

(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 12 日 (12.12.2024)



(10) 国际公布号
WO 2024/251073 A1

(51) 国际专利分类号:

C07D 487/04 (2006.01) **A61K 31/502** (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01) **A61P 25/28** (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01) **A61P 29/00** (2006.01)
C07D 491/04 (2006.01) **A61P 37/00** (2006.01)
A61K 31/4985 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2024/097003

(22) 国际申请日: 2024 年 6 月 3 日 (03.06.2024)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:

202310650483.9 2023年6月3日 (03.06.2023) CN

(71) 申请人: 成都 贻 灵 生 物 医 药 科 技 有 限 公 司 (**CHENGDU ZENITAR BIOMEDICAL TECHNOLOGY CO., LTD.**) [CN/CN]; 中国四川省成都市中国 (四川) 自由贸易试验区成都高新区和民街16号3号楼9F, Sichuan 610000 (CN)。

(72) 发明人: 陈俐娟 (**CHEN, Lijuan**); 中国四川省成都市中国 (四川) 自由贸易试验区成都高新区和民街16号3号楼9F, Sichuan 610000 (CN)。贾涛 (**JIA, Tao**); 中国四川省成都市中国 (四川) 自由贸易试验区成都高新区和民街16号3号楼9F, Sichuan 610000 (CN)。王太津 (**WANG, Taijin**); 中国四川省成都市中国 (四川) 自由贸易试验区成都高新区和民街16号3号楼9F, Sichuan 610000 (CN)。李钢 (**LI, Gang**); 中国四川省成都市中国 (四川) 自由贸易试验区成都高新区和民街16号3号楼9F, Sichuan 610000 (CN)。

(74) 代理人: 成都 虹 桥 专 利 事 务 所 (普 通 合 伙) (**CHENGDU HONGQIAO PATENT LAW OFFICE**); 中国四川省成都市高新区科园二路10号航利中心2栋2单元14楼1号, Sichuan 610000 (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:

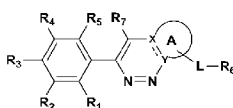
— 关于申请人有权申请并被授予专利(细则4.17(ii))

本国际公布:

— 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

(54) Title: PYRIDAZINE COMPOUND AND USE THEREOF

(54) 发明名称: 并哒嗪类化合物及其用途



(I)

(57) Abstract: The present invention relates to the technical field of chemical medicines. Disclosed are a pyridazine compound and a use thereof. The pyridazine compound represented by formula I and provided by the present invention can serve as an NLRP3 inhibitor, has high activity and excellent pharmacokinetic properties, and provides a new way for treating NLRP3-related diseases.

(57) 摘要: 本发明公开了一类并哒嗪类化合物及其用途, 属于化学医药技术领域。本发明提供的式I所示并哒嗪类化合物, 其能够作为NLRP3抑制剂, 具有高活性和优异的代谢动力学性质, 为治疗NLRP3相关疾病提供了新途径。

并吡嗪类化合物及其用途

技术领域

5 本发明涉及一种并吡嗪类化合物及其用途，属于化学医药技术领域。

背景技术

炎症小体是一类可识别细胞内病原相关分子模式(pathogen associated molecular patterns, PAMPs)或损伤相关分子模式(damage associated molecular patterns, DAMPs)等的蛋白复合物，炎症小体的组装引发蛋白水解，将休眠的 procaspase-1 裂解为有活性的 caspase-1，将细胞因子前体 pro-IL-1 β 和 pro-IL-18 分别转化为成熟的、具有生物学活性的 IL-1 β 和 IL-18，调控炎症相关基因表达等方式产生各种生物学效应。作为机体固有免疫的感受器，炎症小体活化可以抵抗病原体感染和应激损伤，但其活化失控也能造成炎症效应的放大和器官损伤。目前对核苷酸结合寡聚化结构域(nucleotide-binding oligomerization domain, NOD)样受体家族含 pyrin 结构域蛋白 3(NOD-like receptor family, pyrin domain-containing protein 3, NLRP3)炎症小体的研究最为热门。

NLRP3 炎性小体由传感器(NLRP3)、适配器(ASC，也被称为 PYCARD)和一个效应体(caspase 1)组成。经典的 NLRP3 炎性小体活化由两种信号共同刺激激活，第一信号激活 TLR4(Toll like receptor4)信号通路，促进 NF- κ B 入核，诱导 IL-1 β 和 IL-18 等前体的产生,并诱导 NLRP3 的翻译后修饰。第二信号促进 NLRP3/ASC/pro-caspase-1 复合体形成，即在被激活时与含有半胱天冬酶活化和募集结构域的凋亡相关斑点样蛋白(ASC, Apoptosis-Associated Specklike Protein containing a CARD)聚合，ASC 再与 cysteine protease caspase-1 相互作用形成称为炎性体的复合物，前体形式的半胱天冬酶(pro-caspase-1)自剪切成活化形式，2 活化的半胱天冬酶-1 (caspase-1)切割前体形式的促炎细胞因子 IL-1 β 和 IL-18，使其转化为活性形式的 IL-1 β 和 IL-18 并释放到胞外，募集炎症细胞聚集，扩大炎症反应。ASC 斑点样蛋白还可以募集并活化胱天蛋白酶-8(caspase-8)，切割前体形式的 IL-1 β 和 IL-18 使其转变为成熟形式并引发细胞焦亡。非经典的 NLRP3 炎性小体活化不依赖于 TLR4 信号通路活化，它是由半胱天冬酶-11 直接识别胞内的 LPS，启动 NLRP3 炎性小体活化，促进 Gasdermin D 的活化与释放从而介导细胞死亡。

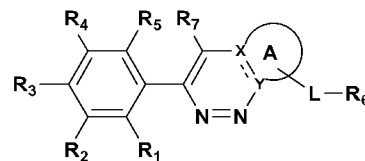
30 NLRP3 的异常活化与许多疾病相关，主要包括炎性体相关疾病、免疫学疾病、炎症性疾病、神经系统疾病、自身免疫性疾病和或自身炎症性疾病、癌症、慢性代谢性疾病

病以及神经相关疾病。例如隐热蛋白相关周期综合征(CAPS)、穆克尔-韦尔斯综合征(MWS)、家族性寒冷性自身炎性综合征(FCAS)、新生儿发病多系统炎性疾病(NOMID)、家族性地中海热(FMF)、非酒精性脂肪性肝炎、酒精性肝病、移植物抗宿主病、多发性硬化(MS)、类风湿性关节炎、I 型/II 型糖尿病及相关并发症(例如肾病、视网膜病)、牛皮癣、阿尔茨海默氏病、动脉粥样硬化、痛风、慢性肾疾病、脓毒症、肝纤维化、特发性肺纤维化、癫痫、神经病理性疼痛、抑郁症、帕金森病、哮喘、急性心肌梗塞、红斑狼疮、类风湿性关节炎、克罗恩氏病、溃疡性结肠炎、炎症性肠病、类风湿性关节炎、强直性脊柱炎、支气管哮喘、急性呼吸窘迫综合征、慢性阻塞性肺部疾病或者缺血性中风。NLRP3 处于细胞因子的上游, 可以从根源上阻断炎症, 因此开发新的 NLRP3 炎性小体抑制剂具有较高的研究价值。

发明内容

本发明创造性的开发了一类并哒嗪类化合物, 其能够作为 NLRP3 抑制剂, 具有高活性和优异的药物代谢动力学性质, 为治疗 NLRP3 相关疾病提供了新途径。

本发明首先提供了式 I 所示化合物或其药学上可接受的形式, 所述式 I 结构如下:

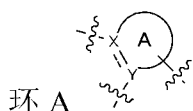


式 I

其中,

X 和 Y 独立地选自 C 或 N, 且 X 和 Y 中至多一个选自 N;

当 X 或 Y 选自 N 时, 为单键; 当 X 和 Y 选自 C 时, 为双键;

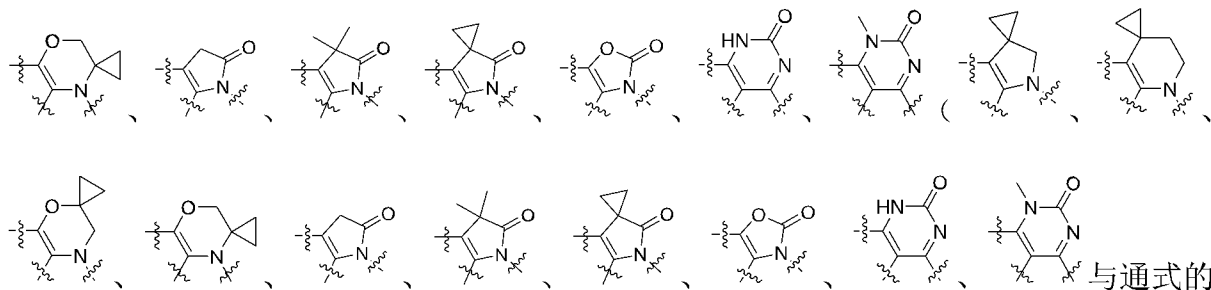


环 A 为任选被 0-6 个 R_8 取代的以下基团: 5~6 元烷基环 (该 5~6 元烷基环

的 必然为双键)、5~6 元烷基杂环 (该 5~6 元烷基杂环的 根据上述 X 和 Y 的情

况, 确定为单键或双键)、苯环 (该苯环的 必然为双键)、5~6 元杂芳环 (该 5~6 元

杂芳环的 根据上述 X 和 Y 的情况, 确定为单键或双键)、、、、



连接方向不变,即从左到右依次为:左为X与R₇方向相连,中间为Y与哒嗪N相连,右为与L相连);环A中,所述5~6元烷基杂环、5~6元杂芳环含有1~3个选自N、S、O中至少一个的杂原子;

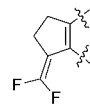
R₁选自氢、氘、卤素、-OH、-NH₂、-CN或任选被0-6个取代基取代的以下基团: C₁₋₆烷基、-O-C₁₋₆烷基、-S-C₁₋₆烷基、-NHC(=O)-C₁₋₆烷基、-(C=O)NH-C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、3~6元环烷基;R₁中,所述取代基选自:氘、卤素、-OH、-NH₂或-CN;

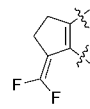
R₂和R₄独立地选自氢、氘、卤素、-OH、-NH₂、-CN或任选被0-6个取代基取代的以下基团: C₁₋₆烷基、-O-C₁₋₆烷基、-S-C₁₋₆烷基、-NHC(=O)-C₁₋₆烷基、-(C=O)NH-C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、3~6元环烷基;R₂和R₄中,所述取代基选自:氘、卤素、-OH、-NH₂或-CN;

R₃选自氢、氘、卤素、-OH、-NH₂、-CN或任选被0-6个取代基取代的以下基团: C₁₋₆烷基、-O-C₁₋₆烷基、-S-C₁₋₆烷基、-NHC(=O)-C₁₋₆烷基、-(C=O)NH-C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、3~6元环烷基、5~6元杂环烷基、苯基、5~6元杂芳基;R₃中,所述取代基选自:氘、卤素、-OH、-NH₂、-CN或3~6元环烷基;R₃中,所述5~6元杂环烷基、5~6元杂芳基含有1~3个选自N、S、O中至少一个的杂原子;

R₅选自氢、氘、卤素、-OH、-NH₂、-CN或任选被0-6个取代基取代的以下基团: C₁₋₆烷基、-O-C₁₋₆烷基、-S-C₁₋₆烷基、-NHC(=O)-C₁₋₆烷基、-(C=O)NH-C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、3~6元环烷基;R₅中,所述取代基选自:氘、卤素、-OH、-NH₂或-CN;

或者,R₂与R₃、R₃与R₄或R₄与R₅与它们所连接的原子一起形成被0-6个取代基



取代的5~6元烷烃环、苯环、5~6元烷烃杂环、5~6元杂芳环、,所述取代基选自:氘、卤素、-OH、-NH₂、-CN、氧代基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆氟代烷基、C₁₋₆氘代烷基、-O-C₁₋₆烷基、-O-C₁₋₆氟代烷基、-O-C₁₋₆氘代烷基、3~6元环烷基、3~6元氟代环烷基,或同一碳原子连接的2个所述取代基形成3~6元烷基环;R₂与R₃、R₃与R₄或R₄与R₅与它们所连接的原子相连成环时,所述5~6元烷烃杂环、5~6元杂芳环含有1~3个选自N、S、

O 中至少一个的杂原子；

L 选自 $-(CH_2)_{n1}-$ 、 $-CH(CH_3)(CH_2)_{n1}-$ 、 $-(CH_2)_{n1}-CH(CH_3)-$ 、 $-(CH_2)_{n1}O-$ 、 $-O(CH_2)_{n1}-$ 、 $-OCH(CH_3)(CH_2)_{n1}-$ 、 $-(CH_2)_{n1}-NH-$ 、 $-NH-(CH_2)_{n1}-$ 、 $-NH-CH(CH_3)(CH_2)_{n1}-$ 或 $-NHC(CH_3)_2(CH_2)_{n1}-$ ， $n1$ 为选自 0-3 的整数（左端与环 A 相连，右端与 R_6 相连）（由本
5 发明实施例可知，当 L 中的 C 与环 A 相连时，其与环 A 上的 N 相连；当 L 中的 N 或 O 与环 A 相连时，其与环 A 上的 C 相连）；

R_6 选自氢、氘、卤素、 $-CN$ 、 $-OR_{9a}$ 、 $-SR_{9a}$ 、 $-NR_{9b}R_{9c}$ 、 $-C(=O)R_{9a}$ 、 $-OC(=O)R_{9a}$ 、 $-C(=O)OR_{9a}$ 、 $-C(=O)NR_{9b}R_{9c}$ 、 $-NR_{9b}C(=O)R_{9c}$ 、 $-SO_2R_{9a}$ 、 $-SO_2NR_{9b}R_{9c}$ 、 $-NR_{9b}SO_2R_{9c}$ 或被 0-6 个 R_{9d} 取代的 6~10 元芳基、5~10 元杂芳基、3~8 元杂环烷基、3~8 元环烷基、6~10
10 元螺环烷基、6~10 元杂螺环烷基、6~10 元桥环烷基、6~10 元杂桥环烷基、 C_{1-6} 烷基； R_6 中，所述 5~10 元杂芳基、3~8 元杂环烷基、6~10 元杂螺环烷基、6~10 元杂桥环烷基含有 1~3 个选自 N、S、O 中至少一个的杂原子；

R_{9a} 、 R_{9b} 和 R_{9c} 独立地选自氢、氘或者被 0-6 个取代基取代的以下基团：6~10 元芳基、5~10 元杂芳基、3~8 元杂环烷基、3~8 元环烷基、6~10 元螺环烷基、6~10 元杂螺
15 环烷基、6~10 元桥环烷基、6~10 元杂桥环烷基、 C_{1-6} 烷基； R_{9a} 、 R_{9b} 和 R_{9c} 中，所述取代基选自：氘、卤素、 $-N(R_{10a}R_{10b})$ 、 $-C(O)N(R_{10a}R_{10b})$ 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 氘代烷基、 C_{1-4} 氟代烷基、3~6 元环烷基、4~6 元杂环烷基、3~6 元环烷基亚甲基或者 4~6 元杂环烷基亚甲基； R_{9a} 、 R_{9b} 和 R_{9c} 中，所述 5~10 元杂芳基、3~8 元杂环烷基、6~10 元杂螺环烷基、6~10 元杂桥环烷基含有 1~3 个选自 N、S、O 中至少一个的杂
20 原子，所述取代基中 4~6 元杂环烷基、4~6 元杂环烷基亚甲基含有 1~3 个选自 N、S、O 中至少一个的杂原子；

或者， R_{9b} 与 R_{9c} 与它们所连接的原子形成被 0-6 个取代基取代的 3~6 元烷基杂环； R_{9b} 与 R_{9c} 与它们所连接的原子相连成环时，所述取代基选自：氘、卤素、 $-N(R_{10a}R_{10b})$ 、 $-C(O)N(R_{10a}R_{10b})$ 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、3~6 元环烷基、4~6 元杂环烷基；
25 R_{9b} 与 R_{9c} 与它们所连接的原子相连成环时，所述 3~6 元杂环烷基含有 1~3 个选自 N、S、O 中至少一个的杂原子，所述取代基中 4~6 元杂环烷基含有 1~3 个选自 N、S、O 中至少一个的杂原子；

R_{9d} 选自氢、氘、卤素、 $-CN$ 、 $-OR_{10c}$ 、 $-SR_{10c}$ 、 $-NR_{10d}R_{10e}$ 、 $-C(=O)R_{10c}$ 、 $-OC(=O)R_{10c}$ 、 $-C(=O)OR_{10c}$ 、 $-C(=O)NR_{10d}R_{10e}$ 、 $-NR_{10d}C(=O)R_{10e}$ 、 $-SO_2R_{10c}$ 、 $-SO_2NR_{10d}R_{10e}$ 、 $-NR_{10d}SO_2R_{10e}$
30 或者被 0-6 个取代基取代的 6~10 元芳基、5~10 元杂芳基、3~8 元杂环烷基、3~8 元环烷基、 C_{1-6} 烷基； R_{9d} 中，所述取代基选自氘、卤素、 $-OH$ 、 $-NR_{10f}R_{10g}$ 、 $-C(=O)NR_{10f}R_{10g}$ 、

CN、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基或者3~6元环烷基；R_{9d}中，所述5~10元杂芳基、3~8元杂环烷基含有1~3个选自N、S、O中至少一个的杂原子；

R_{10a}、R_{10b}、R_{10c}、R_{10d}、R_{10e}、R_{10f}、R_{10g}独立地选自氢、C₁₋₄烷基、N,N-二甲基取代的C₁₋₄烷基、3~6元环烷基；

5 R₇选自氢、氖、卤素、-OH、-NH₂、-CN、-CONH₂或任选被0-6个取代基取代的以下基团：C₁₋₆烷基、-O-C₁₋₆烷基、-S-C₁₋₆烷基、-NH-C₁₋₆烷基、-NHC(=O)-C₁₋₆烷基、-NHC(=O)-3~6元环烷基、-(C=O)NH-C₁₋₆烷基、-(C=O)NH-3~6元环烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、3~6元环烷基；R₇中，所述取代基选自：氖、卤素、-OH、-NH₂或-CN；

10 R₈选自氢、氖、卤素、-NH₂、-OH、-CN、-CONH₂或任选被0-6个取代基取代的以下基团：C₁₋₆烷基、-C(O)-C₁₋₆烷基、-C(O)NH-C₁₋₆烷基、3~6元环烷基、-C(O)-3~6元环烷基、-C(O)NH-3~6元环烷基；R₈中，所述取代基选自：氖、卤素、-OH、-NH₂或-CN；

所述药学上可接受的形式选自药学上可接受的盐、酯、立体异构体、多晶型物、溶剂合物、氮氧化物、同位素标记物、代谢物或前药。

15 在本发明的一些实施例中，R₁选自氢、氖、卤素、-OH、-NH₂、-CN或者任选被0-6个取代基取代的以下基团：C₁₋₄烷基、-O-C₁₋₄烷基、-S-C₁₋₄烷基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基、3~6元环烷基，所述取代基选自：氖、卤素、-OH、-NH₂或-CN。

在本发明的一些优选实施例中，R₁选自氢、氖、F、Cl、-OH、-NH₂、-CN或者任选被0-3个取代基取代的以下基团：C₁₋₄烷基、-O-C₁₋₄烷基、-S-C₁₋₄烷基、3~6元环烷基，所述取代基选自：氖、F、Cl、-OH、-NH₂或-CN。

20 在本发明的一些更优选实施例中，R₁选自氢、氖、F、Cl、-OH、-CN、-CH₃、氟代甲基、氖代甲基、甲氧基、氟代甲氧基、氖代甲氧基、环丙基、氟代环丙基。

在本发明的一些实施例中，R₂和R₄独立地选自氢、氖、卤素、-OH、-NH₂、-CN或者任选被0-6个取代基取代的以下基团：C₁₋₄烷基、-O-C₁₋₄烷基、-S-C₁₋₄烷基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基、3~6元环烷基，所述取代基选自：氖、卤素、-OH、-NH₂或-CN。

25 在本发明的一些优选实施例中，R₂和R₄独立地选自氢、氖、F、Cl、-OH、-NH₂、-CN或者任选被0-3个取代基取代的以下基团：C₁₋₄烷基、-O-C₁₋₄烷基、-S-C₁₋₄烷基、3~6元环烷基，所述取代基选自：氖、F、Cl、-OH、-NH₂或-CN。

在本发明的一些更优选实施例中，R₂和R₄独立地选自氢、氖、F、Cl、-OH、-CH₃、氟代甲基、氖代甲基、甲氧基、氟代甲氧基、氖代甲氧基、环丙基、氟代环丙基。

30 在本发明的一些实施例中，R₃选自氢、氖、卤素、-OH、-NH₂、-CN或任选被0-6个取代基取代的以下基团：C₁₋₄烷基、-O-C₁₋₄烷基、-S-C₁₋₄烷基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基、

3~6 元环烷基、5~6 元杂环烷基、苯基、5~6 元杂芳基；R₃ 中，所述取代基选自：氘、卤素、-OH、-NH₂、-CN、-CF₃ 或者环丙基；R₃ 中，所述 5~6 元杂环烷基、5~6 元杂芳基含有 1~3 个选自 N、S、O 中至少一个的杂原子。

在本发明的一些优选实施例中，R₃ 选自氢、氘、F、Cl、Br、-CN 或任选被 0~3 个取代基取代的以下基团：C₁₋₄ 烷基、-O-C₁₋₄ 烷基、-S-C₁₋₄ 烷基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、3~6 元环烷基、5~6 元杂环烷基、苯基、5~6 元杂芳基；R₃ 中，所述取代基选自：氘、F、Cl、-OH、-NH₂、-CF₃、-CN 或环丙基；R₃ 中，所述 5~6 元杂环烷基、5~6 元杂芳基含有 1~2 个选自 N、S、O 中至少一个的杂原子。

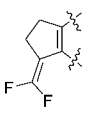
在本发明的一些更优选实施例中，R₃ 选自氢、氘、F、Cl、Br、CN、甲基、氟代甲基、氘代甲基、甲硫基、氟代甲硫基、氘代甲硫基、甲氧基、氟代甲氧基、氘代甲氧基、环丙基、氟代环丙基、乙烯基、乙炔基、苯基、氟代苯基、氘代苯基。

在本发明的一些实施例中，R₅ 选自氢、氘、卤素、-OH、-NH₂、-CN 或者任选被 0~6 个取代基取代的以下基团：C₁₋₄ 烷基、-O-C₁₋₄ 烷基、-S-C₁₋₄ 烷基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、3~6 元环烷基，所述取代基选自：氘、卤素、-OH、-NH₂ 或 -CN。

在本发明的一些优选实施例中，R₅ 选自氢、氘、F、Cl、-NH₂、-CN 或者任选被 0~3 个取代基取代的以下基团：C₁₋₄ 烷基、-O-C₁₋₄ 烷基、-S-C₁₋₄ 烷基、3~6 元环烷基，所述取代基选自：氘、F、Cl、-OH、-NH₂ 或 -CN。

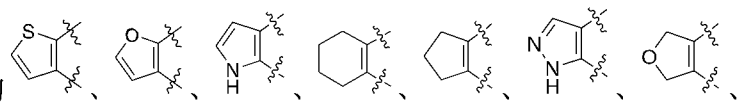
在本发明的一些更优选实施例中，R₅ 选自氢、氘、F、Cl、-OH、-CN、-CH₃、氟代甲基、氘代甲基、甲氧基、氟代甲氧基、氘代甲氧基、环丙基、氟代环丙基。

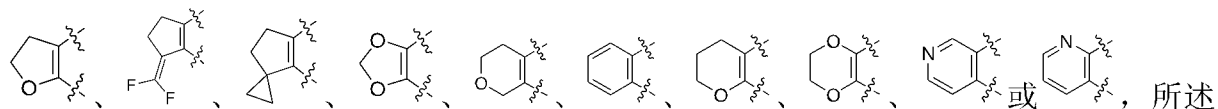
在本发明的一些实施例中，R₂ 与 R₃、R₃ 与 R₄ 或者 R₄ 与 R₅ 可以与它们所连接的原子一起形成被 0~6 个取代基取代的 5~6 元烷烃环、苯环、5~6 元烷烃杂环、5~6 元杂芳

环或 ，所述取代基选自：氘、卤素、-OH、-NH₂、-CN、氧代基、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 氟代烷基、C₁₋₄ 氘代烷基、-O-C₁₋₄ 烷基、-O-氟代 C₁₋₄ 烷基、-O-氘代 C₁₋₄ 烷基、3~6 元环烷基或 3~6 元氟代环烷基，或者同一碳原子连接的 2 个所述取代基形成 3~4 元环烷基；

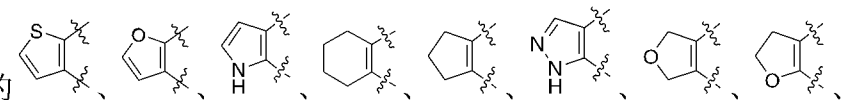
R₂ 与 R₃、R₃ 与 R₄ 或者 R₄ 与 R₅ 与它们所连接的原子相连成环时，所述 5~6 元烷烃杂环、5~6 元杂芳环含有 1~2 个选自 N、S、O 中至少一个的杂原子。

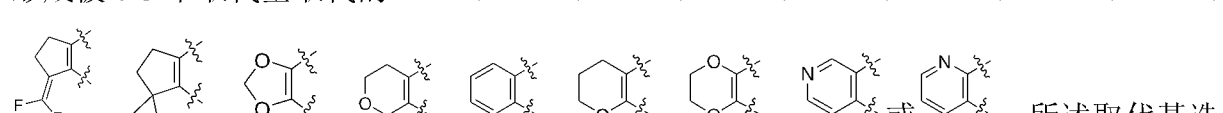
在本发明的一些优选实施例中，R₂ 与 R₃、R₃ 与 R₄ 或者 R₄ 与 R₅ 与它们所连接的原子

一起形成被 0~3 个取代基取代的 

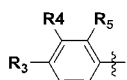

 取代基选自：氘、F、Br、Cl、-OH、-NH₂、-CN、氧代基、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 氟代烷基、C₁₋₄ 氘代烷基、-O-C₁₋₄ 烷基、-O-氟代 C₁₋₄ 烷基、-O-氘代 C₁₋₄ 烷基、3~6 元环烷基或 3~6 元氟代环烷基，或者同一碳原子连接的 2 个所述取代基形成 3~4 元环烷基。

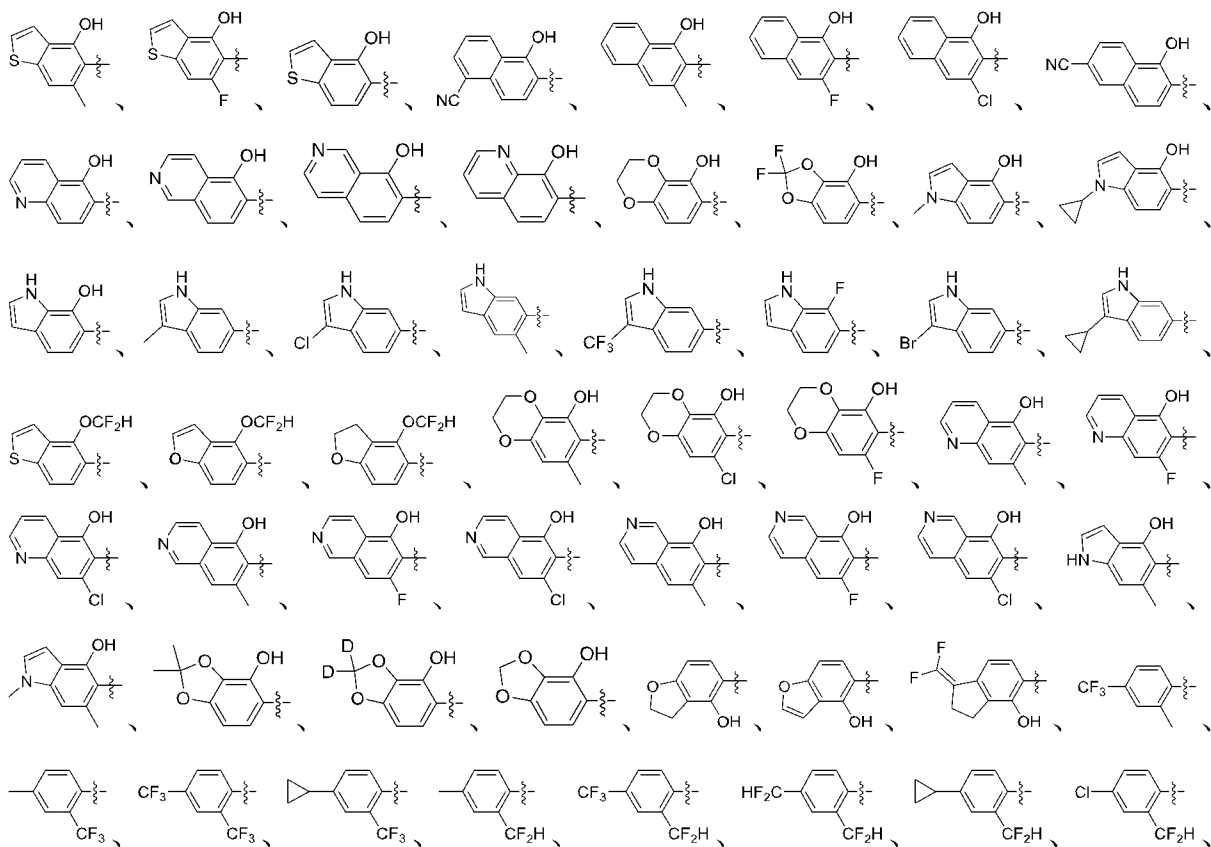
5 在本发明的一些更优选实施例中，R₂ 与 R₃ 或者 R₃ 与 R₄ 与它们所连接的原子一起

形成被 0-3 个取代基取代的
 

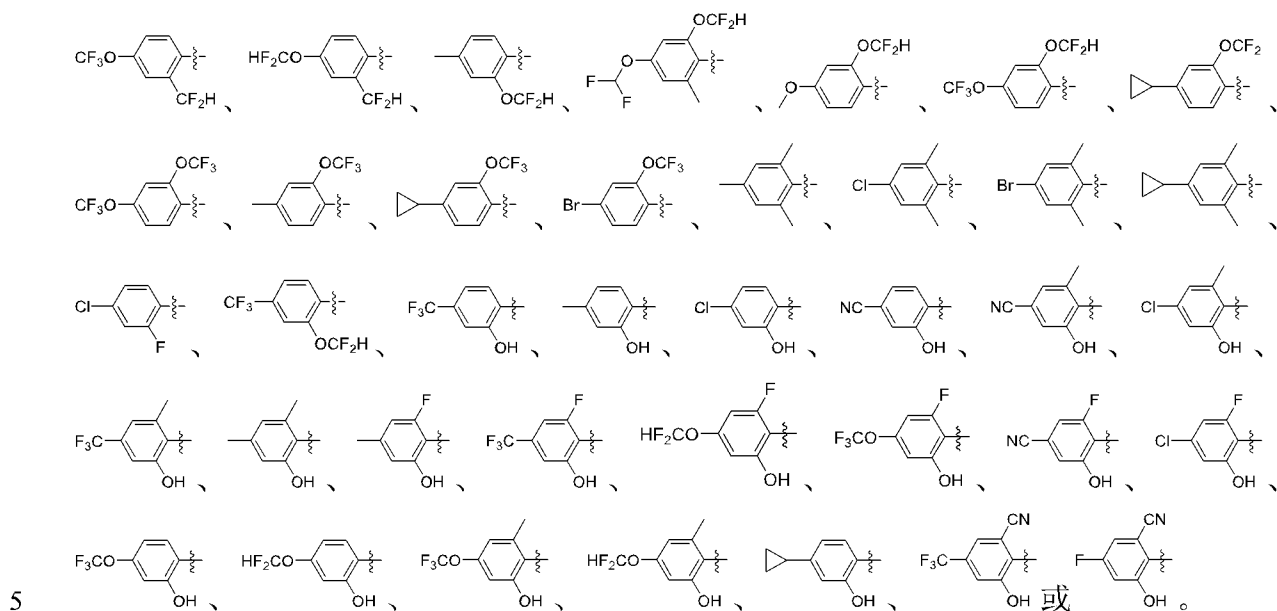

 取代基选自：氘、F、Br、Cl、-OH、-NH₂、-CN、氧代基、甲基、氟代甲基、氘代甲基、甲氧基、氟代甲氧基、氘代甲氧基、环丙基或氟代环丙基，或者同一碳原子连接的 2 个所述取代基形成 3~4 元环烷基。

10 基形成 3~4 元环烷基。


 在本发明的一些实施例中，结构单元



15



在本发明的一些实施例中，L 选自键或者 -CH₂-、-CH₂CH₂-、-CH₂-CH(CH₃)-、-CH₂-C(CH₃)₂-、-CH(CH₃)CH₂-、-O-、-O-CH₂-、-O-CH₂CH₂-、-O-CH(CH₃)-、-NH-、-NH-CH₂-、-NH-CH₂CH₂-、-NH-CH(CH₃)-或-NHC(CH₃)₂-（左端与环 A 相连，右端与 R₆ 相连）（由本发明实施例可知，当 L 中的 C 与环 A 相连时，其与环 A 上的 N 相连；当 L 中的 N 或 O 与环 A 相连时，其与环 A 上的 C 相连）。

在本发明的一些实施例中，R₇选自氢、氘、卤素、-OH、-NH₂、-CN或任选被0-3个取代基取代的以下基团：C₁₋₃烷基、-O-C₁₋₃烷基、-S-C₁₋₃烷基、-CONH₂、-NH-C₁₋₃烷基、-NHC(=O)-C₁₋₃烷基、-NHC(=O)-3~6元环烷基、-(C=O)NH-C₁₋₃烷基、-(C=O)NH-3~6元环烷基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基、3~6元环烷基；R₇中，所述取代基选自：氘、卤素、-OH、-NH₂或-CN。

在本发明的一些优选实施例中，R₇选自氢、氘、卤素、-OH、-NH₂、-CN 或者被 0-3 个取代基取代的以下基团：C₁₋₃ 烷基、-O-C₁₋₃ 烷基、-CONH₂、-(C=O)NH-C₁₋₃ 烷基、-(C=O)NH-3~4 元环烷基或者 3~4 元环烷基；R₇ 中，所述取代基选自：氘、氟或-OH。

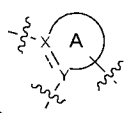
在本发明的一些更优选实施例中，R₇选自氢、氘、氟、氯、-OH、-NH₂、-CN、甲基、氟代甲基、氘代甲基、乙基、氟代乙基、甲氧基、氟代甲氧基、环丙基、氟代环丙基、-CONH₂、-CONHCH₃、-CONHCD₃或-CONH-环丙基。

在本发明的一些实施例中，R₈选自氢、氘、氟、-NH₂、-CONH₂、-CN或任选被0-3个取代基取代的以下基团：C₁₋₄烷基、-C(O)-C₁₋₄烷基、-C(O)-3~4元环烷基、-C(O)NH-C₁₋₄烷基、-C(O)NH-3~4元环烷基3~4元环烷基；R₈中，所述取代基选自：氘、卤素、-OH、-NH₂或-CN。

在本发明的一些优选实施例中，R₈选自氢、氘、氟或任选被0-3个取代基取代的以

下基团： C_{1-4} 烷基、 $-C(O)-C_{1-4}$ 烷基、 $-C(O)-3\sim 4$ 元环烷基、 $3\sim 4$ 元环烷基； R_8 中，所述取代基选自：氘、氟或-OH。

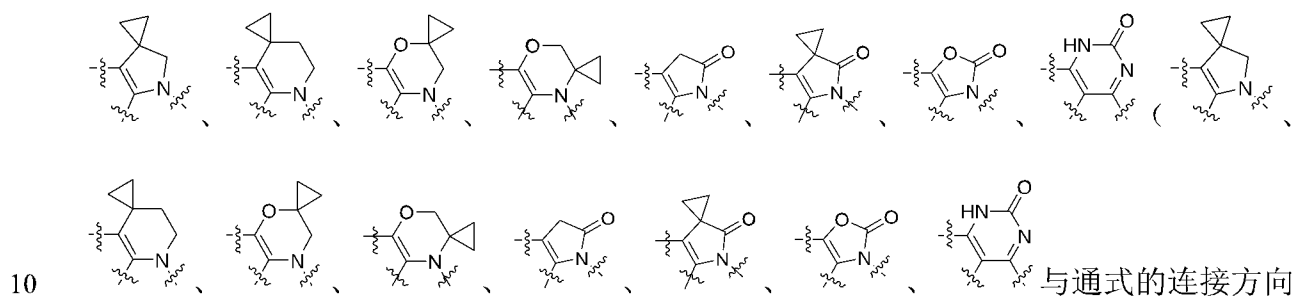
在本发明的一些实施例中，更优选的， R_8 选自氢、氟、甲基、氟代甲基、氘代甲基、乙基、氟代乙基、环丙基、氟代环丙基、 $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)CD_3$ 或 $-C(O)-$ 环丙基。

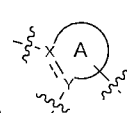
5 在本发明的一些实施例中，环 A  为任选被 0-3 个 R_8 取代的以下基团：5~6

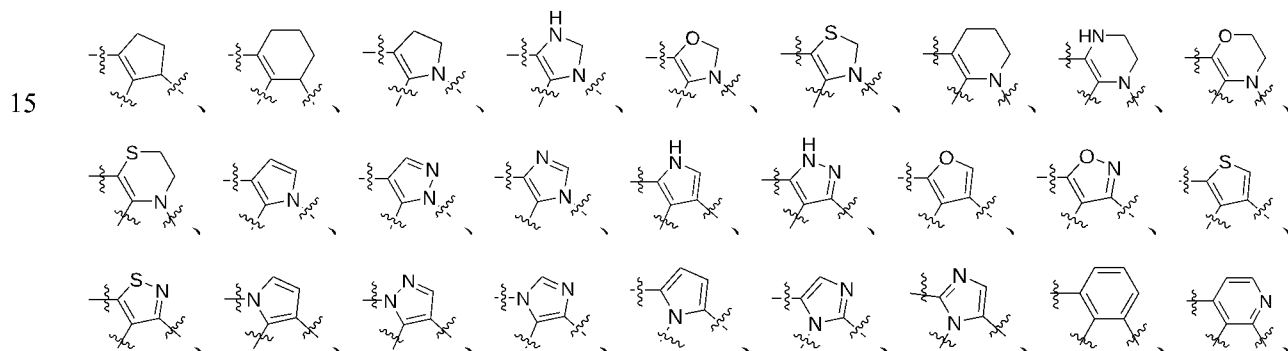
元烷基环（该 5~6 元烷基环的  必然为双键）、5~6 元烷基杂环（该 5~6 元烷基杂环

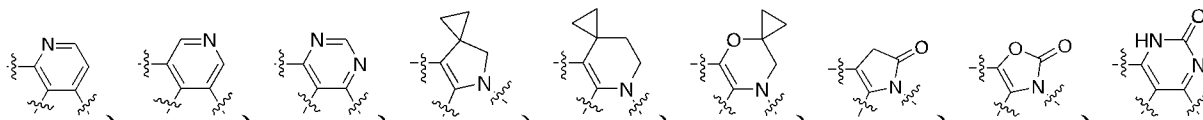
的  根据上述 X 和 Y 的情况，确定为单键或双键）、苯环（该苯环的  必然为双键）、

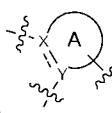
5~6 元杂芳环（该 5~6 元杂芳环的  根据上述 X 和 Y 的情况，确定为单键或双键）、

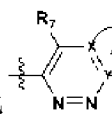


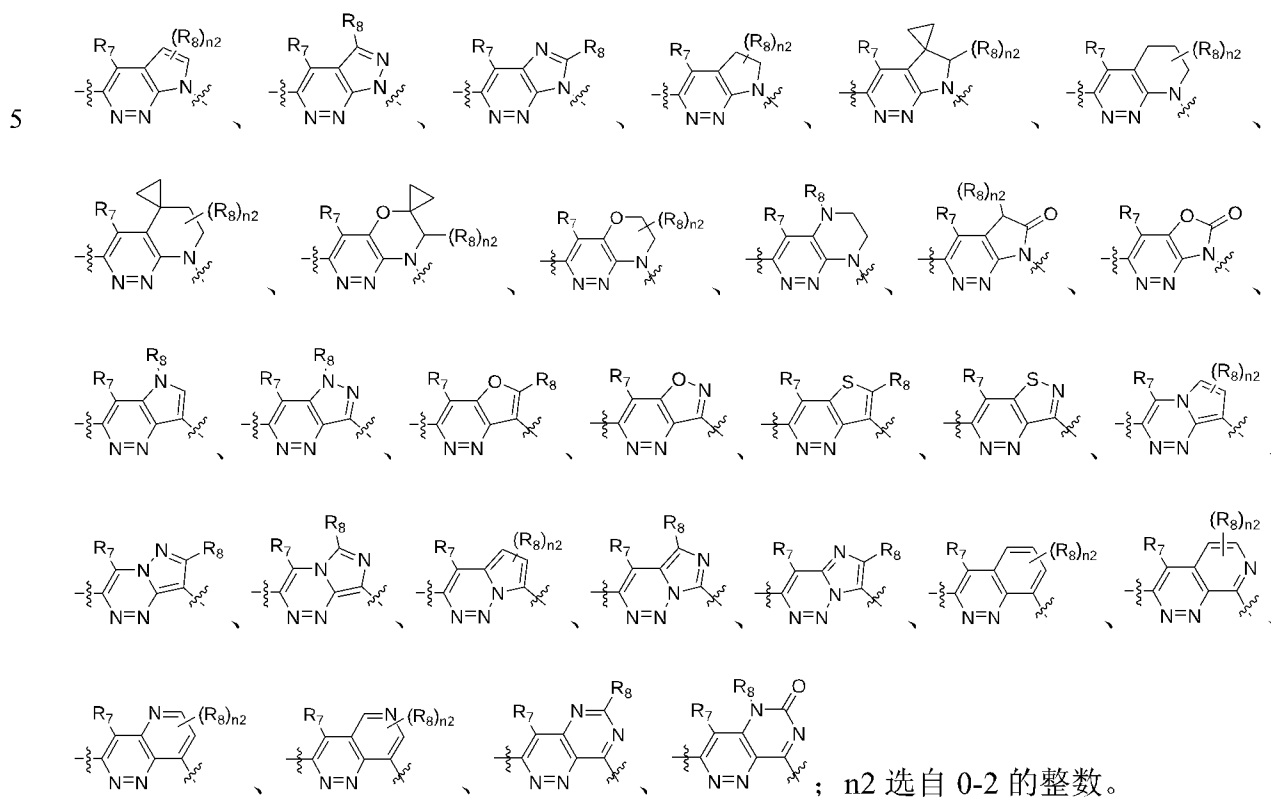
在本发明的一些优选实施例中，环 A  任选被 0-2 个 R_8 取代的以下基团：

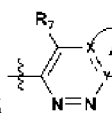


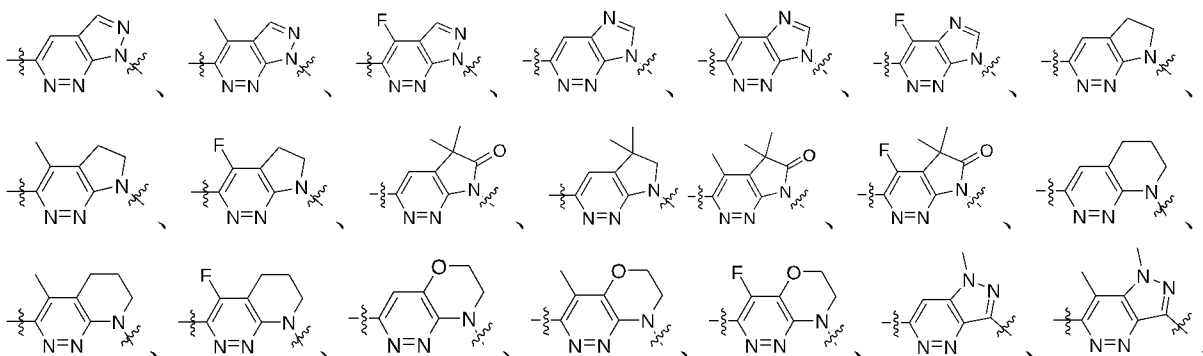


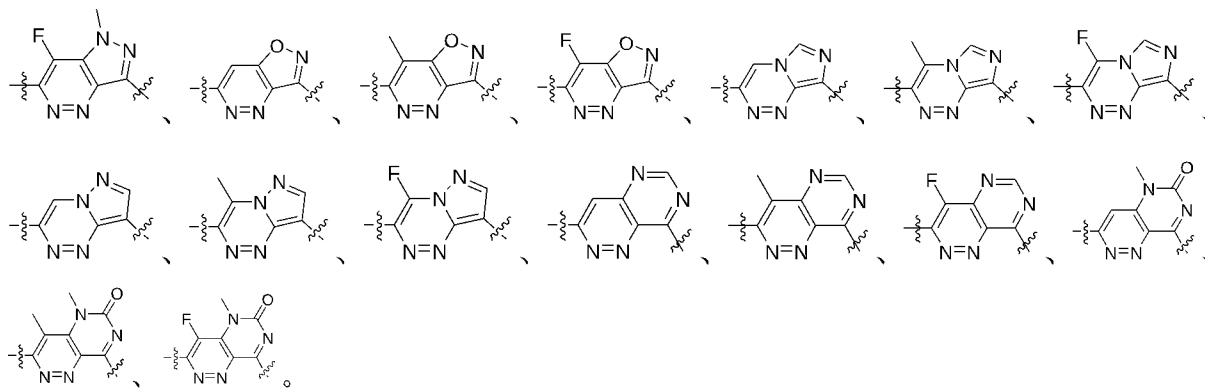
(环 A  与通式的连接方向不变, 即从左到右依次为: 左为 X 与 R₇ 方向相连, 中间为 Y 与哒嗪 N 相连, 右为与 L 相连)。

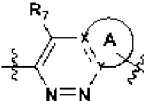
在本发明的一些实施例中, 结构单元  选自:



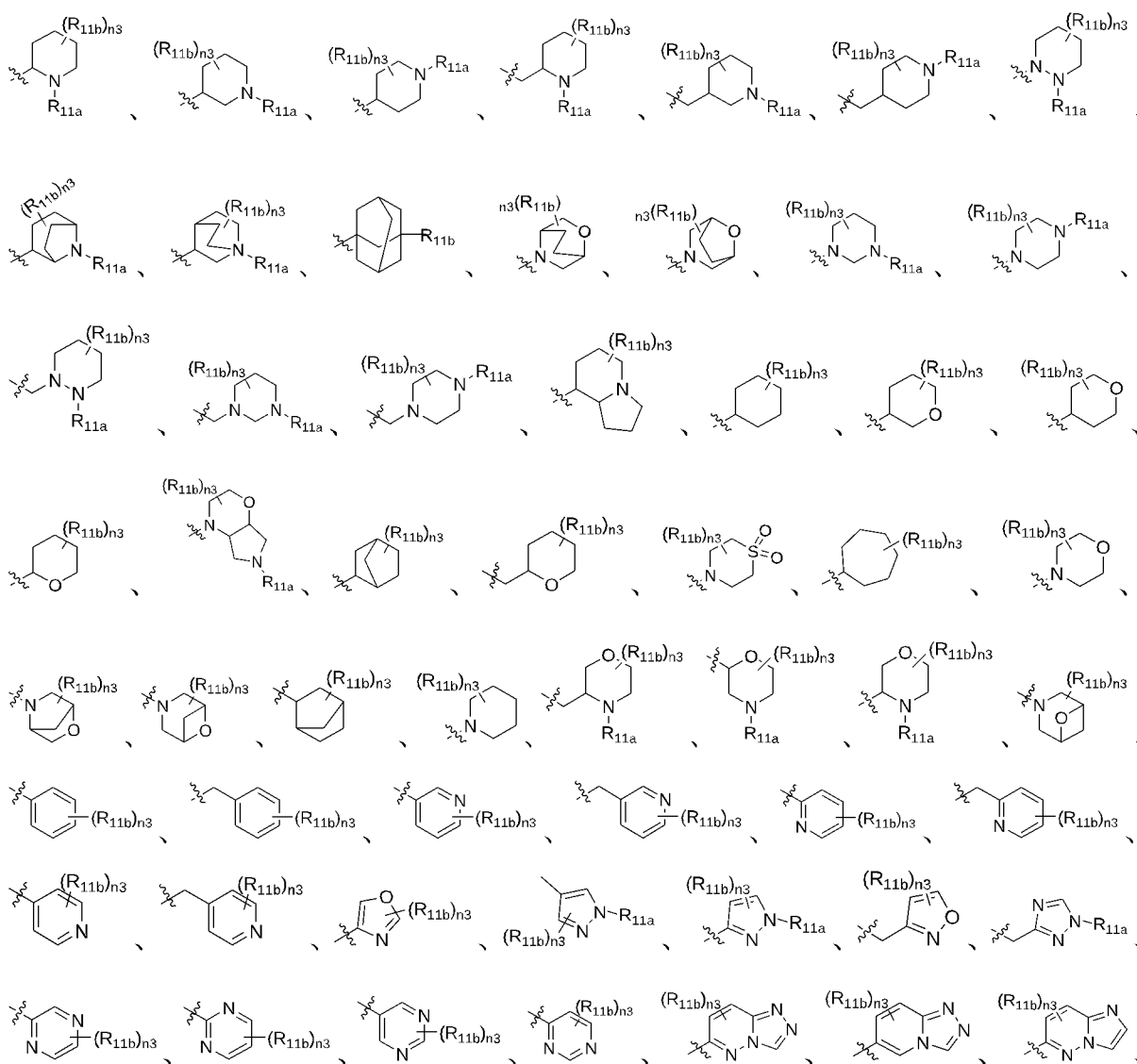
10 在本发明的一些优选实施例中, 结构单元  选自:



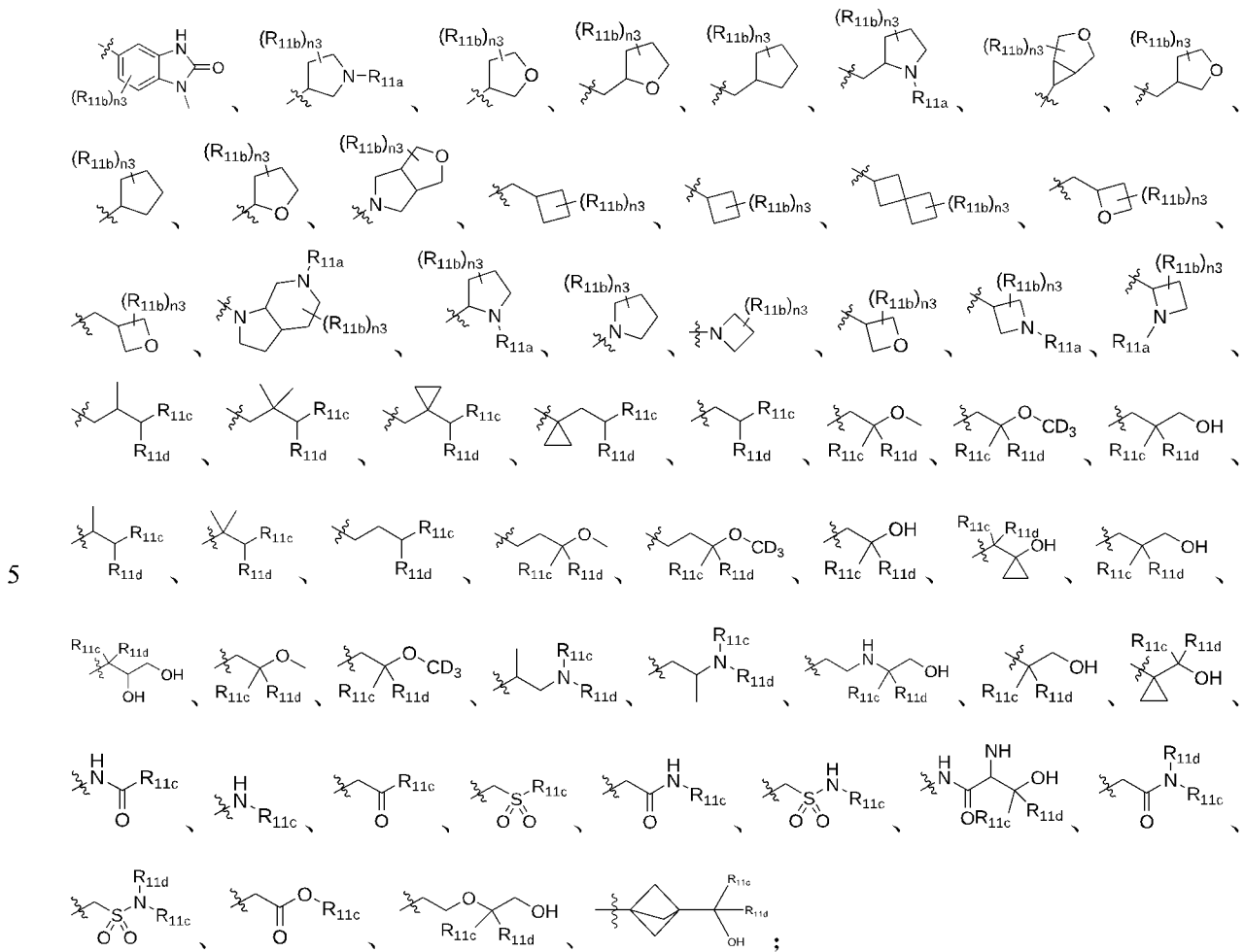


在本发明的一些优选实施例中，结构单元  选自：

5 在本发明的一些实施例中， R_6 选自以下结构：



10



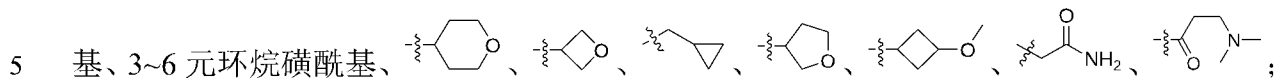
10 R_{11a} 选自氢、氘、 $-C(=O)R_{12a}$ 、 $-C(=O)OR_{12a}$ 、 $-SO_2R_{12a}$ 或者被 0-3 个取代基取代的 6~10 元芳基、5~10 元杂芳基、3~6 元环烷基、3~6 元杂环烷基、 C_{1-6} 烷基； R_{11a} 中，所述取代基选自氘、氟、氯、 $-OH$ 、 $-NR_{12b}R_{12c}$ 、 $-C(=O)NR_{12b}R_{12c}$ 、 CN 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基或者 3~6 元环烷基； R_{11a} 中，所述 5~10 元杂芳基、3~6 元杂环烷基含有 1~3 个选自 N、S、O 中至少一个的杂原子； R_{12a} 、 R_{12b} 和 R_{12c} 独立地选自氢、 C_{1-4} 烷基、N,N-二甲基取代的 C_{1-4} 烷基、3~6 元环烷基；

15 R_{11b} 选自氢、氘、卤素、 $-CN$ 、 $-OR_{12a}$ 、 $-NR_{12d}R_{12e}$ 、 $-C(=O)R_{12a}$ 、 $-C(=O)OR_{12a}$ 、 $-C(=O)NR_{12d}R_{12e}$ 、 $-NR_{12d}C(=O)R_{12e}$ 、 $-SO_2R_{12a}$ 、 $-SO_2NR_{12d}R_{12e}$ 、 $-NR_{12d}SO_2R_{12e}$ 或者被 0-3 个取代基取代的 6~10 元芳基、5~10 元杂芳基、3~6 元杂环烷基、3~6 元环烷基、 C_{1-6} 烷基； R_{11a} 中，所述取代基选自氘、氟、氯、 $-OH$ 、 $-NR_{12b}R_{12c}$ 、 $-C(=O)NR_{12b}R_{12c}$ 、 CN 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基或者 3~6 元环烷基； R_{11a} 中，所述 5~10 元杂芳基、3~6 元杂环烷基含有 1~3 个选自 N、S、O 中至少一个的杂原子； R_{12a} 、 R_{12b} 、 R_{12c} 、 R_{12d} 和 R_{12e} 独立地选自氢、 C_{1-4} 烷基、N,N-二甲基取代的 C_{1-4} 烷基、3~6 元环烷基；

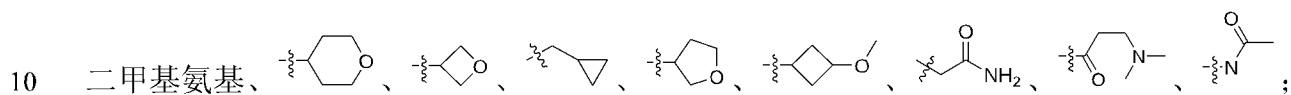
R_{11c} 、 R_{11d} 独立地选自氢、氘或者被 0-3 个取代基取代的 C_{1-4} 烷基； R_{11c} 、 R_{11d} 中，

所述取代基选自氘、氟、氯。

在本发明的一些优选实施例中， R_{11a} 选自 H、氘、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 氟代烷基、 C_{1-4} 氘代烷基、 C_{1-4} 羟基取代的烷基、3~6 元环烷基、3~6 元氟代环烷基、羟基取代的 3~6 元环烷基、 C_{1-4} 烷酰基、3~6 元环烷酰基、 C_{1-4} 烷氧酰基、3~6 元环烷氧酰基、 C_{1-4} 烷磺酰基、3~6 元环烷磺酰基、

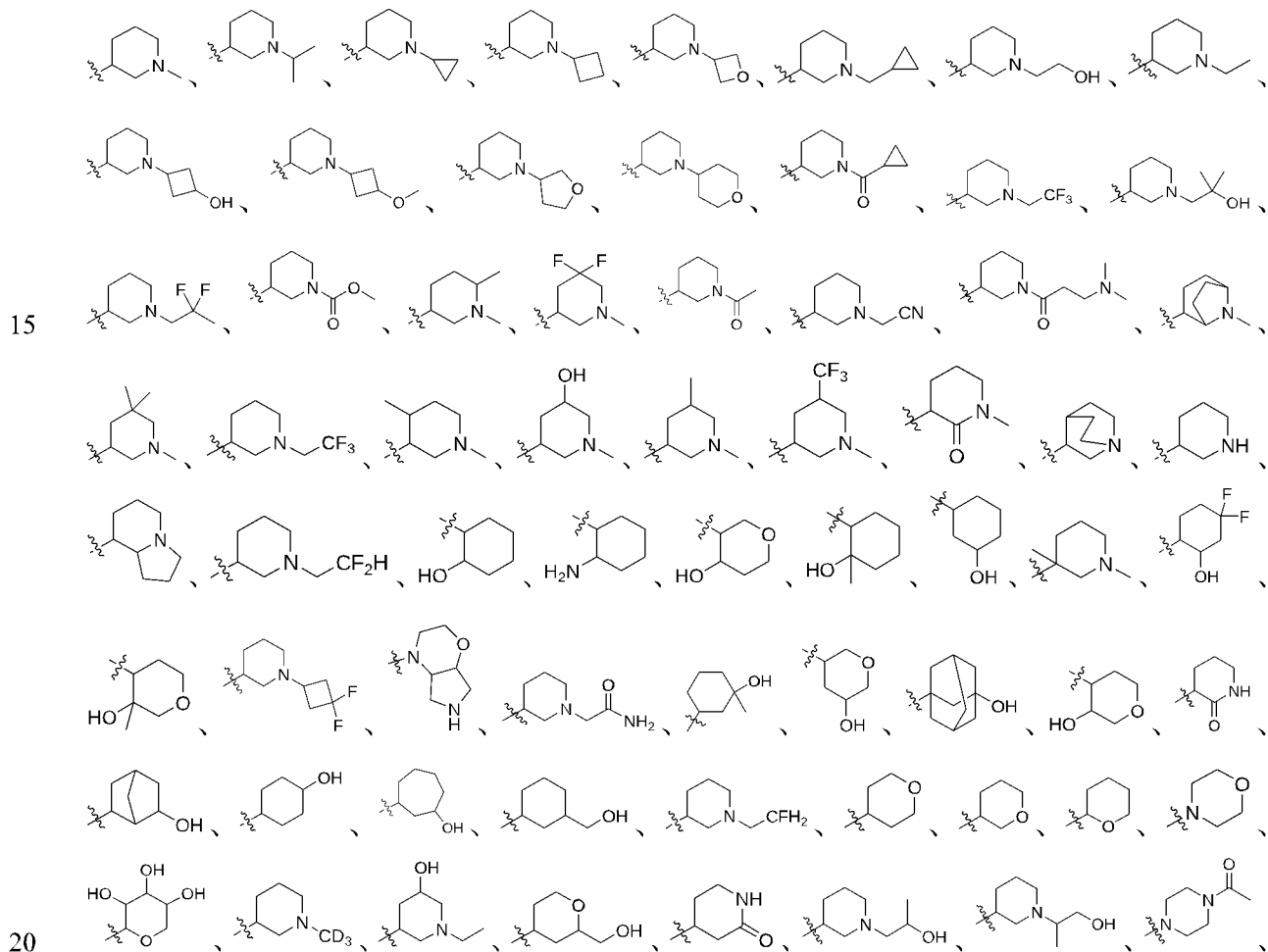


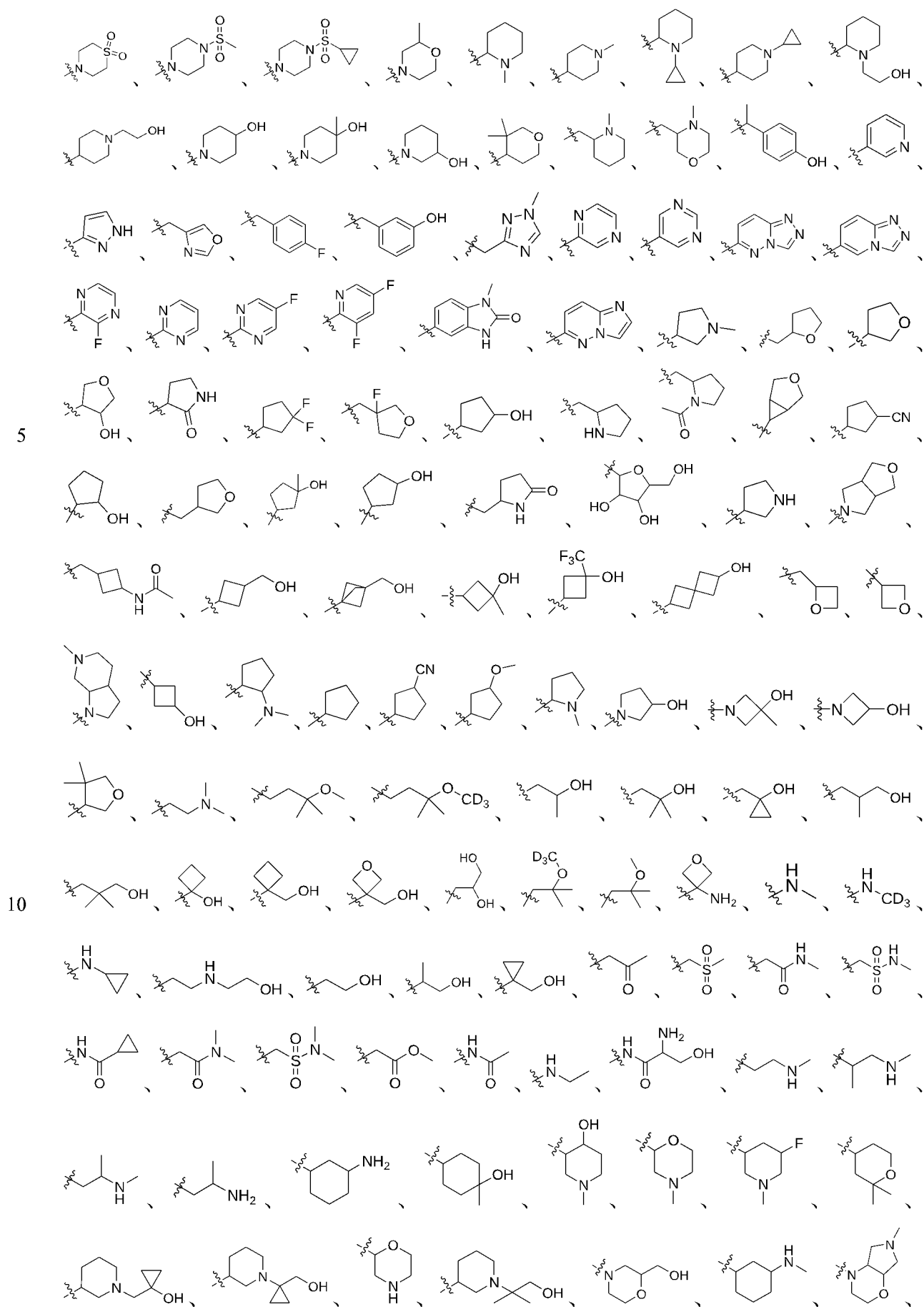
R_{11b} 选自 H、氘、氟、氯、氨基、羟基、氰基、氧代基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 氟代烷基、 C_{1-4} 氘代烷基、 C_{1-4} 羟基取代的烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 氟代烷氧基、 C_{1-4} 氘代烷氧基、3~6 元环烷基、3~6 元氟代环烷基、羟基取代的 3~6 元环烷基、 C_{1-4} 烷酰基、3~6 元环烷酰基、 C_{1-4} 烷氧酰基、3~6 元环烷氧酰基、 C_{1-4} 烷磺酰基、3~6 元环烷磺酰基、甲氨基、

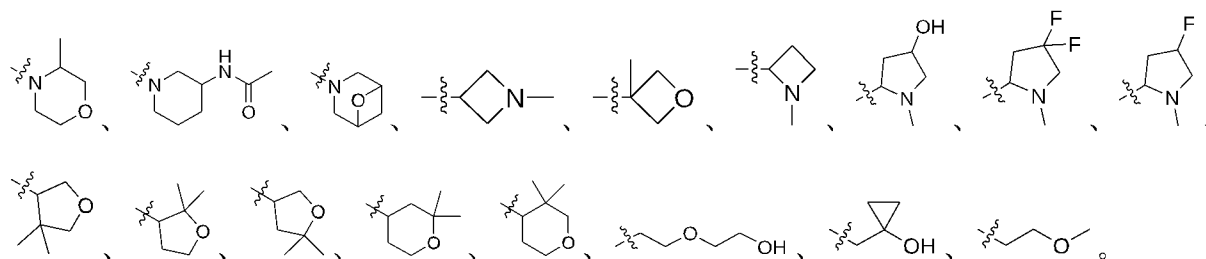


R_{11c} 、 R_{11d} 独立地选自氢、氘、甲基、氘代甲基、氟代甲基。

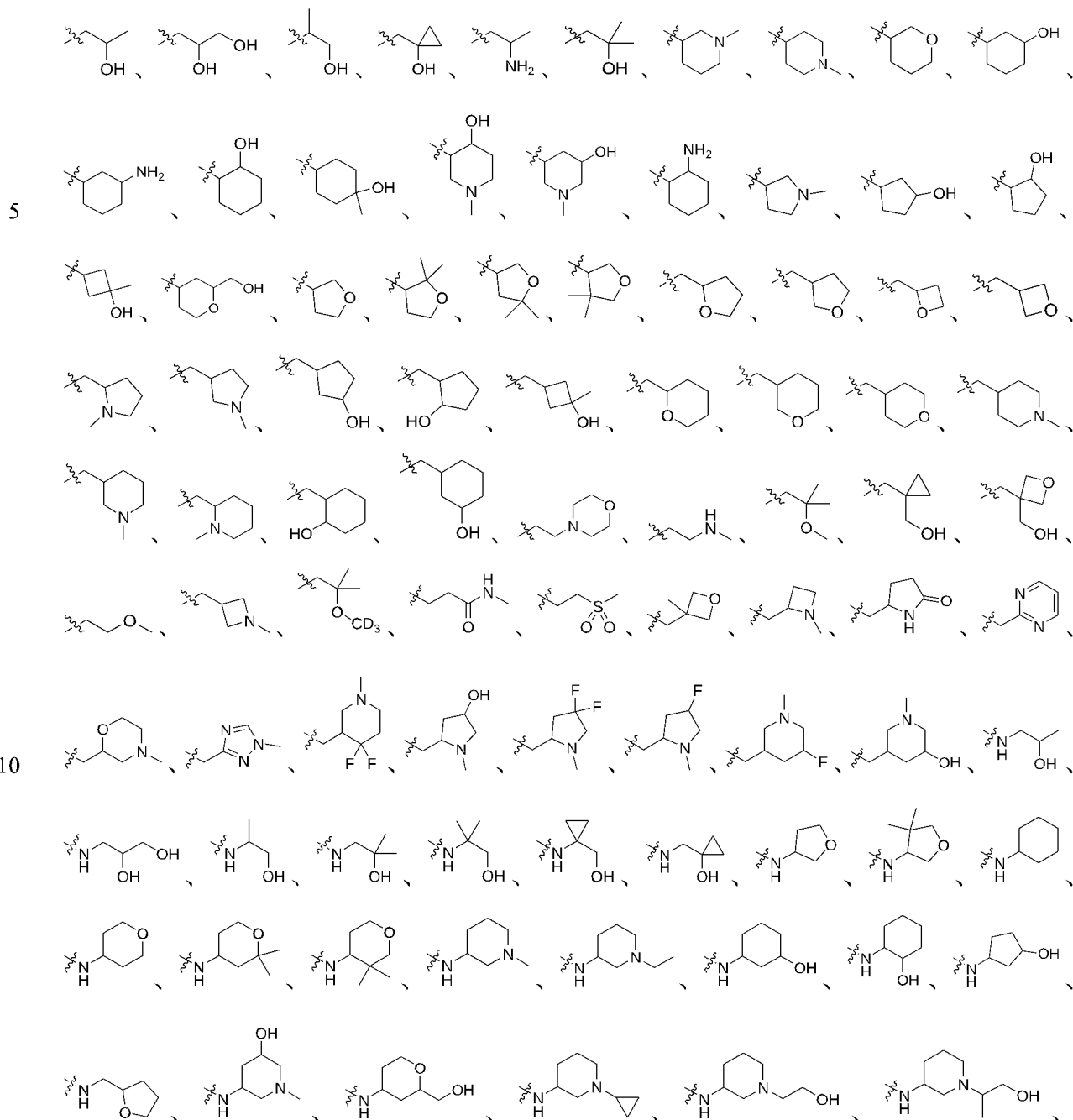
在本发明的一些实施例中， R_6 选自以下结构：

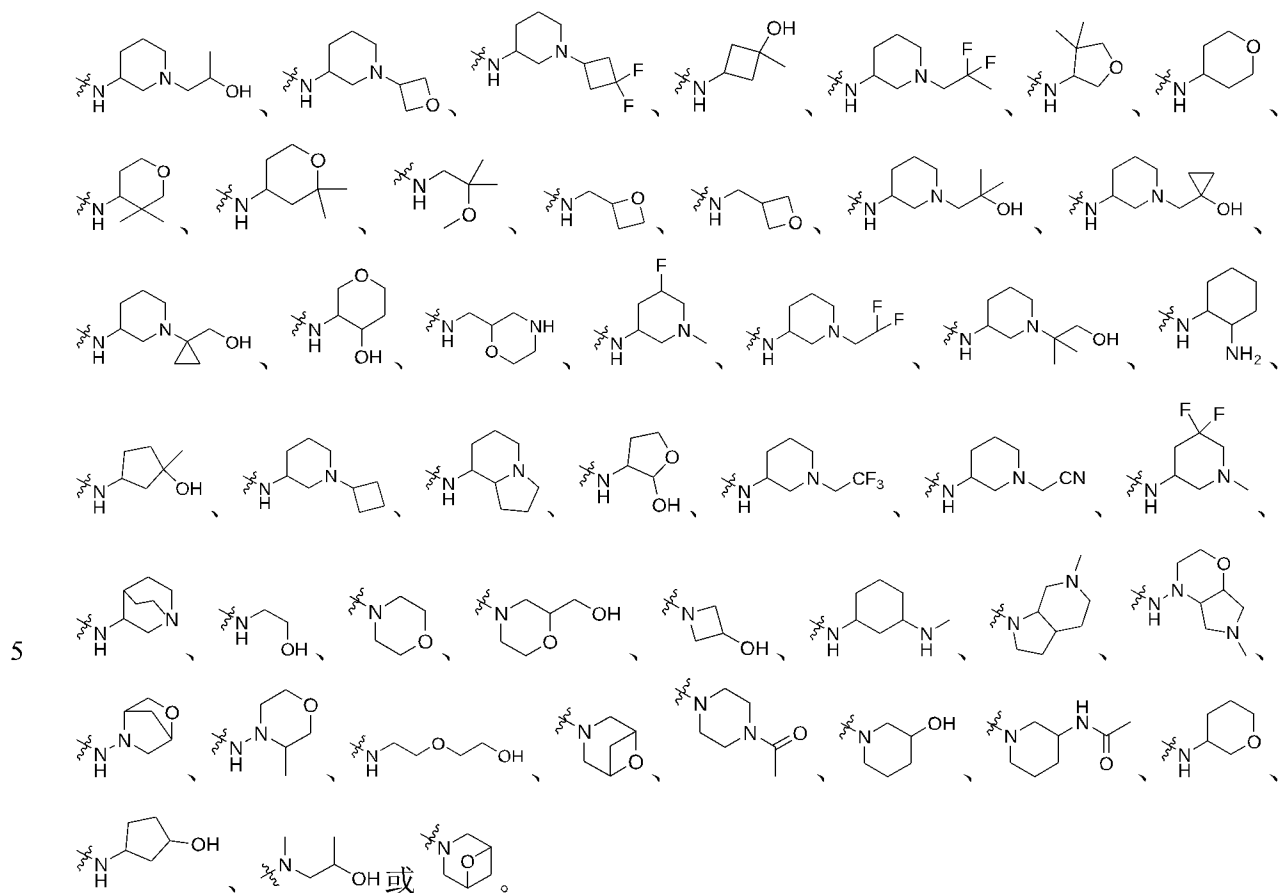




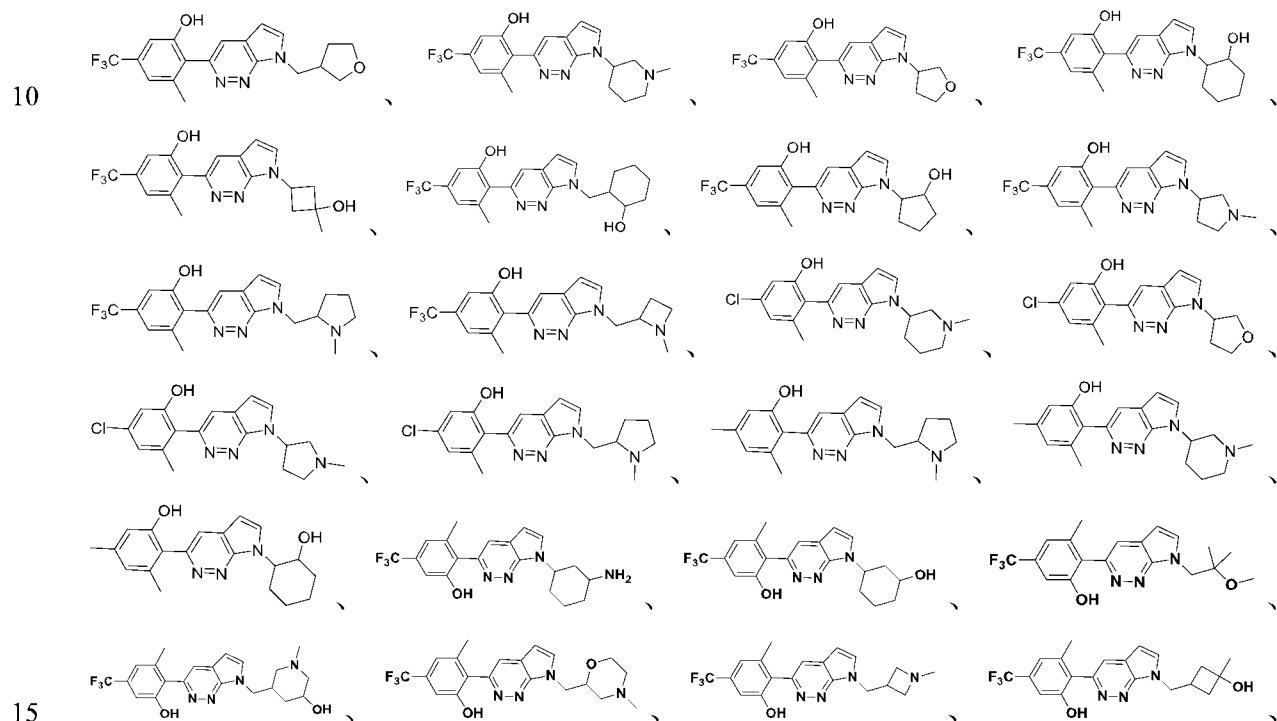


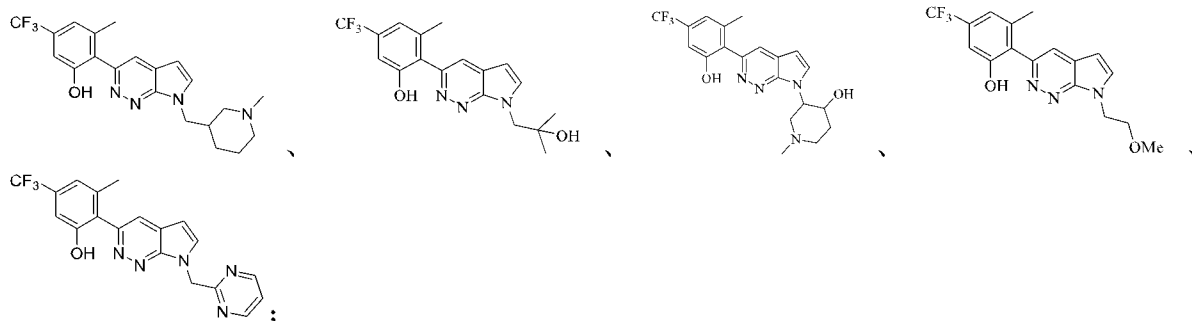
在本发明的一些实施例中，结构单元 L-R_6 选自：



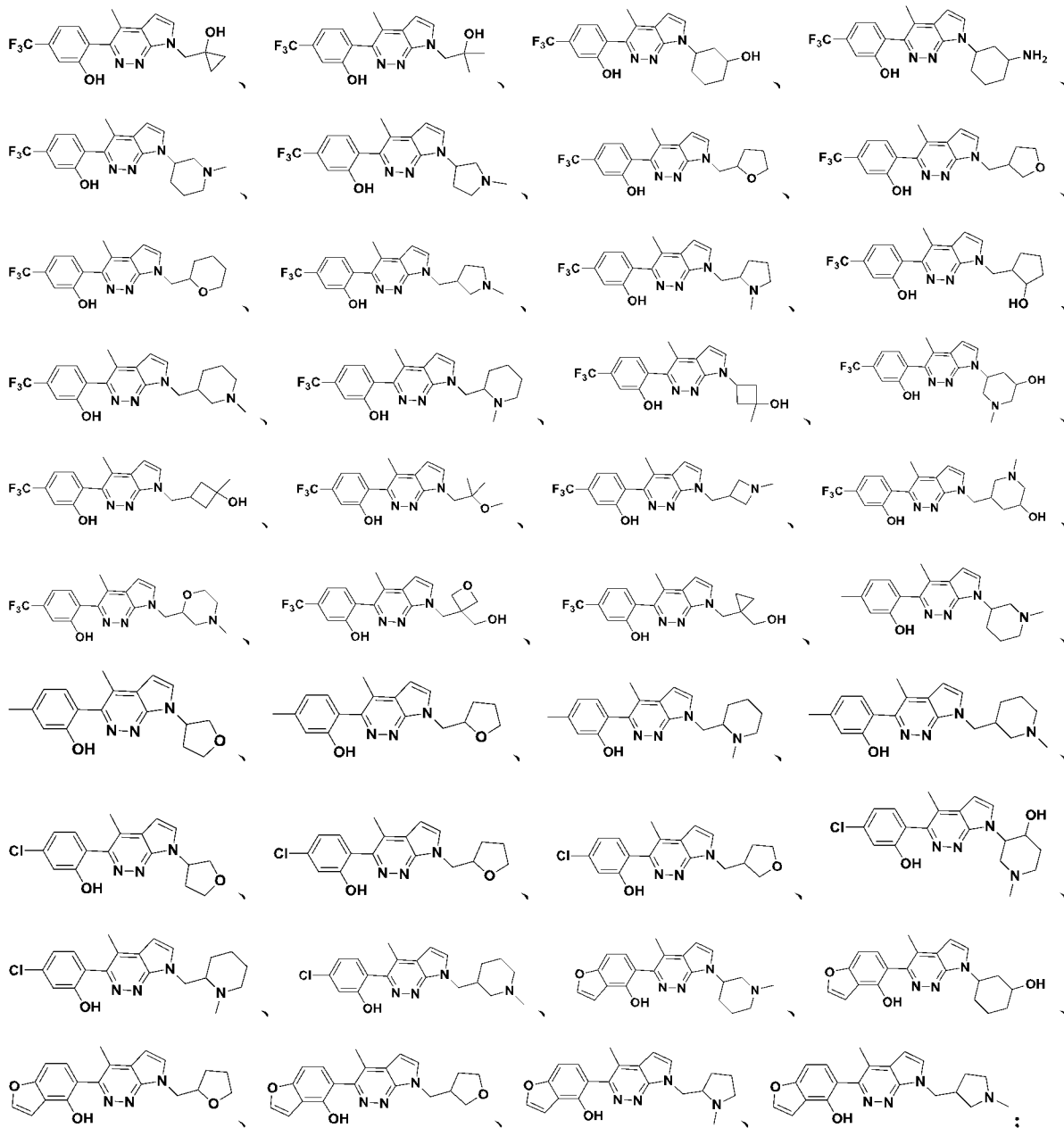


A 系列：

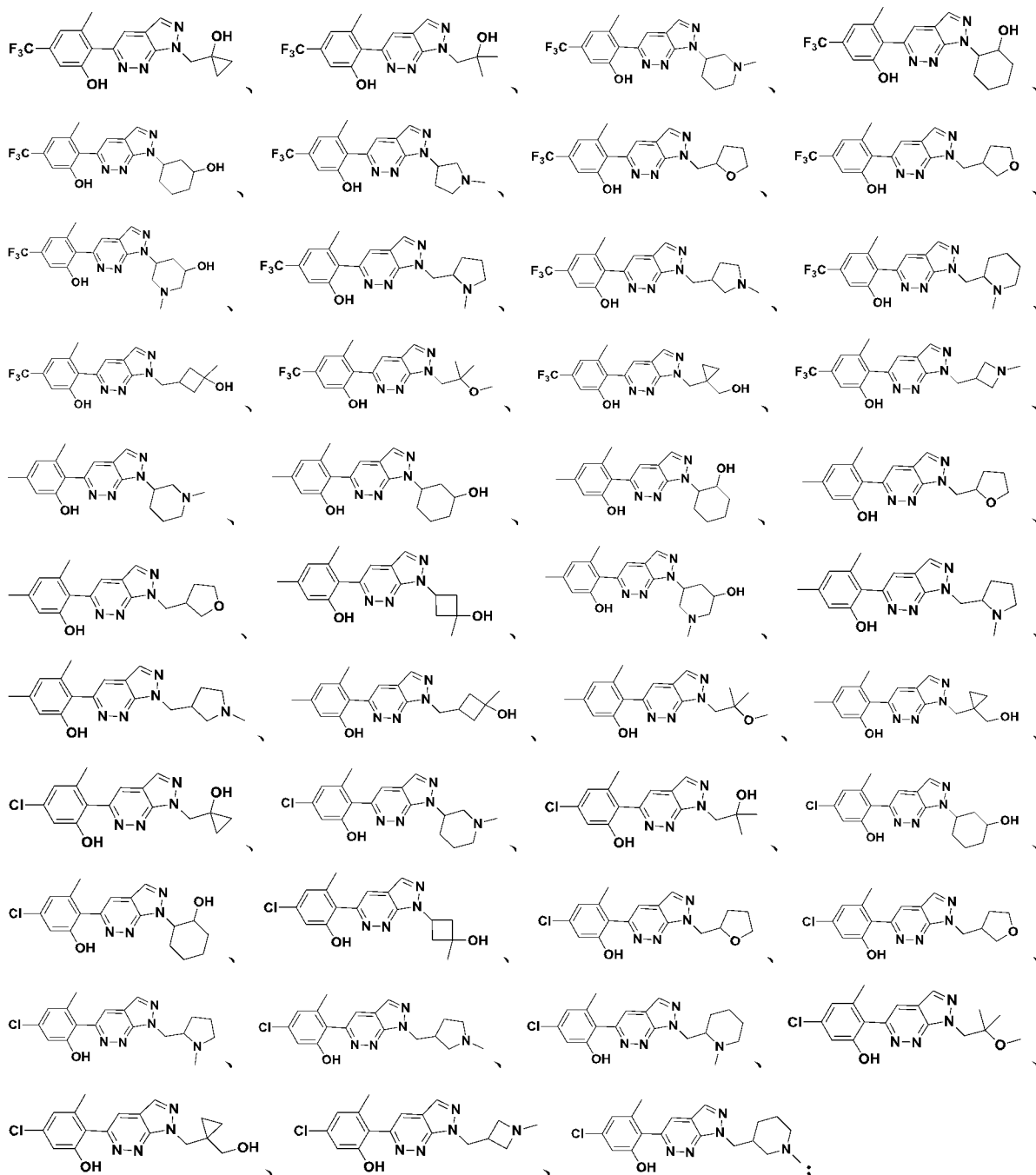




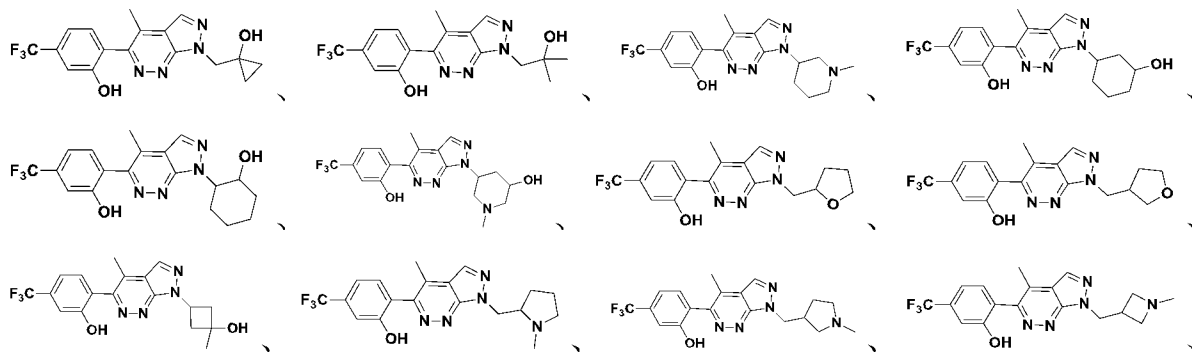
B 系列:

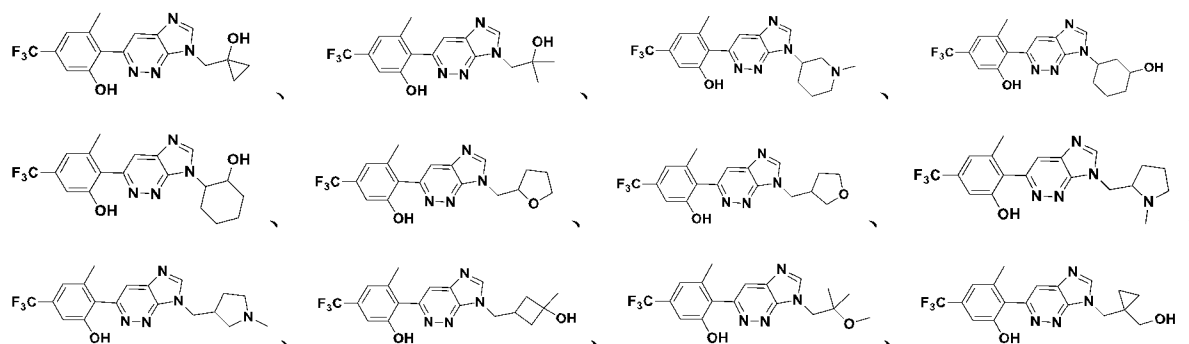
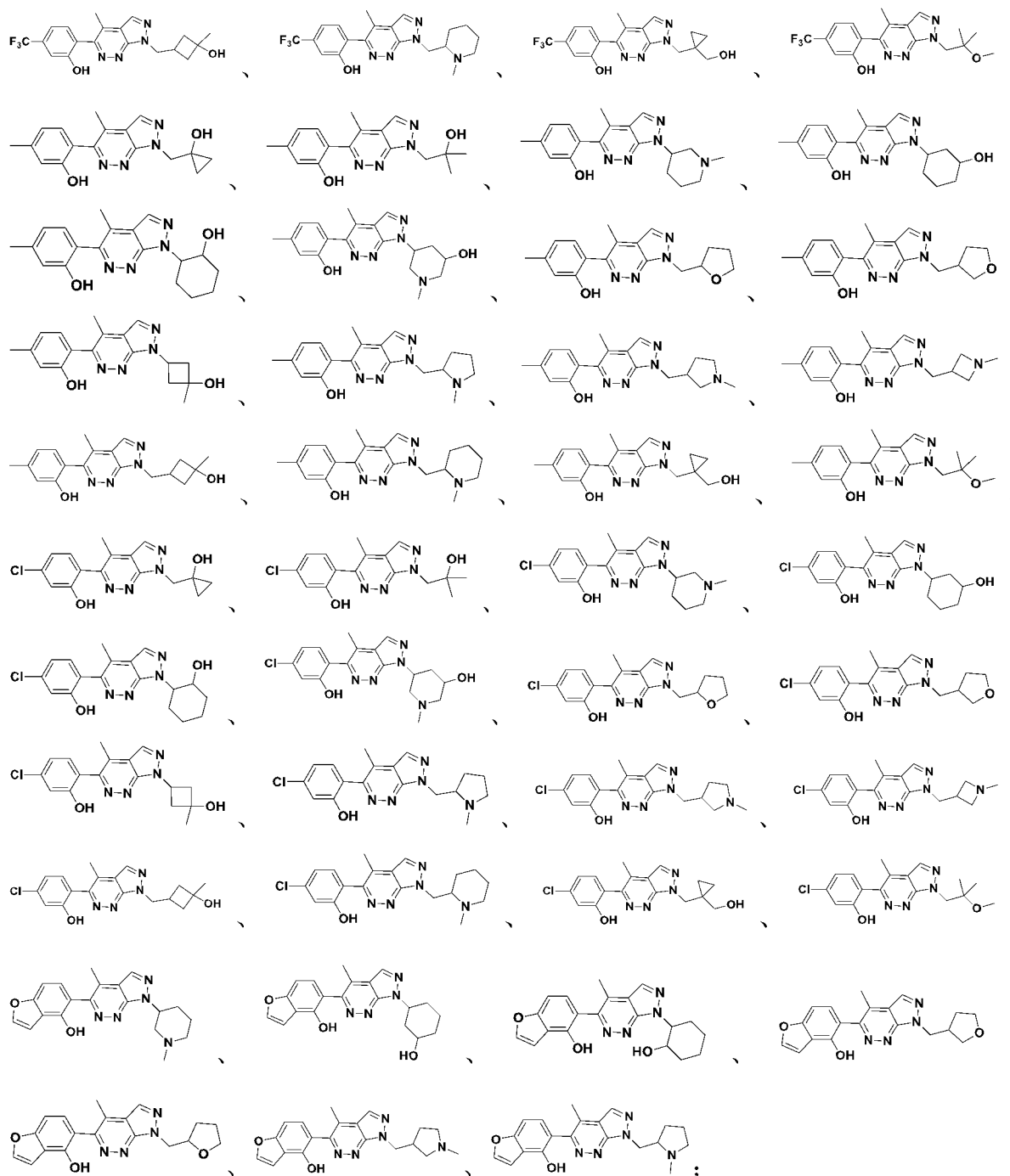


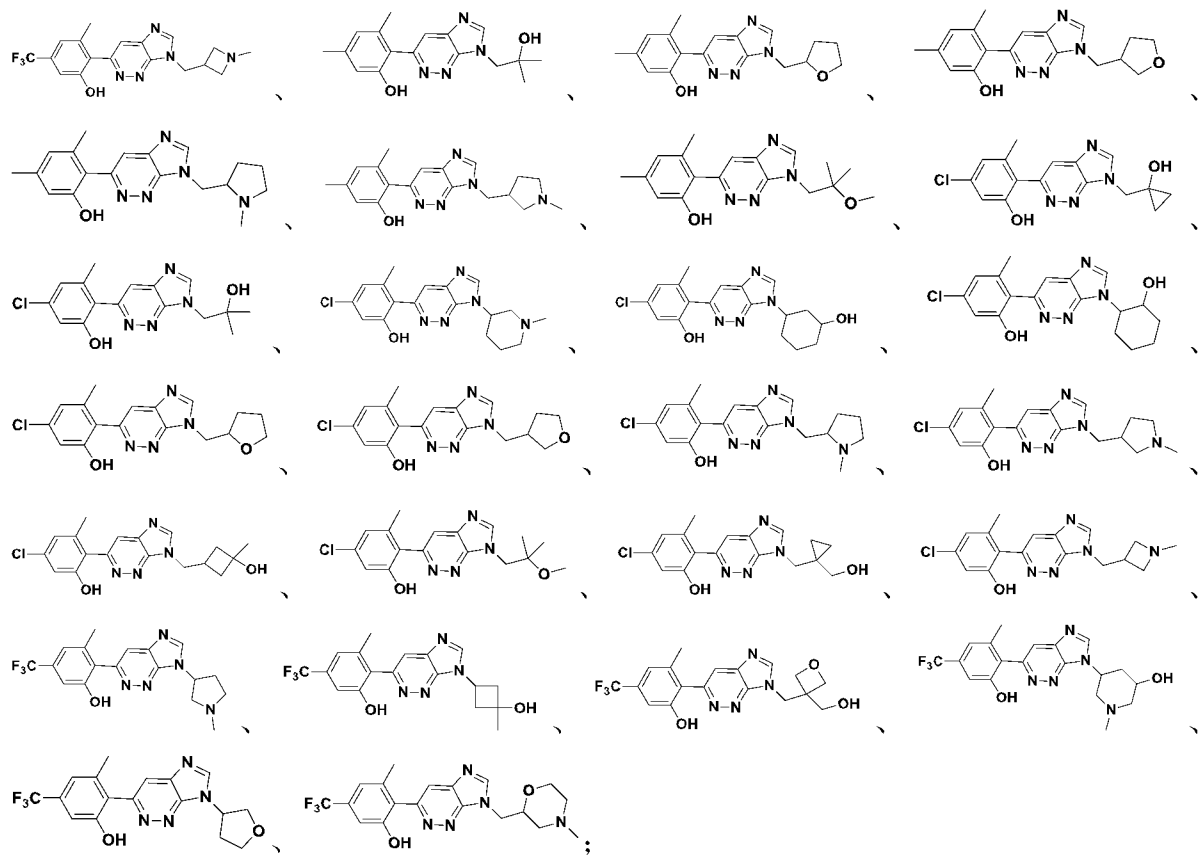
C 系列:



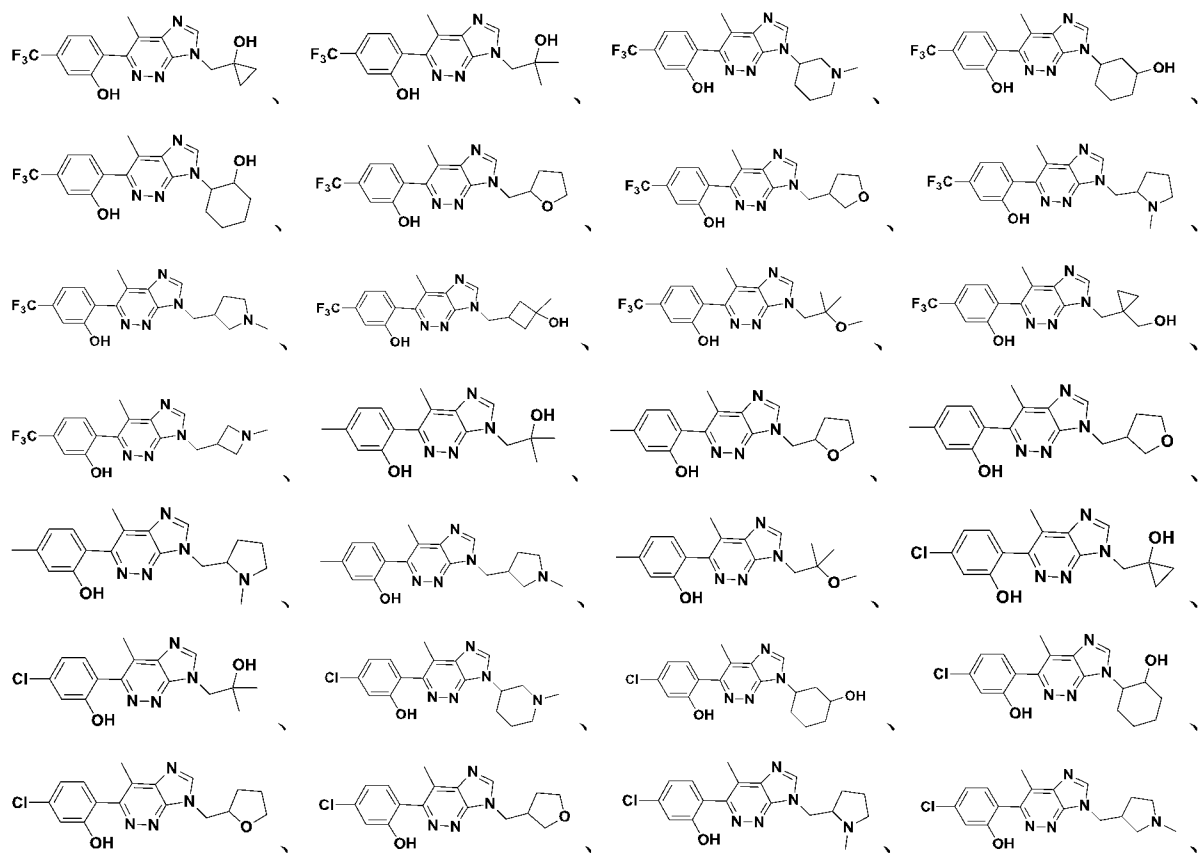
D 系列:

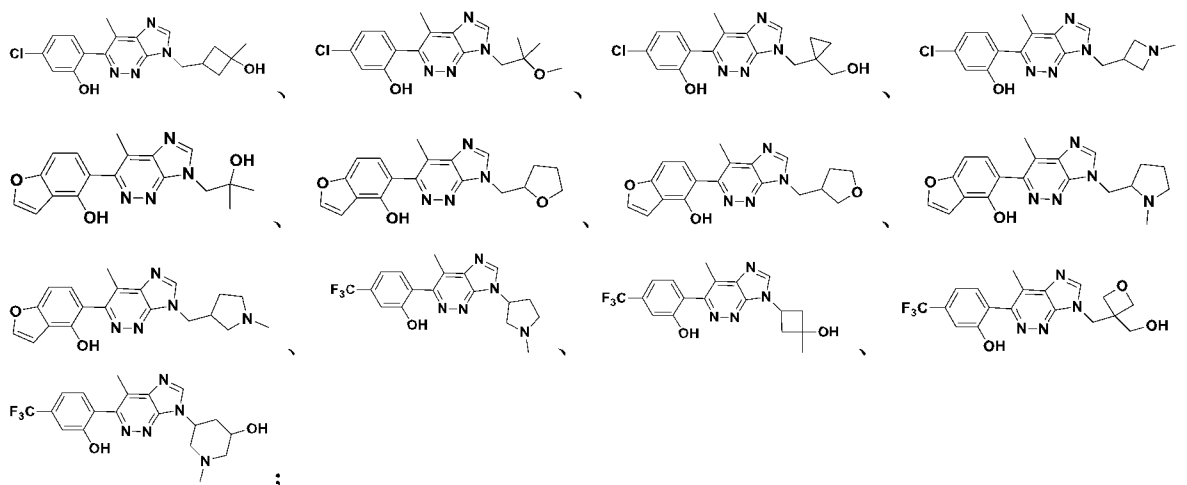




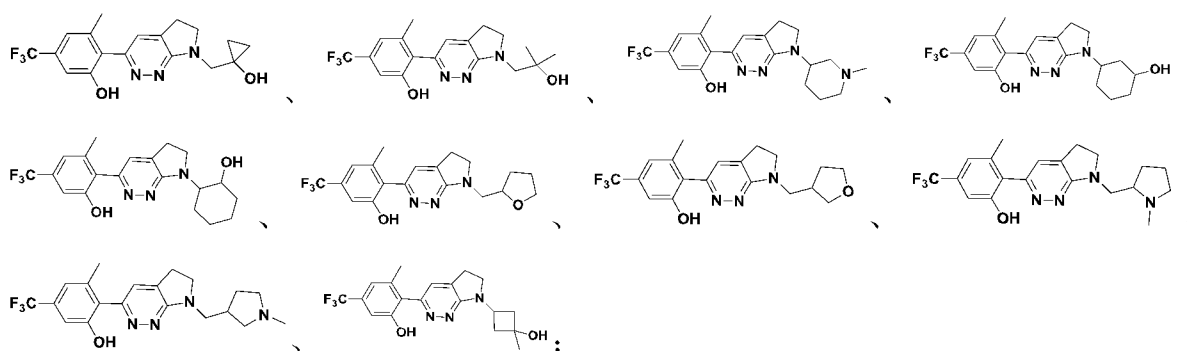


F 系列:



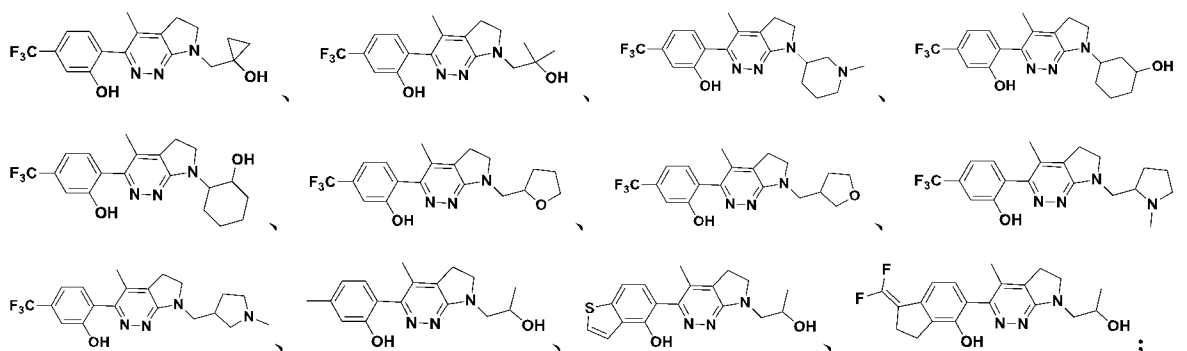


5 G 系列:

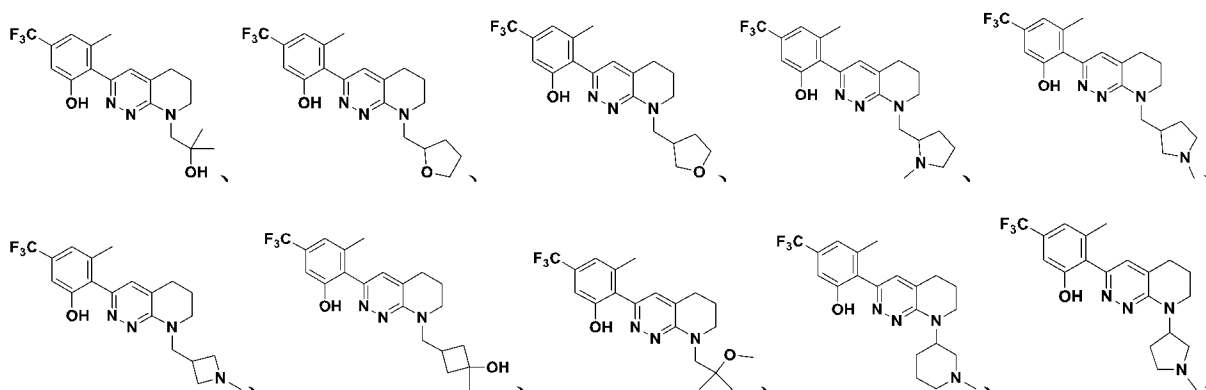


H 系列:

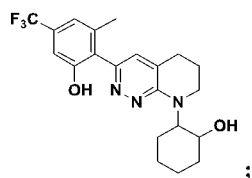
10



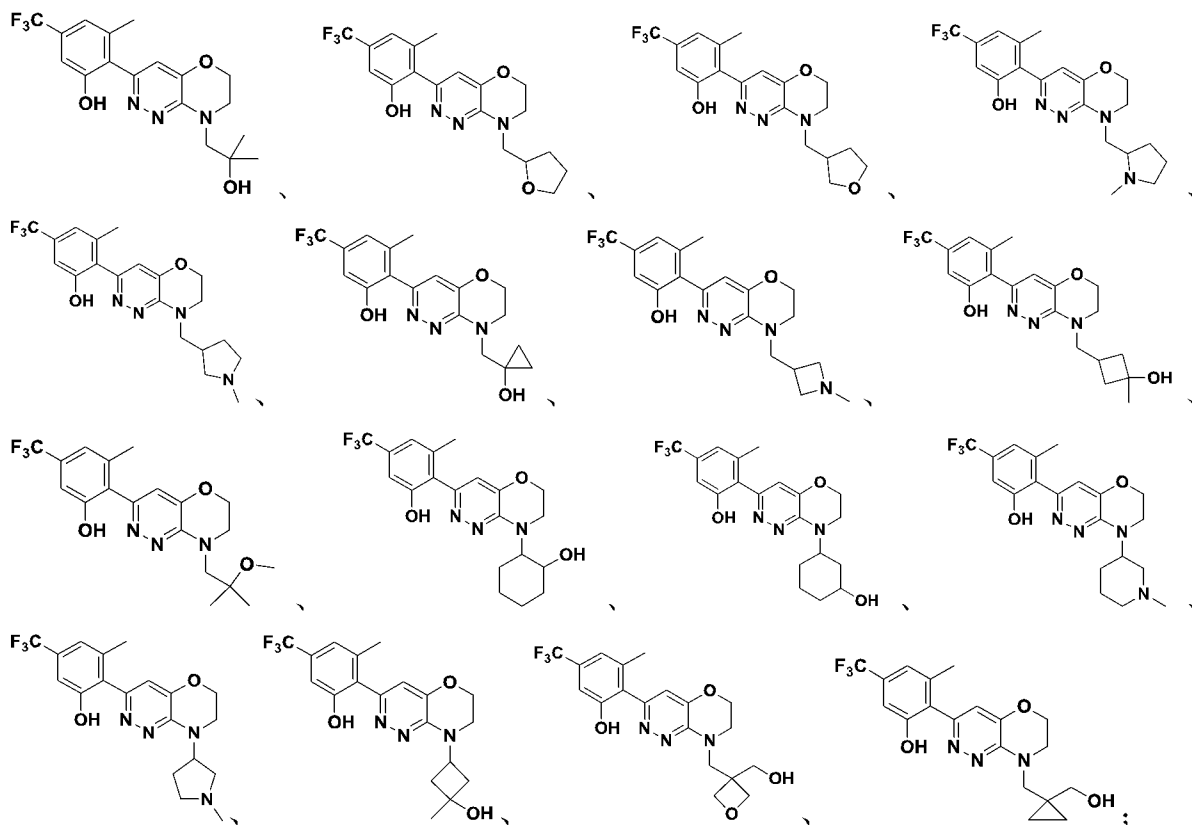
I 系列:



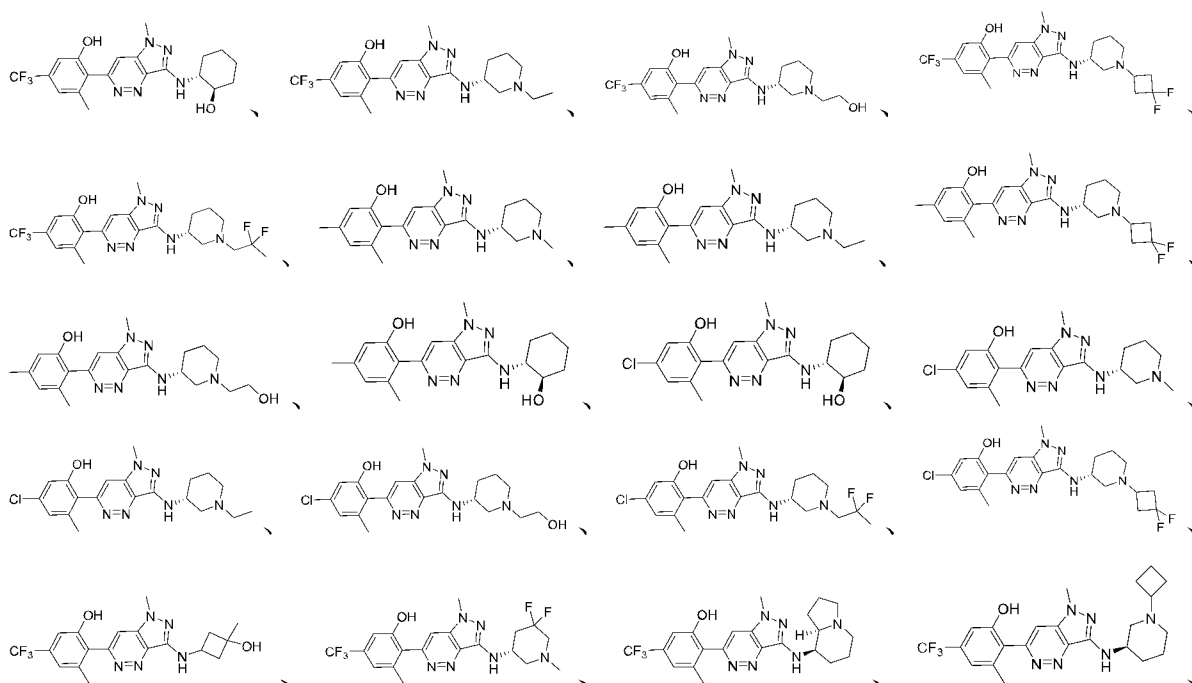
15

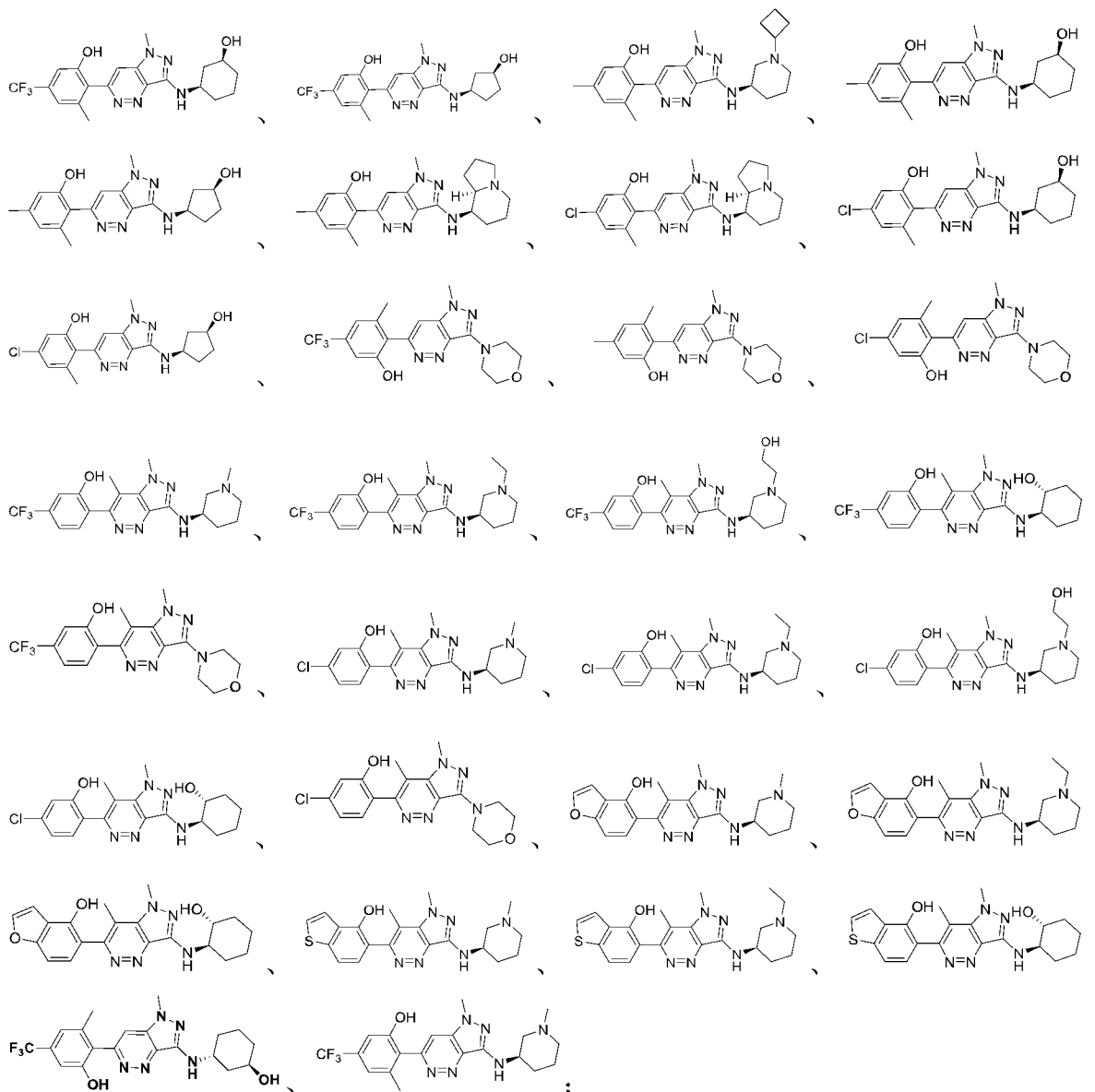


J 系列:



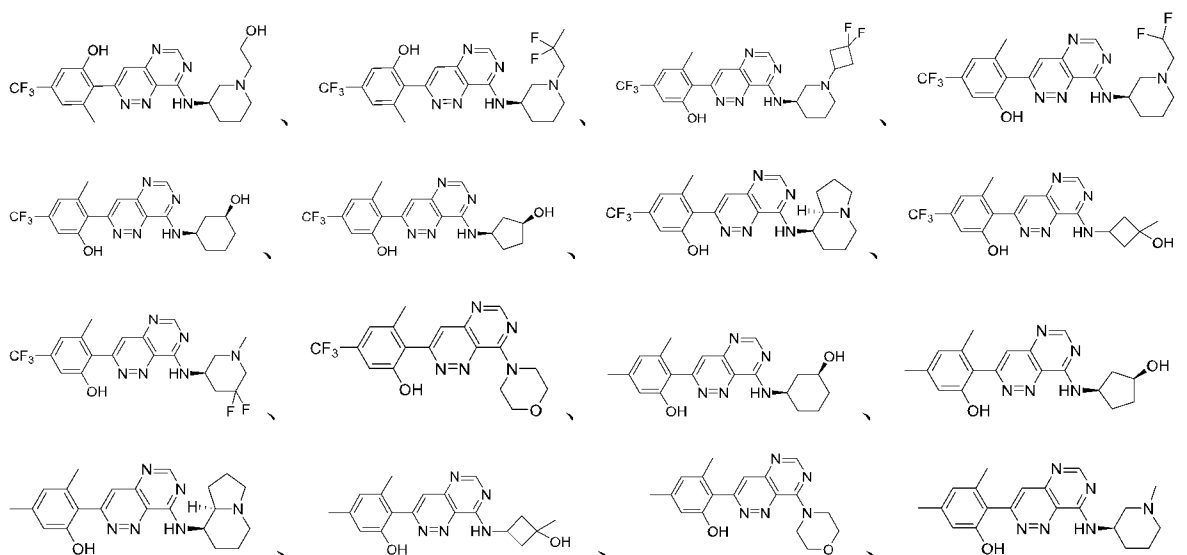
K 系列:

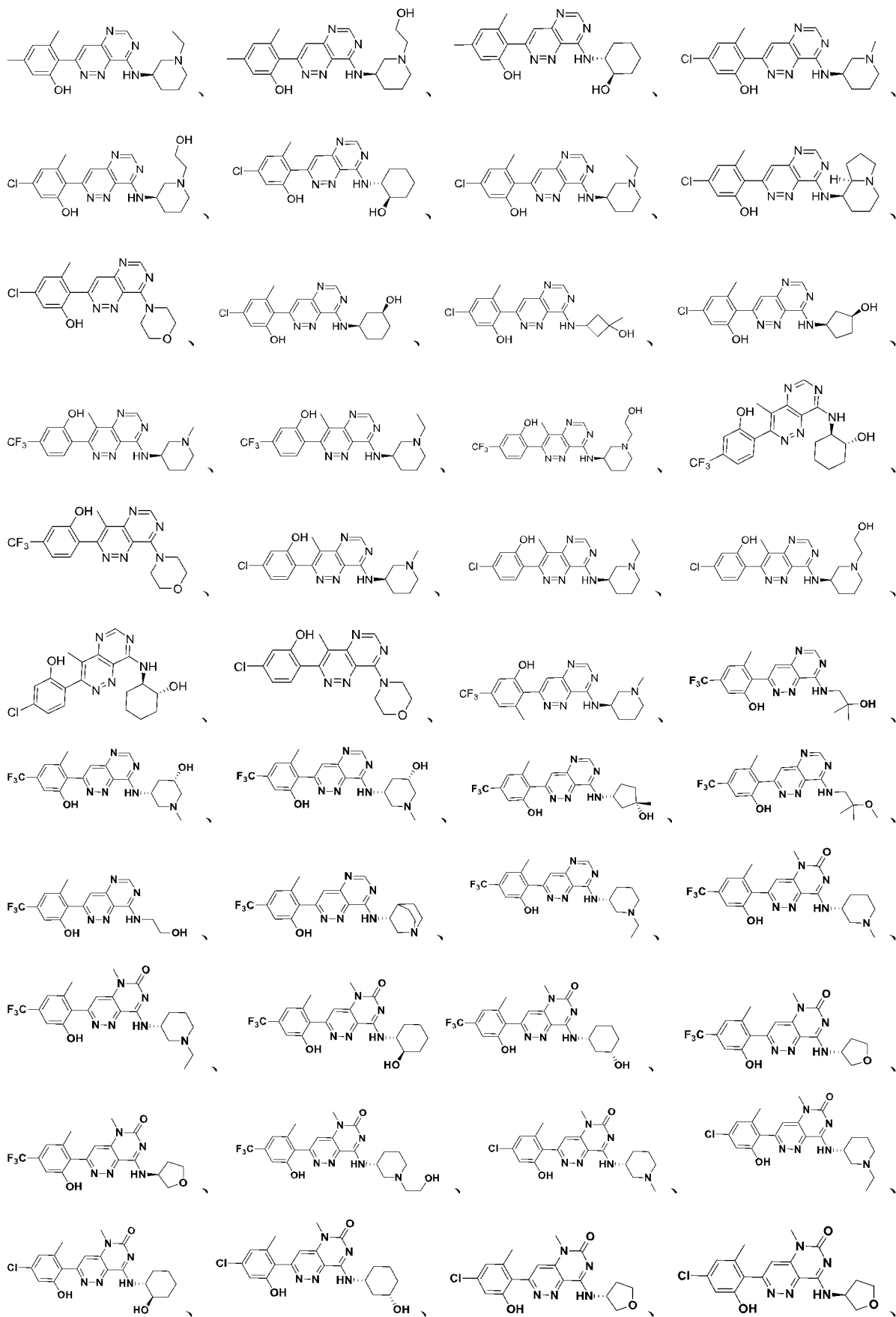


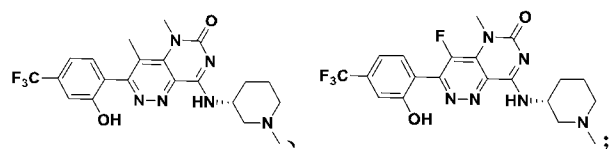


L 系列:

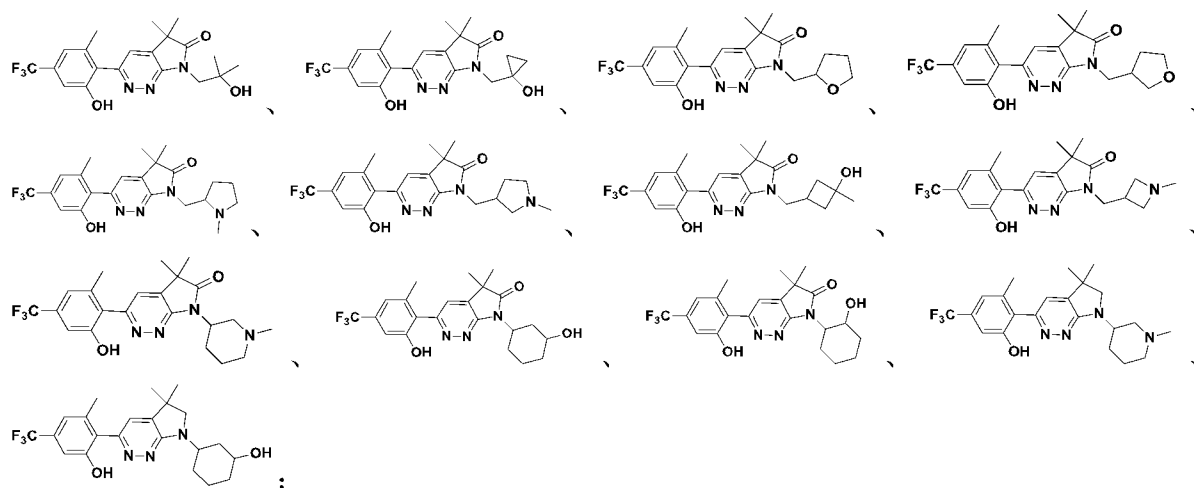
10



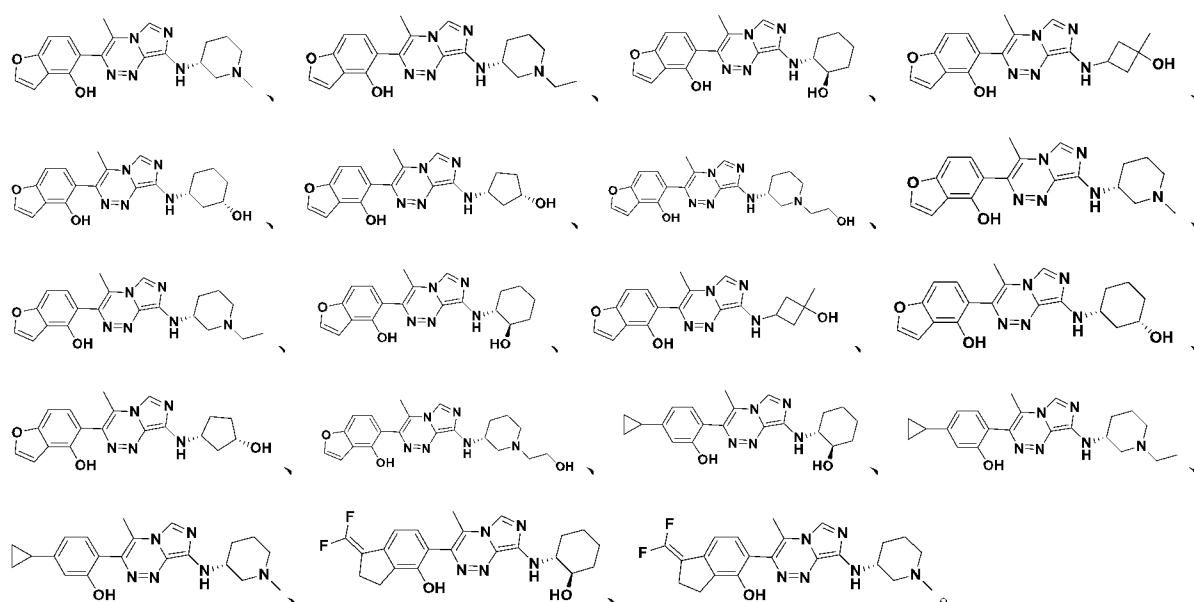




M 系列:

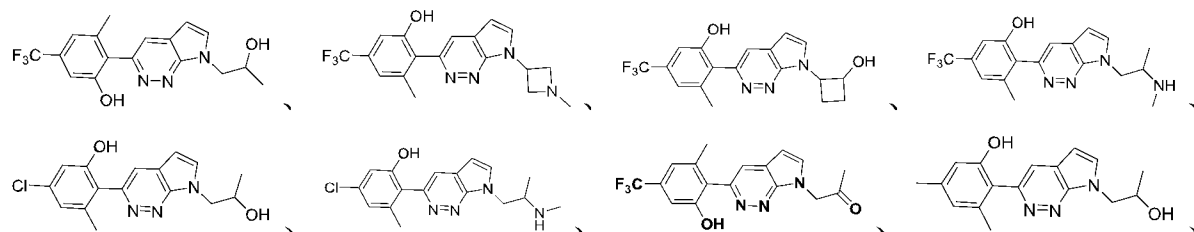


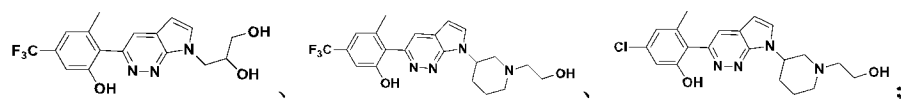
N 系列:



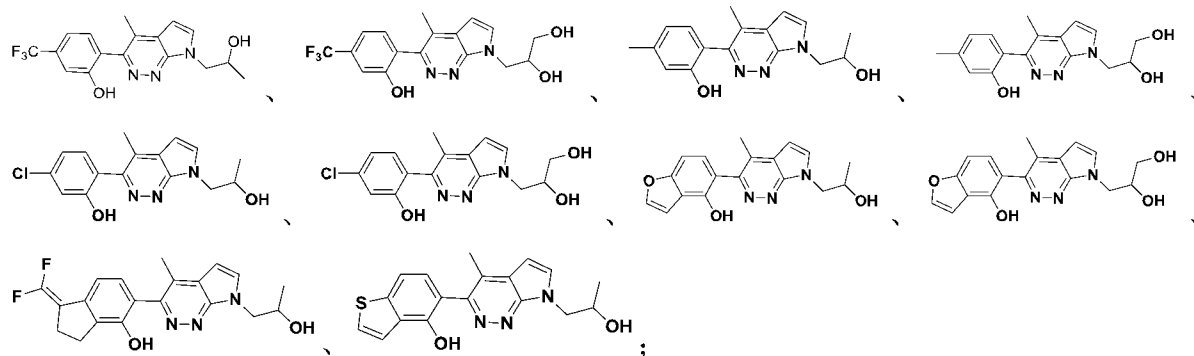
本发明还提供了一些具体化合物, 所述化合物选自:

A 系列:

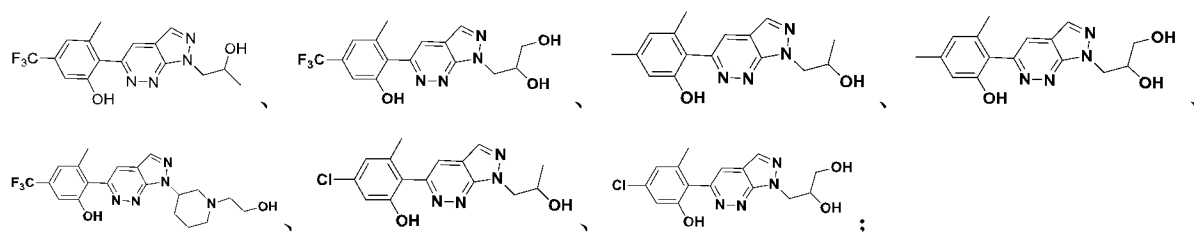




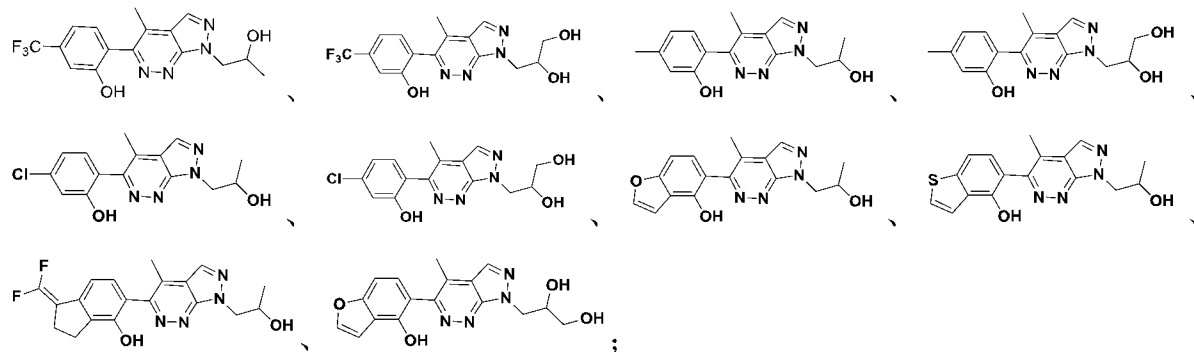
B 系列:



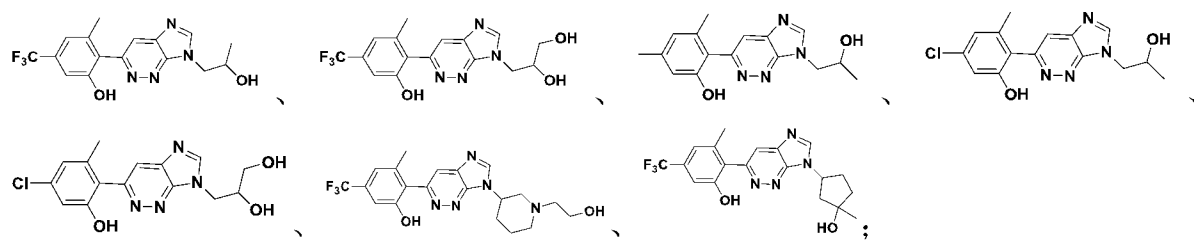
C 系列:



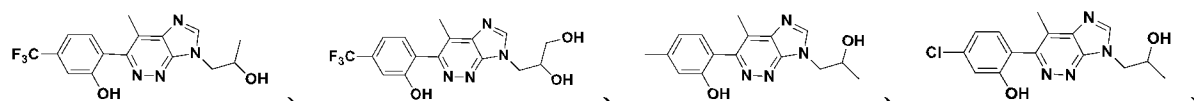
D 系列:

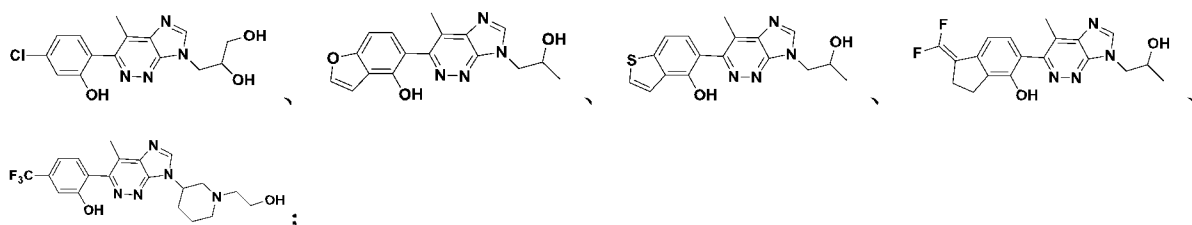


E 系列:

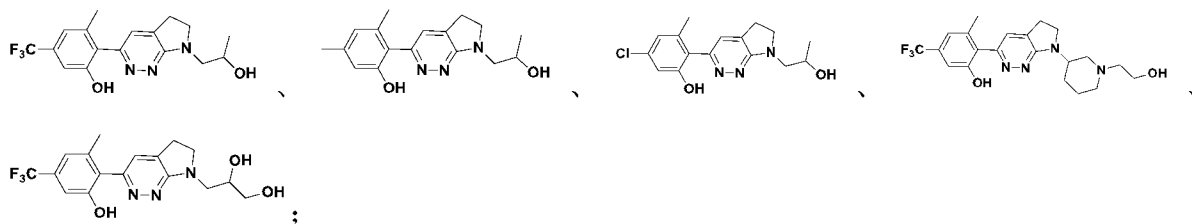


F 系列:



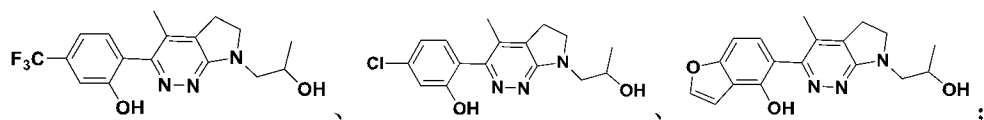


G 系列:

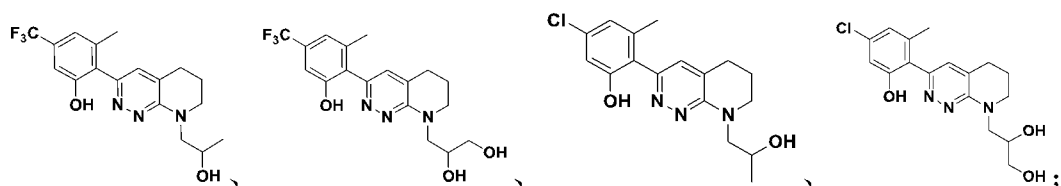


5

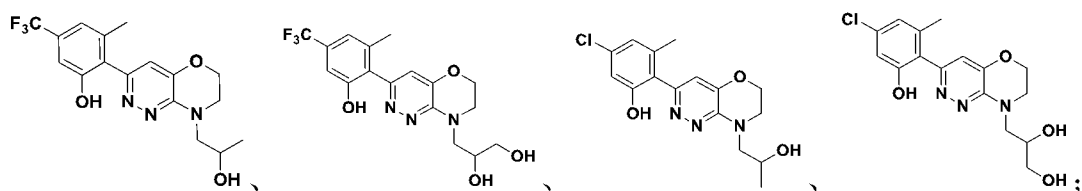
H 系列:



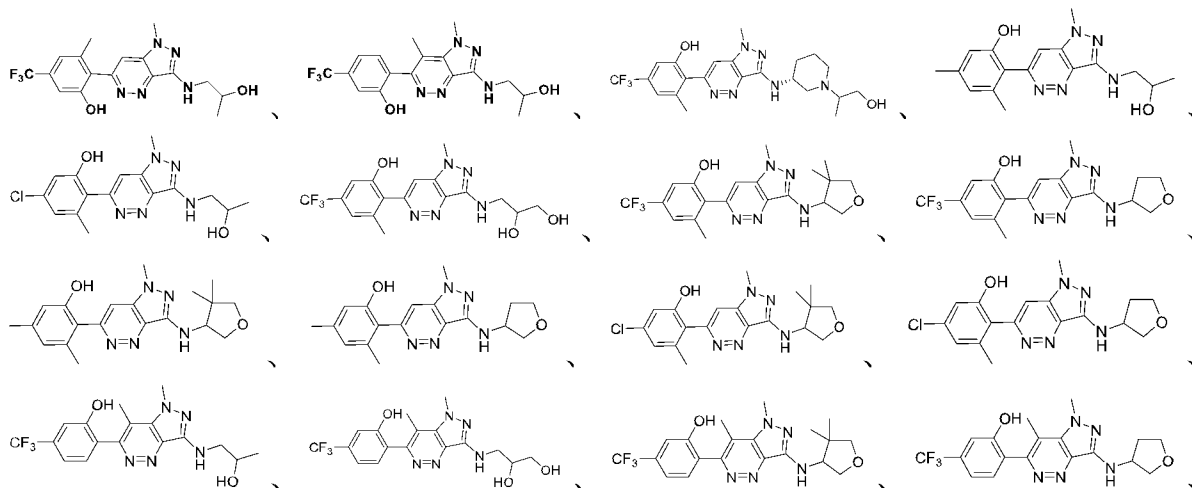
I 系列:



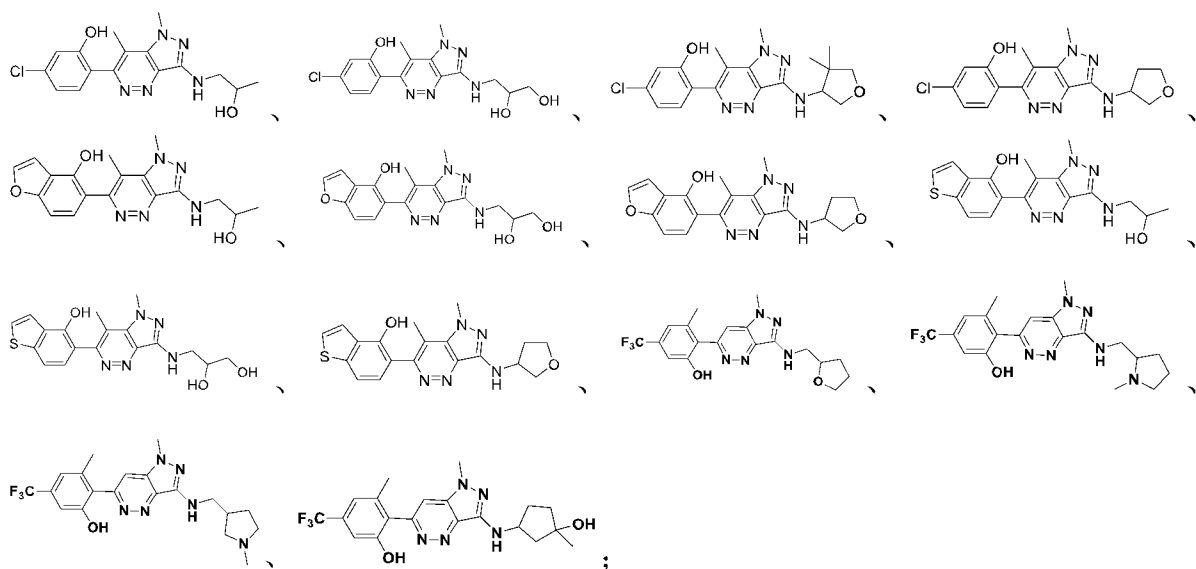
10 J 系列:



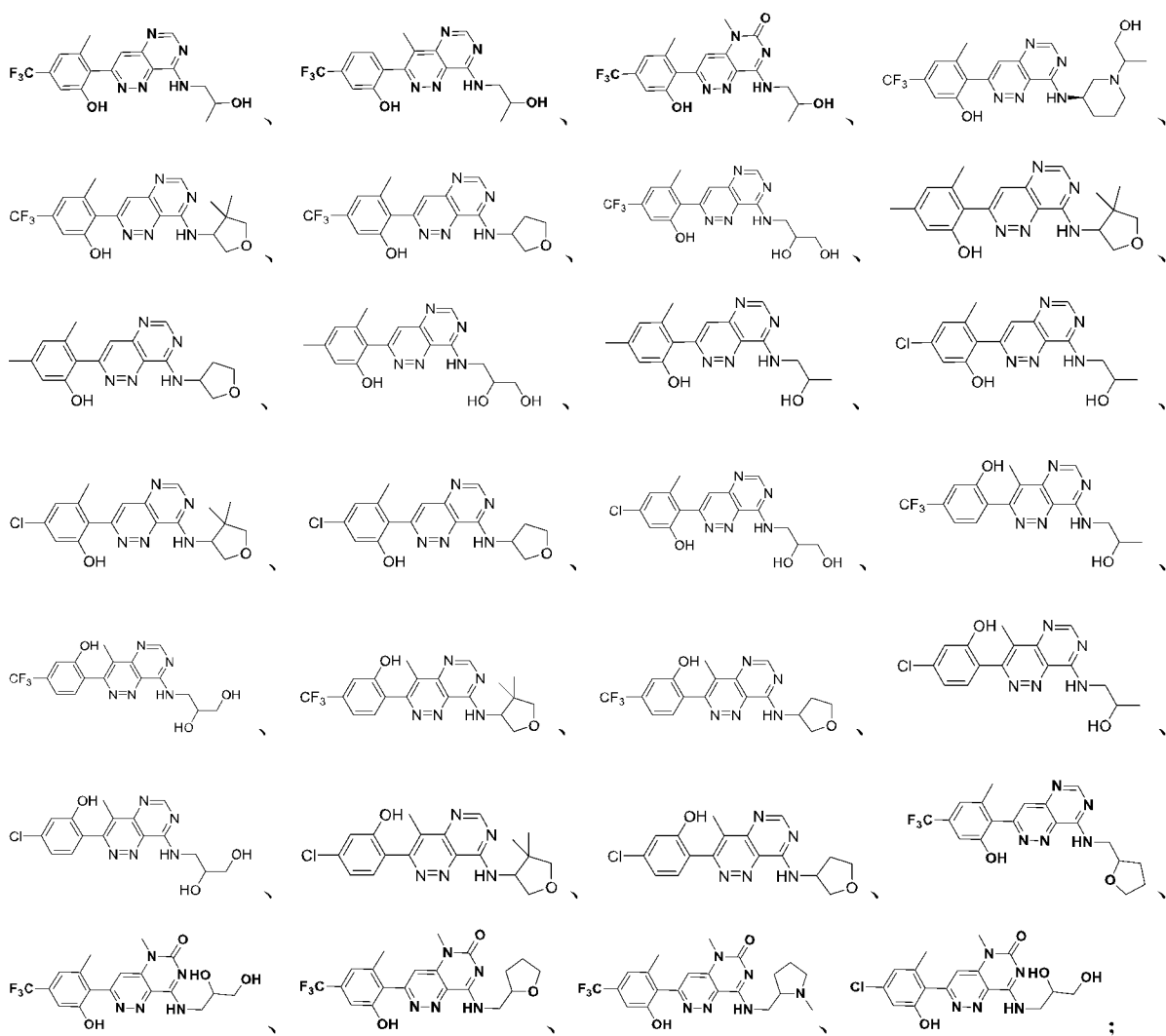
K 系列:



15

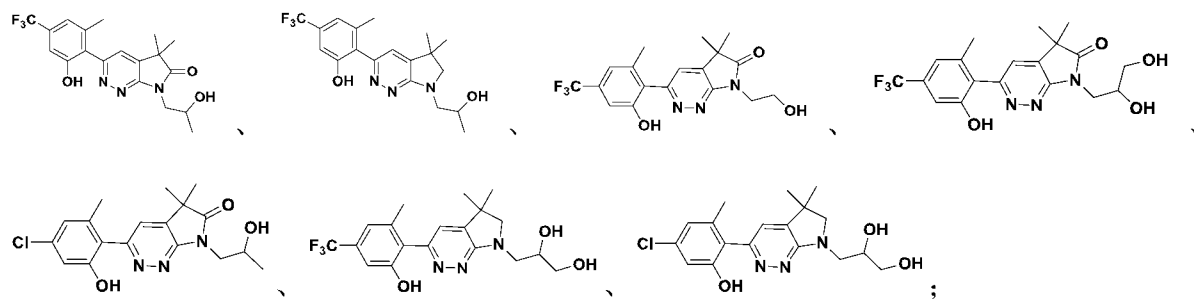


5 L 系列:

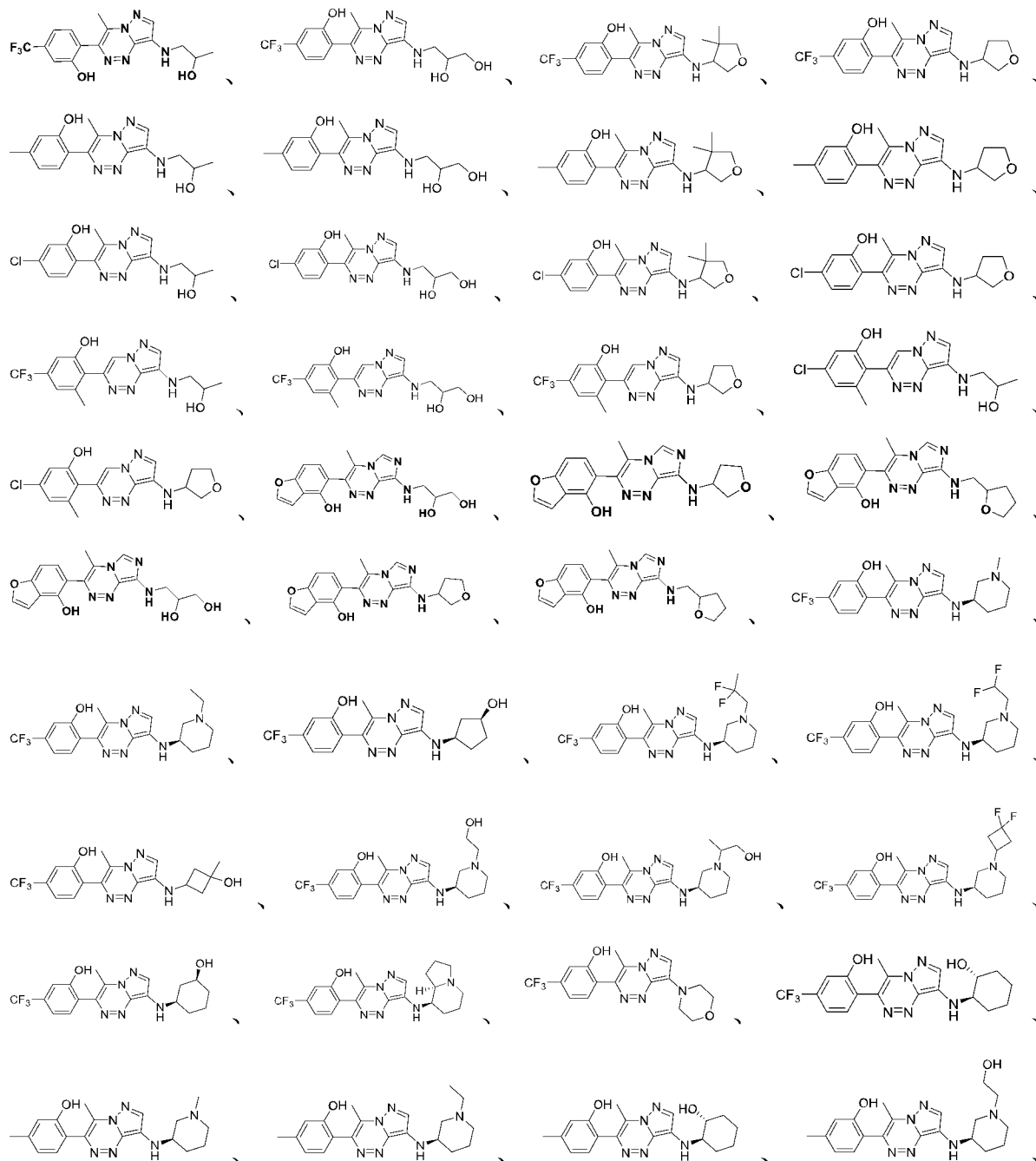


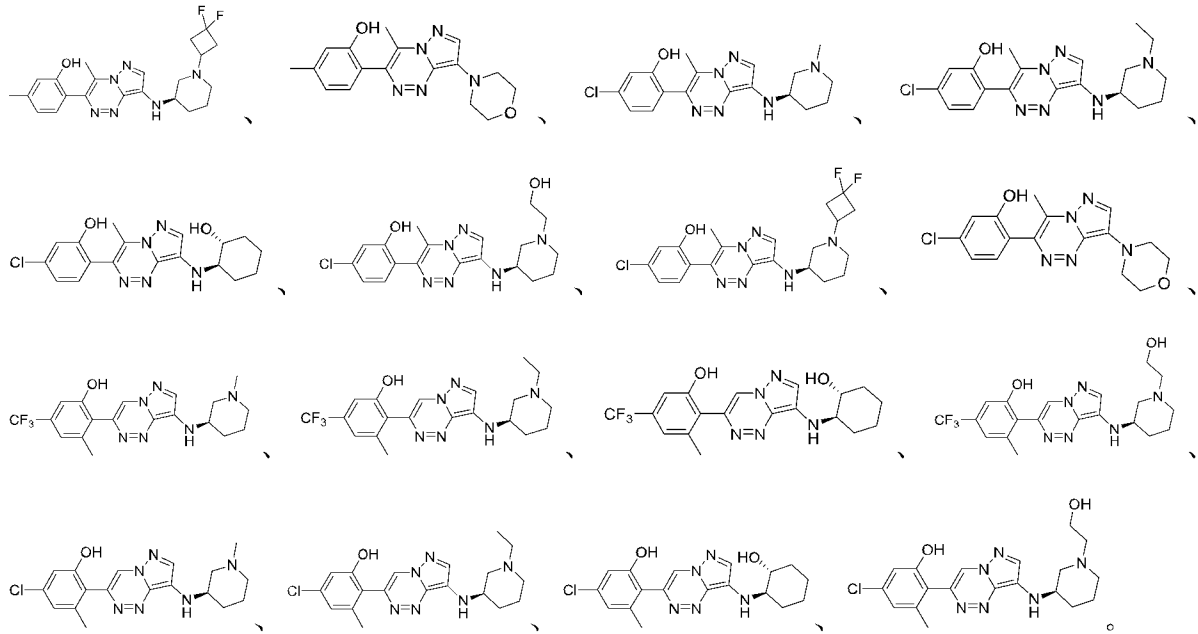
10

M 系列:



N 系列:



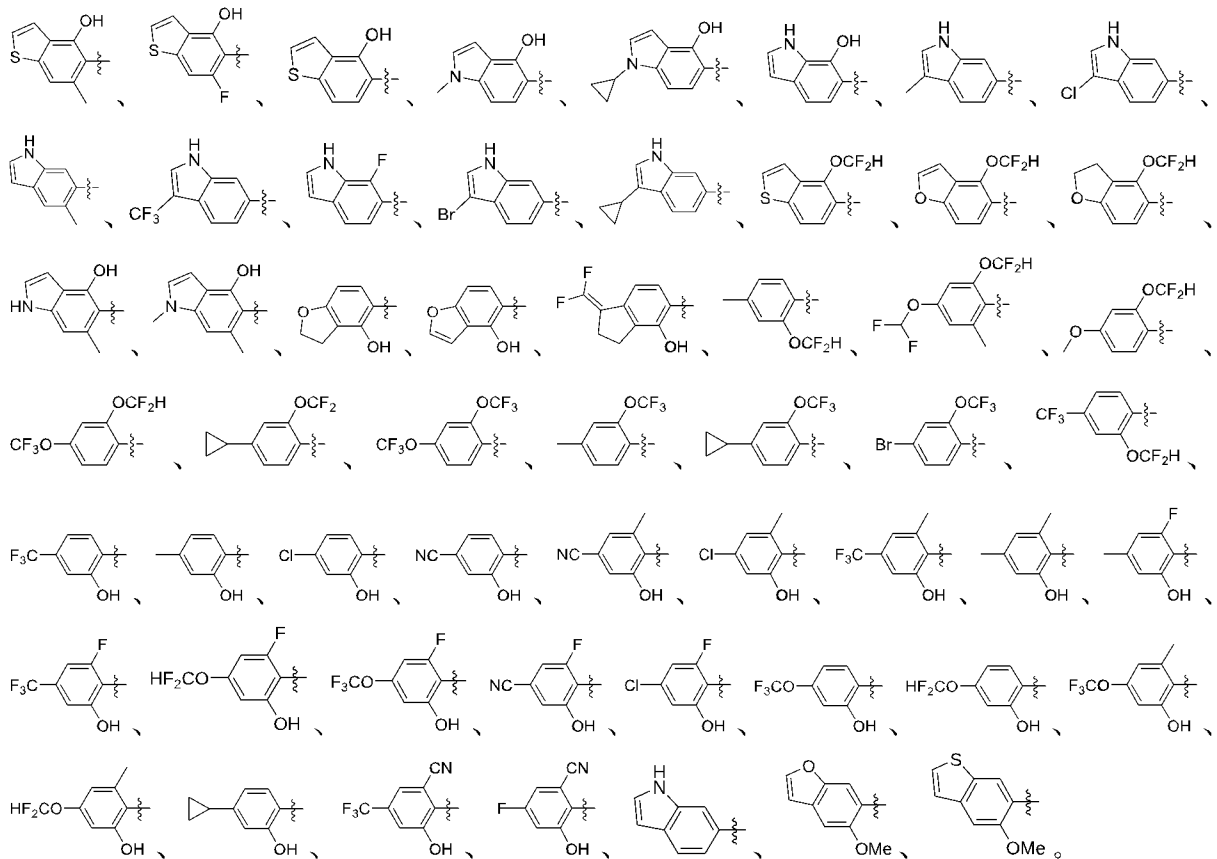


5

在本发明的一些实施例中，结构单元

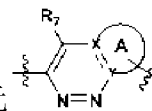


选自：

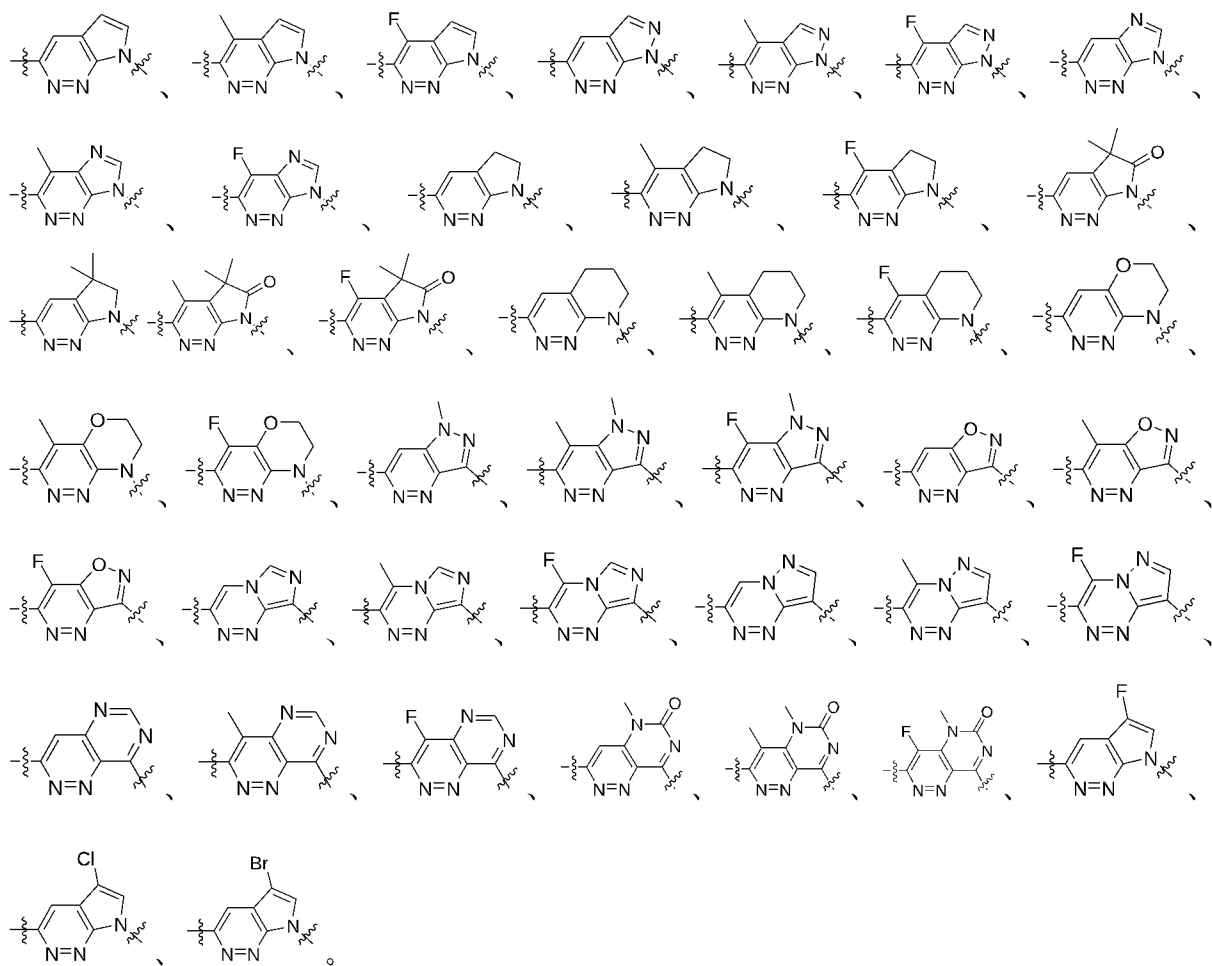


10

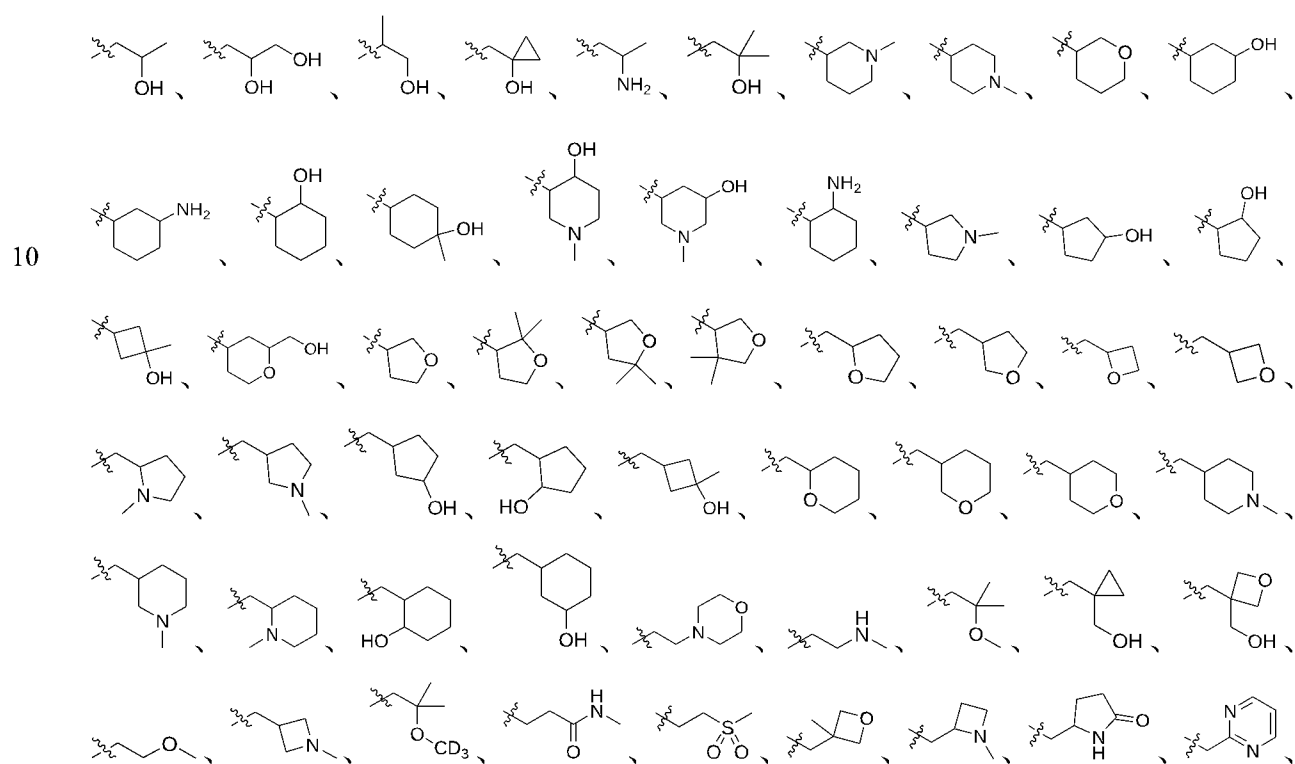
在本发明的一些实施例中，结构单元

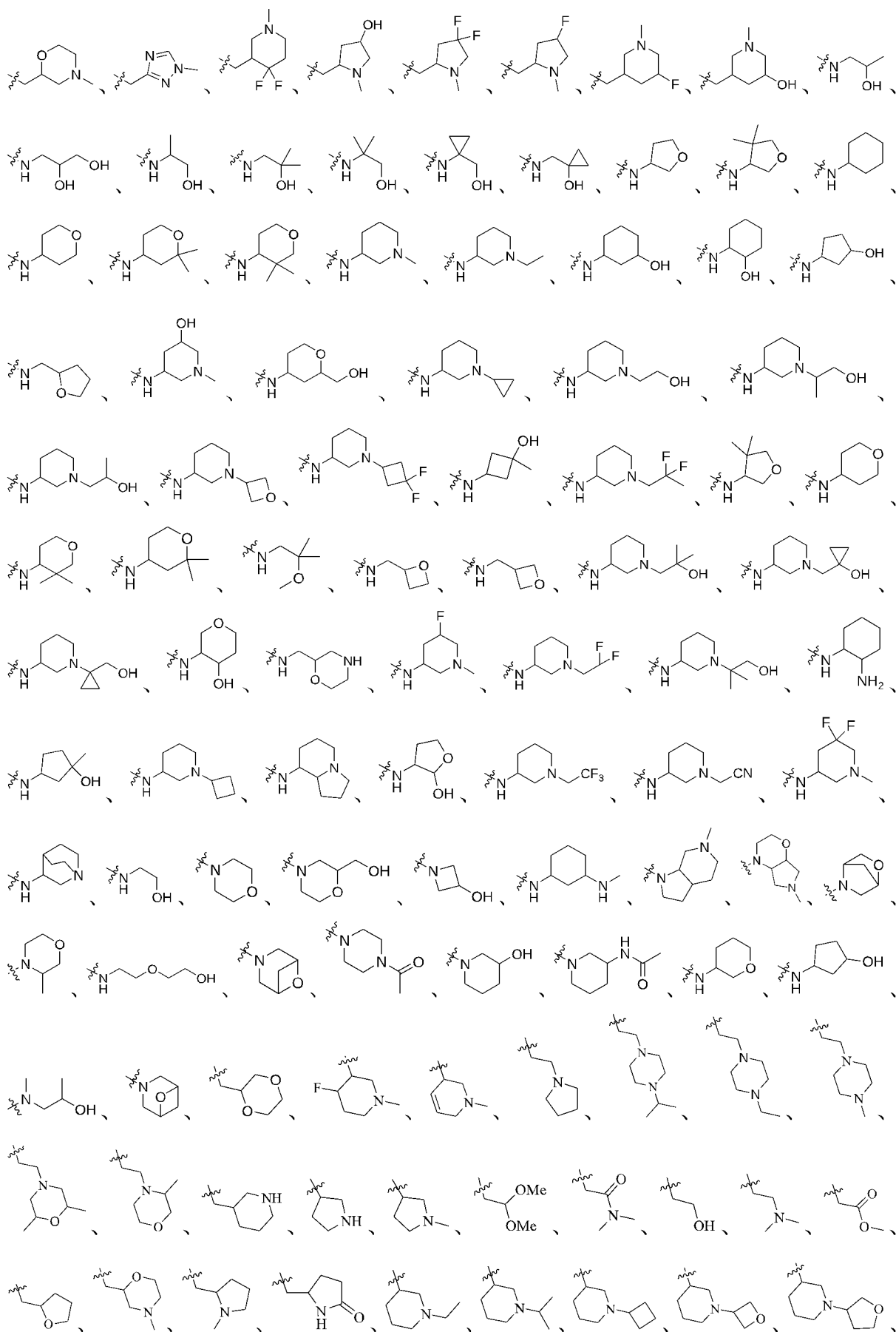


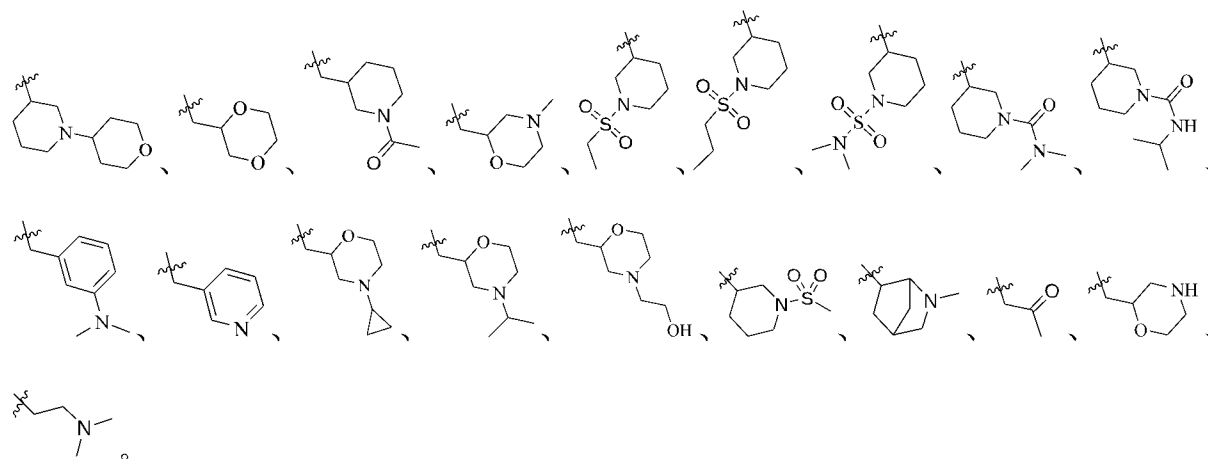
选自：



在本发明的一些实施例中，结构单元 L 、 R_6 选自：

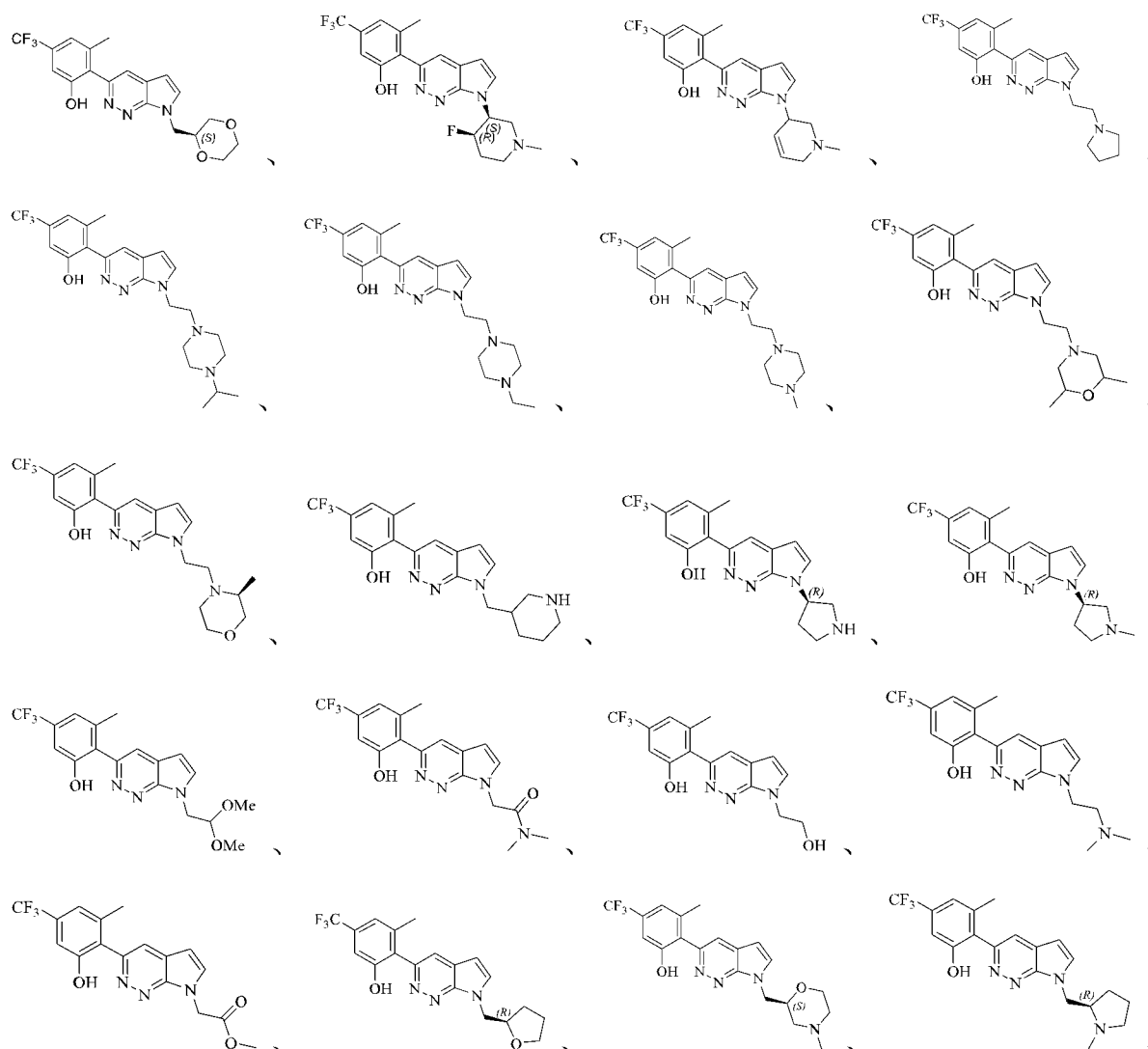


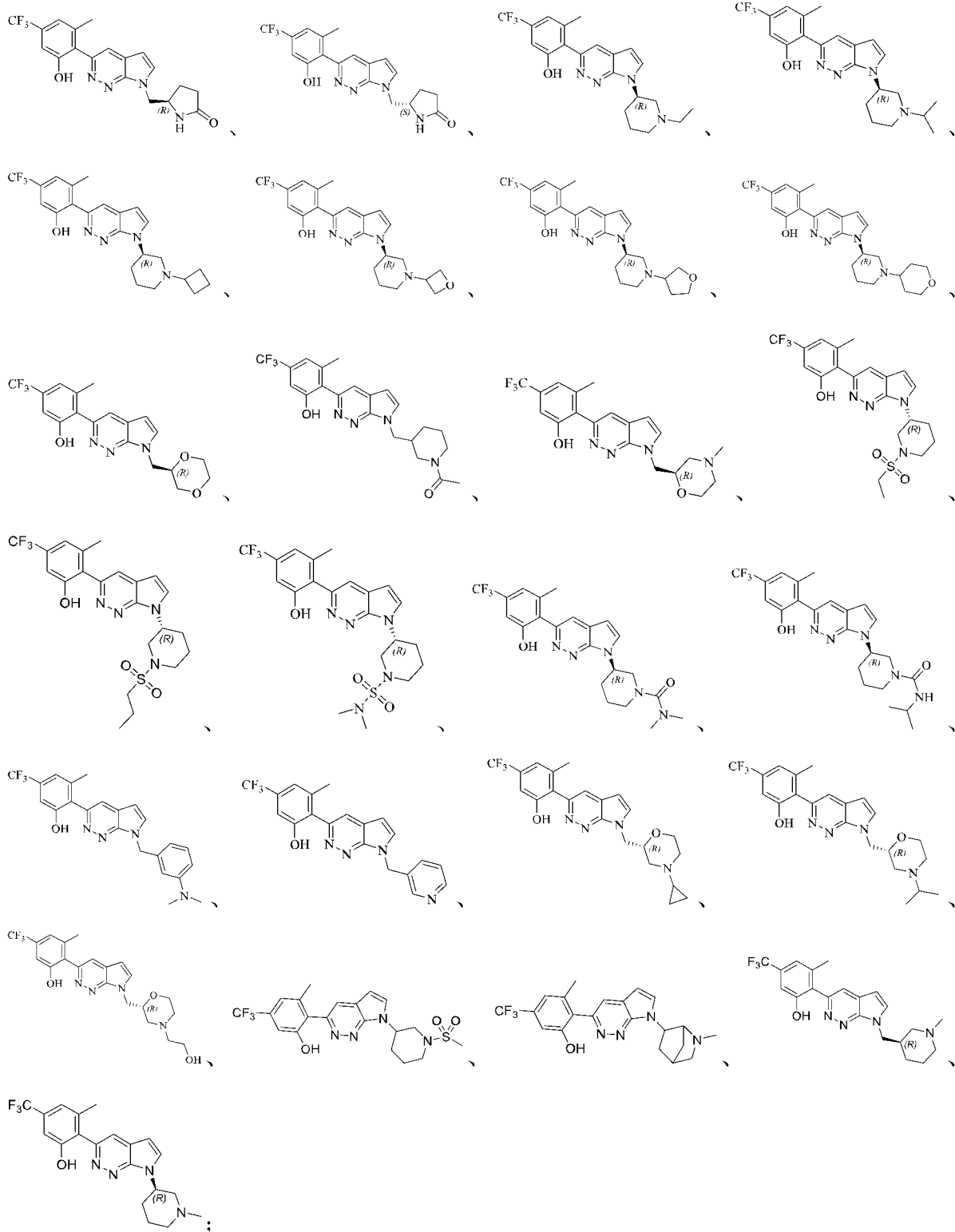




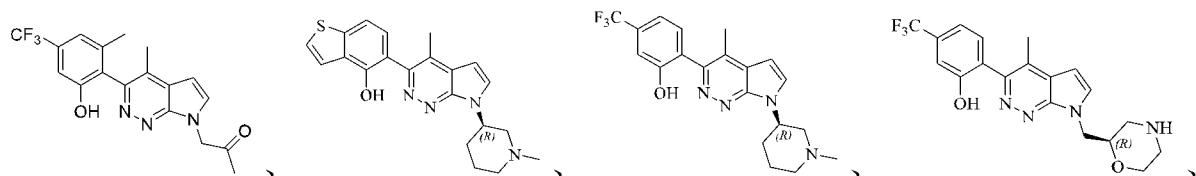
本发明还提供了一些化合物，所述化合物选自：

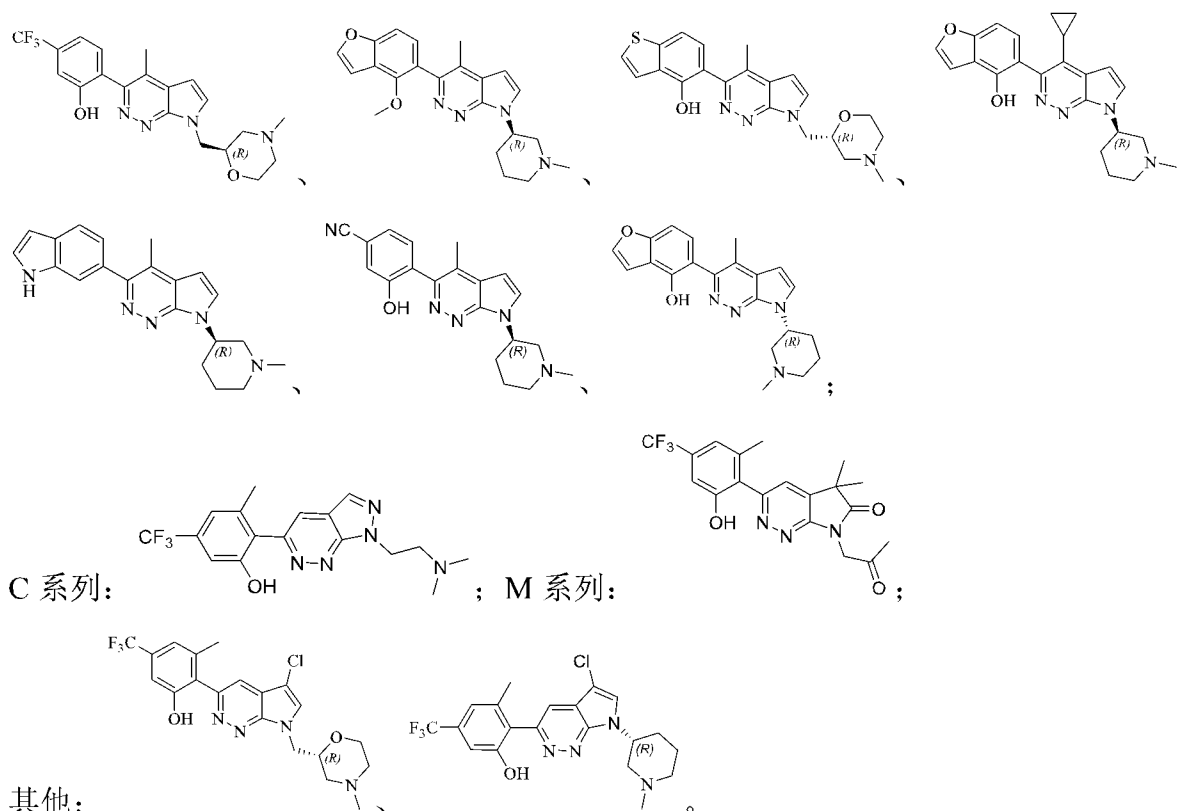
5 A 系列：





B 系列:





5 第二方面, 本发明提供了一种药物组合物, 其以前述式 I 化合物或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、互变异构体、多晶型物、溶剂合物、氮氧化物、同位素标记物、代谢物或前药为活性成分, 辅以药学上可接受的载体。

10 本发明的进一步的目的在于提供一种制备本发明的药物组合物的方法, 所述方法包括将含式 I 化合物或其药学上可接受的形式、或者它们的混合物、与一种或多种药学上可接受的载体组合。

在本发明的药物组合物中可使用的药学上可接受的载体为药学上可接受的载体, 适合的药学上可接受的载体的实例如在 Remington's Pharmaceutical Sciences(2005)中所述。

药物组合物可以以任意形式施用, 只要其实现预防、减轻、防止或者治愈人类或动物患者的症状即可。例如, 可根据给药途径制成各种适宜的剂型。

15 在另一些实施方案中, 本发明的化合物或药物组合物的施用可以与另外的治疗方法组合。所述另外的治疗方法可以选自, 但不限于: 放射疗法、化疗疗法、免疫疗法, 或其组合。

20 本发明还涉及一种药物制剂, 其以上述式 I 化合物或其药学上可接受的形式、或它们的混合物、或者本发明的药物组合物作为活性成分。在一些实施方案中, 所述制剂的形式为固体剂、半固体剂、液体剂或气态剂。

本发明的进一步的目的在于提供一种制品, 例如以试剂盒形式提供。本文所用的制

品意图包括但不限于药盒和包装。本发明的制品包含：(a)第一容器；(b)位于第一容器中的药物组合物，其中所述组合物包含：第一治疗剂，所述第一治疗剂包括：含式 I 化合物或其药学上可接受的形式、或者它们的混合物；(c)任选存在的包装说明书，其说明所述药物组合物可用于治疗肿瘤病症(如下文所定义)；和(d)第二容器。

5 所述第一容器为用于容纳药物组合物的容器。此容器可用于制备、储存、运输和/或独立/批量销售。第一容器意图涵盖瓶、罐、小瓶、烧瓶、注射器、管(例如用于乳膏制品)，或者用于制备、容纳、储存或分配药物产品的任何其它容器。

10 所述第二容器为用于容纳所述第一容器和任选包装说明书的容器。所述第二容器的实例包括但不限于盒(例如纸盒或塑料盒)、箱、纸箱、袋(例如纸袋或塑料袋)、小袋和粗布袋。所述包装说明书可经由扎带、胶水、U 形钉或别的粘附方式物理粘附于所述第一容器的外部，或者其可放在所述第二容器的内部，而无需与所述第一容器粘附的任何物理工具。或者，所述包装说明书位于所述第二容器的外面。当位于所述第二容器的外面时，优选的是所述包装说明书经由扎带、胶水、U 形钉或别的粘附方式物理粘附。或者，其可邻接或接触所述第二容器的外部，而无需物理粘附。

15 第三方面，本发明提供前述式 I 化合物，及相关具体化合物或其药学上可接受的形式、或者本发明的药物组合物在制备用于预防或治疗 NLRP3 相关疾病的药物中的用途。

本发明提供一种用于预防或治疗 NLRP3 相关疾病的方法，所述方法包括向有此需要的个体施用上述式 I 化合物或其药学上可接受的形式、或者本发明的药物组合物。

20 本发明提供上述式 I 化合物或其药学上可接受的形式或者本发明的药物组合物与另外的治疗方法组合用于预防或治疗 NLRP3 相关疾病的方法，所述另外的治疗方法包括但不限于：放射疗法、化疗疗法，免疫疗法、或其组合。

在一些实施方案中，所述 NLRP3 相关疾病包括：炎症性疾病、自身免疫性疾病、心血管系统疾病、癌症、肾系统疾病、胃肠道疾病、呼吸系统疾病、内分泌系统疾病或者中枢神经系统疾病。

25 在一些实施方案中，所述 NLRP3 相关疾病包括：隐热蛋白相关周期综合征(CAPS)、穆克尔-韦尔斯综合征(MWS)、家族性寒冷性自身炎症综合征(FCAS)、新生儿发病多系统炎症性疾病(NOMID)、家族性地中海热(FMF)、非酒精性脂肪性肝炎、酒精性肝病、移植植物抗宿主病、多发性硬化(MS)、类风湿性关节炎、I 型/II 型糖尿病及相关并发症(例如肾病、视网膜病)、牛皮癣、阿尔茨海默氏病、动脉粥样硬化、痛风、慢性肾疾病、脓毒症、肝纤维化、特发性肺纤维化、癫痫、神经病理性疼痛、抑郁症、帕金森病、哮喘、
30 急性心肌梗塞、红斑狼疮、类风湿性关节炎、克罗恩氏病、溃疡性结肠炎、炎症性肠病、

类风湿性关节炎、强制性脊髓炎、支气管哮喘、急性呼吸窘迫综合征、慢性阻塞性肺部疾病或者缺血性中风。

在进一步优选的实施方案中，本发明的化合物可以与放化疗或免疫疗法联用以预防或治 NLRP3 相关疾病。

5 **本发明的有益效果：**

本发明提供了一类并哒嗪类化合物及其用途，该类化合物及组合物能够用于制备 NLRP3 炎性小体抑制剂，为治疗 NLRP3 相关疾病提供了新途径。

10 **术语定义：**除非在下文中另有定义，本文中所用的所有技术术语和科学术语的含义意图与本领域技术人员通常所理解的相同。术语“包括”、“包含”、“具有”、“含有”或“涉及”及其在本文中的其它变体形式为包含性的或开放式的，且不排除其它未列举的元素或方法步骤。本领域技术人员应当理解，上述术语如“包括”涵盖“由...组成”的含义。

在本发明中，“一”、“一个”、“该”、“至少一个”和“一个或多个”可互换使用。因此，例如，包含“一种”药学上可接受的赋型剂的组合物，可以被解释为表示该组合物包括“一种或多种”药学上可接受的赋型剂。

15 当公开了数值范围的下限和上限时，落入该范围中的任何数值和任何包括的范围都被具体公开。特别地，本文公开的值的每个取值范围(以形式“约 a 至 b”，或同等的，“大约 a 至 b”，或同等的，“约 a-b”)，应理解为表示涵盖于较宽范围中的每个数值和范围。

例如，表述“C₁₋₆”应理解为涵盖其中的任意亚范围以及每个点值，例如 C₂₋₅、C₁₋₄、C₁₋₅ 等，以及 C₁、C₃、C₆ 等。例如，表述“C₃₋₁₀”也应当以类似的方式理解，例如可以涵盖包含于其中的任意亚范围和点值，例如 C₃₋₉、C₇₋₁₀、C₇₋₉、C₈₋₉ 等以及 C₃、C₄、C₈、C₁₀ 等。又例如，表述“3-10 元”应理解为涵盖其中的任意亚范围以及的每个点值，例如 3-4 元、3-5 元、3-6 元、3-7 元、4-5 元、4-6 元、5-8 元、6-7 元等以及 3、6、7、10 元等。还例如，表述“5-10 元”也应当以类似的方式理解，例如可以涵盖包含于其中的任意亚范围和点值，例如 5-6 元、5-7 元、5-8 元、5-9 元、6-10 元、7-8 元等以及 5、6、7、
25 8、9、10 元等。

本文中使用，除非另有说明，表示单键或者双键。

在本发明中，除非另有说明，卤素是指氟、氯、溴或碘。

在本发明中，除非另有说明，“烷基”包括直链或支链的一价饱和烃基。例如烷基包括甲基、异丙基、异丁基、叔丁基、正戊基、2-戊基、新戊基、正己基、2-甲基戊基等。
30 类似的，“C₁₋₄ 烷基”中的 C₁₋₄ 是指包含有 1、2、3 或 4 个碳原子的直链或支链形式排列的基团。

在本发明中，除非另有说明，“环烷基”、“碳环”或“亚环烷基”是指饱和或部分饱和的，单环或多环(诸如双环)的非芳香族烃基。常见的环烷基包括(但不限于)单环环烷基，诸如环丙基、环丁基、环己基、环庚基、环壬基、环戊烯、环己烯等；或双环环烷基，包括稠环、桥环或螺环，诸如双环[1.1.1]戊基、双环[2.2.1]庚基、双环[3.2.1]辛基、双环[5.2.0]壬基、十氢化萘基等。例如，“C₃₋₁₂ 环烷基”指具有 3-12 个环碳原子(如 3、6、7、10 或 12 个)的环烷基。本发明中的环烷基或亚环烷基任选地被一个或多个本发明所描述的取代基取代。

在本发明中，除非另有说明，“杂环烷基”、“亚杂环烷基”或“杂环”是指饱和或部分饱和的，单环或多环(诸如双环，例如：并环、桥环或螺环)的非芳香族基团，其环原子由碳原子以及至少一个(例如 1、2、3 或 4 个)选自氮、氧和硫的杂原子构成。如果满足价键要求，杂环烷基可以通过任意一个环原子与分子的其余部分连接。例如，“3-8 元杂环烷基”是指具有 3 至 8 个环原子的杂环烷基。常见的杂环烷基包括(但不限于)环氧乙烷基、氧代环丁烷基、吡咯烷基、四氢呋喃基、哌啶基、四氢吡喃基、环丁酮等。本发明中的杂环烷基、亚杂环烷基或杂环任选地被一个或多个本发明所描述的取代基(例如氧代基)取代。

在本发明中，除非另有说明，“卤代烷基”指上文所述的烷基，其中一个或多个氢原子被卤素代替。例如，术语“C₁₋₆ 卤代烷基”指任选地被一个或多个(如 1-3 个)卤素取代的 C₁₋₆ 烷基。本领域技术人员应当理解，当卤素取代基多于一个时，卤素可以相同也可以不同，并且可以位于相同或不同的 C 原子上。卤代烷基的实例如-CH₂F、-CHF₂、-CCl₃、-C₂Cl₅、-CH₂CF₃、-CH₂Cl 等。本发明中的卤代烷基任选地被一个或多个本发明所描述的取代基取代。

在本发明中，除非另有说明，“氟代烷基”指上文所述的烷基，其中一个或多个氢原子被氟原子代替。例如，术语“C₁₋₄ 氟代烷基”指任选地被一个或多个(如 1-3 个) 氟原子取代的 C₁₋₄ 烷基。本领域技术人员应当理解，当氟原子取代基多于一个时，氟原子可以相同也可以不同，并且可以位于相同或不同的 C 原子上。卤代烷基的实例有例如-CHF₂、-CF₃、-C₂F₅、-CH₂CF₃ 等。本发明中的氟代烷基任选地被一个或多个本发明所描述的取代基取代。

在本发明中，除非另有说明，“烯基”是指具有至少一个 C=C 双键的、直链或支链的脂肪族烃基。例如，“C₂₋₄ 烯基”是指具有 2 至 4 个碳原子的烯基。常见的烯基包括(但不限于)乙烯基、丙烯基、正丁烯基、3-甲基丁-2-烯基、正戊烯基、正辛烯基、正癸烯基等。本发明中的烯基任选地被一个或多个本发明所描述的取代基取代。

在本发明中，除非另有说明，“炔基”是指具有至少一个 $C\equiv C$ 三键的、直链或支链的脂肪族烃基。例如，“ C_{2-4} 炔基”是指具有 2 至 4 个碳原子的炔基。常见的炔基包括(但不限于)乙炔基、2-丙炔基、2-丁炔基、1,3-丁二炔基等。本发明中的炔基任选地被一个或多个本发明所描述的取代基取代。

5 在本发明中，除非另有说明，“芳基”或“芳环”指具有共轭 π 电子系统的全碳单环或稠合多环(如双环)芳族基团或芳族环。如本文中所使用，术语“ C_{6-10} 芳基”指含有 6-10 个碳原子的芳族基团。其实例包括但不限于苯基和萘基等。本发明中的芳基或芳环任选地被一个或多个本发明所描述的取代基取代。

在本发明中，除非另有说明，“杂芳基”或“杂芳环”指具有共轭 π 电子系统的芳族环，
10 其中一个或多个(例如 1、2 或 3 个)环原子是选自 N、O、P 和 S 的杂原子，其余的环原子为 C。杂芳基或杂芳环可以用环原子的数目表征。例如，5-12 元杂芳基可以含有 5-12 个(例如 5、6、7、8、9、10、11 或 12 个)环原子，特别是含有 5、6、9、10 个环原子。杂芳基的实例为例如，噻吩基、呋喃基、噁唑基、吡唑基、吡啶基、吡嗪基、异噁唑基、三唑基、噻二唑基等；该术语还涵盖杂芳基或杂芳环可任选地进一步稠合于芳基、或杂
15 芳基环上，形成稠环的情况。本发明中的杂芳基或杂芳环任选地被一个或多个本发明所描述的取代基取代。

在本发明中，除非另有说明，“氧代基”是指其与其相连的碳原子一起形成 $C=O$ 。

在本发明中，除非另有说明，“取代的”是指基团中的一个或多个氢原子分别被相同的或者不同的取代基所取代。典型的取代基包括但不限于卤素(F、Cl、Br 或 I)、羟基、
20 胺基、 C_{1-8} 烷基、 C_{3-7} 环烷基、 $-OR'$ 、 $-SR'$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-C(S)R'$ 、 $=NR'$ 、 $-C(O)OR'$ 、 $-C(S)OR'$ 、 $-NR'R''$ 、 $-C(O)NR'R''$ 、氰基、硝基、 $-S(O)_2R'$ 、 $-O-S(O)_2OR'$ 、 $-O-S(O)_2R'$ 、 $-OP(O)(OR')(OR'')$ ；其中 R' 和 R'' 独立地选自 $-H$ 、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 卤代烷基。在一些实施例中，取代基独立地选自包含 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、三氟甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、叔丁氧基、 $-SCH_3$ 、 $-SC_2H_5$ 、甲醛基、 $-C(O)CH_3$ 、氰
25 基、硝基、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、氨基、二甲基氨基、甲硫基、磺酰基和乙酰基的基团。

本发明还包括所有药学上可接受的同位素化合物，其与本发明的化合物相同，除了一个或多个原子被具有相同原子序数但原子质量或质量数不同于在自然界中占优势的原子质量或质量数的原子替代。本发明的化合物中的同位素的实例包括(但不限于)氢同位素(例如氘(^2H)、氚(^3H))；碳同位素(例如 ^{13}C 及 ^{14}C)；氯同位素(例如 ^{37}Cl)；碘同位素(例如 ^{125}I)；氮同位素(例如 ^{13}N 及 ^{15}N)；氧同位素(例如 ^{17}O 及 ^{18}O)；磷同位素(例如 ^{32}P)；
30 及硫同位素(例如 ^{34}S)。

在本发明中，“多晶型物”是指本发明的某些化合物在固体状态下由于存在两种或两种以上不同分子排列而产生的不同的固体结晶相。本发明的某些化合物可以存在多于一种晶型，本发明旨在包括各种晶型及其混合物。通常，结晶化作用会产生本发明化合物的溶剂化物。本发明中使用的术语“溶剂化物”是指包含一个或多个本发明化合物分子与一个或多个溶剂分子的聚集体。溶剂可以是水，该情况下的溶剂化物为水合物。或者，溶剂可以是有机溶剂。因此，本发明的化合物可以以水合物存在，包括单一水合物、二水合物、半水合物、倍半水合物、三水合物、四水合物等，以及相应的溶剂化形式。本发明化合物可形成真是的溶剂化物，但在某些情况下，也可以仅保留不定的水或者水加上部分不定溶剂的混合物。本发明的化合物可以在溶剂中反应或者从溶剂中沉淀析出或结晶出来。本发明化合物的溶剂化物也包含在本发明的范围之内。本发明还涵盖本发明的化合物的所有可能的结晶形式或多晶型物，其可为单一多晶型物或多于一种多晶型物的任意比例的混合物。

在本发明中，“立体异构体”表示由于至少一个不对称中心形成的异构体。在具有一个或多个(例如一个、两个、三个或四个)不对称中心的化合物中，其可产生外消旋混合物、单一对映异构体、非对映异构体混合物和单独的非对映异构体。特定个别分子也可以几何异构体(顺式/反式)存在。类似地，本发明的化合物可以两种或更多种处于快速平衡的结构不同的形式的混合物(通常称作互变异构体)存在。互变异构体的代表性实例包括酮-烯醇互变异构体、苯酚-酮互变异构体、亚硝基-肟互变异构体、亚胺-烯胺互变异构体。要理解，本发明的范围涵盖所有这样的以任意比例(例如 60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%)的异构体或其混合物。

在本发明中，药学上可接受的盐包括其酸加成盐及碱加成盐。适合的酸加成盐由形成药学可接受盐的酸来形成。适合的碱加成盐由形成药学可接受盐的碱来形成。用于制备本发明的化合物的药学上可接受的盐的方法为本领域技术人员已知的。“药学上可接受的酸加成盐”是指能够保留游离碱的生物有效性而无其它副作用的，与无机酸或有机酸所形成的盐。无机酸盐包括但不限于盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、硝酸盐、磷酸盐等；有机酸盐包括但不限于甲酸盐、乙酸盐、2,2-二氯乙酸盐、三氟乙酸盐、丙酸盐、己酸盐、辛酸盐、癸酸盐、十一碳烯酸盐、乙醇酸盐、葡糖酸盐、草酸盐、马来酸盐、月桂酸盐、苹果酸盐、谷氨酸盐、焦谷氨酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、甲磺酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐、4-氨基水杨酸盐、萘二磺酸盐等。这些盐可通过本专利已知的方法制备。“药学上可接受的碱加成盐”是指能够保持游离酸的生物有效性而无其它副作用的、与无机碱或有机碱所形成的盐。衍生自无机碱的盐包括但不限于钠盐、锂盐、铵盐、

钙盐、镁盐、铁盐、锌盐、铜盐、铝盐等。优选的无机盐为铵盐、钠盐、钙盐及镁盐。衍生自有机碱的盐包括但不限于以下的盐：伯胺类、仲胺类及叔胺类，被取代的胺类，包括天然的被取代胺类、环状胺类及碱性离子交换树脂，例如氨、异丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺、乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、二甲基乙醇胺、赖氨酸、精氨酸、组氨酸、咖啡因、普鲁卡因、胆碱、甜菜碱、乙二胺、葡萄糖胺、甲基葡萄糖胺、N-乙基哌啶、聚胺树脂等。优选的有机碱包括异丙胺、二乙胺、乙醇胺、胆碱己咖啡因。

在本发明中，除非另有说明，“酯”指衍生自本文所描述的化合物的酯，其包括生理上可水解的酯。本发明的化合物本身也可以是酯。

本领域技术人员会理解，由于氮需要可用的孤对电子来氧化成氧化物，因此并非所有的含氮杂环都能够形成氮氧化物。本领域技术人员会识别能够形成氮氧化物的含氮杂环。本领域技术人员还会认识到叔胺能够形成氮氧化物。用于制备杂环和叔胺的氮氧化物的合成方法是本领域技术人员熟知的，包括用过氧酸如过氧乙酸和间氯过氧苯甲酸(mCPBA)、过氧化氢、烷基过氧化氢如叔丁基过氧化氢、过硼酸钠和双环氧乙烷(dioxirane)如二甲基双环氧乙烷来氧化杂环和叔胺。

在本发明中，“代谢物”指在给药本发明的化合物时体内形成的物质。化合物的代谢产物可以通过所属领域公知的技术来进行鉴定，其活性可以通过试验的方法进行表征。这样的产物可由例如被给药的化合物的氧化、还原、水解、酰胺化、脱酰胺化、酯化、酶解等产生。因此，本发明包括本发明的化合物的代谢物，包括通过使本发明的化合物与哺乳动物接触足以产生其代谢产物的时间的方法制得的化合物。

在本发明中，“前药”指本发明化合物的某些衍生物当被给药至身体中或其上时可通过例如水解裂解转化成具有期望活性的本发明的化合物。通常这样的前药会是所述化合物的官能团衍生物，其易于在体内转化成期望的治疗活性化合物。

在本申请中，“药物组合物”是指本发明化合物与本领域通常接受的用于将生物活性化合物输送至哺乳动物（例如人）的介质的制剂。该介质包括药学上可接受的载体。药物组合物的目的是促进生物体的给药，利于活性成分的吸收，进而发挥生物活性。

在本申请中，“药学上可接受的载体”包括但不限于任何被相关的政府管理部门许可或为接受供人类或家畜使用的佐剂、载体、赋型剂、助流剂、增甜剂、稀释剂、防腐剂、染料/着色剂、矫味剂、表面活性剂、润湿剂、分散剂、助悬剂、稳定剂、等渗剂、溶剂或乳化剂。

本文所使用术语“药物组合”、“药物联用”、“联合用药”、“施用其他治疗”、“施用其他治疗剂”等是指通过混合或组合不止一种活性成分而获得的药物治疗，其包括活性成

分的固定和不固定组合。术语“固定组合”是指以单个实体或单个剂型的形式向患者同时施用至少一种本文所述的化合物和至少一种协同药剂。术语“不固定组合”是指以单独实体的形式向患者同时施用、合用或以可变的间隔时间顺次施用至少一种本文所述的化合物和至少一种协同制剂。这些也应用到鸡尾酒疗法中，例如施用三种或更多种活性成分。

5 在本发明中，除非另有说明，“肿瘤”包括但不限于白血病、胃肠间质瘤、组织细胞性淋巴瘤、非小细胞肺癌、小细胞肺癌、胰腺癌、肺鳞癌、肺腺癌、乳腺癌、前列腺癌、肝癌、皮肤癌、上皮细胞癌、宫颈癌、卵巢癌、肠癌、鼻炎癌、脑癌、骨癌、食道癌、黑色素瘤、肾癌、口腔癌等疾病。

10 在本发明中，除非另有说明，“治疗”意指逆转、减轻、抑制这样的术语所应用的病症或病况或者这样的病症或病况的一种或多种症状的进展，或预防这样的病症或病况或者这样的病症或病况的一种或多种症状。

不违背本领域常识基础上，上述各优选条件，可任意组合，即得本发明各较佳实例。

具体实施方式

15 下面将结合实施例对本发明的方案进行解释。本领域技术人员将会理解，下面的实施例仅用于说明本发明，而不应视为限定本发明的范围。实施例中未注明具体技术或条件的，按照本领域内的文献所描述的技术或条件或者按照产品说明书进行。

本发明实施例中所用试剂和原料均市售可得。

表 1 本发明中字母缩写及其含义

AcOH	醋酸	HPLC	液相色谱-质谱法
Aq 或 aq	水溶液	m/z	质量/电荷
BOC 或 Boc	叔丁氧羰基	Me	甲基
CPME	环戊基甲基醚	MeCN	乙腈
DCE	1,2-二氯乙烷	MeOH	甲醇
DABCO	1,4 二氮杂环[2.2.2]辛烷	NMR	核磁共振
DCM	二氯甲烷	THF	四氢呋喃
DMA	N,N-二甲基乙酰胺	Sat 或 satd	饱和的
DMAP	4-二甲基氨基吡啶	rt	室温
EA	乙酸乙酯	UV	紫外线
PE	石油醚	t-BuOH	叔丁醇
DMF	N,N-二甲基甲酰胺	Cbz	苄氧基羰基
TFA	三氟乙酸	mmol	毫摩尔

TEA	三乙胺	mg	毫克
DME	1,2-二甲氧基乙烷	min	分钟
DMSO	二甲基亚砷	mL 或 ml	毫升
DPPF 或 dppf	1,1'-双（二苯基膦基） 二茂铁	BINAP	1,1'-联萘-2,2'-双二苯 膦
eq 或 equiv	当量	<i>m</i> -CPBA	间氯过氧苯甲酸
ESI	电喷雾电离	TBS	叔丁基二甲基硅烷
Et	乙基	Pd ₂ (dba) ₃	三(二亚苺基丙酮)二钯
G	克	Xantphos	4,5-双（二苯基膦基） -9,9-二甲基氧杂蒽
H	小时	NBS	N-溴代琥珀酰亚胺
rt	室温	TBAF	四丁基氟化铵

本发明所述化合物的结构是通过核磁共振（NMR）或质谱（MS）来确定的。NMR的测定是用 Bruker AVANCE-400 核磁仪，测定溶剂为氘代二甲基亚砷（DMSO-d₆）、氘代氯仿（CDCl₃）、氘代甲醇（CD₃OD）内标为四甲基硅烷（TMS）化学位移是以 10⁻⁶（ppm）作为单位给出。

5 MS 的测定用 Agilent SQD(ESI)质谱仪（生产商：Agilent，信号：6110）。

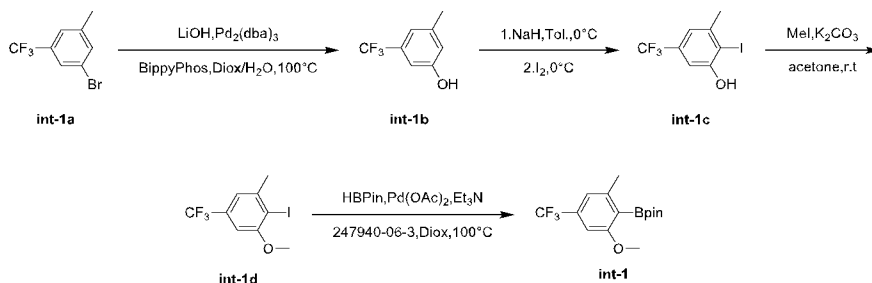
HPLC 的测定使用安捷伦 1200DAD 高压液相色谱仪（Sunfire C18, 150X 4.6mm, 5μm, 色谱柱）和 Waters 2695-2996 高压液相色谱仪（Gimini C18, 150X 4.5mm, 5μm 色谱柱）。

薄层层析硅胶板使用青岛海洋 GF254 硅胶板，薄层色谱法（TLC）使用的硅胶板采用的规格是 0.15mm-0.2mm，薄层层析分离纯化产品采用的规格是 0.4mm-0.5mm 硅胶板。

10 柱层析一般使用青岛海洋 100-200、200-300 目硅胶为载体。

以下实施例中无特殊说明，反应均在氩气氛围或氮气氛围下进行。氩气氛围或氮气氛围是指反应瓶连接一个约 1L 容积的氩气或氮气气球。氢气氛围是指反应瓶连接一个约 1L 容积的氢气气球。氢化反应通常抽真空，充入氢气，反复操作 3 次。

15 中间体 **int-1**: 2-（2-甲氧基-6-甲基-4-三氟甲基苯基）-4, 4, 5, 5-四甲基-1, 3, 2-二氧杂硼烷



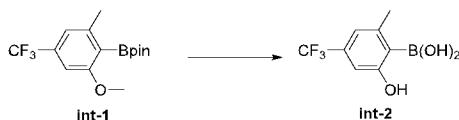
第一步：称取 **int-1a**(21.7 g, 90.8 mmol), LiOH·H₂O(11.4 g, 272 mmol), Pd₂(dba)₃(1.7 g, 1.82 mmol)和 BippyPhos(1.8 g, 3.63 mmol)加入到烧瓶中, 然后加入二氧六环 (220 mL) 和水 (22 mL), 用 N₂ 置换三次, 100℃回流反应过夜。反应冷却至室温, 垫一层硅藻土过
5 滤, 然后用 EtOAc (100 mL)淋洗, 滤液用 1 M 盐酸洗涤 (50 mL), 收集有机相, 用无水 Na₂SO₄ 干燥, 加硅胶减压旋干过柱纯化 (PE:EtOAc=5: 1, KMnO₄ 显色), 得到目标化合物 **int-1b**(14.1 g, 80.0 mmol, 淡黄色液体, 产率 88%), MS: [M-H]⁺=175.0。

第二步：将化合物 **int-1b**(14.0 g, 79.5 mmol)溶于甲苯 (280 mL), 降温冷却至 0 °C, 然后分批加入 NaH(6.36 g, 159 mmol, 60%), 加毕, 0℃保温搅拌反应 1h。然后向上述悬
10 浮液中分批加入 I₂ (20.2 g, 79.5 mmol), 加毕 0℃保温搅拌反应 1h。反应完全后用水淬灭, 用 2 M 盐酸调 pH~5, 用 EtOAc 萃取, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 滤液减压旋干, 用柱层析分离 (PE: EtOAc = 5: 1, KMnO₄ 显色)得到目标化合物 **int-1c**(20.7 g, 68.5 mmol, 淡黄色固体, 产率 86%), MS: [M-H]⁺=301。

第三步：将化合物 **int-1c**(20.7 g, 68.5 mmol)和 K₂CO₃(18.9 g, 137 mmol)加入到丙酮
15 (200 mL)中, 然后加入 MeI(14.6 g, 103 mmol), 25℃下搅拌过夜。反应完全后过滤, 然后向滤液中加入硅胶, 减压浓缩至干, 用柱层析分离 (PE: EtOAc = 20: 1, 紫外显色)得到目标化合物 **int-1d**(6.20 g, 19.6 mmol, 白色固体, 产率 29%), ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.13(s, 1H), 6.82(s, 1H), 3.93(s, 3H), 2.53(s, 3H)。

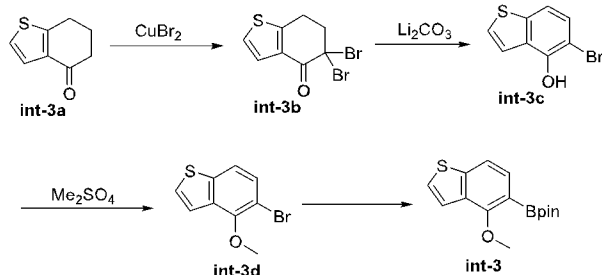
第四步：将化合物 **int-1d**(6.10 g, 19.3 mmol), 2-(二环己基膦基)联苯(0.676 g, 1.93
20 mmol), Pd(OAc)₂(0.433 g, 1.93 mmol)和 Et₃N(5.86 g, 57.9 mmol)加入到无水二氧六环(60 mL)中, 然后再加入频哪醇硼烷(4.94 g, 38.6 mmol), 氮气保护下 110℃回流反应过夜。反应完全后, 向反应液中加入硅胶, 减压浓缩旋干, 用柱层析分离 (PE: EtOAc = 20: 1, KMnO₄ 显色)得到目标化合物 **int-1**(4.9 g, 15.5 mmol, 淡黄色固体, 产率 80%), ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.00 (s, 1H), 6.83(s, 1H), 3.81(s, 3H), 2.39(s, 3H), 1.39(s, 12H)。

25 中间体 **int-2**: (2-羟基-6-甲基-4- (三氟甲基) 苯基) 硼酸



将化合物 **int-1** (3.16g, 10mmol) 溶于 DCM(100 mL), 氮气保护下加入 BBr_3 (1M, 20mL), -10°C 反应一小时, MeOH 淬灭, 减压除去溶剂, 残留物柱层析分离 (DCM:MeOH=10:1) 得到目标化合物 **int-2**(1.19g, 54%收率)。

中间体 **int-3**: 2-(4-甲氧基苯并[b]噻吩-5-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷



5

第一步: 将 CuBr_2 (146.5 g, 656 mmol) 加入到 EtOAc(250 mL) 中, 80°C 搅拌 10 分钟。然后将化合物 **INT1a**(25.0 g, 164 mmol) 溶于氯仿(250mL) 中再加入到上述悬浮液中, 80°C 回流反应过夜。反应完全后减压浓缩, 残余物用 EtOAc(500mL) 打浆 0.5h, 过滤, 滤液浓缩至干得到目标化合物 **int-3b**(46.0 g, 148mmol, 浅棕色固体, 产率 90%), MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=309.0, 311.0, 313.0$ 。

10

第二步: 将化合物 **int-3b**(45.0 g, 145 mmol) 和 Li_2CO_3 (26.8 g, 363 mmol) 加入到 DMF(450 mL) 中, 100°C 搅拌 6 h。反应完全后过滤, 滤液用盐酸水溶液 (900 mL, 0.5 N) 处理, EtOAc(400 mL $\times$ 2) 萃取, 有机相再用水(300 mL $\times$ 2) 洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 浓缩得到目标化合物 **int-3c**(31.0 g, 135 mmol, 浅棕色固体, 产率 93%), MS: $[\text{M}-\text{H}]^-=227.0, 229.0$ 。

15

第三步: 将化合物 **int-3c**(15.0 g, 65.5 mmol) 和 K_2CO_3 (18.1 g, 131 mmol) 加入到 MeCN(150 mL) 中, 然后加入 Me_2SO_4 (9.9 g, 78.6 mmol), 氮气保护下 60°C 搅拌过夜。反应降温至室温, 过滤, 向滤液中加入硅胶 (30 g), 然后减压浓缩至干, 用柱层析分离 (PE: EtOAc = 10: 1) 得到目标化合物 **int-3d**(13.7 g, 56.4 mmol, 白色固体, 产率 86%), ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.51 - 7.46(m, 2H), 7.45 - 7.42(m, 2H), 4.00(s, 3H)。

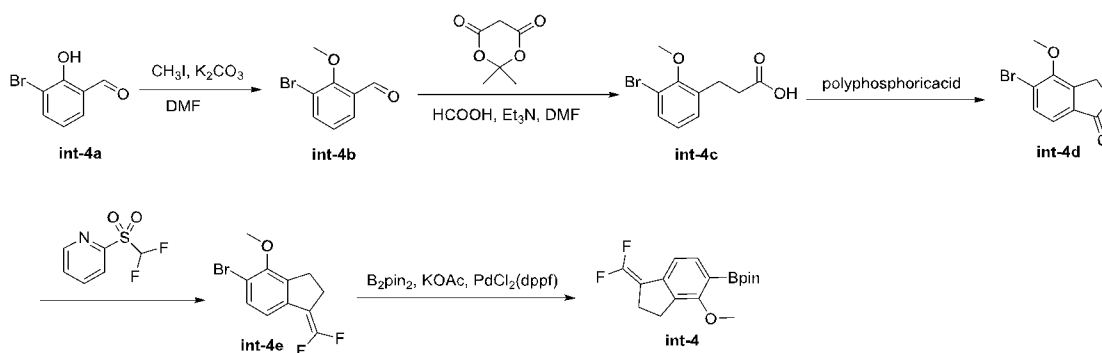
20

第四步: 将化合物 **int-3d**(13.7 g, 56.4 mmol), 双联频哪醇硼酸酯(17.2 g, 67.7 mmol), KOAc(11.1 g, 113 mmol) 和 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (2.00 g, 2.82 mmol) 加入到二氧六环(137 mL) 中, 氮气保护下 90°C 反应 12 h。反应后过滤, 滤液中加入 30 g 硅胶, 减压浓缩旋干, 用柱层析分离 (PE: EtOAc = 30: 1) 得到目标化合物 **int-3**(7.6 g, 26.2 mmol, 无色固体, 产率 46%), ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.67 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.61(d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.49(d, $J=5.6$ Hz, 1H), 7.35(d, $J=5.2$ Hz, 1H), 4.00(s, 3H), 1.39(s, 12H)。

25

中间体 **int-4**: 2-(1-(二氟亚甲基)-4-甲氧基-2,3-二氢-1H-茚-5-基)-4,4,5,5-四甲

基-1,3,2-二氧杂硼烷



第一步：将化合物 3-溴-2-羟基苯甲醛 (25.0 g, 104.65 mmol), CH_3I (60.63 g, 373.14 mmol), K_2CO_3 (34.38 g, 248.76 mmol) 溶于 DMF (200 mL) 中, 加热到 50°C 反应 3 小时。反应液中加入水, 乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压除去溶剂, 得到目标化合物 **int-4b** (黄色油状液体, 22.5 g, 产率: 84%), 无需进一步纯化, $\text{MS/ESI}[\text{M}+\text{H}]^+$: 215.1。

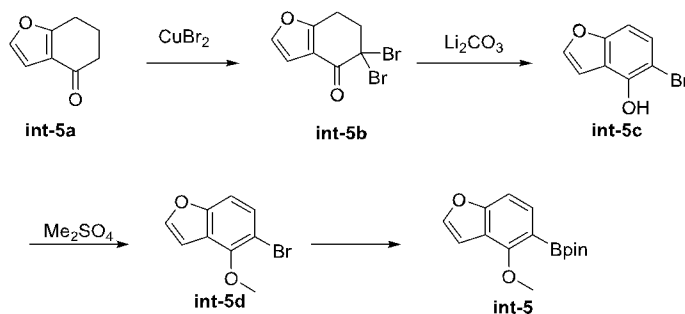
第二步: 在 0°C 下, 将 Et_3N (12.71 g, 125.58 mmol) 滴加到 HOOH (14.45 g, 313.95 mmol) 中, 随后室温反应 30 分钟, 然后加入溶有化合物 **int-4b** (22.5 g, 104.65 mmol) 和丙二酸环(亚)异丙酯 (15.08 g, 104.65 mmol) 的 DMF (200 mL) 溶液, 加热到 100°C 反应过夜。反应液中加入 NaOH 水溶液, 调节 $\text{PH}=9$, 乙酸乙酯萃取, 水相加入 HCl (3 M), 调节 $\text{PH}=5$, 乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压除去溶剂, 残留物柱层析分离 (PE:EA=5:1) 得到目标化合物 **int-4c** (白色固体, 20.3 g, 产率: 75%), $\text{MS/ESI}[\text{M}+\text{H}]^+$: 259.1。

第三步: 将多聚磷酸 (200 g) 加热到 90°C , 加入化合物 **int-4c** (20.3 g, 78.34 mmol), 反应一小时后停止加热, 加入水溶液, 待溶液冷却至室温, 二氯甲烷萃取, 饱和 NaCl 水溶液洗涤有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压除去溶剂, 残留物柱层析分离 (PE:EA=5:1) 得到目标化合物 **int-4d** (黄色固体, 9.7 g, 产率: 51.3%), $\text{MS/ESI}[\text{M}+\text{H}]^+$: 241.1。

第四步: 将化合物 **int-4d** (4.7 g, 19.50 mmol), 2-(二氟甲烷磺酰基)吡啶 (5.65 g, 29.25 mmol) 溶于 DMF (30 mL) 中, 冷却至 -50°C , 氮气保护下加入叔丁醇钾的 DMF 溶液, 升温至 -40°C , 反应 3 小时后, 加入饱和氯化铵水溶液 (26 mL) 淬灭, 随后加入 3N HCl (26 mL), 升温至室温, 乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压除去溶剂, 残留物柱层析分离 (PE:EA=20:1) 得到目标化合物 **int-4e** (黄色油状液体, 1.92 g, 产率: 35.8%) $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.53 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.01 – 2.95 (m, 2H), 2.76 – 2.65 (m, 2H)。

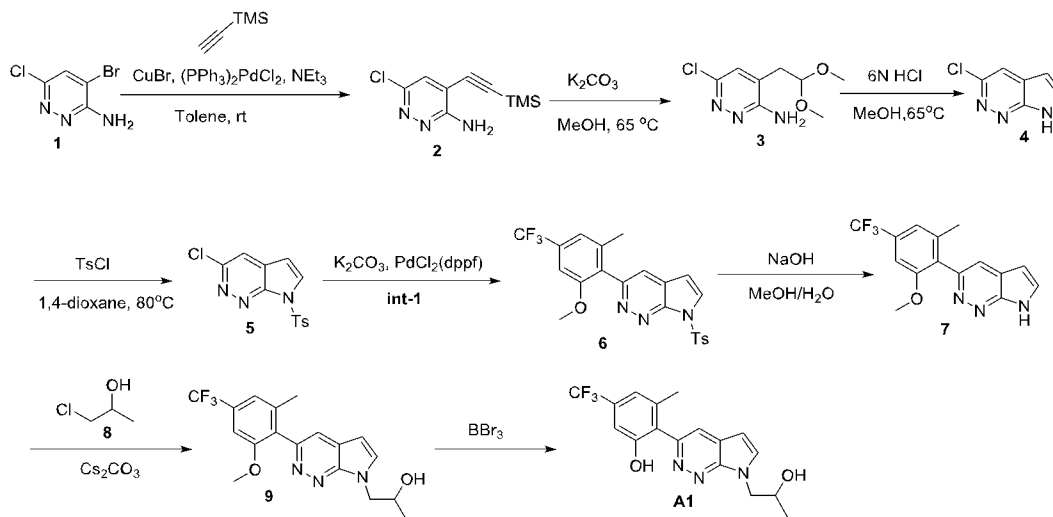
第五步：氮气保护下，将化合物 **int-4e**(1.92 g, 6.98 mmol) 联硼酸频那醇酯(2.66 g, 10.47 mmol), PdCl₂(dppf)(0.57 g, 0.7 mmol), 乙酸钾(2.05 g, 20.94 mmol)溶于 1,4-二氧六环溶液中，100℃回流过夜，反应完全后，恢复至室温，加水，乙酸乙酯萃取，合并有机相，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压除去溶剂，残留物柱层析分离 (PE:EA=10:1)得到目标化合物 **int-4**(黄色固体, 1.02 g, 产率: 45.4%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.60 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.97 – 2.82 (m, 2H), 2.62 – 2.51 (m, 2H), 1.30 (s, 12H)。

中间体 **int-5**: 2-(4-甲氧基苯并呋喃-5-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷



2-(4-甲氧基苯并呋喃-5-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷的制备参照中间体 **int-3**。MS/ESI[M+H]⁺:275.1。

实施例 1: 2-(7-(2-羟丙基)-7H-吡咯并[2,3-c]哒嗪-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚



第一步：称量起始原料化合物 **1**(1eq, 25g)，三甲基硅乙炔(1.2eq)，三乙胺(2.5eq)，溴化亚铜(0.1eq)，(PPh₃)₂PdCl₂(0.05eq)，将所有物料转至 2 L 的三颈瓶内，加入甲苯 (500 mL) 进行氮气换气三次，然后置于室温下进行反应，1 h 后 LC/MS 检测反应完全。加入乙酸乙酯 (100 mL) 到反应混悬液中，然后通过硅藻土过滤，滤饼再用 100 mL 的乙

酸乙酯进行淋洗，合并有机相后进行浓缩。将浓缩后的固体分散在 100 mL 的乙醚中，搅拌 15 min 后进行过滤，滤饼抽干以后得化合物 **2**，不需要进一步纯化直接用于下一步反应。

5 第二步：将上一步得到的粗品转至 1 L 烧瓶中，然后加入 400 mL 的甲醇进行搅拌溶解。加热至 65℃，然后分批多次加入碳酸钾固体 (1eq)。反应 1 h 后进行 LC/MS 检测反应完全。将反应混悬液通过硅藻土进行过滤，滤液不做进一步处理。

第三步：将上一步的滤液加热至 65℃，然后滴加 6N 的盐酸至体系的盐酸浓度达到 1N。室温下搅拌 4 h 后进行 LC/MS 检测显示反应完全。将反应液进行浓缩，然后调节 pH 为弱碱性，用乙酸乙酯进行萃取。合并的有机相进行浓缩，然后用乙醚进行打浆，10 之后进行过滤，滤饼抽干即可得到化合物 **4** (15.4g)。

第四步：将化合物 **4** (15.4 g, 1eq) 和碳酸钾 (2 eq) 转至 1L 的烧瓶内，加入 400 mL 的二氧六环，加热至 80℃。然后滴加 TsCl (1.1eq) 的二氧六环溶液，滴毕后反应 6 h 后进行 LC/MS 检测。将混悬液通过硅藻土过滤，滤液进行浓缩。将浓缩物分散在乙醚 (100 mL) 中，搅拌 15 min 后进行过滤，得化合物 **5**。

15 第五步：将化合物 **5** (15.4 g, 50 mmol)，**int-1** (17.4g, 55 mmol, 1.1 equiv)，碳酸钾 (13.8 g, 100 mmol, 2 equiv) 和 (dppf)PdCl₂ (1.8 g, 2.5 mmol, 0.05 equiv) 加入到 500 mL 三颈瓶内，加入二氧六环/乙醇/水=7:3:4 (共计 200 mL) 作为溶剂，置换氮气三次后转入 80℃ 的油浴内反应 2 h 后进行 LC/MS 检测。将反应液进行浓缩后用乙酸乙酯进行萃取，合并有机相后进行浓缩，粗产品通过柱层析纯化得化合物 **6**。

20 第六步：将化合物 **6** 溶在 100 mL 甲醇/水中 (混悬体系)，加入氢氧化钾调节 pH 至 14 左右。将体系转至 50℃ 油浴中反应 1 h。反应降至室温后将二氯甲烷 300 mL 加入反应体系内进行萃取，有机相经无水硫酸钠干燥后减压浓缩得到粗品。将固体分散在 50 mL 乙醚中，并持续搅拌 0.5 h 后过滤，滤饼用少量乙醚淋洗，干燥后得到化合物 **7**。

25 第七步：将化合物 **7** (308 mg, 1 mmol)，碳酸铯 (650 mg, 2 mmol)，化合物 **8** (1.2 mmol) 加入到 20 mL 乙腈中，加热至 80℃ 反应 1 h。反应完全后降至室温，浓缩除去溶剂后用二氯甲烷萃取，有机相合并旋干后柱层析纯化得化合物 **8**。

第八步：将上一步所得化合物 **8** 溶解在适量二氯甲烷中，往体系内滴加三溴化硼溶液 (1M)，室温下反应 1 h 后进行 LC/MS 检测。将反应液在冰水中淬灭，调节 pH 至弱酸性，二氯甲烷萃取浓缩后进行柱层析纯化得化合物 **A1**。MS/ESI: [M+H]⁺=352.2。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 14.13 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.30 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 6.73 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 5.03 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 4.45 (dd, *J* = 13.8, 4.3 Hz, 1H), 30

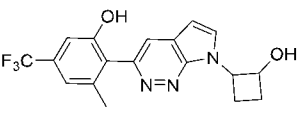
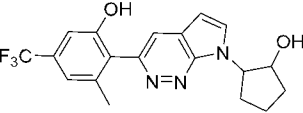
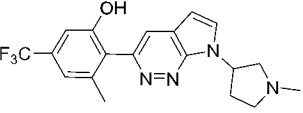
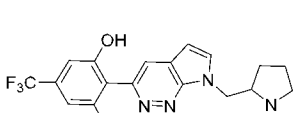
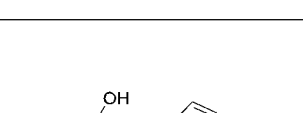
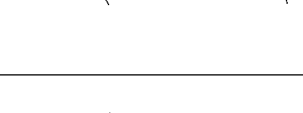
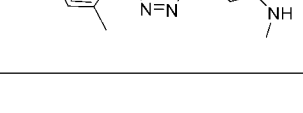
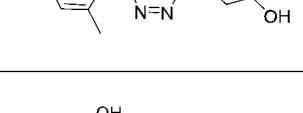
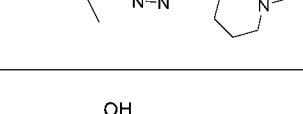
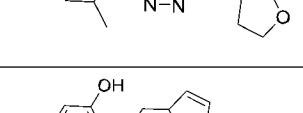
4.33 (dd, $J = 13.8, 7.4$ Hz, 1H), 4.16 (p, $J = 5.9$ Hz, 1H), 2.35(s, 3H), 1.12 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H)。

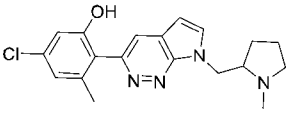
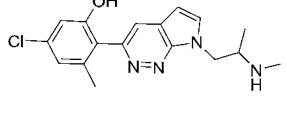
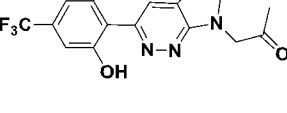
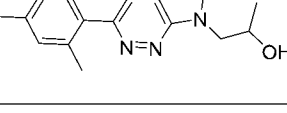
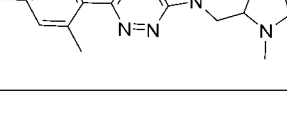
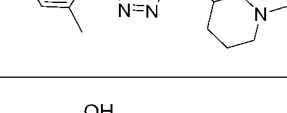
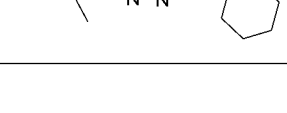
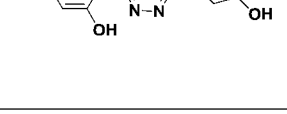
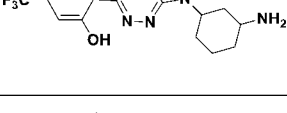
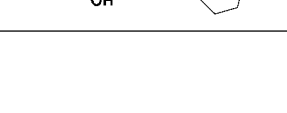
实施例 2~35、实施例 628~673 和实施例 686~689 的合成方法参照实施例 1，得到目标化合物 A2~A85。

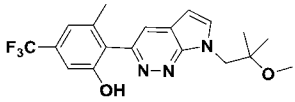
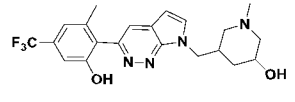
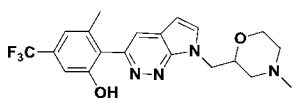
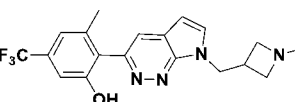
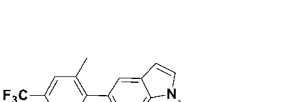
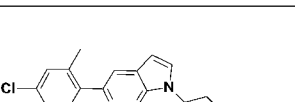
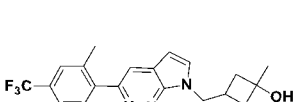
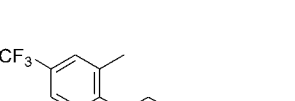
5

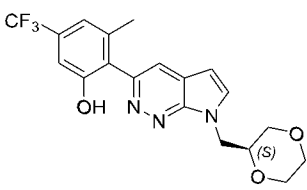
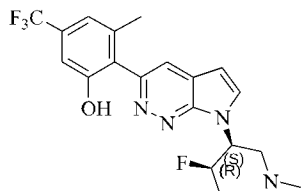
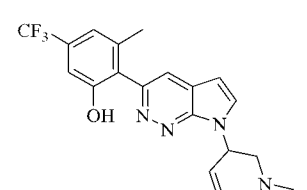
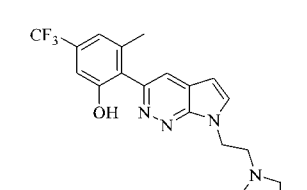
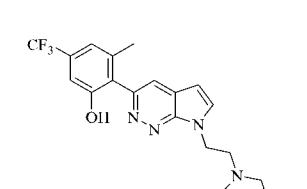
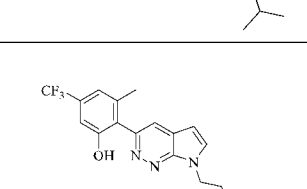
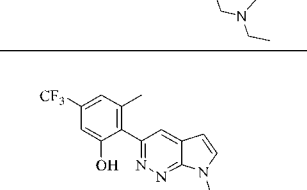
表 2 本发明化合物 A2~A85

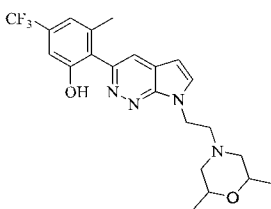
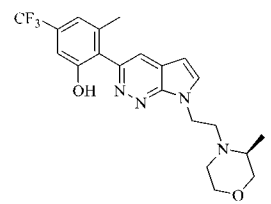
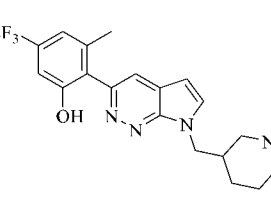
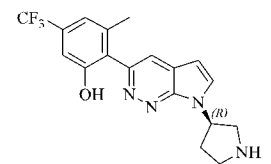
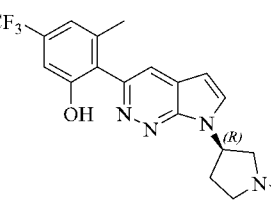
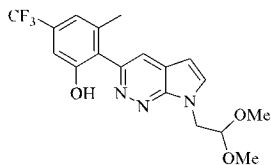
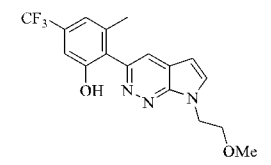
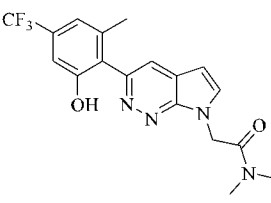
实施例	化合物	结构	名称	质谱
2	A2		3-甲基-2-(7-((四氢呋喃-3-基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-c]喹啶-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(m/z): 378.1[M+1] ⁺
3	A3		3-甲基-2-(7-(1-甲基哌啶-3-基)-7H-吡咯并[2,3-c]喹啶-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(m/z): 391.2[M+1] ⁺
4	A4		3-甲基-2-(7-(四氢呋喃-3-基)-7H-吡咯并[2,3-c]喹啶-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(m/z): 364.1[M+1] ⁺
5	A5		2-(7-(2-羟基环己基)-7H-吡咯并[2,3-c]喹啶-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(m/z): 392.2[M+1] ⁺
6	A6		2-(7-((2-羟基环己基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-c]喹啶-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(m/z): 406.2[M+1] ⁺
7	A7		2-(7-(3-羟基-3-甲基环丁基)-7H-吡咯并[2,3-c]喹啶-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(m/z): 378.2[M+1] ⁺
8	A8		3-甲基-2-(7-(1-甲基氮杂环丁烷-3-基)-7H-吡咯并[2,3-c]喹啶-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(m/z): 363.2[M+1] ⁺

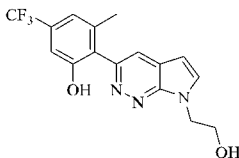
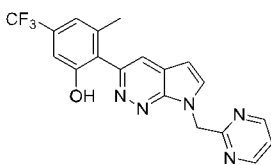
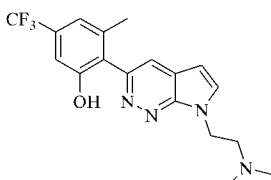
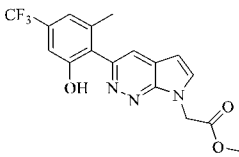
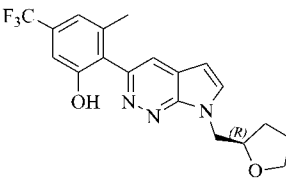
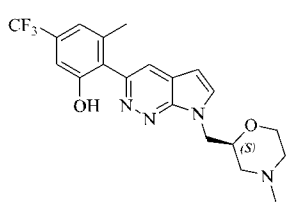
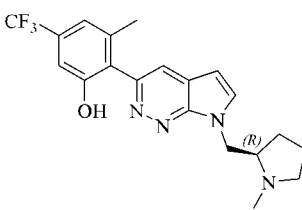
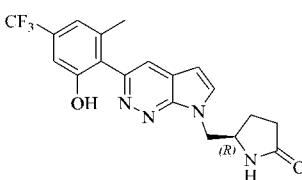
9	A9		2-(7-(2-羟基环丁基)-7H-吡咯并[2,3-c]喹啉-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(m/z): 364.2[M+1] ⁺
10	A10		2-(7-(2-羟基环戊基)-7H-吡咯并[2,3-c]喹啉-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(m/z): 378.2[M+1] ⁺
11	A11		3-甲基-2-(7-(1-甲基吡咯烷-3-基)-7H-吡咯并[2,3-c]喹啉-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(m/z): 377.2[M+1] ⁺
12	A12		3-甲基-2-(7-((1-甲基吡咯烷-2-基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-c]喹啉-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(m/z): 391.2[M+1] ⁺
13	A13		3-甲基-2-(7-((1-甲基氮杂环丁烷-2-基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-c]喹啉-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(m/z): 377.2[M+1] ⁺
14	A14		3-甲基-2-(7-(2-(甲氨基)丙基)-7H-吡咯并[2,3-c]喹啉-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(m/z): 365.2[M+1] ⁺
15	A15		5-氯-2-(7-(2-羟丙基)-7H-吡咯并[2,3-c]喹啉-3-基)-3-甲基苯酚	MS-ESI(m/z): 318.1[M+1] ⁺
16	A16		5-氯-3-甲基-2-(7-(1-甲基哌啶-3-基)-7H-吡咯并[2,3-c]喹啉-3-基)苯酚	MS-ESI(m/z): 357.1[M+1] ⁺
17	A17		5-氯-3-甲基-2-(7-(四氢呋喃-3-基)-7H-吡咯并[2,3-c]喹啉-3-基)苯酚	MS-ESI(m/z): 330.0[M+1] ⁺
18	A18		5-氯-3-甲基-2-(7-(1-甲基吡咯烷-3-基)-7H-吡咯并[2,3-c]喹啉-3-基)苯酚	MS-ESI(m/z): 343.1[M+1] ⁺

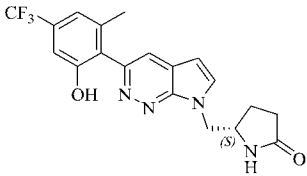
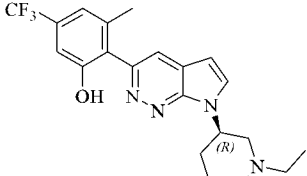
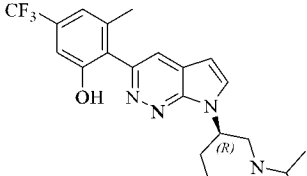
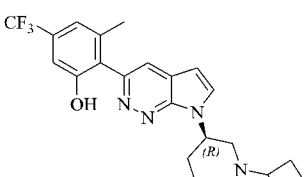
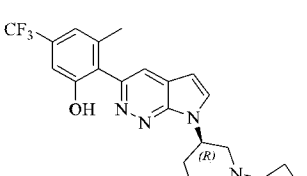
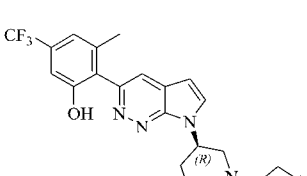
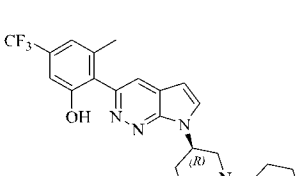
			哒嗪-3-基) 苯酚	
19	A19		5-氯-3-甲基-2-(7-((1-甲基吡咯烷-2-基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-c]哒嗪-3-基) 苯酚	MS-ESI(m/z): 357.1[M+1] ⁺
20	A20		5-氯-3-甲基-2-(7-(2-(甲基氨基)丙基)-7H-吡咯并[2,3-c]哒嗪-3-基) 苯酚	MS-ESI(m/z): 331.1[M+1] ⁺
21	A21		1-(3-(2-羟基-6-甲基-4-(三氟甲基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-c]哒嗪-7-基) 丙-2-酮	MS-ESI(m/z): 350.1[M+1] ⁺
22	A22		2-(7-(2-羟丙基)-7H-吡咯并[2,3-c]哒嗪-3-基)-3,5-二甲基苯酚	MS-ESI(m/z): 298.2[M+1] ⁺
23	A23		3,5-二甲基-2-(7-((1-甲基吡咯烷-2-基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-c]哒嗪-3-基) 苯酚	MS-ESI(m/z): 337.2[M+1] ⁺
24	A24		3,5-二甲基-2-(7-(1-甲基哌啶-3-基)-7H-吡咯并[2,3-c]哒嗪-3-基) 苯酚	MS-ESI(m/z): 337.2[M+1] ⁺
25	A25		2-(7-(2-羟基环己基)-7H-吡咯并[2,3-c]哒嗪-3-基)-3,5-二甲基苯酚	MS-ESI(m/z): 338.2[M+1] ⁺
26	A26		3-(3-(2-羟基-6-甲基-4-(三氟甲基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-c]哒嗪-7-基) 丙烷-1,2-二醇	MS-ESI(m/z): 368.1[M+1] ⁺
27	A27		2-(7-(3-氨基环己基)-7H-吡咯并[2,3-c]哒嗪-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基) 苯酚	MS-ESI(m/z): 391.1[M+1] ⁺
28	A28		2-(7-(3-羟基环己基)-7H-吡咯并[2,3-c]哒嗪-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基) 苯酚	MS-ESI(m/z): 392.1[M+1] ⁺

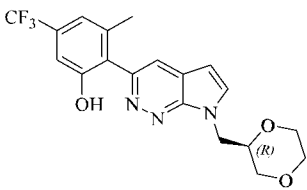
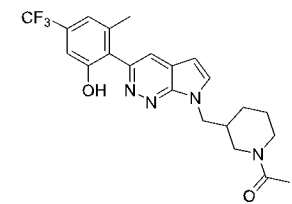
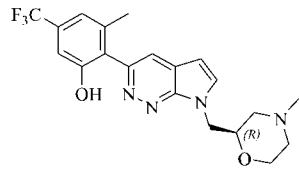
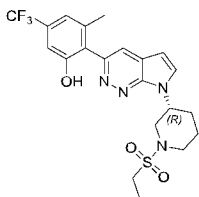
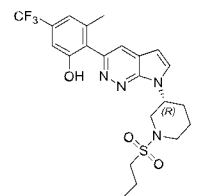
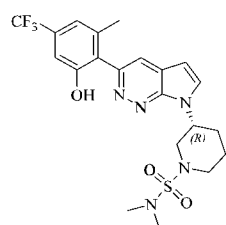
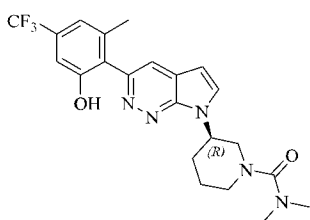
			甲基-5-(三氟甲基)苯酚	
29	A29		2-(7-(2-甲氧基-2-甲基丙基)-7H-吡咯并[2,3-c]噻唑-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(m/z): 380.1[M+1] ⁺
30	A30		5-((3-(2-羟基-6-甲基-4-(三氟甲基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-c]噻唑-7-基)甲基)-1-甲基哌啶-3-醇	MS-ESI(m/z): 421.2[M+1] ⁺
31	A31		3-甲基-2-(7-((4-甲基吗啉-2-基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-c]噻唑-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(m/z): 407.2[M+1] ⁺
32	A32		3-甲基-2-(7-((1-甲基氮杂环丁烷-3-基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-c]噻唑-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(m/z): 377.2[M+1] ⁺
33	A33		2-(7-(1-(2-羟乙基)哌啶-3-基)-7H-吡咯并[2,3-c]噻唑-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(m/z): 421.2[M+1] ⁺
34	A34		5-氯-2-(7-(1-(2-羟乙基)哌啶-3-基)-7H-吡咯并[2,3-c]噻唑-3-基)-3-甲基苯酚	MS-ESI(m/z): 387.2.2[M+1] ⁺
35	A35		2-(7-((3-羟基-3-甲基环丁基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-c]噻唑-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(m/z): 392.2[M+1] ⁺
628	A36		3-甲基-2-(7-((1-甲基哌啶-3-基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-c]噻唑-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(m/z): 405.2 [M+1] ⁺

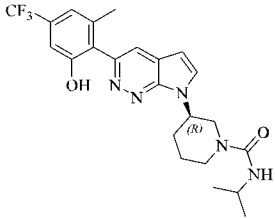
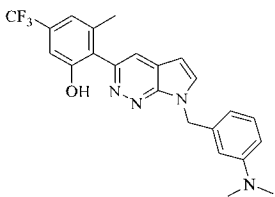
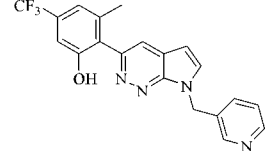
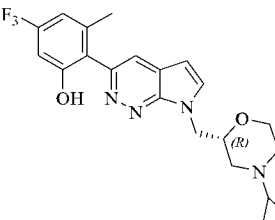
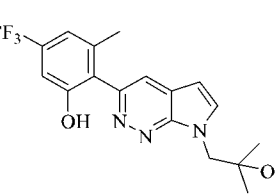
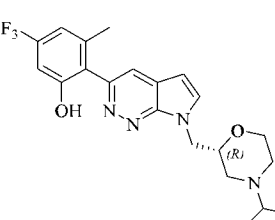
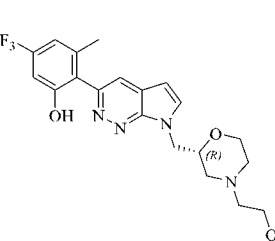
629	A37		(S)-2-(7-((1,4-二恶烷-2-基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-c]哒嗪-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(m/z): 394.1 [M+1] ⁺
630	A38		2-(7-((3S, 4R)-4-氟-1-甲基哌啶-3-基)-7H-吡咯并[2,3-c]哒嗪-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(m/z): 409.2 [M+1] ⁺
631	A39		3-甲基-2-(7-(1-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-3-基)-7H-吡咯并[2,3-c]哒嗪-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(m/z): 389.2 [M+1] ⁺
632	A40		3-甲基-2-(7-(2-(吡咯烷-1-基)乙基)-7H-吡咯并[2,3-c]哒嗪-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(m/z): 391.2 [M+1] ⁺
633	A41		2-(7-(2-(4-异丙基哌嗪-1-基)乙基)-7H-吡咯并[2,3-c]哒嗪-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(m/z): 448.2 [M+1] ⁺
634	A42		2-(7-(2-(4-乙基哌嗪-1-基)乙基)-7H-吡咯并[2,3-c]哒嗪-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(m/z): 434.2 [M+1] ⁺
635	A43		3-甲基-2-(7-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基)-7H-吡咯并[2,3-c]哒嗪-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(m/z): 420.2 [M+1] ⁺

636	A44		2-(7-(2-(2,6-二甲基吗啉基)乙基)-7H-吡咯并[2,3-c]哒嗪-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(m/z): 435.2 [M+1] ⁺
637	A45		(S)-3-甲基-2-(7-(2-(3-甲基吗啉基)乙基)-7H-吡咯并[2,3-c]哒嗪-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(m/z): 421.2 [M+1] ⁺
638	A46		3-甲基-2-(7-(哌啶-3-基甲基)-7H-吡咯并[2,3-c]哒嗪-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(m/z): 391.2 [M+1] ⁺
639	A47		(R)-3-甲基-2-(7-(吡咯烷-3-基)-7H-吡咯并[2,3-c]哒嗪-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(m/z): 363.1 [M+1] ⁺
640	A48		(R)-3-甲基-2-(7-(1-甲基吡咯烷-3-基)-7H-吡咯并[2,3-c]哒嗪-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(m/z): 377.2 [M+1] ⁺
641	A49		2-(7-(2,2-二甲氧基乙基)-7H-吡咯并[2,3-c]哒嗪-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(m/z): 382.1 [M+1] ⁺
642	A50		2-(7-(2-甲氧基乙基)-7H-吡咯并[2,3-c]哒嗪-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(m/z): 352.1 [M+1] ⁺
643	A51		2-(3-(2-羟基-6-甲基-4-(三氟甲基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-c]哒嗪-7-基)-N,N-二甲基乙酰胺	MS-ESI(m/z): 379.1 [M+1] ⁺

644	A52		2-(7-(2-羟乙基)-7H-吡咯并[2,3-c]噻唑-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(m/z): 338.1 [M+1] ⁺
645	A53		3-甲基-2-(7-(嘧啶-2-基甲基)-7H-吡咯并[2,3-c]噻唑-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(m/z): 386.1 [M+1] ⁺
646	A54		2-(7-(2-(二甲基氨基)乙基)-7H-吡咯并[2,3-c]噻唑-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(m/z): 365.2 [M+1] ⁺
647	A55		2-(3-(2-羟基-6-甲基-4-(三氟甲基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-c]噻唑-7-基)乙酸甲酯	MS-ESI(m/z): 366.1 [M+1] ⁺
648	A56		(R)-3-甲基-2-(7-((四氢呋喃-2-基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-c]噻唑-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(m/z): 378.1 [M+1] ⁺
649	A57		(S)-3-甲基-2-(7-((4-甲基吗啉-2-基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-c]噻唑-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(m/z): 407.2 [M+1] ⁺
650	A58		(R)-3-甲基-2-(7-((1-甲基吡咯烷-2-基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-c]噻唑-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(m/z): 391.2 [M+1] ⁺
651	A59		(R)-5-((3-(2-羟基-6-甲基-4-(三氟甲基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-c]噻唑-7-基)甲基)吡咯烷-2-酮	MS-ESI(m/z): 391.1 [M+1] ⁺

652	A60		(S)-5-((3-(2-羟基-6-甲基-4-(三氟甲基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-c]哒嗪-7-基)甲基)吡咯烷-2-酮	MS-ESI(m/z): 391.1 [M+1] ⁺
653	A61		(R)-2-(7-(1-乙基哌啶-3-基)-7H-吡咯并[2,3-c]哒嗪-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(m/z): 405.2 [M+1] ⁺
654	A62		(R)-2-(7-(1-异丙基哌啶-3-基)-7H-吡咯并[2,3-c]哒嗪-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(m/z): 419.2 [M+1] ⁺
655	A63		(R)-2-(7-(1-环丁基哌啶-3-基)-7H-吡咯并[2,3-c]哒嗪-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(m/z): 431.2 [M+1] ⁺
656	A64		(R)-3-甲基-2-(7-(1-(氧杂环丁烷-3-基)哌啶-3-基)-7H-吡咯并[2,3-c]哒嗪-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(m/z): 433.2 [M+1] ⁺
657	A65		3-甲基-2-(7-((3R)-1-(四氢咪唑-3-基)哌啶-3-基)-7H-吡咯并[2,3-c]哒嗪-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(m/z): 447.2 [M+1] ⁺
658	A66		(R)-3-甲基-2-(7-(1-(4,5-二氢-2H-吡喃-4-基)哌啶-3-基)-7H-吡咯并[2,3-c]哒嗪-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(m/z): 461.2 [M+1] ⁺

659	A67		(R)-2-(7-((1,4-二恶烷-2-基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-c]哒嗪-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(m/z): 394.1 [M+1] ⁺
660	A68		1-(3-((3-(2-羟基-6-甲基-4-(三氟甲基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-c]哒嗪-7-基)甲基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮	MS-ESI(m/z): 433.2 [M+1] ⁺
661	A69		(R)-3-甲基-2-(7-((4-甲基吗啉-2-基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-c]哒嗪-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(m/z): 407.2 [M+1] ⁺
662	A70		(R)-2-(7-(1-(乙基磺酰基)哌啶-3-基)-7H-吡咯并[2,3-c]哒嗪-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(m/z): 369.1 [M+1] ⁺
663	A71		(R)-3-甲基-2-(7-(1-(丙磺酰基)哌啶-3-基)-7H-吡咯并[2,3-c]哒嗪-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(m/z): 483.2 [M+1] ⁺
664	A72		(R)-3-(3-(2-羟基-6-甲基-4-(三氟甲基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-c]哒嗪-7-基)-N,N-二甲基哌啶-1-磺酰胺	MS-ESI(m/z): 484.2 [M+1] ⁺
665	A73		(R)-3-(3-(2-羟基-6-甲基-4-(三氟甲基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-c]哒嗪-7-基)-N,N-二甲基哌啶-1-甲酰胺	MS-ESI(m/z): 448.2 [M+1] ⁺

666	A74		(R)-3-(3-(2-羟基-6-甲基-4-(三氟甲基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-c]哒嗪-7-基)-N-异丙基吡啶-1-甲酰胺	MS-ESI(m/z): 462.2 [M+1] ⁺
667	A75		2-(7-(3-(二甲基氨基)苄基)-7H-吡咯并[2,3-c]哒嗪-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(m/z): 427.2 [M+1] ⁺
668	A76		3-甲基-2-(7-(吡啶-3-基甲基)-7H-吡咯并[2,3-c]哒嗪-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(m/z): 385.1 [M+1] ⁺
669	A77		(R)-2-(7-((4-环丙基吗啉-2-基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-c]哒嗪-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(m/z): 433.2 [M+1] ⁺
670	A78		2-(7-(2-羟基-2-甲基丙基)-7H-吡咯并[2,3-c]哒嗪-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(m/z): 366.1 [M+1] ⁺
671	A79		(R)-2-(7-((4-异丙基吗啉-2-基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-c]哒嗪-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(m/z): 435.2 [M+1] ⁺
672	A80		(R)-2-(7-((4-(2-羟乙基)吗啉-2-基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-c]哒嗪-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(m/z): 437.2 [M+1] ⁺

673	A81		3-(3-(2-羟基-6-甲基-4-(三氟甲基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-c]噻唑-7-基)-1-甲基哌啶-4-醇	MS-ESI(m/z): 407.2 [M+1] ⁺
686	A82		3-甲基-2-(7-(1-(甲基磺酰基)哌啶-3-基)-7H-吡咯并[2,3-c]噻唑-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(m/z): 455.2 [M+1] ⁺
687	A83		3-甲基-2-(7-(2-甲基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-6-基)-7H-吡咯并[2,3-c]噻唑-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(m/z): 403.2 [M+1] ⁺
688	A84		(R)-3-甲基-2-(7-((1-甲基哌啶-3-基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-c]噻唑-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(m/z): 405.2 [M+1] ⁺
689	A85		(R)-3-甲基-2-(7-(1-甲基哌啶-3-基)-7H-吡咯并[2,3-c]噻唑-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(m/z): 391.2 [M+1] ⁺

实施例 3 化合物 A3: ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.02 – 7.95 (m, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.20 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 6.57 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 5.27 – 5.17 (m, 1H), 3.07 (dd, *J* = 11.5, 3.8 Hz, 1H), 2.76 – 2.63 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.36 – 2.30 (m, 1H), 2.17 – 1.99 (m, 2H), 1.92 – 1.75 (m, 2H)。

5 实施例 5 化合物 A5: ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.87 (s, 1H), 7.66 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 6.61 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 4.74 (ddd, *J* = 12.3, 10.0, 4.2 Hz, 1H), 4.06 (td, *J* = 10.0, 4.3 Hz, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.28 – 2.12 (m, 2H), 2.04 (qd, *J* = 12.4, 3.8 Hz, 1H), 1.96 – 1.84 (m, 2H), 1.61 – 1.44 (m, 3H)。

10 实施例 11 化合物 A11: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.06 (s, 1H), 8.08 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.16 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 6.62 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 5.75 – 5.67 (m, 1H), 3.06 (td, *J* = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 2.92 (dd, *J* = 9.9, 3.7 Hz, 1H), 2.85

(dd, $J = 9.9, 6.8$ Hz, 1H), 2.63 – 2.54 (m, 1H), 2.49 – 2.43 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.11 – 2.02 (m, 4H)。

实施例 12 化合物 A12: ^1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 7.91 (s, 1H), 7.75 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.15 – 7.10 (m, 1H), 6.57 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 4.72 (dd, $J = 14.1, 4.8$ Hz, 1H), 4.33 (dd, $J = 14.1, 5.5$ Hz, 1H), 3.14 – 3.06 (m, 1H), 2.90 – 2.83 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.32 – 2.25 (m, 1H), 1.72 – 1.52 (m, 4H). ^{19}F NMR (376 MHz, Chloroform- d) δ -63.06。

实施例 21 化合物 A21: ^1H NMR (400 MHz, DMSO) : δ 13.85 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.26, 8.8.26 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.98(s, 1H), 7.30 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 6.78 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 5.50 (s, 2H), 2.30 (s, 3H)。

实施例 22 化合物 A22: ^1H NMR (400 MHz, DMSO) : δ 9.44 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.05 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.72(d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 6.59 (d, $J = 15.4$ Hz, 2H), 5.02 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 4.42 (dd, $J = 13.6, 4.7$ Hz, 1H), 4.31 (dd, $J = 13.6, 4.8$ Hz, 1H), 4.12-4.02 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.19 (s, 3H)。

实施例 31 化合物 A31: ^1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 7.91 (s, 1H), 7.71 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 7.22 – 7.18 (m, 1H), 7.13 – 7.10 (m, 1H), 6.59 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 4.65 (dd, $J = 14.5, 3.4$ Hz, 1H), 4.48 (dd, $J = 14.6, 7.1$ Hz, 1H), 4.05 – 3.98 (m, 1H), 3.91 (ddd, $J = 11.5, 3.3, 1.6$ Hz, 1H), 3.65 (td, $J = 11.5, 2.5$ Hz, 1H), 2.88 (dt, $J = 11.3, 1.9$ Hz, 1H), 2.66 (dq, $J = 11.4, 1.9$ Hz, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.13 (td, $J = 11.5, 3.4$ Hz, 1H), 1.85 (t, $J = 10.7$ Hz, 1H). ^{19}F NMR (376 MHz, Chloroform- d) δ -63.05。

实施例 33 化合物 A33: ^1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 7.91 (s, 1H), 7.81 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.15 – 7.10 (m, 1H), 6.60 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 5.22 (tt, $J = 9.7, 4.0$ Hz, 1H), 3.73 – 3.63 (m, 2H), 3.24 (dd, $J = 11.0, 3.9$ Hz, 1H), 2.97 – 2.88 (m, 1H), 2.73 (t, $J = 10.2$ Hz, 1H), 2.65 (q, $J = 5.2$ Hz, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.38 (t, $J = 10.4$ Hz, 1H), 2.27 – 2.18 (m, 1H), 2.14 – 2.01 (m, 1H), 1.98 – 1.81 (m, 2H)。

实施例 628 化合物 A36: ^1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 7.90 (s, 1H), 7.57 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 6.59 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 4.47 – 4.35 (m, 2H), 2.75 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H), 2.67 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.47 – 2.35 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.10 (t, $J = 11.2$ Hz, 1H), 1.96 (t, $J = 10.4$ Hz, 1H), 1.80 – 1.57 (m, 3H), 1.23 – 1.11 (m, 1H)。

实施例 629 化合物 A37: ^1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 7.92 (s, 1H), 7.70 (d, $J =$

3.5 Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 6.61 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 4.65 (dd, $J = 14.6, 3.4$ Hz, 1H), 4.42 (dd, $J = 14.6, 7.4$ Hz, 1H), 4.12 – 4.04 (m, 1H), 3.93 (dd, $J = 11.5, 2.6$ Hz, 1H), 3.83 (dd, $J = 11.3, 2.7$ Hz, 1H), 3.76 – 3.68 (m, 2H), 3.63 – 3.55 (m, 1H), 3.33 (dd, $J = 11.5, 10.0$ Hz, 1H), 2.52 (s, 3H)。

5 实施例 630 化合物 A38: ^1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 7.92 (s, 1H), 7.88 (t, $J = 2.9$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 6.62 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 5.65 – 5.51 (m, 1H), 5.18 – 5.00 (m, 1H), 3.00 (dd, $J = 10.5, 4.7$ Hz, 1H), 2.85 (t, $J = 11.3$ Hz, 1H), 2.77 (dt, $J = 11.7, 3.8$ Hz, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.26 – 2.13 (m, 2H)。

10 实施例 631 化合物 A39: ^1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 7.95 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.21 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 6.54 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 6.26 – 6.21 (m, 1H), 5.96 – 5.91 (m, 1H), 5.85 – 5.81 (m, 1H), 3.39 – 3.30 (m, 1H), 2.93 – 2.83 (m, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.33 (s, 3H)。

15 实施例 632 化合物 A40: ^1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 7.90 (s, 1H), 7.71 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 6.58 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 4.64 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 3.04 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2.66 – 2.60 (m, 4H), 2.52 (s, 3H), 1.83 – 1.77 (m, 4H)。

20 实施例 633 化合物 A41: ^1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 7.90 (s, 1H), 7.70 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 6.59 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 4.62 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 2.92 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 2.84 (p, $J = 6.4$ Hz, 1H), 2.79 – 2.60 (m, 8H), 2.51 (s, 3H), 1.13 (d, $J = 6.5$ Hz, 6H)。

实施例 634 化合物 A42: ^1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 7.90 (s, 1H), 7.71 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 6.58 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 4.61 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 2.89 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 2.71 – 2.41 (m, 13H), 1.10 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

25 实施例 635 化合物 A43: ^1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 7.89 (s, 1H), 7.71 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 6.58 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 4.60 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 2.88 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 2.71 – 2.34 (m, 11H), 2.29 (s, 3H)。

30 实施例 636 化合物 A44: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.88 (s, 1H), 7.69 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 6.57 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 4.60 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 3.68 – 3.56 (m, 2H), 2.84 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 2.77 (dt, $J = 10.2, 1.8$ Hz, 2H), 2.48 (s, 3H), 1.88 (dd, $J = 11.3, 10.0$ Hz, 2H), 1.15 (d, $J = 6.3$ Hz, 6H)。

实施例 637 化合物 A45: ^1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 7.91 (s, 1H), 7.71 (d, $J =$

3.4 Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.58 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 4.67 – 4.48 (m, 2H), 3.82 – 3.72 (m, 1H), 3.67 – 3.55 (m, 2H), 3.30 – 3.11 (m, 2H), 2.83 (dt, $J = 11.6, 2.9$ Hz, 1H), 2.70 (dt, $J = 13.8, 5.5$ Hz, 1H), 2.54 – 2.44 (m, 5H), 0.82 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H)。

5 **实施例 638 化合物 A46:** ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.98 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.24 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 6.61 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 4.47 – 4.33 (m, 2H), 3.04 – 2.86 (m, 3H), 2.68 – 2.53 (m, 2H), 2.35 (tt, $J = 7.1, 3.7$ Hz, 1H), 2.06 (s, 3H), 1.76 – 1.64 (m, 2H), 1.57 – 1.44 (m, 1H)。

10 **实施例 639 化合物 A47:** ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.11 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.18 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.62 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 5.66 – 5.56 (m, 1H), 3.28 – 3.22 (m, 2H), 3.15 (dd, $J = 11.6, 4.9$ Hz, 1H), 3.07 – 3.02 (m, 1H), 2.47 – 2.37 (m, 1H), 2.17 – 2.09 (m, 1H), 2.07 (s, 3H)。

15 **实施例 640 化合物 A48:** ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.06 (s, 1H), 8.08 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.16 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 6.62 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 5.75 – 5.67 (m, 1H), 3.06 (td, $J = 8.6, 4.2$ Hz, 1H), 2.92 (dd, $J = 9.9, 3.7$ Hz, 1H), 2.85 (dd, $J = 9.9, 6.8$ Hz, 1H), 2.63 – 2.54 (m, 1H), 2.49 – 2.43 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.11 – 2.02 (m, 4H)。

20 **实施例 641 化合物 A49:** ^1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 7.91 (s, 1H), 7.67 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 6.60 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 4.75 (t, $J = 5.1$ Hz, 1H), 4.61 (d, $J = 5.1$ Hz, 2H), 3.46 (s, 6H), 2.52 (s, 3H)。

实施例 642 化合物 A50: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.15 (s, 1H), 7.94 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.16 (s, 2H), 6.59 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 4.64 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.83 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.28 (s, 3H), 2.07 (s, 3H)。

25 **实施例 643 化合物 A51:** ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.08 (s, 1H), 7.82 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.14 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 6.59 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 5.43 (s, 2H), 3.17 (s, 3H), 2.88 (s, 3H), 2.05 (s, 3H)。

实施例 644 化合物 A52: ^1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 7.93 (s, 1H), 7.68 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.22 – 7.19 (m, 1H), 7.13 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 6.61 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 4.67 – 4.62 (m, 2H), 4.17 – 4.12 (m, 2H), 2.50 (s, 3H)。

30 **实施例 645 化合物 A53:** ^1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 8.70 (d, $J = 4.9$ Hz, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.75 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.24 (t, $J = 4.9$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.12

(s, 1H), 6.70 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 5.96 (s, 2H), 2.53 (s, 3H)。

实施例 646 化合物 A54: ^1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 7.90 (s, 1H), 7.71 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.58 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 4.60 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 2.84 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.33 (s, 6H)。

5 实施例 647 化合物 A55: ^1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 10.96 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.62 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.69 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.53 (s, 3H)。

实施例 648 化合物 A56: ^1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 7.91 (s, 1H), 7.77 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 6.59 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 4.75 (dd, $J = 14.1, 2.8$ Hz, 1H), 4.44 (dd, $J = 14.1, 7.1$ Hz, 1H), 4.36 (qd, $J = 7.0, 2.8$ Hz, 1H), 3.95 – 3.87 (m, 1H), 3.84 – 3.76 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.17 – 2.08 (m, 1H), 1.97 – 1.76 (m, 2H), 1.69 – 1.58 (m, 1H)。

实施例 649 化合物 A57: ^1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 7.91 (s, 1H), 7.71 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 7.22 – 7.18 (m, 1H), 7.13 – 7.10 (m, 1H), 6.59 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 4.65 (dd, $J = 14.5, 3.4$ Hz, 1H), 4.48 (dd, $J = 14.6, 7.1$ Hz, 1H), 4.05 – 3.98 (m, 1H), 3.91 (ddd, $J = 11.5, 3.3, 1.6$ Hz, 1H), 3.65 (td, $J = 11.5, 2.5$ Hz, 1H), 2.88 (dt, $J = 11.3, 1.9$ Hz, 1H), 2.66 (dq, $J = 11.4, 1.9$ Hz, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.13 (td, $J = 11.5, 3.4$ Hz, 1H), 1.85 (t, $J = 10.7$ Hz, 1H). ^{19}F NMR (376 MHz, Chloroform- d) δ -63.05。

实施例 650 化合物 A58: ^1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 7.91 (s, 1H), 7.75 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.15 – 7.10 (m, 1H), 6.57 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 4.72 (dd, $J = 14.1, 4.8$ Hz, 1H), 4.33 (dd, $J = 14.1, 5.5$ Hz, 1H), 3.14 – 3.06 (m, 1H), 2.90 – 2.83 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.32 – 2.25 (m, 1H), 1.72 – 1.52 (m, 4H). ^{19}F NMR (376 MHz, Chloroform- d) δ -63.06。

实施例 651 化合物 A59: ^1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 7.82 (s, 1H), 7.56 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.16 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 6.53 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 4.50 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H), 4.23 (dt, $J = 11.2, 5.4$ Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.29 – 2.08 (m, 3H), 1.96 – 1.86 (m, 1H). ^{19}F NMR (376 MHz, Chloroform- d) δ -62.92。

实施例 652 化合物 A60: ^1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 7.85 (s, 1H), 7.57 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.10 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 6.56 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 4.59 – 4.45 (m, 2H), 4.26 (dt, $J = 10.9, 5.5$ Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.35 – 2.19 (m, 3H), 2.21 – 2.09 (m, 1H), 1.99 – 1.88 (m, 1H)。

实施例 653 化合物 A61: ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.90 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.71 (dd, $J = 14.9, 3.5$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.59 (t, $J = 3.6$ Hz, 1H), 5.16 – 4.91 (m, 1H), 3.92 – 3.77 (m, 2H), 3.35 – 3.21 (m, 1H), 3.15 – 3.08 (m, 1H), 2.94 – 2.69 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.33 – 2.17 (m, 2H), 2.01 – 1.87 (m, 2H), 1.05 (dd, $J = 6.7, 1.8$ Hz, 3H)。

实施例 654 化合物 A62: ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.05 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.21 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.14 – 7.09 (m, 1H), 6.57 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 5.29 – 5.19 (m, 1H), 3.17 (dd, $J = 11.1, 3.8$ Hz, 1H), 2.97 – 2.84 (m, 2H), 2.87 – 2.76 (m, 1H), 2.61 – 2.52 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.19 – 2.05 (m, 2H), 1.92 – 1.77 (m, 2H), 1.10 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H)。

实施例 655 化合物 A63: ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.06 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.21 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 6.58 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 5.22 (tt, $J = 8.4, 4.2$ Hz, 1H), 2.99 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H), 2.82 (p, $J = 7.8$ Hz, 1H), 2.69 – 2.56 (m, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.32 – 2.19 (m, 1H), 2.17 – 1.99 (m, 4H), 1.97 – 1.87 (m, 2H), 1.85 – 1.64 (m, 4H)。

实施例 656 化合物 A64: ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.06 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.21 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 6.60 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 5.27 (tt, $J = 8.4, 4.1$ Hz, 1H), 4.68 (p, $J = 6.5$ Hz, 4H), 3.60 (p, $J = 6.5$ Hz, 1H), 2.96 (dd, $J = 11.0, 3.7$ Hz, 1H), 2.68 – 2.55 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.35 – 2.29 (m, 1H), 2.21 – 2.07 (m, 2H), 1.94 – 1.79 (m, 2H)。

实施例 657 化合物 A65: ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.00 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.21 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 6.59 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 5.24 (tt, $J = 8.7, 3.7$ Hz, 1H), 4.00 – 3.93 (m, 1H), 3.92 – 3.83 (m, 1H), 3.81 – 3.69 (m, 2H), 3.25 – 3.00 (m, 2H), 2.82 (t, $J = 9.7$ Hz, 1H), 2.69 (q, $J = 8.3, 6.4$ Hz, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.21 – 1.98 (m, 4H), 1.95 – 1.80 (m, 3H)。

实施例 658 化合物 A66: ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.02 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.22 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 6.58 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 5.28 – 5.19 (m, 1H), 4.04 (dd, $J = 11.1, 4.3$ Hz, 2H), 3.38 (tt, $J = 12.0, 2.3$ Hz, 2H), 3.26 – 3.20 (m, 1H), 2.92 – 2.80 (m, 2H), 2.68 – 2.56 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.19 – 2.06 (m, 2H), 1.91 – 1.81 (m, 2H), 1.79 – 1.75 (m, 2H), 1.70 – 1.63 (m, 2H)。

实施例 659 化合物 A67: ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.91 (s, 1H), 7.70 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.12 (dd, $J = 1.9, 1.1$ Hz, 1H), 6.60 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H),

4.64 (dd, $J = 14.6, 3.4$ Hz, 1H), 4.42 (dd, $J = 14.6, 7.3$ Hz, 1H), 4.11 – 4.04 (m, 1H), 3.93 (dd, $J = 11.5, 2.6$ Hz, 1H), 3.83 (dd, $J = 11.4, 2.7$ Hz, 1H), 3.75 – 3.68 (m, 2H), 3.59 (td, $J = 11.8, 2.8$ Hz, 1H), 3.33 (dd, $J = 11.5, 10.0$ Hz, 1H), 2.51 (s, 3H)。

5 实施例 660 化合物 A68: ^1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 7.88 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 7.63 – 7.50 (m, 1H), 7.18 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.59 (dd, $J = 14.2, 3.4$ Hz, 1H), 4.47 (dd, $J = 14.1, 6.7$ Hz, 1H), 4.36 – 3.99 (m, 2H), 3.69 – 3.54 (m, 1H), 3.29 – 2.68 (m, 2H), 2.44 (d, $J = 4.3$ Hz, 3H), 2.33 – 2.21 (m, 1H), 2.01 (d, $J = 53.8$ Hz, 3H), 1.84 – 1.70 (m, 2H), 1.55 – 1.30 (m, 2H)。

10 实施例 661 化合物 A69: ^1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 7.92 (s, 1H), 7.72 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 6.60 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 4.66 (dd, $J = 14.5, 3.5$ Hz, 1H), 4.49 (dd, $J = 14.5, 7.1$ Hz, 1H), 4.06 – 3.99 (m, 1H), 3.94 – 3.88 (m, 1H), 3.66 (td, $J = 11.4, 2.5$ Hz, 1H), 2.88 (dt, $J = 11.2, 2.0$ Hz, 1H), 2.71 – 2.64 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.13 (td, $J = 11.5, 3.4$ Hz, 1H), 1.86 (t, $J = 10.7$ Hz, 1H)。

15 实施例 662 化合物 A70: ^1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 10.94 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.75 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.60 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 5.08 – 4.96 (m, 1H), 4.00 (dd, $J = 12.0, 4.1$ Hz, 1H), 3.75 – 3.66 (m, 2H), 3.23 – 3.13 (m, 1H), 3.03 (q, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.51 – 2.39 (m, 4H), 2.27 – 2.19 (m, 1H), 2.02 – 1.81 (m, 2H), 1.39 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H)。

20 实施例 663 化合物 A71: ^1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 7.91 (s, 1H), 7.77 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.14 – 7.11 (m, 1H), 6.61 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 5.07 – 4.96 (m, 1H), 3.99 (dd, $J = 12.0, 4.2$ Hz, 1H), 3.80 – 3.67 (m, 2H), 3.24 – 3.14 (m, 1H), 3.04 – 2.91 (m, 2H), 2.56 – 2.45 (m, 4H), 2.29 – 2.20 (m, 1H), 2.04 – 1.95 (m, 1H), 1.94 – 1.82 (m, 3H), 1.07 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H)。

25 实施例 664 化合物 A72: ^1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 7.91 (s, 1H), 7.73 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.22 – 7.19 (m, 1H), 7.14 – 7.11 (m, 1H), 6.62 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 5.18 – 5.07 (m, 1H), 3.99 – 3.91 (m, 1H), 3.73 – 3.64 (m, 1H), 3.54 (dd, $J = 12.1, 9.7$ Hz, 1H), 3.17 – 3.08 (m, 1H), 2.87 (s, 6H), 2.50 (s, 3H), 2.36 – 2.22 (m, 2H), 2.02 – 1.84 (m, 2H)。

30 实施例 665 化合物 A73: ^1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 7.91 (s, 1H), 7.69 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 6.61 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 5.19 – 5.10 (m, 1H), 4.04 – 3.98 (m, 1H), 3.67 (dt, $J = 13.2, 4.0$ Hz, 1H), 3.29 (dd, $J = 12.6, 10.4$ Hz, 1H), 3.01 – 2.93 (m, 1H), 2.89 (s, 6H), 2.51 (s, 3H), 2.37 – 2.30 (m, 1H), 2.28 – 2.19 (m,

1H), 1.99 – 1.83 (m, 2H)。

实施例 666 化合物 A74: ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.91 (s, 1H), 7.69 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 6.60 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 5.03 – 4.92 (m, 1H), 4.77 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 4.24 (dd, *J* = 13.3, 3.9 Hz, 1H), 4.03 – 3.89 (m, 2H),
5 3.46 (dd, *J* = 13.2, 9.6 Hz, 1H), 3.12 – 3.01 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.36 – 2.29 (m, 2H), 1.95 – 1.77 (m, 2H)。

实施例 667 化合物 A75: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.15 (s, 1H), 7.99 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.15 – 7.03 (m, 3H), 6.76 (dd, *J* = 2.6, 1.5 Hz, 1H), 6.63 – 6.51 (m, 3H), 5.56 (s, 2H), 2.80 (s, 6H), 2.01 (s, 3H)。

10 实施例 668 化合物 A76: ¹H NMR (400 MHz, Methanol-*d*₄) δ 8.64 (s, 1H), 8.46 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 7.92 – 7.81 (m, 2H), 7.40 (dd, *J* = 7.9, 4.7 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.71 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 5.77 (s, 2H), 2.10 (s, 3H)。

实施例 669 化合物 A77: ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.91 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.15 – 7.09 (m, 1H), 6.59 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 4.66 (dd, *J* = 14.5, 3.2 Hz, 1H), 4.46 (dd, *J* = 14.5, 7.4 Hz, 1H), 3.97 – 3.83 (m, 2H), 3.54 (td, *J* = 11.4, 2.5 Hz, 1H), 3.03 (dt, *J* = 11.2, 2.0 Hz, 1H), 2.83 – 2.73 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.37 (td, *J* = 11.5, 3.4 Hz, 1H), 2.10 (t, *J* = 10.7 Hz, 1H), 1.61 (tt, *J* = 6.5, 3.8 Hz, 1H), 0.49 – 0.34 (m, 4H)。

实施例 670 化合物 A78: ¹H NMR (400 MHz, Methanol-*d*₄) δ 7.89 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H),
20 7.86 (s, 1H), 7.12 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 6.65 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.24 (s, 6H)。

实施例 671 化合物 A79: ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.52 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.69 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 6.57 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 4.64 (dd, *J* = 14.5, 3.3 Hz, 1H), 4.45 (dd, *J* = 14.5, 7.5 Hz, 1H), 4.14 – 4.06 (m, 1H),
25 3.95 – 3.88 (m, 1H), 3.75 – 3.65 (m, 1H), 3.08 (dt, *J* = 11.4, 2.1 Hz, 1H), 2.89 – 2.76 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.40 (dd, *J* = 11.5, 3.5 Hz, 1H), 2.16 (t, *J* = 10.8 Hz, 1H), 1.08 (dd, *J* = 6.6, 1.7 Hz, 6H)。

实施例 672 化合物 A80: ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.87 – 7.78 (m, 2H), 7.09 (d, *J* = 15.0 Hz, 2H), 6.60 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 4.60 (dd, *J* = 14.4, 3.9 Hz, 1H), 4.54 – 4.45 (m, 1H),
30 4.08 – 4.00 (m, 1H), 3.90 – 3.82 (m, 1H), 3.65 – 3.55 (m, 2H), 3.31 – 3.27 (m, 1H), 2.99 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 2.80 – 2.74 (m, 1H), 2.52 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 2.23 (td, *J* = 11.5, 3.4 Hz,

1H), 2.10 (s, 3H), 2.02 (t, $J = 10.8$ Hz, 1H)。

实施例 673 化合物 A81: ^1H NMR (400 MHz, Methanol- d_4) δ 7.97 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 6.67 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 4.40 – 4.30 (m, 1H), 3.20 – 3.14 (m, 1H), 3.01 – 2.94 (m, 1H), 2.82 (t, $J = 11.2$ Hz, 1H), 2.42 (s, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.36 – 2.32 (m, 1H), 2.21 – 2.13 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.92 – 1.83 (m, 1H)。

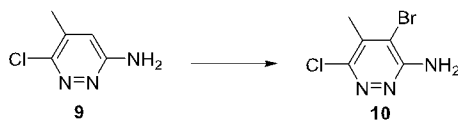
实施例 686 化合物 A82: ^1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 7.92 (s, 1H), 7.80 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 6.62 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 5.15 – 4.98 (m, 1H), 3.96 (dd, $J = 11.8, 4.2$ Hz, 1H), 3.80 – 3.71 (m, 2H), 3.23 – 3.14 (m, 1H), 2.89 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.28 – 2.20 (m, 1H), 2.07 – 1.86 (m, 3H)。

实施例 687 化合物 A83: ^1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 7.89 (s, 1H), 7.66 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 6.59 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 5.48 (dd, $J = 8.5, 4.4$ Hz, 1H), 3.51 (s, 1H), 2.96 – 2.89 (m, 1H), 2.69 – 2.63 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.43 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 2.34 – 2.27 (m, 1H), 2.10 – 2.04 (m, 1H), 1.92 – 1.86 (m, 1H), 1.79 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H)。

实施例 688 化合物 A84: ^1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 7.91 (s, 1H), 7.57 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.60 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 4.46 – 4.39 (m, 2H), 2.75 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 2.70 – 2.63 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.46 – 2.36 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.10 (t, $J = 11.0$ Hz, 1H), 1.97 (t, $J = 10.4$ Hz, 1H), 1.81 – 1.69 (m, 2H), 1.65 – 1.55 (m, 1H), 1.23 – 1.11 (m, 1H)。

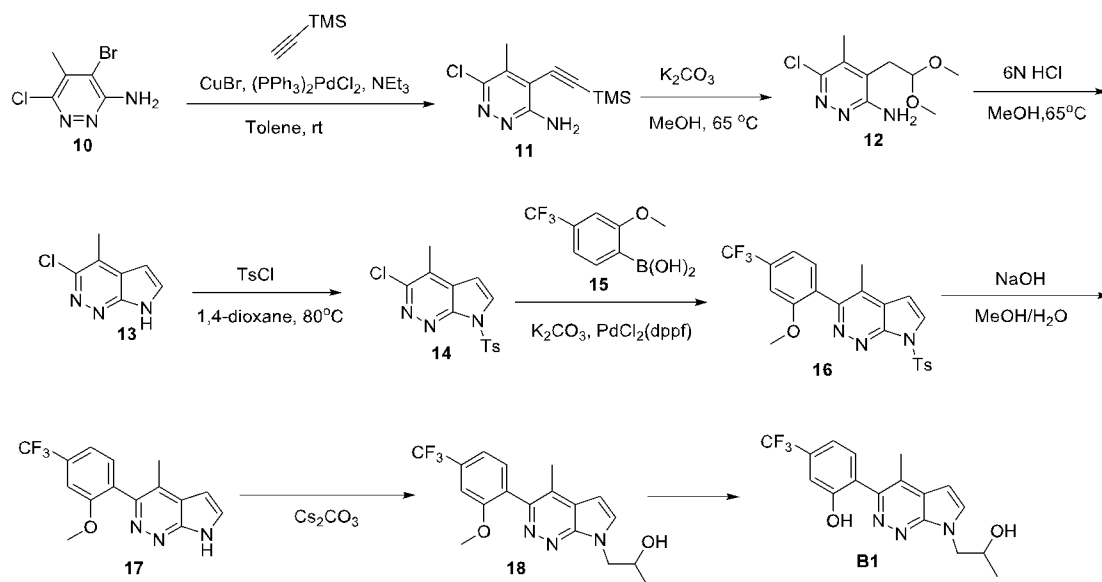
实施例 689 化合物 A85: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.09 (s, 1H), 7.99 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.07 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 6.56 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 5.33 – 5.16 (m, 1H), 3.50 – 3.39 (m, 1H), 3.25 – 3.14 (m, 2H), 2.78 – 2.63 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.16 – 1.99 (m, 2H), 1.96 (s, 3H), 1.93 – 1.84 (m, 2H)。

实施例 36: 2- (7- (2-羟丙基) -4-甲基-7H-吡咯并[2,3-*c*]哒嗪-3-基) -5- (三氟甲基) 苯酚



第一步: 在圆底烧瓶中加入化合物 9 (1.45 g, 10 mmol), NaHCO_3 (2.1 g, 25mmol) 和 MeOH (20 mL) 中, 然后滴加 Br_2 (0.57 mL, 11 mmol)。将该混合物在室温下搅拌

4 小时, 然后过滤。将滤液在真空中浓缩, 所得残留物中加入 EtOAc (100 mL), 并依次用饱和 NaHCO₃ 水溶液 (2×20 mL) 和 NaCl 水溶液 (1×20 mL) 洗涤。有机相用 MgSO₄ 干燥, 过滤, 浓缩。粗产物用柱层析纯化得化合物 **10** (1.0 g, 收率 45.5%)。MS/ESI: [M+H]⁺=222.1。



2-(7-(2-羟丙基)-4-甲基-7H-吡咯并[2,3-c]哒嗪-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚的制备参照实施例 1。MS/ESI: [M+H]⁺=222.1。

实施例 37~85、实施例 674~683 和实施例 690 的合成方法参照实施例 36, 得到目标化合物 **B2~B61**。

表 3 本发明化合物 **B2~B61**

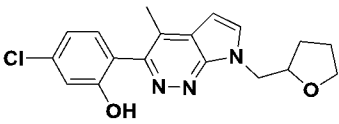
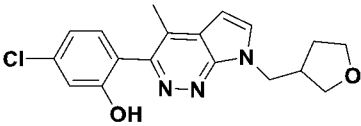
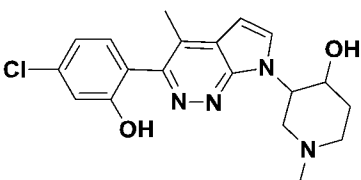
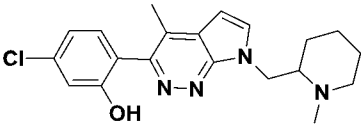
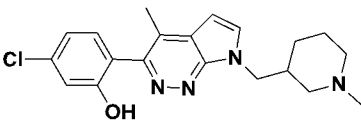
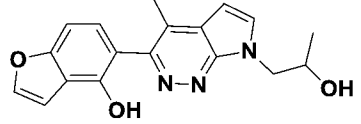
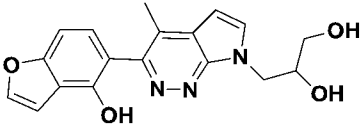
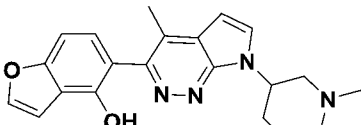
实施例	化合物	结构	名称	质谱
37	B2		3-(3-(2-羟基-4-(三氟甲基)苯基)-4-甲基-7H-吡咯并[2,3-c]哒嗪-7-基)丙烷-1,2-二醇	MS-ESI(m/z): 368.1[M+1] ⁺
38	B3		2-(7-((1-羟基环丙基)甲基)-4-甲基-7H-吡咯并[2,3-c]哒嗪-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(m/z): 364.1[M+1] ⁺

39	B4		2-(7-(2-羟基-2-甲基丙基)-4-甲基-7H-吡咯并[2,3-c]喹啶-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(m/z): 366.1[M+1] ⁺
40	B5		2-(7-(3-羟基环己基)-4-甲基-7H-吡咯并[2,3-c]喹啶-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(m/z): 392.2[M+1] ⁺
41	B6		2-(7-(3-氨基环己基)-4-甲基-7H-吡咯并[2,3-c]喹啶-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(m/z): 391.2[M+1] ⁺
42	B7		2-(4-甲基-7-(1-甲基哌啶-3-基)-7H-吡咯并[2,3-c]喹啶-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(m/z): 391.2[M+1] ⁺
43	B8		2-(4-甲基-7-(1-甲基吡咯烷-3-基)-7H-吡咯并[2,3-c]喹啶-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(m/z): 377.2[M+1] ⁺
44	B9		2-(4-甲基-7-((四氢呋喃-2-基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-c]喹啶-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(m/z): 378.1[M+1] ⁺
45	B10		2-(4-甲基-7-((四氢呋喃-3-基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-c]喹啶-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(m/z): 378.1[M+1] ⁺
46	B11		2-(4-甲基-7-((四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-c]喹啶-3-基)-5-	MS-ESI(m/z): 392.2[M+1] ⁺

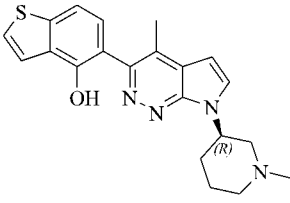
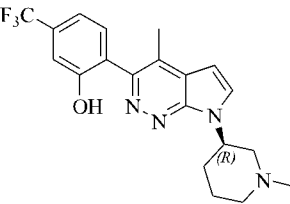
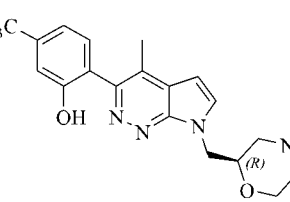
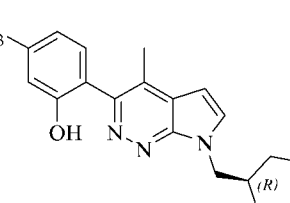
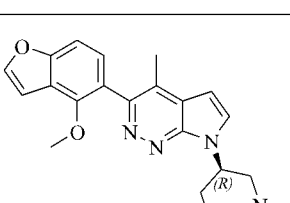
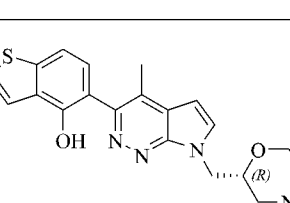
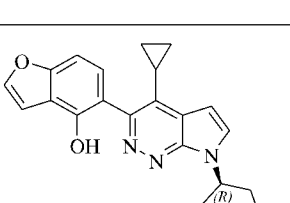
			(三氟甲基) 苯酚	
47	B12		2-(4-甲基-7-((1-甲基吡咯烷-3-基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-c]噻唑-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(m/z): 391.2[M+1] ⁺
48	B13		2-(4-甲基-7-((1-甲基吡咯烷-2-基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-c]噻唑-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(m/z): 391.2[M+1] ⁺
49	B14		2-(7-((2-羟基环戊基)甲基)-4-甲基-7H-吡咯并[2,3-c]噻唑-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(m/z): 392.2[M+1] ⁺
50	B15		2-(4-甲基-7-((1-甲基哌啶-3-基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-c]噻唑-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(m/z): 405.2[M+1] ⁺
51	B16		2-(4-甲基-7-((1-甲基哌啶-2-基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-c]噻唑-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(m/z): 405.2[M+1] ⁺
52	B17		2-(7-(3-羟基-3-甲基环丁基)-4-甲基-7H-吡咯并[2,3-c]噻唑-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(m/z): 378.1[M+1] ⁺
53	B18		5-(3-(2-羟基-4-(三氟甲基)苯基)-4-甲基-7H-吡咯并[2,3-c]噻唑-7-基)-1-甲基哌啶-3-醇	MS-ESI(m/z): 407.2[M+1] ⁺
54	B19		2-(7-((3-羟基-3-甲基环丁基)甲基)-4-甲基-7H-吡咯并[2,3-c]噻唑-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(m/z): 392.2[M+1] ⁺

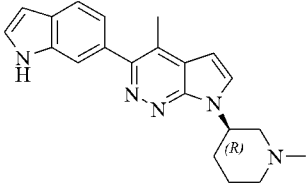
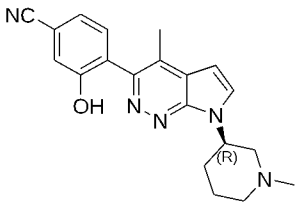
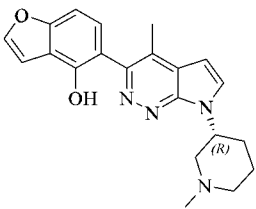
			吡咯并[2,3-c]哒嗪-3-基) -5-(三氟甲基)苯酚	
55	B20		2-(7-(2-甲氧基-2-甲基 丙基)-4-甲基-7H-吡咯并 [2,3-c]哒嗪-3-基)-5-(三 氟甲基)苯酚	MS-ESI(m/z): 380.2[M+1] ⁺
56	B21		2-(4-甲基-7-((1-甲基氮 杂环丁烷-3-基)甲基)- 7H-吡咯并[2,3-c]哒嗪-3- 基)-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(m/z): 377.2[M+1] ⁺
57	B22		5-((3-(2-羟基-4-(三氟 甲基)苯基)-4-甲基-7H- 吡咯并[2,3-c]哒嗪-7-基) 甲基)-1-甲基哌啶-3-醇	MS-ESI(m/z): 421.2[M+1] ⁺
58	B23		2-(4-甲基-7-((4-甲基吗 啉-2-基)甲基)-7H-吡咯 并[2,3-c]哒嗪-3-基)-5- (三氟甲基)苯酚	MS-ESI(m/z): 407.2[M+1] ⁺
59	B24		2-(7-((3-(羟甲基)氧 杂环丁烷-3-基)甲基)-4- 甲基-7H-吡咯并[2,3-c]哒 嗪-3-基)-5-(三氟甲基) 苯酚	MS-ESI(m/z): 394.1[M+1] ⁺
60	B25		2-(7-((1-(羟甲基)环 丙基)甲基)-4-甲基-7H- 吡咯并[2,3-c]哒嗪-3-基) -5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(m/z): 378.1[M+1] ⁺
61	B26		2-(7-(2-羟丙基)-4-甲 基-7H-吡咯并[2,3-c]哒嗪 -3-基)-5-甲基苯酚	MS-ESI(m/z): 298.2[M+1] ⁺

62	B27		3-(3-(2-羟基-4-甲基苯基)-4-甲基-7H-吡咯并[2,3-c]哒嗪-7-基)丙烷-1,2-二醇	MS-ESI(m/z): 314.2[M+1] ⁺
63	B28		5-甲基-2-(4-甲基-7-(1-甲基哌啶-3-基)-7H-吡咯并[2,3-c]哒嗪-3-基)苯酚	MS-ESI(m/z): 337.2[M+1] ⁺
64	B29		5-甲基-2-(4-甲基-7-(四氢呋喃-3-基)-7H-吡咯并[2,3-c]哒嗪-3-基)苯酚	MS-ESI(m/z): 310.2[M+1] ⁺
65	B30		5-甲基-2-(4-甲基-7-((四氢呋喃-2-基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-c]哒嗪-3-基)苯酚	MS-ESI(m/z): 324.2[M+1] ⁺
66	B31		5-甲基-2-(4-甲基-7-((1-甲基哌啶-2-基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-c]哒嗪-3-基)苯酚	MS-ESI(m/z): 351.2[M+1] ⁺
67	B32		5-甲基-2-(4-甲基-7-((1-甲基哌啶-3-基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-c]哒嗪-3-基)苯酚	MS-ESI(m/z): 351.2[M+1] ⁺
68	B33		5-氯-2-(7-(2-羟丙基)-4-甲基-7H-吡咯并[2,3-c]哒嗪-3-基)苯酚	MS-ESI(m/z): 318.1[M+1] ⁺
69	B34		3-(3-(4-氯-2-羟基苯基)-4-甲基-7H-吡咯并[2,3-c]哒嗪-7-基)丙烷-1,2-二醇	MS-ESI(m/z): 334.1[M+1] ⁺
70	B35		5-氯-2-(4-甲基-7-(四氢呋喃-3-基)-7H-吡咯并[2,3-c]哒嗪-3-基)苯酚	MS-ESI(m/z): 330.1[M+1] ⁺

71	B36		5-氯-2-(4-甲基-7-(四氢呋喃-2-基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-c]哒嗪-3-基)苯酚	MS-ESI(m/z): 344.1[M+1] ⁺
72	B37		5-氯-2-(4-甲基-7-(四氢呋喃-3-基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-c]哒嗪-3-基)苯酚	MS-ESI(m/z): 344.1[M+1] ⁺
73	B38		3-(3-(4-氯-2-羟基苯基)-4-甲基-7H-吡咯并[2,3-c]哒嗪-7-基)-1-甲基哌啶-4-醇	MS-ESI(m/z): 373.1[M+1] ⁺
74	B39		5-氯-2-(4-甲基-7-((1-甲基哌啶-2-基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-c]哒嗪-3-基)苯酚	MS-ESI(m/z): 371.2[M+1] ⁺
75	B40		5-氯-2-(4-甲基-7-((1-甲基哌啶-3-基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-c]哒嗪-3-基)苯酚	MS-ESI(m/z): 371.2[M+1] ⁺
76	B41		5-(7-(2-羟丙基)-4-甲基-7H-吡咯并[2,3-c]哒嗪-3-基)苯并呋喃-4-醇	MS-ESI(m/z): 324.1[M+1] ⁺
77	B42		3-(3-(4-羟基苯并呋喃-5-基)-4-甲基-7H-吡咯并[2,3-c]哒嗪-7-基)丙烷-1,2-二醇	MS-ESI(m/z): 340.1[M+1] ⁺
78	B43		5-(4-甲基-7-(1-甲基哌啶-3-基)-7H-吡咯并[2,3-c]哒嗪-3-基)苯并呋喃-4-醇	MS-ESI(m/z): 363.2[M+1] ⁺

79	B44		5-(7-(3-羟基环己基)-4-甲基-7H-吡咯并[2,3-c]喹啶-3-基)苯并呋喃-4-醇	MS-ESI(m/z): 364.4[M+1] ⁺
80	B45		5-(4-甲基-7-((四氢呋喃-2-基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-c]喹啶-3-基)苯并呋喃-4-醇	MS-ESI(m/z): 350.2[M+1] ⁺
81	B46		5-(4-甲基-7-((四氢呋喃-3-基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-c]喹啶-3-基)苯并呋喃-4-醇	MS-ESI(m/z): 350.2[M+1] ⁺
82	B47		5-(4-甲基-7-((1-甲基吡咯烷-2-基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-c]喹啶-3-基)苯并呋喃-4-醇	MS-ESI(m/z): 363.2[M+1] ⁺
83	B48		5-(4-甲基-7-((1-甲基吡咯烷-3-基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-c]喹啶-3-基)苯并呋喃-4-醇	MS-ESI(m/z): 363.2[M+1] ⁺
84	B49		1-(二氟亚甲基)-5-(7-(2-羟丙基)-4-甲基-7H-吡咯并[2,3-c]喹啶-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-4-醇	MS-ESI(m/z): 372.2[M+1] ⁺
85	B50		5-(7-(2-羟丙基)-4-甲基-7H-吡咯并[2,3-c]喹啶-3-基)苯并[b]噻吩-4-醇	MS-ESI(m/z): 340.1[M+1] ⁺
674	B51		1-(3-(2-羟基-6-甲基-4-(三氟甲基)苯基)-4-甲基-7H-吡咯并[2,3-c]喹啶-7-基)丙-2-酮	MS-ESI(m/z): 364.1[M+1] ⁺

675	B52		(R)-5-(4-甲基-7-(1-甲基哌啶-3-基)-7H-吡咯并[2,3-c]噻嗪-3-基)苯并[b]噻吩-4-醇	MS-ESI(m/z): 379.2 [M+1] ⁺
676	B53		(R)-2-(4-甲基-7-(1-甲基哌啶-3-基)-7H-吡咯并[2,3-c]噻嗪-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(m/z): 391.2 [M+1] ⁺
677	B54		(R)-2-(4-甲基-7-(吗啉-2-基甲基)-7H-吡咯并[2,3-c]噻嗪-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(m/z): 393.1 [M+1] ⁺
678	B55		(R)-2-(4-甲基-7-((4-甲基吗啉-2-基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-c]噻嗪-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(m/z): 407.2 [M+1] ⁺
679	B56		(R)-3-(4-甲氧基苯并呋喃-5-基)-4-甲基-7-(1-甲基哌啶-3-基)-7H-吡咯并[2,3-c]噻嗪	MS-ESI(m/z): 377.2 [M+1] ⁺
680	B57		(R)-5-(4-甲基-7-((4-甲基吗啉-2-基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-c]噻嗪-3-基)苯并[b]噻吩-4-醇	MS-ESI(m/z): 395.1 [M+1] ⁺
681	B58		(R)-5-(4-环丙基-7-(1-甲基哌啶-3-基)-7H-吡咯并[2,3-c]噻嗪-3-基)苯并呋喃-4-醇	MS-ESI(m/z): 389.2 [M+1] ⁺

682	B59		(R)-3-(1H-吲哚-6-基)-4-甲基-7-(1-甲基哌啶-3-基)-7H-吡咯并[2,3-c]噻嗪	MS-ESI(m/z): 346.2[M+1] ⁺
683	B60		(R)-3-羟基-4-(4-甲基-7-(1-甲基哌啶-3-基)-7H-吡咯并[2,3-c]噻嗪-3-基)苄腈	MS-ESI(m/z): 348.2[M+1] ⁺
690	B61		(R)-5-(4-甲基-7-(1-甲基哌啶-3-基)-7H-吡咯并[2,3-c]噻嗪-3-基)苯并呋喃-4-醇	MS-ESI(m/z): 363.2[M+1] ⁺

实施例 39 化合物 B4: ¹H NMR (DMSO-*d*6): δ 10.42 (s, 1H), 7.85 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.26-7.30 (m, 2H), 6.68 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 4.90 (s, 1H), 4.39 (s, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.12 (s, 6H)。

实施例 42 化合物 B7: ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.88 (s, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.21 (dd, *J* = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 6.62 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 5.26 – 5.16 (m, 1H), 3.18 – 3.09 (m, 1H), 2.78 (t, *J* = 10.0 Hz, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.43 – 2.35 (m, 4H), 2.18 – 2.08 (m, 2H), 1.91 – 1.82 (m, 2H)。

实施例 674 化合物 B51: ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.39 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.57 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 5.20 – 4.96 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.94 (s, 3H)。

实施例 675 化合物 B52: ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.86 (s, 1H), 7.70 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.47 (s, 2H), 7.36 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 6.58 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 5.22 – 5.13 (m, 1H), 3.11 – 3.03 (m, 1H), 2.74 (s, 3H), 2.65 (t, *J* = 9.8 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.34 – 2.28 (m, 1H), 2.17 – 2.09 (m, 1H), 2.08 – 1.93 (m, 2H), 1.89 – 1.78 (m, 2H)。

实施例 676 化合物 B53: ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.88 (s, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.21 (dd, *J* = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 6.62 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 5.26 – 5.16 (m, 1H), 3.18 – 3.09 (m, 1H), 2.78 (t, *J* = 10.0 Hz, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.43 – 2.35 (m, 4H), 2.18 – 2.08 (m, 2H), 1.91 – 1.82 (m, 2H)。

实施例 677 化合物 B54: ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.63 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H),

7.55 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.40 – 7.36 (m, 1H), 7.20 (dt, $J = 8.1, 1.2$ Hz, 1H), 6.61 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 4.60 (dd, $J = 14.5, 3.4$ Hz, 1H), 4.38 (dd, $J = 14.5, 7.3$ Hz, 1H), 3.96 – 3.84 (m, 2H), 3.55 (td, $J = 10.9, 3.6$ Hz, 1H), 3.07 – 3.00 (m, 1H), 2.88 – 2.75 (m, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.56 (dd, $J = 12.1, 10.3$ Hz, 1H)。

5 **实施例 678** 化合物 **B55**: ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.64 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.59 – 7.54 (m, 1H), 7.38 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.23 – 7.18 (m, 1H), 6.62 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 4.60 (dd, $J = 14.5, 3.6$ Hz, 1H), 4.46 (dd, $J = 14.5, 6.9$ Hz, 1H), 4.02 – 3.92 (m, 1H), 3.92 – 3.85 (m, 1H), 3.62 (td, $J = 11.4, 2.5$ Hz, 1H), 2.82 (dt, $J = 11.1, 1.9$ Hz, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.62 (dq, $J = 11.5, 1.9$ Hz, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.08 (td, $J = 11.5, 3.3$ Hz, 1H), 1.85 – 1.74 (m, 1H)。

10 **实施例 679** 化合物 **B56**: ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.73 (s, 1H), 7.63 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.36 – 7.27 (m, 2H), 6.98 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.53 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 5.33 – 5.20 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.24 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 2.92 – 2.83 (m, 2H), 2.46 – 2.40 (m, 1H), 2.38 (d, $J = 6.5$ Hz, 6H), 2.21 – 2.13 (m, 2H), 1.93 – 1.86 (m, 2H)。

15 **实施例 680** 化合物 **B57**: ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.69 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 7.46 (s, 2H), 7.35 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 6.59 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 4.61 (dd, $J = 14.5, 3.6$ Hz, 1H), 4.47 (dd, $J = 14.5, 6.8$ Hz, 1H), 4.04 – 3.96 (m, 1H), 3.90 (ddd, $J = 11.5, 3.4, 1.6$ Hz, 1H), 3.65 (td, $J = 11.4, 2.4$ Hz, 1H), 2.84 (dt, $J = 11.2, 1.9$ Hz, 1H), 2.74 (s, 3H), 2.66 – 2.59 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.10 (td, $J = 11.4, 3.3$ Hz, 1H), 1.81 (t, $J = 10.7$ Hz, 20 1H)。

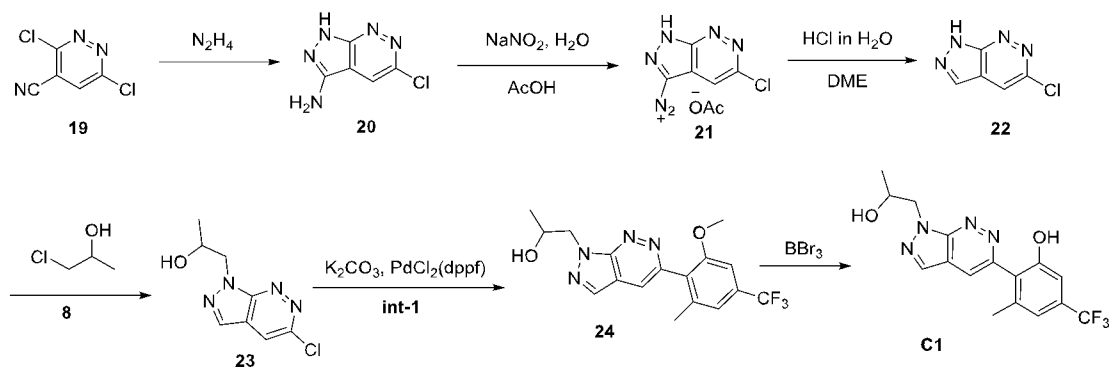
实施例 681 化合物 **B58**: ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.80 (s, 1H), 7.71 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.11 (dd, $J = 8.7, 0.9$ Hz, 1H), 7.05 (dd, $J = 2.2, 0.9$ Hz, 1H), 6.60 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 5.15 (tt, $J = 8.7, 4.1$ Hz, 1H), 3.13 – 3.03 (m, 1H), 2.70 (dt, $J = 19.8, 10.3$ Hz, 2H), 2.41 (ddd, $J = 8.6, 5.5, 3.1$ Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.36 – 2.26 (m, 1H), 25 2.15 – 1.95 (m, 2H), 1.83 (dq, $J = 11.1, 4.7$ Hz, 2H), 1.13 – 1.03 (m, 2H), 0.87 – 0.79 (m, 2H)。

实施例 682 化合物 **B59**: ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 9.81 (s, 1H), 7.76 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.24 (t, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.18 (dd, $J = 8.1, 1.5$ Hz, 1H), 6.54 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 6.49 (t, $J = 2.6$ Hz, 1H), 5.50 – 5.36 (m, 1H), 3.32 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 2.93 – 2.84 (m, 1H), 2.78 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.45 – 2.37 (m, 30 1H), 2.22 (s, 3H), 2.17 – 2.07 (m, 2H), 1.95 – 1.80 (m, 2H)。

实施例 683 化合物 B60: ^1H NMR (400 MHz, Methanol- d_4) δ 8.53 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.40 – 5.29 (m, 1H), 3.96 – 3.81 (m, 1H), 3.69 – 3.54 (m, 2H), 3.20 – 3.07 (m, 1H), 2.98 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.43 – 2.32 (m, 2H), 2.30 – 2.21 (m, 1H), 2.17 – 2.04 (m, 1H)。

实施例 690 化合物 B61: ^1H NMR (400 MHz, Methanol- d_4) δ 7.94 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.23 – 7.13 (m, 2H), 7.03 (dd, J = 2.4, 0.9 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 5.20 – 5.10 (m, 1H), 3.23 (dd, J = 10.9, 3.9 Hz, 1H), 2.92 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 2.63 (t, J = 10.7 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.31 – 2.22 (m, 1H), 2.21 – 2.13 (m, 1H), 2.13 – 2.02 (m, 1H), 1.99 – 1.80 (m, 2H)。

实施例 86: 2- (1- (2-羟丙基) -1H-吡唑并[3,4-c]哒嗪-5-基) -3-甲基-5- (三氟甲基) 苯酚



第一步: 将化合物 **19** (2 g, 1 eq.), 水合肼 (4 eq.) 和甲醇加入反应瓶中, 升温至 60°C 反应 2h。待反应完成后, 降温至室温, 过滤。将滤饼干燥即得化合物 **20** (1.6g, 收率 82.1%)。MS/ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+=170.1$ 。

第二步: 在 0°C 下, 将亚硝酸钠 (814 mg, 2 eq.) 的 5ml 水溶液逐滴加入到化合物 **20** (1.6 g) 的 10 mL 乙酸溶液中, 升温至室温并反应过夜。反应完全后, 降温至 0°C, 过滤, 滤饼用冷水洗涤即得化合物 **21** (1 g, 收率 44.2%, 黄色固体)。MS/ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+=241.1$ 。

第三步: 将化合物 **21** (1 g, 1.0 eq.), 0.1M 盐酸水溶液 (60ml) 和 DME (10ml) 加入到反应瓶中, 升温至 80°C 反应 2h。反应完全后降至室温。加入乙酸乙酯萃取三次, 有机相合并后饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。粗产物柱层析 (PE:EA=5:1) 纯化即得化合物 **22** (260 mg, 黄色固体)。MS/ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+=155.1$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 14.70 (s, 1H), 8.53-8.29 (m, 2H)。

第四步: 将化合物 **22** (200mg, 1 eq.), 化合物 **8** (1.5 eq.), 碳酸钾 (3 eq.) 和乙

腈 (8 mL) 加入反应瓶中, 室温反应过夜。反应完全后过滤, 所得滤液减压浓缩, 残留物柱层析纯化即得化合物 **23** (210mg, 白色固体)。MS/ESI: $[M+H]^+=213.1$ 。

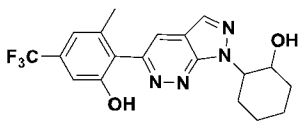
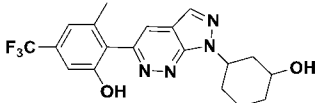
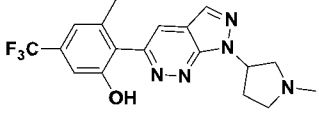
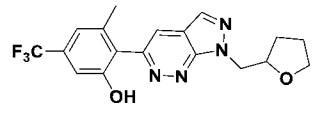
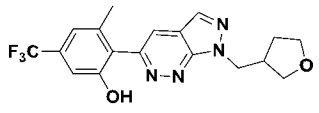
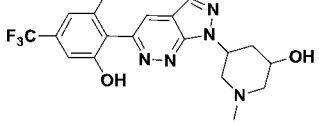
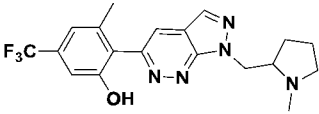
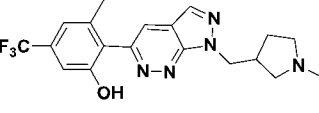
第五步: 将化合物 **23** (200 mg, 1eq.), 中间体 int-1 (2eq.), Pd (dppf) Cl_2 (0.1eq.), 碳酸铯 (3eq.), 二氧六环和水加入反应瓶中, 氮气保护下 100℃ 反应过夜。反应完全后
5 垫硅藻土过滤, 滤液减压浓缩, 残留物柱层析即得化合物 **24** (90 mg, 白色固体)。MS/ESI: $[M+H]^+=367.1$ 。

第六步: 将化合物 **24** (50 mg, 1eq.) 加入反应管中, 置换氮气, 加入无水 DCM, 降温至 -30℃, 滴加 1M 三溴化硼 DCM 溶液 0.4 mL, -30℃ 反应 3h。加甲醇淬灭反应, 减压浓缩, 残留物柱层析即得化合物 **C1** (30mg)。MS/ESI: $[M+H]^+=353.1$ 。 ^1H NMR (400
10 MHz, CD_3OD) δ 8.84 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 4.76 – 4.73 (m, 1H), 4.50 – 4.43 (m, 1H), 3.66 (s, 2H), 2.24 (s, 3 H), 1.35 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H)。

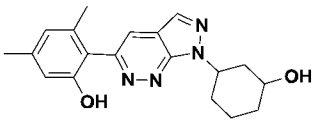
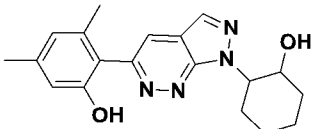
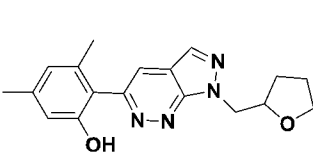
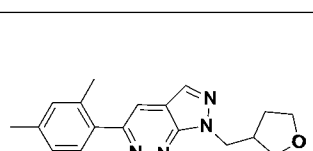
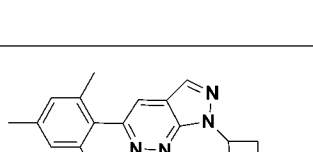
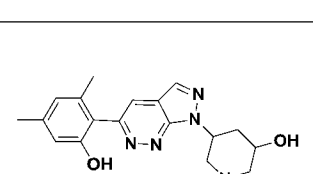
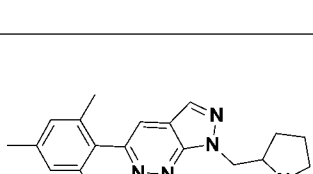
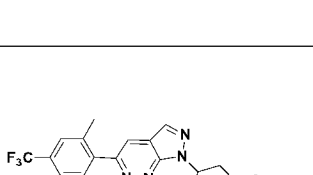
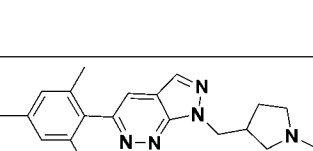
实施例 87~135 和实施例 684 的合成方法参照实施例 86, 得到目标化合物 **C2~C51**。

表 4 本发明化合物 **C2~C51**

实施 例	化合 物	结构	名称	质谱
87	C2		3- (5- (2-羟基-6-甲基-4- (三氟甲基) 苯基) -1H-吡唑并[3,4-c]哒嗪-1-基) 丙烷-1,2-二醇	MS-ESI(m/z): 369.1 $[M+1]^+$
88	C3		2- (1- ((1-羟基环丙基) 甲基) -1H-吡唑并[3,4-c] 哒嗪-5-基) -3-甲基-5- (三氟甲基) 苯酚	MS-ESI(m/z): 365.1 $[M+1]^+$
89	C4		2-(1-(2-羟基-2-甲基丙基) -1H-吡唑[3,4-c]哒嗪-5-基)-3-甲基-5-(三氟甲基) 苯酚	MS-ESI(m/z): 367.1 $[M+1]^+$
90	C5		3-甲基-2- (1- (1-甲基哌啶 -3-基) -1H-吡唑并[3,4-c] 哒嗪-5-基) -5- (三氟甲基) 苯酚	MS-ESI(m/z): 392.2 $[M+1]^+$

91	C6		2-(1-(2-羟基环己基)-1H-吡唑并[3,4-c]哒嗪-5-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(m/z): 393.2[M+1] ⁺
92	C7		2-(1-(3-羟基环己基)-1H-吡唑并[3,4-c]哒嗪-5-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(m/z): 393.2[M+1] ⁺
93	C8		3-甲基-2-(1-(1-甲基吡咯烷-3-基)-1H-吡唑并[3,4-c]哒嗪-5-基)-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(m/z): 378.2[M+1] ⁺
94	C9		3-甲基-2-(1-(4,5-二氢呋喃-2-基)-1H-吡唑并[3,4-c]哒嗪-5-基)-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(m/z): 379.2[M+1] ⁺
95	C10		3-甲基-2-(1-(4,5-二氢呋喃-3-基)-1H-吡唑并[3,4-c]哒嗪-5-基)-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(m/z): 379.2[M+1] ⁺
96	C11		5-(5-(2-羟基-6-甲基-4-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]哒嗪-1-基)-1-甲基哌啶-3-醇	MS-ESI(m/z): 408.2[M+1] ⁺
97	C12		3-甲基-2-(1-(1-甲基吡咯烷-2-基)-1H-吡唑并[3,4-c]哒嗪-5-基)-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(m/z): 392.2[M+1] ⁺
98	C13		3-甲基-2-(1-(1-甲基吡咯烷-3-基)-1H-吡唑并[3,4-c]哒嗪-5-基)-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(m/z): 392.2[M+1] ⁺

			(三氟甲基) 苯酚	
99	C14		3-甲基-2- (1- ((1-甲基哌啶-2-基) 甲基) -1H-吡唑并[3,4-c]哒嗪-5-基) -5-(三氟甲基) 苯酚	MS-ESI(m/z): 406.2 [M+1] ⁺
100	C15		2- (1- ((3-羟基-3-甲基环丁基) 甲基) -1H-吡唑并[3,4-c]哒嗪-5-基) -3-甲基-5-(三氟甲基) 苯酚	MS-ESI(m/z): 393.2[M+1] ⁺
101	C16		2- (1- (2-甲氧基-2-甲基丙基) -1H-吡唑[3,4-c]哒嗪-5-基) -3-甲基-5-(三氟甲基) 苯酚	MS-ESI(m/z): 381.2[M+1] ⁺
102	C17		2- (1- ((1- (羟甲基) 环丙基) 甲基) -1H-吡唑并[3,4-c]哒嗪-5-基) -3-甲基-5-(三氟甲基) 苯酚	MS-ESI(m/z): 379.1[M+1] ⁺
103	C18		3-甲基-2- (1- (1-甲基氮杂环丁烷-3-基) 甲基) -1H-吡唑并[3,4-c]哒嗪-5-基) -5-(三氟甲基) 苯酚	MS-ESI(m/z): 378.2[M+1] ⁺
104	C19		2- (1- (2-羟丙基) -1H-吡唑并[3,4-c]哒嗪-5-基) -3,5-二甲基苯酚	MS-ESI(m/z): 299.2[M+1] ⁺
105	C20		3- (5- (2-羟基-4,6-二甲基苯基) -1H-吡唑并[3,4-c]哒嗪-1-基) 丙烷-1,2-二醇	MS-ESI(m/z): 315.1[M+1] ⁺
106	C21		3,5-二甲基-2- (1- (1-甲基哌啶-3-基) -1H-吡唑并[3,4-c]哒嗪-5-基) 苯酚	MS-ESI(m/z): 338.2[M+1] ⁺

107	C22		2-(1-(3-羟基环己基)-1H-吡唑并[3,4-c]噻唑-5-基)-3,5-二甲基苯酚	MS-ESI(m/z): 339.2[M+1] ⁺
108	C23		2-(1-(2-羟基环己基)-1H-吡唑并[3,4-c]噻唑-5-基)-3,5-二甲基苯酚	MS-ESI(m/z): 339.2[M+1] ⁺
109	C24		3,5-二甲基-2-(1-((四氢呋喃-2-基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-c]噻唑-5-基)苯酚	MS-ESI(m/z): 325.2[M+1] ⁺
110	C25		3,5-二甲基-2-(1-((四氢呋喃-3-基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-c]噻唑-5-基)苯酚	MS-ESI(m/z): 325.2[M+1] ⁺
111	C26		2-(1-(3-羟基-3-甲基环丁基)-1H-吡唑并[3,4-c]噻唑-5-基)-3,5-二甲基苯酚	MS-ESI(m/z): 325.2[M+1] ⁺
112	C27		5-(5-(2-羟基-4,6-二甲基苯基)-1H-吡唑并[3,4-c]噻唑-1-基)-1-甲基哌啶-3-醇	MS-ESI(m/z): 354.2 [M+1] ⁺
113	C28		3,5-二甲基-2-(1-(1-甲基吡咯烷-2-基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-c]噻唑-5-基)苯酚	MS-ESI(m/z): 338.2 [M+1] ⁺
114	C29		2-(1-(1-(2-羟乙基)哌啶-3-基)-1H-吡唑并[3,4-c]噻唑-5-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(m/z): 422.2 [M+1] ⁺
115	C30		3,5-二甲基-2-(1-(1-甲基吡咯烷-3-基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-c]噻唑-5-基)苯酚	MS-ESI(m/z): 338.2 [M+1] ⁺

			吡唑并[3,4-c]哒嗪-5-基) 苯酚	
116	C31		2-(1-((3-羟基-3-甲基环 丁基)甲基)-1H-吡唑并 [3,4-c]哒嗪-5-基)-3,5-二 甲基苯酚	MS-ESI(m/z): 339.2 [M+1] ⁺
117	C32		2-(1-(2-甲氧基-2-甲基丙 基)-1H-吡唑并[3,4-c]哒嗪 -5-基)-3,5-二甲基苯酚	MS-ESI(m/z): 327.2[M+1] ⁺
118	C33		2-(1-((1-羟基甲基)环 丙基)甲基)-1H-吡唑并 [3,4-c]哒嗪-5-基)-3,5-二 甲基苯酚	MS-ESI(m/z): 325.2[M+1] ⁺
119	C34		5-氯-2-(1-(2-羟基丙基)-1H- 吡唑并[3,4-c]哒嗪-5-基) -3-甲基苯酚	MS-ESI(m/z): 319.1[M+1] ⁺
120	C35		3-(5-(4-氯-2-羟基-6-甲 基苯基)-1H-吡唑并[3,4-c] 哒嗪-1-基)丙烷-1,2-二醇	MS-ESI(m/z): 335.1[M+1] ⁺
121	C36		5-氯-2-(1-((1-羟基环丙 基)甲基)-1H-吡唑并 [3,4-c]哒嗪-5-基)-3-甲基 苯酚	MS-ESI(m/z): 331.1[M+1] ⁺
122	C37		5-氯-3-甲基-2-(1-(1-甲 基哌啶-3-基)-1H-吡唑并 [3,4-c]哒嗪-5-基)苯酚	MS-ESI(m/z): 358.1[M+1] ⁺
123	C38		5-氯-2-(1-(2-羟基-2-甲 基丙基)-1H-吡唑并[3,4-c] 哒嗪-5-基)-3-甲基苯酚	MS-ESI(m/z): 333.1[M+1] ⁺
124	C39		5-氯-2-(1-(3-羟基环己基) -1H-吡唑并[3,4-c]哒嗪-5- 基)苯酚	MS-ESI(m/z): 359.1[M+1] ⁺

			基)-3-甲基苯酚	
125	C40		5-氯-2-(1-(2-羟基环己基)-1H-吡唑并[3,4-c]噻唑-5-基)-3-甲基苯酚	MS-ESI(m/z): 359.1[M+1] ⁺
126	C41		5-氯-2-(1-(3-羟基-3-甲基环丁基)-1H-吡唑并[3,4-c]噻唑-5-基)-3-甲基苯酚	MS-ESI(m/z): 345.1[M+1] ⁺
127	C42		5-氯-3-甲基-2-(1-((四氢呋喃-2-基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-c]噻唑-5-基)苯酚	MS-ESI(m/z): 345.1[M+1] ⁺
128	C43		5-氯-3-甲基-2-(1-((四氢呋喃-3-基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-c]噻唑-5-基)苯酚	MS-ESI(m/z): 345.1[M+1] ⁺
129	C44		5-氯-3-甲基-2-(1-((1-甲基吡咯烷-2-基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-c]噻唑-5-基)苯酚	MS-ESI(m/z): 359.1[M+1] ⁺
130	C45		5-氯-3-甲基-2-(1-((1-甲基吡咯烷-3-基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-c]噻唑-5-基)苯酚	MS-ESI(m/z): 358.1[M+1] ⁺
131	C46		5-氯-3-甲基-2-(1-((1-甲基哌啶-2-基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-c]噻唑-5-基)苯酚	MS-ESI(m/z): 372.2[M+1] ⁺
132	C47		5-氯-2-(1-(2-甲氧基-2-甲基丙基)-1H-吡唑并[3,4-c]噻唑-5-基)-3-甲基	MS-ESI(m/z): 347.1[M+1] ⁺

			苯酚	
133	C48		5-氯-2-(1-(((羟甲基)环丙基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-c]哒嗪-5-基)-3-甲基苯酚	MS-ESI(m/z): 345.1[M+1] ⁺
134	C49		5-氯-3-甲基-2-(1-(1-甲基氮杂环丁烷-3-基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-c]哒嗪-5-基)苯酚	MS-ESI(m/z): 344.1[M+1] ⁺
135	C50		5-氯-3-甲基-2-(1-((1-甲基哌啶-3-基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-c]哒嗪-5-基)苯酚	MS-ESI(m/z): 372.2[M+1] ⁺
684	C51		2-(1-(2-(二甲基氨基)乙基)-1H-吡唑并[3,4-c]哒嗪-5-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(m/z): 366.0[M+1] ⁺

实施例 90 化合物 C5: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.18 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 5.28-5.15 (m, 1H), 3.17-3.08 (m, 1H), 2.91-2.81 (m, 1H), 2.50-2.45 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.20-1.96 (m, 5H), 1.93-1.85 (m, 1H), 1.85-1.72 (m, 1H)。

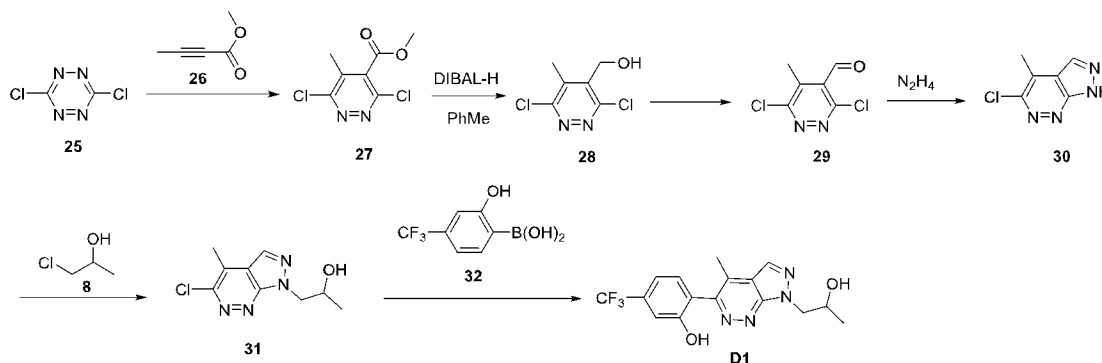
实施例 99 化合物 C14: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.47 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.22 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 4.79-4.56 (m, 2H), 2.70-2.59 (m, 2H), 2.47-2.35 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.08-1.91 (m, 2H), 1.78-1.61 (m, 2H), 1.58-1.46 (m, 1H), 1.18-1.06 (m, 1H)。

实施例 103 化合物 C18: ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.22 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 4.85 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.46 - 3.40 (m, 2H), 3.22 - 3.19 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.12 (s, 1H), 2.02 (s, 3H)。

实施例 104 化合物 C19: ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 9.79 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.85 (dd, *J* = 14.2, 3.0 Hz, 1H), 4.69 (dd, *J* = 14.2, 7.8 Hz, 1H), 4.53 - 4.41 (m, 1H), 3.15 (s, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.37 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H)。

实施例 684 化合物 **C51**: ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.20 (br s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.17 (dd, $J = 22.8, 1.6$ Hz, 2H), 4.81 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.89 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.21 (s, 6H), 2.08 (s, 3H)。

实施例 136: 2- (1- (2-羟丙基) -4-甲基-1H-吡唑并[3,4-c]哒嗪-5-基) -5- (三氟甲基) 苯酚



第一步: 将化合物 **25** (5 g, 1 eq.), 2-丁炔酸甲酯 (1.1 eq.) 和二甲苯加入封管中, 160°C 反应过夜。减压浓缩除去二甲苯, 残留物柱层析纯化即得化合物 **27** (2g,)。MS/ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+=211.0$ 。

第二步: 将化合物 **27** (2g) 溶于无水甲苯中, 降温至 0°C, 滴加 DIBAL-H 甲苯溶液 (1.5M, 18 mL), 0°C 反应 1h。加饱和氯化铵溶液淬灭反应乙酸乙酯萃取三次, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 残留物柱层析纯化得化合物 **28** (610 mg)。MS/ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+=193.0$ 。

第三步: 在氮气氛围下, 向 100 mL 圆底烧瓶中加入无水二氯甲烷 (20 mL) 和草酰氯 (1.0 mL, 11.25 mmol)。将混合物冷却至 -78°C。缓慢加入无水 DMSO (1.1 mL, 15 mmol)。将反应物搅拌 30 分钟。缓慢加入化合物 **28** (1.2 g, 7.5 mmol) 的二氯甲烷溶液 (5 mL)。将反应搅拌约 3 小时, 直到 TLC (1:1 乙酸乙酯/正己烷) 监测反应完全。加入三乙胺 (4.3 mL, 30 mmol) 猝灭反应并搅拌 10 分钟, 然后升温至室温。在反应也中加入水 (50 mL), 然后用二氯甲烷 (2×25 mL) 萃取。有机相用饱和 NaHCO_3 溶液 (25 mL) 和盐水 (25 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩。粗产物柱层析纯化得化合物 **29** (0.8 g)。MS/ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+=191.1$ 。

第四步: 将化合物 **29** (1.9 g, 10 mmol) 和一水合肼 (60%水溶液, 10 mL) 加入 140 mL 水中, 反应升温至 100°C 搅拌 72 小时。将反应混合物冷却至室温, 并用 20 mL 乙酸乙酯萃取。将水层分离并用乙酸乙酯 (3×20 mL) 萃取。有机相合并后无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩。柱层析纯化得化合物 **30** (1.2 g, 收率 71%) MS/ESI: $[\text{M}+\text{H}]^+=169.1$ 。

第五步: 将化合物 **30** (169 mg, 1 eq.), 化合物 **8** (1.5 eq.), 碳酸钾 (3 eq.) 和乙

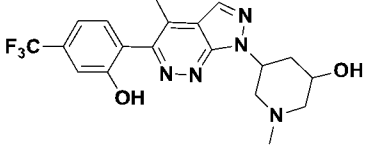
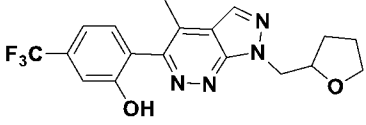
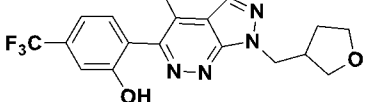
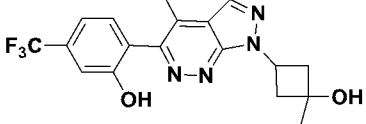
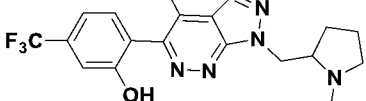
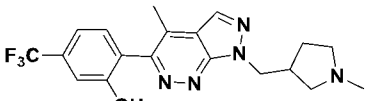
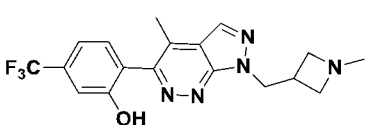
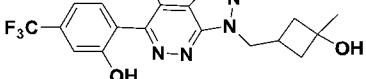
腈（8 mL）加入反应瓶中，室温反应过夜。反应完全后过滤，所得滤液减压浓缩，残留物柱层析纯化即得化合物 **31**（158 mg）。MS/ESI: $[M+H]^+=227.1$ 。

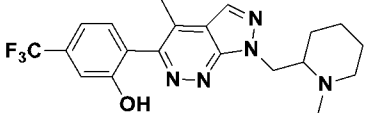
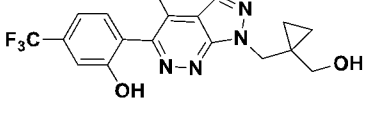
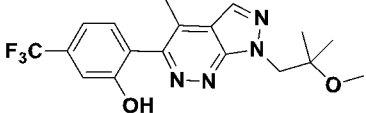
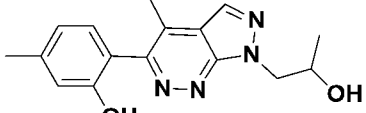
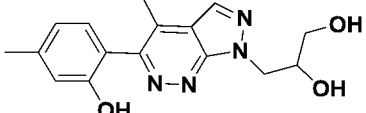
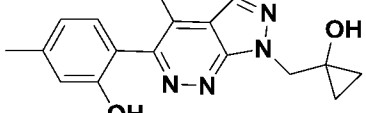
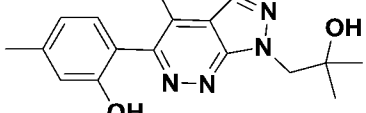
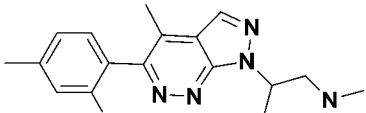
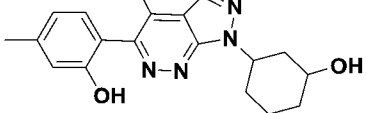
第六步：将化合物 **31**（114 mg，1eq.），化合物 **32**（2eq.），Pd（dppf）Cl₂（0.1eq.），碳酸铯（3eq.），二氧六环和水加入反应瓶中，氮气保护下 100℃反应过夜。反应完全后
5 垫硅藻土过滤，滤液减压浓缩，残留物柱层析即得化合物 **D1**（52 mg，白色固体）。MS/ESI: $[M+H]^+=353.1$ 。

实施例 137~200 的合成方法参照实施例 136，得到目标化合物 **D2~D65**。

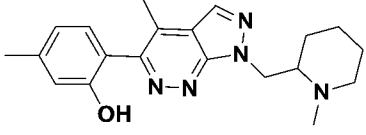
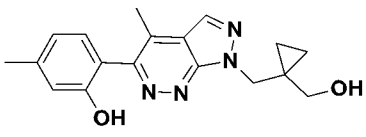
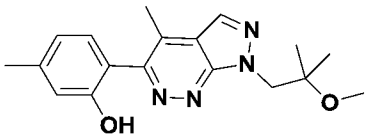
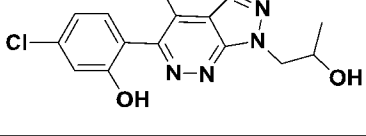
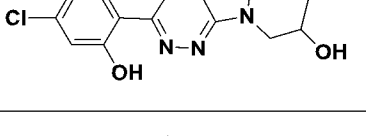
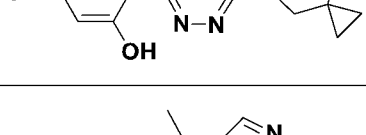
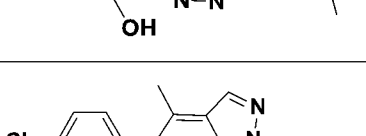
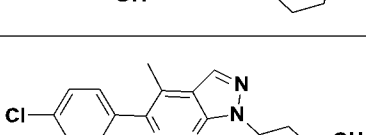
表 5 本发明化合物 **D2~D65**

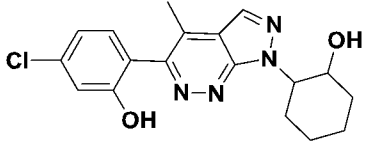
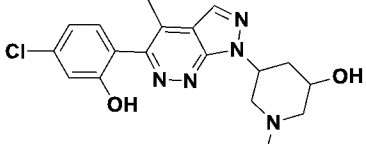
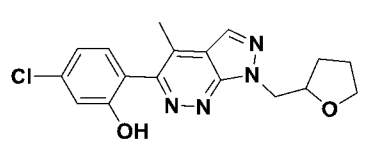
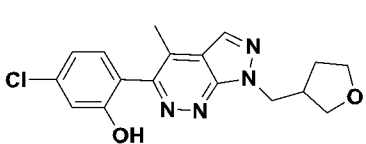
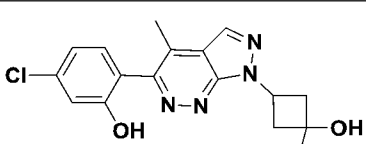
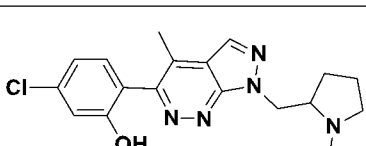
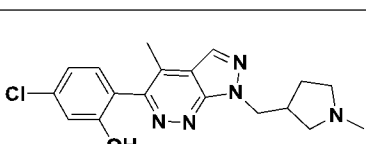
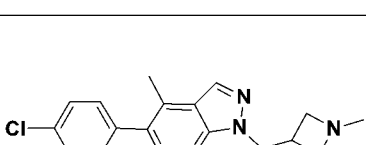
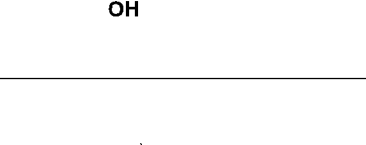
实施 例	化合 物	结构	名称	质谱
137	D2		3-(5-(2-羟基-4-(三氟甲基)苯基)-4-甲基-1H-吡唑并[3,4-c]噻唑-1-基)丙烷-1,2-二醇	MS-ESI(m/z):369.1[M+1] ⁺
138	D3		2-(1-((1-羟基环丙基)甲基)-4-甲基-1H-吡唑并[3,4-c]噻唑-5-基)-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(m/z):365.1[M+1] ⁺
139	D4		2-(1-(2-羟基-2-甲基丙基)-4-甲基-1H-吡唑并[3,4-c]噻唑-5-基)-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(m/z):367.1[M+1] ⁺
140	D5		2-(4-甲基-1-(1-甲基哌啶-3-基)-1H-吡唑并[3,4-c]噻唑-5-基)-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(m/z):392.2[M+1] ⁺
141	D6		2-(1-(3-羟基环己基)-4-甲基-1H-吡唑并[3,4-c]噻唑-5-基)-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(m/z):353.2[M+1] ⁺
142	D7		2-(1-(2-羟基环己基)-4-甲基-1H-吡唑并[3,4-c]噻唑-5-基)-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(m/z):353.2[M+1] ⁺

143	D8		5-(5-(2-羟基-4-(三氟甲基)苯基)-4-甲基-1H-吡唑并[3,4-c]哒嗪-1-基)-1-甲基哌啶-3-醇	MS-ESI(m/z) :408.2[M+1] ⁺
144	D9		2-(4-甲基-1-((四氢呋喃-2-基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-c]哒嗪-5-基)-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(m/z) :379.2[M+1] ⁺
145	D10		2-(4-甲基-1-((四氢呋喃-3-基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-c]哒嗪-5-基)-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(m/z) :379.1[M+1] ⁺
146	D11		2-(1-(3-羟基-3-甲基环丁基)-4-甲基-1H-吡唑并[3,4-c]哒嗪-5-基)-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(m/z) :379.1[M+1] ⁺
147	D12		2-(4-甲基-1-((1-甲基吡咯烷-2-基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-c]哒嗪-5-基)-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(m/z) :392.2[M+1] ⁺
148	D13		2-(4-甲基-1-((1-甲基吡咯烷-3-基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-c]哒嗪-5-基)-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(m/z) :392.2[M+1] ⁺
149	D14		2-(4-甲基-1-((1-甲基氮杂环丁烷-3-基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-c]哒嗪-5-基)-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(m/z) :378.2[M+1] ⁺
150	D15		2-(1-((3-羟基-3-甲基环丁基)甲基)-4-甲基-1H-吡唑并[3,4-c]哒嗪-5-基)-5-(三	MS-ESI(m/z) :393.2[M+1] ⁺

			氟甲基) 苯酚	
151	D16		2-(4-甲基-1-((1-甲基哌啶-2-基) 甲基)-1H-吡唑并[3,4-c]噻唑-5-基)-5-(三氟甲基) 苯酚	MS-ESI(m/z):406.2[M+1] ⁺
152	D17		2-(1-((1-(羟甲基) 环丙基) 甲基)-4-甲基-1H-吡唑并[3,4-c]噻唑-5-基)-5-(三氟甲基) 苯酚	MS-ESI(m/z):379.1[M+1] ⁺
153	D18		2-(1-(2-甲氧基-2-甲基丙基)-4-甲基-1H-吡唑并[3,4-c]噻唑-5-基)-5-(三氟甲基) 苯酚	MS-ESI(m/z):381.2[M+1] ⁺
154	D19		2-(1-(2-羟丙基)-4-甲基-1H-吡唑并[3,4-c]噻唑-5-基)-5-甲基苯酚	MS-ESI(m/z):299.1[M+1] ⁺
155	D20		3-(5-(2-羟基-4-甲基苯基)-4-甲基-1H-吡唑并[3,4-c]噻唑-1-基) 丙烷-1,2-二醇	MS-ESI(m/z):315.1[M+1] ⁺
156	D21		2-(1-((1-羟基环丙基) 甲基)-4-甲基-1H-吡唑并[3,4-c]噻唑-5-基)-5-甲基苯酚	MS-ESI(m/z):311.1[M+1] ⁺
157	D22		2-(1-(2-羟基-2-甲基丙基)-4-甲基-1H-吡唑并[3,4-c]噻唑-5-基)-5-甲基苯酚	MS-ESI(m/z):313.2[M+1] ⁺
158	D23		5-甲基-2-(4-甲基-1-(1-甲基哌啶-3-基)-1H-吡唑并[3,4-c]噻唑-5-基) 苯酚	MS-ESI(m/z):339.2[M+1] ⁺
159	D24		2-(1-(3-羟基环己基)-4-甲基-1H-吡唑并[3,4-c]噻唑-5-基)-5-甲基苯酚	MS-ESI(m/z):339.2[M+1] ⁺

160	D25		2-(1-(2-羟基环己基)-4-甲基-1H-吡唑并[3,4-c]哒嗪-5-基)-5-甲基苯酚	MS-ESI(m/z):339.2[M+1] ⁺
161	D26		5-(5-(2-羟基-4-甲基苯基)-4-甲基-1H-吡唑并[3,4-c]哒嗪-1-基)-1-甲基哌啶-3-醇	MS-ESI(m/z):354.2[M+1] ⁺
162	D27		5-甲基-2-(4-甲基-1-((四氢呋喃-2-基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-c]哒嗪-5-基)苯酚	MS-ESI(m/z):325.2[M+1] ⁺
163	D28		5-甲基-2-(4-甲基-1-((四氢呋喃-3-基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-c]哒嗪-5-基)苯酚	MS-ESI(m/z):325.2[M+1] ⁺
164	D29		2-(1-(3-羟基-3-甲基环丁基)-4-甲基-1H-吡唑并[3,4-c]哒嗪-5-基)-5-甲基苯酚	MS-ESI(m/z):325.2[M+1] ⁺
165	D30		5-甲基-2-(4-甲基-1-((1-甲基吡咯烷-2-基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-c]哒嗪-5-基)苯酚	MS-ESI(m/z):338.2[M+1] ⁺
166	D31		5-甲基-2-(4-甲基-1-((1-甲基吡咯烷-3-基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-c]哒嗪-5-基)苯酚	MS-ESI(m/z):338.2[M+1] ⁺
167	D32		5-甲基-2-(4-甲基-1-((1-甲基氮杂环丁烷-3-基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-c]哒嗪-5-基)苯酚	MS-ESI(m/z):324.2[M+1] ⁺
168	D33		2-(1-((3-羟基-3-甲基环丁基)甲基)-4-甲基-1H-吡唑并[3,4-c]哒嗪-5-基)-5-甲基	MS-ESI(m/z):339.2[M+1] ⁺

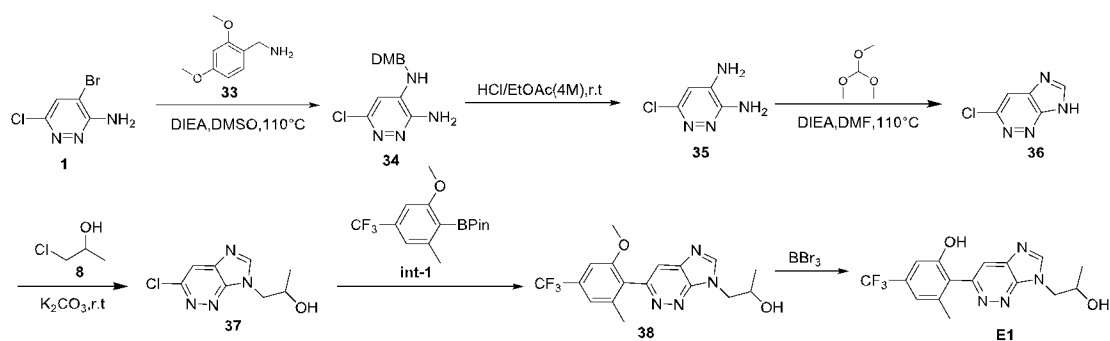
			苯酚	
169	D34		5-甲基-2-(4-甲基-1-((1-甲基哌啶-2-基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-c]哒嗪-5-基)苯酚	MS-ESI(m/z) :352.2[M+1] ⁺
170	D35		2-(1-((1-(羟甲基)环丙基)甲基)-4-甲基-1H-吡唑并[3,4-c]哒嗪-5-基)-5-甲基苯酚	MS-ESI(m/z) :325.2[M+1] ⁺
171	D36		2-(1-(2-甲氧基-2-甲基丙基)-4-甲基-1H-吡唑并[3,4-c]哒嗪-5-基)-5-甲基苯酚	MS-ESI(m/z) :327.2[M+1] ⁺
172	D37		5-氯-2-(1-(2-羟丙基)-4-甲基-1H-吡唑并[3,4-c]哒嗪-5-基)苯酚	MS-ESI(m/z) :319.1[M+1] ⁺
173	D38		3-(5-(4-氯-2-羟基苯基)-4-甲基-1H-吡唑并[3,4-c]哒嗪-1-基)丙烷-1,2-二醇	MS-ESI(m/z) :335.1[M+1] ⁺
174	D39		5-氯-2-(1-((1-羟基环丙基)甲基)-4-甲基-1H-吡唑并[3,4-c]哒嗪-5-基)苯酚	MS-ESI(m/z) :331.1[M+1] ⁺
175	D40		5-氯-2-(1-(2-羟基-2-甲基丙基)-4-甲基-1H-吡唑并[3,4-c]哒嗪-5-基)苯酚	MS-ESI(m/z) :333.1[M+1] ⁺
176	D41		5-氯-2-(4-甲基-1-(1-甲基哌啶-3-基)-1H-吡唑并[3,4-c]哒嗪-5-基)苯酚	MS-ESI(m/z) :358.1[M+1] ⁺
177	D42		5-氯-2-(1-(3-羟基环己基)-4-甲基-1H-吡唑并[3,4-c]哒嗪-5-基)苯酚	MS-ESI(m/z) :359.1[M+1] ⁺

178	D43		5-氯-2-(1-(2-羟基环己基)-4-甲基-1H-吡唑并[3,4-c]哒嗪-5-基)苯酚	MS-ESI(m/z) :359.1[M+1] ⁺
179	D44		5-(5-(4-氯-2-羟基苯基)-4-甲基-1H-吡唑并[3,4-c]哒嗪-1-基)-1-甲基哌啶-3-醇	MS-ESI(m/z) :374.1[M+1] ⁺
180	D45		5-氯-2-(4-甲基-1-(四氢呋喃-2-基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-c]哒嗪-5-基)苯酚	MS-ESI(m/z) :379.1[M+1] ⁺
181	D46		5-氯-2-(4-甲基-1-(四氢呋喃-3-基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-c]哒嗪-5-基)苯酚	MS-ESI(m/z) :379.1[M+1] ⁺
182	D47		5-氯-2-(1-(3-羟基-3-甲基环丁基)-4-甲基-1H-吡唑并[3,4-c]哒嗪-5-基)苯酚	MS-ESI(m/z) :345.1[M+1] ⁺
183	D48		5-氯-2-(4-甲基-1-((1-甲基吡咯烷-2-基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-c]哒嗪-5-基)苯酚	MS-ESI(m/z) :358.1[M+1] ⁺
184	D49		5-氯-2-(4-甲基-1-((1-甲基吡咯烷-3-基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-c]哒嗪-5-基)苯酚	MS-ESI(m/z) :358.1[M+1] ⁺
185	D50		5-氯-2-(4-甲基-1-((1-甲基氮杂环丁烷-3-基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-c]哒嗪-5-基)苯酚	MS-ESI(m/z) :344.1[M+1] ⁺
186	D51		5-氯-2-(1-((3-羟基-3-甲基环丁基)甲基)-4-甲基-1H-吡唑并[3,4-c]哒嗪-5-基)苯酚	MS-ESI(m/z) :359.1[M+1] ⁺

187	D52		5-氯-2-(4-甲基-1-((1-甲基哌啶-2-基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-c]哒嗪-5-基)苯酚	MS-ESI(m/z):372.2[M+1] ⁺
188	D53		5-氯-2-(1-((1-(羟甲基)环丙基)甲基)-4-甲基-1H-吡唑并[3,4-c]哒嗪-5-基)苯酚	MS-ESI(m/z):345.1[M+1] ⁺
189	D54		5-氯-2-(1-(2-甲氧基-2-甲基丙基)-4-甲基-1H-吡唑并[3,4-c]哒嗪-5-基)苯酚	MS-ESI(m/z):347.1[M+1] ⁺
190	D55		5-(1-(2-羟丙基)-4-甲基-1H-吡唑并[3,4-c]哒嗪-5-基)苯并呋喃-4-醇	MS-ESI(m/z):325.1[M+1] ⁺
191	D56		5-(4-甲基-1-((1-甲基哌啶-3-基)-1H-吡唑并[3,4-c]哒嗪-5-基)苯并呋喃-4-醇	MS-ESI(m/z):364.2[M+1] ⁺
192	D57		5-(1-(3-羟基环己基)-4-甲基-1H-吡唑并[3,4-c]哒嗪-5-基)苯并呋喃-4-醇	MS-ESI(m/z):365.2[M+1] ⁺
193	D58		5-(1-(2-羟基环己基)-4-甲基-1H-吡唑并[3,4-c]哒嗪-5-基)苯并呋喃-4-醇	MS-ESI(m/z):365.2[M+1] ⁺
194	D59		5-(4-甲基-1-((四氢呋喃-3-基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-c]哒嗪-5-基)苯并呋喃-4-醇	MS-ESI(m/z):351.1[M+1] ⁺
195	D60		5-(4-甲基-1-((四氢呋喃-2-基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-c]哒嗪-5-基)苯并呋喃-4-醇	MS-ESI(m/z):351.1[M+1] ⁺

196	D61		5-(4-甲基-1-((1-甲基吡咯烷-3-基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-c]噻嗪-5-基)苯并呋喃-4-醇	MS-ESI(m/z):364.2[M+1] ⁺
197	D62		5-(4-甲基-1-((1-甲基吡咯烷-2-基)甲基)-1H-吡唑并[3,4-c]噻嗪-5-基)苯并呋喃-4-醇	MS-ESI(m/z):364.2[M+1] ⁺
198	D63		5-(1-(2-羟丙基)-4-甲基-1H-吡唑[3,4-c]噻嗪-5-基)苯并噻吩-4-醇	MS-ESI(m/z):341.1[M+1] ⁺
199	D64		1-(二氟亚甲基)-5-(1-(2-羟丙基)-4-甲基-1H-吡唑[3,4-c]噻嗪-5-基)-2,3-二氢-1H-茛-4-醇	MS-ESI(m/z):373.1[M+1] ⁺
200	D65		3-(5-(4-羟基苯并呋喃-5-基)-4-甲基-1H-吡唑并[3,4-c]噻嗪-1-基)丙烷-1,2-二	MS-ESI(m/z):341.1[M+1] ⁺

实施例 201: 2-(7-(2-羟丙基)-7H-咪唑并[4,5-c]噻嗪-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚



第一步:称取化合物 **1** (5.0 g, 24.0 mmol), 化合物 **33** (4.41 g, 26.4 mmol)和 DIEA (6.20 g, 1.82 mmol)加入到烧瓶中, 然后加入 25mL 二甲亚砜, 加热至 110℃反应过夜。反应冷却至室温, 慢慢滴加到 125mL 水中, 有大量固体析出, 过滤, 滤饼用乙酸乙酯(15 mL)打浆 0.5 h 过滤, 滤饼干燥得到目标化合物 **34**(5.5 g, 18.7 mmol, 灰色固体, 产率 78%), ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.13(d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.56-6.50 (m,

1H), 6.26 (s, 1H), 6.14 (s, 2H), 4.20 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.75 (s, 3H); MS/ESI: $[M+H]^+=295.0$ 。

第二步：向化合物 **34** (500 mg, 1.70 mmol) 中加入 HCl/EtOAc (2.5 mL, 4.0 M), 室温搅拌反应 1 h。有大量固体生成, 过滤, 滤饼用 EtOAc 淋洗, 减压干燥得到目标化合物 **35** (440 mg, 2.43 mmol, 灰色固体)。

第三步：称取化合物 **35** (340 mg, 1.56 mmol), DIEA (972 mg, 7.52 mmol) 和原甲酸三甲酯 (998 mg, 9.40 mmol) 加入到 DMF (3 mL) 中, 加热至 110°C 下搅拌 3 h。反应完全后过滤, 收集滤液得到目标化合物 **36**, 直接用于下一步反应。

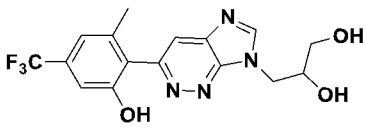
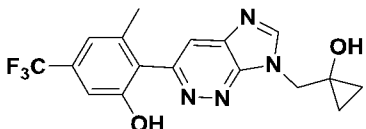
第四步：向化合物 **36** 的 DMF 溶液中加入 K_2CO_3 (672 mg, 4.86 mmol) 和溴丙酮 (400 mg, 2.92 mmol), 室温反应过夜。反应完全后, 将反应液倒入到水中 (15 mL), 用 DCM/MeOH (15 mL $\times$ 3, v:v = 5:1) 萃取, 收集有机相, 用无水 Na_2SO_4 干燥, 减压浓缩旋干, 用柱层析分离 (DCM: MeOH = 10: 1) 得到目标化合物 **37** (100 mg, 0.475 mmol, 淡黄色固体, 产率 20%), MS/ESI: $[M+H]^+=211.0$ 。

第五步：将化合物 **37** (200 mg, 1eq.), 中间体 int-1 (2eq.), Pd (dppf) Cl_2 (0.1eq.), 碳酸铯 (3eq.), 二氧六环和水加入反应瓶中, 氮气保护下 100°C 反应过夜。反应完全后垫硅藻土过滤, 滤液减压浓缩, 残留物柱层析即得化合物 **38** (85 mg, 白色固体)。MS/ESI: $[M+H]^+=367.1$ 。

第六步：将化合物 **38** (50 mg, 1eq.) 加入反应管中, 置换氮气, 加入无水 DCM, 降温至 -30°C, 滴加 1M 三溴化硼 DCM 溶液 0.4 mL, -30°C 反应 3h。加甲醇淬灭反应, 减压浓缩, 残留物柱层析即得化合物 **E1** (28 mg)。MS/ESI: $[M+H]^+=353.1$ 。

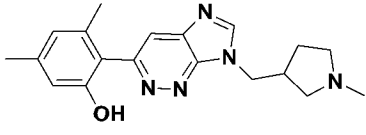
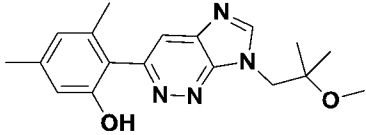
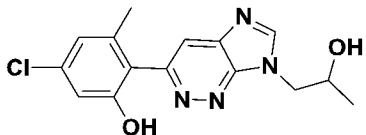
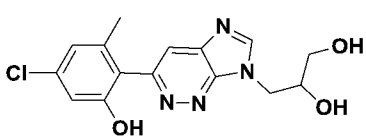
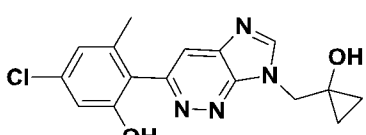
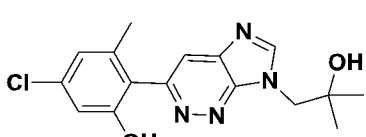
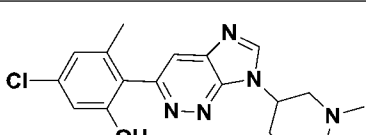
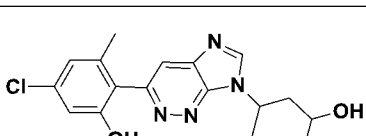
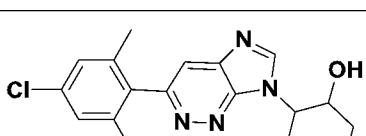
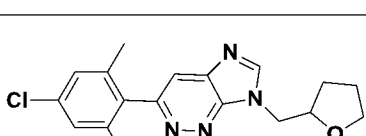
实施例 202~245 的合成方法参照实施例 201, 得到目标化合物 **E2~E45**。

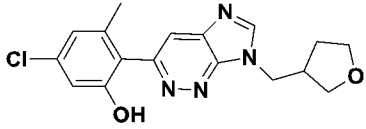
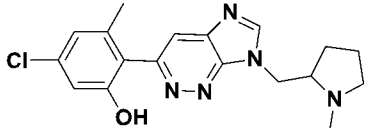
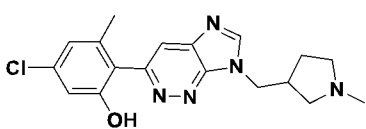
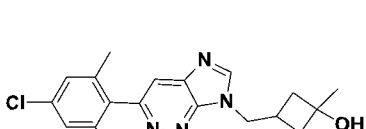
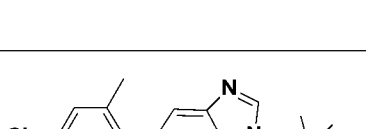
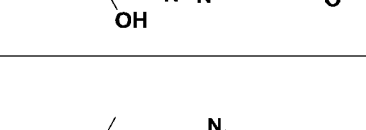
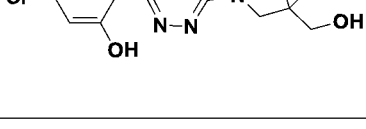
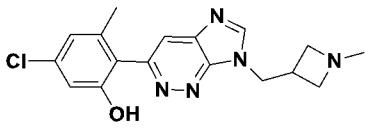
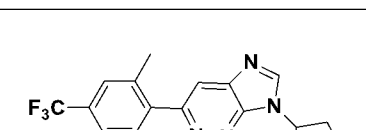
表 6 本发明化合物 **E2~E45**

实施例	化合物	结构	名称	质谱
202	E2		3-(3-(2-羟基-6-甲基-4-(三氟甲基)苯基)-7H-咪唑并[4,5-c]哒嗪-7-基)丙烷-1,2-二醇	MS-ESI(m/z): 369.1[M+1] ⁺
203	E3		3-(3-(2-羟基-6-甲基-4-(三氟甲基)苯基)-7H-咪唑并[4,5-c]哒嗪-7-基)丙烷-1,2-二醇	MS-ESI(m/z): 365.1[M+1] ⁺

			二醇	
204	E4		2-(7-(2-羟基-2-甲基丙基)-7H-咪唑并[4,5-c]哒嗪-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(m/z): 367.1[M+1] ⁺
205	E5		3-甲基-2-(7-(1-甲基哌啶-3-基)-7H-咪唑并[4,5-c]哒嗪-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(m/z): 392.2[M+1] ⁺
206	E6		2-(7-(3-羟基环己基)-7H-咪唑并[4,5-c]哒嗪-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(m/z): 393.2[M+1] ⁺
207	E7		2-(7-(2-羟基环己基)-7H-咪唑并[4,5-c]哒嗪-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(m/z): 393.2[M+1] ⁺
208	E8		3-甲基-2-(7-((四氢呋喃-2-基)甲基)-7H-咪唑并[4,5-c]哒嗪-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(m/z): 379.1[M+1] ⁺
209	E9		3-甲基-2-(7-((四氢呋喃-3-基)甲基)-7H-咪唑并[4,5-c]哒嗪-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(m/z): 379.1[M+1] ⁺
210	E10		3-甲基-2-(7-((1-甲基吡咯烷-2-基)甲基)-7H-咪唑并[4,5-c]哒嗪-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(m/z): 392.2[M+1] ⁺
211	E11		3-甲基-2-(7-((1-甲基吡咯烷-3-基)甲基)-7H-咪唑并[4,5-c]哒嗪-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(m/z): 392.2[M+1] ⁺

212	E12		2- (7- ((3-羟基-3-甲基环丁基) 甲基) -7H-咪唑并[4,5-c] 哒嗪-3-基) -3-甲基-5- (三氟甲基) 苯酚	MS-ESI(m/z): 393.2[M+1] ⁺
213	E13		2- (7- (2-甲氧基-2-甲基丙基) -7H-咪唑并[4,5-c] 哒嗪-3-基) -3-甲基-5- (三氟甲基) 苯酚	MS-ESI(m/z): 381.2[M+1] ⁺
214	E14		2- (7- ((1- (羟甲基) 环丙基) 甲基) -7H-咪唑并[4,5-c] 哒嗪-3-基) -3-甲基-5- (三氟甲基) 苯酚	MS-ESI(m/z): 379.1[M+1] ⁺
215	E15		3-甲基-2- (7- ((1-甲基氮杂环丁烷-3-基) 甲基) -7H-咪唑并[4,5-c] 哒嗪-3-基) -5- (三氟甲基) 苯酚	MS-ESI(m/z): 378.2[M+1] ⁺
216	E16		2- (7- (2-羟丙基) -7H-咪唑并[4,5-c] 哒嗪-3-基) -3,5-二甲基苯酚	MS-ESI(m/z): 299.1[M+1] ⁺
217	E17		2- (7- (2-羟基-2-甲基丙基) -7H-咪唑并[4,5-c] 哒嗪-3-基) -3,5-二甲基苯酚	MS-ESI(m/z): 313.2[M+1] ⁺
218	E18		3,5-二甲基-2- (7- (四氢呋喃-2-基) 甲基) -7H-咪唑并[4,5-c] 哒嗪-3-基) 苯酚	MS-ESI(m/z): 325.2[M+1] ⁺
219	E19		3,5-二甲基-2- (7- (四氢呋喃-3-基) 甲基) -7H-咪唑并[4,5-c] 哒嗪-3-基) 苯酚	MS-ESI(m/z): 325.2[M+1] ⁺
220	E20		3,5-二甲基-2- (7- ((1-甲基吡咯烷-2-基) 甲基) -7H-咪唑并[4,5-c] 哒嗪-3-基) 苯酚	MS-ESI(m/z): 338.2[M+1] ⁺

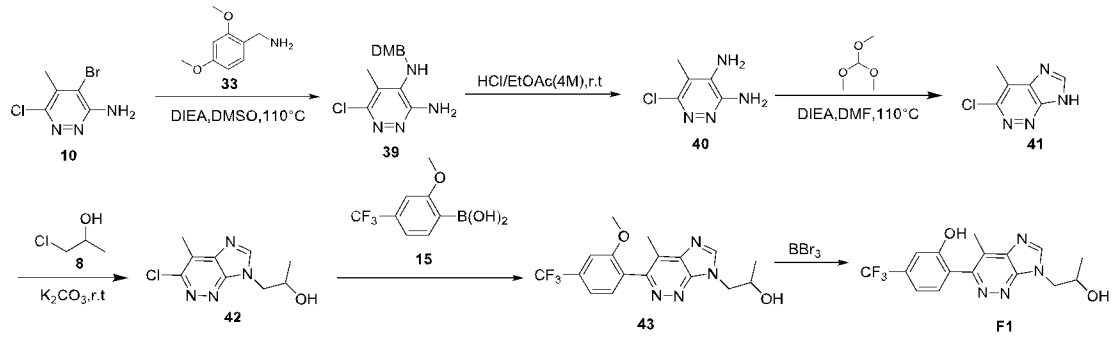
221	E21		3,5-二甲基-2-(7-((1-甲基咪唑并[4,5-c]噻嗪-3-基)甲基)-7H-咪唑并[4,5-c]噻嗪-3-基)苯酚	MS-ESI(m/z): 338.2[M+1] ⁺
222	E22		2-(7-(2-甲氧基-2-甲基丙基)-7H-咪唑并[4,5-c]噻嗪-3-基)-3,5-二甲基苯酚	MS-ESI(m/z): 327.2[M+1] ⁺
223	E23		5-氯-2-(7-(2-羟丙基)-7H-咪唑并[4,5-c]噻嗪-3-基)-3-甲基苯酚	MS-ESI(m/z): 319.1[M+1] ⁺
224	E24		3-(3-(4-氯-2-羟基-6-甲基苯基)-7H-咪唑并[4,5-c]噻嗪-7-基)丙烷-1,2-二醇	MS-ESI(m/z): 335.1[M+1] ⁺
225	E25		5-氯-2-(7-((1-羟基环丙基)甲基)-7H-咪唑并[4,5-c]噻嗪-3-基)-3-甲基苯酚	MS-ESI(m/z): 331.1[M+1] ⁺
226	E26		5-氯-2-(7-(2-羟基-2-甲基丙基)-7H-咪唑并[4,5-c]噻嗪-3-基)-3-甲基苯酚	MS-ESI(m/z): 333.1[M+1] ⁺
227	E27		5-氯-3-甲基-2-(7-(1-甲基哌啶-3-基)-7H-咪唑并[4,5-c]噻嗪-3-基)苯酚	MS-ESI(m/z): 358.1[M+1] ⁺
228	E28		5-氯-2-(7-(3-羟基环己基)-7H-咪唑并[4,5-c]噻嗪-3-基)-3-甲基苯酚	MS-ESI(m/z): 359.1[M+1] ⁺
229	E29		5-氯-2-(7-(2-羟基环己基)-7H-咪唑并[4,5-c]噻嗪-3-基)-3-甲基苯酚	MS-ESI(m/z): 359.1[M+1] ⁺
230	E30		5-氯-3-甲基-2-(7-((四氢呋喃-2-基)甲基)-7H-咪唑并[4,5-c]噻嗪-3-基)苯酚	MS-ESI(m/z): 345.1[M+1] ⁺

231	E31		5-氯-3-甲基-2-(7-((四氢呋喃-3-基)甲基)-7H-咪唑并[4,5-c]噻嗪-3-基)苯酚	MS-ESI(m/z): 345.1[M+1] ⁺
232	E32		5-氯-3-甲基-2-(7-((1-甲基吡咯烷-2-基)甲基)-7H-咪唑并[4,5-c]噻嗪-3-基)苯酚	MS-ESI(m/z): 358.1[M+1] ⁺
233	E33		5-氯-3-甲基-2-(7-((1-甲基吡咯烷-3-基)甲基)-7H-咪唑并[4,5-c]噻嗪-3-基)苯酚	MS-ESI(m/z): 358.1[M+1] ⁺
234	E34		5-氯-2-(7-((3-羟基-3-甲基环丁基)甲基)-7H-咪唑并[4,5-c]噻嗪-3-基)-3-甲基苯酚	MS-ESI(m/z): 359.1[M+1] ⁺
235	E35		5-氯-2-(7-(2-甲氧基-2-甲基丙基)-7H-咪唑并[4,5-c]噻嗪-3-基)-3-甲基苯酚	MS-ESI(m/z): 347.1[M+1] ⁺
236	E36		5-氯-2-(7-((1-(羟甲基)环丙基)甲基)-7H-咪唑并[4,5-c]噻嗪-3-基)-3-甲基苯酚	MS-ESI(m/z): 345.1[M+1] ⁺
237	E37		5-氯-3-甲基-2-(7-((1-甲基氮杂环丁烷-3-基)甲基)-7H-咪唑并[4,5-c]噻嗪-3-基)苯酚	MS-ESI(m/z): 344.1[M+1] ⁺
238	E38		3-甲基-2-(7-(1-甲基吡咯烷-3-基)-7H-咪唑并[4,5-c]噻嗪-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(m/z): 378.2[M+1] ⁺
239	E39		2-(7-(1-(2-羟乙基)吡咯烷-3-基)-7H-咪唑并[4,5-c]噻嗪-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲	MS-ESI(m/z): 422.2[M+1] ⁺

			基) 苯酚	
240	E40		2-(7-(3-羟基-3-甲基环戊基)-7H-咪唑并[4,5-c]哒嗪-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(m/z): 393.2[M+1] ⁺
241	E41		2-(7-(3-羟基-3-甲基环丁基)-7H-咪唑并[4,5-c]哒嗪-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(m/z): 379.1[M+1] ⁺
242	E42		2-(7-((3-(羟基甲基)氧杂环丁烷-3-基)甲基)-7H-咪唑并[4,5-c]哒嗪-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(m/z): 395.1[M+1] ⁺
243	E43		5-(3-(2-羟基-6-甲基-4-(三氟甲基)苯基)-7H-咪唑并[4,5-c]哒嗪-7-基)-1-甲基哌啶-3-醇	MS-ESI(m/z): 408.2[M+1] ⁺
244	E44		3-甲基-2-(7-(四氢呋喃-3-基)-7H-咪唑并[4,5-c]哒嗪-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(m/z): 365.1[M+1] ⁺
245	E45		3-甲基-2-(7-((4-甲基吗啉-2-基)甲基)-7H-咪唑并[4,5-c]哒嗪-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(m/z): 408.2[M+1] ⁺

实施例 205 化合物 E5: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.65 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 5.78 – 5.62 (m, 1H), 3.09 (dd, *J* = 10.8, 3.2 Hz, 1H), 2.84 – 2.72 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.21 (dd, *J* = 11.0, 6.0 Hz, 2H), 2.09 – 1.94 (m, 2H), 1.93 – 1.78 (m, 2H)。

5 实施例 246: 2-(7-(2-羟丙基)-4-甲基-7H-咪唑并[4,5-c]哒嗪-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚



2- (7- (2-羟丙基) -4-甲基-7H-咪唑并[4,5-c]哒嗪-3-基) -5- (三氟甲基) 苯酚的制备参照实施例 201。MS/ESI: [M+H]⁺=353.2。

实施例 247~295 的合成方法参照实施例 246，得到目标化合物 F2~F50。

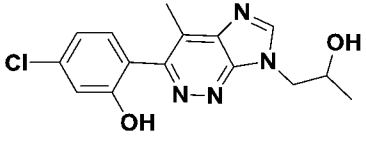
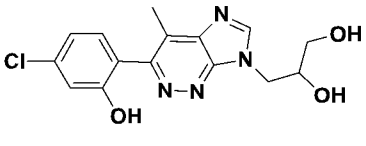
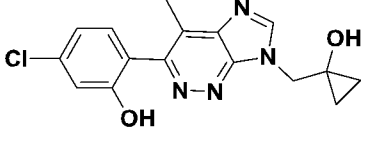
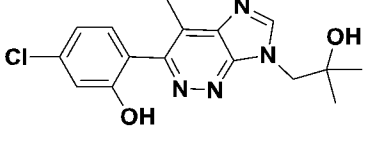
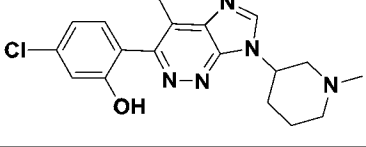
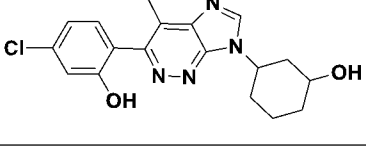
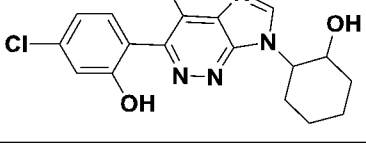
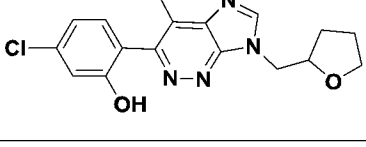
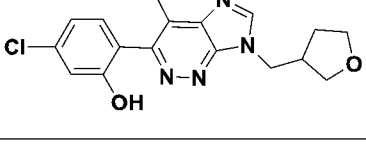
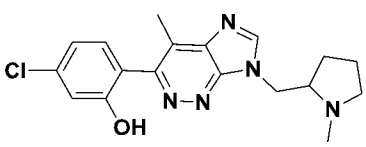
5

表 7 本发明化合物 F2~F50

实施例	化合物	结构	名称	质谱
247	F2		3- (3- (2-羟基-4- (三氟甲基) 苯基) -4-甲基-7H-咪唑并[4,5-c]哒嗪-7-基) 丙烷-1,2-二醇	MS-ESI(m/z): 369.1[M+1] ⁺
248	F3		2- (7- ((1-羟基环丙基) 甲基) -4-甲基-7H-咪唑并[4,5-c]哒嗪-3-基) -5- (三氟甲基) 苯酚	MS-ESI(m/z): 365.1[M+1] ⁺
249	F4		2- (7- (2-羟基-2-甲基丙基) -4-甲基-7H-咪唑并[4,5-c]哒嗪-3-基) -5- (三氟甲基) 苯酚	MS-ESI(m/z): 367.1[M+1] ⁺
250	F5		2- (4-甲基-7- (1-甲基哌啶-3-基) -7H-咪唑并[4,5-c]哒嗪-3-基) -5- (三氟甲基) 苯酚	MS-ESI(m/z): 392.2[M+1] ⁺
251	F6		2- (7- (3-羟基环己基) -4-甲基-7H-咪唑并[4,5-c]哒嗪-3-基) -5- (三氟甲基) 苯酚	MS-ESI(m/z): 393.2[M+1] ⁺

			酚	
252	F7		2-(7-(2-羟基环己基)-4-甲基-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(m/z): 393.2[M+1] ⁺
253	F8		2-(4-甲基-7-((四氢呋喃-2-基)甲基)-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(m/z): 379.1[M+1] ⁺
254	F9		2-(4-甲基-7-((四氢呋喃-3-基)甲基)-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(m/z): 379.1[M+1] ⁺
255	F10		2-(4-甲基-7-((1-甲基吡咯烷-2-基)甲基)-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(m/z): 392.2[M+1] ⁺
256	F11		2-(4-甲基-7-((1-甲基吡咯烷-3-基)甲基)-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(m/z): 392.2[M+1] ⁺
257	F12		2-(7-((3-羟基-3-甲基环丁基)甲基)-4-甲基-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(m/z): 393.2[M+1] ⁺
258	F13		2-(7-(2-甲氧基-2-甲基丙基)-4-甲基-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(m/z): 381.2[M+1] ⁺
259	F14		2-(7-((1-(羟甲基)环丙基)甲基)-4-甲基-7H-咪唑	MS-ESI(m/z): 379.1[M+1] ⁺

			并[4,5-c]哒嗪-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚	
260	F15		2-(4-甲基-7-((1-甲基氮杂环丁烷-3-基)甲基)-7H-咪唑并[4,5-c]哒嗪-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(m/z): 378.2[M+1] ⁺
261	F16		2-(7-(2-羟丙基)-4-甲基-7H-咪唑并[4,5-c]哒嗪-3-基)-5-甲基苯酚	MS-ESI(m/z): 299.1[M+1] ⁺
262	F17		2-(7-(2-羟基-2-甲基丙基)-4-甲基-7H-咪唑并[4,5-c]哒嗪-3-基)-5-甲基苯酚	MS-ESI(m/z): 313.2[M+1] ⁺
263	F18		5-甲基-2-(4-甲基-7-(四氢呋喃-2-基)甲基)-7H-咪唑并[4,5-c]哒嗪-3-基)苯酚	MS-ESI(m/z): 325.2[M+1] ⁺
264	F19		5-甲基-2-(4-甲基-7-(四氢呋喃-3-基)甲基)-7H-咪唑并[4,5-c]哒嗪-3-基)苯酚	MS-ESI(m/z): 325.2[M+1] ⁺
265	F20		5-甲基-2-(4-甲基-7-((1-甲基吡咯烷-2-基)甲基)-7H-咪唑并[4,5-c]哒嗪-3-基)苯酚	MS-ESI(m/z): 338.2[M+1] ⁺
266	F21		5-甲基-2-(4-甲基-7-((1-甲基吡咯烷-3-基)甲基)-7H-咪唑并[4,5-c]哒嗪-3-基)苯酚	MS-ESI(m/z): 338.2[M+1] ⁺
267	F22		2-(7-(2-甲氧基-2-甲基丙基)-4-甲基-7H-咪唑并[4,5-c]哒嗪-3-基)-5-甲基苯酚	MS-ESI(m/z): 327.2[M+1] ⁺

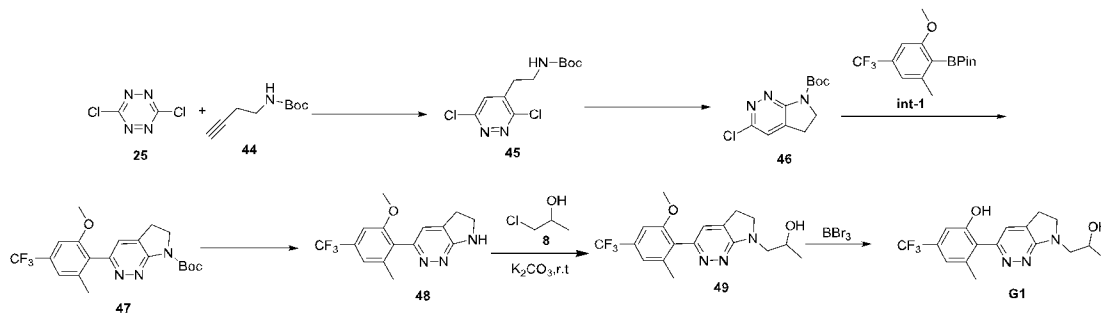
268	F23		5-氯-2-(7-(2-羟丙基)-4-甲基-7H-咪唑并[4,5-c]哒嗪-3-基)苯酚	MS-ESI(m/z): 319.1[M+1] ⁺
269	F24		3-(3-(4-氯-2-羟基苯基)-4-甲基-7H-咪唑并[4,5-c]哒嗪-7-基)丙烷-1,2-二醇	MS-ESI(m/z): 335.1[M+1] ⁺
270	F25		5-氯-2-(7-((1-羟基环丙基)甲基)-4-甲基-7H-咪唑并[4,5-c]哒嗪-3-基)苯酚	MS-ESI(m/z): 331.1[M+1] ⁺
271	F26		5-氯-2-(7-(2-羟基-2-甲基丙基)-4-甲基-7H-咪唑并[4,5-c]哒嗪-3-基)苯酚	MS-ESI(m/z): 333.1[M+1] ⁺
272	F27		5-氯-2-(4-甲基-7-(1-甲基哌啶-3-基)-7H-咪唑并[4,5-c]哒嗪-3-基)苯酚	MS-ESI(m/z): 358.1[M+1] ⁺
273	F28		5-氯-2-(7-(3-羟基环己基)-4-甲基-7H-咪唑并[4,5-c]哒嗪-3-基)苯酚	MS-ESI(m/z): 359.1[M+1] ⁺
274	F29		5-氯-2-(7-(2-羟基环己基)-4-甲基-7H-咪唑并[4,5-c]哒嗪-3-基)苯酚	MS-ESI(m/z): 359.1[M+1] ⁺
275	F30		5-氯-2-(4-甲基-7-(四氢呋喃-2-基)甲基)-7H-咪唑并[4,5-c]哒嗪-3-基)苯酚	MS-ESI(m/z): 345.1[M+1] ⁺
276	F31		5-氯-2-(4-甲基-7-(四氢呋喃-3-基)甲基)-7H-咪唑并[4,5-c]哒嗪-3-基)苯酚	MS-ESI(m/z): 345.1[M+1] ⁺
277	F32		5-氯-2-(4-甲基-7-((1-甲基吡咯烷-2-基)甲基)-7H-咪唑并[4,5-c]哒嗪-3-基)苯酚	MS-ESI(m/z): 358.1[M+1] ⁺

278	F33		5-氯-2-(4-甲基-7-((1-甲基吡咯烷-3-基)甲基)-7H-咪唑并[4,5-c]噻嗪-3-基)苯酚	MS-ESI(m/z): 358.1[M+1]+
279	F34		5-氯-2-(7-((3-羟基-3-甲基环丁基)甲基)-4-甲基-7H-咪唑并[4,5-c]噻嗪-3-基)苯酚	MS-ESI(m/z): 359.1[M+1]+
280	F35		5-氯-2-(7-(2-甲氧基-2-甲基丙基)-4-甲基-7H-咪唑并[4,5-c]噻嗪-3-基)苯酚	MS-ESI(m/z): 347.1[M+1]+
281	F36		5-氯-2-(7-((1-(羟基甲基)环丙基)甲基)-4-甲基-7H-咪唑并[4,5-c]噻嗪-3-基)苯酚	MS-ESI(m/z): 345.1[M+1]+
282	F37		5-氯-2-(4-甲基-7-((1-甲基氮杂环丁烷-3-基)甲基)-7H-咪唑并[4,5-c]噻嗪-3-基)苯酚	MS-ESI(m/z): 344.1[M+1]+
283	F38		5-(7-(2-羟基丙基)-4-甲基-7H-咪唑并[4,5-c]噻嗪-3-基)苯并呋喃-4-醇	MS-ESI(m/z): 325.1[M+1]+
284	F39		5-(7-(2-羟基-2-甲基丙基)-4-甲基-7H-咪唑并[4,5-c]噻嗪-3-基)苯并呋喃-4-醇	MS-ESI(m/z): 339.1[M+1]+
285	F40		5-(4-甲基-7-((四氢呋喃-2-基)甲基)-7H-咪唑并[4,5-c]噻嗪-3-基)苯并呋喃-4-醇	MS-ESI(m/z): 351.1[M+1]+

286	F41		5-(4-甲基-7-((四氢呋喃-3-基)甲基)-7H-咪唑并[4,5-c]噻唑-3-基)苯并呋喃-4-醇	MS-ESI(m/z): 351.1[M+1]+
287	F42		5-(4-甲基-7-((1-甲基吡咯烷-2-基)甲基)-7H-咪唑并[4,5-c]噻唑-3-基)苯并呋喃-4-醇	MS-ESI(m/z): 363.2[M+1]+
288	F43		5-(4-甲基-7-((1-甲基吡咯烷-3-基)甲基)-7H-咪唑并[4,5-c]噻唑-3-基)苯并呋喃-4-醇	MS-ESI(m/z): 363.2[M+1]+
289	F44		5-(7-(2-羟丙基)-4-甲基-7H-咪唑并[4,5-c]噻唑-3-基)苯并[b]噻吩-4-醇	MS-ESI(m/z): 341.1[M+1]+
290	F45		1-(二氟亚甲基)-5-(7-(2-羟丙基)-4-甲基-7H-咪唑并[4,5-c]噻唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-4-醇	MS-ESI(m/z): 373.1[M+1]+
291	F46		2-(4-甲基-7-(1-甲基吡咯烷-3-基)-7H-咪唑并[4,5-c]噻唑-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(m/z): 378.2[M+1]+
292	F47		2-(7-(1-(2-羟乙基)哌啶-3-基)-7H-咪唑并[4,5-c]噻唑-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(m/z): 422.2[M+1]+
293	F48		2-(7-(3-羟基-3-甲基环丁基)-7H-咪唑并[4,5-c]噻唑-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(m/z): 379.1[M+1]+

294	F49		2-(7-((3-(羟甲基)氧杂环丁烷-3-基)甲基)-4-甲基-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(m/z): 395.1[M+1] ⁺
295	F50		5-(3-(2-羟基-4-(三氟甲基)苯基)-4-甲基-7H-咪唑并[4,5-c]吡嗪-7-基)-1-甲基哌啶-3-醇	MS-ESI(m/z): 408.2[M+1] ⁺

实施例 296: 2-(7-(2-羟丙基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-c]吡嗪-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚



第一步: 将化合物 **25** (5 g, 1 eq.), 化合物 **44** (1.1 eq.) 和二甲苯加入封管中, 160°C 反应过夜。减压浓缩除去二甲苯, 残留物柱层析纯化即得化合物 **45** (2.3 g.)。MS/ESI: [M+H]⁺=292.1。

第二步: 在圆底烧瓶中加入化合物 **45** (2.9 g, 10 mmol), 叔丁醇钾 (1.23 g, 11 mmol) 和 DMSO (20 mL), 反应升温至 50°C 搅拌 6 小时。反应完全后降至室温, 加入水和乙酸乙酯萃取。有机相合并后依次用水洗, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩。粗产物柱层析纯化得化合物 **46** (1.8 g, 收率 70.6%)。MS/ESI: [M+H]⁺=256.1。

第三步: 将化合物 **46** (256 mg, 1eq.), 中间体 int-1 (2eq.), Pd (dppf) Cl₂ (0.1eq.), 碳酸铯 (3eq.), 二氧六环和水加入反应瓶中, 氮气保护下 100°C 反应过夜。反应完全后垫硅藻土过滤, 滤液减压浓缩, 残留物柱层析即得化合物 **47** (178 mg, 白色固体)。MS/ESI: [M+H]⁺=410.2。

第四步: 将化合物 **47** (205 mg, 1 eq.), 化合物 **8** (1.5 eq.), 碳酸钾 (3 eq.) 和乙腈 (8 mL) 加入反应瓶中, 室温反应过夜。反应完全后过滤, 所得滤液减压浓缩, 残留物柱层析纯化即得化合物 **48** (154 mg, 白色固体)。MS/ESI: [M+H]⁺=310.1。

第五步：将化合物 **48** (100 mg, 1eq.) 加入反应管中，置换氮气，加入无水 DCM，降温至 -30℃，滴加 1M 三溴化硼 DCM 溶液 0.4 mL，-30℃ 反应 3h。加甲醇淬灭反应，减压浓缩，残留物柱层析即得化合物 **G1** (42 mg)。MS/ESI: $[M+H]^+ = 354.1$ 。

实施例 297~310 的合成方法参照实施例 296，得到目标化合物 **G2~G15**。

5

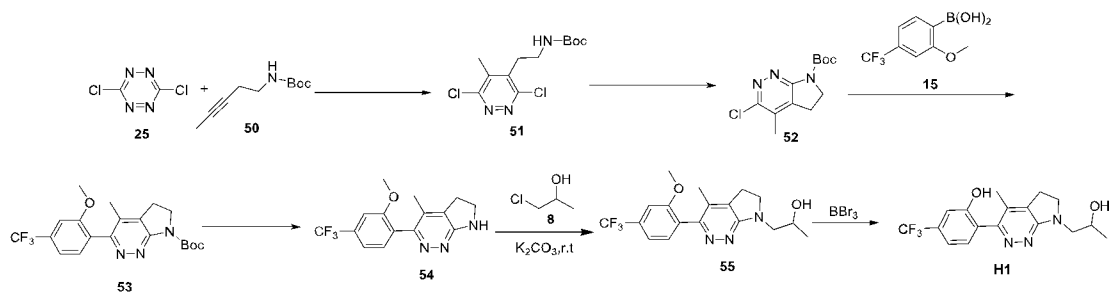
表 8 本发明化合物 **G2~G15**

实施例	化合物	结构	名称	质谱
297	G2		2-(7-((1-羟基环丙基)甲基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-c]哒嗪-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚	-
298	G3		2-(7-(2-羟基-2-甲基丙基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-c]哒嗪-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(m/z): 368.2[M+1]+
299	G4		3-甲基-2-(7-(1-甲基哌啶-3-基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-c]哒嗪-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(m/z): 393.2[M+1]+
300	G5		2-(7-(3-羟基环己基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-c]哒嗪-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(m/z): 394.2[M+1]+
301	G6		2-(7-(2-羟基环己基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-c]哒嗪-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(m/z): 394.2[M+1]+
302	G7		3-甲基-2-(7-((四氢呋喃-2-基)甲基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-c]哒嗪-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(m/z): 380.2[M+1]+

303	G8		3-甲基-2-(7-((四氢呋喃-3-基)甲基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-c]噻嗪-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(m/z): 380.2[M+1] ⁺
304	G9		3-甲基-2-(7-((1-甲基吡咯烷-2-基)甲基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-c]噻嗪-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(m/z): 393.2[M+1] ⁺
305	G10		3-甲基-2-(7-((1-甲基吡咯烷-3-基)甲基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-c]噻嗪-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(m/z): 393.2[M+1] ⁺
306	G11		2-(7-(2-羟丙基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-c]噻嗪-3-基)-3,5-二甲基苯酚	MS-ESI(m/z): 300.2[M+1] ⁺
307	G12		5-氯-2-(7-(2-羟丙基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-c]噻嗪-3-基)-3-甲基苯酚	MS-ESI(m/z): 320.1[M+1] ⁺
308	G13		2-(7-(1-(2-羟乙基)哌啶-3-基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-c]噻嗪-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(m/z): 423.2[M+1] ⁺
309	G14		3-(3-(2-羟基-6-甲基-4-(三氟甲基)苯基)-5,6-二氢-7H-吡咯并[2,3-c]噻嗪-7-基)丙烷-1,2-二醇	MS-ESI(m/z): 370.1[M+1] ⁺
310	G15		2-(7-(3-羟基-3-甲基环丁基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-c]噻嗪-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(m/z): 380.2[M+1] ⁺

实施例 311: 2-(7-(2-羟丙基)-4-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-c]噻嗪-3-基)-5-

(三氟甲基) 苯酚



2-(7-(2-羟丙基)-4-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-c]哒嗪-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚的制备参照实施例 296。MS/ESI: $[M+H]^+ = 354.1$ 。

5 实施例 312~325 的合成方法参照实施例 311，得到目标化合物 H2~H15。

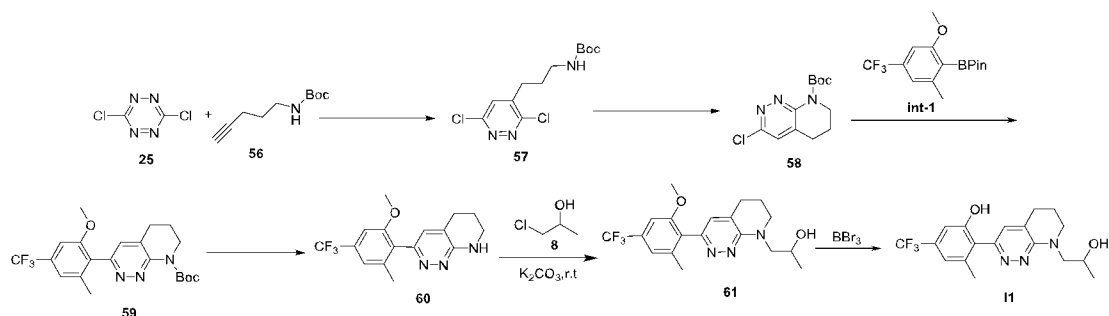
表 9 本发明化合物 H2~H15

实施例	化合物	结构	名称	质谱
312	H2		2-(7-((1-羟基环丙基)甲基)-4-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-c]哒嗪-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(m/z): 366.1[M+1] ⁺
313	H3		2-(7-(2-羟基-2-甲基丙基)-4-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-c]哒嗪-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(m/z): 368.2[M+1] ⁺
314	H4		2-(4-甲基-7-(1-甲基哌啶-3-基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-c]哒嗪-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(m/z): 393.2[M+1] ⁺
315	H5		2-(7-(3-羟基环己基)-4-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-c]哒嗪-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(m/z): 394.2[M+1] ⁺
316	H6		2-(7-(2-羟基环己基)-4-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-c]哒嗪-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(m/z): 394.2[M+1] ⁺

			[2,3-c]吡嗪-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚	
317	H7		2-(4-甲基-7-((四氢呋喃-2-基)甲基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-c]吡嗪-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(m/z): 380.2[M+1] ⁺
318	H8		2-(4-甲基-7-((四氢呋喃-3-基)甲基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-c]吡嗪-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(m/z): 380.2[M+1] ⁺
319	H9		2-(4-甲基-7-((1-甲基吡咯烷-2-基)甲基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-c]吡嗪-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(m/z): 393.2[M+1] ⁺
320	H10		2-(4-甲基-7-((1-甲基吡咯烷-3-基)甲基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-c]吡嗪-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(m/z): 393.2[M+1] ⁺
321	H11		2-(7-(2-羟丙基)-4-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-c]吡嗪-3-基)-5-甲基苯酚	MS-ESI(m/z): 300.2[M+1] ⁺
322	H12		5-氯-2-(7-(2-羟丙基)-4-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-c]吡嗪-3-基)苯酚	MS-ESI(m/z): 320.1[M+1] ⁺
323	H13		5-(7-(2-羟丙基)-4-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-c]吡嗪-3-基)苯并呋喃-4-醇	MS-ESI(m/z): 326.1[M+1] ⁺
324	H14		5-(7-(2-羟丙基)-4-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-c]吡嗪-3-基)苯并噻吩-4-醇	MS-ESI(m/z): 342.1[M+1] ⁺

325	H15		1-(二氟亚甲基)-5-(7-(2- 羟丙基)-4-甲基-6,7-二氢 -5H-吡咯并[2,3-c]噻唑-3- 基)-2,3-二氢-1H-茚-4-醇	MS-ESI(m/z): 374.2[M+1] ⁺
-----	-----	---	---	---

实施例 326: 2-(8-(2-羟丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[2,3-c]哒嗪-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚



2-(8-(2-羟丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[2,3-c]吡嗪-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯
5 酚的制备参照实施例 296。MS/ESI: $[M+H]^+=368.2$ 。

实施例 327-340 的合成方法参照实施例 326，得到目标化合物 I2~I15。

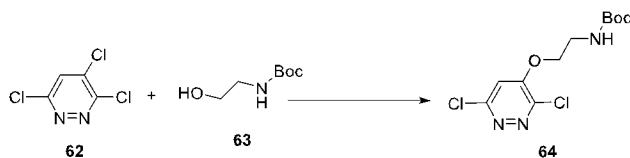
表 10 本发明化合物 I2~I15

实施例	化合物	结构	名称	质谱
327	I2		3- (3- (2-羟基-6-甲基-4- (三氟甲基) 苯基) -6,7- 二氢吡啶并[2,3-c]噻嗪-8 (5H) -基) 丙烷-1,2-二醇	MS-ESI(m/z): 384.2[M+1]+
328	I3		2- (8- (2-羟基-2-甲基丙 基) -5,6,7,8-四氢吡啶并 [2,3-c]噻嗪-3-基) -3-甲基 -5- (三氟甲基) 苯酚	MS-ESI(m/z): 382.2[M+1]+
329	I4		3-甲基-2- (8- ((四氢呋喃 -2-基) 甲基) -5,6,7,8-四 氢吡啶并[2,3-c]噻嗪-3- 基) -5- (三氟甲基) 苯酚	MS-ESI(m/z): 394.2[M+1]+

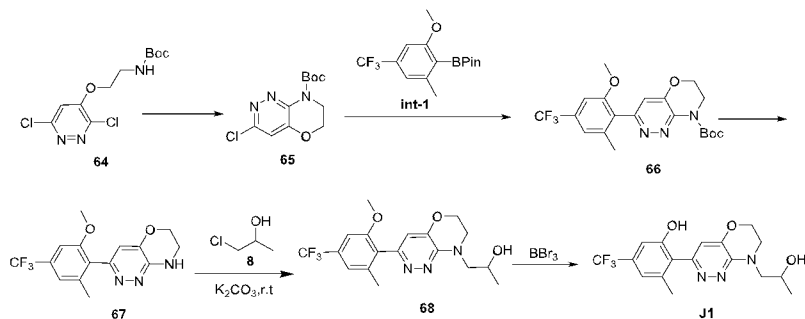
330	I5		3-甲基-2-(8-((四氢呋喃-3-基)甲基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[2,3-c]哒嗪-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(m/z): 394.2[M+1] ⁺
331	I6		3-甲基-2-(8-((1-甲基吡咯烷-2-基)甲基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[2,3-c]哒嗪-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(m/z): 407.2[M+1] ⁺
332	I7		3-甲基-2-(8-((1-甲基吡咯烷-3-基)甲基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[2,3-c]哒嗪-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(m/z): 407.2[M+1] ⁺
333	I8		3-甲基-2-(8-((1-甲基氮杂环丁烷-3-基)甲基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[2,3-c]哒嗪-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(m/z): 393.2[M+1] ⁺
334	I9		2-(8-((3-羟基-3-甲基环丁基)甲基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[2,3-c]哒嗪-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(m/z): 408.2[M+1] ⁺
335	I10		2-(8-(2-甲氧基-2-甲基丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[2,3-c]哒嗪-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(m/z): 396.2[M+1] ⁺
336	I11		5-氯-2-(8-(2-羟丙基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[2,3-c]哒嗪-3-基)-3-甲基苯酚	MS-ESI(m/z): 334.1[M+1] ⁺

337	I12		3- (3- (4-氯-2-羟基-6-甲基苯基) -6,7-二氢吡啶并[2,3-c]哒嗪-8 (5H) 基) 丙烷-1,2-二醇	MS-ESI(m/z): 350.1[M+1] ⁺
338	I13		3-甲基-2- (8- (1-甲基哌啶-3-基) -5,6,7,8-四氢吡啶并[2,3-c]哒嗪-3-基) -5- (三氟甲基) 苯酚	MS-ESI(m/z): 407.2[M+1] ⁺
339	I14		3-甲基-2- (8- (1-甲基吡咯烷-3-基) -5,6,7,8-四氢吡啶并[2,3-c]哒嗪-3-基) -5- (三氟甲基) 苯酚	MS-ESI(m/z): 393.2[M+1] ⁺
340	I15		2- (8- (2-羟基环己基) -5,6,7,8-四氢吡啶并[2,3-c]哒嗪-3-基) -3-甲基-5- (三氟甲基) 苯酚	MS-ESI(m/z): 408.2[M+1] ⁺

实施例 341: 2- (8- (2-羟丙基) -7,8-二氢-6H-哒嗪并[4,3-b][1,4]恶嗪-3-基) -3-甲基-5- (三氟甲基) 苯酚



第一步：在圆底烧瓶中加入化合物 **62** (1.82 g, 10 mmol)，化合物 **63** (1.93 g, 12 mmol)，NaH (60%，0.48 g, 12 mmol) 和 DMF (20 mL)，室温搅拌 2 小时。加入水和乙酸乙酯萃取，有机相合并后依次水洗，饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩。粗产物柱层析纯化得化合物 **64** (1.2 g)。MS/ESI: [M+H]⁺=308.0。



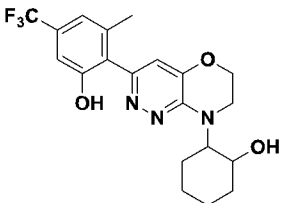
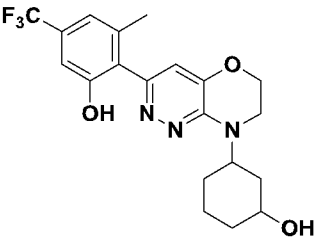
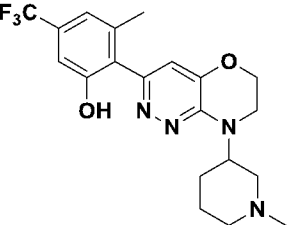
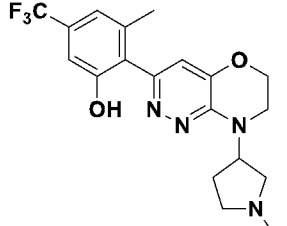
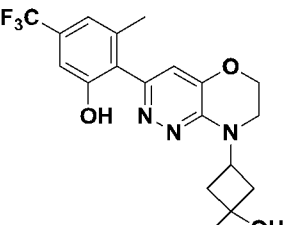
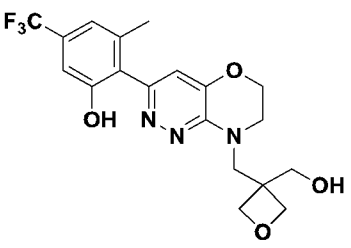
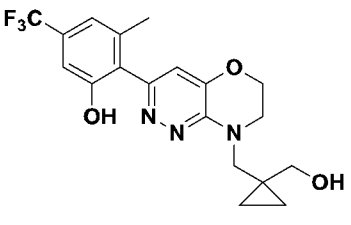
2-(8-(2-羟丙基)-7,8-二氢-6H-吡嗪并[4,3-b][1,4]恶嗪-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚的制备参照实施例 296。MS/ESI: $[M+H]^+=370.1$ 。

实施例 342-360 的合成方法参照实施例 341，得到目标化合物 J2~J20。

表 11 本发明化合物 J2~J20

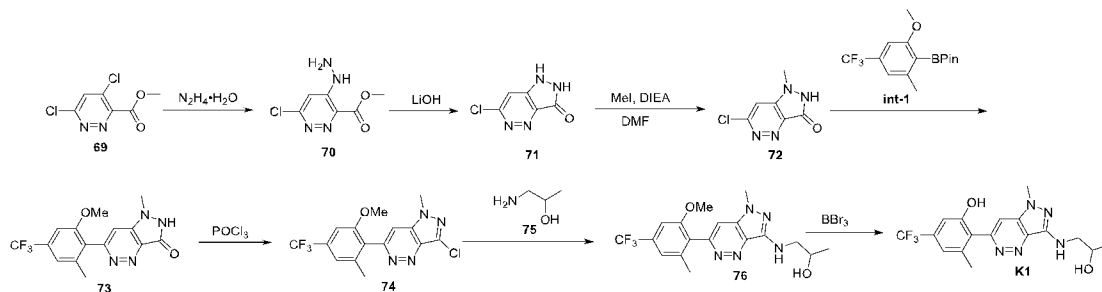
实施例	化合物	结构	名称	质谱
342	J2		3-(3-(2-羟基-6-甲基-4-(三氟甲基)苯基)-6,7-二氢-8H-吡嗪并[4,3-b][1,4]恶嗪-8-基)丙烷-1,2-二醇	MS-ESI(m/z): 386.1[M+1] ⁺
343	J3		2-(8-(2-羟基-2-甲基丙基)-7,8-二氢-6H-吡嗪并[4,3-b][1,4]恶嗪-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(m/z): 384.2[M+1] ⁺
344	J4		3-甲基-2-(8-((四氢呋喃-2-基)甲基)-7,8-二氢-6H-吡嗪并[4,3-b][1,4]恶嗪-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(m/z): 396.2[M+1] ⁺
345	J5		3-甲基-2-(8-((四氢呋喃-3-基)甲基)-7,8-二氢-6H-吡嗪并[4,3-b][1,4]恶嗪-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(m/z): 396.2[M+1] ⁺
346	J6		3-甲基-2-(8-((1-甲基吡咯烷-2-基)甲基)-7,8-二氢-6H-吡嗪并[4,3-b][1,4]恶嗪-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(m/z): 409.2[M+1] ⁺

347	J7		3-甲基-2-(8-((1-甲基吡咯烷-3-基)甲基)-7,8-二氢-6H-吡嗪并[4,3-b][1,4]恶嗪-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(m/z): 409.2[M+1] ⁺
348	J8		2-(8-((1-羟基环丙基)甲基)-7,8-二氢-6H-吡嗪并[4,3-b][1,4]恶嗪-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(m/z): 382.1[M+1] ⁺
349	J9		3-甲基-2-(8-((1-甲基氮杂环丁烷-3-基)甲基)-7,8-二氢-6H-吡嗪并[4,3-b][1,4]恶嗪-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(m/z): 395.2[M+1] ⁺
350	J10		2-(8-((3-羟基-3-甲基环丁基)甲基)-7,8-二氢-6H-吡嗪并[4,3-b][1,4]恶嗪-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(m/z): 410.2[M+1] ⁺
351	J11		2-(8-(2-甲氧基-2-甲基丙基)-7,8-二氢-6H-吡嗪并[4,3-b][1,4]恶嗪-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(m/z): 398.2[M+1] ⁺
352	J13		5-氯-2-(8-(2-羟丙基)-7,8-二氢-6H-吡嗪并[4,3-b][1,4]恶嗪-3-基)-3-甲基苯酚	MS-ESI(m/z): 336.1[M+1] ⁺
353	J13		3-(3-(4-氯-2-羟基-6-甲基苯基)-6,7-二氢-8H-吡嗪并[4,3-b][1,4]恶嗪-8-基)丙烷-1,2-二醇	MS-ESI(m/z): 352.1[M+1] ⁺

354	J14		2-(8-(2-羟基环己基)-7,8-二氢-6H-哒嗪并[4,3-b][1,4]恶嗪-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(m/z): 410.2[M+1] ⁺
355	J15		2-(8-(3-羟基环己基)-7,8-二氢-6H-哒嗪并[4,3-b][1,4]恶嗪-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(m/z): 410.2[M+1] ⁺
356	J16		3-甲基-2-(8-(1-甲基哌啶-3-基)-7,8-二氢-6H-哒嗪并[4,3-b][1,4]恶嗪-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(m/z): 409.2[M+1] ⁺
357	J17		3-甲基-2-(8-(1-甲基吡咯烷-3-基)-7,8-二氢-6H-哒嗪并[4,3-b][1,4]恶嗪-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(m/z): 395.2[M+1] ⁺
358	J18		2-(8-(3-羟基-3-甲基环丁基)-7,8-二氢-6H-哒嗪并[4,3-b][1,4]恶嗪-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(m/z): 396.2[M+1] ⁺
359	J19		2-(8-((3-(羟甲基)氧杂环丁烷-3-基)甲基)-7,8-二氢-6H-哒嗪并[4,3-b][1,4]恶嗪-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(m/z): 412.1[M+1] ⁺
360	J20		2-(8-((1-(羟甲基)环丙基)甲基)-7,8-二氢-6H-哒嗪并[4,3-b][1,4]恶嗪-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(m/z): 396.2[M+1] ⁺

实施例 361: 1-((6-(2-甲氧基-6-甲基-4-(三氟甲基)苯基)-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]

哒嗪-3-基)氨基)丙-2-醇



第一步: 化合物 **69** (3.0 g, 1.0 eq.) 溶解于 35 mL 乙醇中, 加入水合肼 (1.4 g, 3.0 eq.), 20°C 反应 2 小时。TLC 监测原料反应完全。减压浓缩除去溶剂后, 得到化合物 **70** (1.2 g), 直接用于下一步反应。MS/ESI: $[M+H]^+ = 203.5$ 。

第二步: 将化合物 **70** (2.4 g, 1.0 eq.) 溶解于 $H_2O:MeOH:THF=1:1:1$ (24 mL) 中, 0°C 下将 LiOH (2.4 g, 5.3 eq.) 加入反应瓶中, 0°C 反应 6 小时。TLC 监测原料反应完全。减压浓缩除去溶剂后, 加入 30 mL 水, 用 1N 稀盐酸调 PH 为 2, 乙酸乙酯萃取 3 次。合并有机相后饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩。粗产物柱层析纯化得化合物 **71** (2.0 g)。MS/ESI: $[M+H]^+ = 171.0$ 。

第三步: 将化合物 **71** (2.0 g, 1.0 eq.), DIEA (1.3 g, 1.1 eq.) 溶解于 DMF (20 mL) 中, 0°C 下加入碘甲烷 (1.4 g, 1.0 eq.)。室温反应过夜。TLC 监测原料反应完。反应液用乙酸乙酯和水萃取 3 次, 合并有机相后饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩。粗产物柱层析纯化得化合物 **72** (1.2 g)。MS/ESI: $[M+H]^+ = 185.0$ 。

第四步: 将化合物 **72** (0.5 g, 1.0 eq.), 中间体 int-1 (1.5 eq.), $Pd(dppf)Cl_2$ (0.1 eq.), Cs_2CO_3 (2.0 eq.) 溶解于 1,4-二氧六环 (10 mL) 和水 (1 mL) 中, 置换氮气后, 100°C 反应 12 小时。TLC 监测原料反应完全。反应液用乙酸乙酯和水萃取, 合并有机相后饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩。粗产物柱层析纯化得化合物 **73** (0.3 g)。MS/ESI: $[M+H]^+ = 339.1$ 。

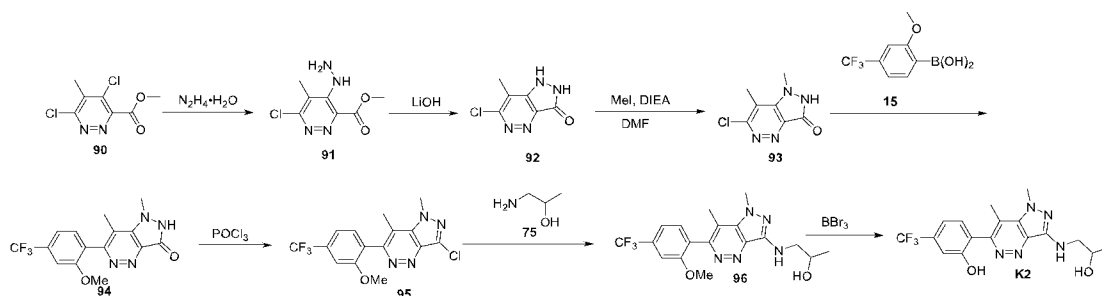
第五步: 将化合物 **73** (350 mg) 溶解于 $POCl_3$ 中 (3 mL), 110°C 反应 12 小时。LCMS 监测目标产物生成且原料反应完全。将反应液加入冰水中淬灭后, 再加入饱和碳酸氢钠水溶液, 用二氯甲烷萃取, 合并有机相后饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩。粗产物柱层析纯化得化合物 **74** (245 mg)。MS/ESI: $[M+H]^+ = 357.1$ 。

第六步: 将化合物 **74** (357 mg, 1 eq.), 化合物 **75** (1.5 eq.), 碳酸钾 (3 eq.) 和乙腈 (8 mL) 加入反应瓶中, 室温反应过夜。反应完全后过滤, 所得滤液减压浓缩, 残留物柱层析纯化即得化合物 **76** (231 mg, 白色固体)。MS/ESI: $[M+H]^+ = 396.2$ 。

第七步: 将化合物 **76** (0.1 g, 1eq.) 加入反应管中, 置换氮气, 加入无水 DCM,

降温至-30℃，滴加 1M 三溴化硼 DCM 溶液 0.4 mL，-30℃反应 3h。加甲醇淬灭反应，减压浓缩，残留物柱层析即得化合物 **K1** (68 mg)。MS/ESI:[M+H]⁺=382.2。

实施例 362: 2-(3-((2-羟丙基)氨基)-1,7-二甲基-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6-基)-5-(三氟甲基)苯酚



2-(3-((2-羟丙基)氨基)-1,7-二甲基-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6-基)-5-(三氟甲基)苯酚的制备参照实施例 361。MS/ESI:[M+H]⁺=382.2。

实施例 363~440 的合成方法参照实施例 361 和实施例 362，得到目标化合物 **K3~K80**。

表 12 本发明化合物 **K3~K80**

实施例	化合物	结构	名称	质谱
363	K3		2-(3-(((1R, 2R)-2-羟基环己基)氨基)-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(m/z):422.2[M+1] ⁺
364	K4		(R)-2-(3-((1-乙基哌啶-3-基)氨基)-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(m/z):435.2[M+1] ⁺
365	K5		(R)-2-(3-((1-(2-羟乙基)哌啶-3-基)氨基)-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(m/z):451.2[M+1] ⁺

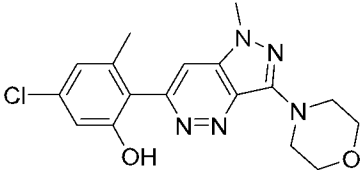
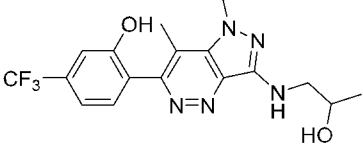
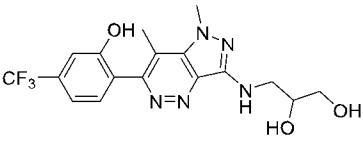
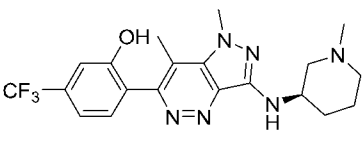
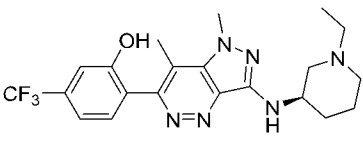
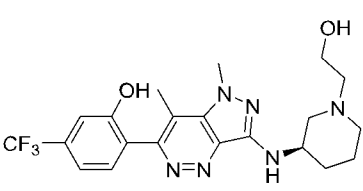
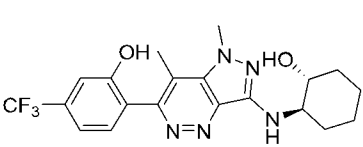
366	K6		2- (3- (((3 <i>R</i>)-1- (1-羟基丙-2-基) 哌啶-3-基) 氨基) -1-甲基-1H-吡唑并[4,3- <i>c</i>]哒嗪-6-基) -3-甲基-5- (三氟甲基) 苯酚	MS-ESI(<i>m/z</i>):464.2[M+1] ⁺
367	K7		(<i>R</i>)-2- (3- (((1- (3,3-二氟环丁基) 哌啶-3-基) 氨基) -1-甲基-1H-吡唑并[4,3- <i>c</i>]哒嗪-6-基) -3-甲基-5- (三氟甲基) 苯酚	MS-ESI(<i>m/z</i>):497.2[M+1] ⁺
368	K8		(<i>R</i>)-2- (3- (((1- (2,2-二氟丙基) 哌啶-3-基) 氨基) -1-甲基-1H-吡唑[4,3- <i>c</i>]哒嗪-6-基)-3-甲基-5-(三氟甲基) 苯酚	MS-ESI(<i>m/z</i>):485.2[M+1] ⁺
369	K9		(<i>R</i>)-3,5-二甲基-2- (1-甲基-3- (((1-甲基哌啶-3-基) 氨基) -1H-吡唑并[4,3- <i>c</i>]哒嗪-6-基) 苯酚	MS-ESI(<i>m/z</i>):367.2[M+1] ⁺
370	K10		(<i>R</i>)-2- (3- (((1-乙基哌啶-3-基) 氨基) -1-甲基-1H-吡唑并[4,3- <i>c</i>]哒嗪-6-基) -3,5-二甲基苯酚	MS-ESI(<i>m/z</i>):381.2[M+1] ⁺
371	K11		(<i>R</i>)-2- (3- (((1- (3,3-二氟环丁基) 哌啶-3-基) 氨基) -1-甲基-1H-吡唑并[4,3- <i>c</i>]哒嗪-6-基) -3,5-二甲基苯酚	MS-ESI(<i>m/z</i>):443.2[M+1] ⁺
372	K12		(<i>R</i>)-2- (3- (((1- (2-羟乙基) 哌啶-3-基) 氨基) -1-甲基-1H-吡唑并[4,3- <i>c</i>]哒嗪-6-基) -3,5-二甲基苯酚	MS-ESI(<i>m/z</i>):397.2[M+1] ⁺

373	K13		2-(3-((2-羟丙基)氨基)-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]喹啶-6-基)-3,5-二甲基苯酚	MS-ESI(m/z):328.2[M+1] ⁺
374	K14		3-甲基-2-(7-(2-(甲氨基)丙基)-7H-吡咯并[2,3-c]哒嗪-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(m/z):365.2[M+1] ⁺
375	K15		5-氯-2-(3-(((1 <i>R</i> , 2 <i>R</i>)-2-羟基环己基)氨基)-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6-基)-3-甲基苯酚	MS-ESI(m/z):388.1[M+1] ⁺
376	K16		(<i>R</i>)-5-氯-3-甲基-2-(1-甲基-3-((1-甲基哌啶-3-基)氨基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6-基)苯酚	MS-ESI(m/z):387.1[M+1] ⁺
377	K17		(<i>R</i>)-5-氯-2-(3-((1-乙基哌啶-3-基)氨基)-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6-基)-3-甲基苯酚	MS-ESI(m/z):401.2[M+1] ⁺
378	K18		(<i>R</i>)-5-氯-2-(3-((1-(2-羟乙基)哌啶-3-基)氨基)-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6-基)-3-甲基苯酚	MS-ESI(m/z):417.2[M+1] ⁺
379	K19		(<i>R</i>)-5-氯-2-(3-((1-(2,2-二氟丙基)哌啶-3-基)氨基)-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6-基)-3-甲基苯酚	MS-ESI(m/z):451.2[M+1] ⁺
380	K20		(<i>R</i>)-5-氯-2-(3-((1-(3,3-二氟环丁基)哌啶-3-基)氨基)-1-甲基-1H-吡唑并	MS-ESI(m/z):463.2[M+1] ⁺

			[4,3-c]吡嗪-6-基)-3-甲基苯酚	
381	K21		5-氯-2-(3-(((2-羟丙基)氨基))-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡嗪-6-基)-3-甲基苯酚	MS-ESI(m/z):348.1[M+1] ⁺
382	K22		3-((6-(2-羟基-6-甲基-4-(三氟甲基)苯基)-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡嗪-3-基)氨基)丙烷-1,2-二醇	MS-ESI(m/z):398.2[M+1] ⁺
383	K23		2-(3-((3-羟基-3-甲基环丁基)氨基))-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡嗪-6-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(m/z):408.2[M+1] ⁺
384	K24		2-(3-((4,4-二甲基四氢呋喃-3-基)氨基))-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡嗪-6-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(m/z):422.2[M+1] ⁺
385	K25		3-甲基-2-(1-甲基-3-((四氢呋喃-3-基)氨基))-1H-吡唑并[4,3-c]吡嗪-6-基)-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(m/z):393.2[M+1] ⁺
386	K26		(R)-2-(3-((5,5-二氟-1-甲基吡啶-3-基)氨基))-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]吡嗪-6-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(m/z):457.1[M+1] ⁺
387	K27		3-甲基-2-(1-甲基-3-(((8R,8aR)-八氢氮茛-8-基)氨基))-1H-吡唑并[4,3-c]吡嗪-6-基)-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(m/z):447.2[M+1] ⁺

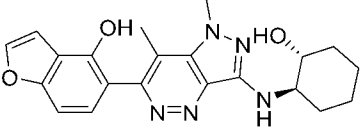
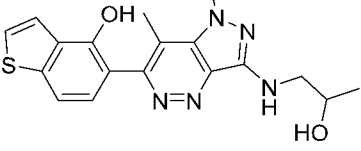
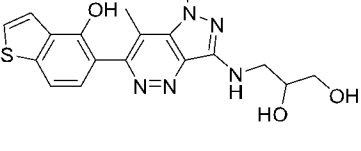
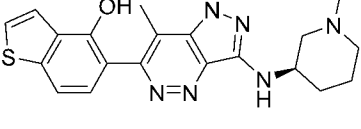
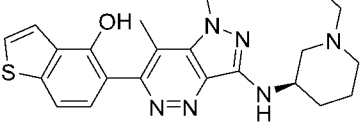
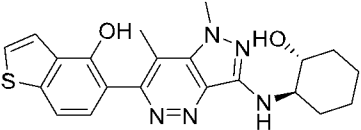
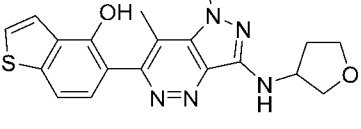
388	K28		(<i>R</i>)-2-(3-((1-环丁基哌啶-3-基)氨基)-1-甲基-1H-吡唑并[4,3- <i>c</i>]哒嗪-6-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(<i>m/z</i>):461.2[M+1] ⁺
389	K29		2-(3-(((1 <i>R</i> , 3 <i>S</i>)-3-羟基环己基)氨基)-1-甲基-1H-吡唑并[4,3- <i>c</i>]哒嗪-6-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(<i>m/z</i>):422.2[M+1] ⁺
390	K30		2-(3-(((1 <i>R</i> , 3 <i>S</i>)-3-羟基环戊基)氨基)-1-甲基-1H-吡唑并[4,3- <i>c</i>]哒嗪-6-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(<i>m/z</i>):408.2[M+1] ⁺
391	K31		(<i>R</i>)-2-(3-((1-环丁基哌啶-3-基)氨基)-1-甲基-1H-吡唑并[4,3- <i>c</i>]哒嗪-6-基)-3,5-二甲基苯酚	MS-ESI(<i>m/z</i>):407.3[M+1] ⁺
392	K32		2-(3-(((1 <i>R</i> , 3 <i>S</i>)-3-羟基环己基)氨基)-1-甲基-1H-吡唑并[4,3- <i>c</i>]哒嗪-6-基)-3,5-二甲基苯酚	MS-ESI(<i>m/z</i>):368.1[M+1] ⁺
393	K33		2-(3-(((1 <i>R</i> , 3 <i>S</i>)-3-羟基环戊基)氨基)-1-甲基-1H-吡唑并[4,3- <i>c</i>]哒嗪-6-基)-3,5-二甲基苯酚	MS-ESI(<i>m/z</i>):354.2[M+1] ⁺
394	K34		2-(3-((4,4-二甲基四氢呋喃-3-基)氨基)-1-甲基-1H-吡唑并[4,3- <i>c</i>]哒嗪-6-基)-3,5-二甲基苯酚	MS-ESI(<i>m/z</i>):368.2[M+1] ⁺
395	K35		3,5-二甲基-2-(1-甲基-3-((四氢呋喃-3-基)氨基)-1H-吡唑并[4,3- <i>c</i>]哒嗪-6-	MS-ESI(<i>m/z</i>):340.2[M+1] ⁺

			基) 苯酚	
396	K36		3,5-二甲基-2-(1-甲基-3-(((8 <i>R</i> , 8 <i>aR</i>)-八氢中氮茛-8-基)氨基)-1 <i>H</i> -吡唑并[4,3- <i>c</i>]哒嗪-6-基)苯酚	MS-ESI(<i>m/z</i>):393.2[M+1] ⁺
397	K37		5-氯-3-甲基-2-(1-甲基-3-(((8 <i>R</i> , 8 <i>aR</i>)-八氢中氮茛-8-基)氨基)-1 <i>H</i> -吡唑并[4,3- <i>c</i>]哒嗪-6-基)苯酚	MS-ESI(<i>m/z</i>):413.2[M+1] ⁺
398	K38		5-氯-2-(3-(((1 <i>R</i> , 3 <i>S</i>)-3-羟基环己基)氨基)-1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑并[4,3- <i>c</i>]哒嗪-6-基)-3-甲基苯酚	MS-ESI(<i>m/z</i>):388.2[M+1] ⁺
399	K39		5-氯-2-(3-(((1 <i>R</i> , 3 <i>S</i>)-3-羟基环戊基)氨基)-1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑并[4,3- <i>c</i>]哒嗪-6-基)-3-甲基苯酚	MS-ESI(<i>m/z</i>):374.1[M+1] ⁺
400	K40		5-氯-2-(3-(((4,4-二甲基四氢呋喃-3-基)氨基)-1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑并[4,3- <i>c</i>]哒嗪-6-基)-3-甲基苯酚	MS-ESI(<i>m/z</i>):388.2[M+1] ⁺
401	K41		5-氯-3-甲基-2-(1-甲基-3-((四氢呋喃-3-基)氨基)-1 <i>H</i> -吡唑并[4,3- <i>c</i>]哒嗪-6-基)苯酚	MS-ESI(<i>m/z</i>):360.1[M+1] ⁺
402	K42		3-甲基-2-(1-甲基-3-吗啉基-1 <i>H</i> -吡唑并[4,3- <i>c</i>]哒嗪-6-基)-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(<i>m/z</i>):394.1[M+1] ⁺
403	K43		3,5-二甲基-2-(1-甲基-3-吗啉基-1 <i>H</i> -吡唑并[4,3- <i>c</i>]哒嗪	MS-ESI(<i>m/z</i>):340.2[M+1] ⁺

			-6-基) 苯酚	
404	K44		5-氯-3-甲基-2-(1-甲基-3-吗 啉基-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪 -6-基) 苯酚	MS-ESI(m/z) :360.1[M+1] ⁺
405	K45		2-(3-((2-羟基丙基)氨基) -1,7-二甲基-1H-吡唑并 [4,3-c]哒嗪-6-基)-5-(三氟 甲基) 苯酚	MS-ESI(m/z) :394.1[M+1] ⁺
406	K46		3-((6-(2-羟基-4-(三氟甲 基) 苯基)-1,7-二甲基-1H- 吡唑并[4,3-c]哒嗪-3-基) 氨 基) 丙烷-1,2-二醇	MS-ESI(m/z) :398.2[M+1] ⁺
407	K47		(R)-2-(1,7-二甲基-3-((1- 甲基哌啶-3-基) 氨基)-1H- 吡唑并[4,3-c]哒嗪-6-基)-5- (三氟甲基) 苯酚	MS-ESI(m/z) :421.1[M+1] ⁺
408	K48		(R)-2-(3-((1-乙基哌啶 -3-基)氨基)-1,7-二甲基-1H- 吡唑[4,3-c]哒嗪-6-基)-5- (三氟甲基) 苯酚	MS-ESI(m/z) :435.2[M+1] ⁺
409	K49		(R)-2-(3-((1-(2-羟乙 基) 哌啶-3-基) 氨基)-1,7- 二甲基-1H-吡唑并[4,3-c]哒 嗪-6-基)-5-(三氟甲基) 苯 酚	MS-ESI(m/z) :451.2[M+1] ⁺
410	K50		2-(3-(((1R, 2R)-2-羟基 环己基) 氨基)-1,7-二甲基 -1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6- 基)-5-(三氟甲基) 苯酚	MS-ESI(m/z) :422.1[M+1] ⁺

411	K51		2-(3-((4,4-二甲基四氢咪喃-3-基)氨基)-1,7-二甲基-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6-基)-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(m/z) :422.1[M+1] ⁺
412	K52		2-(1,7-二甲基-3-((四氢咪喃-3-基)氨基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6-基)-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(m/z) :394.2[M+1] ⁺
413	K53		2-(1,7-二甲基-3-吗啉基-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6-基)-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(m/z) :394.2[M+1] ⁺
414	K54		5-氯-2-(3-((2-羟丙基)氨基)-1,7-二甲基-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6-基)苯酚	MS-ESI(m/z) :348.1[M+1] ⁺
415	K55		3-((6-(4-氯-2-羟基苯基)-1,7-二甲基-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-3-基)氨基)丙烷-1,2-二醇	MS-ESI(m/z) :364.2[M+1] ⁺
416	K56		(R)-5-氯-2-(1,7-二甲基-3-((1-甲基哌啶-3-基)氨基)-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6-基)苯酚	MS-ESI(m/z) :387.1[M+1] ⁺
417	K57		(R)-5-氯-2-(3-((1-乙基哌啶-3-基)氨基)-1,7-二甲基-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6-基)苯酚	MS-ESI(m/z) :401.2[M+1] ⁺
418	K58		(R)-5-氯-2-(3-((1-(2-羟乙基)哌啶-3-基)氨基)-1,7-二甲基-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6-基)苯酚	MS-ESI(m/z) :417.1[M+1] ⁺

419	K59		5-氯-2-(3-(((1 <i>R</i> , 2 <i>R</i>)-2-羟基环己基)氨基)-1,7-二甲基-1 <i>H</i> -吡唑并[4,3- <i>c</i>]喹啶-6-基)苯酚	MS-ESI(<i>m/z</i>):388.2[M+1] ⁺
420	K60		5-氯-2-(3-((4,4-二甲基四氢呋喃-3-基)氨基)-1,7-二甲基-1 <i>H</i> -吡唑并[4,3- <i>c</i>]喹啶-6-基)苯酚	MS-ESI(<i>m/z</i>):388.1[M+1] ⁺
421	K61		5-氯-2-(1,7-二甲基-3-((四氢呋喃-3-基)氨基)-1 <i>H</i> -吡唑并[4,3- <i>c</i>]喹啶-6-基)苯酚	MS-ESI(<i>m/z</i>):360.2[M+1] ⁺
422	K62		5-氯-2-(1,7-二甲基-3-吗啉基-1 <i>H</i> -吡唑并[4,3- <i>c</i>]喹啶-6-基)苯酚	MS-ESI(<i>m/z</i>):360.1[M+1] ⁺
423	K63		5-(3-((2-羟丙基)氨基)-1,7-二甲基-1 <i>H</i> -吡唑并[4,3- <i>c</i>]喹啶-6-基)苯并呋喃-4-醇	MS-ESI(<i>m/z</i>):354.2[M+1] ⁺
424	K64		3-((6-(4-羟基苯并呋喃-5-基)-1,7-二甲基-1 <i>H</i> -吡唑并[4,3- <i>c</i>]喹啶-3-基)氨基)丙烷-1,2-二醇	MS-ESI(<i>m/z</i>):370.1[M+1] ⁺
425	K65		(<i>R</i>)-5-(1,7-二甲基-3-((1-甲基哌啶-3-基)氨基)-1 <i>H</i> -吡唑并[4,3- <i>c</i>]喹啶-6-基)苯并呋喃-4-醇	MS-ESI(<i>m/z</i>):393.2[M+1] ⁺
426	K66		(<i>R</i>)-5-(3-((1-乙基哌啶-3-基)氨基)-1,7-二甲基-1 <i>H</i> -吡唑并[4,3- <i>c</i>]喹啶-6-基)苯并呋喃-4-醇	MS-ESI(<i>m/z</i>):407.1[M+1] ⁺

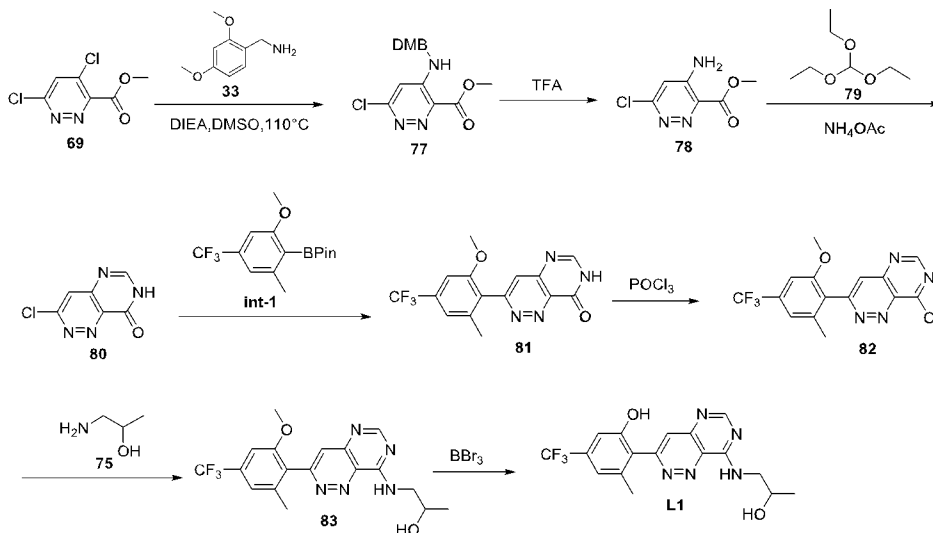
427	K67		5- (3- (((1 <i>R</i> , 2 <i>R</i>) -2-羟基环己基) 氨基) -1,7-二甲基-1 <i>H</i> -吡唑并[4,3- <i>c</i>] 哒嗪-6-基) 苯并呋喃-4-醇	MS-ESI(<i>m/z</i>):394.2[M+1] ⁺
428	K68		5- (1,7-二甲基-3- ((四氢呋喃-3-基) 氨基) -1 <i>H</i> -吡唑并[4,3- <i>c</i>] 哒嗪-6-基) 苯并呋喃-4-醇	MS-ESI(<i>m/z</i>):366.2[M+1] ⁺
429	K69		5- (3- ((2-羟基丙基) 氨基) -1,7-二甲基-1 <i>H</i> -吡唑并[4,3- <i>c</i>] 哒嗪-6-基) 苯并[b]噻吩-4-醇	MS-ESI(<i>m/z</i>):370.1[M+1] ⁺
430	K70		3- ((6- (4-羟基苯并[b]噻吩-5-基) -1,7-二甲基-1 <i>H</i> -吡唑并[4,3- <i>c</i>] 哒嗪-3-基) 氨基) 丙烷-1,2-二醇	MS-ESI(<i>m/z</i>):386.2[M+1] ⁺
431	K71		(<i>R</i>)-5- (1,7-二甲基-3- ((1-甲基哌啶-3-基) 氨基) -1 <i>H</i> -吡唑[4,3- <i>c</i>] 哒嗪-6-基) 苯并噻吩-4-醇	MS-ESI(<i>m/z</i>):409.2[M+1] ⁺
432	K72		(<i>R</i>)-5- (3- ((1-乙基哌啶-3-基) 氨基)-1,7-二甲基-1 <i>H</i> -吡唑[4,3- <i>c</i>] 哒嗪-6-基) 苯并[b]噻吩-4-醇	MS-ESI(<i>m/z</i>):423.1[M+1] ⁺
433	K73		5- (3- (((1 <i>R</i> , 2 <i>R</i>) -2-羟基环己基) 氨基) -1,7-二甲基-1 <i>H</i> -吡唑并[4,3- <i>c</i>] 哒嗪-6-基) 苯并[b]噻吩-4-醇	MS-ESI(<i>m/z</i>):410.2[M+1] ⁺
434	K74		5- (1,7-二甲基-3- ((四氢呋喃-3-基) 氨基) -1 <i>H</i> -吡唑并[4,3- <i>c</i>] 哒嗪-6-基) 苯并[b]噻吩-4-醇	MS-ESI(<i>m/z</i>):382.2[M+1] ⁺

			吩-4-醇	
435	K75		2-(3-(((1 <i>R</i> , 3 <i>R</i>)-3-羟基环己基)氨基)-1-甲基-1H-吡唑并[4,3- <i>c</i>]哒嗪-6-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(<i>m/z</i>):422.2[M+1] ⁺
436	K76		(<i>R</i>)-3-甲基-2-(1-甲基-3-((1-甲基哌啶-3-基)氨基)-1H-吡唑并[4,3- <i>c</i>]哒嗪-6-基)-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(<i>m/z</i>):421.2[M+1] ⁺
437	K77		3-甲基-2-(1-甲基-3-((四氢呋喃-2-基)氨基)-1H-吡唑并[4,3- <i>c</i>]哒嗪-6-基)-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(<i>m/z</i>):408.2[M+1] ⁺
438	K78		3-甲基-2-(1-甲基-3-(((1-甲基吡咯烷-2-基)氨基)-1H-吡唑并[4,3- <i>c</i>]哒嗪-6-基)-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(<i>m/z</i>):421.2[M+1] ⁺
439	K79		3-甲基-2-(1-甲基-3-(((1-甲基吡咯烷-3-基)氨基)-1H-吡唑并[4,3- <i>c</i>]哒嗪-6-基)-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(<i>m/z</i>):421.2[M+1] ⁺
440	K80		2-(3-((3-羟基-3-甲基环戊基)氨基)-1-甲基-1H-吡唑并[4,3- <i>c</i>]哒嗪-6-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(<i>m/z</i>):422.2[M+1] ⁺

实施例 436 化合物 K76: ¹H NMR (400 MHz,) δ 8.34 (s, 1H), 7.11 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 4.65 (s, 1H), 3.18 (s, 3H), 2.22-2.15 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.03-1.99 (m, 2H), 1.78-1.73 (m, 2H), 1.49-1.43 (m, 2H), 1.12 (s, 3H)。

实施例 441: 2-(8-((2-羟丙基)氨基)嘧啶并[5,4-*c*]哒嗪-3-基)-3-甲基-5-(三氟

5 甲基)苯酚



第一步：将化合物 **69** (2.06 g, 10 mmol)，化合物 **33** (2.0 g, 12 mmol)，DIEA (15 mmol) 和 DMSO (20 mL) 加入圆底烧瓶中，反应升温至 110℃ 搅拌 6 小时。反应完全后降至室温，加水稀释后乙酸乙酯萃取。合并有机相后依次水洗，饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩。粗产物柱层析纯化得化合物 **77** (2.2 g)。MS/ESI: $[M+H]^+$ = 306.1。

第二步：在圆底烧瓶中加入化合物 **77** (3.05 g, 10 mmol)，三氟乙酸 (3 mL) 和二氯甲烷 (20 mL)，反应室温搅拌 16 小时。反应完全后加入饱和碳酸钠溶液将 pH 调至 8-9，二氯甲烷萃取。合并有机相后依次水洗，饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩。粗产物柱层析纯化得化合物 **78** (1.6 g)。MS/ESI: $[M+H]^+$ = 188.1。

第三步：在圆底烧瓶中加入化合物 **78** (5.0 g)，乙酸铵 (4.1 g) 和原甲酸三乙酯 (30 mL)，反应升温至 100℃ 搅拌 16 小时。反应完全后降至室温，加入水和乙酸乙酯萃取。合并有机相后依次水洗，饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩。粗产物柱层析纯化得化合物 **80** (1.7 g)。MS/ESI: $[M+H]^+$ = 182.1。

第四步：将化合物 **80** (0.5 g, 1.0 eq.)，中间体 int-1 (1.5 eq.)，Pd(dppf)Cl₂ (0.1 eq.)，Cs₂CO₃ (2.0 eq.) 溶解于 1,4-二氧六环 (10 mL) 和水 (1 mL) 中，置换氮气后，100℃ 反应 12 小时。TLC 监测原料反应完全。反应液用乙酸乙酯和水萃取，合并有机相后饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩。粗产物柱层析纯化得化合物 **81** (0.3 g)。MS/ESI: $[M+H]^+$ = 337.1。

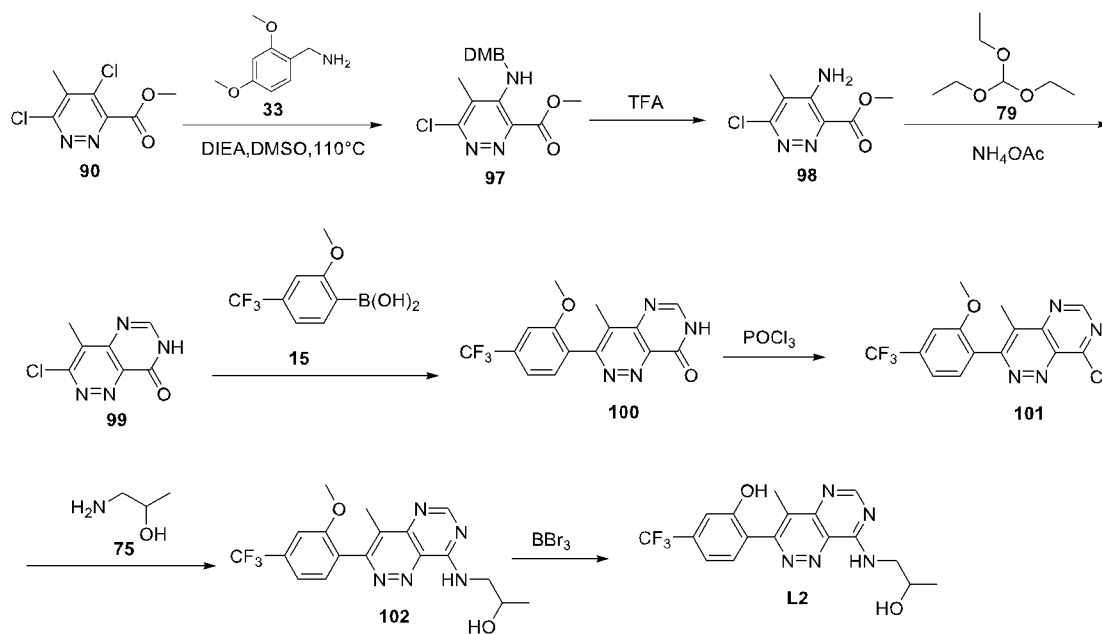
第五步：将化合物 **81** (350 mg) 溶解于 POCl₃ 中 (3 mL)，110℃ 反应 12 小时。LCMS 监测目标产物生成且原料反应完全。将反应液加入冰水中淬灭后，再加入饱和碳酸氢钠水溶液，用二氯甲烷萃取，合并有机相后饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩。粗产物柱层析纯化得化合物 **82** (187 mg)。MS/ESI: $[M+H]^+$ = 355.1。

第六步：将化合物 **82** (357 mg, 1 eq.)，化合物 **75** (1.5 eq.)，碳酸钾 (3 eq.) 和乙

腈 (8 mL) 加入反应瓶中, 室温反应过夜。反应完全后过滤, 所得滤液减压浓缩, 残留物柱层析纯化即得化合物 **83** (231 mg, 白色固体)。MS/ESI: $[M+H]^+=394.2$ 。

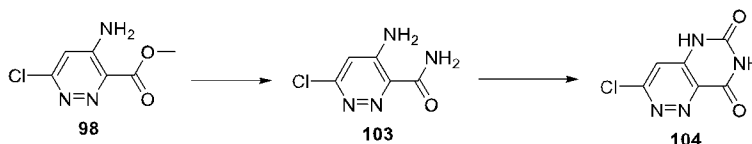
第七步: 将化合物 **83** (0.1 g, 1eq.) 加入反应管中, 置换氮气, 加入无水 DCM, 降温至 -30°C , 滴加 1M 三溴化硼 DCM 溶液 0.4 mL, -30°C 反应 3h。加甲醇淬灭反应, 减压浓缩, 残留物柱层析即得化合物 **L1** (42 mg)。MS/ESI: $[M+H]^+=380.2$ 。

实施例 442: 2-(8-((2-羟丙基)氨基)-4-甲基嘧啶并[5,4-c]哒嗪-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚



2-(8-((2-羟丙基)氨基)-4-甲基嘧啶并[5,4-c]哒嗪-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚的制备参照实施例 441。MS/ESI: $[M+H]^+=380.2$ 。

实施例 443: 3-(2-羟基-6-甲基-4-(三氟甲基)苯基)-8-((2-羟丙基)氨基)-5-甲基嘧啶并[5,4-c]哒嗪-6(5H)-酮

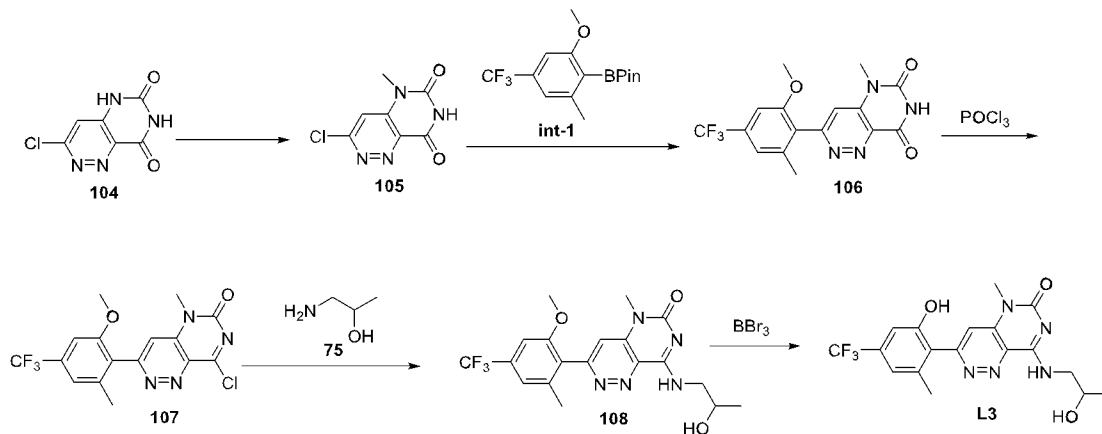


第一步: 在圆底烧瓶中加入化合物 **98** (1.87 g, 10 mmol) 和 7N 的 NH_3 甲醇溶液 20 mL。反应在室温下搅拌小时, 反应完全后浓缩除去溶剂, 加入水和乙酸乙酯萃取。合并有机相后饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩。粗产物柱层析纯化得化合物 **103** (1.2 g)。MS/ESI: $[M+H]^+=173.1$ 。

第二步: 将化合物 **103** (1.72 g, 10 mmol), CDI (1.62 g, 10 mmol) 和四氢呋喃 (20 mL) 加入圆底烧瓶中, 反应升温至 60°C 搅拌 12 小时。反应完全后降至室温, 浓

缩除去溶剂，加入水和乙酸乙酯萃取。合并有机相后饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩。粗产物柱层析纯化得化合物 **104** (1.32 g)。MS/ESI: $[M+H]^+=199.0$ 。

第三步：将化合物 **104** (2.0 g, 1.0 eq.)，DIEA (1.3 g, 1.1 eq.) 溶解于 DMF (20 mL) 中，0℃下加入碘甲烷 (1.4 g, 1.0 eq.)。室温反应过夜。TLC 监测原料反应完。反应液用乙酸乙酯和水萃取 3 次，合并有机相后饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩。粗产物柱层析纯化得化合物 **105** (1.8 g)。MS/ESI: $[M+H]^+=213.0$ 。

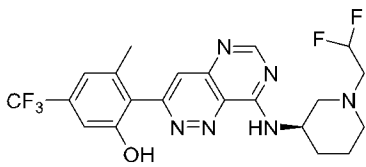
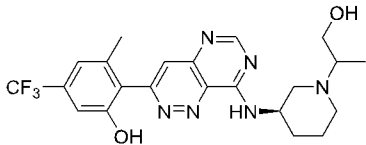
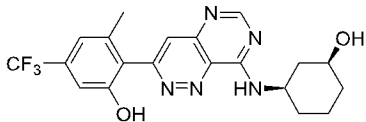
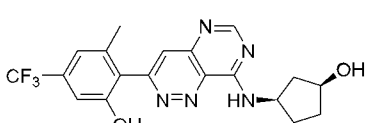
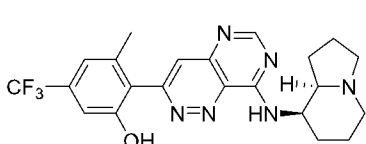
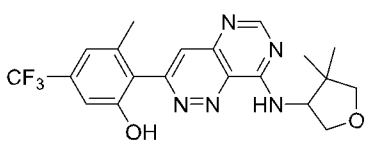
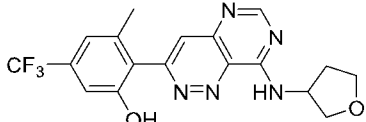


2-(8-((2-羟丙基)氨基)-4-甲基嘧啶并[5,4-c]哒嗪-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚的制备以化合物 **104** 为原料参照实施例 441。MS/ESI: $[M+H]^+=410.2$ 。

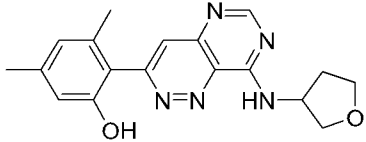
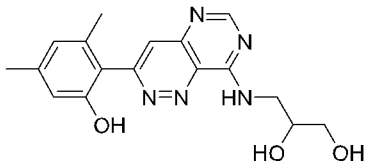
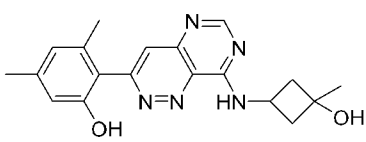
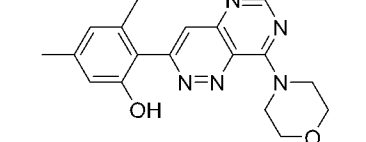
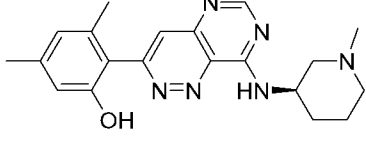
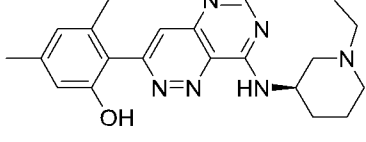
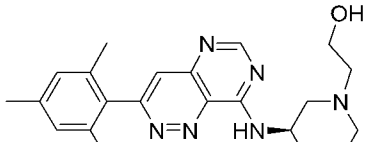
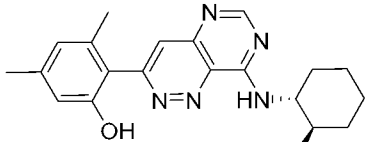
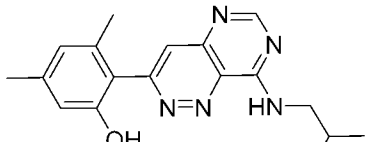
实施例 444~530 的合成方法参照实施例 441、442 和 443，得到目标化合物 **L4~L90**。

表 13 本发明化合物 **L4~L90**

实施例	化合物	结构	名称	质谱
444	L4		(R)-2-(8-((1-(2-羟乙基)哌啶-3-基)氨基)嘧啶并[5,4-c]哒嗪-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(m/z): 449.2 $[M+1]^+$
445	L5		(R)-2-(8-((1-(2,2-二氟乙基)哌啶-3-基)氨基)嘧啶并[5,4-c]哒嗪-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(m/z): 483.2 $[M+1]^+$
446	L6		(R)-2-(8-((1-(3,3-二氟环丁基)哌啶-3-基)氨基)嘧啶并[5,4-c]哒嗪-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(m/z): 495.2 $[M+1]^+$

			甲基-5-(三氟甲基)苯酚	
447	L7		(R)-2-(8-((1-(2,2-二氟乙基)哌啶-3-基)氨基)嘧啶并[5,4-c]哒嗪-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(m/z): 469.2[M+1] ⁺
448	L8		2-(8-(((3R)-1-(1-羟基丙-2-基)哌啶-3-基)氨基)嘧啶并[5,4-c]哒嗪-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(m/z): 463.2[M+1] ⁺
449	L9		2-(8-(((1R,3S)-3-羟基环己基)氨基)嘧啶并[5,4-c]哒嗪-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(m/z): 420.2[M+1] ⁺
450	L10		2-(8-(((1R,3S)-3-羟基环戊基)氨基)嘧啶并[5,4-c]哒嗪-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(m/z): 406.2[M+1] ⁺
451	L11		3-甲基-2-(8-(((8R,8aR)-八氢中氮茛-8-基)氨基)嘧啶并[5,4-c]哒嗪-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(m/z): 445.2[M+1] ⁺
452	L12		2-(8-((4,4-二甲基四氢呋喃-3-基)氨基)嘧啶并[5,4-c]哒嗪-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(m/z): 420.2[M+1] ⁺
453	L13		3-甲基-2-(8-((四氢呋喃-3-基)氨基)嘧啶并[5,4-c]哒嗪-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(m/z): 392.2[M+1] ⁺

454	L14		3-((3-(2-羟基-6-甲基-4-(三氟甲基)苯基)嘧啶并[5,4-c]哒嗪-8-基)氨基)丙烷-1,2-二醇	MS-ESI(m/z): 396.2[M+1] ⁺
455	L15		2-(8-((3-羟基-3-甲基环丁基)氨基)嘧啶并[5,4-c]哒嗪-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(m/z): 406.1[M+1] ⁺
456	L16		(R)-2-(8-((5,5-二氟-1-甲基哌啶-3-基)氨基)嘧啶并[5,4-c]哒嗪-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(m/z): 455.2[M+1] ⁺
457	L17		(R)-5-氯-2-(3-((1-乙基哌啶-3-基)氨基)-1-甲基-1H-吡唑并[4,3-c]哒嗪-6-基)-3-甲基苯酚	MS-ESI(m/z): 392.1[M+1] ⁺
458	L18		2-(8-(((1R, 3S)-3-羟基环己基)氨基)嘧啶并[5,4-c]哒嗪-3-基)-3,5-二甲基苯酚	MS-ESI(m/z): 366.2[M+1] ⁺
459	L19		2-(8-(((1R, 3S)-3-羟基环戊基)氨基)嘧啶并[5,4-c]哒嗪-3-基)-3,5-二甲基苯酚	MS-ESI(m/z): 352.2[M+1] ⁺
460	L20		3,5-二甲基-2-(8-(((8R, 8aR)-八氢中氮茚-8-基)氨基)嘧啶并[5,4-c]哒嗪-3-基)苯酚	MS-ESI(m/z): 391.2[M+1] ⁺
461	L21		2-(8-((4,4-二甲基四氢呋喃-3-基)氨基)嘧啶并[5,4-c]哒嗪-3-基)-3,5-二甲基苯酚	MS-ESI(m/z): 366.2[M+1] ⁺

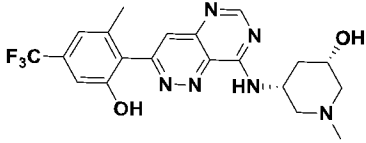
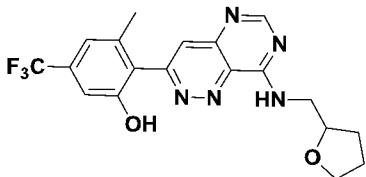
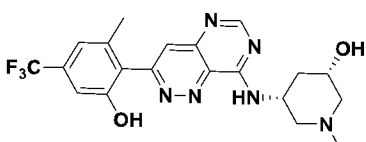
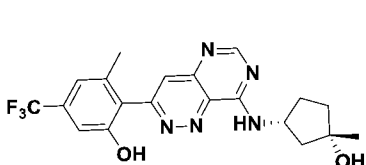
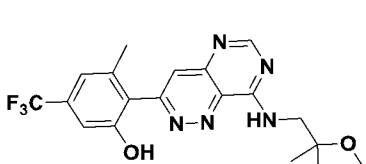
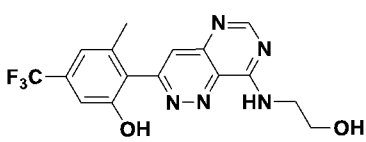
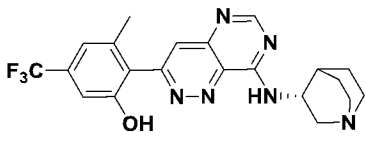
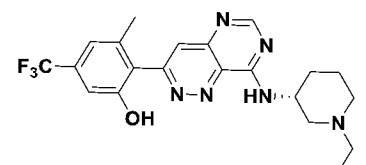
462	L22		3,5-二甲基-2-(8-((四氢呋喃-3-基)氨基)咪唑并[5,4-c]噻唑-3-基)苯酚	MS-ESI(m/z): 338.2[M+1] ⁺
463	L23		3-((3-(2-羟基-4,6-二甲基苯基)咪唑并[5,4]噻唑-8-基)氨基)丙烷-1,2-二醇	MS-ESI(m/z): 342.2[M+1] ⁺
464	L24		2-(8-((3-羟基-3-甲基环丁基)氨基)咪唑并[5,4]噻唑-3-基)-3,5-二甲基苯酚	MS-ESI(m/z): 352.2[M+1] ⁺
465	L25		3,5-二甲基-2-(8-吗啉并咪唑[5,4]噻唑-3-基)苯酚	MS-ESI(m/z): 338.2[M+1] ⁺
466	L26		(R)-3,5-二甲基-2-(8-((1-甲基哌啶-3-基)氨基)咪唑并[5,4]噻唑-3-基)苯酚	MS-ESI(m/z): 365.2[M+1] ⁺
467	L27		(R)-2-(8-((1-乙基哌啶-3-基)氨基)咪唑并[5,4]噻唑-3-基)-3,5-二甲基苯酚	MS-ESI(m/z): 379.2[M+1] ⁺
468	L28		(R)-2-(8-((1-(2-羟乙基)哌啶-3-基)氨基)咪唑并[5,4-c]噻唑-3-基)-3,5-二甲基苯酚	MS-ESI(m/z): 395.2[M+1] ⁺
469	L29		2-(8-(((1R, 2R)-2-羟基环己基)氨基)咪唑并[5,4-c]噻唑-3-基)-3,5-二甲基苯酚	MS-ESI(m/z): 366.2[M+1] ⁺
470	L30		2-(8-((2-羟丙基)氨基)咪唑并[5,4]噻唑-3-基)-3,5-二甲基苯酚	MS-ESI(m/z): 326.2[M+1] ⁺

471	L31		(R)-5-氯-3-甲基-2-(8-(((1-甲基吡啶-3-基)氨基)嘧啶并[5,4-c]哒嗪-3-基)苯酚	MS-ESI(m/z): 385.2[M+1] ⁺
472	L32		(R)-5-氯-2-(8-(((1-(2-羟乙基)吡啶-3-基)氨基)嘧啶并[5,4-c]哒嗪-3-基)-3-甲基苯酚	MS-ESI(m/z): 416.2[M+1] ⁺
473	L33		5-氯-2-(8-(((1R,2R)-2-羟基环己基)氨基)嘧啶并[5,4-c]哒嗪-3-基)-3-甲基苯酚	MS-ESI(m/z): 386.2[M+1] ⁺
474	L34		5-氯-2-(8-(((2-羟丙基)氨基)嘧啶并[5,4]哒嗪-3-基)-3-甲基苯酚	MS-ESI(m/z): 346.2[M+1] ⁺
475	L35		(R)-5-氯-2-(8-(((1-乙基吡啶-3-基)氨基)嘧啶并[5,4-c]哒嗪-3-基)-3-甲基苯酚	MS-ESI(m/z): 399.2[M+1] ⁺
476	L36		5-氯-3-甲基-2-(8-(((8R,8aR)-八氢中氮茛-8-基)氨基)嘧啶并[5,4-c]哒嗪-3-基)苯酚	MS-ESI(m/z): 411.2[M+1] ⁺
477	L37		5-氯-2-(8-(((4,4-二甲基四氢呋喃-3-基)氨基)嘧啶并[5,4-c]哒嗪-3-基)-3-甲基苯酚	MS-ESI(m/z): 386.2[M+1] ⁺
478	L38		5-氯-3-甲基-2-(8-吗啉并嘧啶[5,4]哒嗪-3-基)苯酚	MS-ESI(m/z): 358.2[M+1] ⁺

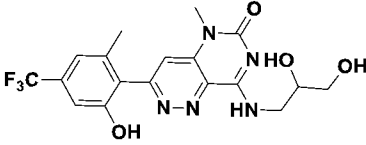
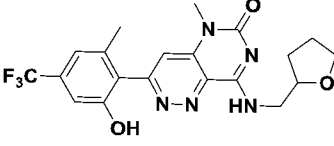
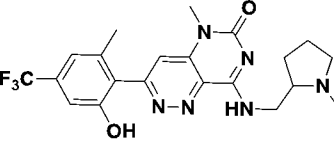
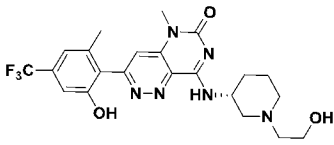
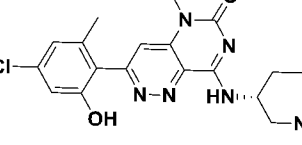
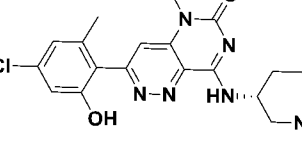
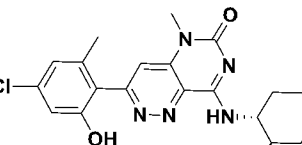
479	L39		5-氯-3-甲基-2- (8- ((四氢呋喃-3-基) 氨基) 嘧啶并[5,4-c]哒嗪-3-基) 苯酚	MS-ESI(m/z): 358.2[M+1] ⁺
480	L40		3- ((3- (4-氯-2-羟基-6-甲基苯基) 嘧啶并[5,4]哒嗪-8-基) 氨基) 丙烷-1,2-二醇	MS-ESI(m/z): 362.2[M+1] ⁺
481	L41		5-氯-2- (8- (((1R, 3S) -3-羟基环己基) 氨基) 嘧啶并[5, 4-c]哒嗪-3-基) -3-甲基苯酚	MS-ESI(m/z): 386.2[M+1] ⁺
482	L42		5-氯-2- (8- ((3-羟基-3-甲基环丁基) 氨基) 嘧啶并[5,4-c]哒嗪-3-基) -3-甲基苯酚	MS-ESI(m/z): 372.2[M+1] ⁺
483	L43		5-氯-2- (8- (((1R, 3S) -3-羟基环戊基) 氨基) 嘧啶并[5, 4-c]哒嗪-3-基) -3-甲基苯酚	MS-ESI(m/z): 372.2[M+1] ⁺
484	L44		2- (8- ((2-羟基丙基) 氨基) -4-甲基嘧啶并[5,4-c]哒嗪-3-基) -5- (三氟甲基) 苯酚	MS-ESI(m/z): 380.2[M+1] ⁺
485	L45		3- ((3- (2-羟基-4- (三氟甲基) 苯基) -4-甲基嘧啶并[5,4-c]哒嗪-8-基) 氨基) 丙烷-1,2-二醇	MS-ESI(m/z): 396.2[M+1] ⁺
486	L46		(R) -2- (4-甲基-8- ((1-甲基哌啶-3-基) 氨基) 嘧啶并[5,4-c]哒嗪-3-基) -5- (三氟甲基) 苯酚	MS-ESI(m/z): 418.2[M+1] ⁺
487	L47		(R) -2- (8- ((1-乙基哌啶-3-基) 氨基) -4-甲基嘧啶并	MS-ESI(m/z): 433.2[M+1] ⁺

			[5, 4-c]吡嗪-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚	
488	L48		(R)-2-(8-((1-(2-羟乙基)吡啶-3-基)氨基)-4-甲基嘧啶并[5, 4-c]吡嗪-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(m/z): 449.2[M+1] ⁺
489	L49		2-(8-(((1R, 2R)-2-羟基环己基)氨基)-4-甲基嘧啶并[5, 4-c]吡嗪-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(m/z): 420.2[M+1] ⁺
490	L50		2-(8-((4,4-二甲基四氢呋喃-3-基)氨基)-4-甲基嘧啶并[5,4-c]吡嗪-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(m/z): 420.2[M+1] ⁺
491	L51		2-(4-甲基-8-((四氢呋喃-3-基)氨基)嘧啶并[5,4-c]吡嗪-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(m/z): 392.2[M+1] ⁺
492	L52		2-(4-甲基-8-吗啉并嘧啶[5,4-c]吡嗪-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(m/z): 392.2[M+1] ⁺
493	L53		5-氯-2-(8-((2-羟丙基)氨基)-4-甲基嘧啶并[5,4-c]吡嗪-3-基)苯酚	MS-ESI(m/z): 346.2[M+1] ⁺
494	L54		3-((3-(4-氯-2-羟基苯基)-4-甲基嘧啶并[5,4]吡嗪-8-基)氨基)丙烷-1,2-二醇	MS-ESI(m/z): 362.2[M+1] ⁺
495	L55		(R)-5-氯-2-(4-甲基-8-((1-甲基哌啶-3-基)氨基)嘧啶并[5, 4-c]吡嗪-3-基)苯酚	MS-ESI(m/z): 385.2[M+1] ⁺

496	L56		(R)-5-氯-2-(8-((1-乙基哌啶-3-基)氨基)-4-甲基嘧啶并[5,4-c]哒嗪-3-基)苯酚	MS-ESI(m/z): 399.2[M+1] ⁺
497	L57		(R)-5-氯-2-(8-((1-(2-羟乙基)哌啶-3-基)氨基)-4-甲基嘧啶并[5,4-c]哒嗪-3-基)苯酚	MS-ESI(m/z): 415.2[M+1] ⁺
498	L58		5-氯-2-(8-(((1R,2R)-2-羟基环己基)氨基)-4-甲基嘧啶并[5,4-c]哒嗪-3-基)苯酚	MS-ESI(m/z): 386.2[M+1] ⁺
499	L59		5-氯-2-(8-((4,4-二甲基四氢呋喃-3-基)氨基)-4-甲基嘧啶并[5,4-c]哒嗪-3-基)苯酚	MS-ESI(m/z): 386.2[M+1] ⁺
500	L60		5-氯-2-(4-甲基-8-((四氢呋喃-3-基)氨基)嘧啶并[5,4-c]哒嗪-3-基)苯酚	MS-ESI(m/z): 358.2[M+1] ⁺
501	L61		5-氯-2-(4-甲基-8-吗啉并嘧啶[5,4-c]哒嗪-3-基)苯酚	MS-ESI(m/z): 358.2[M+1] ⁺
502	L62		(R)-3-甲基-2-(8-((1-甲基哌啶-3-基)氨基)嘧啶并[5,4-c]哒嗪-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(m/z): 419.2[M+1] ⁺
503	L63		2-(8-((2-羟基-2-甲基丙基)氨基)嘧啶并[5,4-c]哒嗪-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(m/z): 394.1[M+1] ⁺

504	L64		(3 <i>S</i> , 5 <i>R</i>)-5-((3-(2-羟基-6-甲基-4-(三氟甲基)苯基)嘧啶并[5, 4- <i>c</i>]哒嗪-8-基)氨基)-1-甲基哌啶-3-醇	MS-ESI(<i>m/z</i>): 435.2[M+1] ⁺
505	L65		3-甲基-2-(8-(((四氢呋喃-2-基)甲基)氨基)嘧啶并[5,4- <i>c</i>]哒嗪-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(<i>m/z</i>): 406.1[M+1] ⁺
506	L66		(3 <i>S</i> , 5 <i>R</i>)-5-((3-(2-羟基-6-甲基-4-(三氟甲基)苯基)嘧啶并[5, 4- <i>c</i>]哒嗪-8-基)氨基)-1-甲基哌啶-3-醇	MS-ESI(<i>m/z</i>): 435.2[M+1] ⁺
507	L67		2-(8-(((1 <i>R</i> , 3 <i>S</i>)-3-羟基-3-甲基环戊基)氨基)嘧啶并[5, 4- <i>c</i>]哒嗪-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(<i>m/z</i>): 420.2[M+1] ⁺
508	L68		2-(8-((2-甲氧基-2-甲基丙基)氨基)嘧啶并[5,4- <i>c</i>]哒嗪-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(<i>m/z</i>): 408.2[M+1] ⁺
509	L69		2-(8-((2-羟乙基)氨基)嘧啶并[5,4- <i>c</i>]哒嗪-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(<i>m/z</i>): 366.1[M+1] ⁺
510	L70		(<i>R</i>)-3-甲基-2-(8-(奎宁环-3-基氨基)嘧啶并[5,4- <i>c</i>]哒嗪-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(<i>m/z</i>): 431.2[M+1] ⁺
511	L71		(<i>R</i>)-2-(8-((1-乙基哌啶-3-基)氨基)嘧啶并[5, 4- <i>c</i>]哒嗪-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(<i>m/z</i>): 433.2[M+1] ⁺

512	L72		(<i>R</i>) -3-(2-羟基-6-甲基-4-(三氟甲基)苯基)-5-甲基-8-(((1-甲基哌啶-3-基)氨基)嘧啶并[5,4-c]哒嗪-6(5H)-酮	MS-ESI(<i>m/z</i>): 449.2[M+1] ⁺
513	L73		(<i>R</i>) -8-(((1-乙基哌啶-3-基)氨基)-3-(2-羟基-6-甲基-4-(三氟甲基)苯基)-5-甲基嘧啶并[5,4-c]哒嗪-6(5H)-酮	MS-ESI(<i>m/z</i>): 463.2[M+1] ⁺
514	L74		3-(2-羟基-6-甲基-4-(三氟甲基)苯基)-8-(((1 <i>R</i> , 2 <i>R</i>)-2-羟基环己基)氨基)-5-甲基嘧啶并[5,4]哒嗪-6(5H)-酮	MS-ESI(<i>m/z</i>): 450.2[M+1] ⁺
515	L75		3-(2-羟基-6-甲基-4-(三氟甲基)苯基)-8-(((1 <i>R</i> , 3 <i>S</i>)-3-羟基环己基)氨基)-5-甲基嘧啶并[5,4]哒嗪-6(5H)-酮	MS-ESI(<i>m/z</i>): 450.2[M+1] ⁺
516	L76		(<i>R</i>) -3-(2-羟基-6-甲基-4-(三氟甲基)苯基)-5-甲基-8-(((四氢呋喃-3-基)氨基)嘧啶并[5,4-c]哒嗪-6(5H)-酮	MS-ESI(<i>m/z</i>): 422.1[M+1] ⁺
517	L77		(<i>S</i>) -3-(2-羟基-6-甲基-4-(三氟甲基)苯基)-5-甲基-8-(((四氢呋喃-3-基)氨基)嘧啶并[5,4-c]哒嗪-6(5H)-酮	MS-ESI(<i>m/z</i>): 422.1[M+1] ⁺

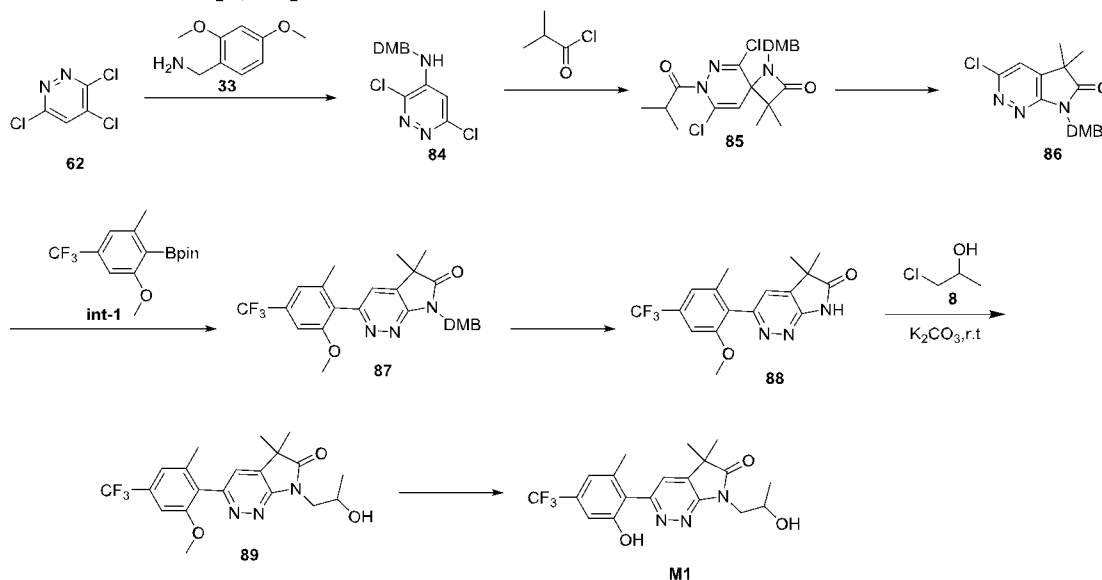
518	L78		8-((2,3-二羟丙基)氨基)-3-(2-羟基-6-甲基-4-(三氟甲基)苯基)-5-甲基嘧啶并[5,4-c]哒嗪-6(5H)-酮	MS-ESI(m/z): 426.1[M+1] ⁺
519	L79		3-(2-羟基-6-甲基-4-(三氟甲基)苯基)-5-甲基-8-((4-氢呋喃-2-基)甲基)氨基)嘧啶并[5,4-c]哒嗪-6(5H)-酮	MS-ESI(m/z): 436.2[M+1] ⁺
520	L80		3-(2-羟基-6-甲基-4-(三氟甲基)苯基)-5-甲基-8-(((1-甲基吡咯烷-2-基)甲基)氨基)嘧啶并[5,4-c]哒嗪-6(5H)-酮	MS-ESI(m/z): 449.2[M+1] ⁺
521	L81		(R)-3-(2-羟基-6-甲基-4-(三氟甲基)苯基)-8-(((1-(2-羟乙基)哌啶-3-基)氨基)-5-甲基嘧啶并[5,4]哒嗪-6(5H)-酮	MS-ESI(m/z): 479.2[M+1] ⁺
522	L82		(R)-3-(4-氯-2-羟基-6-甲基苯基)-5-甲基-8-(((1-甲基哌啶-3-基)氨基)嘧啶并[5,4-c]哒嗪-6(5H)-酮	MS-ESI(m/z): 415.2[M+1] ⁺
523	L83		(R)-3-(4-氯-2-羟基-6-甲基苯基)-8-(((1-乙基哌啶-3-基)氨基)-5-甲基嘧啶并[5,4]哒嗪-6(5H)-酮	MS-ESI(m/z): 429.2[M+1] ⁺
524	L84		3-(4-氯-2-羟基-6-甲基苯基)-8-(((1R,2R)-2-羟基环己基)氨基)-5-甲基嘧啶并[5,4]哒嗪-6(5H)-酮	MS-ESI(m/z): 416.1[M+1] ⁺

525	L85		3- (4-氯-2-羟基-6-甲基苯基) -8- (((1R, 3S) -3-羟基环己基) 氨基) -5-甲基嘧啶并[5, 4-c]哒嗪-6 (5H) -酮	MS-ESI(m/z): 416.1[M+1] ⁺
526	L86		((R) -3- (4-氯-2-羟基-6-甲基苯基) -5-甲基-8- ((四氢呋喃-3-基) 氨基) 嘧啶并[5, 4-c]哒嗪-6 (5H) -酮	MS-ESI(m/z): 388.1[M+1] ⁺
527	L87		((S) -3- (4-氯-2-羟基-6-甲基苯基) -5-甲基-8- ((四氢呋喃-3-基) 氨基) 嘧啶并[5, 4-c]哒嗪-6 (5H) -酮	MS-ESI(m/z): 388.1[M+1] ⁺
528	L88		3- (4-氯-2-羟基-6-甲基苯基) -8- ((2,3-二羟丙基) 氨基) -5-甲基嘧啶并[5,4-c]哒嗪-6 (5H) -酮	MS-ESI(m/z): 392.1[M+1] ⁺
529	L89		((R) -3- (2-羟基-4- (三氟甲基) 苯基) -4,5-二甲基-8- ((1-甲基哌啶-3-基) 氨基) 嘧啶并[5,4-c]哒嗪-6 (5H) -酮	MS-ESI(m/z): 449.2[M+1] ⁺
530	L90		((R) -4-氟-3- (2-羟基-4- (三氟甲基) 苯基) -5-甲基-8- ((1-甲基哌啶-3-基) 氨基) 嘧啶并[5, 4-c]哒嗪-6 (5H) -酮	MS-ESI(m/z): 453.2[M+1] ⁺

实施例 512 化合物 L72: ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.68 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 4.53 (dq, J = 12.2, 3.9 Hz, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.04 – 2.87 (m, 1H), 2.71 – 2.59 (m, 1H), 2.57 – 2.40 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.03 – 1.83 (m, 2H), 1.82 – 1.66 (m, 2H)。

实施例 531: 3- (2-羟基-6-甲基-4- (三氟甲基) 苯基) -7- (2-羟丙基) -5,5-二甲基

-5,7-二氢-6-吡咯并[2,3-c]哒嗪-6-酮



第一步：将化合物 **62** (10 g, 54.6 mmol)，化合物 **33** (9.1 g, 54.6 mmol)，DIEA (21.1 g, 163.9 mmol) 和异丙醇 (150 mL) 置于反应瓶中，70℃搅拌 2 h。反应完成，
5 降温至室温，加入 200 mL 乙酸乙酯和 200 mL 饱和氯化铵水溶液，乙酸乙酯相继续用 200 mL 饱和氯化铵洗涤两次，无水硫酸钠干燥、过滤、旋干得化合物 **84** (17.0 g, 99.4%，橘红色固体)；¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.13 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.54-6.45 (m, 2H), 5.55 (t, 1H), 4.32 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.82 (s, 3H)。

第二步：将化合物 **84** (2.5 g, 8.0 mmol)，三乙胺 (4.0 g, 40.0 mmol) 和二氯甲烷
10 (50 mL) 置于反应瓶中，加入异丁酰氯 (2.1 g, 20.0 mmol)，加毕，室温搅拌过夜。反应完成，体系加入 50 mL 饱和氯化铵和 30 mL 二氯甲烷，水相继续用 20 mL 二氯甲烷萃取，合并有机相，无水硫酸钠干燥、过滤、旋干得化合物 **85** (4.1 g, 粗品)，直接用于下一步，未做进一步纯化；¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.19 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.46 (dd, *J* = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 6.41 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 5.30 (s, 1H), 4.72 (s, 1H), 4.61
15 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 4.22 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 1.26-1.22 (m, 6H), 1.17-1.09 (m, 6H)。

第三步：将化合物 **85** (4.1 g, 粗品)，碳酸铯 (5.8 g, 17.7 mmol) 和无水 DMF (50 mL) 置于反应瓶中，80℃搅拌 2 h。反应完成，过滤收集滤液旋干，经硅胶柱层析 (石油醚：乙酸乙酯 = 5：1-0：1) 纯化得化合物 **86** (2.7 g, 97.5%，白色固体)；
20 LC-MS:ESI[M+H]⁺=316.1。

第四步：将化合物 **86** (400 mg, 1.1 mmol)，中间体 int-1 (544.8 mg, 1.7 mmol)，Pd(dppf)Cl₂ (84.0 mg, 0.1 mmol)，碳酸铯 (1120.6 mg, 3.4 mmol)，二氧六环 (15 mL)

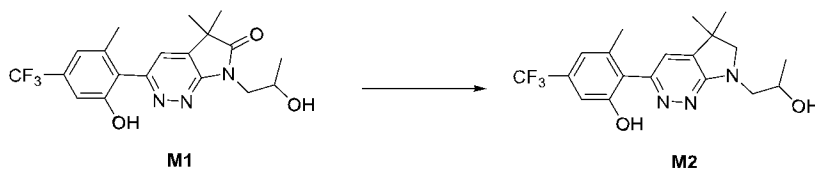
和水 (3 mL) 置于反应瓶中, 氮气保护, 100℃ 搅拌 12 h。反应完成, 降温至室温, 直接硅胶拌样, 经硅胶柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯 = 3: 1) 纯化得化合物 **87** (475 mg, 产率 82.6%); LC-MS:ESI[M+H]⁺=470.2。

第五步: 在圆底烧瓶中加入化合物 **87** (4.7 g, 10 mmol), 三氟乙酸 (5 mL) 和二氯甲烷 (40 mL), 反应室温搅拌 16 小时。反应完全后加入饱和碳酸钠溶液将 pH 调至 8-9, 二氯甲烷萃取。合并有机相后依次水洗, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩。粗产物柱层析纯化得化合物 **88** (2.6 g)。MS/ESI:[M+H]⁺=352.1。

第六步: 将化合物 **88** (352 mg, 1 eq.), 化合物 **8** (1.5 eq.), 碳酸钾 (3 eq.) 和乙腈 (8 mL) 加入反应瓶中, 室温反应过夜。反应完全后过滤, 所得滤液减压浓缩, 残留物柱层析纯化即得化合物 **89** (269 mg, 白色固体)。MS/ESI: [M+H]⁺=410.1。

第七步: 将化合物 **89** (100 mg, 1eq.) 加入反应管中, 置换氮气, 加入无水 DCM, 降温至 -30℃, 滴加 1M 三溴化硼 DCM 溶液 0.4 mL, -30℃ 反应 3h。加甲醇淬灭反应, 减压浓缩, 残留物柱层析即得化合物 **M1** (38 mg)。MS/ESI: [M+H]⁺=396.1。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.27 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 4.95 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.29 - 4.13 (m, 1H), 3.84 (dd, *J* = 13.3, 7.8 Hz, 1H), 3.66 (dd, *J* = 13.4, 5.3 Hz, 1H), 2.13 (s, 3H), 1.37 (d, *J* = 3.6 Hz, 6H), 1.12 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H)。

实施例 532: 2- (7- (2-羟丙基) -5,5-二甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-*c*]哒嗪-3-基) -3-甲基-5- (三氟甲基) 苯酚

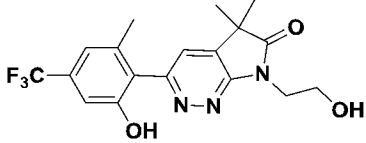
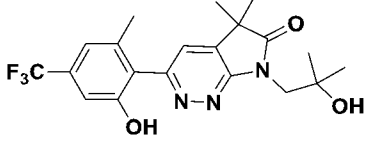
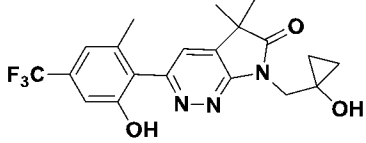
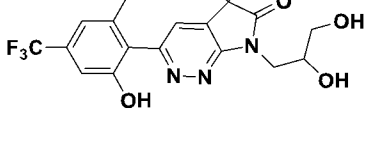
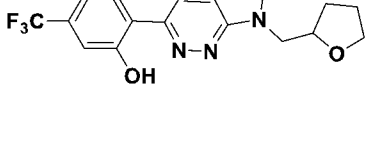
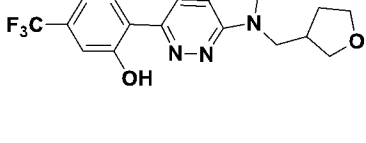
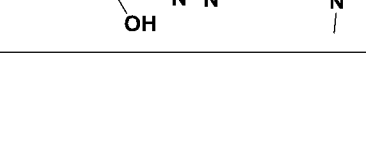


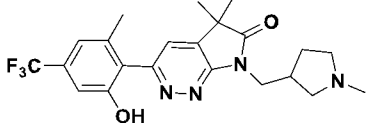
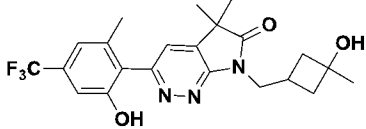
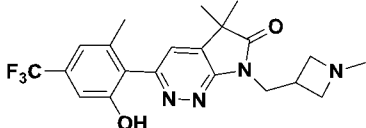
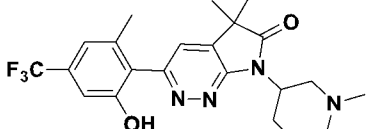
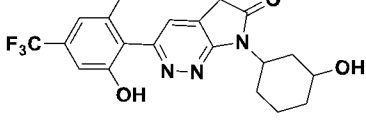
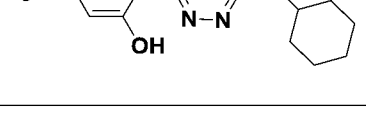
在圆底烧瓶中加入化合物 **M1** (0.1 g) 和硼烷四氢呋喃溶液 (1M/L, 2mL), 升温至 60℃ 反应 2 小时, 反应完全后降至室温, 加水淬灭, 乙酸乙酯萃取。合并有机相后依次水洗, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩。粗产物柱层析纯化得化合物 **M2** (26 mg)。MS/ESI: [M+H]⁺=382.2。

实施例 533~550 和实施例 685 的合成方法参照**实施例 531** 和**实施例 532**, 得到目标化合物 **M3~M21**。

表 14 本发明化合物 **M3~M21**

实施例	化合物	结构	名称	质谱

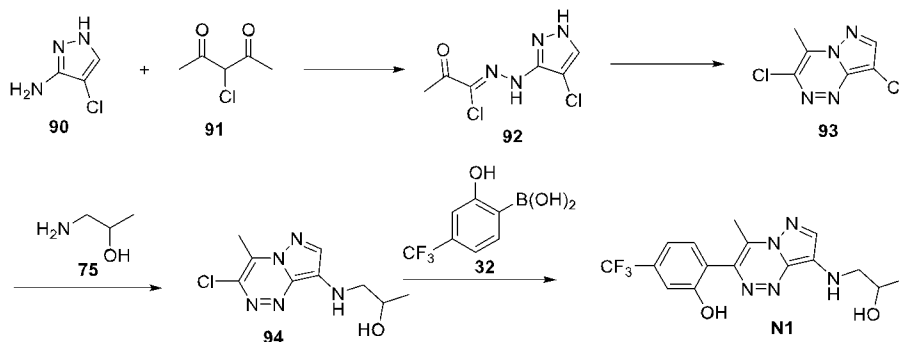
533	M3		3-(2-羟基-6-甲基-4-(三氟甲基)苯基)-7-(2-羟乙基)-5,5-二甲基-5,7-二氢-6-吡咯并[2,3-c]哒嗪-6-酮	MS-ESI(m/z): 382.1[M+1] ⁺
534	M4		7-(2-羟基-2-甲基丙基)-3-(2-羟基-6-甲基-4-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-5,7-二氢-6-吡咯并[2,3-c]哒嗪-6-酮	MS-ESI(m/z): 410.2[M+1] ⁺
535	M5		3-(2-羟基-6-甲基-4-(三氟甲基)苯基)-7-((1-羟基环丙基)甲基)-5,5-二甲基-5,7-二氢-6H-吡咯并[2,3-c]哒嗪-6-酮	MS-ESI(m/z): 408.2[M+1] ⁺
536	M6		7-(2,3-二羟丙基)-3-(2-羟基-6-甲基-4-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-5,7-二氢-6-吡咯并[2,3-c]哒嗪-6-酮	MS-ESI(m/z): 412.1[M+1] ⁺
537	M7		3-(2-羟基-6-甲基-4-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-7-((四氢呋喃-2-基)甲基)-5,7-二氢-6-吡咯并[2,3-c]哒嗪-6-酮	MS-ESI(m/z): 422.2[M+1] ⁺
538	M8		3-(2-羟基-6-甲基-4-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-7-((四氢呋喃-3-基)甲基)-5,7-二氢-6-吡咯并[2,3-c]哒嗪-6-酮	MS-ESI(m/z): 422.2[M+1] ⁺
539	M9		3-(2-羟基-6-甲基-4-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-7-((1-甲基吡咯烷-2-基)甲基)-5,7-二氢-6-吡咯并[2,3-c]哒嗪-6-酮	MS-ESI(m/z): 435.2[M+1] ⁺

			基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[2,3-c]哒嗪-6-酮	
540	M10		3-(2-羟基-6-甲基-4-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-7-((1-甲基吡咯烷-3-基)甲基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[2,3-c]哒嗪-6-酮	MS-ESI(m/z): 435.2[M+1] ⁺
541	M11		7-((3-羟基-3-甲基环丁基)甲基)-3-(2-羟基-6-甲基-4-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-5,7-二氢-6-吡咯并[2,3-c]哒嗪-6-酮	MS-ESI(m/z): 436.2[M+1] ⁺
542	M12		3-(2-羟基-6-甲基-4-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-7-((1-甲基氮杂环丁烷-3-基)甲基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[2,3-c]哒嗪-6-酮	MS-ESI(m/z): 421.2[M+1] ⁺
543	M13		3-(2-羟基-6-甲基-4-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-7-(1-甲基哌啶-3-基)-5,7-二氢-6-吡咯并[2,3-c]哒嗪-6-酮	MS-ESI(m/z): 435.2[M+1] ⁺
544	M14		3-(2-羟基-6-甲基-4-(三氟甲基)苯基)-7-(3-羟基环己基)-5,5-二甲基-5,7-二氢-6-吡咯并[2,3-c]哒嗪-6-酮	MS-ESI(m/z): 436.2[M+1] ⁺
545	M15		3-(2-羟基-6-甲基-4-(三氟甲基)苯基)-7-(2-羟基环己基)-5,5-二甲基-5,7-二氢-6-吡咯并[2,3-c]哒嗪-6-酮	MS-ESI(m/z): 436.2[M+1] ⁺

546	M16		3-(4-氯-2-羟基-6-甲基苯基)-7-(2-羟丙基)-5,5-二甲基-5,7-二氢-6-吡咯并[2,3-c]哒嗪-6-酮	MS-ESI(m/z): 362.1[M+1] ⁺
547	M17		2-(5,5-二甲基-7-(1-甲基哌啶-3-基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-c]哒嗪-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(m/z): 421.2[M+1] ⁺
548	M18		3-(3-(2-羟基-6-甲基-4-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-5,6-二氢-5,6-二氢-7H-吡咯并[2,3-c]哒嗪-7-基)丙烷-1,2-二醇	MS-ESI(m/z): 398.2[M+1] ⁺
549	M19		3-(3-(4-氯-2-羟基-6-甲基苯基)-5,5-二甲基-5,6-二氢-7H-吡咯并[2,3-c]哒嗪-7-基)丙烷-1,2-二醇	MS-ESI(m/z): 364.1[M+1] ⁺
550	M20		2-(7-(3-羟基环己基)-5,5-二甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-c]哒嗪-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(m/z): 422.2[M+1] ⁺
685	M21		3-(2-羟基-6-甲基-4-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-7-(2-氧丙基)-5,7-二氢-6-吡咯并[2,3-c]哒嗪-6-酮	MS-ESI(m/z): 394.2[M+1] ⁺

实施例 685 化合物 **M21**: ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.36 (br s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 4.83 (s, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.42 (s, 6H)。

实施例 551: 2-(8-((2-羟丙基)氨基)-4-甲基吡唑并[5,1-c][1,2,4]三嗪-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚



第一步：将化合物 **90** (50.0 mg, 0.427 mmol) 溶解于 1 mL 6 M 的盐酸中，降温至 0℃，加入亚硝酸钠固体 (32.0 mg, 0.470 mmol)，加毕，0℃ 搅拌 0.5 h。将 3-氯戊烷-2,4-二酮 (57.2 mg, 0.427 mmol) 和醋酸钠 (58.1 mg, 0.427 mmol) 分散于乙醇/水 = 0.8 mL/0.8 mL 中，降温至 0℃，将上述反应液直接加入此反应液中，加毕，0℃ 搅拌 2 h。反应完成，过滤收集固体，滤饼用 2 mL 乙醇/水 = 1/2 洗涤，真空干燥得化合物 **92** (71 mg, 75.5%，淡黄色固体)；¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.94 (br s, 1H), 10.67 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 2.47 (s, 3H)；LC-MS:ESI[M+H]⁺=221.0。

第二步：将化合物 **92** (71 mg, 0.323 mmol) 溶解于 4 mL 乙酸中，110℃ 搅拌 3 h，反应完成，直接旋干溶剂得化合物 **93** (60 mg, 92.3%，土黄色固体)，直接用于下一步，未做进一步纯化；¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.72 (s, 1H), 2.86 (s, 3H)；LC-MS:ESI[M+H]⁺=203.0。

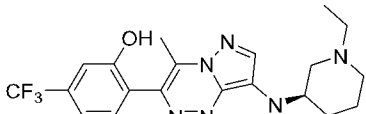
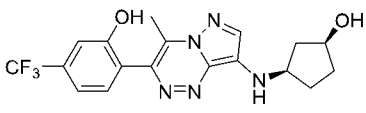
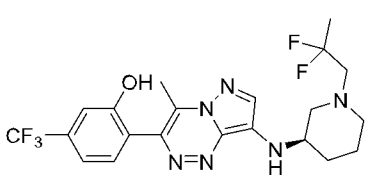
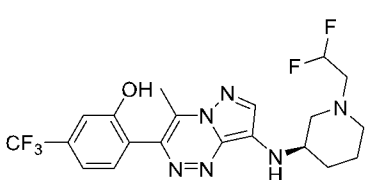
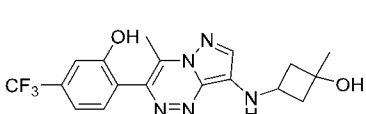
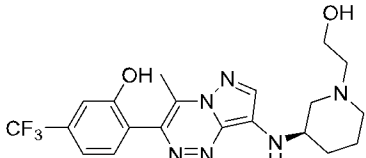
第三步：将化合物 **93** (202 mg, 1 eq.)，化合物 **75** (1.5 eq.)，碳酸钾 (3 eq.) 和乙腈 (8 mL) 加入反应瓶中，室温反应过夜。反应完全后过滤，所得滤液减压浓缩，残留物柱层析纯化即得化合物 **94** (157 mg, 白色固体)。MS/ESI: [M+H]⁺=242.1。

第四步：将化合物 **94** (100 mg, 1eq.)，化合物 **32** (2eq.)，Pd (dppf) Cl₂ (0.1eq.)，碳酸铯 (3eq.)，二氧六环和水加入反应瓶中，氮气保护下 100℃ 反应过夜。反应完全后垫硅藻土过滤，滤液减压浓缩，残留物柱层析纯化即得化合物 **N1** (41 mg)。MS/ESI: [M+H]⁺=368.1。

实施例 552~625 的合成方法参照实施例 551，得到目标化合物 **N2~N75**。

表 15 本发明化合物 **N2~N75**

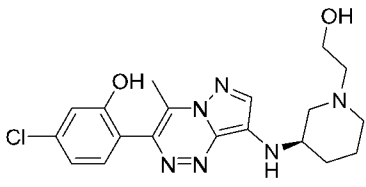
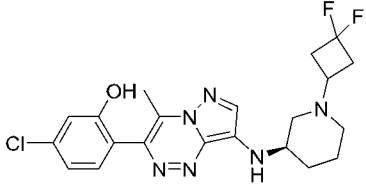
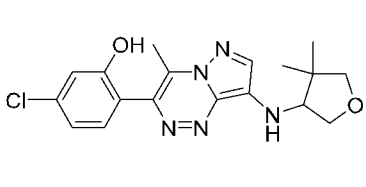
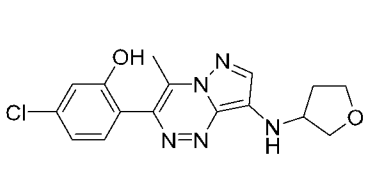
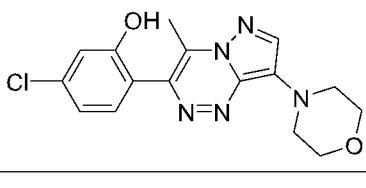
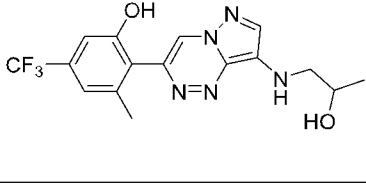
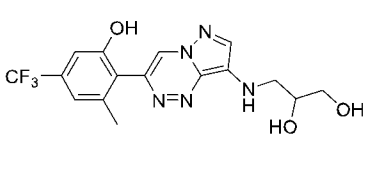
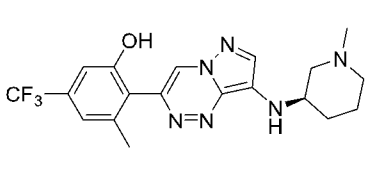
实施例	化合物	结构	名称	质谱
552	N2		3-((3-((2-羟基-4-(三氟甲基)苯基)-4-甲基吡唑并[5,1-c][1,2,4]三嗪-8-基)氨基	MS-ESI(m/z): 384.2[M+1] ⁺

			基) 丙烷-1,2-二醇	
553	N3		(<i>R</i>)-2-(4-甲基-8-((1-甲基哌啶-3-基)氨基)吡唑并[5,1- <i>c</i>][1,2,4]三嗪-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(<i>m/z</i>):407.2[M+1] ⁺
554	N4		(<i>R</i>)-2-(8-((1-乙基哌啶-3-基)氨基)-4-甲基吡唑并[5,1- <i>c</i>][1,2,4]三嗪-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(<i>m/z</i>):421.2[M+1] ⁺
555	N5		2-(8-(((1 <i>R</i> , 3 <i>S</i>)-3-羟基环戊基)氨基)-4-甲基吡唑并[5,1- <i>c</i>][1,2,4]三嗪-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(<i>m/z</i>):394.2[M+1] ⁺
556	N6		(<i>R</i>)-2-(8-((1-(2,2-二氟基)哌啶-3-基)氨基)-4-甲基吡唑并[5,1- <i>c</i>][1,2,4]三嗪-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(<i>m/z</i>):471.2[M+1] ⁺
557	N7		(<i>R</i>)-2-(8-((1-(2,2-二氟乙基)哌啶-3-基)氨基)-4-甲基吡唑并[5,1- <i>c</i>][1,2,4]三嗪-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(<i>m/z</i>):457.2[M+1] ⁺
558	N8		2-(8-((3-羟基-3-甲基环丁基)氨基)-4-甲基吡唑并[5,1- <i>c</i>][1,2,4]三嗪-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(<i>m/z</i>):394.2[M+1] ⁺
559	N9		(<i>R</i>)-2-(8-((1-(2-羟乙基)哌啶-3-基)氨基)-4-甲基吡唑并[5,1- <i>c</i>][1,2,4]三嗪-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(<i>m/z</i>):437.2[M+1] ⁺

			酚	
560	N10		2-(8-(((3R)-1-(1-羟基丙-2-基)哌啶-3-基)氨基)-4-甲基吡唑并[5,1-c][1,2,4]三嗪-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(m/z):451.2[M+1] ⁺
561	N11		(R)-2-(8-((1-(3,3-二氟环丁基)哌啶-3-基)氨基)-4-甲基吡唑并[5,1-c][1,2,4]三嗪-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(m/z):483.2[M+1] ⁺
562	N12		2-(8-(((1R, 3S)-3-羟基环己基)氨基)-4-甲基吡唑并[5,1-c][1,2,4]三嗪-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(m/z):408.2[M+1] ⁺
563	N13		2-(4-甲基-8-(((8R, 8aR)-八氢中氮茛-8-基)氨基)吡唑并[5,1-c][1,2,4]三嗪-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(m/z):433.2[M+1] ⁺
564	N14		2-(8-((4,4-二甲基四氢呋喃-3-基)氨基)-4-甲基吡唑并[5,1-c][1,2,4]三嗪-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(m/z):408.1[M+1] ⁺
565	N15		2-(4-甲基-8-((四氢呋喃-3-基)氨基)吡唑[5,1-c][1,2,4]三嗪-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(m/z):455.2[M+1] ⁺
566	N16		2-(4-甲基-8-吗啉并吡唑[5,1-c][1,2,4]三嗪-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(m/z):380.1[M+1] ⁺

567	N17		2-(8-(((1 <i>R</i> , 2 <i>R</i>)-2-羟基环己基)氨基)-4-甲基吡唑并[5,1- <i>c</i>][1,2,4]三嗪-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(<i>m/z</i>):408.2[<i>M</i> +1] ⁺
568	N18		2-(8-((2-羟丙基)氨基)-4-甲基吡唑并[5,1- <i>c</i>][1,2,4]三嗪-3-基)-5-甲基苯酚	MS-ESI(<i>m/z</i>):314.2[<i>M</i> +1] ⁺
569	N19		3-((3-(2-羟基-4-甲基苯基)-4-甲基吡唑并[5,1- <i>c</i>][1,2,4]三嗪-8-基)氨基)丙烷-1,2-二醇	MS-ESI(<i>m/z</i>):330.2[<i>M</i> +1] ⁺
570	N20		(<i>R</i>)-5-甲基-2-(4-甲基-8-((1-甲基哌啶-3-基)氨基)吡唑并[5,1- <i>c</i>][1,2,4]三嗪-3-基)苯酚	MS-ESI(<i>m/z</i>):353.2[<i>M</i> +1] ⁺
571	N21		(<i>R</i>)-2-(8-((1-乙基哌啶-3-基)氨基)-4-甲基吡唑并[5,1- <i>c</i>][1,2,4]三嗪-3-基)-5-甲基苯酚	MS-ESI(<i>m/z</i>):367.2[<i>M</i> +1] ⁺
572	N22		2-(8-(((1 <i>R</i> , 2 <i>R</i>)-2-羟基环己基)氨基)-4-甲基吡唑并[5,1- <i>c</i>][1,2,4]三嗪-3-基)-5-甲基苯酚	MS-ESI(<i>m/z</i>):354.2[<i>M</i> +1] ⁺
573	N23		(<i>R</i>)-2-(8-((1-(2-羟乙基)哌啶-3-基)氨基)-4-甲基吡唑并[5,1- <i>c</i>][1,2,4]三嗪-3-基)-5-甲基苯酚	MS-ESI(<i>m/z</i>):383.2[<i>M</i> +1] ⁺
574	N24		(<i>R</i>)-2-(8-((1-(3,3-二氟环丁基)哌啶-3-基)氨基)-4-甲基吡唑并[5,1- <i>c</i>][1,2,4]三嗪-3-基)-5-甲基苯酚	MS-ESI(<i>m/z</i>):429.2[<i>M</i> +1] ⁺

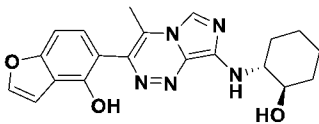
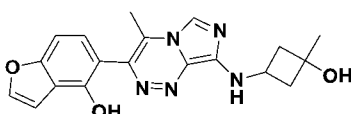
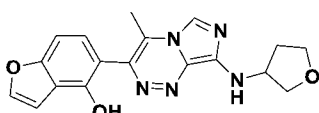
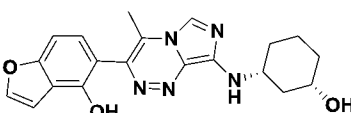
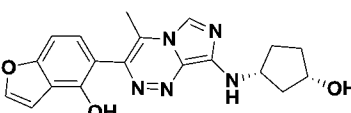
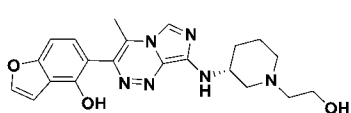
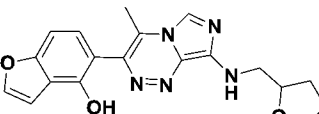
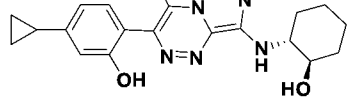
575	N25		2-(8-((4,4-二甲基四氢呋喃-3-基)氨基)-4-甲基吡唑并[5,1-c][1,2,4]三嗪-3-基)-5-甲基苯酚	MS-ESI(m/z) :354.2[M+1] ⁺
576	N26		5-甲基-2-(4-甲基-8-((四氢呋喃-3-基)氨基)吡唑并[5,1-c][1,2,4]三嗪-3-基)苯酚	MS-ESI(m/z) :326.2[M+1] ⁺
577	N27		5-甲基-2-(4-甲基-8-吗啉并吡唑[5,1-c][1,2,4]三嗪-3-基)苯酚	MS-ESI(m/z) :326.2[M+1] ⁺
578	N28		5-氯-2-(8-((2-羟丙基)氨基)-4-甲基吡唑并[5,1-c][1,2,4]三嗪-3-基)苯酚	MS-ESI(m/z) :334.2[M+1] ⁺
579	N29		3-((3-(4-氯-2-羟基苯基)-4-甲基吡唑并[5,1-c][1,2,4]三嗪-8-基)氨基)丙烷-1,2-二醇	MS-ESI(m/z) :350.2[M+1] ⁺
580	N30		(R)-5-氯-2-(4-甲基-8-((1-甲基哌啶-3-基)氨基)吡唑并[5,1-c][1,2,4]三嗪-3-基)苯酚	MS-ESI(m/z) :373.2[M+1] ⁺
581	N31		(R)-5-氯-2-(8-((1-乙基哌啶-3-基)氨基)-4-甲基吡唑并[5,1-c][1,2,4]三嗪-3-基)苯酚	MS-ESI(m/z) :386.2[M+1] ⁺
582	N32		5-氯-2-(8-(((1R,2R)-2-羟基环己基)氨基)-4-甲基吡唑并[5,1-c][1,2,4]三嗪-3-基)苯酚	MS-ESI(m/z) :374.2[M+1] ⁺

583	N33		(R)-5-氯-2-(8-((1-(2-羟乙基)哌啶-3-基)氨基)-4-甲基吡唑并[5,1-c][1,2,4]三嗪-3-基)苯酚	MS-ESI(m/z):403.2[M+1] ⁺
584	N34		(R)-5-氯-2-(8-((1-乙基哌啶-3-基)氨基)咪唑并[5,4-c]哒嗪-3-基)-3-甲基苯酚	MS-ESI(m/z):449.2[M+1] ⁺
585	N35		5-氯-2-(8-((4,4-二甲基四氢呋喃-3-基)氨基)-4-甲基吡唑并[5,1-c][1,2,4]三嗪-3-基)苯酚	MS-ESI(m/z):374.2[M+1] ⁺
586	N36		5-氯-2-(4-甲基-8-((四氢呋喃-3-基)氨基)吡唑并[5,1-c][1,2,4]三嗪-3-基)苯酚	MS-ESI(m/z):346.2[M+1] ⁺
587	N37		5-氯-2-(4-甲基-8-吗啉并吡唑[5,1-c][1,2,4]三嗪-3-基)苯酚	MS-ESI(m/z):346.2[M+1] ⁺
588	N38		2-(8-((2-羟丙基)氨基)吡唑并[5,1-c][1,2,4]三嗪-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(m/z):368.2[M+1] ⁺
589	N39		3-((3-(2-羟基-6-甲基-4-(三氟甲基)苯基)吡唑并[5,1-c][1,2,4]三嗪-8-基)氨基)丙烷-1,2-二醇	MS-ESI(m/z):384.2[M+1] ⁺
590	N40		(R)-3-甲基-2-(8-((1-甲基哌啶-3-基)氨基)吡唑并[5,1-c][1,2,4]三嗪-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(m/z):407.2[M+1] ⁺

591	N41		(<i>R</i>)-2-(8-((1-乙基哌啶-3-基)氨基)吡唑并[5,1-c][1,2,4]三嗪-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(<i>m/z</i>):421.2[M+1] ⁺
592	N42		2-(8-(((1 <i>R</i> , 2 <i>R</i>)-2-羟基环己基)氨基)吡唑并[5,1-c][1,2,4]三嗪-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(<i>m/z</i>):408.2[M+1] ⁺
593	N43		(<i>R</i>)-2-(8-((1-(2-羟乙基)哌啶-3-基)氨基)吡唑并[5,1-c][1,2,4]三嗪-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(<i>m/z</i>):437.2[M+1] ⁺
594	N44		3-甲基-2-(8-((四氢呋喃-3-基)氨基)吡唑[5,1-c][1,2,4]三嗪-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚	MS-ESI(<i>m/z</i>):380.2[M+1] ⁺
595	N45		5-氯-2-(8-((2-羟丙基)氨基)吡唑并[5,1-c][1,2,4]三嗪-3-基)-3-甲基苯酚	MS-ESI(<i>m/z</i>):334.2[M+1] ⁺
596	N46		(<i>R</i>)-5-氯-3-甲基-2-(8-((1-甲基哌啶-3-基)氨基)吡唑并[5,1-c][1,2,4]三嗪-3-基)苯酚	MS-ESI(<i>m/z</i>):373.2[M+1] ⁺
597	N47		(<i>R</i>)-5-氯-2-(8-((1-乙基哌啶-3-基)氨基)吡唑并[5,1-c][1,2,4]三嗪-3-基)-3-甲基苯酚	MS-ESI(<i>m/z</i>):387.2[M+1] ⁺
598	N48		5-氯-2-(8-(((1 <i>R</i> , 2 <i>R</i>)-2-羟基环己基)氨基)吡唑并[5,1-c][1,2,4]三嗪-3-基)-3-甲基苯酚	MS-ESI(<i>m/z</i>):374.2[M+1] ⁺

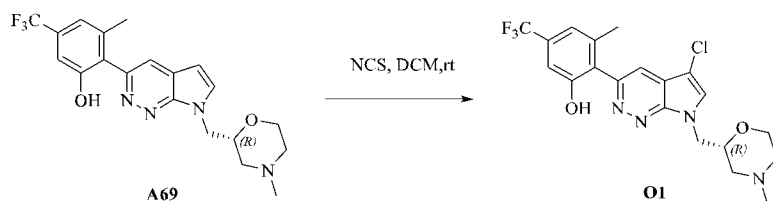
599	N49		(<i>R</i>)-5-氯-2-(8-((1-(2-羟乙基)哌啶-3-基)氨基)吡唑并[5,1-c][1,2,4]三嗪-3-基)-3-甲基苯酚	MS-ESI(m/z) :403.2[M+1] ⁺
600	N50		5-氯-3-甲基-2-(8-((四氢呋喃-3-基)氨基)吡唑并[5,1-c][1,2,4]三嗪-3-基)苯酚	MS-ESI(m/z) :346.2[M+1] ⁺
601	N51		3-((3-(4-羟基苯并呋喃-5-基)-4-甲基咪唑并[5,1-c][1,2,4]三嗪-8-基)氨基)丙烷-1,2-二醇	MS-ESI(m/z) :356.1[M+1] ⁺
602	N52		(<i>R</i>)-5-(4-甲基-8-((1-甲基哌啶-3-基)氨基)咪唑并[5,1-c][1,2,4]三嗪-3-基)苯并呋喃-4-醇	MS-ESI(m/z) :379.2[M+1] ⁺
603	N53		(<i>R</i>)-5-(8-((1-乙基哌啶-3-基)氨基)-4-甲基咪唑并[5,1-c][1,2,4]三嗪-3-基)苯并呋喃-4-醇	MS-ESI(m/z) :393.2[M+1] ⁺
604	N54		5-(8-(((1 <i>R</i> , 2 <i>R</i>)-2-羟基环己基)氨基)-4-甲基咪唑并[5,1-c][1,2,4]三嗪-3-基)苯并呋喃-4-醇	MS-ESI(m/z) :380.2[M+1] ⁺
605	N55		5-(8-((3-羟基-3-甲基环丁基)氨基)-4-甲基咪唑并[5,1-c][1,2,4]三嗪-3-基)苯并呋喃-4-醇	MS-ESI(m/z) :366.2[M+1] ⁺
606	N56		5-(4-甲基-8-((四氢呋喃-3-基)氨基)咪唑并[5,1-c][1,2,4]三嗪-3-基)苯	MS-ESI(m/z) :352.1[M+1] ⁺

			并呋喃-4-醇	
607	N57		5-(4-甲基-8-(((四氢呋喃-2-基)甲基)氨基)咪唑并[5,1-c][1,2,4]三嗪-3-基)苯并呋喃-4-醇	MS-ESI(m/z) :366.2[M+1] ⁺
608	N58		5-(8-(((1 <i>R</i> , 3 <i>S</i>)-3-羟基环己基)氨基)-4-甲基咪唑并[5,1-c][1,2,4]三嗪-3-基)苯并呋喃-4-醇	MS-ESI(m/z) :380.2[M+1] ⁺
609	N59		5-(8-(((1 <i>R</i> , 3 <i>S</i>)-3-羟基环戊基)氨基)-4-甲基咪唑并[5,1-c][1,2,4]三嗪-3-基)苯并呋喃-4-醇	MS-ESI(m/z) :366.2[M+1] ⁺
610	N60		(<i>R</i>)-5-(8-((1-(2-羟乙基)哌啶-3-基)氨基)-4-甲基咪唑并[5,1-c][1,2,4]三嗪-3-基)苯并呋喃-4-醇	MS-ESI(m/z) :409.2[M+1] ⁺
611	N61		3-((3-(4-羟基苯并呋喃-5-基)-4-甲基咪唑并[5,1-c][1,2,4]三嗪-8-基)氨基)丙烷-1,2-二醇	MS-ESI(m/z) :356.1[M+1] ⁺
612	N62		(<i>R</i>)-5-(4-甲基-8-((1-甲基哌啶-3-基)氨基)咪唑并[5,1-c][1,2,4]三嗪-3-基)苯并呋喃-4-醇	MS-ESI(m/z) :379.2[M+1] ⁺
613	N63		(<i>R</i>)-5-(8-((1-乙基哌啶-3-基)氨基)-4-甲基咪唑并[5,1-c][1,2,4]三嗪-3-基)苯并呋喃-4-醇	MS-ESI(m/z) :393.2[M+1] ⁺

614	N64		5-(8-(((1 <i>R</i> , 2 <i>R</i>)-2-羟基环己基)氨基)-4-甲基咪唑并[5,1- <i>c</i>][1,2,4]三嗪-3-基)苯并呋喃-4-醇	MS-ESI(<i>m/z</i>):380.2[M+1] ⁺
615	N65		5-(8-((3-羟基-3-甲基环丁基)氨基)-4-甲基咪唑并[5,1- <i>c</i>][1,2,4]三嗪-3-基)苯并呋喃-4-醇	MS-ESI(<i>m/z</i>):366.2[M+1] ⁺
616	N66		5-(4-甲基-8-((四氢呋喃-3-基)氨基)咪唑并[5,1- <i>c</i>][1,2,4]三嗪-3-基)苯并呋喃-4-醇	MS-ESI(<i>m/z</i>):352.1[M+1] ⁺
617	N67		5-(8-(((1 <i>R</i> , 3 <i>S</i>)-3-羟基环己基)氨基)-4-甲基咪唑并[5,1- <i>c</i>][1,2,4]三嗪-3-基)苯并呋喃-4-醇	MS-ESI(<i>m/z</i>):380.2[M+1] ⁺
618	N68		5-(8-(((1 <i>R</i> , 3 <i>S</i>)-3-羟基环戊基)氨基)-4-甲基咪唑并[5,1- <i>c</i>][1,2,4]三嗪-3-基)苯并呋喃-4-醇	MS-ESI(<i>m/z</i>):366.2[M+1] ⁺
619	N69		(<i>R</i>)-5-(8-((1-(2-羟乙基)哌啶-3-基)氨基)-4-甲基咪唑并[5,1- <i>c</i>][1,2,4]三嗪-3-基)苯并呋喃-4-醇	MS-ESI(<i>m/z</i>):409.2[M+1] ⁺
620	N70		5-(4-甲基-8-((四氢呋喃-2-基)甲基)氨基)咪唑并[5,1- <i>c</i>][1,2,4]三嗪-3-基)苯并呋喃-4-醇	MS-ESI(<i>m/z</i>):366.2[M+1] ⁺
621	N71		5-环丙基-2-(8-(((1 <i>R</i> , 2 <i>R</i>)-2-羟基环己基)氨基)-4-甲基咪唑并[5,1- <i>c</i>][1,2,4]三	MS-ESI(<i>m/z</i>):380.2[M+1] ⁺

			噻-3-基) 苯酚	
622	N72		(R) -5-环丙基-2-(8-((1-乙基哌啶-3-基)氨基)-4-甲基咪唑并[5,1-c][1,2,4]三噻-3-基) 苯酚	MS-ESI(m/z):393.2[M+1] ⁺
623	N73		(R) -5-环丙基-2-(4-甲基-8-((1-甲基哌啶-3-基)氨基)咪唑并[5,1-c][1,2,4]三噻-3-基) 苯酚	MS-ESI(m/z):379.2[M+1] ⁺
624	N74		1-(二氟亚甲基)-5-(8-(((1R,2R)-2-羟基环己基)氨基)-4-甲基咪唑并[5,1-c][1,2,4]三噻-3-基)-2,3-二氢-1H-茛-4-醇	MS-ESI(m/z):428.2[M+1] ⁺
625	N75		(R) -1-(二氟亚甲基)-5-(4-甲基-8-((1-甲基哌啶-3-基)氨基)咪唑并[5,1-c][1,2,4]三噻-3-基)-2,3-二氢-1H-茛-4-醇	MS-ESI(m/z):427.2[M+1] ⁺

实施例 626: (R) -2-(5-氯-7-((4-甲基吗啉-2-基)甲基)-7H-吡咯并[2,3-c]哒嗪-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基) 苯酚



称量化合物 **A69** (1eq, 200 mg)于 100 mL 的两口瓶中, 加入 20 mL 超干二氯甲烷, 5 氮气换气三次, 冰浴下加入 NCS(1.2 eq, 79 mg), 然后升至室温进行反应, 2 h 后 LC/MS 检测反应完全。加水淬灭反应, DCM(20 mL)萃取 3 次, 合并有机相, 饱和食盐水洗 1 次, 无水硫酸钠干燥, 有机相进行浓缩, 硅胶拌样。DCM/MeOH (100:1~97:3)进行柱层析, 得到目标化合物 **O1**。MS/ESI: [M+H]⁺=368.1。¹H NMR (400 MHz, Methanol-*d*₄) δ 7.94 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 4.70 – 4.60 (m, 1H), 4.59 – 4.48 (m, 1H), 4.06 – 3.95 (m, 1H), 3.95 – 3.87 (m, 1H), 3.59 (td, *J*

= 11.6, 2.4 Hz, 1H), 2.92 (dt, J = 11.4, 2.0 Hz, 1H), 2.69 (dq, J = 11.8, 1.9 Hz, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.17 (dd, J = 11.6, 3.4 Hz, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.92 (t, J = 10.9 Hz, 1H)。

实施例 627: (*R*)-2-(5-氯-7-(1-甲基哌啶-3-基)-7H-吡咯并[2,3-*c*]吡嗪-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚



(*R*)-2-(5-氯-7-(1-甲基哌啶-3-基)-7H-吡咯并[2,3-*c*]吡嗪-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚的制备参考实施例 626, 得到目标化合物 **O2**。MS/ESI: $[M+H]^+$ =425.1。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.10 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.20 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.15 – 7.11 (m, 1H), 5.31 – 5.22 (m, 1H), 3.08 – 2.92 (m, 1H), 2.77 (dd, J = 10.5, 6.7 Hz, 1H), 2.62 (s, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.49 – 2.44 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.07 (dq, J = 12.2, 7.1, 5.3 Hz, 2H), 1.89 – 1.76 (m, 2H)。

生物活性测试:

1、人类单核细胞中的 NLRP3 炎症体抑制活性测定

试剂: THP-1 细胞: 武汉普诺赛生命科技有限公司, PMA: Sigma-Aldrich, RPMI 培养基: Hyclone, LPS: Sigma-Aldrich, Opti-MEM 培养基: Gibco, Nigericin: Invivogen, Human IL-1 β ELISA 检测试剂盒: 4A Biotech, 参考化合物 MCC950: MedChemExpress (MCE)。

实验方法: 将 THP-1 细胞用含 PMA (10 μ M) 的 RPMI 培养基, 按 2×10^5 /mL 的细胞密度, 将细胞接种于 48 孔板, 置于 37 $^{\circ}$ C、5%CO₂ 孵箱诱导过夜。次日将培养基更换为含 1 μ g/mL LPS 的 Opti-MEM 培养基; 3h 后, 加入药物作用 40 min; 加入 Nigericin (10 μ M) 作用 40 min; 收集细胞上清用于 ELISA 分析。

实验结果如下表 16 和 17, 其中在表 16 中, +++表示: 1 μ M 抑制率大于等于 90%, ++表示: 1 μ M 抑制率大于等于 50%且小于 90%, +表示: 1 μ M 抑制率小于 50%。

表 16 化合物对 NLRP3 炎症体在 1 μ M 浓度下抑制率

化合物	抑制率	化合物	抑制率	化合物	抑制率
A1	+++	A3	+++	A4	+++
A7	+++	A11	+++	A5	+++
A16	+++	A17	+++	A21	+++
A22	++	A24	+++	A26	+++

B1	+++	B4	++	B5	+++
B7	+++	B8	+++	B12	++
B16	+++	B17	+++	B18	++
B23	+++	B26	++	B28	+++
B33	++	B35	+++	B40	+++
B43	+++	B52	+++	B52	+++
B53	+++	B55	++	B57	+++
B58	+++	B60	++	C1	+++
C2	+++	C5	+++	C6	++
C8	+++	C11	++	C14	++
C19	++	C21	++	C22	++
C29	++	C37	+++	C41	+++
C46	++	C50	++	C51	++
D1	+++	D4	++	D5	+++
D6	++	D7	++	D11	+++
D16	++	D19	++	D23	++
D37	+++	D41	+++	D47	+++
D52	++	D55	+++	D56	+++
D63	++	E1	+++	E2	+++
E5	+++	E7	++	E16	++
E23	+++	E27	+++	E28	++
E33	++	E38	+++	E41	+++
E44	+++	F1	+++	F2	+++
F5	+++	F6	++	F7	++
F10	++	F16	++	F27	+++
F38	+++	F42	++	F44	++
F47	++	G1	+++	G4	+++
G11	++	G15	+++	H1	+++
H4	+++	H11	++	H13	+++
I1	+++	I2	++	I4	+++

J1	+++	J4	+++	J13	+++
K1	+++	K2	+++	K4	+++
K5	+++	K9	++	K10	++
K12	++	K16	+++	K17	+++
K18	++	K21	+++	K22	+++
K25	+++	K27	++	K28	++
K29	++	K47	+++	K48	+++
K49	++	K50	++	K52	+++
K54	+++	K56	+++	K57	+++
K58	++	K63	+++	K65	+++
K66	+++	K67	++	K69	+++
K71	+++	K72	+++	K76	+++
L1	+++	L2	+++	L3	+++
L13	+++	L14	+++	L15	+++
L31	+++	L39	+++	L42	+++
L44	+++	L51	+++	L54	+++
L55	+++	L62	+++	L69	+++
L72	+++	L76	+++	L77	+++
L78	+++	L82	+++	L86	+++
L87	+++	L88	+++	L89	+++
L90	+++	M1	+++	M2	+++
M3	+++	M7	+++	M16	+++
M18	+++	N1	+++	N2	+++
N3	+++	N4	+++	N8	+++
N15	+++	N18	++	N28	+++
N29	+++	N30	+++	N31	+++
N36	+++	N38	+++	N39	+++
N40	+++	N41	+++	N44	+++
N45	+++	N46	+++	N47	+++
N51	+++	N52	+++	N53	+++

N55	+++	N56	+++	N61	+++
N62	+++	N65	+++	N66	+++
O1	++	O2	+++		

表 17 化合物对 NLRP3 炎症体半数抑制率（IC₅₀）

化合物	IC ₅₀ (nM)	化合物	IC ₅₀ (nM)	化合物	IC ₅₀ (nM)
A1	31	A3	11.3	A5	19.5
A11	90.4	A12	100.5	A21	2.6
A22	400	A31	6.25	A33	17.4
A36	25.5	A37	60.3	A39	85.6
A40	350.7	A41	450.2	A42	425.1
A43	400	A44	390	A45	300
A46	87.2	A47	230	A48	76
A49	435	A50	18.6	A51	52
A52	60	A53	110	A54	53.6
A55	34.9	A56	55.01	A57	86.2
A58	105	A59	50	A60	55
A61	15	A62	8.1	A63	21.3
A64	95.1	A65	280.3	A66	23.5
A67	70	A68	50.2	A69	3.7
A70	450.2	A73	360.4	A74	89
A77	470	A79	420	A80	17.6
A81	490	A82	11.1	A83	19.7
A84	19	A85	11.1	B4	200
B7	30.3	B52	2	B53	15.3
B55	490	B57	20	B58	2.5
B60	410	B61	1.3	C1	98.6
C5	88	C14	230	C19	500
C51	430	M1	530	O1	320
O2	59				

实验结果：本发明化合物对 NLRP3 炎症体具有较好的抑制活性。在一些实施方案中，本发明的化合物对于 NLRP3 抑制活性 IC₅₀ 小于等于 500 nM、优选化合物小于等于

250 nM、进一步优选化合物小于等于 100 nM、更优选化合物小于等于 50 nM、本发明所示的化合物中最优选化合物 IC₅₀ 小于等于 5 nM。

2、化合物对 hERG 钾离子通道的抑制实验

细胞培养和处理：稳定表达 hERG 的 CHO 细胞培养于细胞培养瓶中，置于 37℃，5% CO₂ 的培养箱培养。待细胞密度生长至 60~80%，吸走细胞培养液，用 PBS 洗一遍后加入 Detachin 消化。待消化完全后加入培养液中和，然后离心，吸走上清液，再加入培养液重悬，调节细胞密度为 2~5×10⁶/mL 备用。

化合物准备：将化合物母液用 100% DMSO 进行稀释，即取 10 μL 化合物母液加入到 20 μL DMSO 中，3 倍连续稀释至 6 个浓度。分别取 4 μL 的 6 个浓度的化合物，加入到 396 μL 细胞外液中，即 100 倍稀释得到 6 个中间浓度。再分别取 80 μL 的 6 个中间浓度化合物，加入到 320 μL 细胞外液中，即 5 倍稀释至需要测试的最终浓度。最高测试浓度为 40 μM，依次分别为 40，13.33，4.44，1.48，0.49 和 0.16 μM 共 6 个浓度。最终测试浓度中的 DMSO 含量不超过 0.2%，此浓度的 DMSO 对 hERG 钾通道没有影响。化合物准备由 Bravo 仪器完成整个稀释过程。

电生理记录过程：单细胞高阻抗封接和全细胞模式形成过程全部由 Qpatch 仪器自动完成，在获得全细胞记录模式后，细胞钳制在 -80 毫伏，在给予一个 5 秒的 +40 毫伏去极化刺激前，先给予一个 50 毫秒的 -50 毫伏前置电压，然后复极化到 -50 毫伏维持 5 秒，再回到 -80 毫伏。每 15 秒施加此电压刺激，记录 2 分钟后给予细胞外液记录 5 分钟，然后开始给药过程，化合物浓度从最低测试浓度开始，每个测试浓度给予 2.5 分钟，连续给完所有浓度后，给予阳性对照化合物 3 μM Cisapride。每个浓度至少测试 3 个细胞 (n≥3)。

数据处理：数据分析处理采用 GraphPad Prism 5.0 和 Excel 软件。化合物 IC₅₀ 使用 GraphPad Prism 5 软件通过以下方程拟合计算得出：

$$Y = \text{Bottom} - (\text{Top} - \text{Bottom}) / (1 + 10^{((\text{LogIC}_{50} - X) * \text{HillSlope})})$$

其中，X 为供试品检测浓度的 Log 值，Y 为对应浓度下抑制百分率，Bottom 和 Top 分别为最小和最大抑制百分率。

实验结果：在一些实施方案中，本发明方案化合物对 hERG 钾离子通道具有较弱的抑制作用。在一些实施方案中，本发明的化合物对于 hERG 抑制 IC₅₀ 大于 10 μM、优选化合物大于 20 μM、进一步优选化合物大于 30 μM、本发明所示的化合物中最优选化合物 hERG 抑制 IC₅₀ 大于 40 μM。

表 18 化合物对 hERG 钾离子通道抑制结果

化合物编号	20 uM 抑制率
A69	42.23%

结论：本发明化合物 **A69** 等对 hERG 钾离子通道抑制作用较弱。

3、化合物在 Balb/c 小鼠体内的药代动力学评价

实验目的：了解化合物的药代动力学情况。

实验依据：化学药物非临床药代动力学研究技术指导原则，2014 年。

5 实验方案：通过 Balb/c 小鼠静脉给药和灌胃给药，考察化合物的药代动力学情况。

样品配制：称量化合物加 DMSO 溶解，再加注射用氯化钠溶液，配化合物溶待给药用。

样品采集：6 只 Balb/c 小鼠（成都达硕实验动物有限公司，许可证号：SCXK（川）2020-030），雄性，3 只静脉给药（IV）、3 只灌胃给药（PO），给药后 5min、15min、30min、1h、2h、4h、6h、8h、10h、24h 和 48h 采集约 0.05mL 血液，将收集的血液 3500rpm 化合物离心 15min，收集上清血浆，-40℃冻存待测。以 LC-MS/MS 分析方法定量分析血药浓度，计算药代动力学参数，如达峰时间（C_{max}），药时曲线下面积（AUC(0-t)），半衰期（T_{1/2}），清除率（CL），组织分部（V_{dss}），生物利用度（F）等。药代动力学评价结果如下表 19。

15 表 19 化合物在 Balb/c 小鼠体内的药代动力学测试结果

化合物	剂量, 给药途径	C _{max} ug/L	AUC(0-t) ug/L*h	T _{1/2} h	CL L/h/kg	V _{dss} L/kg	F %
A3	5 mg/kg, PO	928	5274	4.48	0.81	5.13	-
A69	5 mg/kg, PO	1381	4917	2.10	1.02	3.09	-
A82	5 mg/kg, PO	4719	9314	1.64	0.53	1.25	-

结论：本发明化合物 **A3**、**A69** 和 **A82** 等在 Balb/c 小鼠体内具有良好的药代动力学性质，包括良好的口服生物利用度、暴露量、半衰期和清除率等。

4、化合物体内脑血比评价

实验目的：获得化合物的脑血比。

20 实验方案：通过监测化合物在小鼠脑和血浆中的含量，考察化合物的脑血比。

实验步骤：称量化合物，加少量 DMSO，再加入注射用氯化钠溶液，配成 1mg • mL⁻¹ 的化合物溶液，待给药用。按 10 mg • kg⁻¹ 口服给药，给药后 1 h、6 h 分别采集全血和全脑（n=3）。全血离心 3500 rpm 15 min，收集上清血浆。称取离心管重量为 M1，装入全脑的离心管重量为 M2，加水匀浆后离心管重量为 M3，取出 30μL 匀浆后离心管重量

为 M4。取 30 μL 血浆和 30 μL 脑匀浆于离心管中,加入 120 μL 含 20 ng ml⁻¹ 内标 SAHA 的乙腈沉淀,涡旋 30s,于 13000 rpm 离心 15 min,取上清装进样瓶待测。

标准曲线范围: 10~10000 ng · ml⁻¹。

脑中药物含量=实测值×0.03×(M3-M1)/[(M2-M1)×(M3-M4)]。

5 化合物脑血比结果如下表 20 所示。

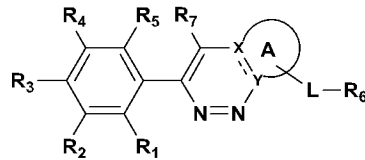
表 20 化合物给药后小鼠脑血比测试结果

化合物	1h			6h		
	脑(ng/g)	血浆(ng/ml)	脑血比	脑(ng/g)	血浆(ng/ml)	脑血比
A3	5454	4349	1.23	5104	9731	0.53
A69	4967	3711	1.34	1505	1402	1.10
B52	6069	5329	1.13	1309	2825	0.47

结论: 本发明化合物 A3、A69 和 B52 等在 1 小时和 6 小时具有较高的脑血比,说明本发明化合物具有入脑的潜力。

权利要求书

1、式I所示化合物或其药学上可接受的形式，其特征在于：所述式I结构如下：

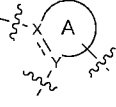


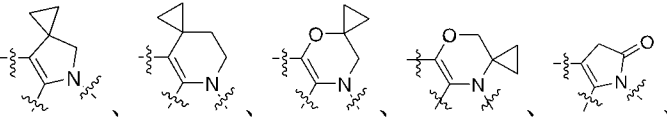
式 I

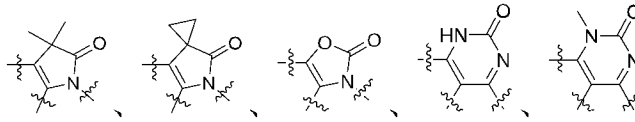
其中，

X 和 Y 独立地选自 C 或 N，且 X 和 Y 中至多一个选自 N；

当 X 或 Y 选自 N 时， 为单键；当 X 和 Y 选自 C 时， 为双键；

环 A  为任选被 0-6 个 R₈ 取代的以下基团：5~6 元烷基环、5~6 元烷

基杂环、苯环、5~6 元杂芳环、、

；环 A 中，所述 5~6 元烷基杂环、

5~6 元杂芳环含有 1~3 个选自 N、S、O 中至少一个的杂原子；

R₁ 选自氢、氘、卤素、-OH、-NH₂、-CN 或任选被 0-6 个取代基取代的以下基团：C₁₋₆ 烷基、-O-C₁₋₆ 烷基、-S-C₁₋₆ 烷基、-NHC(=O)-C₁₋₆ 烷基、-(C=O)NH-C₁₋₆

烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、3~6 元环烷基；R₁ 中，所述取代基选自：氘、卤素、-OH、-NH₂ 或 -CN；

R₂ 和 R₄ 独立地选自氢、氘、卤素、-OH、-NH₂、-CN 或任选被 0-6 个取代基取代的以下基团：C₁₋₆ 烷基、-O-C₁₋₆ 烷基、-S-C₁₋₆ 烷基、-NHC(=O)-C₁₋₆ 烷基、-(C=O)NH-C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、3~6 元环烷基；R₂ 和 R₄ 中，所述取

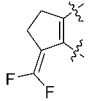
代基选自：氘、卤素、-OH、-NH₂ 或 -CN；

R₃ 选自氢、氘、卤素、-OH、-NH₂、-CN 或任选被 0-6 个取代基取代的以下基团：C₁₋₆ 烷基、-O-C₁₋₆ 烷基、-S-C₁₋₆ 烷基、-NHC(=O)-C₁₋₆ 烷基、-(C=O)NH-C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、3~6 元环烷基、5~6 元杂环烷基、苯基、5~6 元杂芳

基； R_3 中，所述取代基选自：氘、卤素、-OH、-NH₂、-CN 或 3~6 元环烷基； R_3 中，所述 5~6 元杂环烷基、5~6 元杂芳基含有 1~3 个选自 N、S、O 中至少一个的杂原子；

R_5 选自氢、氘、卤素、-OH、-NH₂、-CN 或任选被 0-6 个取代基取代的以下基团：C₁₋₆ 烷基、-O-C₁₋₆ 烷基、-S-C₁₋₆ 烷基、-NHC(=O)-C₁₋₆ 烷基、-(C=O)NH-C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、3~6 元环烷基； R_5 中，所述取代基选自：氘、卤素、-OH、-NH₂ 或 -CN；

或者， R_2 与 R_3 、 R_3 与 R_4 或 R_4 与 R_5 与它们所连接的原子一起形成被 0-6 个

取代基取代的 5~6 元烷烃环、苯环、5~6 元烷烃杂环、5~6 元杂芳环、，

所述取代基选自：氘、卤素、-OH、-NH₂、-CN、氧代基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 氟代烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、-O-C₁₋₆ 烷基、-O-C₁₋₆ 氟代烷基、-O-C₁₋₆ 氘代烷基、3~6 元环烷基、3~6 元氟代环烷基，或同一碳原子连接的 2 个所述取代基形成 3~6 元烷基环； R_2 与 R_3 、 R_3 与 R_4 或 R_4 与 R_5 与它们所连接的原子相连成环时，所述 5~6 元烷烃杂环、5~6 元杂芳环含有 1~3 个选自 N、S、O 中至少一个的杂原子；

L 选自 -(CH₂)_{n1}-、-CH(CH₃)(CH₂)_{n1}-、-(CH₂)_{n1}-CH(CH₃)-、-(CH₂)_{n1}O-、-O(CH₂)_{n1}-、-OCH(CH₃)(CH₂)_{n1}-、-(CH₂)_{n1}-NH-、-NH-(CH₂)_{n1}-、-NH-CH(CH₃)(CH₂)_{n1}-或-NHC(CH₃)₂(CH₂)_{n1}-，n1 为选自 0-3 的整数；

R_6 选自氢、氘、卤素、-CN、-OR_{9a}、-SR_{9a}、-NR_{9b}R_{9c}、-C(=O)R_{9a}、-OC(=O)R_{9a}、-C(=O)OR_{9a}、-C(=O)NR_{9b}R_{9c}、-NR_{9b}C(=O)R_{9c}、-SO₂R_{9a}、-SO₂NR_{9b}R_{9c}、-NR_{9b}SO₂R_{9c}或被 0-6 个 R_{9d} 取代的 6~10 元芳基、5~10 元杂芳基、3~8 元杂环烷基、3~8 元环烷基、6~10 元螺环烷基、6~10 元杂螺环烷基、6~10 元桥环烷基、6~10 元杂桥环烷基、C₁₋₆ 烷基； R_6 中，所述 5~10 元杂芳基、3~8 元杂环烷基、6~10 元杂螺环烷基、6~10 元杂桥环烷基含有 1~3 个选自 N、S、O 中至少一个的杂原子；

R_{9a} 、 R_{9b} 和 R_{9c} 独立地选自氢、氘或者被 0-6 个取代基取代的以下基团：6~10 元芳基、5~10 元杂芳基、3~8 元杂环烷基、3~8 元环烷基、6~10 元螺环烷基、6~10 元杂螺环烷基、6~10 元桥环烷基、6~10 元杂桥环烷基、C₁₋₆ 烷基； R_{9a} 、 R_{9b} 和 R_{9c} 中，所述取代基选自：氘、卤素、-N(R_{10a}R_{10b})、-C(O)N(R_{10a}R_{10b})、-OH、-CN、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 氘代烷基、C₁₋₄ 氟代烷基、3~6 元环烷基、4~6 元杂环烷基、3~6 元环烷基亚甲基或者 4~6 元杂环烷基亚甲基； R_{9a} 、 R_{9b} 和 R_{9c} 中，所述 5~10 元杂芳基、3~8 元杂环烷基、6~10 元杂螺环烷基、6~10 元杂桥环

烷基含有 1~3 个选自 N、S、O 中至少一个的杂原子，所述取代基中 4~6 元杂环烷基、4~6 元杂环烷基亚甲基含有 1~3 个选自 N、S、O 中至少一个的杂原子；

或者， R_{9b} 与 R_{9c} 与它们所连接的原子形成被 0-6 个取代基取代的 3~6 元烷基杂环； R_{9b} 与 R_{9c} 与它们所连接的原子相连成环时，所述取代基选自：氘、卤素、
5 -N($R_{10a}R_{10b}$)、-C(O)N($R_{10a}R_{10b}$)、-OH、-CN、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、3~6 元环烷基、4~6 元杂环烷基； R_{9b} 与 R_{9c} 与它们所连接的原子相连成环时，所述 3~6 元杂环烷基含有 1~3 个选自 N、S、O 中至少一个的杂原子，所述取代基中 4~6 元杂环烷基含有 1~3 个选自 N、S、O 中至少一个的杂原子；

R_{9d} 选自氢、氘、卤素、-CN、-OR_{10c}、-SR_{10c}、-NR_{10d}R_{10e}、-C(=O)R_{10c}、
10 -OC(=O)R_{10c}、-C(=O)OR_{10c}、-C(=O)NR_{10d}R_{10e}、-NR_{10d}C(=O)R_{10e}、-SO₂R_{10c}、-SO₂NR_{10d}R_{10e}、-NR_{10d}SO₂R_{10e} 或者被 0-6 个取代基取代的 6~10 元芳基、5~10 元杂芳基、3~8 元杂环烷基、3~8 元环烷基、 C_{1-6} 烷基； R_{9d} 中，所述取代基选自氘、卤素、-OH、-NR_{10f}R_{10g}、-C(=O)NR_{10f}R_{10g}、CN、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基或者 3~6 元环烷基； R_{9d} 中，所述 5~10 元杂芳基、3~8 元杂环烷基含有 1~3 个选自 N、S、
15 O 中至少一个的杂原子；

R_{10a} 、 R_{10b} 、 R_{10c} 、 R_{10d} 、 R_{10e} 、 R_{10f} 、 R_{10g} 独立地选自氢、 C_{1-4} 烷基、N,N-二甲基取代的 C_{1-4} 烷基、3~6 元环烷基；

R_7 选自氢、氘、卤素、-OH、-NH₂、-CN、-CONH₂ 或任选被 0-6 个取代基取代的以下基团： C_{1-6} 烷基、-O- C_{1-6} 烷基、-S- C_{1-6} 烷基、-NH- C_{1-6} 烷基、
20 -NHC(=O)- C_{1-6} 烷基、-NHC(=O)-3~6 元环烷基、-(C=O)NH- C_{1-6} 烷基、-(C=O)NH-3~6 元环烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、3~6 元环烷基； R_7 中，所述取代基选自：氘、卤素、-OH、-NH₂ 或 -CN；

R_8 选自氢、氘、卤素、-NH₂、-OH、-CN、-CONH₂ 或任选被 0-6 个取代基取代的以下基团： C_{1-6} 烷基、-C(O)- C_{1-6} 烷基、-C(O)NH- C_{1-6} 烷基、3~6 元环烷基、
25 -C(O)-3~6 元环烷基、-C(O)NH-3~6 元环烷基； R_8 中，所述取代基选自：氘、卤素、-OH、-NH₂ 或 -CN；

所述药学上可接受的形式选自药学上可接受的盐、酯、立体异构体、多晶型物、溶剂合物、氮氧化物、同位素标记物、代谢物或前药。

2、根据权利要求 1 任一项所述的化合物，其特征在于：

30 R_1 选自氢、氘、卤素、-OH、-NH₂、-CN 或者任选被 0-6 个取代基取代的以下基团： C_{1-4} 烷基、-O- C_{1-4} 烷基、-S- C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、3~6 元环烷

基, 所述取代基选自: 氘、卤素、-OH、-NH₂或-CN;

优选的, R₁选自氢、氘、F、Cl、-OH、-NH₂、-CN或者任选被0-3个取代基取代的以下基团: C₁₋₄烷基、-O-C₁₋₄烷基、-S-C₁₋₄烷基、3~6元环烷基, 所述取代基选自: 氘、F、Cl、-OH、-NH₂或-CN;

5 更优选的, R₁选自氢、氘、F、Cl、-OH、-CN、-CH₃、氟代甲基、氘代甲基、甲氧基、氟代甲氧基、氘代甲氧基、环丙基、氟代环丙基。

3、根据权利要求1~2任一项所述的化合物, 其特征在于:

R₂和R₄独立地选自氢、氘、卤素、-OH、-NH₂、-CN或者任选被0-6个取代基取代的以下基团: C₁₋₄烷基、-O-C₁₋₄烷基、-S-C₁₋₄烷基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基、3~6元环烷基, 所述取代基选自: 氘、卤素、-OH、-NH₂或-CN;

优选的, R₂和R₄独立地选自氢、氘、F、Cl、-OH、-NH₂、-CN或者任选被0-3个取代基取代的以下基团: C₁₋₄烷基、-O-C₁₋₄烷基、-S-C₁₋₄烷基、3~6元环烷基, 所述取代基选自: 氘、F、Cl、-OH、-NH₂或-CN;

更优选的, R₂和R₄独立地选自氢、氘、F、Cl、-OH、-CH₃、氟代甲基、氘代甲基、甲氧基、氟代甲氧基、氘代甲氧基、环丙基、氟代环丙基。

4、根据权利要求1~3任一项所述的化合物, 其特征在于:

R₃选自氢、氘、卤素、-OH、-NH₂、-CN或任选被0-6个取代基取代的以下基团: C₁₋₄烷基、-O-C₁₋₄烷基、-S-C₁₋₄烷基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基、3~6元环烷基、5~6元杂环烷基、苯基、5~6元杂芳基; R₃中, 所述取代基选自: 氘、卤素、-OH、-NH₂、-CN、-CF₃或者环丙基; R₃中, 所述5~6元杂环烷基、5~6元杂芳基含有1~3个选自N、S、O中至少一个的杂原子;

优选的, R₃选自氢、氘、F、Cl、Br、-CN或任选被0-3个取代基取代的以下基团: C₁₋₄烷基、-O-C₁₋₄烷基、-S-C₁₋₄烷基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基、3~6元环烷基、5~6元杂环烷基、苯基、5~6元杂芳基; R₃中, 所述取代基选自: 氘、F、Cl、-OH、-NH₂、-CF₃、-CN或环丙基; R₃中, 所述5~6元杂环烷基、5~6元杂芳基含有1~2个选自N、S、O中至少一个的杂原子;

更优选的, R₃选自氢、氘、F、Cl、Br、CN、甲基、氟代甲基、氘代甲基、甲硫基、氟代甲硫基、氘代甲硫基、甲氧基、氟代甲氧基、氘代甲氧基、环丙基、氟代环丙基、乙烯基、乙炔基、苯基、氟代苯基、氘代苯基。

5、根据权利要求1~4任一项所述的化合物, 其特征在于:

R₅选自氢、氘、卤素、-OH、-NH₂、-CN或者任选被0-6个取代基取代的以

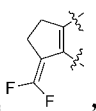
下基团： C_{1-4} 烷基、 $-O-C_{1-4}$ 烷基、 $-S-C_{1-4}$ 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、3~6元环烷基，所述取代基选自：氘、卤素、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 或 $-CN$ ；

优选的， R_5 选自氢、氘、 F 、 Cl 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 或者任选被0-3个取代基取代的以下基团： C_{1-4} 烷基、 $-O-C_{1-4}$ 烷基、 $-S-C_{1-4}$ 烷基、3~6元环烷基，所述取代基
5 选自：氘、 F 、 Cl 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 或 $-CN$ ；

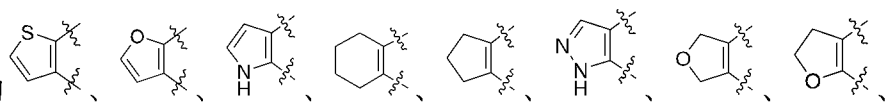
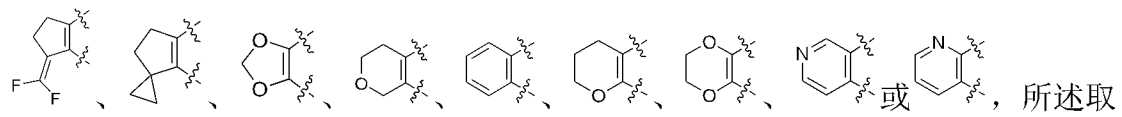
更优选的， R_5 选自氢、氘、 F 、 Cl 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-CH_3$ 、氟代甲基、氘代甲基、甲氧基、氟代甲氧基、氘代甲氧基、环丙基、氟代环丙基。

6、根据权利要求1~5任一项所述的化合物，其特征在于：

R_2 与 R_3 、 R_3 与 R_4 或者 R_4 与 R_5 可以与它们所连接的原子一起形成被0-6个

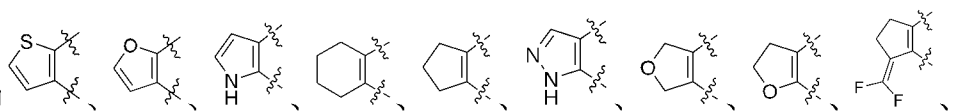
- 10 取代基取代的 5~6 元烷烃环、苯环、5~6 元烷烃杂环、5~6 元杂芳环或 ，所述取代基选自：氘、卤素、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、氧代基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 氟代烷基、 C_{1-4} 氘代烷基、 $-O-C_{1-4}$ 烷基、 $-O$ -氟代 C_{1-4} 烷基、 $-O$ -氘代 C_{1-4} 烷基、3~6 元环烷基或 3~6 元氟代环烷基，或者同一碳原子连接的 2 个所述取代基形成 3~4 元环烷基； R_2 与 R_3 、 R_3 与 R_4 或者 R_4 与 R_5 与它们所连接的原子相连成环时，所述
15 述 5~6 元烷烃杂环、5~6 元杂芳环含有 1~2 个选自 N 、 S 、 O 中至少一个的杂原子；

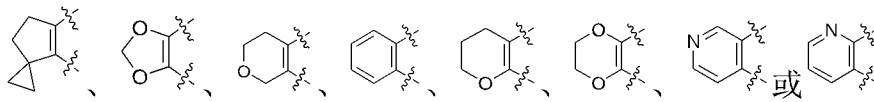
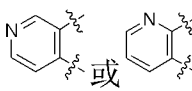
优选的， R_2 与 R_3 、 R_3 与 R_4 或者 R_4 与 R_5 与它们所连接的原子一起形成被0-3

个取代基取代的 ，
，所述取

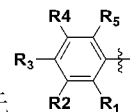
- 20 代基选自：氘、 F 、 Br 、 Cl 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、氧代基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 氟代烷基、 C_{1-4} 氘代烷基、 $-O-C_{1-4}$ 烷基、 $-O$ -氟代 C_{1-4} 烷基、 $-O$ -氘代 C_{1-4} 烷基、3~6 元环烷基或 3~6 元氟代环烷基，或者同一碳原子连接的 2 个所述取代基形成 3~4 元环烷基；

更优选的， R_2 与 R_3 或者 R_3 与 R_4 与它们所连接的原子一起形成被0-3个取

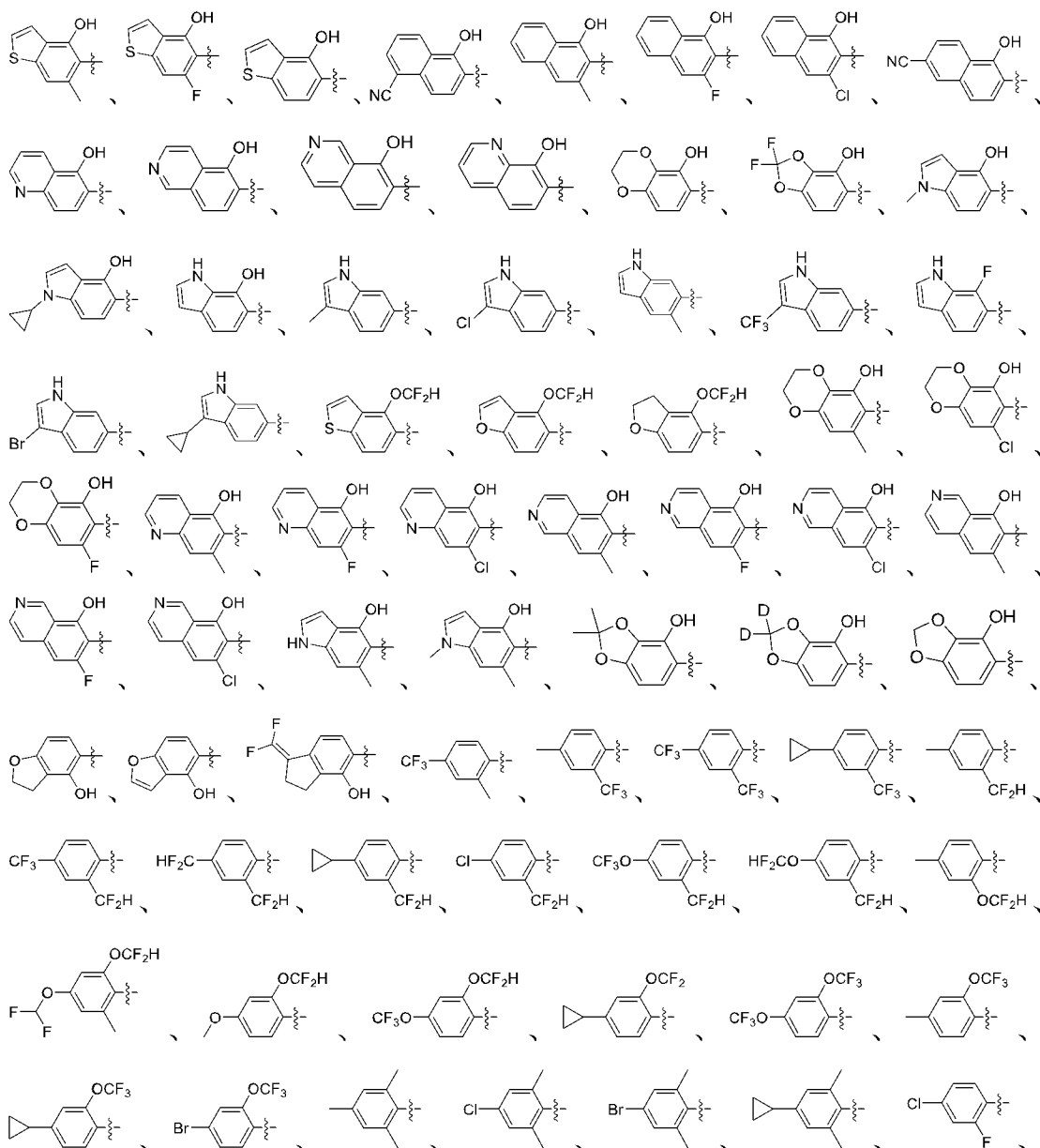
- 25 代基取代的 ，


 或
 , 所述取代基选自: 氘、F、Br、Cl、-OH、-NH₂、-CN、氧代基、甲基、氟代甲基、氘代甲基、甲氧基、氟代甲氧基、氘代甲氧基、环丙基或氟代环丙基, 或者同一碳原子连接的 2 个所述取代基形成 3~4 元环烷基。

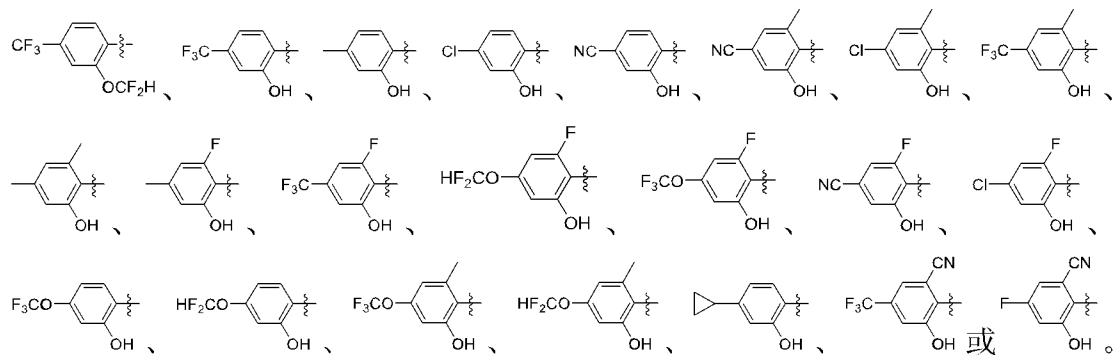
5 7、根据权利要求 1~6 任一项所述的化合物, 其特征在于: 结构单元选自:



10



15



8、根据权利要求 1~7 任一项所述的化合物,其特征在于:L 选自键或者-CH₂-、
5 -CH₂CH₂-、-CH₂-CH(CH₃)-、-CH₂-C(CH₃)₂-、-CH(CH₃)CH₂-、-O-、-O-CH₂-、
-O-CH₂CH₂-、-O-CH(CH₃)-、-NH-、-NH-CH₂-、-NH-CH₂CH₂-、-NH-CH(CH₃)-
或-NHC(CH₃)₂-。

9、根据权利要求 1~8 任一项所述的化合物，其特征在于：

10 R₇选自氢、氘、卤素、-OH、-NH₂、-CN或任选被0-3个取代基取代的以下基团：C₁₋₃烷基、-O-C₁₋₃烷基、-S-C₁₋₃烷基、-CONH₂、-NH-C₁₋₃烷基、-NHC(=O)-C₁₋₃烷基、-NHC(=O)-3~6元环烷基、-(C=O)NH-C₁₋₃烷基、-(C=O)NH-3~6元环烷基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基、3~6元环烷基；R₇中，所述取代基选自：氘、卤素、-OH、-NH₂或-CN；

优选的, R_7 选自氢、氘、卤素、-OH、-NH₂、-CN 或者被 0-3 个取代基取代的以下基团: C₁₋₃ 烷基、-O-C₁₋₃ 烷基、-CONH₂、-(C=O)NH-C₁₋₃ 烷基、-(C=O)NH-3~4 元环烷基或者 3~4 元环烷基; R_7 中, 所述取代基选自: 氘、氟或-OH;

更优选的，R₇选自氢、氘、氟、氯、-OH、-NH₂、-CN、甲基、氟代甲基、氘代甲基、乙基、氟代乙基、甲氧基、氟代甲氧基、环丙基、氟代环丙基、-CONH₂、-CONHCH₃、-CONHCD₃或-CONH-环丙基。

20 10、根据权利要求 1~9 任一项所述的化合物，其特征在于：

R₈ 选自氢、氘、氟、-NH₂、-CONH₂、-CN 或任选被 0-3 个取代基取代的以下基团：C₁₋₄ 烷基、-C(O)-C₁₋₄ 烷基、-C(O)-3~4 元环烷基、-C(O)NH-C₁₋₄ 烷基、-C(O)NH-3~4 元环烷基 3~4 元环烷基；R₈ 中，所述取代基选自：氘、卤素、-OH、-NH₂ 或-CN；

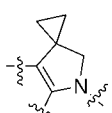
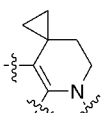
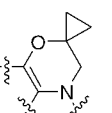
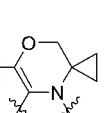
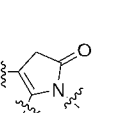
25 优选的, R₈选自氢、氘、氟或任选被 0-3 个取代基取代的以下基团: C₁₋₄ 烷基、-C(O)-C₁₋₄ 烷基、-C(O)-3~4 元环烷基、3~4 元环烷基; R₈ 中, 所述取代基选自: 氘、氟或-OH;

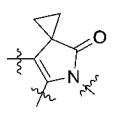
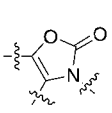
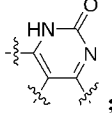
更优选的，R₈选自氢、氟、甲基、氟代甲基、氘代甲基、乙基、氟代乙基、

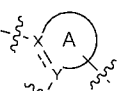
环丙基、氟代环丙基、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CD}_3$ 或 $-\text{C}(\text{O})$ -环丙基。

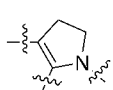
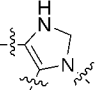
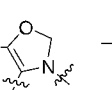
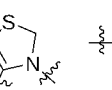
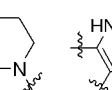
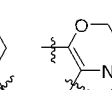
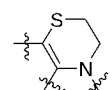
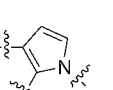
11、根据权利要求 1~10 任一项所述的化合物，其特征在于：

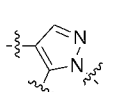
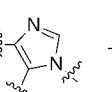
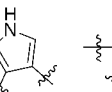
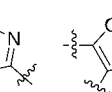
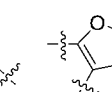
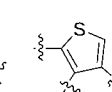
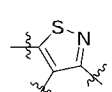
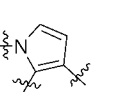
环 A  为任选被 0-3 个 R_8 取代的以下基团：5~6 元烷基环、5~6 元烷

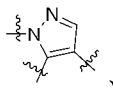
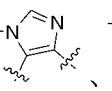
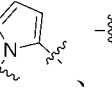
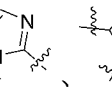
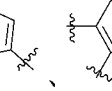
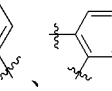
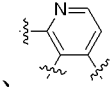
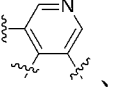
基杂环、苯环、5~6 元杂芳环、、、、、、

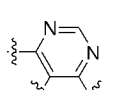
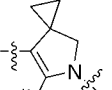
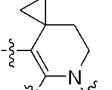
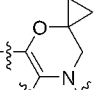
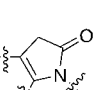
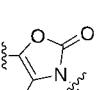
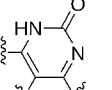
5 、、；环 A 中，所述 5~6 元烷基杂环、5~6 元杂芳环含有 1~2 个选自 N、S、O 中至少一个的杂原子；

优选的，环 A  任选被 0-2 个 R_8 取代的以下基团：

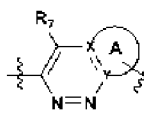
、、、、、、、、、

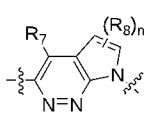
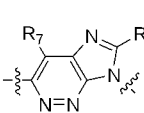
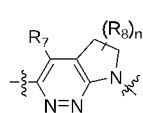
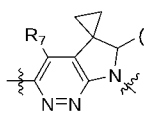
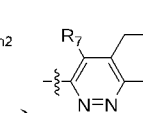
、、、、、、、、、

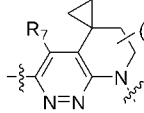
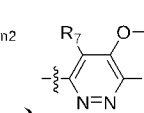
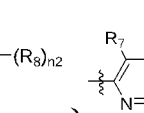
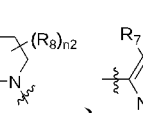
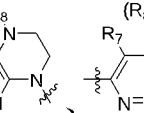
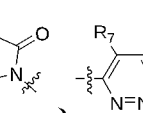
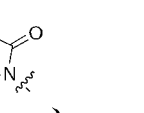
10 、、、、、、、、、

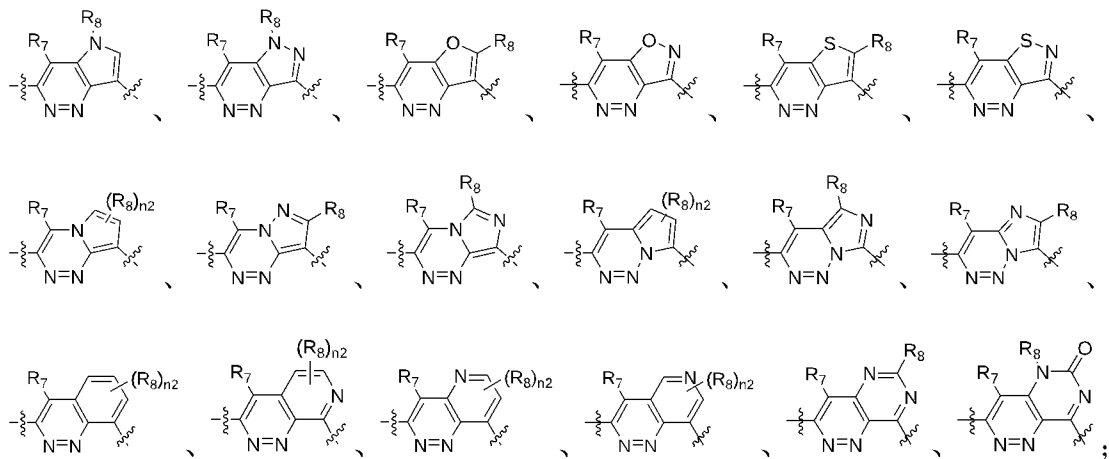
、、、、、、。

12、根据权利要求 1~11 任一项所述的化合物，其特征在于：结构单元

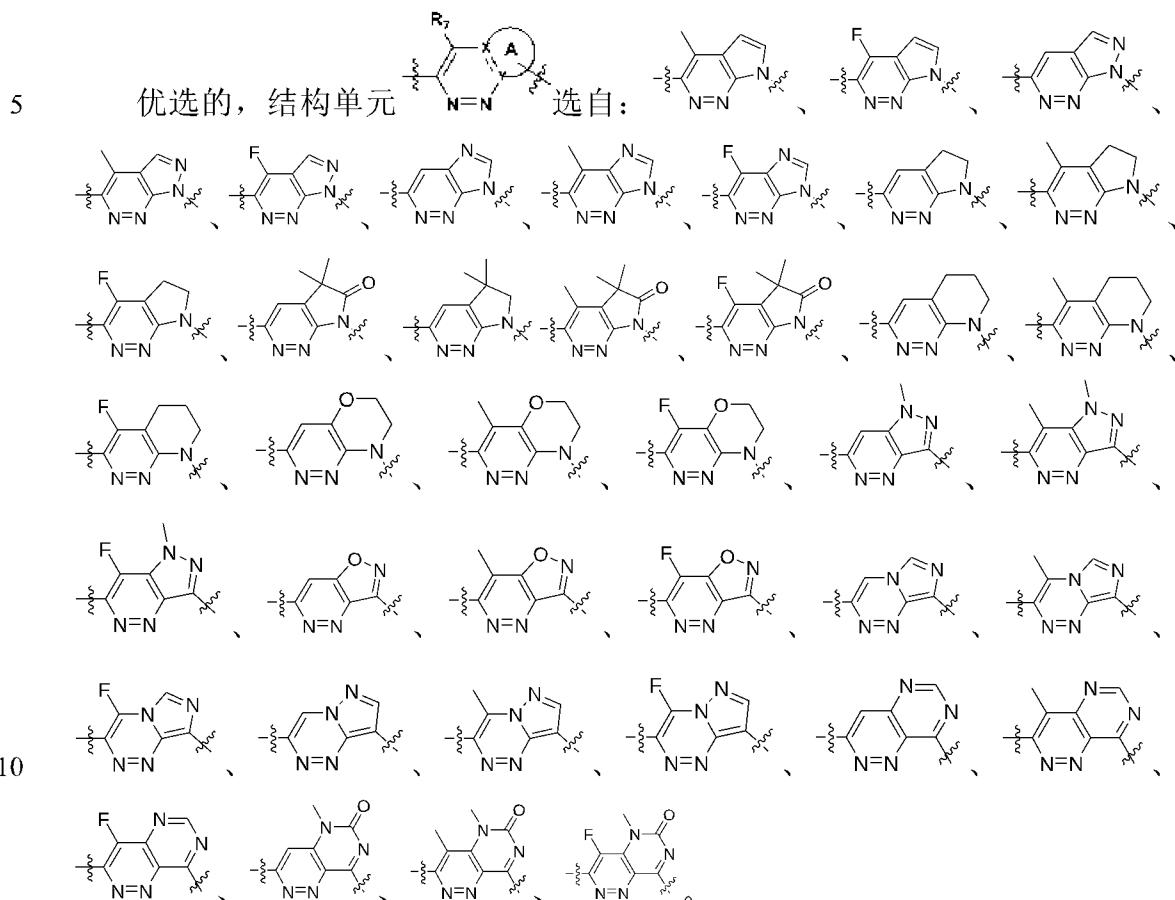
 选自：

、、、、、、

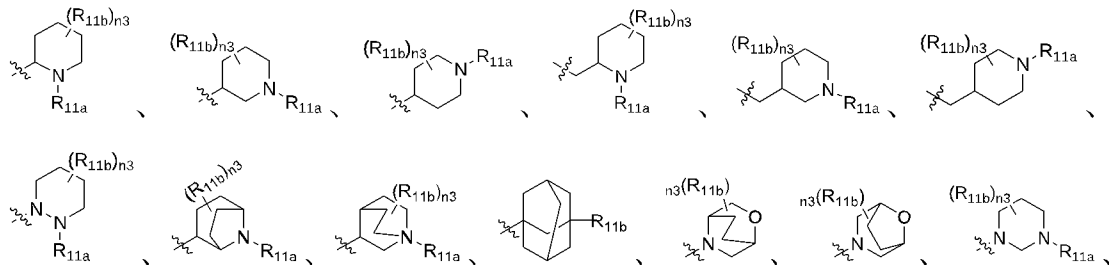
15 、、、、、、、



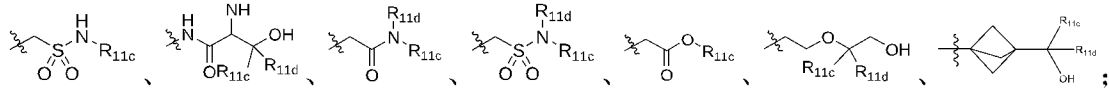
n_2 选自 0-2 的整数;



13、根据权利要求 1~12 任一项所述的化合物, 其特征在于: R_6 选自以下结构:







R_{11a} 选自氢、氘、-C(=O)R_{12a}、-C(=O)OR_{12a}、-SO₂R_{12a} 或者被 0-3 个取代基取代的 6~10 元芳基、5~10 元杂芳基、3~6 元环烷基、3~6 元杂环烷基、C₁₋₆ 烷基；R_{11a} 中，所述取代基选自氘、氟、氯、-OH、-NR_{12b}R_{12c}、-C(=O)NR_{12b}R_{12c}、CN、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基或者 3~6 元环烷基；R_{11a} 中，所述 5~10 元杂芳基、3~6 元杂环烷基含有 1~3 个选自 N、S、O 中至少一个的杂原子；R_{12a}、R_{12b} 和 R_{12c} 独立地选自氢、C₁₋₄ 烷基、N,N-二甲基取代的 C₁₋₄ 烷基、3~6 元环烷基；

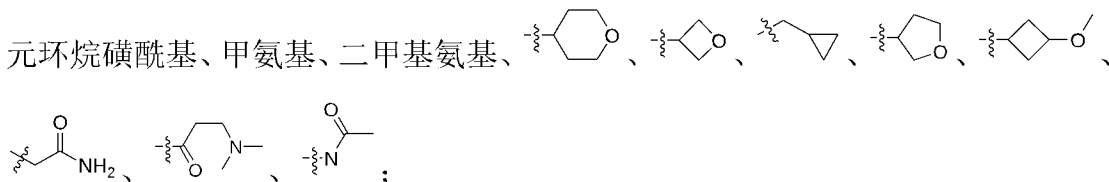
R_{11b} 选自氢、氘、卤素、 $-CN$ 、 $-OR_{12a}$ 、 $-NR_{12d}R_{12e}$ 、 $-C(=O)R_{12a}$ 、 $-C(=O)OR_{12a}$ 、 $-C(=O)NR_{12d}R_{12e}$ 、 $-NR_{12d}C(=O)R_{12e}$ 、 $-SO_2R_{12a}$ 、 $-SO_2NR_{12d}R_{12e}$ 、 $-NR_{12d}SO_2R_{12e}$ 或者被 0-3 个取代基取代的 6~10 元芳基、5~10 元杂芳基、3~6 元杂环烷基、3~6 元环烷基、 C_{1-6} 烷基； R_{11a} 中，所述取代基选自氘、氟、氯、 $-OH$ 、 $-NR_{12b}R_{12c}$ 、 $-C(=O)NR_{12b}R_{12c}$ 、 CN 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基或者 3~6 元环烷基； R_{11a} 中，所述 5~10 元杂芳基、3~6 元杂环烷基含有 1~3 个选自 N、S、O 中至少一个的杂原子； R_{12a} 、 R_{12b} 、 R_{12c} 、 R_{12d} 和 R_{12e} 独立地选自氢、 C_{1-4} 烷基、N,N-二甲基取代的 C_{1-4} 烷基、3~6 元环烷基；

R_{11c} 、 R_{11d} 独立地选自氢、氘或者被 0-3 个取代基取代的 C_{1-4} 烷基； R_{11c} 、 R_{11d} 中，所述取代基选自氘、氟、氯；

优选的，R_{11a}选自H、氘、C₁₋₄烷基、C₁₋₄氟代烷基、C₁₋₄氘代烷基、C₁₋₄羟基取代的烷基、3~6元环烷基、3~6元氟代环烷基、羟基取代的3~6元环烷基、C₁₋₄烷酰基、3~6元环烷酰基、C₁₋₄烷氧酰基、3~6元环烷氧酰基、C₁₋₄烷磺酰基、

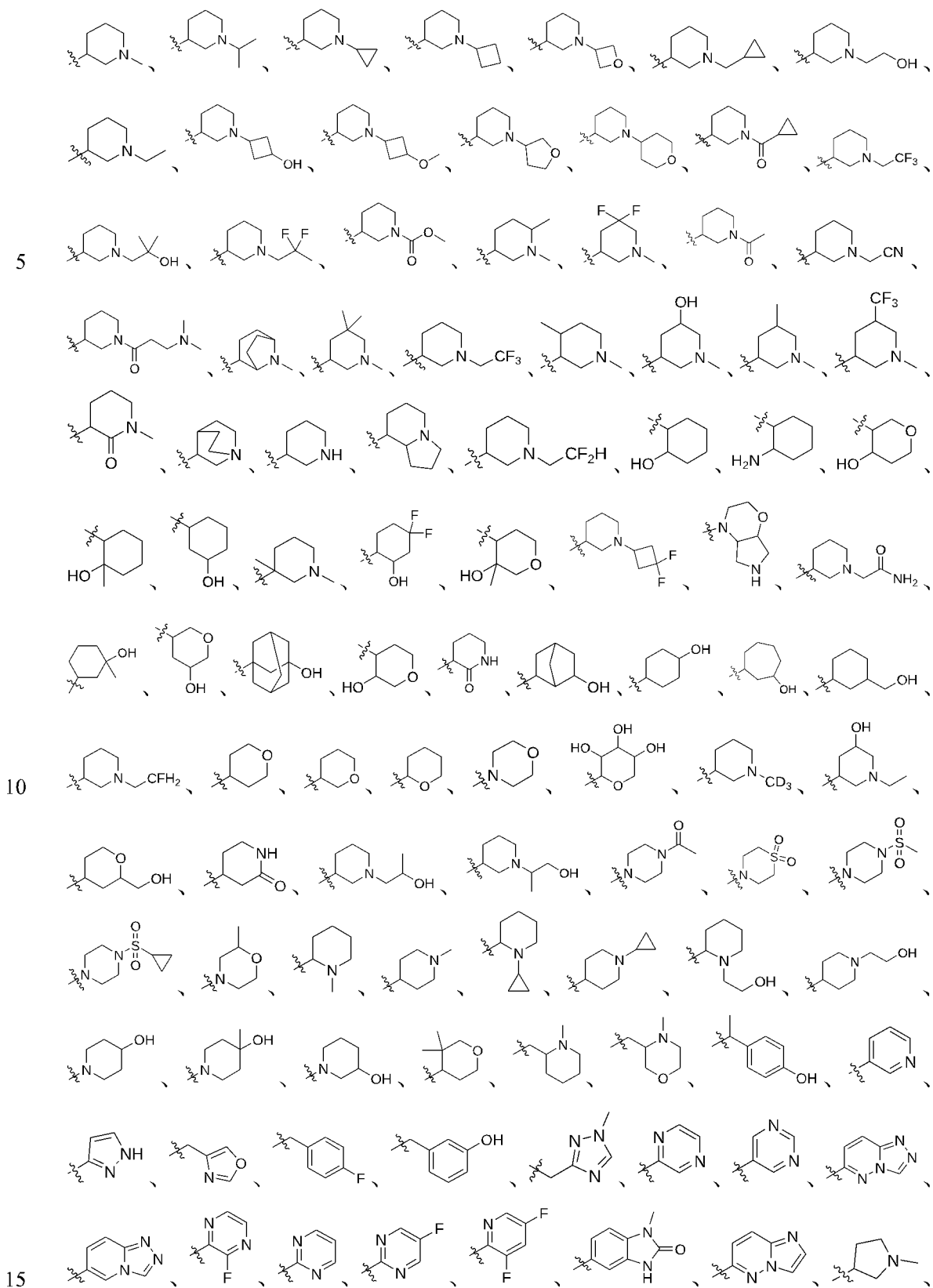


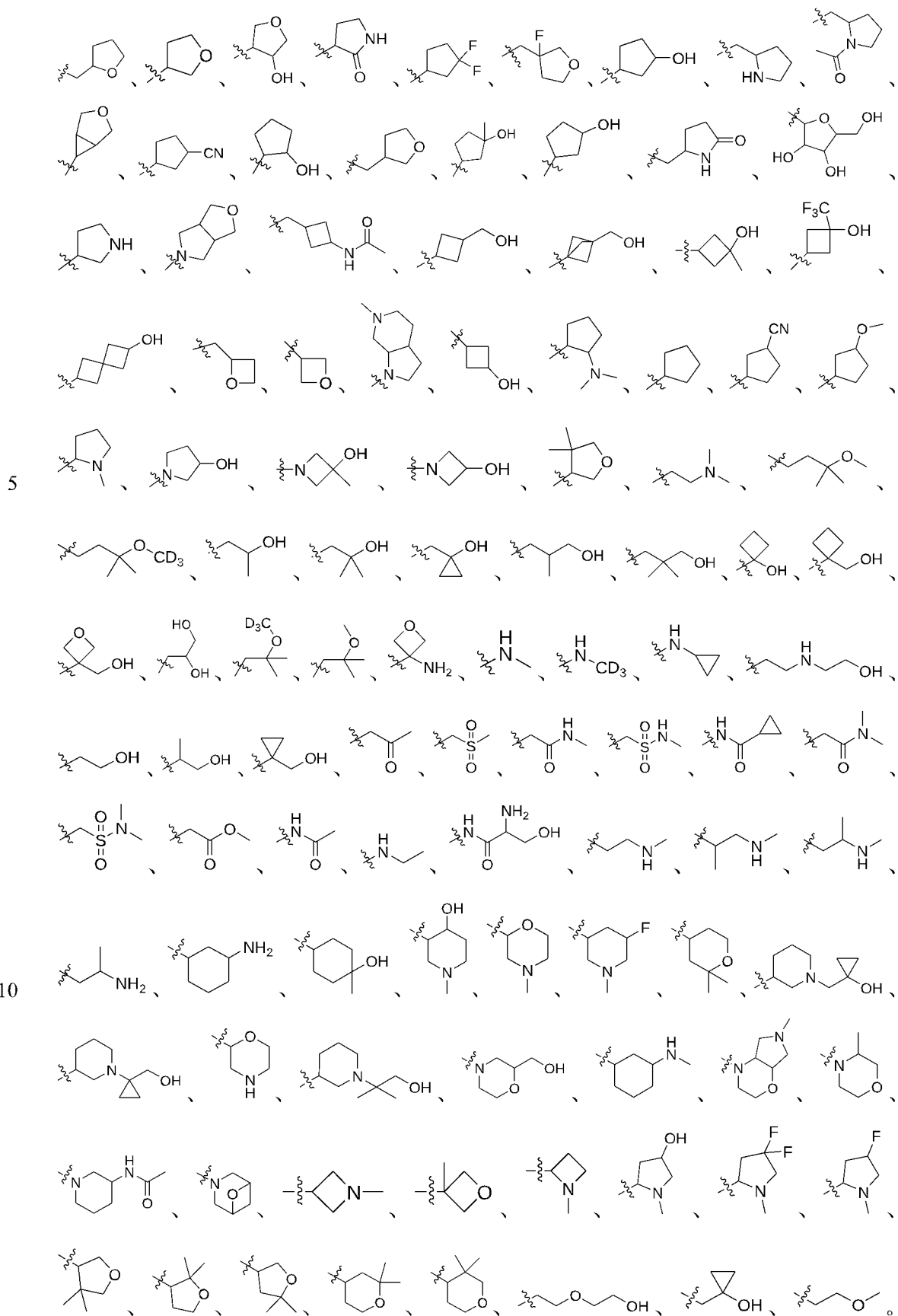
R_{11b} 选自 H、氘、氟、氯、氨基、羟基、氰基、氧代基、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 氟代烷基、C₁₋₄ 氘代烷基、C₁₋₄ 羟基取代的烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 氟代烷氧基、C₁₋₄ 氘代烷氧基、3~6 元环烷基、3~6 元氟代环烷基、羟基取代的 3~6 元环烷基、C₁₋₄ 烷酰基、3~6 元环烷酰基、C₁₋₄ 烷氧酰基、3~6 元环烷氧酰基、C₁₋₄ 烷磺酰基、3~6



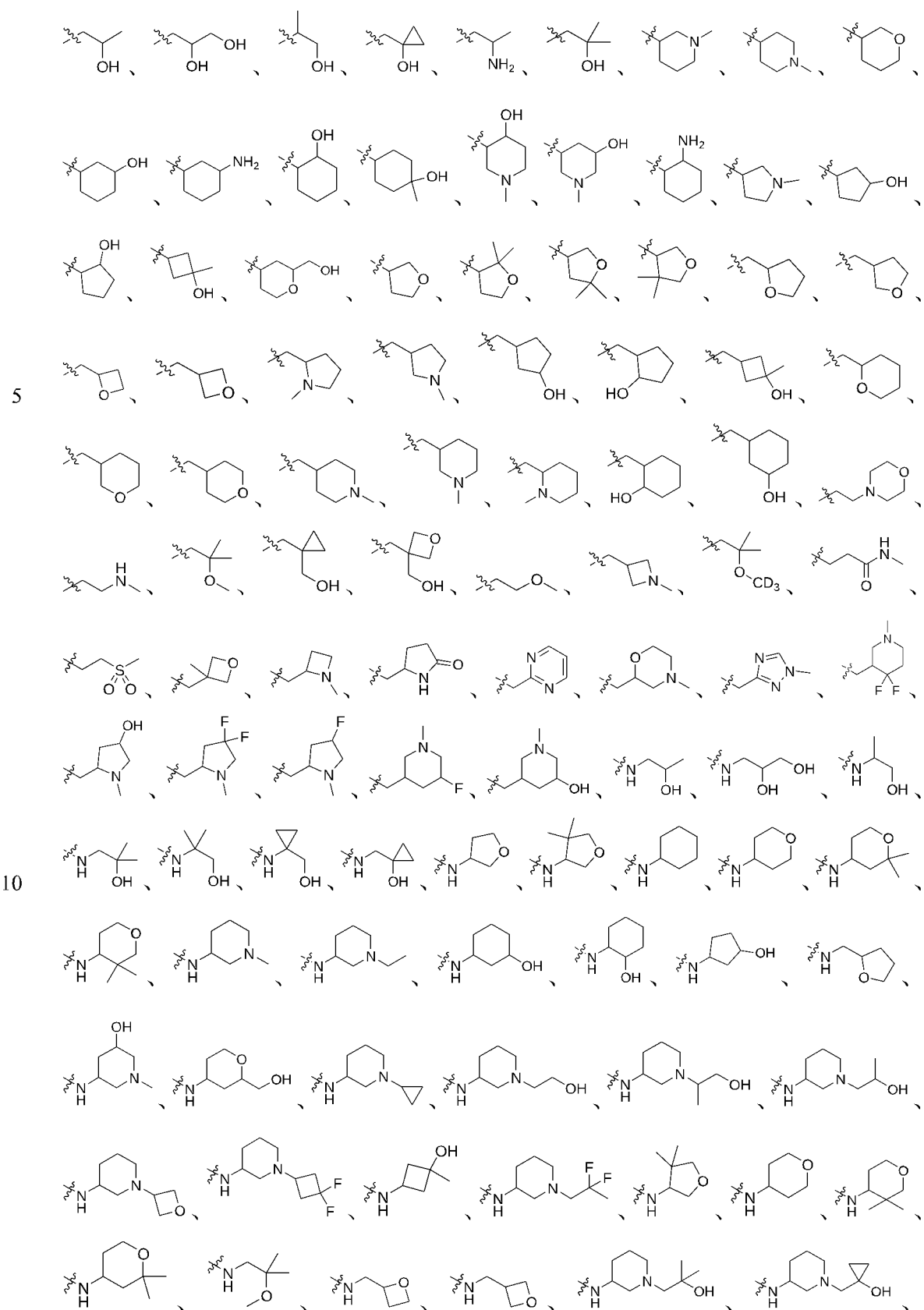
R_{11c} 、 R_{11d} 独立地选自氢、氖、甲基、氖代甲基、氟代甲基。

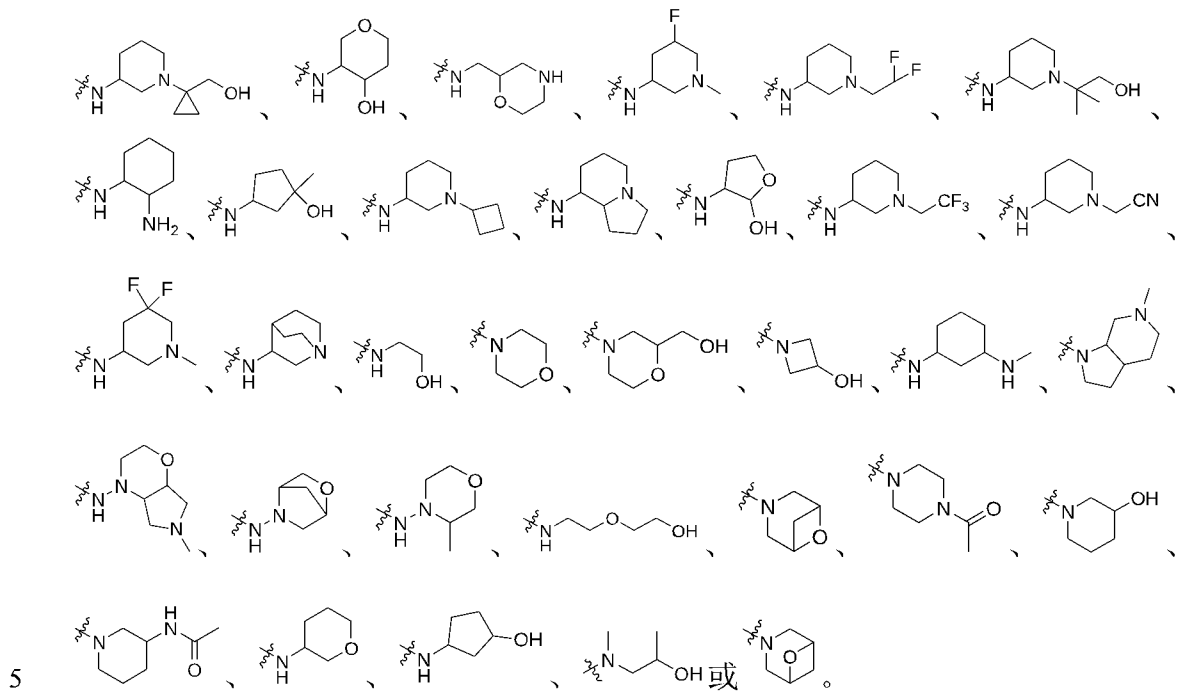
14、根据权利要求 1~13 任一项所述的化合物，其特征在于： R_6 选自以下结构：





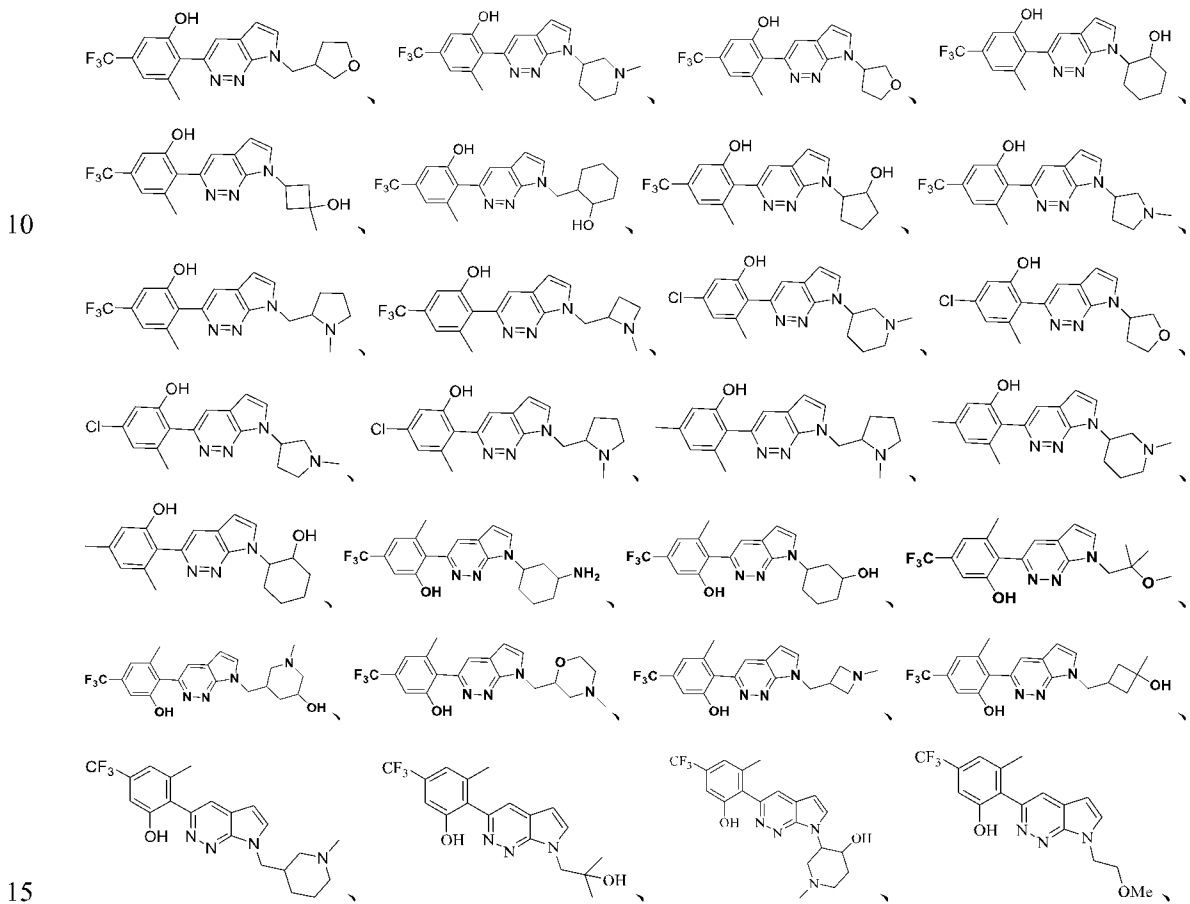
选自:

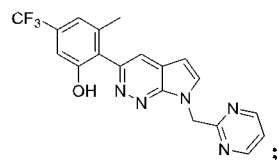




16、根据权利要求 1~15 任一项所述的化合物，其特征在于：所述化合物选自：

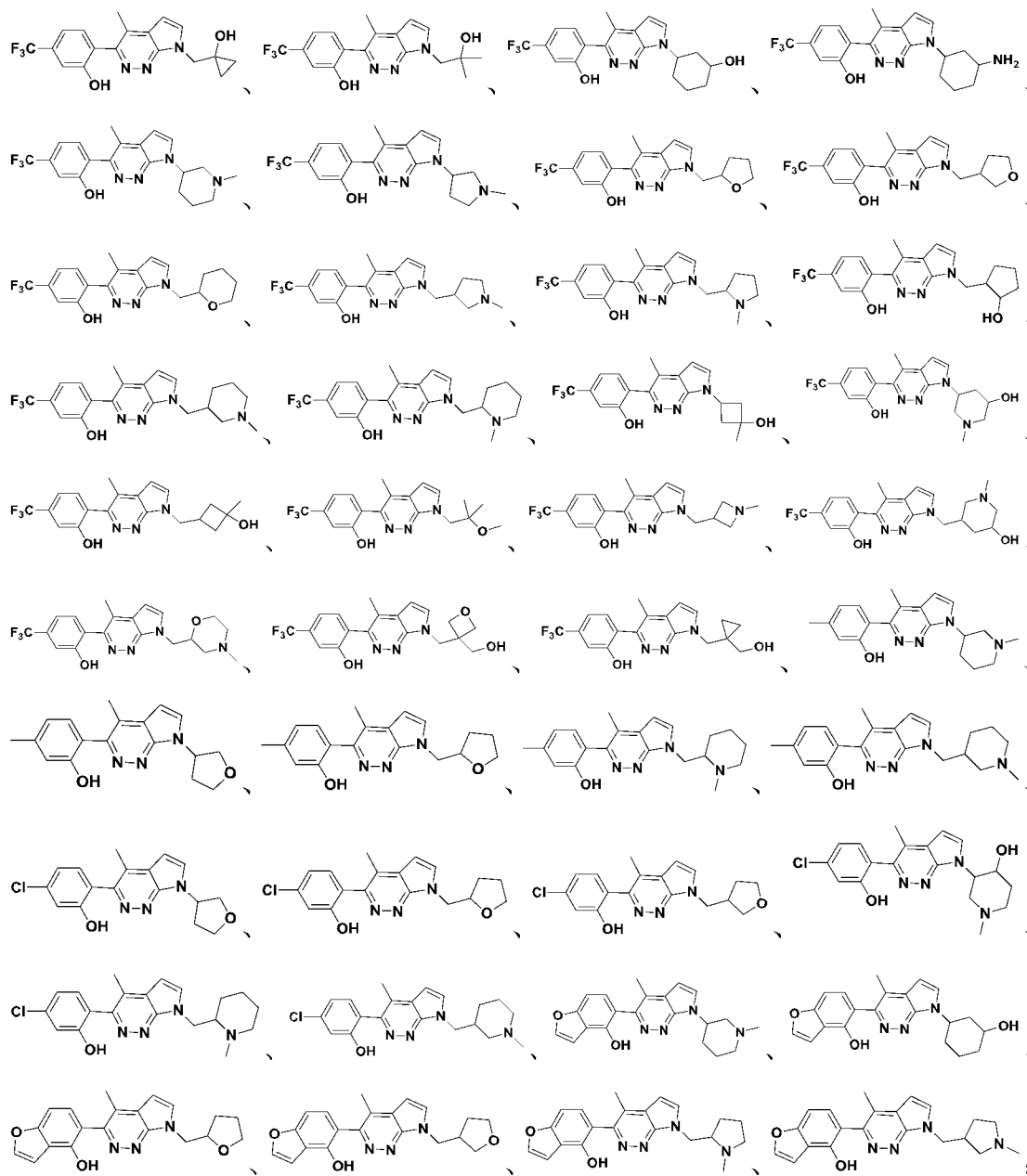
A 系列：





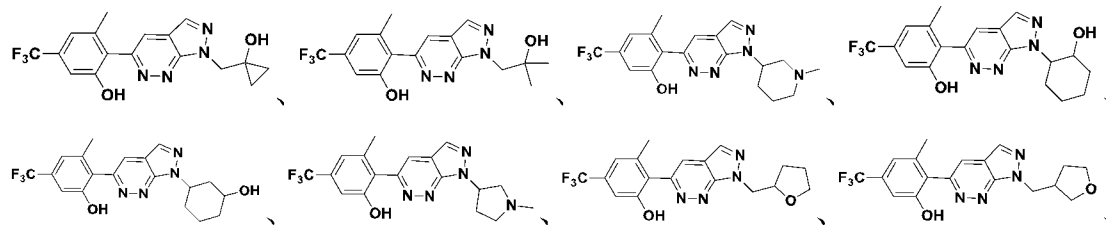
B 系列:

5

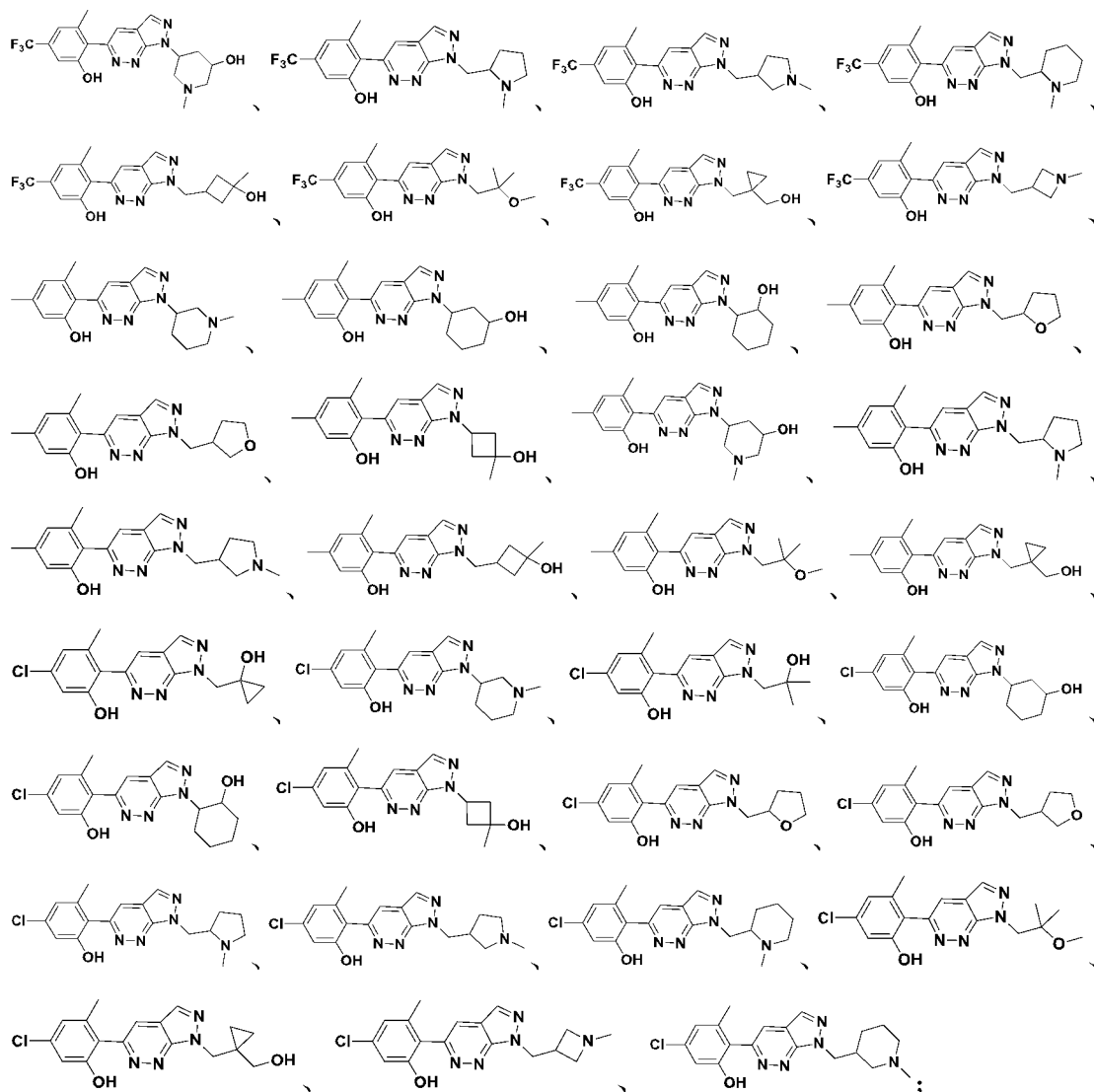


C 系列:

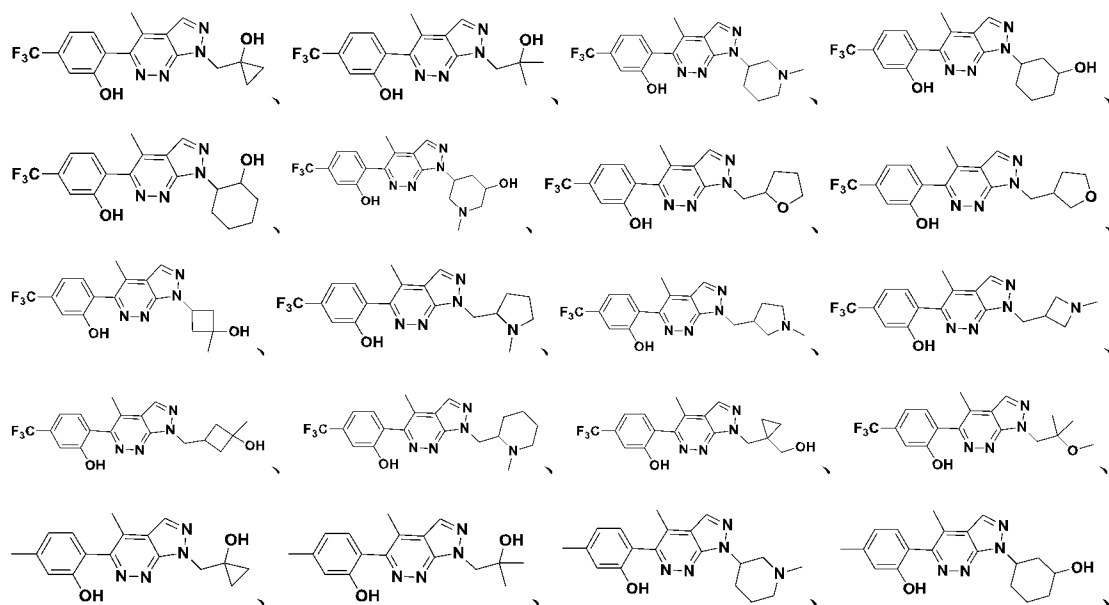
15



5

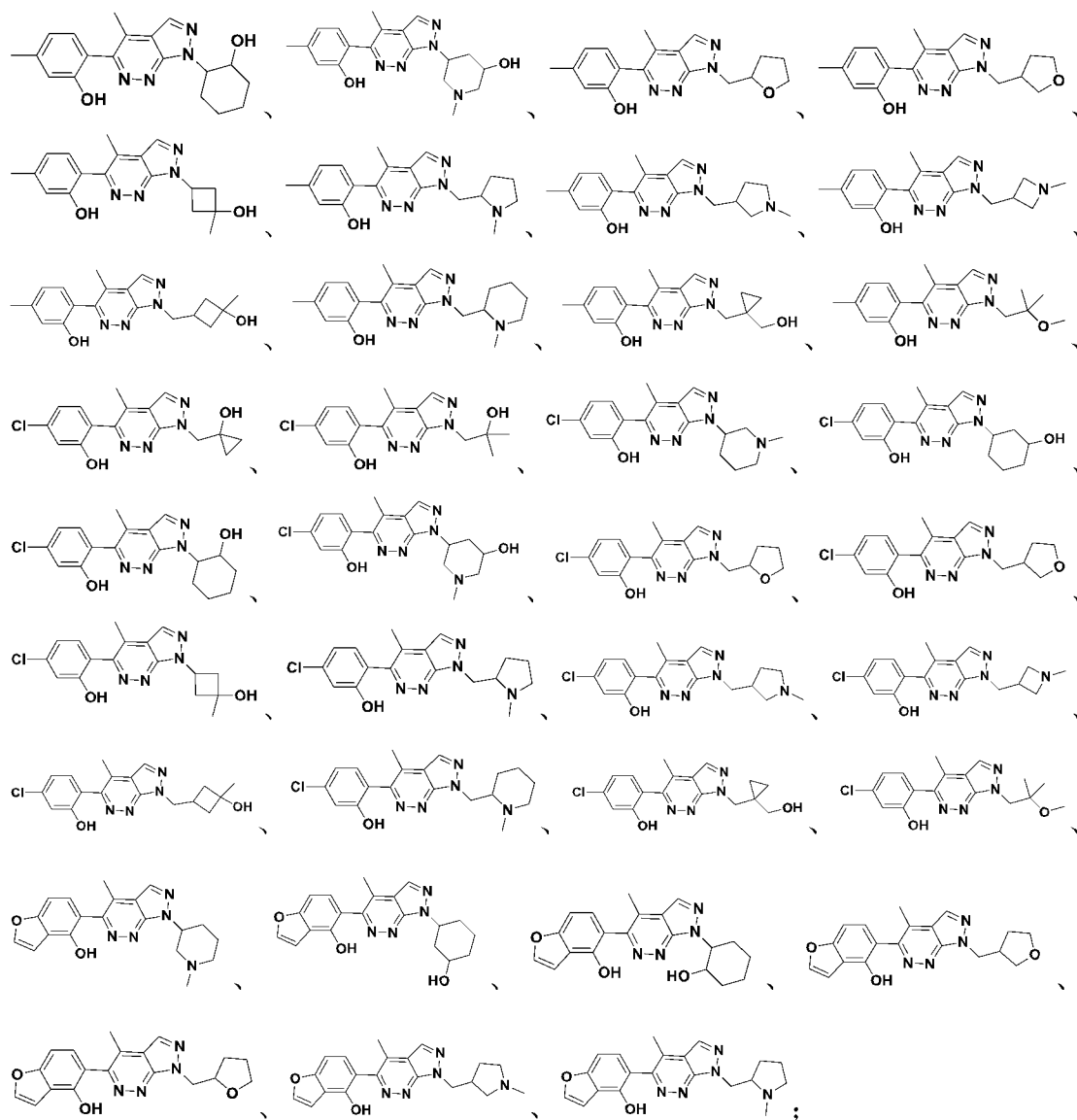


10 D 系列:

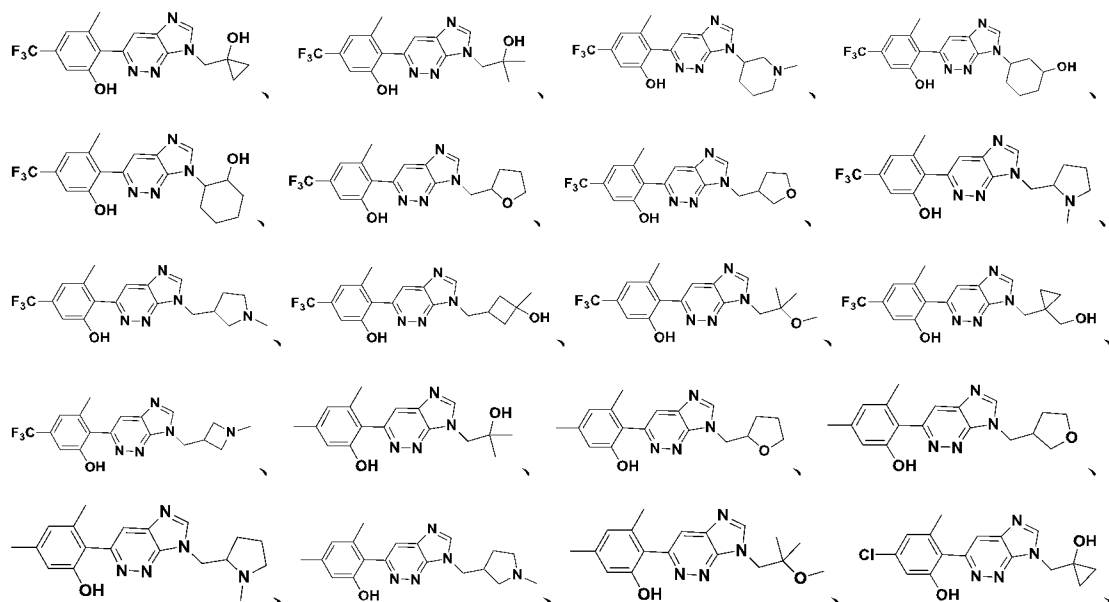


15

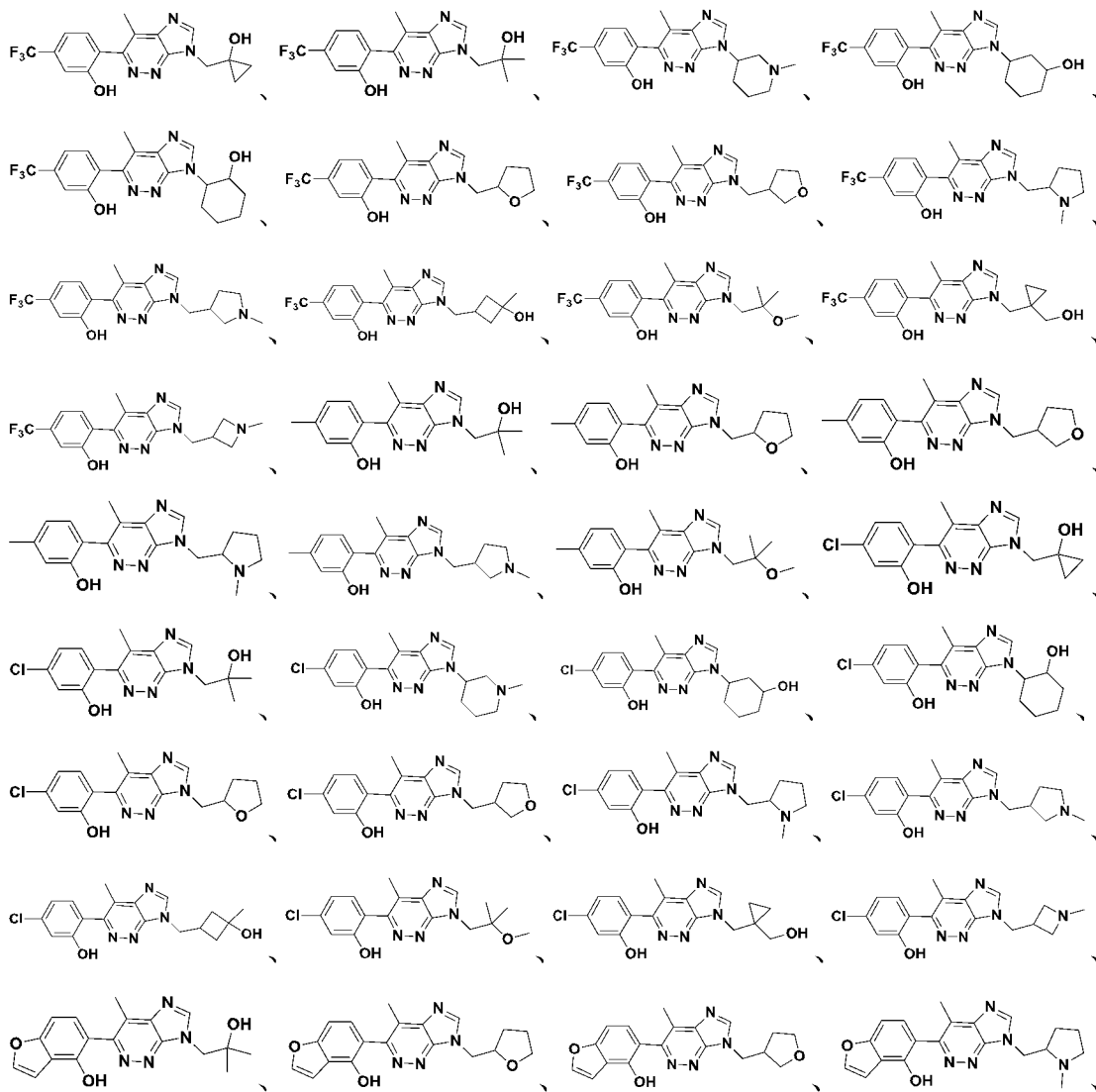
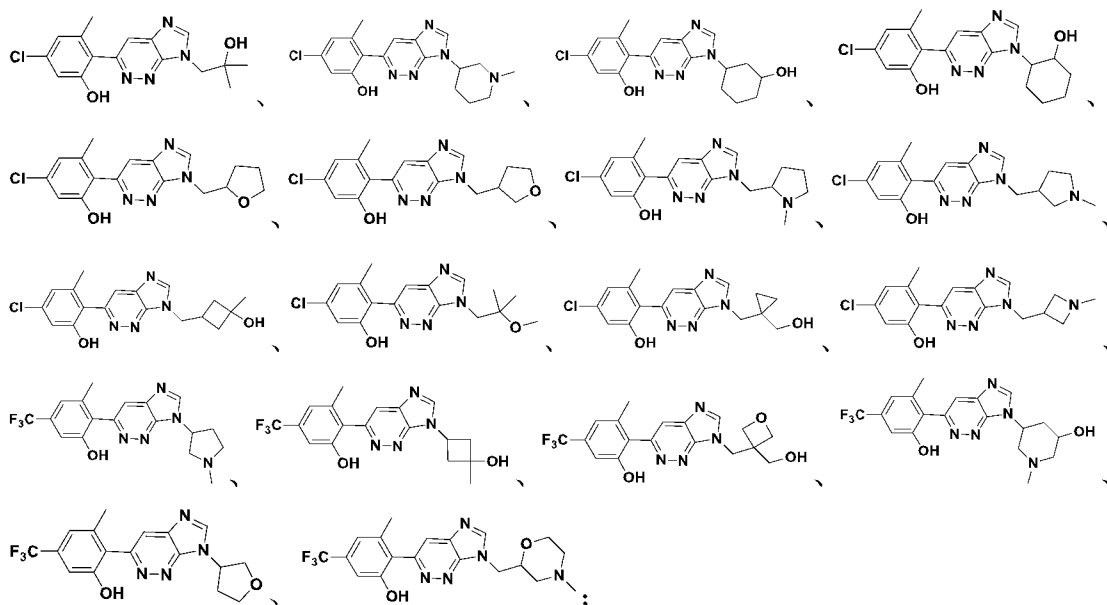
5

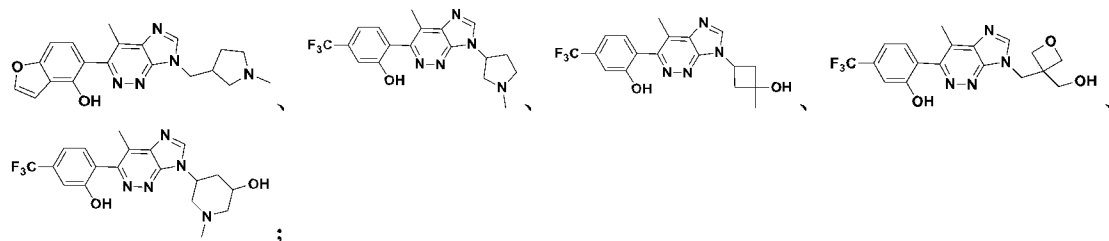


10 E 系列:

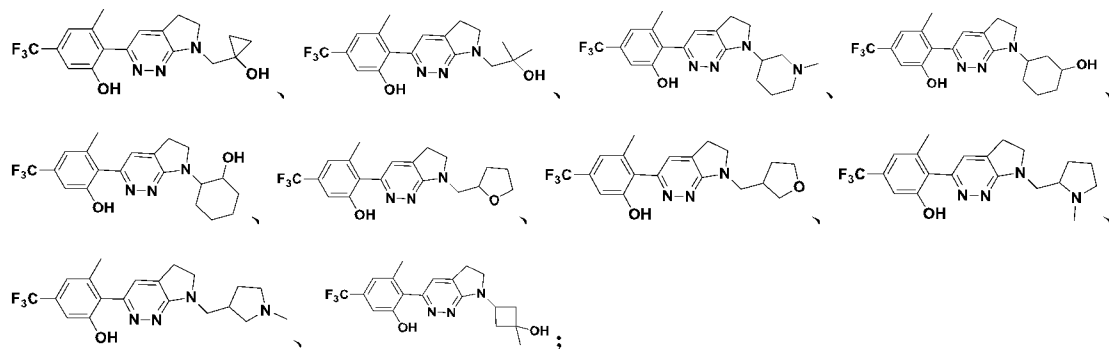


15

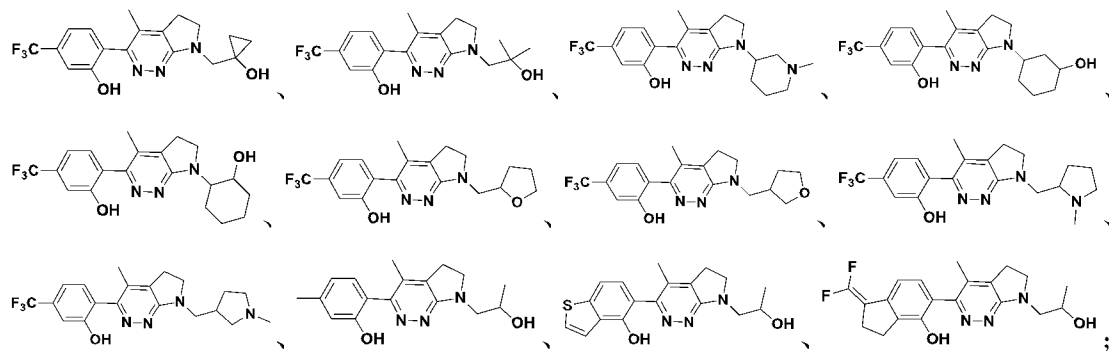




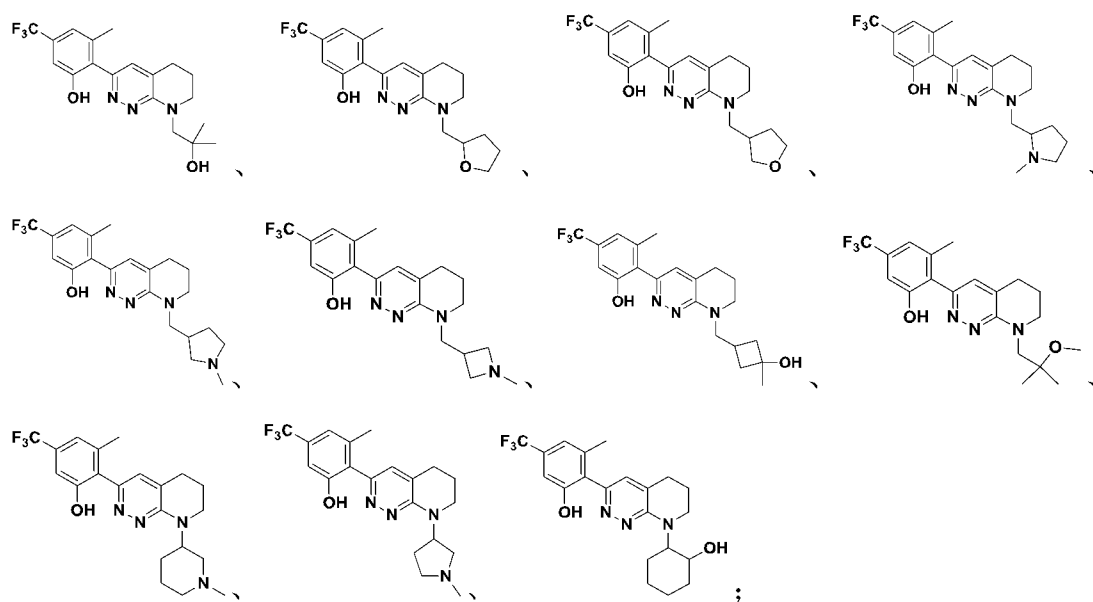
G 系列:



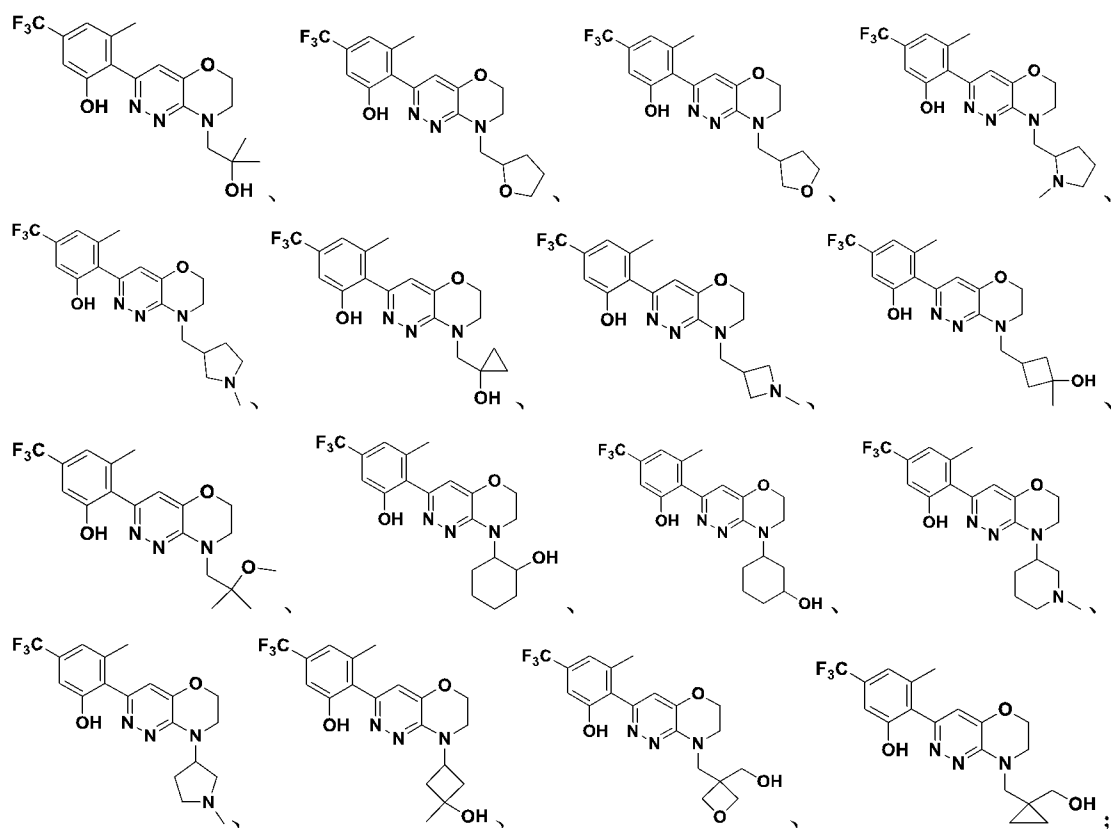
H 系列:



I 系列:

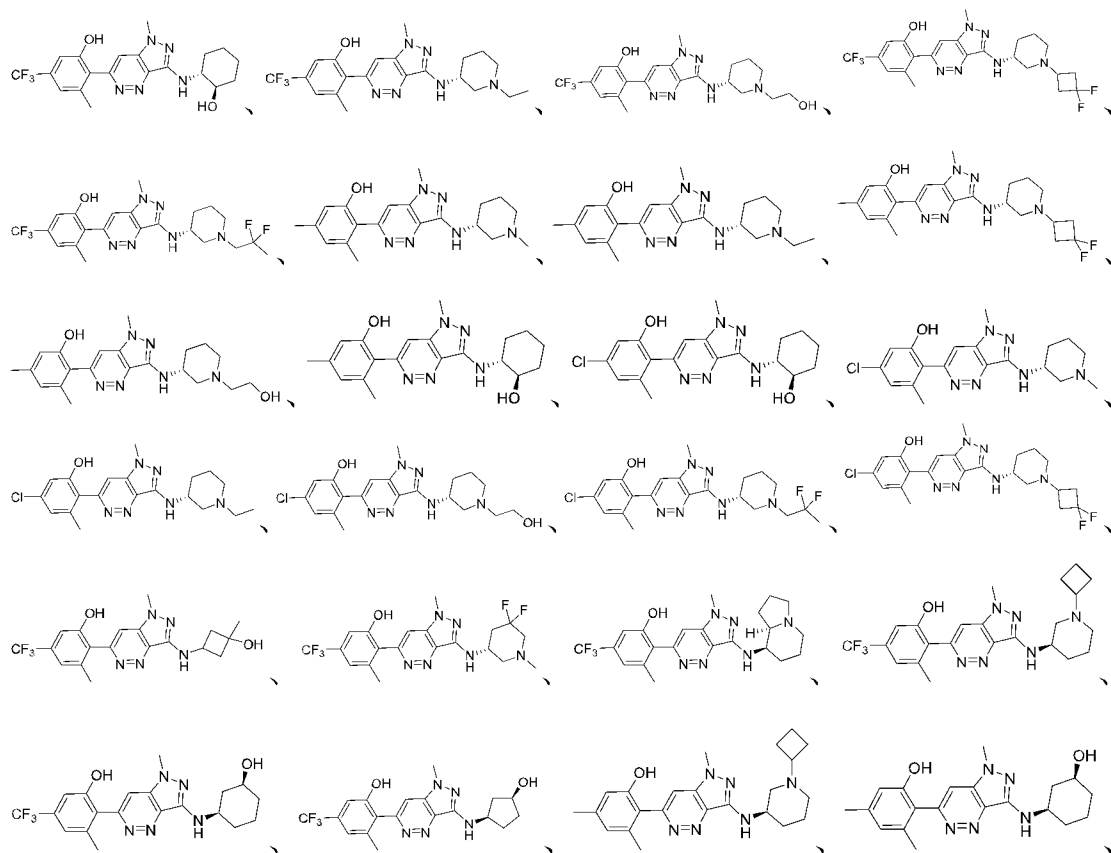


J 系列:

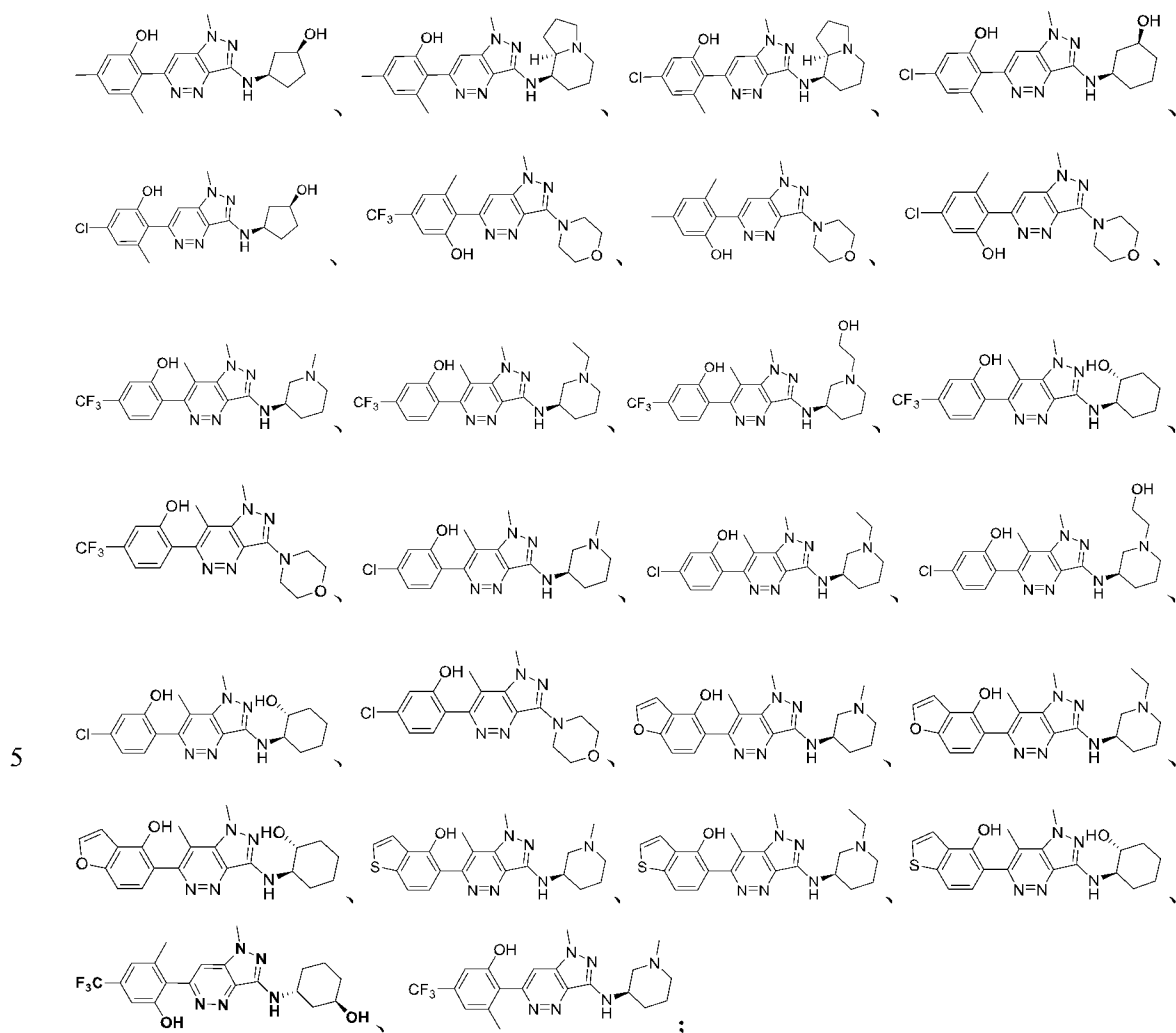


5

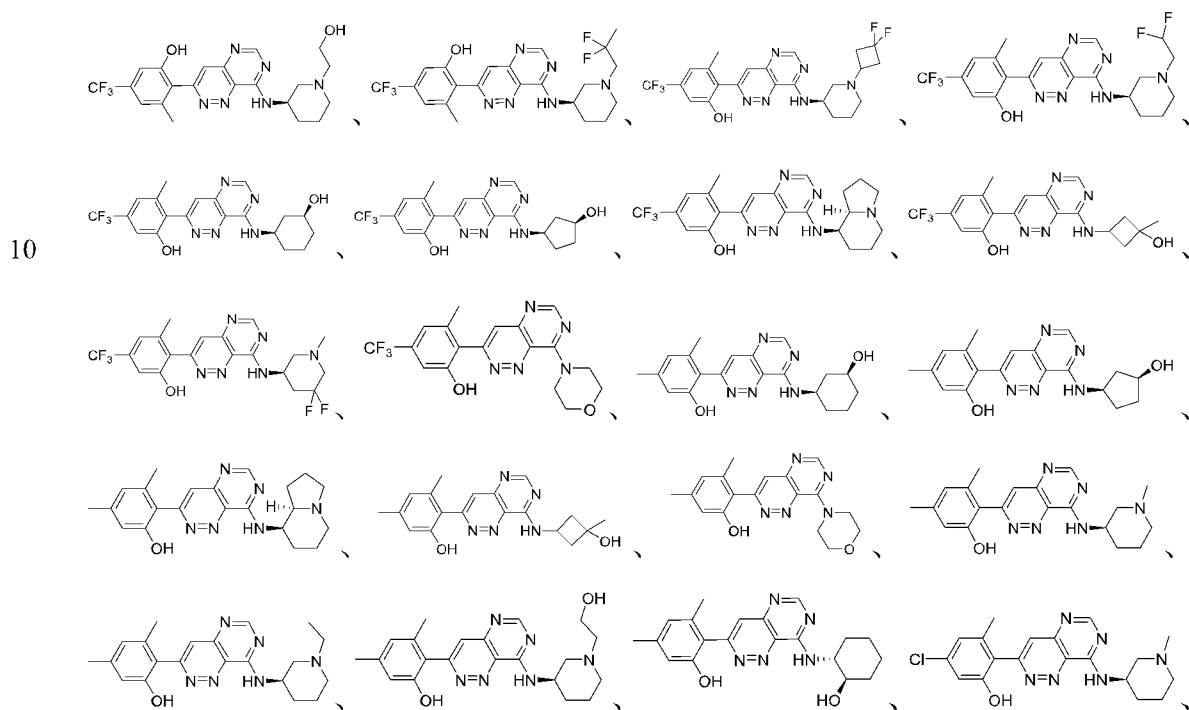
K 系列:



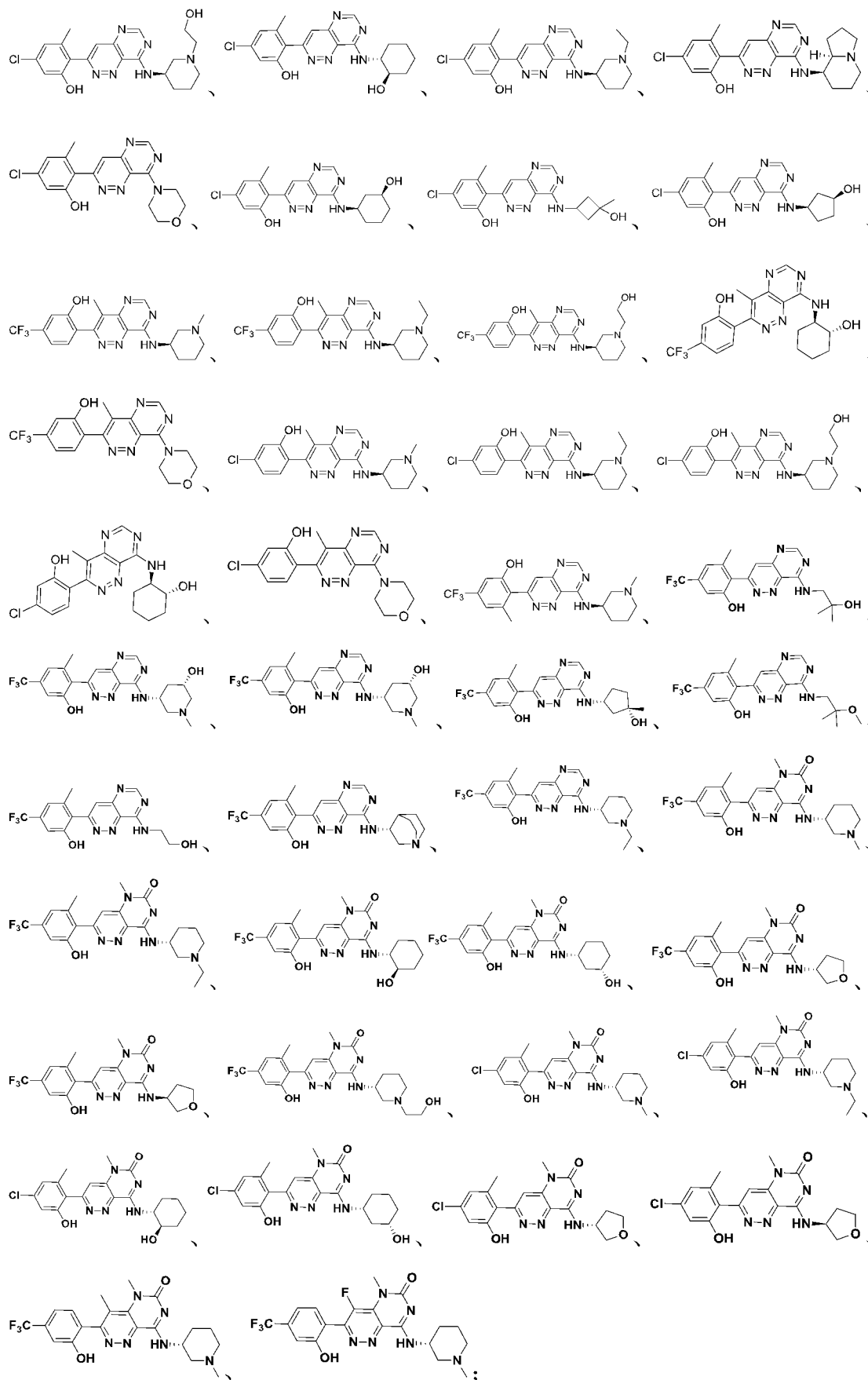
10



L 系列:

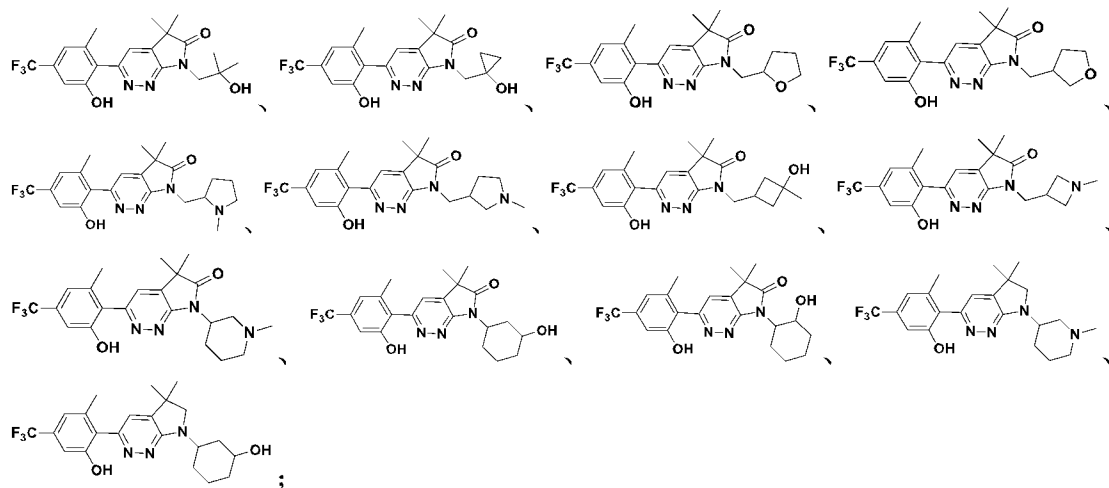


5

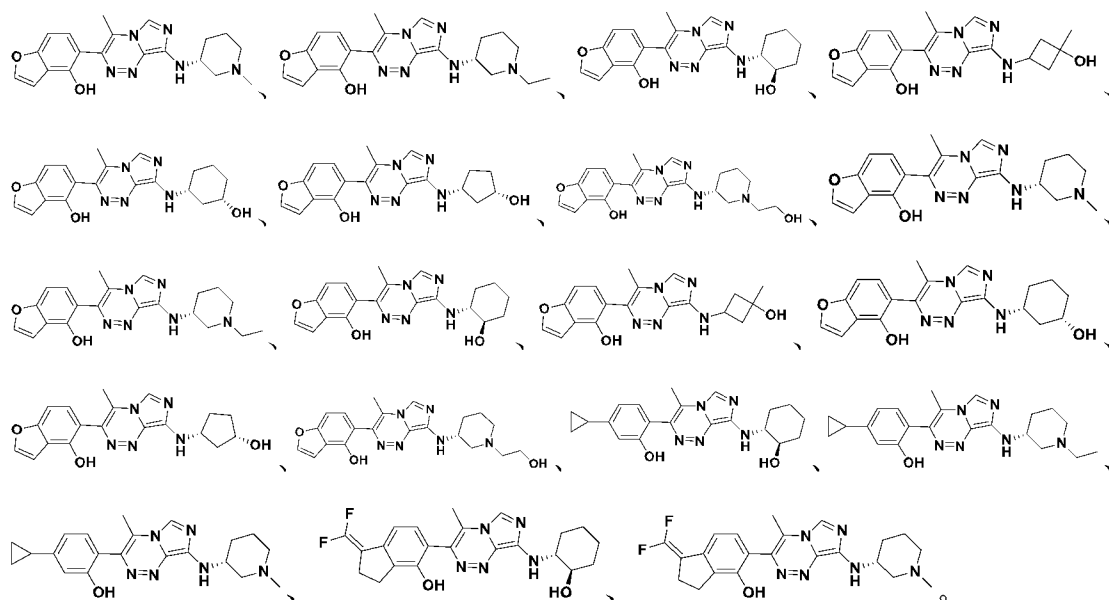


10

M 系列:



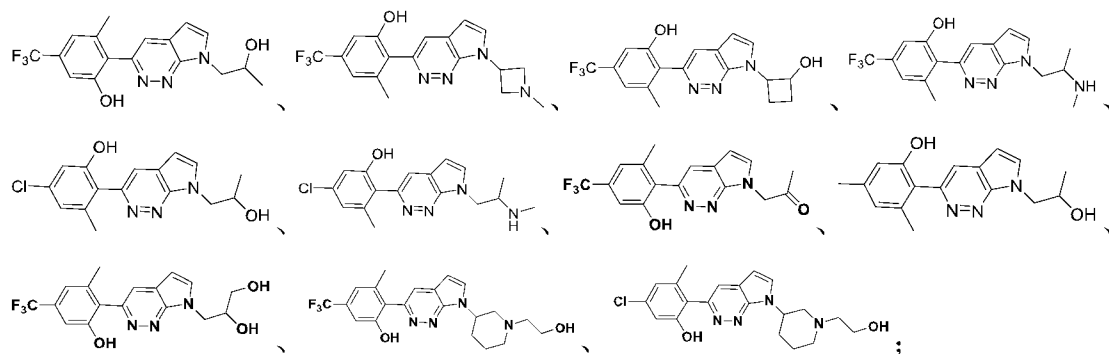
5 N 系列:



10

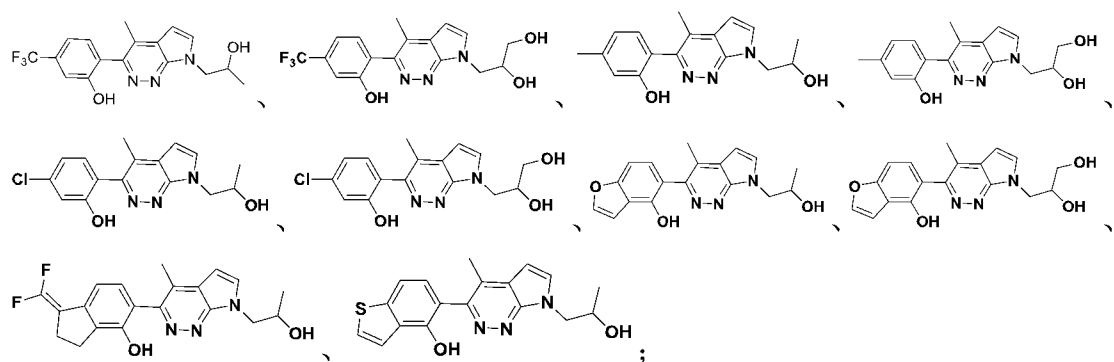
17、根据权利要求 1~15 任一项所述的化合物，其特征在于：所述化合物选自：

A 系列:



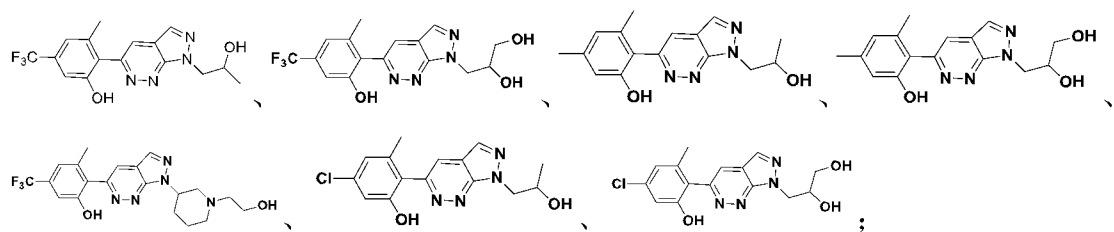
15

B 系列:



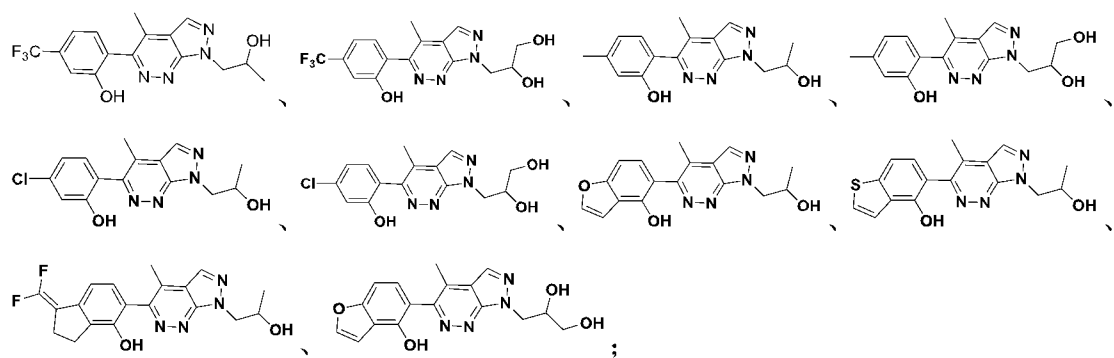
C 系列:

5

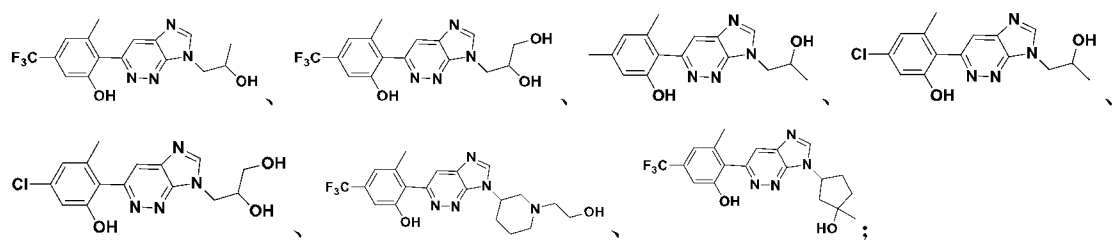


D 系列:

10

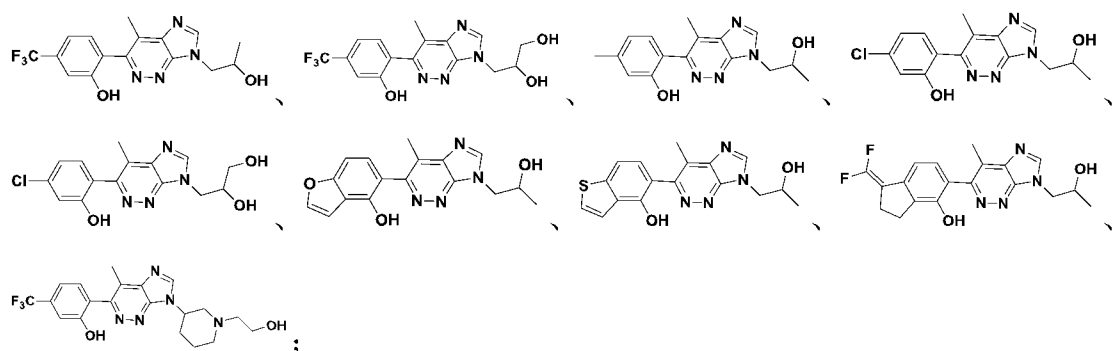


E 系列:

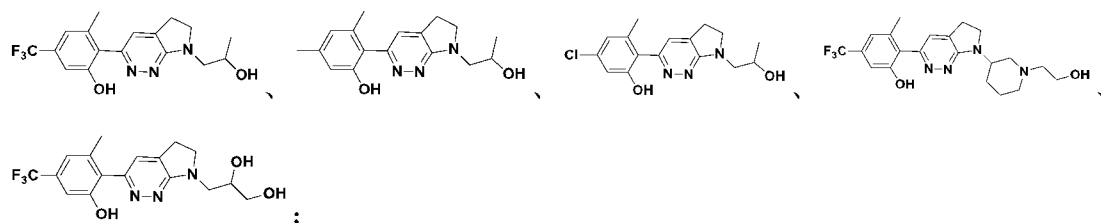


F 系列:

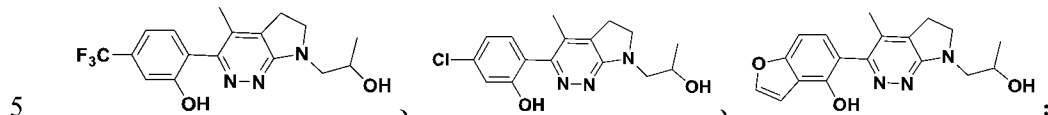
15



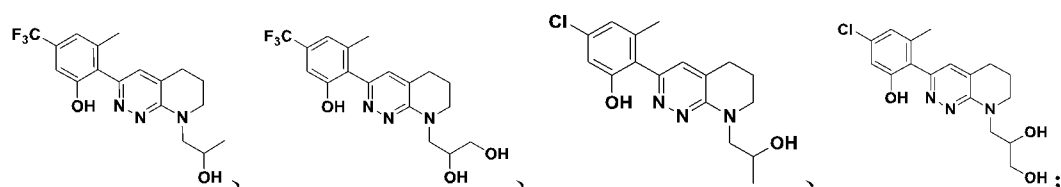
G 系列:



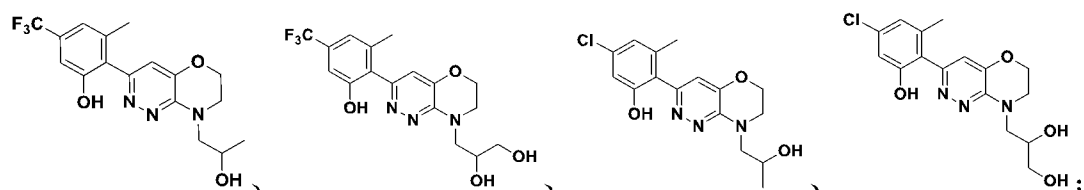
H 系列:



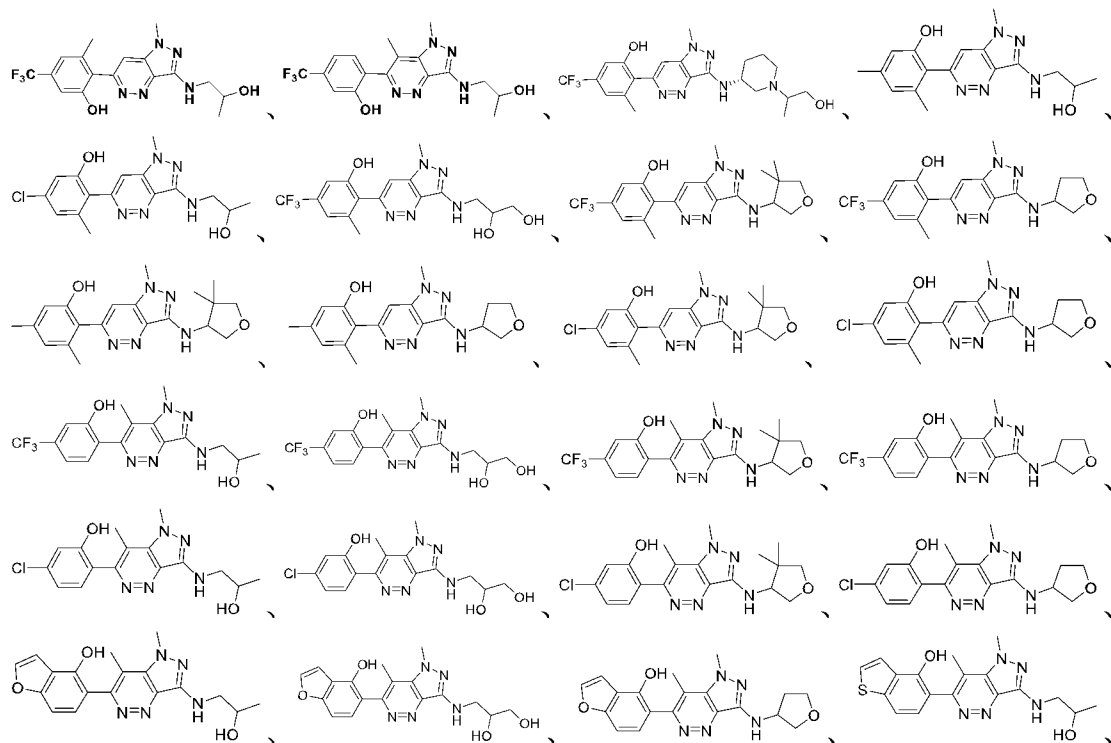
I 系列:

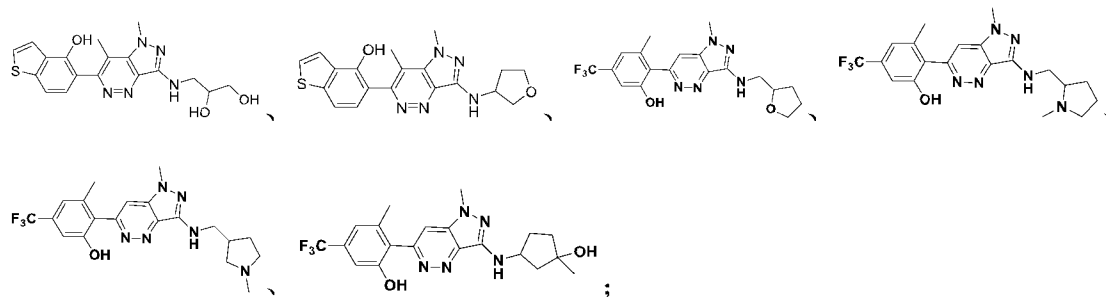


J 系列:

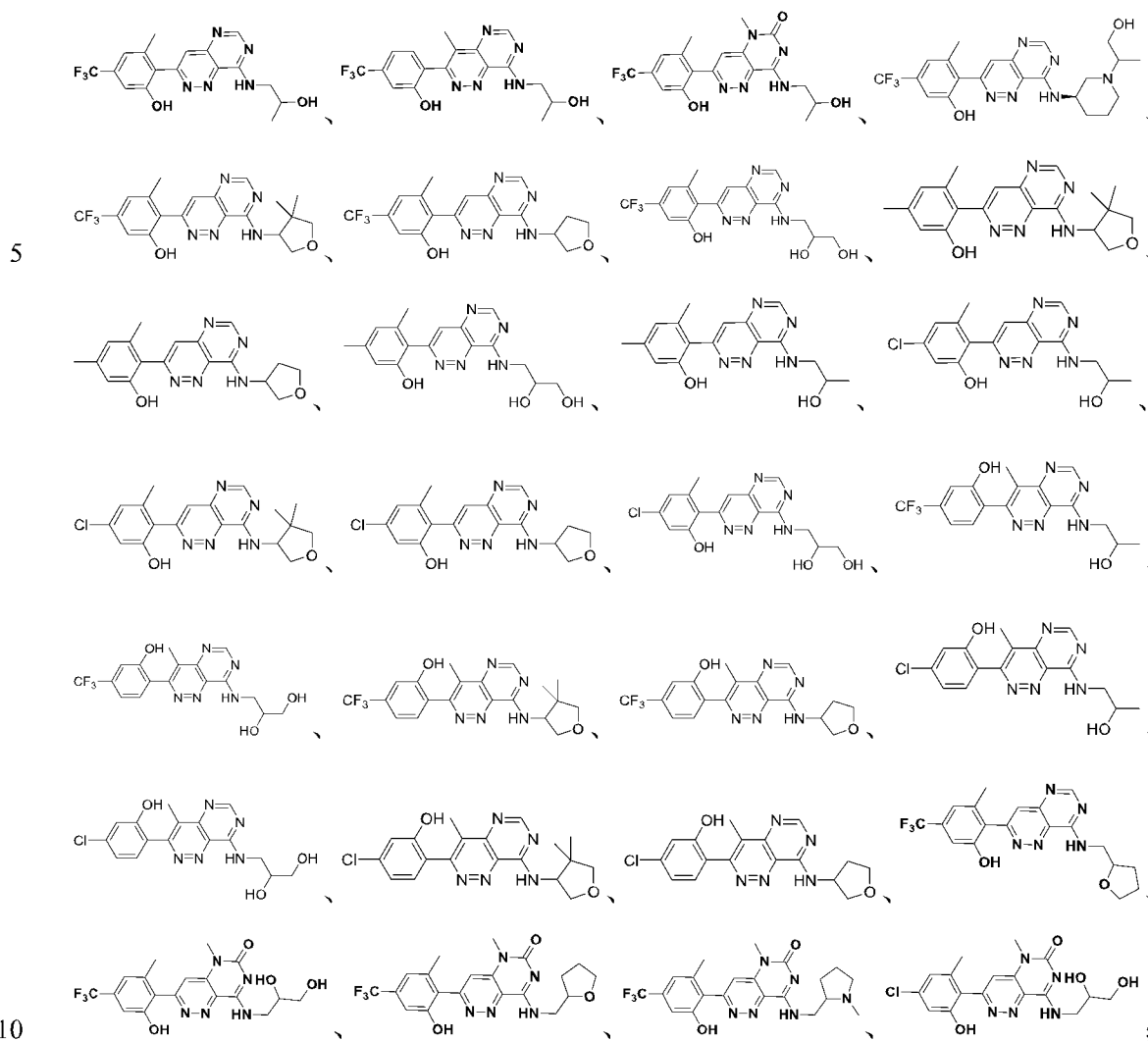


K 系列:

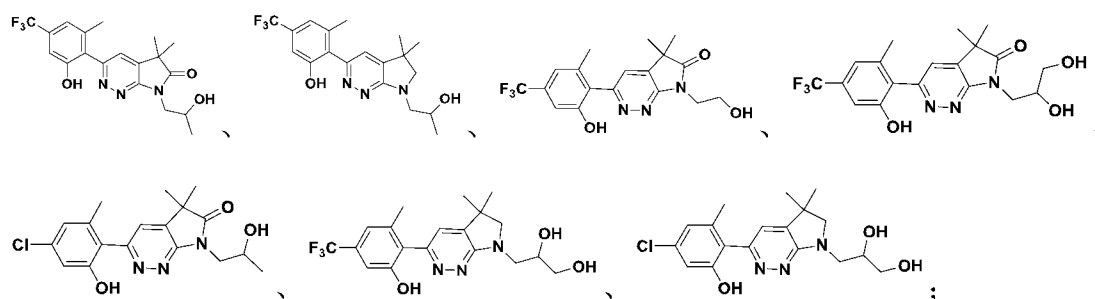




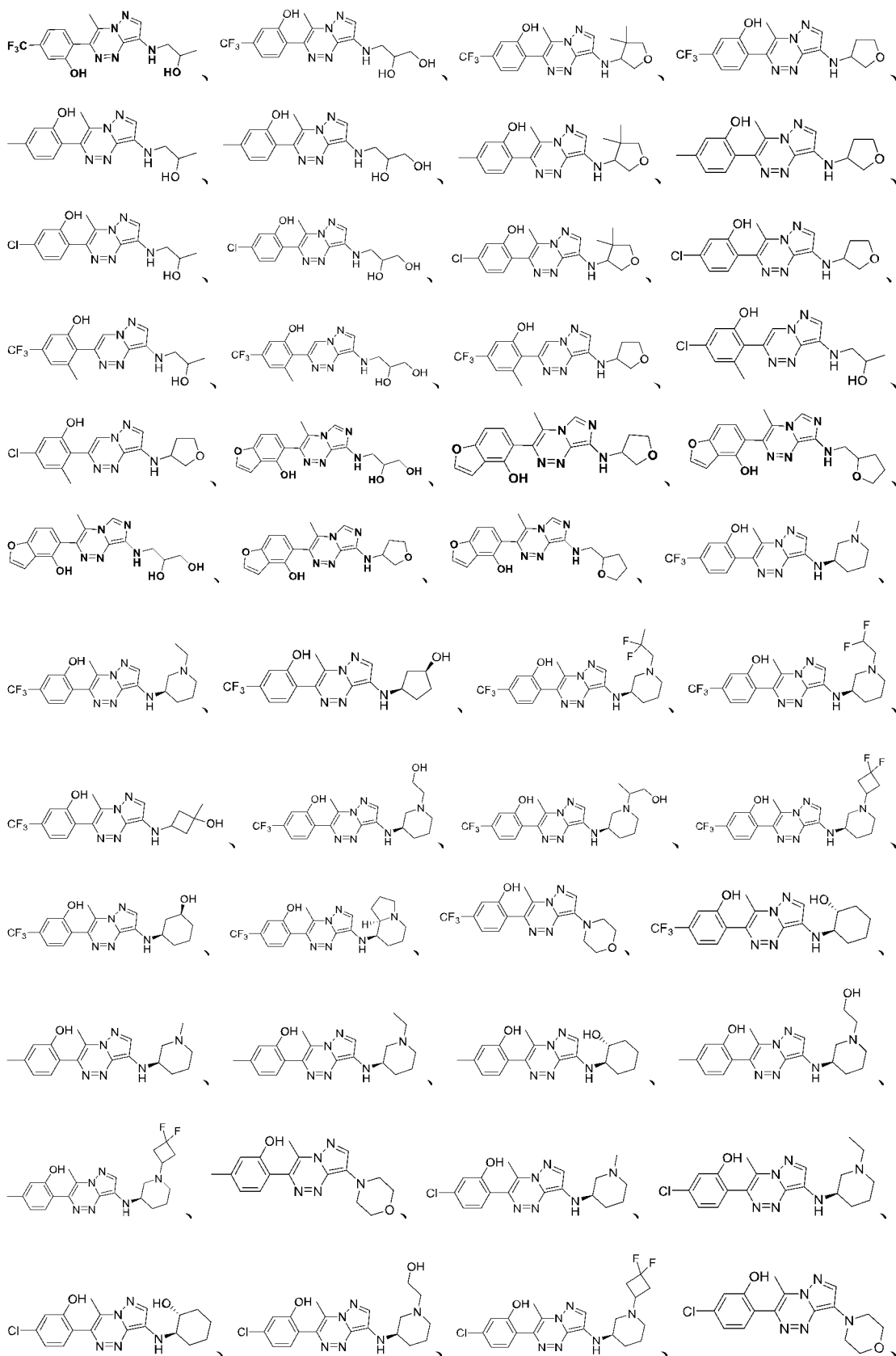
L 系列:

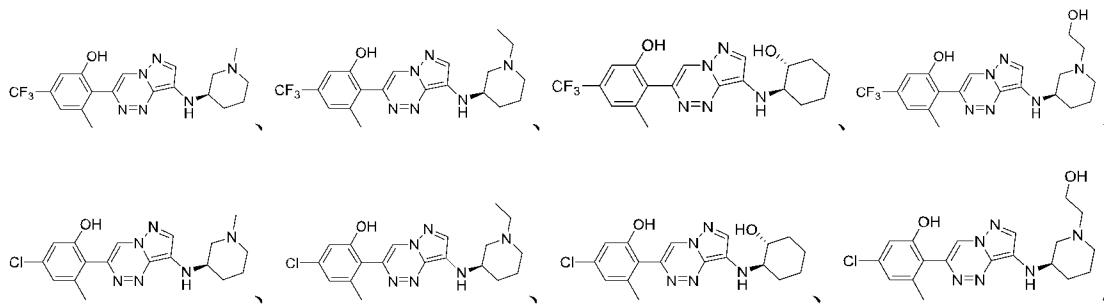


M 系列:

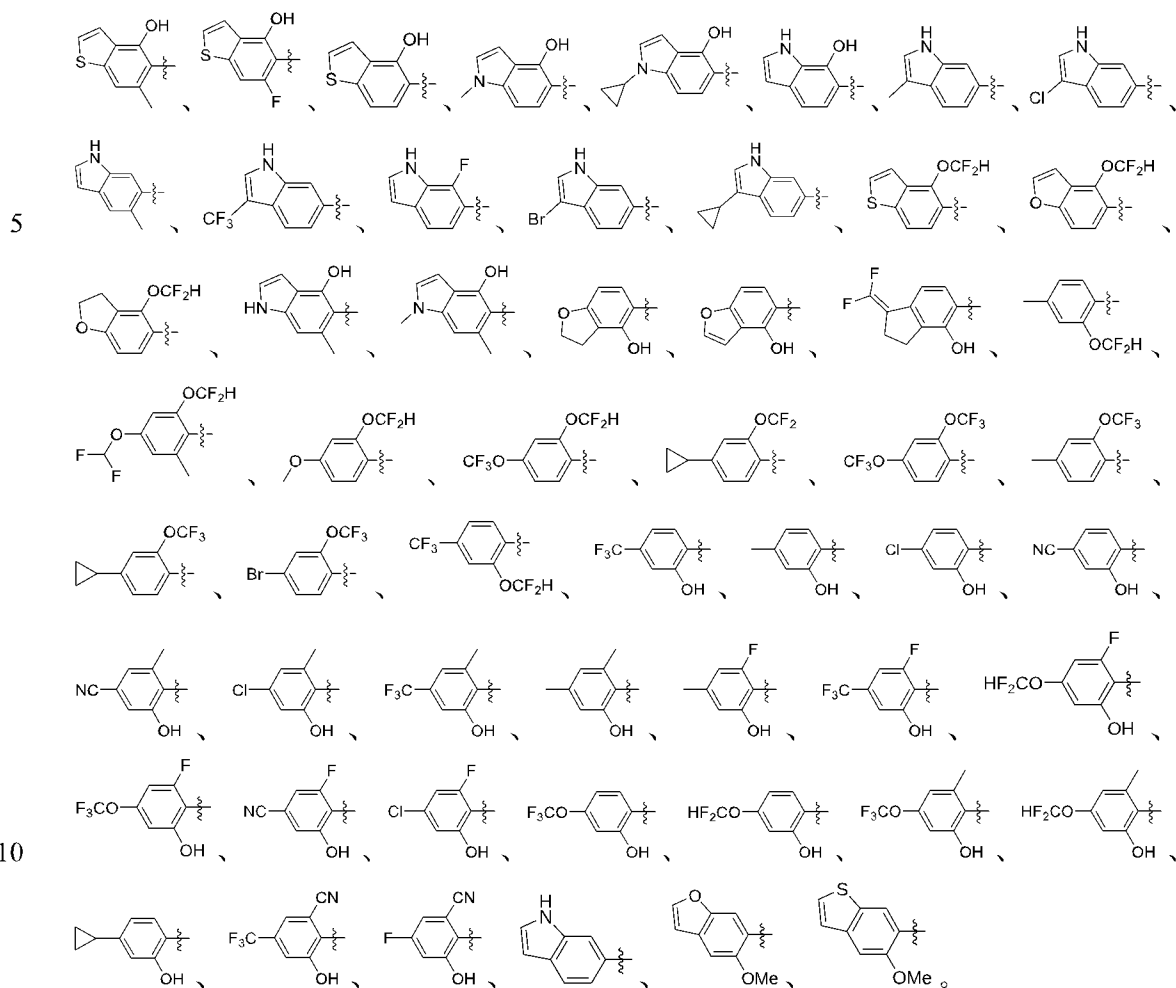


N 系列:

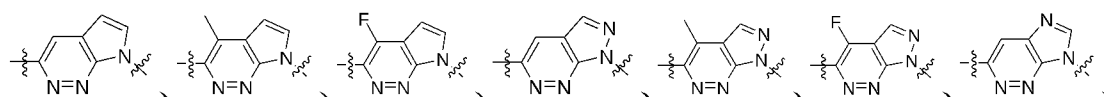




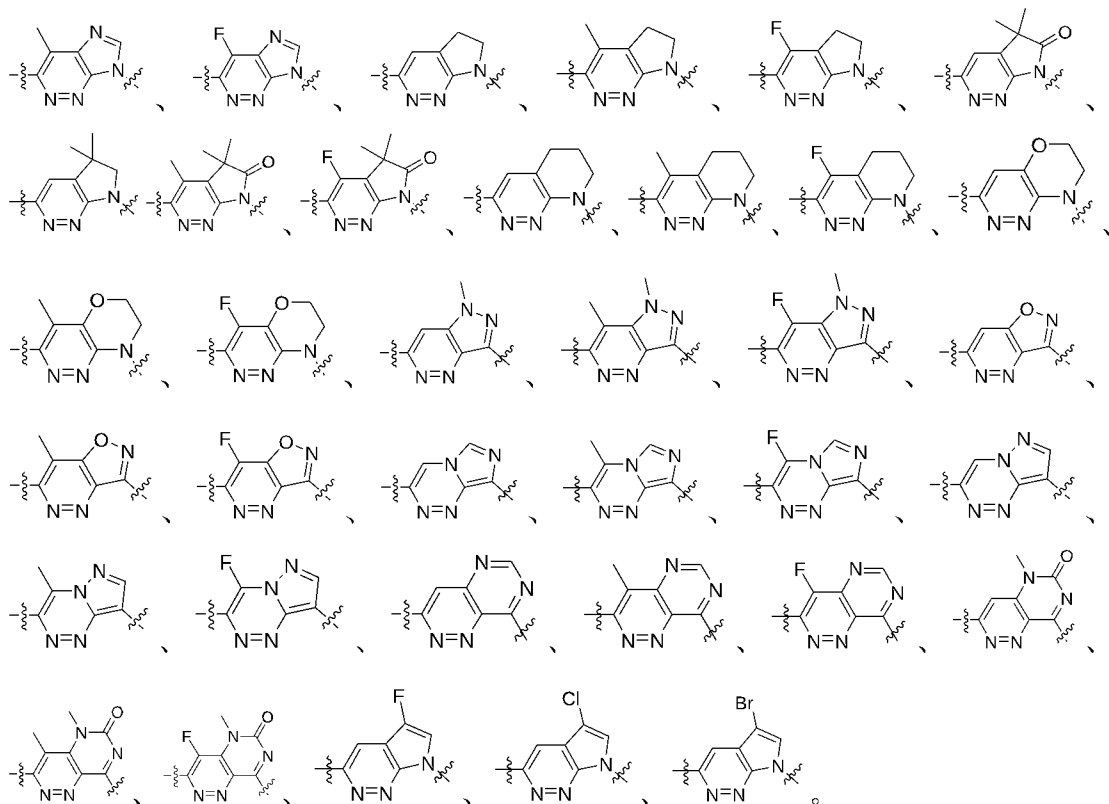
18、根据权利要求1所述的化合物，其特征在于：结构单元 R_4 R_5 R_3 R_2 R_1 选自：



19、根据权利要求1所述的化合物，其特征在于：结构单元 R_7 $\text{N}=\text{N}$ A 选自：

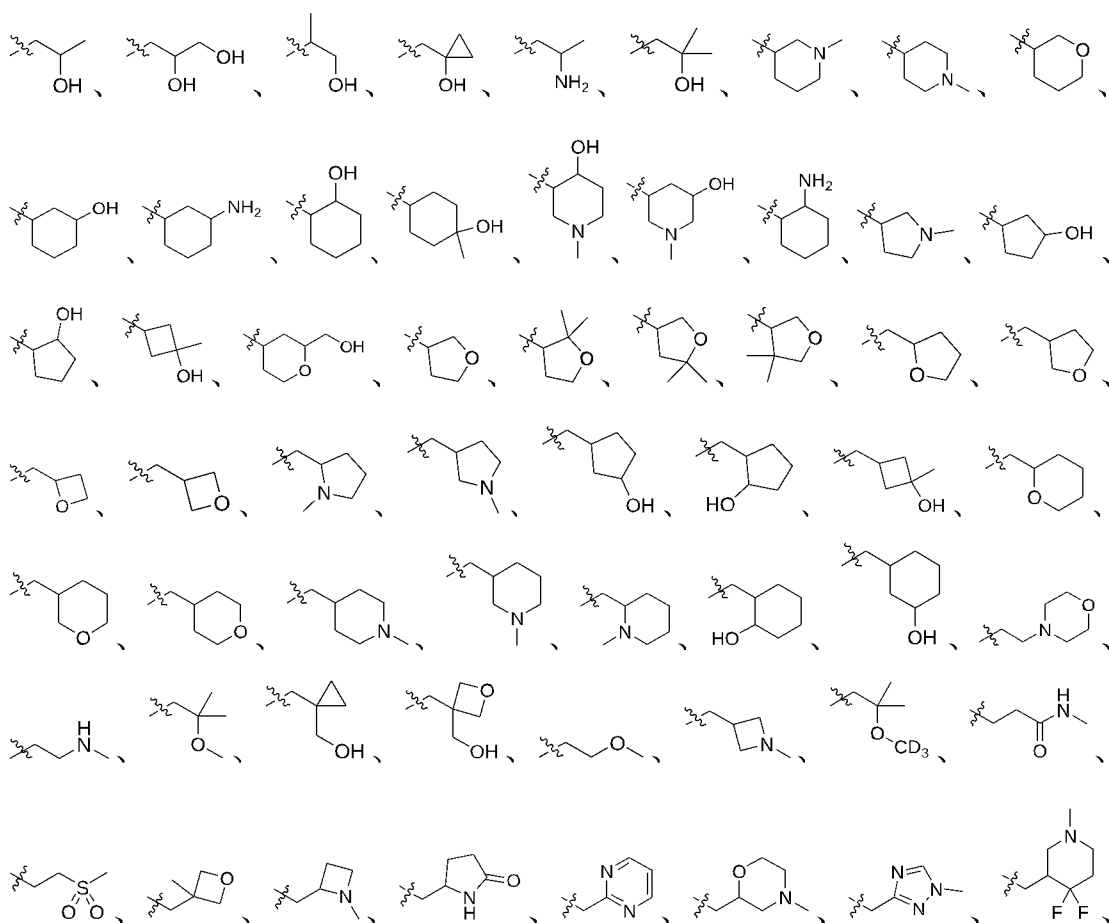


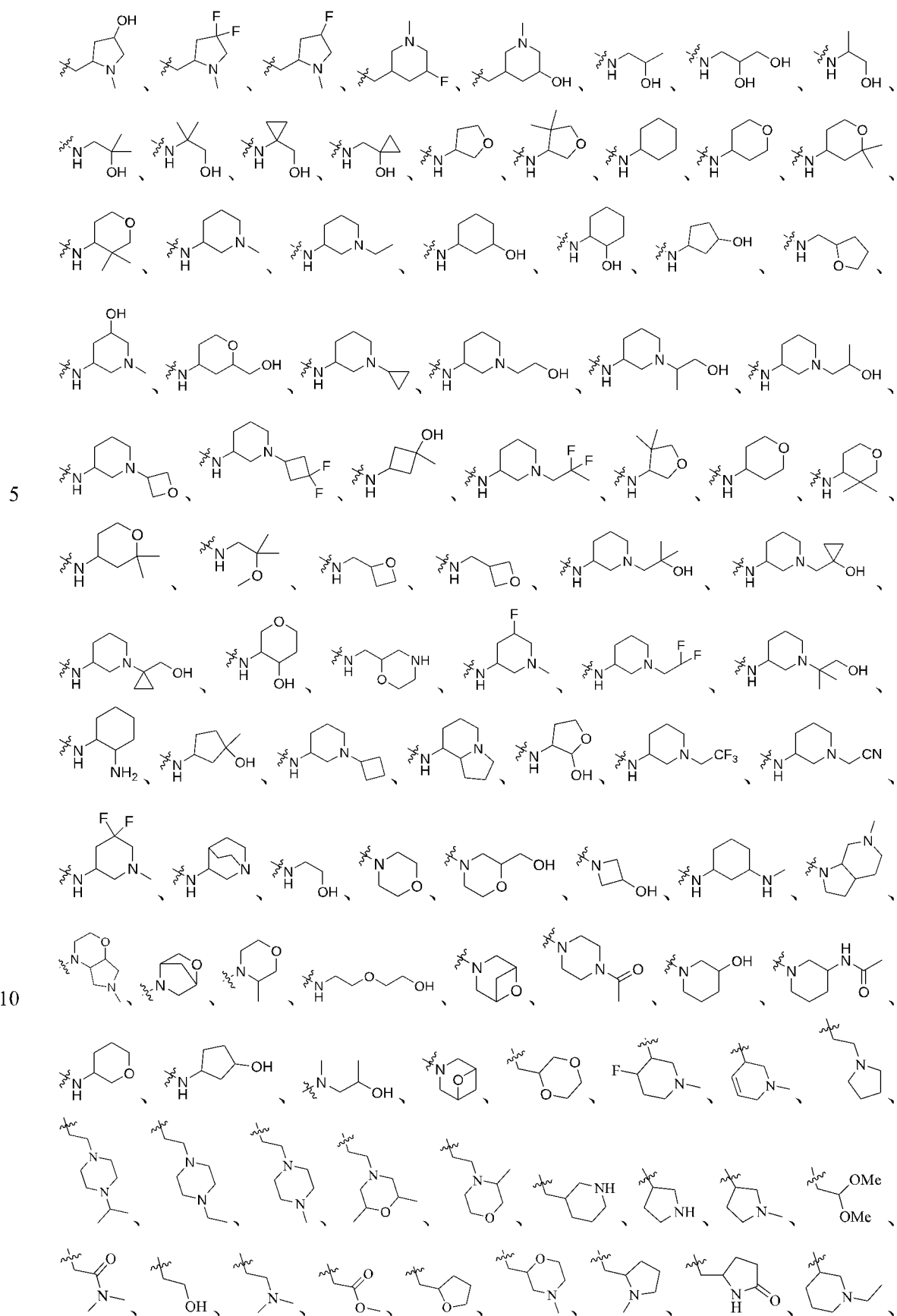
5

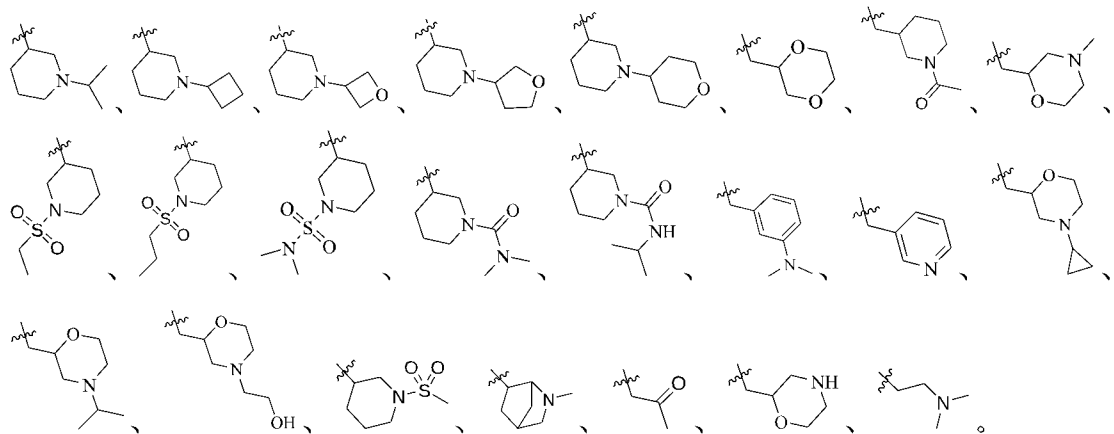


20、根据权利要求 1 所述的化合物，其特征在于：结构单元 ---L---R_6 选自：

10

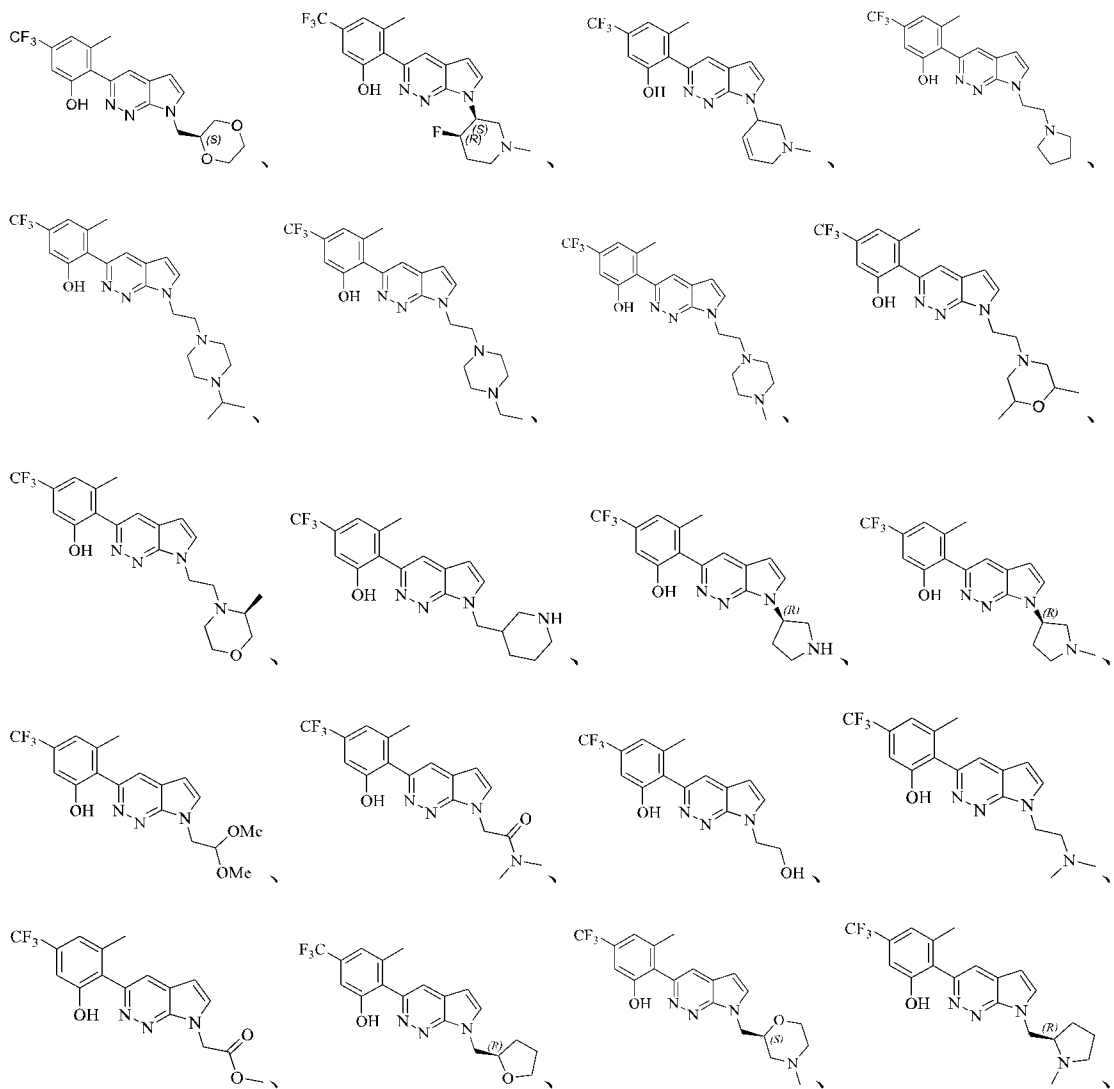


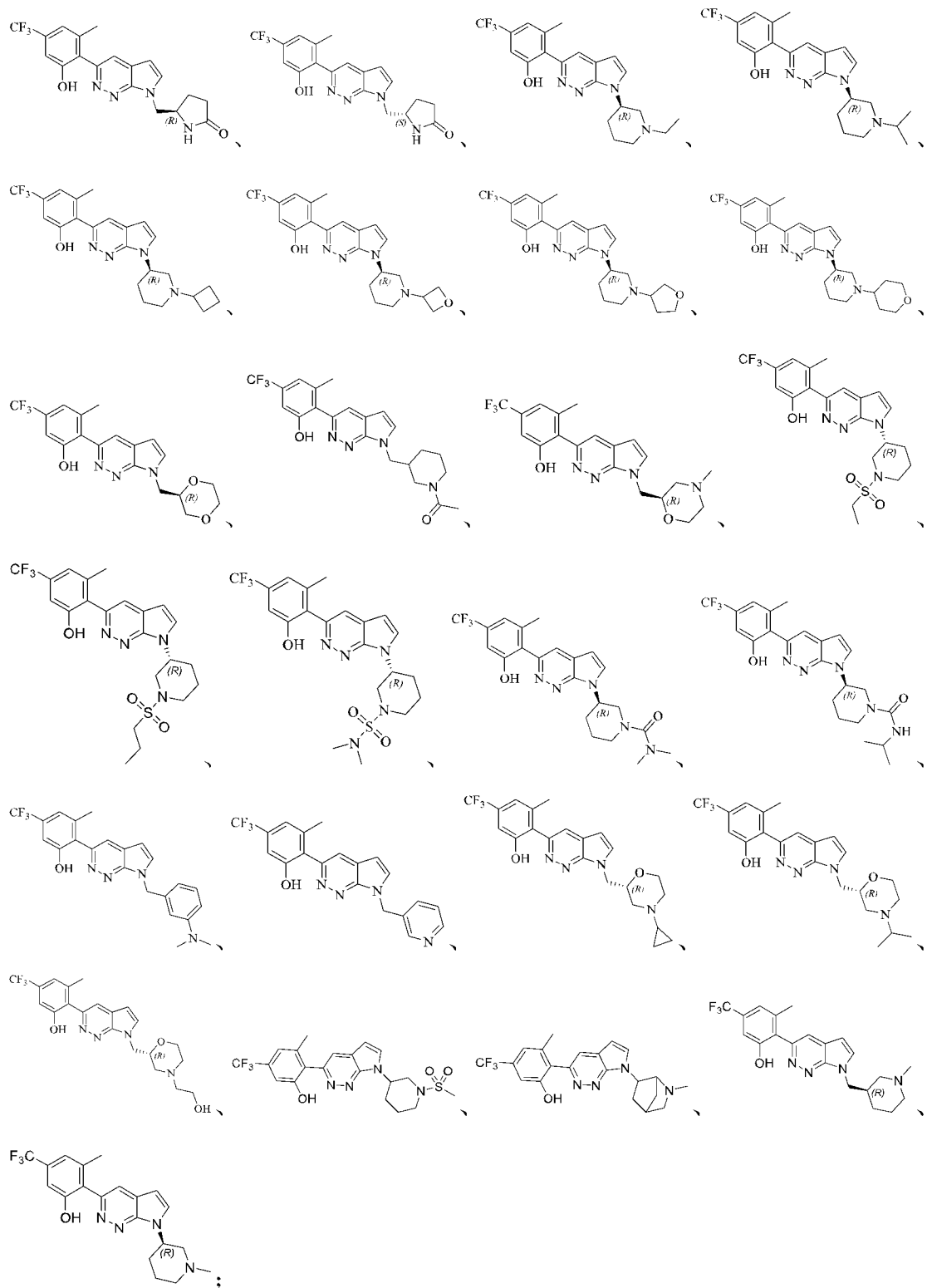




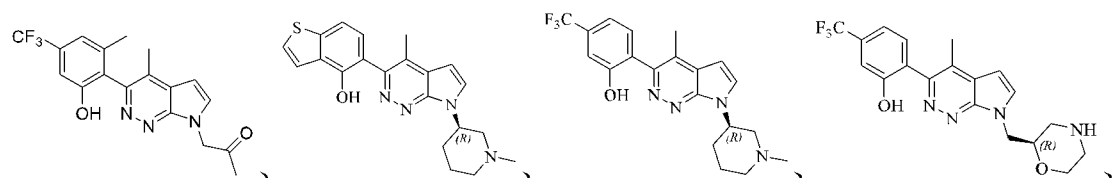
21、根据权利要求 1 所述的化合物，其特征在于：所述化合物选自：

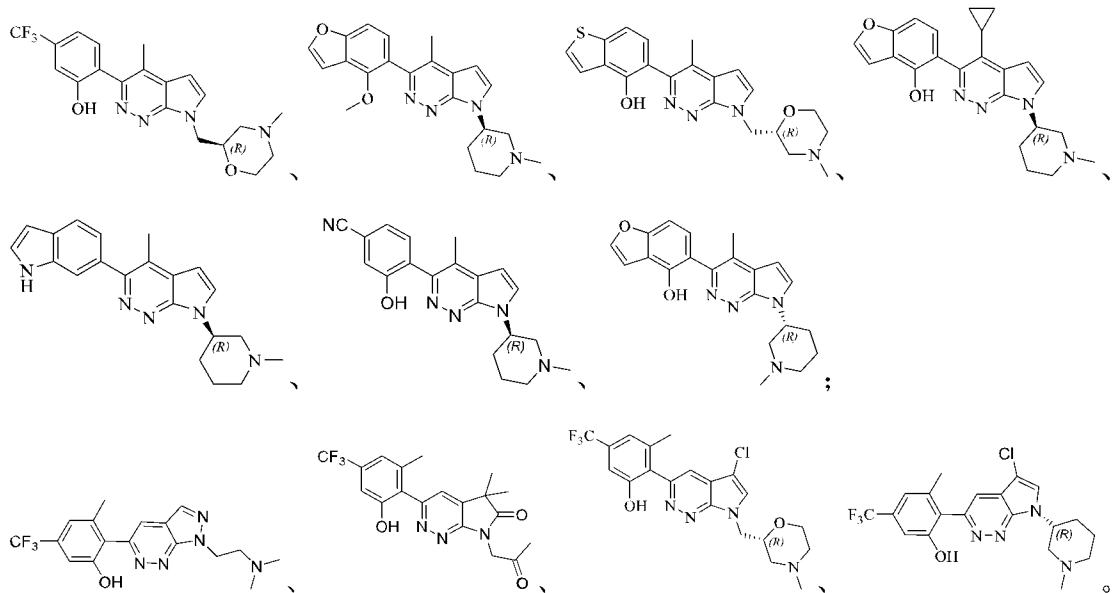
5 A 系列:





B 系列:





22、药物组合物，其特征在于：其是以权利要求 1~21 任一项所述的化合物
5 或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、互变异构体、多晶型物、溶剂合物、氮氧化物、同位素标记物、代谢物或前药为活性成分，辅以药学上可接受的载体。

23、权利要求 1~21 任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、酯、立体
异构体、互变异构体、多晶型物、溶剂合物、氮氧化物、同位素标记物、代谢物
10 或前药，及权利要求 22 所述的药物组合物，在制备用于预防和/或治疗 NLRP3
相关疾病的药物中的用途。

24、根据权利要求 23 所述的用途，其特征在于：所述 NLRP3 相关疾病包括：
炎性疾病、自身免疫疾病、心血管系统疾病、癌症、肾系统疾病、胃肠道疾病、
呼吸系统疾病、内分泌系统疾病或者中枢神经系统疾病。

25、根据权利要求 23 所述的用途，其特征在于：所述 NLRP3 相关疾病包括：
15 隐热蛋白相关周期综合征、穆克尔-韦尔斯综合征、家族性寒冷性自身炎性综合
征、新生儿发病多系统炎性疾病、家族性地中海热、非酒精性脂肪性肝炎、酒精
性肝病、移植物抗宿主病、多发性硬化、类风湿性关节炎、I 型/II 型糖尿病及相
关并发症、牛皮癣、阿尔茨海默氏病、动脉粥样硬化、痛风、慢性肾疾病、 脓
毒症、肝纤维化、特发性肺纤维化、癫痫、神经病理性疼痛、抑郁症、帕金森病、
20 哮喘、急性心肌梗塞、红斑狼疮、 类风湿性关节炎、克罗恩氏病、溃疡性结肠炎、
炎症性肠病、类风湿性关节炎、强制性脊髓炎、支气管哮喘、 急性呼吸窘迫综
合征、慢性阻塞性肺部疾病或者缺血性中风。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2024/097003

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D487/04(2006.01)i; C07D471/04(2006.01)i; C07D401/04(2006.01)i; C07D491/04(2006.01)i; A61K31/4985(2006.01)i; A61K31/502(2006.01)i; A61P25/28(2006.01)i; A61P29/00(2006.01)i; A61P37/00(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:C07D487/-,C07D471/-,C07D401/-, C07D491/-, A61K31/-,A61P25/-, A61P29/-, A61P37/-

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)

VEN, DWPL, CNTXT, CNKI, CApus, REG: 根据权利要求16-21进行了结构式检索, structural formula search conducted according to claims 16-21, NLRP3

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
E	WO 2024157953 A1 (DAIICHI SANKYO CO., LTD.) 02 August 2024 (2024-08-02) description, table compound, in particular, compounds 1G, 2E, 3D, 31I, 32F, 36F, 40B and 89E, and claims 1-38	1-25
E	WO 2024145623 A1 (PTC THERAPEUTICS, INC.) 04 July 2024 (2024-07-04) description, table compound, in particular, compounds I -5, I -17 and II -9, and claims 1-19	1-16, 18-20, 22-25
E	WO 2024138045 A1 (NEUMORA THERAPEUTICS, INC.) 27 June 2024 (2024-06-27) description, table compound, in particular, compounds 12-7, 12-10 and 12-11, and claims 1-91	1-16, 18-20, 22-25
E	WO 2024094150 A1 (INSILICO MEDICINE IP LTD.) 10 May 2024 (2024-05-10) description, table compound, in particular, compounds 6-10, 12 and 32, and claims 1-52	1-20, 22-25
E	WO 2024137319 A1 (MERCK SHARP & DOHME LLC.) 27 June 2024 (2024-06-27) description, table compound, in particular, compound 4, and claims 1-28	1-16, 18-20, 22-25
E	WO 2024090469 A1 (ASTELLAS PHARMA INC.; KOTOBUKI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 02 May 2024 (2024-05-02) description, table compound, in particular, compound 20, and claims 1-11	1-15, 17-20, 22-25



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

10 September 2024

Date of mailing of the international search report

19 September 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

International application No.

PCT/CN2024/097003

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
E	WO 2024121184 A1 (HOFFMANN LA ROCHE INC. et al.) 13 June 2024 (2024-06-13) description, embodiment compound, in particular, embodiment compound 9, and claims 1-31	1-16, 18-20, 22-25
PA	US 2023295113 A1 (ZOMAGEN BIOSCIENCES LTD.) 21 September 2023 (2023-09-21) see entire document	1-25
PA	US 2023365534 A1 (NEUMORA THERAPEUTICS, INC.) 16 November 2023 (2023-11-16) see entire document	1-25
A	WO 2022166890 A1 (MEDSHINE DISCOVERY INC.) 11 August 2022 (2022-08-11) see entire document	1-25

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2024/097003

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
WO	2024157953	A1	02 August 2024	None			
WO	2024145623	A1	04 July 2024	None			
WO	2024138045	A1	27 June 2024	None			
WO	2024094150	A1	10 May 2024	None			
WO	2024137319	A1	27 June 2024	None			
WO	2024090469	A1	02 May 2024	None			
WO	2024121184	A1	13 June 2024	None			
US	2023295113	A1	21 September 2023	WO	2023178099	A1	21 September 2023
				TW	202345834	A	01 December 2023
US	2023365534	A1	16 November 2023	WO	2023220408	A1	16 November 2023
WO	2022166890	A1	11 August 2022	US	2024166610	A1	23 May 2024
				JP	2024505735	A	07 February 2024
				EP	4289823	A1	13 December 2023
				CN	116867769	A	10 October 2023

A. 主题的分类

C07D487/04(2006.01)i; C07D471/04(2006.01)i; C07D401/04(2006.01)i; C07D491/04(2006.01)i; A61K31/4985(2006.01)i; A61K31/502(2006.01)i; A61P25/28(2006.01)i; A61P29/00(2006.01)i; A61P37/00(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:C07D487/-,C07D471/-,C07D401/-, C07D491/-, A61K31/-,A61P25/-, A61P29/-, A61P37/-

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))

VEN,DWPI,CNTEXT,CNKI,CAPLUS,REG: 根据权利要求16-21进行了结构式检索, NLRP3

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 2024157953 A1 (DAIICHI SANKYO CO LTD) 2024年8月2日 (2024 - 08 - 02) 说明书表格化合物尤其是化合物1G、2E、3D、31I、32F、36F、40B、89E等, 权利要求1-38	1-25
E	WO 2024145623 A1 (PTC THERAPEUTICS INC) 2024年7月4日 (2024 - 07 - 04) 说明书表格化合物, 尤其是化合物I-5, I-17, II-9等, 权利要求1-19	1-16,18-20,22-25
E	WO 2024138045 A1 (NEUMORA THERAPEUTICS INC) 2024年6月27日 (2024 - 06 - 27) 说明书表格化合物, 尤其是化合物12-7、12-10、12-11等, 权利要求1-91	1-16,18-20,22-25
E	WO 2024094150 A1 (INSILICO MEDICINE IP LTD) 2024年5月10日 (2024 - 05 - 10) 说明书表格化合物, 尤其是化合物6-10、12、32等, 权利要求1-52	1-20, 22-25
E	WO 2024137319 A1 (MERCK SHARP & DOHME LLC) 2024年6月27日 (2024 - 06 - 27) 说明书表格化合物, 尤其是化合物4, 权利要求1-28	1-16,18-20,22-25
E	WO 2024090469 A1 (ASTELLAS PHARMA INC;KOTOBUKI PHARMACEUTICAL CO LTD;) 2024年5月2日 (2024 - 05 - 02) 说明书表格化合物, 尤其是化合物20, 权利要求1-11	1-15,17-20,22-25

☒ 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9月10日

国际检索报告邮寄日期

2024年9月19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

徐赤

电话号码 (+86) 010-62086349

PCT/ISA/210 表(第2页) (2022年7月)

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 2024121184 A1 (HOFFMANN LA ROCHE等) 2024年6月13日 (2024 - 06 - 13) 说明书实施例化合物，尤其是实施例9化合物，权利要求1-31	1-16,18-20,22-25
PA	US 2023295113 A1 (ZOMAGEN BIOSCIENCES LTD) 2023年9月21日 (2023 - 09 - 21) 参见全文	1-25
PA	US 2023365534 A1 (NEUMORA THERAPEUTICS INC) 2023年11月16日 (2023 - 11 - 16) 参见全文	1-25
A	WO 2022166890 A1 (南京明德新药研发有限公司) 2022年8月11日 (2022 - 08 - 11) 参见全文	1-25

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2024/097003

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	2024157953	A1	2024年8月2日	无	
WO	2024145623	A1	2024年7月4日	无	
WO	2024138045	A1	2024年6月27日	无	
WO	2024094150	A1	2024年5月10日	无	
WO	2024137319	A1	2024年6月27日	无	
WO	2024090469	A1	2024年5月2日	无	
WO	2024121184	A1	2024年6月13日	无	
US	2023295113	A1	2023年9月21日	WO	2023178099 A1 2023年9月21日
				TW	202345834 A 2023年12月1日
US	2023365534	A1	2023年11月16日	WO	2023220408 A1 2023年11月16日
WO	2022166890	A1	2022年8月11日	US	2024166610 A1 2024年5月23日
				JP	2024505735 A 2024年2月7日
				EP	4289823 A1 2023年12月13日
				CN	116867769 A 2023年10月10日