

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2024 年 12 月 26 日 (26.12.2024)



(10) 国际公布号
WO 2024/259945 A1

(51) 国际专利分类号:

C07D 471/04 (2006.01) **A61K 31/5377** (2006.01)
C07D 491/10 (2006.01) **A61K 31/496** (2006.01)
C07D 498/04 (2006.01) **A61K 31/4353** (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01) **A61P 35/00** (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2023/142929

(22) 国际申请日: 2023 年 12 月 28 日 (28.12.2023)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:

202310730604.0 2023年6月19日 (19.06.2023) CN

(71) 申请人: 杭州圣域生物医药科技有限公司 (**HANGZHOU SYNRX THERAPEUTICS BIOMEDICAL TECHNOLOGY CO., LTD.**) [CN/CN]; 中国浙江省杭州市余杭区仓前街道仓兴街1390号4幢101-1、201-1室, Zhejiang 311121 (CN)。

(72) 发明人: 贺虎 (**HE, Hu**); 中国浙江省杭州市余杭区仓前街道仓兴街1390号4幢101-1、201-1室, Zhejiang 311121 (CN)。葛崇勋 (**GE, Chongxun**); 中国浙江省杭州市余杭区仓前街道仓兴街1390号4幢101-1、201-1室, Zhejiang 311121 (CN)。刘颂 (**LIU, Song**); 中国浙江省杭州市余杭区仓前街道仓兴街1390号4幢101-1、201-1室, Zhejiang 311121 (CN)。施松 (**SHI, Song**); 中国浙江省杭州市余杭区仓前街道仓兴街1390号4幢101-1、201-1室, Zhejiang 311121 (CN)。崔亚琦 (**CUI, Yaqi**); 中国浙江省杭州市余杭区仓前街道仓兴街1390号4幢101-1、201-1室, Zhejiang 311121 (CN)。

(74) 代理人: 上海弼兴律师事务所 (**SHANGHAI BESHINING LAW OFFICE**); 中国上海市徐汇区小木桥路681号外经大厦21楼, Shanghai 200032 (CN)。

(81) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的国家

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

(84) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的地区

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

根据细则4.17的声明:

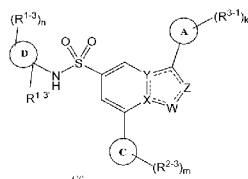
- 关于申请人有权申请并被授予专利(细则4.17(ii))
- 发明人资格(细则4.17(iv))

本国际公布:

- 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

(54) **Title:** NITROGEN-CONTAINING COMPOUNDS HAVING FIVE-MEMBERED RING FUSED WITH SIX-MEMBERED RING, PREPARATION METHOD THEREFOR AND USE THEREOF

(54) 发明名称: 五元并六元含氮化合物、其制备方法和应用



(57) **Abstract:** Disclosed are nitrogen-containing compounds having a five-membered ring fused with a six-membered ring shown as formula IV, pharmaceutically acceptable salts or isotope compounds thereof, a preparation method therefor and the use thereof. The compounds have good PARG inhibitory activity.

(57) 摘要: 公开了一种如式IV所示的五元并六元含氮化合物、其药学上可接受的盐或同位素化合物, 以及其制备方法和应用。所述化合物具有较好的PARG抑制活性。

WO 2024/259945 A1

五元并六元含氮化合物、其制备方法和应用

本申请要求申请日为 2023/6/19 的中国专利申请 2023107306040 的优先权。本申请引用上述中国专利申请的全文。

技术领域

本发明涉及一种五元并六元含氮化合物、其制备方法和应用。

背景技术

PARG 是由单一基因编码且第一个被鉴定的多聚（ADP-核糖）水解酶（Mirella et al. Human poly(ADP-ribose) glycohydrolase is expressed in alternative splice variants yielding isoforms that localize to different cell compartments. *Experimental Cell Research*, 2004, 297(2):521-532.），能够水解 ADP-核糖亚基之间的 O-糖苷键。PARG 由四个结构域构成（Meyer B et al. Clustered DNA damage induces pan-nuclear H2AX phosphorylation mediated by ATM and DNA-PK. *Nucleic Acids Res*, 2003, 41:6109-6118.; O'Sullivan J. et al. Emerging roles of eraser enzymes in the dynamic control of protein ADP-ribosylation. *Nature Communication*, 2019, 10,1182.），包括 N 端无序结构域、linker 结构域、C 端的催化结构域和 ADP-核糖结合结构域。其中 N 端不保守的无序结构域不是体外活性所必需的，C 端 ADP-核糖结合结构域与其他 Macro-domain 高度保守且与催化结构域共同形成在体外具有完整酶活性的最小结构（Slade D et al. The structure and catalytic mechanism of a poly(ADP-ribose) glycohydrolase. *Nature*, 2011, 477:616-620.）。

多聚 ADP-核糖基化（PARylation）是一种独特的翻译后修饰，在不同信号通路尤其是 DNA 损伤修复中对维持基因组的稳定性发挥重要的作用。多聚 ADP-核糖，简称 PAR，由腺苷二磷酸-核糖单元组成，以 NAD⁺为供体，由多聚 ADP-核糖聚合酶（PARPs）催化形成，并且能够被多聚核糖基水解酶迅速降解。在 DNA 损伤后，许多 DNA 损伤应答因子识别 PARylation，并通过 PARylation 招募到 DNA 损伤位点附近。然而，PARylation 需要被及时消化，以便 DNA 损伤应答因子可以直接识别 DNA 损伤并发挥修复功能。否则，DNA 修复因子将被 PARylation 困在 DNA 损伤附近而不能正常发挥修复作用。因此，dePARylation 作为 DNA 修复中 PARylation 的直接下游步骤，抑制该过程将会影响 PARylation 依赖性 DNA 损伤修复并选择性地杀死具有 DNA 修复缺陷的肿瘤细胞。

PARG 作为最主要的多聚（ADP-核糖）水解酶，对细胞内约 90% PAR 发挥作用（Laetitia D et al. Poly (ADP-ribose) glycohydrolase (PARG) and its therapeutic potential. *Front Biosci*, 2009, 14(5): 1619-1626.），并在 DNA 损伤修复、DNA 复制、染色质调控、转录及细胞凋亡等多个细胞过程中发挥作用，PARG 功能异常引发的细胞内 PAR 水平失衡将对癌细胞的转化及侵袭产生影响（Rack J D et al. Macrodomain: structure, function, evolution, and catalytic activities. *Annu Rev Biochem*. 2016, 85:431-454; Marques M et al. Oncogenic activity of poly (ADP-ribose) glycohydrolase. *Oncogene*, 2019, 38:2177-2191.）。

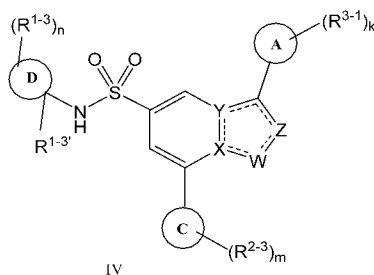
PARG 被证明与多种疾病相关，数据表明（Maud M et al, Oncogenic activity of poly (ADP-ribose)

glycohydrolase. *Oncogene*, 2019, 38:2177-2191.), PARG 升高与 HER2+患者预后不良相关, PARG 与 HER2 协同促进乳腺癌细胞的生长, 抑制 PARG 显著影响乳腺癌的生长及迁移。另外, 研究表明 (Mincheng Y et al. PARG inhibition limits HCC progression and potentiates the efficacy of immune checkpoint therapy. *Hepatic and Biliary Cancer*, 2022, S0168-8278(22)00072-1.), PARG 高表达与肝癌预后不良密切相关, 肝细胞特异性 PARG 功能缺失影响肿瘤的发生。因此, PARG 抑制剂作为潜在的治疗手段得到越来越多的关注。目前在开发的 PARG 抑制剂有多种, 且均处于临床前研究阶段, 因此, 开发出能够靶向抑制 PARG 活性的小分子药物, 为患者提供更加安全有效的 PARG 抑制剂具有重要的研究意义。

发明内容

本发明所要解决的技术问题在于克服现有技术中具有 PARG 抑制剂类化合物结构较为单一, 为此, 本发明提供一种五元并六元含氮化合物、其制备方法和应用。本发明的化合物具有较好的 PARG 抑制活性。

本发明第一方面提供了一种如式 IV 所示的化合物、其药学上可接受的盐或同位素化合物:



Y 为 C 或 N, X 为 C 或 N,

W 为 N、CH、O、NR⁴ 或 CR⁴;

Z 为 CH、O 或 N;

环 D 为 3-6 元杂环烷基; 所述 3-6 元杂环烷基的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种, 杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个;

环 C 为 4-12 元杂环烷基; 所述 4-12 元杂环烷基的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种, 杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个;

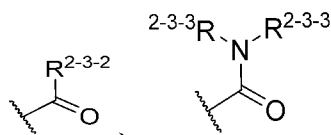
环 A 为 5-10 元杂芳基; 所述 5-10 元杂芳基的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种, 杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个;

n 为 0、1 或 2; m 为 0、1 或 2; k 为 0、1 或 2;

R^{1-3'} 为氢或 R¹⁻³;

各个 R¹⁻³ 独立地为氰基、氧、羟基、氨基、卤素、未取代或被一个或多个 R¹⁻³⁻¹ 取代的 C₁-C₆ 烷基、未取代或被一个或多个 R¹⁻³⁻² 取代的 C₁-C₆ 烷氧基或 C₂-C₆ 炔基; 各个 R¹⁻³⁻¹ 独立地为卤素; 各个 R¹⁻³⁻² 独立地为卤素;

各个 R²⁻³ 独立地为氰基、氧代、羟基、卤素、未取代或被一个或多个 R²⁻³⁻¹ 取代的 C₁-C₆ 烷基、



、未取代或被一个或多个 R^{2-3-4} 取代的 3-6 元杂环烷基、未取代或被一个或多个 R^{2-3-5} 取代的 C_1 - C_6 烷氧基、未取代或被一个或多个 R^{2-3-6} 取代的 C_3 - C_6 环烷基、未取代或被一

个或多个 R^{2-3-7} 取代的氨基、、未取代或被一个或多个 R^{2-3-9} 取代的 5-10 元杂芳基；所述

3-6 元杂环烷基的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个；所述 5-10 元杂芳基的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个；

各个 R^{2-3-1} 独立地为羟基、氰基、卤素、未取代或被一个或多个 $R^{2-3-1-1}$ 取代的 C_1 - C_6 烷氧基、未取代或被一个或多个 $R^{2-3-1-2}$ 取代的 C_3 - C_6 环烷基、未取代或被一个或多个 $R^{2-3-1-3}$ 取代的氨基；

R^{2-3-2} 为氢、未取代或被一个或多个 $R^{2-3-2-1}$ 取代的 C_1 - C_6 烷基、未取代或被一个或多个 $R^{2-3-2-2}$ 取

代的 C_3 - C_6 环烷基、、未取代或被一个或多个 $R^{2-3-2-4}$ 取代的 C_1 - C_6 烷氧基、未取代或被一个

个或多个 $R^{2-3-2-5}$ 取代的 3-6 元杂环烷基、未取代或被一个或多个 $R^{2-3-2-6}$ 取代的 5-10 元杂芳基；所述 3-6 元杂环烷基的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个；所述 5-10 元杂芳基的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个；

各个 R^{2-3-3} 独立地为氢、未取代或被一个或多个 $R^{2-3-3-1}$ 取代的 C_1 - C_6 烷基；

各个 R^{2-3-4} 独立地为 C_1 - C_6 烷基或氧代；

各个 R^{2-3-5} 独立地为卤素或氘；

各个 R^{2-3-6} 独立地为 C_1 - C_6 烷基；

各个 R^{2-3-7} 独立地为 C_1 - C_6 烷基；

各个 R^{2-3-8} 独立地为 C_1 - C_6 烷基或 C_3 - C_6 环烷基；

各个 R^{2-3-9} 独立地为 C_1 - C_6 烷基；

各个 $R^{2-3-1-1}$ 独立地为卤素或氘；

各个 $R^{2-3-1-2}$ 独立地为 C_1 - C_6 烷氧基；

各个 $R^{2-3-1-3}$ 独立地为 C_1 - C_6 烷基；

各个 $R^{2-3-2-1}$ 独立地为卤素、羧基、羟基、氧代、 C_1 - C_6 烷氧基、、未取代或被一个或多个 $R^{2-3-2-1-2}$ 取代的氨基、未取代或被一个或多个 $R^{2-3-2-1-3}$ 取代的 5-10 元杂芳基；所述 5-10 元杂芳基的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个；

各个 $R^{2-3-2-1-1}$ 独立地为 C_1 - C_6 烷基或 6-10 元芳基；

各个 $R^{2-3-2-1-2}$ 独立地为 C_1 - C_6 烷基；

各个 $R^{2-3-2-1-3}$ 独立地为 C_1 - C_6 烷基；

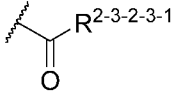
各个 $R^{2-3-2-2}$ 独立地为卤素、羟基、未取代或被一个或多个 $R^{2-3-2-2-1}$ 取代的 C_1 - C_6 烷基、未取代或

被一个或多个 $R^{2-3-2-2-2}$ 取代的 C_1-C_6 烷氧基、未取代或被一个或多个 $R^{2-3-2-2-3}$ 取代的氨基；

各个 $R^{2-3-2-2-1}$ 独立地为卤素或羟基；

各个 $R^{2-3-2-2-2}$ 独立地为羧基、卤素、氘、氧代或羟基；

各个 $R^{2-3-2-2-3}$ 独立地为 C_1-C_6 烷基；

各个 $R^{2-3-2-3}$ 独立地为氢或  $R^{2-3-2-3-1}$ ；各个 $R^{2-3-2-3-1}$ 独立地为未取代或被一个或多个 $R^{2-3-2-3-1-1}$

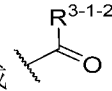
^{1} 取代的 6-10 元芳基；各个 $R^{2-3-2-3-1-1}$ 独立地为 C_1-C_6 烷氧基；

各个 $R^{2-3-2-4}$ 独立地为卤素；

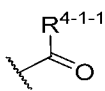
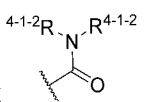
各个 $R^{2-3-2-5}$ 独立地为卤素、羟基、氧代、 C_1-C_6 烷氧基、未取代或被一个或多个 $R^{2-3-2-5-1}$ 取代的 C_1-C_6 烷基；各个 $R^{2-3-2-5-1}$ 独立地为卤素；

各个 $R^{2-3-2-6}$ 独立地为 C_1-C_6 烷基；

各个 $R^{2-3-3-1}$ 独立地为未取代或被一个或多个 $R^{2-3-3-1-1}$ 取代的氨基；各个 $R^{2-3-3-1-1}$ 独立地为 C_1-C_6 烷基；

各个 R^{3-1} 独立地为羟基、卤素、未取代或被一个或多个 R^{3-1-1} 取代的 C_1-C_6 烷基或  R^{3-1-2} ；
各个 R^{3-1-1} 独立地为卤素或羟基； R^{3-1-2} 为 C_1-C_6 烷基或 C_2-C_6 烯基；

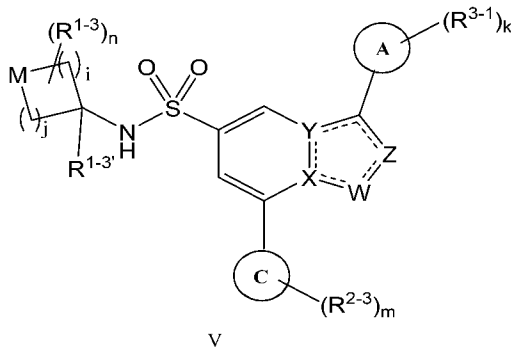
R^4 为氢、氘、卤素、氰基、未取代或被一个或多个 R^{4-1} 取代的 5-10 元杂环烷基或未取代或被一个或多个 R^{4-2} 取代的 C_1-C_6 烷基；所述 5-10 元杂环烷基的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个；

各个 R^{4-1} 独立地为  R^{4-1-1} 或  $^{4-1-2}R-N-R^{4-1-2}$ ；

各个 R^{4-2} 独立地为未取代或被一个或多个 R^{4-2-1} 取代的 5-10 元杂芳基；所述 5-10 元杂芳基的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个；

R^{4-1-1} 为 C_1-C_6 烷基；各个 R^{4-1-2} 独立地为 C_1-C_6 烷基；各个 R^{4-2-1} 独立地为 C_1-C_6 烷基。

在某一优选方案中，所述如式 IV 所示的化合物可为如式 V 所示的化合物，

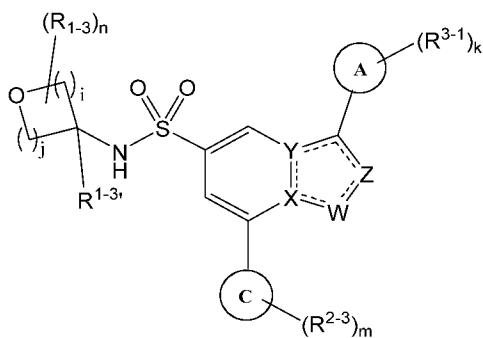


M 为 N、O 或 S；

i 为 0、1 或 2；j 为 0、1 或 2；i 和 j 不同时为 0；

Y、X、W、Z、环C、环A、 $R^{1-3'}$ 、 R^{1-3} 、 R^{2-3} 、 R^{3-1} 、n、m和k的定义如前所述。

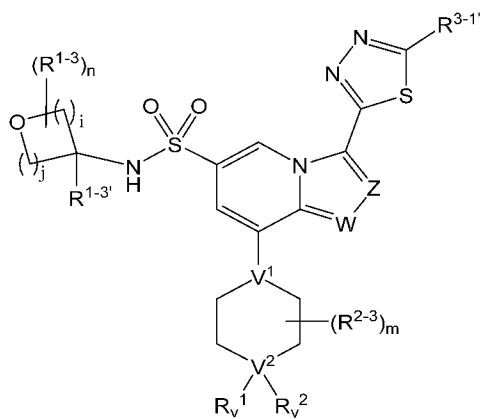
在某一优选方案中，所述如式IV所示的化合物可为如式VI所示的化合物，



VI

Y、X、W、Z、环C、环A、 $R^{1-3'}$ 、 R^{1-3} 、 R^{2-3} 、 R^{3-1} 、n、m、k、i和j的定义如前所述。

在某一优选方案中，所述如式IV所示的化合物可为如式VII所示的化合物，



VII

V^1 为CH、N或O； V^2 为CH、N或O； V^1 和 V^2 不同时为CH；

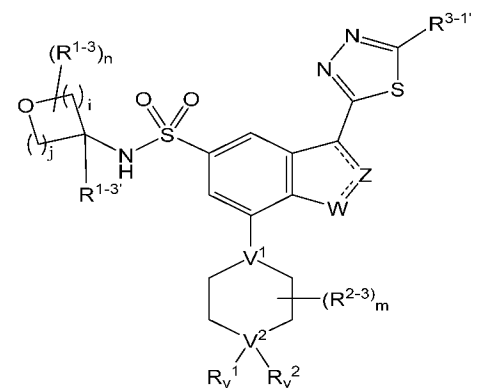
$R^{3-1'}$ 为氢或 R^{3-1} ；

R_{V^1} 为不存在、氢或 R^{2-3} ； R_{V^2} 为不存在、氢或 R^{2-3} ；

m为0、1或2；

W、Z、 $R^{1-3'}$ 、 R^{1-3} 、 R^{2-3} 、 R^{3-1} 、n、m、i和j的定义如前所述。

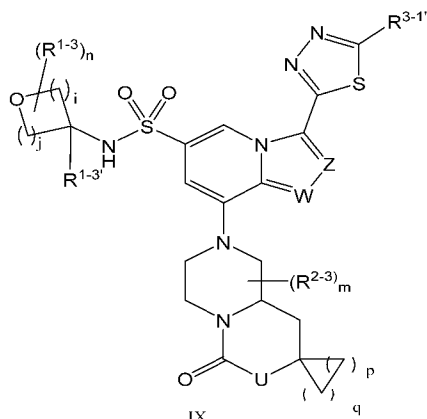
在某一优选方案中，所述如式IV所示的化合物可为如式VIII所示的化合物，



VIII

W、Z、 R_V^1 、 R_V^2 、 $R^{1-3'}$ 、 R^{1-3} 、 R^{2-3} 、 $R^{3-1'}$ 、n、m、i和j的定义如前所述。

在某一优选方案中，所述如式 IV 所示的化合物可为如式 IX 所示的化合物，

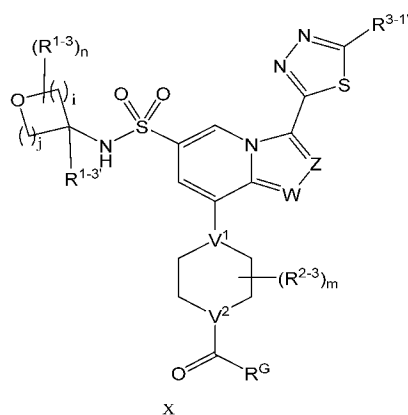


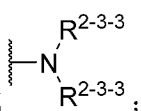
U 为 CH_2 、NH 或 O；

p 为 0、1 或 2；q 为 0、1 或 2；

W、Z、 $R^{1-3'}$ 、 R^{1-3} 、 R^{2-3} 、 $R^{3-1'}$ 、n、m、i和j的定义如前所述。

在某一优选方案中，所述如式 IV 所示的化合物可为如式 X 所示的化合物，



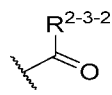
R^G 为 R^{2-3-2} 或 ；

V^1 为 CH 或 N； V^2 为 CH 或 N； V^1 和 V^2 不同时为 CH；

W、Z、 $R^{1-3'}$ 、 R^{1-3} 、 R^{2-3} 、 $R^{3-1'}$ 、 R^{2-3-2} 、 R^{2-3-3} 、n、m、i和j的定义如前所述。

在某一优选方案中，各个 R^{1-3} 独立地为氰基、氘、羟基、氨基、卤素、未取代或被一个或多个 R^{1-3-1} 取代的 C_1 - C_6 烷基、未取代或被一个或多个 R^{1-3-2} 取代的 C_1 - C_6 烷氧基或 C_2 - C_6 炔基；各个 R^{1-3-1} 独立地为卤素；各个 R^{1-3-2} 独立地为卤素。

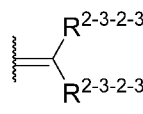
在某一优选方案中，m 为 1 或 2。

在某一优选方案中，各个 R^{2-3} 独立地为被一个或多个 R^{2-3-1} 取代的 C_1 - C_6 烷基、、未取代或被一个或多个 R^{2-3-4} 取代的 3-6 元杂环烷基、未取代或被一个或多个 R^{2-3-7} 取代的氨基、未取代或

被一个或多个 R^{2-3-9} 取代的 5-10 元杂芳基；所述 3-6 元杂环烷基的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个；所述 5-10 元杂芳基的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个；

各个 R^{2-3-1} 独立地为氰基、未取代或被一个或多个 $R^{2-3-1-2}$ 取代的 C_3-C_6 环烷基；

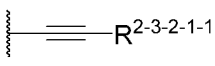
R^{2-3-2} 为氢或、被一个或多个 $R^{2-3-2-1}$ 取代的 C_1-C_6 烷基、被一个或多个 $R^{2-3-2-2}$ 取代的 C_3-C_6 环

基、、未取代或被一个或多个 $R^{2-3-2-5}$ 取代的 3-6 元杂环烷基、未取代或被一个或多个 $R^{2-3-2-6}$ 取代的 5-10 元杂芳基；所述 3-6 元杂环烷基的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个；所述 5-10 元杂芳基的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个；

各个 R^{2-3-4} 独立地为 C_1-C_6 烷基；

各个 R^{2-3-7} 独立地为 C_1-C_6 烷基；

各个 R^{2-3-9} 独立地为氧代或 C_1-C_6 烷基；

各个 $R^{2-3-1-2}$ 独立地为 C_1-C_6 烷氧基；各个 $R^{2-3-2-1}$ 独立地为羟基、氧代、、未取代或被一个或多个 $R^{2-3-2-1-3}$ 取代的 5-10 元杂芳基；所述 5-10 元杂芳基的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个；

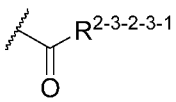
各个 $R^{2-3-2-1-1}$ 独立地为 C_1-C_6 烷基或 6-10 元芳基；各个 $R^{2-3-2-1-2}$ 独立地为 C_1-C_6 烷基；各个 $R^{2-3-2-1-3}$ 独立地为 C_1-C_6 烷基；

各个 $R^{2-3-2-2}$ 独立地为卤素、羟基、未取代或被一个或多个 $R^{2-3-2-2-1}$ 取代的 C_1-C_6 烷基、未取代或被一个或多个 $R^{2-3-2-2-2}$ 取代的 C_1-C_6 烷氧基、未取代或被一个或多个 $R^{2-3-2-2-3}$ 取代的氨基；

各个 $R^{2-3-2-2-1}$ 独立地为卤素或羟基；

各个 $R^{2-3-2-2-2}$ 独立地为卤素、氖、氧代或羟基；

各个 $R^{2-3-2-2-3}$ 独立地为 C_1-C_6 烷基；

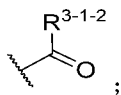
各个 $R^{2-3-2-3}$ 独立地为氢或 ；各个 $R^{2-3-2-3-1}$ 独立地为未取代或被一个或多个 $R^{2-3-2-3-1-1}$ 取代的 6-10 元芳基；各个 $R^{2-3-2-3-1-1}$ 独立地为 C_1-C_6 烷氧基；

各个 $R^{2-3-2-4}$ 独立地为卤素；

各个 $R^{2-3-2-5}$ 独立地为卤素、羟基、氧代、 C_1-C_6 烷氧基、被一个或多个 $R^{2-3-2-5-1}$ 取代的 C_1-C_6 烷基；各个 $R^{2-3-2-5-1}$ 独立地为卤素；

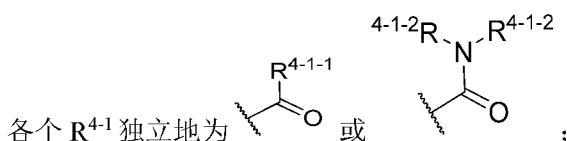
各个 $R^{2-3-2-6}$ 独立地为 C_1-C_6 烷基。

在某一优选方案中，各个 R^{3-1} 独立地为羟基、卤素、被一个或多个 R^{3-1-1} 取代的 C_1-C_6 烷基或



各个 R^{3-1-1} 独立地为羟基； R^{3-1-2} 为 C_1 - C_6 烷基或 C_2 - C_6 烯基。

在某一优选方案中， R^4 为氘、氰基、未取代或被一个或多个 R^{4-1} 取代的 5-10 元杂环烷基、或被一个或多个 R^{4-2} 取代的 C_1 - C_6 烷基；所述 5-10 元杂环烷基的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个；



各个 R^{4-1} 独立地为

各个 R^{4-2} 独立地为未取代或被一个或多个 R^{4-2-1} 取代的 5-10 元杂芳基；所述 5-10 元杂芳基的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个；

R^{4-1-1} 为 C_1 - C_6 烷基；各个 R^{4-1-2} 独立地为 C_1 - C_6 烷基；各个 R^{4-2-1} 独立地为 C_1 - C_6 烷基。

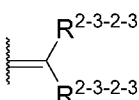
在某一优选方案中，各个 R^{1-3} 独立地为氰基、氘、羟基、氨基、卤素、未取代或被一个或多个 R^{1-3-1} 取代的 C_1 - C_6 烷基、未取代或被一个或多个 R^{1-3-2} 取代的 C_1 - C_6 烷氧基或 C_2 - C_6 炔基。

在某一优选方案中，各个 R^{1-3-1} 独立地为卤素。

在某一优选方案中，各个 R^{1-3-2} 独立地为卤素。

在某一优选方案中，各个 R^{2-3-1} 独立地为氰基、未取代或被一个或多个 $R^{2-3-1-2}$ 取代的 C_3 - C_6 环烷基。

在某一优选方案中， R^{2-3-2} 为氢或、被一个或多个 $R^{2-3-2-1}$ 取代的 C_1 - C_6 烷基、被一个或多个 $R^{2-3-2-2}$

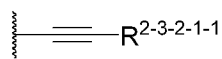
$R^{2-3-2-3}$ 取代的 C_3 - C_6 环烷基、、未取代或被一个或多个 $R^{2-3-2-5}$ 取代的 3-6 元杂环烷基、未取代或被一个或多个 $R^{2-3-2-6}$ 取代的 5-10 元杂芳基；所述 3-6 元杂环烷基的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个；所述 5-10 元杂芳基的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个。

在某一优选方案中，各个 R^{2-3-4} 独立地为 C_1 - C_6 烷基。

在某一优选方案中，各个 R^{2-3-7} 独立地为 C_1 - C_6 烷基。

在某一优选方案中，各个 R^{2-3-9} 独立地为氧代或 C_1 - C_6 烷基。

在某一优选方案中，各个 $R^{2-3-1-2}$ 独立地为 C_1 - C_6 烷氧基；各个 $R^{2-3-2-1}$ 独立地为羟基、氧代、



、未取代或被一个或多个 $R^{2-3-2-1-3}$ 取代的 5-10 元杂芳基；所述 5-10 元杂芳基的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个。

在某一优选方案中，各个 $R^{2-3-2-1-1}$ 独立地为 C_1 - C_6 烷基或 6-10 元芳基；各个 $R^{2-3-2-1-2}$ 独立地为 C_1 - C_6 烷基；各个 $R^{2-3-2-1-3}$ 独立地为 C_1 - C_6 烷基。

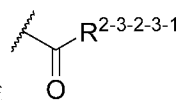
在某一优选方案中，各个 $R^{2-3-2-2}$ 独立地为卤素、羟基、未取代或被一个或多个 $R^{2-3-2-2-1}$ 取代的 C_1 - C_6 烷基、未取代或被一个或多个 $R^{2-3-2-2-2}$ 取代的 C_1 - C_6 烷氧基、未取代或被一个或多个 $R^{2-3-2-2-3}$ 取

代的氨基。

在某一优选方案中，各个 $R^{2-3-2-2-1}$ 独立地为卤素或羟基。

在某一优选方案中，各个 $R^{2-3-2-2-2}$ 独立地为卤素、氘、氧代或羟基。

在某一优选方案中，各个 $R^{2-3-2-2-3}$ 独立地为 C_1-C_6 烷基。



在某一优选方案中，各个 $R^{2-3-2-3}$ 独立地为氢或

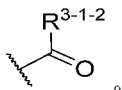
在某一优选方案中，各个 $R^{2-3-2-3-1}$ 独立地为未取代或被一个或多个 $R^{2-3-2-3-1-1}$ 取代的 6-10 元芳基；各个 $R^{2-3-2-3-1-1}$ 独立地为 C_1-C_6 烷氧基。

在某一优选方案中，各个 $R^{2-3-2-4}$ 独立地为卤素。

在某一优选方案中，各个 $R^{2-3-2-5}$ 独立地为卤素、羟基、氧代、 C_1-C_6 烷氧基、被一个或多个 $R^{2-3-2-5-1}$ 取代的 C_1-C_6 烷基；各个 $R^{2-3-2-5-1}$ 独立地为卤素。

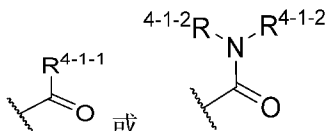
在某一优选方案中，各个 $R^{2-3-2-6}$ 独立地为 C_1-C_6 烷基。

在某一优选方案中，各个 R^{3-1} 独立地为羟基、卤素、被一个或多个 R^{3-1-1} 取代的 C_1-C_6 烷基或



在某一优选方案中，各个 R^{3-1-1} 独立地为羟基； R^{3-1-2} 为 C_1-C_6 烷基或 C_2-C_6 烯基。

在某一优选方案中， R^4 为氘、氰基、未取代或被一个或多个 R^{4-1} 取代的 5-10 元杂环烷基、或被一个或多个 R^{4-2} 取代的 C_1-C_6 烷基；所述 5-10 元杂环烷基的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个。



在某一优选方案中，各个 R^{4-1} 独立地为

在某一优选方案中，各个 R^{4-2} 独立地为未取代或被一个或多个 R^{4-2-1} 取代的 5-10 元杂芳基；所述 5-10 元杂芳基的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个。

在某一优选方案中， R^{4-1-1} 为 C_1-C_6 烷基。

在某一优选方案中，各个 R^{4-1-2} 独立地为 C_1-C_6 烷基。

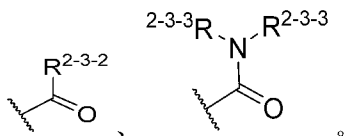
在某一优选方案中，各个 R^{4-2-1} 独立地为 C_1-C_6 烷基。

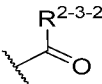
在某一方案中，各个 R^{1-3} 独立地为氰基、未取代或被一个或多个 R^{1-3-1} 取代的 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 炔基。

在某一方案中，各个 R^{1-3-1} 独立地为卤素、氘。

在某一方案中，各个 R^{1-3-1} 独立地为卤素。

在某一方案中，各个 R^{2-3} 独立地为氧代、未取代或被一个或多个 R^{2-3-1} 取代的 C_1-C_6 烷基、



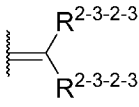
在某一方案中，各个 R^{2-3} 独立地为 、5-10 元杂芳基；所述 5-10 元杂芳基的杂原子为 N 和/或 O，杂原子个数为 2 个或 3 个。

在某一方案中，各个 R^{2-3-1} 独立地为羟基、卤素、未取代或被一个或多个 $R^{2-3-1-1}$ 取代的 C_1 - C_6 烷氧基、未取代或被一个或多个 $R^{2-3-1-3}$ 取代的氨基；较佳地，各个 R^{2-3-1} 独立地为羟基、未取代或被一个或多个 $R^{2-3-1-1}$ 取代的 C_1 - C_6 烷氧基。

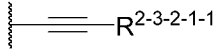
在某一方案中，各个 $R^{2-3-1-1}$ 独立地为氘。

在某一方案中，各个 $R^{2-3-1-3}$ 独立地为 C_1 - C_6 烷基。

在某一方案中， R^{2-3-2} 为被一个或多个 $R^{2-3-2-1}$ 取代的 C_1 - C_6 烷基、未取代或被一个或多个 $R^{2-3-2-2}$ 取

代的 C_3 - C_6 环烷基、、未取代或被一个或多个 $R^{2-3-2-5}$ 取代的 3-6 元杂环烷基、5-10 元杂芳基；所述 3-6 元杂环烷基的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个；所述 5-10 元杂芳基的杂原子为 N 和/或 O，杂原子个数为 1 个或 2 个。

在某一方案中， R^{2-3-2} 为 C_1 - C_6 烷基、未取代或被一个或多个 $R^{2-3-2-2}$ 取代的 C_3 - C_6 环烷基。

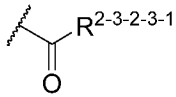
在某一方案中，各个 $R^{2-3-2-1}$ 独立地为羟基、。

在某一方案中，各个 $R^{2-3-2-1-1}$ 独立地为 C_1 - C_6 烷基。

在某一方案中，各个 $R^{2-3-2-2}$ 独立地为卤素、羟基、 C_1 - C_6 烷基、未取代或被一个或多个 $R^{2-3-2-2-2}$ 取代的 C_1 - C_6 烷氧基、氨基。

在某一方案中，各个 $R^{2-3-2-2}$ 独立地为 C_1 - C_6 烷基、未取代或被一个或多个 $R^{2-3-2-2-2}$ 取代的 C_1 - C_6 烷氧基。

在某一方案中，各个 $R^{2-3-2-2-2}$ 独立地为氘。

在某一方案中，各个 $R^{2-3-2-3}$ 独立地为氢或 。

在某一方案中，各个 $R^{2-3-2-3-1}$ 独立地为未取代或被一个或多个 $R^{2-3-2-3-1-1}$ 取代的 6-10 元芳基。

在某一方案中，各个 $R^{2-3-2-3-1-1}$ 独立地为 C_1 - C_6 烷氧基。

在某一方案中，各个 $R^{2-3-2-3-1}$ 独立地为未取代或被一个或多个 $R^{2-3-2-3-1-1}$ 取代的 6-10 元芳基；各个 $R^{2-3-2-3-1-1}$ 独立地为 C_1 - C_6 烷氧基。

在某一方案中，各个 $R^{2-3-2-5}$ 独立地为卤素、 C_1 - C_6 烷氧基、未取代或被一个或多个 $R^{2-3-2-5-1}$ 取代的 C_1 - C_6 烷基。

在某一方案中，各个 $R^{2-3-2-5-1}$ 独立地为卤素。

在某一方案中, 各个 R^{2-3-3} 独立地为氢、未取代或被一个或多个 $R^{2-3-3-1}$ 取代的 C_1-C_6 烷基。

在某一方案中, 各个 $R^{2-3-3-1}$ 独立地为未取代或被一个或多个 $R^{2-3-3-1-1}$ 取代的氨基。

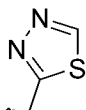
在某一方案中, 各个 $R^{2-3-3-1-1}$ 独立地为 C_1-C_6 烷基。

在某一方案中, 环 A 为 5-6 元杂芳基; 所述 5-6 元杂芳基的杂原子为 N 和/或 S, 杂原子个数为 3 个。

在某一方案中, 各个 R^{3-1} 独立地为被一个或多个 R^{3-1-1} 取代的 C_1-C_6 烷基。

在某一方案中, 各个 R^{3-1-1} 独立地为卤素。

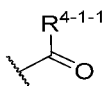
在某一方案中, k 为 0; 环 A 为 5-6 元杂芳基, 所述 5-6 元杂芳基的杂原子为 N 和/或 S, 杂原子个数为 3 个。

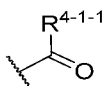


在某一方案中, 环 A 为 , R^{3-1} 为 $-CF_3$ 。

在某一方案中, R^4 为氧、氰基、未取代或被一个或多个 R^{4-1} 取代的 5-10 元杂环烷基; 所述 5-10 元杂环烷基的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种, 杂原子个数为 1 个或 2 个。

在某一方案中, R^4 为氢、氧、卤素、 C_1-C_6 烷基。

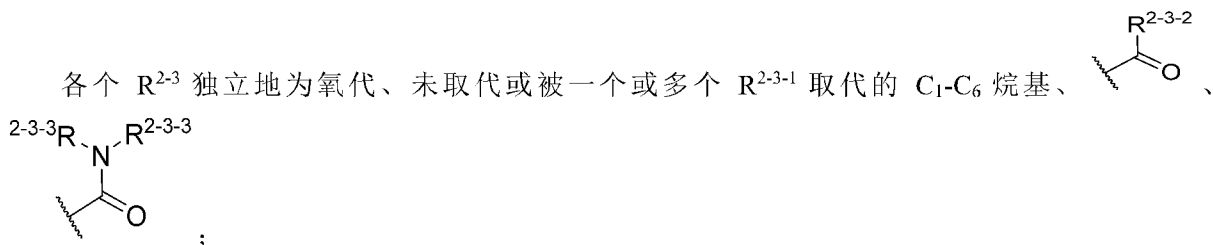


在某一方案中, 各个 R^{4-1} 独立地为 ; R^{4-1-1} 为 C_1-C_6 烷基。

在某一优选方案中,

各个 R^{1-3} 独立地为氧基、未取代或被一个或多个 R^{1-3-1} 取代的 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 炔基;

各个 R^{1-3-1} 独立地为卤素、氧;



各个 R^{2-3-1} 独立地为羟基、卤素、未取代或被一个或多个 $R^{2-3-1-1}$ 取代的 C_1-C_6 烷氧基、未取代或被一个或多个 $R^{2-3-1-3}$ 取代的氨基;

各个 $R^{2-3-1-1}$ 独立地为氧;

各个 $R^{2-3-1-3}$ 独立地为 C_1-C_6 烷基;

R^{2-3-2} 为 C_1-C_6 烷基、未取代或被一个或多个 $R^{2-3-2-2}$ 取代的 C_3-C_6 环烷基;

各个 $R^{2-3-2-2}$ 独立地为 C_1-C_6 烷基、未取代或被一个或多个 $R^{2-3-2-2-2}$ 取代的 C_1-C_6 烷氧基;

各个 $R^{2-3-2-2-2}$ 独立地为氧;

各个 R^{2-3-3} 独立地为氢、未取代或被一个或多个 $R^{2-3-3-1}$ 取代的 C_1-C_6 烷基;

各个 $R^{2-3-3-1}$ 独立地为未取代或被一个或多个 $R^{2-3-3-1-1}$ 取代的氨基;

各个 $R^{2-3-3-1-1}$ 独立地为 C_1-C_6 烷基;

环 A 为 5-6 元杂芳基; 所述 5-6 元杂芳基的杂原子为 N 和/或 S, 杂原子个数为 3 个;

各个 R^{3-1} 独立地为被一个或多个 R^{3-1-1} 取代的 C_1-C_6 烷基；

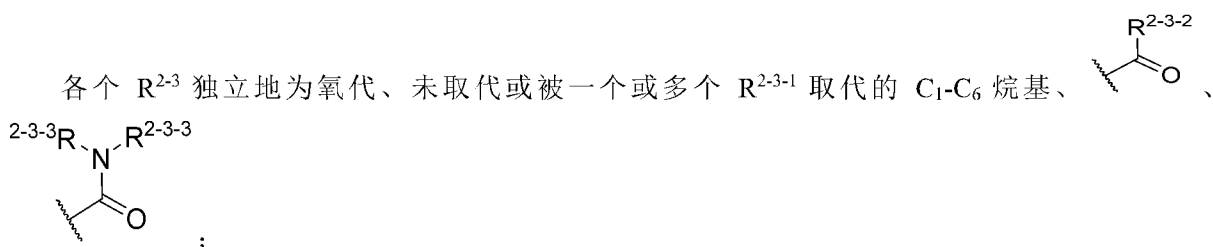
各个 R^{3-1-1} 独立地为卤素；

R^4 为氢、氘、卤素、 C_1-C_6 烷基。

在某一优选方案中，

各个 R^{1-3} 独立地为氰基、未取代或被一个或多个 R^{1-3-1} 取代的 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 炔基；

各个 R^{1-3-1} 独立地为卤素；



各个 R^{2-3-1} 独立地为羟基、未取代或被一个或多个 $R^{2-3-1-1}$ 取代的 C_1-C_6 烷氧基；

各个 $R^{2-3-1-1}$ 独立地为氘；

R^{2-3-2} 为 C_1-C_6 烷基、未取代或被一个或多个 $R^{2-3-2-2}$ 取代的 C_3-C_6 环烷基；

各个 $R^{2-3-2-2}$ 独立地为 C_1-C_6 烷基、未取代或被一个或多个 $R^{2-3-2-2-2}$ 取代的 C_1-C_6 烷氧基；

各个 $R^{2-3-2-2-2}$ 独立地为氘；

各个 R^{2-3-3} 独立地为氢、未取代或被一个或多个 $R^{2-3-3-1}$ 取代的 C_1-C_6 烷基；

各个 $R^{2-3-3-1}$ 独立地为未取代或被一个或多个 $R^{2-3-3-1-1}$ 取代的氨基；

各个 $R^{2-3-3-1-1}$ 独立地为 C_1-C_6 烷基；

环 A 为 5-6 元杂芳基；所述 5-6 元杂芳基的杂原子为 N 和/或 S，杂原子个数为 3 个；

各个 R^{3-1} 独立地为被一个或多个 R^{3-1-1} 取代的 C_1-C_6 烷基；

各个 R^{3-1-1} 独立地为卤素；

R^4 为氢、氘、卤素、 C_1-C_6 烷基。

在某一优选方案中，环 D 中，所述 3-6 元杂环烷基的杂原子为 O，杂原子个数为 1 个。

在某一优选方案中，环 D 中，所述 3-6 元杂环烷基为 4 元杂环烷基。

在某一优选方案中，各个 R^{1-3} 独立地为氰基、未取代或被一个或多个 R^{1-3-1} 取代的 C_1-C_6 烷基。

在某一优选方案中，各个 R^{1-3} 独立地为未取代或被一个或多个 R^{1-3-1} 取代的 C_1-C_6 烷基。

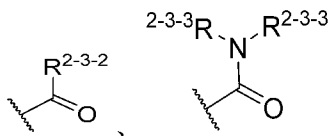
在某一优选方案中，各个 R^{1-3-1} 独立地为卤素。

在某一优选方案中，环 C 中，所述 4-12 元杂环烷基的杂原子为 N 和/或 O，杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个。

在某一优选方案中，各个 R^{2-3} 独立地为氧代、羟基、未取代或被一个或多个 R^{2-3-1} 取代的 C_1-C_6

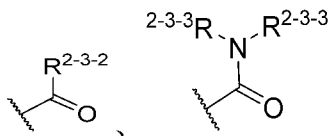


在某一优选方案中，各个 R^{2-3} 独立地为氧代、未取代或被一个或多个 R^{2-3-1} 取代的 C_1-C_6 烷基、



、未取代的 C₃-C₆ 环烷基。

在某一优选方案中，各个 R²⁻³ 独立地为氧代、未取代或被一个或多个 R²⁻³⁻¹ 取代的 C₁-C₆ 烷基、



在某一优选方案中，各个 R²⁻³⁻¹ 独立地为羟基、卤素、未取代或被一个或多个 R²⁻³⁻¹⁻¹ 取代的 C₁-C₆ 烷氧基、未取代或被一个或多个 R²⁻³⁻¹⁻³ 取代的氨基。

在某一优选方案中，各个 R²⁻³⁻¹ 独立地为羟基、未取代或被一个或多个 R²⁻³⁻¹⁻¹ 取代的 C₁-C₆ 烷氧基。

在某一优选方案中，R²⁻³⁻² 为未取代的 C₁-C₆ 烷基、未取代或被一个或多个 R²⁻³⁻²⁻² 取代的 C₃-C₆ 环烷基。

在某一优选方案中，各个 R²⁻³⁻³ 独立地为氢、未取代或被一个或多个 R²⁻³⁻³⁻¹ 取代的 C₁-C₆ 烷基。

在某一优选方案中，各个 R²⁻³⁻⁶ 独立地为 C₁-C₆ 烷基。

在某一优选方案中，各个 R²⁻³⁻¹⁻¹ 独立地为卤素或氘。

在某一优选方案中，各个 R²⁻³⁻¹⁻¹ 独立地为卤素。

在某一优选方案中，各个 R²⁻³⁻¹⁻¹ 独立地为氘。

在某一优选方案中，各个 R²⁻³⁻¹⁻³ 独立地为 C₁-C₆ 烷基。

在某一优选方案中，各个 R²⁻³⁻²⁻² 独立地为未取代的 C₁-C₆ 烷基、未取代或被一个或多个 R²⁻³⁻²⁻²⁻² 取代的 C₁-C₆ 烷氧基。

在某一优选方案中，各个 R²⁻³⁻²⁻²⁻² 独立地为氘。

在某一优选方案中，各个 R²⁻³⁻³⁻¹ 独立地为未取代或被一个或多个 R²⁻³⁻³⁻¹⁻¹ 取代的氨基。

在某一优选方案中，各个 R²⁻³⁻³⁻¹⁻¹ 独立地为 C₁-C₆ 烷基。

在某一优选方案中，环 A 中，所述 5-10 元杂芳基的杂原子为 N 和/或 S，杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个。

在某一优选方案中，各个 R³⁻¹ 独立地为被一个或多个 R³⁻¹⁻¹ 取代的 C₁-C₆ 烷基。

在某一优选方案中，各个 R³⁻¹⁻¹ 独立地为卤素或羟基。

在某一优选方案中，W 为 N、CH 或 CR⁴。

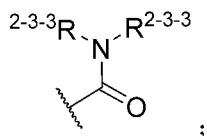
在某一优选方案中，R⁴ 为氘、卤素、未取代的 C₁-C₆ 烷基。

在某一优选方案中，

各个 R¹⁻³ 独立地为氰基、未取代或被一个或多个 R¹⁻³⁻¹ 取代的 C₁-C₆ 烷基；

各个 R¹⁻³⁻¹ 独立地为卤素；

各个 R²⁻³ 独立地为氧代、未取代或被一个或多个 R²⁻³⁻¹ 取代的 C₁-C₆ 烷基、



各个 R^{2-3-1} 独立地为羟基、卤素、未取代或被一个或多个 $\text{R}^{2-3-1-1}$ 取代的 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基、未取代或被一个或多个 $\text{R}^{2-3-1-3}$ 取代的氨基；

各个 $\text{R}^{2-3-1-1}$ 独立地为氘；

各个 $\text{R}^{2-3-1-3}$ 独立地为 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基；

R^{2-3-2} 为 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、未取代或被一个或多个 $\text{R}^{2-3-2-2}$ 取代的 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 环烷基；

各个 $\text{R}^{2-3-2-2}$ 独立地为 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、未取代或被一个或多个 $\text{R}^{2-3-2-2-2}$ 取代的 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基；

各个 $\text{R}^{2-3-2-2-2}$ 独立地为氘；

各个 R^{2-3-3} 独立地为氢、未取代或被一个或多个 $\text{R}^{2-3-3-1}$ 取代的 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基；

各个 $\text{R}^{2-3-3-1}$ 独立地为未取代或被一个或多个 $\text{R}^{2-3-3-1-1}$ 取代的氨基；

各个 $\text{R}^{2-3-3-1-1}$ 独立地为 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基；

环 A 为 5-6 元杂芳基；所述 5-6 元杂芳基的杂原子为 N 和/或 S，杂原子个数为 3 个；

各个 R^{3-1} 独立地为被一个或多个 R^{3-1-1} 取代的 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基；

各个 R^{3-1-1} 独立地为卤素；

R^4 为氢、氘、卤素、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基。

在某一优选方案中，

Y 为 N，X 为 C，

W 为 N、CH 或 CR^4 ；

Z 为 CH 或 N；

环 D 为 3-6 元杂环烷基；所述 3-6 元杂环烷基的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个；

n 为 0；

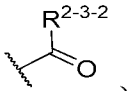
$\text{R}^{1-3'}$ 为 R^{1-3} ；

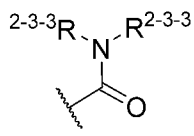
R^{1-3} 为氰基、未取代或被一个或多个 R^{1-3-1} 取代的 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基；

各个 R^{1-3-1} 独立地为卤素；

环 C 为 4-12 元杂环烷基；所述 4-12 元杂环烷基的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个；

m 为 0、1 或 2；

各个 R^{2-3} 独立地为氧代、未取代或被一个或多个 R^{2-3-1} 取代的 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、、



各个 R^{2-3-1} 独立地为羟基、卤素、未取代或被一个或多个 $R^{2-3-1-1}$ 取代的 C_1 - C_6 烷氧基、未取代或被一个或多个 $R^{2-3-1-3}$ 取代的氨基；

各个 $R^{2-3-1-1}$ 独立地为氘；

各个 $R^{2-3-1-3}$ 独立地为 C_1 - C_6 烷基；

R^{2-3-2} 为 C_1 - C_6 烷基、未取代或被一个或多个 $R^{2-3-2-2}$ 取代的 C_3 - C_6 环烷基；

各个 $R^{2-3-2-2}$ 独立地为 C_1 - C_6 烷基、未取代或被一个或多个 $R^{2-3-2-2-2}$ 取代的 C_1 - C_6 烷氧基；

各个 $R^{2-3-2-2-2}$ 独立地为氘；

各个 R^{2-3-3} 独立地为氢、未取代或被一个或多个 $R^{2-3-3-1}$ 取代的 C_1 - C_6 烷基；

各个 $R^{2-3-3-1}$ 独立地为未取代或被一个或多个 $R^{2-3-3-1-1}$ 取代的氨基；

各个 $R^{2-3-3-1-1}$ 独立地为 C_1 - C_6 烷基；

环 A 为 5-6 元杂芳基；所述 5-6 元杂芳基的杂原子为 N 和/或 S，杂原子个数为 3 个；

k 为 1；

各个 R^{3-1} 独立地为被一个或多个 R^{3-1-1} 取代的 C_1 - C_6 烷基；

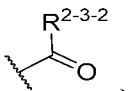
各个 R^{3-1-1} 独立地为卤素；

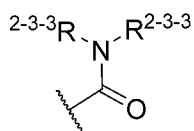
R^4 为氢、氘、卤素、 C_1 - C_6 烷基。

在某一优选方案中，

各个 R^{1-3} 独立地为未取代或被一个或多个 R^{1-3-1} 取代的 C_1 - C_6 烷基；

各个 R^{1-3-1} 独立地为卤素；

各个 R^{2-3} 独立地为氧代、未取代或被一个或多个 R^{2-3-1} 取代的 C_1 - C_6 烷基、、



、未取代的 C_3 - C_6 环烷基；

各个 R^{2-3-1} 独立地为羟基、未取代或被一个或多个 $R^{2-3-1-1}$ 取代的 C_1 - C_6 烷氧基；

各个 $R^{2-3-1-1}$ 独立地为氘；

R^{2-3-2} 为 C_1 - C_6 烷基、未取代或被一个或多个 $R^{2-3-2-2}$ 取代的 C_3 - C_6 环烷基；

各个 $R^{2-3-2-2}$ 独立地为 C_1 - C_6 烷基、未取代或被一个或多个 $R^{2-3-2-2-2}$ 取代的 C_1 - C_6 烷氧基；

各个 $R^{2-3-2-2-2}$ 独立地为氘；

各个 R^{2-3-3} 独立地为氢、未取代或被一个或多个 $R^{2-3-3-1}$ 取代的 C_1 - C_6 烷基；

各个 $R^{2-3-3-1}$ 独立地为未取代或被一个或多个 $R^{2-3-3-1-1}$ 取代的氨基；

各个 $R^{2-3-3-1-1}$ 独立地为 C_1 - C_6 烷基；

环 A 为 5-6 元杂芳基；所述 5-6 元杂芳基的杂原子为 N 和/或 S，杂原子个数为 3 个；

各个 R^{3-1} 独立地为被一个或多个 R^{3-1-1} 取代的 C_1-C_6 烷基；

各个 R^{3-1-1} 独立地为卤素；

R^4 为氢、氘、卤素、 C_1-C_6 烷基。

在某一优选方案中，

Y 为 N，X 为 C，

W 为 N、CH 或 CR^4 ；

Z 为 CH 或 N；

环 D 为 3-6 元杂环烷基；所述 3-6 元杂环烷基的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个；

n 为 0；

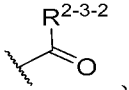
$R^{1-3'}$ 为 R^{1-3} ；

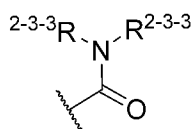
R^{1-3} 为未取代或被一个或多个 R^{1-3-1} 取代的 C_1-C_6 烷基；

各个 R^{1-3-1} 独立地为卤素；

环 C 为 4-12 元杂环烷基；所述 4-12 元杂环烷基的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个；

m 为 0、1 或 2；

各个 R^{2-3} 独立地为氧代、未取代或被一个或多个 R^{2-3-1} 取代的 C_1-C_6 烷基、、



、未取代的 C_3-C_6 环烷基；

各个 R^{2-3-1} 独立地为羟基、未取代或被一个或多个 $R^{2-3-1-1}$ 取代的 C_1-C_6 烷氧基；

各个 $R^{2-3-1-1}$ 独立地为氘；

R^{2-3-2} 为 C_1-C_6 烷基、未取代或被一个或多个 $R^{2-3-2-2}$ 取代的 C_3-C_6 环烷基；

各个 $R^{2-3-2-2}$ 独立地为 C_1-C_6 烷基、未取代或被一个或多个 $R^{2-3-2-2-2}$ 取代的 C_1-C_6 烷氧基；

各个 $R^{2-3-2-2-2}$ 独立地为氘；

各个 R^{2-3-3} 独立地为氢、未取代或被一个或多个 $R^{2-3-3-1}$ 取代的 C_1-C_6 烷基；

各个 $R^{2-3-3-1}$ 独立地为未取代或被一个或多个 $R^{2-3-3-1-1}$ 取代的氨基；

各个 $R^{2-3-3-1-1}$ 独立地为 C_1-C_6 烷基；

环 A 为 5-6 元杂芳基；所述 5-6 元杂芳基的杂原子为 N 和/或 S，杂原子个数为 3 个；

k 为 1；

各个 R^{3-1} 独立地为被一个或多个 R^{3-1-1} 取代的 C_1-C_6 烷基；

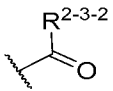
各个 R^{3-1-1} 独立地为卤素；

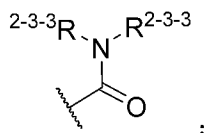
R^4 为氢、氘、卤素、 C_1 - C_6 烷基。

在某一优选方案中，

各个 R^{1-3} 独立地为未取代或被一个或多个 R^{1-3-1} 取代的 C_1 - C_6 烷基；

各个 R^{1-3-1} 独立地为卤素；

各个 R^{2-3} 独立地为氧代、未取代或被一个或多个 R^{2-3-1} 取代的 C_1 - C_6 烷基、、



；

各个 R^{2-3-1} 独立地为羟基、未取代或被一个或多个 $R^{2-3-1-1}$ 取代的 C_1 - C_6 烷氧基；

各个 $R^{2-3-1-1}$ 独立地为氘；

R^{2-3-2} 为 C_1 - C_6 烷基、未取代或被一个或多个 $R^{2-3-2-2}$ 取代的 C_3 - C_6 环烷基；

各个 $R^{2-3-2-2}$ 独立地为 C_1 - C_6 烷基、未取代或被一个或多个 $R^{2-3-2-2-2}$ 取代的 C_1 - C_6 烷氧基；

各个 $R^{2-3-2-2-2}$ 独立地为氘；

各个 R^{2-3-3} 独立地为氢、未取代或被一个或多个 $R^{2-3-3-1}$ 取代的 C_1 - C_6 烷基；

各个 $R^{2-3-3-1}$ 独立地为未取代或被一个或多个 $R^{2-3-3-1-1}$ 取代的氨基；

各个 $R^{2-3-3-1-1}$ 独立地为 C_1 - C_6 烷基；

环 A 为 5-6 元杂芳基；所述 5-6 元杂芳基的杂原子为 N 和/或 S，杂原子个数为 3 个；

各个 R^{3-1} 独立地为被一个或多个 R^{3-1-1} 取代的 C_1 - C_6 烷基；

各个 R^{3-1-1} 独立地为卤素；

R^4 为氢、氘、卤素、 C_1 - C_6 烷基。

在某一优选方案中，

Y 为 N，X 为 C，

W 为 N、CH 或 CR^4 ；

Z 为 CH 或 N；

环 D 为 3-6 元杂环烷基；所述 3-6 元杂环烷基的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个；

n 为 0；

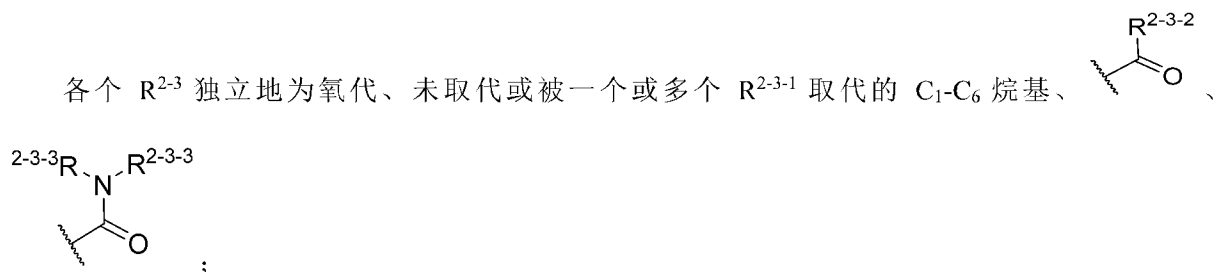
$R^{1-3'}$ 为 R^{1-3} ；

R^{1-3} 为未取代或被一个或多个 R^{1-3-1} 取代的 C_1 - C_6 烷基；

各个 R^{1-3-1} 独立地为卤素；

环 C 为 4-12 元杂环烷基；所述 4-12 元杂环烷基的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个；

m 为 0、1 或 2；



各个 R^{2-3-1} 独立地为羟基、未取代或被一个或多个 $R^{2-3-1-1}$ 取代的 C_1-C_6 烷氧基；

各个 $R^{2-3-1-1}$ 独立地为氘；

R^{2-3-2} 为 C_1-C_6 烷基、未取代或被一个或多个 $R^{2-3-2-2}$ 取代的 C_3-C_6 环烷基；

各个 $R^{2-3-2-2}$ 独立地为 C_1-C_6 烷基、未取代或被一个或多个 $R^{2-3-2-2-2}$ 取代的 C_1-C_6 烷氧基；

各个 $R^{2-3-2-2-2}$ 独立地为氘；

各个 R^{2-3-3} 独立地为氢、未取代或被一个或多个 $R^{2-3-3-1}$ 取代的 C_1-C_6 烷基；

各个 $R^{2-3-3-1}$ 独立地为未取代或被一个或多个 $R^{2-3-3-1-1}$ 取代的氨基；

各个 $R^{2-3-3-1-1}$ 独立地为 C_1-C_6 烷基；

环 A 为 5-6 元杂芳基；所述 5-6 元杂芳基的杂原子为 N 和/或 S，杂原子个数为 3 个；

k 为 1；

各个 R^{3-1} 独立地为被一个或多个 R^{3-1-1} 取代的 C_1-C_6 烷基；

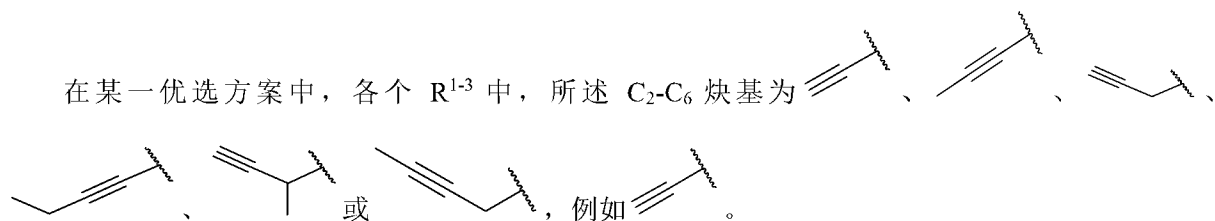
各个 R^{3-1-1} 独立地为卤素；

R^4 为氢、氘、卤素、 C_1-C_6 烷基。

在某一优选方案中，各个 R^{1-3} 中，所述卤素可为氟、氯、溴或碘，例如氟。

在某一优选方案中，各个 R^{1-3} 中，所述 C_1-C_6 烷基可为 C_1-C_4 烷基，又可为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、伯丁基、仲丁基或叔丁基，还可为甲基。

在某一优选方案中，各个 R^{1-3} 中，所述 C_1-C_6 烷氧基为甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、伯丁氧基、仲丁氧基或叔丁氧基，可为甲氧基或乙氧基。



在某一优选方案中，各个 R^{1-3-1} 中，所述卤素可为氟、氯、溴或碘，例如氟。

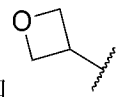
在某一优选方案中，各个 R^{1-3-2} 中，所述卤素可为氟、氯、溴或碘，例如氟。

在某一优选方案中，各个 R^{2-3} 中，所述卤素可为氟、氯、溴或碘，例如氟。

在某一优选方案中，各个 R^{2-3} 中，所述 C_1-C_6 烷基为 C_1-C_4 烷基，可为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、伯丁基、仲丁基或叔丁基，还可为甲基、乙基、异丙基或叔丁基。

在某一优选方案中，各个 R^{2-3} 中，所述 3-6 元杂环烷基的杂原子可为 N、O 或 S，杂原子个数可

为 1 个或 2 个；所述 3-6 元杂环烷基的杂原子还可为 O 或 N，杂原子个数还可为 1；例如



在某一优选方案中，各个 R^{2-3} 中，所述 C_1-C_6 烷氧基为甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、伯丁氧基、仲丁氧基或叔丁氧基，可为甲氧基、乙氧基或异丙氧基。

在某一优选方案中，各个 R^{2-3} 中，所述 C_3-C_6 环烷基为环丙基、环丁基、环戊基或环己基，例如环丙基。

在某一优选方案中，各个 R^{2-3} 中，所述 5-10 元杂芳基为 5 元杂芳基或 6 元杂芳基。所述 5-10 元杂芳基的杂原子为 N 和/或 O，杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个。所述 5 元杂芳基的杂原子可为 N 和/或 O，杂原子个数为 2 个或 3 个，例如 或 。所述 6 元杂芳基的杂原子可为

N，杂原子个数为 1 个或 2 个，例如 。

在某一优选方案中，各个 R^{2-3-1} 中，所述卤素可为氟、氯、溴或碘，例如氟。

在某一优选方案中，各个 R^{2-3-1} 中，所述 C_1-C_6 烷氧基可为甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、伯丁氧基、仲丁氧基或叔丁氧基，例如甲氧基或乙氧基。

在某一优选方案中，各个 R^{2-3-1} 中，所述 C_3-C_6 环烷基为环丙基、环丁基、环戊基或环己基，例如环丙基。

在某一优选方案中， R^{2-3-2} 中，所述 C_1-C_6 烷基为 C_1-C_4 烷基，可为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、伯丁基、仲丁基或叔丁基，还可为甲基、乙基、异丙基或叔丁基。

在某一优选方案中， R^{2-3-2} 中，所述 C_3-C_6 环烷基为环丙基、环丁基、环戊基或环己基，例如环丙基或环丁基。

在某一优选方案中， R^{2-3-2} 中，所述 C_1-C_6 烷氧基为甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、伯丁氧基、仲丁氧基或叔丁氧基，例如异丙氧基。

在某一优选方案中， R^{2-3-2} 中，所述 3-6 元杂环烷基的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂

原子个数可为 1 个或 2 个；例如 、、、或 。

在某一优选方案中， R^{2-3-2} 中，所述 5-10 元杂芳基为 5 或 6 元杂芳基或 5 元并 6 元杂芳基。所述 5-10 元杂芳基的杂原子为 N 和/或 O，杂原子个数为 1 个或 2 个。所述 5 元杂芳基的杂原子可为 N 和/

或 O，杂原子个数为 2 个。所述 6 元杂芳基的杂原子可为 N，杂原子个数为 1 个。所述 5 元并 6 元杂芳基的杂原子可为 O，杂原子个数为 2 个。

在某一优选方案中，各个 R^{2-3-3} 中，所述 C_1-C_6 烷基为 C_1-C_4 烷基，可为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、伯丁基、仲丁基或叔丁基，例如甲基或乙基。

在某一优选方案中，各个 R^{2-3-4} 中，所述 C_1-C_6 烷基可为 C_1-C_4 烷基，又可为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、伯丁基、仲丁基或叔丁基，还可为异丙基。

在某一优选方案中，各个 R^{2-3-5} 中，所述卤素可为氟、氯、溴或碘，例如氟。

在某一优选方案中，各个 R^{2-3-6} 中，所述 C_1-C_6 烷基为 C_1-C_4 烷基，可为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、伯丁基、仲丁基或叔丁基，例如甲基。

在某一优选方案中，各个 R^{2-3-7} 中，所述 C_1-C_6 烷基为 C_1-C_4 烷基，可为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、伯丁基、仲丁基或叔丁基，例如甲基。

在某一优选方案中，各个 R^{2-3-8} 中，所述 C_1-C_6 烷基为 C_1-C_4 烷基，可为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、伯丁基、仲丁基或叔丁基，例如甲基或异丙基。

在某一优选方案中，各个 R^{2-3-8} 中，所述 C_3-C_6 环烷基为环丙基、环丁基、环戊基或环己基，例如环丙基。

在某一优选方案中，各个 R^{2-3-9} 中，所述 C_1-C_6 烷基为 C_1-C_4 烷基，可为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、伯丁基、仲丁基或叔丁基，例如甲基。

在某一优选方案中，各个 $R^{2-3-1-1}$ 中，所述卤素可为氟、氯、溴或碘，例如氟。

在某一优选方案中，各个 $R^{2-3-1-2}$ 中，所述 C_1-C_6 烷氧基为甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、伯丁氧基、仲丁氧基或叔丁氧基，例如甲氧基。

在某一优选方案中，各个 $R^{2-3-1-3}$ 中，所述 C_1-C_6 烷基为 C_1-C_4 烷基，可为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、伯丁基、仲丁基或叔丁基，例如甲基。

在某一优选方案中，各个 $R^{2-3-2-1}$ 中，所述卤素可为氟、氯、溴或碘，例如氟。

在某一优选方案中，各个 $R^{2-3-2-1}$ 中，所述 C_1-C_6 烷氧基为甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、伯丁氧基、仲丁氧基或叔丁氧基，例如甲氧基。

在某一优选方案中，各个 $R^{2-3-2-1}$ 中，所述 5-10 元杂芳基为 5 元杂芳基。所述 5 元杂芳基的杂原子可为 N，杂原子个数为 3 个。

在某一优选方案中，各个 $R^{2-3-2-1-1}$ 中，所述 C_1-C_6 烷基为 C_1-C_4 烷基，可为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、伯丁基、仲丁基或叔丁基，例如甲基。

在某一优选方案中，各个 $R^{2-3-2-1-1}$ 中，所述 6-10 元芳基可为苯基或萘基，例如苯基。

在某一优选方案中，各个 $R^{2-3-2-1-2}$ 中，所述 C_1-C_6 烷基为 C_1-C_4 烷基，可为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、伯丁基、仲丁基或叔丁基，例如甲基。

在某一优选方案中，各个 $R^{2-3-2-1-3}$ 中，所述 C_1-C_6 烷基为 C_1-C_4 烷基，可为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、伯丁基、仲丁基或叔丁基，例如甲基。

在某一优选方案中，各个 $R^{2-3-2-2}$ 中，所述卤素为氟、氯、溴或碘，例如氟。

在某一优选方案中，各个 $R^{2-3-2-2}$ 中，所述 C_1-C_6 烷基为 C_1-C_4 烷基，可为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、伯丁基、仲丁基或叔丁基，还可为甲基。

在某一优选方案中, 各个 $R^{2-3-2-2}$ 中, 所述 C_1-C_6 烷氧基为甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、伯丁氧基、仲丁氧基或叔丁氧基, 可为甲氧基、乙氧基或正丙氧基。

在某一优选方案中，各个 $R^{2-3-2-2-1}$ 中，所述卤素为氟、氯、溴或碘，例如氟。

在某一优选方案中，各个 $R^{2-3-2-2-2}$ 中，所述卤素为氟、氯、溴或碘，例如氟。

在某一优选方案中，各个R²⁻³⁻²⁻²⁻³中，所述C₁-C₆烷基为C₁-C₄烷基，可为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、伯丁基、仲丁基或叔丁基，例如甲基。

在某一优选方案中，各个 $R^{2-3-2-3-1}$ 中，所述 6-10 元芳基为苯基或萘基，例如苯基。

在某一优选方案中, 各个 $R^{2-3-2-3-1-1}$ 中, 所述 C_1-C_6 烷基为甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、伯丁氧基、仲丁氧基或叔丁氧基, 例如甲氧基。

在某一优选方案中，各个 $R^{2-3-2-4}$ 中，所述卤素为氟、氯、溴或碘，例如氟。

在某一优选方案中，各个R²⁻³⁻²⁻⁵中，所述卤素为氟、氯、溴或碘，例如氟。

在某一优选方案中，各个 $R^{2-3-2-5}$ 中，所述 C_1-C_6 烷氧基为甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、伯丁氧基、仲丁氧基或叔丁氧基，例如甲氧基。

在某一优选方案中, 各个 $R^{2-3-2-5}$ 中, 所述 C_1-C_6 烷基为 C_1-C_4 烷基, 可为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、伯丁基、仲丁基或叔丁基, 例如甲基、乙基、正丙基或异丙基。

在某一优选方案中，各个 $R^{2-3-2-5-1}$ 中，所述卤素为氟、氯、溴或碘，例如氟。

在某一优选方案中，各个 $R^{2-3-2-6}$ 中，所述 C_1-C_6 烷基为 C_1-C_4 烷基，可为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、伯丁基、仲丁基或叔丁基，例如甲基。

在某一优选方案中, 各个 $R^{2-3-3-1-1}$ 中, 所述 C_1 - C_6 烷基为 C_1 - C_4 烷基, 可为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、伯丁基、仲丁基或叔丁基, 例如甲基。

在某一优选方案中, 各个 R^{3-1} 中, 所述 C_1 - C_6 烷基可为 C_1 - C_4 烷基, 又可为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、伯丁基、仲丁基或叔丁基, 还可为甲基。

在某一优选方案中，各个 R^{3-1} 中，所述卤素可为氟、氯、溴或碘，例如氟。

在某一优选方案中，各个 R^{3-1-1} 中，所述卤素可为氟、氯、溴或碘，例如氟。

在某一优选方案中，R^{3-1,2}中，所述 C₁-C₆烷基可为 C₁-C₄烷基，又可为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、伯丁基、仲丁基或叔丁基，还可为甲基或乙基。

在某一优选方案中， R^{3-1-2} 中，所述 C_2-C_6 烯基可为 、、、、、、 或 ，例如 。

在某一优选方案中，R⁴中，所述卤素为氟、氯、溴或碘，例如氟或氯。

在某一优选方案中，R⁴中，所述 5-10 元杂环烷基可为螺环。所述螺环可为 4 环螺 6 环、4 环螺 5

环或 4 环螺 4 环。所述 4-10 元杂环烷基的杂原子可为 N，杂原子个数为 1 个或 2 个。

在某一优选方案中， R^4 中，所述 C_1-C_6 烷基可为 C_1-C_4 烷基，又可为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、伯丁基、仲丁基或叔丁基，还可为甲基。

在某一优选方案中，各个 R^{4+2} 中，所述 5-10 元杂芳基为 5 元杂芳基。所述 5 元杂芳基的杂原子可选自 N 和/或 S，杂原子个数为 2 个。

在某一优选方案中， R^{4+1} 中，所述 C_1-C_6 烷基可为 C_1-C_4 烷基，又可为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、伯丁基、仲丁基或叔丁基，还可为甲基或异丙基。

在某一优选方案中，各个 R^{4+2} 中，所述 C_1-C_6 烷基可为 C_1-C_4 烷基，又可为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、伯丁基、仲丁基或叔丁基，还可为甲基。

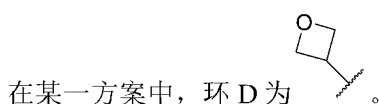
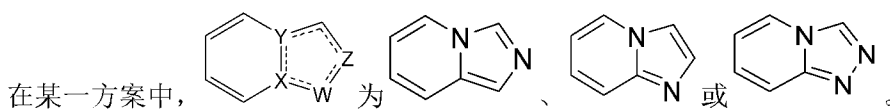
在某一优选方案中，各个 R^{4+2+1} 中，所述 C_1-C_6 烷基可为 C_1-C_4 烷基，又可为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、伯丁基、仲丁基或叔丁基，还可为甲基。

在某一方案中，Y 为 N。

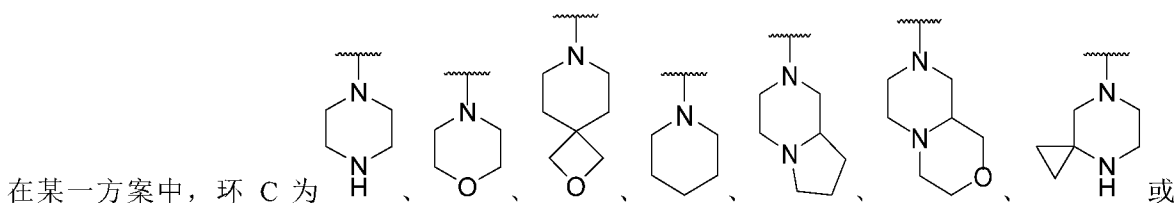
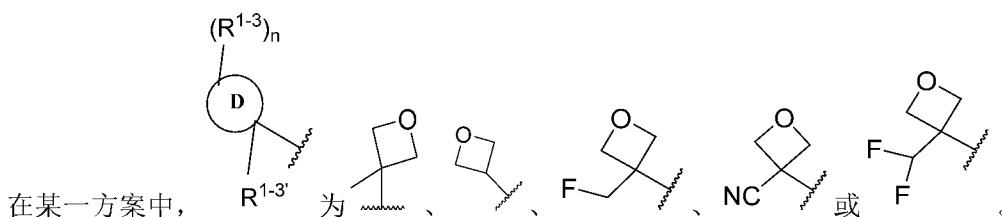
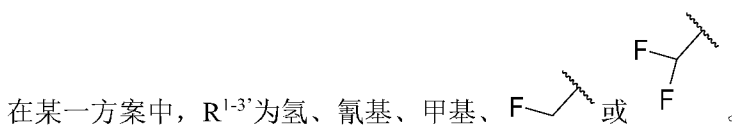
在某一方案中，X 为 C。

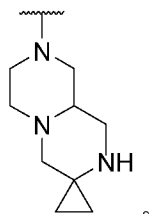
在某一方案中，W 为 N、CH 或 CR^4 ， R^4 为氯、氘或甲基。

在某一方案中，Z 为 CH 或 N。

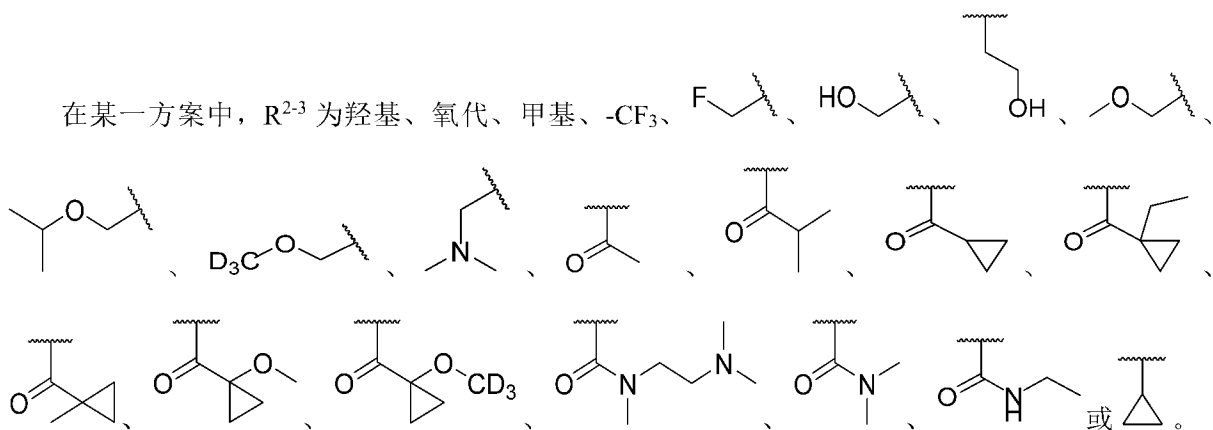


在某一方案中，n 为 0。

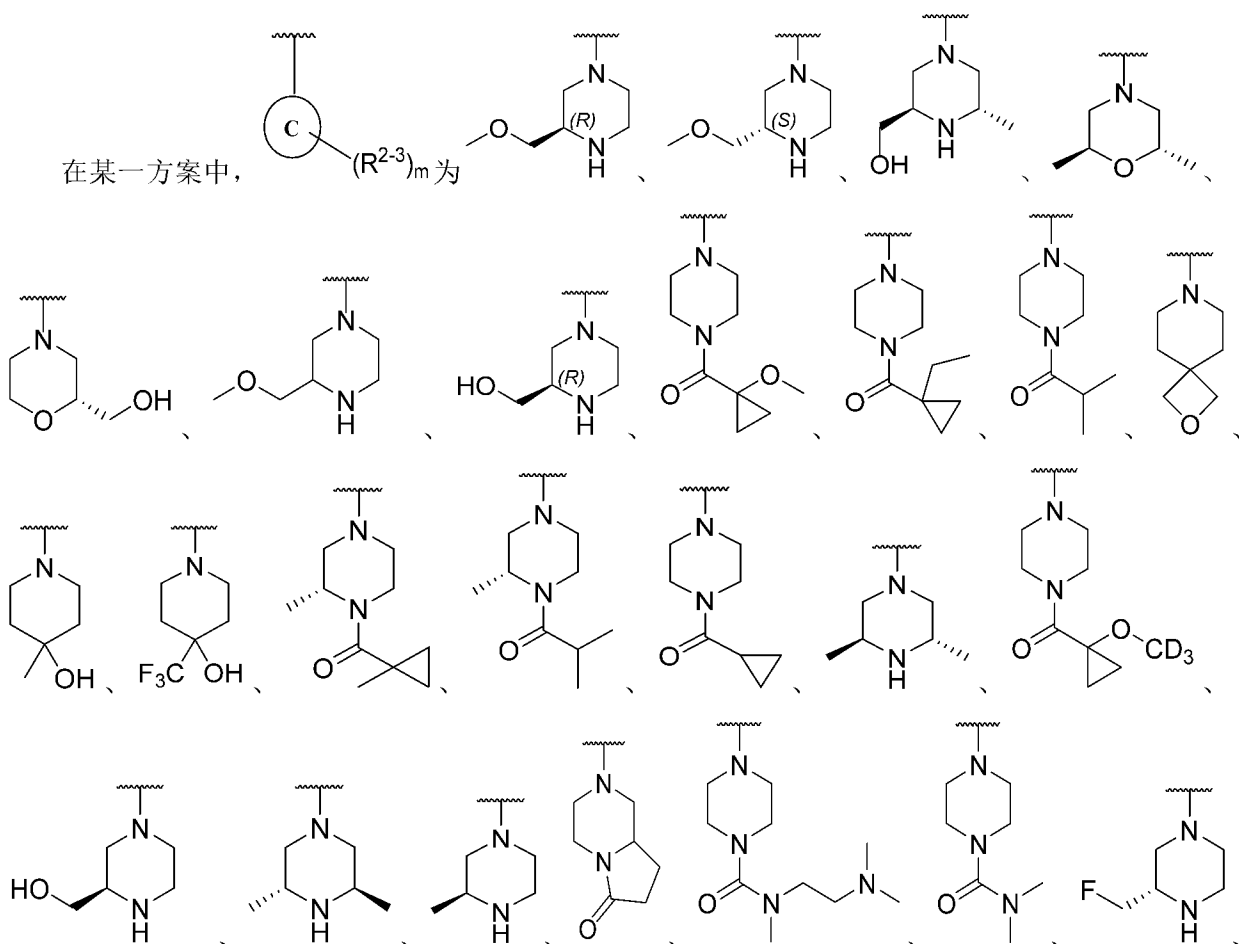


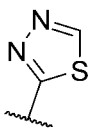
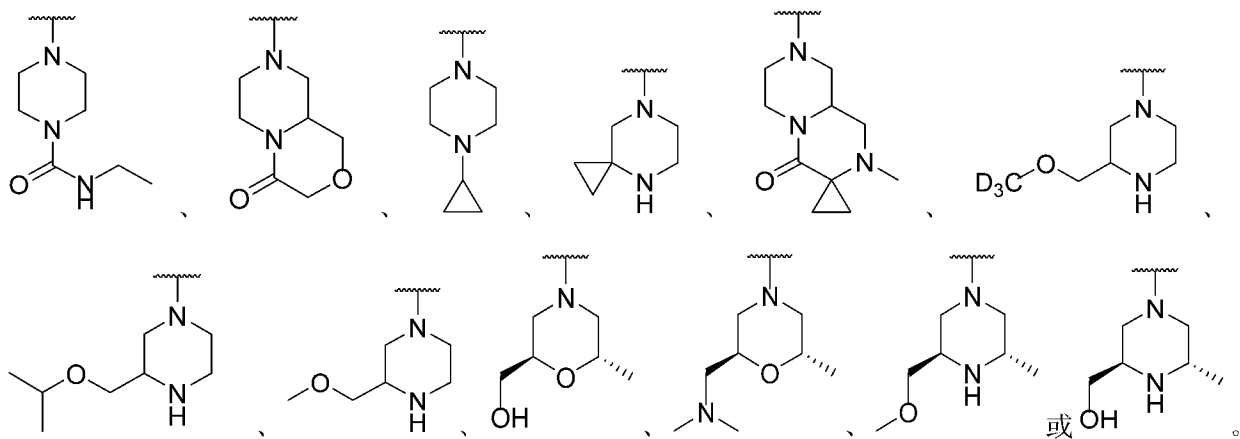


在某一方案中，R²⁻³ 为羟基、氧代、甲基、-CF₃、



在某一方案中,

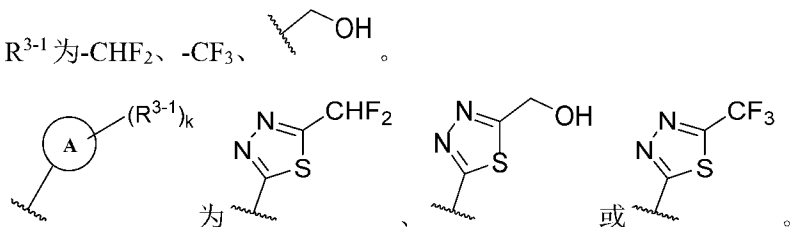




在某一方案中，环 A 为 。

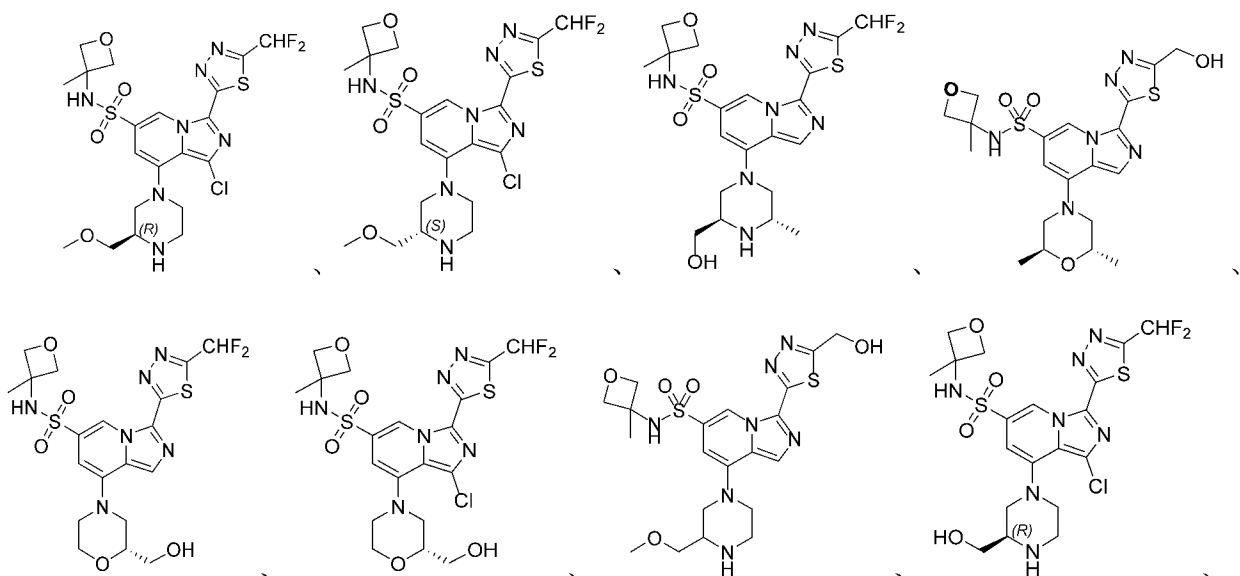
在某一方案中, k 为 1。

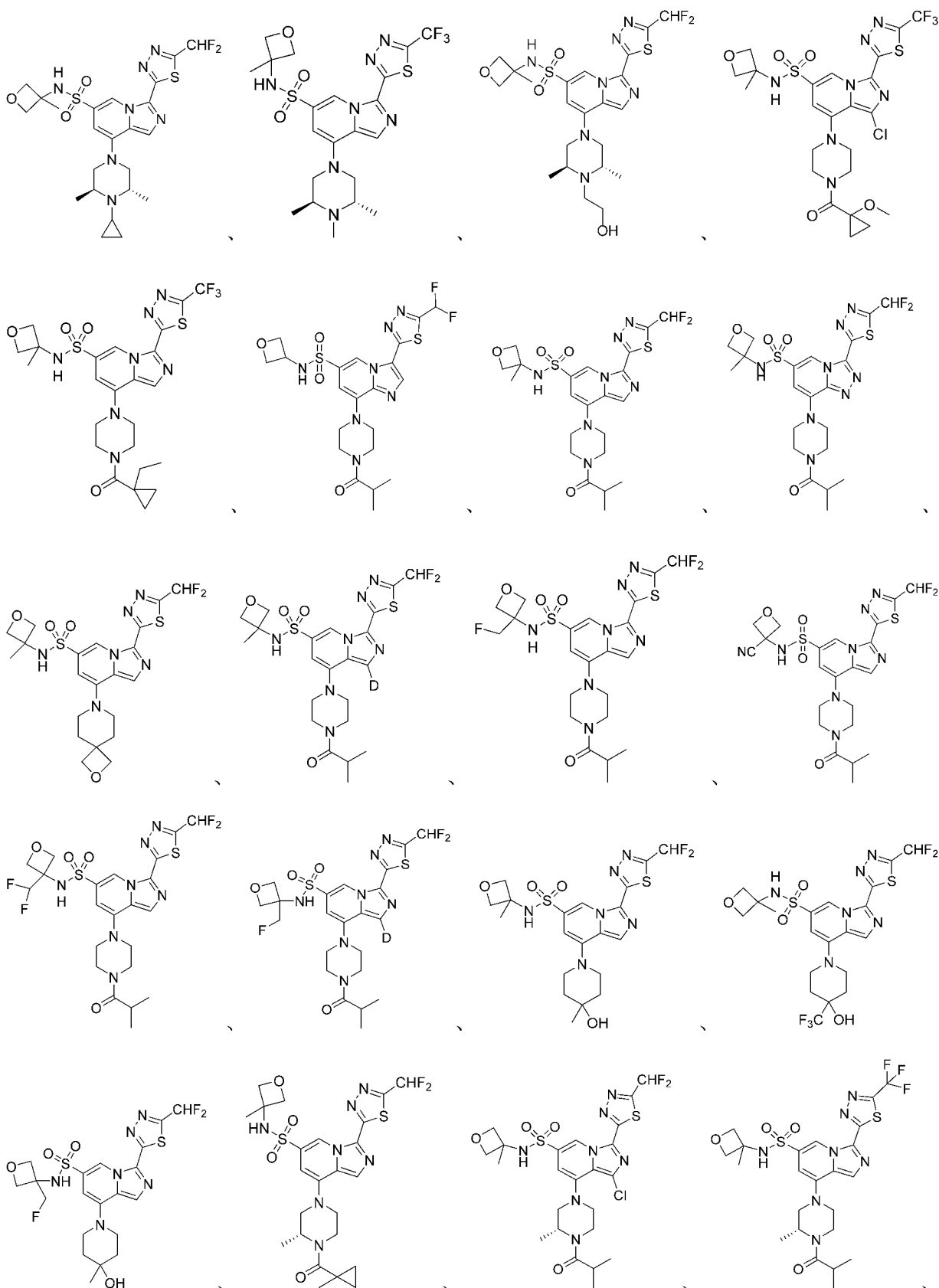
在某一方案中，R³⁻¹为-CHF₂、-CF₃、。

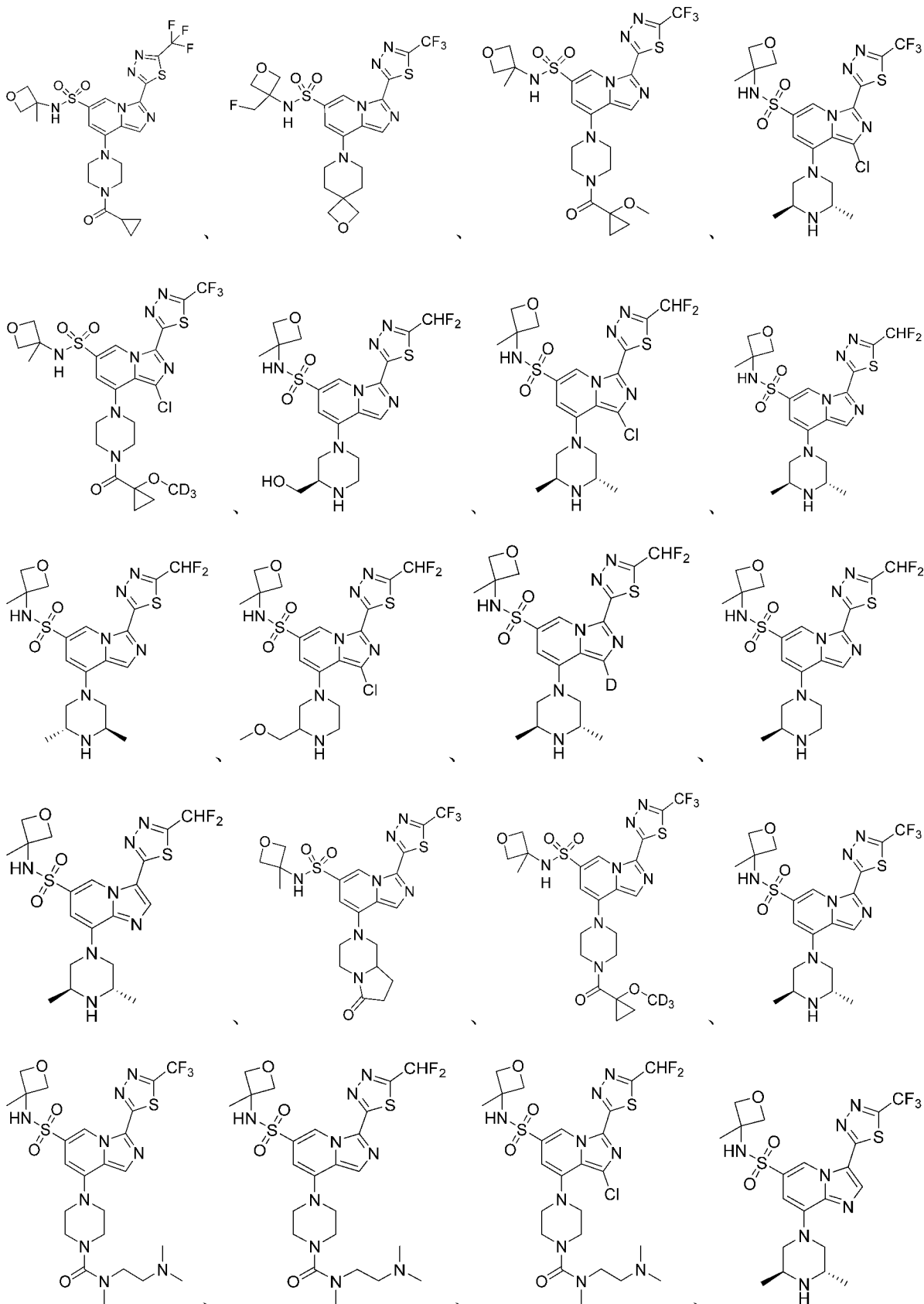


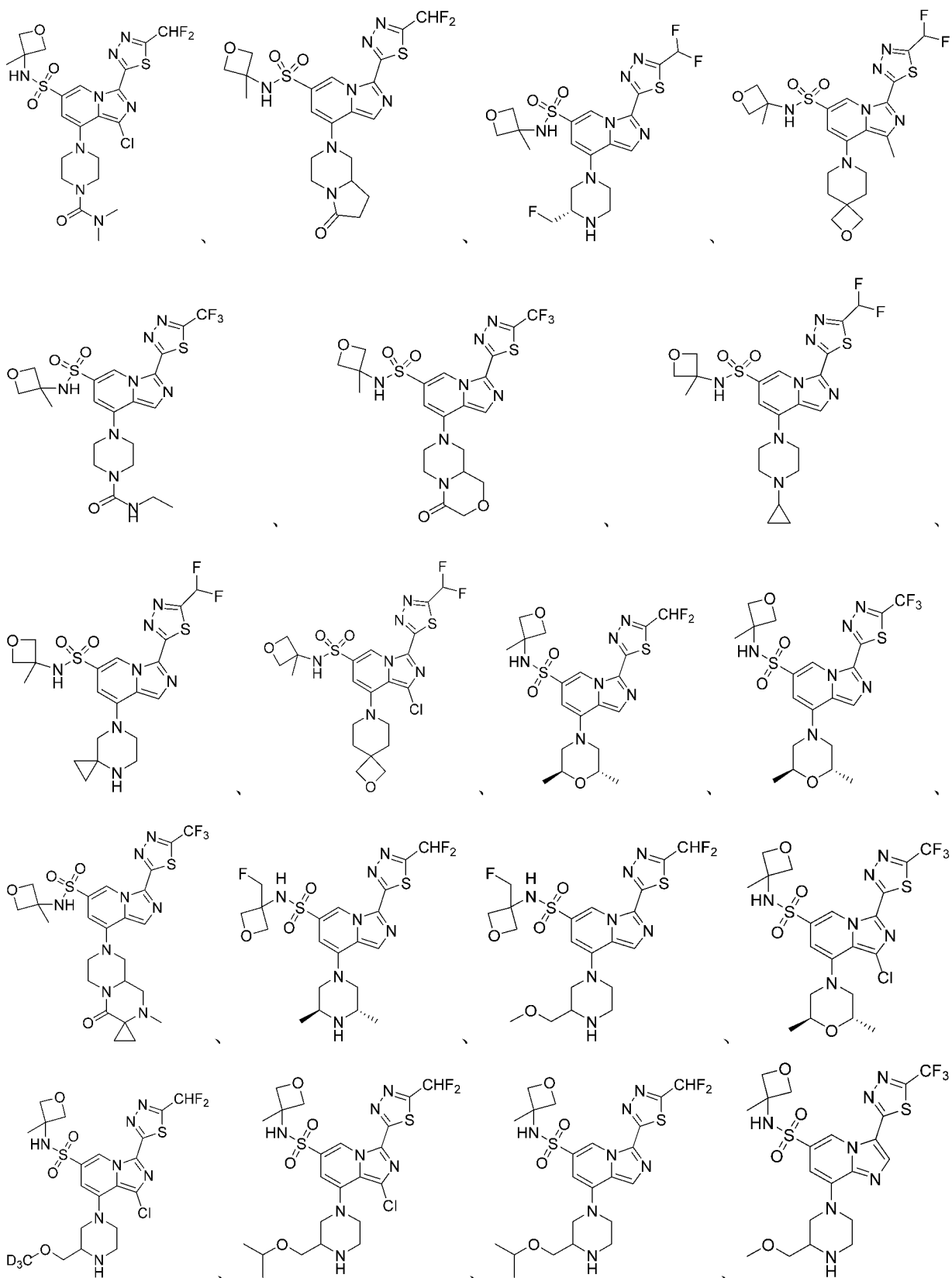
在某一方案中, 为 、 或 。

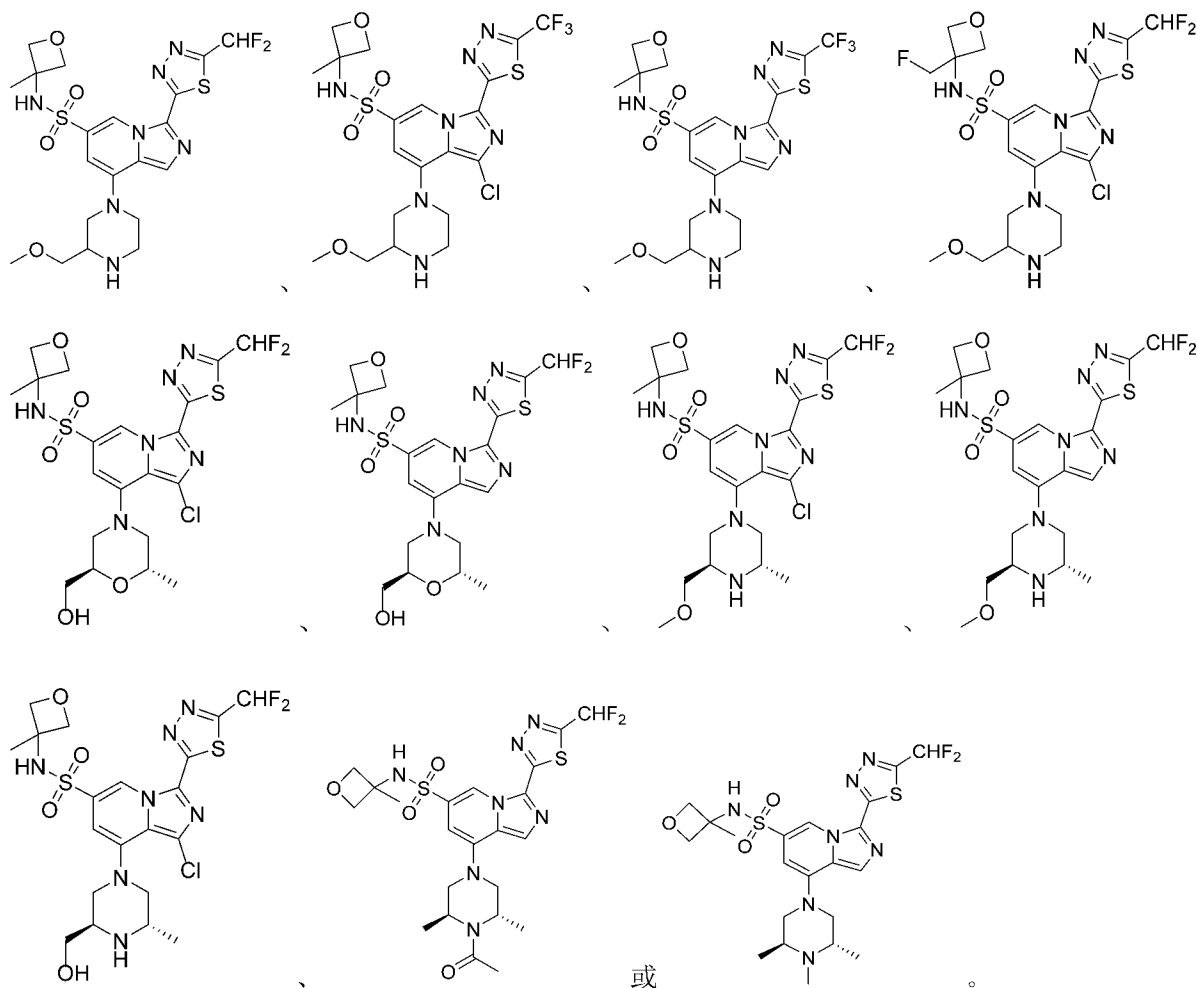
在某一方案中，所述如式 IV 所示的化合物为如下任一化合物：



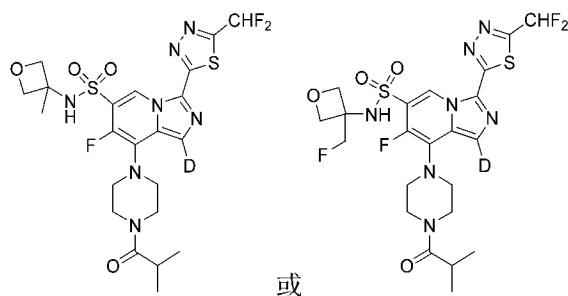








本发明第二方面提供了一种如下所示的任一化合物、其药学上可接受的盐或同位素化合物；



本发明还提供一种药物组合物，其包含物质 Z 以及药用辅料，所述物质 Z 为如本发明第一方面所述的如式 IV 所示化合物、如本发明第二方面所述的任一化合物、其药学上可接受的盐或同位素化合物。

本发明还提供一种用作药物的物质 Z；所述物质 Z 为如本发明第一方面所述的如式 IV 所示化合物、如本发明第二方面所述的任一化合物、其药学上可接受的盐或同位素化合物。

本发明还提供一种用于治疗乳腺癌的物质 Z，所述物质 Z 为如本发明第一方面所述的如式 IV 所示化合物、如本发明第二方面所述的任一化合物、其药学上可接受的盐或同位素化合物。

本发明还提供一种物质 Z 在制备 PARG 抑制剂以及治疗和/或预防 PARG 相关疾病的药物的应用，所述物质 Z 为如本发明第一方面所述的如式 IV 所示化合物、如本发明第二方面所述的任一化合物、

其药学上可接受的盐或同位素化合物。

在某一优选方案中，所述 PARG 相关疾病为乳腺癌，例如三阴性乳腺癌，以及其他与 PARG 相关的疾病。

本发明还提供一种物质 Z 在制备治疗和/或预防乳腺癌的药物的应用，所述物质 Z 为如本发明第一方面所述的如式 IV 所示化合物、如本发明第二方面所述的任一化合物、其药学上可接受的盐或同位素化合物。

在某一优选方案中，所述乳腺癌为三阴性乳腺癌。

本发明还提供一种治疗和/或预防 PARG 相关疾病的方法，其包括向患者实施有效量的物质 Z，所述物质 Z 为如本发明第一方面所述的如式 IV 所示化合物、如本发明第二方面所述的任一化合物、其药学上可接受的盐或同位素化合物。

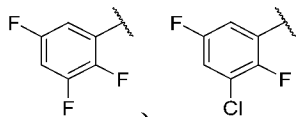
在某一优选方案中，所述 PARG 相关疾病为乳腺癌，例如三阴性乳腺癌，以及其他与 PARG 相关的疾病。

本发明还提供一种用于治疗 and/或预防 PARG 相关疾病的物质 Z，所述物质 Z 为如本发明第一方面所述的如式 IV 所示化合物、如本发明第二方面所述的任一化合物、其药学上可接受的盐或同位素化合物。

在某一优选方案中，所述 PARG 相关疾病为乳腺癌，例如三阴性乳腺癌，以及其他与 PARG 相关的疾病。

术语解释

术语“未取代或被多个基团 A 取代的基团 B”是指基团 B 中的一个或多个氢原子独立地被基团 A 替代或 B 未被取代。当同时出现多个 A 基团时，如无特别说明，它们的定义互相独立、互不影响。例如，“被 3 个卤素取代的 C₆~C₁₀ 芳基”是指 C₆~C₁₀ 芳基会被 3 个卤素取代，3 个卤素的定义互相独立、互不影响，包括但不限于：



等。

||
|| 为双键或单键。

术语“多个”是指 2 个及 2 个以上，例如 2 个，3 个，4 个，5 个。

术语“药学上可接受”是指相对无毒、安全、适合于患者使用。

术语“药学上可接受的盐”是指化合物与药学上可接受的酸或碱反应得到的盐。当化合物中含有相对酸性的官能团时，可以通过在合适的情性溶剂中用足量的药学上可接受的碱与化合物接触的方式获得碱加成盐。药学上可接受的碱加成盐包括但不限于：钠盐、钾盐、钙盐、铝盐、镁盐、铋盐、铵盐等。当化合物中含有相对碱性的官能团时，可以通过在合适的情性溶剂中用足量的药学上可接受的酸与化合物接触的方式获得酸加成盐。药学上可接受的酸加成盐包括但不限于：盐酸盐、硫酸盐、甲酸盐、甲磺酸盐等。具体可参见 Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use (P. Heinrich Stahl, Camille G. Wermuth, 2011, 2nd Revised Edition)。

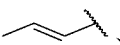
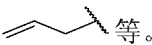
基团中的“-”是指该基团通过该位点与分子其余部分相连。例如， $\text{CH}_3\text{-C(=O)-}$ 是指乙酰基。

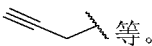
术语“卤素”是指氟、氯、溴或碘。本发明中的卤素取代包括但不限于，被一个卤素取代、被两个卤素取代，被三个卤素取代，通常多个取代发生在用一个碳原子上。

术语“氧代”是指=O，氧原子替代同一碳原子上的两个氢，也即，以羰基替代亚甲基。

术语“烷基”是指具有指定碳原子数（例如， $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ）的、直链或支链的、饱和的一价烃基。烷基包括但不限于：甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、正己基等。

术语“烷氧基”是指基团 $\text{R}^X\text{-O-}$ ， R^X 的定义同术语“烷基”。烷氧基包括但不限于：甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基等。

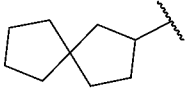
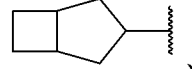
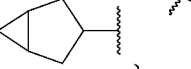
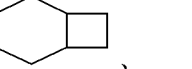
术语“烯基”是指具有指定碳原子数（例如， $\text{C}_2\sim\text{C}_6$ ）的、直链或支链的、不饱和的一价烃基，其具有一个或多个（例如，1个、2个或3个）碳-碳 sp^2 双键。烯基包括但不限于：乙烯基、、 等。

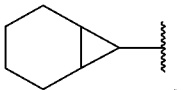
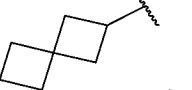
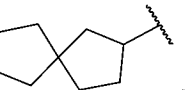
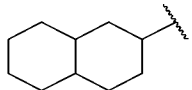
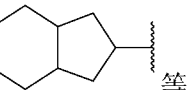
术语“炔基”是指具有指定碳原子数（例如， $\text{C}_2\sim\text{C}_6$ ）的、直链或支链的、不饱和的一价烃基，其具有一个或多个（例如，1个、2个或3个）碳-碳 sp^3 三键。炔基包括但不限于：乙炔基、、 等。

如本发明中未做特别说明，术语“环烷基”是指具有指定碳原子数（例如， $\text{C}_3\sim\text{C}_{10}$ ）的、环状的、饱和的一价烃基，其为单环或多环（例如，2个或3个，桥环，螺环，并环），单环之间共用两个以

上碳原子。单环包括但不限于：、、、 等。桥环环烷基包括但不

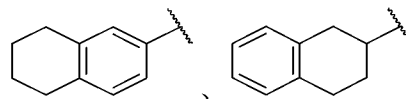
限于：、、 等。螺环环烷基包括但不限于：、、

 等。并环环烷基包括但不限于：、、、

、、、、 等。

如本发明中未做特别说明，术语“芳基”是指具有指定碳原子数（例如， $\text{C}_6\sim\text{C}_{10}$ ）的、环状的、不饱和的一价烃基，其为单环或多环（例如，2个或3个），为多环时，单环之间共用两个原子和一根键，且（至少一个环/每个环均）具有芳香性。芳基通过具有芳香性的环或不具有芳香性的环与分

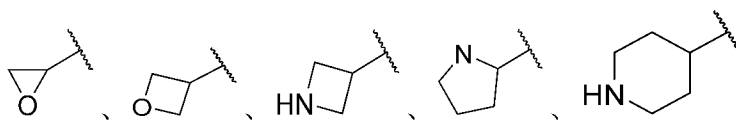
子其余部分相连。芳基包括但不限于：苯基、萘基、



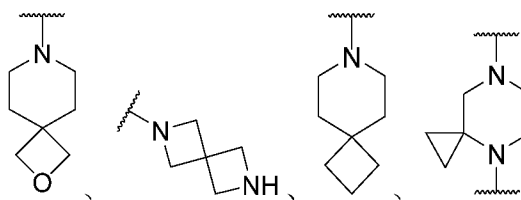
等。

如本发明中未做特别说明，术语“杂环烷基”是指具有指定环原子数（例如，3~10 元）的、指定杂原子数（例如，1 个、2 个或 3 个）的、指定杂原子种类（N、O 和 S 中的一种或多种）的单环，桥环，螺环，并环，杂环烷基可为饱和或不饱和。（单环）杂环烷基通过碳原子或杂原子与分子其余部

分相连。单环杂环烷基包括但不限于：

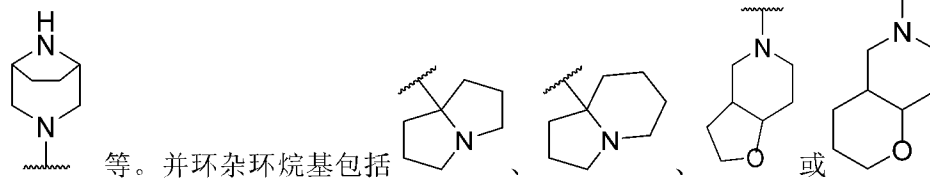


等。螺环杂环烷基包括但不限于：

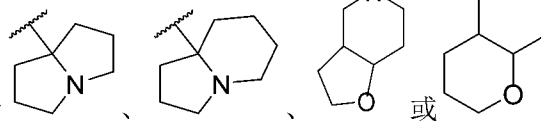


等。桥环杂环烷基包

括但不限于：

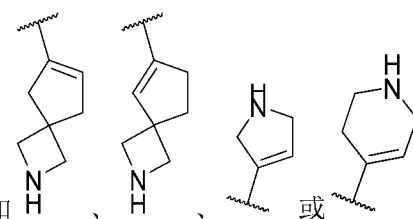


等。并环杂环烷基包括



。杂环烷

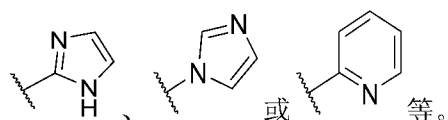
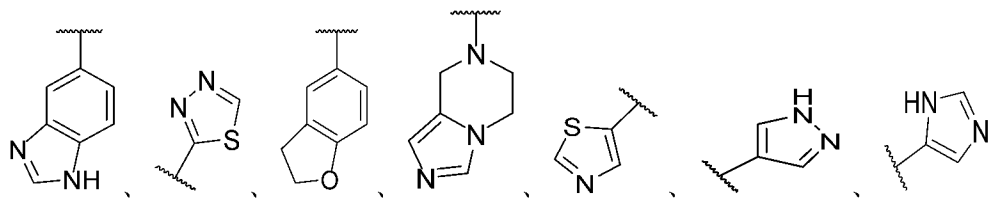
基不饱和是指杂环烷基的换上中有碳碳双键或碳碳三键，例如



。

如本发明中未做特别说明，术语“杂芳基”是指具有指定环原子数（例如，5~10 元）的、指定杂原子数（例如，1 个、2 个或 3 个）的、指定杂原子种类（N、O 和 S 中的一种或多种）的、环状的、不饱和的一价基团，其为单环或多环，单环之间共用两个原子和一根键，且至少一个环具有芳香性。杂芳基通过碳原子或杂原子与分子其余部分相连；杂芳基通过具有杂原子的环或不具有杂原子的环与分子其余部分相连；杂芳基通过具有芳香性的环或不具有芳香性的环与分子其余部分相连。杂芳

基包括但不限于：



术语“同位素化合物”是指其中的一个或多个原子的同位素丰度与其自然丰度不同的化合物。例如，化合物中的一个或多个原子被在自然界中占比较低的质量数的原子替代——化合物中的一个氢

原子被氘替代, 或 C 被 ^{13}C 替换。

在不违背本领域常识的基础上, 上述各优选条件, 可任意组合, 即得本发明各较佳实例。

本发明所用试剂和原料均市售可得。

本发明的积极进步效果在于: 本发明的化合物具有较好的 PARG 抑制活性。

具体实施方式

本发明的所有化合物可通过有机化学领域技术人员通过不同的方法合成。下文描述了制备本发明化合物的一般合成方案。这些方案是通用性的, 但并不意味着限制本领域技术人员用于制备本文公开的化合物的可能技术。制备本发明化合物的不同方法对本领域技术人员来说是显而易见的。此外, 合成中的各个步骤可以交替顺序进行, 以得到所需的一种或多种化合物。下文所述的制备和示例部分给出了通过一般方案中所述方法制备本发明化合物的示例。含手性中心实施例的化合物的制备可通过本领域技术人员掌握的技术进行。例如, 可以通过 HPLC 进行手性拆分分离外消旋产物来制备手性化合物; 或者, 可通过已知的方法制备示例化合物, 以得到手性化合物。

本文所述的化学反应和合成技术是在文中描述的试剂和对应的溶剂中进行的, 并且对应的反应产率也会受所使用的试剂和溶剂影响。此外, 应当理解, 在下文描述的合成方法的中, 所有提及的反应条件, 包括溶剂的选择、反应气氛、反应温度、实验持续时间和反应投料顺序, 都应视为该反应的操作条件标准, 这应该是本领域技术人员容易识别的。同时, 也是有机合成领域的技术人员可以理解。分子各部分上存在的官能团必须与所使用的试剂和反应本身是相兼容的。对分子各部分上存在的部分官能团与反应条件不兼容的这种限制, 必须使用替代方法, 对于本领域技术人员来说将是显而易见的。对于需要判断以调整合成步骤的顺序, 或选择一种特定的合成工艺方案, 以获得本发明所需的化合物是显而易见的。这是有机合成领域的技术人员可以理解和容易识别的。还应认识到, 在该领域中设计的任何合成路线的另一个主要考虑因素是合理的选择保护基用于保护本发明所述化合物中存在的反应性官能团容忍性。具体可以参考化学领域权威人士 Greene 等著作的(*Protective Groups in Organic Synthesis*, Third Edition, Wiley and Sons (1999))。

示例

化合物的制备和化合物制备中使用的中间体可以使用以下示例和相关程序中所示的程序进行制备。这些实施例中使用的方法和条件以及在这些实施例中制备的实际化合物并不意味着受到限制, 而是意味着阐述如何制备相关化合物。在这些示例中使用的起始原料和试剂, 当不是通过本文所述的程序制备时, 通常可以在市场上购买到, 或者在相关化学文献中报告, 或者可以通过使用化学文献中所述的程序制备。

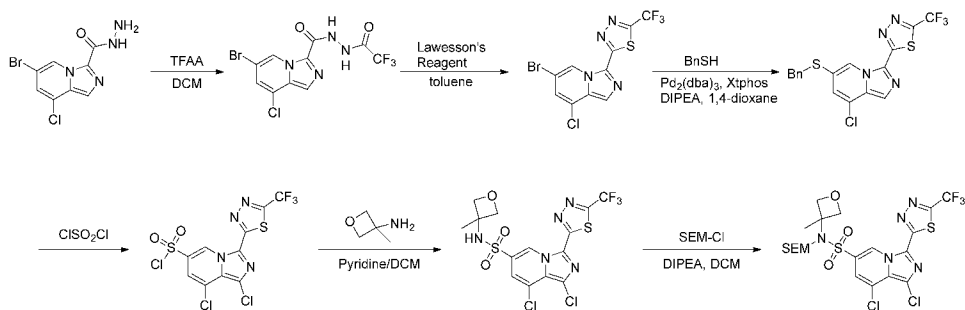
在本文给出的示例中, “干燥和浓缩”一词通常是指在有机溶剂中加入无水硫酸钠或硫酸镁干燥溶液, 然后过滤并从滤液中去溶剂(通常在减压和适合所制备化合物稳定性的温度下进行)。色谱柱法通常使用常规柱层析色谱法或快速柱层析色谱法进行柱分离提纯, 或使用中压色谱仪(Biotage Isola One)预装硅胶柱, 在指定的溶剂或溶剂混合物进行洗脱。在某些情况下, 在适当溶剂系统中使用 20 cm x 20 cm x 0.5 mm 或 20 cm x 20 cm x 1 mm 硅胶板, 通过制备性薄层色谱法快速纯化最终

产物。制备高效液相色谱（HPLC）使用尺寸适合于被分离化合物量的反相柱（Waters Sunfire C18、Waters Xbridge C18 或类似的反相柱）进行，通常使用水相中加入甲醇或乙腈浓度的梯度进行洗脱，洗脱剂中含有 0.05%或 0.1%甲酸，三氟乙酸或 10 mM 乙酸铵，洗脱速度匹配所使用的反相柱的尺寸和所制备物的分离度。

缩略语列表

缩写	全名	缩写	全名
MS	质谱	NMR	核磁共振
TLC	薄层色谱法	HPLC	高效液相色谱法
LCMS	液相色谱-质谱	DMF	N,N-二甲基甲酰胺
RuPhos Pd G3	甲磺酸(2-二环己基膦基-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯基)(2-氨基-1,1'-联苯-2-基)钌(II)	RuPhos	2-二环己基膦-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯
Pd ₂ (dba) ₃	三(二亚苄基丙酮)二钯	Xtphos	4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽
HOAc	乙酸	SEMCl	2-(三甲基硅烷基)乙氧甲基氯
DIEA	N,N-二异丙基乙胺	HATU	2-(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯
TFA	三氟乙酸	MeOH	甲醇
THF	四氢呋喃	DCM	二氯甲烷
FA	甲酸	Pyridine	吡啶
TFAA	三氟乙酸酐	Toluene	甲苯

中间体 1: 1,8-二氯-N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-N-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺



步骤 1: 6-溴-8-氯-N'-(2,2,2-三氟乙酰基)咪唑并[1,5-a]吡啶-3-磺酰肼

在氮气保护下, 向 6-溴-8-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-3-碳酰肼 (600 mg, 2.07 mmol) 的二氯甲烷 (6 mL) 溶液中加入三氟乙酸酐 (435 mg, 2.07 mmol)。反应液在室温搅拌反应 30 分钟。反应完全后, 加入水, 二氯甲烷萃取。有机相用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。残余物经柱色谱 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 0 - 15% 乙酸乙酯) 纯化得到标题化合物 (黄色固体, 600 mg, 产率 75.1%)。LC/MS (ESI) (m/z): 385 [M+H]⁺。

步骤 2: 2-(6-溴-8-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑

在氮气保护下, 向 6-溴-8-氯-N'-(2,2,2-三氟乙酰基)咪唑并[1,5-a]吡啶-3-碳酰肼 (600 mg, 1.56 mmol) 的无水甲苯 (6 mL) 溶液中加入劳森试剂 (692 mg, 1.71 mmol)。反应液在 110 °C 搅拌反应 4 小时。反应完全后, 加入碳酸氢钠, 乙酸乙酯萃取。有机相用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。残余物经柱色谱 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 0 - 20% 乙酸乙酯) 纯化得到标题化合物 (黄色固体, 500 mg, 产率 83.7%)。LC/MS (ESI) (m/z): 383 [M+H]⁺。

步骤 3: 2-(6-(苄硫基)-8-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑

在氮气保护下, 向 2-(6-溴-8-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑 (500 mg, 1.30 mmol) 和苄硫醇 (0.15 mL, 1.30 mmol) 的 1,4-二氧六环 (5 mL) 溶液中依次加入 N,N-二异丙基乙胺 (505 mg, 3.91 mmol), Xantphos (151 mg, 0.26 mmol), Pd₂(dba)₃ (119 mg, 0.13 mmol)。反应液用氮气置换三次, 在氮气保护下 80 °C 搅拌反应 3 小时。反应完全后, 加入水, 乙酸乙酯萃取。有机相用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。残余物经柱色谱 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 0 - 25% 乙酸乙酯) 纯化得到标题化合物 (黄色固体, 510 mg, 产率 91.6%)。LC/MS (ESI) (m/z): 427 [M+H]⁺。

步骤 4: 1,8-二氯-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰氯

在氮气保护下, 向 2-(6-(苄硫基)-8-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑 (7.0 g, 16.4 mmol) 的二氯甲烷 (150 mL) 溶液中缓慢滴加磺酰氯 (13.5 g, 100 mmol)。在氮气下 0 °C 搅拌反应 60 分钟。反应完全后, 缓慢加入到冰的饱和碳酸氢钠溶液中, 分层, 水相二氯甲烷萃取。合并有机相用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到标题化合物 (黄色固体, 7.0 g, 产率 97.5%)。LC/MS (ESI) (m/z): 437 [M+H]⁺。

步骤 5: 1,8-二氯-N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺

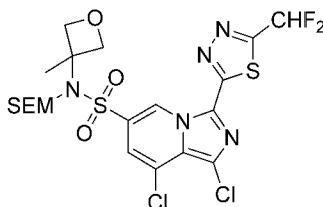
在氮气保护下, 将 1,8-二氯-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰氯 (7.0 g, 16.0 mmol) 的二氯甲烷 (100 mL) 溶液缓慢滴入 3-甲基氧杂环丁烷-3-胺 (2.8 g, 32.0 mmol) 和吡啶 (3 mL) 的二氯甲烷 (100 mL) 中。在氮气下 0 °C 搅拌反应 60 分钟。反应完全后, 缓慢加入到冰水中, 分层, 水相二氯甲烷萃取。有机相用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。残余物经柱色谱 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 0 - 45% 乙酸乙酯) 纯化得到标题化合物 (黄色固体, 4.9 g, 产率 62.7%)。LC/MS (ESI) (m/z): 488 [M+H]⁺。

步骤 6: 1,8-二氯-N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-N-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺

在冰浴下, 向 1,8-二氯-N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并

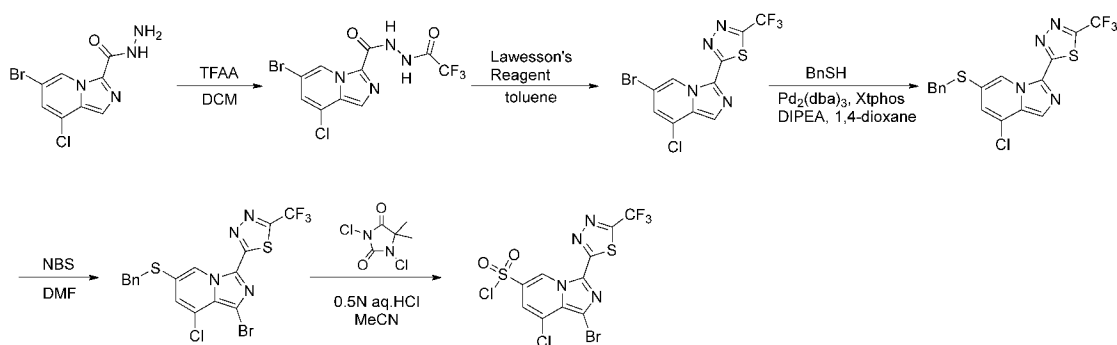
[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺 (4.9 g, 10 mmol) 和 N,N-二异丙基乙胺 (3.9 g, 30 mmol) 的二氯甲烷 (50 mL) 溶液缓慢滴加 2-(三甲基硅烷基)乙氧甲基氯 (3.4 g, 20 mmol)。室温搅拌反应 2 小时。反应完全后, 缓慢加入水中, 分层, 水相二氯甲烷萃取。合并有机相用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。残余物经柱色谱 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 0 - 25% 乙酸乙酯) 纯化得到标题化合物 (黄色固体, 5.5 g, 产率 86.8%)。LC/MS (ESI) (m/z): 618 [M+H]⁺。

中间体 2: 1,8-二氯-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)-N-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺



参照中间体 1 的合成方法, 所不同的是在步骤 1 中使用二氟乙酸酐替代三氟乙酸酐, 得到中间体 2。LC/MS (ESI) (m/z): 600 [M+H]⁺。

中间体 3: 1-溴-8-氯-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰氯



步骤 1: 6-溴-8-氯-N'-(2,2,2-三氟乙酰基)咪唑并[1,5-a]吡啶-3-碳酰肼

在氮气保护下, 向 6-溴-8-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-3-碳酰肼 (600 mg, 2.07 mmol) 的二氯甲烷 (6 mL) 溶液中加入三氟乙酸酐 (435 mg, 2.07 mmol)。反应液在室温搅拌反应 30 分钟。反应完全后, 加入水, 二氯甲烷萃取。有机相用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。残余物经柱色谱 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 0 - 15% 乙酸乙酯) 纯化得到标题化合物 (黄色固体, 600 mg, 产率 75.1%)。LC/MS (ESI) (m/z): 385 [M+H]⁺。

步骤 2: 2-(6-溴-8-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑

在氮气保护下, 向 6-溴-8-氯-N'-(2,2,2-三氟乙酰基)咪唑并[1,5-a]吡啶-3-碳酰肼 (600 mg, 1.56 mmol) 的无水甲苯 (6 mL) 溶液中加入劳森试剂 (692 mg, 1.71 mmol)。反应液在 110 °C 搅拌反应 4 小时。反应完全后, 加入碳酸氢钠, 乙酸乙酯萃取。有机相用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。残余物经柱色谱 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 0 - 20% 乙酸乙酯) 纯化得到标题化合物 (黄色固体, 500 mg, 产率 83.7%)。LC/MS (ESI) (m/z): 383 [M+H]⁺。

步骤 3: 2-(6-(苄硫基)-8-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑

在氮气保护下, 向 2-(6-溴-8-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑 (500 mg, 1.30

mmol) 和苄硫醇 (0.15 mL, 1.30 mmol) 的 1,4-二氧六环 (5 mL) 溶液中依次加入 N,N-二异丙基乙胺 (505 mg, 3.91 mmol), Xantphos (151 mg, 0.26 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (119 mg, 0.13 mmol)。反应液用氮气置换三次, 在氮气保护下 80 °C 搅拌反应 3 小时。反应完全后, 加入水, 乙酸乙酯萃取。有机相用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。残余物经柱色谱 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 0 - 25% 乙酸乙酯) 纯化得到标题化合物 (黄色固体, 510 mg, 产率 91.6%)。LC/MS (ESI) (m/z): 427 [M+H]⁺。

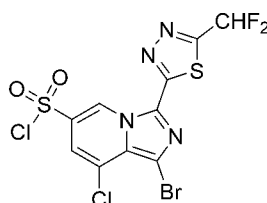
步骤 4: 2-(6-(苄硫基)-1-溴-8-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑

在 0 °C 下, 向 2-(6-(苄硫基)-8-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑 (510 mg, 1.20 mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (5 mL) 溶液中加入 NBS (213 mg, 1.20 mmol)。反应液在室温搅拌反应 30 分钟。反应完全后, 加入水, 乙酸乙酯萃取。有机相用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。残余物经柱色谱 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 0 - 25% 乙酸乙酯) 纯化得到标题化合物 (黄色固体, 550 mg, 产率 91.2%)。LC/MS (ESI) (m/z): 505 [M+H]⁺。

步骤 5: 1-溴-8-氯-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰氯

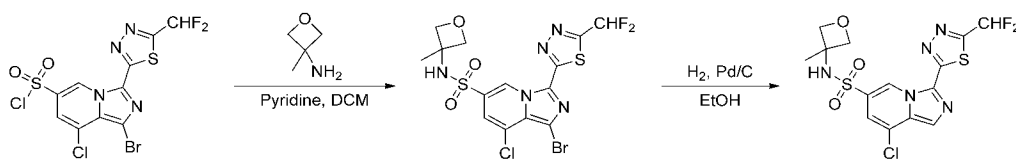
在 0 °C 下, 向 2-(6-(苄硫基)-1-溴-8-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑 (550 mg, 1.10 mmol) 的乙腈 (5 mL) 溶液中依次加入 1N 盐酸 (1.25 mL), 水 (1.25 mL) 和二氯海因 (643 mg, 3.27 mmol)。反应液在 0 度搅拌反应 10 分钟。反应完全后, 加入水, 二氯甲烷萃取。有机相用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。残余物用石油醚打浆后, 真空干燥得到标题化合物 (黄色固体, 520 mg, 产率 99.2%)。LC/MS (ESI) (m/z): 481 [M+H]⁺。

中间体 4: 1-溴-8-氯-3-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基]咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰氯



参照中间体 3 的合成方法, 所不同的是在步骤 1 中使用二氟乙酸酐替代三氟乙酸酐, 得到中间体 4。LC/MS (ESI) (m/z): 462.7 [M+H]⁺。

中间体 5: 8-氯-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺



步骤 1: 1-溴-8-氯-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺

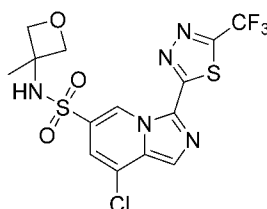
在 0 °C 下, 向 3-甲基氧杂环丁烷-3-胺 (0.017 mL, 0.388 mmol) 的吡啶 (3 mL) 溶液中滴加入 1-溴-8-氯-3-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基]咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰氯 (90 mg, 0.194 mmol) 的 DCM (2 mL)

溶液, 混合物在室温下搅拌 20 分钟。反应完全后, 加入水, 二氯甲烷萃取, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。残余物经柱色谱 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 0~50%) 分离得到标题化合物 (黄色固体, 80 mg, 产率 80.14%)。LC/MS (ESI) (m/z): 514/516 [M+H]⁺。

步骤 2: 8-氯-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺

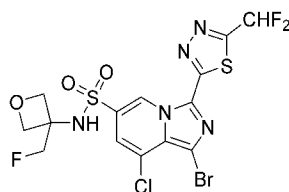
室温下, 向 1-溴-8-氯-3-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺 (70mg, 0.136mmol) 的 EtOH (10mL) 溶液添加 10% 的 Pd/C (20mg, 0.188mmol)。将混合物用氢气置换三次, 并在氢气氛围下室温搅拌 6 小时。反应完全后, 过滤浓缩至干。残余物不经纯化直接用于下一步。LC/MS (ESI) (m/z): 436 [M+H]⁺。

中间体 6: 8-氯-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺



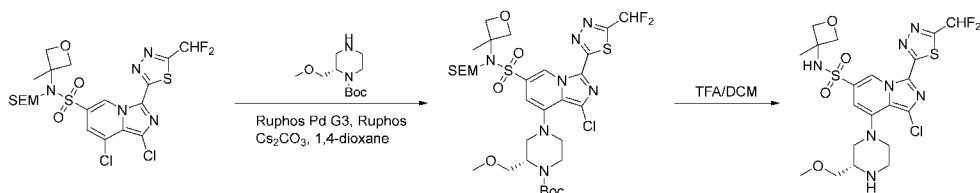
参照中间体 5 的合成方法, 所不同的是起始物料为中间体 3, 得到中间体 6。LC/MS (ESI) (m/z): 453.9 [M+H]⁺。

中间体 7: 1-溴-8-氯-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-N-(3-(氟甲基)氧杂环丁烷-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺



参照中间体 5 步骤 1 的合成方法, 所不同的是起始物料为 3-氟甲基氧杂环丁烷-3-胺, 得到中间体 7。LC/MS (ESI) (m/z): 532 [M+H]⁺。

实施例 1: (S)-1-氯-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-(3-(甲氧基甲基)哌嗪-1-基)-N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺



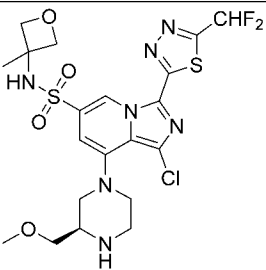
步骤 1: (S)-4-(1-氯-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-6-(N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)-N-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)氨磺酰基)咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基)-2-(甲氧基甲基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯

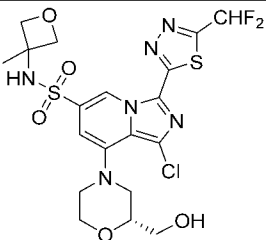
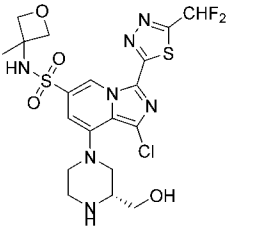
在氮气保护下, 向 1,8-二氯-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)-N-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺 (1 g, 1.67 mmol) 和 (S)-2-(甲氧基甲基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯 (576 mg, 2.50 mmol) 的 1,4-二氧六环 (20 mL) 溶液中依次加入碳酸铯 (1627 mg, 5.01 mmol), Ruphos (156 mg, 0.27 mmol) 和 Ruphos Pd G3 (139 mg, 0.17 mmol)。反应液用氮气置换三次, 在氮气氛围下 80 °C 搅拌反应 2 小时。反应完全后, 反应液中加入水, 乙酸乙酯萃取两次。合并有机相用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。残余物经柱色谱 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 0 - 30% 乙酸乙酯) 纯化得到标题化合物 (黄色固体, 720 mg, 产率 54.5%)。LC/MS (ESI) (m/z): 794 [M+H]⁺。

步骤 2: (S)-1-氯-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-(3-(甲氧基甲基)哌嗪-1-基)-N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺

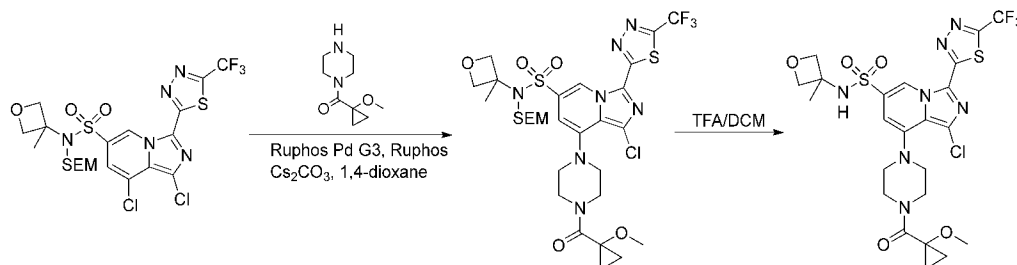
冰水浴下, 向 (S)-4-(1-氯-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-6-(N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)-N-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)氨磺酰基)咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基)-2-(甲氧基甲基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯 (720 mg, 0.91 mmol) 的二氯甲烷 (10 mL) 溶液中加入三氟乙酸 (3 mL)。反应液在室温搅拌反应 1 小时。反应完全后, 将反应液缓慢滴入冰水浴冷却的 5%碳酸氢钠水溶液中, 并用二氯甲烷萃取两次。合并有机相用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。残余物经制备 HPLC (C18, 10 - 50% 乙腈的 H₂O 溶液和 0.1% FA) 分离得到标题化合物 (黄色固体, 278 mg, 产率 54.4%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.58 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 7.68 (t, *J* = 53.1 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 4.62 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.18 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.41 - 3.39 (m, 1H), 3.38 - 3.35 (m, 4H), 3.28 (s, 3H), 3.20 - 3.11 (m, 2H), 3.06 - 2.97 (m, 2H), 2.77 - 2.68 (m, 1H), 1.49 (s, 3H)。LC/MS (ESI) (m/z): 564 [M+H]⁺。

以下实施例是参照实例 1 的制备方法, 从合适的起始原料开始, 按照类似的路线合成得到粗产品, 粗产品经过反相 HPLC 制备, 冷冻干燥后得到标题化合物。

实施例	结构及名称	分析数据
2	 (R)-1-氯-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-(3-(甲氧基甲基)哌嗪-1-基)-N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.59 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 7.69 (t, <i>J</i> = 53.1 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.63 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 4.19 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 3.43 - 3.41 (m, 1H), 3.38 - 3.35 (m, 4H), 3.29 (s, 3H), 3.21 - 3.15 (m, 2H), 3.08 - 3.01 (m, 2H), 2.78 - 2.71 (m, 1H), 1.49 (s, 3H)。LC/MS (ESI) (m/z): 564 [M+H] ⁺ 。

3	 (R)-1-氯-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-(2-(羟甲基)吗啉基)-N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 9.84 (d, <i>J</i> = 1.0 Hz, 1H), 7.33 (t, <i>J</i> = 53.5 Hz, 1H), 6.86 (d, <i>J</i> = 1.0 Hz, 1H), 4.79 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 2H), 4.32 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H), 4.08 - 3.92 (m, 3H), 3.67 - 3.62 (m, 2H), 3.52 - 3.48 (m, 1H), 3.39 (d, <i>J</i> = 11.8 Hz, 1H), 3.00 - 2.93 (m, 1H), 2.77 - 2.71 (m, 1H), 1.63 (s, 3H). LC/MS (ESI) (<i>m/z</i>): 551 [M+H] ⁺ .
4	 (R)-1-氯-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-(3-(羟甲基)哌嗪-1-基)-N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 9.89 (s, 1H), 7.34 (t, <i>J</i> = 53.5 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 4.80 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 2H), 4.33 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H), 3.82 - 3.72 (m, 2H), 3.69 - 3.62 (m, 2H), 3.60 - 3.54 (m, 2H), 3.46 - 3.42 (m, 2H), 3.13 - 3.06 (m, 1H), 2.98 - 2.92 (m, 1H), 1.65 (s, 3H). LC/MS (ESI) (<i>m/z</i>): 550 [M+H] ⁺ .

实施例 5: 1-氯-8-(4-(1-甲氧基环丙烷-1-羰基)哌嗪-1-基)-N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺



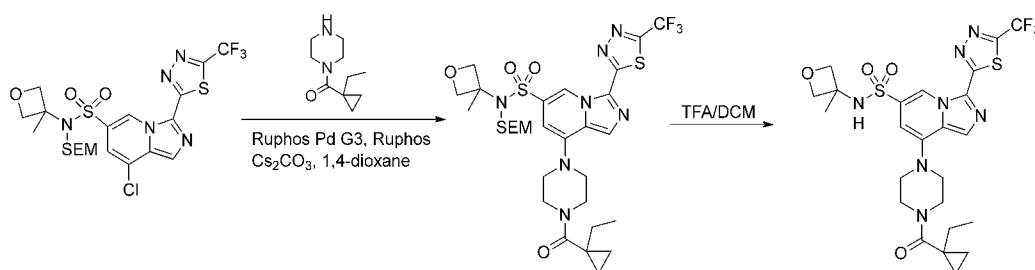
步骤 1: 1-氯-8-(4-(1-甲氧基环丙烷-1-羰基)哌嗪-1-基)-N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-N-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺

在氮气保护下, 向 1,8-二氯-N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-N-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺 (80 mg, 0.13 mmol) 的 1,4-二氧六环 (3 mL) 溶液中依次加入(1-甲氧基环丙基)(哌嗪-1-基)甲酮 (48 mg, 0.26 mmol), Ruphos (10 mg, 0.02 mmol), Ruphos Pd G3 (14 mg, 0.02 mmol)和碳酸铯 (127 mg, 0.36 mmol)。反应液在氮气保护下 80 °C 搅拌反应 3 小时。反应完毕, 将反应液用乙酸乙酯稀释, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩。残余物经柱色谱 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 0 - 100% 乙酸乙酯) 分离得到标题化合物 (黄色固体, 30 mg, 产率 30.2%)。LC/MS (ESI) (*m/z*): 766 [M+H]⁺。

步骤 2: 1-氯-8-(4-(1-甲氧基环丙烷-1-羰基)哌嗪-1-基)-N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)-3-(5-(三氟甲

基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺

在 0 °C 下, 向 1-氯-8-(4-(1-甲氧基环丙烷-1-羰基)哌嗪-1-基)-N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-N((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺 (30 mg, 0.04 mmol) 的二氯甲烷 (2 mL) 溶液中加入三氟乙酸 (0.7 mL)。反应液室温下搅拌 1 小时。反应完毕, 将反应液减压浓缩。残留物经制备 HPLC (C18, 30 - 95% 乙腈的 H₂O 溶液和 0.1% TFA) 纯化得到标题化合物 (黄色固体, 13.7 mg, 产率 55.0%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.59 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 4.64 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 4.19 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 4.13 - 3.63 (m, 4H), 3.27 (s, 3H), 3.16 (s, 4H), 1.50 (s, 3H), 1.06 - 1.01 (m, 2H), 0.95 - 0.90 (m, 2H)。LC/MS (ESI) (*m/z*): 636 [M+H]⁺。

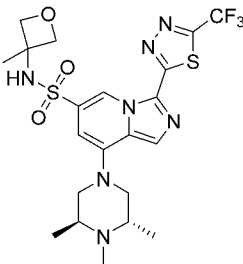
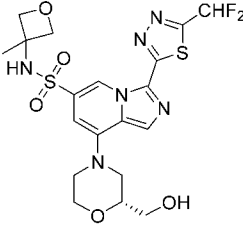
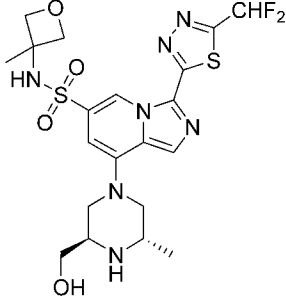
实施例 6: 8-(4-(1-乙基环丙烷-1-羰基)哌嗪-1-基)-N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺**步骤 1: 8-(4-(1-乙基环丙烷-1-羰基)哌嗪-1-基)-N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-N((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺**

在氮气保护下, 向 8-氯-N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-N-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺 (40 mg, 0.068 mmol) 的 1,4-二氧六环 (3 mL) 溶液中依次加入(1-乙基环丙基)(哌嗪-1-基)甲酮 (18 mg, 0.11 mmol), Ruphos (1 mg, 0.01 mmol), Ruphos Pd G3 (6 mg, 0.005 mmol) 和碳酸铯 (45 mg, 0.14 mmol)。反应液在氮气保护下 80 °C 搅拌反应 3 小时。反应完毕, 将反应液用乙酸乙酯稀释, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩。残余物经柱色谱 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 0 - 80% 乙酸乙酯) 分离得到标题化合物 (黄色固体, 30 mg, 产率 60%)。LC/MS (ESI) (*m/z*): 730 [M+H]⁺。

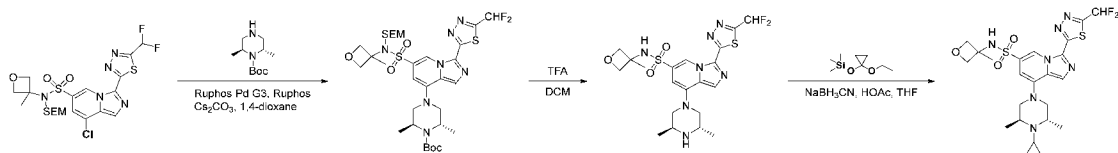
步骤 2: 8-(4-(1-乙基环丙烷-1-羰基)哌嗪-1-基)-N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺

在 0 °C 下, 向 8-(4-(1-乙基环丙烷-1-羰基)哌嗪-1-基)-N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-N((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺 (30 mg, 0.04 mmol) 的二氯甲烷 (2 mL) 溶液中加入三氟乙酸 (1 mL)。反应液室温下搅拌 1 小时。反应完毕, 将反应液减压浓缩。残留物经制备 HPLC (C18, 10 - 50% 乙腈的 H₂O 溶液和 0.1% FA) 纯化得到标题化合物 (黄色固体, 6 mg, 产率 24%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.58 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 4.64 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 4.19 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.87 - 3.76 (m, 4H), 3.33 - 3.32 (m, 4H), 2.08 - 1.96 (m, 2H), 1.57 - 1.52 (m, 2H), 1.50 (s, 3H), 0.91 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H), 0.84 - 0.82 (m, 2H)。LC/MS (ESI) (*m/z*): 600 [M+H]⁺。

以下实施例是参照实例 6 的制备方法，从合适的起始原料开始，按照类似的路线合成得到粗产品，粗产品经过反相 HPLC 制备，冷冻干燥后得到标题化合物。

实施例	结构及名称	分析数据
7	 N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-((3S,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.53 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.66 - 4.61 (m, 2H), 4.20 - 4.17 (m, 2H), 3.30 - 3.29 (m, 1H), 3.27 - 3.26 (m, 1H), 3.15 - 3.09 (m, 2H), 3.01 - 2.95 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.49 (s, 3H), 1.12 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 6H). LC/MS (ESI) (<i>m/z</i>): 546 [M+H] ⁺ .
8	 (R)-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-(2-(羟甲基)吗啉基)-N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 9.83 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.33 (t, <i>J</i> = 53.5 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 4.80 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 2H), 4.31 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 2H), 4.09 (d, <i>J</i> = 11.6 Hz, 1H), 3.98 - 3.83 (m, 2H), 3.72 - 3.62 (m, 4H), 3.07 - 3.02 (m, 1H), 2.90 - 2.84 (m, 1H), 1.64 (s, 3H). LC/MS (ESI) (<i>m/z</i>): 517 [M+H] ⁺ .
9	 3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-((3R,5S)-3-(羟甲基)-5-甲基哌嗪-1-基)-N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 9.82 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.33 (t, <i>J</i> = 53.5 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 4.79 (d, <i>J</i> = 5.4 Hz, 3H), 4.32 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 4.04 - 3.92 (m, 2H), 3.82 - 3.50 (m, 4H), 3.44 (d, <i>J</i> = 10.5 Hz, 1H), 3.28 - 3.20 (m, 1H), 1.64 (s, 3H), 1.49 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 3H). LC/MS (ESI) (<i>m/z</i>): 530 [M+H] ⁺ .

实施例 10: 8-((3S,5S)-4-环丙基-3,5-二甲基哌嗪-1-基)-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺



步骤 1: (2S,6S)-4-(3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-6-(N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)-N-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)氨基磺酰基)咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基)-2,6-二甲基哌嗪-1-羧酸叔丁酯

在氮气保护下，向 8-氯-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)-N-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺 (100 mg, 0.18 mmol) 和 (2S,6S)-2,6-二甲基哌嗪-1-羧酸叔丁酯 (56.8 mg, 0.27 mmol) 的 1,4-二氧六环 (2 mL) 溶液中依次加入碳酸铯 (172.7 mg, 0.53 mmol), Ruphos (16.5 mg, 0.035 mmol) 和 Ruphos Pd G₃ (29.6 mg, 0.035 mmol)。反应混合物用氮气置换三次，在氮气保护下 80 °C 搅拌反应 2 小时。反应完全后，将反应液用乙酸乙酯稀释，依次用水和饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，减压浓缩。残余物经柱色谱 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 0 - 35% 乙酸乙酯) 纯化得到标题化合物 (黄色固体, 120 mg, 产率 91.4%)。LC/MS (ESI) (m/z): 744 [M+H]⁺。

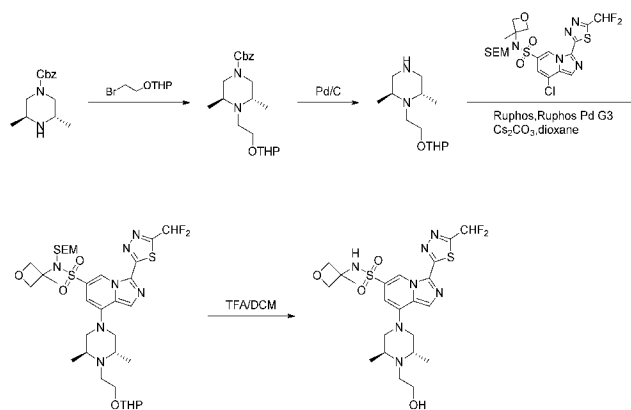
步骤 2: 3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-((3S,5S)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)-N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺

向反应瓶中加入 (2S,6S)-4-(3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-6-(N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)-N-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)氨基磺酰基)咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基)-2,6-二甲基哌嗪-1-羧酸叔丁酯 (120 mg, 0.16 mmol)，二氯甲烷 (2 mL)，三氟乙酸 (0.6 mL)。反应液在室温下搅拌反应 30 分钟。反应完全后，用碳酸氢钠调碱性，二氯甲烷萃取，饱和食盐水洗，干燥，浓缩得到标题化合物 (黄色固体, 70 mg, 产率 84.5%)。LC/MS (ESI) (m/z): 514 [M+H]⁺。

步骤 3: 8-((3S,5S)-4-环丙基-3,5-二甲基哌嗪-1-基)-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺

在室温下，向 3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-((3S, 5S)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)-N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺 (70 mg, 0.14 mmol) 和 (1-乙氧基环丙氧基)三甲基硅烷 (47.5 mg, 0.27 mmol) 的四氢呋喃 (1 mL) 溶液中加入 氰基硼氢化钠 (7.8 mg, 0.20 mmol) 和 醋酸 (76.3 mg, 0.41 mmol)。反应液在氮气保护下 60 °C 搅拌反应 4 小时。反应完全后，将反应液用乙酸乙酯稀释，依次用水和饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，减压浓缩。残余物经制备 HPLC (C18, 10 - 50% 乙腈的 H₂O 溶液和 0.1% FA) 分离得到标题化合物 (黄色固体, 1.54 mg, 产率 2.0%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.86 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.00 (t, J = 53.6 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.82 - 4.80 (m, 2H), 4.42 - 4.39 (m, 2H), 3.43 - 3.22 (m, 7H), 1.72 (s, 3H), 1.39 (s, 6H), 0.88 - 0.79 (m, 4H)。LC/MS (ESI) (m/z): 554 [M+H]⁺。

实施例 11: 3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-((3S,5S)-4-(2-羟乙基)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)-N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺



步骤 1: 苄基(3S,5S)-3,5-二甲基-4-(2-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)乙基)哌嗪-1-羧酸酯

在氮气保护下, 向(3S,5S)-3,5-二甲基哌嗪-1-羧酸苄酯 (300 mg, 1.20 mmol) 的 DMF (5 mL) 溶液中依次加入碳酸钾 (331 mg, 2.40 mmol), 2-(2-溴乙氧基)四氢-2H-吡喃 (446 mg, 1.8 mmol)。反应液用氮气置换三次, 在氮气保护下 80 °C 搅拌反应 3 小时。反应完全后, 将反应液冷却至室温, 乙酸乙酯稀释, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。残余物经柱色谱 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 0 - 45% 乙酸乙酯) 纯化得到标题化合物 (白色固体, 210 mg, 产率 46%)。LC/MS (ESI) m/z : 377 $[M+H]^+$ 。

步骤 2: (2S,6S)-2,6-二甲基-1-(2-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)乙基)哌嗪

在室温下, 向苄基(3S,5S)-3,5-二甲基-4-(2-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)乙基)哌嗪-1-羧酸酯 (210 mg, 0.55 mmol) 的乙酸乙酯 (20 mL) 加入质量分数为 10% 的钯碳 (80 mg)。反应混合物用氢气置换三次, 在 1 个大气压氢气下室温搅拌反应 3 小时。反应完全后, 反应液过滤, 滤液减压浓缩得到标题化合物 (无色油状, 120 mg, 产率 88%)。LC/MS (ESI) (m/z): 243 $[M+H]^+$ 。

步骤 3: 3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-((3S,5S)-3,5-二甲基-4-(2-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)乙基)哌嗪-1-基)-N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)-N((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺

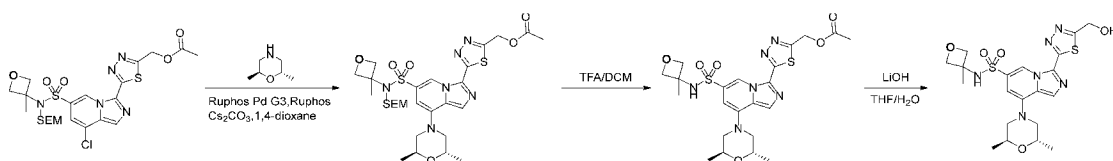
在氮气保护下, 向 8-氯-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)-N((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺 (30 mg, 0.05 mmol) 的二氧六环 (2 mL) 溶液中依次加入(2S,6S)-2,6-二甲基-1-(2-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)乙基)哌嗪 (331 mg, 0.08 mmol), 碳酸铯 (45 mg, 0.18 mmol), Ruphos (5 mg, 0.01 mmol) 和 Ruphos Pd G₃ (5 mg, 0.006 mmol) 反应液用氮气置换三次, 在氮气保护下 80 °C 搅拌反应 3 小时。反应完全后, 将反应液冷却至室温, 乙酸乙酯稀释, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。残余物经柱色谱 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 0 - 45% 乙酸乙酯) 纯化得到标题化合物 (黄色固体, 30 mg, 产率 69%)。LC/MS (ESI) m/z : 772 $[M+H]^+$ 。

步骤 4: 3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-((3S,5S)-4-(2-羟乙基)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)-N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺

在 0 °C 下, 向 3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-((3S,5S)-3,5-二甲基-4-(2-((四氢-2H-吡喃-2-基)氧基)乙基)哌嗪-1-基)-N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)-N((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺 (30 mg, 0.03 mmol) 的二氯甲烷 (2 mL) 溶液中加入三氟乙酸 (0.5 mL)。混合物在室温下搅拌反应 30 分钟。将混合物减压浓缩, 残余物经制备 HPLC 纯化得到标题化合物 (黄色固体, 2.43 mg,

产率 5%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9.89 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.34 (t, *J* = 53.5 Hz, 1H), 6.84 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 4.82 – 4.77 (m, 4H), 4.35 – 4.31 (m, 2H), 4.23 – 4.05 (m, 2H), 3.98 – 3.92 (m, 2H), 3.86 – 3.73 (m, 2H), 3.67 – 3.61 (m, 1H), 3.54 – 3.46 (m, 1H), 1.65 (s, 3H), 1.64 – 1.53 (m, 6H). LC/MS (ESI) (*m/z*): 558 [M+H]⁺.

实施例 12: 8-((2*S*,6*S*)-2,6-二甲基吗啉基)-3-(5-(羟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-磺酰胺



步骤 1: (5-(8-((2*S*,6*S*)-2,6-二甲基吗啉基)-6-(N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)-N-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)氨磺酰基)咪唑并[1,5-*a*]吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)乙酸甲酯

在氮气保护下, 向(5-(8-氯-6-(N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)-N-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)氨磺酰基)咪唑并[1,5-*a*]吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)乙酸甲酯 (35 mg, 0.06 mmol) 和 2*S*,6*S*-二甲基吗啉 (9 mg, 0.07 mmol) 的 1,4-二氧六环 (2 mL) 溶液中依次加入碳酸铯 (45 mg, 0.18 mmol), Ruphos (5 mg, 0.01 mmol) 和 Ruphos Pd G₃ (5 mg, 0.006 mmol)。反应液用氮气置换三次, 在氮气保护下 80 °C 搅拌反应 5 小时。反应完全后, 将反应液冷却至室温, 乙酸乙酯稀释, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。残余物经柱色谱 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 0 - 45% 乙酸乙酯) 纯化得到标题化合物 (白色固体, 30 mg, 产率 74%)。LC/MS (ESI) (*m/z*): 667 [M+H]⁺.

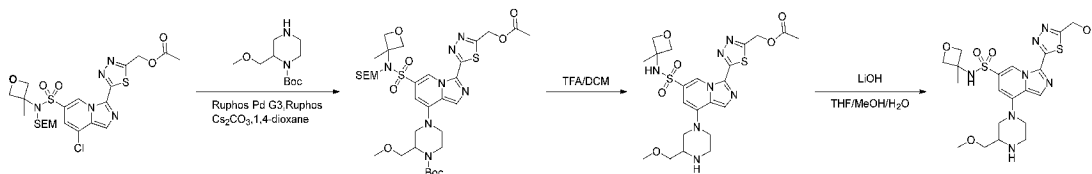
步骤 2: (5-(8-((2*S*,6*S*)-2,6-二甲基吗啉基)-6-(N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)氨磺酰基)咪唑并[1,5-*a*]吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)乙酸甲酯

在 0 °C 下, 向(5-(8-((2*S*,6*S*)-2,6-二甲基吗啉基)-6-(N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)-N-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)氨磺酰基)咪唑并[1,5-*a*]吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)乙酸甲酯 (13 mg, 0.01 mmol) 的二氯甲烷 (3 mL) 溶液中依次加入三氟乙酸 (1 mL)。反应液在 0 °C 搅拌反应 1 小时。反应完全后, 加入水, 二氯甲烷萃取。有机相用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。残余物经柱色谱 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 0 - 80% 乙酸乙酯) 纯化得到标题化合物 (白色固体, 10 mg, 产率 95%)。LC/MS (ESI) (*m/z*): 537 [M+H]⁺.

步骤 3: 8-((2*S*,6*S*)-2,6-二甲基吗啉基)-3-(5-(羟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-磺酰胺

在 0 °C 下, 向(5-(8-((2*S*,6*S*)-2,6-二甲基吗啉基)-6-(N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)氨磺酰基)咪唑并[1,5-*a*]吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)乙酸甲酯 (10 mg, 0.018 mmol) 的甲醇 (1 mL) 溶液中加入四氢呋喃 (1 mL), 水 (1 mL) 和氢氧化锂 (1 mg, 0.03 mmol)。混合物在室温下搅拌反应 60 分钟。将混合物减压浓缩, 残余物经制备 HPLC 纯化得到标题化合物 (白色固体, 0.41 mg, 产率 5%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9.82 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.18 – 5.16 (m, 2H), 4.32 – 4.28 (m, 4H), 3.49 – 3.47 (m, 4H), 3.13 – 3.12 (m, 2H), 1.63 (s, 3H), 1.41 – 1.39 (m, 6H). LC/MS (ESI) (*m/z*): 495 [M+H]⁺.

实施例 13: 3-(5-(羟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-(3-(甲氧基甲基)哌嗪-1-基)-N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺



步骤 1: (5-(8-(2-(甲氧基甲基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯基)-6-(N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)-N-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)氨磺酰基)咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)乙酸甲酯

在氮气保护下, 向(5-(8-氯-6-(N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)-N-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)氨磺酰基)咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)乙酸甲酯 (35 mg, 0.06 mmol) 和 2-(甲氧基甲基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯 (16 mg, 0.07 mmol) 的 1,4-二氧六环 (2 mL) 溶液中依次加入碳酸铯 (45 mg, 0.18 mmol), Ruphos (5 mg, 0.01 mmol) 和 Ruphos Pd G₃ (5 mg, 0.006 mmol)。反应液用氮气置换三次, 在氮气保护下 80 °C 搅拌反应 2 小时。反应完全后, 将反应液冷却至室温, 乙酸乙酯稀释, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。残余物经柱色谱 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 0 - 45% 乙酸乙酯) 纯化得到标题化合物 (白色固体, 30 mg, 产率 64%)。LC/MS (ESI) m/z: 782 [M+H]⁺。

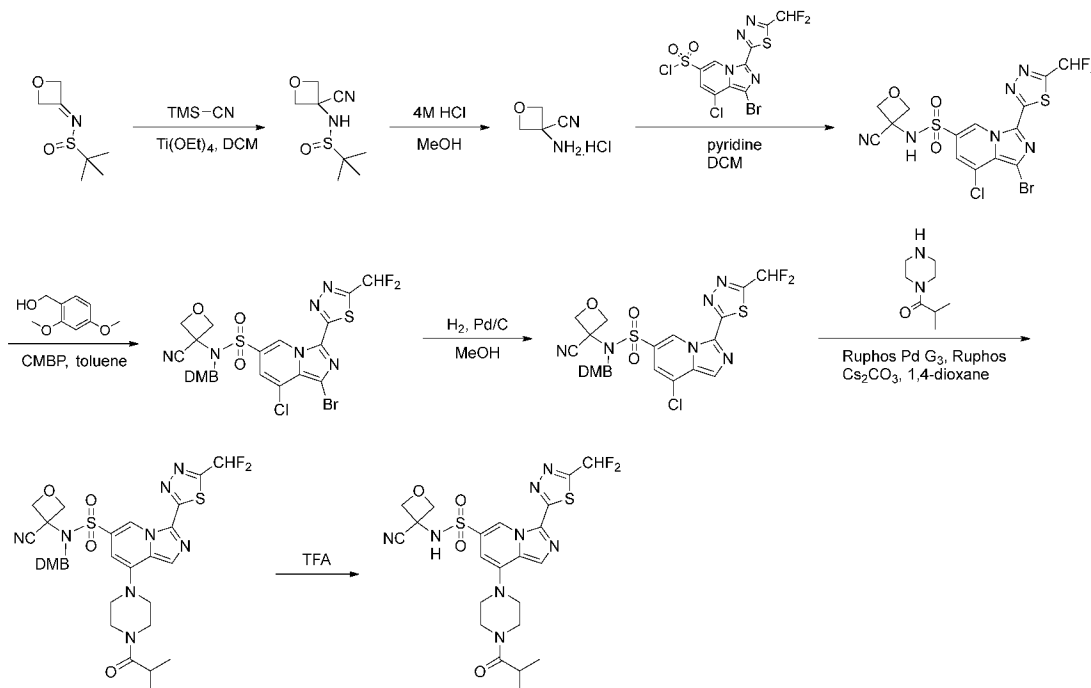
步骤 2: (5-(8-(3-(甲氧基甲基)哌嗪-1-基)-6-(N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)氨磺酰基)咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)乙酸甲酯

在 0 °C 下, 向(5-(8-(2-(甲氧基甲基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯基)-6-(N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)-N-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)氨磺酰基)咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)乙酸甲酯 (30 mg, 0.03 mmol) 的二氯甲烷 (3 mL) 溶液中依次加入三氟乙酸 (1 mL)。反应液在 0 °C 搅拌反应 1 小时。反应完全后, 加入水, 二氯甲烷萃取。有机相用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。残余物经柱色谱 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 0 - 80% 乙酸乙酯) 纯化得到标题化合物 (白色固体, 20 mg, 产率 95%)。LC/MS (ESI) (m/z): 552 [M+H]⁺。

步骤 3: 3-(5-(羟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-(3-(甲氧基甲基)哌嗪-1-基)-N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺

在 0 °C 下, 向(5-(8-(3-(甲氧基甲基)哌嗪-1-基)-6-(N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)氨磺酰基)咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)乙酸甲酯 (20 mg, 0.03 mmol) 的甲醇 (1 mL) 溶液中加入四氢呋喃 (1 mL), 水 (1 mL), 氢氧化锂 (2 mg, 0.09 mmol)。混合物在室温下搅拌反应 60 分钟。将混合物减压浓缩, 残余物经制备 HPLC 纯化得到标题化合物 (黄色固体, 0.93 mg, 产率 5%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9.90 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 4.80 - 4.78 (m, 2H), 4.34 - 4.30 (m, 2H), 3.94 - 3.86 (m, 2H), 3.85 - 3.74 (m, 3H), 3.70 - 3.60 (m, 2H), 3.56 - 3.51 (m, 2H), 3.48 (s, 3H), 3.23 - 3.15 (m, 2H), 1.65 (s, 3H)。LC/MS (ESI) (m/z): 510 [M+H]⁺。

实施例 14: N-(3-氰基氧杂环丁烷-3-基)-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-(4-异丁酰基哌嗪-1-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺



步骤 1: N-(3-氰基氧杂环丁烷-3-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺

向 2-甲基-N-(氧杂环丁烷-3-亚基)丙烷-2-亚磺酰胺 (1 g, 5.7 mmol) 的二氯甲烷 (20 mL) 溶液中加入钛酸四乙酯 (1.3 g, 5.7 mmol)。加入完毕，反应混合液搅拌反应 10 分钟。向上述反应液中继续加入三甲基氰硅烷 (1.5 mL, 11.4 mmol)。反应液在室温下搅拌过夜。反应完毕，将反应液倒入饱和盐水中，过滤，滤液用二氯甲烷萃取三次，有机相用饱和盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤并减压浓缩。残余物经柱色谱 (洗脱剂：二氯甲烷/甲醇，梯度：0 - 4% 甲醇) 分离得到标题化合物 (黄色液体, 900 mg, 产率 78.3%)。LC/MS (ESI) (m/z): 203 [M+H]⁺。

步骤 2: 3-氨基氧杂环丁烷-3-甲腈盐酸盐

在 0 °C 下，向 N-(3-氰基氧杂环丁烷-3-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 (400 mg, 2.0 mmol) 的甲醇 (3 mL) 溶液中缓慢滴加 4M 盐酸二氧六环 (1.5 mL, 6 mmol) 溶液。反应液在 0 °C 氮气保护下搅拌反应 30 分钟。反应完毕，反应液减压浓缩得到标题化合物 (白色固体, 266 mg, 产率 100%)，无需纯化直接用于下一步。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 4.90 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 4.85 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H)。

步骤 3: 1-溴-8-氯-N-(3-氰基氧杂环丁烷-3-基)-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺胺

在 0 °C 下，向 3-氨基氧杂环丁烷-3-甲腈盐酸盐 (232 mg, 1.72 mmol) 的吡啶 (2 mL) 溶液中分批加入 1-溴-8-氯-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰氯 (400 mg, 0.86 mmol)，反应液在室温条件下搅拌 30 分钟。将反应液用 1N 盐酸酸化至 pH=5，并用乙酸乙酯稀释，有机相用饱和盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤并减压浓缩。残余物经柱色谱 (洗脱剂：石油醚/乙酸乙酯，梯度：0 - 50% 乙酸乙酯) 分离得到标题化合物 (黄色固体, 280 mg, 产率 61.8%)。LC/MS (ESI) (m/z): 525 [M+H]⁺。

步骤 4: 1-溴-8-氯-N-(3-氰基氧杂环丁烷-3-基)-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺

向 1-溴-8-氯-N-(3-氰基氧杂环丁烷-3-基)-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺胺 (100 mg, 0.19 mmol) 的甲苯 (2 mL) 溶液中加入 2,4-二甲氧基苄醇 (64 mg, 0.38 mmol) 和氰基亚甲基三正丁基膦 (138 mg, 0.57 mmol)。反应液在氮气保护下 100 °C 搅拌 6 小时。反应完毕, 反应液减压浓缩。残余物经柱色谱 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 0 - 45% 乙酸乙酯) 分离得到标题化合物 (黄色固体, 70 mg, 产率 54.5%)。LC/MS (ESI) (m/z): 675 [M+H]⁺。

步骤 5: 8-氯-N-(3-氰基氧杂环丁烷-3-基)-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺胺

在氮气保护下, 向 1-溴-8-氯-N-(3-氰基氧杂环丁烷-3-基)-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺 (70 mg, 0.10 mmol) 的乙醇 (2 mL) 溶液中加入 10% 钯碳 (35 mg), 反应液用氮气置换三次并且在氢气下室温搅拌反应 6 小时。反应完毕, 过滤, 滤液减压浓缩。残余物经柱色谱 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 0 - 45% 乙酸乙酯) 分离得到标题化合物 (黄色固体, 30 mg, 产率 61.8%)。LC/MS (ESI) (m/z): 597 [M+H]⁺。

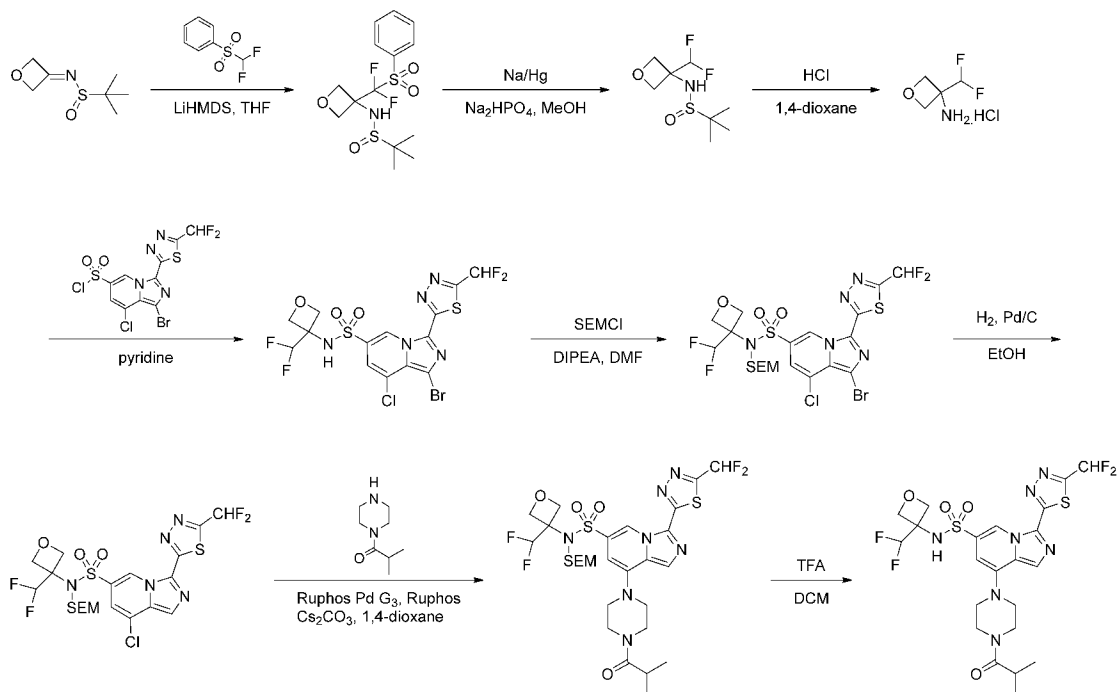
步骤 6: N-(3-氰基氧杂环丁烷-3-基)-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)-8-(4-异丁酰基哌嗪-1-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺

在室温氮气保护下, 向 8-氯-N-(3-氰基氧杂环丁烷-3-基)-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺胺 (30 mg, 0.05 mmol) 和 2-甲基-1-(哌嗪-1-基)丙-1-酮 (16 mg, 0.10 mmol) 的 1,4-二氧六环 (2 mL) 溶液中加入碳酸铯 (33 mg, 0.10 mmol), Ruphos (5 mg, 0.01 mmol) 和 Ruphos Pd G3 (4 mg, 0.005 mmol)。反应混合物在氮气保护下 90 °C 搅拌反应 3 小时。反应完全后, 冷却至室温, 加入水, 乙酸乙酯萃取, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。残余物经柱色谱 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 0 - 70% 乙酸乙酯) 纯化得到标题化合物 (黄色固体, 22 mg, 产率 61.4%)。LC/MS (ESI) m/z: 717 [M+H]⁺。

步骤 7: N-(3-氰基氧杂环丁烷-3-基)-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-(4-异丁酰基哌嗪-1-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺

在 0 °C 下, 向 N-(3-氰基氧杂环丁烷-3-基)-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-N-(2,4-二甲氧基苄基)-8-(4-异丁酰基哌嗪-1-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺 (22 mg, 0.03 mmol) 反应瓶中缓慢滴加三氟乙酸 (1 mL)。反应液在室温下搅拌 48 小时。将反应液减压浓缩, 残余物经制备 HPLC 纯化得到标题化合物 (黄色固体, 2 mg, 产率 11.5%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.64 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.86 - 7.47 (m, 1H), 6.66 (s, 1H), 4.87 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 4.77 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 3.80 - 3.69 (m, 4H), 3.40 - 3.35 (m, 4H), 2.98 - 2.90 (m, 1H), 1.04 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H)。LC/MS (ESI) (m/z): 567 [M+H]⁺。

实施例 15: 3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-N-(3-(二氟甲基)氧杂环丁烷-3-基)-8-(4-异丁酰基哌嗪-1-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺



步骤 1: N-(3-(二氟(苯磺酰基)甲基)氧杂环丁烷-3-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺

在-78 °C 氮气保护下，向 2-甲基-N-(氧杂环丁烷-3-亚丙基)丙烷-2-亚磺酰胺 (1 g, 5.7 mmol) 和 ((二氟甲基)磺酰基)苯 (1.1 g, 5.7 mmol) 的四氢呋喃 (20 mL) 溶液中缓慢滴加双三甲基硅基胺基锂 (11.4 mL, 11.4 mmol, 1M)。加入完毕，反应混合液在-78 °C 到室温搅拌反应 3 小时。反应完毕，将反应液用冰水淬灭，用乙酸乙酯萃取三次。有机相用饱和盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤并减压浓缩。残余物经柱色谱 (洗脱剂：石油醚 / 乙酸乙酯，梯度：0 - 35% 乙酸乙酯) 分离得到标题化合物 (黄色液体，1.4 g, 产率 66.8%)。LC/MS (ESI) (m/z): 368 [M+H]⁺。

步骤 2: N-(3-(二氟甲基)氧杂环丁烷-3-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺

在室温下，向 N-(3-(二氟(苯磺酰基)甲基)氧杂环丁烷-3-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 (1.4 g, 3.81 mmol) 的甲醇 (20 mL) 溶液中加入磷酸氢二钠 (5.4 g, 38 mmol) 和 20% 钠汞齐 (1.1 g, 9.5 mmol)。反应液在氮气保护下搅拌反应 2 小时。反应完毕，过滤并减压浓缩。残余物经柱色谱 (洗脱剂：石油醚 / 乙酸乙酯，梯度：0 - 40% 乙酸乙酯) 分离得到标题化合物 (黄色液体，690 mg, 产率 79.7%)。LC/MS (ESI) (m/z): 228 [M+H]⁺。

步骤 3: 3-(二氟甲基)氧杂环丁烷-3-胺盐酸盐

在 0 °C 下，向 N-(3-(二氟甲基)氧杂环丁烷-3-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 (400 mg, 1.76 mmol) 的甲醇 (3.5 mL) 溶液中缓慢滴加 4M 盐酸二氧六环 (0.8 mL, 3.2 mmol) 溶液。反应液在氮气保护下 0 °C 搅拌反应 30 分钟。反应完毕，反应液减压浓缩得到标题化合物 (白色固体，281 mg, 产率 100%)，该样品无需纯化直接用于下一步反应。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 6.60 (t, *J* = 54.2 Hz, 1H), 4.73 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 4.67 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H)。

步骤 4: 1-溴-8-氯-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-N-(3-(二氟甲基)氧杂环丁烷-3-基)咪唑并 [1,5-a]吡啶-6-磺酰胺

在 0 °C 下，向 3-(二氟甲基)氧杂环丁烷-3-胺盐酸盐 (206 mg, 1.29 mmol) 的吡啶 (5 mL) 溶液中分

批加入 1-溴-8-氯-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰氯 (300 mg, 0.65 mmol), 反应液在室温条件下搅拌反应 30 分钟。将反应液用 1N 盐酸酸化至 pH~5, 并用乙酸乙酯萃取。有机相用饱和盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩。残余物经柱色谱 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 0 - 35% 乙酸乙酯) 分离得到标题化合物 (黄色固体, 120 mg, 产率 33.7%)。LC/MS (ESI) (m/z): 550 [M+H]⁺。

步骤 5: 1-溴-8-氯-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-N-(3-(二氟甲基)氧杂环丁烷-3-基)-N-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺

在 0 °C 下, 向 1-溴-8-氯-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-N-(3-(二氟甲基)氧杂环丁烷-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺 (120 mg, 0.22 mmol) 的 DMF (2 mL) 溶液中加入 N, N-二异丙基乙胺 (84 mg, 0.64 mmol) 和 2-(三甲基硅烷基)乙氧甲基氯 (73 mg, 0.44 mmol)。反应液在氮气保护下 0 °C 搅拌反应 0.5 小时。反应完毕, 加入水, 乙酸乙酯萃取, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。残余物经柱色谱 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 0 - 25% 乙酸乙酯) 纯化得到标题化合物 (黄色固体, 100 mg, 产率 67.4%)。LC/MS (ESI) m/z: 680 [M+H]⁺。

步骤 6: 8-氯-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-N-(3-(二氟甲基)氧杂环丁烷-3-基)-N-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺

在氮气保护下, 向 1-溴-8-氯-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-N-(3-(二氟甲基)氧杂环丁烷-3-基)-N-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺 (100 mg, 0.15 mmol) 的乙醇 (10 mL) 溶液中加入 10% 钯碳 (10 mg), 反应液用氮气置换三次, 在氢气氛围下室温搅拌反应 6 小时。反应完毕, 过滤, 滤液减压浓缩。残余物经柱色谱 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 0 - 25% 乙酸乙酯) 分离得到标题化合物 (黄色固体, 70 mg, 产率 79.2%)。LC/MS (ESI) (m/z): 602 [M+H]⁺。

步骤 7: 3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-N-(3-(二氟甲基)氧杂环丁烷-3-基)-8-(4-异丁酰基哌嗪-1-基)-N-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺

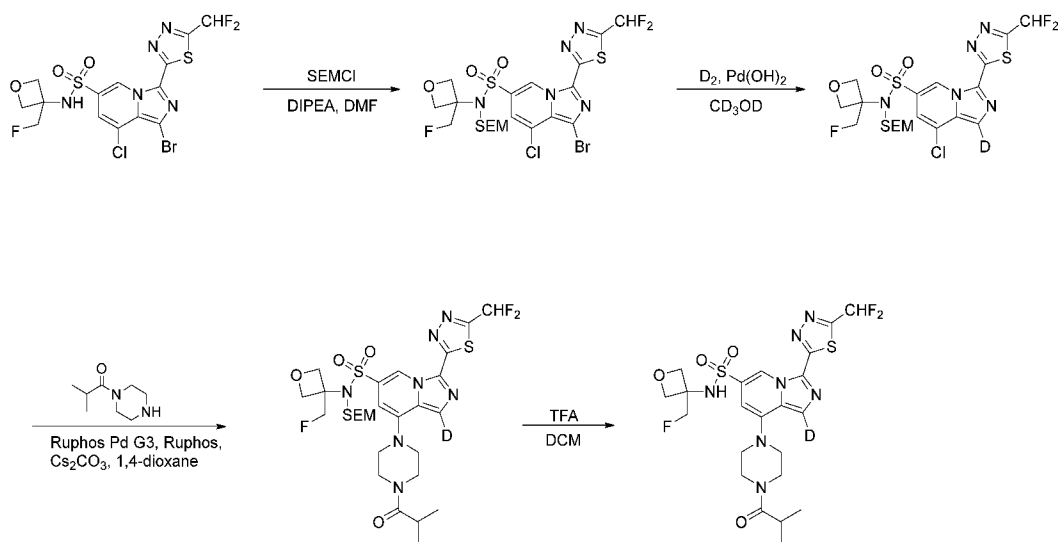
在室温氮气保护下, 向 8-氯-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-N-(3-(二氟甲基)氧杂环丁烷-3-基)-N-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺 (70 mg, 0.12 mmol) 和 2-甲基-1-(哌嗪-1-基)丙-1-酮 (36 mg, 0.23 mmol) 的 1,4-二氧六环 (2 mL) 溶液中加入碳酸铯 (76 mg, 0.23 mmol), Ruphos (11 mg, 0.02 mmol) 和 Ruphos Pd G3 (10 mg, 0.01 mmol)。反应混合物在氮气保护下 90 °C 搅拌反应 3 小时。反应完全后, 冷却至室温, 加入水, 乙酸乙酯萃取, 有机相用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。残余物经柱色谱 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 0 - 50% 乙酸乙酯) 纯化得到标题化合物 (黄色固体, 60 mg, 产率 71.5%)。LC/MS (ESI) m/z: 722 [M+H]⁺。

步骤 8: 3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-N-(3-(二氟甲基)氧杂环丁烷-3-基)-8-(4-异丁酰基哌嗪-1-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺

在 0 °C 下, 向 3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-N-(3-(二氟甲基)氧杂环丁烷-3-基)-8-(4-异丁酰基哌嗪-1-基)-N-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺 (60 mg, 0.08 mmol) 的二氯甲烷 (1 mL) 溶液中缓慢滴加三氟乙酸 (1 mL)。反应液在室温下搅拌 3 小时。反应完毕, 反应液用二氯甲烷稀释, 饱和碳酸氢钠洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。残留物经制备 HPLC 纯化得到

标题化合物 (黄色固体, 21 mg, 产率 42.7%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9.86 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.33 (t, *J* = 53.5 Hz, 1H), 6.78 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 6.23 (t, *J* = 55.6 Hz, 1H), 4.83 - 4.75 (m, 2H), 4.73 - 4.64 (m, 2H), 3.94 - 3.84 (m, 4H), 3.50 - 3.34 (m, 4H), 3.09 - 2.95 (m, 1H), 1.15 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H). LC/MS (ESI) (*m/z*): 592 [M+H]⁺.

实施例 16: 3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-N-(3-(氟甲基)氧杂环丁烷-3-基)-8-(4-异丁酰基哌嗪-1-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺-1-氘



步骤 1: 1-溴-8-氯-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-N-(3-(氟甲基)氧杂环丁烷-3-基)-N-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺

在 0 °C 下,向 1-溴-8-氯-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-N-(3-(氟甲基)氧杂环丁烷-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺 (145 mg, 0.27 mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (2 mL) 溶液中依次加入 N,N-二异丙基乙胺 (105 mg, 0.81 mmol), 2-(三甲基硅烷基)乙氧基甲基氯 (67 mg, 0.40 mmol)。反应液在室温搅拌反应 1 小时。反应完全后, 加入水, 乙酸乙酯萃取。有机相用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。残余物用石油醚打浆纯化得到标题化合物 (黄色固体, 143 mg, 产率 79.4%)。LC/MS (ESI) (*m/z*): 662 [M+H]⁺.

步骤 2: 8-氯-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-N-(3-(氟甲基)氧杂环丁烷-3-基)-N-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺-1-氘

在氮气保护下, 向 1-溴-8-氯-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-N-(3-(氟甲基)氧杂环丁烷-3-基)-N-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺 (65 mg, 0.62 mmol) 的氘代甲醇 (5 mL) 溶液中加入质量分数为 20% 的氢氧化钡碳 (10 mg)。反应混合物用氮气置换三次, 在 1 个大气压氘气下 20 °C 搅拌反应 1 小时。反应完全后, 反应液过滤, 滤液减压浓缩得到标题化合物 (黄色固体, 40 mg, 产率 69.6%)。LC/MS (ESI) (*m/z*): 585 [M+H]⁺.

步骤 3: 3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-N-(3-(氟甲基)氧杂环丁烷-3-基)-8-(4-异丁酰基哌嗪-1-基)-N-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺-1-氘

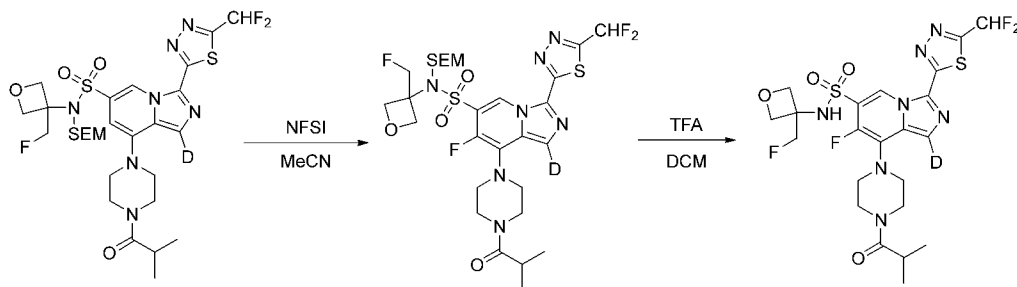
在氮气保护下, 向 8-氯-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-N-(3-(氟甲基)氧杂环丁烷-3-基)-N-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺-1-氘 (40 mg, 0.068 mmol) 和 2-甲基-1-(哌

噻-1-基)丙-1-酮 (21 mg, 0.13 mmol), 1,4-二氧六环 (2 mL) 溶液中依次加入碳酸铯 (44 mg, 0.13 mmol), Ruphos (6 mg, 0.014 mmol), Ruphos Pd G3 (11 mg, 0.014 mmol)。反应液用氮气置换三次, 在氮气下 80 °C 搅拌反应 30 分钟。反应完全后, 加入水, 乙酸乙酯萃取。有机相用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。残余物经柱色谱 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 0 - 70% 乙酸乙酯) 纯化得到标题化合物 (黄色固体, 44 mg, 产率 91.6%)。LC/MS (ESI) (m/z): 705 [M+H]⁺。

步骤 4: 3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-N-(3-(氟甲基)氧杂环丁烷-3-基)-8-(4-异丁酰基哌嗪-1-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺-1-氘

在 0 °C 下, 向 3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-N-(3-(氟甲基)氧杂环丁烷-3-基)-8-(4-异丁酰基哌嗪-1-基)-N-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺-1-氘 (15 mg, 0.02 mmol) 的二氯甲烷 (0.6 mL) 溶液中加入三氟乙酸 (0.2 mL)。反应液在 0 °C 搅拌反应 1 小时。反应完全后, 将反应液滴入冰水冷却的 5% 碳酸氢钠水溶液中, 并用二氯甲烷萃取。有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。残余物经制备 HPLC (C18, 10 - 50% 乙腈的 H₂O 溶液和 0.1% 甲酸) 分离得到标题化合物 (黄色固体, 3 mg, 产率 24.5%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9.85 (s, 1H), 7.33 (t, *J* = 53.5 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 4.82 - 4.79 (m, 2H), 4.78 (s, 1H), 4.66 (s, 1H), 4.47 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.92 - 3.86 (m, 4H), 3.44 - 3.41 (m, 2H), 3.37 - 3.34 (m, 2H), 3.07 - 2.99 (m, 1H), 1.15 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H)。LC/MS (ESI) (m/z): 575 [M+H]⁺。

实施例 17: 3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-7-氟-N-(3-(氟甲基)氧杂环丁烷-3-基)-8-(4-异丁酰基哌嗪-1-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺-1-氘



步骤 1: 3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-7-氟-N-(3-(氟甲基)氧杂环丁烷-3-基)-8-(4-异丁酰基哌嗪-1-基)-N-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺-1-氘

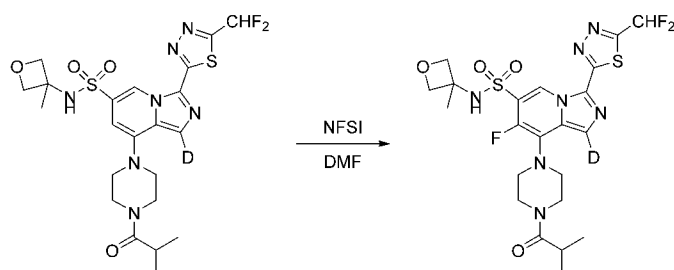
在氮气保护下, 向 3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-N-(3-(氟甲基)氧杂环丁烷-3-基)-8-(4-异丁酰基哌嗪-1-基)-N-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺-1-氘 (30 mg, 0.04 mmol) 的乙腈 (0.7 mL) 溶液中加入 N-氟代双苯磺酰胺 (16 mg, 0.05 mmol)。反应液在室温下搅拌反应 1 小时。反应完毕, 用乙酸乙酯稀释, 有机相用饱和盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩。残余物经柱色谱 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 0 - 35% 乙酸乙酯) 分离得到标题化合物 (黄色固体, 12 mg, 产率 39.0%)。LC/MS (ESI) (m/z): 605 [M+H]⁺。

步骤 2: 3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-7-氟-N-(3-(氟甲基)氧杂环丁烷-3-基)-8-(4-异丁酰基哌嗪-1-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺-1-氘

在 0 °C 下, 向 3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-7-氟-N-(3-(氟甲基)氧杂环丁烷-3-基)-8-(4-异丁

酰基哌嗪-1-基)-N-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺-1-基 (12 mg, 0.02 mmol) 的二氯甲烷 (0.6 mL) 溶液中缓慢滴加三氟乙酸 (0.2 mL)。反应液在室温下搅拌反应 0.5 小时。将反应液减压浓缩, 残留物经制备 HPLC 纯化得到标题化合物 (黄色固体, 1.1 mg, 产率 11.2%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9.89 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.33 (t, *J* = 53.5 Hz, 1H), 4.85 - 4.82 (m, 2H), 4.79 (s, 1H), 4.67 (s, 1H), 4.51 - 4.46 (m, 2H), 3.89 - 3.77 (m, 4H), 3.50 - 3.41 (m, 4H), 3.07 - 2.98 (m, 1H), 1.16 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H)。LC/MS (ESI) (*m/z*): 593 [M+H]⁺。

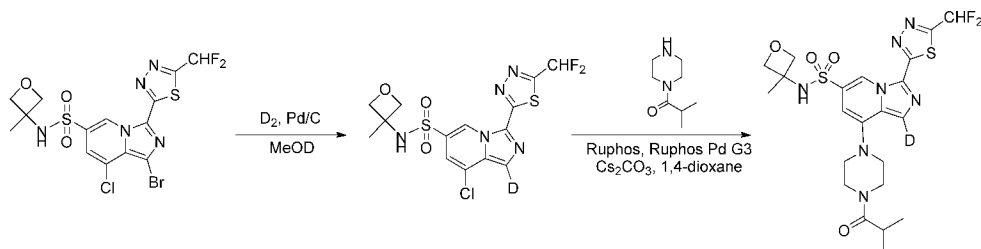
实施例 18: 3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-7-氟-8-(4-异丁酰基哌嗪-1-基)-N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺-1-基



步骤 1: 3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-7-氟-8-(4-异丁酰基哌嗪-1-基)-N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺-1-基

在室温氮气保护下, 向 3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-(4-异丁酰基哌嗪-1-基)-N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺-1-基 (5 mg, 0.009 mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (0.5 mL) 溶液中加入 N-氟代双苯磺酰胺 (5.7 mg, 0.018 mmol)。反应液在室温下搅拌反应 16 小时。反应完毕, 过滤, 滤液经制备 HPLC 纯化得到标题化合物 (黄色固体, 2 mg, 产率 38.7%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.65 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 8.97 (s, 1H), 7.81 - 7.53 (m, 1H), 4.71 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 4.23 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.74 - 3.66 (m, 4H), 3.43 - 3.39 (m, 4H), 2.97 - 2.91 (m, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.04 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H)。LC/MS (ESI) (*m/z*): 575 [M+H]⁺。

实施例 19: 3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-(4-异丁酰基哌嗪-1-基)-N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺-1-基



步骤 1: 8-氯-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺-1-基的制备

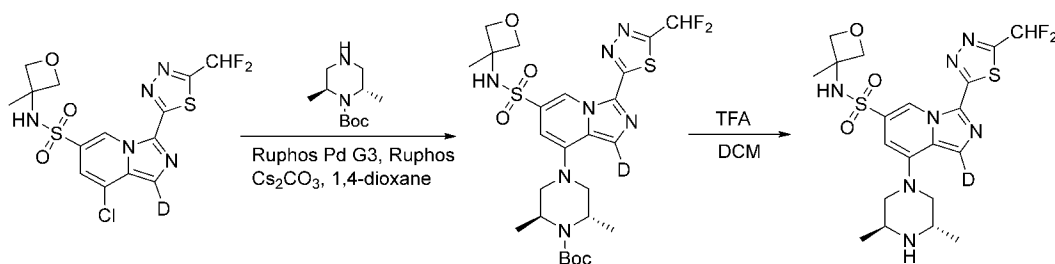
在氮气保护下, 向 1-溴-8-氯-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺 (180 mg, 0.35 mmol) 的氘代甲醇 (5 mL) 溶液中加入质量分数为 10% 的钯碳 (50 mg)。反应液用氮气置换 3 次, 在室温一个大气压氘气下搅拌反应 6 小时。反应完全后, 将反应液过滤, 滤液减压浓缩得到标题化合物 (黄色固体, 120 mg, 收率 78.55%)。LC/MS (ESI) *m/z*: 437/439

[M+H]⁺.

步骤 2: 3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-(4-异丁酰基哌嗪-1-基)-N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺-1-氘的制备

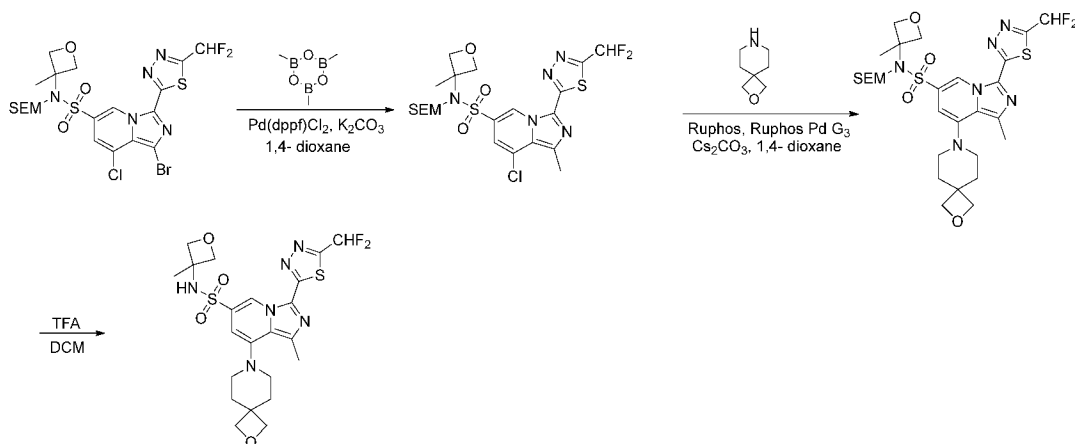
在氮气保护下, 向 8-氯-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺-1-氘 (50 mg, 0.114 mmol) 和 2-甲基-1-(哌嗪-1-基)丙烷-1-酮 (36 mg, 0.23 mmol) 的 1,4-二氧六环 (1 mL) 溶液中依次加入碳酸铯 (112 mg, 0.344 mmol), Ruphos (11 mg, 0.024 mmol) 和 Ruphos Pd G3 (10 mg, 0.012 mmol)。反应液用氮气置换三次, 在氮气保护下 80 °C 搅拌反应 3 小时。反应完全后, 将反应液降至室温, 用乙酸乙酯稀释, 依次用水和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩。残余物通过制备 HPLC 纯化得到标题化合物(黄色固体, 18.2 mg, 收率 28.7%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.61 - 9.57 (m, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.83 - 7.53 (m, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.63 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 4.18 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.84 - 3.70 (m, 4H), 3.39 - 3.34 (m, 4H), 2.99 - 2.91 (m, 1H), 1.50 (s, 3H), 1.05 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H). LC/MS (ESI) *m/z*: 557 [M+H]⁺.

实施例 20: 3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-((3*S*,5*S*)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)-N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺-1-氘



标题化合参照**实施例 19**的合成方法得到, 浅黄色固体。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.57 (s, 1H), 8.29 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.83 - 7.49 (m, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.69 - 4.58 (m, 2H), 4.22 - 4.16 (m, 2H), 3.53 - 3.43 (m, 2H), 3.36 - 3.29 (m, 2H), 3.15 - 3.06 (m, 2H), 1.50 (s, 3H), 1.37 - 1.16 (m, 6H). LC/MS (ESI) (*m/z*): 515 [M+H]⁺.

实施例 21: 3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-1-甲基-N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)-8-(2-氧杂-7-氮杂螺[3.5]壬-7-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺



步骤 1: 8-氯-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-1-甲基-N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)-N-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺

在氮气保护下, 向 1-溴-8-氯-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)-N-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺 (150 mg, 0.23 mmol) 和 2,4,6-三甲基-1,3,5,2,4,6-三甲氧基三硼烷 (0.1 ml, 0.34 mmol) 的 1, 4- 二氧六环 (2 mL) 和水 (0.5 mL) 溶液中加入 Pd(dppf)Cl₂ (9 mg, 0.02 mmol), 碳酸钾 (120 mg, 0.69 mmol)。反应液用氮气置换三次, 在氮气保护下 80°C 搅拌反应 16 小时。反应完毕, 将反应液用乙酸乙酯稀释, 用乙酸乙酯萃取三次。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩。残余物经柱色谱 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 0 - 100% 乙酸乙酯) 分离得到标题化合物 (黄色固体, 50 mg, 产率 37.3%)。LC/MS (ESI) (m/z): 580 [M+H]⁺。

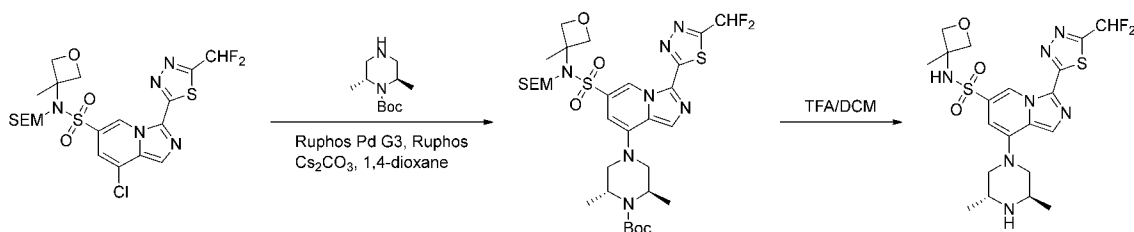
步骤 2: 3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-1-甲基-N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)-8-(2-氧杂-7-氮杂螺[3.5]壬-7-基)-N-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺

在氮气保护下, 向 8-氯-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-1-甲基-N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)-N-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺 (50 mg, 0.09 mmol) 和 2-氧杂-7-氮杂螺[3.5]壬烷 (15 mg, 0.09 mmol) 的 1,4-二氧六环 (2 mL) 溶液中加入 Ruphos (4 mg, 0.01 mmol), Ruphos Pd G₃ (4 mg, 0.01 mmol), 碳酸铯 (75 mg, 0.27 mmol)。反应液在氮气保护下 80°C 下搅拌反应 3 小时。反应完毕, 将反应液用乙酸乙酯稀释, 以及用水和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩。残余物经柱色谱 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 0 - 100% 乙酸乙酯) 分离得到标题化合物 (黄色固体, 20 mg, 产率 33%)。LC/MS (ESI) (m/z): 671 [M+H]⁺。

步骤 3: 3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-1-甲基-N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)-8-(2-氧杂-7-氮杂螺[3.5]壬-7-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺

在 0°C 下, 向 3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-1-甲基-N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)-8-(2-氧杂-7-氮杂螺[3.5]壬-7-基)-N-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺 (20 mg, 0.03 mmol) 的二氯甲烷 (1 mL) 溶液中加入三氟乙酸 (1 mL)。反应液 25°C 下搅拌反应 1 小时。反应完毕, 将反应液减压浓缩。残留物经制备 HPLC 纯化得到标题化合物 (黄色固体, 1.5 mg, 产率 9.2%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.56 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.66 (t, *J* = 53.6 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 4.62 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 4.40 (s, 4H), 4.17 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.01 - 2.97 (m, 4H), 2.70 (s, 3H), 2.10 - 1.98 (m, 4H), 1.48 (s, 3H)。LC/MS (ESI) (m/z): 541 [M+H]⁺。

实施例 22: 3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-((3R,5R)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)-N-(3-甲氧杂环丁烷-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺



步骤 1: 8-((3R,5R)-3,5-二甲基哌嗪-4-羧酸叔丁酯-1-基)-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-N-(3-

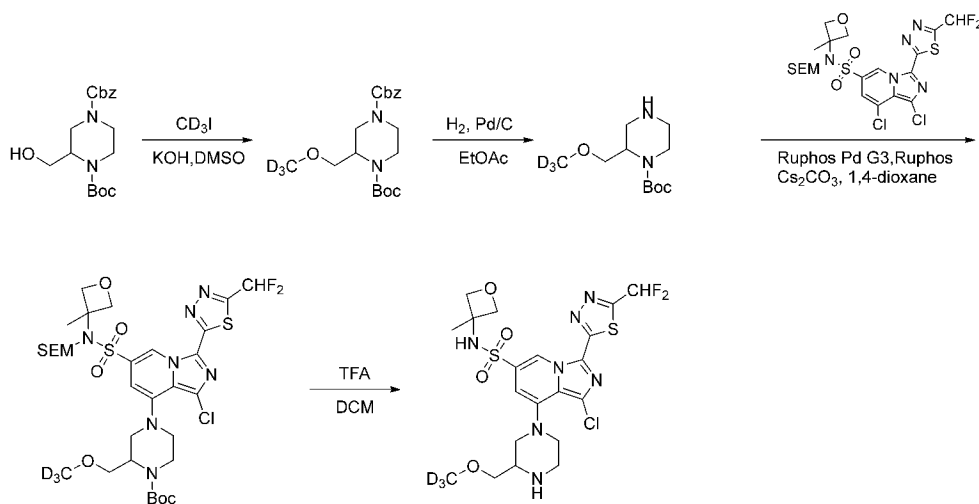
甲氧基-3-基)-N-(2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)咪唑[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺

在氮气保护下,向 8-氯-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-N-(3-甲氧基-3-基)-N-(2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)咪唑[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺 (80 mg, 0.14 mmol) 和(2R,6R)-2,6-二甲基-1-哌嗪羧酸叔丁酯 (38 mg, 0.18 mmol) 的 1,4-二氧六环 (5 mL) 溶液中依次加入碳酸铯 (136 mg, 0.42 mmol), Ruphos (13 mg, 0.02 mmol) 和 Ruphos Pd G3 (13 mg, 0.01 mmol)。反应液用氮气置换三次,在氮气保护下 80℃ 搅拌反应 5 小时。反应完全后,将反应液冷却至室温,乙酸乙酯稀释,饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,减压浓缩。残余物经柱色谱(洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯,梯度:0 - 50% 乙酸乙酯)纯化得到标题化合物(黄色固体, 100 mg, 产率 96%)。LC/MS (ESI) (m/z): 744 [M+H]⁺。

步骤 2: 3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-((3R,5R)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)-N-(3-甲氧基-3-基)咪唑[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺

在 0℃ 下,向 8-((3R,5R)-3,5-二甲基哌嗪-4-羧酸叔丁酯-1-基)-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-N-(3-甲氧基-3-基)-N-(2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)咪唑[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺 (100 mg, 0.13 mmol) 的二氯甲烷 (5 mL) 溶液中加入三氟乙酸 (2 mL), 反应液在室温条件下搅拌反应 30 分钟。将反应液用二氯甲烷稀释,饱和食盐水洗,无水硫酸钠干燥,减压浓缩。残余物经制备 HPLC 纯化得到标题化合物(黄色固体, 37 mg, 产率 54%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.62 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.68 (t, *J* = 53.1 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 4.67 – 4.61 (m, 2H), 4.22 – 4.17 (m, 2H), 3.94 – 3.85 (m, 2H), 3.53 – 3.48 (m, 2H), 3.29 – 3.24 (m, 2H), 1.51 (s, 3H), 1.47 – 1.44 (m, 3H), 1.43 – 1.41 (m, 3H)。LC/MS (ESI) (m/z): 514 [M+H]⁺。

实施例 23: 1-氯-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-(3-((甲氧基-*d*₃)甲基)哌嗪-1-基)-N-(3-甲氧基氧杂环丁烷-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺



步骤 1: 4-苄基-1-(叔丁基)-2-((甲氧基-*d*₃)甲基)哌嗪-1,4-二羧酸酯

在 0℃ 下,向 4-苄基-1-(叔丁基)-2-((甲氧基-*d*₃)甲基)哌嗪-1,4-二羧酸酯 (500 mg, 1.42 mmol) 的 DMSO (10 mL) 溶液中依次加入氢氧化钾 (159 mg, 2.84 mmol) 和氘代碘甲烷 (613 mg, 4.26 mmol)。反应液在冰浴搅拌反应 2 小时。反应完全后,加入水,二氯甲烷萃取。有机相用饱和食盐水洗,无水硫酸钠干燥,减压浓缩。残余物经柱色谱(洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯,梯度:0 - 30% 乙酸乙酯)分离得到标题化合物。

物 (白色固体, 320 mg, 产率 30%)。LC/MS (ESI) (m/z): 368 [M+H]⁺。

步骤 2: 2-((甲氧基-*d*₃)甲基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯

在氮气保护下, 向 4-苄基-1-(叔丁基)-2-((甲氧基-*d*₃)甲基)哌嗪-1,4-二羧酸酯 (320 mg, 0.87 mmol) 的乙酸乙酯 (20 mL) 溶液中加入质量分数为 10%的钯碳 (30 mg), 反应液用氮气置换三次, 在 15psi 氢气氛围下搅拌反应 2 小时。将反应液过滤, 滤液减压浓缩得到标题化合物 (无色油状物, 180 mg, 产率 88%)。LC/MS (ESI) (m/z): 234 [M+H]⁺。

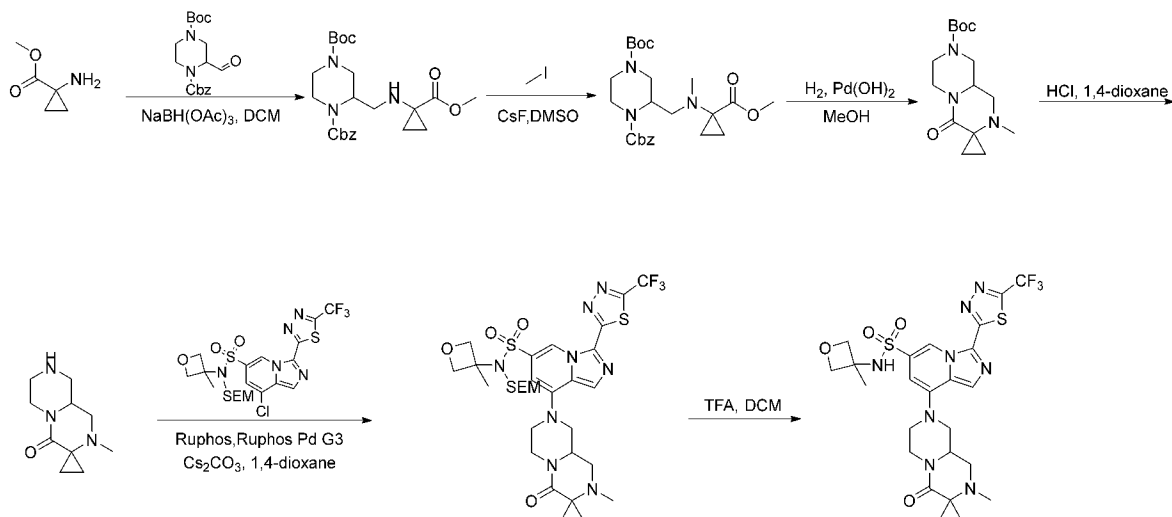
步骤 3: 4-(1-氯-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-6-(N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)-N-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)胺基磺酰基)咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基)-2-((甲氧基-*d*₃)甲基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯

在氮气保护下, 向 1,8-二氯-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)-N-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺 (60 mg, 0.10 mmol) 和 2-((甲氧基-*d*₃)甲基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯 (30 mg, 0.13 mmol) 的 1,4-二氧六环 (8 mL) 溶液中依次加入碳酸铯 (97 mg, 0.30 mmol), Ruphos (9 mg, 0.02 mmol) 和 Ruphos Pd G₃ (9 mg, 0.01 mmol)。反应液用氮气置换三次, 在氮气保护下 80°C 搅拌反应 2 小时。反应完全后, 将反应液冷却至室温, 乙酸乙酯稀释, 用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。残余物经柱色谱 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 0 - 30% 乙酸乙酯) 纯化得到标题化合物 (黄色固体, 30 mg, 产率 37%)。LC/MS (ESI) m/z: 797 [M+H]⁺。

步骤 4: 1-氯-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-(3-((甲氧基-*d*₃)甲基)哌嗪-1-基)-N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺

在 0°C 下, 向 4-(1-氯-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-6-(N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)-N-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)氨基磺酰基)咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基)-2-((甲氧基-*d*₃)甲基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯 (30 mg, 0.03 mmol) 的二氯甲烷 (8 mL) 溶液中缓慢滴加三氟乙酸 (3 mL)。混合物在室温下搅拌反应 30 分钟。将混合物减压浓缩, 残余物经制备 HPLC 纯化得到标题化合物 (黄色固体, 4.8 mg, 产率 22%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.64 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 9.25 (s, 1H), 7.70 (t, *J* = 53.1 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 4.66 - 4.61 (m, 2H), 4.21 - 4.18 (m, 2H), 3.80 - 3.71 (m, 1H), 3.68 - 3.47 (m, 6H), 3.09 - 2.95 (m, 2H), 1.50 (s, 3H)。LC/MS (ESI) (m/z): 567 [M+H]⁺。

实施例 24: 8-(2'-甲基-4'-氧代六氢-4'H,8'H-螺[环丙烷-1,3'-吡嗪并[1,2-a]吡嗪]-8'-基)-N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺



步骤 1: 4-(叔丁基)-2-(((1-(甲氧羰基)环丙基)氨基)甲基)哌嗪-1,4-二羧酸 1-苄酯

在氮气保护下,向 4-(叔丁基)-2-甲酰基哌嗪-1,4-二羧酸 1-苄酯 (400 mg, 0.89 mmol) 的二氯甲烷 (6 mL) 溶液中加入 1-氨基环丙烷-1-甲酸甲酯 (154 mg, 1.34 mmol) 和三乙酰氧基硼氢化钠 (731 mg, 3.45 mmol)。反应混合物在氮气保护下室温搅拌反应 2 小时。反应完全后,向反应液中加入氯化铵饱和和水溶液,乙酸乙酯萃取。有机相用饱和食盐水洗,无水硫酸钠干燥,减压浓缩。残余物经柱色谱 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 0 - 60% 乙酸乙酯) 纯化得到标题化合物 (黄色油状物, 340 mg, 产率 66.0%)。LC/MS (ESI) m/z : 448 $[M+H]^+$ 。

步骤 2: 4-(叔丁基)-2-(((1-(甲氧羰基)环丙基)(甲基)氨基)甲基)哌嗪-1,4-二羧酸 1-苄酯

在 0°C 下,向 4-(叔丁基)-2-(((1-(甲氧羰基)环丙基)氨基)甲基)哌嗪-1,4-二羧酸 1-苄酯 (340 mg, 0.76 mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (5 mL) 溶液中依次加入氟化铯 (346 mg, 2.28 mmol) 和碘甲烷 (162 mg, 1.14 mmol)。反应液在 80°C 下搅拌反应 16 小时。反应完全后,加入水,乙酸乙酯萃取。有机相用饱和食盐水洗,无水硫酸钠干燥,减压浓缩。残余物经柱色谱 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 0 - 30% 乙酸乙酯) 纯化得到标题化合物 (黄色油状物, 140 mg, 产率 39.9%)。LC/MS (ESI) m/z : 462 $[M+H]^+$ 。

步骤 3: 2'-甲基-4'-氧代六氢-4'H,8'H-吡[环丙烷-1,3'-吡嗪并[1,2-a]吡嗪]-8'-羧酸叔丁酯

在 0°C 下,向 4-(叔丁基)-2-(((1-(甲氧羰基)环丙基)(甲基)氨基)甲基)哌嗪-1,4-二羧酸 1-苄酯 (140 mg, 0.30 mmol) 的无水甲醇 (5 mL) 溶液中加入质量分数为 10% 的氢氧化钾 (28 mg)。反应液在室温下搅拌反应 16 小时。反应完全后,过滤,滤液减压浓缩。残余物经柱色谱 (洗脱剂: 石油醚/二氯甲烷, 梯度: 0 - 35% 二氯甲烷) 纯化得到标题化合物 (黄色固体, 70 mg, 产率 78.2%)。LC/MS (ESI) m/z : 296 $[M+H]^+$ 。

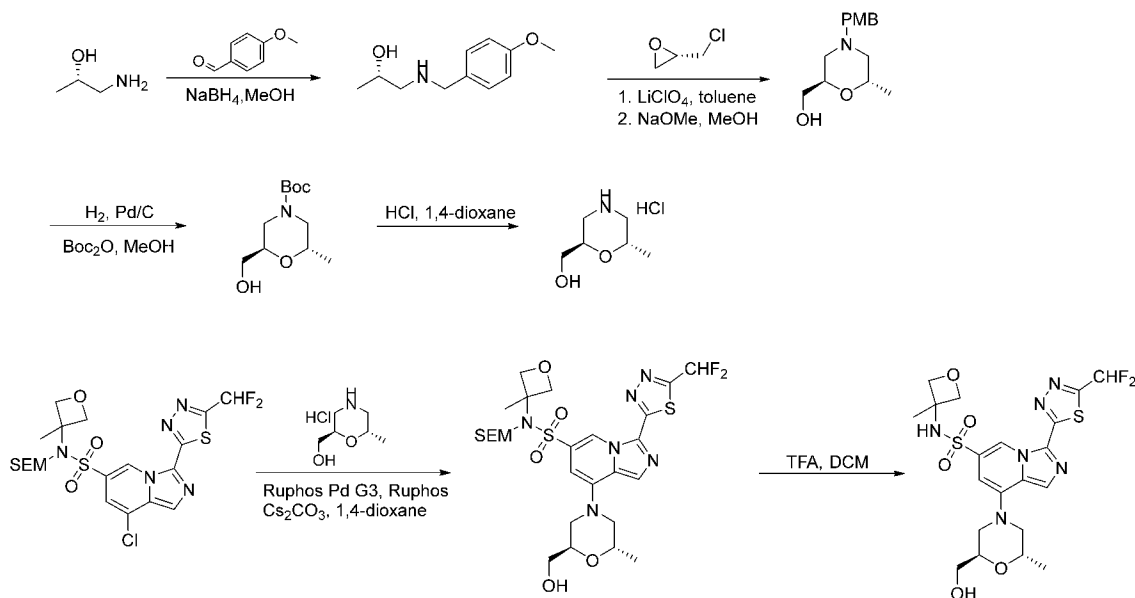
步骤 4: 2'-甲基六氢-2'H,4'H-螺[环丙烷-1,3'-吡嗪[1,2-a]吡嗪]-4'-酮

在室温下,向 2'-甲基-4'-氧代六氢-4'H,8'H-吡[环丙烷-1,3'-吡嗪并[1,2-a]吡嗪]-8'-羧酸叔丁酯 (70 mg, 0.23 mmol) 的甲醇 (2 mL) 溶液中加入盐酸的 1,4-二氧六环溶液 (1 mL)。反应混合物在氮气保护下室温搅拌反应 2 小时。反应完全后,减压浓缩,残余物加入饱和碳酸氢钠水溶液并用乙酸乙酯萃取。有机相用饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,减压浓缩得到标题化合物 (黄色油状物, 45 mg, 产率 97.2%)。LC/MS (ESI) m/z : 196 $[M+H]^+$ 。

步骤 5-6: 8-(2'-甲基-4'-氧代六氢-4'H, 8'H-螺[环丙烷-1,3'-吡嗪[1,2-a]吡嗪]-8'-基)-N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺

标题化合物参照实施例 391 步骤 3-4 的制备方法得到。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9.81 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 6.84 - 6.79 (m, 1H), 4.80 - 4.71 (m, 4H), 4.34 - 4.30 (m, 2H), 3.87 - 3.79 (m, 2H), 3.27 - 3.24 (m, 1H), 3.18 - 3.11 (m, 2H), 3.00 - 2.93 (m, 1H), 2.83 - 2.76 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 1.64 (s, 3H), 1.55 - 1.50 (m, 1H), 1.32 - 1.28 (m, 1H), 1.08 - 1.02 (m, 1H), 0.96 - 0.94 (m, 1H). LC/MS (ESI) (m/z): 613 [M+H]⁺.

实施例 25: 3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-((2R,6S)-2-(羟甲基)-6-甲基吗啉基)-N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺



步骤 1: (S)-1-((4-甲氧基苄基)氨基)丙-2-醇

在氮气保护下, 向 (S)-1-氨基丙-2-醇 (6 g, 80 mmol) 的甲醇 (60 mL) 溶液中加入对甲氧基苯甲醛 (10.3 mg, 76 mmol), 反应混合物在氮气保护下室温搅拌 1 小时, 然后在零下度下分批加入硼氢化钠 (3.0 g, 80 mmol)。反应混合物在氮气保护下室温搅拌反应 2 小时。反应完全后, 向反应液加入饱和氯化铵水溶液, 然后用乙酸乙酯萃取。有机相用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 得到标题化合物 (白色固体, 10 g, 产率 64.1%)。LC/MS (ESI) m/z: 196 [M+H]⁺.

步骤 2: ((2R,6S)-4-(4-甲氧基苄基)-6-甲基吗啉-2-基)甲醇

在氮气保护下, 向 (S)-1-((4-甲氧基苄基)氨基)丙-2-醇 (8 g, 41.03 mmol) 的甲苯 (60 mL) 溶液中加入 (S)-2-(氯甲基)环氧乙烷 (3 g, 32.61 mmol) 和高氯酸锂 (3.5 g, 32.6 mmol)。反应混合物在氮气保护下室温搅拌反应 18 小时。加入 30% 甲醇钠的甲醇溶液 (25 mL), 反应完全后, 加入氯化铵饱和水溶液, 乙酸乙酯萃取, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。残余物经柱色谱 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 0 - 60% 乙酸乙酯) 纯化得到标题化合物 (黄色油状物, 1.8 g, 产率 22.0%)。LC/MS (ESI) m/z: 252 [M+H]⁺.

步骤 3: (2R,6S)-2-(羟甲基)-6-甲基吗啉-4-羧酸叔丁酯

在 0°C 下, 向 ((2R,6S)-4-(4-甲氧基苄基)-6-甲基吗啉-2-基)甲醇 (900 mg, 3.59 mmol) 的无水甲醇 (10 mL) 溶液中加入质量分数为 10% 的钨碳 (90 mg), 质量分数为 10% 氢氧化钨碳 (90 mg) 和二碳酸二

叔丁酯 (1.17 g, 5.38 mmol)。将反应液用氮气置换三次, 在 15 psi 氢气氛围下 60 °C 下搅拌反应 16 小时。反应完全后, 过滤, 减压浓缩。残余物经柱色谱 (洗脱剂: 石油醚/二氯甲烷, 梯度: 0 - 35% 二氯甲烷) 纯化得到标题化合物 (黄色油状物, 690 mg, 产率 83.3%)。LC/MS (ESI) (m/z): 232 [M+H]⁺。

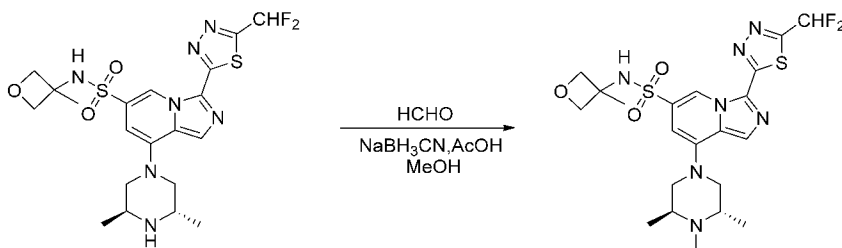
步骤 4: ((2R,6S)-6-甲基吗啉-2-基)甲醇盐酸盐

向 (2R,6S)-2-(羟甲基)-6-甲基吗啉-4-羧酸叔丁酯 (400 mg, 0.23 mmol) 的 1,4-二氧六环 (5 mL) 溶液中加入氯化氢的 1,4-二氧六环溶液 (3 mL)。反应混合物在氮气保护下室温搅拌反应 2 小时。反应完全后, 将反应液减压浓缩得到标题化合物 (黄色油状物, 350 mg, 产率 91.3%)。LC/MS (ESI) m/z: 132 [M+H]⁺。

步骤 5-6: 3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-((2R,6S)-2-(羟甲基)-6-甲基吗啉基)-N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺

标题化合物参照实施例 23 步骤 3-4 的制备方法得到。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.57 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.84 - 7.52 (m, 1H), 6.70 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 5.01 - 4.96 (m, 1H), 4.66 - 4.61 (m, 2H), 4.20 - 4.09 (m, 3H), 3.96 - 3.83 (m, 2H), 3.67 - 3.55 (m, 2H), 3.17 - 3.13 (m, 1H), 3.01 - 2.95 (m, 1H), 1.50 (s, 3H), 1.26 (d, J = 6.2 Hz, 3H)。LC/MS (ESI) (m/z): 531 [M+H]⁺。

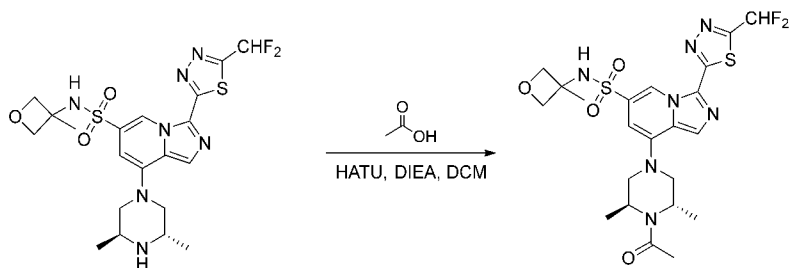
实施例 26: 3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)-8-((3S,5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺



步骤 1: 3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)-8-((3S, 5S)-3,4,5-三甲基哌嗪-1-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺

在 0°C 下, 向 3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-((3S,5S)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)-N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺 (70 mg, 0.13 mmol) 的甲醇 (2 mL) 溶液中依次加入甲醛 (8 mg, 0.26 mmol), 乙酸 (10 mg, 0.17 mmol) 和氰基硼氢化钠 (24 mg, 0.39 mmol)。加入完毕, 反应混合液在 0°C 搅拌反应 20 分钟。反应完毕, 反应液加入水, 用二氯甲烷取三次。有机相用饱和盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩。残余物经柱色谱 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 50 - 80% 乙酸乙酯) 纯化后通过制备 HPLC 进一步纯化得到标题化合物 (黄色固体, 17 mg, 产率 24%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.64 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.77 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.82 (t, J = 53.6 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 4.70 - 4.61 (m, 2H), 4.25 - 4.16 (m, 2H), 3.99 - 3.92 (m, 1H), 3.86 - 3.70 (m, 4H), 3.10 - 3.02 (m, 1H), 2.89 (s, 3H), 1.55 - 1.47 (m, 6H), 1.41 (s, 3H)。LC/MS (ESI) (m/z): 528 [M+H]⁺。

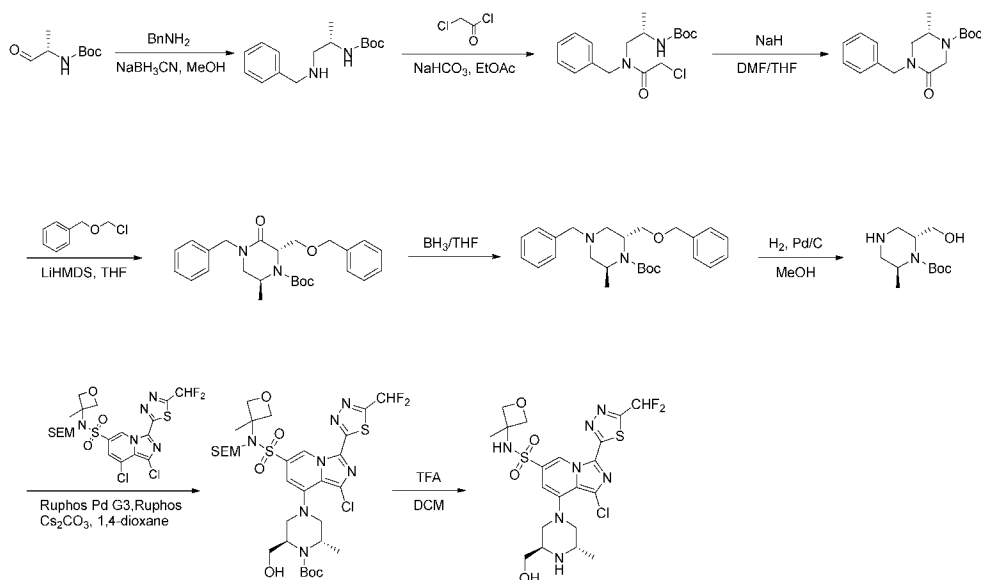
实施例 27: 8-((3S, 5S)-4-乙酰基-3,5-二甲基哌嗪-1-基)-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺



步骤 1: 8-((3S,5S)-4-乙酰基-3,5-二甲基哌嗪-1-基)-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺

在 0°C 下, 向 3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-((3S,5S)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)-N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺 (70 mg, 0.13 mmol) 的二氯甲烷 (2 mL) 溶液中依次加入 N,N-二异丙基乙胺 (50 mg, 0.39 mmol), 乙酸 (10 mg, 0.17 mmol) 和 HATU (74 mg, 0.19 mmol)。加入完毕, 将反应混合液在 50 °C 搅拌反应 1 小时。反应完毕, 反应液加入水, 用二氯甲烷取三次。有机相用饱和和盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩。残余物经制备 HPLC 分离得到标题化合物 (黄色固体, 14 mg, 产率 19%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.47 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.68 (t, *J* = 53.2 Hz, 1H), 6.38 (s, 1H), 4.68 - 4.62 (m, 2H), 4.50 - 4.41 (m, 1H), 4.34 - 4.26 (m, 1H), 4.20 - 4.12 (m, 4H), 3.69 - 3.59 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 1.52 (s, 3H), 1.38 - 1.31 (m, 3H), 1.23 - 1.16 (m, 3H)。LC/MS (ESI) (*m/z*): 556 [M+H]⁺。

实施例 28: 1-氯-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-((3R,5S)-3-(羟甲基)-5-甲基哌嗪-1-基)-N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺



步骤 1: (S)-(1-(苄基氨基)丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯

将 (S)-(1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯 (5 g, 28.9 mmol) 和苄胺 (3.7 g, 34.7 mmol) 溶于甲醇 (50 mL) 中。在冰浴下, 将氰基硼氢化钠 (5.5 g, 86.7 mmol) 和醋酸 (0.327 g, 2.89 mmol) 依次加入到反应混合物中, 并将混合物在室温下搅拌反应 16 小时。反应完全后, 冰浴冷却下, 加入饱和氯化铵淬灭, 乙酸乙酯萃取, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。残余物经柱色谱 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯,

梯度: 10 - 30% 乙酸乙酯) 纯化得到标题化合物 (无色油状物, 5.5 g, 产率 72.4%)。LC/MS (ESI) m/z: 265 [M+H]⁺。

步骤 2: (S)-(1-(N-苄基-2-氯乙酰胺基)丙烷-2-基)氨基甲酸叔丁酯

将 (S)-(1-(苄基氨基)丙烷-2-基)氨基甲酸叔丁酯 (5.5 g, 20.8 mmol) 与饱和碳酸氢钠水溶液 (50 mL) 和乙酸乙酯 (50 mL) 混合。在冰水浴下, 将 2-氯乙酰氯 (4.7 g, 41.6 mmol) 加入到混合物中, 并搅拌反应 2 小时。将有机层分液, 水相用乙酸乙酯萃取, 合并有机相用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。残余物经柱色谱 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 10 - 30% 乙酸乙酯) 纯化得到标题化合物 (无色油状物, 5.4 g, 产率 77.7%)。LC/MS (ESI) m/z: 341 [M+H]⁺。

步骤 3: (S)-4-苄基-2-甲基-5-氧代哌嗪-1-羧酸叔丁酯

将 (S)-(1-(N-苄基-2-氯乙酰胺基)丙烷-2-基)氨基甲酸叔丁酯 (5.4 g, 15.9 mmol) 与四氢呋喃 (50 mL) 和 N, N-二甲基甲酰胺 (50 mL) 混合。在冰水浴冷却下, 分批缓慢加入 60% 质量分数的氢化钠 (1.6 g, 41.3 mmol)。加完将该混合物升至室温搅拌反应 2 小时。将反应混合物倒入冰水冷却的饱和氯化铵水溶液中, 并用乙酸乙酯萃取。有机相用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。残余物经柱色谱 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 10 - 30% 乙酸乙酯) 纯化得到标题化合物 (无色油状物, 2.4 g, 产率 49.7%)。LC/MS (ESI) m/z: 305 [M+H]⁺。

步骤 4: (2S,6S)-4-苄基-2-((苄氧基)甲基)-6-甲基-3-氧代哌嗪-1-羧酸叔丁酯

将 (S)-4-苄基-2-甲基-5-氧代哌嗪-1-羧酸叔丁酯 (1.0 g, 3.3 mmol) 溶于无水四氢呋喃 (10 mL) 中。在氮气氛围下, 在 -78°C 下向该混合物中滴加 1.0 M 的双(三甲基硅烷基)酰胺锂/四氢呋喃溶液 (4 mL, 4 mmol)。将反应混合物在 -78°C 下搅拌反应 1 小时, 并逐滴加入苄基氯甲基醚 (1.3 g, 8.6 mmol)。加完在 -78°C 下继续搅拌反应 1 小时。在 -20°C 下向反应混合物中加入 1N 盐酸 (4 mL), 并用乙酸乙酯萃取。有机相用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。残余物经柱色谱 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 10 - 30% 乙酸乙酯) 纯化得到标题化合物 (无色油状物, 800 mg, 产率 77.7%)。LC/MS (ESI) m/z: 425 [M+H]⁺。

步骤 5: (2R,6S)-4-苄基-2-((苄氧基)甲基)-6-甲基哌嗪-1-羧酸叔丁酯

将 (2S, 6S)-4-苄基-2-((苄氧基)甲基)-6-甲基-3-氧代哌嗪-1-羧酸叔丁酯 (800 mg, 1.9 mmol) 溶于四氢呋喃 (10 mL) 中。在 0°C 下向该混合物中滴加 1M 的硼烷/四氢呋喃溶液 (9.5 mL, 9.5 mmol)。加完升温至 60°C 下搅拌反应 6 小时。将反应混合物在 0°C 下加入甲醇 (~10 mL) 淬灭并在 60°C 下搅拌反应 1 小时。减压浓缩, 残余物经柱色谱 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 10 - 30% 乙酸乙酯) 纯化得到标题化合物 (无色油状物, 450 mg, 产率 57.8%)。LC/MS (ESI) m/z: 411 [M+H]⁺。

步骤 6: (2R,6S)-2-(羟甲基)-6-甲基哌嗪-1-羧酸叔丁酯

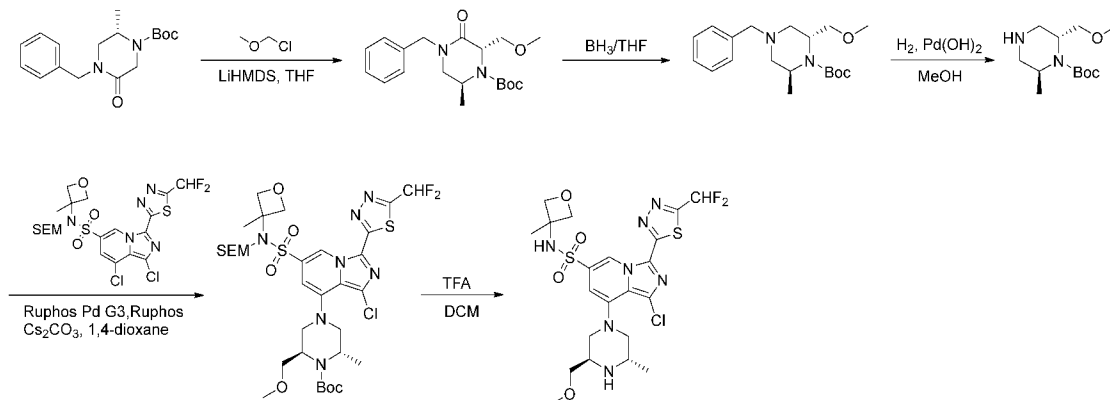
在高压釜中, 向 (2R,6S)-4-苄基-2-((苄氧基)甲基)-6-甲基哌嗪-1-羧酸叔丁酯 (200 mg, 488 μmol) 的甲醇 (5 mL) 溶液中加入 20% 质量分数的氢氧化钡碳 (50 mg), 反应液用氢气置换三次, 并且在 1 MPa 氢气氛围下室温搅拌反应 16 小时。反应完毕, 将反应液用硅藻土过滤, 滤液减压浓缩得到标题化合物 (白色固体, 90 mg, 产率 80.4%)。LC/MS (ESI) (m/z): 231 [M+H]⁺。

步骤 7-8: 1-氯-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-((3R,5S)-3-(羟甲基)-5-甲基哌嗪-1-基)-N-(3-

甲基氧杂环丁烷-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺

标题化合物参照**实施例 23** 步骤 3-4 的制备方法得到。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9.91 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.35 (t, J = 53.5 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 4.40 - 4.32 (m, 2H), 4.07 - 3.86 (m, 4H), 3.74 - 3.58 (m, 2H), 3.39 - 3.32 (m, 2H), 3.26 - 3.21 (m, 1H), 3.12 - 2.96 (m, 1H), 1.66 (s, 3H), 1.53 (d, J = 4.8 Hz, 3H). LC/MS (ESI) (m/z): 564 [M+H]⁺.

实施例 29: 1-氯-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-((3R,5S)-3-(甲氧基甲基)-5-甲基哌嗪-1-基)-N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺



步骤 1: (2S,6S)-4-苄基-2-(甲氧基甲基)-6-甲基-3-氧代哌嗪-1-羧酸叔丁酯

在-78℃下, 向 (S)-4-苄基-2-甲基-5-氧代哌嗪-1-羧酸叔丁酯 (500 mg, 1.64 mmol) 的无水四氢呋喃 (5 mL) 溶液中缓慢滴加 1.0 M 的双(三甲基甲硅烷基)酰胺锂/四氢呋喃溶液 (2 mL, 1.97 mmol)。将反应混合物在-78℃下搅拌 1 小时后逐滴加入氯甲基甲醚 (328 mg, 4.10 mmol) 并继续搅拌反应 1 小时。反应完全后, 在-20℃下加入 1 N 盐酸 (2 mL), 乙酸乙酯萃取, 有机相用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。残余物经柱色谱 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 10 - 30% 乙酸乙酯) 纯化得到标题化合物 (无色油状物, 200 mg, 产率 34.8%)。LC/MS (ESI) m/z : 349 [M+H]⁺.

步骤 2: (2R,6S)-4-苄基-2-(甲氧基甲基)-6-甲基哌嗪-1-羧酸叔丁酯

在 0℃下, 向 (2S,6S)-4-苄基-2-(甲氧基甲基)-6-甲基-3-氧代哌嗪-1-羧酸叔丁酯 (200 mg, 0.57 mmol) 的无水四氢呋喃 (10 mL) 溶液中缓慢滴加 1.0 M 的硼烷/四氢呋喃溶液 (2.9 mL, 2.85 mmol)。反应液在 60℃下搅拌反应 6 小时。反应完全后, 将反应混合物在 0℃下加入甲醇 (~5 mL) 淬灭后升温至 60 摄氏度搅拌 1 小时。减压浓缩, 残余物经柱色谱 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 10 - 30% 乙酸乙酯) 纯化得到标题化合物 (无色油状物, 120 mg, 产率 62.8%)。LC/MS (ESI) m/z : 335 [M+H]⁺.

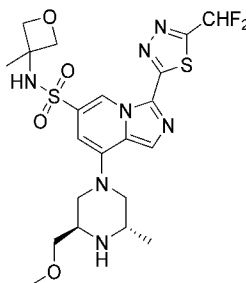
步骤 3: (2R, 6S)-2-(甲氧基甲基)-6-甲基哌嗪-1-羧酸叔丁酯

在室温下, 向 (2R,6S)-4-苄基-2-(甲氧基甲基)-6-甲基哌嗪-1-羧酸叔丁酯 (120 mg, 0.36 mmol) 的甲醇 (2 mL) 溶液中加入 10% 质量分数的氢氧化钡碳 (10 mg)。反应液在氮气保护下抽换气三次并且在氢气球下室温搅拌反应 1 小时。反应完毕, 硅藻土过滤, 滤液减压浓缩得到粗品标题化合物 (无色油状物, 85 mg, 产率 96.9%), 无需纯化直接用于下一步。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.94 - 3.89 (m, 1H), 3.85 - 3.79 (m, 1H), 3.63 - 3.58 (m, 1H), 3.52 - 3.47 (m, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.35 - 3.32 (m, 1H), 3.13 - 3.10 (m, 2H), 2.75 - 2.69 (m, 1H), 1.47 (s, 9H), 1.34 (d, J = 6.6 Hz, 3H). LC/MS (ESI) (m/z): 245 [M+H]⁺.

步骤 4-5: 1-氯-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-((3R,5S)-3-(甲氧基甲基)-5-甲基哌嗪-1-基)-N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺

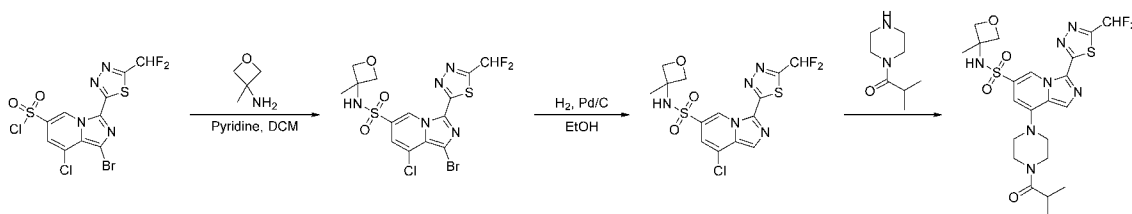
标题化合物参照实施例 23 步骤 3-4 的制备方法得到。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9.90 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.34 (t, *J* = 53.5 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 4.83 - 4.79 (m, 2H), 4.34 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 4.04 - 3.93 (m, 2H), 3.88 - 3.82 (m, 1H), 3.75 - 3.71 (m, 1H), 3.65 - 3.59 (m, 2H), 3.46 (s, 3H), 3.21 - 3.13 (m, 2H), 1.65 (s, 3H), 1.49 (d, *J* = 3.7 Hz, 3H). LC/MS (ESI) (*m/z*): 578 [M+H]⁺.

实施例 30: 3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-((3R, 5S)-3-(甲氧基甲基)-5-甲基哌嗪-1-基)-N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺



标题化合物参照实施例 29 的制备方法得到。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9.82 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.33 (t, *J* = 53.5 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 4.79 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.32 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.92 - 3.85 (m, 1H), 3.83 - 3.77 (m, 2H), 3.76 - 3.71 (m, 1H), 3.64 - 3.53 (m, 2H), 3.50 (s, 3H), 3.46 - 3.40 (m, 1H), 3.26 - 3.19 (m, 1H), 1.63 (s, 3H), 1.47 (d, *J* = 5.4 Hz, 3H). LC/MS (ESI) (*m/z*): 544 [M+H]⁺.

实施例 31: 3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-(4-异丁酰基哌嗪-1-基)-N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)咪唑[1, 5-a]吡啶-6-磺酰胺



步骤 1: 1-溴-8-氯-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)咪唑[1,5- a]吡啶-6-磺酰胺

在 0 °C 下, 向 3-甲基氧杂环丁烷-3-胺 (0.017 mL, 0.388 mmol) 的吡啶 (3 mL) 溶液中滴加入 1-溴-8-氯-3-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑 -2-基]咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰氯 (90 mg, 0.194 mmol) 的 DCM (2 mL) 溶液, 混合物在室温下搅拌 20 分钟。反应完全后, 加入水, 二氯甲烷萃取, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。残余物经柱色谱 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 0~50%) 分离得到标题化合物 (黄色固体, 80 mg, 产率 80.14%)。LC/MS (ESI) (*m/z*): 514/516 [M+H]⁺.

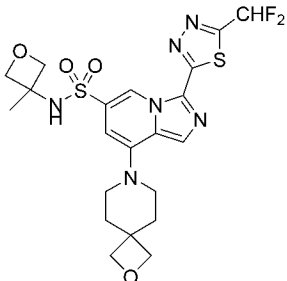
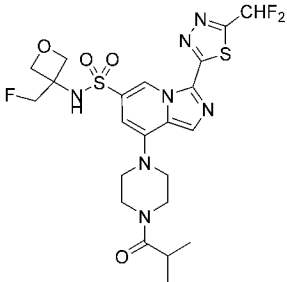
步骤 2: 8-氯-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺胺

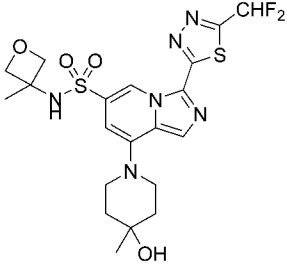
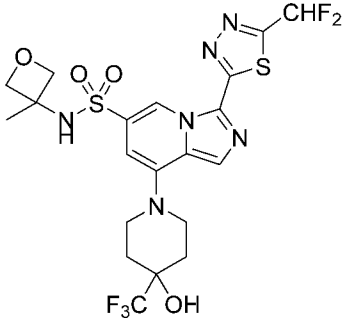
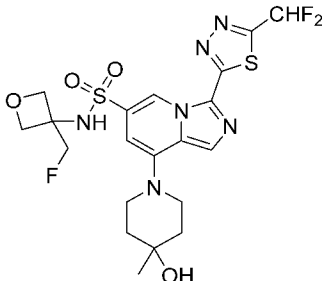
室温下, 向 1-溴-8-氯-3-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)咪唑[1,5]溶液-a]吡啶-6-磺酰胺 (70mg, 0.136mmol) 的 EtOH (10mL) 溶液添加 10% 的 Pd/C (20mg, 0.188mmol)。将混合物用氢气置换三次, 并在氢气氛围下室温搅拌 6 小时。反应完全后, 过滤浓缩至干。残余物不经纯化直接用于下一步。LC/MS (ESI) (m/z): 434/436 [M+H]⁺。

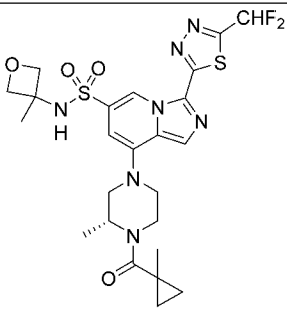
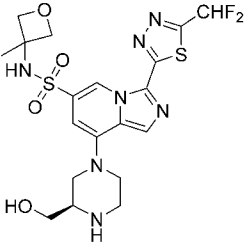
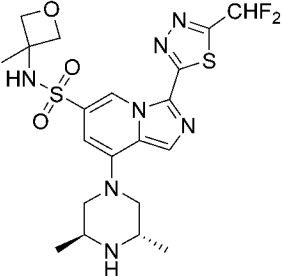
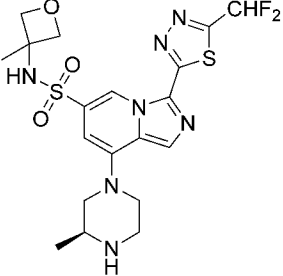
步骤 3: 3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-(4-异丁酰基哌嗪-1-基)-N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)咪唑[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺

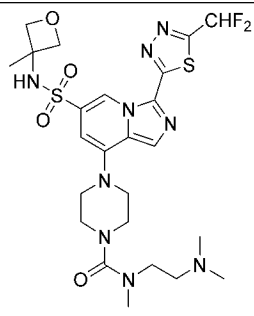
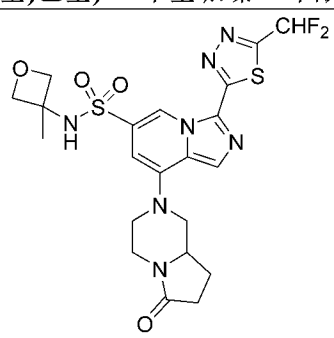
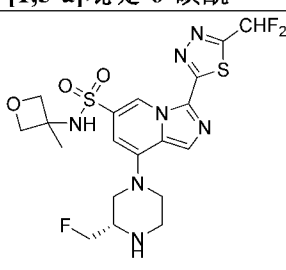
向 8-氯-3-[5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基]-N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺 (35 mg, 0.080 mmol), 2-甲基-1-(哌嗪-1-基)丙-1-酮 (25 mg, 0.161 mmol) 的 1, 4-二氧六环 (1 mL) 溶液中依次加入碳酸铯 (26 mg, 0.080 mmol), RuPhos (7 mg, 0.016 mmol), RuPhos Pd G₃ (7 mg, 0.008 mmol)。反应液用氮气置换三次后, 在氮气保护下 80 °C 下搅拌反应 3 小时。反应完全后, 冷却至室温, 过滤浓缩。残余物通过制备型 HPLC 纯化得到标题化合物 (黄色油状物, 5 mg, 产率 11.23%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.59 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.68 (t, *J* = 53.2 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.63 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 4.18 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.84 – 3.68 (m, 4H), 3.41 – 3.36 (m, 4H), 3.00 – 2.89 (m, 1H), 1.50 (s, 3H), 1.05 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H). LC/MS (ESI) (m/z): 556 [M+H]⁺。

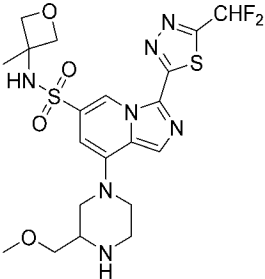
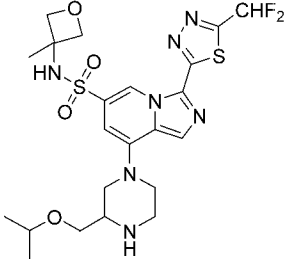
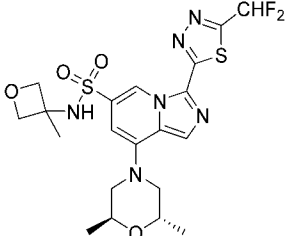
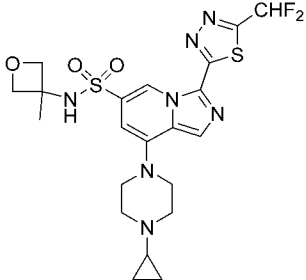
以下实施例是参照实例 43 的制备方法, 从合适的起始原料开始, 按照类似的路线合成得到目标化合物。

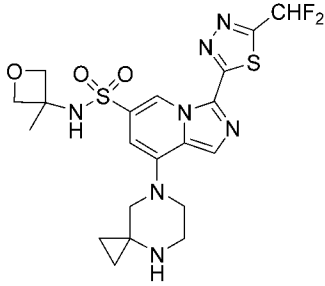
实施例	结构及名称	分析数据
实施例 32	 3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-N-(3-甲基氧杂环丁基-3-基)-8-(2-氧杂-7-氮杂螺[3,5]壬烷-7-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.56 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.67 (t, <i>J</i> = 53.2 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.62 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 2H), 4.41 (s, 4H), 4.18 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 2H), 3.27 - 3.23 (m, 4H), 2.07 - 2.00 (m, 4H), 1.49 (s, 3H). LC/MS (ESI) (m/z): 527 [M+H] ⁺ 。
实施例 33	 3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-N-(3-(氟甲基)氧杂环丁烷-3-基)-8-(4-异丁酰基哌嗪-1-基)咪唑并[1,5-a]吡	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 9.85 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.46 - 7.20 (m, 2H), 6.79 (s, 1H), 4.81 - 4.78 (m, 4H), 4.48 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 3.49 - 3.40 (m, 4H), 3.38 - 3.34 (m, 4H), 3.06 - 2.99 (m, 1H), 1.15 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 6H). LC/MS (ESI) (m/z): 574 [M+H] ⁺ 。

	吡啶-6-磺酰胺	
实施例 34	 3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-(4-羟基-4-甲基哌啶-1-基)-N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.54 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.67 (t, <i>J</i> = 53.2 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.62 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 2H), 4.46 (s, 1H), 4.18 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 2H), 3.48 - 3.43 (m, 2H), 3.28 - 3.24 (m, 2H), 1.79 - 1.65 (m, 4H), 1.49 (s, 3H), 1.23 (s, 3H). LC/MS (ESI) (<i>m/z</i>): 515 [M+H] ⁺ .
实施例 35	 3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-(4-羟基-4-(三氟甲基)哌啶-1-基)-N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.58 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.68 (t, <i>J</i> = 53.1 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.15 (s, 1H), 4.63 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 2H), 4.19 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 2H), 3.72 - 3.66 (m, 2H), 3.16 - 3.11 (m, 2H), 2.07 - 1.99 (m, 2H), 1.89 - 1.83 (m, 2H), 1.49 (s, 3H). LC/MS (ESI) <i>m/z</i> : 569 [M+H] ⁺ .
实施例 36	 3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-N-(3-(氟甲基)氧杂环丁烷-3-基)-8-(4-羟基-4-甲基哌啶-1-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.55 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.67 (t, <i>J</i> = 53.2 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 4.72 (s, 1H), 4.65 - 4.62 (m, 2H), 4.60 (s, 1H), 4.45 (s, 1H), 4.38 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 2H), 3.48 - 3.43 (m, 2H), 3.30 - 3.22 (m, 2H), 1.80 - 1.72 (m, 2H), 1.70 - 1.64 (m, 2H), 1.22 (s, 3H). LC/MS (ESI) (<i>m/z</i>): 533 [M+H] ⁺ .

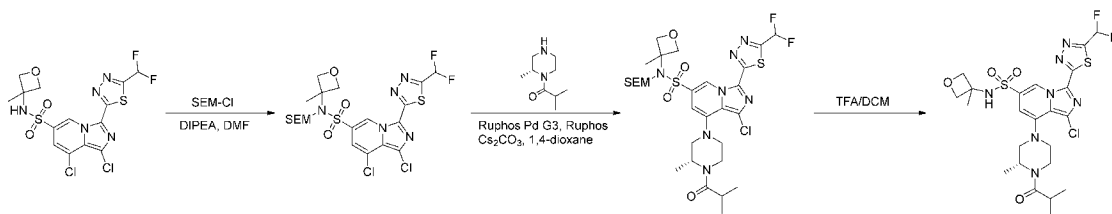
实施例 37	 (R)-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-(3-甲基-4-(1-甲基环丙烷-1-羧基)哌嗪-1-基)-N-(3-甲氧杂环丁烷-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.59 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.67 (t, <i>J</i> = 52.9 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.78 - 4.50 (m, 3H), 4.32 - 4.07 (m, 3H), 3.78 - 3.37 (m, 3H), 3.07 - 2.87 (m, 2H), 1.50 - 1.22 (m, 9H), 0.91 - 0.78 (m, 2H), 0.66 - 0.49 (m, 2H). LC/MS (ESI) (<i>m/z</i>): 582 [M+H] ⁺ .
实施例 38	 (R)-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-(3-(羟甲基)哌嗪-1-基)-N-(3-甲氧杂环丁烷-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 9.84 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.33 (t, <i>J</i> = 53.5 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 4.79 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 2H), 4.32 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 2H), 3.87 - 3.81 (m, 3H), 3.79 - 3.74 (m, 1H), 3.55 - 3.50 (m, 1H), 3.45 - 3.35 (m, 2H), 3.21 - 3.15 (m, 1H), 3.12 - 3.06 (m, 1H), 1.64 (s, 3H). LC/MS (ESI) (<i>m/z</i>): 516 [M+H] ⁺ .
实施例 39	 3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-((3S,5S)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)-N-(3-甲氧杂环丁烷-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 9.85 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.33 (t, <i>J</i> = 53.5 Hz, 1H), 4.80 - 4.79 (m, 2H), 4.33 - 4.31 (m, 2H), 3.75 - 3.69 (m, 2H), 3.49 - 3.45 (m, 2H), 3.28 - 3.22 (m, 2H), 1.64 (s, 3H), 1.46 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 6H). LC/MS (ESI) (<i>m/z</i>): 514 [M+H] ⁺ .
实施例 40	 (S)-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-N-(3-甲氧杂环丁烷-3-基)-8-(3-甲	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 9.85 (d, <i>J</i> = 3.1 Hz, 1H), 7.91 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.26 (t, <i>J</i> = 53.5 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 4.79 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 2H), 4.32 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 2H), 3.86 - 3.80 (m, 2H), 3.54 - 3.41 (m, 3H), 3.17 - 3.11 (m, 1H), 2.93 - 2.87 (m, 1H), 1.64 (s, 3H), 1.45 - 1.34 (m,

	基哌嗪-1-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	4H). LC/MS (ESI) (m/z): 500 [M+H] ⁺ .
实施例 41	 4-(3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-6-(N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)氨磺酰基)咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基)-N-(2-(二甲基氨基)乙基)-N-甲基哌嗪-1-甲酰胺	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 9.84 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.26 (d, <i>J</i> = 53.5 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.79 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 2H), 4.32 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H), 3.63 - 3.60 (m, 4H), 3.57 - 3.54 (m, 2H), 3.42 - 3.39 (m, 4H), 3.38 - 3.34 (m, 3H), 3.04 - 3.03 (m, 2H), 2.98 (s, 6H), 1.65 (s, 3H). LC/MS (ESI) (m/z): 614 [M+H] ⁺ .
实施例 42	 N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)-8-(6-氧代六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.60 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.68 (t, <i>J</i> = 53.2 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.63 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 2H), 4.19 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 2H), 4.02 - 3.96 (m, 1H), 3.91 - 3.84 (m, 2H), 3.81 - 3.76 (m, 1H), 3.17 - 3.10 (m, 1H), 2.85 - 2.77 (m, 1H), 2.71 - 2.65 (m, 1H), 2.38 - 2.29 (m, 2H), 2.25 - 2.18 (m, 1H), 1.70 - 1.62 (m, 1H), 1.50 (s, 3H). LC/MS (ESI) (m/z): 540 [M+H] ⁺ .
实施例 43	 (S)-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-(3-(氟甲基)哌嗪-1-基)-N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 9.83 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.47 - 7.17 (t, <i>J</i> = 53.6, 1H), 6.81 (s, 1H), 4.79 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 2H), 4.74 - 4.58 (m, 2H), 4.31 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 2H), 3.86 - 3.78 (m, 2H), 3.74 - 3.65 (m, 1H), 3.47 - 3.35 (m, 2H), 3.19 - 3.04 (m, 2H), 1.64 (s, 3H). LC/MS (ESI) (m/z): 518 [M+H] ⁺ .

实施例 44	 3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-(3-(甲氧基甲基)哌嗪-1-基)-N-(3-甲氧基氧杂环丁烷-3-基)-咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9.85 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.46 - 7.20 (m, 1H), 6.81 (d, <i>J</i> = 1.1 Hz, 1H), 4.79 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 2H), 4.32 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2H), 3.93 - 3.77 (m, 2H), 3.73 - 3.61 (m, 3H), 3.50 - 3.38 (m, 2H), 3.49 (s, 3H), 3.23 - 3.09 (m, 2H), 1.64 (s, 3H). LC/MS (ESI) (<i>m/z</i>): 530 [M+H]⁺.
实施例 45	 3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-(3-(异丙氧基甲基)哌嗪-1-基)-N-(3-甲氧基氧杂环丁烷-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9.88 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.34 (t, <i>J</i> = 53.5 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.80 - 4.77 (m, 2H), 4.36 - 4.31 (m, 2H), 3.98 - 3.82 (m, 4H), 3.77 - 3.70 (m, 2H), 3.59 - 3.51 (m, 2H), 3.28 - 3.17 (m, 2H), 1.65 (s, 3H), 1.25 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 6H). LC/MS (ESI) (<i>m/z</i>): 558 [M+H]⁺.
实施例 46	 3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-((2S,6S)-2,6-二甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-N-(3-甲氧基氧杂环丁烷-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9.57 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.74 (t, <i>J</i> = 53.2 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.63 (t, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H), 4.25 - 4.13 (m, 6H), 3.14 - 3.10 (m, 2H), 1.50 (s, 3H), 1.31 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 6H). LC/MS (ESI) (<i>m/z</i>): 515 [M+H]⁺.
实施例 47	 8-(4-环丙基哌嗪-1-基)-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-N-(3-甲氧基氧杂环丁烷-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9.81 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.33 (t, <i>J</i> = 53.6 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 4.79 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2H), 4.31 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 2H), 3.38 - 3.35 (m, 4H), 2.95 - 2.92 (m, 4H), 1.86 - 1.81 (m, 1H), 1.63 (s, 3H), 0.58 - 0.49 (m, 4H). LC/MS (ESI) (<i>m/z</i>): 526 [M+H]⁺.

	环丁烷-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	
实施例 48	 3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)-8-(4,7-二氮杂螺[2.5]辛烷-7-基)-咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 9.83 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.33 (t, <i>J</i> = 53.5 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.81 - 4.78 (m, 2H), 4.33 - 4.30 (m, 2H), 3.52 - 3.48 (m, 2H), 3.38 - 3.34 (m, 2H), 3.33 - 3.32 (m, 2H), 1.64 (s, 3H), 0.92 - 0.87 (m, 4H). LC/MS (ESI) (<i>m/z</i>): 512 [M+H] ⁺ .

实施例 49: (R)-1-氯-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-(4-异丁酰基-3-甲基哌嗪-1-基)-N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺



步骤 1: 1,8-二氯-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)-N-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺

在 0 °C 下, 向 1,8-二氯-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺 (80 mg, 0.17 mmol) 的 DMF (2 mL) 溶液中分批加入 DIEA (120 mg, 0.85 mmol) 和 SEMCl (40 mg, 0.34 mmol), 反应液在室温条件下搅拌反应 30 分钟。将反应液用乙酸乙酯稀释, 依次用水和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩。残余物经柱色谱 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 0 - 100% 乙酸乙酯) 分离得到标题化合物 (黄色固体, 70 mg, 产率 68%)。LC/MS (ESI) (*m/z*): 600 [M+H]⁺。

步骤 2: (R)-1-氯-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-(4-异丁酰基-3-甲基哌嗪-1-基)-N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)-N-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺

在氮气保护下, 向 1,8-二氯-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)-N-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺 (70 mg, 0.12 mmol) 和 (R)-2-甲基-1-(2-甲基哌嗪-1-基)丙-1-酮 (30 mg, 0.17 mmol) 的 1,4-二氧六环 (2 mL) 溶液中依次加入碳酸铯 (100 mg, 0.36 mmol), Ruphos (10 mg, 0.02 mmol) 和 Ruphos Pd G3 (10 mg, 0.01 mmol)。反应液用氮气置换三次, 在氮气保护下 90 °C 搅拌反应 3 小时。反应完全后, 冷却至室温, 将反应液用乙酸乙酯稀释, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。残余物经柱色谱 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 0 - 70% 乙酸乙酯)

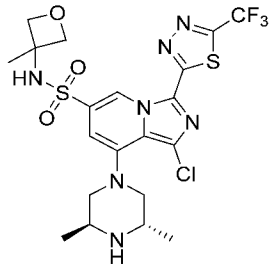
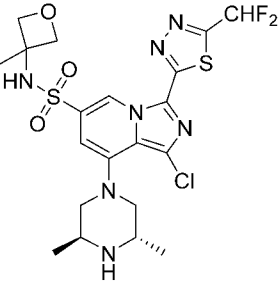
纯化得到标题化合物 (黄色固体, 40 mg, 产率 45%)。LC/MS (ESI) m/z : 734 $[M+H]^+$ 。

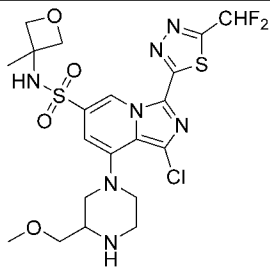
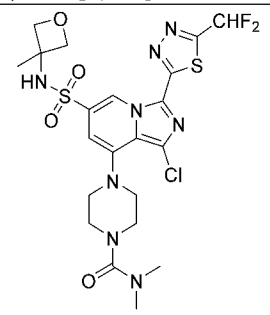
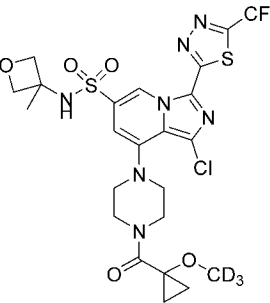
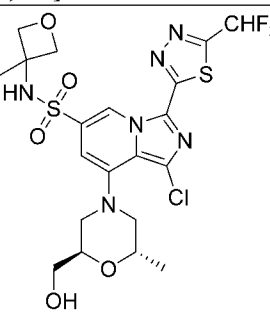
步骤 3: (R)-1-氯-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-(4-异丁酰基-3-甲基哌嗪-1-基)-N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺

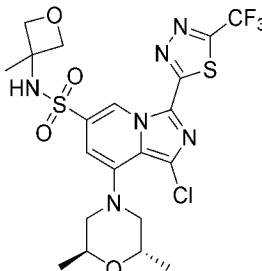
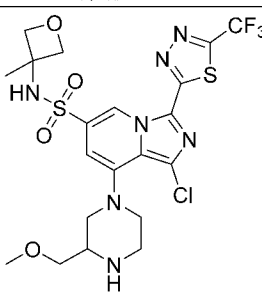
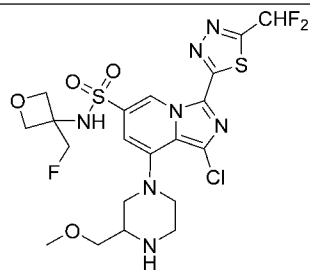
在 0 °C 下, 向(R)-1-氯-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-(4-异丁酰基-3-甲基哌嗪-1-基)-N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)-N-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺 (40 mg, 0.05 mmol) 的二氯甲烷 (1 mL) 中缓慢滴加三氟乙酸 (0.5 mL)。反应液在 30 °C 下搅拌 1 小时。将反应液减压浓缩, 残留物经制备 HPLC 纯化得到标题化合物 (黄色固体, 11 mg, 产率 36%)。

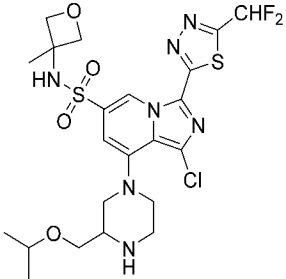
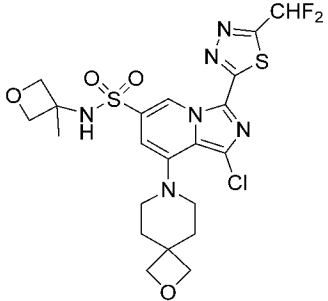
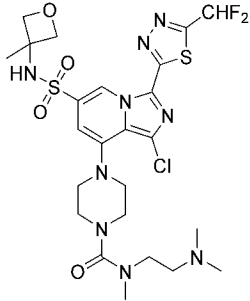
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.62 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 7.87 - 7.50 (m, 1H), 6.85 (s, 1H), 4.67 - 4.60 (m, 2H), 4.19 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 3.60 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.20 - 3.11 (m, 4H), 3.07 - 3.02 (m, 1H), 2.97 - 2.85 (m, 2H), 1.50 (s, 3H), 1.40 - 1.23 (m, 3H), 1.04 (d, J = 6.8 Hz, 6H). LC/MS (ESI) m/z : 604 $[M+H]^+$ 。

以下实施例是参照实施例 49 的制备方法, 从合适的起始原料开始, 按照类似的路线合成得到粗产品, 粗产品经过反相 HPLC 制备, 冷冻干燥后得到标题化合物。

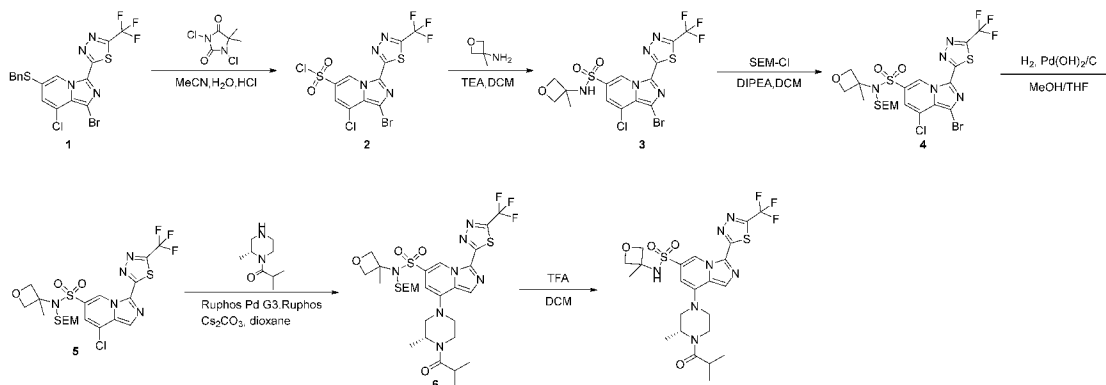
实施例	结构及名称	分析数据
实施例 50	 1-氯-8-((3S,5S)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)-N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.57 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 4.63 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 4.19 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 3.58 - 3.44 (m, 4H), 2.77 - 2.53 (m, 2H), 1.50 (s, 3H), 1.18 (s, 6H). LC/MS (ESI) m/z : 566 $[M+H]^+$ 。
实施例 51	 (R)-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-(3-(羟甲基)哌嗪-1-基)-N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	^1H NMR (400 MHz, CD $_3$ OD) δ 9.86 (s, 1H), 7.34 (t, J = 53.5 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 4.81 - 4.77 (m, 2H), 4.32 (dd, J = 6.3, 2.0 Hz, 2H), 3.92 - 3.84 (m, 2H), 3.63 - 3.51 (m, 2H), 3.08 - 2.80 (m, 2H), 1.64 (s, 3H), 1.43 (d, J = 3.0 Hz, 6H). LC/MS (ESI) (m/z): 548 $[M+H]^+$ 。

实施例 52	 1-氯-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-(3-(甲氧基甲基)吡咯-1-基)-N-(3-甲氧基-3-基)咪唑[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.92 (s, 1H), 7.34 (t, $J = 53.5$ Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 4.80 - 4.78 (m, 2H), 4.37 - 4.32 (m, 2H), 3.91 - 3.85 (m, 1H), 3.76 - 3.65 (m, 4H), 3.59 - 3.52 (m, 2H), 3.47 (s, 3H), 3.16 - 3.07 (m, 2H), 1.66 (s, 3H). LC/MS (ESI) (m/z): 564 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
实施例 53	 4-(1-氯-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-6-(N-(3-甲氧基氧杂环丁烷-3-基)磺酰胺基)咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基)-N,N-二甲基吡咯-1-甲酰胺	^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.83 (s, 1H), 7.33 (t, $J = 53.5$ Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 4.79 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 4.31 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H), 3.57 - 3.52 (m, 4H), 3.24 - 3.18 (m, 4H), 2.91 (s, 6H), 1.63 (s, 3H). LC/MS (ESI) (m/z): 591 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
实施例 54	 1-氯-8-(4-(1-(氘代甲氧基)环丙烷-1-羰基)吡咯-1-基)-N-(3-甲氧基氧杂环丁烷-3-基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.59 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 4.64 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H), 4.19 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 4.10 - 3.69 (m, 4H), 3.23 - 3.11 (m, 4H), 1.50 (s, 3H), 1.05 - 1.00 (m, 2H), 0.95 - 0.91 (m, 2H). LC/MS (ESI) (m/z): 639 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
实施例 55		^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.61 (d, 1H), 8.81 (s, 1H), 7.69 (t, $J = 53.1$ Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 4.76 - 4.71 (m, 1H), 4.65 - 4.61 (m, 2H), 4.27 - 4.22 (m, 1H), 4.21 - 4.18 (m, 2H), 4.05 - 4.00 (m, 1H), 3.67 - 3.61 (m, 2H), 3.30 - 3.26 (m, 2H), 2.93 - 2.85 (m, 1H), 2.66 - 2.60 (m, 1H),

	1-氯-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-((2R,6S)-2-(羟甲基)-6-甲基吗啉基)-N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	1.50 (s, 3H), 1.23 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H). LC/MS (ESI) (m/z): 565 $[M+H]^+$.
实施例 56	 1-氯-8-((2S,6S)-2,6-二甲基吗啉基)-N-(3-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.59 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 4.67 - 4.61 (m, 2H), 4.33 - 4.25 (m, 2H), 4.22 - 4.16 (m, 2H), 3.30 - 3.23 (m, 2H), 2.73 - 2.66 (m, 2H), 1.50 (s, 3H), 1.26 (d, $J = 4.1$ Hz, 6H). LC/MS (ESI) (m/z): 567 $[M+H]^+$.
实施例 57	 1-氯-8-(3-(甲氧基甲基)哌嗪-1-基)-N-(3-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.89 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 4.87 - 4.79 (m, 2H), 4.34 (d, $J = 6.7$ Hz, 2H), 3.92 - 3.83 (m, 1H), 3.75 - 3.64 (m, 4H), 3.60 - 3.53 (m, 2H), 3.47 (s, 3H), 3.20 - 3.09 (m, 2H), 1.66 (s, 3H). LC/MS (ESI) (m/z): 582 $[M+H]^+$.
实施例 58	 1-氯-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-N-(3-(氟甲基)氧杂环丁烷-3-基)-8-(3-(甲氧基甲基)哌嗪-1-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.59 (s, 1H), 7.68 (t, $J = 53.1$ Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.65 - 4.62 (m, 2H), 4.59 (s, 1H), 4.38 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 3.64 - 3.41 (m, 3H), 3.28 (s, 3H), 3.19 - 3.15 (m, 3H), 3.07 - 3.02 (m, 2H), 2.76 - 2.71 (m, 1H). LC/MS (ESI) (m/z): 582 $[M+H]^+$.

实施例 59	 1-氯-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-(3-异丙氧基甲基)吡嗪-1-基)-N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.90 (s, 1H), 7.34 (t, $J = 53.4$ Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 4.80 - 4.78 (m, 2H), 4.36 - 4.32 (m, 2H), 3.91 - 3.80 (m, 2H), 3.75 - 3.66 (m, 4H), 3.60 - 3.52 (m, 2H), 3.23 - 3.10 (m, 2H), 1.65 (s, 3H), 1.24 (d, $J = 5.9$ Hz, 6H). LC/MS (ESI) (m/z): 592 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
实施例 60	 1-氯-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)-8-(2-氧杂-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.59 (s, 1H), 7.74 (d, $J = 53.2$ Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 4.63 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H), 4.42 - 4.40 (m, 4H), 4.18 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.37 - 3.36 (m, 4H), 2.08 - 2.06 (m, 2H), 1.49 (s, 3H), 1.25 - 1.23 (m, 2H). LC/MS (ESI) (m/z): 561 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
实施例 61	 4-(1-氯-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-6-(N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)氨磺酰基)咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基)-N-(2-(二甲氨基)乙基)-N-甲基吡嗪-1-羧酰胺	^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.61 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 7.76 (t, $J = 53.2$ Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 4.63 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H), 4.19 (d, $J = 6.5$ Hz, 2H), 3.42 - 3.37 (m, 4H), 3.17 - 3.10 (m, 4H), 2.86 (s, 3H), 2.59 - 2.51 (m, 4H), 2.27 (s, 6H), 1.50 (s, 3H). LC/MS (ESI) (m/z): 648 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 62: (R)-8-(4-异丁酰基-3-甲基吡嗪-1-基)-N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺



步骤 1: 1-溴-8-氯-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰氯

在 0 °C 下, 向 2-(6-(苄基硫)-1-溴-8-氯咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑 (300 mg, 0.59 mmol) 的乙腈 (8 mL) 溶液加入稀盐酸 (4 mL, 0.5 N), 加入二氯海因 (351 mg, 1.78 mmol) 反应液在室温条件下搅拌反应 30 分钟, 并用二氯甲烷萃取。有机相用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到标题化合物 (黄色固体, 230 mg)。无需纯化直接用于下一步。

步骤 2: 1-溴-8-氯-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺

在 0 °C 下, 向 3-甲基氧杂环丁烷-3-胺 (83 mg, 0.95 mmol) 的 DCM (2 mL) 和 TFA (145 mg, 1.43 mmol) 溶液中分批加入 1-溴-8-氯-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰氯 (230 mg, 0.48 mmol) 的二氯甲烷 (8 mL) 溶液, 反应液在室温条件下搅拌反应 30 分钟。并用二氯甲烷萃取。有机相用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥。残余物经柱色谱 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 0 - 40% 乙酸乙酯) 分离得到标题化合物 (黄色固体, 180 mg, 产率 71%)。LC/MS (ESI) (m/z): 532 [M+H]⁺。

步骤 3: 1-溴-8-氯-N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-N-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺

在 0 °C 下, 向 1-溴-8-氯-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺 (180 mg, 0.34 mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (3 mL) 溶液中依次加入 N,N-二异丙基乙胺 (131 mg, 1.01 mmol), 2-(三甲基硅烷基)乙氧基甲基氯 (85 mg, 0.51 mmol)。反应液在室温搅拌反应 1 小时。反应完全后, 加入水, 乙酸乙酯萃取。有机相用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。残余物经柱色谱 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 0 - 15% 乙酸乙酯) 纯化得到标题化合物 (黄色固体, 200 mg, 产率 89%)。LC/MS (ESI) (m/z): 662 [M+H]⁺。

步骤 4: 8-氯-N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-N-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺

在氮气保护下, 向 1-溴-8-氯-N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-N-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺 (200 mg, 0.30 mmol) 的甲醇 (5 mL) 和四氢呋喃 (5 mL) 溶液中加入 20% 氢氧化钾 (100 mg), 反应液用氮气置换三次, 并且在氢气氛围下室温搅拌反应 16 小时。反应完毕, 过滤, 滤液减压浓缩。残余物经柱色谱 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 0 - 30% 乙酸乙酯) 分离得到标题化合物 (黄色固体, 100 mg, 产率 57%)。LC/MS (ESI) (m/z): 584

[M+H]⁺.

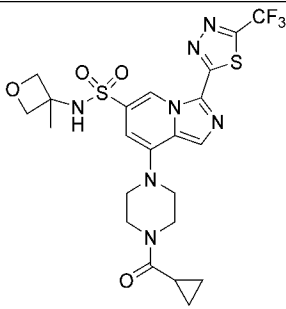
步骤 5: (R)-8-(4-异丁酰基-3-甲基哌嗪-1-基)-N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-N-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺

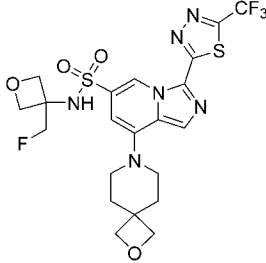
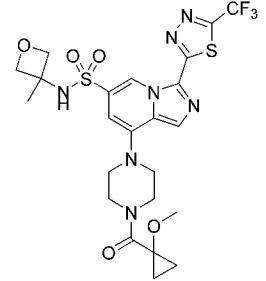
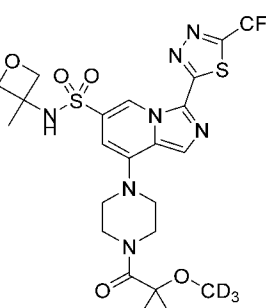
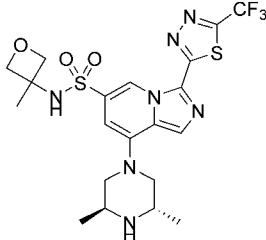
在氮气保护下, 向 8-氯-N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-N-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺 (100 mg, 0.17 mmol), (R)-2-甲基-1-(2-甲基哌嗪-1-基)丙-1-酮 (58 mg, 0.34 mmol) 的 1, 4-二氧六环 (3 mL) 溶液中依次加入碳酸铯 (167 mg, 0.51 mmol), RuPhos (8 mg, 0.02 mmol), RuPhos Pd G₃ (15 mg, 0.02 mmol)。反应液用氮气置换三次后, 在氮气保护下 80 °C 下搅拌反应 10 小时。反应完全后, 冷却至室温, 过滤浓缩。残余物经柱色谱 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 40 - 80% 乙酸乙酯) 纯化得到标题化合物 (黄色固体, 100 mg, 产率 81%)。LC/MS (ESI) (m/z): 718 [M+H]⁺.

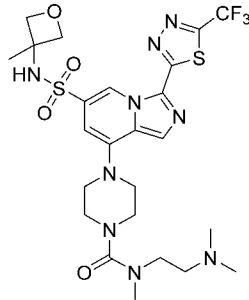
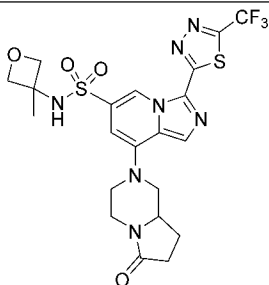
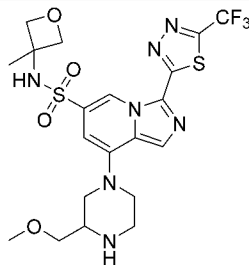
步骤 6: (R)-8-(4-异丁酰基-3-甲基哌嗪-1-基)-N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺

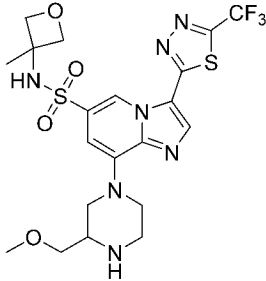
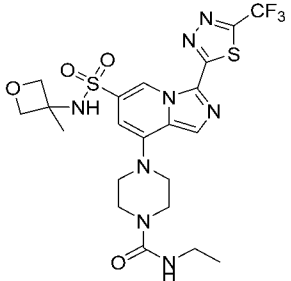
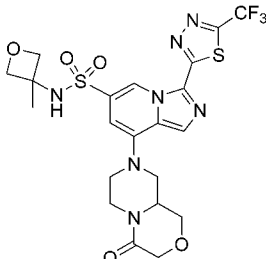
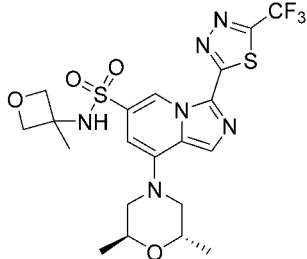
在 0 °C 下, 向 (R)-8-(4-异丁酰基-3-甲基哌嗪-1-基)-N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-N-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺 (100 mg, 0.14 mmol) 的二氯甲烷 (1 mL) 溶液中加入三氟乙酸 (0.5 mL)。反应液在 0 °C 搅拌反应 1 小时。反应完全后, 将反应液滴入冰浴冷却的 5%碳酸氢钠水溶液中, 二氯甲烷萃取。有机相用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。残余物经制备 HPLC (C18, 10 - 50% 乙腈的 H₂O 溶液和 0.1% FA) 分离得到标题化合物 (黄色固体, 50 mg, 产率 61%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.55 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.89 - 4.67 (m, 1H), 4.65 - 4.61 (m, 2H), 4.47 - 4.32 (m, 1H), 4.20 - 4.15 (m, 2H), 4.12 - 3.85 (m, 1H), 3.73 - 3.64 (m, 2H), 3.13 - 2.87 (m, 3H), 1.52 - 1.43 (m, 4H), 1.37 - 1.25 (m, 2H), 1.08 - 1.00 (m, 6H)。LC/MS (ESI) (m/z): 588 [M+H]⁺.

以下实施例是参照实施例 62 的制备方法, 从合适的起始原料开始, 按照类似的路线合成得到粗产品, 粗产品经过反相 HPLC 制备, 冷冻干燥后得到标题化合物。

实施例	结构及名称	分析数据
实施例 63	 8-(4-(环丙烷羰基)吡咯-1-基)-N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.56 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 4.63 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 2H), 4.18 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 2H), 4.03 - 3.88 (m, 2H), 3.80 - 3.66 (m, 2H), 3.45 - 3.37 (m, 2H), 3.33 - 3.30 (m, 2H), 2.10 - 2.00 (m, 1H), 1.50 (s, 3H), 0.81 - 0.72 (m, 4H). LC/MS (ESI) (m/z): 572 [M+H] ⁺ .

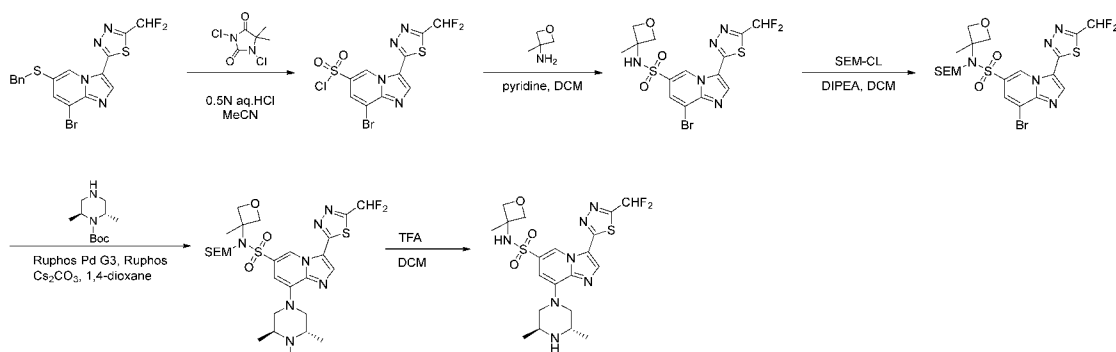
实施例 64	 N-(3-(氟甲基)氧杂环丁烷-3-基)-8-(2-氧杂-7-氮杂螺[3.5]壬-7-基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.53 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.65 - 4.60 (m, 2H), 4.59 (s, 1H), 4.44 - 4.39 (m, 4H), 4.38 - 4.35 (m, 2H), 3.28 - 3.21 (m, 4H), 2.07 - 2.00 (m, 4H). LC/MS (ESI) (m/z): 563 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
实施例 65	 8-(4-(1-甲氧基环丙烷-1-羰基)哌嗪-1-基)-N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.56 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 4.63 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 4.18 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 4.09 - 3.70 (m, 4H), 3.41 - 3.37 (m, 4H), 3.27 (s, 3H), 1.49 (s, 3H), 1.08 - 0.99 (m, 2H), 0.97 - 0.89 (m, 2H). LC/MS (ESI) (m/z): 602 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
实施例 66	 8-(4-(1-(氘代甲氧基)环丙烷-1-酰基)哌嗪-1-基)-N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.57 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 4.65 - 4.62 (m, 2H), 4.20 - 4.17 (m, 2H), 4.01 - 3.69 (m, 4H), 3.42 - 3.35 (m, 4H), 1.50 (s, 3H), 1.05 - 1.01 (m, 2H), 0.95 - 0.91 (m, 2H). LC/MS (ESI) (m/z): 605 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
实施例 67	 8-((3S,5S)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)-N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)-3-(5-(三氟甲	^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.85 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 4.82 - 4.76 (m, 2H), 4.37 - 4.29 (m, 2H), 4.03 - 3.94 (m, 2H), 3.65 - 3.58 (m, 2H), 3.41 - 3.35 (m, 2H), 1.65 (s, 3H), 1.59 - 1.55 (m, 6H). LC/MS (ESI)

	基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	(m/z): 532 [M+H] ⁺ .
实施例 68	 N-(2-(二甲氨基)乙基)-N-甲基-4-(6-(N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)磺酰胺基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基)哌嗪-1-甲酰胺	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 9.81 (d, <i>J</i> = 4.7 Hz, 1H), 7.93 (d, <i>J</i> = 3.5 Hz, 1H), 6.78 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 4.81 - 4.77 (m, 2H), 4.36 - 4.30 (m, 2H), 3.64 - 3.59 (m, 4H), 3.57 - 3.53 (m, 2H), 3.44 - 3.39 (m, 4H), 3.38 - 3.35 (m, 2H), 3.04 (s, 3H), 2.99 - 2.97 (m, 6H), 1.65 (s, 3H). LC/MS (ESI) (m/z): 632 [M+H] ⁺ .
实施例 69	 N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)-8-(6-氧代六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.57 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 4.63 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 4.19 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 2H), 4.01 - 3.96 (m, 1H), 3.91 - 3.85 (m, 2H), 3.81 - 3.77 (m, 1H), 3.14 - 3.12 (m, 1H), 2.82 - 2.80 (m, 1H), 2.71 - 2.69 (m, 1H), 2.34 - 2.30 (m, 2H), 2.24 - 2.20 (m, 1H), 1.70 - 1.64 (m, 1H), 1.50 (s, 3H). LC/MS (ESI) (m/z): 558 [M+H] ⁺ .
实施例 70	 8-(3-(甲氧基甲基)哌嗪-1-基)-N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 9.86 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 4.85 - 4.79 (m, 2H), 4.33 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H), 3.90 - 3.86 (m, 2H), 3.87 - 3.84 (m, 1H), 3.79 - 3.75 (m, 1H), 3.71 - 3.67 (m, 1H), 3.59 - 3.52 (m, 2H), 3.49 (s, 3H), 3.27 - 3.21 (m, 2H), 1.65 (s, 3H). LC/MS (ESI) (m/z): 548 [M+H] ⁺ .

实施例 71	 8-(3-(甲氧基甲基)吡咯-1-基)-N-(3-甲氧基氧杂环丁烷-3-基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-磺酰胺	^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.90 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 4.78 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H), 4.41 - 4.17 (m, 4H), 3.67 - 3.50 (m, 3H), 3.44 (s, 3H), 3.40 - 3.33 (m, 2H), 3.16 - 3.09 (m, 1H), 3.06 - 2.96 (m, 1H), 1.63 (s, 3H). LC/MS (ESI) (m/z): 548 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
实施例 72	 N-乙基-4-(6-(N-(3-甲氧基氧杂环丁烷-3-基)胺磺酰基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-8-基)吡咯-1-甲酰胺	^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.80 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 4.79 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 4.31 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.69 - 3.65 (m, 4H), 3.39 - 3.36 (m, 4H), 3.26 - 3.21 (m, 2H), 1.64 (s, 3H), 1.16 - 1.12 (m, 3H). LC/MS (ESI) (m/z): 575 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
实施例 73	 N-(3-甲氧基氧杂环丁烷-3-基)-8-(4-氧代六氢吡啶并[2,1-c][1,4]恶嗪-8(1H)-基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.82 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 4.81 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 4.59 - 4.58 (m, 2H), 4.32 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 4.20 - 4.19 (m, 2H), 4.03 - 3.98 (m, 1H), 3.88 - 3.71 (m, 4H), 3.20 - 3.15 (m, 1H), 2.98 - 2.91 (m, 1H), 1.64 (s, 3H). LC/MS (ESI) (m/z): 574 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
实施例 74	 3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-((2S,6S)-2,6-二甲基吗啉基)-N-(3-甲氧基氧杂环丁烷-3-基)-咪唑并[1,2-a]吡啶-6-磺酰胺	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.80 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 4.74 (d, $J = 5.4$ Hz, 2H), 4.37 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 4.22 - 4.18 (m, 2H), 3.26 - 3.22 (m, 2H), 3.11 - 3.06 (m, 2H), 1.68 (s, 3H), 1.35 (d, $J = 6.4$ Hz, 6H). LC/MS (ESI) (m/z): 533 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

	氧杂环丁烷-3-基)咪唑并[1,5-a]吡啶-6-磺酰胺	
--	------------------------------	--

实施例 75: 3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-((3S,5S)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)-N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-磺酰胺



步骤 1: 8-溴-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-磺酰氯

在 0°C 下,向 2-(6-(苄硫基)-8-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑 (680 mg, 1.50 mmol) 的乙腈 (4 mL) 溶液中依次加入 1N 盐酸 (1 mL), 水 (1 mL) 和二氯海因 (887 mg, 4.50 mmol)。反应液在冰浴搅拌反应 10 分钟。反应完全后, 加入水, 二氯甲烷萃取。有机相用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。残余物用石油醚打浆纯化得到标题化合物 (黄色固体, 640 mg, 产率 99.3%)。LC/MS (ESI) (m/z): 428 [M+H]⁺。

步骤 2: 8-溴-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-磺酰胺

在 0°C 下, 向 3-甲基氧杂环丁烷-3-胺 (260 mg, 1.50 mmol) 的无水二氯甲烷 (4 mL) 和吡啶 (1 mL) 溶液中加入 8-溴-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-磺酰氯 (640 mg, 3 mmol)。反应液在室温下搅拌反应 30 分钟。反应完全后, 加入水, 二氯甲烷萃取。有机相用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。残余物经柱色谱 (洗脱剂: 石油醚/二氯甲烷, 梯度: 0 - 35% 二氯甲烷) 纯化得到标题化合物 (黄色固体, 600 mg, 产率 83.9%)。LC/MS (ESI) (m/z): 479 [M+H]⁺。

步骤 3: 8-溴-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)-N-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-磺酰胺

向 8-溴-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-磺酰胺 (600 mg, 1.25 mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (6 mL) 溶液中加入 N,N-二异丙基乙胺 (483 mg, 3.75 mmol) 和 2-(三甲基硅烷基)乙氧甲基氯 (312 mg, 1.87 mmol)。反应混合物在氮气保护下室温搅拌 2 小时。反应完全后, 冷却至室温, 加入水, 乙酸乙酯萃取, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。残余物经柱色谱 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 0 - 35% 乙酸乙酯) 纯化得到标题化合物 (黄色固体, 350 mg, 产率 45.9%)。LC/MS (ESI) m/z: 610 [M+H]⁺。

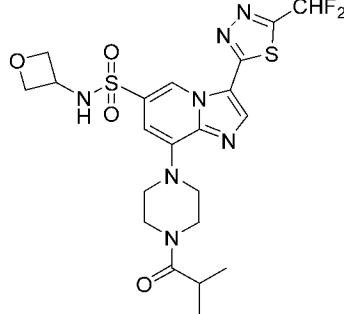
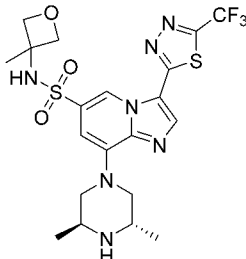
步骤 4: (2S, 6S)-4-(3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-6-(N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)-N-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)氨磺酰基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-2,6-二甲基哌嗪-1-羧酸酯

在氮气保护下, 向 8-溴-3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)-N-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-磺酰胺 (80 mg, 0.13 mmol) 和氮杂环丁烷-1-基(哌啶-4-基)甲酮 (56.1 mg, 0.26 mmol) 的 1,4-二氧六环 (2 mL) 溶液中依次加入碳酸铯 (128 mg, 0.39 mmol), Ruphos (12.2mg, 0.026 mmol) 和 Ruphos Pd G₃ (21.9mg, 0.026 mmol)。反应混合物用氮气置换三次, 在氮气保护下 80°C 搅拌反应 4 小时。反应完全后, 将反应液用乙酸乙酯稀释, 依次用水和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。残余物经柱色谱 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, 梯度: 0 - 40% 乙酸乙酯) 纯化得到标题化合物 (黄色固体, 40 mg, 产率 59.4%)。LC/MS (ESI) (m/z): 744 [M+H]⁺。

步骤 5: 3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-((3S, 5S)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)-N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-磺酰胺

在 80°C 下, 向 (2S, 6S)-4-(3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-6-(N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)-N-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)氨磺酰基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-2,6-二甲基哌嗪-1-羧酸酯 (40 mg, 0.05 mmol) 的二氯甲烷 (2 mL) 溶液中加入三氟乙酸 (0.6 mL)。反应液在室温下搅拌反应 30 分钟。反应完全后, 用碳酸氢钠调碱性, 二氯甲烷萃取, 饱和食盐水洗, 干燥, 浓缩经制备 HPLC (C18, 10 - 50% 乙腈的 H₂O 溶液和 0.1% FA) 分离得到标题化合物 (黄色固体, 6.87 mg, 产率 24.9%)。¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9.93 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.35 (t, *J* = 53.5 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 4.79 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 4.32 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 3.84 - 3.79 (m, 4H), 3.58 - 3.53 (m, 2H), 1.64 (s, 3H), 1.46 (d, *J* = 6.5 Hz, 7H)。LC/MS (ESI) (m/z): 514 [M+H]⁺。

以下实施例是参照实施例 75 的制备方法, 从合适的起始原料开始, 按照类似的路线合成得到粗产品, 粗产品经过反相 HPLC 制备, 冷冻干燥后得到标题化合物。

实施例	结构及名称	分析数据
实施例 76	 3-(5-(二氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-(4-异丁酰基哌嗪-1-基)-N-(氧杂环丁烷-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.61 (d, <i>J</i> = 1.4 Hz, 1H), 8.92 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.71 (t, <i>J</i> = 53.2 Hz, 1H), 6.96 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 4.58 - 4.52 (m, 2H), 4.51 - 4.43 (m, 1H), 4.38 - 4.32 (m, 2H), 3.79 - 3.58 (m, 8H), 3.00 - 2.93 (m, 1H), 1.05 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 6H). LC/MS (ESI) (m/z): 542 [M+H] ⁺ .
实施例 77	 3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-8-(4-甲基-2-氧哌嗪-1-基)-N-(氧杂环丁烷-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-磺酰胺	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 9.91 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.14 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 4.79 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 2H), 4.32 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2H), 3.85 - 3.80 (m, 4H), 3.61 - 3.55 (m, 2H), 1.64 (s, 3H), 1.47

	8-((3S,5S)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)-N-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)-3-(5-(三氟甲基)-1,3,4-噻二唑-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-磺酰胺	(d, $J = 6.5$ Hz, 6H). LC/MS (ESI) (m/z): 532 [M+H] ⁺ .
--	--	--

效果实施例

实验方法:

1. 生化实验 (Biochemical Assay)

1) 用 Echo 550 (LABCYTE, #550) 将 20 nL 不同浓度化合物添加在 384 孔板中 (化合物终浓度为: 1000 nM, 300 nM, 100 nM, 30 nM, 10 nM, 3 nM, 1 nM, 0.3 nM, 0.1 nM, 0.03 nM, 0 nM);

2) 配置反应缓冲液 I: 50 mM Tris (2-氨基-2-羟甲基-1,3-丙二醇, Sigma, #T1503) PH 7.4, 0.015 % Triton X-100 (4-(1,1,3,3-四甲基丁基)苯基-聚乙二醇, Sigma, #T8787), 0.1% BSA (牛血清白蛋白, Sigma, #A1933), 5 mM KCl, 66.2 μ M TFMU-ADPr (荧光素-4-三氟甲基伞形酮-ADP 核糖);

3) 将反应缓冲液 I 以 10 μ L/孔添加在 384 孔板中;

4) 配置反应缓冲液 II: 50 mM Tris PH 7.4, 0.015 % Triton X-100, 0.1% BSA, 5 mM KCl, 4 nM PARG(多聚 ADP-核糖水解酶);

5) 将反应缓冲液 II 以 10 μ L/孔添加在 384 孔板中, 起始反应;

6) 室温孵育 3min 进行反应;

7) 将 384 孔板放在酶标仪中, 震荡 5s 后进行信号检测;

8) 使用 GraphPad 软件对数据进行分析, 确定 IC₅₀。

2. 细胞活力检测实验 (Cell Viability Assay)

1) 在 384 孔细胞培养板中进行细胞铺板, HCC1806 (ATCC 细胞库, 100 个细胞/孔) 和 MDA-MB-231(ATCC 细胞库, 120 个细胞/孔) 分别放置在 37°C 的 CO₂ (5%) 培养箱中孵育 24h, 使细胞完全贴壁;

2) 将含有不同浓度待测化合物 (化合物终浓度为: 30000 nM, 10000 nM, 3000 nM, 1000 nM, 300 nM, 100 nM, 30 nM, 10 nM, 3 nM, 1 nM, 0 nM) 的培养基 (100 μ L/孔) 添加在细胞中分别在 37°C 的 CO₂ (5%) 培养箱中孵育 7 天;

3) 将含有细胞的培养板室温放置 30min, 使平板及内容物平衡到室温;

4) 每孔细胞中加入与细胞培养基体积相等的 CellTiter-Glo (Promega: V9101)试剂, 在定轨振荡器上混合内容物 2 分钟, 诱导细胞裂解;

5) 将平板室温孵育 10 分钟, 使信号值稳定后, 酶标仪(Thermo: VarioskanLUX)进行检测并记录发光值;

6) 使用 GraphPad 软件对数据进行分析, 确定 IC₅₀。

数据列表:

NT = 没有检测;

实 施 例	生化实验 IC ₅₀ (nM)	细胞(HCC1806)活力检测实验 IC ₅₀ (nM)	细胞 (MDA-MB-231) 活力检测实验 IC ₅₀ (nM)
1	8.3	280	7500
2	2.1	79.7	5702
3	2.79	247	>10000
4	2.63	341	>10000
5	0.8	21	>10000
6	7.6	507	>10000
7	5.84	122	4954
8	4.71	547	>10000
9	1.01	234	>10000
10	6.41	360	>10000
11	3.63	202	8628
12	35.8	NT	>10000
13	17.6	NT	>10000
14	2.04	8809	>30000
15	6.23	3453	>30000
16	5.34	352	12000
17	8.22	2000	>30000
18	1.68	727	>30000
19	0.46	199	29000
20	0.23	23.5	4168
21	1.82	27	>10000
22	5.62	517	>10000
23	5.01	177.3	7597
24	5.75	222	8757
25	2.08	36.8	9233
26	6.31	267	>10000
27	158	2804	>10000
28	20.89	1840	NT
29	21.87	458	NT
30	1.09	27.0	8953
31	0.96	283	>30000

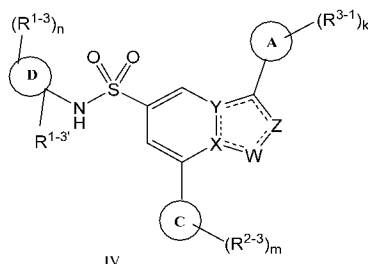
32	0.86	802	>30000
33	0.19	438	>30000
34	32.9	2068	>30000
35	17.8	805	>30000
36	41.7	2046	>30000
37	8.69	1525	>30000
38	1.18	945	>10000
39	0.35	24.0	1850
40	1.78	151	4732
41	3.37	874	>10000
42	6.23	593	>10000
43	32.0	723	>10000
44	8.31	208	>10000
45	18.19	642	6108
46	0.27	65.8	4809
47	41.4	791	>10000
48	8.58	1071	>10000
49	2.54	759	>30000
50	31.2	518	NT
51	5.34	602	NT
52	1.01	95	4677
53	0.99	28	>10000
54	0.16	12.7	>10000
55	13.18	325	8200
56	69.18	NT	NT
57	12.58	213	4107
58	7.94	199	5659
59	15.84	332	5424
60	0.93	NT	>10000
61	0.71	85.0	6900
62	5.01	856	>30000
63	18.2	565	>30000
64	4.37	1340	NT
65	0.54	15	>10000

66	0.91	26.8	>10000
67	1.15	18.0	5299
68	4.58	797	>10000
69	5.62	485	>10000
70	15.84	261	11645
71	36.31	637	>10000
72	6.31	158	>10000
73	1.71	63.0	>10000
74	0.50	85.0	>10000
75	0.53	128	9622
76	29.7	NT	NT
77	3.55	112	9266

经测试，本申请的实施例化合物对 HCC1806 细胞有较强的增殖抑制作用，对 MDA-MB-231 细胞增殖抑制作用较弱，表明本申请的实施例化合物对两种细胞的增殖抑制作用有很好的选择性。

权利要求

1. 一种如式 IV 所示的化合物、其药学上可接受的盐或同位素化合物；



Y 为 C 或 N, X 为 C 或 N,

W 为 N、CH、O、NR⁴ 或 CR⁴;

Z 为 CH、O 或 N;

环 D 为 3-6 元杂环烷基; 所述 3-6 元杂环烷基的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种, 杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个;

环 C 为 4-12 元杂环烷基; 所述 4-12 元杂环烷基的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种, 杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个;

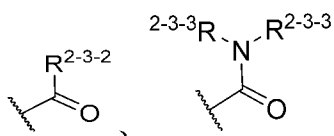
环 A 为 5-10 元杂芳基; 所述 5-10 元杂芳基的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种, 杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个;

n 为 0、1 或 2; m 为 0、1 或 2; k 为 0、1 或 2;

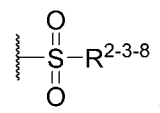
R^{1-3'} 为氢或 R¹⁻³;

各个 R¹⁻³ 独立地为氰基、氘、羟基、氨基、卤素、未取代或被一个或多个 R¹⁻³⁻¹ 取代的 C₁-C₆ 烷基、未取代或被一个或多个 R¹⁻³⁻² 取代的 C₁-C₆ 烷氧基或 C₂-C₆ 炔基; 各个 R¹⁻³⁻¹ 独立地为卤素; 各个 R¹⁻³⁻² 独立地为卤素;

各个 R²⁻³ 独立地为氰基、氧代、羟基、卤素、未取代或被一个或多个 R²⁻³⁻¹ 取代的 C₁-C₆ 烷基、

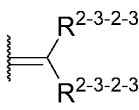


、未取代或被一个或多个 R²⁻³⁻⁴ 取代的 3-6 元杂环烷基、未取代或被一个或多个 R²⁻³⁻⁵ 取代的 C₁-C₆ 烷氧基、未取代或被一个或多个 R²⁻³⁻⁶ 取代的 C₃-C₆ 环烷基、未取代或被一

个或多个 R²⁻³⁻⁷ 取代的氨基、、未取代或被一个或多个 R²⁻³⁻⁹ 取代的 5-10 元杂芳基; 所述 3-6 元杂环烷基的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种, 杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个; 所述 5-10 元杂芳基的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种, 杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个;

各个 R²⁻³⁻¹ 独立地为羟基、氰基、卤素、未取代或被一个或多个 R²⁻³⁻¹⁻¹ 取代的 C₁-C₆ 烷氧基、未取代或被一个或多个 R²⁻³⁻¹⁻² 取代的 C₃-C₆ 环烷基、未取代或被一个或多个 R²⁻³⁻¹⁻³ 取代的氨基;

R²⁻³⁻² 为氢、未取代或被一个或多个 R²⁻³⁻²⁻¹ 取代的 C₁-C₆ 烷基、未取代或被一个或多个 R²⁻³⁻²⁻² 取

代的 C₃-C₆ 环烷基、、未取代或被一个或多个 R²⁻³⁻²⁻⁴ 取代的 C₁-C₆ 烷氧基、未取代或被一个或多个 R²⁻³⁻²⁻⁵ 取代的 3-6 元杂环烷基、未取代或被一个或多个 R²⁻³⁻²⁻⁶ 取代的 5-10 元杂芳基；所述 3-6 元杂环烷基的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个；所述 5-10 元杂芳基的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个；

各个 R²⁻³⁻³ 独立地为氢、未取代或被一个或多个 R²⁻³⁻³⁻¹ 取代的 C₁-C₆ 烷基；

各个 R²⁻³⁻⁴ 独立地为 C₁-C₆ 烷基或氧代；

各个 R²⁻³⁻⁵ 独立地为卤素或氘；

各个 R²⁻³⁻⁶ 独立地为 C₁-C₆ 烷基；

各个 R²⁻³⁻⁷ 独立地为 C₁-C₆ 烷基；

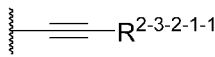
各个 R²⁻³⁻⁸ 独立地为 C₁-C₆ 烷基或 C₃-C₆ 环烷基；

各个 R²⁻³⁻⁹ 独立地为 C₁-C₆ 烷基；

各个 R²⁻³⁻¹⁻¹ 独立地为卤素或氘；

各个 R²⁻³⁻¹⁻² 独立地为 C₁-C₆ 烷氧基；

各个 R²⁻³⁻¹⁻³ 独立地为 C₁-C₆ 烷基；

各个 R²⁻³⁻²⁻¹ 独立地为卤素、羧基、羟基、氧代、C₁-C₆ 烷氧基、、未取代或被一个或多个 R²⁻³⁻²⁻¹⁻² 取代的氨基、未取代或被一个或多个 R²⁻³⁻²⁻¹⁻³ 取代的 5-10 元杂芳基；所述 5-10 元杂芳基的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个；

各个 R²⁻³⁻²⁻¹⁻¹ 独立地为 C₁-C₆ 烷基或 6-10 元芳基；

各个 R²⁻³⁻²⁻¹⁻² 独立地为 C₁-C₆ 烷基；

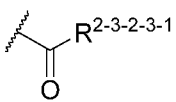
各个 R²⁻³⁻²⁻¹⁻³ 独立地为 C₁-C₆ 烷基；

各个 R²⁻³⁻²⁻² 独立地为卤素、羟基、未取代或被一个或多个 R²⁻³⁻²⁻²⁻¹ 取代的 C₁-C₆ 烷基、未取代或被一个或多个 R²⁻³⁻²⁻²⁻² 取代的 C₁-C₆ 烷氧基、未取代或被一个或多个 R²⁻³⁻²⁻²⁻³ 取代的氨基；

各个 R²⁻³⁻²⁻²⁻¹ 独立地为卤素或羟基；

各个 R²⁻³⁻²⁻²⁻² 独立地为羧基、卤素、氘、氧代或羟基；

各个 R²⁻³⁻²⁻²⁻³ 独立地为 C₁-C₆ 烷基；

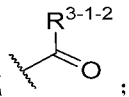
各个 R²⁻³⁻²⁻³ 独立地为氢或；各个 R²⁻³⁻²⁻³⁻¹ 独立地为未取代或被一个或多个 R²⁻³⁻²⁻³⁻¹⁻¹ 取代的 6-10 元芳基；各个 R²⁻³⁻²⁻³⁻¹⁻¹ 独立地为 C₁-C₆ 烷氧基；

各个 R²⁻³⁻²⁻⁴ 独立地为卤素；

各个 R²⁻³⁻²⁻⁵ 独立地为卤素、羟基、氧代、C₁-C₆ 烷氧基、未取代或被一个或多个 R²⁻³⁻²⁻⁵⁻¹ 取代的 C₁-C₆ 烷基；各个 R²⁻³⁻²⁻⁵⁻¹ 独立地为卤素；

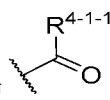
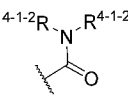
各个 $R^{2-3-2-6}$ 独立地为 C_1-C_6 烷基；

各个 $R^{2-3-3-1}$ 独立地为未取代或被一个或多个 $R^{2-3-3-1-1}$ 取代的氨基；各个 $R^{2-3-3-1-1}$ 独立地为 C_1-C_6 烷基；

各个 R^{3-1} 独立地为羟基、卤素、未取代或被一个或多个 R^{3-1-1} 取代的 C_1-C_6 烷基或 ；

各个 R^{3-1-1} 独立地为卤素或羟基； R^{3-1-2} 为 C_1-C_6 烷基或 C_2-C_6 烯基；

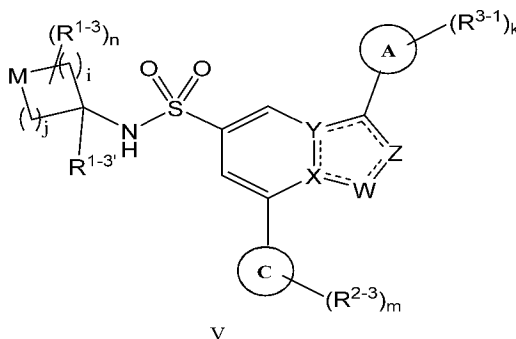
R^4 为氢、氘、卤素、氰基、未取代或被一个或多个 R^{4-1} 取代的 5-10 元杂环烷基或未取代或被一个或多个 R^{4-2} 取代的 C_1-C_6 烷基；所述 5-10 元杂环烷基的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个；

各个 R^{4-1} 独立地为  或 ；

各个 R^{4-2} 独立地为未取代或被一个或多个 R^{4-2-1} 取代的 5-10 元杂芳基；所述 5-10 元杂芳基的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个；

R^{4-1-1} 为 C_1-C_6 烷基；各个 R^{4-1-2} 独立地为 C_1-C_6 烷基；各个 R^{4-2-1} 独立地为 C_1-C_6 烷基。

2. 如权利要求 1 所述的如式 IV 所示的化合物、其药学上可接受的盐或同位素化合物，其特征在于，所述如式 IV 所示的化合物为如式 V 所示的化合物，

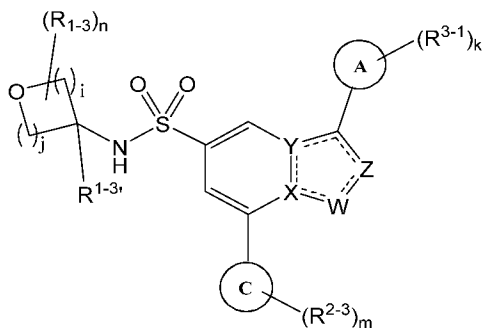


M 为 N、O 或 S；

i 为 0、1 或 2；j 为 0、1 或 2；i 和 j 不同时为 0；

Y、X、W、Z、环 C、环 A、 $R^{1-3'}$ 、 R^{1-3} 、 R^{2-3} 、 R^{3-1} 、n、m 和 k 的定义如权利要求 1 所述；

较佳地，所述如式 IV 所示的化合物为如式 VI 所示的化合物，

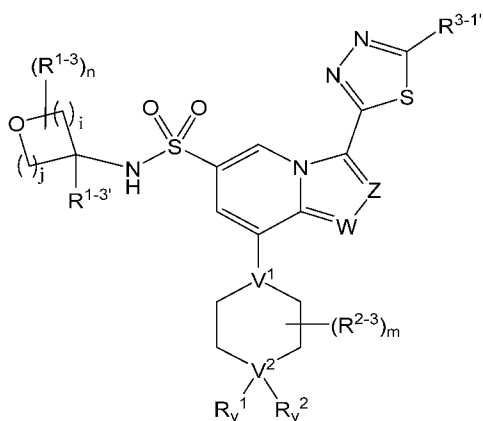


VI

i 为 0、1 或 2; j 为 0、1 或 2; i 和 j 不同时为 0;

Y 、 X 、 W 、 Z 、环 C 、环 A 、 $R^{1-3'}$ 、 R^{1-3} 、 R^{2-3} 、 R^{3-1} 、 n 、 m 和 k 的定义如权利要求 1 所述;

更佳地, 所述如式 IV 所示的化合物为如式 VII 所示的化合物,



VII

V^1 为 CH 或 N; V^2 为 CH、N 或 O; V^1 和 V^2 不同时为 CH;

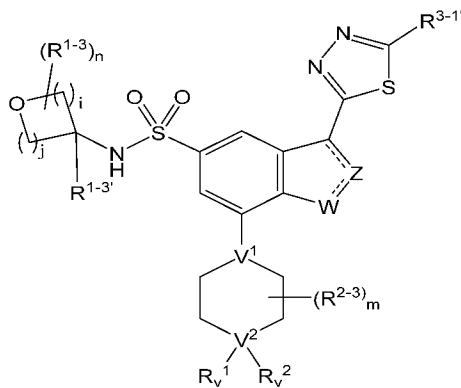
$R^{3-1'}$ 为氢或 R^{3-1} ;

R_{V^1} 为不存在、氢或 R^{2-3} ; R_{V^2} 为不存在、氢或 R^{2-3} ;

i 为 0、1 或 2; j 为 0、1 或 2; i 和 j 不同时为 0;

W 、 Z 、 $R^{1-3'}$ 、 R^{1-3} 、 R^{2-3} 、 R^{3-1} 、 n 和 m 的定义如权利要求 1 所述;

或, 所述如式 IV 所示的化合物可为如式 VIII 所示的化合物,



VIII

m 为 0、1 或 2；

V^1 为 CH 或 N； V^2 为 CH、N 或 O； V^1 和 V^2 不同时为 CH；

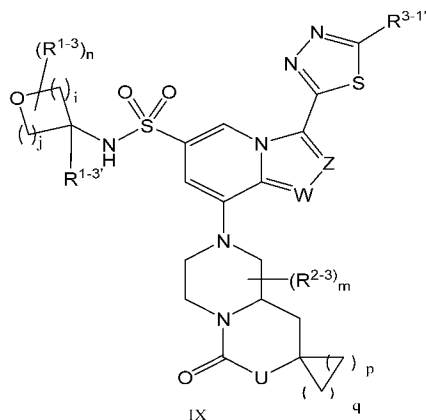
$R^{3-1'}$ 为氢或 R^{3-1} ；

R_{V^1} 为不存在、氢或 R^{2-3} ； R_{V^2} 为不存在、氢或 R^{2-3} ；

i 为 0、1 或 2；j 为 0、1 或 2；i 和 j 不同时为 0；

W、Z、 $R^{1-3'}$ 、 R^{1-3} 、 R^{2-3} 、 R^{3-1} 、n 和 m 的定义如权利要求 1 所述；

最佳地，所述如式 IV 所示的化合物为如式 IX 所示的化合物，



U 为 CH_2 、NH 或 O；

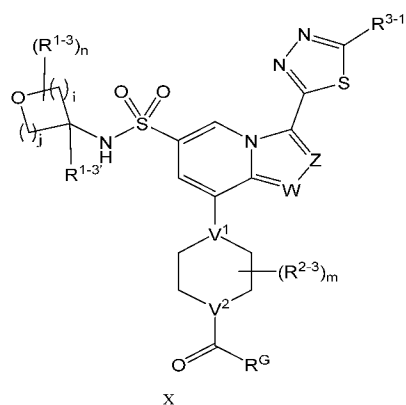
p 为 0、1 或 2；q 为 0、1 或 2；

i 为 0、1 或 2；j 为 0、1 或 2；i 和 j 不同时为 0；

$R^{3-1'}$ 为氢或 R^{3-1} ；

W、Z、 $R^{1-3'}$ 、 R^{1-3} 、 R^{2-3} 、 R^{3-1} 、n 和 m 的定义如权利要求 1 所述；

或，所述如式 IV 所示的化合物可为如式 X 所示的化合物，



R^G 为 R^{2-3-2} 或 $\begin{array}{c} R^{2-3-3} \\ | \\ N \\ | \\ R^{2-3-3} \end{array}$ ；

i 为 0、1 或 2；j 为 0、1 或 2；i 和 j 不同时为 0；

$R^{3-1'}$ 为氢或 R^{3-1} ；

V^1 为 CH 或 N； V^2 为 CH 或 N； V^1 和 V^2 不同时为 CH；

W、Z、 $R^{1-3'}$ 、 R^{1-3} 、 R^{2-3} 、 R^{3-1} 、 R^{2-3-2} 、 R^{2-3-3} 、n 和 m 的定义如权利要求 1 所述。

3. 如权利要求 1 所述的如式 IV 所示的化合物、其药学上可接受的盐或同位素化合物，其特征在于，所述的如式 IV 所示的化合物满足如下条件中的一种或多种：

(1) 各个 R^{1-3} 中, 所述卤素为氟、氯、溴或碘, 例如氟;

(2) 各个 R^{1-3} 中, 所述 C_1-C_6 烷基为 C_1-C_4 烷基, 又可为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、伯丁基、仲丁基或叔丁基, 可为甲基;

(3) 各个 R^{1-3} 中, 所述 C_1-C_6 烷氧基为甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、伯丁氧基、仲丁氧基或叔丁氧基, 可为甲氧基或乙氧基;

(4) 各个 R¹⁻³ 中，所述 C₂-C₆ 炔基为 、
或 ，例如 ；

(5) 各个 R^{1-3-1} 中, 所述卤素为氟、氯、溴或碘, 例如氟;

(6) 各个 R^{1-3-2} 中, 所述卤素为氟、氯、溴或碘, 例如氟;

(7) 各个 R^{2-3} 中, 所述卤素为氟、氯、溴或碘, 例如氟;

(8) 各个 R^{2-3} 中, 所述 C_1-C_6 烷基为 C_1-C_4 烷基, 可为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、伯丁基、仲丁基或叔丁基, 还可为甲基、乙基、异丙基或叔丁基;

(9) 各个 R^{2-3} 中, 所述 3-6 元杂环烷基的杂原子为 N、O 或 S, 杂原子个数可为 1 个或 2 个; 所

述 3-6 元杂环烷基的杂原子还可为 O 或 N，杂原子个数还可为 1；例如 ；

(10) 各个 R^{2-3} 中, 所述 C_1-C_6 烷氧基为甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、伯丁氧基、仲丁氧基或叔丁氧基, 可为甲氧基、乙氧基或异丙氧基;

(11) 各个 R^{2-3} 中, 所述 C_3-C_6 环烷基为环丙基、环丁基、环戊基或环己基, 例如环丙基;

(12) 各个 R^{2-3} 中, 所述 5-10 元杂芳基为 5 元杂芳基或 6 元杂芳基; 所述 5-10 元杂芳基的杂原子为 N 和/或 O, 杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个; 所述 5 元杂芳基的杂原子可为 N 和/或 O, 杂原子个数为 2 个或 3 个, 例如 ; 所述 6 元杂芳基的杂原子可为 N, 杂原子个数

为 1 个或 2 个，例如 ;

(13) 各个 R^{2-3-1} 中, 所述卤素为氟、氯、溴或碘, 例如氟;

(14) 各个 R^{2-3-1} 中, 所述 C_1-C_6 烷氧基为甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、伯丁氧基、仲丁氧基或叔丁氧基, 例如甲氧基或乙氧基;

(15) 各个 R^{2-3-1} 中, 所述 C_3-C_6 环烷基为环丙基、环丁基、环戊基或环己基, 例如环丙基;

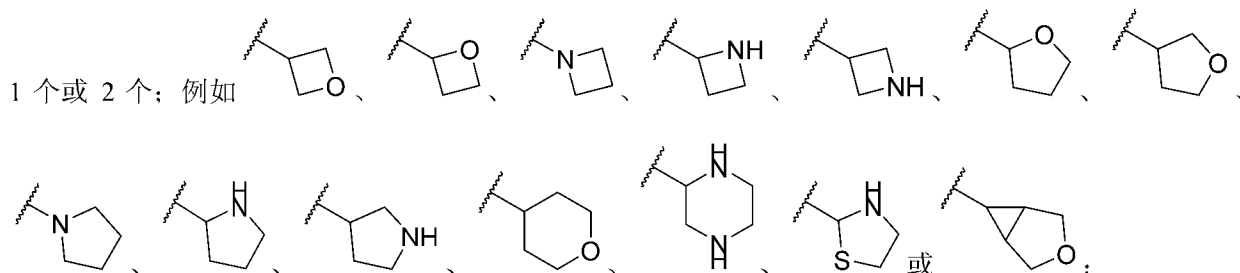
(16) R²⁻³⁻²中, 所述 C₁-C₆烷基为 C₁-C₄烷基, 可为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异

丁基、伯丁基、仲丁基或叔丁基，还可为甲基、乙基、异丙基或叔丁基；

(17) R^{2-3-2} 中，所述 C_3-C_6 环烷基为环丙基、环丁基、环戊基或环己基，例如环丙基或环丁基；

(18) R^{2-3-2} 中，所述 C_1-C_6 烷氧基为甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、伯丁氧基、仲丁氧基或叔丁氧基，例如异丙氧基；

(19) R^{2-3-2} 中，所述 3-6 元杂环烷基的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数可为



(20) R^{2-3-2} 中，所述 5-10 元杂芳基为 5 或 6 元杂芳基或 5 元并 6 元杂芳基；所述 5-10 元杂芳基的杂原子为 N 和/或 O，杂原子个数为 1 个或 2 个；所述 5 元杂芳基的杂原子可为 N 和/或 O，杂原子个数为 2 个；所述 6 元杂芳基的杂原子可为 N，杂原子个数为 1 个；所述 5 元并 6 元杂芳基的杂原子可为 O，杂原子个数为 2 个；

(21) 各个 R^{2-3-3} 中，所述 C_1-C_6 烷基为 C_1-C_4 烷基，可为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、伯丁基、仲丁基或叔丁基，例如甲基或乙基；

(22) 各个 R^{2-3-4} 中，所述 C_1-C_6 烷基为 C_1-C_4 烷基，又可为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、伯丁基、仲丁基或叔丁基，还可为异丙基；

(23) 各个 R^{2-3-5} 中，所述卤素为氟、氯、溴或碘，例如氟；

(24) 各个 R^{2-3-6} 中，所述 C_1-C_6 烷基为 C_1-C_4 烷基，可为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、伯丁基、仲丁基或叔丁基，例如甲基；

(25) 各个 R^{2-3-7} 中，所述 C_1-C_6 烷基为 C_1-C_4 烷基，可为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、伯丁基、仲丁基或叔丁基，例如甲基；

(26) 各个 R^{2-3-8} 中，所述 C_1-C_6 烷基为 C_1-C_4 烷基，可为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、伯丁基、仲丁基或叔丁基，例如甲基或异丙基；

(27) 各个 R^{2-3-8} 中，所述 C_3-C_6 环烷基为环丙基、环丁基、环戊基或环己基，例如环丙基；

(28) 各个 R^{2-3-9} 中，所述 C_1-C_6 烷基为 C_1-C_4 烷基，可为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、伯丁基、仲丁基或叔丁基，例如甲基；

(29) 各个 $R^{2-3-1-1}$ 中，所述卤素为氟、氯、溴或碘，例如氟；

(30) 各个 $R^{2-3-1-2}$ 中，所述 C_1-C_6 烷氧基为甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、伯丁氧基、仲丁氧基或叔丁氧基，例如甲氧基；

(31) 各个 $R^{2-3-1-3}$ 中，所述 C_1-C_6 烷基为 C_1-C_4 烷基，可为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、伯丁基、仲丁基或叔丁基，例如甲基；

(32) 各个 $R^{2-3-2-1}$ 中，所述卤素为氟、氯、溴或碘，例如氟；

(33) 各个 $R^{2-3-2-1}$ 中, 所述 C_1-C_6 烷基为甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、伯丁氧基、仲丁氧基或叔丁氧基, 例如甲氧基;

(34) 各个 $R^{2-3-2-1}$ 中, 所述 5-10 元杂芳基为 5 元杂芳基; 所述 5 元杂芳基的杂原子可为 N, 杂原子个数为 3 个;

(35) 各个 $R^{2-3-2-1-1}$ 中, 所述 C_1-C_6 烷基为 C_1-C_4 烷基, 可为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、伯丁基、仲丁基或叔丁基, 例如甲基;

(36) 各个 $R^{2-3-2-1-1}$ 中, 所述 6-10 元芳基为苯基或萘基, 例如苯基;

(37) 各个 $R^{2-3-2-1-2}$ 中, 所述 C_1-C_6 烷基为 C_1-C_4 烷基, 可为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、伯丁基、仲丁基或叔丁基, 例如甲基;

(38) 各个 $R^{2-3-2-1-3}$ 中, 所述 C_1-C_6 烷基为 C_1-C_4 烷基, 可为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、伯丁基、仲丁基或叔丁基, 例如甲基;

(39) 各个 $R^{2-3-2-2}$ 中, 所述卤素为氟、氯、溴或碘, 例如氟;

(40) 各个 $R^{2-3-2-2}$ 中, 所述 C_1-C_6 烷基为 C_1-C_4 烷基, 可为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、伯丁基、仲丁基或叔丁基, 还可为甲基;

(41) 各个 $R^{2-3-2-2}$ 中, 所述 C_1-C_6 烷氧基为甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、伯丁氧基、仲丁氧基或叔丁氧基, 可为甲氧基、乙氧基或正丙氧基;

(42) 各个 $R^{2-3-2-2-1}$ 中, 所述卤素为氟、氯、溴或碘, 例如氟;

(43) 各个 $R^{2-3-2-2-2}$ 中, 所述卤素为氟、氯、溴或碘, 例如氟;

(44) 各个 $R^{2-3-2-2-3}$ 中, 所述 C_1-C_6 烷基为 C_1-C_4 烷基, 可为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、伯丁基、仲丁基或叔丁基, 例如甲基;

(45) 各个 $R^{2-3-2-3-1}$ 中, 所述 6-10 元芳基为苯基或萘基, 例如苯基;

(46) 各个 $R^{2-3-2-3-1-1}$ 中, 所述 C_1-C_6 烷氧基为甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、伯丁氧基、仲丁氧基或叔丁氧基, 例如甲氧基;

(47) 各个 $R^{2-3-2-4}$ 中, 所述卤素为氟、氯、溴或碘, 例如氟;

(48) 各个 $R^{2-3-2-5}$ 中, 所述卤素为氟、氯、溴或碘, 例如氟;

(49) 各个 $R^{2-3-2-5}$ 中, 所述 C_1-C_6 烷氧基为甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、伯丁氧基、仲丁氧基或叔丁氧基, 例如甲氧基;

(50) 各个 $R^{2-3-2-5}$ 中, 所述 C_1-C_6 烷基为 C_1-C_4 烷基, 可为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、伯丁基、仲丁基或叔丁基, 例如甲基、乙基、正丙基或异丙基;

(51) 各个 $R^{2-3-2-5-1}$ 中, 所述卤素为氟、氯、溴或碘, 例如氟;

(52) 各个 $R^{2-3-2-6}$ 中, 所述 C_1-C_6 烷基为 C_1-C_4 烷基, 可为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、伯丁基、仲丁基或叔丁基, 例如甲基;

(53) 各个 $R^{2-3-3-1-1}$ 中, 所述 C_1-C_6 烷基为 C_1-C_4 烷基, 可为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、伯丁基、仲丁基或叔丁基, 例如甲基;

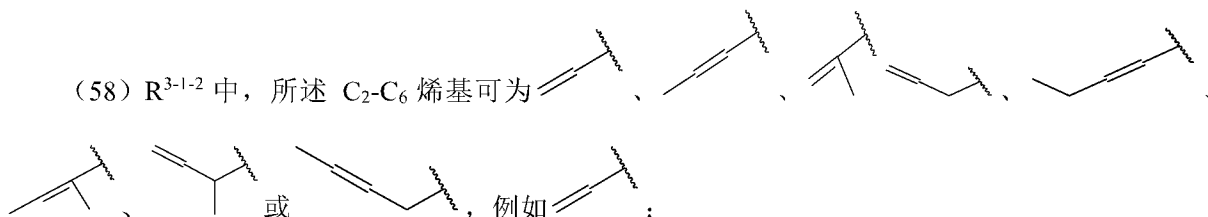
(54) 各个 R^{3-1} 中, 所述 C_1-C_6 烷基为 C_1-C_4 烷基, 又可为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁

基、异丁基、伯丁基、仲丁基或叔丁基，还可为甲基；

(55) 各个 R^{3-1} 中，所述卤素可为氟、氯、溴或碘，例如氟；

(56) 各个 R^{3-1-1} 中，所述卤素可为氟、氯、溴或碘，例如氟；

(57) R^{3-1-2} 中，所述 C_1-C_6 烷基可为 C_1-C_4 烷基，又可为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、伯丁基、仲丁基或叔丁基，还可为甲基或乙基；



(59) R^4 中，所述卤素为氟、氯、溴或碘，例如氟或氯；

(60) R^4 中，所述 5-10 元杂环烷基为螺环；所述螺环可为 4 环螺 6 环、4 环螺 5 环或 4 环螺 4 环，所述 4-10 元杂环烷基的杂原子可为 N，杂原子个数为 1 个或 2 个；

(61) R^4 中，所述 C_1-C_6 烷基可为 C_1-C_4 烷基，又可为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、伯丁基、仲丁基或叔丁基，还可为甲基；

(62) 各个 R^{4-2} 中，所述 5-10 元杂芳基为 5 元杂芳基；所述 5 元杂芳基的杂原子可选自 N 和/或 S，杂原子个数为 2 个；

(63) R^{4-1-1} 中，所述 C_1-C_6 烷基为 C_1-C_4 烷基，又可为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、伯丁基、仲丁基或叔丁基，还可为甲基或异丙基；

(64) 各个 R^{4-1-2} 中，所述 C_1-C_6 烷基为 C_1-C_4 烷基，又可为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、伯丁基、仲丁基或叔丁基，还可为甲基；和

(65) 各个 R^{4-2-1} 中，所述 C_1-C_6 烷基为 C_1-C_4 烷基，又可为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、伯丁基、仲丁基或叔丁基，还可为甲基。

4. 如权利要求 1 所述的如式 IV 所示的化合物、其药学上可接受的盐或同位素化合物，其特征在于，所述的如式 IV 所示的化合物满足如下条件中的一种或多种：

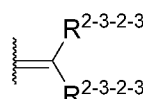
(1) 各个 R^{1-3} 独立地为氰基、氖、羟基、氨基、卤素、未取代或被一个或多个 R^{1-3-1} 取代的 C_1-C_6 烷基、未取代或被一个或多个 R^{1-3-2} 取代的 C_1-C_6 烷氧基或 C_2-C_6 炔基；

(2) 各个 R^{1-3-1} 独立地为卤素；

(3) 各个 R^{1-3-2} 独立地为卤素；

(4) 各个 R^{2-3-1} 独立地为氰基、未取代或被一个或多个 $R^{2-3-1-2}$ 取代的 C_3-C_6 环烷基；

(5) R^{2-3-2} 为氢或、被一个或多个 $R^{2-3-2-1}$ 取代的 C_1-C_6 烷基、被一个或多个 $R^{2-3-2-2}$ 取代的 C_3-C_6

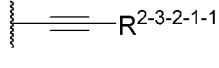
环烷基、、未取代或被一个或多个 $R^{2-3-2-5}$ 取代的 3-6 元杂环烷基、未取代或被一个或多个 $R^{2-3-2-6}$ 取代的 5-10 元杂芳基；所述 3-6 元杂环烷基的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子

个数为1个、2个或3个；所述5-10元杂芳基的杂原子选自N、O和S中的一种或多种，杂原子个数为1个、2个或3个；

(6) 各个 R^{2-3-4} 独立地为 C_1-C_6 烷基；

(7) 各个 R^{2-3-7} 独立地为 C_1-C_6 烷基；

(8) 各个 R^{2-3-9} 独立地为氧代或 C_1-C_6 烷基；

(9) 各个 $R^{2-3-1-2}$ 独立地为 C_1-C_6 烷氧基；各个 $R^{2-3-2-1}$ 独立地为羟基、氧代、、未取代或被一个或多个 $R^{2-3-2-1-3}$ 取代的5-10元杂芳基；所述5-10元杂芳基的杂原子选自N、O和S中的一种或多种，杂原子个数为1个、2个或3个；

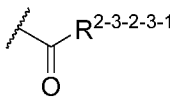
(10) 各个 $R^{2-3-2-1-1}$ 独立地为 C_1-C_6 烷基或6-10元芳基；各个 $R^{2-3-2-1-2}$ 独立地为 C_1-C_6 烷基；各个 $R^{2-3-2-1-3}$ 独立地为 C_1-C_6 烷基；

(11) 各个 $R^{2-3-2-2}$ 独立地为卤素、羟基、未取代或被一个或多个 $R^{2-3-2-2-1}$ 取代的 C_1-C_6 烷基、未取代或被一个或多个 $R^{2-3-2-2-2}$ 取代的 C_1-C_6 烷氧基、未取代或被一个或多个 $R^{2-3-2-2-3}$ 取代的氨基；

(12) 各个 $R^{2-3-2-2-1}$ 独立地为卤素或羟基；

(13) 各个 $R^{2-3-2-2-2}$ 独立地为卤素、氘、氧代或羟基；

(14) 各个 $R^{2-3-2-2-3}$ 独立地为 C_1-C_6 烷基；

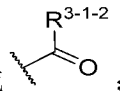
(15) 各个 $R^{2-3-2-3}$ 独立地为氢或；

(16) 各个 $R^{2-3-2-3-1}$ 独立地为未取代或被一个或多个 $R^{2-3-2-3-1-1}$ 取代的6-10元芳基；各个 $R^{2-3-2-3-1-1}$ 独立地为 C_1-C_6 烷氧基；

(17) 各个 $R^{2-3-2-4}$ 独立地为卤素；

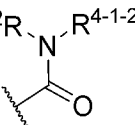
(18) 各个 $R^{2-3-2-5}$ 独立地为卤素、羟基、氧代、 C_1-C_6 烷氧基、被一个或多个 $R^{2-3-2-5-1}$ 取代的 C_1-C_6 烷基；各个 $R^{2-3-2-5-1}$ 独立地为卤素；

(19) 各个 $R^{2-3-2-6}$ 独立地为 C_1-C_6 烷基；

(20) 各个 R^{3-1} 独立地为羟基、卤素、被一个或多个 R^{3-1-1} 取代的 C_1-C_6 烷基或；

(21) 各个 R^{3-1-1} 独立地为羟基； R^{3-1-2} 为 C_1-C_6 烷基或 C_2-C_6 烯基；

(22) R^4 为氘、氰基、未取代或被一个或多个 R^{4-1} 取代的5-10元杂环烷基、或被一个或多个 R^{4-2} 取代的 C_1-C_6 烷基；所述5-10元杂环烷基的杂原子选自N、O和S中的一种或多种，杂原子个数为1个、2个或3个；

(23) 各个 R^{4-1} 独立地为或；

(24) 各个 R^{4-2} 独立地为未取代或被一个或多个 R^{4-2-1} 取代的5-10元杂芳基；所述5-10元杂芳基的杂原子选自N、O和S中的一种或多种，杂原子个数为1个、2个或3个；

(25) R^{4-1-1} 为 C_1 - C_6 烷基;

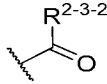
(26) 各个 R^{4-1-2} 独立地为 C_1 - C_6 烷基;

(27) 各个 R^{4-2-1} 独立地为 C_1 - C_6 烷基;

较佳地, 所述的如式 IV 所示的化合物满足如下条件中的一种或多种:

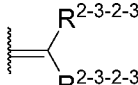
(1) 各个 R^{1-3} 独立地为氰基、氖、羟基、氨基、卤素、未取代或被一个或多个 R^{1-3-1} 取代的 C_1 - C_6 烷基、未取代或被一个或多个 R^{1-3-2} 取代的 C_1 - C_6 烷氧基或 C_2 - C_6 炔基; 各个 R^{1-3-1} 独立地为卤素; 各个 R^{1-3-2} 独立地为卤素;

(2) m 为 1 或 2;

(3) 各个 R^{2-3} 独立地为被一个或多个 R^{2-3-1} 取代的 C_1 - C_6 烷基、、未取代或被一个或多个 R^{2-3-4} 取代的 3-6 元杂环烷基、未取代或被一个或多个 R^{2-3-7} 取代的氨基、未取代或被一个或多个 R^{2-3-9} 取代的 5-10 元杂芳基; 所述 3-6 元杂环烷基的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种, 杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个; 所述 5-10 元杂芳基的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种, 杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个;

各个 R^{2-3-1} 独立地为氰基、未取代或被一个或多个 $R^{2-3-1-2}$ 取代的 C_3 - C_6 环烷基;

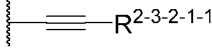
R^{2-3-2} 为氢或、被一个或多个 $R^{2-3-2-1}$ 取代的 C_1 - C_6 烷基、被一个或多个 $R^{2-3-2-2}$ 取代的 C_3 - C_6 环烷

基、、未取代或被一个或多个 $R^{2-3-2-5}$ 取代的 3-6 元杂环烷基、未取代或被一个或多个 $R^{2-3-2-6}$ 取代的 5-10 元杂芳基; 所述 3-6 元杂环烷基的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种, 杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个; 所述 5-10 元杂芳基的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种, 杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个;

各个 R^{2-3-4} 独立地为 C_1 - C_6 烷基;

各个 R^{2-3-7} 独立地为 C_1 - C_6 烷基;

各个 R^{2-3-9} 独立地为氧代或 C_1 - C_6 烷基;

各个 $R^{2-3-1-2}$ 独立地为 C_1 - C_6 烷氧基; 各个 $R^{2-3-2-1}$ 独立地为羟基、氧代、、未取代或被一个或多个 $R^{2-3-2-1-3}$ 取代的 5-10 元杂芳基; 所述 5-10 元杂芳基的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种, 杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个;

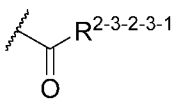
各个 $R^{2-3-2-1-1}$ 独立地为 C_1 - C_6 烷基或 6-10 元芳基; 各个 $R^{2-3-2-1-2}$ 独立地为 C_1 - C_6 烷基; 各个 $R^{2-3-2-1-3}$ 独立地为 C_1 - C_6 烷基;

各个 $R^{2-3-2-2}$ 独立地为卤素、羟基、未取代或被一个或多个 $R^{2-3-2-2-1}$ 取代的 C_1 - C_6 烷基、未取代或被一个或多个 $R^{2-3-2-2-2}$ 取代的 C_1 - C_6 烷氧基、未取代或被一个或多个 $R^{2-3-2-2-3}$ 取代的氨基;

各个 $R^{2-3-2-2-1}$ 独立地为卤素或羟基;

各个 $R^{2-3-2-2-2}$ 独立地为卤素、氖、氧代或羟基;

各个 $R^{2-3-2-2-3}$ 独立地为 C_1-C_6 烷基；

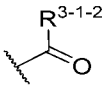
各个 $R^{2-3-2-3}$ 独立地为氢或 ；各个 $R^{2-3-2-3-1}$ 独立地为未取代或被一个或多个 $R^{2-3-2-3-1-1}$

¹取代的 6-10 元芳基；各个 $R^{2-3-2-3-1-1}$ 独立地为 C_1-C_6 烷氧基；

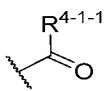
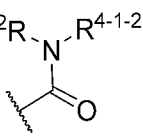
各个 $R^{2-3-2-4}$ 独立地为卤素；

各个 $R^{2-3-2-5}$ 独立地为卤素、羟基、氧代、 C_1-C_6 烷氧基、被一个或多个 $R^{2-3-2-5-1}$ 取代的 C_1-C_6 烷基；各个 $R^{2-3-2-5-1}$ 独立地为卤素；

各个 $R^{2-3-2-6}$ 独立地为 C_1-C_6 烷基；

(4) 各个 R^{3-1} 独立地为羟基、卤素、被一个或多个 R^{3-1-1} 取代的 C_1-C_6 烷基或 ；各个 R^{3-1-1} 独立地为羟基； R^{3-1-2} 为 C_1-C_6 烷基或 C_2-C_6 烯基；

(5) R^4 为氘、氰基、未取代或被一个或多个 R^{4-1} 取代的 5-10 元杂环烷基、或被一个或多个 R^{4-2} 取代的 C_1-C_6 烷基；所述 5-10 元杂环烷基的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个；

各个 R^{4-1} 独立地为  或 ；

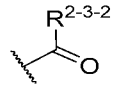
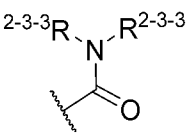
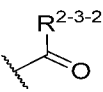
各个 R^{4-2} 独立地为未取代或被一个或多个 R^{4-2-1} 取代的 5-10 元杂芳基；所述 5-10 元杂芳基的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个；

R^{4-1-1} 为 C_1-C_6 烷基；各个 R^{4-1-2} 独立地为 C_1-C_6 烷基；各个 R^{4-2-1} 独立地为 C_1-C_6 烷基。

5. 如权利要求 1 所述的如式 IV 所示的化合物、其药学上可接受的盐或同位素化合物，其特征在于，所述的如式 IV 所示的化合物满足如下条件中的一种或多种：

(1) 各个 R^{1-3} 独立地为氰基、未取代或被一个或多个 R^{1-3-1} 取代的 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 炔基；

(2) 各个 R^{1-3-1} 独立地为卤素、氘；较佳地，各个 R^{1-3-1} 独立地为卤素；

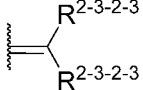
(3) 各个 R^{2-3} 独立地为氧代、未取代或被一个或多个 R^{2-3-1} 取代的 C_1-C_6 烷基、、；较佳地，各个 R^{2-3} 独立地为 、5-10 元杂芳基；所述 5-10 元杂芳基的杂原子为 N 和/或 O，杂原子个数为 2 个或 3 个；

(4) 各个 R^{2-3-1} 独立地为羟基、卤素、未取代或被一个或多个 $R^{2-3-1-1}$ 取代的 C_1-C_6 烷氧基、未取代或被一个或多个 $R^{2-3-1-3}$ 取代的氨基；较佳地，各个 R^{2-3-1} 独立地为羟基、未取代或被一个或多个 $R^{2-3-1-1}$ 取代的 C_1-C_6 烷氧基；

(5) 各个 $R^{2-3-1-1}$ 独立地为氘；

(6) 各个 $R^{2-3-1-3}$ 独立地为 C_1-C_6 烷基；

(7) R^{2-3-2} 为被一个或多个 $R^{2-3-2-1}$ 取代的 C_1-C_6 烷基、未取代或被一个或多个 $R^{2-3-2-2}$ 取代的 C_3-C_6 环烷基、

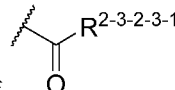
、未取代或被一个或多个 $R^{2-3-2-5}$ 取代的 3-6 元杂环烷基、5-10 元杂芳基；所述 3-6 元杂环烷基的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个；所述 5-10 元杂芳基的杂原子为 N 和/或 O，杂原子个数为 1 个或 2 个；较佳地， R^{2-3-2} 为 C_1-C_6 烷基、未取代或被一个或多个 $R^{2-3-2-2}$ 取代的 C_3-C_6 环烷基；

(8) 各个 $R^{2-3-2-1}$ 独立地为羟基、 $R^{2-3-2-1-1}$ ；

(9) 各个 $R^{2-3-2-1-1}$ 独立地为 C_1-C_6 烷基；

(10) 各个 $R^{2-3-2-2}$ 独立地为卤素、羟基、 C_1-C_6 烷基、未取代或被一个或多个 $R^{2-3-2-2-2}$ 取代的 C_1-C_6 烷氧基、氨基；较佳地，各个 $R^{2-3-2-2}$ 独立地为 C_1-C_6 烷基、未取代或被一个或多个 $R^{2-3-2-2-2}$ 取代的 C_1-C_6 烷氧基；

(11) 各个 $R^{2-3-2-2-2}$ 独立地为氘；

(12) 各个 $R^{2-3-2-3}$ 独立地为氢或 ；

(13) 各个 $R^{2-3-2-3-1}$ 独立地为未取代或被一个或多个 $R^{2-3-2-3-1-1}$ 取代的 6-10 元芳基；较佳地，各个 $R^{2-3-2-3-1}$ 独立地为未取代或被一个或多个 $R^{2-3-2-3-1-1}$ 取代的 6-10 元芳基，各个 $R^{2-3-2-3-1-1}$ 独立地为 C_1-C_6 烷氧基；

(14) 各个 $R^{2-3-2-3-1-1}$ 独立地为 C_1-C_6 烷氧基；

(15) 各个 $R^{2-3-2-5}$ 独立地为卤素、 C_1-C_6 烷氧基、未取代或被一个或多个 $R^{2-3-2-5-1}$ 取代的 C_1-C_6 烷基；

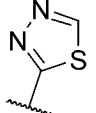
(16) 各个 $R^{2-3-2-5-1}$ 独立地为卤素；

(17) 各个 R^{2-3-3} 独立地为氢、未取代或被一个或多个 $R^{2-3-3-1}$ 取代的 C_1-C_6 烷基；

(18) 各个 $R^{2-3-3-1}$ 独立地为未取代或被一个或多个 $R^{2-3-3-1-1}$ 取代的氨基；

(19) 各个 $R^{2-3-3-1-1}$ 独立地为 C_1-C_6 烷基；

(20) 环 A 为 5-6 元杂芳基；所述 5-6 元杂芳基的杂原子为 N 和/或 S，杂原子个数为 3 个；较佳地，k 为 0，环 A 为 5-6 元杂芳基，所述 5-6 元杂芳基的杂原子为 N 和/或 S，杂原子个数为 3 个；或

者，环 A 为 ， R^{3-1} 为 $-CF_3$ ；

(21) 各个 R^{3-1} 独立地为被一个或多个 R^{3-1-1} 取代的 C_1-C_6 烷基；

(22) 各个 R^{3-1-1} 独立地为卤素；

(23) R^4 为氘、氰基、未取代或被一个或多个 R^{4-1} 取代的 5-10 元杂环烷基；所述 5-10 元杂环烷基的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1 个或 2 个；较佳地， R^4 为氢、氘、卤

素、C₁-C₆烷基；和

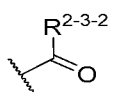
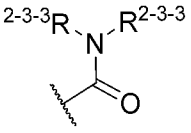
(24) 各个 R⁴⁻¹⁻¹ 独立地为  ; R⁴⁻¹⁻¹ 为 C₁-C₆烷基。

6. 如权利要求 1 所述的如式 IV 所示的化合物、其药学上可接受的盐或同位素化合物，其特征在于，所述的如式 IV 所示的化合物为方案 1 或方案 2：

方案 1、

各个 R¹⁻³ 独立地为氰基、未取代或被一个或多个 R¹⁻³⁻¹ 取代的 C₁-C₆烷基、C₂-C₆炔基；

各个 R¹⁻³⁻¹ 独立地为卤素、氘；

各个 R²⁻³ 独立地为氧代、未取代或被一个或多个 R²⁻³⁻¹ 取代的 C₁-C₆烷基、、
 ;

各个 R²⁻³⁻¹ 独立地为羟基、卤素、未取代或被一个或多个 R²⁻³⁻¹⁻¹ 取代的 C₁-C₆烷氧基、未取代或被一个或多个 R²⁻³⁻¹⁻³ 取代的氨基；

各个 R²⁻³⁻¹⁻¹ 独立地为氘；

各个 R²⁻³⁻¹⁻³ 独立地为 C₁-C₆烷基；

R²⁻³⁻² 为 C₁-C₆烷基、未取代或被一个或多个 R²⁻³⁻²⁻² 取代的 C₃-C₆环烷基；

各个 R²⁻³⁻²⁻² 独立地为 C₁-C₆烷基、未取代或被一个或多个 R²⁻³⁻²⁻²⁻² 取代的 C₁-C₆烷氧基；

各个 R²⁻³⁻²⁻²⁻² 独立地为氘；

各个 R²⁻³⁻³ 独立地为氢、未取代或被一个或多个 R²⁻³⁻³⁻¹ 取代的 C₁-C₆烷基；

各个 R²⁻³⁻³⁻¹ 独立地为未取代或被一个或多个 R²⁻³⁻³⁻¹⁻¹ 取代的氨基；

各个 R²⁻³⁻³⁻¹⁻¹ 独立地为 C₁-C₆烷基；

环 A 为 5-6 元杂芳基；所述 5-6 元杂芳基的杂原子为 N 和/或 S，杂原子个数为 3 个；

各个 R³⁻¹ 独立地为被一个或多个 R³⁻¹⁻¹ 取代的 C₁-C₆烷基；

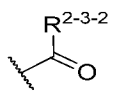
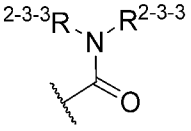
各个 R³⁻¹⁻¹ 独立地为卤素；

R⁴ 为氢、氘、卤素、C₁-C₆烷基；

方案 2、

各个 R¹⁻³ 独立地为氰基、未取代或被一个或多个 R¹⁻³⁻¹ 取代的 C₁-C₆烷基、C₂-C₆炔基；

各个 R¹⁻³⁻¹ 独立地为卤素；

各个 R²⁻³ 独立地为氧代、未取代或被一个或多个 R²⁻³⁻¹ 取代的 C₁-C₆烷基、、
 ;

各个 R²⁻³⁻¹ 独立地为羟基、未取代或被一个或多个 R²⁻³⁻¹⁻¹ 取代的 C₁-C₆烷氧基；

各个 $R^{2-3-1-1}$ 独立地为氘；

R^{2-3-2} 为 C_1 - C_6 烷基、未取代或被一个或多个 $R^{2-3-2-2}$ 取代的 C_3 - C_6 环烷基；

各个 $R^{2-3-2-2}$ 独立地为 C_1 - C_6 烷基、未取代或被一个或多个 $R^{2-3-2-2-2}$ 取代的 C_1 - C_6 烷氧基；

各个 $R^{2-3-2-2-2}$ 独立地为氘；

各个 R^{2-3-3} 独立地为氢、未取代或被一个或多个 $R^{2-3-3-1}$ 取代的 C_1 - C_6 烷基；

各个 $R^{2-3-3-1}$ 独立地为未取代或被一个或多个 $R^{2-3-3-1-1}$ 取代的氨基；

各个 $R^{2-3-3-1-1}$ 独立地为 C_1 - C_6 烷基；

环 A 为 5-6 元杂芳基；所述 5-6 元杂芳基的杂原子为 N 和/或 S，杂原子个数为 3 个；

各个 R^{3-1} 独立地为被一个或多个 R^{3-1-1} 取代的 C_1 - C_6 烷基；

各个 R^{3-1-1} 独立地为卤素；

R^4 为氢、氘、卤素、 C_1 - C_6 烷基。

7. 如权利要求 1 所述的如式 IV 所示的化合物、其药学上可接受的盐或同位素化合物，其特征在于，所述的如式 IV 所示的化合物满足如下条件中的一种或多种：

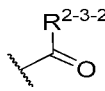
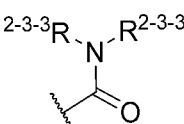
(1) 环 D 中，所述 3-6 元杂环烷基的杂原子为 O，杂原子个数为 1 个；

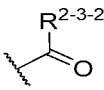
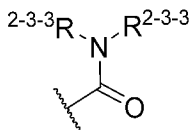
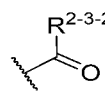
(2) 环 D 中，所述 3-6 元杂环烷基为 4 元杂环烷基；

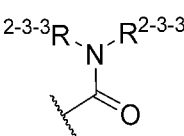
(3) 各个 R^{1-3} 独立地为氰基、未取代或被一个或多个 R^{1-3-1} 取代的 C_1 - C_6 烷基；较佳地，各个 R^{1-3} 独立地为未取代或被一个或多个 R^{1-3-1} 取代的 C_1 - C_6 烷基；

(4) 各个 R^{1-3-1} 独立地为卤素；

(5) 环 C 中，所述 4-12 元杂环烷基的杂原子为 N 和/或 O，杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个；

(6) 各个 R^{2-3} 独立地为氧代、羟基、未取代或被一个或多个 R^{2-3-1} 取代的 C_1 - C_6 烷基、、、未取代或被一个或多个 R^{2-3-6} 取代的 C_3 - C_6 环烷基；较佳地，各个 R^{2-3} 独立地为氧

代、未取代或被一个或多个 R^{2-3-1} 取代的 C_1 - C_6 烷基、、、未取代的 C_3 - C_6 环烷基；更佳地，各个 R^{2-3} 独立地为氧代、未取代或被一个或多个 R^{2-3-1} 取代的 C_1 - C_6 烷基、、

；

(7) 各个 R^{2-3-1} 独立地为羟基、卤素、未取代或被一个或多个 $R^{2-3-1-1}$ 取代的 C_1 - C_6 烷氧基、未取代或被一个或多个 $R^{2-3-1-3}$ 取代的氨基；较佳地，各个 R^{2-3-1} 独立地为羟基、未取代或被一个或多个 $R^{2-3-1-1}$ 取代的 C_1 - C_6 烷氧基；

(8) R^{2-3-2} 为未取代的 C_1 - C_6 烷基、未取代或被一个或多个 $R^{2-3-2-2}$ 取代的 C_3 - C_6 环烷基；

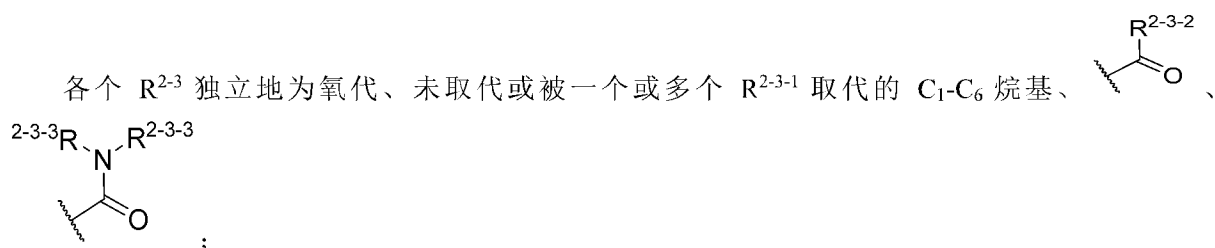
- (9) 各个 R^{2-3-3} 独立地为氢、未取代或被一个或多个 $R^{2-3-3-1}$ 取代的 C_1-C_6 烷基；
- (10) 各个 R^{2-3-6} 独立地为 C_1-C_6 烷基；
- (11) 各个 $R^{2-3-1-1}$ 独立地为卤素或氘；较佳地，各个 $R^{2-3-1-1}$ 独立地为卤素，或，各个 $R^{2-3-1-1}$ 独立地为氘；
- (12) 各个 $R^{2-3-1-3}$ 独立地为 C_1-C_6 烷基；
- (13) 各个 $R^{2-3-2-2}$ 独立地为未取代的 C_1-C_6 烷基、未取代或被一个或多个 $R^{2-3-2-2-2}$ 取代的 C_1-C_6 烷氧基；
- (14) 各个 $R^{2-3-2-2-2}$ 独立地为氘；
- (15) 各个 $R^{2-3-3-1}$ 独立地为未取代或被一个或多个 $R^{2-3-3-1-1}$ 取代的氨基；
- (16) 各个 $R^{2-3-3-1-1}$ 独立地为 C_1-C_6 烷基；
- (17) 环 A 中，所述 5-10 元杂芳基的杂原子为 N 和/或 S，杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个；
- (18) 各个 R^{3-1} 独立地为被一个或多个 R^{3-1-1} 取代的 C_1-C_6 烷基；
- (19) 各个 R^{3-1-1} 独立地为卤素或羟基；
- (20) W 为 N、CH 或 CR^4 ；和
- (21) R^4 为氘、卤素、未取代的 C_1-C_6 烷基。

8. 如权利要求 1 所述的如式 IV 所示的化合物、其药学上可接受的盐或同位素化合物，其特征在于，所述的如式 IV 所示的化合物为方案 3、方案 3'、方案 4、方案 4'、方案 5 或方案 5'：

方案 3、

各个 R^{1-3} 独立地为氰基、未取代或被一个或多个 R^{1-3-1} 取代的 C_1-C_6 烷基；

各个 R^{1-3-1} 独立地为卤素；



各个 R^{2-3-1} 独立地为羟基、卤素、未取代或被一个或多个 $R^{2-3-1-1}$ 取代的 C_1-C_6 烷氧基、未取代或被一个或多个 $R^{2-3-1-3}$ 取代的氨基；

各个 $R^{2-3-1-1}$ 独立地为氘；

各个 $R^{2-3-1-3}$ 独立地为 C_1-C_6 烷基；

R^{2-3-2} 为 C_1-C_6 烷基、未取代或被一个或多个 $R^{2-3-2-2}$ 取代的 C_3-C_6 环烷基；

各个 $R^{2-3-2-2}$ 独立地为 C_1-C_6 烷基、未取代或被一个或多个 $R^{2-3-2-2-2}$ 取代的 C_1-C_6 烷氧基；

各个 $R^{2-3-2-2-2}$ 独立地为氘；

各个 R^{2-3-3} 独立地为氢、未取代或被一个或多个 $R^{2-3-3-1}$ 取代的 C_1-C_6 烷基；

各个 $R^{2-3-3-1}$ 独立地为未取代或被一个或多个 $R^{2-3-3-1-1}$ 取代的氨基；

各个 $R^{2-3-3-1-1}$ 独立地为 C_1-C_6 烷基；

环 A 为 5-6 元杂芳基；所述 5-6 元杂芳基的杂原子为 N 和/或 S，杂原子个数为 3 个；

各个 R^{3-1} 独立地为被一个或多个 R^{3-1-1} 取代的 C_1-C_6 烷基；

各个 R^{3-1-1} 独立地为卤素；

R^4 为氢、氘、卤素、 C_1-C_6 烷基；

方案 3'、

Y 为 N，X 为 C，

W 为 N、CH 或 CR^4 ；

Z 为 CH 或 N；

环 D 为 3-6 元杂环烷基；所述 3-6 元杂环烷基的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个；

n 为 0；

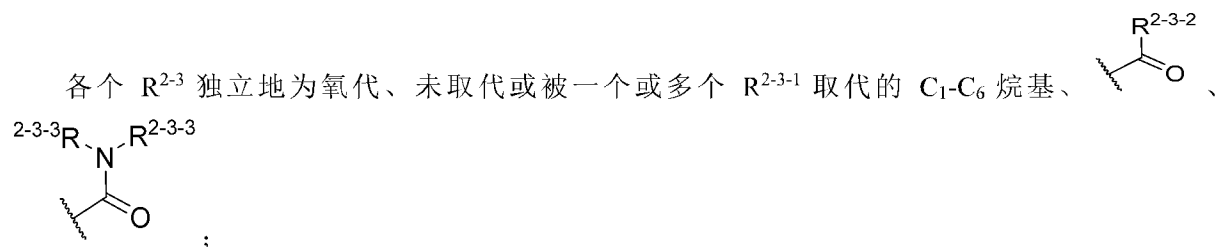
$R^{1-3'}$ 为 R^{1-3} ；

R^{1-3} 为氰基、未取代或被一个或多个 R^{1-3-1} 取代的 C_1-C_6 烷基；

各个 R^{1-3-1} 独立地为卤素；

环 C 为 4-12 元杂环烷基；所述 4-12 元杂环烷基的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个；

m 为 0、1 或 2；



各个 R^{2-3-1} 独立地为羟基、卤素、未取代或被一个或多个 $R^{2-3-1-1}$ 取代的 C_1-C_6 烷氧基、未取代或被一个或多个 $R^{2-3-1-3}$ 取代的氨基；

各个 $R^{2-3-1-1}$ 独立地为氘；

各个 $R^{2-3-1-3}$ 独立地为 C_1-C_6 烷基；

R^{2-3-2} 为 C_1-C_6 烷基、未取代或被一个或多个 $R^{2-3-2-2}$ 取代的 C_3-C_6 环烷基；

各个 $R^{2-3-2-2}$ 独立地为 C_1-C_6 烷基、未取代或被一个或多个 $R^{2-3-2-2-2}$ 取代的 C_1-C_6 烷氧基；

各个 $R^{2-3-2-2-2}$ 独立地为氘；

各个 R^{2-3-3} 独立地为氢、未取代或被一个或多个 $R^{2-3-3-1}$ 取代的 C_1-C_6 烷基；

各个 $R^{2-3-3-1}$ 独立地为未取代或被一个或多个 $R^{2-3-3-1-1}$ 取代的氨基；

各个 $R^{2-3-3-1-1}$ 独立地为 C_1-C_6 烷基；

环 A 为 5-6 元杂芳基；所述 5-6 元杂芳基的杂原子为 N 和/或 S，杂原子个数为 3 个；

k 为 1；

各个 R^{3-1} 独立地为被一个或多个 R^{3-1-1} 取代的 C_1-C_6 烷基；

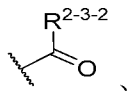
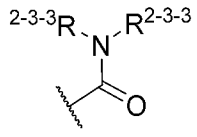
各个 R^{3-1-1} 独立地为卤素；

R^4 为氢、氖、卤素、 C_1-C_6 烷基；

方案 4、

各个 R^{1-3} 独立地为未取代或被一个或多个 R^{1-3-1} 取代的 C_1-C_6 烷基；

各个 R^{1-3-1} 独立地为卤素；

各个 R^{2-3} 独立地为氧代、未取代或被一个或多个 R^{2-3-1} 取代的 C_1-C_6 烷基、、、未取代的 C_3-C_6 环烷基；

各个 R^{2-3-1} 独立地为羟基、未取代或被一个或多个 $R^{2-3-1-1}$ 取代的 C_1-C_6 烷氧基；

各个 $R^{2-3-1-1}$ 独立地为氖；

R^{2-3-2} 为 C_1-C_6 烷基、未取代或被一个或多个 $R^{2-3-2-2}$ 取代的 C_3-C_6 环烷基；

各个 $R^{2-3-2-2}$ 独立地为 C_1-C_6 烷基、未取代或被一个或多个 $R^{2-3-2-2-2}$ 取代的 C_1-C_6 烷氧基；

各个 $R^{2-3-2-2-2}$ 独立地为氖；

各个 R^{2-3-3} 独立地为氢、未取代或被一个或多个 $R^{2-3-3-1}$ 取代的 C_1-C_6 烷基；

各个 $R^{2-3-3-1}$ 独立地为未取代或被一个或多个 $R^{2-3-3-1-1}$ 取代的氨基；

各个 $R^{2-3-3-1-1}$ 独立地为 C_1-C_6 烷基；

环 A 为 5-6 元杂芳基；所述 5-6 元杂芳基的杂原子为 N 和/或 S，杂原子个数为 3 个；

各个 R^{3-1} 独立地为被一个或多个 R^{3-1-1} 取代的 C_1-C_6 烷基；

各个 R^{3-1-1} 独立地为卤素；

R^4 为氢、氖、卤素、 C_1-C_6 烷基；

方案 4'、

Y 为 N，X 为 C，

W 为 N、CH 或 CR^4 ；

Z 为 CH 或 N；

环 D 为 3-6 元杂环烷基；所述 3-6 元杂环烷基的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个；n 为 0；

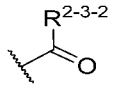
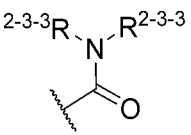
$R^{1-3'}$ 为 R^{1-3} ；

R^{1-3} 为未取代或被一个或多个 R^{1-3-1} 取代的 C_1-C_6 烷基；

各个 R^{1-3-1} 独立地为卤素；

环 C 为 4-12 元杂环烷基；所述 4-12 元杂环烷基的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个；

m 为 0、1 或 2；

各个 R^{2-3} 独立地为氧代、未取代或被一个或多个 R^{2-3-1} 取代的 C_1-C_6 烷基、、
、未取代的 C_3-C_6 环烷基；

各个 R^{2-3-1} 独立地为羟基、未取代或被一个或多个 $R^{2-3-1-1}$ 取代的 C_1-C_6 烷氧基；

各个 $R^{2-3-1-1}$ 独立地为氘；

R^{2-3-2} 为 C_1-C_6 烷基、未取代或被一个或多个 $R^{2-3-2-2}$ 取代的 C_3-C_6 环烷基；

各个 $R^{2-3-2-2}$ 独立地为 C_1-C_6 烷基、未取代或被一个或多个 $R^{2-3-2-2-2}$ 取代的 C_1-C_6 烷氧基；

各个 $R^{2-3-2-2-2}$ 独立地为氘；

各个 R^{2-3-3} 独立地为氢、未取代或被一个或多个 $R^{2-3-3-1}$ 取代的 C_1-C_6 烷基；

各个 $R^{2-3-3-1}$ 独立地为未取代或被一个或多个 $R^{2-3-3-1-1}$ 取代的氨基；

各个 $R^{2-3-3-1-1}$ 独立地为 C_1-C_6 烷基；

环 A 为 5-6 元杂芳基；所述 5-6 元杂芳基的杂原子为 N 和/或 S，杂原子个数为 3 个；

k 为 1；

各个 R^{3-1} 独立地为被一个或多个 R^{3-1-1} 取代的 C_1-C_6 烷基；

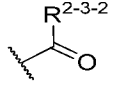
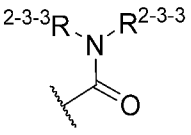
各个 R^{3-1-1} 独立地为卤素；

R^4 为氢、氘、卤素、 C_1-C_6 烷基；

方案 5、

各个 R^{1-3} 独立地为未取代或被一个或多个 R^{1-3-1} 取代的 C_1-C_6 烷基；

各个 R^{1-3-1} 独立地为卤素；

各个 R^{2-3} 独立地为氧代、未取代或被一个或多个 R^{2-3-1} 取代的 C_1-C_6 烷基、、
；

各个 R^{2-3-1} 独立地为羟基、未取代或被一个或多个 $R^{2-3-1-1}$ 取代的 C_1-C_6 烷氧基；

各个 $R^{2-3-1-1}$ 独立地为氘；

R^{2-3-2} 为 C_1-C_6 烷基、未取代或被一个或多个 $R^{2-3-2-2}$ 取代的 C_3-C_6 环烷基；

各个 $R^{2-3-2-2}$ 独立地为 C_1-C_6 烷基、未取代或被一个或多个 $R^{2-3-2-2-2}$ 取代的 C_1-C_6 烷氧基；

各个 $R^{2-3-2-2-2}$ 独立地为氘；

各个 R^{2-3-3} 独立地为氢、未取代或被一个或多个 $R^{2-3-3-1}$ 取代的 C_1-C_6 烷基；

各个 $R^{2-3-3-1}$ 独立地为未取代或被一个或多个 $R^{2-3-3-1-1}$ 取代的氨基；

各个 $R^{2-3-3-1-1}$ 独立地为 C_1-C_6 烷基；

环 A 为 5-6 元杂芳基；所述 5-6 元杂芳基的杂原子为 N 和/或 S，杂原子个数为 3 个；

各个 R^{3-1} 独立地为被一个或多个 R^{3-1-1} 取代的 C_1-C_6 烷基；

各个 R^{3-1-1} 独立地为卤素；

R^4 为氢、氘、卤素、 C_1-C_6 烷基；

方案 5'、

Y 为 N, X 为 C,

W 为 N、CH 或 CR^4 ；

Z 为 CH 或 N；

环 D 为 3-6 元杂环烷基；所述 3-6 元杂环烷基的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个；

n 为 0；

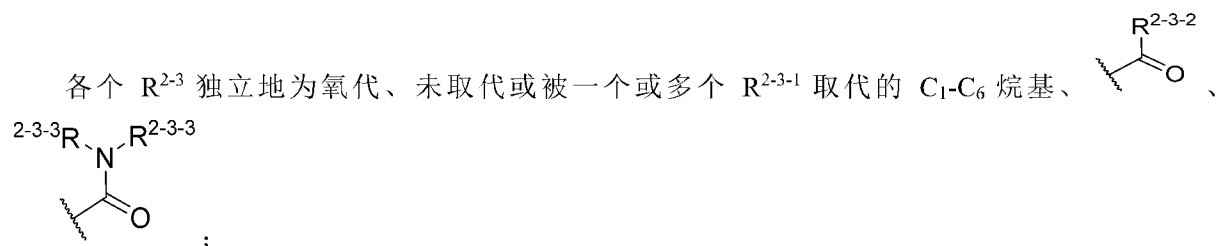
$R^{1-3'}$ 为 R^{1-3} ；

R^{1-3} 为未取代或被一个或多个 R^{1-3-1} 取代的 C_1-C_6 烷基；

各个 R^{1-3-1} 独立地为卤素；

环 C 为 4-12 元杂环烷基；所述 4-12 元杂环烷基的杂原子选自 N、O 和 S 中的一种或多种，杂原子个数为 1 个、2 个或 3 个；

m 为 0、1 或 2；



各个 R^{2-3-1} 独立地为羟基、未取代或被一个或多个 $R^{2-3-1-1}$ 取代的 C_1-C_6 烷氧基；

各个 $R^{2-3-1-1}$ 独立地为氘；

R^{2-3-2} 为 C_1-C_6 烷基、未取代或被一个或多个 $R^{2-3-2-2}$ 取代的 C_3-C_6 环烷基；

各个 $R^{2-3-2-2}$ 独立地为 C_1-C_6 烷基、未取代或被一个或多个 $R^{2-3-2-2-2}$ 取代的 C_1-C_6 烷氧基；

各个 $R^{2-3-2-2-2}$ 独立地为氘；

各个 R^{2-3-3} 独立地为氢、未取代或被一个或多个 $R^{2-3-3-1}$ 取代的 C_1-C_6 烷基；

各个 $R^{2-3-3-1}$ 独立地为未取代或被一个或多个 $R^{2-3-3-1-1}$ 取代的氨基；

各个 $R^{2-3-3-1-1}$ 独立地为 C_1-C_6 烷基；

环 A 为 5-6 元杂芳基；所述 5-6 元杂芳基的杂原子为 N 和/或 S，杂原子个数为 3 个；

k 为 1；

各个 R^{3-1} 独立地为被一个或多个 R^{3-1-1} 取代的 C_1-C_6 烷基；

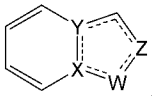
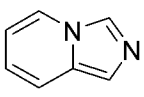
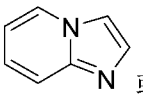
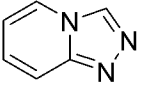
各个 R^{3-1-1} 独立地为卤素；

R^4 为氢、氘、卤素、 C_1-C_6 烷基。

9. 如权利要求 1 所述的如式 IV 所示的化合物、其药学上可接受的盐或同位素化合物，其特征在于，所述的如式 IV 所示的化合物满足如下条件中的一种或多种：

(1) Y 为 N;

(2) X 为 C;

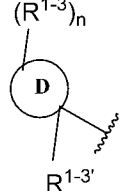
(3) W 为 N、CH 或 CR⁴; 较佳地,  为 、 或 ;

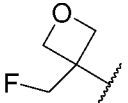
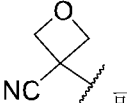
(4) R⁴ 为氯、氘或甲基;

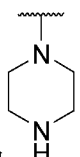
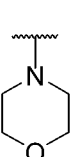
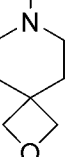
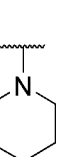
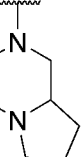
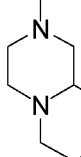
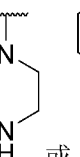
(5) Z 为 CH 或 N;

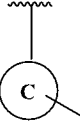
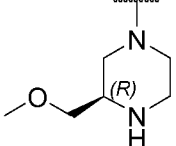
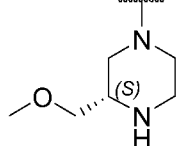
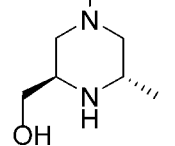
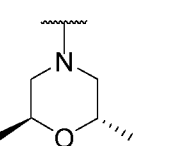
(6) 环 D 为 ;

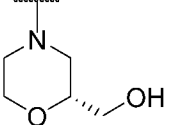
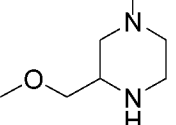
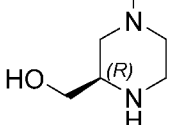
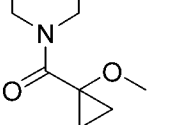
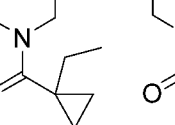
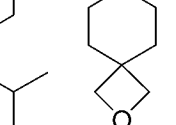
(7) n 为 0;

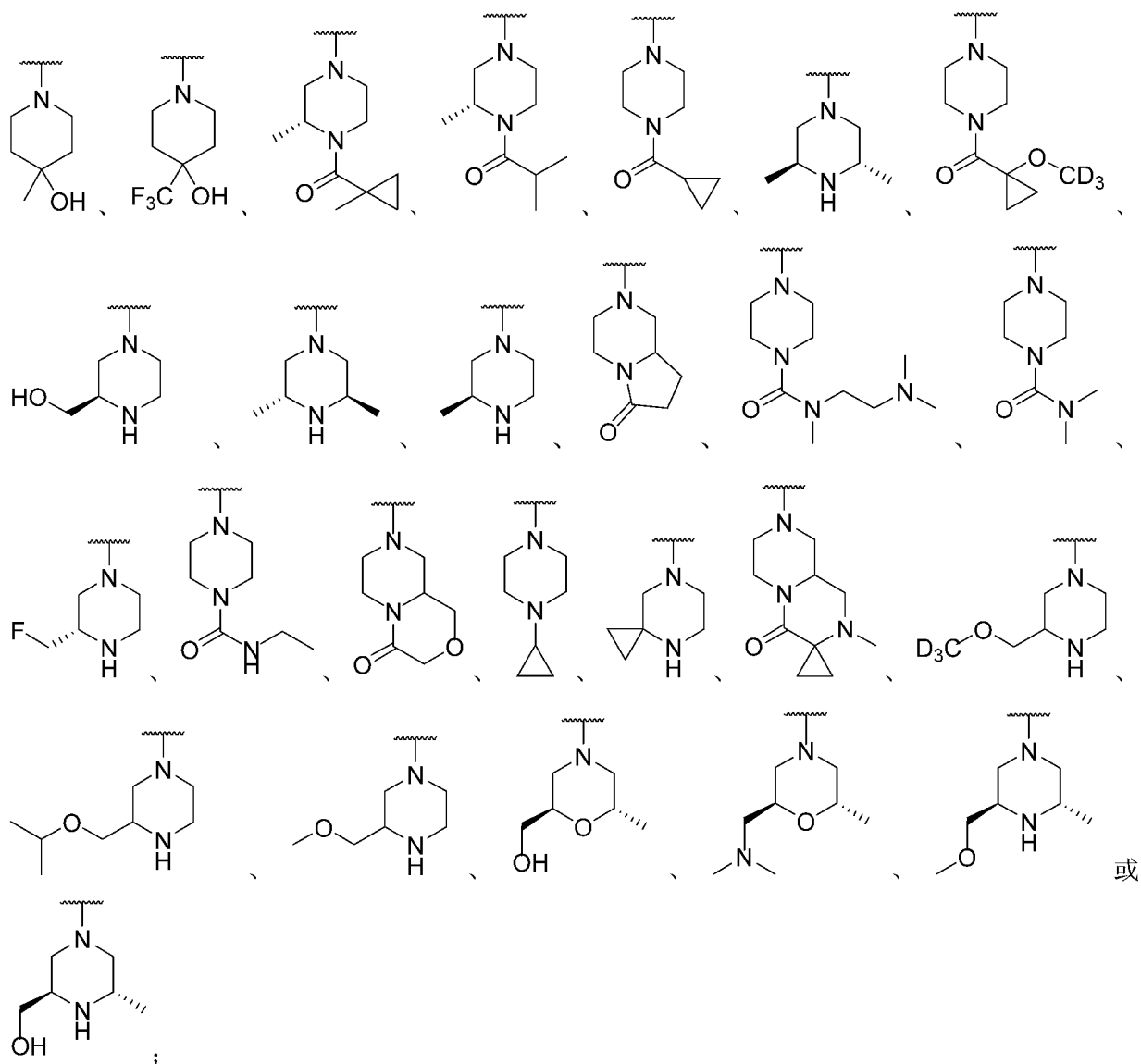
(8) R^{1-3'} 为氢、氰基、甲基、 或 ; 较佳地,  为 、、

、 或 ;

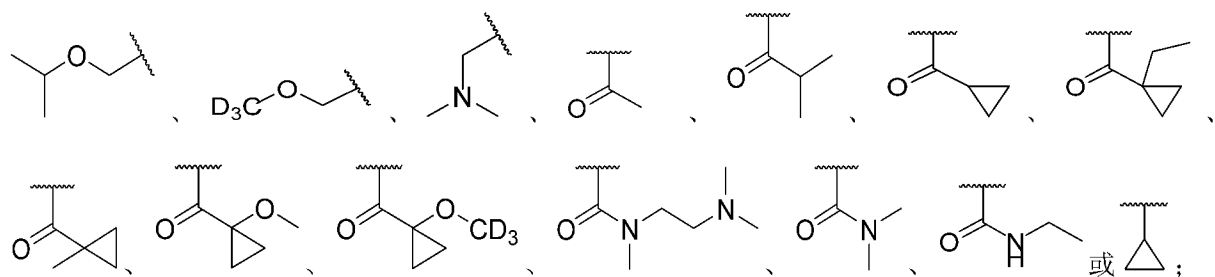
(9) 环 C 为 、、、、、、 或 ;

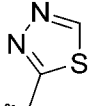
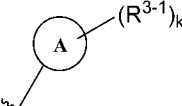
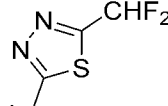
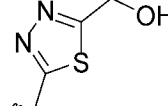
较佳地,  (R²⁻³)_m 为 、、、、

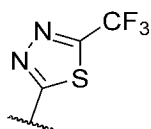
、、、、、、



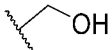
(10) R^{2-3} 为羟基、氧代、甲基、 $-CF_3$ 、 $F-CH_2-$ 、 $HO-CH_2-$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2O-$ 、



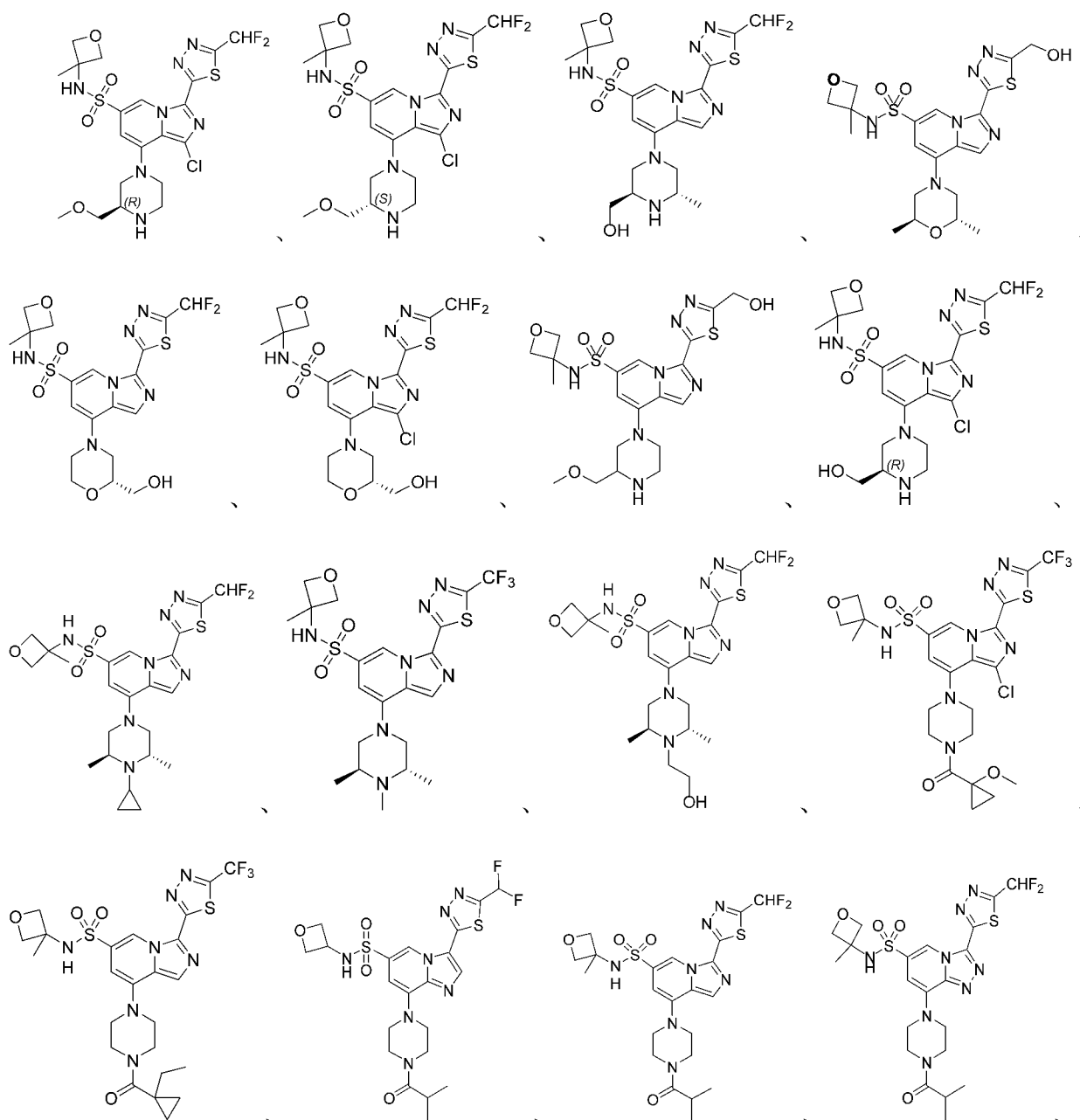
(11) 环 A 为  ; 较佳地,  为 、 或

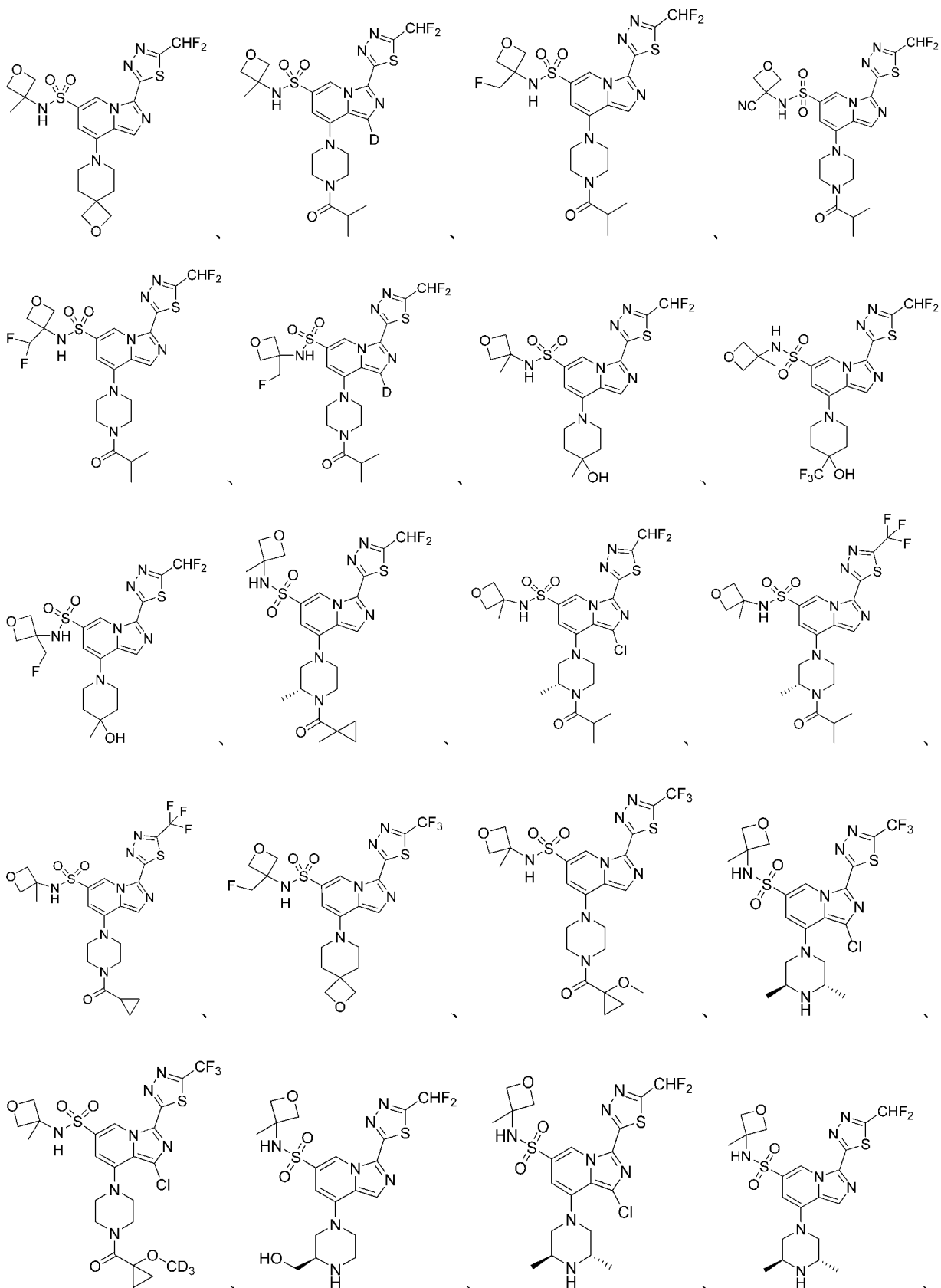


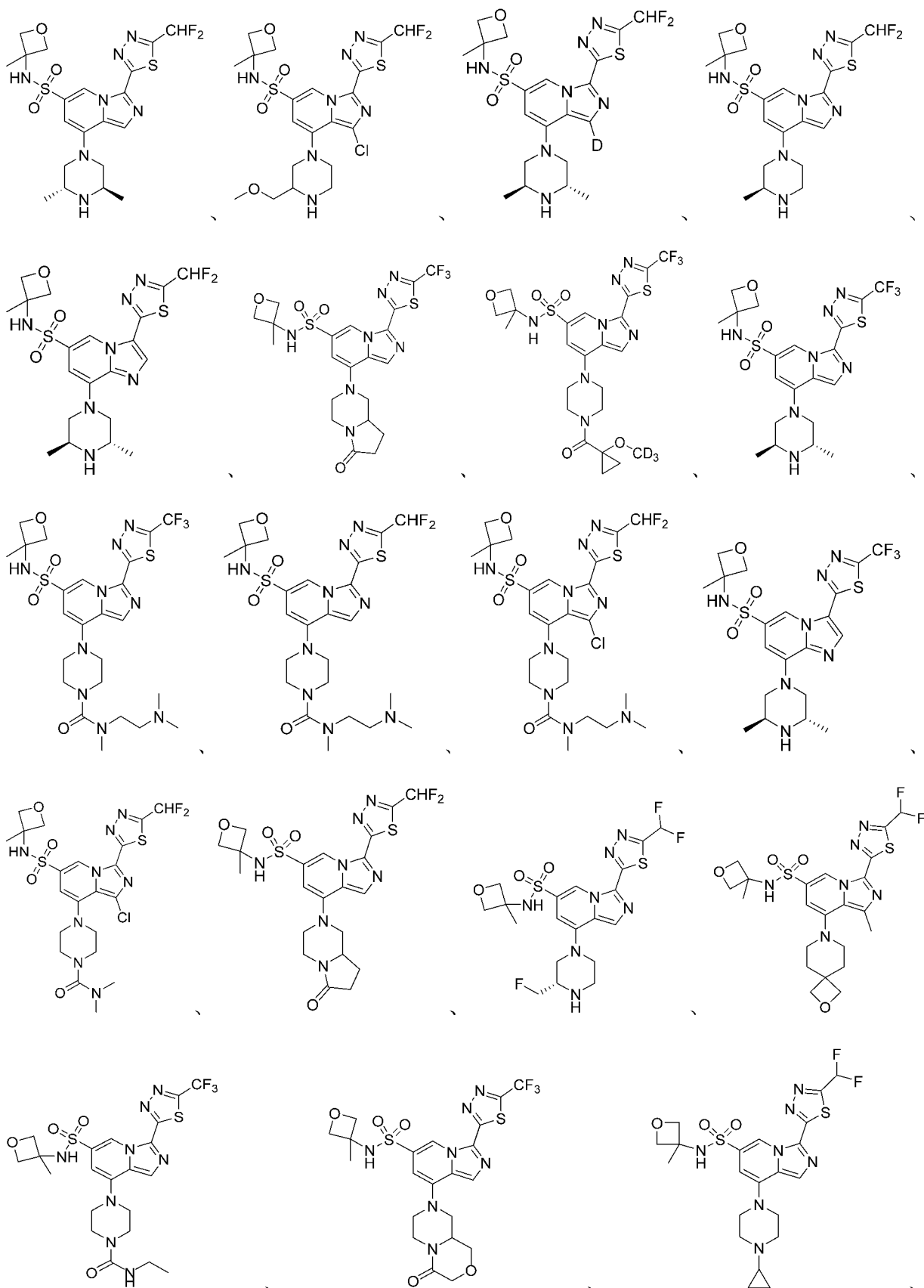
(12) k 为 1; 和

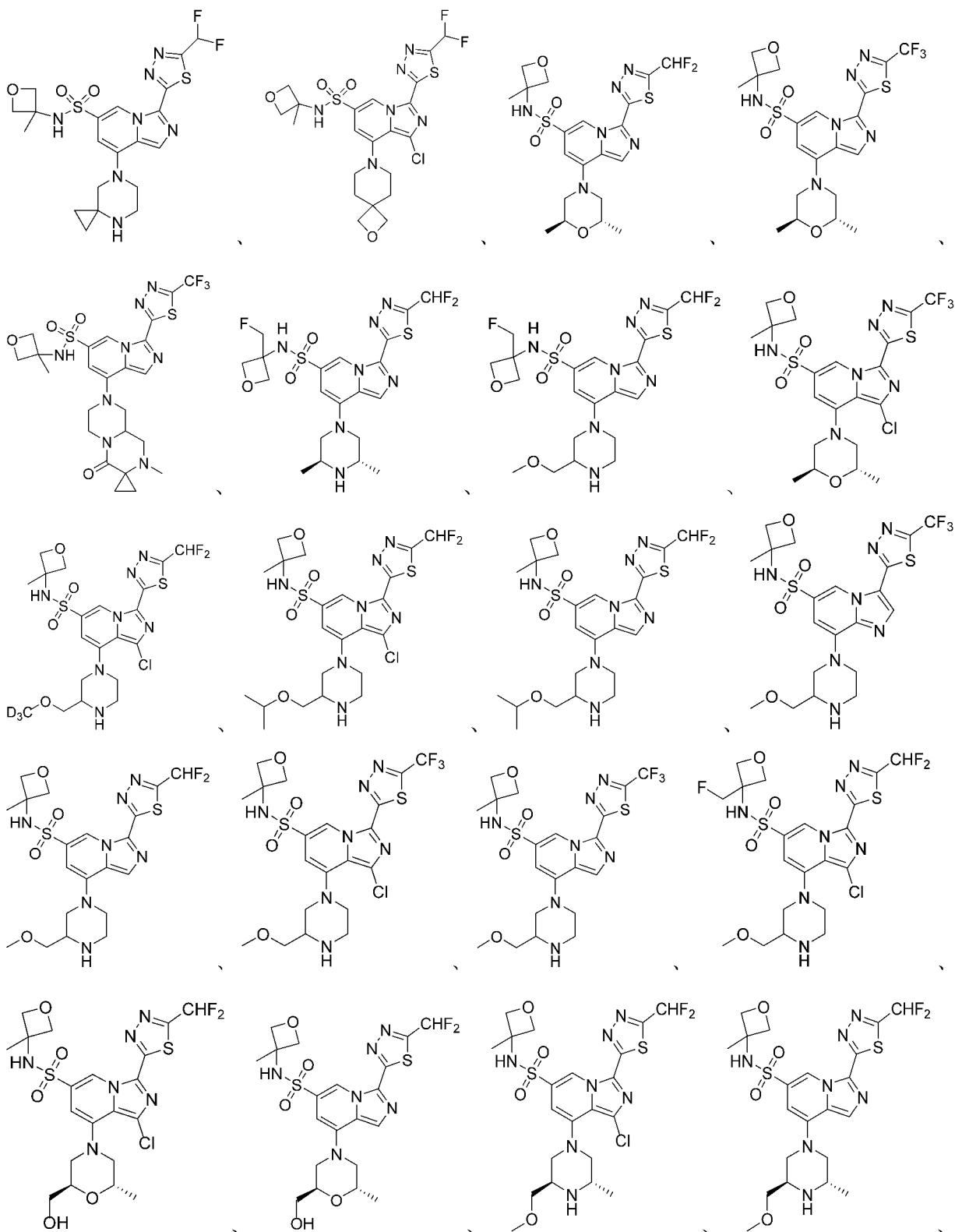
(13) R^{3-1} 为 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、。

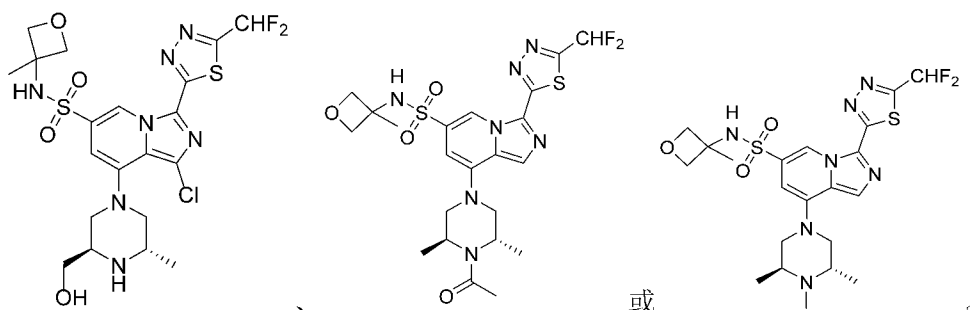
10. 如权利要求 1 所述的如式 IV 所示的化合物、其药学上可接受的盐或同位素化合物, 其特征在于, 所述的如式 IV 所示的化合物为如下任一化合物:



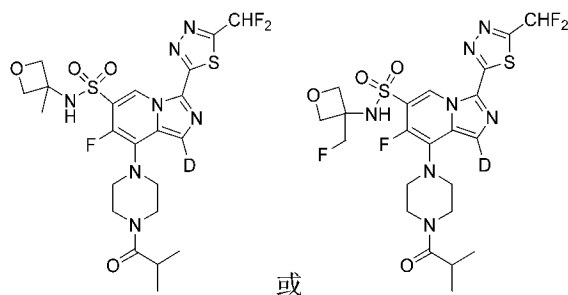








11. 一种如下所示的任一化合物、其药学上可接受的盐或同位素化合物；



12. 一种药物组合物，其包含物质 Z 以及药用辅料，所述物质 Z 为如权利要求 1-10 中任一项所述的如式 IV 所示化合物、如权利要求 11 所述的任一化合物、其药学上可接受的盐或同位素化合物。

13. 一种物质 Z 在制备 PARG 抑制剂以及治疗和/或预防 PARG 相关疾病的药物的应用，所述物质 Z 为如权利要求 1-10 中任一项所述的如式 IV 所示化合物、如权利要求 11 所述的任一化合物、其药学上可接受的盐或同位素化合物；所述 PARG 相关疾病可为乳腺癌，例如三阴性乳腺癌。

14. 一种物质 Z 在制备治疗和/或预防乳腺癌的药物的应用，所述物质 Z 为如权利要求 1-10 中任一项所述的如式 IV 所示化合物、如权利要求 11 所述的任一化合物、其药学上可接受的盐或同位素化合物；所述乳腺癌可为三阴性乳腺癌。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2023/142929

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER C07D471/04(2006.01)i; C07D491/10(2006.01)i; C07D498/04(2006.01)i; A61K31/437(2006.01)i; A61K31/5377(2006.01)i; A61K31/496(2006.01)i; A61K31/4353(2006.01)i; A61P35/00(2006.01)i According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC																				
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC: C07D, A61K, A61P Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) DWPL, CNTXT, ENTXT, REGISTRY(STN), CAPLUS(STN), MARPAT(STN): PARG, inhibitor, cancer, breast cancer, 抑制剂, 癌症, 乳腺癌; STN中结构式检索, structural formula search in STN																				
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1"> <thead> <tr> <th>Category*</th> <th>Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th>Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>E</td> <td>WO 2024002284 A1 (HANGZHOU SYNRX THERAPEUTICS BIOMEDICAL TECHNOLOGY CO., LTD.) 04 January 2024 (2024-01-04) claims 1-23, and embodiments 133-138, 149, 153-155, 158-160, 169, and 174-191</td> <td>1-14</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>WO 2023057389 A1 (FORX THERAPEUTICS AG) 13 April 2023 (2023-04-13) claims 1-40, and embodiments 5, 7-8, 13-42, and 44-64</td> <td>1-14</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>WO 2022123272 A1 (ADORX THERAPEUTICS LIMITED) 16 June 2022 (2022-06-16) claims 1-26, abstract, and description, embodiments 2, 2.1-2.3, 2.5-2.7, 2.9, and 3-5</td> <td>1-14</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 111867581 A (MERCK PATENT GMBH et al.) 30 October 2020 (2020-10-30) claims 1-38, and abstract</td> <td>1-14</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 103936757 A (SHANGHAI YUNYI HEALTH MANAGEMENT CONSULTING CO., LTD. et al.) 23 July 2014 (2014-07-23) claims 1-32, and abstract</td> <td>1-14</td> </tr> </tbody> </table>			Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	E	WO 2024002284 A1 (HANGZHOU SYNRX THERAPEUTICS BIOMEDICAL TECHNOLOGY CO., LTD.) 04 January 2024 (2024-01-04) claims 1-23, and embodiments 133-138, 149, 153-155, 158-160, 169, and 174-191	1-14	A	WO 2023057389 A1 (FORX THERAPEUTICS AG) 13 April 2023 (2023-04-13) claims 1-40, and embodiments 5, 7-8, 13-42, and 44-64	1-14	A	WO 2022123272 A1 (ADORX THERAPEUTICS LIMITED) 16 June 2022 (2022-06-16) claims 1-26, abstract, and description, embodiments 2, 2.1-2.3, 2.5-2.7, 2.9, and 3-5	1-14	A	CN 111867581 A (MERCK PATENT GMBH et al.) 30 October 2020 (2020-10-30) claims 1-38, and abstract	1-14	A	CN 103936757 A (SHANGHAI YUNYI HEALTH MANAGEMENT CONSULTING CO., LTD. et al.) 23 July 2014 (2014-07-23) claims 1-32, and abstract	1-14
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.																		
E	WO 2024002284 A1 (HANGZHOU SYNRX THERAPEUTICS BIOMEDICAL TECHNOLOGY CO., LTD.) 04 January 2024 (2024-01-04) claims 1-23, and embodiments 133-138, 149, 153-155, 158-160, 169, and 174-191	1-14																		
A	WO 2023057389 A1 (FORX THERAPEUTICS AG) 13 April 2023 (2023-04-13) claims 1-40, and embodiments 5, 7-8, 13-42, and 44-64	1-14																		
A	WO 2022123272 A1 (ADORX THERAPEUTICS LIMITED) 16 June 2022 (2022-06-16) claims 1-26, abstract, and description, embodiments 2, 2.1-2.3, 2.5-2.7, 2.9, and 3-5	1-14																		
A	CN 111867581 A (MERCK PATENT GMBH et al.) 30 October 2020 (2020-10-30) claims 1-38, and abstract	1-14																		
A	CN 103936757 A (SHANGHAI YUNYI HEALTH MANAGEMENT CONSULTING CO., LTD. et al.) 23 July 2014 (2014-07-23) claims 1-32, and abstract	1-14																		
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.																				
* Special categories of cited documents: “A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance “D” document cited by the applicant in the international application “E” earlier application or patent but published on or after the international filing date “L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) “O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means “P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed “T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention “X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone “Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art “&” document member of the same patent family																				
Date of the actual completion of the international search 15 March 2024		Date of mailing of the international search report 21 March 2024																		
Name and mailing address of the ISA/CN China National Intellectual Property Administration (ISA/CN) China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing 100088		Authorized officer Telephone No.																		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2023/142929

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
WO	2024002284	A1	04 January 2024	CN	117304183	A	29 December 2023
WO	2023057389	A1	13 April 2023	CA	3225500	A1	13 April 2023
				AU	2022359801	A1	01 February 2024
WO	2022123272	A1	16 June 2022	EP	4259629	A1	18 October 2023
				IL	303492	A	01 August 2023
				GB	202019622	D0	27 January 2021
				AU	2021397402	A1	13 July 2023
				AU	2021397402	A9	08 February 2024
				KR	20230118162	A	10 August 2023
				CA	3201252	A1	16 June 2022
				JP	2023552650	A	18 December 2023
CN	111867581	A	30 October 2020	CA	3089769	A1	01 August 2019
				JP	2023178494	A	14 December 2023
				RU	2020128586	A	03 March 2022
				SG	11202006832	YA	28 August 2020
				EP	3746071	A1	09 December 2020
				EP	3746071	A4	01 September 2021
				AR	114236	A1	05 August 2020
				AU	2019212969	A1	13 August 2020
				MX	2020007797	A	18 September 2020
				TW	201940481	A	16 October 2019
				US	2021040083	A1	11 February 2021
				IL	276147	A	30 September 2020
				JP	2021512078	A	13 May 2021
				JP	7377207	B2	09 November 2023
				WO	2019148136	A1	01 August 2019
				BR	112020015396	A2	08 December 2020
				KR	20200115620	A	07 October 2020
				US	2019233411	A1	01 August 2019
				US	10793563	B2	06 October 2020
CN	103936757	A	23 July 2014	JP	2016505025	A	18 February 2016
				JP	6321039	B2	09 May 2018
				ES	2827233	T3	20 May 2021
				EP	2947084	A1	25 November 2015
				EP	2947084	A4	05 October 2016
				EP	2947084	B1	23 September 2020
				EP	2947084	B8	10 March 2021
				US	2015336982	A1	26 November 2015
				US	9745320	B2	29 August 2017
				HK	1215567	A1	02 September 2016
				DK	2947084	T3	02 November 2020
				WO	2014111037	A1	24 July 2014

A. 主题的分类

C07D471/04(2006.01)i; C07D491/10(2006.01)i; C07D498/04(2006.01)i; A61K31/437(2006.01)i; A61K31/5377(2006.01)i; A61K31/496(2006.01)i; A61K31/4353(2006.01)i; A61P35/00(2006.01)i

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

IPC: C07D, A61K, A61P

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))

DWPI,CNXTX,ENTXT,REGISTRY(STN),CAPLUS(STN),MARPAT(STN):PARG,inhibitor,cancer,breast cancer,抑制剂,癌症,乳腺癌; STN中结构式检索

C. 相关文件

类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
E	WO 2024002284 A1 (杭州圣域生物医药科技有限公司) 2024年1月4日 (2024 - 01 - 04) 权利要求1-23, 实施例133-138、149、153-155、158-160、169、174-191	1-14
A	WO 2023057389 A1 (FORX THERAPEUTICS AG) 2023年4月13日 (2023 - 04 - 13) 权利要求1-40, 实施例5、7-8、13-42、44-64	1-14
A	WO 2022123272 A1 (ADORX THERAPEUTICS LIMITED) 2022年6月16日 (2022 - 06 - 16) 权利要求1-26, 说明书摘要, 说明书实施例2、2.1-2.3、2.5-2.7、2.9、3-5	1-14
A	CN 111867581 A (默克专利股份有限公司, 等) 2020年10月30日 (2020 - 10 - 30) 权利要求1-38, 说明书摘要	1-14
A	CN 103936757 A (上海昀怡健康管理咨询有限公司, 等) 2014年7月23日 (2014 - 07 - 23) 权利要求1-32, 说明书摘要	1-14

☐ 其余文件在C栏的续页中列出。

☒ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型:

“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

“D” 申请人在国际申请中引证的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件

“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性

“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性

“&” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期

2024年3月15日

国际检索报告邮寄日期

2024年3月21日

ISA/CN的名称和邮寄地址

中国国家知识产权局
中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088

授权官员

韩涛

电话号码 (+86) 010-53962236

PCT/ISA/210 表(第2页) (2022年7月)

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2023/142929

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
WO	2024002284	A1	2024年1月4日	CN	117304183	A	2023年12月29日
WO	2023057389	A1	2023年4月13日	CA	3225500	A1	2023年4月13日
				AU	2022359801	A1	2024年2月1日
WO	2022123272	A1	2022年6月16日	EP	4259629	A1	2023年10月18日
				IL	303492	A	2023年8月1日
				GB	202019622	D0	2021年1月27日
				AU	2021397402	A1	2023年7月13日
				AU	2021397402	A9	2024年2月8日
				KR	20230118162	A	2023年8月10日
				CA	3201252	A1	2022年6月16日
				JP	2023552650	A	2023年12月18日
CN	111867581	A	2020年10月30日	CA	3089769	A1	2019年8月1日
				JP	2023178494	A	2023年12月14日
				RU	2020128586	A	2022年3月3日
				SG	11202006832	YA	2020年8月28日
				EP	3746071	A1	2020年12月9日
				EP	3746071	A4	2021年9月1日
				AR	114236	A1	2020年8月5日
				AU	2019212969	A1	2020年8月13日
				MX	2020007797	A	2020年9月18日
				TW	201940481	A	2019年10月16日
				US	2021040083	A1	2021年2月11日
				IL	276147	A	2020年9月30日
				JP	2021512078	A	2021年5月13日
				JP	7377207	B2	2023年11月9日
				WO	2019148136	A1	2019年8月1日
				BR	112020015396	A2	2020年12月8日
				KR	20200115620	A	2020年10月7日
				US	2019233411	A1	2019年8月1日
				US	10793563	B2	2020年10月6日
CN	103936757	A	2014年7月23日	JP	2016505025	A	2016年2月18日
				JP	6321039	B2	2018年5月9日
				ES	2827233	T3	2021年5月20日
				EP	2947084	A1	2015年11月25日
				EP	2947084	A4	2016年10月5日
				EP	2947084	B1	2020年9月23日
				EP	2947084	B8	2021年3月10日
				US	2015336982	A1	2015年11月26日
				US	9745320	B2	2017年8月29日
				HK	1215567	A1	2016年9月2日
				DK	2947084	T3	2020年11月2日
				WO	2014111037	A1	2014年7月24日