202333682

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 202333682 A

(43)公開日： 中華民國 112 (2023) 年 09 月 01 日

(21)申請案號：111150975 (22)申請日： 中華民國 111 (2022) 年 12 月 30 日

(51)Int. Cl.： *A61K31/41 (2006.01)* *A61K31/435 (2006.01)*
A61K31/337 (2006.01) *A61K31/40 (2006.01)*
A61K31/381 (2006.01) *A61K31/34 (2006.01)*
A61K31/382 (2006.01) *A61K31/535 (2006.01)*
A61P35/00 (2006.01) *A61P37/00 (2006.01)*

(30)優先權：2021/12/30 中國大陸 202111655759X
2022/03/14 中國大陸 2022102490527
2022/08/31 中國大陸 2022110649342

(71)申請人：大陸商上海翰森生物醫藥科技有限公司 (中國大陸) SHANGHAI HANSOH BIOMEDICAL CO., LTD. (CN)
中國大陸
大陸商江蘇豪森藥業集團有限公司 (中國大陸) JIANGSU HANSOH PHARMACEUTICAL GROUP CO., LTD. (CN)
中國大陸

(72)發明人：吳建睿 WU, JIANRUI (CN) ；董加強 DONG, JIAQIANG (CN) ；金芳芳 JIN, FANGFANG (CN) ；俞文勝 YU, WENSHENG (CN) ；張歷朴 ZHANG, LIPU (CN)

(74)代理人：洪武雄；陳昭誠

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：25 項 圖式數：0 共 233 頁

(54)名稱

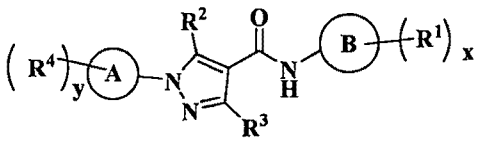
三并環類衍生物抑制劑、其製備方法和應用

(57)摘要

本發明關於三并環類衍生物抑制劑、其製備方法和應用。特別地，本發明關於通式(I)所示的化合物、其製備方法及含有該化合物的醫藥組成物，及其在治療癌症和自身免疫性疾病的用途，其中通式(I)中的各取代基與說明書中的定義相同。

The invention relates to a tricyclic derivative inhibitor, a preparation method therefor, and application thereof. In particular, the present invention relates to a compound as shown in general formula (I), a preparation method therefor, a pharmaceutical composition containing the compound, as well as its use in the treatment of cancer and autoimmune diseases, wherein each substituent in general formula (I) is the same as the definition in the specification.

特徵化學式：



(I)

202333682

【發明摘要】

【中文發明名稱】 三并環類衍生物抑制劑、其製備方法和應用

【英文發明名稱】 TRICYCLIC DERIVATIVE INHIBITOR, PREPARATION METHOD THEREFOR, AND APPLICATION THEREOF

【中文】

本發明關於三并環類衍生物抑制劑、其製備方法和應用。特別地，本發明關於通式(I)所示的化合物、其製備方法及含有該化合物的醫藥組成物，及其在治療癌症和自身免疫性疾病的用途，其中通式(I)中的各取代基與說明書中的定義相同。

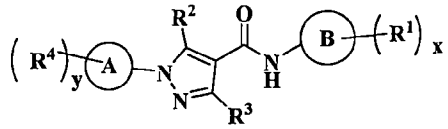
【英文】

The invention relates to a tricyclic derivative inhibitor, a preparation method therefor, and application thereof. In particular, the present invention relates to a compound as shown in general formula (I), a preparation method therefor, a pharmaceutical composition containing the compound, as well as its use in the treatment of cancer and autoimmune diseases, wherein each substituent in general formula (I) is the same as the definition in the specification.

【指定代表圖】 本案無圖式

【代表圖之符號簡單說明】無

【特徵化學式】



(I)

【發明說明書】

【中文發明名稱】 三并環類衍生物抑制劑、其製備方法和應用

【英文發明名稱】 TRICYCLIC DERIVATIVE INHIBITOR, PREPARATION METHOD THEREFOR, AND APPLICATION THEREOF

【技術領域】

【0001】 本發明屬生物醫藥領域，具體關於一種三并環類衍生物抑制劑及其製備方法和應用。

【先前技術】

【0002】 MALT1(mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma translocation protein 1，黏膜相關淋巴組織淋巴瘤易位蛋白 1)，是一種蛋白酶和支架蛋白，為胞內信號分子，在免疫和炎症上起重要作用。參與 B 細胞和 T 細胞受體(BCR, TCR)下游 NF-kB 的信號轉導。MALT1 與 CARM1 和 BCL10 組成 CBM 複合體，這些基因的突變能引起 NF-kB 信號通路組成型激活。

【0003】 ABC-DLBCL 的生長對於 NF-kB 信號通路的持續性活化有強烈的依賴性。占中國淋巴瘤發病率的 16%，占中國 DLBCL 的 40%。MALT 淋巴瘤由 MALT1 和 BCL10 基因易位重排導致，占中國淋巴瘤發病率的 9%。另外 MALT 抑制劑也有望用於 BTK 抑制劑耐藥的 CLL 病人。

【0004】 目前全球僅強生的化合物 JNJ-67856633 進入臨床 I。2019 年 4 月的 NCT03900598 試驗為臨床 I 期，2020 年 12 月的 NCT04657224 試驗為臨床 Ib 期，採用和 BTK 抑制劑的聯用。

【0005】現已公開的 MALT1 抑制劑專利申請包括：

強生的專利化合物(WO2018119036、WO2019243964、WO2019243965、WO2020208222)；諾華的 MLT-985 等(WO2015181747、WO2017081641)；Lupin 的 LND-700110 等(WO2018020474)；Medvir 的 cmpd A 等(WO2018226150)；Takeda 的專利化合物(WO2020111087)；康奈爾大學的專利化合物(WO2014074815、WO2018165385、WO2018085247)及 Toray 的專利化合物(WO2017057695、WO2018021520、WO2018159650)。

【0006】MALT1 抑制劑作為藥物在醫藥行業具有良好的應用前景，

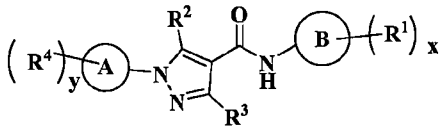
其一：有望成為 ABC-DLBCL 的靶向療法。目前的標準療法為 R-Chop，預後差。

其二：有望成為 BTK 耐藥後的 CLL 及 MCL 病人的後續治療。

【0007】目前的抑制劑的主要問題：體外活性從酶活到細胞活性下降較多，化合物成藥性有待提高 (半衰期較短等)。

【發明內容】

【0008】本發明的目的在於提供一種通式(Ⅰ)所示的化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽，其中通式(Ⅰ)所示的化合物結構如下：



(I)

其中，

環 A 選自環烷基、雜環基、芳基或雜芳基，其中該環烷基、雜環基、芳基或雜芳基視需要的可以進一步被取代；

環 B 選自環烷基、雜環基、芳基或雜芳基，其中該環烷基、雜環基、芳基或雜芳基視需要的可以進一步被取代；

R^1 獨立地選自氫、氘、鹵素、胺基、羥基、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、氘代烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、羥烷基、環烷基、環烷氧基、雜環基、芳基、雜芳基、$-CR_{cc}=CR_{dd}(CH_2)_nR_{aa}$、$-CR_{cc}=CR_{dd}(CH_2)_nNR_{aa}R_{bb}$、$-CR_{cc}=CR_{dd}(CH_2)_nNR_{ee}C(O)R_{aa}$、$-CR_{cc}=CR_{dd}(CH_2)_nNR_{ee}C(O)NR_{aa}R_{bb}$、$-O(CH_2)_nR_{cc}$、$-OC(R_{aa}R_{bb})_n(CH_2)_mR_{cc}$、$-NR_{ee}(CH_2)_nR_{cc}$、$-(CH_2)_n-$、$-(CH_2)_nR_{cc}$、$-(CH_2)_nOR_{cc}$、$-(CH_2)_nSR_{cc}$、$-(CH_2)_nC(O)R_{cc}$、$-(CH_2)_nC(=NR_{ee})R_{cc}$、$-(CH_2)_nC(O)OR_{cc}$、$-(CH_2)_nS(O)_mR_{cc}$、$-(CH_2)_nNR_{aa}R_{bb}$、$-(CH_2)_nC(O)NR_{aa}R_{bb}$、$-(CH_2)_nNR_{ee}C(O)R_{cc}$、$-(CH_2)_nN=S(O)R_{cc}R_{ee}$ 或 $-(CH_2)_nNR_{cc}S(O)_mR_{cc}$，該烷基、烯基、炔基、氘代烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、羥烷基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基視需要的可以進一步被取代；

【0009】 較佳地，R^1 獨立地選自氫、氘、鹵素、胺基、羥基、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、氘代烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、羥烷基、環烷基、環烷氧基、雜環基、芳基、雜芳基、$-CR_{cc}=CR_{dd}(CH_2)_nR_{aa}$、$-CR_{cc}=CR_{dd}(CH_2)_nNR_{aa}R_{bb}$、$-CR_{cc}=CR_{dd}(CH_2)_nNR_{ee}C(O)R_{aa}$、$-CR_{cc}=CR_{dd}(CH_2)_nNR_{ee}C(O)NR_{aa}R_{bb}$、$-O(CH_2)_nR_{cc}$、$-OC(R_{aa}R_{bb})_n(CH_2)_mR_{cc}$、$-NR_{ee}(CH_2)_nR_{cc}$、$-(CH_2)_n-$、$-(CH_2)_nR_{cc}$、$-(CH_2)_nOR_{cc}$、$-(CH_2)_nSR_{cc}$、$-(CH_2)_nC(O)R_{cc}$、$-(CH_2)_nC(=NR_{ee})R_{cc}$、$-(CH_2)_nC(O)OR_{cc}$、$-(CH_2)_nS(O)_mR_{cc}$、$-(CH_2)_nNR_{aa}R_{bb}$、$-(CH_2)_nC(O)NR_{aa}R_{bb}$、$-(CH_2)_nNR_{ee}C(O)R_{cc}$ 或-

$(CH_2)_nNR_{ee}S(O)_mR_{cc}$，該烷基、烯基、炔基、氘代烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、羥烷基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基視需要的可以進一步被取代；

【0010】R^2選自氫、氘、鹵素、胺基、羥基、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、氘代烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、羥烷基、環烷基、環烷氧基、雜環基、芳基或雜芳基，其中該烷基、烯基、炔基、氘代烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、羥烷基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基視需要的可以進一步被取代；

【0011】R^3選自氫、氘、鹵素、胺基、羥基、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、氘代烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、羥烷基、環烷基、環烷氧基、雜環基、芳基或雜芳基，其中該烷基、烯基、炔基、氘代烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、羥烷基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基視需要的可以進一步被取代；

【0012】R^4獨立地選自氫、氘、鹵素、胺基、羥基、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、側氧基、硫基、氘代烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、羥烷基、氰基取代的烷基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、$-CR_{33}=CR_{44}(CH_2)_pR_{11}$、$-CR_{33}=CR_{44}(CH_2)_pNR_{11}R_{22}$、$-CR_{33}=CR_{44}(CH_2)_pNR_{55}C(O)R_{11}$、$-CR_{33}=CR_{44}(CH_2)_pNR_{55}C(O)NR_{11}R_{22}$、$-O(CH_2)_pR_{33}$、$-OC(R_{11}R_{22})_q(CH_2)_pR_{33}$、$-NR_{55}(CH_2)_pR_{33}$、$-(CH_2)_p-$、$-(CH_2)_pR_{33}$、$-(CH_2)_pOR_{33}$、$-(CH_2)_pSR_{33}$、$-(CH_2)_pC(O)R_{33}$、$-(CH_2)_pC(=NR_{55})R_{33}$、$-(CH_2)_pC(O)OR_{33}$、$-(CH_2)_pS(O)_qR_{33}$、$-(CH_2)_pNR_{11}R_{22}$、$-(CH_2)_pC(O)NR_{11}R_{22}$、$-(CH_2)_pNR_{55}C(O)R_{33}$或$-(CH_2)_pNR_{55}S(O)_qR_{33}$，該烷基、烯基、炔基、氘代烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、羥烷基、氰基取代的烷基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基視需要的可以進一步被取代，

【0013】 或者，任意相鄰或不相鄰的兩個 R^4 可以連接形成一個環烷基、雜環基、芳基或雜芳基，其中該環烷基、雜環基、芳基或雜芳基視需要的可以進一步被取代；

【0014】 R_{aa} 和 R_{bb} 各自獨立地選自氫、氘、鹵素、胺基、羥基、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、氘代烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、羥烷基、氰基取代的烷基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基，該胺基、烷基、烯基、炔基、氘代烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、羥烷基、氰基取代的烷基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基視需要的可以進一步被取代，

【0015】 或者，R_{aa} 與 R_{bb} 同相鄰的原子形成環烷基、雜環基、芳基或雜芳基，該環烷基、雜環基、芳基和雜芳基視需要的可以進一步被取代；

【0016】 R_{cc}~R_{ee} 各自獨立地選自選自氫、氘、鹵素、胺基、羥基、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、氘代烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、羥烷基、氰基取代的烷基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基，該胺基、烷基、烯基、炔基、氘代烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、羥烷基、氰基取代的烷基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基視需要的可以進一步被取代；

【0017】 R_{11} 和 R_{22} 各自獨立地選自氫、氘、鹵素、胺基、羥基、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、氘代烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、羥烷基、氰基取代的烷基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基，該胺基、烷基、烯基、炔基、氘代烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、羥烷基、氰基取代的烷基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基視需要的可以進一步被取代，

【0018】 或者，R_{11} 與 R_{22} 同相鄰的原子形成環烷基、雜環基、芳基或雜芳基，該環烷基、雜環基、芳基和雜芳基視需要的可以進一步被取代；

【0019】 R_{33}~R_{55}各自獨立地選自氫、氘、鹵素、胺基、羥基、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、氘代烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、羥烷基、氰基取代的烷基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基，該胺基、烷基、烯基、炔基、氘代烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、羥烷基、氰基取代的烷基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基視需要的可以進一步被取代；

m為0、1、2或3；

n為0、1、2或3；

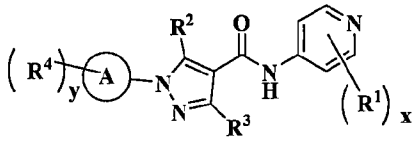
p為0、1、2或3；

q為0、1、2或3；

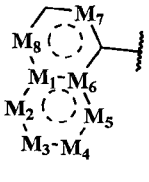
x為0、1、2、3或4；且

y為0~6的整數。

【0020】 在本發明的一個較佳實施方案中，該化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽，進一步如通式(II)所示：



(II)。

【0021】 在本發明的一個較佳實施方案中，環A選自 ，

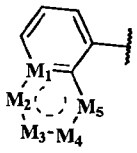
其中，M_1選自-N-或-C-，M_2選自-C(O)-、-C(S)-、-C(NH)-、-NH-、-N-、-CH_2-、-CH-、-O-或-S-，M_3選自-N-、-NH-、-CH-、-CH_2-、-C(O)-、-C(S)-或-C(NH)-；M_4選自-CH-、-CH_2-或-N-，M_6選自-N-、-CH-或-CH-，M_5或M_7為-O-、-N-、-CH-、-CH=CH-、-CH_2-或不存在，M_8選自-N-、-NH-、-O-、-S-或-CH-，

【0022】較佳地，M_1選自-N-或-C-，M_2選自-C(O)-、-C(S)-、-C(NH)-、-NH-、-N-、$-CH_2-$、-CH-、-O-或-S-，M_3選自-N-、-NH-、-CH-、-C(O)-、-C(S)-或-C(NH)-；M_4選自-CH-、$-CH_2-$或-N-，M_6選自-N-或-CH-，M_5或M_7為-CH-、$-CH_2-$或不存在，M_8選自-NH-、-O-、-S-或-CH-，

【0023】視需要地，環A進一步被1-3個R^4取代，任意兩個R^4與相鄰的原子形成C_{3-8}環烷基、含1-2個選自氧、硫或氮原子的3-8員雜環基、C_{6-10}芳基或含1-2個選自氧、硫或氮原子的3-8員雜芳基，

【0024】較佳地，環A進一步被1-3個R^4取代，任意兩個R^4與相鄰的原子形成C_{3-8}環烷基、含1-2個選自氧或氮原子的3-8員雜環基、C_{6-10}芳基或含1-2個選自氧或氮原子的3-8員雜芳基；

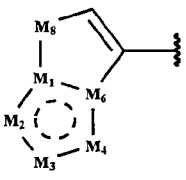
【0025】較佳地，

環A選自 

，

M_1選自-N-或-C-，M_2選自-C(O)-、-C(S)-、-C(NH)-、-NH-、-N-、$-CH_2-$、-CH-、-O-或-S-，M_3選自-N-、-NH-、-CH-、$-CH_2-$、-C(O)-、-C(S)-或-C(NH)-；M_4選自-CH-、$-CH_2-$或-N-，M_5為-O-、-N-、-CH-、$-CH_2-$或不存在，

【0026】較佳地，M_1選自-N-或-C-，M_2選自-C(O)-、-C(S)-、-C(NH)-、-NH-、-N-、$-CH_2-$、-CH-、-O-或-S-，M_3選自-N-、-NH-、-CH-、-C(O)-、-C(S)-或-C(NH)-；M_4選自-CH-、$-CH_2-$或-N-，M_5為-CH-、$-CH_2-$或不存在，

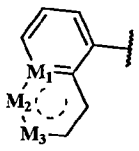
或者，環A選自 

，

M_1選自-N-或-C-，M_2選自-C(O)-、-C(S)-、-C(NH)-、-NH-、-N-或-CH-，M_3選自-CH-或-N-，M_4選自-NH-或-CH-，M_6選自-NH-或-CH-，M_8選自-S-或-CH-，

【0027】視需要地，環 A 進一步被 1-2 個 R^4 取代，任意兩個 R^4 與相鄰的原子形成 C_{3-6} 環烷基或含 1-2 個選自氧或氮原子的 3-6 員雜環基；

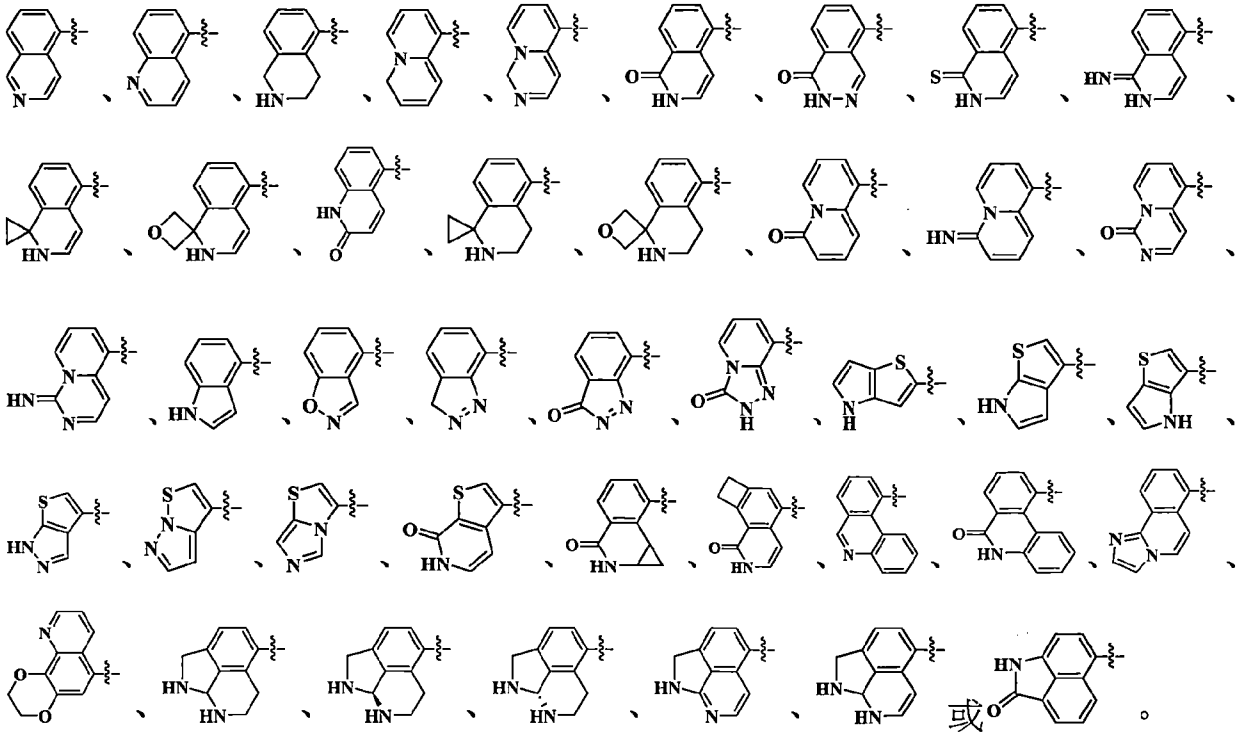
【0028】更佳地，

環 A 選自 ，

M_1選自-N-或-C-，M_2選自-C(O)-、-C(S)-、-C(NH)-、-NH-、-N-、-CH_2-、-CH-、-O-或-S-，M_3選自-N-、-NH-、-CH-、-C(O)-、-C(S)- 或-C(NH)-，

【0029】視需要地，環 A 進一步被 1-2 個 R^4 取代，任意兩個 R^4 與相鄰的原子形成 C_{3-6} 環烷基或含 1-2 個選自氧或氮原子的 3-6 員雜環基。

【0030】在本發明的一個較佳實施方案中，環 A 選自如下基團：



【0031】在本發明的一個較佳實施方案中，R^2選自氫、氘、鹵素、胺基、羥基、氰基、硝基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}鹵烷氧基、C_{1-6}羥烷基、氰基取代的C_{1-6}烷基、C_{3-12}環烷基、3-12員雜環基、C_{6-12}芳基或5-12員雜芳基，該胺基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}鹵烷氧基、C_{1-6}羥烷基、氰基取代的C_{1-6}烷基、C_{3-12}環烷基、3-12員雜環基、C_{6-12}芳基和5-12員雜芳基，視需要的被氘、鹵素、胺基、羥基、氰基、硝基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、側氧基、硫基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}鹵烷氧基、C_{1-6}羥烷基、氰基取代的C_{1-6}烷基、C_{3-12}環烷基、3-12員雜環基、C_{6-12}芳基和5-12員雜芳基中的一個或多個取代基所取代，

較佳自氫、氘、鹵素、C_{1-3}烷基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}羥烷基、3-12員雜環基或5-12員雜芳基，其中該C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}羥烷基、3-12員雜環基或5-12員雜芳基，視需要進一步被氘、鹵素、胺基、硝基、羥基、氰基、側氧基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}羥烷基、C_{1-3}鹵烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}環烷基、3-12員雜環基、C_{6-12}芳基和5-12員雜芳基中的一個或多個取代基所取代；

進一步佳氫、氘、氟、氯、溴、甲基、乙基、三氟甲基或環丙基。

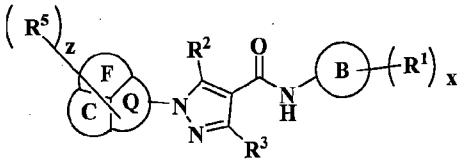
【0032】在本發明的一個較佳實施方案中，R^3選自氫、氘、鹵素、胺基、羥基、氰基、硝基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}鹵烷氧基、C_{1-6}羥烷基、氰基取代的C_{1-6}烷基、C_{3-12}環烷基、3-12員雜環基、C_{6-12}芳基或5-12員雜芳基，該胺基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}鹵烷氧基、C_{1-6}羥烷基、氰基

取代的 C_{1-6}烷基、C_{3-12}環烷基、3-12 員雜環基、C_{6-12}芳基和 5-12 員雜芳基，視需要的被、氘、鹵素、胺基、羥基、氰基、硝基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、側氧基、硫基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}鹵烷氧基、C_{1-6}羥烷基、氰基取代的 C_{1-6}烷基、C_{3-12}環烷基、3-12 員雜環基、C_{6-12}芳基和 5-12 員雜芳基中的一個或多個取代基所取代，

較佳自氫、氘、鹵素、C_{1-3}烷基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}羥烷基、3-12 員雜環基或 5-12 員雜芳基，其中該 C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}羥烷基、3-12 員雜環基或 5-12 員雜芳基，視需要進一步被氘、鹵素、胺基、硝基、羥基、氰基、側氧基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}羥烷基、C_{1-3}鹵烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}環烷基、3-12 員雜環基、C_{6-12}芳基和 5-12 員雜芳基中的一個或多個取代基所取代；

進一步佳氫、氘、氟、氯、溴、甲基、乙基或三氟甲基。

【0033】 在本發明的一個較佳實施方案中，該化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽，其中，進一步如通式(I-A)所示：



(I-A)

其中，

環 B 選自 C_{3-12}環烷基、3-14 員雜環基、C_{6-14}芳基或 5-14 員雜芳基；

較佳地，環 B 選自 C_{6-12}芳基或含有 1-3 個氮原子、氧原子和/或硫原子的 5-14 員雜芳基，

更佳地，環 B 選自苯基、5-7 員含氮雜芳基、苯并 5-7 員含氮雜芳基、5-7 員含氮雜芳基并苯基、5-7 員雜芳基并 5-7 員雜芳基或三環雜芳基，

【0034】更進一步佳地，環 B 選自苯基、吡啶基或噻嗪基；

環 C 選自 C_{3-6} 環烷基、3-8 員雜環基或 5-8 員雜芳基，

【0035】較佳 C_{5-6} 環烷基或 5-6 員雜環基，

更佳環戊基、環己基、含有 1-3 個氮原子、氧原子和/或硫原子的 5 員雜環基、含有 1-3 個氮原子、氧原子和/或硫原子的 6 員雜環基；

環 F 選自 C_{3-6} 環烷基、3-8 員雜環基、C_{6-12} 芳基或 5-12 員雜芳基，

【0036】較佳 C_{5-6} 環烷基、5-6 員雜環基、C_{6-8} 芳基或 5-8 員雜芳基；

環 Q 選自 C_{3-6} 環烷基、3-8 員雜環基、C_{6-12} 芳基或 5-12 員雜芳基，

【0037】較佳 C_{5-6} 環烷基、5-6 員雜環基、C_{6-8} 芳基或 5-8 員雜芳基；

【0038】R^1 獨立地選自氫、氘、鹵素、胺基、羥基、氰基、硝基、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 鹵烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 鹵烷氧基、C_{1-6} 羥烷基、氰基取代的 C_{1-6} 烷基、C_{3-12} 環烷基、3-12 員雜環基、C_{6-12} 芳基、5-12 員雜芳基、$-CR_{cc}=CR_{dd}(CH_2)_nR_{aa}$、$-CR_{cc}=CR_{dd}(CH_2)_nNR_{aa}R_{bb}$、$-CR_{cc}=CR_{dd}(CH_2)_nNR_{ee}C(O)R_{aa}$、$-CR_{cc}=CR_{dd}(CH_2)_nNR_{ee}C(O)NR_{aa}R_{bb}$、$-O(CH_2)_nR_{cc}$、$-OC(R_{aa}R_{bb})_n(CH_2)_mR_{cc}$、$-NR_{ee}(CH_2)_nR_{cc}$、$-(CH_2)_n-$、$-(CH_2)_nR_{cc}$、$-(CH_2)_nOR_{cc}$、$-(CH_2)_nSR_{cc}$、$-(CH_2)_nC(O)R_{cc}$、$-(CH_2)_nC(=NR_{ee})R_{cc}$、$-(CH_2)_nC(O)OR_{cc}$、$-(CH_2)_nS(O)_mR_{cc}$、$-(CH_2)_nNR_{aa}R_{bb}$、$-(CH_2)_nC(O)NR_{aa}R_{bb}$、$-(CH_2)_nNR_{ee}C(O)R_{cc}$、$-(CH_2)_nN=S(O)R_{cc}R_{ee}$ 或 $-(CH_2)_nNR_{ee}S(O)_mR_{cc}$，該胺基、$C_{1-6}$ 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 鹵烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 鹵烷氧基、C_{1-6} 羥烷基、氰基取代的 C_{1-6} 烷基、C_{3-12} 環烷基、3-12 員雜環基、C_{6-12} 芳基和 5-12 員雜芳基，視

需要的被氘、鹵素、胺基、羥基、氰基、硝基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、側氧基、硫基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}鹵烷氧基、C_{1-6}羥烷基、氰基取代的C_{1-6}烷基、C_{3-12}環烷基、3-12員雜環基、C_{6-12}芳基和5-12員雜芳基中的一個或多個取代基所取代；

R^2選自氫、氘、鹵素、胺基、羥基、氰基、硝基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}鹵烷氧基、C_{1-6}羥烷基、C_{3-8}環烷基、3-14員雜環基、C_{6-14}芳基或5-14員雜芳基；

R^3選自氫、氘、鹵素、胺基、羥基、氰基、硝基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}鹵烷氧基、C_{1-6}羥烷基、C_{3-8}環烷基、3-14員雜環基、C_{6-14}芳基或5-14員雜芳基；

R^5選自氫、氘、鹵素、胺基、羥基、氰基、硝基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、側氧基、硫基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}鹵烷氧基、C_{1-6}羥烷基、氰基取代的C_{1-6}烷基、C_{3-8}環烷基、3-14員雜環基、C_{6-14}芳基、5-14員雜芳基、$-(CH_2)_{n2}C(O)R_a$、$-(CH_2)_{n2}C(O)OR_a$、$-(CH_2)_{n2}OR_a$、$-(CH_2)_{n2}R_a$或$-(CH_2)_{n2}S(O)_{m2}R_a$，該胺基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}鹵烷氧基、C_{1-6}羥烷基、氰基取代的C_{1-6}烷基、C_{3-8}環烷基、3-14員雜環基、C_{6-14}芳基和5-14員雜芳基，視需要的被氘、鹵素、胺基、羥基、氰基、硝基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、側氧基、硫基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}鹵烷氧基、C_{1-6}羥烷基、氰基取代的C_{1-6}烷基、C_{3-8}環烷基、3-14員雜環基、C_{6-14}芳基和5-14員雜芳基中的一個或多個取代基所取代，

【0039】較佳地 R^5 選自氫、氘、鹵素、胺基、羥基、氰基、硝基、C_{1-3} 烷基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、側氧基、硫基、C_{1-3} 氘代烷基、C_{1-3} 鹵烷基、C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 鹵烷氧基、C_{1-3} 羥烷基、氰基取代的 C_{1-3} 烷基、C_{3-6} 環烷基、3-12 員雜環基、C_{6-12} 芳基、5-12 員雜芳基、$-(CH_2)_{n2}C(O)R_a$、$-(CH_2)_{n2}C(O)OR_a$、$-(CH_2)_{n2}OR_a$、$-(CH_2)_{n2}R_a$ 或 $-(CH_2)_{n2}S(O)_{m2}R_a$，該胺基、C_{1-3} 烷基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、C_{1-3} 氘代烷基、C_{1-3} 鹵烷基、C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 鹵烷氧基、C_{1-3} 羥烷基、氰基取代的 C_{1-3} 烷基、C_{3-6} 環烷基、3-12 員雜環基、C_{6-12} 芳基和 5-12 員雜芳基，視需要的被氘、鹵素、胺基、羥基、氰基、硝基、C_{1-3} 烷基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、側氧基、硫基、C_{1-3} 氘代烷基、C_{1-3} 鹵烷基、C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 鹵烷氧基、C_{1-3} 羥烷基、氰基取代的 C_{1-3} 烷基、C_{3-6} 環烷基、3-12 員雜環基、C_{6-12} 芳基和 5-12 員雜芳基中的一個或多個取代基所取代；

【0040】R_a 選自氫氘、鹵素、胺基、羥基、氰基、硝基、C_{1-3} 烷基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、C_{1-3} 氘代烷基、C_{1-3} 鹵烷基、C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 鹵烷氧基、C_{1-3} 羥烷基、氰基取代的 C_{1-3} 烷基、C_{3-6} 環烷基、3-12 員雜環基、C_{6-12} 芳基或 5-12 員雜芳基，該胺基、C_{1-3} 烷基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、C_{1-3} 氘代烷基、C_{1-3} 鹵烷基、C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 鹵烷氧基、C_{1-3} 羥烷基、氰基取代的 C_{1-3} 烷基、C_{3-6} 環烷基、3-12 員雜環基、C_{6-12} 芳基和 5-12 員雜芳基，視需要的被氘、鹵素、胺基、羥基、氰基、硝基、C_{1-3} 烷基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、側氧基、硫基、C_{1-3} 氘代烷基、C_{1-3} 鹵烷基、C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 鹵烷氧基、C_{1-3} 羥烷基、氰基取代的 C_{1-3} 烷基、C_{3-6} 環烷基、3-12 員雜環基、C_{6-12} 芳基和 5-12 員雜芳基中的一個或多個取代基所取代；

【0041】R_{aa} 和 R_{bb} 各自獨立地選自氫、氘、鹵素、胺基、羥基、氰基、硝基、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 鹵烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-}

$_6$鹵烷氧基、C_{1-6}羥烷基、氰基取代的 C_{1-6}烷基、C_{3-12}環烷基、3-12 員雜環基、C_{6-12}芳基或 5-12 員雜芳基，視需要的被氘、鹵素、胺基、羥基、氰基、硝基、C_{1-6}烷基、C_{3-12}環烷基、$-O(CH_2)_{n1}R_{c1}$、$-OC(R_{a1}R_{b1})_{m1}(CH_2)_{n1}R_{c1}$、$-NR_{a1}(CH_2)_{n1}R_{c1}$、$-(CH_2)_{n1}-$、$-(CH_2)_{n1}R_{c1}$、$-(CH_2)_{n1}OR_{c1}$、$-(CH_2)_{n1}SR_{c1}$、$-(CH_2)_{n1}C(O)R_{c1}$、$-(CH_2)_{n1}C(O)OR_{c1}$、$-(CH_2)_{n1}S(O)_{m1}R_{c1}$、$-(CH_2)_{n1}NR_{a1}R_{b1}$、$-(CH_2)_{n1}C(O)NR_{a1}R_{b1}$、$-(CH_2)_{n1}NR_{a1}C(O)R_{c1}$和$-(CH_2)_{n1}NR_{a1}S(O)_{m1}R_{c1}$的一個或多個取代基所取代，

【0042】 或者，R_{aa}與R_{bb}同相鄰的原子形成 C_{3-12}環烷基、3-12 員雜環基、C_{6-12}芳基或 5-12 員雜芳基，該 C_{3-12}環烷基、3-12 員雜環基、C_{6-12}芳基和 5-12 員雜芳基，視需要的被氘、鹵素、胺基、羥基、氰基、硝基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}鹵烷氧基、C_{1-6}羥烷基、氰基取代的 C_{1-6}烷基、C_{3-12}環烷基、3-12 員雜環基、C_{6-12}芳基、5-12 員雜芳基、$-O(CH_2)_{n1}R_{c1}$、$-OC(R_{a1}R_{b1})_{n1}(CH_2)_{m1}R_{c1}$、$-NR_{a1}(CH_2)_{n1}R_{c1}$、$-(CH_2)_{n1}-$、$-(CH_2)_{n1}R_{c1}$、$-(CH_2)_{n1}OR_{c1}$、$-(CH_2)_{n1}SR_{c1}$、$-(CH_2)_{n1}C(O)R_{c1}$、$-(CH_2)_{n1}C(O)OR_{c1}$、$-(CH_2)_{n1}S(O)_mR_{c1}$、$-(CH_2)_{n1}NR_{a1}R_{b1}$、$-(CH_2)_{n1}C(O)NR_{a1}R_{b1}$、$-(CH_2)_{n1}NR_{a1}C(O)R_{c1}$和$-(CH_2)_{n1}NR_{a1}S(O)_{m1}R_{c1}$中的一個或多個取代基所取代；

【0043】 R_{cc}選自氫、氘、鹵素、胺基、羥基、氰基、硝基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}鹵烷氧基、C_{1-6}羥烷基、氰基取代的 C_{1-6}烷基、C_{3-12}環烷基、3-12 員雜環基、C_{6-12}芳基或 5-12 員雜芳基，視需要的被氘、鹵素、胺基、羥基、氰基、硝基、C_{1-6}烷基、C_{3-12}環烷基、$-O(CH_2)_{n1}R_{c1}$、$-OC(R_{a1}R_{b1})_{n1}(CH_2)_mR_{c1}$、$-NR_{a1}(CH_2)_{n1}R_{c1}$、$-(CH_2)_{n1}-$、$-(CH_2)_{n1}R_{c1}$、$-(CH_2)_{n1}OR_{c1}$、$-(CH_2)_{n1}SR_{c1}$、$-(CH_2)_{n1}C(O)R_{c1}$、$-(CH_2)_{n1}C(O)OR_{c1}$、$-(CH_2)_{n1}S(O)_mR_{c1}$、

$-(CH_2)_{n1}NR_{a1}R_{b1}$、$-(CH_2)_{n1}C(O)NR_{a1}R_{b1}$、$-(CH_2)_{n1}NR_{a1}C(O)R_{c1}$ 和-$(CH_2)_{n1}NR_{a1}S(O)_{m1}R_{c1}$的一個或多個取代基所取代；

【0044】 R_{a1}、R_{b1}和 R_{c1}各自獨立地選自氫、氘、鹵素、胺基、羥基、氰基、硝基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}鹵烷氧基、C_{1-6}羥烷基、氰基取代的 C_{1-6}烷基、C_{3-12}環烷基、3-12 員雜環基、C_{6-12}芳基或 5-12 員雜芳基，視需要的被氘、鹵素、胺基、羥基、氰基、硝基、C_{1-6}烷基和 C_{3-12}環烷基的一個或多個取代基所取代；

m 為 0、1、2 或 3；

m1 為 0、1、2 或 3；

m2 選自 1 或 2；

n 為 0、1、2 或 3；

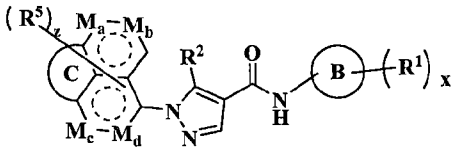
n1 為 0、1、2 或 3；

n2 選自 0、1、2 或 3；

x 選自 0、1、2、3 或 4；且

z 選自 0、1、2 或 3。

【0045】 在本發明的一個較佳實施方案中，該化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽，其中，進一步如通式(III)所示：



(III)

其中，

M_a、M_b、M_c或 M_d各自獨立地選自-N-、-NH-或-CH-；

環 C 選自苯基、C_{3-6}環烷基、5-7 員雜環基或 5-7 員雜芳基；

較佳含有 1-3 個氮原子和/或 1-2 個氧原子的 5 員雜環基、含有 1-3 個氮原子和/或 1-2 個氧原子的 6 員雜環基、含有 1-3 個氮原子的 5 員雜芳基或含有 1-3 個氮原子的 6 員雜芳基；

R^2選自氫、氘、鹵素、胺基、羥基、氰基、硝基、C_{1-3}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}鹵烷氧基、C_{1-3}羥烷基、C_{3-6}環烷基、3-12 員雜環基、C_{6-12}芳基或 5-12 員雜芳基；

R^5選自氫、氘、鹵素、胺基、羥基、氰基、硝基、C_{1-3}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、側氧基、硫基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}鹵烷氧基、C_{1-3}羥烷基、氰基取代的 C_{1-3}烷基、C_{3-6}環烷基、3-12 員雜環基、C_{6-12}芳基或 5-12 員雜芳基，該胺基、C_{1-3}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}鹵烷氧基、C_{1-3}羥烷基、氰基取代的 C_{1-3}烷基、C_{3-6}環烷基、3-12 員雜環基、C_{6-12}芳基和 5-12 員雜芳基，視需要的被氘、鹵素、胺基、羥基、氰基、硝基、C_{1-3}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、側氧基、硫基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}鹵烷氧基、C_{1-3}羥烷基、氰基取代的 C_{1-3}烷基、C_{3-6}環烷基、3-12 員雜環基、C_{6-12}芳基和 5-12 員雜芳基中的一個或多個取代基所取代；

R^5較佳自氫、氘、氟、氯、溴、胺基、羥基、氰基、硝基、甲基、乙基、丙基、異丙基、側氧基、甲氧基、乙氧基、二氟甲基、三氟甲基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、環丙基或環丁基；

z 選自 0、1、2 或 3。

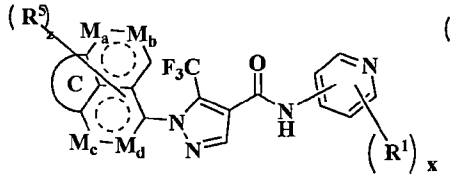
【0046】 在本發明的一個較佳實施方案中，環 B 選自 C_{3-12}環烷基、3-14 員雜環基、C_{6-14}芳基或 5-14 員雜芳基；

【0047】較佳地，環 B 選自 C_{6-12} 芳基或含有 1-3 個氮原子，1 個氧原子和/或 1 個硫原子的 5-14 員雜芳基；

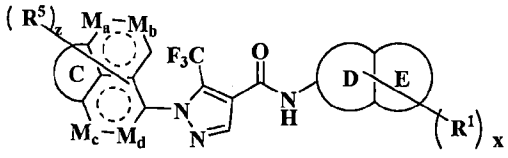
【0048】更佳地，環 B 選自苯基、5-7 員含氮雜芳基、苯并 5-7 員含氮雜芳基、5-7 員含氮雜芳基并苯基、5-7 員雜芳基并 5-7 員雜芳基或三環雜芳基；

【0049】更進一步佳地，環 B 選自苯基、吡啶基或噠嗪基。

【0050】在本發明的一個較佳實施方案中，該化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽，其中，進一步如通式(IV)或(V)所示：



(IV)



(V)

環 D 選自苯基、5 員雜芳基或 6 員雜芳基；

較佳苯基、含有 1-3 個氮原子的 5 員雜芳基或含有 1-3 個氮原子的 6 員雜芳基；

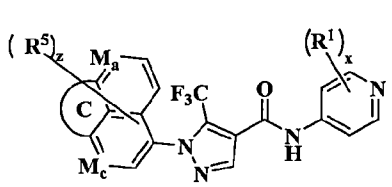
更佳苯基、吡啶基、嘧啶基或噠嗪基；

環 E 選自苯基、C_{3-6} 環烷基、5-7 員雜環基或 5-7 員雜芳基；

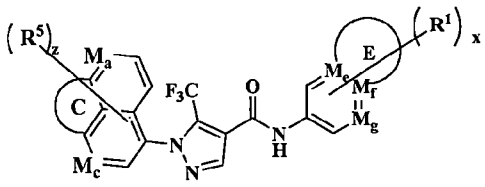
較佳苯基、C_{5-6} 環烷基、含有 1-3 個氮原子和/或 1-2 個氧原子的 5 員雜環基、含有 1-3 個氮原子和/或 1-2 個氧原子的 6 員雜環基、含有 1-3 個氮原子的 5 員雜芳基或含有 1-3 個氮原子的 6 員雜芳基；

更佳苯基、環戊基、環己基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、三唑基、吡啶基、嘧啶基、噠嗪基或吡嗪基。

【0051】在本發明的一個較佳實施方案中，該化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽，進一步如通式(IV-A)或(V-A)所示：



(IV-A)

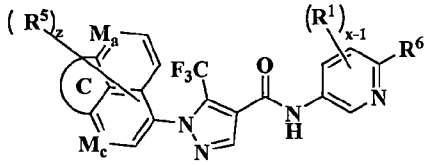


(V-A)

其中，

M_a、M_c、M_e、M_f或M_g各自獨立地選自-N-或-CH-。

【0052】在本發明的一個較佳實施方案中，該化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽，其中，進一步如通式(IV-B)所示：



(IV-B)

其中，

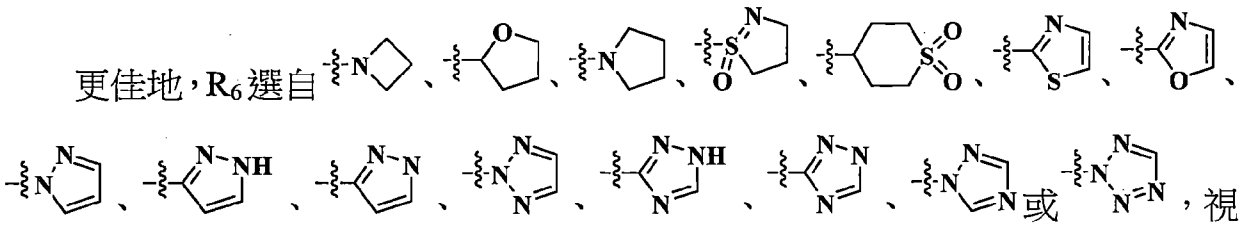
M_a選自-N-或-CH-；

M_c選自-N-或-CH-；

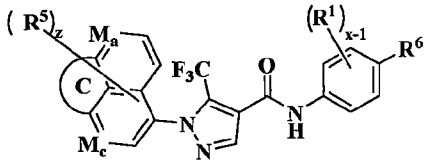
R_6選自 3-7 員雜環基或 5-7 員雜芳基，該 3-7 員雜環基和 5-7 員雜芳基視需要進一步被氘、鹵素、胺基、羥基、氰基、硝基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、側氧基、硫基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}鹵烷氧基、C_{1-6}羥烷基、氰基取代的 C_{1-6}烷基、C_{3-12}環烷基、3-12 員雜環基、C_{6-12}芳基和 5-12 員雜芳基中的一個或多個取代基所取代，

較佳地，R_6選自 4 員雜環基、5 員雜環基、6 員雜環基或 5 員雜芳基，該 4 員雜環基、5 員雜環基、6 員雜環基和 5 員雜芳基視需要進一步被氘、鹵素、胺基、羥基、氰基、硝基、C_{1-3}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、側氧基、硫基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}鹵烷氧基、C_{1-3}羥烷基、氰基取代的 C_{1-3}

烷基、C_{3-6}環烷基、3-8員雜環基、C_{6-10}芳基和5-8員雜芳基中的一個或多個取代基所取代，

更佳地，R_6選自，視需要進一步被氘、氟、氯、溴、胺基、羥基、氰基、硝基、甲基、乙基、側氧基、硫基、二氟甲基、三氟甲基、甲氧基、乙氧基和三氟甲氧基中的一個或多個取代基所取代。

【0053】 在本發明的一個較佳實施方案中，該化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽，進一步如通式(IV-C)所示：



(IV-C)

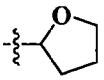
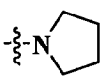
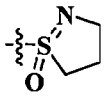
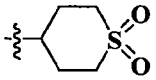
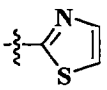
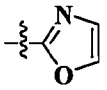
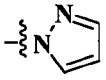
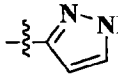
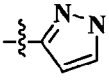
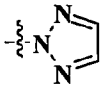
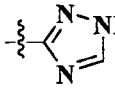
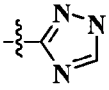
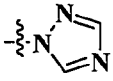
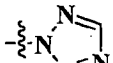
其中，

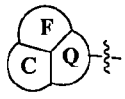
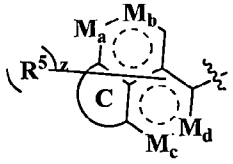
M_a選自-N-或-CH-；

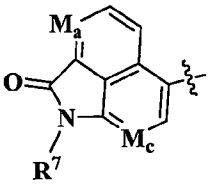
M_c選自-N-或-CH-；

R_6選自3-7員雜環基或5-7員雜芳基，該3-7員雜環基和5-7員雜芳基視需要進一步被氘、鹵素、胺基、羥基、氰基、硝基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、側氧基、硫基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}鹵烷氧基、C_{1-6}羥烷基、氰基取代的C_{1-6}烷基、C_{3-12}環烷基、3-12員雜環基、C_{6-12}芳基和5-12員雜芳基中的一個或多個取代基所取代，

【0054】較佳地，R_6選自 4 員雜環基、5 員雜環基、6 員雜環基或 5 員雜芳基，該 4 員雜環基、5 員雜環基、6 員雜環基和 5 員雜芳基視需要進一步被氘、鹵素、胺基、羥基、氰基、硝基、C_{1-3}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、側氧基、硫基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}鹵烷氧基、C_{1-3}羥烷基、氰基取代的C_{1-3}烷基、C_{3-6}環烷基、3-8 員雜環基、C_{6-10}芳基和 5-8 員雜芳基中的一個或多個取代基所取代，

【0055】更佳地，R_6選自、、、、、、、、、、、、、或，視需要進一步被氘、氟、氯、溴、胺基、羥基、氰基、硝基、甲基、乙基、側氧基、硫基、二氟甲基、三氟甲基、甲氧基、乙氧基和三氟甲氧基中的一個或多個取代基所取代。

【0056】在本發明的一個較佳實施方案中，選自，該M_a、M_b、M_c、M_d、R^5、環 C 和 z 如上述任一實施方案中所定義；

較佳自，

【0057】R^7選自氫、氘、鹵素、胺基、羥基、氰基、硝基、C_{1-3}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}鹵烷氧基、C_{1-3}羥烷基、氰基取代的C_{1-3}烷基、C_{3-6}環烷基、3-12 員雜環基、C_{6-12}芳基、5-12 員

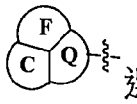
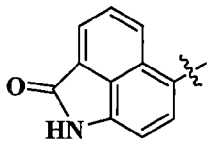
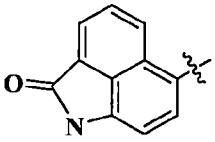
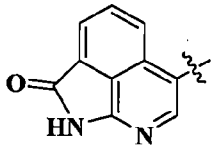
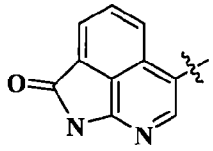
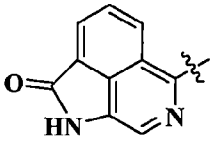
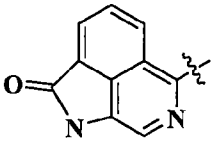
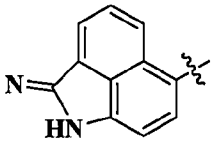
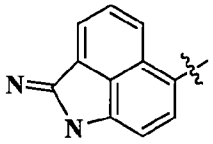
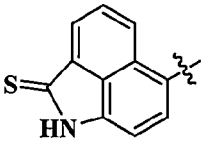
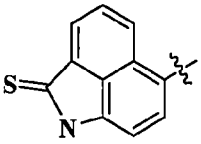
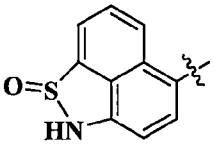
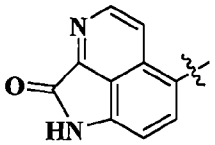
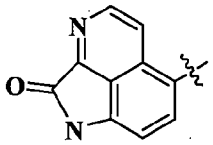
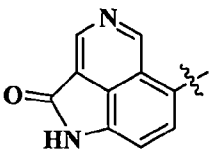
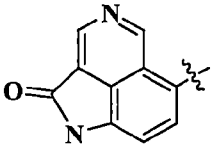
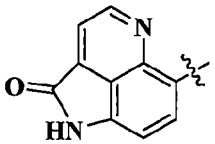
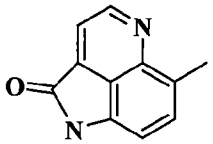
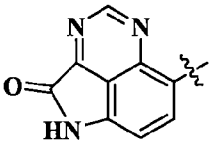
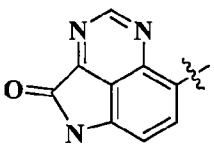
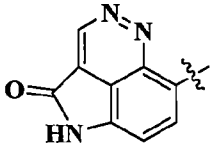
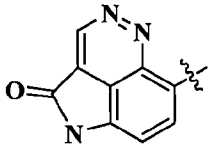
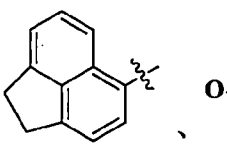
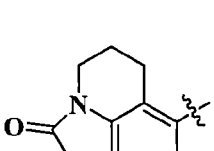
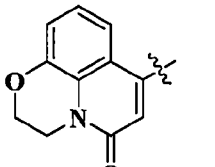
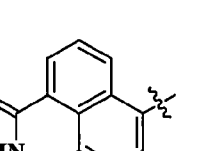
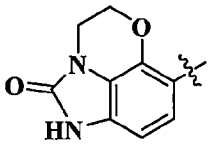
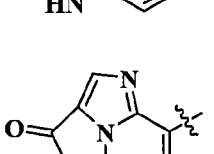
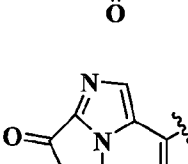
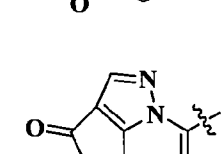
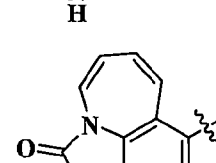
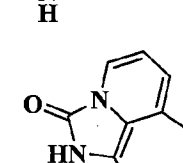
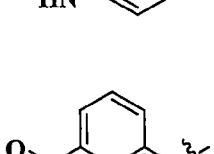
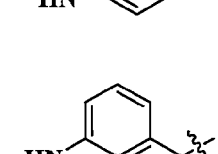
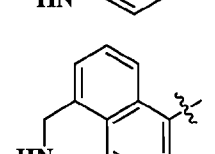
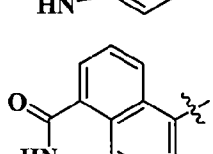
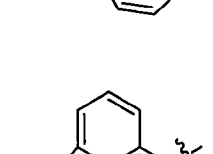
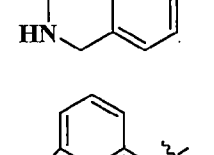
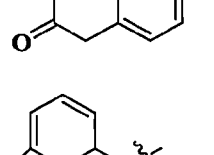
雜芳基、$-(CH_2)_{n2}C(O)R_a$、$-(CH_2)_{n2}C(O)OR_a$、$-(CH_2)_{n2}OR_a$、$-(CH_2)_{n2}R_a$ 或 $-(CH_2)_{n2}S(O)_{m2}R_a$，該胺基、C_{1-3}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}鹵烷氧基、C_{1-3}羥烷基、氰基取代的 C_{1-3}烷基、C_{3-6}環烷基、3-12 員雜環基、C_{6-12}芳基和 5-12 員雜芳基，視需要的被氘、鹵素、胺基、羥基、氰基、硝基、C_{1-3}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、側氧基、硫基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}鹵烷氧基、C_{1-3}羥烷基、氰基取代的 C_{1-3}烷基、C_{3-6}環烷基、3-12 員雜環基、C_{6-12}芳基和 5-12 員雜芳基中的一個或多個取代基所取代；

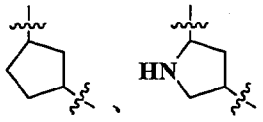
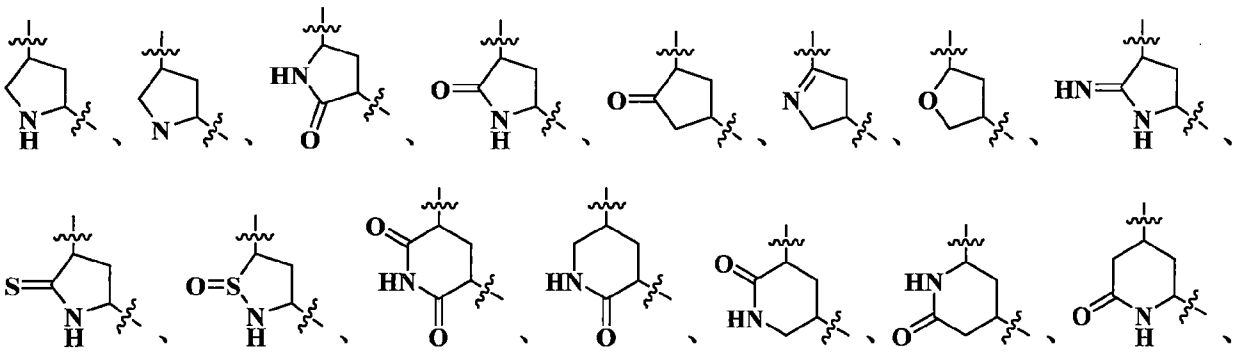
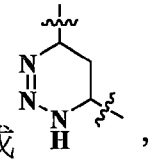
【0058】 R_a選自氫氘、鹵素、胺基、羥基、氰基、硝基、C_{1-3}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}鹵烷氧基、C_{1-3}羥烷基、氰基取代的 C_{1-3}烷基、C_{3-6}環烷基、3-12 員雜環基、C_{6-12}芳基或 5-12 員雜芳基，該胺基、C_{1-3}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}鹵烷氧基、C_{1-3}羥烷基、氰基取代的 C_{1-3}烷基、C_{3-6}環烷基、3-12 員雜環基、C_{6-12}芳基和 5-12 員雜芳基，視需要的被氘、鹵素、胺基、羥基、氰基、硝基、C_{1-3}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、側氧基、硫基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}鹵烷氧基、C_{1-3}羥烷基、氰基取代的 C_{1-3}烷基、C_{3-6}環烷基、3-12 員雜環基、C_{6-12}芳基和 5-12 員雜芳基中的一個或多個取代基所取代；

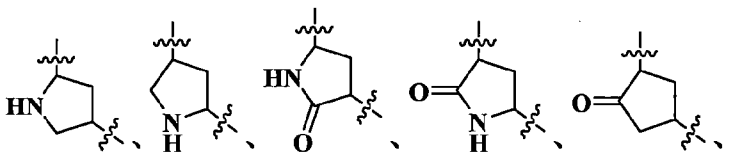
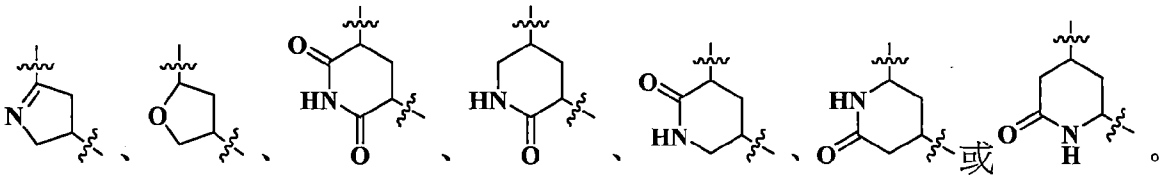
n2 選自 0、1、2 或 3；

m2 選自 1 或 2；

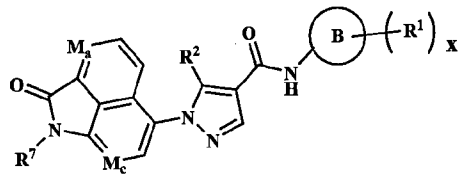
該 M_a和 M_c如上述任一實施方案中所定義。

【0059】在本發明的一個較佳實施方案中，選自、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、或。

【0060】在本發明的一個較佳實施方案中，環 C 選自、、或，

【0061】較佳地，環 C 選自、或。

【0062】在本發明的一個較佳實施方案中，該化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽，進一步如通式(VI)所示：



(VI)

R^7選自氫、氘、鹵素、胺基、羥基、氰基、硝基、C_{1-3}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}鹵烷氧基、C_{1-3}羥烷基、氰基取代的 C_{1-3}烷基、C_{3-6}環烷基、3-12 員雜環基、C_{6-12}芳基、5-12 員雜芳基、-$(CH_2)_{n2}C(O)R_a$、-$(CH_2)_{n2}C(O)OR_a$、-$(CH_2)_{n2}OR_a$、-$(CH_2)_{n2}R_a$或-$(CH_2)_{n2}S(O)_{m2}R_a$，

該胺基、C_{1-3}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}鹵烷氧基、C_{1-3}羥烷基、氰基取代的C_{1-3}烷基、C_{3-6}環烷基、3-12員雜環基、C_{6-12}芳基和5-12員雜芳基，視需要的被氘、鹵素、胺基、羥基、氰基、硝基、C_{1-3}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、側氧基、硫基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}鹵烷氧基、C_{1-3}羥烷基、氰基取代的C_{1-3}烷基、C_{3-6}環烷基、3-12員雜環基、C_{6-12}芳基和5-12員雜芳基中的一個或多個取代基所取代；

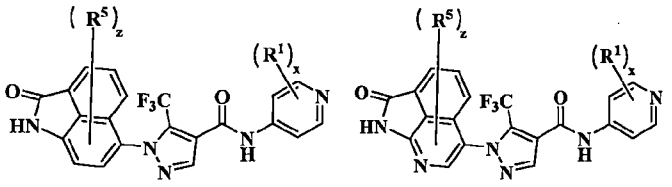
R^7較佳自氫、氘、甲基、乙基、丙基、異丙基、甲氧基、乙氧基、二氟甲基、三氟甲基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、環丙基、環丁基、苄基或對甲氧基苄基；

R_a選自氫、氘、鹵素、胺基、羥基、氰基、硝基、C_{1-3}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}鹵烷氧基、C_{1-3}羥烷基、氰基取代的C_{1-3}烷基、C_{3-6}環烷基、3-12員雜環基、C_{6-12}芳基或5-12員雜芳基，該胺基、C_{1-3}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}鹵烷氧基、C_{1-3}羥烷基、氰基取代的C_{1-3}烷基、C_{3-6}環烷基、3-12員雜環基、C_{6-12}芳基和5-12員雜芳基，視需要的被氘、鹵素、胺基、羥基、氰基、硝基、C_{1-3}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、側氧基、硫基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}鹵烷氧基、C_{1-3}羥烷基、氰基取代的C_{1-3}烷基、C_{3-6}環烷基、3-12員雜環基、C_{6-12}芳基和5-12員雜芳基中的一個或多個取代基所取代；

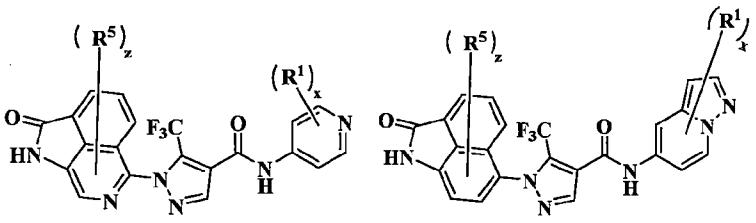
n2選自0、1、2或3；

m2選自1或2。

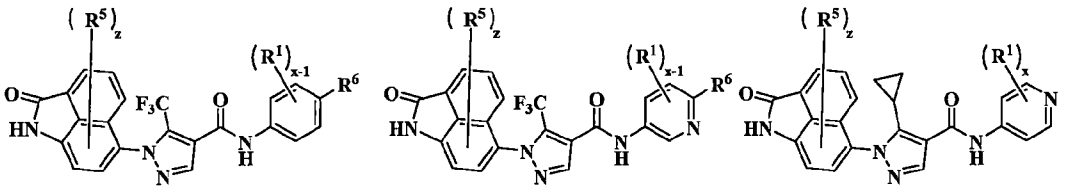
【0063】在本發明的一個較佳實施方案中，該化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽，進一步如通式(VI-A)、(VI-B)、(VI-C)、(VI-D)、(VI-E)、(VI-F)或(VI-G)所示：



(VI-A)　(VI-B)



(VI-C)　(VI-D)



(VI-E)　(VI-F)　(VI-G)。

【0064】在本發明的一個較佳實施方案中，R^1獨立地選自氫、氘、鹵素、胺基、羥基、氰基、硝基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}鹵烷氧基、C_{1-6}羥烷基、氰基取代的C_{1-6}烷基、C_{3-12}環烷基、3-12員雜環基、C_{6-12}芳基、5-12員雜芳基、$-CR_{cc}=CR_{dd}(CH_2)_nR_{aa}$、$-CR_{cc}=CR_{dd}(CH_2)_nNR_{aa}R_{bb}$、$-CR_{cc}=CR_{dd}(CH_2)_nNR_{ee}C(O)R_{aa}$、$-CR_{cc}=CR_{dd}(CH_2)_nNR_{ee}C(O)NR_{aa}R_{bb}$、$-O(CH_2)_nR_{cc}$、$-OC(R_{aa}R_{bb})_n(CH_2)_mR_{cc}$、$-NR_{ee}(CH_2)_nR_{cc}$、$-(CH_2)_n-$、$-(CH_2)_nR_{cc}$、$-(CH_2)_nOR_{cc}$、$-(CH_2)_nSR_{cc}$、$-(CH_2)_nC(O)R_{cc}$、$-(CH_2)_nC(=NR_{ee})R_{cc}$、$-(CH_2)_nC(O)OR_{cc}$、$-(CH_2)_nS(O)_mR_{cc}$、$-(CH_2)_nNR_{aa}R_{bb}$、$-(CH_2)_nC(O)NR_{aa}R_{bb}$、$-(CH_2)_nNR_{ee}C(O)R_{cc}$、$-(CH_2)_nN=S(O)R_{cc}R_{ee}$或$-(CH_2)_nNR_{ee}S(O)_mR_{cc}$，該胺基、$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基、$C_{2-6}$炔基、$C_{1-6}$氘代烷基、$C_{1-6}$鹵烷基、$C_{1-6}$烷氧基、$C_{1-6}$鹵烷氧基、$C_{1-6}$羥烷基、氰基取代的$C_{1-6}$烷基、$C_{3-12}$環烷基、3-12員雜環基、$C_{6-12}$芳基和5-12員雜芳基，視需要的被氘、鹵

素、胺基、羥基、氰基、硝基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、側氧基、硫基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}鹵烷氧基、C_{1-6}羥烷基、氰基取代的C_{1-6}烷基、C_{3-12}環烷基、3-12員雜環基、C_{6-12}芳基和5-12員雜芳基中的一個或多個取代基所取代，

【0065】R^1獨立地較佳選自氫、氘、鹵素、胺基、羥基、氰基、硝基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}鹵烷氧基、C_{1-6}羥烷基、氰基取代的C_{1-6}烷基、C_{3-12}環烷基、3-12員雜環基、C_{6-12}芳基、5-12員雜芳基、$-CR_{cc}=CR_{dd}(CH_2)_nR_{aa}$、$-CR_{cc}=CR_{dd}(CH_2)_nNR_{aa}R_{bb}$、$-CR_{cc}=CR_{dd}(CH_2)_nNR_{ee}C(O)R_{aa}$、$-CR_{cc}=CR_{dd}(CH_2)_nNR_{ee}C(O)NR_{aa}R_{bb}$、$-O(CH_2)_nR_{cc}$、$-OC(R_{aa}R_{bb})_n(CH_2)_mR_{cc}$、$-NR_{ee}(CH_2)_nR_{cc}$、$-(CH_2)_n-$、$-(CH_2)_nR_{cc}$、$-(CH_2)_nOR_{cc}$、$-(CH_2)_nSR_{cc}$、$-(CH_2)_nC(O)R_{cc}$、$-(CH_2)_nC(=NR_{ee})R_{cc}$、$-(CH_2)_nC(O)OR_{cc}$、$-(CH_2)_nS(O)_mR_{cc}$、$-(CH_2)_nNR_{aa}R_{bb}$、$-(CH_2)_nC(O)NR_{aa}R_{bb}$、$-(CH_2)_nNR_{ee}C(O)R_{cc}$或$-(CH_2)_nNR_{ee}S(O)_mR_{cc}$，該胺基、$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基、$C_{2-6}$炔基、$C_{1-6}$氘代烷基、$C_{1-6}$鹵烷基、$C_{1-6}$烷氧基、$C_{1-6}$鹵烷氧基、$C_{1-6}$羥烷基、氰基取代的$C_{1-6}$烷基、$C_{3-12}$環烷基、3-12員雜環基、$C_{6-12}$芳基和5-12員雜芳基，視需要的被氘、鹵素、胺基、羥基、氰基、硝基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、側氧基、硫基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}鹵烷氧基、C_{1-6}羥烷基、氰基取代的C_{1-6}烷基、C_{3-12}環烷基、3-12員雜環基、C_{6-12}芳基和5-12員雜芳基中的一個或多個取代基所取代，

【0066】R^1更佳選自氫、氘、鹵素、胺基、羥基、氰基、硝基、C_{1-3}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}鹵烷氧基、C_{1-3}羥烷基、氰基取代的C_{1-3}烷基、C_{3-6}環烷基、3-12員雜環基、C_{6-12}芳基、5-12員

雜芳基、-$O(CH_2)_nR_{cc}$、-$OC(R_{aa}R_{bb})_n(CH_2)_mR_{cc}$、-$(CH_2)_n$-、-$(CH_2)_nR_{cc}$或-$(CH_2)_nOR_{cc}$，該胺基、$C_{1-3}$烷基、$C_{2-6}$烯基、$C_{2-6}$炔基、$C_{1-3}$氘代烷基、$C_{1-3}$鹵烷基、$C_{1-3}$烷氧基、$C_{1-3}$鹵烷氧基、$C_{1-3}$羥烷基、氰基取代的$C_{1-3}$烷基、$C_{3-6}$環烷基、3-12員雜環基、$C_{6-12}$芳基和5-12員雜芳基，視需要的被氘、鹵素、胺基、羥基、氰基、硝基、C_{1-3}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、側氧基、硫基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}鹵烷氧基、C_{1-3}羥烷基、氰基取代的C_{1-3}烷基、C_{3-6}環烷基、3-12員雜環基、C_{6-12}芳基和5-12員雜芳基中的一個或多個取代基所取代；

【0067】R_{aa}和R_{bb}各自獨立地選自氫、氘、鹵素、胺基、羥基、氰基、硝基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}鹵烷氧基、C_{1-6}羥烷基、氰基取代的C_{1-6}烷基、C_{3-12}環烷基、3-12員雜環基、C_{6-12}芳基或5-12員雜芳基，視需要的被氘、鹵素、胺基、羥基、氰基、硝基、C_{1-6}烷基、C_{3-12}環烷基、-$O(CH_2)_{n1}R_{c1}$、-$OC(R_{a1}R_{b1})_{m1}(CH_2)_{n1}R_{c1}$、-$NR_{a1}(CH_2)_{n1}R_{c1}$、-$(CH_2)_{n1}$-、-$(CH_2)_{n1}R_{c1}$、-$(CH_2)_{n1}OR_{c1}$、-$(CH_2)_{n1}SR_{c1}$、-$(CH_2)_{n1}C(O)R_{c1}$、-$(CH_2)_{n1}C(O)OR_{c1}$、-$(CH_2)_{n1}S(O)_{m1}R_{c1}$、-$(CH_2)_{n1}NR_{a1}R_{b1}$、-$(CH_2)_{n1}C(O)NR_{a1}R_{b1}$、-$(CH_2)_{n1}NR_{a1}C(O)R_{c1}$和-$(CH_2)_{n1}NR_{a1}S(O)_{m1}R_{c1}$的一個或多個取代基所取代，

【0068】或者，R_{aa}與R_{bb}同相鄰的原子形成C_{3-12}環烷基、3-12員雜環基、C_{6-12}芳基或5-12員雜芳基，該C_{3-12}環烷基、3-12員雜環基、C_{6-12}芳基和5-12員雜芳基，視需要的被氘、鹵素、胺基、羥基、氰基、硝基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}鹵烷氧基、C_{1-6}羥烷基、氰基取代的C_{1-6}烷基、C_{3-12}環烷基、3-12員雜環基、C_{6-12}芳基、5-12員雜芳基、-$O(CH_2)_{n1}R_{c1}$、-$OC(R_{a1}R_{b1})_{n1}(CH_2)_mR_{c1}$、-$NR_{a1}(CH_2)_{n1}R_{c1}$、-$(CH_2)_{n1}$-、-$(CH_2)_{n1}R_{c1}$、-$(CH_2)_{n1}OR_{c1}$、-$(CH_2)_{n1}SR_{c1}$、-$(CH_2)_{n1}C(O)R_{c1}$、-

$(CH_2)_{n1}C(O)OR_{c1}$、$-(CH_2)_{n1}S(O)_mR_{c1}$、$-(CH_2)_{n1}NR_{a1}R_{b1}$、$-(CH_2)_{n1}C(O)NR_{a1}R_{b1}$、$-(CH_2)_{n1}NR_{a1}C(O)R_{c1}$和$-(CH_2)_{n1}NR_{a1}S(O)_{m1}R_{c1}$中的一個或多個取代基所取代；

【0069】R_{cc}選自氫、氘、鹵素、胺基、羥基、氰基、硝基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}鹵烷氧基、C_{1-6}羥烷基、氰基取代的C_{1-6}烷基、C_{3-12}環烷基、3-12員雜環基、C_{6-12}芳基或5-12員雜芳基，視需要的被氘、鹵素、胺基、羥基、氰基、硝基、C_{1-6}烷基、C_{3-12}環烷基、$-O(CH_2)_{n1}R_{c1}$、$-OC(R_{a1}R_{b1})_{n1}(CH_2)_mR_{c1}$、$-NR_{a1}(CH_2)_{n1}R_{c1}$、$-(CH_2)_{n1}-$、$-(CH_2)_{n1}R_{c1}$、$-(CH_2)_{n1}OR_{c1}$、$-(CH_2)_{n1}SR_{c1}$、$-(CH_2)_{n1}C(O)R_{c1}$、$-(CH_2)_{n1}C(O)OR_{c1}$、$-(CH_2)_{n1}S(O)_mR_{c1}$、$-(CH_2)_{n1}NR_{a1}R_{b1}$、$-(CH_2)_{n1}C(O)NR_{a1}R_{b1}$、$-(CH_2)_{n1}NR_{a1}C(O)R_{c1}$和$-(CH_2)_{n1}NR_{a1}S(O)_{m1}R_{c1}$的一個或多個取代基所取代；

【0070】R_{a1}~R_{c1}各自獨立地選自氫、氘、鹵素、胺基、羥基、氰基、硝基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}鹵烷氧基、C_{1-6}羥烷基、氰基取代的C_{1-6}烷基、C_{3-12}環烷基、3-12員雜環基、C_{6-12}芳基或5-12員雜芳基，視需要的被氘、鹵素、胺基、羥基、氰基、硝基、C_{1-6}烷基和C_{3-12}環烷基的一個或多個取代基所取代；

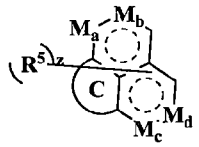
【0071】m_1為0、1、2或3；且

【0072】n_1為0、1、2或3。

【0073】在本發明的進一步較佳實施方案中，R^1選自氫、氘、氟、氯、溴、胺基、羥基、氰基、硝基、甲基、乙基、丙基、異丙基、側氧基、甲氧基、乙氧基、二氟甲基、三氟甲基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、環丙基、環丁基、氧雜環丁基、氮雜環丁基、三唑基、噁唑基、異噁唑基、吡唑基、吡咯基或噻唑基，該環丙基、環丁基、氧雜環丁基、氮雜環丁基、三唑基、噁唑基、異噁唑基、吡唑

基、吡咯基和噻唑基，視需要的被氘、氟、氯、溴、胺基、羥基、氰基、硝基、C_{1-3}烷基、側氧基、硫基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}鹵烷氧基、C_{1-3}羥烷基和氰基取代的C_{1-3}烷基中的一個或多個取代基所取代。

【0074】本發明還提供一種通式(X-A)所示的化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽：

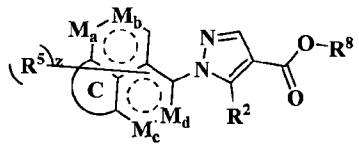


(X-A)

其中，

M_a、M_b、M_c、M_d、R^5、環C和z如上述任一實施方案中所定義。

【0075】本發明還提供一種通式(X-B)所示的化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽：



(X-B)

其中，

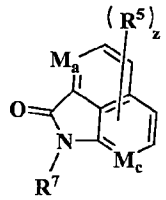
R^8選自氫、氘、C_{1-3}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}鹵烷氧基、C_{1-3}羥烷基、氰基取代的C_{1-3}烷基、C_{3-6}環烷基、3-12員雜環基、C_{6-12}芳基或5-12員雜芳基，該C_{1-3}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}鹵烷氧基、C_{1-3}羥烷基、氰基取代的C_{1-3}烷基、C_{3-6}環烷基、3-12員雜環基、C_{6-12}芳基和5-12員雜芳基，視需要的被氘、鹵素、胺基、羥基、氰基、硝基、C_{1-3}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、側氧基、硫基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}鹵烷氧基、C_{1-3}羥烷基、氰

基取代的 C_{1-3} 烷基、C_{3-6} 環烷基、3-12 員雜環基、C_{6-12} 芳基和 5-12 員雜芳基中的一個或多個取代基所取代，

較佳地，R^8 選自氫、氘、C_{1-3} 烷基；

M_a、M_b、M_c、M_d、R^2、R^5、環 C 和 z 如上述任一實施方案中所定義。

【0076】 本發明還提供一種通式(X-C)所示的化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽：

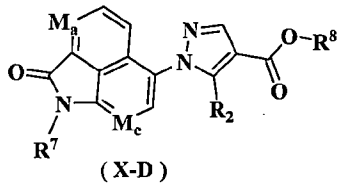


(X-C)

其中，

M_a、M_c、R^5、R^7和 z 如上述任一實施方案中所定義。

【0077】 本發明還提供一種通式(X-D)所示的化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽：



(X-D)

其中，

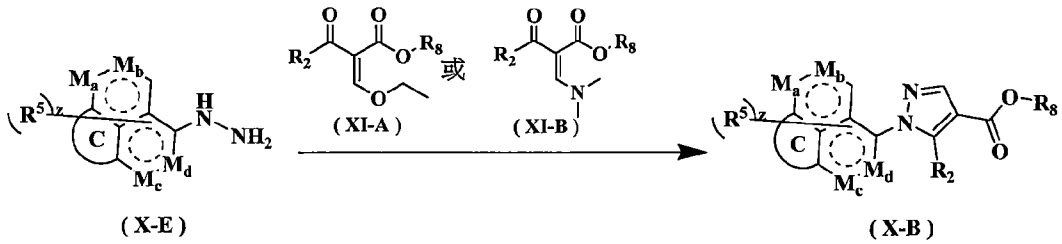
R^8 選自氫、氘、C_{1-3} 烷基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、C_{1-3} 氘代烷基、C_{1-3} 鹵烷基、C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 鹵烷氧基、C_{1-3} 羥烷基、氰基取代的 C_{1-3} 烷基、C_{3-6} 環烷基、3-12 員雜環基、C_{6-12} 芳基或 5-12 員雜芳基，該 C_{1-3} 烷基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、C_{1-3} 氘代烷基、C_{1-3} 鹵烷基、C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 鹵烷氧基、C_{1-3} 羥烷基、氰基取代的 C_{1-3} 烷基、C_{3-6} 環烷基、3-12 員雜環基、C_{6-12} 芳基和 5-12 員雜芳基，視需要的被

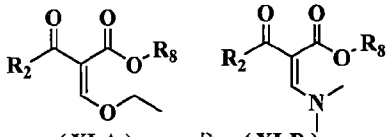
氘、鹵素、胺基、羥基、氰基、硝基、C_{1-3}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、側氧基、硫基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}鹵烷氧基、C_{1-3}羥烷基、氰基取代的C_{1-3}烷基、C_{3-6}環烷基、3-12員雜環基、C_{6-12}芳基和5-12員雜芳基中的一個或多個取代基所取代，

較佳地，R^8選自氫、氘、C_{1-3}烷基；

M_a、M_c和R^7如上述任一實施方案中所定義。

【0078】本發明進一步涉及製備通式(X-B)所述的化合物、其立體異構體或其藥學上可接受的鹽的方法，包括如下步驟：

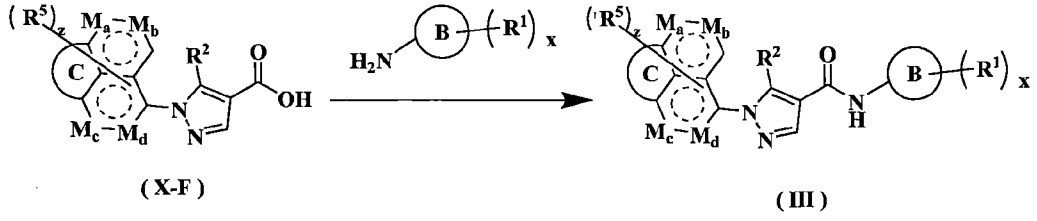




【0079】通式(X-E)化合物與 反應得到通式(X-B)化合物；

【0080】M_a、M_b、M_c、M_d、R^2、R^5、R^8、環C和z如上述任一實施方案中所定義。

【0081】本發明進一步涉及製備通式(III)所述的化合物、其立體異構體或其藥學上可接受的鹽的方法，包括如下步驟：

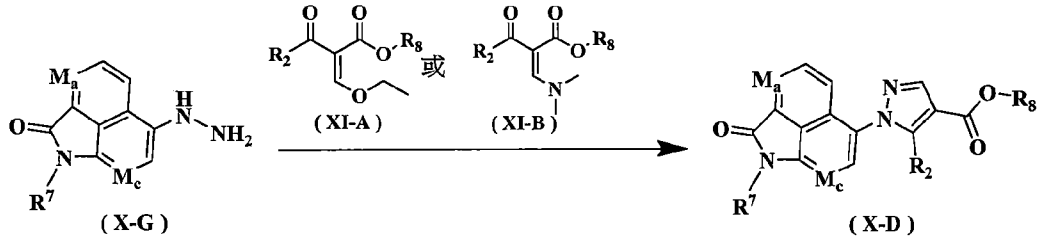


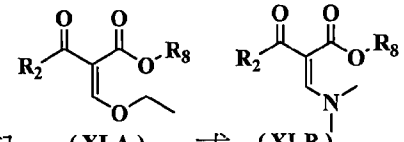
【0082】 通式(X-F)化合物在縮合劑存在條件下進行醯胺縮合得到通式(III)化合物；

該縮合劑選自三氯氧磷、二氯亞碸、草醯氯、偶氮二甲酸二異丙酯、偶氮二碳酸二乙酯、碳二亞胺鹽酸鹽、N, N'-二異丙基碳二亞胺、二環己基碳二亞胺、HATU、HBTU、HOBT、TCFH、PyBop 或 PyClock；

M_a、M_b、M_c、M_d、R^2、R^5、R^1、環 B、環 C、x 和 z 如上述任一實施方案中所定義。

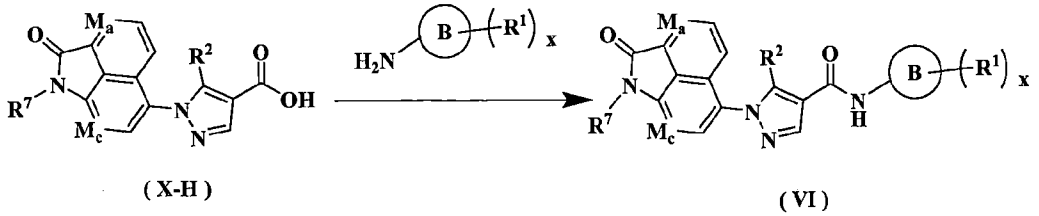
【0083】 本發明進一步涉及製備通式(X-D)所述的化合物、其立體異構體或其藥學上可接受的鹽的方法，包括如下步驟：



【0084】 通式(X-G)化合物與  反應得到通式(X-D)化合物；

M_a、M_c、R^2、R^5、R^8和 R^7如上述任一實施方案中所定義。

【0085】 本發明進一步涉及製備通式(VI)所述的化合物、其立體異構體或其藥學上可接受的鹽的方法，包括如下步驟：



【0086】 通式(X-H)化合物在縮合劑存在條件下進行醯胺縮合得到通式(VI)化合物；

該縮合劑選自三氯氧磷、二氯亞碸、草醯氯、偶氮二甲酸二異丙酯、偶氮二碳酸二乙酯、碳二亞胺鹽酸鹽、N, N'-二異丙基碳二亞胺、二環己基碳二亞胺、HATU、HBTU、HOBT、TCFH、PyBop 或 PyClock；

M_a、M_c、R^2、R^7、R^1、環 B 和 x 如上述任一實施方案中所定義。

【0087】 本發明進一步涉及一種醫藥組成物，其包括治療有效劑量的通式(I)化合物、其立體異構體或其藥學上可接受的鹽以及一種或多種藥學上可接受的載體、稀釋劑或賦形劑。

【0088】 本發明進一步涉及該通式(Ⅰ)化合物、其立體異構體或其藥學上可接受的鹽，或該醫藥組成物在製備 MALT1 抑制劑藥物中的應用。

【0089】 本發明進一步涉及通式(Ⅰ)所示的化合物、其立體異構體或其藥學上可接受的鹽，或其醫藥組成物在製備治療癌症或自身免疫性疾病中的藥物中的應用。

【0090】 本發明還包含一種治療癌症或自身免疫性疾病的方法。

【0091】 本發明所述癌症或自身免疫性疾病是選自 B 細胞淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、套細胞淋巴瘤、濾泡性淋巴瘤、黏膜相關淋巴組織淋巴瘤、慢性淋巴細胞白血病、類風濕性關節炎、牛皮癬關節炎、牛皮癬、潰瘍性結腸炎、克羅恩病、系統性紅斑狼瘡、哮喘和慢性阻塞性肺病。

【0092】 本文提供的治療方法包括向受試者施用治療有效量的本發明的化合物。在一個實施方案中，本發明提供了治療哺乳動物中包括癌症或自身免疫

性疾病的方法。該方法包括向該哺乳動物施用治療有效量的本發明的化合物，或其藥學上可接受的鹽、酯、前藥、溶劑化物、水合物或衍生物。

發明的詳細說明

【0093】 除非有相反陳述，在說明書和申請專利範圍中使用的術語具有下述含義。

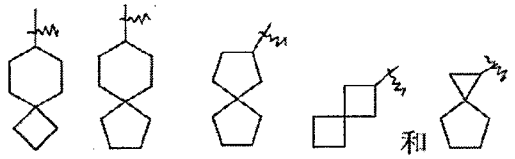
【0094】 術語"烷基"指飽和脂肪族烴基團，其為包含 1 至 20 個碳原子的直鏈或支鏈基團，較佳含有 1 至 8 個碳原子的烷基，更佳 1 至 6 個碳原子的烷基，最較佳 1 至 3 個碳原子的烷基。非限制性實例包括甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第三丁基、第二丁基、正戊基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、正己基、1-乙基-2-甲基丙基、1,1,2-三甲基丙基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2,3-二甲基丁基、正庚基、2-甲基己基、3-甲基己基、4-甲基己基、5-甲基己基、2,3-二甲基戊基、2,4-二甲基戊基、2,2-二甲基戊基、3,3-二甲基戊基、2-乙基戊基、3-乙基戊基、正辛基、2,3-二甲基己基、2,4-二甲基己基、2,5-二甲基己基、2,2-二甲基己基、3,3-二甲基己基、4,4-二甲基己基、2-乙基己基、3-乙基己基、4-乙基己基、2-甲基-2-乙基戊基、2-甲基-3-乙基戊基、正壬基、2-甲基-2-乙基己基、2-甲基-3-乙基己基、2,2-二乙基戊基、正癸基、3,3-二乙基己基、2,2-二乙基己基，及其各種支鏈異構體等。更佳的是含有 1 至 6 個碳原子的低級烷基，非限制性實施例包括甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第三丁基、第二丁基、正戊基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、正己基、1-乙基-2-甲基丙基、1,1,2-三甲基丙基、1,1-二甲

基丁基、1,2-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2,3-二甲基丁基等。烷基可以是取代的或非取代的，當被取代時，取代基可以在任何可使用的連接點上被取代，該取代基較佳為一個或多個以下基團，其獨立地選自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基胺基、鹵素、巰基、羥基、硝基、氰基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、環烷氧基、雜環烷氧基、環烷硫基、雜環烷硫基、側氧基、羧基或羧酸酯基，本發明較佳甲基、乙基、異丙基、第三丁基、鹵烷基、氘代烷基、烷氧基取代的烷基和羥基取代的烷基。

【0095】 術語“亞(伸)烷基”是指烷基的一個氫原子進一步被取代，例如：“亞甲基”指-CH_2-、“亞(伸)乙基”指-$(CH_2)_2$-、“亞(伸)丙基”指-$(CH_2)_3$-、“亞(伸)丁基”指-$(CH_2)_4$-等。術語“烯基”指由至少由兩個碳原子和至少一個碳-碳雙鍵組成的如上定義的烷基，例如乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、1-、2-或3-丁烯基等。烯基可以是取代的或非取代的，當被取代時，取代基較佳為一個或多個以下基團，其獨立地選自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基胺基、鹵素、巰基、羥基、硝基、氰基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、環烷氧基、雜環烷氧基、環烷硫基、雜環烷硫基。

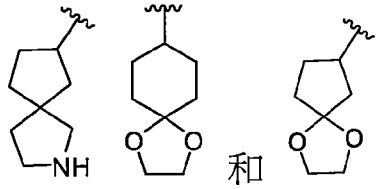
【0096】 術語“環烷基”指飽和或部分不飽和單環或多環環狀烴取代基，環烷基環包含3至20個碳原子，較佳包含3至12個碳原子，更佳包含3至6個碳原子。單環環烷基的非限制性實例包括環丙基、環丁基、環戊基、環戊烯基、環己基、環己烯基、環己二烯基、環庚基、環庚三烯基、環辛基等；多環環烷基包括螺環、稠環和橋環的環烷基，較佳環丙基、環丁基、環己基、環戊基和環庚基。

【0097】 術語“螺環烷基”指 5 至 20 員的單環之間共用一個碳原子(稱螺原子)的多環基團，其可以含有一個或多個雙鍵，但沒有一個環具有完全共軛的 π 電子系統。較佳為 6 至 14 員，更佳為 7 至 10 員。根據環與環之間共用螺原子的數目將螺環烷基分為單螺環烷基、雙螺環烷基或多螺環烷基，較佳為單螺環烷基和雙螺環烷基。更佳為 3 員/6 員、3 員/5 員、4 員/4 員、4 員/5 員、4 員/6 員、5 員/5 員或 5 員/6 員單螺環烷基。螺環烷基的非限制性實例包括：



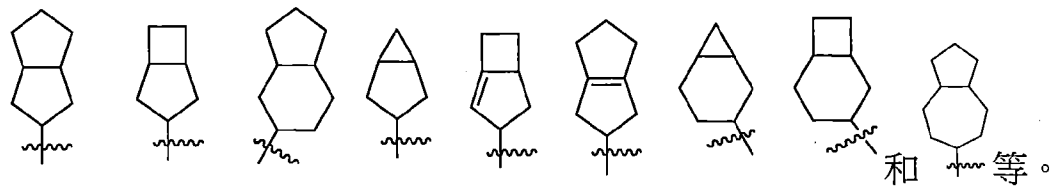
等；

【0098】 也包含單螺環烷基與雜環烷基共用螺原子的螺環烷基，非限制性實例包括：



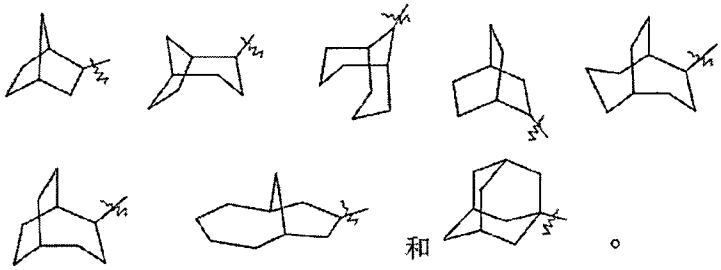
等。

【0099】 術語“稠環烷基”指 5 至 20 員，系統中的每個環與體系中的其他環共享毗鄰的一對碳原子的全碳多環基團，其中一個或多個環可以含有一個或多個雙鍵，但沒有一個環具有完全共軛的 π 電子系統。較佳為 6 至 14 員，更佳為 7 至 10 員。根據組成環的數目可以分為雙環、三環、四環或多環稠環烷基，較佳為雙環或三環，更佳為 5 員/5 員或 5 員/6 員雙環烷基。稠環烷基的非限制性實例包括：



等。

【0100】術語“橋環烷基”指5至20員，任意兩個環共用兩個不直接連接的碳原子的全碳多環基團，其可以含有一個或多個雙鍵，但沒有一個環具有完全共軛的π電子系統。較佳為6至14員，更佳為7至10員。根據組成環的數目可以分為雙環、三環、四環或多環橋環烷基，較佳為雙環、三環或四環，更佳為雙環或三環。橋環烷基的非限制性實例包括：


和

。

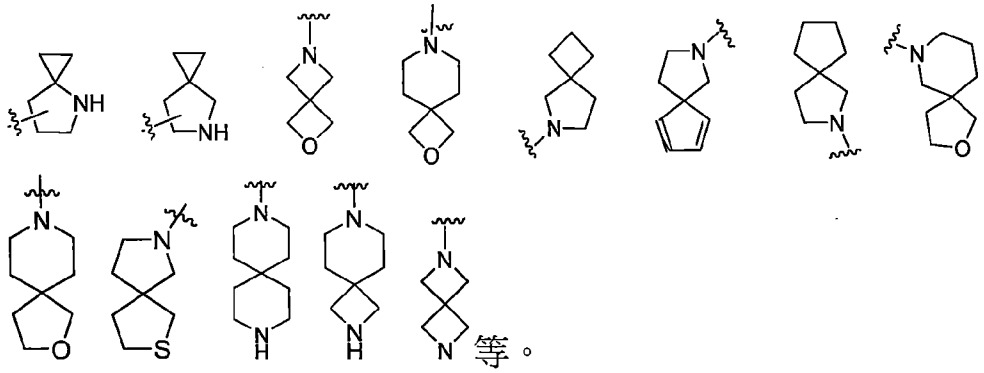
【0101】該環烷基環可以稠合於芳基、雜芳基或雜環烷基環上，其中與母體結構連接在一起的環為環烷基，非限制性實例包括茚滿基、四氫萘基、苯并環庚烷基等。環烷基可以是視需要取代的或非取代的，當被取代時，取代基較佳為一個或多個以下基團，其獨立地選自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基胺基、鹵素、巰基、羥基、硝基、氰基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、環烷氧基、雜環烷氧基、環烷硫基、雜環烷硫基、側氧基、羧基或羧酸酯基。

【0102】術語“雜環基”指飽和或部分不飽和單環或多環環狀烴取代基，其包含3至20個環原子，其中一個或多個環原子為選自氮、氧或$S(O)_m$(其中m是整數 0 至 2)的雜原子，但不包括-O-O-、-O-S-或-S-S-的環部分，其餘環原子為碳。較佳包含3至12個環原子，其中1～4個是雜原子；更佳包含3至8個環原子；進一步佳包含1-3氮原子的3-8員雜環基，視需要地，被1-2個氧原子、硫原子、側氧基取代，包括含氮單環雜環基、含氮螺雜環基或含氮稠雜環基；更進

一步佳包含 3 至 7 個環原子，其中 1～4 個是雜原子；在一個實施方式中，雜環基包含 3 個、4 個、5 個、6 個、7 個或 8 個環原子。

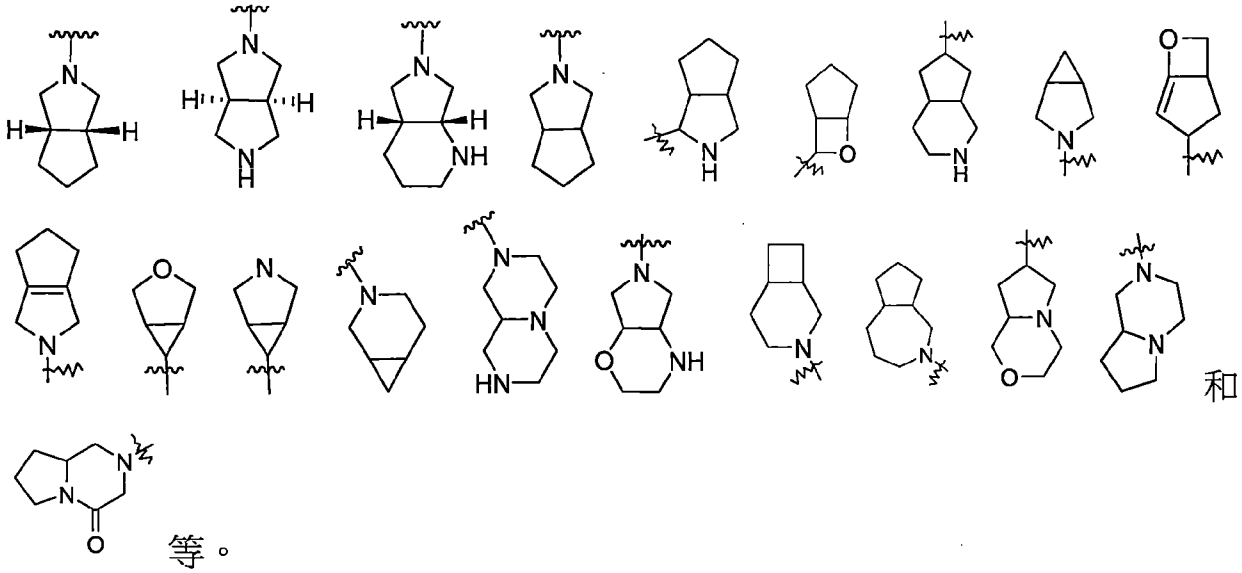
【0103】 單環雜環基的非限制性實例包括吡咯烷基、咪唑烷基、四氫呋喃基、四氫噻吩基、二氫咪唑基、二氫呋喃基、二氫吡唑基、二氫吡咯基、哌啶基、哌嗪基、嗎啉基、硫嗎啉基、高哌嗪基、吖庚基、1,4-二氮雜環庚基、吡喃基等，較佳吡咯烷基、嗎啉基、哌啶基、吖庚基、1,4-二氮雜環庚基和哌嗪基。多環雜環基包括螺環、稠環和橋環的雜環基；其中涉及到的螺環、稠環和橋環的雜環基視需要與其他基團藉由單鍵相連接，或者藉由環上的任意兩個或者兩個以上的原子與其他環烷基、雜環基、芳基和雜芳基進一步并環連接。

【0104】 術語“螺雜環基”指 5 至 20 員的單環之間共用一個原子(稱螺原子)的多環雜環基團，其中一個或多個環原子為選自氮、氧或 $S(O)_m$(其中 m 是整數 0 至 2)的雜原子，其餘環原子為碳。其可以含有一個或多個雙鍵，但沒有一個環具有完全共軛的 π 電子系統。較佳為 6 至 14 員，更佳為 7 至 10 員。根據環與環之間共用螺原子的數目將螺雜環基分為單螺雜環基、雙螺雜環基或多螺雜環基，較佳為單螺雜環基和雙螺雜環基。更佳為 3 員/5 員、3 員/6 員、4 員/4 員、4 員/5 員、4 員/6 員、5 員/5 員或 5 員/6 員單螺雜環基。螺雜環基的非限制性實例包括：



等。

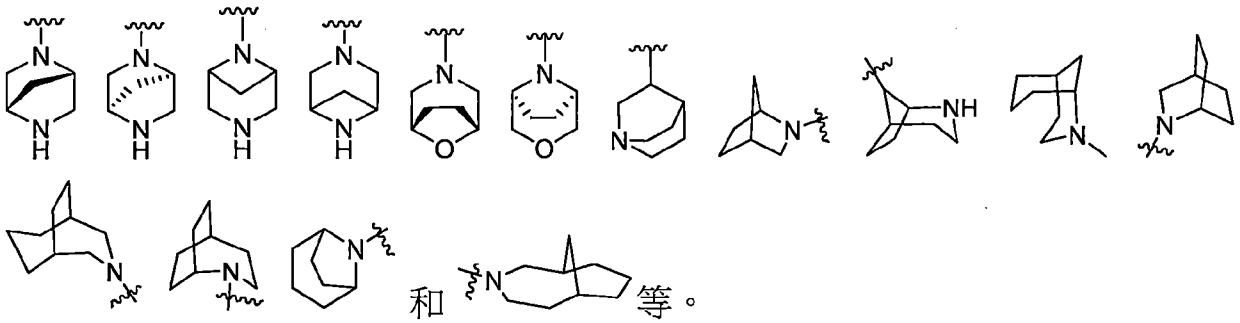
【0105】 術語“稠雜環基”指 5 至 20 員，系統中的每個環與體系中的其他環共享毗鄰的一對原子的多環雜環基團，一個或多個環可以含有一個或多個雙鍵，但沒有一個環具有完全共軛的 π 電子系統，其中一個或多個環原子為選自氮、氧或 $S(O)_m$(其中 m 是整數 0 至 2)的雜原子，其餘環原子為碳。較佳為 6 至 14 員，更佳為 7 至 10 員。根據組成環的數目可以分為雙環、三環、四環或多環稠雜環基，較佳為雙環或三環，更佳為 5 員/5 員或 5 員/6 員雙環稠雜環基。稠雜環基的非限制性實例包括：



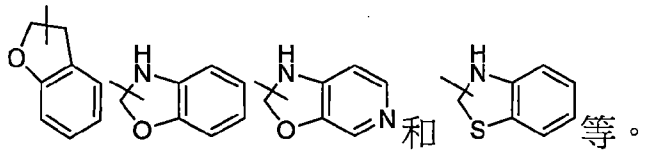
和

等。

【0106】 術語“橋雜環基”指 5 至 14 員，任意兩個環共用兩個不直接連接的原子的多環雜環基團，其可以含有一個或多個雙鍵，但沒有一個環具有完全共軛的 π 電子系統，其中一個或多個環原子為選自氮、氧或 $S(O)_m$(其中 m 是整數 0 至 2)的雜原子，其餘環原子為碳。較佳為 6 至 14 員，更佳為 7 至 10 員。根據組成環的數目可以分為雙環、三環、四環或多環橋雜環基，較佳為雙環、三環或四環，更佳為雙環或三環。橋雜環基的非限制性實例包括：



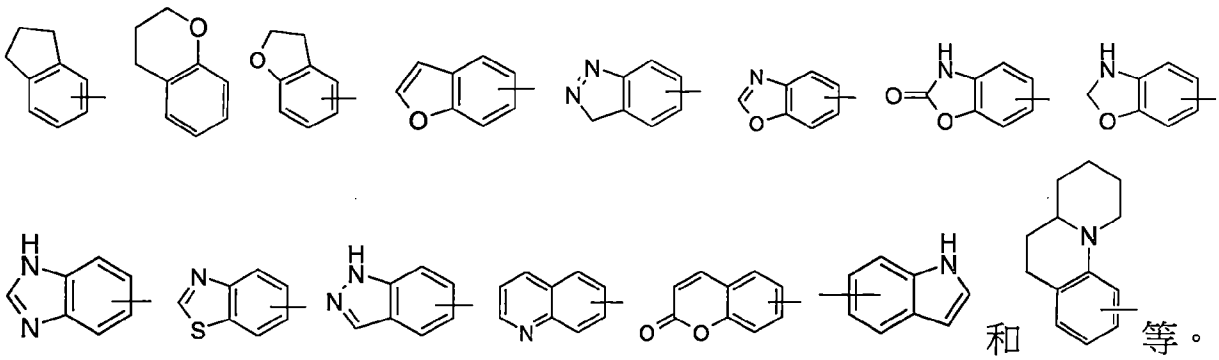
【0107】該雜環基環可以稠合於芳基、雜芳基或環烷基環上，其中與母體結構連接在一起的環為雜環基，其非限制性實例包括：



【0108】雜環基可以是視需要取代的或非取代的，當被取代時，取代基較佳為一個或多個以下基團，其獨立地選自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基胺基、鹵素、巰基、羥基、硝基、氰基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、環烷氧基、雜環烷氧基、環烷硫基、雜環烷硫基、側氧基、羧基或羧酸酯基。

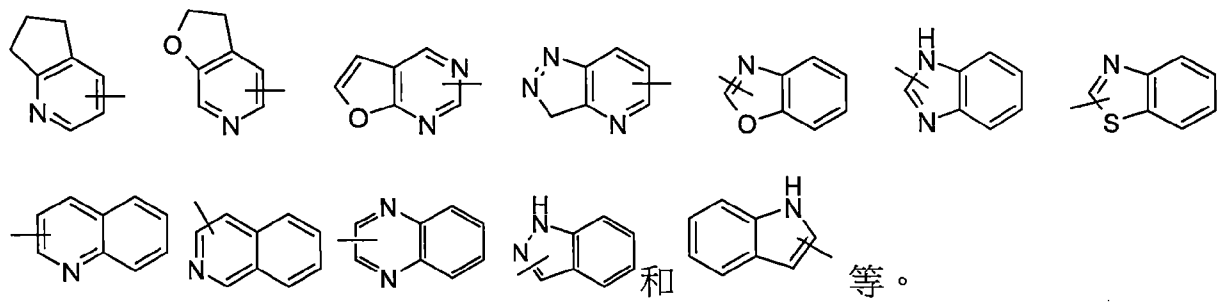
【0109】術語“芳基”指具有共軛的 π 電子體系的 6 至 14 員全碳單環或稠合多環(也就是共享毗鄰碳原子對的環)基團，較佳為 6 至 12 員，例如苯基和萘基。更佳苯基。該芳基環可以稠合於雜芳基、雜環基或環烷基環上，包括苯并 5-10 員雜芳基、苯并 3-8 員環烷基和苯并 3-8 員雜烷基，較佳苯并 5-6 員雜芳基、苯并 3-6 員環烷基和苯并 3-6 員雜烷基，其中雜環基為含 1-3 氮原子、氧原子、硫原子的雜環基；或者還包含含苯環的三員含氮稠環。

【0110】其中與母體結構連接在一起的環為芳基環，其非限制性實例包括：


和 等。

【0111】芳基可以是取代的或非取代的，當被取代時，取代基較佳為一個或多個以下基團，其獨立地選自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基胺基、鹵素、巰基、羥基、硝基、氰基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、環烷氧基、雜環烷氧基、環烷硫基、雜環烷硫基、羧基或羧酸酯基。

【0112】術語“雜芳基”指包含 1 至 4 個雜原子、5 至 14 個環原子的雜芳族體系，其中雜原子選自氧、硫和氮。雜芳基較佳為 5 至 12 員，更佳為 5 至 8 員，進一步較佳為 5 至 7 員，更進一步較佳為 5 員或 6 員，例如咪唑基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、吡唑基、噁唑基、吡咯基、三唑基、四唑基、吡啶基、嘧啶基、噻二唑、吡嗪基等，較佳為三唑基、噻吩基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、嘧啶基或噻唑基；更佳吡唑基、吡咯基、咪唑基、三唑基、噁唑基或吡啶基。該雜芳基環可以稠合於芳基、雜環基或環烷基環上，其中與母體結構連接在一起的環為雜芳基環，其非限制性實例包括：


和 等。

【0113】雜芳基可以是視需要取代的或非取代的，當被取代時，取代基較佳為一個或多個以下基團，其獨立地選自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基胺基、鹵素、巰基、羥基、硝基、氰基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、環烷氧基、雜環烷氧基、環烷硫基、雜環烷硫基、羧基或羧酸酯基。

【0114】術語“烷氧基”指-O-(烷基)和-O-(非取代的環烷基)，其中烷基的定義如上所述。烷氧基的非限制性實例包括：甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、環丙氧基、環丁氧基、環戊氧基、環己氧基。烷氧基可以是視需要取代的或非取代的，當被取代時，取代基較佳為一個或多個以下基團，其獨立地選自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基胺基、鹵素、巰基、羥基、硝基、氰基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、環烷氧基、雜環烷氧基、環烷硫基、雜環烷硫基、羧基或羧酸酯基。

【0115】“鹵烷基”指被一個或多個鹵素取代的烷基，其中烷基如上所定義。

【0116】“鹵烷氧基”指被一個或多個鹵素取代的烷氧基，其中烷氧基如上所定義。

【0117】“羥烷基”指被羥基取代的烷基，其中烷基如上所定義。

【0118】“烯基”指鏈烯基，又稱烯烴基，其中該烯基可以進一步被其他相關基團取代，例如：烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基胺基、鹵素、巰基、羥基、硝基、氰基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、環烷氧基、雜環烷氧基、環烷硫基、雜環烷硫基、羧基或羧酸酯基。

【0119】“炔基”指(CH≡C-)，其中該炔基可以進一步被其他相關基團取代，例如：烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基胺基、鹵素、巰基、羥基、

硝基、氰基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、環烷氧基、雜環烷氧基、環烷硫基、雜環烷硫基、羧基或羧酸酯基。

【0120】術語“烯基羰基”指-C(O)-(烯基)，其中烯基的定義如上所述。烯基羰基的非限制性實例包括：乙烯基羰基、丙烯基羰基、丁烯基羰基。烯基羰基可以是視需要取代的或非取代的，當被取代時，取代基較佳為一個或多個以下基團，其獨立地選自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基胺基、鹵素、巰基、羥基、硝基、氰基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、環烷氧基、雜環烷氧基、環烷硫基、雜環烷硫基、羧基或羧酸酯基。

【0121】“羥基”指-OH 基團。

【0122】“鹵素”指氟、氯、溴或碘。

【0123】“胺基”指-NH_2。

【0124】“氰基”指-CN。

【0125】“硝基”指-NO_2。

【0126】“羰基”指-C(O)-。

【0127】“羧基”指-C(O)OH。

【0128】“THF”指四氫呋喃。

【0129】“EtOAc”指乙酸乙酯。

【0130】“MeOH”指甲醇。

【0131】“DMF”指 N,N-二甲基甲醯胺。

【0132】“DIPEA”指二異丙基乙胺。

【0133】“TFA”指三氟乙酸。

【0134】“MeCN”指乙晴。

【0135】“DMA”指 N,N-二甲基乙醯胺。

【0136】“Et_2O”指乙醚。

【0137】“DCE”指 1,2 二氯乙烷。

【0138】“DIPEA”指 N,N-二異丙基乙胺。

【0139】“NBS”指 N-溴琥珀醯亞胺。

【0140】“NIS”指 N-碘丁二醯亞胺。

【0141】“Cbz-Cl”指氯甲酸苄酯。

【0142】“$Pd_2(dba)_3$”指三(二亞苄基丙酮)二鈀。

【0143】“Dppf”指 1,1’-雙二苯基膦二茂鐵。

【0144】“HATU”指 2-(7-氧化苯并三唑)-N,N,N’,N’-四甲基脲六氟磷酸鹽。

【0145】“KHMDS”指六甲基二矽基胺基鉀。

【0146】“LiHMDS”指雙三甲基矽基胺基鋰。

【0147】“MeLi”指甲基鋰。

【0148】“n-BuLi”指正丁基鋰。

【0149】“$NaBH(OAc)_3$”指三乙醯氧基硼氫化鈉。

【0150】“NaOH”指氫氧化鈉。

【0151】“Boc”指第三丁氧羰基。

【0152】“X 選自 A、B、或 C”、“X 選自 A、B 和 C”、“X 為 A、B 或 C”、“X 為 A、B 和 C”等不同用語均表達了相同的意義，即表示 X 可以是 A、B、C 中的任意一種或幾種。

【0153】本發明所述的氫原子均可被其同位素氘所取代，本發明涉及的實施例化合物中的任一氫原子也均可被氘原子取代。

【0154】“視需要”或“視需要地”意味著隨後所描述的事件或環境可以但不必發生，該說明包括該事件或環境發生或不發生的場合。例如，“視需要被烷基取代的雜環基團”意味著烷基可以但不必須存在，該說明包括雜環基團被烷基取代的情形和雜環基團不被烷基取代的情形。

【0155】“取代的”指基團中的一個或多個氫原子，較佳為最多 5 個，更佳為 1～3 個氫原子彼此獨立地被相應數目的取代基取代。不言而喻，取代基僅處在它們的可能的化學位置，所屬技術領域具有通常知識者能夠在不付出過多努力的情況下確定(藉由實驗或理論)可能或不可能的取代。例如，具有游離氫的胺基或羥基與具有不飽和(如烯屬)鍵的碳原子結合時可能是不穩定的。

【0156】“醫藥組成物”表示含有一種或多種本文所述化合物或其生理學上/可藥用的鹽或前體藥物與其他化學組分的混合物，以及其他組分例如生理學/可藥用的載體和賦形劑。醫藥組成物的目的是促進對生物體的給藥，利於活性成分的吸收進而發揮生物活性。

【0157】“可藥用鹽”是指本發明化合物的鹽，這類鹽用於哺乳動物體內時具有安全性和有效性，且具有應有的生物活性。

【實施方式】

【0158】以下結合實施例進一步描述本發明，但這些實施例並非限制著本發明的範圍。

[實施例]

【0159】本發明的化合物的結構是藉由核磁共振(NMR)或/和質譜(MS)來確定的。NMR 位移(δ)以 10^{-6} (ppm)的單位給出。NMR 的測定是用 Bruker

AVANCE-400核磁儀，測定溶劑為氘代二甲基亞碸(DMSO-d_6)，氘代氯仿($CDCl_3$)，氘代甲醇(CD_3OD)，內標為四甲基矽烷(TMS)。

【0160】 MS的測定用FINNIGAN LCQAd (ESI)質譜儀(生產商: Thermo, 型號：Finnigan LCQ advantage MAX)。

【0161】 HPLC的測定使用安捷倫1200DAD高壓液相色譜儀(Sunfire C18 150×4.6mm色譜管柱)和Waters 2695-2996高壓液相色譜儀(Gimini C18 150×4.6mm色譜管柱)。

【0162】 激酶平均抑制率及IC_{50}值的測定用NovoStar酶標儀(德國BMG公司)。

【0163】 薄層層析矽膠板使用煙臺黃海HSGF254或青島GF254矽膠板，薄層色譜法(TLC)使用的矽膠板採用的規格是0.15 mm～0.2 mm，薄層層析分離純化產品採用的規格是0.4 mm～0.5 mm。

【0164】 管柱層析一般使用煙臺黃海矽膠200~300目矽膠為載體。

【0165】 本發明的已知的起始原料可以採用或按照本領域已知的方法來合成，或可購買自ABCR GmbH & Co. KG，Acros Organics，Aldrich Chemical Company，韶遠化學科技(Accela ChemBio Inc)、達瑞化學品等公司。

【0166】 實施例中無特殊說明，反應能夠均在氬氣氛或氮氣氛下進行。

【0167】 氬氣氛或氮氣氛是指反應瓶連接一個約1L容積的氬氣或氮氣氣球。

【0168】 氫氣氛是指反應瓶連接一個約1L容積的氫氣氣球。

【0169】 加壓氫化反應使用Parr 3916EKX型氫化儀和清藍QL-500型氫氣發生器或HC2-SS型氫化儀。

【0170】 氫化反應通常抽真空，充入氫氣，重複操作 3 次。

【0171】 微波反應使用 CEM Discover-S 908860 型微波反應器。

【0172】 實施例中無特殊說明，溶液是指水溶液。

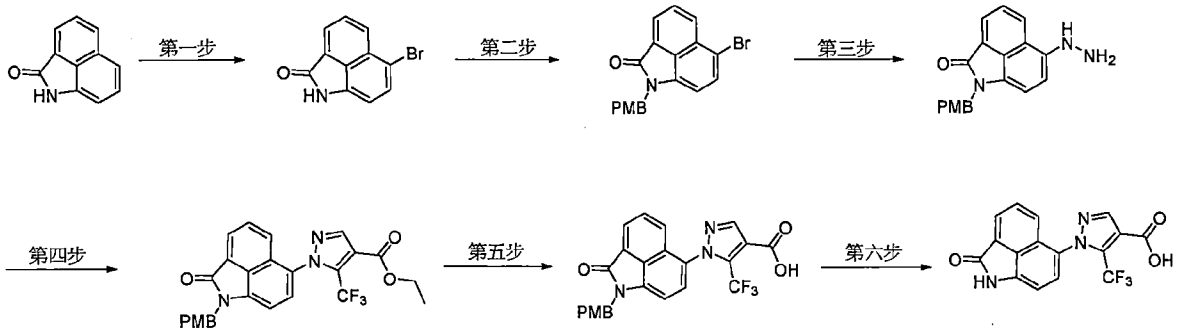
【0173】 實施例中無特殊說明，反應的溫度為室溫，為 20℃～30℃。

【0174】 實施例中的反應進程的監測採用薄層色譜法(TLC)，反應所使用的展開劑的體系有：A：二氯甲烷和甲醇體系，B：正己烷和乙酸乙酯體系，C：石油醚和乙酸乙酯體系，D：丙酮，溶劑的體積比根據化合物的極性不同而進行調節。

【0175】 純化化合物採用的管柱層析的沖提劑的體系和薄層色譜法的展開劑體系包括：A：正己烷和乙酸乙酯體系，B：正己烷和四氫呋喃體系，溶劑的體積比根據化合物的極性不同而進行調節，也可以加入少量的三乙胺和醋酸等鹼性或酸性試劑進行調節。

【0176】 **中間體 1**

1-(2-羰基-1,2-二氫苯并[*cd*]吲哚-6-基)-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-羧酸



【0177】 第一步

6-溴苯并[*cd*]吲哚-2(1H)-酮

將苯并[*cd*]吲哚-2(1H)-酮(20 g，118.2 mmol)溶解於 150 mL 冰醋酸中，冰浴下將液溴(37.8 g，236.5 mmol)逐滴加入反應液中，室溫下攪拌反應 16 小時。將反應液減壓濃縮得到標題產物 6-溴苯并[*cd*]吲哚-2(1H)-酮(18.7 g)，產率：63.8%。

MS m/z (ESI): 248 [M+1].

【0178】第二步

6-溴-1-(4-甲氧苄基)苯并[*cd*]吲哚-2(1H)-酮

將 6-溴苯并[*cd*]吲哚-2(1H)-酮(10 g，40.3 mmol)溶解於 200 mL 二甲基甲醯胺中，加入 4-甲氧苄基溴(12.2 g，61.5 mmol)與碳酸鉀(11.3 g，82 mmol)，室溫下攪拌反應 16 小時。將反應液過濾，濾液減壓濃縮，用矽膠管柱色譜法以沖提劑體系 A 純化所得殘餘物得到標題產物 6-溴-1-(4-甲氧苄基)苯并[*cd*]吲哚-2(1H)-酮(10.7 g)，產率：72.1%。

MS m/z (ESI): 368 [M+1].

【0179】第三步

6-肼基-1-(4-甲氧苄基)苯并[*cd*]吲哚-2(1H)-酮

將氯化鈀(π-肉桂基)二聚物(229.4 mg，0.44 mmol)與 *N*-[2-二(1-金剛烷)膦苯基]嗎啉(415.5 mg，0.89 mmol)溶解於 5 mL 二噁烷中，室溫攪拌反應 15 分鐘。將 6-溴-1-(4-甲氧苄基)苯并[*cd*]吲哚-2(1H)-酮(3.3 g，8.96 mmol)與第三丁醇鈉(1.72 g，17.90 mmol)溶解於 50 mL 二噁烷中加入反應液，室溫攪拌反應 5 分鐘。將水合肼(897.3 mg，17.92 mmol)加入反應液中，50 ℃攪拌反應 2 小時。反應液過濾，用 20 mL 乙酸乙酯洗滌濾渣，濾液減壓濃縮，得到標題產物 6-肼基-1-(4-甲氧苄基)苯并[*cd*]吲哚-2(1H)-酮(2.66 g)，產率：93.0%。

MS m/z (ESI): 319 [M+1].

【0180】第四步

1-(1-(4-甲氧苄基)-2-羰基-1,2-二氫苯并[*cd*]吲哚-6-基)-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-羧酸乙酯

將 6-肼基-1-[(4-甲氧苄基]苯并[*cd*]吲哚-2(1H)-酮(2.66 g，8.33 mmol)，碳酸鉀(2.3 g，16.7 mmol)與乙氧基-2-亞甲基三氟乙醯乙酸乙酯(4 g，16.7 mmol)溶解於 50 mL 乙醇中，在 80℃下攪拌反應 3 小時。將反應液減壓濃縮，用矽膠管柱色譜法以沖提劑體系 A 純化所得殘餘物得到得到標題產物 1-(1-(4-甲氧苄基)-2-羰基-1,2-二氫苯并[*cd*]吲哚-6-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧酸乙酯(880 mg)，產率：21.3%。

MS m/z (ESI): 496 [M+1].

【0181】第五步

1-(1-(4-甲氧苄基)-2-羰基-1,2-二氫苯并[*cd*]吲哚-6-基)-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-羧酸

將 1-(1-(4-甲氧苄基)-2-羰基-1,2-二氫苯并[*cd*]吲哚-6-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧酸乙酯(880 mg，1.78 mmol)與氫氧化鈉(350 mg，8.9 mmol)溶解於 2 mL 四氫呋喃與 1 mL 水中，在 60℃攪拌反應 16 小時。向反應液中加入 2M 鹽酸調節 pH 小於 7，用乙酸乙酯萃取(50 mL×3)，合併有機相，依次用水(50 mL×1)、飽和氯化鈉溶液洗滌(50 mL×1)，用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，得到標題產物 1-(1-(4-甲氧苄基)-2-羰基-1,2-二氫苯并[*cd*]吲哚-6-基)-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-羧酸(770 mg)，產率：93%。

MS m/z (ESI): 468 [M+1]

【0182】第六步

1-(2-羰基-1,2-二氫苯并[*cd*]吲哚-6-基)-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-羧酸

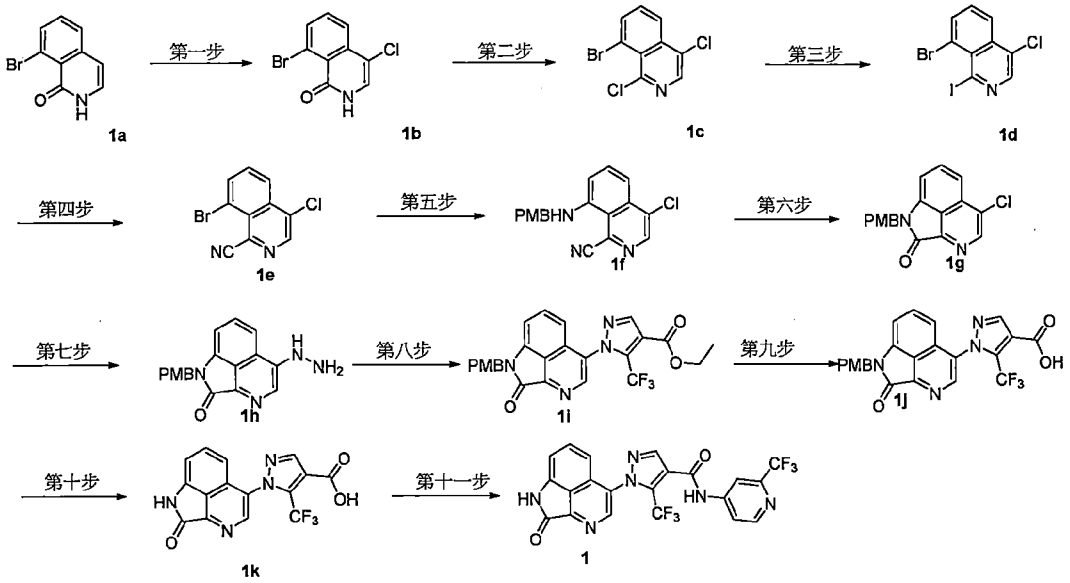
將 1-(1-(4-甲氧苄基)-2-羰基-1,2-二氫苯并[*cd*]吲哚-6-基)-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-羧酸(770 mg，1.65 mmol)溶解於 20 mL 三氟乙酸中，在 90℃下攪拌反應 16 小時。將反應液過濾，濾液減壓濃縮，用矽膠管柱色譜法以沖提劑體系 A 純化所得殘餘物，得到標題中間體 1-(2-羰基-1,2-二氫苯并[*cd*]吲哚-6-基)-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-羧酸(450 mg)，產率：78.5%。

MS m/z (ESI): 348 [M+1]

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.09 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.86 (dd, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.08 (d, 1H).

【0183】 **實施例 1**

1-(2-羰基-1,2-二氫吡咯并[2,3,4-*ij*]異喹啉-5-基)-5-三氟甲基-*N*-(2-三氟甲基吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺



【0184】 第一步

8-溴-4-氯異喹啉-1(2*H*)-酮

將 8-溴異喹啉-1(2*H*)-酮 **1a** (5.00 g，22.32 mmol)溶解於 50 mL *N,N*-二甲基甲醯胺中，冰浴下將 *N*-氯丁二醯亞胺(3.15 g，23.59 mmol)加入反應液中，室溫下攪拌反應 12 小時。用乙酸乙酯萃取(50 mL×3)，合併有機相，依次用水(50 mL×1)、飽和氯化鈉溶液洗滌(50 mL×1)，用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，用矽膠管柱色譜法以沖提劑體系 A 純化所得殘餘物得到 8-溴-4-氯異喹啉-1(2*H*)-酮 **1b** (4.70 g)，產率：81.5 %。

MS m/z (ESI): 258 [M+1]

【0185】 第二步

8-溴-1,4-二氯異喹啉

將 8-溴-4-氯異喹啉-1(2*H*)-酮 **1b** (4.70 g，18.18 mmol)溶解於 50 mL 三氯氧磷中，100℃下攪拌反應 16 小時。將反應液過濾，濾液減壓濃縮，用矽膠管柱色譜法以沖提劑體系 A 純化所得殘餘物得到標題產物 8-溴-1,4-二氯異喹啉 **1c** (4.50 g)，產率：89.3%。

MS m/z (ESI): 276 [M+1]

【0186】 第三步

8-溴-4-氯-1-碘異喹啉

將 8-溴-1,4-二氯異喹啉 **1c** (4.50 g，16.25 mmol)與碘化鈉(4.90 g，32.69 mmol)溶解於 50 mL 乙腈中加入反應液，室溫攪拌反應 5 分鐘。將三甲基氯矽烷(3.30 mg，30.37mmol)加入反應液中，80℃攪拌反應 12 小時。將反應液減壓濃縮，用矽膠管柱色譜法以沖提劑體系 A 純化所得殘餘物得到標題產物 8-溴-4-氯-1-碘異喹啉 **1d** (3.50 g)，產率：58.6 %。

MS m/z (ESI): 368 [M+1]

【0187】第四步

8-溴-4-氯-1-氰基異喹啉

將 8-溴-4-氯-1-碘異喹啉 **1d** (3.50 g，9.50 mmol)，氰化鋅(700 mg，5.96 mmol)與四(三苯基膦)鈀(550 mg，0.48 mmol)溶解於 50 mL 二甲基甲醯胺中，在 80℃下攪拌反應 13 小時。用乙酸乙酯萃取(50 mL×3)，合併有機相，依次用水(50 mL×1)、飽和氯化鈉溶液洗滌(50 mL×1)，用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，用矽膠管柱色譜法以沖提劑體系 A 純化所得殘餘物得到標題產物 8-溴-4-氯-1-氰基異喹啉 **1e** (2.00 g)，產率：79.1%。

MS m/z (ESI): 267 [M+1]

【0188】第五步

4-氯-8-(4-甲氧苄基)胺基-1-氰基異喹啉

將 8-溴-4-氯-1-氰基異喹啉 **1e** (2.00 g，7.48 mmol)與 4-甲氧基苄胺(1.10 g，8.02 mmol)溶解於 10 mL 二噁烷中，加入碳酸銫(4.9 g，15.04 mmol)，雙(二亞苄基丙酮)鈀(430 mg，0.76 mmol)，然後在 90℃攪拌反應 16 小時。用乙酸乙酯萃取(50 mL×3)，合併有機相，依次用水(50 mL×1)、飽和氯化鈉溶液洗滌(50 mL×1)，用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，用矽膠管柱色譜法以沖提劑體系 A 純化所得殘餘物得到標題產物 4-氯-8-(4-甲氧苄基)胺基-1-氰基異喹啉 **1f** (2.10 g)，產率：86.2%。

MS m/z (ESI): 324 [M+1]

【0189】第六步

5-氯-1-(4-甲氧苄基)吡咯并[2,3,4-*ij*]異喹啉-2(1*H*)-酮

將 4-氯-8-((4-甲氧苄基)胺基)異喹啉-1-甲腈 **1f** (2.10 g，6.48 mmol)溶解於 20 mL 濃硫酸中，在 100℃下攪拌反應 16 小時。將反應液加入冰水中，過濾得到標題產物 5-氯-1-(4-甲氧苄基)吡咯并[2,3,4-*ij*]異喹啉-2(1*H*)-酮 **1g** (450 mg)，產率：21.3%。

MS m/z (ESI): 325 [M+1]

【0190】 第七步

5-肼基-1-(4-甲氧苄基)吡咯并[2,3,4-*ij*]異喹啉-2(1*H*)-酮

將氯化鈀(π-肉桂基)二聚物(35 mg，0.068 mmol)與 *N*-[2-二(1-金剛烷)膦苯基]嗎啉(64 mg，0.14 mmol)溶解於 5 mL 二噁烷中，室溫攪拌反應 15 分鐘。將 5-氯-1-(4-甲氧苄基)吡咯并[2,3,4-*ij*]異喹啉-2(1*H*)-酮 **1g** (450 mg，1.38 mmol)與第三丁醇鈉(265 mg，2.76 mmol)溶解於 50 mL 二噁烷中加入反應液，室溫攪拌反應 5 分鐘。將水合肼(897 mg，17.92 mmol)加入反應液中，50℃攪拌反應 2 小時。將反應液過濾後用乙酸乙酯(20 mL)洗滌濾渣，濾液減壓濃縮，得到標題產物 5-肼基-1-(4-甲氧苄基)吡咯并[2,3,4-*ij*]異喹啉-2(1*H*)-酮 **1h** (500 mg)，粗品。

MS m/z (ESI): 320 [M+1]

【0191】 第八步

1-(1-(4-甲氧苄基)-2-羰基-1,2-二氫吡咯并[2,3,4-*ij*]異喹啉-5-基)-2-三氟甲基-1*H*-吡咯-3-羧酸乙酯

將 5-肼基-1-(4-甲氧苄基)吡咯并[2,3,4-*ij*]異喹啉-2(1*H*)-酮 **1h** (500 mg，1.56 mmol)與乙氧基-2-亞甲基三氟乙醯乙酸乙酯(750 mg，3.12 mmol)溶解於 10 mL 乙醇中，在 80℃下攪拌反應 3 小時。將反應液減壓濃縮，用矽膠管柱色譜法以沖提劑體系 A 純化所得殘餘物，得到標題產物 1-(1-(4-甲氧苄基)-2-羰基-1,2-二氫

吡咯并[2,3,4-*ij*]異喹啉-5-基)-2-三氟甲基-1*H*-吡咯-3-羧酸乙酯 **1i** (200 mg)，產率：25.9%。

MS m/z (ESI): 496 [M+1]

【0192】 第九步

1-(1-(4-甲氧苄基)-2-羰基-1,2-二氫吡咯并[2,3,4-*ij*]異喹啉-5-基)-2-三氟甲基-1*H*-吡咯-3-羧酸

將 1-(1-(4-甲氧苄基)-2-羰基-1,2-二氫吡咯并[2,3,4-*ij*]異喹啉-5-基)-2-三氟甲基-1*H*-吡咯-3-羧酸乙酯 **1i** (200 mg，0.40 mmol)與氫氧化鈉(350 mg，8.75 mmol)溶解於 4 mL 四氫呋喃與 2 mL 水中，30 ℃攪拌反應 16 小時。向反應液中加入 2M 鹽酸調節 pH 小於 7，用乙酸乙酯萃取(50 mL×3)，合併有機相，依次用水(50 mL×1)、飽和氯化鈉溶液洗滌(50 mL×1)，用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，得到標題產物 1-(1-(4-甲氧苄基)-2-羰基-1,2-二氫吡咯并[2,3,4-*ij*]異喹啉-5-基)-2-三氟甲基-1*H*-吡咯-3-羧酸 **1j** (100 mg)，產率：53.0%。

MS m/z (ESI): 468 [M+1]

【0193】 第十步

1-(2-側氧-1,2-二氫吡咯并[2,3,4-*ij*]異喹啉-5-基)-2-三氟甲基-1*H*-吡咯-3-甲酸

將 1-(1-(4-甲氧苄基)-2-羰基-1,2-二氫吡咯并[2,3,4-*ij*]異喹啉-5-基)-2-三氟甲基-1*H*-吡咯-3-羧酸 **1j** (100 mg，0.21 mmol)溶解於 10 mL 三氟乙酸中，在 90℃下攪拌反應 16 小時。反應液減壓濃縮，用矽膠管柱色譜法以沖提劑體系 C 純化所得殘餘物，得到標題化合物 1-(2-側氧-1,2-二氫吡咯并[2,3,4-*ij*]異喹啉-5-基)-2-三氟甲基-1*H*-吡咯-3-甲酸 **1k** (75 mg)，產率：65.7%。

MS m/z (ESI): 348 [M+1]

【0194】第十一步

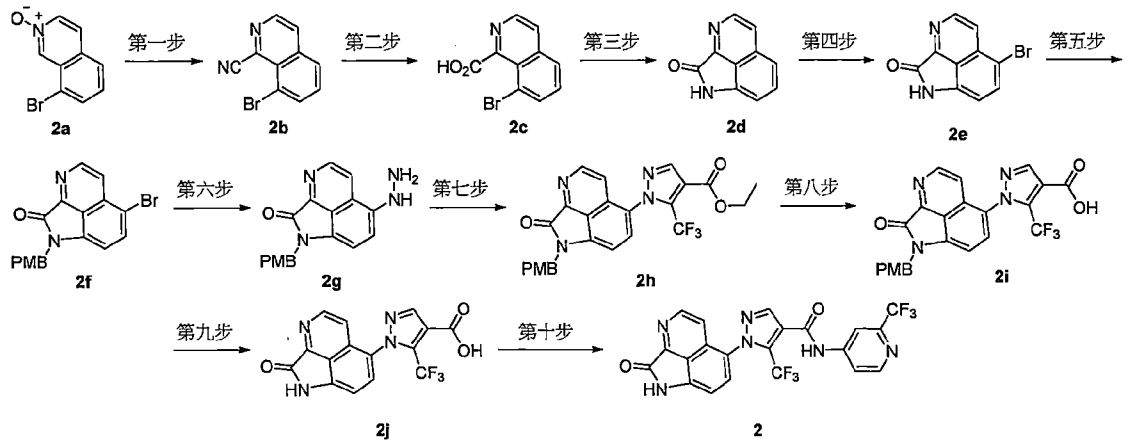
1-(2-羰基-1,2-二氫吡咯并[2,3,4-*ij*]異喹啉-5-基)-2-三氟甲基-*N*-(2-三氟甲基吡啶-4-基)-1*H*-吡咯-3-甲醯胺

將 1-(2-側氧-1,2-二氫吡咯并[2,3,4-*ij*]異喹啉-5-基)-2-三氟甲基-1*H*-吡咯-3-甲酸 **1k** (70 mg，0.20 mmol)，2-三氟甲基-4-胺基吡啶(31 mg，0.19 mmol)，吡啶(76 mg，0.96 mmol)與三氯氧磷(73 mg，0.48 mmol)溶解於 5 mL 二氯甲烷中，室溫攪拌反應 2 小時。向反應液中加入二氯甲烷(50 mL)，依次用水(50 mL×1)、飽和氯化鈉溶液洗滌(50 mL×1)，用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，用矽膠管柱色譜法以沖提劑體系 A 純化所得殘餘物，得到標題產物 1-(1-(4-甲氧苄基)-2-羰基-1,2-二氫吡咯并[2,3,4-*ij*]異喹啉-5-基)-2-三氟甲基-*N*-(2-三氟甲基吡啶-4-基)-1*H*-吡咯-3-甲醯胺 **1** (80 mg)，產率：81.24%。

MS m/z (ESI): 492 [M+1].

【0195】**實施例 2**

1-(2-側氧-1,2-二氫吡咯并[2,3,4-*ij*]異喹啉-6-基)-5-三氟甲基-*N*-(2-三氟甲基吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺



【0196】第一步

1-氰基-8-溴異喹啉

將氧化-8-溴異喹啉 **2a**(22.50 g，0.10 mol，採用公知的方法“專利WO2004002992”製備而得)溶解於 500 mL 1,4-二噁烷中，加入 1,8-二氮雜二環[5.4.0]-7-十一烯(33.0 mL，0.22 mol)和氰化三甲基矽烷(22.5 mL，0.18 mol)，120℃攪拌反應 18 小時。反應液減壓濃縮，用矽膠管柱色譜法以沖提劑體系 E(PE/THF=1:1)純化所得殘餘物，得到標題產物 1-氰基-8-溴異喹啉 **2b** (9.90 g)，產率：42.3%。

MS m/z (ESI): 233, 235 [M+1]

【0197】 第二步

8-溴異喹啉-1-甲酸

將 1-氰基-8-溴異喹啉 **2b** (9.90 g，42.48 mmol)分散於 50 mL水中，加入氫氧化鈉(10 g，0.25 mol)，85℃攪拌反應 6 小時。向反應液中加入 15 mL 濃鹽酸淬滅，用乙酸乙酯萃取(100 mL×2)，合併有機相，用飽和碳酸氫鈉溶液洗滌(100 mL×2)，飽和氯化鈉溶液洗滌(100 mL×2)，無水硫酸鈉乾燥。過濾，濾液減壓濃縮，得到粗品標題產物 8-溴異喹啉-1-甲酸 **2c** (10.50 g)，產物不經純化直接進行下一步反應。

MS m/z (ESI): 252, 254 [M+1]

【0198】 參考“專利 US2016/0240789A1”的合成方法，藉由粗品 8-溴異喹啉-1-甲酸 **2c** (10.50 g，41.66 mmol)，得到標題產物吡咯并[2,3,4-*ij*]異喹啉-2(1H)-酮 **2d** (4.00 g)，產率：56.4%。

MS m/z (ESI): 171 [M+1]

【0199】參考實施例1第一步的合成方法，藉由吡咯并[2,3,4-*ij*]異喹啉-2(1H)-酮**2d** (4.00 g，23.51 mmol)，得到6-溴吡咯并[2,3,4-*ij*]異喹啉-2(1*H*)-酮**2e** (5.40 g)，產率：92.3%。

MS m/z (ESI): 249, 251 [M+1]

【0200】第五步

6-溴-1-(4-甲氧基苄基)吡咯并[2,3,4-*ij*]異喹啉-2(1*H*)-酮

將 6-溴吡咯并[2,3,4-*ij*]異喹啉-2(1*H*)-酮 **2e** (5.40 g，21.68 mmol)溶解於 200 mL 二甲基甲醯胺中，加入 4-甲氧苄基溴(12.90 g，64.16 mmol)與碳酸鉀(8.96 g，64.83 mmol)，80 ℃攪拌反應 16 小時。反應液減壓濃縮，用矽膠管柱色譜法以沖提劑體系 A 純化所得殘餘物，得到標題產物 6-溴-1-(4-甲氧基苄基)吡咯并[2,3,4-*ij*]異喹啉-2(1*H*)-酮 **2f** (6.49 g)，產率：81.0%。

MS m/z (ESI): 369, 371 [M+1]

【0201】第六步至第十步

1-(2-側氧-1,2-二氫吡咯并[2,3,4-*ij*]異喹啉-6-基)-5-三氟甲基-*N*-(2-三氟甲基吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺

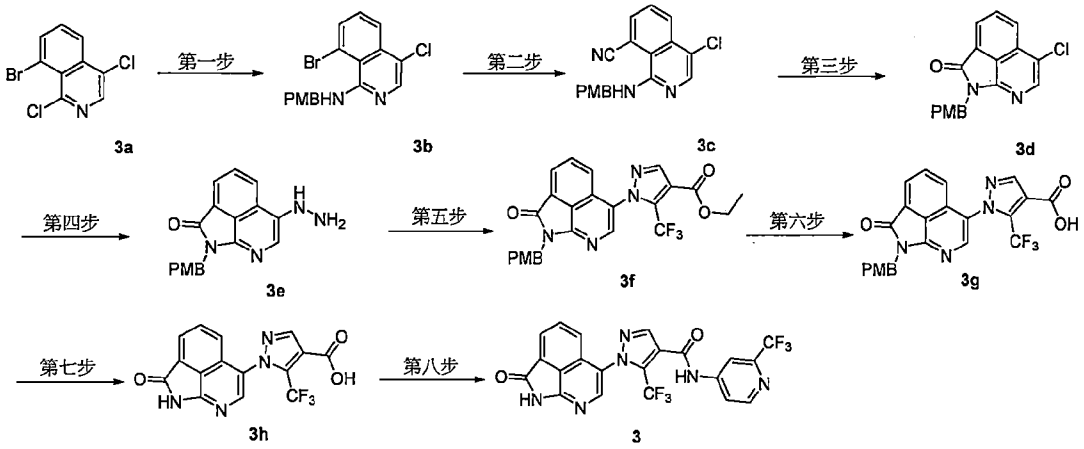
參考實施例 **1** 第七步至第十一步的合成方法，藉由 1-(2-側氧-1,2-二氫吡咯并[2,3,4-*ij*]異喹啉-6-基)-5-三氟甲基-1*H*-吡唑-4-甲酸 **2f** (1.00 g，2.71 mmol)，得到標題產物 1-(2-側氧-1,2-二氫吡咯并[2,3,4-*ij*]異喹啉-6-基)-5-三氟甲基-*N*-(2-三氟甲基吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺 **2** (32 mg)，產率：2.4%。

MS m/z (ESI): 493.1 [M+1]

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.22 (broad s, 1H), 10.98 (broad s, 1H), 8.86 (d, 1H), 8.79 (d, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.11 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.84 (d, 1H), 6.52 (s, 1H).

【0202】 實施例 **3**

1-(2-羰基-1,2-二氫吡咯并[4,3,2-*ij*]異喹啉-6-基)-5-三氟甲基-*N*-(2-三氟甲基吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺



【0203】 第一步

8-溴-4-氯-*N*-(4-甲氧苄基)異喹啉-1-胺

將 8-溴-1,4-二氯異喹啉 **3a** (5.00 g，18.05 mmol)溶解於 50 mL 乙腈中，再 4-甲氧基苄胺(4.90 g，35.72 mol)加入反應液中，80 °C下攪拌反應 12 小時。用乙酸乙酯萃取(50 mL×3)，合併有機相，依次用水(50 mL×1)、飽和氯化鈉溶液洗滌(50 mL×1)，用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，用矽膠管柱色譜法以沖提劑體系 A 純化所得殘餘物得到 8-溴-4-氯-*N*-(4-甲氧苄基)異喹啉-1-胺 **3b** (4.7 g)，產率：68.9 %。

MS m/z (ESI): 377 [M+1]

【0204】 依次參考實施例 **1** 第四步、第六步到第十一步的合成方法，由 8-溴-4-氯-*N*-(4-甲氧苄基)異喹啉-1-胺 **3b** (4.70 g，12.44 mmol)得到 1-(2-羰基-1,2-二

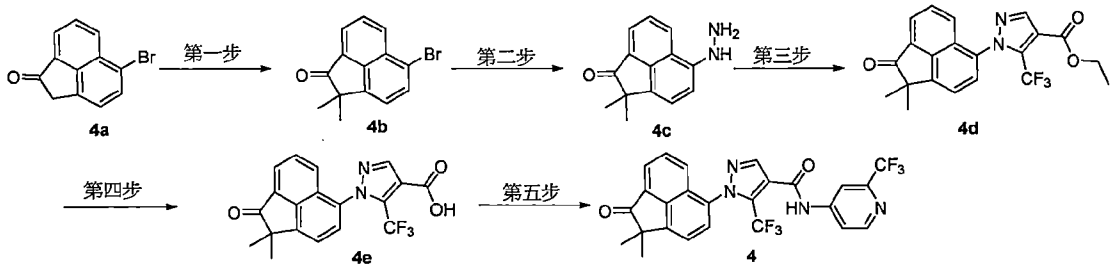
氫吡咯并[4,3,2-*ij*]異喹啉-6-基)-5-三氟甲基-*N*-(2-三氟甲基吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺 **3** (10 mg)，產率：0.2 %。

MS m/z (ESI): 492 [M+1].

^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.63 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.23 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.16 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 8.05 (dd, *J* = 8.2, 7.0 Hz, 1H), 7.97 (dd, *J* = 5.6, 2.1 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H).

【0205】 **實施例 4**

1-(2,2-二甲基-1-羰基-1,2-二氫苊烯-5-基)-5-三氟甲基-*N*-(2-三氟甲基吡啶-4-基)-1H-吡唑-4-甲醯胺



【0206】 第一步

5-溴-2,2-二甲基苊烯-1(2H)-酮

將 5-溴-苊烯-1(2H)-酮 **4a** (200 mg，0.81 mmol，採用公知的方法"專利 US6667303 B1"合成)溶解於 4 mL 四氫呋喃與 1 mL 二甲基甲醯胺中，冰浴下多次少量的加入氫化鈉(97.12 mg，60% purity，2.43 mmol)。量取碘甲烷(230 mg，1.62 mmol)在 60℃攪拌反應 4 小時。冰浴下向反應液中加入 50 mL 水淬滅氫化鈉，用乙酸乙酯萃取(50 mL×2)，合併有機相，用飽和氯化鈉溶液(50 mL×1)洗滌，用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，用矽膠管柱色譜法以沖提劑體系 A 純化所得殘餘物，得到標題產物 5-溴-2,2-二甲基苊烯-1(2H)-酮 **4b** (210 mg)，產率：94.3%。

MS m/z (ESI): 276 [M+1]

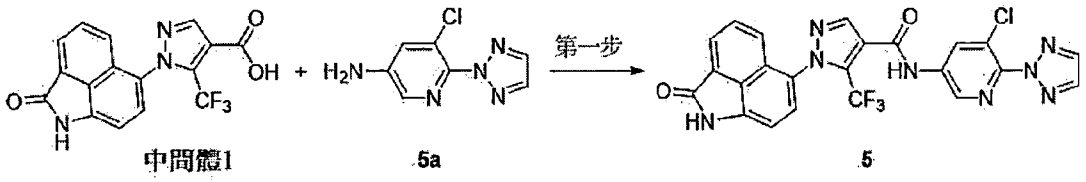
【0207】 依次參考實施例 **1** 第七步至第九步、第十一步的合成方法得到 1-(2,2-二甲基-1-羰基-1,2-二氫苊烯-5-基)-5-三氟甲基-*N*-(2-三氟甲基吡啶-4-基)-1H-吡唑-4-甲醯胺 **4** (8.3 mg)，產率：2.1%。

MS m/z (ESI): 518 [M+1]

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.37 (s, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.11 (d, 1H), 8.02 (dd, 1H), 7.97 (dd, 2H), 7.84 (d, 1H), 7.69 (d, 1H), 1.48 (s, 6H).

【0208】 **實施例 5**

N-(6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)-5-氯吡啶-3-基)-1-(2-側氧-1,2-二氫苯并[*cd*]吲哚-6-基)-5-三氟甲基-1*H*-吡唑-4-甲醯胺



中間體1　　5a　　5

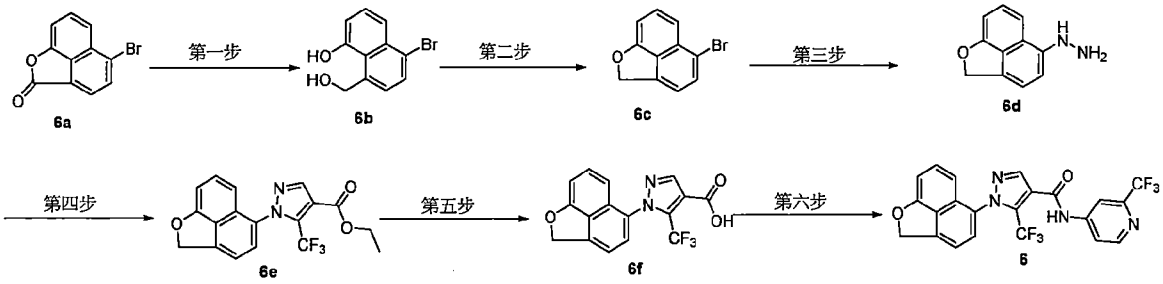
【0209】 參考實施例 1 的第十一步的合成方法，藉由中間體 **1** (18 mg，0.052 mmol)和 6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)-3-胺基-5-氯吡啶 **5a** (10 mg，0.052 mmol，採用公知的方法“專利 US20180170909A1”合成得到)，得到標題產物 *N*-(6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)-5-氯吡啶-3-基)-1-(2-側氧-1,2-二氫苯并[*cd*]吲哚-6-基)-5-三氟甲基-1*H*-吡唑-4-甲醯胺 **5** (16 mg)，產率 58.6%。

MS m/z (ESI): 525, 527 [M+1]

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.3 (broad s, 1H), 11.0 (s, 1H), 9.11 (d, 1H), 8.93 (d, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.22 (s, 2H), 8.10 (d, 1H), 7.84 (dd, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.13 (d, 1H).

【0210】 **實施例 6**

1-(2H-萘[1,8-*bc*]并呋喃-5-基)-5-三氟甲基-*N*-(2-三氟甲基吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺



【0211】 第一步

5-溴-8-羥甲基-萘-1-酚

將 5-溴-2*H*-萘[1,8-*bc*]并呋喃-2-酮 **6a** (2.48 g，10 mmol)溶解於 30 mL 四氫呋喃中。0℃下，加入氫化鋁鋰(760 mg，20 mmol)。室溫下反應 2 小時。依次加入 0.76 mL 水，0.76 mL 15%氫氧化鈉溶液和 2.28 mL 水。過濾，濾液用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮得粗產品，經矽膠管柱色譜法以沖提劑體系 A 純化得標題產物 5-溴-8-羥甲基-萘-1-酚 **6b** (2.05 g)，產率：81.3%。

【0212】 第二步

5-溴-2*H*-萘[1,8-*bc*]并呋喃

將 5-溴-8-羥甲基-萘-1-酚 **6b** (1.50 g，5.93 mmol)溶解於 30 mL 四氫呋喃中。0℃下，加入三苯基膦(1.57 g，6 mmol)和偶氮二甲酸二異丙酯(1.21 g，6 mmol)，室溫下反應 2 小時。反應液濃縮得粗產品，經矽膠管柱色譜法以沖提劑體系 A 純化得標題產物 5-溴-2*H*-萘[1,8-*bc*]并呋喃 **6c** (1.05 g)，產率：70.0%。

【0213】 依次參考實施例 1 第七步、第九步至第十一步的合成方法，藉由 5-溴-2*H*-萘[1,8-*bc*]并呋喃 **6c** (200 mg，0.85 mmol)反應得到 1-(2*H*-萘[1,8-*bc*]并呋

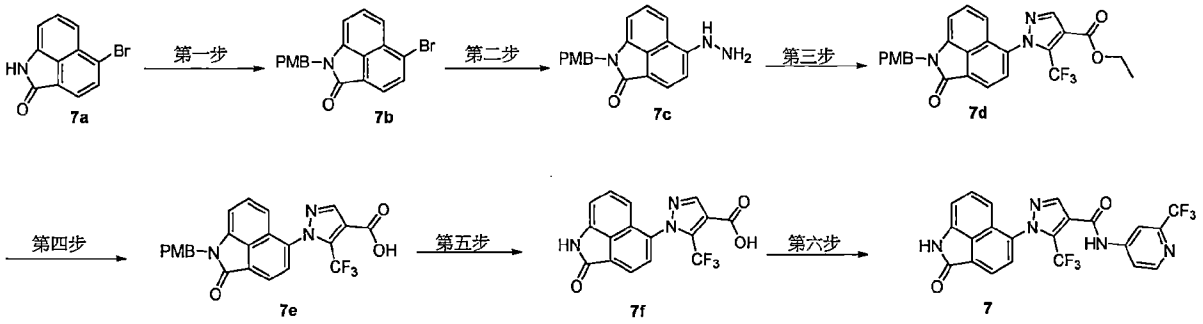
喃-5-基)-5-三氟甲基-*N*-(2-三氟甲基吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺 **6** (50 mg)，產率：12.3%。

MS m/z (ESI): 479 [M+1]

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.71 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.10 – 8.01 (m, 2H), 7.58 – 7.51 (m, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.98 (t, 1H), 6.34 – 6.27 (m, 1H), 4.98 (d, 1H), 3.12 (s, 2H).

【0214】 **實施例 7**

1-(2-羰基-1,2-二氫苯并[*cd*]吲哚-5-基)-5-三氟甲基-*N*-(2-三氟甲基吡啶-4-基)-1H-吡唑-4-甲醯胺



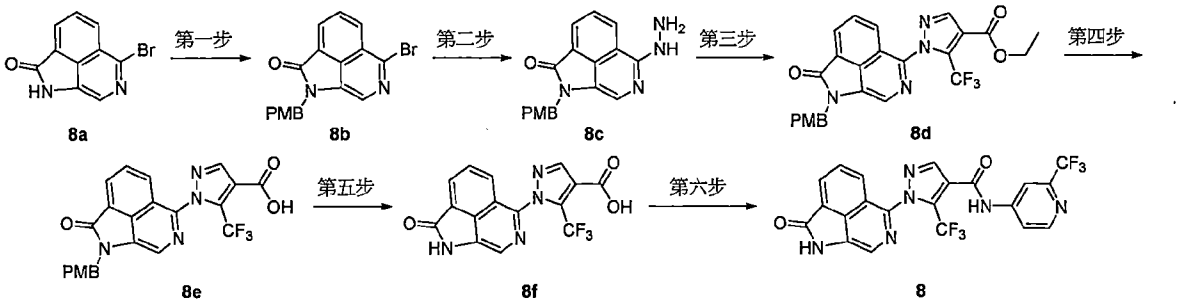
【0215】 依次參考實施例 **2** 第五步、實施例 **1** 第七步至第十一步的合成方法，藉由 5-溴-苯并[*cd*]吲哚-2(1H)-酮 **7a** (400 mg，1.61 mmol，採用公知的方法“專利 US2016/0240789A1”製備而得)，得到 1-(2-羰基-1,2-二氫苯并[*cd*]吲哚-5-基)-5-三氟甲基-*N*-(2-三氟甲基吡啶-4-基)-1H-吡唑-4-甲醯胺 **7** (23 mg)，產率：2.9%。

MS m/z (ESI): 492 [M+1]

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.28 (s, 1H), 11.08 (s, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.19 (d, 1H), 8.03 – 7.97 (m, 2H), 7.60 (dd, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.01 (d, 1H).

【0216】 **實施例 8**

1-(2-側氧-1,2-二氫吡咯并[2,3,4-*de*]異喹啉-6-基)-5-三氟甲基-*N*-(2-三氟甲基吡啶-4-基)-1H-吡唑-4-甲醯胺



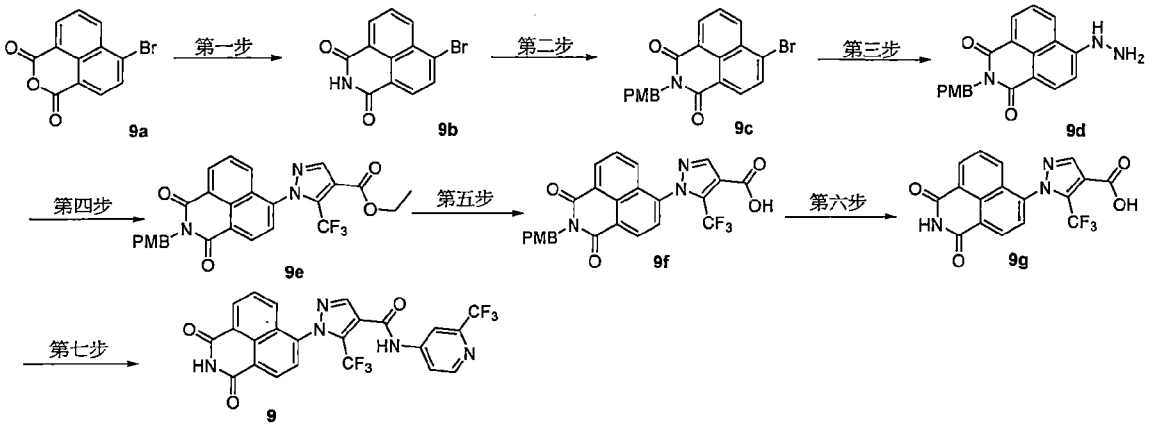
【0217】 依次參考實施例 **2** 第五步、實施例 **1** 第七步至第十一步的合成方法，藉由 6-溴吡咯并[2,3,4-*de*]異喹啉-2(1H)-酮 **8a** (1.0 g，4.01 mmol)，得到 1-(2-側氧-1,2-二氫吡咯并[2,3,4-*ij*]異喹啉-6-基)-5-三氟甲基-*N*-(2-三氟甲基吡啶-4-基)-1H-吡唑-4-甲醯胺 **8** (18 mg)，產率：0.9%。

MS m/z (ESI): 493.1 [M+1]

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.30 (broad s, 1H), 10.91 (broad s, 1H), 8.82 (d, 1H), 8.76 (t, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 6.66 (s, 1H).

【0218】 **實施例 9**

1-(1,3-二羰基-2,3-二氫-1*H*-苯并[*de*]異喹啉-6-基)-2-三氟甲基-*N*-(2-三氟甲基吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-3-甲醯胺



【0219】第一步

6-溴-1*H*-苯并[*de*]異喹啉-1,3(2*H*)-二酮

將 6-溴-1*H*,3*H*-苯并[*de*]異色烯-1,3-二酮 **9a** (5.00 g，18.04 mmol)溶解於 50 mL 氨水中，100℃下攪拌反應 12 小時。用乙酸乙酯萃取(50 mL×3)，合併有機相，依次用水(50 mL×1)、飽和氯化鈉溶液洗滌(50 mL×1)，用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮得到 6-溴-1*H*-苯并[*de*]異喹啉-1,3(2*H*)-二酮 **9b** (4.50 g)，產率：90.6 %。

MS m/z (ESI): 276 [M+1]

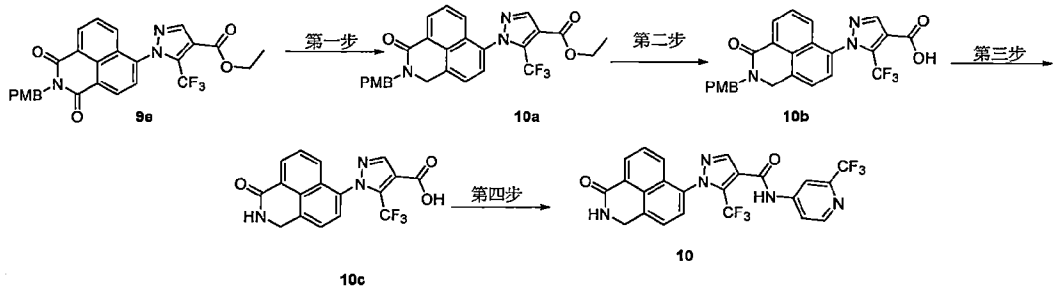
【0220】依次參考實施例 **2** 第五步、實施例 **1** 第七步至第十一步的合成方法，藉由 6-溴-1*H*-苯并[*de*]異喹啉-1,3(2*H*)-二酮 **9b** (4.50 g，16.30 mmol)，得到 1-(1,3-二羰基-2,3-二氫-1H-苯并[de]異喹啉-6-基)-2-三氟甲基-N-(2-三氟甲基吡啶-4-基)-1H-吡唑-3-甲醯胺 **9** (18 mg)，產率：0.2%。

MS m/z (ESI): 519 [M+1].

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.32 (s, 1H), 8.72 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.35 – 8.19 (m, 2H), 8.06 – 7.93 (m, 1H), 7.86 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.77 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H).

【0221】 **實施例 10**

1-(1-羰基-2,3-二氫-1*H*-苯并[*de*]異喹啉-6-基)-2-三氟甲基-*N*-(2-三氟甲基吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-3-甲醯胺



【0222】 第一步

1-(2-(4-甲氧苄基)-1-羰基-2,3-二氫-1*H*-苯并[*de*]異喹啉-6-基)-2-三氟甲基-1*H*-吡咯-3-羧酸乙酯

【0223】 將 1-(2-(4-甲氧苄基)-1,3-二側氧-2,3-二氫-1*H*-苯并[*de*]異喹啉-6-基)-2-(三氟甲基)-1*H*-吡咯-3-羧酸乙酯 **9e** (500 mg，0.96 mmol)溶解於四氫呋喃溶液(20 mL)中，在 0℃下攪拌下加入硼烷的四氫呋喃溶液(1M. 1.5 mL)然後在 20℃加入反應 2 小時。用乙酸乙酯萃取(50 mL×3)，合併有機相，依次用水(50 mL×1)、飽和氯化鈉溶液洗滌(50 mL×1)，用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮得到 1-(2-(4-甲氧苄基)-1-羰基-2,3-二氫-1*H*-苯并[*de*]異喹啉-6-基)-2-三氟甲基-1*H*-吡咯-3-羧酸乙酯 **10a** (300 mg)，產率：61.6 %。

MS m/z (ESI): 509 [M+1]

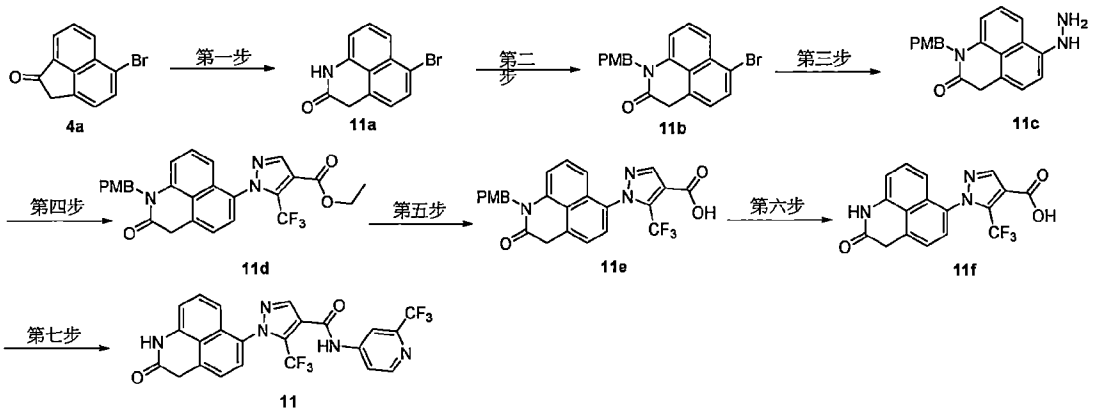
【0224】 參考實施例 **1** 第九步至第十一步的合成方法，藉由 1-(2-(4-甲氧苄基)-1-羰基-2,3-二氫-1*H*-苯并[*de*]異喹啉-6-基)-2-三氟甲基-1*H*-吡咯-3-羧酸乙酯 **10a** (300 mg，0.59 mmol) ，得到 1-(1-羰基-2,3-二氫-1*H*-苯并[*de*]異喹啉-6-基)-2-三氟甲基-*N*-(2-三氟甲基吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-3-甲醯胺 **10** (4 mg)，產率：1.3 %。

MS m/z (ESI): 505 [M+1].

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.32 (s, 1H), 8.72 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.30 – 8.16 (m, 1H), 8.05 – 7.95 (m, 1H), 7.86 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.77 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.32 – 6.98 (m, 2H), 5.06 (s, 2H).

【0225】 **實施例 11**

1-(2-羰基-2,3-二氫-1*H*-苯并[*de*]喹啉-6-基)-2-三氟甲基-*N*-(2-三氟甲基吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-3-甲醯胺



【0226】 第一步

6-溴-1*H*-苯并[*de*]喹啉-2(3*H*)-酮

將 5-溴苊烯-1(2*H*)-酮 **4a** (5.00 g，20.23 mmol，採用公知的方法“專利 US6667303 B1”合成)溶解於 20 mL 多聚磷酸溶液中，在 55℃下攪拌下加入疊氮化鈉(1.90 g，29.23 mmol)，55℃反應 2 小時。用乙酸乙酯萃取(50 mL×3)，合併有機相，依次用水(50 mL×1)、飽和氯化鈉溶液洗滌(50 mL×1)，用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，得到 6-溴-1*H*-苯并[*de*]喹啉-2(3*H*)-酮 **11a**(3 g)，產率：56.7 %。

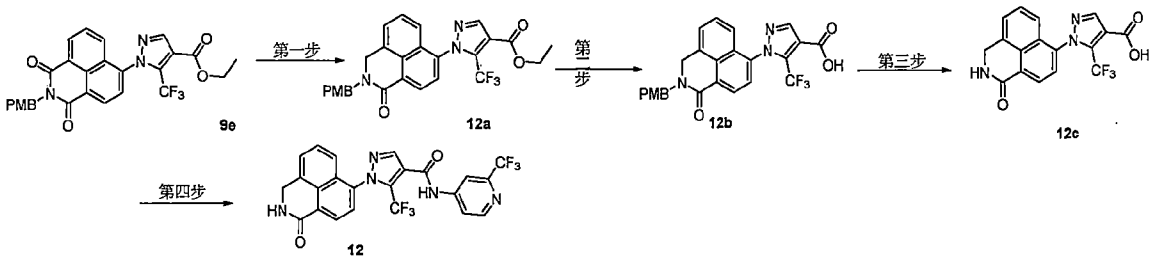
MS m/z (ESI): 262 [M+1]

【0227】 依次參考實施例 **2** 第五步、實施例 **1** 第七步至第十一步的合成方法，藉由 6-溴-1*H*-苯并[*de*]喹啉-2(3H)-酮 **11a** (1.05 g，4.01 mmol)，得到 1-(2-羰基-2,3-二氫-1*H*-苯并[*de*]喹啉-6-基)-2-三氟甲基-*N*-(2-三氟甲基吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-3-甲醯胺 **11** (20 mg)，產率：1.0%。

MS m/z (ESI): 505 [M+1].

【0228】 **實施例 12**

1-(3-羰基-2,3–二氫-1*H*-苯并[*de*]異喹啉-6-基)-2-三氟甲基-*N*-(2-三氟甲基吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-3-甲醯胺



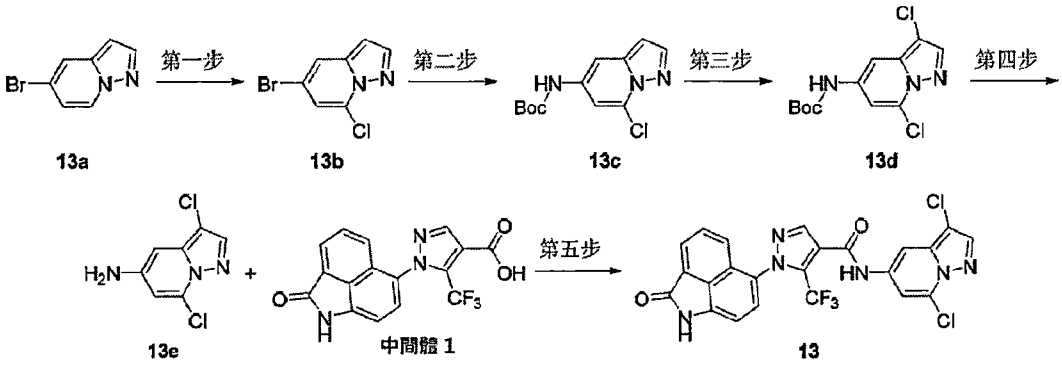
【0229】 依次參考實施例 **10** 第一步、實施例 **1** 第九步至第十一步的合成方法，藉由 1-(2-(4-甲氧苄基)-1,3-二羰基-2,3-二氫-1*H*-苯并[*de*]異喹啉-6-基)-2-(三氟甲基)-1*H*-吡咯-3-羧酸乙酯 **9e** (500 mg，0.96 mmol) 得到 1-(3-羰基-2,3–二氫-1*H*-苯并[de]異喹啉-6-基)-2-三氟甲基-N-(2-三氟甲基吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-3-甲醯胺 **12** (4 mg)，產率：0.8%。

MS m/z (ESI): 505 [M+1]

^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.64 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.45 – 8.31 (m, 2H), 8.25 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.99 (dd, *J* = 5.6, 2.0 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.71 – 7.58 (m, 2H), 7.18 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.12 (s, 2H).

【0230】 **實施例 13**

N-(3,7-二氯吡唑并[1,5-*a*]吡啶-5-基)-1-(2-側氧-1,2-二氫苯并[*cd*]吲哚-6-基)-5-三氟甲基-1*H*-吡唑-4-甲醯胺



【0231】 第一步

5-溴-7-氯吡唑并[1,5-*a*]吡啶

將 5-溴-吡唑并[1,5-*a*]吡啶 **13a** (1.0 g，5.08 mmol)溶解於 15 mL 無水四氫呋喃中，-78℃下滴加 2 M 二異丙基胺基鋰的四氫呋喃溶液(3 mL，6 mmol)，-78℃攪拌反應 1 小時後，-78℃下滴加 1 M 六氯乙烷的無水四氫呋喃 (6 mL，6 mmol)溶液，-78℃攪拌反應 1 小時。向反應液中加入 200 mL 飽和氯化銨溶液，用乙酸乙酯萃取(50 mL×3)，合併有機相，用飽和氯化鈉溶液洗滌(30 mL×2)，無水硫酸鈉乾燥。過濾，濾液減壓濃縮，用矽膠管柱色譜法以沖提劑體系 B 純化所得殘餘物，得到標題產物 5-溴-7-氯吡唑并[1,5-*a*]吡啶 **13b** (750 mg)，產率：63.5%。

MS m/z (ESI): 231 [M+1]

【0232】 第二步

N-(7-氯吡唑并[1,5-*a*]吡啶-5-基)-胺基甲酸第三丁酯

將5-溴-7-氯吡唑并[1,5-*a*]吡啶**13b** (750 mg，3.24 mmol)溶解於10 mL 1,4-二噁烷中，加入三(二亞苄基丙酮)二鈀(149 mg，0.16 mmol)、4,5-雙二苯基膦-9,9-

二甲基氧雜蒽(184 mg，0.32 mmol)、碳酸銫(3.16 g，9.70 mmol)和胺基甲酸第三丁酯 (756 mg，6.45 mmol)，100 ℃攪拌反應1小時。反應液過濾，濾液減壓濃縮，用矽膠管柱色譜法以沖提劑體系B純化所得殘餘物，得到標題產物(7-氯吡唑并[1,5-*a*]吡啶-5-基)-胺基甲酸第三丁酯**13c** (750 mg)，產率：86.5%。

MS m/z (ESI): 268 [M+1]

【0233】 第三步

N-(3,7-二氯吡唑并[1,5-*a*]吡啶-5-基)-胺基甲酸第三丁酯

參考實施例1第一步的合成方法，藉由(7-氯吡唑并[1,5-*a*]吡啶-5-基)-胺基甲酸第三丁酯**13c** (750 mg，2.79 mmol)，得到 (3,7-二氯吡唑并[1,5-*a*]吡啶-5-基)-胺基甲酸第三丁酯**13d** (400 mg)，產率：47.5%。

MS m/z (ESI): 302, 304 [M+1]

【0234】 第四步

5-胺基-3,7-二氯吡唑并[1,5-*a*]吡啶

將(3,7-二氯吡唑并[1,5-*a*]吡啶-5-基)-胺基甲酸第三丁酯 **13d** (400 mg，1.32 mmol)溶解於 5 mL 4 M 氯化氫的 1,4-二噁烷溶液中，60℃攪拌反應 3 小時。反應液減壓濃縮，得到粗品標題產物 5-胺基-3,7-二氯吡唑并[1,5-*a*]吡啶 **13e** (366 mg)，產物不經純化直接進行下一步反應。

MS m/z (ESI): 202, 204 [M+1].

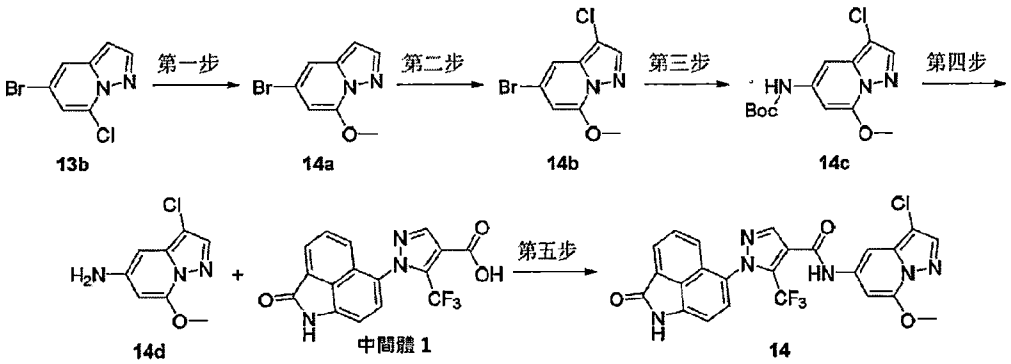
【0235】 參考實施例**1**的第十一步的合成方法，藉由中間體**1** (31 mg，0.089 mmol)和粗品5-胺基-3,7-二氯吡唑并[1,5-*a*]吡啶**13e** (18 mg，0.089 mmol)，得到*N*-(3,7-二氯吡唑并[1,5-*a*]吡啶-5-基)-1-(2-側氧-1,2-二氫苯并[*cd*]吲哚-6-基)-5-三氟甲基-1*H*-吡唑-4-甲醯胺**13** (16 mg)，產率：33.8%。

MS m/z (ESI): 531, 533 [M+1].

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.12 (broad s, 1H), 11.03 (broad s, 1H), 8.52 (s,1H), 8.31 (s, 1H), 8.23 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.91 (t, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.12 (d, 1H).

【0236】 **實施例 14**

N-(7-甲基-3-氯吡唑并[1,5-*a*]吡啶-5-基)-1-(2-側氧-1,2-二氫苯并[*cd*]吲哚-6-基)-5-三氟甲基-1*H*-吡唑-4-甲醯胺



【0237】 第一步

5-溴-7-甲氧基吡唑并[1,5-a]吡啶

將 5-溴-7-氯吡唑并[1,5-*a*]吡啶 **13b** (320 mg，1.38 mmol)溶解於 10 mL 甲醇中，加入甲醇鈉(375 mg，6.95 mmol)，回流攪拌反應 5 小時，反應液減壓濃縮，用矽膠管柱色譜法純化以沖提劑體系 B 純化所得殘餘物，得到標題產物 5-溴-7-甲氧基吡唑并[1,5-*a*]吡啶 **14a** (292 mg)，產率：93.2%。

MS m/z (ESI): 227 [M+1]

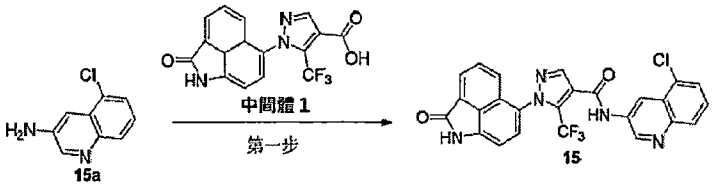
【0238】 依次參考實施例 1 第一步、實施例 13 第二步與第四步、實施例 1 第十一步的合成方法，藉由 5-溴-7-甲氧基吡唑并[1,5-*a*]吡啶 **14a** (292 mg，1.29 mmol)，得到 *N*-(3,7-二氯吡唑并[1,5-*a*]吡啶-5-基)-1-(2-側氧-1,2-二氫苯并[*cd*]吲哚-6-基)-5-三氟甲基-1*H*-吡唑-4-甲醯胺 **14** (30 mg)，產率 4.4%。

MS m/z (ESI): 527, 529 [M+1].

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.13 (broad s, 1H), 11.06 (broad s, 1H), 8.52 (s,1H), 8.31 (s, 1H), 8.23 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.91 (t, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 4.35 (s, 3H).

【0239】 實施例 **15**

1-(2*H*-萘[1,8-*bc*]并呋喃-5-基)-5-三氟甲基-*N*-(2-三氟甲基-吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺



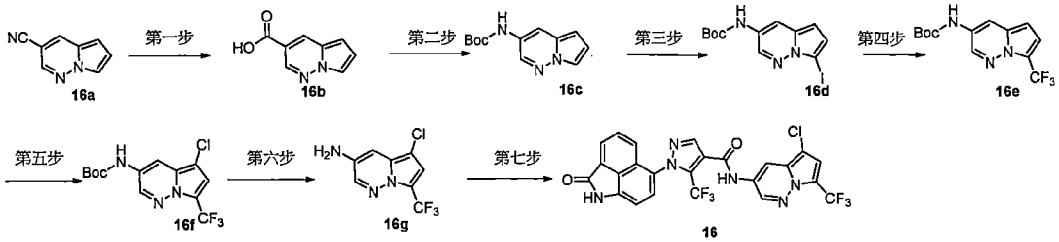
【0240】 參考實施例 1 第十一步的合成方法，藉由 5-氯喹啉-3-胺 **15a** (20 mg，0.11 mmol)反應得到 1-(2*H*-萘[1,8-*bc*]并呋喃-5-基)-5-三氟甲基-*N*-(2-三氟甲基-吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺 **15** (23 mg)，產率：41.0%。

MS m/z (ESI): 508 $[M+1]^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.21 (s, 1H), 11.12 (s, 1H), 9.23 (d, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.95 – 7.89 (m, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.75 – 7.67 (m, 2H), 7.62 (d, 1H), 7.13 (d, 1H).

【0241】 實施例 **16**

N-(5-氯-7-(三氟甲基)吡咯并[1,2-*b*]噠嗪-3-基)-1-(2-羰基-1,2-二氫苯并[*cd*]吲哚-6-基)-5-三氟甲基-1*H*-吡唑-4-甲醯胺



【0242】第一步

吡咯并[1,2-*b*]噠嗪-3-羧酸

將 **16a** (2.00 g，14.0 mmol，採用公知的方法"專利 US6667303B1"合成得到)溶解於 10 mL 濃硫酸中，60℃攪拌反應 12 小時。冰浴下向反應液中加入 50 mL 水淬滅氫化鈉，過濾，得到標題產物吡咯并[1,2-*b*]噠嗪-3-羧酸 **16b** (1.20 g)，產率：53.0%。

MS m/z (ESI): 163 [M+1]

【0243】第二步

吡咯并[1,2-*b*]噠嗪-3-胺基甲酸第三丁酯

將吡咯并[1,2-*b*]噠嗪-3-羧酸 **16b** (1.20 g，7.40 mmol)溶解於 10 mL 第三丁醇中，再加入三乙胺(2.20 g，21.74 mmol)與疊氮磷酸二苯酯(2.20 g，7.99 mmol)，100℃攪拌反應 2 小時。用乙酸乙酯萃取(50 mL×3)，合併有機相，依次用水(50 mL×1)、飽和氯化鈉溶液洗滌(50 mL×1)，用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，用矽膠管柱色譜法以沖提劑體系 A 純化所得殘餘物，得到標題產物吡咯并[1,2-*b*]噠嗪-3-基胺基甲酸第三丁酯 **16c** (800 mg)，產率：46.3%。

MS m/z (ESI): 234 [M+1]

【0244】第三步

7-碘吡咯并[1,2-*b*]噠嗪-3-胺基甲酸第三丁酯

將吡咯并[1,2-*b*]噠嗪-3-基胺基甲酸第三丁酯 **16c** (800 mg，3.43 mmol)溶解於 10 mL 四氫呋喃中，加入 *N*-碘二丁醯亞胺(1.67 g，7.42 mmol)，在 100℃攪拌反應 2 小時。用乙酸乙酯萃取(50 mL×3)，合併有機相，依次用水(50 mL×1)、飽和氯化鈉溶液洗滌(50 mL×1)，用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，用矽膠

管柱色譜法以沖提劑體系 A 純化所得殘餘物，得到標題產物 7-碘吡咯并[1,2-*b*]噠嗪-3-胺基甲酸第三丁酯 **16d** (800 mg)，產率：65.0%。

MS m/z (ESI): 360 [M+1]

【0245】 第四步

7-三氟甲基吡咯并[1,2-*b*]噠嗪-3-胺基甲酸第三丁酯

向三口瓶中加入 7-碘吡咯并[1,2-*b*]噠嗪-3-胺基甲酸第三丁酯 **16d** (800 mg，2.23 mmol)，碘化亞銅 (850 mg，4.46 mmol)，氟磺醯基二氟乙酸甲酯 (865 mg，4.50 mmol)， 10 mL *N*,*N*-二甲基甲醯胺，在氮氣保護下，在 80℃下加熱反應 12 小時。用矽膠管柱色譜法以沖提劑體系 A 純化所得殘餘物，得到 5-三氟甲基吡唑[1,2-*b*]噠嗪-3-胺基甲酸第三丁酯 **16e** (100 mg)， 產率：14.9%。

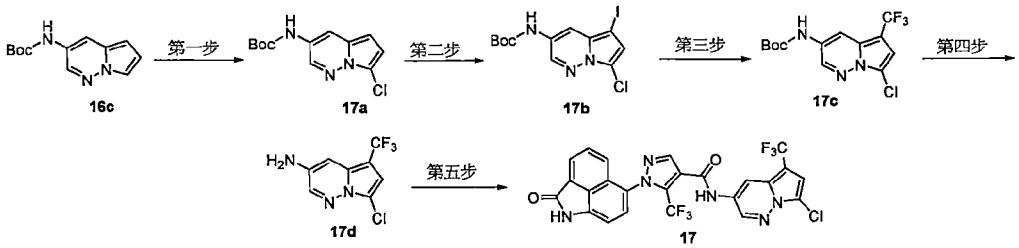
MS m/z (ESI): 302 [M+1]。

【0246】 依次參考實施例 13 第二步與第四步、實施例 1 第十一步的合成方法，藉由 5-三氟甲基吡唑[1,2-*b*]噠嗪-3-胺基甲酸第三丁酯 **16e** (100 mg，0.33 mmol)，得到 *N*-(5-氯-7-(三氟甲基)吡咯并[1,2-*b*]噠嗪-3-基)-1-(2-羰基-1,2-二氫苯并[*cd*]吲哚-6-基)-5-三氟甲基-1*H*-吡唑-4-甲醯胺 **16**(5 mg)，產率：2.7%。

MS m/z (ESI): 565 [M+1].

【0247】 **實施例 17**

N-(7-氯-5-(三氟甲基)吡咯并[1,2-b]噠嗪-3-基)-1-(2-羰基-1,2,2a1,5a-四氫苯并[*cd*]吲哚-6-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲醯胺

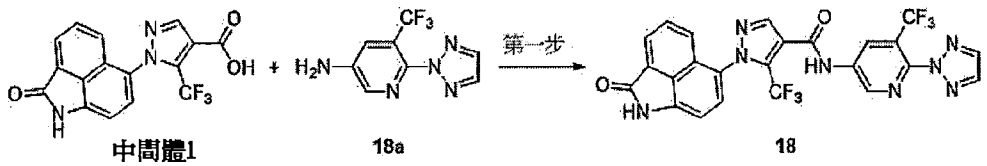


【0248】 依次參考實施例1第一步、實施例16第三步至第四步、實施例13第四步、實施例1第十一步的合成方法，藉由(7-氯吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-胺基甲酸第三丁酯**16c** (750 mg，3.22 mmol)，得到*N*-(7-氯-5-(三氟甲基)吡咯并[1,2-b]噠嗪-3-基)-1-(2-羰 基-1,2,2a^1,5a-四氫苯并[*cd*]吲哚-6-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲醯胺**17** (11 mg)，產率：6.0%。

MS m/z (ESI): 565 [M+1].

【0249】 **實施例 18**

N-(6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)-5-三氟甲基吡啶-3-基)-1-(2-側氧-1,2-二氫苯并[*cd*]吲哚-6-基)-5-三氟甲基-1*H*-吡唑-4-甲醯胺



中間體1　　18a　　18

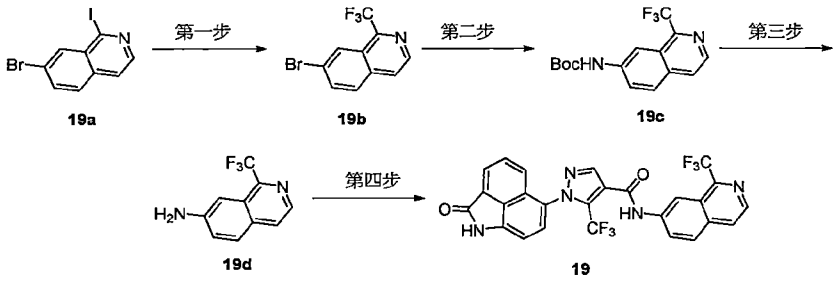
【0250】 參考實施例 1 的第十一步的合成方法，藉由中間體 **1**(18 mg，0.052 mmol)和 6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)-3-胺基-5-三氟甲基吡啶 **18a**(12 mg，0.052 mmol，採用公知的方法“專利 US20180170909A1”合成得到)，得到標題產物 *N*-(6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)-5-三氟甲基吡啶-3-基)-1-(2-側氧-1,2-二氫苯并[*cd*]吲哚-6-基)-5-三氟甲基-1*H*-吡唑-4-甲醯胺 **18** (16 mg)，產率 55.1%。

MS m/z (ESI): 559 [M+1]

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.4 (broad s, 1H), 11.1 (s, 1H), 9.18 (d, 1H), 8.90 (d, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.21 (s, 2H), 8.15 (d, 1H), 7.91 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.12 (d, 1H).

【0251】 **實施例 19**

1-(2-羰基-1,2,2a1,5a-四氫苯并[*cd*]吲哚-6-基)-5-(三氟甲基)-*N*-(1-(三氟甲基)異喹啉-7-基)-1H-吡唑-4-甲醯胺



【0252】 第一步

7-溴-1-(三氟甲基)異喹啉

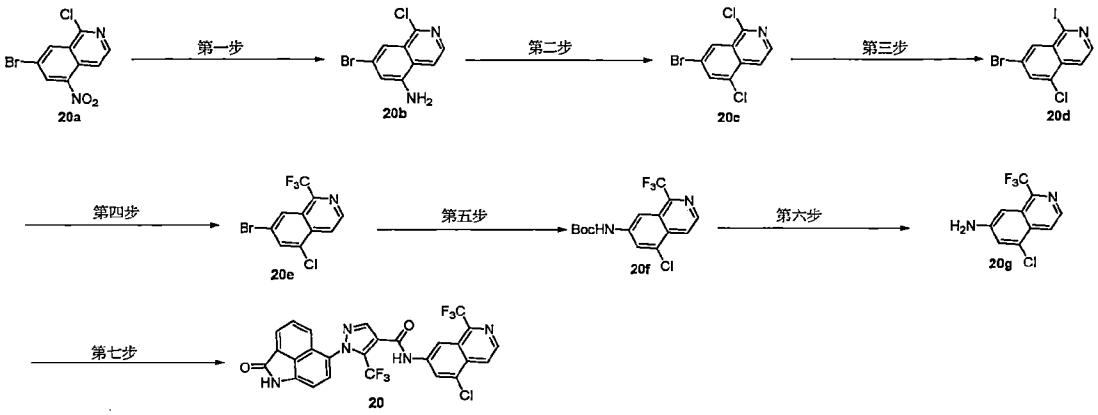
依次參考實施例 16 第四步、實施例 13 第二步與第四步、實施例 1 第十一步，藉由 7-溴-1-碘異喹啉 **19a** (1.00 g，2.99 mmol)，得到標題產物 1-(2-羰基-1,2,2a1,5a-四氫苯并[*cd*]吲哚-6-基)-5-(三氟甲基)-*N*-(1-(三氟甲基)異喹啉-7-基)-1H-吡唑-4-甲醯胺 **19** (0.11 g)，產率：6.8%。

MS m/z (ESI): 544.4 [M+1]

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.33 (s, 1H), 10.82 (s, 1H), 8.32 (s, 1H),8.45 (d, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.52 (d, 2H), 7.25 (d, 1H), 7.13(s, 1H), 6.83(m, 1H), 6.23 (m, 1H).

【0253】 **實施例 20**

N-(5-氯-1-三氟甲基異喹啉-7-基)-1-(2-側氧-1,2-二氫苯并[*cd*]吲哚-6-基)-5-三氟甲基-1*H*-吡唑-4-甲醯胺



【0254】第一步

7-溴-1-氯異喹啉-5-胺

將 7-溴-1-氯-5-硝基異喹啉 **20a** (3.50 g，12.2 mmol)溶解於 30 mL 乙醇和 10 mL 水中。加入鐵粉(6.83 g，122 mmol)和氯化銨(6.81 g，127.31 mmol)，60℃下反應 2 小時。反應液冷卻至室溫，過濾。濾液用二氯甲烷萃取 (50 mL×3)，合併有機相，用飽和氯化鈉溶液洗滌 (50 mL×2)，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮得粗產品 7-溴-1-氯異喹啉-5-胺 **20b** (2.51 g)，產率，80.1%。

MS m/z (ESI): 257 [M+1]

【0255】第二步

7-溴-1,5-二氯異喹啉

將 7-溴-1-氯異喹啉-5-胺 **20b** (2.51 g，9.81 mmol)溶解於 30 mL 濃鹽酸中。0℃下加入亞硝酸鈉(1.35 g，19.62 mmol)。0℃下反應 1 小時。加入氯化亞銅(1.94 g，19.62 mmol)。室溫下反應 2 小時。過濾，濾液用 10 M 氫氧化鈉溶液調節 pH 至 7。二氯甲烷萃取 (50 mL×3)，合併有機相，用飽和氯化鈉溶液洗滌 (50 mL×2)，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮得粗產品，用矽膠管柱色譜法以沖提劑體系 A 純化所得殘餘物，得標題產物 7-溴-1,5-二氯異喹啉 **20c** (1.1 g)，產率，40.7%。

MS m/z (ESI): 276 [M+1]

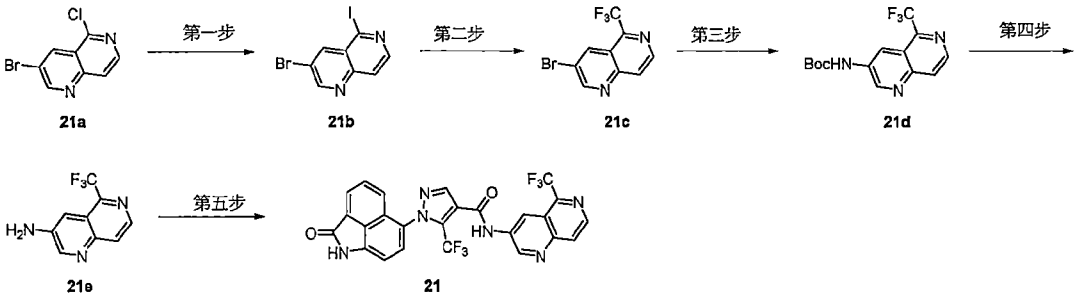
【0256】 依次參考實施例 1 第三步、實施例 16 第四步、實施例 14 第三步至第四步、實施例 1 第十一步的合成方法，藉由 7-溴-1,5-二氯異喹啉 **20c** (500 mg，1.81 mmol)反應得到 *N*-(5-氯-1-三氟甲基異喹啉-7-基)-1-(2-側氧-1,2-二氫苯并[*cd*]吲哚-6-基)-5-三氟甲基-1*H*-吡唑-4-甲醯胺 **20** (45 mg)，產率：4.3%。

MS m/z (ESI): 576 [M+1]

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ11.41 (s, 1H), 11.15 (s, 1H), 9.27 (d, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.16 (d, 1H), 7.95 – 7.89 (m, 1H), 7.82 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.64 – 7.53 (m, 2H), 7.13 (d, 1H).

【0257】 **實施例 21**

1-(2-羰基-1,2,2a1,5a-四氫苯并[*cd*]吲哚-6-基)-5-(三氟甲基)-*N*-(5-(三氟甲基)-4a,8a-二氫-1,6-二氮雜萘-3-基)-1H-吡唑-4-甲醯胺

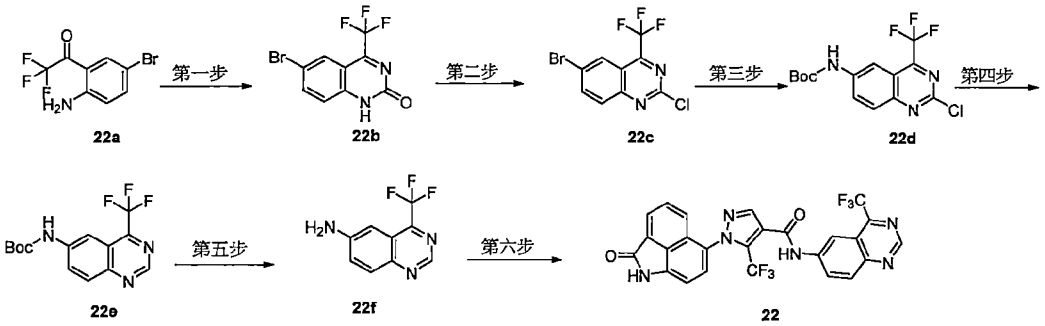


【0258】 依次參考實施例 1 第三步、實施例 16 第四步、實施例 14 第三步至第四步、實施例 1 第十一步的合成方法，藉由 3-溴-5-氯-1,6-萘啶 **21a** (1.00 g，4.11 mmol)反應得到 1-(2-羰基-1,2,2a1,5a-四氫苯并[*cd*]吲哚-6-基)-5-(三氟甲基)-*N*-(5-(三氟甲基)-4a,8a-二氫-1,6-二氮雜萘-3-基)-1H-吡唑-4-甲醯胺 **21** (101 mg)，產率：4.5%。

MS m/z (ESI): 547 [M+1].

【0259】 實施例 22

1-(2-羰基-1,2,2a1,5a-四氫苯并[*cd*]吲哚-6-基)-5-(三氟甲基)-*N*-(4-(三氟甲基)喹唑啉-6-基)-1H-吡唑-4-甲醯胺



【0260】 第一步

6-溴-4-(三氟甲基)喹唑啉-2(1H)-酮

冰浴下將 4-溴-2-三氟乙醯基苯胺 **22a** (1 g，3.73 mmol，採用公知的方法"專利 US20140107096"合成)與氰酸鉀(605 mg，7.46 mmol)溶解於 1 mL 醋酸與 10 mL 水的混合溶劑之中，室溫攪拌反應 16 小時。將反應液倒入 100 mL 水中，過濾取濾渣並乾燥。將濾渣溶於甲苯之中，加熱回流 4 小時並用分水器將反應液中的水除去。反應液旋乾後，用矽膠管柱色譜法以沖提劑體系 A 純化所得殘餘物，得到標題產物 6-溴-4-(三氟甲基)喹唑啉-2(1H)-酮 **22b** (566 mg)，產率：51.7%。

MS m/z (ESI): 293 [M+1]

【0261】 第二步

6-溴-2-氯-4-三氟甲基喹唑啉

將 6-溴-4-(三氟甲基)喹唑啉-2(1H)-酮 **22b** (566 mg，1.93 mmol)溶解於 10 mL 三氯氧磷中，在 105°C反應 16 小時。將反應液在無水的環境下減壓濃縮，用矽膠管柱色譜法以沖提劑體系 A 純化所得殘餘物，得到標題產物 6-溴-2-氯-4-(三氟甲基)喹唑啉 **22c** (573 mg)，產率：95.3%。

MS m/z (ESI): 311 [M+1]

【0262】 參考實施例 14 第三步的合成方法，藉由 6-溴-2-氯-4-(三氟甲基)喹唑啉 **22c** (573 mg，1.84 mmol)，得到 2-氯-4-三氟甲基-6-胺基甲酸第三丁酯 **22d** (321 mg)，產率 50.2%：。

MS m/z (ESI): 348 [M+1].

【0263】 第四步

4-三氟甲基喹唑啉-6-胺基甲酸第三丁酯

將 2-氯-4-三氟甲基-6-胺基甲酸第三丁酯 **22d** (321 mg，0.92 mmol)溶解於 10 mL 四氫呋喃中，氮氣保護下加入鈀碳(約 1 g，10%純度)在室溫下反應 1 小時。將反應液用矽藻土過濾，濾液減壓濃縮，用矽膠管柱色譜法以沖提劑體系 A 純化所得殘餘物得到標題產物 4-三氟甲基-6-胺基甲酸第三丁酯 **22e** (220 mg)，產率：76.1%。

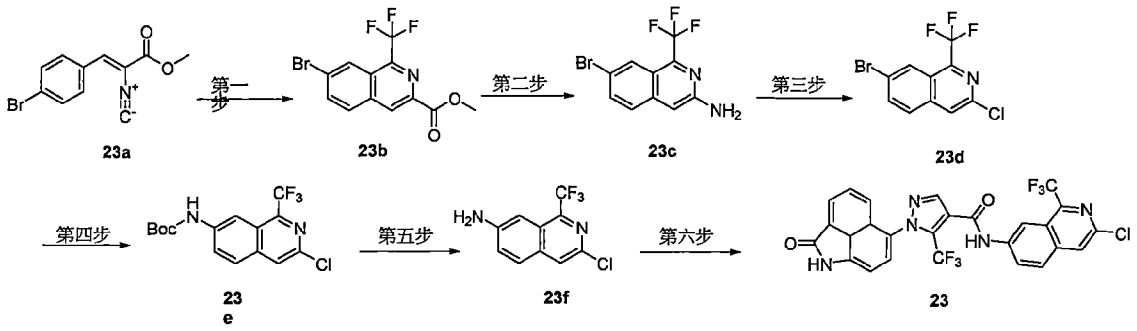
MS m/z (ESI): 314 [M+1].

【0264】 依次參考實施例 13 第四步、實施例 1 第十一步的合成方法，藉由 4-三氟甲基喹唑啉-6-胺基甲酸第三丁酯 **22e** (220 mg，0.70 mmol)，得到 1-(2-羰基-1,2,2a1,5a-四氫苯并[*cd*]吲哚-6-基)-5-(三氟甲基)-*N*-(4-(三氟甲基)喹唑啉-6-基)-1H-吡唑-4-甲醯胺 **22** (8.3 mg)，產率：2.2%。

MS m/z (ESI): 545 [M+1].

【0265】 **實施例 23**

N-(3-氯-1-(三氟甲基)異喹啉-7-基)-1-(2-羰基-1,2,2a1,5a-四氫苯并[cd]吲哚-6-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲醯胺



【0266】第一步

甲基 7-溴-1-(三氟甲基)異喹啉-3-羧酸酯

將甲基 (Z)-3-(4-溴苯基)-2-異氰基丙烯醯酸酯 **23a** (1 g，3.77 mmol，採用公知的方法"Wang, Hao; et al Chemical Communications (Cambridge, United Kingdom) (2014), 50(88), 13485-13488"合成)，S-(三氟甲基)二苯并噻吩嗡四氟硼酸鹽(1.92 g，5.66 mmol)，(4,4'-二第三丁基-2,2'-聯吡啶)雙[(2-吡啶基)苯基]銥(III)六氟磷酸鹽(36 mg, 0.04 mmol)與磷酸氫二鈉(0.8 g，5.66 mmol)溶解於 10 mL 乙醇之中，在室溫下經 13W 白色 LED 燈照射下反應 3 小時。將反應液減壓濃縮，用矽膠管柱色譜法以沖提劑體系 B 純化所得殘餘物得到標題產物 7-溴-3-(三氟甲基)異喹啉-1(2H)-酮 **23b** (463 mg)，產率：36.9%。

MS m/z (ESI): 334 [M+1]

【0267】參考實施例 16 第二步的合成方法，藉由甲基 7-溴-1-(三氟甲基)異喹啉-3-羧酸酯 **23b** (463 mg，1.39 mmol)得到 7-溴-1-(三氟甲基)異喹啉-3-胺 **23c** (238 mg)，產率：59.1%。

MS m/z (ESI): 291 [M+1].

【0268】第三步

7-溴-3-氯-1-(三氟甲基)異喹啉

冰浴下將 7-溴-1-(三氟甲基)異喹啉-3-胺 **23c** (238 mg，0.82 mmol)溶解於 3 mL 2 M 鹽酸之中，將亞硝酸鈉(67 mg，0.98 mmol)溶解於 2 mL 水中加入反應液中，在室溫下攪拌反應 1 小時。將氯化亞銅(162 mg，1.64 mmol)溶解於 2 mL 水中加入反應液中，在 65℃下加熱攪拌反應 1 小時。將反應液減壓濃縮，用矽膠管柱色譜法以沖提劑體系 B 純化所得殘餘物得到標題產物 7-溴-3-氯-1-(三氟甲基)異喹啉 **23d** (114 mg)，產率：36.9%。

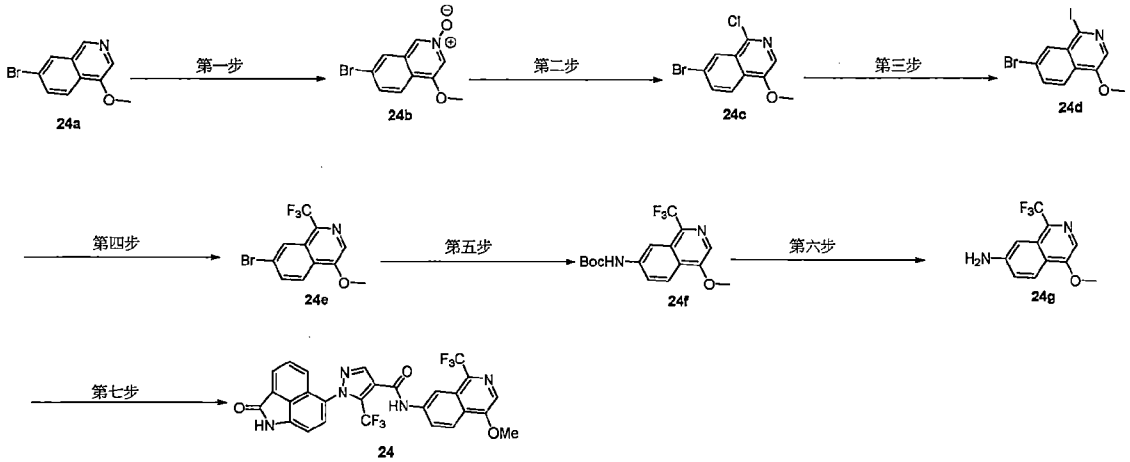
MS m/z (ESI): 310 [M+1]

【0269】依次參考實施例 13 第二步與第四步、實施例 1 第十一步的合成方法，藉由 7-溴-3-氯-1-(三氟甲基)異喹啉 **23d** (114 mg，0.37 mmol)，得到 *N*-(3-氯-1-(三氟甲基)異喹啉-7-基)-1-(2-羰基-1,2,2a1,5a-四氫苯并[cd]吲哚-6-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲醯胺 **23** (12 mg)，產率：5.6%。

MS m/z (ESI): 578 [M+1].

【0270】**實施例 24**

N-(4-甲氧基-1-三氟甲基異喹啉-7-基)-1-(2-側氧-1,2-二氫苯并[*cd*]吲哚-6-基)-5-三氟甲基-1*H*-吡唑-4-甲醯胺



【0271】第一步

7-溴-4-甲氧基異喹啉-*N*-氧化物

將 7-溴-4-甲氧基異喹啉 **24a** (1 g，4.20 mmol)溶解於 30 mL 二氯甲烷中。加入間氯過氧苯甲酸(860 mg，5 mmol)，室溫反應 2 小時。反應液用飽和碳酸鈉溶液洗(50 mL×2)和氯化鈉溶液(50 mL×2)洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮得粗產品，用矽膠管柱色譜法以沖提劑體系 A 純化所得殘餘物，得標題產物 7-溴-4-甲氧基異喹啉-*N*-氧化物 **24b** (900 mg)，產率：84.3%。

MS m/z (ESI): 254 [M+1]

【0272】 第二步

7-溴-1-氯-4-甲氧基異喹啉

將 7-溴-4-甲氧基異喹啉-*N*-氧化物 **24b** (900 mg，3.60 mmol)溶解於 10 mL 三氯氧磷中，100℃下反應 2 小時。反應液濃縮至乾，殘留物傾入 50 mL 冰水中。10 *N* 氫氧化鈉溶液調節 pH 至 7，過濾得粗產品，用矽膠管柱色譜法以沖提劑體系 A 純化所得殘餘物，得標題產物 7-溴-1-氯-4-甲氧基異喹啉 **24c** (650 mg)，產率：67.3%。

MS m/z (ESI): 272 [M+1]

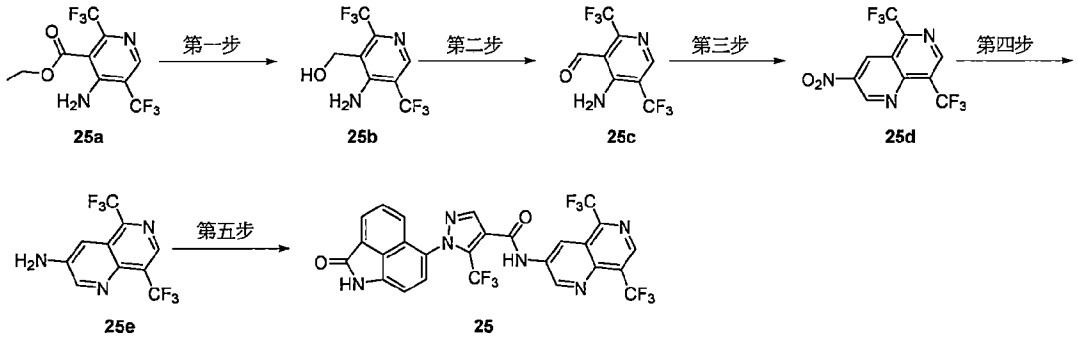
【0273】 依次參考實施例 1 第三步、實施例 16 第四步、實施例 14 第三步至第四步、實施例 1 第十一步的合成方法，藉由 7-溴-1-氯-4-甲氧基異喹啉 **24c** (500 mg，1.83 mmol)反應得到 *N*-(5-氯-1-三氟甲基異喹啉-7-基)-1-(2-側氧-1,2-二氫苯并[*cd*]吲哚-6-基)-5-三氟甲基-1*H*-吡唑-4-甲醯胺 **24** (55 mg)，產率：5.3%。

MS m/z (ESI): 572 [M+1]

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.11 (s, 1H), 10.87 (s, 1H), 9.27 (d, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.01 – 7.85 (m, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.52 – 7.33 (m, 2H), 7.03 (d, 1H) , 4.13 (s, 3H).

【0274】 實施例 **25**

N-(5,8-二(三氟甲基)-1,6-二氮雜萘-3-基)-1-(2-羰基-1,2,2*a*^{1},5*a*-四氫苯并[*cd*]吲哚-6-基)-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-甲醯胺



【0275】 第一步

(4-胺基-2,5-二(三氟甲基)吡啶-3-基)甲醇

將 4-胺基-2,5-二(三氟甲基)尼古丁酸乙酯 **25a** (1.00 g，3.31 mmol)溶解於 10 mL 四氫呋喃中，抽換氮氣三次，體系冰水浴冷卻至 0 ℃，向反應體系中滴加四氫鋁鋰的四氫呋喃溶液(6.62 mL，6.62 mmol)，反應體系在 0 ℃下攪拌反應 1 小時。加入 20%氫氧化鈉水溶液 0.5 mL 淬滅反應，將反應液過濾，濾液旋乾，濾渣用水(20 mL×2)洗滌，將濾渣濾液減壓濃縮，用矽膠管柱色譜法以沖提劑體系 A 純化所得殘餘物，得到標題產物(4-胺基-2,5-二(三氟甲基)吡啶-3-基)甲醇 **25b** (0.45 g)，產率：52.3%。

MS m/z (ESI): 261.1 [M+1]

【0276】 第二步

4-胺基-2,5-二(三氟甲基)尼古丁醛

將(4-胺基-2,5-二(三氟甲基)吡啶-3-基)甲醇 **25b** (0.45 g，1.73 mmol)溶解於 10 mL 二氯甲烷中，加入二氧化錳(1.50 g，17.30 mmol)，攪拌反應 2 小時。反應液過濾，濾液減壓濃縮，得到標題產物 4-胺基-2,5-二(三氟甲基)尼古丁醛 **25c** (0.33g)，產率：73.9%。

MS m/z (ESI): 259.2 [M+1]

【0277】 第三步

3-硝基-5,8-二(三氟甲基)-1,6-二氮雜萘

在反應瓶中加入 10 M 氫氧化鈉溶液(3.0 mL，30 mmol)，冰水浴冷卻至 0℃，滴加硝基甲烷(0.5 mL，9.25 mmol)，體系在 0℃下攪拌反應 15 分鐘，再在室溫下反應 20 分鐘，反應體系置於室溫水浴中，向體系中緩慢滴加硝基甲烷 (0.5 mL，9.25 mmol)，體系在室溫下攪拌反應 25 分鐘，倒入 50 mL 冰水中，加入 3 mL 濃鹽酸和 50 mL 乙醚，體系攪拌至冰塊融化，分液，無水硫酸鈉乾燥，過濾。將濾出物、25 mL 冰水和 5 mL 5 M 鹽酸混合，將 4-胺基-2,5-二(三氟甲基)尼古丁醛 **25c** (0.32 g，1.24 mmol)溶於乙醇 35 mL、30 mL 水和 1 mL 5 M 鹽酸的混合溶劑中，然後滴加至反應體系中，加完後反應升溫至 50 ℃並攪拌反應 16 小時。反應液減壓濃縮至 20 mL，用乙酸乙酯萃取(30 mL×3)，合併有機相，用飽和氯化鈉溶液洗滌(20 mL×1)，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，用矽膠管柱色譜法以沖提劑體系 A 純化所得殘餘物，得到標題產物 3-硝基-5,8-二(三氟甲基)-1,6-二氮雜萘 **25d** (0.18 g)，產率：46.7%。

MS m/z (ESI): 312.4 [M+1]

【0278】 第四步

5,8-二(三氟甲基)-1,6-二氮雜萘-3-胺

將 3-硝基-5,8-二(三氟甲基)-1,6-二氮雜萘 **25d** (0.18 g，0.58 mmol)，鐵粉(0.16 g，2.89 mmol)和氯化銨(0.15 g，2.89 mmol)溶解於 3 mL 乙醇、3 mL 四氫呋喃和 2 mL 水的混合溶劑中，80℃攪拌反應 2 小時。反應液過濾，濃縮，得到標題產物 5,8-二(三氟甲基)-1,6-二氮雜萘-3-胺 **25e** (110 mg)，產率：67.5%。

MS m/z (ESI): 282.1 [M+1]

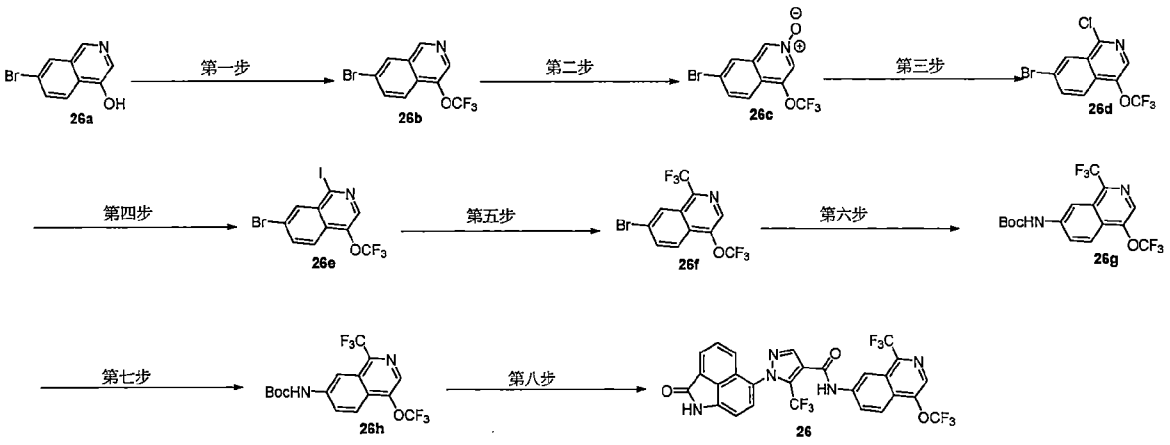
【0279】 參考實施例 1 第十一步的合成方法，藉由 5,8-二(三氟甲基)-1,6-二氮雜萘-3-胺 **25e** (60 mg，0.21 mmol)，得到 *N*-(5,8-二(三氟甲基)-1,6-二氮雜萘-3-基)-1-(2-羰基-1,2,2*a*^{1},5*a*-四氫苯并[*cd*]吲哚-6-基)-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-甲醯胺 **25** (36 mg)，產率：28.0%。

MS m/z (ESI): 613.1 [M+1]

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.28 (s, 1H), 11.12 (s, 1H), 9.47 (d, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.53 (s, 1H),8.47 (d, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.60 (d, 2H).

【0280】 **實施例 26**

N-(4-三氟甲氧基-1-三氟甲基異喹啉-7-基)-1-(2-側氧-1,2-二氫苯并[*cd*]吲哚-6-基)-5-三氟甲基-1*H*-吡唑-4-甲醯胺



【0281】 第一步

7-溴-4-三氟甲氧基異喹啉

將 7-溴-4-羥基異喹啉 **26a** (2 g，8.91 mmol)溶解於 20 mL *N*,*N*-二甲基甲醯胺中。加入氟化鉀(1.09 g，18.82 mmol)，碘化亞銅(3.97 g，20.89 mmol)和 1-三氟甲基-1,2-苯碘醯-3(1*H*)-酮(11.3 g，35.60 mmol)，90℃反應 16 小時。反應液冷卻至室溫，傾入 200 mL 水中。過濾，濾液用乙酸乙酯萃取(50 mL×3)，合併有機相，用飽和氯化鈉溶液洗滌(50 mL×2)，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮得粗產品，用矽膠管柱色譜法以沖提劑體系 A 純化所得殘餘物，得標題產物 7-溴-4-三氟甲氧基異喹啉 **26b** (1.20 g)，產率：46.2%。

MS m/z (ESI): 292 [M+1]

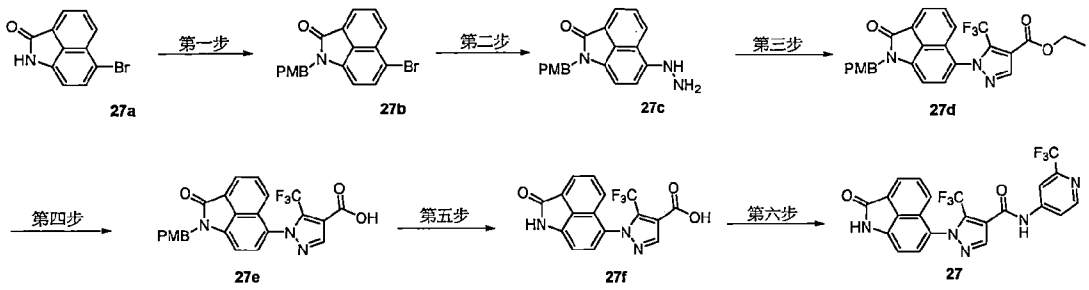
【0282】 依次參考實施例 24 第一步至第二步、實施例 1 第三步、實施例 16 第四步、實施例 14 第三步至第四步、實施例 1 第十一步的合成方法，藉由 7-溴-4-三氟甲氧基異喹啉 **26b** (1.20 g，4.11 mmol)，得到 *N*-(4-三氟甲氧基-1-三氟甲基異喹啉-7-基)-1-(2-側氧-1,2-二氫苯并[*cd*]吲哚-6-基)-5-三氟甲基-1*H*-吡唑-4-甲醯胺 **26** (45 mg)，產率：1.8%。

MS m/z (ESI): 626 [M+1]

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.31 (s, 1H), 11.17 (s, 1H), 9.47 (d, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.66 (d, 1H), 8.21 – 7.95 (m, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.52 – 7.33 (m, 2H), 7.03 (d, 1H).

【0283】 **實施例 27**

1-(2-羰基-1,2-二氫苯并[cd]吲哚-6-基)-5-(三氟甲基)-N-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1H-吡唑-4-甲醯胺



【0284】第一步

6-溴-1-(4-甲氧苄基)苯并[cd]吲哚-2(1H)-酮

將 6-溴苯并[cd]吲哚-2(1H)-酮(1 g，4.10 mmol)溶解於 20 ml 乙腈中，加入 4-甲氧苄基溴(1.22 g，6.15 mmol)與碳酸鉀(1.13 g, 8.2 mmol)，室溫下攪拌反應 16 小時。將反應液過濾，濾液減壓濃縮，用矽膠管柱色譜法以沖提劑體系 A 純化所得殘餘物得到標題產物 6-溴-1-(4-甲氧苄基)苯并[cd]吲哚-2(1H)-酮 **27b** (1.07 g)，產率：71.0%。

MS m/z (ESI): 368 [M+1].

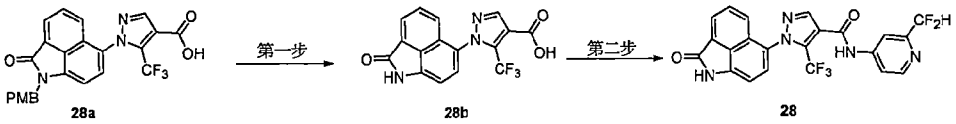
【0285】參考實施例 1 的第七步至第十一步的合成方法得到 1-(2-羰基-1,2-二氫苯并[cd]吲哚-6-基)-5-(三氟甲基)-N-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1H-吡唑-4-甲醯胺 **27** (20 mg)。

MS m/z (ESI): 492 [M+1]

1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.27 (s, 1H), 11.12 (s, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.99 (dd, 1H), 7.91 (dd, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.12 (d, 1H).

【0286】**實施例 28**

N-(2-(二氟甲基)吡啶-4-基)-1-(2-羰基-1,2-二氫苯并[cd]吲哚-6-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲醯胺

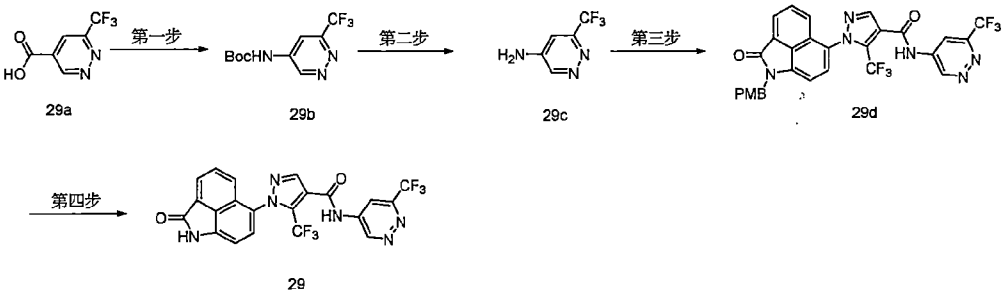


【0287】參考實施例 27 的第五步至第六步的合成方法由 1-(1-(4-甲氧苄基)-2-羰基-1,2-二氫苯并[cd]吲哚-6-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧酸 **28a**(50 mg，0.107 mmol)得到 N-(2-(二氟甲基)吡啶-4-基)-1-(2-羰基-1,2-二氫苯并[cd]吲哚-6-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲醯胺 **28** (5 mg)，產率：9.9%。

MS m/z (ESI): 474[M+1].

【0288】**實施例 29**

1-(2-羰基-1,2-二氫苯并[cd]吲哚-6-基)-5-(三氟甲基)-N-(6-(三氟甲基)噠嗪-4-基)-1H-吡唑-4-甲醯胺



【0289】第一步

6-(三氟甲基)噠嗪-4-胺基甲酸第三丁酯

將 6-(三氟甲基)噠嗪-4-甲酸 29a (200 mg，1.04 mmol，採用公知方法專利“US20200347052”得到) 溶解於 10 mL 第三丁醇中。加入疊氮磷酸二苯酯(573 mg，2.08 mmol)和三乙胺(210 mg，2.08 mmol)後在 100℃反應 2 小時。反應液冷卻至室溫，旋乾溶劑。加入 20 mL 並用乙酸乙酯萃取(20 mL×3)，合併有機相，用飽和氯化鈉溶液洗滌(10 mL×2)，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮得粗產品，用矽膠管柱色譜法以沖提劑體系 A 純化所得殘餘物，得標題 6-(三氟甲基)噠嗪-4-胺基甲酸第三丁酯 29b (40 mg)，產率：14.6%。

MS m/z (ESI): 264 [M+1]

【0290】第二步

6-(三氟甲基)噠嗪-4-胺

將 6-(三氟甲基)噠嗪-4-胺基甲酸第三丁酯 **29b** (40 mg，0.15 mmol) 溶解於 2 mL 乙醇和 1mL(4M)鹽酸中後在 20℃反應 2 小時。濃縮得標題產物 6-(三氟甲基)噠嗪-4-胺 **29c** (20 mg)，產率：80.7%。

MS m/z (ESI): 164 [M+1]

【0291】第三步

1-(1-(4-甲氧苄基)-2-羰基-1,2-二氫苯并[cd]吲哚-6-基)-5-(三氟甲基)-N-(6-(三氟甲基)噠嗪-4-基)-1H-吡唑-4-甲醯胺

將 6-(三氟甲基)噠嗪-4-胺 **29c** (20 mg，0.123 mmol) 和 1-(1-(4-甲氧苄基)-2-羰基-1,2-二氫苯并[cd]吲哚-6-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧酸(60 mg，0.13 mmol)溶解 10 mL 二氯甲烷中。加入三氯氧磷(60 mg，0.391 mmol)和吡啶(30 mg，0.379 mmol)後在 20℃反應 2 小時。反應液冷卻至室溫，旋乾溶劑。加入 20 mL 並用乙酸乙酯萃取(20 mL×3)，合併有機相，用飽和氯化鈉溶液洗滌(10 mL×2)，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮得粗產品，用矽膠管柱色譜法以沖提劑體系 A 純化所得殘餘物，得標題 1-(1-(4-甲氧苄基)-2-羰基-1,2-二氫苯并[cd]吲哚-6-基)-5-(三氟甲基)-N-(6-(三氟甲基)噠嗪-4-基)-1H-吡唑-4-甲醯胺 **29d** (4 mg)，產率：5.3%。

MS m/z (ESI): 613 [M+1]。

【0292】第四步

1-(2-羰基-1,2-二氫苯并[cd]吲哚-6-基)-5-(三氟甲基)-N-(6-(三氟甲基)噠嗪-4-基)-1H-吡唑-4-甲醯胺

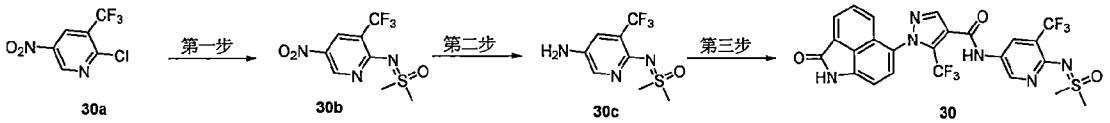
將 1-(1-(4-甲氧苄基)-2-羰基-1,2-二氫苯并[cd]吲哚-6-基)-5-(三氟甲基)-N-(6-(三氟甲基)噠嗪-4-基)-1H-吡唑-4-甲醯胺 **29d** (4 mg，0.0065 mmol)溶解 3 mL 三氟乙酸中後在 100℃反應 12 小時。反應液冷卻至室溫，旋乾溶劑。加入 20 mL 並用乙酸乙酯萃取(20 mL×3)，合併有機相，用飽和氯化鈉溶液洗滌(10 mL×2)，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮得粗產品，用矽膠管柱色譜法以沖提劑體系 A 純化所得殘餘物，得標題 1-(1-(4-甲氧苄基)-2-羰基-1,2-二氫苯并[cd]吲哚-6-基)-5-(三氟甲基)-N-(6-(三氟甲基)噠嗪-4-基)-1H-吡唑-4-甲醯胺 **29** (2 mg)，產率：62.2%。

MS m/z (ESI): 493 [M+1]

1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.27 (s, 1H), 11.12 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.99 (dd, 1H), 7.91 (dd, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.12 (d, 1H).

【0293】 **實施例 30**

N-(6-((二甲基(羰基)-6-硫烷亞基)胺基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1-(2-羰基-1,2-二氫苯并[cd]吲哚-6-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲醯胺



【0294】 第一步

二甲基((5-硝基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)亞胺基)-6-磺胺酮

將 2-氯-5-硝基-3-(三氟甲基)吡啶 30a (150 mg，0.66 mmol)，二甲基亞磺醯亞胺(67 mg，0.73 mmol)，三(二亞苄基丙酮)二鈀(60 mg, 0.06 mmol)，4,5-雙二苯

基膦-9,9-二甲基氧雜蒽(38 mg, 0.06 mmol)與碳酸銫(323 mg，0.99 mmol)溶解於 5 mL 四氫呋喃之中，在氮氣保護下，在 60℃ 下加熱反應 16 小時。將反應液減壓濃縮，用矽膠管柱色譜法以沖提劑體系 A 純化所得殘餘物得到標題產物 二甲基((5-硝基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)亞胺基)-6-磺胺酮 **30b** (100 mg)，產率：53.3%。

MS m/z (ESI): 284 [M+1]

【0295】 第二步

二甲基((5-胺基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)亞胺基)-6-磺胺酮

將二甲基((5-硝基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)亞胺基)-6-硫烷 **30b**(100 mg，0.35 mmol)，溶解於 5 mL 四氫呋喃之中，在氮氣保護下加入 5%鈀碳(375 mg)，氫氣環境在室溫下攪拌反應 1 小時。將反應液過濾，取濾液減壓濃縮得到標題產物二甲基((5-胺基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)亞胺基)-6-磺胺酮 **30c** (79 mg)，產率：88.9%。

MS m/z (ESI): 254 [M+1]

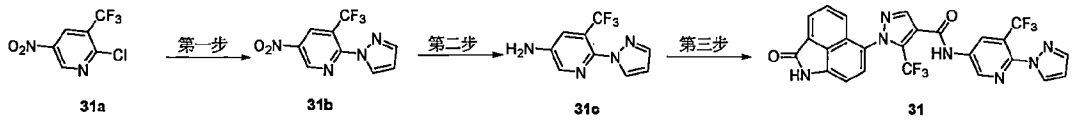
【0296】 參考實施例 **1** 第十一步的合成方法，藉由二甲基((5-胺基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)亞胺基)-6-磺胺酮 **30c**(38 mg，0.15 mmol)，得到 N-(6-((二甲基(羰基)-6-硫烷亞基)胺基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1-(2-羰基-1,2-二氫苯并[cd]吲哚-6-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲醯胺 **30**(27 mg)，產率：31.1%。

MS m/z (ESI): 583.1 [M+1]

1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.11 (s, 1H), 10.71 (s, 1H), 8.64 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.32 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.90 (dd, J = 8.3, 7.0 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 3.44 (s, 6H).

【0297】 實施例 31

N-(6-(1H-吡唑-1-基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1-(2-羰基-1,2-二氫苯并[cd]吲哚-6-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲醯胺



31a 31b 31c 31

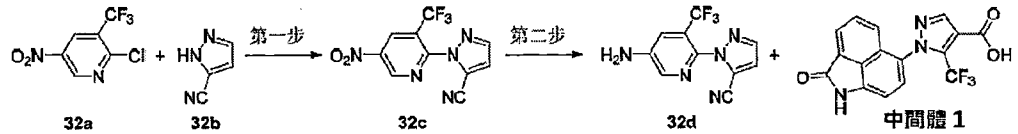
【0298】 依次參考實施例 30 第一步至第二步、實施例 **1** 第十一步的合成方法，藉由 2-氯-5-硝基-3-(三氟甲基)吡啶 **31a**(150 mg，0.66 mmol)反應得到 N-(6-(1H-吡唑-1-基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1-(2-羰基-1,2-二氫苯并[cd]吲哚-6-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲醯胺 **31** (27 mg)，產率：7.3%。

MS m/z (ESI): 558 [M+1].

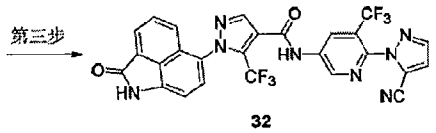
1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.64 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 11.26 (s, 1H), 8.72 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.45 (dt, J = 8.0, 1.1 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.96 (ddd, J = 9.0, 6.5, 1.6 Hz, 2H), 7.68 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 7.3, 5.8 Hz, 1H), 5.65 (d, J = 7.3 Hz, 1H).

【0299】 實施例 32

N-(6-(5-氰基-1*H*-吡唑-1-基)-(5-三氟甲基吡啶-3-基)-1-(2-側氧-1,2-二氫苯并[*cd*]吲哚-6-基)-5-三氟甲基-1*H*-吡唑-4-甲醯胺



32a 32b 32c 32d 中間體 1



32

【0300】 第一步

1-(5-硝基-3-三氟甲基吡啶-2-基)-5-氰基-1*H*-吡唑

將 2-氯-5-硝基 3-三氟甲基吡啶 **32a** (2.26 g，10 mmol)溶解於 25 mL 乙腈中，加入 5-氰基-1*H*-吡唑 **32b** (0.8 mL，11 mmol)和碳酸鉀(1.79 g，13 mmol)，40℃攪拌反應 12 小時。反應液減壓濃縮，用矽膠管柱色譜法以沖提劑體系 A (PE/EA=2:1)純化所得殘餘物，得到標題產物 1-(5-硝基-3-三氟甲基吡啶-2-基)-5-氰基-1*H*-吡唑 **32c** (1.15 g)，產率：40.6%。

MS m/z (ESI): 284 [M+1]

【0301】第二步

1-(5-胺基-3-三氟甲基吡啶-2-基)-5-氰基-1*H*-吡唑

將 1-(5-硝基-3-三氟甲基吡啶-2-基)-5-氰基-1*H*-吡唑 **32c** (1.15 g，4.06 mmol)分散於 18 mL 乙醇和 3 mL 水的混合溶劑中，加入鐵粉(1.36 g，24.36 mmol)和氯化銨(1.30 g，24.36 mmol)，80℃攪拌反應 1 小時。冷卻至室溫，反應液減壓濃縮，向所得殘餘物中加入 30 mL 乙酸乙酯充分溶解，過濾，濾出液減壓濃縮，得到標題產物 1-(5-胺基-3-三氟甲基吡啶-2-基)-5-氰基-1*H*-吡唑 **32d** 粗品(0.88 g)，產物不經純化直接進行下一步反應。

MS m/z (ESI): 254 [M+1]

【0302】第三步

N-(6-(5-氰基-1*H*-吡唑-1-基)-(5-三氟甲基吡啶-3-基)-1-(2-側氧-1,2-二氫苯并[*cd*]吲哚-6-基)-5-三氟甲基-1*H*-吡唑-4-甲醯胺

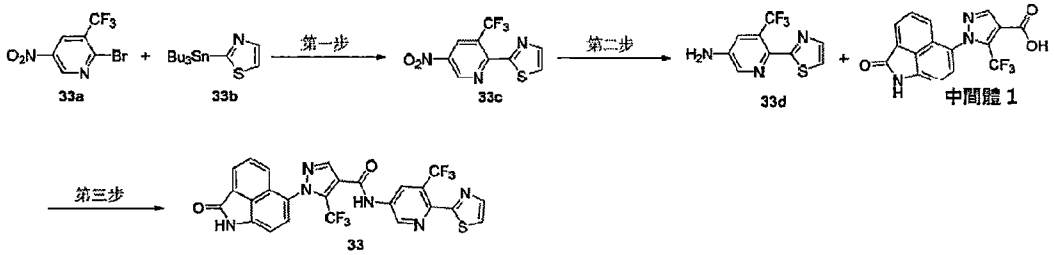
參考實施例 1 第十一步的合成方法，藉由粗品 1-(5-胺基-3-三氟甲基吡啶-2-基)-5-氰基-1*H*-吡唑 **32d** (40 mg，0.16 mmol)和中間體 **1** (56 mg，0.16 mmol)，得到標題產物 *N*-(6-(5-氰基-1*H*-吡唑-1-基)-(5-三氟甲基吡啶-3-基)-1-(2-側氧-1,2-二氫苯并[*cd*]吲哚-6-基)-5-三氟甲基-1*H*-吡唑-4-甲醯胺(10 mg)，產率：10.7%。

MS m/z (ESI): 583 [M+1]

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.44 (br. s, 1H), 11.14 (s, 1H), 9.16 (d, 1H), 8.88 (d, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.16 (d, 1H), 7.92 (t, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.61 (t, 1H), 7.32 (t, 1H), 7.13 (t, 1H).

【0303】 實施例 **33**

1-(2-側氧-1,2-1,2-二氫苯并[*cd*]吲哚-6-基)-*N*-(6-(噻唑-2-基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺



【0304】 第一步

2-(5-硝基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)噻唑

將 2-溴-5-硝基-3-(三氟甲基)吡啶 **33a**(1 g，3.70 mmol)和 2-(三正丁基甲錫烷基)噻唑 **33b**(1.87 g，4.99 mmol)溶解於 10 mL 甲苯中，加入四(三苯基膦)鈀(577 mg，0.50 mmol)，100℃攪拌反應 2 小時。將反應液過濾，濾液減壓濃縮，用矽膠管柱色譜法以沖提劑體系 A 純化所得殘餘物得到標題產物 2-(5-硝基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)噻唑 **33c**(510 mg)，產率：49.8%。

MS m/z(ESI): 276 [M+1].

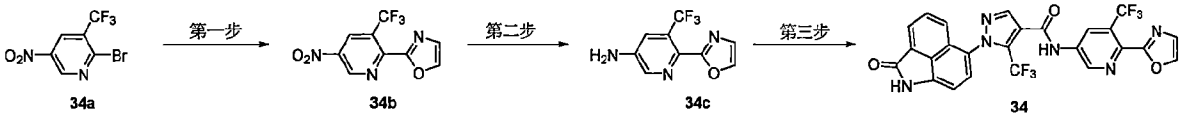
【0305】 參考實施例 **25** 的第四步和實施例 **1** 的第十一步的合成方法由 2-(5-硝基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)噻唑 **33c**(510 mg，1.85 mmol)得到 1-(2-側氧-1,2-1,2-二氫苯并[*cd*]吲哚-6-基)-*N*-(6-(噻唑-2-基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺 **33**(31 mg)，產率：2.9%。

MS m/z(ESI): 575 [M+1]

^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6)δ 11.31(s, 1H), 11.13(s, 1H), 9.21(d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.80(d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.55(s, 1H), 8.15(d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.07(d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.98(d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.94 – 7.86(m, 1H), 7.73(d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.61(d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.12(d, J = 7.5 Hz, 1H).

【0306】 **實施例 34**

N-(6-(噁唑-2-基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1-(2-羰基-1,2-二氫苯并[*cd*]吲哚-6-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺



【0307】 第一步

2-(5-硝基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)噁唑

將 2-溴-5-硝基-3-(三氟甲基)吡啶 **34a**(302 mg, 1.12 mmol)溶於 10 mL 甲苯中，加入三丁基(噁唑-2-基)錫烷(0.20 g, 0.56 mmol, 0.1 mL)和四三苯基膦鈀(64 mg, 0.056 mmol)，抽換氮氣三次，反應加熱至 110℃反應 15 小時。反應冷卻至室溫，濃縮。殘餘物加入水 10 mL，用乙酸乙酯(30 mL×3)萃取，合併有機相，用飽和氯化鈉水溶液洗滌(30 mL×1)，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮。用矽膠管柱色譜法以沖提劑體系 C 純化所得殘餘物得到標題產物 2-(5-硝基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)噁唑 **34b**(20 mg)，產率：13.8 %。

MS m/z (ESI): 260 [M+1]

【0308】 第二步

6-(噁唑-2-基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-胺

將 2-(5-硝基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)噁唑 **34b**(0.20 g, 0.77 mmol)溶於(5 mL)乙醇和(2 mL)水中，加入鐵粉(215 mg, 3.85 mmol)和氯化銨(199 mg, 3.85 mmol)抽換氮氣三次，反應加熱至 70℃反應 2 小時。反應液冷卻至室溫，過濾，濾餅用乙醇洗滌(10 mL×3)，濾液濃縮。殘餘物溶於(DCM/MeOH = 10/1，30 mL)，攪拌 1 小時，過濾，濃縮得到標題產物 6-(噁唑-2-基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-胺 **34c**(50 mg)，產率：28.3%。

MS m/z (ESI): 230 [M+1]

【0309】第三步

N-(6-(噁唑-2-基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1-(2-羰基-1,2-二氫苯并[*cd*]吲哚-6-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺

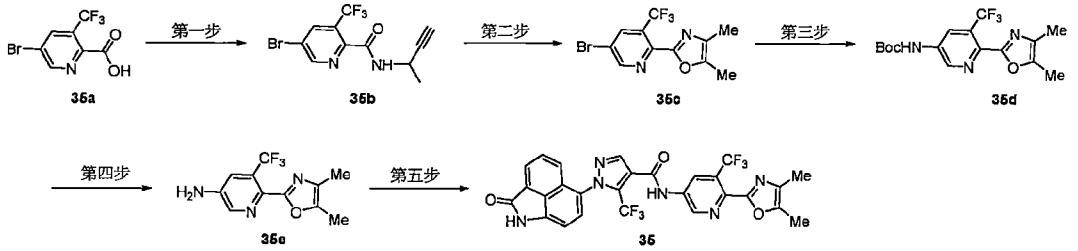
將 1-(2-羰基-1,2-二氫苯并[*cd*]吲哚-6-基)-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-羧酸(20 mg, 0.058 mmol)，6-(噁唑-2-基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-胺 **34c**(16 mg, 0.069 mmol)和 DMAP(3 mg, 0.024 mmol)溶於 5 mL 二氯甲烷中，抽換氮氣三次，冷卻至 0℃，加入吡啶(14 mg, 0.17 mmol)和三氯氧磷(26 mg, 0.17 mmol)，反應升溫至 25℃反應 2 小時。反應加入水淬滅，濃縮。用矽膠管柱色譜法以沖提劑體系 A 純化所得殘餘物，得到標題產物 *N*-(6-(噁唑-2-基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1-(2-羰基-1,2-二氫苯并[*cd*]吲哚-6-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺 **34**(1.8 mg)，產率：5.2%。

MS m/z (ESI): 559 [M+1]

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 11.34 (s, 1H), 11.13 (s, 1H), 9.27 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.81 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.15 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.92 (dd, *J* = 8.3, 7.0 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.12 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H).

【0310】 實施例 35

N-(6-(4,5-二甲基噁唑-2-基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1-(2-羰基-1,2-二氫苯并[*cd*]吲哚-6-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺



【0311】 第一步

5-溴-*N*-(丁-3-炔-2-基)-3-(三氟甲基)甲基吡啶醯胺

將 5-溴-3-(三氟甲基)吡啶-2-羧酸 **35a**(0.60 g, 2.22 mmol)，HATU(1.68 g, 4.44 mmol)，丁-3-炔-2-胺(307 mg, 4.44 mmol)溶於 10 mL 乙腈中，抽換氮氣三次，加入三乙胺(675 mg, 6.67 mmol, 0.93 mL)，反應在 25℃反應 1 小時。反應加入水淬滅，用乙酸乙酯(50 mL×3)萃取，合併有機相，用飽和氯化鈉水溶液洗滌(30 mL×1)，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮。用矽膠管柱色譜法以沖提劑體系 A 純化所得殘餘物，得到標題產物 5-溴-*N*-(丁-3-炔-2-基)-3-(三氟甲基)甲基吡啶醯胺 **35b** (0.65 g)，產率：91.1%。

MS m/z (ESI): 322 [M+1]

【0312】 第二步

2-(5-溴-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-4,5-二甲基噁唑

向微波反應管中加入 5-溴-*N*-(丁-3-炔-2-基)-3-(三氟甲基)甲基吡啶醯胺 **35b**(0.65 g, 2.02 mmol)，乙腈(5 mL)和三乙胺(205 mg, 2.02 mmol)，通入氮氣 3 分鐘，再快速加入三氯化金(184 mg, 0.61 mmol)，封好。反應在微波反應器中 80℃反應 4 小時。反應加入水淬滅，用乙酸乙酯(50 mL×3)萃取，合併有機相，用飽

和氯化鈉水溶液洗滌(30 mL×1)，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮。殘餘物用矽膠管柱色譜法以沖提劑體系 C 純化所得殘餘物，得到標題產物 2-(5-溴-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-4,5-二甲基噁唑 **35c**(0.32 g)，產率：49.2%。

MS m/z (ESI): 322 [M+1]

【0313】 第三步

(6-(4,5-二甲基惡唑-2-基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)胺基甲酸丁酯

將 2-(5-溴-3-(三氟甲基)吡啶-2-基)-4,5-二甲基噁 **35c**(0.32 g, 1.00 mmol)和 5-雙二苯基膦-9,9-二甲基氧雜蒽(58 mg, 0.10 mmol)溶於 1，4-二噁烷 10 mL，抽換氮氣三次，加入(二亞苄基丙酮)鈀(57 mg, 0.10 mmol)，反應升溫至 100℃反應 2 小時。體系降至室溫，通大氣淬滅反應，反應液過濾，濃縮旋乾。殘餘物用矽膠管柱色譜法以沖提劑體系 C 純化所得殘餘物，得到標題產物(6-(4,5-二甲基噁唑-2-基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)胺基甲酸丁酯 **35d**(0.14 g)，產率：39.3%。

MS m/z (ESI): 358 [M+1]

【0314】 第四步

6-(4,5-二甲基噁唑-2-基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-胺

將(6-(4,5-二甲基惡唑-2-基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)胺基甲酸丁酯 **35d** (130 mg, 0.36 mmol) 溶於 5 mL 4 M 氯化氫的 1,4-二噁烷溶液中，反應體系在 25°C 反應 1 小時。將反應液濃縮得到標題產物 6-(4,5-二甲基噁唑-2-基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-胺 **35e**(80 mg)，產率：85.1%。

MS m/z (ESI):258 [M+1]

【0315】 第五步

N-(6-(4,5-二甲基噁唑-2-基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1-(2-羰基-1,2-二氫苯并[*cd*]吲哚-6-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺

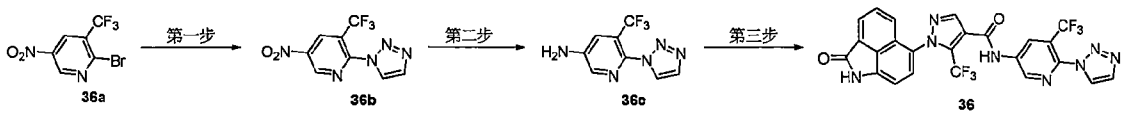
參考實施例 **1** 的第十一步的合成方法，藉由中間體 **1**(35 mg，0.10 mmol)和 6-(4,5-二甲基噁唑-2-基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-胺 **35e**(52 mg，0.20 mmol，採用公知的方法"專利 US20180170909A1"合成得到)，得到標題產物 *N*-(6-(4,5-二甲基噁唑-2-基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1-(2-羰基-1,2-二氫苯并[*cd*]吲哚-6-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺 **35**(24 mg)，產率 40.1%。

MS m/z (ESI): 587 [M+1]

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 11.29 (s, 1H), 11.12 (s, 1H), 9.23 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.77 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.15 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.91 (dd, *J* = 8.3, 7.0 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.14 (s, 3H).

【0316】 **實施例 36**

N-(6-(1*H*-1,2,3-三唑-1-基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1-(2-羰基-1,2-二氫苯并[*cd*]吲哚-6-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺



【0317】 第一步

5-硝基-2-(1*H*-1,2,3-三唑-1-基)-3-(三氟甲基)吡啶

將向單口瓶中加入 2-溴-3-三氟甲基-5-硝基-吡啶 **36a**(1.40 g, 5.18 mmol)和碳酸鉀(1.43 g, 10.36 mmol)溶於 10 mL 乙腈中，再加入 1,2,3-三唑(537 mg, 7.77 mmol)，體系抽換氮氣三次，反應加熱至 40℃攪拌反應 2 小時。冷卻至室溫，過濾，濃縮，殘餘物用矽膠管柱色譜法以沖提劑體系 C 純化所得殘餘物，得到標

題產物 5-硝基-2-(1*H*-1,2,3-三唑-1-基)-3-(三氟甲基)吡啶 **36b**(0.50 g)，產率：42.7%。

MS m/z (ESI): 226 [M+1]

【0318】第二步

6-(1*H*-1,2,3-三唑-1-基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-胺

將 5-硝基-2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)-3-(三氟甲基)吡啶 **36b**(0.25 g, 1.11 mmol)，還原鐵粉 (309 mg, 5.54 mmol)，氯化銨(285 mg, 5.54 mmol)溶於乙醇 10 mL 和水 5 mL，抽換氮氣三次，反應加熱至 70℃反應 1 小時。反應液冷卻至室溫，過濾，濾餅用乙醇 (10 mL×3)，濃縮。殘渣溶於(DCM/MeOH = 10/1 30 mL)，攪拌 1 小時，過濾，濃縮得到標題產物 6-(1*H*-1,2,3-三唑-1-基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-胺 **36c**(150 mg) 產率：69.4%。

MS m/z (ESI): 196 [M+1]

【0319】第三步

N-(6-(1*H*-1,2,3-三唑-1-基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1-(2-羰基-1,2-二氫苯并[*cd*]吲哚-6-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺

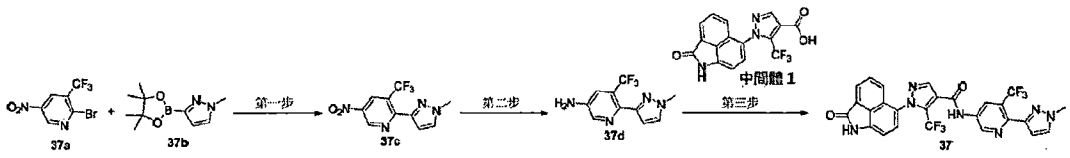
參考實施例 **1** 的第十一步的合成方法，藉由中間體 **1**(80 mg，0.23 mmol)和 6-(1*H*-1,2,3-三唑-1-基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-胺 **36c**(64 mg，0.27 mmol，採用公知的方法“專利 US20180170909A1”合成得到)，得到標題產物 6-(1*H*-1,2,3-三唑-1-基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1-(2-羰基-1,2-二氫苯并[*cd*]吲哚-6-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺 **36**(21 mg)，產率：16.4%。

MS m/z (ESI): 559 [M+1]

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 11.40 (s, 1H), 11.12 (s, 1H), 9.20 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.90 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.68 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.15 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 8.02 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.92 (dd, *J* = 8.3, 7.0 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H).

【0320】 實施例 **37**

N-(6-(1-甲基-1*H*-吡唑-3-基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1-(2-側氧-1,2-二氫苯并[*cd*]吲哚-6-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺



【0321】 第一步

2-(1-甲基-1*H*-吡唑-3-基)-5-硝基-3-(三氟甲基)吡啶

將 2-溴-5-硝基-3-(三氟甲基)吡啶 **37a**(1 g，3.70 mmol)和 1-甲基-1*H*-吡唑-5-硼酸頻哪醇酯 **37b**(1.04 g，5 mmol)溶解於 10 mL 甲苯和 2 mL 水中，加入四(三苯基膦)鈀(577 mg，0.50 mmol)和碳酸鉀(1.38 g，10 mmol)，100℃攪拌反應 1 小時。將反應液過濾，濾液減壓濃縮，用矽膠管柱色譜法以沖提劑體系 A 純化所得殘餘物得到標題產物 2-(1-甲基-1*H*-吡唑-3-基)-5-硝基-3-(三氟甲基)吡啶 **37c**(620 mg)，產率：61.1%。

MS m/z(ESI): 273 [M+1].

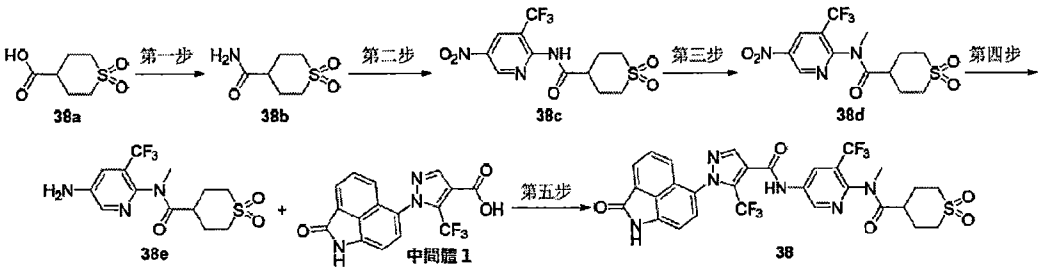
【0322】 參考實施例 25 的第四步和實施例 1 的第十一步的合成方法由 2-(1-甲基-1*H*-吡唑-3-基)-5-硝基-3-(三氟甲基)吡啶 **37c**(620 mg，2.27 mmol)得到 *N*-(6-(1-甲基-1*H*-吡唑-3-基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1-(2-側氧-1,2-二氫苯并[*cd*]吲哚-6-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺 **37**(30 mg)，產率：2.3%。

MS m/z(ESI): 572 [M+1]

^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6)δ 11.13(d, J = 5.1 Hz, 2H), 9.15(d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.68(d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.54(s, 1H), 8.15(d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.91(dd, J = 8.2, 7.1 Hz, 1H), 7.79(d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.72(d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.61(d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.12(d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.65(d, J = 2.2 Hz, 1H), 3.92(s, 3H).

【0323】 **實施例 38**

N-(6-*N*-甲基-1,1-二氧化四氫-2*H*-噻喃-4-甲醯胺基)-5-(三氟甲基吡啶-3-基)-1-(2-側氧-1,2-二氫苯并[*cd*]吲哚-6-基)-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-甲醯胺



【0324】 第一步

四氫-2*H*-噻喃-4-甲醯胺 1,1-二氧化物

將四氫-2*H*-噻喃-4-甲酸 1,1-二氧化物 **38a** (1.59 g，8.92 mmol)溶解於 25 mL 二氯甲烷中，加入 0.1 mL *N*,*N*-二甲基甲醯胺和草醯氯(4.5 mL，53.53 mmol)，室溫攪拌反應 0.5 小時。反應液減壓濃縮，向所得殘餘物中加入 5 mL 氨水，過濾，濾出物用水洗滌兩次(5 mL×2)，乾燥，得到標題產物四氫-2*H*-噻喃-4-甲醯胺 1,1-二氧化物 **38b** (900 mg)，產率：56.9%。

MS m/z (ESI): 178 [M+1]

【0325】 第二步

N-(5-硝基-3-三氟甲基吡啶-2-基)-四氫-2*H*-噻喃-4-甲醯胺 1,1-二氧化物

將氫化鈉(320 mg，13.33 mmol)分散於 15 mL *N*,*N*-二甲基甲醯胺中，加入四氫-2*H*-噻喃-4-甲醯胺 1,1-二氧化物 **38b** (704 mg，3.97 mmol)，0℃攪拌反應 1 小時後，加入 2-氯-5-硝基-3-三氟甲基吡啶(900 mg，3.97 mmol)，室溫攪拌反應 12 小時。向反應液中加入 5 mL 飽和氯化銨溶液，用乙酸乙酯萃取(10 mL×3)，合併有機相，用飽和氯化鈉水溶液洗滌(25 mL×2)，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，用矽膠管柱色譜法以沖提劑體系 A 純化所得殘餘物，得到標題產物 *N*-(5-硝基-3-三氟甲基吡啶-2-基)-四氫-2*H*-噻喃-4-甲醯胺 1,1-二氧化物 **38c** (219 mg)，產率：15.0%。

MS m/z (ESI): 368 [M+1]

【0326】 第三步

N-甲基-*N*-(5-硝基-3-三氟甲基吡啶-2-基)-四氫-2*H*-噻喃-4-甲醯胺 1,1-二氧化物

將 *N*-(5-硝基-3-三氟甲基吡啶-2-基)-四氫-2*H*-噻喃-4-甲醯胺 1,1-二氧化物 **38c** (219 mg，0.60 mmol)溶解於 5 mL *N*,*N*-二甲基甲醯胺中，加入碳酸鉀(248 mg，1.80 mmol)和碘甲烷(256 mg，1.80 mmol)，室溫攪拌反應 3 小時。向反應液中加入 5 mL 飽和氯化銨溶液，用乙酸乙酯萃取(10 mL×3)，合併有機相，用飽和氯化鈉水溶液洗滌(25 mL×2)，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，用矽膠管柱色譜法以沖提劑體系 A 純化所得殘餘物，得到標題產物 *N*-甲基-*N*-(5-硝基-3-三氟甲基吡啶-2-基)-四氫-2*H*-噻喃-4-甲醯胺 1,1-二氧化物 **38d** (66 mg)，產率：29.0%。

MS m/z (ESI): 382 [M+1]

【0327】 第四步至第五步

N-(6-*N*-甲基-1,1-二氧化四氫-2*H*-噻喃-4-甲醯胺基)-5-(三氟甲基吡啶-3-基)-1-(2-側氧-1,2-二氫苯并[*cd*]吲哚-6-基)-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-甲醯胺

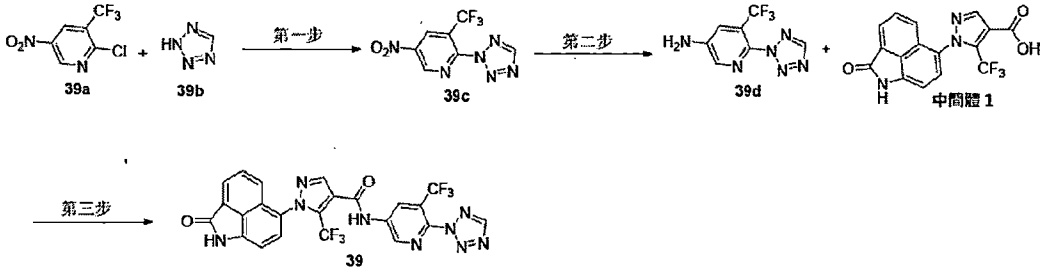
依次參考實施例 **32** 第二步、實施例 **1** 第十一步的合成方法，藉由 *N*-甲基-*N*-(5-硝基-3-三氟甲基吡啶-2-基)-四氫-2*H*-噻喃-4-甲醯胺 1,1-二氧化物 **38d** (66 mg，0.17 mmol)，得到標題產物 *N*-(6-*N*-甲基-1,1-二氧化四氫-2*H*-噻喃-4-甲醯胺基)-5-(三氟甲基吡啶-3-基)-1-(2-側氧-1,2-二氫苯并[*cd*]吲哚-6-基)-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-甲醯胺 **38** (20 mg)，產率：17.0%。

MS m/z (ESI): 681 [M+1]

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.47-11.02 (br. s, 1H), 11.13 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.86 (d, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.16 (d, 1H), 7.92 (t, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.12 (t, 1H), 3.08 (s, 3H), 3.05-2.87 (m, 3H), 2.40-1.73 (m, 6H).

【0328】 **實施例 39**

N-(6-(2*H*-四氮唑-2-基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1-(2-側氧-1,2-1,2-二氫苯并[*cd*]吲哚-6-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺



【0329】 第一步

5-硝基-2-(2*H*-四氮唑-2-基)-3-(三氟甲基)吡啶

將 2-氯-5-硝基-3-(三氟甲基)吡啶 **39a**(1 g，4.42 mmol)和四氮唑(350 mg，5 mmol)溶解於 20 mL 乙腈中，加入三乙胺(1 g，10 mmol)，室溫下攪拌反應 16 小時。將反應液過濾，濾液減壓濃縮，用矽膠管柱色譜法以沖提劑體系 A 純化所

得殘餘物得到標題產物 5-硝基-2-(2*H*-四氮唑-2-基)-3-(三氟甲基)吡啶 **39b**(420 mg)，產率：36.0%。

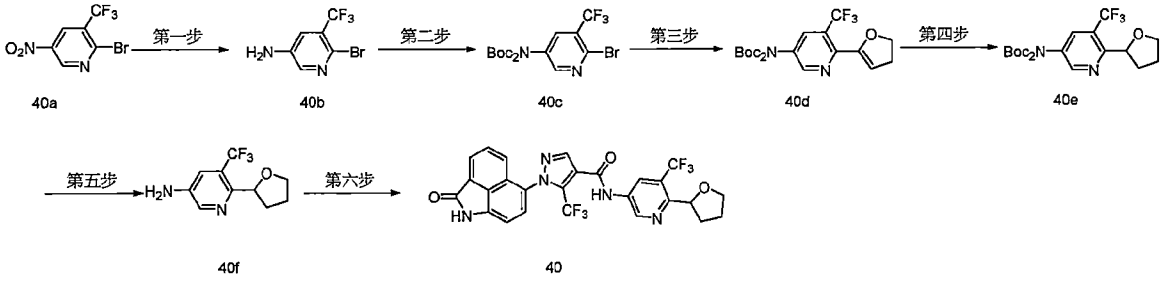
MS m/z(ESI): 261 [M+1].

【0330】 參考實施例 25 的第四步和實施例 1 的第十一步的合成方法由 5-硝基-2-(2*H*-四氮唑-2-基)-3-(三氟甲基)吡啶 **39b**(420 mg，1.62 mmol)得到得到 *N*-(6-(2*H*-四氮唑-2-基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1-(2-側氧-1,2-1,2-二氫苯并[*cd*]吲哚-6-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺 **39**(20 mg)，產率：2.3%。

MS m/z(ESI): 560 [M+1]

【0331】 **實施例 40**

1-(2-羰基-1,2-二氫苯并[cd]吲哚-6-基)-N-(6-(四氫呋喃-2-基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲醯胺



【0332】 第一步

6-溴-5-(三氟甲基)吡啶-3-胺

將 2-溴-5-硝基-3-(三氟甲基)吡啶 **40a** (2 g，7.38 mmol)溶解於 20 mL 乙醇和 5ml 水中。加入氯化銨(1 g，18.7 mmol)和還原鐵粉(1 g，17.9 mmol)後在 80℃反應 2 小時。反應液冷卻至室溫，傾入 50 mL 水中。過濾，濾液用乙酸乙酯萃取(50 mL×3)，合併有機相，用飽和氯化鈉溶液洗滌(50 mL×2)，無水硫酸鈉乾燥，

過濾，濃縮得粗產品，用矽膠管柱色譜法以沖提劑體系 A 純化所得殘餘物，得標題產物 6-溴-5-(三氟甲基)吡啶-3-胺 **40b** (1.4 g)，產率：78.7%。

MS m/z (ESI): 242 [M+1]

【0333】 第二步

N-[6-溴-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-N-第三丁氧基羰基-胺基甲酸第三丁酯

將 6-溴-5-(三氟甲基)吡啶-3-胺 **40b** (1.4 g，5.8 mmol) ，二碳酸二第三丁酯(3 g，13.7 mmol)溶解於 20 ml 二氯甲烷中。加入三乙胺(2 g，19.7 mmol)和 4-二甲胺基吡啶(100 mg，0.82 mmol)後在 20℃反應 12 小時。反應液冷卻至室溫，傾入 200 mL 水中。過濾，濾液用乙酸乙酯萃取(50 mL×3)，合併有機相，用飽和氯化鈉溶液洗滌(50 mL×2)，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮得粗產品，用矽膠管柱色譜法以沖提劑體系 A 純化所得殘餘物，得標題產物 N-[6-溴-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-N-第三丁氧基羰基-胺基甲酸第三丁酯 **40c** (2.4 g)，產率：93.6%。

MS m/z (ESI): 442 [M+1]

【0334】 第三步

N-第三丁氧基羰基-N-[6-(2,3-二氫呋喃-5-基)-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]胺基甲酸第三丁酯

將 N-[6-溴-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-N-第三丁氧基羰基-胺基甲酸第三丁酯 **40c** (2.4 0 g，5.40 mmol)，碳酸鉀(1.5 g，10.8 mmol) ，醋酸鈀 (122 mg，0.54 mmol)，2,3-二氫呋喃 (760 mg，10.8 mmol) 溶解於 15 mL N,N-二甲基甲醯胺中。在加入三苯基膦(283 mg，1.08mmol) 在 110℃反應 2 小時。反應液冷卻至室溫，加人 20 mL 水。過濾，濾液用乙酸乙酯萃取(20 mL×3)，合併有機相，用飽和氯化鈉溶液洗滌(10 mL×2)，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮得粗產品，用矽膠管柱色譜法以

沖提劑體系 A 純化所得殘餘物，得標題產物 N-第三丁氧基羰基-N-[6-(2,3-二氫呋喃-5-基)-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]胺基甲酸第三丁酯 **40d** (200 mg)，產率：8.5%。

MS m/z (ESI): 431 [M+1].

【0335】 第四步

N-第三丁氧基羰基-N-[6-四氫呋喃-2-基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]胺基甲酸第三丁酯

【0336】 將 N-第三丁氧基羰基-N-[6-(2,3-二氫呋喃-5-基)-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]胺基甲酸第三丁酯 **40d** (200 mg，0.47 mmol) 溶解於 10 mL 四氫呋喃中。加入 Pd/C(200 mg)在氫氣(15psi)氛圍中 20℃反應 12 小時。反應液冷卻至室溫，過濾，濃縮得粗產品，用矽膠管柱色譜法以沖提劑體系 A 純化所得殘餘物，得標題 N-第三丁氧基羰基-N-[6-四氫呋喃-2-基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]胺基甲酸第三丁酯 **40e** (60 mg)，產率：29.8%。

MS m/z (ESI): 433 [M+1].

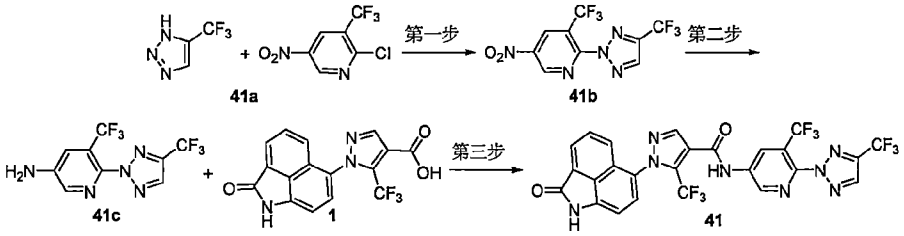
【0337】 參考實施例 29 的第五步和第六步的合成方法由 N-第三丁氧基羰基-N-[6-四氫呋喃-2-基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]胺基甲酸第三丁酯 **40e**(60 mg，0.139mmol)得到 1-(2-羰基-1,2-二氫苯并[cd]吲哚-6-基)-N-(6-(四氫呋喃-2-基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲醯胺 **40**(10mg)，產率：12.8%。

MS m/z (ESI): 562[M+1].

1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.09 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.62 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.15 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.87 (dd, J = 8.3, 7.0 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 7.9, 6.3 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.38 – 5.23 (m, 1H), 4.20 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 3.97 (td, J = 7.6, 5.5 Hz, 1H), 2.32 (td, J = 7.5, 4.0 Hz, 1H), 2.26 – 1.96 (m, 3H).

【0338】 實施例 41

1-(2-側氧-1,2-二氫苯并[*cd*]吲哚-6-基)-5-三氟甲基-*N*-(5-三氟甲基-6-(4-三氟甲基-2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺



【0339】 第一步至第三步

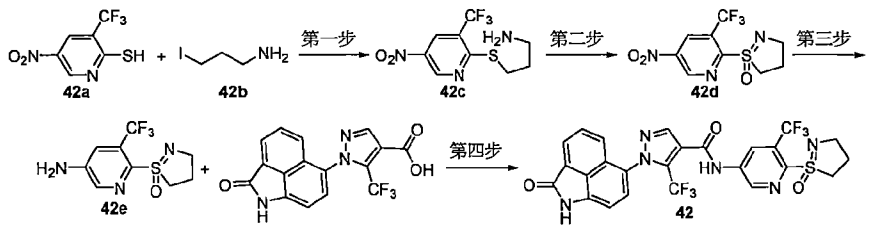
1-(2-氧化-1,2-二氫苯并[*cd*]吲哚-6-基)-5-三氟甲基-*N*-(5-三氟甲基-6-(4-三氟甲基-2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺

依次參考實施例 **32** 第一步至第二步、實施例 **1** 第十一步的合成方法，藉由5-三氟甲基-1*H*-1,2,3-三唑(137 mg，1 mmol，採用公知的方法“專利US2020/102311A1”製備而得)和 2-氯-5-硝基-3-三氟甲基吡啶(230 mg，1 mmol)，得到標題產物 1-(2-側氧-1,2-二氫苯并[*cd*]吲哚-6-基)-5-三氟甲基-*N*-(5-三氟甲基-6-(4-三氟甲基-2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺(11 mg)，產率：1.8%。

MS m/z (ESI): 627 [M+1]

【0340】 實施例 42

N-(6-(1-氧化-4,5-二氫-3H-1λ^6-異噻唑-1-基)-5-三氟甲基吡啶-3-基)-1-(2-側氧-1,2-二氫苯并[*cd*]吲哚-6-基)-5-三氟甲基-1*H*-吡唑-4-甲醯胺



【0341】第一步

3-((5-硝基-3-三氟甲基吡啶-2-基)硫)-1-丙胺

將 5-硝基-3-三氟甲基吡啶-2-硫酚 **42a** (2.24 g，10 mmol)溶解於 25 mL 乙腈中，加入碳酸鉀(1.52 g，11.02 mmol)和 3-碘-1-丙胺 **42b** (2.41 g，12.11 mmol，採用公知的方法"*Chemistry - A European Journal*, 2021, 27(63), 15716-15721"製備而得)，室溫攪拌反應 12 小時。過濾，濾液減壓濃縮，用矽膠管柱色譜法以沖提劑體系 A 純化所得殘餘物，得到標題產物 3-((5-硝基-3-三氟甲基吡啶-2-基)硫)-1-丙胺 **42c** (1.81 g)，產率：64.3%。

MS m/z (ESI): 282 [M+1]

【0342】第二步

1-(5-硝基-3-三氟甲基吡啶-2-基)-1-側氧-3*H*-4,5-二氫異噻唑

將 3-((5-硝基-3-三氟甲基吡啶-2-基)硫)-1-丙胺 **42c**(1.81g，6.44 mmol)溶解於 25 mL 甲醇中，加入甲酸銨(1.22 g，19.30 mmol)和醋酸碘苯(6.21 g，19.30 mmol)，室溫攪拌反應 12 小時。反應液減壓濃縮，用矽膠管柱色譜法以沖提劑體系 A 純化所得殘餘物，得到標題產物 1-(5-硝基-3-三氟甲基吡啶-2-基)-1-側氧-3*H*-4,5-二氫異噻唑 **42d** (0.45 g)，產率：23.7%。

MS m/z (ESI): 296 [M+1]

【0343】第三步至第四步

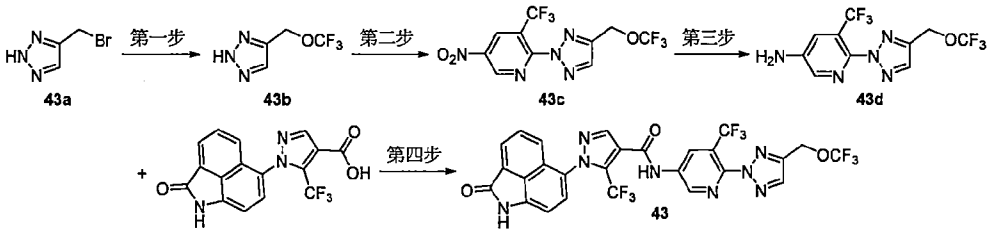
依次參考實施例**32**第二步、實施例**1**第十一步的合成方法，藉由1-(5-硝基-3-三氟甲基吡啶-2-基)-1-側氧-3*H*-4,5-二氫異噻唑**42d** (0.15 g，0.51 mmol)，得到標題產物*N*-(6-(1-氧化-4,5-二氫-3H-1λ^6-異噻唑-1-基)-5-三氟甲基吡啶-3-基)-1-(2-側

氧-1,2-二氫苯并[*cd*]吲哚-6-基)-5-三氟甲基-1*H*-吡唑-4-甲醯胺**42** (31 mg)，產率：10.0%。

MS m/z (ESI): 595 [M+1]

【0344】 實施例 **43**

1-(2-側氧-1,2-二氫苯并[*cd*]吲哚-6-基)- *N*-(6-(4-三氟甲氧基甲基-2*H*-1,2,3-三唑-2-基)-5-三氟甲基吡啶-3-基)- 5-三氟甲基-1*H*-吡唑-4-甲醯胺



【0345】 第一步

4-三氟甲氧基甲基-2*H*-1,2,3-三唑

將 4-溴甲基-2*H*-1,2,3-三唑 **43a**(1.62g，10mmol，採用公知的方法"*Tetrahedron*, 2005, 61(21), 4983-4987"製備而得)溶解於 25 mL 乙腈中，加入三氟甲磺酸三氟甲酯(4.4 g，20 mmol)和三氟甲磺酸銀(5.14 g，20 mmol)，室溫攪拌反應 12 小時。過濾，反應液減壓濃縮，得到粗品標題產物 4-三氟甲氧基甲基-2*H*-1,2,3-三唑 **43b** (1.81 g)，產物不經純化直接投入下一步反應。

MS m/z (ESI): 167 [M+1]

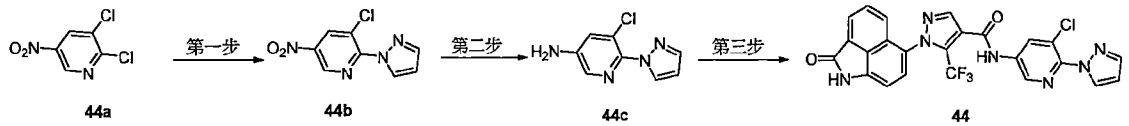
【0346】 第二步至第四步

依次參考實施例**32**第一步至第二步、實施例**1**第十一步的合成方法，藉由粗品4-三氟甲氧基甲基-2*H*-1,2,3-三唑**43b**(0.49 g，3 mmol)，得到標題產物1-(2-側氧-1,2-二氫苯并[*cd*]吲哚-6-基)- *N*-(6-(4-三氟甲氧基甲基-2*H*-1,2,3-三唑-2-基)-5-三氟甲基吡啶-3-基)- 5-三氟甲基-1*H*-吡唑-4-甲醯胺(15 mg)，產率：0.8%。

MS m/z (ESI): 657 [M+1]

【0347】 實施例 **44**

N-(5-氯-6-(1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-1-(2-羰基-1,2-二氫苯并[cd]吲哚-6-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲醯胺



44a 44b 44c 44

【0348】 參考實施例 30 第一步的合成方法，藉由 2,3-二氯-5-硝基吡啶 **44a** (150 mg，0.79 mmol) 反應得到 3-氯-5-硝基-2-(1H-吡唑-1-基)吡啶 **44b** (110 mg)，產率：62.0%。

MS m/z (ESI): 225 [M+1].

【0349】 第二步

3-氯-5-胺基-2-(1H-吡唑-1-基)吡啶

將 3-氯-5-硝基-2-(1H-吡唑-1-基)吡啶 **44b**(110 mg，0.49 mmol)，溶解於 5 mL 乙醇與 5 mL 水之中，加入鐵粉(82 mg, 1.47 mmol) 與氯化銨(261 mg, 4.90 mmol)，在 85℃下加熱攪拌反應 1 小時。將反應液過濾，取濾液減壓濃縮，用矽膠管柱色譜法以沖提劑體系 B 純化所得殘餘物得到標題產物 3-氯-5-胺基-2-(1H-吡唑-1-基)吡啶 **44c** (89 mg)，產率：93.4%。

MS m/z (ESI): 195 [M+1]

【0350】 參考實施例 **1** 第十一步的合成方法，藉由 3-氯-5-胺基-2-(1H-吡唑-1-基)吡啶

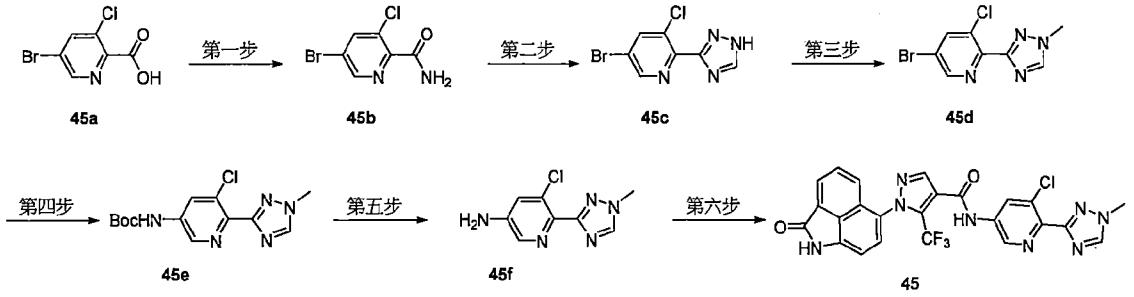
44c(89 mg，0.45 mmol)反應得到 N-(5-氯-6-(1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-1-(2-羰基-1,2-二氫苯并[cd]吲哚-6-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲醯胺 **44** (21 mg)，產率：8.9%。

MS m/z (ESI): 524 [M+1].

1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.15 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 8.80 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.60 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.26 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.92 (dd, J = 8.3, 7.0 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.57 (t, J = 2.2 Hz, 1H).

【0351】 **實施例 45**

N-(5-氯-6-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-1-(2-羰基-1,2-二氫苯并[cd]吲哚-6-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲醯胺



【0352】 第一步

5-溴-3-氯甲基吡啶醯胺

將 5-溴-3-氯鄰吡啶甲酸 **45a** (5 g，21.15 mmol)，氯化銨(2 g，37.4 mmol)，2-(7-偶氮苯并三唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸鹽(8.40 g，22.08 mmol) 溶解於 30 mL N,N-二甲基甲醯胺中後加入三乙胺(4 g，39.53 mmol)在 20℃反應 2 小時。反應液冷卻至室溫，傾入 50 mL 水中。過濾，濾液用乙酸乙酯萃取(50 mL×3)，合併有機相，用飽和氯化鈉溶液洗滌(50 mL×2)，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮

得粗產品，用矽膠管柱色譜法以沖提劑體系 A 純化所得殘餘物，得標題產物 5-溴-3-氯甲基吡啶醯胺 **45b** (3 g)，產率：60.2%。

MS m/z (ESI): 236 [M+1]

【0353】第二步

5-溴-3-氯-2-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶

將 5-溴-3-氯甲基吡啶醯胺 **45b** (3 g，12.74 mmol)，溶於 20 mL N,N-二甲基甲醯胺二甲基縮醛中後在 100℃反應 2 小時。旋乾加入水合肼(1 g，20 mmol)和 50 mL 醋酸後在 90℃反應 12 小時。反應液冷卻至室溫，傾入 100 mL 水中。過濾，濾液用乙酸乙酯萃取(50 mL×3)，合併有機相，用飽和氯化鈉溶液洗滌(50 mL×2)，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮得粗產品，用矽膠管柱色譜法以沖提劑體系 A 純化所得殘餘物，得標題產物 5-溴-3-氯-2-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶 **45c** (1 g)，產率：30.2%。

MS m/z (ESI): 260 [M+1].

【0354】第三步

5-溴-3-氯-2-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶

將 5-溴-3-氯-2-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶 **45c** (1 g，3.85 mmol)，溶於 20 mL N,N-二甲基甲醯胺中後加入碳酸銫(1.40 g，4.30 mmol)和碘甲烷(540 mg，3.80 mmol)，在 20℃反應 2 小時。反應液冷卻至室溫，傾入 30 mL 水中。過濾，濾液用乙酸乙酯萃取(50 mL×3)，合併有機相，用飽和氯化鈉溶液洗滌(50 mL×2)，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮得粗產品，用矽膠管柱色譜法以沖提劑體系 A 純化所得殘餘物，得標題產物 5-溴-3-氯-2-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶 **45d** (500 mg)，產率：47.4%。

MS m/z (ESI): 274 [M+1].

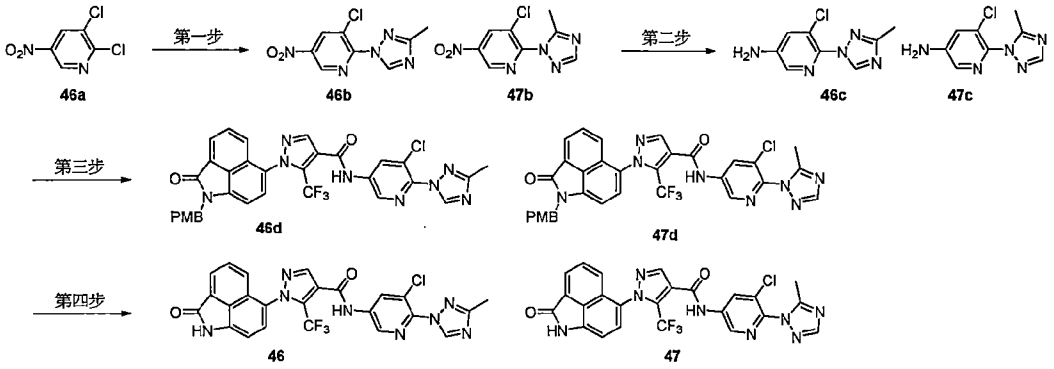
【0355】 參考實施例 13 的第二步和實施例 29 的第五步和第六步的合成方法的合成方法由 5-溴-3-氯-2-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶 **45d**(500 mg，1.83 mmol)得到 N-(5-氯-6-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-3-基)-1-(2-羰基-1,2-二氫苯并[cd]吲哚-6-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲醯胺 45 (20 mg)，產率：2.0%。

MS m/z (ESI): 539 [M+1].

1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.96 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.65 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.16 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.88 (dd, J = 8.3, 7.0 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 7.9, 5.8 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H).

【0356】 **實施例 46 和 47**

N-(5-氯-6-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)吡啶-3-基)-1-(2-羰基-1,2-二氫苯并[cd]吲哚-6-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲醯胺和 N-(5-氯-6-(5-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)吡啶-3-基)-1-(2-羰基-1,2-二氫苯并[cd]吲哚-6-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲醯胺



【0357】 第一步

3-氯-2-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-硝基吡啶和 3-氯-2-(5-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-硝基吡啶

將 2,3-二氯-5-硝基吡啶 **46a** (3 g，15.54 mmol)，碳酸銫(5 g，15.34 mmol)，3-甲基-1H-1,2,4-三唑(1.3 g，15.65 mmol) 溶解於 30 ml N,N-二甲基甲醯胺中後在 20℃反應 12 小時。反應液冷卻至室溫，傾入 50 mL 水中。過濾，濾液用乙酸乙酯萃取(50 mL×3)，合併有機相，用飽和氯化鈉溶液洗滌(50 mL×2)，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮得粗產品，用矽膠管柱色譜法以沖提劑體系 A 純化所得殘餘物，得標題產物 3-氯-2-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-硝基吡啶 **46b** 和 3-氯-2-(5-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-硝基吡啶 **47b** (2 g)，產率：53.7%。

MS m/z (ESI): 240 [M+1]

【0358】 參考實施例 40 的第一步和實施例 29 的第五步和第六步的合成方法的合成方法由 3-氯-2-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-硝基吡啶 **46b** 和 3-氯-2-(5-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-硝基吡啶 **47b** (2 g, 8.35 mmol)得到 N-(5-氯-6-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)吡啶-3-基)-1-(2-羰基-1,2-二氫苯并[cd]吲哚-6-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲醯胺 **46** (20 mg)，產率：0.4% 和 N-(5-氯-6-(5-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)吡啶-3-基)-1-(2-羰基-1,2-二氫苯并[cd]吲哚-6-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲醯胺 **47** (10 mg)，產率：0.2 %。

MS m/z (ESI): 539 [M+1].

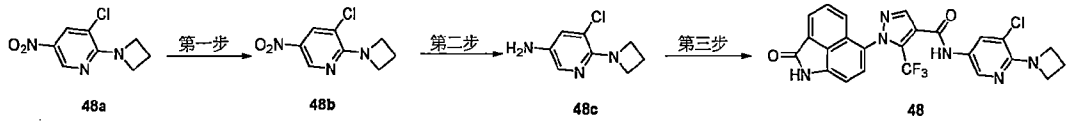
實施例 46：1H NMR (400 MHz, DMSO) δ11.30 (s, 1H), 11.13 (s, 1H), 8.88 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.68 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.16 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.92 (dd, J = 8.3, 7.0 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 2.37 (s, 3H).

實施例 47：1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.15 (s, 2H), 8.91 (s, 1H), 8.80 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.64 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.15 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.91 (dd,

J = 8.3, 7.0 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H).

【0359】 **實施例 48**

N-(6-(吖丁啶-1-基)-5-氯吡啶-3-基)-1-(2-羰基-1,2-二氫苯并[cd]吲哚-6-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲醯胺



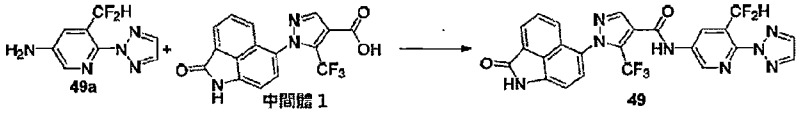
【0360】 依次參考實施例 **30** 第一步的合成方法，實施例 **44** 第二步、實施例 **1** 第十一步的合成方法，藉由 2,3-二氯-5-硝基吡啶 **48a**(150 mg，0.70 mmol)反應得到 N-(6-(吖丁啶-1-基)-5-氯吡啶-3-基)-1-(2-羰基-1,2-二氫苯并[cd]吲哚-6-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲醯胺 **48** (5 mg)，產率：1.4%。

MS m/z (ESI): 513 [M+1].

1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.11 (s, 1H), 10.59 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.35 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.90 (dd, J = 8.3, 7.0 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.13 (t, J = 7.5 Hz, 4H), 2.32 – 2.20 (m, 2H).

【0361】 **實施例 49**

N-(5-二氟甲基-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)-吡啶-3-基)-1-(2-側氧-1,2-二氫苯并[*cd*]吲哚-6-基)-5-三氟甲基-1*H*-吡唑-4-甲醯胺



【0362】 參考實施例**1**第十一步的合成方法，藉由5-二氟甲基-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-胺(21 mg，0.10 mmol，採用公知的方法“WO2018020474”製備

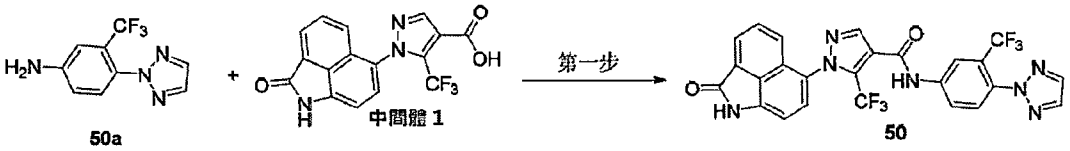
而得)和中間體**1** (34 mg，0.10 mmol)，得到標題產物*N*-(5-二氟甲基-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)-吡啶-3-基)-1-(2-側氧-1,2-二氫苯并[*cd*]吲哚-6-基)-5-三氟甲基-1*H*-吡唑-4-甲醯胺(21 mg)，產率：38.8%。

MS m/z (ESI): 541 [M+1]

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.13 (bs, 2H), 9.07 (d, 1H), 8.78 (d, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.25 (s, 2H), 8.16 (d, 1H), 7.92 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.40 (t, 1H), 7.13 (t, 1H).

【0363】 **實施例 50**

N-(4-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)-3-(三氟甲基)苯基)-1-(2-側氧-1,2-二氫苯并[*cd*]吲哚-6-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺



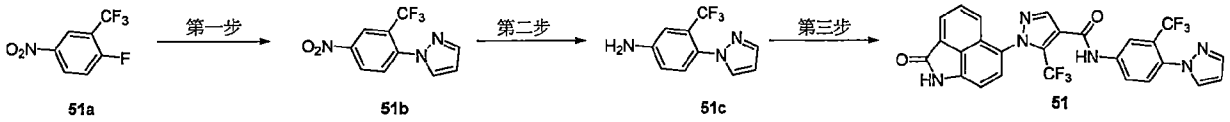
【0364】 參考實施例 **1** 的第十一步的合成方法藉由中間體 **1**(70 mg，0.22 mmol)和 4-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)-3-(三氟甲基)苯胺 **50a**(100 mg，0.44 mmol，採用公知的方法"專利 WO2018020474 A1"合成得到)，得到標題產物 *N*-(4-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)-3-(三氟甲基)苯基)-1-(2-側氧-1,2-二氫苯并[*cd*]吲哚-6-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺 **50**(35 mg)，產率：28.5%。

MS m/z(ESI): 558 [M+1]

^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6)δ 11.12(d, J = 4.4 Hz, 2H), 8.54(s, 1H), 8.41(d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.23(dd, J = 8.7, 2.2 Hz, 1H), 8.17 – 8.12(m, 3H), 7.92(dd, J = 8.2, 7.1 Hz, 1H), 7.82(d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.72(d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.61(d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.12(d, J = 7.5 Hz, 1H).

【0365】 實施例 **51**

N-(4-(1*H*-吡唑-1-基)-3-(三氟甲基)苯基)-1-(2-羰基-1,2-二氫苯并[*cd*]吲哚-6-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺



【0366】 第一步

1-(4-硝基-2-(三氟甲基)苯基)-1*H*-吡唑

向大微波管中加入 1-氟-4-硝基-2-(三氟甲基)苯 **51a**(1.00 g, 4.78 mmol)，碳酸鉀(661 mg, 4.78 mmol)，吡唑(488 mg, 7.17 mmol)和 DMF(3 mL)，反應在微波反應器加熱至 100℃反應 2 小時。反應過濾，濃縮，殘渣用乙酸乙酯 100 mL 溶解，水洗滌(20 mL×2)，飽和氯化鈉水溶液洗滌(30 mL×1)，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮，殘餘物用矽膠管柱色譜法以沖提劑體系 C 純化所得殘餘物，得到標題產物 1-(4-硝基-2-(三氟甲基)苯基)-1*H*-吡唑 **51b**(1.00 g)，產率：81.3%。

MS m/z (ESI):258 [M+1]

【0367】 參考實施例 **36** 第二步至第三步的合成方法，藉由 1-(4-硝基-2-(三氟甲基)苯基)-1*H*-吡唑 **51b**(0.30 g，1.17 mmol)，得到 *N*-(4-(1*H*-吡唑-1-基)-3-(三氟甲基)苯基)-1-(2-羰基-1,2-二氫苯并[*cd*]吲哚-6-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺 **51**(29 mg)，產率：32.5 %。

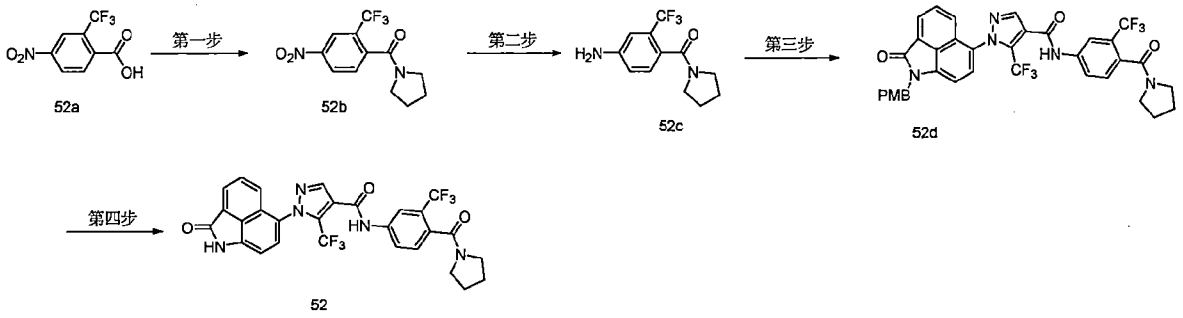
MS m/z (ESI):558 [M+1]

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 11.12 (s, 1H), 11.07 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.35 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.19–8.12 (m, 2H), 8.02 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.92 (dd, *J* = 8.3, 7.0 Hz,

1H), 7.78–7.69 (m, 2H), 7.63 (dd, *J* = 13.5, 8.5 Hz, 2H), 7.13 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.53 (t, *J* = 2.2 Hz, 1H).

【0368】 **實施例 52**

1-(2-羰基-1,2-二氫苯并[cd]吲哚-6-基)-N-(4-(吡咯烷-1-羰基)-3-(三氟甲基)苯基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲醯胺



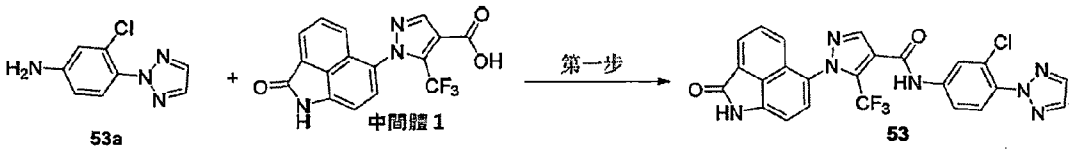
【0369】 參考實施例 45 的第一步和實施例 46 的第二步到第四步的合成方法的合成方法由 4-硝基-2-(三氟甲基)苯甲酸 **52a** (2 g, 8.50 mmol)得到 1-(2-羰基-1,2-二氫苯并[cd]吲哚-6-基)-N-(4-(吡咯烷-1-羰基)-3-(三氟甲基)苯基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲醯胺 (20 mg)，產率：0.4 %。

MS m/z (ESI): 588 [M+1].

1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.30 (s, 1H), 8.23 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.06 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 7.87 (dd, J = 8.3, 7.0 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 9.2, 7.9 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 3.60 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.22 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.04 – 1.84 (m, 5H).

【0370】 **實施例 53**

N-(3-氯-4-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)苯基)-1-(2-側氧-1,2-二氫苯并[*cd*]吲哚-6-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺



53a　　中間體 1　　53

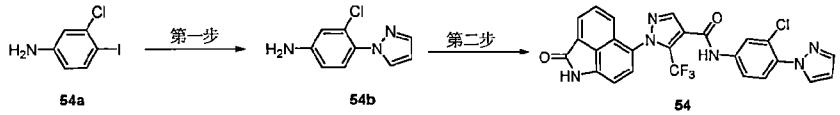
【0371】將中間體 **1** (70 mg，0.22 mmol)，3-氯-4-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)苯胺 **53a** (85 mg，0.44 mmol，採用公知的方法"專利 WO2018020474 A1"合成得到)，吡啶(76 mg，0.96 mmol)與三氯氧磷(73 mg，0.48 mmol)溶解於 5 mL 二氯甲烷中，室溫攪拌反應 2 小時。向反應液中加入二氯甲烷(50 mL)，依次用水(50 mL×1)、飽和氯化鈉溶液洗滌(50 mL×1)，用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，用矽膠管柱色譜法以沖提劑體系 A 純化所得殘餘物，得到標題產物 *N*-(3-氯-4-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)苯基)-1-(2-側氧-1,2-二氫苯并[*cd*]吲哚-6-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺 **53** (36 mg)，產率：31.2%。

MS m/z(ESI): 524 [M+1]

^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.12(s, 1H), 11.00(s, 1H), 8.52(s, 1H), 8.19 – 8.13(m, 4H), 7.95 – 7.84(m, 2H), 7.77 – 7.69(m, 2H), 7.61(d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.12(d, J = 7.5 Hz, 1H).

【0372】**實施例 54**

N-(3-氯-4-(1*H*-吡唑-1-基)苯基)-1-(2-羰基-1,2-二氫苯并[*cd*]吲哚-6-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺



54a　　54b　　54

【0373】第一步

3-氯-4-(1*H*-吡唑-1-基)苯胺

將向三口瓶中加入 3-氯-4-碘-苯胺 **54a**(1.00 g, 3.95 mmol)，吡唑(564 mg, 8.29 mmol)，碳酸銫(2.44 g, 7.50 mmol)，碘化亞銅(75 mg, 0.39 mmol)，(*1R,2R*)-(-)-*N,N'*-

二甲基-1,2-環己二胺(168 mg, 1.18 mmol)，抽換氮氣三次，再加入 10 mL DMF，體系加熱至 140℃反應 3 小時。反應冷卻至室溫，過濾，濃縮，殘餘物用乙酸乙酯 100 mL 溶解後，依次用水(20 mL×2)，飽和氯化鈉水溶液洗滌(30 mL×1)，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮。殘餘物用矽膠管柱色譜法以沖提劑體系 C 純化所得殘餘物，得到標題產物 3-氯-4-(1*H*-吡唑-1-基)苯胺 **54b**(650 mg)，產率：85.1%。

MS m/z (ESI):194 [M+1]

【0374】 第二步

N-(3-氯-4-(1*H*-吡唑-1-基)苯基)-1-(2-羰基-1,2-二氫苯并[*cd*]吲哚-6-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺

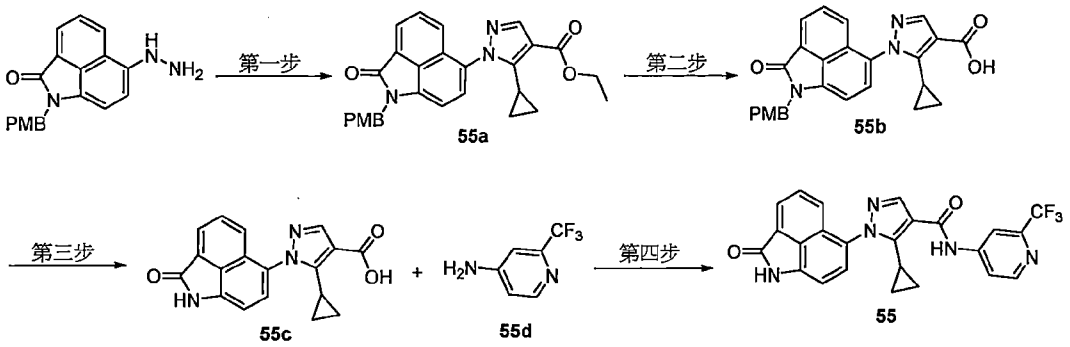
參考實施例 **1** 的第十一步的合成方法，藉由中間體 **1**(30 mg，0.09 mmol)和 6-(4,5-二甲基噁唑-2-基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-胺 **54b**(35 mg，0.18 mmol，採用公知的方法"專利 US20180170909A1"合成得到)，得到標題產物 *N*-(3-氯-4-(1*H*-吡唑-1-基)苯基)-1-(2-羰基-1,2-二氫苯并[*cd*]吲哚-6-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺 **54**(15 mg)，產率：31.9%。

MS m/z (ESI):523 [M+1]

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 11.12 (s, 1H), 11.07 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.35 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.19–8.12 (m, 2H), 8.02 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.92 (dd, *J* = 8.3, 7.0 Hz, 1H), 7.78–7.69 (m, 2H), 7.63 (dd, *J* = 13.5, 8.5 Hz, 2H), 7.13 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.53 (t, *J* = 2.2 Hz, 1H).

【0375】 **實施例 55**

5-環丙基-1-(2-側氧-1,2-二氫苯并[*cd*]吲哚-6-基)-*N*-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺



【0376】第一步

5-環丙基-1-(1-(4-甲氧苄基)-2-側氧-1,2-二氫苯并[*cd*]吲哚-6-基)-1*H*-吡唑-4-羧酸乙酯

將 6-肼基-1-[(4-甲氧苄基]苯并[*cd*]吲哚-2(1*H*)-酮(5.10 g，15.99 mmol)，碳酸鉀(4.14 g，30 mmol)與 2-(環丙羰基)-3-(二甲胺基)丙烯酸乙酯(6.33 g，30 mmol)溶解於 50 mL 乙醇中，在 80℃下攪拌反應 3 小時。將反應液減壓濃縮，用矽膠管柱色譜法以沖提劑體系 A 純化所得殘餘物得到得到標題產物 5-環丙基-1-(1-(4-甲氧苄基)-2-側氧-1,2-二氫苯并[*cd*]吲哚-6-基)-1*H*-吡唑-4-羧酸乙酯 **55a** (1.60 g)，產率：21.4%。

MS m/z(ESI): 468 [M+1].

【0377】第二步

5-環丙基-1-(1-(4-甲氧苄基)-2-側氧-1,2-二氫苯并[*cd*]吲哚-6-基)-1*H*-吡唑-4-羧酸

將 5-環丙基-1-(1-(4-甲氧苄基)-2-側氧-1,2-二氫苯并[*cd*]吲哚-6-基)-1*H*-吡唑-4-羧酸乙酯 **55a** (1.6 g，3.42 mmol)與氫氧化鈉(673 mg，17.11 mmol)溶解於 10 mL 四氫呋喃與 5 mL 水中，在 60℃攪拌反應 16 小時。向反應液中加入 2M 鹽酸調節 pH 小於 7，用乙酸乙酯萃取(50 mL×3)，合併有機相，依次用水(50 mL×1)、

飽和氯化鈉溶液洗滌(50 mL×1)，用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，得到標題產物 5-環丙基-1-(1-(4-甲氧苄基)-2-側氧-1,2-二氫苯并[*cd*]吲哚-6-基)-1*H*-吡唑-4-羧酸 **55b** (1.45 g)，產率：96.5%。

MS m/z (ESI): 440 [M+1]

【0378】第三步

5-環丙基-1-(2-側氧-1,2-二氫苯并[*cd*]吲哚-6-基)-1*H*-吡唑-4-羧酸

將 5-環丙基-1-(1-(4-甲氧苄基)-2-側氧-1,2-二氫苯并[*cd*]吲哚-6-基)-1*H*-吡唑-4-羧酸 **55b** (1.45 g，3.30 mmol)溶解於 20 mL 三氟乙酸中，在 90℃下攪拌反應 16 小時。將反應液過濾，濾液減壓濃縮，用矽膠管柱色譜法以沖提劑體系 A 純化所得殘餘物，得到標題產物 5-環丙基-1-(2-側氧-1,2-二氫苯并[*cd*]吲哚-6-基)-1*H*-吡唑-4-羧酸 **55c** (794 mg)，產率：75.2%。

MS m/z (ESI): 320 [M+1]

【0379】第四步

5-環丙基-1-(2-側氧-1,2-二氫苯并[*cd*]吲哚-6-基)-N-(2-三氟甲基吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺

將 5-環丙基-1-(2-側氧-1,2-二氫苯并[*cd*]吲哚-6-基)-1*H*-吡唑-4-羧酸 **55c** (64 mg，0.20 mmol)，2-三氟甲基-4-胺基吡啶(31 mg，0.19 mmol)，吡啶(76 mg，0.96 mmol)與三氯氧磷(73 mg，0.48 mmol)溶解於 5 mL 二氯甲烷中，室溫攪拌反應 2 小時。向反應液中加入二氯甲烷(50 mL)，依次用水(50 mL×1)、飽和氯化鈉溶液洗滌(50 mL×1)，用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，用矽膠管柱色譜法以沖提劑體系 A 純化所得殘餘物，得到標題產物 5-環丙基-1-(2-側氧-1,2-二氫苯

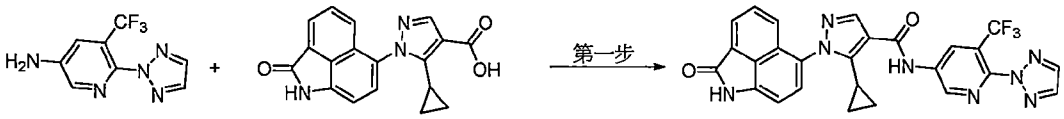
并[*cd*]吲哚-6-基)-N-(2-三氟甲基吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺 **55** (32 mg)，產率：34.4%。

MS m/z (ESI): 464 [M+1].

^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6)δ 11.05(s, 1H), 10.63(s, 1H), 8.67(d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.32(s, 1H), 8.29(d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.13(d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.01(dd, J = 5.6, 1.7 Hz, 1H), 7.91 – 7.84(m, 1H), 7.70(dd, J = 24.2, 7.9 Hz, 2H), 7.11(d, J = 7.5 Hz, 1H), 2.01(td, J = 8.6, 4.3 Hz, 1H), 0.75 – 0.50(m, 4H).

【0380】 **實施例 56**

N-(6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5-環丙基-1-(2-側氧-1,2-二氫苯并[*cd*]吲哚-6-基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺



56a **55c** **56**

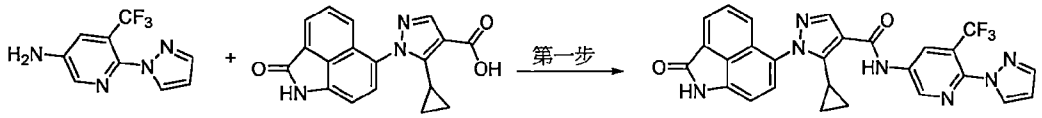
【0381】 參考實施例 1 的第十一步的合成方法，藉由 **55c**(70 mg，0.22 mmol)和 6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)-3-胺基-5-三氟甲基吡啶 **56a**(100 mg，0.44 mmol，採用公知的方法“專利 US20180170909A1”合成得到)，得到標題產物 *N*-(6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5-環丙基-1-(2-側氧-1,2-二氫苯并[*cd*]吲哚-6-基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺 **56**(31 mg)，產率 26.6%。

MS m/z(ESI): 531 [M+1]

^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6)δ 11.05(s, 1H), 10.74(s, 1H), 9.21(d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.93(d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.36(s, 1H), 8.21(s, 2H), 8.13(d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.92 – 7.86(m, 1H), 7.72(dd, J = 20.8, 7.9 Hz, 2H), 7.12(d, J = 7.5 Hz, 1H), 2.10 – 1.98(m, 1H), 0.77 – 0.67(m, 2H), 0.66 – 0.54(m, 2H).

【0382】 **實施例 57**

N-(6-(1H-吡唑-1-基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5-環丙基-1-(2-羰基-1,2-二氫苯并[cd]吲哚-6-基)-1H-吡唑-4-甲醯胺



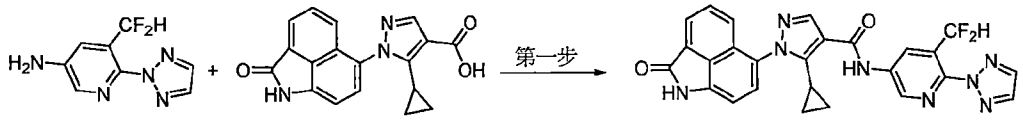
31c **55c** **57**

【0383】 參考實施例 **1** 第十一步的合成方法，藉由 5-環丙基-1-(2-羰基-1,2-二氫苯并[cd]吲哚-6-基)-1H-吡唑-4-羧酸 **55c**(50 mg，0.16 mmol)與 3-三氟甲基-5-胺基-2-(1H-吡唑-1-基)吡啶 **31c**(35 mg，0.16 mmol)反應得到 N-(6-(1H-吡唑-1-基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5-環丙基-1-(2-羰基-1,2-二氫苯并[cd]吲哚-6-基)-1H-吡唑-4-甲醯胺 **57** (23 mg)，產率：25.6%。

MS m/z (ESI): 530 [M+1].

【0384】 **實施例 58**

N-(6-(1H-吡唑-1-基)-5-(二氟甲基)吡啶-3-基)-5-環丙基-1-(2-羰基-1,2-二氫苯并[cd]吲哚-6-基)-1H-吡唑-4-甲醯胺



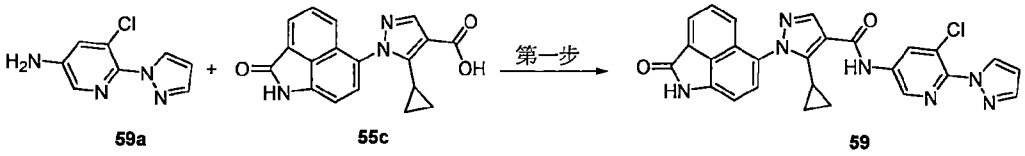
49a **55c** **58**

【0385】 參考實施例 **1** 第十一步的合成方法，藉由 5-環丙基-1-(2-羰基-1,2-二氫苯并[cd]吲哚-6-基)-1H-吡唑-4-羧酸 **55c**(50 mg，0.16 mmol) 與 3-二氟甲基-5-胺基-2-(1H-吡唑-1-基)吡啶 **49a**(34 mg，0.16 mmol) 反應得到 N-(6-(1H-吡唑-1-基)-5-(二氟甲基)吡啶-3-基)-5-環丙基-1-(2-羰基-1,2-二氫苯并[cd]吲哚-6-基)-1H-吡唑-4-甲醯胺 **57** (17 mg)，產率：20%。

MS m/z (ESI): 513 [M+1].

【0386】 **實施例 59**

N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-環丙基-1-(2-羰基-1,2-二氫苯并[cd]吲哚-6-基)-1H-吡唑-4-甲醯胺



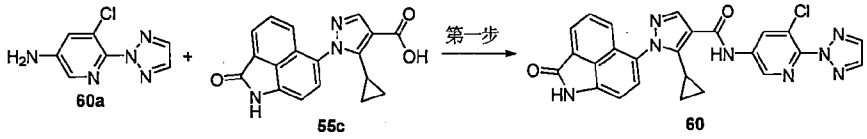
59a　　55c　　59

【0387】 參考實施例 **1** 第十一步的合成方法，藉由 5-環丙基-1-(2-羰基-1,2-二氫苯并[cd]吲哚-6-基)-1H-吡唑-4-羧酸 **55c**(50 mg，0.16 mmol)與 5-氯-6-(1H-吡唑-1-基)吡啶-3-胺 **59a**(31 mg，0.16 mmol)反應得到 N-(5-氯-6-(1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-5-環丙基-1-(2-羰基-1,2-二氫苯并[cd]吲哚-6-基)-1H-吡唑-4-甲醯胺 **59** (13 mg)，產率：16.3%。

MS m/z (ESI): 496 [M+1].

【0388】 **實施例 60**

N-(5-氯-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)-吡啶-3-基)-5-環丙基-1-(2-側氧-1,2-二氫苯并[*cd*]吲哚-6-基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺



60a　　55c　　60

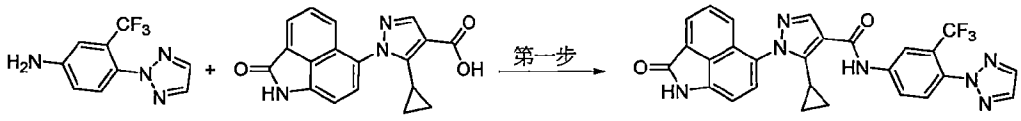
【0389】 參考實施例**1**的第十一步的合成方法，藉由**55c** (35 mg，0.10 mmol)和 6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)-3-胺基-5-氯吡啶 **60a** (20 mg，0.10 mmol，採用公知的方法“專利 US20180170909A1”合成得到)，得到標題產物 *N*-(5-氯-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)-吡啶-3-基)-5-環丙基-1-(2-側氧-1,2-二氫苯并[*cd*]吲哚-6-基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺 **60** (25 mg)，產率 50.3%。

MS m/z (ESI): 497 [M+1]

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.04 (s, 1H), 10.61 (s, 1H), 8.88 (d, 1H), 8.70 (d, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.18 (s, 2H), 8.13 (d, 1H), 7.88 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.11 (d, 1H), 2.02 (ddd, 1H), 0.77-0.68 (m, 2H), 0.64-0.55 (m, 2H).

【0390】 **實施例 61**

N-(4-(2H-1,2,3-三唑-2-基)-3-(三氟甲基)苯基)-5-環丙基-1-(2-羰基-1,2-二氫苯并[cd]吲哚-6-基)-1H-吡唑-4-甲醯胺



50c　　55c　　61

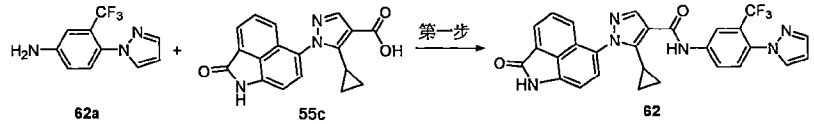
【0391】 參考實施例 **1** 第十一步的合成方法，藉由 5-環丙基-1-(2-羰基-1,2-二氫苯并[cd]吲哚-6-基)-1H-吡唑-4-羧酸 **55c** (50 mg，0.16 mmol)與 3-氯-5-胺基-2-(1H-吡唑-1-基)吡啶 **50c** (36 mg，0.16 mmol) 反應得到 N-(4-(2H-1,2,3-三唑-2-基)-3-(三氟甲基)苯基)-5-環丙基-1-(2-羰基-1,2-二氫苯并[cd]吲哚-6-基)-1H-吡唑-4-甲醯胺 **61** (21 mg)，產率：24.8%。

MS m/z (ESI): 530 [M+1].

1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.04 (s, 1H), 10.50 (s, 1H), 8.44 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.25 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 13.5 Hz, 3H), 7.88 (dd, J = 8.3, 6.9 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 10.3, 8.6 Hz, 2H), 7.68 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 2.09 – 1.97 (m, 1H), 0.76 – 0.68 (m, 2H), 0.63 – 0.55 (m, 2H).

【0392】 **實施例 62**

N-(4-(1*H*-吡唑-1-基)-3-三氟甲基苯基)-5-環丙基-1-(2-側氧-1,2-二氫苯并[*cd*]吲哚-6-基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺



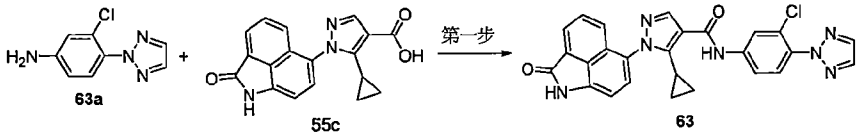
62a　　55c　　62

【0393】 參考實施例1的第十一步的合成方法，藉由**55c** (35 mg，0.10 mmol)和 4-(1*H*-吡唑-1-基)-3-三氟甲基苯胺 **62a** (23 mg，0.10 mmol，採用公知的方法"專利 WO2006122806"合成得到)，得到標題產物 *N*-(4-(1*H*-吡唑-1-基)-3-三氟甲基苯基)-5-環丙基-1-(2-側氧-1,2-二氫苯并[*cd*]吲哚-6-基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺 **62** (18 mg)，產率 34.1%。

MS m/z (ESI): 529 [M+1]

【0394】 **實施例 63**

N-(3-氯-4-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)苯基)-5-環丙基-1-(2-側氧-1,2-二氫苯并[*cd*]吲哚-6-基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺



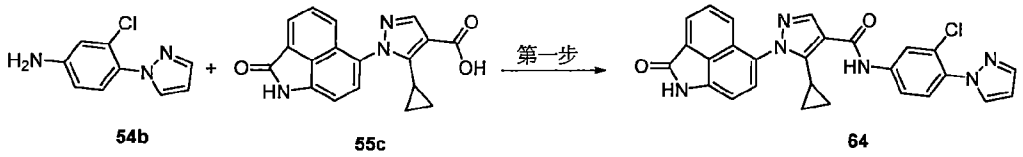
【0395】 參考實施例1的第十一步的合成方法，藉由**55c** (35 mg，0.10 mmol)和 3-氯-4-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)苯胺 **63a** (19 mg，0.10 mmol，採用公知的方法"專利 WO2018020474A1"合成得到)，得到標題產物 *N*-(3-氯-4-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)苯基)-5-環丙基-1-(2-側氧-1,2-二氫苯并[*cd*]吲哚-6-基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺 **63** (19 mg)，產率 38.3%。

MS m/z (ESI): 496 [M+1]

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.03 (s, 1H), 10.35 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.14 (s, 2H), 8.12 (d, 1H), 7.92-7.84 (m, 2H), 7.75 (d, 1H), 7.67 (dd, 2H), 7.11 (d, 1H), 2.06-1.95 (m, 1H), 0.75-0.66 (m, 2H), 0.65-0.54 (m, 2H).

【0396】 實施例 **64**

N-(3-氯-4-(1H-吡唑-1-基)苯基)-5-環丙基-1-(2-羰基-1,2-二氫苯并[cd]吲哚-6-基)-1H-吡唑-4-甲醯胺



54b　　55c　　64

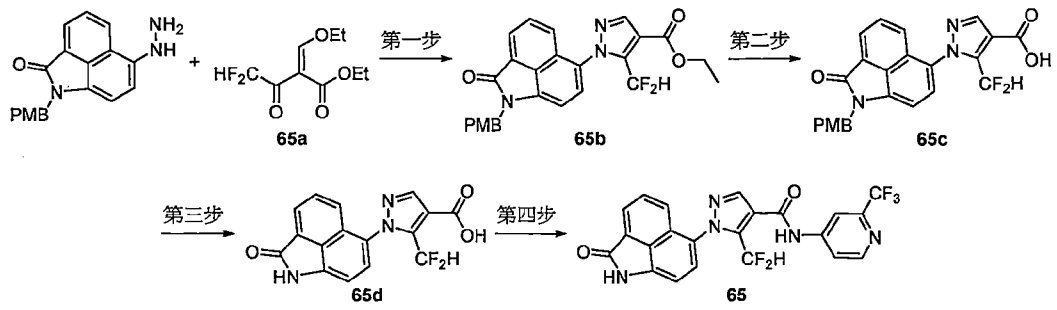
【0397】 參考實施例 **1** 第十一步的合成方法，藉由 5-環丙基-1-(2-羰基-1,2-二氫苯并[cd]吲哚-6-基)-1H-吡唑-4-羧酸 **55c**(50 mg，0.16 mmol)與 3-氯-4-(1H-吡唑-1-基)苯胺 **54b**(31 mg，0.16 mmol)反應得到 N-(3-氯-4-(1H-吡唑-1-基)苯基)-5-環丙基-1-(2-羰基-1,2-二氫苯并[cd]吲哚-6-基)-1H-吡唑-4-甲醯胺 **64** (13 mg)，產率：16.4%。

MS m/z (ESI): 495 [M+1].

1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.04 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 8.63 – 8.54 (m, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.15 – 8.05 (m, 2H), 7.93 – 7.83 (m, 3H), 7.83 – 7.75 (m, 2H), 7.67 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.62 – 6.54 (m, 1H), 2.04 (tt, J = 8.5, 5.5 Hz, 1H), 0.77 – 0.66 (m, 2H), 0.64 – 0.55 (m, 2H).

【0398】 實施例 **65**

5-二氟甲基-1-(2-側氧-1,2-二氫苯并[*cd*]吲哚-6-基)-*N*-(2-三氟甲基吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺



65a　65b　65c　65d　65

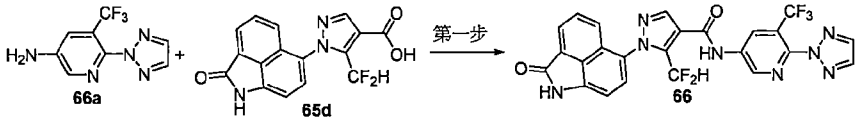
【0399】參考實施例 **1** 的第八步至第十一步的合成方法，藉由 6-肼基-1-[(4-甲氧苄基]苯并[*cd*]吲哚-2(1*H*)-酮(320 mg，1 mmol)和(*Z*)-2-乙氧基亞甲基-4,4-雙氟-3-側氧丁酸乙酯 **65a** (444 mg，2 mmol，採用公知的方法"專利WO2019039429A1"合成得到)，得到標題產物 5-二氟甲基-1-(2-側氧-1,2-二氫苯并[*cd*]吲哚-6-基)-*N*-(2-三氟甲基吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺 **65** (19 mg)，產率 4.0%。

MS m/z (ESI): 474 [M+1]

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.10 (s, 1H), 11.02 (s, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.13 (d, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.87 (dd, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.62 (d, 2H), 7.50 (t, 1H).

【0400】**實施例 66**

N-(6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)-5-三氟甲基吡啶-3-基)-5-二氟甲基-1-(2-側氧-1,2-二氫苯并[*cd*]吲哚-6-基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺



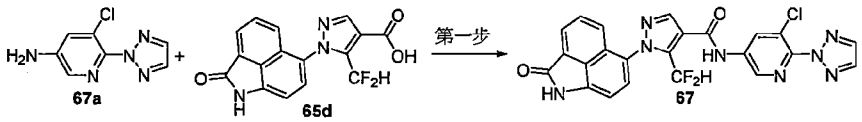
【0401】參考實施例 **1** 的第十一步的合成方法，藉由 **65d** (35 mg，0.10 mmol)和 3-三氟甲基-4-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)苯胺 **66a** (23 mg，0.10 mmol)，得到標題產物 *N*-(6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)-5-三氟甲基吡啶-3-基)-5-二氟甲基-1-(2-側氧-1,2-二氫苯并[*cd*]吲哚-6-基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺 **66** (19 mg)，產率 35.1%。

MS m/z (ESI): 541 [M+1]

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.10 (s, 2H), 9.22 (d, 1H), 8.94 (d, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.22 (s, 2H), 8.14 (d, 1H), 7.88 (dd, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.63 (t, 1H), 7.12 (d, 1H).

【0402】 實施例 **67**

N-(6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)-5-氯吡啶-3-基)-5-二氟甲基-1-(2-側氧-1,2-二氫苯并[*cd*]吲哚-6-基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺



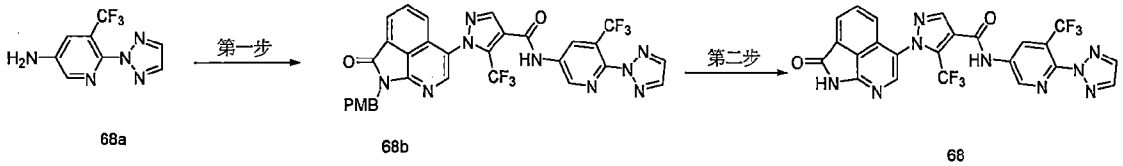
【0403】 參考實施例 **1** 的第十一步的合成方法，藉由 **65d** (35 mg，0.10 mmol)和 3-氯-4-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)苯胺 **67a** (20 mg，0.10 mmol)，得到標題產物 *N*-(6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)-5-氯吡啶-3-基)-5-二氟甲基-1-(2-側氧-1,2-二氫苯并[*cd*]吲哚-6-基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺 **67** (17 mg)，產率 38.3%。

MS m/z (ESI): 507 [M+1]

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.09 (s, 1H), 11.02 (s, 1H), 8.91 (d, 1H), 8.70 (d, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.20 (s, 2H), 8.13 (d, 1H), 7.87 (dd, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.59 (t, 1H), 7.11 (d, 1H).

【0404】 實施例 **68**

N-(6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1-(2-羰基-1,2-二氫苯并[cd]吲哚-6-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲醯胺



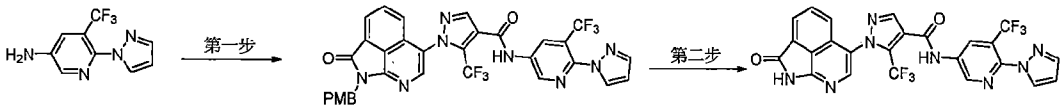
【0405】 參考實施例 3 的第十一步和第十二步的合成方法由 6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-胺 **68a** (50 mg, 0.22 mmol)得到 N-(6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1-(2-羰基-1,2-二氫苯并[cd]吲哚-6-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲醯胺 **68** (20 mg)，產率：16.4 %。

MS m/z (ESI): 560 [M+1].

1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.30 (s, 1H), 8.23 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.06 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 7.87 (dd, J = 8.3, 7.0 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 9.2, 7.9 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 7.5 Hz, 1H).

【0406】 **實施例 69**

N-(6-(1H-吡唑-1-基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1-(2-羰基-1,2-二氫吡咯并[4,3,2-ij]異喹啉-6-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲醯胺



69a　　69b　　69

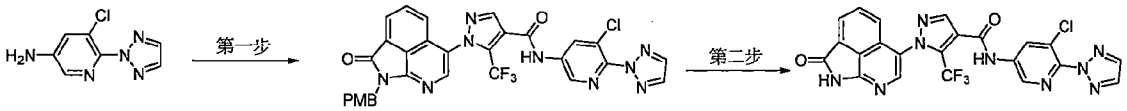
【0407】 參考實施例 3 的第十一步和第十二步的合成方法由 6-(1H-吡唑-1-基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-胺 **69a** (50 mg, 0.22 mmol)得到 N-(6-(1H-吡唑-1-基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1-(2-羰基-1,2-二氫吡咯并[4,3,2-ij]異喹啉-6-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲醯胺 **69** (20 mg)，產率：16.4 %。

MS m/z (ESI): 559 [M+1].

1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.06 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.17 (s, 2H), 8.06 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.72 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.57 (s, 1H).

【0408】 **實施例 70**

N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(2-羰基-1,2-二氫吡咯并[4,3,2-ij]異喹啉-6-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲醯胺



70a　　70b　　70

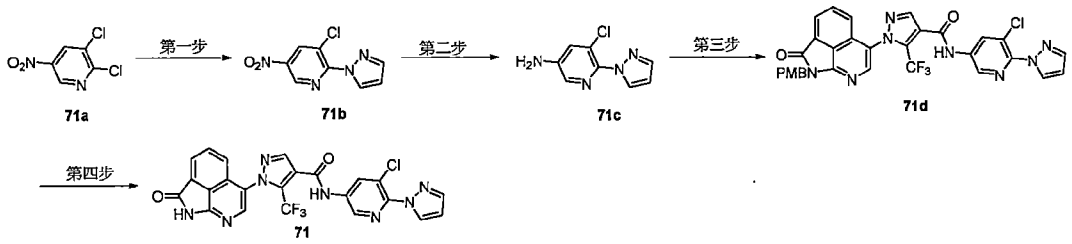
【0409】 參考實施例 3 的第十一步和第十二步的合成方法由 5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-胺 **70a** (50 mg, 0.26 mmol)得到 N-(5-氯-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(2-羰基-1,2-二氫吡咯并[4,3,2-ij]異喹啉-6-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲醯胺 **70** (20 mg)，產率：14.9 %。

MS m/z (ESI): 526 [M+1].

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.06 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.17 (s, 2H), 8.06 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 6.57 (s, 1H).

【0410】 **實施例 71**

N-(5-氯-6-(1*H*-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-1-(2-羰基-1,2-二氫吡咯并[*4,3,2-ij*]異喹啉-6-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺

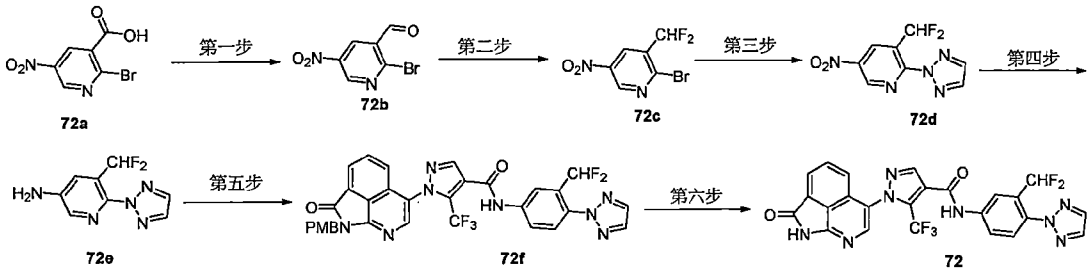


【0411】 依次參考實施例 **36** 第一步至第二步，實施例 **73** 的第三步至第四步，藉由 5-硝基-2,3-二氯吡啶 **71a**(1.00 g，5.18 mmol)，得到 *N*-(5-氯-6-(1*H*-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-1-(2-羰基-1,2-二氫吡咯并[*4,3,2-ij*]異喹啉-6-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺 **71**(13 mg)，產率：0.5%。

MS m/z (ESI):525 [M+1]

【0412】 **實施例 72**

N-(3-(二氟甲基)-4-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)-1-(2-羰基-1,2-二氫吡咯并[*4,3,2-ij*]異喹啉-6-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺



【0413】第一步

2-溴-5-硝基尼古丁醛

將 2-溴-5-硝基尼古丁酸 **72a**(2.00 g, 8.10 mmol)溶於二氯甲烷(30 mL)中，抽換氮氣三次，冷卻至-78℃，向體系中滴加二異丁基氫化鋁(12.15 mL, 12.15 mmol, 1 M in hexane)，加完後在-78℃下反應 2 小時。加入飽和氯化銨 10 mL 淬滅反應，用二氯甲烷(50 mL×3)萃取，合併有機相，飽和氯化鈉水溶液洗滌(30 mL×1)，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮。殘餘物用矽膠管柱色譜法以沖提劑體系 C 純化所得殘餘物，得到標題產物 2-溴-5-硝基尼古丁醛 **72b**(1.50 g)，產率：80.1%。

MS m/z (ESI): 232 [M+1]

【0414】第二步

2-溴-3-(二氟甲基)-5-硝基吡啶

將 2-溴-5-硝基尼古丁醛 **72b**(1.20 g, 5.19 mmol)溶於二氯甲烷(20 mL)中，抽換氮氣三次，冷卻至-78℃，向體系中滴加二乙胺基三氟化硫(1.67 g, 10.39 mmol, 1.4 mL)，加完後，將體系自然升溫至 25℃，攪拌反應 2 小時。加入碳酸鈉水溶液淬滅反應，用二氯甲烷(50 mL×3)萃取，合併有機相，飽和氯化鈉水溶液洗滌(30 mL)，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮。殘餘物用矽膠管柱色譜法以沖提劑體系 C 純化所得殘餘物，得到標題產物 2-溴-3-(二氟甲基)-5-硝基吡啶 **72c** (1.10 g)，產率：83.7%。

MS m/z (ESI): 254 [M+1]

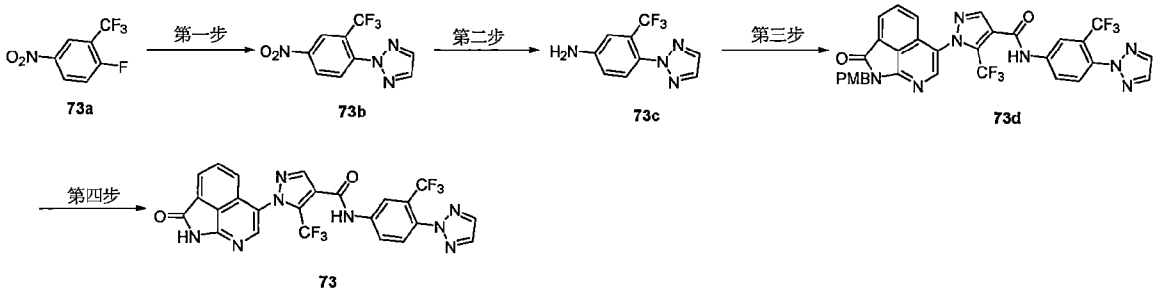
【0415】 第三步至第六步

參考實施例 **73** 第一步至第四步的合成方法，藉由 2-溴-3-(二氟甲基)-5-硝基吡啶 **72c**(1.10 g，4.35 mmol)，得到 *N*-(3-(二氟甲基)-4-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)苯基)-1-(2-羰基-1,2-二氫吡咯并[*4,3,2-ij*]異喹啉-6-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺 **72**(11 mg)，產率：0.5%。

MS m/z (ESI):541 [M+1]

【0416】 **實施例 73**

N-(4-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)-3-(三氟甲基)苯基)-1-(2-羰基-1,2-二氫吡咯并[*4,3,2-ij*]異喹啉-6-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺



73a　73b　73c　73d　73

【0417】 第一步

2-(4-硝基-2-(三氟甲基)苯基)-2*H*-1,2,3-三唑

向反應瓶中加入 1-氟-4-硝基-2-(三氟甲基)苯 **73a**(3.00 g, 14.35 mmol)，碳酸鉀 (5.95 g, 43.04 mmol)，1,2,3-三唑(1.49 g, 21.52 mmol)和 DMF (40 mL)，抽換氮氣三次，反應加熱至 100℃反應 2 小時。冷卻至室溫，過濾，濃縮，殘渣用乙酸乙酯 100 mL 溶解，水洗滌(20 mL×2)，飽和氯化鈉水溶液洗滌(30 mL)，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮。殘餘物用矽膠管柱色譜法以沖提劑體系 C 純化所得殘

餘物，得到標題產物 2-(4-硝基-2-(三氟甲基)苯基)-2*H*-1,2,3-三唑 **73b**(2.20 g)，產率：59.4%。

MS m/z (ESI):259[M+1]

【0418】 第二步

4-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)-3-(三氟甲基)苯胺

參考實施例 **34** 第二步的合成方法，藉由 2-(4-硝基-2-(三氟甲基)苯基)-2*H*-1,2,3-三唑 **73b**(2.20 g，8.52 mmol)，得到 4-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)-3-(三氟甲基)苯胺 **73c**(1.50 g)，產率：77.1%。

MS m/z (ESI):229 [M+1]

【0419】 第三步

N-(4-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)-3-(三氟甲基)苯基)-1-(1-(4-甲氧苄基)-2-羰基-1,2-二氫吡咯并[*4,3,2-ij*]異喹啉-6-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺

將 1-[2-[(4-甲氧苯基)甲基]-3-羰基-2,11-二氮雜三環[6.3.1.04,12]十二碳-1(11),4(12),5,7,9-五烯-9-基]-5-(三氟甲基)吡唑-4-羧酸 (80 mg, 0. 17 mmol)，4-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)-3-(三氟甲基)苯胺 **73c**(77.94 mg, 0.34 mmol)和 DMAP(4.17 mg, 0.034 mmol)溶於二氯甲烷(5 mL)溶解，抽換氮氣三次，冷卻至-10℃，加入吡啶(68 mg, 0.85 mmol, 69μL)和三氯氧磷(131 mg, 0.85 mmol, 80μL)，反應升溫至 25℃反應 2 小時。反應加入水淬滅，濃縮。用乙酸乙酯(30 mL×3)萃取，合併有機相，飽和氯化鈉水溶液洗滌(30 mL)，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮。殘餘物用矽膠管柱色譜法以沖提劑體系 C 純化所得殘餘物，得到標題產物 *N*-(4-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)-3-(三氟甲基)苯基)-1-(1-(4-甲氧苄基)-2-羰基-1,2-二氫吡咯并[*4,3,2-ij*]異喹啉-6-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺 **73d**(56 mg)，產率：48.3%。

MS m/z (ESI): 679 [M+1]

【0420】 第四步

N-(4-(*2H*-1,2,3-三唑-2-基)-3-(三氟甲基)苯基)-1-(2-羰基-1,2-二氫吡咯并[*4,3,2-ij*]異喹啉-6-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺

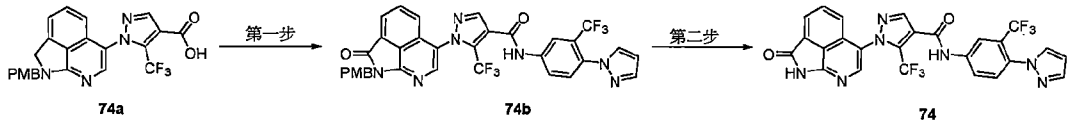
將 *N*-(4-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)-3-(三氟甲基)苯基)-1-(1-(4-甲氧苄基)-2-羰基-1,2-二氫吡咯并[*4,3,2-ij*]異喹啉-6-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺 **73d**(56 mg, 0.082 mmol)溶於乙腈(5 mL)和水(1 mL)中，加入硝酸鈰銨(88 mg, 0.17 mmol)，體系在 25℃反應 1 小時。反應加入水淬滅，濃縮。用乙酸乙酯(20 mL×3)萃取，合併有機相，飽和氯化鈉水溶液洗滌(20 mL)，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮。殘餘物用矽膠管柱色譜法以沖提劑體系 A 純化所得殘餘物，得到標題產物 *N*-(4-(*2H*-1,2,3-三唑-2-基)-3-(三氟甲基)苯基)-1-(2-羰基-1,2-二氫吡咯并[*4,3,2-ij*]異喹啉-6-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺 **73**(18 mg)，產率：39.1%。

MS m/z (ESI): 559 [M+1]

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.74 (d, 1H), 11.15 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.41 (m, 2H), 8.20 (m, 4H), 8.09 (dd, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.68 (d, 1H).

【0421】 **實施例 74**

N-(4-(1*H*-吡唑-1-基)-3-(三氟甲基)苯基)-1-(2-羰基-1,2-二氫吡咯并[*4,3,2-ij*]異喹啉-6-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺



【0422】 參考實施例 **73** 第一步至第二步，藉由 1-[2-[(4-甲氧苯基)甲基]-3-羰基-2,11-二氮雜三環[6.3.1.04,12]十二碳-1(11),4(12),5,7,9-五烯-9-基]-5-(三氟甲基)吡唑-4-羧酸 **74a**(50 mg，0.11 mmol)，得到標題產物 *N*-(4-(1*H*-吡唑-1-基)-3-(三

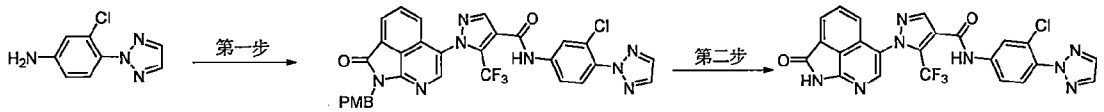
氟甲基)苯基)-1-(2-羰基-1,2-二氫吡咯并[*4,3,2-ij*]異喹啉-6-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺 **74**(15 mg)，產率：24.5%。

MS m/z (ESI):558 [M+1]

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 11.09 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.34 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.20 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 8.13–8.07 (m, 1H), 8.02 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.67 (dd, *J* = 14.3, 8.4 Hz, 2H), 6.53 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H).

【0423】 **實施例 75**

N-(3-氯-4-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)-1-(2-羰基-1,2-二氫吡咯并[4,3,2-ij]異喹啉-6-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲醯胺



75a　　75b　　75

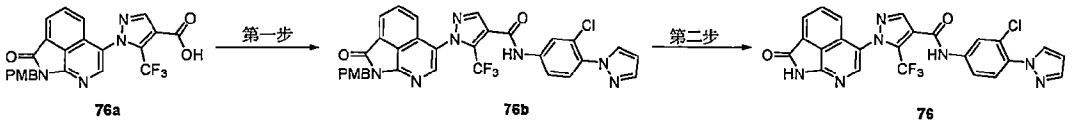
【0424】 參考實施例 3 的第十一步和第十二步的合成方法由 3-氯-4-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯胺 **75a** (50 mg, 0.26 mmol)得到 N-(3-氯-4-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)-1-(2-羰基-1,2-二氫吡咯并[4,3,2-ij]異喹啉-6-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲醯 **75**(12 mg)，產率：8.9 %。

MS m/z (ESI): 525 [M+1].

1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.33 (d, J = 12.5 Hz, 2H), 8.23 – 8.12 (m, 2H), 8.06 (dd, J = 8.2, 7.0 Hz, 1H), 7.99 (s, 2H), 7.81 (dd, J = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.7 Hz, 1H).

【0425】 **實施例 76**

N-(3-氯-4-(1*H*-吡唑-1-基)苯基)-1-(2-羰基-1,2-二氫吡咯并[*4,3,2-ij*]異喹啉-6-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺

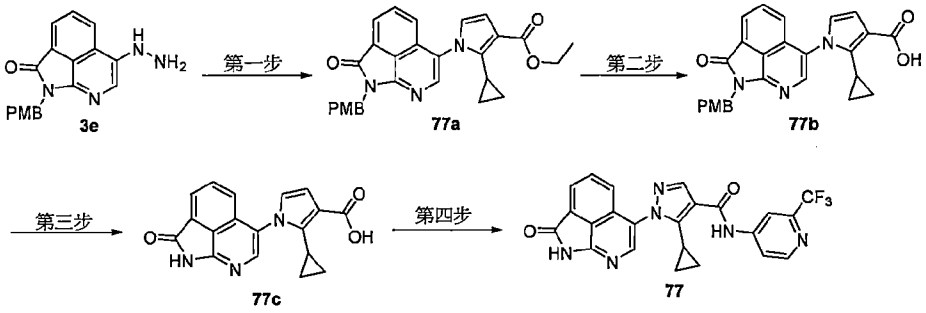


【0426】參考實施例 **73** 第一步至第二步，藉由 1-[2-[(4-甲氧苯基)甲基]-3-羰基-2,11-二氮雜三環[6.3.1.04,12]十二碳-1(11),4(12),5,7,9-五烯-9-基]-5-(三氟甲基)吡唑-4-羧酸 **76a**(50 mg，0.11 mmol)，得到標題產物 *N*-(3-氯-4-(1*H*-吡唑-1-基)苯基)-1-(2-羰基-1,2-二氫吡咯并[*4,3,2-ij*]異喹啉-6-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺 **76**(13 mg)，產率：21.2%。

MS m/z (ESI):524 [M+1]

【0427】**實施例 77**

5-環丙基-1-(2-側氧-1,2-二氫吡咯[4,3,2-*ij*]異喹啉-6-基)-*N*-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)- 1*H*-吡唑-4-甲醯胺



【0428】參考實施例 **55** 的第一步、中間體 **1** 第五步、第六步和實施例 **1** 第十一步的合成方法，藉由 6-肼基-1-(4-甲氧苄基)吡咯并[4,3,2-*ij*]異喹啉-2(1*H*)-酮 **3e**(400 mg，1.25 mmol)得到 5-環丙基-1-(2-側氧-1,2-二氫吡咯[4,3,2-*ij*]異喹啉-6-基)-*N*-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)- 1*H*-吡唑-4-甲醯胺 **77**(51 mg)，產率 8.8%。

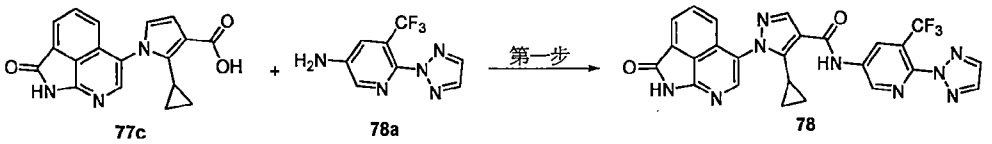
MS m/z(ESI): 465 [M+1]

^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6)δ 11.64(s, 1H), 10.64(s, 1H), 8.67(d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.40(s, 1H), 8.35(s, 1H), 8.28(d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.17(d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.08 – 7.98(m,

2H), 7.81(d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 2.13 – 2.03(m, 1H), 0.82 – 0.71(m, 2H), 0.62 – 0.53(m, 2H).

【0429】 實施例 **78**

N-(6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5-環丙基-1-(2-側氧-1,2-二氫吡咯[4,3,2-*ij*]異喹啉-6-基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺



77c　　78a　　78

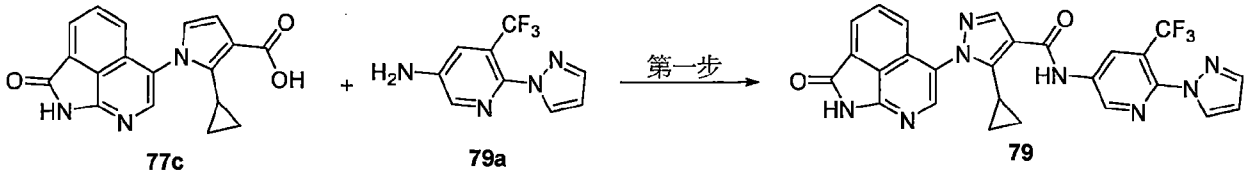
【0430】 參考實施例 **1** 的第十一步的合成方法，藉由 2-環丙基-1-(2-側氧-1,2-二氫吡咯[4,3,2-*ij*]異喹啉-6-基)-1*H*-吡咯-3-羧酸 **77c**(70 mg，0.22 mmol)和 6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)-3-胺基-5-三氟甲基吡啶 **78a**(100 mg，0.44 mmol，採用公知的方法“專利 US20180170909A1”合成得到)，得到標題產物 *N*-(6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5-環丙基-1-(2-側氧-1,2-二氫吡咯[4,3,2-*ij*]異喹啉-6-基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺 **78**(41 mg)，產率 35.2%。

MS m/z(ESI): 531 [M+1]

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.64 (s, 1H), 10.76 (s, 1H), 9.21 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.92 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.40 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 8.21 – 8.15 (m, 3H), 8.08 – 8.02 (m, 1H), 7.82 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 2.15 – 2.04 (m, 1H), 0.85 – 0.72 (m, 2H), 0.66 – 0.55 (m, 2H).

【0431】 實施例 **79**

N-(6-(1*H*-吡唑-1-基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5-環丙基-1-(2-側氧-1,2-二氫吡咯[4,3,2-*ij*]異喹啉-6-基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺



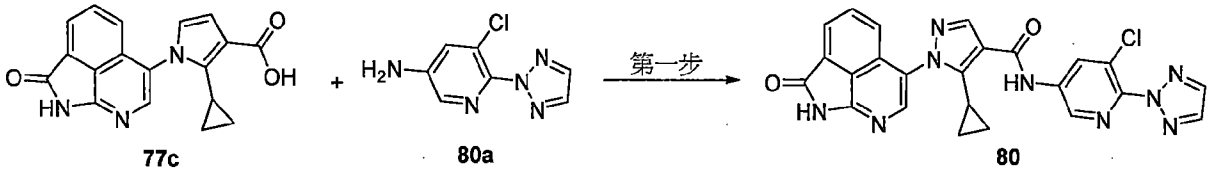
77c　　79a　　79

【0432】 參考實施例 **1** 的第十一步的合成方法，藉由 2-環丙基-1-(2-側氧-1,2-二氫吡咯[4,3,2-*ij*]異喹啉-6-基)-1*H*-吡咯-3-羧酸 **77c**(70 mg，0.22 mmol)和 6-(1*H*-吡唑-1-基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-胺基 **79a**(100 mg，0.44 mmol，採用公知的方法“專利 WO2018020474 A1”合成得到)得到標題產物 *N*-(6-(1*H*-吡唑-1-基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5-環丙基-1-(2-側氧-1,2-二氫吡咯[4,3,2-*ij*]異喹啉-6-基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺 **79**(35 mg)，產率 30.1%。

【0433】 MS m/z(ESI): 530 [M+1]

【0434】 **實施例 80**

N-(5-氯-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-環丙基-1-(2-側氧-1,2-二氫吡咯[4,3,2-*ij*]異喹啉-6-基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺



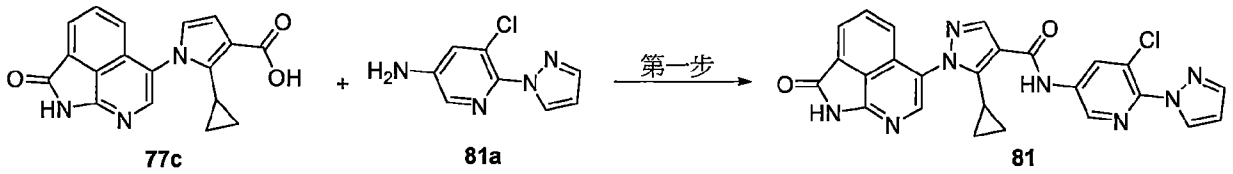
77c　　80a　　80

【0435】 參考實施例 **1** 的第十一步的合成方法，藉由 2-環丙基-1-(2-側氧-1,2-二氫吡咯[4,3,2-*ij*]異喹啉-6-基)-1*H*-吡咯-3-羧酸 **77c**(70 mg，0.22 mmol)和 6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)-3-胺基-5-氯吡啶 **80a**(86 mg，0.44 mmol，採用公知的方法“專利 US20180170909A1”合成得到)得到標題產物 *N*-(5-氯-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-環丙基-1-(2-側氧-1,2-二氫吡咯[4,3,2-*ij*]異喹啉-6-基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺 **80**(36 mg)，產率 32.9%。

MS m/z(ESI): 498 [M+1]

【0436】 實施例 **81**

N-(5-氯-6-(1*H*-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-5-環丙基-1-(2-側氧-1,2-二氫吡咯[4,3,2-*ij*]異喹啉-6-基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺



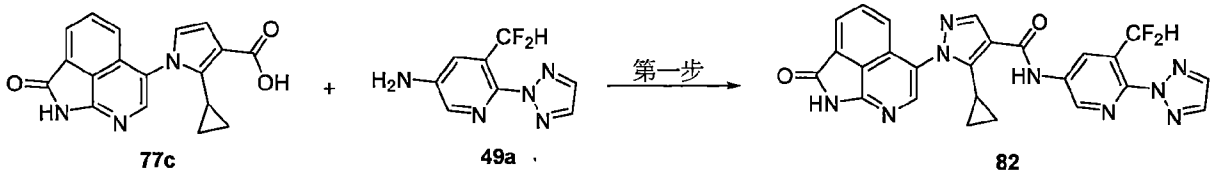
77c **81a** **81**

【0437】 參考實施例 **1** 的第十一步的合成方法，藉由 2-環丙基-1-(2-側氧-1,2-二氫吡咯[4,3,2-*ij*]異喹啉-6-基)-1*H*-吡咯-3-羧酸 **77c**(70 mg，0.22 mmol)和 5-氯-6-(1*H*-吡唑-1-基)吡啶-3-胺 **81a**(85 mg，0.44 mmol，採用公知的方法"專利 US20180170909 A1"合成得到)得到標題產物 *N*-(5-氯-6-(1*H*-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-5-環丙基-1-(2-側氧-1,2-二氫吡咯[4,3,2-*ij*]異喹啉-6-基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺 **81**(35 mg)，產率 32.1%。

MS m/z(ESI): 497 [M+1]

【0438】 實施例 **82**

5-環丙基-*N*-(5-(二氟甲基)-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(2-側氧-1,2-二氫吡咯[4,3,2-*ij*]異喹啉-6-基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺



77c **49a** **82**

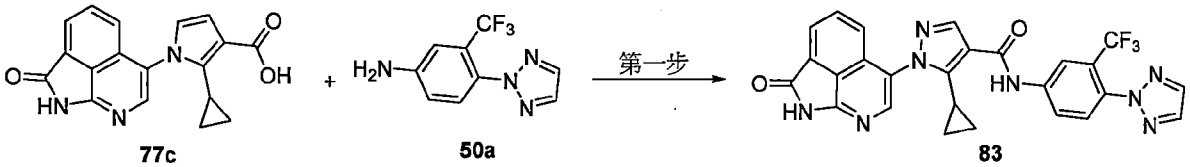
【0439】 參考實施例 **1** 的第十一步的合成方法，藉由 2-環丙基-1-(2-側氧-1,2-二氫吡咯[4,3,2-*ij*]異喹啉-6-基)-1*H*-吡咯-3-羧酸 **77c**(70 mg，0.22 mmol)和 5-(二氟甲基)-6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-胺 **49a**(93 mg，0.44 mmol)得到標題產

物 5-環丙基-*N*-(5-(二氟甲基)-6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(2-側氧-1,2-二氫吡咯[4,3,2-*ij*]異喹啉-6-基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺 **82**(31 mg)，產率 27.5%。

MS m/z(ESI): 514 [M+1]

【0440】 **實施例 83**

N-(4-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)-3-(三氟甲基)苯基)-5-環丙基-1-(2-側氧-1,2-二氫吡咯[4,3,2-*ij*]異喹啉-6-基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺



77c　　50a　　83

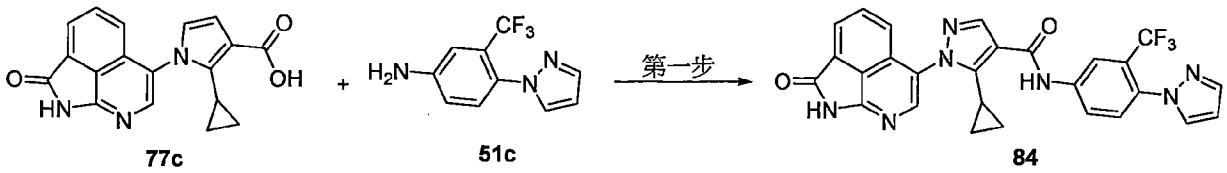
【0441】 參考實施例 **1** 的第十一步的合成方法，藉由 2-環丙基-1-(2-側氧-1,2-二氫吡咯[4,3,2-*ij*]異喹啉-6-基)-1*H*-吡咯-3-羧酸 **77c**(70 mg，0.22 mmol)和 4-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)-3-(三氟甲基)苯胺 **50a**(100 mg，0.44 mmol，採用公知的方法“專利 WO2018020474 A1”合成得到)，得到標題產物 *N*-(4-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)-3-(三氟甲基)苯基)-5-環丙基-1-(2-側氧-1,2-二氫吡咯[4,3,2-*ij*]異喹啉-6-基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺 **83**(37 mg)，產率 31.7%。

MS m/z(ESI): 531 [M+1]

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.04 (s, 1H), 10.50 (s, 1H), 8.44 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.25 (dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 8.14 (d, *J* = 13.5 Hz, 3H), 7.88 (dd, *J* = 8.3, 6.9 Hz, 1H), 7.76 (dd, *J* = 10.3, 8.6 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 2.09 – 1.97 (m, 1H), 0.76 – 0.68 (m, 2H), 0.63 – 0.55 (m, 2H).

【0442】 **實施例 84**

N-(4-(1*H*-吡唑-1-基)-3-(三氟甲基)苯基)-5-環丙基-1-(2-側氧-1,2-二氫吡咯[4,3,2-*ij*]異喹啉-6-基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺



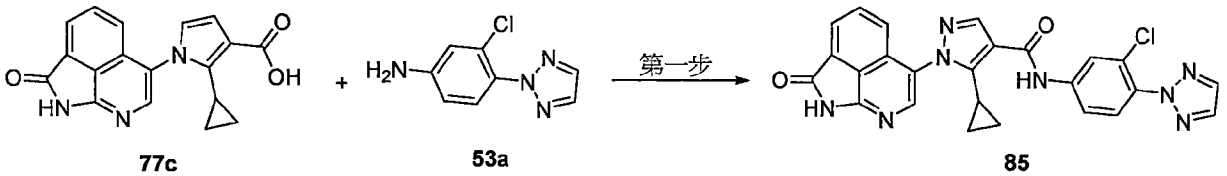
77c　　51c　　84

【0443】參考實施例 **1** 的第十一步的合成方法，藉由 2-環丙基-1-(2-側氧-1,2-二氫吡咯[4,3,2-*ij*]異喹啉-6-基)-1*H*-吡咯-3-羧酸 **77c**(70 mg，0.22 mmol)和 4-(1*H*-吡唑-1-基)-3-(三氟甲基)苯胺 **51c**(100 mg，0.44 mmol)得到標題產物 *N*-(4-(1*H*-吡唑-1-基)-3-(三氟甲基)苯基)-5-環丙基-1-(2-側氧-1,2-二氫吡咯[4,3,2-*ij*]異喹啉-6-基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺 **84**(35 mg)，產率 30.1%。

MS m/z(ESI): 530 [M+1]

【0444】**實施例 85**

N-(3-氯-4-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)苯基)-5-環丙基-1-(2-側氧-1,2-二氫吡咯[4,3,2-*ij*]異喹啉-6-基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺



77c　　53a　　85

【0445】參考實施例 **1** 的第十一步的合成方法，藉由 2-環丙基-1-(2-側氧-1,2-二氫吡咯[4,3,2-*ij*]異喹啉-6-基)-1*H*-吡咯-3-羧酸 **77c**(70 mg，0.22 mmol)和 3-氯-4-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)苯胺 **53a**(85 mg，0.44 mmol)得到標題產物 *N*-(3-氯-4-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)苯基)-5-環丙基-1-(2-側氧-1,2-二氫吡咯[4,3,2-*ij*]異喹啉-6-基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺 **85**(40 mg)，產率 34.4%。

MS m/z(ESI): 497 [M+1]

【0446】 實施例 **86**

N-(3-氯-4-(1*H*-吡唑-1-基)苯基)-5-環丙基-1-(2-側氧-1,2-二氫吡咯[4,3,2-*ij*]異喹啉-6-基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺



77c　　54a　　86

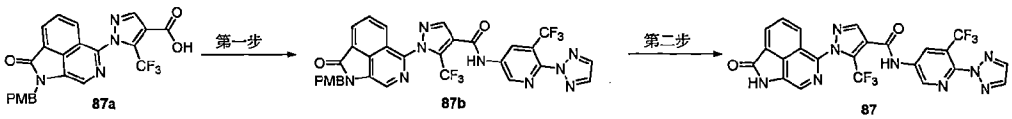
【0447】 參考實施例 **1** 的第十一步的合成方法，藉由 2-環丙基-1-(2-側氧-1,2-二氫吡咯[4,3,2-*ij*]異喹啉-6-基)-1*H*-吡咯-3-羧酸 **77c**(70 mg，0.22 mmol)和 3-氯-4-(1*H*-吡唑-1-基)苯胺 **54a**(85 mg，0.44 mmol)得到標題產物 *N*-(3-氯-4-(1*H*-吡唑-1-基)苯基)-5-環丙基-1-(2-側氧-1,2-二氫吡咯[4,3,2-*ij*]異喹啉-6-基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺 **86**(45 mg)，產率 41.4%。

MS m/z(ESI): 496 [M+1]

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.04 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 8.63 – 8.54 (m, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.15 – 8.05 (m, 2H), 7.93 – 7.83 (m, 2H), 7.83 – 7.75 (m, 2H), 7.67 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.62 – 6.54 (m, 1H), 2.04 (tt, *J* = 8.5, 5.5 Hz, 1H), 0.77 – 0.66 (m, 2H), 0.64 – 0.55 (m, 2H).

【0448】 實施例 **87**

N-(6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1-(2-羰基-1,2-二氫吡咯并[2,3,4-de]異喹啉-6-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺



87a　　87b　　87

【0449】 參考實施例 **73** 第三步至第四步的合成方法，藉由 *N*-(6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1-(1-(4-甲氧苄基)-2-羰基-1,2-二氫吡咯并[2,3,4-de]異喹啉-6-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺 **87a**(45 mg, 0.096 mmol)，

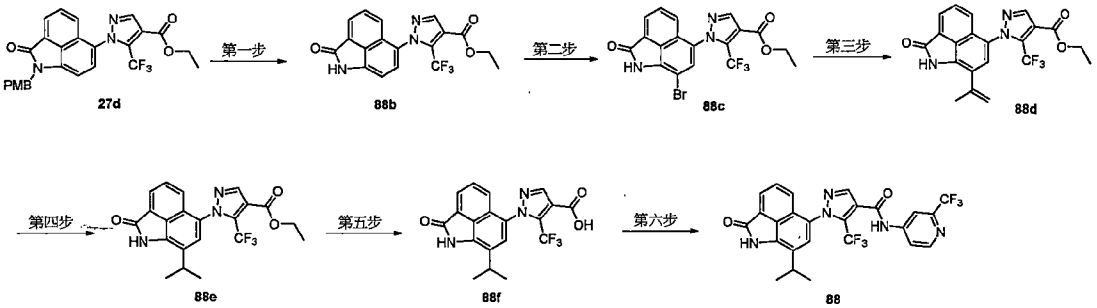
得到標題產物 *N*-(6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1-(2-羰基-1,2-二氫吡咯并[2,3,4-de]異喹啉-6-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-甲醯 **87**(15 mg)，產率：27.9%。

MS m/z (ESI): 560 [M+1]

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 11.47 (s, 1H), 11.27 (s, 1H), 9.18 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.90 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.42 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 8.21 (d, *J* = 9.9 Hz, 3H), 8.12–8.04 (m, 2H).

【0450】 實施例 **88**

1-(8-異丙基-2-羰基-1,2-二氫苯并[cd]吲哚-6-基)-5-(三氟甲基)-N-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1H-吡唑-4-甲醯胺



【0451】 參考實施例 **1** 第十步的合成方法，藉由乙基 1-(1-(4-甲氧苄基)-2-羰基-1,2-二氫苯并[cd]吲哚-6-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧酸酯 **27d**(2 g，4.04 mmol)反應得到乙基 1-(2-羰基-1,2-二氫苯并[cd]吲哚-6-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧酸酯 **88b** (1.49 g)，產率：98%。

MS m/z (ESI): 376 [M+1].

【0452】 第二步

乙基 1-(8-溴-2-羰基-1,2-二氫苯并[cd]吲哚-6-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧酸酯

【0453】 將乙基 1-(2-羰基-1,2-二氫苯并[cd]吲哚-6-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧酸酯 **88b** (200 mg, 0.53 mmol)溶解於 5 mL 氯仿中，冰浴下將液溴(170 mg，1.07 mmol)逐滴加入反應液中，室溫下攪拌反應 16 小時。將反應液減壓濃縮得標題產物乙基 1-(8-溴-2-羰基-1,2-二氫苯并[cd]吲哚-6-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧酸酯 **88c** (240 mg)，產率：99.2%。

MS m/z (ESI): 455 [M+1].

【0454】 第三步

1-(8-異丙基-2-羰基-1,2-二氫苯并[cd]吲哚-6-基)-5-(三氟甲基)-N-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1H-吡唑-4-甲醯胺

【0455】 將乙基 1-(8-溴-2-羰基-1,2-二氫苯并[cd]吲哚-6-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧酸酯 **88c**(160 mg, 0.35 mmol)，異丙烯基硼酸頻哪醇酯(89 mg, 0.53 mmol)，四三苯基膦鈀(32 mg, 0.03 mmol)，磷酸鉀(149.55 mg, 0.70 mmol)，2-二-第三丁膦基-2',4',6'-三異丙基聯苯(29 mg, 0.07 mmol)溶解於 4 mL 二噁烷與 2 ml 水中，氮氣保護下微波 100℃加熱反應 2 小時。將反應液減壓濃縮，用矽膠管柱色譜法以沖提劑體系 A 純化所得殘餘物得到標題產物 1-(8-異丙基-2-羰基-1,2-二氫苯并[cd]吲哚-6-基)-5-(三氟甲基)-N-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1H-吡唑-4-甲醯胺 **88d** (110 mg)，產率：75.2%。

MS m/z (ESI): 416 [M+1].

【0456】 第四步

乙基 1-(8-異丙基-2-羰基-1,2-二氫苯并[cd]吲哚-6-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧酸酯

【0457】將 1-(8-異丙基-2-羰基-1,2-二氫苯并[cd]吲哚-6-基)-5-(三氟甲基)-N-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1H-吡唑-4-甲醯胺 **88d**(110 mg, 0.26 mmol)，溶解於 5 mL 四氫呋喃之中，在氮氣保護下加入 5%鈀碳(56.3 mg，0.03 mmol)，氫氣環境在室溫下攪拌反應 1 小時。將反應液過濾，取濾液減壓濃縮得到標題產物乙基 1-(8-異丙基-2-羰基-1,2-二氫苯并[cd]吲哚-6-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧酸酯 **88e**(108 mg)，產率：98.2%。

MS m/z (ESI): 418 [M+1].

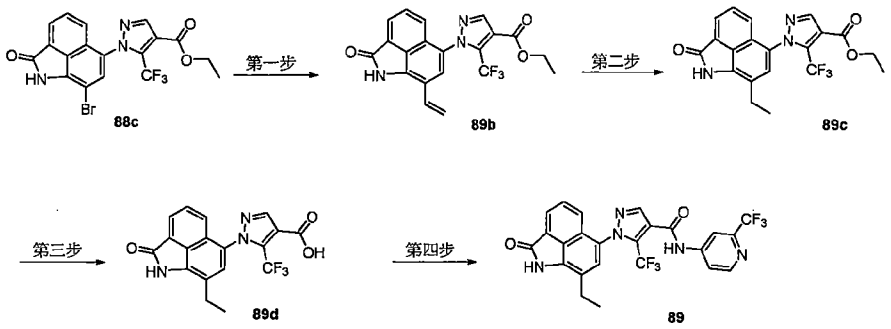
【0458】參考實施例 **1** 第九步和第十一步的合成方法，藉由 1-(8-異丙基-2-羰基-1,2-二氫苯并[cd]吲哚-6-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧酸酯 **88e** (108 mg, 0.26 mmol)，得到 1-(8-異丙基-2-羰基-1,2-二氫苯并[cd]吲哚-6-基)-5-(三氟甲基)-N-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1H-吡唑-4-甲醯胺 **30** (12 mg)，產率：8.6%。

MS m/z (ESI): 534 [M+1]

1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.26 (s, 2H), 8.72 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.26 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.99 (dd, J = 5.5, 2.0 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 8.3, 7.0 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.59 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 3.39 (p, J = 6.8 Hz, 1H), 1.30 (d, J = 6.8 Hz, 6H).

【0459】**實施例 89**

1-(8-乙基-2-羰基-1,2-二氫苯并[cd]吲哚-6-基)-5-(三氟甲基)-N-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1H-吡唑-4-甲醯胺



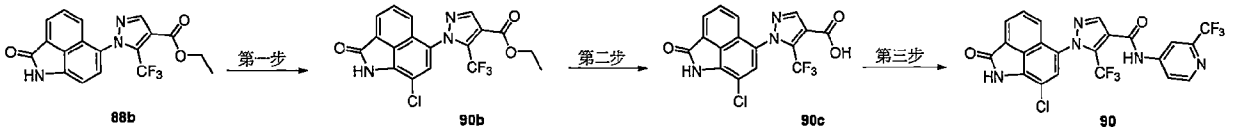
【0460】參考實施例 **88** 第三步至第四步與實施例 **1** 第九步和第十一步的合成方法，藉由乙基 1-(8-溴-2-羰基-1,2-二氫苯并[cd]吲哚-6-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧酸酯 **88c** (100 mg, 0.22 mmol)，得到 1-(8-乙基-2-羰基-1,2-二氫苯并[cd]吲哚-6-基)-5-(三氟甲基)-N-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1H-吡唑-4-甲醯胺 **89**(15 mg)，產率：13.2%。

MS m/z (ESI): 520 [M+1]

1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.39 (s, 1H), 11.28 (s, 1H), 9.19 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.91 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.13 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 8.2, 7.0 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.59 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 2.92 – 2.81 (m, 2H), 1.26 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

【0461】**實施例 90**

1-(8-氯-2-羰基-1,2-二氫苯并[cd]吲哚-6-基)-5-(三氟甲基)-N-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1H-吡唑-4-甲醯胺



【0462】第一步

乙基 1-(8-氯-2-羰基-1,2-二氫苯并[cd]吲哚-6-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧酸酯

【0463】將乙基 1-(2-羰基-1,2-二氫苯并[cd]吲哚-6-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧酸酯 **88b**(300 mg，0.80 mmol)溶解於 4 mL 羧酸中，冰浴下加入硫醯氯(323 mg, 2.4 mmol)在 60℃下加熱反應 3 小時。向反應液中加入少量甲醇淬滅多餘的醯氯，反應液減壓濃縮，用矽膠管柱色譜法以沖提劑體系 A 純化所得殘餘物得到標題產物乙基 1-(8-氯-2-羰基-1,2-二氫苯并[cd]吲哚-6-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧酸酯 **90b** (320 mg)，產率：97.7%。

MS m/z (ESI): 410 [M+1].

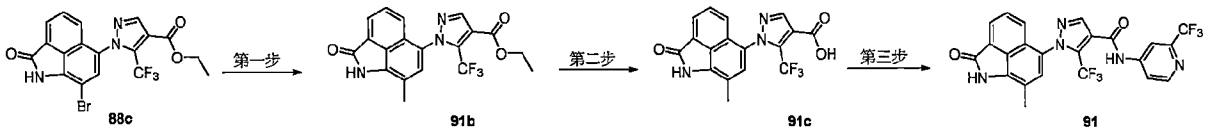
【0464】參考實施例 **1** 第九步和第十一步的合成方法，藉由乙基 1-(8-氯-2-羰基-1,2-二氫苯并[cd]吲哚-6-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧酸酯 **90b** (80 mg, 0.20 mmol)，得到 1-(8-氯-2-羰基-1,2-二氫苯并[cd]吲哚-6-基)-5-(三氟甲基)-N-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1H-吡唑-4-甲醯胺 **90** (21 mg)，產率：20.0%。

MS m/z (ESI): 526 [M+1]

1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.71 (s, 1H), 11.28 (s, 1H), 8.72 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.26 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.00 (dd, J = 5.5, 2.0 Hz, 1H), 7.97 – 7.88 (m, 2H), 7.60 (d, J = 8.2 Hz, 1H).

【0465】**實施例 91**

1-(8-甲基-2-羰基-1,2-二氫苯并[cd]吲哚-6-基)-5-(三氟甲基)-N-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1H-吡唑-4-甲醯胺



【0466】第一步

乙基 1-(8-甲基-2-羰基-1,2-二氫苯并[cd]吲哚-6-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧酸酯

【0467】將乙基 1-(8-溴-2-羰基-1,2-二氫苯并[cd]吲哚-6-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧酸酯 **88c** (180 mg，0.40 mmol)與四三苯基膦鈀(92 mg, 0.08 mmol)溶解於 1 mL 四氫呋喃中，冰浴下加入 2 mL 二甲基鋅的四氫呋喃溶液(1 M)，讓反應在 60℃下加熱反應 16 小時。向反應液中加入少量甲醇淬滅多餘的二甲基鋅，反應液減壓濃縮，用矽膠管柱色譜法以沖提劑體系 A 純化所得殘餘物得到標題產物乙基 1-(8-甲基-2-羰基-1,2-二氫苯并[cd]吲哚-6-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧酸酯 **91b** (100 mg)，產率：64.8%。

MS m/z (ESI): 390 [M+1].

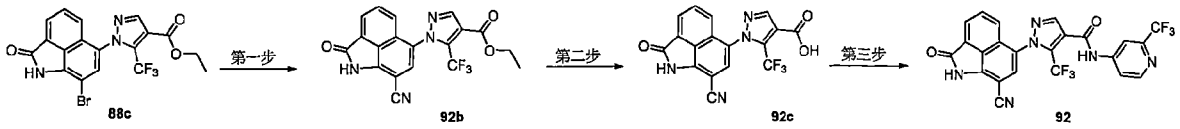
【0468】參考實施例 **1** 第九步和第十一步的合成方法，藉由乙基 1-(8-甲基-2-羰基-1,2-二氫苯并[cd]吲哚-6-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧酸酯 **91b** (100 mg, 0.26 mmol)，得到 1-(8-甲基-2-羰基-1,2-二氫苯并[cd]吲哚-6-基)-5-(三氟甲基)-N-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1H-吡唑-4-甲醯胺 **91** (8 mg)，產率：6.1%。

MS m/z (ESI): 506 [M+1]

1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.20 (s, 1H), 9.10 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.84 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.14 (s, 2H), 8.05 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 8.3, 7.0 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.49 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H).

【0469】**實施例 92**

1-(8-甲基-2-羰基-1,2-二氫苯并[cd]吲哚-6-基)-5-(三氟甲基)-N-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1H-吡唑-4-甲醯胺



【0470】第一步

乙基 1-(8-氰基-2-羰基-1,2-二氫苯并[cd]吲哚-6-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧酸酯

【0471】將乙基 1-(8-溴-2-羰基-1,2-二氫苯并[cd]吲哚-6-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧酸酯 **88c**(100 mg，0.22 mmol)，氰化鋅(31 mg, 0.26 mmol)與四三苯基膦鈀(25 mg, 0.02 mmol)溶解於 4 mL 二甲基甲醯胺中，讓反應在氮氣保護下 60 ℃微波加熱反應 16 小時。將反應液倒入 50 mL 乙酸乙酯中並用飽和氯化鈉水溶液(50 mL×2)洗滌，有機相經無水硫酸鈉乾燥後減壓濃縮，用矽膠管柱色譜法以沖提劑體系 A 純化所得殘餘物得到標題產物乙基 1-(8-氰基-2-羰基-1,2-二氫苯并[cd]吲哚-6-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧酸酯 **92b** (60 mg)，產率：68.1%。

MS m/z (ESI): 401 [M+1].

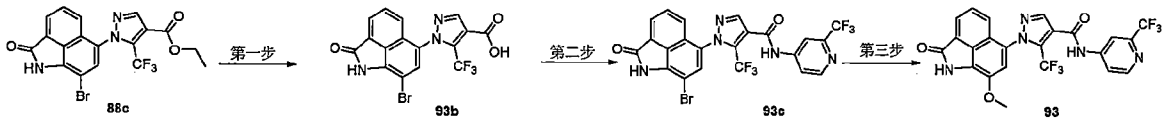
【0472】參考實施例 **1** 第九步和第十一步的合成方法，藉由乙基 1-(8-氰基-2-羰基-1,2-二氫苯并[cd]吲哚-6-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧酸酯 **92b** (60 mg, 0.15 mmol)，得到 1-(8-氰基-2-羰基-1,2-二氫苯并[cd]吲哚-6-基)-5-(三氟甲基)-N-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1H-吡唑-4-甲醯 **92**(6 mg)，產率：8.0%。

MS m/z (ESI): 517 [M+1]

1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.21 (s, 1H), 11.28 (s, 1H), 8.72 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.28 – 8.20 (m, 2H), 8.11 (s, 1H), 8.06 – 7.97 (m, 2H), 7.59 (d, J = 8.3 Hz, 1H).

【0473】 **實施例 93**

1-(8-甲氧基-2-羰基-1,2-二氫苯并[cd]吲哚-6-基)-5-(三氟甲基)-N-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1H-吡唑-4-甲醯胺



【0474】 參考實施例 **1** 第九步和第十一步的合成方法，藉由乙基 1-(8-溴-2-羰基-1,2-二氫苯并[cd]吲哚-6-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧酸酯 **88c** (210 mg, 0.20 mmol)，得到 1-(8-溴-2-羰基-1,2-二氫苯并[cd]吲哚-6-基)-5-(三氟甲基)-N-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1H-吡唑-4-甲醯胺 **93c** (108 mg)，產率：41.1%。

MS m/z (ESI): 570 [M+1]

【0475】 第三步

1-(8-甲氧基-2-羰基-1,2-二氫苯并[cd]吲哚-6-基)-5-(三氟甲基)-N-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1H-吡唑-4-甲醯胺

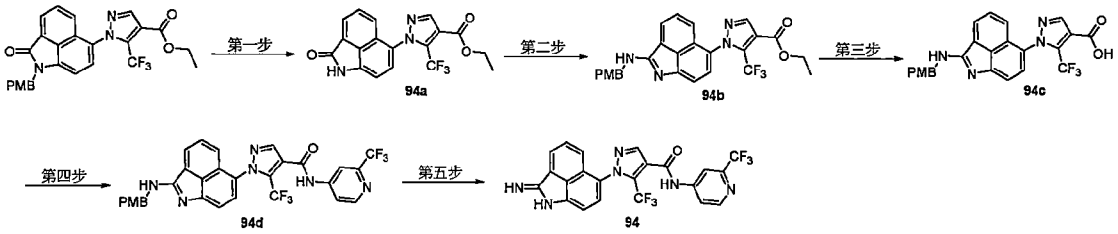
【0476】 將乙基 1-(8-溴-2-羰基-1,2-二氫苯并[cd]吲哚-6-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧酸酯 **93c**(100 mg，0.18 mmol)，甲醇鈉(96 mg, 1.79 mmol)與氯化亞銅(100 mg, 1.01 mmol)溶解於 4 mL 二甲基甲醯胺與 2 mL 甲醇中，讓反應在氮氣保護下 100℃封管加熱反應 16 小時。將反應液倒入 50 mL 乙酸乙酯中並用飽和氯化鈉水溶液(50 mL×2)洗滌，有機相經無水硫酸鈉乾燥後減壓濃縮，用矽膠管柱色譜法以沖提劑體系 B 純化所得殘餘物得到標題產物 1-(8-甲氧基-2-羰基-1,2-二氫苯并[cd]吲哚-6-基)-5-(三氟甲基)-N-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1H-吡唑-4-甲醯胺 **93** (6 mg)，產率：6.6%。

MS m/z (ESI): 522 [M+1].

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.06 (d, *J* = 76.0 Hz, 2H), 8.71 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.41 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.25 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.20 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.98 (dt, *J* = 8.3, 5.8 Hz, 2H), 7.02 (s, 1H), 4.15 (s, 3H).

【0477】 實施例 **94**

1-(2-亞胺基-1,2-二氫苯并[*cd*]吲哚-6-基)-5-(三氟甲基)-*N*-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺



【0478】 第一步

1-(2-側氧-1,2-二氫苯并[*cd*]吲哚-6-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-甲酸乙酯

【0479】 將 1-(1-(4-甲氧基苄基)-2-側氧-1,2-二氫苯并[*cd*]吲哚-6-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-甲酸乙酯(2 g，4.04 mmol)溶解於 10 mL 三氟乙酸中，70℃下攪拌反應 16 小時。將反應液減壓濃縮，用矽膠管柱色譜法以沖提劑體系 A 純化所得殘餘物得到標題產物 1-(2-側氧-1,2-二氫苯并[*cd*]吲哚-6-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-甲酸乙酯 **94a**(1.50 g)，產率：99.0%。

MS m/z(ESI): 376 [M+1]

【0480】 第二步

1-(2-((4-甲氧基苄基)胺基)苯并[*cd*]吲哚-6-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-甲酸乙酯

【0481】 將 1-(2-側氧-1,2-二氫苯并[*cd*]吲哚-6-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-甲酸乙酯 **94a**(1.50 g，4 mmol)和 4-甲氧基苄胺(822 mg，6 mmol)溶解於 1 mL

三氯氧磷和 10 mL 甲苯中，100℃下攪拌反應 1 小時。將反應液減壓濃縮，用矽膠管柱色譜法以沖提劑體系 A 純化所得殘餘物得到標題產物 1-(2-((4-甲氧基苄基)胺基)苯并[*cd*]吲哚-6-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-甲酸乙酯 **94b**(900 mg)，產率：45.5%。

MS m/z(ESI): 495 [M+1]

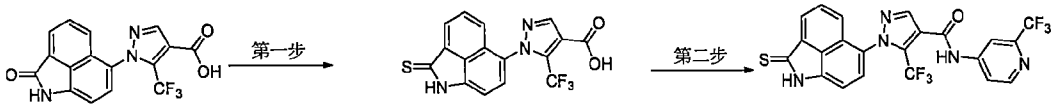
【0482】 依次參考實施例 **1** 第九步、第十一步到第十步的合成方法，由 1-(2-((4-甲氧基苄基)胺基)苯并[*cd*]吲哚-6-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-甲酸乙酯 **94b**(300 mg，0.61 mmol)得到 1-(2-亞胺-1,2-二氫苯并[*cd*]吲哚-6-基)-5-(三氟甲基)-*N*-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺 **94**(35 mg)，產率：11.8%。

MS m/z(ESI): 491 [M+1].

^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6)δ 11.29(s, 1H), 8.71(d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.50(s, 1H), 8.29 – 8.21(m, 2H), 8.17(d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.99(dd, J = 5.5, 1.7 Hz, 1H), 7.79 – 7.70(m, 1H), 7.54(d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.41(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.06(d, J = 7.4 Hz, 1H), 3.79 – 3.51(m, 1H).

【0483】 **實施例 95**

1-(2-硫基-1,2-二氫苯并[cd]吲哚-6-基)-5-(三氟甲基)-N-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1H-吡唑-4-甲醯胺



95a　　95b　　95

【0484】 第一步

1-(2-硫基-1,2-二氫苯并[cd]吲哚-6-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧酸

【0485】將 1-(2-羰基-1,2-二氫苯并[cd]吲哚-6-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧酸 **95a** (50 mg，0.14 mmol)，勞森試劑(100 mg，0.25 mmol) 溶解於 10 mL 甲苯中後在 100℃反應 1 小時(微波)。反應液冷卻至室溫，傾入 10 mL 水中。過濾，濾液用乙酸乙酯萃取(20 mL×3)，合併有機相，用飽和氯化鈉溶液洗滌(50 mL×2)，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮得粗產品，用矽膠管柱色譜法以沖提劑體系 A 純化所得殘餘物，得標題產物 1-(2-硫基-1,2-二氫苯并[cd]吲哚-6-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧酸 **95b** (30 mg)，產率：57.3%。

MS m/z (ESI): 364 [M+1]

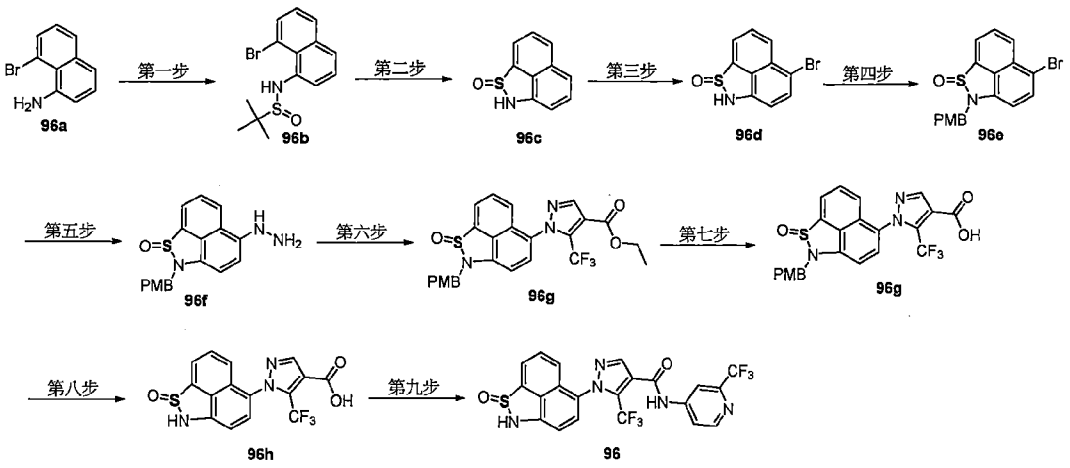
【0486】參考實施例 1 的第十一步合成方法由 1-(2-硫基-1,2-二氫苯并[cd]吲哚-6-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-羧酸 **95b** (30 mg，0.083 mmol)得到 1-(2-硫基-1,2-二氫苯并[cd]吲哚-6-基)-5-(三氟甲基)-N-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1H-吡唑-4-甲醯胺 **95** (8 mg)，產率：19.1 %。

MS m/z (ESI): 508 [M+1].

1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.63 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.24 (dd, J = 4.6, 2.6 Hz, 2H), 7.98 (dd, J = 5.6, 2.1 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 8.3, 7.2 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 10.8, 7.9 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 7.6 Hz, 1H).

【0487】**實施例 96**

1-(1-側氧-2*H*-萘并[1,8-*cd*]異噻唑-5-基)-5-(三氟甲基)-*N*-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺



【0488】第一步

N-(8-溴萘-1-基)-第三丁基亞磺醯胺

將 8-溴-1-萘胺 **96a**(5 g，22.62 mmol)溶解於 50 mL 二氯甲烷中，依次加入吡啶(3.95 g，50 mmol)和第三丁基亞磺醯氯(4.20 g，30 mmol)，室溫下攪拌反應 1 小時。將反應液減壓濃縮，用矽膠管柱色譜法以沖提劑體系 A 純化所得殘餘物得到標題產物 N-(8-溴萘-1-基)-第三丁基亞磺醯胺 **96b**(4 g)，產率：54.4%。

MS m/z(ESI): 326 [M+1]

【0489】第二步

1-側氧-2*H*-萘并[1,8-*cd*]異噻唑

將 *N*-(8-溴萘-1-基)-第三丁基亞磺醯胺 **96b**(4 g，12.31 mmol)和偶氮二異丁腈(2.46 g，15 mmol)溶解於 100 mL 甲苯中。90℃下滴加三正丁基氫錫(4.41 g，15 mmol)，90℃下攪拌反應 2 小時。將反應液減壓濃縮，用矽膠管柱色譜法以沖提劑體系 A 純化所得殘餘物得到標題產物 1-側氧-2*H*-萘并[1,8-*cd*]異噻唑 **96c**(1.20 g)，產率：51.6%。

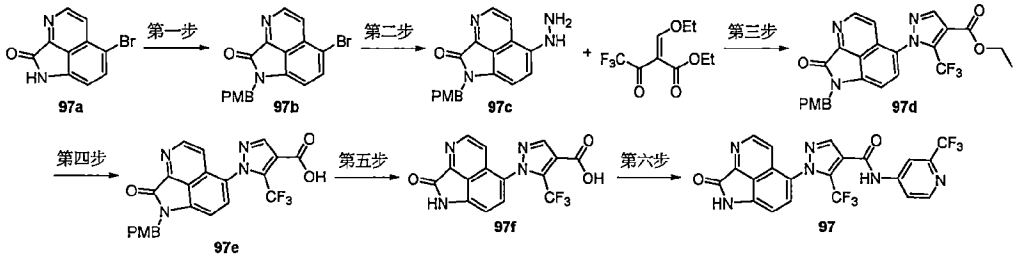
MS m/z(ESI): 190 [M+1]

【0490】 依次參考中間體 **1** 第一步到第六步和實施例 **1** 第十一步的合成方法，由 1-側氧-2*H*-萘并[1,8-*cd*]異噻唑 **96c**(1.20 g，6.32 mmol)得到 1-(1-側氧-2*H*-萘并[1,8-*cd*]異噻唑-5-基)-5-(三氟甲基)-*N*-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺 **96**(41 mg)，產率：1.3%。

MS m/z(ESI): 512 [M+1].

【0491】 **實施例 97**

1-(2-側氧-1,2-二氫吡咯并[4,3,2-*ij*]異喹啉-6-基)-5-三氟甲基-*N*-(2-三氟甲基吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺

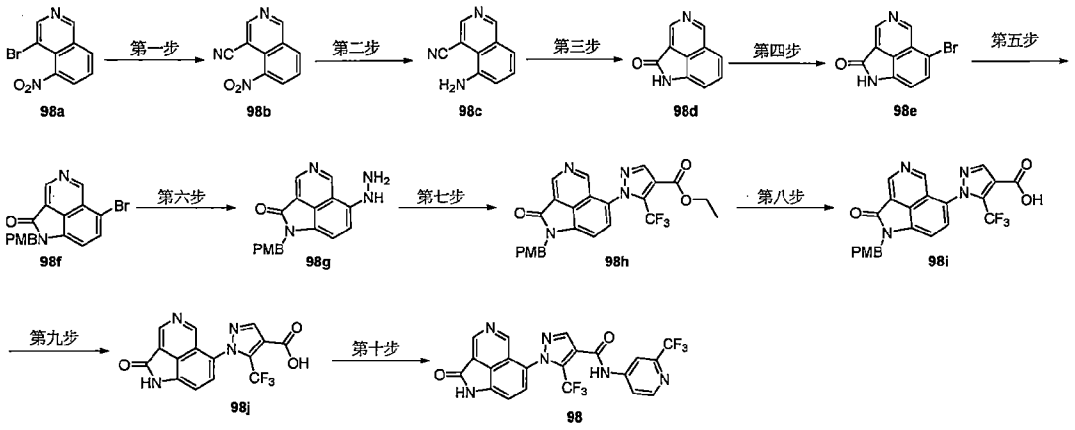


【0492】 依次參考實施例 **2** 第五步、實施例 **1** 第七步到第十一步的合成方法，由 6-溴吡咯[2,3,4-*ij*]異喹啉-2(1*H*)-酮 **97a** (2.49 g，10 mmol，採用公知的方法“專利 WO2022081928A1”製備而得)得到標題產物 1-(2-側氧-1,2-二氫吡咯并[4,3,2-*ij*]異喹啉-6-基)-5-三氟甲基-*N*-(2-三氟甲基吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺 **97** (126 mg)，產率：2.6 %。

MS m/z (ESI): 493 [M+1]

【0493】 **實施例 98**

1-(2-羰基-1,2-二氫吡咯并[4,3,2-de]異喹啉-6-基)-5-(三氟甲基)-*N*-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺



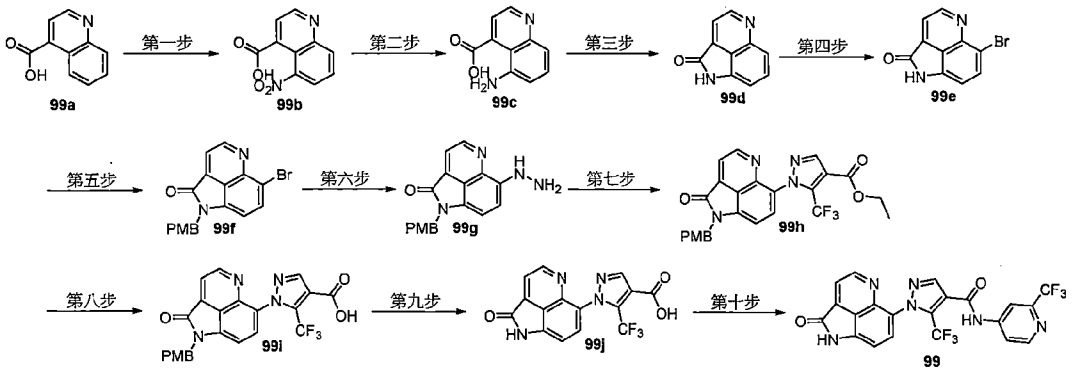
【0494】 依次參考實施例 **8** 第一步，實施例 **34** 第二步，實施例 **8** 第四步，中間體 **1** 第一步至第六步，實施例 **34** 第三步的合成方法，藉由 4-溴-5-硝基異喹啉 **98a**(10.00 g，39.68 mmol)反應得到 1-(2-羰基-1,2-二氫吡咯并[4,3,2-de]異喹啉-6-基)-5-(三氟甲基)-*N*-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺 **98**(6 mg)，產率：4.3%。

MS m/z (ESI): 493 [M+1]

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 11.36 (s, 1H), 11.17 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.37 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.66 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.34-7.12 (m, 2H), 6.78 (d, J = 9.2 Hz, 1H).

【0495】 **實施例 99**

1-(2-側氧-1,2-二氫吡咯并[4,3,2-*de*]喹啉-6-基)-5-(三氟甲基)-*N*-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺



【0496】第一步

5-硝基喹啉-4-甲酸

將 4-羧基喹啉 **99a**(10 g，57.80 mmol)溶解於 30 mL 濃硫酸中，0℃下加入 10 mL 濃硝酸，0℃下攪拌反應 1 小時。將反應液倒入 200 mL 碎冰中，用 50%氫氧化鈉水溶液調節 pH 至 2，過濾收集固體，減壓乾燥得到標題產物 5-硝基喹啉-4-甲酸 **99b**(6 g)，產率：47.6%。

MS m/z(ESI): 219 [M+1]

【0497】第二步

5-胺基喹啉-4-甲酸

將 5-硝基喹啉-4-甲酸 **99b**(6 g，27.52 mmol)溶解於 500 mL 甲醇中。加入 5%鈀碳(1 g)。排除空氣並通入氫氣，重複三次。40℃下攪拌反應 16 小時。將反應液過濾，濾液減壓濃縮得到標題產物 5-胺基喹啉-4-甲酸 **99c**(3 g)，產率：58.0%。

MS m/z(ESI): 189 [M+1]

【0498】第三步

2-側氧-1,2-二氫吡咯并[4,3,2-*de*]喹啉

將 5-胺基喹啉-4-甲酸 **99c**(3 g，15.96 mmol)溶解於 50 mL 醋酸中。100℃下攪拌反應 1 小時。將反應液減壓濃縮，用矽膠管柱色譜法以沖提劑體系 A 純化所得殘餘物得到標題產物 2-側氧-1,2-二氫吡咯并[4,3,2-*de*]喹啉 **99d**(600 mg)，產率：22.1%。

MS m/z(ESI): 171 [M+1]

【0499】依次參考中間體 **1** 第一步到第六步和實施例 **1** 第十一步的合成方法，由 2-側氧-1,2-二氫吡咯并[4,3,2-*de*]喹啉 **99d**(600 mg，3.53 mmol)得到 1-(2-

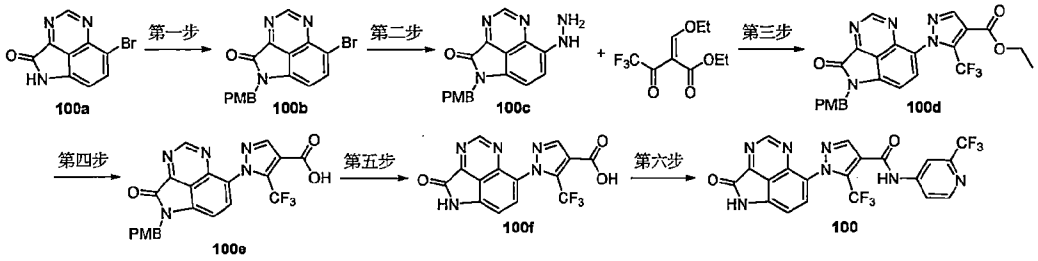
側氧-1,2-二氫吡咯并[4,3,2-*de*]喹啉-6-基)-5-(三氟甲基)-*N*-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺 **99**(21 mg)，產率：1.2%。

MS m/z(ESI): 493 [M+1].

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.37 (s, 2H), 9.25 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 9.19 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.90 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.09 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 7.99 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H).

【0500】 **實施例 100**

1-(2-側氧-1,2-二氫吡咯[4,3,2-*de*]喹唑啉-6-基)-5-三氟甲基-*N*-(2-三氟甲基吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺

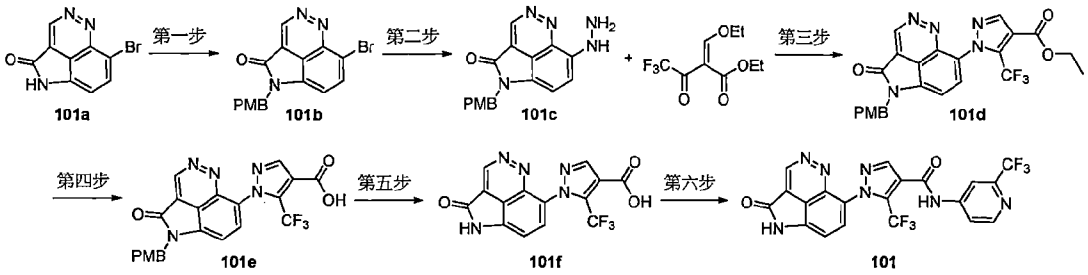


【0501】 依次參考實施例 **2** 第五步、實施例 **1** 第七步到第十一步的合成方法，由 6-溴吡咯[4,3,2-*de*]喹唑啉-2(1*H*)-酮 **100a** (2.50 g，10.00 mmol，採用公知的方法“專利 WO2022081928A1”製備而得)得到標題產物 1-(2-側氧-1,2-二氫吡咯[4,3,2-*de*]喹唑啉-6-基)-5-三氟甲基-*N*-(2-三氟甲基吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺 **100** (213 mg)，產率：4.3 %。

MS m/z (ESI): 494 [M+1]

【0502】 **實施例 101**

1-(4-側氧-4,5-二氫吡咯[4,3,2-*de*]噌啉-8-基)-5-三氟甲基-*N*-(2-三氟甲基吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺

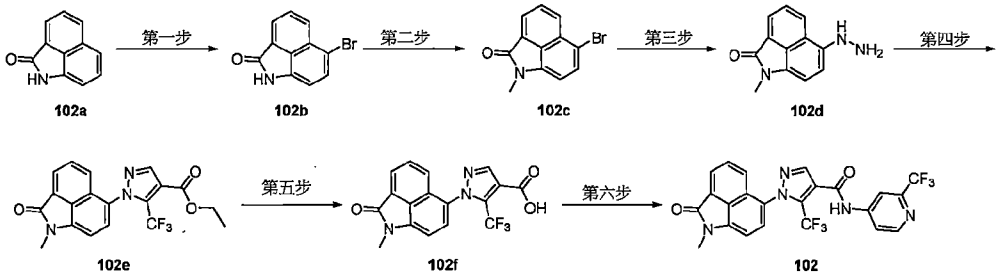


【0503】依次參考實施例 **2** 第五步、實施例 **1** 第七步到第十一步的合成方法，由 8-溴吡咯[4,3,2-*de*]噌啉-4(5*H*)-酮 **101a** (2.50 g，10 mmol，採用公知的方法“專利 WO2022081928A1”製備而得)得到標題產物 1-(4-側氧-4,5-二氫吡咯[4,3,2-*de*]噌啉-8-基)-5-三氟甲基-*N*-(2-三氟甲基吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺 **101** (263 mg) ，產率：5.3 %。

MS m/z (ESI): 494 [M+1]

【0504】**實施例 102**

1-(1-甲基-2-羰基-1,2-二氫苯并[*cd*]吲哚-6-基)-5-(三氟甲基)-*N*-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺



【0505】第一步

6-溴苯并[*cd*]吲哚-2(1*H*)-酮

參考中間體 1 第一步的合成方法，藉由苯并[*cd*]吲哚-2(1*H*)-酮 **102a**(5.00 g，29.55 mmol)，得到標題產物 6-溴苯并[*cd*]吲哚-2(1*H*)-酮 **102b**(6.80 g)，產率：93.2%。

MS m/z (ESI): 248 [M+1]

【0506】第二步

6-溴-1-甲基苯并[*cd*]吲哚-2(1*H*)-酮

將 6-溴苯并[*cd*]吲哚-2(1*H*)-酮 **102b**(3 g, 12.09 mmol)溶於四氫呋喃(30 mL)，抽換氮氣三次，反應冷卻至 0℃，在氮氣流下向體系加入鈉氫(967 mg, 24.19 mmol, 60% purity)，反應體系在 0℃下攪拌 0.5 小時，將碘甲烷(2.06 g, 14.51 mmol)滴加至反應體系中，體系在 0℃反應 3 小時。加入水(5 mL)淬滅反應，用乙酸乙酯萃取(100 mL×3)，合併有機相，用飽和氯化鈉溶液洗滌(50 mL)，用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，殘餘物用矽膠管柱色譜法以沖提劑體系 A 純化所得殘餘物，得到標題產物 6-溴-1-甲基苯并[*cd*]吲哚-2(1*H*)-酮 **102c**(2 g)，產率：63.1%。

MS m/z (ESI): 263 [M+1]

【0507】第三步至第六步

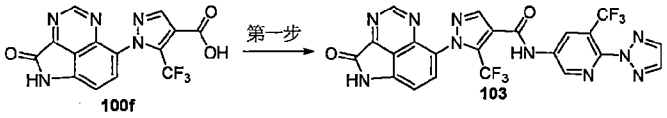
依次參考中間體 **1** 第三步至第五步，實施例 **34** 第三步的合成方法，藉由 6-溴-1-甲基苯并[*cd*]吲哚-2(1*H*)-酮 **102c**(2.00 g，7.63 mmol)反應得到 1-(1-甲基-2-羰基-1,2-二氫苯并[*cd*]吲哚-6-基)-5-(三氟甲基)-*N*-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺 **102**(41 mg)，產率：1.1%。

MS m/z (ESI): 506 [M+1]

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 11.30 (s, 1H), 8.72 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.25 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.19 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.99 (dd, *J* = 5.4, 1.7 Hz, 1H), 7.91 (dd, *J* = 8.2, 7.1 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.44 (s, 3H).

【0508】 **實施例 103**

N-(6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)-5-三氟甲基吡啶-3-基)-1-(2-側氧-1,2-二氫吡咯[4,3,2-*de*]喹唑啉-6-基)-5-三氟甲基-1*H*-吡唑-4-甲醯胺



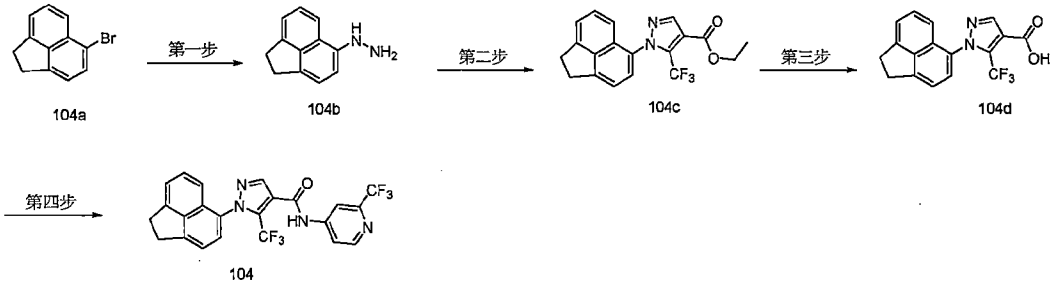
100f　　103

【0509】 參考實施例 **1** 第十一步，由 1-(2-側氧-1,2-二氫吡咯[4,3,2-*de*]喹唑啉-6-基)-5-三氟甲基-1*H*-吡唑-4-甲酸 **100f** (35 mg，0.10 mmol)得到標題產物 *N*-(6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)-5-三氟甲基吡啶-3-基)-1-(2-側氧-1,2-二氫吡咯[4,3,2-*de*]喹唑啉-6-基)-5-三氟甲基-1*H*-吡唑-4-甲醯胺 **103** (23 mg)，產率：41.0 %。

MS m/z (ESI): 561 [M+1]

【0510】 **實施例 104**

1-(1,2-二氫苊烯-5-基)-5-(三氟甲基)-N-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1H-吡唑-4-甲醯胺



104a　104b　104c　104d　104

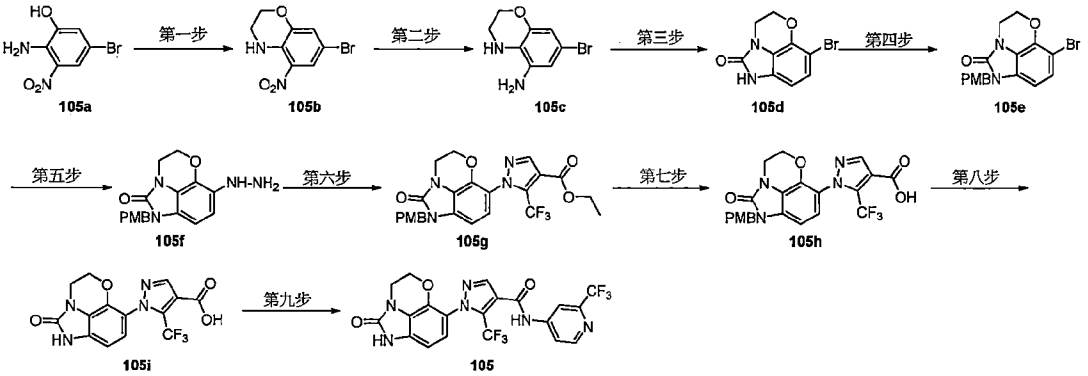
【0511】 參考實施例 1 的第七步到第九步，第十一步的合成方法由 5-溴-1,2-二氫苊烯 **104a** (2 g，8.6 mmol)得到 1-(1,2-二氫苊烯-5-基)-5-(三氟甲基)-N-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1H-吡唑-4-甲醯胺 **104** (10 mg)，產率：0.2 %。

MS m/z (ESI): 477 [M+1].

1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.30 (s, 1H), 8.72 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.26 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.00 (dd, J = 5.5, 2.0 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.58 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 7.2, 3.7 Hz, 2H), 7.00 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 3.48 (s, 4H).

【0512】 **實施例 105**

1-(2-羰基-1,2,3,4-四氫-5-氧雜-1,2a-二氮雜苊烯-6-基)-5-(三氟甲基)-N-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1H-吡唑-4-甲醯胺



【0513】 第一步

7-溴-5-硝基-3,4-二氫-2*H*-苯并[*b*][1,4]噁嗪

將 2-胺基-5-溴-3-硝基苯酚 **105a** (10 g，42.91 mmol，採用公知的方法"Charifson, Paul S.; et al Journal of MedicinalChemistry, 2008, vol. 51, #17, p.5243-5263"合成)和碳酸鉀(18.00 g, 130.43 mmol)溶於 DMF(100 mL), 抽換氮氣三次，向體系中滴加二溴乙烷(9.62 g, 51.72 mmol)，體系升溫至 100℃反應 5 小時。體系冷卻至室溫，過濾，濃縮，殘餘物加入 200 mL 乙酸乙酯溶解，依次用水洗滌(50 mL×3)，飽和氯化鈉溶液洗滌(50 mL×1)，用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，殘餘物用矽膠管柱色譜法以沖提劑體系 C 純化所得殘餘物，得到標題產物 7-溴-5-硝基-3,4-二氫-2*H*-苯并[*b*][1,4]噁嗪 **105b** (5.20 g)，產率：46.8%。

MS m/z (ESI): 260 [M+1]

【0514】 第二步

7-溴-3,4-二氫-2*H*-苯并[*b*][1,4]噁嗪-5-胺

參考實施例 **34** 第二步的合成方法，藉由 7-溴-3,4-二氫-2*H*-苯并[*b*][1,4]噁嗪-5-胺 **105b** (5.20 g，20.07 mmol)，得到標題產物 7-溴-3,4-二氫-2*H*-苯并[*b*][1,4]噁嗪-5-胺 **105c** (3.81 g)，產率：82.6%。

MS m/z (ESI): 230 [M+1]

【0515】第三步

6-溴-3,4-二氫-5-氧雜-1,2a-二氮雜苊烯-2(1*H*)-酮

將 7-溴-3,4-二氫-2*H*-苯并[*b*][1,4]噁嗪-5-胺 **105c** (3.81 g, 16.63 mmol)溶於四氫呋喃(50 mL)，抽換氮氣三次，冰水浴冷卻至 0℃，向體系中滴加三乙胺(5.05 g, 49.90 mmol), 將三光氣(2.47 g, 8.32 mmol)溶於四氫呋喃(10 mL)滴加至體系中，加完後在 0℃下反應 2 小時。加入碳酸氫鈉水溶液淬滅反應，濃縮，用乙酸乙酯萃取(80 mL×3)，依次用水洗滌(50 mL)，飽和氯化鈉溶液洗滌(50 mL×1)，用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液減壓濃縮，殘餘物用矽膠管柱色譜法以沖提劑體系 C 純化所得殘餘物，得到標題產物 6-溴-3,4-二氫-5-氧雜-1,2a-二氮雜苊烯-2(1*H*)-酮 **105d** (1.92 g)，產率：45.3%。

MS m/z (ESI):256 [M+1]

【0516】第四步至第八步

1-(2-羰基-1,2,3,4-四氫-5-氧雜-1,2a-二氮雜苊烯-6-基)-5-(三氟甲基)-*N*-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺

依次參考中間體 **1** 第二步至第六步，實施例 **34** 第三步的合成方法，藉由 6-溴-3,4-二氫-5-氧雜-1,2a-二氮雜苊烯-2(1*H*)-酮 **105d** (1.80 g，7.06 mmol)反應得到

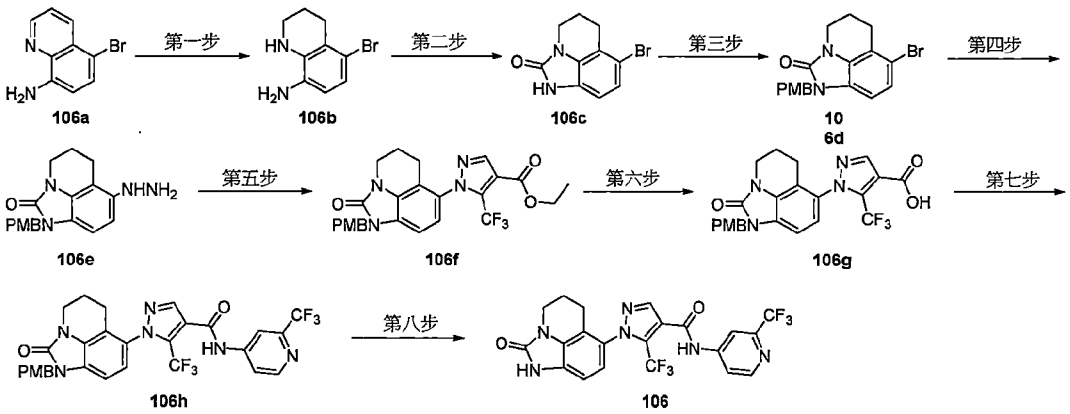
1-(2-羰基-1,2,3,4-四氫-5-氧雜-1,2a-二氮雜苊烯-6-基)-5-(三氟甲基)-*N*-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺 **105** (12 mg)，產率：0.3%。

MS m/z (ESI): 499 [M+1]

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 11.41 (s, 1H), 10.91 (s, 1H), 8.47 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.68-7.43 (m, 2H), 7.16 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.37 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.58 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H).

【0517】 **實施例 106**

1-(2-羰基-1,2,5,6-四氫-4H-咪唑并[*4,5,1-ij*]喹啉-7-基)-5-(三氟甲基)-*N*-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺



【0518】 第一步

5-溴-1,2,3,4-四氫喹啉-8-胺

將 5-溴喹啉-8-胺 **106a** (2.90 g, 13 mmol)溶於乙酸(30 mL)，抽換氮氣三次，加入二氧化鉑 (295 mg, 1.30 mmol)，抽換氫氣三次， 體系在氫氣 25℃反應 24 小時。反應通大氣淬滅，過濾，濃縮，殘餘物加入乙酸乙酯 100 mL 溶解，加入 1 M 氫氧化鈉溶液洗滌(20 mL)，飽和氯化鈉水溶液洗滌(30 mL)，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮。得到標題產物 5-溴-1,2,3,4-四氫喹啉-8-胺 **106b** (2.51 g)，產率：85.1%。

MS m/z (ESI): 228 [M+1]

【0519】第二步

7-溴-5,6-二氫-4*H*-咪唑并[*4,5,1-ij*]喹啉-2(1*H*)-酮

將 5-溴-1,2,3,4-四氫喹啉-8-胺 **106b** (1.8 g, 7.93 mmol)溶於四氫呋喃(80 mL)，抽換氮氣三次，體系冷卻至 0℃，向體系中加入三乙胺(2.41 g, 23.78 mmol, 3.3 mL)和三光氣(1.65 g, 5.55 mmol)，體系在 0℃反應 1 小時。加入 20 mL 水淬滅反應，濃縮，用乙酸乙酯萃取(50 mL×3)，用飽和氯化鈉溶液洗滌(50 mL)，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液，濃縮，殘餘物用矽膠管柱色譜法以沖提劑體系 C 純化所得殘餘物，得到標題產物 7-溴-5,6-二氫-4*H*-咪唑并[*4,5,1-ij*]喹啉-2(1*H*)-酮 **106c** (0.82 g)，產率：39.8%。

MS m/z (ESI): 254 [M+1]

【0520】第三步至第八步

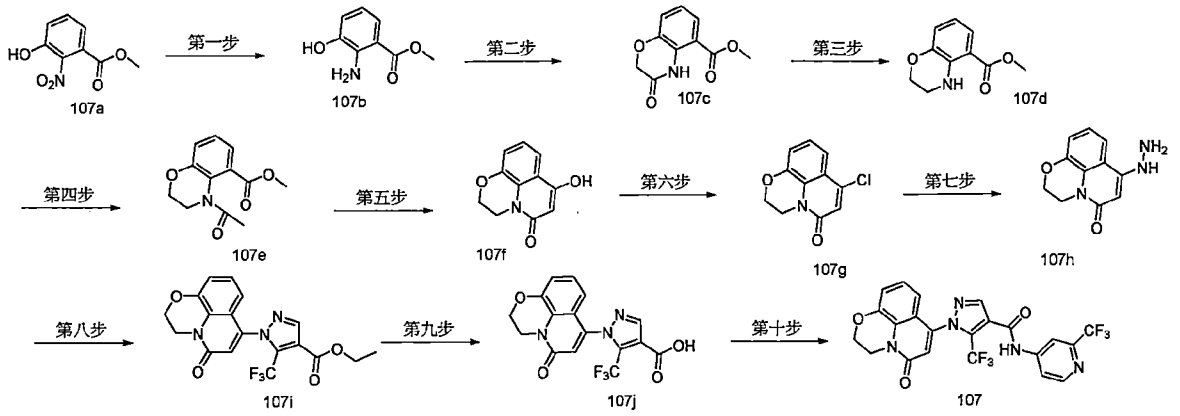
依次參考中間體 **1** 第二步至第五步，實施例 **87** 第十一步至十二步的合成方法，藉由 7-溴-5,6-二氫-4*H*-咪唑并[*4,5,1-ij*]喹啉-2(1*H*)-酮 **106c** (1.65 g，6.52 mmol)反應得到 1-(2-羰基-1,2,5,6-四氫-4H-咪唑并[*4,5,1-ij*]喹啉-7-基)-5-(三氟甲基)-*N*-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺 **106** (11 mg)，產率：0.3%。

MS m/z (ESI): 497 [M+1]

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 10.56 (s, 1H), 9.76 (s, 1H), 8.42 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.62-7.53 (m, 2H), 7.25-7.06 (m, 2H), 3.88 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 3.46 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 1.85-1.72 (m, 2H).

【0521】**實施例 107**

1-(5-羰基-2,3-二氫-5H-[1,4]氧雜聯氮基[2,3,4-ij]喹啉-7-基)-5-(三氟甲基)-N-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1H-吡唑-4-甲醯胺



【0522】第一步

2-胺基-3-羥基苯甲酸甲酯

將 3-羥基-2-硝基苯甲酸甲酯 **107a** (5 g，25.36 mmol)溶解於 20 mL 乙醇和 5 mL 水中。加入氯化銨(2 g，37.39 mmol)和還原鐵粉(2 g，35.81 mmol)後在 80℃反應 2 小時。反應液冷卻至室溫，傾入 50 mL 水中。過濾，濾液用乙酸乙酯萃取(50 mL×3)，合併有機相，用飽和氯化鈉溶液洗滌(50 mL×2)，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮得粗產品，用矽膠管柱色譜法以沖提劑體系 A 純化所得殘餘物，得標題產物 2-胺基-3-羥基苯甲酸甲酯 **107b** (3 g)，產率：70.8%。

MS m/z (ESI): 168 [M+1]

【0523】第二步

3-羰基-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-5-羧酸甲酯

將 2-胺基-3-羥基苯甲酸甲酯 **107b** (3 g，17.95 mmol)溶解於 20 mL 乙腈中。加入三乙胺 (2 g，19.76 mmol)和氯乙醯氯 (2 g，17.71 mmol)後在 20℃反應 12 小時。反應液冷卻至室溫，傾入 50 mL 水中。過濾，濾液用乙酸乙酯萃取(50 mL×3)，合併有機相，用飽和氯化鈉溶液洗滌(50 mL×2)，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮得粗產品，用矽膠管柱色譜法以沖提劑體系 A 純化所得殘餘物，得標題產物 3-羰基-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-5-羧酸甲酯 **107c** (1.5 g)，產率：40.3%。

MS m/z (ESI): 208 [M+1]

【0524】 第三步

3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-5-羧酸甲酯

將 3-羰基-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-5-羧酸甲酯 **107c** (1.5 g，7.24 mmol) 溶解於 20 mL 四氫呋喃中。在 0℃下三氟化硼乙醚(2 g，7.00 mmol，50%)，在加入硼氫化鈉(500 mg，13.22 mmol)後在 0℃反應 2 小時。反應液冷卻至室溫，傾入 50 mL 水中。過濾，濾液用乙酸乙酯萃取(50 mL×3)，合併有機相，用飽和氯化鈉溶液洗滌(50 mL×2)，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮得粗產品，用矽膠管柱色譜法以沖提劑體系 A 純化所得殘餘物，得標題產物 3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-5-羧酸甲酯 **107d** (1 g)，產率：71.5%。

MS m/z (ESI): 194 [M+1]

【0525】 第四步

4-乙醯基-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-5-羧酸甲酯

將 3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-5-羧酸甲酯 **107d** (1 g，5.18 mmol)溶解於 20 mL 乙腈中。在加入乙醯氯(500 mg，6.37 mmol)和三乙胺(700 mg，6.92 mmol)，在 20℃反應 2 小時。反應液冷卻至室溫，傾入 50 mL 水中。過濾，濾液用乙酸乙酯萃取(50 mL×3)，合併有機相，用飽和氯化鈉溶液洗滌(50 mL×2)，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮得粗產品，用矽膠管柱色譜法以沖提劑體系 A 純化所得殘餘物，得標題產物 4-乙醯基-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-5-羧酸甲酯 **107e** (600 mg)，產率：49.3%。

MS m/z (ESI): 236 [M+1]

【0526】 第五步

7-羥基-2,3-二氫-5H-[1,4]氧雜聯氮基[2,3,4-ij]喹啉-5-酮

將 4-乙醯基-3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-5-羧酸甲酯 **107d** (600 mg，2.55 mmol)溶解於 20 mL 四氫呋喃中。在 0℃下加入雙(三甲基矽基)胺基鈉(2 mL，2N)，隨後在 0℃反應 2 小時。反應液冷卻至室溫，傾入 50 mL 水中。過濾，濾液用乙酸乙酯萃取(50 mL×3)，合併有機相，用飽和氯化鈉溶液洗滌(50 mL×2)，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮得粗產品，用矽膠管柱色譜法以沖提劑體系 A 純化所得殘餘物，得標題產物 7-羥基-2,3-二氫-5H-[1,4]氧雜聯氮基[2,3,4-ij]喹啉-5-酮 **107f** (400 mg)，產率：77.1%。

MS m/z (ESI): 204 [M+1]

【0527】 第六步

7-氯-2,3-二氫-5H-[1,4]氧雜聯氮基[2,3,4-ij]喹啉-5-酮

將 7-羥基-2,3-二氫-5H-[1,4]氧雜聯氮基[2,3,4-ij]喹啉-5-酮 **107f** (400 mg，1.97 mmol)溶解於 20 mL 三氯氧磷中。在 100℃反應 2 小時。反應液冷卻至室溫，傾入 50 mL 水中。過濾，濾液用乙酸乙酯萃取(50 mL×3)，合併有機相，用飽和氯化鈉溶液洗滌(50 mL×2)，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮得粗產品，用矽膠管柱色譜法以沖提劑體系 A 純化所得殘餘物，得標題產物 7-氯-2,3-二氫-5H-[1,4]氧雜聯氮基[2,3,4-ij]喹啉-5-酮 **107g** (250 mg)，產率：57.3%。

MS m/z (ESI): 222 [M+1]

【0528】 第七步

7-肼基-2,3-二氫-5H-[1,4]氧雜聯氮基[2,3,4-ij]喹啉-5-酮

將 7-氯-2,3-二氫-5H-[1,4]氧雜聯氮基[2,3,4-ij]喹啉-5-酮 **107g** (250 mg，1.13 mmol)溶解於 20 mL 水合肼中。在 100℃反應 2 小時。反應液冷卻至室溫，傾入

50 mL 水中。過濾，濃縮得標題產物 7-肼基-2,3-二氫-5H-[1,4]氧雜聯氮基[2,3,4-ij]喹啉-5-酮 **107h** (200 mg)，產率：81.6%。

MS m/z (ESI): 218 [M+1]

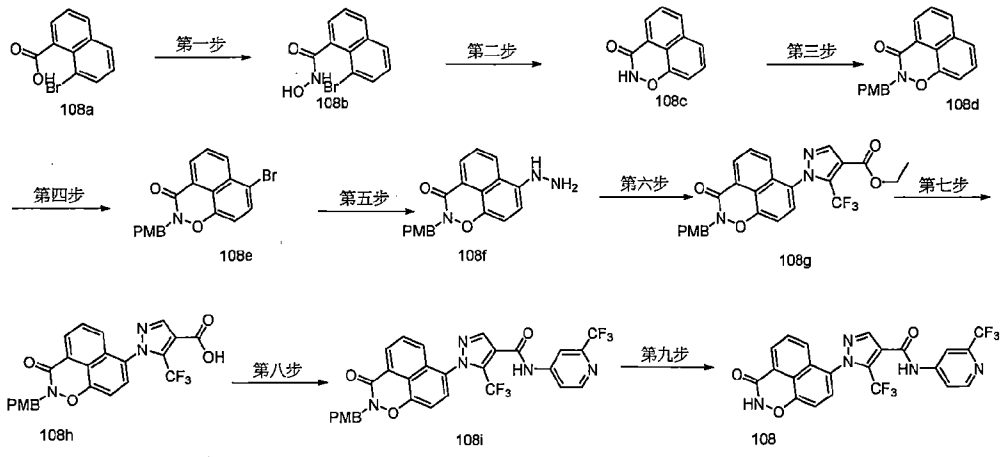
【0529】 參考實施例 1 的第八步，第九步，第十一步的合成方法由 7-肼基-2,3-二氫-5H-[1,4]氧雜聯氮基[2,3,4-ij]喹啉-5-酮 **107h** (200 mg，0.92 mmol)得到 1-(5-羰基-2,3-二氫-5H-[1,4]氧雜聯氮基[2,3,4-ij]喹啉-7-基)-5-(三氟甲基)-N-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1H-吡唑-4-甲醯胺 **107** (20 mg)，產率：4.3 %。

MS m/z (ESI): 510 [M+1].

1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.35 – 8.21 (m, 1H), 8.15 (dd, J = 8.3, 1.2 Hz, 1H), 7.85 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.72 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 7.47 – 7.34 (m, 2H), 7.02 – 6.83 (m, 2H), 4.72 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 3.74 (s, 3H).

【0530】 **實施例 108**

1-(3-羰基-2,3-二氫萘并[1,8-de][1,2]噁嗪-7-基)-5-(三氟甲基)-N-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1H-吡唑-4-甲醯胺



【0531】 第一步

8-溴-N-羥基-1-萘醯胺

將 8-溴-1-萘酸 **108a** (5 g，19.91 mmol)溶解於 20 mL 二氯甲烷中。加入 2-(7-偶氮苯并三唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸鹽(10 g，26.30 mmol)和三乙胺(4 g，39.53 mmol)後在 20℃反應 1 小時後加入鹽酸羥胺(1.5 g，21.58 mmol)，在 20℃反應 1 小時。反應液冷卻至室溫，傾入 50 mL 水中。過濾，濾液用乙酸乙酯萃取(50 mL×3)，合併有機相，用飽和氯化鈉溶液洗滌(50 mL×2)，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮得粗產品，用矽膠管柱色譜法以沖提劑體系 A 純化所得殘餘物，得標題產物 8-溴-N-羥基-1-萘醯胺 **108b** (2 g)，產率：37.7%。

MS m/z (ESI):266 [M+1]

【0532】 第二步

萘并[1,8-de][1,2]噁嗪-3(2H)-酮

將 8-溴-N-羥基-1-萘醯胺 **108b** (2 g，7.52 mmol)溶解於 20 mL 二噁烷中。加入碳酸銫 (4 g，12.28 mmol)，4,5-雙二苯基膦-9,9-二甲基氧雜蒽 (500 mg，0.86 mmol)和三(二亞苄基丙酮)二鈀(500 mg，0.55 mmol)後在 110℃反應 12 小時。反應液冷卻至室溫，傾入 50 mL 水中。過濾，濾液用乙酸乙酯萃取(50 mL×3)，合併有機相，用飽和氯化鈉溶液洗滌(50 mL×2)，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮得粗產品，用矽膠管柱色譜法以沖提劑體系 A 純化所得殘餘物，得標題產物萘并[1,8-de][1,2]噁嗪-3(2H)-酮 **108c** (900 mg)，產率：64.7%。

MS m/z (ESI):186 [M+1]

【0533】 第三步

2-(4-甲氧苄基)萘并[1,8-de][1,2]噁嗪-3(2H)-酮

將萘并[1,8-de][1,2]噁嗪-3(2H)-酮 **108c** (900 mg，4.86 mmol)溶解於 20 mL 四氫呋喃中。加入碳酸銫 (4 g，12.28 mmol)和 4-甲氧基氯苄(1 g，6.38 mmol)後在

100℃反應 12 小時。反應液冷卻至室溫，傾入 50 mL 水中。過濾，濾液用乙酸乙酯萃取(50 mL×3)，合併有機相，用飽和氯化鈉溶液洗滌(50 mL×2)，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮得粗產品，用矽膠管柱色譜法以沖提劑體系 A 純化所得殘餘物，得標題產物 2-(4-甲氧苄基)萘并[1,8-de][1,2]噁嗪-3(2H)-酮 **108d** (1 g)，產率：67.3%。

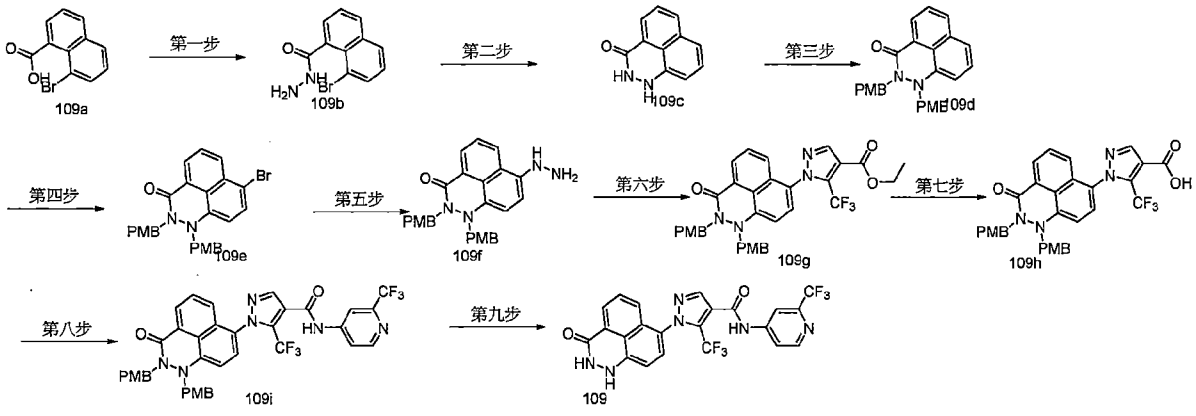
MS m/z (ESI):306 [M+1]

【0534】 參考實施例 3 的第六步到第九步和第十一步到第十二步的合成方法由 2-(4-甲氧苄基)萘并[1,8-de][1,2]噁嗪-3(2H)-酮 **108d** (1 g，3.28 mmol)得到 1-(3-羰基-2,3-二氫萘并[1,8-de][1,2]噁嗪-7-基)-5-(三氟甲基)-N-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1H-吡唑-4-甲醯胺 **108** (10 mg)，產率：0.6 %。

MS m/z (ESI): 508 [M+1].

【0535】 **實施例 109**

1-(3-羰基-2,3-二氫-1H-苯并[de]噌啉-7-基)-5-(三氟甲基)-N-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1H-吡唑-4-甲醯胺

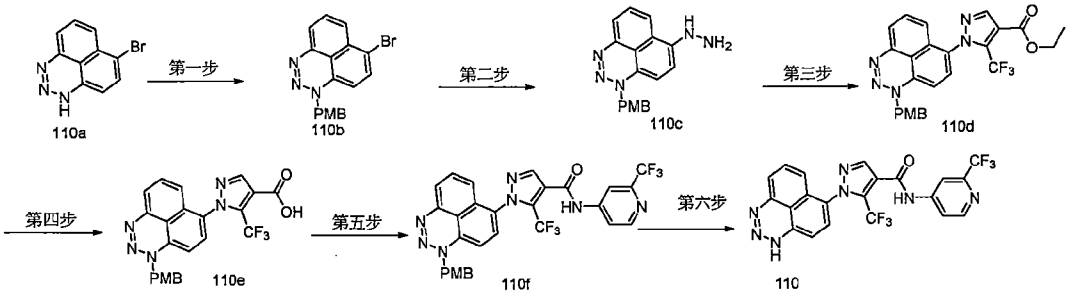


【0536】 參考實施例 **108** 的合成方法由 8-溴-1-萘酸 **109a** (5 g，19.91 mmol)得到 1-(3-羰基-2,3-二氫-1H-苯并[de]噌啉-7-基)-5-(三氟甲基)-N-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1H-吡唑-4-甲醯胺 **109** (10 mg)，產率：0.1%。

MS m/z (ESI): 507 [M+1].

【0537】 實施例 **110**

1-(1H-萘并[1,8-de][1,2,3]三嗪-7-基)-5-(三氟甲基)-N-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1H-吡唑-4-甲醯胺

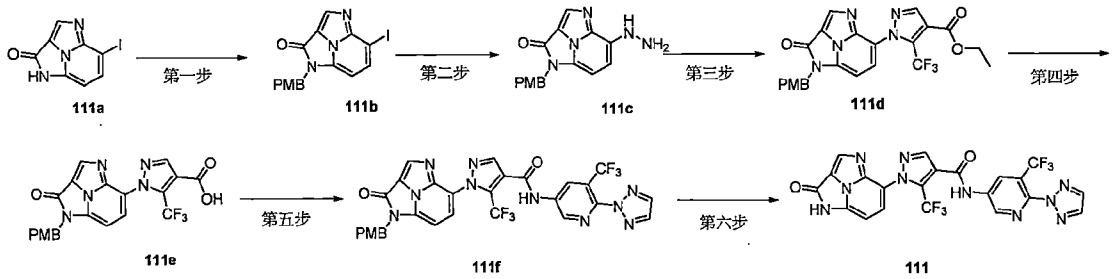


【0538】 採用採用公知的方法“專利 WO2022081927A”製備 7-溴-1H-萘并[1,8-de][1,2,3]三嗪，參考實施例 108 的第五步到第九步合成方法由 7-溴-1H-萘并[1,8-de][1,2,3]三嗪 **110a** (5 g，20.15 mmol)得到 1-(1H-萘并[1,8-de][1,2,3]三嗪-7-基)-5-(三氟甲基)-N-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1H-吡唑-4-甲醯胺 110(10 mg)，產率：0.1 %。

MS m/z (ESI): 492 [M+1].

【0539】 實施例 **111**

N-(6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1-(2-羰基-1,2-二氫-1,2,4-三氮雜環戊二烯并[cd]茚-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲醯胺



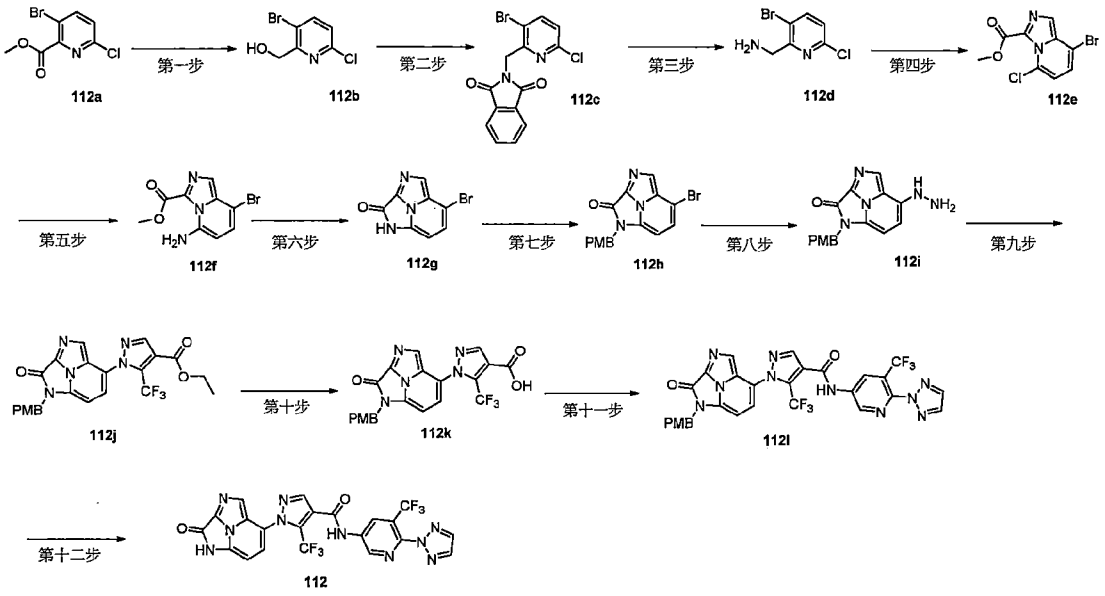
【0540】 參考中間體 1 第二步與實施例 **1** 第七步至第十一步的合成方法，藉由 5-碘-1,2a1,4-三氮雜環戊二烯并[cd]茚-2(1H)-酮 **111a** (230 mg，0.81 mmol, 採

用公知的方法“專利 WO2022089406 A1”製備而得)，得到 N-(6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1-(2-羰基-1,2-二氫-1,2,4-三氮雜環戊二烯并[cd]茚-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲醯胺 **111** (18 mg)，產率：4.0%。

MS m/z (ESI): 549 [M+1]

【0541】 **實施例 112**

N-(6-(2H-1,2,3-三 唑-2-基)-5-(三 氟 甲 基)吡 啶-3-基)-1-(2-羰 基-1,2-二 氫-1,2a1,3-三氮雜環戊二烯并[cd]茚-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲醯胺



【0542】 第一步

(3-溴-6-氯吡啶-2-基)甲醇

將甲基 3-溴-6-氯-吡啶-2-羧酸酯 **112a**(2 g，7.98 mmol)溶解於 20 ml 甲醇中，冰浴下分批緩慢加入硼氫化鈉(1.51g, 39.92 mmol)讓反應在室溫下攪拌反應 16 小時。將反應液倒入 100 mL 飽和氯化鈉水溶液中，用二氯甲烷(100 mL×3)萃取，合併有機相後將其經無水硫酸鈉乾燥後減壓濃縮得到標題產物(3-溴-6-氯吡啶-2-基)甲醇 **112b** (1.60 g)，產率：89.9%。

MS m/z (ESI): 223 [M+1].

【0543】第二步

2-((3-溴-6-氯吡啶-2-基)甲基)異二氫吲哚-1,3-二酮

將甲基 3-溴-6-氯-吡啶-2-羧酸酯 **112b** (1 g，4.50 mmol) 與三苯基磷(2.36g, 8.99 mmol)溶解於 20 ml 四氫呋喃中，冰浴下緩慢加入鄰苯二甲醯亞胺(727 mg, 4.94 mmol)與偶氮二甲酸二乙酯(1.72g, 9.89 mmol)，讓反應在室溫下攪拌反應 1 小時。將反應液減壓濃縮，用矽膠管柱色譜法以沖提劑體系 B 純化所得殘餘物得到標題產物 2-((3-溴-6-氯吡啶-2-基)甲基)異二氫吲哚-1,3-二酮 **112c**(1.31 g)，產率：82.3%。

MS m/z (ESI): 352 [M+1].

【0544】第三步

(3-溴-6-氯吡啶-2-基)甲胺

將 2-((3-溴-6-氯吡啶-2-基)甲基)異二氫吲哚-1,3-二酮 **112c**(800 mg, 2.28 mmol)溶解於 20 mL 乙醇中，加入水合肼(145 mg, 4.55 mmol, 98% 純度)。讓反應在室溫下攪拌反應 1 小時。將反應液倒入 100 mL 水中，加入乙酸乙酯(100 mL×3)萃取。合併有機相並將其用無水硫酸鈉乾燥，減壓蒸餾得標題產物(3-溴-6-氯吡啶-2-基)甲胺 **112d** (480 mg)，產率：95.2%。

MS m/z (ESI): 222 [M+1].

【0545】第四步

甲基 8-溴-5-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-3-羧酸酯

將(3-溴-6-氯吡啶-2-基)甲胺 **112d** (400 mg, 1.81 mmol) 與草醯氯單乙酯(278 mg, 2.03 mmol)溶解於 10 mL 四氫呋喃中，加入三乙胺(206 mg, 2.03 mmol)。讓反應在室溫下攪拌反應 6 小時。將反應液旋乾後，殘渣溶於 6 mL 三氯氧磷中，

讓反應在 105℃下加熱反應 2 小時，將反應液減壓濃縮，用矽膠管柱色譜法以沖提劑體系 A 純化所得殘餘物得到標題產物 甲基 8-溴-5-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-3-羧酸酯 **112e** (510 mg)，產率：93.1%。

MS m/z (ESI): 288 [M+1].

【0546】 第五步

甲基 8-溴-5-胺基咪唑并[1,5-a]吡啶-3-羧酸酯

將甲基 8-溴-5-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-3-羧酸酯 **112e** (510 mg, 1.77 mmol)溶解於 10 mL 胺甲醇(7M)中，讓反應在 80℃下封管反應 16 小時。將反應液減壓濃縮，用矽膠管柱色譜法以沖提劑體系 A 純化所得殘餘物得到標題產物 甲基 8-溴-5-胺基咪唑并[1,5-a]吡啶-3-羧酸酯 **112f** (320 mg)，產率：65.1%。

MS m/z (ESI): 270 [M+1].

【0547】 第六步

5-溴-1,2,3-三氮雜環戊二烯并[cd]茚-2(1H)-酮

將甲基 8-溴-5-胺基咪唑并[1,5-a]吡啶-3-羧酸酯 **112f** (320 mg, 1.19 mmol) 溶解於 10 mL 乙腈中，加入 10 mL 25% 甲醇鈉甲醇溶液，讓反應在 70℃下加熱反應 16 小時。用 2M 鹽酸將反應液 pH 調至酸性，用矽膠管柱色譜法以沖提劑體系 C 純化所得殘餘物得到標題產物 5-溴-1,2,3-三氮雜環戊二烯并[cd]茚-2(1H)-酮 **112g**(208 mg)，產率：65.6%。

MS m/z (ESI): 238 [M+1].

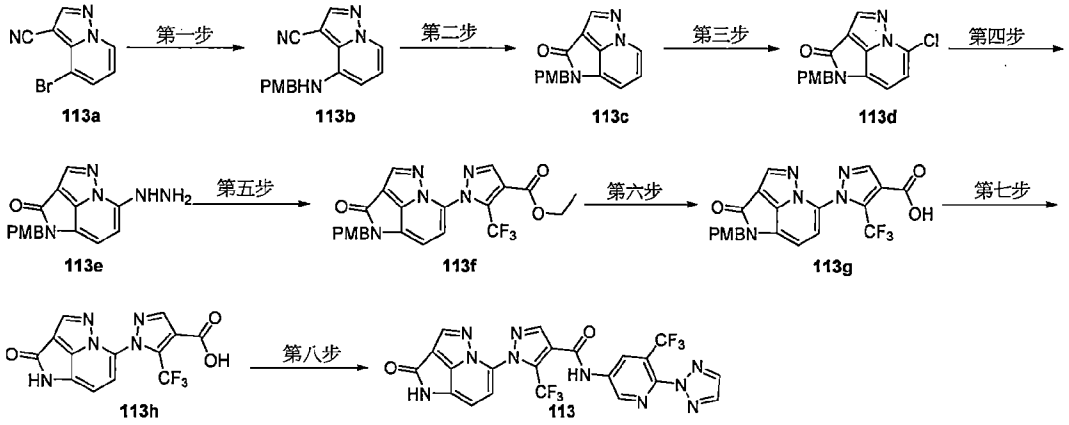
【0548】 參考中間體 1 第二步與實施例 **1** 第七步至第十一步的合成方法，藉由 5-溴-1,2,3-三氮雜環戊二烯并[cd]茚-2(1H)-酮 **112g** (208 mg，0.88 mmol)，得到 N-(6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1-(2-羰基-1,2-二氫-1,2a1,3-

三氮雜環戊二烯并[cd]茚-5-基)-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲醯胺 **112**(9 mg)，產率：1.8%。

MS m/z (ESI): 549 [M+1]

【0549】 實施例 **113**

N-(6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1-(2-羰基-1,2-二氫-1,4,4a-三氮雜環戊二烯并[*cd*]茚-5-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺



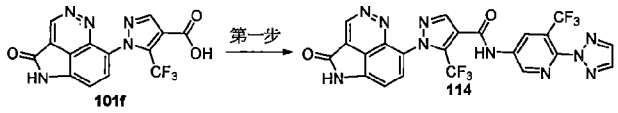
【0550】 依次參考實施例 **8** 的第三步至第四步，實施例 **13** 的第一步，實施例 **8** 的第七步，中間體 **1** 第四步至第六步，實施例 **1** 的第十一步的合成方法，藉由 4-溴吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲腈 **113a**(15 g，6.78 mmol)反應得到 *N*-(6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1-(2-羰基-1,2-二氫-1,4,4a-三氮雜環戊二烯并[*cd*]茚-5-基)-5-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺 **113**(8 mg)，產率：0.2%。

MS m/z (ESI): 549 [M+1]

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 11.10 (s, 1H), 10.82 (s, 1H), 8.26-8.12 (m, 2H), 8.54 (s, 1H), 8.02 (s, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.46 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 6.92 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H).

【0551】 實施例 **114**

N-(6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)-5-三氟甲基吡啶-3-基)-1-(4-側氧-4,5-二氫吡咯[4,3,2-*de*]喹唑啉-8-基)-5-三氟甲基-1*H*-吡唑-4-甲醯胺

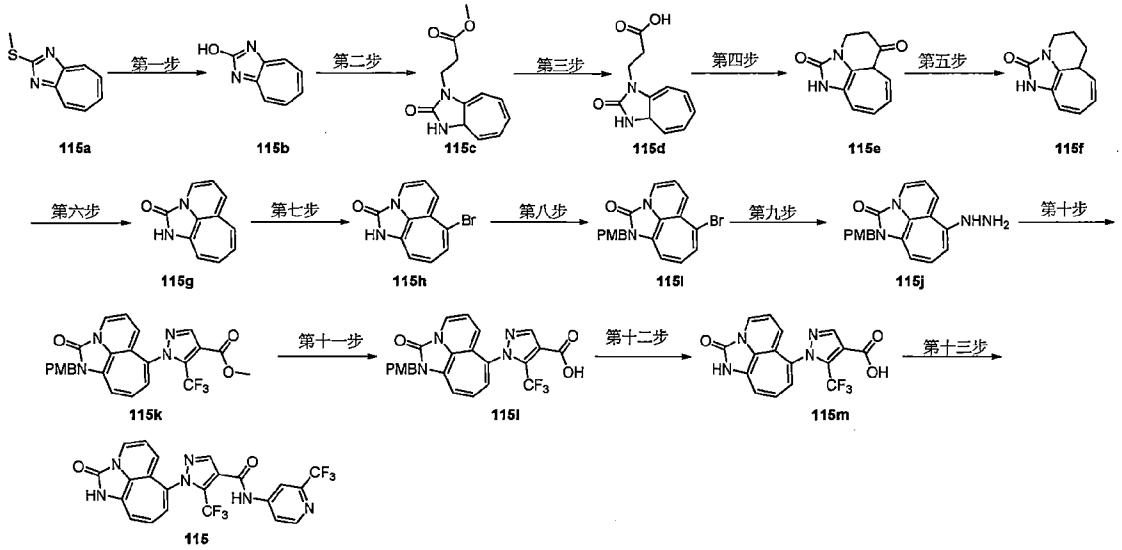


【0552】 參考實施例 **1** 第十一步，由 1-(4-側氧-4,5-二氫吡咯[4,3,2-*de*]喹唑啉-8-基)-5-三氟甲基-1*H*-吡唑-4-甲酸 **101f** (35 mg，0.10 mmol)得到標題產物 *N*-(6-(2*H*-1,2,3-三唑-2-基)-5-三氟甲基吡啶-3-基)-1-(4-側氧-4,5-二氫吡咯[4,3,2-*de*]喹唑啉-8-基)-5-三氟甲基-1*H*-吡唑-4-甲醯胺 **114** (21 mg)，產率：37.4 %。

MS m/z (ESI): 561 [M+1]

【0553】 **實施例 115**

1-(2-羰基-1,2-二氫-1,2a-二氮雜苯并[*cd*]茚-6-基)-5-(三氟甲基)-*N*-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺



【0554】 第一步

環庚三烯并[*d*]咪唑-2-醇

將 2-(甲硫基)環庚三烯并[*d*]咪唑 **115a**(10g，56.82 mmol，採用公知的方法 "Journal of the Americal Chemical Society, 1954, Vol. 76, p. 3352 - 3353"合成)溶於濃鹽酸(50 mL)中，加熱回流 2 小時，冷卻至室溫，加入乙醇(80 mL)，在室溫下攪拌 1 小時。過濾，將濾渣溶於水(80 mL)中，加入飽和碳酸氫鈉溶液調節 pH 至

7~8，過濾，濾餅加水洗滌(10 mL×2)，乾燥。得到標題產物環庚三烯并[*d*]咪唑-2-醇 **115b**(6.51 g)，產率：79.8%。

MS m/z (ESI): 147 [M+1]

【0555】第二步

甲基 3-(2-羰基-3,3a-二氫環庚三烯并[*d*]咪唑-1(2*H*)-基)丙酸酯

將環庚三烯并[*d*]咪唑-2-醇 **115b**(5 g，34.21 mmol)溶於 DMF(50 mL)中，加入碳酸鉀(14.18 g，102.63 mmol)和溴丙酸甲酯(11.43 g，68.42 mmol)，抽換氮氣三次，加熱至 80℃反應 2 小時。冷卻至室溫，過濾，濃縮。殘餘物用矽膠管柱色譜法以沖提劑體系 C 純化所得殘餘物，得到標題產物甲基 3-(2-羰基-3,3a-二氫環庚三烯并[*d*]咪唑-1(2*H*)-基)丙酸酯 **115c**(7.20 g)，產率：89.8%。

MS m/z (ESI):235 [M+1]

【0556】第三步

3-(2-羰基-3,3a-二氫環庚三烯并[*d*]咪唑-1(2*H*)-基)丙酸

參考中間體 **1** 第五步的合成方法，藉由甲基 3-(2-羰基-3,3a-二氫環庚三烯并[*d*]咪唑-1(2*H*)-基)丙酸酯 **115c**(7.20 g，30.74 mmol)反應得到 3-(2-羰基-3,3a-二氫環庚三烯并[*d*]咪唑-1(2*H*)-基)丙酸 **115d**(6.30 g)，產率：93.2%。

MS m/z (ESI): 221[M+1]

【0557】第四步

1,3,4,5a-四氫-1,2a-二氮雜苯并[*cd*]薁-2,5-二酮

將 3-(2-羰基-3,3a-二氫環庚三烯并[*d*]咪唑-1(2*H*)-基)丙酸 **115d**(6.20 g，28.15 mmol)溶於二氯甲烷(70 mL)中，抽換氮氣三次，體系冷卻至 0℃，向體系中滴加氯化亞碸(6.70 g，56.31 mmol)，加完後，升溫至 25℃反應 2 小時。濃縮，殘餘

物用氯甲烷(100 mL)溶解，加入三氯化鋁(11.26 g，84.45 mmol)，體系在 40℃下反應 1 小時。加入碳酸氫鈉溶液淬滅，用二氯甲烷萃取(200 mL×3)，用飽和氯化鈉溶液洗滌(100 mL)，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液，濃縮，殘餘物用矽膠管柱色譜法以沖提劑體系 C 純化所得殘餘物，得到標題產物 1,3,4,5a-四氫-1,2a-二氮雜苯并[*cd*]薁-2,5-二酮 **115e**(3.60 g)，產率：63.2%。

MS m/z (ESI): 203 [M+1]

【0558】 第五步

3,4,5,5a-四氫-1,2a-二氮雜苯并[*cd*]薁-2(1*H*)-酮

將 1,3,4,5a-四氫-1,2a-二氮雜苯并[*cd*]薁-2,5-二酮 **115e**(3.50 g, 17.31 mmol)溶於三氟乙酸(40 mL)中，抽換氮氣三次，體系冷卻至 0℃，向體系中滴加三乙基矽烷(2.42 g, 20.77 mmol)，體系在 0℃下反應 2 小時。濃縮，殘餘物加入水(30 mL)，用乙酸乙酯萃取(80 mL×3)，依次用碳酸氫鈉溶液洗滌(50 mL×2)，飽和氯化鈉溶液洗滌(50 mL)，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液，濃縮，殘餘物用矽膠管柱色譜法以沖提劑體系 C 純化所得殘餘物，得到標題產物 3,4,5,5a-四氫-1,2a-二氮雜苯并[*cd*]薁-2(1*H*)-酮 **115f**(2.81 g)，產率：86.3%。

MS m/z (ESI):189 [M+1]

【0559】 第六步

1,2a-二氮雜苯并[*cd*]薁-2(1*H*)-酮

將 3,4,5,5a-四氫-1,2a-二氮雜苯并[*cd*]薁-2(1*H*)-酮 **115f**(2.50 g, 13.28 mmol)溶於乙腈(40 mL)中，加入三乙胺(6.72 g, 66.41 mmol)，體系在 70℃下反應 12 小時。濃縮，殘餘物加入水(20 mL)，用乙酸乙酯萃取(60 mL×3)，飽和氯化鈉溶液洗滌(50 mL×1)，無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液，濃縮，殘餘物用矽膠管柱色譜法以

沖提劑體系 C 純化所得殘餘物，得到標題產物 1,2a-二氮雜苯并[*cd*]薁-2(1*H*)-酮 **115g**(1.80 g)，產率：73.6%。

MS m/z (ESI):185 [M+1]

【0560】第七步至第十三步

1-(2-羰基-1,2-二氫-1,2a-二氮雜苯并[*cd*]薁-6-基)-5-(三氟甲基)-*N*-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺

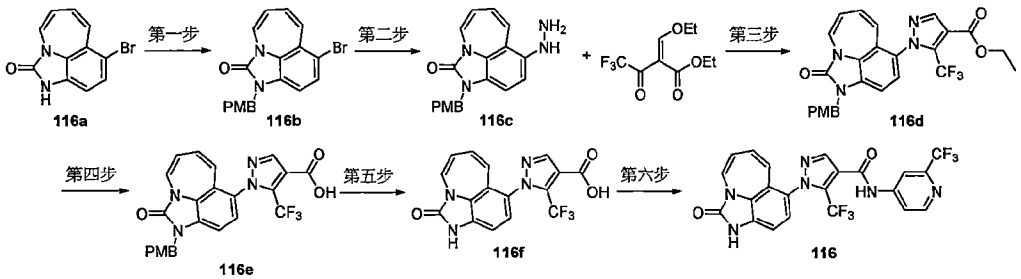
依次參考中間體 **1** 的第一步至第六步，實施例 **1** 的第十一步的合成方法，藉由 1,2a-二氮雜苯并[*cd*]薁-2(1*H*)-酮 **115g**(7.80 g，42.35 mmol)反應得到 1-(2-羰基-1,2-二氫-1,2a-二氮雜苯并[*cd*]薁-6-基)-5-(三氟甲基)-*N*-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺 **115**(14 mg)，產率：0.07%。

MS m/z (ESI): 507 [M+1]

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO): δ 10.21 (s, 1H), 9.15 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.48 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.65 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.92-6.63 (m, 4H), 6.22 (s, 1H).

【0561】**實施例 116**

1-(1-側氧-1,2-二氫-2,9*a*-二氮雜苯并[*cd*]薁-5-基)-5-三氟甲基-*N*-(2-三氟甲基吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺



【0562】依次參考實施例 **2** 第五步、實施例 **1** 第七步到第十一步的合成方法，由 5-溴-2,9*a*-二氮雜苯并[*cd*]薁-1-(2*H*)-酮 **116a** (2.63 g，10.00 mmol，採用公

知的方法“專利 WO2022081928A1”製備而得)得到標題產物 1-(1-側氧-1,2-二氫-2,9*a*-二氮雜苯并[*cd*]薁-5-基)-5-三氟甲基-*N*-(2-三氟甲基吡啶-4-基)-1*H*-吡唑-4-甲醯胺 **116** (240 mg)，產率：4.7 %。

MS m/z (ESI): 507 [M+1].

【0563】 **生物學測試評價**

以下結合測試例進一步描述解釋本發明，但這些實施例並非意味著限制本發明的範圍。

【0564】 **測試例 1、本發明化合物對 MALT1 酶活性抑制作用的測定**

【0565】 1.1 實驗目的：

以Ac-LRSR-AMC為受質，在其Km濃度下測試化合物MALT1酶活抑制的 IC_{50}。

【0566】 1.2 實驗儀器和試劑：

儀器：

儀器名稱	廠家	規格型號
離心機	Eppendorf	5810R
微型離心機	大龍興創實驗儀器有限公司	D1008
酶標儀	Bio Tek	H1MFD

試劑：

試劑材料	廠家	貨號
重組人類 MALT1/MLT 蛋白質	Abcam	ab271604
Ac-LRSR-AMC	SM biochemicals	ab271604

【0567】 1.3 實驗方法：

以Ac-LRSR-AMC為受質，被MALT1酶切後的產物產生螢光，可在460nm檢測到。化合物檢測的最高濃度為1000 nM，3倍稀釋，共11個濃度(1000 nM - 0.017 nM)。反應體系為10 nM FL MALT1 蛋白質，200 mM Ac-LRSR-AMC， 50 mM Tris pH 7.5，0.6M 檸檬酸鹽，1mM DTT，1mM EDTA，0.05% BSA及 1.5% DMSO。化合物和酶室溫預孵育50分鐘，隨後加入受質進行反應4小時。

【0568】 1.4實驗數據處理方法：

【0569】 1、抑制率(%)：

將原始數據(460nm 讀值)按照以下公式進行計算，得到抑制率。

抑制率%= [(陽性對照孔平均值–樣品孔值)/(陽性對照孔平均值–陰性對照孔平均值)]×100，其中陽性對照孔為無化合物酶反應孔，陰性對照孔為不加酶的反應孔。

【0570】 2、曲線擬合：

使用 GraphPad Prism 6 中的 log(抑制劑) 相對於回應 -- 可變斜率(四參數)對化合物濃度及對應的抑制率進行擬合方程分析，擬合曲線並得出化合物 IC_{50} 值。

擬合計算方程為Y=Bottom +(Top-Bottom)/(1+10^((LogIC_{50}-X)*HillSlope))

【0571】 1.5 實驗結論：

表1：化合物對MALT1酶活抑制活性的IC_{50}值

實施例編號	MALT1 IC_{50} (μM)
實施例 3	0.105
實施例 5	0.015
實施例 13	0.107
實施例 15	0.169
實施例 18	0.024
實施例 27	0.162
實施例 30	0.141
實施例 31	0.040
實施例 32	0.123
實施例 33	0.046
實施例 34	0.032
實施例 35	0.059
實施例 36	0.053
實施例 37	0.048
實施例 44	0.080
實施例 45	0.123
實施例 46	0.093
實施例 47	0.123
實施例 48	0.140
實施例 49	0.028

實施例 **50**	0.039
實施例 **51**	0.047
實施例 **52**	0.104
實施例 **53**	0.025
實施例 **55**	0.171
實施例 **56**	0.031
實施例 **60**	0.016
實施例 **63**	0.028
實施例 **66**	0.193
實施例 **67**	0.048
實施例 **68**	0.051
實施例 **69**	0.081
實施例 **73**	0.191
實施例 **74**	0.196
實施例 **75**	0.024
實施例 **78**	0.035
實施例 **83**	0.050
實施例 **87**	0.084
實施例 **89**	0.106
JNJ-67856633	0.531

【0572】 1.6 實驗結論

表中數據顯示，本發明實施例化合物有良好的 MALT1 酶活抑制活性。

【0573】 測試例 2、本發明化合物對 TMD8 和 OCI-Ly3 細胞的增殖抑制作用的測定

【0574】 2.1 實驗目的：

藉由細胞增殖抑制實驗評價化合物對 TMD8 和 OCI-Ly3 細胞的增殖抑制作用。

【0575】 2.2 實驗儀器和試劑：

儀器：

儀器名稱	廠家	規格型號
全功能酶標儀	Bio Tek 美國伯騰	H1MFD
離心機	eppendorf	5702R
細胞計數儀	Life	Countess II
CO_2 培養箱	Thermo	311
生物安全櫃	上海博訊實業	BSC-1300IIA2

試劑：

試劑材料	廠家	貨號
RPMI 1640	GIBCO	22400-089
DMEM	GIBCO	11995-065
PBS	GIBCO	10010-023
FBS	GIBCO	10099-141C
胰酶(TE)	GIBCO	25200-056
CellTiter-Glo® Luminescent Cell Viability 檢測試劑盒(CTG)	Promega	G7573
96V 型底板(Compoud plate)	Axygen	WIPP02280
96 孔板	Corning	3610

【0576】 2.3 實驗方法：

藉由 CellTiter-Glo 的方法檢測化合物對 TMD8 和 OCI-Ly3 細胞的增殖抑制作用，化合物檢測的最高濃度為 1000 nM，3 倍稀釋，共 9 個濃度(1000 nM - 0.15 nM)。細胞以適當密度鋪板後，第二天加入化合物，孵育 96 小時後進行用 CellTiter-Glo Luminescebt 檢測試劑盒進行檢測。

【0577】 2.4 實驗數據處理方法：

【0578】 1、抑制率(%)：

抑制率%= [(陽性對照孔平均值–樣品孔值)/(陽性對照孔平均值–陰性對照孔平均值)]×100，其中陽性對照孔為無化合物孔，陰性對照孔為 PBS 孔。

【0579】 2、曲線擬合：

使用 GraphPad Prism 6 中的 log(抑制劑)相對於回應 -- 可變斜率(四參數)對化合物濃度及對應的抑制率進行擬合方程分析，擬合曲線並得出化合物 IC_{50} 值。

擬合計算方程為 Y=Bottom +(Top-Bottom)/(1+10^((LogIC_{50}-X)*HillSlope))

【0580】 2.5 實驗結論：

表2：化合物對OCI-Ly3細胞的增殖抑制活性的IC_{50}值

實施例編號	OCI-Ly3 細胞增殖抑制測試 IC_{50} (μM)
實施例 5	0.120
實施例 13	0.272
實施例 18	0.088
實施例 27	0.804
實施例 31	0.206
實施例 32	0.266
實施例 34	0.212
實施例 35	0.263
實施例 44	0.149
實施例 46	0.222
實施例 49	0.097
實施例 50	0.219
實施例 51	0.083
實施例 53	0.101
實施例 55	0.211
實施例 56	0.152
實施例 60	0.132
實施例 63	0.154
實施例 66	0.087
實施例 68	0.271

實施例 74	0.234
實施例 75	0.213
實施例 92	0.128

【0581】 2.6 實驗結論

表中數據顯示，本發明實施例化合物有良好的TMD8和OCI-Ly3細胞的增殖抑制活性。

【0582】 測試例3、細胞內MALT1蛋白酶活性檢測實驗

【0583】 3.1 研究目的：

藉由檢測 TMD8 細胞內 MALT1 對受質 BCL-10 的剪切水平，測試化合物在細胞環境中對 MALT1 蛋白酶活性抑制作用

【0584】 3.2 實驗儀器和試劑：

【0585】 3.2.1 儀器：

儀器名稱	廠家	規格型號
全功能酶標儀	Bio Tek 美國伯騰	H1MFD
離心機	eppendorf	5702R
細胞計數儀	Life	Countess II
CO_2 培養箱	Thermo	311
生物安全櫃	上海博訊實業	BSC-1300IIA2

【0586】 3.2.2 試劑：

試劑材料	廠家	貨號
RPMI 1640	GIBCO	22400-089
Penicillin-Streptomycin	Hyclone	SV30010
PBS	GIBCO	10010-023
FBS	GIBCO	10099-141C
重組 Bcl10 抗體	Abcam	Ab33905
Bcl-10 抗體	Santacruz	Sc-5273HRP
重組人 Bcl10 蛋白	Abcam	ab124575
eBioscience cell stimulation cocktail (500X)	Invitrogen	00-4970-93
PhosSTOP™	Roche	04906837001
96V 型底板(PS)	Corning	3894
二甲基亞碸	Sigma	D2650
cOmplete Tablets EDTA-free, EASYpack	Roche	0469312001
Cell Lysis Buffer (10X)	Cell Signaing	9803
96 孔檢測板	Corning	3590
Blocker BSA(10%) in PBS	Thermo	37525
5×ELISA/ELISPOT diluent	Thermo	00-4202-56
ELISA wash buffer(20×)	CST	9801P2
TMB Substrate	CST	7004P6
STOP Solution	CST	7002P6

【0587】 3.3 實驗方法：

藉由ELISA夾心法檢測細胞內未被剪切的BCL-10蛋白含量，判定化合物對細胞內MALT1蛋白酶活性的抑制作用。化合物檢測的最高濃度為10000 nM，3倍

稀釋，共9個濃度(10000 nM – 1.5 nM)。細胞以適當密度鋪板，先加入相應濃度的化合物作用30分鐘，再加入eBioscience cell stimulation cocktail刺激細胞2小時後，收集細胞裂解。將細胞裂解液加入事先包被好重組BCL-10抗體(Abcam，#Ab33905)的檢測板中4℃孵育過夜，第二天加入BCL-10檢測抗體(Santacruz，#Sc-5273HRP)進行孵育2小時，使用TMB受質進行顯色約30分鐘後終止，並藉由酶標儀進行檢測。

【0588】 3.4實驗數據處理方法：

【0589】 1)抑制率(%)：

抑制率%= [(樣品孔值–陰性對照孔平均值)/(陽性對照孔平均值–陰性對照孔平均值)]×100，其中陽性對照孔為高濃度參比化合物孔，陰性對照孔為 DMSO 孔。

【0590】 2)曲線擬合：使用 GraphPad Prism 6 中的 log(抑制劑)相對於回應 -- 可變斜率(四參數)對化合物濃度及對應的抑制率進行擬合方程分析，擬合曲線並得出化合物 IC_{50} 值。

擬合計算方程為 Y=Bottom +(Top-Bottom)/(1+10^((LogIC_{50}-X)*HillSlope))

【0591】 3.5 實驗結論：

表3：化合物細胞內對MALT1蛋白酶活性抑制作用的IC_{50}值

實施例編號	Bcl10 TMD8 IC_{50} (μM)
實施例 3	0.083
實施例 5	0.036
實施例 18	0.061
實施例 27	0.051
實施例 31	0.103
實施例 46	0.080
實施例 49	0.073
實施例 53	0.056
實施例 55	0.050
實施例 56	0.093
實施例 60	0.057
實施例 63	0.058
實施例 68	0.072
實施例 75	0.083
實施例 78	0.067
實施例 88	0.072

【0592】 3.6 實驗結論

表中數據顯示，本發明實施例化合物有良好的 MALT1 蛋白酶活性。

【0593】 測試例4、Balb/C小鼠口服給藥藥物代謝動力學測定

【0594】 4.1 研究目的：

以Balb/C小鼠為受試動物，研究化合物在30 mg/kg劑量下口服給藥在小鼠體內血漿的藥物代謝動力學行為。

【0595】 4.2 試驗方案

【0596】 4.2.1 試驗藥品：

本發明實施例化合物，自製。

【0597】 4.2.2 試驗動物：

Balb/C Mouse 3隻(3隻/實施例)，雄性，上海傑思捷實驗動物有限公司，動物生產許可證號(SCXK(滬)2013-0006 N0.311620400001794)。

【0598】 4.2.3 給藥：

Balb/C小鼠3隻，雄性；禁食一夜後分別p.o.，劑量為30 mg/kg，給藥體積10 mL/kg。

【0599】 4.2.4 樣品採集：

小鼠給藥前和給藥後，在0、0.5、1、2、4、6、8和24小時，採用眼眶採血0.1 mL，置於EDTA-K_2試管中，4℃ 6000 rpm 離心6 min分離血漿，於-80°C保存。

【0600】 4.2.5 樣品處理：

1)血漿樣品 40 uL 加入 160 uL 乙腈沉澱，混合後 3500 × g 離心 5~20 分鐘。

2)取處理後上清溶液100 uL進行LC/MS/MS分析待測化合物的濃度。

【0601】 4.2.6 液相分析：

●液相條件：Shimadzu LC-20AD 泵

●質譜條件: AB Sciex API 4000 質譜儀

●色譜管柱：phenomenex Gemiu 5 um C18 50 × 4.6 mm

●移動相：A 液為 0.1%甲酸水溶液，B 液為乙腈

●流速：0.8 mL/min

●沖提時間：0-4.0 分鐘，沖提液如下：

時間/分鐘	A 液	B 液
0.01	90%	10%
0.5	90%	10%
0.8	5%	95%
2.4	5%	95%
2.5	90%	10%
4.0	Stop	

【0602】 4.3 試驗結果與分析

藥物代謝動力學主要參數用WinNonlin 8.2計算得到，小鼠藥物代謝實驗結果見下表

表 4：本發明化合物的小鼠口服給藥藥物代謝動力學參數

實施例編號 (30 mg/kg, P.O.)	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	AUC 0-t (ng/mL*h)	$AUC_{0-\infty}$ (ng/mL*hr)	$T_{1/2}$ (hr)	MRT (hr)
實施例 3	4.0	23,733	330,088	341,390	4.7	7.4
實施例 5	2.0	7,177	64,062	64,102	2.1	5.2
實施例 13	4.0	4,380	62,663	67,797	6.2	9.4
實施例 18	2.0	22,933	221,792	221,855	1.9	5.4
實施例 27	4.0	71,267	1,130,746	1,584,433	13.1	18.7
實施例 31	2.0	25,867	196,904	196,956	1.9	4.7
實施例 49	2.0	15,267	104,907	104,960	2.1	4.3
實施例 50	8.0	3,023	54,382	NA	NA	NA

實施例 53	8.0	14,067	256,222	NA	NA	NA
實施例 55	4.0	28,267	400,925	471,673	8.6	12.2
實施例 68	0.5	2,670	10,168	10,388	1.2	2.6
實施例 75	2.0	1,293	12,178	12,239	3.0	5.5

【0603】 5.4 實驗結論

表中數據顯示，本發明實施例化合物有良好的小鼠口服藥物代謝參數。

【0604】 測試例6、本發明化合物滲透性測試

【0605】 6.1 實驗目的：

本試驗目的是測試化合物穿過 Caco-2 細胞模型的雙向滲透性，評估其是否被外排轉運體轉運。

【0606】 6.2 實驗儀器及材料：

液相質譜聯用儀、離心機、渦旋儀、移液槍、96 孔測試板(HTS Transwell Plate)，加入內標的乙腈溶液、Caco-2 細胞(ATCC)、漢克斯平衡液(HBSS)、螢光黃(LY)、二甲基亞碸(DMSO)。

【0607】 6.3 實驗步驟：

1)培養 Caco-2 單層細胞：選取狀態良好的 Caco-2 細胞鋪板，每隔 2~3 天更換培養基，培養 21~28 天，形成緻密的細胞單層，測試。

【0608】 2)測試實施例化合物的滲透性：

a. A 到 B 的給藥端添加 108μL 轉運緩衝液(含 10 μM 實施例化合物的 HBSS)

b. A 到 B 的接收端添加 300μL 轉運緩衝液(含 DMSO 的 HBSS)

c. B 到 A 的給藥端添加 300μL 轉運緩衝液(含 10μM 實施例化合物的 HBSS)

d. B 到 A 的接收端添加 108μL 轉運緩衝液(含 DMSO 的 HBSS)

e. 孵育 90min。

d. 取樣進行處理並用質譜檢測。

【0609】 6.4 色譜條件：

儀器：液相色譜；

色譜管柱：Waters XSelect HSS T3 2.5 μm (2.1×50mm)；

流動相：A 相：0.1%甲酸的純水；B 相：0.1%甲酸的乙腈。

【0610】 6.5 質譜條件：

儀器：API6500+型液相色譜質譜聯用儀；

離子源為電噴霧離子化源(ESI)；

檢測方式為正離子檢測；

掃描方式為選擇反應監測(MRM)方式。

【0611】 6.6 實驗結果

表 6：實施例化合物滲透性實驗測試

實施例編號	P_{app} (10^{-6} cm·s^{-1})		P_{app}(B-A)/ P_{app}(A-B)
	A-B	B-A	
實施例 3	1.57	10.24	6.52
實施例 5	1.00	7.03	7.09
實施例 13	7.63	19.08	2.50
實施例 27	4.21	11.52	2.74
實施例 53	1.58	4.68	2.95
實施例 55	2.09	4.08	1.97

【0612】 6.7 實驗結論

表中數據顯示，本發明實施例化合物有良好的滲透性，外排性質有顯著改進。

【0613】 測試例7、本發明化合物在人瀰漫大B細胞淋巴瘤OCI-LY3細胞皮下異種移植腫瘤NOG小鼠模型上對腫瘤的抑制實驗

【0614】 7.1 實驗目的：

評價受試藥物在人瀰漫大 B 細胞淋巴瘤 OCI-LY3 小鼠皮下瘤模型的藥效

【0615】 7.2 實驗儀器與試劑：

【0616】 7.2.1儀器：

1、精密天平(SECURA225D-1CN，Sartorius)

2、電子天平(HZ2002A，常州科源電子有限公司)

3、生物安全櫃(BSC1300L-II-A2，SHINVA)

4、游標卡尺(CD-6"ASX(0-150)mm，Mitutoyo)

5、生物安全櫃(BSC-1604IIA2，AIRTECH)

6、離心機(5910R，eppendorf)

7、CO_2培養箱(HERAceII-240i，Thermo)

【0617】 7.2.2試劑：

1、羧甲基纖維素鈉(CMC-Na)(C5678，SIGMA)

2、Kolliphor HS 15(聚乙二醇12氫基硬脂酸酯)(42966，SIGMA)

3、RPMI1640(22400-089，Gibco)

4、FBS(35-081-CV，Corning)

5、DPBS(21-031-CVC，Corning)

6、Matrigel Matrix(354234，Corning)

7、OCI-LY3細胞(ACC-761，DSMZ)

【0618】 7.3 實驗操作及數據處理：

1、動物：NOG 小鼠，雌性，6-8 週齡，體重 18-22 克，共需 65 隻。由北京維通利華實驗動物技術有限公司或其他合格供應商。

2、細胞：人瀰漫大 B 細胞淋巴瘤 OCI-LY3 細胞體外單層培養，一週兩次用胰酶-EDTA 進行常規消化處理傳代。當細胞飽和度為 80%-90%，數量到達要求時，收取細胞，計數，接種。

3、接種分組：將細胞(5×10^6 cells+ Matrigel/0.2 ml)皮下接種於每隻小鼠，定期觀察動物及移植瘤生長情況，待瘤體積長到 150-200 mm^3 左右，計算每隻小鼠瘤體積，並根據瘤體積和體重進行隨機分組。腫瘤體積的計算公式為：$V=0.5a \times b^2$，a 和 b 分別表示腫瘤的長徑和短徑。

4、給藥：根據分組結果，開始給予測試藥物(給藥方式：口服給藥；給藥體積：10 mL/kg；給藥頻率：2 次/天；給藥週期：28 天；溶媒：10%solutol HS15-0.25%CMC-Na)。開始給予測試藥物後每週兩次量瘤、稱重。

5、實驗結束後安樂死動物

6、數據處理：化合物的抑瘤療效用 TGI(%)或相對腫瘤增殖率 T/C(%)評價。TGI(%)，反映腫瘤生長抑制率。TGI(%)的計算：TGI(%)=[(1-(某處理組給藥結束時平均瘤體積－該處理組開始給藥時平均瘤體積))/(溶劑對照組治療結束時平均瘤體積－溶劑對照組開始治療時平均瘤體積)]×100%。

【0619】 相對腫瘤增殖率 T/C(%)：計算公式如下：T/C % = TRTV / CRTV × 100 %(TRTV：治療組 RTV；CRTV：陰性對照組 RTV)。根據腫瘤測量的結果計算出相對腫瘤體積(relative tumor volume，RTV)，計算公式為 $RTV = V_t / V_0$，

其中 V_0 是分組給藥時(即 d_0)測量所得平均腫瘤體積，V_t 為某一次測量時的平均腫瘤體積，TRTV 與 CRTV 取同一天數據。

【0620】 在實驗結束後檢測腫瘤重量，並計算 T/Cweight 百分比，Tweight 和 Cweight 分別表示給藥組和溶媒對照組的瘤重。

【0621】 7.4 實驗結果：**表 7 實施例化合物對腫瘤的抑制實驗**

分組 (30 mg, BID × 4 weeks)	體重	腫瘤體積 (mm^3, Mean ± SD)	△T/△C(%)	TGI(%)
	Day 28	**Day 28**	**Day 28**	**Day 28**
實施例 18	21.03±0.42	635±46(1274±82)	43.82	62.73
實施例 27	20.34±0.78	230±50(1274±82)	19.83	93.04
實施例 53	20.06±1.08	519±89(1274±82)	41.76	67.23
實施例 55	21.15±0.72	287±25(1274±82)	22.76	87.99

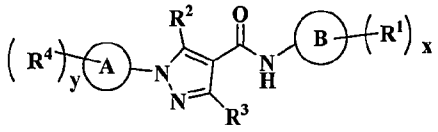
備註：括號中的數據表示，該實施例對應 Vehicle 組(即對照組)相應時間的腫瘤體積

【0622】 7.5 實驗結論：

表中實驗結果顯示，本發明實施例化合物有良好的抑瘤效果，毒性低，各組動物體重無顯著變化。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種通式(Ⅰ)所示的化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽，



(I)

其中，

環 A 選自環烷基、雜環基、芳基或雜芳基，其中該環烷基、雜環基、芳基或雜芳基視需要的可以進一步被取代；

環 B 選自環烷基、雜環基、芳基或雜芳基，其中該環烷基、雜環基、芳基或雜芳基視需要的可以進一步被取代；

R^1 獨立地選自氫、氘、鹵素、胺基、羥基、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、氘代烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、羥烷基、環烷基、環烷氧基、雜環基、芳基、雜芳基、$-CR_{cc}=CR_{dd}(CH_2)_nR_{aa}$、$-CR_{cc}=CR_{dd}(CH_2)_nNR_{aa}R_{bb}$、$-CR_{cc}=CR_{dd}(CH_2)_nNR_{ee}C(O)R_{aa}$、$-CR_{cc}=CR_{dd}(CH_2)_nNR_{ee}C(O)NR_{aa}R_{bb}$、$-O(CH_2)_nR_{cc}$、$-OC(R_{aa}R_{bb})_n(CH_2)_mR_{cc}$、$-NR_{ee}(CH_2)_nR_{cc}$、$-(CH_2)_n-$、$-(CH_2)_nR_{cc}$、$-(CH_2)_nOR_{cc}$、$-(CH_2)_nSR_{cc}$、$-(CH_2)_nC(O)R_{cc}$、$-(CH_2)_nC(=NR_{ee})R_{cc}$、$-(CH_2)_nC(O)OR_{cc}$、$-(CH_2)_nS(O)_mR_{cc}$、$-(CH_2)_nNR_{aa}R_{bb}$、$-(CH_2)_nC(O)NR_{aa}R_{bb}$、$-(CH_2)_nNR_{ee}C(O)R_{cc}$、$-(CH_2)_nN=S(O)R_{cc}R_{ee}$或$-(CH_2)_nNR_{ee}S(O)_mR_{cc}$，該烷基、烯基、炔基、氘代烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、羥烷基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基視需要的可以進一步被取代；

較佳地，R^1獨立地選自氫、氘、鹵素、胺基、羥基、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、氘代烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、羥烷基、環烷基、環烷氧基、雜環基、芳基、雜芳基、$-CR_{cc}=CR_{dd}(CH_2)_nR_{aa}$、$-CR_{cc}=CR_{dd}(CH_2)_nNR_{aa}R_{bb}$、$-CR_{cc}=CR_{dd}(CH_2)_nNR_{ee}C(O)R_{aa}$、$-CR_{cc}=CR_{dd}(CH_2)_nNR_{ee}C(O)NR_{aa}R_{bb}$、$-O(CH_2)_nR_{cc}$、$-OC(R_{aa}R_{bb})_n(CH_2)_mR_{cc}$、$-NR_{ee}(CH_2)_nR_{cc}$、$-(CH_2)_n-$、$-(CH_2)_nR_{cc}$、$-(CH_2)_nOR_{cc}$、$-(CH_2)_nSR_{cc}$、$-(CH_2)_nC(O)R_{cc}$、$-(CH_2)_nC(=NR_{ee})R_{cc}$、$-(CH_2)_nC(O)OR_{cc}$、$-(CH_2)_nS(O)_mR_{cc}$、$-(CH_2)_nNR_{aa}R_{bb}$、$-(CH_2)_nC(O)NR_{aa}R_{bb}$、$-(CH_2)_nNR_{ee}C(O)R_{cc}$ 或$-(CH_2)_nNR_{ee}S(O)_mR_{cc}$，該烷基、烯基、炔基、氘代烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、羥烷基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基視需要的可以進一步被取代，

R^2選自氫、氘、鹵素、胺基、羥基、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、氘代烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、羥烷基、環烷基、環烷氧基、雜環基、芳基或雜芳基，其中該烷基、烯基、炔基、氘代烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、羥烷基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基，視需要的可以進一步被取代；

R^3選自氫、氘、鹵素、胺基、羥基、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、氘代烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、羥烷基、環烷基、環烷氧基、雜環基、芳基或雜芳基，其中該烷基、烯基、炔基、氘代烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、羥烷基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基，視需要的可以進一步被取代；

R^4獨立地選自氫、氘、鹵素、胺基、羥基、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、側氧基、硫基、氘代烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、羥烷基、氰基取代的烷基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、$-CR_{33}=CR_{44}(CH_2)_pR_{11}$、$-CR_{33}=CR_{44}(CH_2)_pNR_{11}R_{22}$、$-CR_{33}=CR_{44}(CH_2)_pNR_{55}C(O)R_{11}$、$-CR_{33}=CR_{44}(CH_2)_pNR_{55}C(O)NR_{11}R_{22}$、$-O(CH_2)_pR_{33}$、$-OC(R_{11}R_{22})_q(CH_2)_pR_{33}$、-

$NR_{55}(CH_2)_pR_{33}$、$-(CH_2)_p-$、$-(CH_2)_pR_{33}$、$-(CH_2)_pOR_{33}$、$-(CH_2)_pSR_{33}$、$-(CH_2)_pC(O)R_{33}$、$-(CH_2)_pC(=NR_{55})R_{33}$、$-(CH_2)_pC(O)OR_{33}$、$-(CH_2)_pS(O)_qR_{33}$、$-(CH_2)_pNR_{11}R_{22}$、$-(CH_2)_pC(O)NR_{11}R_{22}$、$-(CH_2)_pNR_{55}C(O)R_{33}$或$-(CH_2)_pNR_{55}S(O)_qR_{33}$，該烷基、烯基、炔基、氘代烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、羥烷基、氰基取代的烷基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基視需要的可以進一步被取代，

或者，任意相鄰或不相鄰的兩個R^4與相鄰的原子連接形成一個環烷基、雜環基、芳基或雜芳基，其中該環烷基、雜環基、芳基或雜芳基視需要的可以進一步被取代；

R_{aa}和R_{bb}各自獨立地選自氫、氘、鹵素、胺基、羥基、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、氘代烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、羥烷基、氰基取代的烷基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基，該胺基、烷基、烯基、炔基、氘代烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、羥烷基、氰基取代的烷基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基，視需要的可以進一步被取代，

或者，R_{aa}與R_{bb}同相鄰的原子形成環烷基、雜環基、芳基或雜芳基，該環烷基、雜環基、芳基和雜芳基視需要的可以進一步被取代；

R_{cc}、R_{dd}和R_{ee}各自獨立地選自選自氫、氘、鹵素、胺基、羥基、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、氘代烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、羥烷基、氰基取代的烷基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基，該胺基、烷基、烯基、炔基、氘代烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、羥烷基、氰基取代的烷基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基，視需要的可以進一步被取代；

R_{11}和R_{22}各自獨立地選自氫、氘、鹵素、胺基、羥基、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、氘代烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、羥烷基、氰基取代的烷基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基，該胺基、烷基、烯基、炔基、氘代烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、羥烷基、氰基取代的烷基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基，視需要的可以進一步被取代，

或者，R_{11}與R_{22}同相鄰的原子形成環烷基、雜環基、芳基或雜芳基，該環烷基、雜環基、芳基和雜芳基視需要的可以進一步被取代；

R_{33}、R_{44}和R_{55}各自獨立地選自氫、氘、鹵素、胺基、羥基、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、氘代烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、羥烷基、氰基取代的烷基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基，該胺基、烷基、烯基、炔基、氘代烷基、鹵烷基、烷氧基、鹵烷氧基、羥烷基、氰基取代的烷基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基，視需要的可以進一步被取代；

m為0、1、2或3；

n為0、1、2或3；

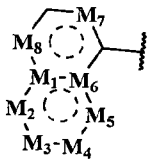
p為0、1、2或3；

q為0、1、2或3；

x為0、1、2、3或4；且

y為0~6的整數。

【請求項2】 如請求項1所述的化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽，

其中，環A選自 

，

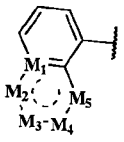
其中，M_1選自-N-或-C-，M_2選自-C(O)-、-C(S)-、-C(NH)-、-NH-、-N-、-CH_2-、-CH-、-O-或-S-，M_3選自-N-、-NH-、-CH-、-CH_2-、-C(O)-、-C(S)-或-C(NH)-；M_4選自-CH-、-CH_2-或-N-，M_6選自-N-、-CH-或-CH-，M_5或M_7為-O-、-N-、-CH-、-CH=CH-、-CH_2-或不存在，M_8選自-N-、-NH-、-O-、-S-或-CH-，

較佳地，M_1選自-N-或-C-，M_2選自-C(O)-、-C(S)-、-C(NH)-、-NH-、-N-、-CH_2-、-CH-、-O-或-S-，M_3選自-N-、-NH-、-CH-、-C(O)-、-C(S)-或-C(NH)-；M_4選自-CH-、-CH_2-或-N-，M_6選自-N-或-CH-，M_5或M_7為-CH-、-CH_2-或不存在，M_8選自-NH-、-O-、-S-或-CH-；

視需要地，環 A 進一步被 1-3 個 R^4取代，任意兩個 R^4與相鄰的原子形成 C_{3-8}環烷基、含 1-2 個選自氧、硫或氮原子的 3-8 員雜環基、C_{6-10}芳基或含 1-2 個選自氧、硫或氮原子的 3-8 員雜芳基，

較佳地，環 A 進一步被 1-3 個 R^4取代，任意兩個 R^4與相鄰的原子形成 C_{3-8}環烷基、含 1-2 個選自氧或氮原子的 3-8 員雜環基、C_{6-10}芳基或含 1-2 個選自氧或氮原子的 3-8 員雜芳基；

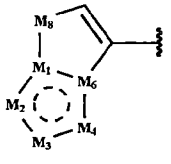
較佳地，

環 A 選自 

，

M_1選自-N-或-C-，M_2選自-C(O)-、-C(S)-、-C(NH)-、-NH-、-N-、-CH_2-、-CH-、-O-或-S-，M_3選自-N-、-NH-、-CH-、-CH_2-、-C(O)-、-C(S)- 或-C(NH)-；M_4選自-CH-、-CH_2-或-N-，M_5為-O-、-N-、-CH-、-CH_2-或不存在，

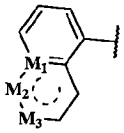
較佳地，M_1選自-N-或-C-，M_2選自-C(O)-、-C(S)-、-C(NH)-、-NH-、-N-、$-CH_2$-、-CH-、-O-或-S-，M_3選自-N-、-NH-、-CH-、-C(O)-、-C(S)-或-C(NH)-；M_4選自-CH-、$-CH_2$-或-N-，M_5為-CH-、$-CH_2$-或不存在，

或者，環 A 選自 ，

M_1選自-N-或-C-，M_2選自-C(O)-、-C(S)-、-C(NH)-、-NH-、-N-或-CH-，M_3選自-CH-或-N-，M_4選自-NH-或-CH-，M_6選自-NH-或-CH-，M_8選自-S-或-CH-，

視需要地，環 A 進一步被 1-2 個 R^4取代，任意兩個 R^4與相鄰的原子形成C_{3-6}環烷基或含 1-2 個選自氧或氮原子的 3-6 員雜環基；

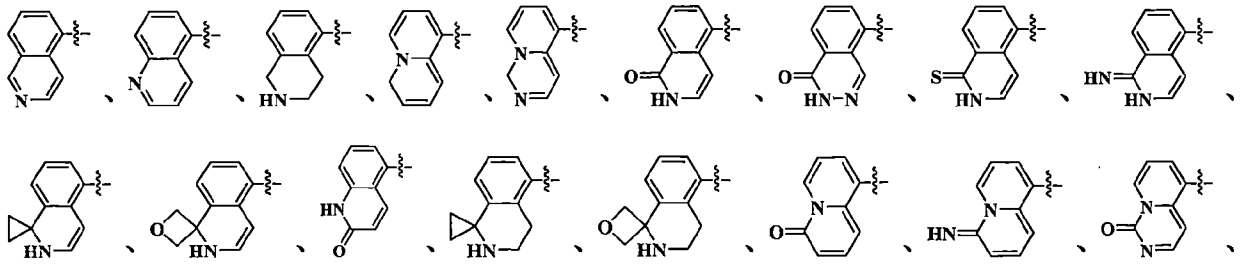
更佳地，

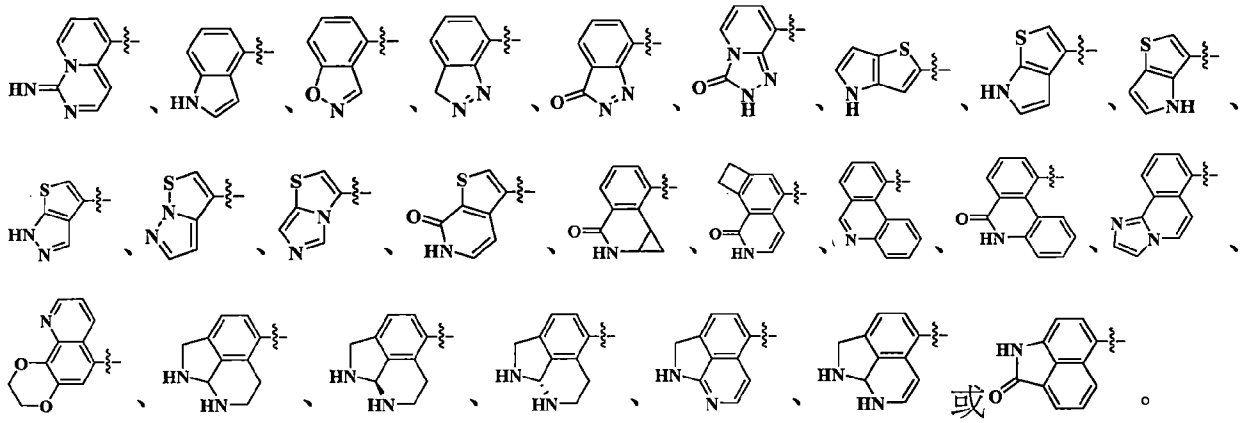
環 A 選自 ，

M_1選自-N-或-C-，M_2選自-C(O)-、-C(S)-、-C(NH)-、-NH-、-N-、$-CH_2$-、-CH-、-O-或-S-，M_3選自-N-、-NH-、-CH-、-C(O)-、-C(S)-或-C(NH)-；

視需要地，環 A 進一步被 1-2 個 R^4取代，任意兩個 R^4與相鄰的原子形成C_{3-6}環烷基或含 1-2 個選自氧或氮原子的 3-6 員雜環基。

【請求項3】 如請求項 2 所述的化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽，其中，環 A 選自如下基團：





【請求項4】如請求項 1 至 3 中任一項所述的化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽，其中，R^2 選自氫、氘、鹵素、胺基、羥基、氰基、硝基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}鹵烷氧基、C_{1-6}羥烷基、氰基取代的 C_{1-6}烷基、C_{3-12}環烷基、3-12 員雜環基、C_{6-12}芳基或 5-12 員雜芳基，該胺基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}鹵烷氧基、C_{1-6}羥烷基、氰基取代的 C_{1-6}烷基、C_{3-12}環烷基、3-12 員雜環基、C_{6-12}芳基和 5-12 員雜芳基，視需要的被氘、鹵素、胺基、羥基、氰基、硝基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、側氧基、硫基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}鹵烷氧基、C_{1-6}羥烷基、氰基取代的 C_{1-6}烷基、C_{3-12}環烷基、3-12 員雜環基、C_{6-12}芳基和 5-12 員雜芳基中的一個或多個取代基所取代；

較佳自氫、氘、鹵素、C_{1-3}烷基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}羥烷基、3-12 員雜環基或 5-12 員雜芳基，其中該 C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}羥烷基、3-12 員雜環基或 5-12 員雜芳基，視需要進一步被氘、鹵素、胺基、硝基、羥基、氰基、側氧基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}烷氧基、

C_{1-3}羥烷基、C_{1-3}鹵烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}環烷基、3-12 員雜環基、C_{6-12}芳基和 5-12 員雜芳基中的一個或多個取代基所取代；

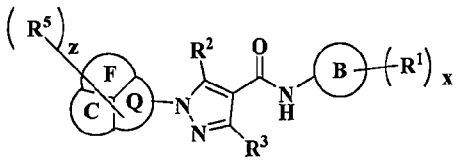
進一步較佳氫、氘、氟、氯、溴、甲基、乙基、三氟甲基或環丙基。

【請求項5】 如請求項 1 至 4 中任一項所述的化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽，其中，R^3選自氫、氘、鹵素、胺基、羥基、氰基、硝基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}鹵烷氧基、C_{1-6}羥烷基、氰基取代的 C_{1-6}烷基、C_{3-12}環烷基、3-12 員雜環基、C_{6-12}芳基或 5-12 員雜芳基，該胺基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}鹵烷氧基、C_{1-6}羥烷基、氰基取代的 C_{1-6}烷基、C_{3-12}環烷基、3-12 員雜環基、C_{6-12}芳基和 5-12 員雜芳基，視需要的被、氘、鹵素、胺基、羥基、氰基、硝基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、側氧基、硫基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}鹵烷氧基、C_{1-6}羥烷基、氰基取代的 C_{1-6}烷基、C_{3-12}環烷基、3-12 員雜環基、C_{6-12}芳基和 5-12 員雜芳基中的一個或多個取代基所取代，

較佳自氫、氘、鹵素、C_{1-3}烷基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}羥烷基、3-12 員雜環基或 5-12 員雜芳基，其中該 C_{1-3}烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}羥烷基、3-12 員雜環基或 5-12 員雜芳基，視需要進一步被氘、鹵素、胺基、硝基、羥基、氰基、側氧基、C_{1-3}烷基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}羥烷基、C_{1-3}鹵烷氧基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-8}環烷基、3-12 員雜環基、C_{6-12}芳基和 5-12 員雜芳基中的一個或多個取代基所取代；

進一步較佳氫、氘、氟、氯、溴、甲基、乙基或三氟甲基。

【請求項6】 如請求項 1 至 5 中任一項所述的化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽，其中，進一步如通式(I-A)所示：



(I-A)

其中，

環 B 選自 C_{3-12} 環烷基、3-14 員雜環基、C_{6-14} 芳基或 5-14 員雜芳基；

較佳地，環 B 選自 C_{6-12} 芳基或含有 1-3 個氮原子、氧原子和/或硫原子的 5-14 員雜芳基，

更佳地，環 B 選自苯基、5-7 員含氮雜芳基、苯并 5-7 員含氮雜芳基、5-7 員含氮雜芳基并苯基、5-7 員雜芳基并 5-7 員雜芳基或三環雜芳基，

更進一步佳地，環 B 選自苯基、吡啶基或噻嗪基；

環 C 選自 C_{3-6} 環烷基、3-8 員雜環基或 5-8 員雜芳基，

較佳 C_{5-6} 環烷基或 5-6 員雜環基，

更佳環戊基、環己基、含有 1-3 個氮原子、氧原子和/或硫原子的 5 員雜環基、含有 1-3 個氮原子、氧原子和/或硫原子的 6 員雜環基；

環 F 選自 C_{3-6} 環烷基、3-8 員雜環基、C_{6-12} 芳基或 5-12 員雜芳基，

較佳 C_{5-6} 環烷基、5-6 員雜環基、C_{6-8} 芳基或 5-8 員雜芳基；

環 Q 選自 C_{3-6} 環烷基、3-8 員雜環基、C_{6-12} 芳基或 5-12 員雜芳基，

較佳 C_{5-6} 環烷基、5-6 員雜環基、C_{6-8} 芳基或 5-8 員雜芳基；

R^1 獨立地選自氫、氘、鹵素、胺基、羥基、氰基、硝基、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 鹵烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 鹵烷氧基、C_{1-6}

羥烷基、氰基取代的 C_{1-6}烷基、C_{3-12}環烷基、3-12 員雜環基、C_{6-12}芳基、5-12 員雜芳基、$-CR_{cc}=CR_{dd}(CH_2)_nR_{aa}$、$-CR_{cc}=CR_{dd}(CH_2)_nNR_{aa}R_{bb}$、$-CR_{cc}=CR_{dd}(CH_2)_nNR_{ee}C(O)R_{aa}$、$-CR_{cc}=CR_{dd}(CH_2)_nNR_{ee}C(O)NR_{aa}R_{bb}$、$-O(CH_2)_nR_{cc}$、$-OC(R_{aa}R_{bb})_n(CH_2)_mR_{cc}$、$-NR_{ee}(CH_2)_nR_{cc}$、$-(CH_2)_n-$、$-(CH_2)_nR_{cc}$、$-(CH_2)_nOR_{cc}$、$-(CH_2)_nSR_{cc}$、$-(CH_2)_nC(O)R_{cc}$、$-(CH_2)_nC(=NR_{ee})R_{cc}$、$-(CH_2)_nC(O)OR_{cc}$、$-(CH_2)_nS(O)_mR_{cc}$、$-(CH_2)_nNR_{aa}R_{bb}$、$-(CH_2)_nC(O)NR_{aa}R_{bb}$、$-(CH_2)_nNR_{ee}C(O)R_{cc}$、$-(CH_2)_nN=S(O)R_{cc}R_{ee}$或$-(CH_2)_nNR_{ee}S(O)_mR_{cc}$，該胺基、$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基、$C_{2-6}$炔基、$C_{1-6}$氘代烷基、$C_{1-6}$鹵烷基、$C_{1-6}$烷氧基、$C_{1-6}$鹵烷氧基、$C_{1-6}$羥烷基、氰基取代的 C_{1-6}烷基、C_{3-12}環烷基、3-12 員雜環基、C_{6-12}芳基和 5-12 員雜芳基，視需要的被氘、鹵素、胺基、羥基、氰基、硝基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、側氧基、硫基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}鹵烷氧基、C_{1-6}羥烷基、氰基取代的 C_{1-6}烷基、C_{3-12}環烷基、3-12 員雜環基、C_{6-12}芳基和 5-12 員雜芳基中的一個或多個取代基所取代；

R^2選自氫、氘、鹵素、胺基、羥基、氰基、硝基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}鹵烷氧基、C_{1-6}羥烷基、C_{3-8}環烷基、3-14 員雜環基、C_{6-14}芳基或 5-14 員雜芳基；

R^3選自氫、氘、鹵素、胺基、羥基、氰基、硝基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}鹵烷氧基、C_{1-6}羥烷基、C_{3-8}環烷基、3-14 員雜環基、C_{6-14}芳基或 5-14 員雜芳基；

R^5選自氫、氘、鹵素、胺基、羥基、氰基、硝基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、側氧基、硫基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}鹵烷氧基、C_{1-6}羥烷基、氰基取代的 C_{1-6}烷基、C_{3-8}環烷基、3-14 員雜環基、C_{6-14}芳基、5-14

員雜芳基、$-(CH_2)_{n2}C(O)R_a$、$-(CH_2)_{n2}C(O)OR_a$、$-(CH_2)_{n2}OR_a$、$-(CH_2)_{n2}R_a$ 或 $-(CH_2)_{n2}S(O)_{m2}R_a$，該胺基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}鹵烷氧基、C_{1-6}羥烷基、氰基取代的 C_{1-6}烷基、C_{3-8}環烷基、3-14 員雜環基、C_{6-14}芳基和 5-14 員雜芳基，視需要的被氘、鹵素、胺基、羥基、氰基、硝基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、側氧基、硫基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}鹵烷氧基、C_{1-6}羥烷基、氰基取代的 C_{1-6}烷基、C_{3-8}環烷基、3-14 員雜環基、C_{6-14}芳基和 5-14 員雜芳基中的一個或多個取代基所取代，

較佳地 R^5選自氫、氘、鹵素、胺基、羥基、氰基、硝基、C_{1-3}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、側氧基、硫基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}鹵烷氧基、C_{1-3}羥烷基、氰基取代的 C_{1-3}烷基、C_{3-6}環烷基、3-12 員雜環基、C_{6-12}芳基、5-12 員雜芳基、$-(CH_2)_{n2}C(O)R_a$、$-(CH_2)_{n2}C(O)OR_a$、$-(CH_2)_{n2}OR_a$、$-(CH_2)_{n2}R_a$ 或 $-(CH_2)_{n2}S(O)_{m2}R_a$，該胺基、C_{1-3}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}鹵烷氧基、C_{1-3}羥烷基、氰基取代的 C_{1-3}烷基、C_{3-6}環烷基、3-12 員雜環基、C_{6-12}芳基和 5-12 員雜芳基，視需要的被氘、鹵素、胺基、羥基、氰基、硝基、C_{1-3}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、側氧基、硫基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}鹵烷氧基、C_{1-3}羥烷基、氰基取代的 C_{1-3}烷基、C_{3-6}環烷基、3-12 員雜環基、C_{6-12}芳基和 5-12 員雜芳基中的一個或多個取代基所取代；

R_a選自氫氘、鹵素、胺基、羥基、氰基、硝基、C_{1-3}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}鹵烷氧基、C_{1-3}羥烷基、氰基取代的 C_{1-3}烷基、C_{3-6}環烷基、3-12 員雜環基、C_{6-12}芳基或 5-12 員雜芳基，該胺

基、C_{1-3}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}鹵烷氧基、C_{1-3}羥烷基、氰基取代的C_{1-3}烷基、C_{3-6}環烷基、3-12員雜環基、C_{6-12}芳基和5-12員雜芳基，視需要的被氘、鹵素、胺基、羥基、氰基、硝基、C_{1-3}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、側氧基、硫基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}鹵烷氧基、C_{1-3}羥烷基、氰基取代的C_{1-3}烷基、C_{3-6}環烷基、3-12員雜環基、C_{6-12}芳基和5-12員雜芳基中的一個或多個取代基所取代；

R_{aa}和R_{bb}各自獨立地選自氫、氘、鹵素、胺基、羥基、氰基、硝基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}鹵烷氧基、C_{1-6}羥烷基、氰基取代的C_{1-6}烷基、C_{3-12}環烷基、3-12員雜環基、C_{6-12}芳基或5-12員雜芳基，視需要的被氘、鹵素、胺基、羥基、氰基、硝基、C_{1-6}烷基、C_{3-12}環烷基、$-O(CH_2)_{n1}R_{c1}$、$-OC(R_{a1}R_{b1})_{m1}(CH_2)_{n1}R_{c1}$、$-NR_{a1}(CH_2)_{n1}R_{c1}$、$-(CH_2)_{n1}-$、$-(CH_2)_{n1}R_{c1}$、$-(CH_2)_{n1}OR_{c1}$、$-(CH_2)_{n1}SR_{c1}$、$-(CH_2)_{n1}C(O)R_{c1}$、$-(CH_2)_{n1}C(O)OR_{c1}$、$-(CH_2)_{n1}S(O)_{m1}R_{c1}$、$-(CH_2)_{n1}NR_{a1}R_{b1}$、$-(CH_2)_{n1}C(O)NR_{a1}R_{b1}$、$-(CH_2)_{n1}NR_{a1}C(O)R_{c1}$和$-(CH_2)_{n1}NR_{a1}S(O)_{m1}R_{c1}$的一個或多個取代基所取代，

或者，R_{aa}與R_{bb}同相鄰的原子形成C_{3-12}環烷基、3-12員雜環基、C_{6-12}芳基或5-12員雜芳基，該C_{3-12}環烷基、3-12員雜環基、C_{6-12}芳基和5-12員雜芳基，視需要的被氘、鹵素、胺基、羥基、氰基、硝基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}鹵烷氧基、C_{1-6}羥烷基、氰基取代的C_{1-6}烷基、C_{3-12}環烷基、3-12員雜環基、C_{6-12}芳基、5-12員雜芳基、$-O(CH_2)_{n1}R_{c1}$、$-OC(R_{a1}R_{b1})_{n1}(CH_2)_{m1}R_{c1}$、$-NR_{a1}(CH_2)_{n1}R_{c1}$、$-(CH_2)_{n1}-$、$-(CH_2)_{n1}R_{c1}$、$-(CH_2)_{n1}OR_{c1}$、$-(CH_2)_{n1}SR_{c1}$、$-(CH_2)_{n1}C(O)R_{c1}$、$-(CH_2)_{n1}C(O)OR_{c1}$、-

$(CH_2)_{n1}S(O)_mR_{c1}$、$-(CH_2)_{n1}NR_{a1}R_{b1}$、$-(CH_2)_{n1}C(O)NR_{a1}R_{b1}$、$-(CH_2)_{n1}NR_{a1}C(O)R_{c1}$和$-(CH_2)_{n1}NR_{a1}S(O)_{m1}R_{c1}$中的一個或多個取代基所取代；

R_{cc}選自氫、氘、鹵素、胺基、羥基、氰基、硝基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}鹵烷氧基、C_{1-6}羥烷基、氰基取代的C_{1-6}烷基、C_{3-12}環烷基、3-12員雜環基、C_{6-12}芳基或5-12員雜芳基，視需要的被氘、鹵素、胺基、羥基、氰基、硝基、C_{1-6}烷基、C_{3-12}環烷基、$-O(CH_2)_{n1}R_{c1}$、$-OC(R_{a1}R_{b1})_{n1}(CH_2)_mR_{c1}$、$-NR_{a1}(CH_2)_{n1}R_{c1}$、$-(CH_2)_{n1}-$、$-(CH_2)_{n1}R_{c1}$、$-(CH_2)_{n1}OR_{c1}$、$-(CH_2)_{n1}SR_{c1}$、$-(CH_2)_{n1}C(O)R_{c1}$、$-(CH_2)_{n1}C(O)OR_{c1}$、$-(CH_2)_{n1}S(O)_mR_{c1}$、$-(CH_2)_{n1}NR_{a1}R_{b1}$、$-(CH_2)_{n1}C(O)NR_{a1}R_{b1}$、$-(CH_2)_{n1}NR_{a1}C(O)R_{c1}$和$-(CH_2)_{n1}NR_{a1}S(O)_{m1}R_{c1}$的一個或多個取代基所取代；

R_{a1}、R_{b1}和R_{c1}各自獨立地選自氫、氘、鹵素、胺基、羥基、氰基、硝基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}鹵烷氧基、C_{1-6}羥烷基、氰基取代的C_{1-6}烷基、C_{3-12}環烷基、3-12員雜環基、C_{6-12}芳基或5-12員雜芳基，視需要的被氘、鹵素、胺基、羥基、氰基、硝基、C_{1-6}烷基和C_{3-12}環烷基的一個或多個取代基所取代；

m為0、1、2或3；

m1為0、1、2或3；

m2選自1或2；

n為0、1、2或3；

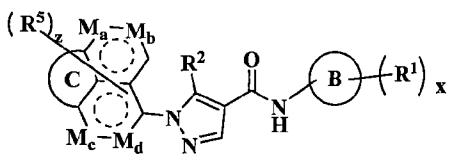
n1為0、1、2或3；

n2選自0、1、2或3；

x選自0、1、2、3或4；且

z選自0、1、2或3。

【請求項7】 如請求項1至6中任一項所述的化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽，其中，進一步如通式(III)所示：



(III)

其中，

M_a、M_b、M_c或M_d各自獨立地選自-N-、-NH-或-CH-；

環C選自苯基、C_{3-6}環烷基、5-7員雜環基或5-7員雜芳基；

較佳含有1-3個氮原子和/或1-2個氧原子的5員雜環基、含有1-3個氮原子和/或1-2個氧原子的6員雜環基、含有1-3個氮原子的5員雜芳基或含有1-3個氮原子的6員雜芳基；

R^2選自氫、氘、鹵素、胺基、羥基、氰基、硝基、C_{1-3}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}鹵烷氧基、C_{1-3}羥烷基、C_{3-6}環烷基、3-12員雜環基、C_{6-12}芳基或5-12員雜芳基；

R^5選自氫、氘、鹵素、胺基、羥基、氰基、硝基、C_{1-3}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、側氧基、硫基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}鹵烷氧基、C_{1-3}羥烷基、氰基取代的C_{1-3}烷基、C_{3-6}環烷基、3-12員雜環基、C_{6-12}芳基或5-12員雜芳基，該胺基、C_{1-3}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}鹵烷氧基、C_{1-3}羥烷基、氰基取代的C_{1-3}烷基、C_{3-6}環烷基、3-12員雜環基、C_{6-12}芳基和5-12員雜芳基，視需要的被氘、鹵素、胺基、羥基、氰基、硝基、C_{1-3}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、側氧基、硫基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-}

$_3$鹵烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}鹵烷氧基、C_{1-3}羥烷基、氰基取代的C_{1-3}烷基、C_{3-6}環烷基、3-12員雜環基、C_{6-12}芳基和5-12員雜芳基中的一個或多個取代基所取代；

R^5較佳自氫、氘、氟、氯、溴、胺基、羥基、氰基、硝基、甲基、乙基、丙基、異丙基、側氧基、甲氧基、乙氧基、二氟甲基、三氟甲基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、環丙基或環丁基；

z選自0、1、2或3。

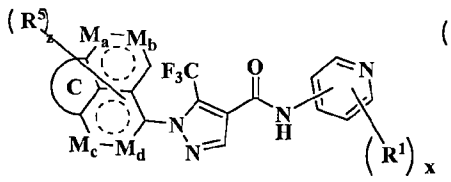
【請求項8】如請求項1至7中任一項所述的化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽，其中，環B選自C_{3-12}環烷基、3-14員雜環基、C_{6-14}芳基或5-14員雜芳基；

較佳地，環B選自C_{6-12}芳基或含有1-3個氮原子，1個氧原子和/或1個硫原子的5-14員雜芳基；

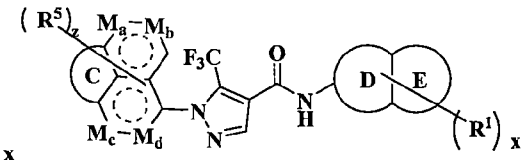
更佳地，環B選自苯基、5-7員含氮雜芳基、苯并5-7員含氮雜芳基、5-7員含氮雜芳基并苯基、5-7員雜芳基并5-7員雜芳基或三環雜芳基；

更進一步佳地，環B選自苯基、吡啶基或噻嗪基。

【請求項9】如請求項1至8中任一項所述的化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽，其中，進一步如通式(IV)或(V)所示：



(IV)



(V)

環D選自苯基、5員雜芳基或6員雜芳基；

較佳苯基、含有1-3個氮原子的5員雜芳基或含有1-3個氮原子的6員雜芳基；

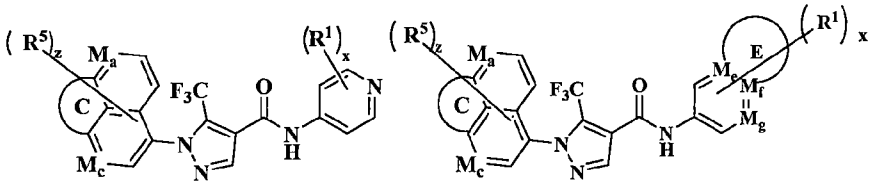
更佳苯基、吡啶基、嘧啶基或噻嗪基；

環 E 選自苯基、C_{3-6}環烷基、5-7 員雜環基或 5-7 員雜芳基；

較佳苯基、C_{5-6}環烷基、含有 1-3 個氮原子和/或 1-2 個氧原子的 5 員雜環基、含有 1-3 個氮原子和/或 1-2 個氧原子的 6 員雜環基、含有 1-3 個氮原子的 5 員雜芳基或含有 1-3 個氮原子的 6 員雜芳基；

更佳苯基、環戊基、環己基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、三唑基、吡啶基、嘧啶基、噻嗪基或吡嗪基。

【請求項10】 如請求項 1 至 9 中任一項所述的化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽，其中，進一步如通式(IV-A)或(V-A)所示：

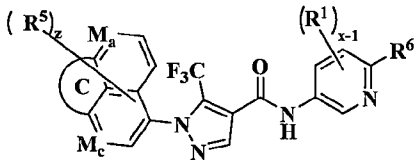


(IV-A)　　(V-A)

其中，

M_a、M_c、M_e、M_f或 M_g各自獨立地選自-N-或-CH-。

【請求項11】 如請求項 1 至 9 中任一項所述的化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽，其中，進一步如通式(IV-B)所示：



(IV-B)

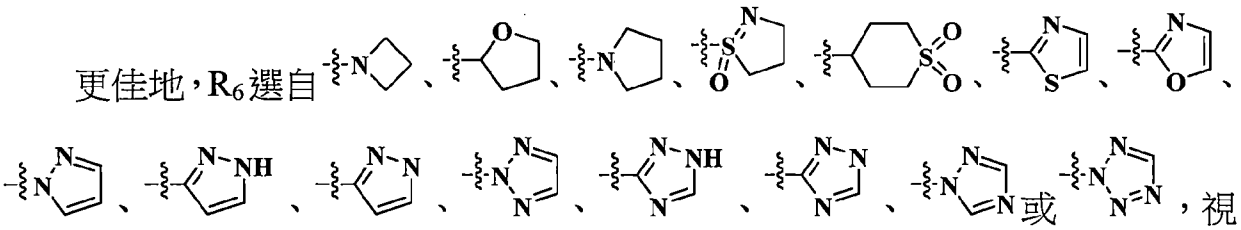
其中，

M_a選自-N-或-CH-；

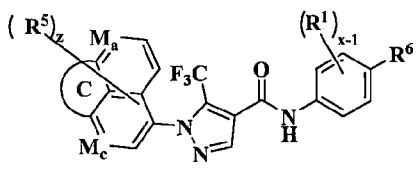
M_c選自-N-或-CH-；

R_6選自 3-7 員雜環基或 5-7 員雜芳基，該 3-7 員雜環基和 5-7 員雜芳基視需要進一步被氘、鹵素、胺基、羥基、氰基、硝基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、側氧基、硫基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}鹵烷氧基、C_{1-6}羥烷基、氰基取代的 C_{1-6}烷基、C_{3-12}環烷基、3-12 員雜環基、C_{6-12}芳基和 5-12 員雜芳基中的一個或多個取代基所取代，

較佳地，R_6選自 4 員雜環基、5 員雜環基、6 員雜環基或 5 員雜芳基，該 4 員雜環基、5 員雜環基、6 員雜環基和 5 員雜芳基視需要進一步被氘、鹵素、胺基、羥基、氰基、硝基、C_{1-3}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、側氧基、硫基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}鹵烷氧基、C_{1-3}羥烷基、氰基取代的 C_{1-3}烷基、C_{3-6}環烷基、3-8 員雜環基、C_{6-10}芳基和 5-8 員雜芳基中的一個或多個取代基所取代，

更佳地，R_6選自或，視需要進一步被氘、氟、氯、溴、胺基、羥基、氰基、硝基、甲基、乙基、側氧基、硫基、二氟甲基、三氟甲基、甲氧基、乙氧基和三氟甲氧基中的一個或多個取代基所取代。

【請求項12】如請求項 1 至 8 中任一項所述的化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽，其中，進一步如通式(IV-C)所示：



(IV-C)

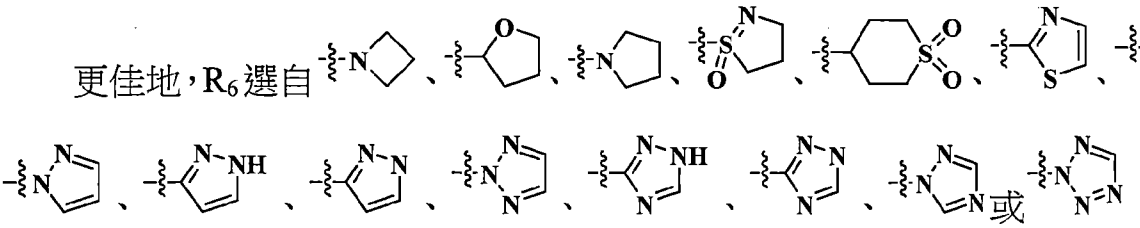
其中，

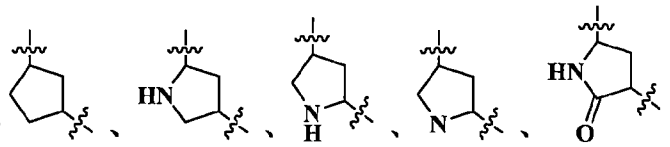
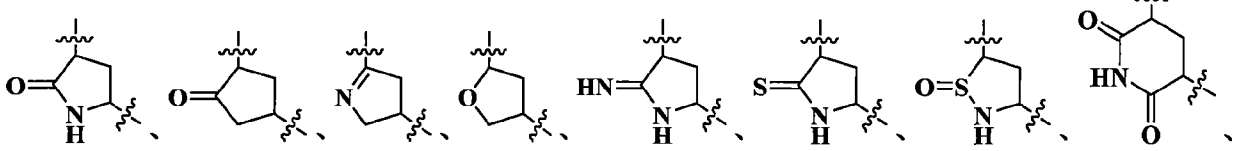
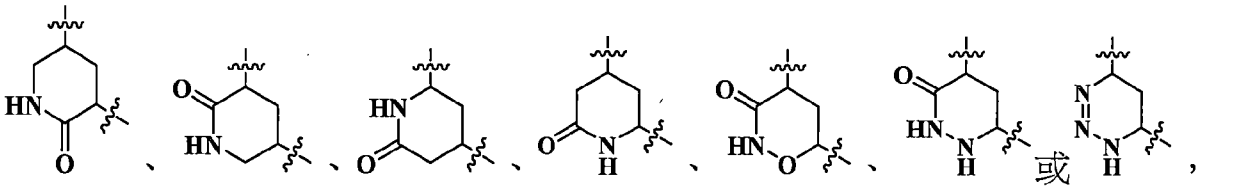
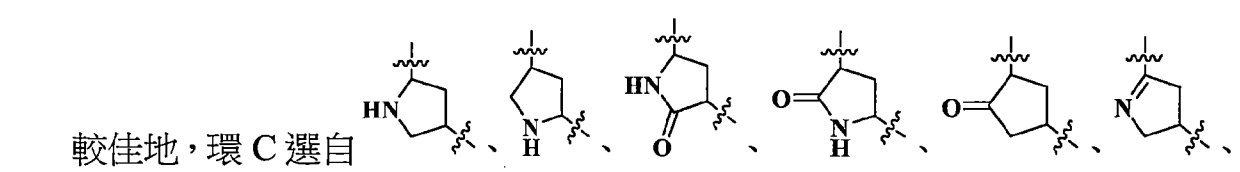
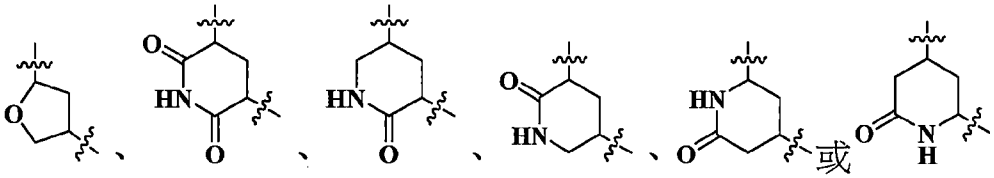
M_a選自-N-或-CH-；

M_c選自-N-或-CH-；

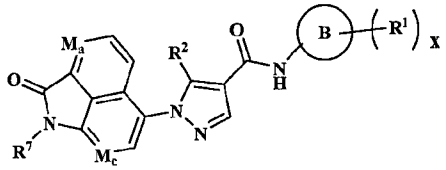
R_6選自 3-7 員雜環基或 5-7 員雜芳基，該 3-7 員雜環基和 5-7 員雜芳基視需要進一步被氘、鹵素、胺基、羥基、氰基、硝基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、側氧基、硫基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}鹵烷氧基、C_{1-6}羥烷基、氰基取代的 C_{1-6}烷基、C_{3-12}環烷基、3-12 員雜環基、C_{6-12}芳基和 5-12 員雜芳基中的一個或多個取代基所取代，

較佳地，R_6選自 4 員雜環基、5 員雜環基、6 員雜環基或 5 員雜芳基，該 4 員雜環基、5 員雜環基、6 員雜環基和 5 員雜芳基視需要進一步被氘、鹵素、胺基、羥基、氰基、硝基、C_{1-3}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、側氧基、硫基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}鹵烷氧基、C_{1-3}羥烷基、氰基取代的 C_{1-3}烷基、C_{3-6}環烷基、3-8 員雜環基、C_{6-10}芳基和 5-8 員雜芳基中的一個或多個取代基所取代，

更佳地，R_6選自或，視需要進一步被氘、氟、氯、溴、胺基、羥基、氰基、硝基、甲基、乙基、側氧基、硫基、二氟甲基、三氟甲基、甲氧基、乙氧基和三氟甲氧基中的一個或多個取代基所取代。

【請求項13】 如請求項 6 至 12 中任一項所述的化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽，其中，環 C 選自 、、、或，較佳地，環 C 選自 、或。

【請求項14】 如請求項 1 至 13 中任一項所述的化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽，其中，該化合物進一步如通式(VI)所示：



(VI)

R^7選自氫、氘、鹵素、胺基、羥基、氰基、硝基、C_{1-3}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}鹵烷氧基、C_{1-3}羥烷基、氰基取代的 C_{1-3}烷基、C_{3-6}環烷基、3-12 員雜環基、C_{6-12}芳基、5-12 員雜芳基、-$(CH_2)_{n2}C(O)R_a$、-$(CH_2)_{n2}C(O)OR_a$、-$(CH_2)_{n2}OR_a$、-$(CH_2)_{n2}R_a$或-$(CH_2)_{n2}S(O)_{m2}R_a$，

該胺基、C_{1-3}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}鹵烷氧基、C_{1-3}羥烷基、氰基取代的C_{1-3}烷基、C_{3-6}環烷基、3-12員雜環基、C_{6-12}芳基和5-12員雜芳基，視需要的被氘、鹵素、胺基、羥基、氰基、硝基、C_{1-3}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、側氧基、硫基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}鹵烷氧基、C_{1-3}羥烷基、氰基取代的C_{1-3}烷基、C_{3-6}環烷基、3-12員雜環基、C_{6-12}芳基和5-12員雜芳基中的一個或多個取代基所取代；

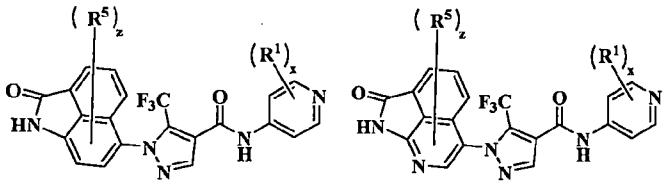
R^7較佳自氫、氘、甲基、乙基、丙基、異丙基、甲氧基、乙氧基、二氟甲基、三氟甲基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、環丙基、環丁基、苄基或對甲氧基苄基；

R_a選自氫、氘、鹵素、胺基、羥基、氰基、硝基、C_{1-3}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}鹵烷氧基、C_{1-3}羥烷基、氰基取代的C_{1-3}烷基、C_{3-6}環烷基、3-12員雜環基、C_{6-12}芳基或5-12員雜芳基，該胺基、C_{1-3}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}鹵烷氧基、C_{1-3}羥烷基、氰基取代的C_{1-3}烷基、C_{3-6}環烷基、3-12員雜環基、C_{6-12}芳基和5-12員雜芳基，視需要的被氘、鹵素、胺基、羥基、氰基、硝基、C_{1-3}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、側氧基、硫基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}鹵烷氧基、C_{1-3}羥烷基、氰基取代的C_{1-3}烷基、C_{3-6}環烷基、3-12員雜環基、C_{6-12}芳基和5-12員雜芳基中的一個或多個取代基所取代；

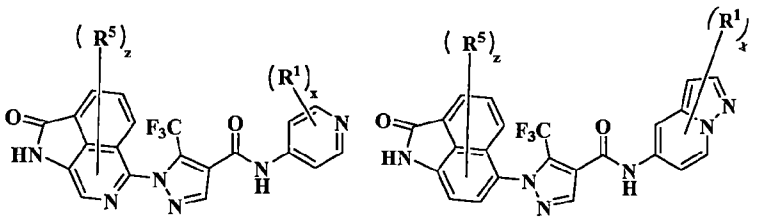
n2選自0、1、2或3；

m2選自1或2。

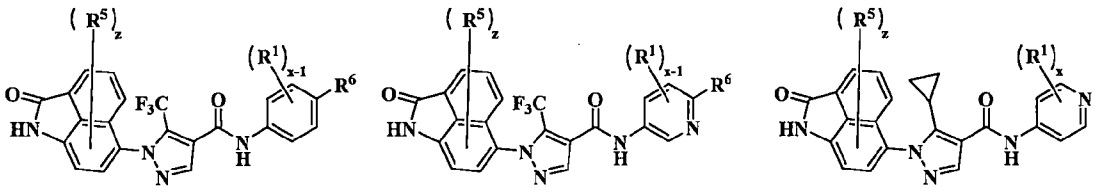
【請求項15】如請求項1至14中任一項所述的化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽，其中，該化合物進一步如通式(VI-A)、(VI-B)、(VI-C)、(VI-D)、(VI-E)、(VI-F)或(VI-G)所示：



(VI-A)　　(VI-B)



(VI-C)　　(VI-D)



(VI-E)　　(VI-F)　或　(VI-G)　。

【請求項16】如請求項 1 至 15 中任一項所述的化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽，其中，R^1 獨立地選自氫、氘、鹵素、胺基、羥基、氰基、硝基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}鹵烷氧基、C_{1-6}羥烷基、氰基取代的 C_{1-6}烷基、C_{3-12}環烷基、3-12 員雜環基、C_{6-12}芳基、5-12 員雜芳基、$-CR_{cc}=CR_{dd}(CH_2)_nR_{aa}$、$-CR_{cc}=CR_{dd}(CH_2)_nNR_{aa}R_{bb}$、$-CR_{cc}=CR_{dd}(CH_2)_nNR_{ee}C(O)R_{aa}$、$-CR_{cc}=CR_{dd}(CH_2)_nNR_{ee}C(O)NR_{aa}R_{bb}$、$-O(CH_2)_nR_{cc}$、$-OC(R_{aa}R_{bb})_n(CH_2)_mR_{cc}$、$-NR_{ee}(CH_2)_nR_{cc}$、$-(CH_2)_n-$、$-(CH_2)_nR_{cc}$、$-(CH_2)_nOR_{cc}$、$-(CH_2)_nSR_{cc}$、$-(CH_2)_nC(O)R_{cc}$、$-(CH_2)_nC(=NR_{ee})R_{cc}$、$-(CH_2)_nC(O)OR_{cc}$、$-(CH_2)_nS(O)_mR_{cc}$、$-(CH_2)_nNR_{aa}R_{bb}$、$-(CH_2)_nC(O)NR_{aa}R_{bb}$、$-(CH_2)_nNR_{ee}C(O)R_{cc}$、$-(CH_2)_nN=S(O)R_{cc}R_{ee}$或$-(CH_2)_nNR_{ee}S(O)_mR_{cc}$，該胺基、$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基、$C_{2-6}$炔基、$C_{1-6}$氘代烷基、$C_{1-6}$鹵烷基、$C_{1-6}$烷氧基、$C_{1-6}$鹵烷氧基、$C_{1-6}$羥烷基、氰基取代的 C_{1-6}烷

基、C_{3-12}環烷基、3-12員雜環基、C_{6-12}芳基和5-12員雜芳基，視需要的被氘、鹵素、胺基、羥基、氰基、硝基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、側氧基、硫基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}鹵烷氧基、C_{1-6}羥烷基、氰基取代的C_{1-6}烷基、C_{3-12}環烷基、3-12員雜環基、C_{6-12}芳基和5-12員雜芳基中的一個或多個取代基所取代，

R^1獨立地較佳自氫、氘、鹵素、胺基、羥基、氰基、硝基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}鹵烷氧基、C_{1-6}羥烷基、氰基取代的C_{1-6}烷基、C_{3-12}環烷基、3-12員雜環基、C_{6-12}芳基、5-12員雜芳基、$-CR_{cc}=CR_{dd}(CH_2)_nR_{aa}$、$-CR_{cc}=CR_{dd}(CH_2)_nNR_{aa}R_{bb}$、$-CR_{cc}=CR_{dd}(CH_2)_nNR_{ee}C(O)R_{aa}$、$-CR_{cc}=CR_{dd}(CH_2)_nNR_{ee}C(O)NR_{aa}R_{bb}$、$-O(CH_2)_nR_{cc}$、$-OC(R_{aa}R_{bb})_n(CH_2)_mR_{cc}$、$-NR_{ee}(CH_2)_nR_{cc}$、$-(CH_2)_n-$、$-(CH_2)_nR_{cc}$、$-(CH_2)_nOR_{cc}$、$-(CH_2)_nSR_{cc}$、$-(CH_2)_nC(O)R_{cc}$、$-(CH_2)_nC(=NR_{cc})R_{cc}$、$-(CH_2)_nC(O)OR_{cc}$、$-(CH_2)_nS(O)_mR_{cc}$、$-(CH_2)_nNR_{aa}R_{bb}$、$-(CH_2)_nC(O)NR_{aa}R_{bb}$、$-(CH_2)_nNR_{ee}C(O)R_{cc}$或$-(CH_2)_nNR_{ee}S(O)_mR_{cc}$，該胺基、$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基、$C_{2-6}$炔基、$C_{1-6}$氘代烷基、$C_{1-6}$鹵烷基、$C_{1-6}$烷氧基、$C_{1-6}$鹵烷氧基、$C_{1-6}$羥烷基、氰基取代的$C_{1-6}$烷基、$C_{3-12}$環烷基、3-12員雜環基、$C_{6-12}$芳基和5-12員雜芳基，視需要的被氘、鹵素、胺基、羥基、氰基、硝基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、側氧基、硫基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}鹵烷氧基、C_{1-6}羥烷基、氰基取代的C_{1-6}烷基、C_{3-12}環烷基、3-12員雜環基、C_{6-12}芳基和5-12員雜芳基中的一個或多個取代基所取代，

R^1更佳自氫、氘、鹵素、胺基、羥基、氰基、硝基、C_{1-3}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}鹵烷氧基、C_{1-3}羥烷基、

氰基取代的 C_{1-3} 烷基、C_{3-6} 環烷基、3-12 員雜環基、C_{6-12} 芳基、5-12 員雜芳基、$-O(CH_2)_nR_{cc}$、$-OC(R_{aa}R_{bb})_n(CH_2)_mR_{cc}$、$-(CH_2)_n-$、$-(CH_2)_nR_{cc}$ 或 $-(CH_2)_nOR_{cc}$，該胺基、C_{1-3} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-3} 氘代烷基、C_{1-3} 鹵烷基、C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 鹵烷氧基、C_{1-3} 羥烷基、氰基取代的 C_{1-3} 烷基、C_{3-6} 環烷基、3-12 員雜環基、C_{6-12} 芳基和 5-12 員雜芳基，視需要的被氘、鹵素、胺基、羥基、氰基、硝基、C_{1-3} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、側氧基、硫基、C_{1-3} 氘代烷基、C_{1-3} 鹵烷基、C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 鹵烷氧基、C_{1-3} 羥烷基、氰基取代的 C_{1-3} 烷基、C_{3-6} 環烷基、3-12 員雜環基、C_{6-12} 芳基和 5-12 員雜芳基中的一個或多個取代基所取代；

R_{aa} 和 R_{bb} 各自獨立地選自氫、氘、鹵素、胺基、羥基、氰基、硝基、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 鹵烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 鹵烷氧基、C_{1-6} 羥烷基、氰基取代的 C_{1-6} 烷基、C_{3-12} 環烷基、3-12 員雜環基、C_{6-12} 芳基或 5-12 員雜芳基，視需要的被氘、鹵素、胺基、羥基、氰基、硝基、C_{1-6} 烷基、C_{3-12} 環烷基、$-O(CH_2)_{n1}R_{c1}$、$-OC(R_{a1}R_{b1})_{m1}(CH_2)_{n1}R_{c1}$、$-NR_{a1}(CH_2)_{n1}R_{c1}$、$-(CH_2)_{n1}-$、$-(CH_2)_{n1}R_{c1}$、$-(CH_2)_{n1}OR_{c1}$、$-(CH_2)_{n1}SR_{c1}$、$-(CH_2)_{n1}C(O)R_{c1}$、$-(CH_2)_{n1}C(O)OR_{c1}$、$-(CH_2)_{n1}S(O)_{m1}R_{c1}$、$-(CH_2)_{n1}NR_{a1}R_{b1}$、$-(CH_2)_{n1}C(O)NR_{a1}R_{b1}$、$-(CH_2)_{n1}NR_{a1}C(O)R_{c1}$ 和 $-(CH_2)_{n1}NR_{a1}S(O)_{m1}R_{c1}$ 的一個或多個取代基所取代，

或者，R_{aa} 與 R_{bb} 同相鄰的原子形成 C_{3-12} 環烷基、3-12 員雜環基、C_{6-12} 芳基或 5-12 員雜芳基，該 C_{3-12} 環烷基、3-12 員雜環基、C_{6-12} 芳基和 5-12 員雜芳基，視需要的被氘、鹵素、胺基、羥基、氰基、硝基、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基、C_{1-6} 氘代烷基、C_{1-6} 鹵烷基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 鹵烷氧基、C_{1-6} 羥烷基、氰基取代的 C_{1-6} 烷基、C_{3-12} 環烷基、3-12 員雜環基、C_{6-12} 芳基、5-12 員雜芳基、$-O(CH_2)_{n1}R_{c1}$、$-OC(R_{a1}R_{b1})_{n1}(CH_2)_mR_{c1}$、$-NR_{a1}(CH_2)_{n1}R_{c1}$、$-(CH_2)_{n1}-$、-

$(CH_2)_{n1}R_{c1}$、$-(CH_2)_{n1}OR_{c1}$、$-(CH_2)_{n1}SR_{c1}$、$-(CH_2)_{n1}C(O)R_{c1}$、$-(CH_2)_{n1}C(O)OR_{c1}$、$-(CH_2)_{n1}S(O)_mR_{c1}$、$-(CH_2)_{n1}NR_{a1}R_{b1}$、$-(CH_2)_{n1}C(O)NR_{a1}R_{b1}$、$-(CH_2)_{n1}NR_{a1}C(O)R_{c1}$和$-(CH_2)_{n1}NR_{a1}S(O)_{m1}R_{c1}$中的一個或多個取代基所取代；

R_{cc}選自氫、氘、鹵素、胺基、羥基、氰基、硝基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}鹵烷氧基、C_{1-6}羥烷基、氰基取代的C_{1-6}烷基、C_{3-12}環烷基、3-12員雜環基、C_{6-12}芳基或5-12員雜芳基，視需要的被氘、鹵素、胺基、羥基、氰基、硝基、C_{1-6}烷基、C_{3-12}環烷基、$-O(CH_2)_{n1}R_{c1}$、$-OC(R_{a1}R_{b1})_{n1}(CH_2)_mR_{c1}$、$-NR_{a1}(CH_2)_{n1}R_{c1}$、$-(CH_2)_{n1}-$、$-(CH_2)_{n1}R_{c1}$、$-(CH_2)_{n1}OR_{c1}$、$-(CH_2)_{n1}SR_{c1}$、$-(CH_2)_{n1}C(O)R_{c1}$、$-(CH_2)_{n1}C(O)OR_{c1}$、$-(CH_2)_{n1}S(O)_mR_{c1}$、$-(CH_2)_{n1}NR_{a1}R_{b1}$、$-(CH_2)_{n1}C(O)NR_{a1}R_{b1}$、$-(CH_2)_{n1}NR_{a1}C(O)R_{c1}$和$-(CH_2)_{n1}NR_{a1}S(O)_{m1}R_{c1}$的一個或多個取代基所取代；

R_{a1}、R_{b1}和R_{c1}各自獨立地選自氫、氘、鹵素、胺基、羥基、氰基、硝基、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{1-6}氘代烷基、C_{1-6}鹵烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}鹵烷氧基、C_{1-6}羥烷基、氰基取代的C_{1-6}烷基、C_{3-12}環烷基、3-12員雜環基、C_{6-12}芳基或5-12員雜芳基，視需要的被氘、鹵素、胺基、羥基、氰基、硝基、C_{1-6}烷基和C_{3-12}環烷基的一個或多個取代基所取代；

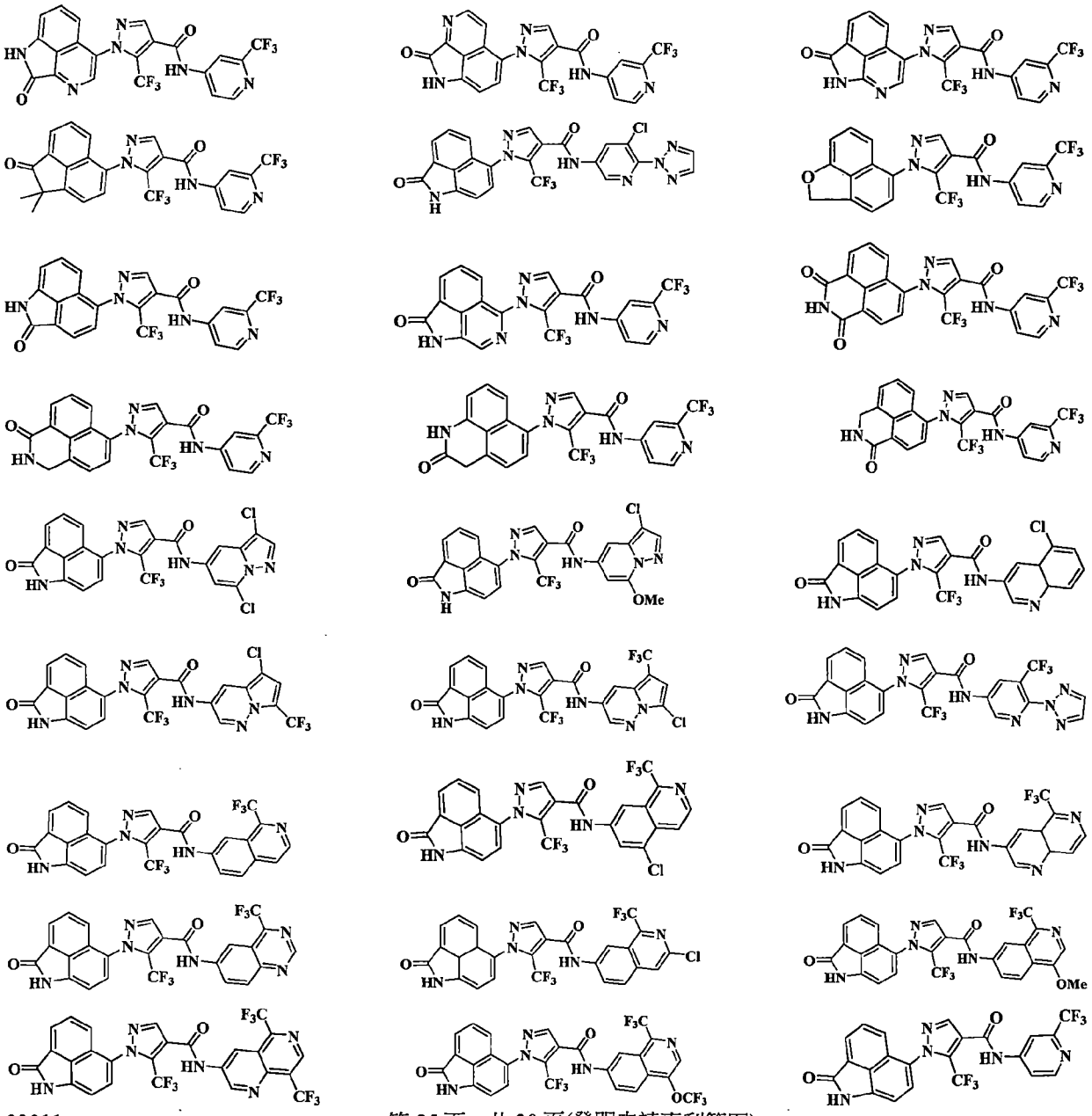
m_1為0、1、2或3；且

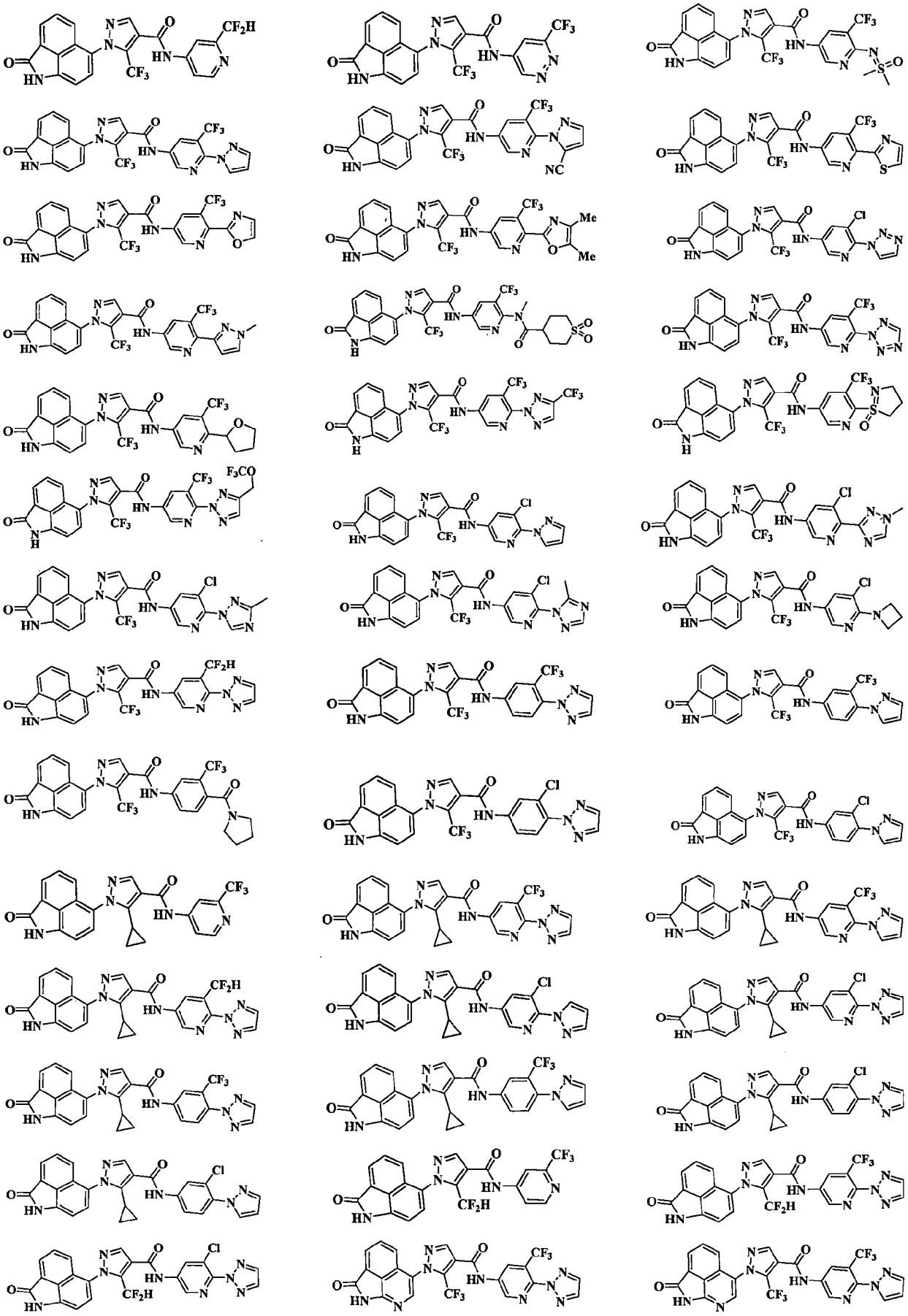
n_1為0、1、2或3。

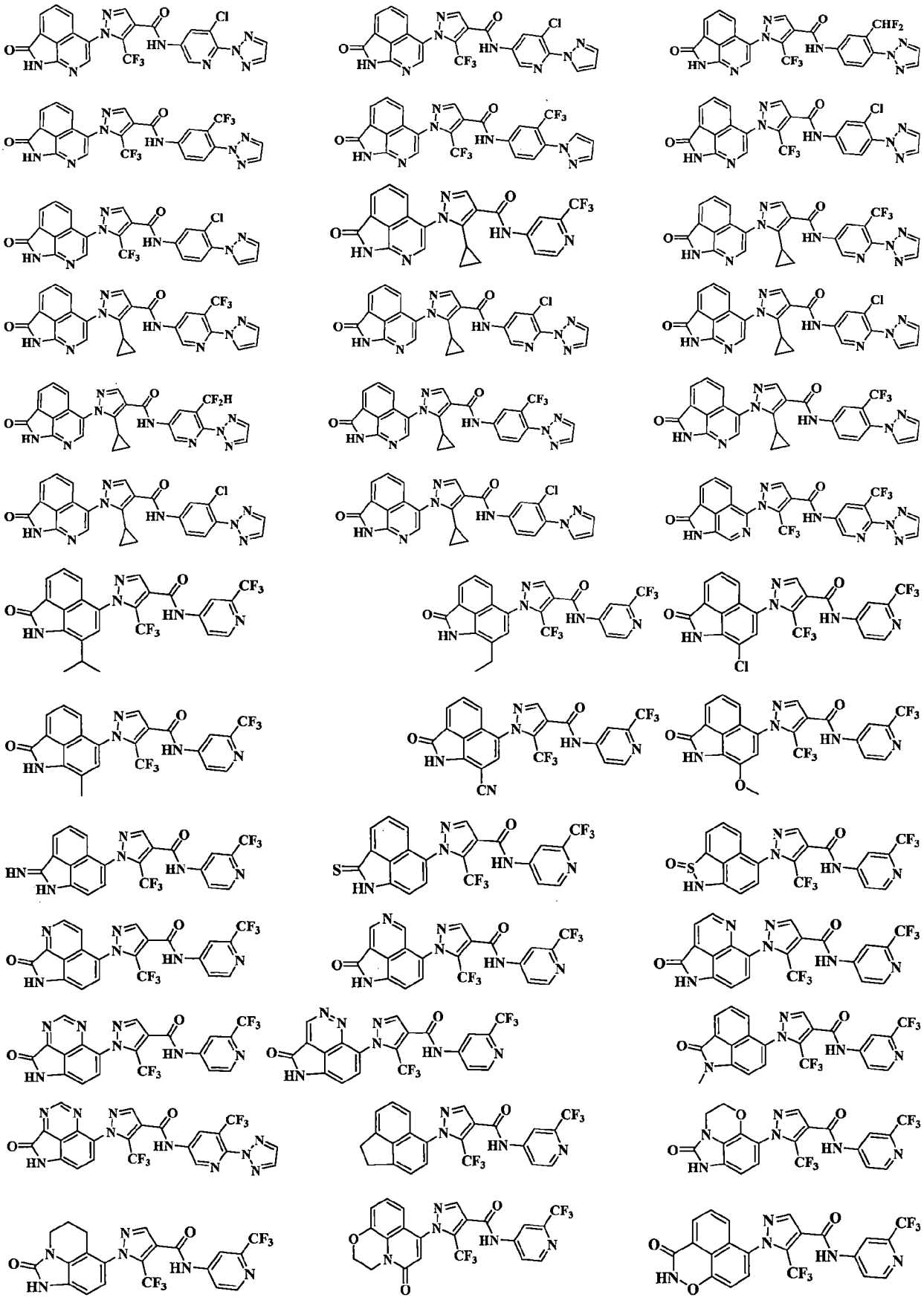
【請求項17】如請求項1至16中任一項所述的化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽，其中，R^1選自氫、氘、氟、氯、溴、胺基、羥基、氰基、硝基、甲基、乙基、丙基、異丙基、側氧基、甲氧基、乙氧基、二氟甲基、三氟甲基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、環丙基、環丁基、氧雜環丁基、氮雜環丁基、三唑基、

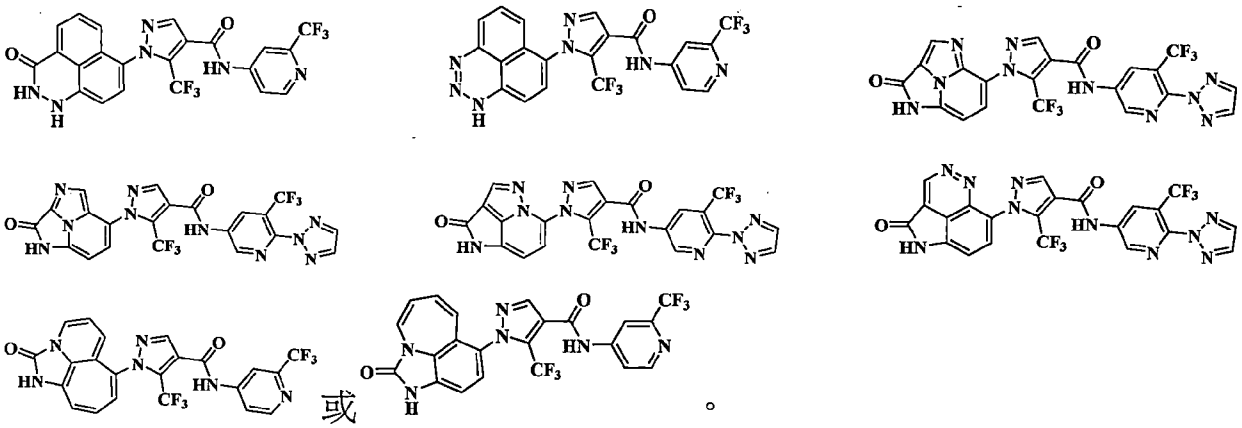
噁唑基、異噁唑基、吡唑基、吡咯基或噻唑基，該環丙基、環丁基、氧雜環丁基、氮雜環丁基、三唑基、噁唑基、異噁唑基、吡唑基、吡咯基和噻唑基，視需要的被氘、氟、氯、溴、胺基、羥基、氰基、硝基、C_{1-3}烷基、側氧基、硫基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}鹵烷氧基、C_{1-3}羥烷基和氰基取代的C_{1-3}烷基中的一個或多個取代基所取代。

【請求項18】如請求項 1 至 17 中任一項所述的化合物、其立體異構體或其藥學上可接受的鹽，其中，該化合物結構如下：



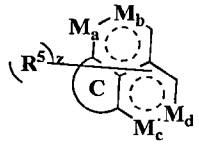






或 。

【請求項19】 一種通式(X-A)所示的化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽，

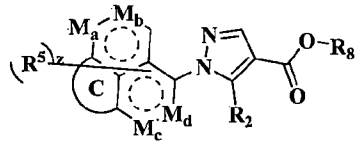


(X-A)

其中，

M_a、M_b、M_c、M_d、R^5、環 C 和 z 如請求項 1 至 18 中任一項所定義。

【請求項20】 一種通式(X-B)所示的化合物、其立體異構體或其藥學上可接受鹽，



(X-B)

其中，

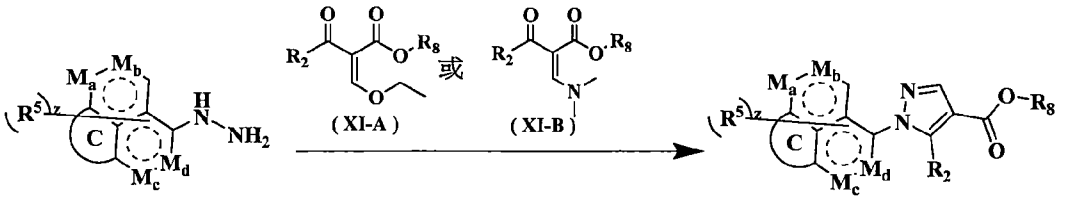
R^8 選自氫、氘、C_{1-3} 烷基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、C_{1-3} 氘代烷基、C_{1-3} 鹵烷基、C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 鹵烷氧基、C_{1-3} 羥烷基、氰基取代的 C_{1-3} 烷基、C_{3-6} 環烷基、3-12 員雜環基、C_{6-12} 芳基或 5-12 員雜芳基，該 C_{1-3} 烷基、C_{2-4} 烯基、C_{2-4} 炔基、C_{1-3} 氘代烷基、C_{1-3} 鹵烷基、C_{1-3} 烷氧基、C_{1-3} 鹵烷氧基、C_{1-3} 羥烷基、氰基取代的

C_{1-3}烷基、C_{3-6}環烷基、3-12員雜環基、C_{6-12}芳基和5-12員雜芳基，視需要的被氘、鹵素、胺基、羥基、氰基、硝基、C_{1-3}烷基、C_{2-4}烯基、C_{2-4}炔基、側氧基、硫基、C_{1-3}氘代烷基、C_{1-3}鹵烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}鹵烷氧基、C_{1-3}羥烷基、氰基取代的C_{1-3}烷基、C_{3-6}環烷基、3-12員雜環基、C_{6-12}芳基和5-12員雜芳基中的一個或多個取代基所取代，

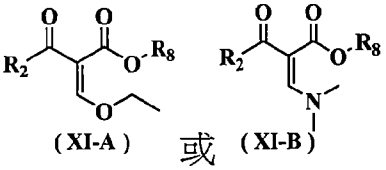
較佳地，R^8選自氫、氘、C_{1-3}烷基；

M_a、M_b、M_c、M_d、R^2、R^5、環C和z如請求項1至19中任一項所定義。

【請求項21】一種製備通式(X-B)所述的化合物、其立體異構體或其藥學上可接受的鹽的方法，包括如下步驟：

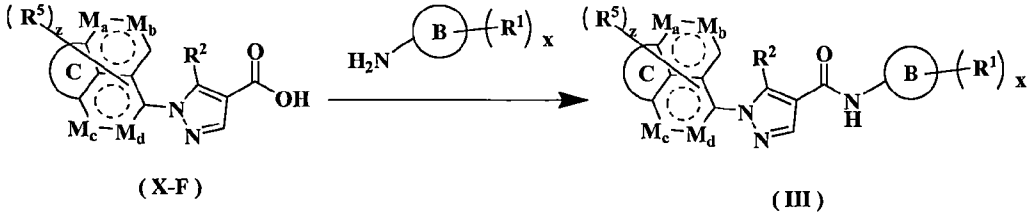


(X-E)　(XI-A)　或　(XI-B)　(X-B)

通式(X-E)化合物與  反應得到通式(X-B)化合物；

M_a、M_b、M_c、M_d、R^2、R^5、R^8、環C和z如請求項1至20中任一項所定義。

【請求項22】一種製備如請求項7所述的化合物、其立體異構體或其藥學上可接受的鹽的方法，包括如下步驟：



(X-F)　(III)

通式(X-F)化合物在縮合劑存在條件下進行醯胺縮合得到通式(III)化合物；

所述縮合劑選自三氯氧磷、二氯亞碸、草醯氯、偶氮二甲酸二異丙酯、偶氮二碳酸二乙酯、碳二亞胺鹽酸鹽、N, N'-二異丙基碳二亞胺、二環己基碳二亞胺、HATU、HBTU、HOBT、TCFH、PyBop 或 PyClock；

M_a、M_b、M_c、M_d、R^2、R^5、R^1、環 B、環 C、x 和 z 如請求項 1 至 21 中任一項所定義。

【請求項23】 一種醫藥組成物，其包括治療有效劑量的如請求項 1 至 18 中任一項所述的化合物、其立體異構體或其藥學上可接受的鹽以及一種或多種藥學上可接受的載體、稀釋劑或賦形劑。

【請求項24】 一種如請求項 1 至 18 中任一項所述的化合物、其立體異構體或其藥學上可接受的鹽或如請求項 23 所述的醫藥組成物在製備 MALT1 抑制劑藥物中的應用。

【請求項25】 一種如請求項 1 至 18 中任一項所述的化合物、其立體異構體或其藥學上可接受的鹽或如請求項 23 所述的醫藥組成物在製備治療癌症或自身免疫性疾病中的應用；其中該癌症或自身免疫性疾病是選自 B 細胞淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、套細胞淋巴瘤、濾泡性淋巴瘤、黏膜相關淋巴組織淋巴瘤、慢性淋巴細胞白血病、類風濕性關節炎、牛皮癬關節炎、牛皮癬、潰瘍性結腸炎、克羅恩病、系統性紅斑狼瘡、哮喘和慢性阻塞性肺病。