{2-4} 烯基或 C_{2-4} 炔基, 所烯基和炔基任选地被 1-3 个选自卤素、D、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基和 C_{3-6} 环烷基的基团取代; 或者 R_3 为 C_{1-4} 烷基或 C_{3-6} 环烷基, 并进一步被 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基或 C_{3-6} 环烷基取代;

(c) m 为 1、2 或 3;

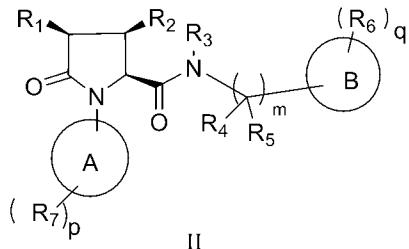
(d) 环 B 为含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5 元杂芳基;

(e) 至少存在一个 R_6 不为卤素和 C_{1-4} 烷基;

(f) 环 A 为  或含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 8-10 元双环杂并环;

(g) 至少一个 R_7 为 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 烷氧基、 $-COCl_{1-4}$ 烷基、 $-SO_2Cl_{1-4}$ 烷基、 $-CONHC_{1-4}$ 烷基、 C_{3-6} 环烷基、含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-7 元杂环烷基或者含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5-6 元杂芳基, 所述炔基、烷氧基、烷基、环烷基、杂环烷基和杂芳基任选地被 1-3 个选自卤素、 C_{1-4} 烷基、D、CN、OH 和 C_{3-6} 环烷基的基团取代。

作为更具体的第三技术方案，式 I 所述的化合物，其立体异构体、氘代化物或药学上可接受的盐，所述化合物具有式 II 的结构：



其中，环 A 为含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5-6 元单环杂芳基或含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 8-10 元双环并环杂环烷基或双环并环杂芳基；

环 B 为苯基、吡唑基、咪唑基、噻唑基、噻吩基、噁唑基、异噁唑基、异噻唑基、

R_1 和 R_2 独立地为 OH;

R_3 为 C_{1-4} 烷基，所述烷基任选的被 1-3 个选自卤素、D、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基和 C_{3-6} 环烷基的基团取代；

R₄ 和 R₅ 独立地为 H、卤素、C₁₋₄ 烷基、C₂₋₄ 烯基或 C₂₋₄ 炔基；

m 为 0、1 或 2；

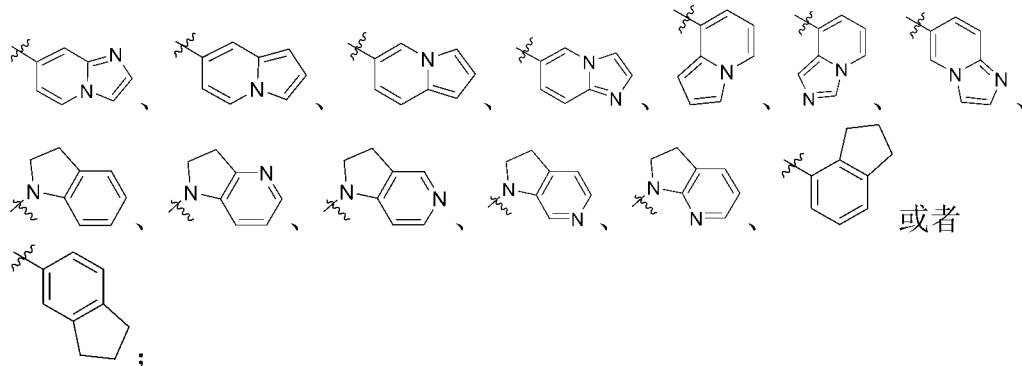
每个 R₆ 独立地为卤素、D、CN、R、N(R)₂、COR、CON(R)₂、OR 或 NRCOR；

每个 R 独立地为 H、C₁₋₄ 烷基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-6 元杂环烷基、含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5-6 元杂芳基或 C₃₋₆ 环烷基，所述烷基、烯基、炔基、杂环烷基、杂芳基和环烷基任选地被 1-3 个选自卤素、D、CN、OH、C₁₋₄ 烷氧基和 NH₂ 的基团取代；

可选地，相邻环原子上的两个 R₆ 及其连接的原子一起形成 C₅₋₆ 环烷基或含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5-6 元杂环烷基或杂芳基，所述环烷基、杂环烷基或杂芳基任选地被 1-3 个选自卤素、D、CN、OH 和 NH₂ 的基团取代；

所述化合物满足以下条件之一：

- (a) R₁ 或 R₂ 为 C₁₋₄ 烷氧基；
- (b) R₃ 为 C₁₋₄ 烷基，并进一步被 C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基或 C₃₋₆ 环烷基取代；
- (c) m 为 1 或 2；
- (d) 环 B 为吡唑基、咪唑基、噻唑基、噻吩基、噁唑基、异噁唑基、



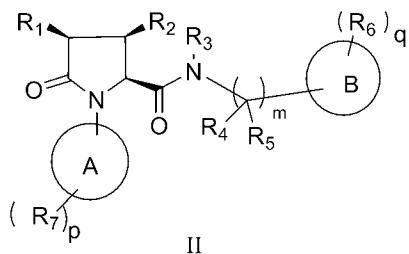
- (e) 至少存在一个 R₆ 不为卤素和 C₁₋₄ 烷基；

- (f) 环 A 为 、、、、 或含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 8-10 元双环并环杂环烷基或双环并环杂芳基；

(g) 至少一个 R₇ 为 C₂₋₄ 炔基、C₁₋₄ 烷氧基、-COC₁₋₄ 烷基、-SO₂C₁₋₄ 烷基、-CONHC₁₋₄ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-7 元杂环烷基或者含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5-6 元杂芳基，所述炔基、烷氧基、烷基、环烷基、杂环烷基和杂芳基任选地被 1-3 个选自卤素、C₁₋₄ 烷基、D、CN、OH 和 C₃₋₆ 环烷基的基团取代；

其他基团定义如前文任一技术方案。

作为更具体的第四技术方案，式 I 所述的化合物，其立体异构体、氘代化物或药学上可接受的盐，所述化合物具有式 II 的结构：



其中，环 A 为含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5-6 元单环杂芳基或含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 8-10 元双环并环杂环烷基或双环并环杂芳基；

环 B 为苯基、吡唑基、咪唑基、噻唑基、噻吩基、噁唑基、异噁唑基、异噻唑基、吡啶基、吡嗪基或嘧啶基；

R₁ 和 R₂ 独立地为 OH；

R₃ 为 C₁₋₄ 烷基，所述烷基任选的被 1-3 个选自卤素、D、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基和 C₃₋₆ 环烷基的基团取代；

R₄ 和 R₅ 独立地为 H、卤素、C₁₋₄ 烷基、C₂₋₄ 烯基或 C₂₋₄ 炔基；

m 为 0、1 或 2；

每个 R₆ 独立地为卤素、D、CN、R、N(R)₂、COR、CON(R)₂、OR 或 NRCOR；

每个 R 独立地为 H、C₁₋₄ 烷基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-6 元杂环烷基、含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5-6 元杂芳基或 C₃₋₆ 环烷基，所述烷基、烯基、炔基、杂环烷基、杂芳基和环烷基任选地被 1-3 个选自卤素、D、CN、OH 和 NH₂ 的基团取代；

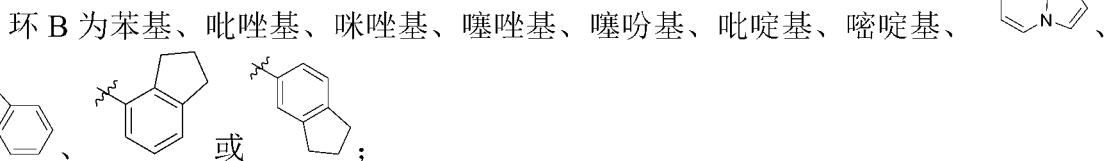
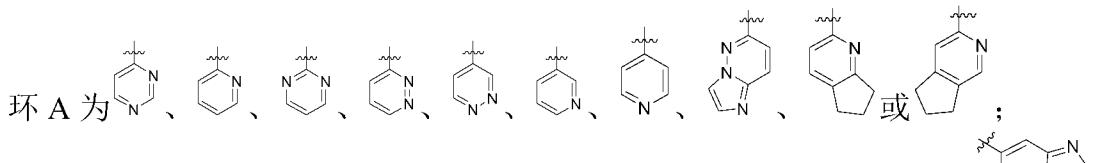
可选地，相邻环原子上的两个 R₆ 及其连接的原子一起形成 C₅₋₆ 环烷基或含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5-6 元杂环烷基或杂芳基，所述环烷基、杂环烷基或杂芳基任选地被 1-3 个选自卤素、D、CN、OH 和 NH₂ 的基团取代；

所述化合物满足以下条件之一：

- (a) 在一些实施方案中，R₁ 或 R₂ 为 C₁₋₄ 烷氧基；
- (b) R₃ 为 C₁₋₄ 烷基，并进一步被 C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基或 C₃₋₆ 环烷基取代；
- (c) m 为 1 或 2；
- (d) 环 B 为吡唑基、咪唑基、噻唑基、噻吩基、噁唑基、异噁唑基或异噻唑基；
- (e) 至少存在一个 R₆ 不为卤素和 C₁₋₄ 烷基；
- (f) 环 A 为 或含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 8-10 元双环并环杂环烷基或双环并环杂芳基；
- (g) 至少一个 R₇ 为 C₂₋₄ 炔基、C₁₋₄ 烷氧基、-CO-C₁₋₄ 烷基、-SO₂-C₁₋₄ 烷基、-CONHC₁₋₄ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-7 元杂环烷基或者含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5-6 元杂芳基，所述炔基、烷氧基、烷基、环烷基、杂环烷基和杂芳基任选地被 1-3 个选自卤素、C₁₋₄ 烷基、D、CN、OH 和 C₃₋₆ 环烷基的基团取代；

其余基团如第二技术方案所述。

作为更具体的第五技术方案，式 I 或 II 的化合物，其立体异构体、氘代化物或药学上可接受的盐，其中，



R_3 为 C_{1-4} 烷基，所述烷基任选的被 1-3 个选自 D、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基和 C_{3-6} 环烷基的基团取代；

R_4 和 R_5 独立地为 H 或者 C_{1-4} 烷基；

m 为 0 或 1；

p 、 q 独立地为 1、2、3 或 4；

每个 R_6 独立地为卤素、CN、R、 $N(R)_2$ 、COR、 $CON(R)_2$ 、OR 或 $NRCOR$ ；

每个 R 独立地为 H、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 炔基、吗啉基、氮杂环丁基、氧杂环丁基、四氢吡咯基、四氢呋喃基、环丙基、环丁基、吡唑基、呋喃基、吡咯基、噻吩基、咪唑基、噁唑基、噻唑基或者异噁唑基，所述烷基、炔基、吗啉基、氮杂环丁基、氧杂环丁基、四氢吡咯基、四氢呋喃基、环丙基、环丁基、吡唑基、呋喃基、吡咯基、噻吩基、咪唑基、噁唑基、噻唑基或者异噁唑基任选地被 1-3 个选自卤素、D、CN、OH、甲氨基、乙氨基和 NH_2 的基团取代；

每个 R_7 独立地为 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 烷氧基、 $-COC_{1-4}$ 烷基、 $-SO_2C_{1-4}$ 烷基、 $-CONHC_{1-4}$ 烷基、环丙基、环丁基、 $-O$ 环丙基、氮杂环丁基、氧杂环丁基、吗啉基、四氢呋喃基、四氢吡咯基、吡唑基、吡咯基、吡啶基、嘧啶基或哒嗪基，所述烷基、烯基、炔基、烷氧基、环丙基、环丁基、氮杂环丁基、氧杂环丁基、吗啉基、四氢呋喃基、四氢吡咯基、吡唑基、吡咯基、吡啶基、嘧啶基或哒嗪基任选地被 1-3 个选自卤素、 C_{1-4} 烷基、D、CN、OH、环丙基和环丁基的基团取代；

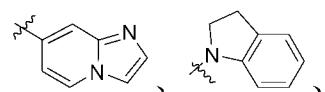
所述化合物满足以下条件之一：

(a) R_1 或 R_2 为 C_{1-4} 烷氧基；

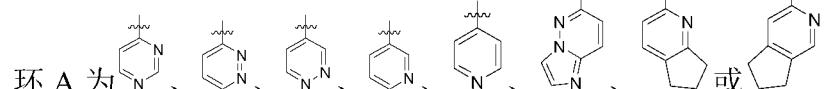
(b) R_3 为 C_{1-4} 烷基，并进一步被 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基或 C_{3-6} 环烷基取代；

(c) m 为 1；

(d) 环 B 为吡唑基、咪唑基、噻唑基、噻吩基、



(e) 至少存在一个 R_6 不为卤素和 C_{1-4} 烷基；

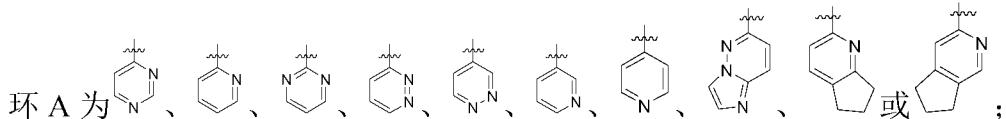
(f) 环 A 为 ；

(g) 至少一个 R_7 为 C_{2-4} 烯基、 C_{1-4} 烷氧基、 $-COC_{1-4}$ 烷基、 $-SO_2C_{1-4}$ 烷基、 $-CONHC_{1-4}$ 烷基、环丙基、环丁基、 $-O$ 环丙基、氮杂环丁基、氧杂环丁基、吗啉基、四氢呋喃基、四氢吡咯基、吡唑基、吡咯基、吡啶基、嘧啶基或哒嗪基

嗪基，所述烷基、烯基、炔基、烷氧基、环丙基、环丁基、氮杂环丁基、氧杂环丁基、吗啉基、四氢呋喃基、四氢吡咯基、吡唑基、吡咯基、吡啶基、嘧啶基或哒嗪基任选地被1-3个选自卤素、C₁₋₄烷基、D、CN、OH、环丙基和环丁基的基团取代。

其他基团定义如前文任意技术方案。

作为更具体的第六技术方案，式 I 或 II 的化合物，其立体异构体、氘代化物或药学上可接受的盐，其中，



环 B 为苯基、吡唑基、咪唑基、噻唑基、噻吩基、吡啶基或嘧啶基；

R_3 为 C_{1-4} 烷基，所述烷基任选的被 1-3 个选自 D、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基和 C_{3-6} 环烷基的基团取代；

R_4 和 R_5 独立地为 H 或者 C_{1-4} 烷基;

m 为 0 或 1;

p、q 独立地为 1、2、3 或 4；

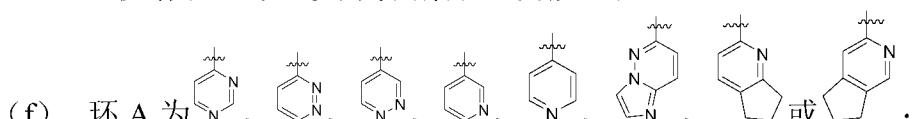
每个 R₆ 独立地为卤素、CN、R、N(R)₂、COR、CON(R)₂、OR 或 NRCOR；

每个 R 独立地为 H、C₁₋₄烷基、C₂₋₄炔基、吗啉基、氮杂环丁基、氧杂环丁基、四氢吡咯基、四氢呋喃基、环丙基、环丁基、吡唑基、呋喃基或吡咯基，所述烷基、炔基、吗啉基、氮杂环丁基、氧杂环丁基、四氢吡咯基、四氢呋喃基、环丙基、环丁基、吡唑基、呋喃基或吡咯基任选地被 1-3 个选自卤素、D、CN、OH 和 NH₂ 的基团取代；

每个 R₇ 独立地为 C₁₋₄ 烷基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、C₁₋₄ 烷氧基、-CO-C₁₋₄ 烷基、-SO₂-C₁₋₄ 烷基、-CONHC₁₋₄ 烷基、环丙基、环丁基、-O- 环丙基、氮杂环丁基、氧杂环丁基、吗啉基、四氢呋喃基、四氢吡咯基、吡唑基、吡咯基、吡啶基、嘧啶基或哒嗪基，所述烷基、烯基、炔基、烷氧基、环丙基、环丁基、氮杂环丁基、氧杂环丁基、吗啉基、四氢呋喃基、四氢吡咯基、吡唑基、吡咯基、吡啶基、嘧啶基或哒嗪基任选地被 1-3 个选自卤素、C₁₋₄ 烷基、D、CN、OH、环丙基和环丁基的基团取代；

所述化合物满足以下条件之一：

- (a) 在一些实施方案中, R_1 或 R_2 为 C_{1-4} 烷氧基;
 - (b) R_3 为 C_{1-4} 烷基, 并进一步被 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基或 C_{3-6} 环烷基取代;
 - (c) m 为 1;
 - (d) 环 B 为吡唑基、咪唑基、噻唑基或噻吩基;
 - (e) 至少存在一个 R_6 不为卤素和 C_{1-4} 烷基;



- (g) 至少一个 R₇ 为 C₂₋₄ 炔基、C₁₋₄ 烷氧基、-CO-C₁₋₄ 烷基、-SO₂-C₁₋₄ 烷基、-CONHC₁₋₄ 烷基、环丙基、环丁基、-O- 环丙基、氮杂环丁基、氧杂环丁基、吗啉基、四氢呋喃基、四氢吡咯基、吡唑基、吡咯基、吡啶基、嘧啶基或哒嗪基，所述烷基、烯基、炔基、烷氧基、环丙基、环丁基、氮杂环丁基、氧

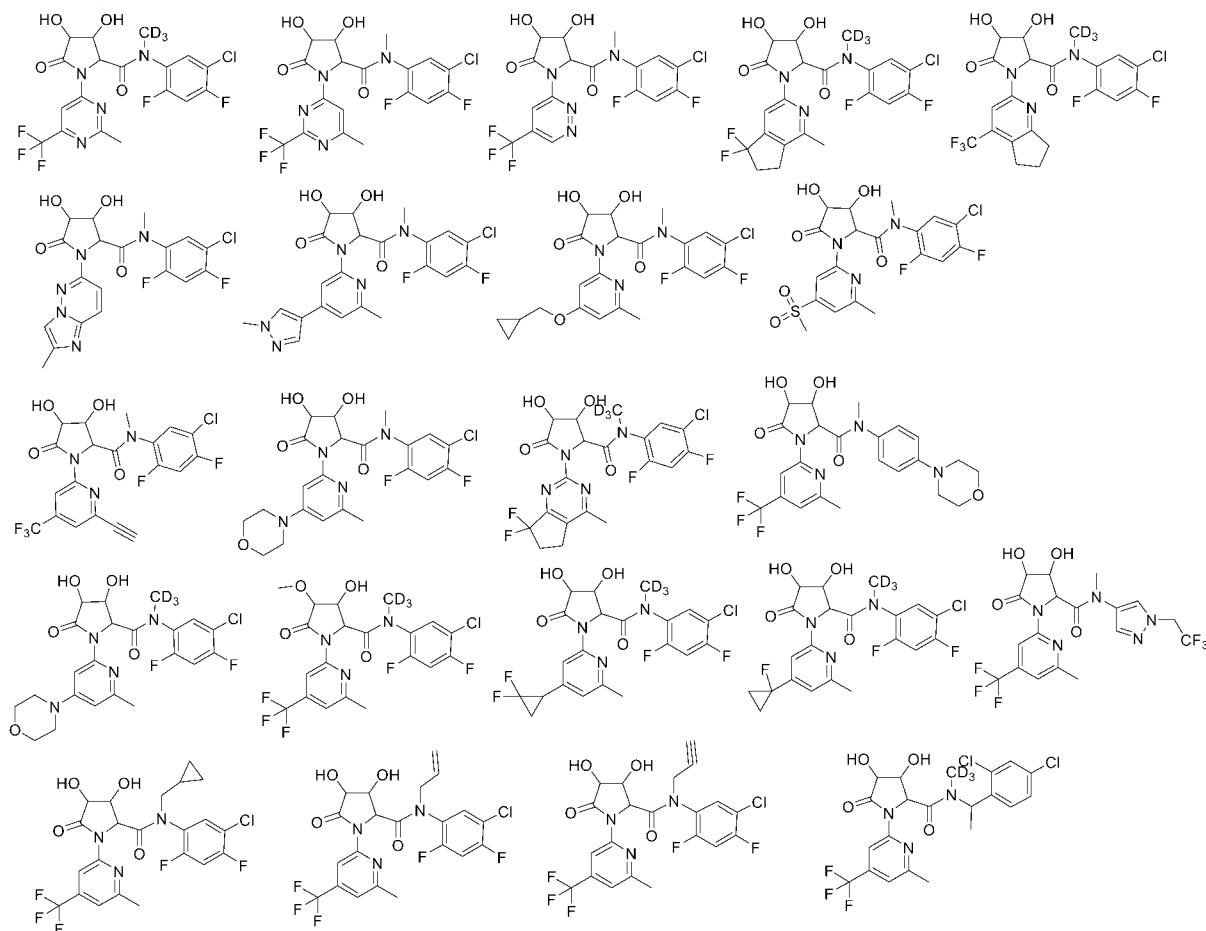
杂环丁基、吗啉基、四氢呋喃基、四氢吡咯基、吡唑基、吡咯基、吡啶基、嘧啶基或哒嗪基任选地被 1-3 个选自卤素、C₁₋₄ 烷基、D、CN、OH、环丙基和环丁基的基团取代；

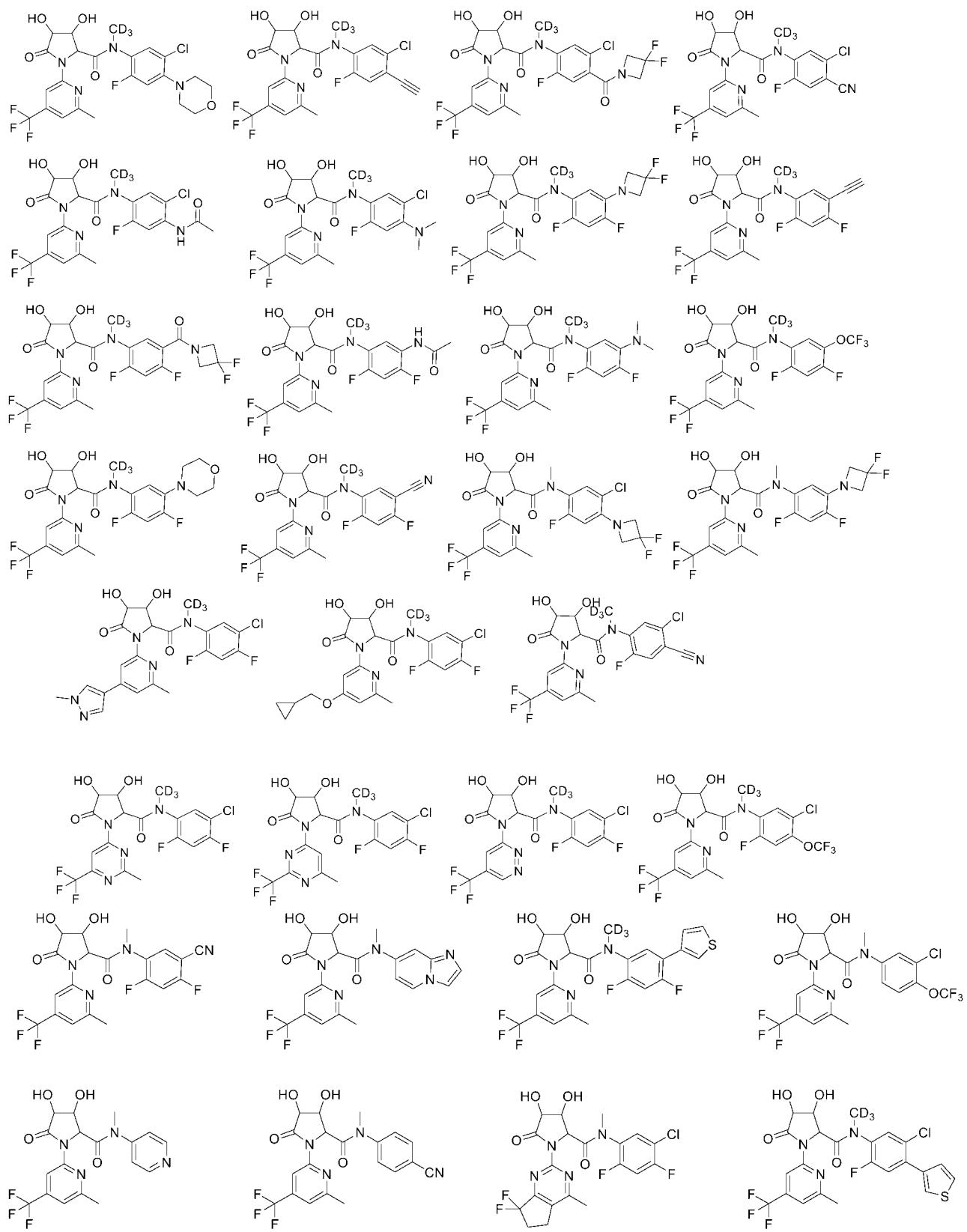
其余基团如第二或第四技术方案所述。

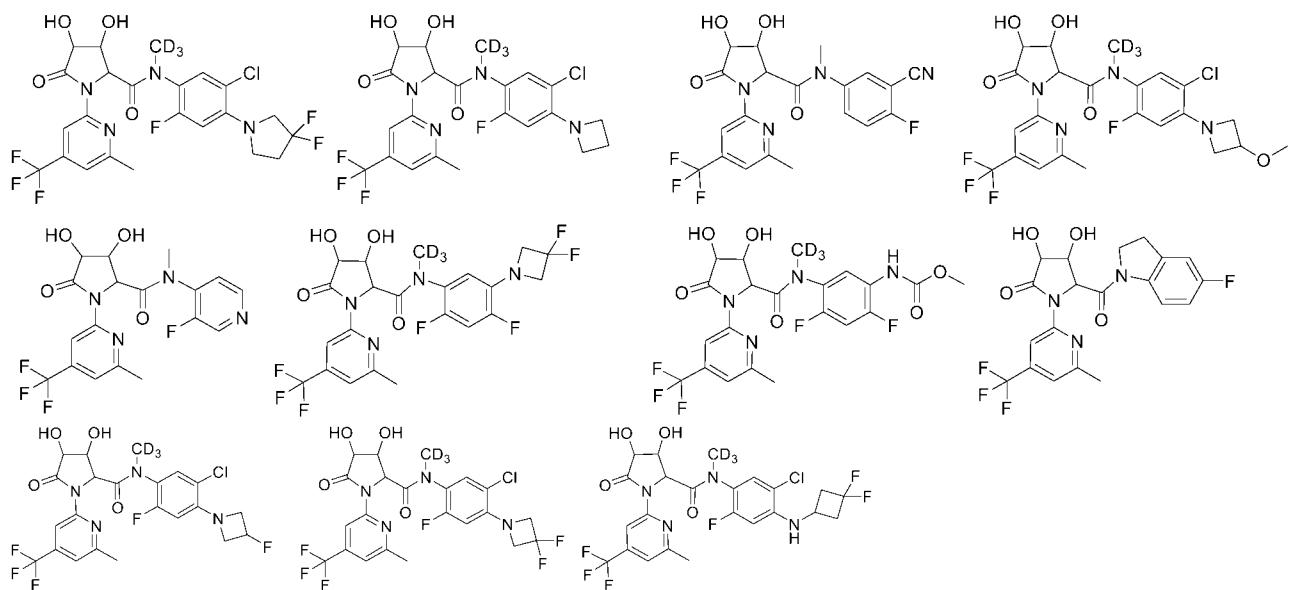
所述 C₁₋₄ 烷基包括但不限于甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、正丁基；所述 C₂₋₄ 烯基包括但不限于乙烯基、丙烯基、烯丙基、1-丁烯基、2-丁烯基、3-丁烯基；所述 C₂₋₄ 炔基包括但不限于乙炔基、丙炔基、炔丙基、1-丁炔基、2-丁炔基、3-丁炔基；所述 C₃₋₆ 环烷基包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基；所述杂环烷基包括但不限于氮杂环丁基、氧杂环丁基、吗啉基、四氢呋喃基、四氢吡咯基、氮杂环己烯基、氧杂环己烯基；所述杂芳基包括但不限于吡唑基、吡咯基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、噻唑基、噻吩基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、嘧啶并吡唑、吡嗪并吡唑、嘧啶并咪唑、吡嗪并咪唑、吲哚基、嘌呤基等。

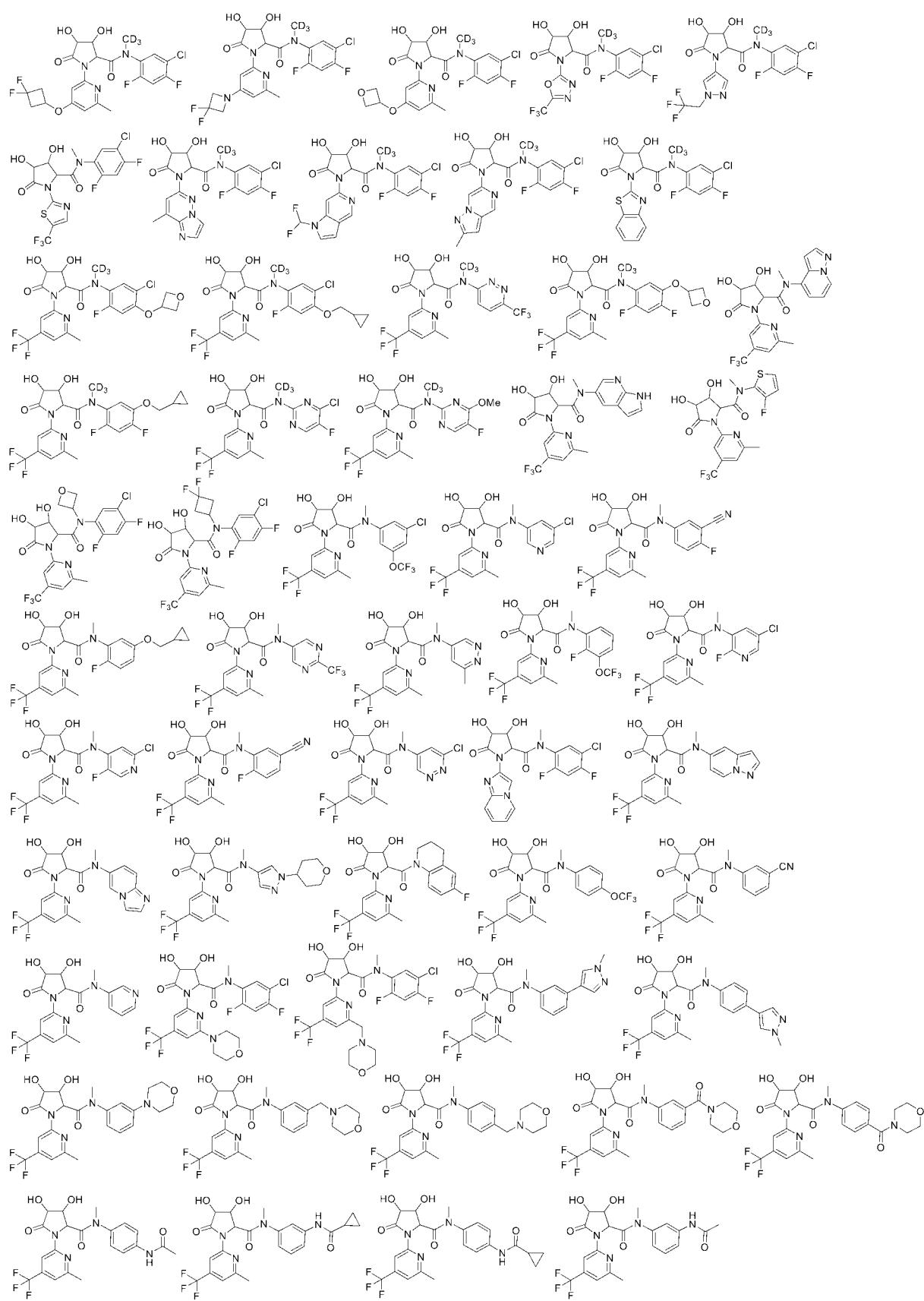
本发明提供了选自以下 I 组中结构之一的化合物，其立体异构体、氘代物或药学上可接受的盐：

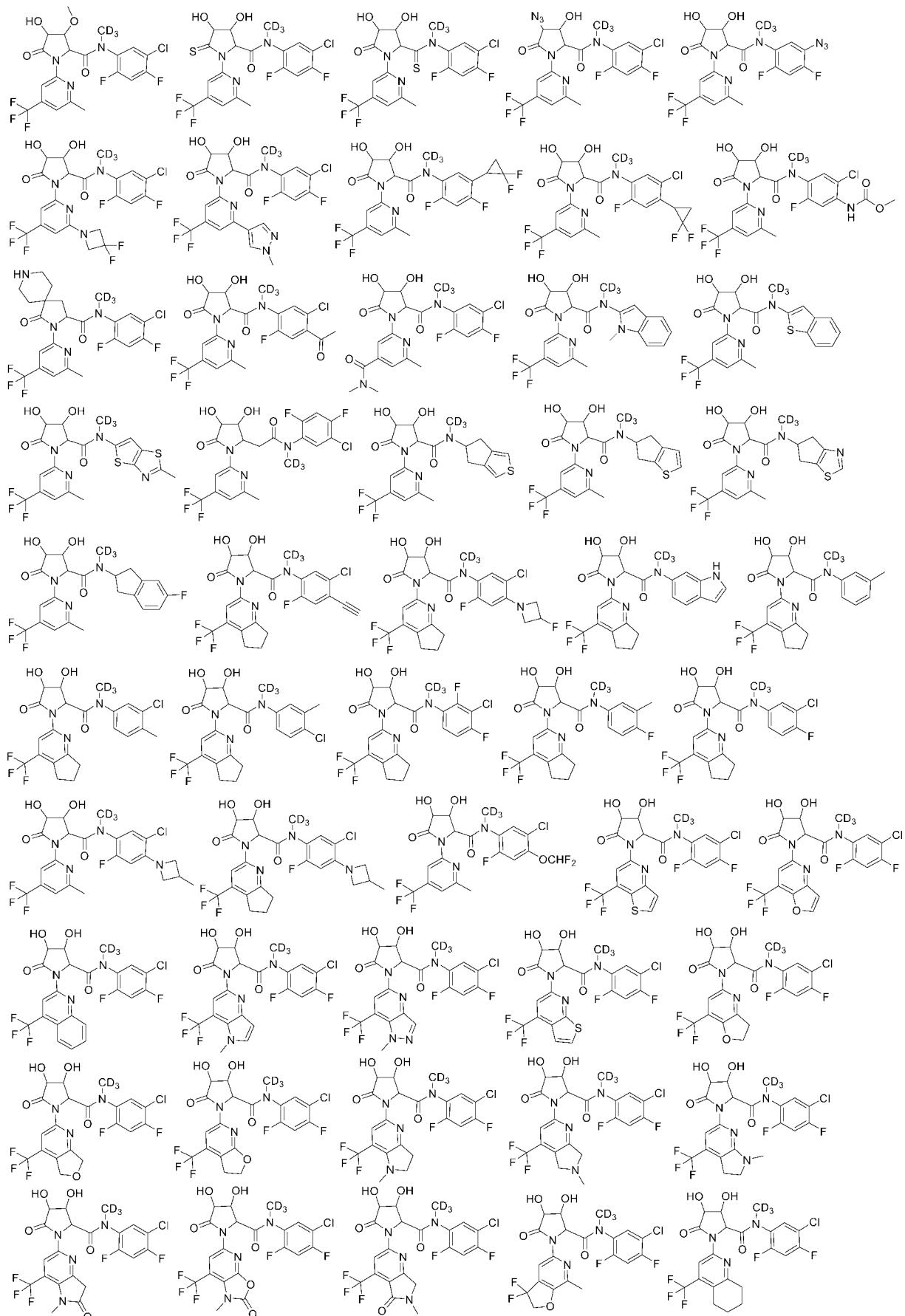
I 组：

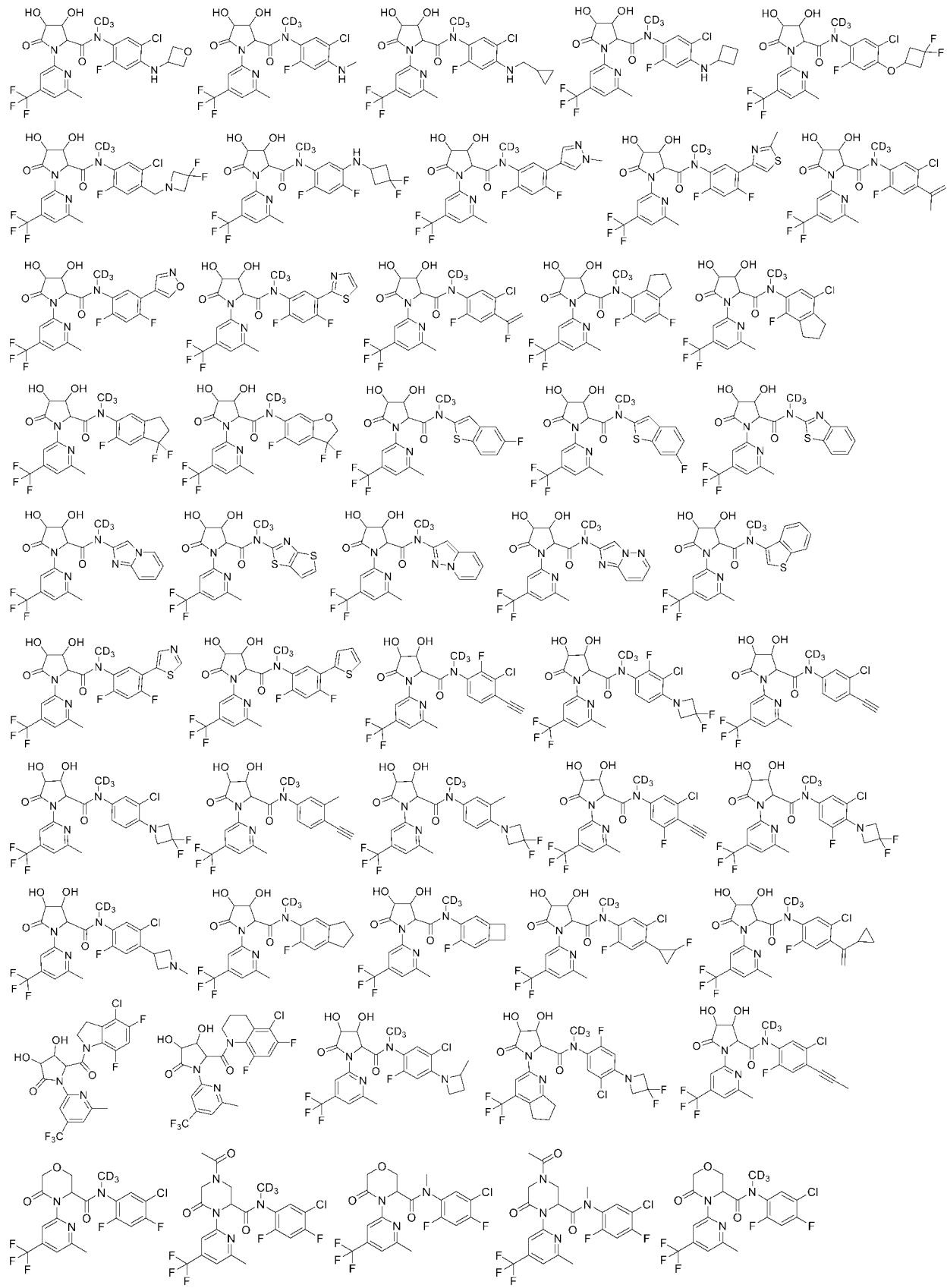


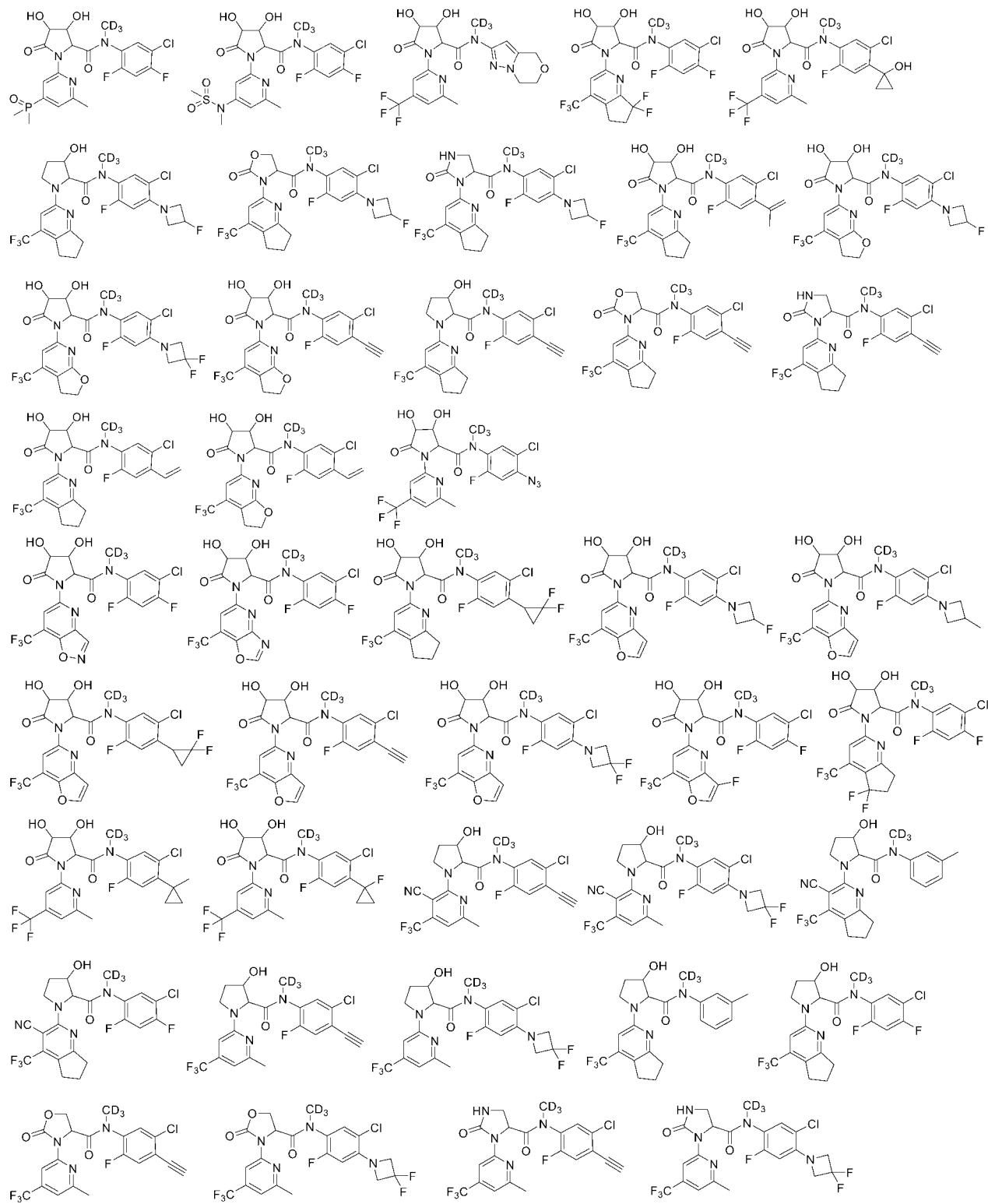


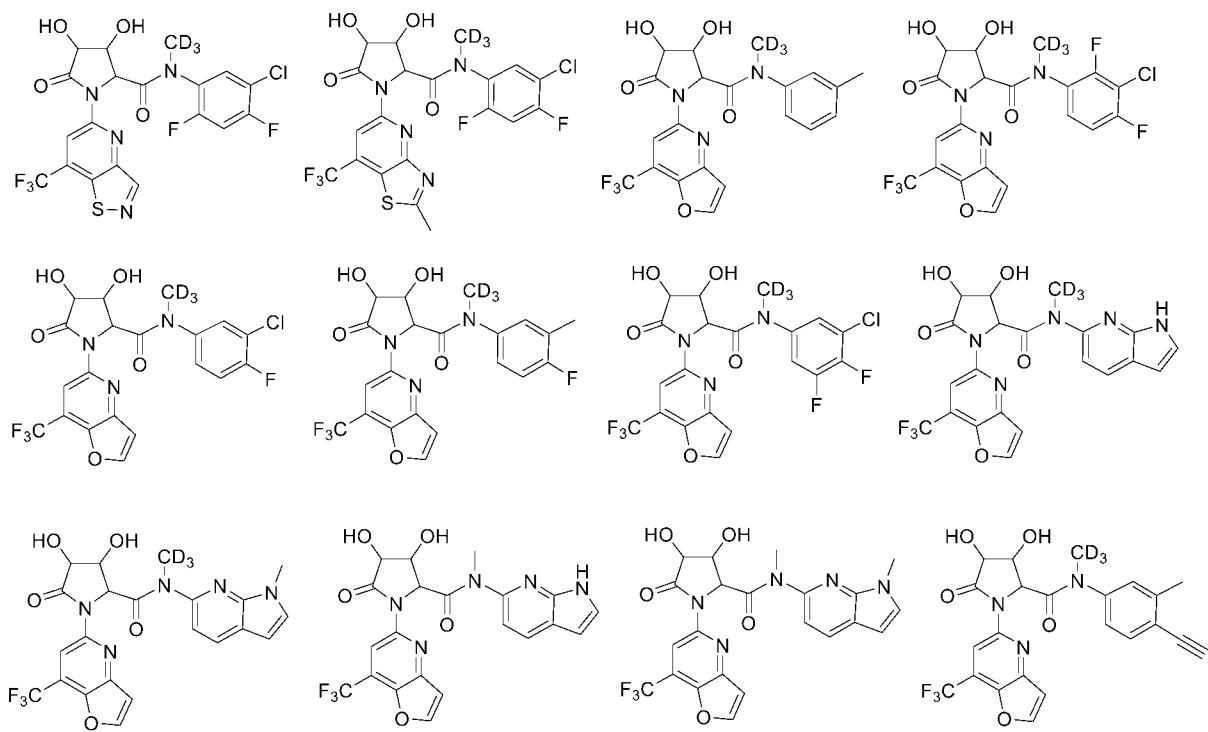


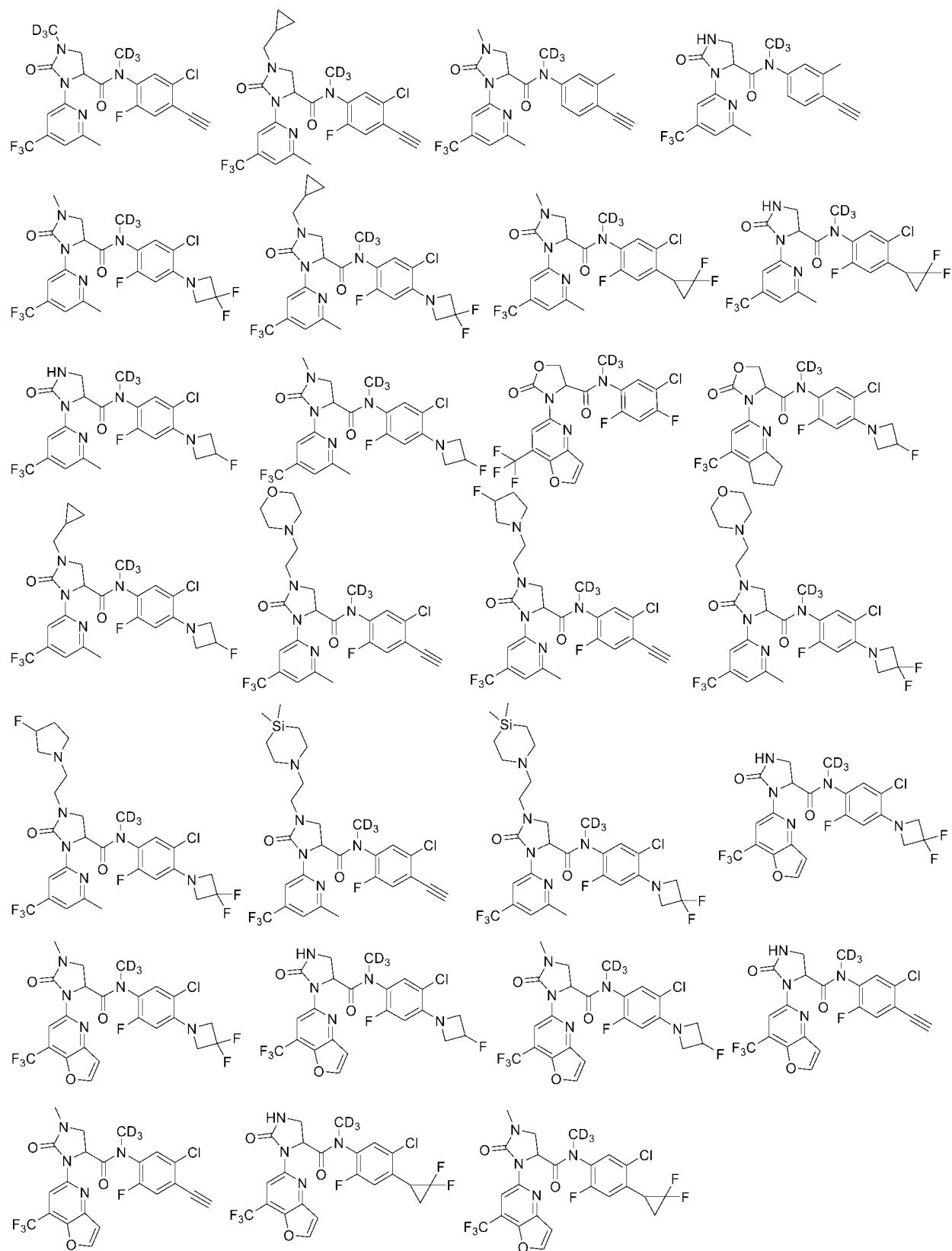


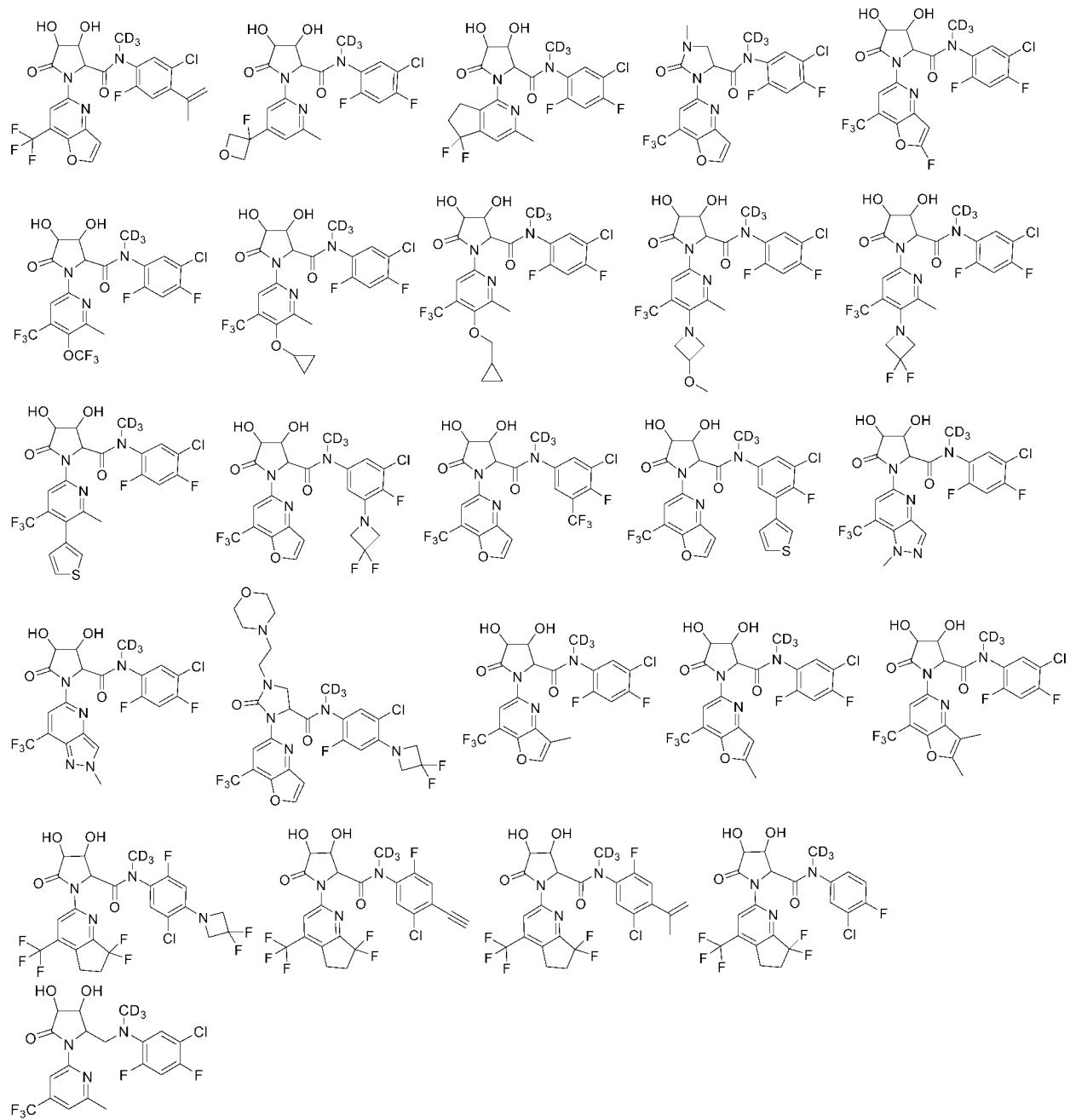


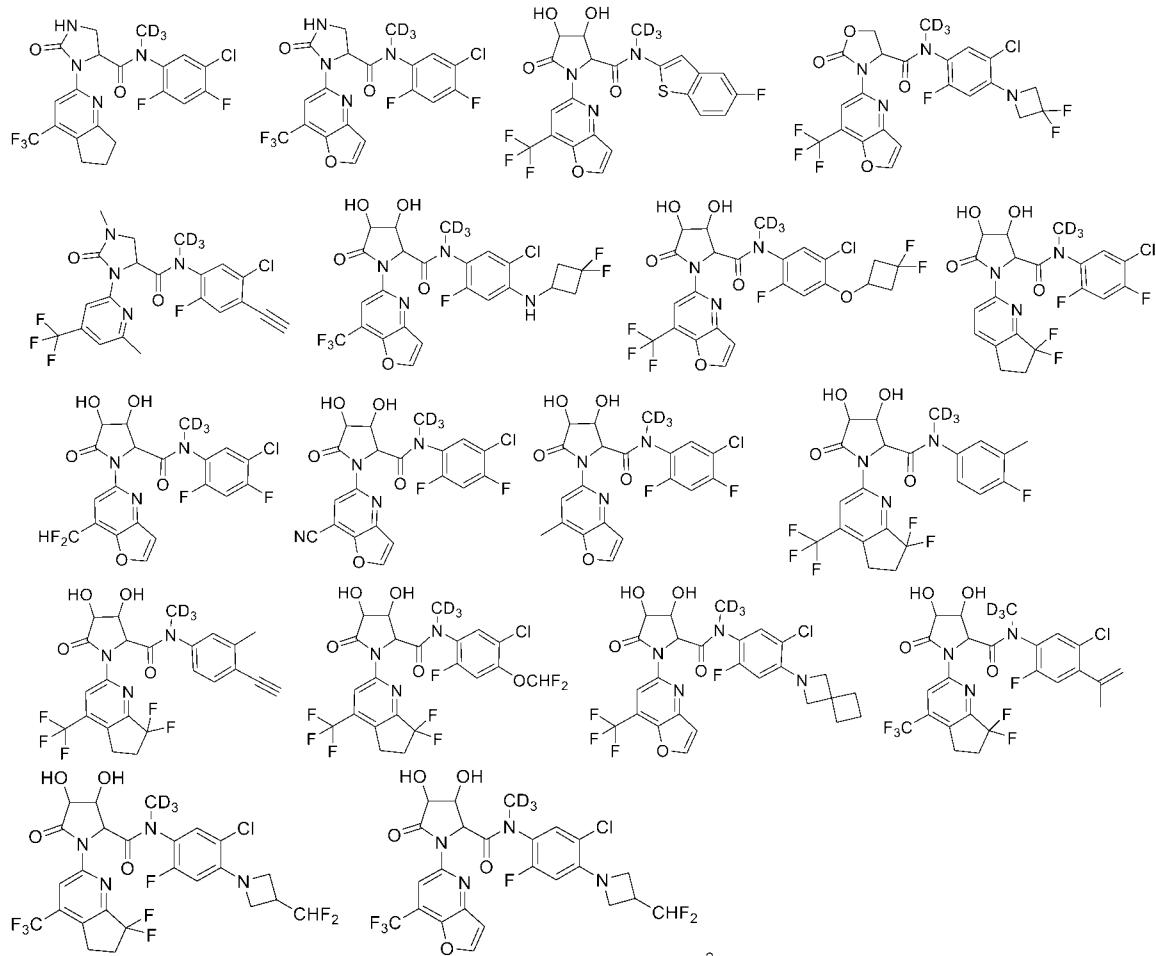






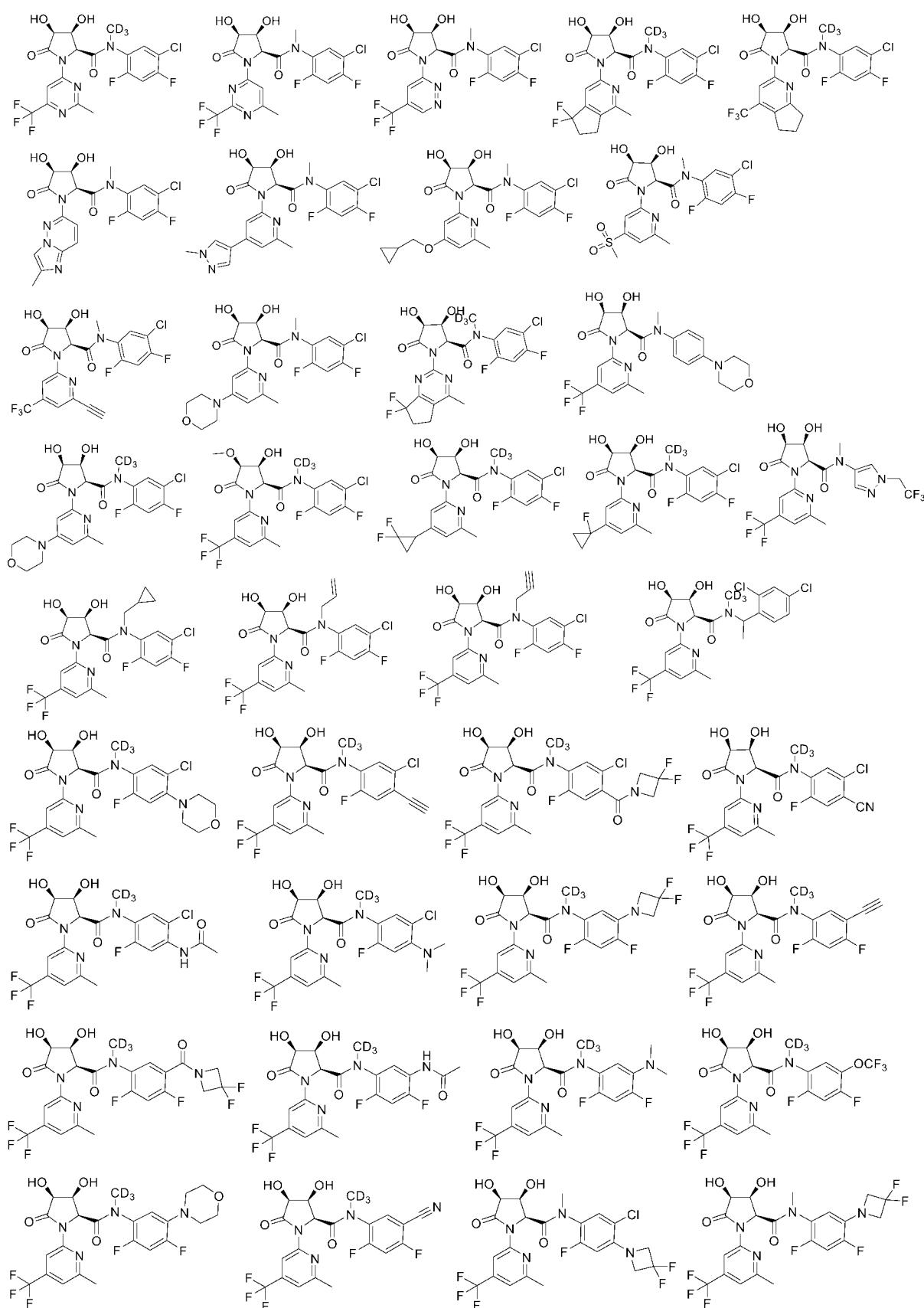


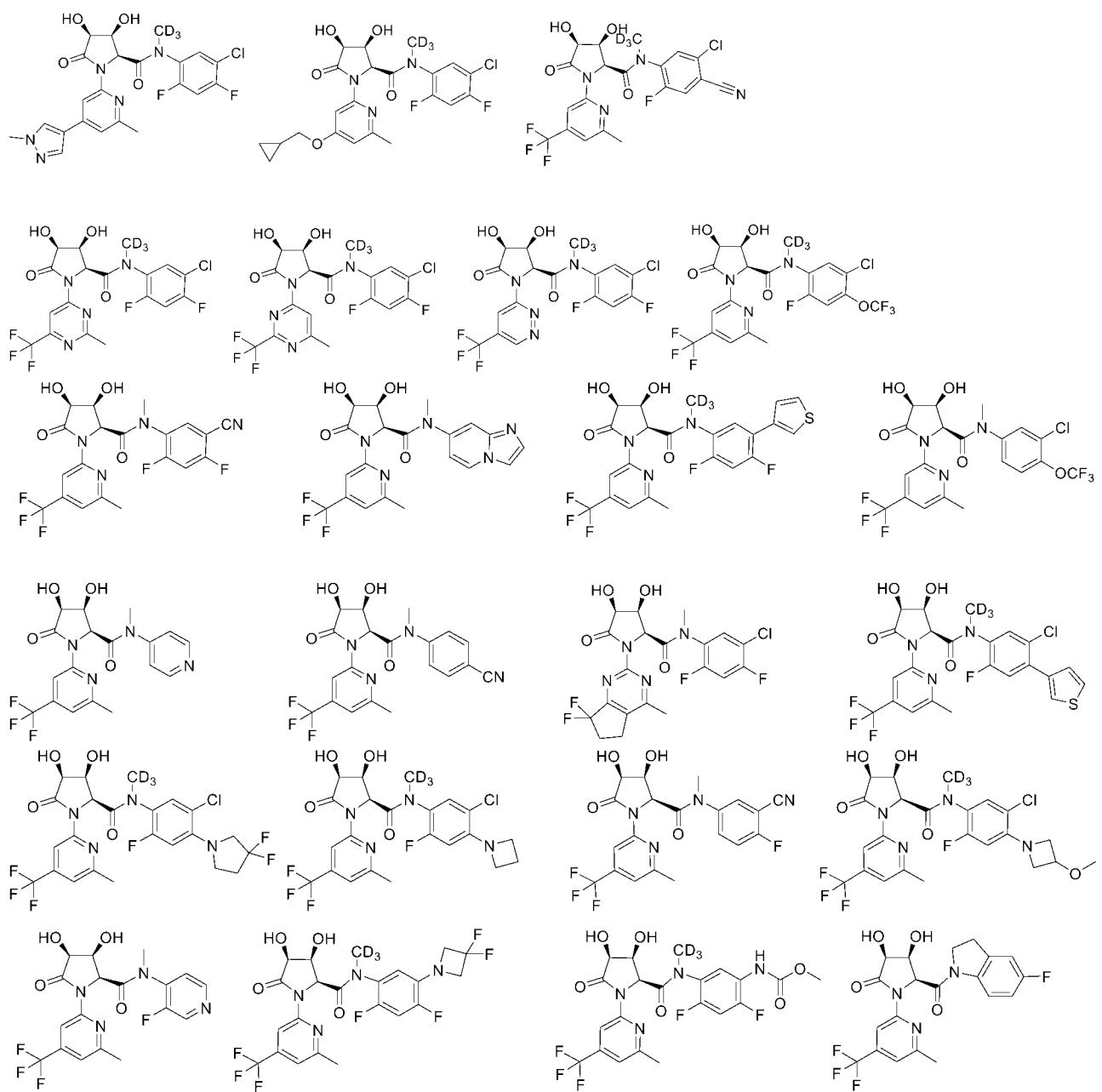


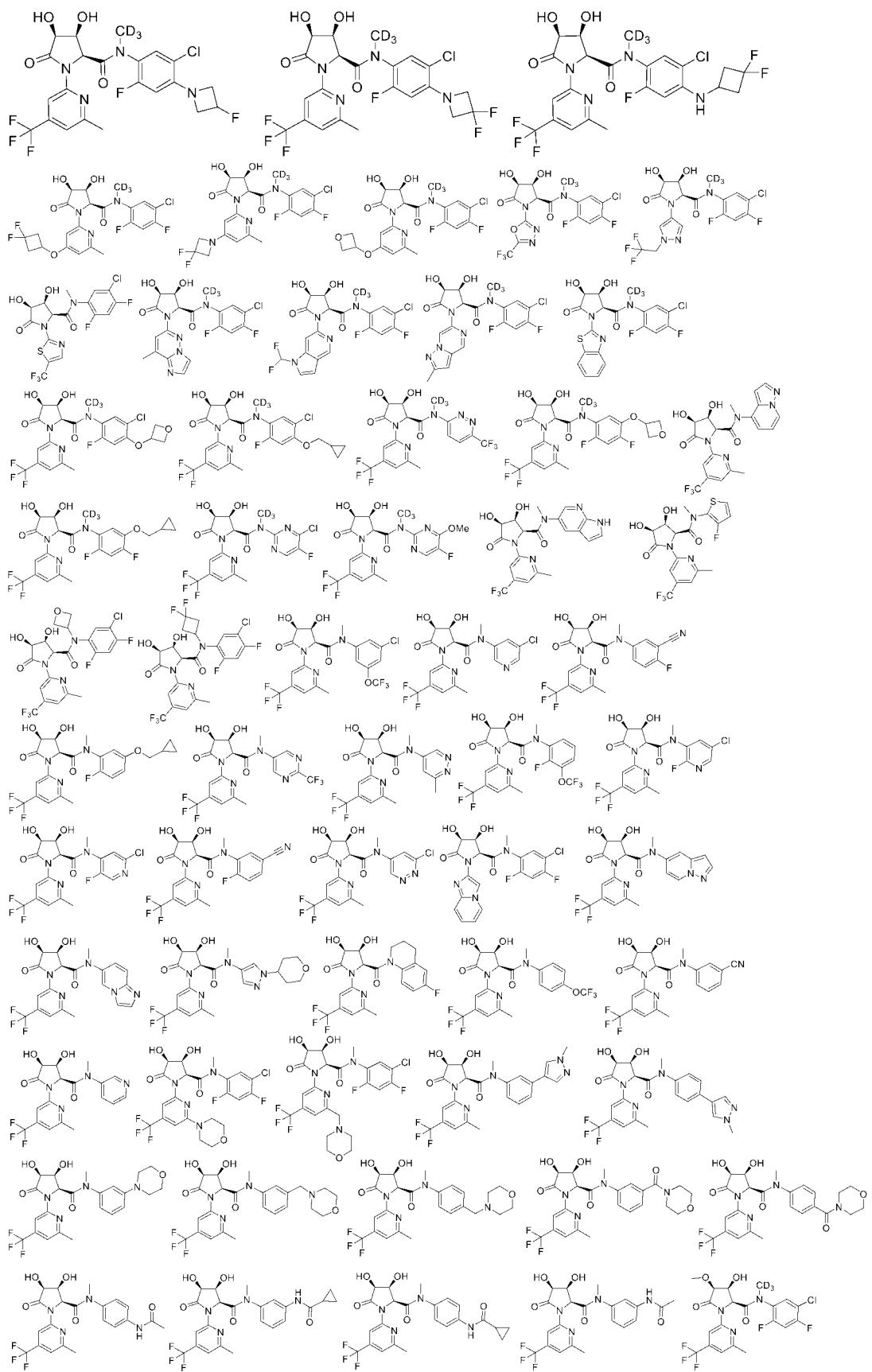


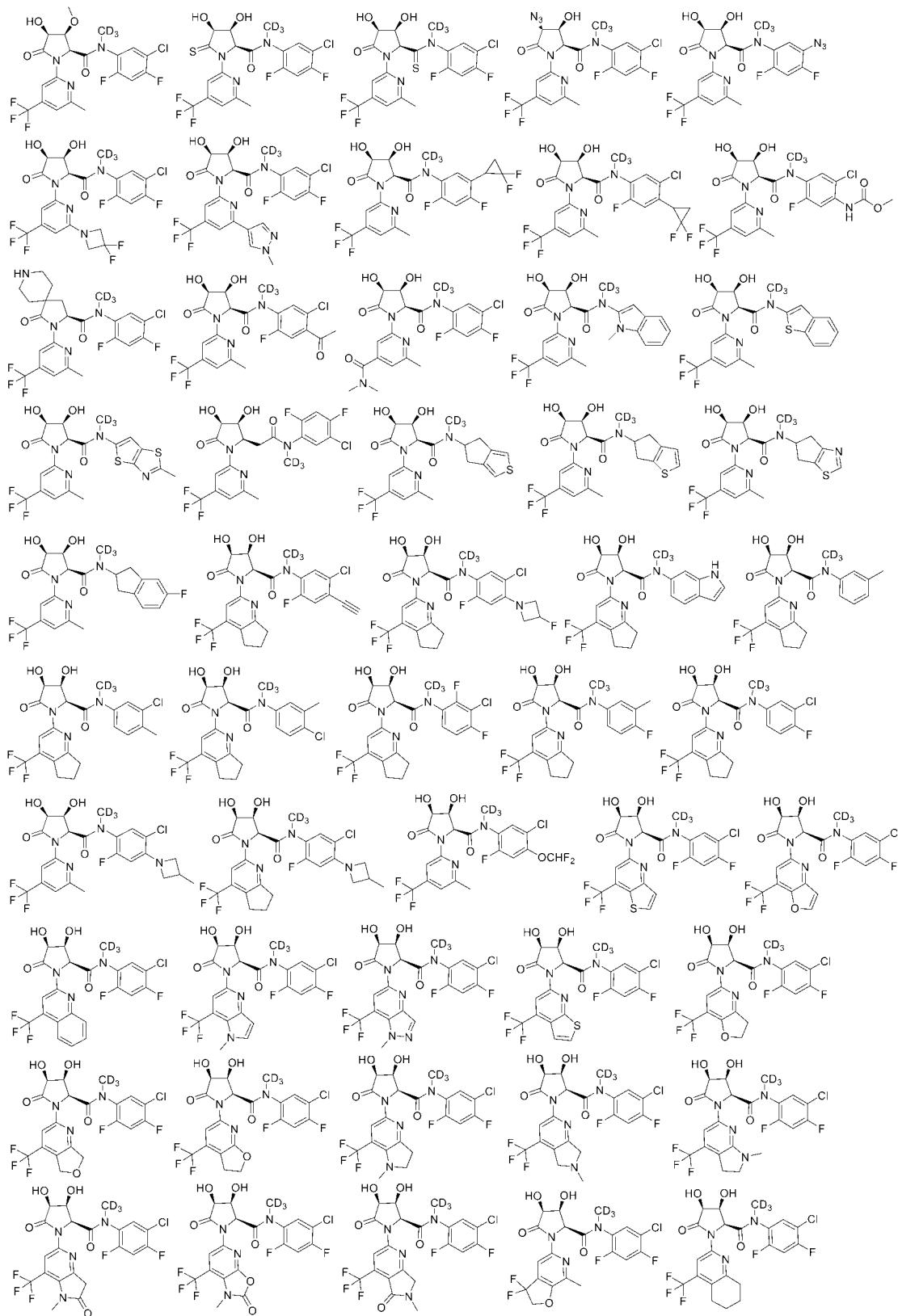
本发明还提供了选自以下 II 组结构之一的化合物，其立体异构体、氘代物或药学上可接受的盐：

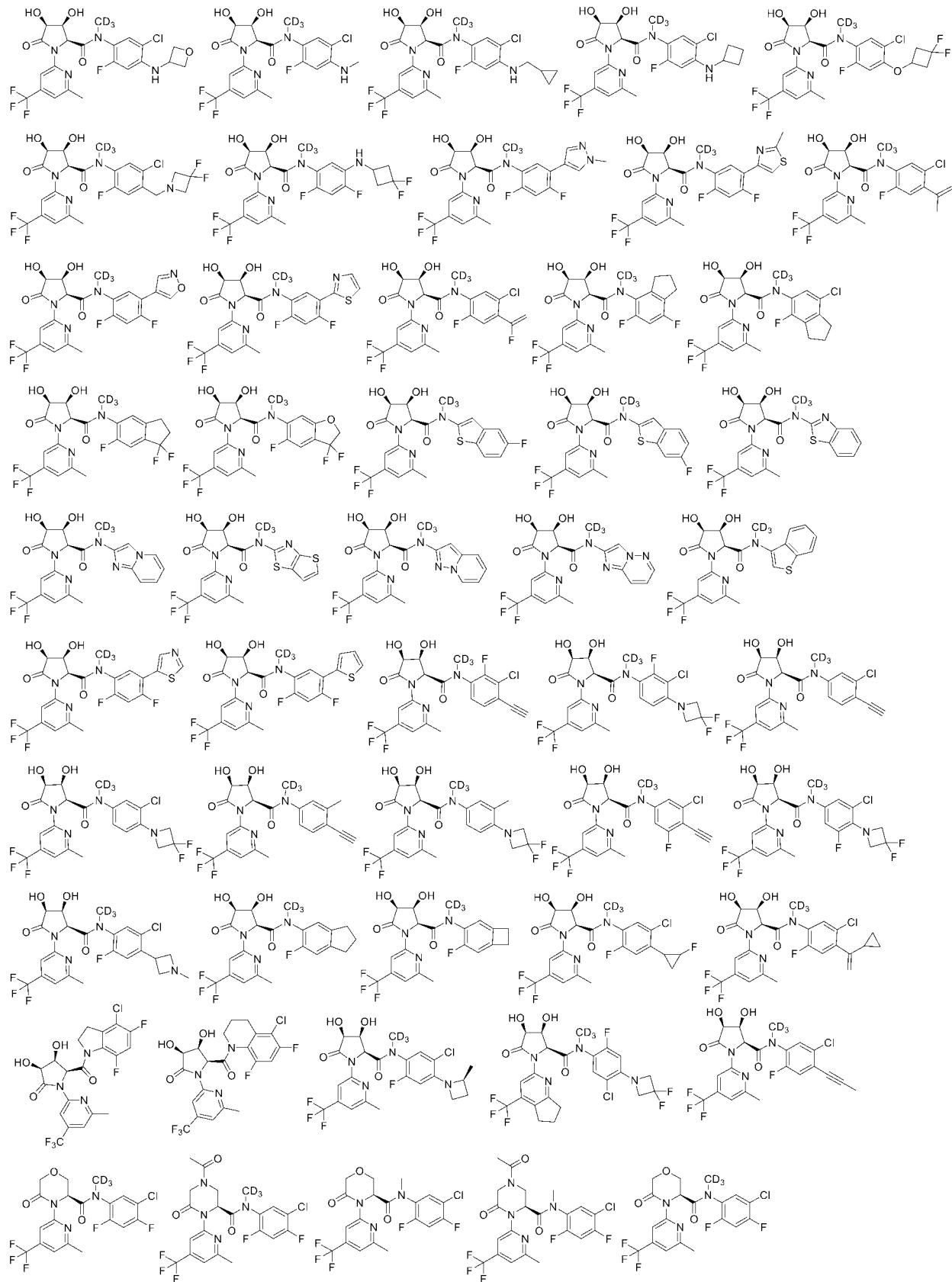
II 组：

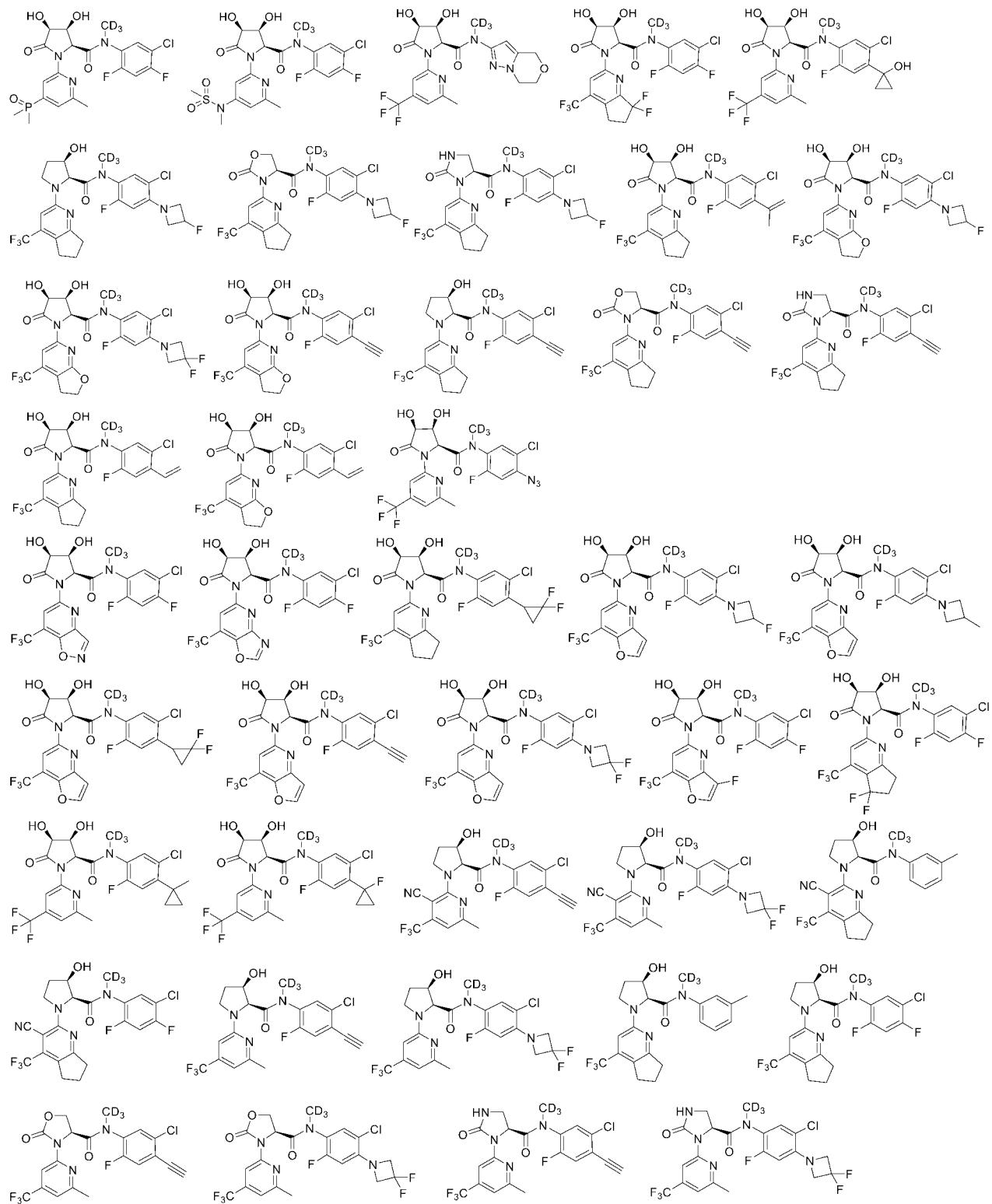


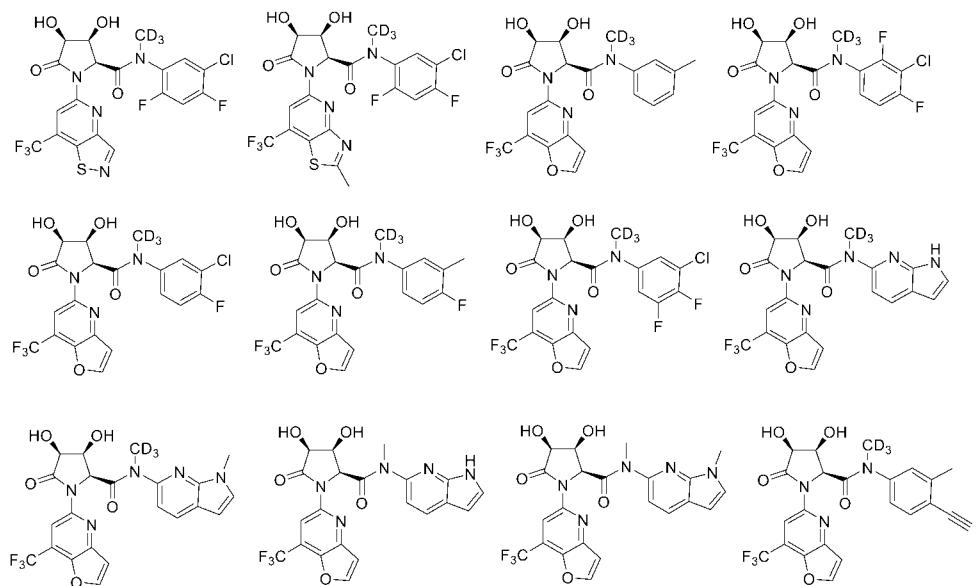


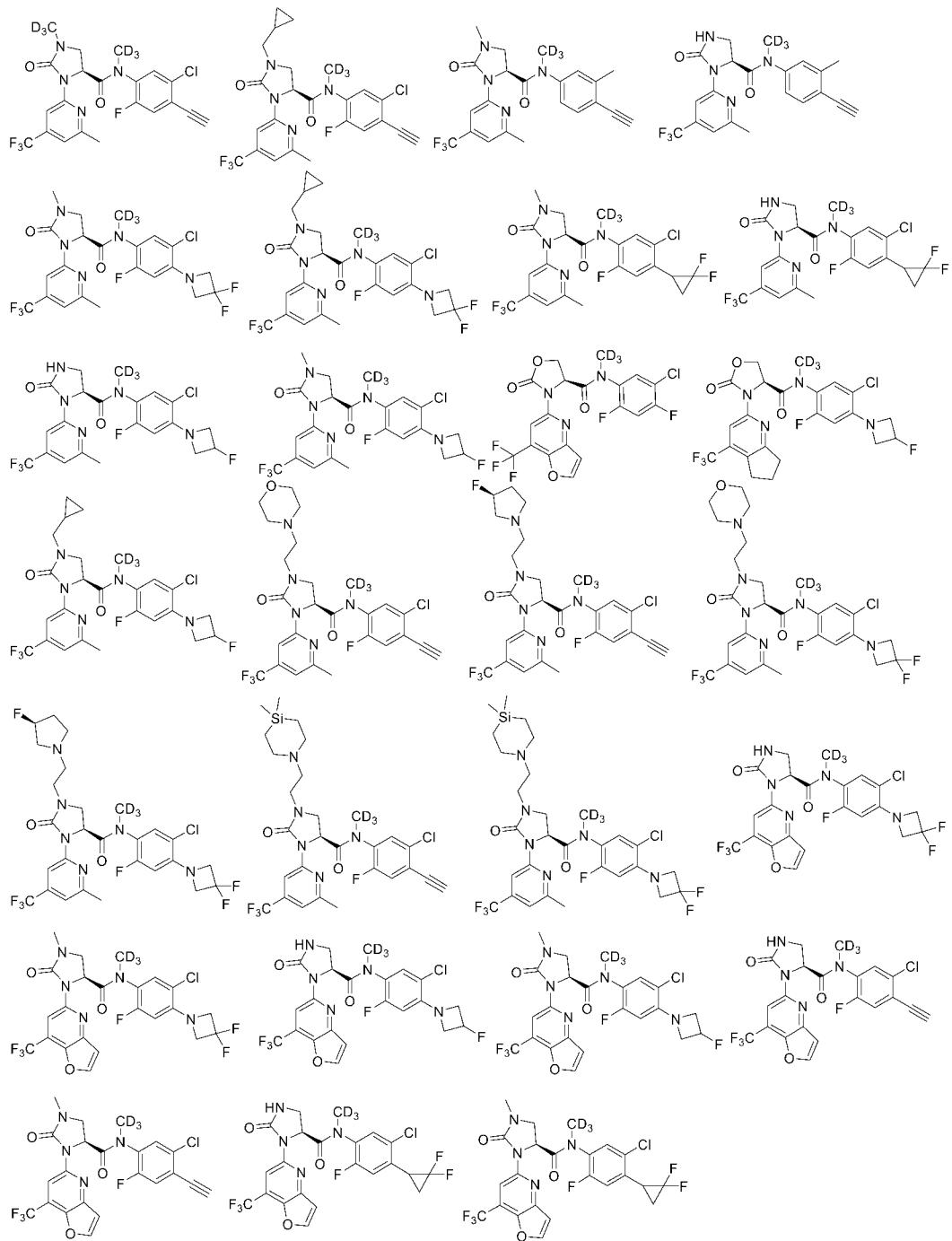


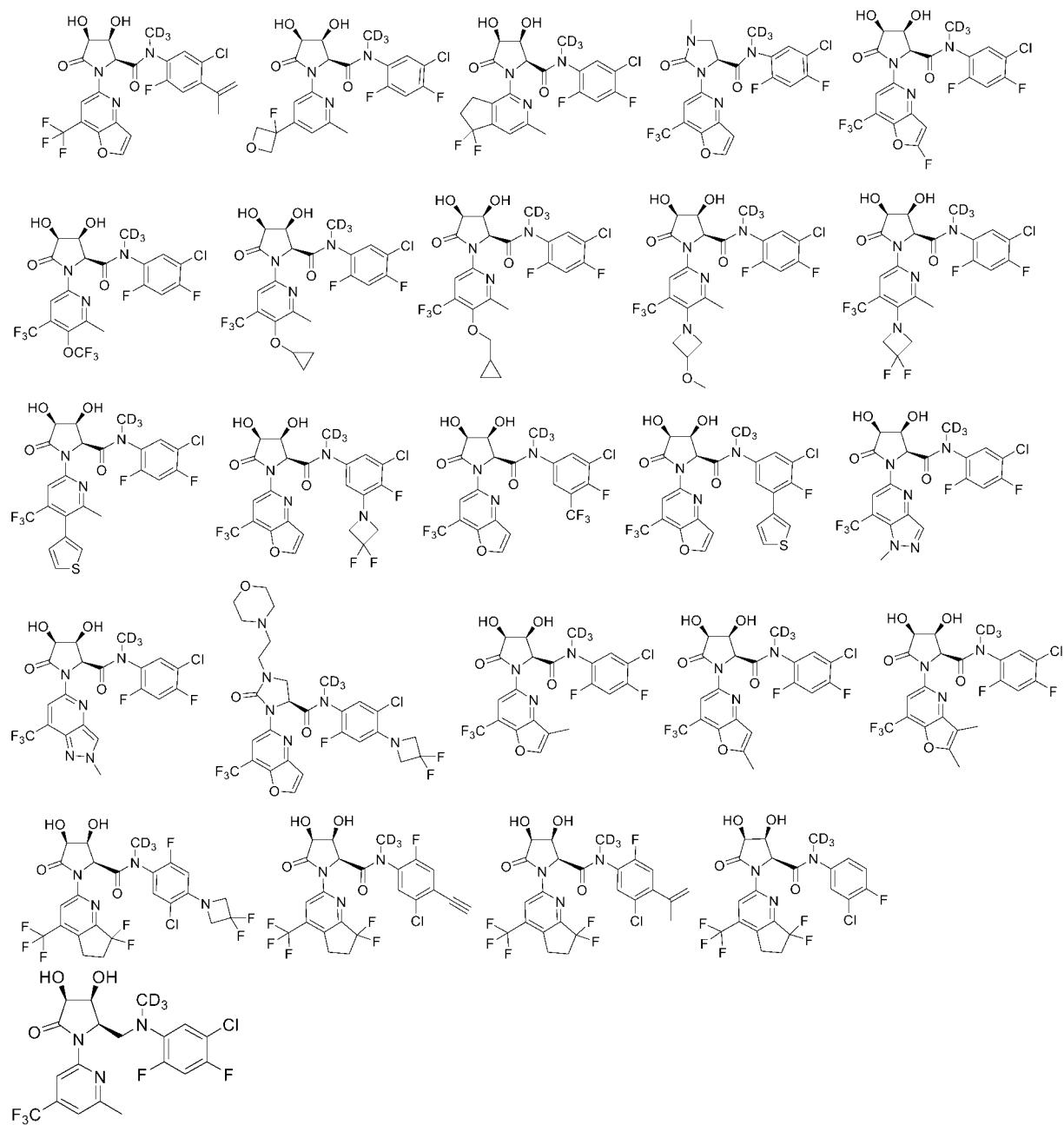


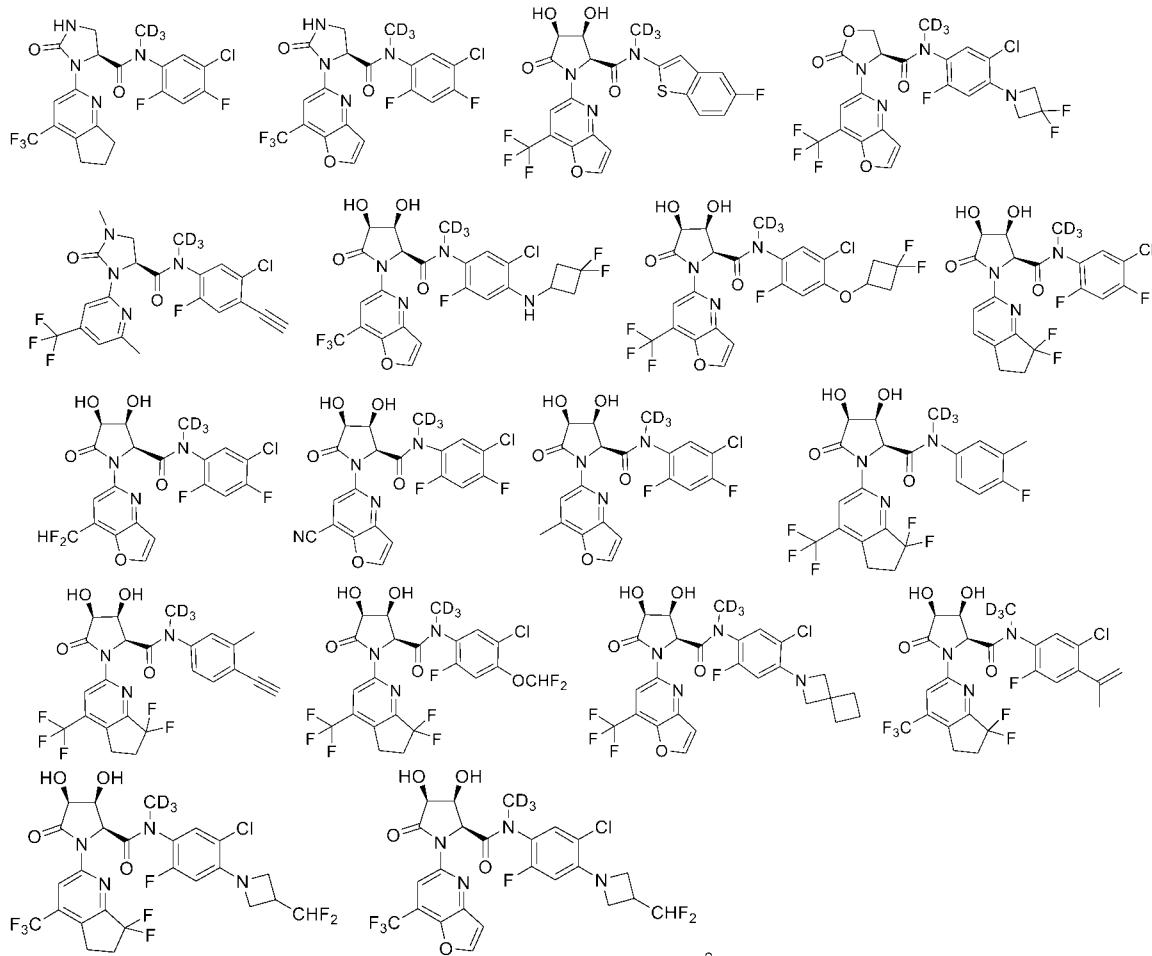












本发明还提供了一种药物组合物，其含有治疗有效量的本发明所述的任一化合物，或其立体异构体、氘代化物或药学上可接受的盐，以及药学上可接受的载体和/或辅料。

本发明还涉及一种制药用途，即本发明所述的任一化合物，或其立体异构体、氘代化物或药学上可接受的盐，或者含有它们的组合物在制备治疗 Pol0 介导的疾病的药物中的用途。本发明还涉及一种治疗用途，即本发明所述的任一化合物，或其立体异构体、氘代化物或药学上可接受的盐，或者含有它们的组合物在治疗 Pol0 介导的疾病的中的用途。

所述 Pol0 介导的疾病包括但不限于肝癌、乳腺癌、卵巢癌、肺癌、肾癌、前列腺癌、皮肤癌、膀胱癌、胰腺癌或头颈癌。

本发明涉及一种药物组合物或药物制剂，所述的药物组合物或药物制剂包含治疗有效量的本发明所述的化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、药学上可接受的盐和载体和/或辅料。该药物组合物可以为单位制剂形式(单位制剂中主药的量也被称为“制剂规格”)。

本发明还提供一种用于治疗哺乳动物的疾病的方法，其包括向所述哺乳动物给予治疗有效量的本发明所述的化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、药学上可接受的盐或药物组合物。一些实施方案中，本发明中所述哺乳动物包括人。

本申请中所述“有效量”或“治疗有效量”是指给予足够量的本申请公开的化合物，其将在某种程度上缓解所治疗的疾病或病症的一种或多种症状。在一些实施方案

中，结果是减少和/或缓和疾病的体征、症状或原因，或生物系统的任何其它希望改变。例如，针对治疗用途的“有效量”是提供临幊上显著的疾病症状降低所需的包含本申请公开的化合物的组合物的量。治疗有效量的实例包括但不限于：1-1000mg、1-900mg、1-800mg、1-700mg、1-600mg、1-500mg、1-400mg、1-300mg、1-250mg、1-200mg、1-150mg、1-125mg、1-100mg、1-80mg、1-60mg、1-50mg、1-40mg、1-25mg、1-20mg、5-1000mg、5-900mg、5-800mg、5-700mg、5-600mg、5-500mg、5-400mg、5-300mg、5-250mg、5-200mg、5-150mg、5-125mg、5-100mg、5-90mg、5-70mg、5-80mg、5-60mg、5-50mg、5-40mg、5-30mg、5-25mg、5-20mg、10-1000mg、10-900mg、10-800mg、10-700mg、10-600mg、10-500mg、10-450mg、10-400mg、10-300mg、10-250mg、10-200mg、10-150mg、10-125mg、10-100mg、10-90mg、10-80mg、10-70mg、10-60mg、10-50mg、10-40mg、10-30mg、10-20mg；20-1000mg、20-900mg、20-800mg、20-700mg、20-600mg、20-500mg、20-400mg、20-350mg、20-300mg、20-250mg、20-200mg、20-150mg、20-125mg、20-100mg、20-90mg、20-80mg、20-70mg、20-60mg、20-50mg、20-40mg、20-30mg；50-1000mg、50-900mg、50-800mg、50-700mg、50-600mg、50-500mg、50-400mg、50-300mg、50-250mg、50-200mg、50-150mg、50-125mg、50-100mg；100-1000mg、100-900mg、100-800mg、100-700mg、100-600mg、100-500mg、100-400mg、100-300mg、100-250mg、100-200mg；

在一些实施方案中，该药物组合物包括但不限于：1-1000mg、5-500mg、10-250mg、50-250mg、100-200mg、1mg、1.25mg、2.5mg、5mg、10mg、12.5mg、15mg、20mg、25mg、30mg、35mg、40mg、45mg、50mg、60mg、70mg、80mg、90mg、100mg、120mg、125mg、150mg、200mg、250mg、300mg、400mg、500mg、600mg、700mg、800mg、900mg、1000mg 的本发明化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、药学上可接受的盐。

一种用于治疗哺乳动物的疾病的方法，所述方法包括给予受试者治疗有效量的本发明化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、药学上可接受的盐，治疗有效量优选1-1000mg，所述的疾病优选肝癌、乳腺癌、卵巢癌、肺癌、肾癌、前列腺癌、皮肤癌、膀胱癌、胰腺癌或头颈癌。

一种用于治疗哺乳动物的疾病的方法所述方法包括，将药物本发明化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、药学上可接受的盐以1-1000mg/天的日剂量给予受试者，所述日剂量可以为单剂量或分剂量，在一些实施方案中，日剂量包括但不限于：1-1000mg/天、1-300mg/天、5-500mg/天、10-500mg/天、10-400mg/天、10-300mg/天、10-100mg/天、20-400mg/天、20-200mg/天、20-100mg/天、50-500mg/天、50-250mg/天、50-200mg/天、50-150mg/天、50-100mg/天、100-500mg/天、100-300mg/天、100-200mg/天；

在一些实施方案中，日剂量包括但不限于：1mg/天、2.5mg/天、5mg/天、10mg/天、12.5mg/天、15mg/天、20mg/天、25mg/天、30mg/天、35mg/天、40mg/天、45mg/

天、50mg/天、60mg/天、70mg/天、80mg/天、90mg/天、100mg/天、120mg/天、150mg/天、200mg/天、250mg/天、300mg/天、400mg/天、500mg/天、1000mg/天。

本发明涉及一种试剂盒，该试剂盒可以包括单剂量或多剂量形式的组合物，该试剂盒包含本发明化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、药学上可接受的盐，本发明化合物的或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、药学上可接受的盐量与上述药物组合物中其量相同。

本发明中本发明化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物、药学上可接受的盐的量在每种情况下以游离碱的形式换算。

“制剂规格”是指每一支、片或其他每一个单位制剂中含有主药的重量。

合成路线

本领域技术人员可以结合已知的有机合成技术制备本发明的化合物，其起始原料为市售化学品和(或)化学文献中所述的化合物。“市售化学品”是从正规商业来源获得的，供应商包括：泰坦科技、安耐吉化学、上海德默、成都科龙化工、韶远化学科技、南京药石、药明康德和百灵威科技等公司。

通过美国化学会化学文摘社制备的已知化学物质的索引，可以选择性地识别特定和类似的反应物，这些索引可在大多数公共图书馆和大学图书馆以及在线获得。已知但在目录中不可商购的化学品可选地由定制化学合成工厂制备，其中许多标准化学供应工厂提供定制合成服务。

术语

在本发明未特殊说明的情况下，本发明的术语具有以下含义：

本发明所述基团和化合物中所涉及的碳、氢、氧、硫、氮或卤素均包括它们的同位素，及本发明所述基团和化合物中所涉及的碳、氢、氧、硫、氮或卤素任选进一步被一个或多个它们对应的同位素所替代，其中碳的同位素包括¹²C、¹³C 和¹⁴C，氢的同位素包括氕(H)、氘(氘，又称为重氢)、氚(T，又称为超重氢)，氧的同位素包括¹⁶O、¹⁷O 和¹⁸O，硫的同位素包括³²S、³³S、³⁴S 和³⁶S，氮的同位素包括¹⁴N 和¹⁵N，氟的同位素¹⁹F，氯的同位素包括³⁵Cl 和³⁷Cl，溴的同位素包括⁷⁹Br 和⁸¹Br。

“卤素”在本文中是指 F、Cl、Br、I 或者它们的同位素。

“卤代”或“卤素取代”是指被一个以上选自 F、Cl、Br、I 或者它们的同位素取代，卤素取代基数量的上限等于被取代基团可被取代的氢数之和，在未作特殊限定下，卤素取代基数量为 1 至该上限之间的任意整数，当卤素取代基数量大于 1 时，可以是相同或不同的卤素进行取代。通常包括 1-5 个卤素取代、1-3 卤素取代、1-2 个卤素取代、1 个卤素取代的情形。

“D”、“氘”是指氢(H)的同位素氘。

“氘代”或“氘代物”是指烷基、环烷基、亚烷基、芳基、杂芳基、巯基、杂环烷基、烯基、炔基等基团上的氢原子被至少一个氘原子取代的情形，氘代的数量上限等于被取代基团可被取代的氢数之和，在未作特殊限定下，氘代数量为 1 至该上限之间的任意整数，例如 1-20 个氘原子取代、1-10 个氘原子取代、1-6 个氘原子取代、1-3 个氘原子取代、1-2 个氘原子取代或 1 个氘原子取代。

“C_{x-y}”基团是指包含 x 至 y 个碳原子的基团，比如“C₁₋₆ 烷基”指包含 1-6 个碳原子的烷基。

“烷基”是指一价的直链或支链饱和脂肪族烃基。通常为 1 至 20 个碳原子的烷基，或者 1 至 8 个碳原子的烷基，或者 1 至 6 个碳原子的烷基，或者 1 至 4 个碳原子的烷基。非限制性实施例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、新丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、新戊基、正己基等，烷基可以进一步被取代基取代。

“亚烷基”是指二价的直链和支链饱和烷基。亚烷基实施例包括但不限于亚甲基、亚乙基等。

“卤代烷基”是指烷基中的一个或多个氢被一个或多个卤素原子(如氟、氯、溴、碘或其同位素)替代的情形，卤素取代基的数量的上限等于烷基中可被取代的氢数之和，在未作特殊限定下，卤素取代基数量为 1 至该上限之间的任意整数。通常烷基被 1-5 个卤素取代或者 1-3 卤素取代或者 1-2 个卤素取代或 1 个卤素取代；当卤素取代基数量大于 1 时，可以是相同或不同的卤素进行取代；具体示例包括但不限于-CF₃、-CH₂Cl、-CH₂CF₃、-CCl₂、CF₃ 等。

“烷氧基”或“烷基氧基”是指-O-烷基。例如-O-C₁₋₈ 烷基、-O-C₁₋₆ 烷基、-O-C₁₋₄ 烷基或-O-C₁₋₂ 烷基。具体的非限制性实施例包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、正戊氧基、正己氧基、环丙氧基和环丁氧基等；所述的烷氧基可以任选被取代基取代。

“卤代烷氧基”是指-O-卤代烷基。例如-O-卤代 C₁₋₈ 烷基、-O-卤代 C₁₋₆ 烷基、-O-卤代 C₁₋₄ 烷基或-O-卤代 C₁₋₂ 烷基；卤素取代基的数量的上限等于被取代基团可被取代的氢数之和，在未作特殊限定下，卤素取代基数量为 1 至该上限之间的任意整数，优选 1-5 个卤素取代、1-3 卤素取代、1-2 个卤素取代、1 个卤素取代；当卤素取代基数量大于 1 时，可以是相同或不同的卤素进行取代；非限制性实施例包括一氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、二氟乙基氧基等。

“烯基”是指包含至少一个碳碳双键(C=C)的直链烃基或支链烃基，通常包含 2 至 18 个碳原子，如 2 至 8 个碳原子，进一步如 2 至 6 个碳原子，再进一步如 2 至 4 个碳原子，其示例包括但不限于乙烯基、烯丙基、1-丙烯基、2-丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、1-戊烯基、2-戊烯基、3-戊烯基、4-戊烯基、1-甲基-1-丁烯基、2-甲基-1-丁烯基、2-甲基-3-丁烯基、1-己烯基、2-己烯基、3-己烯基、4-己烯基、5-己烯基、1-甲基-1-戊烯基、2-甲基-1-戊烯基、1-庚烯基、2-庚烯基、3-庚烯基、4-庚烯基、1-辛烯基、3-辛烯基、1-壬烯基、3-壬烯基、1-癸烯基、4-癸烯基、1,3-丁二烯、1,3-戊二烯、1,4-戊二烯和 1,4-己二烯等；所述的烯基可以任选进一步被取代基取代。

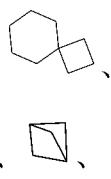
“亚烯基”是指直链或支链的、含有至少一个碳碳双键(C=C)的二价不饱和烃基，通常包含 2 至 18 个碳原子，如 2 至 8 个碳原子，进一步如 2 至 6 个碳原子，再进一步如 2 至 4 个碳原子，非限制性实施例包括亚乙炔基，所述的亚烯基可以任选地被取代基取代。

“炔基”是指含有至少一个碳碳三键(C≡C)的直链烃基或支链烃基，通常包含 2 至 18 个碳原子，进一步包含 2 至 8 个碳原子，进一步包含 2 至 6 个碳原子，再进一步包含 2 至 4 个的碳原子，其示例包括但不限于乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、丁炔基、2-丁炔基、3-丁炔基、1-甲基-2-丙炔基、4-戊炔基、3-戊炔基、1-甲基-2-丁炔基、2-己炔基、3-

己炔基、2-庚炔基、3-庚炔基、4-庚炔基、3-辛炔基、3-壬炔基和4-癸炔基等；所述的炔基可以任选地被取代基取代。

“亚炔基”是指直链或支链的、含有碳碳三键(C≡C)的二价不饱和烃基，通常包含2至18个碳原子，进一步包含2至8个碳原子，进一步包含2至6个碳原子，进一步包含2-4个碳原子，非限制性实施例包括亚乙炔基、亚丙炔基、亚丁炔基，所述的亚炔基可以任选地被取代基取代。

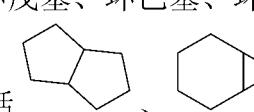
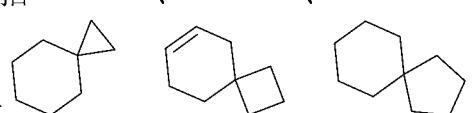
“环烷基”是指饱和或部分不饱和的、不含环杂原子的、非芳香性的碳环烃基。环烷基可以是单环、双环或多环，双环或多环可以是并环、螺环、桥环或其组合形式，双环或多环中可以包括一个及以上的芳环，但环系统整体不具有芳香性，连接位点可以在芳环上或非芳香环上。通常环烷基含有3至20个碳原子，进一步含有3-8个碳原子，更进一步含有3-6个碳原子；当为单环环烷基时，含有3-15个碳原子，或者3-10个碳原子，或者3-8个碳原子，或者3-6个碳原子；当为双环或多环环烷基时，含有5-12个碳原子，或者含有5-11个碳原子，或者含有6-10个碳原子；非限制性实施例包括环丙

基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、丁烯基、环戊烯基、环己烯基、等，环烷基可以任选地被取代基取代。

“亚环烷基”是指环烷基的二价基团。

“芳基”是指具有芳香性不含有杂原子的碳环，包括单环芳基和稠环芳基。通常含有6至14个碳原子，进一步含有6至10个碳原子。非限制性实施例包含苯基、萘基、蒽基、菲基，芳基可以任选地被取代基取代。

“碳环”或“碳环基”是指饱和的、部分不饱和的或者芳香的碳环，其含义包括芳基和环烷基。碳环可以是单环、双环或多环，双环或多环包括桥环、并环和螺环以及它们的组合形式。碳环通常有3至12个碳原子，或者3-10个碳原子，或者3-6个碳原子。非限制性实施例中，单环碳环包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基或苯基等，

双环桥环包括等，双环并环包括等，双环螺环包括等，碳环可以任选被取代基所取代。

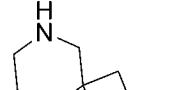
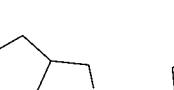
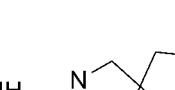
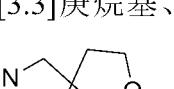
“杂环烷基”是指包含1、2、3或者4个选自N、S、O杂原子的饱和或部分不饱和的非芳香性碳环。杂环烷基可以是单环、双环或多环，双环或多环可以是桥环、并环、螺环或其组合形式，双环或多环中可以包括一个及以上的芳环或杂芳环，但环系统整体不具有芳香性，连接位点可以在芳香环上或非芳香环上。通常杂环烷基为3至20元环，当为单环杂环烷基时，通常为3至15元环，或者3-10元环，或者3-8元环，或者3-6元环；当为双环或多环杂环烷基时，通常为5-12元环，或者5-11元环，或者6-9元环。其中的杂原子N、S包括其氧化态。杂环烷基的非限制性实施例包括氮杂环丁

基、吗啉基、哌嗪基、哌啶基、四氢吡喃基、氧杂环丁基、吡喃基、氮杂环戊烯基、氮杂环己烯基、氧杂环戊烯基、氧杂环己烯基等，杂环烷基可以任选地被取代基取代。

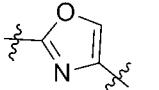
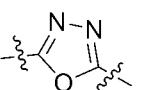
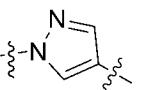
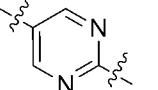
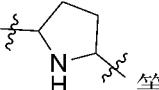
“杂芳环”或“杂芳基”未特殊说明时，是指包含 1 至 4 个选自 N、O 或 S 及其氧化态的杂原子且具有芳香性的环，可以是单环、双环或多环，双环或多环可以是桥环、并环、螺环以及它们的组合形式；当为双环或多环时，可以是杂芳基与芳基稠和，也可以是杂芳基与杂芳基的稠和，其中杂芳基或芳基均可为连接位点。非限制性实施例包括呋喃基、噻吩基、吡咯基、噁唑基、噻唑基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪

基、吡嗪基、吲哚基、嘌呤基、、、、、、、等；所述的杂芳基可以任选被取代基所取代。

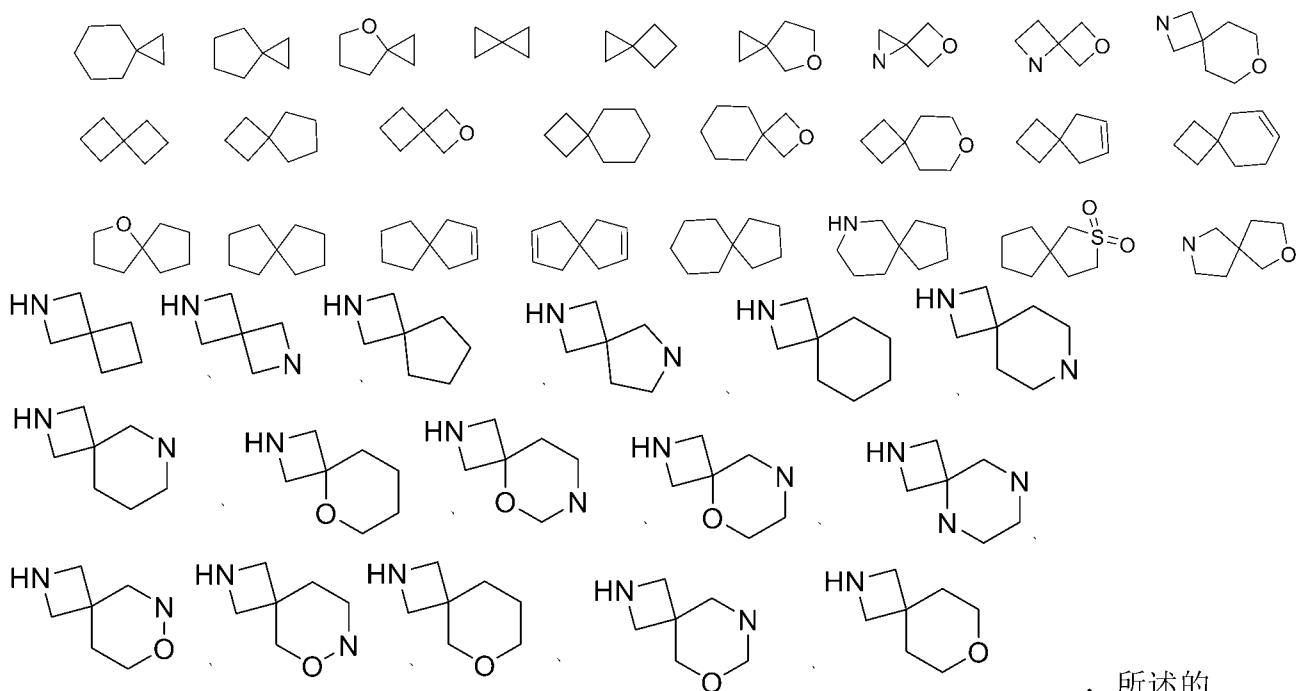
“杂环”或“杂环基”是指饱和或不饱和的、芳香或者非芳香的、包含 1 至 4 个选自 N、O 或 S 及其氧化态的杂原子的环，其含义包括杂芳基和杂环烷基。杂环包括单环杂环、双环桥杂环、双环并杂环和双环螺杂环或其组合形式。通常为 3 至 12 元杂环或者 5 至 12 元杂环，或者 5 至 7 元杂环。杂环基可以连接在杂原子或者碳原子上，非限制性实施例包括环氧乙基、氮杂环丙基、氧杂环丁基、氮杂环丁基、1,3-二氧戊环基、1,4-二氧戊环基、1,3-二氧六环基、哌嗪基、氮杂环庚基、吡啶基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、N-烷基吡咯基、嘧啶基、吡嗪基、吡唑基、哒嗪基、咪唑基、哌啶基、哌叮基、吗啉基、硫代吗啉基、1,3-二噻基、二氢呋喃基、二氢吡喃基、二噻戊环基、四氢呋喃基、四氢吡咯基、四氢咪唑基、噁唑基、二氢噁唑基、四氢噁唑基、四氢噻唑基、四氢吡喃基、苯并咪唑基、苯并吡啶基、吡咯并吡啶基、苯并二氢呋喃基、氮杂二环[3.2.1]辛烷基、氮杂二环[5.2.0]壬烷基、氧杂三环[5.3.1.1]十二烷基、氮杂金刚烷基和氧杂螺

[3.3]庚烷基、、、、、、、、、等，杂环可以任选被取代基所取代。

“亚杂环基”是指取代或未取代、饱和或不饱和、芳香或者非芳香的二价杂环基团。

非限制性实施例包括、、、、等。

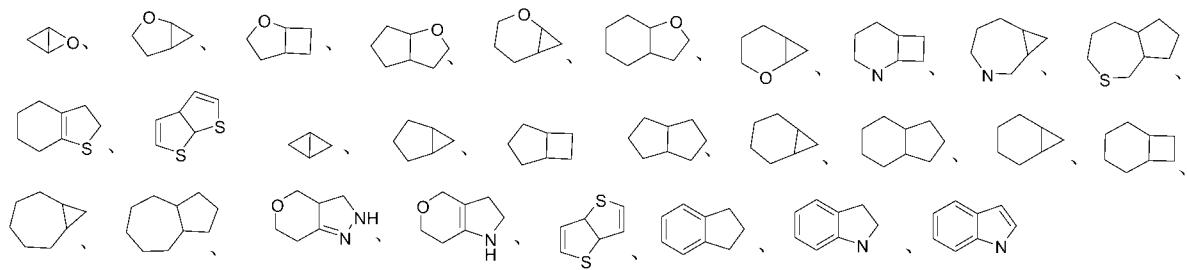
“螺环”是指环与环之间共用一个碳原子(称螺原子)的多环基团，其可以包含 0 或 1 个以上的双键或三键，可以含有 0 至 5 个选自 N、O、S、P、Si 及其氧化态的杂原子。通常螺环为 6 至 14 元环，或者 6 至 12 元环，或者 6 至 10 元环。通常螺环为三螺三(表示三元环螺三元环)、三螺四、三螺五、三螺六、四螺四、四螺五、四螺六、五螺五或者五螺六。螺环的其非限定性实例包括



, 所述的

螺环可以任选被取代基所取代。

“并环”或“稠环”是指环与环共享毗邻的两个环原子和一个化学键的多环基团，可以含有一个或多个双键或三键，并环可以含 0 至 5 个选自 N、S、O、P、Si 及其氧化态的杂原子。通常并环为 5 至 20 元环，或者 5 至 14 元环，或者 5 至 12 元环，或者 5 至 10 元环。通常并环为三并四环(表示三元环与四元环形成的并环，根据 IUPC 命名规则有可能是三元环作为基本环也可能是四元环作为基本环的并环，以下同理)、三并五环、三并六环，四并四环、四并五环、四并六环、五并五环、五并六环、六并六环。并环的非限定性实例包括嘌呤、喹啉、异喹啉、苯并吡喃、苯并呋喃、苯并噻吩、

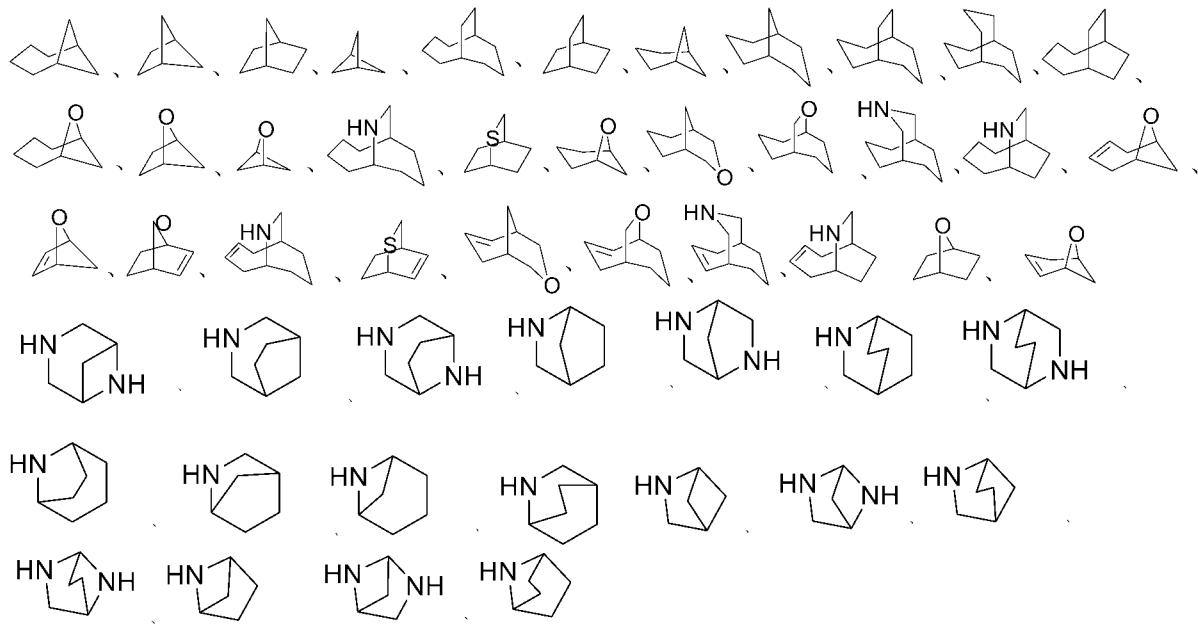


; 所述的并环可以是芳香的或非芳香的，并任选被取代基所取代。

“双环杂并环”是指两个环共享毗邻的两个环原子和一个化学键的双环基团，可以含有一个或多个双键或三键，含 1 至 5 个选自 N、S、O、P、Si 及其氧化态的杂原子，可以是饱和的、部分饱和的或者是芳香的，其含义包括双环并环杂环烷基和双环并环杂芳基。通常并环为 5 至 20 元环，或者 5 至 14 元环，或者 5 至 12 元环，或者 8 至 10 元环。通常并环为六并五环(表示六元环与五元环形成的并环，根据 IUPC 命名规则有可能是六元环作为基本环也可能是五元环作为基本环的并环，以下同理)、六并六环、五并五环、四并四环、四并五环、四并六环、五并五环、五并六环、六并六环。所述的双环杂并环任选被取代基所取代。

“桥环”是指两个环之间共享两个不相邻的环原子，可以含有 1 个或多个双键或三键。桥环可以含 0 至 5 个选自 N、S、O、P、Si 及其氧化态的杂原子。通常桥环的环原子为 5 至

20个，或者5至14个，或者5至12个，或者5至10个。桥环的非限定性实例包括金刚烷、



“取代”或“取代基”在未特殊说明时，是指在化学理论允许的位置发生任意取代，取代基个数符合化学键规则。示例性的取代基包括但不限于：C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₈ 杂烷基、C₅₋₁₂ 芳基、5-12元杂芳基、羟基、C₁₋₆ 烷氧基、C₅₋₁₂ 芳氧基、硫醇基、C₁₋₆ 烷硫基、氰基、卤素、C₁₋₆ 烷硫代羰基、C₁₋₆ 烷氨基甲酰基、N-氨基甲酰基、硝基、甲硅烷基、亚磺酰基、磺酰基、亚砜、卤代C₁₋₆ 烷基、卤代C₁₋₆ 烷氧基、氨基、膦酸、-CO₂(C₁₋₆ 烷基)、-OC(=O)(C₁₋₆ 烷基)、-OCO₂(C₁₋₆ 烷基)、-C(=O)NH₂、-C(=O)N(C₁₋₆ 烷基)₂、-OC(=O)NH(C₁₋₆ 烷基)、-NHC(=O)(C₁₋₆ 烷基)、-N(C₁₋₆ 烷基)C(=O)(C₁₋₆ 烷基)、-NHCO₂(C₁₋₆ 烷基)、-NHC(=O)N(C₁₋₆ 烷基)₂、-HC(=O)NH(C₁₋₆ 烷基)、-NHC(=O)NH₂、-NHSO₂(C₁₋₆ 烷基)、-SO₂N(C₁₋₆ 烷基)₂、-SO₂NH(C₁₋₆ 烷基)、-SO₂NH₂、-SO₂C₁₋₆ 烷基等。

“任选”或“任选地”是指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。如：“任选被F取代的烷基”指烷基可以但不必被F取代，说明包括烷基被F取代的情形和烷基不被F取代的情形。

“药学上可接受的盐”是指本发明化合物保持游离酸或者游离碱的生物有效性和特性，且所述的游离酸通过与无毒的无机碱或者有机碱，所述的游离碱通过与无毒的无机酸或者有机酸反应获得的盐。

“药物组合物”表示一种或多种本文所述化合物或其立体异构体、氘代化物、溶剂化物、药学上可接受的盐或共晶，与其他组成成分的混合物，其中其他组分包含生理学/药学上可接受的载体和/赋形剂。

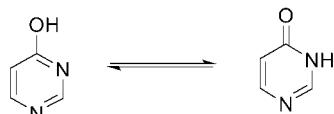
“载体”指的是：不会对生物体产生明显刺激且不会消除所给予化合物的生物活性和特性，并能改变药物进入人体的方式和在体内的分布、控制药物的释放速度并将药物输送到靶向器官的体系，非限制性的实例包括微囊与微球、纳米粒、脂质体等。

“赋形剂”指的是：其本身并非治疗剂，用作稀释剂、辅料、粘合剂和/或媒介物，用于添加至药物组合物中以改善其处置或储存性质或允许或促进化合物或药物组合物形成用于给药的单位剂型。如本领域技术人员所已知的，药用赋形剂可提供各种功能且可描

述为润湿剂、缓冲剂、助悬剂、润滑剂、乳化剂、崩解剂、吸收剂、防腐剂、表面活性剂、着色剂、矫味剂及甜味剂。药用赋形剂的实例包括但不限于：(1)糖，例如乳糖、葡萄糖及蔗糖；(2)淀粉，例如玉米淀粉及马铃薯淀粉；(3)纤维素及其衍生物，例如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素、乙酸纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、微晶纤维素及交联羧甲基纤维素(例如交联羧甲基纤维素钠)；(4)黄蓍胶粉；(5)麦芽；(6)明胶；(7)滑石；(8)赋形剂，例如可可脂及栓剂蜡；(9)油，例如花生油、棉籽油、红花油、芝麻油、橄榄油、玉米油及大豆油；(10)二醇，例如丙二醇；(11)多元醇，例如甘油、山梨醇、甘露醇及聚乙二醇；(12)酯，例如油酸乙酯及月桂酸乙酯；(13)琼脂；(14)缓冲剂，例如氢氧化镁及氢氧化铝；(15)海藻酸；(16)无热原水；(17)等渗盐水；(18)林格溶液(Ringer's solution)；(19)乙醇；(20)pH 缓冲溶液；(21)聚酯、聚碳酸酯和/或聚酐；及(22)其他用于药物制剂中的无毒相容物质。

“立体异构体”是指由分子中原子在空间上排列方式不同所产生的异构体，包括顺反异构体、对映异构体和构象异构体。

本发明的化合物还包括其互变异构体，例如当本发明阐述嘧啶环被 OH 取代的左侧化合物时，也同时包括右侧的互变异构体化合物。



“溶剂化物”指本发明化合物或其盐与分子间非共价力结合的化学计量或非化学计量的溶剂形成的物质。当溶剂为水时，则为水合物。

“共晶”是指活性药物成分(API)和共晶形成物(CCF)在氢键或其他非共价键的作用下结合而成的晶体，其中 API 和 CCF 的纯态在室温下均为固体，并且各组分间存在固定的化学计量比。共晶是一种多组分晶体，既包含两种中性固体之间形成的二元共晶，也包含中性固体与盐或溶剂化物形成的多元共晶。



“X₂ 不存在”表示 部分为亚甲基。

具体实施方式

以下将通过实施例对本发明的内容进行详细描述。实施例中未注明具体条件的，按照常规条件的实验方法进行。所举实施例是为了更好地对本发明的内容进行说明，但并不能理解为本发明的内容仅限于所举实例。本领域常规技术人员根据上述发明内容对实施方案进行非本质的改进和调整，仍属于本发明的保护范围。

测试方法

化合物的结构是通过核磁共振(NMR)或(和)质谱(MS)来确定的。NMR 位移(δ)以 10^{-6} (ppm)的单位给出。NMR 的测定是用(Bruker Avance III 400 和 Bruker Avance 300)核磁仪，测定溶剂为氘代二甲基亚砜(DMSO-*d*₆)，氘代氯仿(CDCl₃)，氘代甲醇(CD₃OD)，内标为四甲基硅烷(TMS)；

MS 的测定用(Agilent 6120B(ESI)和 Agilent 6120B(APCI))；

HPLC 的测定使用 Agilent 1260DAD 高压液相色谱仪(Zorbax SB-C₁₈ 100 × 4.6 mm, 3.5 μM)；

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-0.20 mm，薄层层析分离纯化产品采用的规格是 0.4 mm - 0.5 mm；

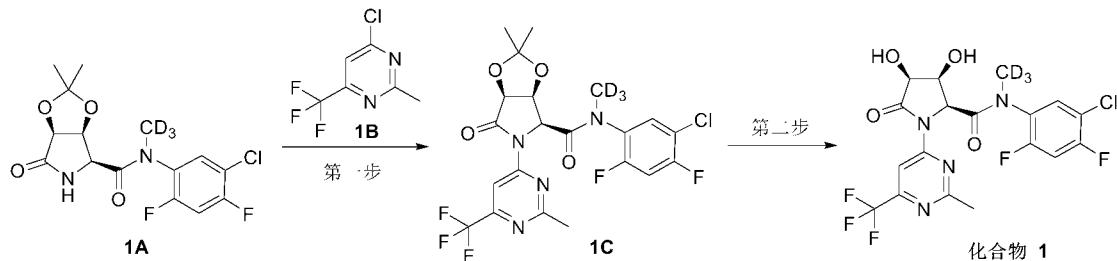
柱层析一般使用烟台黄海硅胶 200-300 目硅胶为载体。

缩写

XantPhos: 4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽

T3P: 1-丙基磷酸酐

实施例 1：

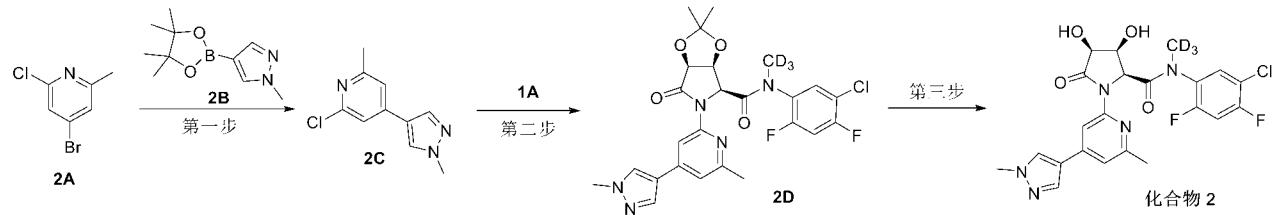


第一步：将化合物 **1A** (0.2 g, 0.55 mmol)(参考专利 WO2021028670 中描述方法合成) 溶于 1,4-二氧六环 (10 mL) 中，依次向其中加入化合物 **1B** (0.13 g, 0.66 mmol), Pd₂(dba)₃ (0.056 g, 0.06 mmol), XantPhos (0.1 g, 0.17 mmol), 碳酸钾 (0.11 g, 0.83 mmol)，均匀搅拌，氮气氛围下，升温至 95°C 反应 18 小时。待反应完全后，冷却至室温，反应液通过硅藻土过滤，将滤液倒入水 (10 mL) 中，用乙酸乙酯萃取 (20 mL×3)，合并后的有机相用饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩后得到粗品，粗品用 Biotage Isolera OneTM (12 g 硅胶柱，洗脱剂：0-27% EA/PE) 纯化得到目标化合物 **1C** (110 mg, 收率 38.2%)。LC-MS (ESI): m/z = 524.1 [M+H]⁺.

第二步：将化合物 **1C** (0.11 g, 0.21 mmol) 溶于二氯甲烷(10 mL), 冷却至-20 °C, 缓慢滴加三氯化硼 (0.075 g, 0.63 mmol), 自然升至室温搅拌 3 小时。滴加到冰的饱和碳酸氢钠水溶液 (10 mL) 淬灭反应, 残余物用乙酸乙酯 (20 mL×3), 合并后的有机相用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到粗品, 粗品用 Biotage Isolera OneTM (12 g 硅胶柱, 洗脱剂: 0-5% MeOH/DCM) 纯化得到目标化合物 **1** (30 mg, 收率 28.2%)。LC-MS (ESI): m/z =484.1 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.50-8.47 (m, 1H), 7.99-7.83(m, 1H), 7.50-7.19(m, 1H), 5.44 -4.73 (m, 1H), 4.53-4.20 (m, 2H), 2.71-2.09 (m, 3H).

实施例 2：



第一步：将化合物 **2A** (0.5 g, 2.42 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (8 mL)，依次加入化合物 **2B** (0.6 g, 2.90 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (0.18 g, 0.24 mmol), 碳酸钠 (0.51 g, 4.84 mmol), 水 (2 mL)，氮气氛围下，升温至 100°C 搅拌 18 小时。待反应完全后，冷却至室温，反应液经硅藻土过滤，得到的滤液倒入水 (10 mL) 中，用乙酸乙酯萃取 (20 mL × 3)，合并

后的有机相用饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩得到粗品，粗品用 Biotage Isolera OneTM (12 g 硅胶柱，洗脱剂：0-50% EA/PE) 纯化得到目标化合物 **2C** (500 mg, 收率 99.5%)。LC-MS (ESI): m/z = 208.1 [M+H]⁺.

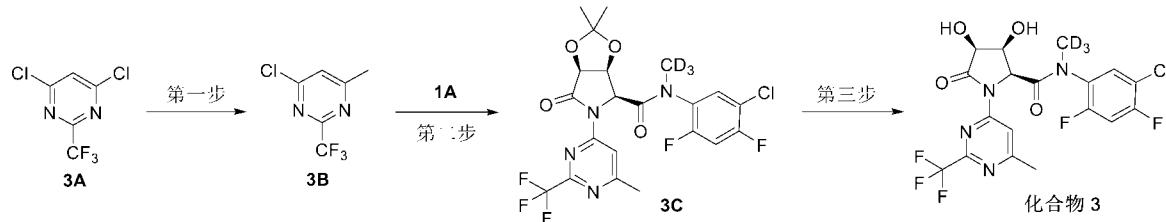
第二步：以 **2C** 和 **1A** 为原料，参考实施例 1 第一步操作得到化合物 **2D**。LC-MS (ESI): m/z = 535.1 [M+H]⁺.

第三步：以 **2D** 为原料，参考实施例 1 第二步操作得到化合物 **2**。LC-MS (ESI): m/z = 495.1 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.42-8.36 (m, 1H), 8.16-7.91 (m, 3H), 7.56-7.49 (m, 1H),

7.30-7.17 (m, 1H), 5.82-4.91 (m, 1H), 4.58-4.25 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 2.62-2.43 (m, 3H).

实施例 3：



第一步：将化合物 **3A** (2.2 g, 10.14 mmol) 溶于甲苯 (30 mL) 中，依次向其中加入氟硼酸钾 (1.48 g, 12.17 mmol)，四三苯基磷钯 (0.59 g, 0.51 mmol)，水 (3 mL)，氮气氛围下，升温至 90°C 搅拌 18 小时。待反应完全后，冷却至室温，反应液经硅藻土过滤，得到的滤液倒入水 (10 mL) 中，用乙酸乙酯萃取 (20 mL×3)，合并后的有机相用饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩得到粗品，粗品用 Biotage Isolera OneTM (12 g 硅胶柱，洗脱剂：0-30% EA/PE) 纯化得到目标化合物 **3B** (600 mg, 收率 30.1%)。

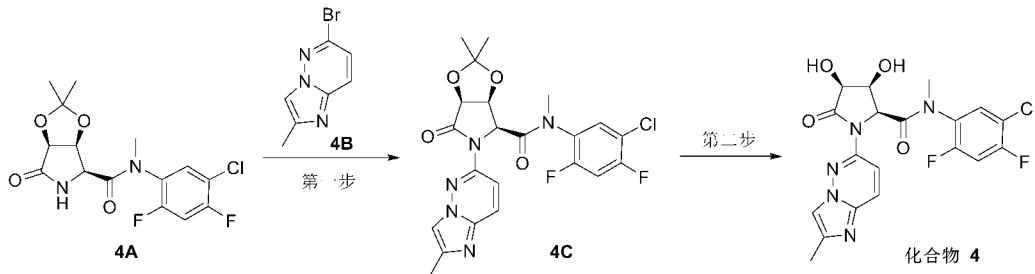
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.41 (s, 1H), 2.65 (m, 3H).

第二步：以 **3B** 和 **1A** 为原料，参考实施例 1 第一步操作得到化合物 **3C**。LC-MS (ESI): m/z = 524.1 [M+H]⁺.

第三步：以 **3C** 为原料，参考实施例 1 第二步操作得到目标化合物 **3**。LC-MS (ESI): m/z = 495.1 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.41-8.39 (m, 1H), 7.80-7.16 (m, 2H), 5.41-4.78 (m, 1H), 4.49-4.15 (m, 2H), 2.52-2.49 (m, 3H).

实施例 4：

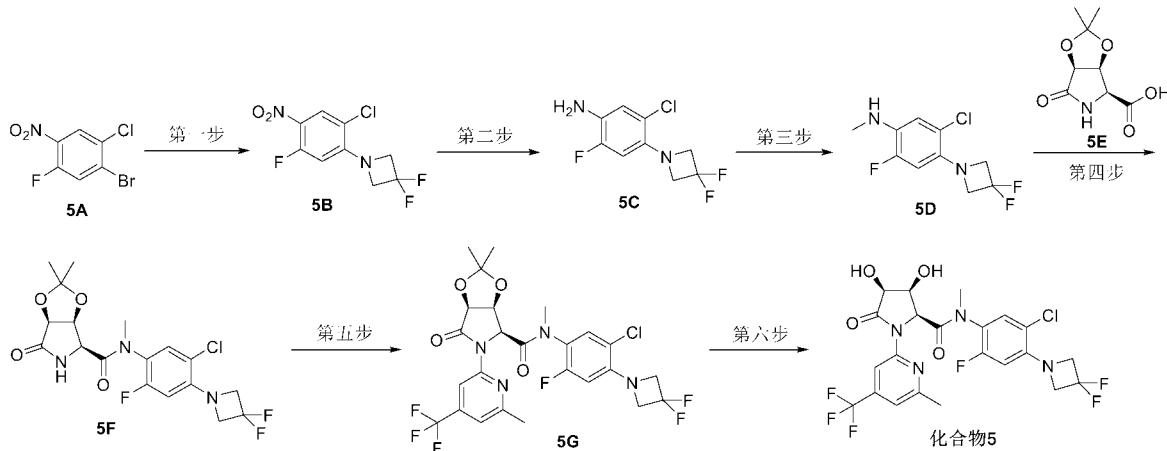


第一步：以 **4B** 和 **4A** (参考专利 WO2021028643 中描述方法合成) 为原料，参考实施例 1 第一步操作得到目标化合物 **4C**。LC-MS (ESI): m/z = 492.1 [M+H]⁺.

第二步：以 **4C** 为原料，参考实施例 1 第二步操作得到目标化合物 **4**。LC-MS (ESI): m/z = 452.1 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD-*d*₄) δ 8.14-8.11 (m, 1H), 7.99-7.76 (m, 2H), 7.57-7.24 (m, 2H), 5.25-4.89 (m, 1H), 4.38-4.12 (m, 2H), 3.55-2.15 (m, 3H), 2.37-2.34 (m, 3H).

实施例 5:



第一步：将 **5A** (2 g, 7.86 mmol)、3,3-二甲基氮杂环丁烷 (0.73 g, 7.86 mmol) 溶于甲苯 (50 mL) 中，随后加入醋酸钯 (0.18 g, 0.79 mmol)、(±)-2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联萘(0.98 g, 1.57 mmol)及碳酸铯(5.12 g, 15.72 mmol)，氮气换气保护，于 60℃下搅拌 16h。待反应冷却至室温，向反应液中加入 100 mL 水，以乙酸乙酯 (40 mL×3) 萃取，合并有机层，用饱和食盐水 (50 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩后残留物用硅胶柱层析分离提纯 (石油醚：乙酸乙酯 (v/v)= 5:1) 得到标题化合物 **5B** (1.82 g, 87%)。LC-MS (ESI): m/z = 267.1 [M+H]⁺。

第二步：将 **5B** (1.82 g, 6.83 mmol) 溶于乙醇 (50 mL) 及水 (50 mL) 的混合溶剂中，加入锌粉 (2.23 g, 34.15 mmol) 及氯化铵 (3.65 g, 68.30 mmol)，80℃反应 1 h。冷却至室温，过滤除去不溶物，以乙酸乙酯洗滤饼，减压浓缩除去滤液中大部分有机溶剂，向残余物中加入 50 mL 水，以乙酸乙酯 (40 mL×3) 萃取，合并有机层，用饱和食盐水 (50 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩后残留物用硅胶柱层析分离提纯 (石油醚：乙酸乙酯 (v/v)= 4:1) 得到标题化合物 **5C** (1.5 g, 93%)。LC-MS (ESI): m/z = 237.1 [M+H]⁺。

第三步：将 **5C** (1.5 g, 6.34 mmol) 溶于甲苯 (50 mL) 中，依次加入氢氧化钠 (2.54 g, 63.40 mmol)、四丁基溴化铵 (0.20 g, 0.63 mmol) 及硫酸二甲酯 (0.88 g, 6.97 mmol)，室温反应过夜。向反应液中加入 100 mL 水，以乙酸乙酯 (40 mL×3) 萃取，合并有机层，用饱和食盐水 (50 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩后残留物用硅胶柱层析分离提纯 (石油醚：乙酸乙酯 (v/v)= 5:1) 得到标题化合物 **5D** (0.63 g, 40%)。LC-MS (ESI): m/z = 251.1 [M+H]⁺。

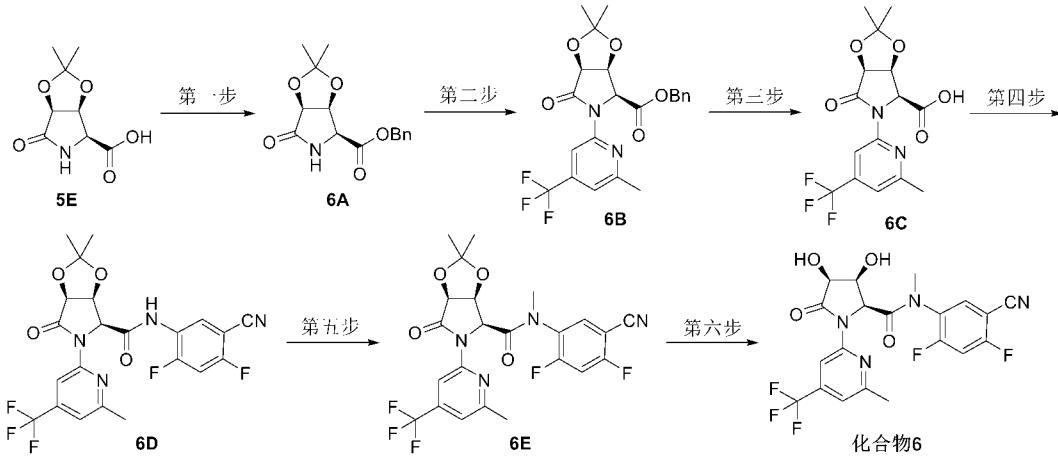
第四步：将 **5E** (0.4 g, 1.99 mmol) (参考专利 WO2021028670 中描述方法合成) 及 **5D** (0.6 g, 2.39 mmol) 溶于吡啶 (10 mL) 中，室温缓慢滴加 50% T3P 的乙酸乙酯溶液 (7.97 mmol)，50℃反应过夜。待反应完全后，向反应液中加入 50 mL 水，以乙酸乙酯 (30 mL×3) 萃取，合并有机层，用饱和食盐水 (40 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩后残留物用硅胶柱层析分离提纯 (二氯甲烷：甲醇 (v/v)= 20:1) 得到标题化合物 **5F** (0.35 g, 40%)。LC-MS (ESI): m/z = 434.1 [M+H]⁺。

第五步：以 **5F** 和 2-氯-6-甲基-4-(三氟甲基)吡啶为原料，参考实施例 1 第一步操作得到目标化合物 **5G**。LC-MS (ESI): m/z = 593.1 [M+H]⁺.

第六步：以 **5G** 为原料，参考实施例 1 第二步操作得到目标化合物 **5**。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.40 (s, 1H), 7.69-7.68 (m, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.32-6.31 (m, 1H), 5.26-5.25 (m, 1H), 4.42-4.40 (m, 4H), 4.34-4.27 (m, 1H), 4.19-4.18 (m, 1H), 3.20 (s, 3H), 2.39 (s, 3H). LC-MS (ESI): m/z = 553.1 [M+H]⁺.

实施例 6：



第一步：将 **5E** (2 g, 9.94 mmol) 溶于 DMF (25 mL) 中，加入碳酸钾 (2.06 g, 14.91 mmol) 后，缓慢滴加苄溴 (1.70 g, 9.94 mmol)，室温反应过夜。16 h 后，向反应液中加入 50 mL 水，乙酸乙酯 (20 mL × 3) 萃取，合并有机层，用饱和食盐水 (30 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，浓缩后残留物用硅胶柱层析分离提纯 (二氯甲烷：甲醇 (v/v)= 20:1) 得到标题化合物 **6A** (2.16 g, 69%)。LC-MS (ESI): m/z = 292.1 [M+H]⁺.

第二步：将 **6A** (2.16 g, 7.41 mmol) 及 2-氯-6-甲基-4-(三氟甲基)吡啶 (1.74 g, 8.90 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (50 mL) 中，依次加入 Pd₂(dba)₃ (679 mg, 0.74 mmol)、4,5-双(二苯基膦)-9,9-二甲基氧杂蒽 (858 mg, 1.48 mmol) 及碳酸钾 (2.05 g, 14.83 mmol)，氮气氛围，95°C下反应过夜。待反应完全后，冷却至室温，向反应液中加入 100 mL 水，乙酸乙酯 (30 mL × 3) 萃取，合并有机层，用饱和食盐水 (50 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，浓缩后残留物用硅胶柱层析分离提纯 (石油醚：乙酸乙酯 (v/v)= 3:1) 得到标题化合物 **6B** (1.76 g, 56%)。LC-MS (ESI): m/z = 451.1 [M+H]⁺.

第三步：将 **6B** (1.76 g, 3.91 mmol) 溶于甲醇 (20 mL) 及四氢呋喃 (10 mL) 的混合溶剂中，加入 10% 铂碳粉末 (200 mg)，氢气氛围下反应过夜。待反应完全后，过滤，少量甲醇洗滤饼，将滤液减压浓缩后残留物用硅胶柱层析分离提纯 (二氯甲烷：甲醇 (v/v)= 20:1) 得到 **6C** (1.36 g, 96%)。LC-MS (ESI): m/z = 361.0 [M+H]⁺.

第四步：将 **6C** (0.40 g, 1.11 mmol) 溶于吡啶 (10 mL) 中，加入 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯 (0.55 g, 1.44 mmol) 和 5-氨基-2,4-二氟苯腈 (0.26 g, 1.69 mmol)，65°C 反应 1 小时。浓缩，残留物用硅胶柱色谱分离提纯 (PE:EA (v/v)= 5:1-2:1) 得到标题化合物 **6D** (0.15 g, 27.2%)。LC-MS (ESI): m/z = 497.0 [M+H]⁺.

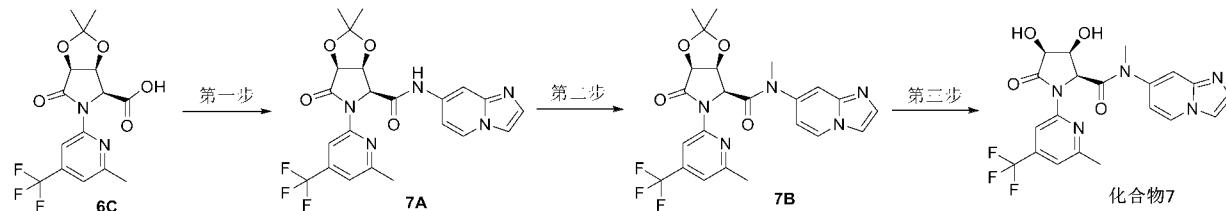
第五步：将 **6D** (0.15 g, 0.3 mmol) 溶于四氢呋喃 (10 mL) 中，0°C 下加入氢化钠 (0.014 g, 0.58 mmol)，搅拌 5 分钟后，加入碘甲烷 (0.085 g, 0.60 mmol)，室温反应 1 小时。加入水 (10 mL) 泼灭反应，EA (20×3 mL) 萃取，合并后的有机相用饱和氯化钠

洗 (10 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到标题化合物 **6E** (0.1 g, 65.3%)。LC-MS (ESI): m/z = 511.1 [M+H]⁺.

第六步: 将 **6E** (0.10 g, 0.20 mmol) 溶于盐酸二氧六环溶液 (10 mL, 4M) 中, 室温反应 16 小时。浓缩, 残留物用硅胶柱色谱分离提纯 (DCM:MeOH (v/v)= 40:1-10:1) 得到标题化合物 **6** (0.03 g, 31.9%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.55 (s, 1H), 8.18-8.15 (m, 1H), 7.29-7.27 (m, 1H), 7.17 (s, 1H), 4.69-4.68 (m, 1H), 4.36-4.34 (m, 1H), 3.73 (s, 1H), 3.29 (s, 3H), 2.66 (s, 3H). LC-MS (ESI): m/z = 471.1 [M+H]⁺.

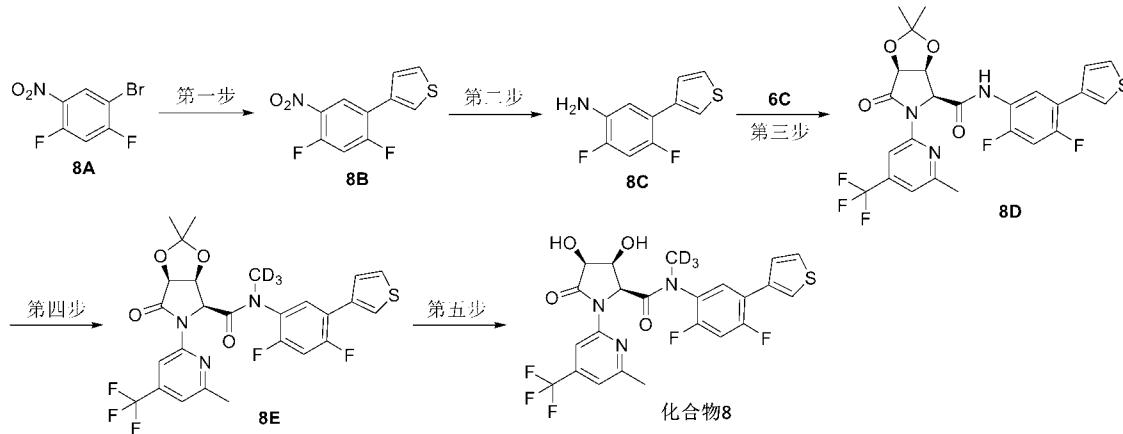
实施例 7:



以 **6C** 和咪唑[1,2-A]吡啶-6-氨基为原料, 参考实施例 6 操作 (第四, 五, 六步反应), 得到化合物 **7**。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.57 – 8.55 (m, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.15 – 7.13 (m, 1H), 5.01 (s, 1H), 4.46 – 4.41 (m, 2H), 3.27 (s, 3H), 2.58 (s, 3H). LC-MS (ESI): m/z = 450.2 [M+H]⁺.

实施例 8:



第一步: 将 1-溴-2,4-二氟-5-硝基苯 (**8A**) (1.0 g, 4.21 mmol) 溶于二氧六环 (15 mL) 和水 (3 mL) 中, 依次加入 3-噻吩硼酸 (0.81 g, 6.33 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (0.62 g, 0.84 mmol) 和碳酸钾 (1.16 g, 8.39 mmol), 氮气氛围, 100°C 反应 3 小时。待反应完全后, 冷至室温, 过滤, 浓缩, 残留物用硅胶柱色谱分离提纯 (PE:EA (v/v)= 10:1-5:1) 得到标题化合物 **8B** (0.80 g, 78.8%)。

第二步: 将 **8B** (0.80 g, 3.32 mmol) 溶于乙醇 (10 mL) 和水 (5 mL) 中, 加入铁粉 (0.92 g, 16.54 mmol) 和氯化铵 (1.78 g, 33.27 mmol), 60°C 反应 1 小时。待反应冷至室温, 过滤, 浓缩, 残留物用硅胶柱色谱分离提纯 (PE:EA (v/v)= 5:1-2:1) 得到标题化合物 **8C** (0.51 g, 72.7%)。LC-MS (ESI): m/z = 212.1 [M+H]⁺.

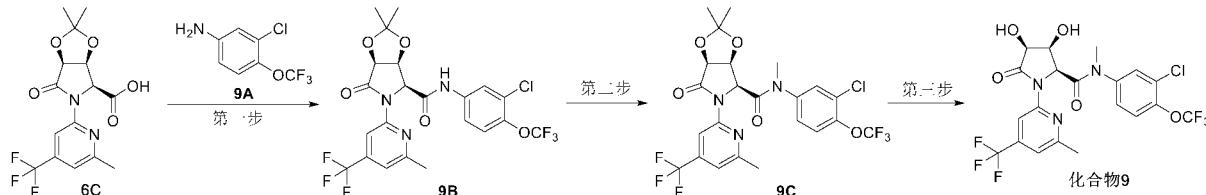
第三步：将 **8C** (0.26 g, 1.23 mmol) 溶于吡啶 (5 mL) 中，加入 **6C** (0.30 g, 0.83 mmol) 和 1-丙基磷酸酐 (1.58 g, 2.49 mmol)，50°C 反应 16 小时。待反应冷至室温，加入水 (50 mL), EA (20×3 mL) 萃取，合并后的有机相用饱和氯化钠洗，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，残留物用硅胶柱色谱分离提纯 (PE:EA (v/v)= 10:1-2:1) 得到标题化合物 **8D** (0.25 g, 54.4%)。LC-MS (ESI): m/z = 554.0 [M+H]⁺.

第四步：将 **8D** (0.25 g, 0.45 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (10 mL) 中，0°C 下加入氢化钠 (0.022 g, 0.90 mmol)，搅拌 5 分钟后，加入氘代碘甲烷 (0.078 g, 0.54 mmol)，室温反应 1 小时。加入水 (10 mL)淬灭反应，EA (20×3 mL) 萃取，合并后的有机相用饱和氯化钠洗，无水硫酸钠干燥，浓缩得到标题化合物 **8E** (0.15 g, 58.4%)。LC-MS (ESI): m/z = 571.2 [M+H]⁺.

第五步：将 **8E** (0.15 g, 0.26 mmol) 溶于盐酸二氧六环溶液 (10 mL, 4M) 中，室温反应 16 小时。浓缩，残留物用硅胶柱色谱分离提纯 (DCM:MeOH (v/v)= 40:1-10:1) 得到标题化合物 **8** (0.02 g, 14.5%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.48 (s, 1H), 8.24-8.20 (m, 1H), 7.73-7.72 (m, 1H), 7.50-7.49 (m, 1H), 7.49-7.44 (m, 1H), 7.14-7.09 (m, 2H), 5.43-5.41 (m, 1H), 4.39-4.34 (m, 1H), 4.28-4.24 (m, 1H), 2.48 (s, 3H). LC-MS (ESI): m/z = 531.2 [M+H]⁺.

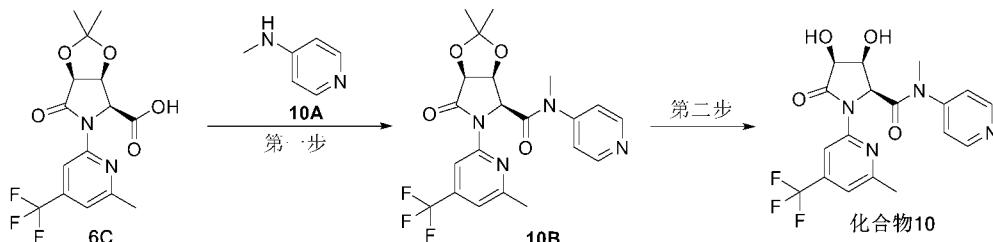
实施例 9:



以 **6C** 和 **9A** 为原料，参考实施例 6 操作 (第四，五，六反应)，得到化合物 **9**。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.41 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.56-7.55 (m, 1H), 7.41-7.40 (m, 1H), 7.09 (s, 1H), 5.17-5.16 (m, 1H), 4.26-4.25 (m, 1H), 4.21-4.20 (m, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.29 (s, 3H), 2.51 (s, 3H). LC-MS (ESI): m/z = 528.1 [M+H]⁺.

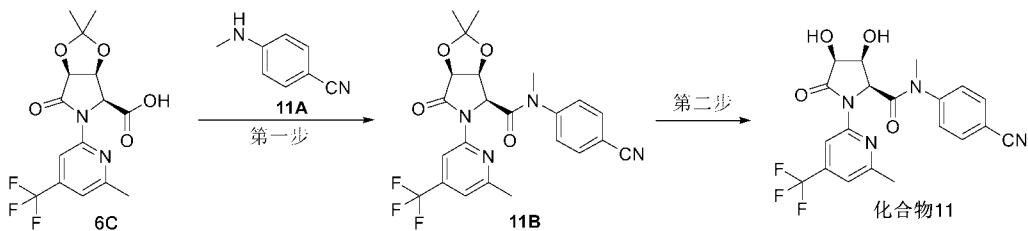
实施例 10:



以 **6C** 和 **10A** 为原料，参考实施例 6 操作 (第四，六步反应)，得到化合物 **10**。

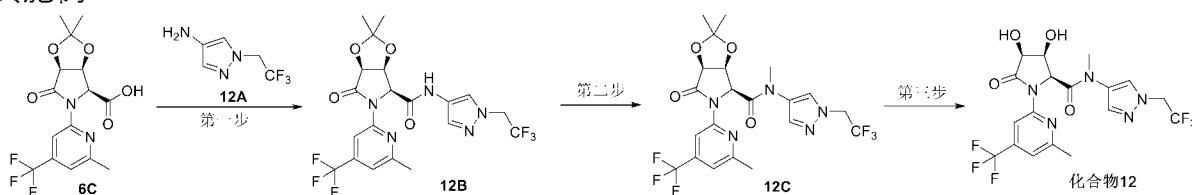
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.65-8.64 (m, 2H), 8.44 (s, 1H), 8.01-7.95 (m, 2H), 7.19 (s, 1H), 5.34-5.29 (m, 1H), 4.53-4.49 (m, 1H), 4.49-4.46 (m, 1H), 3.73-3.63 (m, 3H), 2.38 (s, 3H). LC-MS (ESI): m/z = 411.1 [M+H]⁺.

实施例 11:



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.42 (s, 1H), 7.78-7.77 (m, 2H), 7.61-7.60 (m, 2H), 7.06 (s, 1H), 4.96 (s, 1H), 4.67 (s, 1H), 4.38 (s, 1H), 3.29 (s, 3H), 2.88 (s, 2H), 2.48 (s, 3H). LC-MS (ESI): m/z = 435.0 [M+H]⁺.

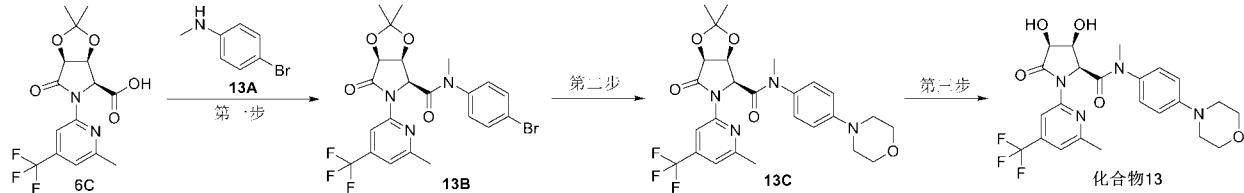
实施例 12:



以 **6C** 和 **12A** 为原料，参考实施例 6 操作 (第四，五，六步反应)，得到化合物 **12**。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.38 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 5.13-5.07 (m, 1H), 4.83-4.76 (m, 2H), 4.55-4.49 (m, 2H), 4.48-4.42 (m, 1H), 4.16-4.10 (m, 1H), 3.26 (s, 2H), 2.49 (s, 3H). LC-MS (ESI): m/z = 482.1 [M+H]⁺.

实施例 13:



第一步：将 **6C** (600 mg, 1.67 mmol) 及 **13A** (310 mg, 1.67 mmol) 溶于吡啶 (15 mL) 中，室温缓慢滴加 50% T3P 的乙酸乙酯溶液 (6.68 mmol)，50°C 反应过夜。待反应冷至室温，向反应液中加入 50 mL 水，乙酸乙酯 (30 mL×3) 萃取，合并有机层，用饱和食盐水 (40 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩后残留物用硅胶柱层析分离提纯 (二氯甲烷：甲醇 (v/v)=40:1) 得到标题化合物 **13B** (447 mg, 51%)。LC-MS (ESI): m/z = 528.1 [M+H]⁺.

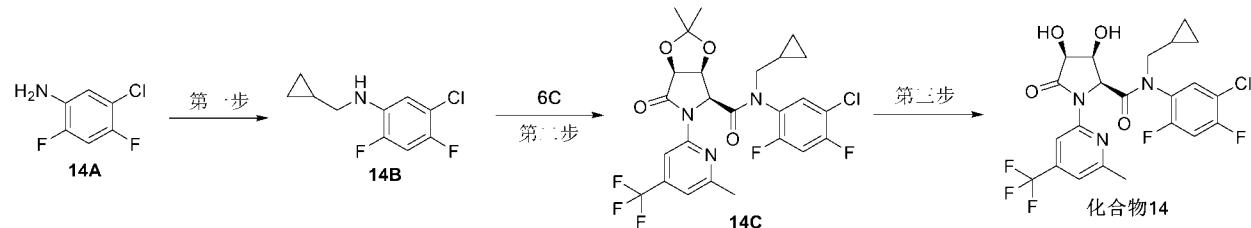
第二步：将 **13B** (200 mg, 0.38 mmol)、吗啉 (50 mg, 0.57 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (8 mL) 中，随后加入 Pd₂(dba)₃ (35 mg, 0.038 mmol)、4,5-双(二苯基膦)-9,9-二甲基氧杂蒽 (44 mg, 0.076 mmol) 及碳酸钾 (110 mg, 0.76 mmol)，氮气氛围，90°C 下反应过夜。待反应冷至室温，向反应液中加入 20 mL 水，乙酸乙酯 (15 mL×3) 萃取，合并有机层，用饱和食盐水 (20 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，浓缩后残留物用硅胶柱层析分离提纯 (石油醚：乙酸乙酯 (v/v)=2:1) 得到标题化合物 **13C** (125 mg, 62%)。LC-MS (ESI): m/z = 535.2 [M+H]⁺.

第三步：将 **13C** (125 mg, 0.23 mmol) 溶于 4M 氯化氢的 1,4-二氧六环溶液 (6 mL) 中，室温反应过夜。减压浓缩除去反应溶剂，向残留物加入 15 mL 水，以乙酸乙酯 (10

mL×4) 萃取, 合并有机层, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩后残留物用硅胶柱层析分离提纯(二氯甲烷: 甲醇 (v/v)= 20:1) 得到化合物 **13** (21 mg, 18%)。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.58 (s, 1H), 7.54-7.53 (m, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.18-7.17 (m, 2H), 5.05 (s, 1H), 4.58-4.57 (m, 1H), 4.47-4.45 (m, 1H), 3.92-3.87 (m, 4H), 3.31 (s, 3H), 3.29-3.25 (m, 4H), 2.68 (s, 3H). LC-MS (ESI): m/z = 495.1 [M+H]⁺.

实施例 14：



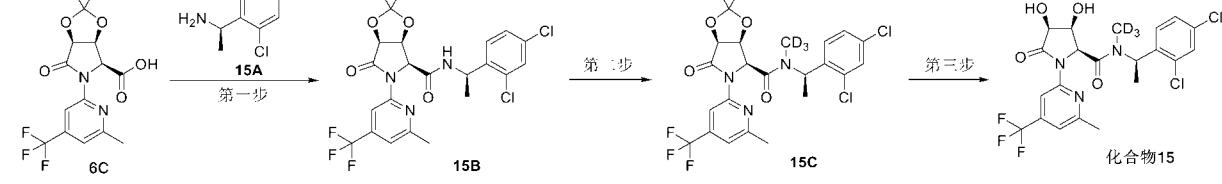
第一步：将 **14A** (1 g, 6.07 mmol) 及环丙甲醛 (1.06 g, 15.18 mmol) 溶于甲醇 (20 mL) 中，缓慢加入乙酸 (0.73 g, 12.14 mmol)，随后分批加入氰基硼氢化钠 (1 g, 6.07 mmol)，室温反应过夜。向反应液中加入 50 mL 水，乙酸乙酯 (30 mL×3) 萃取，合并有机层，用饱和食盐水 (40 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩后残留物用硅胶柱层析分离提纯 (石油醚：乙酸乙酯 (v/v)= 5:1) 得到标题化合物 **14B** (600 mg, 45%)。LC-MS (ESI): $m/z = 218.1 [M+H]^+$ 。

第二步：以 **6C** 和 **14B** 为原料，参考实施例 13 第一步操作得到标题化合物 **14C** (204 mg, 13%)。LC-MS (ESI): $m/z = 560.1 [M+H]^+$.

第三步：以 **14C** 为原料，参考实施例 13 第三步操作得到化合物 **14**。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.38 (s, 1H), 7.48-7.47 (m, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.12-7.11 (m, 2H), 5.17 (s, 1H), 4.54-4.43 (m, 3H), 4.14-4.13 (m, 1H), 3.71-3.66 (m, 1H), 3.54-3.50 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 1.39-1.34 (m, 1H), 0.56-0.51 (m, 4H). LC-MS (ESI): m/z = 520.0 [M+H]⁺.
实施例 15:

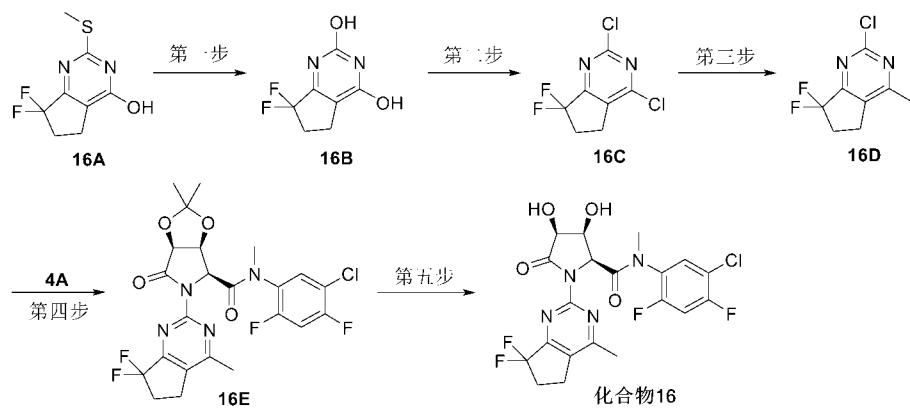
14



以 **6C** (200 mg, 0.56 mmol) 和 **15A** 为原料, 参考实施例 8 操作 (第三, 四, 五步), 得到化合物 **15**。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.59 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.31 (s 1H), 7.13 (s, 1H), 5.98-5.97 (m, 1H), 5.72-5.71 (m, 1H), 4.51-4.50 (m, 1H), 4.28-4.27 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.53-1.51 (m, 3H). LC-MS (ESI): m/z = 509.1 [M+H]⁺.

实施例 16：



第一步：将 **16A** (参考专利 WO 2020156445 中描述方法合成)(580 g, 2.66 mol) 溶于乙醇 (3 L) 中，室温缓慢加入 6 M 盐酸溶液，升温至 100°C 反应过夜。待反应冷至室温，将产生的固体进行过滤，滤饼用水多次洗涤，随后将固体干燥得到标题化合物 **16B** (440 g, 88%)。LC-MS (ESI): m/z = 187.1 [M-H]⁺.

第二步：将 **16B** (440 g, 2.34 mol) 及苄基三甲基氯化铵 (868 g, 4.68 mol) 溶于三氯氧磷 (3 L) 中，升温至 105°C 反应过夜。待反应冷却至室温，减压浓缩除去大部分溶剂，向残留物中加入 3 L 乙酸乙酯，随后缓慢加入 5 L 冰水，萃取分液，水相用乙酸乙酯萃取 (1 L×2)，合并有机层，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，残留物用硅胶柱层析分离提纯 (石油醚：乙酸乙酯 (v/v) = 4:1) 得到标题化合物 **16C** (495 g, 94%)。LC-MS (ESI): m/z = 224.9 [M+H]⁺.

第三步：将 **16C** (2 g, 8.89 mmol)、甲基硼酸 (0.53 g, 8.89 mmol)、二氯[1,1'-二(二苯基膦)二茂铁]钯 (0.65 g, 0.89 mmol) 及碳酸钾 (2.46 g, 17.78 mmol) 溶于 1,4-二氧六环中 (25 mL) 中，氮气氛围，100°C 反应过夜。待反应冷至室温，向反应液中加入 50 mL 水，乙酸乙酯 (25 mL×3) 萃取，合并有机层，用饱和食盐水 (40 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩后残留物用硅胶柱层析分离提纯 (石油醚：乙酸乙酯 (v/v) = 4:1) 得到标题化合物 **16D** (0.49 g, 27%)。

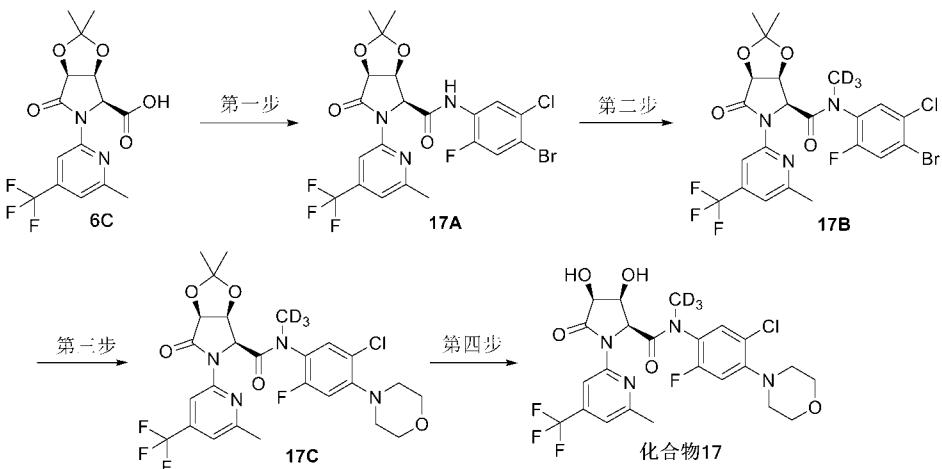
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.95-2.87 (m, 2H), 2.66-2.54 (m, 2H), 2.49 (s, 3H). LC-MS (ESI): m/z = 205.1 [M+H]⁺.

第四步：以 **16D** 和 **4A** 为原料，参考实施例 1 第一步操作得到标题化合物 **16E** (360 mg, 46%)。LC-MS (ESI): m/z = 529.1 [M+H]⁺.

第五步：以 **16E** 为原料，参考实施例 1 第二步操作得到标题化合物 **16** (55 mg, 20%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.66 (s, 1H), 7.86-7.82 (m, 1H), 7.08-7.03 (m, 1H), 4.80-4.75 (m, 1H), 4.70 (s, 1H), 4.39-4.34 (m, 1H), 3.19 (s, 3H), 2.55-2.47 (m, 2H), 2.02 (s, 3H), 1.30-1.23 (m, 2H). LC-MS (ESI): m/z = 489.0 [M+H]⁺.

实施例 17：



第一步：以 **6C** 和 4-溴-5-氯-2-氟苯胺为原料，参考实施例 13 第一步操作得到标题化合物 **17A**。LC-MS (ESI): m/z = 566.0 [M+H]⁺.

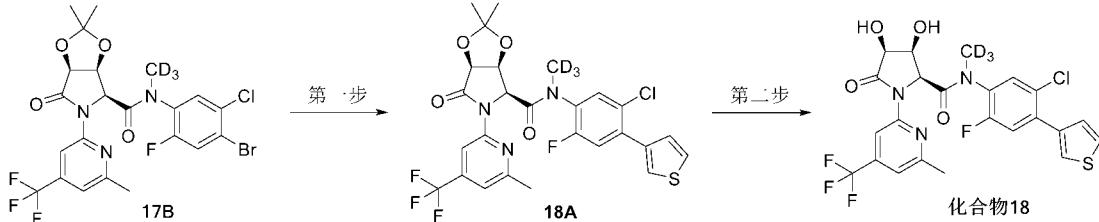
第二步：以 **17A** 为原料，参考实施例 8 第四步操作得到 **17B**。LC-MS (ESI): m/z = 583.1 [M+H]⁺.

第三步：以 **17B** 为原料，参考实施例 13 第二步操作得到标题化合物 **17C**。LC-MS (ESI): m/z = 590.2 [M+H]⁺.

第四步：以 **17C** 为原料，参考实施例 13 第三步操作得到化合物 **17**。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.38 (s, 1H), 7.65-7.64 (m, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.30-6.29 (m, 1H), 5.27-5.23 (m, 1H), 4.32-4.25 (m, 1H), 4.21-4.17 (m, 1H), 3.83-3.77 (m, 4H), 3.20 (s, 3H), 3.10 -3.04 (m, 4H), 2.39 (s, 3H). LC-MS (ESI): m/z = 550.2 [M+H]⁺.

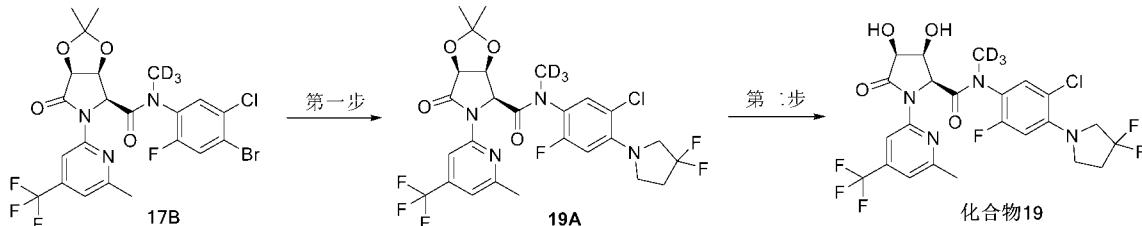
实施例 18:



以 **17B** 和噻吩-3-硼酸为原料，参考实施例 17 操作 (第三，四步反应)，得到化合物 **18**。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.48 (s, 1H), 7.96-7.93 (m, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.49-7.44 (m, 2H), 7.33-7.29 (m, 1H), 7.21 (s, 1H), 4.96 (s, 1H), 4.45-4.44 (m, 1H), 4.23-4.22 (m, 1H), 2.62 (s, 3H). LC-MS (ESI): m/z = 547.1 [M+H]⁺.

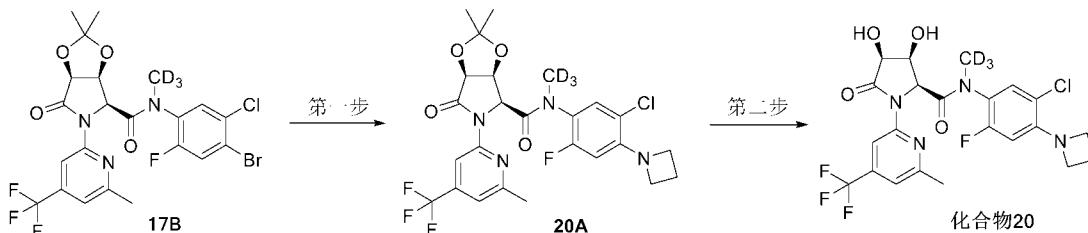
实施例 19:



以 **17B** 和 3,3-二氟吡咯烷为原料，参考实施例 17 操作 (第三，四步反应)，得到化合物 **19**。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.57 (s, 1H), 7.82-7.81 (m, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.01-7.00 (m, 1H), 5.01 (s, 1H), 4.52-4.51 (m, 1H), 4.29-4.28 (m, 1H), 3.93-3.84 (m, 2H), 3.62-3.60 (m, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.51-2.42 (m, 2H). LC-MS (ESI): m/z = 570.1 [M+H]⁺.

实施例 20:

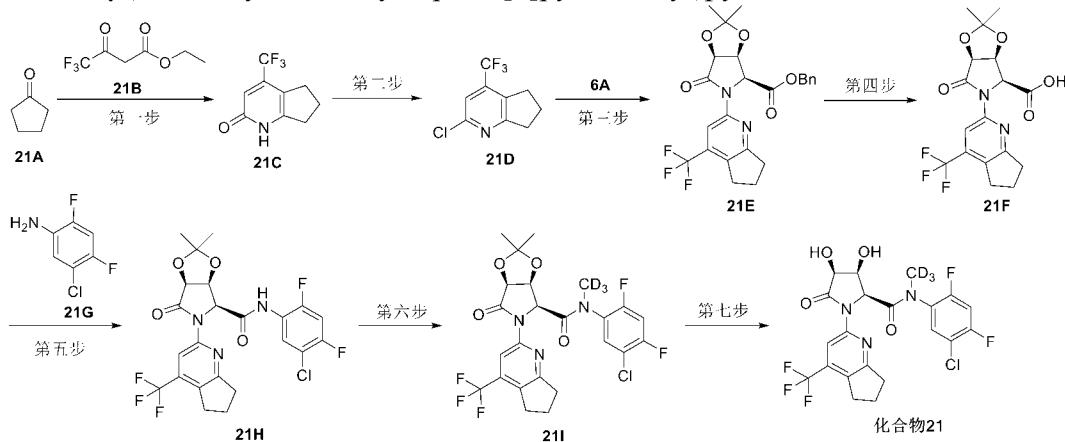


以 **17B** 和氮杂环丁烷为原料，参考实施例 17 操作（第三，四步反应），得到化合物 **20**。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.56 (s, 1H), 7.64-7.63 (m, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.51-6.49 (m, 1H), 5.03 (s, 1H), 4.50 (s, 1H), 4.27-4.25 (m, 1H), 2.21-2.11 (m, 4H), 2.68 (s, 3H), 2.37-2.32 (m, 2H). LC-MS (ESI): m/z = 520.2 [M+H]⁺.

实施例 **21**: (2*S*, 3*S*, 4*S*)-N-(5-氯-2,4-二氟苯基)-3,4-二羟基-N-(甲基-*d*₃)-5-氧化-1-(4-三氟甲基)-6,7-二氢-5H-环戊烷-2-基吡咯烷-2-甲酰胺（化合物 **21**）

(2*S*, 3*S*, 4*S*)-N-(5-chloro-2,4-difluorophenyl)-3,4-dihydroxy-N-(methyl-d3)-5-oxo-1-(4-(trifluoromethyl)-6,7-dihydro-5H-cyclopenta[b]pyridin-2-yl)pyrrolidine-2-carboxamide



第一步：在单口瓶中，依次加入环戊酮 (9.20 g, 109.33 mmol)，化合物 **21B** (20.13 g, 109.33 mmol)，乙酸铵 (8.43 g, 109.33 mmol)，升温至 135 °C 反应 18 小时。冷却至室温，继续搅拌 5 小时，有固体析出，过滤，滤饼用石油醚洗涤三次，干燥滤饼得到粗品，粗品用乙醇重结晶得到目标化合物 **21C** (5.7 g, 收率 25.66%)。LC-MS (ESI): m/z = 204.1 [M+H]⁺。

第二步：在 50 mL 单口瓶中，依次加入化合物 **21C** (2.80 g, 13.78 mmol)，三氯氧磷 (20 mL)，升温至 100 °C 反应过夜。待反应冷却至室温，减压浓缩除去大部分溶剂，将残余物逐滴滴加到冰的饱和碳酸氢钠水溶液中，用乙酸乙酯萃取三次，合并后的有机相用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，减压浓缩得到粗品，粗品用中压制备仪 Biotage Isolera One (40 g 硅胶柱，洗脱剂：0-10% EA/PE) 纯化得到目标化合物 **21D** (1.1 g, 收率 36.02%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.30 (s, 1H), 3.14-3.02 (m, 4H), 2.18-2.16 (m, 2H).

第三步：在单口瓶中，依次加入化合物 **21D** (0.50 g, 2.26 mmol), **6A** (0.66 g, 2.26 mmol), Pd₂(dba)₃ (0.13 g, 0.23 mmol), XantPhos (0.39 g, 0.68 mmol), 碳酸钾 (0.47 g, 3.39 mmol), 二氧六环 (10 mL), 氮气置换三次，升温至 95 °C 搅拌反应 18 小时。冷却至室温，垫硅藻土过滤，滤液倒入水中，用乙酸乙酯萃取三次，合并后的有机相用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，减压浓缩得到粗品，粗品用中压制备仪 Biotage Isolera One (12 g 硅胶柱，洗脱剂：0-25% EA/PE) 纯化得到目标化合物 **21E** (0.38 g, 收率 35.29%)。LC-MS (ESI): m/z = 477.1 [M+H]⁺.

第四步：在单口瓶中，依次加入化合物 **21E** (0.38 g, 0.80 mmol), 10% 钯-碳 (0.85 g, 0.80 mmol)，无水甲醇 (20 mL)，在氢气氛围中室温反应 1 小时。反应结束后，垫硅藻土过滤，减压浓缩滤液，得到目标化合物 **21F** (0.22 g, 71.18%)。无需纯化直接用于下一步反应。LC-MS (ESI): m/z = 387.1 [M+H]⁺.

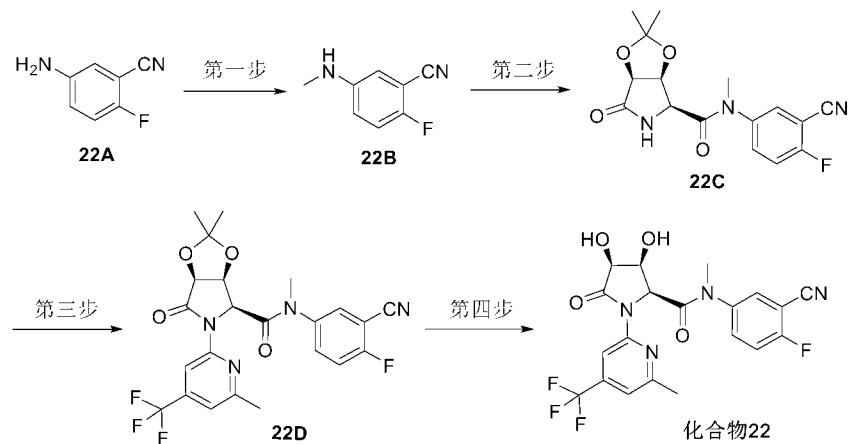
第五步：在单口瓶中，依次加入化合物 **21F** (0.10 g, 0.26 mmol), **21G** (0.026 g, 0.26 mmol), 1-丙基磷酸酐 (50% 乙酸乙酯溶液) (1.07 g, 1.68 mmol), 吡啶 (10 mL)，升温至 50 °C 搅拌反应 18 小时。冷却至室温，反应液倒入水中，用乙酸乙酯萃取三次，合并后的有机相用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，减压浓缩得到粗品，粗品用中压制备仪 Biotage Isolera One (12 g 硅胶柱，洗脱剂：0-26% EA/PE) 纯化得到目标化合物 **21H** (0.12 g, 收率 86.78%)。LC-MS (ESI): m/z = 532.2 [M+H]⁺.

第六步：在 50 mL 单口瓶中，加入化合物 **21H** (0.12 g, 0.23 mmol), DMF (5 mL), 0 °C 下加入氢化钠 (60%) (0.014 g, 0.35 mmol)，搅拌反应 10 分钟，再滴加氘代碘甲烷 (0.05 g, 0.35 mmol)，缓慢升温至室温搅拌反应 2 小时。将反应液逐滴滴加到冰的稀酸水溶液中，用乙酸乙酯萃取三次，合并后的有机相用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩得到粗品，粗品用中压制备仪 Biotage Isolera One (12 g 硅胶柱，洗脱剂：0-30% EA/PE) 纯化得到目标化合物 **21I** (0.10 g, 收率 79.21%)。LC-MS (ESI): m/z = 549.2 [M+H]⁺.

第七步：在 50 mL 单口瓶中，依次加入化合物 **21I** (0.10 g, 0.18 mmol)，二氯甲烷 (8 mL)，冷却至 -20 °C，缓慢滴加三氯化硼 (1.33 g, 11.35 mmol)，缓慢升温至室温搅拌反应 30 分钟。将反应液逐滴滴加到冰的饱和碳酸氢钠水溶液中，用乙酸乙酯萃取三次，合并后的有机相用，饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩得到粗品，粗品用中压制备仪 Biotage Isolera One (12 g 硅胶柱，洗脱剂：0-7% MeOH/DCM) 纯化得到目标化合物 **21** (0.04 g, 收率 43.67%)。LC-MS (ESI): m/z = 509.0 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, Methanol-*d*₄) δ 8.53-8.48 (m, 1H), 8.07-7.88 (m, 7.8 Hz, 1H), 7.55-7.46 (m, 1H), 4.88 (s, 1H), 4.57-4.55 (m, 1H), 4.27-4.28 (m, 1H), 3.27-2.87 (m, 4H), 2.36-2.09 (m, 2H).

实施例 **22**:



第一步：在单口瓶中，依次加入化合物 **22A** (5 g, 36.73 mmol)，硫酸二甲酯 (4.63 g, 36.73 mmol)，氢氧化钠 (14.69 g, 367.30 mmol)，四丁基溴化铵 (1.18 g, 3.67 mmol)，甲苯 (50 mL)，室温反应过夜。反应完全后，垫硅藻土过滤除去不溶物，减压浓缩滤液得到的粗产物用中压制备仪 Biotage Isolera One (40 g 硅胶柱，洗脱剂：0-12% EA/PE) 纯化得到目标化合物 **22B** (2.38 g, 收率 43.15%)。LC-MS (ESI): m/z = 151.1 [M+H]⁺.

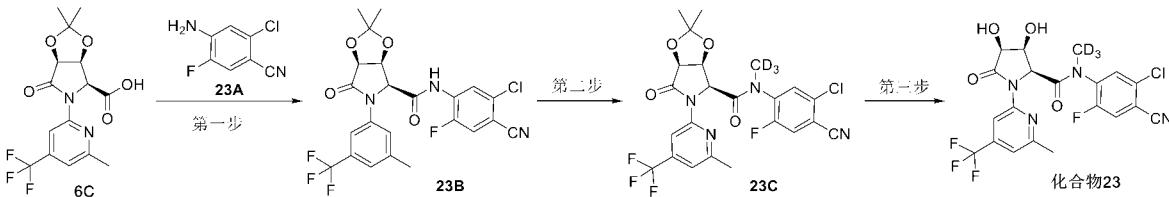
第二步：在 50 mL 单口瓶中，依次加入化合物 **22B** (0.45 g, 2.24 mmol), **5E** (0.50 g, 3.36 mmol)，吡啶 (10 mL)，室温搅拌 10 min，然后缓慢滴加 1-丙基磷酸酐 (50% 乙酸乙酯溶液) (4.28 g, 6.73 mmol)，滴加完毕后室温搅拌 1 小时，随后升温至 50 °C 反应 48 小时。冷却至室温，减压浓缩除去大部分吡啶，将残余物倒入水中，用乙酸乙酯萃取三次，合并后的有机相，用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，减压浓缩得到粗品，粗品用中压制备仪 Biotage Isolera One (12 g 硅胶柱，洗脱剂：0-5% MeOH/DCM) 纯化得到目标化合物 **22C** (0.27 g, 收率 36.16%)。LC-MS (ESI): m/z = 334.1 [M+H]⁺.

第三步：以 **22C** 和 2-氯-6-甲基-4-(三氟甲基)吡啶原料，参考实施例 1 第一步操作得到目标化合物 **22D** (0.26 g, 收率 65.19%)。LC-MS (ESI): m/z = 493.1 [M+H]⁺.

第四步：以 **22D** 原料，参考实施例 1 第二步操作得到目标化合物 **22**。

¹H NMR (400 MHz, Methanol-*d*₄) δ 8.43 (s, 1H), 8.09-8.02 (m, 2H), 7.62-7.58 (m, 1H), 7.31 (s, 1H), 5.15-5.12 (m, 1H), 4.26-4.20 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 2.66 (s, 3H)。LC-MS (ESI): m/z = 453.1 [M+H]⁺.

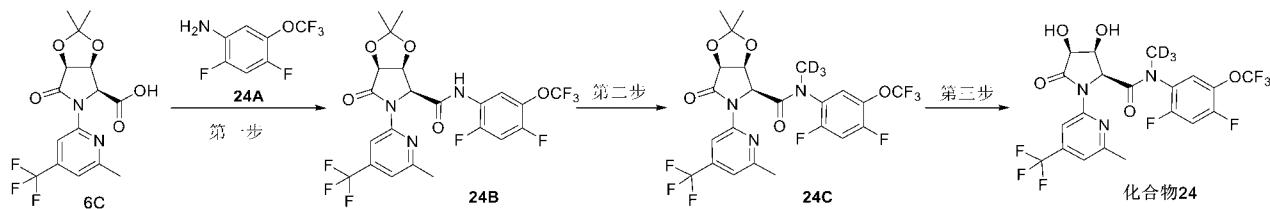
实施例 23:



以 **23A** 和化合物 **6C** 为原料，参考实施例 8 操作（第三，四，五步），得到化合物 **23**。

¹H NMR (400 MHz, Methanol-*d*₄) δ 8.54 (s, 1H), 8.27-7.70 (m, 2H), 7.30 (s, 1H), 4.93 (s, 1H), 4.63-4.46 (m, 1H), 4.27 (s, 1H), 2.68-2.51 (m, 3H)。LC-MS (ESI): m/z = 490.1 [M+H]⁺.

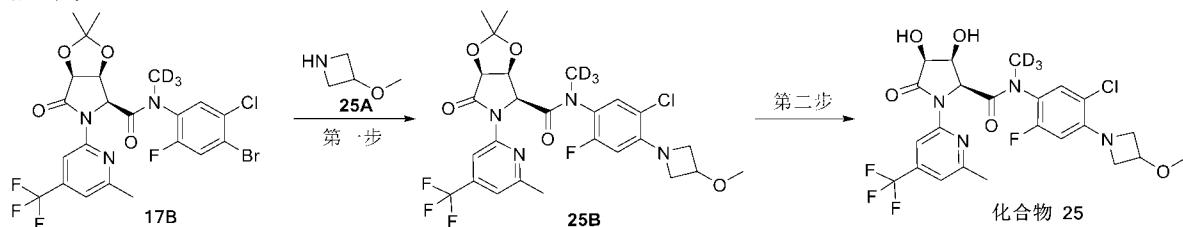
实施例 24:



以 **24A** 和化合物 **6C** 为原料, 参考实施例 8 操作(第三, 四, 五步), 得到化合物 **24**。

^1H NMR (400 MHz, Methanol- d_4) δ 8.61-8.49 (m, 1H), 8.02-7.94 (m, 1H), 7.66-7.53 (m, 1H), 7.41-7.22 (m, 1H), 4.93-4.86 (m, 1H), 4.61-4.45 (m, 2H), 4.25-4.23 (m, 1H), 2.69-2.45 (m, 3H). LC-MS (ESI): m/z = 533.0 [M+H] $^+$.

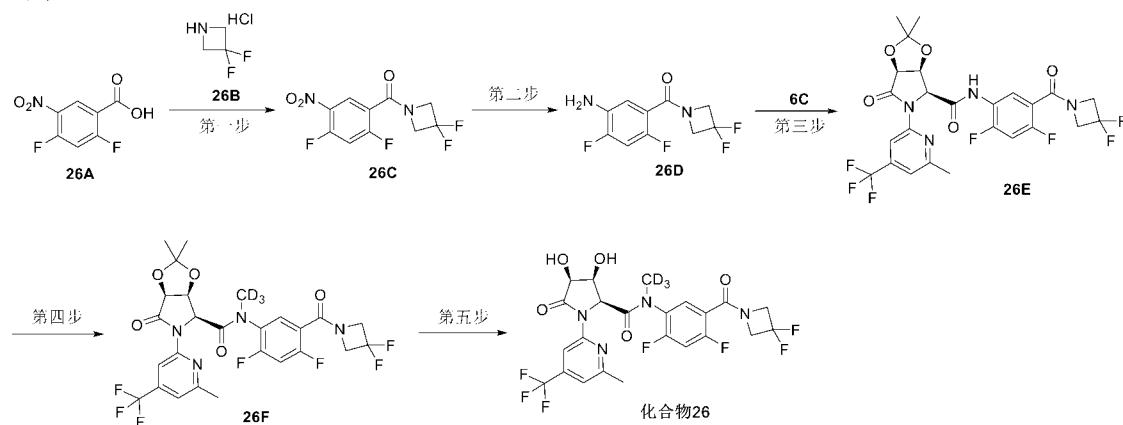
实施例 25:



以化合物 **17B** 和化合物 **25A** 为原料, 参考实施例 17 操作 (第三, 四步反应), 得到化合物 **25**。

^1H NMR (400 MHz, Methanol- d_4) δ 8.47-8.42 (m, 1H), 7.58-7.39 (m, 1H), 7.19-7.06 (m, 1H), 6.48-6.31 (m, 1H), 4.93-4.86 (m, 1H), 4.44-4.40 (m, 1H), 4.32-4.24 (m, 2H), 4.23-4.14 (m, 2H), 3.86-3.72 (m, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.58-2.43 (m, 3H). LC-MS (ESI): m/z = 550.2 [M+H] $^+$.

实施例 26:



第一步: 在 50 mL 单口瓶中, 依次加入化合物 **26A** (0.5 g, 2.45 mmol), **26B** (0.32 g, 2.45 mmol), DIPEA (0.95 g, 7.35 mmol), 二氯甲烷 (20 mL), 室温搅拌 30 分钟, 然后缓慢滴加 HATU (1.12 g, 2.94 mmol), 滴加完毕后室温搅拌 1 小时。减压浓缩除去大部分溶剂, 将残余物倒入水中, 用乙酸乙酯萃取三次, 合并后的有机相, 用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到粗品, 粗品用中压制备仪 Biotage Isolera One (12 g 硅胶柱, 洗脱剂: 0-15% EA/PE)纯化得到目标化合物 **26C** (0.46 g, 收率 67.50%)。LC-MS (ESI): m/z = 279.0 [M+H] $^+$.

第二步: 在 50 mL 单口瓶中, 依次加入化合物 **26C** (0.46 g, 1.65 mmol), 锌粉 (0.54 g, 8.25 mmol), 无水甲醇 (20 mL), 室温搅拌 5 min, 然后加入氯化铵 (0.44 g, 8.23

mmol)，继续搅拌 10 分钟。垫硅藻土过滤，将滤液浓缩，残余物倒入水中，用乙酸乙酯萃取三次，合并后的有机相，用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，减压浓缩得到目标化合物 **26D** (0.33 g, 收率 80.59%)。LC-MS (ESI): m/z = 249.1 [M+H]⁺.

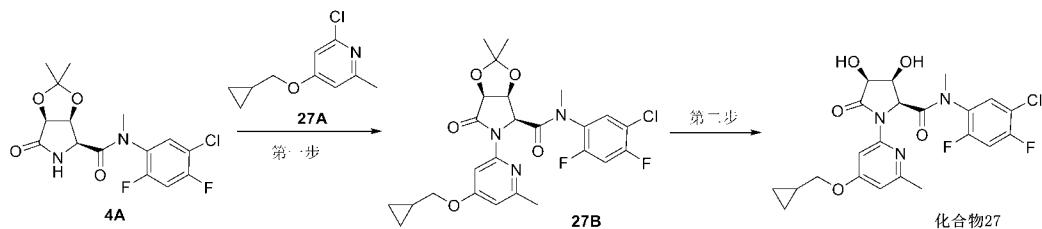
第三步：以 **26D** 和化合物 **6C** 为原料，参考实施例 6 第四步操作得到目标化合物 **26E**。LC-MS (ESI): m/z = 591.2 [M+H]⁺.

第四步：以 **26E** 为原料，参考实施例 8 第四步操作得到目标化合物 **26F**。LC-MS (ESI): m/z = 608.2 [M+H]⁺.

第五步：以 **26F** 为原料，参考实施例 1 第二步操作得到目标化合物 **26**。

¹H NMR (400 MHz, Methanol-d₄) δ 8.55-8.52 (m, 1H), 8.25-7.93 (m, 1H), 7.66-7.42 (m, 1H), 7.30-7.22 (m, 1H), 4.95 (s, 1H), 4.68-4.21 (m, 6H), 2.70-2.50 (m, 3H). LC-MS (ESI): m/z = 568.2 [M+H]⁺.

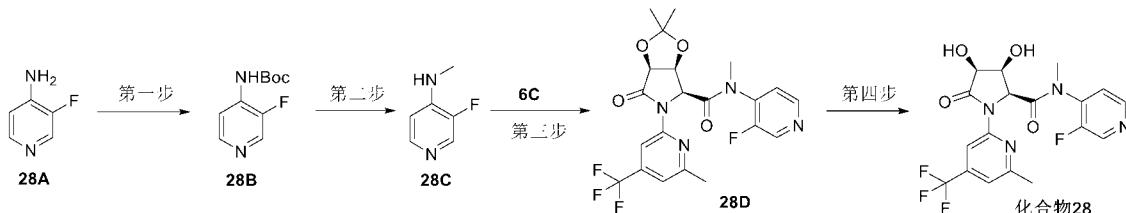
实施例 27：



以 **4A** 和 **27A** 为原料，参考实施例 4 操作 (第一，二步反应)，得到化合物 **27**。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.12-8.10 (m, 1H), 7.91-7.77 (m, 1H), 7.54-7.42 (m, 1H), 6.57-6.55 (m, 1H), 4.92 (s, 1H), 4.51-4.47 (m, 1H), 4.21-4.20 (m, 1H), 3.90-3.88 (m, 2H), 3.71 (s, 1H), 3.25-3.23 (m, 3H), 2.55-2.30 (m, 3H), 0.65-0.60 (m, 2H), 0.36-0.35 (m, 2H). LC-MS (ESI): m/z = 482.0 [M+H]⁺.

实施例 28：



第一步：室温下将 **28A** (11.2 g, 100 mmol) 溶解于乙醇 (100 mL) 中，向溶液中加入 (Boc)₂O (43.6 g, 200 mmol) 和三乙胺 (20.2 g, 200 mmol)，搅拌均匀后，65 °C 反应 16 小时，TLC 监测原料消失，停止反应。将反应液浓缩，柱层析 (PE:EA=4:1) 得到产物 **28B** (18.5 g, 87.27 %)。LC-MS (ESI): m/z = 213.1 [M+H]⁺.

第二步：室温下，将氢化铝锂 (5.69 g, 150 mmol) 加入圆底烧瓶中，加入干燥的四氢呋喃 (50 mL)，搅拌均匀。将 **28B** (6.36 g, 30 mmol) 溶解于干燥的 THF (25 mL) 中，冰浴下，将 **28B** 的 THF 溶液滴加到氢化铝锂的悬浊液中，滴加完毕后，80 °C 回流 16 小时。TLC 监测原料消失，停止反应。待反应冷至室温，加入 15% 的氢氧化钠溶液淬灭反应，过滤，滤液浓缩后得到的粗产物用柱层析 (PE:EA=4:1) 分离得到产物 **28C** (2.33 g, 61.64 %)。LC-MS (ESI): m/z = 127.1 [M+H]⁺.

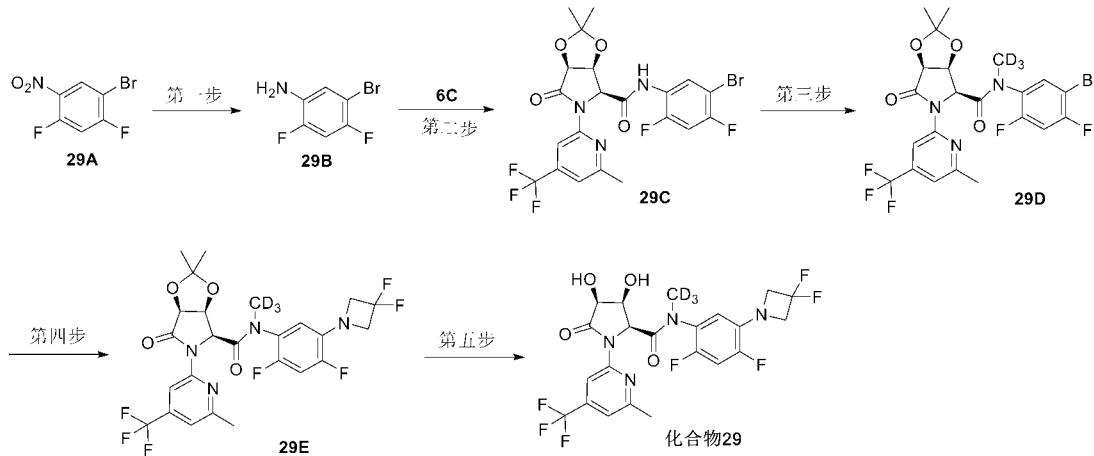
第三步：以 **6C** 和 **28C** 为原料，参考实施例 13 第一步操作得到 **28D**。LC-MS (ESI): m/z = 469.2 [M+H]⁺.

第四步：以 **28D** 为原料，参考实施例 13 第三步操作得到化合物 **28** (30 mg, 21.89 %)。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.71-8.30 (m, 3H), 7.58-7.57 (m, 1H), 7.18 (s, 1H), 5.55-4.78 (m, 1H), 4.46-4.45 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 1.19 (s, 3H).

LC-MS (ESI): $m/z = 429.1 [\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 29：



第一步：室温下，将 **29A** (1.2 g, 5.0 mmol) 溶解于甲醇 (30 mL) 中，加入锌粉 (3.27 g, 50 mmol)，搅拌均匀，向反应体系中分批加入氯化铵 (2.67 g, 50 mmol)，室温反应 30 分钟，TLC 监测原料消失，停止反应。过滤，将滤液浓缩后，加入 EA (50 mL) 溶解残余物，水洗有机相 (30 mL×3)，干燥有机相，浓缩得到产物 **29B** (1 g, 96.15 %)。
LC-MS (ESI): $m/z = 207.9 [\text{M}+\text{H}]^+$.

第二步：以 **6C** 和 **29B** 为原料，参考实施例 6 第四步操作得到 **29C**。LC-MS (ESI): $m/z = 550.0 [\text{M}+\text{H}]^+$.

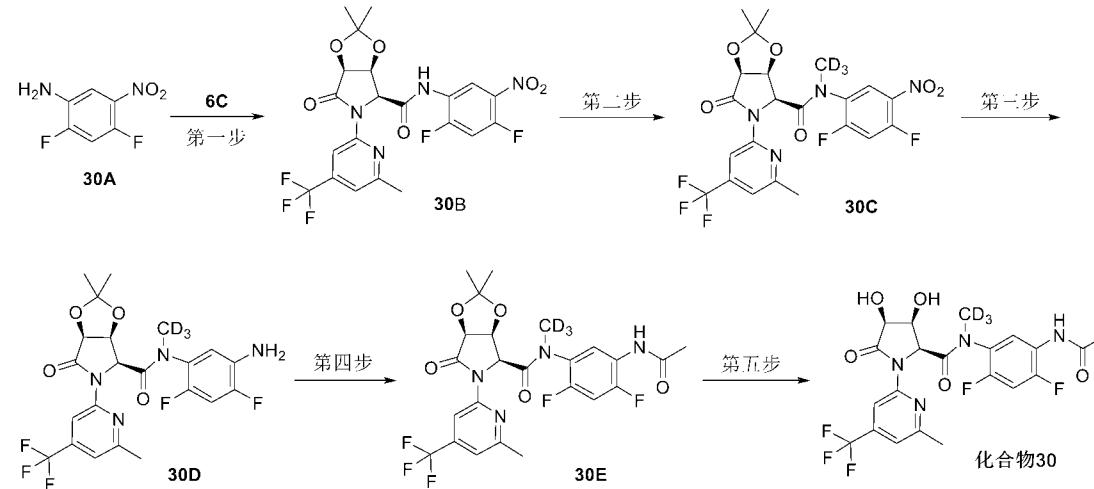
第三步：以 **29C** 为原料，参考实施例 6 第五步操作产物 **29D**。LC-MS (ESI): $m/z = 569.0 [\text{M}+\text{H}]^+$.

第四步：以 **29D** 为原料，参考实施例 13 第二步操作得到 **29E**。LC-MS (ESI): $m/z = 580.2 [\text{M}+\text{H}]^+$.

第五步：以 **29E** 为原料，参考实施例 1 第二步操作得到化合物 **29**。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.54 (d, 1H), 7.31-7.22 (m, 2H), 7.01-6.90 (m, 1H), 4.98 (d, 1H), 4.59 (m, 1H), 4.36 (m, 5H), 2.67-2.47 (m, 3H). LC-MS (ESI): $m/z = 540.2 [\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 30：



第一步：以 **6C** 和 **30A** 为原料，参考实施例 6 第四步操作得到 **30B**。LC-MS (ESI): m/z = 517.1 [M+H]⁺.

第二步：以 **30B** 为原料，参考实施例 6 第五步操作得到产物 **30C**。LC-MS (ESI): m/z = 534.1 [M+H]⁺.

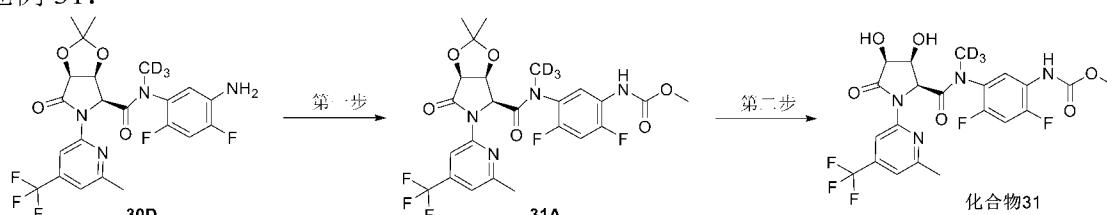
第三步：以 **30C** 为原料，参考实施例 29 第一步操作得到产物 **30D**。LC-MS (ESI): m/z = 504.1 [M+H]⁺.

第四步：室温下，将 **30D** (30 mg, 0.06 mmol) 溶解于 DCM (2 mL) 中，冰浴下，向溶液中加入乙酸酐 (1 mL, 10.7 mmol)，升温至室温，继续反应 1 小时，TLC 监测原料消失，停止反应。将反应液倒入 DCM (10 mL) 中，加入饱和碳酸氢钠溶液洗涤(10 mL×3)，有机相用饱和食盐水 (10 mL) 洗涤一次，干燥有机相，浓缩，柱层析 (PE:EA=2:1) 分离得到产物 **30E** (31 mg, 94.72 %)。LC-MS (ESI): m/z = 546.1 [M+H]⁺.

第五步：以 **30E** 为原料，参考实施例 13 第三步操作得到化合物 **30** (8 mg, 28.78 %)。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.45-8.36 (m, 1H), 8.19-7.83 (m, 1H), 7.35-7.22 (m, 1H), 7.11 (m, 1H), 4.82 (d, 1H), 4.58-4.42 (m, 1H), 4.40-4.12 (m, 1H), 2.58-2.39 (m, 3H), 2.08 (m, 3H). LC-MS (ESI): m/z = 506.2 [M+H]⁺.

实施例 31:

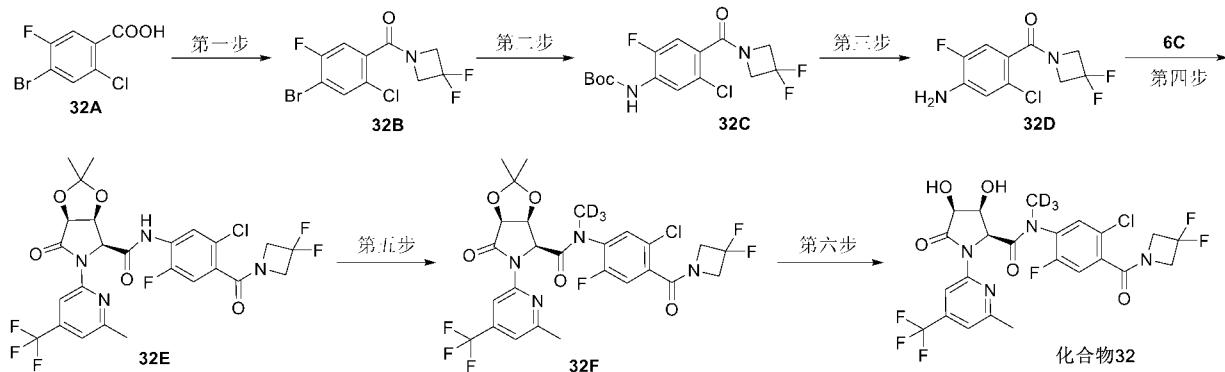


第一步：室温下，将 **30D** (50 mg, 0.1 mmol) 溶解于干燥的 DCM (10 mL) 中，向溶液中加入 TEA (30 mg, 0.3 mmol)，搅拌均匀后，将混合溶液加入到三光气 (15 mg, 0.05 mmol) 的 DCM (5 mL) 溶液中，继续搅拌 10 分钟后，向反应体系中加入 MeOH (2 mL)。室温反应 30 分钟后，TLC 监测原料消失，停止反应。将反应液倒入 DCM (10 mL) 中，用饱和碳酸氢钠溶液 (15 mL) 洗涤有机相两次，再用饱和食盐水 (15 mL) 洗涤有机相一次，干燥有机相，浓缩，柱层析 (PE: EA=2:1) 分离得到产物 **31A** (55 mg, 97.95 %)。LC-MS (ESI): m/z = 562.2 [M+H]⁺.

第二步：以 **31A** 为原料，参考实施例 1 第二步操作得到化合物 **31**。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.43 (d, 1H), 8.20 (m, 1H), 7.32-6.98 (m, 2H), 4.84 (d, 1H), 4.59-4.42 (m, 1H), 4.39-4.13 (m, 1H), 3.67 (d, 3H), 2.57-2.37 (m, 3H). LC-MS (ESI): m/z = 522.1 [M+H]⁺.

实施例 32:



第一步：以 **32A** 为原料，参考实施例 26 第一步操作得到产物 **32B**。LC-MS (ESI): m/z = 327.9 [M+H]⁺.

第二步：室温下，将 **32B** (288 mg, 0.88 mmol)，溶解于干燥的甲苯 (10 mL) 中，依次加入 Boc-NH₂ (120 mg, 1.06 mmol), Pd₂(dba)₃ (119 mg, 0.13 mmol), BINAP (160 mg, 0.26 mmol), Cs₂CO₃ (860 mg, 2.64 mmol)，氮气氛围，100 °C下反应 16 小时，TLC 监测原料消失，停止反应。将反应液冷却至室温，倒入 EA (15 mL) 中，用水洗涤有机相 (15 mL×3)，饱和食盐水 (15 mL) 洗涤一次，干燥有机相，浓缩，柱层析 (PE:EA=4:1) 得到产物 **32C** (225 mg, 70.10 %)。LC-MS (ESI): m/z = 365.0 [M+H]⁺.

第三步：室温下，将 **32C** (225 mg, 0.62 mmol) 溶解于 DCM (10 mL) 中，向溶液中加入三氟乙酸 (1 mL, 13.4 mmol)，室温反应 1 h，TLC 监测原料消失，停止反应。将反应液倒入 DCM (10 mL) 中，加入饱和碳酸氢钠溶液 (10 mL)，萃取，分液，有机相用饱和食盐水 (15 mL) 洗涤两次，干燥有机相，浓缩，柱层析 (PE:EA=4:1) 分离得到产物 **32D** (160 mg, 97.52 %)。LC-MS (ESI): m/z = 265.0 [M+H]⁺.

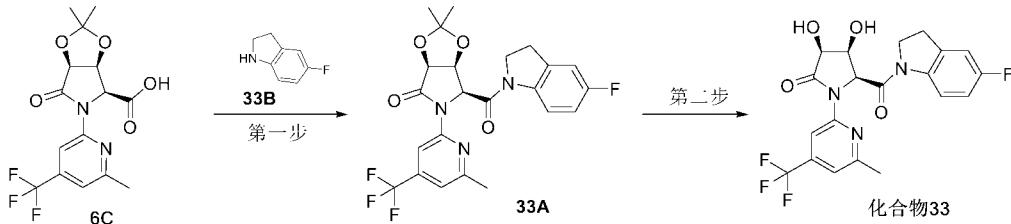
第四步：以 **32D** 为原料，参考实施例 26 第三步操作得到 **32E**。LC-MS (ESI): m/z = 607.1 [M+H]⁺.

第五步：以 **32E** 为原料，参考实施例 26 第四步操作得到产物 **32F**。LC-MS (ESI): m/z = 624.1 [M+H]⁺.

第六步：以 **32F** 为原料，参考实施例 26 第五步操作得到化合物 **32** (50 mg, 53.52 %)。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.63-8.48 (m, 1H), 8.04 (t, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.46-7.19 (m, 1H), 5.55-4.92 (m, 1H), 4.66-4.17 (m, 6H), 2.61 (m, 3H)。LC-MS (ESI): m/z = 584.2 [M+H]⁺.

实施例 33:

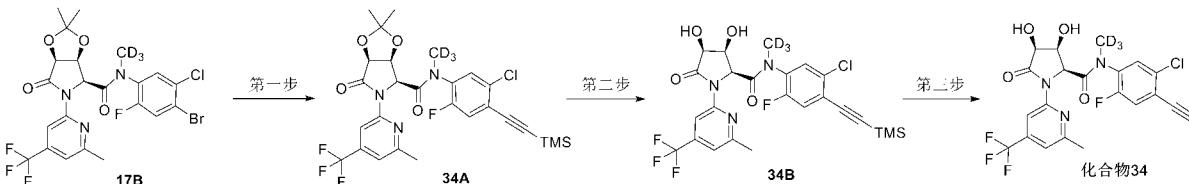


第一步：以 **33B** 和 **6C** 为原料，参考实施例 13 第一步操作得到目标化合物 **33A**。LC-MS (ESI): m/z = 480.0 [M+H]⁺.

第二步：以 **33A** 为原料，参考实施例 13 第三步操作得到化合物 **33**。LC-MS (ESI): m/z = 440.2 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.46 (s, 1H), 8.06-8.03 (m, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.07-7.05 (m, 1H), 6.91-6.86 (m, 1H), 5.57-5.35 (m, 1H), 4.80-4.77 (t, 1H), 4.70-4.63 (m, 1H), 4.51-4.41 (m, 2H), 3.39-3.36 (m, 2H), 2.38 (s, 3H).

实施例 34:



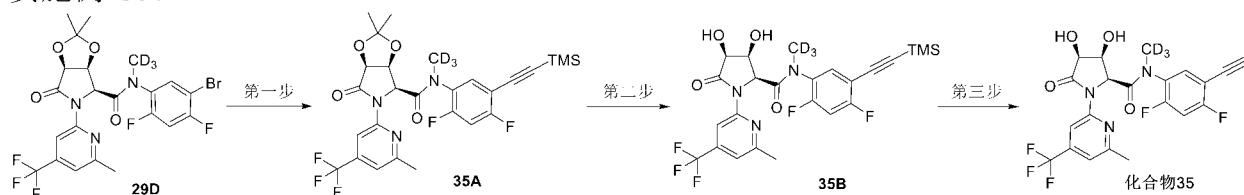
第一步：将化合物 **17B** (0.10 g, 0.17 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (24.0 mg, 0.034 mmol), CuI (16.0 mg, 0.085 mmol), 5 mL DMF 依次加入干燥反应瓶。氮气置换三次，继续加入三乙胺 (0.10 g, 1.02 mmol)，三甲基硅乙炔 (0.10 g, 1.02 mmol) 加入完毕，再次氮气置换，然后升温至 50°C 反应过夜。将反应液冷却至室温，然后垫硅藻土过滤，用 30 mL 乙酸乙酯洗涤硅藻土，滤液使用饱和食盐水 (20 mL×2) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩得到粗品，然后粗品使用中压制备仪 Biotage Isolera One (24g 硅胶柱，洗脱剂：0-15% EA/PE) 纯化得到目标化合物 **34A** (84.0 mg, 收率 82.20%)。LC-MS (ESI): m/z = 601.2 [M+H]⁺.

第二步：将化合物 **34A** (84.0 mg, 0.14 mmol)，溶于 1 mL 1,4-二氧六环，然后加入 5 mL 氯化氢/1,4-二氧六环溶液，室温搅拌 40 小时，将反应液加入 20 mL 乙酸乙酯稀释，加入饱和碳酸氢钠溶液调节 pH 至 7-8，分出有机相，有机相使用饱和食盐水 20 mL 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩得到目标化合物 **34B** (52.0 mg, 收率 66.21%)。LC-MS (ESI): m/z = 561.2 [M+H]⁺.

第三步：将化合物 **34B** (56 mg, 0.10 mmol) 溶于 5 mL THF，室温下加入 TBAF 四氢呋喃溶液 (1M, 0.2 mL, 0.20 mmol)，室温搅拌 2h。浓缩除去大部分溶剂，加入 20 mL 乙酸乙酯，饱和食盐水多次洗涤，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩得到棕色粗品，粗品用中压制备仪 Biotage Isolera One (12 g 硅胶柱，洗脱剂：0-40% MeOH/DCM) 纯化得到化合物 **34** (12.0 mg, 收率 24.55%)。LC-MS (ESI): m/z = 489.1 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.57-8.52 (m, 1H), 8.04-7.41 (m, 2H), 7.31-7.24 (m, 1H), 5.52-4.88 (m, 1H), 4.57-4.26 (m, 2H), 4.14-4.00 (m, 1H), 2.69-2.51 (m, 3H).

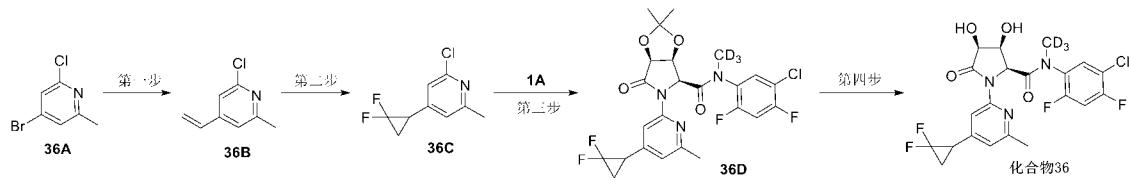
实施例 35:



以化合物 **29D** 为原料，参考实施例 34 操作 (第一，二，三步)，得到化合物 **35**。LC-MS (ESI): m/z = 473.1 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.47-8.42 (m, 1H), 7.99-7.42 (m, 1H), 7.32-7.04 (m, 2H), 5.44-4.77 (m, 1H), 4.48-4.16 (m, 2H), 3.87-3.73 (m, 1H), 2.60-2.42 (m, 3H).

实施例 36:



第一步：在 50 mL 单口瓶中，依次加入化合物 **36A** (0.43 g, 2.08 mmol)，乙烯基三氟硼酸钾 (0.42 g, 3.14 mmol)，[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物 (0.047 g, 0.081 mmol)，碳酸钠 (0.17 g, 0.21 mmol)，二氧六环 (8 mL)，水 (2 mL)，氮气置换三次，升温至 60 °C 搅拌反应 18 小时。冷却至室温，垫硅藻土过滤，滤液倒入水中，用乙酸乙酯萃取三次，合并有机相，饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩得到粗品，粗品用中压制备仪 Biotage Isolera One (12 g 硅胶柱，洗脱剂：0-8% EA/PE) 纯化得到化合物 **36B** (170 mg, 收率 53.21%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.12 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.62-6.54 (m, 1H), 5.97-5.92 (m, 1H), 5.52-5.49 (m, 1H), 2.52 (s, 3H).

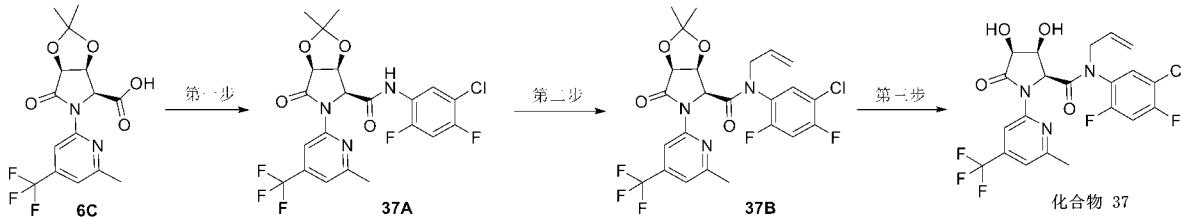
第二步：在 50 mL 封管中，依次加入化合物 **36B** (0.17 g, 1.11 mmol)，碘化钠 (58 mg, 0.22 mmol)，(三氟甲基)三甲基硅烷 (1.58 g, 11.14 mmol)，干燥四氢呋喃 (13 mL)，氮气氛围下升温至 80°C 室温搅拌反应 18 小时。将反应液冷却至室温，倒入水中，用乙酸乙酯萃取三次，合并有机相，饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩得到粗品，粗品用中压制备仪 Biotage Isolera One (12 g 硅胶柱，洗脱剂：0-10% EA/PE) 纯化得到化合物 **36C** (130 mg, 收率 57.52%)。LC-MS (ESI): m/z = 204.1 [M+H]⁺.

第三步：以 **36C** 为原料，参考实施例 1 第一步操作得到化合物 **36D**。LC-MS (ESI): m/z = 531.2 [M+H]⁺.

第四步：以 **36C** 为原料，参考实施例 1 第二步操作化合物 **36**。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.04-7.78 (m, 2H), 7.40-7.33 (m, 1H), 6.83-6.76 (m, 1H), 5.71-4.72 (m, 1H), 4.16-4.08 (m, 2H), 2.80-2.74 (m, 1H), 2.47-2.31 (m, 3H), 1.86-1.70 (m, 2H). LC-MS (ESI): m/z = 491.1 [M+H]⁺.

实施例 37:



第一步：以化合物 **6C** (0.12 g, 0.33 mmol) 和 2,4-二氟-5-氯苯胺 (0.065 g, 0.4 mmol) 为原料，参考实施例 6 第四步操作得到化合物 **37A** (160 mg, 收率 95.85%)。LC-MS (ESI): m/z = 506.1 [M+H]⁺.

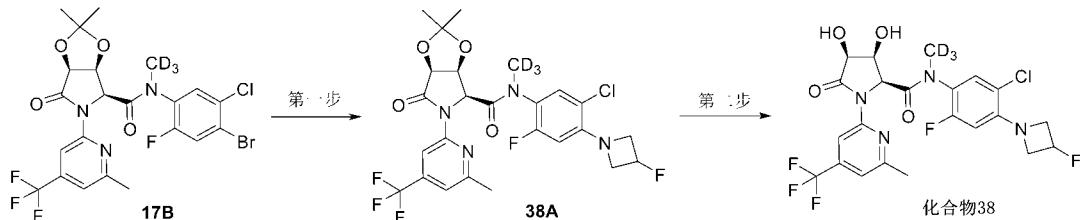
第二步：在 25 mL 单口瓶中，加入化合物 **37A** (0.06 g, 0.12 mmol)，DMF (5 mL)，0 °C 下加入氢化钠 (60%) (0.014 g, 0.36 mmol)，搅拌反应 15 分钟，滴加烯丙基溴 (0.044 g, 0.36 mmol)，缓慢升温至室温搅拌反应 1 小时。将反应液逐滴滴加到冰的稀盐酸中，用乙酸乙酯萃取三次，合并有机相，依次用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩得到粗品，粗品用中压制备仪 Biotage Isolera One (12 g 硅胶柱，洗脱

剂: 0-30% EA/PE) 纯化得到化合物 **37B** (70 mg, 收率 99.99%)。LC-MS (ESI): m/z =546.1 [M+H]⁺.

第三步：以化合物 **37B** (0.07 g, 0.13 mmol) 为原料，参考实施例 1 第二步操作得到目标化合物 **37** (24 mg, 收率 36.5%)。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.58-8.52 (m, 1H), 7.98-7.87(m, 1H), 7.52-7.47(m, 1H), 7.32 -7.25 (m, 1H), 5.86-5.81 (m, 1H), 5.51-5.13 (m, 2H), 4.87-4.81 (m, 1H), 4.59-4.31 (m, 3H), 4.29- 4.01 (m, 1H), 2.69-2.40 (m, 3H). LC-MS (ESI): m/z =506.1 [M+H]⁺.

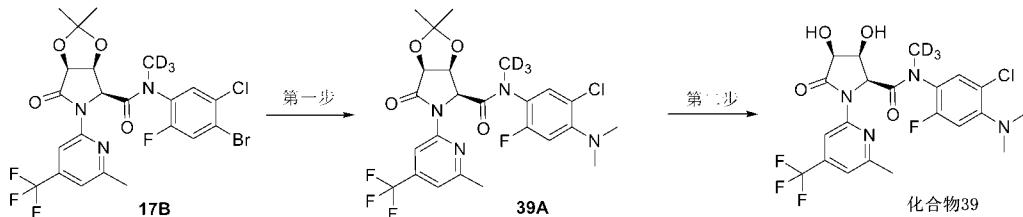
实施例 38：



以 **17B** 和 3-氟氮杂环丁烷盐酸盐为原料, 参考实施例 17 操作(第三, 四步反应), 得到化合物 **38**。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.56-8.08 (m, 1H), 7.71-7.52 (m, 1H), 7.29-7.23 (m, 1H), 6.63 -6.59 (m, 1H), 5.51-5.30 (m, 1H), 5.02-4.95 (m, 1H), 4.53-4.44 (m, 3H), 4.27-4.14 (m, 3H), 2.68- 2.53 (m, 3H). LC-MS (ESI): m/z = 538.1 [M+H]⁺.

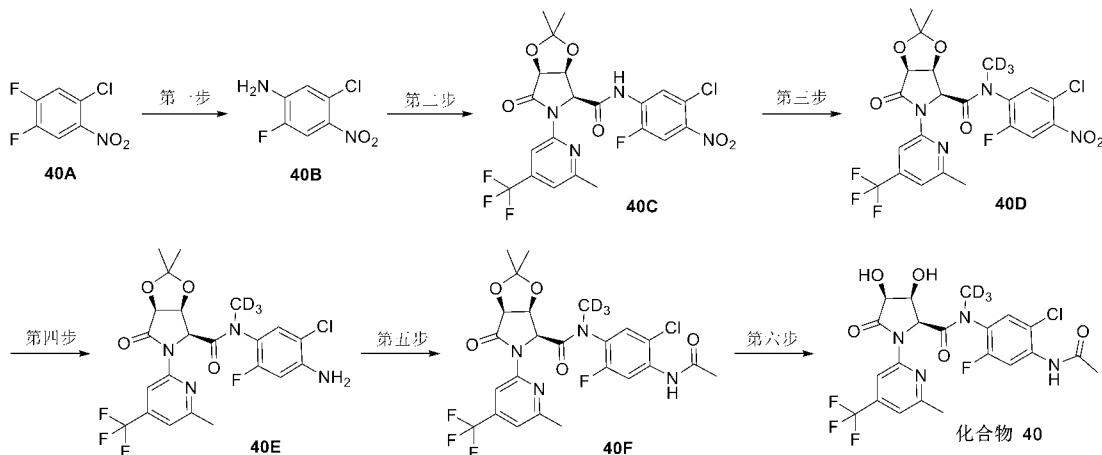
实施例 39：



以中间体 **17B** 和二甲胺四氢呋喃溶液为起始原料，参考实施例 17 操作（第三，四步反应），得到化合物 **39**。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.57-8.51 (m, 1H), 7.84-7.65(m, 1H), 7.34-7.23 (m, 1H), 7.14 -6.95 (m, 1H), 5.52-4.82 (m, 1H), 4.55-4.28 (m, 2H), 2.88-2.79 (m, 6H), 2.69-2.53 (m, 3H). LC-MS (ESI): m/z =508.1 [M+H]⁺.

实施例 40：



第一步：在 50 mL 封管中，依次加入化合物 **40A** (0.77 g, 4.0 mmol)，氨水 (20 mL)，升温至 120 °C 搅拌反应 2 小时。反应完全后，冷却至室温，反应液倒入水中，用乙酸乙酯萃取三次，合并有机相，用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩得到化合物 **40B** (0.53 g, 收率 69.9%)，无需进一步纯化直接用于下一步反应。LC-MS (ESI): m/z = 191.0 [M+H]⁺.

第二步：以化合物 **6C** (0.18 g, 0.50 mmol) 和 5-氯-2-氟-4-硝基苯胺 (**9B**) 为原料，参考实施例 6 第四步操作得到化合物 **40C** (230 mg, 收率 86.33%)。

第三步：以化合物 **40C** 为原料，参考实施例 6 第五步操作得到化合物 **40D** (60 mg, 收率 39%)。LC-MS (ESI): m/z = 538.1 [M+H]⁺.

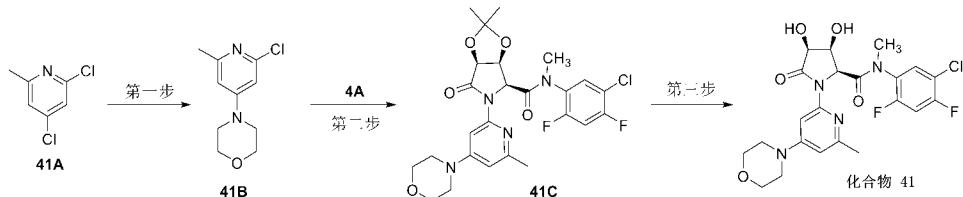
第四步：以化合物 **40D** (0.06 g, 0.11 mmol) 为原料，参考实施例 29 第一步操作得到化合物 **40E** (60 mg, 收率 99.99%)，无需进一步纯化直接用于下一步反应。LC-MS (ESI): m/z = 520.1 [M+H]⁺.

第五步：以化合物 **40E** (0.06 g, 0.11 mmol) 为原料参考实施例 30 第四步操作得到化合物 **40F** (70 mg, 收率 99.99%)，无需进一步纯化直接用于下一步反应。LC-MS (ESI): m/z = 282.3 [M/2+H]⁺.

第六步：以化合物 **40F** (0.067 g, 0.12 mmol) 为原料，参考实施例 1 第二步操作得到化合物 **40** (20 mg, 收率 32%)。LC-MS (ESI): m/z = 522.1 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.47–8.42 (m, 1H), 8.08–7.99 (m, 1H), 7.88–7.71 (m, 1H), 7.37 –6.86 (m, 2H), 5.43–4.83 (m, 1H), 4.47–4.18 (m, 2H), 2.60–2.43 (m, 3H), 2.14–2.10 (m, 6H).

实施例 41:



第一步：在 50 mL 单口瓶中，依次加入化合物 **41A** (0.6 g, 3.67 mmol)，吗啉 (0.96 g, 11.02 mmol)，碳酸钾 (2.53 g, 18.3 mmol)，乙腈 (10 mL)，升温至 80°C 搅拌反应 48 小时。冷却至室温，经硅藻土过滤，滤液倒入水中，用乙酸乙酯萃取三次，合并有机相，用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩得到粗品，粗品用 Biotage Isolera One (12 g 硅胶柱，洗脱剂：0-30% EA/PE) 纯化得到化合物 **41B** (160 mg, 收率 20.31%)。

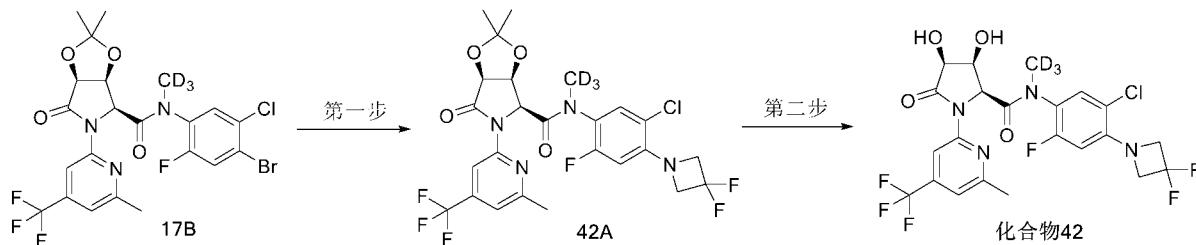
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.51 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 6.45 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 3.83 – 3.80 (m, 4H), 3.29–3.27 (m, 4H).

第二步：以化合物 **4A** (0.1 g, 0.27 mmol) 和化合物 **41B** (0.057 g, 0.27 mmol) 为原料，参考实施例 1 第一步操作得到化合物 **41C** (90 mg, 收率 62.08%)。LC-MS (ESI): m/z = 537.2 [M+H]⁺.

第三步：以化合物 **41C** (0.09 g, 0.17 mmol) 为原料，参考实施例 1 第二步操作得到化合物 **41** (15 mg, 收率 17.76%)。

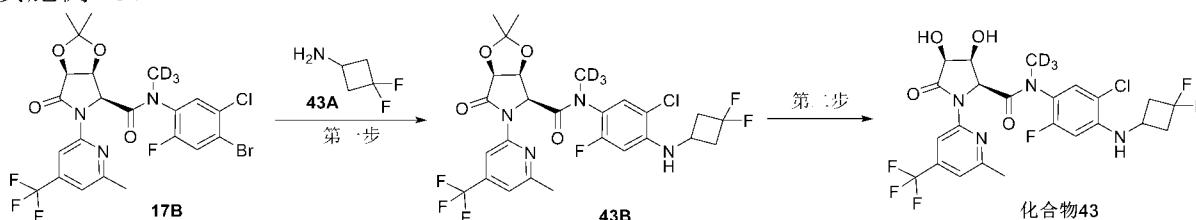
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.17-7.89 (m, 1H), 7.81-7.71 (m, 1H), 7.49-7.27 (m, 1H), 6.57-6.51 (m, 1H), 5.52-4.83 (m, 1H), 4.55-4.20 (m, 2H), 3.83-3.73 (m, 4H), 3.31-3.29 (m, 4H), 2.50-2.32 (m, 3H). LC-MS (ESI): m/z = 497.2 [M+H]⁺.

实施例 42:



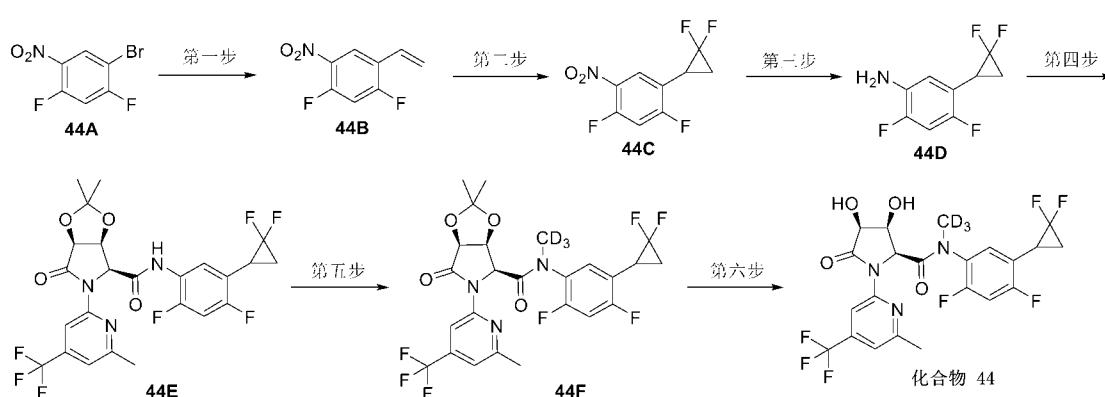
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.53 (s, 1H), 7.64-7.62 (m, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.43-6.41 (m, 1H), 5.10 (s, 1H), 4.73-4.71 (m, 1H), 4.52-4.44 (m, 5H), 2.63 (s, 3H). LC-MS (ESI): m/z = 556.1 [M+H]⁺.

实施例 43:



¹H NMR (400 MHz, Methanol-*d*₄) δ 8.59-8.53 (m, 1H), 7.76-7.58 (m, 1H), 7.31-7.24 (m, 1H), 6.68-6.44 (m, 1H), 5.07-5.00 (m, 1H), 4.57-4.50 (m, 1H), 4.31-4.28 (m, 1H), 3.96-3.91 (m, 1H), 3.14-3.08 (m, 2H), 2.76-2.54 (m, 5H). LC-MS (ESI): m/z = 570.1 [M+H]⁺.

实施例 44:



第一步：在 50 mL 单口瓶中，依次加入化合物 **44A** (0.5 g, 2.06 mmol)，乙烯基三氟硼酸钾 (0.41 g, 3.09 mmol)，[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物 (0.23 g, 0.31 mmol)，碳酸钾 (0.41 g, 3.09 mmol)，二氧六环 (10 mL)，水 (1 mL)，氮气置换三次，升温至 100 °C 搅拌反应 18 小时。冷却至室温，垫硅藻土过滤，滤液倒入水中，用乙酸乙酯萃取三次，合并有机相，饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩得到粗

品。粗品用中压制备仪 Biotage Isolera One (12 g 硅胶柱, 洗脱剂: 0-10% EA/PE) 纯化得到化合物 **44B** (230 mg, 收率 60.31%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.26-8.25 (m, 1H), 7.03-7.02 (m, 1H), 6.82 -6.75 (m, 1H), 5.94-5.90 (m, 1H), 5.57-5.54 (m, 1H).

第二步: 在 50 mL 封管中, 加入化合物 **44B** (0.23 g, 1.24 mmol), THF (15 mL), (三氟甲基)三甲基硅烷 (1.76 g, 12.4 mmol), 氮气保护, 升温至 80°C 搅拌反应 18 小时。待反应冷至室温, 将反应液减压浓缩得到粗品, 粗品用中压制备仪 Biotage Isolera One (12 g 硅胶柱, 洗脱剂: 0-10% EA/PE) 纯化得到化合物 **44C** (150 mg, 收率 51.44%)。

第三步: 以化合物 **44C** (0.15 g, 0.64 mmol) 为原料, 参考实施例 29 第一步操作得到化合物 **44D** (130 mg, 收率 99%), 无需进一步纯化直接用于下一步反应。LC-MS (ESI): m/z =206.1 [M+H]⁺.

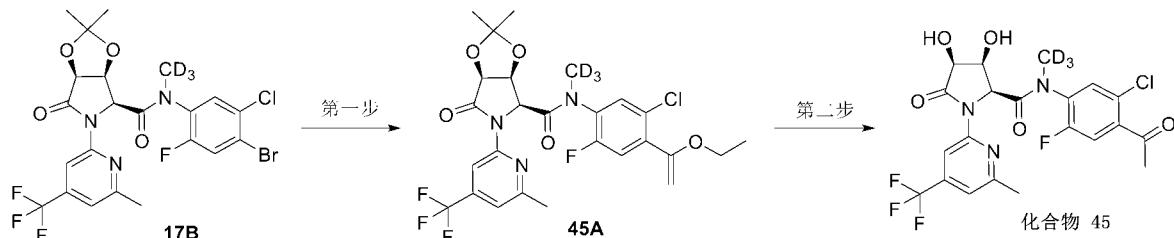
第四步: 以 **6C** (0.08 g, 0.22 mmol) 和化合物 **44D** (0.10 g, 0.48 mmol) 为原料, 参考实施例 6 第四步操作得到化合物 **44E** (70 mg, 收率 58.12%)。

第五步: 以化合物 **44E** (0.07 g, 0.13 mmol) 为原料, 参考实施例 6 第五步操作得到化合物 **44F** (80 mg, 收率 99%), 无需进一步纯化直接用于下一步反应。LC-MS (ESI): m/z =564.1 [M+H]⁺.

第六步: 以化合物 **44F** (0.08 g, 0.13 mmol) 为原料参考实施例 1 第二步操作得到目标化合物 **44** (22 mg, 收率 30%)。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.55-8.52 (m, 1H), 7.79-7.61 (m, 1H), 7.36-7.09 (m, 2H), 5.54 -4.82 (m, 1H), 4.58-4.24 (m, 2H), 2.99-2.89 (m, 1H), 2.68-2.51 (m, 3H), 2.06-1.94 (m, 1H), 1.85- 1.79 (m, 1H). LC-MS (ESI): m/z =525.1 [M+H]⁺.

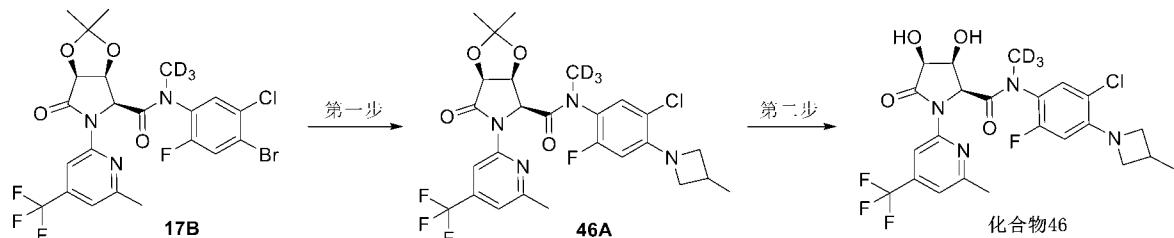
实施例 45:



以 **17B** 为原料, 参考实施例 17 操作 (第三, 四步反应), 得到化合物 **45**。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.59-8.57 (m, 1H), 8.08-7.90 (m, 1H), 7.76-7.56 (m, 1H), 7.33 -7.27 (m, 1H), 5.56-4.82 (m, 1H), 4.61-4.31 (m, 2H), 2.72-2.54 (m, 6H). LC-MS (ESI): m/z =507.1 [M+H]⁺.

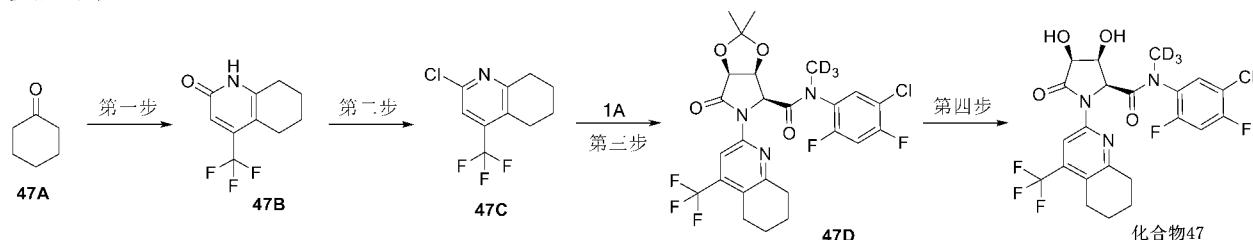
实施例 46:



以 **17B** 为原料, 参考实施例 17 操作 (第三, 四步反应), 得到化合物 **46**。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.56-8.51 (m, 1H), 7.65-7.46 (m, 1H), 7.29-7.23 (m, 1H), 6.51-6.47 (m, 1H), 5.51-4.96 (m, 1H), 4.51-4.50 (m, 1H), 4.31-4.26 (m, 3H), 3.72-3.68 (m, 2H), 2.79-2.53 (m, 4H), 1.37-1.25 (m, 4H). LC-MS (ESI): m/z = 534.1 [M+H]⁺.

实施例 47:



第一步：在 50 mL 单口瓶中，依次加入化合物 **47A** (5.76 g, 58.65 mmol)，三氟乙酰乙酸乙酯 (10.8 g, 58.65 mmol)，乙酸铵 (4.52 g, 58.65 mmol)，升温至 135°C 搅拌反应 18 小时。缓慢搅拌冷却至室温，析出固体，过滤，用乙醚洗涤固体，固体再用乙醇重结晶纯化得到化合物 **47B** (5.6 g, 收率 43.56%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 11.90 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 3.31-2.45 (m, 4H), 1.73-1.65 (m, 4H).

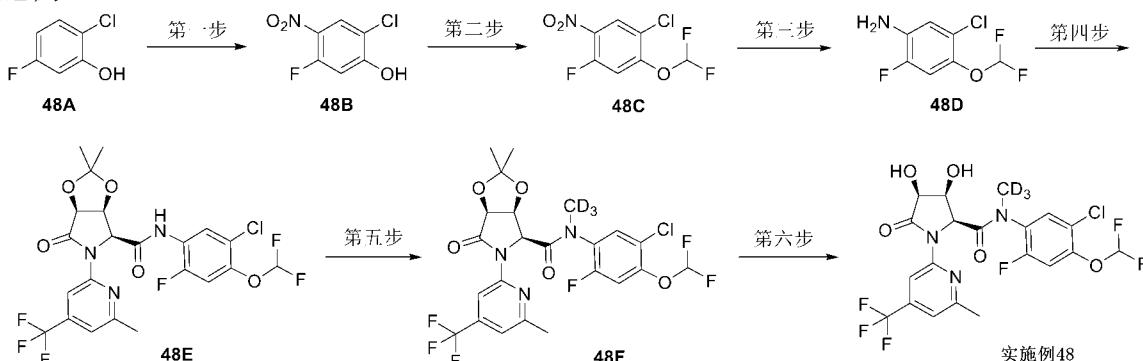
第二步：在单口瓶中，依次加入化合物 **47B** (2.5 g, 11.4 mmol)，三氯氧磷 (10 mL)，然后升温至 100 °C 搅拌反应 18 小时。冷却至室温，减压浓缩掉大量反应液，得到粗品倒入水中，用饱和碳酸氢钠调节 pH 至中性，用乙酸乙酯萃取三次，合并有机相，依次用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，减压浓缩得到粗品，粗品用硅胶柱层析分离纯化 (洗脱剂：EA/PE = 1/10) 得到化合物 **47C** (2.7 g, 收率 100%)。LC-MS (ESI): m/z = 236.1 [M+H]⁺.

第三步：以化合物 **1A** (0.12 g, 0.33 mmol) 和化合物 **47C** (0.16 g, 0.68 mmol) 为原料，参考实施例 1 第一步操作得到化合物 **47D** (0.075 g, 收率 40.37%)。LC-MS (ESI): m/z = 563.1 [M+H]⁺.

第四步：以化合物 **47D** (0.075 g, 0.13 mmol) 为原料，参考实施例 1 第二步操作得到化合物 **47** (30 mg, 收率 44.14%)。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.42-8.39 (m, 1H), 8.09-7.88 (m, 1H), 7.53-7.46 (m, 1H), 5.19-5.01 (m, 1H), 4.45-4.20 (m, 1H), 3.08-2.89 (m, 4H), 2.01-1.83 (m, 3H). LC-MS (ESI): m/z = 523.20 [M+H]⁺.

实施例 48:



第一步：在 50 mL 单口瓶中，将化合物 **48A** (2.5 g, 17 mmol) 溶于乙醇(15 mL)中，加入硝酸铁 (7.03 g, 17 mmol)，升温至 50 °C 搅拌反应 3 小时。冷却至室温，将反应液倒入水中，用乙酸乙酯萃取，有机相依次用水，饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，减压浓缩得到粗品，粗品溶于甲苯 (15 mL) 中，加热到 50°C 搅拌 10 分钟，缓慢滴加正己烷直至浑浊，然后缓慢冷却至室温搅拌析出大量固体，过滤，减压干燥得到化合物 **48B** (1.6 g, 收率 48.9%)。LC-MS (ESI): m/z = 192.1 [M+H]⁺.

第二步：在单口瓶中，依次加入化合物 **48B** (0.3 g, 1.57 mmol)，氢氧化钠 (63 mg, 1.57 mmol)，水 (8 mL)，DMF (12 mL)，然后升温至 80 °C，加入二氟氯乙酸钠 (0.29 g, 1.9 mmol)，搅拌反应 5 小时。冷却至室温，反应液倒入水中，用乙酸乙酯萃取三次，合并有机相，依次用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，减压浓缩得到粗品，粗品用快速柱层析分离纯化(洗脱剂：EA/PE = 1/10)得到化合物 **48C** (0.16 g, 收率 42.3%)。LC-MS (ESI): m/z = 242.1 [M+H]⁺.

第三步：以 **48C** (160 mg, 0.66 mmol) 为原料，参考实施例 29 第一步操作得到化合物 **48D** (140 mg, 99 %)，无需进一步纯化可直接用于下一步反应。LC-MS (ESI): m/z = 212.1 [M+H]⁺.

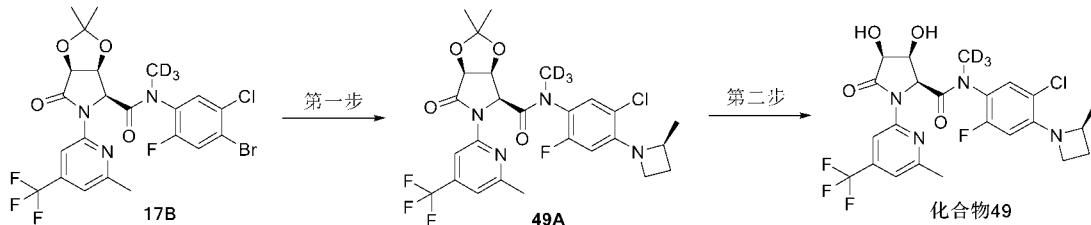
第四步：以 **6C** (0.1 g, 0.27 mmol) 和化合物 **48D** (0.11 g, 0.52 mmol) 为原料，参考实施例 6 第四步操作得到化合物 **48E** (140 mg, 收率 91%)。LC-MS (ESI): m/z = 554.1 [M+H]⁺.

第五步：以化合物 **48E** (0.11 g, 0.2 mmol) 为原料，参考实施例 6 第五步操作得到化合物 **48F** (100 mg, 收率 87.6%)，无需进一步纯化直接用于下一步反应。LC-MS (ESI): m/z = 571.1 [M+H]⁺.

第六步：以化合物 **48F** (0.08 g, 0.18 mmol) 为原料，参考实施例 1 第二步操作得到目标化合物 **48** (40 mg, 收率 41.86%)。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.47-8.42 (m, 1H), 7.99-7.83(m, 1H), 7.49-7.36 (m, 1H), 7.21-6.75 (m, 2H), 5.44-4.70 (m, 1H), 4.48-4.18(m, 2H), 2.60-2.43 (m, 3H). LC-MS (ESI): m/z = 531.1 [M+H]⁺.

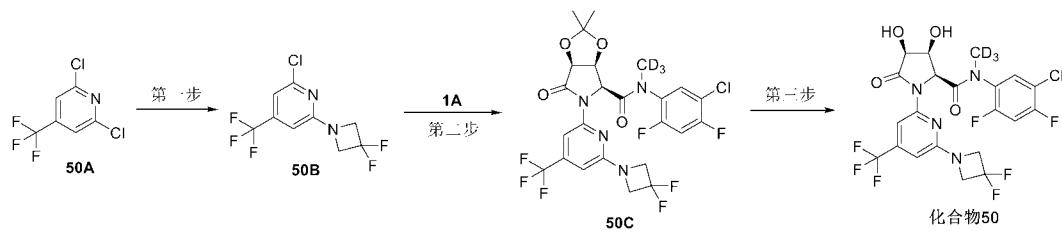
实施例 49：



以 **17B** 为原料，参考实施例 17 操作 (第三，四步反应)，得到化合物 **49**。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.56 (s, 1H), 7.65-7.63 (m, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.52-6.50 (m, 1H), 5.03 (s, 1H), 4.50 (s, 1H), 4.29-4.25 (m, 1H), 3.86-3.69 (m, 2H), 3.50-3.42 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 1.92-1.78 (m, 2H), 1.25-1.21 (m, 3H). LC-MS (ESI): m/z = 534.1 [M+H]⁺.

实施例 50：



第一步：将 **50A** (1 g, 4.65 mmol) 及 3,3-二氟氮杂环丁烷 (0.65 g, 6.98 mmol) 溶于 N-甲基吡咯烷酮 (20 mL) 中，随后加入碳酸钾 (1.29 g, 9.30 mmol)，于 60°C 反应 5h。冷却至室温，向反应液中加入 40 mL 水，以乙酸乙酯 (20 mL×3) 萃取，合并有机层，用饱和食盐水 (30 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，浓缩后残留物用硅胶柱层析分离提纯 (石油醚：乙酸乙酯 (v/v)=40:1) 得到目标化合物 **50B** (0.86 g, 68%)。

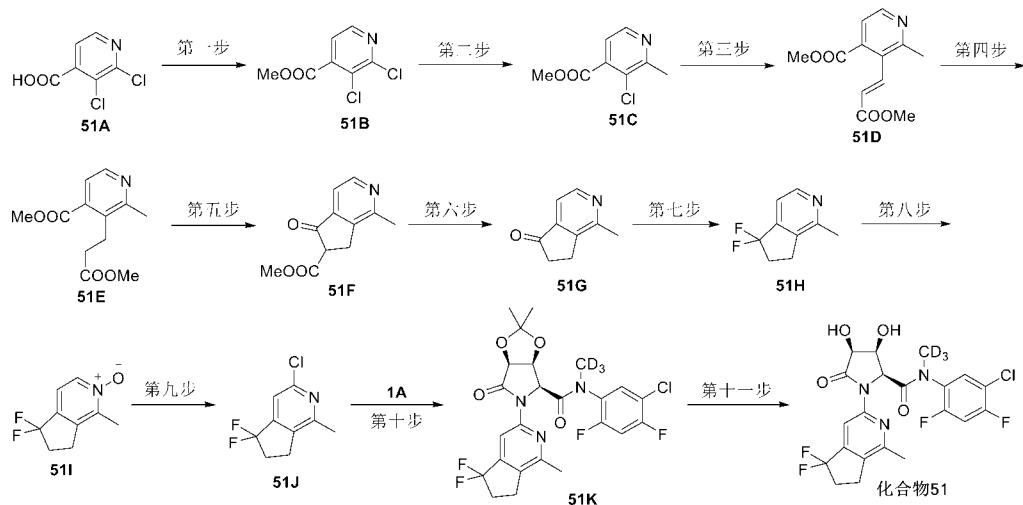
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.83 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 4.36-4.34 (m, 4H).

第二步：以 **1A** (0.25 g, 0.61 mmol) 及 **50B** (0.17 g, 0.61 mmol) 为原料，参考实施例 1 第一步操作得到目标化合物 **50C** (125 mg, 34%)。LC-MS (ESI): m/z = 600.2 [M+H]⁺.

第三步：以 **50C** (125 mg, 0.21 mmol) 为原料，参考实施例 1 第二步操作得到标题化合物 **50** (61 mg, 52%)。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.90-7.84 (m, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.68-7.54 (m, 2H), 5.68-5.61 (m, 1H), 4.84-4.75 (m, 1H), 4.51-4.34 (m, 5H). LC-MS (ESI): m/z = 560.1 [M+H]⁺.

实施例 51：



第一步：将 **51A** (8 g, 41.48 mmol) 溶于 DMF (50 mL) 中，随后加入碳酸钾 (17.28 g, 125.04 mmol)，室温搅拌 10 min 后，缓慢加入碘甲烷 (11.83 g, 83.36 mmol)，室温反应过夜。16 h 后，向反应液中加入 100 mL 水，以乙酸乙酯 (50 mL×3) 萃取，合并有机层，用饱和食盐水 (50 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，浓缩后残留物用硅胶柱层析分离提纯 (石油醚：乙酸乙酯 (v/v)=20:1) 得到目标化合物 **51B** (7.5 g, 87%)。LC-MS (ESI): m/z = 206.1 [M+H]⁺.

第二步：将 **51B** (7.5 g, 36.37 mmol)、甲基硼酸 (2.39 g, 39.93 mmol)、二氯[1,1'-二(二苯基膦)二茂铁]钯 (2.66 g, 3.64 mmol) 及碳酸铯 (23.70 g, 72.74 mmol) 溶于 1,4-二氧六环中 (200 mL) 中，氮气氛围，于 100°C 反应过夜。16 h 后，冷却至室温，向反应液中加入 300 mL 水，以乙酸乙酯 (100 mL×3) 萃取，合并有机层，用饱和食盐水 (150

mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，浓缩后残留物用硅胶柱层析分离提纯 (石油醚：乙酸乙酯 (v/v)= 4:1) 得到目标化合物 **51C** (5.2 g, 77%)。LC-MS (ESI): m/z = 186.1 [M+H]⁺.

第三步：将 **51C** (5.2 g, 28.02 mmol) 及丙烯酸甲酯 (24.12 g, 280 mmol) 溶于 DMF (80 mL) 中，随后加入 Pd₂(dba)₃ (2.57 g, 2.80 mmol)、N,N-二环己基甲胺 (10.95 g, 56.04 mmol) 及三叔丁基膦 (2.27 g, 11.22 mmol)，氮气氛围，于 100°C 反应过夜。16 h 后冷却至室温，向反应液中加入 150 mL 水，以乙酸乙酯 (50 mL×3) 萃取，合并有机层，用饱和食盐水 (60 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，浓缩后残留物用硅胶柱层析分离提纯 (石油醚：乙酸乙酯 (v/v)= 3:1) 得到目标化合物 **51D** (3.1 g, 47%)。LC-MS (ESI): m/z = 236.1 [M+H]⁺.

第四步：将 **51D** (3.1 g, 13.18 mmol) 溶于无水乙醇 (30 mL) 中，加入 10% 钯碳 (300 mg)，氢气氛围下，于 60°C 反应过夜。16 h 后冷却至室温，过滤除去不溶物，以乙酸乙酯洗滤饼，合并滤液，浓缩后残留物用硅胶柱层析分离提纯 (石油醚：乙酸乙酯 (v/v)= 5:1) 得到目标化合物 **51E** (2.66 g, 85%)。LC-MS (ESI): m/z = 238.1 [M+H]⁺.

第五步：将 **51E** (2.66 g, 11.21 mmol) 溶于四氢呋喃 (50 mL) 及甲醇 (2 mL) 的混合溶剂中，氮气氛围下，分批加入 60% 氢化钠 (1.8 g, 45 mmol)，随后升温至 60°C 反应 4 h。冷却至室温，将反应液浓缩后得到的残留物 **51F** 粗品 (3.5 g)，未经进一步纯化，直接用于下一步反应。

第六步：将上一步得到的 **51F** 粗品置于圆底烧瓶中，冰浴下缓慢加入浓盐酸 (30 mL)，随后升温至 115°C 反应 1 h。冷却至室温，冰浴下缓慢加入饱和碳酸氢钠水溶液 (200 mL)，以乙酸乙酯 (50 mL×3) 萃取，合并有机层，用饱和食盐水 (60 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，浓缩后残留物用硅胶柱层析分离提纯 (石油醚：乙酸乙酯 (v/v)= 3:1) 得到目标化合物 **51G** (0.91 g，两步收率 55%)。LC-MS (ESI): m/z = 148.1 [M+H]⁺.

第七步：将 **51G** (0.91 g, 6.84 mmol) 溶于二氯甲烷 (40 mL) 中，冰浴下滴加二乙胺基三氟化硫 (3.95 g, 24.50 mmol)，氮气氛围下，于 45°C 反应过夜。16 h 后冷却至室温，缓慢加入饱和碳酸氢钠水溶液 (50 mL)，以二氯甲烷 (30 mL×3) 萃取，合并有机层，无水硫酸钠干燥，浓缩后残留物用硅胶柱层析分离提纯 (二氯甲烷：甲醇 (v/v)= 40:1) 得到目标化合物 **51H** (645 mg, 61%)。LC-MS (ESI): m/z = 170.1 [M+H]⁺.

第八步：将 **51H** (0.3 g, 1.77 mmol) 溶于二氯甲烷 (10 mL) 中，冰浴下加入间氯过氧苯甲酸 (0.61 g, 3.54 mmol)，室温反应过夜。16 h 后，缓慢加入饱和碳酸氢钠水溶液 (20 mL)，以二氯甲烷 (15 mL×3) 萃取，合并有机层，无水硫酸钠干燥，浓缩后残留物用硅胶柱层析分离提纯 (二氯甲烷：甲醇 (v/v)= 40:1) 得到目标化合物 **51I** (260 mg, 79%)。

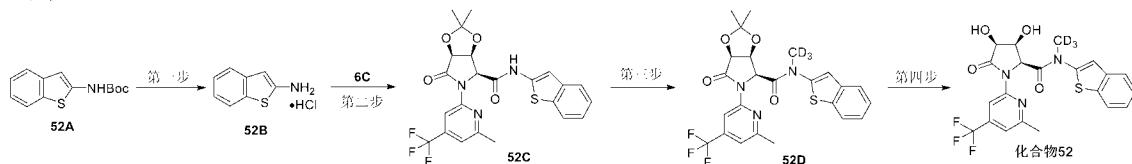
第九步：氮气氛围下，向 **51I** (0.26 g, 1.41 mmol) 缓慢加入三氯氧磷 (5 mL)，于 100°C 反应 3 h。冷却至室温，浓缩除去部分溶剂，向残留物缓慢加入饱和碳酸氢钠水溶液 (15 mL)，以乙酸乙酯 (10 mL×3) 萃取，合并有机层，无水硫酸钠干燥，浓缩后残留物用硅胶柱层析分离提纯 (石油醚：乙酸乙酯 (v/v)= 4:1) 得到目标化合物 **51J** (128 mg, 45%)。LC-MS (ESI): m/z = 204.1 [M+H]⁺.

第十步：以 **1A** (0.23 g, 0.63 mmol) 及 **51J** (128 mg, 0.63 mmol) 为原料，参考实施例 1 第一步操作得到目标化合物 **51K** (115 mg, 34%)。LC-MS (ESI): m/z = 531.1 [M+H]⁺.

第十一步：以 **51K** (115 mg, 0.22 mmol) 为原料，参考实施例 1 第一步操作得到标题化合物 **51** (40 mg, 52%)。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.88-7.84 (m, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.68-7.62 (m, 1H), 5.69-5.63 (m, 1H), 4.81-4.73 (m, 1H), 4.41-4.27 (m, 1H), 3.03-2.81 (m, 4H), 2.67 (s, 3H). LC-MS (ESI): m/z = 491.1 [M+H]⁺.

实施例 52:



第一步：将 **52A** (1 g, 4.01 mmol) 溶于 4M 氯化氢的 1,4-二氧六环溶液 (20 mL) 中，室温反应过夜。16 h 后，将产生的固体过滤，以少量石油醚洗滤饼，将固体干燥得到目标化合物 **52B** (710 mg, 95%)。LC-MS (ESI): m/z = 150.1 [M+H]⁺.

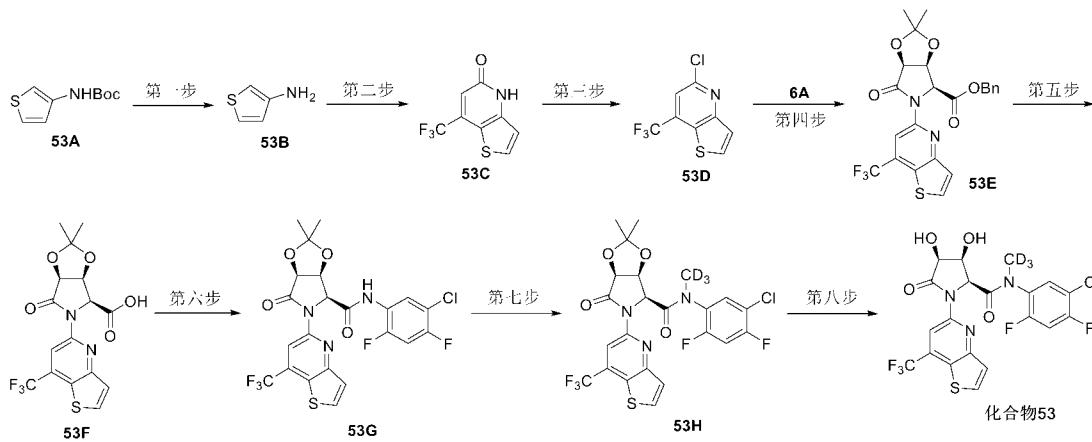
第二步：以 **6C** (200 mg, 0.56 mmol) 及 **52B** (105 mg, 0.56 mmol) 为原料，参考实施例 6 第四步操作得到目标化合物 **52C** (170 mg, 62%)。LC-MS (ESI): m/z = 492.1 [M+H]⁺.

第三步：以 **52C** (170 mg, 0.35 mmol) 为原料，参考实施例 6 第五步操作得到目标化合物 **52D** (110 mg, 62%)。LC-MS (ESI): m/z = 509.1 [M+H]⁺.

第四步：以 **52D** (193 mg, 0.37 mmol) 为原料，参考实施例 6 第六步操作得到化合物 **52** (42 mg, 41%)。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.50 (s, 1H), 7.90-7.84 (m, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.45-7.39 (m, 2H), 7.28 (s, 1H), 5.25 (s, 1H), 4.56-4.53 (m, 2H), 2.69 (s, 3H). LC-MS (ESI): m/z = 469.1 [M+H]⁺.

实施例 53:



第一步：将 **53A** (3 g, 15.07 mmol) 溶于 4M 氯化氢的 1,4-二氧六环溶液 (25 mL) 中，室温反应过夜。16 h 后，将反应液浓缩，残留物用硅胶柱层析分离提纯 (二氯甲烷: 甲醇 (v/v) = 50:1) 得到目标化合物 **53B** (1.42 g, 95%)。

¹H NMR (400 MHz, CD₃Cl) δ 10.50 (s, 2H), 7.70-7.65 (m, 1H), 7.59-7.55 (m, 1H), 7.15-7.11 (m, 1H).

第二步：将 **53B** (200 mg, 2.02 mmol) 加入三氟乙酰乙酸乙酯 (6 mL) 中，于 130°C 反应 4 h，随后将反应温度调节至 100°C 反应过夜。16 h 后冷却至室温，向反应液中加入 30 mL 水，以乙酸乙酯 (15 mL×3) 萃取，合并有机层，无水硫酸钠干燥，浓缩

后残留物用硅胶柱层析分离提纯 (二氯甲烷: 甲醇 (v/v) = 40:1) 得到目标化合物 **53C** (246 mg, 56%)。LC-MS (ESI): m/z = 220.1 [M+H]⁺.

第三步: 氮气氛围下, 向 **53C** (246 mg, 1.12 mmol) 缓慢加入三氯氧磷 (5 mL), 于 100°C 反应 3 h。冷却至室温, 浓缩除去部分溶剂, 向残留物缓慢加入饱和碳酸氢钠水溶液 (15 mL), 以乙酸乙酯 (10 mL×3) 萃取, 合并有机层, 无水硫酸钠干燥, 浓缩后残留物用硅胶柱层析分离提纯 (石油醚: 乙酸乙酯 (v/v) = 40:1) 得到目标化合物 **53D** (203 mg, 76%)。LC-MS (ESI): m/z = 238.0 [M+H]⁺.

第四步: 将 **6A** (250 mg, 0.85 mmol) 及 **53D** (203 mg, 0.85 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (15 mL) 中, 随后加入 Pd₂(dba)₃ (78 mg, 0.085 mmol)、4,5-双(二苯基膦)-9,9-二甲基氧杂蒽 (104 mg, 0.17 mmol) 及碳酸钾 (235 mg, 1.70 mmol), 氮气换气保护, 于 95°C 反应过夜。16 h 后冷却至室温, 向反应液中加入 30 mL 水, 以乙酸乙酯 (15 mL×3) 萃取, 合并有机层, 用饱和食盐水 (20 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩后残留物用硅胶柱层析分离提纯 (石油醚: 乙酸乙酯 (v/v) = 5:1) 得到目标化合物 **53E** (170 mg, 40%)。LC-MS (ESI): m/z = 493.1 [M+H]⁺.

第五步: 将 **53E** (170 mg, 0.35 mmol) 溶于四氢呋喃 (3 mL) 及甲醇 (3 mL) 的混合溶剂中, 加入 10% 钯碳 (30 mg), 氢气氛围下, 于 60°C 反应过夜。16 h 后冷却至室温, 过滤除去不溶物, 以乙酸乙酯洗滤饼, 合并滤液, 浓缩后得到目标化合物 **53F** (132 mg, 95%), 未经进一步纯化, 直接进行下一步反应。LC-MS (ESI): m/z = 403.1 [M+H]⁺.

第六步: 以 **53F** (132 mg, 0.33 mmol) 和 5-氯-2,4-二氟苯胺 (54 mg, 0.33 mmol) 为原料, 参考实施例 6 第四步操作得到目标化合物 **53G** (144 mg, 80%)。LC-MS (ESI): m/z = 548.2 [M+H]⁺.

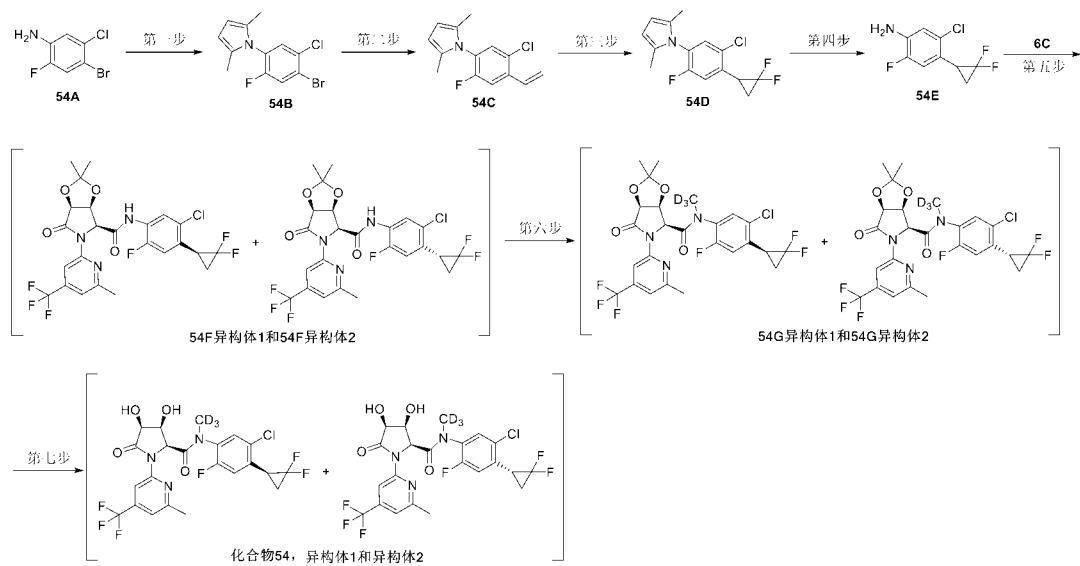
第七步: 以 **53G** (144 mg, 0.26 mmol) 为原料, 参考实施例 6 第五步操作目标化合物 **53H** (115 mg, 77%)。LC-MS (ESI): m/z = 565.2 [M+H]⁺.

第八步: 以 **53H** (115 mg, 0.20 mmol) 为原料, 参考实施例 6 第六步操作得到化合物 **53** (35 mg, 23%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.75 (s, 1H), 7.90-7.84 (m, 1H), 7.88-7.85 (m, 1H), 7.53-7.50 (m, 1H), 7.17-7.12 (m, 1H), 5.08 (s, 1H), 4.73-4.70 (m, 1H), 4.38-4.35 (m, 1H). LC-MS (ESI): m/z = 525.1 [M+H]⁺.

实施例 54: (2S,3S,4S)-N-(5-氯-4-(2,2-二氟环丙基)-2-氟苯基)-3,4-二羟基-N-(甲基-d3)-1-(6-甲基-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-5-氧代吡咯烷-2-甲酰胺 (化合物 **54**)

(2S,3S,4S)-N-(5-chloro-4-(2,2-difluorocyclopropyl)-2-fluorophenyl)-3,4-dihydroxy-N-(methyl-d3)-1-(6-methyl-4-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide



第一步：室温下将 **54A** (1.3 g, 5.79 mmol) 溶解于甲苯 (20 mL) 中，向溶液中加入 2,5-己二酮 (3.31 g, 28.98 mmol)，搅拌均匀后加入对甲苯磺酸 (0.3 g, 1.74 mmol)，100 °C 反应 3 小时。TLC 监测原料消失，停止反应。冷却至室温，向反应体系加入 EA (20 mL)，用饱和食盐水 (15 mL) 洗涤有机相 3 次，干燥有机相，过滤，浓缩，残余物经柱层析 (PE:EA=50:1) 分离提纯得到产物 **54B** (420 mg, 23.97 %)。

第二步：室温下将 **54B** (420 mg, 1.39 mmol) 溶解于二氧六环 (10 mL) 中，依次加入乙烯基三氟硼酸钾 (220 mg, 1.64 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (150 mg, 0.21 mmol), Na₂CO₃ (0.44 g, 4.15 mmol)，水 (2 mL)，氮气气氛下，100 °C 反应 16 小时，TLC 监测原料消失，停止反应。冷却至室温，向反应体系中加入 EA (10 mL)，用水洗涤有机相 (10 mL×3)，再用饱和食盐水 (10 mL) 洗涤有机相一次，干燥有机相，过滤，浓缩，残余物经柱层析 (PE:EA=50:1) 分离提纯得到产物 **54C** (250 mg, 72.03 %)。LC-MS (ESI): m/z = 250.1 [M+H]⁺。

第三步：室温下将 **54C** (250 mg, 1.0 mmol) 溶解于干燥的 THF (20 mL) 中，向溶液中加入二氟溴甲基三甲基硅烷 (2.03 g, 10.0 mmol)，搅拌均匀，加入碘化钠 (75 mg, 0.5 mmol)，65 °C 反应 24 h，TLC 监测原料消失，停止反应。冷却至室温，向反应体系中加入 EA (10 mL)，有机相用饱和食盐水 (10 mL) 洗涤两次，干燥有机相，过滤，浓缩，残余物经柱层析 (PE:EA=50:1) 分离提纯得到产物 **54D** (220 mg, 73.40 %)。LC-MS (ESI): m/z = 300.1 [M+H]⁺。

第四步：室温下，将 **54D** (220 mg, 0.73 mmol) 溶解于乙醇当中，向其中加入盐酸羟胺 (540 mg, 7.77 mmol)，再向其中加入水 (2 mL)，80 °C 反应 20 小时，TLC 监测原料消失，停止反应。冷却至室温，浓缩反应液，用 EA (10 mL) 萃取反应液三次，有机相用饱和食盐水 (20 mL) 洗涤两次，干燥有机相，过滤，浓缩，残余物经柱层析 (PE:EA=4:1) 分离纯化得到产物 **54E** (80 mg, 49.18%)。LC-MS (ESI): m/z = 222.1 [M+H]⁺。

第五步：室温下，将 **6C** (100 mg, 0.28 mmol) 溶解于吡啶 (5 mL) 中，加入 **54E** (74 mg, 0.34 mmol)，搅拌均匀，向溶液中滴加 T3P (1.42 g, 2.24 mmol)，50 °C 反应 16 小时，TLC 监测原料消失，停止反应。向反应液中加入 EA (15 mL)，用饱和食盐水洗涤有机相 (10 mL×3)，干燥有机相，过滤，浓缩，残余物经柱层析 (PE:EA=4:1) 分离纯化

得到 **54F** 异构体 1 ($R_f=0.5$ (PE:EA=4:1), 35 mg, 22.36 %) 和 **54F** 异构体 2 ($R_f=0.3$ (PE:EA=4:1), 55 mg, 35.14 %)。LC-MS (ESI): $m/z = 564.1$ [$M+H]^+$ 。

第六步：室温下，将 **54F** 异构体 1 (35 mg, 0.06 mmol) 溶解于干燥的 DMF (5 mL) 中，冰水浴下，加入 NaH (4.7 mg, 0.2 mmol)，搅拌 10 min 后，向反应体系中加入 CD₃I (28 mg, 0.2 mmol)，升温至室温，继续反应 30 min，TLC 监测原料消失，停止反应。将反应液滴入 1M 的盐酸 (10 mL) 淬灭反应，加入 EA (15 mL) 萃取，分液，水相用 EA (10 mL×2) 萃取，合并有机相，有机相用饱和氯化钠溶液 (20 mL) 洗涤两次，干燥有机相，过滤，浓缩，残余物经柱层析 (PE:EA=4:1) 分离纯化得到产物 **54G** 异构体 1 (35 mg, 97.07 %)。LC-MS (ESI): $m/z = 581.1$ [$M+H]^+$ 。

以 **54F** 异构体 2 为原料参考上述合成方法得到 **54G** 异构体 2。LC-MS (ESI): $m/z = 581.1$ [$M+H]^+$ 。

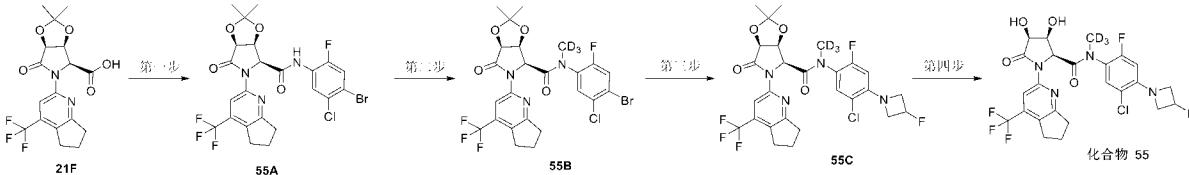
第七步：室温下将 **54G** 异构体 1 (35 mg, 0.06 mmol) 溶解于干燥的 DCM (8 mL) 中，降温至-20 °C，向反应体系中滴加 BCl₃ 的二氯甲烷溶液 (1.5 mL, 1 mol/L)，滴加完毕后，升温至室温，继续反应 1 小时，TLC 监测原料消失，停止反应。将反应液滴加入冰的饱和碳酸氢钠溶液 (10 mL) 中，二氯甲烷 (15 mL) 萃取，分液，水相用 DCM (10 mL×2) 萃取，合并后的有机相，用饱和食盐水 (20 mL) 洗涤一次，干燥有机相，过滤，浓缩，残余物经柱层析 (DCM:MeOH=15:1) 分离纯化得到化合物 **54**，异构体 1 (25 mg, 76.72 %)。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.62-8.46 (m, 1H), 8.09-7.78 (m, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 4.94 (d, 1H), 4.60-4.50 (m, 1H), 4.28 (d, 1H), 3.07 (m, 1H), 2.73-2.45 (m, 3H), 2.09-1.86 (m, 2H). LC-MS (ESI): $m/z = 541.2$ [$M+H]^+$ 。

以 **54G** 异构体 2 为原料参考上述合成方法得到化合物 **54**，异构体 2。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.58-8.49 (m, 1H), 8.04-7.78 (m, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.24 (m, 1H), 4.93 (d, 1H), 4.60-4.48 (m, 1H), 4.28 (d, 1H), 3.10-2.98 (m, 1H), 2.63 (m, 3H), 2.04 (m, 1H), 1.97-1.81 (m, 1H). LC-MS (ESI): $m/z = 541.2$ [$M+H]^+$ 。

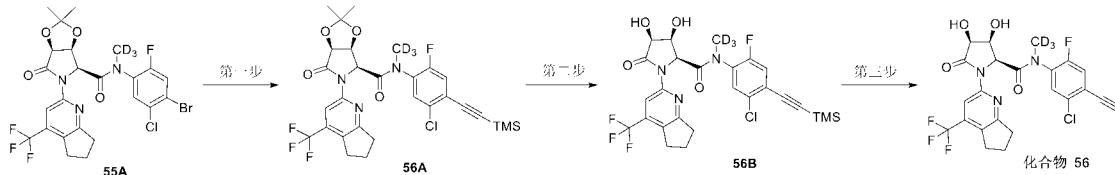
实施例 55:



以化合物 **21F** 为原料，参考实施例 17 操作 (第一到第四步)，得到化合物 **55**。

¹H NMR (400 MHz, Methanol-*d*₄) δ 8.59-8.53 (m, 1H), 7.76-7.58 (m, 1H), 7.31-7.24 (m, 1H), 6.68-6.44 (m, 1H), 5.07-5.00 (m, 1H), 4.57-4.50 (m, 1H), 4.31-4.28 (m, 1H), 3.96-3.91 (m, 1H), 3.14-3.08 (m, 2H), 2.76-2.54 (m, 5H). LC-MS (ESI): $m/z = 564.1$ [$M+H]^+$ 。

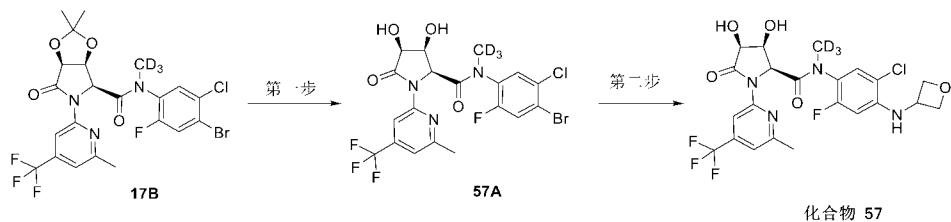
实施例 56:



以化合物 **55A** 为原料，参考实施例 34 操作 (第一，二，三步)，得到化合物 **56**。

¹H NMR (400 MHz, Methanol-d₄) δ 8.64-8.45 (m, 1H), 8.09-7.77 (m, 1H), 7.68-7.50 (m, 1H), 4.91 (s, 1H), 4.65-4.52 (m, 1H), 4.36-4.22 (m, 1H), 4.18-3.98 (m, 1H), 3.26-2.75 (m, 4H), 2.35-2.11 (m, 2H). LC-MS (ESI): m/z = 515.2 [M+H]⁺.

实施例 57:

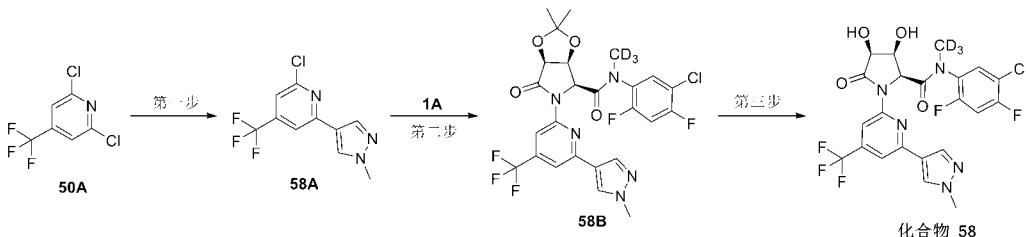


第一步：以化合物 **17B** (0.15 g, 0.26 mmol) 为原料，参考实施例 1 第二步操作得到目标化合物 **57A** (0.10 g, 收率 56.59%)。LC-MS (ESI): m/z = 543.4 [M+H]⁺.

第二步：在单口瓶中，依次加入化合物 **57A** (0.10 g, 0.18 mmol)，3-氧杂环丁胺 (0.011 g, 0.15 mmol)，Pd₂(dba)₃ (0.017 g, 0.018 mmol)，BINAP (0.028 g, 0.045 mmol)，碳酸铯 (0.15 g, 0.45 mmol)，甲苯 (10 mL)，氮气置换三次，升温至 100 °C 搅拌反应过夜。冷却至室温，垫硅藻土过滤，滤液倒入水中，用乙酸乙酯萃取三次，合并后的有机相用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩得到粗品，粗品用中压制备仪 Biotage Isolera One (12 g 硅胶柱，洗脱剂：0-10% MeOH/DCM) 纯化得到目标化合物 **57** (0.05 g, 收率 62.20%)。

¹H NMR (400 MHz, Methanol-d₄) δ 8.63-8.48 (m, 1H), 7.79-7.56 (m, 1H), 7.34-7.23 (m, 1H), 6.57-6.25 (m, 1H), 5.10-4.95 (m, 3H), 4.78-4.60 (m, 3H), 4.57-4.25 (m, 2H), 2.74-2.50 (m, 3H). LC-MS (ESI): m/z = 536.3 [M+H]⁺.

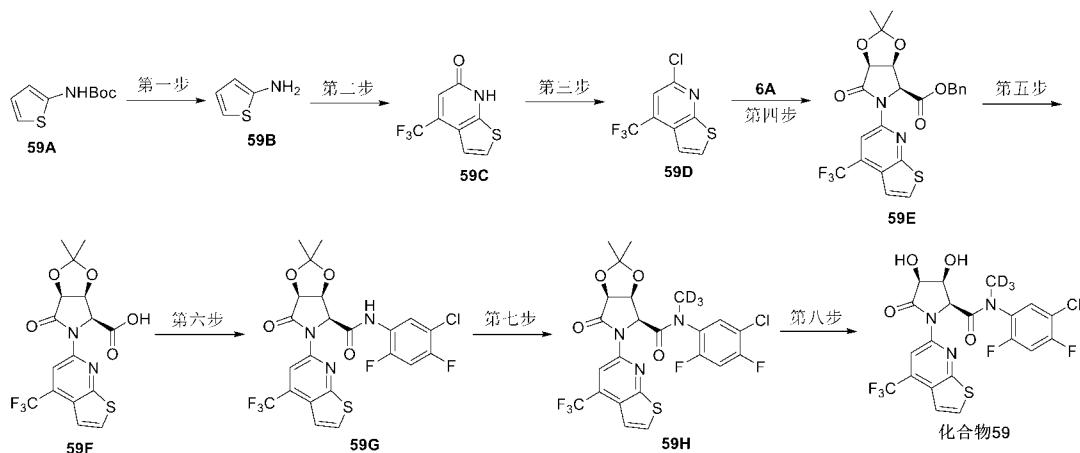
实施例 58:



以 **50A** 和 1-甲基-1H-吡唑-4-硼酸为原料，参考实施例 50 操作 (第一、二、三步) 得到化合物 **58**。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD-d₄) δ 9.16 (d, 1H), 9.04-8.70 (m, 3H), 8.55-8.22 (m, 2H), 6.56 (d, 1H), 6.43 (d, 1H), 6.16-5.60 (m, 1H), 5.30-5.08 (m, 1H), 4.74-4.57 (m, 4H). LC-MS (ESI): m/z = 549.0 [M+H]⁺.

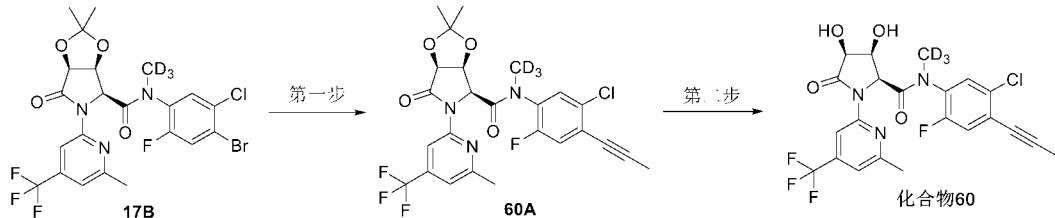
实施例 59:



以 **59A** 为原料，参考实施例 53 操作（第一步到第八步），得到化合物 **59**。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.75 (s, 1H), 7.88-7.82 (m, 1H), 7.78-7.74 (m, 1H), 7.49-7.45 (m, 1H), 7.18-7.14 (m, 1H), 5.10 (s, 1H), 4.74-4.48 (m, 1H), 4.38-4.34 (m, 1H). LC-MS (ESI): m/z = 525.1 [M+H]⁺.

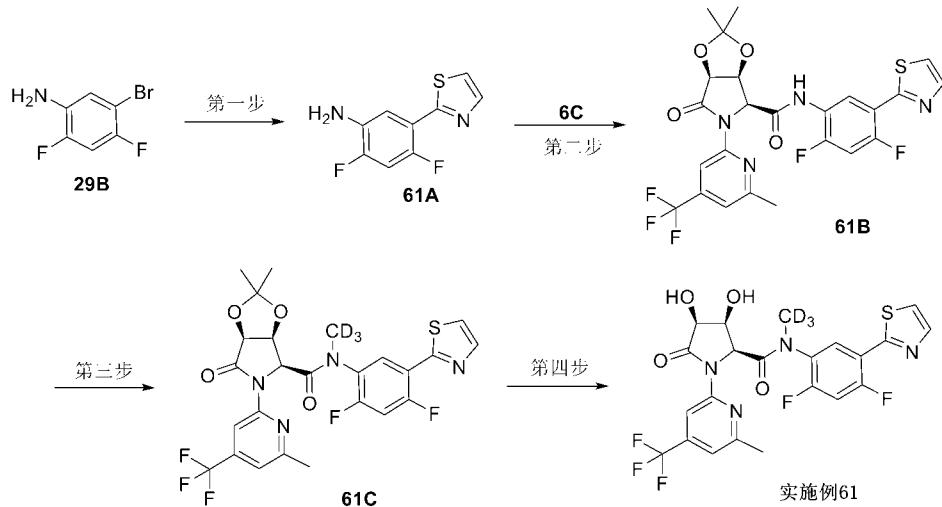
实施例 60:



以 **17B** 和三丁基丙炔锡烷为原料，参考实施例 34 实验操作（第一、二步），得到化合物 **60**。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.55 (s, 1H), 7.81-7.78 (m, 1H), 7.38-7.35 (m, 1H), 7.14 (s, 1H), 5.05 (s, 1H), 4.70-4.67 (m, 1H), 4.41-4.38 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.15 (s, 3H). LC-MS (ESI): m/z = 503.4 [M+H]⁺.

实施例 61:



第一步：在 50 mL 单口瓶中，依次加入化合物 **29B** (0.23 g, 1.11 mmol)，1,3-噻唑-2-硼酸频哪醇酯 (0.28 g, 1.33 mmol)，Pd(dppf)Cl₂ (0.081 g, 0.11 mmol)，氟化铯 (0.51 g, 3.36 mmol)，DMF (10 mL)，水 (1 mL)，氮气置换三次，升温至 100 °C 搅拌反应 18 小时。冷却至室温，垫硅藻土过滤，滤液倒入水中，用乙酸乙酯萃取三次，合并有机相，

用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩得到粗品，粗品用中压制备仪 Biotope Isolera One (12 g 硅胶柱，洗脱剂：0-30% EA/PE) 纯化得到化合物 **61A** (70 mg, 收率 29.72%)。LC-MS (ESI): m/z = 213.1 [M+H]⁺.

第二步：以化合物 **6C** (80 mg, 0.22 mmol) 和化合物 **61A** (70 mg, 0.33 mmol) 为原料，参考实施例 6 第四步操作得到化合物 **61B** (80 mg, 收率 65.58%)。LC-MS (ESI): m/z = 555.3 [M+H]⁺.

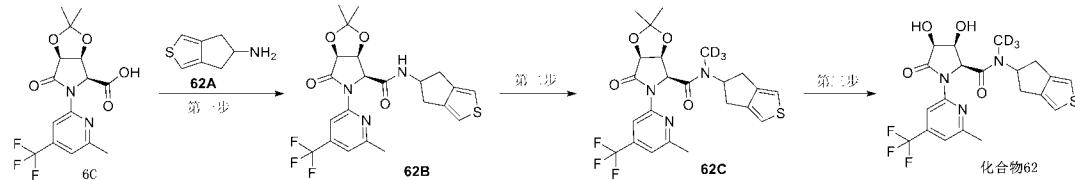
第三步：以化合物 **61B** (83 mg, 0.15 mmol) 为原料，参考实施例 6 第五步操作得到目标化合物 **61C** (80 mg, 收率 93.32%)，未经进一步纯化可直接用于下一步反应。LC-MS (ESI): m/z = 572.4 [M+H]⁺.

第四步：以化合物 **61C** (80 mg, 0.14 mmol) 为原料，参考实施例 1 第二步操作得到目标化合物 **61** (6 mg, 收率 8.06%)。

LC-MS (ESI): m/z = 532.4 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9.12-9.08 (m, 1H), 8.55-8.53 (m, 1H), 8.38-8.28 (m, 1H), 8.20-8.16 (m, 1H), 7.53-7.48 (m, 1H), 7.30-7.24 (m, 1H), 5.57-4.94 (m, 1H), 4.70-4.29 (m, 2H), 2.62-2.54 (m, 3H)。

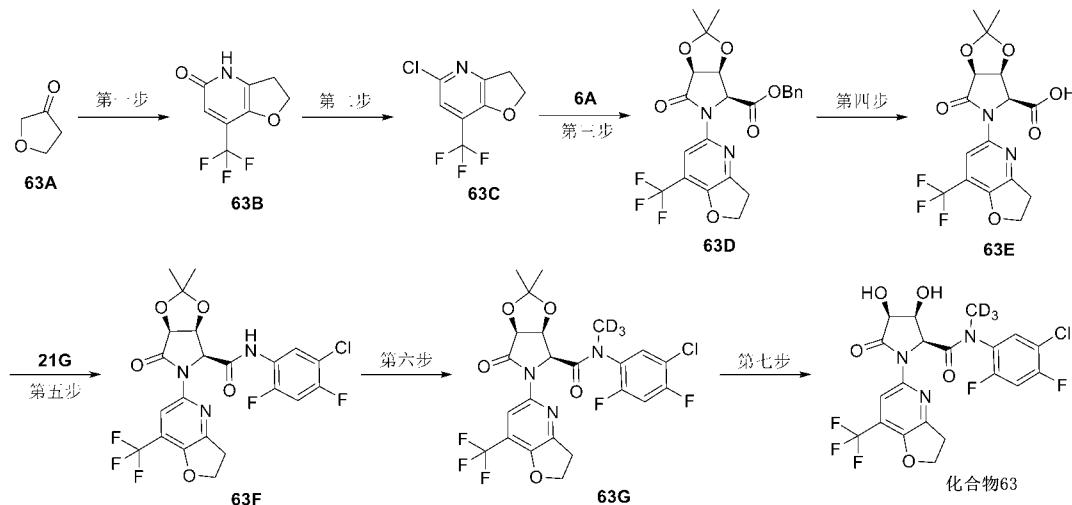
实施例 62:



以 **6C** (200 mg, 0.56 mmol) 和 **62A** 为原料，参考实施例 8 操作 (第三，四，五步)，得到化合物 **62**。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.47-7.99 (m, 1H), 7.19-7.17 (m, 1H), 6.93-6.84 (m, 2H), 5.54-5.43 (m, 1H), 5.33-5.23 (m, 1H), 4.48-4.26 (m, 2H), 3.26-2.68 (m, 4H), 2.46-2.38 (m, 3H). LC-MS (ESI): m/z = 459.2 [M+H]⁺.

实施例 63:



第一步：在 50 mL 封管中，依次加入化合物 **63A** (4.3 g, 50 mmol)，三氟乙酰乙酸乙酯 (9.21 g, 50 mmol)，乙酸铵 (3.85 g, 50 mmol)，升温至 100 °C 搅拌反应 18 小时。缓慢搅

拌冷却至室温，析出固体，过滤，用乙醚洗涤固体，固体再用乙醇重结晶纯化得到化合物 **63B** (0.9 g, 收率 8.77%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.88 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.00–4.99 (m, 2H), 4.87–4.86 (m, 2H). LC-MS (ESI): m/z = 205.9 [M+H]⁺.

第二步：在单口瓶中，依次加入化合物 **63B** (0.9 g, 4.39 mmol)，三氯氧磷 (25 mL)，然后升温至 100 °C 搅拌反应 18 小时。冷却至室温，减压浓缩掉大量反应液，得到粗品倒入水中，饱和碳酸氢钠水溶液调节 pH 至中性，乙酸乙酯萃取三次，合并后的有机相，依次用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩得到粗品，粗品用柱层析分离纯化 (洗脱剂：EA/PE=1/10) 得到化合物 **63C** (0.78 g, 收率 78.78%)。

第三步：在单口瓶中，依次加入化合物 **6A** (0.21 g, 0.72 mmol)，化合物 **63C** (0.18 g, 0.81 mmol)，Pd₂(dba)₃ (0.074 g, 0.081 mmol)，XantPhos (0.14 g, 0.24 mmol)，碳酸钾 (0.17 g, 1.22 mmol)，二氧六环 (10 mL)，氮气置换三次，然后升温至 95 °C 搅拌反应 18 小时。冷却至室温，垫硅藻土过滤，滤液倒入水中，用乙酸乙酯萃取三次，合并有机相，依次用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩得到粗品，粗品用 Biotage Isolera One (12 g 硅胶柱，洗脱剂：0–25% EA/PE) 纯化得到化合物 **63D** (0.34 g, 收率 87.74%)。LC-MS (ESI): m/z = 479.2 [M+H]⁺.

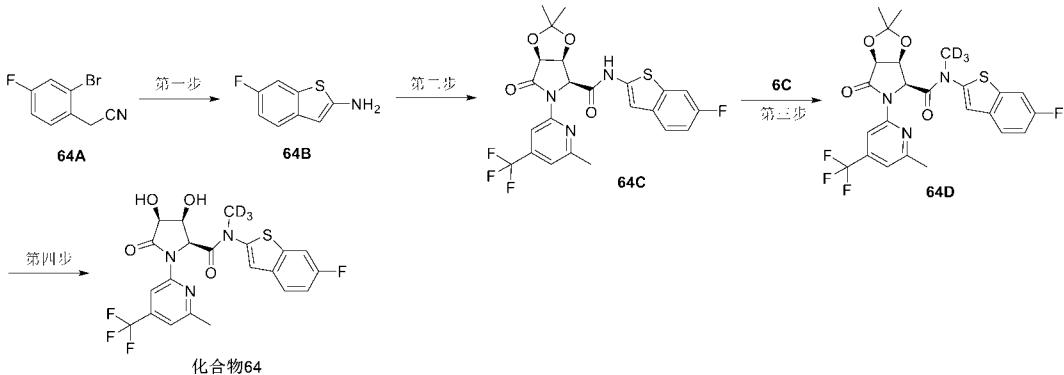
第四步：在单口瓶中，将 **63D** (0.34 g, 0.71 mmol) 溶于甲醇 (20 mL) 中，加入 10% 钯碳 (100 mg)，氢气氛围，室温下搅拌反应 2 小时。硅藻土过滤除去不溶物，以乙酸乙酯洗滤饼，合并滤液，浓缩后得到目标化合物 **63E** (0.25 g, 90.68%)，无需进一步纯化直接进行下一步反应。LC-MS (ESI): m/z = 389.1 [M+H]⁺.

第五步：以 **63E** (0.25 g, 0.64 mmol) 和 5-氯-2,4-二氟苯胺 (0.16 g, 0.98 mmol) 为原料，参考实施例 6 第四步操作得到化合物 **63F** (0.21 g, 收率 61.47%)。LC-MS (ESI): m/z = 534.1 [M+H]⁺.

第六步：以化合物 **63F** (0.07 g, 0.13 mmol) 为原料，参考实施例 6 第五步操作得到目标化合物 **63G** (70 mg, 收率 97.75%)，未经进一步纯化可直接用于下一步反应。LC-MS (ESI): m/z = 551.1 [M+H]⁺.

第七步：以化合物 **63G** (70 mg, 0.13 mmol) 为原料，参考实施例 1 第二步操作得到目标化合物 **63** (36 mg, 收率 54.21%)。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.58–8.53 (m, 1H), 7.83–7.78 (m, 1H), 7.48–7.18 (m, 1H), 5.42–4.88 (m, 4H), 4.75–4.67 (m, 1H), 4.51–4.20 (m, 2H). LC-MS (ESI): m/z = 511.1 [M+H]⁺.
实施例 64:



第一步：将 **64A** (2 g, 3.93 mmol) 溶于 DMF (40 mL) 中，依次加入 Pd(dppf)Cl₂ (0.29 g, 0.39 mmol), dppf (0.33 g, 0.60 mmol)，五水合硫代硫酸钠 (4.88 g, 19.66 mmol)，碳酸铯 (3.84 g, 11.79 mmol)。氮气氛围，反应升温至 140°C 反应 6 小时，继续在 100°C 搅拌 16 小时。待反应冷至室温，加水 (100 mL)，乙酸乙酯 (50 mL×2) 萃取，合并后的有机相用饱和食盐水 (50 mL×2) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩得到粗品，粗品使用中压制备仪 Biotage Isolera One (24 g 硅胶柱，洗脱剂：0-50% EA/PE) 纯化得到产物 **64B** (0.49 g, 收率 24.51%)。LC-MS (ESI): m/z = 168.1 [M+H]⁺.

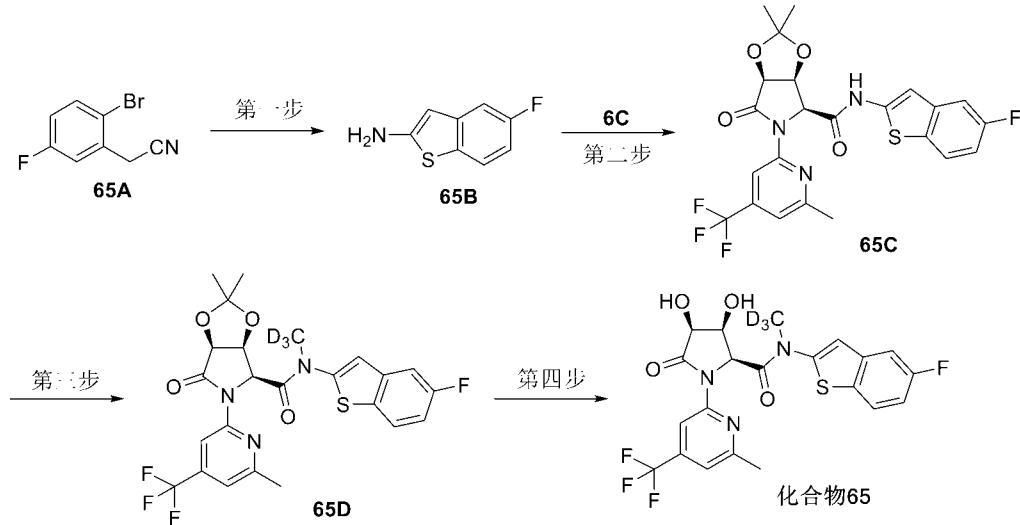
第二步：以 **64B** (0.23 g, 1.38 mmol) 和 **6C** (0.25 g, 0.69 mmol) 为原料，参考实施例 6 第四步操作得到产物 **64C** (0.18 g, 收率 51.20%)。LC-MS (ESI): m/z = 510.1 [M+H]⁺.

第三步：以 **64C** (0.18 g, 0.35 mmol) 为原料，参考实施例 6 第五步操作得到产物 **64D** (0.1 g, 收率 59.69%)。LC-MS (ESI): m/z = 527.1 [M+H]⁺.

第四步：以化合物 **64D** (0.11 g, 0.21 mmol) 为原料，参考实施例 1 第二步操作得到目标化合物 **64** (21.0 mg, 收率 20.56%)。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD-*d*₄): δ 8.56-8.50 (m, 1H), 7.89-7.85 (m, 1H), 7.73-7.67 (m, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.46-7.08 (m, 2H), 5.60-5.22 (m, 1H), 4.59-4.53 (m, 2H), 2.69-2.44 (m, 3H). LC-MS (ESI): m/z = 487.0 [M+H]⁺.

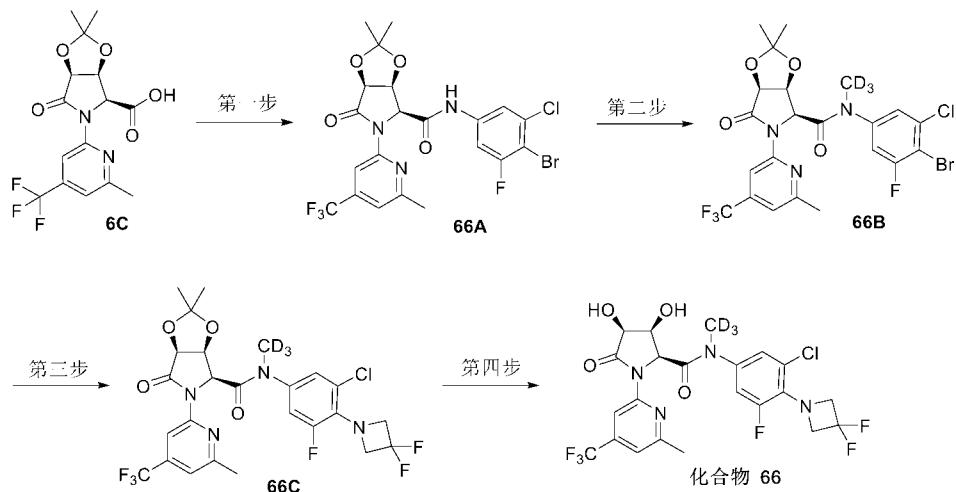
实施例 65:



以化合物 **65A** 为原料，参考实施例 64 操作 (第一到第四步)，得到化合物 **65**。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.48 (s, 1H), 7.76-7.75 (m, 1H), 7.49-7.48 (m, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.21-7.16 (m, 1H), 7.13 (s, 1H), 5.36 (s, 1H), 4.72-4.71 (m, 1H), 4.56-4.55 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.42 (s, 1H), 1.26 (s, 1H). LC-MS (ESI): m/z = 487.1 [M+H]⁺.

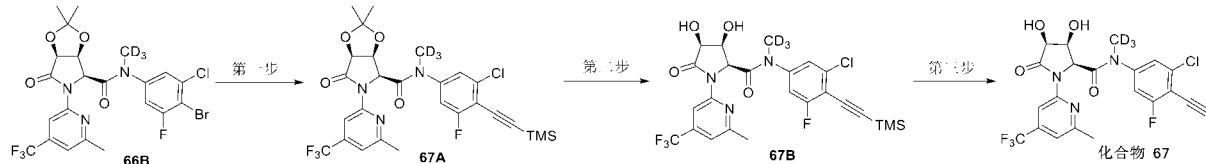
实施例 66:



以 **6C** 和 4-溴-3 氯-5-氟苯胺为原料，参考实施例 17 实验操作（第一到第四步），得到化合物 **66**。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.58 (s, 1H), 7.50-7.49 (d, 1H), 7.40-7.36 (m, 1H), 7.30 (s, 1H), 5.03 (s, 1H), 4.77 (d, 1H), 4.74-4.73 (d, 2H), 4.71-4.70 (d, 1H), 4.54-4.53 (d, 1H), 4.44-4.43 (d, 1H), 2.66 (s, 3H). LC-MS (ESI): $m/z = 556.1 [\text{M}+\text{H}]^+$.

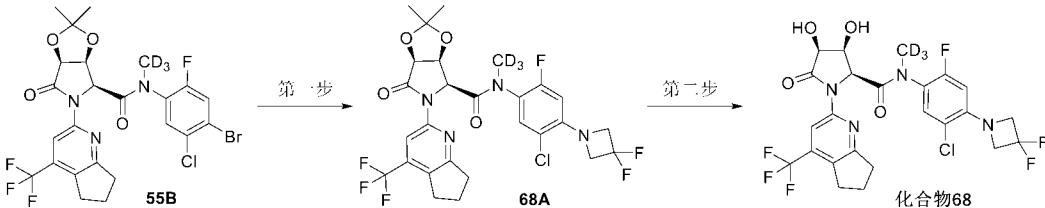
实施例 67:



以 **66B** 为原料，参考实施例 34 实验操作（第一到第三步），得到化合物 **67**。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.58 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.59-7.56 (d, 1H), 7.31 (s, 1H), 5.04 (s, 1H), 4.56-4.55 (d, 1H), 4.47-4.46 (s, 1H), 2.66 (s, 3H). LC-MS (ESI): $m/z = 489.10 [\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 68:

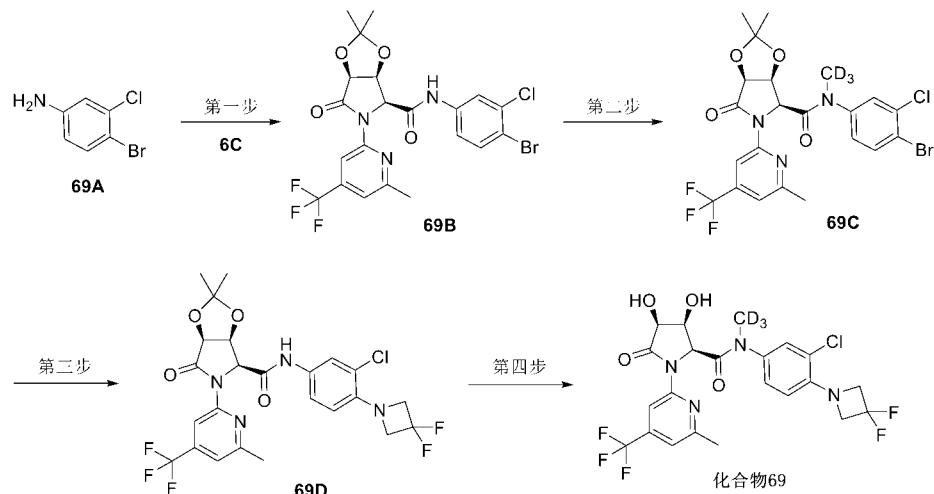


第一步：以化合物 **55B** (0.15 g, 0.25 mmol) 为原料，参考实施例 13 第二步操作得到目标化合物 **68A** (0.08 g, 收率 70.74%)。LC-MS (ESI): $m/z = 622.2 [\text{M}+\text{H}]^+$.

第二步：以化合物 **68A** (0.11 g, 0.18 mmol) 为原料，参考实施例 1 第二步操作得到目标化合物 **68** (0.02 g, 收率 19.09%)。

^1H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 8.62-8.42 (m, 1H), 7.87-7.67 (m, 1H), 6.84-6.64 (m, 1H), 5.50 (s, 1H), 4.98-4.89 (m, 1H), 4.60-4.25 (m, 5H), 3.23-2.90 (m, 4H), 2.33-2.15 (m, 2H). LC-MS (ESI): $m/z = 582.2 [\text{M}+\text{H}]^+$.

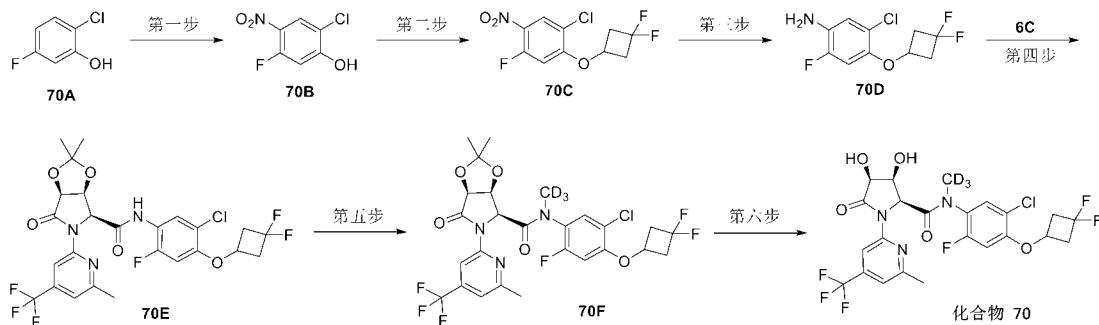
实施例 69:



以 **6C** 和化合物 **69A** 为原料，参考实施例 17 实验操作 (第一到第四步)，得到化合物 **69**。LC-MS (ESI): $m/z = 538.6 [M+H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.55 (s, 1H), 7.65-7.64 (m, 1H), 7.46-7.45 (m, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.87-6.84 (m, 1H), 4.98 (s, 1H), 4.53-4.40 (m, 6H), 2.65 (s, 3H).

实施例 70:



第一步：将化合物 **70A** (3 g, 20.49 mmol) 溶于乙醇 (20 mL) 中，加入硝酸铁 (4.96 g, 20.49 mmol)，升温至 50 °C 搅拌反应 3 小时。冷却至室温，将反应液倒入水中，用乙酸乙酯萃取。有机相依次用水，饱和食盐水洗涤，减压浓缩得到粗品，粗品溶于甲苯 (15 mL) 中，加热到 50 °C 搅拌 10 分钟，缓慢滴加正己烷直至浑浊，然后缓慢冷却至室温搅拌析出大量固体，过滤，减压干燥得到化合物 **70B** (1.2 g, 收率 30.58%)。

第二步：将化合物 **70B** (0.20 g, 1.04 mmol)，3,3-二氟环丁-1-醇 (0.11 g, 1.04 mmol)，溶于 DMF (5 mL) 中。降温至 0 °C，加入三苯基膦 (0.25 g, 1.25 mmol)，搅拌 30 分钟后，加入 DIAD (0.33 g, 1.25 mmol)，升至室温反应过夜。将反应液倒入水中，用乙酸乙酯萃取。有机相依次用水，饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩得到粗品，粗品用中压制备仪 Biotage Isolera One (12 g 硅胶柱，洗脱剂：0-20% EA/PE) 纯化得到目标化合物 **70C** (0.21 g, 收率 71.70%)。

第三步：将化合物 **70C** (0.21 g, 0.75 mmol)，锌粉 (0.24 g, 3.71 mmol) 溶于甲醇 (10 mL)，随后加入氯化铵 (0.20 g, 3.71 mmol)，室温搅拌 1 小时。过滤，将滤液减压浓缩，向残余物中加入乙酸乙酯，有机相依次用水，饱和食盐水洗涤，减压浓缩得到化合物 **70D** (0.14 g, 收率 74.18%)。LC-MS (ESI): $m/z = 252.1 [M+H]^+$ 。

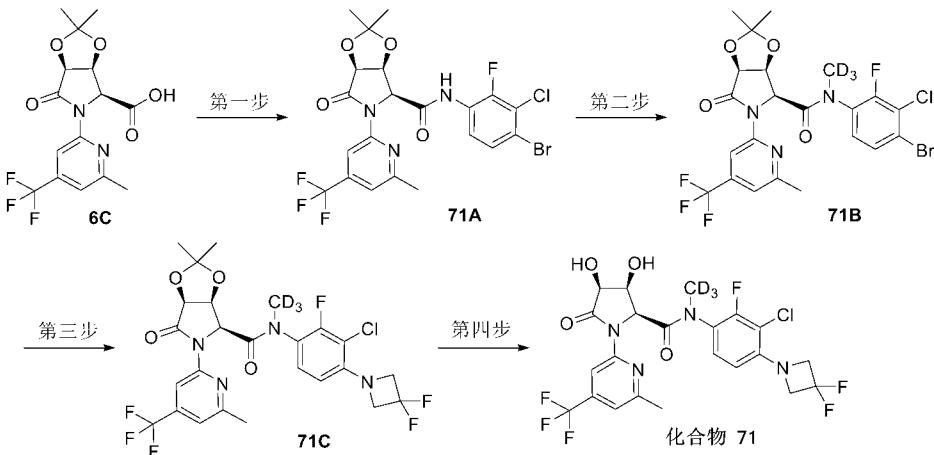
第四步：以化合物 **70D** (0.14 g, 0.56 mmol) 和 **6C** (0.19 g, 0.56 mmol) 为原料，参考实施例 6 第四步操作得到目标化合物 **70E** (0.14 g, 收率 42.09%)。LC-MS (ESI): m/z =594.5 [M+H]⁺.

第五步：以化合物 **70E** (0.14 g, 0.24 mmol) 为原料，参考实施例 6 第五步操作得到目标化合物 **70F** (0.11 g, 收率 75.02%)。LC-MS (ESI): m/z =611.6 [M+H]⁺.

第六步：以化合物 **70F** (0.11 g, 0.18 mmol) 为原料，参考实施例 1 第二步操作得到目标化合物 **70** (0.04 g, 收率 38.93%)。

¹H NMR (400 MHz, Methanol-d₄) δ 8.70-8.54 (m, 1H), 8.06-7.79 (m, 1H), 7.35-7.27 (m, 1H), 7.18-6.93 (m, 1H), 5.06-4.88 (m, 2H), 4.61-4.31 (m, 2H), 3.33-3.22 (m, 2H), 2.93-2.78 (m, 2H), 2.75-2.57 (m, 3H) LC-MS (ESI): m/z =571.5 [M+H]⁺.

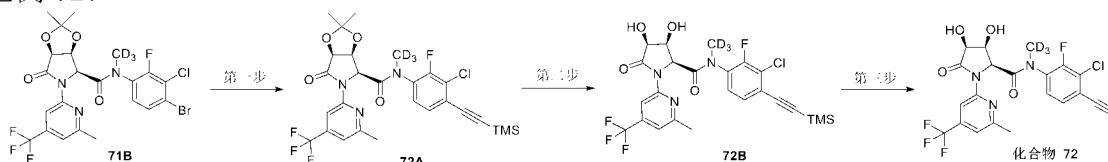
实施例 71:



以 **6C** 为原料，参考实施例 17 实验操作 (第一到第四步)，得到化合物 **71**。

¹H NMR (400 MHz, Methanol-d₄) δ 8.55-8.52 (m, 1H), 7.66-7.43 (m, 1H), 7.29-7.24 (m, 1H), 6.72-6.58 (m, 1H), 5.01-4.89 (m, 1H), 4.59-4.20 (m, 6H), 2.69-2.49 (d, 3H). LC-MS (ESI): m/z =556.5 [M+H]⁺.

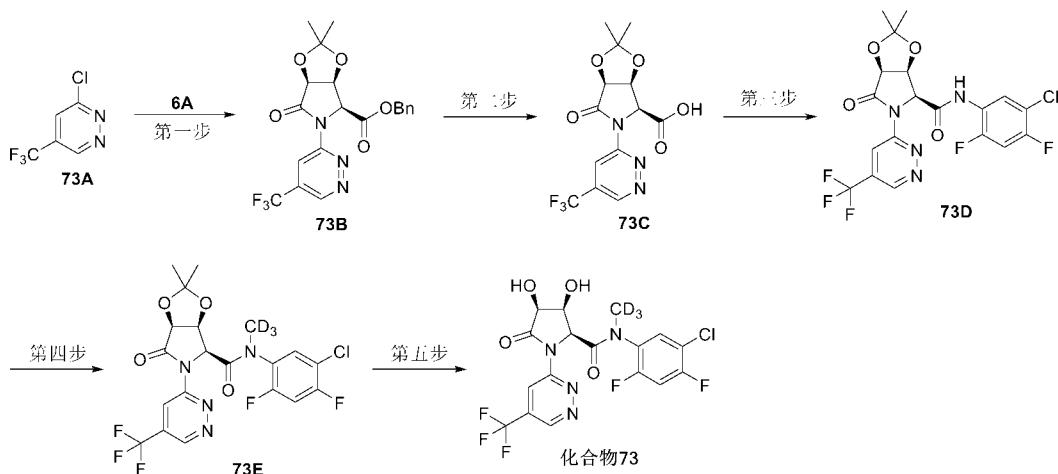
实施例 72:



以化合物 **71B** 为原料，参考实施例 34 实验操作(第一、二、三步)，得到化合物 **72**。

¹H NMR (400 MHz, Methanol-d₄) δ 8.57-8.49 (m, 1H), 7.86-7.39 (m, 2H), 7.31-7.23 (m, 1H), 4.99-4.83 (M, 1H), 4.60-4.45 (m, 2H), 4.29-4.00 (m, 1H), 2.69-2.49 (m, 3H). LC-MS (ESI): m/z =489.1 [M+H]⁺.

实施例 73:



第一步：将 **6A** (0.5 g, 1.72 mmol) 及 **73A** (0.35 g, 1.89 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (15 mL) 中，随后加入 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (162 mg, 0.17 mmol)、4,5-双(二苯基膦)-9,9-二甲基氧杂蒽(206 mg, 0.34 mmol) 及碳酸钾 (0.48 g, 3.44 mmol)，氮气氛围，于 95°C 反应过夜。16 h 后冷却至室温，向反应液中加入 30 mL 水，以乙酸乙酯 (15 mL×3) 萃取，合并后的有机层，用饱和食盐水 (20 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩后残留物用硅胶柱层析分离提纯 (石油醚：乙酸乙酯 (v/v) = 5:1) 得到目标化合物 **73B** (0.51 g, 68%)。LC-MS (ESI): $m/z = 438.1 [\text{M}+\text{H}]^+$.

第二步：将 **73B** (0.51 g, 1.17 mmol) 溶于甲醇 (10 mL) 中，冰浴下加入氢氧化锂 (42 mg, 1.75 mmol)，室温反应 30 min。加入 20 mL 水，以乙酸乙酯 (10 mL×3) 萃取，合并有机层，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩后残留物用硅胶柱层析分离提纯 (二氯甲烷：甲醇 (v/v) = 20:1) 得到目标化合物 **73C** (102 mg, 25%)。LC-MS (ESI): $m/z = 348.1 [\text{M}+\text{H}]^+$.

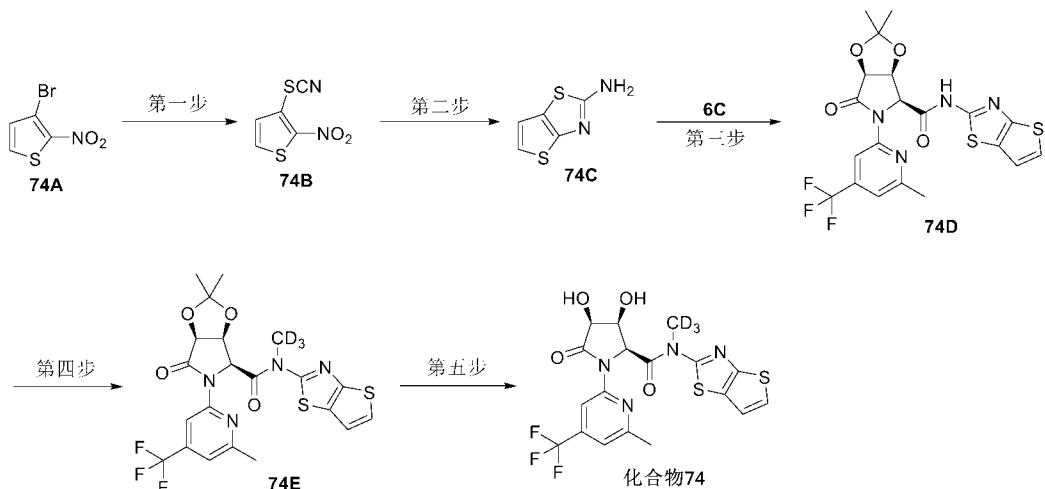
第三步：以 **73C** (102 mg, 0.29 mmol) 和 5-氯-2,4-二氟苯胺 (47 mg, 0.29 mmol) 为原料，参考实施例 6 第四步操作得到目标化合物 **73D** (110 mg, 77%)。LC-MS (ESI): $m/z = 493.4 [\text{M}+\text{H}]^+$.

第四步：以 **73D** (110 mg, 0.22 mmol) 为原料，参考实施例 6 第五步操作得到目标化合物 **73E** (94 mg, 84%)。LC-MS (ESI): $m/z = 510.0 [\text{M}+\text{H}]^+$.

第五步：以 **73E** (94 mg, 0.18 mmol) 为原料，参考实施例 6 第五步操作得到化合物 **73** (40 mg, 47%)。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.53 (s, 1H), 8.02-7.97 (m, 1H), 7.30-7.24 (m, 2H), 5.19 (s, 1H), 4.66-4.63 (m, 1H), 4.51-4.88 (m, 1H). LC-MS (ESI): $m/z = 470.0 [\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 74:



第一步：将 **74A** (1 g, 4.79 mmol) 及硫氰酸钾 (1.39 g, 14.34 mmol) 溶于 DMSO (10 mL) 中, 60°C 反应 2 h。冷却至室温, 加入 20 mL 水, 以乙酸乙酯 (10 mL×3) 萃取, 合并有机层, 用饱和食盐水 (20 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩后残留物用硅胶柱层析分离提纯 (石油醚: 乙酸乙酯 (v/v) = 20:1) 得到目标化合物 **74B** (0.81 g, 91%)。

¹H NMR (400 MHz, CD₃Cl) δ 7.71 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H).

第二步：将 **74B** (0.81 g, 4.35 mmol) 溶于乙酸 (10 mL) 中, 加入铁粉 (100 mg) 后, 室温反应过夜。16 h 后, 加入 30 mL 水, 以乙酸乙酯 (15 mL×3) 萃取, 合并有机层, 用饱和食盐水 (20 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩后残留物用硅胶柱层析分离提纯 (石油醚: 乙酸乙酯 (v/v) = 5:1) 得到目标化合物 **74C** (316 mg, 46%)。LC-MS (ESI): m/z = 157.1 [M+H]⁺.

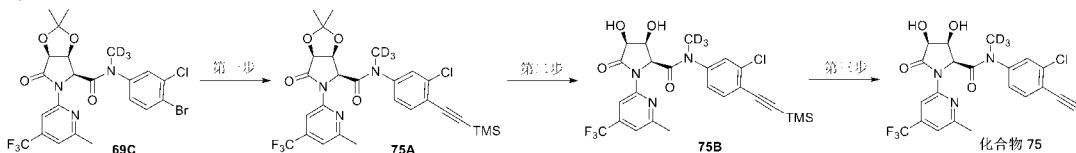
第三步：以 **6C** (450 mg, 1.25 mmol) 及 **74C** (200 mg, 1.25 mmol) 为原料, 参考实施例 6 第四步操作得到目标化合物 **74D** (280 mg, 45%)。LC-MS (ESI): m/z = 499.0 [M+H]⁺.

第四步：以 **74D** (280 mg, 0.56 mmol) 为原料, 参考实施例 6 第五步操作得到目标化合物 **74E** (215 mg, 74%)。LC-MS (ESI): m/z = 516.1 [M+H]⁺.

第五步：以 **74E** (215 mg, 0.42 mmol) 为原料, 参考实施例 6 第六步操作得到化合物 **74** (60 mg, 30%)。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.34 (s, 1H), 7.18-7.15 (m, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.00-6.97 (m, 1H), 5.39 (s, 1H), 4.41-4.39 (m, 1H), 4.38-4.35 (m, 1H), 2.18 (s, 3H). LC-MS (ESI): m/z = 476.4 [M+H]⁺.

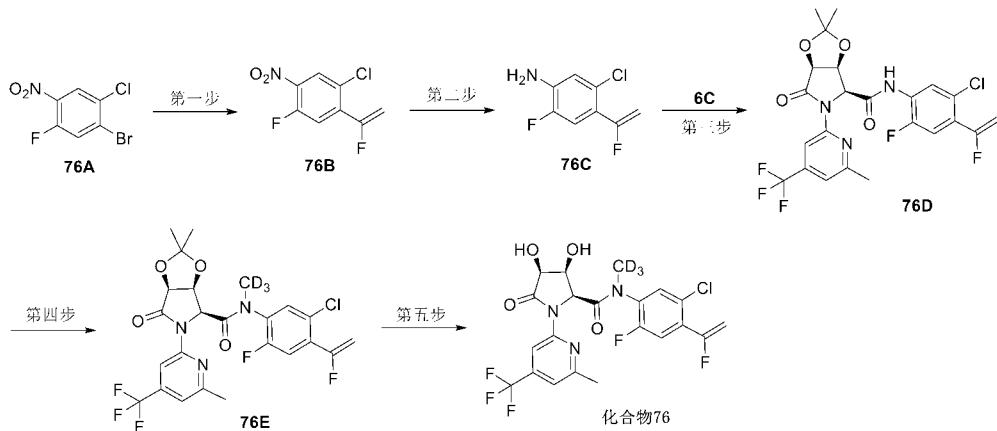
实施例 75:



以化合物 **69C** 为原料, 参考实施例 34 实验操作(第一、二、三步), 得到化合物 **75**。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.57 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.78-7.76 (d, 1H), 7.59-7.62 (d, 1H), 7.30 (s, 1H), 4.99 (s, 1H), 4.56-4.55 (d, 1H), 4.45 (s, 1H), 4.01 (s, 1H), 2.66 (s, 3H). LC-MS (ESI): m/z = 471.4 [M+H]⁺.

实施例 76:



第一步：依次将化合物 **76A** (0.31 g, 1.22 mmol), (1-氟乙烯基)甲基二苯基硅烷 (0.24 g, 1.01 mmol), 四三苯基磷钯 (0.12 g, 0.1 mmol), 氟化铯 (0.31 g, 2.01 mmol), CuI (0.019 g, 0.1 mmol) 加入 DMF (15 mL) 中, 氮气氛围, 室温下搅拌反应 18 小时。反应液经硅藻土过滤, 滤液倒入水中, 用乙酸乙酯萃取三次, 合并后的有机相, 用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到粗品, 粗品用中压制备仪 Biotage Isolera One (12 g 硅胶柱, 洗脱剂: 0-5% EA/PE) 纯化得到化合物 **76B** (0.2 mg, 收率 90.2%)。

第二步：室温下, 将 **76B** (0.2 g, 0.91 mmol) 溶于甲醇 (10 mL) 中, 加入锌粉 (0.6 g, 9.1 mmol), 搅拌均匀, 向反应体系中分批加入氯化铵 (0.49 g, 9.1 mmol), 室温反应 2 小时。过滤, 浓缩滤液, 向残余物中加入 EA (50 mL), 有机相用水洗 (30 mL×3), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到粗品, 粗品用中压制备仪 Biotage Isolera One (12 g 硅胶柱, 洗脱剂: 0-5% EA/PE) 纯化得到化合物 **76C** (0.16 g, 收率 92.74%)。LC-MS (ESI): m/z = 190.1 [M+H]⁺.

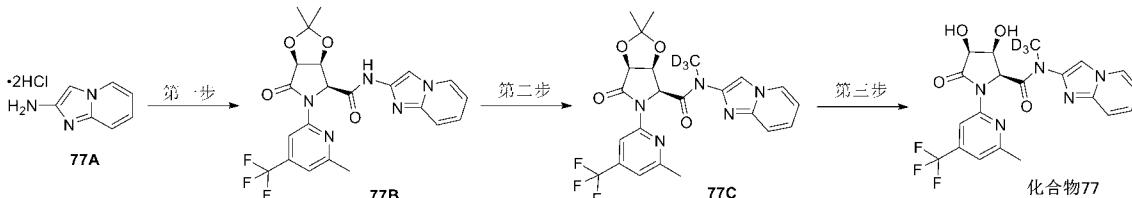
第三步：以化合物 **6C** (0.12 g, 0.33 mmol) 和化合物 **76C** (0.063 g, 0.33 mmol) 为原料, 参考实施例 6 第四步操作得到化合物 **76D** (0.16 g, 收率 91.16%)。LC-MS (ESI): m/z = 532.1 [M+H]⁺.

第四步：以化合物 **76D** (0.16 g, 0.30 mmol) 为原料, 参考实施例 6 第五步操作得到化合物 **76E** (60 mg, 收率 36.44%)。LC-MS (ESI): m/z = 549.2 [M+H]⁺.

第五步：以化合物 **76E** (0.060 g, 0.11 mmol) 为原料, 参考实施例 1 第二步操作得到目标化合物 **76** (36 mg, 收率 64.32%)。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.47-8.42 (m, 1H), 8.01-7.76 (m, 1H), 7.58- 7.33 (m, 1H), 7.25-7.14 (m, 1H), 5.44-4.77 (m, 2H), 4.49-4.19 (m, 2H), 2.60-2.42 (m, 3H). LC-MS (ESI): m/z = 509.5 [M+H]⁺.

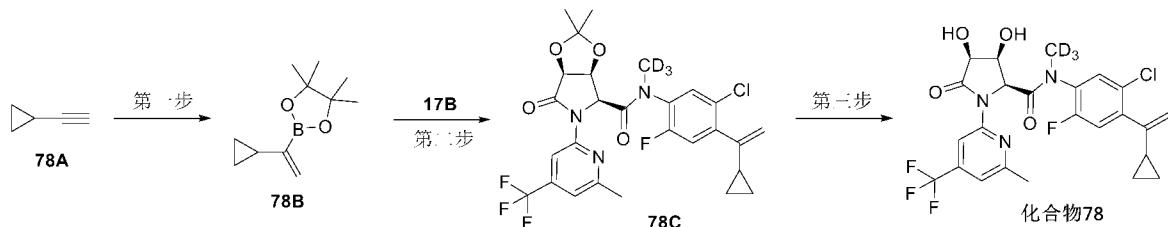
实施例 77:



以 **6C** (200 mg, 0.56 mmol) 和 **77A** 为原料, 参考实施例 8 操作 (第三, 四, 五步), 得到化合物 **77**。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.48-8.37 (m, 2H), 8.14-7.96 (m, 1H), 7.58-7.33 (m, 2H), 7.16 (s, 1H), 7.12-6.93 (m, 1H), 5.54-5.18 (m, 1H), 4.51-4.44 (m, 2H), 2.52-2.31 (m, 3H). LC-MS (ESI): m/z = 453.1 [M+H]⁺.

实施例 78:



第一步：向 DMF (30 mL) 中依次加入氯化锂 (0.70 g, 16.52 mmol)，氯化亚铜 (1.65 g, 16.67 mmol)，室温下搅拌 1 小时，向体系中加入醋酸钾 (1.63 g, 16.64 mmol)，联硼酸频那醇酯 (4.23 g, 16.64 mmol) 和 78A (1 g, 15.13 mmol)，室温搅拌 20 小时。反应完全后，加入饱和食盐水 (200 mL) 搅拌 30 分钟，垫硅藻土过滤，滤饼用乙酸乙酯 (30 mL×3) 洗涤，滤液用乙酸乙酯 (50 mL×3) 萃取，合并后的有机相，用饱和食盐水 (50 mL×3) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，残留物用 Biotage Isolera One (12 g 硅胶柱，洗脱剂：0-25% EA/PE) 纯化得到化合物 78B (686 mg, 收率 23.36%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.66-5.51 (m, 1H), 5.50-5.46 (m, 1H), 1.55-1.46 (m, 1H), 1.26 (s, 12H), 0.70-0.64 (m, 2H), 0.60-0.53 (m, 2H).

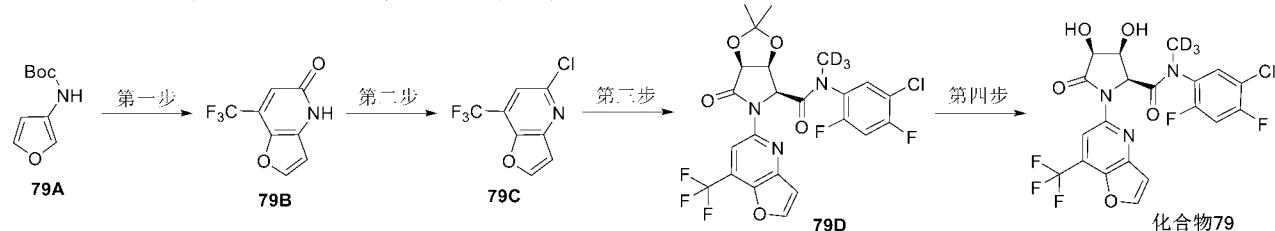
第二步：将化合物 78B (50 mg, 0.26 mmol) 溶于二氧六环 (5 mL)，依次向其中加入化合物 17B (182 mg, 0.31 mmol)，碳酸钾 (90 mg, 0.65 mmol)，Pd(dppf)Cl₂ (9 mg, 0.013 mmol)，氮气氛围，升温至 85 °C 搅拌 12 小时。冷却至室温，加入乙酸乙酯 (50 mL) 稀释，垫硅藻土过滤，乙酸乙酯 (10 mL×3) 洗涤滤饼，合并有机相，减压浓缩得到粗品，粗品用 Biotage Isolera One (12 g 硅胶柱，洗脱剂：0-25% EA/PE) 纯化得到化合物 78C (60 mg, 收率 40.42%)。LC-MS (ESI): m/z = 571.1 [M+H]⁺.

第三步：以 78C (60 mg) 为原料，参考实施例 1 第二步操作得到目标化合物 78 (17 mg, 收率 29.11%)。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.50-8.40 (m, 1H), 7.89-7.31 (m, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.19-6.94 (m, 1H), 5.45-4.78 (m, 3H), 4.51-4.17 (m, 2H), 2.62-2.40 (m, 3H), 1.65-1.56 (m, 1H), 0.74-0.61 (m, 2H), 0.53-0.35 (m, 2H). LC-MS (ESI): m/z = 531.1 [M+H]⁺.

实施例 79: (2S,3S,4S)-N-(5-氯-2,4-二氟苯基)-3,4-二羟基-N-(甲基-d3)-5-氧化代-1-(7-(三氟甲基)呋喃并[3,2-b]吡啶-5-基)吡咯烷-2-酰胺 (化合物 79)

(2S,3S,4S)-N-(5-chloro-2,4-difluorophenyl)-3,4-dihydroxy-N-(methyl-d3)-5-oxo-1-(7-(trifluoromethyl)furo[3,2-b]pyridin-5-yl)pyrrolidine-2-carboxamide



第一步：依次将化合物 **79A** (5.0 g, 27.29 mmol), 三氟乙酰乙酸乙酯 (12.5 g, 68.22 mmol) 溶于冰乙酸 (100 mL), 升温至 100°C 反应 16 小时。反应完全后冷至室温, 减压浓缩, 得到的粗品使用中压制备仪 Biotage Isolera One (80 g 硅胶柱, 洗脱剂: 0-50% EA/PE) 纯化得到化合物 **79B** (4.2 g, 收率 75.77%)。LC-MS (ESI): m/z = 204.0 [M+H]⁺.

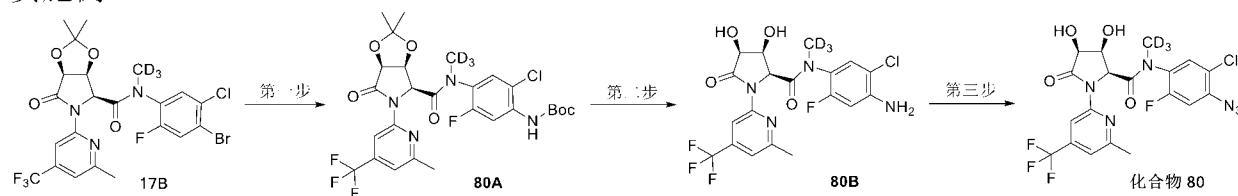
第二步：将化合物 **79B** (4.2 g, 20.68 mmol) 溶于三氯氧磷 (25 mL)，升温至 100°C 反应 8 小时。待反应冷至室温，减压浓缩，得到的残余物溶于 DCM (50 mL)，加入碳酸氢钠冰水溶液搅拌 10 分钟，萃取，有机相用饱和食盐水 (20 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩滤液得到粗品，粗品使用中压制备仪 Biotage Isolera One (20 g 硅胶柱，洗脱剂：0-10% EA/PE) 纯化得到化合物 **79C** (1.7 g, 收率 37.10%)。LC-MS (ESI): m/z =222.4 [M+H]⁺.

第三步：向干燥的 1,4-二氧六环 (10 mL) 中依次加入化合物 **79C** (120.0 mg, 0.33 mmol), 化合物 **1A** (110.0 mg, 0.49 mmol), 碳酸钾 (91.0 mg, 0.66 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (30.0 mg, 0.033 mmol), Xantphos (76.0 mg, 0.13 mmol), 氮气氛围, 升温至 95°C 反应过夜。待反应冷至室温, 加入乙酸乙酯 (30 mL) 稀释, 垫硅藻土过滤, 将滤液浓缩得到粗品, 粗品使用中压制备仪 Biotage Isolera One (12g 硅胶柱, 洗脱剂: 0-20% EA/PE) 纯化得到化合物 **79D** (104.0 mg, 收率 57.42%)。LC-MS (ESI): $m/z = 549.0 [\text{M}+\text{H}]^+$ 。

第四步：将化合物 **79D** (104.0 mg, 0.19 mmol) 溶于二氯甲烷 (10 mL)，氮气氛围，降温至-40°C，滴加三氯化硼 (1M, 二氯甲烷溶液, 1.0 mL)，滴加完毕，反应 20 分钟，自然升至室温反应 3h。将反应液缓慢滴入碳酸氢钠冰水溶液中，搅拌 30 分钟，分出有机相，水相用二氯甲烷 (30 mL) 萃取，合并后的有机相，用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩得到粗品，粗品使用中压制备仪 Biotage Isolera One (12 g 硅胶柱，洗脱剂：0-50% EA/PE) 纯化得到化合物 **79** (32.0 mg, 收率 33.10%)。LC-MS (ESI): $m/z = 509.1 [M+H]^+$.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.49-8.46 (m, 1H), 8.17-8.11 (m, 1H), 8.09-7.80 (m, 1H), 7.48-7.35 (m, 1H), 7.15-6.92 (m, 1H), 5.80-5.04 (m, 1H), 4.26-4.17 (m, 2H).

实施例 80：



第一步：室温下，将 **17B** (100 mg, 0.17 mmol) 溶解于干燥的甲苯 (10 mL) 中，向其中依次加入氨基甲酸叔丁酯 (24 mg, 0.21 mmol), Pd₂(dba)₃ (31 mg, 0.034 mmol), BINAP (32 mg, 0.051 mmol), CS₂CO₃ (170 mg, 0.51 mmol)，搅拌均匀后，氮气氛围，100 °C 反应 16 小时。TLC 监测原料消失，停止反应。冷却至室温，向反应液中加入 EA (10 mL)，有机相用水 (15 mL) 洗涤两次，饱和食盐水 (15 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩后，残余物经柱层析 (PE:EA=4:1) 分离纯化得到产物 **80A** (95 mg, 90.13 %)。LC-MS (ESI): m/z = 620.2 [M+H]⁺.

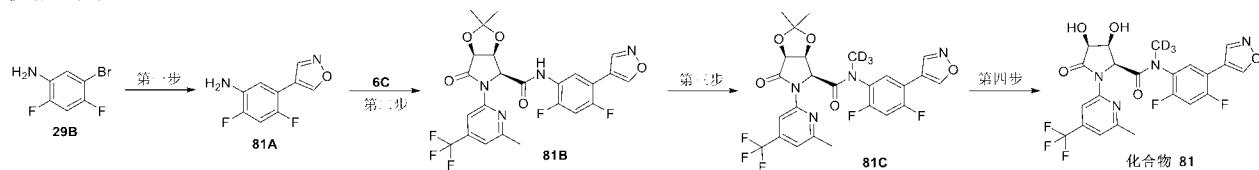
第二步：室温下，将 **80A** (95 mg, 0.15 mmol) 溶解于干燥的二氯甲烷 (5 mL) 中，向溶液中滴加盐酸的甲醇溶液 (10 mL, 4 mol/L)，滴加完毕后，室温反应 4 小时。TLC

监测原料消失，停止反应。将反应液浓缩，残余物用二氯甲烷 (10 mL) 溶解，滴加饱和碳酸氢钠水溶液将 pH 调节为碱性，萃取分液，有机相用饱和食盐水 (10 mL×2) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，残余物经柱层析 (DCM:MeOH=15:1) 分离纯化得到产物 **80B** (45 mg, 62.52 %)。LC-MS (ESI): m/z = 480.5 [M+H]⁺.

第三步：室温下，将 **80B** (45 mg, 0.094 mmol) 溶解于乙腈 (5 mL) 中，冰浴下，滴加亚硝酸叔丁酯 (15 mg, 0.14 mmol)，搅拌 1 分钟，滴加叠氮基三甲基硅烷 (16 mg, 0.14 mmol)，滴加完毕后，室温反应 1 小时。TLC 监测原料消失，停止反应。将反应液浓缩，残余物经柱层析 (DCM:MeOH=15:1) 分离纯化得到化合物 **80** (15 mg, 31.55%)。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.50-8.38 (m, 1H), 7.87-7.70 (m, 1H), 7.39-7.36 (d, 1H), 7.26-7.14 (m, 1H), 4.88-4.79 (d, 1H), 4.46-4.42 (m, 1H), 4.19-4.18 (d, 1H), 2.60-2.40 (m, 3H). LC-MS (ESI): m/z = 506.1 [M+H]⁺.

实施例 81：



第一步：在单口瓶中，依次加入化合物 **29A** (0.3 g, 1.45 mmol), 4-异噁唑硼酸频那醇酯 (0.43 g, 2.2 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (0.11 g, 0.14 mmol), 碳酸钾 (0.6 g, 4.34 mmol), 二
氧六环 (10 mL), 去离子水 (2 mL), 氮气置换三次, 升温至 85 °C 搅拌反应过夜。冷却
至室温, 垫硅藻土过滤, 滤液倒入水中, 用乙酸乙酯萃取三次, 合并后的有机相用饱和
食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到粗品, 粗品用中压制备仪 Biotage
Isolera One (12 g 硅胶柱, 洗脱剂: 0-50% EA/PE) 纯化得到目标化合物 **81A** (0.07 g, 收
率 24.61%)。LC-MS (ESI): m/z = 197.1 [M+H]⁺.

第二步：以化合物 **81A** (0.07 g, 0.36 mmol) 和 **6C** (0.15 g, 0.43 mmol) 为原料，参考实施例 8 第三步操作得到目标化合物 **81B** (0.05 g, 收率 25.80%)。LC-MS (ESI): m/z =539.1 [M+H]⁺.

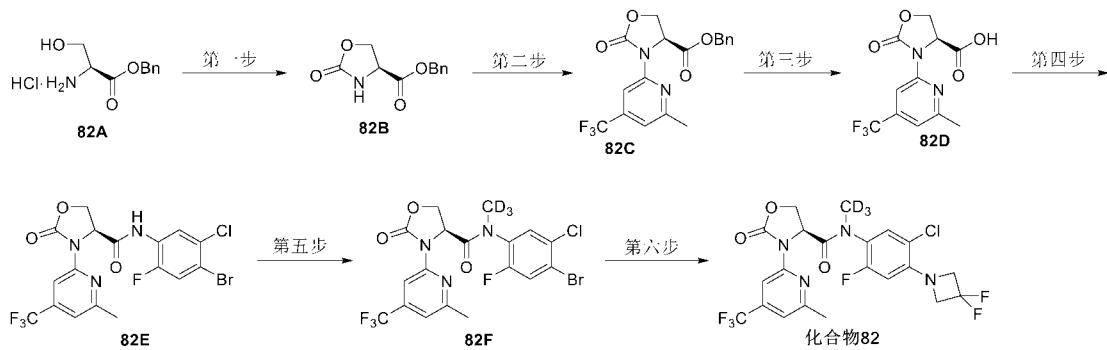
第三步：以化合物 **81B** (0.05 g, 0.093 mmol) 为原料，参考实施例 8 第四步操作得到目标化合物 **81C** (0.045 g, 收率 87.11%)。LC-MS (ESI): m/z = 556.6 [M+H]⁺.

第四步：以化合物 **81C** (0.045 g, 0.08 mmol) 为原料，参考实施例 1 第二步操作得到目标化合物 **81** (6 mg, 收率 14.37%)。

¹H NMR (400 MHz, Methanol-*d*₄) δ 9.09-8.95 (m, 1H), 8.88-8.74 (m, 1H), 8.49-8.38 (m, 1H), 8.10-7.92 (*m*, 1H), 7.45-7.20 (*m*, 1H), 7.22-7.09 (*m*, 1H), 4.90-4.80 (*m*, 1H), 4.62-4.40 (*m*,

1H), 8.10-7.93 (m, 1H), 7.45-7.30 (m, 1H), 7.25-7.09 (m, 1H), 4.90-4.80 (m, 1H), 4.62-4.40 (m, 2H), 2.55-2.39 (m, 3H). LC-MS (ESI): m/z = 516.2 [M+H]⁺.

实施例 32:



第一步：将 **82A** (1 g, 4.32 mmol)、碳酸氢钾 (0.48 g, 4.75 mmol) 及碳酸钾 (0.66 g, 4.75 mmol) 溶于水 (10 mL) 中，冰浴下滴加三光气 (0.64 g, 2.16 mmol) 的甲苯 (10 mL) 溶液，冰浴下继续反应 2 h。向反应液中加入 20 mL 水，以乙酸乙酯 (15 mL × 3) 萃取，合并后的有机层，用饱和食盐水 (20 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩后残留物用硅胶柱层析分离提纯 (石油醚：乙酸乙酯 (v/v)=10:1) 得到 **82B** (0.93 g, 97%)。LC-MS (ESI): m/z = 222.2 [M+H]⁺。

第二步：将 **82B** (0.93 g, 4.20 mmol) 及 2-氯-6-甲基-4-(三氟甲基)吡啶 (0.90 g, 4.62 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (25 mL) 中，随后加入 Pd₂(dba)₃ (380 mg, 0.42 mmol)、4,5-双(二苯基膦)-9,9-二甲基氧杂蒽 (490 mg, 0.84 mmol) 及碳酸钾 (1.16 g, 8.40 mmol)，氮气氛围，95°C 下反应过夜。待反应完全后，冷却至室温，向反应液中加入 50 mL 水，乙酸乙酯 (25 mL × 3) 萃取，合并有机层，用饱和食盐水 (40 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩后残留物用硅胶柱层析分离提纯 (石油醚：乙酸乙酯 (v/v)=5:1) 得到 **82C** (583 mg, 36%)。LC-MS (ESI): m/z = 381.1 [M+H]⁺。

第三步：将 **82C** (583 mg, 1.53 mmol) 溶于甲醇 (5 mL) 及四氢呋喃 (5 mL) 的混合溶剂中，加入 10% 钯碳粉末 (40 mg)，氢气氛围下反应过夜。待反应完全后，过滤，少量甲醇洗滤饼，将滤液减压浓缩后残留物用硅胶柱层析分离提纯 (二氯甲烷：甲醇 (v/v)=20:1) 得到 **82D** (415 mg, 93%)。LC-MS (ESI): m/z = 291.2 [M+H]⁺。

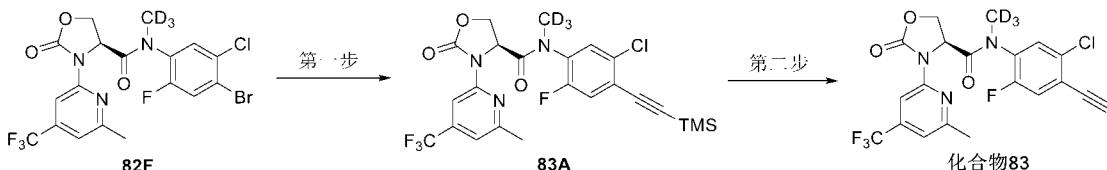
第四步：以 **82D** (415 mg, 1.43 mmol) 及 4-溴-5-氯-2-氟苯胺 (0.32 g, 1.43 mmol) 为原料，参考实施例 8 第三步操作得到标题化合物 **82E** (502 mg, 71%)。LC-MS (ESI): m/z = 496.0 [M+H]⁺。

第五步：以 **82E** (502 mg, 1.01 mmol) 为原料，参考实施例 8 第四步操作得到 **82F** (318 mg, 61%)。LC-MS (ESI): m/z = 513.0 [M+H]⁺。

第六步：以 **82F** (150 mg, 0.29 mmol) 和 3,3-二氟环丁胺 (32 mg, 0.35 mmol) 为原料，参考实施例 13 第二步操作得到化合物 **82** (77 mg, 50%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.34 (s, 1H), 7.56-7.54 (m, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.37-6.35 (m, 1H), 5.16-5.12 (m, 1H), 4.52-4.45 (m, 4H), 4.36-4.31 (m, 2H), 2.59 (s, 3H)。LC-MS (ESI): m/z = 526.4 [M+H]⁺。

实施例 83:

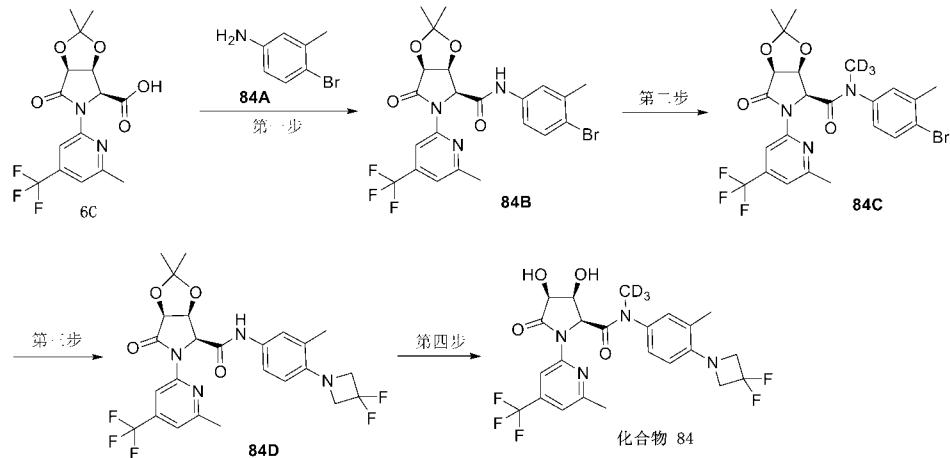


第一步：以 **82F** (130 mg, 0.25 mmol) 为原料，参考实施例 34 第一步操作得到 **83A** (93 mg, 69%)。LC-MS (ESI): m/z = 531.0 [M+H]⁺.

第二步：以 **83A** (93 mg, 0.17 mmol) 为原料参考实施例 34 第三步操作得到化合物 **83** (35 mg, 44%)。LC-MS (ESI): m/z = 459.1 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 8.53 (s, 1H), 7.53-7.51 (m, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.12-7.10 (m, 1H), 5.66 (s, 1H), 4.84-4.80 (m, 1H), 4.56 (s, 1H), 4.07 (s, 1H), 2.40 (s, 3H).

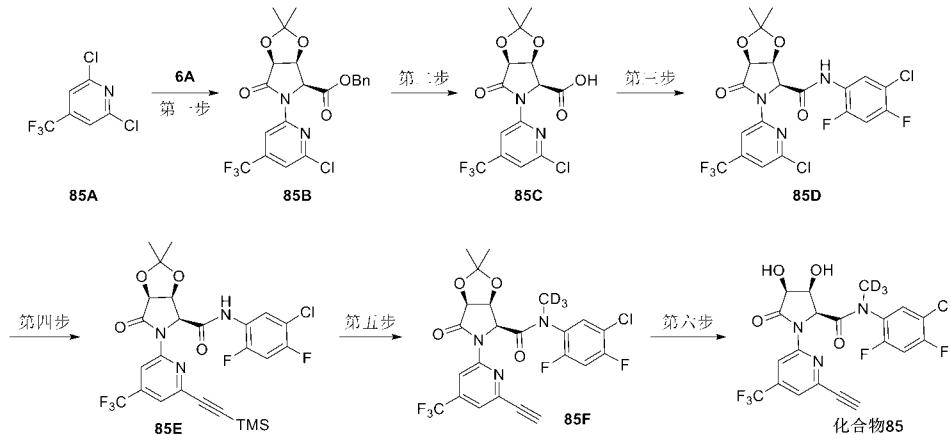
实施例 84:



以 **6C** (200 mg, 0.56 mmol) 和 **84A** 为原料，参考实施例 17 操作 (第一到第四步反应)，得到化合物 **84**。LC-MS (ESI): m/z = 518.6 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.40 (s, 1H), 7.39-7.36 (m, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.77 -6.75 (m, 1H), 5.13-5.12 (m, 1H), 4.36-4.30 (m, 4H), 4.23-4.19 (m, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.31 (s, 3H).

实施例 85:



第一步：将 **6A** (600 mg, 2.06 mmol) 及 **85A** (667 mg, 3.09 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (50 mL) 中，随后加入 Pd₂(dba)₃ (377 mg, 0.41 mmol)、4,5-双(二苯基膦)-9,9-二甲基氧杂蒽 (477 mg, 0.82 mmol) 及碳酸钾 (854 mg, 6.18 mmol)，氮气氛围，于 100°C 反应 3 小时。反应完全后，冷却至室温，减压浓缩除去反应溶剂，残留物用硅胶柱层析分离提纯 (石油醚：乙酸乙酯 (v/v)= 5:1) 得到目标化合物 **85B** (738 mg, 76%)。LC-MS (ESI): m/z = 471.1 [M+H]⁺.

第二步：将 **85B** (738 mg, 1.57 mmol) 溶于乙酸乙酯 (20 mL) 中，加入氢氧化钯炭 (375 mg)，氢气氛围下反应 1 小时。过滤，EA (30 mL×2) 洗涤滤饼，滤液减压浓缩后得到粗

品，粗品经柱层析硅胶分离提纯 (二氯甲烷：甲醇 (v/v)= 20:1) 得到 **85C** (463 mg, 77%)。

¹H NMR (400 MHz, CD₃Cl) δ 8.60 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 5.28 (d, 1H), 5.12 (t, 1H), 4.92 (d, 1H), 1.47 (s, 3H), 1.45 (s, 3H).

第三步：以 **85C** (551 mg, 1.45 mmol) 和 5-氯-2,4-二氟苯胺 (356 mg, 2.17 mmol) 为原料，参考实施例 6 第四步操作得到 **85D** (283 mg, 37%)。LC-MS (ESI): m/z = 523.8 [M-H]⁻.

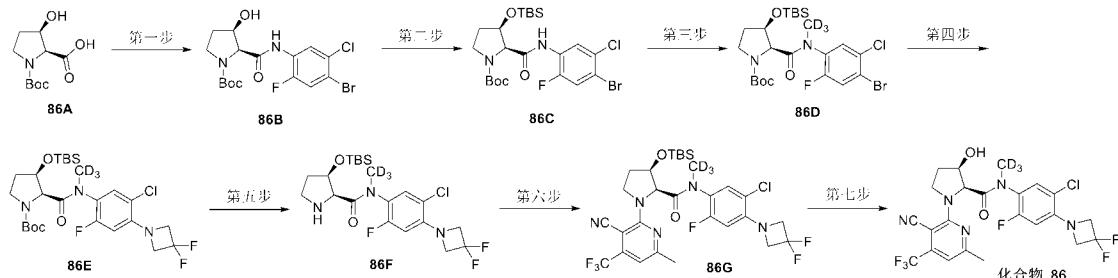
第四步：以 **85D** (283 mg, 0.54 mmol) 及三甲基乙炔基硅 (424 mg, 4.32 mmol) 为原料，参考实施例 34 第一步操作得到 **85E** (213 mg, 67%)。LC-MS (ESI): m/z = 588.5 [M+H]⁺.

第五步：以 **85E** (150 mg, 0.26 mmol) 为原料，参考实施例 8 第四步操作得到 **85F** (120 mg, 87%)。LC-MS (ESI): m/z = 533.5 [M+H]⁺.

第六步：以 **85F** (106 mg, 0.2 mmol) 为原料，参考实施例 1 第二步操作得到化合物 **85** (70 mg, 71%)。LC-MS (ESI): m/z = 493.5 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.77 (s, 1H), 8.35 (m, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.49 (m, 1H), 4.83 (s, 1H), 4.57 (d, 1H), 4.30 (d, 1H), 4.17 (s, 1H).

实施例 86:



第一步：将 **86A** (1g, 4.31 mmol) 溶于吡啶 (20 mL)，降温至 0°C，加入 HATU (3.28 g, 8.62 mmol)，搅拌 20 min。加入 4-溴-5-氯-2-氟苯胺 (2.42 g, 10.77 mmol)，搅拌 5 min，随后升温至 75°C 反应过夜。冷却至室温，减压浓缩除去大部分吡啶，加入乙酸乙酯稀释，有机相用盐酸 (0.5M) 多次洗涤，并用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩得到粗品，粗品用中压制备仪 Biotage Isolera One (20 g 硅胶柱，洗脱剂：0-50% EA/PE) 纯化得到目标化合物 **86B** (0.74 g, 收率 39.23%)。LC-MS (ESI): m/z = 337.0 [M-Boc]⁺.

第二步：将 **86B** (0.74 g, 1.49 mmol) 溶于二氯甲烷 (20 mL)，降温至 0°C，加入咪唑 (0.34 g, 5.04 mmol)，叔丁基二甲基氯硅烷 (1.27 g, 8.43 mmol)，自然升至室温反应过夜。减压浓缩得到粗品，粗品用中压制备仪 Biotage Isolera One (12 g 硅胶柱，洗脱剂：0-20% EA/PE) 纯化得到目标化合物 **86C** (0.63 g, 收率 67.54%)。LC-MS (ESI): m/z = 451.1 [M-Boc]⁺.

第三步：以化合物 **86C** (0.63 g, 1.14 mmol) 为原料，参考实施例 8 第四步操作得到目标化合物 **86D** (0.61 g, 收率 94.04%)。LC-MS (ESI): m/z = 468.1 [M-Boc]⁺.

第四步：以化合物 **86D** (0.2 g, 0.35 mmol) 为原料，参考实施例 13 第二步操作得到目标化合物 **86E** (0.17 g, 收率 83.58%)。LC-MS (ESI): m/z = 481.3 [M-Boc]⁺.

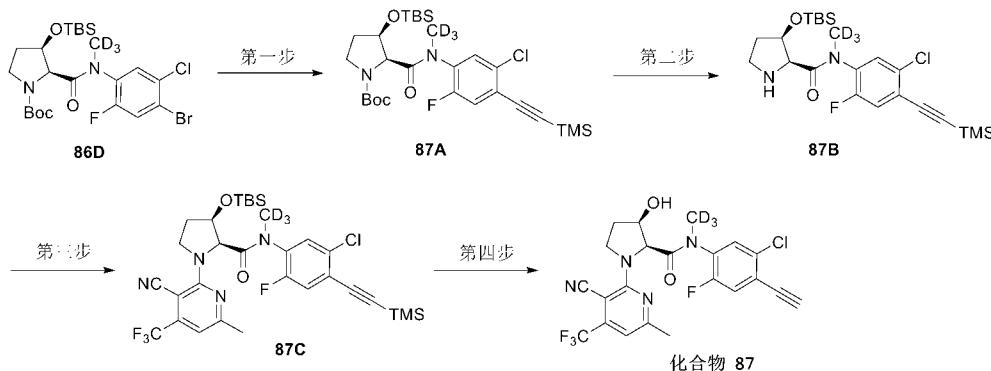
第五步：将 **86E** (0.17 g, 0.29 mmol) 溶于二氯甲烷 (10 mL), 降温至 0°C, 加入叔丁基二甲硅基三氟甲磺酸酯 (0.23 g, 0.87 mmol), 搅拌 5 min, 加入卢剔啶 (0.09 g, 0.84 mmol), 随后升温至室温反应 1 小时。反应液倒入水中, 用乙酸乙酯萃取三次, 合并后的有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到粗品, 粗品用中压制备仪 Biotage Isolera One (12 g 硅胶柱, 洗脱剂: 0-30% EA/PE) 纯化得到目标化合物 **86F** (0.12 g, 收率 86.02%)。LC-MS (ESI): m/z = 481.3 [M+H]⁺.

第六步：以 **86F** (0.12 g, 0.25 mmol) 和 2-氯-6-甲基-4-三氟甲基烟腈 (0.08 g, 0.36 mmol) 为原料, 参考实施例 1 第一步操作得到目标化合物 **86G** (0.09 g, 收率 54.12%)。LC-MS (ESI): m/z = 665.3 [M+H]⁺.

第七步：将化合物 **86G** (0.09 g, 0.14 mmol) 溶于 THF (50 mL), 加入 TBAF 四氢呋喃溶液 (1M, 0.2 mL, 0.2 mmol), 室温搅拌 2 小时。浓缩, 残余物溶于乙酸乙酯 (20 mL), 有机相用饱和食盐水多次洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到棕色粗品, 粗品使用中压制备仪 Biotage Isolera One (12 g 硅胶柱, 洗脱剂: 0-10% MeOH /DCM) 纯化得到目标化合物 **86** (0.045 g, 收率 57.76%)。

¹H NMR (400 MHz, Methanol-d₄) δ 7.86-7.63 (M, 1H), 7.02-6.89 (m, 1H), 6.74-6.49 (m, 1H), 5.01-4.76 (m, 1H), 4.54-4.39 (M, 4H), 4.30-4.20 (m, 1H), 3.29-3.22 (m, 2H), 2.62-2.42 (m, 3H), 2.13-1.93 (m, 2H). LC-MS (ESI): m/z = 551.6 [M+H]⁺.

实施例 87:



第一步：以化合物 **86D** (0.25 g, 0.44 mmol) 为原料, 参考实施例 34 第一步操作得到目标化合物 **87A** (0.18 g, 收率 69.78%)。LC-MS (ESI): m/z = 414.6 [M-Boc-TMS+H]⁺.

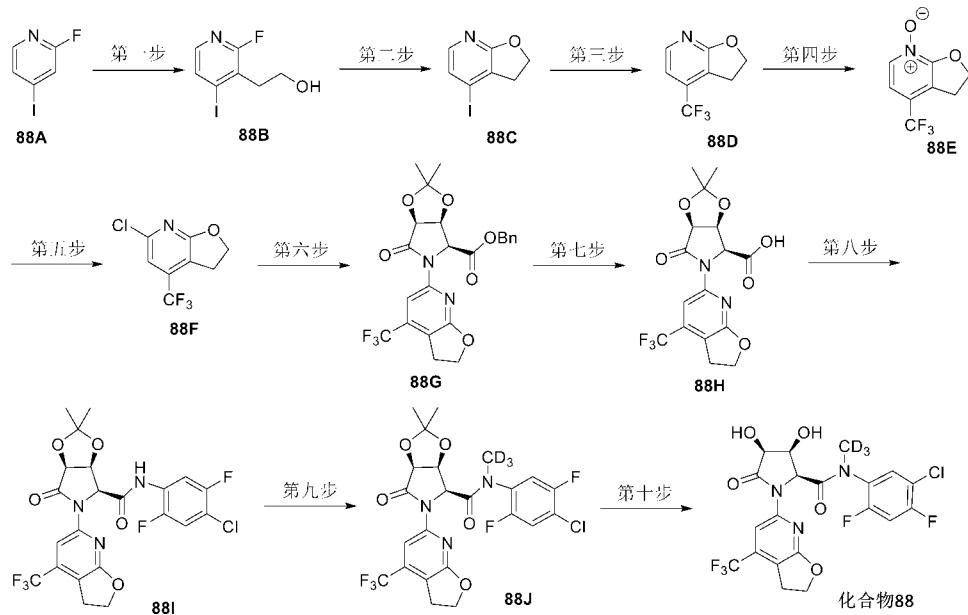
第二步：向化合物 **87A** (0.18 g, 0.31 mmol) 中加入 4M 盐酸-二氧六环 (10 mL) 溶液, 室温反应 2 小时。减压浓缩, 得到目标化合物 **87B** 的盐酸盐 (0.15 g)。LC-MS (ESI): m/z = 486.3 [M+H]⁺.

第三步：将 **87B** 的盐酸盐 (0.15 g, 0.29 mmol) 溶于 N-甲基吡咯烷酮 (5 mL), 依次加入 2-氯-6-甲基-4-三氟甲基烟腈 (0.1 g, 0.45 mmol), DIPEA (0.08 g, 0.62 mmol), 随后升温至 65 °C 反应过夜。冷却至室温, 反应液倒入水中, 用乙酸乙酯萃取三次, 合并后的有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩后得到粗品, 粗品用中压制备仪 Biotage Isolera One (8 g 硅胶柱, 洗脱剂: 0-30% EA/PE) 纯化得到目标化合物 **87C** (0.12 g, 收率 61.73%)。LC-MS (ESI): m/z = 670.3 [M+H]⁺.

第四步：以化合物 **87C** (0.12 g, 0.18 mmol) 为原料, 参考实施例 34 第三步操作得到目标化合物 **87** (0.01 g, 收率 11.48%)。

¹H NMR (400 MHz, Methanol-*d*₄) δ 8.06-7.78 (m, 1H), 7.53-7.23 (m, 1H), 6.96-6.74 (m, 1H), 5.28-5.06 (m, 1H), 4.65-4.51 (m, 1H), 4.27-3.73 (m, 3H), 2.53-2.13 (m, 3H), 2.12-1.87 (m, 2H). LC-MS (ESI): m/z = 484.4 [M+H]⁺.

实施例 88:



第一步：室温下，将 **88A** (4.0 g, 17.93 mmol) 溶解于干燥的 THF (40 mL) 中，氮气氛围，-78 °C下向反应液中滴加 LDA (10 mL, 2 mol/L)，滴加完毕后，-78 °C反应 1.5 小时。向反应液中滴加 1,3,2-二噁唑噻吩-2,2-二氧化物 (2.67 g, 21.52 mmol) 的 THF (5 mL) 溶液，滴加完毕后，自然升温至室温反应 16 小时。TLC 监测原料消失，冷至 0 °C，向反应体系中滴加盐酸 (8 mL, 80 mmol)，滴加完毕后，自然升温至室温反应 3 小时。将反应液倒入饱和碳酸氢钠溶液中淬灭反应，用 EA (40 mL×2) 萃取水相，合并有机相，有机相用饱和食盐水 (40 mL×2) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩滤液，残余物经柱层析 (PE:EA=4:1) 分离纯化得到化合物 **88B** (3.3 g, 68.92 %)。LC-MS (ESI): m/z = 267.9 [M+H]⁺。

第二步：室温下，将 **88B** (3.3 g, 12.36 mmol) 溶解于 1,4-二氧六环 (30 mL) 中，加入碳酸铯 (8.05 g, 24.73 mmol)，升温至 100 °C反应 16 小时。TLC 监测原料消失，停止反应，冷至室温。向反应液中加入 EA (30 mL)，有机相用水 (40 mL×2) 洗涤，饱和食盐水 (40 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩滤液，残余物经柱层析 (PE:EA=4:1) 分离纯化得到化合物 **88C** (2.6 g, 85.15 %)。LC-MS (ESI): m/z = 248.0 [M+H]⁺。

第三步：室温下，将 **88C** (2.6 g, 10.53 mmol) 溶于干燥的 DMSO (15 mL) 中，依次加入(三氟甲基)三甲基硅烷 (4.49 g, 31.59 mmol)，硼酸三甲酯 (3.28 g, 31.59 mmol)，碘化亚铜 (200 mg, 1.05 mmol)，1,10-菲罗啉 (190 mg, 1.05 mmol)，氟化钾 (1.84 g, 31.59 mmol)。氮气氛围下，升温至 60 °C反应 16 小时。TLC 监测原料消失，停止反应并冷至室温。向反应液中加入 EA (20 mL)，有机相用水 (30 mL×2) 洗涤，饱和食盐水 (30 mL×2) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩滤液，残余物经柱层析 (PE:EA=4:1) 分离纯化得到化合物 **88D** (1.9 g, 95.40 %)。LC-MS (ESI): m/z = 190.1 [M+H]⁺。

第四步：室温下，将 **88D** (1.9 g, 10.05 mmol) 溶于干燥的 DCM (20 mL)。冰浴，氮气氛围下，分批加入间氯过氧苯甲酸 (2.08 g, 12.07 mmol)，加入完毕，自然升至室温反

应 1.5 小时。TLC 监测原料消失，停止反应。向反应液中加入 DCM (20 mL)，有机相依次用饱和碳酸氢钠水溶液 (30 mL×2) 洗涤，饱和食盐水 (30 mL×2) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩滤液，残余物经柱层析 (DCM:MeOH=15:1) 分离纯化得到化合物 **88E** (1.3 g, 63.06 %)。LC-MS (ESI): m/z = 206.1 [M+H]⁺.

第五步：室温下，将 **88E** (1.3 g, 6.34 mmol) 溶于三氯氧磷 (20 mL) 中，升温至 100 °C 反应 6 小时。TLC 监测原料消失，停止反应。冷至室温后，浓缩反应液，残余物用 EA (20 mL) 稀释，倒入冰水 (20 mL) 中，滴加饱和碳酸氢钠水溶液调节 pH 为碱性，萃取，分液，有机相用饱和食盐水 (30 mL) 洗涤，无水硫酸纳干燥，过滤，浓缩滤液，残余物经柱层析 (PE:EA=50:1) 分离纯化得到化合物 **88F** (150 mg, 10.85 %)。

第六步：室温下，将 **6A** (150 mg, 0.51 mmol) 溶于干燥的二氧六环 (10 mL)，依次加入 **88F** (0.14 g, 0.63 mmol), Pd₂(dba)₃ (93 mg, 0.1 mmol), XantPhos (89 mg, 0.15 mmol)，碳酸钾 (210 mg, 1.53 mmol)，氮气氛围，升温至 100 °C 反应 16 小时。TLC 监测原料消失，停止反应。待反应冷至室温，向反应液中加入 EA (20 mL)，有机相用水 (20 mL×2) 洗涤，饱和食盐水 (20 mL×2) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩滤液，残余物经柱层析 (PE:EA=4:1) 分离纯化得到化合物 **88G** (150 mg, 61.48%)。LC-MS (ESI): m/z = 479.3 [M+H]⁺.

第七步：室温下，将 **88G** (150 mg, 0.31 mmol) 溶于甲醇 (20 mL)，向反应液中加入钯碳 (66 mg, 0.062 mmol)，氢气氛围下，室温反应 16 小时。TLC 监测原料消失，停止反应。将反应液过滤，浓缩滤液，残余物经柱层析 (DCM:MeOH=15:1) 分离纯化得到化合物 **88H** (88 mg, 73.11 %)。LC-MS (ESI): m/z = 389.3 [M+H]⁺.

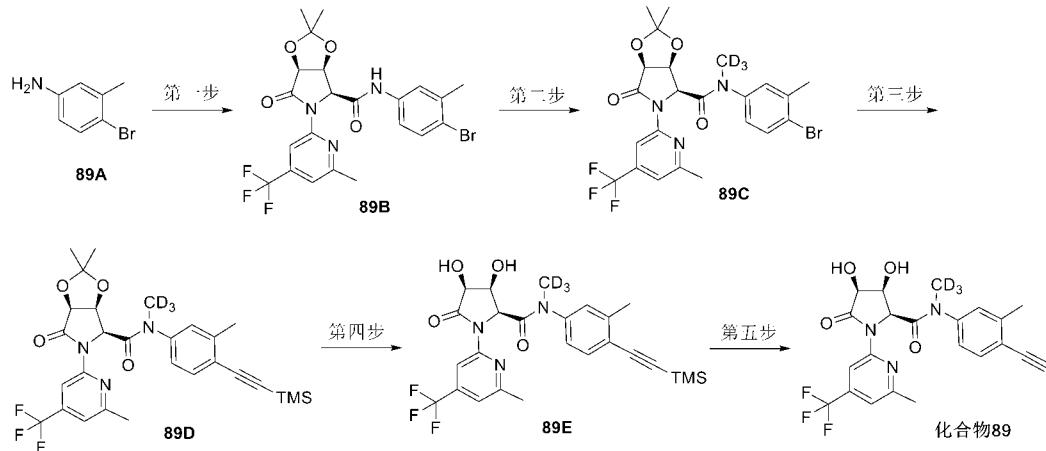
第八步：以 **88H** (88 mg, 0.23 mmol) 和 5-氯-2,4-二氟苯胺 (45 mg, 0.28 mmol) 为原料，参考实施例 8 第三步操作得到 **88I** (60 mg, 48.87 %)。LC-MS (ESI): m/z = 534.5 [M+H]⁺.

第九步：以 **88I** (60 mg, 0.11 mmol) 为原料，参考实施例 8 第四步操作得到产物 **88J** (55 mg, 90.76 %)。LC-MS (ESI): m/z = 551.5 [M+H]⁺.

第十步：以 **88J** (55 mg, 0.1 mmol) 为原料，参考实施例 1 第二步操作得到化合物 **88** (25 mg, 48.94 %)。LC-MS (ESI): m/z = 511.4 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.11-8.08 (m, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.37-7.32 (m, 1H), 4.69-4.66 (m, 2H), 4.56 (s, 1H), 4.49-4.48 (d, 1H), 4.15-4.14 (d, 1H), 3.34-3.30 (m, 2H).

实施例 89:



第一步：以 **6C** (650 mg, 1.80 mmol) 和 **89A** (330 mg, 1.80 mmol) 为原料，参考实施例 8 第三步操作得到化合物 **89B** (500 mg, 收率 52.6%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.36 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.53-7.51 (m, 1H), 7.49-7.45 (m, 1H), 7.45-7.42 (m, 1H), 7.32-7.29 (m, 1H), 5.31-5.28 (m, 1H), 5.09-5.04 (m, 1H), 5.00-4.97 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.34-1.28 (m, 6H).

第二步：以 **89B** (500 mg, 0.95 mmol) 为原料，参考实施例 8 第四步操作得到目标化合物 **89C** (423 mg, 收率 81.65%)。LC-MS (ESI): m/z = 545.6 [M+H]⁺.

第三步：以 **89C** (423 mg, 0.77 mmol) 为原料，参考实施例 34 第一步操作得到目标化合物 **89D** (80 mg, 收率 15.45%)。

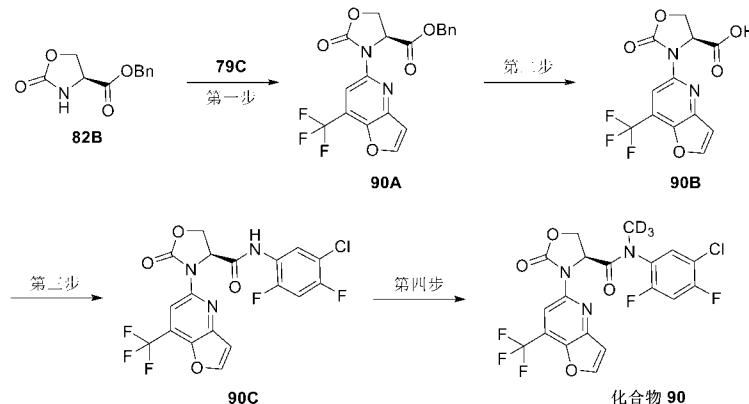
第四步：将 **89D** (80 mg) 溶于干燥的二氯甲烷 (2 mL)，氮气氛围下，冷却至-30°C，滴加 BCl_3 (0.4 mL, 1M in DCM)，滴加完毕后，自然升至室温，反应 2 小时。反应完毕后，滴加饱和碳酸氢钠水溶液 (20 mL) 淬灭，二氯甲烷 (10 mL×3) 萃取，合并后的有机相，用无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩得到 **89E** 粗品，无需进一步纯化直接进行下一步。

第五步：

将 **89E** 粗品溶于干燥的四氢呋喃 (2 mL)，加入 TBAF (284 mg, 1.09 mmol)，室温搅拌 1 小时。反应完毕，加入饱和食盐水 (10 mL)，用乙酸乙酯 (5 mL×3) 萃取，合并后的有机相用饱和食盐水洗三次，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，残余物用 Biotage Isolera One (12 g 硅胶柱，洗脱剂：0-5%MeOH/DCM) 纯化得到目标化合物 **89** (6 mg, 两步收率 9.3%)。LC-MS (ESI): m/z = 451.2 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.41 (s, 1H), 7.65-7.61 (m, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.49-7.43 (m, 1H), 7.30 (s, 1H), 5.17-5.12 (m, 1H), 4.27-4.18 (m, 2H), 3.86 (s, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.54 (s, 3H).

实施例 90：



第一步：将化合物 **79C** (0.5 g, 2.26 mmol) 溶于二氧六环 (20 mL)，依次加入化合物 **82B** (0.55 g, 2.49 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.21 g, 0.23 mmol), XantPhos (0.26 g, 0.45 mmol)，碳酸钾 (0.62 g, 4.52 mmol)，氮气氛围，升温至 95 °C 搅拌反应 18 小时。冷却至室温，垫硅藻土过滤，滤液倒入水中，用乙酸乙酯萃取三次，合并后的有机相，依次用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩得到粗品，粗品用中压制备仪 Biotage Isolera One (12 g 硅胶柱，洗脱剂：0-20% EA/PE) 纯化得到化合物 **90A** (0.8 g, 收率 87.12%)。LC-MS (ESI): m/z = 407.0 [M+H]⁺.

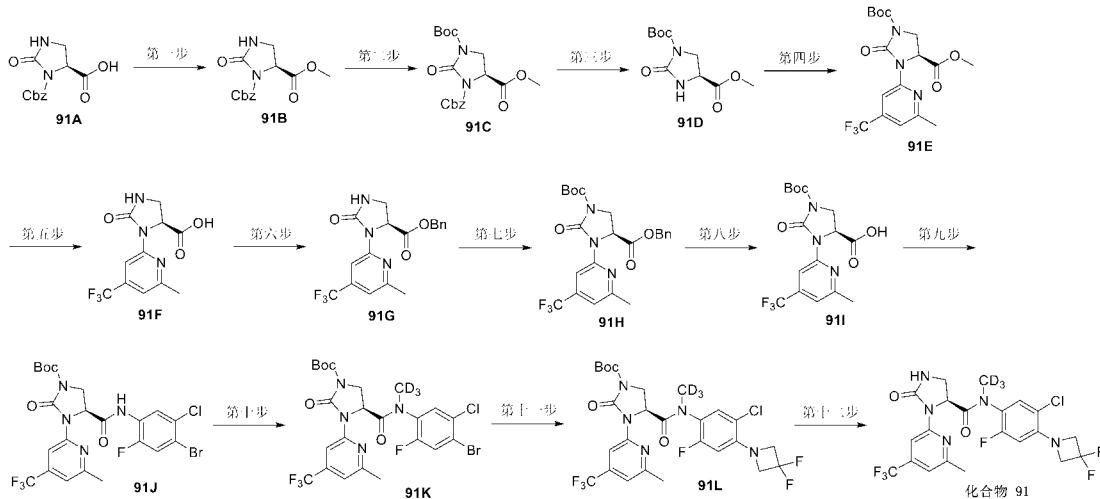
第二步：将化合物 **90A** (0.22 g, 0.54 mmol) 溶于甲醇 (10 mL), 冷却至 0 °C, 滴加 6 mol/L 氢氧化钠水溶液 (0.27 mL, 1.62 mmol), 升温至室温搅拌反应 1 小时。冰浴下, 向反应液滴加到 5% 柠檬酸水溶液调节 pH 至弱酸性。用乙酸乙酯萃取三次, 合并后的有机相, 用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到化合物 **90B** (0.16 g, 收率 93.71%), 无需进一步纯化直接用于下一步反应。LC-MS (ESI): m/z = 317.1 [M+H]⁺.

第三步：以 **90B** (0.16 g, 0.51 mmol) 和 5-氯-2,4-二氟苯胺 (0.1 g, 0.61 mmol) 为原料, 参考实施例 8 第三步操作得到化合物 **90C** (0.12 g, 收率 50.96%)。LC-MS (ESI): m/z = 462.5 [M+H]⁺.

第四步：以化合物 **90D** (0.12 g, 0.26 mmol) 为原料, 参考实施例 8 第四步操作得到化合物 **90** (70 mg, 收率 56.23%)。LC-MS (ESI): m/z = 479.1 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.37-8.32 (m, 1H), 8.17-8.10 (m, 1H), 8.07-7.65 (m, 1H), 7.50-7.36 (m, 1H), 7.18-6.92 (m, 1H), 5.15-5.08 (m, 1H), 4.30-4.24 (m, 2H).

实施例 91:



第一步：将化合物 **91A** (3 g, 11.36 mmol) 溶于甲醇 (14 mL), 冰浴下滴加二氯亚砜 (1 mL), 滴加完毕升至 70°C 搅拌 3 小时。反应完全后, 冷至室温, 减压浓缩, 向残余物中加入二氯甲烷 (30 mL), 水 (10 mL), 萃取, 水相用二氯甲烷反萃 (10 mL×2), 合并后的有机相依次用饱和碳酸氢钠水溶液洗, 饱和食盐水溶液洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 得到标题化合物 **91B** 粗品 (2.81 g, 89%)。LC-MS (ESI): m/z = 279.2 [M+H]⁺.

第二步：室温下, 将化合物 **91B** (2.81 g, 10.10 mmol) 溶于二碳酸二叔丁酯 (6 mL) 中, 加入 DMAP (123 mg, 1.01 mmol), 升温至 60°C, 反应 1 小时。浓缩, 残留物用硅胶柱色谱分离提纯 (石油醚: 乙酸乙酯 (v/v) = 10:1-5:1) 得到标题化合物 **91C** (3.01 g, 79%)。LC-MS (ESI): m/z = 379.2 [M+H]⁺.

第三步：将化合物 **91C** (3.01 g, 8.01 mmol) 溶于四氢呋喃 (10 mL) 及甲醇 (10 mL) 的混合溶剂, 加入 10% 钯碳 (300 mg), 氢气氛围下反应 3 h。过滤, 除去不溶物, 乙酸乙酯洗滤饼, 合并滤液, 浓缩后得到目标化合物 **91D** 粗品 (1.79 g, 92%), 未经进一步纯化, 直接进行下一步反应。LC-MS (ESI): m/z = 245.1 [M+H]⁺.

第四步：将化合物 **91D** (1.79 g, 7.32 mmol) 及 2-溴-6-甲基-4-三氟甲基吡啶 (1.75 g, 7.32 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (15 mL), 依次加入 Pd₂(dba)₃ (668 mg, 0.73 mmol)、4,5-双(二苯基膦)-9,9-二甲基氧杂蒽 (828 mg, 1.46 mmol) 及碳酸铯 (7.14 g, 21.96 mmol), 氮气

氛围，于 95°C 反应 4 h。冷却至室温，向反应液中加入 100 mL 水，乙酸乙酯 (30 mL×3) 萃取，合并有机层，用饱和食盐水 (40 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩后残留物用硅胶柱层析分离提纯 (石油醚：乙酸乙酯 (v/v)= 5:1) 得到目标化合物 **91E** (2.21 g, 75%)。LC-MS (ESI): m/z = 404.0 [M+H]⁺.

第五步：依次将化合物 **91E** (2.21 g, 5.50 mmol)、氢氧化锂 (1.16 g, 27.52 mmol) 加入四氢呋喃 (8 mL) 和水 (8 mL) 的混合溶剂中，室温下搅拌 12h。反应完全后，加入柠檬酸水溶液调 pH 至 4-5，向反应液中加入 100 mL 水，以二氯甲烷 (30 mL×3) 萃取，合并有机层，用饱和食盐水 (40 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩得到化合物 **91F** 的粗品 (1.5 g, 98%)。不需要进一步纯化直接进行下一步反应。

LCMS m/z = 290.2 [M+H]⁺.

第六步：将化合物 **91F** (1.0 g, 3.34 mmol) 溶于 DMF (25 mL)，加入碳酸钾 (2.06 g, 14.91 mmol)，缓慢滴加芥溴 (0.64 g, 3.78 mmol)，室温反应 1.5 h。向反应液中加入 50 mL 水，乙酸乙酯 (20 mL×3) 萃取，合并有机层，用饱和食盐水 (30 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩后得到粗品标题化合物 **91G** (1.16 g, 69%)。LC-MS (ESI): m/z = 380.1 [M+H]⁺.

第七步：室温下，将化合物 **91G** (1.16 g, 3.10 mmol) 溶于四氢呋喃 (5 mL)，依次加入二碳酸二叔丁酯 (14.20 g, 65.10 mmol)，DMAP (38 mg, 0.31 mmol)，60°C 反应 1 小时。冷至室温后，减压浓缩，残留物用硅胶柱色谱分离提纯 (石油醚：乙酸乙酯 (v/v) = 10:1-5:1) 得到标题化合物 **91H** (1.30 g, 87%)。LC-MS (ESI): m/z = 480.2 [M+H]⁺.

第八步：将化合物 **91H** (1.30 g, 2.71 mmol) 溶于四氢呋喃 (10 mL) 及甲醇 (10 mL) 的混合溶剂，加入 10% 钯碳 (200 mg)，氢气氛围下反应 3 h。过滤除去不溶物，以乙酸乙酯洗滤饼，合并滤液，浓缩后得到目标化合物 **91I** (1.0 g, 94%)，未经进一步纯化，直接进行下一步反应。LC-MS (ESI): m/z = 390.1 [M+H]⁺.

第九步：以化合物 **91I** (1.0 g, 2.56 mmol) 及 4-溴-5-氯-2-氟苯胺 (630 mg, 2.81 mmol) 为原料，参考实施例 8 第三步操作得到目标化合物 **91J** (700 mg, 46%)。LC-MS (ESI): m/z = 595.1 [M+H]⁺.

第十步：以化合物 **91J** (700 mg, 1.18 mmol) 为原料，参考实施例 8 第四步操作得到目标化合物 **91K** (600 mg, 83%)。LC-MS (ESI): m/z = 612.2 [M+H]⁺.

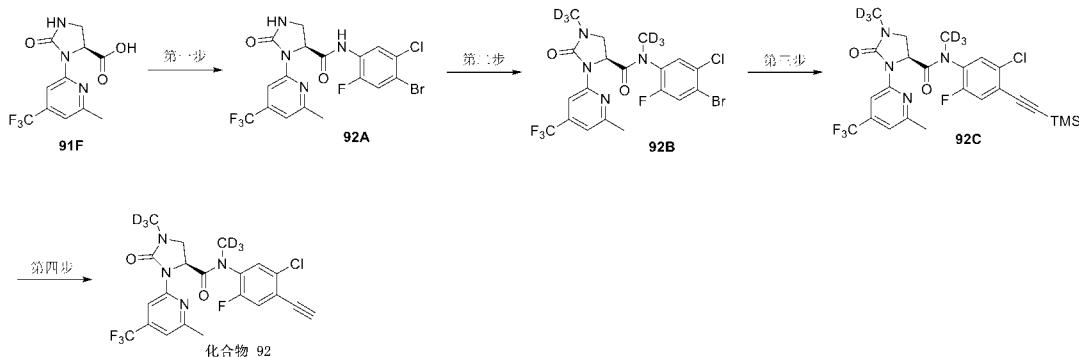
第十一步：以化合物 **91K** (200 mg, 0.33 mmol) 为原料，参考实施例 13 第二步操作得到标题化合物 **91L** (110 mg, 54 %)。LC-MS (ESI): m/z = 625.1 [M+H]⁺.

第十二步：依次将化合物 **91L** (60 mg, 0.1 mmol)，2,6 二甲基吡啶 (23 mg, 0.21 mmol) 溶于二氯甲烷 (10 mL)，冰浴下，加入叔丁基二甲硅基三氟甲磺酸酯 (40 mg, 0.15 mmol)，反应 4 小时。TLC 监测原料消失，加入饱和氯化铵水溶液淬灭。向反应液中加入水 (15 mL) 萃取，有机相用饱和食盐水 (15 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩得到粗品，粗品用高效液相制备纯化得到目标化合物 **91** (20 mg, 收率 38%)。

制备方法：仪器：waters 2767 制备液相；色谱柱：SunFire@ Prep C18 (19mm×250mm)。样品用 DMF 溶解，用 0.45 μm 滤头过滤，制成样品液。制备色谱条件：流动相 A,B 组成：流动相 A：乙腈 流动相 B：水 (含 1%TFA)，梯度洗脱，流动相 A 含量从 10%-55%，流量 12 mL/min。洗脱时间 15 min。

¹H NMR (400 MHz, Methanol-*d*₄) δ 8.44-8.14 (m, 1H), 7.61 (d, 1H), 6.98 (d, 1H), 6.62-6.52 (m, 1H), 4.96-4.87 (m, 1H), 4.54-4.24 (m, 4H), 3.58-3.32 (m, 2H), 2.45 (d, 3H). LC-MS (ESI): m/z = 525.2 [M+H]⁺.

实施例 92:



第一步：以化合物 **91F** (300 mg, 1.04 mmol) 及 4-溴-5-氯-2-氟苯胺 (233 mg, 1.04 mmol) 为原料，参考实施例 8 第三步操作得到目标化合物 **92A** (267 mg, 52%)。LC-MS (ESI): m/z = 495.1 [M+H]⁺.

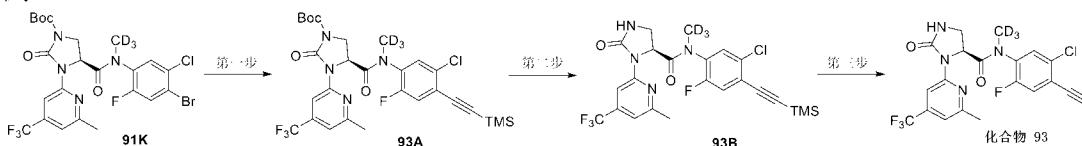
第二步：以 **92A** (267 mg, 0.54 mmol) 为原料，参考实施例 8 第四步操作得到 **92B** (230 mg, 81%)。LC-MS (ESI): m/z = 529.3 [M+H]⁺.

第三步：以 **92B** (230 mg, 0.44 mmol) 及三甲基乙炔基硅 (214 mg, 2.18 mmol) 为原料，参考实施例 34 第一步操作得到标题化合物 **92C** (145 mg, 61%)。LC-MS (ESI): m/z = 547.5 [M+H]⁺.

第四步：将化合物 **92C** (145 mg, 0.27 mmol) 溶于甲醇 (8 mL)，加入碳酸钾 (110 mg, 0.8 mmol)，室温搅拌 2 小时。浓缩除去大部分溶剂，加入 20 mL 乙酸乙酯，有机相用饱和食盐水多次洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩得到棕色粗品，使用中压制备仪 Biotage Isolera One (12 g 硅胶柱，洗脱剂：0-10% MeOH / DCM) 纯化得到目标化合物 **92** (25 mg，收率 19%)。

¹H NMR (400 MHz, Methanol-*d*₄) δ 8.23 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 6.97 (d, 1H), 5.07-4.77 (m, 1H), 3.63-3.23 (m, 3H), 2.44 (d, 3H). LC-MS (ESI): m/z = 475.4 [M+H]⁺.

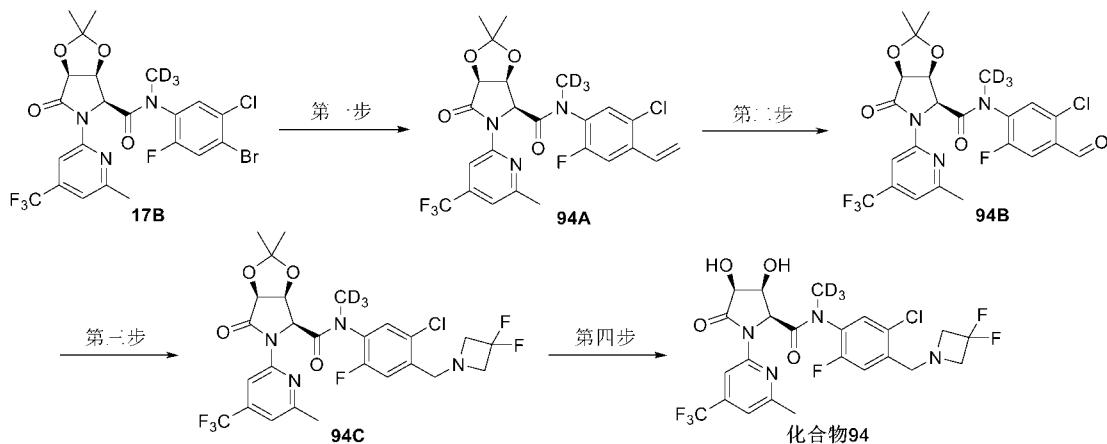
实施例 93:



以化合物 **91K** 为原料，参考实施例 34 操作 (第一，二，三步)，得到化合物 **93**。

¹H NMR (400 MHz, Methanol-*d*₄) δ 8.23 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.77 (d, 1H), 6.98 (d, 1H), 5.00-4.83 (m, 1H), 4.21-3.37 (m, 3H), 2.45 (d, 3H). LC-MS (ESI): m/z = 458.4 [M+H]⁺.

实施例 94:



第一步：将 **17B** (250 mg, 0.43 mmol)、乙烯基三氟硼酸钾 (75 mg, 0.56 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (10 mL) 及水 (1 mL) 的混合溶剂，随后加入二氯[1,1'-二(二苯基膦)二茂铁]钯 (31 mg, 0.043 mmol) 及碳酸钾 (120 mg, 0.86 mmol)，氮气氛围，90°C 反应过夜。待反应冷至室温，向反应液中加入 30 mL 水，乙酸乙酯 (15 mL×3) 萃取，合并有机层，用饱和食盐水 (25 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩后残留物用硅胶柱层析分离提纯 (石油醚：乙酸乙酯 (v/v)= 8:1) 得到 **94A** (170 mg, 74%)。LC-MS (ESI): m/z = 531.6 [M+H]⁺。

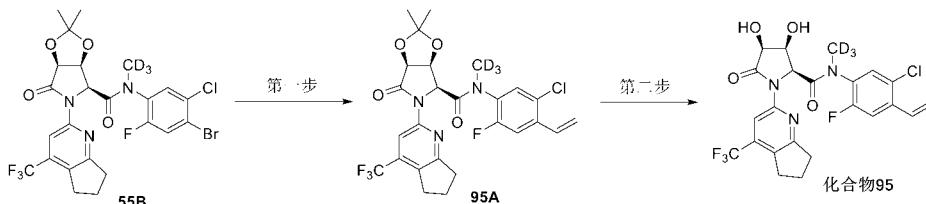
第二步：将 **94A** (170 mg, 0.32 mmol) 溶于四氢呋喃 (3 mL) 及水 (3 mL) 的混合溶剂中，随后加入二水合锇酸钾 (12 mg, 0.032 mmol) 及高碘酸钠 (140 mg, 0.64 mmol)，室温反应过夜。待反应完全后，向反应液中加入 15 mL 水，乙酸乙酯 (10 mL×3) 萃取，合并有机层，用饱和食盐水 (20 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩后残留物用硅胶柱层析分离提纯 (石油醚：乙酸乙酯 (v/v)= 5:1) 得到 **94B** (95 mg, 56%)。LC-MS (ESI): m/z = 533.5 [M+H]⁺。

第三步：将 **94B** (95 mg, 0.18 mmol) 溶于甲醇 (5 mL) 中，加入 3,3-二氟氨基杂环丁烷 (25 mg, 0.27 mmol)、三乙胺 (91 mg, 0.90 mmol) 及 5 滴冰醋酸，室温搅拌 2 h，随后加入氰基硼氢化钠 (23 mg, 0.37 mmol)，室温反应过夜。待反应完全后，向反应液中加入 15 mL 水，乙酸乙酯 (10 mL×3) 萃取，合并有机层，用饱和食盐水 (20 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩后残留物用硅胶柱层析分离提纯 (石油醚：乙酸乙酯 (v/v)= 5:1) 得到 **94C** (70 mg, 64%)。LC-MS (ESI): m/z = 610.2 [M+H]⁺。

第四步：以 **94C** (70 mg, 0.12 mmol) 为原料，参考实施例 1 第二步操作得到标题化合物 **94** (32 mg, 37%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.48 (s, 1H), 7.74-7.72 (m, 1H), 7.45-7.42 (m, 1H), 7.07 (s, 1H), 4.96 (s, 1H), 4.62-4.60 (m, 1H), 4.35-4.32 (m, 1H), 3.85 (s, 2H), 3.75-3.68 (m, 4H), 2.58 (s, 3H)。LC-MS (ESI): m/z = 570.0 [M+H]⁺。

实施例 95：

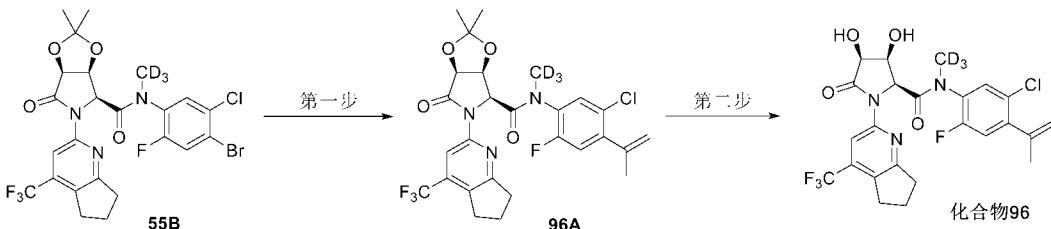


第一步：以 **55B** (270 mg, 0.44 mmol) 为原料，参考实施例 94 第一步操作得到 **95A** (176 mg, 72%)。LC-MS (ESI): m/z = 557.6 [M+H]⁺.

第二步：以 **95A** (176 mg, 0.32 mmol) 为原料，参考实施例 6 第六步操作得到化合物 **95** (68 mg, 41%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.49 (s, 1H), 7.80-7.77 (m, 1H), 7.50-7.47 (m, 1H), 7.09-7.01 (m, 1H), 5.85-5.80 (m, 1H), 5.56-5.52 (m, 1H), 5.01 (s, 1H), 4.76-4.74 (m, 1H), 4.44-4.42 (m, 1H), 3.18-3.01 (m, 4H), 2.27-2.18 (m, 2H). LC-MS (ESI): m/z = 517.7 [M+H]⁺.

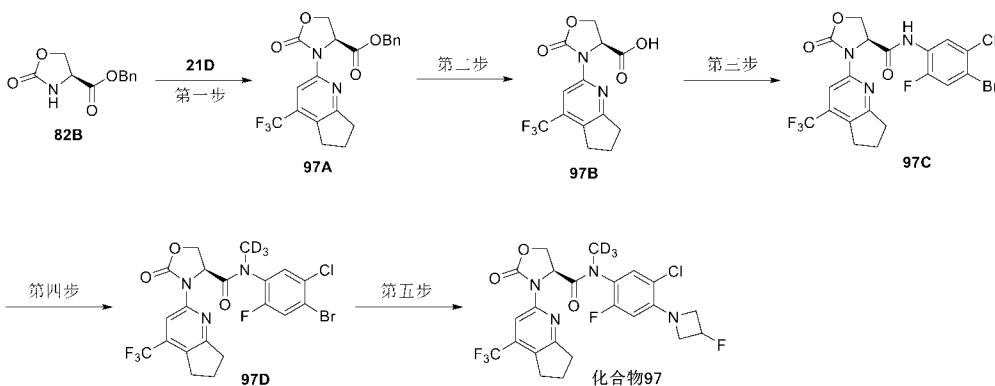
实施例 96:



以化合物 **55B** 为原料，参考实施例 95 操作 (第一，二步)，得到化合物 **96**。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.47 (s, 1H), 7.78-7.76 (m, 1H), 7.19-7.16 (m, 1H), 5.33-5.31 (m, 1H), 5.09 (s, 1H), 5.01 (s, 1H), 4.78-4.76 (m, 1H), 4.45-4.43 (m, 1H), 3.15-3.05 (m, 4H), 2.26-2.20 (m, 2H), 2.13 (s, 3H). LC-MS (ESI): m/z = 531.8 [M+H]⁺.

实施例 97:



第一步：将 **82B** (0.6 g, 2.71 mmol) 及 **21D** (0.72 g, 3.25 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (15 mL)，依次加入 Pd₂(dba)₃ (250 mg, 0.27 mmol)、4,5-双(二苯基膦)-9,9-二甲基氧杂蒽 (310 mg, 0.54 mmol) 及碳酸钾 (1.77 g, 5.42 mmol)，氮气氛围，95°C下反应过夜。待反应完全后，冷却至室温，向反应液中加入 50 mL 水，乙酸乙酯 (25 mL×3) 萃取，合并有机层，用饱和食盐水 (40 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩后残留物用硅胶柱层析分离提纯 (石油醚：乙酸乙酯 (v/v)= 5:1) 得到 **97A** (780 mg, 71%)。LC-MS (ESI): m/z = 407.4 [M+H]⁺.

第二步：将 **97A** (780 mg, 1.92 mmol) 溶于甲醇 (8 mL) 及四氢呋喃 (8 mL) 的混合溶剂，加入 10% 钯碳粉末 (50 mg)，氢气氛围下反应过夜。待反应完全后，过滤，少量甲醇洗滤饼，将滤液减压浓缩后残留物用硅胶柱层析分离提纯 (二氯甲烷：甲醇 (v/v)= 20:1) 得到 **97B** (557 mg, 92%)。LC-MS (ESI): m/z = 317.1 [M+H]⁺.

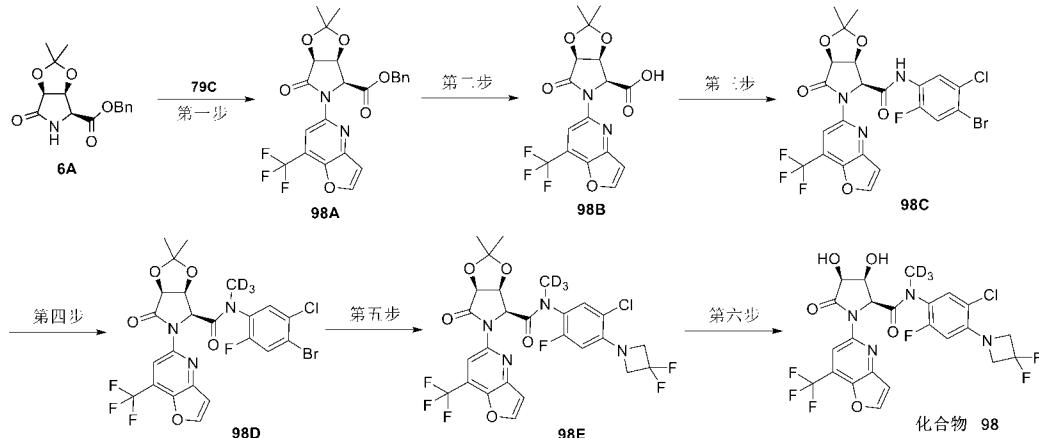
第三步：以 **97B** (557 mg, 1.76 mmol) 及 4-溴-5-氯-2-氟苯胺 (0.40 g, 1.76 mmol) 为原料，参考实施例 8 第三步操作得到标题化合物 **97C** (640 mg, 70%)。LC-MS (ESI): m/z = 522.4 [M+H]⁺.

第四步：以 **97C** (640 mg, 1.22 mmol) 为原料，参考实施例 8 第四步操作得到 **97D** (560 mg, 85%)。LC-MS (ESI): m/z = 539.0 [M+H]⁺.

第五步：以 **97D** (200 mg, 0.37 mmol) 和 3-氟环丁胺 (36 mg, 0.48 mmol) 为原料，参考实施例 13 第二步操作得到化合物 **97** (65 mg, 33%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.19 (s, 1H), 7.44-7.41 (m, 1H), 6.26-6.22 (m, 1H), 5.42-5.32 (m, 1H), 5.28-5.22 (m, 1H), 4.45-4.35 (m, 2H), 4.28-4.25 (m, 2H), 4.18-4.08 (m, 2H), 3.01-2.96 (m, 4H), 2.19-2.10 (m, 2H). LC-MS (ESI): m/z = 534.2 [M+H]⁺.

实施例 98:



第一步：依次将化合物 **6A** (2.9 g, 9.96 mmol)，化合物 **79C** (2.65g, 11.95mmol) 溶于干燥二氧六环 (45 mL)，向其中依次加入 Pd₂(dba)₃ (0.91 g, 1.0 mmol)，XantPhos (1.73 g, 2.99 mmol)，碳酸钾 (2.75 g, 19.90 mmol)，氮气氛围下，升温至 100°C 反应 16 小时。反应结束后，冷却至室温，加入乙酸乙酯 (50 mL) 稀释，过滤，滤液减压浓缩后得到粗品，粗品使用中压制备仪 Biotage Isolera One (20 g 硅胶柱，洗脱剂：0-20% EA/PE) 纯化得到化合物 **98A** (2.8 g, 收率 59.01%)。LC-MS (ESI): m/z = 477.1 [M+H]⁺.

第二步：依次将醋酸钯 (1.40 g, 6.24 mmol)，三乙胺 (2.29g, 22.62mmol) 加入二氯甲烷 (30 mL) 中，滴加三乙基硅烷 (9.89 g, 85.05 mmol)，滴加完毕后室温下搅拌搅拌 5 分钟。滴加化合物 **98A** (2.7 g, 5.67 mmol) 的二氯甲烷 (10 mL) 溶液，滴加完毕，室温搅拌 1 小时。将反应液过滤，滤液减压浓缩后得到的粗品使用中压制备仪 Biotage Isolera One (20 g 硅胶柱，洗脱剂：0-50% EA/PE) 纯化得到化合物 **98B** (1.7 g, 收率 77.62%)。LC-MS (ESI): m/z = 387.3 [M+H]⁺.

第三步：依次将化合物 **98B** (0.5 g, 1.29 mmol)，4-溴-5-氯-2-氟苯胺 (0.43 g, 1.94 mmol) 溶于吡啶 (10 mL)，滴加 T3P (4.12 g, 50% in EA, 6.46 mmol)，滴加完毕后搅拌 30 分钟，然后升温至 50°C 搅拌过夜。反应完毕，减压浓缩除去大部分吡啶，然后加入乙酸乙酯 (50 mL) 稀释，有机相用硫酸氢钾水溶液 (1M, 30 mL) 洗涤，饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩得到粗品，粗品使用中压制备仪 Biotage Isolera One (12 g 硅胶柱，洗脱剂：0-20% EA/PE) 纯化得到化合物 **98C** (0.49 g, 收率 64.09%)。LC-MS (ESI): m/z = 592.5 [M+H]⁺.

第四步：将化合物 **98C** (0.47g, 0.79 mmol) 溶于 DMF (10 mL)，氮气氛围，0°C 下，加入氢化钠 (60%)(48.0 mg, 1.2 mmol)，搅拌 5 分钟后，滴加氘代碘甲烷 (0.23 g, 1.59

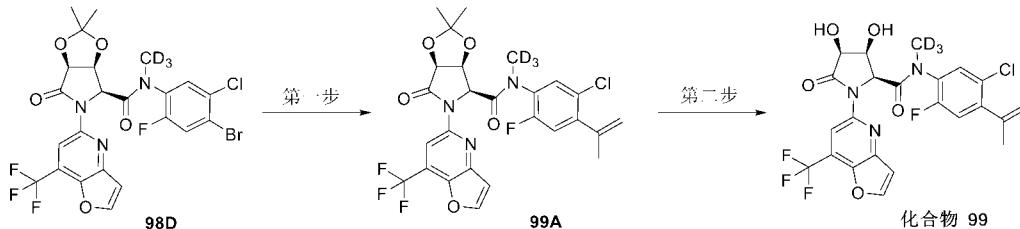
mmol)，滴加完毕后继续反应 30 分钟。加入冰的稀盐酸 (1M, 30 mL) 泼灭，乙酸乙酯 (30 mL) 萃取，有机相用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤浓缩得到粗品，粗品使用中压制备仪 Biotage Isolera One (12 g 硅胶柱，洗脱剂：0-50% EA/PE) 纯化得到化合物 **98D** (0.45 g, 收率 93.42%)。LC-MS (ESI): m/z = 609.5[M+H]⁺.

第五步：将化合物 **98D** (100 mg, 0.16 mmol) 溶于甲苯 (15 mL)，依次加入 3,3-二氟三甲叉亚胺盐酸盐 (41.0 mg, 0.32 mmol), Pd₂(dba)₃ (29.0 mg, 0.032 mmol), BINAP (30.0 mg, 0.048 mmol)，碳酸铯 (0.31 g, 0.96 mmol)，氮气氛围，升温至 100°C 反应 16 小时。待反应冷至室温，加入乙酸乙酯 (20 mL) 稀释，过滤，滤液减压浓缩后得到粗品，粗品使用中压制备仪 Biotage Isolera One (12 g 硅胶柱，洗脱剂：0-30% EA/PE) 纯化得到化合物 **98E** (31.0 mg, 收率 31.15%)。LC-MS (ESI): m/z = 622.2[M+H]⁺.

第六步：将化合物 **98E** (31.0 mg, 0.050 mmol) 溶于二氯甲烷 (5 mL)，氮气氛围下，降温至 -40°C，滴加三氯化硼 (1M in DCM, 0.10 mmol, 0.10 mL)，滴加完毕，继续搅拌 30 分钟。然后自然升至室温反应 2 小时。将反应液滴入饱和碳酸氢钠水溶液 (20 mL) 中，搅拌 10 分钟，分液，水相用二氯甲烷萃取 (20 mL)，合并后的有机相，用无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩得到粗品，粗品使用中压制备仪 Biotage Isolera One (12 g 硅胶柱，洗脱剂：0-50% EA/PE) 纯化得到化合物 **98** (5.1 mg, 收率 17.53%)。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.80-8.75 (m, 1H), 8.29-8.22 (m, 1H), 7.92-7.61 (m, 1H), 7.28-7.08 (m, 1H), 6.86-6.75 (m, 1H), 5.62-4.97 (m, 1H), 4.64-4.62 (m, 1H), 4.59-4.42 (m, 4H), 4.39-4.32 (m, 1H). LC-MS (ESI): m/z = 582.2[M+H]⁺.

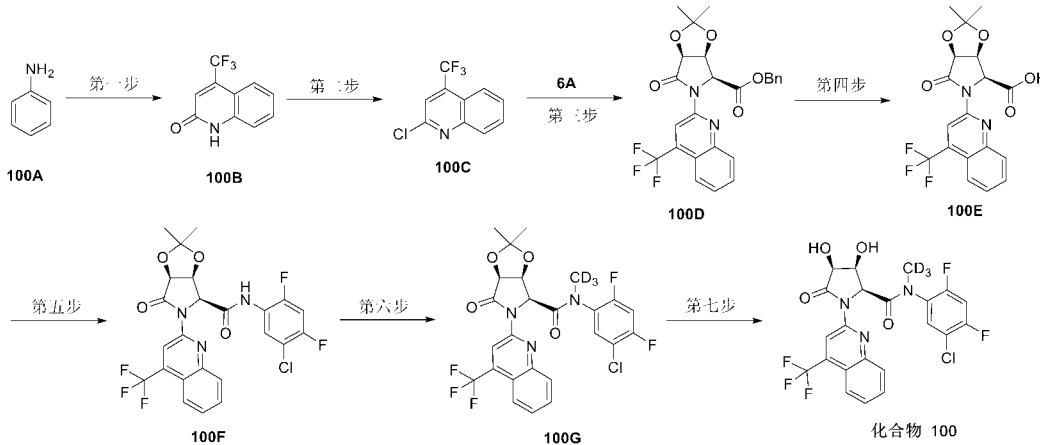
实施例 99:



以化合物 **98D** 为原料，参考实施例 95 操作 (第一，二步)，得到化合物 **99**。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.69-8.64 (m, 1H), 8.18-8.11 (m, 1H), 7.99-7.65 (m, 1H), 7.34-7.23 (m, 1H), 7.19-6.96 (m, 1H), 5.52-4.98 (m, 1H), 4.89-4.71 (m, 2H), 4.55-4.24 (m, 2H), 2.04-2.03 (m, 3H). LC-MS (ESI): m/z = 531.5[M+H]⁺.

实施例 100:



第一步：向化合物 **100A** (3 g, 32.2 mmol) 中加入三氟乙酰乙酸乙酯 (8.89 g, 48.32 mmol)，升温至 110 °C 搅拌反应 1 小时。冷却至室温，减压浓缩除去未反应的原料，随后加入 75% H₂SO₄ 溶液，升温至 90°C 搅拌反应 1 小时。冷却至室温，将反应液缓慢倒入冰块中，搅拌有白色固体析出，过滤，收集滤饼得到目标化合物 **100B** (3.2 g, 收率 46.62%)。LC-MS (ESI): m/z = 214.0 [M + H]⁺。

第二步：向化合物 **100B** (1.8 g, 8.44 mmol) 中加入三氯氧磷 (10 mL)，升温至 100 °C 反应过夜。冷却至室温，减压浓缩，将残余物逐滴滴加到冰的饱和碳酸氢钠水溶液中，用乙酸乙酯萃取三次，合并后的有机相用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩得到粗品，粗品用中压制备仪 Biotage Isolera One (40 g 硅胶柱，洗脱剂：0-10% EA/PE) 纯化得到目标化合物 **100C** (1.3 g, 收率 66.51%)。

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 8.16-8.08 (m, 2H), 7.89-7.80 (m, 1H), 7.75-7.66 (m, 2H).

第三步：以化合物 **100C** (1 g, 4.32 mmol) 为原料，参考实施例 98 第一步操作得到目标化合物 **100D** (1.2 g, 收率 57.1%)。LC-MS (ESI): m/z = 487.4 [M+H]⁺

第四步：以化合物 **100D** (1.2 g, 2.47 mmol) 为原料，参考实施例 98 第二步操作得到目标化合物 **100E** (0.9 g, 91.94%)。无需进一步纯化直接用于下一步反应。LC-MS (ESI): m/z = 397.1 [M+H]⁺。

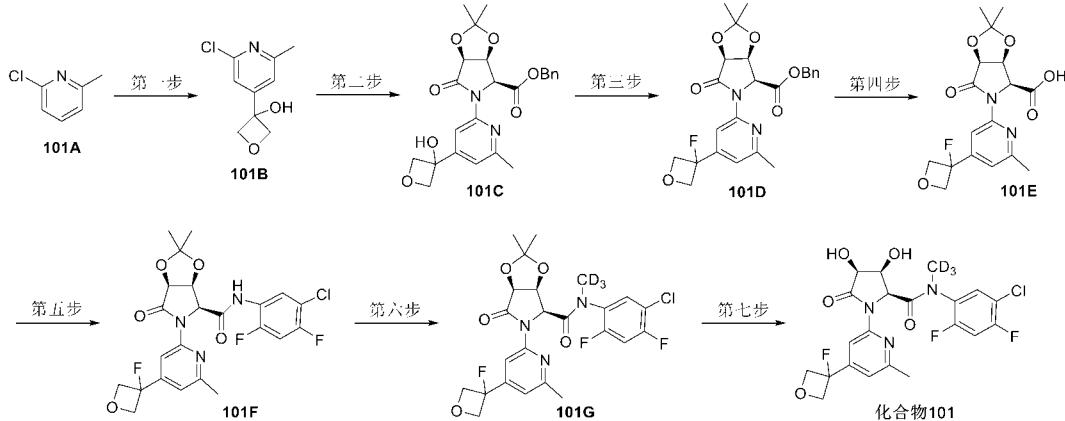
第五步：以化合物 **100E** (0.9 g, 2.27 mmol) 和 5-氯-2,4-二氟苯胺 (0.45 g, 2.72 mmol) 为原料，参考实施例 98 第三步操作得到目标化合物 **100F** (0.17 g, 收率 13.82%)。LC-MS (ESI): m/z = 542.5 [M+H]⁺。

第六步：以化合物 **100F** (0.12 g, 0.31 mmol) 为原料，参考实施例 98 第四步操作得到目标化合物 **100G** (0.12 g, 收率 69.26%)。LC-MS (ESI): m/z = 559.5 [M+H]⁺。

第七步：以化合物 **100G** (0.12 g, 0.21 mmol) 为原料，参考实施例 13 第三步操作得到目标化合物 **100** (7 mg, 收率 6.42%)。

¹H NMR (400 MHz, Methanol-d₄) δ 9.04-8.82 (m, 1H), 8.30-7.79 (m, 4H), 7.75-7.47 (m, 2H), 5.58-5.15 (m, 1H), 4.47-4.19 (m, 2H). LC-MS (ESI): m/z = 519.2 [M+H]⁺.

实施例 101：



第一步：-78 °C，氮气氛围下，向 LDA (2M, 7.5 mL, 15 mmol) 中滴加 **101A** (1.28 g, 10 mmol) 的四氢呋喃 (25 mL) 溶液，滴加完毕，继续搅拌反应 1 小时。滴加 3-氧杂环丁酮 (1.44 g, 20 mmol) 的四氢呋喃 (25 mL) 溶液，滴加完毕，继续搅拌反应 1 小时。TLC 监测原料消失，停止反应。滴加饱和氯化铵水溶液 (20 mL) 泼灭反应，加入 EA

(50 mL) 萃取，有机相用饱和食盐水 (40 mL×2) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩得到的粗品经柱层析 (PE: EA=2:1) 分离纯化得到化合物 **101B** (1.25 g, 62.62 %)。LC-MS (ESI): m/z = 200.1 [M+H]⁺.

第二步：室温下，将 **6A** (150 mg, 0.51 mmol) 溶于干燥的二氧六环 (10 mL)，依次加入 **101B** (0.11 g, 0.55 mmol), Pd₂(dba)₃ (93 mg, 0.1 mmol), Xantphos (93 mg, 0.15 mmol)，碳酸钾 (210 mg, 1.53 mmol)，氮气氛围，100 °C反应 16 小时。TLC 监测原料消失，停止反应。待反应冷至室温，加入 EA (20 mL) 稀释，有机相用水 (20 mL×2) 洗，饱和食盐水 (20 mL×2) 洗，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，残余物经柱层析 (PE: EA=1:1) 分离纯化得到化合物 **101C** (180 mg, 79.21 %)。LC-MS (ESI): m/z = 455.3 [M+H]⁺.

第三步：室温下，将 **101C** (180 mg, 0.4 mmol) 溶于 DCM (10 mL)，氮气氛围，降温至-78 °C，滴加 DAST (77 mg, 0.48 mmol)，滴加完毕后，-78 °C下反应两小时。TLC 监测原料消失，停止反应。将反应液倒入饱和碳酸氢钠水溶液中淬灭，加入 DCM (30 mL)，萃取，分液，有机相用饱和食盐水 (30 mL×2) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，残余物经柱层析 (PE: EA=2:1) 分离纯化得到化合物 **101D** (120 mg, 65.72 %)。LC-MS (ESI): m/z = 457.8 [M+H]⁺.

第四步：室温下，将 **101D** (120 mg, 0.26 mmol) 溶于甲醇 (15 mL)，加入钯碳 (40 mg)，氢气氛围，室温反应 16 小时。TLC 监测原料消失，停止反应。将反应液过滤，滤液减压浓缩后，残余物经柱层析 (DCM:MeOH=15:1) 分离纯化得到化合物 **101E** (90 mg, 94.49 %)。LC-MS (ESI): m/z = 367.1 [M+H]⁺.

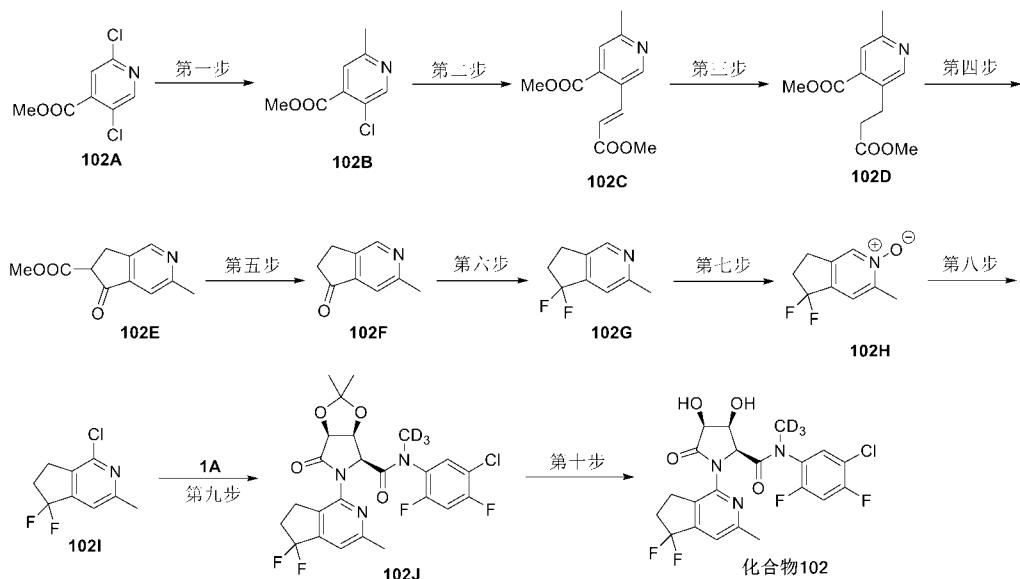
第五步：以 **101E** (90 mg, 0.25 mmol) 和 5-氯-2,4-二氟苯胺 (61 mg, 0.37 mmol) 为原料，参考实施例 8 第三步操作得到 **101F** (80 mg, 62.51 %)。LC-MS (ESI): m/z = 512.7 [M+H]⁺.

第六步：以 **101F** (80 mg, 0.16 mmol) 为原料，参考实施例 8 第四步操作得到产物 **101G** (70 mg, 82.72 %)。LC-MS (ESI): m/z = 529.1 [M+H]⁺.

第七步：以 **101G** (70 mg, 0.13 mmol) 为原料，参考实施例 8 第五步操作得到化合物 **101** (15 mg, 23.60 %)。LC-MS (ESI): m/z = 489.4 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.84-7.80 (t, 1H), 7.48-7.46 (d, 1H), 7.41-7.39 (d, 1H), 7.35-7.31 (m, 1H), 4.76-4.75 (d, 1H), 4.73 (s, 1H), 4.65 (s, 4H), 4.56-4.55 (d, 1H), 4.50-4.47 (m, 3H).

实施例 102:



第一步： 将 **102A** (5 g, 24.25 mmol)、甲基硼酸 (1.59 g, 26.62 mmol)、二氯[1,1'-二(二苯基膦)二茂铁]钯 (1.77 g, 2.43 mmol) 及碳酸铯 (15.80 g, 48.49 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (150 mL) 中，氮气氛围，于 100°C 反应过夜。待反应完全后，冷却至室温，向反应液中加入水 (200 mL)，以乙酸乙酯 (100 mL×3) 萃取，合并有机层，用饱和食盐水 (150 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩后残留物用硅胶柱层析分离提纯 (石油醚：乙酸乙酯 (v/v)= 4:1) 得到 **102B** (2.66 g, 59%)。LC-MS (ESI): m/z = 186.1 [M+H]⁺.

第二步： 将 **102B** (2.66 g, 14.33 mmol) 及丙烯酸甲酯 (12.34 g, 143 mmol) 溶于 DMF (50 mL) 中，随后依次加入 Pd₂(dba)₃ (1.31 g, 1.43 mmol)、N,N-二环己基甲胺 (5.60 g, 28.66 mmol) 及三叔丁基膦 (1.16 g, 5.74 mmol)，氮气氛围，于 100°C 反应过夜。待反应完全后，冷却至室温，向反应液中加入水 (100 mL)，以乙酸乙酯 (40 mL×3) 萃取，合并有机层，用饱和食盐水 (60 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩后残留物用硅胶柱层析分离提纯 (石油醚：乙酸乙酯 (v/v)= 3:1) 得到 **102C** (0.86 g, 25%)。LC-MS (ESI): m/z = 236.1 [M+H]⁺.

第三步： 将 **102C** (0.86 g, 3.66 mmol) 溶于无水乙醇 (10 mL) 中，加入 10% 钯碳 (100 mg)，氢气氛围下，于 60°C 反应过夜。待反应完全后，冷却至室温，过滤除去不溶物，以乙酸乙酯洗滤饼，合并滤液，浓缩后残留物用硅胶柱层析分离提纯 (石油醚：乙酸乙酯 (v/v)= 5:1) 得到 **102D** (0.7 g, 81%)。LC-MS (ESI): m/z = 238.1 [M+H]⁺.

第四步： 将 **102D** (0.7 g, 2.95 mmol) 溶于四氢呋喃 (20 mL) 及甲醇 (1 mL) 的混合溶剂中，氮气氛围下，分批加入 60% 氢化钠 (474 mg, 11.84 mmol)，随后升温至 60°C 反应 4 h。冷却至室温，将反应液浓缩后得到的残留物 **102E** 粗品 (0.97 g)，未经进一步纯化，直接用于下一步反应。

第五步： 将上一步得到的 **102E** 粗品置于圆底烧瓶中，冰浴下缓慢加入浓盐酸 (10 mL)，随后升温至 115°C 反应 1 h。冷却至室温，冰浴下缓慢加入饱和碳酸氢钠水溶液 (150 mL)，以乙酸乙酯 (30 mL×3) 萃取，合并有机层，用饱和食盐水 (40 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩后残留物用硅胶柱层析分离提纯 (石油醚：乙酸乙酯 (v/v)= 3:1) 得到 **102F** (0.22 g, 两步收率 51%)。LC-MS (ESI): m/z = 148.1 [M+H]⁺.

第六步： 将 **102F** (0.22 g, 1.65 mmol) 溶于二氯甲烷 (10 mL) 中，冰浴下滴加二乙胺基三氟化硫 (0.96 g, 5.92 mmol)，氮气氛围下，于 45°C 反应过夜。待反应完全后，冷

却至室温，缓慢加入饱和碳酸氢钠水溶液 (20 mL)，以二氯甲烷 (15 mL×3) 萃取，合并有机层，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩后残留物用硅胶柱层析分离提纯 (二氯甲烷：甲醇 (v/v)= 40:1) 得到 **102G** (178 mg, 70%)。LC-MS (ESI): m/z = 170.1 [M+H]⁺。

第七步：将 **102G** (178 mg, 1.05 mmol) 溶于二氯甲烷 (10 mL)，冰浴下加入间氯过氧苯甲酸 (0.36 g, 2.1 mmol)，室温反应过夜。待反应完全后，缓慢加入饱和碳酸氢钠水溶液 (15 mL)，以二氯甲烷 (10 mL×3) 萃取，合并有机层，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩后残留物用硅胶柱层析分离提纯 (二氯甲烷：甲醇 (v/v)= 40:1) 得到 **102H** (144 mg, 74%)。

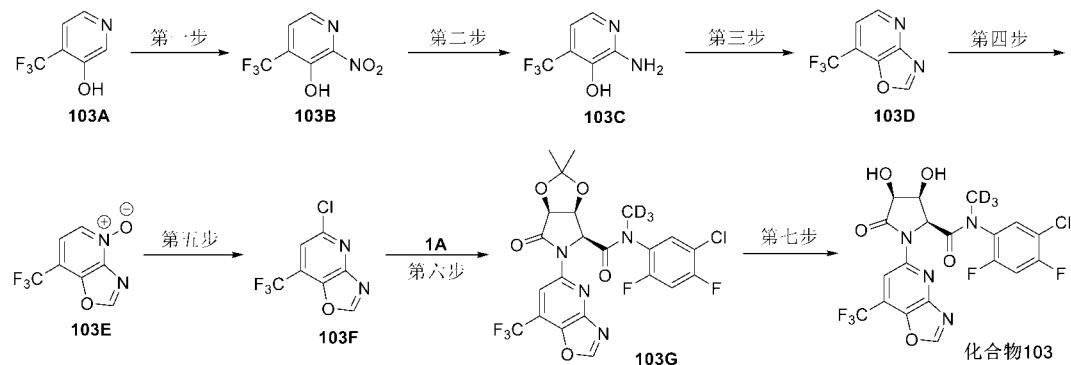
第八步：氮气氛围下，向 **102H** (0.26 g, 0.63 mmol) 缓慢加入三氯氧磷 (4 mL)，于 100°C 反应 3 h。冷却至室温，减压浓缩，向残留物中缓慢加入饱和碳酸氢钠水溶液 (15 mL)，以乙酸乙酯 (10 mL×3) 萃取，合并有机层，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩后残留物用硅胶柱层析分离提纯 (石油醚：乙酸乙酯 (v/v)= 4:1) 得到 **102I** (80 mg, 51%)。LC-MS (ESI): m/z = 204.1 [M+H]⁺。

第九步：以 **1A** (0.14 g, 0.39 mmol) 及 **102I** (80 mg, 0.39 mmol) 为原料，参考实施例 1 第一步操作得到 **102J** (98 mg, 46%)。LC-MS (ESI): m/z = 531.1 [M+H]⁺。

第十步：以 **102J** (98 mg, 0.19 mmol) 为原料，参考实施例 13 第三步操作得到化合物 **102** (35 mg, 39%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.45 (s, 1H), 7.98-7.94 (m, 1H), 7.67-7.61 (m, 1H), 5.97-5.94 (m, 1H), 5.70-5.67 (m, 1H), 5.15 (s, 1H), 2.97-2.82 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.15-2.07 (m, 2H)。LC-MS (ESI): m/z = 491.1 [M+H]⁺。

实施例 103:



第一步：将 **103A** (1.8 g, 11.04 mmol) 溶于浓硫酸 (20 mL) 中，冰浴下缓慢滴加硝酸 (3 mL)，于室温反应过夜。待反应完全后，将反应液缓慢加入冰水 (50 mL) 中，用饱和碳酸氢钠水溶液调节 pH 至 8 左右，以乙酸乙酯 (50 mL×3) 萃取，合并有机层，用饱和食盐水 (50 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩后残留物用硅胶柱层析分离提纯 (石油醚：乙酸乙酯 (v/v)= 5:1) 得到 **103B** (0.87 g, 38%)。LC-MS (ESI): m/z = 209.2 [M+H]⁺。

第二步：将 **103B** (0.87 g, 4.18 mmol) 溶于甲醇 (20 mL) 中，加入 10% 钯碳 (200 mg)，氢气氛围下，于 60°C 反应过夜。待反应完全后，冷却至室温，过滤除去不溶物，以乙酸乙酯洗滤饼，合并滤液，浓缩后残留物用硅胶柱层析分离提纯 (二氯甲烷：甲醇 (v/v)= 20:1) 得到 **103C** (0.61 g, 82%)。LC-MS (ESI): m/z = 179.1 [M+H]⁺。

第三步：将 **103C** (0.61 g, 3.43 mmol) 溶于原甲酸三乙酯 (15 mL)，随后加入对甲苯磺酸 (60 mg, 0.35 mmol)，氮气氛围，150°C反应 24 h。冷却至室温，向反应液中加入 50 mL 水，乙酸乙酯 (25 mL×3) 萃取，合并有机层，用饱和食盐水 (40 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩后残留物用硅胶柱层析分离提纯 (石油醚：乙酸乙酯 (v/v)=5:1) 得到 **103D** (84 mg, 13%)。LC-MS (ESI): m/z = 189.2 [M+H]⁺.

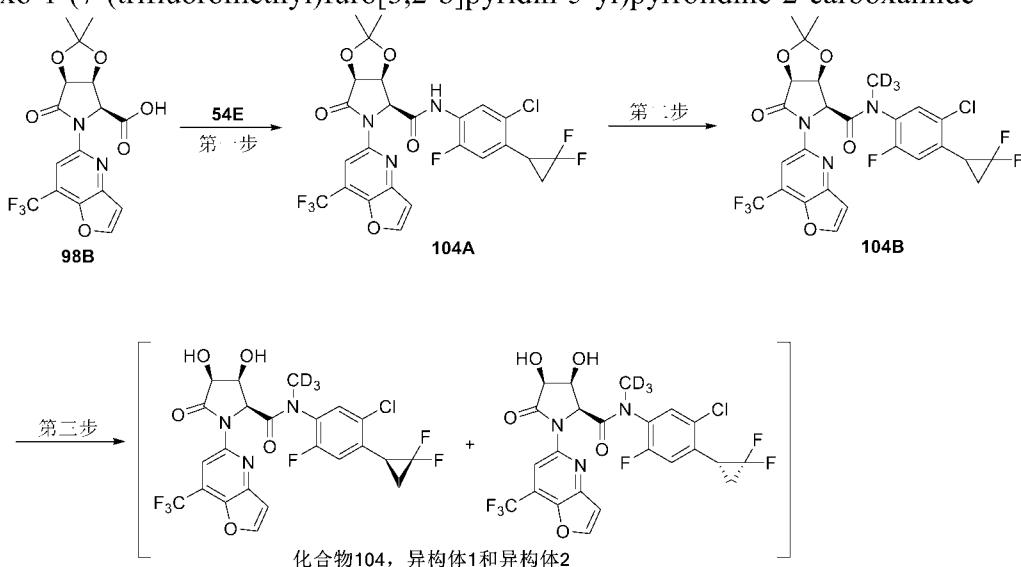
第四步：将 **103D** (84 mg, 0.45 mmol) 溶于二氯甲烷 (10 mL)，冰浴下加入间氯过氧苯甲酸 (0.12 g, 0.9 mmol)，室温反应过夜。待反应完全后，缓慢加入饱和碳酸氢钠水溶液 (10 mL)，以二氯甲烷 (10 mL×3) 萃取，合并有机层，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩后残留物用硅胶柱层析分离提纯 (二氯甲烷：甲醇 (v/v)= 40:1) 得到 **103E** (56 mg, 61%)。

第五步：氮气氛围下，向 **103E** (56 mg, 0.27 mmol) 缓慢加入三氯氧磷 (3 mL)，于 100°C 反应 2 h。冷却至室温，浓缩除去部分溶剂，向残留物缓慢加入饱和碳酸氢钠水溶液淬灭反应，以乙酸乙酯 (10 mL×3) 萃取，合并有机层，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩后残留物用硅胶柱层析分离提纯 (石油醚：乙酸乙酯 (v/v)= 4:1) 得到 **103F** (35 mg, 57%)。LC-MS (ESI): m/z = 223.0 [M+H]⁺.

第六步：以 **1A** (57 mg, 0.16 mmol) 及 **103F** (35 mg, 0.16 mmol) 为原料，参考实施例 1 第一步操作得到 **103G** (60 mg, 69%)。LC-MS (ESI): m/z = 550.1 [M+H]⁺.

第七步：以 **103G** (60 mg, 0.11 mmol) 为原料，参考实施例 13 第三步操作得到化合物 **103** (24 mg, 43%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.82 (s, 1H), 8.01-7.93 (m, 2H), 7.24-7.19 (m, 1H), 5.15 (s, 1H), 4.80-4.77 (m, 1H), 4.46-4.43 (m, 1H). LC-MS (ESI): m/z = 510.1 [M+H]⁺.
实施例 104: (2S,3S,4S)-N-(5-氯-4-(2,2-二氟环丙基)-2-氟苯基)-3,4-二羟基-N-(甲基-d3)-5-氧化代-1-(7-(三氟甲基)呋喃[3,2-b]吡啶-5-基)吡咯烷-2-甲酰胺 (化合物 104)
(2S,3S,4S)-N-(5-chloro-4-(2,2-difluorocyclopropyl)-2-fluorophenyl)-3,4-dihydroxy-N-(methyl-d3)-5-oxo-1-(7-(trifluoromethyl)furo[3,2-b]pyridin-5-yl)pyrrolidine-2-carboxamide



第一步：将 **98B** (200 mg, 0.52 mmol) 及 **54E** (115 mg, 0.52 mmol) 溶于吡啶 (5 mL) 中，室温缓慢滴加 50% T3P 的乙酸乙酯溶液 (2.6 mmol)，然后升温至 50°C 反应过夜。待反应冷至室温，向反应液中加入 20 mL 水，乙酸乙酯 (15 mL×3) 萃取，合并有机层，用饱和柠檬酸溶液 (30 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩后残留物用硅胶

柱层析分离提纯 (石油醚: 乙酸乙酯 (v/v)= 5:1) 得到 **104A** (195 mg, 64%)。LC-MS (ESI): m/z = 590.2 [M+H]⁺.

第二步: 将 **104A** (195 mg, 0.34 mmol) 溶于四氢呋喃 (10 mL), 冰浴下加入 60% 氢化钠 (20 mg, 0.50 mmol), 随后滴加氘代碘甲烷 (0.1 g, 0.68 mmol), 继续搅拌 1 h, 随后缓慢升温至室温反应 1 h。加入 1 M 氯化氢溶液淬灭反应, 加入 20 mL 水, 乙酸乙酯 (15 mL×3) 萃取, 合并有机层, 用饱和食盐水 (20 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩后残留物用硅胶柱层析分离提纯 (石油醚: 乙酸乙酯 (v/v)= 5:1) 得到 **104B** (170 mg, 85%)。LC-MS (ESI): m/z = 607.6 [M+H]⁺.

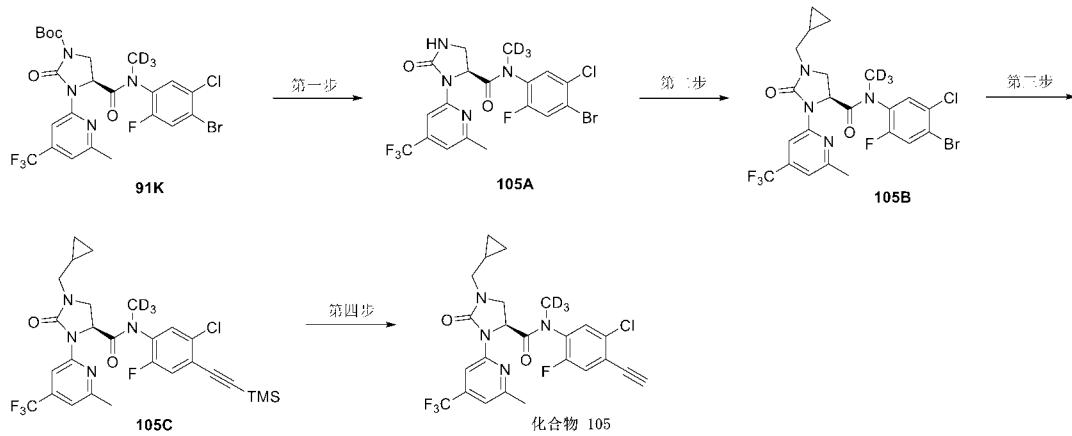
第三步: 将 **104B** (170 mg, 0.28 mmol) 溶于 4M 氯化氢的 1,4-二氧六环溶液 (5 mL) 中, 室温反应过夜。待反应完全后, 减压浓缩, 向残留物加入 15 mL 水, 以乙酸乙酯 (10 mL×4) 萃取, 合并有机层, 用无水硫酸钠干燥, 浓缩后残留物经硅胶柱层析分离提纯 (二氯甲烷: 甲醇 (v/v)= 20:1) 后, 进一步经过高效液相制备进行纯化分离得到化合物 **104**, 异构体 1 (35 mg, 22%, 保留时间: 21.420 min) 和化合物 **104**, 异构体 2 (18 mg, 11%, 保留时间: 22.175 min)。

高效液相制备分离条件: 仪器: waters 2767 制备液相; 色谱柱: SunFire@ Prep C18 (19 mm×250 mm)。样品用 DMF 溶解, 用 0.45μm 滤头过滤, 制成样品液。制备色谱条件: 流动相 A,B 组成: 流动相 A: 乙腈 流动相 B: 水 (含 5 mmol/L 乙酸铵), 梯度洗脱, 流动相 A 含量从 30%-80%, 流量 12 mL/min。洗脱时间 25 min。)

化合物 104, 异构体 1: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.68 (s, 1H), 7.94-7.92 (m, 1H), 7.85-7.82 (m, 1H), 7.21-7.17 (m, 1H), 7.04-7.00 (m, 1H), 5.01 (s, 1H), 4.76-4.73 (m, 1H), 4.41-4.38 (m, 1H), 2.88-2.83 (m, 1H), 2.00-1.89 (m, 1H), 1.64-1.57 (m, 1H). LC-MS (ESI): m/z = 567.6 [M+H]⁺.

化合物 104, 异构体 2: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.69 (s, 1H), 7.95-7.93 (m, 1H), 7.87-7.84 (m, 1H), 7.14-7.11 (m, 1H), 7.04-7.02 (m, 1H), 5.01 (s, 1H), 4.75-4.73 (m, 1H), 4.41-4.37 (m, 1H), 2.93-2.83 (m, 1H), 1.98-1.89 (m, 1H), 1.68-1.61 (m, 1H). LC-MS (ESI): m/z = 567.6 [M+H]⁺.

实施例 105:



第一步: 将化合物 **91K** (150 mg, 0.25 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (8 mL), 滴入盐酸 1,4-二氧六环溶液 (4M, 8 mL)。室温搅拌至原料消失, 将反应液浓缩得到化合物 **105A** (115 mg, 92%), 无需进一步纯化直接用于下一步反应。LC-MS (ESI): m/z = 512.1[M+H]⁺.

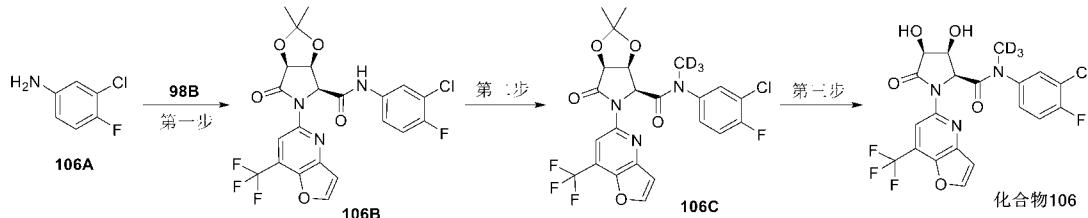
第二步：将化合物 **105A** (115 mg, 0.23 mmol) 溶于 DMF (5 mL), 冰浴下, 加入氢化钠 (9 mg, 0.46 mmol), 搅拌 10 分钟, 加入溴甲基环丙烷 (62 mg, 0.46 mmol), 室温反应 30 分钟。倒入冰水 (20 mL)淬灭, EA (30 mL×2) 萃取, 合并后的有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到的粗品经硅胶柱层析分离提纯 (石油醚:乙酸乙酯 (v/v)= 6:1) 得到标题化合物 **105B** (110 mg, 85%)。LC-MS (ESI): m/z = 566.3 [M+H]⁺.

第三步：以化合物 **105B** (110 mg, 0.19 mmol) 为原料, 参考实施例 34 第一步操作得到标题化合物 **105C** (80 mg, 70%)。LC-MS (ESI): m/z = 584.5 [M+H]⁺.

第四步：将化合物 **105C** (80 mg, 0.14 mmol) 溶于甲醇 (8 mL), 加入三乙胺 (110 mg, 0.8 mmol), 室温搅拌过夜。待反应完毕浓缩除去大部分溶剂, 加入 20 mL 乙酸乙酯, 有机相用饱和食盐水多次洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得到棕色粗品, 使用中压制备仪 Biotage Isolera One (12 g 硅胶柱, 洗脱剂: 0-10% MeOH /DCM) 纯化得到目标化合物 **105** (35 mg, 收率 50%)。

¹H NMR (400 MHz, Methanol-*d*₄) δ 8.33-8.31 (m, 1H), 8.07-7.34 (m, 2H), 7.07-7.04 (m, 1H), 5.21-4.88 (m, 1H), 4.13-4.11 (m, 1H), 3.87-3.41 (m, 2H), 3.24-2.98 (m, 2H), 2.55-2.53 (m, 3H), 1.16-0.82 (m, 1H), 0.65-0.38 (m, 2H), 0.30-0.20 (m, 2H). LC-MS (ESI): m/z = 512.4 [M+H]⁺.

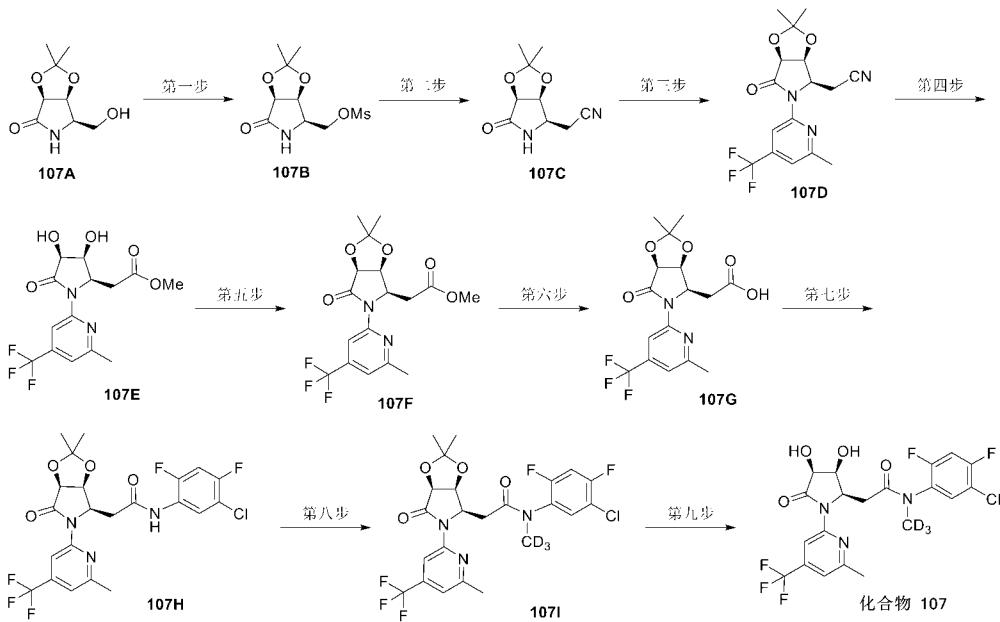
实施例 106:



以 **98B** 和 **106A** 为原料, 参考实施例 8 实验操作 (第三、四、五步), 得到化合物 **106**。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.62 (s, 1H), 8.29-8.26 (m, 1H), 7.93-7.88 (m, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.53-7.47 (m, 1H), 7.26-7.22 (m, 1H), 5.39-5.21 (m, 1H), 4.30-4.25 (m, 2H). LC-MS (ESI): m/z = 491.1 [M+H]⁺.

实施例 107:



第一步：将化合物 **107A** (3.00 g, 16.03 mmol) 溶于二氯甲烷 (60 mL), 0°C下, 加入三乙胺 (3.24 g, 32.06 mmol), 搅拌 10 分钟后, 滴加甲基磺酰氯 (2.75 g, 24.05 mmol), 滴加完毕自然至室温反应 2 小时。反应结束, 加水 (50 mL), 搅拌 10 分钟, 萃取分液, 水相用乙酸乙酯 (50 mL×4) 萃取, 合并后的有机相用饱和食盐水 (50 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩至出现大量固体, 向残余物中加入石油醚 (10 mL), 搅拌 10 分钟, 过滤, 干燥滤饼后得到化合物 **107B** (2.80 g, 收率 65.84%)。LC-MS (ESI): m/z =266.1 [M+H]⁺.

第二步：将化合物 **107B** (2.8 g, 10.55 mmol) 溶于乙腈 (40 mL), 依次加入三甲基氰硅烷 (1.26 g, 12.66 mmol), TBAF (3.31 g, 12.66 mmol), 滴加完毕, 升温至回流反应过夜。反应结束, 待反应冷至室温, 减压浓缩, 得到的粗品使用 Biotage Isolera One (12 g 硅胶柱, 洗脱剂: 0-5% MeOH/DCM) 纯化得到化合物 **107C** (1.40 g, 收率 67.84%)。LC-MS (ESI): m/z =197.1 [M+H]⁺.

第三步：依次将化合物 **107C** (1.4 g, 7.14mmol), 2-氯-6-甲基-4-(三氟甲基)吡啶 (2.09 g, 10.71 mmol) 溶于干燥二氯六环 (20 mL), 向其中依次加入 Pd₂(dba)₃ (0.65 g, 0.71 mmol), XantPhos (1.24 g, 2.14 mmol), 碳酸钾 (1.97 g, 14.25 mmol), 氮气氛围下, 升温至 100°C 反应 16 小时。反应结束后, 冷却至室温, 加入乙酸乙酯 (50 mL) 稀释, 过滤, 滤液减压浓缩后得到粗品, 粗品使用中压制备仪 Biotage Isolera One (20 g 硅胶柱, 洗脱剂: 0-50% EA/PE) 纯化得到化合物 **107D** (1.39 g, 收率 55.19%)。LC-MS (ESI): m/z =356.30 [M+H]⁺.

第四步：将化合物 **107D** (1.4 g, 3.94 mmol) 溶于氯化氢甲醇溶液 (4M, 30 mL), 室温搅拌 2 天。反应结束后, 减压浓缩, 然后向粗品中加入饱和碳酸氢钠溶液 (30 mL), 乙酸乙酯 (30 mL×2) 萃取, 合并后的有机相用饱和食盐水 (30 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到化合物 **107E** 粗品 (1.5 g), 粗品直接用于下一步反应。LC-MS (ESI): m/z=349.1[M+H]⁺.

第五步：将化合物 **107E** (1.5 g, 4.31 mmol) 加入甲苯 (30 mL) 中, 依次加入 2,2-二甲氧基丙烷 (4.49 g, 43.10 mmol), 对甲苯磺酸吡啶盐 (0.65 g, 2.59 mmol), 升温至回流反应过夜。待反应冷却至室温, 加入乙酸乙酯 (30 mL) 稀释, 加入水 (30 mL) 萃取, 有

机相用饱和食盐水 (30 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，得到的粗品使用中压制备仪 Biotage Isolera One (20 g 硅胶柱，洗脱剂：0-50% EA/PE) 纯化得到化合物 **107F** (0.97 g, 收率 57.95%)。LC-MS (ESI): m/z=389.1[M+H]⁺.

第六步：将化合物 **107F** (0.97 g, 2.50 mmol) 溶于甲醇 (10 mL)，依次加入水 (5 mL)，一水合氢氧化锂 (0.21 g, 5 mmol)，然后搅拌过夜。反应完毕，加入 1M 稀盐酸调节 pH 至 3-4，乙酸乙酯 (20 mL×3) 萃取，合并后的有机相用饱和食盐水 (20 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，得到的粗品使用中压制备仪 Biotage Isolera One (20 g 硅胶柱，洗脱剂：0-50% EA/PE) 纯化得到化合物 **107G** (0.45 g, 收率 48.09%)。LC-MS (ESI): m/z=375.2[M+H]⁺.

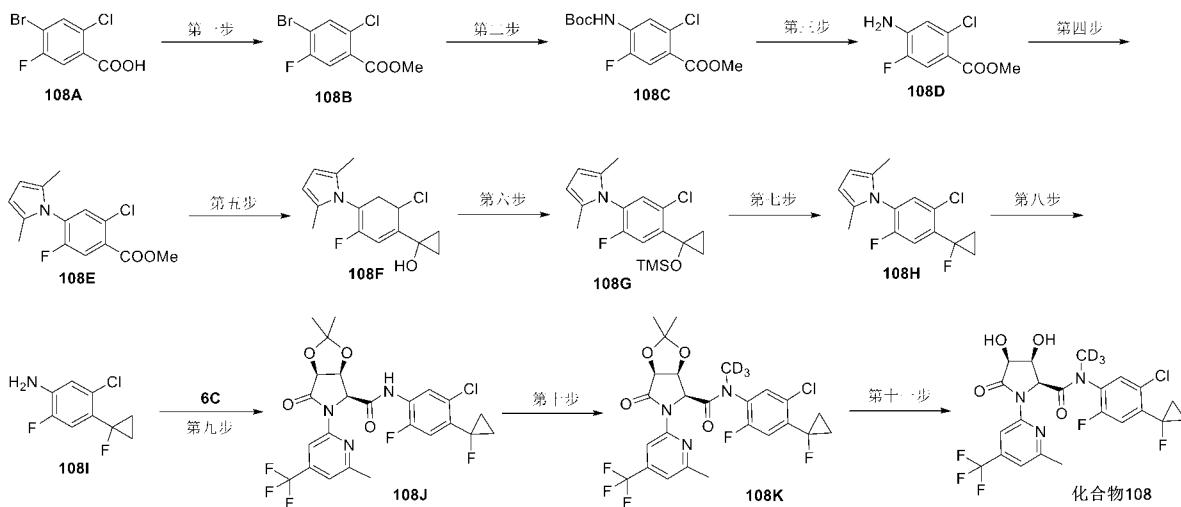
第七步：依次将化合物 **107G** (0.45 g, 1.20 mmol)，5-氯-2,4-二氟苯胺 (0.29 g, 1.78 mmol) 溶于吡啶 (10 mL)，滴加 T3P (1.91 g, 50% in EA, 5.99 mmol)，滴加完毕后搅拌 30 分钟，然后升温至 50°C 搅拌过夜。反应完毕，减压浓缩除去大部分吡啶，然后加入乙酸乙酯 (30 mL) 稀释，有机相依次用硫酸氢钾水溶液 (1M, 20 mL) 洗涤，饱和食盐水 (10 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，得到的粗品使用中压制备仪 Biotage Isolera One (12 g 硅胶柱，洗脱剂：0-20% EA/PE) 纯化得到化合物 **107H** (0.40 g, 收率 64.12%)。LC-MS (ESI): m/z=520.1[M+H]⁺.

第八步：将化合物 **107H** (0.20g, 0.38 mmol) 溶于 DMF (5 mL)，氮气氛围，0°C 下，加入氢化钠 (60%)(22.0 mg, 0.57mmol)，搅拌 5 分钟后，滴加氘代碘甲烷 (0.11 g, 0.76 mmol)，滴加完毕后继续反应 30 分钟。加入冰的稀盐酸 (1M, 15 mL) 泼灭，乙酸乙酯 (20 mL) 萃取，有机相用饱和食盐水 (20 mL×2) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，得到的粗品使用中压制备仪 Biotage Isolera One (12 g 硅胶柱，洗脱剂：0-20% EA/PE) 纯化得到化合物 **107I** (0.17 g, 收率 83.33%)。LC-MS (ESI): m/z =537.2[M+H]⁺.

第九步：将化合物 **107I** (170.0 mg, 0.32 mmol) 溶于二氯甲烷 (10 mL)，氮气氛围下，降温至-40°C，滴加三氯化硼 (1M in DCM, 0.19 mmol, 0.19 mL)，滴加完毕，继续搅拌 30 分钟，然后自然升至室温反应 2 小时。将反应液滴入饱和碳酸氢钠水溶液 (20 mL) 中，搅拌 10 分钟，分液，水相用二氯甲烷萃取 (20 mL)，合并后的有机相，用无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，得到的粗品使用中压制备仪 Biotage Isolera One (12 g 硅胶柱，洗脱剂：0-50% EA/PE) 纯化得到化合物 **107** (34.0 mg, 收率 21.39%)。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.49–8.09 (m, 1H), 7.67–7.24 (m, 3H), 5.05–4.93 (m, 1H), 4.54 – 4.40 (m, 2H), 3.03–2.87 (m, 1H), 2.62–2.50 (m, 4H). LC-MS (ESI): m/z =497.5[M+H]⁺.

实施例 108：



第一步：将化合物 **108A** (10 g, 39.46 mmol) 溶于 DMF (100 mL)，加入碳酸钾 (10.91 g, 78.94 mmol)，0℃下缓慢滴加碘甲烷 (10.91 g, 39.46 mmol)，滴加完毕，升至室温继续搅拌反应 2 小时。将反应液倒入水中，用乙酸乙酯 (200 mL×3) 萃取，合并后的有机相，用饱和食盐水 (200 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，得到的粗品用柱层析分离纯化 (EA/PE=1/50) 得到化合物 **108B** (10.5 g, 收率 99.48%)。

¹H NMR (400 MHz, CD₃Cl) δ 7.70-7.68 (m, 1H), 7.64-7.62 (m, 2H), 3.94 (s, 3H).

第二步：室温下，将 **108B** (7.7 g, 28.79 mmol) 溶于干燥的甲苯 (100 mL)，向其中依次加入氨基甲酸叔丁酯 (4.05 g, 34.55 mmol)，Pd₂(dba)₃ (2.64 g, 2.88 mmol)，BINAP (3.59 g, 5.76 mmol)，Cs₂CO₃ (18.76 g, 57.58 mmol)，搅拌均匀后，氮气氛围，100 ℃下反应 18 小时。TLC 监测原料消失，停止反应。冷却至室温，垫硅藻土过滤，乙酸乙酯 (100 mL) 洗涤滤饼，滤液用水 (200 mL×2) 洗涤，饱和食盐水 (100 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，得到的粗品用中压制备仪 Biotage Isolera One (80 g 硅胶柱，洗脱剂：0-10% EA/PE) 纯化得到化合物 **108C** (8.0 g, 收率 91.5%)。LC-MS (ESI): m/z = 304.1 [M+H]⁺.

第三步：将 **108C** (8.0 g, 1.03 mmol) 溶于二氯甲烷 (20 mL)，缓慢加入三氟乙酸 (10 mL)，搅拌均匀，室温下搅拌反应 2 小时。减压浓缩除去大部分溶剂，残余物用饱和碳酸氢钠水溶液调节 pH 至 8-10，二氯甲烷 (100 mL×3) 萃取，合并后的有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，得到的粗品用乙酸乙酯/石油醚 (V₁/V₂ = 1/10) 重结晶得到 **108D** (4.0 g, 74.6%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.55-7.52 (d, 1H), 6.83-6.81 (d, 1H), 6.27 (s, 2H), 3.75 (s, 3H).

第四步：依次将 **108D** (1.27 g, 6.24 mmol)，2,5-己二酮 (3.56 g, 31.2 mmol)，对甲苯磺酸 (0.21 g, 1.25 mmol) 溶于甲苯 (20 mL)，升温至 100 ℃下搅拌反应 3 小时。待反应冷却至室温，将反应液倒入水中，用乙酸乙酯 (100 mL×2) 萃取，合并后的有机相用水 (100 mL×2) 洗，饱和食盐水 (100 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，得到的粗品用中压制备仪 Biotage Isolera One (10 g 硅胶柱，洗脱剂：0-2% EA/PE) 纯化得到化合物 **108E** (1.3 g, 收率 74%)。LC-MS (ESI): m/z = 282.3 [M+H]⁺.

第五步：将 **108E** (0.8 g, 2.84 mmol) 溶于干燥的四氢呋喃 (25 mL)，加入钛酸四异丙酯 (2.42 g, 8.51 mmol)，氮气氛围，0 ℃下滴加乙基溴化镁 (2.0M in THF, 2.15 mL, 4.29

mmol)，滴加完毕，自然升至室温，搅拌反应 24 小时。加入饱和氯化铵水溶液淬灭反应，将反应液倒入水中，用乙酸乙酯 (50 mL×2) 萃取，合并后的有机相依次用水 (50 mL)，饱和食盐水 (50 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，得到的粗品用中压制备仪 Biotage Isolera One (10 g 硅胶柱，洗脱剂：0-20% EA/PE) 纯化得到化合物 **108F** (0.15 g, 收率 18.88%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.31-7.25 (m, 1H), 5.92-5.91 (m, 2H), 2.02 (s, 6H), 1.31-1.26 (m, 2H), 1.07-1.04 (m, 2H).

第六步：依次将 **108F** (0.85 g, 3.04 mmol)，三乙胺 (0.46 g, 4.56 mmol) 溶于二氯甲烷 (25 mL)，0 °C下滴加三甲基氯硅烷 (0.99 g, 9.12 mmol)，滴加完毕，自然升至室温，搅拌反应 2 小时。将反应液倒入饱和碳酸氢钠水溶液 (50 mL)，乙酸乙酯 (50 mL×2) 萃取，合并后的有机相依次用水 (50 mL) 洗，饱和食盐水 (100 mL) 洗，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩得到化合物 **108G** (0.9 g, 收率 84.12%)，无需进一步纯化可直接用于下一步反应。

第七步：将 **108G** (0.4 g, 1.14 mmol) 溶于二氯甲烷 (12 mL)，0°C下滴加二乙胺基三氟化硫 (0.22 g, 1.37 mmol)，滴加完毕，搅拌反应 30 分钟。将反应液倒入饱和碳酸氢钠水溶液 (30 mL) 中，乙酸乙酯 (30 mL×2) 萃取，合并后的有机相用水 (30 mL)，饱和食盐水 (30 mL) 洗，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，得到化合物 **108H** (0.36 g, 收率 99.99%)，无需进一步纯化可直接用于下一步反应。LC-MS (ESI): m/z = 282.2 [M+H]⁺.

第八步：依次将 **108H** (0.4 g, 1.42 mmol)，盐酸羟胺 (1.97 g, 28.34 mmol)，三乙胺(0.72 g, 7.07 mmol) 溶于乙醇 (9 mL) 和水 (3 mL) 的混合溶剂，升温至 100°C 搅拌反应 18 小时。反应完全后，冷至室温，将反应液倒入水 (30 mL) 中，乙酸乙酯 (30 mL×2) 萃取，合并后的有机相用水 (30 mL) 洗，饱和食盐水 (30 mL) 洗，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩得到化合物 **108I** (0.3 g, 收率 99.99%)，无需进一步纯化可直接用于下一步反应。

第九步：以化合物 **6C** (0.1 g, 0.28 mmol) 和 **108I** (0.1 g, 0.49 mmol) 为原料，参考实施例 8 第三步操作得到化合物 **108J** (70 mg, 收率 45.8%)。LC-MS (ESI): m/z = 546.2 [M+H]⁺.

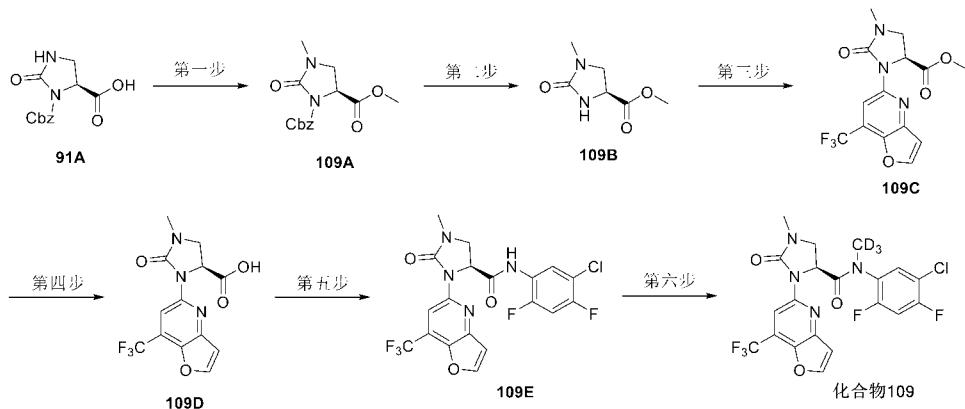
第十步：以化合物 **108J** (70 mg, 0.13 mmol) 为原料，参考实施例 8 第四步操作得到化合物 **108K** (70 mg, 收率 95.6%)。LC-MS (ESI): m/z = 563.2 [M+H]⁺.

第十一步：以化合物 **108K** (70 mg, 0.27 mmol) 为原料，参考实施例 13 第三步操作得到目标化合物 **108** (30 mg, 收率 47.8%)。

制备方法：仪器：waters 2767 制备液相；色谱柱：SunFire@ Prep C18 (19 mm×250mm)。样品用 DMF 溶解，用 0.45 μm 滤头过滤，制成样品液。制备色谱条件：流动相 A,B 组成：流动相 A：乙腈 流动相 B：水 (含 1%TFA)，梯度洗脱，流动相 A 含量从 10%-70% ，流量 12 mL/min。洗脱时间 15 min。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.57-8.52 (m, 1H), 8.09-7.99 (m, 1H), 7.47- 7.22 (m, 2H), 5.74-5.53(m, 1H), 5.43-5.34 (m, 1H), 5.23-5.17(m, 1H), 5.11-4.99 (m, 1H), 4.58-4.29 (m, 3H), 2.70-2.25 (m, 3H). LC-MS (ESI): m/z = 523.2 [M+H]⁺.

实施例 109：



第一步：室温下，将 **91A** (10.0 g, 37.85 mmol) 溶于 DMF (50 mL)，向其中加入碳酸钾 (26.16 g, 189.25 mmol)，搅拌十分钟后，加入碘甲烷 (26.86 g, 189.25 mmol)，加入完毕，室温下反应 16 小时。TLC 监测原料消失，停止反应。向反应液中加入 EA (100 mL)，有机相用水 (100 mL×2) 洗涤，饱和食盐水 (100 mL×2) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，残余物经柱层析 (PE:EA=1:1) 分离纯化得到化合物 **109A** (7.0 g, 63.27 %)。LC-MS (ESI): m/z = 293.3 [M+H]⁺.

第二步：室温下，将 **109A** (3.0 g, 10.26 mmol) 溶于甲醇 (20 mL)，加入钯碳 (1.1 g, 1.03 mmol)，氢气氛围，室温下反应 3 小时。TLC 监测原料消失，停止反应。过滤，滤液浓缩后得到化合物 **109B** (1.4 g, 86.27 %)，无需进一步纯化直接用于下一步反应。LC-MS (ESI): $m/z = 159.2 [M+H]^+$.

第三步：室温下，将 **109B** (700 mg, 4.43 mmol) 溶于干燥的二氧六环 (30 mL)，向反应中依次加入 **79C** (1.08 g, 4.87 mmol), Pd₂(dba)₃ (810 mg, 0.89 mmol), Xantphos (770 mg, 1.33 mmol)，碳酸钾 (1.84 g, 13.31 mmol)，氮气氛围下，100 °C反应 16 小时。TLC 监测原料消失，停止反应。待反应冷至室温，向反应液中加入 EA (50 mL)，有机相依次用水 (50 mL×2) 洗涤，饱和食盐水 (50 mL×2) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩滤液，残余物经柱层析 (PE:EA=2:1) 分离纯化得到化合物 **109C** (750 mg, 49.32 %)。LC-MS (ESI): m/z = 344.1 [M+H]⁺.

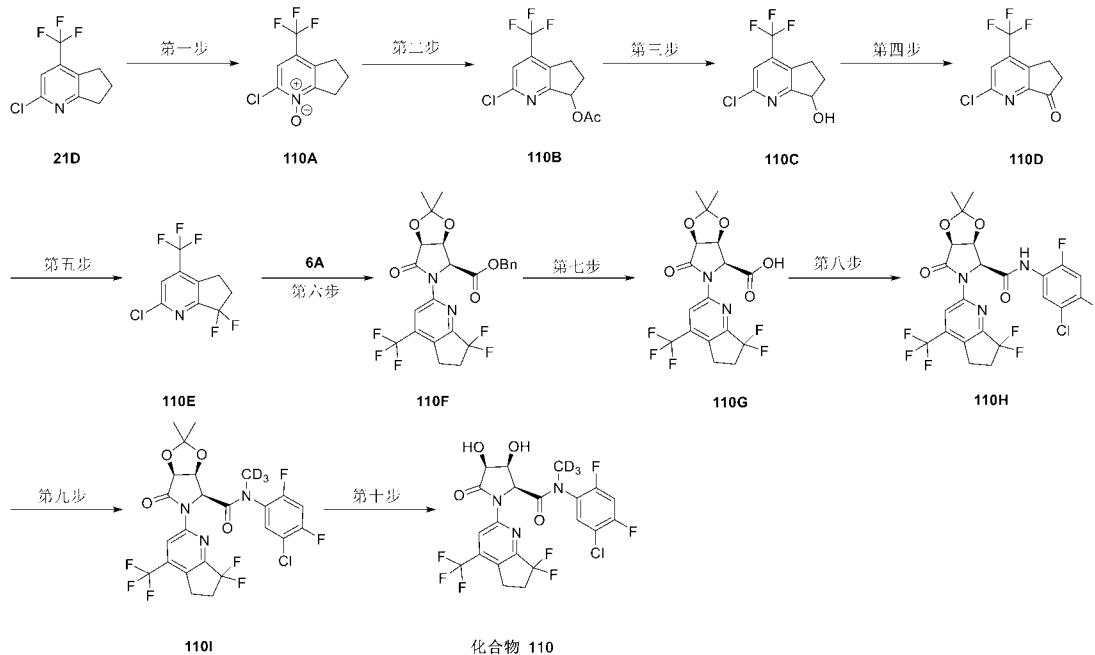
第四步：室温下，将 **109C** (750 mg, 2.18 mmol) 溶于甲醇 (5 mL)，依次加入水 (5 mL)，氢氧化锂 (100 mg, 4.36 mmol)，室温反应 20 分钟。TLC 监测原料消失，停止反应。滴加 1M 的盐酸调节 pH 为弱酸性，加入水 (20 mL)，DCM (50 mL)，萃取分液，有机相用饱和食盐水 (50 mL×2) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩滤液，残余物经柱层析 (DCM:MeOH=15:1) 分离纯化得到化合物 **109D** (660 mg, 91.96 %)。LC-MS (ESI): m/z = 330.1 [M+H]⁺.

第五步：以 **109D** (120 mg, 0.36 mmol) 和 5-氯-2,4-二氟苯胺 (65 mg, 0.40 mmol) 为原料，参考实施例 8 第三步操作得到化合物 **109E** (140 mg, 81.91 %)。LC-MS (ESI): m/z = 475.4 [M+H]⁺.

第六步：以 **109E** (140 mg, 0.29 mmol) 为原料，参考实施例 8 第四步操作得到化合物 **109** (70 mg, 49.98 %)。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.61-8.55 (m, 1H), 8.21-8.14 (m, 1H), 7.77-7.73 (m, 1H), 7.57-7.47 (m, 1H), 7.20-6.99 (m, 1H), 5.07-4.98 (m, 1H), 3.63-3.61 (m, 2H), 2.92-2.91 (m, 3H). LC-MS (ESI): m/z = 492.1 [M+H]⁺.

实施例 110:



第一步：将 **21D** (2 g, 9.02 mmol) 溶于二氯甲烷 (20 mL)，降温至 0°C，分批加入间氯过氧苯甲酸 (5.45 g, 31.57 mmol)，然后升至室温反应过夜。将反应液加入饱和碳酸氢钠溶液中，用乙酸乙酯萃取，合并后的有机相，用无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩得到粗品，粗品用中压制备仪 Biotage Isolera One (20 g 硅胶柱，洗脱剂：0-30% EA/PE) 纯化得到目标化合物 **110A** (2.04 g, 收率 95.18%)。LC-MS (ESI): m/z =238.1 [M+H]⁺。

第二步：将 **110A** (2.04 g, 8.59 mmol) 溶于乙酸酐 (20 mL)，升温至 100 °C 反应 4 小时。冷却至室温，减压浓缩除去大部分溶剂，将残余物滴加到冰的饱和碳酸氢钠水溶液中，用二氯甲烷萃取两次，合并后的有机相用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，得到的粗品用中压制备仪 Biotage Isolera One (20 g 硅胶柱，洗脱剂：0-20% EA/PE) 纯化得到目标化合物 **110B** (1.6 g, 收率 66.61%)。LC-MS (ESI): m/z =280.1 [M+H]⁺。

第三步：将化合物 **110B** (1.6 g, 5.72 mmol) 溶于甲醇 (20 mL) 和水 (5 mL)，加入无水碳酸钾 (2.77 g, 20.04 mmol)，室温条件下搅拌反应 4 小时。将反应液倒入水中，用二氯甲烷萃取两次，合并后的有机相，用无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，得到的粗品经中压制备仪 Biotage Isolera One (20 g 硅胶柱，洗脱剂：0-40% EA/PE) 纯化得到目标化物 **110C** (1.2 g, 收率 88.29%)。LC-MS (ESI): m/z =238.1 [M+H]⁺

第四步：将 **110C** (1.2 g, 5.05 mmol) 溶于二氯甲烷 (20 mL)，降温至 0°C，分批加入戴斯-马丁试剂 (3.21 g, 7.57 mmol)，然后升至室温反应 5 小时。将反应液缓慢倒入饱和碳酸氢钠水溶液中，用二氯甲烷萃取两次，合并后的有机相，用无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，得到的粗品经中压制备仪 Biotage Isolera One (12 g 硅胶柱，洗脱剂：0-40% EA/PE) 纯化得到目标化合物 **110D** (0.75 g, 63.04%)。LC-MS (ESI): m/z =236.1 [M+H]⁺。

第五步：将 **110D** (0.75 g, 3.18 mmol) 溶于二氯甲烷 (10 mL)，降温至 0°C，加入 DAST (2.56 g, 15.87 mmol)，然后升至室温反应 4 小时。将反应液缓慢倒入饱和碳酸氢钠水溶液中，用二氯甲烷萃取两次，合并后的有机相，用无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，

得到的粗品用中压制备仪 Biotage Isolera One (12 g 硅胶柱, 洗脱剂: 0-10% EA/PE) 纯化得到目标化合物 **110E** (0.36 g, 收率 43.95%)。

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 7.63 (s, 1H), 3.27-3.06 (m, 2H), 2.82-2.54 (m, 2H).

第六步: 依次将化合物 **110E** (0.36 g, 1.4 mmol), **6A** (0.41 g, 1.4 mmol) 溶于二氧六环 (10 mL), 依次加入 Pd₂(dba)₃ (0.13 g, 0.14 mmol), XantPhos (0.24 g, 0.42 mmol), 碳酸钾 (0.25 g, 4.2 mmol), 氮气氛围, 升温至 95 °C 搅拌反应 18 小时。待反应完全后, 冷却至室温, 垫硅藻土过滤, 滤液倒入水中, 用乙酸乙酯萃取三次, 合并后的有机相, 用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 得到的粗品经中压制备仪 Biotage Isolera One (12 g 硅胶柱, 洗脱剂: 0-25% EA/PE) 纯化得到目标化合物 **110F** (0.32 g, 收率 44.61%)。LC-MS (ESI): m/z = 513.4 [M+H]⁺

第七步: 将化合物 **110F** (0.32 g, 0.62 mmol) 溶于甲醇 (10 mL), 加入 10% 钯-碳 (0.04 g), 氢气氛围, 室温下反应 2 小时。反应结束后, 垫硅藻土过滤, 减压浓缩滤液, 得到目标化合物 **110G** (0.25 g, 95.48%)。无需进一步纯化直接用于下一步反应。LC-MS (ESI): m/z = 423.5 [M+H]⁺.

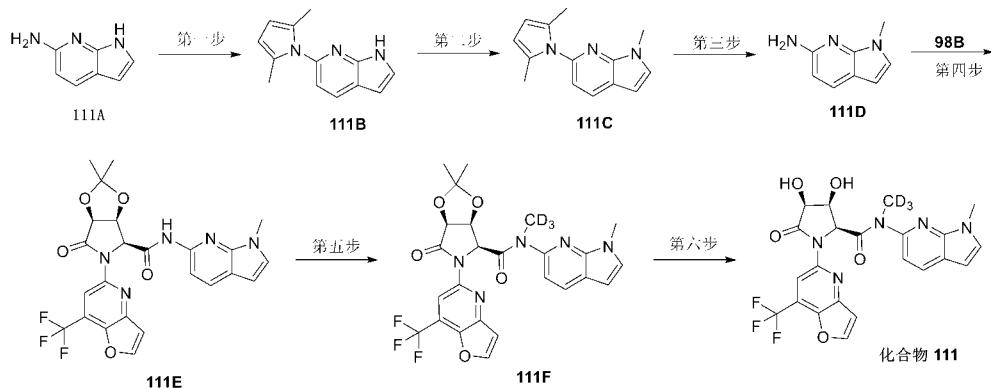
第八步: 以化合物 **110G** (0.25 g, 0.59 mmol) 和 5-氯-2,4-二氟苯胺 (0.14 g, 0.89 mmol) 为原料, 参考实施例 8 第三步操作得到目标化合物 **110H** (0.21 g, 收率 62.68%)。LC-MS (ESI): m/z = 568.5 [M+H]⁺.

第九步: 以化合物 **110H** (0.21 g, 0.37 mmol) 为原料, 参考实施例 8 第四步操作得到目标化合物 **110I** (0.17 g, 收率 78.55%)。LC-MS (ESI): m/z = 585.8 [M+H]⁺.

第十步: 以化合物 **110I** (50 mg, 0.08 mmol) 为原料, 参考实施例 6 第六步操作得到目标化合物 **110** (20 mg, 收率 43.19%)。

¹H NMR (400 MHz, Methanol-d₄) δ 8.87-8.66 (m, 1H), 8.35-7.99 (m, 1H), 7.57-7.38 (m, 1H), 5.21-5.01 (m, 1H), 4.52-4.19 (m, 2H), 3.29-3.12 (m, 2H), 2.87-2.62 (m, 2H). LC-MS (ESI): m/z = 545.0 [M+H]⁺.

实施例 111:



第一步: 将 **111A** (0.5 g, 3.70 mmol) 溶于甲苯 (20 mL) 中, 依次加入 2,5-己二酮 (2.11 g, 18.5 mmol), 对甲苯磺酸 (0.13 g, 0.75 mmol), 升温至 100 °C 下搅拌反应 3 小时。冷却至室温, 将反应液倒入水中, 用乙酸乙酯萃取 (50 mL×2), 有机相依次用水 (50 mL×2), 饱和食盐水 (50 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 得到的粗品用中压制备仪 Biotage Isolera One (10 g 硅胶柱, 洗脱剂: 0-2% EA/PE) 纯化得到化合物 **111B** (0.78 g, 收率 99%)。LC-MS (ESI): m/z = 212.2 [M+H]⁺.

第二步：将化合物 **111B** (0.4 g, 1.89 mmol) 溶于 DMF (10 mL)，冷却至 0 °C，分批加入氢化钠 (60%) (0.054 g, 2.25 mmol)，搅拌 15 分钟，滴加氘代碘甲烷 (0.4 g, 2.82 mmol)，滴加完毕后，升温至室温搅拌反应 1 小时。将反应液逐滴滴加到稀盐酸中，用乙酸乙酯萃取 (50 mL×2)，合并后的有机相，用饱和食盐水 (50 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，得到的粗品用中压制备仪 Biotage Isolera One (12 g 硅胶柱，洗脱剂：0-20 % EA/PE) 纯化得到化合物 **111C** (0.29 g, 收率 68.11%)。LC-MS (ESI): m/z = 226.1 [M+H]⁺.

第三步：将 **111C** (0.29 g, 1.29 mmol) 溶于乙醇 (9 mL) 和水 (3 mL)，依次加入盐酸羟胺 (1.79 g, 25.8 mmol)，三乙胺 (0.65 g, 6.45 mmol)，升温至 100 °C 搅拌反应 18 小时。待反应冷至室温，将反应液倒入水中，乙酸乙酯萃取 (30 mL×2)，合并后的有机相依次用水 (30 mL) 洗，饱和食盐水 (30 mL) 洗，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩得到化合物 **111D** (0.2 g, 收率 99.99%)，无需进一步纯化直接用于下一步反应。LC-MS (ESI): m/z = 148.1 [M+H]⁺.

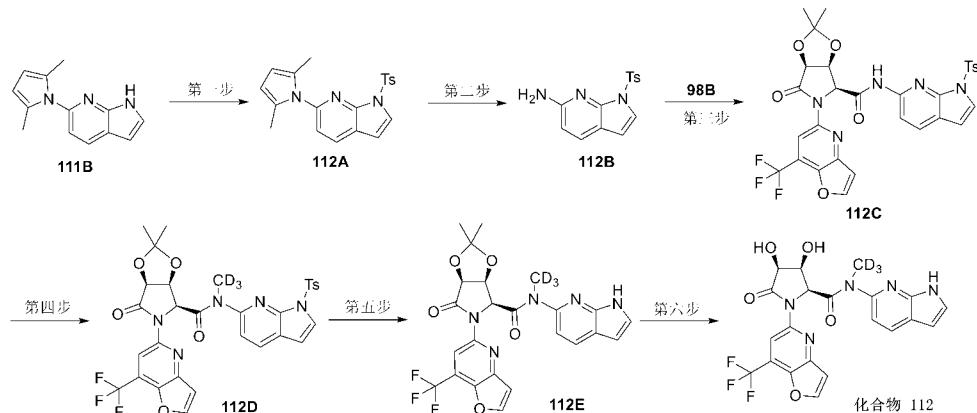
第四步：以化合物 **98B** (0.1 g, 0.26 mmol) 和化合物 **111D** (0.093 g, 0.63 mmol) 为原料，参考实施例 8 第三步操作，得到化合物 **111E** (0.07 g, 收率 52.23%)。LC-MS (ESI): m/z = 516.2 [M+H]⁺.

第四步：以化合物 **111E** (0.07 g, 0.14 mmol) 为原料，参考实施例 8 第四步操作得到化合物 **111F** (0.07 g, 收率 93.9%)。LC-MS (ESI): m/z = 533.6 [M+H]⁺.

第五步：以化合物 **111F** (70 mg, 0.13 mmol) 为原料，参考实施例 8 第五步操作得到目标化合物 **111** (23 mg, 收率 35.93%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.91 (s, 1H), 7.40-7.36 (m, 2H), 6.62-6.61 (m, 2H), 6.29-6.28 (m, 1H), 5.74-5.73 (m, 1H), 4.22 (s, 1H), 3.31 (s, 1H), 3.91-3.90 (m, 2H), 3.13 (s, 3H). LC-MS (ESI): m/z = 493.2 [M+H]⁺.

实施例 112:



第一步：将 **111B** (0.3 g, 1.42 mmol) 溶于二氯甲烷 (20 mL)，依次加入四丁基溴化铵 (0.046 g, 0.14 mmol)，对甲苯磺酰氯 (4.06 g, 21.3 mmol)，室温下反应 18 小时。将反应液倒入水中，用乙酸乙酯萃取 (50 mL×2)，合并后的有机相依次用水 (50 mL×2) 洗，饱和食盐水 (50 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，得到的粗品用中压制备仪 Biotage Isolera One (10 g 硅胶柱，洗脱剂：0-30% EA/PE) 纯化得到化合物 **112A** (0.16 g, 收率 30.8%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.05-8.03 (m, 2H), 7.93-7.91 (m, 1H), 7.80-7.79 (m, 1H), 7.26-7.24 (m, 2H), 7.08-7.06 (m, 1H), 5.91 (s, 2H), 2.51-2.37 (m, 3H), 2.06-2.01 (m, 6H).

第二步：将化合物 **112A** (0.16 g, 0.44 mmol) 溶于乙醇 (9 mL) 和水 (3 mL)，依次加入盐酸羟胺 (0.61 g, 8.8 mmol)，三乙胺 (0.22 g, 2.2 mmol)，升温至 100 °C 反应 18 小时。待反应冷至室温，将反应液倒入水中，用乙酸乙酯萃取 (30 mL×2)，合并后的有机相依次用水 (30 mL) 洗，饱和食盐水 (30 mL) 洗，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩得到化合物 **112B** (0.12 g, 收率 94.9%)，无需进一步纯化直接用于下一步反应。LC-MS (ESI): m/z = 288.3 [M+H]⁺.

第三步：依次将化合物 **98B** (0.1 g, 0.25 mmol)，化合物 **112B** (0.1 g, 0.49 mmol) 溶于吡啶 (10 mL)，搅拌 15 分钟后，将反应液冷却至 0 °C，滴加 1-丙基磷酸酐 (50% 乙酸乙酯溶液) (1.2 g, 2.0 mmol)，搅拌 30 分钟后，升温至 50 °C 反应 18 小时。待反应完全后，冷却至室温，反应液倒入冰水中，乙酸乙酯萃取 (50 mL×2)，合并后的有机相，用饱和食盐水 (50 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，得到的粗品用中压制备仪 Biotage Isolera One (12 g 硅胶柱，洗脱剂：0-40% EA/PE) 纯化得到化合物 **112C** (0.13 g, 收率 76.6%)。LC-MS (ESI): m/z = 654.1 [M-H]⁻.

第四步：将化合物 **112C** (0.13 g, 0.2 mmol) 溶于 DMF (10 mL)，冷却至 0 °C，加入氢化钠 (60%) (0.024 g, 0.6 mmol)，搅拌 15 分钟，滴加氘代碘甲烷 (0.087 g, 0.6 mmol)，滴加完毕后，升至室温搅拌反应 1 小时。将反应液逐滴滴加到稀盐酸中，用乙酸乙酯萃取 (50 mL×3)，合并后的有机相，用饱和食盐水 (50 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩得到化合物 **112D** (0.14 g, 收率 99%)，无需进一步纯化直接用于下一步反应。LC-MS (ESI): m/z = 673.2 [M+H]⁺.

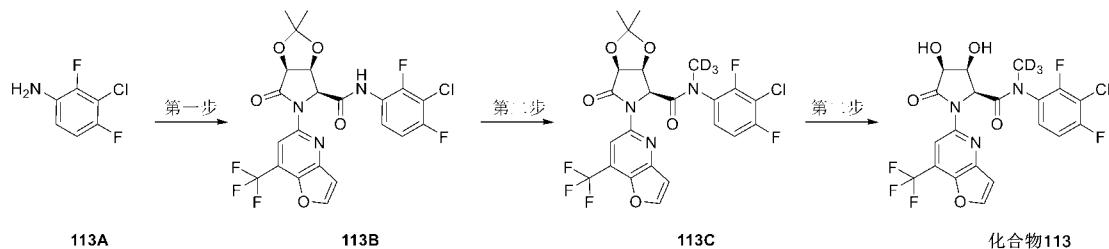
第五步：将 **112D** (0.14 g, 0.21 mmol) 溶于四氢呋喃 (10 mL)，加入四丁基氟化铵 (0.27 g, 1.05 mmol)，室温搅拌反应 18 小时。将反应液倒入水中，用乙酸乙酯萃取 (30 mL×2)，合并后的有机相依次用水 (30 mL) 洗，饱和食盐水 (30 mL) 洗，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，得到的粗品用中压制备仪 Biotage Isolera One (12 g 硅胶柱，洗脱剂：0-40% EA/PE) 纯化得到化合物 **112E** (80 mg, 收率 73.5%)。LC-MS (ESI): m/z = 519.0 [M+H]⁺.

第六步：将化合物 **112E** (80 mg, 0.15 mmol) 溶于二氯甲烷 (8 mL)，冷却至 -20 °C，滴加 1.0 M 三氯化硼二氯甲烷溶液 (1.50 mL, 1.50 mmol)，滴加完毕后，自然升至升温搅拌反应 2 小时。将反应液滴加到冰的饱和碳酸氢钠水溶液中，用乙酸乙酯 (30 mL×2) 萃取，合并后的有机相，用饱和食盐水 (30 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，减压浓缩，得到的粗品用高效液相制备纯化得到目标化合物 **112** (12 mg, 收率 16.72%)。

制备方法：仪器：waters 2767 制备液相；色谱柱：SunFire@ Prep C18(19mm×250mm)。样品用 DMSO 溶解，用 0.45 μm 滤头过滤，制成样品液。制备色谱条件：流动相 A,B 组成：流动相 A：乙腈 流动相 B：水 (含 1%TFA)，梯度洗脱，流动相 A 含量从 10%-70%，流量 12 mL/min。洗脱时间 15 min。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.75 (s, 1H), 8.24-8.11 (m, 2H), 7.50-7.49 (m, 2H), 7.18-7.17 (m, 1H), 6.59-6.58 (m, 1H), 5.11 (s, 1H), 4.74-4.69 (m, 2H). LC-MS (ESI): m/z = 479.1 [M+H]⁺.

实施例 113：

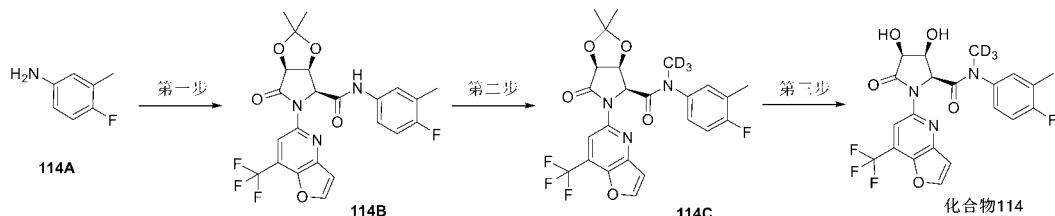


以 **98B** 和 **113A** 为原料, 参考实施例 8 实验操作 (第三、四、五步), 得到化合物 **113**。

LC-MS (ESI): $m/z = 509.1 [M+H]^+$.

^1H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.60-8.52 (m, 1H), 8.27-8.22 (m, 1H), 7.99-7.69 (m, 1H), 7.40-7.30 (m, 1H), 7.26-7.05 (m, 1H), 5.28-5.11 (m, 1H), 4.38-4.19 (m, 2H).

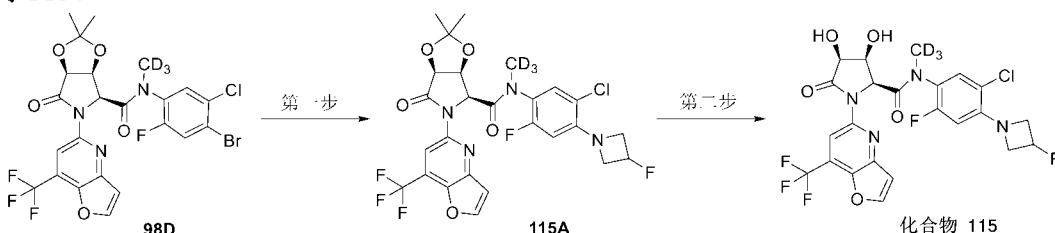
实施例 114:



以化合物 **98B** 和 **114A** 为原料, 参考实施例 8 实验操作 (第三、四、五步), 得到化合物 **114**。LC-MS (ESI): $m/z = 471.1 [M+H]^+$.

^1H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.57 (s, 1H), 8.25-8.23 (m, 1H), 7.61-7.48 (m, 2H), 7.27-7.22 (m, 1H), 7.21-7.19 (m, 1H), 5.21-5.18 (m, 1H), 4.27-4.19 (m, 2H), 2.39 -2.35 (m, 3H).

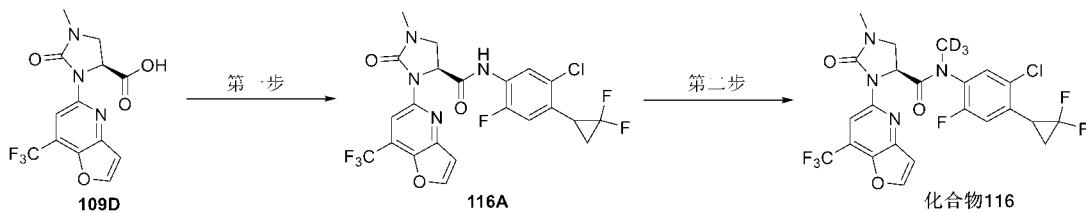
实施例 115:



以化合物 **98D** 为原料, 参考实施例 98 操作 (第五, 六步), 得到化合物 **115**。

^1H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.81-8.75 (m, 1H), 8.29-8.22 (m, 1H), 7.85-7.54 (m, 1H), 7.28-7.09 (m, 1H), 6.74-6.62 (m, 1H), 5.48-5.32 (m, 1H), 5.05-4.98 (m, 1H), 4.64-4.62 (m, 1H), 4.58-4.44 (m, 3H), 4.33-4.16 (m, 2H). LC-MS (ESI): $m/z = 564.1 [M+H]^+$.

实施例 116:

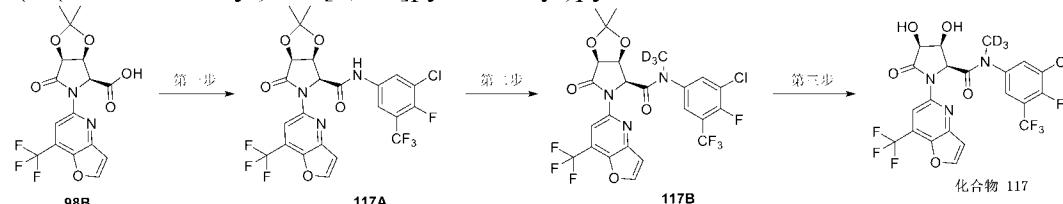


以化合物 **109D** 和 **54E** 为原料, 参考实施例 8 实验操作 (第三、四步), 得到化合物 **116**。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.61-8.54 (t, 1H), 8.21-8.09 (m, 1H), 7.67-7.62 (m, 1H), 7.50-7.39 (m, 1H), 7.20-6.99 (m, 1H), 5.07-4.96 (m, 1H), 3.65-3.63 (d, 2H), 3.12-3.03 (m, 1H), 2.93-2.90 (m, 3H), 2.09-1.89 (m, 2H). LC-MS (ESI): m/z = 550.2 [M+H]⁺.

实施例 117: (2S,3S,4S)-N-(3-氯-4-氟-5-(三氟甲基)苯基)-3,4-二羟基-N-(甲基-d3)-5-氧-1-(7-三氟甲基)呋喃并[3,2-b]吡啶-5-基)吡咯烷-2-甲酰胺 (化合物 117)

(2S,3S,4S)-N-(3-chloro-4-fluoro-5-(trifluoromethyl)phenyl)-3,4-dihydroxy-N-(methyl-d3)-5-oxo-1-(7-(trifluoromethyl)furo[3,2-b]pyridin-5-yl)pyrrolidine-2-carboxamide



第一步：依次将化合物 **98B** (0.12 g, 0.31 mmol), 3-氯-4-氟-5-(三氟甲基)苯胺 (0.066 g, 0.31 mmol) 溶于吡啶 (10 mL)，搅拌 15 分钟。将反应液冷却至 0 °C，滴加 1-丙基磷酰酸酐 (50% 乙酸乙酯溶液) (1.0 g, 1.57 mmol)，滴加完毕后，搅拌 30 分钟，然后升温至 50 °C 搅拌反应 18 小时。待反应冷却至室温，倒入冰水，乙酸乙酯萃取 (50 mL×3)，合并后的有机相，用饱和食盐水 (50 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩得到粗品，粗品用中压制备仪 Biotage Isolera One (12 g 硅胶柱，洗脱剂：0-30% EA/PE) 纯化得到化合物 **117A** (0.16 g, 收率 88.71%)。LC-MS (ESI): m/z = 582.1 [M+H]⁺.

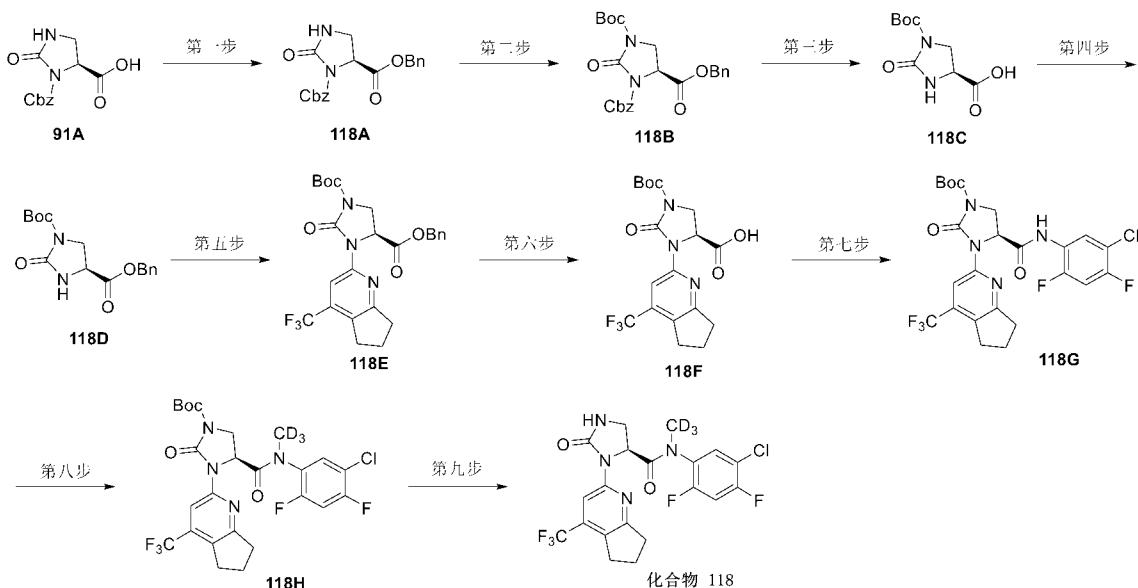
第二步：将化合物 **117A** (80 mg, 0.14 mmol) 溶于 DMF (10 mL)。0 °C 下，加入氢化钠 (60%) (17 mg, 0.42 mmol)，搅拌 15 分钟，滴加氘代碘甲烷 (61 mg, 0.42 mmol)，滴加完毕后，升温至室温搅拌反应 1 小时。将反应液滴加到稀盐酸中，用乙酸乙酯萃取 (50 mL×2)，合并后的有机相，用饱和食盐水 (50 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩得到化合物 **117B** (80 mg, 收率 95.42%)，无需进一步纯化，直接用于下一步反应。LC-MS (ESI): m/z = 599.0 [M+H]⁺.

第三步：将 **117B** (80 mg, 0.13 mmol) 溶于二氯甲烷 (8 mL)，冷却至 -20 °C，滴加 1.0 M 三氯化硼二氯甲烷溶液 (1.30 mL, 1.30 mmol)，滴加完毕后，缓慢升温至室温搅拌反应 2 小时。将反应液滴加到冰的饱和碳酸氢钠水溶液中，用乙酸乙酯 (30 mL×2) 萃取，合并后的有机相，依次用饱和食盐水 (30 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩得到粗品，粗品用高效液相制备纯化得到目标化合物 **117** (40 mg, 收率 55.06%)。

制备方法：仪器：waters 2767 制备液相；色谱柱：SunFire@ Prep C18 (19mm×250 mm)。样品用 DMF 溶解，用 0.45 μm 滤头过滤，制成样品液。制备色谱条件：流动相 A,B 组成：流动相 A：乙腈 流动相 B：水 (含 1%TFA)，梯度洗脱，流动相 A 含量从 10%-60%，流量 12 mL/min。洗脱时间 15 min。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.52 (s, 1H), 8.17-8.16 (m, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.99-7.98 (m, 1H), 7.08 (s, 1H), 5.11 (s, 1H), 4.19-4.17 (m, 2H). LC-MS (ESI): m/z = 559.0 [M+H]⁺.

实施例 118：



第一步：将化合物 **91A** (3.0 g, 11.36 mmol) 溶于 DMF (25 mL)，加入碳酸钾 (3.14 g, 22.72 mmol) 后，缓慢滴加苯溴 (2.40 g, 13.63 mmol)，室温反应 1.5 h 后，向反应液中加入 50 mL 水，乙酸乙酯 (20 mL × 3) 萃取，合并后的有机层，用饱和食盐水 (30 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，浓缩后得到粗品标题化合物 **118A** (3.10 g, 77%)。LC-MS (ESI): m/z = 355.1 [M+H]⁺.

第二步：室温下，将化合物 **118A** (3.10 g, 8.73 mmol) 溶于二碳酸二叔丁酯 (6 mL) 中，加入 DMAP (106 mg, 0.87 mmol)，升温至 60°C 下反应 2 小时。反应完全后，冷至室温，浓缩，残留物用硅胶柱色谱分离提纯 (石油醚: 乙酸乙酯 (v/v) = 10:1-5:1) 得到标题化合物 **118B** (2.58 g, 65%)。LC-MS (ESI): m/z = 455.3 [M+H]⁺.

第三步：将化合物 **118B** (2.58 g, 5.67 mmol) 溶于四氢呋喃 (10 mL) 和甲醇 (10 mL) 的混合溶剂，加入 10% 钯碳 (300 mg)，氢气氛围下反应 3 h。反应完全后，过滤，乙酸乙酯洗涤滤饼，将滤液减压浓缩后得到目标化合物 **118C** (865 mg, 66%)，未经进一步纯化，直接用于下一步反应。LC-MS (ESI): m/z = 231.5 [M+H]⁺.

第四步：将化合物 **118C** (865 mg, 3.75 mmol) 溶于 DMF (25 mL)，加入碳酸钾 (1.03 g, 7.49 mmol)，滴加苯溴 (792 mg, 4.5 mmol)，室温反应 1.5 h。向反应液中加入 50 mL 水，乙酸乙酯 (20 mL × 3) 萃取，合并后的有机层，用饱和食盐水 (30 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩后得到粗品标题化合物 **118D** (250 mg, 21%)。LC-MS (ESI): m/z = 321.4 [M+H]⁺.

第五步：将化合物 **118D** (250 mg, 0.78 mmol) 及化合物 **21D** (206 mg, 0.93 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (15 mL)，随后依次加入 Pd₂(dba)₃ (85 mg, 0.093 mmol)、4,5-双(二苯基膦)-9,9-二甲基氧杂蒽 (107 mg, 0.186 mmol) 及碳酸铯 (760 mg, 2.34 mmol)，氮气氛围，于 95°C 反应 4 h。待反应冷却至室温，向反应液中加入 100 mL 水，以乙酸乙酯 (30 mL × 3) 萃取，合并后的有机层，用饱和食盐水 (40 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩后残留物用硅胶柱层析分离提纯 (石油醚: 乙酸乙酯 (v/v) = 5:1) 得到目标化合物 **118E** (276 mg, 70%)。LC-MS (ESI): m/z = 506.4 [M+H]⁺.

第六步：将化合物 **118E** (276 mg, 0.55 mmol) 溶于四氢呋喃 (10 mL) 及甲醇 (10 mL) 的混合溶剂，加入 10% 钯碳 (100 mg)，氢气氛围下反应 3 h。反应完毕后，过滤，

乙酸乙酯洗涤滤饼，滤液减压浓缩后得到目标化合物 **118F** (171 g, 75%)，未经进一步纯化，直接进行下一步反应。LC-MS (ESI): m/z = 416.5 [M+H]⁺.

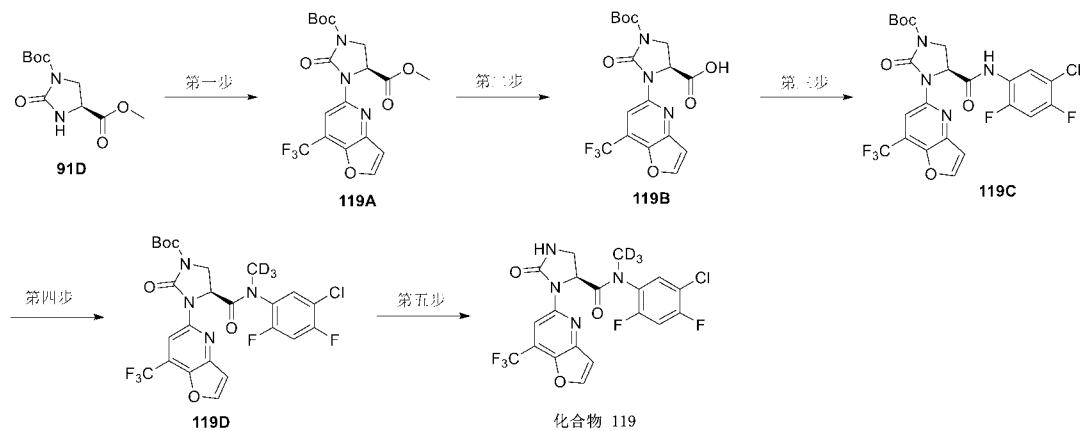
第七步：将化合物 **118F** (171 mg, 0.41 mmol) 及 5-氯-2,4-二氟苯胺 (74 mg, 0.45 mmol) 溶于吡啶 (8 mL)，室温下滴加 T3P (50% in EA, 1.64 mmol)，滴加完毕后，升温至 50°C 反应过夜。反应完全后，加入 50 mL 水，以乙酸乙酯 (20 mL×3) 萃取，合并后的有机层，用饱和食盐水 (40 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩后残留物用硅胶柱层析分离提纯 (石油醚: 乙酸乙酯 (v/v)= 5:1) 得到目标化合物 **118G** (161 mg, 70%)。LC-MS (ESI): m/z = 561.1 [M+H]⁺.

第八步：将化合物 **118G** (161 mg, 0.29 mmol) 溶于四氢呋喃 (6 mL)，氮气氛围，冰浴下，分批加入 60% 氢化钠 (34 mg, 0.86 mmol)，随后滴加氘代碘甲烷 (126 mg, 0.86 mmol)，冰浴下反应 1 h，随后缓慢升至室温反应 1 h。将反应液倒入冰水中淬灭，加入 15 mL 水，以乙酸乙酯 (10 mL×3) 萃取，合并后的有机层，用饱和食盐水 (10 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩后残留物用硅胶柱层析分离提纯 (石油醚: 乙酸乙酯 (v/v)= 5:1) 得到目标化合物 **118H** (129 mg, 77%)。LC-MS (ESI): m/z = 578.2 [M+H]⁺.

第九步：将化合物 **118H** (129 mg, 0.22 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (8 mL)，滴入盐酸 1,4-二氧六环溶液 (4M, 8 mL)，室温搅拌至原料消失，浓缩，向残余物中加入 20 mL 乙酸乙酯，有机相用饱和食盐水多次洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩得到的粗品使用中压制备仪 Biotage Isolera One (12 g 硅胶柱，洗脱剂: 0-10% MeOH / DCM) 纯化得到目标化合物 **118** (58 mg, 收率 55%)。

¹H NMR (400 MHz, Methanol-d₄) δ 8.27-8.21 (m, 1H), 8.09-7.37 (m, 2H), 5.00-4.91 (m, 1H), 3.70-3.34 (m, 2H), 3.25-2.81 (m, 4H), 2.33-2.01 (m, 2H). LC-MS (ESI): m/z = 478.4 [M+H]⁺.

实施例 119:



第一步：将化合物 **91D** (500 mg, 2.05 mmol) 及化合物 **79C** (498 mg, 2.25 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (15 mL)，随后加入 Pd₂(dba)₃ (210 mg, 0.23 mmol)、4,5-双(二苯基膦)-9,9-二甲基氧杂蒽 (265 mg, 0.46 mmol) 及碳酸钾 (849 mg, 6.15 mmol)，氮气换气保护，于 95°C 反应 4 h。待反应冷却至室温，向反应液中加入 100 mL 水，以乙酸乙酯 (30 mL×3) 萃取，合并后的有机层，用饱和食盐水 (40 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩后残留物用硅胶柱层析分离提纯 (石油醚: 乙酸乙酯 (v/v)= 5:1) 得到目标化合物 **119A** (661 mg, 75%)。LC-MS (ESI): m/z = 430.4 [M+H]⁺.

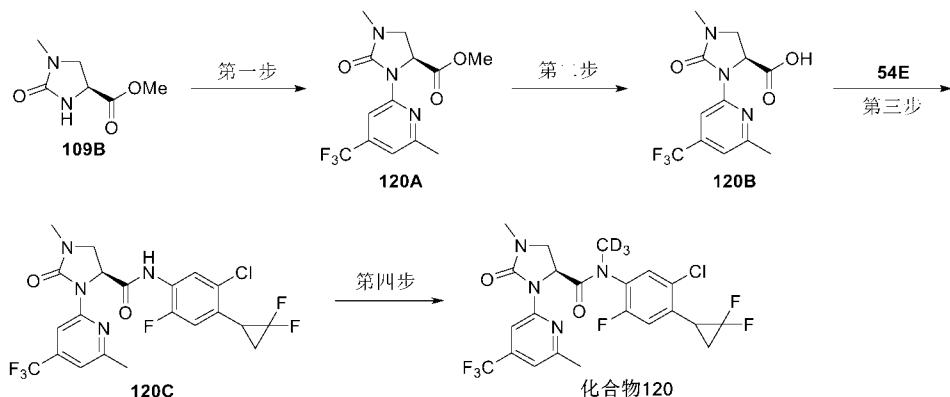
第二步：将化合物 **119A** (661 mg, 1.54 mmol) 溶于乙腈 (10 mL)，依次加入溴化锂 (1.34 g, 15.40 mmol)，三乙胺 (777.7 mg, 7.70 mmol) 和水 (31 mg, 1.69 mmol)，室温下反应 6 h。反应完毕后，加入饱和乙酸铵水溶液 (5 mL) 和水 (50 mL)，以二氯甲烷 (20 mL×3) 萃取，合并后的有机层，用饱和食盐水 (40 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩后残留物用硅胶柱层析分离提纯 (二氯甲烷：甲醇(v/v)= 5:1) 得到目标化合物 **119B** (515 mg, 80%)。LC-MS (ESI): m/z = 416.5 [M+H]⁺.

第三步：将化合物 **119B** (150 mg, 0.36 mmol) 及 5-氯-2,4-二氟苯胺 (88 mg, 0.40 mmol) 溶于吡啶 (8 mL)，室温下滴加 T3P (50% in EA, 3.6 mmol)，然后升至 50°C 反应过夜。反应完全后，向反应液中加入 50 mL 水，以乙酸乙酯 (20 mL×3) 萃取，合并后的有机层，用饱和食盐水 (40 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩后残留物用硅胶柱层析分离提纯 (石油醚：乙酸乙酯 (v/v)= 5:1) 得到目标化合物 **119C** (110 mg, 55%)。LC-MS (ESI): m/z = 561.1 [M+H]⁺.

第四步：将化合物 **119C** (110 mg, 0.20 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (6 mL)。氮气氛围，冰浴下，分批加入 60% 氢化钠 (24 mg, 0.59 mmol)，随后滴加氘代碘甲烷 (86 mg, 0.59 mmol)，冰浴下反应 1 h，随后缓慢升至室温反应 1 h。倒入冰水中淬灭反应，加入 15 mL 水，以乙酸乙酯 (10 mL×3) 萃取，合并后的有机层，用饱和食盐水 (10 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩后残留物用硅胶柱层析分离提纯 (石油醚：乙酸乙酯 (v/v)= 5:1) 得到目标化合物 **119D** (82 mg, 71%)。LC-MS (ESI): m/z = 578.2 [M+H]⁺. 第五步：将化合物 **119D** (82 mg, 0.14 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (8 mL)，滴入盐酸 1,4-二氧六环溶液 (4M, 8 mL)，待反应完毕后，浓缩，向残余物中加入 20 mL 乙酸乙酯，有机相分别用饱和碳酸氢钠水溶液和饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩后得到的粗品使用中压制备仪 Biotage Isolera One (12 g 硅胶柱，洗脱剂：0-10% MeOH / DCM) 纯化得到目标化合物 **119** (25 mg, 收率 38%)。

¹H NMR (400 MHz, Methanol-d₄) δ 8.54-8.46 (m, 1H), 8.28-7.65 (m, 2H), 7.58-7.38 (m, 1H), 7.23-6.90 (m, 1H), 5.08-4.98 (m, 1H), 3.75-3.33 (m, 2H). LC-MS (ESI): m/z = 478.4 [M+H]⁺.

实施例 120:



第一步：将 **109B** (0.8 g, 5.06 mmol) 及 2-氯-6-甲基-4-(三氟甲基)吡啶 (1.09 g, 5.57 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (30 mL)，随后加入 Pd₂(dba)₃ (466 mg, 0.50 mmol)、4,5-双(二苯基膦)-9,9-二甲基氧杂蒽 (578 mg, 1.01 mmol) 及碳酸钾 (3.30 g, 10.12 mmol)，氮气氛围，95°C 下反应过夜。待反应完全后，冷却至室温，向反应液中加入 50 mL 水，乙酸

乙酯 ($25\text{ mL} \times 3$) 萃取, 合并有机层, 用饱和食盐水 (40 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩后残留物用硅胶柱层析分离提纯 (石油醚: 乙酸乙酯 ($v/v=5:1$) 得到 **120A** (1.33 g , 83%)。LC-MS (ESI): $m/z = 318.33 [\text{M}+\text{H}]^+$.

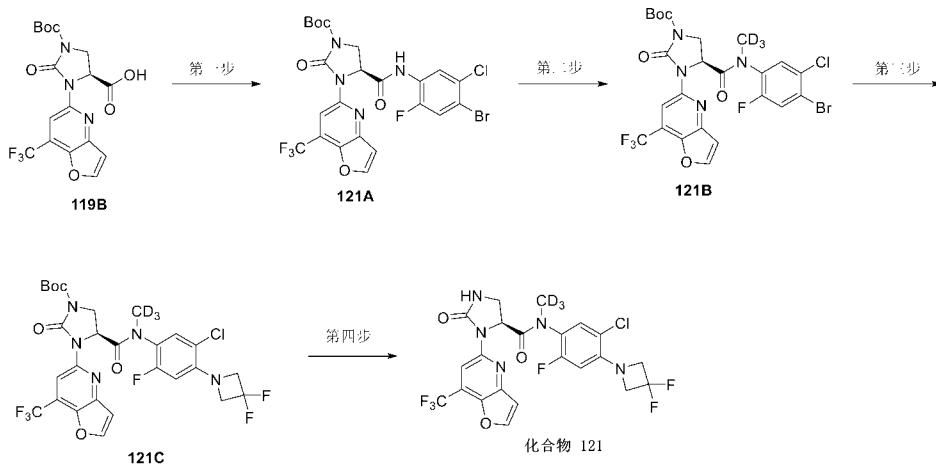
第二步: 将 **120A** (1.33 g , 4.19 mmol) 溶于甲醇 (6 mL) 及四氢呋喃 (12 mL) 的混合溶剂中, 加入氢氧化锂 (301 mg , 12.57 mmol) 的水溶液 (10 mL), 室温反应 30 min 。滴加 1 M 氯化氢水溶液调节 pH 至 6 左右, 加入 40 mL 水, 以乙酸乙酯 ($25\text{ mL} \times 3$) 萃取, 合并有机层, 用饱和食盐水 (40 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩后残留物用硅胶柱层析分离提纯 (二氯甲烷: 甲醇 ($v/v=40:1$) 得到 **120B** (1.12 g , 88%)。LC-MS (ESI): $m/z = 304.2 [\text{M}+\text{H}]^+$.

第三步: 将 **120B** (200 mg , 0.66 mmol) 及 **54E** (146 mg , 0.66 mmol) 溶于吡啶 (6 mL) 中, 室温缓慢滴加 50% T3P 的乙酸乙酯溶液 (1.32 mmol), 50°C 反应过夜。待反应冷至室温, 向反应液中加入 20 mL 水, 乙酸乙酯 ($15\text{ mL} \times 3$) 萃取, 合并有机层, 用饱和柠檬酸溶液 (30 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩后残留物用硅胶柱层析分离提纯 (石油醚: 乙酸乙酯 ($v/v=5:1$) 得到标题化合物 **120C** (260 mg , 78%)。LC-MS (ESI): $m/z = 507.4 [\text{M}+\text{H}]^+$.

第四步: 将 **120C** (260 mg , 0.51 mmol) 溶于四氢呋喃 (6 mL) 中, 冰浴下分批加入 60% 氢化钠 (31 mg , 0.77 mmol), 随后滴加氘代碘甲烷 (0.15 g , 1.03 mmol), 继续搅拌 1 h , 随后缓慢升温至室温反应 1 h 。加入 1 M 氯化氢溶液淬灭反应, 加入 20 mL 水, 乙酸乙酯 ($15\text{ mL} \times 3$) 萃取, 合并有机层, 用饱和食盐水 (20 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩后残留物用硅胶柱层析分离提纯 (石油醚: 乙酸乙酯 ($v/v=5:1$) 得到化合物 **120** (87 mg , 32%)。

^1H NMR (400 MHz , CDCl_3) δ 8.45 (s, 1 H), 7.88-7.84 (m, 1 H), 7.16-7.11 (m, 1 H), 6.96 (s, 1 H), 4.96-4.91 (m, 1 H), 3.42-3.34 (m, 1 H), 2.95-2.87 (m, 4 H), 2.58 (s, 3 H), 2.06-1.97 (m, 1 H), 1.69-1.63 (m, 1 H), 0.89-0.83 (m, 1 H)。LC-MS (ESI): $m/z = 524.1 [\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 121:



第一步: 将化合物 **119B** (360 mg , 0.87 mmol) 及 4-溴-5-氯-2-氟苯胺 (253 mg , 1.13 mmol) 溶于吡啶 (8 mL) 中, 室温缓慢滴加 T3P (50% in EA, 3.48 mmol), 50°C 反应过夜。反应完全后, 向反应液中加入水 (50 mL), 乙酸乙酯 ($20\text{ mL} \times 3$), 萃取, 合并有机层, 用饱和食盐水 (40 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩后残留物用硅胶柱层析分离

提纯 (石油醚: 乙酸乙酯 (v/v)= 5:1) 得到目标化合物 **121A** (400 mg, 74%)。LC-MS (ESI): m/z = 621.1 [M+H]⁺.

第二步: 将 **121A** (400 mg, 0.65 mmol) 溶于 DMF (8 mL) 中, 冰浴下, 加入 60% 氢化钠 (78 mg, 1.94 mmol), 搅拌 10 分钟, 加入氘代碘甲烷 (281 mg, 1.94 mmol), 室温反应 30 分钟。倒入冰水 (20 mL) 淬灭, 用乙酸乙酯 (30 mL×2) 萃取, 合并后的有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到的粗品经硅胶柱层析分离提纯 (石油醚: 乙酸乙酯 (v/v)= 6:1) 得到 **121B** (380 mg, 92%)。LC-MS (ESI): m/z = 638.3 [M+H]⁺.

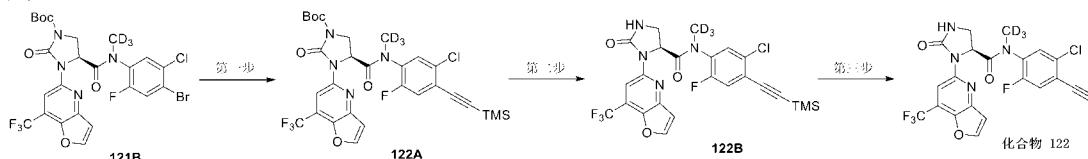
第三步: 室温下, 将化合物 **121B** (120 mg, 0.19 mmol) 溶于干燥的甲苯 (10 mL) 中, 向其中依次加入 3,3-二氟三甲叉亚胺盐酸盐 (29 mg, 0.31 mmol), Pd₂(dba)₃ (28 mg, 0.03 mmol), BINAP (39 mg, 0.063 mmol), CS₂CO₃ (195 mg, 0.60 mmol), 搅拌均匀后, 氮气氛围, 100 °C 下反应 16 小时。TLC 监测原料消失, 停止反应。冷却至室温, 向反应液中加入 EA (10 mL), 有机相用水 (15 mL×2) 洗涤, 饱和食盐水 (15 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 残余物经柱层析 (PE:EA=4:1) 分离纯化得到标题化合物 **121C** (81 mg, 66 %)。LC-MS (ESI): m/z = 651.1 [M+H]⁺.

第四步: 将化合物 **121C** (81 mg, 0.12 mmol), 2,6 二甲基吡啶 (26 mg, 0.24 mmol) 溶于无水二氯甲烷 (10 mL) 中, 冰浴下, 加入叔丁基二甲硅基三氟甲磺酸酯 (48 mg, 0.18 mmol), 反应 4 小时。TLC 监测原料消失, 加入饱和氯化铵溶液淬灭。向反应液中加入水 (15 mL×2) 萃取, 并用饱和食盐水 (15 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到粗品, 粗品用高效液相制备纯化得到目标化合物 **121** (20 mg, 收率 30%)。

制备方法: 仪器: waters 2767 制备液相; 色谱柱: SunFire@ Prep C18 (19mm×250mm)。样品用 DMF 溶解, 用 0.45 μm 滤头过滤, 制成样品液。制备色谱条件: 流动相 A,B 组成: 流动相 A: 乙腈 流动相 B: 水 (含 1% 乙酸铵), 梯度洗脱, 流动相 A 含量从 10%-55%, 流量 12 mL/min。洗脱时间 15 min。

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 8.75-8.55 (m, 1H), 8.20-7.57 (m, 2H), 7.11-6.72 (m, 1H), 6.49-6.34 (m, 1H), 5.08-4.93 (m, 1H), 4.54-4.39 (m, 4H), 4.00-3.61 (m, 2H). LC-MS (ESI): m/z = 551.2 [M+H]⁺.

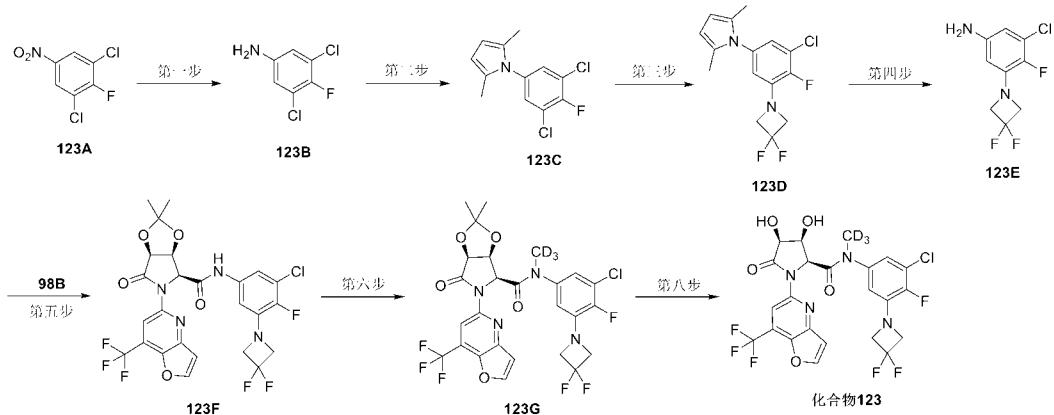
实施例 122:



以化合物 **121B** 为原料, 参考实施例 34 操作 (第一, 二, 三步), 得到化合物 **122**。

¹H NMR (400 MHz, Methanol-d₄) δ 8.45-8.41 (m, 1H), 8.19-7.43 (m, 3H), 7.19-6.80 (m, 1H), 5.13-4.84 (m, 1H), 4.09-3.77 (s, 1H), 3.52-3.43 (m, 1H), 3.41-3.23 (m, 1H). LC-MS (ESI): m/z = 484.3 [M+H]⁺.

实施例 123:



第一步：将化合物 **123A** (5 g, 23.84 mmol), 锌粉 (15.6 g, 238.4 mmol) 溶于甲醇 (100 mL), 随后加入氯化铵 (12.75 g, 238.4 mmol), 室温搅拌 1 小时。过滤, 将滤液减压浓缩, 向残余物中加入乙酸乙酯 (200 mL), 有机相依次用水 (100 mL), 饱和食盐水 (100 mL) 洗涤, 减压浓缩得到化合物 **123B** (4.29 g, 收率 99.99%), 无需进一步纯化, 可直接用于下一步反应。LC-MS (ESI): m/z = 180.0 [M+H]⁺.

第二步：依次将 **123B** (4.3 g, 23.92 mmol), 2,5-己二酮 (13.65 g, 119.6 mmol), 对甲苯磺酸 (0.82 g, 4.78 mmol) 溶于甲苯 (120 mL), 升温至 100 °C 下搅拌反应 3 小时。待反应冷却至室温, 将反应液倒入水中, 用乙酸乙酯 (200 mL×2) 萃取, 合并后的有机相用水 (100 mL×2) 洗, 饱和食盐水 (100 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 得到的粗品用快速柱层析 (PE/EA = 50/1) 纯化得到化合物 **123C** (4.3 g, 收率 69.6%)。

¹H NMR (400 MHz, CD₃Cl) δ 7.21-7.20 (m, 2H), 5.88 (s, 2H), 2.03 (s, 6H).

第三步：将化合物 **123C** (0.5 g, 1.94 mmol) 溶于甲苯 (50 mL) 中, 依次向其中加入 3,3-二氟吖啶盐酸盐 (0.3 g, 2.31 mmol), Pd₂(dba)₃ (0.18 g, 0.19 mmol), BINAP (0.24 g, 0.39 mmol), 碳酸铯 (1.90 g, 5.83 mmol), 氮气氛围, 升温至 100 °C 搅拌反应 18 小时。反应完全后, 冷却至室温, 垫硅藻土过滤, 滤液倒入水中, 用乙酸乙酯 (100 mL×2) 萃取, 合并后的有机相用饱和食盐水 (100 mL×2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到粗品, 粗品用中压制备仪 Biotage Isolera One (20 g 硅胶柱, 洗脱剂: 0-10% EA/PE) 纯化得到目标化合物 **123D** (0.5 g, 收率 80.9%)。

¹H NMR (400 MHz, CD₃Cl) δ 6.73-6.71 (m, 1H), 6.23-6.20 (m, 1H), 5.89 (s, 2H), 4.38-4.32 (m, 1H), 2.02 (s, 6H).

第四步：依次将 **123D** (0.35 g, 1.11 mmol), 盐酸羟胺 (1.54 g, 22.2 mmol), 三乙胺 (0.56 g, 5.55 mmol) 溶于乙醇 (9 mL) 和水 (3 mL) 的混合溶剂, 升温至 100°C 搅拌反应 18 小时。反应完全后, 冷至室温, 将反应液倒入水 (30 mL) 中, 乙酸乙酯 (30 mL×2) 萃取, 合并后的有机相用水 (30 mL) 洗, 饱和食盐水 (30 mL) 洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到粗品, 粗品用中压制备仪 Biotage Isolera One (12 g 硅胶柱, 洗脱剂: 0-25% EA/PE) 纯化得到化合物 **123E** (0.15 g, 收率 57.11%)。LC-MS (ESI): m/z = 237.1 [M+H]⁺.

第五步：将化合物 **98B** (0.10 g, 0.26 mmol), 化合物 **123E** (0.062 g, 0.26 mmol) 溶于吡啶 (10 mL), 搅拌 15 分钟。将反应液冷却至 0 °C, 逐滴滴入 1-丙基磷酸酐 (50% 乙酸乙酯溶液) (1.0 g, 1.57 mmol), 搅拌 30 分钟后, 升温至 50 °C 搅拌反应 18 小时。冷却至室温, 反应液倒入冰水中, 用乙酸乙酯萃取 (50 mL×3), 合并后的有机相, 用饱和食盐

水 (50 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩得到粗品，粗品用中压制备仪 Biotage Isolera One (12 g 硅胶柱，洗脱剂：0-40% EA/PE) 纯化得到化合物 **123F** (0.15 g, 收率 95.38%)。LC-MS (ESI): m/z = 605.1 [M+H]⁺.

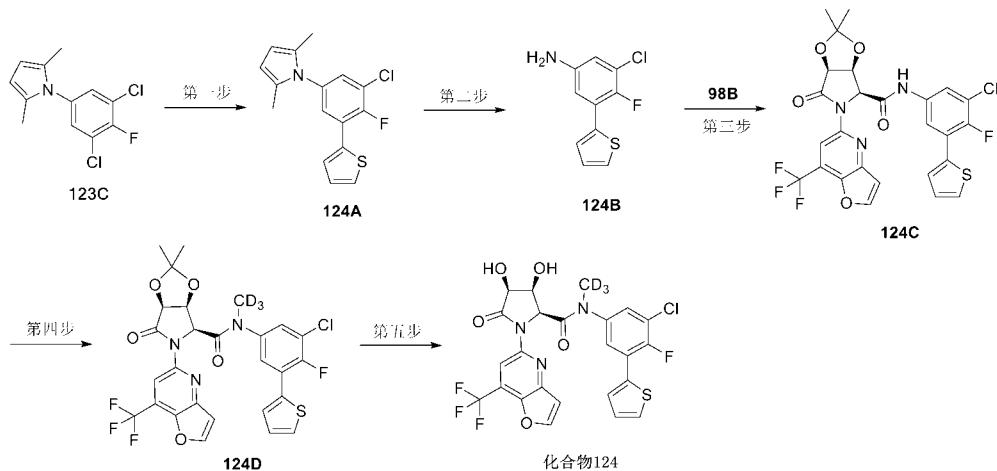
第六步：将化合物 **123F** (120 mg, 0.20 mmol) 溶于 DMF (10 mL)，冷却至 0 °C，缓慢加入氢化钠 (60%) (24 mg, 0.60 mmol)，搅拌 15 分钟，缓慢滴加氘代碘甲烷 (87 mg, 0.60 mmol)，滴加完毕后，升温至室温搅拌反应 1 小时。将反应液逐滴滴加到稀盐酸中，然后用乙酸乙酯萃取 (50 mL×2)，合并后的有机相，用饱和食盐水 (50 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩得到化合物 **123G** (120 mg, 收率 96.47%)，无需进一步纯化，直接用于下一步反应。LC-MS (ESI): m/z = 622.2 [M+H]⁺.

第七步：将化合物 **123G** (120 mg, 0.19 mmol) 溶于二氯甲烷 (8 mL)，冷却至 -20 °C，缓慢滴加 1.0 M 三氯化硼二氯甲烷溶液 (1.20 mL, 1.20 mmol)，滴加完毕后，自然升温至室温搅拌反应 2 小时。将反应液逐滴滴加到冰的饱和碳酸氢钠水溶液中，然后用乙酸乙酯 (30 mL×2) 萃取，合并后的有机相，依次用饱和食盐水 (30 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，减压浓缩得到粗品，粗品用高效液相制备纯化得到目标化合物 **123** (12 mg, 收率 10.85%)。

制备方法：仪器：waters 2767 制备液相；色谱柱：SunFire@ Prep C18(19mm×250mm)。样品用 DMF 溶解，用 0.45 μm 滤头过滤，制成样品液。制备色谱条件：流动相 A,B 组成：流动相 A：乙腈 流动相 B：水 (含 1%TFA)，梯度洗脱，流动相 A 含量从 10%-60%，流量 12 mL/min。洗脱时间 15 min。LC-MS (ESI): m/z = 582.1 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.59 (s, 1H), 8.26-8.25 (m, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.19-7.18 (m, 1H), 6.90 (s, 1H), 5.30-5.29 (m, 1H), 4.49-4.38 (m, 4H), 4.32-4.27 (m, 2H).

实施例 124：



第一步：将化合物 **123C** (0.5 g, 1.94 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (18 mL)，依次向其中加入 2-噻吩硼酸频哪醇酯 (0.49 g, 2.33 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (0.14 g, 0.19 mmol)，碳酸铯 (0.76 g, 2.33 mmol)，水 (2 mL)，氮气氛围下，升温至 100 °C 搅拌反应 18 小时。反应完全后，冷却至室温，反应液经硅藻土过滤，滤液倒入水中，并用乙酸乙酯 (50 mL×2) 萃取，合并后的有机相，用饱和食盐水 (30 mL×2) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩得到粗品，粗品用中压制备仪 Biotage Isolera One (12 g 硅胶柱，洗脱剂：0-10% EA/PE) 纯化得到化合物 **124A** (0.25 g, 收率 42.14%)。

¹H NMR (400 MHz, CD₃Cl) δ 7.53-7.52 (m, 1H), 7.44-7.39 (m, 2H), 7.21-7.14 (m, 2H), 5.91 (s, 2H), 2.02 (s, 6H).

第二步：依次将 **124A** (0.25 g, 0.82 mmol), 盐酸羟胺 (1.14 g, 16.4 mmol), 三乙胺 (0.41 g, 4.1 mmol) 溶于乙醇 (9 mL) 和水 (3 mL) 的混合溶剂, 升温至 100°C 搅拌反应 18 小时。反应完全后, 冷至室温, 将反应液倒入水 (30 mL) 中, 乙酸乙酯 (30 mL×2) 萃取, 合并后的有机相用水 (30 mL) 洗, 饱和食盐水 (30 mL) 洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到粗品, 粗品用中压制备仪 Biotage Isolera One (12 g 硅胶柱, 洗脱剂: 0-40% EA/PE) 纯化得到化合物 **124B** (0.15 g, 收率 80.34%)。LC-MS (ESI): m/z = 228.1 [M+H]⁺.

第三步：将化合物 **98B** (0.10 g, 0.26 mmol), 化合物 **124B** (0.059 g, 0.26 mmol) 溶于吡啶 (10 mL), 搅拌 15 分钟。将反应液冷却至 0 °C, 逐滴滴入 1-丙基磷酸酐 (50% 乙酸乙酯溶液) (1.0 g, 1.57 mmol), 搅拌 30 分钟, 升温至 50 °C 反应 18 小时。反应完毕后, 冷却至室温, 反应液倒入冰水中, 用乙酸乙酯萃取 (50 mL×3), 合并后的有机相, 用饱和食盐水 (50 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到粗品, 粗品用中压制备仪 Biotage Isolera One (12 g 硅胶柱, 洗脱剂: 0-40% EA/PE) 纯化得到化合物 **124C** (0.12g, 收率 77.45%)。LC-MS (ESI): m/z = 438.0 [M+H]⁺.

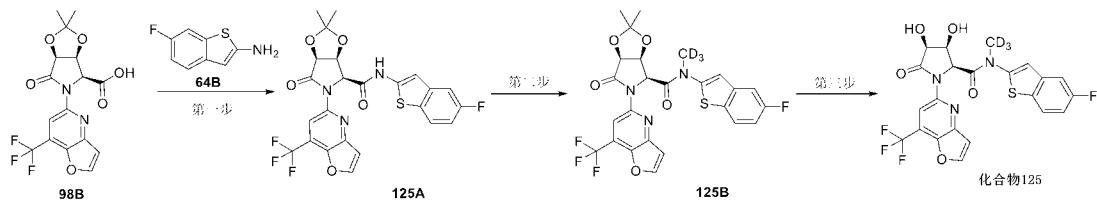
第四步：将化合物 **124C** (120 mg, 0.2 mmol) 溶于 DMF (10 mL), 冷却至 0 °C, 缓慢加入氢化钠 (60%) (24 mg, 0.60 mmol), 搅拌 15 分钟, 缓慢滴加氘代碘甲烷 (87 mg, 0.60 mmol), 滴加完毕后, 升温至室温搅拌反应 1 小时。将反应液逐滴滴加到稀盐酸中淬灭, 用乙酸乙酯萃取 (50 mL×2), 合并后的有机相, 用饱和食盐水 (50 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到化合物 **124D** (120 mg, 收率 97.88%), 无需进一步纯化, 直接用于下一步反应。LC-MS (ESI): m/z = 613.1 [M+H]⁺.

第五步：将化合物 **124D** (120 mg, 0.20 mmol) 溶于二氯甲烷 (8 mL), 冷却至 -20 °C, 缓慢滴加 1.0 M 三氯化硼二氯甲烷溶液 (1.20 mL, 1.20 mmol), 滴加完毕后, 缓慢升温至室温搅拌反应 2 小时。将反应液逐滴滴加到冰的饱和碳酸氢钠水溶液中, 用乙酸乙酯 (30 mL×2) 萃取, 合并后的有机相, 用饱和食盐水 (30 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到粗品, 粗品用高效液相制备纯化得到目标化合物 **124** (35 mg, 收率 30.54%)。

制备方法：仪器：waters 2767 制备液相；色谱柱: SunFire@ Prep C18(19mm×250mm)。样品用 DMF 溶解, 用 0.45 μm 滤头过滤, 制成样品液。制备色谱条件：流动相 A,B 组成：流动相 A: 乙腈 流动相 B: 水 (含 1%TFA), 梯度洗脱, 流动相 A 含量从 10%-55% , 流量 12 mL/min。洗脱时间 15 min。LC-MS (ESI): m/z = 573.1 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.61 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.03-8.02 (m, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.66-7.61 (m, 1H), 7.21-7.18 (m, 1H), 5.31-5.29 (m, 1H), 4.33-4.27 (m, 2H).

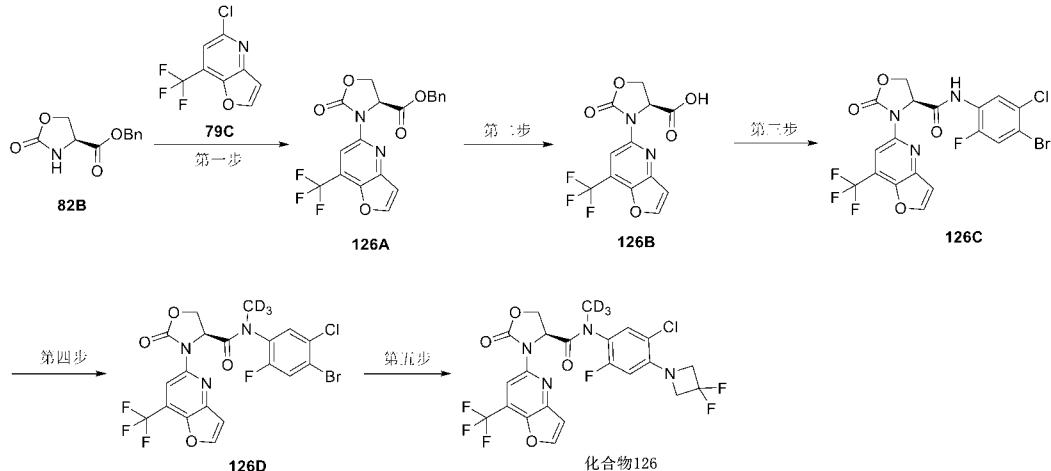
实施例 125：



以化合物 98B 和 64B 为原料，参考实施例 8 实验操作（第三、四、五步），得到化合物 125。LC-MS (ESI): m/z = 513.0 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.73 (s, 1H), 8.26-8.25 (d, 1H), 7.90-7.86 (m, 1H), 7.70-7.67 (m, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.24-7.19 (m, 1H), 5.29 (s, 1H), 4.61-4.60 (d, 1H), 4.57-4.54 (t, 1H).

实施例 126:



第一步：将 79C (0.21 g, 0.95 mmol) 及 82B (0.23 g, 1.04 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (20 mL) 中，随后加入 Pd₂(dba)₃ (87 mg, 0.095 mmol)、4,5-双(二苯基膦)-9,9-二甲基氧杂蒽 (110 mg, 0.19 mmol) 及碳酸钾 (0.26 g, 1.9 mmol)，氮气氛围下，于 95°C 反应过夜。反应完毕后，冷却至室温，向反应液中加入水 (100 mL)，以乙酸乙酯 (30 mL×3) 萃取，合并后的有机相，用饱和食盐水 (40 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩后残留物用中压制备仪 Biotage Isolera One (12 g 硅胶柱，洗脱剂：0-30% EA/PE) 纯化得到化合物 126A (0.34 g, 88.08%)。LC-MS (ESI): m/z = 407.1 [M+H]⁺.

第二步：依次将醋酸钯 (0.21 g, 0.93 mmol)，三乙胺 (0.26 g, 2.53 mmol) 加入到二氯甲烷 (15 mL) 中，随后滴加三乙基硅烷 (1.47 g, 12.64 mmol)，搅拌 5 分钟，然后滴加化合物 126A (0.34 g, 0.84 mmol) 的二氯甲烷溶液，滴加完毕，室温下搅拌反应 1 小时。将反应液过滤，滤液浓缩后残留物用中压制备仪 Biotage Isolera One (12 g 硅胶柱，洗脱剂：0-50% EA/PE) 纯化得到化合物 126B (0.24 g, 90.36%)。LC-MS (ESI): m/z = 317.0 [M+H]⁺.

第三步：以化合物 126B (0.24 g, 0.76 mmol) 和 4-溴-2-氯-5-氟苯胺 (0.20 g, 0.91 mmol) 为原料，参考实施例 8 第三步操作得到化合物 126C (0.26 g, 收率 65.5%)。LC-MS (ESI): m/z = 521.9 [M+H]⁺.

第四步：以化合物 126C (120 mg, 0.23 mmol) 为原料，参考实施例 8 第四步操作得到化合物 126D (120 mg, 收率 96.68%)。LC-MS (ESI): m/z = 538.9 [M+H]⁺.

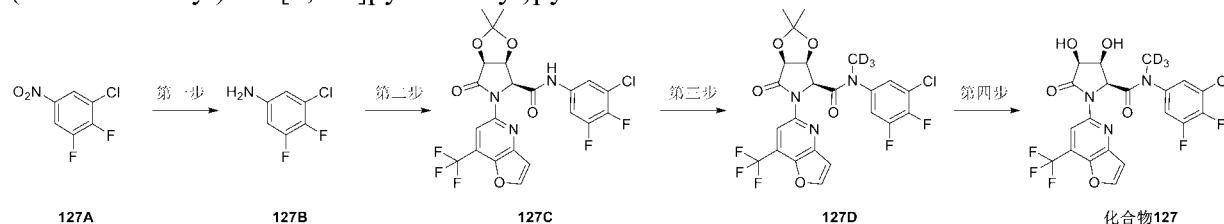
第五步：将化合物 **126D** (0.12 g, 0.22 mmol) 溶于甲苯 (50 mL) 中，依次向其中加入 3,3-二氟吖啶盐酸盐 (0.042 g, 0.33 mmol), Pd₂(dba)₃ (0.030 g, 0.033 mmol), BINAP (0.041 g, 0.066 mmol)，碳酸铯 (0.22 g, 0.66 mmol)，氮气氛围，升温至 100 °C 搅拌反应 18 小时。反应完毕后，冷却至室温，垫硅藻土过滤，滤液倒入水中，用乙酸乙酯 (100 mL×2) 萃取，合并后的有机相用饱和食盐水 (100 mL×2) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩得到粗品，粗品用高效液相制备纯化得到目标化合物 **126** (30 mg, 收率 24.71%)。

制备方法：仪器：waters 2767 制备液相；色谱柱：SunFire@ Prep C18(19mm×250mm)。样品用 DMF 溶解，用 0.45 μm 滤头过滤，制成样品液。制备色谱条件：流动相 A,B 组成：流动相 A：乙腈 流动相 B：水 (含 1%TFA)，梯度洗脱，流动相 A 含量从 10%-65%，流量 12 mL/min。洗脱时间 15 min。LC-MS (ESI): m/z = 552.6 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.36-8.32 (m, 1H), 8.16-8.10 (m, 1H), 7.74-7.32 (m, 1H), 7.11-6.92 (m, 1H), 6.73-6.61 (m, 1H), 5.19-5.12 (m, 1H), 4.48-4.22 (m, 5H).

实施例 127：(2S,3S,4S)-N-(3-氯-4,5-二氟苯基)-3,4-二羟基-N-(甲基-d3)-5-氧代-1-(7-(三氟甲基)呋喃[3,2-b]吡啶-5-基)吡咯烷-2-甲酰胺 (化合物 **127**)

(2S,3S,4S)-N-(3-chloro-4,5-difluorophenyl)-3,4-dihydroxy-N-(methyl-d3)-5-oxo-1-(7-(trifluoromethyl)furo[3,2-b]pyridin-5-yl)pyrrolidine-2-carboxamide



第一步：将 **127A** (200 mg, 1.07 mmol) 溶于甲醇 (10 mL)，加入氯化铵 (572 mg, 10.70 mmol)，室温下，分三次加入锌粉 (700 mg, 10.70 mmol)，每次间隔 15 分钟，加毕，室温搅拌反应 12 小时。反应完毕，垫硅藻土过滤，滤饼用乙酸乙酯 (10 mL) 冲洗，收集滤液并减压浓缩，残余物加入乙酸乙酯 (10 mL)，溶解后再次垫硅藻土抽滤，用乙酸乙酯 (10 mL) 冲洗滤饼，收集滤液并减压浓缩，残余物用 Biotage Isolera One (12 g 硅胶柱，洗脱剂：0-20% EA/PE) 纯化得到化合物 **127B** (124 mg, 收率 70.86%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 6.51-6.44 (m, 2H), 5.52 (s, 2H).

第二步：将 **98B** (120 mg, 0.31 mmol) 溶于吡啶 (5 mL)，加入 **127B** (61 mg, 0.37 mmol)，滴加 1-丙基磷酸酐 (1 mL, 50% in EA, 1.68 mmol)，滴加完毕后，升温至 50°C 反应 12 小时。反应完毕，减压浓缩，残余物加入水 (10 mL)，乙酸乙酯 (10 mL)，溶解后加稀盐酸 (1.5 N) 调 pH 至弱酸性，萃取，分出有机相，水相用乙酸乙酯 (10 mL×2) 萃取，合并后的有机相，用无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，残余物用 Biotage Isolera One (12 g 硅胶柱，洗脱剂：0-20% EA/PE) 纯化得到化合物 **127C** (160 mg, 收率 97.05%)。LC-MS (ESI): m/z = 532.0 [M+H]⁺.

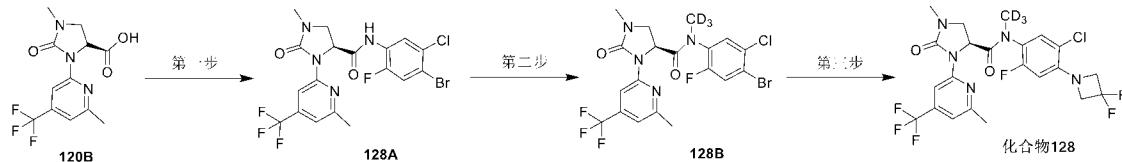
第三步：将 **127C** (150 mg, 0.28 mmol) 溶于 DMF (3 mL)，0°C 下，加入 NaH (14 mg, 0.34 mmol, 60% Wt)，搅拌 5 分钟，滴加氘代碘甲烷 (45 mg, 0.31 mmol)，滴加完毕后，升至室温反应 0.5 小时。反应完毕，将反应液滴入水 (20 mL) 中淬灭，用乙酸乙酯 (10

mL×3) 萃取，合并后的有机相，用饱和食盐水 (20 mL×2) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，得到 **127D** 粗品，无需进一步纯化，直接进行下一步。LC-MS (ESI): m/z =549.0 [M+H]⁺.

第四步：将上一步 **127D** 粗品溶于二氯甲烷 (5 mL)，冷却至-30°C，滴加 BCl₃ (1 mL, 1M in DCM)，滴加完毕后，自然升至室温，反应 2 小时。反应完毕，加入饱和碳酸氢钠水溶液 (20 mL) 泼灭，用二氯甲烷 (10 mL×3) 萃取，合并后的有机相，用无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，残余物用 Biotage Isolera One (12 g 硅胶柱，洗脱剂：0-5% MeOH/DCM) 纯化得到化合物 **127** (37 mg, 两步收率 25.97%)。LC-MS (ESI): m/z =509.0 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.60 (s, 1H), 8.26 – 8.24 (m, 1H), 7.79 – 7.60 (m, 2H), 7.21 (s, 1H), 5.35 – 5.19 (m, 1H), 4.57 – 4.23 (m, 2H).

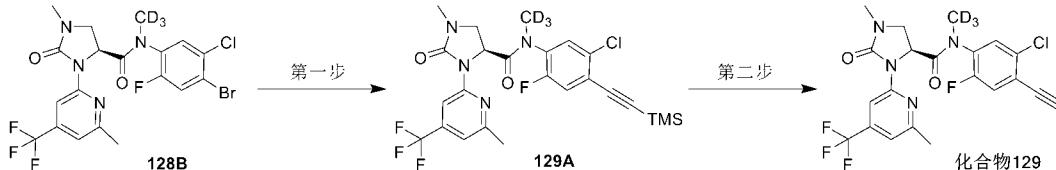
实施例 128:



以化合物 **120B** 为原料，参考实施例 17 实验操作 (第一、二、三步)，得到化合物 **128**。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.25–8.21 (m, 1H), 7.62–7.28 (m, 1H), 7.00–6.95 (m, 1H), 6.66–6.59 (m, 1H), 4.95–4.81 (m, 1H), 4.43–4.36 (m, 4H), 3.49–3.20 (m, 2H), 2.83–2.76 (m, 3H), 2.51–2.38 (m, 3H). LC-MS (ESI): m/z =539.2 [M+H]⁺.

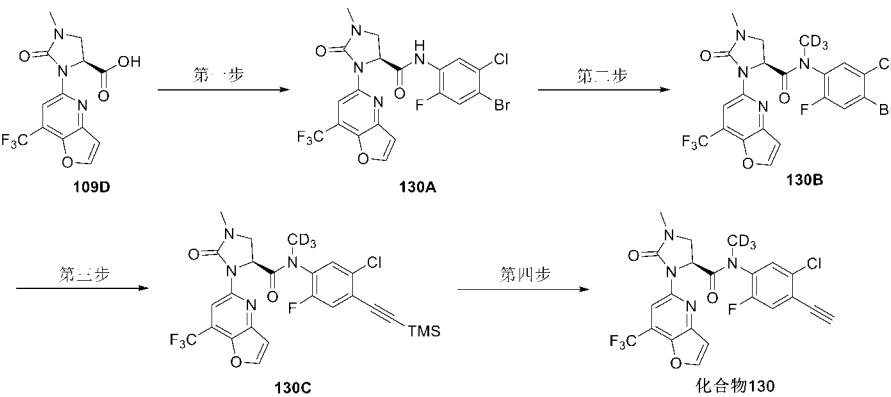
实施例 129:



以化合物 **128B** 为原料，参考实施例 34 实验操作 (第一、三步)，得到化合物 **129**。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.25–8.21 (m, 1H), 7.87–7.30 (m, 2H), 7.00–6.95 (m, 1H), 5.59–4.79 (m, 1H), 4.03–3.83 (m, 1H), 3.50 – 3.22 (m, 2H), 2.83 – 2.76 (m, 3H), 2.51 – 2.38 (m, 3H). LC-MS (ESI): m/z =472.0[M+H]⁺.

实施例 130:



第一步：室温下，将 **109D** (460 mg, 1.40 mmol) 溶于吡啶 (10 mL)，加入 5-氯-2,4-二氟苯胺 (380 mg, 1.69 mmol)，搅拌均匀后，滴加 T3P (3.0 mL, 5.04 mmol)，滴加完毕后升温至 55 °C 反应 16 小时。TLC 监测原料消失，停止反应。待反应冷至室温，向反应液中加入 EA (20 mL)，有机相用饱和食盐水洗涤 (20 mL×3)，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩滤液，残余物经柱层析 (PE:EA=2:1) 分离纯化得到 **130A** (480 mg, 64.01 %)。LC-MS (ESI): m/z = 535.0 [M+H]⁺.

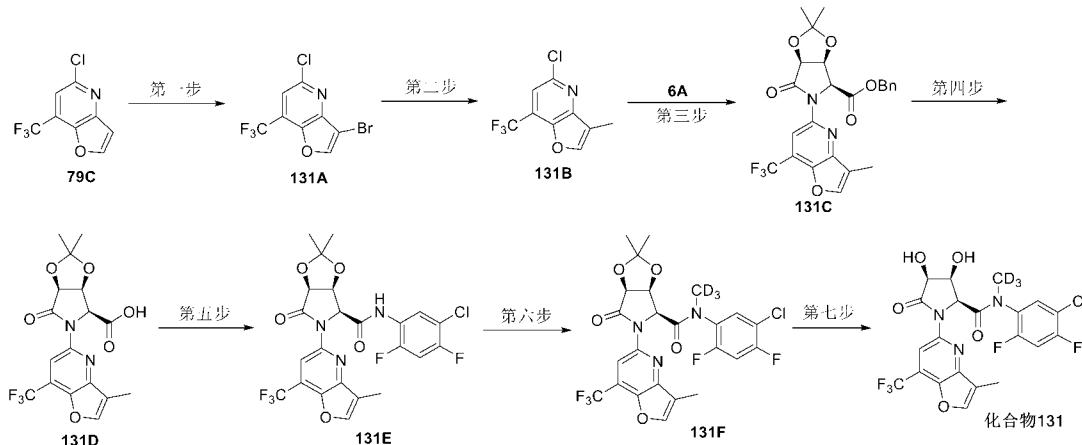
第二步：室温下，将 **130A** (480 mg, 0.90 mmol) 溶于干燥的 DMF (10 mL)，冰水浴下，加入 NaH (45 mg, 1.35 mmol)，搅拌 10 min 后，加入 CD₃I (190 mg, 1.34 mmol)，随后升至室温，继续反应 30 min。TLC 监测原料消失，停止反应。滴加 1M 的盐酸 (10 mL) 泼灭反应，EA (20 mL) 萃取，有机相用饱和氯化钠溶液 (20 mL×2) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩滤液，残余物经柱层析 (PE:EA=2:1) 分离纯化得到产物 **130B** (480 mg, 96.49 %)。LC-MS (ESI): m/z = 552.0 [M+H]⁺.

第三步：室温下，将 **130B** (120 mg, 0.22 mmol) 溶解于干燥的 DMF (5 mL)，向其中依次加入三甲基硅基乙炔 (65 mg, 0.66 mmol)，Pd(dppf)Cl₂ (32 mg, 0.044 mmol)，碘化亚铜 (13 mg, 0.066 mmol)，三乙胺 (67 mg, 0.66 mmol)，搅拌均匀，氮气氛围下，50 °C 反应 16 小时。TLC 监测原料消失，停止反应。冷却至室温，向反应液中加入 EA (15 mL)，有机相依次用水 (15 mL×2) 洗涤，饱和食盐水 (15 mL×2) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩滤液，残余物经柱层析 (PE:EA=2:1) 分离纯化得到产物 **130C** (108 mg, 86.12 %)。LC-MS (ESI): m/z = 570.1 [M+H]⁺.

第四步：室温下，将 **130C** (108 mg, 0.19 mmol) 溶于 THF (5 mL)，向其中滴加四丁基氟化铵的四氢呋喃溶液 (0.30 mL, 1 mol/L)，滴加完毕继续搅拌 1 小时。TLC 监测原料消失，停止反应。向反应液中加入 EA (15 mL)，有机相依次用饱和碳酸氢钠溶液 (15 mL×3) 洗涤，饱和食盐水 (15 mL×2) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩滤液，残余物经柱层析 (PE:EA=2:1) 分离纯化得到化合物 **130** (60 mg, 63.43 %)。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.58-8.53 (d, 1H), 8.20-8.15 (m, 1H), 8.12-8.10 (d, 1H), 7.71-7.61 (m, 1H), 7.17-6.97 (m, 1H), 5.06-4.94 (m, 1H), 4.14 (s, 1H), 3.65-3.61 (m, 1H), 3.41-3.31 (m, 1H), 2.95-2.89 (m, 3H). LC-MS (ESI): m/z = 498.6 [M+H]⁺.

实施例 131:



第一步：将 **79C** (0.5 g, 2.26 mmol) 溶于四氯化碳(10 mL)，于冰浴下加入溴素 (0.72 g, 4.52 mmol)，室温反应过夜。待反应完全后，向反应液中加入 30 mL 水，以乙酸乙酯

(15 mL×3) 萃取，合并有机层，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩后残留物用硅胶柱层析分离提纯 (石油醚：乙酸乙酯 (v/v)= 10:1) 得到目标化合物 **131A** (0.42 g, 62%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.05 (s, 1H), 7.54 (s, 1H).

第二步：依次将 **131A** (0.36 g, 1.20 mmol)、甲基硼酸 (79 mg, 1.32 mmol)、二氯 [1,1'-二(二苯基膦)二茂铁] 钯 (88 mg, 0.12 mmol) 及碳酸铯 (0.59 g, 1.80 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (10 mL) 及水 (1 mL) 的混合溶剂中，氮气氛围，100°C下反应过夜。待反应完全后，冷却至室温，向反应液中加入 40 mL 水，乙酸乙酯 (15 mL×3) 萃取，合并有机层，用饱和食盐水 (30 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩后残留物用硅胶柱层析分离提纯 (石油醚：乙酸乙酯 (v/v)= 4:1) 得到 **131B** (164 mg, 58%)。LC-MS (ESI): m/z = 236.1 [M+H]⁺.

第三步：将 **131B** (164 mg, 0.70 mmol) 及 **6A** (205 mg, 0.70 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (10 mL) 中，随后加入 Pd₂(dba)₃ (64 mg, 0.07 mmol)、4,5-双(二苯基膦)-9,9-二甲基氧杂蒽 (81 mg, 0.14 mmol) 及碳酸钾 (193 mg, 1.4 mmol)，氮气氛围，95°C下反应过夜。待反应完全后，冷却至室温，向反应液中加入 30 mL 水，乙酸乙酯 (15 mL×3) 萃取，合并有机层，用饱和食盐水 (30 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩后残留物用硅胶柱层析分离提纯 (石油醚：乙酸乙酯 (v/v)= 5:1) 得到 **131C** (249 mg, 72%)。LC-MS (ESI): m/z = 491.1 [M+H]⁺.

第四步：将乙酸钯 (183 mg, 0.82 mmol) 及三乙胺 (103 mg, 1.02 mmol) 溶于二氯甲烷 (10 mL) 中，冰浴下滴加三乙基硅烷 (593 mg, 5.10 mmol)，搅拌 30 min，缓慢滴加 **131C** (249 mg, 0.51 mmol) 的二氯甲烷溶液 (3 mL)，滴加完毕后，室温反应 1 h。过滤除去不溶物，以二氯甲烷 (20 mL×2) 洗滤饼，滤液浓缩后残留物用硅胶柱层析分离提纯 (二氯甲烷：甲醇 (v/v)= 40:1) 得到 **131D** (161 mg, 79%)。LC-MS (ESI): m/z = 401.1 [M+H]⁺.

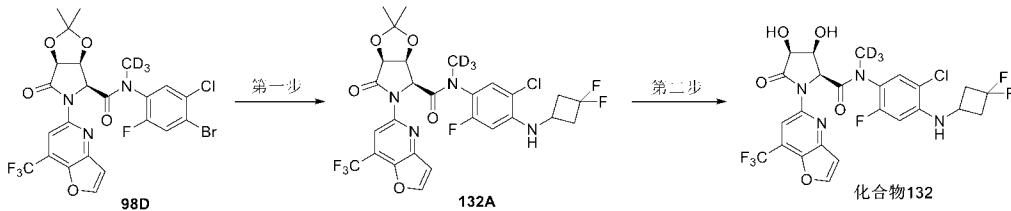
第五步：将 **131D** (161 mg, 0.40 mmol) 及 5-氯-2,4-二氟苯胺 (72 mg, 0.44 mmol) 溶于吡啶 (5 mL) 中，室温下缓慢滴加 50% T3P 的乙酸乙酯溶液 (1.2 mmol)，滴加完毕后，50°C反应过夜。待反应冷至室温，向反应液中加入 20 mL 水，乙酸乙酯 (15 mL×3) 萃取，合并有机层，用饱和柠檬酸溶液 (30 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩后残留物用硅胶柱层析分离提纯 (石油醚：乙酸乙酯 (v/v)= 5:1) 得到标题化合物 **131E** (171 mg, 78%)。LC-MS (ESI): m/z = 546.1 [M+H]⁺.

第六步：将 **131E** (171 mg, 0.31 mmol) 溶于四氢呋喃 (6 mL) 中，冰浴下加入 60% 氢化钠 (19 mg, 0.47 mmol)，随后滴加氘代碘甲烷 (90 mg, 0.62 mmol)，滴加完毕后，继续搅拌 1 h，随后缓慢升温至室温反应 1 h。加入 1 M 稀盐酸淬灭反应，加入 20 mL 水，乙酸乙酯 (15 mL×3) 萃取，合并有机层，用饱和食盐水 (20 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩后残留物用硅胶柱层析分离提纯 (石油醚：乙酸乙酯 (v/v)= 5:1) 得到 **131F** (124 mg, 70%)。LC-MS (ESI): m/z = 563.1 [M+H]⁺.

第七步：将 **131F** (124 mg, 0.22 mmol) 溶于 4M 氯化氢的 1,4-二氧六环溶液 (5 mL) 中，室温反应过夜。待反应完全后，浓缩，向残留物加入 15 mL 水，以乙酸乙酯 (10 mL×4) 萃取，合并有机层，用无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩后残留物用硅胶柱层析分离提纯 (二氯甲烷：甲醇 (v/v)= 20:1) 得到化合物 **131** (35 mg, 30%)。

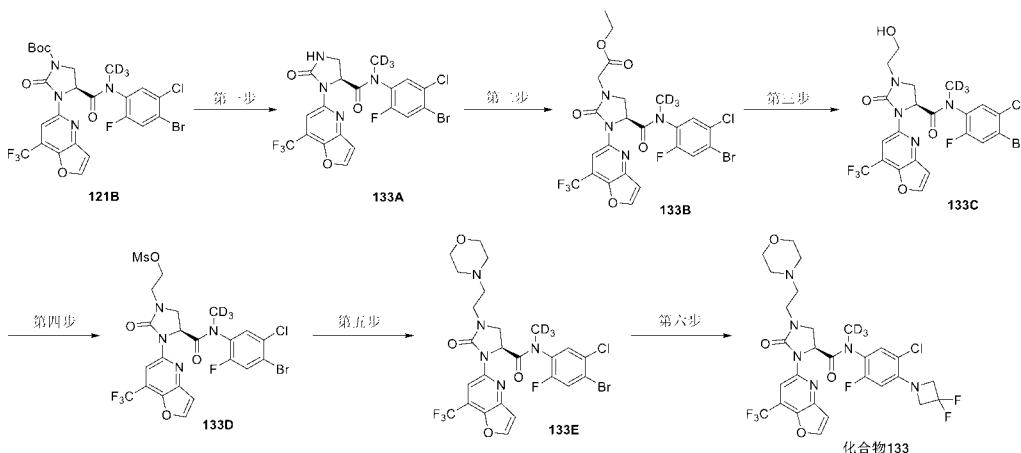
¹H NMR (400 MHz, CD₃Cl) δ 8.46 (s, 1H), 8.03-8.98 (m, 1H), 7.18-7.16 (m, 1H), 7.10 (s, 1H), 5.28-5.25 (m, 1H), 4.40-4.36 (m, 1H), 4.30-4.28 (m, 1H), 2.45 (s, 3H). LC-MS (ESI): m/z = 523.1 [M+H]⁺.

实施例 132:



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.75 (s, 1H), 8.00-7.98 (m, 1H), 7.73-7.70 (m, 1H), 7.08-7.06 (m, 1H), 6.43-6.39 (m, 1H), 5.17 (s, 1H), 4.82-4.74 (m, 2H), 4.47-4.45 (m, 1H), 3.88 (s, 1H), 3.20-3.09 (m, 2H), 2.63-2.51 (m, 2H). LC-MS (ESI): m/z = 596.2 [M+H]⁺.

实施例 133:



第一步：将化合物 **121B** (1.05 g, 1.65 mmol) 溶于 DCM (20 mL)，加入三氟乙酸 (5 mL)，室温下反应 2 小时。反应完全后，加饱和碳酸氢钠溶液 (100 mL) 调节溶液 pH 至 8，二氯甲烷 (100 mL×2) 萃取，合并后的有机相，用饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩后得到标题化合物 **133A** (0.88 g, 100%)。LC-MS (ESI): m/z = 538.1 [M+H]⁺.

第二步：室温下将化合物 **133A** (0.88 g, 1.65 mmol) 溶于 DMF (20 mL)，向其中加入碳酸铯 (1.07 g, 3.3 mmol)，溴乙酸乙酯 (0.41 g, 2.47 mmol)，升温至 80 °C 反应 2 小时。反应完全后冷却至室温，加水 (30 mL)，用乙酸乙酯 (50 mL×3) 萃取，合并有机相，用饱和氯化钠水溶液 (100 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，残留物经硅胶柱层析分离 (PE:EA(v/v)=2:1) 得到目标化合物 **133B** (0.61 g, 59.3%)。LC-MS (ESI): m/z = 624.1 [M+H]⁺.

第三步：将化合物 **133B** (0.55 g, 0.88 mmol) 溶于乙醇 (20 mL)，依次加入硼氢化钠 (50 mg, 1.32 mmol)，氯化锂 (56 mg, 1.32 mmol)，室温反应 2 h。反应完全后直接浓缩，残留物经硅胶柱层析分离 (PE:EA(v/v)=1:1) 得到化合物 **133C** (0.33 g, 64.5%)。LC-MS (ESI): m/z = 582.1 [M+H]⁺.

第四步：将 **133C** (0.33 g, 0.57 mmol) 溶于 DCM (20 mL)，加入三乙胺 (0.17 g, 1.71 mmol)，加完后降温至 0 °C，向其中滴加甲基磺酰氯 (0.1 g, 0.86 mmol)，滴加

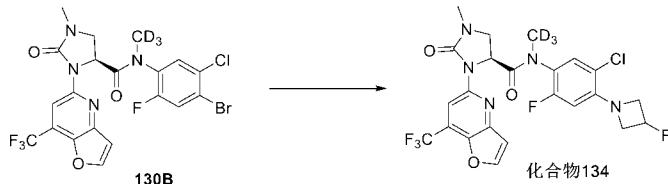
完毕后，升至室温反应 2 小时。反应完全后，加水 (20 mL)，用 DCM (20 mL× 3) 萃取，合并有机相，用饱和氯化钠水溶液 (20 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，残留物经硅胶柱层析分离 (PE:EA(v/v)=2:1) 得到化合物 **133D** (0.33 g, 收率 88%)。LC-MS (ESI): m/z =660.1 [M+H]⁺。

第五步：依次将 **133D** (0.33 g, 0.5 mmol), 吡啶 (87 mg, 1.0 mmol), DIPEA (0.2 g, 1.5 mmol)，溶于乙腈 (20 mL) 中，升温至 60 °C 反应 2 小时。反应完全后冷却至室温，加水 (30 mL)，用乙酸乙酯 (30 mL×3) 萃取，合并有机相，用饱和食盐水 (20 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，残留物经硅胶柱层析分离 (DCM:MeOH(v/v)=10:1) 得到目标化合物 **133E** (230 mg, 收率 70%)。LC-MS (ESI): m/z =651.1 [M+H]⁺。

第六步：室温下，将化合物 **133E** (100 mg, 0.15 mmol) 溶于干燥的甲苯 (10 mL)，向其中依次加入 3,3-二氟三甲叉亚胺盐酸盐 (24 mg, 0.18 mmol), Pd₂(dba)₃ (28 mg, 0.03 mmol), BINAP (37 mg, 0.06 mmol), CS₂CO₃ (146 mg, 0.45 mmol)，搅拌均匀后，氮气氛围，100 °C 下反应 16 小时。TLC 监测原料消失，停止反应。冷却至室温，向反应液中加水 (30 mL)，用乙酸乙酯 (30 mL×3) 萃取，合并后的有机相用饱和食盐水 (30 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，残余物经柱层析 (DCM:MeOH(v/v)=10:1) 分离纯化得到标题化合物 **133** (8 mg, 7.8%)。

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 8.65-8.57 (m, 1H), 8.02-8.00 (m, 1H), 7.91-7.85 (m, 1H), 6.95-6.87 (m, 1H), 6.47-6.35 (m, 1H), 5.08-5.04 (m, 1H), 4.51-4.45 (m, 4H), 3.72-3.60 (m, 5H), 3.53-3.37 (m, 3H), 2.95 (s, 2H), 2.88 (s, 2H), 2.61-2.52 (m, 2H). LC-MS (ESI): m/z =664.2 [M+H]⁺.

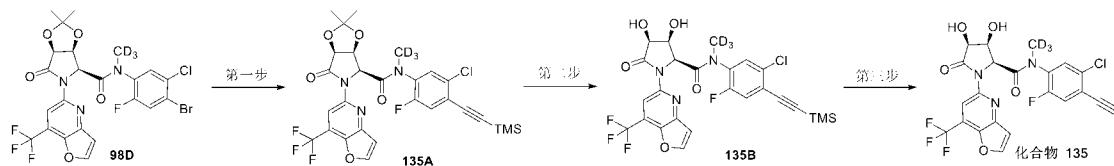
实施例 134:



室温下，将 **130B** (120 mg, 0.22 mmol)，溶解于干燥的甲苯 (10 mL)，向其中依次加入 3-氟氮杂环丁烷 (20 mg, 0.27 mmol), Pd₂(dba)₃ (40 mg, 0.044 mmol), BINAP (41 mg, 0.066 mmol)，碳酸铯 (280 mg, 0.87 mmol)，氮气氛围下，100 °C 反应 16 小时。TLC 监测原料消失，停止反应。将反应液冷却至室温，向其中加入 EA (20 mL)，有机相用水 (20 mL×2) 洗涤，饱和食盐水 (20 mL×2) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩滤液，残余物经柱层析 (PE:EA=2:1) 分离纯化得到化合物 **134** (45 mg, 37.40 %)。

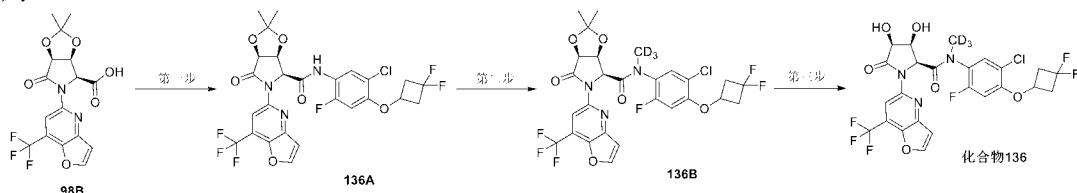
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.59-8.54 (d, 1H), 8.20-8.13 (m, 1H), 7.80-7.34 (m, 1H), 7.16-6.99 (m, 1H), 6.71-6.59 (m, 1H), 5.50-5.31 (m, 1H), 5.15-5.00 (m, 1H), 4.53-4.43 (m, 2H), 4.24-4.16 (m, 2H), 3.63-3.58 (m, 1H), 2.97-2.90 (m, 3H). LC-MS (ESI): m/z = 547.0 [M+H]⁺.

实施例 135:



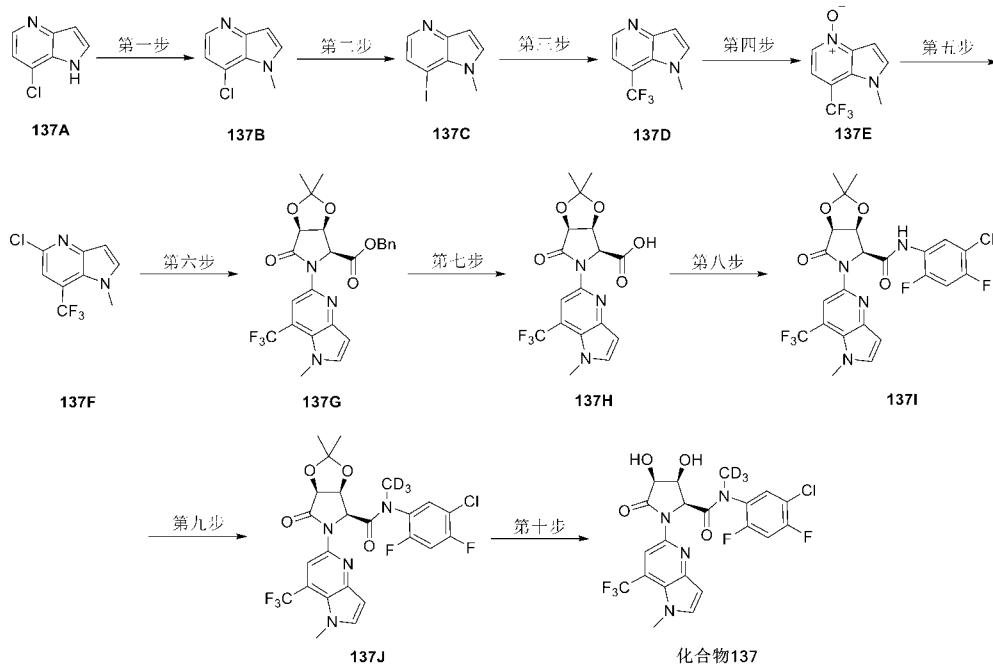
¹H NMR (400 MHz, Methanol-d₄) δ 8.69-8.64 (m, 1H), 8.19-7.75 (m, 2H), 7.65- 7.18 (m, 1H), 7.03-6.94 (m, 1H), 5.50-4.85 (m, 1H), 4.53-4.22 (m, 2H), 4.05- 3.91 (m, 1H). LC-MS (ESI): m/z = 515.1 [M+H]⁺.

实施例 136:



¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.79-8.74 (m, 1H), 8.29-8.28 (m, 1H), 8.22-8.05 (m, 1H), 7.29-7.19 (m, 1H), 7.11-7.08 (m, 1H), 5.60-4.90 (m, 1H), 4.63-4.58 (m, 2H), 4.33-4.31 (m, 1H), 3.27-3.13 (m, 2H), 2.87-2.79 (m, 2H). LC-MS (ESI): m/z = 597.0 [M+H]⁺.

实施例 137:



第一步：室温下，将 **137A** (2.5 g, 16.40 mmol) 溶于干燥的 DMF (10 mL)，冰水浴下，分批加入 NaH (780 mg, 19.5 mmol)，搅拌 10 min 后，滴加碘甲烷 (2.56 g, 18.04 mmol)，滴加完毕后升至室温，继续反应 30 min。TLC 监测原料消失，停止反应。滴加 1M 的盐酸 (10 mL) 泡灭反应，EA (20 mL×2) 萃取，合并后的有机相用饱和食盐水 (30 mL×2) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩滤液，残余物经柱层析 (PE:EA=2:1) 分离纯化得到产物 **137B** (2.3 g, 84.17 %)。LC-MS (ESI): m/z = 167.1 [M+H]⁺.

第二步：室温下，将 **137B** (2.0 g, 12 mmol) 溶解于乙腈 (12 mL)，向其中加入乙酰氯 (1.39 g, 18 mmol)，搅拌均匀，再向其中加入碘化钠 (17.99 g, 120 mmol)，80°C 微波反应 3 小时。停止反应，向反应液中加入 DCM (20 mL)，有机相依次用饱和碳酸氢钠水溶液 (20 mL×2) 洗涤，饱和食盐水 (20 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩滤液，残余物经柱层析 (PE: EA=2:1) 分离纯化得到产物 **137C** (2.2 g, 71.04 %)。LC-MS (ESI): m/z = 259.0 [M+H]⁺.

第三步：室温下，将 **137C** (2.0 g, 7.75 mmol) 溶于 DMSO (10 mL)，依次加入(三氟甲基)三甲基硅烷 (3.31 g, 23.23 mmol)，硼酸三甲酯 (2.42 g, 23.25 mmol)，碘化亚铜 (150 mg, 0.77 mmol)，1,10-菲罗啉 (140 mg, 0.78 mmol)，氟化钾 (1.35 g, 23.24 mmol)，氮气氛围，60 °C 反应 16 小时。TLC 监测原料消失，停止反应。待反应冷至室温，向反应液中加入 EA (20 mL)，有机相用水 (30 mL×2) 洗涤，饱和食盐水 (30 mL×2) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩滤液，残余物经柱层析 (PE: EA=2:1) 分离纯化得到化合物 **137D** (1.4 g, 90.25 %)。LC-MS (ESI): m/z = 201.2 [M+H]⁺.

第四步：室温下，将 **137D** (1.4 g, 6.99 mmol) 溶于 DCM (20 mL)，冰浴下，氮气氛围，分批向反应中加入间氯过氧苯甲酸 (1.70 g, 8.39 mmol)，加入完毕，自然升温至室温反应 3 小时。TLC 监测原料消失，停止反应。向反应液中加入 DCM (20 mL)，有机相依次用饱和碳酸钾溶液 (30 mL×2) 洗涤，饱和食盐水 (30 mL×2) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩滤液，残余物经柱层析 (DCM: MeOH=15:1) 分离纯化得到化合物 **137E** (1.3 g, 86.04 %)。LC-MS (ESI): m/z = 217.2 [M+H]⁺.

第五步：室温下，将 **137E** (1.3 g, 6.01 mmol) 溶于三氯氧磷 (20 mL)，100°C 反应 6 小时。TLC 监测原料消失，停止反应。待反应冷至室温，浓缩，残余物用 DCM (20 mL) 稀释后倒入冰水 (20 mL) 中，滴加饱和碳酸氢钠水溶液调节 pH 为碱性，萃取，分液，有机相用饱和食盐水 (30 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩滤液，残余物经柱层析 (PE: EA=10:1) 分离纯化得到化合物 **137F** (980 mg, 69.50 %)。LC-MS (ESI): m/z = 235.1 [M+H]⁺.

第六步：室温下，将 **6A** (150 mg, 0.51 mmol) 溶解于干燥的二氧六环 (10 mL)，向反应液中依次加入 **137F** (0.14 g, 0.60 mmol)，Pd₂(dba)₃ (93 mg, 0.1 mmol)，Xantphos (89 mg, 0.15 mmol)，碳酸钾 (210 mg, 1.53 mmol)，氮气氛围，100 °C 下反应 16 小时。TLC 监测原料消失，停止反应。待反应冷至室温，向反应液中加入 EA (20 mL)，合并后的有机相用水 (20 mL×2) 洗涤，饱和食盐水 (20 mL×2) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩滤液，残余物经柱层析 (PE: EA=2:1) 分离纯化得到化合物 **137G** (170 mg, 68.11%)。LC-MS (ESI): m/z = 490.2 [M+H]⁺.

第七步：室温下，将 **137G** (170 mg, 0.35 mmol) 溶于甲醇 (20 mL)，向反应液中加入钯碳 (37 mg, 0.035 mmol)，氢气氛围下，室温反应 16 小时。TLC 监测原料消失，停止反应。将反应液过滤，浓缩滤液，残余物经柱层析 (DCM: MeOH=15:1) 分离纯化得到化合物 **137H** (135 mg, 96.59 %)。LC-MS (ESI): m/z = 400.1 [M+H]⁺.

第八步：室温下，将 **137H** (135 mg, 0.34 mmol) 溶于吡啶 (5 mL)，向反应液中加入 5-氯-2,4-二氟苯胺 (67 mg, 0.41 mmol)，搅拌均匀，向反应液滴加 T3P (1.08 g, 1.70 mmol)，滴加完毕后，50 °C 反应 16 小时。TLC 监测原料消失，停止反应。向反应液中加入 EA (15 mL)，有机相用饱和食盐水 (15 mL×3) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩

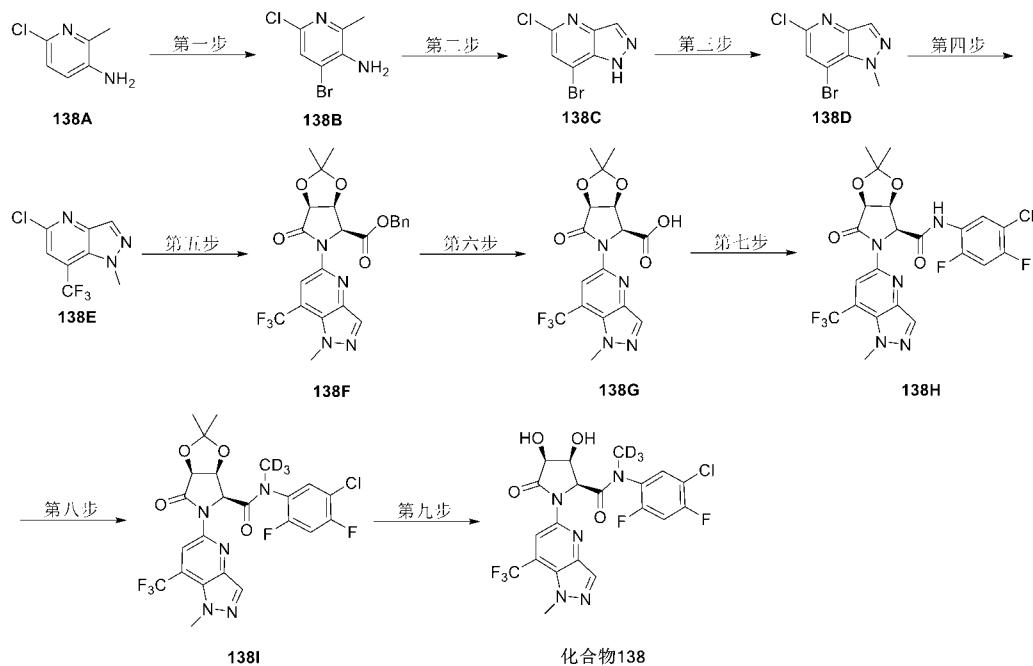
滤液，残余物经柱层析 (PE:EA=2:1) 分离纯化得到 **137I** (123 mg, 66.40 %)。LC-MS (ESI): m/z = 545.5 [M+H]⁺。

第九步：室温下，将 **137I** (123 mg, 0.23 mmol) 溶于干燥的 DMF (5 mL)，冰水浴下，加入 NaH (11.0 mg, 0.28 mmol)，搅拌 10 min 后，向反应体系中加入 CD₃I (50 mg, 0.35 mmol)，升温至室温，继续反应 30 min。TLC 监测原料消失，停止反应。滴加 1M 的盐酸 (10 mL) 淬灭反应，EA (20 mL×2) 萃取，合并后的有机相用饱和食盐水 (30 mL×2) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩滤液，残余物经柱层析 (PE:EA=2:1) 分离纯化得到产物 **137J** (55 mg, 90.76 %)。LC-MS (ESI): m/z = 562.2 [M+H]⁺。

第十步：室温下，将 **137J** (60 mg, 0.11 mmol) 溶于 DCM (5 mL)，降温至-20 °C，向反应体系中滴加 BCl₃ 的二氯甲烷溶液 (0.5 mL, 1 mol / L, 0.5 mmol)，滴加完毕后，升温至室温，继续反应 1 小时。TLC 监测原料消失，停止反应。将反应液滴加入冰的饱和碳酸氢钠水溶液 (10 mL) 中淬灭，DCM (10 mL×2) 萃取，合并后的有机相用饱和食盐水 (20 mL×2) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩滤液，残余物经柱层析 (DCM:MeOH=15:1) 分离纯化得到化合物 **137** (30 mg, 52.26 %)。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.71-8.67 (d, 1H), 8.29-7.91 (m, 1H), 7.66-7.48 (m, 2H), 6.87-6.66 (m, 1H), 4.97-4.91 (d, 1H), 4.61-4.57 (m, 1H), 4.30-4.29 (d, 1H), 3.96-3.94 (t, 3H)。LC-MS (ESI): m/z = 522.0 [M+H]⁺。

实施例 138:



第一步：室温下，将 **138A** (4.3 g, 30.13 mmol) 溶于甲醇 (40 mL)，冰浴下，向反应液中加入冰醋酸 (3.08 g, 51.22 mmol)，搅拌均匀后，向反应液中加入溴素 (8.19 g, 51.22 mmol)，0 °C 继续反应 30 分钟，TLC 监测原料消失，停止反应。向反应液中加入饱和硫代硫酸钠溶液淬灭反应，EA (40 mL×3) 萃取，合并后的有机相用饱和食盐水 (60 mL×2) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩滤液，残余物经柱层析 (PE:EA=4:1) 分离纯化的到产物 **138B** (4.2 g, 62.94 %)。LC-MS (ESI): m/z = 221.1 [M+H]⁺。

第二步：室温下，依次将 **138B** (4.2 g, 18.96 mmol)，醋酸钾 (3.72 g, 37.91 mmol)，醋酸 (36.43 g, 606.74 mmol) 溶于甲苯 (50 mL)，冰浴下，向反应液中滴加亚硝酸异戊

酯 (3.33 g, 28.44 mmol), 搅拌均匀, 氮气氛围, 30 °C反应 4 小时, TLC 监测原料消失, 停止反应。浓缩, 残余物用 EA (50 mL) 溶解, 用饱和碳酸氢钠溶液将 pH 调为碱性, 有机相用饱和食盐水 (50 mL×2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩滤液, 残余物经柱层析 (PE:EA=2:1) 分离纯化的到产物 **138C** (1.3 g, 29.49 %)。LC-MS (ESI): m/z = 231.9 [M+H]⁺.

第三步: 室温下, 将 **138C** (1.3 g, 5.59 mmol) 溶于 DMF (10 mL), 冰水浴下, 加入 NaH (140 mg, 6.0 mmol), 搅拌 10 min 后, 加入碘甲烷 (950 mg, 6.69 mmol), 随后升至室温, 继续反应 30 min。TLC 监测原料消失, 停止反应。滴加 1M 的盐酸 (10 mL) 淬灭反应, EA (20 mL×2) 萃取, 有机相用饱和食盐水 (30 mL×2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩滤液, 残余物经柱层析 (PE:EA=2:1) 分离纯化得到产物 **138D** (620 mg, 45.00 %)。LC-MS (ESI): m/z = 245.9 [M+H]⁺.

第四步: 室温下, 将 **138D** (620 mg, 2.52 mmol), 三氟甲基(1,10-二氮杂菲)铜 (950 mg, 3.05 mmol) 溶于 DMF (5 mL), 氮气氛围, 100 °C反应 16 小时。TLC 监测原料消失, 停止反应, 待反应冷却至室温, 加入 EA (20 mL), 有机相依次用水 (30 mL×2) 洗涤, 饱和食盐水 (20 mL×2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩滤液, 残余物经柱层析 (PE:EA=2:1) 分离纯化得到产物 **138E** (256 mg, 43.12 %)。LC-MS (ESI): m/z = 236.1 [M+H]⁺.

第五步: 室温下, 将 **6A** (180 mg, 0.62 mmol) 溶于二氧六环 (10 mL), 向反应液中依次加入 **138E** (0.16 g, 0.68 mmol), Pd₂(dba)₃ (110 mg, 0.12 mmol), Xantphos (110 mg, 0.19 mmol), 碳酸钾 (260 mg, 1.86 mmol), 氮气氛围, 100 °C反应 16 小时。TLC 监测原料消失, 停止反应, 待反应冷至室温, 向反应液中加入 EA (20 mL), 有机相依次用水 (20 mL×2) 洗涤, 饱和食盐水 (20 mL×2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩滤液, 残余物经柱层析 (PE: EA=2:1) 分离纯化得到产物 **138F** (236 mg, 77.61%)。LC-MS (ESI): m/z = 491.40 [M+H]⁺.

第六步: 室温下, 将 **138F** (236 mg, 0.48 mmol) 溶于甲醇 (20 mL), 加入钯碳 (51 mg, 0.048 mmol), 氢气氛围, 室温反应 16 小时。TLC 监测原料消失, 停止反应。过滤, 滤液浓缩后, 残余物经柱层析 (DCM: MeOH=15:1) 分离纯化得到产物 **138G** (165 mg, 85.87 %)。LC-MS (ESI): m/z = 401.1 [M+H]⁺.

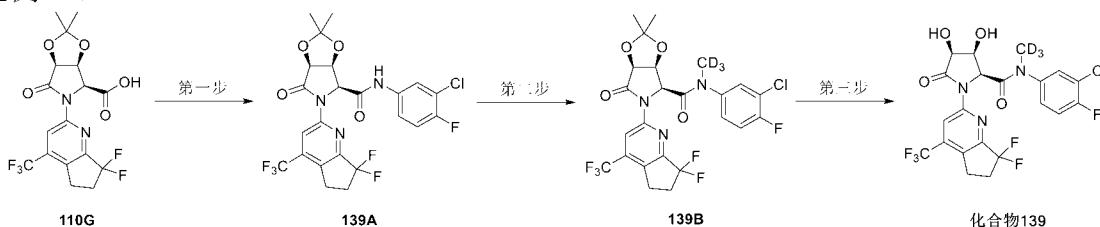
第七步: 室温下, 将 **138G** (165 mg, 0.41 mmol) 溶于吡啶 (5 mL), 向反应液中加入 5-氯-2,4-二氟苯胺 (74 mg, 0.45 mmol), 搅拌均匀后, 滴加 T3P (1.30 g, 2.05 mmol), 滴加完毕后, 55 °C反应 16 小时。TLC 监测原料消失, 停止反应。向反应液中加入 EA (15 mL), 有机相用饱和食盐水 (15 mL×3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩后, 残余物经柱层析 (PE:EA=2:1) 分离纯化得到 **138H** (55 mg, 24.58 %)。LC-MS (ESI): m/z = 546.1 [M+H]⁺.

第八步: 室温下, 将 **138H** (55 mg, 0.10 mmol) 溶于 DMF (5 mL), 冰水浴下, 加入 NaH (5 mg, 0.11 mmol), 搅拌 10 min 后, 向反应体系中加入 CD₃I (18 mg, 0.12 mmol), 升温至室温, 继续反应 30 min。TLC 监测原料消失, 停止反应, 滴加 1M 的盐酸 (10 mL) 淬灭反应, EA (20 mL×2) 萃取, 合并后的有机相用饱和食盐水 (30 mL×2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩后, 残余物经柱层析 (PE:EA=2:1) 分离纯化得到产物 **138I** (20 mg, 35.53 %)。LC-MS (ESI): m/z = 563.1 [M+H]⁺.

第九步：室温下将 **138I** (20 mg, 0.036 mmol) 溶于 DCM (5 mL)，降温至-20 °C，向反应体系中滴加 BCl_3 的二氯甲烷溶液 (0.2 mL, 1 mol / L, 0.2 mmol)，滴加完毕后，升温至室温，继续反应 1 小时，TLC 监测原料消失，停止反应。将反应液滴加到冰的饱和碳酸氢钠水溶液 (10 mL) 中淬灭，DCM (10 mL×2) 萃取，合并后的有机相用饱和食盐水 (20 mL×2) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩后，残余物经柱层析 (DCM:MeOH=15:1) 分离纯化得到化合物 **138** (8 mg, 42.50 %)。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.80-8.79 (d, 1H), 8.39-8.19 (m, 1H), 8.16-7.90 (m, 1H), 7.61-7.45 (m, 1H), 5.26-5.14 (m, 1H), 4.36-4.28 (m, 2H), 4.23-4.20 (m, 3H). LC-MS (ESI): m/z = 523.5 [M+H]⁺.

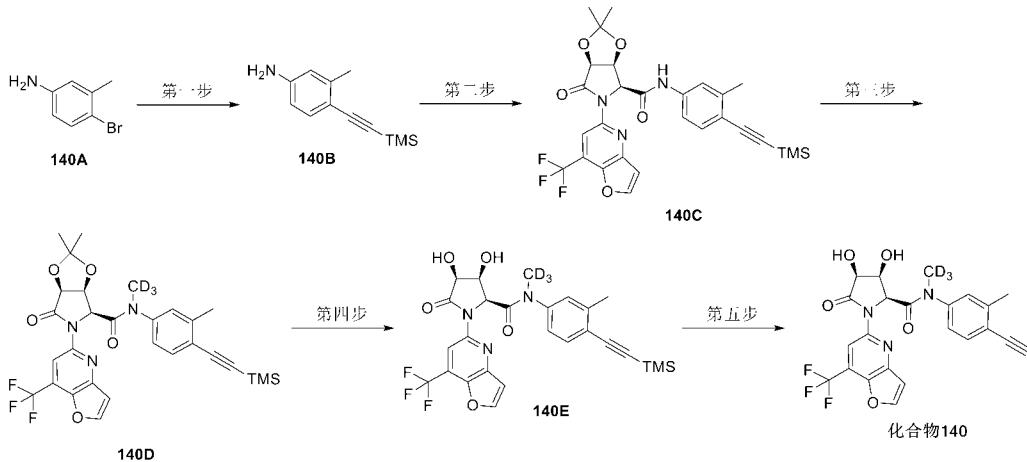
实施例 139:



以 **110G** (200 mg, 0.56 mmol) 和 3-氯-4-氟苯胺为原料，参考实施例 8 操作 (第三，四，五步)，得到化合物 **139**。LC-MS (ESI): m/z = 527.0 [M+H]⁺.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.90 (s, 1H), 7.91-7.89 (m, 1H), 7.70-7.68 (m, 1H), 7.42-7.38 (t, 1H), 4.86 (s, 1H), 4.57-4.56 (d, 1H), 4.47-4.46 (s, 1H), 3.20-3.19 (t, 2H), 2.81-2.71 (m, 2H).

实施例 140:



第一步：在 100 mL 封管中，将 **140A** (5 g, 26.85 mmol) 溶于 DMF (30 mL)，滴加三乙胺 (10.87 g, 107.42 mmol)，依次加入 CuI (1.02 g, 5.31 mmol)，双三苯基磷二氯化钯 (1.88 g, 2.69 mmol)，三甲基硅基乙炔 (7.91 g, 80.58 mmol)，氮气氛围，50°C 反应 72 小时。反应完成后，经硅藻土过滤，EA (60 mL) 冲洗滤饼，向滤液中加入水 (60 mL)，萃取，分液，水相用乙酸乙酯 (20 mL×2) 萃取，合并后的有机相，用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩后，粗品用 Biotage Isolera One (12 g 硅胶柱，洗脱剂：0-20% EA/PE) 纯化得到目标化合物 **140B** (250 mg, 收率 4.58%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.05-7.01 (m, 1H), 6.41-6.39 (m, 1H), 6.34-6.30 (m, 1H), 5.42 (s, 2H), 2.20 (s, 3H), 0.19 (s, 9H).

第二步：将 **98B** (100 mg, 0.26 mmol) 溶于吡啶 (5 mL), 加入 **140B** (63 mg, 0.31 mmol), 滴加 1-丙基磷酸酐 (1 mL, 50% in EA, 1.68 mmol), 滴加完毕后, 升温至 50°C 反应 12 小时。反应完毕, 减压浓缩, 向残余物中加入水 (10 mL), 乙酸乙酯 (10 mL), 溶解后加稀盐酸 (1.5 N) 调 pH 至弱酸性, 萃取, 分液, 水相用乙酸乙酯 (10 mL×2) 萃取, 合并后的有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩后, 残余物用 Biotage Isolera One (12 g 硅胶柱, 洗脱剂: 0-20% EA/PE) 纯化得到化合物 **140C** (122 mg, 收率 82.09%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.43 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.50-8.48 (m, 1H), 7.47-7.45 (m, 1H), 7.37-7.29 (m, 2H), 7.20-7.18 (m, 1H), 5.46-5.43 (m, 1H), 5.14-5.10 (m, 1H), 5.04-5.01 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.33-1.31 (m, 6H), 0.22 (s, 9H).

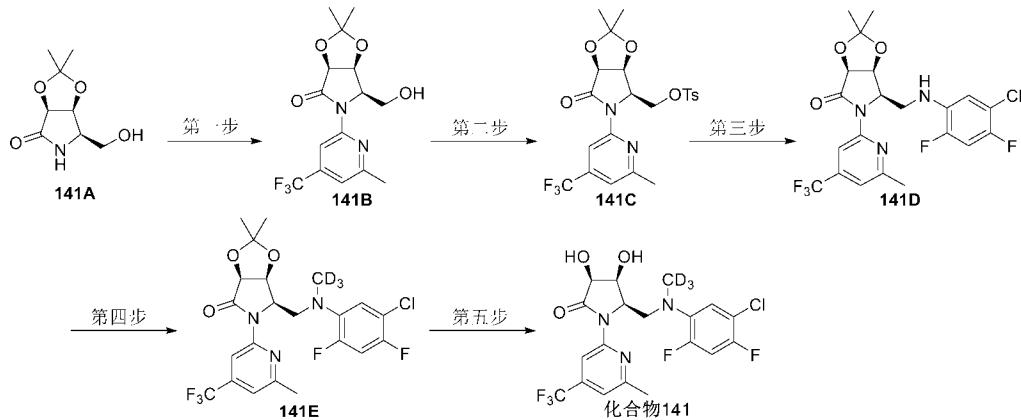
第三步：将 **140C** (122 mg, 0.21 mmol) 溶于 DMF (5 mL), 冰水浴下, 加入 NaH (10 mg, 0.25 mmol, 60% Wt), 搅拌 5 分钟后, 滴加 CD₃I (34 mg, 0.23 mmol), 滴加完毕后, 升至室温反应 0.5 小时。反应完毕, 将反应液滴加到纯化水 (20 mL) 中淬灭, 乙酸乙酯 (10 mL×3) 萃取, 合并后的有机相, 用饱和食盐水 (20 mL×2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩后, 得到残余物 **140D** 粗品, 无需进一步纯化, 直接进行下一步。

第四步：将上一步 **140D** 粗品溶于二氯甲烷 (5 mL), 降温至 -30°C, 滴加 BCl₃ (1 mL, 1M in DCM), 滴加完毕后, 自然升至室温, 反应 2 小时。反应完毕, 加入饱和碳酸氢钠水溶液 (20 mL) 淬灭, 用二氯甲烷 (10 mL×3) 萃取, 合并后的有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩后, 得到残余物 **140E** 粗品, 无需进一步纯化, 直接进行下一步。

第五步：将上一步 **140E** 粗品溶解于干燥四氢呋喃 (2 mL), 滴加 TBAF (0.3 mL, 1 M in THF), 滴加完毕后, 室温搅拌 1 小时。反应完毕, 加入饱和食盐水 (10 mL), 用乙酸乙酯 (5 mL×3) 萃取, 合并后的有机相用饱和食盐水洗 (5 mL×3), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩后, 得到残余物用 Biotage Isolera One (12 g 硅胶柱, 洗脱剂: 0-5% MeOH/DCM) 纯化得到目标化合物 **140** (17 mg, 三步收率 17.00%)。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.57 (s, 1H), 8.25-8.23 (m, 1H), 7.65-7.62 (m, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.52-7.48 (m, 1H), 7.20-7.18 (m, 1H), 5.24-5.20 (m, 1H), 4.27-4.21 (m, 2H), 3.84 (s, 1H), 2.54 (s, 3H). LC-MS (ESI): m/z = 477.2 [M+H]⁺.

实施例 141:



第一步：将 **141A** (参考专利 WO2021028670 中描述方法合成)(500 mg, 2.67 mmol) 及 2-氯-6-甲基-4-(三氟甲基)吡啶 (520 mg, 2.67 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (10 mL) 中, 随后加入 Pd₂(dba)₃ (244 mg, 0.27 mmol)、4,5-双(二苯基膦)-9,9-二甲基氧杂蒽 (310 mg,

0.53 mmol) 及碳酸钾 (0.73 g, 5.29 mmol), 氮气氛围, 95°C下反应过夜。待反应完全后, 冷却至室温, 向反应液中加入 30 mL 水, 以乙酸乙酯 (15 mL×3) 萃取, 合并有机层, 用饱和食盐水 (30 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩后残留物用硅胶柱层析分离提纯 (石油醚: 乙酸乙酯 (v/v)= 5:1) 得到 **141B** (528 mg, 57%)。LC-MS (ESI): m/z = 347.1 [M+H]⁺.

第二步: 将 **141B** (528 mg, 0.82 mmol) 溶于二氯甲烷 (15 mL), 加入三乙胺 (0.31 g, 3.02 mmol), 冰浴下滴加对甲苯磺酰氯 (0.31 g, 1.68 mmol), 然后升至室温反应过夜。待反应完全后, 向反应液中加入 30 mL 水, 以二氯甲烷 (15 mL×3) 萃取, 合并有机层, 用饱和食盐水 (30 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩后残留物用硅胶柱层析分离提纯 (石油醚: 乙酸乙酯 (v/v)= 10:1) 得到 **141C** (493 mg, 65%)。LC-MS (ESI): m/z = 501.1 [M+H]⁺.

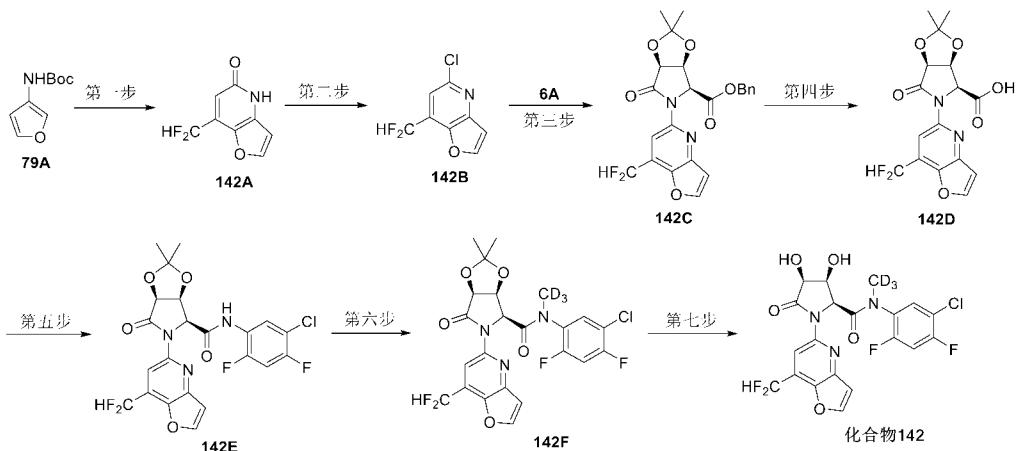
第三步: 将 **141C** (493 mg, 0.98 mmol)、5-氯-2,4-二氟苯胺 (176 mg, 1.08 mmol) 及三乙胺 (198 mg, 1.96 mmol) 溶于乙腈 (20 mL) 中, 升温至 80°C反应过夜。待反应完全后, 冷至室温, 向反应液中加入 40 mL 水, 乙酸乙酯 (15 mL×3) 萃取, 合并有机层, 用饱和食盐水 (30 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩后残留物用硅胶柱层析分离提纯 (石油醚: 乙酸乙酯 (v/v)= 5:1) 得到 **141D** (287 mg, 60%)。LC-MS (ESI): m/z = 492.1 [M+H]⁺.

第四步: 将 **141D** (287 mg, 0.31 mmol) 溶于四氢呋喃 (6 mL), 冰浴下加入 60% 氢化钠 (35 mg, 0.87 mmol), 随后滴加氘代碘甲烷 (130 mg, 0.87 mmol), 继续搅拌 1 h, 随后缓慢升温至室温反应 1 h。加入 1 M 稀盐酸淬灭反应, 加入 20 mL 水, 乙酸乙酯 (15 mL×3) 萃取, 合并有机层, 用饱和食盐水 (20 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩后残留物用硅胶柱层析分离提纯 (石油醚: 乙酸乙酯 (v/v)= 8:1) 得到 **141E** (133 mg, 45%)。LC-MS (ESI): m/z = 509.1 [M+H]⁺.

第五步: 将 **141E** (133 mg, 0.22 mmol) 溶于 4M 氯化氢的 1,4-二氧六环溶液 (5 mL) 中, 室温反应过夜。待反应完全后, 浓缩, 向残留物中加入 15 mL 水, 以乙酸乙酯 (10 mL×4) 萃取, 合并有机层, 用无水硫酸钠干燥, 浓缩后残留物用硅胶柱层析分离提纯 (二氯甲烷: 甲醇 (v/v)= 20:1) 得到化合物 **141** (35 mg, 29%)。

¹H NMR (400 MHz, CD₃Cl) δ 8.54 (s, 1H), 7.65-7.62 (m, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.44-6.40 (m, 1H), 5.09 (s, 1H), 4.71-4.69 (m, 1H), 4.52-4.40 (m, 3H), 2.64 (s, 3H). LC-MS (ESI): m/z = 469.0 [M+H]⁺.

实施例 142:



第一步：将 **79A** (1.5 g, 8.19 mmol) 及 4,4-二氟乙酰乙酸乙酯 (4.08 g, 24.57 mmol) 溶于冰醋酸 (10 mL)，氮气氛围，95°C下反应过夜。待反应完全后，冷却至室温，浓缩，向残留物中加入 30 mL 饱和碳酸氢钠水溶液，以乙酸乙酯 (15 mL×3) 萃取，合并有机层，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩后残留物用硅胶柱层析分离提纯 (二氯甲烷：甲醇 (v/v)= 40:1) 得到目标化合物 **142A** (668 mg, 42%)。LC-MS (ESI): m/z = 186.1 [M+H]⁺.

第二步：将 **142A** (668 mg, 3.61 mmol) 溶于三氯氧磷 (5 mL)，氮气氛围，100°C下反应 3 h。反应完全后冷却至室温，浓缩，向残留物中加入 20 mL 饱和碳酸氢钠水溶液，以乙酸乙酯 (10 mL×3) 萃取，合并有机层，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩后残留物用硅胶柱层析分离提纯 (石油醚：乙酸乙酯 (v/v)= 20:1) 得到目标化合物 **142B** (295 mg, 40%)。LC-MS (ESI): m/z = 204.2 [M+H]⁺.

第三步：将 **142B** (295 mg, 1.45 mmol) 及 **6A** (422 mg, 1.45 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (10 mL) 中，随后加入 Pd₂(dba)₃ (133 mg, 0.14 mmol)、4,5-双(二苯基膦)-9,9-二甲基氧杂蒽 (168 mg, 0.29 mmol) 及碳酸钾 (401 mg, 2.90 mmol)，氮气氛围，95°C下反应过夜。待反应完全后，冷却至室温，向反应液中加入 30 mL 水，以乙酸乙酯 (15 mL×3) 萃取，合并有机层，用饱和食盐水 (30 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩后残留物用硅胶柱层析分离提纯 (石油醚：乙酸乙酯 (v/v)= 5:1) 得到 **142C** (315 mg, 47%)。LC-MS (ESI): m/z = 459.2 [M+H]⁺.

第四步：将乙酸钯 (250 mg, 1.11 mmol) 及三乙胺 (140 mg, 1.39 mmol) 溶于二氯甲烷 (6 mL)，冰浴下滴加三乙基硅烷 (802 mg, 6.88 mmol)，搅拌 30 min，缓慢滴加 **142C** (315 mg, 0.69 mmol) 的二氯甲烷溶液 (2 mL)，滴加完毕后，室温反应 1 h。过滤除去不溶物，以二氯甲烷 (20 mL×2) 洗滤饼，合并滤液，浓缩后残留物用硅胶柱层析分离提纯 (二氯甲烷：甲醇 (v/v)= 40:1) 得到 **142D** (222 mg, 87%)。

第五步：将 **142D** (222 mg, 0.60 mmol) 及 5-氯-2,4-二氟苯胺 (110 mg, 0.66 mmol) 溶于吡啶 (5 mL)，室温下缓慢滴加 50% T3P 的乙酸乙酯溶液 (3.0 mmol)，滴加完毕后升温至 50°C 反应过夜。反应完全后，冷至室温，向反应液中加入 30 mL 水，乙酸乙酯 (15 mL×3) 萃取，合并有机层，用饱和柠檬酸溶液 (30 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩后残留物用硅胶柱层析分离提纯 (石油醚：乙酸乙酯 (v/v)= 5:1) 得到 **142E** (176 mg, 57%)。LC-MS (ESI): m/z = 514.0 [M+H]⁺.

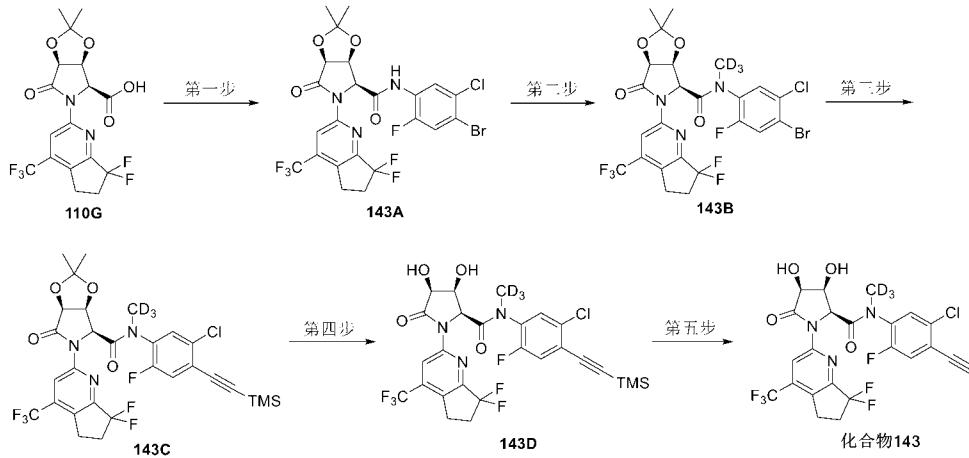
第六步：将 **142E** (176 mg, 0.34 mmol) 溶于四氢呋喃 (6 mL) 中，冰浴下加入 60% 氢化钠 (20 mg, 0.51 mmol)，随后滴加氘代碘甲烷 (74 mg, 0.51 mmol)，继续搅拌 1 h，

随后缓慢升温至室温反应 1 h。加入 1 M 氯化氢溶液淬灭反应，加入 20 mL 水，乙酸乙酯 (15 mL×3) 萃取，合并有机层，用饱和食盐水 (20 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩后残留物用硅胶柱层析分离提纯 (石油醚：乙酸乙酯 (v/v)= 5:1) 得到 **142F** (120 mg, 66%)。LC-MS (ESI): m/z = 531.5 [M+H]⁺.

第七步：将 **142F** (120 mg, 0.23 mmol) 溶于 4M 氯化氢的 1,4-二氧六环溶液 (5 mL) 中，室温反应过夜。反应完全后，浓缩，向残留物加入 15 mL 水，以乙酸乙酯(10 mL×4) 萃取，合并有机层，用无水硫酸钠干燥，浓缩后残留物用硅胶柱层析分离提纯 (二氯甲烷：甲醇 (v/v)= 20:1) 得到化合物 **142** (32 mg, 28%)。

¹H NMR (400 MHz, CD₃Cl) δ 8.57 (s, 1H), 7.92-7.87 (m, 2H), 7.16-7.10 (m, 1H), 6.98-6.96 (m, 1H), 6.91 (s, 1H), 4.99 (s, 1H), 4.74-4.72 (m, 1H), 4.37-4.35 (m, 1H). LC-MS (ESI): m/z = 491.0 [M+H]⁺.

实施例 143:



第一步：将 **110G** (500 mg, 1.18 mmol) 及 4-溴-5-氯-2-氟苯胺 (291 mg, 1.30 mmol) 溶于吡啶 (6 mL)，室温下，滴加 50% T3P 的乙酸乙酯溶液 (5.9 mmol)，50°C 反应过夜。反应完全后，冷至室温，向反应液中加入 30 mL 水，乙酸乙酯 (15 mL×3) 萃取，合并有机层，用饱和柠檬酸溶液 (30 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩后残留物用硅胶柱层析分离提纯 (石油醚：乙酸乙酯 (v/v)= 5:1) 得到 **143A** (483 mg, 65%)。

LC-MS (ESI): m/z = 628.5 [M+H]⁺.

第二步：将 **143A** (483 mg, 0.77 mmol) 溶于四氢呋喃 (10 mL)，冰浴下加入 60% 氢化钠 (46 mg, 1.16 mmol)，随后滴加氘代碘甲烷 (167 mg, 1.16 mmol)，继续搅拌 1 h，随后缓慢升温至室温反应 1 h。加入 1 M 氯化氢溶液淬灭反应，加入 20 mL 水，乙酸乙酯 (15 mL×3) 萃取，合并有机层，用饱和食盐水 (20 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩后残留物用硅胶柱层析分离提纯 (石油醚：乙酸乙酯 (v/v)= 5:1) 得到 **143B** (244 mg, 49%)。

¹H NMR (400 MHz, CD₃Cl) δ 8.94 (s, 1H), 8.12-8.10 (m, 1H), 7.63-7.60 (m, 1H), 5.00 (s, 1H), 4.96-4.94 (m, 1H), 4.65-4.62 (m, 1H), 3.19-3.12 (m, 2H), 2.80-2.66 (m, 2H). LC-MS (ESI): m/z = 645.0 [M+H]⁺.

第三步：将 **143B** (244 mg, 0.38 mmol)、三甲基硅基乙炔 (187 mg, 1.90 mmol)、二三苯基膦二氯化钯 (160 mg, 0.23 mmol) 及碘化亚铜 (72 mg, 0.38 mmol) 溶于三乙胺 (10 mL)，氮气氛围，50°C 下反应过夜。待反应完全后，冷却至室温，向反应液中加入 30

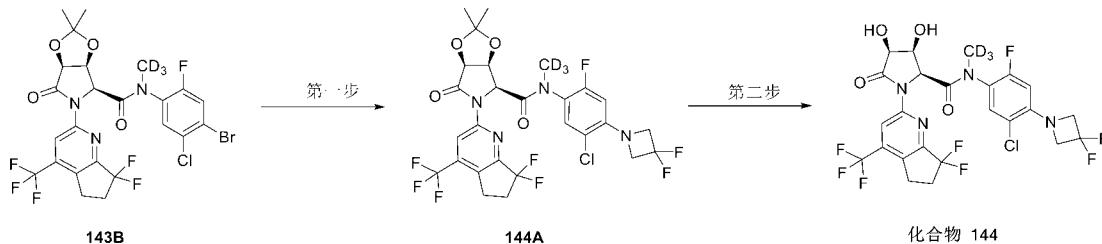
mL 水, 乙酸乙酯 (15 mL×3) 萃取, 合并有机层, 用饱和食盐水 (30 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩后残留物用硅胶柱层析分离提纯 (石油醚: 乙酸乙酯 (v/v)=10:1) 得到 **143C** (225 mg, 89%)。LC-MS (ESI): m/z = 663.6 [M+H]⁺.

第四步: 将 **143C** (225 mg, 0.34 mmol) 溶于 4M 氯化氢的 1,4-二氯六环溶液 (6 mL) 中, 50°C 反应过夜。待反应完全后, 冷却至室温, 浓缩, 向残留物加入 15 mL 水, 以乙酸乙酯 (10 mL×4) 萃取, 合并有机层, 用无水硫酸钠干燥, 浓缩后残留物用硅胶柱层析分离提纯 (二氯甲烷: 甲醇 (v/v)=40:1) 得到 **143D** (166 mg, 78%)。LC-MS (ESI): m/z = 623.6 [M+H]⁺.

第五步: 将 **143D** (166 mg, 0.27 mmol) 溶于四氢呋喃 (10 mL), 加入 1 M 四丁基氟化铵的四氢呋喃溶液 (0.4 mL), 室温反应 1 h。浓缩, 向残留物加入 20 mL 水, 以乙酸乙酯 (10 mL×3) 萃取, 合并有机层, 用饱和食盐水 (20 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩后残留物用硅胶柱层析分离提纯 (二氯甲烷: 甲醇 (v/v)=40:1) 得到化合物 **143** (70 mg, 47%)。

¹H NMR (400 MHz, CD₃Cl) δ 8.86 (s, 1H), 8.04-8.02 (m, 1H), 7.47-7.44 (m, 1H), 4.94 (s, 1H), 4.76-4.74 (m, 1H), 4.48-4.45 (m, 1H), 3.80-3.75 (m, 1H), 3.67-3.62 (m, 1H), 3.50 (s, 1H), 2.80-2.66 (m, 2H). LC-MS (ESI): m/z = 551.1 [M+H]⁺.

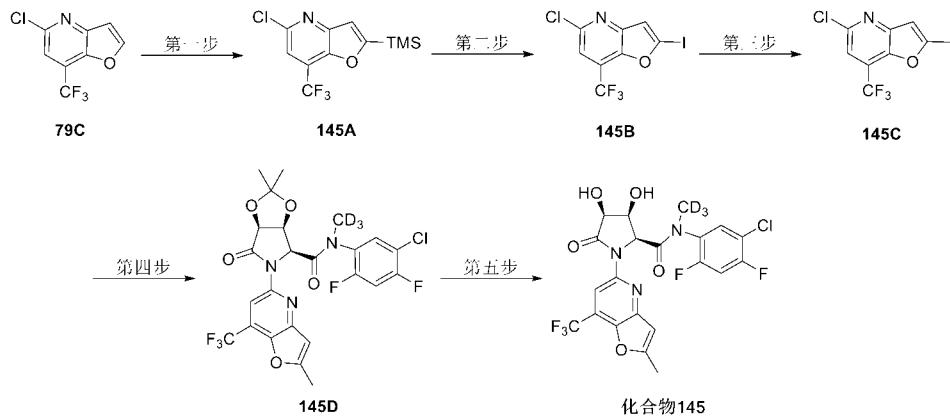
实施例 144:



以 **143B** 和 3,3-二氟氮杂环丁烷盐酸盐为原料, 参考实施例 17 操作 (第三, 四步反应), 得到化合物 **144**。

¹H NMR (400 MHz, Methanol-*d*₄) δ 8.92 (s, 1H), 7.93-7.79 (m, 1H), 6.81-6.67 (m, 1H), 4.95 (s, 1H), 4.58-4.52 (m, 4H), 4.51-4.46 (m, 2H), 3.26-3.03 (m, 2H), 2.84-2.61 (m, 2H). LC-MS (ESI): m/z = 618.6 [M+H]⁺.

实施例 145:



第一步: 室温下, 将 **79C** (2.2 g, 9.93 mmol) 溶于干燥的 THF (20 mL), 氮气氛围, -78 °C 向反应液中滴加正丁基锂 (8 mL, 19.86 mmol, 2.5M), 滴加完毕, 继续反应 1 小时, 向反应液中滴加三甲基氯硅烷 (2.16 g, 19.83 mmol), 滴加完毕, 继续反应 1 小时,

TLC 监测原料消失，停止反应。-78 °C下，向反应液中加入饱和氯化铵水溶液淬灭反应，加入 EA (20 mL)，萃取分液，有机相用自来水 (20 mL) 洗涤，饱和食盐水 (30×2) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩滤液，残余物经柱层析 (PE:EA=10:1) 分离纯化得的产物 **145A** (2.0 g, 68.57 %)。LC-MS (ESI): m/z = 294.1 [M+H]⁺.

第二步：室温下，将 **145A** (1.0 g, 3.40 mmol) 溶于乙腈 (10 mL)，向反应液中依次加入氟化钾 (240 mg, 4.08 mmol)，N-碘代丁二酰亚胺 (7.65 g, 34 mmol)，55 °C反应 3 小时。TLC 监测原料消失，停止反应。将反应液冷却至室温，用饱和亚硫酸氢钠水溶液淬灭反应，加入 EA (20 mL)，用饱和碳酸氢钠调节 pH 至碱性，萃取分液，有机相用饱和食盐水 (30×2) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩滤液，残余物经柱层析 (PE:EA=10:1) 分离纯化得的产物 **145B** (650 mg, 55.02 %)。LC-MS (ESI): m/z = 348.0 [M+H]⁺.

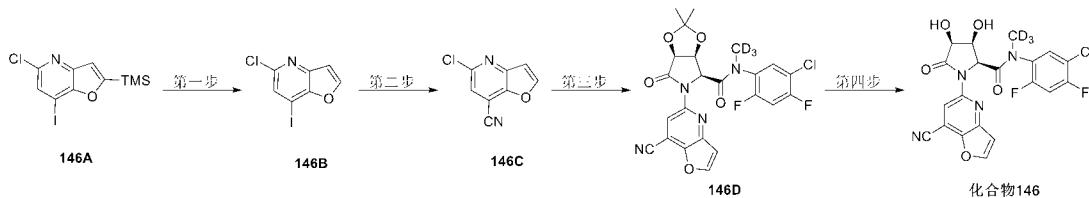
第三步：室温下，将 **145B** (650 mg, 1.87 mmol) 溶于干燥的 THF (10 mL), -78 °C 下，氮气氛围下，向反应液中滴加正丁基锂 (1.13 mL, 2.81 mmol, 2.5 M)，滴加完毕，继续反应 1 小时。将碘甲烷 (660 mg, 4.66 mmol) 加入干燥的瓶中，向其中加入无水硫酸镁，搅拌 5 分钟，过滤，-78 °C，将滤液滴加到反应液中，滴加完毕，继续反应 3 小时。TLC 监测原料消失，停止反应。-78 °C下，向反应液中加入饱和氯化铵水溶液淬灭反应，加入 EA (20 mL)，萃取分液，有机相用自来水 (20 mL) 洗涤，饱和食盐水 (30×2) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩滤液，残余物经柱层析 (PE:EA=10:1) 分离纯化得的产物 **145C** (110 mg, 24.97 %)。LC-MS (ESI): m/z = 236.1 [M+H]⁺.

第四步：室温下，将 **1A** (100 mg, 0.27 mmol) 溶于干燥的二氧六环 (5 mL)，向反应液中依次加入 **145C** (70 mg, 0.30 mmol)，Pd₂(dba)₃ (49 mg, 0.054 mmol)，Xantphos (47 mg, 0.081 mmol)，碳酸钾 (110 mg, 0.81 mmol)，氮气氛围，100 °C下反应 16 小时。TLC 监测原料消失，停止反应，冷至室温。向反应液中加入 EA (20 mL)，有机相用自来水 (20 mL×2) 洗涤，饱和食盐水 (20 mL×2) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩滤液，残余物经柱层析 (PE: EA=4:1) 分离纯化得到产物 **145D** (110 mg, 72.38 %)。LC-MS (ESI): m/z = 563.5 [M+H]⁺.

第五步：室温下将 **145D** (110 mg, 0.20 mmol) 溶于 DCM (5 mL)，降温至-20 °C，向反应体系中滴加 BCl₃ 的二氯甲烷溶液 (1.0 mL, 1 mol / L, 1.0 mmol)，滴加完毕后，升温至室温，继续反应 1 小时。TLC 监测原料消失，停止反应。将反应液滴加入冰的饱和碳酸氢钠水溶液 (10 mL) 中淬灭，DCM (10 mL×2) 萃取，合并后的有机相用饱和食盐水 (20 mL×2) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩滤液，残余物经柱层析 (DCM:MeOH=15:1) 分离纯化得到化合物 **145** (35 mg, 33.47 %)。LC-MS (ESI): m/z = 523.5 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.46-8.44 (d, 1H), 8.17-7.90 (m, 1H), 7.58-7.44 (m, 1H), 6.88-6.67 (d, 1H), 5.24-5.12 (m, 1H), 4.35-4.26 (m, 2H), 2.61-2.58 (d, 3H).

实施例 146:



第一步：室温下，将 **146A** (300 mg, 0.85 mmol) 溶于 THF (10 mL)，向其中加入四丁基氟化铵 (240 mg, 0.94 mmol)，反应 1 小时。TLC 监测原料消失，停止反应。向反应液中加入 EA (20 mL)，有机相用饱和食盐水 (20 mL×2) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩滤液，残余物经柱层析 (PE:EA=10:1) 分离纯化得到产物 **146B** (180 mg, 75.78 %)。LC-MS (ESI): m/z = 279.9 [M+H]⁺.

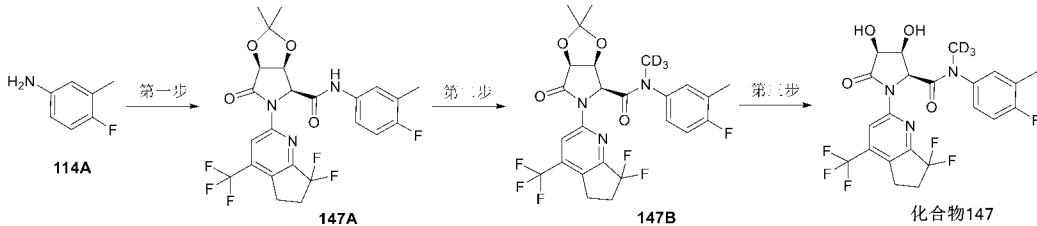
第二步：室温下，将 **146B** (180 mg, 0.64 mmol) 溶于 DMF (10 mL)，向其中加入氯化亚铜 (63 mg, 0.70 mmol)，120 °C 反应 16 小时。TLC 监测原料消失，停止反应。冷却至室温，向反应液中加入 EA (20 mL)，有机相用饱和食盐水 (20 mL×2) 洗涤，饱和食盐水 (20 mL×2) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩滤液，残余物经柱层析 (PE:EA=10:1) 分离纯化得到产物 **146C** (79 mg, 69.12 %)。LC-MS (ESI): m/z = 179.1 [M+H]⁺.

第三步：室温下，将 **1A** (100 mg, 0.27 mmol) 溶于干燥的二氧六环 (10 mL)，向反应液中依次加入 **146C** (53 mg, 0.30 mmol)，Pd₂(dba)₃ (49 mg, 0.054 mmol)，Xantphos (47 mg, 0.081 mmol)，碳酸钾 (110 mg, 0.81 mmol)，氮气氛围，100 °C 下反应 16 小时。TLC 监测原料消失，停止反应。冷却至室温，向反应液中加入 EA (20 mL)，有机相用饱和食盐水 (20 mL×2) 洗涤，饱和食盐水 (20 mL×2) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩滤液，残余物经柱层析 (PE: EA=4:1) 分离纯化得到产物 **146D** (60 mg, 43.93 %)。LC-MS (ESI): m/z = 506.1 [M+H]⁺.

第四步：室温下将 **146D** (60 mg, 0.12 mmol) 溶于 DCM (5 mL)，降温至-20 °C，滴加 BCl₃ 的二氯甲烷溶液 (0.5 mL, 1 mol / L, 0.5 mmol)，滴加完毕后，升温至室温，继续反应 1 小时。TLC 监测原料消失，停止反应。将反应液滴加入冰的饱和碳酸氢钠水溶液 (10 mL) 中淬灭，DCM (10 mL×2) 萃取，有机相用饱和食盐水 (20 mL×2) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩滤液，残余物经柱层析 (DCM:MeOH=15:1) 分离纯化得到化合物 **146** (25 mg, 44.72 %)。LC-MS (ESI): m/z = 466.5 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.58-8.57 (d, 1H), 8.30-8.24 (m, 1H), 8.15-7.90 (m, 1H), 7.58-7.45 (m, 1H), 7.27-7.03 (m, 1H), 5.24-5.11 (m, 1H), 4.34-4.24 (m, 2H).

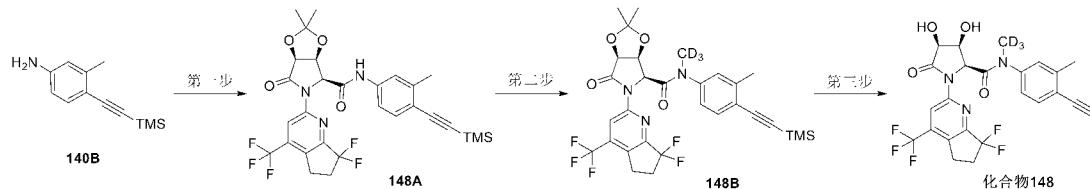
实施例 147:



以化合物 **110G** 和 **114A** 为原料，参考实施例 8 实验操作 (第三、四、五步)，得到化合物 **147**。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.40 (s, 1H), 6.12 (s, 1H), 5.98 (s, 1H), 5.69-5.63 (m, 1H), 3.39 (s, 1H), 3.06-3.04 (m, 1H), 2.94-2.92 (m, 1H), 1.71-1.64 (m, 2H), 1.32-1.18 (m, 2H), 0.84-0.79 (m, 3H)。LC-MS (ESI): m/z = 507.5 [M+H]⁺.

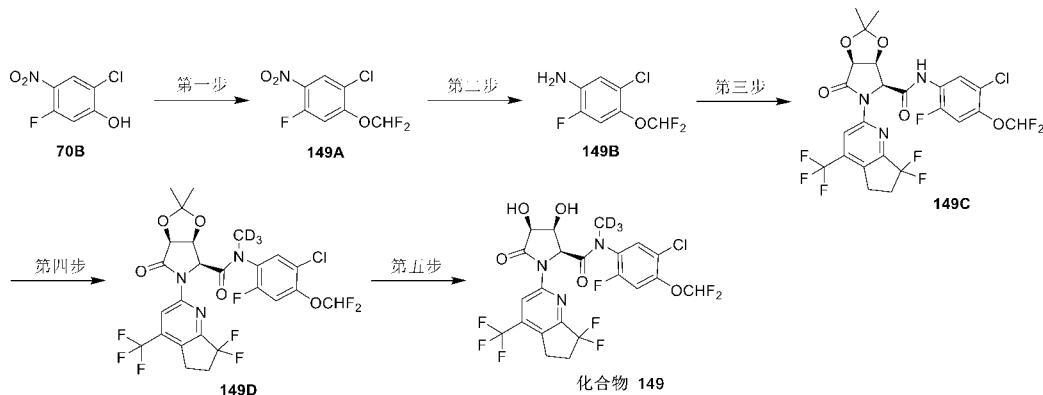
实施例 148:



以化合物 **110G** 和 **140B** 为原料, 参考实施例 34 操作 (第一, 二, 三步), 得到化合物 **148**。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.90 (s, 1H), 7.65-7.61 (m, 1H), 7.59-7.53 (m, 1H), 7.48-7.42 (m, 1H), 4.91 (s, 1H), 4.60-4.55 (m, 1H), 4.46-4.43 (m, 1H), 3.81 (s, 1H), 3.22-3.14 (m, 2H), 2.82-2.69 (m, 2H), 2.50 (s, 3H). LC-MS (ESI): m/z = 513.7 [M+H]⁺.

实施例 149:



第一步: 将 **70B** (0.26 g, 1.32 mmol) 溶于 DMF (5 mL), 依次加入碳酸钾 (0.36 g, 2.64 mmol), 二氟碘甲烷 (0.36 g, 2.03 mmol), 室温反应过夜。反应结束, 加入 20 mL 水, 以乙酸乙酯 (10 mL×3) 萃取, 合并有机层, 用饱和食盐水 (10 mL×2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 粗品用中压制备仪 Biotage Isolera One (12 g 硅胶柱, 洗脱剂: 0-10% EA/PE) 纯化得到化合物 **149A** (0.31 g, 94.37%)。LC-MS (ESI): m/z = 242.0 [M+H]⁺.

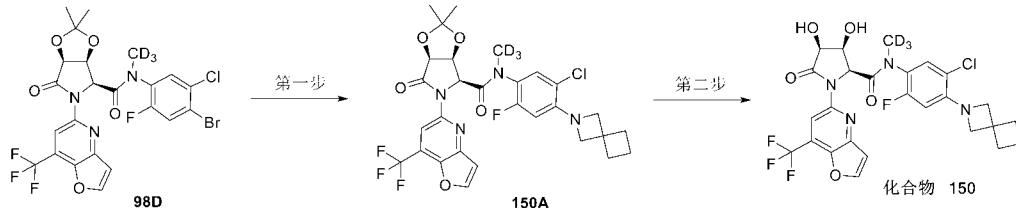
第二步: 室温下, 将 **149A** (0.31 g, 1.28 mmol) 溶于甲醇 (10 mL), 加入锌粉 (0.5 g, 7.64 mmol), 搅拌均匀, 向反应体系中分批加入氯化铵 (0.68 g, 12.71 mmol), 室温反应 2 小时。过滤, 浓缩滤液, 向残余物中加入 EA (20 mL), 有机相用水洗 (10 mL×2), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到粗品, 粗品用中压制备仪 Biotage Isolera One (12 g 硅胶柱, 洗脱剂: 0-20% EA/PE) 纯化得到化合物 **149B** (0.19 g, 收率 70.16%)。LC-MS (ESI): m/z = 212.1 [M+H]⁺.

第三步: 依次将化合物 **110G** (0.16 g, 0.38 mmol), 化合物 **149B** (0.16 g, 0.76 mmol) 溶于吡啶 (5 mL), 搅拌 15 分钟。将反应液冷却至 0 °C, 滴加 1-丙基磷酸酐 (50% 乙酸乙酯溶液) (0.72 g, 1.13 mmol), 搅拌 30 分钟后, 升温至 50 °C 反应 18 小时。冷却至室温, 反应液倒入冰水中, 用乙酸乙酯萃取三次, 合并后的有机相, 用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到粗品, 粗品用中压制备仪 Biotage Isolera One (12 g 硅胶柱, 洗脱剂: 0-30% EA/PE) 纯化得到化合物 **149C** (76 mg, 收率 32.05%)。LC-MS (ESI): m/z = 616.6 [M+H]⁺.

第四步：将化合物 **149C** (75 mg, 0.12 mmol) 溶于 DMF (3 mL)，冷却至 0 °C，缓慢加入氢化钠 (60%) (7.1 mg, 0.19 mmol)，搅拌 5 分钟后，滴加氘代碘甲烷 (35 mg, 0.24 mmol)，然后升温至室温搅拌反应 0.5 小时。将反应液滴加到稀盐酸中淬灭，乙酸乙酯 (10 mL×3) 萃取，合并后的有机相，用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩得到粗品，粗品用中压制备仪 Biotage Isolera One (12 g 硅胶柱，洗脱剂：0-20% EA/PE) 纯化得到化合物 **149D** (65 mg, 收率 85.58%)。LC-MS (ESI): m/z = 633.70 [M+H]⁺。
第五步：将化合物 **149D** (65 mg, 0.10 mmol) 溶于 HCl/二氧六环溶液 (10 mL)，室温搅拌 30 小时。加入饱和碳酸氢钠水溶液调节 pH 至 7-8，加入乙酸乙酯 (20 mL)，萃取分液，有机相用饱和食盐水洗涤 (20 mL×2)，干燥，浓缩得到粗品。粗品用高效液相制备纯化得到目标化合物 **149** (35 mg, 收率 59.04%)。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.93–8.92 (d, 1H), 8.16 (d, 1H), 7.51–6.76 (m, 2H), 5.56–4.89 (m, 1H), 4.57 (d, 1H), 4.33 (d, 1H), 3.22–2.73 (m, 4H). LC-MS (ESI): m/z = 593.1 [M+H]⁺.

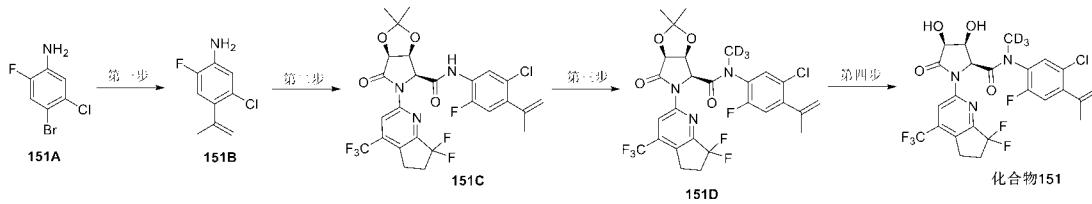
实施例 150:



以化合物 **98D** 为原料，参考实施例 98 操作 (第五，六步)，得到化合物 **150**。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.78–8.73 (m, 1H), 8.27–8.08 (m, 1H), 7.77–7.46 (m, 1H), 7.25–7.05 (m, 1H), 6.60–6.49 (m, 1H), 5.62 – 4.96 (m, 1H), 4.69 – 4.29 (m, 2H), 4.11–4.07 (m, 4H), 2.25–2.01 (m, 4H), 1.92–1.84 (m, 2H). LC-MS (ESI): m/z = 586.2 [M+H]⁺.

实施例 151:



第一步：依次将 4-溴-5-氯-2-氟苯胺 (0.22 g, 0.98 mmol)，异丙烯基三氟硼酸钾 (0.17 g, 1.15 mmol)，Pd(dppf)Cl₂ (0.072 g, 0.10 mmol)，碳酸钠 (0.16 g, 1.48 mmol)，溶于二氧六环 (9 mL) 和水 (1 mL)，氮气氛围下，升温至 100 °C 搅拌反应 18 小时。待反应完全后，冷却至室温，垫硅藻土过滤，滤液倒入水中，用乙酸乙酯萃取三次，合并后的有机相，用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩得到粗品，粗品用中压制备仪 Biotage Isolera One (12 g 硅胶柱，洗脱剂：0-10% EA/PE) 纯化得到化合物 **151B** (170 mg, 收率 93.45%)。LC-MS (ESI): m/z = 186.1 [M+H]⁺.

第二步：依次将化合物 **98B** (0.15 g, 0.36 mmol)，化合物 **151B** (0.13 g, 0.70 mmol) 溶于吡啶 (10 mL)，搅拌 15 分钟。将反应液冷却至 0 °C，滴加 1-丙基磷酸酐 (50%乙酸乙酯溶液) (1.38 g, 2.17 mmol)，滴加完毕后，搅拌 30 分钟，然后升温至 50 °C 搅拌反应 18 小时。反应完全后，冷却至室温，反应液倒入冰水中，用乙酸乙酯萃取 (50 mL×3)，

合并后的有机相，用饱和食盐水 (50 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩得到粗品，粗品用中压制备仪 Biotage Isolera One (12 g 硅胶柱，洗脱剂：0-25% EA/PE) 纯化得到化合物 **151C** (180 mg, 收率 84.76%)。LC-MS (ESI): m/z=590.6 [M-H]⁺.

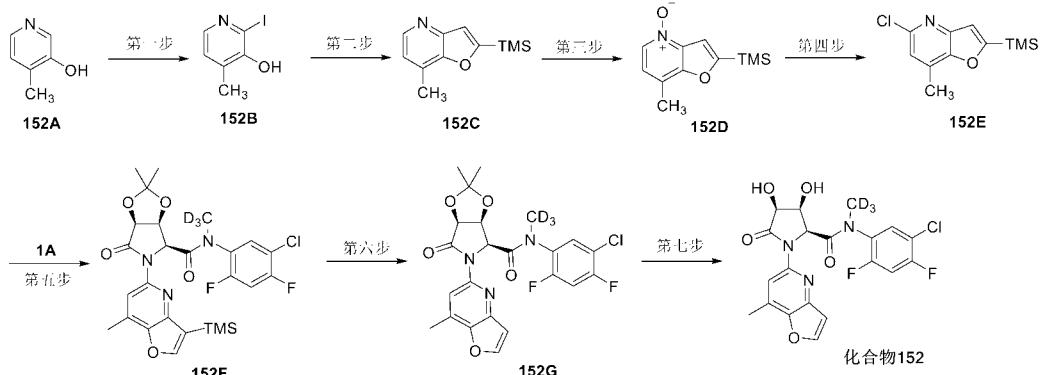
第三步：将化合物 **151C** (150 mg, 0.25 mmol) 溶于 DMF (10 mL), 0 °C 下，缓慢加入氢化钠 (60%) (20 mg, 0.50 mmol)，搅拌 15 分钟后，滴加氘代碘甲烷 (40 mg, 0.28 mmol)，滴加完毕后，升至室温搅拌反应 1 小时。将反应液滴加到稀盐酸中淬灭，用乙酸乙酯萃取 (50 mL×2)，合并后的有机相，用饱和食盐水 (50 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩得到化合物 **151D** (60 mg, 收率 39.54%)，无需进一步纯化，直接用于下一步反应。LC-MS (ESI): m/z = 607.2 [M+H]⁺.

第四步：将化合物 **151D** (60 mg, 0.1 mmol) 溶于 4.0 N 盐酸二氧六环溶液 (10 mL)，室温搅拌反应 18 小时。将反应液滴加到冰的饱和碳酸氢钠水溶液中，用乙酸乙酯 (30 mL×2) 萃取，合并后的有机相，依次用饱和食盐水 (30 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩得到粗品，粗品用高效液相制备纯化得到目标化合物 **151** (20 mg, 收率 35.64%)。

制备方法：仪器：waters 2767 制备液相；色谱柱：SunFire@ Prep C18(19mm×250mm)。样品用 DMF 溶解，用 0.45 μm 滤头过滤，制成样品液。制备色谱条件：流动相 A,B 组成：流动相 A：乙腈 流动相 B：水 (含 1%TFA)，梯度洗脱，流动相 A 含量从 10%-60%，流量 12 mL/min。洗脱时间 15 min。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.93 (s, 1H), 8.04–8.02 (m, 1H), 7.34–7.31 (m, 1H), 5.36–5.35 (m, 1H), 5.08–4.93 (m, 1H), 4.58–4.34 (m, 1H), 3.77–3.50 (m, 1H), 3.22 –3.15 (m, 2H), 2.80–2.75 (m, 2H), 2.15–2.09 (m, 3H). LC-MS (ESI): m/z = 567.1 [M+H]⁺.

实施例 152:



第一步：依次将化合物 **152A** (2.0 g, 18.37 mmol)，碳酸钠 (5.84 g, 55.11 mmol) 溶于水 (15 mL) 中，冰浴下加入碘单质 (4.66 g, 18.37 mmol)，室温下搅拌 18h。滴加稀盐酸调节 pH 至酸性，用乙酸乙酯 (30 mL×3) 萃取，合并后的有机相用饱和硫代硫酸钠水溶液洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩得到固体 **152B** (2.2 g, 收率 50.96%)，无需进一步纯化可直接用于下一步反应。LC-MS (ESI): m/z = 236.0 [M+H]⁺.

第二步：将化合物 **152B** (1.5 g, 6.38 mmol) 溶于二氧六环 (20 mL)，依次加入 Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0.45 g, 0.64 mmol)，CuI (0.24 g, 1.28 mmol)，三乙胺 (0.97 g, 9.57 mmol)，三甲基硅乙炔 (0.94 g, 9.57 mmol)，氮气氛围，100 °C 反应过夜。反应完全后，冷却至室温，垫硅藻土过滤，乙酸乙酯 (15 mL×3) 洗涤滤饼，滤液用饱和食盐水洗涤，无水

硫酸钠干燥，过滤，浓缩得到粗品，然后粗品使用中压制备仪 Biotage Isolera One (12 g 硅胶柱，洗脱剂：0-30% EA/PE) 纯化得到目标化合物 **152C** (0.40 g, 收率 30.50%)。LC-MS (ESI): m/z = 206.2 [M+H]⁺.

第三步：室温下，将 **152C** (0.40 g, 1.95 mmol) 溶于 DCM (20 mL)。冰浴，氮气氛围下，分批加入间氯过氧苯甲酸 (0.50 g, 2.92 mmol)，室温反应 18 小时。TLC 监测原料消失，停止反应。向反应液中加入 DCM (20 mL)，有机相依次用饱和碳酸氢钠水溶液 (30 mL×2) 洗涤，饱和食盐水 (30 mL×2) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩得到粗品，粗品使用中压制备仪 Biotage Isolera One (12 g 硅胶柱，洗脱剂：0-10% MeOH/DCM) 纯化得到目标化合物 **152D** (0.41 g, 收率 95%)。LC-MS (ESI): m/z = 222.1 [M+H]⁺.

第四步：氮气氛围下，将 **152D** (0.41 g, 1.85 mmol) 溶于三氯氧磷 (8 mL)，然后升温至 100°C 反应 18 小时。反应完全后，冷却至室温，浓缩除去溶剂，向残留物中滴加饱和碳酸氢钠水溶液 (10 mL)，滴加完毕后，乙酸乙酯 (20 mL×3) 萃取，合并后的有机相，用无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩后得到的粗品使用中压制备仪 Biotage Isolera One (12 g 硅胶柱，洗脱剂：0-10% EA/PE) 纯化得到目标化合物 **152E** (0.22 g, 收率 49.6%)。LC-MS (ESI): m/z = 240.1 [M+H]⁺.

第五步：依次将化合物 **152E** (80 mg, 0.33 mmol)，化合物 **1A** (0.1 g, 0.27 mmol) 溶于二氧六环 (20 mL)，向其中依次加入 Pd₂(dba)₃ (25 mg, 0.027 mmol)，XantPhos (31 mg, 0.054 mmol)，碳酸钾 (75 mg, 0.54 mmol)，氮气氛围下，升温至 95°C 反应 18 小时。反应结束后，冷却至室温，加入乙酸乙酯 (50 mL) 稀释，过滤，滤液减压浓缩后得到粗品，粗品使用中压制备仪 Biotage Isolera One (20 g 硅胶柱，洗脱剂：0-30% EA/PE) 纯化得到化合物 **152F** (100 mg, 收率 65.31%)。LC-MS (ESI): m/z = 567.1 [M+H]⁺.

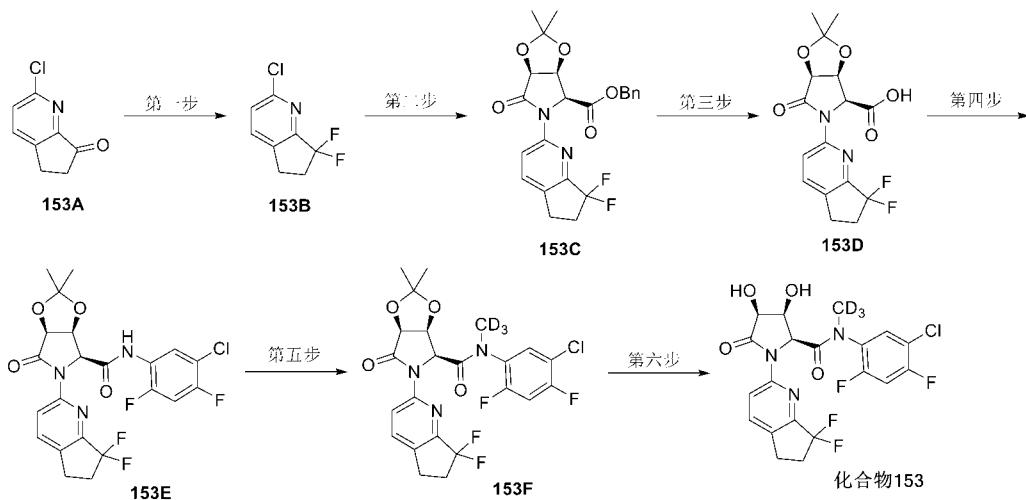
第六步：室温下，将 **152F** (100 mg, 0.18 mmol) 溶解于 THF (6 mL) 中，向其中滴加四丁基氟化铵的四氢呋喃溶液 (0.27 mL, 1 mol/L)，室温下继续搅拌 1 小时。TLC 监测原料消失，停止反应。向反应液中加入乙酸乙酯 (15 mL)，有机相用饱和碳酸氢钠水溶液 (15 mL×3) 洗涤，饱和食盐水 (15 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，残余物经中压制备仪 Biotage Isolera One (20 g 硅胶柱，洗脱剂：0-40% EA/PE) 分离纯化得到化合物 **152G** (60 mg, 67.36 %)。LC-MS (ESI): m/z = 495.1 [M+H]⁺.

第七步：将化合物 **152G** (60 mg, 0.12 mmol) 溶于二氯甲烷 (8 mL)，冷却至 -20 °C，滴加 1.0 M 三氯化硼二氯甲烷溶液 (1.20 mL, 1.20 mmol)，滴加完毕后，缓慢升温至室温搅拌反应 2 小时。将反应液滴加到冰的饱和碳酸氢钠水溶液中，用乙酸乙酯 (30 mL×2) 萃取，合并后的有机相，用饱和食盐水 (30 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩得到粗品，粗品用高效液相制备纯化得到目标化合物 **152** (22 mg, 收率 40.31%)。

制备方法：仪器：waters 2767 制备液相；色谱柱：SunFire@ Prep C18(19mm×250mm)。样品用 DMF 溶解，用 0.45 μm 滤头过滤，制成样品液。制备色谱条件：流动相 A,B 组成：流动相 A：乙腈 流动相 B：水 (含 1% TFA)，梯度洗脱，流动相 A 含量从 10%-70%，流量 12 mL/min。洗脱时间 15 min。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.25-8.06 (m, 1H), 7.99-7.91 (m, 1H), 7.56-7.45 (m, 1H), 7.05-6.85 (m, 1H), 5.25-5.14 (m, 1H), 4.54-4.23 (m, 2H), 2.58-2.54 (m, 3H)。LC-MS (ESI): m/z = 455.5 [M+H]⁺.

实施例 153：

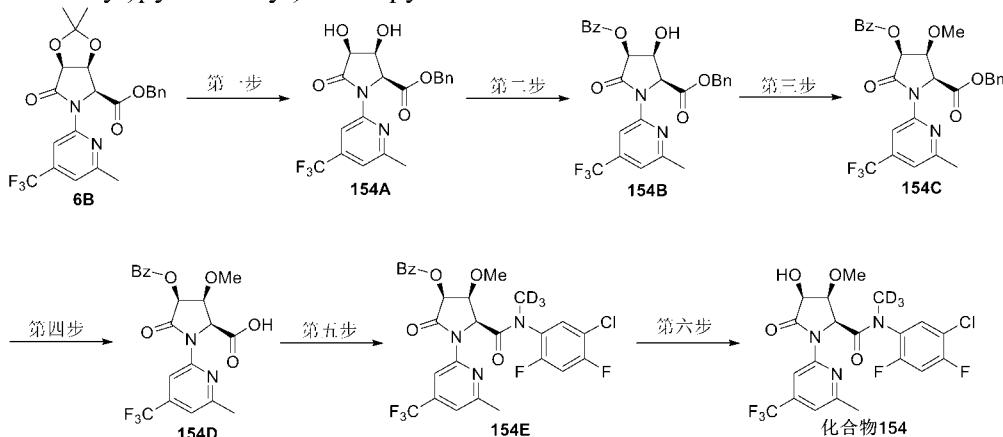


以化合物 **153A** 为原料，参考实施例 110 操作（第五步到第十步），得到化合物 **153**。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.43–8.41 (m, 1H), 8.26–8.22 (m, 1H), 7.85–7.83 (m, 1H), 7.47–7.42 (m, 1H), 5.11–5.07 (m, 1H), 4.29–4.27 (m, 2H), 3.05–3.03 (m, 2H), 2.73–2.63 (m, 2H). LC-MS (ESI): m/z = 477.1 [M+H]⁺.

实施例 154: (2S,3S,4S)-N-(5-氯-2,4-二氟苯基)-4-羟基-3-甲氧基-N-(甲基-d3)-1-(6-甲基-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-5-氧代吡咯烷-2-甲酰胺 (化合物 **154**)

(2S,3S,4S)-N-(5-chloro-2,4-difluorophenyl)-4-hydroxy-3-methoxy-N-(methyl-d3)-1-(6-methyl-4-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxamide



第一步：将 **6B** (1.25 g, 2.77 mmol) 溶于 4M 氯化氢的 1,4-二氧六环溶液 (25 mL)，室温反应过夜。待反应完全后，减压浓缩除去溶剂，向残留物加入 25 mL 水，以乙酸乙酯 (10 mL × 4) 萃取，合并有机层，用无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩后残留物用硅胶柱层析分离提纯 (二氯甲烷：甲醇 (v/v)= 40:1) 得到 **154A** (805 mg, 71%)。LC-MS (ESI): m/z = 411.1 [M+H]⁺.

第二步：将 **154A** (805 mg, 1.95 mmol) 及三乙胺 (592 mg, 5.85 mmol) 溶于 DMF (15 mL)，冰浴下缓慢滴加苯甲酰氯 (275 mg, 1.95 mmol)，滴加完毕后，室温反应过夜。待反应完全后，向反应液中加入 40 mL 水，以乙酸乙酯 (25 mL × 3) 萃取，合并有机层，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩后残留物用硅胶柱层析分离提纯 (石油醚：乙酸乙酯 (v/v)= 10:1) 得到物 **154B** (300 mg, 30%)。LC-MS (ESI): m/z = 515.2 [M+H]⁺.

第三步：将 **154B** (300 mg, 0.58 mmol) 溶于二氯甲烷 (14 mL)，随后加入碘甲烷 (330 mg, 2.33 mmol) 及氧化银(540 mg, 2.33 mmol)，室温反应过夜。待反应完全后，过滤，以乙酸乙酯洗滤饼，滤液浓缩后残留物用硅胶柱层析分离提纯 (石油醚: 乙酸乙酯 (v/v)= 5:1) 得到 **154C** (255 mg, 83%)。LC-MS (ESI): m/z = 529.2 [M+H]⁺.

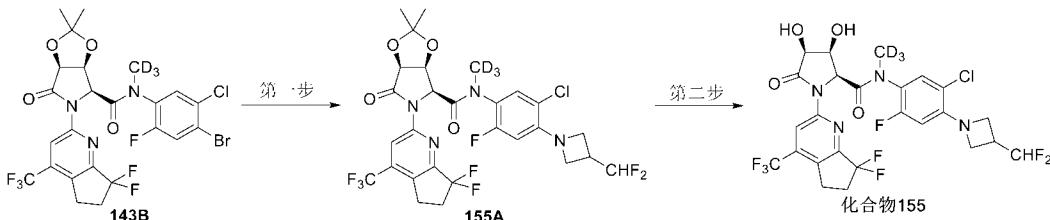
第四步：将 **154C** (255 mg, 0.48 mmol) 溶于甲醇 (8 mL)，加入 10% 钯碳粉末 (50 mg)，氢气氛围，60°C 反应过夜。反应完全后，冷却至室温，过滤，少量甲醇洗滤饼，将滤液减压浓缩后，残留物用硅胶柱层析分离提纯 (二氯甲烷: 甲醇 (v/v)= 40:1) 得到 **154D** (203 mg, 96%)。LC-MS (ESI): m/z = 439.5 [M+H]⁺.

第五步：将 **154D** (203 mg, 0.46 mmol) 及 5-氯-2,4-二氟-N-氘代甲基苯胺 (83 mg, 0.46 mmol) 溶于吡啶 (10 mL)，室温缓慢滴加 50% T3P 的乙酸乙酯溶液 (2.3 mmol)，50°C 反应过夜。反应完全后，向反应液中加入 30 mL 水，乙酸乙酯 (20 mL×3) 萃取，合并有机层，用饱和柠檬酸溶液 (30 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩后残留物用硅胶柱层析分离提纯 (石油醚: 乙酸乙酯 (v/v)= 5:1) 得到 **154E** (104 mg, 38%)。LC-MS (ESI): m/z = 601.2 [M+H]⁺.

第六步：将 **154E** (104 mg, 0.17 mmol) 溶于甲醇 (6 mL)，加入碳酸钾 (47 mg, 0.34 mmol)，室温反应过夜。待反应完全后，向反应液中加入 20 mL 水，以乙酸乙酯 (15 mL×3) 萃取，合并有机层，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩后残留物用硅胶柱层析分离提纯 (二氯甲烷: 甲醇 (v/v)= 40:1) 得到化合物 **154** (35 mg, 41%)。

¹H NMR (400 MHz, CD₃Cl) δ 8.55 (s, 1H), 7.81-7.78 (m, 1H), 7.38-7.35 (m, 1H), 7.14 (s, 1H), 5.05 (s, 1H), 4.70-4.68 (m, 1H), 4.41-4.39 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.15 (s, 3H). LC-MS (ESI): m/z = 497.1 [M+H]⁺.

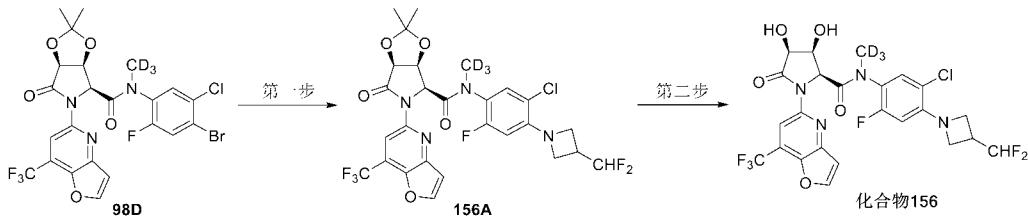
实施例 155:



以化合物 **143B** 为原料，参考实施例 98 操作 (第五，六步)，得到化合物 **155**。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.78 (s, 1H), 7.81-7.78 (m, 1H), 6.49-6.45 (m, 1H), 6.09-5.80 (m, 1H), 4.99 (s, 1H), 4.70-4.67 (m, 1H), 4.56-4.46 (m, 2H), 4.41-4.39 (m, 1H), 3.54-3.50 (m, 1H), 3.41-3.35 (m, 1H), 3.08 (s, 2H), 2.72-2.52 (m, 4H). LC-MS (ESI): m/z = 632.2 [M+H]⁺.

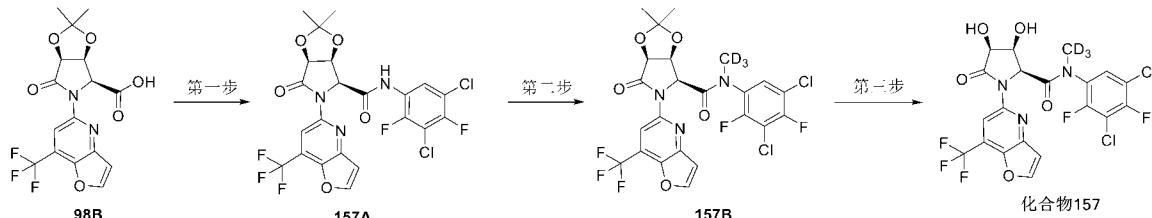
实施例 156:



以化合物 **98D** 为原料，参考实施例 98 操作 (第五，六步)，得到化合物 **156**。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.65 (s, 1H), 7.92-7.90 (m, 1H), 7.56-7.54 (m, 1H), 7.02-7.01 (m, 1H), 6.33-6.29 (m, 1H), 6.14-5.84 (m, 1H), 5.10-4.99 (m, 1H), 4.78-4.73 (m, 1H), 4.48-4.38 (m, 1H), 4.23-4.17 (m, 2H), 4.12-4.03 (m, 2H), 3.10-2.97 (m, 1H). LC-MS (ESI): m/z = 596.9 [M+H]⁺.

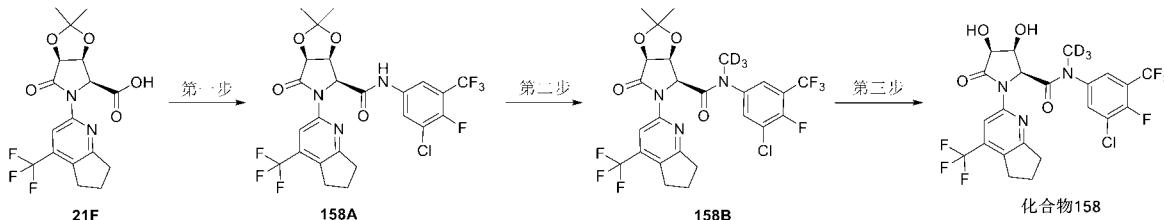
实施例 157:



以化合物 98B、2,4-二氟-3,5-二氯苯胺为原料，参照实施例 117 操作(第一到第三步)，合成化合物 157。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.78-8.75 (m, 1H), 8.29-7.61 (m, 2H), 7.35-7.06 (m, 1H), 5.60-4.85 (m, 1H), 4.62-4.55 (m, 1H), 4.31-4.29 (m, 1H). LC-MS (ESI): m/z = 542.9 [M+H]⁺.

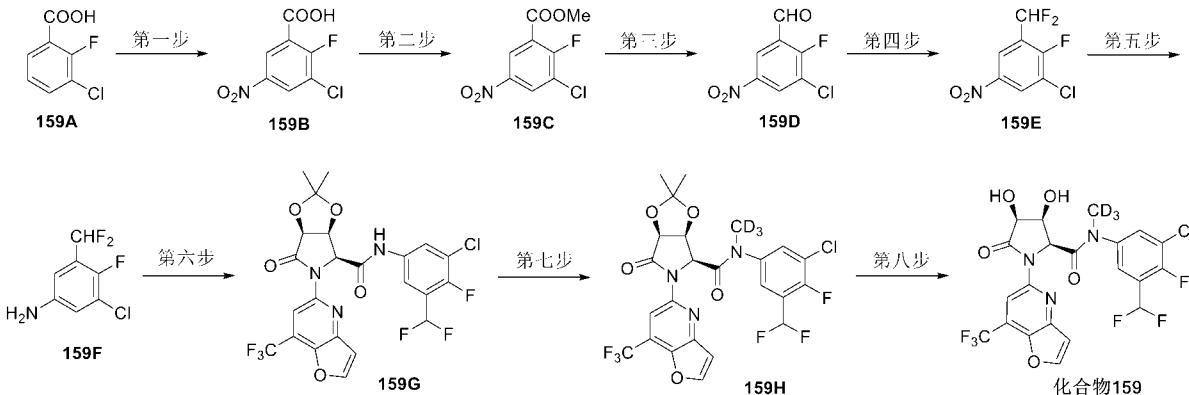
实施例 158:



以化合物 21F、3-氯-4-氟-5-三氟甲基苯胺为原料，参照实施例 117 操作 (第一到第三步)，合成化合物 158。

¹H NMR (400 MHz, Methanol-*d*₄) δ 8.52 (s, 1H), 8.22-8.19 (m, 1H), 8.02-8.00 (m, 1H), 5.48-4.85 (m, 1H), 4.55-4.53 (m, 1H), 4.46-4.45 (m, 1H), 3.21-3.01 (m, 4H), 2.28-2.20 (m, 2H). LC-MS (ESI): m/z = 559.5 [M+H]⁺.

实施例 159:



第一步：室温下，将 3-氯-2-氟苯甲酸 (5.0 g, 28.61 mmol) 溶解于浓硫酸 (15 mL)，冰浴下，向其中滴加硝酸 (1.99 g, 31.55 mmol)，滴加完毕，室温反应 16 小时。TLC 监测原料消失，停止反应。将反应液倒入冰水中，搅拌，析出固体，过滤，用水洗涤滤饼，滤饼用 EA (30 mL) 溶解，有机相用饱和食盐水 (30 mL×2) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过

滤，浓缩滤液，残余物经柱层析 (PE:EA=2:1) 分离纯化得到产物 **159B** (5.5 g, 87.56 %)。

第二步：室温下，将 **159B** (5.5 g, 25.05 mmol) 溶解于 DMF (20 mL)，向其中加入碳酸钾 (10.38 g, 75.07 mmol)，搅拌均匀，再加入碘甲烷 (7.11g, 50.10 mmol)，室温反应 16 小时。TLC 监测原料消失，停止反应。向反应液中加入 EA (40 mL)，有机相用冷水 (40 mL×2) 洗涤，饱和食盐水 (40 mL×2) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩滤液，残余物经柱层析 (PE:EA=2:1) 分离纯化得到产物 **159C** (4.7 g, 80.33 %)。

第三步：室温下，将 **159C** (2.30 g, 9.85 mmol) 溶解于干燥的 DCM (15 mL), -78 °C, 氮气氛围下，向其中缓慢滴加二异丁基氢化铝 (1.68 g, 11.82 mmol)，滴加完毕，继续反应 10 min。TLC 监测原料消失，用甲醇淬灭反应，然后升温至室温，向反应液中加入饱和酒石酸钾钠溶液 (10 mL)，继续搅拌 4 小时，加入 DCM (25 mL)，萃取，有机相用饱和食盐水 (30 mL×2) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩滤液，残余物经柱层析 (PE:EA=2:1) 分离纯化得到产物 **159D** (1.7 g, 84.79 %)。

第四步：室温下，将 **159D** (1.7 g, 8.35 mmol) 溶解于干燥的 DCM (10 mL)，冰浴下，向反应液中滴加 DAST (2.69 g, 16.73 mmol)，滴加完毕，室温反应 2 小时。TLC 监测原料消失，停止反应。向反应液中加入 DCM (20 mL)，用饱和碳酸氢钠溶液将 pH 调为碱性，有机相用饱和食盐水 (30 mL×2) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩滤液，残余物经柱层析 (PE:EA=2:1) 分离纯化得到产物 **159E** (1.7 g, 90.27 %)。

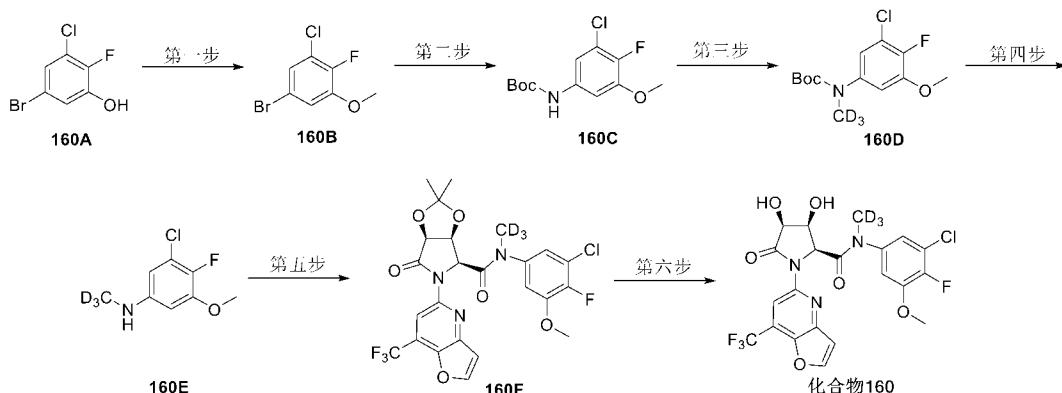
第五步：室温下，将 **159E** (1.7 g, 7.54 mmol) 溶于甲醇 (20 mL)，向反应液中加入锌粉 (4.93 g, 75.4 mmol)，搅拌均匀后，分批加入氯化铵 (4.03 g, 75.32 mmol)，然后在室温下反应 30 分钟。TLC 监测原料消失，停止反应。将反应液过滤，浓缩滤液，残余物用 EA (25 mL) 溶解，有机相用饱和食盐水 (30 mL×2) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩滤液，残余物经柱层析 (PE:EA=2:1) 分离纯化得到产物 **159F** (470 mg, 31.87 %)。LC-MS (ESI): m/z = 196.2 [M+H]⁺.

第六步到第八步：

以 **98B** (150 mg, 0.39 mmol) 和 **159F** (110 mg, 0.56 mmol) 为原料，参考实施例 117 的合成路线得到化合物 **159** (20 mg, 42.02 %)。LC-MS (ESI): m/z = 541.4 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.61 (s, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.09-8.06 (m, 1H), 7.97-7.95 (m, 1H), 7.26-6.99 (m, 2H), 5.21-5.20 (d, 1H), 4.28-4.27 (d, 2H).

实施例 160:



第一步：室温下，将 **160A** (1.5 g, 6.65 mmol) 溶于 DMF (10 mL)，加入碳酸钾 (2.76 g, 19.87 mmol)，搅拌均匀，加入碘甲烷 (1.89 g, 13.3 mmol)，室温反应 16 小时。TLC 监测原料消失，停止反应。向反应液中加入 EA (30 mL)，有机相用饱和食盐水 (30 mL×2) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩滤液，残余物经柱层析 (PE:EA=10:1) 分离纯化得到产物 **160B** (1.25 g, 78.49 %)。

第二步：以 **160B** (1.25 g, 5.22 mmol) 为原料，参考实施例 32 的第二步的合成方法得到化合物 **160C** (570 mg, 39.61 %)。

第三步：室温下，将 **160C** (0.57 g, 2.07 mmol) 溶于干燥的 DMF (5 mL)，冰浴下，加入 NaH (99 mg, 2.48 mmol)，搅拌 10 min，加入 CD₃I (390 mg, 2.69 mmol)，继续反应 30 分钟。TLC 监测原料消失，停止反应。加入水淬灭反应，向反应液中加入 EA (20 mL)，萃取，有机相用饱和食盐水 (30 mL×2) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩滤液，残余物经柱层析 (PE:EA=10:1) 分离纯化得到产物 **160D** (550 mg, 90.76 %)。

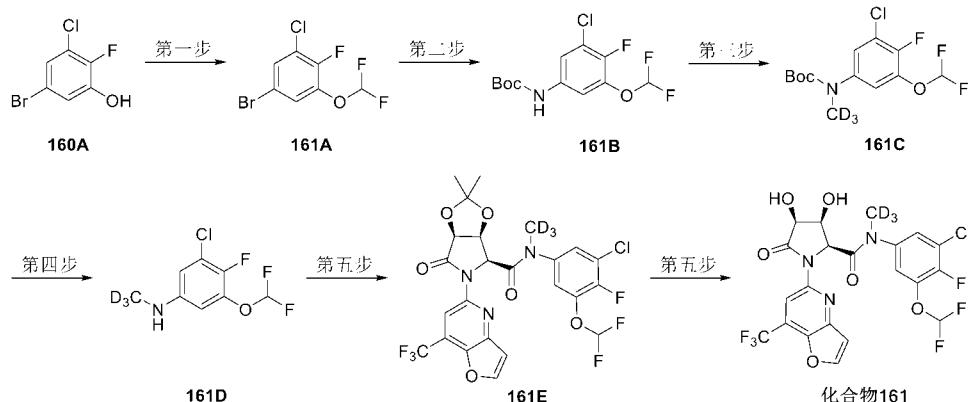
第四步：以 **160D** (550 mg, 1.88 mmol) 为原料，参考实施例 32 的第三步的合成方法得到化合物 **160E** (250 mg, 69.03 %)。LC-MS (ESI): m/z = 193.2 [M+H]⁺.

第五步：室温下，将 **98B** (130 mg, 0.34 mmol) 溶解于吡啶 (5 mL) 中，加入 **160E** (72 mg, 0.37 mmol)，搅拌均匀，向反应液中滴加 T3P (1.09 g, 1.71 mmol)，50 °C 反应 16 小时，TLC 监测原料消失，停止反应。向反应液中加入 EA (10 mL)，有机相用饱和食盐水 (20 mL×2) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩滤液，残余物经柱层析 (PE:EA=2:1) 分离纯化得到产物 **160F** (70 mg, 36.71 %)。LC-MS (ESI): m/z = 561.0 [M+H]⁺.

第六步：以 **160F** (70 mg, 0.12 mmol) 为原料，参考实施例 8 的第五步的合成方法得到化合物 **160** (25 mg, 40 %)。LC-MS (ESI): m/z = 521.0 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.78 (s, 1H), 8.26 (d, 1H), 7.50-7.48 (m, 1H), 7.46-7.43 (m, 1H), 7.22-7.21 (d, 1H), 5.01 (s, 1H), 4.61-4.59 (d, 1H), 4.52-4.50 (d, 1H), 3.99 (s, 3H).

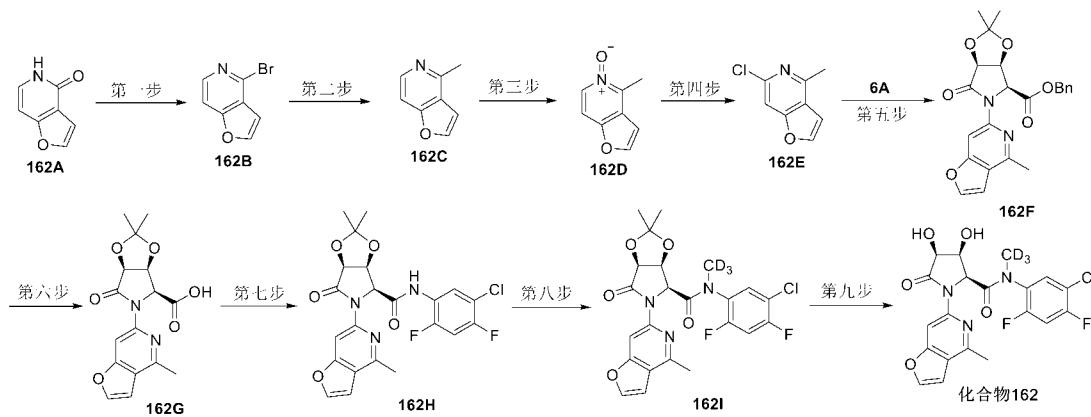
实施例 161：



以 **160A** (1.0 g, 4.44 mmol) 和二氟碘甲烷 (0.95 g, 5.33 mmol) 为原料，参考实施例 160 的合成路线合成化合物 **161** (10 mg)。LC-MS (ESI): m/z = 557.5 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.78 (s, 1H), 8.27-8.26 (d, 1H), 7.89-7.87 (m, 1H), 7.74-7.72 (d, 1H), 7.21-7.20 (d, 1H), 7.18-6.82 (t, 1H), 4.97 (s, 1H), 4.60-4.58 (d, 1H), 4.49-4.47 (d, 1H).

实施例 162：



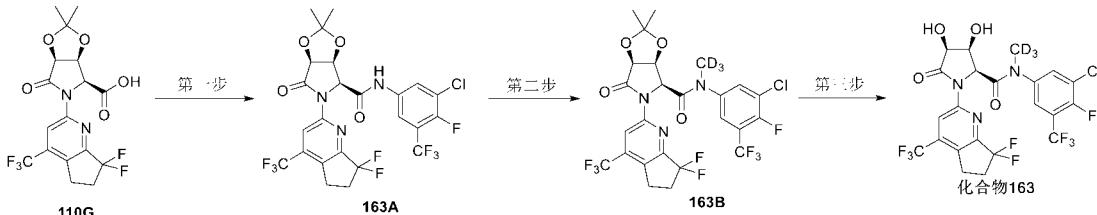
第一步：将 **162A** (2 g, 14.81 mmol) 溶于 1,2-二氯乙烷 (50 mL)，随后分批加入三溴氧磷(4.25g, 14.81 mmol)，氮气氛围，80°C反应过夜。待反应待反应完全后，冷至室温，向反应液中加入 100 mL 水，乙酸乙酯 (40 mL×3) 萃取，合并有机层，用饱和碳酸氢钠溶液 (50 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩后残留物用硅胶柱层析分离提纯 (石油醚：乙酸乙酯 (v/v) = 10:1) 得到 **162B** (1.77 g, 60%)。LC-MS (ESI): m/z = 198.2 [M+H]⁺。

第二步：以 **162B** 为原料，参考实施例 131 第二步的合成步骤，合成得到 **162C**。LC-MS (ESI): m/z = 134.1 [M+H]⁺。

第三步~第九步：以 **162C** 为原料，参考实施例 88 第四步~第十步的合成步骤，合成得到化合物 **162**。

¹H NMR (400 MHz, CD₃Cl) δ 8.14-8.13 (m, 1H), 7.66-7.64 (m, 1H), 7.18-7.15 (m, 2H), 6.94-6.92 (m, 1H), 5.29-5.26 (m, 1H), 4.41-4.37 (m, 1H), 4.31-4.28 (m, 1H), 2.64 (s, 3H). LC-MS (ESI): m/z = 455.1 [M+H]⁺.

实施例 163:



以 **110G** 及 3-氯-4-氟-5-(三氟甲基)苯胺为原料，参考实施例 117 的合成步骤，得到化合物 **163**。

¹H NMR (400 MHz, CD₃Cl) δ 8.78 (s, 1H), 8.02-7.99 (m, 1H), 7.54-7.51 (m, 1H), 4.87 (s, 1H), 4.70-4.68 (m, 1H), 4.40-4.37 (m, 1H), 3.12-3.00 (m, 3H), 2.72-2.56 (m, 2H). LC-MS (ESI): m/z = 595.4 [M+H]⁺.

生物测试例

1.Polθ 酶学活性检测

在 DNA 模板，引物，dNTP 均存在的条件下，Polθ 酶可催化合成 DNA 双链，通过 PicoGreen dye 对 DNA 双链进行染色，得到的结果与 Polθ 的酶活性正相关。试验总体系为 10 μl，试验缓冲液为 25m M Tris-HCl pH 7.5, 12.5 mM NaCl, 0.5 mM MgCl₂, 5%

(v/v) glycerol, 0.01% v/v Triton x-100, 0.01% (w/v) Bovine γ -Globulin, 1 mM DTT。终止液为 25 mM Tris-HCl pH 7.5, 10 mM EDTA。试验开始时, 在 384 孔板(PerkinElmer 6008269)中加入 4 nM 的 Pol θ 蛋白(aa1792~2590), 50 nM DNA 模板(5'-GCT ACA TTG ACA ATG GCA TCA AAT CTC AGA TTG CGT CTT A TG ACA GCC GCG -3'), 50 nM 引物(5'- GCG GCT GTC ATA AG -3'), 再加入梯度稀释的受试化合物, 室温孵育 30 min, 加入 40 μ M 的 dNTP(Takara 4030), 室温孵育 90 min, 加入 4 μ l PicoGreen dye(Invitrogen P7581)终止反应(PicoGreen dye: 终止液, 1:80), 室温避光孵育 90 min。使用 EnspireTM Multilabel Reader 酶标仪(PerkinElmer)在激发光 485 nM/发射光 520 nM 检测。应用 GraphPad Prism 软件, 计算 IC₅₀ 值。

本发明化合物对 Pol θ 具有小于 1000nM 的 IC₅₀ 值, 一些优选化合物的 IC₅₀<500nM, 一些更优选化合物的 IC₅₀<200nM, 一些更优选的化合物的 IC₅₀<100nM, 一些更优选的化合物的 IC₅₀<50nM, 一些更优选的化合物的 IC₅₀<10nM。部分具体化合物的 IC₅₀ 值如表 1 所示, 其中 A 代表 IC₅₀<100nM, B 代表 100nM≤IC₅₀<500nM, C 代表 500nM≤IC₅₀。

表 1 化合物对 Pol θ 酶抑制活性

| 化合物 | IC ₅₀ (nM) | 化合物 | IC ₅₀ (nM) |
|-----------|-----------------------|-----|-----------------------|
| 5 | B | 99 | A |
| 8 | B | 106 | A |
| 21 | A | 109 | A |
| 34 | A | 110 | A |
| 38 | B | 116 | A |
| 42 | B | 117 | A |
| 46 | B | 118 | B |
| 54, 异构体 1 | B | 119 | A |
| 55 | A | 120 | B |
| 56 | A | 122 | A |
| 68 | B | 126 | B |
| 79 | A | 127 | A |
| 87 | B | 128 | B |
| 89 | A | 129 | B |
| 91 | A | 130 | A |
| 92 | A | 133 | B |
| 95 | B | 134 | A |
| 97 | A | 140 | A |

| | | | |
|-------|---|-----|---|
| 98 | A | 159 | A |
| DZ-01 | B | | |

化合物 DZ-01 按照专利 WO2021028670 Example 1 中描述方法合成；

结论：本发明的化合物对 Polθ 酶学活性具有良好的抑制作用；尤其是其中化合物 79 的 $IC_{50} < 15\text{nM}$ 。

2. 细胞增殖抑制活性

DLD-1 BRCA2-/-细胞培养基为 1640 培养基(含 10%FBS 和 1X Penicillin/Streptomycin)。细胞培养于 37 °C、5% CO₂ 孵箱中。将细胞以 500 cells/100 μL 的密度接种到 96 孔板(Corning, CAT#3603) 中，于 37 °C、5% CO₂ 条件下培养过夜。第二天每孔加入 1 μL 100x 含不同浓度受试化合物的培养基，每个浓度设 3 个复孔。同时设置 DMSO 溶媒对照组和阴性对照组，均为 3 个复孔。在 37 °C、5% CO₂ 条件下继续培养 10 天，分别在第 4 天和第 7 天更换含化合物的培养基。10 天后，每孔加入 60μL 检测试剂(Cell Viability Assay, Promega, G7573)，置于振荡器上避光孵育 15 分钟，之后于 PHERAstar FSX 多功能酶标仪(BMG LABTECH)测定荧光信号值。应用 GraphPad Prism 软件，计算 IC_{50} 值。

表 2 DLD-1 BRCA2-/-细胞增殖抑制活性

| 化合物 | $IC_{50} (\mu\text{M})$ |
|-------|-------------------------|
| 21 | 4.06 |
| 34 | 4.31 |
| 42 | 4.05 |
| 56 | 0.35 |
| 79 | 1.87 |
| 110 | 0.50 |
| 117 | 2.10 |
| 127 | 1.53 |
| 134 | 0.85 |
| DZ-01 | 5.61 |

化合物 DZ-01 按照专利 WO2021028670 Example 1 中描述方法合成；

结论：本发明的化合物对 DLD-1 BRCA2-/-细胞增殖具有良好的抑制作用。

3. 大鼠药代动力学测试

1.1 试验动物：雄性 SD 大鼠，220 g 左右，6~8 周龄，6 只/化合物。购于成都达硕实验动物有限公司。

1.2 试验设计：试验当天，24 只 SD 大鼠按体重随机分组。给药前 1 天禁食不禁水 12~14h，给药后 4h 给食。

于给药前及给药后异氟烷麻醉经眼眶取血 0.10 mL，置于 EDTAK2 离心管中，5000rpm，4 °C 离心 10min，收集血浆。静脉组和灌胃组采血时间点均为：0, 5, 15,

30min, 1, 2, 4, 6, 8, 24 h。分析检测前，所有样品存于-80°C，用 LC-MS/MS 对样品进行定量分析。

结论：本发明化合物，比如实施例化合物对大鼠具有良好的药代动力学性能。

4. 小鼠药代动力学测试

1.1 试验动物：雄性 ICR 小鼠，20~25 g，18 只/化合物。购于成都达硕实验动物有限公司。

1.2 试验设计：试验当天，72 只 ICR 小鼠按体重随机分组。给药前 1 天禁食不禁水 12~14h，给药后 4h 给食。

于给药前及给药后异氟烷麻醉经眼眶取血 0.06 mL，置于 EDTAK2 离心管中，5000rpm，4 °C 离心 10min，收集血浆。静脉组和灌胃组采血时间点均为：0, 5, 15, 30min, 1, 2, 4, 6, 8, 24 h。分析检测前，所有样品存于-80°C，用 LC-MS/MS 对样品进行定量分析。

结论：本发明化合物，比如实施例化合物对小鼠具有良好的药代动力学性能。

5. 比格犬药代动力学测试

试验动物：雄性比格犬，8~11 kg 左右，6 只/化合物，购于北京玛斯生物技术有限公司。

试验方法：试验当天，12 只比格犬按体重随机分组。给药前 1 天禁食不禁水 12~14h，给药后 4h 给食。于给药前及给药后通过颈静脉或四肢静脉取血 1 ml，置于 EDTAK2 离心管中。5000rpm，4 °C 离心 10min，收集血浆。静脉组和灌胃组采血时间点均为：0, 5, 15, 30min, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 24, 48, 72 h。分析检测前，所有样品存于-80°C，用 LC-MS/MS 对样品进行定量分析。

结论：本发明化合物，比如实施例化合物对比格犬具有良好的药代动力学性能。

6. 猴药代动力学测试

试验动物：雄性食蟹猴，3~5 kg，3~6 年龄，6 只/化合物。购于苏州西山生物技术有限公司。

试验方法：试验当天，6 只猴按体重随机分组。给药前 1 天禁食不禁水 14~18 h，给药后 4 h 给食。

于给药前及给药后通过四肢静脉取血 1.0 mL，置于 EDTAK2 离心管中。5000 rpm，4 °C 离心 10 min，收集血浆。静脉组和灌胃组采血时间点均为：0, 5 min, 15 min, 30 min, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 24 h。分析检测前，所有样品存于-80°C，用 LC-MS/MS 对样品进行定量分析。

结论：本发明化合物，比如实施例化合物对猴具有良好的药代动力学性能。

7. hERG 钾离子通道作用测试

实验平台：电生理手动膜片钳系统

细胞系：稳定表达hERG 钾离子通道的中国仓鼠卵巢(CHO)细胞系

实验方法：稳定表达hERG 钾通道的CHO (Chinese Hamster Ovary) 细胞，在室温下用全细胞膜片钳技术记录hERG 钾通道电流。玻璃微电极由玻璃电极毛胚 (BF150-86-10, Sutter) 经拉制仪拉制而成，灌注电极内液后的尖端电阻为2-5 MΩ左右，将玻璃微电极插入放大器探头即可连接至膜片钳放大器。钳制电压和数据记录由pClamp 10 软件通过

电脑控制和记录，采样频率为10 kHz，滤波频率为2kHz。在得到全细胞记录后，细胞钳制在-80 mV，诱发hERG 钾电流(I_{hERG}) 的步阶电压从-80 mV 给予一个2 s 的去极化电压到+20 mV，再复极化到-50 mV，持续1 s 后回到-80 mV。每10 s 给予此电压刺激，确定hERG 钾电流稳定后(至少1 分钟) 开始给药过程。化合物每个测试浓度至少给予 1 分钟，每个浓度至少测试2个细胞 ($n\geq 2$)。

数据处理：数据分析处理采用pClamp 10, GraphPad Prism 5 和Excel 软件。不同化合物浓度对hERG 钾电流 (-50 mV 时诱发的hERG 尾电流峰值) 的抑制程度用以下公式计算：

$$\text{Inhibition \%} = [1 - (I / I_0)] \times 100\%$$

其中，Inhibition %代表化合物对hERG钾电流的抑制百分率， I 和 I_0 分别表示在加药后和加药前hERG 钾电流的幅度。

化合物 IC_{50} 使用GraphPad Prism 5 软件通过以下方程拟合计算得出：

$$Y = \text{Bottom} + (\text{Top}-\text{Bottom})/(1+10^{((\text{Log}IC_{50}-X)*\text{HillSlope})})$$

其中， X 为供试品检测浓度的Log 值， Y 为对应浓度下抑制百分率，Bottom 和Top分别为最小和最大抑制百分率。

结论：本发明化合物，比如实施例化合物对 hERG 钾通道电流没有明显的抑制作用。

8. 肝微粒体稳定性测试

本实验采用人、犬、大鼠和小鼠五种属肝微粒体作为体外模型来评价受试物的代谢稳定性。

在 37°C 条件下，1 μM 的受试物与微粒体蛋白、辅酶 NADPH 共同孵育，反应至一定时间(5, 10, 20, 30, 60 min)加入冰冷含内标的乙腈终止反应，采用 LC-MS/MS 方法检测样品中受试物浓度，以孵育体系中药物剩余率的 ln 值和孵育时间求得 $T_{1/2}$ ，并进一步计算肝微粒体固有清除率 $CL_{int(mic)}$ 和肝固有清除率 $CL_{int(Liver)}$ 。

结论：本发明化合物，比如实施例化合物具有良好的肝微粒体稳定性。

9. CYP450 酶抑制测试

本项研究的目的是应用体外测试体系评价受试物对人肝微粒体细胞色素 P450(CYP) 的 5 种同工酶(CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 和 CYP3A4)活性的影响。CYP450 同工酶的特异性探针底物分别与人肝微粒体以及不同浓度的受试物共同孵育，加入还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(NADPH)启动反应，在反应结束后，通过处理样品并采用液相色谱-串联质谱联用(LC-MS/MS)法定量检测特异性底物产生的代谢产物，测定 CYP 酶活性的变化，计算 IC_{50} 值，评价受试物对各 CYP 酶亚型的抑制潜能。

表 3 化合物对于 CYP2D6 酶的抑制作用参数

| 化合物 | IC_{50} (μM) |
|------|-----------------------------|
| DZ01 | 2.42 |
| 127 | >30 |

化合物 DZ-01 按照专利 WO2021028670 Example 1 中描述方法合成。

结论：本发明化合物，比如实施例化合物对人肝微粒体细胞色素 P450(CYP)的 5 种同工酶没有明显的抑制活性，其中化合物 127 对 CYP2D6 酶的抑制活性 $>30 \mu\text{M}$ 。

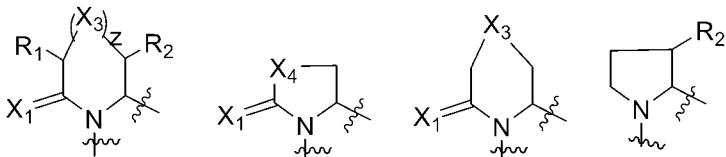
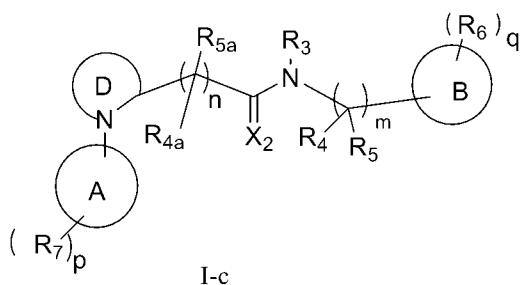
10. Caco2 渗透性测试

试验使用单层 Caco-2 细胞，在 96 孔 Transwell 板中采用三平行孵育。将含有本发明化合物(2 μ M)或对照化合物地高辛(10 μ M)、纳多洛尔(2 μ M)和美托洛尔(2 μ M)的转运缓冲溶液(HBSS, 10 mM HEPES, pH 7.4 \pm 0.05)加入顶端侧或基底侧的给药端孔中。对应接收端孔中加入含 DMSO 的转运缓冲溶液。在 37 \pm 1°C 条件下孵育 2 小时后，取出细胞板并从顶端和底端各取出适量样品至新的 96 孔板中。随后加入含内标的乙腈沉淀蛋白。使用 LC MS/MS 分析样品并测定本发明化合物和对照化合物的浓度。浓度数据用于计算从单层细胞顶端侧向基底侧、以及基底侧向顶端转运的表观渗透系数，从而计算外排率。用荧光黄的渗漏评价孵育 2 小时后单层细胞的完整性。

结论：本发明化合物，比如实施例化合物具有良好的 Caco2 渗透性。

权利要求书

1. 一种式(I-c)所示的化合物，其立体异构体、氘代化物或药学上可接受的盐，



其中，D环选自 D1 、 D2 、 D3 或 D4 ；

X₁、X₂各自独立地选自 O 或者 S，或者 X₂不存在；

X₃选自 O 或者 NR^{x3}；

X₄选自 O 或者 NH 或者 NR^{x4}；

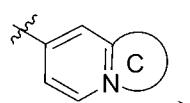
R^{x3}独立选自 COR；

R^{x4}选自 C₁₋₄ 烷基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、-(CH₂)_s- (含有 1-3 个选自 N、S、O、Si、P 杂原子的 4-6 元杂环烷基)、-(CH₂)_s- (含有 1-3 个选自 N、S、O、Si、P 杂原子的 5-6 元杂芳基)、-(CH₂)_s-C₃₋₆ 环烷基或-(CH₂)_s-苯基；所述烷基、烯基、炔基、杂环烷基、杂芳基、环烷基和苯基任选的被 1-3 个选自卤素、D、OH、CN、C₁₋₄ 烷基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基和 C₃₋₆ 环烷基的基团取代；

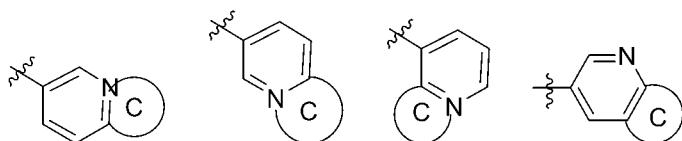
z 选自 0 或者 1；

s 选自 0、1、2、3、4 或者 5；

环 A 为含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5-6 元单环杂芳基或含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 8-10 元双环杂并环；



环 B 为含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5-6 元杂芳基、苯基、



含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5-6 元杂环烷基并 5-6 元杂芳基、含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5-6 元杂环烷基并 苯基、含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5 元杂芳基并 苯基、苯并含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5 元杂环基、含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5 元杂芳基并含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5-6 元杂芳基、含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5 元杂芳基并含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5-6 元杂芳基、5-6 元环烷基并含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5 元杂芳基、含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5 元杂芳基并 5-6 元环烷基或者 苯并 4-6 元环烷基；

C 环为含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5-6 元单环杂芳基或者 苯基；

R_1 和 R_2 独立地为 N_3 、 OH 或 C_{1-4} 烷氧基，所述烷氧基任选地被 1-3 个选自 D、卤素、 OH 、 NH_2 和 CN 的基团取代；

作为选择， R_1 或者 R_2 与各自所连接的碳原子形成 4-6 元杂环；

R_3 为 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-6 元杂环烷基或者 C_{3-6} 环烷基，所述烷基、烯基、炔基、杂环烷基和环烷基任选的被 1-3 个选自卤素、D、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基和 C_{3-6} 环烷基的基团取代；

作为选择， R_3 与 B 环形成 5-6 元杂环烷基；

R_{4a} 、 R_{5a} 、 R_4 和 R_5 各自独立地选自 H、D、卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基或 C_{2-4} 炔基；

n、m 各自独立地选自 0、1、2 或 3；

p、q 独立地为 0、1、2、3 或 4；

每个 R_6 独立地为卤素、D、 N_3 、CN、R、 $N(R)_2$ 、COR、 $CON(R)_2$ 、OR 或 NRCOR；

每个 R 独立地为 H、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 $-(CH_2)_r-$ (含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-7 元杂环烷基)、 $-C(O)-$ (含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-7 元杂环烷基)、 $-(CH_2)_r-$ (含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5-6 元杂芳基)、 $-(CH_2)_r-$ C_{3-6} 环烷基、 $-C(O)-C_{3-6}$ 环烷基或者苯基，所述烷基、烷氧基、烯基、炔基、杂环烷基、杂芳基、环烷基和苯基任选地被 1-3 个选自卤素、D、CN、 OH 、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基和 NH_2 的基团取代；

可选地，相邻环原子上的两个 R_6 及其连接的原子一起形成 C_{5-6} 碳环或含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5-6 元杂环，所述碳环或杂环任选地被 1-3 个选自卤素、D、CN、 OH 和 NH_2 的基团取代；

每个 R_7 独立地为=O、卤素、CN、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 烷氧基、 $-CO-C_{1-4}$ 烷基、 $-SO_2-C_{1-4}$ 烷基、 $-CONHC_{1-4}$ 烷基、 $-CON(C_{1-4}$ 烷基) $_2$ 、 $-(CH_2)_r-C_{3-6}$ 环烷基、 $-OC_{3-6}$ 环烷基、 $-O-(CH_2)_r-C_{3-6}$ 环烷基、 $-(CH_2)_r-$ (含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-7 元杂环烷基)、 $-O-$ (含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-7 元杂环烷基)、含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5-6 元杂芳基、 $-P(=O)R^a_2$ 、 $-NR^aS(O)_2-R^a$ ，所述烷基、烯基、炔基、烷氧基、环烷基、杂环烷基和杂芳基任选地被 1-3 个选自卤素、 C_{1-4} 烷基、D、CN、 OH 、 C_{1-4} 烷氧基和 C_{3-6} 环烷基的基团取代；

每个 R^a 各自独立选自 H、D、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基；

r 选自 0、1、2 或 3。

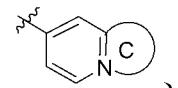
2. 根据权利要求 1 所述一种式 (I-c)所示的化合物，其立体异构体、氘代化物或药学上可接受的盐，

D 选自 D1 或 D4，所述化合物满足以下条件之一：

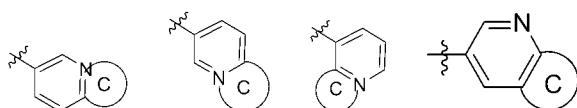
- (a) 至少 R_1 或 R_2 其中一个为 N_3 或 C_{1-4} 烷氧基，或者 R_1 或者 R_2 与各自所连接的碳原子形成 4-6 元杂环；
- (b) R_3 为 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基或者含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-6 元杂环烷基，所烯基、炔基和杂环烷基任选地被 1-3 个选自卤素、D、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基和 C_{3-6} 环烷基的基团取代；或者 R_3 为 C_{1-4} 烷基或 C_{3-6} 环烷基，并进

一步被 C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基或 C₃₋₆ 环烷基取代；或者 R₃ 与 B 环形成 5-6 元杂环烷基；

- (c) m 或 n 为 1、2 或 3；或者 X₂ 不存在；

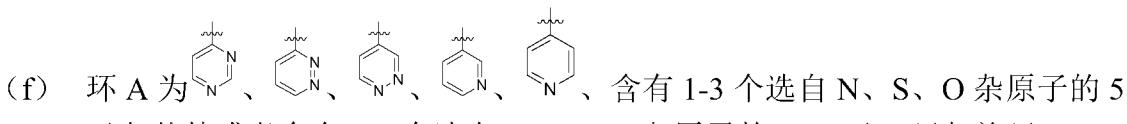


- (d) 环 B 为含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5 元杂芳基、



含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5-6 元杂环烷基并 5-6 元杂芳基、含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5-6 元杂环烷基并苯基、含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5 元杂芳基并苯基、苯并含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5 元杂环烷基、含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5-6 元杂芳基、5-6 元环烷基并含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5 元杂芳基、5-6 元环烷基并苯基、含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5 元杂芳基并 5-6 元杂环烷基或者苯并 4-6 元环烷基；

- (e) 至少存在一个 R₆ 不为卤素和 C₁₋₄ 烷基；



- (g) 至少一个 R₇ 为 =O、C₂₋₄ 炔基、C₁₋₄ 烷氧基、-CO-C₁₋₄ 烷基、-SO₂-C₁₋₄ 烷基、-CONHC₁₋₄ 烷基、-CON(C₁₋₄ 烷基)₂、-(CH₂)_r-C₃₋₆ 环烷基、-OC₃₋₆ 环烷基、-O-(CH₂)_r-C₃₋₆ 环烷基、-(CH₂)_r-(含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-7 元杂环烷基)、-O-(含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-7 元杂环烷基)、含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5-6 元杂芳基、-P(=O)R^a₂ 或者-NR^aS(O)₂-R^a，所述炔基、烷氧基、烷基、环烷基、杂环烷基和杂芳基任选地被 1-3 个选自卤素、C₁₋₄ 烷基、D、CN、OH、C₁₋₄ 烷氧基和 C₃₋₆ 环烷基的基团取代；

- (h) R₃ 与 B 环形成 5-6 元杂环烷基；

- (i) z 选自 1；

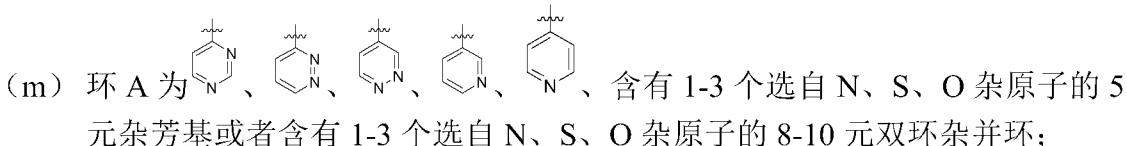
- (j) X₁ 或 X₂ 选自 S。

3. 根据权利要求 1 所述一种式 (I-c)所示的化合物，其立体异构体、氘代化物或药学上可接受的盐，其中，

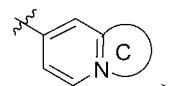
D 选自 D2，所述化合物满足以下条件之一：

- (k) 当 X₄ 选自 NH 或者 NR^{x4} 时，至少存在一个 R₆ 不为卤素和 C₁₋₄ 烷基；
 (l) 当 X₄ 选自 O 时，至少存在一个 R₆ 不为卤素、C₁₋₄ 烷基、C₂₋₄ 烯基、未被取代的 C₃₋₆ 环烷基、未被取代的含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-7 元杂

环烷基、-O-CH₃ 或 OH，且环 B 不为



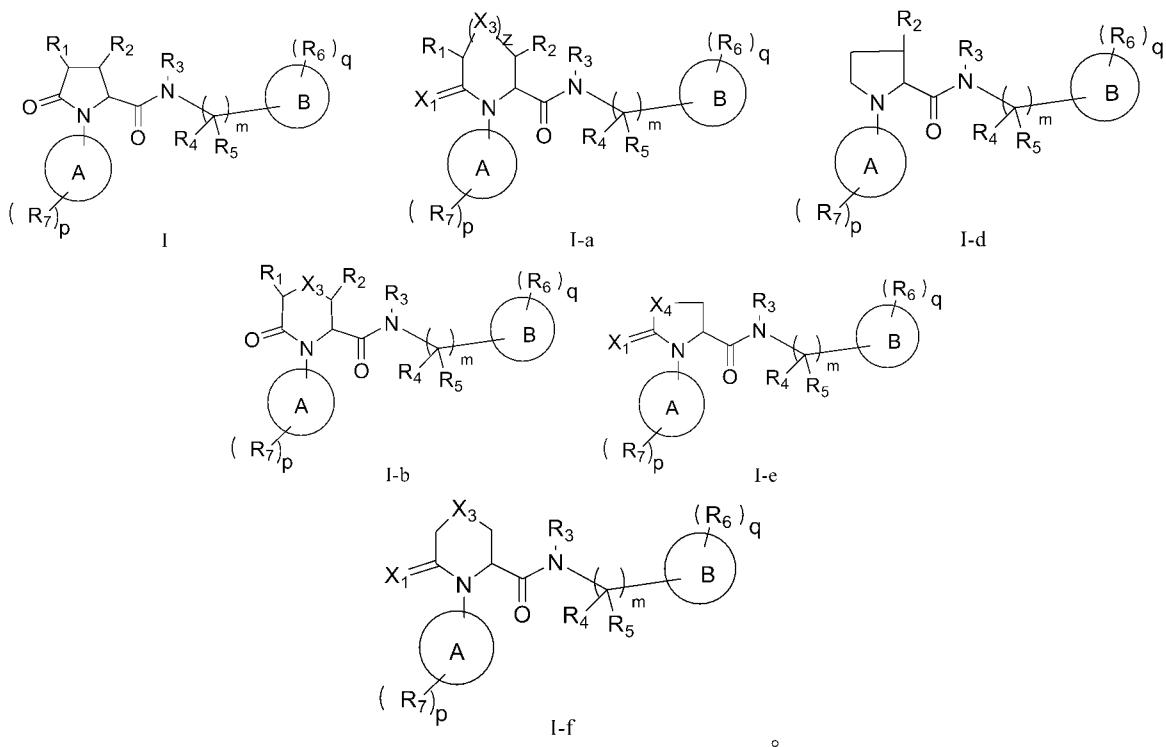
(n) 环 B 为含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5 元杂芳基、



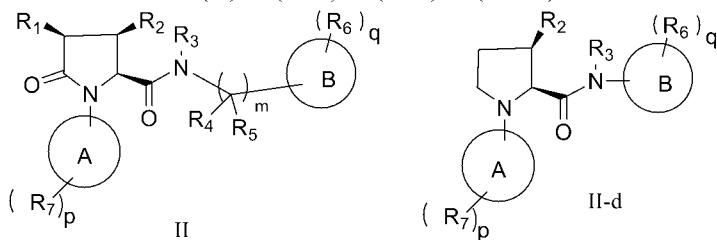
、含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5-6 元杂环烷基并 5-6 元杂芳基、含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5-6 元杂环烷基并苯基、含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5 元杂芳基并苯基、含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5-6 元杂芳基、5-6 元环烷基并含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5 元杂芳基、5-6 元环烷基并苯基、含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5 元杂芳基并 5-6 元杂环烷基或者苯并 4-6 元环烷基；

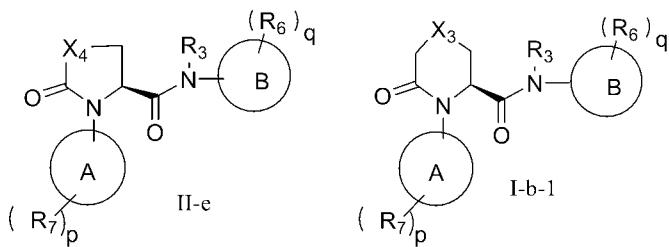
(o) 当 R₆ 选自 R, R 选自 -(CH₂)_r(含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-7 元杂环烷基)、-(CH₂)_r-C₃₋₆ 环烷基, r 选自 0 时, 所述杂环烷基、环烷基进一步被 1-3 个选自卤素、D、CN、OH、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 烷基、C₃₋₆ 环烷基和 NH₂ 的基团取代。

4. 根据权利要求 1-3 任一项所述的化合物, 其立体异构体、氘代物或药学上可接受的盐, 所述化合物具有式(I)、(I-a)、(I-b)、(I-d)、(I-e)、(I-f)的结构:



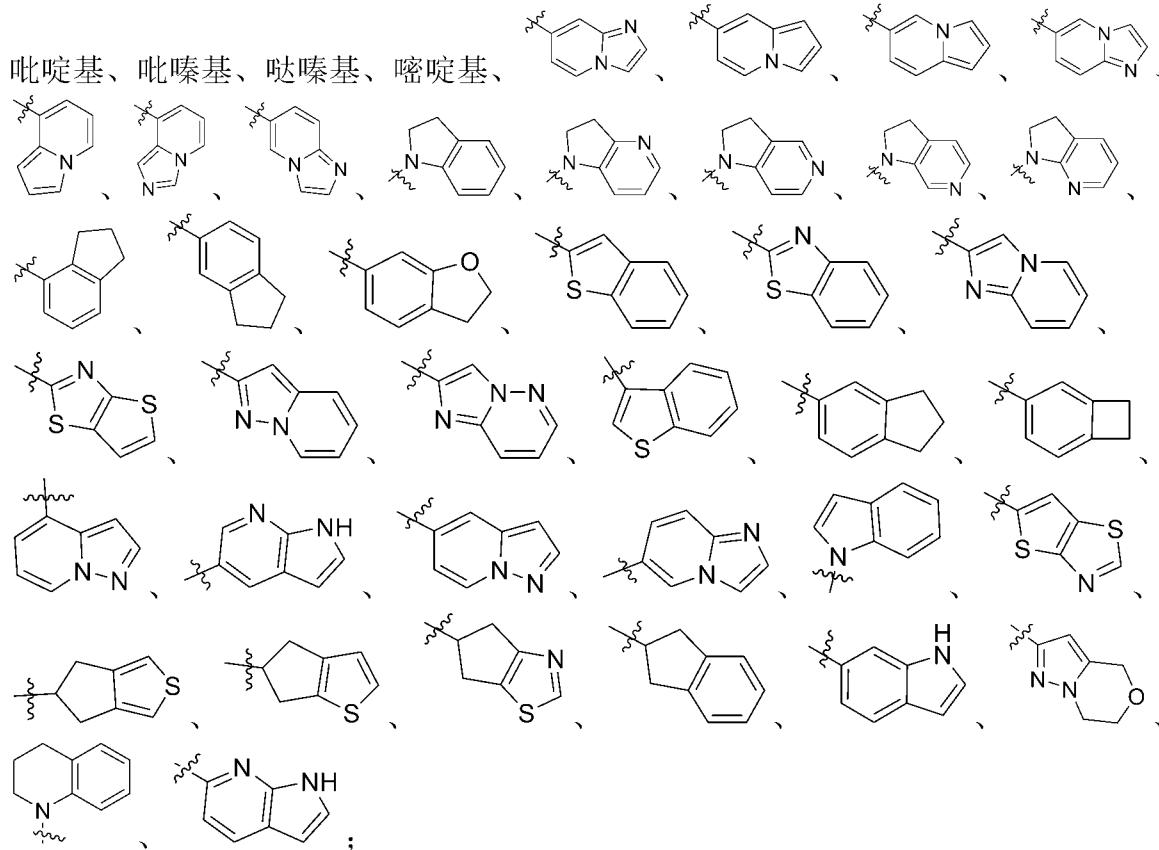
5. 根据权利要求 1-3 任一项所述的化合物, 其立体异构体、氘代物或药学上可接受的盐, 所述化合物具有式(II)、(II-d)、(II-e)、(I-b-1)的结构:





其中，环 A 为含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5-6 元单环杂芳基或含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 8-10 元双环并环杂环烷基或双环并环杂芳基；

环 B 为苯基、吡唑基、咪唑基、噻唑基、噻吩基、噁唑基、异噁唑基、



R₁ 和 R₂ 独立地为 OH；

R₃ 为 C₁₋₄ 烷基或含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-6 元杂环烷基，所述烷基、杂环烷基任选地被 1-3 个选自卤素、D、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基和 C₃₋₆ 环烷基的基团取代；

R₄ 和 R₅ 独立地为 H、卤素、C₁₋₄ 烷基、C₂₋₄ 烯基或 C₂₋₄ 炔基；

m 为 0、1 或 2；

每个 R₆ 独立地为卤素、D、N₃、CN、R、N(R)₂、COR、CON(R)₂、OR 或 NRCOR；

每个 R 独立地为 H、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、-(CH₂)_r-(含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-6 元杂环烷基)、-C(O)-(含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-6 元杂环烷基)、-(CH₂)_r-(含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5-6 元杂芳基)、-C(O)-C₃₋₆ 环烷基或者-(CH₂)_r-C₃₋₆ 环烷基，所述烷基、烷氧基、烯基、炔基、杂环烷基、杂芳基和环烷基任选地被 1-3 个选自卤素、D、CN、OH、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 烷基、C₃₋₆ 环烷基和 NH₂ 的基团取代；或者每个 R 独立地为-(CH₂)_r-(含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 7

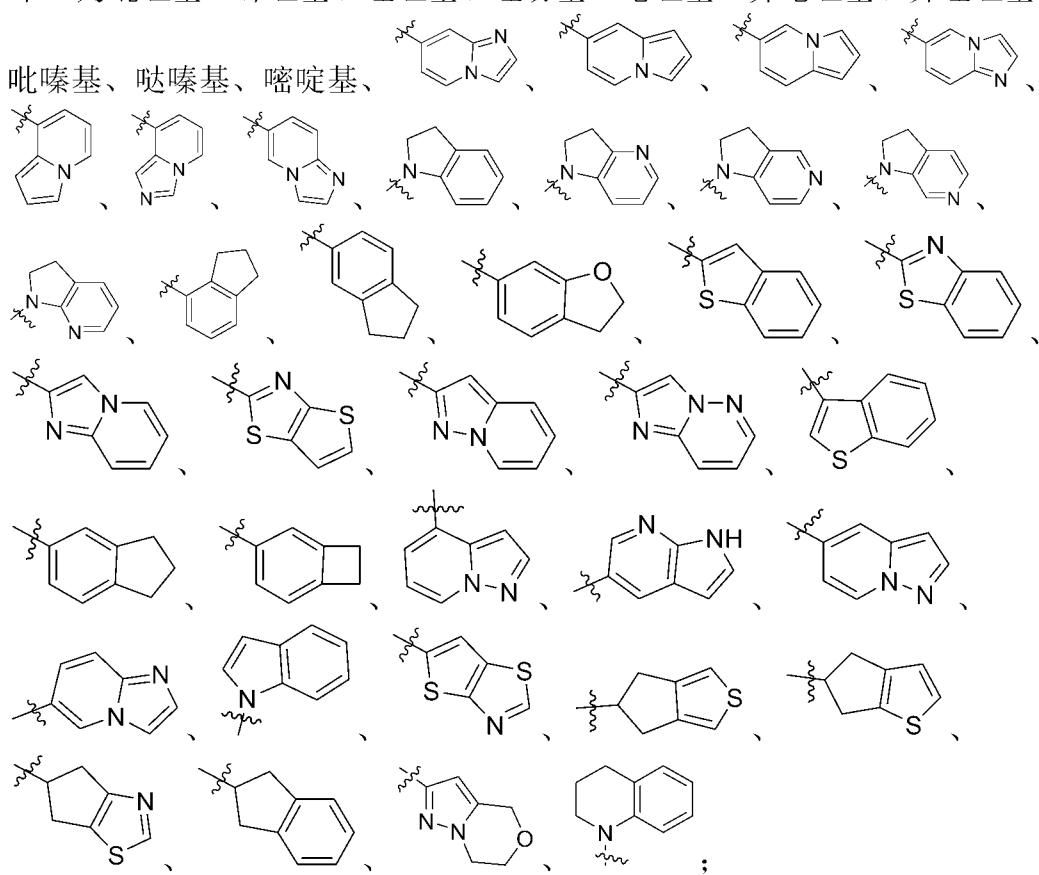
元杂环烷基)，所述杂环烷基任选地被1-3个选自卤素、D、CN、OH、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄烷基、C₃₋₆环烷基和NH₂的基团取代；

可选地，相邻环原子上的两个 R₆ 及其连接的原子一起形成 C₅₋₆ 环烷基或含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5-6 元杂环烷基或杂芳基，所述环烷基、杂环烷基或杂芳基任选地被 1-3 个选自卤素、D、CN、OH 和 NH₂ 的基团取代；

r 选自 0、1、2；

在式(II)、(II-d)中，所述化合物满足以下条件之一：

- (a) 至少 R₁ 或 R₂ 其中一个为 N₃ 或 C₁₋₄ 烷氧基，或者 R₁ 或者 R₂ 与各自所连接的碳原子形成 4-6 元杂环；
 - (b) R₃ 为 C₁₋₄ 烷基或含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-6 元杂环烷基，所述烷基并进一步被 C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基或 C₃₋₆ 环烷基取代，所述杂环烷基任选地被 1-3 个选自卤素、D、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基和 C₃₋₆ 环烷基的基团取代；
 - (c) m 为 1 或 2；或者 X₂ 不存在；
 - (d) 环 B 为吡唑基、咪唑基、噻唑基、噻吩基、噁唑基、异噁唑基、异噻唑基、



- (e) 至少存在一个 R_6 不为卤素和 C_{1-4} 烷基;

- (f) 环 A 为 、、、、，含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5 元杂芳基或者含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 8-10 元双环并环杂环烷基或双环并环杂芳基；

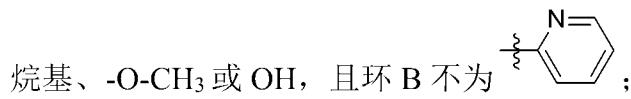
(g) 至少一个 R₇ 为 =O、C₂₋₄ 炔基、C₁₋₄ 烷氧基、-CO-C₁₋₄ 烷基、-SO₂-C₁₋₄ 烷基、-CONH-C₁₋₄ 烷基、-CON(C₁₋₄ 烷基)₂、-(CH₂)_r-C₃₋₆ 环烷基、-OC₃₋₆ 环烷基、-O-

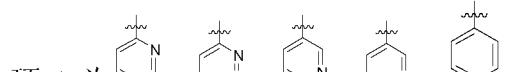
$(CH_2)_r-C_{3-6}$ 环烷基、 $-(CH_2)_r-$ (含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-7 元杂环烷基)、 $-O-$ (含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-7 元杂环烷基)或者含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5-6 元杂芳基、 $-P(=O)R^{a_2}$ 或者 $-NR^aS(O)_2R^a$ ，所述炔基、烷氨基、烷基、环烷基、杂环烷基和杂芳基任选地被 1-3 个选自卤素、C₁₋₄ 烷基、D、CN、OH、C₁₋₄ 烷氨基和 C₃₋₆ 环烷基的基团取代；

(h) R₃ 与 B 环形成 5-6 元杂环烷基；

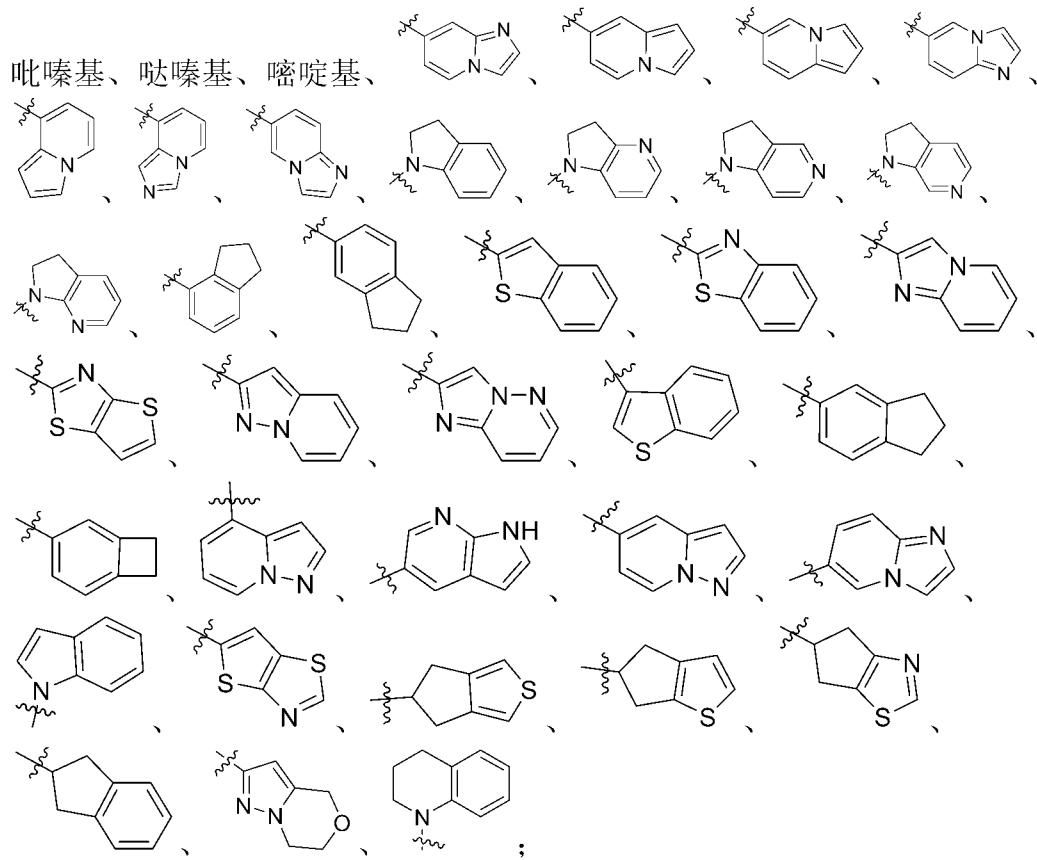
在式(II-e)中，所述化合物满足以下条件之一：

- (i) 当 X₄ 选自 NH 或者 NR^{x4} 时，至少存在一个 R₆ 不为卤素和 C₁₋₄ 烷基；
- (j) 当 X₄ 选自 O 时，至少存在一个 R₆ 不为卤素、C₁₋₄ 烷基、C₂₋₄ 烯基、未被取代的 C₃₋₆ 环烷基、未被取代的含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-7 元杂环



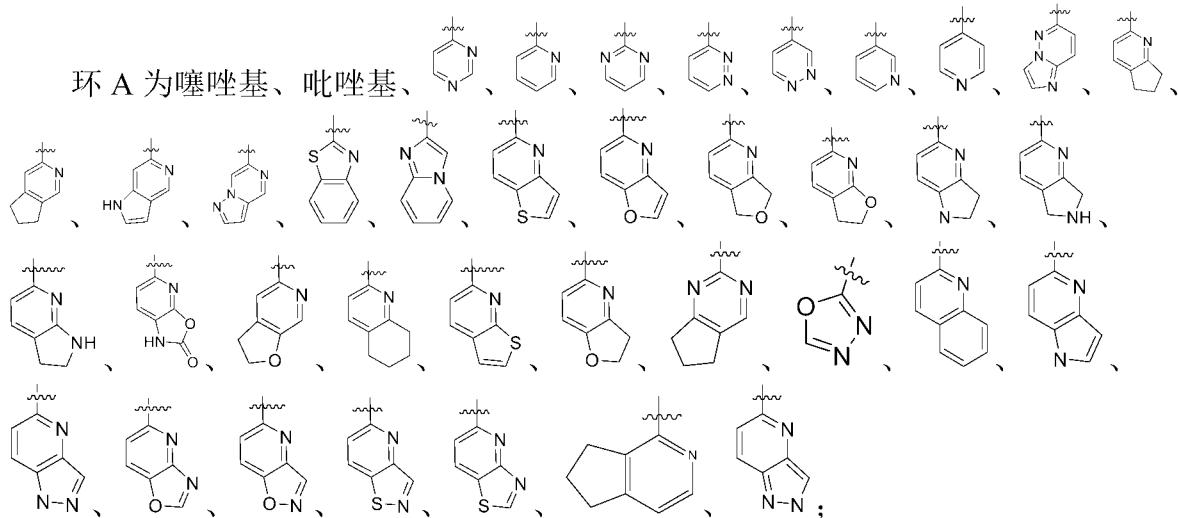
- (k) 环 A 为 、含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5 元杂芳基或者含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 8-10 元双环并环杂环烷基或双环并环杂芳基；

- (l) 环 B 为吡唑基、咪唑基、噻唑基、噻吩基、噁唑基、异噁唑基、



- (m) 当 R₆ 选自 R，R 选自 $-(CH_2)_r-$ (含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-7 元杂环烷基)、 $-(CH_2)_r-C_{3-6}$ 环烷基，r 选自 0 时，所述杂环烷基、环烷基进一步被 1-3 个选自卤素、D、CN、OH、C₁₋₄ 烷氨基和 C₃₋₆ 环烷基的基团取代。

6. 根据权利要求 1、2 或 3 所述的化合物，其立体异构体、氘代化物或药学上可接受的盐，其中，

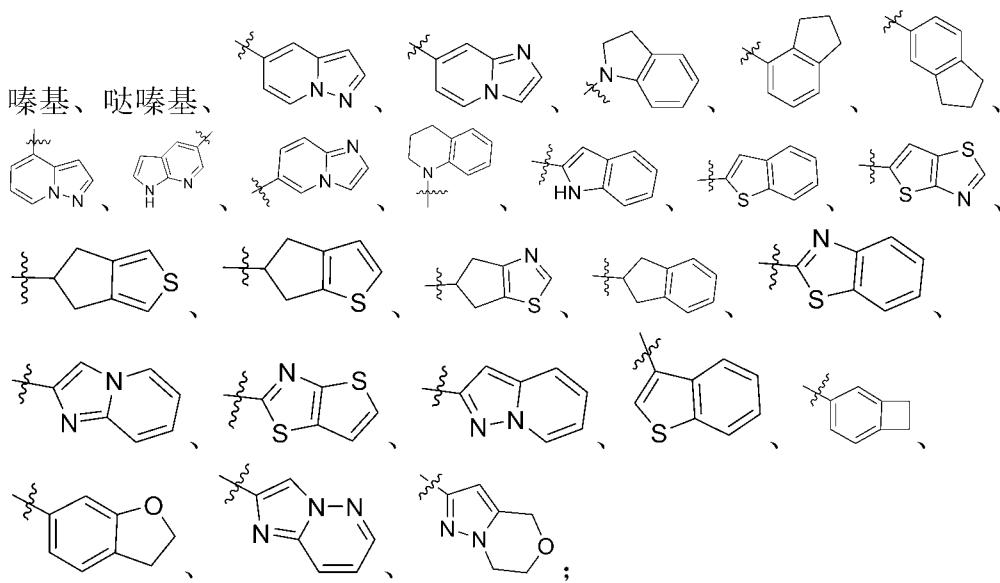


基团取代；或者每个 R 独立地为 C₂₋₄ 烯基、，所述烯基、任选地被 1-3 个选自卤素、D、CN、OH、甲基、甲氧基、乙氧基、环丙基和 NH₂ 的基团取代；

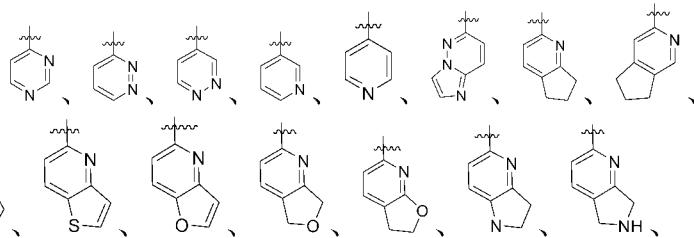
每个 R₇ 独立地为=O、CN、C₁₋₄ 烷基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、C₁₋₄ 烷氧基、-CO-C₁₋₄ 烷基、-SO₂C₁₋₄ 烷基、-CONHC₁₋₄ 烷基、-CON(C₁₋₄ 烷基)₂、环丙基、环丁基、-O-环丙基、-O-环丁基、-O-CH₂-环丙基、-O-CH₂CH₂-环丙基、-O-CH₂-环丁基、-O-CH₂CH₂-环丁基、-O-氧杂环丁基、氮杂环丁基、氧杂环丁基、-CH₂-吗啉基、吗啉基、四氢呋喃基、四氢吡咯基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、噻吩基、-P(=O)(C₁₋₄ 烷基)₂、-NHS(O)C₁₋₄ 烷基、-N(C₁₋₃ 烷基)S(O)C₁₋₄ 烷基，所述烷基、烯基、炔基、烷氧基、环丙基、环丁基、氮杂环丁基、氧杂环丁基、吗啉基、四氢呋喃基、四氢吡咯基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基或噻吩基任选地被 1-3 个选自卤素、C₁₋₄ 烷基、D、CN、OH、C₁₋₄ 烷氧基、环丙基和环丁基的基团取代；或者每个 R₇ 独立地为卤素；

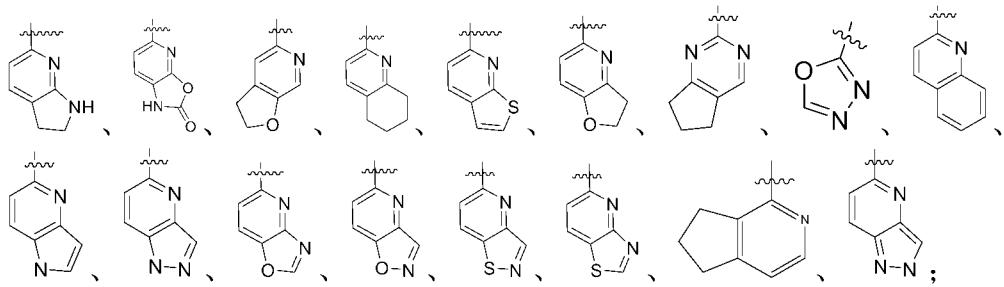
D 选自 D1 或 D4，所述化合物满足以下条件之一：

- (a) 至少 R₁ 或 R₂ 其中一个为 N₃ 或 C₁₋₄ 烷氧基，或者 R₁ 或者 R₂ 与各自所连接的碳原子形成 4-6 元杂环；
- (b) R₃ 为 C₁₋₄ 烷基或含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-6 元杂环烷基，所述烷基并进一步被 C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基或 C₃₋₆ 环烷基取代，所述杂环烷基任选地被 1-3 个选自卤素、D、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基和 C₃₋₆ 环烷基的基团取代；
- (c) m 为 1；
- (d) 环 B 为吡唑基、咪唑基、噻唑基、噻吩基、噁唑基、异噁唑基、异噻唑基、吡



- (e) 至少存在一个 R₆ 不为卤素和 C₁₋₄ 烷基；

- (f) 环 A 为噻唑基、吡唑基、



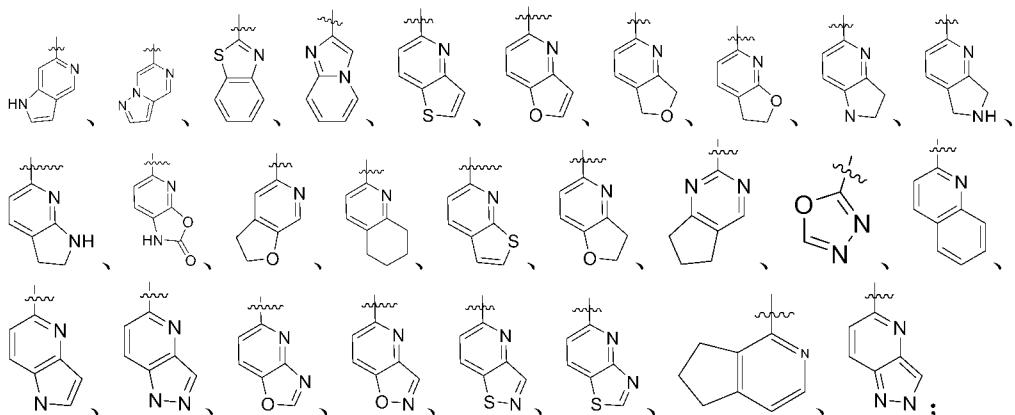
- (g) 至少一个 R₇ 为=O、C₂₋₄ 炔基、C₁₋₄ 烷氧基、-CO-C₁₋₄ 烷基、-SO₂C₁₋₄ 烷基、-CONHC₁₋₄ 烷基、-CON(C₁₋₄ 烷基)₂、环丙基、环丁基、-O-环丙基、-O-环丁基、-O-氧杂环丁基、-O-CH₂-环丙基、-O-CH₂CH₂-环丙基、-O-CH₂-环丁基、-O-CH₂CH₂-环丁基、氮杂环丁基、氧杂环丁基、-CH₂-吗啉基、吗啉基、四氢呋喃基、四氢吡咯基、吡唑基、吡咯基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、噻吩基、-P(=O)(C₁₋₄ 烷基)₂、-NHS(O)₂C₁₋₄ 烷基、-N(C₁₋₃ 烷基)S(O)₂C₁₋₄ 烷基，所述烷基、烯基、炔基、烷氧基、环丙基、环丁基、氮杂环丁基、氧杂环丁基、吗啉基、四氢呋喃基、四氢吡咯基、吡唑基、吡咯基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基或噻吩基任选地被 1-3 个选自卤素、C₁₋₄ 烷基、D、CN、OH、C₁₋₄ 烷氧基、环丙基和环丁基的基团取代；

(h) R₃ 与 B 环形成 5-6 元杂环烷基；
 D 选自 D2，所述化合物满足以下条件之一：

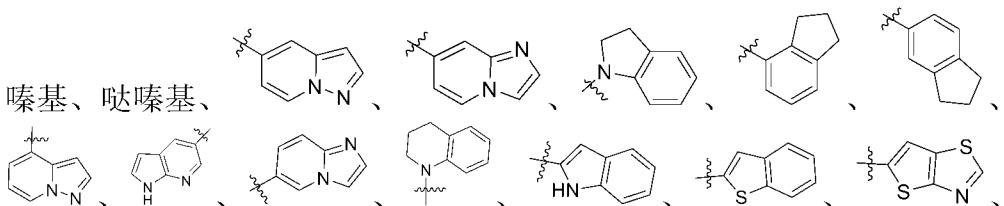
(i) 当 X₄ 选自 NH 或者 NR^{x4} 时，至少存在一个 R₆ 不为卤素和 C₁₋₄ 烷基；
 (j) 当 X₄ 选自 O 时，至少存在一个 R₆ 不为卤素、C₁₋₄ 烷基、C₂₋₄ 烯基、未被取代的 C₃₋₆ 环烷基、未被取代的含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-7 元杂环烷基、

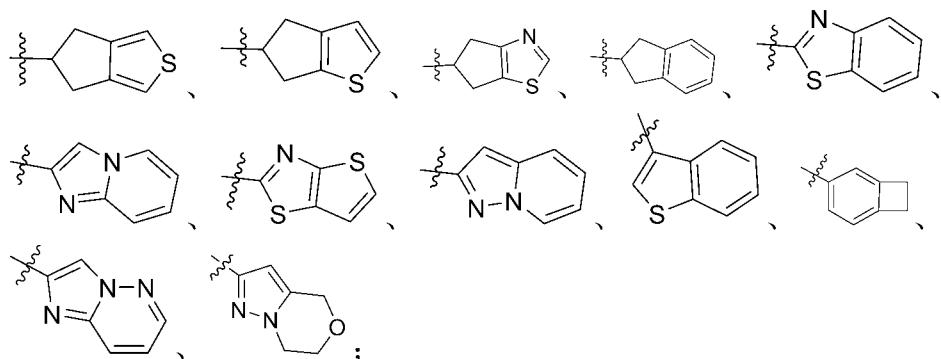


- (k) 环 A 为噻唑基、吡唑基、、、、、、、、、、、、、、<img alt="Chemical structure of



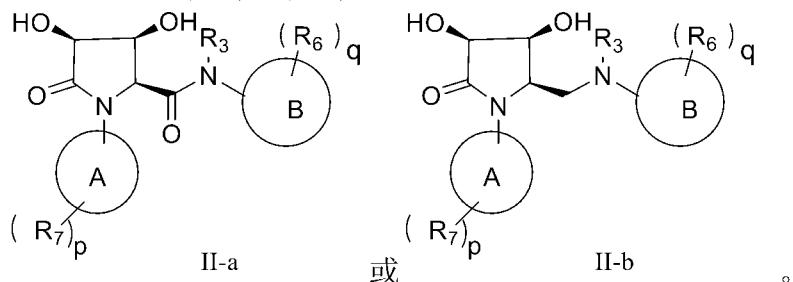
- (1) 环 B 为吡唑基、咪唑基、噻唑基、噻吩基、噁唑基、异噁唑基、异噻唑基、毗



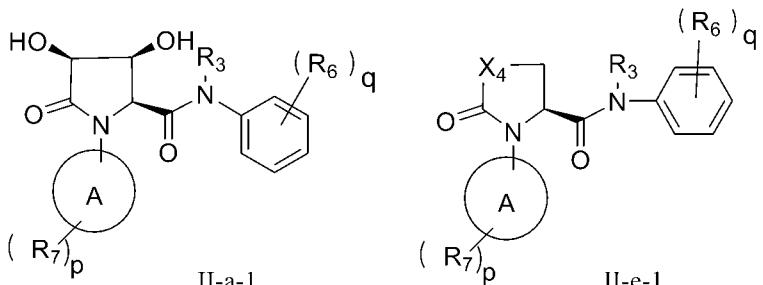


(m) 当 R₆ 选自 R, R 选自 -(CH₂)_r- (含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-7 元杂环烷基)、-(CH₂)_r-C₃₋₆ 环烷基, r 选自 0 时, 所述杂环烷基、环烷基进一步被 1-3 个选自卤素、D、CN、OH、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 烷基、C₃₋₆ 环烷基和 NH₂ 的基团取代。

7. 根据权利要求 1-3 任一项所述的化合物，其立体异构体、氘代化物或药学上可接受的盐，其中，包含式(II-a)或(II-b)结构：



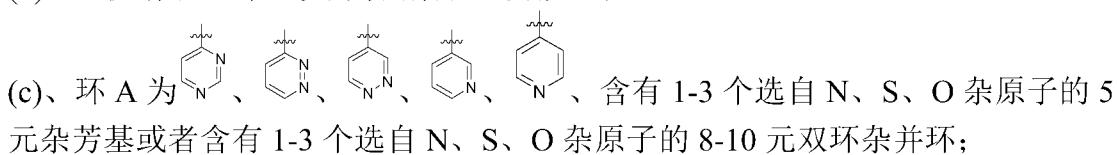
8. 根据权利要求 1-3 任一项所述的化合物，其立体异构体、氘代化物或药学上可接受的盐，所述化合物具有式(II-a-1)、(II-e-1)的结构：



在式 II-a-1 中，所述化合物满足以下条件之一：

(a) R_3 为 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基或者含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-6 元杂环烷基，所烯基、炔基和杂环烷基任选地被 1-3 个选自卤素、D、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基和 C_{3-6} 环烷基的基团取代；或者 R_3 为 C_{1-4} 烷基或 C_{3-6} 环烷基，并进一步被 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基或 C_{3-6} 环烷基取代。

(b)、至少存在一个 R_6 不为卤素和 C_{1-4} 烷基；



(d) 至少一个 R₇ 为=O、C₂₋₄ 炔基、C₁₋₄ 烷氧基、-COC₁₋₄ 烷基、-SO₂C₁₋₄ 烷基、-CONHC₁₋₄ 烷基、-CON(C₁₋₄ 烷基)₂、-(CH₂)_r-C₃₋₆ 环烷基、-OC₃₋₆ 环烷基、-O-(CH₂)_r-C₃₋₆ 环烷基、-(CH₂)_r-(含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-7 元杂环烷

基)、-O-(含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-7 元杂环烷基)、含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5-6 元杂芳基、-P(=O)R^a₂ 或者-NR^aS(O)₂-R^a，所述炔基、烷氧基、烷基、环烷基、杂环烷基和杂芳基任选地被 1-3 个选自卤素、C₁₋₄ 烷基、D、CN、OH、C₁₋₄ 烷氧基和 C₃₋₆ 环烷基的基团取代；

在式 II-e-1 中，所述化合物满足以下条件之一：

- (e)、当 X₄ 选自 NH 或者 NR^{x4} 时，至少存在一个 R₆ 不为卤素和 C₁₋₄ 烷基；
- (f)、当 X₄ 选自 O 时，至少存在一个 R₆ 不为卤素、C₁₋₄ 烷基、C₂₋₄ 烯基、未被取代的 C₃₋₆ 环烷基、未被取代的含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-7 元杂环烷基、-O-CH₃ 或 OH；

(g)、环 A 为 、、、、、含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 5 元杂芳基或者含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 8-10 元双环杂并环；

(h)、当 R₆ 选自 R，R 选自-(CH₂)_r-(含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 4-7 元杂环烷基)、-(CH₂)_r-C₃₋₆ 环烷基，r 选自 0 时，所述杂环烷基、环烷基进一步被 1-3 个选自卤素、D、CN、OH、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 烷基、C₃₋₆ 环烷基和 NH₂ 的基团取代。

9. 根据权利要求 1-8 任一项所述的化合物，其立体异构体、氘代物或药学上可接受的盐，其中：环 A 为含有 1-3 个选自 N、S、O 杂原子的 8-10 元双环杂并环。
10. 权利要求 1 所述的化合物，其立体异构体、氘代物或药学上可接受的盐，其中，所述化合物选自 I 组中的结构之一。
11. 根据权利要求 1 所述的化合物，其立体异构体、氘代物或药学上可接受的盐，其中，所述化合物选自 II 组中的结构之一。
12. 一种药物组合物，其含有权利要求 1-11 中任意一项所述的化合物，或其立体异构体、氘代物或药学上可接受的盐，以及药学上可接受的载体和/或辅料。
13. 权利要求 1-11 中任意一项所述的化合物，其立体异构体、氘代物、溶剂化物或者药学上可接受的盐，或者权利要求 12 所述的组合物在制备治疗 Polθ 介导的疾病的药物中的用途。
14. 根据权利要求 13 所述的用途，其中，所述 Polθ 介导的疾病为肝癌、乳腺癌、卵巢癌、肺癌、肾癌、前列腺癌、皮肤癌、膀胱癌、胰腺癌或头颈癌。
15. 一种药物组合物或药物制剂，所述的药物组合物或药物制剂包含选 1-1000mg 的权利要求 1-11 任意一项所述的化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物或者药学上可接受的盐和载体和/或辅料。
16. 一种用于治疗哺乳动物的疾病的方法，所述方法包括给予受试者治疗有效量的权利要求 1-11 任意一项所述的化合物或者其立体异构体、氘代物、溶剂化物或者药学上可接受的盐，治疗有效量优选 1-1000mg，所述的疾病优选肝癌、乳腺癌、卵巢癌、肺癌、肾癌、前列腺癌、皮肤癌、膀胱癌、胰腺癌或头颈癌。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2023/080706

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D401/04(2006.01)i; C07D413/14(2006.01)i; C07D471/04(2006.01)i; A61K31/4439(2006.01)i; A61P35/00(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; A61K; A61P

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

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

DWPI, CNTXT, STN, VCN, CNKI, EPTXT, 万方, WANFANG, 百度学术, BAIDU SCHOLAR, 读秀, DUXIU, 四川海思科制药, 李璐, 张国彪, 王耀羚, 刘漫, 郑登宇, 王正, 王顺, 钟启杰, 唐平明, 聚合酶, 肝癌, 肺癌, 癌症, 肿瘤, polymerase, DNA, oxazolidinon+, pyridinyl, 2607139-07-9, 2378640-47-0, 1251529-60-8, 结构式检索, structural formula search

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|--|-----------------------|
| PX | STOCKLEY, M.L. et al. "Discovery, Characterization, and Structure-Based Optimization of Small-Molecule In Vitro and In Vivo Probes for Human DNA Polymerase Theta" <i>Journal of Medicinal Chemistry</i> , Vol. vol. 65, 06 October 2022 (2022-10-06), pages 13879-13891 page 13884 table 6 and right-hand column line 5, page 13885 table 7 | 1-3, 7, 9-16 |
| PX | WO 2022167817 A1 (ARTIOS PHARMA LIMITED) 11 August 2022 (2022-08-11) description page 2 and page 21 paragraph 1 | 1-3, 7, 9-16 |
| X | WO 2021028643 A1 (ARTIOS PHARMA LIMITED) 18 February 2021 (2021-02-18) description pages 2, 36, 108, 122 and 124 | 1-16 |
| X | WO 2021028670 A1 (ARTIOS PHARMA LIMITED) 18 February 2021 (2021-02-18) description pages 2-3 and 11 | 1-16 |
| A | CN 114127062 A (EYA BIOSCIENCE CO., LTD.) 01 March 2022 (2022-03-01) description paragraphs [0013]-[0020] and paragraph [0109] | 1-16 |

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

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

Date of the actual completion of the international search

06.6月 2023 (06.06.2023)

Date of mailing of the international search report

12 June 2023

Name and mailing address of the ISA/CN

China National Intellectual Property Administration (ISA/CN)
China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District,
Beijing 100088

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2023/080706**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: **16**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
The subject matter of claim 16 is "a method for treatment of diseases in mammals", which relates to a living human or animal body, and falls within methods for prevention or treatment of diseases. The present report is provided on the basis of the pharmaceutical use.
2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2023/080706

| Patent document cited in search report | | | Publication date (day/month/year) | Patent family member(s) | | | Publication date (day/month/year) |
|--|------------|----|-----------------------------------|-------------------------|--------------|----|-----------------------------------|
| WO | 2022167817 | A1 | 11 August 2022 | | None | | |
| WO | 2021028643 | A1 | 18 February 2021 | EP | 4010080 | A1 | 15 June 2022 |
| | | | | JP | 2022548822 | A | 22 November 2022 |
| | | | | US | 2022298134 | A1 | 22 September 2022 |
| WO | 2021028670 | A1 | 18 February 2021 | JP | 2022544211 | A | 17 October 2022 |
| | | | | CA | 3149119 | A1 | 18 February 2021 |
| | | | | EP | 4010329 | A1 | 15 June 2022 |
| | | | | AU | 2020327661 | A1 | 24 February 2022 |
| | | | | US | 2022259174 | A1 | 18 August 2022 |
| | | | | BR | 112022002496 | A2 | 26 April 2022 |
| | | | | IL | 290415 | A | 01 April 2022 |
| | | | | TW | 202120486 | A | 01 June 2021 |
| | | | | KR | 20220050148 | A | 22 April 2022 |
| CN | 114127062 | A | 01 March 2022 | TW | 202110834 | A | 16 March 2021 |
| | | | | WO | 2020243459 | A1 | 03 December 2020 |
| | | | | CA | 3141134 | A1 | 03 December 2020 |
| | | | | US | 2023078112 | A1 | 16 March 2023 |
| | | | | JP | 2022535227 | A | 05 August 2022 |
| | | | | AU | 2020282768 | A1 | 23 December 2021 |
| | | | | BR | 112021024101 | A2 | 08 February 2022 |
| | | | | EP | 3976608 | A1 | 06 April 2022 |

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2023/080706

A. 主题的分类

C07D401/04(2006.01)i; C07D413/14(2006.01)i; C07D471/04(2006.01)i; A61K31/4439(2006.01)i; A61P35/00(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; A61K; A61P

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))

DWPI, CNTXT, STN, VCN, CNKI, EPTXT, 万方, 百度学术, 读秀, 四川海思科制药, 李瑶, 张国彪, 王耀羚, 刘漫, 郑登宇, 王正, 王顺, 钟启杰, 唐平明, 聚合酶, 肝癌, 肺癌, 癌症, 肿瘤, polymerase, DNA, oxazolidinon+, pyridinyl, 2607139-07-9, 2378640-47-0, 1251529-60-8, 结构式检索

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 |
|-----|---|--------------|
| PX | STOCKLEY, M. L. 等. "Discovery, Characterization, and Structure-Based Optimization of Small-Molecule In Vitro and In Vivo Probes for Human DNA Polymerase Theta" J. Med. Chem., 第65卷, 2022年10月6日 (2022 - 10 - 06), 第13879-13891页 第13884页表6和右栏第5行, 第13885页表7 | 1-3, 7, 9-16 |
| PX | WO 2022167817 A1 (ARTIOS PHARMA LIMITED) 2022年8月11日 (2022 - 08 - 11) 说明书2页和第21页第1段 | 1-3, 7, 9-16 |
| X | WO 2021028643 A1 (ARTIOS PHARMA LIMITED) 2021年2月18日 (2021 - 02 - 18) 说明书第2, 36, 108, 122和124页 | 1-16 |
| X | WO 2021028670 A1 (ARTIOS PHARMA LIMITED) 2021年2月18日 (2021 - 02 - 18) 说明书第2-3和11页 | 1-16 |
| A | CN 114127062 A (伊迪亚生物科学有限公司) 2022年3月1日 (2022 - 03 - 01) 说明书第[0013]-[0020]段和第[0109]段 | 1-16 |

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: | "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 |
| "A" 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件 | "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 |
| "D" 申请人在国际申请中引证的文件 | "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 |
| "E" 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利 | "&" 同族专利的文件 |
| "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 | |

| | |
|---|---|
| 国际检索实际完成的日期 06.6月2023 (06.06.2023) | 国际检索报告邮寄日期 2023年6月12日 |
| ISA/CN的名称和邮寄地址 中国国家知识产权局 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088 | 受权官员 李伟 电话号码 (+86) 010-53962165 |

第II栏 某些权利要求被认为是不能检索的意见(续第1页第2项)

根据条约第17条(2)(a)，对某些权利要求未做国际检索报告的理由如下：

1. 权利要求： 16

因为它们涉及不要求本单位进行检索的主题，即：

权利要求16的主题为“一种用于治疗哺乳动物的疾病的 方法”，涉及有生命的人体或动物体，属于疾病的预防或治疗方法。本报告是基于制药用途的基础上做出的。

2. 权利要求：

因为它们涉及国际申请中不符合规定的要求的部分，以致不能进行任何有意义的国际检索，具体地说：

3. 权利要求：

因为它们是从属权利要求，并且没有按照细则6.4(a)第2句和第3句的要求撰写。

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2023/080706

| 检索报告引用的专利文件 | | | 公布日 (年/月/日) | 同族专利 | | 公布日 (年/月/日) | |
|-------------|------------|----|----------------|--|--|--|---|
| WO | 2022167817 | A1 | 2022年8月11日 | 无 | | | |
| WO | 2021028643 | A1 | 2021年2月18日 | EP JP US | 4010080 2022548822 2022298134 | A1 A A1 | 2022年6月15日 2022年11月22日 2022年9月22日 |
| WO | 2021028670 | A1 | 2021年2月18日 | JP CA EP AU US BR IL TW KR | 2022544211 3149119 4010329 2020327661 2022259174 112022002496 290415 202120486 20220050148 | A A1 A1 A1 A1 A2 A A A | 2022年10月17日 2021年2月18日 2022年6月15日 2022年2月24日 2022年8月18日 2022年4月26日 2022年4月1日 2021年6月1日 2022年4月22日 |
| CN | 114127062 | A | 2022年3月1日 | TW WO CA US JP AU BR EP | 202110834 2020243459 3141134 2023078112 2022535227 2020282768 112021024101 3976608 | A A1 A1 A1 A A1 A2 A1 | 2021年3月16日 2020年12月3日 2020年12月3日 2023年3月16日 2022年8月5日 2021年12月23日 2022年2月8日 2022年4月6日 |