

# (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  
2019年4月4日 (04.04.2019)



(10) 国际公布号  
**WO 2019/062435 A1**

(51) 国际专利分类号:

C07D 487/04 (2006.01) A61K 31/541 (2006.01)  
A61P 35/00 (2006.01) A61K 31/551 (2006.01)  
A61K 31/519 (2006.01) A61P 35/02 (2006.01)  
A61K 31/5377 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2018/102833

(22) 国际申请日: 2018年8月29日 (29.08.2018)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:

201710898099.5 2017年9月28日 (28.09.2017) CN  
2017111408714.6 2017年12月22日 (22.12.2017) CN

(71) 申请人: 中国科学院上海药物研究所(SHANGHAI INSTITUTE OF MATERIA MEDICA, CHINESE ACADEMY OF SCIENCES) [CN/CN]; 中国上海市浦东张江祖冲之路555号, Shanghai 201203 (CN)。苏州苏领生物医药有限公司(SUZHO SUPLEAD LIFE SCIENCES CO., LTD.) [CN/CN]; 中国江苏省苏州市苏州工业园区若水路398号D栋10楼, Jiangsu 215123 (CN)。

(72) 发明人: 周兵(ZHOU, Bing); 中国上海市浦东张江祖冲之路555号, Shanghai 201203 (CN)。罗成(LUO, Cheng); 中国上海市浦东张江祖冲之路555号, Shanghai 201203 (CN)。杨亚玺(YANG, Yaxi); 中国上海市浦东张江祖冲之路555号, Shanghai 201203 (CN)。张元元(ZHANG, Yuanyuan); 中国上海市浦东张江祖冲之路555号, Shanghai 201203 (CN)。杜道海(DU, Daohai); 中国上海市浦东张江祖冲之路555号, Shanghai 201203 (CN)。蒋华良(JIANG, Hualiang); 中国上海市浦东张江祖冲之路555号, Shanghai 201203 (CN)。乔刚(QIAO, Gang); 中国江苏省苏州市苏州工业园区若水路398号D栋10楼, Jiangsu 215123 (CN)。王新俊

(WANG, Xinjun); 中国江苏省苏州市苏州工业园区若水路398号D栋10楼, Jiangsu 215123 (CN)。

(74) 代理人: 北京金信知识产权代理有限公司(KINGSOUND & PARTNERS); 中国北京市海淀区紫竹院路116号嘉豪国际中心B座11层, Beijing 100097 (CN)。

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

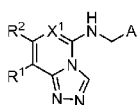
(84) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR),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

本国际公布:

— 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

(54) Title: USE OF TRIAZOLOPYRIMIDINE, TRIAZOLOPYRIDINE COMPOUNDS AND COMPOSITION THEREOF FOR TREATING PRC2-MEDIATED DISEASES

(54) 发明名称: 三氮唑并嘧啶、三氮唑并吡啶化合物及其组合物用于治疗PRC2介导的疾病



(57) Abstract: Provided in the present invention are a compound represented by general formula I, a pharmaceutically acceptable salt, enantiomer, diastereoisomer or racemate thereof, a preparation method therefor, a pharmaceutical composition containing same, and a use of same in the preparation of drugs for treating diseases or conditions mediated by EED and/or PRC2. The compound of the present invention can be used for treating PRC2-mediated diseases or conditions. (I)

(57) 摘要: 本发明提供了一种由通式I表示的化合物、其可药用的盐、对映异构体、非对映异构体或外消旋体, 其制备方法, 包含其的药物组合物, 以及其在制备用于治疗由EED和/或PRC2介导的疾病或病症的药物中的用途。本发明所述的化合物可用于治疗由PRC2介导的疾病或病症。(I)

WO 2019/062435 A1

## 三氮唑并嘧啶、三氮唑并吡啶化合物及其组合物用于治疗 PRC2 介导的疾病

### 技术领域

本发明涉及药物化学和药物治疗学领域，总体上涉及一类三氮唑并嘧啶、三氮唑并吡啶化合物以及药物组合物及其在肿瘤疾病治疗中的应用。特别地，该类化合物可制备用于治疗由 PRC2 介导的疾病或病症的药物。

### 背景技术

多梳抑制复合物 PRC2 (Polycomb Repressive Complex 2) 是多梳家族蛋白 (Polycomb Group) 的核心成员，具有组蛋白甲基转移酶活性，可特异性催化组蛋白 H3 第 27 位赖氨酸的三甲基化修饰(H3K27me3)，从而抑制特定基因的表达。PRC2 的甲基转移酶活性来源于其催化成员 EZH2，然而 EZH2 在单独存在时并没有催化活性，其至少需要与 PRC2 的另外两个成员 EED 和 SUZ12 形成复合物后才能催化甲基化修饰。因而，EZH2，EED 和 SUZ12 被认为是 PRC2 复合物的核心组分。近来研究发现，PRC2 的核心组分在多种肿瘤细胞中过表达，其活性异常是导致多种恶性肿瘤发病及恶化的直接原因。同时，最近对淋巴瘤病人的基因测序结果表明，EZH2 在生发中心 B 细胞淋巴瘤 (GCB-DLBCL) 病人中出现激活性突变，突变后的 EZH2 改变 PRC2 的底物特异性，从而提高细胞中 H3K27me3 水平。通过 siRNA 方法下调 EZH2 或其他核心组分的表达，将显著抑制淋巴瘤细胞的增殖，这表明 GCB-DLBCL 的发生发展与 PRC2 的过度激活密切相关。因而，PRC2 是一个非常具有前景的抗癌药物开发靶标，靶向 PRC2 的抑制剂发现是目前制药界研究的热点。近期，诺华及艾伯维两大制药公司发明了一类通过借助靶向 EED 来抑制 PRC2 活性的小分子 (参考文献：诺华的 EED226, US 2016/0176682, J. Med. Chem. 2017, 60, 2215 – 2226, J. Med. Chem. 2017, 60, 415 – 427, Nat. Chem. Biol. 2017, 13, 381–388; 艾伯维的 A-395, Nat. Chem. Biol. 2017, 13, 389–395)，该类化合物在分子水平、细胞水平以及动物实验上都显示极强的抑制活性。综上所述，PRC2 复合物被认为是导致多种恶性肿瘤发生发展的关键驱动因子，而借助靶向 EED 来抑制 PRC2 活性的抑制剂的开发目前在业界具有很高的热度，有利于用于与之相关的新药研发。

### 发明内容

本发明的涉及一种如通式 I 所示三氮唑并嘧啶、三氮唑并吡啶化合物及其组合物，并且结合活性评价和相关生物学实验，可以用于制备用以治疗由 EED 及/或 PRC2 介导的疾病或病症的药物。

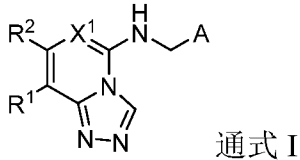
本发明的一个目的是提供一类三氮唑并嘧啶、三氮唑并吡啶化合物、其可药用的盐、对映异构体、非对映异构体或外消旋体。

本发明的另一个目的在于提供一种上述化合物的制备方法。

本发明的再一个目的在于提供一种包含治疗有效量的一种或多种上述化合物或其可药用的盐的药物组合物。

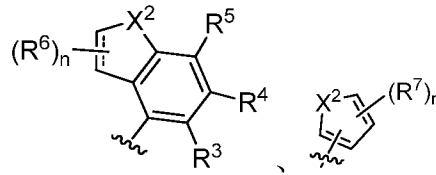
本发明的又一个目的在于提供上述化合物在制备用于治疗由 EED 和/或 PRC2 介导的疾病或病症的药物中的用途。

5 本发明的又一个目的在于提供一种治疗由 EED 和/或 PRC2 介导的疾病或病症的方法，其特征在于，向受试者施用治疗有效量的一种或多种上述化合物或其可药用的盐。具体地，根据本发明的一个方面，其提供了一种通式 I 的化合物：



其中

- 10 1) X<sup>1</sup> 独立地选自 N 及 C-CN；
- 2) R<sup>2</sup> 独立地选自 H、卤素、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 卤代烷基及 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基；



3) A 独立地选自以下结构：

==== 为单键或双键；

R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup> 及 R<sup>5</sup> 独立地选自 H、卤素、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 卤代烷基、-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基)、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 卤代烷氧基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 环烷基；

R<sup>6</sup> 独立地选自 H、OH、=O 及 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基；

R<sup>7</sup> 独立地选自 H、OH、卤素、CN 及 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基；

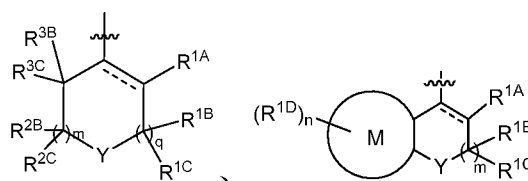
20 n 各自独立地选自 0, 1 及 2；

X<sup>2</sup> 独立地选自 O、NR<sup>a</sup> 及 S(O)<sub>p</sub> 杂原子；

每一 R<sup>a</sup> 独立地选自 H、O、由 0-2 个 R<sup>b</sup> 取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 卤代烷基、-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基)、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 卤代烷氧基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 环状烷基、-C(=O) (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基)、-CO<sub>2</sub> (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基)、包含碳原子和 1-4 个选自 O、N、S(O)<sub>p</sub> 杂原子的杂烷基和杂环烷基、-C(=O)H、芳基、包含碳原子及 1 至 2 个选自 N、O 及 S 杂原子的 5 至 6 元杂芳基；

25 R<sup>b</sup> 独立地选自卤素、OH、NH<sub>2</sub>、NHC(=O)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基)、NHS(=O)<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基)、=O、CN、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基及 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷氧基；

p 各自独立地选自 0, 1 及 2；



30 4) R<sup>1</sup> 独立地选自以下结构：

==== 为单键或双键；

4a)  $R^{1A}$  独立地选自 H、羟基、卤素、CN、 $-(O)_z$ - (包含 0-2 个  $R^c$  取代  $C_1$ - $C_{10}$  烷基)、 $C_1$ - $C_6$  烷基、 $C_1$ - $C_6$  烷氧基、 $C_1$ - $C_6$  卤代烷基、 $C_1$ - $C_6$  卤代烷氧基、 $SCF_3$ 、 $C_3$ - $C_8$  环状烷基、 $-C(=O)$  ( $C_1$ - $C_4$  烷基)、 $-C(=O)NH$  ( $C_1$ - $C_4$  烷基)、氨基、 $C_1$ - $C_6$  直链、支链以及环状的烷  
 5 氨基、包含碳原子和 1-4 个选自 O、N、 $S(O)_p$  杂原子的杂烷基和杂环烷基、 $-C(=O)H$ 、芳基、包含碳原子和 1 至 2 个选自 N、O 及 S 杂原子的 5 至 6 元杂芳基；其中该芳基以及杂芳基可由 0-2 个  $R^{1X}$  取代；

p 各自独立地选自 0, 1 及 2；

$R^c$  独立地选自 OH、卤素、CN、 $C_1$ - $C_6$  烷基、 $C_1$ - $C_6$  卤代烷基、 $C_1$ - $C_6$  烷氧基、 $C_1$ - $C_6$  卤代烷氧基、 $C_3$ - $C_8$  环状烷基、 $-(OCH_2CH_2)_mOR^d$ 、 $NHC(=O)NR^dR^e$ 、 $NHC(=S)NR^dR^e$ 、 $-NHC(=NH)NR^dR^e$ 、 $(OCH_2CH_2)_mNR^dR^e$ 、 $-C(=O)R^d$ 、 $-S(=O)R^d$ 、 $-C(=O)NR^dR^e$ 、 $-S(=O)_2R^d$ 、 $-NHC(=O)R^d$ 、 $-NHC(=S)R^d$ 、 $-NHS(=O)_2R^d$ 、 $-S(=O)_2NHR^d$ 、包含碳原子及 1 至 2 个选自 N、 $NR^a$ 、O 及  $S(O)_p$  杂原子的杂烷基和杂环烷基、芳基以及包含碳原子及 1 至 2 个选自 N、 $NR^a$ 、O 及  $S(O)_p$  杂原子的杂芳基、其中该芳基以及杂芳基可由 0-2 个  $R^{1X}$  取代；

$R^d$  及  $R^e$  独立地选自 H、含 0-2 个  $R^b$  取代的  $C_1$ - $C_6$  烷基、 $C_1$ - $C_6$  卤代烷基、 $C_3$ - $C_6$  环状烷基、 $-C(=O)$  ( $C_1$ - $C_4$  烷基)、 $-CO_2$  ( $C_1$ - $C_4$  烷基)、 $-C(=O)NH$  ( $C_1$ - $C_4$  烷基)、含 0-2 个 O、N、 $S(O)_p$  杂原子的支链或环状的  $C_1$ - $C_6$  杂烷基、 $-C(=O)H$ 、芳基及包含碳原子及 1 至 2 个选自 N、 $NR^a$ 、O 及  $S(O)_p$  杂原子的杂芳基，其中该芳基以及杂芳基可由 0-2 个  $R^{1X}$  取代；

$R^a$  独立地选自 H、O、由 0-2 个  $R^b$  取代的  $C_1$ - $C_{10}$  烷基、 $C_1$ - $C_6$  卤代烷基、 $-O-$  ( $C_1$ - $C_6$  烷基)、 $C_1$ - $C_6$  卤代烷氧基、 $C_3$ - $C_6$  环状烷基、 $-C(=O)$  ( $C_1$ - $C_4$  烷基)、 $-CO_2$  ( $C_1$ - $C_4$  烷基)、包含碳原子和 1-4 个选自 O、N、 $S(O)_p$  杂原子的杂烷基和杂环烷基、 $-C(=O)H$ 、芳基、包含碳原子及 1 至 2 个选自 N、O 及 S 杂原子的 5 至 6 元杂芳基；

$R^b$  独立地选自卤素、OH、 $NH_2$ 、 $-NHC(=O)(C_1$ - $C_4$  烷基)、 $-NHS(=O)_2(C_1$ - $C_4$  烷基)、 $=O$ 、CN、 $C_1$ - $C_4$  烷基及  $C_1$ - $C_4$  烷氧基；

p 各自独立地选自 0, 1 及 2；

$R^d$  与  $R^e$  可通过  $R^d-R^e$  或  $R^d-Z^1-R^e$  的方式连接，其中  $Z^1$  可选自含 0-2 个  $R^b$  取代的  $C_1$ - $C_6$  烷基、含 0-2 个 O、N、 $S(O)_p$  杂原子的  $C_1$ - $C_6$  杂烷基、O、 $-N(C_1$ - $C_6$  烷基)、 $-NH$ 、 $-N(C=O)C_1$ - $C_6$  烷基、 $-NS(=O)_2(C_1$ - $C_6$  烷基)、 $S(O)_p$ ； $R^b$  独立地选自卤素、OH、 $NH_2$ 、 $-NHC(=O)(C_1$ - $C_4$  烷基)、 $-NHS(=O)_2(C_1$ - $C_4$  烷基)、 $=O$ 、CN、 $C_1$ - $C_4$  烷基及  $C_1$ - $C_4$  烷氧基；  
 30 p 各自独立地选自 0, 1 及 2；

$R^{1X}$  独立地选自卤素、OH、CN、 $C_1$ - $C_4$  烷基、 $C_1$ - $C_4$  卤代烷基、 $C_1$ - $C_4$  烷氧基、 $C_1$ - $C_4$  卤代烷氧基、 $C_3$ - $C_8$  环状烷基和环状杂烷基；

$R^{1B}$  及  $R^{1C}$  独立地选自 H、OH、卤素、CN、 $-(O)_z$ - (包含 0-2 个  $R^c$  取代  $C_1$ - $C_{10}$  烷基)、 $C_1$ - $C_6$  烷基、 $C_1$ - $C_6$  烷氧基、 $C_1$ - $C_6$  卤代烷基、 $C_1$ - $C_6$  卤代烷氧基、 $SCF_3$ 、 $C_3$ - $C_8$  环状烷基、 $-C(=O)$  ( $C_1$ - $C_4$  烷基)、 $-C(=O)NH$  ( $C_1$ - $C_4$  烷基)、包含碳原子和 1-4 个选自 O、N、 $S(O)_p$  杂原子的杂烷基和杂环烷基、 $-C(=O)H$ 、芳基、包含碳原子和 1 至 2 个选自 N、O 及 S 杂原子的 5 至 6 元杂芳基；其中该芳基以及杂芳基可由 0-2 个  $R^{1X}$  取代；p 各自独立地

为 0, 1 及 2;

$R^{2B}$  及  $R^{2C}$  独立地选自 H、OH、卤素、CN、 $-(O)_z$ - (包含 0-2 个  $R^c$  取代  $C_1$ - $C_{10}$  烷基)、 $C_1$ - $C_6$  烷基、 $C_1$ - $C_6$  烷氧基、 $C_1$ - $C_6$  卤代烷基、 $C_1$ - $C_6$  卤代烷氧基、 $SCF_3$ 、 $C_3$ - $C_8$  环状烷基、 $-C(=O)$  ( $C_1$ - $C_4$  烷基)、 $-C(=O)NH$  ( $C_1$ - $C_4$  烷基)、包含碳原子和 1-4 个选自 O、N、 $S(O)_p$  杂原子的杂烷基和杂环烷基、 $-C(=O)H$ 、芳基、包含碳原子及 1 至 2 个选自 N、O 及 S 杂原子的 5 至 6 元杂芳基; 其中该芳基以及杂芳基可由 0-2 个  $R^{1X}$  取代; p 各自独立地选自 0, 1 及 2;

$R^{3B}$  及  $R^{3C}$  独立地选自 H、-OH、卤素、CN、 $-(O)_z$ - (包含 0-2 个  $R^c$  取代  $C_1$ - $C_{10}$  烷基)、 $C_1$ - $C_6$  烷基、 $C_1$ - $C_6$  烷氧基、 $C_1$ - $C_6$  卤代烷基、 $C_1$ - $C_6$  卤代烷氧基、 $SCF_3$ 、 $C_3$ - $C_8$  环状烷基、 $-C(=O)$  ( $C_1$ - $C_4$  烷基)、 $-C(=O)NH$  ( $C_1$ - $C_4$  烷基)、包含碳原子和 1-4 个选自 O、N、 $S(O)_p$  杂原子的杂烷基和杂环烷基、 $-C(=O)H$ 、芳基、包含碳原子及 1 至 2 个选自 N、O 及 S 杂原子的 5 至 6 元杂芳基; 其中该芳基以及杂芳基可由 0-2 个  $R^{1X}$  取代; p 各自独立地选自 0, 1 及 2;

或者,  $R^{1B}$  与  $R^{1C}$ 、 $R^{2B}$  与  $R^{2C}$ 、 $R^{3B}$  与  $R^{3C}$  可和与之连接的碳原子形成羰基 ( $=O$ ) 或者硫羰基 ( $=S$ );

$R^{1D}$  独立地选自 H、-OH、卤素、CN、 $-C(=O)H$ 、 $-(O)_z$ - (包含 0-2 个  $R^c$  取代  $C_1$ - $C_6$  烷基)、 $C_1$ - $C_6$  卤代烷基、 $C_1$ - $C_6$  卤代烷氧基、 $SCF_3$ 、 $R^f$ 、 $-OR^f$ 、 $-C(=O)R^c$ 、 $NR^dR^e$ 、 $-C(=O)NR^dR^e$ 、 $-NHC(=O)R^c$ 、 $-S(=O)_2R^c$ 、 $-S(=O)_2NR^dR^e$ 、 $-NHS(=O)_2R^d$ 、 $-(OCH_2CH_2)_mOR^d$ 、 $-(OCH_2CH_2)_mNR^dR^e$ ;

$R^f$  独立地选自  $C_3$ - $C_8$  环状烷基、包含碳原子和 1-4 个选自 O、N、 $S(O)_p$  杂原子的杂烷基和杂环烷基、芳基及包含碳原子及 1 至 2 个选自 N、 $NR^a$ 、O 及  $S(O)_p$  杂原子的杂芳基; 其中, 芳基及杂芳基由 0-2 个  $R^{1X}$  取代;

M 独立地选自 3 至 7 元饱和的或不饱和的环烷基、包含碳原子和 1-4 个选自 O、N、 $S(O)_p$  杂原子的杂环烷基、芳基、包含碳原子及 1 至 2 个选自 N、O 及 S 杂原子的 5 至 6 元杂芳基;

在  $R^{1B}$  及  $R^{1C}$ 、 $R^{2B}$  及  $R^{2C}$ 、 $R^{3B}$  及  $R^{3C}$ 、 $R^{1D}$  以及  $R^f$  的定义中,  $R^a$ 、 $R^c$ 、 $R^d$ 、 $R^e$ 、p、z、m、 $R^{1X}$  的定义与在 4a) 部分中的  $R^{1A}$  中的相应的定义相同;

n 各自独立地选自 0, 1 及 2;

m 各自独立地选自 0-4;

p 各自独立地选自 0-2;

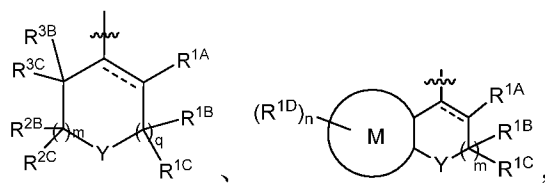
q 各自独立地选自 0-3;

z 各自独立地选自 0 和 1;

4a') 优选地,  $R^1$  独立地选自以下结构:

其中

----- 为单键或双键;



35

$R^{1A}$  独立地选自 H、羟基、卤素、CN、 $-(O)_z-$ (包含 0-2 个  $R^c$  取代  $C_1-C_{10}$  烷基)、 $C_1-C_6$  烷基、 $C_1-C_6$  烷氧基、 $C_1-C_6$  卤代烷基、 $C_1-C_6$  卤代烷氧基、 $SCF_3$ 、 $C_3-C_8$  环状烷基、 $-C(=O)$  ( $C_1-C_4$  烷基)、 $-C(=O)NH$  ( $C_1-C_4$  烷基)、 $-C(=O)H$ ;

$R^c$  独立地选自 OH、卤素、CN、 $C_1-C_6$  烷基、羧基、 $C_1-C_6$  卤代烷基、 $C_1-C_6$  烷氧基、 $C_1-C_6$  卤代烷氧基、 $C_3-C_8$  环状烷基;

$R^{1B}$  及  $R^{1C}$ 、 $R^{2B}$  及  $R^{2C}$ 、以及  $R^{3B}$  及  $R^{3C}$  独立地选自 H、OH、卤素、CN、 $-(O)_z-$ (包含 0-2 个  $R^c$  取代  $C_1-C_{10}$  烷基)、 $C_1-C_6$  烷基、 $C_1-C_6$  烷氧基、 $C_1-C_6$  卤代烷基、 $C_1-C_6$  卤代烷氧基、 $SCF_3$ 、 $C_3-C_8$  环状烷基、 $-C(=O)$  ( $C_1-C_4$  烷基)、 $-C(=O)NH$  ( $C_1-C_4$  烷基);

或者,  $R^{1B}$  与  $R^{1C}$ 、 $R^{2B}$  与  $R^{2C}$ 、 $R^{3B}$  与  $R^{3C}$  可和与之连接的碳原子形成羰基 ( $=O$ ) 或者硫羰基 ( $=S$ );

$R^{1D}$  独立地选自 H、 $-OH$ 、卤素、CN、 $-C(=O)H$ 、 $-(O)_z-$ (包含 0-2 个  $R^c$  取代  $C_1-C_6$  烷基)、 $C_1-C_6$  卤代烷基、 $C_1-C_6$  卤代烷氧基、 $SCF_3$ 、 $C_3-C_8$  环状烷基;

$R^c$  独立地选自 OH、卤素、CN、 $C_1-C_6$  烷基、羧基、 $C_1-C_6$  卤代烷基、 $C_1-C_6$  烷氧基、 $C_1-C_6$  卤代烷氧基、 $C_3-C_8$  环状烷基;

$M$  独立地选自 3 至 7 元饱和的或不饱和的环烷基、包含碳原子和 1-4 个选自 O、N、 $S(O)_p$  杂原子的杂环烷基、芳基、包含碳原子及 1 至 2 个选自 N、O 及 S 杂原子的 5 至 6 元杂芳基;

$n$  各自独立地选自 0, 1 及 2;

$m$  各自独立地选自 0-4;

$p$  各自独立地选自 0-2;

$q$  各自独立地选自 0-3;

$z$  各自独立地选自 0 和 1;

4a'') 更优选地, 在  $R^1$  中,

$R^{1A}$  独立地选自 H、羟基、卤素、 $C_1-C_6$  烷基、 $C_1-C_6$  烷氧基、 $C_1-C_6$  卤代烷基、 $C_1-C_6$  卤代烷氧基、 $C_3-C_8$  环状烷基;

$R^{1B}$  及  $R^{1C}$ 、 $R^{2B}$  及  $R^{2C}$ 、以及  $R^{3B}$  及  $R^{3C}$  独立地选自 H、OH、卤素、 $C_1-C_6$  烷基、 $C_1-C_6$  烷氧基、 $C_1-C_6$  卤代烷基、 $C_1-C_6$  卤代烷氧基、 $C_3-C_8$  环状烷基;

或者,  $R^{1B}$  与  $R^{1C}$ 、 $R^{2B}$  与  $R^{2C}$ 、 $R^{3B}$  与  $R^{3C}$  可和与之连接的碳原子形成羰基 ( $=O$ ) 或者硫羰基 ( $=S$ );

$R^{1D}$  独立地选自 H、 $-OH$ 、卤素、 $C_1-C_6$  烷基、 $C_1-C_6$  烷氧基、 $C_1-C_6$  卤代烷基、 $C_1-C_6$  卤代烷氧基、 $C_3-C_8$  环状烷基;

$M$  独立地选自 5 至 6 元饱和的或不饱和的环烷基、包含碳原子和 1-4 个选自 O、N、 $S(O)_p$  杂原子的杂环烷基、芳基、包含碳原子及 1 至 2 个选自 N、O 及 S 杂原子的 5 至 6 元杂芳基;

$n$  各自独立地选自 0, 1 及 2;

$m$  各自独立地选自 0-4;

$p$  各自独立地选自 0-2;

$q$  各自独立地选自 0-3;

*z* 各自独立地选自 0 和 1;

4b) *Y* 独立地选自 O、NR<sup>g</sup>、S(O)<sub>p</sub> 等杂原子以及 CH<sub>2</sub>、C=O、-CR<sup>i</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NR<sup>g</sup>R<sup>h</sup> 以及 -CR<sup>i</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OR<sup>g</sup>;

5 R<sup>g</sup> 及 R<sup>h</sup> 独立地选自 H、O、含 0-3 个 R<sup>s</sup> 取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 卤代烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>

10 环状烷基、 $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{---} \text{R}^l \end{array}$ 、 $\begin{array}{c} \text{S} \\ \parallel \\ \text{---} \text{R}^l \end{array}$ 、 $\begin{array}{c} \text{S} \\ \parallel \\ \text{---} \text{O}-\text{R}^l \end{array}$ 、 $\begin{array}{c} \text{S} \\ \parallel \\ \text{---} \text{S}-\text{R}^l \end{array}$ 、 $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{---} \text{S}-\text{R}^l \end{array}$ 、 $\begin{array}{c} \text{NH} \\ \parallel \\ \text{---} \text{S}-\text{R}^l \end{array}$ 、 $\begin{array}{c} \text{NH} \\ \parallel \\ \text{---} \text{O}-\text{R}^l \end{array}$ 、 $\begin{array}{c} \text{NH} \\ \parallel \\ \text{---} \text{R}^l \end{array}$ 、 $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{---} \text{S}-\text{R}^l \end{array}$ 、 $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{---} \text{S}-\text{R}^l \end{array}$ 、 $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{---} \text{NR}^l \end{array}$ 、 $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{---} \text{OR}^l \end{array}$ 、 $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{---} \text{OR}^l \end{array}$ 、 $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{---} \text{NR}^k \end{array}$ 、 $\begin{array}{c} \text{S} \\ \parallel \\ \text{---} \text{NR}^k \end{array}$ 、 $\begin{array}{c} \text{NH} \\ \parallel \\ \text{---} \text{NR}^k \end{array}$ 、-C(=S)NHC(=O)-R<sup>j</sup>、包含碳原子和 1-4 个选自 O、N、S(O)<sub>p</sub> 杂原子的杂烷基和杂环烷基、芳基、包含碳原子和 1 至 2 个选自 N、O 及 S 杂原子的 5 至 6 元杂芳基; 其中, 该芳基以及杂芳基可由 0-2 个 R<sup>1X</sup> 取代;

15 R<sup>s</sup> 独立地选自 OH、CN、卤素、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 卤代烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 卤代烷氧基、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 环状烷基、-(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OR<sup>d</sup>、NHC(=O)NR<sup>d</sup>R<sup>e</sup>、NHC(=S)NR<sup>d</sup>R<sup>e</sup>、-NHC(=NH)NR<sup>d</sup>R<sup>e</sup>、(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NR<sup>d</sup>R<sup>e</sup>、-C(=O)R<sup>d</sup>、-C(=S)R<sup>d</sup>、-S(=O)R<sup>d</sup>、-C(=O)NR<sup>d</sup>R<sup>e</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>R<sup>d</sup>、-NHC(=O)R<sup>d</sup>、-NHC(=S)R<sup>d</sup>、-NHS(=O)<sub>2</sub>R<sup>d</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>d</sup>R<sup>e</sup>、-NHS(=O)<sub>2</sub>NR<sup>d</sup>R<sup>e</sup>、-C(=S)NR<sup>d</sup>R<sup>e</sup>、NHC(=O)OR<sup>d</sup>、NHC(=S)OR<sup>d</sup>、-NHS(=O)<sub>2</sub>OR<sup>d</sup>、NHC(=O)SR<sup>d</sup>、NHC(=S)SR<sup>d</sup>、-NHC(=NH)OR<sup>d</sup>、-C(=O)OR<sup>d</sup>、-C(=O)SR<sup>d</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>OR<sup>d</sup>、包含碳原子及 1 至 2 个选自 N、NR<sup>a</sup>、O 及 S(O)<sub>p</sub> 杂原子的杂烷基和杂环烷基、芳基以及包含碳原子及 1 至 2 个选自 N、NR<sup>a</sup>、O 及 S(O)<sub>p</sub> 杂原子的杂芳基、其中该芳基以及杂芳基可由 0-2 个 R<sup>1Y</sup> 取代;

20 R<sup>d</sup> 及 R<sup>e</sup> 独立地选自 H、含 0-2 个 R<sup>b</sup> 取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 卤代烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 环状烷基、-C(=O) (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基)、-CO<sub>2</sub> (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基)、-C(=O)NH (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基)、含 0-2 个 O、N、S(O)<sub>p</sub> 杂原子的支链或环状的 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 杂烷基、-C(=O)H、芳基及包含碳原子及 1 至 2 个选自 N、NR<sup>a</sup>、O 及 S(O)<sub>p</sub> 杂原子的杂芳基, 其中该芳基以及杂芳基可由 0-2 个 R<sup>1X</sup> 取代;

25 R<sup>d</sup> 与 R<sup>e</sup> 可通过以下方式 R<sup>d</sup>—R<sup>e</sup> 或  $\begin{array}{c} \text{R}^d \\ \diagdown \\ \text{---} \text{Z}^1 \text{---} \\ \diagup \\ \text{R}^e \end{array}$  连接形成一个环, 其中 Z<sup>1</sup> 可选自含 0-2 个 R<sup>b</sup> 取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、含 0-2 个 O、N、S(O)<sub>p</sub> 杂原子的 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、O、-N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基)、-NH、-N(C=O) (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基)、-NS(=O)<sub>2</sub> (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基)、S(O)<sub>p</sub>,

30 R<sup>a</sup> 独立地选自 H、O、由 0-2 个 R<sup>b</sup> 取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 卤代烷基、-O- (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基)、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 卤代烷氧基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 环状烷基、-C(=O) (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基)、-CO<sub>2</sub> (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基)、包含碳原子和 1-4 个选自 O、N、S(O)<sub>p</sub> 杂原子的杂烷基和杂环烷基、-C(=O)H、芳基、包含碳原子及 1 至 2 个选自 N、O 及 S 杂原子的 5 至 6 元杂芳基;

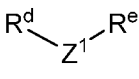
R<sup>b</sup> 独立地选自卤素、OH、NH<sub>2</sub>、-NHC(=O)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基)、-NHS(=O)<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基)、=O、CN、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基及 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷氧基; *p* 各自独立地选自 0, 1 及 2;

R<sup>1X</sup> 独立地选自卤素、OH、CN、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 卤代烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 卤代烷氧基、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 环状烷基和环状杂烷基;

35 R<sup>1Y</sup> 独立地选自 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 烷基、卤素、CN、-(O)<sub>*z*</sub>-(包含 0-2 个 R<sup>c</sup> 取代 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 烷基)、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 卤代烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 卤代烷氧基、SCF<sub>3</sub>、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 环状烷基、-C(=O) (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基)、-CO<sub>2</sub>

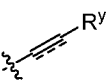
(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)、NR<sup>d</sup>R<sup>e</sup>、-C(=O)NR<sup>d</sup>R<sup>e</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>R<sup>d</sup>、-NHC(=O)R<sup>d</sup>、-NHC(=S)R<sup>d</sup>、-NHS(=O)<sub>2</sub>R<sup>d</sup>、  
-NHC(=O)NR<sup>d</sup>R<sup>e</sup>、-NHC(=S)NR<sup>d</sup>R<sup>e</sup>、-NHS(=O)<sub>2</sub>NR<sup>d</sup>R<sup>e</sup>、-C(=S)NR<sup>d</sup>R<sup>e</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>NHR<sup>d</sup>、  
包含碳原子和 1-4 个选自 O、N、S(O)<sub>p</sub> 杂原子的杂烷基和杂环烷基、-C(=O)H、p 各自  
独立地为 0, 1 及 2;

5 其中, R<sup>c</sup> 与在上述 4a) 部分中限定的 R<sup>c</sup> 的定义相同;

其中 R<sup>d</sup> 与 R<sup>e</sup> 可通过 R<sup>d</sup>—R<sup>e</sup> 或  的方式连接, 其中 Z<sup>1</sup> 可选自含 0-2 个 R<sup>b</sup>  
取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、含 0-2 个 O、N、S(O)<sub>p</sub> 杂原子的 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 杂烷基、O、-N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基)、  
-NH、-N(C=O) C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、-NS(=O)<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基)、S(O)<sub>p</sub>,

10 R<sup>b</sup> 独立地选自卤素、OH、NH<sub>2</sub>、-NHC(=O)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基)、-NHS(=O)<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基)、  
=O、CN、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基及 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷氧基; p 各自独立地选自 0, 1 及 2;

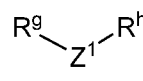
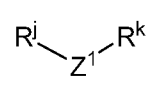
R<sup>j</sup> 及 R<sup>k</sup> 独立地为选自 H、CN、含 0-3 个 R<sup>s</sup> 取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 卤代烷基、  
C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> 环状烷基、包含碳原子以及选自和 1-4 个选自 O、N、S(O)<sub>p</sub> 杂原子的杂烷基和杂

15 环烷基、由 R<sup>y</sup> 取代的烯基或者炔基 ()、6 至 10 元芳基、包含碳原子及 1 至 2  
个选自 N、O 及 S 杂原子的 5 至 10 元杂芳基; 其中, 该芳基以及杂芳基可由 0-2 个 R<sup>ly</sup>  
取代;

其中, R<sup>ly</sup> 与在本 4b) 部分中的上述 R<sup>s</sup> 中限定的 R<sup>ly</sup> 的定义相同;

20 R<sup>y</sup> 独立地选自 H、含 0-3 个 R<sup>c</sup> 取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 卤代烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> 环状烷  
基、包含碳原子和 1-4 个选自 O、N、S(O)<sub>p</sub> 杂原子的杂烷基和杂环烷基、NR<sup>d</sup>R<sup>e</sup>、OR<sup>d</sup>、  
芳基、包含碳原子及 1 至 2 个选自 N、O 及 S 杂原子的 5 至 6 元杂芳基; 其中, 该芳基  
以及杂芳基可由 0-2 个 R<sup>lx</sup> 取代; R<sup>lx</sup> 独立地选自卤素、OH、CN、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>  
卤代烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 卤代烷氧基、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 环状烷基和环状杂烷基;

其中, R<sup>c</sup> 与在上述 4a) 部分中限定的 R<sup>c</sup> 的定义相同; R<sup>d</sup> 和 R<sup>e</sup> 与在本 4b) 部分中  
的上述 R<sup>s</sup> 中限定的 R<sup>d</sup> 和 R<sup>e</sup> 的定义相同;

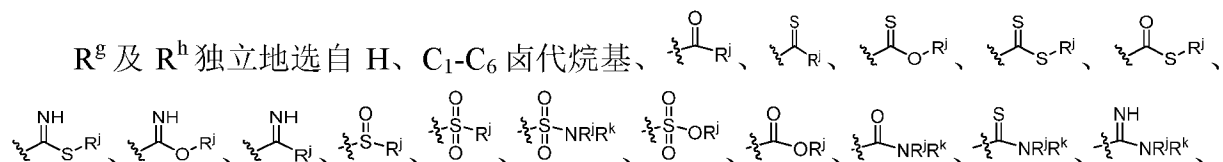
25 特别地, R<sup>g</sup> 与 R<sup>h</sup> 以及 R<sup>j</sup> 及 R<sup>k</sup> 可通过以下方式 R<sup>g</sup>—R<sup>h</sup>、、R<sup>j</sup>—R<sup>k</sup>、  
 连接, 其中 Z<sup>1</sup> 可选自含 0-2 个 R<sup>c</sup> 取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、含 0-2 个 O、N、S(O)<sub>p</sub>  
杂原子的 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、O、-N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基)、-NH、-N(C=O) C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、-NS(=O)<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>  
烷基)、S(O)<sub>p</sub>; p 各自独立地选自 0, 1 及 2;

其中, R<sup>c</sup> 与在上述 4a) 部分中限定的 R<sup>c</sup> 的定义相同;

R<sup>i</sup> 独立地选自 H、CN、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基;

30 m 各自独立地选自 0-4;

4b') 优选地, Y 独立地选自 O、NR<sup>g</sup>、S(O)<sub>p</sub>、-CR<sup>i</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NR<sup>g</sup>R<sup>h</sup> 以及 -CR<sup>i</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OR<sup>g</sup>;

R<sup>g</sup> 及 R<sup>h</sup> 独立地选自 H、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 卤代烷基、



-C(=S)NHC(=O)-R<sup>j</sup>、包含碳原子和 1-4 个选自 O、N、S(O)<sub>p</sub> 杂原子的杂烷基和杂环烷基、芳基、包含碳原子和 1 至 2 个选自 N、O 及 S 杂原子的 5 至 6 元杂芳基；其中，该芳基以及杂芳基可由 0-2 个 R<sup>1X</sup> 取代；

R<sup>j</sup> 及 R<sup>k</sup> 独立地选自 H、CN、含 0-3 个 R<sup>s</sup> 取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 卤代烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> 环状烷基、包含碳原子和 1-4 个选自 O、N、S(O)<sub>p</sub> 杂原子的杂烷基和杂环烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> 烯基或者炔基、6 至 10 元芳基、包含碳原子及 1 至 2 个选自 N、O 及 S 杂原子的 5 至 10 元杂芳基；其中，该芳基以及杂芳基可由 0-2 个 R<sup>1Y</sup> 取代；

其中，R<sup>s</sup> 的定义与在上述 4b) 部分中的 R<sup>s</sup> 的定义相同；

p 各自独立地选自 0, 1 及 2；

R<sup>1X</sup> 独立地选自卤素、OH、CN、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 卤代烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 卤代烷氧基、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 环状烷基和环状杂烷基；

R<sup>1Y</sup> 独立地选自 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 烷基、卤素、CN、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 卤代烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 卤代烷氧基、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 环状烷基；

p 各自独立地为 0, 1 及 2；

特别地，R<sup>g</sup> 与 R<sup>h</sup> 以及 R<sup>j</sup> 及 R<sup>k</sup> 可通过以下方式 R<sup>g</sup>—R<sup>h</sup>、 $\begin{matrix} R^g \\ | \\ Z^1 \\ | \\ R^h \end{matrix}$ 、R<sup>j</sup>—R<sup>k</sup>、 $\begin{matrix} R^j \\ | \\ Z^1 \\ | \\ R^k \end{matrix}$  连接，其中 Z<sup>1</sup> 可选自含 0-2 个 R<sup>c</sup> 取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、含 0-2 个 O、N、S(O)<sub>p</sub> 杂原子的 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、O、-N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基)、-NH、-N(C=O) C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、-NS(=O)<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基)、S(O)<sub>p</sub>；

其中，R<sup>c</sup> 与在上述 4a) 部分中限定的 R<sup>c</sup> 的定义相同；

p 各自独立地选自 0, 1 及 2；

R<sup>i</sup> 独立地选自 H、CN 及 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基；

m 各自独立地选自 0-4；

4b'') 更优选地，Y 独立地选自 O、NR<sup>g</sup>、S、-CR<sup>i</sup>NR<sup>g</sup>R<sup>h</sup> 以及 -CR<sup>i</sup>OR<sup>g</sup>；

R<sup>g</sup> 及 R<sup>h</sup> 独立地选自 H、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 卤代烷基、 $\begin{matrix} O \\ || \\ \text{---}R^j \end{matrix}$ 、 $\begin{matrix} S \\ || \\ \text{---}R^j \end{matrix}$ 、 $\begin{matrix} S \\ || \\ \text{---}O-R^j \end{matrix}$ 、 $\begin{matrix} S \\ || \\ \text{---}S-R^j \end{matrix}$ 、 $\begin{matrix} O \\ || \\ \text{---}S-R^j \end{matrix}$ 、 $\begin{matrix} NH \\ || \\ \text{---}S-R^j \end{matrix}$ 、 $\begin{matrix} NH \\ || \\ \text{---}O-R^j \end{matrix}$ 、 $\begin{matrix} NH \\ || \\ \text{---}R^j \end{matrix}$ 、 $\begin{matrix} O \\ || \\ \text{---}S-R^j \end{matrix}$ 、 $\begin{matrix} O \\ || \\ \text{---}O-R^j \end{matrix}$ 、 $\begin{matrix} O \\ || \\ \text{---}NR^jR^k \end{matrix}$ 、 $\begin{matrix} O \\ || \\ \text{---}NR^jR^k \end{matrix}$ 、 $\begin{matrix} O \\ || \\ \text{---}NR^jR^k \end{matrix}$ 、 $\begin{matrix} O \\ || \\ \text{---}OR^j \end{matrix}$ 、 $\begin{matrix} O \\ || \\ \text{---}NR^jR^k \end{matrix}$ 、 $\begin{matrix} S \\ || \\ \text{---}NR^jR^k \end{matrix}$ 、 $\begin{matrix} NH \\ || \\ \text{---}NR^jR^k \end{matrix}$ 、-C(=S)NHC(=O)-R<sup>j</sup>、包含碳原子和 1-4 个选自 O、N、S 杂原子的杂烷基和杂环烷基、芳基、包含碳原子和 1 至 2 个选自 N、O 及 S 杂原子的 5 至 6 元杂芳基；其中，该芳基以及杂芳基可由 0-2 个 R<sup>1X</sup> 取代；

R<sup>j</sup> 及 R<sup>k</sup> 独立地选自 H、CN、含 0-3 个 R<sup>s</sup> 取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 卤代烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> 环状烷基、包含碳原子和 1-4 个选自 O、N、S 杂原子的杂烷基和杂环烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> 烯基或者炔基、6 至 10 元芳基、包含碳原子及 1 至 2 个选自 N、O 及 S 杂原子的 5 至 10 元杂芳基；其中，该芳基以及杂芳基可由 0-2 个 R<sup>1Y</sup> 取代；

R<sup>s</sup> 独立地选自 OH、CN、卤素、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 卤代烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 卤代烷氧基、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 环状烷基、-(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OR<sup>d</sup>、(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NR<sup>d</sup>R<sup>e</sup>、包含碳原子及 1 至 2 个选自 N、O 及 S 杂原子的杂烷基和杂环烷基、芳基以及包含碳原子及 1 至 2 个选

自 N、O 及 S 杂原子的杂芳基、其中该芳基以及杂芳基可由 0-2 个  $R^{1Y}$  取代；

其中， $R^d$ 、 $R^e$  与在上述 4b) 部分中限定的  $R^d$ 、 $R^e$  的定义相同；

$R^{1Y}$  独立地选自  $C_1$ - $C_{10}$  烷基、卤素、CN、 $C_1$ - $C_6$  卤代烷基、 $C_1$ - $C_6$  卤代烷氧基、 $C_3$ - $C_8$  环状烷基；

5 特别地， $R^g$  与  $R^h$  以及  $R^j$  及  $R^k$  可通过以下方式  $R^g$ — $R^h$ 、 $R^g$ — $Z^1$ — $R^h$ 、 $R^j$ — $R^k$ 、 $R^j$ — $Z^1$ — $R^k$  连接，其中  $Z^1$  可选自含 0-2 个  $R^c$  取代的  $C_1$ - $C_6$  烷基、含 0-2 个 O、N、 $S(O)_p$  杂原子的  $C_1$ - $C_6$  烷基、O、-N( $C_1$ - $C_6$  烷基)、-NH、-N(C=O)  $C_1$ - $C_6$  烷基、-NS(=O)<sub>2</sub>( $C_1$ - $C_6$  烷基)、 $S(O)_p$ ；

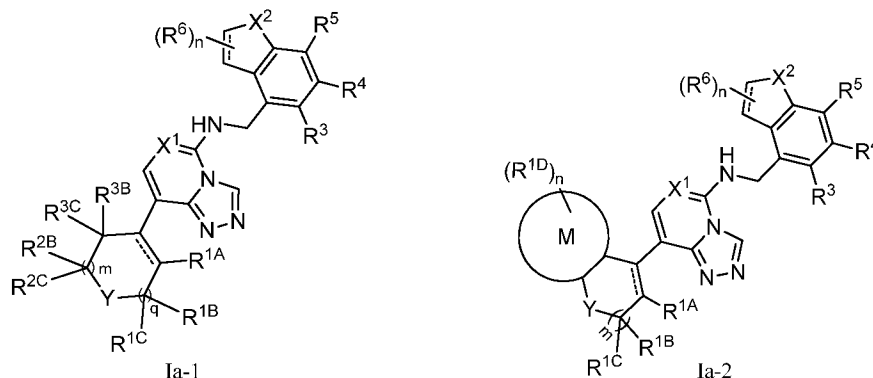
其中， $R^c$  与在上述 4a) 部分中限定的  $R^c$  的定义相同；

10 p 各自独立地选自 0、1 及 2；

$R^i$  独立地选自 H、CN 及  $C_1$ - $C_4$  烷基；

m 各自独立地选自 0-4；

优选地，所述通式 I 所述的化合物具有式 Ia-1 或 Ia-2：



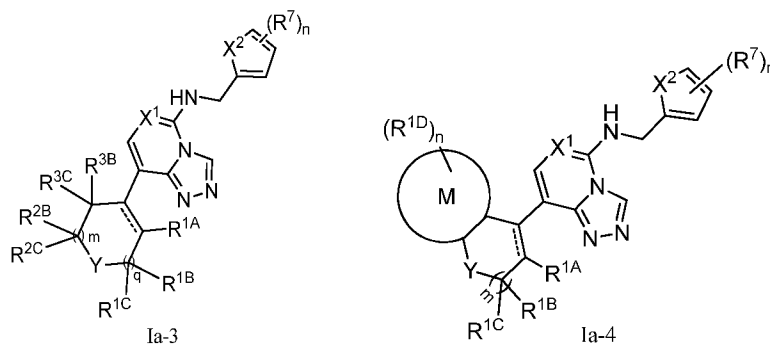
15 其中， $X^1$  与通式 I 中的 1) 部分中的定义相同；

==== 为单键或双键；

$X^2$ 、 $R^3$ - $R^5$ 、 $R^6$  以及 n 与通式 I 中的 3) 部分中的定义相同；

$R^{1A}$ 、 $R^{1B}$  及  $R^{1C}$ 、 $R^{2B}$  及  $R^{2C}$ 、 $R^{3B}$  及  $R^{3C}$ 、 $R^{1D}$ 、n、m、q、Y、M 的定义与通式 I 中的 4) 部分中的相应的定义相同；

20 优选地，所述通式 I 所述的化合物具有式 Ia-3 或 Ia-4：



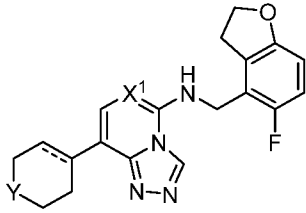
其中， $X^1$  与通式 I 中的 1) 部分中的定义相同；

==== 为单键或双键；

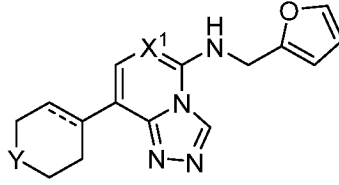
$X^2$ 、 $R^7$  以及 n 与通式 I 中的 3) 部分中的定义相同；

$R^{1A}$ 、 $R^{1B}$  及  $R^{1C}$ 、 $R^{2B}$  及  $R^{2C}$ 、 $R^{3B}$  及  $R^{3C}$ 、 $R^{1D}$ 、n、m、q、Y、M 的定义与通式 I 中的 4) 部分中的相应的定义相同；

优选地，所述通式 I 所述的化合物具有式 Ia-5 或 Ia-6：



Ia-5



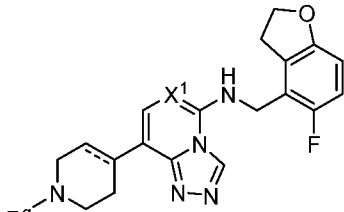
Ia-6

5 其中， $X^1$  与通式 I 中的 1) 部分中的定义相同；

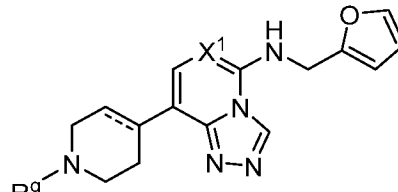
==== 为单键或双键；

Y 的定义与通式 I 中的 4) 部分中的相应的定义相同；

优选地，所述通式 I 所述的化合物具有式 Ia-7 或 Ia-8：



Ia-7



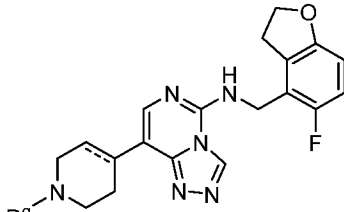
Ia-8

10 其中， $X^1$  与通式 I 中的 1) 部分中的定义相同；

==== 为单键或双键；

$R^g$  的定义与通式 I 中的 4) 部分中的 4b) 部分中的相应的定义相同；

优选地，所述通式 I 所述的化合物具有式 Ia-9：



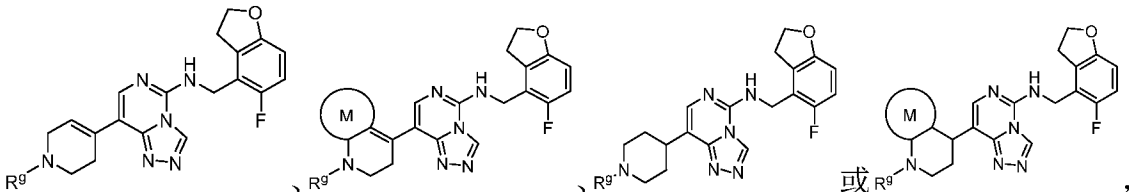
Ia-9

15 其中，

==== 为单键或双键；

$R^g$  的定义与通式 I 中的 4) 部分中的 4b) 部分中的相应的定义相同；

优选地，所述通式 I 所述的化合物具有以下结构式之一：



20 其中，

M 的定义与通式 I 中的 4) 部分中的相应的定义相同；

$R^g$  的定义与通式 I 中的 4) 部分中的 4b) 部分中的相应的定义相同；

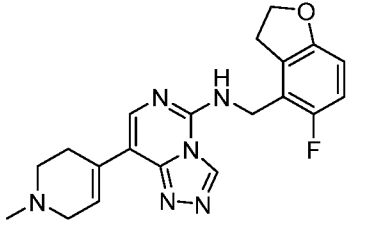
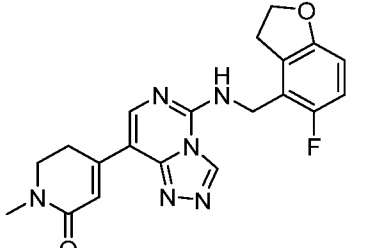
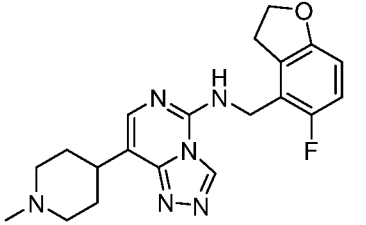
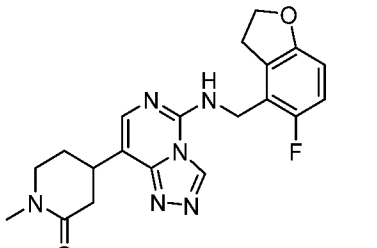
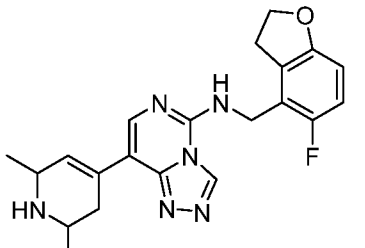
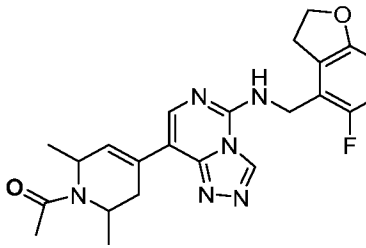
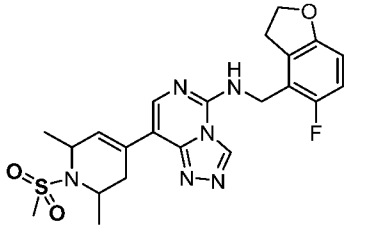
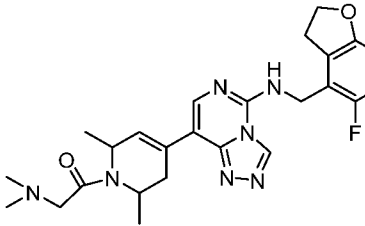
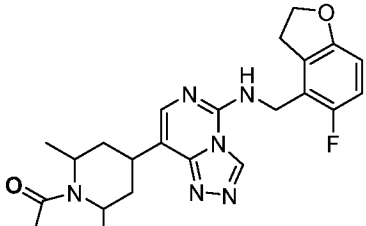
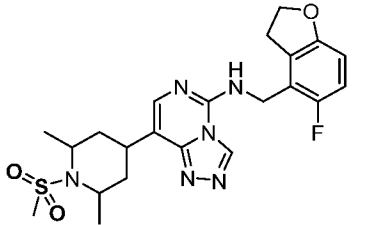
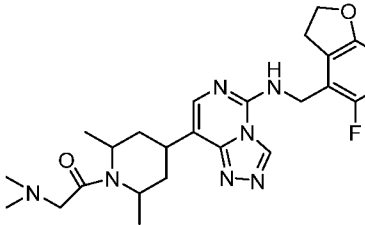
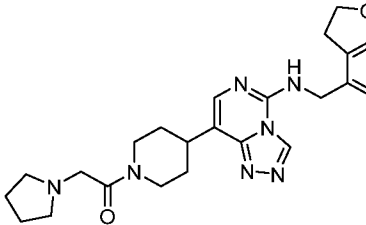
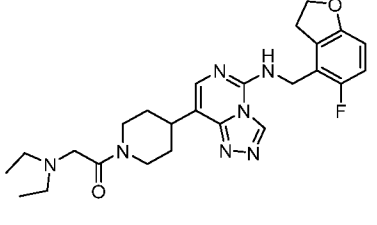
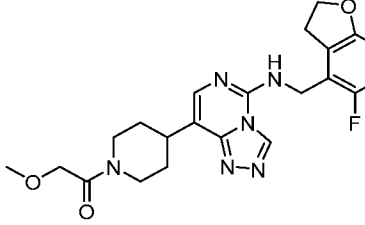
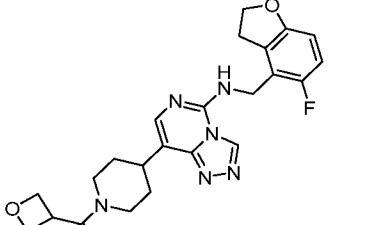
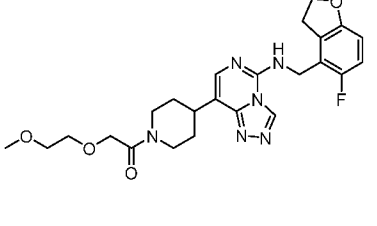
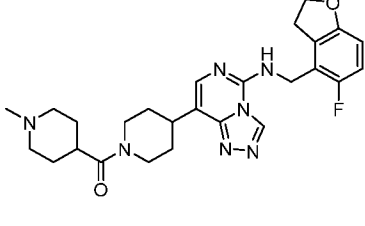
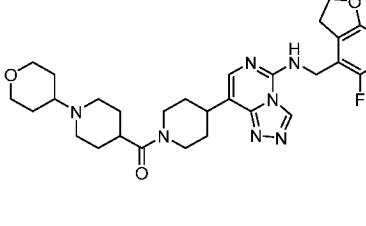
优选地，所述通式 I 所述的化合物选自如下化合物：

E-Y1	E-Y2	E-Y3
E-Y4	E-Y5	E-Y6
E-Y7	E-Y8	E-Y9
E-Y10	E-Y11	E-Y12
E-Y13	E-Y14	E-Y15
E-Y16	E-Y17	E-Y18
E-Y19	E-Y20	E-Y21
E-Y22	E-Y23	E-Y24

E-Y25	E-Y26	E-Y27
E-Y28	E-Y29	E-Y30
E-Y31	E-Y32	E-Y33
E-Y34	E-Y35	E-Y36
E-Y37	E-Y38	E-Y39
E-Y40	E-Y41	E-Y42
E-Y43	E-Y44	E-Y45
E-Y46	E-Y47	E-Y48

E-Y49	E-Y50	E-Y51
E-Y52	E-Y53	E-Y54
SL-ZYE-07	SL-ZYE-08	SL-ZYE-09
SL-ZYE-11	SL-ZYE-14	SL-ZYE-17
SL-ZYE-18	E-Y20-H	E-Y13-H
SL-ZYE-34	SL-ZYE-23	SL-ZYE-24
SL-ZYE-28	E-Y54-H	SL-E1

SL-E2	SL-E3	SL-E4
SL-E5	SL-E6	SL-E7
SL-E8	SL-E9	SL-E10
SL-E11	SL-E12	SL-E13
SL-E14	SL-E15	SL-E16
SL-E17	SL-E18	SL-E19
SL-E20	SL-E21	SL-E22

<p>SL-E23</p> 	<p>SL-E24</p> 	<p>SL-E25</p> 
<p>SL-E26</p> 	<p>SL-E29</p> 	<p>SL-E30</p> 
<p>SL-E31</p> 	<p>SL-E32</p> 	<p>SL-E33</p> 
<p>SL-E34</p> 	<p>SL-E35</p> 	<p>SL-E36</p> 
<p>SL-E37</p> 	<p>SL-E38</p> 	<p>SL-E39</p> 
<p>SL-E40</p> 	<p>SL-E41</p> 	<p>SL-E42</p> 



SL-E43	SL-E44	SL-E45
SL-E46	SL-E47	SL-E48
SL-E49	SL-E50	SL-E51
SL-E52	SL-E53	E-Y2-H
SL-ZYE-08-S	SL-ZYE-08-R	SL-E43-S
SL-E43-R	SL-E44-S	SL-E44-R
SL-E45-S	SL-E45-R	SL-E46-S

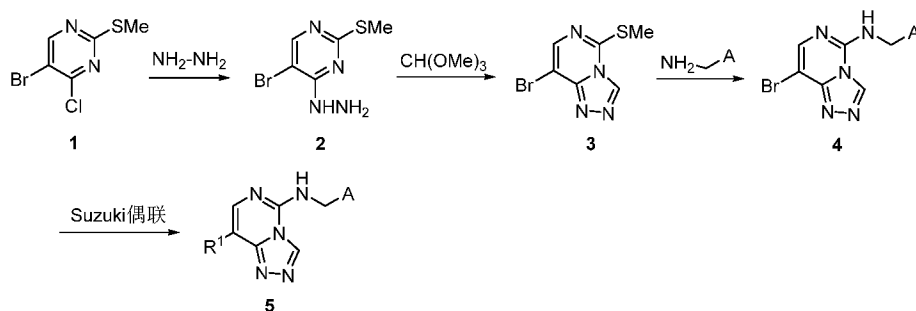
SL-E46-R	SL-E47-S	SL-E47-R
SL-E48-S	SL-E48-R	SL-E49-S
SL-E49-R	SL-E50-S	SL-E50-R
SL-E51-S	SL-E51-R	SL-E52-S
SL-E52-R	SL-E2-S	SL-E2-R
SL-ZYE-120	SL-ZYE-119	SL-ZYE-144
SL-ZYE-146	SL-ZYE-147	SL-ZYE-148
SL-ZYE-161	SL-ZYE-162	SL-ZYE-145

SL-ZYE-121	SL-ZYE-183	SL-ZYE-195
SL-ZYE-196	SL-ZYE-197	

优选地，所述化合物还包括其立体异构体，互变异构体，阻转异构体，经同位素标记之化合物（包括氘取代），医学上可接受的盐，多晶型物，溶剂合物，可以用于治疗由 EED 及/或 PRC2 介导的疾病或病症。

5 根据本发明的另一方面，提供了用于制备本发明化合物的方法及中间体。其中，所述方法包括如下步骤：

方案一



10 (1a) 用水合肼处理 5-溴-4-氯-2-(甲硫基)嘧啶 **1**，生成 5-溴-4-肼基-2-(甲硫基)嘧啶 **2**，

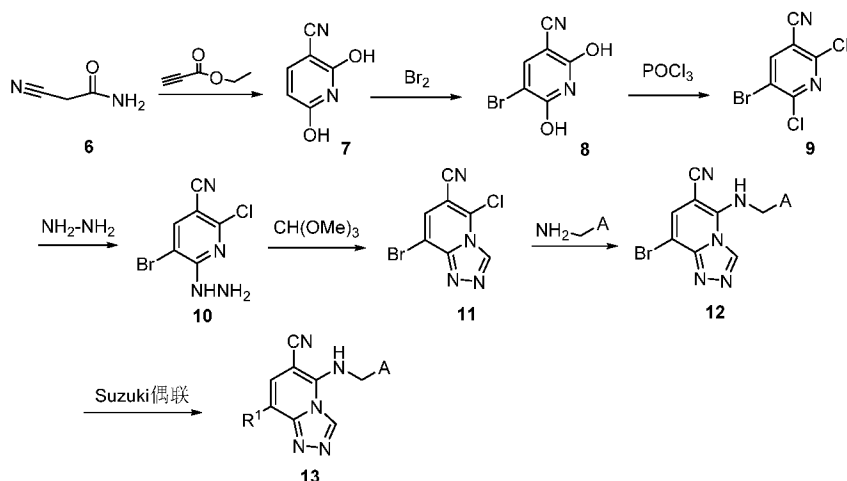
(1b) 再用原甲酸三甲酯将 5-溴-4-肼基-2-(甲硫基)嘧啶 **2** 转化为三氮唑产物 **3**，

(1c) 将三氮唑产物 **3** 与胺  $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{A}$  发生取代反应生成化合物 **4**，

(1d) 将化合物 **4** 在钯催化剂作用下与各类具有  $\text{R}^1$  基团的硼酸或其等效物发生铃木 (Suzuki) 偶联反应，得到产物 **5**。

15 其中，A、 $\text{R}^1$  的定义与上文中定义的相同。

方案二



(2a) 将氰乙酰胺 **6** 与丙炔酸乙酯反应生成中间体 **7**,

(2b) 将中间体 **7** 用溴素处理发生溴代反应得到溴代物 **8**,

(2c) 将溴代物 **8** 与三氯氧磷反应得到中间体 **9**,

5 (2d) 将中间体 **9** 由水合肼处理, 生成中间体 **10**,

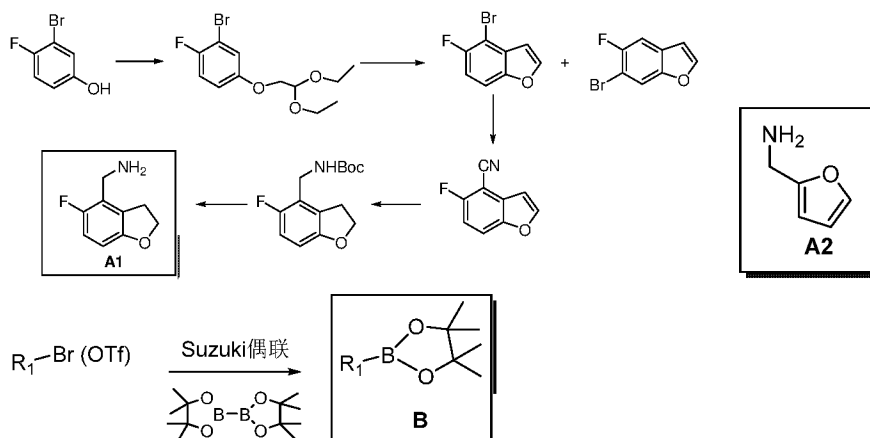
(2e) 将中间体 **10** 用原甲酸三甲酯将其转化为三氮唑中间体 **11**,

(2f) 将三氮唑中间体 **11** 与各种胺发生取代反应生成化合物 **12**,

(2g) 最后将化合物 **12** 在钯催化剂作用下与各类具有  $R^1$  基团的硼酸或其等效物发生铃木 (Suzuki) 偶联反应, 得到产物 **13**。

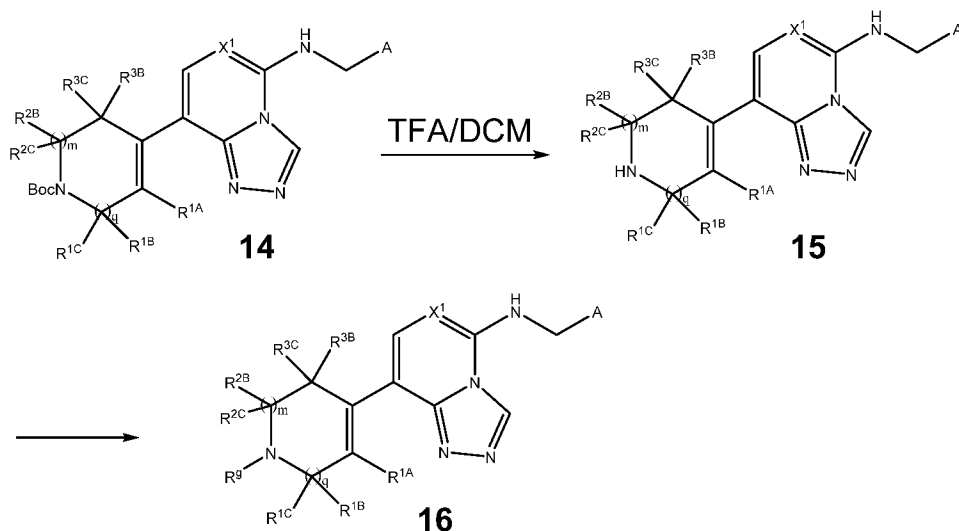
10 其中,  $A$ 、 $R^1$  的定义与上文中定义的相同。

在方案一及方案二中所述胺可参见专利 US2016/0176682A1 制备而得 (例如下反应式中 **A1** 的制备), 或由试剂公司购买 (如下反应式, 糠胺 **A2**, 购于百灵威科技有限公司), 所述硼酸或其等效物 **B** 可由试剂公司购买或根据常规文献制备所得。



15

方案三

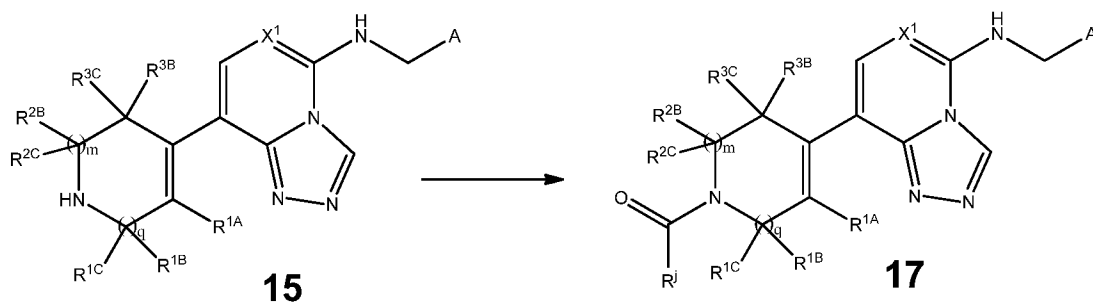


(3a) **14** 以二氯甲烷为溶剂，在三氟乙酸作用下，去除 Boc 保护基，得到胺基化合物 **15**，

(3b) 将胺基化合物 **15** 在碱性条件下，与带有  $R^g$  基团的试剂或化合物反应得到 **16**，  
 所述试剂或化合物例如但不限于酸酐、磺酸酐、异氰酸酯、硫代异氰酸酯、酰氯、磺酰氯、碳酸酯、氯甲酸酯、氨基甲酸酯等，所述碱例如但不限于三乙胺、二异丙基乙基胺、  
**DMAP**、碳酸钾、氢氧化钠、氢氧化钾、叔丁醇钾、NaH，所述有机溶剂例如但不限于二氯甲烷、四氢呋喃、乙腈、1,4-二氧六环，

其中，A、 $X^1$ 、 $R^g$ 、 $R^{1A}$ 、 $R^{1B}$ 、 $R^{1C}$ 、 $R^{2B}$ 、 $R^{2C}$ 、 $R^{3B}$ 、 $R^{3C}$ 、q、m 的定义与上文中定义的相同。

#### 方案四

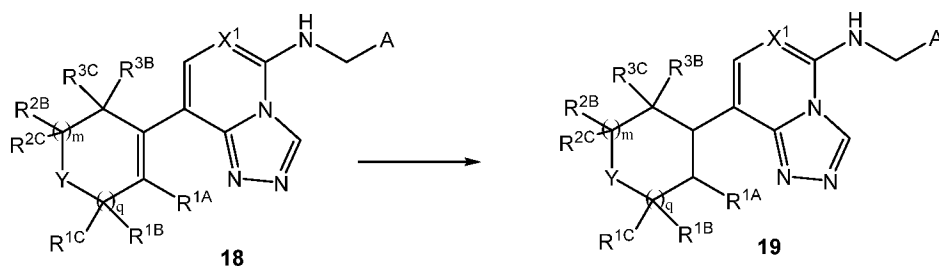


(4a) 将在方案三的步骤 (3a) 中去除保护基所得的产物 **15** 与含有  $R^j$  基团的羧酸在缩合剂的作用下发生缩合反应得到酰胺化合物 **17**，所述缩合剂例如但不限于羰基咪唑、二环己基碳二亚胺、二异丙基碳二亚胺、1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺、1-羟基苯并三唑、2-(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯、苯并三氮唑-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸盐、6-氯苯并三氮唑-1,1,3,3-四甲基脲六氟磷酸盐、O-苯并三氮唑-N,N,N',N'-四甲基脲四氟硼酸酯、6-氯苯并三氮唑-1,1,3,3-四甲基脲四氟硼酸酯、2-琥珀酰亚胺基-1,1,3,3-四甲基脲四氟硼酸酯和 2-(5-降冰片烯-2,3-二甲酰亚胺基)-1,1,3,3-四甲基脲四氟硼酸季铵盐，所述缩合反应可以在碱存在下在有机溶剂中进行，所述碱例如但不限于三乙胺、二异丙基乙基胺、1,5-二氮杂二环[5.4.0]十一-5-烯，所述有机溶剂例如但不限于二氯甲烷、氯仿、N,N-二甲基甲酰胺、四氢呋喃，

其中，A、 $X^1$ 、 $R^j$ 、 $R^{1A}$ 、 $R^{1B}$ 、 $R^{1C}$ 、 $R^{2B}$ 、 $R^{2C}$ 、 $R^{3B}$ 、 $R^{3C}$ 、q、m 的定义与上文中

定义的不同。

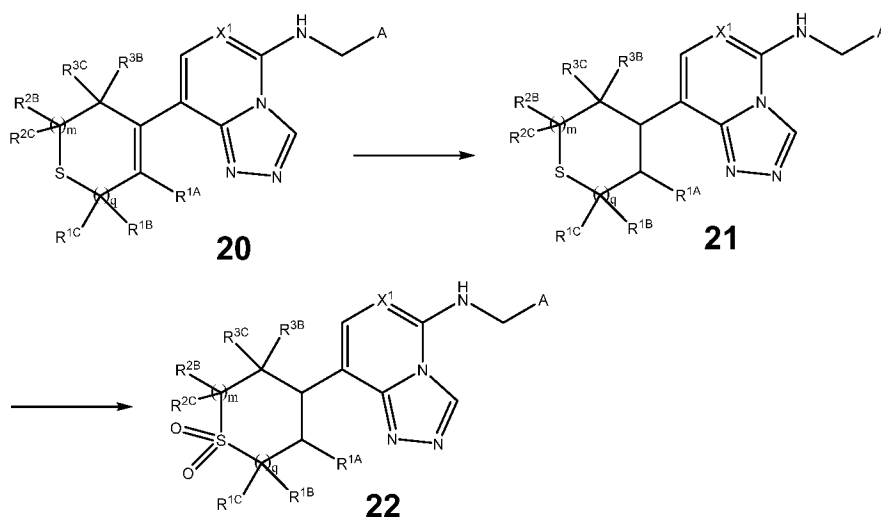
方案五



(5a) 将 **18** 溶于溶剂中，所述溶剂例如但不限于甲醇、乙醇、乙酸乙酯、四氢呋喃，加入金属催化剂，所述金属催化剂例如但不限于 10% 钯碳、Pd(OH)<sub>2</sub>、雷尼镍、RhCl(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub>，通入氢气，室温下反应，得到双键还原的化合物 **19**，

其中，A、X<sup>1</sup>、Y、R<sup>1A</sup>、R<sup>1B</sup>、R<sup>1C</sup>、R<sup>2B</sup>、R<sup>2C</sup>、R<sup>3B</sup>、R<sup>3C</sup>、q、m 的定义与上文中定义的相同，

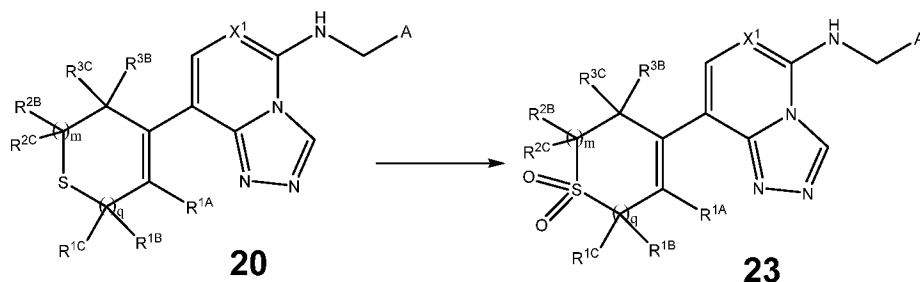
方案六



(6a) **20** 通过还原反应得到化合物 **21**，随后与 mCPBA（间氯过氧苯甲酸）或者双氧水发生氧化反应得到化合物 **22**。

其中，A、X<sup>1</sup>、R<sup>1A</sup>、R<sup>1B</sup>、R<sup>1C</sup>、R<sup>2B</sup>、R<sup>2C</sup>、R<sup>3B</sup>、R<sup>3C</sup>、q、m 的定义与上文中定义的相同

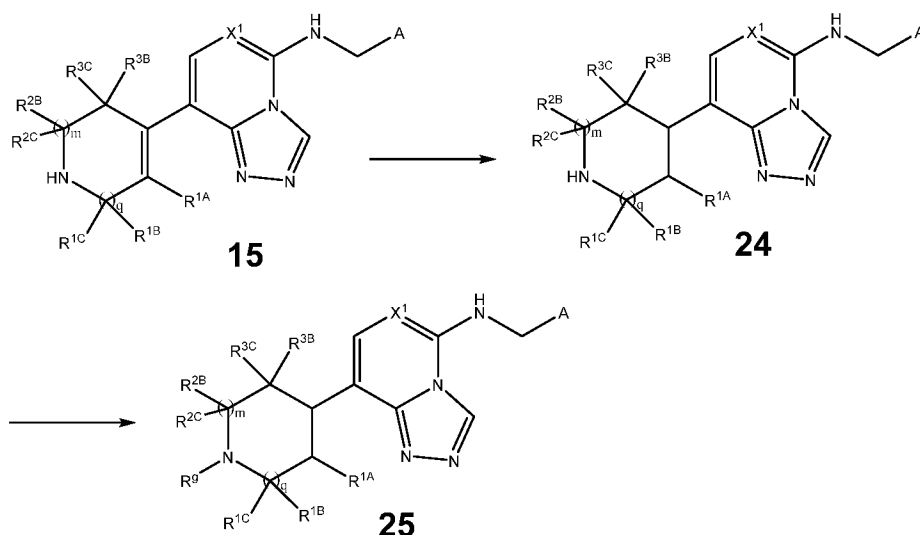
方案七



(7a) **20** 与 mCPBA 或者双氧水发生氧化反应得到化合物 **23**。

其中，A、X<sup>1</sup>、R<sup>1A</sup>、R<sup>1B</sup>、R<sup>1C</sup>、R<sup>2B</sup>、R<sup>2C</sup>、R<sup>3B</sup>、R<sup>3C</sup>、q、m 的定义与上文中定义的相同。

方案八

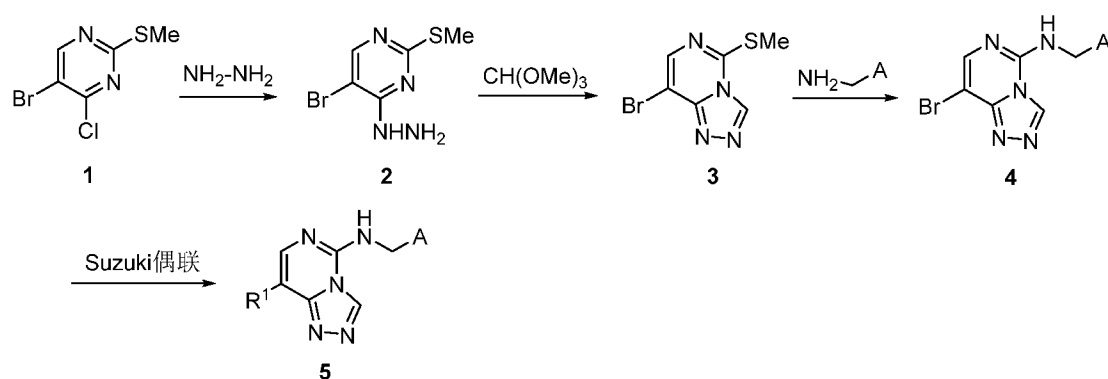


**15** 将双键还原（例如但不限于在氢化还原的条件下）得到 **24**，随后与带有  $R^9$  基团的试剂或者化合物在碱存在下发生反应得到 **25**，所述试剂或化合物例如但不限于酸酐、磺酸酐、异氰酸酯、硫代异氰酸酯、酰氯、磺酰氯、碳酸酯、氯甲酸酯、氨基甲酸酯、叔丁醇钾、NaH，所述反应可以在有机溶剂中进行，所述有机溶剂例如但不限于二氯甲烷、四氢呋喃、乙腈、1,4-二氧六环；或者 **24** 也可与各类羧酸在缩合剂的存在下发生缩合反应得到酰胺化合物 **25**，所述缩合剂例如但不限于羰基二咪唑、二环己基碳二亚胺、二异丙基碳二亚胺、1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺、1-羟基苯并三唑、2-(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯、苯并三氮唑-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸盐、6-氯苯并三氮唑-1,1,3,3-四甲基脲六氟磷酸盐、O-苯并三氮唑-N,N,N',N'-四甲基脲四氟硼酸酯、6-氯苯并三氮唑-1,1,3,3-四甲基脲四氟硼酸酯、2-琥珀酰亚胺基-1,1,3,3-四甲基脲四氟硼酸酯和 2-(5-降冰片烯-2,3-二甲酰亚胺基)-1,1,3,3-四甲基脲四氟硼酸季铵盐，所述缩合反应可以在碱存在下在有机溶剂中进行，所述碱为三乙胺、二异丙基乙基胺、1,5-二氮杂二环[5.4.0]十一-5-烯，所述有机溶剂为二氯甲烷、氯仿、N,N-二甲基甲酰胺、四氢呋喃，

其中，A、 $X^1$ 、 $R^{1A}$ 、 $R^{1B}$ 、 $R^{1C}$ 、 $R^{2B}$ 、 $R^{2C}$ 、 $R^{3B}$ 、 $R^{3C}$ 、q、m 的定义与上文中定义的不同。

优选地，该方法包括如下步骤：

方案一



(1a) 用水合肼处理 5-溴-4-氯-2-(甲硫基)嘧啶 **1**，生成 5-溴-4-肼基-2-(甲硫基)

嘧啶 **2**,

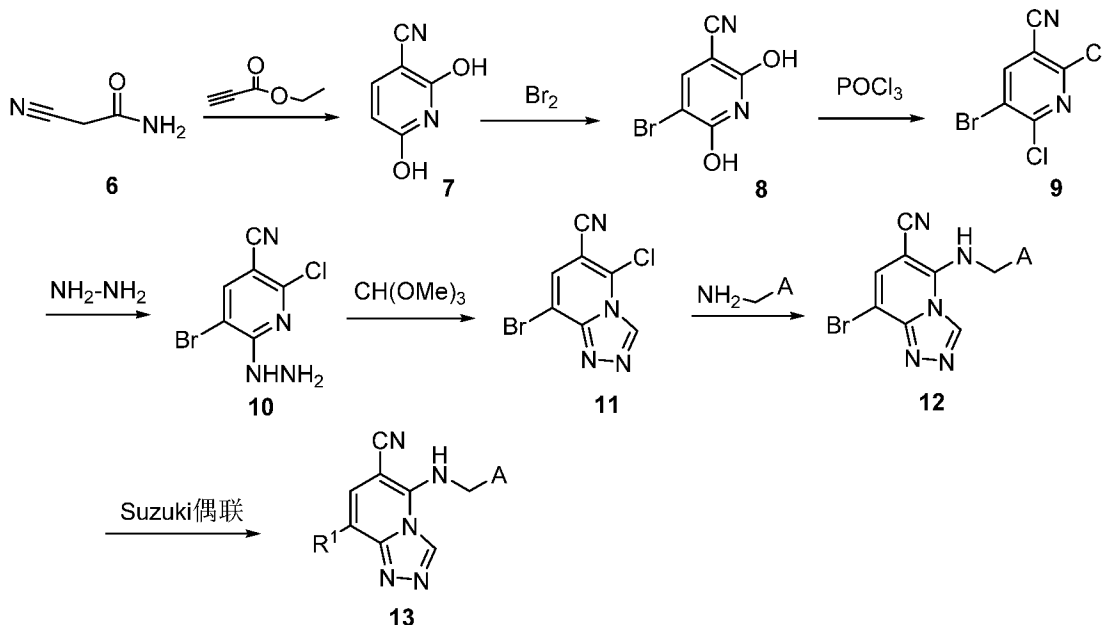
(1b) 再用原甲酸三甲酯将 5-溴-4-胍基-2-(甲硫基)嘧啶 **2** 转化为三氮唑产物 **3**,

(1c) 将三氮唑产物 **3** 与胺  $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{A}$  发生取代反应生成化合物 **4**,

(1d) 将化合物 **4** 在钯催化剂作用下与各类具有  $\text{R}^1$  基团的硼酸或其等效物发生铃木 (Suzuki) 偶联反应, 得到产物 **5**,

其中, A、 $\text{R}^1$  的定义与上文中定义的相同;

方案二



(2a) 将氰乙酰胺 **6** 与丙炔酸乙酯反应生成中间体 **7**,

(2b) 将中间体 **7** 用溴素处理发生溴代反应得到溴代物 **8**,

(2c) 将溴代物 **8** 与三氯氧磷反应得到中间体 **9**,

(2d) 将中间体 **9** 由水合肼处理, 生成中间体 **10**,

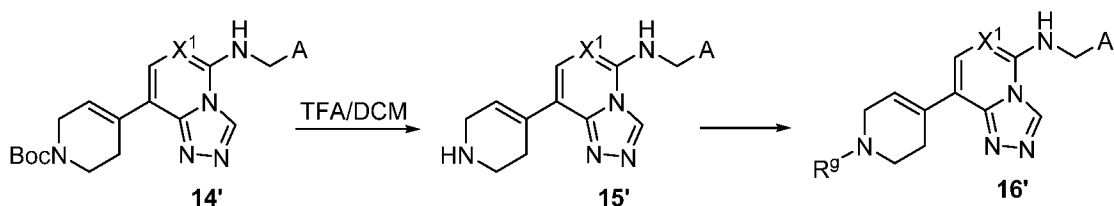
(2e) 将中间体 **10** 用原甲酸三甲酯将其转化为三氮唑产物 **11**,

(2f) 将三氮唑产物 **11** 与各种胺发生取代反应生成化合物 **12**,

(2g) 最后将化合物 **12** 在钯催化剂作用下与各类具有  $\text{R}^1$  基团的硼酸或其等效物发生铃木 (Suzuki) 偶联反应, 得到产物 **13**,

其中, A、 $\text{R}^1$  的定义与上文中定义的相同;

方案三



(3a) **14'** 以二氯甲烷为溶剂, 在三氟乙酸作用下, 去除 Boc 保护基, 得到胺基化合物 **15'**,

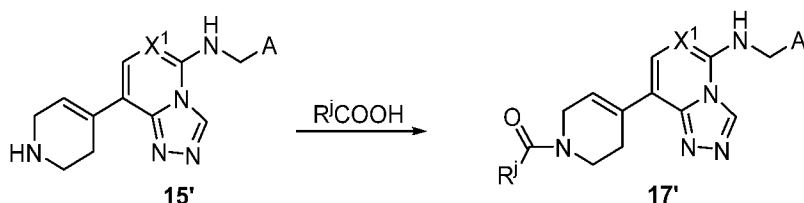
(3b) 将胺基化合物 **15'** 在碱性条件下进一步与带有  $\text{R}^g$  基团的酸酐、磺酸酐、异氰酸酯、硫代异氰酸酯发生反应得到化合物 **16'**, 所述碱为三乙胺、二异丙基乙基胺, 所



述反应可以在有机溶剂中进行，所述有机溶剂为二氯甲烷、四氢呋喃、乙腈、1,4-二氧六环，

其中，A、X<sup>1</sup>、R<sup>g</sup>的定义与上文中定义的相同；

方案四



5

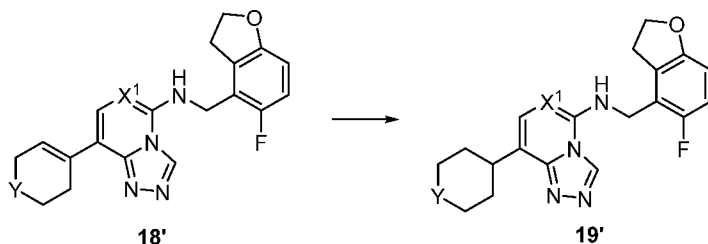
(4a) 将在方案三的步骤(3b)中去除保护基所得的产物 **15'** 与含有 R<sup>j</sup> 基团的羧酸在缩合剂的作用下发生缩合反应得到酰胺化合物 **17'**，所述缩合剂选自羰基二咪唑、二环己基碳二亚胺、二异丙基碳二亚胺、1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺、1-羟基苯并三唑、2-(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脒六氟磷酸酯、苯并三氮唑-N,N,N',N'-四甲基脒六氟磷酸盐、6-氯苯并三氮唑-1,1,3,3-四甲基脒六氟磷酸盐、O-苯并三氮唑-N,N,N',N'-四甲基脒四氟硼酸酯、6-氯苯并三氮唑-1,1,3,3-四甲基脒四氟硼酸酯、2-琥珀酰亚胺基-1,1,3,3-四甲基脒四氟硼酸酯和 2-(5-降冰片烯-2,3-二甲酰亚胺基)-1,1,3,3-四甲基脒四氟硼酸季铵盐，所述缩合反应可以在碱存在下在有机溶剂中进行，所述碱为三乙胺、二异丙基乙基胺、1,5-二氮杂二环[5.4.0]十一-5-烯，所述有机溶剂为二氯甲烷、氯仿、N,N-二甲基甲酰胺、四氢呋喃，

10

15

其中，A、X<sup>1</sup>、R<sup>j</sup>的定义与上文中定义的相同；

方案五



20

(5a) **18'** 以甲醇为溶剂，在 10% 钯碳的催化下，通入氢气，室温下反应 6 小时，得到双键还原的化合物 **19'**，

其中，X<sup>1</sup>、Y 的定义与上文中定义的相同。上述的化合物 14、14'、18、18' 和 20 可以按照在方案一或方案二中的步骤(1d)或步骤(2g)经铃木偶联(Suzuki)反应得到。

当需要本发明化合物的光学活性形式时，其可以使用光学活性起始材料获得，或者通过使用本领域技术人员已知的标准步骤(例如通过手性色谱柱进行分离)拆分化合物或中间体的立体异构体混合物获得。

25

类似地，当需要本发明化合物的纯几何异构体时，其可以由使用纯几何异构体作为起始材料获得，或者通过使用标准步骤，例如色谱分离拆分化合物或中间体的几何异构体混合物获得。

30

根据本发明的另一方面，提供了一种药物组合物，其包含如上所述的三氮唑并嘧啶、三氮唑并吡啶类化合物、其可药用的盐、对映异构体、非对映异构体或外消旋体中的一

种或多种。

优选地，所述药物组合物进一步包含至少一种其他治疗剂。

优选地，所述药物组合物中包含的所述至少一种其他治疗剂选自其他抗癌剂、免疫调节剂、抗过敏剂、止吐剂、疼痛缓解剂、细胞保护剂及其组合。

5 优选地，所述药物组合物包含至少一种本发明化合物及至少一种药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂，

根据本发明的另一方面，提供了一种所述化合物或药物组合物在制备用于治疗由 EED 和/或 PRC2 介导的疾病或病症的药物中的用途。

10 优选地，所述疾病或病症包括弥漫性大 B 细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、其他淋巴瘤、白血病、多发性骨髓瘤、间皮瘤、胃癌、恶性横纹肌样瘤、肝细胞癌、前列腺癌、乳腺癌、胆管及胆囊癌、膀胱癌；脑瘤、包括神经母细胞瘤、神经鞘瘤、神经胶质瘤、神经胶质母细胞瘤及星细胞瘤；子宫颈癌、结肠癌、黑色素瘤、子宫内膜癌、食道癌、头颈癌、肺癌、鼻咽癌、卵巢癌、胰腺癌、肾细胞癌、直肠癌、甲状腺癌、副甲状腺肿瘤、子宫肿瘤及软组织肉瘤。

15 根据本发明的另一方面，提供了治疗由 EED 及/或 PRC2 介导的疾病或病症的方法，该方法包括

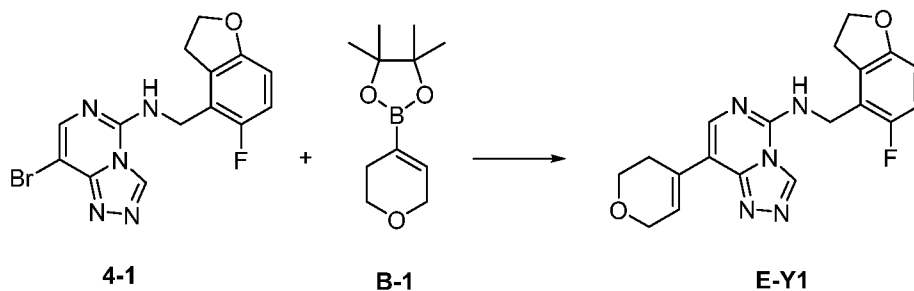
向有需要的受试者提供治疗有效量的通式 I 所述的化合物或其药物组合物。

20 优选地，所述疾病或病症选自弥漫性大 B 细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、其他淋巴瘤、白血病、多发性骨髓瘤、间皮瘤、胃癌、恶性横纹肌样瘤、肝细胞癌、前列腺癌、乳腺癌、胆管及胆囊癌、膀胱癌；脑瘤、包括神经母细胞瘤、神经鞘瘤、神经胶质瘤、神经胶质母细胞瘤及星细胞瘤；子宫颈癌、结肠癌、黑色素瘤、子宫内膜癌、食道癌、头颈癌、肺癌、鼻咽癌、卵巢癌、胰腺癌、肾细胞癌、直肠癌、甲状腺癌、副甲状腺肿瘤、子宫肿瘤及软组织肉瘤。

### 具体实施方式

25 本说明书中公开的所有特征，或公开的所有方法或过程中的步骤，除了互相排斥的特征和/或步骤以外，均可以以任何方式组合。以下实施例证实本发明的部分范围，且并非特意限制本发明的保护范围。

#### 实施例 1：化合物 E-Y1 的合成

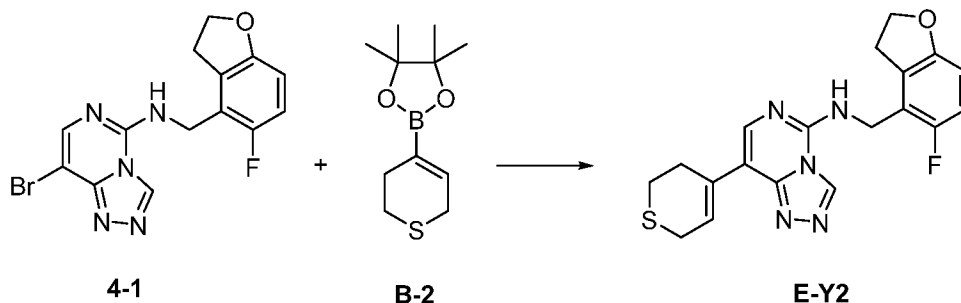


30 将溴代物 **4-1** (72 mg, 0.2 mmol) 溶解于 6 mL 1,4-二氧六环和 2 mL 浓度为 2 M 的  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  水溶液中，加入硼酸酯 **B-1** (84 mg, 0.4 mmol)，Ar 置换保护，室温下搅拌 10 分钟。加入 10% 氯化烯丙基钯(II)二聚物 (7.3 mg, 0.02 mmol)，20% 2'-二环己基膦

基-2,6-二甲氧基-1,1'-联苯基-3-磺酸钠水合物 (21.2 mg, 0.04 mmol), 在 Ar 保护下保持在 90°C 反应 40 分钟, 冷却后减压浓缩, 由柱层析分离制备 (DCM:MeOH = 20:1), 得到目标化合物 **E-Y1**, 为白色固体 (41 mg, 57%)。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD-d<sub>4</sub>) δ 9.33 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.90 – 6.84 (m, 1H), 6.69 – 6.63 (m, 1H), 4.81 (s, 2H), 4.59 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H), 4.39 (m, 2H), 3.99 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H), 3.38 (m, 2H), 2.62 (m, 2H). LC-MS: [M+H]<sup>+</sup> = 368.1。

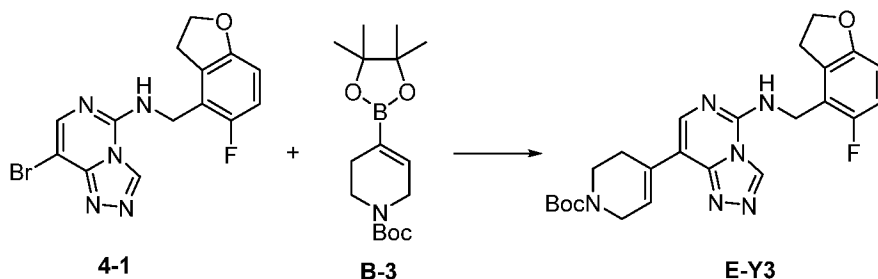
### 实施例 2: 化合物 **E-Y2** 的合成



将溴代物 **4-1** (72 mg, 0.2 mmol) 溶解于 6 mL 1,4-二氧六环和 2 mL 浓度为 2 M 的 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 水溶液中, 加入硼酸酯 **B-2** (90 mg, 0.4 mmol), Ar 置换保护, 室温下搅拌 10 分钟。加入 10% 氯化烯丙基钯(II)二聚物 (7.3 mg, 0.02 mmol), 20% 2'-二环己基膦基-2,6-二甲氧基-1,1'-联苯基-3-磺酸钠水合物 (21.2 mg, 0.04 mmol), 在 Ar 保护下保持在 90°C 反应 40 分钟, 冷却后减压浓缩, 由柱层析分离制备 (DCM:MeOH = 20:1), 得到目标化合物 **E-Y2**, 为白色固体 (34 mg, 45%)。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.49 (s, 1H), 8.70 (t, *J* = 4.7 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.94 (t, *J* = 9.5 Hz, 1H), 6.70 (dd, *J* = 8.6, 3.9 Hz, 1H), 4.68 (d, *J* = 4.6 Hz, 2H), 4.53 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H), 3.36 (m, 2H), 3.29 (t, *J* = 8.6 Hz, 2H), 2.86 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.74 (m, 2H). LC-MS: [M+H]<sup>+</sup> = 384.1。

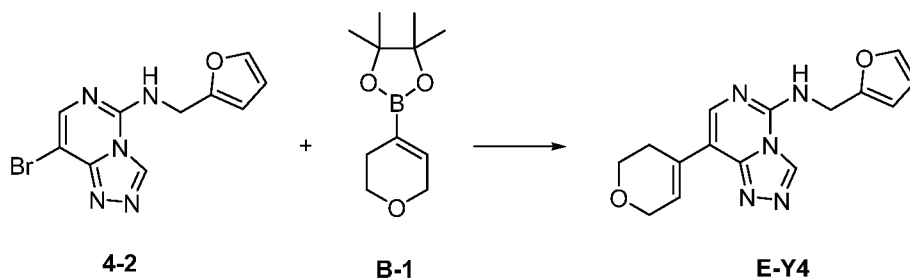
### 实施例 3: 化合物 **E-Y3** 的合成



将溴代物 **4-1** (72 mg, 0.2 mmol) 溶解于 6 mL 1,4-二氧六环和 2 mL 浓度为 2 M 的 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 水溶液中, 加入硼酸酯 **B-3** (123 mg, 0.4 mmol), Ar 置换保护, 室温下搅拌 10 分钟。加入 10% 氯化烯丙基钯(II)二聚物 (7.3 mg, 0.02 mmol), 20% 2'-二环己基膦基-2,6-二甲氧基-1,1'-联苯基-3-磺酸钠水合物 (21.2 mg, 0.04 mmol), 在 Ar 保护下保持在 90°C 反应 40 分钟, 冷却后减压浓缩, 由柱层析分离制备 (DCM:MeOH = 20:1), 得到目标化合物 **E-Y3**, 为白色固体 (67 mg, 72%)。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD-d<sub>4</sub>) δ 9.36 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 6.91 – 6.82 (m, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.66 (dd, *J* = 8.7, 3.9 Hz, 1H), 4.81 (s, 2H), 4.59 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H), 4.16 (s, 2H), 3.76 – 3.66 (m, 2H), 3.38 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H), 2.62 (s, 2H), 1.52 (s, 9H). LC-MS: [M+H]<sup>+</sup> = 467.2。

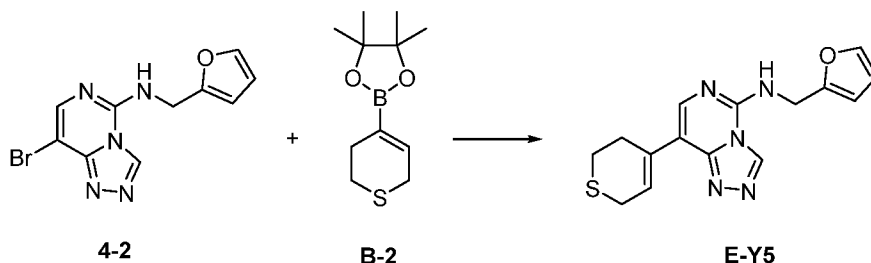
实施例 4: 化合物 E-Y4 的合成



将溴代物 **4-2** (58 mg, 0.2 mmol) 溶解于 6 mL 1,4-二氧六环和 2 mL 浓度为 2 M 的  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  水溶液中, 加入硼酸酯 **B-1** (84 mg, 0.4 mmol), Ar 置换保护, 室温下搅拌 10 分钟。加入 10% 氯化烯丙基钯(II)二聚物 (7.3 mg, 0.02 mmol), 20% 2'-二环己基膦基-2,6-二甲氧基-1,1'-联苯基-3-磺酸钠水合物 (21.2 mg, 0.04 mmol), 在 Ar 保护下保持在 90°C 反应 40 分钟, 冷却后减压浓缩, 由柱层析分离制备 (DCM:MeOH = 20:1), 得到目标化合物 **E-Y4**, 为白色固体 (37 mg, 64%)。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, MeOD- $d_4$ )  $\delta$  9.24 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.46 (d,  $J = 0.9$  Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.44 – 6.31 (m, 2H), 4.77 (s, 2H), 4.37 (m, 2H), 3.96 (t,  $J = 5.5$  Hz, 2H), 2.60 (m, 2H). LC-MS:  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 298.1$ 。

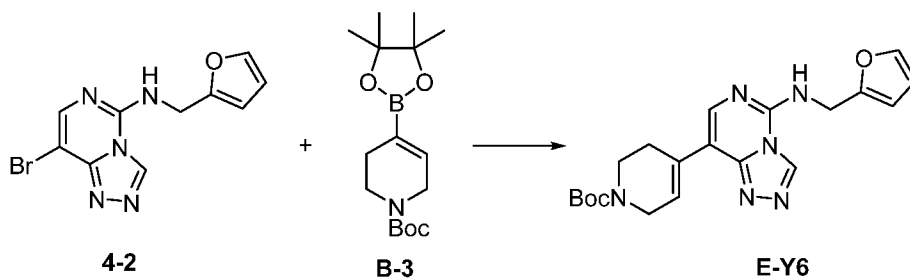
实施例 5: 化合物 E-Y5 的合成



将溴代物 **4-2** (58 mg, 0.2 mmol) 溶解于 6 mL 1,4-二氧六环和 2 mL 浓度为 2 M 的  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  水溶液中, 加入硼酸酯 **B-2** (90 mg, 0.4 mmol), Ar 置换保护, 室温下搅拌 10 分钟。加入 10% 氯化烯丙基钯(II)二聚物 (7.3 mg, 0.02 mmol), 20% 2'-二环己基膦基-2,6-二甲氧基-1,1'-联苯基-3-磺酸钠水合物 (21.2 mg, 0.04 mmol), 在 Ar 保护下保持在 90°C 反应 40 分钟, 冷却后减压浓缩, 由柱层析分离制备 (DCM:MeOH = 20:1), 得到目标化合物 **E-Y5**, 为白色固体 (37 mg, 60%)。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, MeOD- $d_4$ )  $\delta$  9.25 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.48 (d,  $J = 0.9$  Hz, 1H), 6.85 – 6.81 (m, 1H), 6.42 – 6.36 (m, 2H), 4.79 (s, 2H), 3.43 – 3.37 (m, 2H), 2.93 (t,  $J = 5.7$  Hz, 2H), 2.81 (dd,  $J = 5.7, 2.0$  Hz, 2H). LC-MS:  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 314.1$ 。

实施例 6: 化合物 E-Y6 的合成

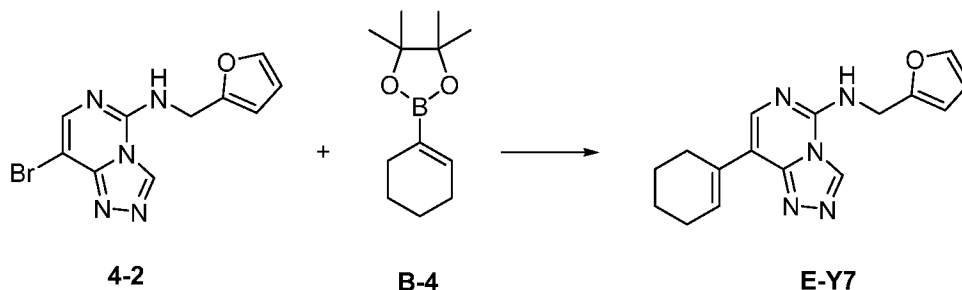


将溴代物 **4-2** (58 mg, 0.2 mmol) 溶解于 6 mL 1,4-二氧六环和 2 mL 浓度为 2 M 的

Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 水溶液中, 加入硼酸酯 **B-3** (123 mg, 0.4 mmol), Ar 置换保护, 室温下搅拌 10 分钟。加入 10% 氯化烯丙基钯(II)二聚物 (7.3 mg, 0.02 mmol), 20% 2'-二环己基膦基-2,6-二甲氧基-1,1'-联苯基-3-磺酸钠水合物 (21.2 mg, 0.04 mmol), 在 Ar 保护下保持在 90°C 反应 40 分钟, 冷却后减压浓缩, 由柱层析分离制备 (DCM:MeOH = 20:1), 得到目标化合物 **E-Y6**, 为白色固体 (55 mg, 70%)。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD-d<sub>4</sub>) δ 9.24 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.47 (dd, *J* = 1.8, 0.8 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.40 (ddd, *J* = 5.1, 3.2, 2.2 Hz, 2H), 4.78 (s, 2H), 4.15 (m, 2H), 3.69 (m, 2H), 2.62 (m, 2H), 1.51 (s, 9H). LC-MS: [M+H]<sup>+</sup> = 397.1。

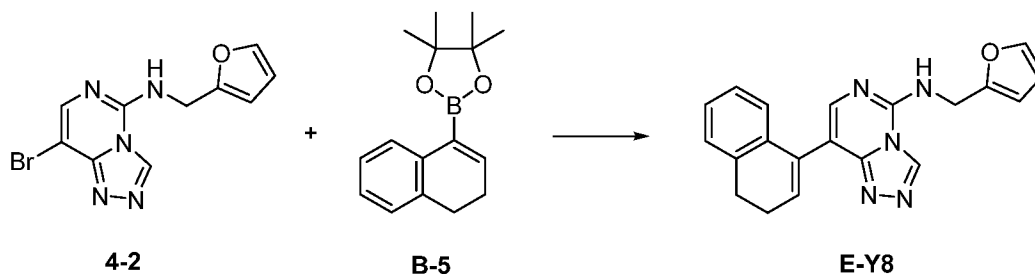
实施例 7: 化合物 **E-Y7** 的合成



将溴代物 **4-2** (58 mg, 0.2 mmol) 溶解于 6 mL 1,4-二氧六环和 2 mL 浓度为 2 M 的 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 水溶液中, 加入硼酸酯 **B-4** (83 mg, 0.4 mmol), Ar 置换保护, 室温下搅拌 10 分钟。加入 10% 氯化烯丙基钯(II)二聚物 (7.3 mg, 0.02 mmol), 20% 2'-二环己基膦基-2,6-二甲氧基-1,1'-联苯基-3-磺酸钠水合物 (21.2 mg, 0.04 mmol), 在 Ar 保护下保持在 90°C 反应 40 分钟, 冷却后减压浓缩, 由柱层析分离制备 (DCM:MeOH = 20:1), 得到目标化合物 **E-Y7**, 为白色固体 (38 mg, 64%)。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD-d<sub>4</sub>) δ 9.24 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.44 – 6.36 (m, 2H), 4.79 (s, 2H), 2.52 (s, 2H), 2.31 (s, 2H), 1.87 (dd, *J* = 11.7, 6.1 Hz, 2H), 1.79 – 1.70 (m, 2H). LC-MS: [M+H]<sup>+</sup> = 296.1。

实施例 8: 化合物 **E-Y8** 的合成

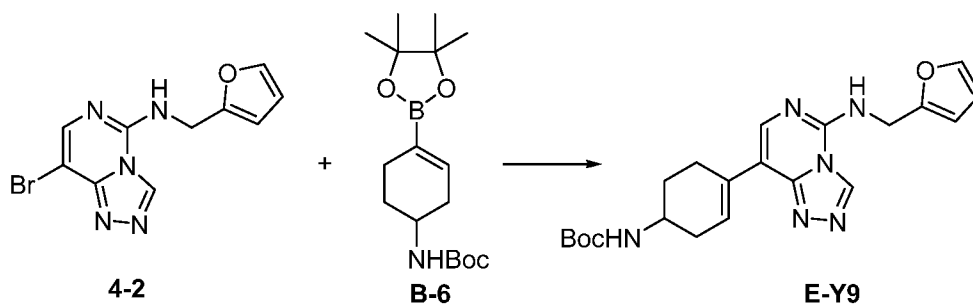


将溴代物 **4-2** (58 mg, 0.2 mmol) 溶解于 6 mL 1,4-二氧六环和 2 mL 浓度为 2 M 的 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 水溶液中, 加入硼酸酯 **B-5** (102 mg, 0.4 mmol), Ar 置换保护, 室温下搅拌 10 分钟。加入 10% 氯化烯丙基钯(II)二聚物 (7.3 mg, 0.02 mmol), 20% 2'-二环己基膦基-2,6-二甲氧基-1,1'-联苯基-3-磺酸钠水合物 (21.2 mg, 0.04 mmol), 在 Ar 保护下保持在 90°C 反应 40 分钟, 冷却后减压浓缩, 由柱层析分离制备 (DCM:MeOH = 20:1), 得到目标化合物 **E-Y8**, 为白色固体 (39 mg, 57%)。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD-d<sub>4</sub>) δ 9.24 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.48 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.12 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.03 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 6.80 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.46 – 6.38 (m, 2H), 6.34 (t, *J* = 4.6 Hz, 1H), 4.81 (s, 2H), 2.91 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.46

(td,  $J = 8.0, 4.7$  Hz, 2H). LC-MS:  $[M+H]^+ = 344.1$ 。

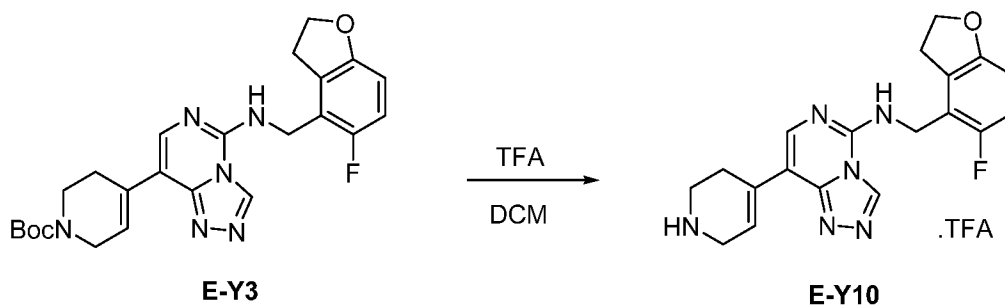
**实施例 9: 化合物 E-Y9 的合成**



将溴代物 **4-2** (58 mg, 0.2 mmol) 溶解于 6 mL 1,4-二氧六环和 2 mL 浓度为 2 M 的  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  水溶液中, 加入硼酸酯 **B-6** (129 mg, 0.4 mmol), Ar 置换保护, 室温下搅拌 10 分钟。加入 10% 氯化烯丙基钯(II)二聚物 (7.3 mg, 0.02 mmol), 20% 2'-二环己基膦基-2,6-二甲氧基-1,1'-联苯基-3-磺酸钠水合物 (21.2 mg, 0.04 mmol), 在 Ar 保护下保持在  $90^\circ\text{C}$  反应 40 分钟, 冷却后减压浓缩, 由柱层析分离制备 (DCM:MeOH = 20:1), 得到目标化合物 **E-Y9**, 为白色固体 (42 mg, 51%)。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{MeOD-d}_4$ )  $\delta$  9.23 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.47 (dd,  $J = 1.8, 0.9$  Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.39 (ddd,  $J = 5.1, 3.2, 1.3$  Hz, 2H), 4.77 (s, 2H), 3.75 (m, 1H), 2.68 – 2.51 (m, 3H), 2.25 – 2.14 (m, 1H), 2.04 (m, 1H), 1.80 – 1.68 (m, 1H), 1.46 (s, 9H). LC-MS:  $[M+H]^+ = 411.2$ 。

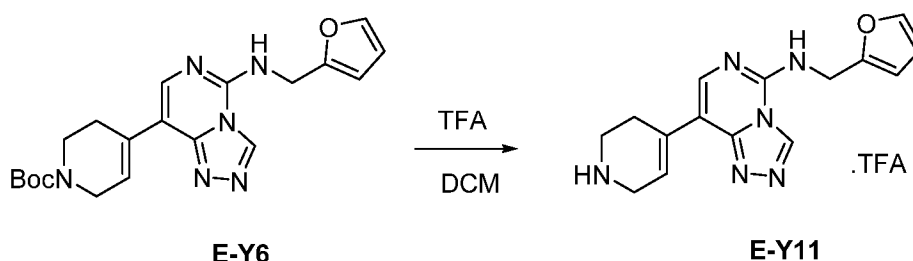
**实施例 10: 化合物 E-Y10 的合成**



将化合物 **E-Y3** (46 mg, 0.1 mmol) 溶解于 3 mL 二氯甲烷 (DCM) 和 1 mL 三氟乙酸 (TFA) 中, 室温搅拌 30 min, 浓缩后直接经 HPLC 分离, 流动相: 40% 乙腈/60% 水 (含 0.1% TFA), 保留时间 4.7 分钟, 产率 70%。

LC-MS:  $[M+H]^+ = 367.1$ 。

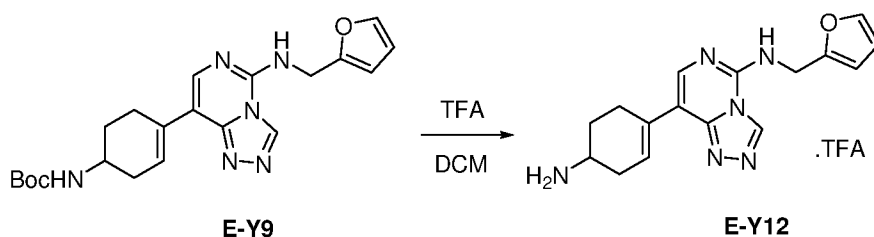
**实施例 11: 化合物 E-Y11 的合成**



将化合物 **E-Y6** (39 mg, 0.1 mmol) 溶解于 3 mL 二氯甲烷 (DCM) 和 1 mL 三氟乙酸 (TFA) 中, 室温搅拌 30 min, 浓缩后直接经 HPLC 分离, 流动相: 40% 乙腈/60% 水 (含 0.1% TFA), 保留时间 5.4 分钟。产率 82%。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, MeOD- $d_4$ )  $\delta$  9.27 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.45 (dd,  $J = 1.8, 0.8$  Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.38 (dt,  $J = 3.2, 2.2$  Hz, 2H), 4.79 (s, 2H), 3.92 (m, 2H), 3.50 (t,  $J = 6.1$  Hz, 2H), 2.95 – 2.85 (m, 2H). LC-MS:  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 297.1$ 。

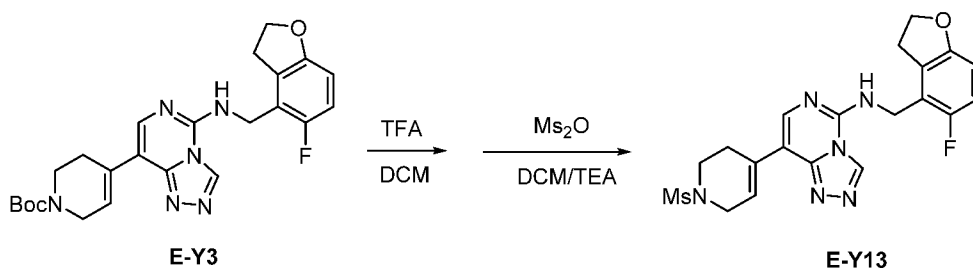
实施例 12: 化合物 E-Y12 的合成



将化合物 E-Y9 (41 mg, 0.1 mmol) 溶解于 3 mL 二氯甲烷 (DCM) 和 1 mL 三氟乙酸 (TFA) 中, 室温搅拌 30 min, 浓缩后直接经 HPLC 分离, 流动相: 40% 乙腈/60% 水 (含 0.1% TFA), 保留时间 5.4 分钟。产率 69%。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, MeOD- $d_4$ )  $\delta$  9.29 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.45 – 6.34 (m, 2H), 4.79 (s, 2H), 3.51 (m, 1H), 2.70 (m, 2H), 2.41 – 2.32 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 1.91 (m, 2H). LC-MS:  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 311.1$ 。

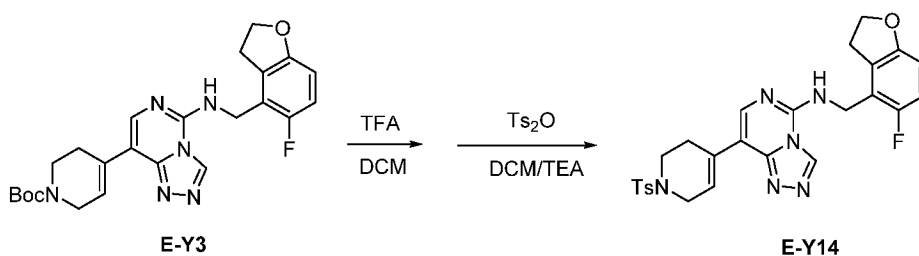
实施例 13: 化合物 E-Y13 的合成



将化合物 E-Y3 (46 mg, 0.1 mmol) 溶解于 3 mL 二氯甲烷 (DCM) 和 1 mL 三氟乙酸 (TFA) 中, 室温搅拌 30 min, 将溶剂浓缩干后再加入 3 mL 二氯甲烷和 0.1 mL 三乙胺 (TEA), 搅拌溶解, 室温下加入甲磺酸酐 ( $\text{Ms}_2\text{O}$ , 26 mg, 0.15 mmol), 继续反应 1 小时, TLC 显示反应结束 (DCM:MeOH = 10:1,  $R_f = 0.5$ ), 直接由柱层析分离制备 (DCM:MeOH = 30:1), 得到目标化合物 E-Y13, 为白色固体 (24 mg, 两步收率 51%)。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.46 (s, 1H), 8.67 (t,  $J = 4.9$  Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.01 – 6.88 (m, 1H), 6.70 (dd,  $J = 8.6, 4.0$  Hz, 1H), 4.69 (d,  $J = 4.8$  Hz, 2H), 4.54 (t,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 3.94 (m, 2H), 3.40 (m, 2H), 3.29 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.70 (m, 2H). LC-MS:  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 445.1$ 。

实施例 14: 化合物 E-Y14 的合成

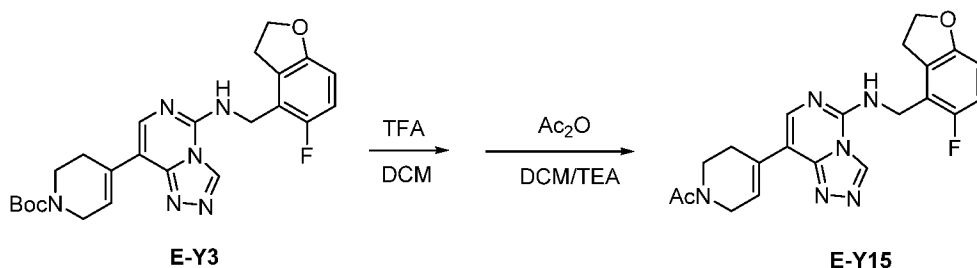


将化合物 E-Y3 (46 mg, 0.1 mmol) 溶解于 3 mL 二氯甲烷 (DCM) 和 1 mL 三氟乙酸 (TFA) 中, 室温搅拌 30 min, 将溶剂浓缩干后再加入 3 mL 二氯甲烷和 0.1 mL 三乙胺 (TEA), 搅拌溶解, 室温下加入对甲苯磺酸酐 ( $\text{Ts}_2\text{O}$ , 48 mg, 0.15 mmol), 继

续反应 1 小时, TLC 显示反应结束 (DCM:MeOH = 10:1, Rf = 0.5), 直接由柱层析分离制备 (DCM:MeOH = 30:1), 得到目标化合物 **E-Y14**, 为白色固体 (16 mg, 两步收率 32%)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, MeOD- $d_4$ )  $\delta$  9.45 (s, 1H), 7.89 – 7.64 (m, 3H), 7.44 (d,  $J = 7.9$  Hz, 2H), 6.85 (t,  $J = 9.4$  Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.64 (dd,  $J = 8.5, 3.6$  Hz, 1H), 4.77 (s, 2H), 4.57 (t,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.44 – 3.33 (m, 4H), 2.67 (s, 2H), 2.45 (s, 3H). LC-MS:  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 521.2$ 。

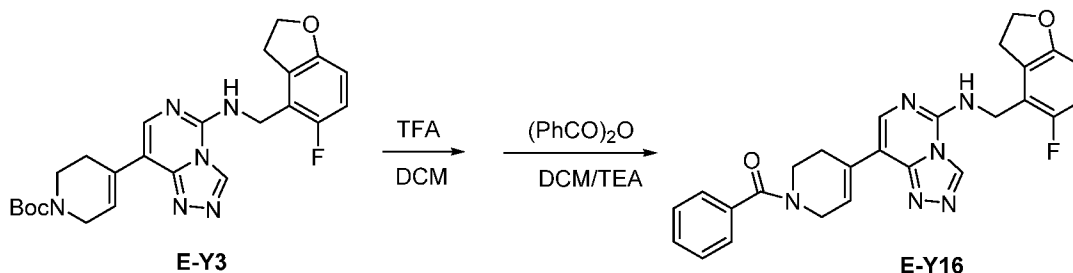
#### 实施例 15: 化合物 **E-Y15** 的合成



将化合物 **E-Y3** (46 mg, 0.1 mmol) 溶解于 3 mL 二氯甲烷 (DCM) 和 1 mL 三氟乙酸 (TFA) 中, 室温搅拌 30 min, 将溶剂浓缩干后再加入 3 mL 二氯甲烷和 0.1 mL 三乙胺 (TEA), 搅拌溶解, 室温下加入乙酸酐 ( $\text{Ac}_2\text{O}$ , 15 mg, 0.15 mmol), 继续反应 1 小时, TLC 显示反应结束 (DCM:MeOH = 10:1, Rf = 0.5), 直接由柱层析分离制备 (DCM:MeOH = 30:1), 得到目标化合物 **E-Y15**, 为白色固体 (14 mg, 两步收率 35%)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.46 (d,  $J = 1.1$  Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.70 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.27 (d,  $J = 21.1$  Hz, 1H), 6.97 – 6.89 (m, 1H), 6.71 (dd,  $J = 8.7, 3.8$  Hz, 1H), 4.69 (d,  $J = 4.2$  Hz, 2H), 4.54 (t,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 4.19 (d,  $J = 25.2$  Hz, 2H), 3.67 (dt,  $J = 11.2, 5.7$  Hz, 2H), 3.28 (t,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 2.64 (s, 1H), 2.52 (s, 1H), 2.06 (d,  $J = 15.7$  Hz, 3H). LC-MS:  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 409.1$ 。

#### 实施例 16: 化合物 **E-Y16** 的合成

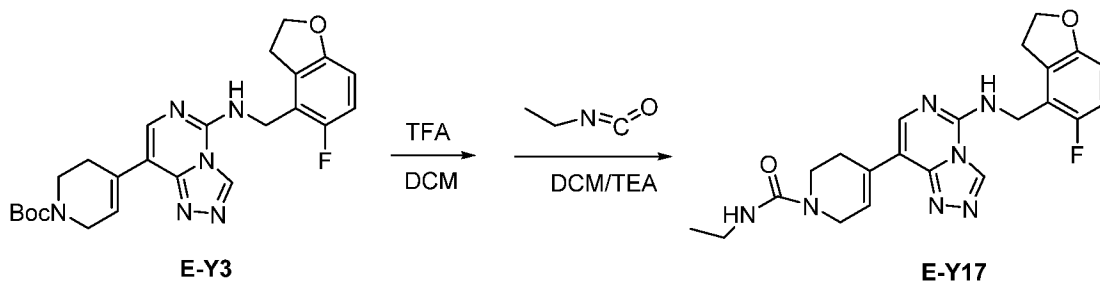


将化合物 **E-Y3** (46 mg, 0.1 mmol) 溶解于 3 mL 二氯甲烷 (DCM) 和 1 mL 三氟乙酸 (TFA) 中, 室温搅拌 30 min, 将溶剂浓缩干后再加入 3 mL 二氯甲烷和 0.1 mL 三乙胺 (TEA), 搅拌溶解, 室温下加入苯甲酸酐 ( $(\text{PhCO})_2\text{O}$ , 34 mg, 0.15 mmol), 继续反应 1 小时, TLC 显示反应结束 (DCM:MeOH = 10:1, Rf = 0.5), 直接由柱层析分离制备 (DCM:MeOH = 30:1), 得到目标化合物 **E-Y16**, 为白色固体 (14 mg, 两步收率 30%)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.46 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.47 (d,  $J = 3.9$  Hz, 5H), 7.01 – 6.90 (m, 1H), 6.71 (dd,  $J = 8.7, 3.9$  Hz, 1H), 4.69 (d,  $J = 4.9$  Hz, 2H), 4.54 (t,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 4.35 (s, 1H), 4.15 (s, 1H), 3.87 (s, 1H), 3.56 (s, 1H), 3.28 (t,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 2.64 (s, 2H). LC-MS:  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 471.1$ 。



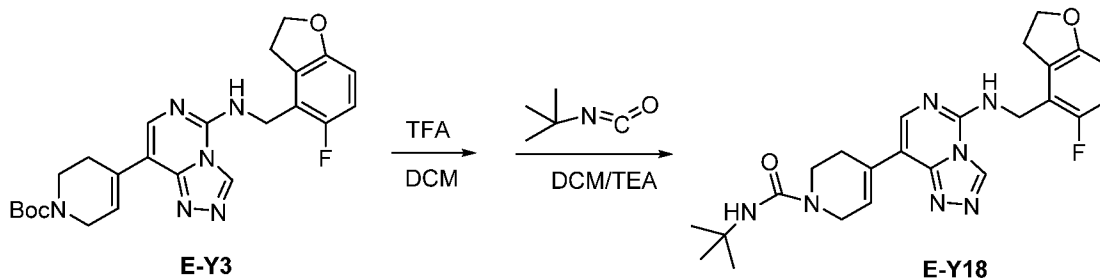
## 实例例 17: 化合物 E-Y17 的合成



将化合物 **E-Y3** (46 mg, 0.1 mmol) 溶解于 3 mL 二氯甲烷 (DCM) 和 1 mL 三氟乙酸 (TFA) 中, 室温搅拌 30 min, 将溶剂浓缩干后再加入 3 mL 二氯甲烷和 0.1 mL 三乙胺 (TEA), 搅拌溶解, 室温下加入异氰酸乙酯 (11 mg, 0.15 mmol), 继续反应 1 小时, TLC 显示反应结束 (DCM:MeOH = 10:1,  $R_f = 0.5$ ), 直接由柱层析分离制备 (DCM:MeOH = 30:1), 得到目标化合物 **E-Y17**, 为白色固体 (17 mg, 两步收率 40%)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.45 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.95 (t,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 6.78 – 6.64 (m, 1H), 6.51 (s, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.54 (t,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 4.03 (s, 2H), 3.54 (s, 2H), 3.27 (m, 2H), 3.15 – 2.98 (m, 2H), 1.03 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H). LC-MS:  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 438.2$ 。

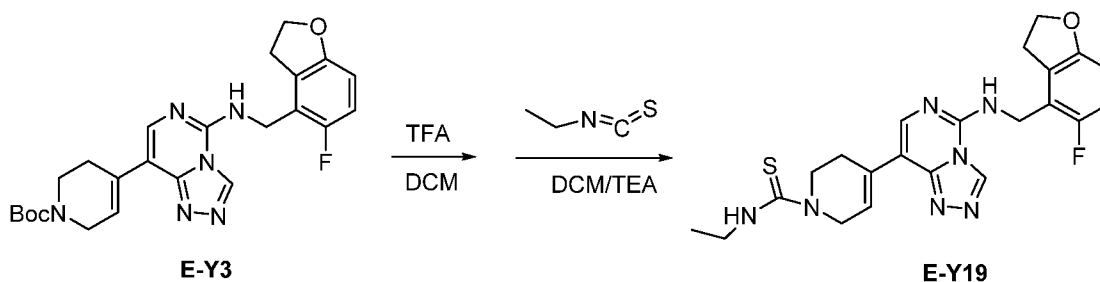
## 实例例 18: 化合物 E-Y18 的合成



将化合物 **E-Y3** (46 mg, 0.1 mmol) 溶解于 3 mL 二氯甲烷 (DCM) 和 1 mL 三氟乙酸 (TFA) 中, 室温搅拌 30 min, 将溶剂浓缩干后再加入 3 mL 二氯甲烷和 0.1 mL 三乙胺 (TEA), 搅拌溶解, 室温下加入叔丁基异氰酸酯 (11 mg, 0.15 mmol), 继续反应 1 小时, TLC 显示反应结束 (DCM:MeOH = 10:1,  $R_f = 0.5$ ), 直接由柱层析分离制备 (DCM:MeOH = 30:1), 得到目标化合物 **E-Y18**, 为白色固体 (15 mg, 两步收率 33%)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, MeOD- $d_4$ )  $\delta$  9.38 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 6.93 – 6.83 (m, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.66 (dd,  $J = 8.7, 3.9$  Hz, 1H), 4.82 (s, 2H), 4.59 (t,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 4.10 (d,  $J = 2.9$  Hz, 2H), 3.66 (t,  $J = 5.6$  Hz, 2H), 3.39 (t,  $J = 7.7$  Hz, 2H), 2.62 (s, 2H), 1.38 (s, 9H). LC-MS:  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 466.2$ 。

## 实例例 19: 化合物 E-Y19 的合成

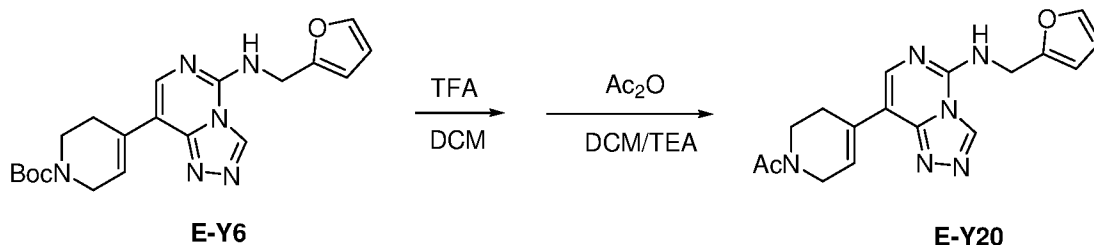


将化合物 **E-Y3** (46 mg, 0.1 mmol) 溶解于 3 mL 二氯甲烷 (DCM) 和 1 mL 三氟

乙酸 (TFA) 中, 室温搅拌 30 min, 将溶剂浓缩干后再加入 3 mL 二氯甲烷和 0.1 mL 三乙胺 (TEA), 搅拌溶解, 室温下加入异硫氰酸乙酯 (13 mg, 0.15 mmol), 继续反应 1 小时, TLC 显示反应结束 (DCM:MeOH = 10:1, Rf = 0.5), 直接由柱层析分离制备 (DCM:MeOH = 30:1), 得到目标化合物 **E-Y19**, 为白色固体 (14 mg, 两步收率 31%)。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.46 (s, 1H), 8.66 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 9.9 Hz, 2H), 7.27 (s, 1H), 7.02 – 6.90 (m, 1H), 6.71 (dd, *J* = 8.5, 3.8 Hz, 1H), 4.70 (d, *J* = 4.7 Hz, 2H), 4.54 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H), 4.41 (s, 2H), 4.07 (t, *J* = 5.4 Hz, 2H), 3.55 (dd, *J* = 12.3, 6.8 Hz, 2H), 3.27 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 2.61 (s, 2H), 1.12 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). LC-MS: [M+H]<sup>+</sup> = 454.1。

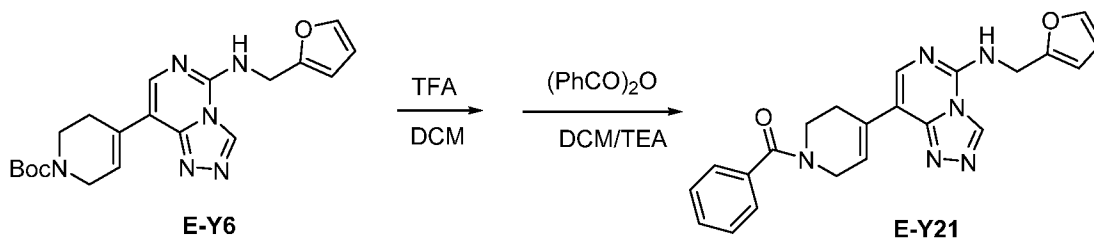
实施例 20: 化合物 **E-Y20** 的合成



将化合物 **E-Y6** (39 mg, 0.1 mmol) 溶解于 3 mL 二氯甲烷 (DCM) 和 1 mL 三氟乙酸 (TFA) 中, 室温搅拌 30 min, 将溶剂浓缩干后再加入 3 mL 二氯甲烷和 0.1 mL 三乙胺 (TEA), 搅拌溶解, 室温下加入乙酸酐 (Ac<sub>2</sub>O, 15 mg, 0.15 mmol), 继续反应 1 小时, TLC 显示反应结束 (DCM:MeOH = 10:1, Rf = 0.5), 直接由柱层析分离制备 (DCM:MeOH = 30:1), 得到目标化合物 **E-Y20**, 为白色固体 (14 mg, 两步收率 42%)。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD-d<sub>4</sub>) δ 9.33 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 6.73 (brs, 1H), 6.48 – 6.36 (m, 2H), 4.83 (s, 2H), 4.30 (m, 2H), 3.84 (m, 2H), 2.67 (m, 2H), 2.20 (s, 3H). LC-MS: [M+H]<sup>+</sup> = 339.1。

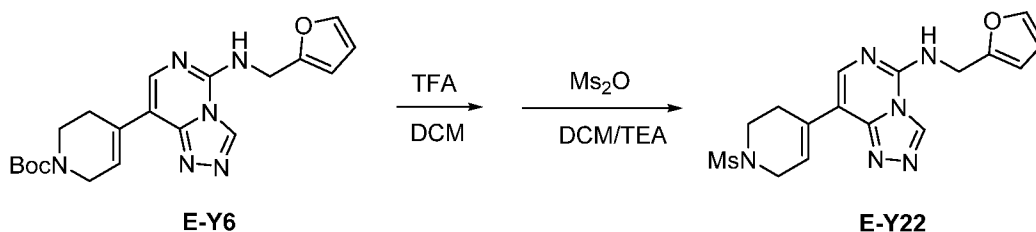
实施例 21: 化合物 **E-Y21** 的合成



将化合物 **E-Y6** (39 mg, 0.1 mmol) 溶解于 3 mL 二氯甲烷 (DCM) 和 1 mL 三氟乙酸 (TFA) 中, 室温搅拌 30 min, 将溶剂浓缩干后再加入 3 mL 二氯甲烷和 0.1 mL 三乙胺 (TEA), 搅拌溶解, 室温下加入苯甲酸酐 ((PhCO)<sub>2</sub>O, 15 mg, 0.15 mmol), 继续反应 1 小时, TLC 显示反应结束 (DCM:MeOH = 10:1, Rf = 0.5), 直接由柱层析分离制备 (DCM:MeOH = 30:1), 得到目标化合物 **E-Y21**, 为白色固体 (13 mg, 两步收率 32%)。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD-d<sub>4</sub>) δ 9.30 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.51 (m, 5H), 7.48 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.47 – 6.36 (m, 2H), 4.82 (s, 2H), 4.46 (m, 1H), 4.24 (m, 1H), 4.06 (m, 1H), 3.71 (m, 1H), 2.74 (m, 2H). LC-MS: [M+H]<sup>+</sup> = 401.1

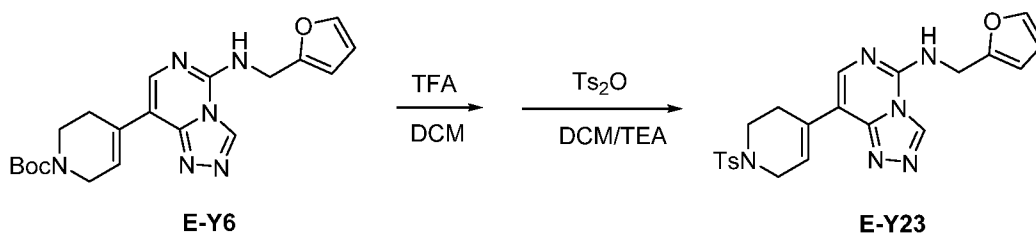
实施例 22: 化合物 **E-Y22** 的合成



将化合物 **E-Y6** (39 mg, 0.1 mmol) 溶解于 3 mL 二氯甲烷 (DCM) 和 1 mL 三氟乙酸 (TFA) 中, 室温搅拌 30 min, 将溶剂浓缩干后再加入 3 mL 二氯甲烷和 0.1 mL 三乙胺 (TEA), 搅拌溶解, 室温下加入甲磺酸酐 ( $\text{Ms}_2\text{O}$ , 26 mg, 0.15 mmol), 继续反应 1 小时, TLC 显示反应结束 (DCM:MeOH = 10:1,  $R_f$  = 0.5), 直接由柱层析分离制备 (DCM:MeOH = 30:1), 得到目标化合物 **E-Y22**, 为白色固体 (18 mg, 两步收率 47%)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.43 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.43 (m, 2H), 4.73 (s, 2H), 3.94 (m, 2H), 3.40 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.69 (m, 2H). LC-MS:  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 375.1$ 。

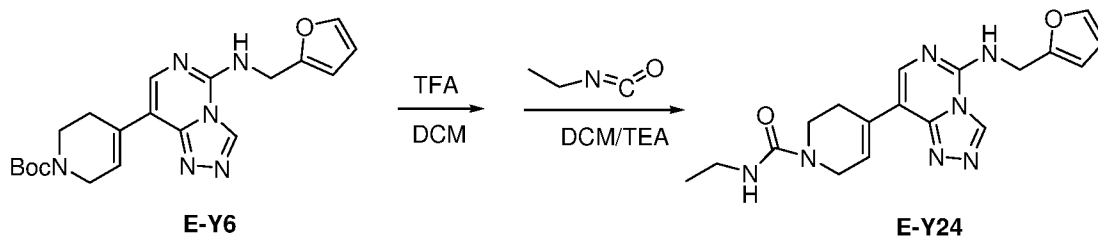
#### 实施例 23: 化合物 **E-Y23** 的合成



将化合物 **E-Y6** (39 mg, 0.1 mmol) 溶解于 3 mL 二氯甲烷 (DCM) 和 1 mL 三氟乙酸 (TFA) 中, 室温搅拌 30 min, 将溶剂浓缩干后再加入 3 mL 二氯甲烷和 0.1 mL 三乙胺 (TEA), 搅拌溶解, 室温下加入对甲苯磺酸酐 ( $\text{Ts}_2\text{O}$ , 48 mg, 0.15 mmol), 继续反应 1 小时, TLC 显示反应结束 (DCM:MeOH = 10:1,  $R_f$  = 0.5), 直接由柱层析分离制备 (DCM:MeOH = 30:1), 得到目标化合物 **E-Y23**, 为白色固体 (16 mg, 两步收率 35%)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, MeOD- $d_4$ )  $\delta$  9.24 (s, 1H), 7.76 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.46 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 6.93 (s, 1H), 6.40 (m, 2H), 4.78 (s, 2H), 3.82 (m, 2H), 3.36 (m, 2H), 2.71 (m, 2H), 2.46 (s, 3H). LC-MS:  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 451.1$ 。

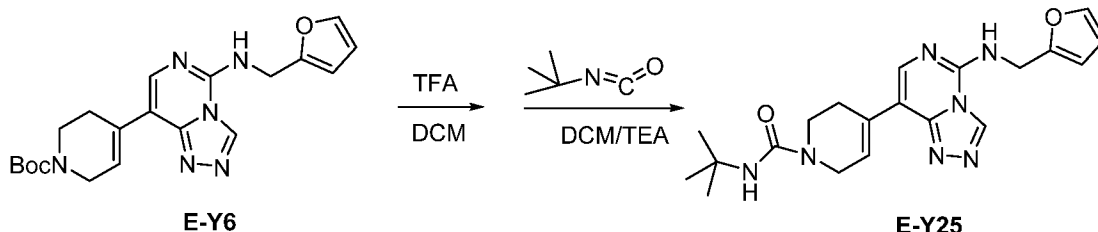
#### 实施例 24: 化合物 **E-Y24** 的合成



将化合物 **E-Y6** (39 mg, 0.1 mmol) 溶解于 3 mL 二氯甲烷 (DCM) 和 1 mL 三氟乙酸 (TFA) 中, 室温搅拌 30 min, 将溶剂浓缩干后再加入 3 mL 二氯甲烷和 0.1 mL 三乙胺 (TEA), 搅拌溶解, 室温下加入异氰酸乙酯 (11 mg, 0.15 mmol), 继续反应 1 小时, TLC 显示反应结束 (DCM:MeOH = 10:1,  $R_f$  = 0.5), 直接由柱层析分离制备 (DCM:MeOH = 30:1), 得到目标化合物 **E-Y24**, 为白色固体 (20 mg, 两步收率 55%)。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, MeOD- $d_4$ )  $\delta$  9.25 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.47 (d,  $J = 1.0$  Hz, 1H), 6.98 (m, 1H), 6.44 – 6.36 (m, 2H), 4.79 (s, 2H), 4.11 (d,  $J = 2.8$  Hz, 2H), 3.69 (t,  $J = 5.6$  Hz, 2H), 3.25 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 2.66 (d,  $J = 16.7$  Hz, 2H), 1.16 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H). LC-MS:  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 368.1$ .

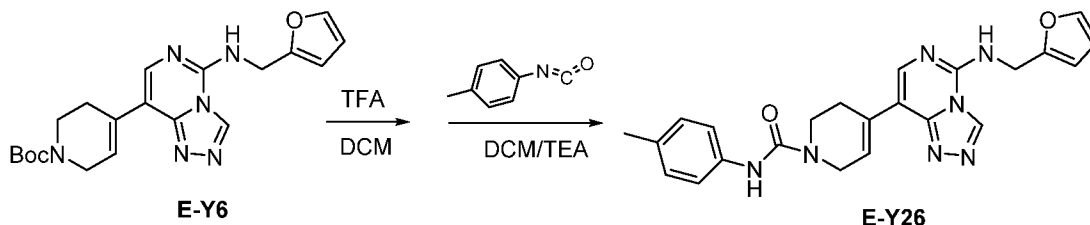
5 实施例 25: 化合物 E-Y25 的合成



将化合物 E-Y6 (39 mg, 0.1 mmol) 溶解于 3 mL 二氯甲烷 (DCM) 和 1 mL 三氟乙酸 (TFA) 中, 室温搅拌 30 min, 将溶剂浓缩干后再加入 3 mL 二氯甲烷和 0.1 mL 三乙胺 (TEA), 搅拌溶解, 室温下加入叔丁基异氰酸酯 (11 mg, 0.15 mmol), 继续反应 1 小时, TLC 显示反应结束 (DCM:MeOH = 10:1,  $R_f = 0.5$ ), 直接由柱层析分离制备 (DCM:MeOH = 30:1), 得到目标化合物 E-Y25, 为白色固体 (14 mg, 两步收率 37%)。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, MeOD- $d_4$ )  $\delta$  9.28 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.48 (m, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.45 – 6.34 (m, 2H), 4.80 (s, 2H), 4.10 (d,  $J = 2.5$  Hz, 2H), 3.65 (t,  $J = 5.6$  Hz, 2H), 2.63 (m, 2H), 1.38 (s, 9H). LC-MS:  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 396.1$ .

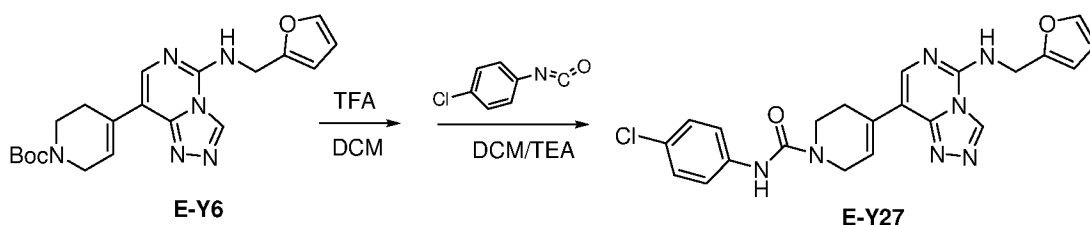
15 实施例 26: 化合物 E-Y26 的合成



将化合物 E-Y6 (39 mg, 0.1 mmol) 溶解于 3 mL 二氯甲烷 (DCM) 和 1 mL 三氟乙酸 (TFA) 中, 室温搅拌 30 min, 将溶剂浓缩干后再加入 3 mL 二氯甲烷和 0.1 mL 三乙胺 (TEA), 搅拌溶解, 室温下加入对甲苯异氰酸酯 (20 mg, 0.15 mmol), 继续反应 1 小时, TLC 显示反应结束 (DCM:MeOH = 10:1,  $R_f = 0.5$ ), 直接由柱层析分离制备 (DCM:MeOH = 30:1), 得到目标化合物 E-Y26, 为白色固体 (20 mg, 两步收率 46%)。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.44 (s, 1H), 8.81 (m, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.37 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.05 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 6.43 (s, 2H), 4.74 (d,  $J = 4.8$  Hz, 2H), 4.22 (s, 2H), 3.69 (t,  $J = 5.4$  Hz, 2H), 2.62 (s, 2H), 2.24 (s, 3H). LC-MS:  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 430.1$ .

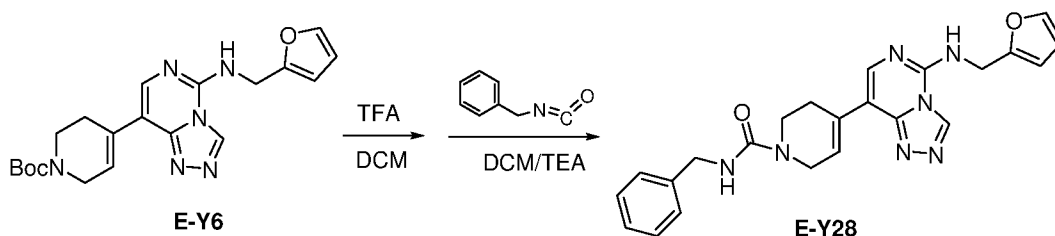
25 实施例 27: 化合物 E-Y27 的合成



将化合物 **E-Y6** (39 mg, 0.1 mmol) 溶解于 3 mL 二氯甲烷 (DCM) 和 1 mL 三氟乙酸 (TFA) 中, 室温搅拌 30 min, 将溶剂浓缩干后再加入 3 mL 二氯甲烷和 0.1 mL 三乙胺 (TEA), 搅拌溶解, 室温下加入对氯苯异氰酸酯 (23 mg, 0.15 mmol), 继续反应 1 小时, TLC 显示反应结束 (DCM:MeOH = 10:1,  $R_f = 0.5$ ), 直接由柱层析分离制备 (DCM:MeOH = 30:1), 得到目标化合物 **E-Y27**, 为白色固体 (23 mg, 两步收率 51%)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.44 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.54 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.29 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 6.43 (s, 2H), 4.74 (s, 2H), 4.23 (s, 2H), 3.71 (t,  $J = 5.6$  Hz, 2H), 2.63 (s, 2H). LC-MS:  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 450.1$ 。

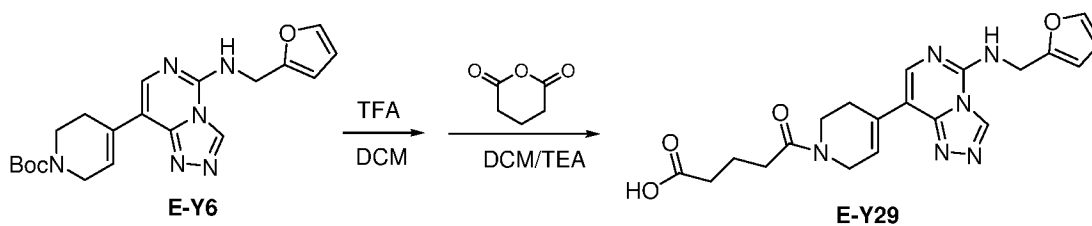
**实施例 28:** 化合物 **E-Y28** 的合成



将化合物 **E-Y6** (39 mg, 0.1 mmol) 溶解于 3 mL 二氯甲烷 (DCM) 和 1 mL 三氟乙酸 (TFA) 中, 室温搅拌 30 min, 将溶剂浓缩干后再加入 3 mL 二氯甲烷和 0.1 mL 三乙胺 (TEA), 搅拌溶解, 室温下加入异氰酸苄酯 (20 mg, 0.15 mmol), 继续反应 1 小时, TLC 显示反应结束 (DCM:MeOH = 10:1,  $R_f = 0.5$ ), 直接由柱层析分离制备 (DCM:MeOH = 30:1), 得到目标化合物 **E-Y28**, 为白色固体 (20 mg, 两步收率 47%)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.43 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.37 – 7.25 (m, 5H), 7.21 (t,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 7.16 (dd,  $J = 14.8, 9.1$  Hz, 1H), 6.43 (d,  $J = 1.7$  Hz, 2H), 4.74 (s, 2H), 4.29 (d,  $J = 5.8$  Hz, 2H), 4.11 (s, 2H), 3.60 (t,  $J = 5.6$  Hz, 2H), 2.55 (s, 2H). LC-MS:  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 430.1$ 。

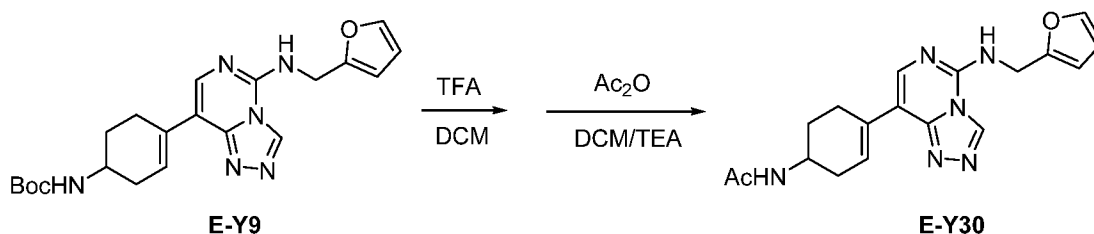
**实施例 29:** 化合物 **E-Y29** 的合成



将化合物 **E-Y6** (39 mg, 0.1 mmol) 溶解于 3 mL 二氯甲烷 (DCM) 和 1 mL 三氟乙酸 (TFA) 中, 室温搅拌 30 min, 将溶剂浓缩干后再加入 3 mL 二氯甲烷和 0.1 mL 三乙胺 (TEA), 搅拌溶解, 室温下加入戊二酸酐 (17 mg, 0.15 mmol), 继续反应 1 小时, TLC 显示反应结束 (DCM:MeOH = 10:1,  $R_f = 0.5$ ), 直接由柱层析分离制备 (DCM:MeOH = 30:1), 得到目标化合物 **E-Y29**, 为白色固体 (20 mg, 两步收率 47%)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, MeOD- $d_4$ )  $\delta$  9.32 (s, 1H), 7.89 (d,  $J = 4.5$  Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 6.76 (d,  $J = 26.4$  Hz, 1H), 6.46 – 6.34 (m, 2H), 4.83 (s, 2H), 4.31 (m, 2H), 3.92 – 3.79 (m, 2H), 2.67 (m, 2H), 2.60 – 2.49 (m, 2H), 2.46 – 2.36 (m, 2H), 1.95 (m, 2H). LC-MS:  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 411.1$ 。

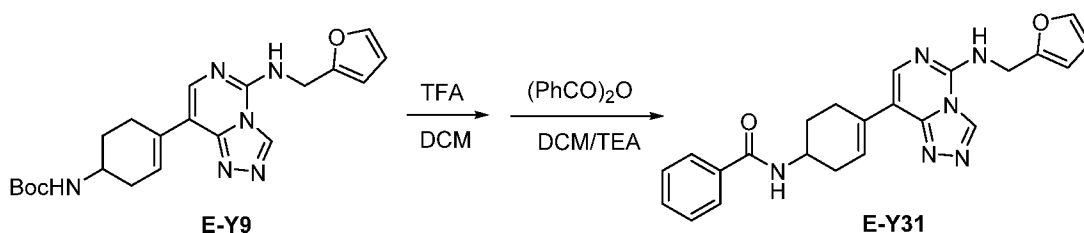
**实施例 30:** 化合物 **E-Y30** 的合成



将化合物 **E-Y9** (41 mg, 0.1 mmol) 溶解于 3 mL 二氯甲烷 (DCM) 和 1 mL 三氟乙酸 (TFA) 中, 室温搅拌 30 min, 将溶剂浓缩干后再加入 3 mL 二氯甲烷和 0.1 mL 三乙胺 (TEA), 搅拌溶解, 室温下加入乙酸酐 ( $\text{Ac}_2\text{O}$ , 15 mg, 0.15 mmol), 继续反应 1 小时, TLC 显示反应结束 (DCM:MeOH = 10:1,  $R_f = 0.5$ ), 直接由柱层析分离制备 (DCM:MeOH = 30:1), 得到目标化合物 **E-Y30**, 为白色固体 (12 mg, 两步收率 33%)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{MeOD-d}_4$ )  $\delta$  9.33 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.49 (dd,  $J = 1.8, 0.8$  Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.47 – 6.37 (m, 2H), 4.84 (s, 2H), 4.06 (m, 1H), 2.62 (m, 3H), 2.32 – 2.15 (m, 1H), 2.07 (m, 1H), 1.99 (s, 3H), 1.80 (m, 1H). LC-MS:  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 353.1$ 。

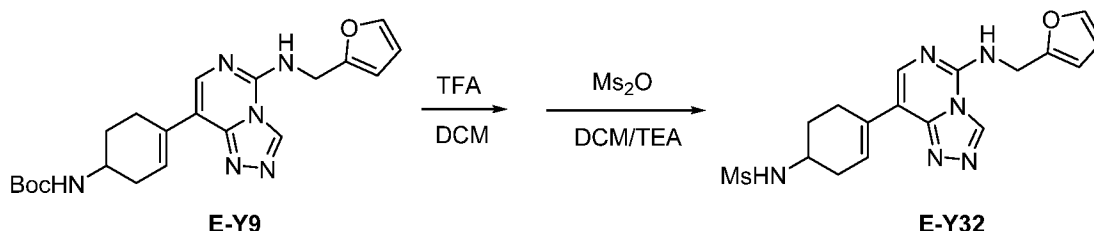
### 实施例 31: 化合物 **E-Y31** 的合成



将化合物 **E-Y9** (41 mg, 0.1 mmol) 溶解于 3 mL 二氯甲烷 (DCM) 和 1 mL 三氟乙酸 (TFA) 中, 室温搅拌 30 min, 将溶剂浓缩干后再加入 3 mL 二氯甲烷和 0.1 mL 三乙胺 (TEA), 搅拌溶解, 室温下加入苯甲酸酐 ( $(\text{PhCO})_2\text{O}$ , 15 mg, 0.15 mmol), 继续反应 1 小时, TLC 显示反应结束 (DCM:MeOH = 10:1,  $R_f = 0.5$ ), 直接由柱层析分离制备 (DCM:MeOH = 30:1), 得到目标化合物 **E-Y31**, 为白色固体 (12 mg, 两步收率 27%)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{MeOD-d}_4$ )  $\delta$  9.29 (s, 1H), 7.90 – 7.83 (m, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.51 – 7.44 (m, 3H), 6.73 (m, 1H), 6.47 – 6.37 (m, 2H), 4.81 (s, 2H), 4.30 (m, 1H), 2.73 (m, 3H), 2.21 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.97 (m, 1H). LC-MS:  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 415.1$ 。

### 实施例 32: 化合物 **E-Y32** 的合成

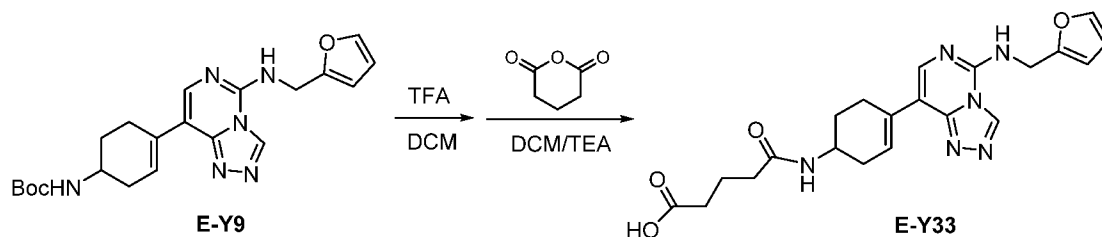


将化合物 **E-Y9** (41 mg, 0.1 mmol) 溶解于 3 mL 二氯甲烷 (DCM) 和 1 mL 三氟乙酸 (TFA) 中, 室温搅拌 30 min, 将溶剂浓缩干后再加入 3 mL 二氯甲烷和 0.1 mL 三乙胺 (TEA), 搅拌溶解, 室温下加入甲磺酸酐 ( $\text{Ms}_2\text{O}$ , 26 mg, 0.15 mmol), 继续反应 1 小时, TLC 显示反应结束 (DCM:MeOH = 10:1,  $R_f = 0.5$ ), 直接由柱层析分离制备 (DCM:MeOH = 30:1), 得到目标化合物 **E-Y32**, 为白色固体 (11 mg, 两步收率 29%)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{MeOD-d}_4$ )  $\delta$  9.32 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.49 (dd,  $J = 1.8, 0.8$  Hz, 1H), 6.51 (m, 1H), 6.45 – 6.38 (m, 2H), 4.83 (s, 2H), 3.66 (m, 1H), 3.03 (s, 3H), 2.67 (m, 3H),

2.38 – 2.25 (m, 1H), 2.23 – 2.14 (m, 1H), 1.94 – 1.79 (m, 1H). LC-MS:  $[M+H]^+ = 389.1$ 。

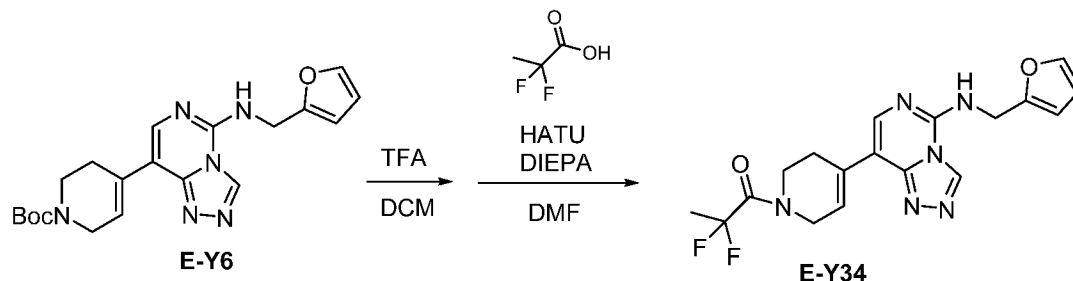
### 实施例 33: 化合物 E-Y33 的合成



将化合物 E-Y9 (41 mg, 0.1 mmol) 溶解于 3 mL 二氯甲烷 (DCM) 和 1 mL 三氟乙酸 (TFA) 中, 室温搅拌 30 min, 将溶剂浓缩干后再加入 3 mL 二氯甲烷和 0.1 mL 三乙胺 (TEA), 搅拌溶解, 室温下加入戊二酸酐 (17 mg, 0.15 mmol), 继续反应 1 小时, TLC 显示反应结束 (DCM:MeOH = 10:1,  $R_f = 0.5$ ), 直接由柱层析分离制备 (DCM:MeOH = 30:1), 得到目标化合物 E-Y33, 为白色固体 (16 mg, 两步收率 38%)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.21 (brs, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.85 (d,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 7.64 (d,  $J = 4.0$  Hz, 2H), 7.19 (s, 1H), 6.42 (s, 2H), 4.72 (s, 2H), 3.85 (m, 1H), 2.60 (m, 2H), 2.48 – 2.33 (m, 2H), 2.21 (m, 2H), 2.11 (m, 2H), 1.91 (m, 1H), 1.73 (m, 2H), 1.61 (m, 1H). LC-MS:  $[M+H]^+ = 425.1$ 。

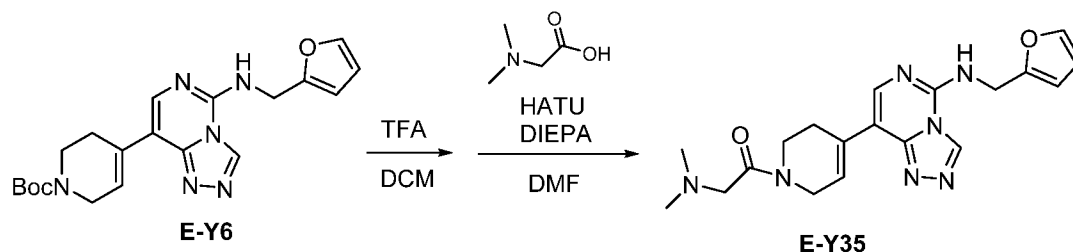
### 实施例 34: 化合物 E-Y34 的合成



将化合物 E-Y6 (39 mg, 0.1 mmol) 溶解于 3 mL 二氯甲烷 (DCM) 和 1 mL 三氟乙酸 (TFA) 中, 室温搅拌 30 min, 将溶剂浓缩干后再加入 1 mL DMF 和 0.1 mL 二异丙基乙胺 (DIEPA), 搅拌溶解, 室温下加入 HATU (76 mg, 0.2 mmol), 2,2-二氟丙酸 (18 mg, 0.16 mmol), 反应 6 h, TLC 显示反应结束 (DCM:MeOH = 10:1,  $R_f = 0.5$ ), 反应液倒入水中, 大量乙酸乙酯萃取, 干燥浓缩, 经柱层析分离制备 (DCM:MeOH = 30:1), 得到目标化合物 E-Y34, 为白色固体 (10 mg, 两步收率 25%)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, MeOD- $d_4$ )  $\delta$  9.29 (s, 1H), 7.82 (m, 1H), 7.49 (dd,  $J = 1.8, 0.8$  Hz, 1H), 6.91 (m, 1H), 6.50 – 6.35 (m, 2H), 4.81 (s, 2H), 4.51 (m, 1H), 4.34 (m, 1H), 4.03 (t,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 3.93 (t,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 2.76 (m, 2H), 1.87 (td,  $J = 19.9, 6.4$  Hz, 3H). LC-MS:  $[M+H]^+ = 389.1$ 。

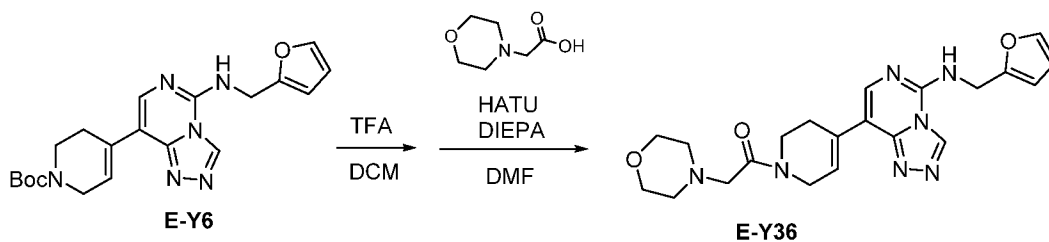
### 实施例 35: 化合物 E-Y35 的合成



将化合物 **E-Y6** (39 mg, 0.1 mmol) 溶解于 3 mL 二氯甲烷 (DCM) 和 1 mL 三氟乙酸 (TFA) 中, 室温搅拌 30 min, 将溶剂浓缩干后再加入 1 mL DMF 和 0.1 mL 二异丙基乙基胺 (DIEPA), 搅拌溶解, 室温下加入 HATU (76 mg, 0.2 mmol), N,N-二甲基甘氨酸 (17 mg, 0.16 mmol), 反应 6 h, TLC 显示反应结束 (DCM:MeOH = 10:1, R<sub>f</sub> = 0.5), 反应液倒入水中, 大量乙酸乙酯萃取, 干燥浓缩, 经柱层析分离制备 (DCM:MeOH = 30:1), 得到目标化合物 **E-Y35**, 为白色固体 (11 mg, 两步收率 28%)。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD-d<sub>4</sub>) δ 9.29 (s, 1H), 7.77 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.48 (m, 1H), 6.92 (d, *J* = 30.7 Hz, 1H), 6.47 – 6.32 (m, 2H), 4.81 (s, 2H), 4.38 (s, 1H), 4.35 (m, 1H), 4.32 (s, 1H), 4.20 (m, 1H), 3.93 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 3.70 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 3.00 (d, *J* = 3.4 Hz, 6H). LC-MS: [M+H]<sup>+</sup> = 382.1。

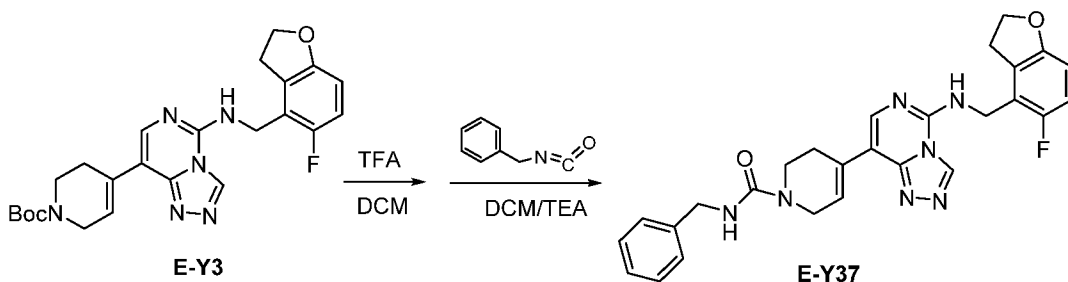
#### 实施例 36: 化合物 **E-Y36** 的合成



将化合物 **E-Y6** (39 mg, 0.1 mmol) 溶解于 3 mL 二氯甲烷 (DCM) 和 1 mL 三氟乙酸 (TFA) 中, 室温搅拌 30 min, 将溶剂浓缩干后再加入 1 mL DMF 和 0.1 mL 二异丙基乙基胺 (DIEPA), 搅拌溶解, 室温下加入 HATU (76 mg, 0.2 mmol), 吗啉-4-基乙酸 (23 mg, 0.16 mmol), 反应 6 h, TLC 显示反应结束 (DCM:MeOH = 10:1, R<sub>f</sub> = 0.5), 反应液倒入水中, 大量乙酸乙酯萃取, 干燥浓缩, 经柱层析分离制备 (DCM:MeOH = 30:1), 得到目标化合物 **E-Y36**, 为白色固体 (9 mg, 两步收率 21%)。

LC-MS: [M+H]<sup>+</sup> = 424.2。

#### 实施例 37: 化合物 **E-Y37** 的合成

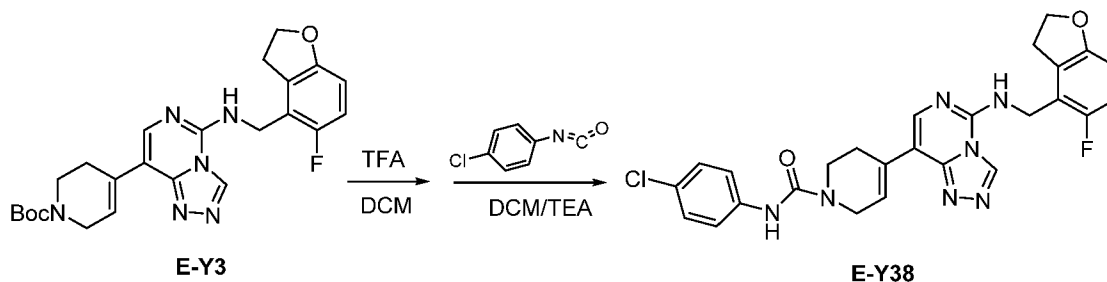


将化合物 **E-Y3** (46 mg, 0.1 mmol) 溶解于 3 mL 二氯甲烷 (DCM) 和 1 mL 三氟乙酸 (TFA) 中, 室温搅拌 30 min, 将溶剂浓缩干后再加入 3 mL 二氯甲烷和 0.1 mL 三乙胺 (TEA), 搅拌溶解, 室温下加入异氰酸苄酯 (20 mg, 0.15 mmol), 继续反应 1 小时, TLC 显示反应结束 (DCM:MeOH = 10:1, R<sub>f</sub> = 0.5), 直接由柱层析分离制备 (DCM:MeOH = 30:1), 得到目标化合物 **E-Y37**, 为白色固体 (12 mg, 两步收率 23%)。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.45 (s, 1H), 8.64 (t, *J* = 4.9 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.30 (dd, *J* = 12.0, 5.0 Hz, 6H), 7.25 – 7.12 (m, 2H), 7.00 – 6.91 (m, 1H), 6.70 (dd, *J* = 8.6, 3.8 Hz, 1H), 4.69 (d, *J* = 4.9 Hz, 2H), 4.54 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H), 4.28 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 4.10 (s, 2H), 3.28 (t, *J* = 8.8 Hz, 3H), 2.55 (s, 2H). LC-MS: [M+H]<sup>+</sup> = 500.1。



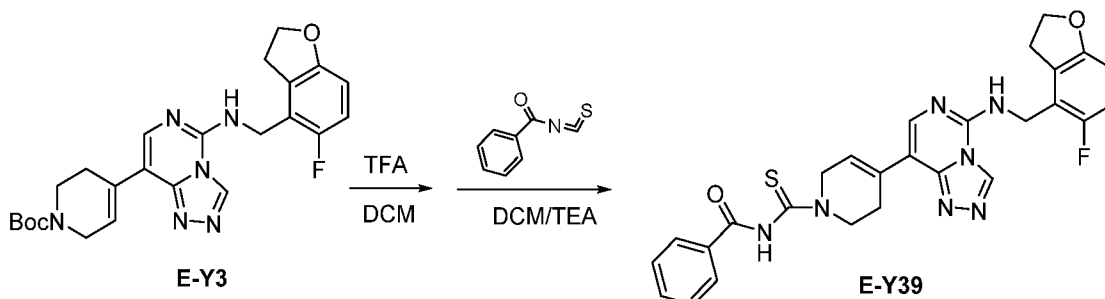
## 实例例 38: 化合物 E-Y38 的合成



将化合物 **E-Y3** (46 mg, 0.1 mmol) 溶解于 3 mL 二氯甲烷 (DCM) 和 1 mL 三氟乙酸 (TFA) 中, 室温搅拌 30 min, 将溶剂浓缩干后再加入 3 mL 二氯甲烷和 0.1 mL 三乙胺 (TEA), 搅拌溶解, 室温下加入对氯苯异氰酸酯 (23 mg, 0.15 mmol), 继续反应 1 小时, TLC 显示反应结束 (DCM:MeOH = 10:1,  $R_f = 0.5$ ), 直接由柱层析分离制备 (DCM:MeOH = 30:1), 得到目标化合物 **E-Y38**, 为白色固体 (18 mg, 两步收率 34%)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.46 (s, 1H), 8.67 (d,  $J = 21.7$  Hz, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.54 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.29 (d,  $J = 8.4$  Hz, 3H), 6.95 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.53 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 4.23 (s, 2H), 3.70 (s, 2H), 3.29 (s, 2H), 2.63 (s, 2H). LC-MS:  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 520.1$ 。

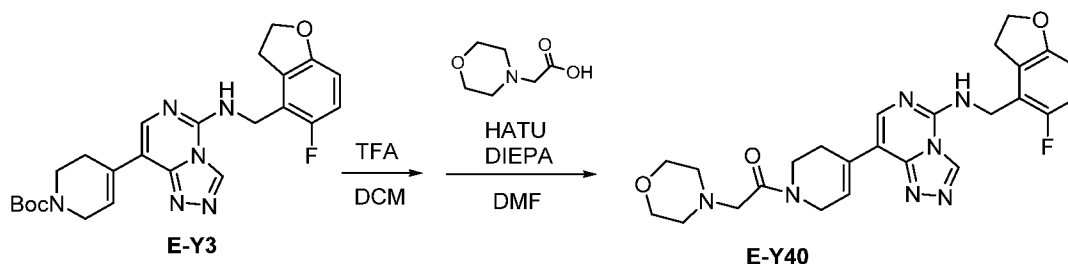
## 实例例 39: 化合物 E-Y39 的合成



将化合物 **E-Y3** (46 mg, 0.1 mmol) 溶解于 3 mL 二氯甲烷 (DCM) 和 1 mL 三氟乙酸 (TFA) 中, 室温搅拌 30 min, 将溶剂浓缩干后再加入 3 mL 二氯甲烷和 0.1 mL 三乙胺 (TEA), 搅拌溶解, 室温下加入苯甲酰基异硫氰酸酯 (24 mg, 0.15 mmol), 继续反应 1 小时, TLC 显示反应结束 (DCM:MeOH = 10:1,  $R_f = 0.5$ ), 直接由柱层析分离制备 (DCM:MeOH = 30:1), 得到目标化合物 **E-Y39**, 为白色固体 (10 mg, 两步收率 19%)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.89 (d,  $J = 17.5$  Hz, 1H), 9.47 (d,  $J = 5.7$  Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.98 (t,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.75 (d,  $J = 25.1$  Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.53 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.21 (s, 1H), 7.01 – 6.91 (m, 1H), 6.79 – 6.63 (m, 1H), 4.76 (s, 1H), 4.70 (d,  $J = 5.0$  Hz, 2H), 4.54 (t,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 4.36 (s, 2H), 3.82 (s, 1H), 3.29 (t,  $J = 8.7$  Hz, 3H), 2.79 (s, 2H). LC-MS:  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 530.1$ 。

## 实例例 40: 化合物 E-Y40 的合成



5

10

15

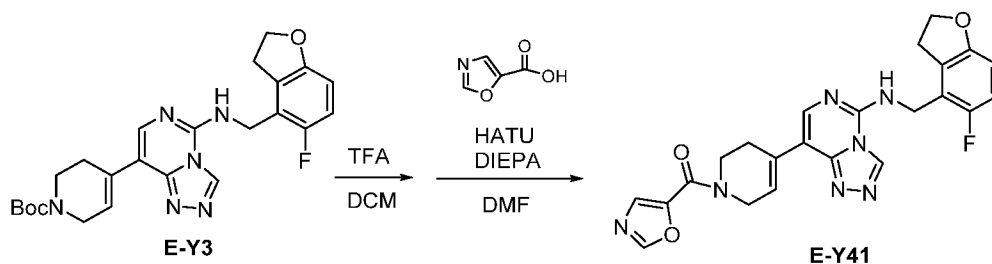
20

25

将化合物 **E-Y3** (46 mg, 0.1 mmol) 溶解于 3 mL 二氯甲烷 (DCM) 和 1 mL 三氟乙酸 (TFA) 中, 室温搅拌 30 min, 将溶剂浓缩干后再加入 1 mL DMF 和 0.1 mL 二异丙基乙胺 (DIEPA), 搅拌溶解, 室温下加入 HATU (CAS 号: 148893-10-1) (76 mg, 0.2 mmol), 吗啉-4-基乙酸 (23 mg, 0.16 mmol), 反应 6 h, TLC 显示反应结束 (DCM:MeOH = 10:1, R<sub>f</sub> = 0.5), 反应液倒入水中, 大量乙酸乙酯萃取, 干燥浓缩, 经柱层析分离制备 (DCM:MeOH = 30:1), 得到目标化合物 **E-Y40**, 为白色固体 (5 mg, 两步收率 10%)。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.48 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.73 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 6.95 (t, *J* = 9.4 Hz, 1H), 6.71 (dd, *J* = 8.6, 3.7 Hz, 1H), 4.70 (m, 2H), 4.54 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.44 (d, *J* = 25.8 Hz, 2H), 4.23 (d, *J* = 30.0 Hz, 2H), 3.96 (m, 2H), 3.78 (m, 2H), 3.61 (m, 2H), 3.44 (m, 2H), 3.29 (m, 2H), 3.17 (m, 2H), 2.67 (m, 2H). LC-MS: [M+H]<sup>+</sup> = 494.2。

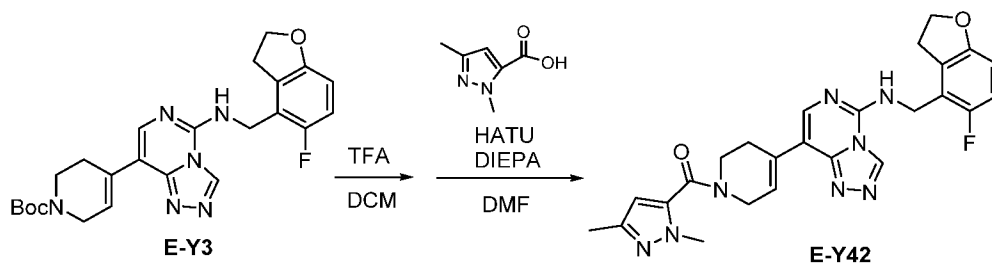
#### 实施例 41: 化合物 **E-Y41** 的合成



将化合物 **E-Y3** (46 mg, 0.1 mmol) 溶解于 3 mL 二氯甲烷 (DCM) 和 1 mL 三氟乙酸 (TFA) 中, 室温搅拌 30 min, 将溶剂浓缩干后再加入 1 mL DMF 和 0.1 mL 二异丙基乙胺 (DIEPA), 搅拌溶解, 室温下加入 HATU (76 mg, 0.2 mmol), 噁唑-5-羧酸 (18 mg, 0.16 mmol), 反应 6 h, TLC 显示反应结束 (DCM:MeOH = 10:1, R<sub>f</sub> = 0.5), 反应液倒入水中, 大量乙酸乙酯萃取, 干燥浓缩, 经柱层析分离制备 (DCM:MeOH = 30:1), 得到目标化合物 **E-Y41**, 为白色固体 (10 mg, 两步收率 22%)。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD-d<sub>4</sub>) δ 9.32 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.91 – 6.81 (m, 1H), 6.66 (dd, *J* = 8.6, 3.9 Hz, 1H), 4.80 (s, 2H), 4.59 (t, *J* = 8.7 Hz, 3H), 4.43 (m, 1H), 4.05 (m, 2H), 3.38 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H), 2.93 – 2.65 (m, 2H). LC-MS: [M+H]<sup>+</sup> = 462.2。

#### 实施例 42: 化合物 **E-Y42** 的合成

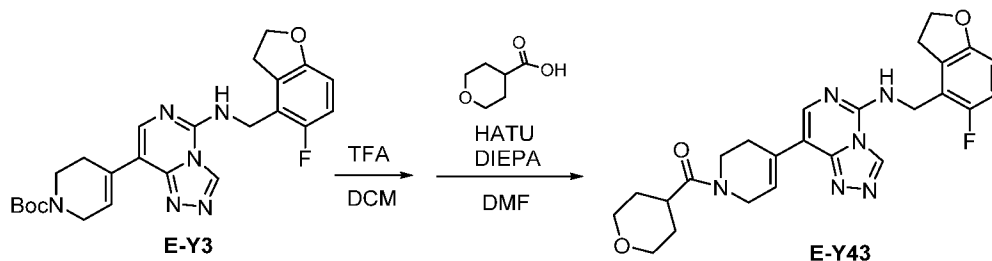


将化合物 **E-Y3** (46 mg, 0.1 mmol) 溶解于 3 mL 二氯甲烷 (DCM) 和 1 mL 三氟乙酸 (TFA) 中, 室温搅拌 30 min, 将溶剂浓缩干后再加入 1 mL DMF 和 0.1 mL 二异丙基乙胺 (DIEPA), 搅拌溶解, 室温下加入 HATU (76 mg, 0.2 mmol), 1,3-二甲基-5-吡唑-5-甲酸 (22 mg, 0.16 mmol), 反应 6 h, TLC 显示反应结束 (DCM:MeOH

= 10:1, Rf = 0.5), 反应液倒入水中, 大量乙酸乙酯萃取, 干燥浓缩, 经柱层析分离制备 (DCM:MeOH = 30:1), 得到目标化合物 **E-Y42**, 为白色固体 (10 mg, 两步收率 19%)。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD-d<sub>4</sub>) δ 9.40 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 6.95 – 6.80 (m, 1H), 6.76 – 6.52 (m, 2H), 6.37 (s, 1H), 4.82 (s, 2H), 4.59 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H), 4.40 (d, *J* = 24.2 Hz, 2H), 4.01 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 3.87 (s, 4H), 3.39 (t, *J* = 8.5 Hz, 2H), 2.72 (s, 2H), 2.28 (s, 3H). LC-MS: [M+H]<sup>+</sup> = 489.2.

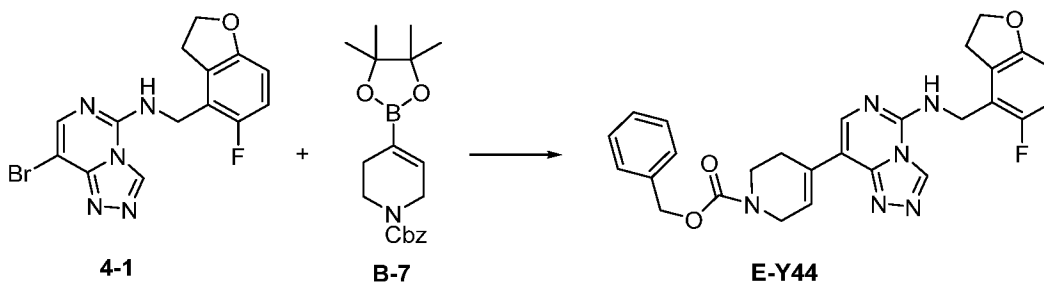
#### 实施例 43: 化合物 **E-Y43** 的合成



将化合物 **E-Y3** (46 mg, 0.1 mmol) 溶解于 3 mL 二氯甲烷 (DCM) 和 1 mL 三氟乙酸 (TFA) 中, 室温搅拌 30 min, 将溶剂浓缩干后再加入 1 mL DMF 和 0.1 mL 二异丙基乙基胺 (DIEPA), 搅拌溶解, 室温下加入 HATU (76 mg, 0.2 mmol), 四氢吡喃-4-甲酸 (21 mg, 0.16 mmol), 反应 6 h, TLC 显示反应结束 (DCM:MeOH = 10:1, Rf = 0.5), 反应液倒入水中, 大量乙酸乙酯萃取, 干燥浓缩, 经柱层析分离制备 (DCM:MeOH = 30:1), 得到目标化合物 **E-Y43**, 为白色固体 (10 mg, 两步收率 21%)。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD-d<sub>4</sub>) δ 9.36 (s, 1H), 7.86 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 6.91 – 6.58 (m, 3H), 4.79 (m, 2H), 4.58 (m, 2H), 4.38 (s, 1H), 4.27 (s, 1H), 3.99 (m, 2H), 3.87 (m, 2H), 3.55 (m, 2H), 3.37 (m, 2H), 3.04 (m, 1H), 2.65 (m, 2H), 1.83 (m, 2H), 1.68 (m, 2H). LC-MS: [M+H]<sup>+</sup> = 479.2.

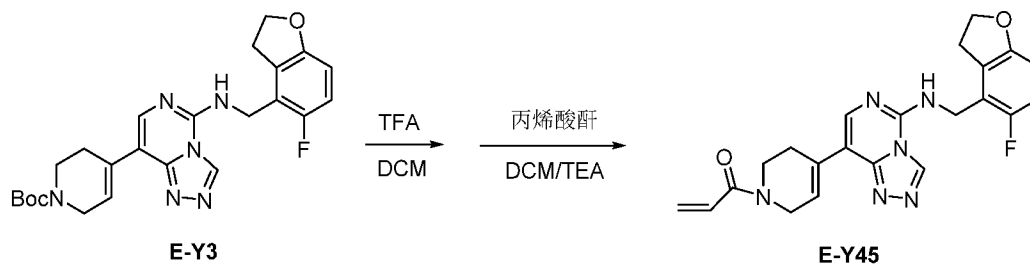
#### 实施例 44: 化合物 **E-Y44** 的合成



将溴代物 **4-1** (72 mg, 0.2 mmol) 溶解于 6 mL 1,4-二氧六环和 2 mL 浓度为 2 M 的 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 水溶液中, 加入硼酸酯 **B-7** (137 mg, 0.4 mmol), Ar 置换保护, 室温下搅拌 10 分钟。加入 10% 氯化烯丙基钯(II)二聚物 (7.3 mg, 0.02 mmol), 20% 2'-二环己基膦基-2,6-二甲氧基-1,1'-联苯基-3-磺酸钠水合物 (21.2 mg, 0.04 mmol), 在 Ar 保护下保持在 90°C 反应 40 分钟, 冷却后减压浓缩, 由柱层析分离制备 (DCM:MeOH = 20:1), 得到目标化合物 **E-Y44**, 为白色固体 (18 mg, 36%)。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.46 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.38 (dd, *J* = 7.5, 4.3 Hz, 6H), 7.24 (s, 1H), 7.03 – 6.88 (m, 1H), 6.70 (dd, *J* = 8.7, 3.9 Hz, 1H), 5.12 (d, *J* = 12.1 Hz, 2H), 4.68 (s, 2H), 4.61 – 4.46 (m, 2H), 4.17 (m, 2H), 3.65 (m, 2H), 3.28 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H), 2.58 (m, 2H). LC-MS: [M+H]<sup>+</sup> = 501.1.

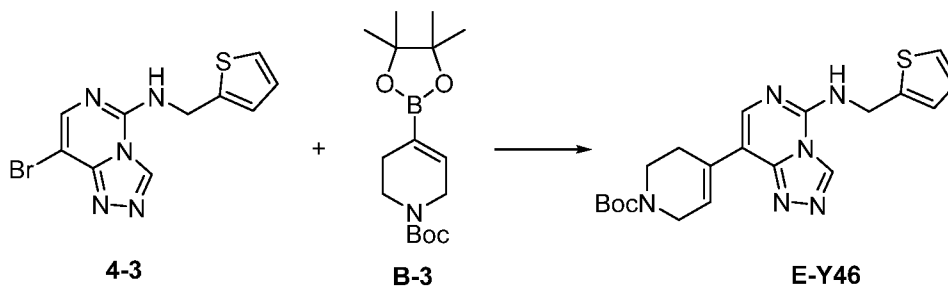
### 实施例 45: 化合物 E-Y45 的合成



将化合物 **E-Y3** (46 mg, 0.1 mmol) 溶解于 3 mL 二氯甲烷 (DCM) 和 1 mL 三氟乙酸 (TFA) 中, 室温搅拌 30 min, 将溶剂浓缩干后再加入 3 mL 二氯甲烷和 0.1 mL 三乙胺 (TEA), 搅拌溶解, 室温下加入丙烯酸酐 (20 mg, 0.15 mmol), 继续反应 1 小时, TLC 显示反应结束 (DCM:MeOH = 10:1,  $R_f = 0.5$ ), 直接由柱层析分离制备 (DCM:MeOH = 30:1), 得到目标化合物 **E-Y45**, 为白色固体 (14 mg, 两步收率 35%)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, MeOH- $d_4$ )  $\delta$  9.38 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 6.94 – 6.80 (m, 2H), 6.79 – 6.68 (m, 1H), 6.65 (dd,  $J = 8.6, 3.9$  Hz, 1H), 6.27 (d,  $J = 16.7$  Hz, 1H), 5.81 (d,  $J = 10.6$  Hz, 1H), 4.81 (s, 2H), 4.59 (t,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 4.37 (m, 2H), 3.92 (m, 2H), 3.38 (m, 2H), 2.68 (m, 2H). LC-MS:  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 421.1$ 。

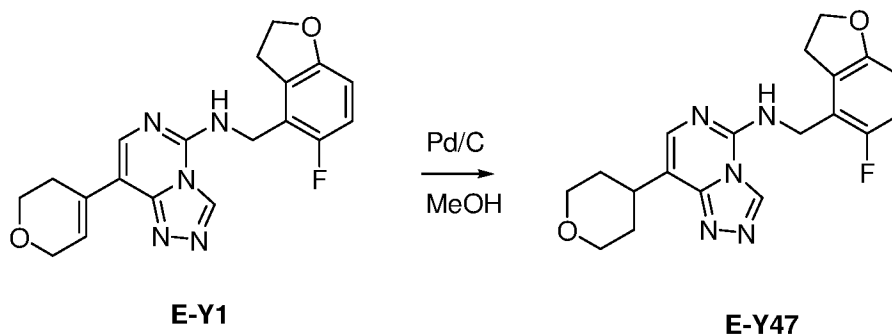
### 实施例 46: 化合物 E-Y46 的合成



将溴代物 **4-3** (62 mg, 0.2 mmol) 溶解于 6 mL 1,4-二氧六环和 2 mL 浓度为 2 M 的  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  水溶液中, 加入硼酸酯 **B-3** (123 mg, 0.4 mmol), Ar 置换保护, 室温下搅拌 10 分钟。加入 10% 氯化烯丙基钯(II)二聚物 (7.3 mg, 0.02 mmol), 20% 2'-二环己基膦基-2,6-二甲氧基-1,1'-联苯基-3-磺酸钠水合物 (21.2 mg, 0.04 mmol), 在 Ar 保护下保持在 90°C 反应 40 分钟, 冷却后减压浓缩, 由柱层析分离制备 (DCM:MeOH = 20:1), 得到目标化合物 **E-Y46**, 为白色固体 (32 mg, 40%)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, MeOD- $d_4$ )  $\delta$  9.43 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.16 (m, 1H), 6.99 (m, 2H), 4.91 (s, 2H), 4.08 (m, 2H), 3.57 (m, 2H), 2.78 (m, 2H), 1.44 (s, 9H). LC-MS:  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 412.1$ 。

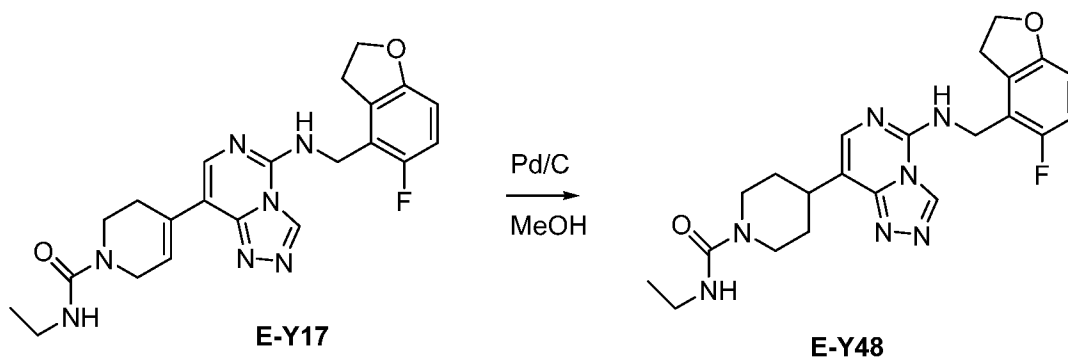
### 实施例 47: 化合物 E-Y47 的合成



化合物 **E-Y1** (10 mg) 溶解于 2 mL 甲醇中, 加入 10% Pd/C (5 mg) 室温下反应 6 小时, 过滤, 柱层析分离制备 (DCM:MeOH = 20:1), 得到目标化合物 **E-Y47**, 为白色固体 (8 mg, 80%)。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD-d<sub>4</sub>) δ 9.33 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 6.93 – 6.80 (m, 1H), 6.66 (dd, *J* = 8.7, 3.8 Hz, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.59 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H), 4.09 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 3.71 – 3.57 (m, 2H), 3.38 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H), 3.21 (m, 1H), 1.96 (m, 4H). LC-MS: [M+H]<sup>+</sup> = 370.1。

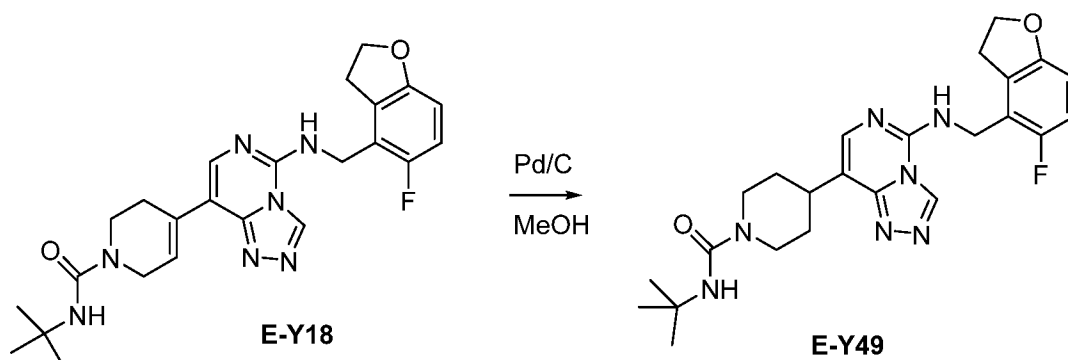
#### 实施例 48: 化合物 **E-Y48** 的合成



化合物 **E-Y17** (10 mg) 溶解于 2 mL 甲醇中, 加入 10% Pd/C (5 mg) 室温下反应 6 小时, 过滤, 柱层析分离制备 (DCM:MeOH = 20:1), 得到目标化合物 **E-Y48**, 为白色固体 (5 mg, 50%)。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD-d<sub>4</sub>) δ 9.27 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 6.99 – 6.77 (m, 1H), 6.66 (dd, *J* = 8.5, 3.7 Hz, 1H), 4.76 (s, 2H), 4.59 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H), 4.20 (m, 2H), 3.37 (m, 2H), 3.23 (dd, *J* = 14.2, 7.1 Hz, 2H), 2.96 (t, *J* = 11.7 Hz, 2H), 2.04 (m, 4H), 1.15 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). LC-MS: [M+H]<sup>+</sup> = 440.2。

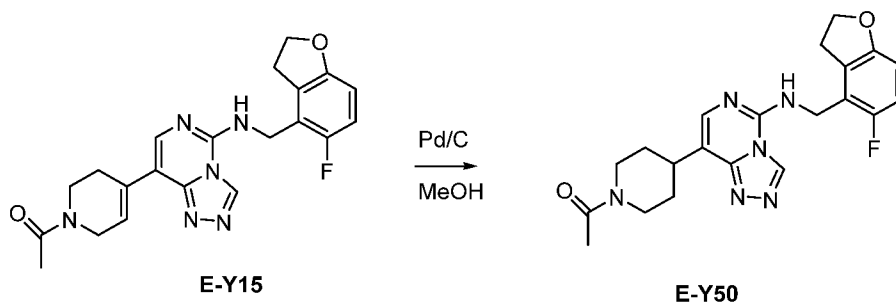
#### 实施例 49: 化合物 **E-Y49** 的合成



化合物 **E-Y18** (10 mg) 溶解于 2 mL 甲醇中, 加入 10% Pd/C (5 mg) 室温下反应 6 小时, 过滤, 柱层析分离制备 (DCM:MeOH = 20:1), 得到目标化合物 **E-Y49**, 为白色固体 (6 mg, 60%)。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.40 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.02 – 6.87 (m, 1H), 6.70 (dd, *J* = 8.6, 3.9 Hz, 1H), 4.64 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 4.54 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.10 (d, *J* = 12.9 Hz, 2H), 3.29 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H), 2.96 (s, 1H), 2.77 – 2.64 (m, 2H), 1.90 – 1.68 (m, 4H), 1.27 (s, 9H). LC-MS: [M+H]<sup>+</sup> = 468.2。

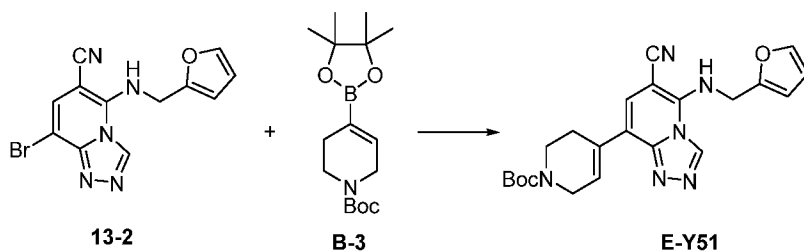
#### 实施例 50: 化合物 **E-Y50** 的合成



化合物 **E-Y15** (10 mg) 溶解于 2 mL 甲醇中, 加入 10% Pd/C (5 mg) 室温下反应 6 小时, 过滤, 柱层析分离制备 (DCM:MeOH = 20:1), 得到目标化合物 **E-Y50**, 为白色固体 (7 mg, 72%)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, MeOD)  $\delta$  9.28 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 6.92 – 6.78 (m, 1H), 6.66 (dd,  $J = 8.7, 3.9$  Hz, 1H), 4.77 (s, 2H), 4.71 (m, 1H), 4.59 (t,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 4.09 (m, 1H), 3.37 (t,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 3.30 – 3.14 (m, 1H), 2.80 (m, 1H), 2.25 – 2.18 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.06 (m, 2H), 1.91 (m, 1H), 1.81 (m, 1H). LC-MS:  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 411.2$ 。

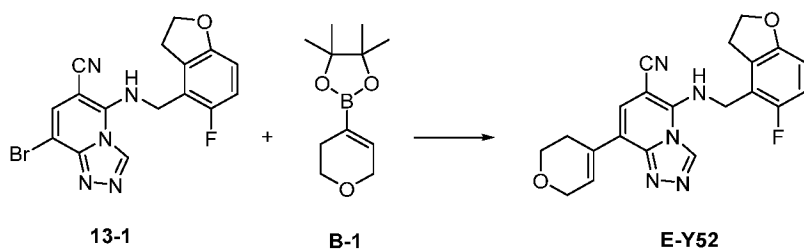
**实施例 51:** 化合物 **E-Y51** 的合成



将溴代物 **13-2** (63 mg, 0.2 mmol) 溶解于 6 mL 1,4-二氧六环和 2 mL 浓度为 2 M 的  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  水溶液中, 加入硼酸酯 **B-3** (123 mg, 0.4 mmol), Ar 置换保护, 室温下搅拌 10 分钟。加入 10% 氯化烯丙基钯(II)二聚物 (7.3 mg, 0.02 mmol), 20% 2'-二环己基膦基-2,6-二甲氧基-1,1'-联苯基-3-磺酸钠水合物 (21.2 mg, 0.04 mmol), 在 Ar 保护下保持在 90°C 反应 40 分钟, 冷却后减压浓缩, 由柱层析分离制备 (DCM:MeOH = 20:1), 得到目标化合物 **E-Y51**, 为白色固体 (17 mg, 20%)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, MeOD- $d_4$ )  $\delta$  9.48 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.47 (m, 2H), 5.08 (s, 2H), 4.18 (m, 2H), 3.72 (m, 2H), 2.62 (m, 2H), 1.48 (s, 9H). LC-MS:  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 421.2$ 。

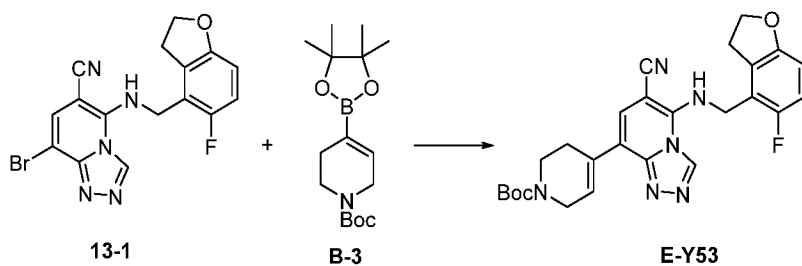
**实施例 52:** 化合物 **E-Y52** 的合成



将溴代物 **13-1** (77 mg, 0.2 mmol) 溶解于 6 mL 1,4-二氧六环和 2 mL 浓度为 2 M 的  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  水溶液中, 加入硼酸酯 **B-1** (84 mg, 0.4 mmol), Ar 置换保护, 室温下搅拌 10 分钟。加入 10% 氯化烯丙基钯(II)二聚物 (7.3 mg, 0.02 mmol), 20% 2'-二环己基膦基-2,6-二甲氧基-1,1'-联苯基-3-磺酸钠水合物 (21.2 mg, 0.04 mmol), 在 Ar 保护下保持在 90°C 反应 40 分钟, 冷却后减压浓缩, 由柱层析分离制备 (DCM:MeOH =

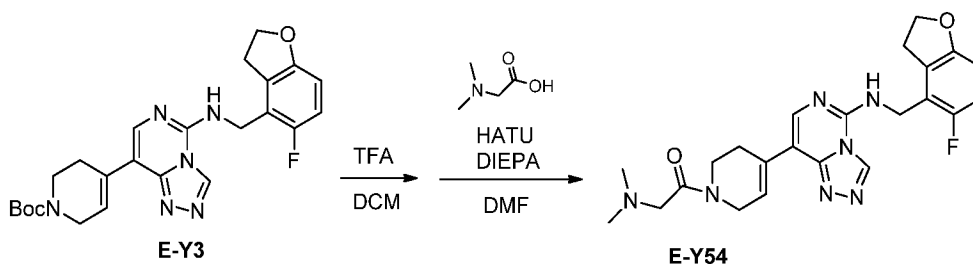
20:1), 得到目标化合物 **E-Y52**, 为白色固体 (20 mg, 21%)。LC-MS:  $[M+H]^+ = 392.2$ 。

### 实施例 53: 化合物 **E-Y53** 的合成



将溴代物 **13-1** (77 mg, 0.2 mmol) 溶解于 6 mL 1,4-二氧六环和 2 mL 浓度为 2 M 的  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  水溶液中, 加入硼酸酯 **B-3** (123 mg, 0.4 mmol), Ar 置换保护, 室温下搅拌 10 分钟。加入 10% 氯化烯丙基钯(II)二聚物 (7.3 mg, 0.02 mmol), 20% 2'-二环己基膦基-2,6-二甲氧基-1,1'-联苯基-3-磺酸钠水合物 (21.2 mg, 0.04 mmol), 在 Ar 保护下保持在 90°C 反应 40 分钟, 冷却后减压浓缩, 由柱层析分离制备 (DCM:MeOH = 20:1), 得到目标化合物 **E-Y53**, 为白色固体 (13 mg, 14%)。LC-MS:  $[M+H]^+ = 491.2$ 。

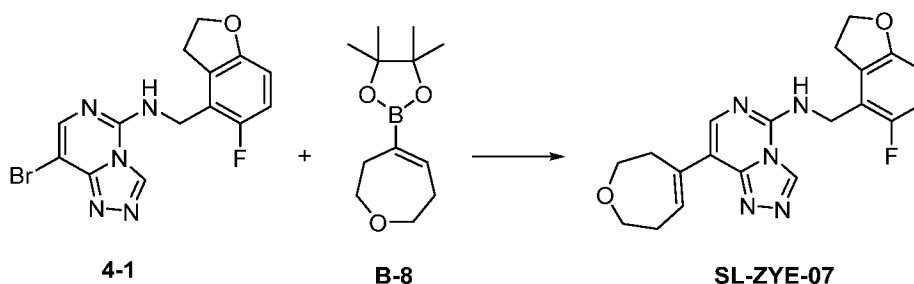
### 实施例 54: 化合物 **E-Y54** 的合成



将化合物 **E-Y3** (46 mg, 0.1 mmol) 溶解于 3 mL 二氯甲烷 (DCM) 和 1 mL 三氟乙酸 (TFA) 中, 室温搅拌 30 min, 将溶剂浓缩干后再加入 1 mL DMF 和 0.1 mL 二异丙基乙胺 (DIEPA), 搅拌溶解, 室温下加入 HATU (76 mg, 0.2 mmol),  $N,N$ -二甲基甘氨酸 (17 mg, 0.16 mmol), 反应 1 h, TLC 显示反应结束, 反应液倒入水中, 大量乙酸乙酯萃取, 干燥浓缩, 经柱层析分离制备, 得到目标化合物 **E-Y54** (6 mg)。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  9.54 (d,  $J = 3.3$  Hz, 1H), 8.79 (s, 1H), 7.70 (d,  $J = 6.1$  Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.95 (t,  $J = 9.4$  Hz, 1H), 6.70 (dd,  $J = 8.5, 3.7$  Hz, 1H), 4.69 (d,  $J = 4.6$  Hz, 2H), 4.53 (t,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 4.24 (d,  $J = 41.1$  Hz, 2H), 3.71 (s, 2H), 3.48 (s, 2H), 3.29 (t,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 2.60 (d,  $J = 38.4$  Hz, 2H), 2.37 (s, 6H). LC-MS:  $[M+H]^+ = 452.2$ 。

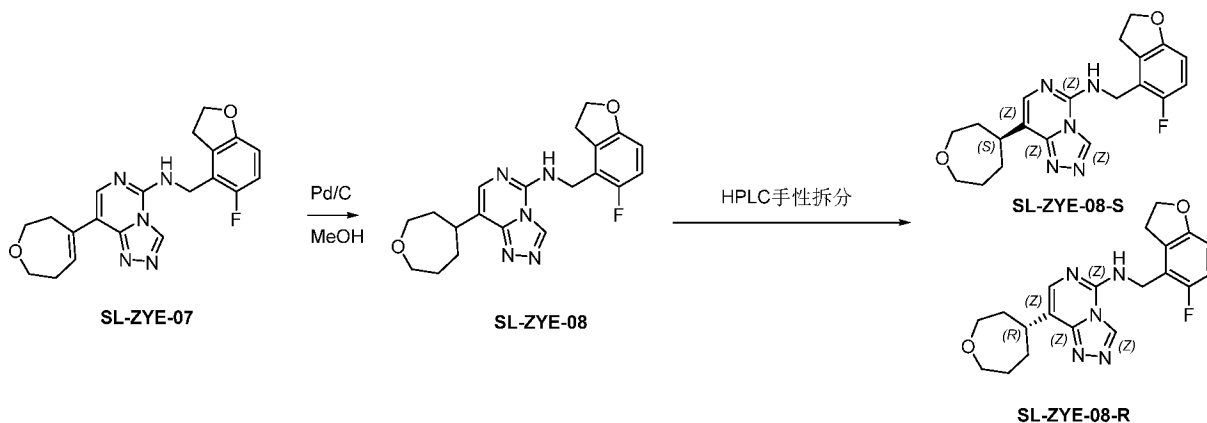
### 实施例 55: 化合物 **SL-ZYE-07** 的合成



将溴代物 **4-1** (72 mg, 0.2 mmol) 溶解于 6 mL 1,4-二氧六环和 2 mL 浓度为 2 M 的  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  水溶液中, 加入硼酸酯 **B-8** (89 mg, 0.4 mmol), Ar 置换保护, 室温下搅拌 10

分钟。加入 10% 氯化烯丙基钯(II)二聚物 (7.3 mg, 0.02 mmol), 20% 2'-二环己基膦基-2,6-二甲氧基-1,1'-联苯基-3-磺酸钠水合物 (21.2 mg, 0.04 mmol), 在 Ar 保护下保持在 90°C 反应 40 分钟, 冷却后减压浓缩, 由柱层析分离制备 (DCM:MeOH = 20:1), 得到目标化合物 SL-ZYE-07 (47 mg, 62%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.39 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 6.91 (t, *J* = 9.3 Hz, 1H), 6.69 (m, 2H), 4.65 (d, *J* = 3.8 Hz, 2H), 4.51 (t, *J* = 8.5 Hz, 2H), 3.71 (m, 2H), 3.62 (m, 2H), 3.26 (m, 2H), 2.79 (m, 2H), 2.45 (m, 2H). LC-MS: [M+H]<sup>+</sup> = 382.2。

实施例 56: 化合物 SL-ZYE-08, SL-ZYE-08-S, SL-ZYE-08-R 的合成

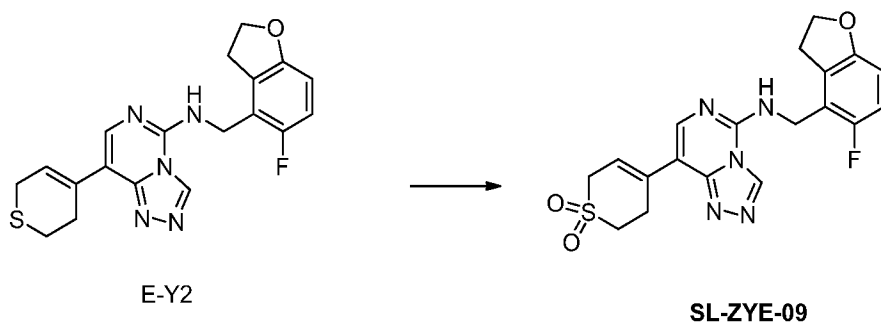


化合物 SL-ZYE-07 (10 mg) 溶解于 2 mL 甲醇中, 加入 10% Pd/C (5 mg) 室温下反应 6 小时, 过滤, 柱层析分离制备 (DCM:MeOH = 20:1), 得到目标化合物 SL-ZYE-08 (8 mg, 82%)。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>+MeOD-d<sub>4</sub>) δ 9.05 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 6.82 – 6.64 (m, 1H), 6.56 (dd, *J* = 8.6, 3.9 Hz, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.52 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H), 3.91 – 3.77 (m, 2H), 3.69 (ddd, *J* = 19.0, 10.7, 6.3 Hz, 2H), 3.27 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H), 3.16 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 2.05 – 1.91 (m, 4H), 1.84 (dd, *J* = 9.0, 5.1 Hz, 2H). LC-MS: [M+H]<sup>+</sup> = 384.2。

SL-ZYE-08 可进一步通过手性色谱柱分离获得一对光学纯的化合物 SL-ZYE-08-S 和 SL-ZYE-08-R, 分离条件为: (手性柱: Chiralcel OD-3, 4.6mm x 250mm, particle size: 3 μm, 流动相: 正己烷:异丙醇 = 50:50, 流速 = 1ml/min, 得到两个流分, 流分 1(R<sub>t</sub> = 17.085 分钟); 流分 2(R<sub>t</sub> = 18.627 分钟)。所述手性色谱柱分离方法为本领域技术人员已知的常规方法。

实施例 57: 化合物 SL-ZYE-09 的合成



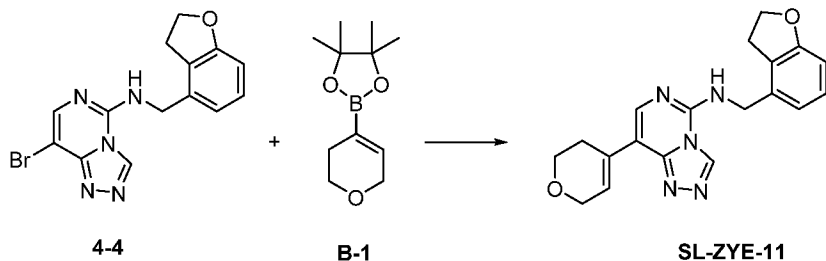
将 E-Y2 (5 mg) 溶解于 1 mL 二氯甲烷中, 加入 mCPBA (间氯过氧苯甲酸) (2 mg),



Ar 置换保护，室温下搅拌 120 分钟。减压浓缩，由柱层析分离制备，得到目标化合物 SL-ZYE-09 (2 mg)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  9.46 (s, 1H), 8.70 (t,  $J = 5.1$  Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.12 (t,  $J = 4.6$  Hz, 1H), 7.01 – 6.85 (m, 1H), 6.70 (dd,  $J = 8.7, 3.9$  Hz, 1H), 4.69 (d,  $J = 4.9$  Hz, 2H), 4.54 (t,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.37 (t,  $J = 6.2$  Hz, 2H), 3.28 (t,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 3.17 (d,  $J = 5.3$  Hz, 2H). LC-MS:  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 416.1$ 。

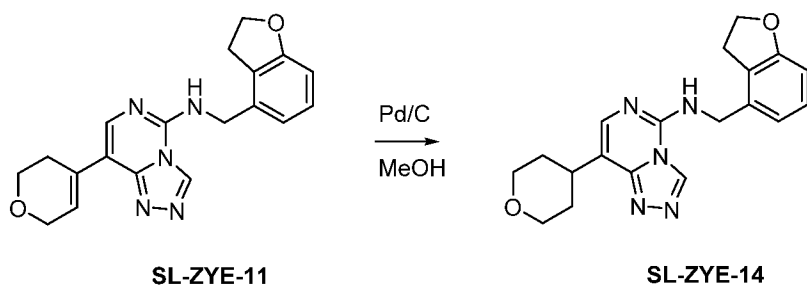
实施例 58: 化合物 SL-ZYE-11 的合成



将溴代物 4-4 (69 mg, 0.2 mmol) 溶解于 6 mL 1,4-二氧六环和 2 mL 浓度为 2 M 的  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  水溶液中，加入硼酸酯 B-1 (84 mg, 0.4 mmol)，Ar 置换保护，室温下搅拌 10 分钟。加入 10% 氯化烯丙基钯(II)二聚物 (7.3 mg, 0.02 mmol)，20% 2'-二环己基膦基-2,6-二甲氧基-1,1'-联苯基-3-磺酸钠水合物 (21.2 mg, 0.04 mmol)，在 Ar 保护下保持在 90 °C 反应 40 分钟，冷却后减压浓缩，由柱层析分离制备 (DCM:MeOH = 20:1)，得到目标化合物 SL-ZYE-11 (17mg)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3+\text{MeOD-d}_4$ )  $\delta$  9.08 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.02 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 6.79 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 6.66 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 4.53 (t,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 4.35 (s, 2H), 3.92 (t,  $J = 5.3$  Hz, 2H), 3.30 (s, 2H), 3.19 (t,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 2.53 (s, 2H). LC-MS:  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 350.2$ 。

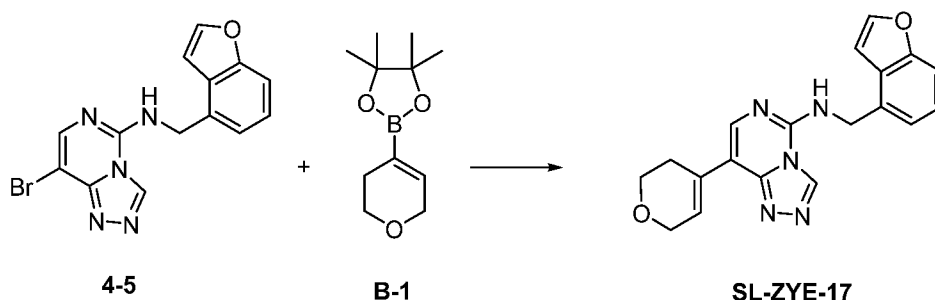
实施例 59: 化合物 SL-ZYE-14 的合成



化合物 SL-ZYE-11 (10 mg) 溶解于 2 mL 甲醇中，加入 10% Pd/C (5 mg) 室温下反应 6 小时，过滤，柱层析分离制备 (DCM:MeOH = 20:1)，得到目标化合物 SL-ZYE-14 (5 mg)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  9.41 (s, 1H), 8.55 (t,  $J = 5.4$  Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.06 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 6.85 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 6.69 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 4.63 (d,  $J = 5.3$  Hz, 2H), 4.54 (t,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 3.96 (dd,  $J = 10.8, 3.6$  Hz, 2H), 3.51 – 3.44 (m, 2H), 3.22 (t,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 3.09 (ddd,  $J = 15.4, 7.9, 3.7$  Hz, 1H), 2.01 – 1.87 (m, 2H), 1.82 (d,  $J = 12.5$  Hz, 2H). LC-MS:  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 352.2$ 。

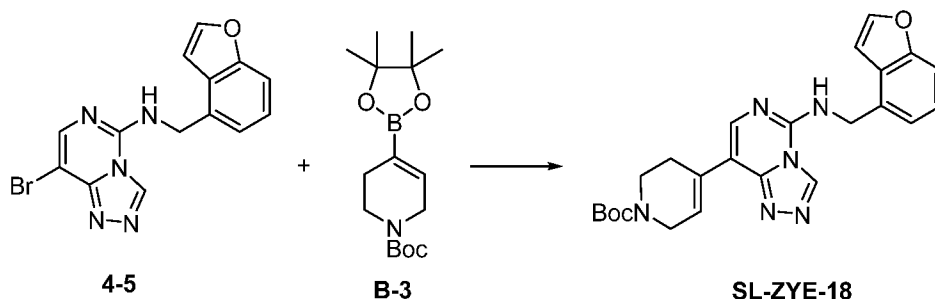
## 实施例 60: 化合物 SL-ZYE-17 的合成



将溴代物 4-5 (68 mg, 0.2 mmol) 溶解于 6 mL 1,4-二氧六环和 2 mL 浓度为 2 M 的  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  水溶液中, 加入硼酸酯 B-1 (84 mg, 0.4 mmol), Ar 置换保护, 室温下搅拌 10 分钟。加入 10% 氯化烯丙基钯(II)二聚物 (7.3 mg, 0.02 mmol), 20% 2'-二环己基膦基-2,6-二甲氧基-1,1'-联苯基-3-磺酸钠水合物 (21.2 mg, 0.04 mmol), 在 Ar 保护下保持在  $90^\circ\text{C}$  反应 40 分钟, 冷却后减压浓缩, 由柱层析分离制备 (DCM:MeOH = 20:1), 得到目标化合物 SL-ZYE-17 (17 mg)。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, MeOD- $d_4$ )  $\delta$  9.26 (s, 1H), 7.78 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.47 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.30 (d,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 7.08 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.39 (d,  $J = 2.6$  Hz, 2H), 3.98 (t,  $J = 5.5$  Hz, 2H), 2.63 (s, 2H). LC-MS:  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 348.1$ 。

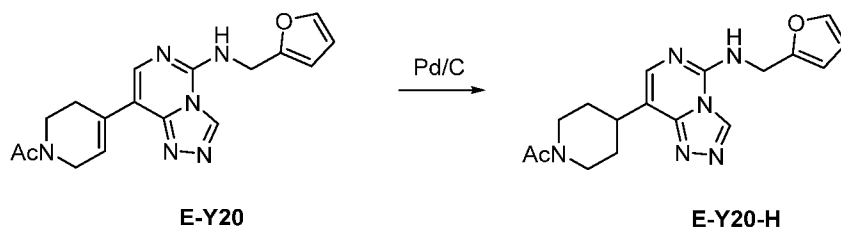
## 实施例 61: 化合物 SL-ZYE-18 的合成



将溴代物 4-5 (68 mg, 0.2 mmol) 溶解于 6 mL 1,4-二氧六环和 2 mL 浓度为 2 M 的  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  水溶液中, 加入硼酸酯 B-3 (123 mg, 0.4 mmol), Ar 置换保护, 室温下搅拌 10 分钟。加入 10% 氯化烯丙基钯(II)二聚物 (7.3 mg, 0.02 mmol), 20% 2'-二环己基膦基-2,6-二甲氧基-1,1'-联苯基-3-磺酸钠水合物 (21.2 mg, 0.04 mmol), 在 Ar 保护下保持在  $90^\circ\text{C}$  反应 40 分钟, 冷却后减压浓缩, 由柱层析分离制备 (DCM:MeOH = 20:1), 得到目标化合物 SL-ZYE-18 (15 mg)。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.77 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.67 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.31 – 7.29 (m, 4H), 6.90 (s, 1H), 5.08 (d,  $J = 5.3$  Hz, 2H), 4.18 (s, 2H), 3.70 (s, 2H), 2.64 (s, 2H), 1.51 (s, 9H). LC-MS:  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 447.1$ 。

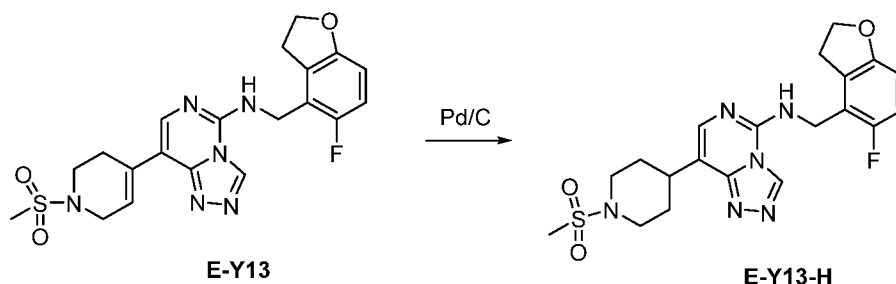
## 实施例 62: 化合物 E-Y20-H 的合成



化合物 E-Y20 (10 mg) 溶解于 2 mL 甲醇中, 加入 10% Pd/C (3 mg) 室温下反应 6 小时, 过滤, 柱层析分离制备 (DCM:MeOH = 20:1), 得到目标化合物 E-Y20-H (4 mg, 40%)。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD-d<sub>4</sub>) δ 9.23 (s, 1H), 7.57 (d, *J* = 0.7 Hz, 1H), 7.47 (dd, *J* = 1.8, 0.9 Hz, 1H), 6.42 – 6.36 (m, 2H), 4.77 (s, 2H), 4.73 (m, 1H), 4.09 (m, 1H), 3.35 – 3.17 (m, 2H), 2.80 (dd, *J* = 12.9, 10.2 Hz, 1H), 2.24 – 2.18 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.07 (m, 1H), 1.87 (m, 2H). LC-MS: [M+H]<sup>+</sup> = 341.1。

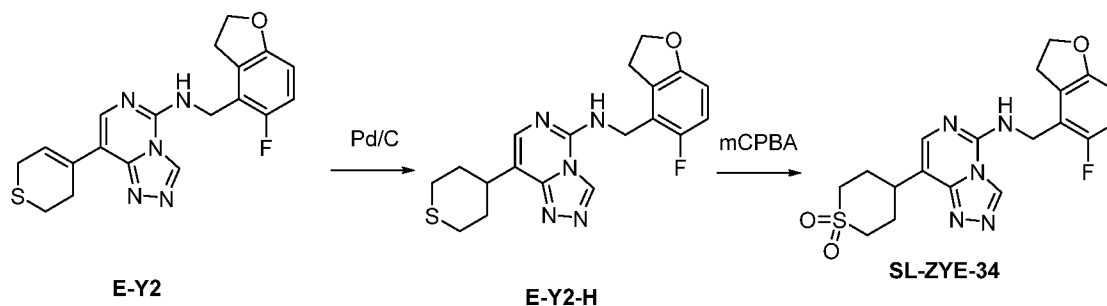
实施例 63: 化合物 E-Y13-H 的合成



化合物 E-Y13 (10 mg) 溶解于 2 mL 甲醇中, 加入 10% Pd/C (5 mg) 室温下反应 6 小时, 过滤, 柱层析分离制备 (DCM:MeOH = 20:1), 得到目标化合物 E-Y13-H (7 mg, 71%)。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.41 (s, 1H), 8.48 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.98 – 6.90 (m, 1H), 6.70 (dd, *J* = 8.6, 3.9 Hz, 1H), 4.64 (d, *J* = 5.0 Hz, 2H), 4.54 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H), 3.69 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 3.29 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H), 3.01 (m, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.85 (dd, *J* = 8.7, 6.0 Hz, 2H), 2.07 – 1.85 (m, 4H). LC-MS: [M+H]<sup>+</sup> = 447.2。

实施例 64: 化合物 E-Y2-H 与 SL-ZYE-34 的合成



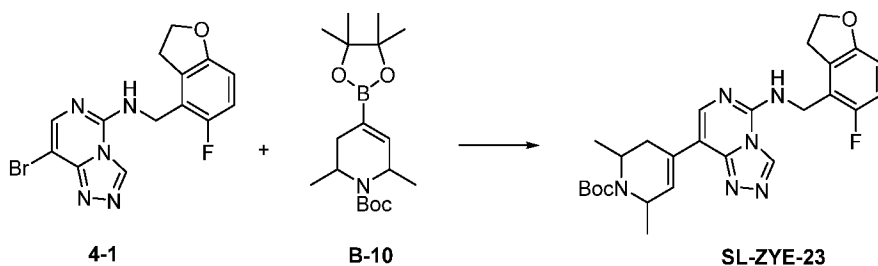
化合物 E-Y2 (10 mg) 溶解于 2 mL 甲醇中, 加入 10% Pd/C (5 mg) 室温下反应 6 小时, 过滤, 旋干溶剂得到 E-Y2-H, LC-MS: [M+H]<sup>+</sup> = 386.1。

将 5 mg E-Y2-H 溶于 1 mL 二氯甲烷溶液, 往溶液中加入 mCPBA (5 mg), 室温反应 3 小时, 柱层析分离制备, 得到目标化合物 SL-ZYE-34 (1.5 mg)。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD-d<sub>4</sub>) δ 9.27 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 6.92 – 6.78 (m, 1H), 6.65 (dd,

$J = 8.6, 3.7$  Hz, 1H), 4.76 (s, 2H), 4.59 (t,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 3.45 – 3.33 (m, 5H), 3.17 (d,  $J = 11.8$  Hz, 2H), 2.55 – 2.33 (m, 4H). LC-MS:  $[M+H]^+ = 418.2$ 。

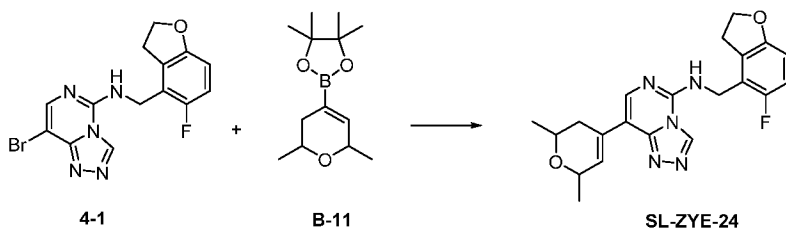
实施例 65: 化合物 SL-ZYE-23 的合成



5 将溴代物 4-1 (72 mg, 0.2 mmol) 溶解于 6 mL 1,4-二氧六环和 2 mL 浓度为 2 M 的  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  水溶液中, 加入硼酸酯 B-10 (101 mg, 0.4 mmol), Ar 置换保护, 室温下搅拌 10 分钟。加入 10% 氯化烯丙基钯(II)二聚物 (7.3 mg, 0.02 mmol), 20% 2'-二环己基膦基-2,6-二甲氧基-1,1'-联苯基-3-磺酸钠水合物 (21.2 mg, 0.04 mmol), 在 Ar 保护下保持  
10 在 90°C 反应 40 分钟, 冷却后减压浓缩, 由柱层析分离制备 (DCM:MeOH = 20:1), 得到目标化合物 SL-ZYE-23 (14 mg)。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  9.46 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.00 – 6.87 (m, 1H), 6.70 (dd,  $J = 8.7, 3.8$  Hz, 2H), 4.70 (d,  $J = 4.8$  Hz, 2H), 4.54 (t,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 4.30 (d,  $J = 5.7$  Hz, 2H), 3.27 (t,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 2.68 (s, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.29 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H), 1.09 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H). LC-MS:  $[M+H]^+ = 495.3$ 。

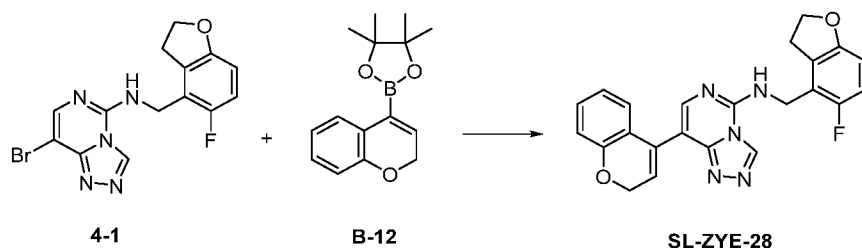
15 实施例 66: 化合物 SL-ZYE-24 的合成



20 将溴代物 4-1 (72 mg, 0.2 mmol) 溶解于 6 mL 1,4-二氧六环和 2 mL 浓度为 2 M 的  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  水溶液中, 加入硼酸酯 B-11 (95 mg, 0.4 mmol), Ar 置换保护, 室温下搅拌 10 分钟。加入 10% 氯化烯丙基钯(II)二聚物 (7.3 mg, 0.02 mmol), 20% 2'-二环己基膦基-2,6-二甲氧基-1,1'-联苯基-3-磺酸钠水合物 (21.2 mg, 0.04 mmol), 在 Ar 保护下保持  
20 在 90°C 反应 40 分钟, 冷却后减压浓缩, 由柱层析分离制备 (DCM:MeOH = 20:1), 得到目标化合物 SL-ZYE-24 (21 mg)。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.93 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.88 – 6.70 (m, 1H), 6.61 (dd,  $J = 8.7, 4.0$  Hz, 1H), 6.35 (s, 1H), 4.79 (d,  $J = 5.5$  Hz, 2H), 4.61 (t,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 4.51 (s, 1H), 3.94 – 3.82 (m, 1H), 3.50 (m, 1H), 3.38 (t,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 2.45 (t,  $J = 16.4$  Hz, 2H), 1.38 (d,  $J = 6.2$  Hz, 3H), 1.35 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H). LC-MS:  $[M+H]^+ = 396.2$ 。

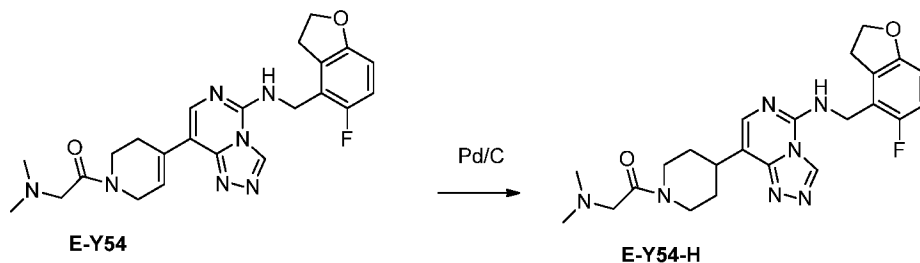
25 实施例 67: 化合物 SL-ZYE-28 的合成



将溴代物 4-1 (72 mg, 0.2 mmol) 溶解于 6 mL 1,4-二氧六环和 2 mL 浓度为 2 M 的  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  水溶液中, 加入硼酸酯 B-12 (103 mg, 0.4 mmol), Ar 置换保护, 室温下搅拌 10 分钟。加入 10% 氯化烯丙基钯(II)二聚物 (7.3 mg, 0.02 mmol), 20% 2'-二环己基膦基-2,6-二甲氧基-1,1'-联苯基-3-磺酸钠水合物 (21.2 mg, 0.04 mmol), 在 Ar 保护下保持在 90°C 反应 40 分钟, 冷却后减压浓缩, 由柱层析分离制备 (DCM:MeOH = 20:1), 得到目标化合物 SL-ZYE-28 (27 mg, 32%)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{MeOD-d}_4$ )  $\delta$  9.44 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.23 – 7.14 (m, 1H), 6.94 – 6.79 (m, 4H), 6.68 (dd,  $J = 8.6, 3.9$  Hz, 1H), 6.17 (t,  $J = 3.9$  Hz, 1H), 4.92 (d,  $J = 3.9$  Hz, 2H), 4.88 (s, 2H), 4.61 (t,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 3.43 (t,  $J = 8.7$  Hz, 2H). LC-MS:  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 416.2$ 。

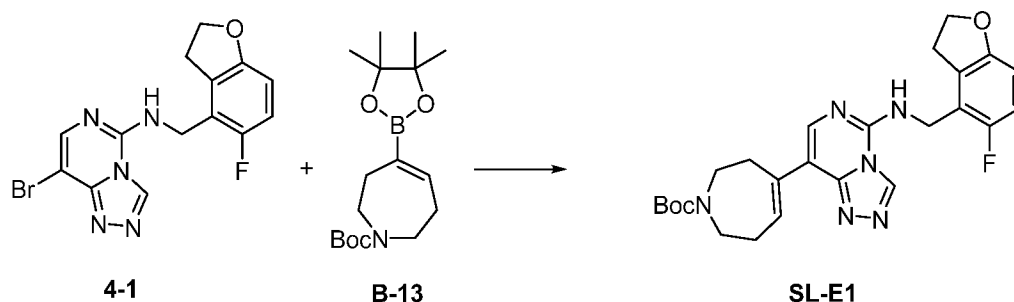
实施例 68: 化合物 E-Y54-H 的合成



化合物 E-Y54 (10 mg) 溶解于 2 mL 甲醇中, 加入 10% Pd/C (5 mg) 室温下反应 6 小时, 过滤, 柱层析分离制备 (DCM:MeOH = 20:1), 得到目标化合物 E-Y54-H (5 mg)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{MeOD-d}_4$ )  $\delta$  9.27 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 6.91 – 6.81 (m, 1H), 6.65 (dd,  $J = 8.6, 3.9$  Hz, 1H), 4.76 (s, 2H), 4.70 (d,  $J = 13.5$  Hz, 1H), 4.58 (t,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 4.10 (d,  $J = 13.9$  Hz, 1H), 3.60 (dd,  $J = 16.9, 6.6$  Hz, 2H), 3.36 (dd,  $J = 10.0, 7.6$  Hz, 2H), 3.25 (d,  $J = 16.0$  Hz, 2H), 2.84 (m, 1H), 2.52 (s, 6H), 2.07 (m, 2H), 1.91 (m, 2H). LC-MS:  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 454.2$ 。

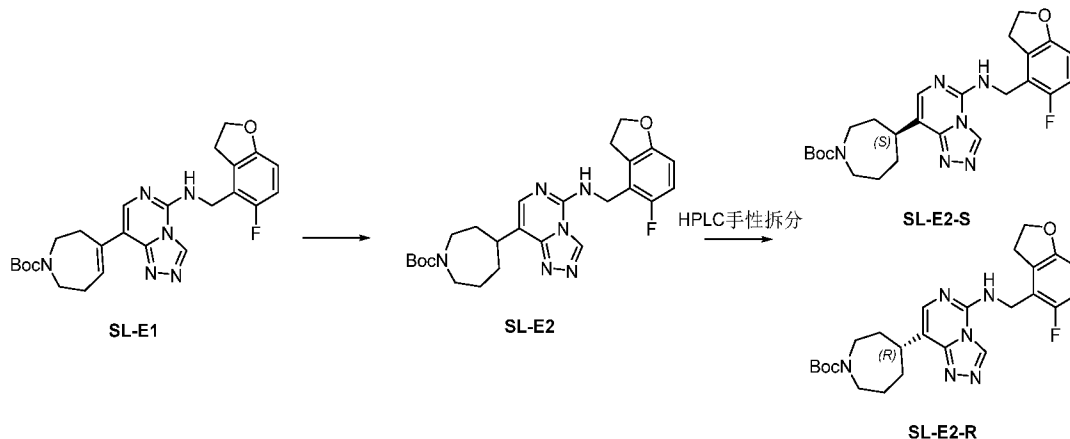
实施例 69: 化合物 SL-E1 的合成



将溴代物 4-1 (36 mg, 0.1 mmol) 溶解于 6 mL 1,4-二氧六环和 2 mL 浓度为 2 M 的  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  水溶液中, 加入硼酸酯 B-13 (64 mg, 0.2 mmol), Ar 置换保护, 室温下搅拌 10

分钟。加入 10% 氯化烯丙基钯(II)二聚物 (3.5 mg, 0.01 mmol), 20% 2'-二环己基膦基-2,6-二甲氧基-1,1'-联苯基-3-磺酸钠水合物 (11 mg, 0.02 mmol), 在 Ar 保护下保持在 90°C 反应 40 分钟, 冷却后减压浓缩, 由柱层析分离制备得到目标化合物 SL-E1 (11 mg)。LC-MS:  $[M+H]^+ = 481.2$ 。

5 实施例 70: 化合物 SL-E2 的合成

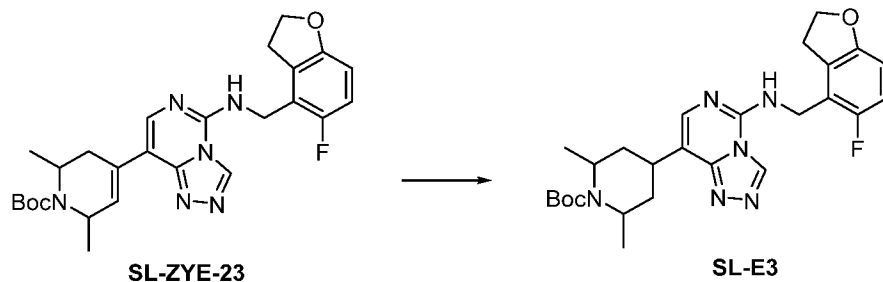


化合物 SL-E1 (10 mg) 溶解于 2 mL 甲醇中, 加入 10% Pd/C (5 mg) 室温下反应 6 小时, 过滤, 柱层析分离制备, 得到目标化合物 SL-E2 (7 mg)。LC-MS:  $[M+H]^+ = 483.2$ 。

参考实施例 56, SL-E2 可通过手性色谱柱分离获得光学纯化合物 SL-E2-S 和 SL-E2-R。

10

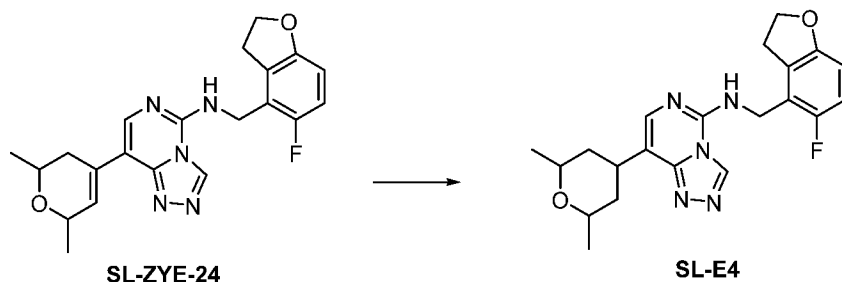
实施例 71: 化合物 SL-E3 的合成



化合物 SL-E3 (9 mg) 溶解于 2 mL 甲醇中, 加入 10% Pd/C (4 mg) 室温下反应 6 小时, 过滤, 柱层析分离制备, 得到目标化合物 SL-E3 (5 mg)。LC-MS:  $[M+H]^+ = 497.2$ 。

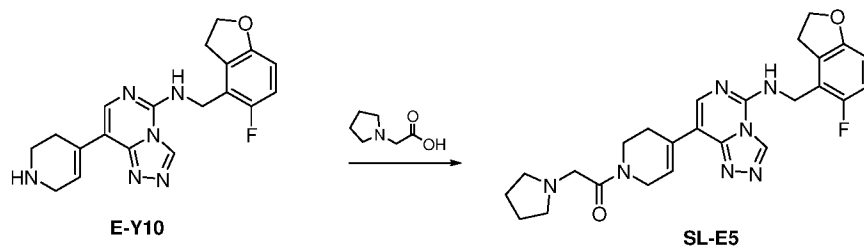
15

实施例 72: 化合物 SL-E4 的合成



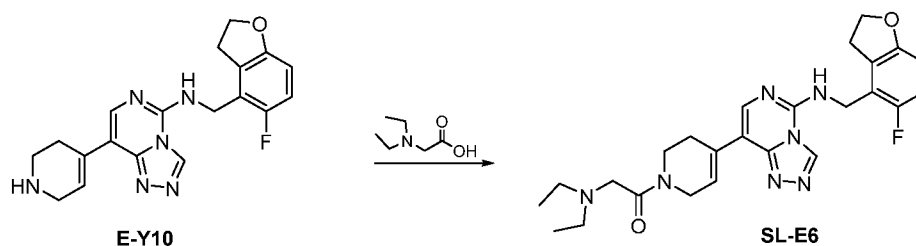
化合物 SL-E3 (9 mg) 溶解于 2 mL 甲醇中, 加入 10% Pd/C (4 mg) 室温下反应 6 小时, 过滤, 柱层析分离制备, 得到目标化合物 SL-E4 (5 mg)。LC-MS:  $[M+H]^+ = 398.1$ 。

实施例 73: 化合物 SL-E5 的合成



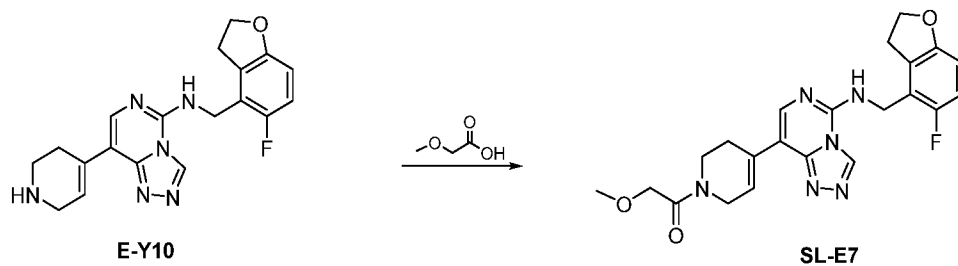
将化合物 E-Y10 (20 mg) 溶解于 1 mL DMF 和 0.1 mL 二异丙基乙基胺 (DIEPA), 搅拌溶解, 室温下加入 HATU (38 mg) 以及 2-(1-吡咯烷基)乙酸 (CAS: 37386-15-5) (13 mg), 反应 1 h, TLC 显示反应结束, 反应液倒入水中, 大量乙酸乙酯萃取, 干燥浓缩, 经柱层析分离制备, 得到目标化合物 SL-E5 (3 mg)。LC-MS:  $[M+H]^+ = 478.2$ 。

#### 实施例 74: 化合物 SL-E6 的合成



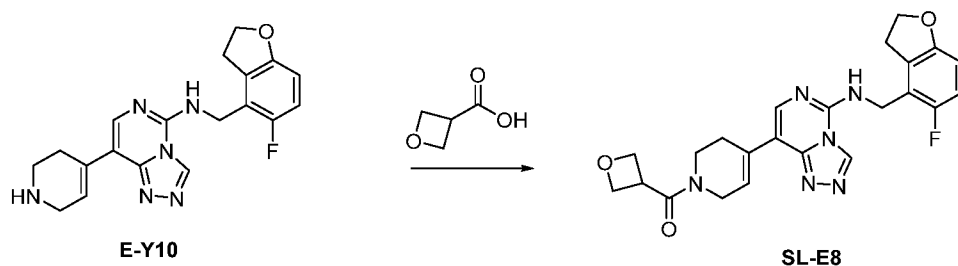
将化合物 E-Y10 (20 mg) 溶解于 1 mL DMF 和 0.1 mL 二异丙基乙基胺 (DIEPA), 搅拌溶解, 室温下加入 HATU (38 mg, 0.1 mmol) 以及 N,N-二乙基甘氨酸 (13 mg, 0.1 mmol), 反应 1 h, TLC 显示反应结束, 反应液倒入水中, 大量乙酸乙酯萃取, 干燥浓缩, 经柱层析分离制备, 得到目标化合物 SL-E6 (6 mg)。LC-MS:  $[M+H]^+ = 480.2$ 。

#### 实施例 75: 化合物 SL-E7 的合成



将化合物 E-Y10 (20 mg) 溶解于 1 mL DMF 和 0.1 mL 二异丙基乙基胺 (DIEPA), 搅拌溶解, 室温下加入 HATU (38 mg) 以及甲氧基乙酸 (CAS: 625-45-6) (9 mg), 反应 1 h, TLC 显示反应结束, 反应液倒入水中, 大量乙酸乙酯萃取, 干燥浓缩, 经柱层析分离制备, 得到目标化合物 SL-E7 (2 mg)。LC-MS:  $[M+H]^+ = 439.2$ 。

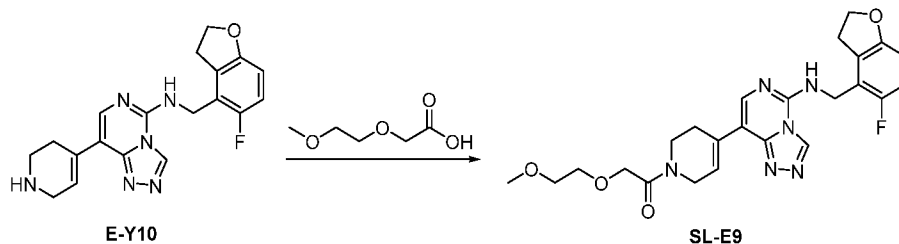
#### 实施例 76: 化合物 SL-E8 的合成



将化合物 E-Y10 (20 mg) 溶解于 1 mL DMF 和 0.1 mL 二异丙基乙基胺 (DIEPA),

搅拌溶解，室温下加入 HATU (38 mg, 0.1 mmol) 以及酸 (oxetane-3-carboxylic acid) (10 mg, 0.1 mmol)，反应 1 h，TLC 显示反应结束，反应液倒入水中，大量乙酸乙酯萃取，干燥浓缩，经柱层析分离制备，得到目标化合物 SL-E8 (2.5 mg)。LC-MS:  $[M+H]^+ = 451.2$ 。

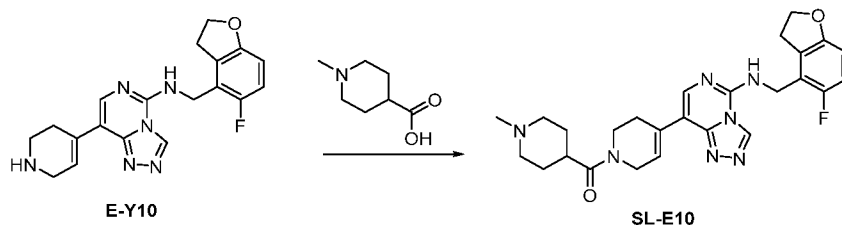
5 实施例 77: 化合物 SL-E9 的合成



将化合物 E-Y10 (20 mg) 溶解于 1 mL DMF 和 0.1 mL 二异丙基乙基胺 (DIEPA)，搅拌溶解，室温下加入 HATU (38 mg) 以及 2-(2-甲氧基乙氧基)乙酸 (CAS 号: 16024-56-9) (14 mg)，反应 1 h，TLC 显示反应结束，反应液倒入水中，大量乙酸乙酯萃取，干燥浓缩，经柱层析分离制备，得到目标化合物 SL-E9 (5 mg)。LC-MS:  $[M+H]^+ = 483.2$ 。

10

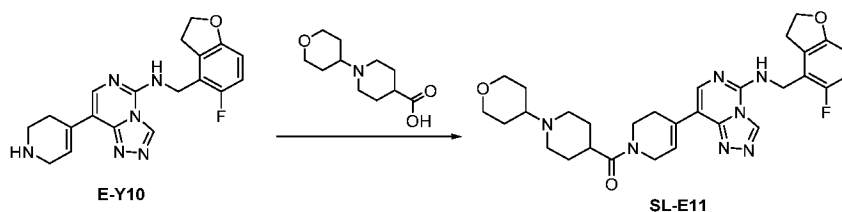
实施例 78: 化合物 SL-E10 的合成



将化合物 E-Y10 (20 mg) 溶解于 1 mL DMF 和 0.1 mL 二异丙基乙基胺 (DIEPA)，搅拌溶解，室温下加入 HATU (38 mg, 0.1 mmol) 以及 1-甲基哌啶-4-甲酸 (15 mg, 0.1 mmol)，反应 1 h，TLC 显示反应结束，反应液倒入水中，大量乙酸乙酯萃取，干燥浓缩，经柱层析分离制备，得到目标化合物 SL-E10 (6 mg)。LC-MS:  $[M+H]^+ = 492.2$ 。

15

实施例 79: 化合物 SL-E11 的合成

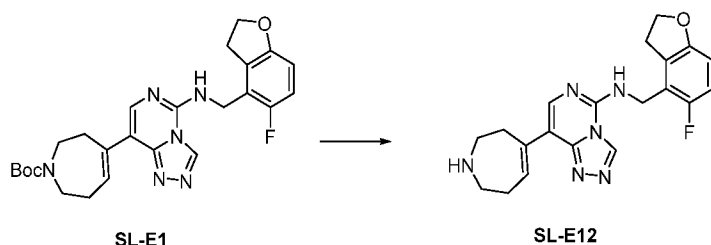


将化合物 E-Y10 (20 mg) 溶解于 1 mL DMF 和 0.1 mL 二异丙基乙基胺 (DIEPA)，搅拌溶解，室温下加入 HATU (38 mg, 0.1 mmol) 以及酸 (CAS 号: 1158712-36-7) (22 mg, 0.1 mmol)，反应 1 h，TLC 显示反应结束，反应液倒入水中，大量乙酸乙酯萃取，干燥浓缩，经柱层析分离制备，得到目标化合物 SL-E11 (7 mg)。LC-MS:  $[M+H]^+ = 562.2$ 。

20

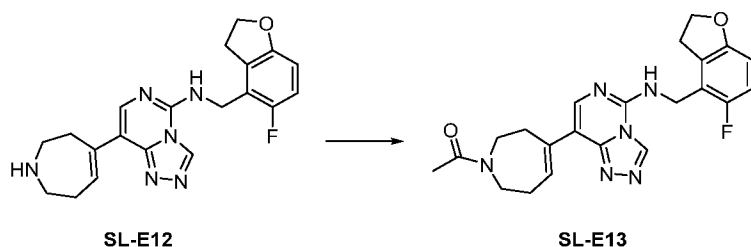
实施例 80: 化合物 SL-E12 的合成





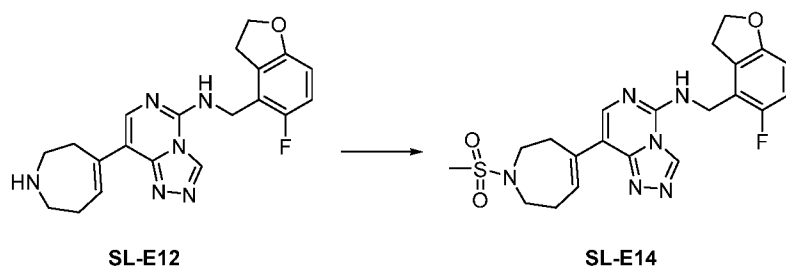
将化合物 SL-E1 (96 mg, 0.2 mmol) 溶解于 3 mL 二氯甲烷 (DCM) 和 1 mL 三氟乙酸 (TFA) 中, 室温搅拌 30 min, 浓缩后直接经 HPLC 分离得到产物 SL-E12 (50 mg), LC-MS:  $[M+H]^+ = 381.2$ 。

5 实施例 81: 化合物 SL-E13 的合成



将 SL-E12 (25 mg) 溶解于 1 mL 二氯甲烷和 0.1 mL 三乙胺 (TEA), 搅拌溶解, 室温下加入乙酸酐 ( $Ac_2O$ , 15 mg), 反应 1 小时, TLC 显示反应结束后, 由柱层析分离制备得到目标化合物 SL-E13 (6 mg)。LC-MS:  $[M+H]^+ = 423.2$ 。

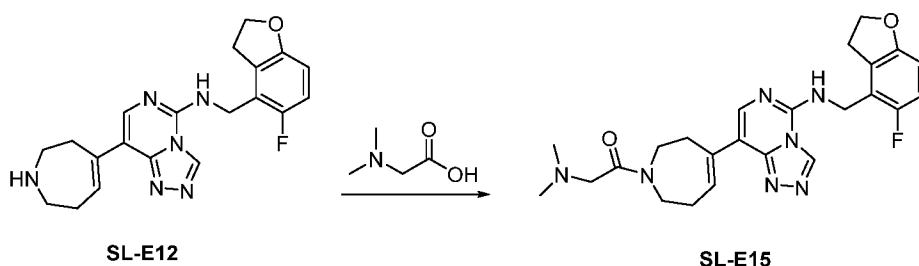
10 实施例 82: 化合物 SL-E14 的合成



将 SL-E12 (10 mg) 溶解于 1 mL 二氯甲烷和 0.1 mL 三乙胺 (TEA), 搅拌溶解, 室温下加入甲磺酸酐 ( $Ms_2O$ , 8 mg), 反应 1 小时, TLC 显示反应结束后, 由柱层析分离制备得到目标化合物 SL-E14 (3 mg)。 $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.44 (s, 1H), 8.63 (m, 1H), 7.67 (s, 1H), 6.99 – 6.90 (m, 1H), 6.82 (t,  $J = 5.9$  Hz, 1H), 6.70 (dd,  $J = 8.7, 3.8$  Hz, 1H), 4.68 (d,  $J = 4.9$  Hz, 2H), 4.54 (t,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 4.03 (d,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 3.57 – 3.48 (m, 2H), 3.31 – 3.24 (m, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.83 (m, 2H), 1.91 (m, 2H). LC-MS:  $[M+H]^+ = 459.2$ 。

15

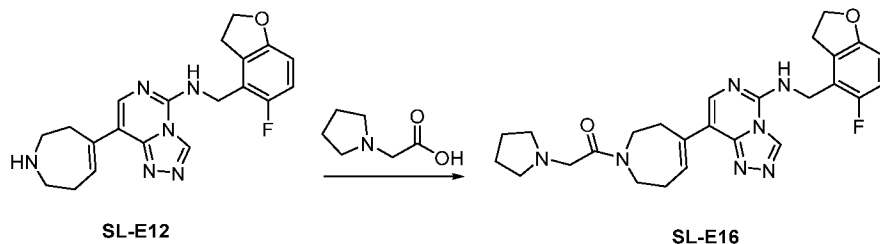
实施例 83: 化合物 SL-E15 的合成



20 将化合物 SL-E12 (19 mg, 0.05 mmol) 溶解于 1 mL DMF 和 0.1 mL 二异丙基乙基

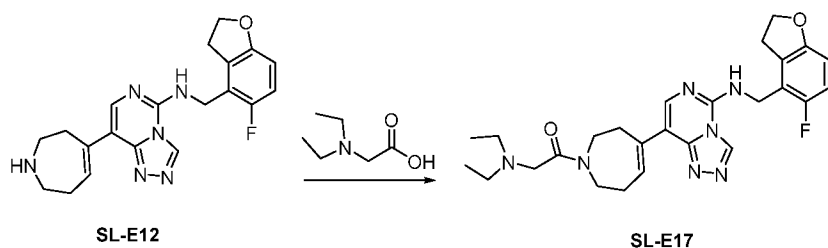
胺 (DIEPA), 搅拌溶解, 室温下加入 HATU (38 mg, 0.1 mmol) 以及 N,N-二甲基甘氨酸 (11 mg, 0.1 mmol), 反应 1 h, TLC 显示反应结束, 反应液倒入水中, 大量乙酸乙酯萃取, 干燥浓缩, 经柱层析分离制备, 得到目标化合物 SL-E15 (2 mg)。LC-MS:  $[M+H]^+ = 466.3$ 。

5 实施例 84: 化合物 SL-E16 的合成



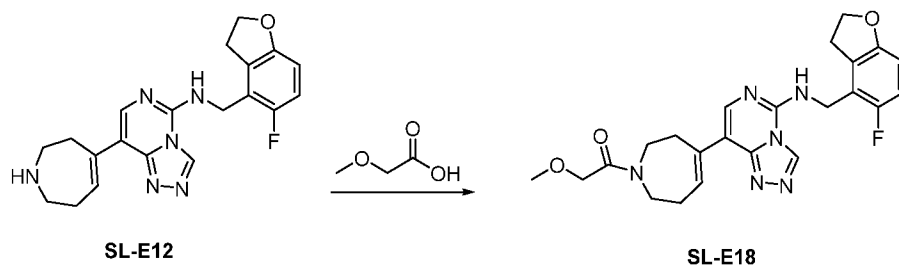
10 将化合物 SL-E12 (19 mg, 0.05 mmol) 溶解于 1 mL DMF 和 0.1 mL 二异丙基乙基胺 (DIEPA), 搅拌溶解, 室温下加入 HATU (38 mg, 0.1 mmol) 以及 2-(1-吡咯烷基)乙酸 (CAS: 37386-15-5) (14 mg), 反应 1 h, TLC 显示反应结束, 反应液倒入水中, 大量乙酸乙酯萃取, 干燥浓缩, 经柱层析分离制备, 得到目标化合物 SL-E16 (2 mg)。LC-MS:  $[M+H]^+ = 492.2$ 。

15 实施例 85: 化合物 SL-E17 的合成



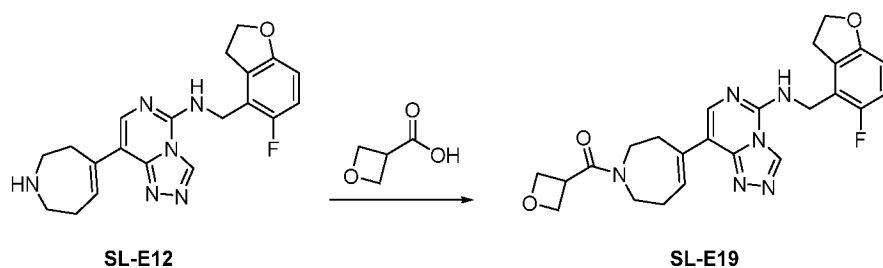
15 将化合物 SL-E12 (19 mg, 0.05 mmol) 溶解于 1 mL DMF 和 0.1 mL 二异丙基乙基胺 (DIEPA), 搅拌溶解, 室温下加入 HATU (38 mg, 0.1 mmol) 以及 N,N-二乙基甘氨酸 (13 mg), 反应 1 h, TLC 显示反应结束, 反应液倒入水中, 大量乙酸乙酯萃取, 干燥浓缩, 经柱层析分离制备, 得到目标化合物 SL-E17 (2 mg)。LC-MS:  $[M+H]^+ = 494.4$ 。

20 实施例 86: 化合物 SL-E18 的合成



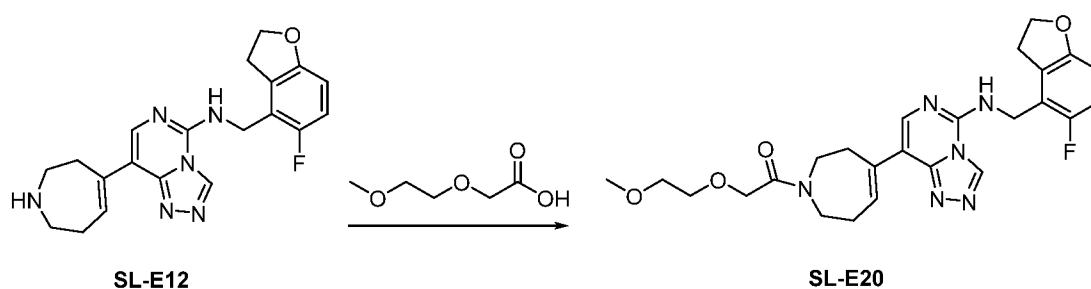
20 将化合物 SL-E12 (19 mg, 0.05 mmol) 溶解于 1 mL DMF 和 0.1 mL 二异丙基乙基胺 (DIEPA), 搅拌溶解, 室温下加入 HATU (38 mg) 以及甲氧基乙酸 (CAS: 625-45-6) (11 mg), 反应 1 h, TLC 显示反应结束, 反应液倒入水中, 大量乙酸乙酯萃取, 干燥浓缩, 经柱层析分离制备, 得到目标化合物 SL-E18 (3 mg)。LC-MS:  $[M+H]^+ = 453.2$ 。

实施例 87: 化合物 SL-E19 的合成



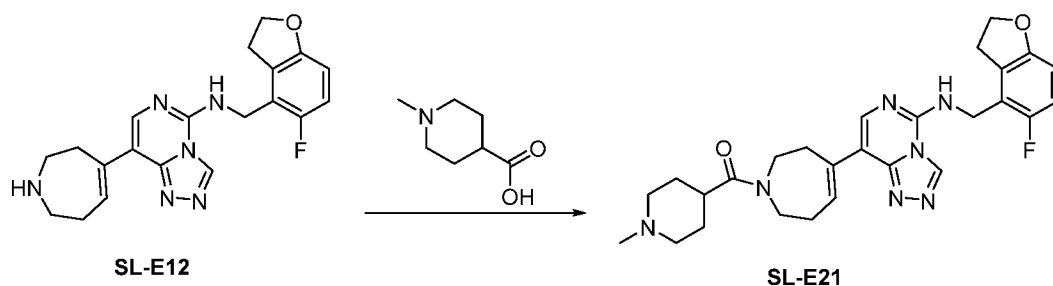
将化合物 SL-E12 (19 mg, 0.05 mmol) 溶解于 1 mL DMF 和 0.1 mL 二异丙基乙基胺(DIEPA), 搅拌溶解, 室温下加入 HATU(38 mg, 0.1 mmol) 以及酸(oxetane-3-carboxylic acid) (10 mg, 0.1 mmol), 反应 1 h, TLC 显示反应结束, 反应液倒入水中, 大量乙酸乙酯萃取, 干燥浓缩, 经柱层析分离制备, 得到目标化合物 SL-E19 (1.5 mg)。LC-MS:  $[M+H]^+ = 465.2$ 。

实施例 88: 化合物 SL-E20 的合成



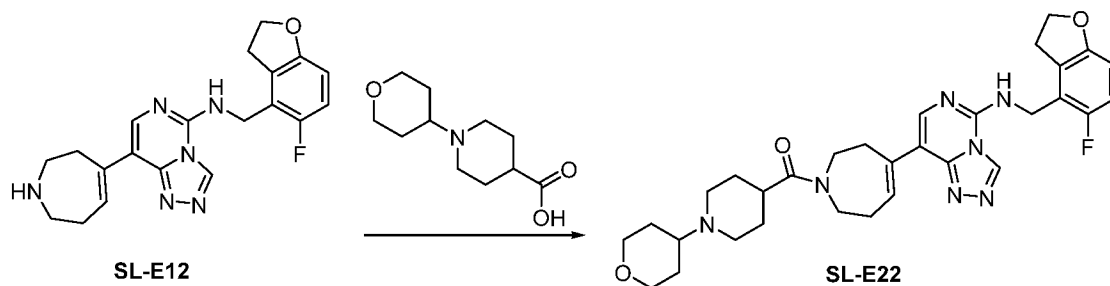
将化合物 SL-E12 (19 mg, 0.05 mmol) 溶解于 1 mL DMF 和 0.1 mL 二异丙基乙基胺 (DIEPA), 搅拌溶解, 室温下加入 HATU (38 mg) 以及 2-(2-甲氧基乙氧基)乙酸 (CAS 号: 16024-56-9) (15 mg), 反应 1 h, TLC 显示反应结束, 反应液倒入水中, 大量乙酸乙酯萃取, 干燥浓缩, 经柱层析分离制备, 得到目标化合物 SL-E20 (2 mg)。LC-MS:  $[M+H]^+ = 497.2$ 。

实施例 89: 化合物 SL-E21 的合成



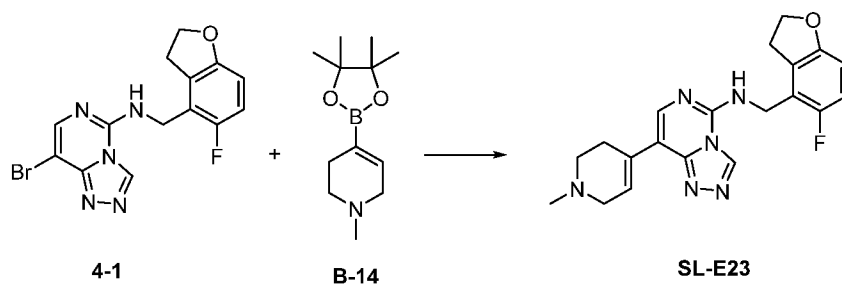
将化合物 SL-E12 (19 mg, 0.05 mmol) 溶解于 1 mL DMF 和 0.1 mL 二异丙基乙基胺 (DIEPA), 搅拌溶解, 室温下加入 HATU (38 mg, 0.1 mmol) 以及 1-甲基哌啶-4-甲酸 (15 mg, 0.1 mmol), 反应 1 h, TLC 显示反应结束, 反应液倒入水中, 大量乙酸乙酯萃取, 干燥浓缩, 经柱层析分离制备, 得到目标化合物 SL-E21 (3 mg)。LC-MS:  $[M+H]^+ = 506.2$ 。

实施例 90: 化合物 SL-E22 的合成



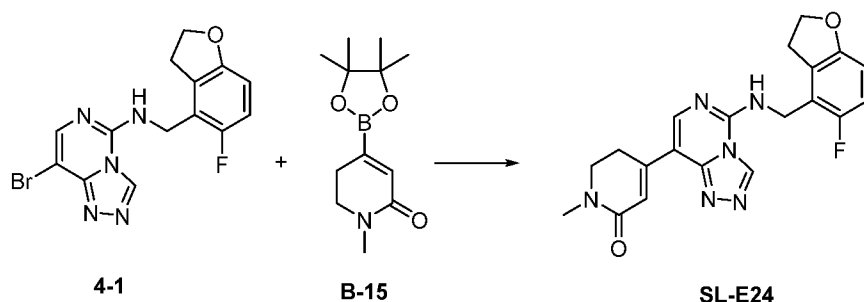
将化合物 SL-E12 (19 mg, 0.05 mmol) 溶解于 1 mL DMF 和 0.1 mL 二异丙基乙基胺 (DIEPA), 搅拌溶解, 室温下加入 HATU (38 mg, 0.1 mmol) 以及酸 (CAS 号: 1158712-36-7) (22 mg, 0.1 mmol), 反应 1 h, TLC 显示反应结束, 反应液倒入水中, 大量乙酸乙酯萃取, 干燥浓缩, 经柱层析分离制备, 得到目标化合物 SL-E22 (0.8 mg)。  
LC-MS:  $[M+H]^+ = 576.2$ 。

实施例 91: 化合物 SL-E23 的合成



将溴代物 4-1 (36 mg, 0.1 mmol) 溶解于 6 mL 1,4-二氧六环和 2 mL 浓度为 2 M 的  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  水溶液中, 加入硼酸酯 B-14 (44 mg, 0.2 mmol), Ar 置换保护, 室温下搅拌 10 分钟。加入 10% 氯化烯丙基钯(II)二聚物 (3.5 mg, 0.01 mmol), 20% 2'-二环己基膦基-2,6-二甲氧基-1,1'-联苯基-3-磺酸钠水合物 (11 mg, 0.02 mmol), 在 Ar 保护下保持在 90°C 反应 40 分钟, 冷却后减压浓缩, 由柱层析分离制备得到目标化合物 SL-E23, 为白色固体 (6 mg)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.47 (d,  $J = 6.2$  Hz, 1H), 8.67 (d,  $J = 4.9$  Hz, 1H), 7.71 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.30 (m, 1H), 6.94 (t,  $J = 9.4$  Hz, 1H), 6.70 (dd,  $J = 8.5, 3.8$  Hz, 1H), 4.69 (d,  $J = 4.8$  Hz, 2H), 4.57 (m, 2H), 3.47 (m, 2H), 3.28 (t,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 2.97 (m, 2H), 2.69 (m, 2H), 2.56 (m, 3H). LC-MS:  $[M+H]^+ = 381.2$ 。

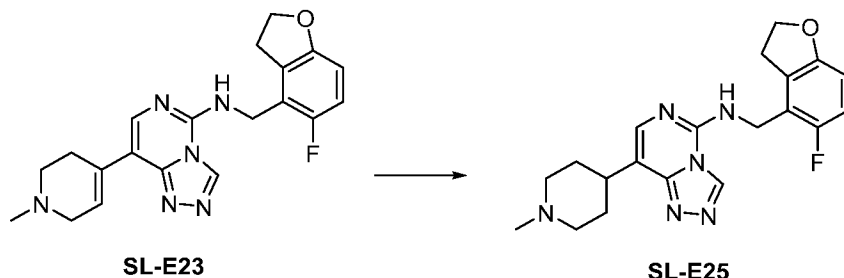
实施例 92: 化合物 SL-E24 的合成



将溴代物 4-1 (36 mg, 0.1 mmol) 溶解于 6 mL 1,4-二氧六环和 2 mL 浓度为 2 M 的  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  水溶液中, 加入硼酸酯 B-15 (47 mg, 0.2 mmol), Ar 置换保护, 室温下搅拌 10 分钟。加入 10% 氯化烯丙基钯(II)二聚物 (3.5 mg, 0.01 mmol), 20% 2'-二环己基膦基

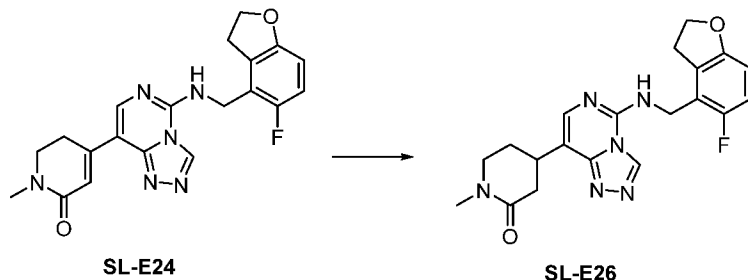
-2,6-二甲氧基-1,1'-联苯基-3-磺酸钠水合物 (11 mg, 0.02 mmol), 在 Ar 保护下保持在 90°C 反应 40 分钟, 冷却后减压浓缩, 由柱层析分离制备得到目标化合物 SL-E24(3.5 mg)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD+CDCl<sub>3</sub>) δ 9.31 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.83 (m, 1H), 6.65 (m, 1H), 4.79 (s, 2H), 4.60 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.64 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 3.37 (m, 2H), 3.06 (s, 3H), 2.99 (m, 2H). LC-MS: [M+H]<sup>+</sup> = 395.1。

5 实施例 93: 化合物 SL-E25 的合成



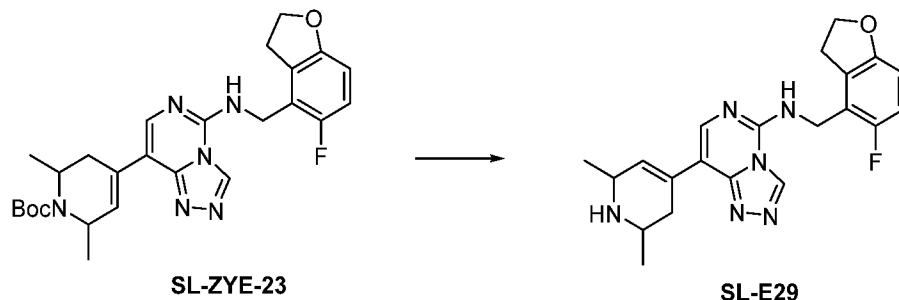
10 化合物 SL-E23 (10 mg) 溶解于 2 mL 甲醇中, 加入 10% Pd/C (4 mg) 室温下反应 6 小时, 过滤, 柱层析分离制备, 得到目标化合物 SL-E25(5 mg)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 9.29 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 6.90 – 6.80 (m, 1H), 6.63 (m, 1H), 4.76 (s, 2H), 4.66 – 4.51 (m, 2H), 3.58 – 3.44 (m, 2H), 3.40 – 3.34 (m, 2H), 3.23 – 3.11 (m, 1H), 3.09 – 2.95 (m, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.27 – 2.17 (m, 4H). LC-MS: [M+H]<sup>+</sup> = 383.2。

15 实施例 94: 化合物 SL-E26 的合成



20 化合物 SL-E24 (10 mg) 溶解于 2 mL 甲醇中, 加入 10% Pd/C (4 mg) 室温下反应 6 小时, 过滤, 柱层析分离制备, 得到目标化合物 SL-E26(2 mg)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.94 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 6.84 (t, *J* = 9.4 Hz, 1H), 6.66 (dd, *J* = 8.6, 3.9 Hz, 1H), 6.37 (m, 1H), 4.77 (d, *J* = 5.3 Hz, 2H), 4.63 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H), 3.49 (m, 2H), 3.39 (m, 3H), 2.99 (s, 3H), 2.75 (m, 2H), 2.33 (m, 2H). LC-MS: [M+H]<sup>+</sup> = 397.2。

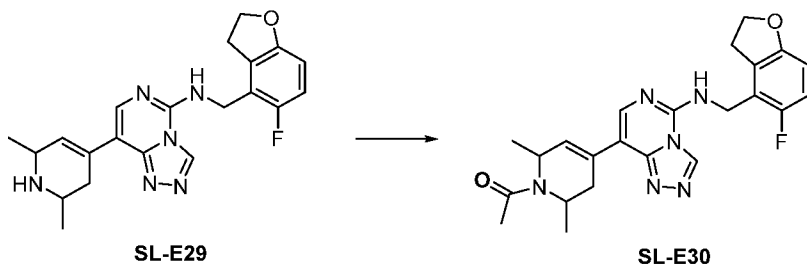
25 实施例 95: 化合物 SL-E29 的合成



将化合物 SL-ZYE-23 (50 mg, 0.1 mmol) 溶解于 3 mL 二氯甲烷 (DCM) 和 1 mL 三

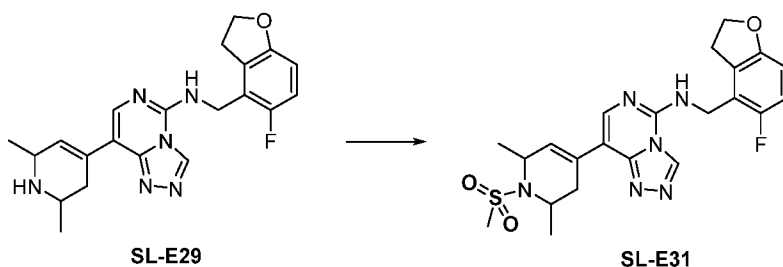
氟乙酸(TFA)中, 室温搅拌 30 min, 浓缩后直接经 HPLC 分离得到产物 SL-E29(38 mg), LC-MS:  $[M+H]^+ = 395.2$ 。

实施例 96: 化合物 SL-E30 的合成



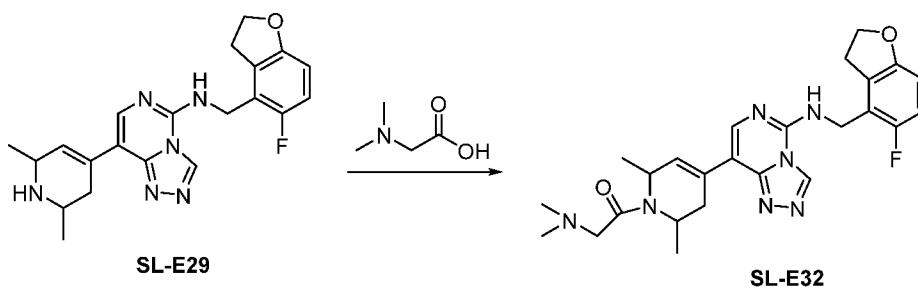
5 将 SL-E29 (10 mg) 溶解于 1 mL 二氯甲烷和 0.1 mL 三乙胺 (TEA), 搅拌溶解, 室温下加入乙酸酐 ( $Ac_2O$ , 8 mg), 反应 1 小时, TLC 显示反应结束后, 由柱层析分离制备得到目标化合物 SL-E30 (4 mg)。LC-MS:  $[M+H]^+ = 437.2$ 。

实施例 97: 化合物 SL-E31 的合成



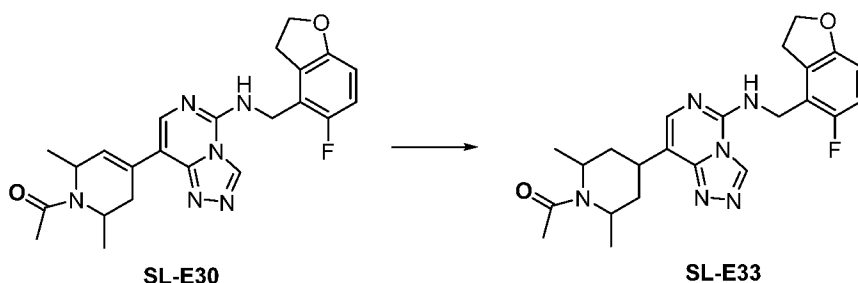
10 将 SL-E29 (10 mg) 溶解于 1 mL 二氯甲烷和 0.1 mL 三乙胺 (TEA), 搅拌溶解, 室温下加入甲磺酸酐 ( $Ms_2O$ , 7 mg), 反应 1 小时, TLC 显示反应结束后, 由柱层析分离制备得到目标化合物 SL-E31 (3 mg)。LC-MS:  $[M+H]^+ = 473.2$ 。

实施例 98: 化合物 SL-E32 的合成



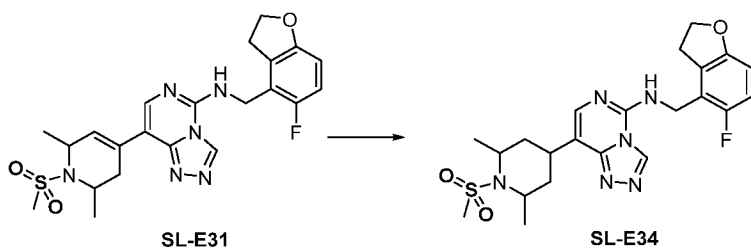
15 将化合物 SL-E29 (12 mg) 溶解于 1 mL DMF 和 0.1 mL 二异丙基乙基胺 (DIEPA), 搅拌溶解, 室温下加入 HATU (30 mg) 以及 N,N-二甲基甘氨酸 (9 mg), 反应 1 h, TLC 显示反应结束, 反应液倒入水中, 大量乙酸乙酯萃取, 干燥浓缩, 经柱层析分离制备, 得到目标化合物 SL-E32 (4 mg)。LC-MS:  $[M+H]^+ = 480.2$ 。

实施例 99: 化合物 SL-E33 的合成



化合物 SL-E30 (10 mg) 溶解于 2 mL 甲醇中, 加入 10% Pd/C (4 mg) 室温下反应 6 小时, 过滤, 柱层析分离制备, 得到目标化合物 SL-E33 (4 mg)。LC-MS:  $[M+H]^+ = 439.2$ 。

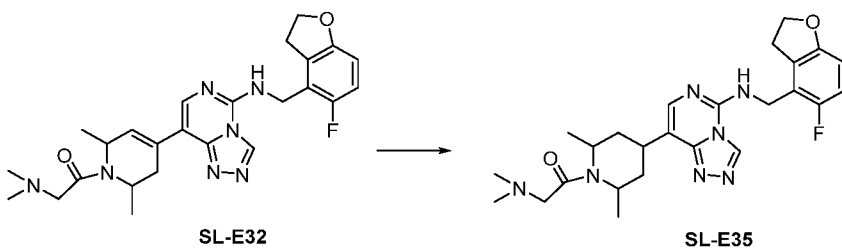
实施例 100: 化合物 SL-E34 的合成



5

化合物 SL-E31 (9 mg) 溶解于 2 mL 甲醇中, 加入 10% Pd/C (4 mg) 室温下反应 6 小时, 过滤, 柱层析分离制备, 得到目标化合物 SL-E34 (4 mg)。LC-MS:  $[M+H]^+ = 475.2$ 。

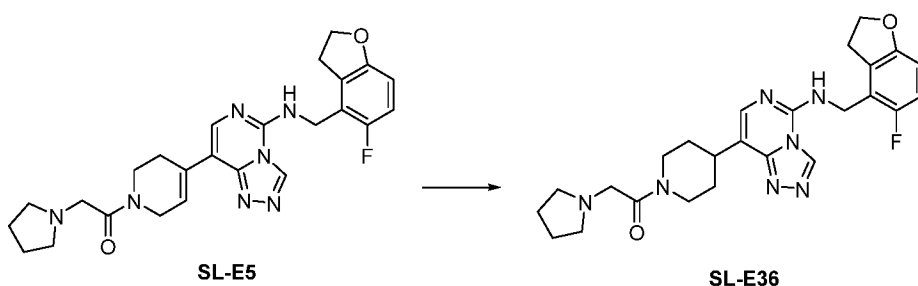
实施例 101: 化合物 SL-E35 的合成



10

化合物 SL-E32 (10 mg) 溶解于 2 mL 甲醇中, 加入 10% Pd/C (4 mg) 室温下反应 6 小时, 过滤, 柱层析分离制备, 得到目标化合物 SL-E35 (4 mg)。LC-MS:  $[M+H]^+ = 482.2$ 。

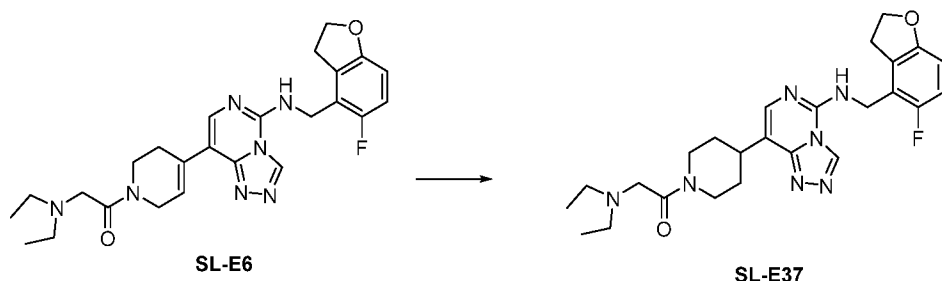
实施例 102: 化合物 SL-E36 的合成



15

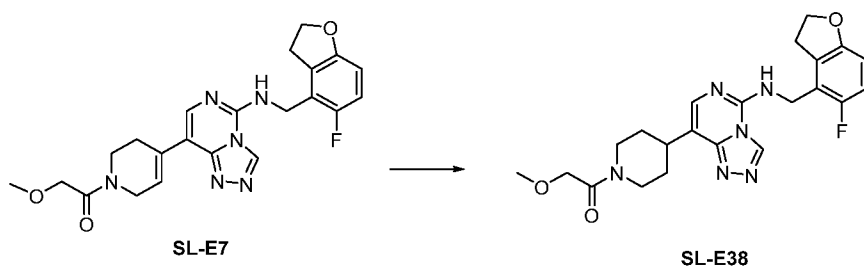
化合物 SL-E5 (10 mg) 溶解于 2 mL 甲醇中, 加入 10% Pd/C (4 mg) 室温下反应 6 小时, 过滤, 柱层析分离制备, 得到目标化合物 SL-E36 (5 mg)。LC-MS:  $[M+H]^+ = 480.2$ 。

实施例 103: 化合物 SL-E37 的合成



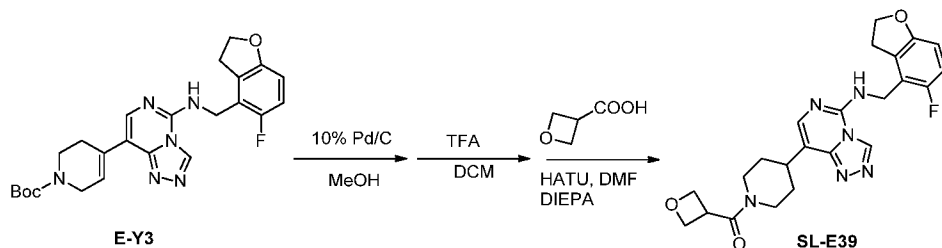
化合物 SL-E6 (10 mg) 溶解于 2 mL 甲醇中, 加入 10% Pd/C (4 mg) 室温下反应 6 小时, 过滤, 柱层析分离制备, 得到目标化合物 SL-E37 (5 mg)。LC-MS:  $[M+H]^+ = 482.2$ 。

实施例 104: 化合物 SL-E38 的合成



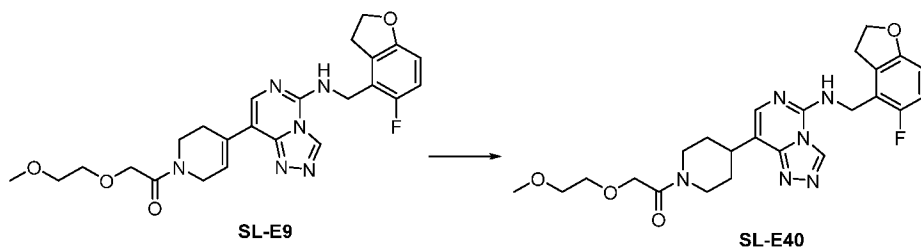
化合物 SL-E7 (10 mg) 溶解于 2 mL 甲醇中, 加入 10% Pd/C (4 mg) 室温下反应 6 小时, 过滤, 柱层析分离制备, 得到目标化合物 SL-E38 (5 mg)。LC-MS:  $[M+H]^+ = 441.2$ 。

实施例 105: 化合物 SL-E39 的合成



将化合物 E-Y3 (10 mg) 溶解于 2 mL 甲醇中, 加入 10% Pd/C (4 mg) 室温下反应 3 小时, 硅藻土过滤, 将滤液旋干后, 溶解于 3 mL 二氯甲烷 (DCM) 和 1 mL 三氟乙酸 (TFA) 中, 室温搅拌 30 min, 将溶剂浓缩干后, 再次溶解于 1 mL DMF 和 0.1 mL 二异丙基乙基胺 (DIEPA) 中, 室温下加入 HATU (15 mg) 以及酸 (oxetane-3-carboxylic acid) (9 mg), 反应 1 h, 将反应液倒入水中, 大量乙酸乙酯萃取, 干燥浓缩, 经柱层析分离制备, 得到目标化合物 SL-E39 (0.7 mg)。LC-MS:  $[M+H]^+ = 453.4$ 。

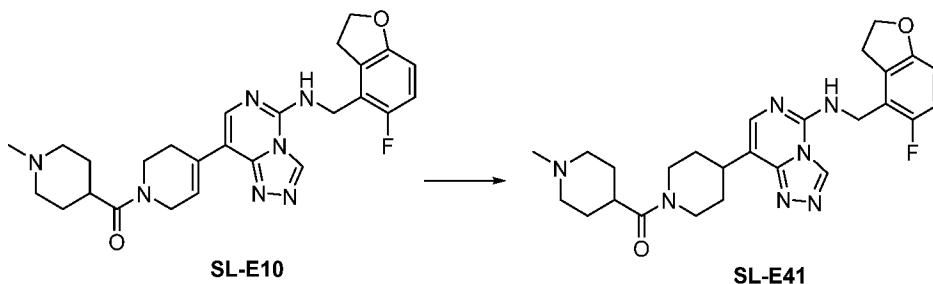
实施例 106: 化合物 SL-E40 的合成



化合物 SL-E9 (10 mg) 溶解于 2 mL 甲醇中, 加入 10% Pd/C (4 mg) 室温下反应 6 小时, 过滤, 柱层析分离制备, 得到目标化合物 SL-E40 (5 mg)。LC-MS:  $[M+H]^+ = 485.2$ 。



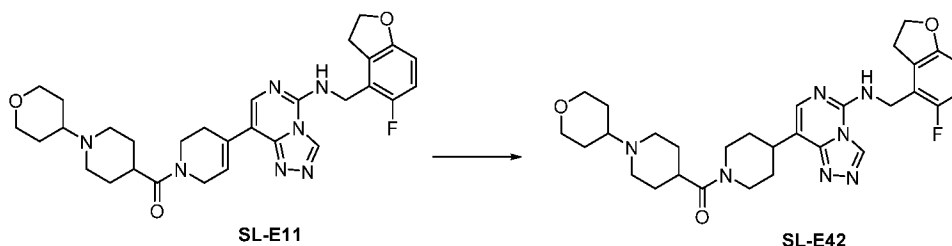
## 实施例 107: 化合物 SL-E41 的合成



SL-E10 (10 mg) 溶解于 2 mL 甲醇中, 加入 10% Pd/C (4 mg) 室温下反应 6 小时, 过滤, 柱层析分离制备, 得到目标化合物 SL-E41 (5 mg)。LC-MS:  $[M+H]^+ = 494.3$ 。

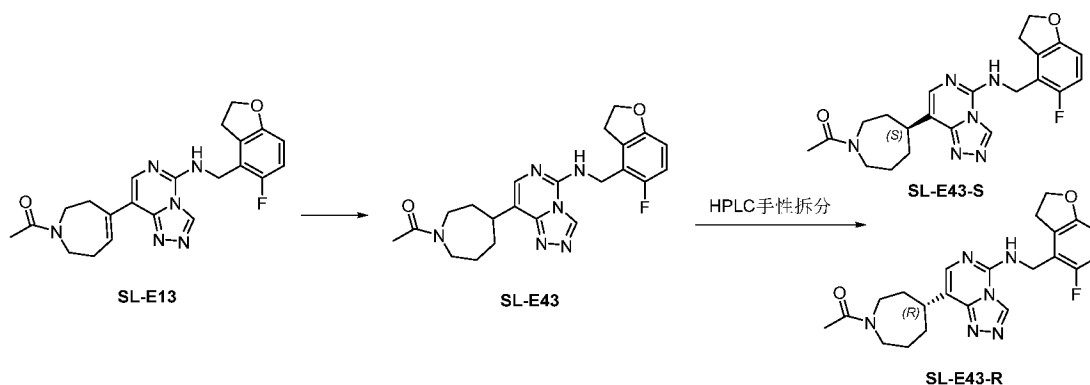
5

## 实施例 108: 化合物 SL-E42 的合成



SL-E11 (10 mg) 溶解于 2 mL 甲醇中, 加入 10% Pd/C (4 mg) 室温下反应 6 小时, 过滤, 柱层析分离制备, 得到目标化合物 SL-E42 (5 mg)。LC-MS:  $[M+H]^+ = 564.2$ 。

## 实施例 109: 化合物 SL-E43, SL-E43-S, SL-E43-R 的合成



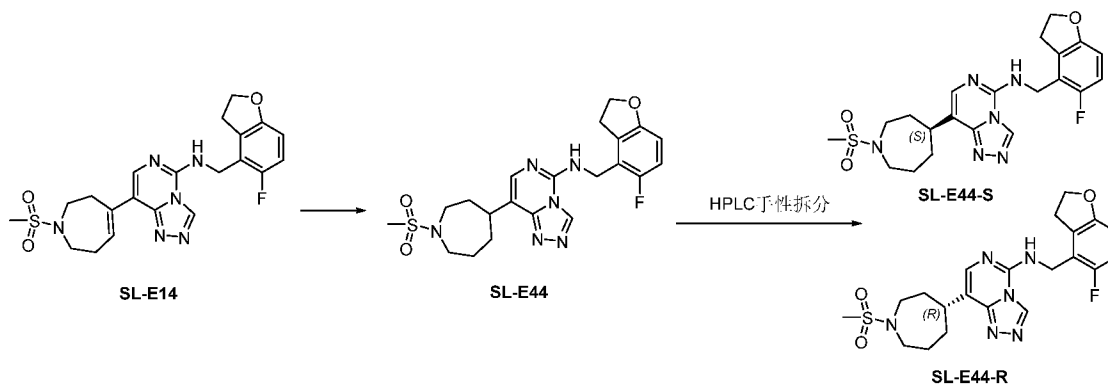
10

SL-E13 (10 mg) 溶解于 2 mL 甲醇中, 加入 10% Pd/C (4 mg) 室温下反应 6 小时, 过滤, 柱层析分离制备, 得到目标化合物 SL-E43 (5 mg)。LC-MS:  $[M+H]^+ = 425.2$ 。

参考实施例 56, **SL-E43** 通过手性色谱柱分离获得光学纯化合物 **SL-E43-S** 和 **SL-E43-R**。

15

## 实施例 110: 化合物 SL-E44, SL-E44-S, SL-E44-R 的合成



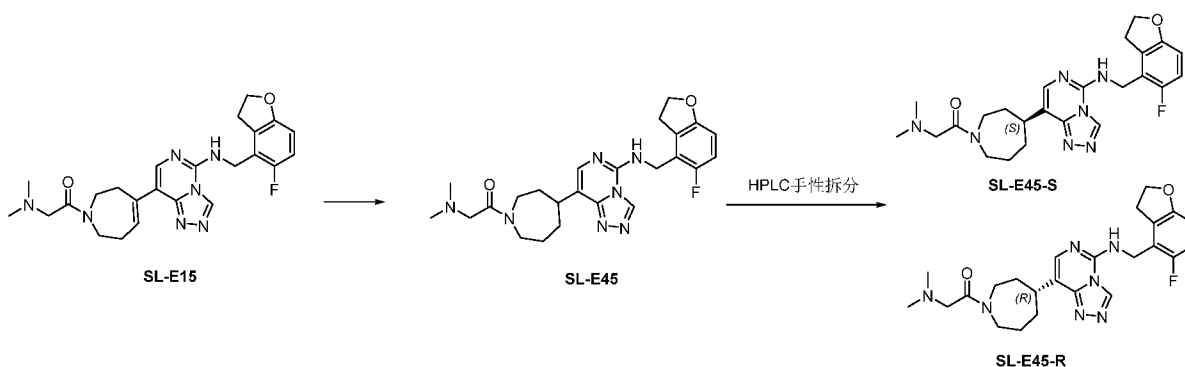
SL-E14 (10 mg) 溶解于 2 mL 甲醇中, 加入 10% Pd/C (4 mg) 室温下反应 6 小时, 过滤, 柱层析分离制备, 得到目标化合物 SL-E44 (5 mg)。LC-MS:  $[M+H]^+ = 461.2$ 。

参考实施例 56, SL-E44 通过手性色谱柱分离获得光学纯化合物 SL-E44-S 和

5

SL-E44-R。

实施例 111: 化合物 SL-E45, SL-E45-S, SL-E45-R 的合成



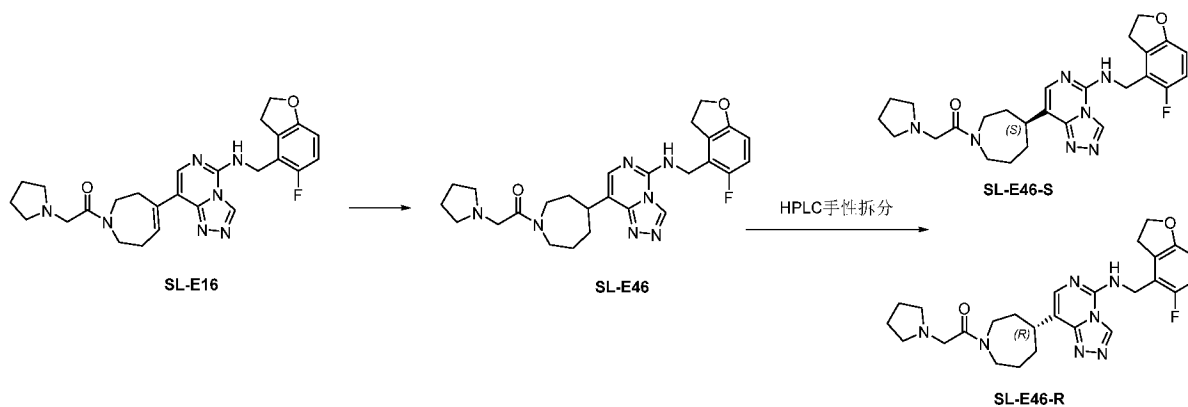
SL-E15 (10 mg) 溶解于 2 mL 甲醇中, 加入 10% Pd/C (4 mg) 室温下反应 6 小时, 过滤, 柱层析分离制备, 得到目标化合物 SL-E45 (5 mg)。LC-MS:  $[M+H]^+ = 468.2$ 。

参考实施例 56, SL-E45 通过手性色谱柱分离获得光学纯化合物 SL-E45-S 和

10

SL-E45-R。

实施例 112: 化合物 SL-E46, SL-E46-S, SL-E46-R 的合成



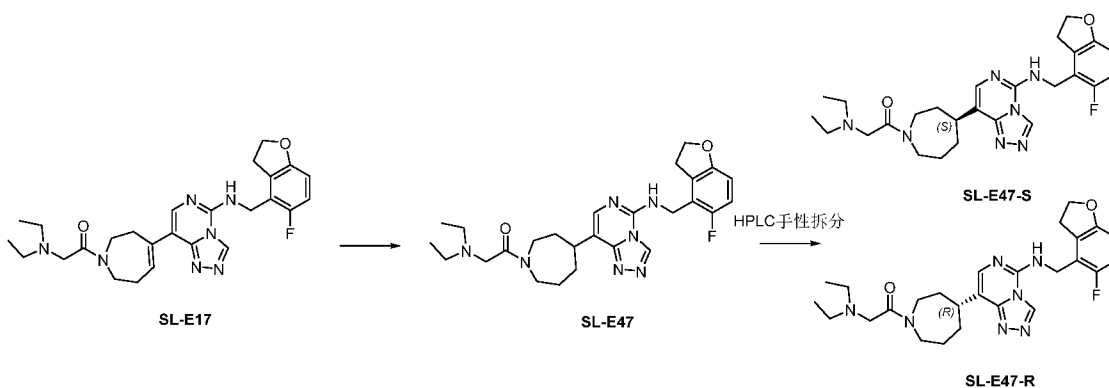
SL-E16 (10 mg) 溶解于 2 mL 甲醇中, 加入 10% Pd/C (4 mg) 室温下反应 6 小时, 过滤, 柱层析分离制备, 得到目标化合物 SL-E46 (4 mg)。LC-MS:  $[M+H]^+ = 494.2$ 。

15

参考实施例 56, SL-E46 通过手性色谱柱分离获得光学纯化合物 SL-E46-S 和

**SL-E46-R.**

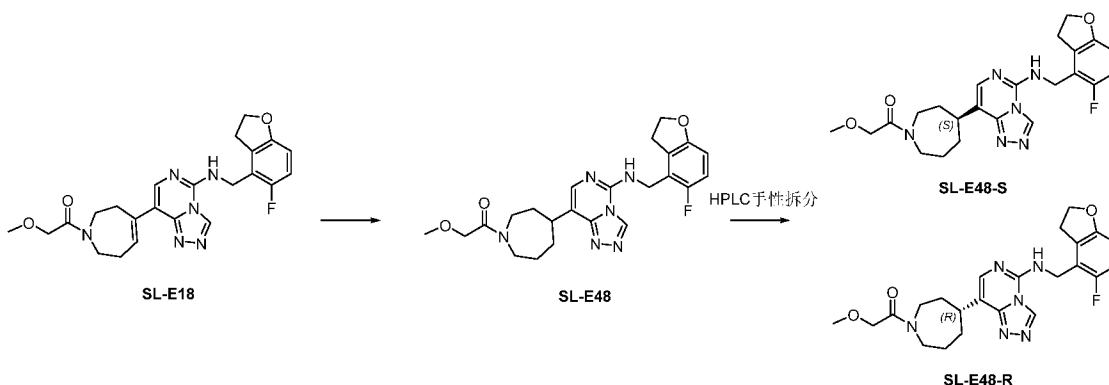
实施例 113: 化合物 SL-E47 的合成



SL-E17 (10 mg) 溶解于 2 mL 甲醇中, 加入 10% Pd/C (4 mg) 室温下反应 6 小时, 过滤, 柱层析分离制备, 得到目标化合物 SL-E47 (4 mg)。LC-MS:  $[M+H]^+ = 496.2$ 。

参考实施例 56, SL-E47 通过手性色谱柱分离获得光学纯化合物 SL-E47-S 和 SL-E47-R。

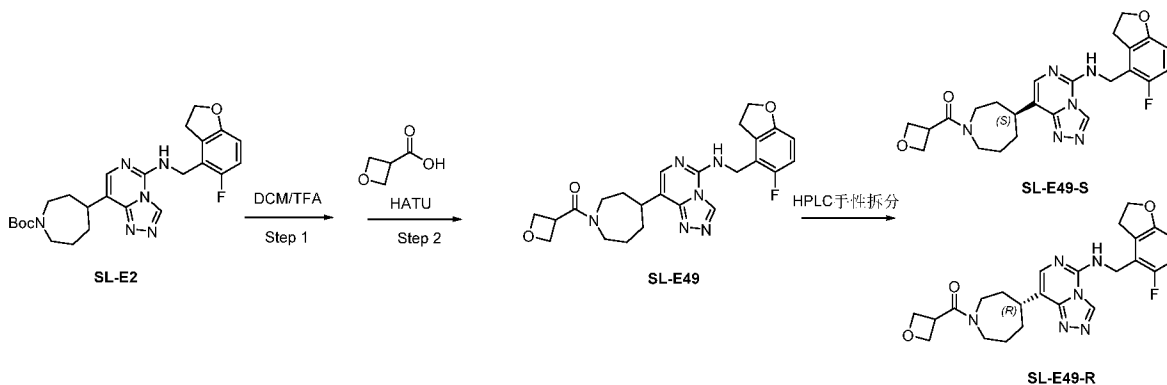
实施例 114: 化合物 SL-E48 的合成



SL-E18 (10 mg) 溶解于 2 mL 甲醇中, 加入 10% Pd/C (4 mg) 室温下反应 6 小时, 过滤, 柱层析分离制备, 得到目标化合物 SL-E48 (4 mg)。LC-MS:  $[M+H]^+ = 455.2$ 。

参考实施例 56, SL-E48 通过手性色谱柱分离获得光学纯化合物 SL-E48-S 和 SL-E48-R。

实施例 115: 化合物 SL-E49 的合成

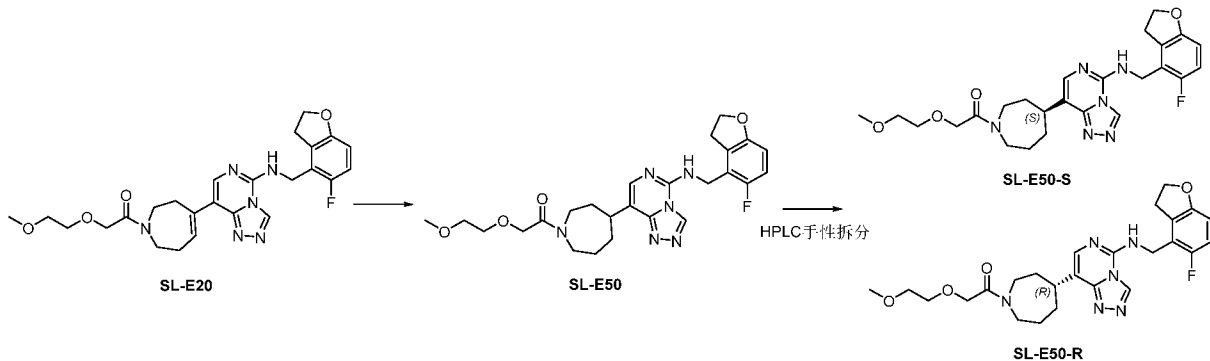


将化合物 SL-E2 (10 mg) 溶解于 3 mL 二氯甲烷 (DCM) 和 1 mL 三氟乙酸 (TFA) 中, 室温搅拌 30 min, 将溶剂浓缩干后, 溶解于 1 mL DMF 和 0.1 mL 二异丙基乙基胺 (DIEPA) 中, 室温下加入 HATU (30 mg) 以及酸 (oxetane-3-carboxylic acid) (9 mg),

反应 1 h, TLC 显示反应结束, 反应液倒入水中, 大量乙酸乙酯萃取, 干燥浓缩, 经柱层析分离制备, 得到目标化合物 SL-E49 (1.2 mg)。LC-MS:  $[M+H]^+ = 467.2$ 。

参考实施例 56, SL-E49 通过手性色谱柱分离获得光学纯化合物 SL-E49-S 和 SL-E49-R。

5 实施例 116: 化合物 SL-E50 的合成

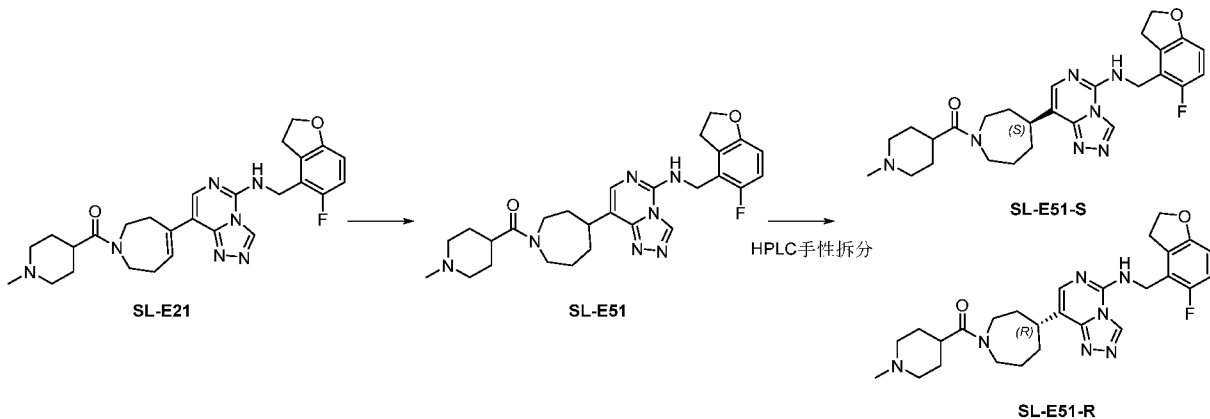


SL-E20 (10 mg) 溶解于 2 mL 甲醇中, 加入 10% Pd/C (4 mg) 室温下反应 6 小时, 过滤, 柱层析分离制备, 得到目标化合物 SL-E50 (4 mg)。LC-MS:  $[M+H]^+ = 499.2$ 。

参考实施例 56, SL-E50 通过手性色谱柱分离获得光学纯化合物 SL-E50-S 和 SL-E50-R。

10

实施例 117: 化合物 SL-E51 的合成

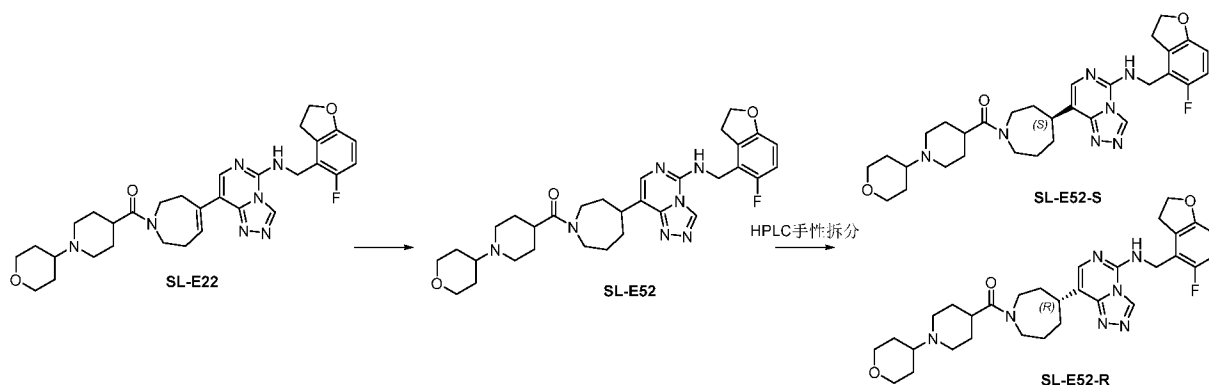


SL-E21 (10 mg) 溶解于 2 mL 甲醇中, 加入 10% Pd/C (4 mg) 室温下反应 6 小时, 过滤, 柱层析分离制备, 得到目标化合物 SL-E51 (4 mg)。LC-MS:  $[M+H]^+ = 508.3$ 。

参考实施例 56, SL-E51 通过手性色谱柱分离获得光学纯化合物 SL-E51-S 和 SL-E51-R。

15

实施例 118: 化合物 SL-E52 的合成

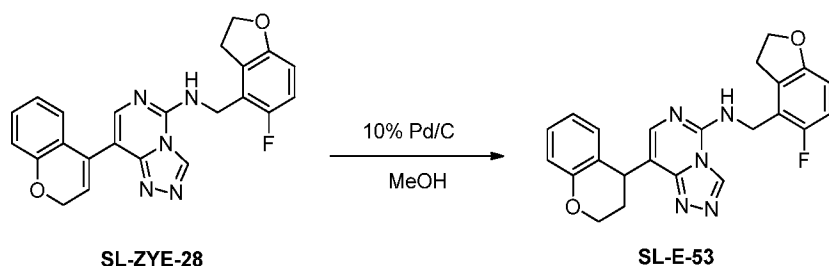


SL-E22 (10 mg) 溶解于 2 mL 甲醇中, 加入 10% Pd/C (4 mg) 室温下反应 6 小时, 过滤, 柱层析分离制备, 得到目标化合物 SL-E52 (4 mg)。LC-MS:  $[M+H]^+ = 578.2$ 。

参考实施例 56, SL-E52 通过手性色谱柱分离获得光学纯化合物 SL-E52-S 和

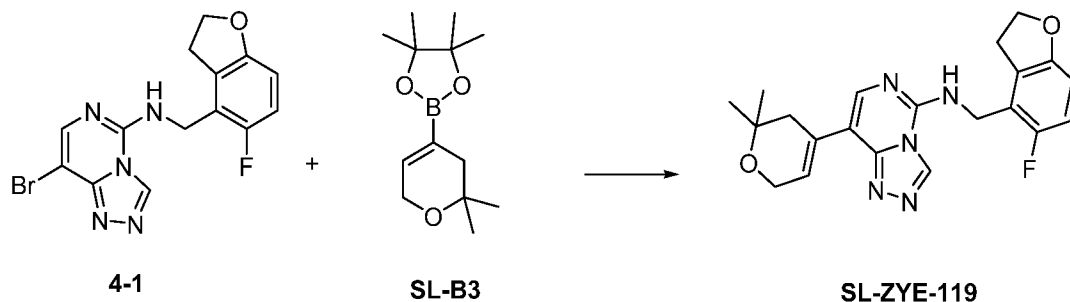
5 SL-E52-R。

实施例 119: 化合物 SL-E53 的合成



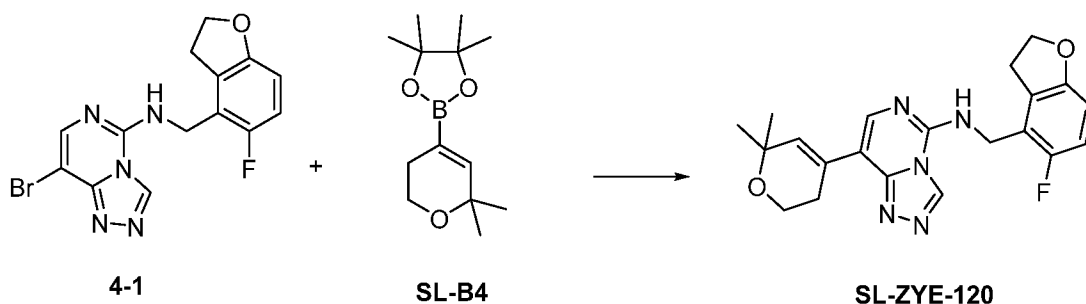
SL-ZYE-28 (10 mg) 溶解于 2 mL 甲醇中, 加入 10% Pd/C (4 mg) 室温下反应 6 小时, 过滤, 柱层析分离制备, 得到目标化合物 SL-E53 (4 mg)。LC-MS:  $[M+H]^+ = 418.3$ 。

10 实施例 120: 化合物 SL-ZYE-119 的合成



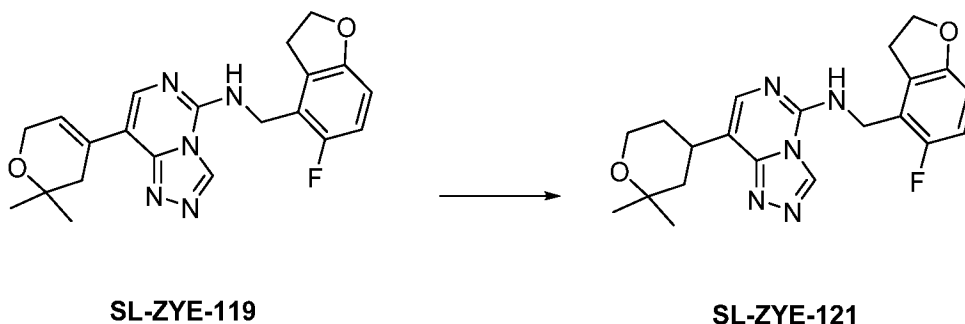
15 将溴代物 4-1 (36 mg, 0.1 mmol) 溶解于 6 mL 1,4-二氧六环和 2 mL 浓度为 2 M 的  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  水溶液中, 加入硼酸酯 SL-B3 (48 mg, 0.2 mmol), Ar 置换保护, 室温下搅拌 10 分钟。加入 10% 氯化烯丙基钯(II)二聚物 (3.5 mg, 0.01 mmol), 20% 2'-二环己基膦基-2,6-二甲氧基-1,1'-联苯基-3-磺酸钠水合物 (11 mg, 0.02 mmol), 在 Ar 保护下保持在 90°C 反应 40 分钟, 冷却后减压浓缩, 由柱层析分离制备得到目标化合物 SL-ZYE-119 (4.1 mg)。 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  9.44 (s, 1H), 8.61 (m, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.30 (m, 1H), 6.94 (m, 1H), 6.70 (m, 1H), 4.69 (m, 2H), 4.54 (m, 2H), 4.30 (m, 2H), 3.29 (m, 2H), 2.40 (m, 2H), 1.23 (s, 6H)。LC-MS:  $[M+H]^+ = 396.2$ 。

20 实施例 121: 化合物 SL-ZYE-120 的合成



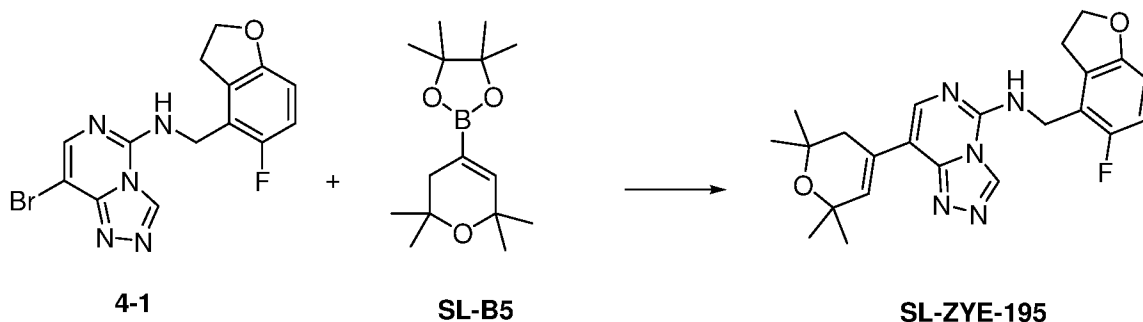
将溴代物 4-1 (36 mg, 0.1 mmol) 溶解于 6 mL 1,4-二氧六环和 2 mL 浓度为 2 M 的  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  水溶液中, 加入硼酸酯 SL-B4 (48 mg, 0.2 mmol), Ar 置换保护, 室温下搅拌 10 分钟。加入 10% 氯化烯丙基钯(II)二聚物 (3.5 mg, 0.01 mmol), 20% 2'-二环己基膦基-2,6-二甲氧基-1,1'-联苯基-3-磺酸钠水合物 (11 mg, 0.02 mmol), 在 Ar 保护下保持在 90°C 反应 40 分钟, 冷却后减压浓缩, 由柱层析分离制备得到目标化合物 SL-ZYE-120 (4.1 mg)。 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  9.44 (s, 1H), 8.62 (m, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.27 (m, 1H), 6.93 (m, 1H), 6.70 (m, 1H), 4.69 (m, 2H), 4.52 (m, 2H), 3.84 (m, 2H), 3.26 (m, 2H), 2.42 (m, 2H), 1.28 (s, 6H). LC-MS:  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 396.2$ 。

实施例 122: 化合物 SL-ZYE-121 的合成



SL-ZYE-119 (10 mg) 溶解于 2 mL 甲醇中, 加入 10% Pd/C (4 mg) 室温下反应 6 小时, 过滤, 柱层析分离制备, 得到目标化合物 SL-ZYE-121 (4 mg)。 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  9.32 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.38 (m, 1H), 6.85 (m, 1H), 6.62 (m, 1H), 4.56-4.47 (m, 4H), 3.68 (m, 2H), 3.20 (m, 3H), 1.70 (m, 4H), 1.09 (m, 6H). LC-MS:  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 398.2$ 。

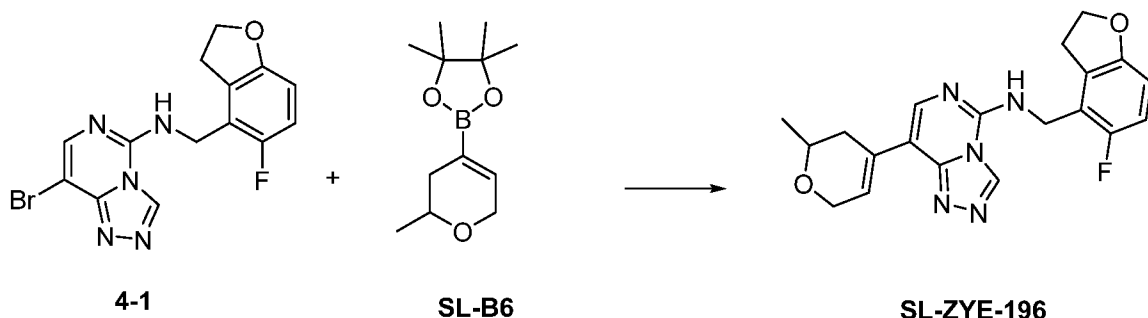
实施例 123: 化合物 SL-ZYE-195 的合成



将溴代物 4-1 (36 mg, 0.1 mmol) 溶解于 6 mL 1,4-二氧六环和 2 mL 浓度为 2 M 的  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  水溶液中, 加入硼酸酯 SL-B5 (50 mg, 0.2 mmol), Ar 置换保护, 室温下搅拌 10 分钟。加入 10% 氯化烯丙基钯(II)二聚物 (3.5 mg, 0.01 mmol), 20% 2'-二环己基膦基-2,6-二甲氧基-1,1'-联苯基-3-磺酸钠水合物 (11 mg, 0.02 mmol), 在 Ar 保护下保持在 90°C 反应 40 分钟, 冷却后减压浓缩, 由柱层析分离制备得到目标化合物 SL-ZYE-195 (4.1 mg)。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.45 (s, 1H), 8.63 (m, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.28 (m, 1H), 6.93 (m, 1H), 6.71 (m, 1H), 4.68 (d,  $J = 4.0$  Hz, 2H), 4.54 ( $J = 8.0$  Hz, 2H), 3.27 ( $J = 8.0$  Hz, 2H), 2.38 (m, 2H), 1.29 (s, 6H), 1.24 (s, 6H). LC-MS:  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 424.2$ .

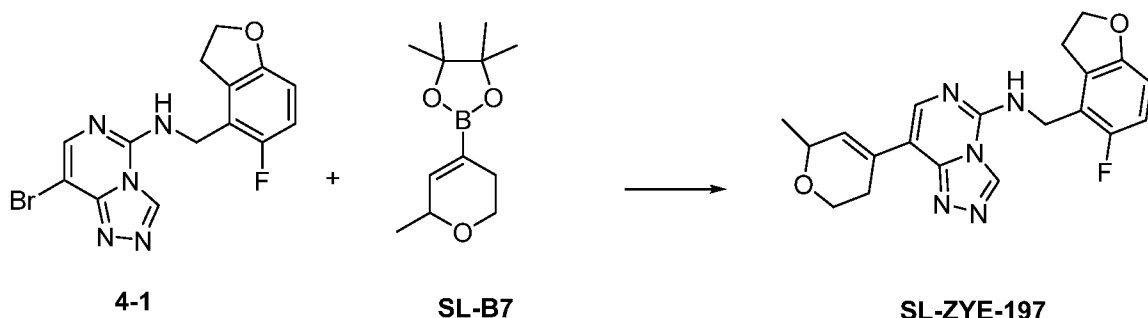
实施例 124: 化合物 SL-ZYE-196 的合成



将溴代物 4-1 (36 mg, 0.1 mmol) 溶解于 6 mL 1,4-二氧六环和 2 mL 浓度为 2 M 的  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  水溶液中, 加入硼酸酯 SL-B6 (49 mg, 0.2 mmol), Ar 置换保护, 室温下搅拌 10 分钟。加入 10% 氯化烯丙基钯(II)二聚物 (3.5 mg, 0.01 mmol), 20% 2'-二环己基膦基-2,6-二甲氧基-1,1'-联苯基-3-磺酸钠水合物 (11 mg, 0.02 mmol), 在 Ar 保护下保持在  $90^\circ\text{C}$  反应 40 分钟, 冷却后减压浓缩, 由柱层析分离制备得到目标化合物 SL-ZYE-196 (4.1 mg)。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.44 (s, 1H), 8.61 (m, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.32 (m, 1H), 6.94 (m, 1H), 6.70 (m, 1H), 4.68 (d,  $J = 4.0$  Hz, 2H), 4.54 (t,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 4.34 (m, 2H), 3.70 (m, 1H), 3.29 ( $J = 8.0$  Hz, 2H), 2.56-2.21 (m, 2H), 1.25 (d,  $J = 4.0$  Hz, 3H). LC-MS:  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 382.2$ 。

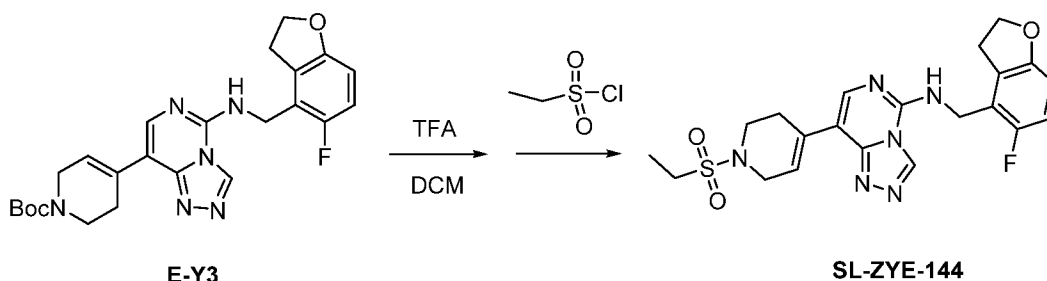
实施例 125: 化合物 SL-ZYE-197 的合成



将溴代物 4-1 (36 mg, 0.1 mmol) 溶解于 6 mL 1,4-二氧六环和 2 mL 浓度为 2 M 的  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  水溶液中, 加入硼酸酯 SL-B7 (49 mg, 0.2 mmol), Ar 置换保护, 室温下搅拌 10 分钟。加入 10% 氯化烯丙基钯(II)二聚物 (3.5 mg, 0.01 mmol), 20% 2'-二环己基膦基-2,6-二甲氧基-1,1'-联苯基-3-磺酸钠水合物 (11 mg, 0.02 mmol), 在 Ar 保护下保持在  $90^\circ\text{C}$  反应 40 分钟, 冷却后减压浓缩, 由柱层析分离制备得到目标化合物 SL-ZYE-197 (4.1 mg)。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.44 (s, 1H), 8.63 (m, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.28 (m, 1H), 6.94 (m, 1H), 6.71 (m, 1H), 4.69 (d,  $J = 4.0$  Hz, 2H), 4.53 (t,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 4.37 (m, 1H), 4.06 (m, 1H), 3.68 (m, 1H), 3.28 ( $J = 8.0$  Hz, 2H), 2.60-2.32 (m, 2H), 1.26 (d,  $J = 4.0$  Hz, 3H). LC-MS:  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 382.2$ 。

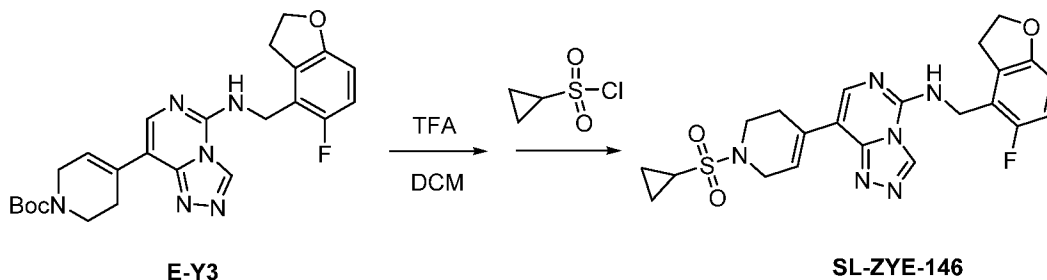
实施例 126: 化合物 SL-ZYE-144 的合成



将化合物 **E-Y3** (46 mg) 溶解于 5 mL 二氯甲烷 (DCM) 和 1 mL 三氟乙酸 (TFA) 中, 室温搅拌, 将溶剂浓缩干后再加入 3 mL 二氯甲烷和 0.1 mL 三乙胺 (TEA), 搅拌溶解, 室温下加入乙基磺酰氯 (20 mg), 继续反应, TLC 显示反应结束, 直接由柱层析分离制备, 得到目标化合物 **SL-ZYE-144** (7 mg)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.00 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.24 (m, 1H), 6.78 (m, 1H), 6.61 (m, 2H), 4.80 (s, 2H), 4.61 (t,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 4.06 (m, 2H), 3.61 (t,  $J = 5.6$  Hz, 2H), 3.38 (t,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 3.04 (q,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 2.72 (m, 2H), 1.40 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H). LC-MS:  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 459.1$ 。

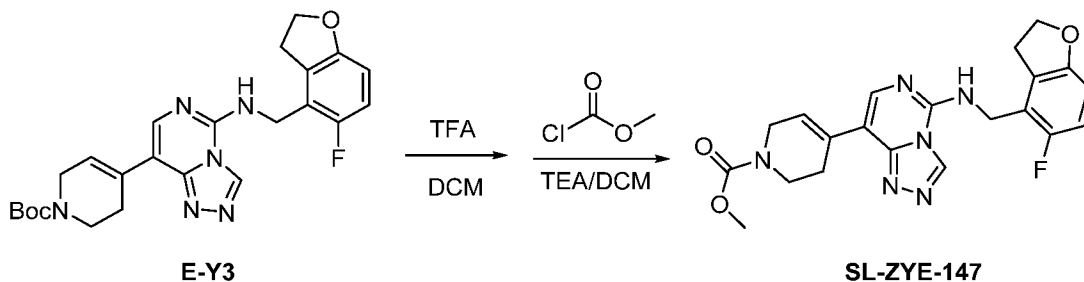
**实施例 127:** 化合物 **SL-ZYE-146** 的合成



将化合物 **E-Y3** (46 mg) 溶解于 5 mL 二氯甲烷 (DCM) 和 1 mL 三氟乙酸 (TFA) 中, 室温搅拌, 将溶剂浓缩干后再加入 3 mL 二氯甲烷和 0.1 mL 三乙胺 (TEA), 搅拌溶解, 室温下加入环丙基磺酰氯 (20 mg), 继续反应, TLC 显示反应结束, 直接由柱层析分离制备, 得到目标化合物 **SL-ZYE-146** (6 mg)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.03 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.23 (m, 1H), 6.77 (m, 2H), 6.58 (dd,  $J = 8.7, 3.9$  Hz, 1H), 4.78 (d,  $J = 5.3$  Hz, 2H), 4.60 (t,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 4.08 (m, 2H), 3.60 (t,  $J = 5.7$  Hz, 2H), 3.37 (t,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 2.74 (m, 2H), 2.42 – 2.27 (m, 1H), 1.32 – 1.14 (m, 2H), 1.11 – 0.88 (m, 2H). LC-MS:  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 469.2$ 。

**实施例 128:** 化合物 **SL-ZYE-147** 的合成

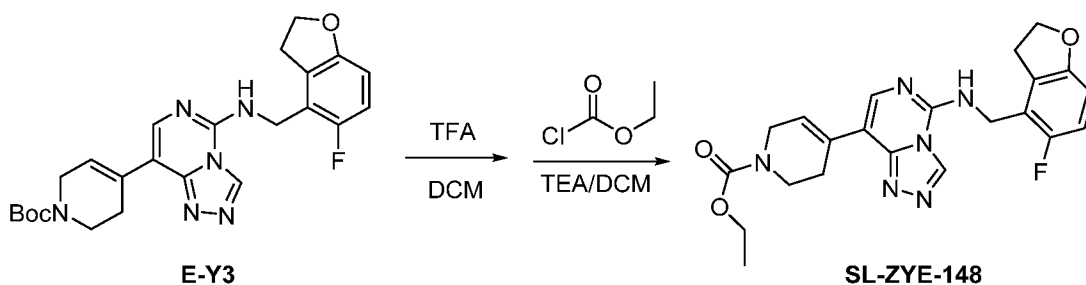


将化合物 **E-Y3** (46 mg) 溶解于 5 mL 二氯甲烷 (DCM) 和 1 mL 三氟乙酸 (TFA) 中, 室温搅拌, 将溶剂浓缩干后再加入 3 mL 二氯甲烷和 0.1 mL 三乙胺 (TEA), 搅拌溶解, 室温下加入氯甲酸甲酯 (15 mg), 继续反应, TLC 显示反应结束, 直接由柱层析分离制备, 得到目标化合物 **SL-ZYE-147** (5 mg)。



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.45 (s, 1H), 8.64 (m, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.93 (m, 1H), 6.71 (m, 1H), 4.69 (m, 2H), 4.54 (m, 2H), 4.12 (m, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.61 (m, 2H), 3.28 (m, 2H), 2.57 (m, 2H). LC-MS:  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 425.2$ .

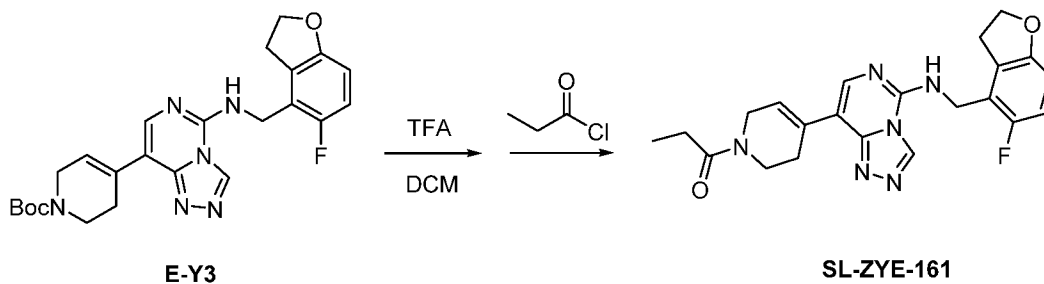
实施例 129: 化合物 SL-ZYE-148 的合成



将化合物 **E-Y3** (46 mg) 溶解于 5 mL 二氯甲烷 (DCM) 和 1 mL 三氟乙酸 (TFA) 中, 室温搅拌, 将溶剂浓缩干后再加入 3 mL 二氯甲烷和 0.1 mL 三乙胺 (TEA), 搅拌溶解, 室温下加入氯甲酸乙酯 (15 mg), 继续反应, TLC 显示反应结束, 直接由柱层析分离制备, 得到目标化合物 **SL-ZYE-148** (4 mg)。

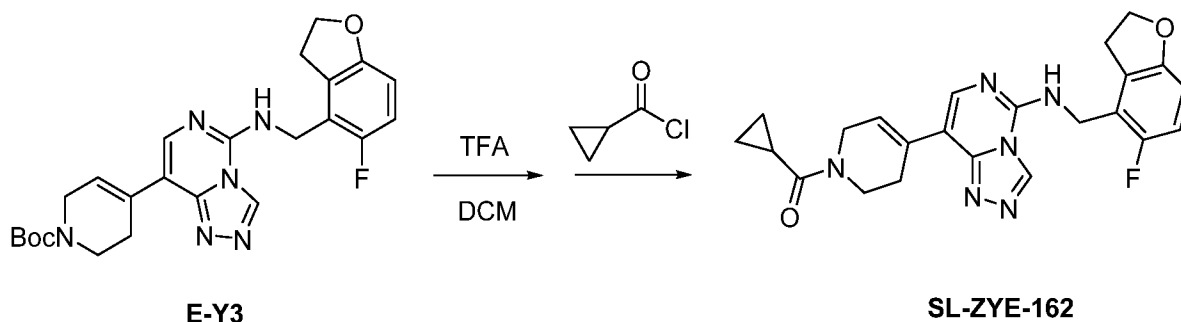
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.12 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.26 – 7.09 (m, 1H), 7.00 (m, 1H), 6.74 (t,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 6.57 (dd,  $J = 8.6, 3.9$  Hz, 1H), 4.78 (d,  $J = 4.9$  Hz, 2H), 4.58 (t,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 4.23 – 4.10 (m, 4H), 3.72 (d,  $J = 5.3$  Hz, 2H), 3.35 (t,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 2.63 (m, 2H), 1.29 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H). LC-MS:  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 439.2$ 。

实施例 130: 化合物 SL-ZYE-161 的合成



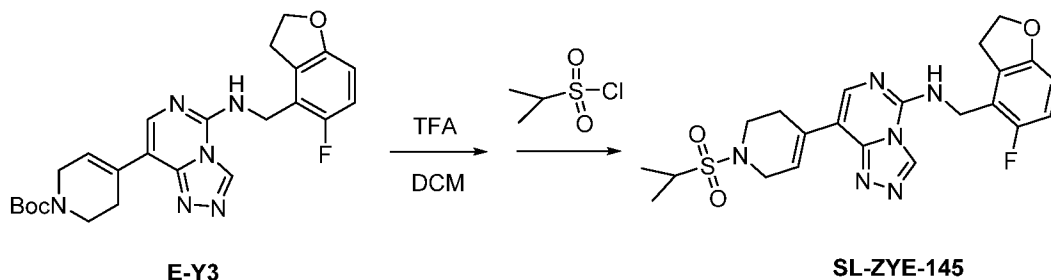
将化合物 **E-Y3** (46 mg) 溶解于 5 mL 二氯甲烷 (DCM) 和 1 mL 三氟乙酸 (TFA) 中, 室温搅拌, 将溶剂浓缩干后再加入 3 mL 二氯甲烷和 0.1 mL 三乙胺 (TEA), 搅拌溶解, 室温下加入丙酰氯 (10 mg), 继续反应, TLC 显示反应结束, 直接由柱层析分离制备, 得到目标化合物 **SL-ZYE-161** (4 mg)。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.76 (m, 1H), 8.19 (m, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.34-7.13 (m, 1H), 6.82 – 6.67 (m, 1H), 6.58 (m, 1H), 4.79 (m, 2H), 4.57 (m, 2H), 4.26 (m, 2H), 3.82 (m, 2H), 3.39 (m, 2H), 2.65 (m, 2H), 2.50 – 2.29 (m, 2H), 1.17 (m, 3H). LC-MS:  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 423.2$ 。

实施例 131: 化合物 SL-ZYE-162 的合成



将化合物 **E-Y3** (46 mg) 溶解于 5 mL 二氯甲烷 (DCM) 和 1 mL 三氟乙酸 (TFA) 中, 室温搅拌, 将溶剂浓缩干后再加入 3 mL 二氯甲烷和 0.1 mL 三乙胺 (TEA), 搅拌溶解, 室温下加入丙酰氯 (10 mg), 继续反应, TLC 显示反应结束, 直接由柱层析分离制备, 得到目标化合物 **SL-ZYE-162** (4 mg)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.35 (m, 1H), 7.81 (m, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.33-7.10 (m, 1H), 6.74 (m, 1H), 6.57 (m, 1H), 4.77 (m, 2H), 4.57 (m, 2H), 4.29 (m, 2H), 3.85 (m, 2H), 3.34 (m, 2H), 2.77-2.60 (m, 2H), 1.84 (m, 1H), 0.85 (m, 4H). LC-MS: [M+H]<sup>+</sup> = 435.2。

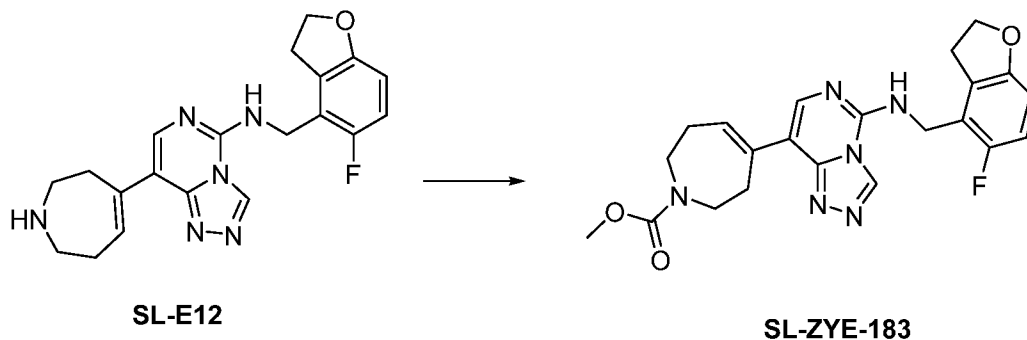
实施例 132: 化合物 **SL-ZYE-145** 的合成



将化合物 **E-Y3** (46 mg) 溶解于 5 mL 二氯甲烷 (DCM) 和 1 mL 三氟乙酸 (TFA) 中, 室温搅拌, 将溶剂浓缩干后再加入 3 mL 二氯甲烷和 0.1 mL 三乙胺 (TEA), 搅拌溶解, 室温下加入异丙基磺酰氯 (20 mg), 继续反应, TLC 显示反应结束, 直接由柱层析分离制备, 得到目标化合物 **SL-ZYE-145** (7 mg)。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.46 (s, 1H), 8.69 (m, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.33 (m, 1H), 6.96 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.71 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 4.69 (m, 2H), 4.55 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 4.04 (m, 2H), 3.53 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.47 - 3.37 (m, 1H), 3.32 - 3.24 (m, 2H), 2.66 (m, 2H), 1.25 (s, 3H), 1.23 (s, 3H). LC-MS: [M+H]<sup>+</sup> = 473.2。

实施例 133: 化合物 **SL-ZYE-183** 的合成



将 **SL-E12** (30 mg) 溶于 3 mL 二氯甲烷和 0.1 mL 三乙胺 (TEA), 搅拌溶解, 室温下加入氯甲酸甲酯 (15 mg), 继续反应, TLC 显示反应结束, 直接由柱层析分离制备,

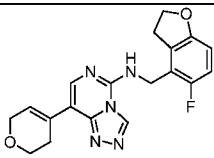
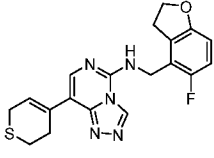
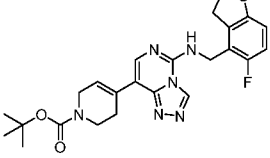
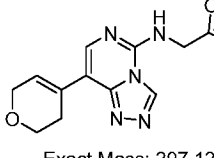
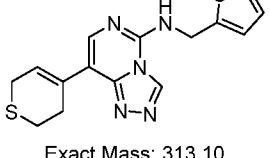
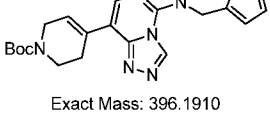
得到目标化合物 **SL-ZYE-183** (5 mg)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.43 (s, 1H), 8.60 (m, 1H), 7.62 (s, 1H), 6.98 – 6.90 (m, 1H), 6.82 (m, 1H), 6.69 (m, 1H), 4.67 (d, *J* = 5.0 Hz, 2H), 4.53 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H), 4.07 (m, 2H), 3.59 (m, 5H), 3.28 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H), 2.72 (m, 2H), 1.86 (m, 2H). LC-MS: [M+H]<sup>+</sup> = 439.2。

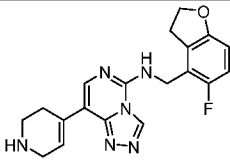
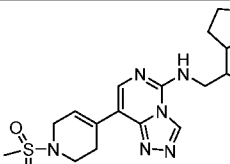
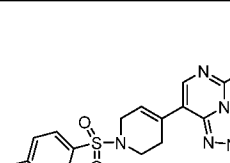
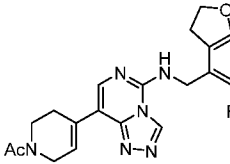
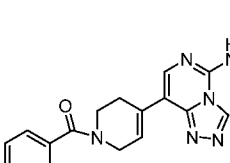
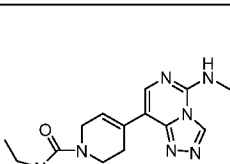
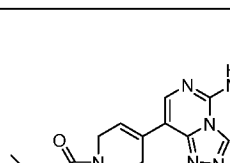
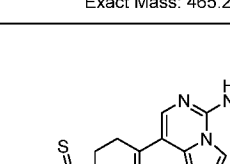
### 5 实施例 134: 多梳抑制复合物 2 (PRC2) 酶活性测定实验

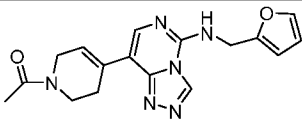
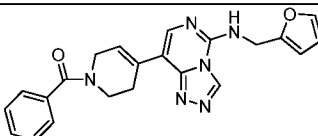
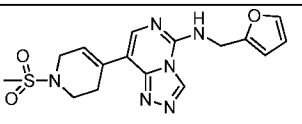
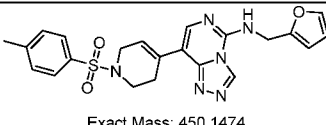
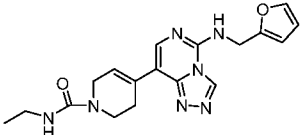
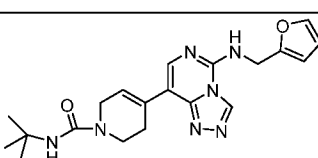
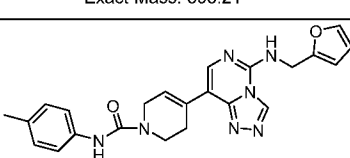
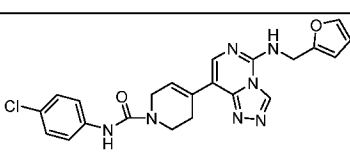
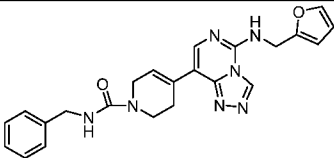
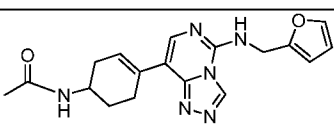
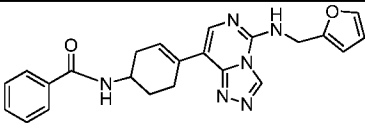
使用 TR-FRET 方法检测 PRC2 酶的活性。首先, 酶与不同浓度的化合物混合, 室温孵育 30 分钟。加入生物素标记的组蛋白 H3 多肽底物和辅因子 S-腺苷甲硫氨酸(SAM) 起始酶促反应。室温反应 4 小时后, 加入受体 Acceptor 和供体 Donor, 孵育半小时。用多功能酶标仪 EnVision (Perkin Elmer 公司) 检测荧光信号。用 GraphPad Prism 5.0 软件分析数据, 获得 IC<sub>50</sub> 值。

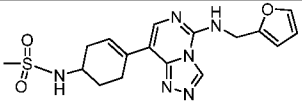
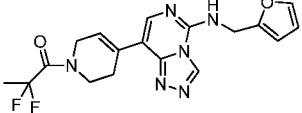
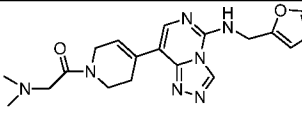
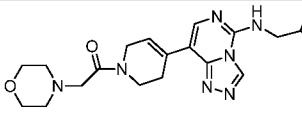
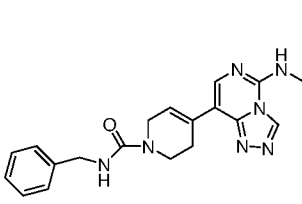
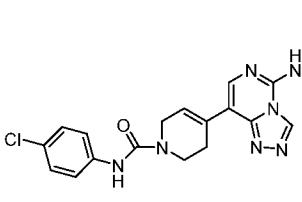
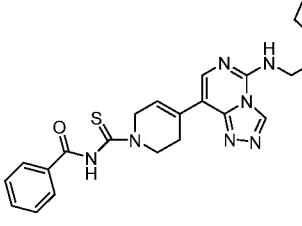
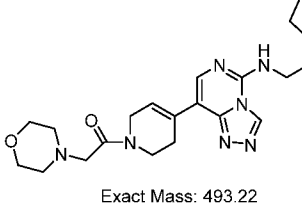
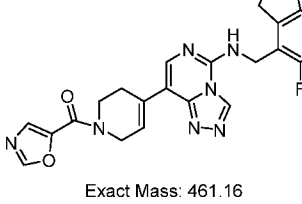
10

表 1 中所述化合物可由上述实施例所述方法制备而成, **EED226** 为阳性化合物(Nat. Chem. Biol. 2017, 13, 381–388), N/A 代表未分析。

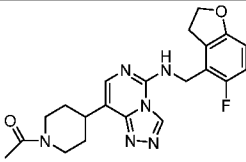
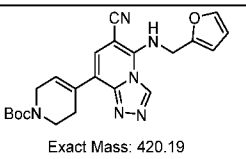
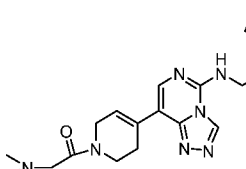
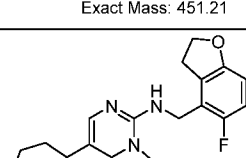
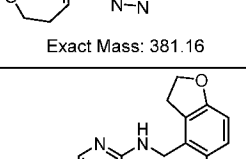
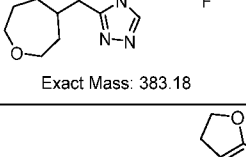
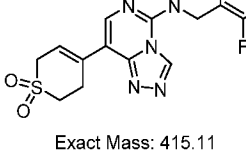
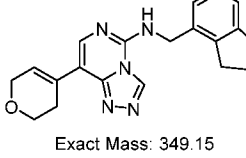
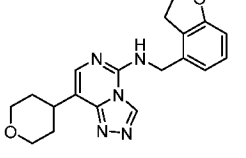
化合物编号	化合物结构	酶活 IC <sub>50</sub> (μM)
E-Y1	 Exact Mass: 367.1445	0.018
E-Y2	 Exact Mass: 383.12	0.008
E-Y3	 Exact Mass: 466.21	0.037
E-Y4	 Exact Mass: 297.12	0.511
E-Y5	 Exact Mass: 313.10	0.611
E-Y6	 Exact Mass: 396.1910	0.307

E-Y10	 <p>Exact Mass: 366.16</p>	0.218
E-Y13	 <p>Exact Mass: 444.14</p>	0.019
E-Y14	 <p>Exact Mass: 520.17</p>	0.1006
E-Y15	 <p>Exact Mass: 408.17</p>	0.0056
E-Y16	 <p>Exact Mass: 470.19</p>	0.0177
E-Y17	 <p>Exact Mass: 437.20</p>	0.0061
E-Y18	 <p>Exact Mass: 465.23</p>	0.021
E-Y19	 <p>Exact Mass: 453.17</p>	0.0093

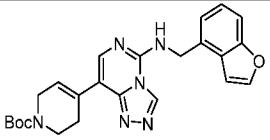
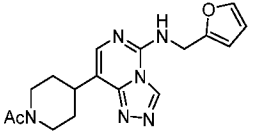
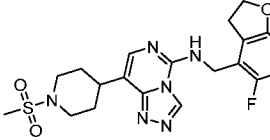
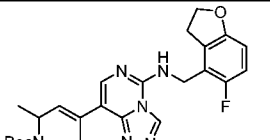
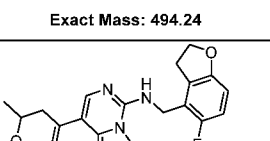
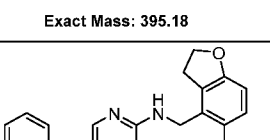
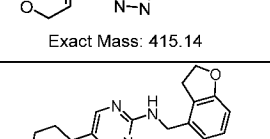
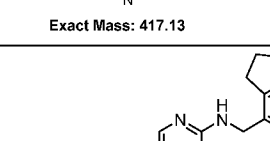
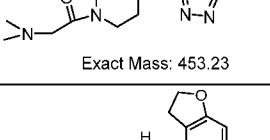
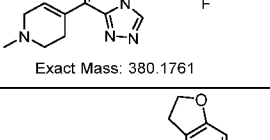
E-Y20	 <p>Exact Mass: 338.1491</p>	0.166
E-Y21	 <p>Exact Mass: 400.1648</p>	0.351
E-Y22	 <p>Exact Mass: 374.1161</p>	0.334
E-Y23	 <p>Exact Mass: 450.1474</p>	0.350
E-Y24	 <p>Exact Mass: 367.18</p>	0.204
E-Y25	 <p>Exact Mass: 395.21</p>	0.373
E-Y26	 <p>Exact Mass: 429.19</p>	0.091
E-Y27	 <p>Exact Mass: 449.14</p>	0.092
E-Y28	 <p>Exact Mass: 429.19</p>	0.107
E-Y30	 <p>Exact Mass: 352.1648</p>	0.793
E-Y31	 <p>Exact Mass: 414.1804</p>	0.758

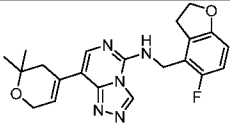
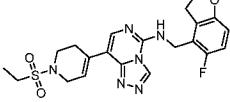
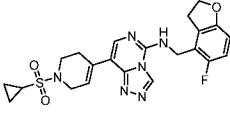
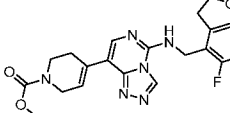
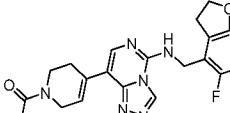
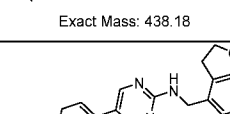
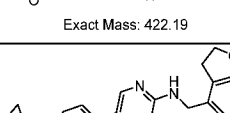
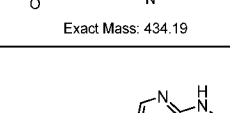
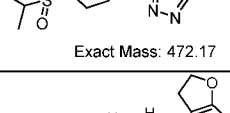
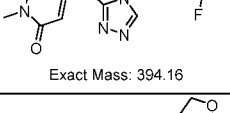
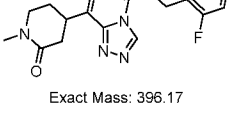
E-Y32	 <p>Exact Mass: 388.1318</p>	0.342
E-Y34	 <p>Exact Mass: 388.1459</p>	0.907
E-Y35	 <p>Exact Mass: 381.1913</p>	0.318
E-Y36	 <p>Exact Mass: 423.2019</p>	0.543
E-Y37	 <p>Exact Mass: 499.21</p>	0.0328
E-Y38	 <p>Exact Mass: 519.16</p>	0.0585
E-Y39	 <p>Exact Mass: 529.17</p>	0.0545
E-Y40	 <p>Exact Mass: 493.22</p>	0.0161
E-Y41	 <p>Exact Mass: 461.16</p>	< 0.02

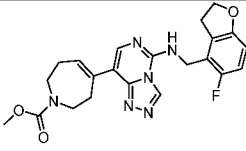
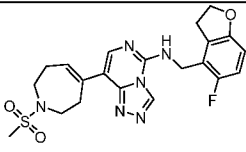
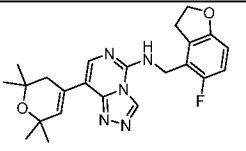
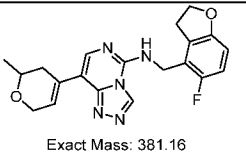
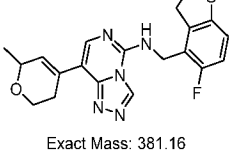
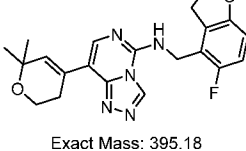
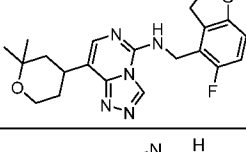
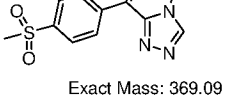
E-Y42	<p>Exact Mass: 488.21</p>	0.0048
E-Y43	<p>Exact Mass: 478.21</p>	0.0085
E-Y44	<p>Exact Mass: 500.20</p>	0.0858
E-Y45	<p>Exact Mass: 420.17</p>	0.0034
E-Y46	<p>Exact Mass: 412.17</p>	0.2957
E-Y47	<p>Exact Mass: 369.16</p>	0.013
E-Y48	<p>Exact Mass: 439.21</p>	0.0054
E-Y49	<p>Exact Mass: 467.24</p>	0.0066

E-Y50	 <p>Exact Mass: 410.19</p>	0.0053
E-Y51	 <p>Exact Mass: 420.19</p>	0.2
E-Y54	 <p>Exact Mass: 451.21</p>	0.0041
SL-ZYE-07	 <p>Exact Mass: 381.16</p>	0.0073
SL-ZYE-08	 <p>Exact Mass: 383.18</p>	0.01193
SL-ZYE-09	 <p>Exact Mass: 415.11</p>	0.0045
SL-ZYE-11	 <p>Exact Mass: 349.15</p>	0.0179
SL-ZYE-14	 <p>Exact Mass: 351.17</p>	0.0840
SL-ZYE-17	 <p>Exact Mass: 347.14</p>	0.0560



SL-ZYE-18	 <p>Exact Mass: 446.21</p>	0.1153
E-Y20-H	 <p>Exact Mass: 340.16</p>	0.0939
E-Y13-H	 <p>Exact Mass: 446.15</p>	0.0107
SL-ZYE-23	 <p>Exact Mass: 494.24</p>	0.0476
SL-ZYE-24	 <p>Exact Mass: 395.18</p>	0.0083
SL-ZYE-28	 <p>Exact Mass: 415.14</p>	0.0225
SL-ZYE-34	 <p>Exact Mass: 417.13</p>	0.0032
E-Y54-H	 <p>Exact Mass: 453.23</p>	0.005
SL-E23	 <p>Exact Mass: 380.1761</p>	0.0047
SL-E25	 <p>Exact Mass: 382.1917</p>	0.015

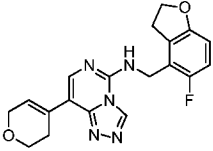
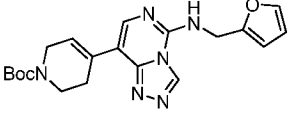
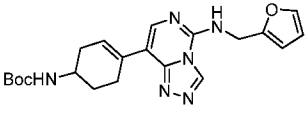
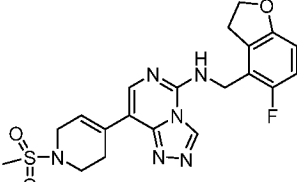
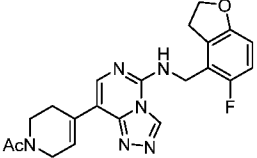
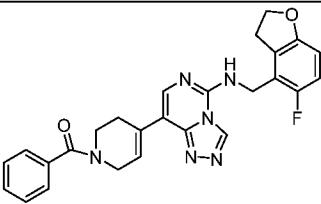
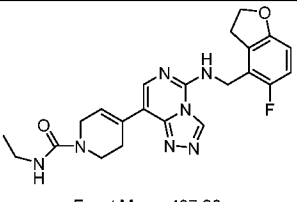
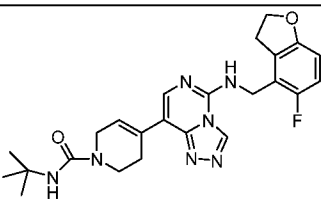
SL-ZYE-119	 <p>Exact Mass: 395.18</p>	0.0233
SL-ZYE-144	 <p>Exact Mass: 458.15</p>	0.0035
SL-ZYE-146	 <p>Exact Mass: 470.15</p>	0.0029
SL-ZYE-147	 <p>Exact Mass: 424.17</p>	0.0025
SL-ZYE-148	 <p>Exact Mass: 438.18</p>	0.0047
SL-ZYE-161	 <p>Exact Mass: 422.19</p>	0.0408
SL-ZYE-162	 <p>Exact Mass: 434.19</p>	0.0052
SL-ZYE-145	 <p>Exact Mass: 472.17</p>	0.0089
SL-E24	 <p>Exact Mass: 394.16</p>	0.0039
SL-E26	 <p>Exact Mass: 396.17</p>	0.0084
SL-E13	 <p>Exact Mass: 422.19</p>	0.0033

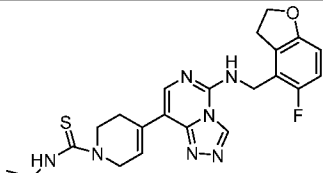
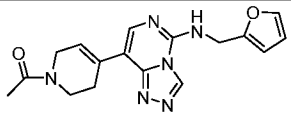
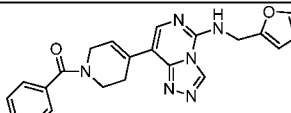
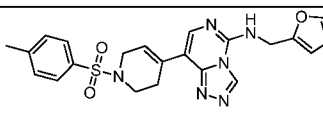
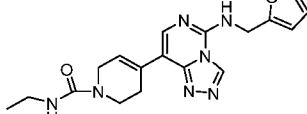
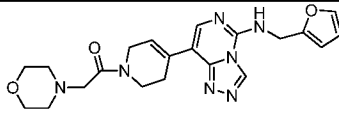
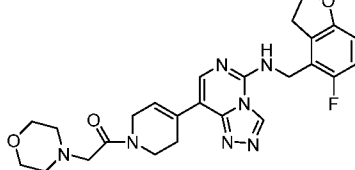
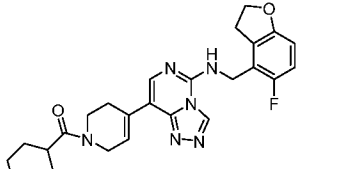
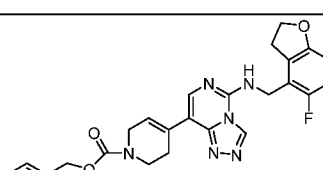
SL-ZYE-183	 Exact Mass: 438.18	0.0022
SL-E14	 Exact Mass: 458.15	0.0017
SL-ZYE-195	 Exact Mass: 423.21	0.0223
SL-ZYE-196	 Exact Mass: 381.16	0.0141
SL-ZYE-197	 Exact Mass: 381.16	0.0078
SL-ZYE-120	 Exact Mass: 395.18	0.0036
SL-ZYE-121	 Exact Mass: 395.18	0.0042
EED226	 Exact Mass: 369.09	0.104

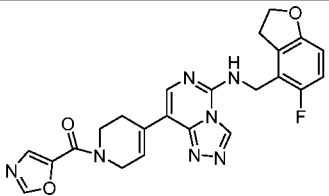
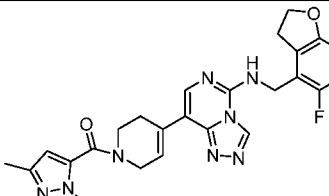
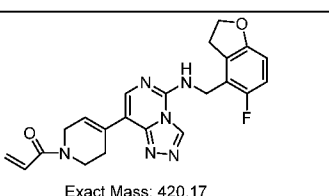
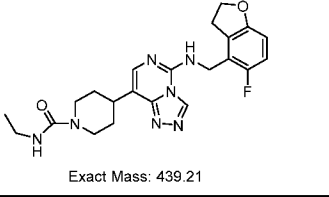
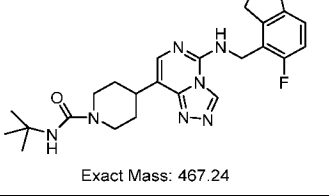
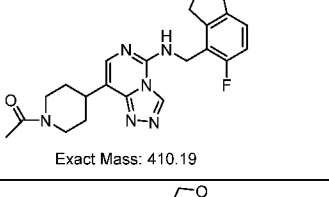
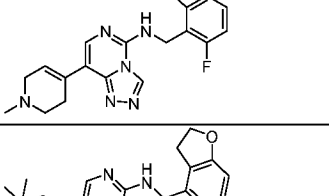
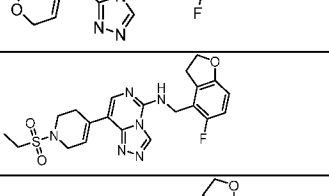
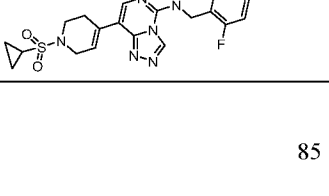

### 实施例 135: 细胞长时生长抑制实验 (11 天)

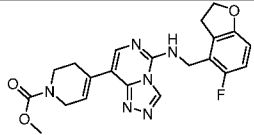
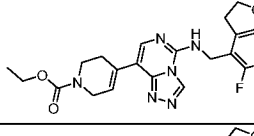
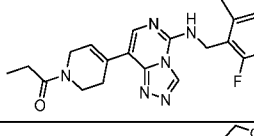
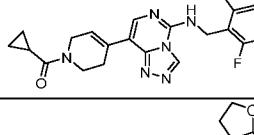
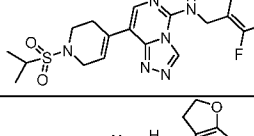
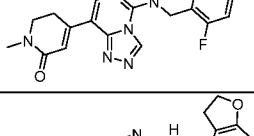
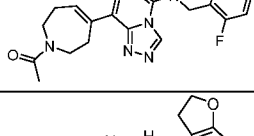
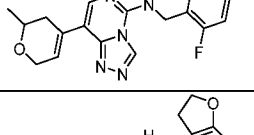
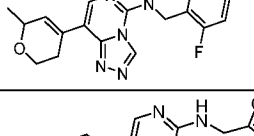
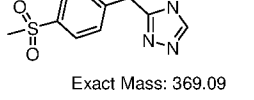
将指数生长期的 Pfeiffer 细胞种在 24 孔板中, 细胞密度为  $1 \times 10^5$  cells/mL。当天加入不同浓度的化合物处理细胞。在化合物处理 4 天和 7 天时, 更换新鲜的培养基和化合物。化合物处理 11 天后, 用 CellTiter-Glo 试剂 (Promega 公司) 测定细胞存活率。用 GraphPad Prism 5.0 软件分析数据, 获得  $GI_{50}$  值。

表 2 中所述化合物可由上述实施例所述方法制备而成, **EED226** 为阳性化合物 (Nat. Chem. Biol. 2017, 13, 381–388)。

化合物编号	化合物结构	Pfeiffer 细胞长时生长抑制实验 (11 天) IC <sub>50</sub> (μM)
E-Y1	 <p>Exact Mass: 367.1445</p>	0.008
E-Y6	 <p>Exact Mass: 396.1910</p>	0.083
E-Y9	 <p>Exact Mass: 410.2066</p>	0.32
E-Y13	 <p>Exact Mass: 444.14</p>	0.0032
E-Y15	 <p>Exact Mass: 408.17</p>	0.0019
E-Y16	 <p>Exact Mass: 470.19</p>	0.0048
E-Y17	 <p>Exact Mass: 437.20</p>	0.0027
E-Y18	 <p>Exact Mass: 465.23</p>	0.0027

E-Y19	 <p>Exact Mass: 453.17</p>	0.003
E-Y20	 <p>Exact Mass: 338.1491</p>	0.158
E-Y21	 <p>Exact Mass: 400.1648</p>	0.185
E-Y23	 <p>Exact Mass: 450.1474</p>	0.107
E-Y24	 <p>Exact Mass: 367.18</p>	0.204
E-Y36	 <p>Exact Mass: 423.2019</p>	0.289
E-Y40	 <p>Exact Mass: 493.22</p>	0.0054
E-Y43	 <p>Exact Mass: 478.21</p>	0.0033
E-Y44	 <p>Exact Mass: 500.20</p>	0.0023

E-Y41	 <p>Exact Mass: 461.16</p>	0.0045
E-Y42	 <p>Exact Mass: 488.21</p>	0.0036
E-Y45	 <p>Exact Mass: 420.17</p>	0.0018
E-Y48	 <p>Exact Mass: 439.21</p>	0.0159
E-Y49	 <p>Exact Mass: 467.24</p>	0.01
E-Y50	 <p>Exact Mass: 410.19</p>	0.0038
SL-E23		0.0077
SL-ZYE-119		0.0081
SL-ZYE-144		0.0018
SL-ZYE-146		0.0045

SL-ZYE-147		0.001-0.003
SL-ZYE-148		0.001-0.003
SL-ZYE-161		0.009-0.027
SL-ZYE-162		0.0027
SL-ZYE-145		0.0017
SL-E24		0.0051
SL-E13		0.006
SL-ZYE-196		0.007
SL-ZYE-197		0.010
EED226	 Exact Mass: 369.09	0.052

### 实施例 136: pfeiffer 细胞长时生长抑制实验 (14 天)

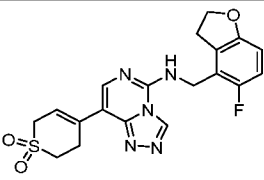
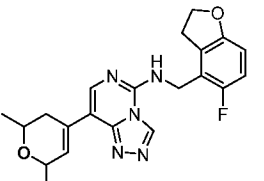
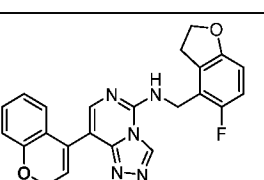
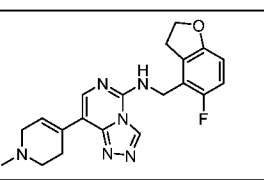
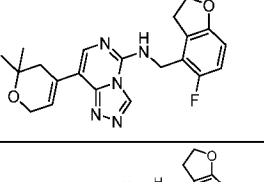
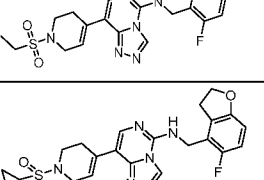
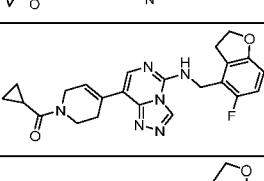
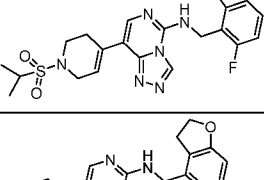
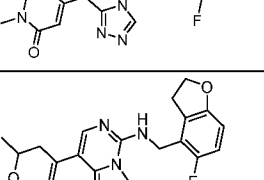
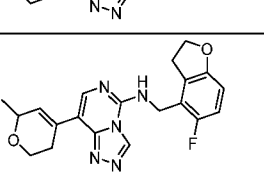


人弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 (DLBCL) 细胞株 pfeiffer (来自 ATCC, CRL-2632) 用含 10%胎牛血清 (Gibco, 购自 Life Technologies 公司, 10099-141) 及 1%抗生素 (青霉素和链霉素, 购自 Life Technologies 公司, 10378016) 的 RPMI 1640 培养基 (Gibco, 购自 Life Technologies 公司, 22400-089) 于 CO<sub>2</sub> 细胞培养箱 (37°C, 5% CO<sub>2</sub>) 中培养。在细胞长时生长抑制实验中, 将指数生长期的 pfeiffer 细胞铺种在 24 孔板 (购自 Corning 公司, 3524) 中, 体积为 1mL/孔, 细胞密度为 2\*10E5 个细胞/mL。细胞种板后置于 CO<sub>2</sub> 培养箱中静置培养 1 小时。在含有细胞的 24 孔板中每孔加入 2μL 9 种不同浓度的 3 倍梯度稀释的化合物或 DMSO, 化合物的终浓度范围为 0.003~20μM 或 0.3~2000nM,

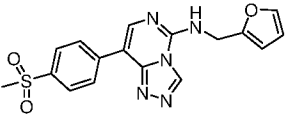
DMSO 的终浓度为 0.2%。在化合物处理 4、7 和 11 天时，更换新鲜的培养基和化合物，将 DMSO 对照孔的细胞密度稀释到  $2 \times 10^5$  个细胞/mL，其他化合物孔的细胞稀释比例与 DMSO 对照孔相同。使用 CellTiter-Glo 试剂（购自 Promega 公司，G7572）测定细胞存活率：将化合物处理 14 天的细胞按 40  $\mu$ L/孔转移到白色 384 孔板（OptiPlate-384，购自 PerkinElmer 公司，6007299）中，再加入等体积的 CellTiter-Glo 试剂。在室温孵育 10 分钟后用多功能酶标仪 EnVision（PerkinElmer 公司）在 400~700 nm 波长下检测冷发光信号。用 GraphPad Prism 5.0 软件分析数据，获得 IC<sub>50</sub> 值。

表 3 中所述化合物可由上述实施例所述方法制备而成，**EED226** 为阳性化合物(Nat. Chem. Biol. 2017, 13, 381–388)。

化合物编号	化合物结构	pfeiffer (14 天) IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)
E-Y1		0.004
E-Y13		0.001
E-Y15		0.0007
E-Y42		0.0015
E-Y47		0.006
SL-ZYE-07		0.001



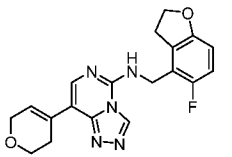
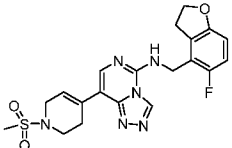
SL-ZYE-09		0.0032
SL-ZYE-24		0.006
SL-ZYE-28		0.010
SL-E23		0.002
SL-ZYE-119		0.004
SL-ZYE-144		0.0008
SL-ZYE-146		0.003
SL-ZYE-162		0.0012
SL-ZYE-145		0.0010
SL-E24		0.003
SL-ZYE-196		0.004
SL-ZYE-197		0.005

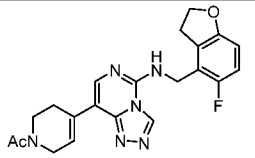
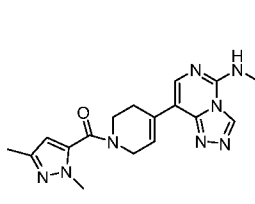
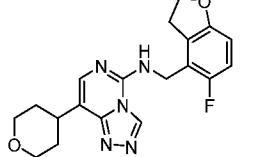
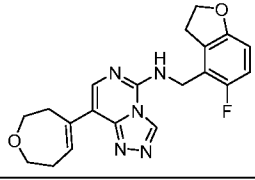
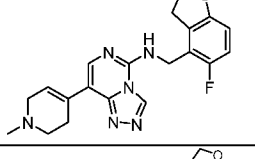
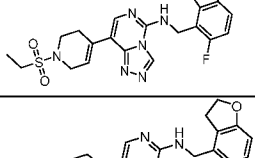
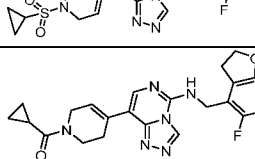
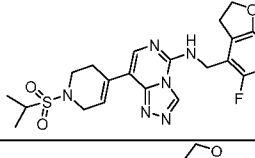
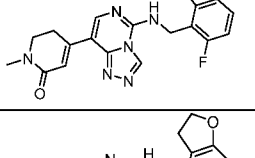
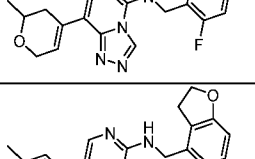
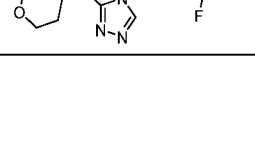

EED226	 Exact Mass: 369.09	0.044
--------	---	-------

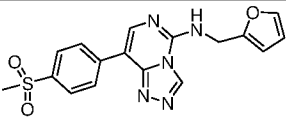
### 实施例 137: 细胞 Karpas-422、SU-DHL-4 长时生长抑制实验 (11 天)

人弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 (DLBCL) 细胞株 Karpas-422、SU-DHL-4 (ATCC, CRL-2957) 用含 10% 胎牛血清 (Gibco, 购自 Life Technologies 公司, 10099-141) 及 1% 抗生素 (青霉素和链霉素, 购自 Life Technologies 公司, 10378016) 的 RPMI 1640 培养基 (Gibco, 购自 Life Technologies 公司, 22400-089) 于 CO<sub>2</sub> 细胞培养箱 (37°C, 5% CO<sub>2</sub>) 中培养。在细胞长时生长抑制实验中, 将指数生长期的 Karpas-422、SU-DHL-4 细胞铺种在 24 孔板 (购自 Corning 公司, 3524) 中, 细胞密度为 1\*10<sup>5</sup> 个/mL, 细胞培养基体积为 1mL。细胞在 24 孔板中培养 1 小时后, 每孔加入 2 μL 化合物或 DMSO。每个化合物有 9 个不同的浓度, 在细胞培养基中的终浓度范围为 0.003~20 μM 或 0.3~2000nM, DMSO 的终浓度为 0.2%。在化合物处理 4、7 天时, 更换新鲜的细胞培养基和化合物, 将 DMSO 对照孔的细胞密度稀释到 1\*10<sup>5</sup> 个/mL, 化合物孔的细胞稀释比例与 DMSO 对照孔相同。使用 CellTiter-Glo 试剂 (购自 Promega 公司, G7572) 测定细胞存活率: 将化合物处理 11 天的细胞按 40 μL/孔转移到白色 384 孔板 (OptiPlate-384, 购自 PerkinElmer 公司, 6007299) 中, 再加入等体积的 CellTiter-Glo 试剂。在室温孵育 10 分钟后用多功能酶标仪 EnVision (购自 PerkinElmer 公司) 在 400~700 nm 波长下检测冷发光信号。用 GraphPad Prism 5.0 软件分析数据, 获得 IC<sub>50</sub> 值。

表 4 中所述化合物可由上述实施例所述方法制备而成, EED226 为阳性化合物 (Nat. Chem. Biol. 2017, 13, 381-388)。

化合物编号	化合物结构	Karpas-422 (11 天) IC <sub>50</sub> (μM)	SU-DHL-4(11 天)IC <sub>50</sub> (μM)
E-Y1		0.019	0.004
E-Y13		0.013	/

E-Y15		0.007	0.003
E-Y42		0.010	/
E-Y47		0.018	/
SL-ZYE-07		0.025	0.005
SL-E23		0.0028	/
SL-ZYE-144		0.004	0.003
SL-ZYE-146		0.004	0.004
SL-ZYE-162		0.0028	0.0031
SL-ZYE-145		0.0032	0.001
SL-E24		0.0031	0.003
SL-ZYE-196		0.0199	0.009-0.05
SL-ZYE-197		0.0160	0.0560

EED226	 <p style="text-align: center;">Exact Mass: 369.09</p>	0.167	0.095
--------	---	-------	-------

由以上表 1 至表 4 中的数据可以看出, 本发明的部分化合物对 PRC2 酶的 IC<sub>50</sub> 值可达 nM 数量级, 显著高于阳性对照组 EED226 化合物; 同样的, 对于 Pfeiffer, Karpas-422 以及 SU-DHL-4 细胞长时生长抑制实验, 本发明的多个化合物的 IC<sub>50</sub> 值也达到了个位数 nM 数量级, 显著高于阳性对照组 EED226 化合物。

#### 实施例 138: 大鼠口服药代动力学研究

1、以健康雄性 SD 大鼠为受试动物, 灌胃给予 EED226, E-Y1, E-Y13, E-Y47, SL-ZYE-07 (3mg/kg), 应用 LC/MS/MS 法测定给药后不同时间点大鼠血浆中的药物浓度。研究本发明的化合物在大鼠体内的药代动力学行为, 评价其药代动力学特性。

2、试验动物为健康成年雄性 SD 大鼠, 每组 3 只, 购自上海西普尔-必凯实验动物有限公司。

3、药物配制: 化合物 EED226, E-Y1, E-Y13, E-Y47 溶于 DMSO/0.5% HPMC(5/95, v/v) 配制。而化合物 SL-ZYE-07 则溶于 0.5% HPMC(含 0.5% Tween 80), 涡旋振荡, 超声, 使固体物质分散均匀, 得淡白色混悬液。

4、操作: 大鼠灌胃(3 mg/kg)给药 EED226, E-Y1, E-Y13, E-Y47, SL-ZYE-07 于给药后 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, 24 小时经股静脉取血 45  $\mu$ L, 置肝素化的离心管中离心 5 min, 分离血浆样品分析, 我们采用液相色谱串联质谱 (LC-MS/MS) 法测定不同化合物灌胃给药后大鼠血浆的待测化合物含量。

本发明化合物的药代动力学参数如下:

药代实验 (3 mg/kg)					
编号	半衰期 T <sub>1/2</sub> (h)	达峰血药浓度 C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>last</sub> (h*ng/mL)	AUC <sub>INF_obs</sub> (h*ng/mL)	平均滞留时间 MRT <sub>INF_obs</sub> (h)

EED226	1.63 ± 0.411	464 ± 429	886 ± 336	915 ± 316	2.55 ± 1.08
E-Y1	2.32 ± 0.268	302 ± 6.4	2198 ± 237	2201 ± 239	5.46 ± 0.342
E-Y13	1.37 ± 0.212	376 ± 273	529 ± 150	539 ± 150	2.06 ± 0.484
E-Y47	2.56 ± 0.302	1305 ± 628	7886 ± 2432	7905 ± 2444	4.92 ± 0.369
SL-ZYE-07	3.77 ± 1.69	155 ± 34.8	891 ± 164	910 ± 174	4.71 ± 0.896

$AUC_{last}$ : 从给药时间开始到最后一个时间点的这段时间的 AUC

$AUC_{INF\_obs}$ : 从给药时间开始到理论外推无穷远的时间点的这段时间的 AUC

结论: 本发明的化合物药代吸收良好, 具有明显的药代动力学优势。

实施例 139: 肝微粒体稳定性实验 (小鼠、大鼠、人):

5 试剂和材料:

名称	供应商	货号/批号
人肝微粒体	BD	H34
小鼠肝微粒体	Rild	M11
大鼠肝微粒体	BD	R40/R42
NADPH	Roche	N8100-1000
VIVID BOMCC	Life	P2980
384 孔黑板	Greiner	781209
96 孔孵育板	Corning	3957
96 孔化合物板	Apricotdesigns	DWP-16-96-SQ-C
MgCl <sub>2</sub>	Sigma	M9272-100G
TRIZMA BASE	Sigma	T1503-1KG
BSA	Roche 分装	A8020-100

DMSO	Merck	K42958652 225
甲醇	Merck	I622207203

### 化合物信息

化合物 E-Y1, E-Y13, E-Y15, E-Y40, E-Y43, E-Y47, E-Y50, E-Y54, E-Y54-H, SL-E23  
的贮备液 (10 mM in DMSO)

### 实验步骤

5 1. 开启 JANUS 及温控装置, 初始化后冲洗管道至管道内无气泡。

#### 2. 准备实验用缓冲液

准备 Tris pH 7.4 缓冲液 (0.1 M): 将 12.12 g Tris 溶解在 1000mL H<sub>2</sub>O 中, 用 2N HCl 调 pH 至 7.4, 分装 50 mL/管, -20°C 冻存。

准备 H<sub>2</sub>O/0.1% BSA 缓冲液: 将 200  $\mu$ L 25% BSA 加入到 50mL H<sub>2</sub>O 中。

准备 VIVID 贮备液: 将 1 mg VIVID 溶解在 1 mL 乙腈中, 分装 50  $\mu$ L/管, -20°C 冻存。

准备 MgCl<sub>2</sub> 溶液 (100 mM): 将 1.016 g MgCl<sub>2</sub> 溶解在 50 mL Tris pH 7.4 缓冲液中, 分装 1 mL/管, -20°C 冻存。

准备 NADPH 溶液 (10 mM): 将 355 mg NADPH 溶解在 42.6 mL Tris pH 7.4 缓冲液中, 分装 1.8 mL/管, -20°C 冻存。

准备 空白对照: 取 7.937 mL Tris、163  $\mu$ L RLM、450  $\mu$ L MgCl<sub>2</sub> 溶液、450  $\mu$ L NADPH 溶液和 9 mL 甲醇混匀, 分装 1 mL/管, -20°C 冻存。

#### 3. 准备化合物工作溶液

稀释步骤 1: 取 10  $\mu$ L 化合物贮备液加入 90  $\mu$ L DMSO = 1 mM 贮备液。

稀释步骤 2: 取 2  $\mu$ L 1 mM 贮备液加入 1 mL H<sub>2</sub>O/0.1% BSA 缓冲液 = 0.2  $\mu$ M 工作溶液。

稀释步骤 3: 取 245  $\mu$ L 工作溶液到 96 孔化合物板中, 加入 5  $\mu$ L VIVID 贮备液。

将 96 孔化合物板放在震荡器上震荡 5 分钟。

4. 打开 JANUS 电脑里的 STM 运行 EXCEL 文件, 按 EXCEL 文件指示操作并运行 JANUS 程序。

5. JANUS 程序运行结束后，向 384 孔黑板的 20 列加入乙腈/水 50:50(V/V)，向 384 孔黑板的 21 列加入空白对照。
6. 在酶标仪上读板 (420nm-465nm)，确定 VIVID 荧光强度。
7. 封板并震荡均匀离心后，将样品板提交至 LC/MS 仪进行样品分析。

5 数据分析：

以孵育体系中药物的剩余率的对数值对孵育时间作图，进行线性回归得到斜率  $k$ ，按以下公式推测体内固有清除率 ( $Cl_{int}$ , mL/min/g) 值、体内清除率 ( $Cl$ , mL/min)、肝清除率 ( $Cl_{hep}$ , mL/min)、代谢生物利用度 (%MF)：

$$Cl_{int} = \frac{1000 \times slope}{P}$$

$$Cl = \frac{Cl_{int} \times Houston \times LW}{1000}$$

$$Cl_{hep} = \frac{HBF \times fu \times Cl}{HBF + (fu \times Cl)}$$

$$\%MF = 100 - \frac{Cl_{hep} \times 100}{HBF}$$

化合物肝微粒体稳定性结果：

化合物	种属	半衰期 T-half (min)	体内固有清除率 Clint In Vitro (mL/min/gprot)	体内清除率 Clint In Vivo Extpl (ml/min)	肝清除率 Clint Hep In Vivo Extpl (ml/min)	代谢生物 利用度 MF %
E-Y1	人	99.6	21.1	1613	777	48.2
	大鼠	59.6	35.2	15.9	8.85	55.8
	小鼠	71.5	29.4	1.98	1.19	60.2
E-Y13	人	92.8	22.6	1732	804	46.4
	大鼠	55.2	35.2	15.9	8.85	53.9
	小鼠	94.6	22.2	1.50	1.00	66.7

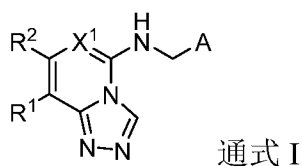
E-Y15	人	126	16.7	1280	691	54.0
	大鼠	14.6	144	64.7	15.3	23.6
	小鼠	25.7	81.6	5.51	1.94	35.3
E-Y40	人	63.7	33.0	2522	941	37.3
	大鼠	15.9	133	59.6	15.0	25.1
	小鼠	6.11	344	23.2	2.66	11.4
E-Y43	人	110	19.1	1464	741	50.6
	大鼠	21.1	99.6	44.8	13.8	30.9
	小鼠	13.0	161	10.9	2.35	21.6
E-Y47	人	309	6.79	519	386	74.3
	大鼠	139	15.1	6.79	5.07	74.7
	小鼠	121	17.3	1.17	0.841	72.0
E-Y50	人	922	2.28	174	156	89.6
	大鼠	86.9	24.2	10.9	7.05	64.8
	小鼠	154	13.6	0.921	0.705	76.5
E-Y54	人	853	2.46	188	167	88.8
	大鼠	94.4	22.3	10.0	6.67	66.6
	小鼠	36.8	57.1	3.86	1.69	43.7
E-Y54-H	人	479	4.39	336	274	81.7
	大鼠	222	9.47	4.26	3.51	82.4
	小鼠	117	17.9	1.21	0.862	71.3
SL-E23	人	199	10.5	807	525	65.0
	大鼠	60.0	35.0	15.8	8.81	55.9
	小鼠	38.6	54.4	3.67	1.65	45.0

结论：本发明的化合物在人、大鼠、小鼠的肝微粒体稳定性良好，具有明显的优势。

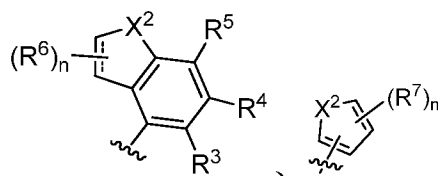


## 权利要求

1、一种由通式 I 表示的化合物、其可药用的盐、对映异构体、非对映异构体或外消旋体：



- 5 1)  $X^1$  独立地选自 N 及 C-CN；
- 2)  $R^2$  独立地选自 H、卤素、 $C_1$ - $C_4$  卤代烷基及  $C_1$ - $C_4$  烷基；



3) A 独立地选自以下结构：

----- 为单键或双键；

$R^3$ 、 $R^4$  及  $R^5$  独立地选自 H、卤素、 $C_1$ - $C_4$  烷基、 $C_1$ - $C_4$  卤代烷基、-O- ( $C_1$ - $C_4$  烷基)、 $C_1$ - $C_4$  卤代烷氧基、 $C_3$ - $C_6$  环烷基；

$R^6$  独立地选自 H、OH、=O 及  $C_1$ - $C_4$  烷基；

$R^7$  独立地选自 H、OH、卤素、CN 及  $C_1$ - $C_4$  烷基；

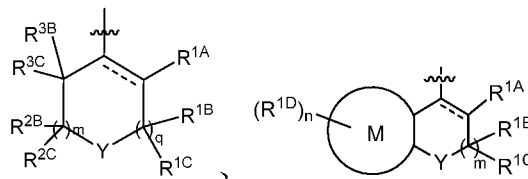
15 n 各自独立地选自 0, 1 及 2；

$X^2$  独立地选自 O、 $NR^a$  及  $S(O)_p$  杂原子；

每一  $R^a$  独立地选自 H、O、由 0-2 个  $R^b$  取代的  $C_1$ - $C_{10}$  烷基、 $C_1$ - $C_6$  卤代烷基、-O- ( $C_1$ - $C_6$  烷基)、 $C_1$ - $C_6$  卤代烷氧基、 $C_3$ - $C_6$  环状烷基、-C(=O) ( $C_1$ - $C_4$  烷基)、-CO<sub>2</sub> ( $C_1$ - $C_4$  烷基)、包含碳原子和 1-4 个选自 O、N、 $S(O)_p$  杂原子的杂烷基和杂环烷基、-C(=O)H、芳基、包含碳原子及 1 至 2 个选自 N、O 及 S 杂原子的 5 至 6 元杂芳基；

20  $R^b$  独立地选自卤素、OH、NH<sub>2</sub>、-NHC(=O)( $C_1$ - $C_4$  烷基)、-NHS(=O)<sub>2</sub>( $C_1$ - $C_4$  烷基)、=O、CN、 $C_1$ - $C_4$  烷基及  $C_1$ - $C_4$  烷氧基；

p 各自独立地选自 0, 1 及 2；



25 4)  $R^1$  独立地选自以下结构：

----- 为单键或双键；

4a)  $R^{1A}$  独立地选自 H、羟基、卤素、CN、-(O)<sub>z</sub>- (包含 0-2 个  $R^c$  取代  $C_1$ - $C_{10}$  烷基)、 $C_1$ - $C_6$  烷基、 $C_1$ - $C_6$  烷氧基、 $C_1$ - $C_6$  卤代烷基、 $C_1$ - $C_6$  卤代烷氧基、SCF<sub>3</sub>、 $C_3$ - $C_8$  环状烷基、-C(=O) ( $C_1$ - $C_4$  烷基)、-C(=O)NH ( $C_1$ - $C_4$  烷基)、氨基、 $C_1$ - $C_6$  直链、支链以及环状的烷

30

氨基、包含碳原子和 1-4 个选自 O、N、S(O)<sub>p</sub> 杂原子的杂烷基和杂环烷基、-C(=O)H、芳基、包含碳原子和 1 至 2 个选自 N、O 及 S 杂原子的 5 至 6 元杂芳基；其中该芳基以及杂芳基可由 0-2 个 R<sup>1X</sup> 取代；

p 各自独立地选自 0, 1 及 2；

5 R<sup>c</sup> 独立地选自 OH、卤素、CN、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 卤代烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 卤代烷氧基、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 环状烷基、-(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OR<sup>d</sup>、NHC(=O)NR<sup>d</sup>R<sup>e</sup>、NHC(=S)NR<sup>d</sup>R<sup>e</sup>、-NHC(=NH)NR<sup>d</sup>R<sup>e</sup>、(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NR<sup>d</sup>R<sup>e</sup>、-C(=O)R<sup>d</sup>、-S(=O)R<sup>d</sup>、-C(=O)NR<sup>d</sup>R<sup>e</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>R<sup>d</sup>、-NHC(=O)R<sup>d</sup>、-NHC(=S)R<sup>d</sup>、-NHS(=O)<sub>2</sub>R<sup>d</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>NHR<sup>d</sup>、包含碳原子及 1 至 2 个选自 N、NR<sup>a</sup>、O 及 S(O)<sub>p</sub> 杂原子的杂烷基和杂环烷基、芳基以及包含碳原子及 1 至 2 个选自 N、NR<sup>a</sup>、O 及 S(O)<sub>p</sub> 杂原子的杂芳基、其中该芳基以及杂芳基可由 0-2 个 R<sup>1X</sup> 取代；

10 R<sup>d</sup> 及 R<sup>e</sup> 独立地选自 H、含 0-2 个 R<sup>b</sup> 取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 卤代烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 环状烷基、-C(=O) (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基)、-CO<sub>2</sub> (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基)、-C(=O)NH (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基)、含 0-2 个 O、N、S(O)<sub>p</sub> 杂原子的支链或环状的 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 杂烷基、-C(=O)H、芳基及包含碳原子及 1 至 2 个选自 N、NR<sup>a</sup>、O 及 S(O)<sub>p</sub> 杂原子的杂芳基，其中该芳基以及杂芳基可由 0-2 个 R<sup>1X</sup> 取代；

15 R<sup>a</sup> 独立地选自 H、O、由 0-2 个 R<sup>b</sup> 取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 卤代烷基、-O- (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基)、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 卤代烷氧基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 环状烷基、-C(=O) (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基)、-CO<sub>2</sub> (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基)、包含碳原子和 1-4 个选自 O、N、S(O)<sub>p</sub> 杂原子的杂烷基和杂环烷基、-C(=O)H、芳基、包含碳原子及 1 至 2 个选自 N、O 及 S 杂原子的 5 至 6 元杂芳基；

20 R<sup>b</sup> 独立地选自卤素、OH、NH<sub>2</sub>、-NHC(=O)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基)、-NHS(=O)<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基)、=O、CN、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基及 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷氧基；

p 各自独立地选自 0, 1 及 2；

25 R<sup>d</sup> 与 R<sup>e</sup> 可通过 R<sup>d</sup>—R<sup>e</sup> 或  $\begin{matrix} R^d & & R^e \\ & \diagdown & / \\ & Z^1 & \end{matrix}$  的方式连接，其中 Z<sup>1</sup> 可选自含 0-2 个 R<sup>b</sup> 取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、含 0-2 个 O、N、S(O)<sub>p</sub> 杂原子的 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 杂烷基、O、-N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基)、-NH、-N(C=O)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基)、-NS(=O)<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基)、S(O)<sub>p</sub>；R<sup>b</sup> 独立地选自卤素、OH、NH<sub>2</sub>、-NHC(=O)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基)、-NHS(=O)<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基)、=O、CN、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基及 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷氧基；p 各自独立地选自 0, 1 及 2；

R<sup>1X</sup> 独立地选自卤素、OH、CN、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 卤代烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 卤代烷氧基、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 环状烷基和环状杂烷基；

30 R<sup>1B</sup> 及 R<sup>1C</sup> 独立地选自 H、OH、卤素、CN、-(O)<sub>z</sub>-(包含 0-2 个 R<sup>c</sup> 取代 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 烷基)、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 卤代烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 卤代烷氧基、SCF<sub>3</sub>、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 环状烷基、-C(=O) (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基)、-C(=O)NH (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基)、包含碳原子和 1-4 个选自 O、N、S(O)<sub>p</sub> 杂原子的杂烷基和杂环烷基、-C(=O)H、芳基、包含碳原子和 1 至 2 个选自 N、O 及 S 杂原子的 5 至 6 元杂芳基；其中该芳基以及杂芳基可由 0-2 个 R<sup>1X</sup> 取代；p 各自独立地为 0, 1 及 2；

35 R<sup>2B</sup> 及 R<sup>2C</sup> 独立地选自 H、OH、卤素、CN、-(O)<sub>z</sub>-(包含 0-2 个 R<sup>c</sup> 取代 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 烷基)、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 卤代烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 卤代烷氧基、SCF<sub>3</sub>、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 环状烷基、-C(=O) (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基)、-C(=O)NH (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基)、包含碳原子和 1-4 个选自 O、N、S(O)<sub>p</sub>

杂原子的杂烷基和杂环烷基、-C(=O)H、芳基、包含碳原子及 1 至 2 个选自 N、O 及 S 杂原子的 5 至 6 元杂芳基；其中该芳基以及杂芳基可由 0-2 个 R<sup>1X</sup> 取代；p 各自独立地选自 0, 1 及 2；

R<sup>3B</sup> 及 R<sup>3C</sup> 独立地选自 H、-OH、卤素、CN、-(O)<sub>z</sub>- (包含 0-2 个 R<sup>c</sup> 取代 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 烷基)、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 卤代烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 卤代烷氧基、SCF<sub>3</sub>、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 环状烷基、-C(=O) (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基)、-C(=O)NH (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基)、包含碳原子和 1-4 个选自 O、N、S(O)<sub>p</sub> 杂原子的杂烷基和杂环烷基、-C(=O)H、芳基、包含碳原子及 1 至 2 个选自 N、O 及 S 杂原子的 5 至 6 元杂芳基；其中该芳基以及杂芳基可由 0-2 个 R<sup>1X</sup> 取代；p 各自独立地选自 0, 1 及 2；

或者，R<sup>1B</sup> 与 R<sup>1C</sup>、R<sup>2B</sup> 与 R<sup>2C</sup>、R<sup>3B</sup> 与 R<sup>3C</sup> 可和与之连接的碳原子形成羰基 (=O) 或者硫羰基 (=S)；

R<sup>1D</sup> 独立地选自 H、-OH、卤素、CN、-C(=O)H、-(O)<sub>z</sub>- (包含 0-2 个 R<sup>c</sup> 取代 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基)、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 卤代烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 卤代烷氧基、SCF<sub>3</sub>、R<sup>f</sup>、-OR<sup>f</sup>、-C(=O)R<sup>c</sup>、NR<sup>d</sup>R<sup>e</sup>、-C(=O)NR<sup>d</sup>R<sup>e</sup>、-NHC(=O)R<sup>c</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>R<sup>c</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>d</sup>R<sup>e</sup>、-NHS(=O)<sub>2</sub>R<sup>d</sup>、-(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OR<sup>d</sup>、-(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NR<sup>d</sup>R<sup>e</sup>；

R<sup>f</sup> 独立地选自 C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 环状烷基、包含碳原子和 1-4 个选自 O、N、S(O)<sub>p</sub> 杂原子的杂烷基和杂环烷基、芳基及包含碳原子及 1 至 2 个选自 N、NR<sup>a</sup>、O 及 S(O)<sub>p</sub> 杂原子的杂芳基；其中，芳基及杂芳基由 0-2 个 R<sup>1X</sup> 取代；

M 独立地选自 3 至 7 元饱和的或不饱和的环烷基、包含碳原子和 1-4 个选自 O、N、S(O)<sub>p</sub> 杂原子的杂环烷基、芳基、包含碳原子及 1 至 2 个选自 N、O 及 S 杂原子的 5 至 6 元杂芳基；

在 R<sup>1B</sup> 及 R<sup>1C</sup>、R<sup>2B</sup> 及 R<sup>2C</sup>、R<sup>3B</sup> 及 R<sup>3C</sup>、R<sup>1D</sup> 以及 R<sup>f</sup> 的定义中，R<sup>a</sup>、R<sup>c</sup>、R<sup>d</sup>、R<sup>e</sup>、p、z、m、R<sup>1X</sup> 的定义与在 4a) 部分中的 R<sup>1A</sup> 中的相应的定义相同；

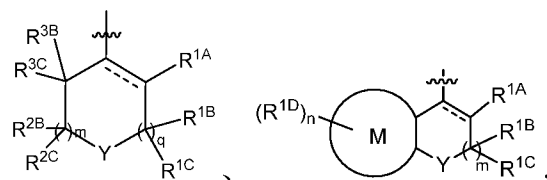
n 各自独立地选自 0, 1 及 2；

m 各自独立地选自 0-4；

p 各自独立地选自 0-2；

q 各自独立地选自 0-3；

z 各自独立地选自 0 和 1；



4a') 优选地，R<sup>1</sup> 独立地选自以下结构：

其中

==== 为单键或双键；

R<sup>1A</sup> 独立地选自 H、羟基、卤素、CN、-(O)<sub>z</sub>- (包含 0-2 个 R<sup>c</sup> 取代 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 烷基)、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 卤代烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 卤代烷氧基、SCF<sub>3</sub>、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 环状烷基、-C(=O) (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基)、-C(=O)NH (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基)、-C(=O)H；

R<sup>c</sup> 独立地选自 OH、卤素、CN、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、羧基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 卤代烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基、

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 卤代烷氧基、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 环状烷基；

R<sup>1B</sup> 及 R<sup>1C</sup>、R<sup>2B</sup> 及 R<sup>2C</sup>、以及 R<sup>3B</sup> 及 R<sup>3C</sup> 独立地选自 H、OH、卤素、CN、-(O)<sub>z</sub>-(包含 0-2 个 R<sup>c</sup> 取代 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 烷基)、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 卤代烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 卤代烷氧基、SCF<sub>3</sub>、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 环状烷基、-C(=O) (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基)、-C(=O)NH (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基)；

5 或者，R<sup>1B</sup> 与 R<sup>1C</sup>、R<sup>2B</sup> 与 R<sup>2C</sup>、R<sup>3B</sup> 与 R<sup>3C</sup> 可和与之连接的碳原子形成羰基 (=O) 或者硫羰基 (=S)；

R<sup>1D</sup> 独立地选自 H、-OH、卤素、CN、-C(=O)H、-(O)<sub>z</sub>-(包含 0-2 个 R<sup>c</sup> 取代 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基)、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 卤代烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 卤代烷氧基、SCF<sub>3</sub>、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 环状烷基；

10 R<sup>c</sup> 独立地选自 OH、卤素、CN、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、羧基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 卤代烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 卤代烷氧基、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 环状烷基；

M 独立地选自 3 至 7 元饱和的或不饱和的环烷基、包含碳原子和 1-4 个选自 O、N、S(O)<sub>p</sub> 杂原子的杂环烷基、芳基、包含碳原子及 1 至 2 个选自 N、O 及 S 杂原子的 5 至 6 元杂芳基；

n 各自独立地选自 0, 1 及 2；

15 m 各自独立地选自 0-4；

p 各自独立地选自 0-2；

q 各自独立地选自 0-3；

z 各自独立地选自 0 和 1；

20 4a'') 更优选地，在 R<sup>1</sup> 中，

R<sup>1A</sup> 独立地选自 H、羟基、卤素、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 卤代烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 卤代烷氧基、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 环状烷基；

R<sup>1B</sup> 及 R<sup>1C</sup>、R<sup>2B</sup> 及 R<sup>2C</sup>、以及 R<sup>3B</sup> 及 R<sup>3C</sup> 独立地选自 H、OH、卤素、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 卤代烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 卤代烷氧基、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 环状烷基；

25 或者，R<sup>1B</sup> 与 R<sup>1C</sup>、R<sup>2B</sup> 与 R<sup>2C</sup>、R<sup>3B</sup> 与 R<sup>3C</sup> 可和与之连接的碳原子形成羰基 (=O) 或者硫羰基 (=S)；

R<sup>1D</sup> 独立地选自 H、-OH、卤素、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 卤代烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 卤代烷氧基、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 环状烷基；

30 M 独立地选自 5 至 6 元饱和的或不饱和的环烷基、包含碳原子和 1-4 个选自 O、N、S(O)<sub>p</sub> 杂原子的杂环烷基、芳基、包含碳原子及 1 至 2 个选自 N、O 及 S 杂原子的 5 至 6 元杂芳基；

n 各自独立地选自 0, 1 及 2；

m 各自独立地选自 0-4；

p 各自独立地选自 0-2；

35 q 各自独立地选自 0-3；

z 各自独立地选自 0 和 1；

4b) Y 独立地选自 O、NR<sup>g</sup>、S(O)<sub>p</sub> 等杂原子以及 CH<sub>2</sub>、C=O、-CR<sup>i</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NR<sup>g</sup>R<sup>h</sup> 以及 -CR<sup>i</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OR<sup>g</sup>；

$R^g$  及  $R^h$  独立地选自 H、O、含 0-3 个  $R^s$  取代的  $C_1$ - $C_{10}$  烷基、 $C_1$ - $C_6$  卤代烷基、 $C_3$ - $C_6$

环状烷基、 $\begin{matrix} \text{O} \\ \parallel \\ \text{---} \end{matrix} \text{R}^i$ 、 $\begin{matrix} \text{S} \\ \parallel \\ \text{---} \end{matrix} \text{R}^i$ 、 $\begin{matrix} \text{S} \\ \parallel \\ \text{---} \end{matrix} \text{O}-\text{R}^i$ 、 $\begin{matrix} \text{S} \\ \parallel \\ \text{---} \end{matrix} \text{S}-\text{R}^i$ 、 $\begin{matrix} \text{O} \\ \parallel \\ \text{---} \end{matrix} \text{S}-\text{R}^i$ 、 $\begin{matrix} \text{NH} \\ \parallel \\ \text{---} \end{matrix} \text{S}-\text{R}^i$ 、 $\begin{matrix} \text{NH} \\ \parallel \\ \text{---} \end{matrix} \text{O}-\text{R}^i$ 、 $\begin{matrix} \text{NH} \\ \parallel \\ \text{---} \end{matrix} \text{R}^i$ 、 $\begin{matrix} \text{O} \\ \parallel \\ \text{---} \end{matrix} \text{S}-\text{R}^j$ 、 $\begin{matrix} \text{O} \\ \parallel \\ \text{---} \end{matrix} \text{O}-\text{R}^j$ 、 $\begin{matrix} \text{O} \\ \parallel \\ \text{---} \end{matrix} \text{NR}^k$ 、 $\begin{matrix} \text{O} \\ \parallel \\ \text{---} \end{matrix} \text{OR}^j$ 、 $\begin{matrix} \text{O} \\ \parallel \\ \text{---} \end{matrix} \text{OR}^i$ 、 $\begin{matrix} \text{O} \\ \parallel \\ \text{---} \end{matrix} \text{NR}^k$ 、 $\begin{matrix} \text{S} \\ \parallel \\ \text{---} \end{matrix} \text{NR}^k$ 、 $\begin{matrix} \text{NH} \\ \parallel \\ \text{---} \end{matrix} \text{NR}^k$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{NHC}(=\text{O})-\text{R}^j$ 、包含碳原子和 1-4 个选自 O、N、 $\text{S}(\text{O})_p$  杂原子的杂烷基和杂环烷基、芳基、包含碳原子和 1 至 2 个选自 N、O 及 S 杂原子的 5 至 6 元杂芳基；其中，该芳基以及杂芳基可由 0-2 个  $R^{IX}$  取代；

$R^s$  独立地选自 OH、CN、卤素、 $C_1$ - $C_6$  烷基、 $C_1$ - $C_6$  卤代烷基、 $C_1$ - $C_6$  烷氧基、 $C_1$ - $C_6$  卤代烷氧基、 $C_3$ - $C_8$  环状烷基、 $-(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_m\text{OR}^d$ 、 $\text{NHC}(=\text{O})\text{NR}^d\text{R}^e$ 、 $\text{NHC}(=\text{S})\text{NR}^d\text{R}^e$ 、 $-\text{NHC}(=\text{NH})\text{NR}^d\text{R}^e$ 、 $(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_m\text{NR}^d\text{R}^e$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^d$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{R}^d$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^d$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^d\text{R}^e$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^d$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{R}^d$ 、 $-\text{NHC}(=\text{S})\text{R}^d$ 、 $-\text{NHS}(=\text{O})_2\text{R}^d$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^d\text{R}^e$ 、 $-\text{NHS}(=\text{O})_2\text{NR}^d\text{R}^e$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{NR}^d\text{R}^e$ 、 $\text{NHC}(=\text{O})\text{OR}^d$ 、 $\text{NHC}(=\text{S})\text{OR}^d$ 、 $-\text{NHS}(=\text{O})_2\text{OR}^d$ 、 $\text{NHC}(=\text{O})\text{SR}^d$ 、 $\text{NHC}(=\text{S})\text{SR}^d$ 、 $-\text{NHC}(=\text{NH})\text{OR}^d$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^d$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{SR}^d$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}^d$ 、包含碳原子及 1 至 2 个选自 N、 $\text{NR}^a$ 、O 及  $\text{S}(\text{O})_p$  杂原子的杂烷基和杂环烷基、芳基以及包含碳原子及 1 至 2 个选自 N、 $\text{NR}^a$ 、O 及  $\text{S}(\text{O})_p$  杂原子的杂芳基、其中该芳基以及杂芳基可由 0-2 个  $R^{IX}$  取代；

$R^d$  及  $R^e$  独立地选自 H、含 0-2 个  $R^b$  取代的  $C_1$ - $C_6$  烷基、 $C_1$ - $C_6$  卤代烷基、 $C_3$ - $C_6$  环状烷基、 $-\text{C}(=\text{O})$  ( $C_1$ - $C_4$  烷基)、 $-\text{CO}_2$  ( $C_1$ - $C_4$  烷基)、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}$  ( $C_1$ - $C_4$  烷基)、含 0-2 个 O、N、 $\text{S}(\text{O})_p$  杂原子的支链或环状的  $C_1$ - $C_6$  杂烷基、 $-\text{C}(=\text{O})\text{H}$ 、芳基及包含碳原子及 1 至 2 个选自 N、 $\text{NR}^a$ 、O 及  $\text{S}(\text{O})_p$  杂原子的杂芳基，其中该芳基以及杂芳基可由 0-2 个  $R^{IX}$  取代；

$R^d$  与  $R^e$  可通过以下方式  $\text{R}^d-\text{R}^e$  或  $\begin{matrix} \text{R}^d & & \text{R}^e \\ & \diagdown & / \\ & \text{Z}^1 & \end{matrix}$  连接形成一个环，其中  $Z^1$  可选自含 0-2 个  $R^b$  取代的  $C_1$ - $C_6$  烷基、含 0-2 个 O、N、 $\text{S}(\text{O})_p$  杂原子的  $C_1$ - $C_6$  烷基、O、 $-\text{N}(C_1-C_6$  烷基)、 $-\text{NH}$ 、 $-\text{N}(C=\text{O})$  ( $C_1$ - $C_6$  烷基)、 $-\text{NS}(=\text{O})_2$  ( $C_1$ - $C_6$  烷基)、 $\text{S}(\text{O})_p$ 、

$R^a$  独立地选自 H、O、由 0-2 个  $R^b$  取代的  $C_1$ - $C_{10}$  烷基、 $C_1$ - $C_6$  卤代烷基、 $-\text{O}-$  ( $C_1$ - $C_6$  烷基)、 $C_1$ - $C_6$  卤代烷氧基、 $C_3$ - $C_6$  环状烷基、 $-\text{C}(=\text{O})$  ( $C_1$ - $C_4$  烷基)、 $-\text{CO}_2$  ( $C_1$ - $C_4$  烷基)、包含碳原子和 1-4 个选自 O、N、 $\text{S}(\text{O})_p$  杂原子的杂烷基和杂环烷基、 $-\text{C}(=\text{O})\text{H}$ 、芳基、包含碳原子及 1 至 2 个选自 N、O 及 S 杂原子的 5 至 6 元杂芳基； $R^b$  独立地选自卤素、OH、 $\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})$  ( $C_1$ - $C_4$  烷基)、 $-\text{NHS}(=\text{O})_2$  ( $C_1$ - $C_4$  烷基)、 $=\text{O}$ 、CN、 $C_1$ - $C_4$  烷基及  $C_1$ - $C_4$  烷氧基；p 各自独立地选自 0、1 及 2；

$R^{IX}$  独立地选自卤素、OH、CN、 $C_1$ - $C_4$  烷基、 $C_1$ - $C_4$  卤代烷基、 $C_1$ - $C_4$  烷氧基、 $C_1$ - $C_4$  卤代烷氧基、 $C_3$ - $C_8$  环状烷基和环状杂烷基；

$R^{IX}$  独立地选自  $C_1$ - $C_{10}$  烷基、卤素、CN、 $-(\text{O})_z$ - (包含 0-2 个  $R^c$  取代  $C_1$ - $C_{10}$  烷基)、 $C_1$ - $C_6$  卤代烷基、 $C_1$ - $C_6$  卤代烷氧基、 $\text{SCF}_3$ 、 $C_3$ - $C_8$  环状烷基、 $-\text{C}(=\text{O})$  ( $C_1$ - $C_4$  烷基)、 $-\text{CO}_2$  ( $C_1$ - $C_4$  烷基)、 $\text{NR}^d\text{R}^e$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^d\text{R}^e$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^d$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{R}^d$ 、 $-\text{NHC}(=\text{S})\text{R}^d$ 、 $-\text{NHS}(=\text{O})_2\text{R}^d$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NR}^d\text{R}^e$ 、 $-\text{NHC}(=\text{S})\text{NR}^d\text{R}^e$ 、 $-\text{NHS}(=\text{O})_2\text{NR}^d\text{R}^e$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{NR}^d\text{R}^e$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NHR}^d$ 、包含碳原子和 1-4 个选自 O、N、 $\text{S}(\text{O})_p$  杂原子的杂烷基和杂环烷基、 $-\text{C}(=\text{O})\text{H}$ 、p 各自独立地为 0、1 及 2；

其中,  $R^c$  与在上述 4a) 部分中限定的  $R^c$  的定义相同;

其中  $R^d$  与  $R^e$  可通过  $R^d-R^e$  或  $\begin{matrix} R^d \\ | \\ Z^1 \\ | \\ R^e \end{matrix}$  的方式连接, 其中  $Z^1$  可选自含 0-2 个  $R^b$  取代的  $C_1-C_6$  烷基、含 0-2 个 O、N、 $S(O)_p$  杂原子的  $C_1-C_6$  杂烷基、O、 $-N(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 、 $-NH$ 、 $-N(C=O)(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 、 $-NS(=O)_2(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 、 $S(O)_p$ ,

$R^b$  独立地选自卤素、OH、 $NH_2$ 、 $-NHC(=O)(C_1-C_4 \text{ 烷基})$ 、 $-NHS(=O)_2(C_1-C_4 \text{ 烷基})$ 、 $=O$ 、CN、 $C_1-C_4$  烷基及  $C_1-C_4$  烷氧基;  $p$  各自独立地选自 0, 1 及 2;

$R^j$  及  $R^k$  独立地为选自 H、CN、含 0-3 个  $R^s$  取代的  $C_1-C_{10}$  烷基、 $C_1-C_6$  卤代烷基、 $C_3-C_{10}$  环状烷基、包含碳原子以及选自和 1-4 个选自 O、N、 $S(O)_p$  杂原子的杂烷基和杂

环烷基、由  $R^y$  取代的烯基或者炔基 ( $\begin{matrix} R^y \\ // \\ \text{---} \end{matrix}$ ), 6 至 10 元芳基、包含碳原子及 1 至 2 个选自 N、O 及 S 杂原子的 5 至 10 元杂芳基; 其中, 该芳基以及杂芳基可由 0-2 个  $R^{1Y}$  取代;

其中,  $R^{1Y}$  与在本 4b) 部分中的上述  $R^s$  中限定的  $R^{1Y}$  的定义相同;

$R^y$  独立地选自 H、含 0-3 个  $R^c$  取代的  $C_1-C_{10}$  烷基、 $C_1-C_6$  卤代烷基、 $C_3-C_{10}$  环状烷基、包含碳原子和 1-4 个选自 O、N、 $S(O)_p$  杂原子的杂烷基和杂环烷基、 $NR^dR^e$ 、 $OR^d$ 、芳基、包含碳原子及 1 至 2 个选自 N、O 及 S 杂原子的 5 至 6 元杂芳基; 其中, 该芳基以及杂芳基可由 0-2 个  $R^{1X}$  取代;  $R^{1X}$  独立地选自卤素、OH、CN、 $C_1-C_4$  烷基、 $C_1-C_4$  卤代烷基、 $C_1-C_4$  烷氧基、 $C_1-C_4$  卤代烷氧基、 $C_3-C_8$  环状烷基和环状杂烷基;

其中,  $R^c$  与在上述 4a) 部分中限定的  $R^c$  的定义相同;  $R^d$  和  $R^e$  与在本 4b) 部分中的上述  $R^s$  中限定的  $R^d$  和  $R^e$  的定义相同;

特别地,  $R^g$  与  $R^h$  以及  $R^j$  及  $R^k$  可通过以下方式  $R^g-R^h$ 、 $\begin{matrix} R^g \\ | \\ Z^1 \\ | \\ R^h \end{matrix}$ 、 $R^j-R^k$ 、 $\begin{matrix} R^j \\ | \\ Z^1 \\ | \\ R^k \end{matrix}$  连接, 其中  $Z^1$  可选自含 0-2 个  $R^c$  取代的  $C_1-C_6$  烷基、含 0-2 个 O、N、 $S(O)_p$  杂原子的  $C_1-C_6$  烷基、O、 $-N(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 、 $-NH$ 、 $-N(C=O)(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 、 $-NS(=O)_2(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 、 $S(O)_p$ ;  $p$  各自独立地选自 0, 1 及 2;

其中,  $R^c$  与在上述 4a) 部分中限定的  $R^c$  的定义相同;

$R^i$  独立地选自 H、CN、 $C_1-C_4$  烷基;

$m$  各自独立地选自 0-4;

4b') 优选地, Y 独立地选自 O、 $NR^g$ 、 $S(O)_p$ 、 $-CR^i(CH_2)_mNR^gR^h$  以及  $-CR^i(CH_2)_mOR^g$ ;

$R^g$  及  $R^h$  独立地选自 H、 $C_1-C_6$  卤代烷基、 $\begin{matrix} O \\ || \\ \text{---} \end{matrix} R^j$ 、 $\begin{matrix} S \\ || \\ \text{---} \end{matrix} R^j$ 、 $\begin{matrix} S \\ || \\ \text{---} \end{matrix} O-R^j$ 、 $\begin{matrix} S \\ || \\ \text{---} \end{matrix} S-R^j$ 、 $\begin{matrix} O \\ || \\ \text{---} \end{matrix} S-R^j$ 、 $\begin{matrix} NH \\ | \\ \text{---} \end{matrix} S-R^j$ 、 $\begin{matrix} NH \\ | \\ \text{---} \end{matrix} O-R^j$ 、 $\begin{matrix} NH \\ | \\ \text{---} \end{matrix} R^j$ 、 $\begin{matrix} O \\ || \\ \text{---} \end{matrix} S-R^j$ 、 $\begin{matrix} O \\ || \\ \text{---} \end{matrix} S-R^j$ 、 $\begin{matrix} O \\ || \\ \text{---} \end{matrix} NR^iR^k$ 、 $\begin{matrix} O \\ || \\ \text{---} \end{matrix} OR^j$ 、 $\begin{matrix} O \\ || \\ \text{---} \end{matrix} NR^iR^k$ 、 $\begin{matrix} S \\ || \\ \text{---} \end{matrix} NR^iR^k$ 、 $\begin{matrix} NH \\ | \\ \text{---} \end{matrix} NR^iR^k$ 、 $-C(=S)NHC(=O)-R^j$ 、包含碳原子和 1-4 个选自 O、N、 $S(O)_p$  杂原子的杂烷基和杂环烷基、芳基、包含碳原子和 1 至 2 个选自 N、O 及 S 杂原子的 5 至 6 元杂芳基; 其中, 该芳基以及杂芳基可由 0-2 个  $R^{1X}$  取代;

$R^j$  及  $R^k$  独立地选自 H、CN、含 0-3 个  $R^s$  取代的  $C_1-C_{10}$  烷基、 $C_1-C_6$  卤代烷基、 $C_3-C_{10}$  环状烷基、包含碳原子和 1-4 个选自 O、N、 $S(O)_p$  杂原子的杂烷基和杂环烷基、 $C_2-C_{10}$

烯基或者炔基、6至10元芳基、包含碳原子及1至2个选自N、O及S杂原子的5至10元杂芳基；其中，该芳基以及杂芳基可由0-2个R<sup>1Y</sup>取代；

其中，R<sup>s</sup>的定义与在上述4b)部分中的R<sup>s</sup>的定义相同；

p各自独立地选自0, 1及2；

5 R<sup>1X</sup>独立地选自卤素、OH、CN、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>卤代烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>卤代烷氧基、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环状烷基和环状杂烷基；

R<sup>1Y</sup>独立地选自C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基、卤素、CN、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代烷氧基、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环状烷基；

p各自独立地为0, 1及2；

10 特别地，R<sup>g</sup>与R<sup>h</sup>以及R<sup>j</sup>及R<sup>k</sup>可通过以下方式R<sup>g</sup>—R<sup>h</sup>、 $\begin{matrix} R^g \\ \diagdown \\ Z^1 \\ \diagup \\ R^h \end{matrix}$ 、R<sup>j</sup>—R<sup>k</sup>、 $\begin{matrix} R^j \\ \diagdown \\ Z^1 \\ \diagup \\ R^k \end{matrix}$ 连接，其中Z<sup>1</sup>可选自含0-2个R<sup>c</sup>取代的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、含0-2个O、N、S(O)<sub>p</sub>杂原子的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、O、-N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)、-NH、-N(C=O)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)、-NS(=O)<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)、S(O)<sub>p</sub>；

其中，R<sup>c</sup>与在上述4a)部分中限定的R<sup>c</sup>的定义相同；

15 p各自独立地选自0, 1及2；

R<sup>i</sup>独立地选自H、CN及C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基；

m各自独立地选自0-4；

4b'')更优选地，Y独立地选自O、NR<sup>g</sup>、S、-CR<sup>i</sup>NR<sup>g</sup>R<sup>h</sup>以及-CR<sup>i</sup>OR<sup>g</sup>；

20 R<sup>g</sup>及R<sup>h</sup>独立地选自H、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代烷基、 $\begin{matrix} O \\ || \\ \text{---}R^j \end{matrix}$ 、 $\begin{matrix} S \\ || \\ \text{---}R^j \end{matrix}$ 、 $\begin{matrix} S \\ || \\ \text{---}O-R^j \end{matrix}$ 、 $\begin{matrix} S \\ || \\ \text{---}S-R^j \end{matrix}$ 、 $\begin{matrix} O \\ || \\ \text{---}S-R^j \end{matrix}$ 、 $\begin{matrix} NH \\ | \\ \text{---}S-R^j \end{matrix}$ 、 $\begin{matrix} NH \\ | \\ \text{---}O-R^j \end{matrix}$ 、 $\begin{matrix} NH \\ | \\ \text{---}R^j \end{matrix}$ 、 $\begin{matrix} O \\ || \\ \text{---}S-R^j \end{matrix}$ 、 $\begin{matrix} O \\ || \\ \text{---}S-R^j \end{matrix}$ 、 $\begin{matrix} O \\ || \\ \text{---}NR^iR^k \end{matrix}$ 、 $\begin{matrix} O \\ || \\ \text{---}OR^j \end{matrix}$ 、 $\begin{matrix} O \\ || \\ \text{---}NR^iR^k \end{matrix}$ 、 $\begin{matrix} S \\ || \\ \text{---}NR^iR^k \end{matrix}$ 、 $\begin{matrix} NH \\ | \\ \text{---}NR^iR^k \end{matrix}$ 、-C(=S)NHC(=O)-R<sup>j</sup>、包含碳原子和1-4个选自O、N、S杂原子的杂烷基和杂环烷基、芳基、包含碳原子和1至2个选自N、O及S杂原子的5至6元杂芳基；其中，该芳基以及杂芳基可由0-2个R<sup>1X</sup>取代；

25 R<sup>j</sup>及R<sup>k</sup>独立地选自H、CN、含0-3个R<sup>s</sup>取代的C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>环状烷基、包含碳原子和1-4个选自O、N、S杂原子的杂烷基和杂环烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>烯基或者炔基、6至10元芳基、包含碳原子及1至2个选自N、O及S杂原子的5至10元杂芳基；其中，该芳基以及杂芳基可由0-2个R<sup>1Y</sup>取代；

30 R<sup>s</sup>独立地选自OH、CN、卤素、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代烷氧基、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环状烷基、-(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OR<sup>d</sup>、(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NR<sup>d</sup>R<sup>e</sup>、包含碳原子及1至2个选自N、O及S杂原子的杂烷基和杂环烷基、芳基以及包含碳原子及1至2个选自N、O及S杂原子的杂芳基、其中该芳基以及杂芳基可由0-2个R<sup>1Y</sup>取代；

其中，R<sup>d</sup>、R<sup>e</sup>与在上述4b)部分中限定的R<sup>d</sup>、R<sup>e</sup>的定义相同；

35 R<sup>1Y</sup>独立地选自C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基、卤素、CN、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代烷氧基、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环状烷基；

特别地,  $R^g$  与  $R^h$  以及  $R^j$  及  $R^k$  可通过以下方式  $R^g-R^h$ 、 $R^j-R^k$ 、 $R^g-Z^1-R^h$ 、 $R^j-Z^1-R^k$  连接, 其中  $Z^1$  可选自含 0-2 个  $R^c$  取代的  $C_1-C_6$  烷基、含 0-2 个 O、N、 $S(O)_p$  杂原子的  $C_1-C_6$  烷基、O、 $-N(C_1-C_6$  烷基)、 $-NH$ 、 $-N(C=O)$   $C_1-C_6$  烷基、 $NS(=O)_2(C_1-C_6$  烷基)、 $S(O)_p$ ;

5 其中,  $R^c$  与在上述 4a) 部分中限定的  $R^c$  的定义相同;

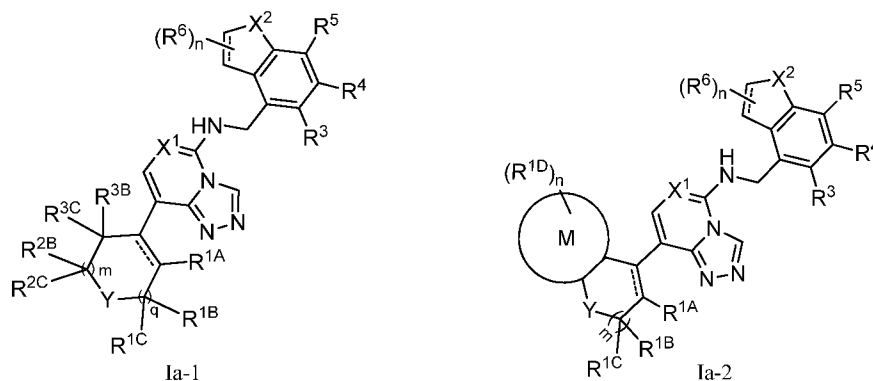
$p$  各自独立地选自 0, 1 及 2;

$R^i$  独立地选自 H、CN 及  $C_1-C_4$  烷基;

$m$  各自独立地选自 0-4。

10 2、根据权利要求 1 所述的化合物、其可药用的盐、对映异构体、非对映异构体或外消旋体, 其中,

所述通式 I 所述的化合物具有式 Ia-1 或 Ia-2:



其中,  $X^1$  与权利要求 1 中所述通式 I 中的 1) 部分中的定义相同;

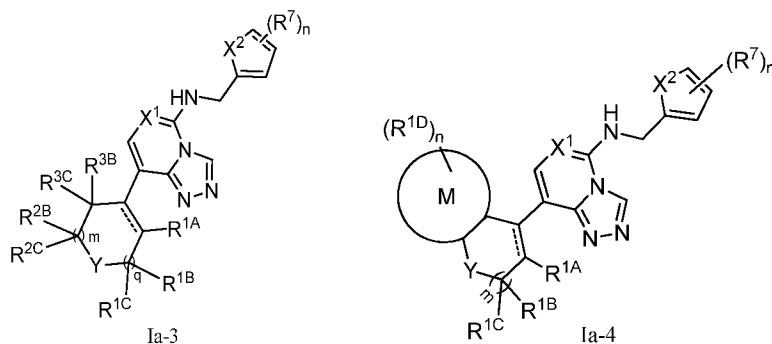
==== 为单键或双键;

15  $X^2$ 、 $R^3-R^5$ 、 $R^6$  以及  $n$  与权利要求 1 中所述通式 I 中的 3) 部分中的定义相同;

$R^{1A}$ 、 $R^{1B}$  及  $R^{1C}$ 、 $R^{2B}$  及  $R^{2C}$ 、 $R^{3B}$  及  $R^{3C}$ 、 $R^{1D}$ 、 $n$ 、 $m$ 、 $q$ 、 $Y$ 、 $M$  的定义与权利要求 1 中所述通式 I 中的 4) 部分中的相应的定义相同。

3、根据权利要求 1 所述的化合物、其可药用的盐、对映异构体、非对映异构体或外消旋体, 其中

20 所述通式 I 所述的化合物具有式 Ia-3 或 Ia-4:



其中,

$X^1$  与权利要求 1 中所述通式 I 中的 1) 部分中的定义相同;

==== 为单键或双键;

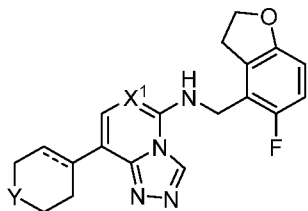


$X^2$ 、 $R^7$  以及  $n$  与权利要求 1 中所述通式 I 中的 3) 部分中的定义相同；

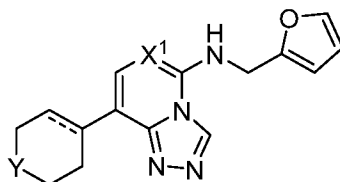
$R^{1A}$ 、 $R^{1B}$  及  $R^{1C}$ 、 $R^{2B}$  及  $R^{2C}$ 、 $R^{3B}$  及  $R^{3C}$ 、 $R^{1D}$ 、 $n$ 、 $m$ 、 $q$ 、 $Y$ 、 $M$  的定义与权利要求 1 中所述通式 I 中的 4) 部分中的相应的定义相同。

4、根据权利要求 1 所述的化合物、其可药用的盐、对映异构体、非对映异构体或外消旋体，其中

所述通式 I 所述的化合物具有式 Ia-5 或 Ia-6:



Ia-5



Ia-6

其中，

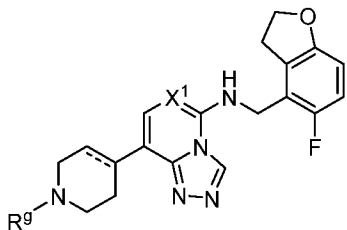
$X^1$  与权利要求 1 中所述通式 I 中的 1) 部分中的定义相同；

----- 为单键或双键；

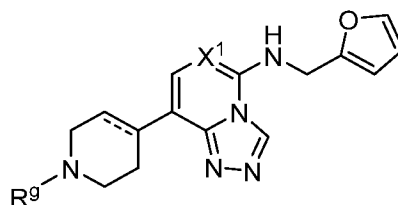
$Y$  的定义与权利要求 1 中所述通式 I 中的 4) 部分中的相应的定义相同。

5、根据权利要求 1 所述的化合物、其可药用的盐、对映异构体、非对映异构体或外消旋体，其中

所述通式 I 所述的化合物具有式 Ia-7 或 Ia-8:



Ia-7



Ia-8

其中，

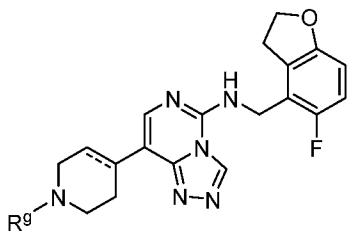
$X^1$  与权利要求 1 中所述通式 I 中的 1) 部分中的定义相同；

----- 为单键或双键；

$R^g$  的定义与权利要求 1 中所述通式 I 中的 4) 部分中的 4b) 部分中的相应的定义相同。

6、根据权利要求 1 所述的化合物、其可药用的盐、对映异构体、非对映异构体或外消旋体，其中

所述通式 I 所述的化合物具有式 Ia-9:



Ia-9

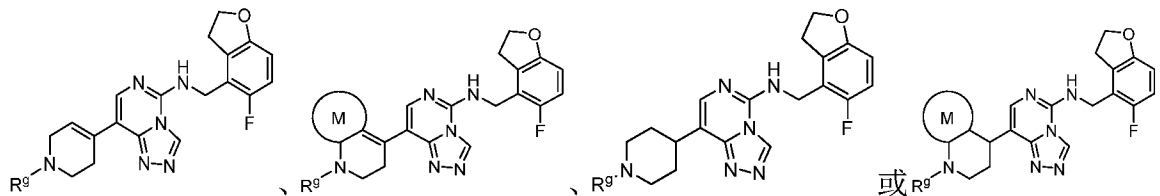
其中，

----- 为单键或双键；

R<sup>g</sup> 的定义与权利要求 1 中所述通式 I 中的 4) 部分中的 4b) 部分中的相应的定义相同。

5 7、根据权利要求 1 所述的化合物、其可药用的盐、对映异构体、非对映异构体或外消旋体，其中

所述通式 I 所述的化合物具有以下结构式之一：



其中，

10 M 的定义与权利要求 1 中所述通式 I 中的 4) 部分中的相应的定义相同；

R<sup>g</sup> 的定义与权利要求 1 中所述通式 I 中的 4) 部分中的 4b) 部分中的相应的定义相同。

15 8、根据权利要求 1 所述的化合物、其可药用的盐、对映异构体、非对映异构体或外消旋体，其中

所述通式 I 所述的化合物选自如下化合物：

E-Y1	E-Y2	E-Y3

E-Y13	E-Y14	E-Y15
E-Y16	E-Y17	E-Y18
E-Y19	E-Y20	E-Y21
E-Y22	E-Y23	E-Y24
E-Y25	E-Y26	E-Y27
E-Y28	E-Y29	E-Y30
E-Y31	E-Y32	E-Y33
E-Y34	E-Y35	E-Y36

E-Y37	E-Y38	E-Y39
E-Y40	E-Y41	E-Y42
E-Y43	E-Y44	E-Y45
E-Y46	E-Y47	E-Y48
E-Y49	E-Y50	E-Y51
E-Y52	E-Y53	E-Y54
SL-ZYE-07	SL-ZYE-08	SL-ZYE-09

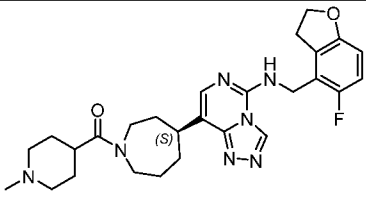
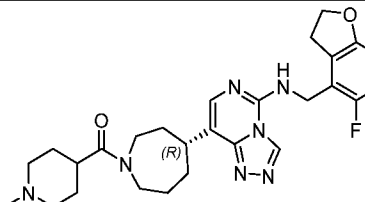
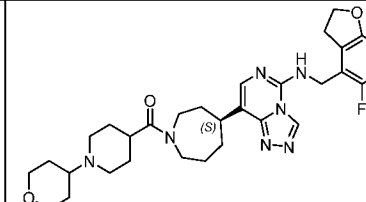
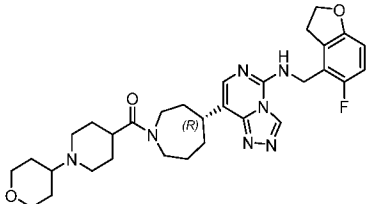
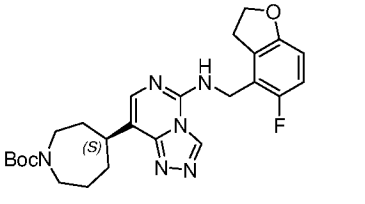
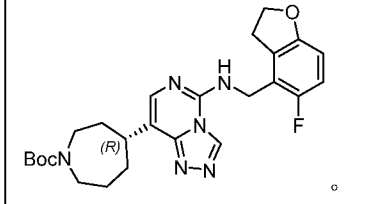
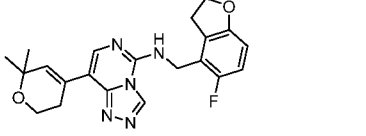
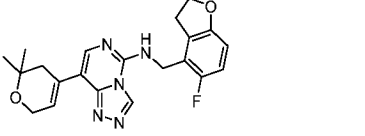
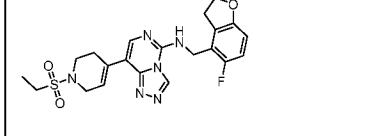
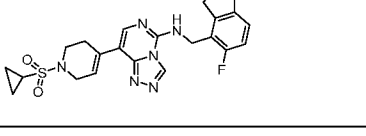
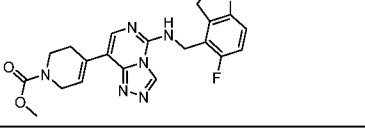
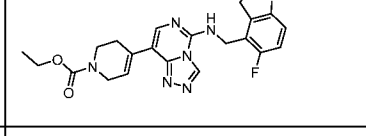
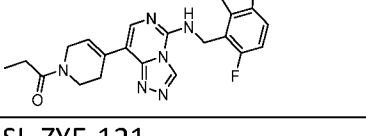
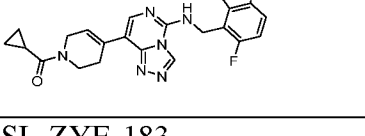
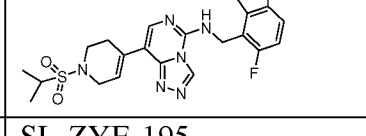
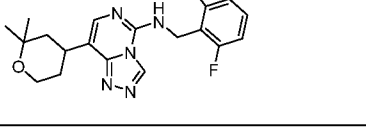
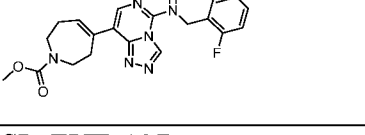
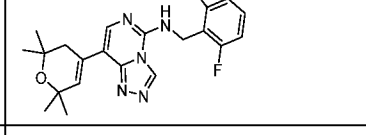
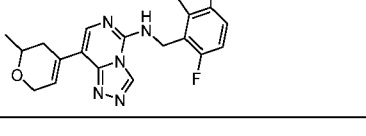
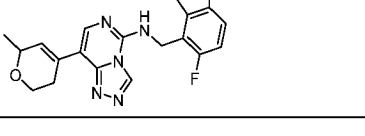
SL-ZYE-11	SL-ZYE-14	SL-ZYE-17
SL-ZYE-18	E-Y20-H	E-Y13-H
SL-ZYE-34	SL-ZYE-23	SL-ZYE-24
SL-ZYE-28	E-Y54-H	SL-E1
SL-E2	SL-E3	SL-E4
SL-E5	SL-E6	SL-E7
SL-E8	SL-E9	SL-E10

SL-E11	SL-E12	SL-E13
SL-E14	SL-E15	SL-E16
SL-E17	SL-E18	SL-E19
SL-E20	SL-E21	SL-E22
SL-E23	SL-E24	SL-E25
SL-E26	SL-E29	SL-E30
SL-E31	SL-E32	SL-E33

SL-E34	SL-E35	SL-E36
SL-E37	SL-E38	SL-E39
SL-E40	SL-E41	SL-E42
SL-E43	SL-E44	SL-E45
SL-E46	SL-E47	SL-E48
SL-E49	SL-E50	SL-E51

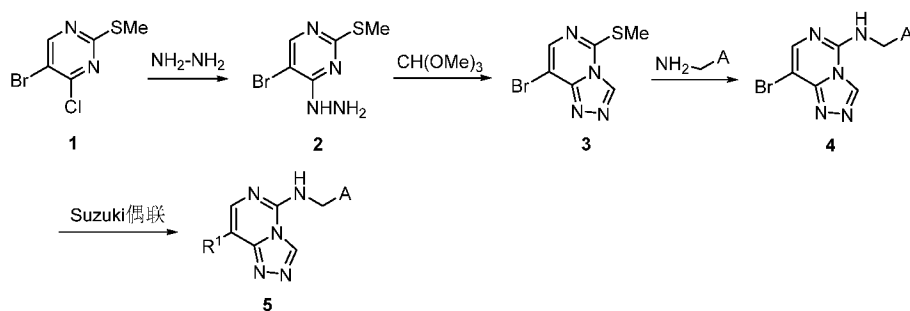
SL-E52	SL-E53	E-Y2-H
SL-ZYE-08-S	SL-ZYE-08-R	SL-E43-S
SL-E43-R	SL-E44-S	SL-E44-R
SL-E45-S	SL-E45-R	SL-E46-S
SL-E46-R	SL-E47-S	SL-E47-R
SL-E48-S	SL-E48-R	SL-E49-S
SL-E49-R	SL-E50-S	SL-E50-R



SL-E51-S	SL-E51-R	SL-E52-S
		
SL-E52-R	SL-E2-S	SL-E2-R
		
SL-ZYE-120	SL-ZYE-119	SL-ZYE-144
		
SL-ZYE-146	SL-ZYE-147	SL-ZYE-148
		
SL-ZYE-161	SL-ZYE-162	SL-ZYE-145
		
SL-ZYE-121	SL-ZYE-183	SL-ZYE-195
		
SL-ZYE-196	SL-ZYE-197	
		

9、一种用于制备根据权利要求 1 所述的由通式 I 表示的化合物的方法，所述方法包括如下步骤：

方案一



(1a) 用水合肼处理 5-溴-4-氯-2-(甲硫基)嘧啶 **1**, 生成 5-溴-4-肼基-2-(甲硫基)嘧啶 **2**,

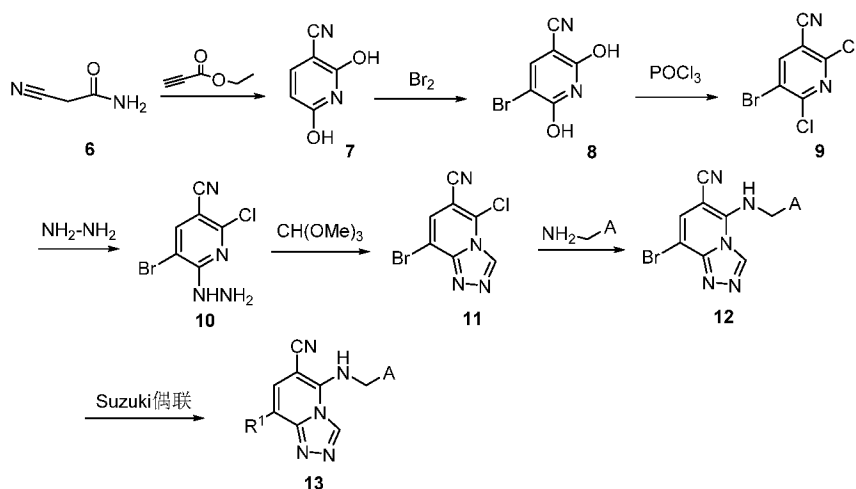
(1b) 再用原甲酸三甲酯将 5-溴-4-肼基-2-(甲硫基)嘧啶 **2** 转化为三氮唑产物 **3**,

(1c) 将三氮唑产物 **3** 与胺  $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{A}$  发生取代反应生成化合物 **4**,

(1d) 将化合物 **4** 在钯催化剂作用下与各类具有  $\text{R}^1$  基团的硼酸或其等效物发生铃木偶联反应, 得到产物 **5**,

其中,  $\text{A}$ 、 $\text{R}^1$  的定义与在权利要求 1 中定义的相同;

方案二



(2a) 将氰乙酰胺 **6** 与丙炔酸乙酯反应生成中间体 **7**,

(2b) 将中间体 **7** 用溴素处理发生溴代反应得到溴代物 **8**,

(2c) 将溴代物 **8** 与三氯氧磷反应得到中间体 **9**,

(2d) 将中间体 **9** 由水合肼处理, 生成中间体 **10**,

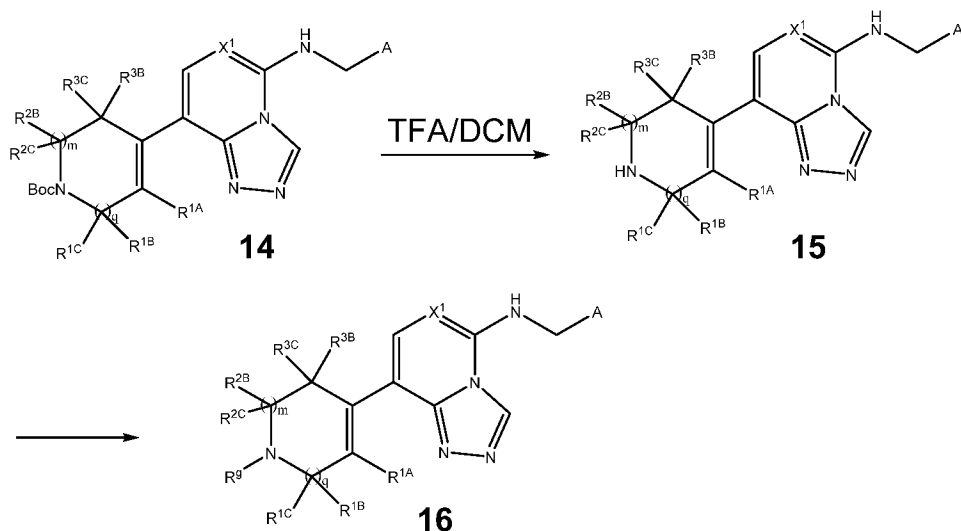
(2e) 将中间体 **10** 用原甲酸三甲酯将其转化为三氮唑产物 **11**,

(2f) 将三氮唑产物 **11** 与各种胺发生取代反应生成化合物 **12**,

(2g) 最后将化合物 **12** 在钯催化剂作用下与各类具有  $\text{R}^1$  基团的硼酸或其等效物发生铃木偶联 (Suzuki) 反应, 得到产物 **13**,

其中,  $\text{A}$ 、 $\text{R}^1$  的定义与在权利要求 1 中定义的相同;

方案三

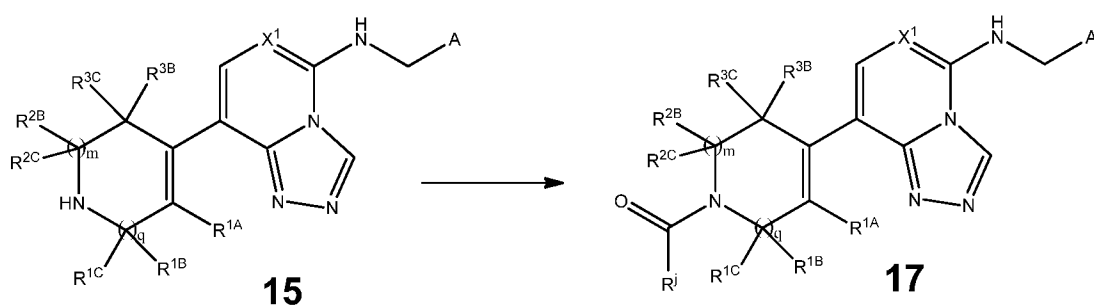


(3a) **14** 以二氯甲烷为溶剂，在三氟乙酸作用下，去除 Boc 保护基，得到胺基化合物 **15**，

(3b) 将胺基化合物 **15** 在碱性条件下进一步与带有  $\text{R}^g$  基团的试剂或化合物反应得到 **16**，所述试剂或化合物例如但不限于酸酐、磺酸酐、异氰酸酯、硫代异氰酸酯、酰氯、磺酰氯、碳酸酯、氯甲酸酯、氨基甲酸酯，

其中，A、 $\text{X}^1$ 、 $\text{R}^g$ 、 $\text{R}^{1A}$ 、 $\text{R}^{1B}$ 、 $\text{R}^{1C}$ 、 $\text{R}^{2B}$ 、 $\text{R}^{2C}$ 、 $\text{R}^{3B}$ 、 $\text{R}^{3C}$ 、q、m 的定义与在权利要求 1 中定义相同；

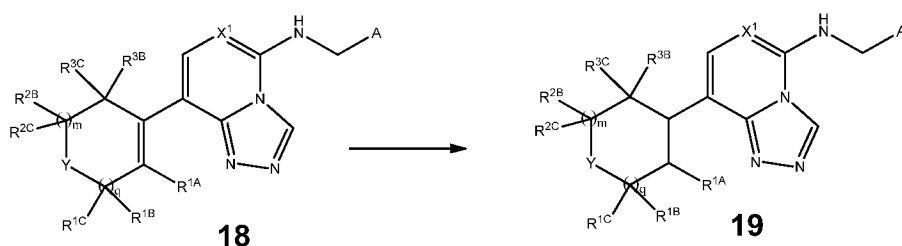
方案四



(4a) 将在方案三的步骤 (3a) 中去除保护基所得的产物 **15** 与含有  $\text{R}^j$  基团的羧酸在缩合剂的作用下发生缩合反应得到酰胺化合物 **17**，

其中，A、 $\text{X}^1$ 、 $\text{R}^j$ 、 $\text{R}^{1A}$ 、 $\text{R}^{1B}$ 、 $\text{R}^{1C}$ 、 $\text{R}^{2B}$ 、 $\text{R}^{2C}$ 、 $\text{R}^{3B}$ 、 $\text{R}^{3C}$ 、q、m 的定义与在权利要求 1 中定义相同；

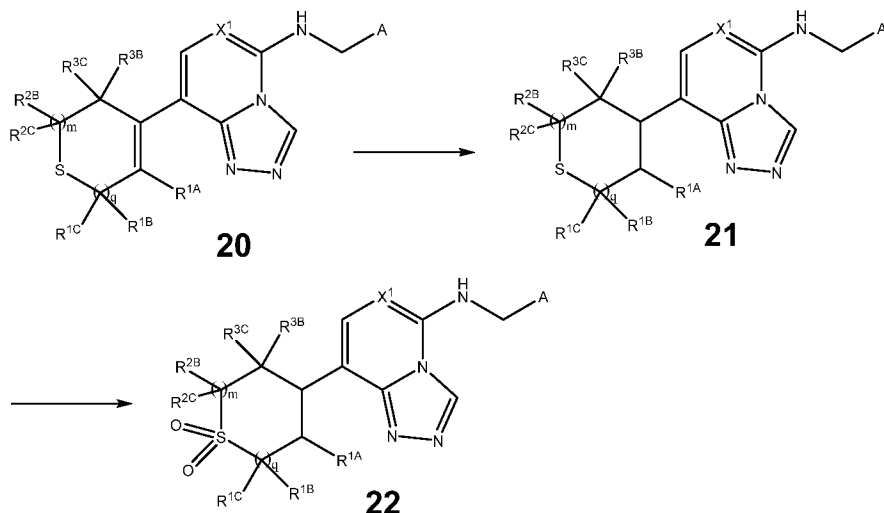
方案五



(5a) 将 **18** 溶于溶剂中，所述溶剂例如但不限于甲醇、乙醇、乙酸乙酯、四氢呋喃，加入金属催化剂，所述金属催化剂例如但不限于 10% 钨碳、 $\text{Pd}(\text{OH})_2$ 、雷尼镍、 $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$ ，通入氢气，室温下反应，得到双键还原的化合物 **19**，

其中, A、X<sup>1</sup>、Y、R<sup>1A</sup>、R<sup>1B</sup>、R<sup>1C</sup>、R<sup>2B</sup>、R<sup>2C</sup>、R<sup>3B</sup>、R<sup>3C</sup>、q、m 的定义与在权利要求 1 中定义的相同;

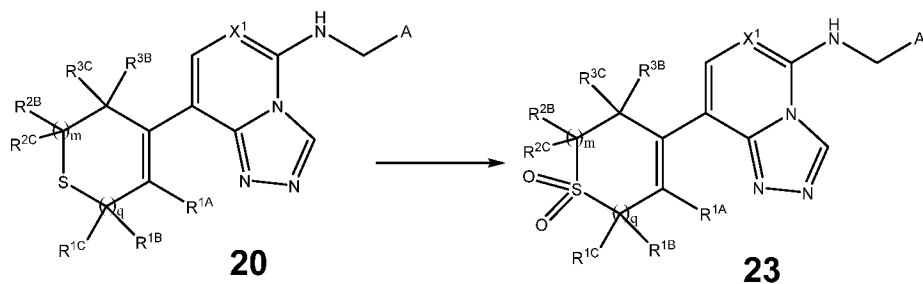
方案六



5 (6a) **20** 通过还原反应得到化合物 **21**, 随后与 mCPBA (间氯过氧苯甲酸) 或者双氧水发生氧化反应得到化合物 **22**,

其中, A、X<sup>1</sup>、R<sup>1A</sup>、R<sup>1B</sup>、R<sup>1C</sup>、R<sup>2B</sup>、R<sup>2C</sup>、R<sup>3B</sup>、R<sup>3C</sup>、q、m 的定义与在权利要求 1 中定义的相同;

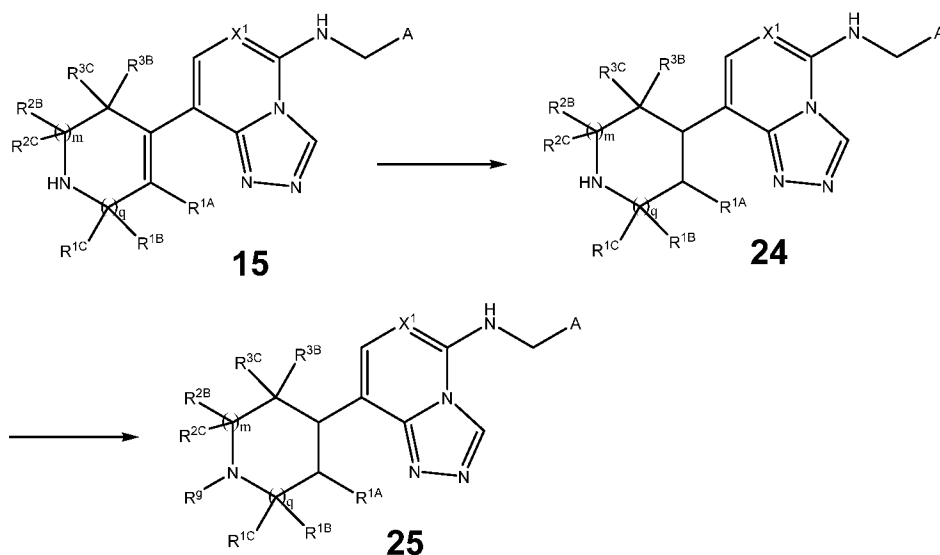
方案七



10 (7a) **20** 与 mCPBA 或者双氧水发生氧化反应得到化合物 **23**,

其中, A、X<sup>1</sup>、R<sup>1A</sup>、R<sup>1B</sup>、R<sup>1C</sup>、R<sup>2B</sup>、R<sup>2C</sup>、R<sup>3B</sup>、R<sup>3C</sup>、q、m 的定义与在权利要求 1 中定义的相同;

方案八



**15** 将双键还原得到 **24**，随后与带有  $R^9$  基团的试剂或化合物在碱存在下反应得到化合物 **25**，所述试剂或化合物例如但不限于酸酐、磺酸酐、异氰酸酯、硫代异氰酸酯、酰氯、磺酰氯、碳酸酯、氯甲酸酯、氨基甲酸酯；或者 **24** 与各类羧酸在缩合剂的存在下发生缩合反应得到酰胺化合物 **25**，

其中，A、 $X^1$ 、 $R^{1A}$ 、 $R^{1B}$ 、 $R^{1C}$ 、 $R^{2B}$ 、 $R^{2C}$ 、 $R^{3B}$ 、 $R^{3C}$ 、q、m 的定义与在权利要求 1 中定义的相同。

10、一种药物组合物，其包含根据权利要求 1-8 中任一项所述的化合物、其可药用的盐、对映异构体、非对映异构体或外消旋体中的一种或多种，以及至少一种药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

11、根据权利要求 10 所述的药物组合物，其中所述药物组合物进一步包含至少一种其他治疗剂，

优选地，所述药物组合物中包含的所述至少一种其他治疗剂选自其他抗癌剂、免疫调节剂、抗过敏剂、止吐剂、疼痛缓解剂、细胞保护剂及其组合。

12、根据权利要求 1-8 中任一项所述的化合物、其可药用的盐、对映异构体、非对映异构体或外消旋体或根据权利要求 10 所述的药物组合物在制备用于治疗由 EED 和/或 PRC2 介导的疾病或病症的药物中的用途。

13、根据权利要求 12 所述的用途，其中

所述由 EED 和/或 PRC2 介导的疾病或病症包括弥漫性大 B 细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、其他淋巴瘤、白血病、多发性骨髓瘤、间皮瘤、胃癌、恶性横纹肌样瘤、肝细胞癌、前列腺癌、乳腺癌、胆管及胆囊癌、膀胱癌；脑瘤、包括神经母细胞瘤、神经鞘瘤、神经胶质瘤、神经胶质母细胞瘤及星细胞瘤；子宫颈癌、结肠癌、黑色素瘤、子宫内膜癌、食道癌、头颈癌、肺癌、鼻咽癌、卵巢癌、胰腺癌、肾细胞癌、直肠癌、甲状腺癌、副甲状腺肿瘤、子宫肿瘤及软组织肉瘤。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2018/102833

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**

C07D 487/04(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; A61K 31/519(2006.01)i; A61K 31/5377(2006.01)i; A61K 31/541(2006.01)i; A61K 31/551(2006.01)i; A61P 35/02(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)

A61K,A61P,C07D487

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)

CNKI, CNABS, DWPI, REGISTRY, CAPLUS: EED, PRC2, 瘤, 肿瘤, 癌, cancer, tumor, tumour, sub-structure search according to formula I

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2016103155 A1 (NOVARTIS AG ET AL.) 30 June 2016 (2016-06-30) entire document	1-13
A	HUANG, Ying et al. "Discovery of First-in-Class, Potent, and Orally Bioavailable Embryonic Ectoderm Development (EED) Inhibitor with Robust Anticancer Efficacy" <i>J. Med. Chem.</i> , Vol. vol. 60, 16 January 2017 (2017-01-16), pages 2215-2226	1-13
A	YANG, Chaoyie et al. "Allosteric Inactivation of Polycomb Repressive Complex 2 (PRC2) by Inhibiting Its Adapter Protein: Embryonic Ectodomain Development (EED)" <i>J. Med. Chem.</i> , Vol. vol. 60, 03 March 2017 (2017-03-03), pages 2212-2214	1-13
A	QI, Wei et al. "An Allosteric PRC2 Inhibitor Targeting the H3K27me3 Binding Pocket of EED" <i>Nature Chemical Biology</i> , Vol. vol. 13, 30 January 2017 (2017-01-30), pages 381-388	1-13

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

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

20 November 2018

Date of mailing of the international search report

30 November 2018

Name and mailing address of the ISA/CN

State Intellectual Property Office of the P. R. China  
No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing  
100088  
China

Authorized officer

Facsimile No. (86-10)62019451

Telephone No.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
**Information on patent family members**

International application No.

**PCT/CN2018/102833**

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
WO	2016103155	A1	30 June 2016	UY 36462 A	29 July 2016
				CR 20170285 A	21 August 2017
				US 2016176882 A1	23 June 2016
				PH 12017501016 A1	11 December 2017
				EP 3237418 A1	01 November 2017
				CN 107108637 A	29 August 2017
				EA 201791420 A1	31 October 2017
				US 9580437 B2	28 February 2017
				KR 20170095882 A	23 August 2017
				IL 252135 D0	31 July 2017
				TW 201629065 A	16 August 2016
				AU 2015370524 A1	01 June 2017
				US 2017348312 A1	07 December 2017
				BR 112017010354 A2	26 December 2017
				SG 11201703880V A	28 July 2017
				CL 2017001572 A1	12 January 2018
				CA 2969090 A1	30 June 2016
				MX 2017008529 A	25 October 2017
				PE 13072017 A1	05 September 2017
				JP 2018500342 A	11 January 2018
				DO P2017000149 A	15 July 2017

---

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2018/102833

<p><b>A. 主题的分类</b></p> <p>C07D 487/04(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; A61K 31/519(2006.01)i; A61K 31/5377(2006.01)i; A61K 31/541(2006.01)i; A61K 31/551(2006.01)i; A61P 35/02(2006.01)i</p> <p>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</p>																	
<p><b>B. 检索领域</b></p> <p>检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)</p> <p>A61K, A61P, C07D487</p> <p>包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献</p> <p>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))</p> <p>CNKI, CNABS, DWPI, REGISTRY, CAPLUS:EED, PRC2, 瘤, 肿瘤, 癌, cancer, tumor, tumour, 根据通式I进行的子结构检索</p>																	
<p><b>C. 相关文件</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>类型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>WO 2016103155 A1 (NOVARTIS AG等) 2016年 6月 30日 (2016 - 06 - 30) 全文</td> <td>1-13</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>Ying Huang等. "Discovery of First-in-Class, Potent, and Orally Bioavailable Embryonic Ectoderm Development (EED) Inhibitor with Robust Anticancer Efficacy" J. Med. Chem., 第60卷, 2017年 1月 16日 (2017 - 01 - 16), 第2215-2226页</td> <td>1-13</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>Chao-Yie Yang等. "Allosteric Inactivation of Polycomb Repressive Complex 2 (PRC2) by Inhibiting Its Adapter Protein: Embryonic Ectodomain Development (EED)" J. Med. Chem., 第60卷, 2017年 3月 3日 (2017 - 03 - 03), 第2212-2214页</td> <td>1-13</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>Wei Qi等. "An allosteric PRC2 inhibitor targeting the H3K27me3 binding pocket of EED" NATURE CHEMICAL BIOLOGY, 第13卷, 2017年 1月 30日 (2017 - 01 - 30), 第381-388页</td> <td>1-13</td> </tr> </tbody> </table>			类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	A	WO 2016103155 A1 (NOVARTIS AG等) 2016年 6月 30日 (2016 - 06 - 30) 全文	1-13	A	Ying Huang等. "Discovery of First-in-Class, Potent, and Orally Bioavailable Embryonic Ectoderm Development (EED) Inhibitor with Robust Anticancer Efficacy" J. Med. Chem., 第60卷, 2017年 1月 16日 (2017 - 01 - 16), 第2215-2226页	1-13	A	Chao-Yie Yang等. "Allosteric Inactivation of Polycomb Repressive Complex 2 (PRC2) by Inhibiting Its Adapter Protein: Embryonic Ectodomain Development (EED)" J. Med. Chem., 第60卷, 2017年 3月 3日 (2017 - 03 - 03), 第2212-2214页	1-13	A	Wei Qi等. "An allosteric PRC2 inhibitor targeting the H3K27me3 binding pocket of EED" NATURE CHEMICAL BIOLOGY, 第13卷, 2017年 1月 30日 (2017 - 01 - 30), 第381-388页	1-13
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求															
A	WO 2016103155 A1 (NOVARTIS AG等) 2016年 6月 30日 (2016 - 06 - 30) 全文	1-13															
A	Ying Huang等. "Discovery of First-in-Class, Potent, and Orally Bioavailable Embryonic Ectoderm Development (EED) Inhibitor with Robust Anticancer Efficacy" J. Med. Chem., 第60卷, 2017年 1月 16日 (2017 - 01 - 16), 第2215-2226页	1-13															
A	Chao-Yie Yang等. "Allosteric Inactivation of Polycomb Repressive Complex 2 (PRC2) by Inhibiting Its Adapter Protein: Embryonic Ectodomain Development (EED)" J. Med. Chem., 第60卷, 2017年 3月 3日 (2017 - 03 - 03), 第2212-2214页	1-13															
A	Wei Qi等. "An allosteric PRC2 inhibitor targeting the H3K27me3 binding pocket of EED" NATURE CHEMICAL BIOLOGY, 第13卷, 2017年 1月 30日 (2017 - 01 - 30), 第381-388页	1-13															
<p><input type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。</p>																	
<p>* 引用文件的具体类型:</p> <p>"A" 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件</p> <p>"E" 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利</p> <p>"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)</p> <p>"O" 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件</p> <p>"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</p> <p>"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</p> <p>"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</p> <p>"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</p> <p>"&amp;" 同族专利的文件</p>																	
<p>国际检索实际完成的日期</p> <p>2018年 11月 20日</p>		<p>国际检索报告邮寄日期</p> <p>2018年 11月 30日</p>															
<p>ISA/CN的名称和邮寄地址</p> <p>中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088</p> <p>传真号 (86-10)62019451</p>		<p>受权官员</p> <p>王少华</p> <p>电话号码 62086353</p>															



国际检索报告  
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2018/102833

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	2016103155	A1	2016年 6月 30日	UY	36462	A	2016年 7月 29日
				CR	20170285	A	2017年 8月 21日
				US	2016176882	A1	2016年 6月 23日
				PH	12017501016	A1	2017年 12月 11日
				EP	3237418	A1	2017年 11月 1日
				CN	107108637	A	2017年 8月 29日
				EA	201791420	A1	2017年 10月 31日
				US	9580437	B2	2017年 2月 28日
				KR	20170095882	A	2017年 8月 23日
				IL	252135	D0	2017年 7月 31日
				TW	201629065	A	2016年 8月 16日
				AU	2015370524	A1	2017年 6月 1日
				US	2017348312	A1	2017年 12月 7日
				BR	112017010354	A2	2017年 12月 26日
				SG	11201703880V	A	2017年 7月 28日
				CL	2017001572	A1	2018年 1月 12日
				CA	2969090	A1	2016年 6月 30日
				MX	2017008529	A	2017年 10月 25日
				PE	13072017	A1	2017年 9月 5日
				JP	2018500342	A	2018年 1月 11日
				DO	P2017000149	A	2017年 7月 15日

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2015年1月)